

平 28 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的がん医療実用化研究
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 更なる低侵襲化を目指した強度変調陽子線照射システムの技術開発
(英語) Technical development of Intensity Modulated Proton Beam Therapy (IMPT) for realization of further non-invasive proton beam therapy
- 研究開発担当者 (日本語) 秋元哲夫 国立がん研究センター東病院 放射線治療科 科長
所属 役職 氏名： (英語) Tetsuo Akimoto, Division of Radiation Oncology and Particle Therapy, National Cancer Center Hospital East, Division Head
- 実施期間： 平成 26 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 画像誘導装置開発及び医学物理的研究開発検討
開発課題名： (英語) Development of image guide system for proton beam therapy
- 研究開発分担者 (日本語) 橘 英伸 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野、物理専門
職
所属 役職 氏名： (英語) Hidenobu Tachibana, Particle Therapy Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Medical Physicist
- 分担研究 (日本語) 陽子線治療計画装置開発及び医学物理的研究開発検討
開発課題名： (英語) Development of treatment planning system
- 研究開発分担者 (日本語) 堀田健二 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野、
医学物理士
所属 役職 氏名： (英語) Kenji Hotta, Particle Therapy Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Medical Physicist

分担研究 (日本語) 陽子線治療計画装置開発及び医学物理的研究開発検討
開発課題名: (英語) Development of treatment planning system

研究開発分担者 (日本語) 馬場大海 国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発分野、
医学物理士
所属 役職 氏名: (英語) Hiromi Baba, Particle Therapy Division,
Research Center for Innovative Oncology ,
National Cancer Center Hospital East, Medical Physicist y

分担研究 (日本語) 陽子線治療計画装置のコミッショニング
開発課題名: (英語) Commissioning of treatment planning system for proton beam therapy

研究開発分担者 (日本語) 熊谷始紀
所属 役職 氏名: (英語) Motoki Kumagai, Particle Therapy Division, Research Center for
Innovative Oncology , National Cancer Center Hospital East,
Medical Physicist

分担研究 (日本語) 臨床的妥当性と有効性検討
開発課題名: (英語) Evaluation of clinical validity and efficacy

研究開発分担者 (日本語) 全田貞幹 国立がん研究センター東病院 放射線治療科 医長
所属 役職 氏名: (英語) Sadatomo Zenda, Division of Radiation Oncology and Particle Therapy,
National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 臨床的妥当性と有効性検討
開発課題名: (英語) Evaluation of clinical validity and efficacy

研究開発分担者 (日本語) 中村直樹 国立がん研究センター東病院 放射線治療科 医長
所属 役職 氏名: (英語) Naoki Nakamura, Division of Radiation Oncology and Particle Therapy,
National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 臨床的妥当性と有効性検討
開発課題名: (英語) Evaluation of clinical validity and efficacy

研究開発分担者 (日本語) 茂木 厚 国立がん研究センター東病院 放射線治療科 医員
所属 役職 氏名: (英語) Atsushi Motegi, Division of Radiation Oncology and Particle Therapy,
National Cancer Center Hospital East

分担研究 (日本語) 画像誘導装置開発及び医学物理的研究開発検討
開発課題名: (英語) Development of image guide system for proton beam therapy

研究開発分担者 (日本語) 西尾禎治 東京女子医科大学大学院医学研究科 教授

所属 役職 氏名: (英語) Teiji Nishio, Department of Medical Physics,
Graduate School of Medicine,
Tokyo Women's Medical University, Professor

分担研究 (日本語) 臨床的妥当性と有効性検討

開発課題名: (英語) Evaluation of clinical validity and efficacy

研究開発分担者 (日本語) 林 隆一 国立がん研究センター東病院 頭頸部外科 科長

所属 役職 氏名: (英語) Ryuichi Hayashi, Department of Head and Neck Surgery, National Cancer
Center Hospital East

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究では粒子線治療の中で化学療法併用効果が期待でき、局所進行癌への適応拡大が期待される陽子線治療を用いた強度変調陽子線治療法 (IMPT) の実現に向けた技術開発を行い、臨床応用への道筋をつけることを主目的とする。開発の柱は、1) 陽子線画像誘導下システムの開発、2) 陽子線治療計画装置開発及び医学物理的研究開発および高精度治療計画装置の開発、3) ラインスキヤニング照射法の臨床応用と強度変調陽子線治療 (IMPT) への発展に関わる技術開発、からなる。それぞれの関連の観点からは、現在の陽子線治療よりさらに線量集中性に優れフレキシビリティの向上を目指した IMPT を実現するため、これを支える線量分布計算の高精度化と高速化および線量集中性を堅牢なものにする位置精度向上技術の統合を目指すことである。本研究課題の当初研究計画から各項目の実施課題に若干の変更と修正があったが、以下のように成果が得られた。

1) 陽子線画像誘導下システムの開発

本項目のうち全体のシステム構築とその実装は予定通り完了し、研究最終年度までの実施項目としては、1) ファインデグレーダー厚の最適化計算アルゴリズムの設計・実装、2) 疑似人体ファントム (前立腺癌) を利用した試験 (治療計画から照射まで)、3) 疑似人体ファントム試験後のソフトウェア修正および4) 肝臓癌および頭頸部癌への適応による有効性検証試験 (シミュレーション) である。4) については倫理審査委員会で承認後の開始になるため、1) から3) の進捗によって若干の遅れがあったが、陽子線画像誘導下システム全体の臨床的な有用性および妥当性の検証作業になるため、本研究課題の研究期間終了までには目処が立つ段階まで進んだ。

2) 陽子線治療計画装置開発および医学物理的研究開発および高精度治療計画装置の開発

本項目は強度変調陽子線治療 (IMPT) の実施における線量分布計算の高精度化と高速化を実現し、臨床実施の基礎となる重要な項目である。治療計画装置への簡易モンテカルロ (SMC) 法の実装とその精度検証は、当初の研究計画からの一部で方向変更や実施の見送りがあったものの、研究の最終的な目標達成には大きな影響はなくほぼ予定通り進んだ。しかし、ラインスキヤニングに対応した更なる高速化に関しては、上記のように企業装置 (最適化アルゴリズム) との接続など企業との共同研究を進める予定で、契約を含めて現在も継続中である。

3) ラインスキヤニング照射法の臨床応用と IMPT への発展

本項目も研究課題の重要な部分であるが、機器本体のスペックや改修などとの密接な関わりを有するという特徴もある。研究2年目までの作業工程はほぼ予定通り進捗し、研究最終年度の実施項目は、1) ビームサイズを変えた頭頸部癌に対する IMPT 線量分布作成、2) ビームサイズ縮小化に向けた測定、3) 患者線量検証ソフトウェアの開発、4) 至適ビームサイズの決定、5) 縮小可能ビームサイズの把握、6) 患者線量検証ソフトウェアの検証試験および精度確認、7) ビームデータ測定及びモデリングビームおよび8) サイズに関する取り組みの論文化、などである。ビームサイズごとの線量分布作成や線量検証ソフトウェア開発は、その開発過程の一部で企業との協力体制で実施しているが、研究最終年度内には終了した。

The main purpose of this study is to develop technologies for realizing intensity-modulated proton therapy (IMPT) using proton beam therapy, which is a particle therapy expected to be effective when used in combination with chemotherapy that has been increasingly used to treat locally advanced cancer, and thereby to pave the way for the clinical application of IMPT. The pillars of development of IMPT consist of 1) the development of a proton-beam image-guided system, 2) development of a proton beam therapy planning device, medico-physical research and development, and development of a high accuracy therapy planning device, and 3) clinical application of line scanning irradiation and technology development for the development to IMPT. From the standpoint of correlations between the pillars, to realize IMPT with a dose concentration higher than that in the currently used proton beam therapy and with improved flexibility, we have been attempting to integrate high-precision and high-speed dose distribution calculation that support these improvements and positional accuracy improvement technologies to enhance the dose concentration. Some modifications and corrections have been made to the projects after the initial planning of the study, but the following results were obtained.

1) Development of a proton-beam image-guided system

Among the study tasks, development and installation of the whole system were completed as planned. Other tasks to be performed by the last fiscal year of the study are: 1) design and installation of an algorithm to calculate the optimal fine degrader thickness, 2) test using a human body phantom (prostate cancer) (from therapy planning to irradiation), 3) modification of the software after the test using a human body phantom, and 4) test to verify the efficacy of the therapy for liver cancer and head and neck cancer (simulation). Because task 4) had to be started after obtaining approval from the Ethics Committee, there was some delay due to the state of progress of tasks 1) to 3). However, the task, which verifies the clinical usefulness and validity of the whole proton-beam image-guided system, has progressed to a stage that it is expected to be completed by the end of the study period.

2) Development of a proton beam therapy planning device, medico-physical research and development, and development of a high-accuracy therapy planning device

This project is important in that it realizes high-precision and high-speed dose distribution calculation in IMPT, thereby serving as a foundation for clinical application. Application of a

simple Monte Carlo (SMC) method to the therapy planning device and verification of its accuracy have progressed mostly as planned without greatly affecting eventual achievement of the study goal, although there were changes and cancellation of parts of the initial study plan. However, regarding further speed increase compatible with line scanning, collaborative studies with companies, such as attempts at connection to company devices (optimization algorithm), will be conducted as describe above, and the task, including preparation of contracts, is currently ongoing.

3) Clinical application of line scanning irradiation and development to IMPT

This project is also an important part of the study and is deeply interrelated with the specifications and improvement of the device. The work schedule up to the second year of the study has progressed mostly as planned. The tasks to be performed in the last fiscal year of the study include: 1) creation of IMPT dose distributions for head and neck cancer with varying beam sizes, 2) measurement for reducing the beam size, 3) development of patient dose verification software, 4) determination of the optimal beam size, 5) identification of beam sizes that can be reduced, 6) test to verify the patient dose verification software and confirmation of its accuracy, 7) beam data measurement and modeling beam, and 8) preparation of a paper on the beam size. Creation of dose distribution for each beam size and development of dose verification software were implemented partly in cooperation with companies and completed during the last fiscal year of the study.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 件、国際誌 件）

1. Kohno R, Hotta K, Dohmae T, Matsuzaki Y, Nishio T, Akimoto T, Tachikawa T, Asaba T, Inoue J, Ochi T, Yamada M, Miyanaga H. Continuous Line Scanning System for Proton Beam Therapy. 2017 Int J Particle Therapy in press.
2. Wu CT, Motegi A, Motegi K, Hotta K, Kohno R, Tachibana H, Kumagai M, Nakamura N, Hojo H, Niho S, Goto K, Akimoto T. Dosimetric comparison between proton beam therapy and photon radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol. 2016 in press.
3. Kohno R, Yamaguchi H, Motegi K, Hotta K, Nishioka S, Akimoto T. In Vivo Dosimetry of an Anthropomorphic Phantom Using the RADPOS for Proton Beam Therapy. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 5: 177-183, 2016.
4. Demizu Y, Mizumoto M, Onoe T, Nakamura N, Kikuchi Y, Shibata T, Okimoto T, Hideyuki S, Akimoto T, Ono K, Daimon T, Murayama S. Proton beam therapy for bone sarcomas of the skull base and spine: A retrospective nationwide multicenter study in Japan. Cancer Sci. 2017.

5. Zenke Y, Umemura S, Motegi A, Furukawa K, Kirita K, Matsumoto S, Yoh K, Niho S, Ohmatsu H, Tsuboi M, Akimoto T, Goto K. Acute and Progressive Tracheal Stenosis after Proton Beam Therapy with Concurrent Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016, 11(7): 1181-3.
6. Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T, Demizu Y, Fukushima T, Ishida Y, Oshiro Y, Numajiri H, Fuji H, Okumura T, Shirato H, Sakurai H. Proton beam therapy for pediatric malignancies: a retrospective observational multicenter study in Japan. *Cancer Med.* 2016, 5(7): 1519-25.
7. Nakamura N, Zenda S, Tahara M, Okano S, Hayashi R, Hojo H, Hotta K, Kito S, Motegi A, Arahira S, Tachibana H, Akimoto T. Proton beam therapy for olfactory neuroblastoma. *Radiother Oncol.* 2017, 122(3): 368-372.
8. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, Hayashi R, Arahira S, Okumura T, Sakurai H. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol.* 2016, 118(2): 267-71.
9. Mizutani S, Takada Y, Kohno R, Hotta K, Tansho R, Akimoto T; Application of dose kernel calculation using a simplified Monte Carlo method to treatment planning for scanned proton beams; Accepted in *J. Appl. Clin. Med. Phys* 2016, 8; 17(2): 574.
10. 秋元哲夫 頭頸部癌に対する放射線治療：概論 *日本臨牀* 75(2) : 2017, 427-432.
11. 秋元哲夫 国立がん研究センター東病院の陽子線治療の受け入れ体制と取り組み *臨床放射線* 2016, 61(10): 1201-1208.
12. 秋元哲夫 陽子線がん治療の現状と将来展望 *エネルギーレビュー* 2016, 9: 12-15.
13. 秋元哲夫 頭頸部癌に対する粒子線治療 239-242 *耳鼻咽喉科イノベーション -最新の治療・診断・疾患概念-* 中山書店 2016年.
14. Tachibana H, Sawant A. Four-dimensional planning for motion synchronized dose delivery in lung stereotactic body radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2016, 119(3), 467-72.
15. Mori S, Kumagai M, Karube M, Yamamoto N. Dosimetric impact of 4DCT artifact in carbon-ion scanning beam treatment: Worst case analysis in lung and liver treatments. *Physica Medica.* 2016, 32(6), 787-794.
16. Hirai T, Saito S, Fujimori H, Matsushita K, Nishio T, Okayasu R, Masutani M. Radiosensitization by PARP inhibition to proton beam irradiation in cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016, 478(1), 234-240.
17. Taya T, Kataoka J, Kishimoto A, Iwamoto Y, Koide A, Nishio T, Kabuki S, Inaniwa T. First demonstration of real-time gamma imaging by using a handheld Compton camera for particle therapy. *Nucl. Instrum. Methods.* 2016, A 831, 355-361.
18. Tanaka S, Nishio T, Matsushita K, Tsuneda M, Kabuki S, Uesaka M. Development of proton CT imaging system using plastic scintillator and CCD camera. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, 4156-4167.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Current status and future perspective of proton beam therapy in Japan. Akimoto T, 56th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (Yokohama)、2017/5、国内。
2. Esophageal squamous cell carcinoma. Akimoto T, ESMO Asia 2016 (Singapore)、2016/12、国外。
3. 食道癌に対する陽子線治療の有効性と可能性(シンポジウム) 秋元哲夫、食道学会、東京、2016.6、国内。
4. A retrospective multi-institutional study of proton beam therapy for head and neck cancer with non-squamous cell histologies. Akimoto T, Zenda S, Demizu Y, Murayama S, Sakurai H, Nakamura T, Satoh Y, Shirato H. ASTRO 58th Annual Meeting (Boston) 2016/9、国外。
5. 局所進行非小細胞肺癌に対する化学療法併用陽子線治療 (シンポジウム) 秋元哲夫、日本臨床腫瘍学会、神戸 2016.7、国内。
6. Design and Development of CT-based Three-Dimensional Image Guided Adaptive Proton Therapy, Tachibana H, Moriya S, Hotta K, Baba H, Kohno R, Akimoto T. 口頭, 第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016/4, 国内。
7. Evaluation of cellular response to proton beam in esophageal cancer cell lines. Hojo H, Akimoto T, et al. ASTRO 58th Annual Meeting, 2016/9/25, 国外。
8. Radiological Changes After Proton Beam Therapy for Early-Stage Lung Cancer. Nakamura N, Hotta K, Zenda S, Tachibana H, Onozawa M, Arahira S, Toshima M, Motegi A, Hojo H, Hirano Y, Kibe Y, Akimoto T. ASTRO 2016 annual meeting, 2016/9/25-28, 国外。
9. 陽子線治療の先進医療としての位置づけの現状・問題点と保険収載に向けた取り組み. 秋元哲夫、高精度外部放射線治療研究会 (東京)、2016/3、国内。
10. Impact of Shoulder Deformation for Head and Neck VMAT, ポスター発表, Uchida Y, Tachibana H, 2016 AAPM annual meeting, 2016/7/31-8/4, 国外。
11. Dosimetric Comparison of Acuros XB, Adaptive Convolve in Intensity Modulated Radiotherapy for Head and Neck Cancer, ポスター発表, Uehara R, Tachibana H. 2016 AAPM annual meeting, 2016/7/31-8/4, 国外。
12. Effectiveness of CT-based Three-Dimensional Image Guided Adaptive Proton Therapy, 口頭, Moriya S, Tachibana H, Hotta K, Baba H, Kohno R, Akimoto T, 第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016/4, 国内。
13. 医学物理学分野における微小空間線量測定の実状と展望, 口頭, 西尾禎治, 応用物理学会放射線分科会医療放射線技術研究会 放射線検出器の研究シーズと医療現場ニーズに関するシンポジウム, 2017/1/7, 国内。
14. 陽子線治療施設の訪問調査のための肝臓模擬ファントムの線量測定運用試験, 口頭, 加瀬優紀, 西尾禎治, 瀬川達矢, 山下晴男, 橘英伸, 秋元哲夫, 日本放射線腫瘍学会第 29 回学術大会, 2016/11/25 - 27, 国内。
15. JCOG1315 多施設臨床試験肝臓陽子線治療における医学物理検証法, 口頭, 西尾禎治, 加瀬優紀, 堀田健二, 橘英伸, 秋元哲夫, 第 13 回日本粒子線治療臨床研究会, 2016/10/29, 国内。

16. Imaging Device Functions in PTSIM for Irradiation Field Reconstruction in Particle Therapy, 口頭, Aso T, Matsushita K, Nishio T, Kabuki S, Sasaki T, Benii R, 2016 IEEE NSS/MIC, 2016/10/29 - 11/5, 国外.
17. 粒子線治療における腫瘍線量応答性観測システムの研究開発, 口頭, 西尾禎治, 岡本俊, 株木重人, 谷森達, 阿蘇司, 中村哲志, 平岡眞寛, 松下慶一郎, 宮武彩, 第13回日本粒子線治療臨床研究会, 2016/10/29, 国内.
18. 陽子線がん治療における体内中標的原子核破碎反応の医学利用に関する研究, 口頭, 西尾禎治, 岡本俊, 株木重人, 谷森達, 阿蘇司, 中村哲志, 溝脇尚志, 平岡眞寛, 松下慶一郎, 宮武彩, 日本物理学会2016年秋季大会, 2016/9/21 - 24, 国内.
19. Development of proton CT system towards a high precision proton therapy, 口頭, Takabe M, Kataoka J, Masuda T, Nishio T, Tanaka S, Toshito T, Inaniwa T, The 112th Scientific Meeting of JSMP, 2016/9/8 - 10, 国内.
20. Measurement of the production cross-section in target nuclear fragmentation reactions for proton therapy (3), 口頭, Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Tsuneda M, Nagata Y, The 112th Scientific Meeting of JSMP, 2016/9/8 - 10, 国内.
21. Development of Proton CT Imaging System Using Thick Scintillator and CCD Camera, 口頭, Tanaka S, Nishio T, Matsushita, K, Tsuneda M, Kabuki S, Uesaka M, AAPM 58 Annual Meeting, 2016/7/31-8/4, 国外.
22. Commissioning of the Eclipse Proton™ for proton therapy system with a patient specific aperture placed downstream of a range compensator, ポスター, Sugama Y, Araya M, Maeshima I, Fujimoto H, Ito Y, Kamiguchi N, Amano D, Tanizaki N, Nishio T, Onishi H, PTCOG 55, 2016/5/23 -28, 国外.
23. Development of tumor response observation system for dose-volume delivery guided particle therapy, ポスター, Nishio T, Okamoto T, Kabuki S, Tanimori T, Aso T, Nakamura S, Hiraoka M, Matsushita K, Nishio-Miyatake A, ESTRO 35, 2016/4/29 -5/3, 国外.
24. Development of activity pencil beam algorithm using nuclear reaction for innovative proton therapy, 口頭, Nishio-Miyatake, A, Nishio T, ESTRO 35, 2016/4/29 - 5/3, 国外.
25. Development of Radiation Simulator for Reconstructing Irradiation Field in Particle Radiotherapy, Aso T, Matsushita K, Nishio T, Kabuki S, Sasaki T, Benii R, The 55th Annual Conference of Japan Society for Medical and Biological Engineering, 2016/4/26 - 28, 国外.
26. Basis development of Electron-Tracking Compton Camera for monitoring a prompt gamma ray in Particle beam therapy, 口頭, Kabuki S, Yamashita J, Iijima K, Hirai S, Takada A, Mizumura Y, Mizumoto T, Tanimori T, Kunieda E, Nishio T, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14 - 17, 国内.
27. Measurement of production cross-section in target nuclear fragmentation reactions for proton therapy (2), 口頭, Matsushita K, Nishio T, Tanaka S, Tsuneda M, Sugiura A, Nagata Y, Ieki K, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14 - 17, 国内.
28. Development of a GPU-based optimization method for dose distribution of proton beam scanning, 口頭, Sano S, Nishio T, Suitani M, Nagata T, Maekawa H, Saito A, Kabuki S, Nagata Y, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14-17, 国内.

29. Commissioning of the Eclipse Proton™ Treatment Planning System for Proton Line Scanning Therapy, 口頭, Sugama Y, Araya M, Maeshima I, Hujimoto H, Ito Y, Kamiguchi N, Amano D, Shibagaki G, Nishio T, Onishi H, The 111th Scientific Meeting of JSMP, 2016/4/14 - 17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんの狙い撃ちを可能とする陽子線技術, 西尾禎治, 第4回成田記念陽子線市民講座, 2017/1/14, 国内.

(4) 特許出願