

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7061790号

(P7061790)

(45)発行日 令和4年5月2日(2022.5.2)

(24)登録日 令和4年4月21日(2022.4.21)

(51)国際特許分類

A 6 1 N 5/10 (2006.01)

F I

A 6 1 N

5/10

P

A 6 1 N

5/10

H

請求項の数 8 (全27頁)

(21)出願番号	特願2018-76463(P2018-76463)	(73)特許権者	301032942
(22)出願日	平成30年4月11日(2018.4.11)		国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
(65)公開番号	特開2019-180908(P2019-180908 A)		千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
(43)公開日	令和1年10月24日(2019.10.24)	(74)代理人	100135781
審査請求日	令和3年3月15日(2021.3.15)		弁理士 西原 広徳
		(72)発明者	稲庭 拓
			千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
			国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構内
		審査官	安田 昌司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 照射計画装置、照射計画方法、および荷電粒子照射システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

データを記憶する記憶手段と、演算を行う演算手段とを備え、荷電粒子をペンシルビームとして照射する際の照射パラメータを作成する照射計画装置であって、

前記記憶手段は、

ドメインの線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン線量平均比エネルギーのデータと、

前記ドメインが多数含まれる細胞核の線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化する細胞核線量平均比エネルギーのデータと、

前記ドメインの飽和線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン飽和線量平均比エネルギーのデータを記憶する構成であり、

前記演算手段は、

前記ペンシルビームを照射する際の前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて着目位置に与えられる前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーから前記着目位置での生物効果を予測し、前記生物効果に基づいて前記照射パラメータを決定する

照射計画装置。

【請求項2】

前記生物効果の予測は、次の〔数 1〕を用いる

請求項 1 記載の照射計画装置。

【数 1】

$$S(D) = \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) \left[1 + D \left\{-\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}(\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}} D)^2\right\} \bar{z}_{n,D}\right]$$

【請求項 3】

前記記憶手段は、

前記ペンシルビームの線源データとしての深部線量分布と、

各深さでの前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーを記憶している

請求項 1 または 2 記載の照射計画装置。

【請求項 4】

前記演算手段による前記生物効果の予測は、

複数の前記ペンシルビームから着目位置に与えられる前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーを線量加重平均し、前記線量加重平均した値に基づいて前記ペンシルビームの照射による生物効果を予測する構成である

請求項 1、2 または 3 記載の照射計画装置。

【請求項 5】

前記照射パラメータの決定は、

前記加重平均した値から前記着目位置での生残率を前記数 1 により算出して RBE を決定する構成である

請求項 2 記載の照射計画装置。

【請求項 6】

データを記憶する記憶手段と、演算を行う演算手段とを備え、荷電粒子をペンシルビームとして照射する際の照射パラメータを作成する照射計画装置の作動方法であって、

前記照射計画装置が前記記憶手段に、

ドメインの線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン線量平均比エネルギーのデータと、

前記ドメインが多数含まれる細胞核の線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化する細胞核線量平均比エネルギーのデータと、

前記ドメインの飽和線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン飽和線量平均比エネルギーのデータを記憶しておく、

前記演算手段が、

前記ペンシルビームを照射する際の前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて着目位置に与えられる前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーから前記着目位置での生物効果を予測し、前記生物効果に基づいて前記照射パラメータを決定する

照射計画装置の作動方法。

【請求項 7】

データを記憶する記憶手段と、演算を行う演算手段とを備える照射計画装置を用いて、荷電粒子をペンシルビームとして照射する際の照射パラメータを決定する照射計画方法であって、

前記照射計画装置が前記記憶手段に、

ドメインの線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン線量平均比エネルギーのデータと、

10

20

30

40

50

前記ドメインが多数含まれる細胞核の線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化する細胞核線量平均比エネルギーのデータと、

前記ドメインの飽和線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン飽和線量平均比エネルギーのデータを記憶しておき、

前記照射計画装置は、前記ペンシルビームを照射する際の前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて着目位置に与えられる前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーから前記着目位置での生物効果を予測し、前記生物効果に基づいて前記照射パラメータを決定し、前記生物効果の予測は、次の「数 2」を用いる

10

照射計画方法。

【数 2】

$$S(D) = \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) \left[1 + D \left\{-\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}(\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}} D)^2\right\} \bar{z}_{n,D}\right]$$

【請求項 8】

イオン源で生成した荷電粒子を加速器により加速してペンシルビームとして標的に照射する荷電粒子照射システムであって、

20

請求項 1 から 5 のいずれか 1 つに記載の照射計画装置により決定された照射パラメータに従って前記ペンシルビームを照射する構成である

荷電粒子照射システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、例えば、イオン源で生成した荷電粒子を加速器で加速して標的に照射する荷電粒子照射システムの照射パラメータを決定するような照射計画装置、照射計画方法、および荷電粒子照射システムに関する。

【背景技術】

30

【0002】

近年、重粒子線治療場（混合場）の RBE を推定する方法として、確率論的マイクロドシメトリックキネティックモデル（SMK モデル、非特許文献 1、2 参照）が提案されている。この SMK モデルは、高線量、高 LET の放射線まで含めて実験値をよく再現することが知られている。

【0003】

しかし、このモデルは、放射線によりドメインおよび細胞核に与えられる比エネルギーからその放射線の細胞殺傷効果（生物効果）を推定する方法である。そして、このモデルに従って混合場の RBE を予測しようとする、照射野内の各位置で、重粒子線によってドメインおよび細胞核に与えられる比エネルギーの分布（比エネルギースペクトル）を計算する必要がある。このため、逐次近似繰り返し演算を必要とするスキニング照射法の治療計画においては、計算時間がかかりすぎ、このモデルを実際の治療の現場で応用するには困難であった。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【文献】Tatsuhiko Sato, Yoshiya Furusawa 著, “Cell survival fraction estimation based on the probability densities of domain and cell nucleus specific energies using improved microdosimetric kinetic models”, Radiation research 誌, vol. 178 (2012) pp. 341-356

50

Lorenzo Manganaro, Germano Russo, Roberto Cirio, Federico Dalmaso, Simon a Giordanengo, Vincenzo Monaco, Silvia Muraro, Roberto Sacchi, Anna Vignat i, Andrea Attili著, “ A Monte Carlo approach to the microdosimetric kinetic mo del to account for dose rate time structure effects in ion beam therapy with application in treatment planning simulations ”, Med. Phys.誌、vol. 44 (2017) pp. 1577-1589

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

この発明は、上述の問題に鑑みて、混合場のRBEを短時間で精度よく予測して照射パラメータを決定できる照射計画装置、照射計画方法、および荷電粒子照射システムを提供することを目的とする。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

この発明は、データを記憶する記憶手段と、演算を行う演算手段とを備え、荷電粒子をペンシルビームとして照射する際の照射パラメータを作成する照射計画装置であって、前記記憶手段は、ドメインの線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン線量平均比エネルギーのデータと、前記ドメインが多数含まれる細胞核の線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化する細胞核線量平均比エネルギーのデータと、前記ドメインの飽和線量平均比エネルギーであり、前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて変化するドメイン飽和線量平均比エネルギーのデータを記憶する構成であり、前記演算手段は、前記ペンシルビームから着目位置に与えられる前記ドメイン線量平均比エネルギーと前記細胞核線量平均比エネルギーと前記ドメイン飽和線量平均比エネルギーを照射する際の前記荷電粒子の運動エネルギーまたは前記荷電粒子の速度に応じて前記着目位置での生物効果を予測し、前記生物効果に基づいて前記照射パラメータを決定する照射計画装置、照射計画方法、およびこれを用いた荷電粒子照射システムであることを特徴とする。

20

【発明の効果】

【0007】

この発明により、混合場のRBEを短時間で精度よく予測して照射パラメータを決定できる照射計画装置、照射計画方法、および荷電粒子照射システムを提供できる。

30

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】荷電粒子照射システムのシステム構成図。

【図2】測定された細胞生存率と推定した細胞生存率を説明する説明図。

【図3】 $Z-d, D$ 、 $Z-^*d, D$ 、 $Z-n, D$ のイベント毎の線量平均比エネルギーを示すグラフの説明図。

【図4】2種類のビームについて深さの関数として $d, Z-d, D$ 、 $Z-^*d, D$ 、 $Z-n, D$ の線量平均比エネルギーを説明する説明図。

40

【図5】2種類のビームについてある深さの $d, Z-d, D$ 、 $Z-^*d, D$ 、 $Z-n, D$ の線量平均比エネルギーを説明する説明図。

【図6】2つのビームが重ねられた場合の線量平均比エネルギーを深さの関数として表すグラフ。

【図7】飽和線量平均比エネルギーを求めてペンシルビーム線源データのビーム軸方向成分を求めるイメージを示す説明図。

【発明を実施するための形態】

【0009】

以下、この発明の一実施形態について説明する。

本発明者は、1回の治療で照射する放射線量を増大させ、治療期間を短縮するべく、炭素

50

線やそれよりも重い粒子を用い、あるいは炭素線やそれよりも重い粒子に軽い粒子を組み合わせて用いた放射線治療を実現できるように鋭意研究を行った。そして、従来の炭素線の場合に用いていた演算よりも高精度で、かつ実際の治療の現場で利用できる演算速度で演算できる演算式を発明し、この演算式を利用した照射計画装置と、この照射計画装置により決定した照射パラメータを用いて粒子線を照射する粒子線照射システムを発明した。

【 0 0 1 0 】

以下、まず演算式について説明し、その後に照射計画装置および粒子線照射システムの実施例について説明する。

< < 演算式の説明 > >

< S M K モデル >

S M K モデル（非特許文献 1 参照）では、細胞核をドメインと呼ばれる多数の微視的サイトに分けることができる。

【 0 0 1 1 】

細胞集団に巨視的な線量 D の電離放射線が照射されると、個々のドメインによる吸収線量である比エネルギーは、細胞集団全体にわたってドメインによって変化するランダム変数となる。電離放射線は、致死損傷および亜致死損傷の 2 つのタイプの損傷をドメイン内に引き起こすと推定される。

【 0 0 1 2 】

致死損傷は、その損傷が含まれるドメインに対して致死性である。亜致死損傷は生成時に非致死性であり、ドメイン内に生じた他の亜致死損傷と結合して致死損傷になるか、自発的に致死損傷に変化するか、あるいは自然治癒する可能性がある。ドメインの死は、ドメインを含む細胞の不活性化を引き起こす。各損傷の生成数は、[数 1] で与えられるドメインの飽和比エネルギー z'_d に比例する。

【 数 1 】

$$z'_d = z_0 \sqrt{1 - \exp\left[-(z_d/z_0)^2\right]}$$

ここで、 z_0 は、高 LET 領域における線量当たりの複合 DNA 損傷の数の減少を表す飽和パラメータである（Hada および Georgakilas 2008 1）。

1 : Hada M and Georgakilas AG 2008 Formation of clustered DNA damage after high-LET irradiation: a review J. Radial. Res. 49 203-210

損傷の時間変化を考慮すると、 z_d を受けるドメインの生存率 s_d は、ドメイン内に致死損傷がない確率として決定され、その自然対数は [数 2] により計算される。

【 数 2 】

$$\ln s_d(z_d) = -Az'_d - Bz_d'^2$$

ここで、A および B は、放射線によって付与されたエネルギーから独立したパラメータである。細胞核が p 個のドメインを含むと仮定すると、細胞核の比エネルギー z_n を受ける細胞の生存率 S_n の自然対数は、[数 3] により表すことができる。

【 数 3 】

$$\ln S_n(z_n) = \sum_{i=1}^p \ln s_d(z_d) = -\alpha_0 \int_0^\infty z'_d f_d(z_d, z_n) dz_d - \beta_0 \int_0^\infty z_d'^2 f_d(z_d, z_n) dz_d$$

ここで、 α_0 および β_0 は、それぞれ、LET = 0 の極限における LQ モデルの α および β

10

20

30

40

50

のパラメータを表す p_A および p_B である。 $f_d(z_d, z_n)$ は、細胞核の比エネルギー z_n を受ける細胞核内のドメインの比エネルギー z_d の確率密度である。

【 0 0 1 3 】

細胞集団内の z_n の確率的変動を考慮して、 D を照射された細胞の生残率の自然対数は、[数 4] により計算される。

【 数 4 】

$$\ln S(D) = \ln \left[\int_0^\infty S_n(z_n) f_n(z_n, D) dz_n \right]$$

10

ここで、 $f_n(z_n, D)$ は、巨視的線量 D を照射された細胞集団内の z_n の確率密度であり、次の [数 5] および [数 6] の関係を有する。

【 数 5 】

$$\int_0^\infty z_n f_n(z_n, D) dz_n = D$$

20

【 数 6 】

$$\int_0^\infty z_n^2 f_n(z_n, D) dz_n = \bar{z}_{n,D} D + D^2$$

【 0 0 1 4 】

$\bar{z}_{n,D}$ は、細胞核に吸収されるイベント毎の線量平均比エネルギーであり、 z_n および単一イベントの確率密度 $f_{n,1}(z_n)$ と共に [数 7] により計算される。

【 数 7 】

$$\bar{z}_{n,D} = \frac{\int_0^\infty z_n^2 f_{n,1}(z_n) dz_n}{\int_0^\infty z_n f_{n,1}(z_n) dz_n}$$

30

【 0 0 1 5 】

非特許文献 1 では、与えられた照射条件における $f_d(z_d, z_n)$ および $f_n(z_n, D)$ を計算するための計算モデルを開発され、[数 3] および [数 4] を数値的に解いた。複数イベント照射の $f_d(z_d, z_n)$ および $f_n(z_n, D)$ の計算は、それぞれの照射条件についてモンテカルロ法による巨視的ビーム輸送シミュレーションを必要とし、さらに、 z_d および z_n の単一イベント確率密度 $f_{d,1}(z_n)$ および $f_{n,1}(z_n)$ の畳み込み積分を必要とするので、計算時間が膨大であった。

40

【 0 0 1 6 】

$f_d(z_d, z_n)$ の計算のために、非特許文献 1 では、さらに、ドメインへの複数の照射イベントによって引き起こされる飽和効果は無視できるほど小さいと仮定して、 $f_{d,1}(z_d)$ の畳み込み積分を省略した。すると、 $\ln S_n$ は、[数 8] のように簡略化できる。

50

【数 8】

$$\ln S_n(z_n) = -\alpha_0 z_n \frac{\bar{z}_{d,F}^*}{\bar{z}_{d,F}} - \beta_0 \left(\bar{z}_{d,D} z_n + z_n^2 \right) \frac{\bar{z}_{d,D}^*}{\bar{z}_{d,D}}$$

【0017】

イベント毎の頻度平均比エネルギーは、【数 9】で表される。

10

【数 9】

$$\bar{z}_{d,F} = \int_0^\infty z_d f_{d,l}(z_d) dz_d$$

【0018】

イベント毎の飽和頻度平均比エネルギーは、【数 10】で表される。

20

【数 10】

$$\bar{z}_{d,F}^* = \int_0^\infty z_d' f_{d,l}(z_d) dz_d$$

【0019】

イベント毎の線量平均比エネルギーは、【数 11】で表される。

【数 11】

$$\bar{z}_{d,D} = \frac{\int_0^\infty z_d^2 f_{d,l}(z_d) dz_d}{\int_0^\infty z_d f_{d,l}(z_d) dz_d} = \frac{\int_0^\infty z_d^2 f_{d,l}(z_d) dz_d}{\bar{z}_{d,F}}$$

30

【0020】

イベント毎の飽和線量平均比エネルギーは、【数 12】で表される。

【数 12】

$$\bar{z}_{d,D}^* = \frac{\int_0^\infty z_d'^2 f_{d,l}(z_d) dz_d}{\bar{z}_{d,F}}$$

40

【0021】

次に、【数 8】と【数 4】は、細胞生残率を推定するために解かれる S M K モデルの基本方程式である。非特許文献 1 は、S M K モデルを用いて細胞生存率を推定し、それらが

50

部分の荷電粒子線治療で使用される線量範囲（例えば、治療用炭素イオンビームであれば D が 10 Gy と同等かそれ以下の吸収線量）について [数 3] および [数 4] を直接解く場合ほぼ一致するものであることを見出した。

【 0 0 2 2 】

従来の SMK モデルベースの計算では、 $f_n(z_n, D)$ の導出において、各治療照射についてのモンテカルロ法による巨視的ビーム輸送シミュレーションと $f_{n,1}(z_n)$ の畳み込み積分が必要である。したがって、患者内の各位置で生残率を予測する必要がある日々の治療計画にこのモデルを適応するには、依然として膨大な演算が要求される。更に、スキャンング荷電粒子線治療の治療計画に SMK モデルを適合させるためには、ターゲットボリュームにわたるすべてのスポットのビームレットの各位置での $f_{n,1}(z_n)$ をメモリ空間に格納しなければならない、それには膨大な記憶領域が必要になる。

10

【 0 0 2 3 】

次に、格納された $f_{n,1}(z_n)$ は逐次近似演算の各反復においてフィールドの各位置で $f_n(z_n, D)$ を更新するために使用される。したがって、少なくとも商業化された治療計画システムに一般に使用されるコンピュータでは、スキャンング荷電粒子線治療の治療計画への SMK モデルの適応は、時間および記憶領域の両面から困難である。

【 0 0 2 4 】

前記の従来の SMK モデルでは、スキャンングビーム照射を前提とする粒子線治療装置に適用できないという問題に鑑み、発明者らは、以下説明する 修正 SMK モデル として新しいモデルを案出し、課題の解決を図った。

20

< 修正 SMK モデル >

荷電粒子療法では、ドメイン比エネルギー z_d は、一般に、多数の低エネルギー付与イベントからなり、複雑な DNA 損傷の飽和を誘発するイベントは稀である。言い換えれば、 $z_d > z_0$ となるイベントはまれである。

【 0 0 2 5 】

従って、頻度平均比エネルギーについて、[数 1 3] の近似が成立する。

【 数 1 3 】

$$\bar{z}_{d,F}^* / \bar{z}_{d,F} \approx 1$$

30

【 0 0 2 6 】

そして、[数 8] は [数 1 5] と [数 1 6] により [数 1 4] に変形できる。

【 数 1 4 】

$$\begin{aligned} \ln S_n(z_n) &= -\left(\alpha_0 + \bar{z}_{d,D}^* \beta_0\right) z_n - \beta_0 \frac{\bar{z}_{d,D}^*}{\bar{z}_{d,D}} z_n^2 \\ &\equiv -\alpha_{\text{SMK}} z_n - \beta_{\text{SMK}} z_n^2 \end{aligned}$$

40

【 数 1 5 】

50

$$\alpha_{\text{SMK}} \equiv \left(\alpha_0 + \bar{z}_{\text{d,D}}^* \beta_0 \right)$$

【数 1 6】

$$\beta_{\text{SMK}} \equiv \beta_0 \left(\bar{z}_{\text{d,D}}^* / \bar{z}_{\text{d,D}} \right)$$

10

【0 0 2 7】

生存率の形で [数 1 4] を記述すると、[数 1 7] となる。

【数 1 7】

$$S_n(z_n) = \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} z_n - \beta_{\text{SMK}} z_n^2\right)$$

【0 0 2 8】

20

細胞核へのエネルギー付与イベントの数が多いと仮定すると、 $z_n = D$ 周辺の S_n の二次テイラー展開は、[数 1 9] と [数 2 0] と [数 2 1] を用いて [数 1 8] により表せる。

【数 1 8】

$$\begin{aligned} S_n(z_n) &\approx \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) \\ &- (\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}} D) \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) (z_n - D) \\ &+ \left[-\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}(\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}} D)^2\right] \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) (z_n - D)^2 \\ &\equiv \exp\left(-\alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2\right) [G_0 + G_1 z_n + G_2 z_n^2] \end{aligned}$$

30

【数 1 9】

$$G_0 = 1 + \alpha_{\text{SMK}} D + \left(\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}\alpha_{\text{SMK}}^2\right) D^2 + 2\alpha_{\text{SMK}}\beta_{\text{SMK}} D^3 + 2\beta_{\text{SMK}}^2 D^4$$

【数 2 0】

40

$$G_1 = -\alpha_{\text{SMK}} - \alpha_{\text{SMK}}^2 D - 4\alpha_{\text{SMK}}\beta_{\text{SMK}} D^2 - 4\beta_{\text{SMK}}^2 D^3$$

【数 2 1】

50

$$G_2 = -\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}\alpha_{\text{SMK}}^2 + 2\alpha_{\text{SMK}}\beta_{\text{SMK}}D + 2\beta_{\text{SMK}}^2D^2$$

【 0 0 2 9 】

[数 4] に [数 1 8] を代入することにより、D が照射された細胞の生残率は、[数 5] と [数 6] の関係を用いて、[数 2 2] として計算される。

【 数 2 2 】

10

$$\begin{aligned}\ln S(D) &= \ln \left[\int_0^\infty \exp(-\alpha_{\text{SMK}}D - \beta_{\text{SMK}}D^2) \{G_0 + G_1 z_n + G_2 z_n^2\} f_n(z_n, D) dz_n \right] \\ &= \ln \left[\exp(-\alpha_{\text{SMK}}D - \beta_{\text{SMK}}D^2) \left\{ G_0 + G_1 \int_0^\infty z_n f_n(z_n, D) dz_n + G_2 \int_0^\infty z_n^2 f_n(z_n, D) dz_n \right\} \right] \\ &= \ln \left[\exp(-\alpha_{\text{SMK}}D - \beta_{\text{SMK}}D^2) \{G_0 + (G_1 + G_2 \bar{z}_{n,D})D + G_2 D^2\} \right]\end{aligned}$$

【 0 0 3 0 】

次いで、 $\ln S$ は、[数 1 9] ~ [数 2 1] を用いて [数 2 3] に変形でき、あるいは、細胞生残率の形式で [数 2 4] に変形することができる。

20

【 数 2 3 】

$$\ln S(D) = \ln \left[1 + D \left\{ -\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}(\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}}D)^2 \right\} \bar{z}_{n,D} \right] - \alpha_{\text{SMK}}D - \beta_{\text{SMK}}D^2$$

【 数 2 4 】

$$S(D) = \exp(-\alpha_{\text{SMK}}D - \beta_{\text{SMK}}D^2) \left[1 + D \left\{ -\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2}(\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}}D)^2 \right\} \bar{z}_{n,D} \right]$$

30

【 0 0 3 1 】

< 修正 S M K モデルのパラメータの決定 >

修正 S M K モデルでは、細胞生残率を推定するために必要なパラメータは、それぞれ、[数 1 5] の G_0 、[数 1 6] の G_1 、[数 1] の飽和パラメータ z_0 、ドメインの半径 r_d 、および細胞核の半径 R_n である。 r_d は $Z^- d$ 、 D および $Z^-^* d$ 、 D を導出するために使用され、 R_n は $Z^- n$ 、 D を導出するために使用される。これらのパラメータは、使用される細胞の種類やその状態のみに依存し、放射線の種類に依存しない。これらのパラメータのうち、半径 R_n は、光学顕微鏡で直接測定することができる。

【 0 0 3 2 】

なお、これらの「 $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- n$ 、 D 、 $Z^-^* d$ 、 D 」について、本来であれば数 1 5 および数 1 6 に示すように平均値を示すバーを「 z 」の上に表示すべきであるが、明細書本文中ではバーを表示できないため、「 Z^- 」と表示している。以下、本明細書の本文中の「 Z^- 」は全て数式において「 z 」の上にバーを表示しているものを表す。

40

【 0 0 3 3 】

R_n は、16 個のヒト細胞株の R_n を測定した結果として、 $6.7 \mu\text{m} \sim 9.5 \mu\text{m}$ の範囲であり、平均で $8.1 \mu\text{m}$ であることが報告されている (Suzuki et al 2000 2)。

2 : Suzuki M, Kase Y, Yamaguchi H, Kanai T and Ando K 2000 Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in chiba (HIMAC) carbon-ion beams In

50

t. J Radiat. Oncol. Biol. Phys. 48 241-250

【 0 0 3 4 】

推定された細胞生存率は、 R_n に対して鈍感であるため（非特許文献1参照）、すべてのヒト細胞株について $R_0 = 8 \cdot 1 \mu m$ と仮定し、SMK計算のために決定されるパラメータの数を減らした。

他のパラメータの数値は、様々な照射条件下での推定された細胞生残率と測定された細胞生残率とを最小自乗回帰によって比較することによって決定した。

【 0 0 3 5 】

修正SMKモデルでは、細胞生存率は、ドメインに与えられたイベント毎の線量平均比エネルギー $Z \cdot d$, D および $Z \cdot ^*d$, D および細胞核に与えられたイベント毎の線量平均比エネルギー $Z \cdot n$, D から[数24]を用いて計算される。比エネルギーは、公知の計算手順（Inaniwa et al 2010 3）により導出する。

3 : Inaniwa T, Furukawa T, Kase Y, Matsufuji N, Toshito T, Matsumoto Y, Furusawa Y and Noda K 2010 Treatment planning for a scanned carbon ion beam with a modified microdosimetric kinetic model. Phys. Med. Biol. 55 6721-37

【 0 0 3 6 】

ドメインおよび細胞核の有感体積は、それぞれ半径 r_d および R_n 、長さ $2r_d$ および $2R_n$ の水の円柱として仮定する。入射イオンは、均一な確率で有感体積の周りを横切り、それらの経路は常に円柱軸に平行である。イオンの軌道周りの放射状線量分布はKieffer - Chatterjeeアモルファスイオントラック構造モデル（Chatterjee and Schaefer 1976 4, Kieffer and Straaten 1986 5, Kase et al 2006 6）によって記述されている。

4 : Chatterjee A and Schaefer H J 1976 Microdosimetric structure of heavy ion tracks in tissue Radial. Environ. Biophys. 13 215-227

5 : Kieffer J and Straaten H 1986 A model of ion track structure based on classical collision dynamics. Phys. Med. Biol. 31 1201-1209

6 : Kase Y, Kanai T, Matsumoto Y, Furusawa Y, Okamoto H, Asaba T, Sakama M and Shinoda H 2006 Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams Radial. Res. 166 629-638

【 0 0 3 7 】

測定された細胞生残率との比較のために、 12 および $135 MeV/u$ の入射エネルギーの $3He$ 、 $12C$ および $20Ne$ イオンビームが異なる厚さのポリメチルメタクリレート板によって減速された実際の実験とは異なり、報告されたLETと $3He$ 、 $12C$ および $20Ne$ イオンビームの単一エネルギースペクトルを仮定した（Furusawa et al 2000 7）。

7 : Furusawa Y, Fukutsu K, Aoki M, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohara H, Yatagai F, Kanai T and Ando K 2000 Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated He-, C- and Ne-ion beams Radial. Res. 154 485-96

【 0 0 3 8 】

この仮定は、低エネルギービームでは、プレートによる非弾性散乱やエネルギーストラグリングが、 $Z \cdot d$, D および $Z \cdot ^*d$, D および $Z \cdot n$, D に及ぼす影響が小さいため、妥当である。

【 0 0 3 9 】

最小自乗回帰では、 R_n 以外のSMKパラメータを段階的に変更し、[数25]で計算された $\log_{10} S$ の全二乗偏差が最小になる各パラメータ値を、それらの至適な値として決定する。

【数25】

10

20

30

40

50

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \left[\log_{10}(S_{i,\text{exp}}) - \log_{10}(S_{i,\text{cal}}) \right]^2$$

ここで、 $S_{i,\text{exp}}$ 、 $S_{i,\text{cal}}$ は測定され、 i 番目の照射条件で推定された生残率を示し、各細胞株について回帰で使用された生残率データの数 n はおおよそ300であった。

【0040】

公知のMKモデルのパラメータは、HSGおよびV79細胞の同じインビトロ実験データを再現するために別個に決定した。MKモデルパラメータの決定において、 ^3He 、 ^{12}C および ^{20}Ne イオンビームの測定された細胞生存データが、データから得られた10%生存線量ではなく、この実施形態で直接使用されたものであること以外は、Inaniet al 2010 3の手順に従った。

【0041】

<修正SMKモデルに基づく生物線量の計算>

非常に高い線量であっても基準放射線、すなわち200-kVのx線の生存曲線がLQモデルに従うと仮定すると、位置 x での生物線量は[数26]で表される。

【数26】

$$D_{\text{bio}}(\mathbf{x}) = D(\mathbf{x}) \cdot RBE(\mathbf{x}) = \frac{-\alpha_{\mathbf{x}} + \sqrt{\alpha_{\mathbf{x}}^2 - 4\beta_{\mathbf{x}} \ln S(D(\mathbf{x}))}}{2\beta_{\mathbf{x}}}$$

【0042】

ここで、 $\alpha_{\mathbf{x}}$ および $\beta_{\mathbf{x}}$ は、基準放射線のLQモデルの線形および二次係数である。修正SMKモデルでは、位置 x における治療荷電粒子ビームの治療照射場（混合場）での生存率の自然対数、 $\ln S(D)$ 、は、[数27]で表される。

【数27】

$$\begin{aligned} \ln S(D) &= \ln \left[1 + D \left\{ -\beta_{\text{SMK}} + \frac{1}{2} (\alpha_{\text{SMK}} + 2\beta_{\text{SMK}} D)^2 \right\} \bar{z}_{n,D} \right] - \alpha_{\text{SMK}} D - \beta_{\text{SMK}} D^2 \\ &= \ln \left[1 + D \left\{ -\beta_0 \frac{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}^*}{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}} + \frac{1}{2} \left(\alpha_0 + \beta_0 \bar{z}_{d,D,\text{mix}}^* + 2\beta_0 \frac{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}^*}{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}} D \right)^2 \right\} \bar{z}_{n,D,\text{mix}} \right] \\ &\quad - \left(\alpha_0 + \beta_0 \bar{z}_{d,D,\text{mix}}^* \right) D - \beta_0 \frac{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}^*}{\bar{z}_{d,D,\text{mix}}} D^2 \end{aligned}$$

ここで、 $\bar{z}_{d,D,\text{mix}}$ および $\bar{z}_{d,D,\text{mix}}^*$ は、ドメインに吸収されるイベント当たりの線量平均比エネルギーおよび飽和線量平均比エネルギーであり、 $\bar{z}_{n,D,\text{mix}}$ は、混合場の細胞核によって吸収されるイベント当たりの線量平均比エネルギーである。

【0043】

スキャニング荷電粒子線治療の場合、 x における吸収線量 D は、[数28]で表される。

【数28】

10

20

30

40

50

$$D = \sum_j d_j \cdot w_j$$

ここで、 d_j は、 x に対する j 番目のスポット（ j 番目のビームレット）のスキヤニングペンシルビームによって付与した線量であり、 w_j は、 j 番目のビームレットの入射イオンの数である。

【 0 0 4 4 】

10

混合場での x における比エネルギーは、以下のように記述される。

【 数 2 9 】

$$\bar{z}_{d,D,mix} = \frac{\int_0^\infty z_d^2 f_{d,l}(z_d) dz_d}{\int_0^\infty z_d f_{d,l}(z_d) dz_d} = \frac{\sum_j d_j \cdot \bar{z}_{d,D,j} \cdot w_j}{\sum_j d_j \cdot w_j}$$

20

【 数 3 0 】

$$\bar{z}_{d,D,mix}^* = \frac{\int_0^\infty z_d'^2 f_{d,l}(z_d) dz_d}{\int_0^\infty z_d f_{d,l}(z_d) dz_d} = \frac{\sum_j d_j \cdot \bar{z}_{d,D,j}^* \cdot w_j}{\sum_j d_j \cdot w_j}$$

30

【 数 3 1 】

$$\bar{z}_{n,D,mix} = \frac{\int_0^\infty z_n^2 f_{n,l}(z_n) dz_n}{\int_0^\infty z_n f_{n,l}(z_n) dz_n} = \frac{\sum_j d_j \cdot \bar{z}_{n,D,j} \cdot w_j}{\sum_j d_j \cdot w_j}$$

40

ここで、 $\bar{z}_{d,D,j}$ および $\bar{z}_{d,D,j}^*$ は、 x に対する j 番目のビームレットによって付与されたドメインのイベント毎の線量平均比エネルギーおよび飽和線量平均比エネルギーであり、 $\bar{z}_{n,D,j}$ は、 x に対する j 番目のビームレットによる細胞核のイベント毎の線量平均比エネルギーである。

【 0 0 4 5 】

スキヤニング荷電粒子治療計画では、患者に対して望まれる生物線量分布を実現するために逐次近似繰り返し演算によってすべてのビームレットの粒子数 w を決定しなければなら

50

ない。粒子数 w_j に対する生物線量の勾配の分析解（後述する〔数 3 6〕参照）は、逐次近似繰返し演算アルゴリズム、例えば準ニュートン法、で用いられる。この詳細は、後述の補足説明に示す。

【 0 0 4 6 】

< ペンシルビームデータ >

スキャニング荷電粒子線治療計画において〔数 2 6〕に記載の前記生物線量分布を〔数 2 8〕～〔数 3 1〕から得られた D 、 Z^{-d}, D, mix 、 Z^{-*d}, D, mix および Z^{-n}, D, mix によって計算するには、 d_j 、 Z^{-d}, D, j 、 Z^{-*d}, D, j および Z^{-n}, D, j の質量を各ビームレットに関して計算しなければならない。

【 0 0 4 7 】

治療計画ソフトウェアでは、水中のペンシルビームの d 、 Z^{-d}, D 、 Z^{-*d}, D および Z^{-n}, D の分布が予め決定され、ペンシルビームデータとして前記治療計画ソフトウェアに登録される。前記データは、身体組織の水に対する阻止能比を用いた密度スケールリングにより患者線量計算に適用され、各治療計画の第 j 番目のビームレットの量である d_j 、 Z^{-d}, D, j 、 Z^{-*d}, D, j および Z^{-n}, D, j が計算される。

【 0 0 4 8 】

前記水中でのペンシルビームの d 、 Z^{-d}, D 、 Z^{-*d}, D および Z^{-n}, D の分布は、〔数 3 2〕、〔数 3 3〕、〔数 3 4〕、および〔数 3 5〕のそれぞれにおけるペンシルビームの x にエネルギーを供給するすべてのイオントラックから求めることができる。

【数 3 2】

$$d = \sum_k e_k$$

【数 3 3】

$$\bar{z}_{d,D} = \frac{\sum_k e_k \cdot (\bar{z}_{d,D})_k}{\sum_k e_k}$$

【数 3 4】

$$\bar{z}_{d,D}^* = \frac{\sum_k e_k \cdot (\bar{z}_{d,D}^*)_k}{\sum_k e_k}$$

【数 3 5】

10

20

30

40

50

$$\bar{z}_{n,D} = \frac{\sum_k e_k \cdot (\bar{z}_{n,D})_k}{\sum_k e_k}$$

10

【 0 0 4 9 】

ここで、 e_k はペンシルビームの k 番目のトラックによって x に与えられるエネルギーである。 $(\bar{z}_{n,d}, D)_k$ および $(\bar{z}_{n,*d}, D)_k$ は、それぞれ k 番目のトラックの x におけるドメインのイベント当たりの線量平均および飽和線量平均比エネルギーであり、上述したアモルファスイオントラック構造と円柱状のドメインを仮定する方法により求められる。

【 0 0 5 0 】

$(\bar{z}_{n,n}, D)_k$ は、 k 番目のトラックによる x における細胞核のイベント当たりの線量平均比エネルギーである。前記 e_k 、 $(\bar{z}_{n,d}, D)_k$ 、 $(\bar{z}_{n,*d}, D)_k$ 、および $(\bar{z}_{n,n}, D)_k$ の値は、各施設の照射システムを模したイオンビームのモンテカルロビーム輸送シミュレーションを用いて求めることができる。

20

【 0 0 5 1 】

< ビーム輸送シミュレーション >

荷電粒子療法では治療用ビームとして、 ^4He 、 ^{12}C および ^{20}Ne イオンが、使用されているかまたは使用される計画がある。そこで、この数値計算研究では、治療用ビームのイオン種としてそれら3種が選択された。イオンペンシルビームの e_k 、 $(\bar{z}_{n,d}, D)_k$ 、 $(\bar{z}_{n,*d}, D)_k$ 、および $(\bar{z}_{n,n}, D)_k$ を導出するために、モンテカルロソフトウェアの PT Sim を使用した (Aso et al 2007 8)。

8 : Aso T, Kimura A, Kameoka S, Murakami K, Sasaki T and Yamashita T 2007 Geant4 based simulation framework for particle therapy system. Nuclear Science Symposium IEEE, Conference Record 4 2564-2567

30

【 0 0 5 2 】

これは Geant4 ツールキット (バージョン 9.2 とパッチ 01) で構築された粒子治療のシミュレーションコードである (Agostinelli et al 2003 9)。

9 : Agostinelli Set al. 2003 Geant4 - a simulation toolkit. Nucl. Instrum. Methods. Phys. Res. A 506 250-303

物理的相互作用のパッケージ、スキャニング照射システムのモデル、およびモンテカルロシミュレーションに用いられた水ファントムの幾何学的形状は、Inaniwara (2017) 10 に記載されたものと同じである。

40

10 : Inaniwa T, Kanematsu N, Noda K and Kamada T 2017 Treatment planning of intensity modulated composite particle therapy with dose and linear energy transfer optimization Phys. Med. Biol. 62 5180-97

【 0 0 5 3 】

シミュレーションでは、10 mm から 300 mm までの範囲の 2 mm ステップの水中飛程を持つような初期エネルギー E_0 、すなわち 146 個のエネルギー、を有する 3 種のイオン種が、数分布が標準偏差 2 mm の 2D 対称ガウス分布となるように走査磁石の直ぐ上流に生成された。生成されたイオンは、スキャニング照射システムを通過し、 $200 \times 200 \times 400 \text{ mm}^3$ の水ファントムに入射する。ファントム容積を、 $1.0 \times 1.0 \times 0.5 \text{ mm}^3$ 単位 (「ボクセル」と呼ばれる) に分割して、シミュレーションしたイオンの様

50

々な量、すなわち質量数 A_p および原子番号 Z_p で定義されるイオン種、ボクセル位置、イオンの運動エネルギー T 、およびボクセルに与えられるエネルギー e の空間分布を記録した。

【 0 0 5 4 】

ペンシルビームの線量分布 d は、 e の記録された分布から [数 3 2] によって単純に導出された。 Z_p 、 T 、 e の記録量からそれぞれ [数 3 3]、[数 3 4]、[数 3 5] のビームに対する $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- + d$ 、 D 、および $Z^- n$ 、 D の分布を効率よく導出するために、 $Z_p = 1 - 10$ の単一エネルギーイオンの $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- * d$ 、 D 、および $Z^- n$ 、 D をそれらの運動エネルギー T の関数として表にした。

【 0 0 5 5 】

< ビームモデリング分析 >

Inaniwa and Kanematsu (2015) 11 に記載されたフィッティング手順を、線量 d と比エネルギー $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- * d$ 、 D 、 $Z^- n$ 、 D のシミュレーション分布に適用して、三重ガウストリクロームビームモデルを構築した。

11 : Inaniwa T and Kanematsu N 2015 A trichrome beam model for biological dose calculation in scanned carbon-ion radiotherapy treatment planning Phys. Med. Biol. 60 437-451

【 0 0 5 6 】

ビームモデルにおいて、ビームの横断線量分布は3つのガウス分布の重ね合わせとして表され、3つのガウス成分に異なる比エネルギーが割り当てられて、ビーム断面にわたって比エネルギーの半径方向の変化を表した。12Cおよび20Neイオンビームには、一次イオン、原子番号 $Z_p = 3$ の重いフラグメント、および $Z_p = 2$ の軽いフラグメントの $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- * d$ 、 D および $Z^- n$ 、 D は、第1、第2および第3のガウス成分がそれぞれ割り当てられた。4Heイオンビームに対する、一次イオンの $Z^- d$ 、 D 、 $Z^- * d$ 、 D 、 $Z^- n$ 、 D は第1の成分に割り当てられ、他のフラグメントのそれらは第2と第3のガウス成分に割り当てられた (Inaniwa et al 2017 10)。この分析ビームモデルでは、大角度散乱粒子の線量および比エネルギー分布に対する影響を、ペンシルビームアルゴリズムを用いた治療計画において考慮できる。

【 0 0 5 7 】

このようにして、ビームモデルを構築した後、臨床事例に適用したところ、従来法よりも大幅に短時間で演算して照射パラメータを決定でき、かつ、精度も高いことが確認された。よって、下記補足説明の後に、照射計画装置とこれを用いた粒子線照射システムの実施例について説明する。

【 0 0 5 8 】

< 補足説明 >

治療荷電粒子線の混合放射場における位置 x における (D_{bio}) の分析解 [数 3 6] は、[数 3 7] として記載される。

【 数 3 6 】

$$(\nabla D_{bio})_j = \partial D_{bio} / \partial w_j$$

【 数 3 7 】

10

20

30

40

50

$$\begin{aligned}
 (\nabla D_{\text{bio}})_j &= \frac{\partial D_{\text{bio}}}{\partial w_j} = \frac{\partial \ln S(D)}{\partial w_j} \frac{\partial D_{\text{bio}}}{\partial \ln S(D)} \\
 &= - \frac{\frac{\alpha_X}{2\beta_X} - \frac{\ln S(D)}{\beta_X}}{2\beta_X \sqrt{\left(\frac{\alpha_X}{2\beta_X}\right)^2 - \frac{\ln S(D)}{\beta_X}}}
 \end{aligned}$$

10

20

w_j に対する $\ln S(D)$ の導関数は [数 3 8]、[数 3 9]、[数 4 0]、[数 4 1] および [数 4 2] によって与えられる。

【 数 3 8 】

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \ln S(D)}{\partial w_j} &= \left\{ 1 + \left[-\beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}} + \frac{1}{2} \left(\alpha_0 + \beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^*}{D} + 2\beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}} D \right)^2 \right] \bar{Z}_{n,D} \right\}^{-1} \\
 &\times \left[\begin{aligned}
 &\left(4\beta_0^2 \frac{D \bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}^2}{\bar{Z}_{d,D}^2} - \alpha_0 \beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{D^2} + 2\alpha_0 \beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}} - \beta_0^2 \frac{\bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}}{D^3} \right) d_j \\
 &+ \left(\beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}^2} - 4\beta_0^2 \frac{D^2 \bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}^2}{\bar{Z}_{d,D}^3} - 2\alpha_0 \beta_0 \frac{D \bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}^2} - 2\beta_0^2 \frac{\bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}^2} \right) \bar{Z}_{d,D,j} d_j \\
 &+ \left(-\beta_0 \frac{\bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}} + \beta_0^2 \frac{\bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{D^2} + 4\beta_0^2 \frac{D^2 \bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}^2}{\bar{Z}_{d,D}^2} + \alpha_0 \beta_0 \frac{\bar{Z}_{n,D}}{D} + 2\alpha_0 \beta_0 \frac{D \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}} + 4\beta_0^2 \frac{\bar{Z}_{d,D}^* \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}} \right) \bar{Z}_{n,D,j}^* d_j \\
 &+ \left(-\beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}} + \frac{\alpha_0^2}{2} + \frac{\beta_0^2}{2} \frac{\bar{Z}_{d,D}^{*2}}{D^2} + 4\beta_0^2 \frac{D^2 \bar{Z}_{d,D}^{*2} \bar{Z}_{n,D}}{\bar{Z}_{d,D}^2} + \alpha_0 \beta_0 \frac{\bar{Z}_{d,D}^*}{D} + 2\alpha_0 \beta_0 \frac{D \bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}} + 2\beta_0^2 \frac{\bar{Z}_{d,D}^{*2}}{\bar{Z}_{d,D}} \right) \bar{Z}_{n,D,j} d_j \\
 &- \left(\alpha_0 + 4\beta_0 \frac{D \bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}} \right) d_j + 2\beta_0 \frac{D^2 \bar{Z}_{d,D}^*}{\bar{Z}_{d,D}^2} \bar{Z}_{d,D,j} d_j - \beta_0 \left(1 + 2 \frac{D^2}{\bar{Z}_{d,D}} \right) \bar{Z}_{d,D,j}^* d_j
 \end{aligned} \right]
 \end{aligned}$$

30

40

【 数 3 9 】

$$D = \sum_{j'} d_{j'} \cdot w_{j'}$$

【 数 4 0 】

50

$$\bar{Z}_{d,D} = \sum_{j'} d_{j'} \cdot \bar{z}_{d,D,j'} \cdot w_{j'}$$

【数 4 1】

$$\bar{Z}_{d,D}^* = \sum_{j'} d_{j'} \cdot \bar{z}_{d,D,j'}^* \cdot w_{j'}$$

10

【数 4 2】

$$\bar{Z}_{n,D} = \sum_{j'} d_{j'} \cdot \bar{z}_{n,D,j'} \cdot w_{j'}$$

20

【0059】

次に、この発明の一実施形態として、上述した演算式を用いた実施例を図面とともに説明する。

【実施例】

【0060】

図1は、粒子線照射システム1のシステム構成を示すシステム構成図である。

粒子線照射システム1は、イオン源2から照射された荷電粒子ビーム3を加速して出射する加速器4と、該加速器4から出射された荷電粒子ビーム3を輸送するビーム輸送系5と、該ビーム輸送系5を経た荷電粒子ビーム3を患者7の照射対象であるターゲット部8（例えば、腫瘍部）に照射する照射装置（スキャニング照射装置）6と、粒子線照射システム1を制御する制御装置10と、粒子線照射システム1の照射パラメータを決定するコンピュータとしての照射計画装置20とを備えている。なお、この実施例では、イオン源2から照射する荷電粒子ビーム3の核種（イオン種）として炭素とヘリウムの例で説明しているが、これに限らず、ネオンや酸素や陽子などを核種（イオン種）とする様々な荷電粒子ビームを照射する粒子線照射システム1に本発明を適用できる。また、この粒子線照射システム1は、スポットスキャン方式のものを用いているが、ラスタースキャン方式等の他のスキャニング照射方式のものとしてもよい。

30

【0061】

加速器4は荷電粒子ビーム3の強度を調整する。

照射装置6は、荷電粒子ビーム3をビーム進行方向（Z方向）に垂直な平面を形成するX-Y方向に偏向させるスキャニングマグネット（図示省略）と、荷電粒子ビーム3の位置を監視する線量モニタ（図示省略）と、Z方向の荷電粒子ビーム3の停止位置を調整するレンジシフタ（図示省略）とを備え、ターゲット部8に対しスキャン軌道に沿って荷電粒子ビーム3をスキャンする。

40

【0062】

制御装置10は、加速器4からの荷電粒子ビーム3の強度や、ビーム輸送系5内での荷電粒子ビーム3の位置修正や、照射装置6のスキャニングマグネット（図示省略）によるスキャニングや、レンジシフタ（図示省略）によるビーム停止位置等を制御する。

【0063】

照射計画装置20は、キーボードおよびマウス等で構成される入力装置21、液晶ディス

50

プレイまたはCRTディスプレイ等で構成される表示装置22、CPUおよびROMおよびRAMで構成される制御装置23、CD-ROMおよびDVD-ROM等の記憶媒体29に対するデータの読み書きを行うディスクドライブ等で構成される媒体処理装置24、および、ハードディスク等で構成される記憶装置25（記憶手段）を備えている。

【0064】

制御装置23は、記憶装置25に記憶されている照射計画プログラム39を読み込み、領域設定処理部31、処方データ入力処理部32、演算部33（演算手段）、出力処理部34、および3次元CT値データ取得部36として機能する。

【0065】

記憶部25は、放射線核種毎（イオン種毎）に予め設定されたペンシルビーム線源データ41を記憶している。ペンシルビーム線源データ41は、ペンシルビームのビーム軸方向の情報として予め求められた水中での深部線量分布 d 、ドメインと細胞核の線量平均比エネルギー（ Z^{-d}, D, Z^{-n}, D ）、およびドメインの飽和線量平均比エネルギー（ Z^{-*d}, D ）を有している。

10

【0066】

このように構成された照射計画装置20は、照射計画プログラム39に従って、各機能部が次のように動作する。

【0067】

まず、3次元CT値データ取得部36は、別途のCT装置から照射対象（患者）の3次元CT値データを取得する。

20

【0068】

領域設定処理部31は、表示装置22に3次元CT値データを画像表示し、計画作成者が入力装置21で入力する領域指定（ターゲット部8の指定）を受け付ける。

【0069】

処方データ入力処理部32は、表示装置22に処方入力用画面を表示し、計画作成者が入力装置21で入力する処方データを受け付ける。この処方データは、3次元CT値データの各座標における粒子線の照射位置とその照射位置で所望される生残率（またはそれと等価な臨床線量）、ビームの照射方向、粒子線の種類（核種）を示すデータである。また、その照射位置周辺に対する影響をできるだけ小さくするなどの種々の設定も処方データとして入力される。

30

【0070】

演算部33は、処方データ、およびペンシルビーム線源データ41を受け取り、これらに基づいて照射パラメータおよび線量分布を作成する。すなわち、処方データの照射位置の照射対象（例えば癌細胞などの腫瘍）が処方データの生残率となる照射を行うために、粒子線照射システム1から照射すべき粒子線の種類と量（粒子数）をペンシルビーム線源データ41を用いて逆算し、粒子線照射システム1から照射する粒子線の照射パラメータを算出する。この演算については後述する。

【0071】

出力処理部34は、算出した照射パラメータおよび線量分布を表示装置22に出力して表示する。また、出力処理部34は、照射パラメータおよび線量分布を、粒子線照射システム1を制御する制御装置10に送信する。

40

【0072】

次に、ペンシルビーム線源データ41の作成方法について詳述する。

ペンシルビーム線源データ41は、モンテカルロシミュレーションで取得した e, Z_p, T の空間分布から、上述した[数32]、[数33]、[数34]および[数35]により決定されている。ただし、[数33]、[数34]および[数35]の簡単化のために、核種毎にテーブルデータが作成され記憶装置25に記憶されている。

【0073】

核種毎のテーブルデータは、ドメイン線量平均比エネルギー Z^{-d}, D 、ドメイン飽和線量平均比エネルギー Z^{-*d}, D 、および細胞核線量平均比エネルギー Z^{-n}, D のそれ

50

それぞれについて、ある核種が、ある運動エネルギー（あるいは速度）で照射されると、どれだけのエネルギーを与えるかをテーブル化したものである。

このテーブルは、[数24]を用いて、次のようにして予め作成されたものである。

【0074】

すなわち、[数24]を用いて細胞生存率 $S(D)$ を推定するために必要なパラメータは、それぞれ、[数15]の α_0 、[数16]の β_0 、[数1]の飽和パラメータ z_0 、ドメインの半径 r_d 、および細胞核の半径 R_n である。ここで、細胞核の半径 R_n は光学顕微鏡で直接測定することができるため、測定によって与えられる。このため、決定しなければならない値は、 α_0 、 β_0 、飽和パラメータ z_0 、ドメインの半径 r_d である。なお、 α_0 、 β_0 、 z_0 、 r_d は、細胞種によって決まるパラメータである。

10

【0075】

そこで、粒子線照射システム1にて使用できる複数種類の核種について、核種毎に、当該核種を異なるエネルギーで複数回照射した際のそれぞれの細胞生存率を測定し、その測定値と、[数24]を用いて計算した計算値の偏差が全ての核種（複数種類の核種）、全てのエネルギー（複数の異なるエネルギー）で最小になるように、最小二乗法等の適宜の最適化手法によって最適な α_0 、 β_0 、飽和パラメータ z_0 、ドメインの半径 r_d を導出する。

【0076】

図2は、このように測定値と計算値を修正SMKモデルにより近似させたグラフの説明図であり、図2(A)～図2(D)は、いずれも縦軸を生存率、横軸を照射線量とするグラフである。

20

【0077】

図2(A)及び図2(B)は、ある細胞種について、核種としてヘリウムイオンについての測定値（図中の黒点）と計算値（図中の実線）を示しており、図2(C)及び図2(D)は、ある細胞種（図2(A)及び図2(B)と同じ細胞種）について、核種として炭素イオンについての測定値（図中の黒点）と計算値（図中の実線）を示している。また、図2(A)は $LET = 18.6 \text{ keV} / \mu\text{m}$ 、図2(B)は $LET = 33.00 \text{ keV} / \mu\text{m}$ 、図2(C)は $LET = 22.5 \text{ keV} / \mu\text{m}$ 、図2(D)は $LET = 137 \text{ keV} / \mu\text{m}$ で放射線を照射した場合を示している。

【0078】

30

このように、ある細胞種に対して[数24]にて求めた計算値（生存率）が、粒子線照射システム1にて使用する全ての種類の核種で LET の異なる全ての種類の放射線で線量を異ならせて照射した際の測定値（生存率）を最も良く再現する一組の（ α_0 、 β_0 、 z_0 、 r_d ）が決定されている。

【0079】

この図2は、幅広い範囲の線量および LET にわたっての ^3He および ^{12}C イオンビームに暴露されたHSGおよびV79細胞の測定された細胞生存率および推定した細胞生存率の例をそれぞれ示している。なお、図2(A)～図2(D)の点線は、従来のMKモデルにより演算した場合を示している。図示では差が小さく見えるが、例えば、炭素イオンを $333 \text{ keV} / \mu\text{m}$ で照射した場合や、ネオンイオンを $654 \text{ keV} / \mu\text{m}$ で照射した場合等には、顕著な差が現れる。

40

【0080】

このようにして、細胞種毎に、核種やその LET および線量を異ならせても測定値と計算値の偏差が最小となるように α_0 、 β_0 、 z_0 、 r_d を求めることで、細胞種毎に[数24]の変数であった α_0 、 β_0 、 z_0 、 r_d が固定パラメータとして定まる。従って、全ての核種について、照射位置での線量 D を決定すれば、[数24]によりその照射位置での生存率 $S(D)$ を予測できるようになる。

【0081】

なお、測定値は、生存率が0より大きく1より小さい範囲で線量を異ならせて複数回（4回以上が好ましく、5回以上がより好ましく、6回程度が好適である）測定して図示して

50

いる。核種別に測定値を得る線量は、最も生残率が高い線量の際に生残率が 0.1 以上（好ましくは 0.3 以上）となり、最も生残率が低い線量の際に生残率が 0.05 以下（好ましくは 0.03 以下）となるようにして、その両端の範囲内でどちらか一端側に全て偏ることが無いようにばらつかせている。

【0082】

また、図 2 では 2 種類の LET で示しているが、より広範囲の LET で測定値と計算値が最もよく再現されている一組の（ α_0 、 β_0 、 r_d 、 R_n ）を決定することが好ましい。

【0083】

次の [表 1] は、HSG および V79 細胞の測定された細胞生存率を再現するために決定された修正 SMK モデルでの固定パラメータの例を示している。なお、従来の MK モデルのパラメータもここに表示されている。それぞれの細胞株について、 R_n を除いて、修正 SMK モデルと MK モデルとの間で同様のパラメータ値が決定されている。各細胞株およびモデルについて、データポイントあたりの [数 25] によって得られる平均二乗偏差も表 1 に示す。この修正 SMK モデルパラメータ（固定パラメータ）として定められた α_0 、 β_0 、 r_d 、 R_n 、 z_0 は、ペンシルビーム線源データ 41 の一部として記憶部 25 に記憶されている。なお、表中の χ^2/n は、フィッティングの精度を示しており、固定パラメータには含まれていない。

【表 1】

	Human salivary gland tumor cells		V79 cells	
	Modified-SMK model	MK model	Modified-SMK model	MK model
α_0 [Gy ⁻¹]	0.174	0.150	0.103	0.136
β_0 [Cy ⁻²]	0.0568	0.0593	0.0210	0.0200
r_d [μm]	0.28	0.29	0.23	0.24
R_n [μm]	8.1	3.9	8.1	3.6
z_0 [Gy]	66.0	55.0	122.0	105.8
χ^2/n	0.0229	0.0452	0.0430	0.0575

【0084】

次に、 α_0 、 β_0 、 z_0 、 r_d が細胞種毎に定まったことを利用して、 $Z-d$ 、 D 、 Z^*-d 、 D 、および $Z-n$ 、 D のそれぞれについて、粒子の運動エネルギー（もしくは粒子が照射される速度）に対してどれだけのエネルギーが与えられるかを演算してグラフ化し、このグラフを用いてテーブルデータとする。

【0085】

図 3 は、そのグラフを説明する説明図であり、図 3 (A) は核種毎の $Z-d$ 、 D のグラフ

、図3(B)は核種毎の $Z-d, D$ のグラフ、図3(C)は各種別の $Z-n, D$ のグラフを示す。

【0086】

図示するように、ペンシルビームの速度とペンシルビームから与えられるエネルギーの関係がグラフ化されており、これを用いてどの核種がどの速度で照射されるとどれだけのエネルギーが与えられるかを $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ 毎にテーブルデータとして登録する。なお、このテーブルデータは、表形式としてもよく、あるいは計算式にて都度計算できる方程式としても良い。

【0087】

このようにして求めた各データを用いて、図4の説明図に示す積分線量分布 d (図4(A)参照)、 $Z-d, D$ (図4(B)参照)、 $Z-n, D$ (図4(C)参照)および $Z-d^*, D$ (図4(D)参照)を求める。図4(A)~図4(D)は、いずれも、2種類のエネルギーのペンシルビームについて、それぞれ深さの関数として示されている。この図4(A)~図4(D)は、横軸が深さ、縦軸が線量平均比エネルギーを示すと共に、点線が第1のビームを示し、実線が第2のビームを示す。

【0088】

図5は、上述した第1のビーム d_1 と第2のビーム d_2 について、ある深さ(L)でのそれぞれの線量平均比エネルギーを示している。すなわち、積分線量分布 d における深さ L での各ビームの線量 $d_1(L)$ 、 $d_2(L)$ (図5(A)参照)、 $Z-d, D$ における深さ L での各線量平均比エネルギー $Z-d, D_1(L)$ 、 $Z-d, D_2(L)$ (図5(B)参照)、 $Z-n, D$ における深さ L での各線量平均比エネルギー $Z-n, D_1(L)$ 、 $Z-n, D_2(L)$ (図5(C)参照)、および $Z-d^*, D$ における深さ L での各線量平均比エネルギー $Z-d^*, D_1(L)$ 、 $Z-d^*, D_2(L)$ (図5(D)参照)を示している。

【0089】

このように、スキニング照射法において重ね合わせるペンシルビームの $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ を深さの関数として予め計算し、ペンシルビーム線源データ41として記憶している。

【0090】

この第1のビームと第2のビームを重ね合わせると、図6に示すグラフとなる。図6は、縦軸が線量、横軸が深さを示しており、第1のビームと第2のビームが重ねられた場合のグラフを示している。この図6から、次の[数43]を求めることができる。

【数43】

$$Z_{d,D}(L)=(d_1(L)Z_{d,D,1}(L)+d_2(L)Z_{d,D,2}(L))/(d_1(L)+d_2(L))$$

$$Z_{n,D}(L)=(d_1(L)Z_{n,D,1}(L)+d_2(L)Z_{n,D,2}(L))/(d_1(L)+d_2(L))$$

$$Z_{d,D}^*(L)=(d_1(L)Z_{d,D,1}^*(L)+d_2(L)Z_{d,D,2}^*(L))/(d_1(L)+d_2(L))$$

【0091】

すなわち、複数のペンシルビームにより着目位置 L に与えられる $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ を各々線量加重平均することで混合場の $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ を計算する。この混合場の $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ を用いて、上述した[数24]により混合場の生物効果(生残率)やRBE(生物学的効果比)を決定する。

【0092】

ここで、 $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ は測定可能な物理量であるから、

混合場の各位置での $Z-d, D$ 、 $Z-d^*, D$ 、および $Z-n, D$ を測定することで、その位置での RBE （生物学的効果比）を測定値から SMK モデルの理論を用いて予測できる。

【0093】

このようにして、混合場の RBE を求めることが可能となる。このグラフデータを用いてペンシルビーム毎に決定した水中での $Z-d, D$ （図4（B）参照）、 $Z-n, D$ （図4（C）参照）および $Z-d^*, D$ （図4（D）参照）をペンシルビーム線源データ41として登録している。

【0094】

次に、演算部33による演算について詳述する。

10

まず、どの位置にどれくらいの生残率になるようにビームを照射したいのかを、オペレータに入力される。なお、一般には、生残率を直接入力するのではなく、それに相当する臨床線量を入力するように構成しており、入力された臨床線量を生残率に置換または変換して演算に使用する。このとき、ビームの方向および使用する核種の種類（複数）もオペレータが入力する。

【0095】

演算部33は、上述した[数24]と、照射する核種の固定パラメータ（ ϕ_0 、 ϕ_0 、 z_0 、 r_d ）を用いて、その核種をその位置にどれくらい照射するとどれくらいの生残率になるかを計算する。

【0096】

20

演算部33は、この計算をビームの線量や核種を変えながら繰り返し、入力された処方データに対してどの核種をどの線量でどの位置に照射すると最も良い結果が得られるかを演算する。そして、指定された核種を複数組み合わせで最適な照射パラメータを決定する。このように繰り返し演算をして最適な照射パラメータを決定する手法は、従来の適宜の手法を用いる。

【0097】

照射計画装置20は、このようにして決定した照射パラメータを制御装置10へ送信し、制御装置10が、この照射パラメータを用いて粒子線照射システム1による荷電粒子ビームの照射を実施する。

【0098】

30

以上に説明した照射計画装置20により、混合場の RBE を、測定可能な物理量から決定し、細胞照射実験を行うことなく混合場の生物効果を予測できる。これにより、混合場の RBE を短時間で精度よく予測して照射パラメータを決定できる。また、確率論的 SMK モデルに基づいて、高 LET ・高線量の重粒子線治療場の生物効果や生物線量の計算、照射計画および治療計画を、計算時間の延長を招くことなく短時間に立案することができる。また、重粒子線治療場の生物効果を SMK モデルの理論に基づいて測定値から確認できる。

【0099】

また、図7の説明図に示すように、図7（A）に示すスキニング照射において重ね合わせるペンシルビームに関して、図7（B）に示すように各深さでの過剰殺傷効果を補正した比エネルギースペクトルからその深さでの飽和線量平均比エネルギーを求め、図7（C）に示すように積分線量分布とともにペンシルビーム線源データ41のビーム軸方向成分として記憶部25に登録しておくことができる。

40

【0100】

また、この照射計画装置20を用いた粒子線照射システム1は、高 LET ・高線量の照射場の生物効果を高精度の予測できるため、炭素だけでなく酸素やネオン等の高 LET 放射線を用いた大線量による短期照射を実現し、治療期間を短縮することができる。

【0101】

また、粒子線として重いもの（炭素や酸素やネオン等）によるペンシルビームだけでなく軽いもの（ヘリウムや陽子等）によるペンシルビームも混合して照射することもできる。

50

この場合も短時間で高精度の予測をして適切な治療計画を立案することができる。

【 0 1 0 2 】

また、逐次近似繰り返し演算の中で着目位置での各比エネルギースペクトルを導出する必要がないため、計算時間及びメモリ使用領域（制御装置 2 3 の R A M の使用領域）を大幅に軽減できる。従って、逐次近似繰り返し演算による照射計画の立案を実際の現場での使用に耐える時間内に実現することができる。

【 0 1 0 3 】

なお、この発明は、上述の実施形態の構成のみに限定されるものではなく、多くの実施の形態を得ることができる。

【産業上の利用可能性】

10

【 0 1 0 4 】

この発明は、粒子線を加速器で加速して照射する荷電粒子照射システムに利用することができ、特に、スポットスキャン方式およびラスタースキャン方式等のスキャンング照射方式の荷電粒子照射システムに利用することができる。

【符号の説明】

【 0 1 0 5 】

1 ... 粒子線照射システム

2 0 ... 照射計画装置

2 5 ... 記憶装置

3 3 ... 演算部

20

4 1 ... ペンシルビーム線源データ

$Z - d, D$... ドメイン線量平均比エネルギー

$Z - n, D$... 細胞核線量平均比エネルギー

$Z - * d, D$... ドメイン飽和線量平均比エネルギー

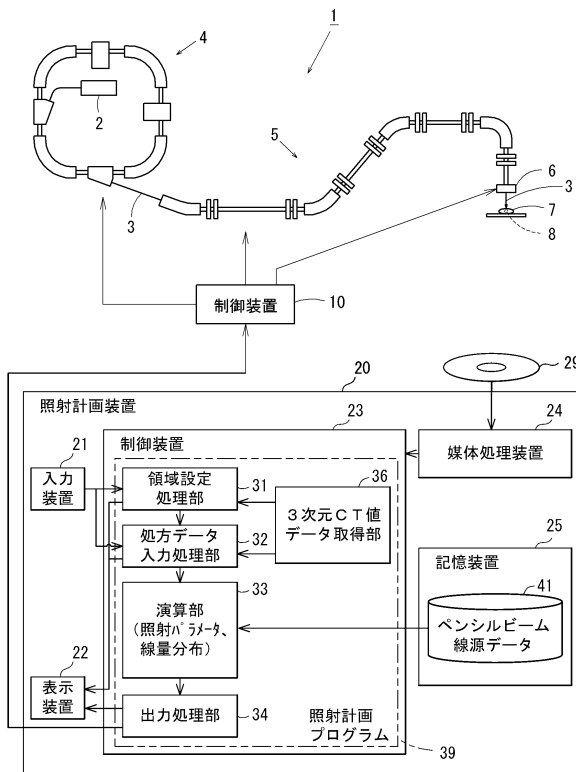
30

40

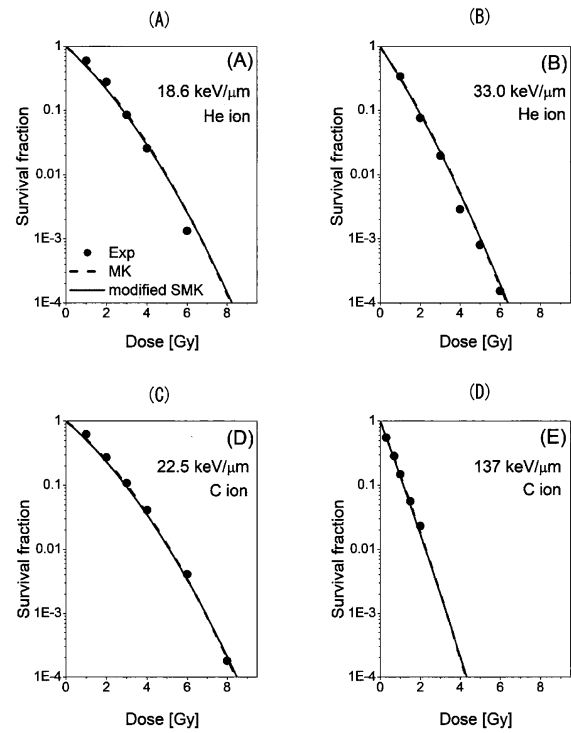
50

【図面】

【図 1】



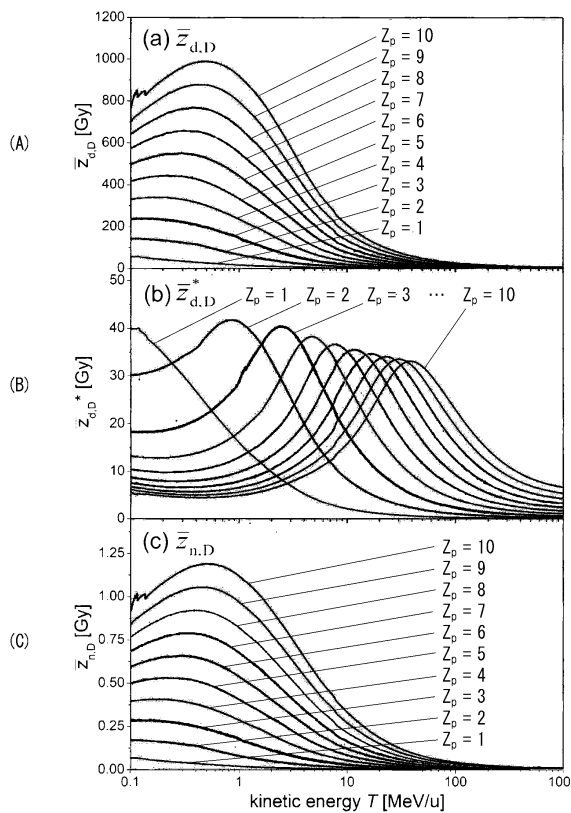
【図 2】



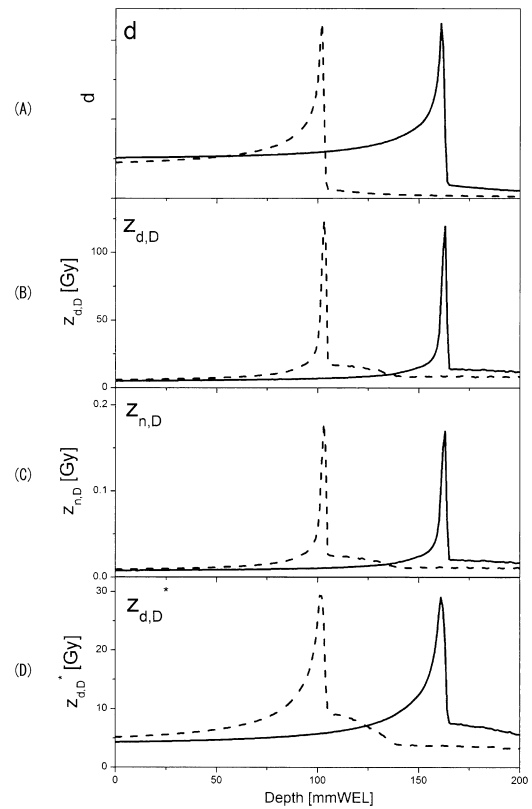
10

20

【図 3】



【図 4】

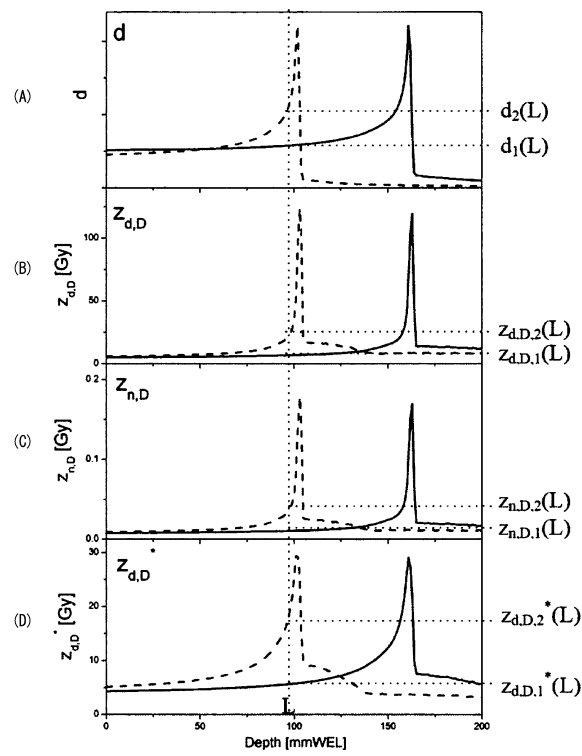


30

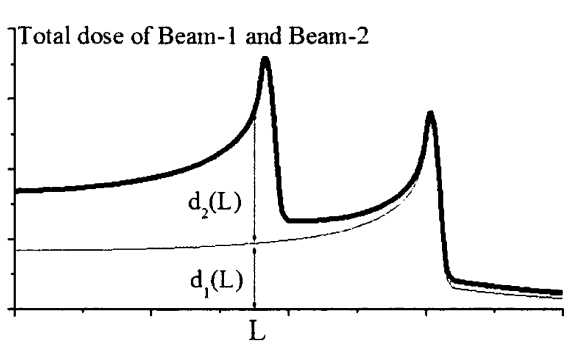
40

50

【 図 5 】



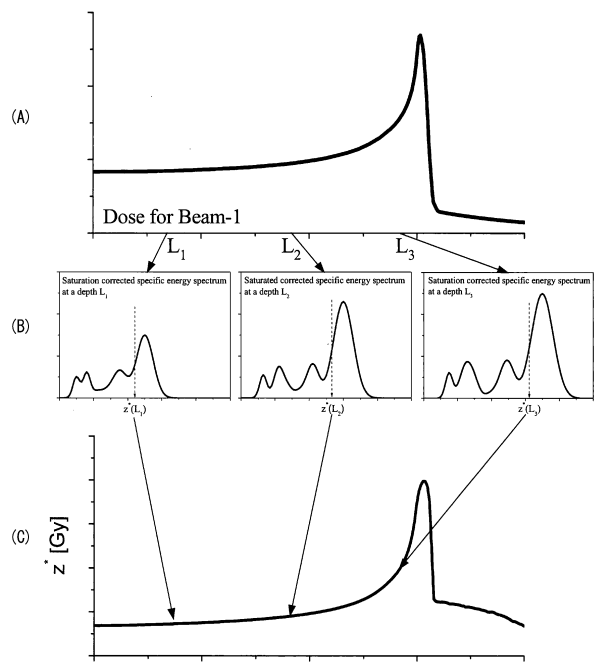
【 図 6 】



10

20

【 図 7 】



30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 0 3 2 6 0 9 (W O , A 1)
 特表 2 0 0 9 - 5 3 1 1 3 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 1 6 / 0 1 4 9 7 2 (W O , A 1)
 特開 2 0 1 8 - 1 0 8 2 8 4 (J P , A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A 6 1 N 5 / 1 0