

スポットスキヤニング陽子線治療における
物理コリメータの有用性の検討と臨床応用

名古屋大学大学院医学系研究科
医療技術学専攻

安井啓祐

平成 28 年度学位申請論文

スポットスキヤニング陽子線治療における
物理コリメータの有用性の検討と臨床応用

名古屋大学大学院医学系研究科

医療技術学専攻

(指導:小森 雅孝 准教授)

安井啓祐

スポットスキヤニング陽子線治療における物理コリメータの有用性の検討と臨床応用

要旨

【背景・目的】

スキヤニング法は陽子線治療における照射法の1つであり、これまで主流であった散乱体法に比べ、患者固有の構造物が不要、中性子が少ないなど、様々な利点を持つ。それらの利点に加えて、近年の加速器、照射制御装置、治療計画装置の技術的な発展により、陽子線治療においてスキヤニング法が主流となりつつある。だが、一般的に商用の陽子線治療用の加速器では、加速器の安定した稼働、陽子線の利用効率、有効に治療ができる陽子線の広がりなどの観点から、最低エネルギーが70 MeV程度に制限される。70 MeVの陽子は飛程が約4 g/cm²であるので、加速器から出射される陽子線では4 g/cm²より浅い領域を照射できないこととなる。そのため、浅い領域を照射するには吸収体を挿入するなどの工夫が必要とされる。吸収体などの物質が加わると、散乱により陽子線が拡大するため、半影領域が広がって線量分布が悪化してしまい、この点がスキヤニング法の課題となる。このような浅い領域の照射と線量分布の悪化という課題に対し、最も簡易に実現可能な解決策として、吸収体とコリメータを組み合わせる手法が挙げられる。吸収体とコリメータを用いることで、浅い領域を照射すると同時に、半影領域を低減し線量分布を改善することが可能となる。しかし、吸収体とコリメータを利用した照射の有用性については、これまで検討がなされていない。本研究では、基準条件における半影領域の低減率や、臨床例における周辺の正常組織の線量低減率から、スポットスキヤニング陽子線治療における物理コリメータの有用性について検討を行う。

【方法】

本研究では、コリメータの有無による20-80%線量幅の変化から、コリメータを用いることによる半影領域の低減効果を評価した。また、治療計画装置の計算精度を担保するため、矩形やU字型など、幾つかの形状のコリメータを用いて実測値と計算値を比較した。

臨床的な検討としては、無作為に選択された頭頸部10症例において、強度変調陽子線治療を用いた際のコリメータの有無による線量分布の比較を行った。コリメータの使用には、患者やその他の構造物との干渉と、照射可能な深さによる制約があるが、本研究では多門照射の中で、可能な限りの照射門にコリメータを利用した。治療計画は、標的領域に同等の線量を投与することを優先して策定した。策定した計画において、周囲の正常臓器の最大線量や平均線量の低減率、50%線量域で表される線量の広がりとの比較により、コリメータの有用性について検討を行った。

【結果】

基準となる矩形照射野では、半影領域を大幅に小さくすることができ、低エネルギー(84.7 MeV)では34.0 mmから23.6 mm、高エネルギー(139.3 MeV)では18.8 mmから

5.6 mm となった。空中の照射野幅の比較では、治療計画装置の計算は、低エネルギーで 2.5 mm 以内、高エネルギーで 1.0 mm 以内で実測値と一致した。半開照射野や U 字型といった不整形照射野の照射野幅の比較においても、計画装置の計算値と実測値は 2 mm 以内でよく一致しており、臨床例の検討を行うには十分な計算精度が担保できた。一方で、コリメータからの散乱線については計算では加味されておらず、線量分布の肩の領域では測定値が 2.5% 高線量となることが確認された。

臨床例における検討では、全ての例において 50% 線量域や周辺の正常組織の線量を低減する効果が確認できた。50% 線量域の低減割合は平均 15.4%、最大 38.9%、最小 1.0% となった。最大線量で解析を行った正常組織では、最大で 25.7% の線量低減効果がみられた。また、平均線量で解析を行った正常組織では最大 46.3% の線量低減効果が確認された。今回の検討では、3 門または 4 門の強度変調陽子線治療の治療計画を使用した。その中で、半数を超える照射門でコリメータを使用した場合、50% 線量域や正常組織線量の線量低減効果が 10% を超える高い値となった。一方で、照射可能な深さの制約や患者等との干渉からコリメータの使用が制限される例もあり、2.0% 程度のわずかな線量低減効果しか得られない例もみられた。

【考察・結論】

基本的な条件、強度変調陽子線治療を用いた臨床例のどちらにおいても、物理コリメータを用いることにより、半影領域を低減できることが明らかとなった。また、治療計画装置の計算結果はコリメータ使用時にも実測とよい一致を示しており、検証を行うには十分な精度であることが保証された。これらの結果から、スキャニング照射法において物理コリメータを用いる手法は、多くの症例で線量分布を改善することができ、臨床応用が簡易に可能、既存の手順に組み込むことが可能、といった利点も含め、有用な手段であると考えられる。

Evaluation of clinical advantage of a physical aperture for spot scanning proton therapy

スポットスキニング陽子線治療における物理コリメータの有用性の検討と臨床応用

Abstract

【Introduction / Purpose】

In recent years, accelerators, irradiation control systems and treatment planning systems had been improved and the result of these improvements, scanning proton therapy systems became widely used. Scanning methods have some advantage such as require no compensator and reduce secondary neutrons. However, the energy generated by a commercially available accelerator for proton therapy has a lower limit at approximately 4 g/cm² water equivalent penetration because of stability of the accelerator, beam efficiency and effective spot size. One method to irradiate regions shallower than 4 g/cm² is the use of an energy absorber; however, this yields a bigger lateral penumbra and worse dose distribution due to scattering. One of the simple and feasible ways to irradiate shallower regions with good dose distribution is to use an energy absorber and a physical aperture. The aperture shapes the irradiation field with reduced lateral fall-off. In the present study, we verified this physical aperture with an energy absorber for spot scanning proton beams, and evaluated its advantage by the comparison of the width of lateral penumbra. Furthermore, we clarified clinical effectiveness of the aperture for intensity modulated proton therapy by the reducing rates of the dose of organs at risk and 50% dose region.

【Methods】

In this study, we evaluated the advantage of an aperture by the comparison of the dose distribution between with and without aperture. In order to validate the calculation of the treatment planning system, we compared dose profiles calculated by the treatment planning system and measured data using each type of aperture system.

For the clinical evaluation, ten head and neck tumor datasets were used in this study. We compared intensity modulated proton therapy plan between with and without aperture. We set the higher priority to the prescribed dose for target region and evaluate reducing rates of 50% dose region and mean or maximum dose of the organ at risk around the target. A physical aperture has mechanical limit, for example maximum penetration depth, field size, distance from isocenter and collision with other devices or patient, so some fields are could not use aperture.

【Results】

The patient-specific aperture reduced the penumbra from 30 to 70%, for example, from 34.0 to 23.6 mm at low energy and 18.8 to 5.6 mm at high energy. The calculated field width for square-shaped apertures agreed with measurements within 2.5 mm at low energy beam and 1

mm at high energy beam. In the case of irregular shaped aperture, such as half field or U-shape field, shows good agreement between calculations and measurements. On the other hand, higher dose region up to 2.5% by aperture scatters shows at the shoulder of the lateral profiles. This is attributed to scatters from the aperture that is not modeled in the treatment planning system.

In the clinical evaluation, all examples verified in this study decreased 50% dose volume and organ at risk dose. Average, maximum and minimum decreased ratio of 50% dose volume was 15.4%, 38.9% and 1.0%, respectively. Decreased rate of maximum doses for organ at risks are from 0.3% to 25.7%, mean doses are from 1.0% to 46.3%. Plans there are used the aperture with more than half of the field decreased 50% dose volume or organ at risk dose more than 10%. At the same time, our aperture system has maximum penetration depth and mechanical interference limit so could not use aperture for all fields; therefore, some plans had only small effect.

【Discussion / Conclusion】

The physical aperture is useful for improving dose distributions, even in the case of intensity modulated proton therapy. Furthermore, the calculating system shows good enough agreement with measurements. The physical aperture has the odd features of scanning systems, such as no requirement for a compensator or aperture. Furthermore, using the physical aperture is not the best way from the view point of the patient throughput. However, greater benefits can be obtained in dose distributions by using the aperture and treatment with the can employ the same procedure as in usual treatment.

目次

1. 背景・目的	1
2. 方法	2
2-1 陽子線治療装置	2
2-1-1 照射装置	2
2-1-2 治療計画装置	5
2-2 線量分布計測	6
2-3 治療計画装置の計算精度検証	7
2-4 臨床例におけるコリメータの有用性の検証	8
2-4-1 強度変調陽子線治療	8
2-4-2 治療計画策定条件と治療計画手法	8
3. 結果	11
3-1 物理コリメータの有用性	11
3-2 治療計画装置の計算精度検証	12
3-3 臨床例におけるコリメータの有用性	18
4. 考察	21
5. 結論	22
6. 謝辞	22
7. 参考文献	23
付録 略語・略号一覧	25

1. 背景・目的

がん治療において、放射線治療は大きな役割を果たしており、放射線治療の一種である陽子線治療は、その一端を担う治療方法である。陽子線は、放射線治療で広く用いられている X 線、電子線とは異なり、深部で急激に線量が増え最大値に達し、エネルギーに応じて一定の深さで停止する、という物理的な特徴を持つ。このような特徴的な線量分布は、がん治療に有効であると考えられ、古くから用いられてきた[1]。しかし、治療に必要とされる高エネルギーの陽子線を得るためには、非常に大型の加速器が必要であったことなどから、陽子線を用いたがん治療は一部の研究的な施設での実施に留まり、広く利用されるには至らなかった。近年の技術発展に伴い、加速器の小型化、省力化が進んだ結果、多くの医療用加速器が建設され、直近の 10 年ほどのうちに陽子線治療施設は増加し続けている[2]。陽子線治療は、陽子の特性から、X 線や電子線とは異なる線量分布を形成することができるため、治療の適応拡大や副作用の低減が可能であると期待されており、これまでに国内だけでも 15000 人以上の患者が治療を受けている。

陽子線治療を技術的にみると、照射法は散乱体法とスキヤニング法の 2 つに大別される[3]。散乱体法は、これまで多くの施設で用いられてきた照射法であり、散乱体を用いて陽子線を拡大して治療に用いる。加速器から出射後、散乱体により拡大された陽子線は、陽子を進行方向（深さ方向）に成形する補償フィルタ、進行方向に対し垂直方向に成形する照射野限定装置（collimator：コリメータ、以降コリメータとする）により成形され、標的に合わせた形状で照射される。一方スキヤニング法では、円柱状の細い陽子線を任意の位置に偏向し、陽子のエネルギー変化によって最大線量値の深さを変えることで、腫瘍を塗りつぶすように照射する。スキヤニング法には、連続的に出射される陽子を偏向し制御するラスタースキヤニング法と、間欠的に出射される陽子を順次偏向し照射点毎に制御するスポットスキヤニング法が存在する。スポットスキヤニング法において、間欠的に出射される各々の陽子はスポットと呼ばれ、本研究の中でも以降スポットと表記する。スキヤニング法は、これまで主流であった散乱体法に比べ、患者固有の構造物が不要、中性子が少ないなど、様々な利点を持つ。近年の加速器、照射制御装置、治療計画装置の技術的な発展に伴い、スキヤニング法が陽子線治療の主流となりつつある。

既存の手法と比べて利点の多いスキヤニング法ではあるが、一般的な商用の陽子線治療用加速器では、加速器の安定した稼働、陽子線の利用効率、有効に治療ができる陽子線の広がり（spot size：スポット径、以降スポット径とする）などの観点から、最低エネルギーが 70 MeV 程度に制限される[4]。70 MeV の陽子は飛程が約 4 g/cm² であるので、加速器から出射される陽子線では 4 g/cm² より浅い領域を照射できないこととなる。そのため、4 g/cm² 以下の浅い領域を照射するためには、吸収体を挿入するなど、飛程を短くする工夫が必要とされる。吸収体などの物質が加わると陽子線は散乱により拡大し、半影領域（penumbra：ペナンプラ、以降ペナンプラとする）が広がって線量分布

が悪化してしまい、この点がスキヤニング法の課題となる。このような課題に対しては、様々な手法による改善が検討されている。スポットの配置を工夫して最適化を行うことにより、分布のペナンプラを良くすることが可能であるとの報告もある [5]。しかし、照射法による改善は最終的にスポット径の影響を受けることから、その効果は限定的である。また、線量分布全体を考えた場合には、適切なスポットの配置やエネルギーの選択が困難な場合も生じる。照射装置にもスポット径を低減する工夫はなされており、装置内の構造物による散乱を少なくし、照射装置そのものを短くすることでスポット径の広がりを抑制しているが、現状では課題を解決するには至っていない[6]。その他にも、患者を照射装置に近づけることでスポット径の広がりを小さくする手法[7]、可動式コリメータなど様々な種類のコリメータを用いてペナンプラを抑制する手法[8-10]などが検討されているが、装置の制御、スポット配置の最適化、臨床的な精度管理に課題が残り、未だ研究段階である。

その中で、浅い領域の照射と線量分布の悪化という課題に対し、最も簡易で実現可能な対応として、吸収体とコリメータを組み合わせる手法が挙げられる。吸収体を用いることで浅い領域の照射を可能とし、同時にコリメータを用いることでペナンプラを低減し線量分布を改善する手法である。この手法は、患者を治療する際の治療効率が悪化し、かつ患者固有の構造物も必要とされる。そのため、先に述べたスキヤニング照射法の利点が失われる面もあるが、簡易な手法であり、これまでの臨床手順を変えることなく実現することが可能である。また、精度管理や治療計画の観点からも、手順や考え方を大きく変える必要がなく、臨床導入に関して障害が少ないことも利点として挙げられる。コリメータの利用は、このように臨床導入が検討しやすい簡易な手法であるが、その有用性についてはこれまで検討されていない。本研究では、この吸収体と物理コリメータを用いる手法について、基準条件における半影領域の低減率や、臨床例における周辺の正常組織の線量低減率から、その有用性を明らかにすることを目的とした。また、これらの検討を行うにあたり、治療計画装置の計算精度も重要であるため、治療計画装置の計算による照射野幅やペナンプラを実測値と比較し、検証を行った。

2. 方法

2-1 陽子線治療装置

2-1-1 照射装置

照射装置の外観と内部構造を Figure 1, 2 に示す。スキヤニング照射装置では、陽子線は加速器から出射後、照射装置の最上流の位置検出計 (profile monitor) に入射し、ビーム軸の確認が行われる。位置検出計の後には、ヘリウムを充填したヘリウム空洞が設置されており、散乱によるスポット径の広がりを抑制している。ヘリウム空洞内では、各々のスポットが X/Y それぞれの偏向電磁石によって任意の位置に偏向され、ビーム軸に直行する面の照射野が形成される。偏向された陽子は、下流

の位置検出計 (spot position monitor) でスポット毎に照射位置が確認されており、照射野は最大 30 x 30 cm² まで作成可能である。Figure 2 に示す Isocenter (アイソセンタ、以降アイソセンタとする) は架台回転軸、ビーム軸および寝台回転軸の作る最小球体の中心であり、患者治療の基準点となるため、本研究の測定はアイソセンタを中心に行った。

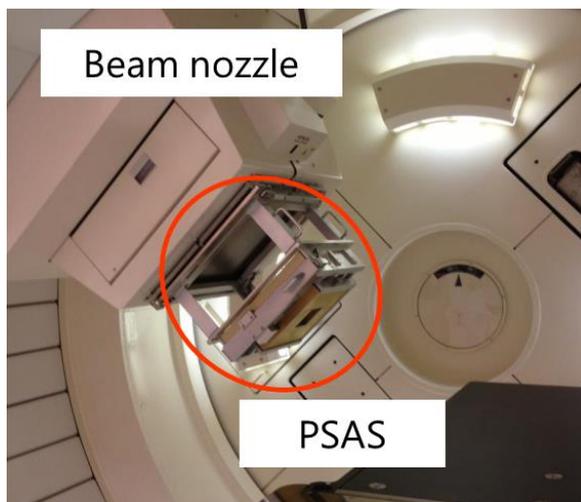


Figure 1. The appearance of the scanning beam nozzle with patient-specific aperture system. The PSAS in the figure means patient-specific aperture system.

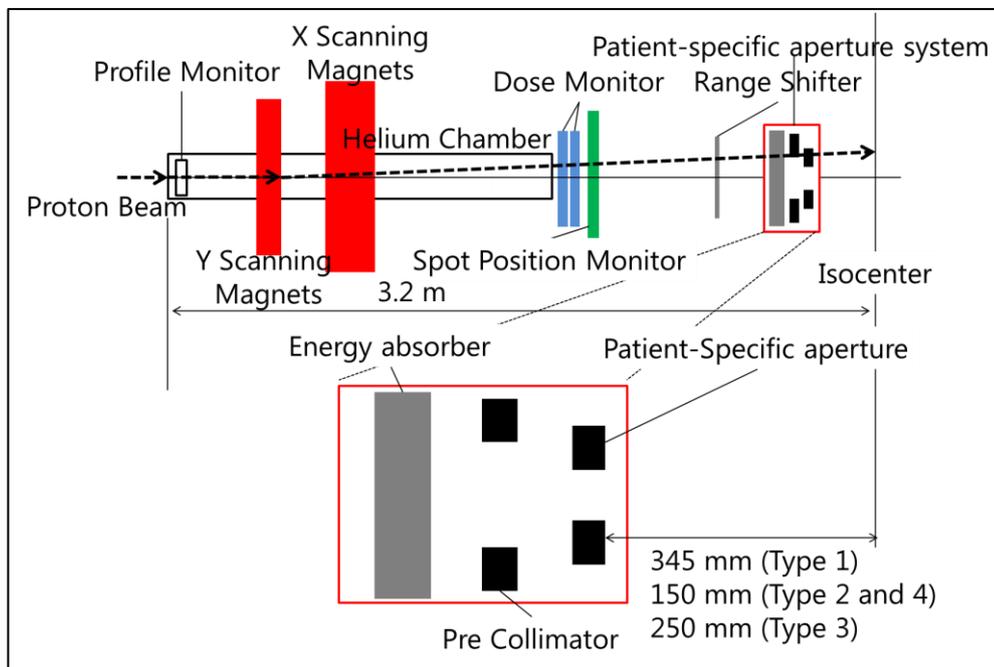


Figure 2. Schematic of the scanning nozzle and enlarged view of the patient-specific aperture system.

名古屋陽子線治療センターのスキヤニング照射装置は、71.6 - 221.4 MeV の 95 エ

エネルギーが使用可能であり、これらの 95 エネルギーは水中飛程で 4 - 30.6 g/cm² となる。調整可能な飛程の間隔は、エネルギーの上昇とともに段階的に間隔が広がる仕様となっており、95 MeV 以下では 0.1 g/cm² 間隔、最大では 195 MeV を超えると 0.6 g/cm² 間隔となる。また、0.2 g/cm² 以上の飛程差があるエネルギー帯では、飛程を微調整するために 0.1 - 0.5 g/cm² の飛程調整板 (range shifter) を使用する。前述のとおり、通常の加速器から出射される陽子のエネルギーには下限があり、出射された陽子をそのまま用いて 4 g/cm² 以下の浅い領域を照射することは困難である。そのため、4 g/cm² 以下の浅い領域を照射する場合には、名古屋陽子線治療センターでは吸収体を用いている。また、コリメータを用いた場合のペナブラは、患者体表面からの距離が広がると空気との散乱により悪化するため、患者体表に近い位置にコリメータを設置できることが望ましい。しかし、実際には患者の体や固定具、寝台周辺の機器等との干渉により近づけることが不可能な症例も存在する。そのため本研究で用いたコリメータ取付け装置 (patient-specific aperture system) は、臨床利用を考慮し、照射野の大小、患者からの距離が近いものと遠いもの、それぞれで 4 種類を作成した。コリメータ取付け装置を作成するにあたり、コリメータ装着時にたわみは治療精度に影響を与えるため、コリメータの重量、厚みについても剛性を考慮して制限を加える必要がある。名古屋陽子線治療センターでは 3 cm 厚の真鍮をコリメータとして用いており、水等価深で 15 g/cm² まで遮蔽が可能となるため、コリメータ装着の対象となる腫瘍の深さは 0 - 15 g/cm² となった。コリメータ取付け装置の幾何学的な構成を、Table 1 にまとめる。照射野の大きさは、25 x 25 cm² と 10 x 10 cm² である。また、アイソセンタからコリメータまでの距離は 345 mm、250 mm、150 mm とした。これらのコリメータ取付け装置は、Table 1 に示す組み合わせにおいて、それぞれ type1,2,3,4 として本研究では定義する。吸収体は強度と加工の容易さから、4 g/cm² の acrylonitrile-butadiene-styrene (ABS) 樹脂製とし、computed tomography (CT) によりその均一性を確認した。

Table 1. Geometry parameters of the patient-specific aperture system

Type	Field size (cm ²)	Distance from the isocenter (mm)		Maximum range (mm)
		To aperture	To absorber	
1	25 x 25	345	405	
2	25 x 25	150	210	150
3	10 x 10	250	310	
4	10 x 10	150	210	

2-1-2 治療計画装置

治療計画装置は、放射線治療の計画を策定するために広く用いられており、CT画像を基に、三次元的な線量分布の計算を行う装置である。特にスキャニング照射法においては、目的とする線量分布に合わせて陽子線のエネルギー、スポット位置、各スポットの線量を最適化する逆方向治療計画 (inverse planning : インバースプランニング) が必要であり、治療計画装置の役割は非常に大きい。本研究では、日立製作所製の治療計画装置 (VQA ver3.08、以降 VQA とする) を用いた。放射線治療においては、線量計算を行うための基礎的な線量分布情報 (beam data) として、実測値が用いられる。しかし、スキャニング法では、陽子線の広がりや深部の線量最大値を実測により完全に評価することは困難になるため、本研究では実測により検証された Monte Carlo 計算による計算値を用いた。Monte Carlo 計算は、あらゆる物質中の様々な放射線挙動を核反応モデル、核反応データを用いて模擬的に計算する計算方法である。本研究では汎用の Monte Carlo コード (Geant4 version9.3) を使用し、より正確な線量分布を作成し治療計画装置の合わせ込みを行った。

治療計画装置で治療計画を立案するためには、Figure 3 に示すように、基礎的な線量分布情報の登録と検証、検証結果も踏まえての合わせ込みが必要とされる。まず基本となる線量分布を実測により取得し、Monte Carlo 法による計算値を実測値に合わせこんでいく。その後、Monte Carlo 法で詳細に計算された線量分布情報を用い、物質中で吸収されるエネルギーの割合を模擬した分布 (dose kernel、以降カーネルとする) を作成する。この段階でそれぞれのカーネルは誤差を含んでいるため、最終的には多数の条件による測定結果から絶対線量の補正を行う。

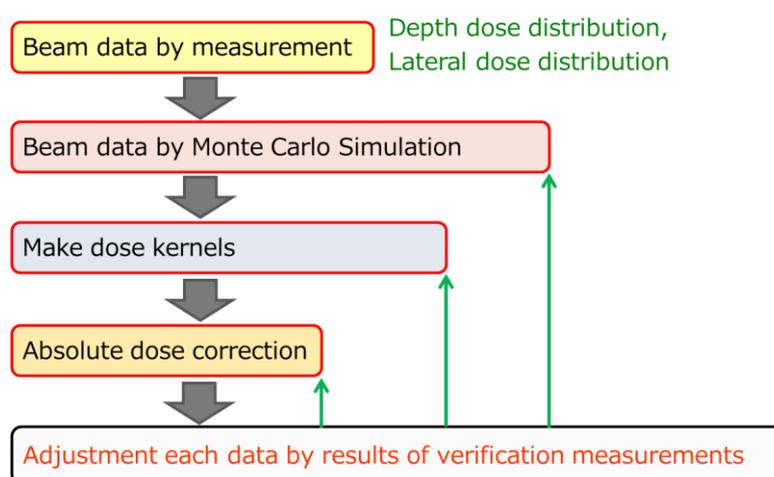


Figure 3. Procedures of beam modeling of proton scanning therapy.

治療計画装置では、作成したカーネルと深部線量分布を組み合わせて、スポット配置やエネルギー、照射線量の最適化と線量計算を行う。VQA はカーネルの作成を高い精度で行うため、従来の double gaussian model からさらに発展した triple gaussian model を用い、エネルギー毎にカーネルを作成している[11]。triple gaussian model でカーネルを作成する際のフルエンス (ϕ : protons/mm²) 計算に用いる式を下記に示す。

$$\phi_{\text{water}}(E, x, y, z) = \frac{W_P}{\sqrt{2\pi}\sigma_P(E,z)} \exp\left[-\frac{x^2+y^2}{2\sigma_P^2(E,z)}\right] + \frac{W_S}{\sqrt{2\pi}\sigma_S(E,z)} \exp\left[-\frac{x^2+y^2}{2\sigma_S^2(E,z)}\right] + \frac{W_T}{\sqrt{2\pi}\sigma_T(E,z)} \exp\left[-\frac{x^2+y^2}{2\sigma_T^2(E,z)}\right] \quad (1)$$

W_P, W_S, W_T は一次 (primary : P)、二次 (second : S)、三次 (third : T) のガウス分布の重みであり、 $W_P + W_S + W_T = 1$ の関係性を持つ。 $\sigma_P, \sigma_S, \sigma_T$ はそれぞれのガウス分布の標準偏差であり、エネルギー (E) 毎に物質中の深さ (z) によって計算される。 W や σ は深さ毎の照射野係数を用いて微調整を行っており、 x, y はそれぞれ深さに直行する面の座標である。微調整に用いた照射野係数は、照射野の広さに対応した線量の変化であり、幾つかのエネルギーで、様々な大きさの照射野による出力の変化を、浅部領域、最大値近傍、その中間深さの3深さで取得した。このような基礎的な合わせ込みにより、治療計画装置の線量計算精度を高め、精度を検証した後に患者体内の線量計算に用いた。

2-2 線量分布計測

線量分布計測は、コリメータ使用時の線量分布の変化、基礎的な線量分布情報であるスポット径や深部線量分布の取得のため、それぞれに適した線量計測機器により行った。スポット径の測定では、ビーム軸に垂直な方向に高い空間分解能が必要とされるため、三次元水ファントム (PTW : MP3-M) と最も有感領域の径が細い微小型電離箱 (PTW : 31014 pinpoint chamber) を利用した。均一な分布を形成した場合の深さ方向の分布測定では、ビーム軸方向に高い空間分解能が必要であるため、有感領域が薄い平行平板型電離箱 (PTW : 34045 Advanced Markus chamber) を用いた。深さ方向の単一エネルギーの分布測定では、スポットの深さ毎の広がりを含んだ深部の積算線量分布が必要とされるため、広い有感領域径を有する平板型電離箱 (PTW : 34070 Bragg Peak chamber) を使用した。またスキャニング照射法では、スポットを動的に走査して線量分布を形成するため、電離箱による走査測定は困難となることがある。そのため、走査測定が困難な場合には、二次元検出器 (PTW : OCTAVIOUS^{XDR}) と水等価固体ファントム (京都科学 : タフウォーターファントム) を用いて線量分布計測を行った。

2-3 治療計画装置の計算精度検証

本研究では、矩形・半開照射野・U字型のコリメータを用いて、治療計画装置の線量計算精度の検証を行った。矩形コリメータの開口の大きさは、type 1,2 では $20 \times 20 \text{ cm}^2$ と $10 \times 10 \text{ cm}^2$ 、type 3,4 では 5×5 , 4×4 , 3×3 , $2 \times 2 \text{ cm}^2$ とした。エネルギーは高エネルギー (139.3 MeV) と低エネルギー (84.7 MeV) を使用した。type 1, 2 では $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 、type 3,4 では $8 \times 8 \text{ cm}^2$ の範囲に 0.5 cm 間隔でスポットを配置し、照射野を形成した。0.5 cm のスポット間隔は、本研究と同型で同等のスポット径を有する陽子線治療装置において、十分な平坦度が担保できるとされている[12]。治療計画装置の計算精度の評価は、ペナンプラの 20-80%線量幅 (P80-20) や 50%線量域で決定される照射野幅 (W50) によって行われるため[13]、本研究の評価にも P80-20 と W50 を用いた。P80-20、W50 の定義を Figure 4 に示す。単純なコリメータの有用性の検討については、コリメータの有無による P80-20 の変化から評価した。また深さ方向の線量分布については、コリメータによって改善はされないが、臨床例の検討を行うにあたり、計算値と実測値が一致していることは重要な要素となる。そのため本研究では、コリメータを用いた場合の深さ方向の分布についても治療計画装置の計算精度の検証を行った。

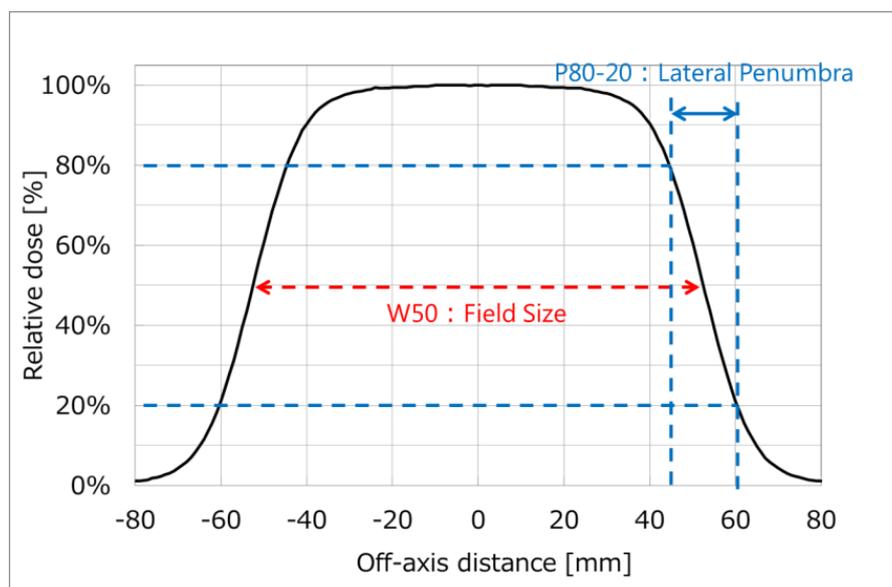


Figure 4. The illustration of evaluation indexes used in this study.

2-4 臨床プランにおけるコリメータの有用性の検証

本研究では、臨床例における検討として、強度変調陽子線治療 (intensity modulated proton therapy) を用いた場合のコリメータの有用性を治療計画装置の計算結果から評価した。ここでは、強度変調陽子線治療の概略と治療計画の手法を示す。

2-4-1 強度変調陽子線治療

強度変調陽子線治療は、従来の単一の照射門で均一な線量分布を得る照射法 (single field uniform dose) と比較し、標的内の線量分布の均一性を高め、周辺の正常組織の線量低減を可能とする照射技術である[14,15]。Paul Scherrer Institute において世界で初めて実施され、陽子線治療施設の増加、スキャニング照射装置の発展により、多くの施設で臨床利用されている。強度変調陽子線治療は通常と異なり、門毎に不均質な線量分布を多方向から組み合わせることで、標的内に均一な線量分布を形成する。陽子線は深部に線量最大値を有するため、深さ方向も含めた三次元的な線量分布形成の自由度が高く、標的に対して非常に線量集中性の高い照射が実現可能となる。しかし、スポット径の広がり、強度変調陽子線治療を用いた場合にも線量分布を悪化する要因となる。特に 100 MeV を下回るような低エネルギーの陽子では、そのスポット径の広がりから正常組織の線量が増加することが考えられ、吸収体を用いた場合にはさらにスポット径が広がるため、その影響が顕著になり得る。その中で、コリメータを用いることでスポット径の広がりによる正常組織の線量増加を低減することが可能と考えられ、本研究では IMPT 時のコリメータの有用性について検討を行った。

2-4-2 治療計画策定条件と治療計画手法

本研究では頭頸部 10 症例の治療計画を策定し、コリメータの有無による線量分布の比較により有用性を検討した。治療計画における策定条件を Table 2 に示す。コリメータ有無の計画は、それぞれ同じ照射門数、架台角度、投与線量とし、Table 2 に記した正常組織に同様の線量制約を用いて策定した。標的の投与線量と正常組織の線量は互いに干渉するため、計画を比較するにあたり、投与線量か正常組織線量、どちらかを優先して治療計画を策定する必要がある。本研究では、標的内の投与線量を優先させ、コリメータの有無で正常組織の線量変化を評価した。評価にはリスク臓器の線量 (最大線量、平均線量) と 50%線量域 (D50) で表される線量の広がりを用いた。それぞれの低減率については、コリメータなしの値を基準として計算を行った。また分布全体の評価を行うため、線量と着目した臓器の体積の関係を示す線量体積ヒストグラムと、線量分布図による目視での評価を行った。腫瘍の体積、部位は様々で、体積は 16.33 - 260.02 cm³ の範囲であり、腫瘍体積と部位に対応した正常組織の低減率を評価した。それぞれの正常組織については、水晶体 (lens)、

視神経 (optic nerve)、脳幹 (brain stem)、視交叉 (chiasm)、眼球 (eye) は最大線量で評価し、耳下腺 (parotid)、舌 (tongue)、脳 (brain) は平均線量で評価した

強度変調陽子線治療の計画を策定する場合、複数門で線量を合算するため、治療中の患者の動きや機器の持つわずかな位置ずれなど、不確かさを考慮した治療計画が必要とされる。本研究の治療計画の策定には、このような不確かさに対応した worst case optimize [16] を用いた。worst case optimize は x、y、z それぞれの方向への位置ずれの不確かさと、CT を用いた計算や装置に起因する飛程の不確かさを考慮し、それらの不確かさが発生した場合にも、できる限り影響を抑えるようにスポット配置を最適化する手法である。本研究では x、y、z 方向の動きは名古屋陽子線治療センターで用いている 3 mm、CT 値変換の不確かさは過去の文献[17] から 3.5 % を使用した。

Table 2. Plan information with number of field, number of patient-specific aperture system field, gantry angle, prescribed dose, clinical target volume (CTV) and organ at risk (OAR).

ID	Number of field	Aperture field	Aperture type	Gantry angle (°)	Prescribed dose (GyE)	CTV volume (cc)	OAR
1	3	1	Type 2	0,120 240	60.8	258.9	Lens, Optic nerve Parotid
2	3	3	Type 3,4	30,90 140	70.2	14.3	Parotid
3	4	3	Type 1,3,4	30,65 105,195	70.2	145.6	Parotid, Tongue
4	4	2	Type 3	55,115 260,305	70.2	58.2	Brain, Brain stem, Chiasm
5	3	1	Type 3	0,130 230	70.2	260.0	Chiasm, Lens, Optic nerve
6	4	4	Type 1,4	0,100 260,300	70.2	150.5	Brain, Chiasm, Eye, Optic nerve
7	3	2	Type 1,4	0,130 260	70.2	45.5	Brain stem, Chiasm, Eye, Optic nerve
8	3	2	Type 3,4	0,110 240	70.2	60.7	Brain stem, Chiasm, Eye, Optic nerve
9	4	3	Type 2	0,40 180,320	70.2	137.8	Brain, parotid,
10	3	1	Type 2	0,120, 240	70.2	211.5	Brain stem, Chiasm, Eye, Optic nerve

3. 結果

3-1 物理コリメータの有用性

10 x 10 cm² のコリメータを用い、単純な条件でコリメータの有用性を評価した結果を Figure 5 に示す。コリメータ取付け装置は、アイソセンタと吸収体の距離が最も遠い type 1 と、最も近い type 2 を使用し、コリメータの有無による線量分布の比較を行った。P80-20 の低減割合を Table 3 に示す。Type2 と 139.3 MeV の組み合わせで最も P80-20 を改善する効果があり、18.8 mm から 5.6 mm まで、70.2%ペナンプラが低減された。コリメータの種類別では、type 2 の低減割合が大きかった。最も効果の少なかった type 1 と 84.7 MeV の組み合わせにおいても、30%以上ペナンプラを低減する効果がみられ、コリメータはどの条件においても、優れたペナンプラ低減効果を有していることが明らかとなった。一般的に放射線治療において、投与線量の目標とされる 95%線量域はどの条件でもコリメータの有無で変化がなかったことから、コリメータを用いた場合にも十分な線量を投与できており、正常組織の線量低減効果が期待できる結果となった。

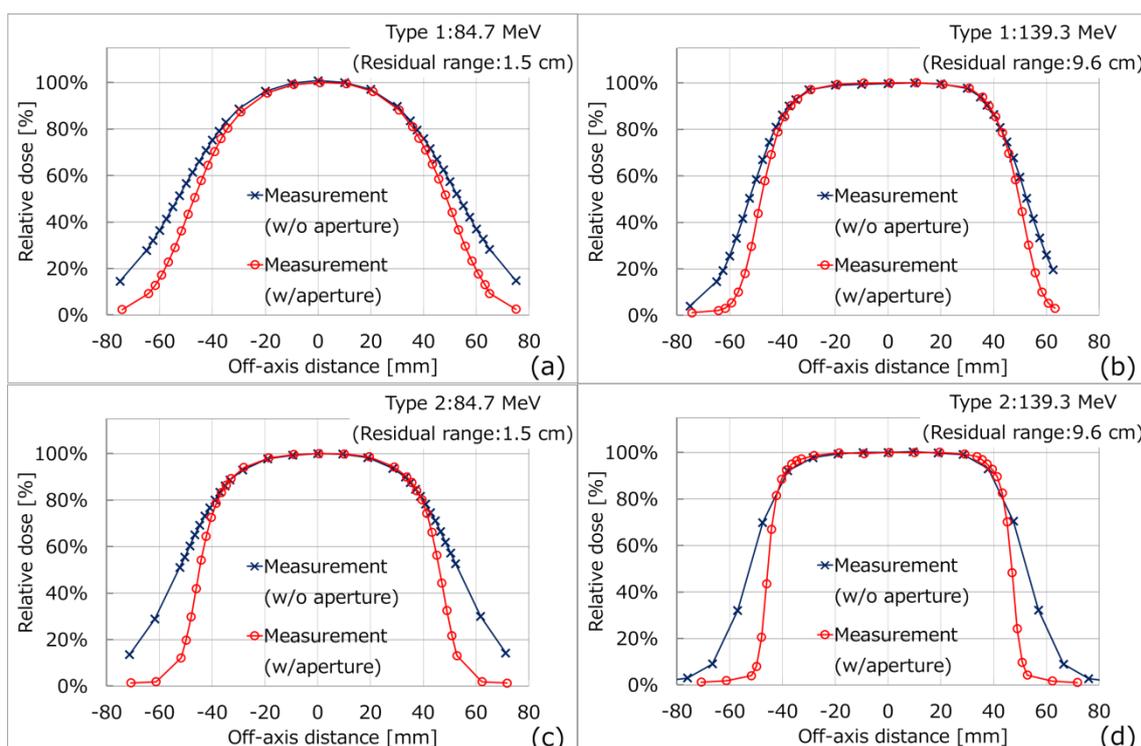


Figure 5. Comparison of measured in-air lateral dose profiles with (w/) or without (w/o) the aperture. Diagram (a) and (b) are for the type 1 system, and (c) and (d) are for the type 2 system of 84.7 MeV and 139.3 MeV.

Table 3. Reduction rates in P80-20 for type 1 and type 2 systems with energy absorber.

Type	Energy (MeV)	w/o aperture (mm)	w/ aperture (mm)	Difference (%)
Type 1	84.7 (Range 1.5 cm)	34.0	23.6	-30.6
Type 2		28.3	12.0	-57.7
Type 1	139.3 (Range 9.6 cm)	19.3	12.5	-35.3
Type 2		18.8	5.6	-70.2

w/o: without; w/: with.

3-2 治療計画装置の計算精度検証

基本的な陽子線の線量分布として、単一エネルギー、単一スポットの空気中でのスポット径を Figure 6 に、水中での深部線量分布を Figure 7 に示す。Figure 6,7 共に、Monte Carlo 法による計算値を実線、実測による測定値を記号で表記した。Figure 6 はスポット径と水中飛程の関係を示しており、表示が重なる領域は拡大図を同時に示した。また、陽子線のスポットは楕円形となっているため、患者長軸方向 (in)、短軸方向 (cross) の両方を併記した。Figure 6 から、吸収体を用いた 4 g/cm^2 以下の領域において、スポット径が急速に拡大していることが読み取れる。アイソセンタからコリメータまでの距離が遠い type 1 を用いた場合、最も低いエネルギーである 71.6 MeV では、スポット径が最大 26.7 mm となった。Monte Carlo 法と実測のスポット径は平均 0.1 mm 以内で一致し、吸収体の有無でそれぞれ最大 0.3 mm、0.2 mm の差異であった。Figure 7 に示す深さ方向の線量分布に関しては、実測の最大値を 100% とした場合の 90% 線量となる深さで比較を行い、0.8 mm 以内で一致した。一方で、Figure 7 の低エネルギー側の線量最大値からは、検出器の空間分解能の限界から、実測の最大値がやや小さくなり、Monte Carlo 法ではより精密に線量分布を計算できていることが明らかとなった。これらの結果から、Monte Carlo 法による計算値を治療計画装置の合わせ込みに用いることとした。

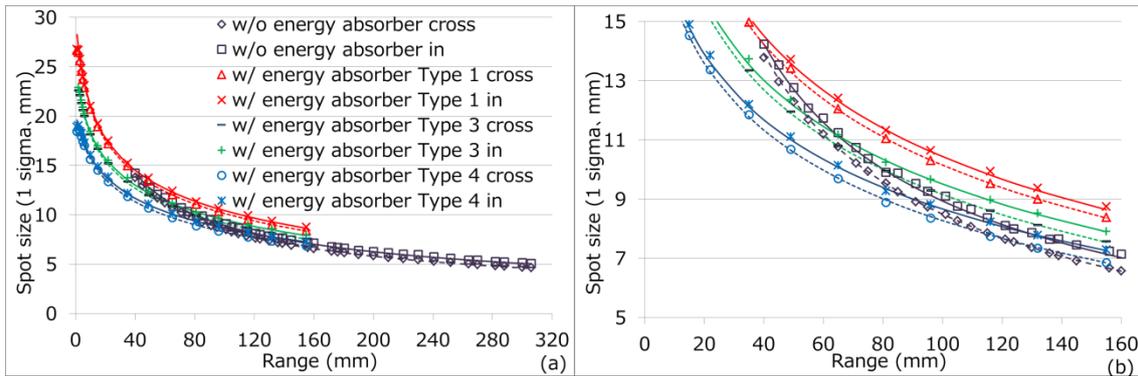


Figure 6. Spot sizes (1σ) in the plane of the isocenter versus energy. Cross is short axis of the patient position and in is long axis. Plots are measurements with (w/) or without (w/o) the energy absorber and lines are calculations by Monte Carlo. The right panel (b) is an enlarged view of the crowded region.

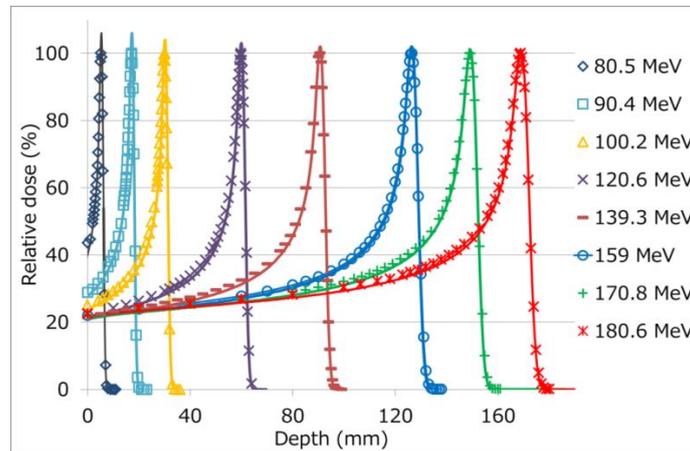


Figure 7. Relative depth doses measured in water for eight representative energies with the energy absorber. Plots are measurements and lines are calculations by Monte Carlo.

Figure 8 に、治療計画装置の計算と実測のスポット径の差異を示す。スポット径は吸収体の位置に影響されるため、最もアイソセンタと吸収体が離れる type 1 と、最も近づく type 4 の結果を記載した。差異の大きさは、長軸方向と短軸方向で差がみられたが、全ての結果において 1.5 mm 以下で一致した。

Figure 9 には、名古屋陽子線治療センターで基準として用いている 7 エネルギー (77、84.7、100.2、120.6、139.3、159、170.8 MeV)、様々な大きさの照射野 ($2 \times 2 - 20 \times 20 \text{cm}^2$) において、2 cm 深、最大線量深、その中間深さの照射野係数を計算と実測で比較した結果を示す。Type 1 と type 2 の計算結果を照射野、エネルギー、それぞれを横軸としてまとめた。照射野が大きくなるにつれて差異が広がることが確認でき、エネルギーによる偏りはみられなかった。誤差 (mean value \pm SD) は type 1 で $-0.17 \pm 0.57\%$ ($-1.7\% - +1.2\%$)、type 2 で $-0.39\% \pm 0.78\%$ ($-2.5\% - +1.4\%$) であった。

これらの結果から、コリメータを用いない場合において、治療計画装置の計算精度が十分高いものであることが確認できた。

10 x 10 cm²のコリメータを用いた、実測と計画装置の計算結果の比較結果を Figure 10 に示す。P80-20 と W50 はそれぞれ 0.1 cm、0.08 cm 以内の誤差で一致した。

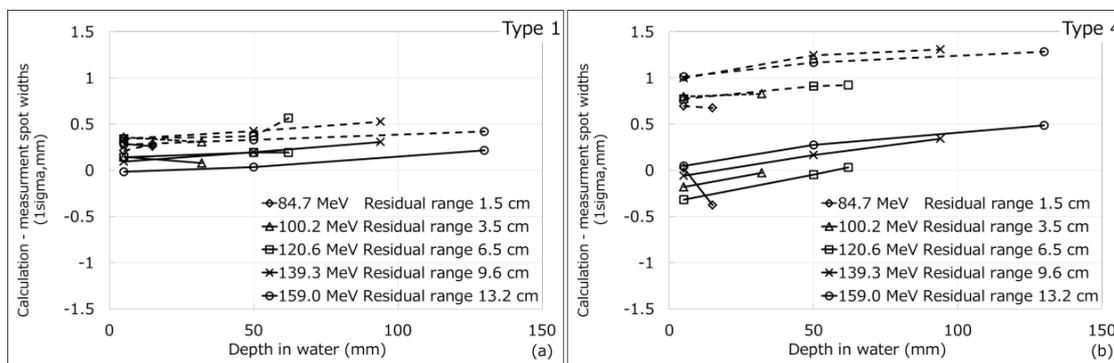


Figure 8. Differences between in-water spot sizes calculated by the VQA and those measured with type 1 (a) and type 4 (b) systems without aperture. Solid lines: in line, dashed lines: cross line results.

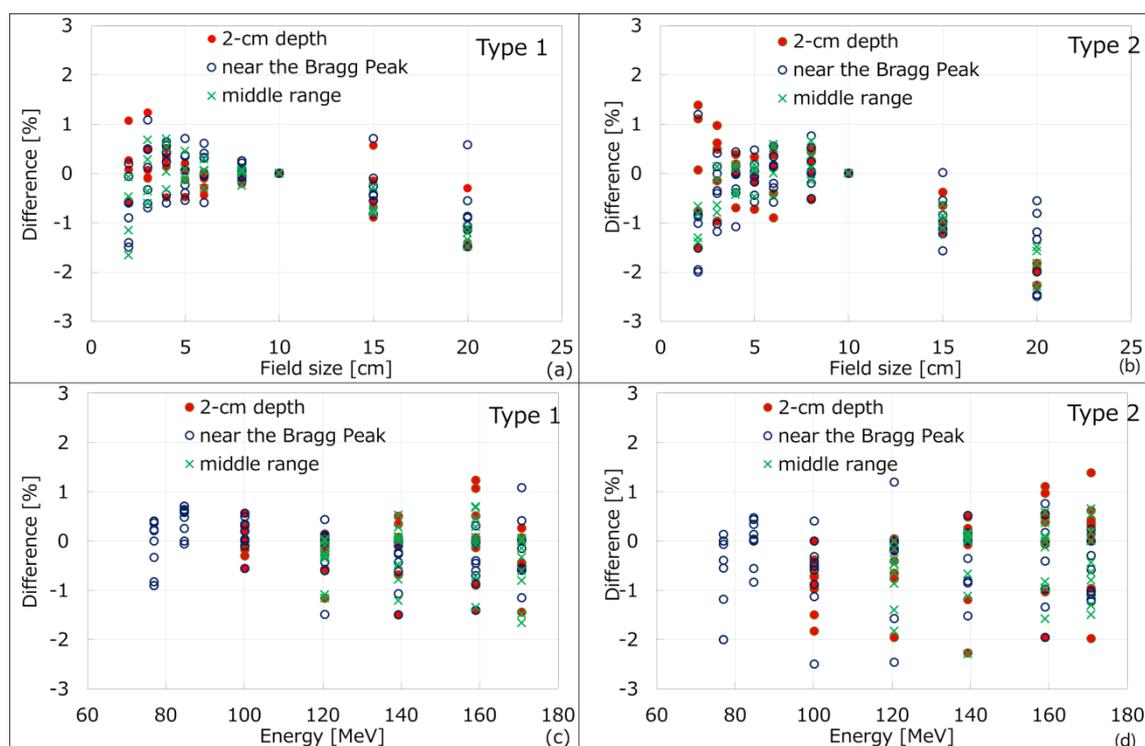


Figure 9. Percentage differences between calculated and measured field size factors with the energy absorber for monoenergetic fields at three depths as a function of field size (a), (b) and energy (c), (d). Figure (a) (c) are for type 1 and (b) (d) are for type 2 without aperture. Positive values in percentage differences indicate that calculated field size factors were larger than the measured ones.

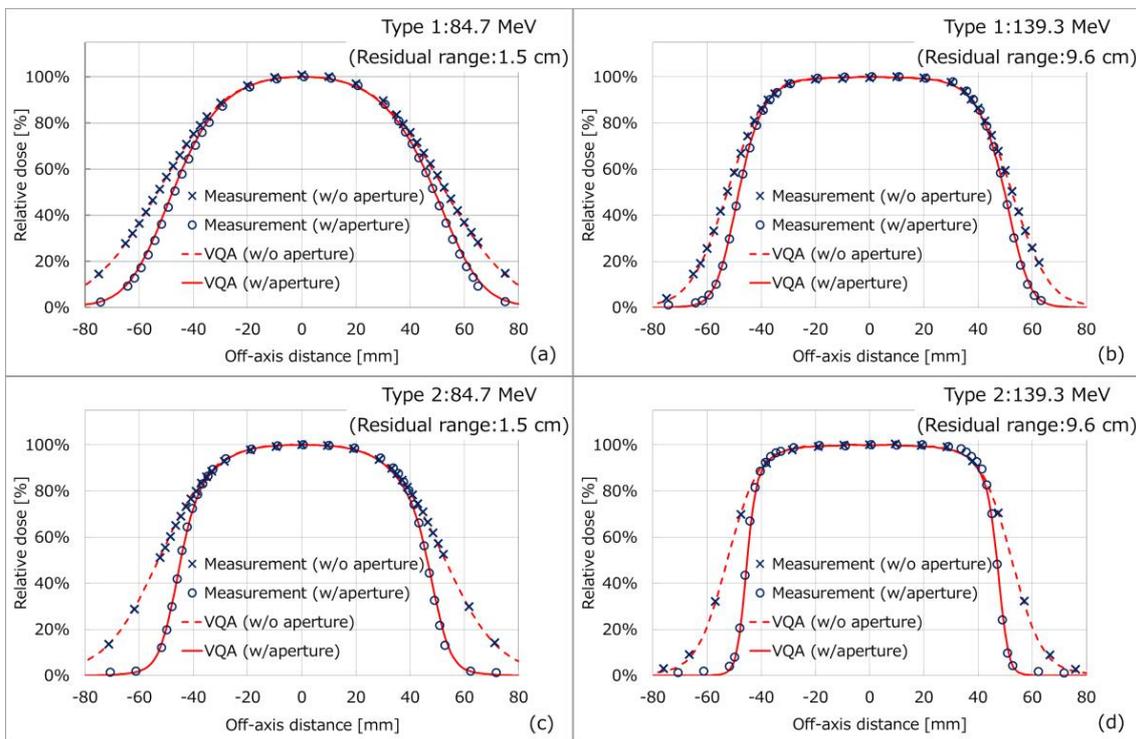


Figure 10. Comparison of calculated and measured in-air lateral dose profiles with (w/) or without (w/o) the aperture. Line profiles were calculated by the VQA and plots are measured profiles. Diagram (a) and (b) are for the type 1 system, and (c) and (d) are for the type 2 system of 84.7 MeV and 139.3 MeV.

2-3 章で示した様々な形状、大きさのコリメータによる線量分布の評価において、全てのコリメータの結果をまとめると、アイソセンタ、空中の W50 は計算値と実測値が 0.11 cm 以内で一致し、差異の平均値は 0.014 cm であった。半開照射野でのアイソセンタ、10 cm 上流側 (-10 cm)、10 cm 下流側 (+10 cm) の比較結果を代表例として、Figure 11 に示す。コリメータからの散乱線による線量の増加が、type 2・139.3 MeV の組み合わせにおいて中心軸付近にみられ、上流側の照射野の肩の部分で最大 2.5%、実測値が大きくなった。また、84.7 MeV の場合には、W50 の差異が吸収体から離れるほど広がる傾向がみられた。Figure 12 にアイソセンタからの距離と W50 の誤差の関係を示す。139.3 MeV を用いた場合には非常によく一致しているが、84.7 MeV の結果では、アイソセンタからの距離が広がるにつれて誤差が拡大し、20 cm の位置では最大 2 mm の差異が生じた。しかし陽子には飛程が存在し、エネルギーによって特定の深さで止まるため、低エネルギーの陽子がアイソセンタを大きく超える可能性は小さい。それらを考慮し、水中で W50 の比較を行った結果を Figure 13 に示す。Figure 13 の結果からは、水中のどの深さであっても実測値と計算値は 0.5 mm 以内で一致していることが読み取れる。

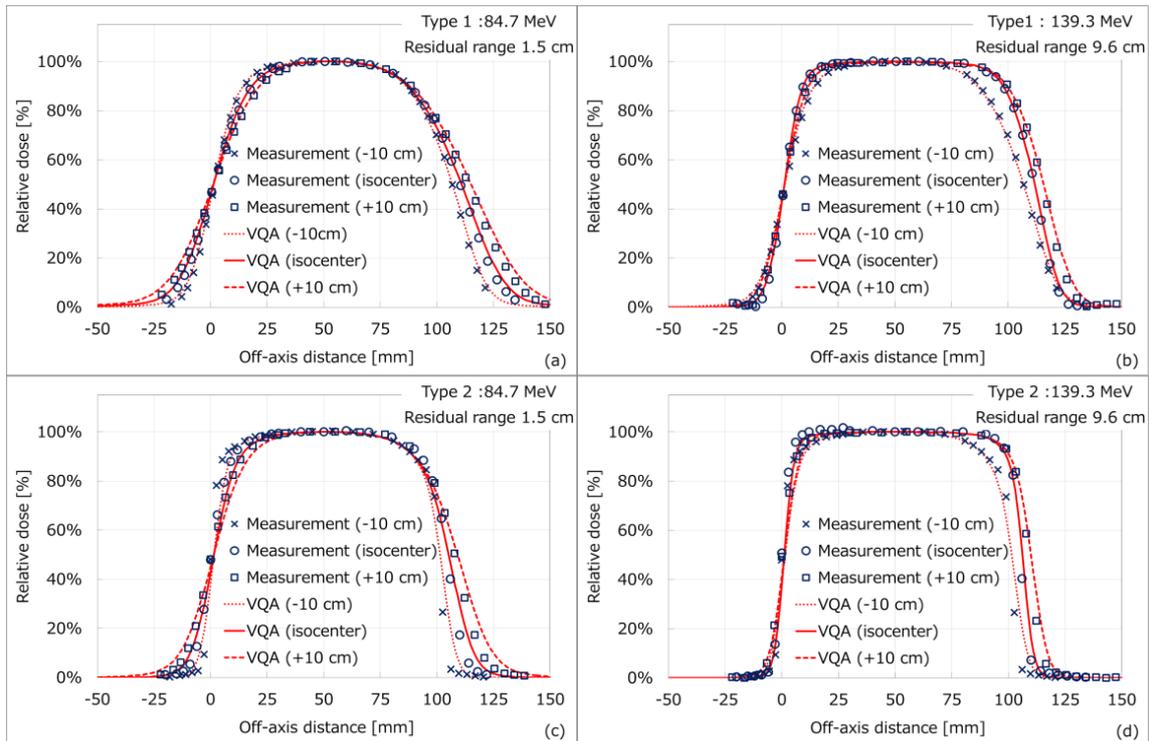


Figure 11. In-air profiles using half-field apertures for type 1 and type 2 systems at the isocenter plane and at 10 cm proximal or distal to the aperture. Diagrams (a) and (b) are for the type 1 system, and (c) and (d) are for the type 2 system of 84.7 MeV and 139.3 MeV. Line profiles were calculated profiles by the VQA and dots were measured profiles.

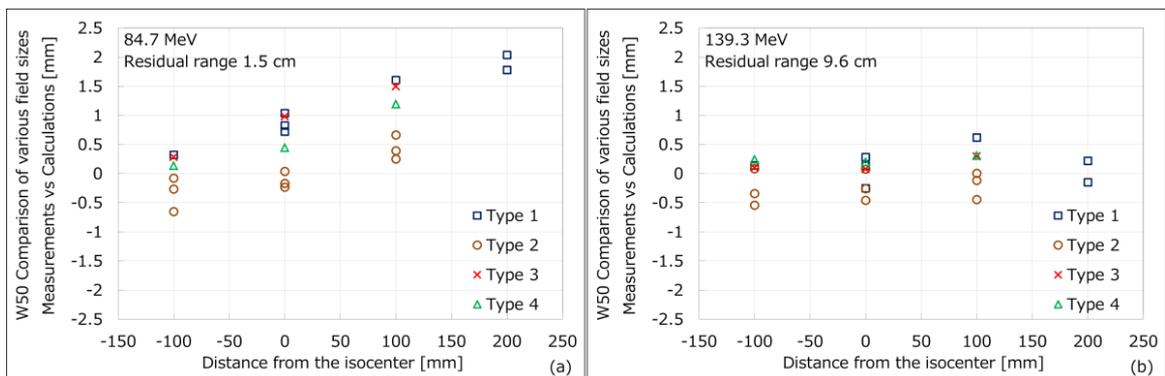


Figure 12. Differences between measured and calculated in-air W50s as a function of distance from the isocenter for 84.7 MeV (a) and 139.3 MeV (b) of type 1 and type 2 aperture systems with aperture.

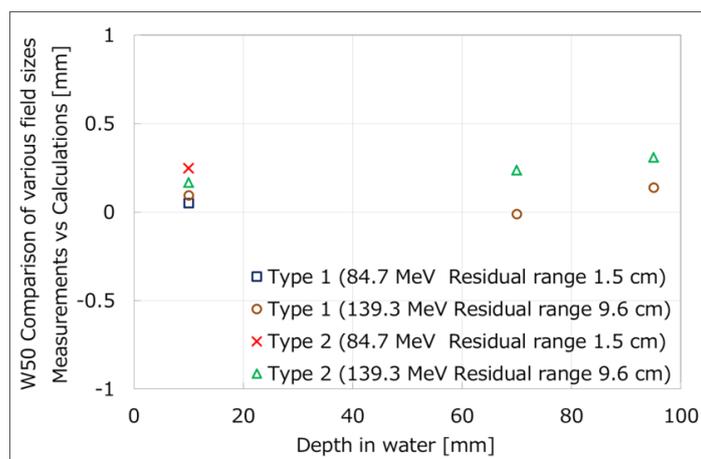


Figure 13. Differences between measured and calculated in-water W50s as a function of depth for 84.7 MeV and 139.3 MeV of type 1 and type 2 aperture systems with aperture.

U字型のコリメータを使用した結果を Figure 14 に示す。Type 1、2 どちらの結果も計算値と実測値はよく一致しており、type 2 の線量分布は type 1 に比べてペナンプラが鋭くなっている。一方コリメータが近づくことによる散乱線の増加から、照射野辺縁の線量が type 2 の実測値は 2% 程度高くなった。

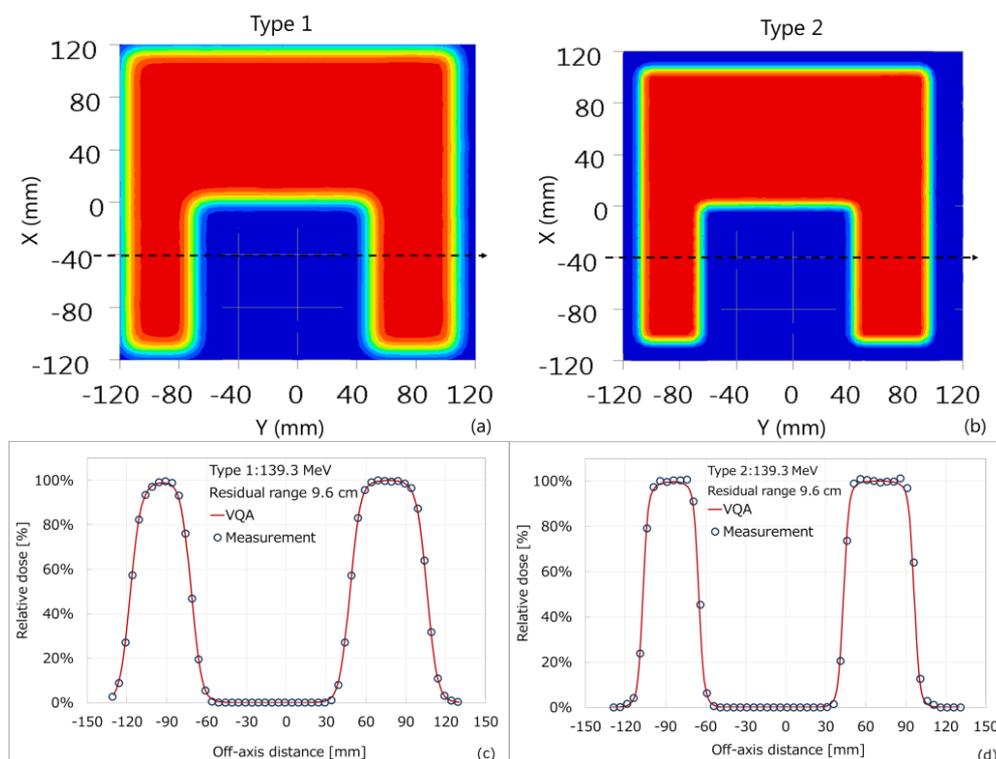


Figure 14. In-air profiles of 139.3 MeV using the U-shape aperture for type 1 [(a) (c)] and type 2 [(b) (d)] systems. Diagrams (a) and (b) indicate 2D dose distributions, and (c) and (d) indicate dose profiles at arrow-marked shapes on diagrams (a) and (b).

Figure 15 に、様々な飛程の体積照射における、深さ方向の実測値と計算値の比較を示す。Figure 15 は、コリメータなしのアイソセンタにおける線量で正規化されており、コリメータの有無で絶対線量を比較すると、最大 2.5% の差異が生じた。またコリメータからの散乱線により、コリメータありの表面線量は 1 - 2% 増加する傾向がみられた。表面付近は治療計画装置の計算と差異が生じたが、表面付近を除く計算点では、計算値と実測値は 1% 以内で一致した。

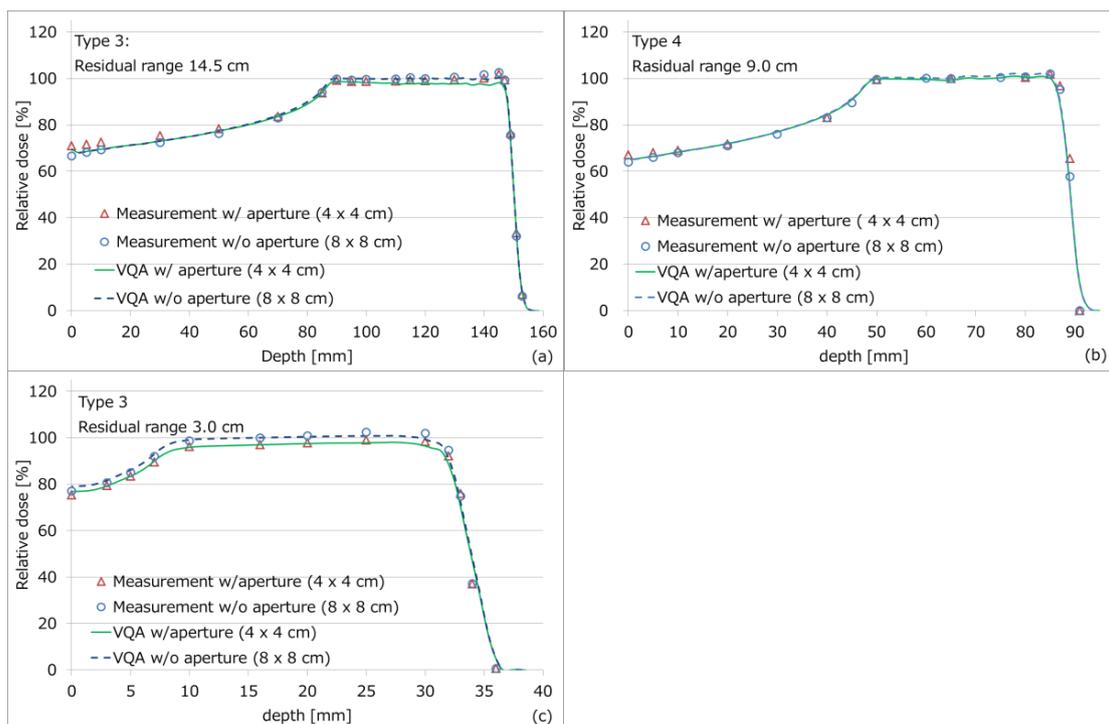


Figure 15. Relative depth doses with (w/) and without (w/o) the aperture for type 3 (a) (c) and type 4 (b). The maximum range was 14.5 cm (a), 9.0 cm (b), and 3.0 cm (c). Line profiles were calculated profiles by the VQA and dots were measured profiles.

3-3 臨床例におけるコリメータの有用性

Figure 16 に、コリメータによる線量低減効果が少なかった例 (ID 4) と顕著に効果がみられた例 (ID 6) の線量体積ヒストグラムを示す。左に示す ID 4 の結果では、50% 線量域の線量低減効果は 1% 程度であった。しかし、線量体積ヒストグラムからは、一部の高線量域で線量が低減され、一定の効果があることが確認できた。Figure 16 の右に示す ID 6 の結果では、50% 線量域で 35.8% の線量低減効果があり、正常組織の線量も大きく低減したことが伺える。Figure 17 に、これらの 2 つのプランの線量分布図を示す。上段が ID 4、下段が ID 6 の結果であり、それぞれ左側がコリメータあり、右側がコリメータなしの分布である。これらの図からも、ID 6 ではコリメータの利用により顕著な線量低減効果があることが明らかとなった。

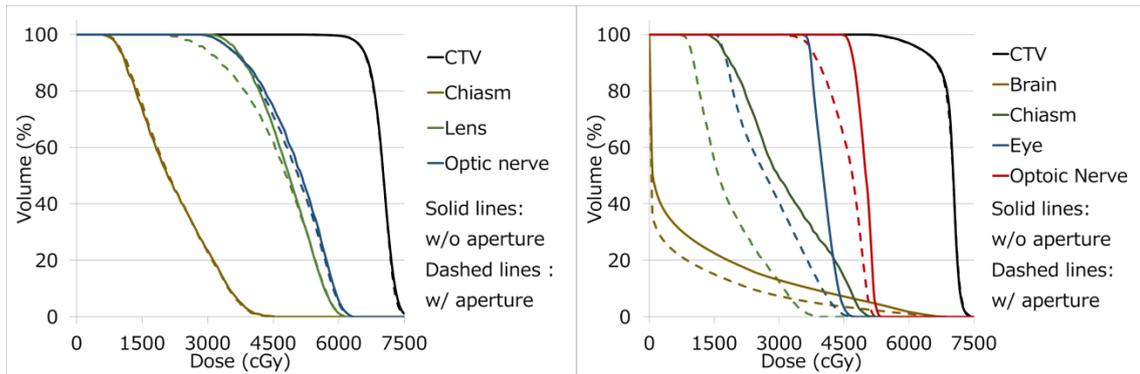


Figure 16. Examples of dose volume histograms of the poor effectiveness case (left) and the good effectiveness case (right). Left example is plan ID 4 and right example is plan ID 6. Solid lines are without aperture and dashed lines are with aperture.

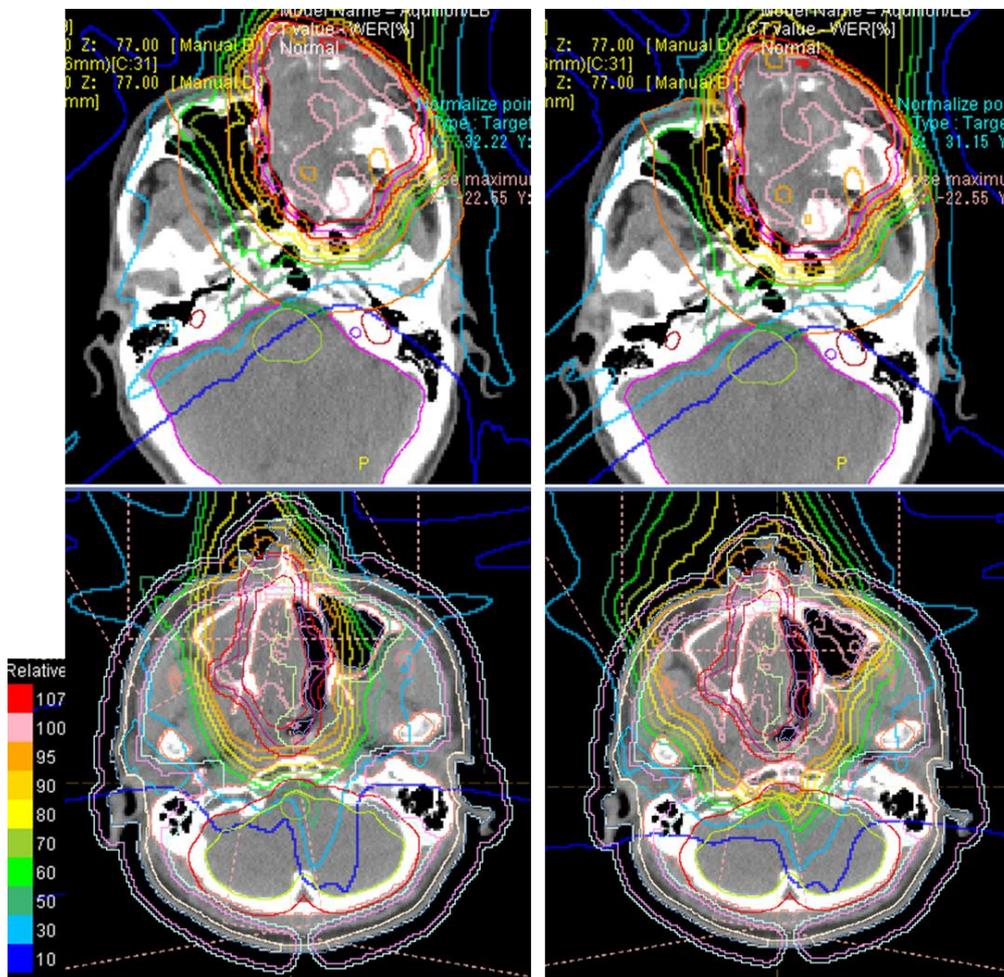


Figure 17. Examples of dose distribution of the poor effectiveness case (upper) and good effectiveness case (lower). Upper example is plan ID 4 and lower example is plan ID 6. Right side of each case is without aperture and left side is with aperture. There are same plans with examples shown in Figure 16.

Figure 18 に、本研究で検討を行った全症例における、コリメータを用いた場合の線量低減割合を示す。全ての例において、50%線量域や正常組織の線量を低減する効果が確認できた。50%線量域の低減率は平均 15.4%、最大 38.9%、最小 1.0%となった。また、最大線量で評価した正常組織では最大 25.7%、平均線量で評価した正常組織では最大 46.3%の線量低減効果が確認された。ID 2, 3, 6 - 9 は、複数門の照射の中で、半数を超える照射門においてコリメータを使用可能であり、50%線量域の低減率が10%を上回った。Figure 16,17 に示した ID 6 の例では、視神経の最大線量が 25.7%、脳の平均線量が 36.2%低減でき、大きな効果がみられた。また、ID 3 の例では耳下腺の平均線量が 46.3%低減された。しかし一方で、前述のとおりコリメータの遮蔽能力の限界による最大飛程の制限や、装置や患者との干渉も考慮する必要があるため、いくつかのプランではコリメータを使用可能な照射門が全照射門の半数以下であった。そういった症例ではコリメータによる効果が小さく、ID 4 は 4 門のうち 2 門のみでコリメータが使用できたが、Figure 16-18 からその効果が限定的であることが確認できた。

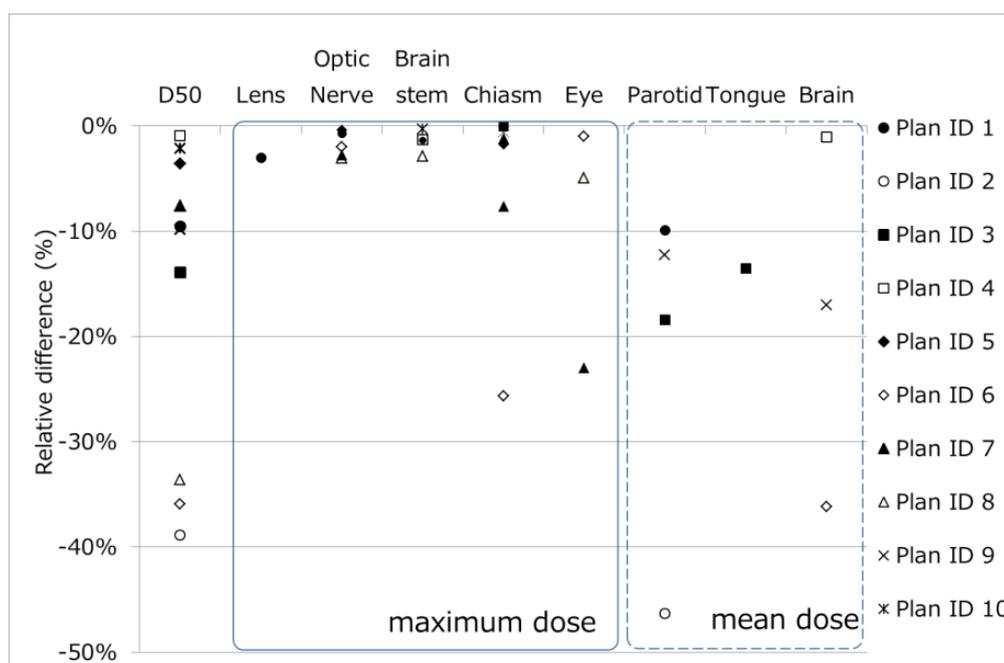


Figure 18. Relative difference of 50% dose volume and maximum or mean doses of each organ at risk compared with aperture plan to without aperture plan.

4. 考察

単純な矩形のコリメータ形状での検討では、アイソセンタ近くまでコリメータを近づけた場合に大きなペナンプラの改善がみられた。実臨床では近づけることが難しい状況もあり、コリメータが遠い位置にある type 1 や type 3 を使用することも想定されるが、その場合でも 30% を超えるペナンプラの改善が見込まれた。これらの結果から、基本的な条件ではコリメータは有用であることが確認できたと考えられる。

3-2 章で示した治療計画装置の計算精度検証では、多くの例において実測値と計算値はよく一致していたが、一部の例ではやや差異がみられた。これは陽子は輸送段階で楕円形であり、実際に楕円形で照射されているが、治療計画装置では計算速度やモデルの限界から円形で線量計算を行っており、このことが一因であると考えられる。また Figure 6 から、基礎的な線量分布情報そのものの誤差は 0.5 mm 以内であることが確認できる。しかし Figure 8 では、それと比較して大きな、最大 1.3 mm の差異がみられた。この要因としては空気中での誤差に加えて、水中散乱に用いる計算式[18] による誤差も含まれているため、大きな誤差になったと推察される。

Figure 9 に示した照射野係数の検討では、全ての例が 3% 以内でよく一致していたが、類似の研究と同様に、照射野が大きくなるにつれて誤差が大きくなるという傾向はみられた[19]。また、type 2 を用いた場合にはやや大きな誤差であった。この要因としては、吸収体を用いたことで増加した低エネルギーの大角度散乱成分を、治療計画装置では正確に計算できていないことが挙げられる。さらに加えて、Figure 8 に示したスポット径そのものの誤差、前述した水中散乱の計算式による誤差も複合して影響を与えているものと考えられる。

単純な矩形の比較結果では、治療計画装置の計算精度がコリメータ使用時も高いものであることが明らかとなった。水中での分布比較を行った Figure 13 の結果では、Figure 8 に示した単一エネルギーの条件に比べ、W50 の誤差が小さくなっている。これは水中散乱の影響が支配的になることと、ペナンプラの形成に多くのスポットが複合的に関与してくることから、結果として W50 の誤差が小さいものとなったと思われる。

Figure 11, 14 における照射野辺縁、Figure 15 の表面付近で確認された散乱線の影響については、照射野形状、エネルギー、スポット配置、コリメータからの距離などが複雑に影響する。そのため、現状の治療計画装置の計算過程では正確に計算できず、治療計画時に臨床的な影響を見積もることは現段階では難しい。今回の結果からは、一部の領域の 3% 以内の線量増加であったため影響はないと考えられるが、より高精度な線量計算手法の導入など、今後も検討が必要である。これまで述べてきた基礎的な検証の結果から、物理コリメータの利用は線量分布の改善に有用であり、治療計画装置の計算精度は臨床プランを検証するにあたり、十分な精度を有していることが明らかになった。

臨床プランを検証した Figure 18 からは、多くの症例で 50% 線量域や正常組織の線量が低減されていることが明らかとなり、臨床例においても物理コリメータが有用である

ことを示している。その中で、最大線量の線量低減率が少ない例が多いことが課題として挙げられる。これはコリメータを標的に沿った形に形成しており、コリメータのみでは標的に近接した正常組織の最大線量を低減させることは難しいものと考えられる。この点は、スポット配置やエネルギーの最適化の手順において、コリメータによる遮蔽効果を取り入れることで改善させられる可能性もあり、引き続き最適化の手法について検討が必要である。

強度変調陽子線治療を用いた臨床例においても、コリメータによる線量分布の改善が確認でき、物理コリメータが有用であることが明らかとなった。しかし、ID 6 など多くの臨床例で非常によい線量低減効果がみられた一方で、ID 4 など、一部の例ではコリメータの効果は小さかった。これらのことから、臨床的に全ての症例においてコリメータが必要であるか、という点については、治療効率など治療全体をみて、個別の臨床例毎に検討が必要である。また、現状のコリメータ取付け装置は最大飛程や干渉によって使用できない例もあり、機械的な面での改善も重要となる。今後の展望としては、ペナングラを改善し線量分布を向上させるため、可動式のコリメータによりエネルギー毎・スポット毎のペナングラの改善[20,21]を行う研究も進められており、様々な手法が研究・開発され、線量分布の改善に寄与していくものと思われる。その中で、本研究で検討した物理コリメータを用いる手法は、一定の線量分布の改善を示すことができ、臨床応用が簡易に可能、既存の手順に組み込むことが可能、といった利点も含め、有用な手段であると考えられる。

5. 結論

本研究では、陽子線スポットスキヤニング照射において、物理コリメータを用いることの有用性を検討した。基礎的な照射条件と臨床例の結果から、強度変調陽子線治療を用いた場合においても、腫瘍制御の向上、二次的な障害発生の低減を目的としたコリメータの利用は有用であることが明らかとなった。また、治療計画装置の計算結果はコリメータ使用時にも実測とよい一致を示しており、検証を行うには十分な精度であることが保証された。スキヤニング照射法において物理コリメータを用いる手法は、多くの症例で線量分布を改善することができ、臨床応用が簡易に可能、既存の手順に組み込むことが可能、といった利点も含め、有用な手段である。

6. 謝辞

本研究の遂行及び本論文の作成にあたり、御指導御鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科 小森雅孝准教授に深く感謝致します。

また本研究の遂行と博士課程後期課程進学にあたり、全面的にご協力していただいた名古屋陽子線治療センタースタッフの皆様、日立製作所の関係者の皆様に御礼申し上げます。

7. 参考文献

- [1]. 辻井博彦, “がん治療における重粒子線治療の現状と将来,” *Vita* Vol.32, 30-37, 2015
- [2]. 日本放射線腫瘍学会、日本医学物理学会、日本放射線技術学会, “粒子線治療装置の物理的・技術的 QA システムガイドライン,” 2016
- [3]. ICRU, “Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy,” ICRU Report No. 78 (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2007).
- [4]. T. Matsuura, Y. Fujii, S. Takao, T. Yamada, Y. Matsuzaki, N. Miyamoto, T. Takayanagi, S. Fujitaka, S. Shimizu, H. Shirato, K. Umegaki K, “Development and evaluation of a short-range applicator for treating superficial moving tumors with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance,” *Phys Med Biol.* 21, 1515-31 (2016)
- [5]. E. Pedroni¹, R. Bacher, H. Blattmann, T. Böhringer¹, A. Coray, A. Lomax, S. Lin, G. Munkel, S. Scheib¹, U. Schneider, A. Tourovsky, “The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization,” *Med. Phys.* 22, 37-53 (1995).
- [6]. A. Smith, M. Gillin, M. Bues, XR. Zhu, K. Suzuki, R. Mohan, S. Woo, A. Lee, R. Komaki, J. Cox, K. Hiramoto, H. Akiyama, T. Ishida, T. Sasaki, K. Matsuda,” The M. D. Anderson proton therapy system,” *Med. Phys.* 36, 4068-83 (2009).
- [7]. U. Jelen, M. E. Bubula, F. Ammazalorso, R. Engenhardt-Cabillic, U. Weber, A. Wittig, “Dosimetric impact of reduced nozzle-to-isocenter distance in intensity-modulated proton therapy of intracranial tumors in combined proton-carbon fixed-nozzle treatment facilities,” *Radiat Oncol.* 18, 8, 218 (2013).
- [8]. SJ. Dowdell, B. Clasie, N. Depauw, P. Metcalfe, AB. Rosenfeld, HM. Kooy, JB. Flanz, H. Paganetti, “Monte Carlo study of the potential reduction in out-of-field dose using a patient-specific aperture in pencil beam scanning proton therapy,” *Phys. Med. Biol.* 57, 2829-42 (2012).
- [9]. DE. Hyer, PM. Hill, D. Wang, BR. Smith, RT. Flynn, “Effects of spot size and spot spacing on lateral penumbra reduction when using a dynamic collimation system for spot scanning proton therapy,” *Phys. Med. Biol.* 59, N187-96 (2014).
- [10]. D. Wang, BR. Smith, E. Gelover, RT. Flynn, DE. Hyer, “A method to select aperture margin in collimated spot scanning proton therapy,” *Phys. Med. Biol.* 60, N109-N119 (2015).
- [11]. S. Hirayama, T. Takayanagi, Y. Fujii, R. Fujimoto, S. Fujitaka, M. Umezawa, Y. Nagamine, M. Hosaka, K. Yasui, C. Omachi, T. Toshito “Evaluation of the influence of double and triple Gaussian proton kernel models on accuracy of dose calculations for spot scanning technique,” *Med. Phys.* 4, 1437-1450 (2016).

- [12]. G.O. Sawakuchi, X.R. Zhu, F. Poenisch, K. Suzuki, G. Ciangaru, U. Titt, A. Anand, R. Mohan, M.T. Gillin, N. Sahoo, "Experimental characterization of the low-dose envelope of spot scanning proton beams," *Phys. Med. Biol.* 55, 3467-78 (2010).
- [13]. B. Mijnheer, A. Olszewska, C. Fiorino, G. Hartmann, T. Knoos, J. C. Rosenwald, H. Welleweerd, "QUALITY ASSURANCE OF TREATMENT PLANNING SYSTEMS - PRACTICAL EXAMPLES FOR NON-IMRT PHOTON BEAMS," ESTRO Booklet No. 7, ESTRO, Brussels, Belgium (2004).
- [14]. AJ. Lomax, "Intensity modulation methods for proton radiotherapy," *Phys. Med. Biol.* 44, 185-205 (1999).
- [15]. AJ. Lomax, T. Boehringer, A. Coray, E. Egger, G. Goitein, M. Grossmann, P. Juelke, S. Lin, E. Pedroni, B. Rohrer, W. Roser, B. Rossi, B. Siegenthaler, O. Stadelmann, H. Stauble, C. Vetter, L. Wissler, "Intensity modulated proton therapy: a clinical example," *Med. Phys.* 28, 317-24 (2001).
- [16]. D. Pflugfelder, JJ. Wilkens, U. Oelfke, "Worst case optimization: a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy," *Phys. Med. Biol.* 53, 1689–1700 (2008).
- [17]. P. Park, X. R. Zhu, K. Lee, N. Sahoo, A. Melancon, L. Zhang, L. Dong, "A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties," *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(2), 329-36 (2012).
- [18]. W. T. Chu, B. A. Ludewigt, T. R. Renner, "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light ion beams," *Rev. Sci. Instrum.* 64, 2055 (1993).
- [19]. X. R. Zhu, F. Poenisch, M. Lii, G. O. Sawakuchi, U. Titt, M. Bues, X. Song, X. Zhang, Y. Li, G. Ciangaru, H. Li, M. B. Taylor, K. Suzuki, R. Mohan, M. T. Gillin, N. Sahoo, "Commissioning dose computation models for spot scanning proton beams in water for a commercially available treatment planning system," *Med. Phys.* 40, 041723-1-15 (2013).
- [20]. A. Moignier, E. Gelover, BR. Smith, D. Wang, RT. Flynn, ML. Kirk, L. Lin, TD. Solberg, A. Lin, DE. Hyer, "Toward improved target conformity for two spot scanning proton therapy delivery systems using dynamic collimation," *Med. Phys.* 43, 1421-1427 (2016)
- [21]. A. Moignier, E. Gelover, D. Wang, B. Smith, R. Flynn, M. Kirk, L. Lin, T. Solberg, A. Lin, D. Hyer, "Theoretical Benefits of Dynamic Collimation in Pencil Beam Scanning Proton Therapy for Brain Tumors: Dosimetric and Radiobiological Metrics," *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 95, 171-80 (2014).

付録 略語・略号一覧

略語・略号	意味
CT	Computed Tomography
P80-20	80-20 % dose region
W50	50 % field size
