

Radiological Sciences

# 放射線科学

2009.02

Vol.52

第52巻 第2号



特集

1st NIRS International Open Laboratory Workshop  
on Innovation in the Radiation Therapy

第1回 放医研 国際オープンラボ開設記念ワークショップ  
「放射線治療における技術革新」

ISSN 0441-2540

# Innovation in the Radiation Therapy

▶ **Special Lecture "Potential developments of light ion therapy"**  
**Dr. Anders Brahme (Karolinska Institute)**

▶ **Session I** | **Dr. Naruhiro Matsufuji**  
Overview of the NIRS International Open Laboratory: Particle Therapy Model Research Unit.

**Dr. Taku Inaniwa**  
Clinical ion beams: semi-analytical calculation of their quality.

**Dr. Yuki Kase**  
Microdosimetric approach to measuring a clinically relevant effective dose for heavy-ion beams at NIRS.

**Dr. Tatsuhiko Sato (JAEA)**  
Biological Dose Estimation for Charged-Particle Therapy Using an Improved PHITS Code Coupled with a Microdosimetric Kinetic Model.

▶ **Session II** | **Dr. Taiga Yamaya**  
A proposal of an OpenPET: New geometry that realizes diagnosis during therapy.

**Dr. Nakahiro Yasuda**  
Possible approaches and physical aspects from microscopic ion track detection.

**Dr. Teruaki Konishi**  
Biological studies using Medium Energy Beam (MEXP) course in HIMAC and microbeam irradiation system, SPICE.



**November 17, 2008**  
**9:20 - 12:10**  
**Auditorium, 2F, Research Building for Charged Particle Therapy**  
**NIRS, Chiba, Japan**

## Contents

### 特集

第1回放医研 国際オープンラボ開設記念ワークショップ「放射線治療における技術革新」

06 1) NIRS Establishes International Open Laboratory, Aiming to Motivate Young Researchers

若手研究者の育成を目指して「国際オープンラボラトリー」の開設  
Hirohiko Tsujii Executive Director National Institute of Radiological Sciences  
放射線医学総合研究所 理事 辻井 博彦

08 2) Potential developments of light ion therapy: The ultimate conformal treatment modality

軽イオン線治療の更なる進化:究極の原体照射法  
ANDERS BRAHME Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, Sweden  
スウェーデン カロリンスカ研究所 腫瘍・病理学部 医療放射線物理研究ユニット アンダース ブラーム

32 3) Overview of the NIRS International Open Laboratory: Particle Therapy Model Research Unit

放医研国際オープンラボラトリー:重粒子線治療モデル研究ユニットの概要  
Naruhiro Matsufuji<sup>1)</sup>, Anders Brahme<sup>2)</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>1)</sup>, Taku Inaniwa<sup>1)</sup>, Tatsuaki Kanai<sup>1)</sup>, Yuki Kase<sup>1)</sup>,  
Johanna Kempe<sup>2)</sup>, Teruaki Konishi<sup>1)</sup>, Nakahiro Yasuda<sup>1)</sup> and Takeshi Murakami<sup>1)</sup>  
1) National Institute of Radiological Sciences 2) Karolinska Institute  
放射線医学総合研究所 松藤 成弘、稲庭 拓、加瀬 優紀、金井 達明、小西 輝昭、古澤 佳也、安田 伸宏、村上 健  
スウェーデン カロリンスカ研究所 アンダース ブラーム、ヨハナ ケンブ

36 4) Semi-analytical calculation of quality of clinical ion beam

標的内での治療用炭素線の線質に関する解析的計算法  
Taku Inaniwa<sup>1)</sup>, Takuji Furukawa<sup>1)</sup>, Naruhiro Matsufuji<sup>1)</sup>, Toshiyuki Kohno<sup>2)</sup>, Shinji Sato<sup>1)</sup>, Koji Noda<sup>1)</sup> and Tatsuaki Kanai<sup>1)</sup>  
1) Medical Physics Research Group, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Japan  
2) Department of Energy Sciences, Tokyo Institute of Technology, Japan  
放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 物理工学部 稲庭 拓、古川 卓司、松藤 成弘、佐藤 真二、野田 耕司、金井 達明  
東京工業大学大学院総合理工学研究科 河野 俊之

43 5) Microdosimetric Approach to Measuring Clinically-relevant Effective Dose for Heavy-ion Beams at NIRS

放射線医学総合研究所の重粒子線に対するマイクロシメトリーによる臨床的等価線量測定  
Yuki Kase, Hiroshi Okabe, Yuji Tameshige, Kei Aoki, Naruhiro Matsufuji and Tatsuaki Kanai  
Research Center of Charged Particle Therapy National Institute of Radiological Sciences (NIRS), Japan  
放射線医学総合研究所 重粒子医学センター 加瀬 優紀、岡部 博、為重 雄司、青木 敬、松藤 成弘、金井 達明

47 6) Biological Dose Estimation for Charged-Particle Therapy Using an Improved PHITS Code Coupled with a Microdosimetric Kinetic Model

PHITSとマイクロシメトリーを組み合わせた粒子線治療における生物学的線量評価手法  
Tatsuhiko Sato<sup>1)</sup>, Yuki Kase<sup>2)</sup>, Ritsuko Watanabe<sup>1)</sup>, Koji Niita<sup>3)</sup> and Lembit Sihver<sup>4)</sup>  
1) Japan Atomic Energy Agency (JAEA) 2) National Institute of Radiological Sciences (NIRS)  
3) Research Organization for Information Science and Technology (RIST) 4) Chalmers University of Technology (Sweden)  
日本原子力研究開発機構 佐藤 達彦、渡邊 立子 放射線医学総合研究所 加瀬 優紀  
高度情報科学技術研究機構 仁井田 浩二 スウェーデン チャルマース工科大学 レムビット シーバ

54 7) OpenPET: a new geometry that enables diagnosis during therapy

がん診断と治療を融合する「OpenPET」の提案  
Taiga Yamaya and Hideo Murayama  
Imaging Physics Team, Biophysics Group, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences  
放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ 山谷 泰賀、村山 秀雄

59 8) Biological studies using Medium Energy Beam (MEXP) course at HIMAC and Single particle irradiation system to cell, SPICE

中エネルギービーム(MEXP)コースにおける生物照射システムとマイクロビーム細胞照射装置(SPICE)の開発とその利用  
Teruaki Konishi<sup>1)</sup>, Kotaro Hieda<sup>2)</sup>, Takahiro Ishikawa<sup>1)</sup>, Hiroyuki Iso<sup>1)</sup>, Nakahiro Yasuda<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Hamano<sup>1)</sup>, Masakazu Oikawa<sup>1)</sup>,  
Kumiko Kodama<sup>3)</sup>, Yuichi Higuchi<sup>3)</sup>, Hisashi Kitamura<sup>3)</sup>, Hitoshi Imaseki<sup>3)</sup>  
1) Dept. of Technical Support and Development, National Institute of Radiological Sciences Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan  
2) Dept. of Life science, Rikkyo University  
放射線医学総合研究所 基盤技術センター 研究基盤技術部  
小西 輝昭、石川 剛弘、磯浩 之、安田伸宏、濱野 毅、及川 将一、児玉 久美子、樋口 有一、北村 尚、今関 等  
立教大学理学部生命理学科 檜枝 光太郎

63 編集後記

# Radiological Sciences

放射線科学

Volume 52, Special Issue:  
February 2009

第52巻 特集号、第2号 2009年

## Editorial Board

**Editor-in-Chief** Hirohiko Tsujii\*, M.D.,Ph.D.  
編集長 辻井 博彦

**Associate Editors** Sadayuki Ban\*, Ph.D.  
編集員 伴 貞幸

Narihiro Matsufuji\*, Ph.D.  
松藤 成弘

Takeshi Murakami\*, Ph.D.  
村上 健

Masanori Okamoto\*, Ph.D.  
岡本 正則

\*National Institute of Radiological Science, Chiba, Japan  
放射線医学総合研究所

## 1)NIRS Establishes International Open Laboratory, Aiming to Motivate Young Researchers

若手研究者の育成を目指して「国際オープンラボラトリー」の開設

Hirohiko Tsujii  
Executive Director  
National Institute of Radiological Sciences

放射線医学総合研究所 研究担当理事  
辻井 博彦



辻井 博彦 (Hirohiko Tsujii)

It was big news that four Japanese scientists won the 2008 Nobel Prize for their research on physics and chemistry. It is indeed a brilliant achievement and has proven that the ability of Japanese scientists is quite high at the worldwide level. So far a total of 13 Japanese scientists won the Nobel Prizes. It is pointed out that most of the Japanese Nobel winners had their achievements through international collaboration or while staying in oversea research institutes. This means that the international collaboration is significantly important for the advance of natural science, and this should be the same for research activities of the National Institute of Radiological Sciences (NIRS).

In bearing the above background in mind, the NIRS has established an International Open Laboratory to carry out advanced researches in the area of radiation life science, for which young researchers from various countries around the world will be invited. In this scheme, we will appoint world-renowned researchers as the distinguished visiting scientists to obtain their strong support. It was decided that the laboratory would consist

昨年、何と4人の日本人が世界で最も権威のあるノーベル賞を受賞しました。わが国の科学技術力が世界的水準にあることを改めて示す快挙でした。これで日本人の科学系ノーベル賞受賞者は13人になります。これら受賞者の経歴を見て気がつくのは、ほとんどの研究成果が国際交流の中から生まれたものであったり、欧米に留学中に生まれたりしたものであるということです。これからの自然科学の発展は、ノーベル賞を例に挙げるまでもなく、国際的交流なくして語ることができません。これは、放医研の放射線研究についてもそのまま当てはまると思います。放医研では、重粒子線治療を筆頭に、研究活動の国際化をめきにしてさらなる発展は考えられない分野ばかりだからです。

こういった背景のもと、放医研は今年度「国際オープンラボラトリー (NIRS International Open Laboratory)」（以下、国際ラボ）を新たに設置しました。これは、放射線に関連する医学・生物学・物理学・化学・工学等戦略的に重要な研究分野において、海外のトップレベルの研究者 (Distinguished Visiting Scientists) を指名し、その支援・助言のもと研究者が国際的レベルの先進的研究を行う環境を整備し、放医研全体のレベルアップを図ろうというものです。国際ラボは、センター横断的な複数の研究ユニット

of three units this year: Particle Radiation Molecular Biology Unit, Particle Radiation Model Research Unit, and Space Radiation Research Unit. Distinguished visiting scientists will help invite young foreign researchers on a medium- and long-term stay. Research subjects for each unit have not been fixed yet but the distinguished visiting scientists together with Japanese co-researchers who are selected from related NIRS sections will soon decide them. The purpose of the project is to achieve outstanding outcomes within a relatively short period. The laboratory will be operated until the end of March 2011, when we have to identify some research topics that can be extended to the next medium-term plan.

To celebrate the establishment of the International Open Laboratory, we held “1st NIRS International Open Laboratory Workshop: Innovation in Radiation Therapy” on November 17<sup>th</sup>. The Workshop was focused around the key words of “particle radiation science” and accommodated three sessions. We invited Dr Brahme, Professor of Kalorinska Institute, a renowned pioneer who first developed IMRT. He is also interested in development of advanced radiotherapeutic machine using molecular imaging techniques. Dr Brahme gave a special lecture related to the International Open Laboratory. Despite it was only a half-day meeting, there were more than 90 participants with productive discussions. The detail of the presentations at this WS is described in this report.

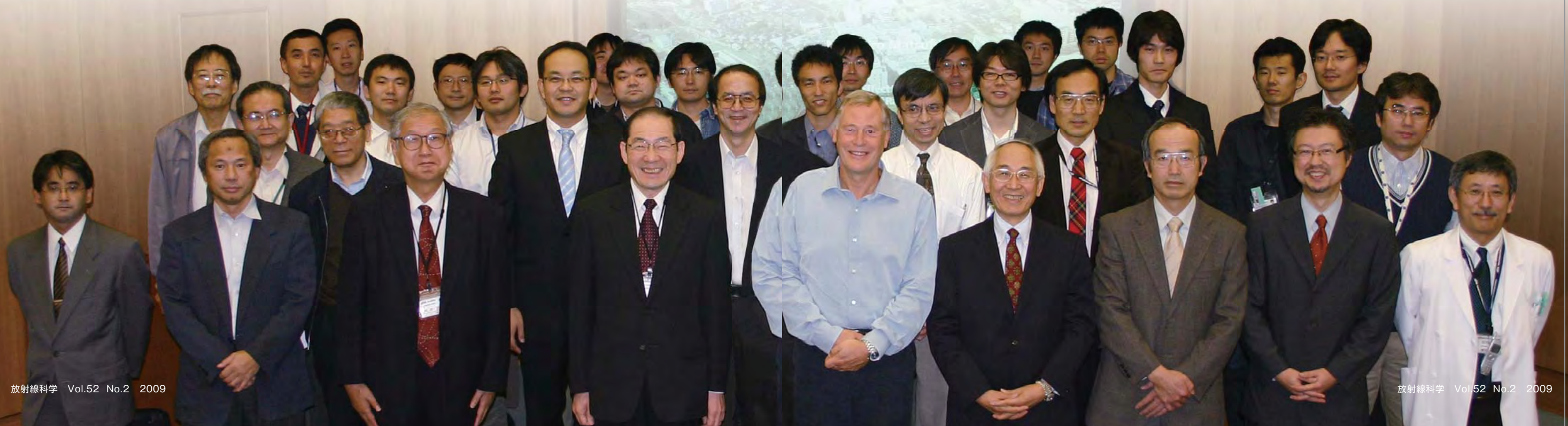
During Dr Brahme's stay in NIRS, he had mutual discussion with our young scientists and was very impressed in their high quality achievements. By taking this opportunity, we agreed to establish a collaboration between the NIRS and Kalorinska Institute.

からなりますが、当面は三つの研究ユニット（粒子放射線分子生物学ユニット、重粒子線治療モデル研究ユニット、宇宙放射線研究ユニット）で構成することにしました。各研究ユニットは開放型研究構成を採り、所内外から優秀な若手研究者を集めて、比較的短期間で国際的な評価を受けられる成果を挙げることを目指します。

この国際ラボの開設を記念し、昨年11月、IMRT（強度変調放射線治療）の産みの親とも言うべき Anders Brahme 博士（スウェーデン・カロリンスカ研究所医療放射線物理研究ユニット主任教授）を招いて、「第1回国際ラボ・ワークショップ：放射線治療における技術革新」を開催しました。Brahme 博士は IMRT 法を最初に提案した研究者として世界的に知られた物理工学者ですが、分子イメージング技術を取り込んだ治療装置の開発も手掛けています。講演会では、Brahme 博士による特別講演に加えて、放医研が世界に先駆けて開発した OpenPET に関する講演もあり、がんの放射線治療の成績を大幅に上げる可能性のある革新的な技術の紹介が行われました。半日のみのワークショップにもかかわらず、所内外から90名以上の参加者があり、活発な討論がなされました。本特集は、本ワークショップの講演をまとめたものです。

なお、ワークショップに前後して Brahme 博士と放医研の若手研究者の間で意見交換もなされましたが、Brahme 博士は放医研での「放射線診断」および「放射線治療」のレベルが非常に高いことに感銘を受けたのは間違いのないところでした。これを機に今後、放医研とカロリンスカ研究所間での包括的研究協定を締結することが決められ、そのための準備を開始することになったことを、付記します。

Participants in 1<sup>st</sup> NIRS International Open Laboratory Workshop on Innovation in the Radiation Therapy  
放医研 第1回国際オープンラボ開設記念ワークショップ「放射線治療における技術革新」の参加者



## 2) Potential developments of light ion therapy: The ultimate conformal treatment modality

軽イオン線治療の更なる進化:究極の原体照射法

ANDERS BRAHME

Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology,  
Karolinska Institutet, Box 260, SE 171 76 Stockholm, Sweden  
e-mail:anders.brahme@ki.se

スウェーデン カロリンスカ研究所  
腫瘍・病理学部 医療放射線物理研究ユニット(主任教授)  
アンダース ブラーム



アンダース ブラーム (Anders Brahme)

### Abstract

#### Background

The fast conceptual development of stereotactic radiotherapy as well as energy, intensity and radiation quality modulated radiation therapy during the last two decades using photon, electron and light ion beams will result in a considerable improvement of radiation therapy, particularly when combined with radiobiologically based treatment optimization techniques. This development and the recent development of advanced tumor diagnostics based on PET-CT imaging of the tumor clonogen density opens the field for new powerful radiobiologically based treatment optimization methods.

#### Methods & Results

By using biologically optimized scanned high energy photon or ion beams it is possible to measure the 3-dimensional (3D) tumor response and dose delivery in vivo using the same PET-CT camera that was used for diagnosing the tumor spread. This opens up the door for truly 3D biologically optimized adaptive radiation therapy where the measured dose delivery to the true target tissues can be used to fine adjust the incoming beams so that possible errors in the integral therapy process are eliminated. Interestingly, practically all major clinical errors can be corrected for in this way, as demonstrated here, including organ motions, treatment planning errors, patient setup errors, and dose delivery problems due to gantry, multileaf or scanning beam errors.

#### Conclusions

Biologically based treatment optimization can improve the treatment outcome for advanced tumors by as much 10–40%. The adaptive radiotherapy process based on 3D tumor cell survival and dose delivery

### 要約

#### 背景

光子、電子、軽イオン線を用いた定位放射線治療、エネルギー変調放射線治療、強度変調放射線治療、線質変調放射線治療など、過去20年目覚ましい進歩を遂げてきた放射線治療は今、放射線生物学に基づく治療最適化手法を併用することでより大きく発展することが期待されている。加えて近年のPET-CTによる腫瘍内の増殖性細胞密度のイメージングといった高度な腫瘍診断技術の発展により、放射線生物学に基づいた最新で強力な治療最適化手法が開拓されつつある。

#### 方法および結果

生物学的に最適化された高エネルギーの光子またはイオン線でスキャン照射を行う際に、照射領域を診断用と同一のPET-CTカメラで測定すると、体内での腫瘍応答と線量の分布を三次元(3D)で得ることができる。これにより、照射ビームを微調整し、治療全体の誤差を排除する、純三次元かつ生物学的に最適化された適応放射線療法への扉が開かれる。興味深いことに、臨床的な誤差の主要因—臓器移動、治療計画上のミス、患者位置決め誤差、あるいはガントリー、多葉コリメータ、スキャンビーム誤差に起因する線量輸送の問題—などはほぼすべてこの方法で補正することができる。

#### 結論

生物学的な治療最適化によって、進行癌の治療成績を10～40%程度向上できる可能性がある。残存する腫瘍細胞や線量分布を三次元で測定するこの適応放射線療法により、現行の放射線治療精度をより高められることが期待される。

monitoring has the potential of high accuracy. The future of radiation therapy is therefore very promising and gradually more and more patients may not even need advanced surgery but instead could be cured by photon and electron IMRT and biologically optimized light ion therapy, where the high LET and RBE Bragg peak is accurately placed only in the gross tumor volume. Ultimately maybe 10–15 years from now, approximately one third of all cancer patients with small radiation sensitive tumors will be cured by conventional radiation therapy whereas almost equally large medium and large radiation resistant hypoxic tumor groups will require radiation biologically optimized photon IMRT and light ion therapy respectively.

## Potential developments of biologically optimized light ion therapy: The ultimate conformal treatment modality

### Introduction

Multiple beam, stereotactic radiation therapy can be seen as a specially simple case of radiobiologically optimized Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) where the target volume is small ( $\leq 5$  cm) and convex and the required intensity modulation is not too high at least from the point of view of the shape and size of the target volume. In this degenerate case biologically optimized IMRT will be more similar to multiple uniform beam conformation therapy as first developed by Triumph & Van de Graaf, Proimos and Takahashi in the early 60's and largely resembles the stereotactic method. When the target volume is so small the otherwise generally applicable biologically optimized few field techniques (2-5 beams) are no longer sufficient for radioresistant tumors and many more beam portals are possible from a clinical point of view since the beam overlap regions around the tumor are less of a problem for small tumors. However, even if intensity modulation may not be necessary from the point of view of the shape of the target volume and the shape of the radioresistant core of the tumor may require it. It has long been known that large hypoxic tumors may present as poorly vascularized with an anaerobic- necrotic- core surrounded by a more viable rim of better vascularized tumor cells as was shown early on and recently by PET and PET-CT imaging (cf. [1,45] and Figs. 6, 8, and 9). Today there are many indications that this hypoxic core is caused by a high interstitial tumor pressure [2], which reduces the blood flow and makes it difficult even for small molecules like ammonia and FDG to reach the core of the tumor. Such tumors, when treated only by radiation,

このように放射線治療の未来は非常に明るく、将来的には光子および電子IMRTと生物学的に最適化された軽イオン線治療を用いることで、高LET、高RBEのブラッグピークを大きな腫瘍体積のみに正確に命中させさえすれば、高度な手術を必要とせずとも患者を治療できるケースが次第に増加すると予想される。最終的にはおそらく10～15年後、全癌患者の約1/3にあたる、小さく、放射線感受性の腫瘍に対しては在来の放射線治療によって治療し、同じく約1/3にあたる中・大サイズの放射線抵抗性の低酸素腫瘍については、放射線生物学的に最適化された光子IMRTと軽イオン線治療を頼みとするようになろう。

## 生物学的に最適化した軽イオン線治療の可能性: 究極の原体照射法

### 序論

複数のビームを用いた定位放射線治療は、放射線生物学的に最適化された強度変調放射線治療 (IMRT) のうち、標的体積が小さく ( $\leq 5$ cm)、凸面であって、標的体積の形とサイズの観点からさほど高度な強度変調を必要としない、といった、特殊なまでに単純なケースであると言える。生物学的最適化IMRTもここまで限定されると、均一ビームによる原体治療 (Triumph & Van de Graaf, Proimos, Takahashi) によって最初に開発されたのは60年代前半) により近いものとなり、定位法とも大差なくなる。標的体積が非常に小さい場合、通常適用される生物学的に最適化した2～5門での照射は、放射線抵抗性腫瘍に対しては十分ではなくなる。一方で小さな腫瘍では腫瘍近傍でのビームが重畳する領域がさほど問題にならないため、臨床的観点から多門照射が選択されるケースがある。しかし、標的形狀の観点からは強度変調が不要であっても、放射線抵抗性を示す腫瘍中心部の形状次第では必要な場合がある。以前から一般に、大きな低酸素腫瘍では血管があまり発達しておらず、中心部の嫌氣的・壊死的な領域を、血管の発達した活発な腫瘍細胞が囲んでいる描像が描かれてきた。最近ではPETやPET-CTによるイメージングを通じてこの構造が証明されている ([1,45]と図6、8、9を参照)。現在では、こうした低酸素の中心領域が生じる原因として、腫瘍の組織間質圧が高い [2] ために血流が低下し、アンモニアやFDGのような低分子でさえ腫瘍中心部に到達しにくくなっていることを示唆する証拠が多く得られている。そのような腫瘍を放射線のみで治療する場合には、低酸素状態にある腫瘍中心部に対し線量を高めることで組織間質圧を下げ、血管系の強化・再酸素化を促し、最終的にすべての腫瘍細胞を除去する戦略が求められる。何年も前に発表されているが [3]、そのような腫瘍には状況に応じて柔軟に不均一な線量分布を形成できるIMRTが治療の強い味方となる。更

may require a higher central dose to the hypoxic core to reduce the interstitial pressure, improve vasculature and reoxygenation to finally eradicate all tumor cells. As derived many years ago [3] such tumors may benefit from IMRT and sometimes strongly non uniform dose delivery. With the arrival of light ion therapy and kinaseinhibitors these tumors can be very effectively treated as will be discussed here in more detail.

**Brief comparison of photon, electron and light ion dose delivery**

The ultimate tool for external beam radiation therapy planning is to use narrow pencil beams of each radiation modality that can be applied using biologically optimized intensity modulated irradiation techniques to maximize the tumor cure while keeping the normal tissue side effects acceptable or as low as possible (cf. Fig. 1, [4-5, 22-32]).

With photons this is accomplished by planar or obliquely  $2\pi$  radian rotated pencil beams as illustrated for different photon beam qualities in Figure 2. An even better case for larger tumors is  $4\pi$  steradian isotropic rotation where the dose to surrounding normal tissues can be reduced even further [6]. In broad uniform beams the lateral profile of the beam is most commonly described by the penumbra width ( $P_{80/20}$ ) as shown in Figure 3 for perfectly collimated (zero source size) photon, electron and light ion beams at various depths and energies in water. It is seen that for shallow tumors electrons and other charged particle beams have a narrower penumbra than photons but at large depths both electrons and protons are generally worse than photons. However, light ions heavier than protons, such as helium, lithium and carbon, have a much finer penumbra and will be very useful for deep seated tumors with a penumbra that is only one half to one third of that of photons. However, the lateral penumbra is only one side of the dose distributional coin, the other being the longitudinal depth dose. With photons the best depth dose is approximately obtained by high energy photons in parallel opposed beam configuration when the dose is approximately constant at all depths except for in the build-up region as presented elsewhere [4]. A parallel opposed  $^{60}\text{Co}$  beam pair is a too low energy for deep seated tumors as the shallow dose maximum will be about 30% higher than the tumor dose whereas beyond 25 MV a 3-5 cm deep dose maximum is obtained and almost uniform dose beyond it. For the parallel opposed configuration electrons have an advantage since the exit dose is almost negligible in high quality beams so

to light ion beam therapy and kinaseinhibitors the emergence, and now such tumors are being treated very effectively. As described below, such tumors can be treated very effectively.

に軽イオン線治療とキナーゼ阻害薬の登場により、今やこうした腫瘍は以下に詳述するように非常に効果的に治療できるようになっている。

**光子、電子、軽イオンの線量輸送に関する簡単な比較**

外照射療法の治療計画における究極的な目標は、生物学的に最適化された強度変調照射法の対象となる放射線治療部位に対して、細いペンシルビームを使用することで、正常組織への副作用を許容可能な程度に、あるいは最低限に抑えつつ、腫瘍の治療を最大化することである (図1, [4-5, 22-32]を参照)。

光子の場合、これはペンシルビームをある平面内で一回転 ( $2\pi$  rad) させることによって達成される。光子の線質による違いを図2に示す。より大きな腫瘍に対しては三次元的 ( $4\pi$  str) な等方性回転とすることで周囲の正常組織への線量をより一層低下させることができる [6]。幅広い均一ビームでは、ビームの横方向の断面形はペナブラ (半影) 幅 ( $P_{80/20}$ ) によって特徴づけられることが多い。図3に、完全にコリメートされた (線源サイズ0の) 光子、電子、軽イオン線について、様々な深さやエネルギーにおける水中のビーム断面形状を示す。浅い腫瘍位置では、電子線などの荷電粒子線は光子より狭いペナブラとなるが、深さが増すと、電子線も陽子線もおおむね光子より劣るようになる。しかし、陽子より重いヘリウム、リチウム、炭素などの軽イオン線は、ペナブラが陽子の1/2から1/3、光子の約半分とはるかに狭いため、深い位置にある腫瘍に対して非常に有用である。

しかし、横方向のペナブラは、線量分布というコインの一面にすぎない。もう一つの面は、縦方向の深部線量である。光子の場合、最良の深部線量は、対向二門に配置した高エネルギー光子線の場合に得られる。別論文に述べたように、対向二門ではビルドアップ領域 [4] を除くどの深さでも線量がほぼ一定となる。ただし  $^{60}\text{Co}$  ビームでは深在性腫瘍に対してはエネルギーが低すぎ、対向二門配置でも浅部線量の極大値が腫瘍線量より30%ほど高くなる。25MVを超えると深さ3~5cmで線量の極大値が得られ、その先ではほぼ均一である。対向二門の電子線は、高品質のビームであれば射出線量はほとんど無視でき、40MeV程度のエネルギーで約60%以下の入射領域の線量分布が得られるという利点がある。そのため対向二門または多重ビームの高エネルギー電子線は、図3のようにペナブラは理想から程遠いが、非常に興味深いことに、深部治療については適した定位法と言える。

幸い、軽イオン線は射出線量とペナブラが無視できるほど小さく、一つの治療法だけで電子と光子の双方の長所を兼ね備えている (図3および [4:図5] を参照)。陽子線についていえば、スキャンニング照射でしばしば参照される5mm

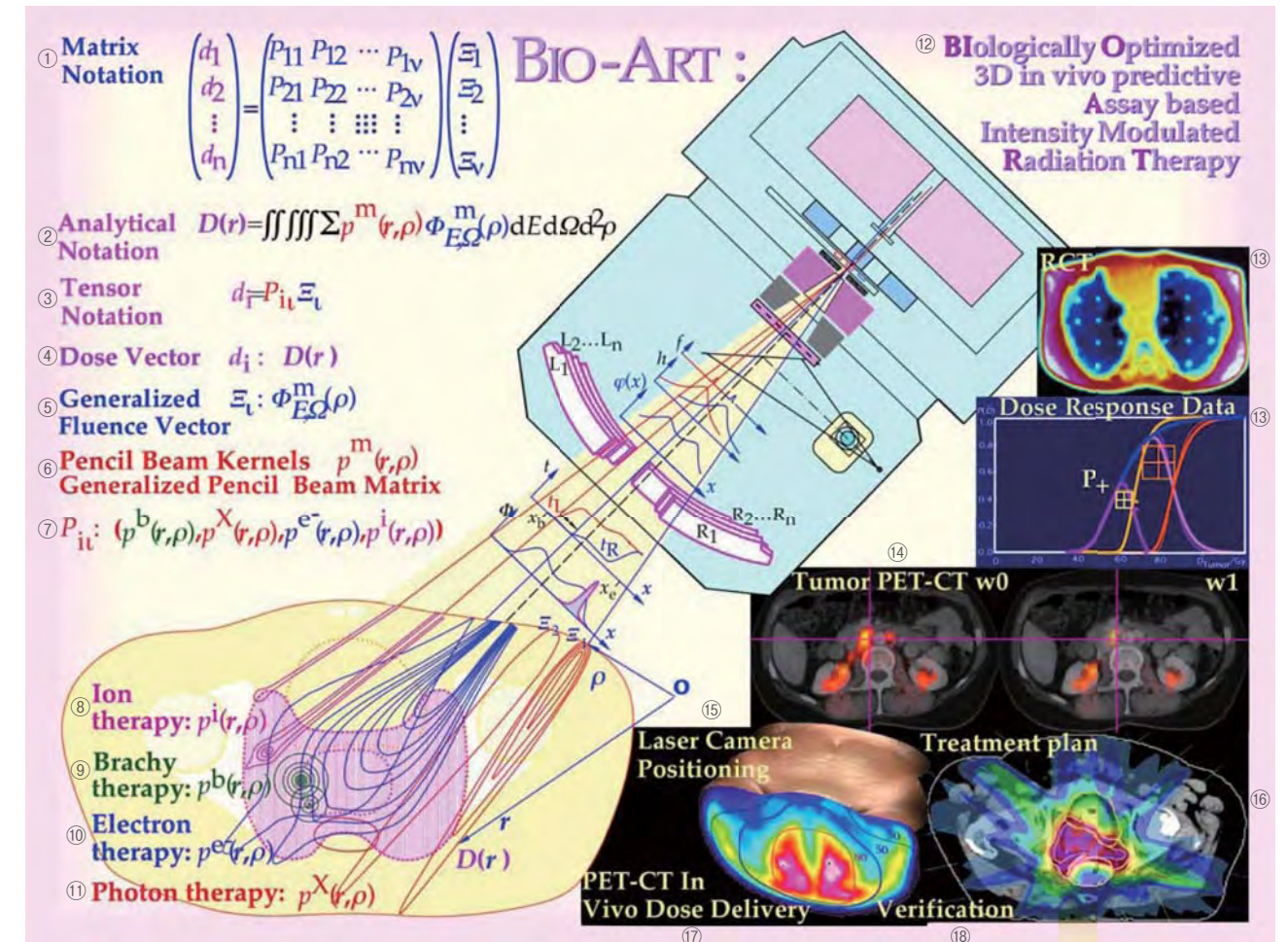


Fig. 1: BioArt. Illustration how any combination of narrow pencil beams of photons, electrons, Brachy and light ions can be used to biologically optimize the dose delivery. Clearly the narrow ion pencil beams are most ideal for stereotactic treatments due to their narrow penumbra and finite range [4]. The lower right panels illustrate radiotherapeutic CT image of the thorax region, dose response curves for optimization of tumor and normal tissue responses, PET-CT imaging during therapy (week 0 and 1), as well as in vivo dose delivery and a total 7 field IMRT plan that is useful in the BIOART process. The equations show 3 different mathematical approaches that can be used in treatment planning for the mathematically minded reader.

- [図中]  
 ①行列表記 ②解析的表記 ③テンソル表記 ④線量ベクトル ⑤一般化されたフルエンスベクトル ⑥ペンシルビームカーネル ⑦一般化されたペンシルビームの行列  
 ⑧イオン放射線治療 ⑨小線源治療 ⑩電子線治療 ⑪光子線治療 ⑫BIO-ART:生物学的に最適化された3Dでの生体内における予測解析に基づく強度変調放射線治療  
 ⑬RCT線量応答データ ⑭腫瘍のPET-CT ⑮レーザーカメラの位置決め ⑯治療計画 ⑰PET-CTで測定した生体内における線量分布 ⑱確認

図1: BIOART. フォトン、電子、小線源、軽イオンの細いペンシルビームで、どの組み合わせが線量伝達の生物学的最適化に有用であるかを図解。ペナブラが狭く到達距離が有限な軽いイオン線のペンシルビームが、定位放射線治療に最も理想的であることがわかる[4]。右下の描画には、胸部の放射線治療CT画像、腫瘍と正常組織の反応の最適化についての線量応答曲線、治療中のPET-CTのイメージング(第0週と第1週)、ならびに生体内の線量輸送とBIOARTの処理に有用な計7フィールドのIMRT計画を示している。式は、数学的な関心のある読者のために、治療計画に利用できる3通りの数学的手法を示している。

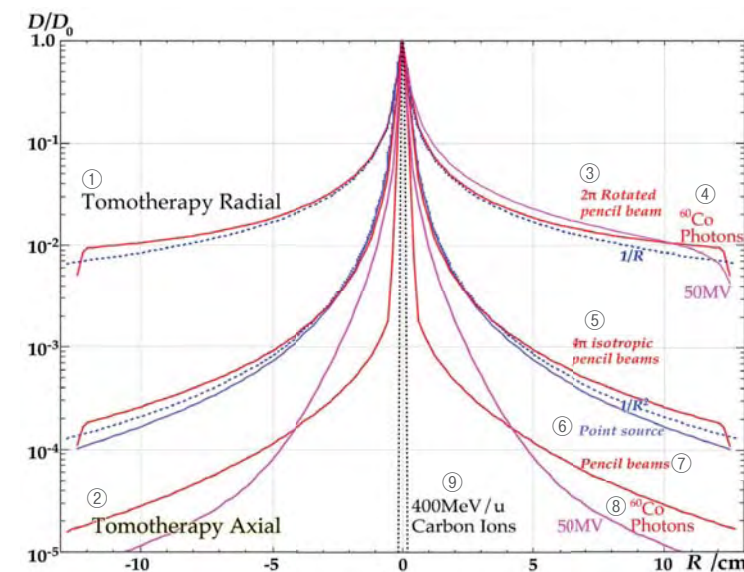


Fig. 2: Comparison of single pencil beam profiles with  $2\pi$  and  $4\pi$  rotated pencil beams and for comparison  $1/r$  and  $1/r^2$  radial dose variations as expected on theoretical grounds. Tomotherapy has in principle a very high axial resolution equal to that of the individual pencil beams whereas the radial resolution is much lower, especially when the target volume is large. Unfortunately, this advantage is not used in the present Tomo units with generally quite wide (few cm) axial beam openings. In the pencil beams it is seen that the secondary electron penumbra is narrower with low energy photons ( $^{60}\text{Co}$ ) whereas the photon scatter penumbra is narrowest with high energy photons (50MV) [cf. 6].

- [図中]  
 ①トモセラピー、半径方向 ②トモセラピー、軸方向 ③2π回転ペンシルビーム ④ $^{60}\text{Co}$ 光子 ⑤4π等方性ペンシルビーム ⑥点線源 ⑦ペンシルビーム ⑧ $^{60}\text{Co}$ 光子 ⑨400MeV/u炭素イオン

図2:  $2\pi$  (平面)と $4\pi$  (立体)の回転ペンシルビームを比較するための、それぞれ単一のペンシルビームの断面形。比較のため、理論的に予測される $1/r$ および $1/r^2$ の半径方向の線量変動も示した。トモセラピーでは、軸方向の分解能が原理的にきわめて高く、個々のペンシルビームの分解能と同等になるが、半径方向の分解能ははるかに低く、とくに標的体積が大きいとその傾向が著しい。残念なことに、現在のトモセラピー機器は通常、軸方向ビーム開口部がかなり広い(数cm)ため、この利点が活用されていない。ペンシルビームの中では、二次電子線のペナブラが狭いのは低エネルギー光子( $^{60}\text{Co}$ )であり、光子のペナブラが最も狭いのは高エネルギー光子(50MV)である[6を参照]。

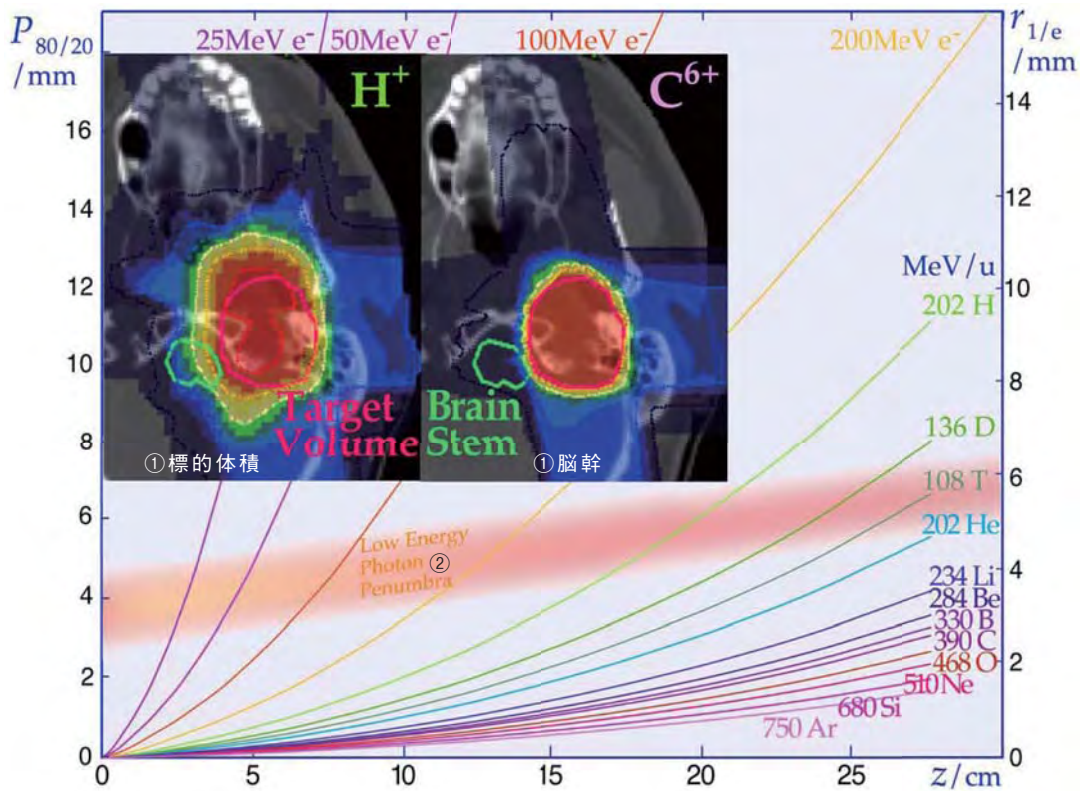


Fig. 3: Comparison of the zero source size penumbra width of photon electron and light ion beams at various depths in the patient up to about 30 cm. It is seen that helium ions have half the penumbra of protons and the lithium to carbon penumbra is only about one third of that for protons [cf. 4]. The resultant improvement of the dose delivery for a brain tumor is shown in the insert where the brain stem is fully saved with carbon but not with protons.

[図中] ① 標的体積 脳幹 ② 低エネルギー、光子、ペナブラ

図3: 患者体内30cmまでの様々な深さにおける、線源サイズを0とした光子、電子線、軽イオン線のペナブラ幅の比較。ヘリウムのペナブラは陽子の半分、リチウムから炭素までのペナブラは陽子の約1/3にすぎない[4を参照]。脳腫瘍への線量輸送がどの程度向上したかを重量した画像で示す。炭素線は脳幹を完全に温存しているが、陽子線は脳幹を温存していない。

an entrance region dose distribution below some 60% is obtained at around 40 MeV energy, making parallel opposed or multiple high energy electron beams a very interesting stereotactic modality for deep therapy even though the penumbra is far from ideal, as seen in Fig. 3.

Fortunately, the light ions combine the most advantageous properties of the electrons and photons in one single modality having negligible exit dose and penumbra (cf. Fig. 3 and [4:Fig. 5]). For protons a 5 mm wide pencil beam often specified for scanning beam treatments doesn't even possess broad beam properties since the multiple scatter reduces the height of the Bragg peak substantially and more than doubles the beam width at the tumor depth. This phenomenon is considerably reduced for helium and almost gone for lithium and beyond. This effect is often disregarded by proton therapy advocates claiming that most tumors are larger than 5-10 mm. However, the pencil beam kernels [4] are really the ultimate treatment tool and used when doing biologically optimized treatment plans and they clearly show that if you need to increase the dose to a small part of the tumor with protons you have to add

幅のペンシルビームには、ブロードビーム特性すらない。これは、多重散乱によってブラッグピークの高さが大幅に低下し、腫瘍のある深さでのビーム幅が2倍以上になるためである。この現象は、ヘリウムでは著しく低下し、リチウム以降ではほとんど消失する。陽子線治療の支持者たちは、ほとんどの腫瘍が5~10mmより大きいという主張に基づき、この作用を軽視していることが多い。しかし、ペンシルビームカーネル[4]はまさに究極的な治療の土台であり、生物学的に最適化された治療計画の実施時にも活用されている。腫瘍のある一部分への線量を増加させる必要があるとき、陽子線であれば、表層の正常組織に対する線量を2倍にも増やさなくてはならないが、リチウムや炭素であれば約半分の線量のみで済む。また多重散乱のため、腫瘍への線量は5~7mm側方へまでも実際に輸送されることが明らかになっている。そのため、腫瘍内の線量を増加させる毎に、陽子線ではリチウムや炭素イオンに比べて4倍近い線量が浅層の正常組織に蓄積されることになる。しかも、腫瘍の辺縁では線量を増加させる必要がある。従ってその付近にリスク臓器がある場合、多重散乱の大きな陽子線は隣接組織への線量の漏洩が3倍近くになる(図3を参照)。さらに重要なのは、放射線抵抗性の低酸素腫瘍においてリチウムと炭素の線量を増加させると、細いビームでも酸素利得係数が陽子線、

twice as much dose to superficial normal tissues, whereas with lithium and carbon only about half the dose is needed and the delivered tumor dose is really delivered where it is supposed to go not 5-7 mm laterally due to multiple scatter. Thus, for every dose increment in the tumor almost 4 times that dose is deposited in shallow normal tissues with protons as compared with lithium and carbon ions. Furthermore, if the dose increment is needed at the tumor edge near organs at risk the protons will have nearly three times the spill over to these adjacent tissues due to their large multiple scatter (cf. Fig. 3). On top of this is the even more important fact that for radioresistant and hypoxic tumors the lithium and carbon dose addition has an oxygen gain factor in narrow beams, which is about twice that for protons, photons and electrons. These two latter facts and the ideal stereotactic shape of the dose delivery kernels are really the reasons why narrow scanned light ion beams are the ultimate conformal radiation modality for radiobiologically optimized radiation therapy in general.

#### Optimization of fractionation schedules

The classical dose time fractionation schedule of 30 fractions of 2 Gy in 5 weeks was developed during the latter half of the last century as a suitable approach mainly with parallel opposed and four field box techniques using rectangular beams. With such a conventional dose delivery the dose to normal tissues is generally of the same order of magnitude as that in the tumor. The mean tumor dose of 2 Gy per fraction is therefore largely determined by the tolerance of surrounding healthy normal tissues to ensure that all sub lethal normal tissue damage is fully repaired in the 24 hours commonly available before the next treatment. Today it is well-known that higher doses per fraction are likely to induce more severe normal tissue damage, particularly in late responding organs as first described by Withers 1988 [7] to be due to the slow cell turnover and extensive shoulder region of the cell survival curve of such tissues. Today we also know that it is not unlikely that several normal tissues are also linked to low dose hypersensitivity as first described by Joiner et al 1994 [8] using a computer controlled microscopic survival assay. Data from a lung epithelial cell line were recently presented [15,20,23:Fig. 4] showing that both low and high doses per fraction may be associated with increased normal tissue damage per unit dose to the tumor. It is therefore reasonable to assume that there is a *fractionation window* in most normal tissues that causes minimal damage at doses per daily fraction in the range

光子線、電子線に比べて約2倍に達するという事実である。ここで最後に述べた2つの事実、ならびに線量輸送カーネルの理想的な定形的形状こそが、なぜ軽イオン線ペンシルビームによるスキニング照射が、放射線生物学的に最適化された放射線治療に適した、究極の原体照射法であるのか、という理由なのである。

#### 線量分割スケジュールの最適化

30分割で各2Gyを5週間という従来の照射時間分割スケジュールは、20世紀後半に、主として矩形ビームを用いた対向二門と4門照射法に適した手法として開発された。こうした旧来の線量輸送では、一般に正常組織への線量が腫瘍への線量と同じオーダーに達する。ゆえに、2Gyという1回平均腫瘍線量は、主として周囲の健康な正常組織の耐性によって決定されたものである。ここで細胞死に至らなかった正常組織への障害は次回治療までの24時間で通常は完全に回復されると見なされている。現在では、Withers [7]によって1988年に初めて報告されたように、分割線量が高いほど重度の正常組織障害が引き起こされ、とくに反応の遅い臓器において障害が著しいことがよく知られている。これは、そのような組織では細胞のターンオーバーが遅く、細胞生存曲線の肩部が広がるためである。また現在では、Joiner他[8]が1994年、コンピュータ制御の顕微鏡による生存解析結果に基づいて初めて示したように、一部の正常組織が低線量での高感受性に関係している可能性があることも知られている。最近発表された肺上皮細胞のデータ[15、20、23:図4]では、分割線量が高くて低くても、腫瘍への線量が増すことで正常組織障害の増加に結び付くことが示された。そのため、ほとんどの正常組織には、1日あたりの分割線量にして1.5~2.5Gyの間に、障害が最少となる「線量分割枠」が存在すると考えるのが妥当である。なぜなら一般に、分割線量が低くて照射の回数が非常に多い場合や、分割線量が高くて照射の回数が少ない場合共に、正常組織に生じる急性または晩発障害が、30分割で各2Gyという標準的な照射の場合よりも多くなるからである。実効的な放射線抵抗性 $D_{0,eff}$ をわずかに逸脱してもさほど重大ではない、と思われるかもしれ

1.5–2.5 Gy because generally very many small dose fractions or a few very large doses produce more acute or late damage to normal tissues than the standard 2 Gy in 30 fractions. One may think that small deviations in the effective radioresistance  $D_{0,eff}$  may not be too important, but a small difference repeated 30 times gives a strong exponential effect. For example will a 10% reduction in  $D_{0,eff}$  results in an approximately 20 fold reduction in cell survival when the dose is delivered in 30 fractions.

However, when the dose delivery in the tumor and the normal tissues are no longer similar such as with very many narrow beams on a small tumor or in more general terms with intensity modulated radiation therapy (IMRT) not only the total dose and the dose per fraction but also the dose rate will vary considerably between the tumor and normal tissues. This converts the historical Double Trouble to a Double or even *Triple advantage* since the total dose, the dose per fraction, and the dose rate in the tumor can be increased at the same time as those to the normal tissues are decreased. The most natural approach would be to take out this clinical stereotactic or IMRT advantage by a dose escalation in the tumor keeping the dose per fraction to normal tissues constant at around 1.5 to 2.5 Gy. With IMRT this would allow very high tumor doses so many more of the hypoxic tumors would become curable.

With well optimized electron and photon IMRT as few fractions as 20 may be sufficient for many tumor sites (cf. middle panels of Fig. 4) and even substantially fewer fractions can be used for small tumors where the incoming beams can be quite narrow so they don't need to overlap much in normal tissues. Unfortunately, this reduction of the number of beam portals has not yet been used much except for in stereotactic treatments where an additional advantage of the very high doses per fraction in the tumor has been established. By single dose irradiation in the dose range above some 20 Gy it has been shown that many different and even quite radiation resistant tumors are effectively eradicated [9-10] mainly due to the very high dose per fraction but also due to the effect of Reactive Oxygen Species (ROS) and the associated high dose rate and short treatment time. So one interesting development of radiation therapy is to develop methods where such massive doses could be delivered to the tumor without sacrificing surrounding normal tissues that as far as possible should be kept intact for a high quality of life after the treatment. A group of tumors that immediately come to mind, is tumors in organs of very parallel organization of their functional sub units like lung, liver and kidney. In such organs a small tissue compartment

ないが、小さな差でも30回にわたって繰り返されると、その影響は指数関数的に大きくなる。たとえば  $D_{0,eff}$  が10%低下すると、30分割照射では細胞生存率は約20倍低下する。

しかし、非常に多数の細いビームを小さな腫瘍に当てた場合や、広い意味での強度変調放射線治療 (IMRT) を用いた場合のように、線量分布が腫瘍と正常組織とで同等でなくなると、総線量と分割線量だけでなく線量率も、腫瘍と正常組織との間で大きく違ってくる。即ち、腫瘍内では総線量、分割線量、線量率を同時に増加させ、逆に正常組織内では低下させるということが可能になる。その結果、かつての二重の欠点が一重あるいは三重もの利点に転換する。最も自然な方法は、この臨床的な定位法あるいはIMRTの利点を活用し、正常組織への分割線量を1.5～2.5Gy付近に保ちながら、腫瘍内の線量を漸増させることとなる。IMRTでは、これによって非常に高い腫瘍線量が許容され、多くの低酸素腫瘍が治療可能になることであろう。

十分に最適化された電子線および光子線IMRTでは、腫瘍の多くは20分割もあれば治療できる(図4の中段を参照)。また、腫瘍が小さく、入射ビームを非常に細くできるため正常組織内の重畳がほとんど問題にならない場合は、分割数は20よりもずっと少なくて済む。残念なことに、このように照射回数を減らす方法は、腫瘍内の分割線量を非常に高くすることの利益が確立している定位放射線治療を除き、まだまだ用いられていない。20Gy前後を超える線量範囲で1回だけ照射すれば、様々な腫瘍を(非常に放射線抵抗性の強い腫瘍さえも)効果的に根治させられることが示されている[9-10]。これは、主として分割線量が非常に高いことによるが、活性酸素(ROS)の作用や、線量率が高まることで治療時間が短くなることにもよる。そこで、放射線治療で注目される研究分野の一つは、治療後のQOLを高められるよう、周囲の正常組織は犠牲にせずできるだけ温存しながら、腫瘍に対しては大量の線量照射ができるような方法を開発することである。これに適した腫瘍としてまず頭に浮かぶのは、肺、肝臓、腎臓といった、非常に並列的な機能単位で構成された臓器の腫瘍である。こうした臓器では、組織の小さな一部分が内部誤差マージンや設定誤差マージンなどの関係で犠牲になったとしても、その周囲には並列的に構成されている機能単位があり、失われた機能の大半はそれらによって補完できるため、臓器の機能が大きく損なわれることはない[22]。おそらく主にこの理由によるものと思われるが、近年、そのような臓器の腫瘍に対する定位照射では、光子と軽イオン線の両方で興味深い成果が示されている。

小さな腫瘍ならば高エネルギーの光子や電子線でも達成できるような高線量を、大きな腫瘍に対して実現させる必要がある場合は、より優れて物理的/生物学的選択性の高い照射法が必要である。幸い、日本の非常に野心的な軽イオン線研究計画により、そのような治療法はすでに開発され、臨床使用に入っている。最近、前立腺癌の治療を向上させるための試みとして、ニューヨークのMemorial Sloan Kettering

associated with the internal margin and set up margin may be sacrificed without severe loss of organ function since surrounding parallel organized functional sub units can take over a large part of the lost functionality [22]. This is probably the main reason why stereotactic irradiation of tumors in such organs has shown interesting results in recent years both with photons and light ions.

When a higher dose protraction in the tumor, than can be achieved by high energy photons and electrons in small tumors, are needed also in large tumors, better and more physically and biologically selective radiation modalities are required. Fortunately, due to a very ambitious light ion program in Japan, such radiation modalities have already been developed for clinical use. The recent attempts to better treat prostate cancer by conformal photon therapy and photon IMRT at Memorial Sloan Kettering Cancer Center in New York [46], by protons at Loma Linda outside Los Angeles [47] and by carbon ions at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS [48]) in Chiba near Tokyo are compared in the Table 1. It is seen that for the more severe form of the disease with PSA levels above 20 ng/ml before treatment, the probability of biochemical relapse free cure 5 years after treatment with these three treatment techniques and radiation modalities are 21, 48, 45 and 87% respectively, as seen in the Table 1. This result clearly indicates that the light ions heavier than protons have an important role to play in the treatment not least of radioresistant and hypoxic tumors, but they also have significant advantages when it comes to reducing the dose to normal tissue and therefore reducing the number of fractions as seen in the lower panels of Fig. 4.

The importance of large dose fractions in the use of high ionization density ions was already demonstrated by Denekamp et al 1976 [11] where they showed for murin xenografts that doses as high as 10 Gy/fraction of neutrons had the highest RBE in the tumor relative to the value in skin and other normal tissues. Similar results were more recently demonstrated by Ando et al 2002, 2005 [12-13] for the spread out Bragg peak of carbon ions. The whole phenomenon is most likely linked to the large shoulder of the cell survival curve for photons specially for late responding normal tissues with slow cell turn over and many  $G_0$  and  $G_1$  cells. These cells have long repair times before they go into circulation and high survival with photons but are largely killed off by unrepairable light ion damage due to their high LET. Therefore, the effective RBE in normal tissues is very much lower at high doses and low survival levels than at low doses as shown in Fig. 5. However, the tumor cells which generally are dividing

Table 1: Treatment results for advanced Prostate cancer (PSA >20)  
表1: 進行前立腺癌 (PSA >20) の治療成績

Clinic	MSKCC New York [46]		Loma Linda [47]	NIRS [48]
	Conformal	IMRT	Proton	Carbon
Radiation modality				
Number of patients	121	292	133	112
Biochemical relapse free survival at 5 years / %	21	48	45	87
Treatment related complications / %	17	4	3.5	1

Cancer Centerでは光子の原体照射法と光子IMRT [46]、ロサンゼルス近郊のLoma Lindaでは陽子線 [47]、東京近郊の千葉にある放射線医学総合研究所 (NIRS) では炭素イオン [48] が利用されている。これらを比較した表1を示す。治療前のPSA値が20ng/mLを超える重症の前立腺癌では、これら3種類の治療法と放射線種別において、治療5年後の生化学的無再発での治療率は、表1に示すようにそれぞれ21、48、45、87%であった。この結果は、特に放射線抵抗性腫瘍や低酸素腫瘍の治療において、陽子より重い軽イオン線の役割が重要であることを明らかに示している。また、図4の下段に示すように、正常組織への線量を低下させ、それによって分割数を減らすということも、軽イオン線の大きな利点である。

電離密度の高いイオンを用いる際に分割線量を高くすることの重要性は、すでにDenekamp他によって1976年に証明されている[11]。彼らは、マウスの異種移植組織を用い、分割線量10Gyという高線量の中性子線によって、皮膚などの正常組織と比較すると、腫瘍内でのRBEが最も高くなることを示した。最近では、Ando他[12、13]も2002年と2005年に、炭素イオン線の拡大ブラッグピークに関して同様の結果を示している。この現象全体は、光子線照射での細胞生存曲線の肩部が広いことに関連している可能性が最も高い。即ち、反応の遅い正常組織では、細胞のターンオーバーが遅く多くの $G_0$ 細胞と $G_1$ 細胞を含んでいるからである。これらの細胞はセルサイクルに入る前の修復時間が長く、光子線照射では生存率が高いが、軽イオン線ではLETが高いことにより修復が不可能な損傷が形成されることから、その大半が死滅する。そのため、図5に示すように、低線量の場合に比べ、高線量での正常組織の有効RBEははるかに低く、かつ生存率が低い。しかし腫瘍細胞は概して分裂が早く、光子線の生存曲線でもすでに肩部が小さいため、腫瘍のRBEは通常、低線量と高線量のいずれでも高くなる。これにより、一分割当たりの腫瘍への線量が高いことは強力な臨床的利点となる。



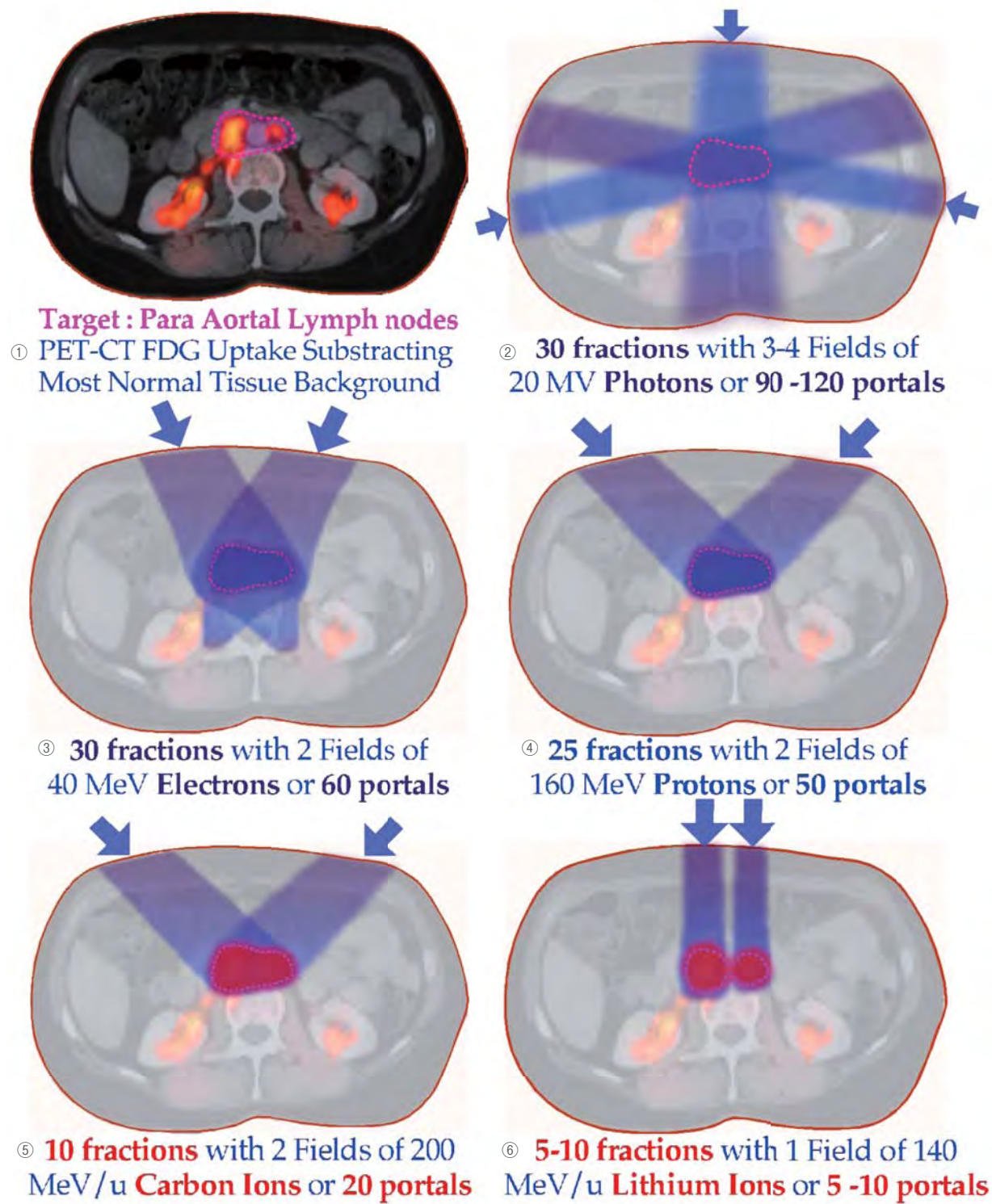


Fig. 4 (next page): Dose distributions and fraction schedules using different types of radiation. In the present example it is assumed that the target tissues inside the red broken line (the target volume - the para aortal lymph nodes - has here been detected by PET-CT FDG uptake - upper left panel). The upper right panel shows a treatment using the classical "cross fire technique" with photon beams; a rather large volume of normal tissues will be irradiated outside the target volume. The middle panels are irradiations carried out using electrons and protons with a finite range; the irradiated normal tissue volume is then clearly reduced. The lower panels show different possibilities using Carbon-ions. Higher biological effective dose is achieved to hypoxic or radioresistant tumors (indicated in red), with rather limited effective dose to normal tissues. A reduction of the number of fractions and beam portals - compared with photons, electrons, and protons - is an advantage and improves the local tumor control for many tumors.

[図中]  
 ① 標的: 大動脈傍リンパ節 PET-CTでのFDG取り込みを減算 ほとんどの正常組織はバックグラウンド ② 20MV光子による30分割、3~4照射野、計90~120門照射 ③ 40MeV電子線による30分割、2照射野、計60門照射 ④ 160MeV陽子線による25分割、2照射野、計50門照射 ⑤ 200MeV/u炭素イオン線による10分割、2照射野、計20門照射 ⑥ 140MeV/uリチウムイオン線による5~10分割、1照射野、計5~10門照射

図4 (次頁): 利用する放射線種の線量分布と線量分割スケジュール。この例では、標的組織は赤色の破線の内側にあると仮定している (標的体積である大動脈傍リンパ節は、PET-CTでのFDG取り込みによって検出されている - 左上図)。右上図は、光子線による古典的な「十字砲火法」を用いた治療を示す。標的体積外の正常組織にもかなり広範囲に照射されている。中段は、到達距離に限界がある電子線と陽子線を利用しての照射である。正常組織に対する照射の範囲は、明らかに縮小している。下段は、炭素とリチウムを用いる場合の可能性の違いを示す。低酸素腫瘍や放射線抵抗性腫瘍 (赤色で示す部分) に対して、より高い生物学的有効線量を達成しており、正常組織への有効線量はかなり抑制されている。光子線、電子線、陽子線に比べて、分割数と照射門数の数が少ないことは、1つの利点であり、また多くの腫瘍では局所腫瘍制御を向上させる。

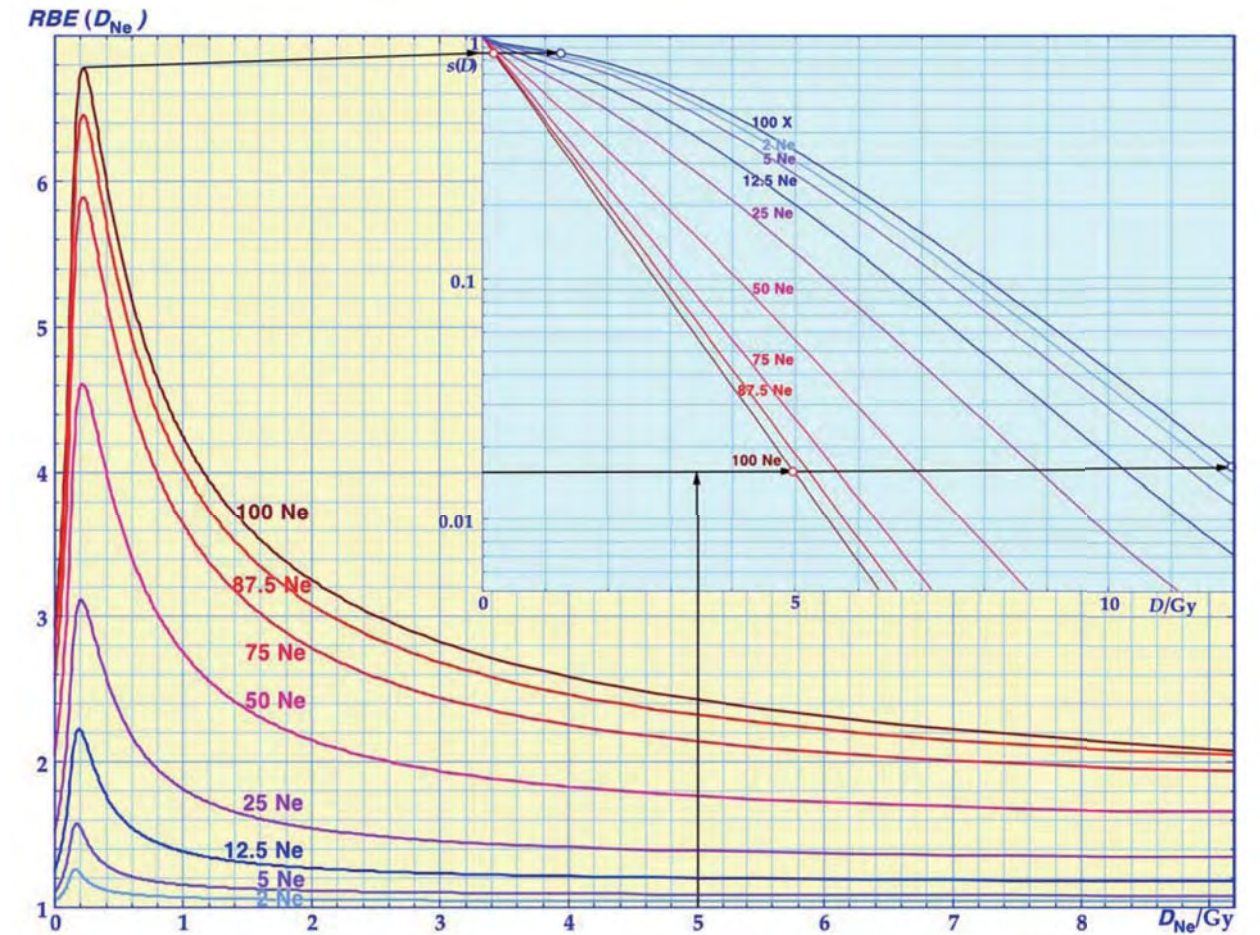


Fig. 5: The cell survival curves for different combinations of X-rays and neon ions (insert). It is seen that low doses per fraction result in a very high RBE (~6) whereas high doses beyond 5 Gy result in an RBE of 2.5 or less. A high dose per fraction will therefore be better tolerated by normal tissues whereas the tumor is less protected since its cell survival has a less curvy shape (based on experimental data [14] and biological modeling [15]). At very low doses per fraction this advantage disappears due to low dose hypersensitivity.

図5: X線とネオン線の様々な組み合わせによる細胞生存曲線 (挿入図)。分割線量が低いと非常に高いRBE (~6) が得られるが、5Gyを超える高線量ではRBEが2.5以下になる。したがって分割線量が高い場合には、正常組織の耐性は良好だが、腫瘍については、細胞生存曲線が屈曲の少ない形を示していることから、ほとんど保護されていない (実験データ [14] と生物学的モデリング [15] に基づく)。分割線量が非常に低いと、低線量での高感受性により、この利点は消失する。

more rapidly and thus are linked to a smaller shoulder already in their photon survival curves so the RBE of the tumor will generally be high at both low and high doses, giving a strong clinical advantage by delivering high doses per fraction to the tumor.

It is therefore interesting that many of the new clinical advantages of the light ions are obtained with as few as 1 - 4 high dose treatment fractions during one week, such as with lung and hepatocellular cancers, where for example Non small cell lung tumors today get close to 98 percent local control [16]. Similar but not quite as pronounced improvements are seen with stereotactic high photon irradiations, probably due to the larger problem with these often very hypoxic tumors using low LET radiations.

The problem of radiation therapy optimization is thus best solved using biological optimization with light ions between protons and carbon since they deliver the

したがって、肺癌や肝細胞癌などで、1週間にわずか1~4回の高線量分割照射が軽イオン線でも試みられ、実際に臨床的利点が得られているという点は興味深い。たとえば非小細胞肺癌では、現在では98%近い局所制御率が得られている [16]。定位法による高線量の光子照射でも、これほど顕著ではないが同様の改善が見られる。これはおそらく、非常に低酸素の腫瘍に対して低LET放射線を用いることによる問題が大きいためであると考えられる。

放射線治療の最適化の問題は、このように、陽子と炭素の間に位置する軽イオン線に生物学的最適化を行うことによって解決するのが最善の方法である。なぜなら軽イオン線は、腫瘍体積への作用を一定とした場合の正常組織への作用が最も少ないからである [20-21]。しかし今では、望ましい物理的線量分布を求める場合の生物学的発想による逆問題として放射線治療を捉えるのではなく、真の生物学的最適化の問題として考えることで、最善の治療結果が得られることがわかっており [22-24]、実際にその通りなのである。すなわち、正常組織に対して許容しがたい副作用や重篤な副作

least effect in the normal tissues for a given effect in the tumor volume [20-21]. However, rather than looking at radiation therapy as a biologically inspired, inverse problem where a desirable physical dose distribution is produced, we know today that the best treatment results are obtained by considering it as the true biological optimization problem [22-24] it really is. This means that we want to find the dose distribution that maximizes the probability to cure the patient without unacceptable or severe normal tissue side effects [22-25]. To this end, we need to quantitate the probability of eradicating the tumor for a given dose delivery while at the same time we need to know the risk for severe normal tissue damage as briefly discussed below and in more detail elsewhere [18,19,22,26-32].

## Development of Biologically Optimized in vivo predictive Assay based Radiation Therapy (BIOART)

### Functional tumor imaging

Today PET-CT imaging is bringing a 3<sup>rd</sup> revolution to cancer diagnostics after CT and MRI during the 80s and 90s, respectively. PET-CT imaging combined with appropriate analytical and radiobiological models is a method potentially capable of giving at least four different kinds of information about the tumor:

- 1) Geometric information about the location of the tumor on the background of normal tissue anatomy.
- 2) Information about the initial density of tumor cells.
- 3) Spatial radioresistance distribution of the tumor cells (cf. Fig. 7).
- 4) Spatial variation of the rate of loss of tumor cell functionality.

Of this information, 1) to 3) are of key importance for radiation therapy optimization, whereas the rate of loss of functionality 4) is needed to more accurately analyze the tumor responsiveness to obtain 3). As was discussed long ago and more recently [3, 18], this information (1) and 3) above) can be used to calculate the optimal dose distribution required to eradicate the tumor with any desired degree of probability. This dose distribution is clearly ideal for use as physical objective function for radiation therapy optimization [3]. However, even more importantly, this information can be used to estimate the dose response relation of the tumor for the individual patient, which opens up the door to truly patient individual biologically based treatment optimization as will be discussed below. The above methods 1)-4) thus allow

用を引き起こすことなく、患者の治療率を最大にするような線量分布を求めたし、ということである[22-25]。この目的のためには、所定の線量輸送における腫瘍の根治率を定量化する必要があり、それと同時に、重度の正常組織障害のリスクを知る必要があるが、これについては以下に簡潔に論じ、また別の論文 [18, 19, 22, 26-32] で詳しく述べる。

## 生体内での予測解析の生物学的最適化に基づく放射線治療(BIOART)の開発

### 機能性腫瘍のイメージング

今日、PET-CTによるイメージングは、80年代のCT、90年代のMRIに続いて、癌診断における3度目の革命をもたらしている。PET-CTのイメージングは、適切な解析および放射線生物学モデルと組み合わせることにより、腫瘍に関して少なくとも以下の4種類の情報が得られる可能性を秘めた手法である。

- 1) 正常組織の解剖学を背景とした、腫瘍の位置に関する幾何学的情報。
- 2) 腫瘍細胞の初期密度に関する情報。
- 3) 腫瘍細胞の放射線抵抗性の空間分布 (図7を参照)。
- 4) 腫瘍細胞機能の喪失率の空間的変動。

この情報のうち1)～3)は、放射線治療の最適化にきわめて重要である。一方、機能の喪失率4)は、腫瘍の反応性をより正確に解析して3)を得るのに必要である。かなり以前にも最近になってからも論じられているが[3, 18]、こうした情報(上記1)と3))は、所定の確率で腫瘍を根治させるのに必要な最適線量分布の計算に用いることができる。この線量分布は、放射線治療を最適化するための物理的な目標関数として明らかに理想的である[3]。しかしながら、よりいっそう重要なことは、この情報が個々の患者における腫瘍の線量応答関係の推定にも利用できることであり、以下に述べるように、本当に患者個人を対象とした生物学ベースの治療最適化への道を開くものである。上記の方法1)～4)により、次のことが可能になる。

- 5) 2)と3)から、腫瘍への最適線量輸送を計算すること。
- 6) 2)と3)を用いて、患者の個々の腫瘍について線量応答関係を決定すること
- 7) 過去の正常組織反応データと6)を用いて、生物学ベースの治療最適化を行うこと。



Fig. 6: A woman with a large non-Hodgkin lymphoma on the right neck. The upper ammonia PET image of the tumors before treatment shows a more active tumor just behind the primary tumor. The PET image after treatment indicates that the smaller more active posterior node at the time of treatment is probably cured whereas the strongly hypoxic node will probably reoccur since the tumor cells were protected by the high internal pressure and therefore the hypoxic tumor cells from the large node seem to survive the treatment [cf. 1].

[図中] ①治療前の右頸部の非ホジキンリンパ腫 ②治療前のNH<sub>3</sub> PET ③治療後のPET画像

図6: 右頸部に大きな非ホジキンリンパ腫を持つ女性。治療前の腫瘍のアンモニアPET画像(上)では、原発腫瘍のすぐ後ろに、より活発な腫瘍が示されている。治療後のPET画像を見ると、治療時点では小さいながらも活発であった後方の結節はおそらく治療しているが、非常に低酸素になっている結節ではおそらく再発する。これは、高い内部圧によって腫瘍細胞が保護されたことにより、大きい結節にある低酸素の腫瘍細胞が治療後も生き延びているとみられるためである[1を参照]。

- 5) Calculation of the optimal dose delivery to the tumor from 2) and 3).
  - 6) Determination of dose response relation of the individual tumor in the patient using 2) and 3).
  - 7) Biologically base treatment optimization using historical normal tissue response data and 6).
- In addition to the above information, gained by direct tumor imaging by FDG, or preferably by more specific tumor tracers, a number of more specific methods are available for tumor characterization:
- 8) The vasculature and diffusion of small molecules in tumor and normal tissue can be studied, e.g. using  $H_2^{15}O$ ,  $CH_4$  and  $NH_3$  (cf. Fig. 6).
  - 9) The degree and extent of hypoxic regions in the tumor can be imaged using fluoromisonidazole or other hypoxia tracers. This information is invaluable for more accurate treatment optimization for choice of dose per fraction and radiation modality using higher effective doses of electrons or photons or even high linear energy transfer (LET) beams such as neutrons or the heavier of the light ions in the case of severe hypoxia (cf. Fig. 5 and [17]).

上記の情報は、FDGあるいはより適当な特異的腫瘍トレーサによる腫瘍の直接的なイメージングで得られるが、これ以外にも、腫瘍の特性解析向けに、以下のような更なる特異的方法が開発されている。

- 8) 腫瘍と正常組織内の血管系や低分子の拡散については、 $H_2^{15}O$ 、 $CH_4$ や $NH_3$ などを活用することで研究できる(図6を参照)。
- 9) フルオロミソニダゾールなどの低酸素トレーサを活用することで、腫瘍内の低酸素領域の程度と規模のイメージングができる。これは、より精密な治療最適化のための、きわめて貴重な情報である。こうした最適化は、分割線量の選択や、高い有効線量を使用する電子線、光子線、さらには線エネルギー付与(LET)の高いビーム(非常に低酸素の腫瘍に対する中性子線や比較的軽いイオン線など)といった放射線療法の選択に有用である(図5と[17]を参照)。
- 10) 加えて、放射線治療におけるPET-CTのイメージングには、治療中や治療後の患者について、線量分布の総線量や腫瘍血管系を視覚化するという可能性もある(図7を参照)。2)と9)と10)はしばしば密接に関連している。これは、図6と7に見られるように、大きな腫瘍では、腫瘍中心部内の血流と代謝が著しく低下するため、腫瘍の組織間質圧が

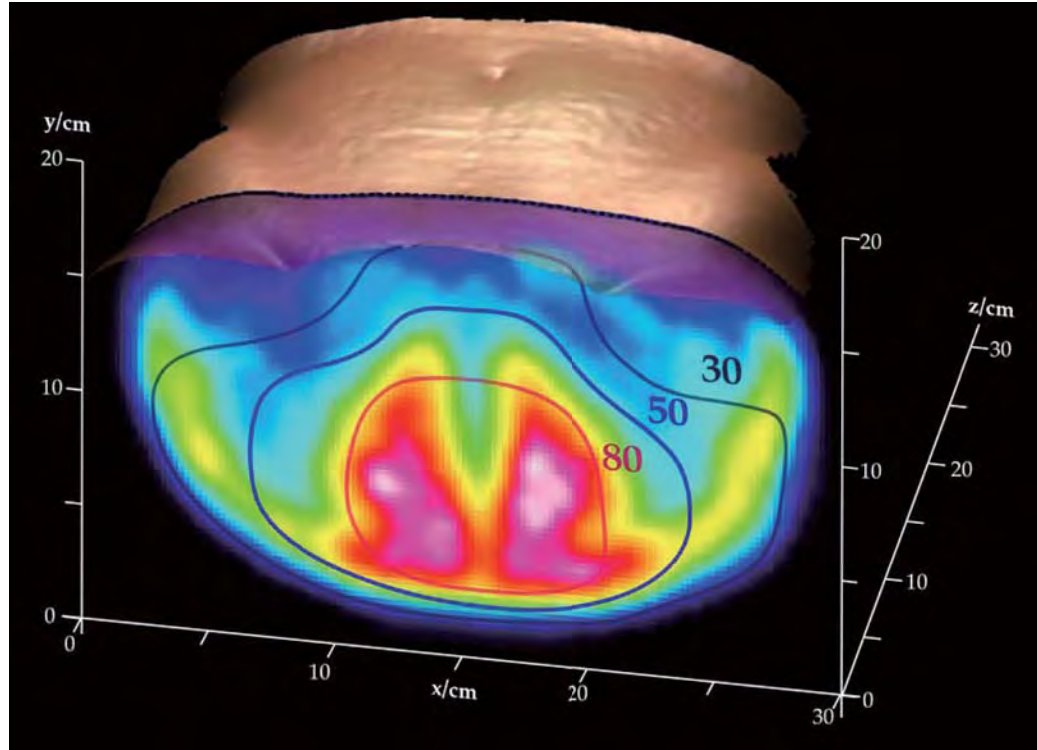


Fig. 7: The first PET in Vivo dose delivery image in the world showing in this case a four field box technique on a preoperative cancer recti patient. The cold central region is due to a dose reduction caused by bowel gas [cf. 33].

図7: 世界初のPETによる生体内での線量輸送の画像。この例では、直腸癌の術前患者に4門照射法を用いている。中央部のコールドな領域は、腸内ガスによる線量低下に起因している[33を参照]。

10) A further possibility with PET-CT imaging in radiation therapy is to visualize the integral dose delivery and tumor vasculature in the patient during or after the treatment (cf. Fig. 7).

Often 2), 9) and 10) are intertwined due to the high interstitial pressure inside the Gross tumor [2] as seen both in Figs. 6 and 7 since both the blood flow and the metabolism are then significantly reduced in the tumor core. The high pressure reduces the blood flow so the diagnostic compounds don't even reach the tumor in sufficient amounts. Here it may be useful to first give a Platelet Derived Growth Factor (PDGF) antagonist to open up the vasculature before the treatment is started [2]. Otherwise it may take as long as one week or more before the vascular circulation in the tumor core is improved, due to the inefficient tumor cell kill under hypoxia, slowly resulting in a more efficient tumor reoxygenation (cf. Figs. 6 and 7).

Finally, the PET-CT camera is the ideal device for advanced virtual CT simulation, allowing unprecedented accuracy in the simulation of the planned dose delivery and producing ideal fused images of the expected portal verification views with the projected tumor cell density from the PET images superimposed on the CT based digitally reconstructed normal tissue background. This

高いためである[2]。圧力が高いと血流が低下し、診断用の化合物を使用しても、診断に足るだけの量が腫瘍に到達しない。そういう場合には、治療を開始する前に、血小板由来成長因子(PDGF)拮抗薬を投与して血管系を開かせておくという手段を利用することである[2]。さもないと、低酸素状態では腫瘍細胞を十分に死滅させられないため、腫瘍中心部内の血流が改善するまでに1週間以上もかかることがある。これにより、徐々にではあるが腫瘍がより効率的な形で再酸素化されていく(図6と7を参照)。

最後に、PET-CTカメラは高度な仮想CTシミュレーションに理想的な機材であり、計画された線量分布に対して、これまでになく精度でのシミュレーションを可能にする。また、CTベースのデジタル再構成による正常組織を背景に、所定のポータルを確認するための画像と、PET画像から推定される腫瘍細胞密度とを重ね合わせ、理想的な融合画像を作成することができる。この情報は、強度変調した光子の線量分布と、非常に不均一な腫瘍および/あるいは複雑な形状で顕微鏡的な進展をしている腫瘍を比較する際には、最も重要である。MRや最近のMRSIによる腫瘍代謝のイメージング手法の新技術が急速に発展しているが、それでもなおPETは、おそらく小さな腫瘍細胞塊に対する最も鋭敏な検出方法であり続けると思われる。したがって今後は、放射線治療における3つの主な作業(すなわち画像診断、治療計画、線量輸送)とそのための機材を非常に効率的に結び付けるインターフェースを開発し、それらの間の最適な伝達方法と相互作用

information is of prime importance when comparing the alignment of intensity modulated photon dose delivery with a highly heterogeneous tumor and/or a tumor of complex shape with extensive microscopic spread. PET will probably remain the most sensitive detection method for small tumor cell masses even though MR and more recently MRSI are rapidly allowing new improved tumor metabolite imaging methods. In the future we will therefore need very effective interfaces between the three main types of radiation therapy activities and equipments, namely those for diagnostic imaging, therapy planning and dose delivery, in order to ensure optimal communication and interaction between them. A dedicated 3D image handling and display workstation will therefore be needed where all these activities can be monitored, controlled and reviewed for optimal assurance of treatment quality during radiation therapy.

#### Mean dose delivery monitoring

For high energy photon and ion beams it is in addition possible to image the dose delivery in vivo using PET-CT imaging: 10). High-energy photons from some 20 MeV and above have sufficient energy to knock out neutrons from carbon, nitrogen and oxygen nuclei in the irradiated tissues of the patient. The remaining  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ , and  $^{15}\text{O}$  nuclei are all PET emitters that can be imaged in the patient during or immediately after treatment to visualize the mean dose delivery (Fig. 7 and [33-34]). Since this photonuclear activation depends on the amount of C, N, and O atoms in various tissues and the half-life of the associated PET nuclides are quite different (20 min, 10 min and 2 min, respectively), the induced tissue activity will not be strictly proportional to the absorbed dose even though both the activation and the absorbed dose are proportional to the photon fluence. To be more precise, the Activation is mainly produced in the energy range of the gigantic photonuclear resonances between 20 and 30 MeV, whereas all photon energies contribute to the absorbed dose.

Furthermore, the absorbed dose is really delivered by the secondary electrons set in motion by the photons, so dose build-up phenomena are not accurately imaged by photonuclear PET activation, even though this might seem to be the case, e.g. in the build-up region owing to the positron diffusion and finite resolution of most PET cameras. Taking all these factors into account, it is possible by appropriate selection of the time of imaging after therapy so the oxygen and carbon activities are similar in soft tissues to obtain fairly accurate mean dose delivery pictures (Fig. 7) except possibly in

を確保することが必要になる。専用の3D画像処理/表示ワークステーションによって、これらすべての作業をモニター、制御、再検討し、放射線治療における最適な治療の質を保証することが必要である。

#### 線量分布の確認

高エネルギーの光子およびイオン線ではさらに、PET-CTを利用した、生体内での線量輸送のイメージング(10)も可能である。高エネルギー(20MeV前後かそれ以上)の光子線には、患者の照射組織内で炭素、窒素、酸素の原子核から中性子をはじき出す十分なエネルギーがある。残った原子核の $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ は、いずれも陽電子の放出核であり、治療中あるいは治療直後の患者の体内でイメージングでき、これによって平均線量分布を視覚化できる(図7と[33-34])。この光核反応による放射化は、種々の組織に含まれるC、N、O原子の量に依存し、生成される陽電子放出核種の半減期もそれに伴い大きく異なってくる(それぞれ20分、10分、2分)。そのため、放射化と吸収線量の両者が光子のフルエンスに比例していたとしても、誘発される組織中の放射化は、厳密には吸収線量に比例しない。より正確には、放射化は主として20~30MeVという非常に大きな光核共鳴のエネルギー範囲で引き起こされるが、吸収線量には光子の全エネルギーが関与する。

さらに、吸収線量は、実際には光子によって動かされた二次電子によって付与されるため、光核反応による陽電子放出核種の生成分布では、線量のビルドアップは現象として正確に描写されない。ただし、陽電子の拡散に由来するビルドアップや、多くのPETカメラにおける分解能の低さなどから、あたかもビルドアップが発生しているように見える場合はある。これらすべての要因を考えに入れ、軟部組織での酸素と炭素の放射化が同等になるよう治療後の画像取得時間を正しく選択すれば、高分解能のPETカメラを使用することで、ビルドアップは描写できなくとも、ほぼ正確な平均線量分布の画像を得ることができる(図7)。血管の豊富な領域では治療後に $^{15}\text{O}$ が急速に失われ、 $^{15}\text{O}$ の通常の半減期である2分よりも速く放射能の低下が進んでしまうため、腫瘍と組織の血管系のイメージングに、生体内の光核反応を

the build-up region when using high-resolution PET cameras. It is interesting to notice that the photonuclear reactions in vivo can also be used dynamically to image tumor and tissue vasculature since the rapid loss of  $^{15}\text{O}$  after treatment in well-vascularized regions will result in an increased loss of activity beyond the normal 2 min half-life of  $^{15}\text{O}$  (cf. [35]). This type of imaging would benefit from real-time PET between accelerator pulses since the accelerator duty cycle is only 0.1%. However, the  $\gamma$ -ray bursts during the 5- $\mu\text{s}$  accelerator pulses may totally saturate the sensitive electronics of a normal PET camera.

In ion beams a much wider range of nuclear reactions are possible making true dose delivery imaging quite complex. However, when using a therapeutic beam of a positron emitting radionuclides such as  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ , or  $^{15}\text{O}$ , it will be possible to image primarily the Bragg peaks of the ions that are of key importance when using 3D biologically optimized Bragg peak scanning (cf. [36-38]). Furthermore, for radioactive beams, every ion will contribute to the imaging making the process less dependent on the wide spectrum of possible nuclear reactions between projectile and tissue (cf. [18, 39-40]). In fact, the specificity to image the Bragg peak with  $^{11}\text{C}$  is close to 50 times higher than that with  $^{12}\text{C}$ . The possibility to do real-time PET imaging with ions improves the treatment accuracy and allows an accurate quality assurance of the dose delivery, particularly when the ion beam stopping powers of the tissues are uncertain [39]).

### Adaptive BIOART planning

The availability of PET-CT tumor imaging with FDG or more tumor-specific tracers opens up the possibility for truly biologically optimized therapy. However, at the onset of treatment, patient individual tumor responsiveness data are not generally available so the initial treatment plan will be based mainly on the measured density distribution of tumor cells and historic data on the radioresistance of the normal tissues and the given tumor type and stage. Clearly, as our knowledge about altered genes and their influence on the radiation responsiveness of the tumor and the normal tissues increases, it should be possible to use a genetic screening assay to more accurately estimate the radiation response rather than just using the tumor type and stage. This is already considerably more information than is available in classical radiotherapy and it will of course be useful data for biologically optimized therapy where only the clonogen density is estimated from the tumor type and

動的に利用することもできるというのは魅力的である ([35]を参照)。加速器の動作周期はわずか0.1%なので、この種のイメージングでは、加速器パルス間のリアルタイムPETを利用することが有益であろう。しかしながら、5マイクロ秒の加速器パルスでの $\gamma$ 線バーストが、通常のPETカメラの高感度の電子素子を完全に飽和させる可能性がある。

イオン線では、はるかに幅広い核反応が起きる可能性があり、真の線量分布の画像を得ることは非常に複雑な作業になる。しかし、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ のような陽電子放出核種を治療ビームに利用することで、三次元で生物学的最適化済みのブラッグピークスキヤニングを使用する際に非常に重要となる、イオンのブラッグピークを主体とする画像を得ることができる ([36-38]を参照)。さらに、放射性ビームでは、すべてのイオンが画像に寄与するため、入射粒子と組織との間で起こり得る多種多様な核反応によるプロセスへの影響は少なくなる ([18, 39-40]を参照)。実際、 $^{11}\text{C}$ についてのブラッグピークのイメージングにおける特異性は、 $^{12}\text{C}$ の場合より50倍近くも高い。リアルタイムPETのイメージングにイオンが利用できると、治療の精度が向上し、線量輸送に関して品質保証がより正確なものとなる。これは、特に組織のイオン線の阻止能が不明である場合に有効である ([39]を参照)。

### BIOARTの適応性治療計画

FDGやさらに腫瘍特異性の高いトレーサを用いたPET-CT腫瘍のイメージングにより、真に生物学的に最適化された放射線治療の可能性が開かれる。しかし、治療開始時には、患者の個々の腫瘍に関する感受性のデータが必ずしも得られないため、最初の治療計画は、主として測定済みの腫瘍細胞密度分布と、正常組織や腫瘍種別・病期ごとの放射線抵抗性に関する過去のデータに基づいて行われることになる。遺伝子の変化とそれによる腫瘍や正常組織の放射線感受性への影響についての知識は確実に蓄積されてきており、腫瘍の種別と病期だけではなく遺伝子スクリーニング分析を活用することで、放射線感受性をより正確に推定することは可能ではなくはない。これだけでもすでに、古典的な放射線治療で用いられる情報をかなり上回っている。無論、生物学的に最適化された放射線治療で、腫瘍の種別と増殖パターンから増殖性細胞密度だけが推定されているような場合にも、このデータは有益であろう。幸いなことに、正常組織のデータは、過去のデータから確実に得ることができる。患者の遺伝的素因によって偏差が生じることはあっても、腫瘍のデータを獲得す

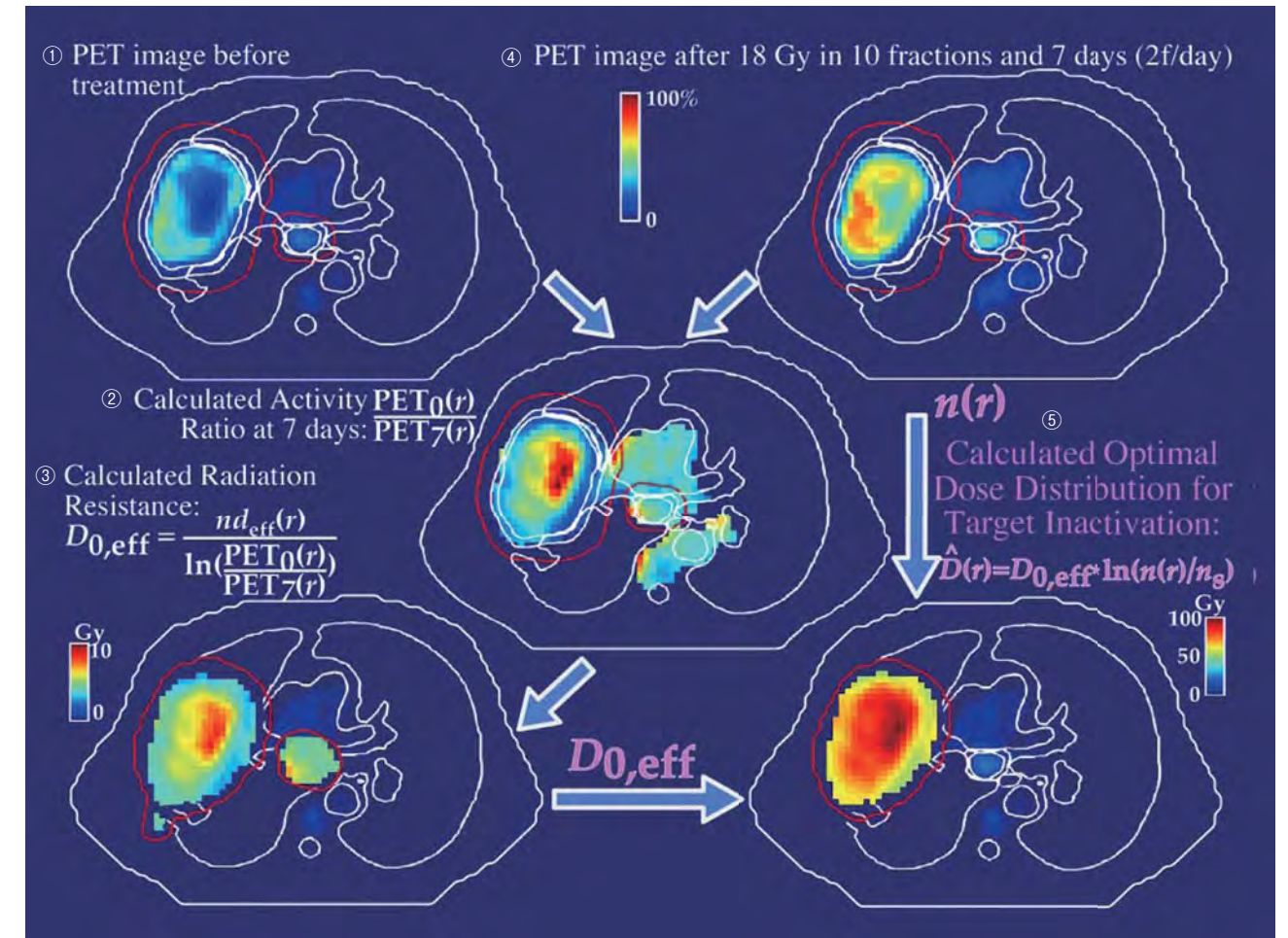


Fig. 8: Dose responsiveness imaging applied on a large lung cancer. By taking the ratio of the tumor FDG uptake before therapy and after a week of treatment and 18 Gy of tumor dose it is possible to quantify the change in activity and also the effective radiation resistance,  $D_0$  or  $D_{0,eff}$ . From  $D_{0,eff}$  and the tumor cell density it is possible to estimate the optimal dose level required for tumor eradication (lower right panel) without considering the risk for normal tissue damage which generally is low for light ion and photon IMRT treatments.

[図中] ① 治療前のPET画像 ② 第7日の活性比の計算値 ③ 放射線抵抗性の計算値 ④ 10分割で各18Gyを7日間照射(1日につき2分割)した後のPET画像 ⑤ 標的を不活性化するための最適線量分布の計算値

図8: 大きな肺癌に適用された線量応答のイメージング。治療前と腫瘍線量18Gyでの1週間の治療後を比較して腫瘍のFDG取り込みの比を求めることにより、活性の変化や、有効放射線抵抗性 $D_0$ または $D_{0,eff}$ も定量化することができる。 $D_{0,eff}$ と腫瘍細胞密度から、正常組織障害のリスクを勘案しなくとも、腫瘍を根絶させるのに必要な最低線量レベルを推定することができる(右下の描画)。軽イオン線と光子線のIMRT治療では、一般に正常組織障害のリスクは低い。

growth pattern. Fortunately, normal tissue data can be taken from historic data more safely than can tumor data, even though deviations may occur depending on the genetic predisposition of the patient. In this context the use of stochastically optimized therapy is a useful tool when trying to make the treatment as robust as possible taking into consideration a wider range of variability in tumor and normal tissue sensitivities [41].

A more reliable treatment plan can thus be made preferably using biologically optimized intensity-modulated therapy planning and the patient is treated for about 3 treatment fractions before a repeated PET-CT image is recorded to obtain tumor responsiveness data early on in the treatment. This image set should be recorded preferably after a relaxed weekend in order to reduce the effects of physical activity and radiation damage on normal tissue as imaged by FDG. Beyond

る場合よりはるかに好都合である。これを前提とすれば、確率的に最適化された治療は、さらに広範囲にわたる腫瘍および正常組織の感受性の変動を考慮に入れて、治療をできるだけ確かなものにしようとする際に有用な手段である [41]。

このように、なるべく生物学的に最適化された強度変調治療計画を活用し、予め患者に約3回の分割照射治療を行ってから、PET-CTのイメージングを反復的に撮像して、治療早期に腫瘍応答のデータを得ることにより、一層信頼性の高い治療計画を作成することができる。こうした一連の画像は、身体活動の影響や、FDG画像の対象となっている正常組織への放射線障害の影響を小さくするよう、休養した週末の後に撮像することが望ましい。最初の2週間の治療を終えた後では、機能的な腫瘍細胞の領域が急速に縮小し、正常組織反応の影響が加速するため [42]、治療早期に大きな腫瘍部分が見逃されていた場合を除けば、イメージングを実行する意味がなくなってしまう。

こうして最初の1~2週間の治療を終えた後には、腫瘍の

the first two weeks of therapy the functional tumor cell compartment is rapidly reduced and normal tissue response effects are accelerated [42] so meaningful imaging is no longer feasible, unless a major part of the tumor has been missed during the early part of the treatment.

After the first week or two of therapy, we should thus be able to have patient-specific data on the responsiveness of the tumor. This data set should then be used for a totally revised treatment plan taking not only the new biological response data into account but also the new information recorded on the tumor cell distribution after the first weeks of therapy. Ideally, this should be the final treatment plan where necessary corrections due to factors such as possible beam tumor misalignments, deviations in tumor sensitivity from historic data, and the local tumor responsiveness due to hypoxia should be taken into account. Preferably, if mean dose delivery monitoring is performed, this information, too, should be used for comparison with the initially planned delivery, and corrections could be made for the average motion of internal organs. In this way, an adaptive dose delivery phase could start in week 3 which would be much more reliable, with a high probability of achieving complication-free cure and correcting for possible errors in the execution of the initial treatment plan during the first weeks of treatment. The new high contrast more tumor specific imaging tracers based on fluorinated thymidine analogs seem to be a good starting-point for this type of development [43-44].

In Figs. 8-10 a first application of the new BIOART procedure is illustrated showing a common situation for large bulky tumors. These tumors are commonly associated with large interstitial tumor pressures resulting in a high degree of internal hypoxia and significantly reduced vascularization except at the tumor periphery as seen both in Figures 6 and 8. Fig. 6 is from an early study by André de Schryver 1985 [1] illustrating the response of a non Hodgkin lymphoma on the neck, with one large largely hypoxic tumor with minimal uptake in the core but with a better vascularized periphery whereas the smaller more active one has a more active central uptake of  $^{13}\text{NH}_3$  ammonia. After a rather conventional treatment the smaller more active tumor is largely controlled whereas the large hypoxic tumor was debulked but most likely not controlled with its high uptake after therapy due to tumor cell protection by the high initial hypoxia.

A lung cancer with very similar properties as the larger neck node in Fig. 6 with a large hypoxic tumor

反応性に関する患者固有のデータが得られることになる。そして、この一連のデータを活用して、治療計画の全面的な見直しをする。その際、新たな生物学的反応のデータだけでなく、治療第1週以後に記録された腫瘍細胞分布に関する新たな情報をも考慮に入れる。理想としては、これを最終的な治療計画としたいところであるが、腫瘍に対する照射位置のずれ、腫瘍感受性の過去データからの逸脱、低酸素に起因する局所腫瘍反応性などの要因から必要となる修正を勘案することになる。こうした情報は、平均線量輸送のモニタリングを実施する場合にも、最初の治療計画との比較検討に利用することが望ましい。そうすることで、内臓の平均的な運動に対する補正ができよう。このようにすれば、適応的な線量照射を、手堅いタイミングである第3週に開始することができる。この時期であれば、合併症なしに治療できる確率、および治療第1週に最初の治療計画を実施した際に生じた可能性のある誤差を修正できる確率が高い。フッ素チミジン誘導体をベースとするこの新しい画像トレーサは、コントラストが高く、腫瘍特異性により合致しているため、このような開発の出発点として好適であると思われる [43-44]。

図8~10に、新しいBIOART法の最初の実施例を示す。これらは、巨大な腫瘍の一般的状況を描いたものである。このような腫瘍は通常、腫瘍組織間質圧が高くなるため内部には高度な低酸素状態が生じ、図6と8に見られるように、腫瘍辺縁部以外では血管系が著しく減少する。図6は、André de Schryverが1985年に発表した初期の研究 [1] から引用したもので、頸部の非ホジキンリンパ腫の反応を示している。ほぼ全体的に低酸素になっている大きな腫瘍では、中心部での取り込みはわずかだが、辺縁部は血管が豊富である。一方、より小さい腫瘍の方には中心部に活発な $^{13}\text{NH}_3$ アンモニアの取り込みがある。この腫瘍に対して在来の放射線治療を試みた結果、小さく活動的な方の腫瘍はほぼ制御された。一方で大きい方の腫瘍は減量したものの、内部の低酸素状態が当初から高度であったために腫瘍細胞が温存され、治療後も取り込みが高かったことから、制御されていない可能性が高い。

図6の大きい頸部結節と非常に似た性質を持つ肺癌の例では、おそらく腫瘍組織間質圧があまりに高いために、腫瘍中心部に大きな低酸素領域が生じている [2]。治療前と治療第1週後のFDG PETの画像に基づく、図の下段に示す腫瘍については、全体にわたる最適線量分布と $D_{0,eff}$ の変動の計算が可能であった [18]。強い低酸素状態にある腫瘍中心部は、PDGF拮抗薬のような薬物を使用して減圧しないと、根治させるにはかなり高い線量を必要とすることが明らかに認められる [2]。 $D_{0,eff}$ の分布、最適な物理的線量分布、および物理的に最適化された現実的な線量分布を図の右側に示す。

図8に示した大きな肺腫瘍は、図6の大きい頸部結節と概観が非常に似ている。この症例はEUの第6回フレームワークプログラム:BioCareに則り、マーストリヒトで治療されたものである [45]。この腫瘍では、図に示すように治療前と治療第1週後のいずれのFDG取り込みも入手可能であったため、図の下段に示すように、論文掲載の式 ([3]と [18]

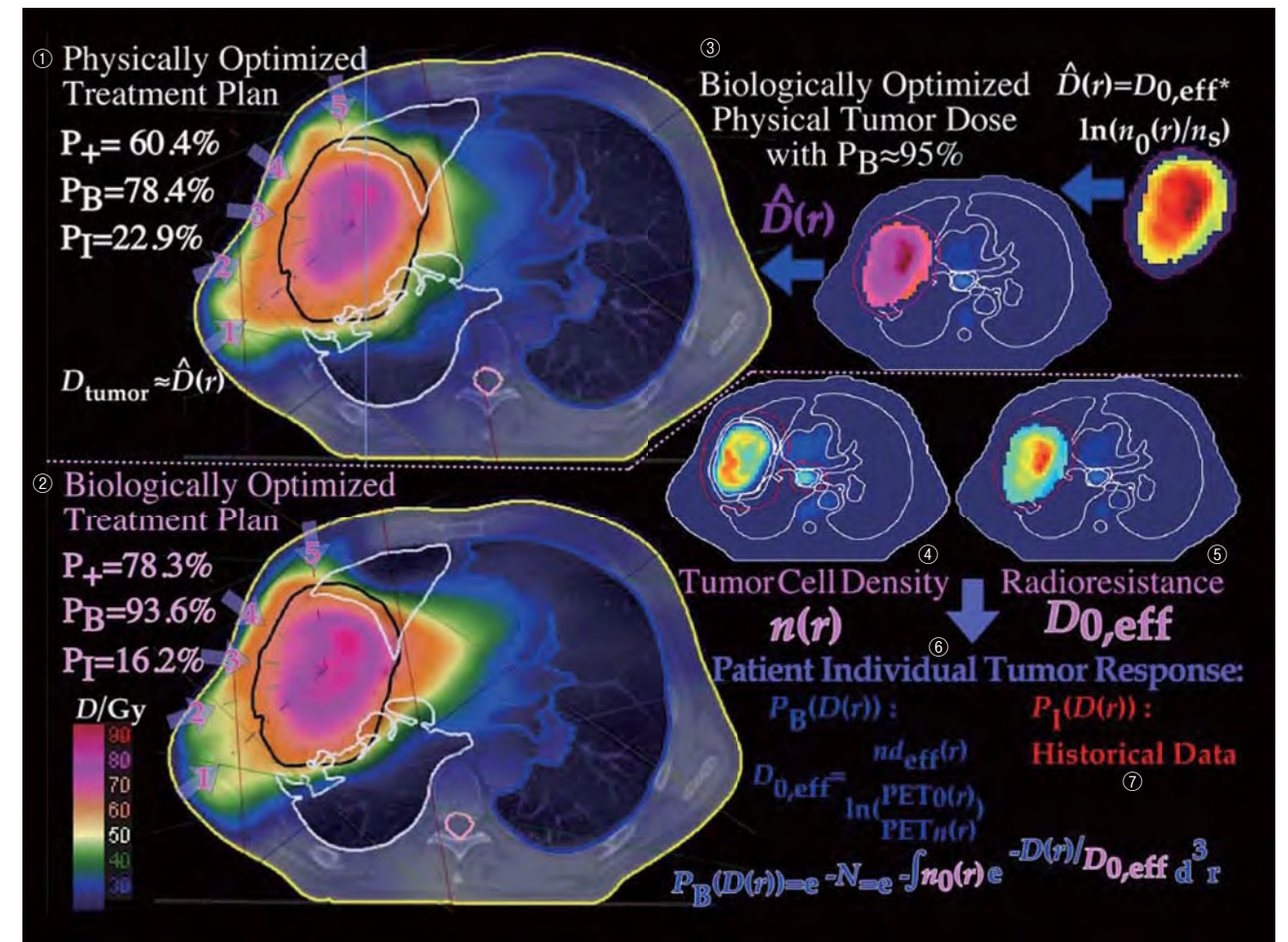


Fig. 9: The optimal dose distribution in b) can be used as objective for physical therapy optimization. Even more accurately the tumor cell density,  $n(r)$ , and estimated  $D_{0,eff}(r)$  can be used for biologically effective dose delivery optimization using the clinically observed tumor response and historically observed dose response data for normal tissue side effects that are systematically much more similar between patients than the effective tumor response.

【中】 ① 物理的に最適化された治療計画 ② 生物学的に最適化された治療計画 ③ 生物学的に最適化された物理的腫瘍線量、 $P_B=95\%$  ④ 腫瘍細胞密度 ⑤ 放射線抵抗性 ⑥ 患者別の腫瘍応答 ⑦ 過去のデータ

図9: b) の最適線量分布は、物理的な治療最適化の目標に使用できる。より正確にいうと、腫瘍細胞密度 $n(r)$ と推定 $D_{0,eff}(r)$ を活用して生物学的に有効な線量伝達の最適化ができる。この最適化には、臨床で観察される腫瘍反応と、過去に観察された正常組織の副作用に関する線量反応データ(有効腫瘍反応に比べて、体系的に患者間での類似性がはるかに高い)を利用する。

core, probably due to too high interstitial tumor pressure [2]. Based on the FDG PET images before therapy and after the first week of treatment it was possible to calculate the optimal dose distribution and the  $D_{0,eff}$  variation across the tumor in the lower panel [18]. It is clearly seen that the strongly hypoxic tumor core needs substantially higher doses for irradiation if no farmaca like PDGF antagonists are used to release the pressure [2]. The  $D_{0,eff}$  distribution, the optimal physical dose distribution and a realistic physically optimized dose delivery are shown by the right panels. The large lung tumor in Fig. 8 is very similar in appearance to the large neck node in Fig. 6 and was treated in Maastricht in connection with the 6th Framework Program of EU: BioCare [45]. For this tumor the FDG uptake both before and after one week of therapy was available as shown in the figure allowing calculation of the spatial variation of the radioresistance

を参照)に従って、腫瘍の放射線抵抗性の空間的変動を計算することができた。こうした大きな腫瘍には、腫瘍細胞が部分的に強い低酸素状態にあり、より均一に死滅させるには、線量分布は必然的に不均一になることが示されている。第1週後のFDG取り込みを見ると、放射線による細胞死によって腫瘍内の圧力が低下し、より多くの酸素、栄養分、FDGが中心部に到達し、その後の治療の効果を高めていることがわかる。別の方法としては、前述のようにPDGF拮抗薬を用いて腫瘍の圧力を下げた後に放射線治療を開始することも考えられる。これにより、腫瘍の治療に必要な総線量と正常組織への副作用は共に大きく低減される。またそれと同時に、自明のことではあるが、合併症を引き起こさずに治療できるケースも実質的に増加する。BIOART法の科学的根拠を図8に示す。これは、治療中の腫瘍の放射線感受性と平均線量分布を推定するには、放射線治療の早期段階において反復的にPET-CTのイメージングを取得することがどのような形で利用できるかを描いたものである。さらにこの情報は、前掲の図1に示すような生物学に基づく逆方向からの治療計画に

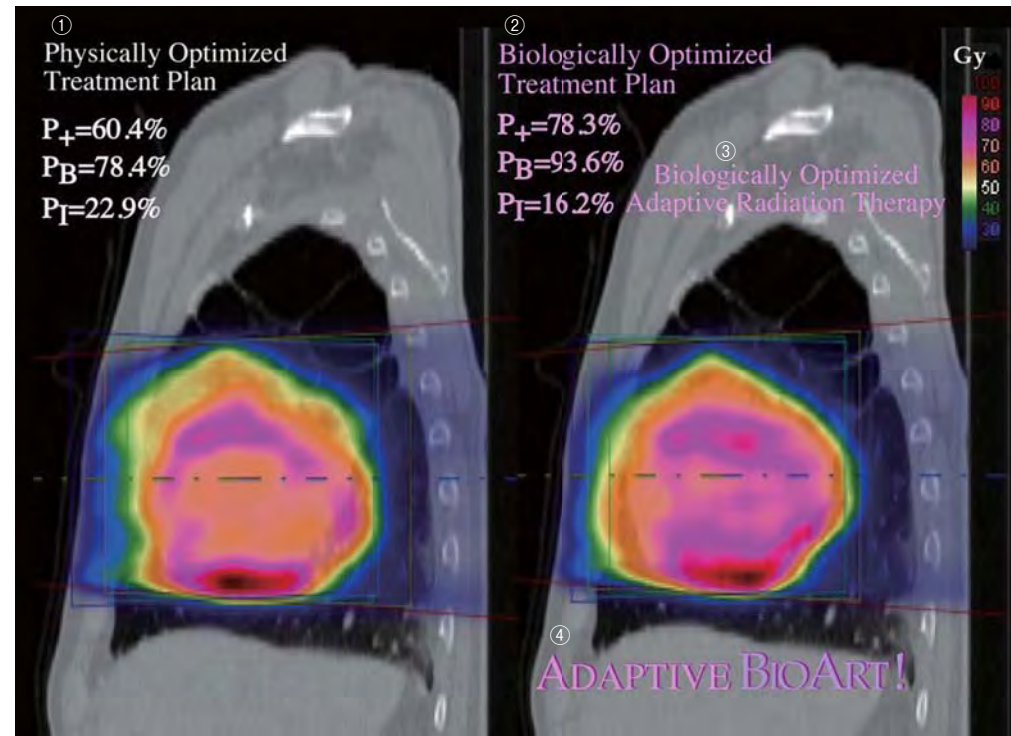


Fig. 10: Interestingly, the derived final dose delivery in c) for both physical and biological optimization results in dose distributions where the increased tumor cell survival in the lower part of the tumor near the diaphragm is compensated for by increased dose delivery during the last few weeks as seen in this perpendicular slice through the tumor in c). Most likely the tumor border was partly outside the beam due to diaphragm motions causing increased tumor cell survival at the lower boundary. This is thus a clear cut example how the BioArt approach can be used for biologically optimized adaptive radiation therapy.

【図中】①物理的に最適化された治療計画 ②生物学的に最適化された治療計画 ③生物学的に最適化された適応放射線治療 ④適応的なBIOART!

図10：興味深いことに、物理的な最適化と生物学的な最適化のいずれについても、c)で導いた最終的な線量輸送から求めた線量分布では、横隔膜に近い腫瘍下部で生存する腫瘍細胞が増加した分が、最後の数週間で線量伝達を増加した分によって相殺されている。c)の腫瘍の垂直断面にそれが見られる。最も可能性が高いのは、横隔膜の運動によって腫瘍の境界の一部がビームの外に出たため、下端での腫瘍細胞生存率が増加したということである。よってこれは、生物学的に最適化された適応放射線治療に対し、どのようにBioArt法を利用できるかを、明確に示した事例である。

of the tumor as illustrated in the lower panel according to published equations, cf. [3] and [18]. This clearly shows that these bulky tumors should be given a non uniform dose delivery to allow a more uniform eradication also of the more hypoxic tumor cell compartment. As seen from the FDG uptake after the first week, the radiation induced cell kill releases the pressure in the tumor so that more oxygen, nutrients and FDG can reach the core and make the rest of the treatment more effective. An alternative approach would be to use a PDGF antagonist as mentioned above to release the pressure in the tumor before the radiation treatment is started. This would considerably reduce the total dose needed for tumor cure and would significantly reduce the normal tissue side effects and of course simultaneously increase the complication free cure substantially. The scientific bases for the BIOART approach is presented in Figure 8 illustrating how repeated PET-CT imaging during the early phase of radiation therapy can be used to estimate the tumor radiation responsiveness and mean dose delivery during the treatment. This information can then be used for biologically based inverse treatment planning

利用することができ、また図9のように、生物学的/物理的な目標関数を活用して、利用可能な放射線治療方法での最適線量分布を求めることができる。図8～10では、進行肺癌の光子放射線治療についてこの技法を説明しているが、軽イオン線でも同程度かより優れた形で実施できるであろう。

非常に興味深いことに、図8の右下隅に示される治療の最終期間における最適線量分布を矢状断面(図10)で見ると、腫瘍中心部への線量が増加しているだけでなく、横隔膜に近い肺腫瘍の下部が著しく増大していることもわかる。これは、横隔膜の運動によって腫瘍下部がビームのペナumbra領域に移動し、この部分の細胞生存率が高まったためである。この事例は、BIOART法の適応能力を明確に示している。ゆえに、治療の第1週は、線量輸送の異常の大半を追跡できるので、絶好の期間となる。これをもとに、その後の治療期間に適応的な補正ができる。治療の第1週後に細胞生存率が局所的に高まったことで、腫瘍の動きがPET-CTのイメージングで捉えられたというのは興味を引く。これにより図10は、線量輸送異常を検出するという、生物学的に最適化された放射線治療の能力を、BIOART法を通じて示すものとなる。このような方法は明らかに、生物学的に最適化された定位放射線治療の計画にとって大きな価値を持つものとなる。

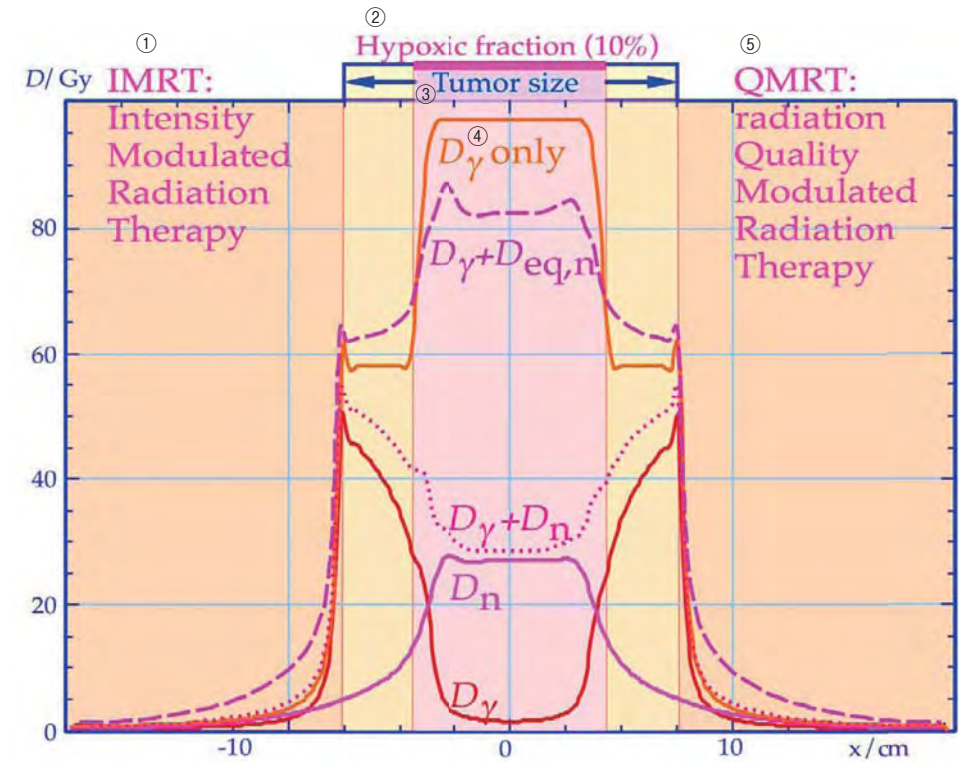


Fig. 11: The biological optimization algorithm is here selecting a high neutron (or carbon ion) dose in the hypoxic tumor core whereas the well oxygenated periphery is best treated with photons.

【図中】①IMRT:強度変調放射線治療 ②低酸素部分(10%) ③腫瘍サイズ ④D<sub>γ</sub>のみ ⑤QMRT:線質変調放射線治療

図11：この場合、生物学的最適化のアルゴリズムは、低酸素の腫瘍中心部に対しては高線量の中性子線(または炭素イオン線)を選択する一方、酸素に富んだ周辺部には光子線を使用して治療するのが最良の方法となる。

as shown in Fig 1 above and derive the optimal dose delivery with available radiation modalities in Fig 9 using biological or physical objective functions. This technique is clearly illustrated in Fig 8-10 for photon therapy of an advanced lung cancer, but could have been performed equally well or even better with light ions.

Very interestingly, when we look at the optimal dose delivery during the last part of the treatment in the lower right corner of Fig. 8 in the sagittal plane (Fig. 10) we not only see the increased dose to the tumor core but also a significant boost to the lower part of the lung tumor close to the diaphragm. This is a clear cut demonstration of the adaptive power of the BIOART approach since the cell survival was larger in the lower part of the tumor where due to the diaphragm motion it moved into the penumbra region of the beam. The first week of therapy is therefore unique since then we can trace most dose delivery anomalies for adaptive correction during the remainder of the treatment. It is fascinating that the tumor motion has been picked up by PET-CT imaging due to a higher local cell survival after the first week of therapy. Fig. 10 therefore illustrates the power of biologically optimized

こうした結果を受け、将来は大きな腫瘍に対するPDGF拮抗薬と放射線の複合作用をより正確に定量化することが必要である。大きな腫瘍の場合、放射線のみで治療するとすると、腫瘍を最大限にまで治癒して低酸素の影響や正常組織の障害を最小限にするためには、軽イオン線が必要となりうる。ここでの究極の開発目標は、低酸素の中心領域での腫瘍の様々な状態や、酸素に富んでいることの多い顕微鏡的な侵襲領域に合わせて、使用する放射線のLETやRBEを違えて対応すること、つまり図11に示すような線質変調放射線治療(QMRT)での治療を行うことである。この場合、生物学的最適化のアルゴリズムは、低酸素の腫瘍中心部に対しては高線量の中性子線(または炭素イオン線)を選択する一方、酸素に富んだ周辺部には光子線を使用して治療するのが最良の方法となる。図6と8に示したように、QMRTにおいて、軽イオン線はまさに究極的定位放射線治療の手段となり、LETを正しく組み合わせることにより、腫瘍中心部と周囲の正常組織に広がる顕微鏡的な侵襲領域とを治療することができる。リチウム～酸素のイオン線は低酸素領域に最適で、電子線および陽子線あるいはヘリウム線は顕微鏡的な侵襲領域に最適であることが明らかになっている。

adaptive radiation therapy to pick up dose delivery anomalies through the BIOART approach. Obviously, such an approach would be of great value for biologically optimized stereotactic treatment planning.

In the future we therefore need to more accurately quantify the combined effect of PDGF antagonists and radiation on large tumors where radiation alone may otherwise require light ions to maximize tumor cure, minimize the effect of hypoxia and minimize the normal tissue morbidity. The ultimate development here is when the different state of the tumor in the hypoxic core and the often better oxygenated microscopic invasive region are treated with different LET's and RBE's using radiation Quality Modulated Radiation Therapy (QMRT) as shown in Fig 11. The biological optimization algorithm is here selecting a high neutron (or carbon ion) dose in the hypoxic tumor core whereas the well oxygenated periphery is best treated with photons. The light ions are really the ultimate stereotactic treatment modality for QMRT as seen in Figs. 6 and 8 allowing the right LET combination in the tumor core and the microscopic invasive region into surrounding normal tissues. Clearly lithium to oxygen ions are most suited in the hypoxic core whereas photons, electrons and protons or helium ions are best suited in the microscopically invasive region.

## Conclusions

There is no doubt that with the introduction of PET-CT imaging and the use of FDG and more tumor-specific tracers there is a considerable potential to improve radiation therapy. This is particularly true for radiation biologically optimized therapy planning where the PET images are really the missing link for accurate tumor characterization and delineation, tumor responsiveness determination and treatment response monitoring. This last possibility is clearly demonstrated in Fig. 10 where tumor motion in and out of the penumbra region is picked up and corrected for by a local boost during the last part of the treatment. The possibility to make real in vivo predictive assay of tumor responsiveness is probably the ultimate step in accurate radiation therapy. Even if this new imaging technique is a quantum leap in gross tumor imaging, it will still be very difficult to image the most distant and radiation resistant tumor clonogens since there are probably very few of them or they are probably located in poorly vascularized areas and are therefore unlikely to show up clearly on the images. Hypoxia imaging will therefore be a very useful complement, particularly for very resistant tumors, even though the gross tumor response during the first weeks of therapy

## 結論

PET-CTによるイメージングを導入し、FDGなど腫瘍特異性の高いトレーサを使用することによって、放射線治療を向上させる可能性が著しく高まることは疑いの余地がない。放射線生物学的に最適化された治療計画については特にそうであり、腫瘍の正確な特性解析と視覚化や、腫瘍感受性の判定や、治療反応のモニタリングには、PET画像がまさにミッシングリンクとなっているのである。治療反応のモニタリングについては、図10にその可能性を明示している。そこでは、ペナブラ領域を出入りする腫瘍の動きが、治療の最終期間における局所的な増大として検出され、修正されている。腫瘍感受性に関する生体内での予測解析を現実にするという可能性は、おそらく精密な放射線治療における最終ステップとなるであろう。この新しいイメージング技術は、大きな腫瘍に対するイメージングの飛躍的一步であるとしても、最終的なゴールである、放射線抵抗性の腫瘍増殖性細胞を画像化することは、まだ非常に困難である。その理由は、そうした細胞は数が非常に少ないか血管に乏しい領域にあると考えられ、それゆえ画像には明確な形で現れにくいからである。そこで、それを補うものとして、低酸素の画像化が、特に、非常に抵抗性の強い腫瘍に対しては極めて有用である。もっとも、治療の第1週における大きな腫瘍の反応では、初期の低酸素レベルは基本的に考慮されているのではあるが。とはいえ、低酸素部位

basically takes the initial level of hypoxia into account. However, the specificity and sensitivity of hypoxia imaging is often reduced due to the poor vasculature in these tumor regions.

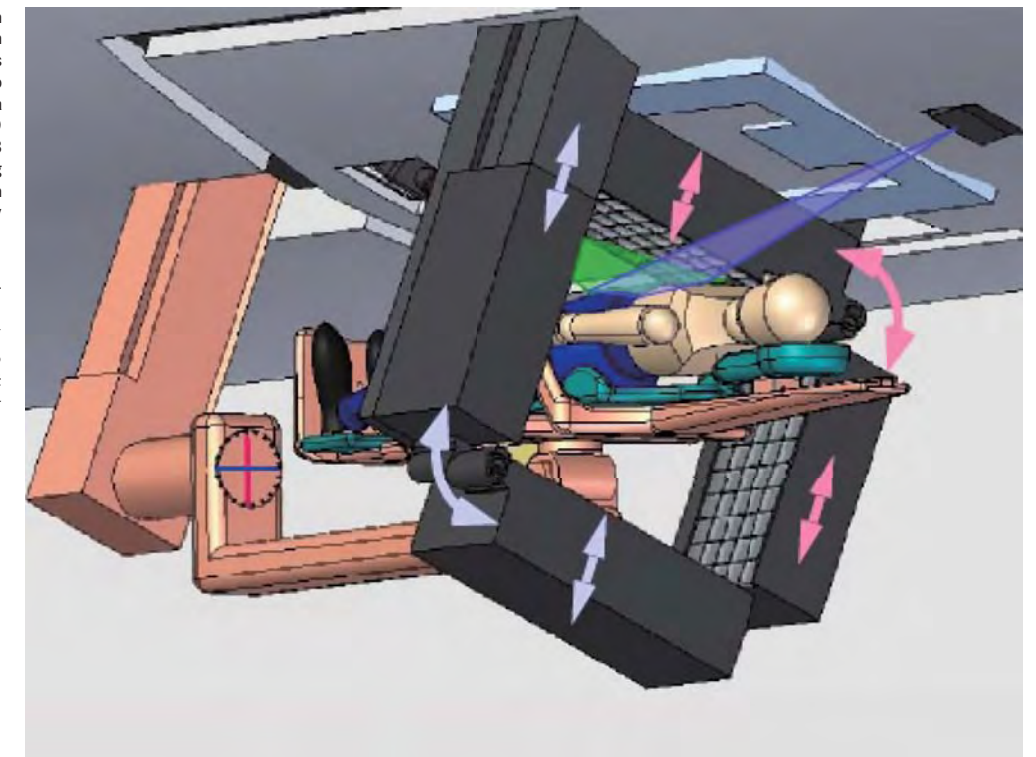
The possibility to image both the integral dose delivery and the tumor response in vivo gives us the opportunity to perform real adaptive therapy where practically all types of clinical error sources can be picked up as long as they influence the dose delivery or the tumor response. To derive maximum therapeutic benefit, it is essential to introduce these new methods with biologically optimized therapy planning, the ultimate tool for combining biomedical, molecular and clinical knowledge with advanced radiation physics and biomedical computing. In fact, the ultimate treatment unit should combine advanced intensity modulated dose delivery with PET-CT imaging in one integral device to improve and simplify imaging in direct connection with the treatment, and possibly also during treatment between accelerator pulses as illustrated in Fig. 12. This latter type of real-time PET-CT imaging is particularly useful, with radiation modalities such as high-energy photons and light ions, which both allow in vivo dose delivery monitoring. If the repeated tumor imaging is done just in connection to a radiation therapy session, it will even be possible to image the tumor on the background of the just delivered dose distribution allowing the ultimate form of tumor dose delivery verification and adaptive treatment on the true target tissues.

のイメージングにおいては、その特異性と感度は低下することが多い。そうした腫瘍領域には血管が乏しいためである。

線量輸送の総線量と生体内の腫瘍反応の両方のイメージングという可能性からは、線量輸送または腫瘍反応に影響を及ぼすものである限りにおいて事実上あらゆる種類の臨床的誤差を検出できるという、真に適応性を有した治療を実施する機会がもたらされる。最大限の治療的利益を引き出すためには、生物学的に最適化された治療計画とともに、これらの新しい方法、つまり生物医学や分子や臨床の知識を高度な放射線物理学や生物医学コンピュータ技術と一体化させるという究極の方法を導入することが不可欠である。実際、究極の治療装置とは、高度な強度変調線量輸送とPET-CTでのイメージングとが1つの装置に統合されていることにより、治療と直結させることでイメージングの進歩および簡素化につながり、またできることなら、図12に示すように、治療においても加速器パルス間に利用できるものとなる。この後者のようリアルタイムPET-CTのイメージングは、高エネルギーの光子線や軽イオン線などの放射線を用い、そのいずれも生体内での線量輸送のモニタリングが可能であることから、特に有用である。腫瘍の反復的なイメージングは、放射線治療のセッションとうまく組み合わせれば、腫瘍を背景にして投与したばかりの線量分布をイメージングすることさえ可能になり、究極的な形で腫瘍線量分布の確認や、真の標的組織に対する適応治療が実施できるようになる。

Fig.12: Illustration how an excentric gantry can treat in four different treatment rooms with ability to do sub-mm auto set up of the patient using a 3-4D Laser Camera, 3-4D Cone beam CT imaging and 3-4D PET-CT imaging covering about 120° variability in beam portal direction in every treatment room.

図12: 偏心的なガントリーによって、4つの異なる治療室で治療を行う方法の図解。3~4Dのレーザーカメラ、3~4DのコーンビームによるCTのイメージング、3~4DのPET-CTによるイメージングを活用した、ミリメートル未満の自動患者整位機能がある。各治療室のビームポータルの向きは、120°ほどの可変性を備えている。



## References

- [1] De Schryver A, Schelstraete K. Toepassingen der Positronenemissietomografie (PET) in de Oncologie. Verhandelingen van de Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België 1987; 6: 413-431.
- [2] Sjöblom T, Yakymovych I, Heldin CH, Östman A, Souchelnytskyi S. Smad2 suppresses the growth of Mv 1 Lu cells subcutaneously inoculated in mice. *Eur J Cancer* 2004; 40: 267-274.
- [3] Brahme A, Ågren A. On the optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Oncol* 1987; 26: 377-385.
- [4] Brahme A. Recent advances in light ion radiation therapy. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2004; 58: 603-616.
- [5] Gustafsson A, Lind BK and Brahme A. A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Med. Phys.* 21: 343-356 (1994).
- [6] Eklöf A and Brahme A. Composit energy deposition kernels for focused point monodirectional photon beams. *Phys. Med. Biol.* 44: 1655-1668 (1998).
- [7] Withers HR, Taylor JMG and Maciajewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 751-759.
- [8] Singh B, Arrand JE and Joiner MC. Hypersensitive response of normal human lung epithelial cells at low radiation doses. *Int J Radiat Biol* 1994; 65: 457-464.
- [9] Shiao C-Y, Sneed P K, Hui-Kuo G S et al. Radiosurgery for brain metastases: Relationship of dose and pattern of enhancement to local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 375-383.
- [10] Herfarth K K, Debus J, Lohr F et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 164-170.
- [11] Denekamp J, Harris S R, Morris C, Field SB. The response of a transplantable tumor to fractionated irradiation. II. Fast neutrons. *Radiat Res* 1976; 68: 93-103.
- [12] Koike S, Ando K, Uzawa A et al. Significance of fractionated irradiation for the biological therapeutic gain of carbon ions. *Radiat Prot Dosim* 2002; 99: 405-408.
- [13] Ando K, Koike S, Uzawa A et al. Biological gain of carbon-ion radiotherapy for the early response of tumor growth delay and against early response of skin reaction in mice. *J Radiat Res* 2005; 46: 51-57.
- [14] Ngo FQH, Blakely EA, and Tobias CA. Sequential exposures of mammalian cells to low- and high-LET radiations. *Radiat Res* 1981; 87: 59-78.
- [15] Lind BK, Persson LM, Edgren MR, Hedlöf I, Brahme A. Repairable conditionally repairable damage model based on dual Poisson processes. *Radiat Res* 2003; 159.
- [16] Tsujii H, Morita S, Miyamoto T, et al. Experiences of carbon ion radiotherapy at NIRS. In: Kogelnik HD, Lukas P, Sedlmayer F, eds. *Progress in radio-oncology VII*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; 2002. p. 393-405.
- [17] Nilsson J, Lind BK, Brahme A. Radiation response of hypoxic and generally heterogeneous tissues. *Int J Radiat Biol* 2002; 78: 389-405.
- [18] Brahme A. Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay based radiation therapy using positron emission tomography-computerized tomography imaging. *Acta Oncol* 42: 123-136, 2003.
- [19] Brahme A. Treatment optimization using physical and biological objective functions. In: Smith A, ed. *Radiation therapy physics*. Berlin: Springer; 1995. p. 209-246.
- [20] Brahme A, Nilsson J, Belkic D. Biologically optimized radiation therapy. *Acta Oncol* 2001; 40: 725-734.
- [21] Brahme A, Lewensohn R, Ringborg U, Amaldi U, Gerardi F, Rossi S. Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. *Nucl Instr Meth Phys Res* 2001a; B184: 569-588.
- [22] Brahme A. Biologically based treatment planning. In: Mustakallio Centennial Symposium Helsinki. *Acta Oncol* 1999; (Suppl. 13): 61-68.
- [23] Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol* 2000; 39: 579-595.
- [24] Brahme A. Individualizing cancer treatment: biological optimization models in treatment planning and delivery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 327-337.
- [25] Brahme A. Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. In: *Seminars in Oncology* 1999; 9: 35-47.
- [26] Brahme A. Dosimetric precision requirements in radiation therapy. *Acta Radiol Oncol* 1984; 23: 379-391.
- [27] Ågren A, Brahme A, Turesson I. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1077-1085.
- [28] Ågren Cronqvist A, Källman P, Turesson I, Brahme A. Volume and heterogeneity dependence of the dose-response relationship for head and neck tumours. *Acta Oncol* 1995; 34: 851-860.
- [29] Brahme A. Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Sem Oncol* 1999; 9: 35-47.
- [30] Lind BK, Nilsson J, Löf J, Brahme A. Generalization of the normalized dose-response gradient to non-uniform dose delivery. *Acta Oncol* 2001; 40: 719-724.
- [31] Löf J, Liander A, Kåver G, Lind BK, Brahme A. ORBIT -/a general object oriented code for radiotherapy optimization. *Radiother Oncol* 1998; 48(Suppl 1): S69.
- [32] Brahme A. Development of radiobiologically based therapy optimization and target definition. Kiricuta IC, ed. *Proc Second Int Symp on Target Volume Definition in Radiation Oncology*. Inst Radiat Oncol, St Vincenz-Hospital, Limburg, Germany, 2002.
- [33] Janek S. 3-Dimensional patient dose delivery verification based on PET-CT imaging of photonuclear reactions in 50 MV scanned photon beams. MSc thesis, Dept. Med Rad Phys, Karolinska Institutet and Royal Institute of Technology, 2002.
- [34] Nordell B. Production of photonuclear beams and radionuclides by photonuclear reactions using a 50 MeV racetrack microtron. Thesis, Stockholm University, 1983.
- [35] Nüssbaum GH, Purdy JA, Granada CO, Emami B, Sapareto SA. Use of the Clinac-35 for tissue activation in non-invasive measurements of capillary blood-flow. *Med Phys* 1983; 10: 4.
- [36] Brahme A, Källman P, Lind B. Optimization of proton and heavy ion therapy using an adaptive inversion algorithm. *Radiother Oncol* 1988; 15: 189-197.
- [37] Brahme A, Källman P, Lind B. Optimization of the probability of achieving complication free tumor control using a 3D pencil beam scanning technique for protons and heavy ions. *Proc Tokyo, World Congr Med Phys Biomed Engineer*, Kyoto, Japan, July 7 /12, 1991.
- [38] Brahme A, Källman P, Tilikidis A. Developments in ion beam therapy planning and treatment optimization. In: Linz U, ed. *Ion beams in tumor therapy*. Chapman & Hall: Weinheim; 1995. p. 290-299.
- [39] Kraft G. Tumor therapy with heavy charged particles. *Prog Part Nucl Phys* 2000; 45: S473-/544.
- [40] Sobolevski N, Gudowska I, Andreo P, Belkic D and Brahme A. Interaction of ion beams with tissue-like media; simulations with the SHIELD-HIT Monte-Carlo transport code. *Proc Shielding Aspects of Accelerators*. Stanford Linear Accelerator Center, California, 2002.
- [41] Kåver G, Lind BK, Löf J, Liander A, Brahme A. Stochastic optimization of intensity modulated radiotherapy to account for uncertainties in patient sensitivity. *Phys Med Biol* 1999; 44: 2955-2969.
- [42] Turesson I, Bernefors R, Book M, et al. Normal tissue response to low doses of radiotherapy assessed by molecular markers. *Acta Oncol* 2001; 40: 941-951.
- [43] Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998; 11: 1334-1336.
- [44] Krohn KA, Mankoff DA, Eary JF. Imaging cellular proliferation as a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol Suppl* 2001; 96S /103S.
- [45] De Ruyscher D, Wanders S, Minken A et al. Effects of radiotherapy planning with a dedicated combined PET-CT-simulator of patients with non-small cell lung cancer on dose limiting normal tissues and radiation dose-escalation: A planning study. *Radiother Oncol* 2005; 1-6.
- [46] Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman E S and Leibel SA. *J Urol* 2001; 166: 876-881. + Private communication 2006.
- [47] Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W and Slater JM. Proton therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348-352.
- [48] Tsujii H, Yanagi T, Ishikawa H, Kamada T, Mizoe JE, Kanai T, Morita S. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2005; 63: 1153-60. + Private communication 2006.



### 3) Overview of the NIRS International Open Laboratory: Particle Therapy Model Research Unit

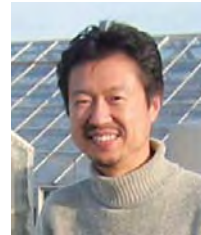
放医研国際オープンラボラトリー:重粒子線治療モデル研究ユニットの概要

Naruhiro Matsufuji<sup>1)</sup>, Anders Brahme<sup>2)</sup>, Yoshiya Furusawa<sup>1)</sup>, Taku Inaniwa<sup>1)</sup>, Tatsuaki Kanai<sup>1)</sup>, Yuki Kase<sup>1)</sup>, Johanna Kempe<sup>2)</sup>, Teruaki Konishi<sup>1)</sup>, Nakahiro Yasuda<sup>1)</sup> and Takeshi Murakami<sup>1)</sup>

1)National Institute of Radiological Sciences 2)Karolinska Institute  
e-mail: matufuji@nirs.go.jp

放射線医学総合研究所

松藤 成弘、稲庭 拓、加瀬 優紀、金井 達明、小西 輝昭、古澤 佳也、安田 仲宏、村上 健  
スウェーデン カロリンスカ研究所  
アンダース プラーメ、ヨハナ ケンブ



松藤 成弘 (Naruhiro Matsufuji)

#### PURPOSE

Charged particle radiotherapy has been conducted at HIMAC of NIRS since 1994. In order to make the best use of clinical experiences with fast neutrons accumulated preceded to the HIMAC project, carbon was chosen (C-ion RT) because of similar biological effectiveness to that of fast neutrons found in biological experiments *in-vivo* and *in-vitro*. For the past 14 years thereafter, accumulated clinical evidences with C-ion indicate outstanding efficacy of the C-ion against various types of tumour and the simultaneous preservation of QOL. It was approved as the "Advanced Medical Technology" by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan in 2003. To date, more than 4,000 patients have been treated under the same framework as that at the initiation in 1994 [1].

Those successful results, on the other hand, promote the update of HIMAC. Development of active beam delivery (scanning) together with a rotating gantry has been investigated [2] in order to increase the conformality of therapeutic to clinical target. In Germany, HIT facility in Heidelberg that will succeed the pilot project at GSI in Darmstadt within 2009 also plans to realize the similar techniques [3]. This situation of the C-ion RT could be summarized as the end of the first era; clinical outcomes are revealing the efficacy of the C-ion RT. At the same time it is also the dawn of the second era; improving the original models and techniques related to the C-ion RT through the investigation of the outcomes accumulated in the first

#### 背景

重粒子線がん治療は粒子線特有のブラッグカーブによる線量の局所集中性に加え、それを修飾する飛程終端領域での高い生物学的効果比 (RBE) により、治療効果と QOL (Quality of Life) の温存が高い次元で達成されることが期待される治療法である。1980 年代の米国での先駆的研究を受け、放射線医学総合研究所の医用重粒子加速器 HIMAC では 1994 年から炭素線による臨床試験が開始された [1]。

患者体内に入射した炭素線は体を構成する元素との間の原子核反応による二次粒子 (フラグメント粒子) の生成やクーロン相互作用によりエネルギーや核種、即ち線質が空間的に大きく分布する。粒子線の生物効果はこの線質に依存することが知られている。しかしそれらの複雑さから、治療計画ではビームの物質中の広がりは無視され、フラグメント粒子の生物効果も炭素イオンに対するもので置き換えるなど、ビームのモデルに多くの近似が導入された [2]。

その一方で重粒子線がん治療は優れた臨床成績に基づき 2003 年に先進医療の承認を受け、普及型装置による全国展開と並行して線量の局所集中性をより一層高めるためのスキャンニング照射法の研究開発が進められる [3] など、新たな段階を迎えている。重粒子線治療のポテンシャルをより引き出すべく、ビームの物理分布・生物効果についても新たなモデル [4-7] が検討されており、その検証が重粒子線治療の最適化・高精度化や臨床効果の理解のために不可欠となっている。

放医研所属のメンバーは重粒子線がん治療に用いられる高エネルギーの荷電粒子線を対象に、線質や生物効果に対する実験やモデル開発に携わってきた。一方、X 線の強度変調放射線療法 (IMRT) の開発者として著名な Prof. Brahme のグループは、重粒子線治療は行っていないものの、その線質分布や生物効果に対して長年独自のモデルによる

era. Along this context, Prof. Brahme has achieved distinguished results through prominent investigation about the issue mostly by theoretical consideration [4]. Collaboration with him and his laboratory will accelerate and strengthen the research activity and result in more fruitful achievements.

Taking this opportunity we hereby establish the International Open Laboratory by taking Prof. Brahme as the distinguished scientist to study the issue by focusing to the investigation of physical, biological and clinical model to be used in the C-ion RT.

#### RESEARCH TARGETS

Various factors affect the clinical effectiveness caused by charged particles. An index, RBE (relative biological effectiveness), is practically used when expressing the extent of biological effect caused by the charged particle beam in regard of photon dose that causes the same endpoint. Due to its complexity, however, the formalism of the RBE has not yet been unified.

The difficulty also lies in the field of physics; high energetic therapeutic beam causes nuclear reactions which cause secondary particles of various species and energies. The following issues will be investigated in the framework.

理論的な研究を実施し、様々な核種の臨床効果を予測してきた [8]。しかしながら、これらモデルの検証を行うために必要とされる実験データは乏しく、治療応用にはその精度評価が喫緊の課題となっている。PHITS や GEANT4 に代表される、線質分布をシミュレーションするためのモンテカルロ計算コードも進展しているが、計算時間・精度の面で治療への応用は未だ現実的ではない。そこで、HIMAC を基盤に両者共同で実験からモデルを検証し、重粒子線治療に供することのできる線質・生物効果モデルの更なる高精度化を試みることにした。

#### 研究対象

以上を鑑み、本研究ユニットでは以下の研究を実施する。

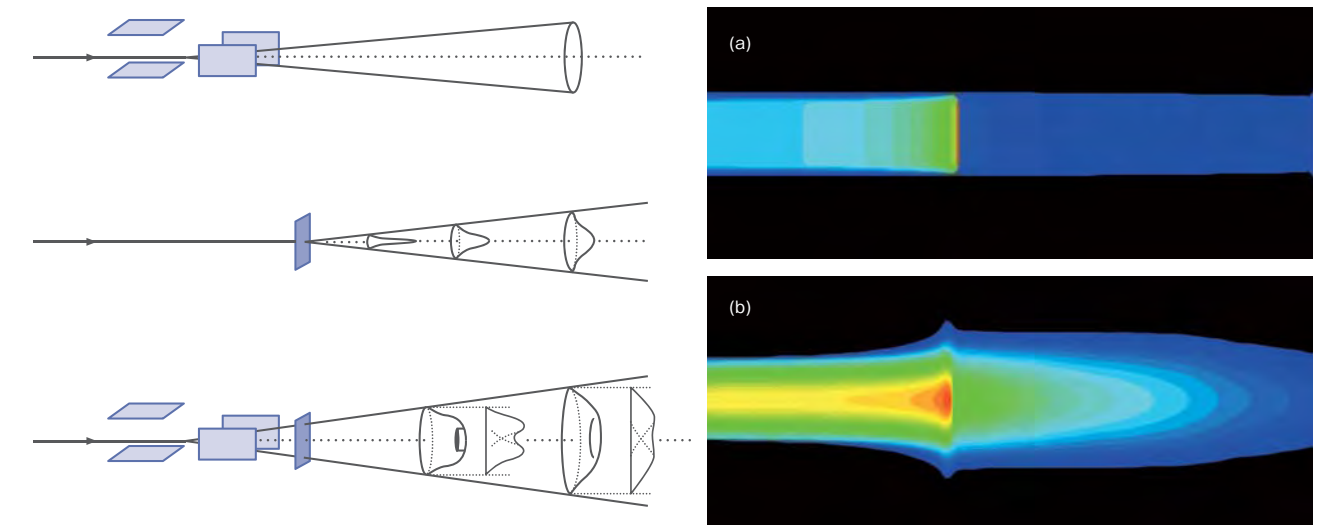


Fig. 1: Schematics of the current beam delivery technique (left) and the corresponding kernel (a) together with the kernel to be used in the scanning beam delivery (b).

図1: 現在HIMACで用いられている拡大ビーム照射法の概略 (左) と用いられているビームカーネル (a)。 (b) は現在開発中のスキャンニング照射法用のビームカーネル [9]。

## Beam Model

Establish and verify the dose (radiation quality) distribution kernel of charged particle beam in matter [5] (fig. 1). Both empirical and theoretical modeling will be promoted associated with a comparison with available Monte-Carlo calculations such as PHITS, GEANT4, SHIELD-HIT, etc.

In order to achieve flatter energy deposition from microscopic point of view, the benefit of mixed beam irradiation will be investigated.

The simulated spatial distribution will be examined by experimental verifications. To cope this, new experiments will be conducted in terms of cross section of nuclear reaction track structure, radiochemistry or molecular dynamics [6, 7].

## RBE Model

Current HIMAC RBE model [8] will be compared [9] with the model proposed by Prof. Brahme and others such as the local effect model used at GSI [10] and microdosimetric kinetic model proposed by Dr. Hawkins [11]. The biological efficacy of carbon ions and the other ion species will be estimated and compared with experimental data.

Biological effectiveness of C-ion and the other species such as helium, lithium, boron, carbon and oxygen or their mixture will be verified by conducting biological experiments. The relationship between these biological experiments and clinical outcomes will also be investigated.

Biological optimization model will be investigated as the application of the Inverse Treatment Planning to the light ion RT together with the appropriate simplification of physical / biological models in order to hold the extent of calculation time under acceptable duration.

## Clinical target

Dose response for carbon ions will be investigated in relation to the massive photon data base collected by Prof. Brahme in order to clarify the efficacy and characteristics of the C-ion RT. The oxic condition will be included to interpret the clinical outcomes.

## EXPECTED RESULTS

This International Open Laboratory will strengthen the scientific background of charged-

## 物理モデル

放医研でがん治療に用いられている炭素を中心に複数の核種について、生体の主たる構成物質である水や骨等価物質などをターゲットとしたビームの微視的な分布測定を行う。この結果をHIMAC及びBrahmeモデルの予測と比較することでモデルの精度を検証し、より精度の高いモデルを構築する。また、結果をPHITSやGEANT4などモンテカルロコードとも比較する。

## RBEモデル

現在放医研で開発中のRBEモデル [10] の精度を、現行のRBEモデルに加えてBrahmeモデル、GSIモデル [6] と比較し、標準的な細胞を用いた照射実験を通じて検証する。同時に、HIMACで蓄積された炭素線の臨床結果とX線治療の臨床結果データベースとの比較解析から生物効果モデルの妥当性を臨床効果の観点で調べる。これらの実験とそれに基づいたモデルの精度検証研究から、治療ビームの効果を推定するために必要な線質情報とその取得技術を確立する。

## 最適化

物理、RBEモデルについて、粒子線治療計画にも実装可能であることを念頭に、精度を損なわない範囲での近似手法を検討する。

## 臨床モデル

炭素線治療の臨床効果の特徴をX線治療のデータベースとの比較解析を通じて明らかにする。

## 期待される成果

この研究から得られる成果により、現在の重粒子線治療で用いられている治療計画のビームモデルを高精度化し、

particle radiotherapy from both physics and biology through deepening our understanding to the mechanism of charged particle radiotherapy. Refining beam kernel, RBE model or treatment planning will not only contribute to brush up the accuracy of the ongoing daily C-ion RT at HIMAC but also to widen the whole therapeutic window of the charged particle radiotherapy. It has also a strong impact to the world of charged-particle radiotherapy when looking at the current growing interest to this modality.

As expected spin-offs, the information on spatial distribution of the beam is considered to be essential for developers to increase the precision of Monte-Carlo simulations to be applicable for charged particle radiotherapy. Microdosimetric study will also help in improving radiation measurement technique. The study will be conducted by collaborating with the other International Open Laboratories as well as the other research groups in NIRS such as PET group. These achievements will in total lead the charged particle radiotherapy to further less toxic and more effective therapeutic modality.

## REFERENCES

- [1] H. Tsujii *et al.*: Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy, *New J. Phys.* **10** (2008) 075009.
- [2] K. Noda *et al.*: New treatment facility for heavy-ion cancer therapy at HIMAC, *Nucl. Instr. Meth. In Phys. Res. B* **266** (2008) 2182.
- [3] T. Haberer *et al.*: The Heidelberg Ion Therapy Center, *Radiother. Oncol.* **73** (2004) S186.
- [4] A. Brahme, *in this book*.
- [5] T. Inaniwa, *ibid.*
- [6] N. Yasuda, *ibid.*
- [7] T. Konishi, *ibid.*
- [8] T. Kanai *et al.*: Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** (1999) 201.
- [9] Y. Kase *et al.*: *in this book*.
- [10] T. Elsässer and M. Scholz: Improvement of the Local Effect Model (LEM) – implications of clustered DNA damage, *Radiat. Prot. Dos.* **122** (2006) 475.
- [11] R.B. Hawkins: A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET, *Radiat. Res.* **160** (2003) 61.

また物理測定から照射野内の任意の点でその検証を行うことが可能となる。このことは、スキヤニング照射など重粒子線治療の更なる精度向上に向けた試みに資すると同時に、現在実施されている治療の臨床効果に関するQA/QCを初めて可能とするものである。また、物理測定に基づくことで異なる生物効果モデルを採用している他の重粒子線施設との臨床結果の比較も容易となる。このように、重粒子線の生物効果に対する物理的理解の深化から重粒子線治療の最適化に貢献し、また本研究を通じて粒子線治療分野において理工学と医学を横断する幅広い知見を持った人材の育成にも大きく寄与するものである。

## 参考文献

- [1] H. Tsujii *et al.*: Clinical advantages of carbon-ion radiotherapy, *New J. Phys.* **10** (2008) 075009.
- [2] “Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy”, T. Kanai *et al.*, *Int. Jour. Radiation Oncology Biol. Phys.*, **44**, 201-210 (1991).
- [3] K. Noda *et al.*: New treatment facility for heavy-ion cancer therapy at HIMAC, *Nucl. Instr. Meth. In Phys. Res. B* **266**, 2182 (2008).
- [4] “Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams”, Y. Kase *et al.*, *Radiat. Res.*, **166**, 629 (2006).
- [5] “Energy range relation and mean energy variation of therapeutic particle beams”, J. Kempe and A. Brahme, *Med. Phys.*, **35**, 159 (2007).
- [6] T. Elsässer and M. Scholz: Improvement of the Local Effect Model (LEM) – implications of clustered DNA damage, *Radiat. Prot. Dos.* **122**, 475 (2006).
- [7] R.B. Hawkins: A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET, *Radiat. Res.* **160**, 61 (2003).
- [8] A. Brahme, *in this book*.
- [9] T. Inaniwa, *ibid.*
- [10] Y. Kase *et al.*: *ibid.*

## 4) Semi-analytical calculation of quality of clinical ion beam

標的内での治療用炭素線の線質に関する解析的計算法

Taku Inaniwa<sup>1)</sup>, Takuji Furukawa<sup>1)</sup>, Naruhiro Matsufuji<sup>1)</sup>, Toshiyuki Kohno<sup>2)</sup>, Shinji Sato<sup>1)</sup>, Koji Noda<sup>1)</sup> and Tatsuaki Kanai<sup>1)</sup>

1) Medical Physics Research Group, Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan  
2) Department of Energy Sciences, Tokyo Institute of Technology, 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama 226-8502, Japan  
e-mail: taku@nirs.go.jp

稲庭 拓<sup>1)</sup>、古川 卓司<sup>1)</sup>、松藤 成弘<sup>1)</sup>、河野 俊之<sup>2)</sup>、佐藤 真二<sup>1)</sup>、野田 耕司<sup>1)</sup>、金井 達明<sup>1)</sup>

1) 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 物理工学部  
2) 東京工業大学大学院総合理工学研究科



稲庭 拓 (Taku Inaniwa)

### INTRODUCTION

When incident heavy ions travel in a patient's body, various species of fragments are generated and become widely distributed. The biological effectiveness of heavy ions is affected not only by the deposited energy, but also by the particle species [1]. Therefore, in three-dimensional (3D) irradiation with pencil beam scanning of heavy ions, precise calculation of the spatial distribution of the radiation quality for narrow heavy-ion beams in a patient's body plays a highly important role. The aim of this work is to define a simplified semi-analytical beam transportation code that can calculate the spatial distribution of primary particles and projectile fragments within the target material. In this code, we employed an elemental pencil beam model where the spatial distribution of the radiation quality for an elemental beam is calculated and superposed according to the emittance ellipse of the narrow heavy-ion beam determined at the entrance of the target. The radiation quality for an elemental beam was calculated using the Goldhaber's model of fragment distribution. The calculation results were compared with the experimental observations for a mono-energetic narrow <sup>12</sup>C beam measured at the secondary beam line in the heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC). Despite its simplicity, the developed code could satisfactorily reproduce the experimental results.

### CALCULATION METHOD

The 3D beam transportation code developed in this study is based on the elemental pencil beam model [2]. In this model, at first, emittance ellipses in the x-x' and y-y' phase spaces are determined for a narrow heavy-

### はじめに

炭素線治療は、飛程付近での高い線量集中度および生物学的効果比により、正常組織への影響を最小限にとどめ腫瘍を狙い撃ちできる特性を持つ。一方で、体内に入射した炭素線は、体内の構成元素との間の原子核反応によるフラグメント粒子の生成やクーロン相互作用によりエネルギーや核種、即ち線質が空間的に大きく分布する。荷電粒子が生物に与える影響はこの線質に依存することが知られており、標的内での線質情報を正確に把握することは、更なる治療の高精度化を目指すうえで必須である。本研究では、治療用炭素線（ペンシルビーム）の標的内線質分布を予測する半解析的な計算方法を提案する。ここでは要素ペンシルビームモデル（elemental pencil beam model）[1]を採用し、各要素ペンシルビーム内のフラグメント粒子の広がりには Goldhaber モデル [2] により表現した。単純化したモデルにも関わらず、計算結果は、HIMAC の SB1 コース [3] で単一エネルギー炭素線を用いて行った照射実験と良い精度で一致した。

### 計算方法

我々は、ペンシルビームの線質分布を求めるために elemental pencil beam model を採用した。ここでは、まず (a) 標的入射面におけるペンシルビームのエミッタンス楕円 (x-x' および y-y' 位相空間内) を求め、次に (b) エミッ

ion beam at the entrance of the target. Then, the spatial distribution of radiation quality is calculated for each elemental pencil beam with an infinitesimally small elemental area within the phase space ellipse. Finally, the derived distributions are superposed according to the weights provided by the emittance and the Twiss parameters of the narrow beam.

In this manuscript, we focused our discussion on the second step since it includes the physical processes of nuclear fragmentations, and it is the most important step for achieving a precise distribution of particles.

### Transportation of the primary beam

Incident ions lose their energies as they travel in a target and stop around their mean range. Within the range of therapeutic energies of several hundred MeV/u, the process of energy loss per unit length, dE/ds, is dominated by electron collisions between incident ions and atomic electrons in a target and can be calculated with the relativistic Bethe-Bloch formula. In our calculations, the target material is divided into many thin layers in the beam direction and the following quantities are calculated in each layer until they come to rest by losing their energies: ① the stopping power dE/ds, ② the energy loss straggling, ③ the attenuation of the primary beam, and ④ the extent of beam deflection due to multiple scattering. With regard to the lateral deflection of the primary particles, the particles undergo a deflection characterized by the root-mean square (RMS) scattering angle  $\theta_{\text{RMS}}$  when they pass through a thin target layer in which energy loss is negligible. The total scattering angle of the beam passing through *n* layers that correspond to the depth *s*, is given as the sum of the RMS values of the local scattering angles calculated for the layers:

$$\theta_{\text{RMS}}(s)^2 = \theta_{\text{RMS}(1)}^2 + \theta_{\text{RMS}(2)}^2 + \dots + \theta_{\text{RMS}(n)}^2 \quad \text{①}$$

In our calculation, the lateral distribution of the particles is considered to be a Gaussian shape and its width, i.e. its standard deviation,  $\sigma_{\text{RMS}}(s)$  due to the multiple scattering at the depth of *s* is given by

$$\sigma_{\text{RMS}}(s) = 6^{-1/2} \theta_{\text{RMS}}(s) \cdot s \quad \text{②}$$

according to Mustafa and Jackson [3]. The reliability of the calculation method for lateral broadening of the primary beam has been confirmed by Matsufuji *et al* [4].

### Production and transportation of secondary and tertiary fragments

When incident heavy ions travel in a target medium,

タンス楕円内の微小空間に対応する要素ペンシルビームの線質分布を計算し、最後に (c) 求めた線質分布をエミッタンス楕円により与えられる重みに従って重畳することで、標的内でのペンシルビームの線質分布を計算する。本稿では、フラグメント粒子の空間分布を決定する物理過程（核破砕反応やクーロン散乱）を含む (b) について、その計算方法を簡単に説明する。

### 入射ビームの輸送

標的内に入射した炭素線は、Bethe-Bloch の式に従うエネルギー損失を経ながら標的内を飛行した後、その停止位置付近に大きなエネルギーを付与して停止する。本計算では、標的をビーム軸方向に多数枚のスラブに分割し、入射ビームが停止するまで各スラブ内で、阻止能、エネルギーストラグリング、入射粒子の減衰（フルエンス）と多重クーロン散乱によるビームの広がりを求める。各スラブでの散乱角を微小厚での散乱角  $\theta_{\text{RMS}}$  と近似することで、*n* 枚のスラブ通過後（深さ *s* に相当）の入射粒子の散乱角  $\theta_{\text{RMS}}(s)$  は以下の式で与えられる。

$$\theta_{\text{RMS}}(s)^2 = \theta_{\text{RMS}(1)}^2 + \theta_{\text{RMS}(2)}^2 + \dots + \theta_{\text{RMS}(n)}^2 \quad \text{①}$$

本計算では、核種毎の横方向への広がりはガウス分布で表されると仮定し、深さ *s* での多重クーロン散乱によるビームの広がり  $\sigma_{\text{RMS}}(s)$  は、

$$\sigma_{\text{RMS}}(s) = 6^{-1/2} \theta_{\text{RMS}}(s) \cdot s \quad \text{②}$$

と表現した [4]。これらの近似の正当性は、松藤等の実験によって示されている [5]。

### 二次・三次粒子の生成と輸送

入射粒子が標的内に入射すると、標的構成元素との間の

various species of projectile fragments are produced through fragmentation reactions with target nuclei. In our calculation, the production of secondary and tertiary fragments is considered at each penetration layer, and the abovementioned physical quantities ①-④ are calculated for these fragments as well as for the primary particles henceforth. In our calculation, we assume that a fragment undergoes a lateral momentum transfer (momentum kick) at its production point, and that the extent of this transfer  $\theta_{kick}$  can be described as

$$\theta_{kick} = \arctan(\sigma_{Fermi}/P_{KII}), \quad ③$$

where  $P_{KII}$  indicates the kinetic momentum of the fragment particle along the beam axis.  $\sigma_{Fermi}$  represents a transfer of the intra-nucleus Fermi momentum of a projectile to the fragment, and its extent obeys the expectation derived from the Goldhaber model [5]:

$$\sigma_{Fermi}^2 = \sigma_0^2 \frac{A_{sfi}(A_p - A_{sfi})}{(A_p - 1)} \text{ [MeV/u]}, \quad ④$$

where  $\sigma_0$  is the reduced width associated with the Fermi motion, which is the intrinsic motion of the constituent (nucleon) of the nucleus. By adding the term ③ to the multiple scattering formula ①, we can describe the scattering angle of the  $i$ th species of secondary fragments at the depth of  $s$ , i.e., the  $n$ th layer can be given by

$$\theta_{RMS,i}^2(s) = \sum_{k=1}^n \left[ \frac{N_{n,sfi}(k)}{N_{n,i}} \right] \quad ⑤$$

$$\left[ \sum_{l=1}^{k-1} \theta_{RMS(l,primary)}^2 + \theta_{k,kick}^2 + \sum_{m=k}^n \theta_{RMS(m,sf)}^2 \right].$$

Here, the fragment is assumed to be produced at the  $k$ th layer. Upstream of the layer  $k$  (from 1 to  $k-1$ ; denoted by  $l$ ), the lateral displacement of the beam is characterized by the multiple scattering of primary particles. Then, the produced secondary fragment particle, on receiving a momentum kick  $\theta_{k,kick}$  in the  $k$ th layer, undergoes multiple scattering downstream of the reaction layer (from  $k$  to  $n$ ; denoted by  $m$ ). Similarly, the scattering angle of the  $i$ 'th-species tertiary fragments at the depth  $s$  is calculated by

$$\theta_{RMS,i'}^2(s) = \sum_i^{sf} \left[ \sum_{k_1=1}^{n-1} \left\{ \sum_{k_2=k_1+1}^n \left[ \frac{N_{n,tf_i'}(k_1, k_2)}{N_{n,i'}} \right] \right. \right. \\ \left. \left. \left[ \sum_{l=1}^{k_1-1} \theta_{RMS(l,primary)}^2 + \theta_{k_1,kick}^2 + \sum_{m_1=k_1}^{k_2-1} \theta_{RMS(m_1,sf_1)}^2 + \theta_{k_2,kick}^2 + \sum_{m_2=k_2}^n \theta_{RMS(m_2,tf_i)}^2 \right] \right\} \right] \quad ⑥$$

原子核反応（入射核破砕反応）により様々な種類のフラグメント粒子が生じる。本計算では、各スラブにおいて二次および三次のフラグメント粒子についてその生成を考慮し、生成後はそれらについても入射粒子と同様に4つの物理量をスラブ毎に計算する。また、フラグメント粒子はその生成時に、横方向に運動量を受け取るとし、その大きさは

$$\theta_{kick} = \arctan(\sigma_{Fermi}/P_{KII}), \quad ③$$

で表されると仮定した。ここで、 $P_{KII}$ はフラグメント粒子のビーム軸方向の運動量、は入射粒子からフラグメント粒子に受け渡される核内のフェルミ運動量である。Goldhaberによれば、 $\sigma_{Fermi}$ の大きさは

$$\sigma_{Fermi}^2 = \sigma_0^2 \frac{A_{sfi}(A_p - A_{sfi})}{(A_p - 1)} \text{ [MeV/c]}, \quad ④$$

と記述できる [6]。ここで  $A_p, A_{sfi}$  は入射粒子及びフラグメント粒子の質量数であり、 $\sigma_0$  は核内のフェルミ運動量の程度を表すパラメーターである。③式で表される項を、多重クーロン散乱の式①に付加することにより、深さ  $s$  での  $i$  種の二次粒子の広がり

$$\theta_{RMS,i}^2(s) = \sum_{k=1}^n \left[ \frac{N_{n,sfi}(k)}{N_{n,i}} \right] \\ \left[ \sum_{l=1}^{k-1} \theta_{RMS(l,primary)}^2 + \theta_{k,kick}^2 + \sum_{m=k}^n \theta_{RMS(m,sf)}^2 \right]. \quad ⑤$$

で与えられる。ここで、フラグメント粒子は  $k$  番目のスラブで生じると想定し、の上流では入射粒子の多重クーロン散乱により、下流ではフラグメント粒子の多重クーロン散乱により横方向への広がりを計算する。同様に、 $i'$ 種の三次粒子の深さ  $s$  での広がり

$$\theta_{RMS,i'}^2(s) = \sum_i^{sf} \left[ \sum_{k_1=1}^{n-1} \left\{ \sum_{k_2=k_1+1}^n \left[ \frac{N_{n,tf_i'}(k_1, k_2)}{N_{n,i'}} \right] \right. \right. \\ \left. \left. \left[ \sum_{l=1}^{k_1-1} \theta_{RMS(l,primary)}^2 + \theta_{k_1,kick}^2 + \sum_{m_1=k_1}^{k_2-1} \theta_{RMS(m_1,sf_1)}^2 + \theta_{k_2,kick}^2 + \sum_{m_2=k_2}^n \theta_{RMS(m_2,tf_i)}^2 \right] \right\} \right] \quad ⑥$$

と記述できる。

## Determination of $\sigma_0$

Multiple scattering alone can only partially account for the spatial deflection of the fragment particles. The large deflection of fragment particles in a target can be compensated for in the multiple scattering formulae by considering an additional term  $\theta_{kick}$  that represents a lateral "kick" at the production point of the fragment. This additional term can be explained as a transfer of the intra-nucleus Fermi momentum of a projectile to the fragment particles, and its extent can be represented using a free parameter  $\sigma_0$  as shown in equation ④. Therefore, we determined the value of  $\sigma_0$  that gave the most appropriate fit to the experimentally observed lateral beam broadening  $\sigma_{RMS}$  for each element reported by Matsufuji *et al* [4]. When the value of  $\sigma_0$  in our calculation is changed, the optimum value was determined to be 52.4 MeV/c as shown in Figure 1. According to the above analysis, we apply the value of  $\sigma_0 = 52.4$  MeV/c throughout this manuscript.

## $\sigma_0$ の決定

フラグメント粒子の横方向への広がりは、多重散乱だけでは過小評価することが知られている。そこで我々は、2.2章に示した通り、フラグメント粒子はその生成時に、核内のフェルミ運動量を受け取り、横方向に散乱核  $\theta_{kick}$  が付加されると仮定した。式④より、フェルミ運動量の程度は、変数  $\sigma_0$  によって表現されることが分かる。そこで、松藤等 [5] により測定された核種毎の横方向へのビームの広がりを最もよく再現するように、変数  $\sigma_0$  を決定した。図1に示す通り、 $\sigma_0 = 52.4$  MeV/c で実験値が最もよく再現されていることから、この値を変数  $\sigma_0$  の値として⑤、⑥の計算に含めた。

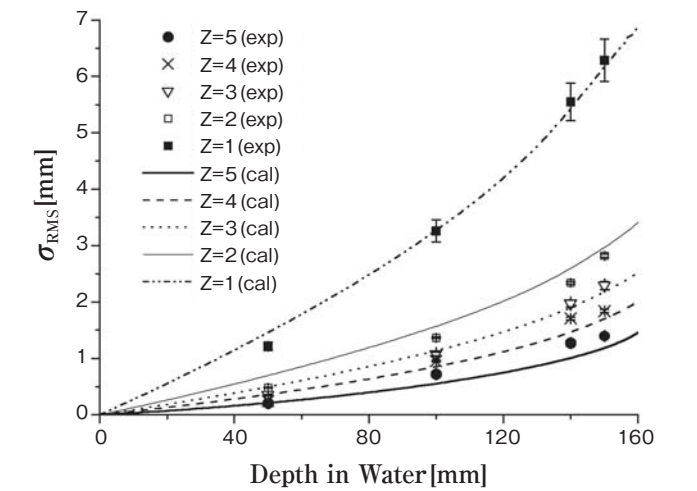


Fig.1: The lateral beam width  $\sigma_{RMS}$  of each fragment reported by Matsufuji *et al*[4]. The curves in the figure are the corresponding beam widths calculated with the value of  $\sigma_0 = 52.4$  MeV/c

図1: 松藤等 [5] による、フラグメント核種毎の横方向への広がり  $\sigma_{RMS}$ 。図中の曲線は、 $\sigma_0 = 52.4$  MeV/c を用いることで本計算方法により得られるビームの広がり。

## RESULTS

The experimental data for mono-energetic  $^{12}\text{C}$  beams of 290 MeV/u obtained in the secondary beam line (SBL) in the HIMAC<sup>6</sup> were compared with the results calculated using our semi-analytical model.

As a first step of the calculation, the spatial distribution of radiation quality of the elemental beam was calculated for  $^{12}\text{C}$  beams of 290 MeV/u according to a method previously described. In the next step, we determined the emittance and Twiss parameters, i.e., the emittance ellipse in both the horizontal and vertical phase spaces of the narrow  $^{12}\text{C}$  beam delivered to the isocenter in the SBL. These values are used to calculate the weight map for the elemental beams. Finally, the elemental beam with an infinitesimally small area in the phase space derived in the first step was superposed according to the weight map given

## 結果

HIMAC の SB1 コースにて、単一エネルギー 290 MeV/u の炭素線（ペンシルビーム）を用いた照射実験を行い、2章に示した半解析的方法に従った計算結果との比較を行う。

まず、SB1 コースに輸送された炭素線の水標の表面でのエミッタンスとツイスパラメーター、即ちエミッタンス楕円を求めた。次に、2章に示した方法に従って要素ペンシルビームの標的内での線質分布を計算した。最後に、得られた線質分布をエミッタンス楕円で決定される重みによって重ね合わせることで入射炭素線の水標の内での線質分布を求めた。この計算例として、中心面上 (x-z 平面) での物理線量分布を図 2 (a) に示した。また、この物理線量分布に占める核種毎 (原子番号 1~6) の線量分布の寄与を図 2 (b) ~ 2 (g) にカラーウォッシュで示した。低原子番号の核種 (原子番号 1 や 2) による線量分布は、全線量分布に占める割合は小さいものの、入射粒子の飛程 (160 mm 付近) を越えて広い範囲に分布していることが分かる。

by the emittance and Twiss parameters derived in the second step, and the spatial distributions of radiation quality, i.e., the 3D dose-averaged linear energy transfer (LET), and fluence distributions, were calculated for the  $^{12}\text{C}$  beams of 290MeV/u in water. As an example of this calculation, the total dose distribution on the horizontal plane is shown in figure 2(a). The dose contributions from particle species with different atomic numbers ( $Z_j=1-6$ ) to the total dose distribution are shown in figures 2(b)-(g), respectively. The dose levels are identified with different colors in each distribution, and the corresponding color scale is indicted at the right-hand side of each figure

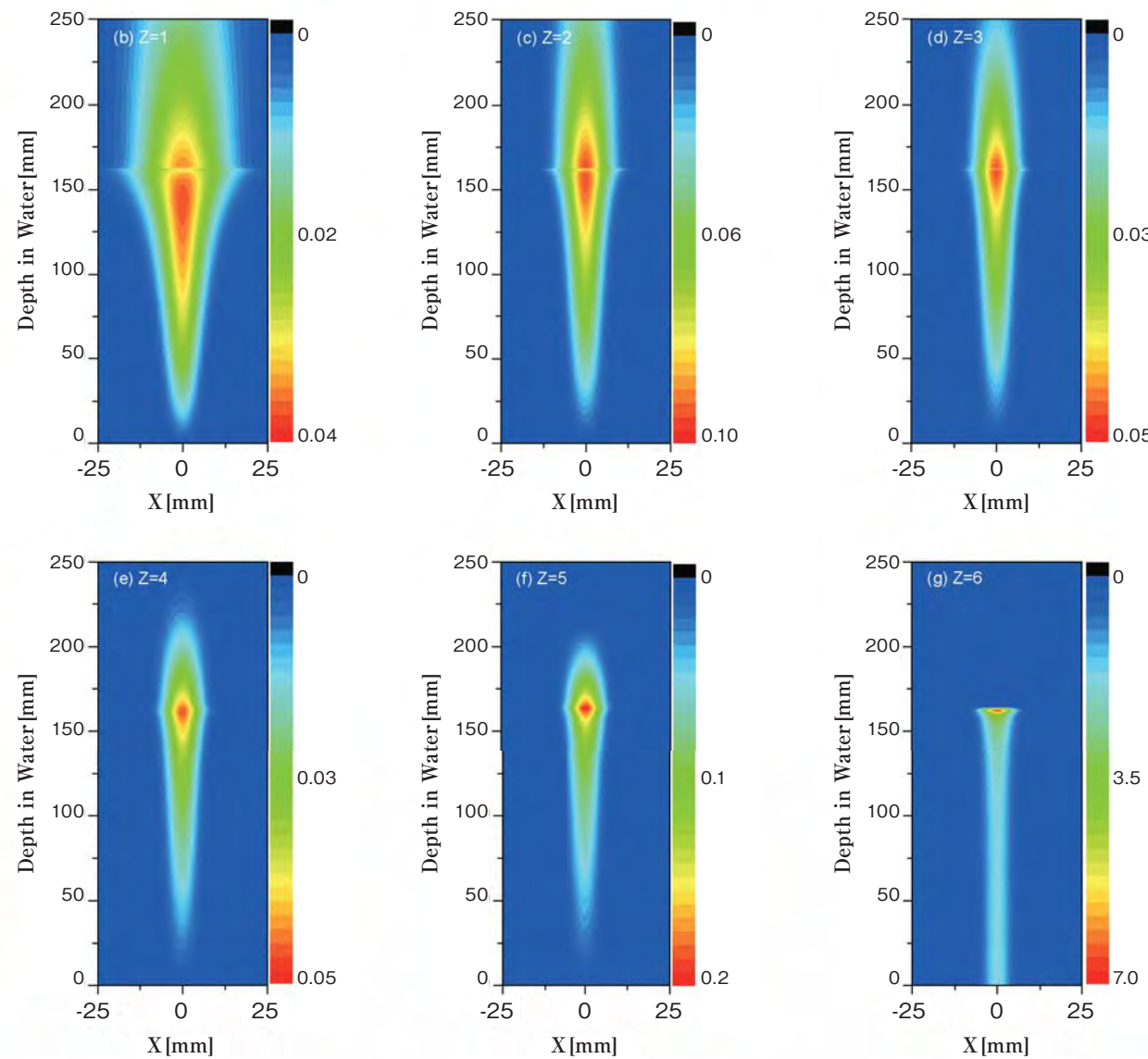


Fig. 2. The spatial distribution of dose in water on the horizontal plane calculated for the mono-energetic narrow  $^{12}\text{C}$  beam of 290MeV/u delivered to the SBL in HIMAC. The total dose distribution (a), and the contribution from each element with the atomic number of (b) 1, (c) 2, (d) 3, (e) 4, (f) 5 and (g) 6 to the total dose distribution.

図2: 中心面上での、単一エネルギー290 MeV/uの炭素線の水中線量分布の計算値。(a) 全線量分布と、それに対する核種毎(原子番号1~6)の線量の寄与 (b)~(g)。

## VERIFICATION OF THE CODE

### Lateral dose distribution

The calculated lateral dose distributions along the horizontal and vertical axes at depths of 50, 150, and 170 mm in water are compared with the ones measured in figures 3(a)-(f). In figures 3(a)-(d), the dose contribution from the particle species  $Z_j=6$  was dominant, while those from lighter fragments with  $Z_j=5$  or 2 were dominant in figures 3(e) and (f). In all the figures, the developed code could satisfactorily reproduce the measured distributions.

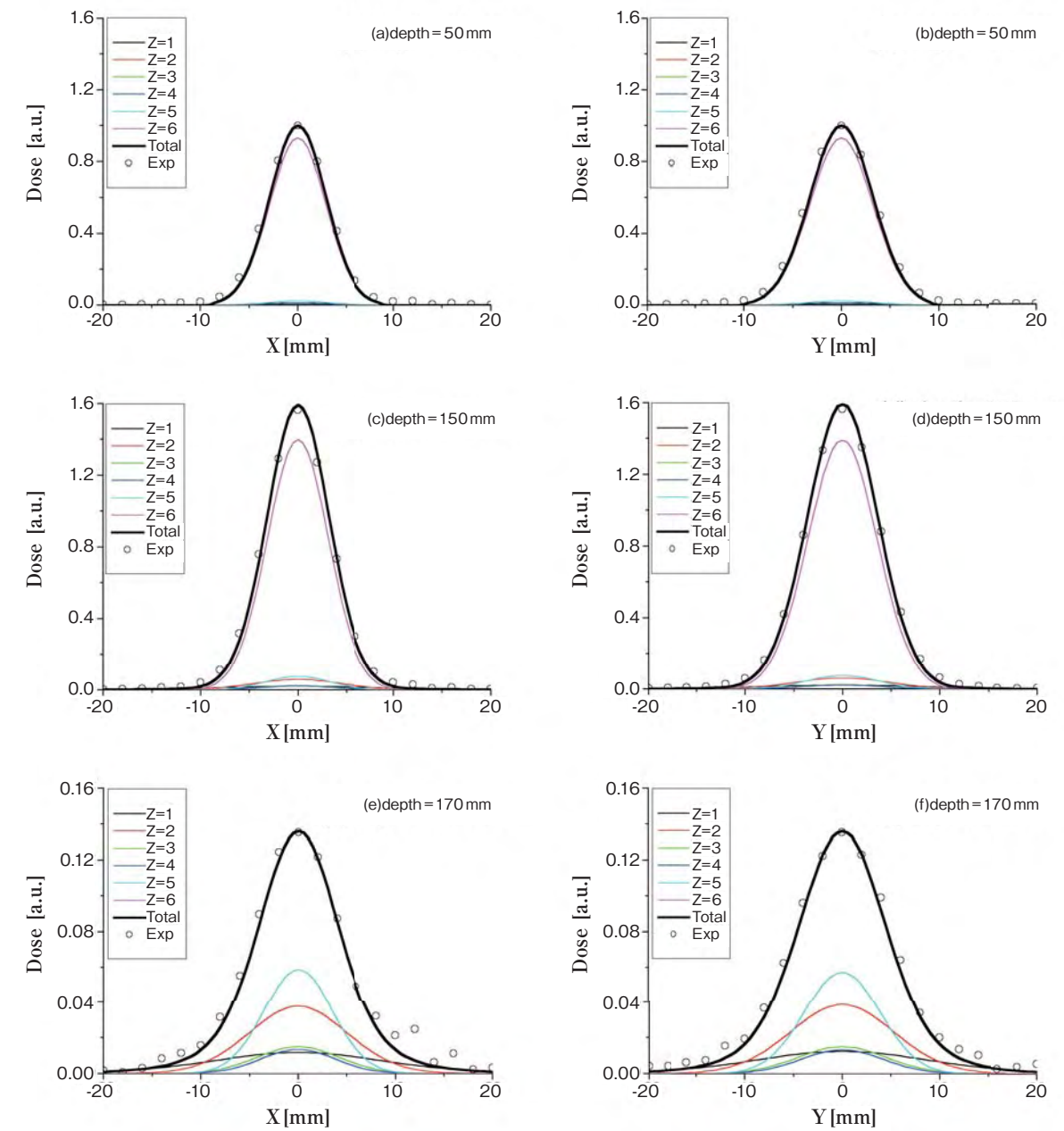


Fig. 3. The lateral dose distributions along the horizontal and vertical axes at a depth of 50, 150 and 170 mm. The calculated distribution (bold black line) is compared with the measured one (open circles) in each figure. The contributions from particle species with the atomic number  $Z_j$  of 1-6 are identified with the curves of different color.

図3: 単一エネルギー290 MeV/uの炭素線について、水標的内の深さ50、150、170 mmで測定したx、y軸上の横方向線量分布と計算値の比較。核種毎(原子番号1~6)の、全線量分布(黒実線)に占める線量の割合を複数の色を用いて表している。

### 考察

#### 横方向線量分布

図3(a)~(f)にて、128チャンネル電離箱を用い、水標的内の深さ50、150、170mmで測定したx、y軸上の横方向線量分布を、3章で求めた計算値と比較した。図3(a)~(d)では、原子番号が6である炭素からの寄与が支配的であることが分かる。一方、Bragg-peakを越えた170mmの深さでは、図3(e)、(f)で示されるとおり、原子番号が5のボロンや2のヘリウムなどの軽いフラグメント粒子が支配的であることが分かる。何れの深さにおいても、計算値が実測値を良い精度で再現している。

### 1D dose distribution along the beam axis

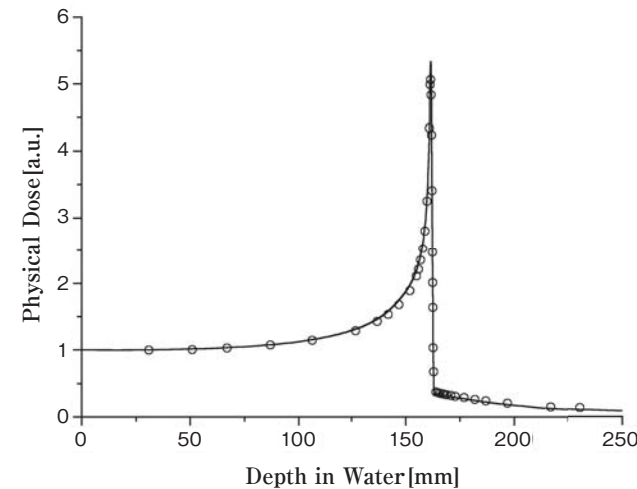
The calculated 1D dose distributions (solid curves) are compared with the ones measured (open circles) in figure 4 for 290MeV/u  $^{12}\text{C}$  beams. A small discrepancy was observed in the Bragg peak for both the energetic beams; a possible reason could be the underestimation of the range straggling. However, except for the abovementioned point, the calculated distributions agreed satisfactorily with the ones measured in the entire region.

Fig. 4. The measured 1D dose distribution along beam axis for 290MeV/u  $^{12}\text{C}$  beam is plotted with open circles. The solid curve indicates the calculated dose distribution with the developed calculation code.

図4: 単一エネルギー290 MeV/uの炭素線について、120mmφの有感面積を持つ平行平板電離箱で測定したビーム軸方向の一次元線量分布(○)と計算値(実線)との比較。

### ビーム軸方向一次元線量分布

単一エネルギー 290MeV/u の炭素線について、ビーム軸方向の一次元線量分布を求め、図4にて平行平板電離箱での測定値と比較した。計算におけるレンジストラグリングの過小評価により Bragg-peak 付近で5%の誤差があるものの、それ以外の領域においては計算値と測定値は良い精度で一致している。



### 結論

標的内における、治療用炭素線の線質分布を予測する、半解析的な計算方法を開発した。この計算手法を用いることで、フラグメントも含め、全ての核種について、線量、フルエンス、LETの空間分布が短時間で計算可能である。今後、計算に含める物理モデルを更に高精度化し、治療計画への組み込み方法も含めて確立していく計画である。なお、本稿の詳細については参考文献[7]を参照されたい。

### CONCLUSION

A useful semi-analytical calculation tool has been developed for calculation of the dose, dose-averaged LET, and fluence distributions for heavy-ion beams depending on the species of the particle generated in the absorber. Despite its simplicity, the developed code could satisfactorily reproduce the experimental results. For more detail, the manuscript by Inaniwa *et al* [7] should be referred.

### REFERENCES

- [1] Blakely E A, Ngo F Q, Curtis S B and Tobias C A 1984 Heavy ion radiotherapy: cellular studies *Adv. Radiat. Biol.* **11** 295-390
- [2] Schaffner B, Pedroni E and Lomax A 1999 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.* **44** 27-41
- [3] Mustafa A A M and Jackson D F 1981 Small-angle multiple scattering and spatial resolution in charged particle tomography *Phys. Med. Biol.* **26** 461-472
- [4] Matsufuji N *et al* 2005 Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water *Phys. Med. Biol.* **50** 3393-3403
- [5] Goldhaber A S 1974 Statistical models of fragmentation process *Phys. Lett. B* **53** 306-308
- [6] Kanazawa *et al* 2004 Present status of secondary beam courses in HIMAC *Nucl. Phys. A* **746** 393c-396c
- [7] Inaniwa T *et al* 2007 Clinical ion beams: Semi-analytical calculation of their quality *Phys. Med. Biol.* **52** 7261-7279

## 5) Microdosimetric Approach to Measuring Clinically-relevant Effective Dose for Heavy-ion Beams at NIRS

放射線医学総合研究所の重粒子線に対するマイクロシメトリーによる臨床的等価線量測定

Yuki Kase, Hiroshi Okabe, Yuji Tameshige, Kei Aoki, Naruhiro Matsufuji and Tatsuaki Kanai

Research Center of Charged Particle Therapy  
National Institute of Radiological Sciences (NIRS)  
4-9-1, Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan  
e-mail: y\_kase@nirs.go.jp

放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター

加瀬 優紀、岡部 博、爲重 雄司、青木 敬、松藤 成弘、金井 達明



加瀬 優紀 (Yuki Kase)

### INTRODUCTION

Carbon-ion radiotherapy (C-ion RT) is known to treat cancer effectively because of its excellent dose localization and high relative biological effectiveness (RBE) in tumors. Prior to performing C-ion RT, it is necessary to calculate the clinically-relevant effective dose for the therapeutic beams. At the National Institute of Radiological Sciences (NIRS), the “clinical dose” of a unit of a Gy equivalent (GyE) was defined as the clinically-relevant effective dose of the physical absorbed dose (Gy) multiplied by the clinical RBE [1]. The clinical RBE was assumed to be proportional to the empirical RBE of in-vitro human salivary gland (HSG) tumor cells. In the heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) irradiation system, narrow mono-energetic carbon-ions accelerated by a synchrotron were laterally broadened by a wobbler-scatterer system in order to cover the target size. Then, the carbon-ion beam was longitudinally broadened in depth direction to create spread-out Bragg peaks (SOBP) by using a ridge filter, which was specifically designed to be a constant clinical dose in the SOBP region. The application of the clinical dose in GyE has been established for analyzing the clinical results of tumor control and normal tissue complication [2]. The purpose of this study was to develop a clinical dose measurement system based on microdosimetry that will enable the investigation of clinical dose distributions for various irradiation conditions of the actual treatment beams. Thus, this system would be helpful in ensuring more accurate irradiation for C-ion RT.

### 序

炭素線治療はガンに対して高い治療効果があることが示されている。その理由は、高エネルギー炭素線は従来の放射線治療よりも線量を腫瘍に集中できる上、高い生物学的効果 (RBE) を与えることができるからである。そのため治療計画では、治療ビームの RBE を考慮した臨床的等価線量を計算する必要がある。放射線医学総合研究所 (放医研) では臨床的等価線量として、“臨床線量 (単位 GyE)” が用いられている。この臨床線量は吸収線量に臨床 RBE をかけた値として定義されている (国際的な定義と単位は未定) [1]。臨床 RBE は、培養したヒト唾液腺 (HSG) ガン細胞の照射実験で半経験的に得られた RBE 値に比例する値と仮定された。HIMAC で加速した炭素粒子は腫瘍の大きさに合わせて照射するため、ワブラーと散乱体で横方向に広げたのち、リッジフィルターと呼ばれる様々な厚さのアルミニウム板からなる器具を通過させて深さ方向にブラッグピークを広げている。それぞれリッジのアルミ板の厚さとその面積比率は拡大ブラッグピーク (SOBP) 内で臨床線量が一定値になるように設計されている。臨床線量は既に腫瘍制御率や副作用発生率の解析にも用いられており、炭素線治療にとって非常に重要な指標となっている [2]。この研究の目的は、今まで計算でしか求められなかった臨床線量を物理的な測定を基に求める方法を開発して、炭素線治療の高精度化や品質保証に役立てることである。

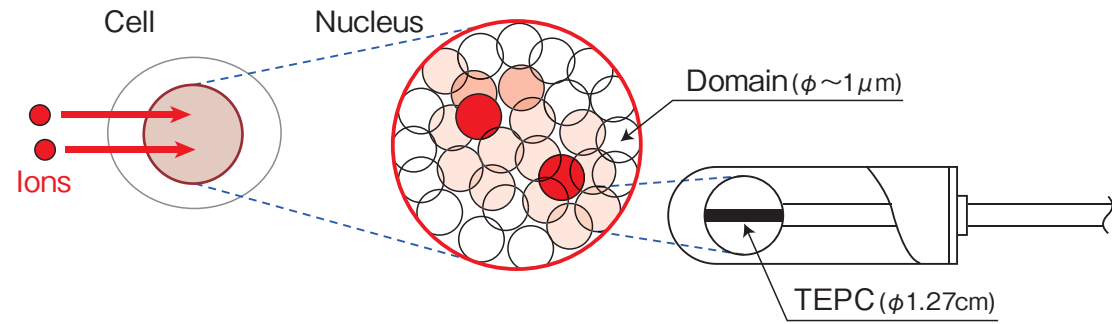


Fig. 1: Schematic diagram of the concept of the domain in the MKM and the TEPC  
図1:MKMのドメインの概念とTEPCの概念図。

## MATERIALS AND METHODS

The microdosimetric kinetic model (MKM) was used in this study to calculate the RBE for high-LET radiations from a microdosimetric spectrum [3]. The MKM assumed that principal targets existed in the cell nucleus that comprised many independent microscopic domains, as shown in Fig. 1. This enabled the calculation of the dose-surviving curve for any radiation field on the basis of the patterns of energy imparted to the domains in the nucleus and the biological information of the nucleus size, domain size, and surviving curve for low-LET radiation.

Figure 2 shows the tissue-equivalent proportional counter (TEPC) used to measure the microdosimetric spectrum of energy imparted to the domain. The active sensitive volume of the TEPC was a sphere (diameter:12.7 mm), around which a spherical wall of A-150 tissue-equivalent plastic was situated. The propane-based tissue-equivalent gas (54.6% C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>, 40.16% CO<sub>2</sub>, and 5.26% N<sub>2</sub>; by volume) was enclosed in the TEPC under low pressure to simulate the microscopic domain (diameter:1.0 μm).

Lineal energy ( $y$ ) is often used in microdosimetry to indicate a single-event radiation quality and is defined as the amount of energy imparted divided by the mean cord length of the volume being considered. The absorbed dose ( $D$ ) is derived by the summation of the energies imparted to the tissue-equivalent gas in the TEPC. The absolute values of  $y$  and  $D$  of the TEPC were calibrated for the field of <sup>60</sup>Co gamma-rays using an ionization chamber (model C-110 600 ml; Applied Engineering Inc., Japan), which had been calibrated at the Japanese primary standard dosimetry laboratory. An internal <sup>244</sup>Cm alpha source with a gravity-controlled collimator was used to ensure reproducibility. A dynamic range of the  $y$  spectra was measured in the range between 30 eV/μm and 3 MeV/μm by using a pre-amplifier, 3 main-amplifiers with different gains and multi-channel analyzers.

## 材料と方法

高LET放射線場において測定した線質スペクトルからRBEを計算するために、ここではMicrodosimetric Kinetic Model (MKM)を採用した[3]。MKMでは図1のように、放射線に対する主要標的が細胞核内に存在するとし、細胞核はDomainと呼ばれる0.5~1 μm直径程度の独立した体積に分割されていると仮定する。細胞の生死は細胞核内の個々のDomainに付与したエネルギー量から計算できる。個々のDomainに付与するエネルギー量の確率分布は、放射線場が一樣であれば同等と仮定できるので、統計的解析により細胞生存率を算出できる。このとき、細胞腫に依存する生物学的パラメータとして低LET放射線の生存曲線と細胞核サイズとDomainサイズを必要とする。



Fig. 2: Picture of the TEPC  
図2: TEPCの外観写真

Domainへ付与するエネルギーのスペクトルは図2のような外観の組織等価比例計数管(TEPC)で測定した。TEPCの有感体積は直径1.27 cmの球で、A-150組織等価プラスチックで囲まれている。有感体積にプロパンベース組織等価ガス4.4 kPaを封入して、組織等価直径1 μmに設定した。線エネルギー( $y$ )は単一イベントの線質を表す物理量であり、Domainへのエネルギー付与をDomainの平均弦長で除した値で定義される。また、吸収線量( $D$ )は組織等価ガスへのエネルギー付与の総和をガス質量で除した値として計算できる。TEPCにおける $y$ と $D$ の絶対値は医療用電離箱の校正と同様に<sup>60</sup>Coガンマ線場で校正した。また、TEPCの内部 $\alpha$ 線源は測定値の再現性を確保するために用いた。測定される $y$ スペクトルはプリアンプ、メインアンプ、マルチチャンネルアナライザーを用いて、 $y = 30 \text{ eV} / \mu \text{ m} \sim 3 \text{ MeV} / \mu \text{ m}$ のイベントを測定した。

The microdosimetric spectra were measured by the TEPC at various depths for therapeutic C-ion beams in a treatment room. From the microdosimetric spectrum, the RBE of HSG cells,  $RBE_{HSG}$ , was calculated using the MKM modified with the saturation correction for the overkill effect [4]. Then the clinical dose,  $D_{clinical}$ , was obtained as shown below:

$$D_{clinical} = k \cdot RBE_{HSG} \cdot D_w,$$

where  $D_w$  is the absorbed dose and  $k=1.43$  is the clinical factor, which was introduced to preserve the equivalent dose scale of the historical fast neutron radiotherapy at NIRS. The absorbed dose was obtained by accumulating the energy imparted to the TEPC for all events.

このTEPCを用いて治療用炭素線ビームの様々な深度の線質スペクトルを測定した。スペクトルは、オーバーキル飽和効果について改良したMKM[4]で解析した。HSG細胞の生物学的パラメータを用いてRBE値を導出し、臨床線量 $D_{clinical}$ を以下のように求めた。

$$D_{clinical} = k \cdot RBE_{HSG} \cdot D_w,$$

ここで、 $D_w$ は水吸収線量、 $k=1.43$ は臨床RBEを速中性子線治療で得られた臨床RBE=3に規格化するための係数である。水吸収線量はTEPCのスペクトルの積分値から得た。

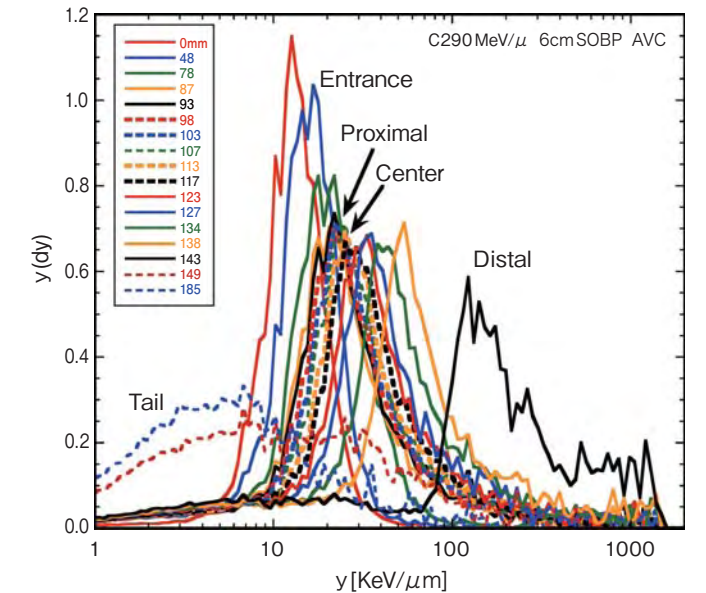


Fig. 3: Microdosimetric spectra  $yd(y)$  versus  $y$  on a logarithmic scale measured by the TEPC at various depths for therapeutic carbon-ion beam of the initial energy of 290MeV/u and the 6-cm SOB size.  
図3: C290MeV/u、SOBP幅6cmの治療ビームに対して、TEPCで様々な深度で測定したマイクロシメトリーのスペクトル。

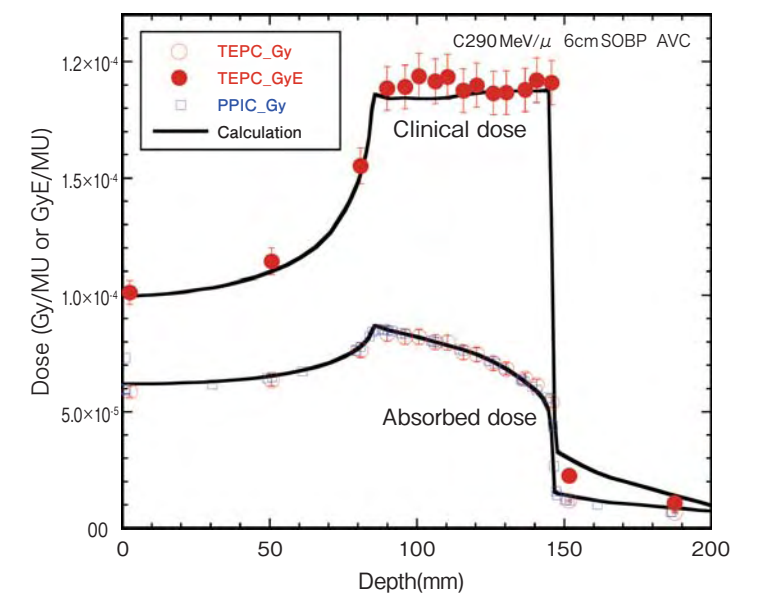


Fig. 4: Depth dose distributions of the absorbed dose and clinical dose for the therapeutic carbon-ion beam. The circles indicate the TEPC measurement. The squares represent the plane-parallel ionization chamber. Solid lines denote the calculations made in the treatment planning.  
図4: 吸収線量と臨床線量の深度分布。

## RESULTS AND DISCUSSION

Figure 3 shows the microdosimetric distributions  $y_d(y)$  measured by the TEPC at various depths for the therapeutic C290 MeV/u beam having an SOBP size of 6 cm. Figure 4 shows the absorbed dose distributions and the clinical dose distributions. The absorbed doses measured by the TEPC were in good agreement (within 3%) with those measured by the Markus parallel-plate ionization chamber. The clinical doses derived from the TEPC measurements were almost equivalent to those derived from the one-dimensional calculations made in the carbon-ion treatment planning at the NIRS.

The C-ion RT beam contains fragmentation particles such as protons and helium-ions. The LET-RBE curve is known to differ for different incident ion types due to the ion dose track structure. However, the microdosimetric  $y$  value is considered to be an effective RBE indicator regardless of the ion type. This is because the microdosimetric domain is spatially limited not only in the traveling direction but also in the transverse direction; moreover, LET does not have any spatial restriction. Thus, the value of  $y$  is correctly reflected by the microscopic dose distribution of the track structure. Therefore, a microdosimetric approach to measuring the clinical dose using the  $y$  value would be effective even for mixed irradiation fields in which the present particles have not been identified.

## CONCLUSIONS

Microdosimetric spectra were measured using the TEPC for the therapeutic C-ion beam. The RBE of HSG cells was derived from the microdosimetric spectrum on the basis of the modified MKM in order to obtain the NIRS-defined clinical RBE. The clinical dose distributions obtained from the TEPC were almost equivalent to those obtained from treatment planning. Thus, the clinical dose measurement system using the TEPC is expected to be useful as a quality assurance tool for C-ion RT.

## REFERENCES

- [1] T. Kanai, M. Endo, S. Minohara et al. "Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy," *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 44 201-210 (1999)
- [2] H. Tsujii, J. Mizoe, T. Kamada et al., "Clinical results of carbon ion radiotherapy at NIRS," *J. Radiat. Res.* 48, A1-A13 (2007).
- [3] R.B. Hawkins, "A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET," *Radiat. Res.* 160 61-69 (2003)
- [4] Kase Y, Kanai T, Matsumoto Y, et al., "Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams," *Radiat. Res.* 166 629-638 (2006)

## 結果と考察

図3に炭素線治療ビーム (C290MeV/u のSOBP幅6 cm) に対して、様々な深さにおけるTEPCで測定したマイクロシメトリーの  $y_d(y)$  スペクトルを示す。図4に吸収線量と臨床線量の深度分布を示す。TEPCから得られた吸収線量は医療用電離箱線量計の結果と3%以内で一致した。TEPCから導出した臨床線量は放医研治療計画の1次元計算とほぼ等価な値となった。

炭素線ビームが照射される標的内では、炭素だけでなく光子、陽子、Heイオンなどの粒子も含まれる。一般にLET-RBE曲線はトラック構造の違いによる粒子種依存性がある。しかしマイクロシメトリーの  $y$  値は粒子種によらずRBEが一意的にきまる指標であると考えられる。これは、LETは空間的な制限がないのでトラック構造を反映できないが、 $y$ は空間的に制限された微小なDomainにエネルギー付与する分だけを考えるので、トラック構造の情報も含んでいるからである。そのため、 $y$ 値を用いたマイクロシメトリーによる臨床線量は、様々な粒子を含む混合放射線場でも粒子識別せずにRBEを推定できたと考えられる。

## まとめ

治療用炭素線ビームの線質スペクトルをTEPCで測定し、改良したMKMに基づいて放医研で定義した臨床線量を導出した。TEPC測定による臨床線量分布は治療計画で計算した分布とよく一致することが確かめられた。従ってTEPCは炭素線の臨床線量を物理的に直接測定できる検出器であり、QAツールとしての利用が期待できる。

## 6) Biological Dose Estimation for Charged-Particle Therapy Using an Improved PHITS Code Coupled with a Microdosimetric Kinetic Model

PHITSとマイクロシメトリーを組み合わせた粒子線治療における生物学的線量評価手法

Tatsuhiko Sato<sup>1)</sup>, Yuki Kase<sup>2)</sup>, Ritsuko Watanabe<sup>1)</sup>, Koji Niita<sup>3)</sup> and Lembit Sihver<sup>4)</sup>

- 1) Japan Atomic Energy Agency (JAEA)
- 2) National Institute of Radiological Sciences (NIRS)
- 3) Research Organization for Information Science and Technology (RIST)
- 4) Chalmers University of Technology (Sweden)

Full mailing address: Research Group for Radiation Protection, Division of Environment and Radiation Sciences, Nuclear Science and Engineering Directorate, Japan Atomic Energy Agency, Tokai, Naka, Ibaraki, 319-1195, Japan  
Phone: +81-29-282-5803  
Fax: +81-29-282-6768  
e-mail: sato.tatsuhiko@jaea.go.jp

佐藤 達彦<sup>1)</sup>、加瀬 優紀<sup>2)</sup>、渡邊 立子<sup>1)</sup>、仁井田 浩二<sup>3)</sup>、レムビット シーバ<sup>4)</sup>

- 1) 日本原子力研究開発機構
- 2) 放射線医学総合研究所
- 3) 高度情報科学技術研究機構
- 4) スウェーデン チャルマース工科大学



佐藤 達彦 (Tatsuhiko Sato)

## INTRODUCTION

High-energy heavy ions (HZE particles) have become widely used for radiotherapy of tumors owing to their high biological effectiveness. In the treatment planning of such charged-particle therapy, it is necessary to estimate not only physical but also biological dose, which is the product of physical dose and relative biological effectiveness (RBE). In the Heavy-ion Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), the biological dose is estimated by a method proposed by Kanai *et al.* [1], which is based on the linear-quadratic (LQ) model with its parameters  $\alpha$  and  $\beta$  determined by the dose distribution in terms of the unrestricted linear energy transfer (LET). Thus, RBE is simply expressed as a function of LET in their model. However, RBE of HZE particles cannot be uniquely determined from their LET because of their large cross sections for high-energy  $\delta$ -ray production. Hence, development of a biological dose estimation model that can explicitly consider the track structure of  $\delta$ -rays around the trajectory of HZE particles is urgently needed.

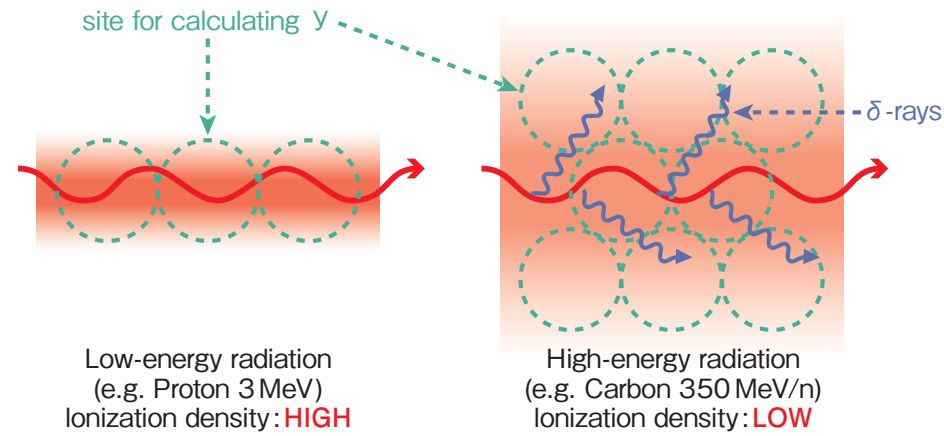
Microdosimetric quantities such as lineal energy  $y$  are better indexes for representing RBE

## はじめに

炭素イオンなどの重粒子線は、局所的な領域に集中してエネルギーを付与するため細胞致死効果が高く、ガン治療に用いられ、X線や陽子線と比較して高い治療効果が期待できる。そこで、重粒子線治療では、物理学的な線量のみならず、その生物学的な効果比 (Relative Biological Effectiveness, RBE) を考慮した治療計画を立てる必要がある。重粒子線治療において先駆的な役割を果たしてきた放射線医学総合研究所 HIMAC では、独自に開発したモデル [1] を用いて、重粒子線の RBE を考慮した生物学的線量 (物理線量と RBE の積) を評価し、治療計画に役立てている。重粒子線の RBE は、その飛跡周辺の電離密度と深い相関があり、その電離密度の指標として、放医研モデルでは、線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer, LET) と呼ばれる、単位長さ当たりに付与されるエネルギーを採用している。しかし、重粒子線治療で用いるような高エネルギー放射線は、その飛跡周辺に数多くの高エネルギー電子 ( $\delta$ 線) を生成し、鉛直方向に幅広くエネルギーを付与する。したがって、その電離密度を、鉛直方向の広がりを考慮できない LET のみで表現することはできない。このような背景から、LETではなく、 $\delta$ 線生成による電離密度の変化を的確に表現可能な別の指標を用いた生物学的線量評価手法の構築が望まれていた。

一方、マイクロシメトリー研究の分野では、細胞や DNA サイズなど、局所的な領域における電離密度を表すパラメー





LET: Transferred energy within a certain distance → **SAME**  
 $y$ : Transferred energy within a certain volume → **DIFFERENT**

Fig.1: The difference of the concept between LET and  $y$ .  
 図1: LETと $y$ の概念の違い

of HZE particles in comparison to LET, since they can express the decrease of ionization densities around their trajectories due to the production of  $\delta$ -rays. The difference of the concept between LET and  $y$  is illustrated in Figure 1. However, the use of microdosimetric quantities in computational dosimetry was severely limited because of the difficulty in calculating their probability densities (PDs) in macroscopic matter. We therefore improved the 3-dimensional particle transport simulation code PHITS [2,3], providing it with the capability of estimating the microdosimetric PDs in a macroscopic framework by incorporating a mathematical function that can instantaneously calculate the PDs around the trajectory of HZE particles with precision equivalent to a microscopic track-structure simulation. A new method for estimating biological dose from charged-particle therapy was established using the improved PHITS coupled with a microdosimetric kinetic (MK) model [4-6].

The detailed procedures for improving the PHITS code and establishing the biological-dose-estimation method were presented elsewhere [7,8]. Hence, this report focuses on describing their capabilities to optimize the treatment planning of charged particle therapy, thereby maximizing the therapeutic effect on tumor while minimizing unintended harmful effects on surrounding normal tissues.

タとして、「線エネルギー (Lineal Energy,  $y$ )」と呼ばれる量で使用されてきた。LET と  $y$  の概念の違いを図1に示す。図は、同じLETを持つ2つの放射線 (例えば、3MeV陽子と350MeV/n炭素イオン) 飛跡周辺の電離密度の違いを模式的に表しており、図より、その違いを的確に表現できるのは、単位長さ当たりの付与エネルギーLETではなく、単位体積当たりの付与エネルギー $y$ であることが分かる。なお、 $y$ は、実用上LETと比較することが多いため、単位体積当たりの付与エネルギーをその領域内の平均弦長で割った値と定義され、LETと同じく (keV/ $\mu$ m) の単位で表すことができる。LETと $y$ に対する定義の詳細は、ICRU Report 40を参照していただきたい。

線エネルギー $y$ を指標とした生物学的線量評価法を構築するためには、人体のような巨視的な体系内における微視的な付与エネルギー分布 ( $y$ 分布) を計算する必要がある。しかし、巨視的及び微視的な空間における放射線挙動解析シミュレーションを同時に行うことは、計算時間の観点から、従来、不可能であった。そこで、我々は、いくつかの重粒子線飛跡周辺の $\delta$ 線挙動に対する微視的なモンテカルロシミュレーション結果を基に、あらゆる重粒子線飛跡周辺の $y$ 分布を瞬時に計算可能な数学モデルを構築し、そのモデルを巨視的な放射線挙動解析計算コードPHITS [2,3]に組み込むことにより、従来不可能であった巨視的な空間における $y$ 分布計算手法を確立した。そして、その改良したPHITSとマイクロドジメトリック運動学モデル [4-6] (以下、MKモデルと略す) を組み合わせ、 $y$ を指標とした新たな生物学的線量評価手法を開発した。

具体的なPHITSの改良方法や開発した生物学的線量評価手法の詳細は、文献 [7,8] に記載されている。そこで、本報告では、その手法をHIMACの重粒子線治療計画に応用した例を紹介する。

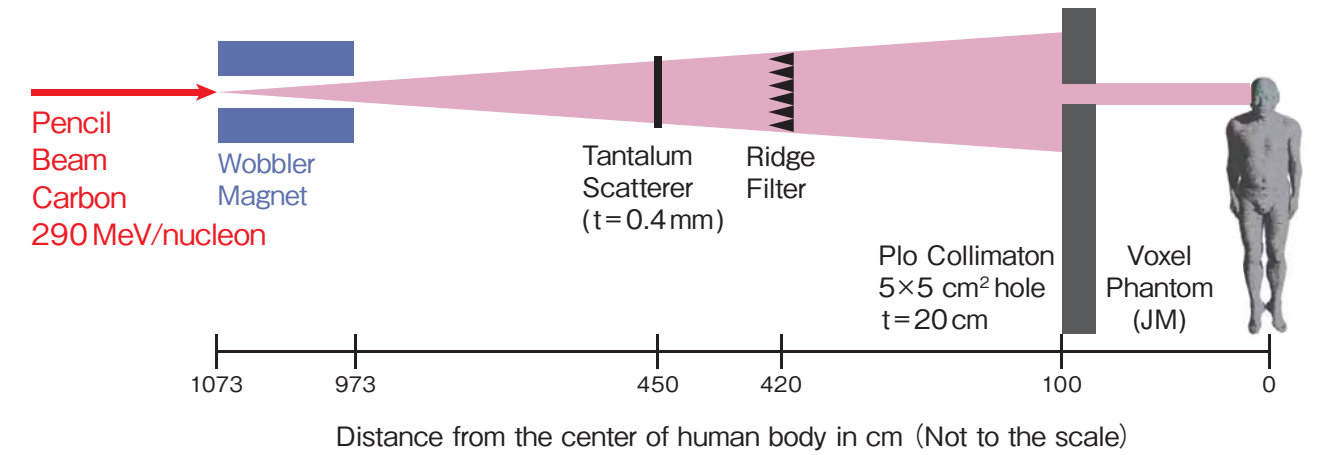


Fig. 2: Simulation setup for the biological dose estimation in a human voxel phantom.  
 図2: 人体ボクセルファントム中の生物学的線量を評価するためのシミュレーション体系

### SIMULATION FOR TREATMENT PLANNING

An advantage of applying our established method to the treatment planning of charged-particle therapy is that it enables us to estimate the biological doses not only in a tumor but also in surrounding normal tissues, considering the effects of secondary particles produced in upstream apparatuses as well as inside the human body. Furthermore, PHITS can model voxel phantoms of a human body built from the CT-scanned data of each patient. We therefore performed simulations for estimating the biological doses in several tissues of a Japanese male voxel phantom JM [9] irradiated by a SOBP carbon 290 MeV/nucleon beam.

A schematic simulation setup is illustrated in Figure 2. We assumed that the patient suffers from a brain tumor. The pencil mono-energetic beam was broadened by a wobbler magnet. The broadened beam successively passed through a scatterer, a ridge filter, and a lead collimator with a  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  hole, and struck the head of the phantom from the lateral direction. In the simulation, we calculated the physical doses, dose equivalents using the  $Q(L)$  and  $Q(y)$  relationships defined in ICRP60 and ICRU40, respectively, as well as the biological dose based on the MK model. According to ICRP92, one reason for introducing the LET-based quality factor  $Q(L)$  instead of the  $y$ -based relation  $Q(y)$  that had already been defined in ICRP40 was that LET was more convenient in computations, although  $y$  is definitely a better index for expressing the quality factor. Hence, it is worthwhile to compare between the  $Q(L)$  and  $Q(y)$ -based dose equivalents, where the latter can be calculated only using the improved PHITS code.

### HIMAC治療場を模擬した生物学的線量評価

我々が開発した生物学的線量評価法は、巨視的な空間に対する放射線挙動解析に汎用3次元モンテカルロ計算コードPHITSを利用するため、ビーム上流の機器や人体内で発生する2次放射線の寄与を含めた生物学的線量の評価が可能である。また、PHITSは、患者個人のCTデータから作成したボクセルファントムと呼ばれる人体模型をシミュレーション体系内に組み込むため、腫瘍部位の生物学的線量のみならず、正常部位の発ガンなど、確率的影響に対するリスクの指標となる各臓器の線量当量を、患者個人の体型に基づいて計算することも可能である。これらの特徴を生かし、我々は、HIMACにおける治療で頻りに利用する炭素290 MeV/n Spread-Out Bragg Peak (SOBP) ビームを日本人男性ボクセルファントムJM [9]に照射したときの各臓器の生物学的線量及び線量当量を計算した。

図2に、上記線量評価のためのシミュレーション体系を示す。このシミュレーションでは、患者は、脳腫瘍を患っていると仮定した。図の左側より入射した炭素290 MeV/nの単色ペンシルビームは、ワブラー磁石によりリング状に広げられ、その後、散乱体、リッジフィルター、鉛コリメータと通過することにより照射野 $5 \times 5 \text{ cm}^2$ 、SOBPの幅6cmの治療用ビームとなり、患者の頭部に横方向から入射する。このシミュレーションで、我々は、各臓器中の①物理線量、②MKモデルに基づく生物学的線量、③ICRP Publication 60に定義された $Q(L)$ 関係を用いた線量当量 (以下、 $Q(L)$ 線量当量)、④ICRU Report 40に定義された $Q(y)$ 関係を用いた線量当量 (以下、 $Q(y)$ 線量当量) の4種類の被ばく線量を計算した。ICRP Publication 92によれば、 $y$ の方がLETと比べてよりの確に電離密度を表すことができるにも関わらず、既にICRU Report 40で定義されていた $Q(y)$ の代わりに $Q(L)$ を定義した理由のひとつとして、 $y$ 分布を計算で評価する難しさが挙げられている。したがって、我々

## RESULTS AND DISCUSSION

As an example of the simulation results, the spatial distribution of physical doses on the x-z plane around the patient is depicted in Figure 3. It is found from this figure that a large number of secondary particles are produced in the upstream apparatuses such as the ridge filter, but they are almost perfectly shielded by the Pb collimator. Hence, the physical doses inside the patient are significantly concentrated around the target region-the brain.

The calculated physical, biological doses as well as the  $Q(L)$  and  $Q(y)$ -based dose equivalents for some important organs or tissues are summarized in Table 1. The statistical errors in the values are generally small -less than 2% in most cases. The data are normalized to achieve a 10% surviving fraction of the HSG tumor cells in the SOBP, *i.e.* the biological dose in the region is set equal to  $D_x(0.1)$ . The dose in the target organ, the brain, is much higher than for other tissues and organs, indicating the high concentration of dose in this heavy charged-particle therapy, as expected from Figure 3. Among the non-target tissues, the doses in tissues widely distributed in the human

	Physical Dose (mGy)	Biological Dose (mGy-Eq.)	$Q(L)$ -based Dose Equivalent (mSv)	$Q(y)$ -based Dose Equivalent (mSv)
*Effective	2.25	3.13	10.8	9.61
Bone-Marrow	16.8	23.4	81.3	71.9
Breast	0.084	0.17	0.716	0.766
Stomach	0.052	0.088	0.322	0.348
Gonads	0.00908	0.0204	0.0936	0.0969
Brain	707	1146	5254	4280
Skin	5.36	6.61	16.1	15.8

TABLE 1  
Calculated physical and biological doses, and dose equivalents in several important organs or tissues in the JM phantom irradiated by a carbon 290 MeV/nucleon SOBPs beam. The simulation setup for this calculation is illustrated in Figure 2. The data are normalized to achieve a 10% surviving fraction of the HSG tumor cell in the SOBP region.

\* Sum of tissue doses weighted by  $w_T$ , excluding the brain contribution

表1

図2に示したシミュレーション体系に対してPHITSで計算した、人体ボクセルファントム内の重要臓器に対する物理線量、生物学的線量及び線量当量。データは、SOBP領域においてHSG腫瘍細胞の生存率が10%となるよう規格化した。

\*脳以外の各臓器線量を $w_T$ 値で重み付けして合計した値

が行った PHITS の改良により巨視的な体系内における  $y$  分布が計算可能となった現在、 $Q(L) \cdot Q(y)$  それぞれの関係に基づく線量当量を計算し比較することは、極めて意義深いと考えられる。

## 結果及び考察

計算結果の例として、患者付近における xz 平面上の発熱量空間分布を図3に示す。図より、数多くの2次放射線がビーム上流側で発生しているが、そのほとんどが、鉛コリメータにより遮へいされていることが分かる。したがって、この照射体系の場合、患者体内の物理線量は、ターゲット臓器である脳の付近に極めて集中している。

Table1 に、計算によって得られたいくつかの臓器に対する物理・生物学的線量、並びに  $Q(L) \cdot Q(y)$  線量当量を示す。表中のデータに対する統計誤差は、全て2%以下であり、極めて小さい。また、データは、SOBP 領域における生物学的線量が、X線照射により人間のHSG腫瘍細胞の生存率が10%となる線量 ( $D_{10}$ ) と一致するよう規格化した。これは、この照射で腫瘍細胞の90%を死滅させることを想定している。

表より、腫瘍部位のある脳の線量が、他の臓器の線量と比べて突出して大きいことが分かる。これは、この重粒子線治療の線量の集中度を表しており、図3からも予測できる。正常組織の中では、1次放射線に組織の一部が直接被ばくする骨髄や皮膚に対する線量が、他の組織と比較して高い。1次放射線による寄与のない臓器（胸・胃・生殖腺など）の線量はそれほど高くなく、その値は、腫瘍部位（脳）からの距離が遠くなるにしたがって小さくなる。同じ臓器に対

body such as bone marrow and skin are relatively high in comparison to the others, since some parts of them are directly irradiated by the primary HZE particles. The doses for the other tissues simply decrease with increase of the distance from that tissue to the target organ. The biological doses in each tissue are smaller than the corresponding dose equivalents, since the biological endpoints employed in the dose estimations are different from each other. In general, the RBEs of HZE particles for cell killing are smaller than those for chromosome aberration. The former and latter are correlated to the biological dose and the dose equivalent, respectively.

The  $Q(L)$ -based dose equivalents are larger than the corresponding  $Q(y)$ -based values for tissues directly irradiated by the primary HZE particles, while the relation is reversed for the other tissues. For low-energy charged particles, one can assume the relation between dose-mean lineal energy  $y_D$  for site diameter  $1 \mu\text{m}$  and LET  $L$  to be [10]

$$y_D = 9L/8 + 0.75 \text{ (keV}/\mu\text{m}). \quad \textcircled{1}$$

Under this assumption, the  $Q(y)$  defined in ICRU40 can be simply converted to the LET-based quality factor, and its numerical values are slightly larger than the  $Q(L)$  defined in ICRP60 except for very high LET region, as shown in Figure 4.1 of ICRP92. The doses in tissues far from the target organ are predominantly deposited by low-energy charged particles emitted from neutron-induced reactions, and hence, it is natural that the  $Q(y)$ -based dose equivalents in those tissues are slightly larger than the corresponding  $Q(L)$ -based values. On the other hand,  $y_D$  is expected to be much smaller than that calculated by Eq. (1) for HZE particles because of their large production cross sections of high-energy  $\delta$ -rays. Thus, the numerical value of  $Q(L)$  is generally larger than the mean value of  $Q(y)$  for HZE particles with LET or  $y$  below 100 keV/ $\mu\text{m}$ . This is the reason why the  $Q(L)$ -based dose equivalents are larger than the corresponding  $Q(y)$ -based values for tissues directly irradiated by the primary HZE particles. When the  $Q(L)$  and  $Q(y)$ -based dose equivalents are apparently different from each other, as is the case here, it is better to use  $Q(y)$ -based dose equivalents in the relative risk estimation, since  $Q(L)$  was introduced just to be mathematically in line with the curve obtained from  $Q(y)$  coupled with Eq.  $\textcircled{1}$ , as described in ICRP92.

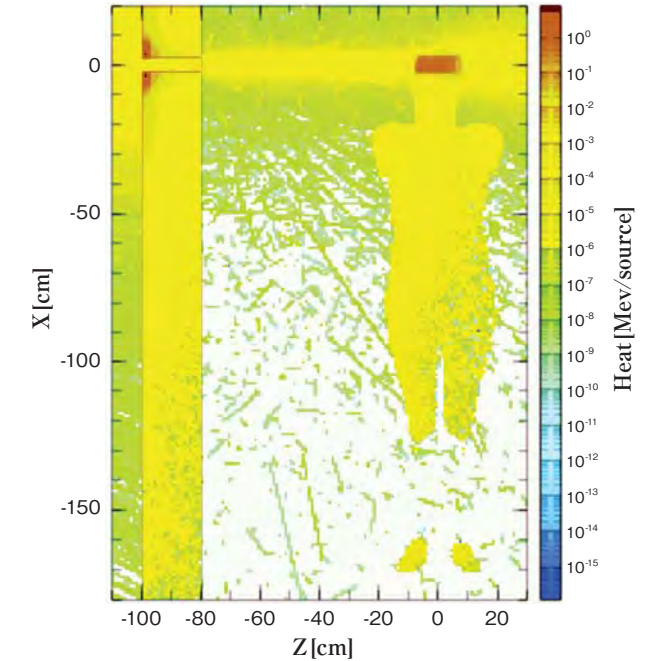


Fig. 3: Spatial distribution of physical doses on the x-z plane around the patient irradiated by carbon 290 MeV/nucleon SOBPs beam; calculations are made by PHITS.

図3: 図2に示したシミュレーション体系に対してPHITSで計算した、患者付近におけるX-Z平面上の物理線量空間分布

する生物学的線量と線量当量を比較すると、線量当量の方が高いことが分かる。これは、生物学的線量と線量当量では、評価すべき生物学的エンドポイントが違い、一般に、生物学的線量の指標となる細胞致死率に対するRBEの方が、線量当量の指標となる確率的影響の発現率に関連するRBEと比較して小さいからである。

$Q(L) \cdot Q(y)$  線量当量を比較すると、1次放射線による寄与がある臓器（脳・骨髄・皮膚など）では  $Q(L)$  線量当量の方が大きく、それ以外の臓器では、 $Q(y)$  線量当量の方がやや大きい。文献[10]によると、 $\delta$ 線の影響の十分小さい低エネルギー荷電粒子飛跡周辺の線量平均  $y$  値 ( $y_D$ ) は、対象とする微小空間の直径を  $1 \mu\text{m}$  とすると

$$y_D = 9L/8 + 0.75 \text{ (keV}/\mu\text{m}). \quad \textcircled{1}$$

と表すことができる。ここで、 $L$  は、その荷電粒子に対する LET である。この関係を用いれば、ICRU40 で定義された  $Q(y)$  関係は単純に  $Q(L)$  と比較が可能となり、その値は、一般に、ICRP60 で定義された  $Q(L)$  関係よりも大きくなる (ICRP92, Figure 4.1 参照)。2次放射線は、一般にエネルギーが低く、式 (1) の関係が成立する機会が多いため、1次放射線の寄与のない臓器に対しては、 $Q(y)$  線量当量の方が  $Q(L)$  線量当量よりも大きくなる。一方、1次放射線は、ブラックピーク部分を除いてエネルギーが高く、その飛跡周辺に高エネルギー  $\delta$  線を多数生成するため、その平均  $y$

One purpose of evaluating doses in normal tissues in the treatment planning is to estimate the risk of inducing stochastic effects such as secondary cancer, and the dose equivalents are better indexes for this risk estimation than the other calculated values. We therefore calculated the effective dose equivalents from the obtained dose equivalents in each tissue coupled with the tissue weighting factor  $w_T$  defined in ICRP103. In this calculation, we set the tissue weighting factor for the brain to be 0, since the brain is the target organ whose stochastic effect needs not to be considered in our simulation. The result is also given in Table 1, together with the effective physical and biological doses obtained in the same manner as described above. The  $Q(L)$ -based effective dose equivalent is larger than the corresponding  $Q(y)$ -based value, indicating the overestimation of the risk of charged-particle therapy if one employs LET as an index for expressing the quality factor. The calculated effective dose equivalents are almost the same as the effective dose from a whole-body CT scan, which is expected to be 8 to 20 mSv under certain conditions [11]. However, this coincidence is not evidence enough to conclude that the secondary-cancer-induced risks of charged-particle therapy and CT scans are almost equivalent, since the effective dose equivalent from charged-particle therapy significantly depends on the irradiation conditions such as the charge and energy of the incident particles, the structure of upstream apparatuses, and the location of the target tumor. Furthermore, the effect of non-uniform exposure must be considered in the risk estimation, since the dose from heavy charged-particle therapy is concentrated in a small area around the target tumor. More systematic studies estimating the secondary-cancer-induced risk of charged-particle therapy are desired.

## CONCLUSIONS

The macroscopic particle transport code PHITS was improved in order to estimate the PDs of microdosimetric quantities in complex radiation fields by incorporating a mathematical function that can instantaneously calculate the PDs around the trajectory of all kinds of HZE particles. Utilizing the improved PHITS, we have established a new method for estimating biological dose from charged-particle therapy based on the microdosimetric kinetic model.

An advantage of applying this method to the treatment planning of charged-particle therapy is that

値は、式①で予想される値よりも小さくなる。 $Q(L) \cdot Q(y)$  関係は、共に  $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$  以下では LET や  $y$  の増加に伴って大きくなるため、LET を用いて 1 次放射線の寄与が支配的な臓器に対するリスクを評価した場合、必要以上にそのリスクを過大評価してしまう可能性がある。

全身に対する確率的影響リスクの指標として、上記シミュレーションにより求めた各臓器の  $Q(L) \cdot Q(y)$  線量当量に ICRP Publication 103 で定義された組織荷重係数  $w_T$  を乗じて実効線量当量を導出した。その際、ターゲット臓器である脳の  $w_T$  は 0 とした。Table 1 に、その結果を示す。表より、 $Q(L)$  実効線量当量は、 $Q(y)$  実効線量当量より大きいことが分かる。これは、実効線量当量の計算において、1 次放射線に直接被ばくする臓器の寄与が大きく、LET を用いて全身に対する実効的なリスク評価した場合、そのリスクを過大評価してしまう可能性を示唆している。また、得られた実効線量当量は、全身の CT スキャンに対する実効線量（条件により大きく異なるが、8~20mSv と推定 [11]）と同程度である。しかし、この事実から、重粒子線治療と全身 CT スキャンによる確率的影響のリスクが同程度であると結論づけることはできない。なぜなら、重粒子線治療における実効線量当量は、ターゲット臓器や重粒子線のエネルギーなど、その照射条件に極めて大きく依存するからである。例えば、ターゲット臓器が、肝臓など、 $w_T$  値の大きな臓器が集中している領域にある場合、実効線量当量は、Table 1 に示した値よりも遙かに大きくなる。また、本来は放射線防護のために定義された  $Q(L) \cdot Q(y)$  関係や  $w_T$  を用いて、個人のリスクを評価することの可否に関する議論も十分に言えない。さらに、重粒子線治療ではターゲット付近に集中して線量が付与されるため、そのリスク評価には、不均一被ばくによる効果も考慮する必要があると考えられる。

## まとめ

巨視的な放射線挙動解析コード PHITS に微視的な領域におけるエネルギー付与分布 ( $y$  分布) 計算機能を追加し、重粒子線治療における高い生物学的効果比 (RBE) をより的確に表現可能な  $y$  を指標とした新たな生物学的線量評価手法を構築した。構築した手法を重粒子線治療計画に応用した例として、HIMAC の照射場を模擬した体系における脳腫瘍患者の各臓器に対する物理線量、生物学的線量、 $Q(L)$  及び  $Q(y)$  線量当量を計算した。その結果、腫瘍部位の細胞生存率 10% を達成するための実効線量当量は、全身の CT スキャン時の実効線量とほぼ同等であることが分かり、模擬した照射条件における重粒子線治療の線量集中性が示され

it enables us to lump calculations for all the required tasks together into one simulation, such as the design of upstream apparatuses, the estimation of biological dose in a tumor and estimation of dose equivalents in surrounding normal tissues. As an example, we calculated the  $Q(L)$  and  $Q(y)$ -based effective dose equivalents as indexes for the risk of stochastic effects from charged-particle therapy for a certain case, and obtained a value comparable to the effective dose from a whole-body CT scan. Further studies are desired for estimating the normal tissue complications such as the secondary-cancer-induced risk of charged-particle therapy.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Dr. D. Satoh, Dr. K. Sato and Dr. A. Endo of JAEA for their support in incorporating the human voxel phantom into PHITS.

## REFERENCES

- [1] T. Kanai, Y. Furusawa, K. Fukutsu, H. Itsukaichi, K. Eguchi-Kasai and H. Ohara, Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion therapy. *Radiat. Res.* **147**, 78-85 (1997).
- [2] H. Iwase, K. Niita and T. Nakamura, Development of a general-purpose particle and heavy ion transport Monte Carlo code. *J. Nuc. Sci. Technol.* **39** (11) 1142-1151 (2002).
- [3] K. Niita, T. Sato, H. Iwase, H. Nose, H. Nakashima and L. Sihver, Particle and heavy ion transport code system; PHITS. *Radiat. Meas.* **41**, 1080-1090 (2006).
- [4] R.B. Hawkins, A statistical theory of cell killing by radiation of varying linear energy transfer. *Radiat. Res.* **140**, 366-374 (1994).
- [5] R.B. Hawkins, A microdosimetric-kinetic model for the effect of non-Poisson distribution of lethal lesions on the variation of RBE with LET. *Radiat. Res.* **160**, 61-69 (2003).
- [6] Y. Kase, T. Kanai, Y. Matsumoto, Y. Furusawa, H. Okamoto, T. Asaba, M. Sakama and H. Shinoda, Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams. *Radiat. Res.* **166**, 629-638 (2006).
- [7] T. Sato, R. Watanabe and K. Niita, Development of a calculation method for estimating specific energy distribution in complex radiation fields. *Radiat. Prot. Dosim.* **122**, 41-45 (2006).
- [8] T. Sato, Y. Kase, R. Watanabe, K. Niita and L. Sihver, Biological dose estimation for charged-particle therapy using an improved PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model. *Radiat. Res.* **171**, 107-117 (2009).
- [9] K. Sato, H. Noguchi, Y. Emoto, S. Koga and K. Saito, Japanese adult male voxel phantom constructed on the basis of CT-images. *Radiat. Protect. Dosim.* **123**, 337-344 (2007).
- [10] A. M. Kellerer and K. Hahn, Considerations on a revision of the quality factor. *Radiat. Res.* **114**, 480-488 (1988).
- [11] J. J. DeMarco, C. H. Cagnon, D. D. Cody, D. M. Stevens, C. H. McCollough, M. Zankl, E. Angel and M. F. McNitt-Gray, Estimating radiation doses from multidetector CT using Monte Carlo simulations: effects of different size voxelized patient models on magnitudes of organ and effective dose. *Phys. Med. Biol.* **52**, 2583-2597 (2007).

た。今後は、構築した線量評価手法を用いて、重粒子線治療だけでなく、X 線や陽子線治療など様々な照射条件に対する線量評価を行うことにより、近年明らかになりつつある放射線治療の 2 次的影響発現リスク評価に利用可能な新たな指標の提案を目指した研究を実施する予定である。

## 謝辞

人体ボクセルファントムを用いた PHITS シミュレーションを実施するにあたり、多大なご協力をいただいた日本原子力研究開発機構の佐藤大樹氏、佐藤薫氏、遠藤章氏に深く感謝いたします。

## 7) OpenPET: a new geometry that enables diagnosis during therapy

がん診断と治療を融合する“OpenPET”の提案

Taiga Yamaya and Hideo Murayama

Imaging Physics Team, Biophysics Group, Molecular Imaging Center,  
National Institute of Radiological Sciences  
e-mail: taiga@nirs.go.jp

放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究グループ  
山谷 泰賀、村山 秀雄



山谷 泰賀 (Taiga Yamaya)

State-of-the-art positron emission tomography (PET) scanners have axially extended multi-ring detectors in order to have high sensitivity and a large axial field-of-view (FOV) (figure 1 (a)). However, a long and narrow patient port tends to exert stress on patients, particularly on claustrophobic patients. It also prevents doctors and technicians from providing medical care to patients while scanning is in progress. Therefore, we have proposed an “OpenPET” geometry [1], which consists of two axially separated detector rings (figure 1 (b)). A large and continuous FOV, which includes a 360° open area between the two detector rings, can be visualized by fully 3D image reconstruction from all possible lines-of-response

Positron emission tomography (PET) は、放射性核種で標識した特殊な薬剤を体内に投与し、薬剤の体内分布を画像化する断層撮影法である。特に、ブドウ糖に似た性質をもつ薬剤であるフルオロデオキシグルコース (FDG) を用いた PET 検査は、全身のガン診断に有効であると大きな注目を集めている。PET は、フッ素や炭素などの同位体である陽電子放出核種を使用し、崩壊によって 180 度反対方向に発生する一対の放射線 (消滅放射線) を検出する。具体的には、2つの検出器で消滅放射線のそれぞれ一方を同時に計測したとき、2つの検出器を結ぶ線分 (同時計数線) 上に核種が存在することが分かる。画像再構成には多方向からの計測データが必要であることに加え、さまざまな方向に放出される放射線を効率よく検出するために、最近の PET 装置は、図 1 (a) に示すように検出器をトンネル状に配置して立

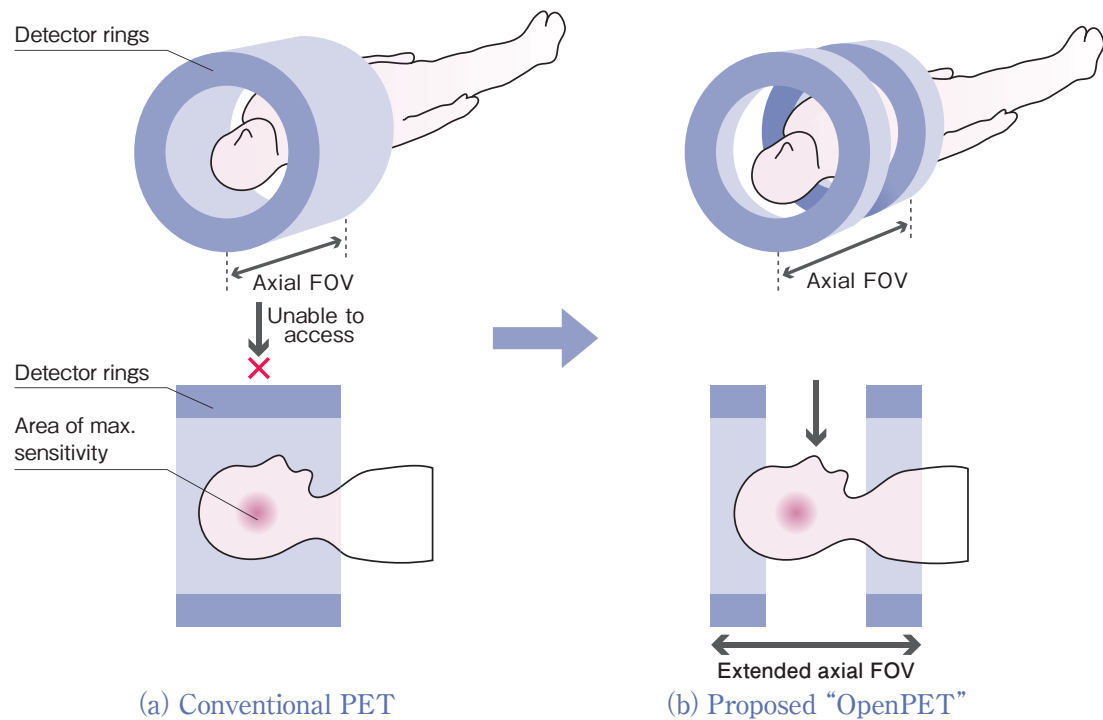


Fig. 1: Comparison of the proposed OpenPET geometry (b) with the conventional PET geometry (a). The central area of maximum sensitivity, which is inaccessible with the conventional geometry, is accessible with our proposed geometry.

図1: 従来PET装置と提案したOpenPET装置の比較。

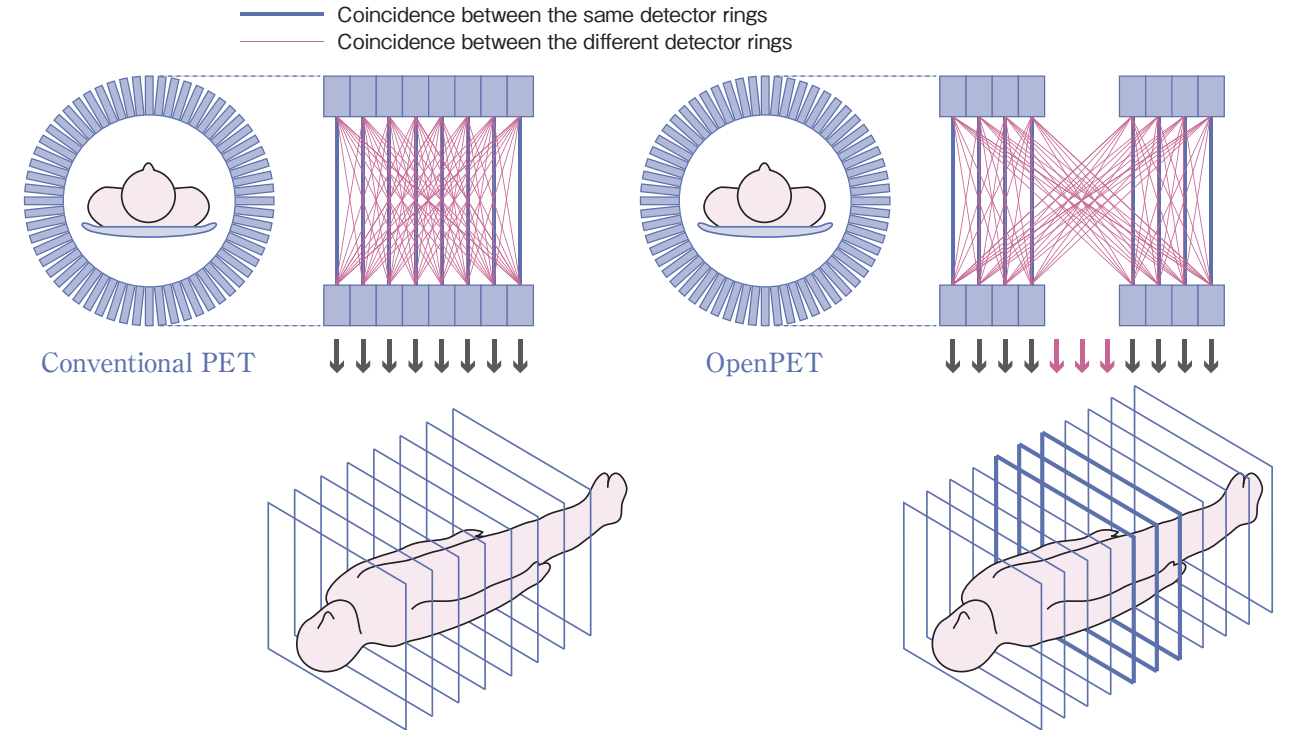


Fig. 2: The principle behind the OpenPET geometry. Oblique lines-of-response (LORs) between two separated detector rings are expected to compensate for the missing LORs in the gap.

図2: PETデータの冗長性に着目したOpenPETの画像化原理

(LORs). On the basis of redundant characteristics of the 3D PET data, it is expected that oblique LORs between two separated detector rings will compensate for the missing LORs in the gap (figure 2).

One drawback of the OpenPET geometry is the degraded axial resolution. This degradation occurs because the detector response functions of oblique LORs have broad profiles due to the large thickness of the scintillators. Oblique LORs degrade the axial resolution in the OpenPET geometry, while direct LORs compensate for blurred oblique LORs in conventional PET geometries. However, the axial resolution loss in

体角を高めているが、長いトンネル状の患者ポートは、検査中の患者の心理的ストレスを高めると共に、患者へのケアの障害にもなってきた。これに対して我々は、図 1 (b) に示すように、体軸方向に2分割した検出器リングを離して配置し、物理的に開放された視野領域を有する世界初の開放型 PET 装置「OpenPET」を提案している [1]。

開放空間からの消滅放射線は、両側に残存する検出器リング同士の同時計数により検出できる (図 2)。同時計数線には、同一リング内のもとの、異なるリング同士のものがあるが、前者だけからでも断層画像を積層していけば3次元ボリュームが画像再構成できることから、後者の同時計数線は冗長成分とされる。従来の PET 画像再構成研究では、

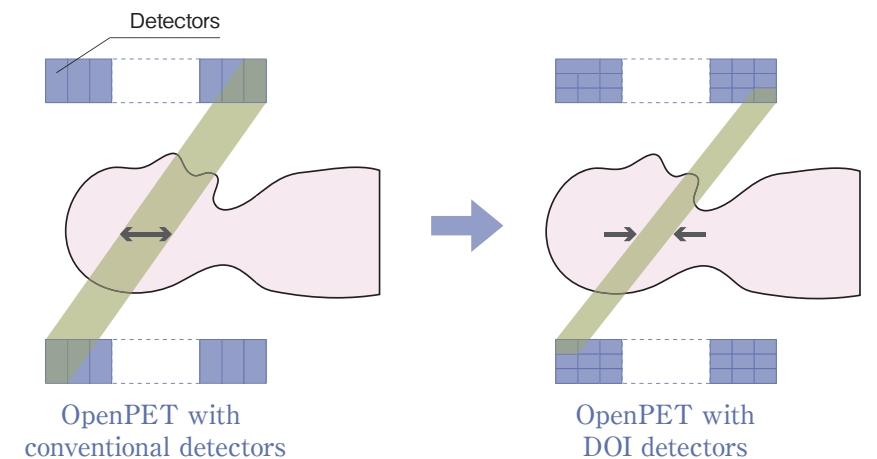


Fig. 3: Improved axial resolution achieved using depth-of-interaction (DOI) detectors.

図3: DOI検出器との組み合わせによる効果。従来検出器では検出素子の厚みによって分解能の劣化を招くが、DOI検出器を用いると高分解能が維持される。

the OpenPET geometry can be suppressed by using depth-of-interaction (DOI) detectors (figure 3).

Image reconstruction in the OpenPET geometry is classified as an incomplete problem because projection data do not satisfy Orlov's condition [2]. It has been shown that low-frequency components are absent in oblique LORs (LORs with large ring differences) [3]. The image quality in the gap between the two detector rings would be degraded because of the absence of low-frequency components since images in this gap, where direct LORs (LORs in the same ring) do not exist, can be obtained only from the oblique LORs. However, for hot-spot objects, which are commonly imaged during cancer diagnosis using fluorodeoxyglucose (FDG), images without artifacts were obtained by using the OpenPET geometry.

We also tested the OpenPET geometry using experimental data obtained with the jPET-D4 [4],

後者の冗長成分を前者の同時計数線に加算する方法についてさかんに議論がなされてきたが、OpenPETでは、この冗長成分のみから画像化を行う新しい画像再構成問題を提示している。OpenPETの計測データは、3次元画像再構成の条件として知られるOrlovの条件[2]を満たさず、低周波成分の欠損を受ける[3]。よって、OpenPETの画像再構成問題は、解が一意に定まらない不完全問題に属するが、計算機シミュレーションや実験の結果、開放化しても良好に画像化できることが分かった。物体依存の性質は残るものの、逐次近似型の画像再構成による修復効果が効いているのではないかと予想しており、現在詳しい解析を進めている。

一方で、従来のPET検出器を用いた場合、検出素子の厚みの影響によって斜め入射の放射線に対する分解能が劣化する性質があるため、開放化に伴い分解能が劣化する。これに対しては、放医研が独自に開発した、薄い検出素子を多層に配置する3次元放射線位置(DOI)検出器を用いることにより、開放化しても高分解能を維持できることが明らか

which is a prototype brain scanner that has five rings of 24 DOI detector blocks. We simulated the OpenPET geometry with a gap of 66 mm by eliminating data corresponding to one ring of blocks from the experimental data. Although some artifacts were observed at both ends of the open gap, the images obtained with and without the gap were very similar (figure 4).

The gap between the detector rings can be put to use in a wide range of applications. In-beam PET (or referred as beam on-line PET) has been recognized as a method for *in situ* and noninvasive monitoring of tumor-conformed charged particle therapy [5]. Without the injection of any PET tracers, positron emitters are produced through fragmentation reactions between projectiles and the atomic nuclei of tissue during patient irradiation. Although the number of annihilation photons produced in these reactions is limited to  $1/1000^{\text{th}}$ – $1/100^{\text{th}}$  of that produced in clinical PET [6], the activity concentration is generally higher because only the irradiated volume is activated. However, high-sensitivity scanners as well as a detector arrangement that does not interfere with the beam paths are still required for in-beam PET. A dual-head PET geometry in which detectors are arranged with two slits on each side has been studied for 2D in-beam PET [7] [8]; however, image artifacts caused by missing LORs cannot be avoided in 3D imaging [9]. On the other hand, the OpenPET geometry is expected to help realize artifact-free 3D in-beam PET by allowing beams to pass through the gap (figure 5 (a)). The OpenPET geometry also enables simultaneous

かになった(図3)。

さらに放医研を中心にして開発した次世代PET試作機「jPET<sup>®</sup>-D4」[4]を用いて、OpenPETの画像化が可能であることを実証した(図4)。jPET-D4は、産学連携のもと世界に先駆けて開発に成功した4層DOI検出器を搭載して、高感度と高解像度の両立を実証した頭部用試作機である。具体的には、jPET-D4は5つの検出器リングから構成されるが、健常ボランティア実験の計測データから中央の1リング分に相当する部分を欠損させ、開放空間においても良好な画像が得られることを示した。

OpenPETは、診断と治療を融合する新しいキーデバイスになる可能性をもつ。重粒子線などによる粒子線がん治療は、線量集中度が高いため、正常組織への線量を極力抑えてがん病巣に絞って照射できる放射線治療法であるが、患者体内において、計画通りの線量分布になっているかを経時的に確認する手法が切望されてきた。これに関して、ビーム照射に起因する核反応によって、照射野に沿って陽電子放出核種が生成される現象が注目されている[5]。これまでに、対向ガンマカメラ型のPET装置を用いて、照射野を2次元画像として可視化する試みがなされてきた[6][7][8]。しかし、実際のがん病巣は3次元構造であることから、ビームを通す隙間を有し、かつ3次元の画像化が可能なPET装置が切望されている[9]。OpenPETは、開放空間を利用してビーム経路を確保することができるため、照射野の3次元画像化を可能とし、治療精度の向上に貢献できると期待される(図5(a))。さらに将来、放射線治療に反応性の高いPET薬剤が登場すれば、診断・治療から治療効果判定までを一度に行うことも夢ではない。

OpenPETは、全身を一度に撮影できる装置や新しいマルチモダリティ装置への応用も期待できる。具体的には、マルチモダリティ装置としてPET/CT装置が普及しているが、従来装置は、単にPET装置とX線CT装置を並べた構



Fig. 4 : Experimental testing of the OpenPET geometry using FDG-PET data acquired with the jPET-D4 (left). The images obtained with and without the gap were very similar.

図4: 次世代PET装置jPET-D4 (a)を用いたOpenPETの実験結果 (b)

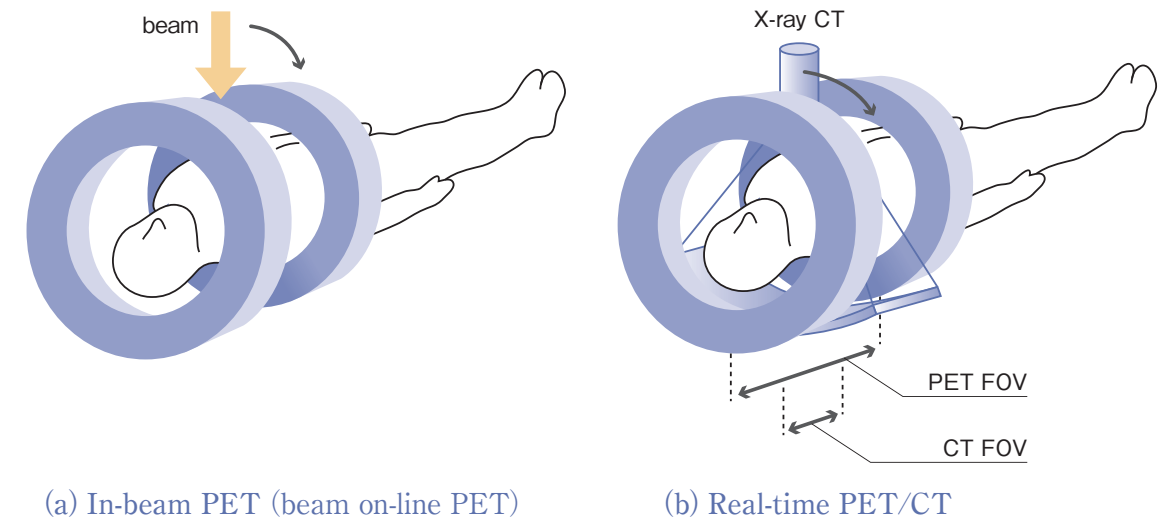
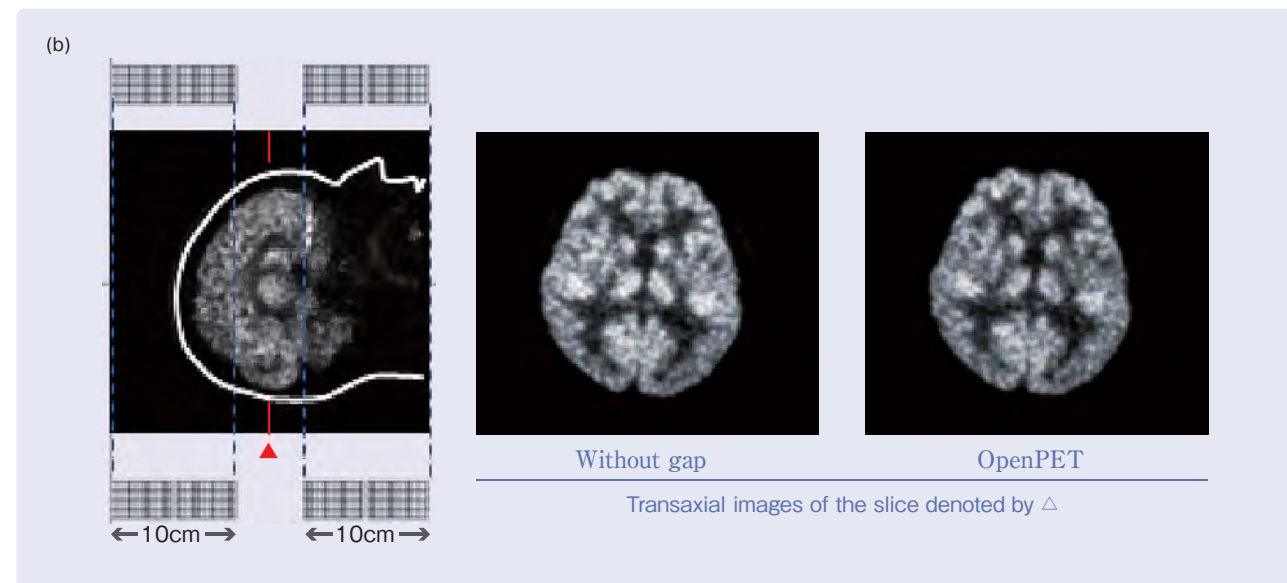


Fig. 5 : Expected applications of the OpenPET geometry: in-beam PET (a) and simultaneous PET/CT (b).  
図5: 期待されるOpenPETの応用

PET/CT, and thus, the same PET FOV and CT FOV can be obtained in the measurement (figure 5 (b)); this is in contrast to conventional PET/CT, where the PET FOV and CT FOV are separated by several tens of centimeters.

造であるため、同一部位を同時に撮影することができない。これに対して OpenPET を用いれば、図 5 (b) に示すように、開放空間に X 線 CT 装置を設置することによって、同一部位をリアルタイムに撮影する新しいリアルタイム PET/CT 装置が実現できる。

### 謝辞

今回、我々イメージング物理研究チームでは、jPET プロジェクトや OpenPET のアイデアについて、数時間にわたり Brahme 博士と貴重な意見交換を行うことができた。国際オープンラボ開設記念ワークショップにて講演する機会を頂けたことに感謝する。なお本研究は、平成 20 年度科研費補助金若手 (B) および放医研所内競争的資金 (平成 19 年度・平成 20 年度理事長調整費) の助成を受けて行われた。

### References

- [1] Yamaya T, Inaniwa T, Minohara S, et al. 2008 A proposal of an open PET geometry. *Phy Med Biol* 53, 757-73
- [2] Orlov S S. 1976 Theory of three-dimensional reconstruction. 1. Conditions for a complete set of projections. *Soviet Physics Crystallography*. 20, 312-4
- [3] Tanaka E and Amo Y 1998 A Fourier rebinning algorithm incorporating spectral transfer efficiency for 3D PET. *Phys Med Biol* 43, 739-46
- [4] Yamaya T, Yoshida E, Obi T, et al. 2008 First human brain imaging by the jPET-D4 prototype with a pre-computed system matrix. *IEEE Trans Nucl Sci* 55, 2482-92
- [5] Enghardt W, Crespo P, Fiedler F, et al. 2004 Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET. *Nucl Inst Meth Phys Res A* 525, 284-8
- [6] Crespo P, Barthel T, Frais-Kölbl H, et al. 2005 Suppression of random coincidences during in-beam PET measurements at ion beam radiotherapy facilities. *IEEE Trans Nucl Sci* 52, 980-7
- [7] Iseki Y, Mizuno H, Futami Y, et al. 2003 Positron camera for range verification of heavy-ion radiotherapy. *Nucl Inst Meth Phys Res A* 515, 840-9
- [8] Nishio T, Ogino T, Nomura K, et al. 2006 Dose-volume delivery guided proton therapy using beam ON-LINE PET system. *Med Phys* 33, 4190-7
- [9] Crespo P, Shakirin G and Enghardt W 2006 On the detector arrangement for in-beam PET for hadron therapy monitoring. *Phys Med Biol* 51, 2143-63

## 8) Biological studies using Medium Energy Beam (MEXP) course at HIMAC and Single particle irradiation system to cell, SPICE

中エネルギービーム (MEXP) コースにおける生物照射システムとマイクロビーム細胞照射装置 (SPICE) の開発とその利用

Teruaki Konishi<sup>1\*</sup>, Kotaro Hieda<sup>2)</sup>, Takahiro Ishikawa<sup>1)</sup>, Hiroyuki Iso<sup>1)</sup>, Nakahiro Yasuda<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Hamano<sup>1)</sup>, Masakazu Oikawa<sup>1)</sup>, Kumiko Kodama<sup>1)</sup>, Yuichi Higuchi<sup>1)</sup>, Hisashi Kitamura<sup>1)</sup>, Hitoshi Imaseki<sup>1)</sup>

1) Dept. of Technical Support and Development, National Institute of Radiological Sciences  
Anagawa 4-9-1, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan

2) Dept. of Life science, Rikkyo University

\*Corresponding author: Teruaki Konishi (e-mail: tkonishi@nirs.go.jp)

小西 輝昭<sup>1\*)</sup>、檜枝 光太郎<sup>2)</sup>、石川 剛弘<sup>1)</sup>、磯浩 之<sup>1)</sup>、安田仲宏<sup>1)</sup>、濱野 毅<sup>1)</sup>、及川 将一<sup>1)</sup>、児玉 久美子<sup>1)</sup>、樋口 有一<sup>1)</sup>、北村 尚<sup>1)</sup>、今関 等<sup>1)</sup>

- 1) 放射線医学総合研究所 基盤技術センター 研究基盤技術部
- 2) 立教大学理学部生命理学科



小西 輝昭 (Teruaki Konishi)

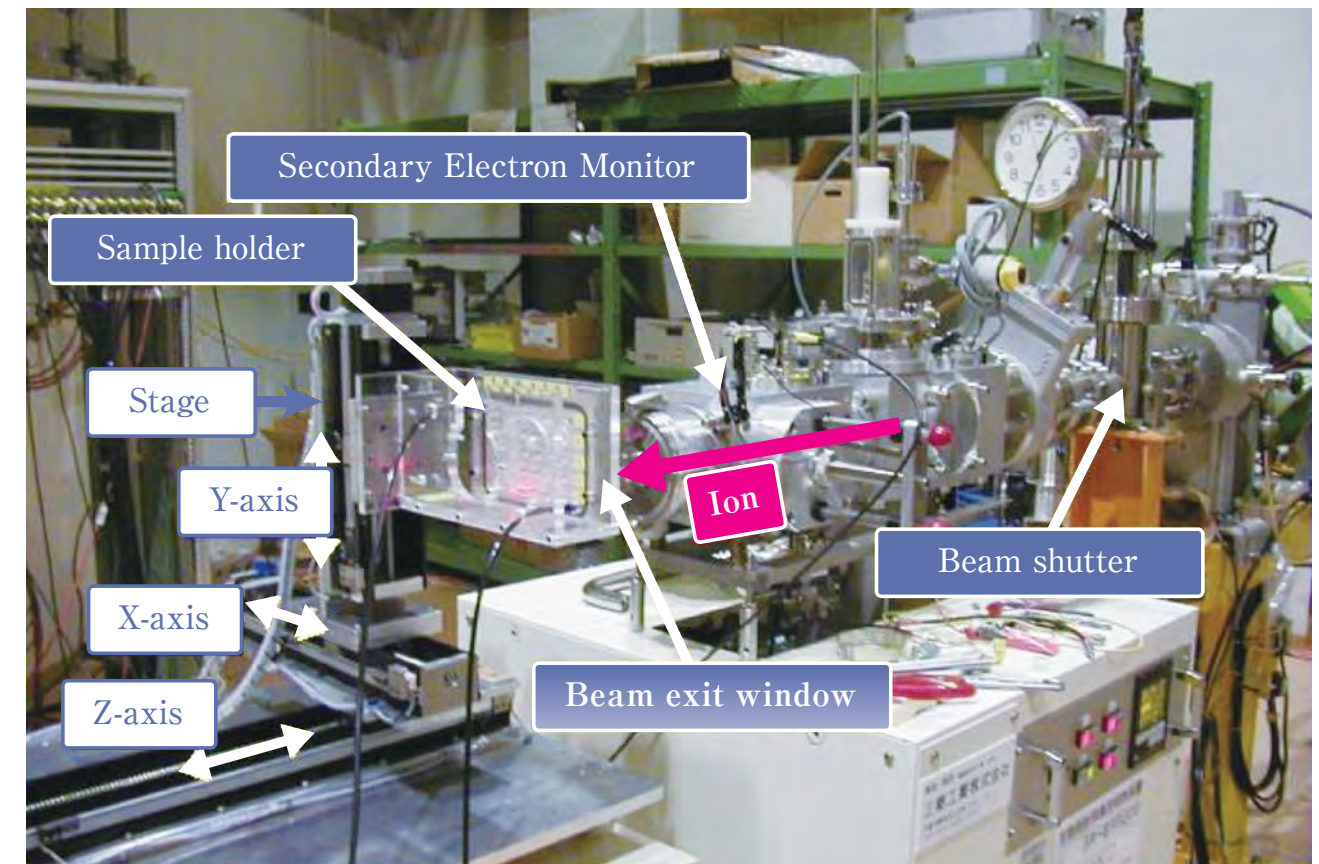


Fig.1 : Photograph of the beam line and irradiation system in the MEXP course.  
図1 : 中エネルギービーム (MEXP) コース内のビームラインと生物照射システムの写真。

Two irradiation systems developed for radiation biological studies will be introduced here. One is an irradiation system for biological studies of heavy ions near the Bragg peak, which were developed in Medium Energy Beam (MEXP) course at HIMAC. Second is a microbeam irradiation system for

放射線生物影響研究のために開発した照射システムについての紹介する。まず一つ目は、ブラッグピーク近傍の重粒子イオンの生物効果研究を行うための重粒子イオン生物照射システムである。HIMAC の中エネルギービーム (MEXP) コースにブラッグピーク近傍のプロトン (H) からキセノン (Xe) を照射できる生物照射システムを開発した。

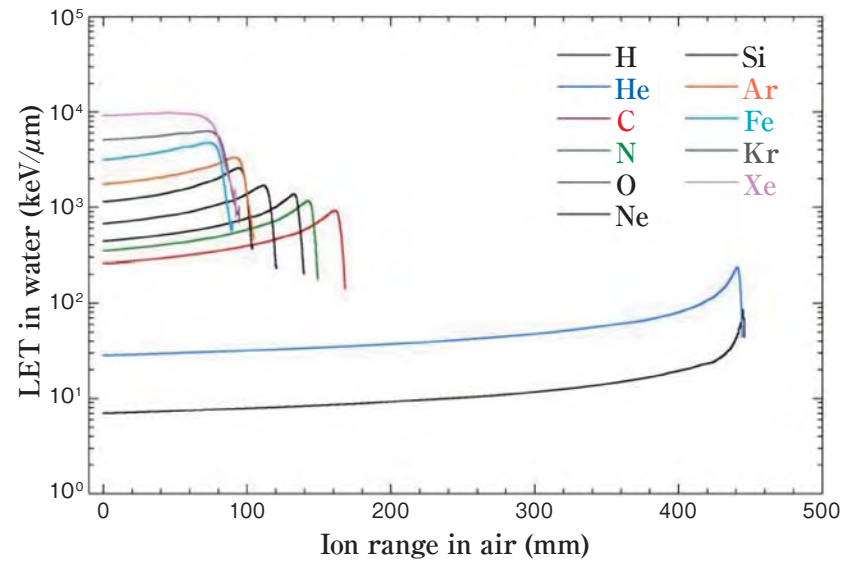


Fig. 2: Calculated LETs of ions available in the MEXP course using the SRIM 2008 code.  
図2: 中エネルギービーム照射室で照射可能なイオン種とその線エネルギー付与(LET)。LETはSRIM2008コードを用いて計算した。

mammalian cells developed at electrostatic accelerator facility.

First, we have developed a new system for irradiating biological samples in air with heavy ions from H to Xe near their Bragg peaks (Figure1). [1] Heavy ions show their peak of the energy loss, the Bragg peak, near the end of their track. Around the Bragg peak where energies of the secondary electrons are relatively low and the radiation energy concentrates most densely around the track center, and the biological effects are interesting since we expect most ion-specific effects. In addition, energy of heavy ions are below 6 MeV/n, which can be considered that the production of secondary lighter ion by the fragmentation that are seen with Bragg peak of highly accelerated heavy ions are negligible, and enables irradiation with pure ion beam. For each available heavy ion, the linear energy transfer is selectable by changing the irradiation positions in air, from the lowest at the surface of a vacuum window to the highest at the Bragg peak. Figure 2 shows the ion species and its Bragg curves available in MEXP course. A wide range of fluence rates, 10–3–10<sup>4</sup> ions/μm<sup>2</sup>/sec, can be provided with this system, which makes it possible to irradiate a variety of biological samples with different target sizes, from small plasmid DNA to living mammalian cells. Using this irradiation system, we have investigated several biological effects such as single- (ssbs) and double-strand breaks (dsbs) of DNA, mammalian cell inactivation, and visualization of DNA damage in cell nuclei. [2]

このシステムは、線形加速器で6.0MeV/nまで加速したイオンを空气中に引き出して用いることができる。MEXPコースに設置した照射システムの様子を図1に示した。[1] このように比較的低エネルギーなイオンを用いることで、高エネルギーに加速した重粒子イオンのブラッグピーク領域に見られるようなフラグメンテーションによる軽二次粒子をほとんど含まないビュアなイオンビームを照射が可能となることである。さらにこのブラッグピーク近傍では、イオン飛跡に沿って生成される二次電子のエネルギーが低く抑えられていることから、それらは飛跡中心部に集中することでイオン特異的な生物効果が期待できると考えられる。この生物照射システムでは、空気をビームの減速材として用いており、ビームの出口と試料の距離を変える線エネルギー付与(linear energy transfer, LET)を選択的に変えることができる。照射可能なイオン種と選択可能なLETの範囲を図2に示した。さらに、イオンフルンスも10<sup>-3</sup>–10<sup>4</sup> ions/μm<sup>2</sup>/secの広範囲で設定が可能であることから、高フルエンス照射が必要になるプラスミドDNA又は枯草菌胞子から、低フルエンス照射で行う哺乳類培養細胞などに対応可能である。このようなシステムを用いて、我々は現在までにプラスミドDNAに照射してDNA主鎖切断誘発率の測定、細胞致死の作用断面積の測定、または細胞核内イオントラックの可視化などの行っている。[2]

二つ目は、個々の細胞を狙い撃ちできるマイクロビーム細胞照射装置である。マイクロビーム細胞照射装置は、放射線生物影響研究において特に低線量影響研究において非常に有効な放射線発生装置として注目を浴びている。放医研マイクロビーム細胞照射装置(Single particle irradiation system to cell, SPICE)は、静電加速器棟にあるタンデム加速器を用いている。[3] この装置の特徴としては、細胞核よりも小さい、直径5 μm以下の3.4MeVプロトンマイ

Another unique irradiation system is a microbeam irradiation system, which we have developed in NIRS.[3] Microbeam irradiation systems have recently become an important tool for radiation biology in studies of low dose effects. The major characteristics of our microbeam irradiation system, Single particle irradiation system to cells (SPICE) is that it provides 3.4 MeV proton beam with 5 μm in diameters correspond to sub-cellular dimensions, which enables specific targeting of cell nuclei in biological experiments. Figure 3 shows an image of targeted cell image irradiated with 500 protons, which proves that targeted nuclei can be specifically irradiated. Cell image was obtained as an embossment of cell relief on plastic track detector (CR-39) and position of protons hits as etch pits using a simultaneous detection method. [4] In addition, SPICE can deliver exactly one to any preset number of particles per cell, at a maximum rate of 400 cells/min. [5] Moreover, microbeam techniques can be used to address issues such as the effects of irradiation on unirradiated neighboring cells, such as the bystander effects, and the relative sensitivities of different parts of the cell.

## References

- [1] T. Konishi, A. Takeyasu, N. Yasuda, S. Ishizawa, H. Nakajima, T. Fujisaki, Y. Furusawa, Y. Satou, and K. Hieda, Rev. Sci. Instrum., 76, 1-6, 2005
- [2] T. Konishi, A. Takeyasu, N. Yasuda, T. Natsume, H. Nakajima, K. Matsumoto, Y. Satou, Y. Furusawa, K. Hieda, Number of Fe Ion Traversals Through a Cell Nucleus for Mammalian Cell Inactivation Near the Bragg Peak, J. Radiat. Res., 46, 415-424, 2005
- [3] H. Imaseki, T. Ishikawa, H. Iso, T. Konishi, N. Suya, T. Hamano, X. Wang, N. Yasuda, M. Yukawa, Nucl. Instr. and Meth. B, 260, 81-84, 2007
- [4] T. Konishi, K. Amemiya, T. Natsume, A. Takeyasu, N. Yasuda, Y. Furusawa, and K. Hieda, J. Radiat. Res., 48, 255-261, 2007
- [5] T. Konishi, T. Ishikawa, H. Iso, N. Yasuda, M. Oikawa, Y. Higuichi, T. Kato, K. Hafer, K. Kodama, T. Hamano, N. Suya, and H. Imaseki, Nucl. Instr. and Meth. B, in press

クロビームを用いて細胞核を狙い撃ちできることである。図3は、その一例である。固体飛跡プラスチック板(CR-39)上に培養したHeLa細胞の細胞核にプロトン500個を照射した。細胞像とイオン通過部位を同時検出可能な方法[4]を用いて、CR-39表面に細胞凹凸像とプロトン部位を示すエッチピットを可視化し、正確に細胞核に対して照射できていることを示している。そして、この装置は、照射粒子数を1個から任意の数まで設定可能であり、さらには1分あたり400個の細胞を狙い撃ちできる高速性も持ち合わせている。[5] このように“狙い撃ち”が可能なることから、照射細胞に隣接する非照射細胞に影響が表れるというバイスタンダー効果の研究にも利用可能であろう。

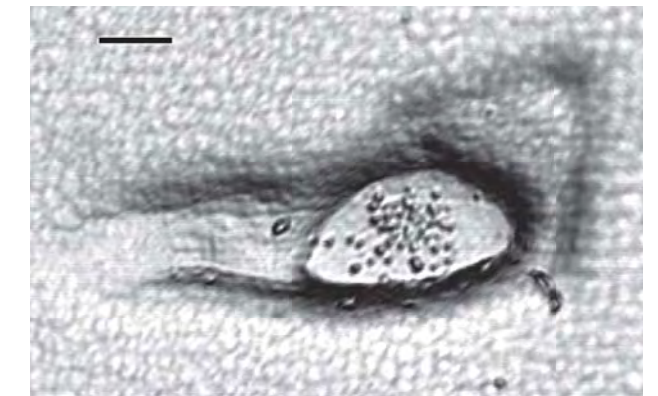


Fig. 3: Simultaneous detection of cell image and position of irradiated proton. An embossment image of HeLa cell irradiated with 500 protons targeted to its nucleus. Bar size, 10 micron.  
図3: CR-39によるイオン通過部位と細胞像の同時検出法を用いて、マイクロビーム照射した細胞に正確にビームがヒットしているかを確認した。500個のプロトン照射したHeLa細胞を凹凸像として、示した。細胞核にプロトンの通過部位であるエッチピットが見られたことから、正確にマイクロビームを照準できていることを証明した。

## 編集後記

「放射線科学」2月号を第1回国際オープンラボラトリー（国際ラボ）・ワークショップ「放射線治療における技術革新」特集号とする機会を与えていただいた「放射線科学編集委員会」に深く感謝いたします。本誌の体裁が通常号のそれよりも異なるので、本誌を手にとられた皆様の中には驚かれた方も多いのではないのでしょうか？

放医研は、昨年11月1日、国際的に最先端の研究を行う国際ラボを設置しました。国際ラボの設置にあたり、11月17日に上記のワークショップを開催しました。本誌で講演内容を報告するために演者の先生方に原稿をお願いしましたところ、カロリンスカ研究所のAnders Brahme教授の力作を始め、6編もの原稿が寄せられました。放医研の重粒子線治療は着実な治療成績を挙げており、登録患者数は今年中に5,000名を超えることが予想されています。本誌の記事で紹介されている技術が「切らずに治す、人に優しい放射線治療」法をさらに前進させ、多くの患者をがんから救うことに大きく貢献することと思われまます。

通常号の体裁とは異なって、本誌では各記事が日英併記で編集されています。日英併記によって、日本人に加えて外国人の方々、理工学分野のみならずそれ以外の分野の方々等々、多くの方々に現在の放射線治療のための技術改革の方向性を容易に理解していただけるのではないかと期待しております。最後に、ご多忙にも関わらず原稿をお寄せ頂いた先生方に本紙面をお借りして深くお礼を申し上げます。(S. Ban)

## 次号予告

**特集** 放医研 海洋環境放射能ワークショップ  
「沿岸-外洋域における放射性核種の挙動  
観測からモデル構築へ」



### 《編集委員会》

委員長	酒井 一夫	金澤 光隆	石井 伸昌
委員	内堀 幸夫	小橋 元	立崎 英夫
	白川 芳幸	菊池 達矢	鈴木 敏和
	高田 真志	長谷川純崇	杉森 裕樹
	玉手 和彦	神田 玲子	
	加藤 博敏		
事務局	岡本 正則		

# 放射線科学

第52巻 第2号

2009年2月15日発行

### 《編集・発行》

独立行政法人 放射線医学総合研究所  
〒263-8555 千葉県稲毛区穴川4-9-1  
電話 043(206) 3026 Fax.043(206) 4062 Eメール info@nirs.go.jp  
本誌 URL: <http://www.nirs.go.jp/info/report/rs-sci/index.shtml>  
(禁無断転載)



Snapshot at the discussion session in the workshop  
ワークショップでの討論風景





<http://www.nirs.go.jp>