博士論文

ガンマナイフ治療における頭蓋外被ばくに関する研究

今　大輔

博士論文

ガンマナイフ治療における頭蓋外被ばくに関する研究

東京大学大学院　博士課程　医学系研究科　生体物理医学専攻

指導教員　中川　恵一　准教授

今　大輔

要旨

放射線治療技術の発展により治療内容が高精度化する一方，複雑化した照射技術に起因した照射野外領域への被ばくの増加が懸念されるようになった．放射線治療時の照射野外被ばくに関して，評価法，低減法までを含むガイドラインが 2017 年に整備された．しかし，ガンマナイフにおける照射野外被ばくの研究は少なく，特にシミュレーションによる詳細な解析は未だ行われていないのが現状である．本研究は，ガンマナイフ治療における頭蓋外被ばくについて，モンテカルロシミュレーションを用いて，被ばくに寄与する粒子の起源，経路，特性等の解析をおこなった．

本研究により，頭蓋外被ばくに寄与するガンマナイフの構造上の要因は，焦点からの距離に応じて変化している事が明らかとなった．焦点から 20 ㎝程度までの領域では直接線成分の体内散乱がある程度寄与するが，遠位では急速に減衰する．その幾何学的経路やエネルギーも明らかにした．

本研究は，世界で初めてガンマナイフによる頭蓋外被ばくの状況をモンテカルロ・シミュレーションを用いて詳細に解析し，将来的な予測計算モデルの開発や防護技術の発展に資する知見をもたらした．

略語

AAPM: American Association of Physicists in Medicine

CAD : Computer-Aided Design

CT : Computed Tomography

IGRT : Image-guided Radiotherapy

IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy

Linac : Linear Accelerator

MLC : Multi Leaf Collimator

MRI : Magnetic Resonance Imaging

MU : Monitor Unit

NCRP : National Council of Radiation Protection and Measurements

ROI : Region Of Interest

SRS : Stereotactic Radiosurgery

TLD : Thermoluminescent dosimeter

目次

第 1 章. 序論 1

1.1. 照射野外被ばく 1

1.1.1. 高精度放射線治療における照射野外被ばく 1

1.1.2. 有害事象 2

1.1.3. 妊婦及び若年患者の治療 5

1.1.4. 照射野外被ばく研究の現状 6

1.2. ガンマナイフ 8

1.2.1. 高精度放射線治療としてのガンマナイフ 8

1.2.2. 対象疾患 15

1.2.3. 有害事象 15

1.2.4. 現状と課題 17

1.3. 本研究の目的 26

第 2 章. シミュレーション体系の作成と妥当性確認 27

2.1. 方法 27

2.1.1. シミュレーション環境 27

2.1.2. モンテカルロシミュレーション 27

2.1.3. シミュレーションコード 28

2.1.4. シミュレーション体系 29

2.1.5. 線源モデル 31

2.1.6. 分割シミュレーション 32

2.1.7. ファイナルコリメータ部のシミュレーション 34

2.1.8. シミュレーションモデルの妥当性確認 35

2.1.9. 統計誤差 44

2.2. 結果 46

2.2.1. キャリブレーションファントム中央での出力と線量プロファイル 47

2.2.2. 頭蓋外領域線量のシミュレーションと実測比較 49

2.3. 考察 51

第 3 章. 頭蓋外被ばくの要因解析 55

3.1. 方法 55

3.1.1. 装置内壁部における漏洩線の強度分布 55

3.1.2. 人体模擬ファントムの配置 59

3.1.3. 頭蓋外被ばく線量と焦点からの距離の関係 59

3.1.4. 頭蓋外被ばく線量に対する直接線の寄与割合 61

3.1.5. 表面線量と深部線量の関係 61

3.1.6. 焦点からの距離に伴う平均入射エネルギーの変化 62

3.2. 結果 63

3.2.1. 装置内壁部における漏洩線の強度分布 63

3.2.2. 頭蓋外被ばく線量と焦点からの距離の関係 66

3.2.3. 頭蓋外被ばく線量に対する直接線の寄与割合 68

3.2.4. 表面線量と深部線量の関係 69

3.2.5. 焦点からの距離に伴う平均入射エネルギーの変化 70

3.3. 考察 71

第 4 章. 考察と展望 75

第1章. 序論

1.1. 照射野外被ばく

1.1.1. 高精度放射線治療における照射野外被ばく

近年，放射線治療の高度化は目覚ましいものがある．強度変調放射線治療（IMRT：Intensity Modulated RadioTherapy）や画像誘導放射線治療（IGRT：Image Guided RadioTherapy）等，従来の直線加速器を用いた放射線治療装置における進化のみでなく，陽子線治療や重粒子線治療といった大規模な粒子線治療装置の導入も進んでいる．これらの技術は，総じて標的である病変に限局して正確に放射線を照射することで周囲の非標的正常組織への被ばく線量を抑えつつ，標的に高線量を与える事で治療成績の向上を目指す技術である．

一方で，これら治療技術は非常に複雑化してきており，意図せず周辺臓器への被ばく線量が逆に多くなる状況が生まれている[1]．例えば IMRT の治療計画では照射野内の標的に隣接するような臓器への線量を抑えるような強度変調が行われるが，そのような介入の結果，放射線治療ビームの発生時間が増加し，周囲への散乱線や治療器ヘッドからの漏洩線が増加していることが指摘されている．

IGRT においては治療位置決定の為に行われる画像取得で追加の被ばくを与えており，また，10MeV を超えるエネルギーの X 線を備えた治療装置では，治療器ヘッドから中性子線が発生し，照射野外への被ばくを与えている[2].

このような状況の元，米国医学物理学会（AAPM，American Association of Physicist in Medicine)が，2017 年に Task Group 158 報告書[1]で，照射野外被ばく線量の評価に関するガイドラインを公開する等，照射野外被ばくへの関心は高まりを見せている.

1.1.2. 有害事象

照射野外被ばくによる放射線量は一般的に低く，放射線治療の適用を制限するものではない．しかし，米国放射線防護委員会（NCRP：National Council of Radiation Protection and Measurements）は，医療における被ばくは，適切な正当化と最適化のプロセスを経て行われる必要があり，不必要な被ばくは可能な限り避ける必要があると指摘した[3]．照射野外被ばくのような低線量被ばくでは，通常，確定的影響の発生は考えにくく，考慮されるべき有害事象は主に晩発有害事象である．低線量被ばくによる晩期有害事象のリスク評価は，非常に多くの観察対象に対し，与えられた線量を正確に評価し，長期間の追跡調査を行う事によっ

てその線量－反応関係を明らかにすることが必要である．以下に代表的な晩発有害事象である二次性発がんの概要を述べる．

1.1.2.1. 二次性発がん

がん治療後の長期生存者の内，約１０％程度に二次性発がんが見られるとの報告がある[4], [5]. 放射線治療はいくつかある二次性発がんのリスク要因の一部であり，二次性発がんの８％が放射線治療での被ばくに起因すると言われている[4]．これは現在のところ，がん治療後の長期生存者の内，放射線治療による二次性発がんが見られるのは１％未満である事を示しているが，観察期間が伸びればこの数は更に増えることも考えられる. 殆どの二次性発がんは，中～高線量の被ばく領域に見られるが，１Gy 以下程度の低線量であっても発がんリスクは有意に上昇している[6], [7]．放射線治療後の患者に見られる二次性発がんは，12%が照射野内に発生し，66%が照射野辺縁の領域（照射野端から 5 cm 以内），残り 22%が照射野外領域（照射野端から 5 cm 以上）に発生すると言われている[8]．この内，照射野内又は照射野辺縁の領域は，治療の対象領域でもあるので，放射線量を抑える事は治療効果を減らすことになり，難しい．しかし，治療の対象領域から離れた照射野外領域の被ばく線量を最適化し，照射野外に発生する

二次性発がんを減少させることは重要な課題である.

放射線治療後の二次発がんリスクを予測する為の基礎的なデータで最大のものは日本の被ばく者集団の調査から得られたものである[9]. 現在, 100mGy～2 Gy までの線量域では, 固形がんの発生確率と線形関係が示されている. 100mGy 以下の線量（低線量領域）においては, 直線しきい値なし仮説（LNT 仮説）に基づいて外挿によりリスクを求める事が行われているが, この方法によるリスク推定は不確かさが大きく, 低線量域においてはさらなる研究が必要である.

しかし, 低線量被ばくによる影響に対する疫学的アプローチには大きな困難がある. それは, 低線量被ばくによる影響は非常に小さいので大規模な調査を要するからである。例えば、5 %有意水準で被ばくによる発がんを証明するために必要な集団サイズは、100mGy で 6390 人、10mGy になると 0.1%の過剰リスクを証明するには 61.9 万人必要となることが例に挙げられている[10]。放射線診断や放射線治療による被ばくは, コントロールされた状況下で行われており, 被ばくした患者の線量を正確に推定し, がん登録データベース等と将来的に結びつける事は二次発がんに関する低線量被ばく研究を大きく進展させる有力な材料となりえる.

1.1.3. 妊婦及び若年患者の治療

臨床の現場において様々な理由で，妊婦や若年患者への放射線治療が検討されることがある．若年者や胎児は，放射線に対する感受性が高く，治療後の余命も長いことから，二次発がんのリスクも成人に比べ高いと言われている[11]．臓器はその種類により，異なる放射線感受性を示すが，この感受性は，年齢によって変化する．幼い子供が大人と同じ放射線量で癌を発症するリスクはおよそ 5-10 倍も高いことを示すデータもある[11]． 例えば，甲状腺や乳房は，若年患者の放射線誘発癌については敏感になる[12],[13]．妊婦の場合は，胎児への影響を併せて考える必要がある．通常，胎児が含まれる様な治療照射野を設定する事は無く，照射野外被ばく線量を事前に評価して，治療の可否が判断される． AAPM レポート TG-36[14]に記載されているように、胎児放射線被ばくは、100mGy という低線量で多くの有害な影響を引き起こす可能性がある．若年患者の治療においては，成人患者と比べ体が小さい為，照射野外のリスク臓器も治療ビームに近くなる．また，成人よりも被ばく後の期間が長くなるため，障害リスクは高くなる．その為，放射線治療の適用や装置を含む治療法の選択には，慎重な検討が求められる．

1.1.4. 照射野外被ばく研究の現状

照射野外被ばくと晩期有害事象の線量―反応関係は未だ未解明な課題も多い．この領域の課題に取り組むため，照射野外被ばく線量を正確に評価・報告する技術に関する研究が続けられてきた．この問題に対する取り組みは，主に実測を用いて行われているが，モンテカルロシミュレーションや，解析的手法による照射野外線量の計算も多く行われている[15]．直線加速器（Linear Accelerator: Linac）による放射線治療では，ガントリ角度やコリメータ角度の違いで治療プランごとに様々な方向から照射が行われる．その為，患者ごとの線量を実測で評価する場合は，全ての照射方向から測定を行う必要があり非常に煩雑になる．このような場合に，照射野外被ばく線量を推定できる計算モデルは非常に有用である．過去には照射野内の線量分布に使用している治療計画装置を用いて照射野外被ばくの推定を行った研究も散見されたが[16]，これらの装置では，照射野内の線量計算精度は高いが照射野辺縁から５ｃｍ程度離れると計算精度は低下する．例えば頸部の放射線治療における生殖腺の線量評価といった使い方は不適当である．一般的な直線加速器を用いた放射線治療では，これまでに疫学研究に実用されたものもあったが[17]，近年の複雑化した治療技術には対応しておらず，現在

も様々なモデルが検討されている.

1.2. ガンマナイフ

1.2.1. 高精度放射線治療としてのガンマナイフ

ガンマナイフは，高精度放射線治療の 1 つである定位放射線治療（Stereotactic Radiotherapy: SRT）のさきがけとなった装置である．現在広く行われている体幹部定位放射線治療（Stereotactic Body Radiation Therapy：SBRT）は，ガンマナイフ治療の成功を受けて始まった Linac による SRT を原発巣にも応用したもので，ガンマナイフは現在の高精度放射線治療に至る最初の装置であるといえる．

ガンマナイフは，多数のコバルト 60 を放射線源として，装置中心の一点を中心として半球状に配置することにより，そこから発生するガンマ線が焦点に集中するように設計された放射線治療装置である．1968 年にスウェーデン脳神経外科医 Lars Leksell によって開発され[18]，日本では 1990 年，本学に国内一号機が設置されて以来，20 年を超える臨床実績がある．

ガンマナイフは，開発以来，構造の変更や機能追加などのモデルチェンジを行ってきた．開発当初スウェーデン国内で使用された Prototype[18]，アメリカを始め世界各地で使われ始めた Type U[19]，東京大学医学部附属病院に導入された Type B[20]，自動位置決め機構を備えた Model C[21]，線源配置を変更し，照射の

図 1　ガンマナイフ 4C の外観.
東京大学医学部附属病院に設置されている Model 4 C は Model C の
マイナーバージョンアップである.

フルオートメーションを実現した Perfexion[22], [23], と続き現在の最新モデルである Icon には，IGRT 用のキロボルトエックス線管球が装備された[24]．しかし，多数の固定放射線源を内蔵し，そのコリメートされた細いビームの焦点で照射する基本コンセプトはいずれのバージョンにも共通である．

ガンマナイフは脳神経外科領域における定位脳手術から着想を得て作成された装置であり，主に頭蓋内病変用の放射線治療装置である．ガンマナイフによる治療は，定位的放射線手術（Stereotactic Radiosurgery: SRS）と呼ばれ，頭部へ位置決定用固定用フレームを装着した上での，一回大線量照射が特徴である．まず，放射線照射の標的である病巣の位置を正確に決定するため，定位脳手術にも使われる固定フレームを患者頭部に装着する（図 2）[25]．このフレームを装着したまま治療計画用の画像取得（CT，MRI，脳血管撮影等）を行う．この際，フレームを基準として，画像上に位置同定の為のマークを写し込む為のボックスを装着して行う（図 3）．この画像を治療計画に用いることで，CT, MRI 画像により決定された頭蓋内病変上の照射点がフレームを基準として分かるようになる（図 4）．治療時には，目標を放射線の焦点位置にフレームを基準として正確に決定することで放射線照射行う．このようにフレームを治療終了まで装着し

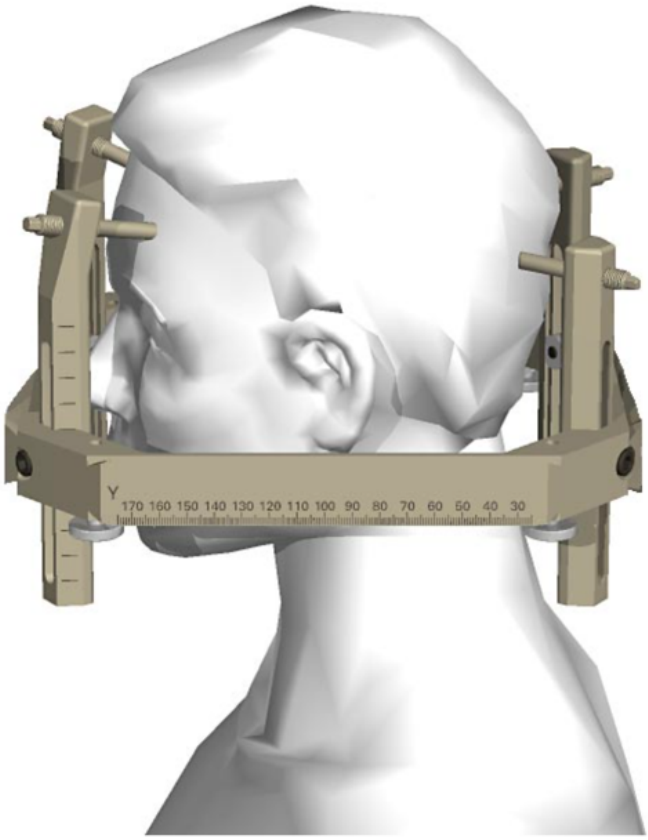


図 2　レクセルコーディネートフレームを患者頭部に装着した状態のイメージ図．四角形のフレーム四隅に支柱（ポスト）を取り付け，その先端からピンで患者頭蓋骨に固定する．ポストとフレームの取り付け位置を適宜調節することで患者頭部に対するフレームの取付高さを調節できる．

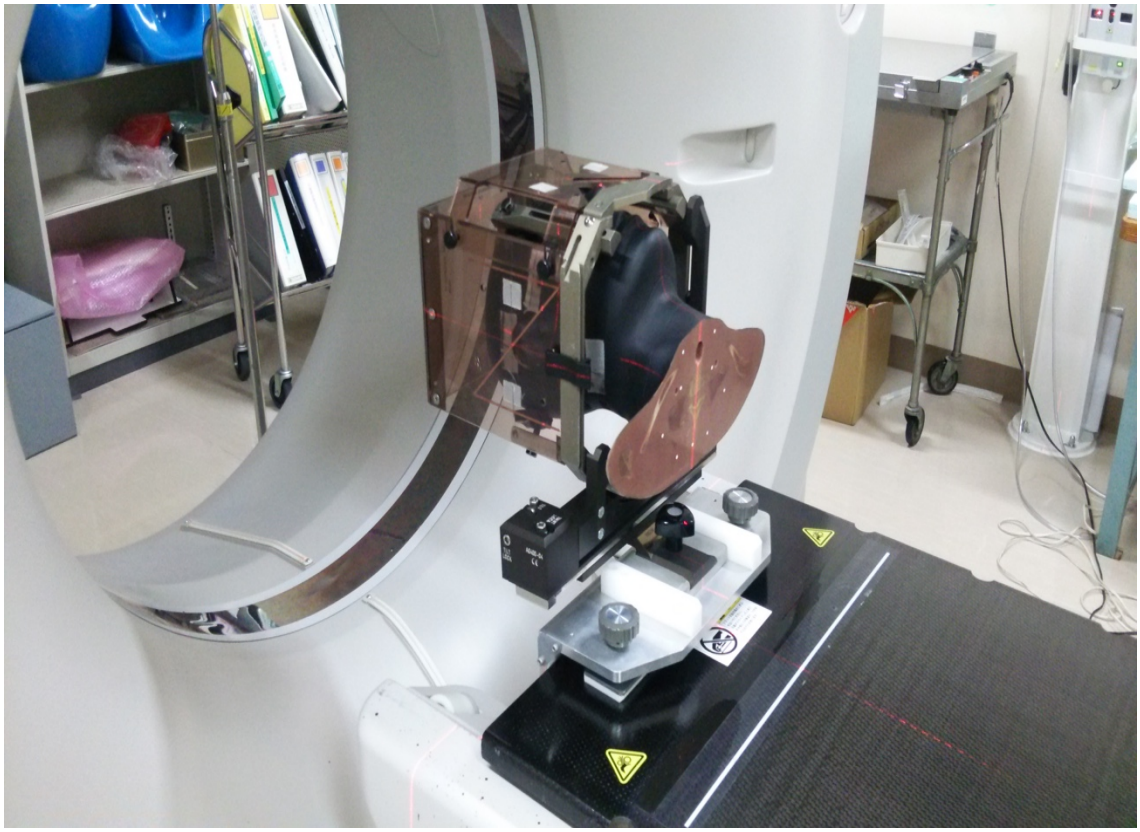


図 3　ボックスを装着して CT 撮影を行う様子．ボックス側板に“Z”字型にマーカーが入っており，CT 画像に写り，フレームを基準とした相対位置を知ることができる．

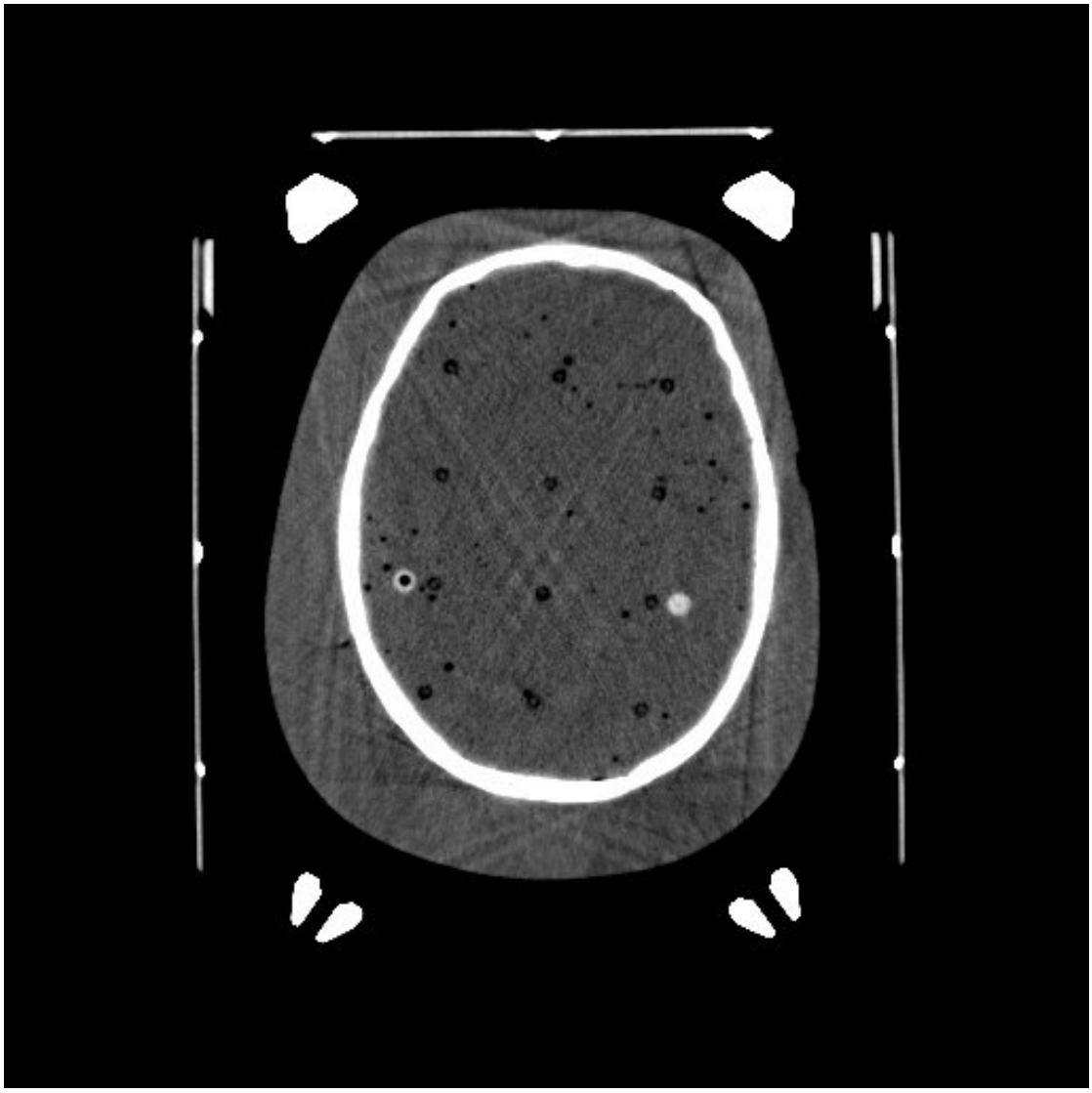


図 4　インジケータを使用して撮影した CT 画像．上側，左右にマーカーが写り込んでいる．1 列に並んだ 3 点のマーカーの内，中央のマーカーは，画像のスライス平面に対して 45°の角度でインジケータボックスに装着されており，画像のスライス位置が頭尾方向に移動した際は，同じ長さだけ位置が上下する．

たままにしておくことで，高い精度の治療を行うことができる．位置設定の精度は，0.1 mm～0.5 mm とされている．治療の為の放射線照射は，通常，1 回で行われ，処方線量は，疾患により，10Gy～90Gy にも上る．この一回大線量照射がガンマナイフ治療の特徴である．

1.2.2. 対象疾患

ガンマナイフ治療は，その登場以来，目覚ましい治療効果を挙げ，現在，種々の頭蓋内疾患の治療に利用されている．転移性脳腫瘍，悪性神経膠腫等の悪性腫瘍，髄膜腫，前庭神経鞘腫，下垂体腺腫等の良性腫瘍，脳動静脈奇形等の脳血管奇形や三叉神経痛等の機能的疾患等，多岐にわたる．

一般的な直線加速器による放射線治療装置は，主にがん治療に用いられており，良性疾患に対する治療の割合は 1%程度と少ない[26]．しかし，ガンマナイフ治療では世界的には良性疾患の治療が約半数を占め，脳動静脈奇形，前庭神経鞘腫，髄膜腫等に対する治療の割合が多い[27]．日本国内では，転移性脳腫瘍に対する治療が最も多いが，それでも血管障害，良性腫瘍を合わせると 3 割程度を良性疾患に対する治療で占めている[27].

1.2.3. 有害事象

ガンマナイフ治療に伴う合併症の内，治療中または，治療後早期に発生するものは，嘔気・嘔吐，てんかん発作，局所の脱毛等がある[27]．これらのガンマナイフに伴う早期合併症は投薬などで対処されている．一方で，ガンマナイフ治療後の晩期有害事象としては，脳神経障害，脳浮腫，嚢胞形成，慢性被包性血腫，

放射線誘発悪性腫瘍がある．

放射線誘発悪性腫瘍については，従来の分割照射に比較すると照射野が小さく，病巣外への照射量も低いことから，SRS においての頻度は低いと推測されている．2000 年頃から SRS 後の放射線誘発悪性腫瘍が報告され始め[28][29]，これまでの報告では，一施設単独の報告が多い[30], [31]．Rowe ら[31]は，イギリス Sheffield におけるガンマナイフ 4,877 例のデータ 29,916 patient-year の経過観察期間中（中央値 5.2 年），放射線誘発腫瘍と考えられたのは，神経膠腫 1 例であったと報告している．また，放射線誘発悪性腫瘍とは異なる悪性転化という現象も見られている[32][33]．Patel と Chiang が行ったこの分野の報告に関するレビューによると，80,000 例を対象に評価した放射線誘発悪性腫瘍と治療後の悪性転化のリスクは 15 年で 0.04%である[34].

これらの放射線誘発悪性腫瘍に関する報告は，Cahan の定義[35]，すなわち，１）二次性腫瘍は照射野内に発生，かつ，最初の治療時に画像上，存在しない．２）放射線照射から腫瘍の発生まで潜伏期間があること．３）二次性腫瘍は組織学的に元腫瘍と別のものであること．４）患者は遺伝性腫瘍症候群でないこと．に基いて評価されていないものが多い．ガンマナイフ治療は，外科的開頭手術を

回避する為に選択されることもあり, 腫瘍の組織学的診断が行われず, 画像所見に依ることがあるためである．頭蓋内でかつ照射野が非常に小さいガンマナイフにおいては, 甲状腺や胸部等, 頭蓋外の領域におけるリスクへの影響については報告も少なく，不明である．良性腫瘍や血管奇形で，とくに若年者に対して治療を行う場合, 成人と比べ身長が低い事により, 甲状腺や胸部といった部位は装置に近い位置を取ることになる．また，治療後の余命も長く，長期的な合併症の頻度を正確に把握することは，疾患に対する治療戦略を考える上で必要不可欠なことである．今後，ガンマナイフについても，頭蓋外への晩発有害事象の頻度が報告された時, 臓器吸収線量の評価を併せて行うことで, 低線量領域での晩期有害事象の線量―反応関係に関する貴重なデータとすることができる．

1.2.4. 現状と課題

ガンマナイフ治療における頭蓋内焦点付近の線量分布は非常に急峻であり，コバルト 60 から放出される平均 1.25MeV のガンマ線を利用している為, 頭蓋外臓器に対する被ばくは，他の放射線治療装置と比べて中程度で多くはない[1]. ガンマナイフがこれまでに数度モデルチェンジを行っていることは 1.2.1 で述べた. 頭蓋外被ばくの観点から見ると, 線源の数や配置の変更を伴う装置構造変化

で，Prototype 及び Type U を第一世代，Model B，Model C を第二世代，Perfexion，Icon を第三世代に分けることができる．これら世代毎に頭蓋外線量の分布や強度の上で大きな違いがある．これまでに，患者治療時の患者皮膚表面における in-vivo 測定や人体模擬ファントム表面での線量測定により，頭蓋外被ばく線量のレベルが調べられている[23], [36]–[50]．　実際の患者における臓器吸収線量を評価する最も正確な方法は，線量計を臓器そのものに配置することであるが，このような侵襲的な手法による方法を日常的に利用することは出来ない．その為，関心のある臓器と同じ焦点からの距離に該当する患者皮膚表面に熱ルミネセンス線量計（Thermoluminescent dosimeter: TLD）や蛍光ガラス線量計（Radiophoto-luminescence dosimeter: RPLD）を貼り付けることで，当該臓器の臓器吸収線量推定値として評価されている（表 1）.

表 1　各臓器位置での in-vivo 測定による平均吸収線量

Author	Machine	# of patients	Thyroid (mGy)	Breast (mGy)	Sternum (mGy)	Upper Abdomen (mGy)	Gonads (mGy)
Berk et al.	Type U	100	150±70	-	200±100	-	30±20
Novotny et al.	Model B	51	81±50	49±33	-	24±18	12±8
Yu et al. (1997)	Type U	104	206±89	-	214±12.1	-	-
Yu et al. (2003)	Model C	20	58±31	-	33±17	-	-
Majali et al.	Model C	200	90.2(574.7)※	44.8(164)※	-	18.4(96.8)※	8.9(96.4)※
De Smedt et al.	Model C	228	96.6(588)※	38(198)※	-	-	6(28)※
Hasanzadeh et al.	Model C	30	92(175)※	-	-	-	4.7(12)※

※（）内の数値は最大線量

当初，Linac における照射野外被ばくと同様に，ガンマナイフの照射野外被ばくは，装置からの距離に従って指数関数的に減少すると予測されていた．しかし，Type U では，眼や甲状腺よりも胸骨付近の位置で線量が高くなる事が明らかとなった． Berk ら[36]は，Type U におけるファントム測定でコリメータサイズを最大の 18mm から最小の 4mm まで変化させても，胸骨への線量が変化しないことを示し，頭蓋外での患者被ばくは主に装置からの漏洩線によると推測した．その後，ガンマナイフ装置は，Model B へとモデルチェンジされ，Novotný ら[37]が Model B を用いて同様の検討を行い，Type U で見られた胸骨付近の高線量領域が Model B では見られないことを示した（図 5）.

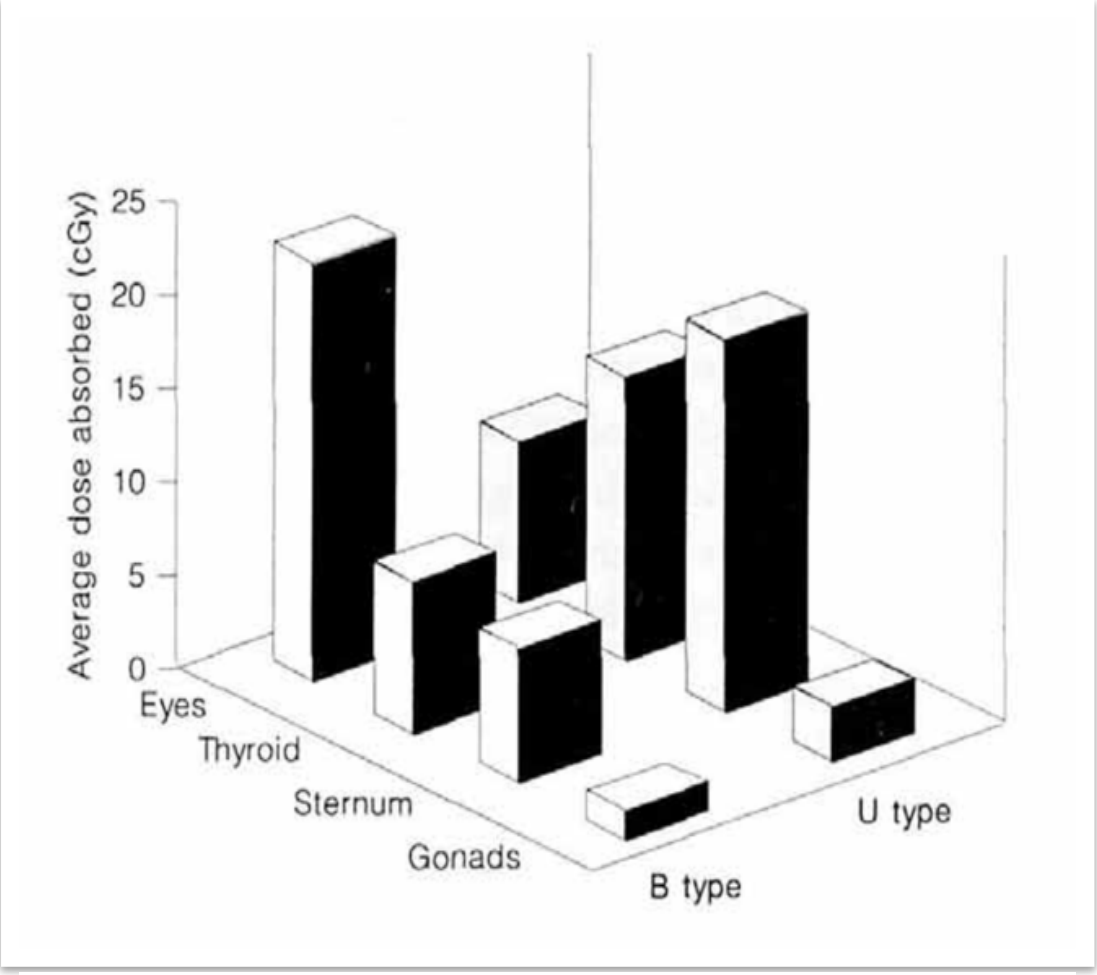


図 5 ガンマナイフ TypeU 及び Model B の頭蓋外臓器に対する被ばく線量の比較. Model B（図中は B type と表記）は遠位の臓器ほど低い吸収線量を示すが, Type U（図中は U type）は胸骨をピークに線量が増加している.
（[41] より改変）

さらに，第三世代機である Perfexion では，頭蓋外被ばく線量は第二世代機である Model B,C のさらに１０分の１程度となっており（図 6），装置構造の違いを考慮に入れた，頭蓋外線量特性の理解が重要であることを示している．

患者皮膚面で測定した線量がその深部における臓器の吸収線量を代替するかどうかについては人体模擬ファントムを利用した測定を元に議論されている．Type U では，Berk ら[36]が，患者表面線量と臓器線量はほぼ等しいと報告したが，Ioffe ら[39]は，焦点からの距離 50 ㎝付近より遠位では，臓器線量は 14%ほど少なくなるとした．Model B については，Novotný ら[37]が，女性生殖腺のみやや異なる（表面：29mGy，深さ 6.5 ㎝：14mGy）と報告した．線源数，配置等構造がほぼ同じ Model C についても，幾つかの報告があるが，若干の異なる見解を示している．Yu ら[40]は，子宮底部にあたる位置では表面線量と内部の線量に 30%程度の差があるとしたが，Hasanzadeh ら[45]は，遠位の臓器に至るまで全て同じであるとした．また，Miljanić ら[48]は，小児サイズの人体模擬ファントムを用いて調査し，近位の臓器では，表面線量は 25%程度高く，遠位の臓器では 5%程度低い事を示した．Model C での患者表面における in-vivo 測定の解釈は，このように未だ統一した見解はない．また，このような関係はあくまで人体

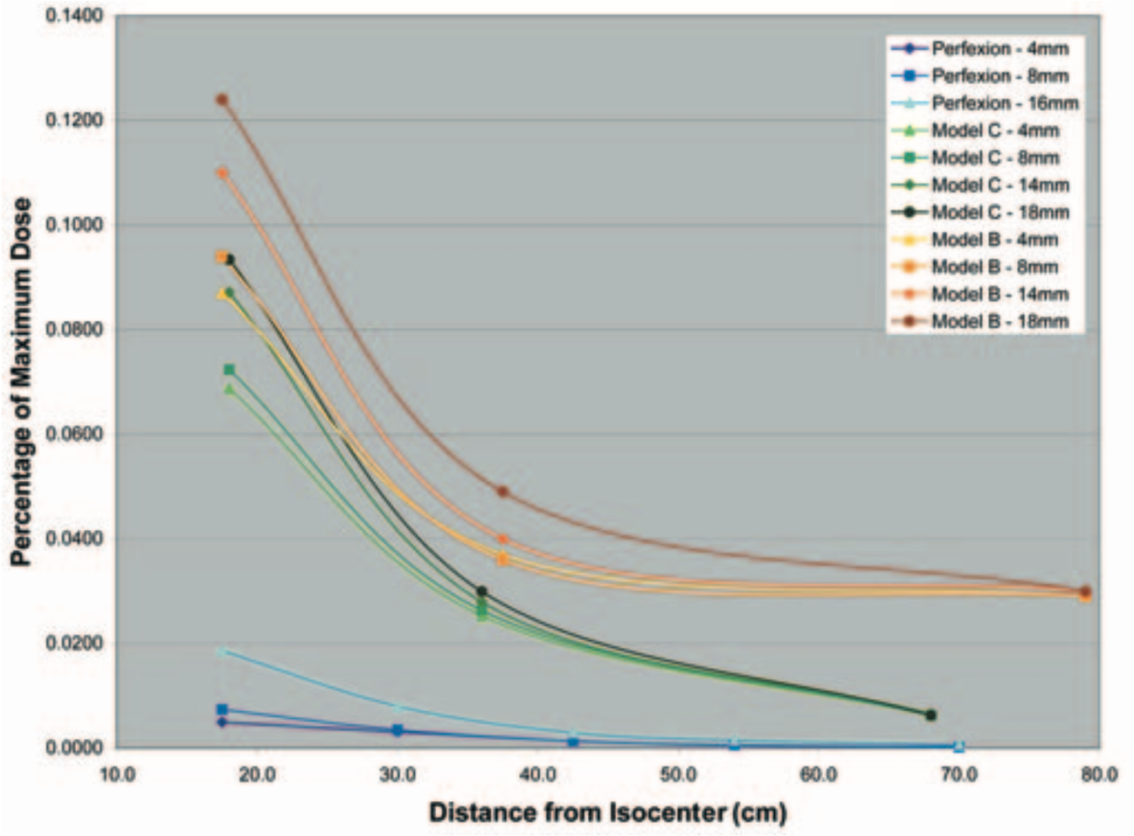


図 6　ガンマナイフにおける機種毎の頭蓋外被ばく線量比較. Rando ファントムによる実測の結果を装置モデル毎，コリメータサイズ毎にプロットされている．［25］より改変

模擬ファントムにおける表面－深部線量関係であり，実際の患者への適用には不確かさが大きいと考えられる．

頭蓋外被ばくに寄与する放射線の発生源については，ファントム測定の結果から推測されている．コリメータサイズを 18mm から 14mm，8mm，4mm と小さくしていった時，各臓器吸収線量が減少すればそれは，患者頭部に入射した治療ビームの体内散乱によるもの，変化しない部分は装置からの漏洩成分とされている．焦点に近い範囲では，患者頭部での体内散乱の影響が一定の割合で存在し，距離が遠くなる毎に体内散乱の割合が減少し，漏洩線が支配的になる事が示唆されているが，定性的な理解に留まっている．

これまでの実測により得られた知見から，頭蓋外線量を予測する為の計算モデルも幾つか示されている[39], [40], [42]．基本的にはファントム又は in-vivo 測定で得られた皮膚表面における線量を予測するモデルであり，年齢や身長，頭や体の大きさの異なる患者個別の臓器吸収線量を予測するものではない．

以上のような状況のもと，ガンマナイフにおける頭蓋外被ばくのより深い理解の為には更なる検討が必要であるが，ガンマナイフは，Linac と異なり，実測による測定が難しい面がある．ガンマナイフ治療では，患者が装置内部の焦点位

置に入り込む形で治療が行われるが，コバルト 60 からのガンマ線が絶えず放出されている為，この装置内面での漏洩線の強度分布を安全に実測するのは困難である．その為，数値シミュレーションによる線量分布の計算はガンマナイフにおける照射野外被ばく線量を高精度に評価する上で極めて有用である．また，実測が困難な部位についてもシミュレーションによって予測することができることも大きな利点となり得る．しかし，ガンマナイフにおける頭蓋外領域への被ばくシミュレーションの報告は無いのが現状である．

1.3. 本研究の目的

本研究では，従来行われてこなかった寝台部まで含めた装置全体のモデルを作成し，ガンマナイフ治療における頭蓋外被ばくの高精度モンテカルロシミュレーションを世界で初めて詳細に行った. 第 2 章では, 実測との比較を通じて, そのモデルの妥当性を検討した. 第 3 章では, 作成したシミュレーションモデルを用いて頭蓋外に該当する領域における被ばく状況のシミュレーションを行い, 頭蓋外被ばくに寄与する放射線の特性を検討した. 特に 1) 漏洩線の漏出部位, 2) 装置からの距離と深さによる入射エネルギーの変化，3) 直接線の体内散乱による影響の強さと範囲，4) 患者表面線量と深部線量の関係についてシミュレーションを行った.

第2章. シミュレーション体系の作成と妥当性確認

2.1. 方法

2.1.1. シミュレーション環境

本研究のシミュレーションは, 全て本学のデータ解析・シミュレーション融合スーパーコンピュータシステム(Reedbush)上の Reedbush-U システムで行った. Reedbush は，CPU に Intel Xeon E5-2695v4(Broadwell-EP, 2.1GHz 18core)，GPU に NVIDIA Tesla P100（Pascal）を備え，CPU のみの Reedbush-U，GPU 2 基を搭載した Reedbush-H，GPU を 4 基搭載した Reedbush-L の 3 つのサブシステムから構成されたスーパーコンピュータシステムである．演算能力の理論性能は 1.926PFLOPS であるが, Lustre 並列ファイルシステムや高速ファイルキャッシュシステムを備えファイル I/O 性能が高い点が特徴で，MPI による並列化を行った際にスケーラビリティを確保しやすい.

2.1.2. モンテカルロシミュレーション

モンテカルロシミュレーションとは，乱数を利用したシミュレーションの総称で，ある現象を記述した数値計算モデルについての近似解を得る手法である.

放射線源から発生したある粒子について，有するエネルギーとその周囲の物質によって相互作用の発生確率が求められる．ここで乱数を用いて発生する相互作用の種類及びその結果を決定する．このような追跡を粒子が関心領域外に出るか，エネルギーが物質に吸収されたとみなされるまで繰り返す事で物質中の粒子輸送を計算することができる．

光子や中性子等の物質中における状態を表すボルツマン方程式は，任意の形状や物質について解析的に解くことは容易ではない．そこで放射線治療装置や患者の様な不均質で複雑な形状を含む問題について，多数の粒子輸送を飛跡及び相互作用の種類の累積分布関数に対して乱数を用いることで計算し，線量分布を得るモンテカルロ法が広く用いられている．

2.1.3. シミュレーションコード

シミュレーションコードには，EGS5（Electron-Gamma Shower version5）モンテカルロコード（Version 1.0.401）[51]を用いた．EGS 5 は，任意の領域・物質内の電子･光子輸送をシミュレートできる汎用モンテカルロコードである. 1985 年にリリースされた前バージョンの EGS4[52]からは，光子は 1keV，電子は 10keV までの低エネルギー領域への拡張が進み，医療分野におけるモンテカルロシミ

ュレーションに多く利用されてきた. 2006 年に公開された現バージョンの EGS5 は，Fortran で記述されている為，コーディング技術の習得が容易でコンパイラによる最適化が効きやすい．並列計算の為，EGS5-MPI コード（Version 120419-1300）[53]を併せて使用した．EGS5-MPI コードは，産業技術総合研究所の清水らにより開発, 配布が行われている EGS5 用のサブルーチン群である. MPI 通信を利用して並列計算を行う際の各プロセスの乱数管理等必要な機能をまとめてあり，詳細な利用方法を記した日本語マニュアルもウェブサイトを通じて公開されている.

2.1.4. シミュレーション体系

シミュレーション体系の作成には, EGS5 コードに付属している組み合わせジオメトリー（Combinatorial Geometry: CG）サブルーチン群の機能を使用した．これは，球や立方体等の基本的な形状を組み合わせて複雑な領域形状を設定できる機能をまとめたサブルーチン群で，シミュレーション内での粒子の移動に伴

う物質境界との交差判定を含む．本研究では，エレクタ社から秘密保持契約の元，提供された CAD（Computer-Aided Design）データを参照して，各部の寸法及び材質とその密度を決定し，装置モデルの構築を行った（図 7）．

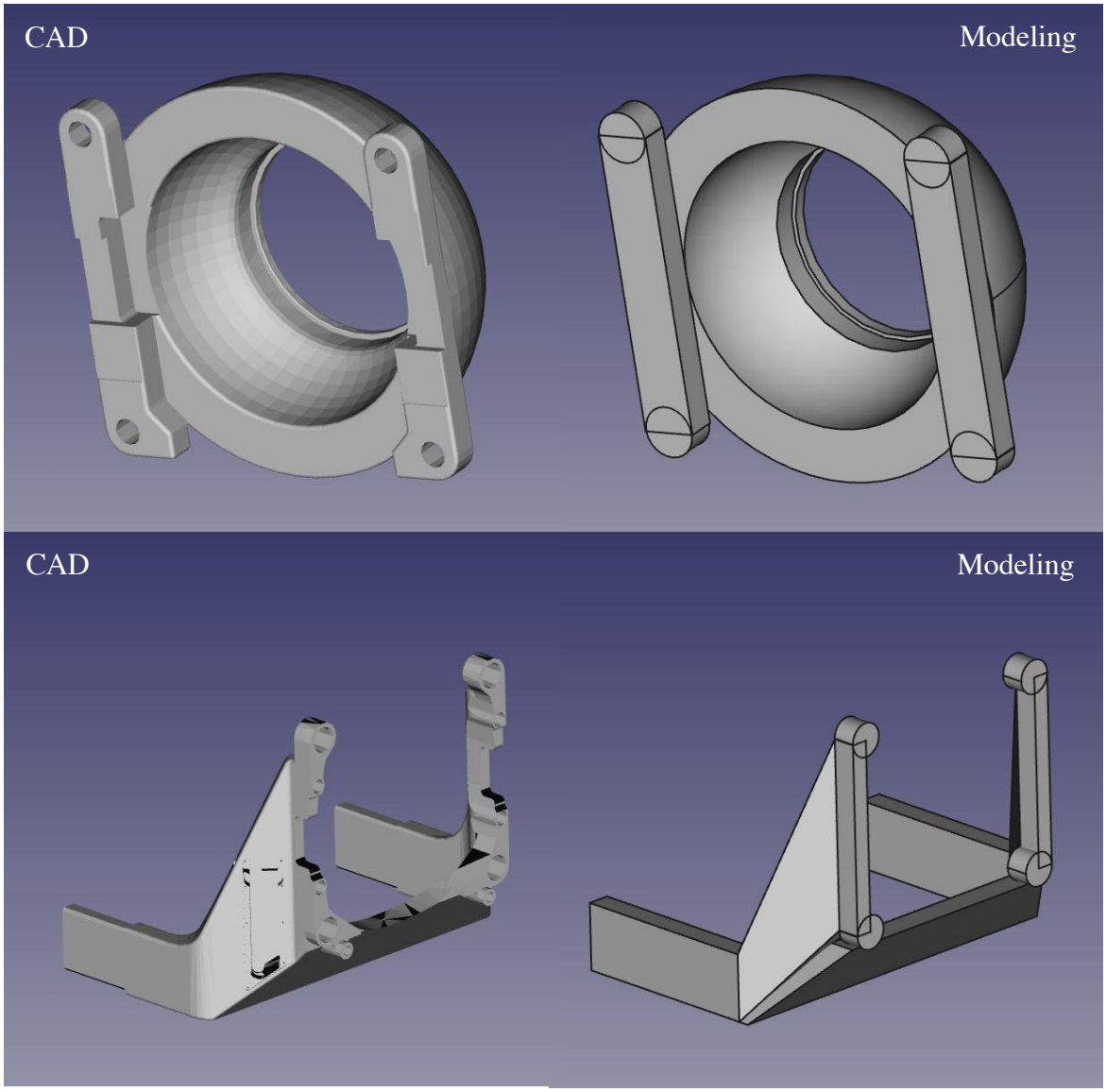


図 7　シミュレーション用モデリングの例．上段はコリメータヘルメット．下段はカウチ最前部とヘルメットサポート．左側が CAD データ．右側がシミュレーション用に構築したモデルである. 円柱や直方体等, 境界判定の行いやすい形状の組み合わせでモデルを作成していく.

ガンマナイフの線源は，コバルト線源，線源を包むステンレスカプセル，カプセルを収納するアルミブッシングで構成されている．それら線源からプライマリーコリメータとセカンダリコリメータ, 4 種類のサイズを有するファイナルコリメータでビームラインが構成される（図 8)．これらを実機同様２０１チャンネルすべて含めたモデルを構築した.

2.1.5. 線源モデル

初期粒子を放出するコバルト線源モデルは，201 個のコバルト線源（ϕ1mm×高さ 20mm）の中央部分から，4π方向へ均等に放出するように設定した．初期放出光子のエネルギーは，1.33MeV 及び 1.17MeV を各 50%ずつの割合とした.

ガンマナイフ治療のモンテカルロシミュレーションは，これまでに幾つか試みられてきたが，頭蓋内の線量分布シミュレーションやビームプロファイルまたはコリメータ間の出力係数の確認等，焦点付近のターゲットに近い位置を対象としていた. その為, シミュレーションに用いる装置モデルやコバルト線源モデルでは計算速度を向上させるため, 簡易化させたモデルが使用されていた. これらのモデルでは，コリメータ開口部に向けて放出された直接線のみが考慮されている．Cheung と Yu（２００６）[54]は，コバルトからの光子を４π方向に

放射した場合のシミュレーションを行い，簡易化線源モデルを使用した場合でも，焦点付近の線量分布プロファイルには無視しうる影響しか見られない事を示し，シミュレーションの時間短縮に有用である事を示した．しかし同時にファントム又は患者に到達するエネルギーを過小評価する事も示した．本研究では，照射野外被ばく線量を高精度に評価するため，シミュレーション高速化を目的とした初期粒子の簡易化線源モデルは採用しなかった．

2.1.6. 分割シミュレーション

本研究では，A）ファイナルコリメータ直前，B）ファイナルコリメータ直後の 2 点でシミュレーションを分割して行った（図 9 の A 及び B の面）．ファイナルコリメータ直前で一旦，到達した粒子の情報を記録し，Phase-space file の作成を行うことで，以降のコリメータサイズ別シミュレーションでは，この粒子情報を開始位置としてシミュレーションを行うことができ，コバルト線源の位置からシミュレーションを繰り返す必要がない．この Phase-space file は，粒子の

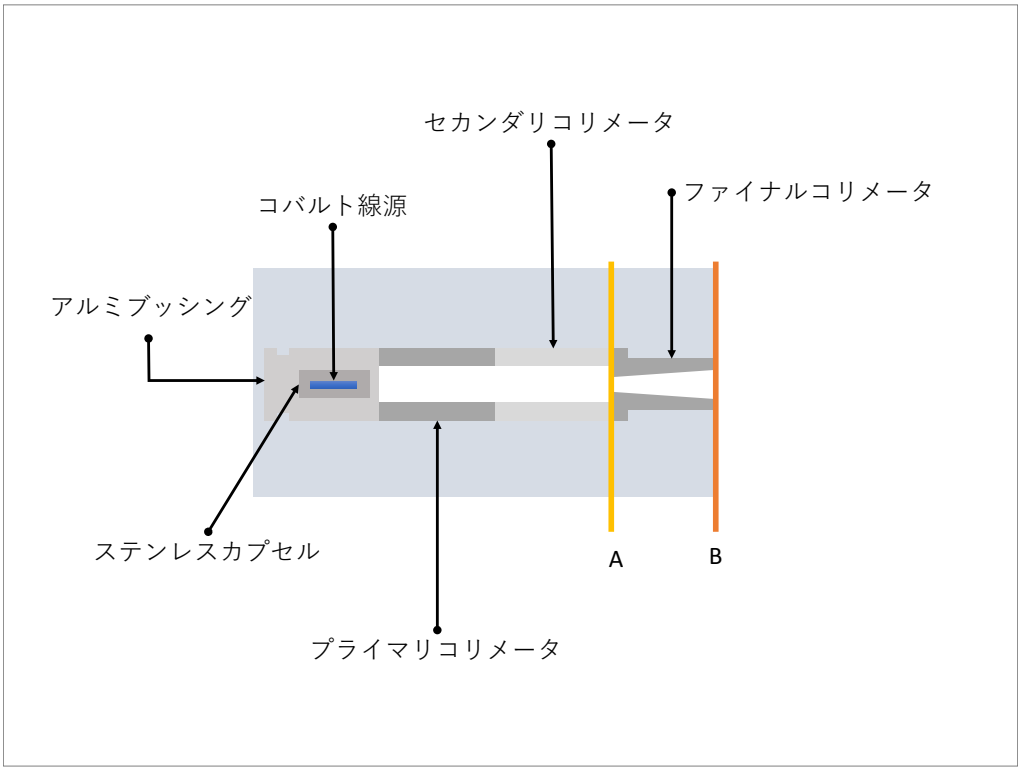


図 8　ガンマナイフ線源チャンネルの構成．コバルト線源から図中 A 面までは装置本体に内蔵され，ファイナルコリメータを含む A 面から B 面までは，コリメータヘルメットにあたり，使用するコリメータサイズ毎に換装して使用する．A および B のラインは本研究におけるシミュレーション分割位置を示す．

種類，位置（x，y，z），方向余弦（u，v），方向余弦 w の符号，エネルギー，重み，1 つ前の粒子との相関等の情報を含んでいる．

2.1.7. ファイナルコリメータ部のシミュレーション

次に，ファイナルコリメータ終端までのシミュレーションを行い，患者やファントムに照射される直前の空気部で粒子情報を記録し，phase-space file を作成した．ガンマナイフは，タングステン製の円形コリメータ 201 個を線源チャンネルそれぞれの位置に合わせて配置する事で焦点に形成される照射領域の大きさを変化させている．一般的な放射線治療装置では，コリメータ，MLC（Multi Leaf Collimator），ウェッジ等，患者より上流側でビーム形状等の条件が大きく変化する．しかし，ガンマナイフでは変化する条件は，18 mm，14 mm，8 mm，4mm の 4 種類のコリメータサイズのみであるため，ファイナルコリメータ終端までのシミュレーション結果を用いて，様々な患者/ファントムの形状や位置に対し繰り返しシミュレートすることができる．本研究では，ガンマナイフの出力を規定する最も基本的なサイズとして，18 mm コリメータを装備した状態のシミュレーションを行った．

2.1.8. シミュレーションモデルの妥当性確認

シミュレーションの妥当性確認として，実測とシミュレーションによる計算値の比較を行う．確認は，１）頭蓋内領域と２）頭蓋外領域の２領域において行った．

頭蓋内領域は，ガンマナイフ装置の焦点付近を想定しており，これまでに報告されているガンマナイフのモンテカルロシミュレーションでも良い一致が確認されている．主にコリメータの開口部を通過してくる直接線が影響する領域であり，空気層を通過してくるビームである．この領域の確認で，線源からファイナルコリメータまでの構成物のサイズや配置の正しさ及び線源から放出した光子のエネルギーや放出角度分布などの妥当性を確認する．

頭蓋外領域については，先行研究において，装置遮蔽体を通過してくる漏洩線の寄与が考えられており，頭蓋内領域とは異なる．その為，この領域の妥当性確認を追加して行う．漏洩線の量は，装置の遮蔽能力により変化する為，この確認により，頭蓋外領域への被ばくに寄与すう漏洩線の経路となる装置構成品の材質，密度，サイズ，形状の妥当性を確認することができる．

以下に，方法の詳細を示す．

2.1.8.1. 頭蓋内領域の妥当性確認

18mm コリメータを使用して，直径 16 ㎝の球形ファントム（図 9）に照射した際の焦点位置吸収線量及び線量分布プロファイルをモンテカルロシミュレーションにより計算し，ガンマナイフ専用の治療計画装置 Leksell GammaPlan（LGP）の結果と比較した．この領域の確認には，治療計画装置の計算値を利用するが，LGP はベンダーが実施する定期点検において，線量分布プロファイルをフィルム測定に対して確認を行っており，実測との整合性は担保されている．また，焦点位置での吸収線量についても，装置へのコバルト線源装填時に行った出力校正の結果にコバルト 60 の半減期による減衰補正した値を利用する為，実測値と考えてよい．この出力校正は，ベンダーの指定する方法で行われており，以下の手順による．装置のファイナルコリメータサイズは，最大の 18 mm とする．装置付属の 16 ㎝球形ポリスチレンファントムを球の中心が装置の焦点に一致する様に固定する．指頭型電位箱線量計を実効中心が焦点に位置するように挿入し，照射した際の中心での電荷（nC min^{-1} ）を測定する．使用したポリスチレンファントムは，水等価物質として，ベンダーで確認されている．測定した電荷量に水吸収線量校正定数を乗じて得た線量率（Gy min^{-1}）を装置の出力線量として，

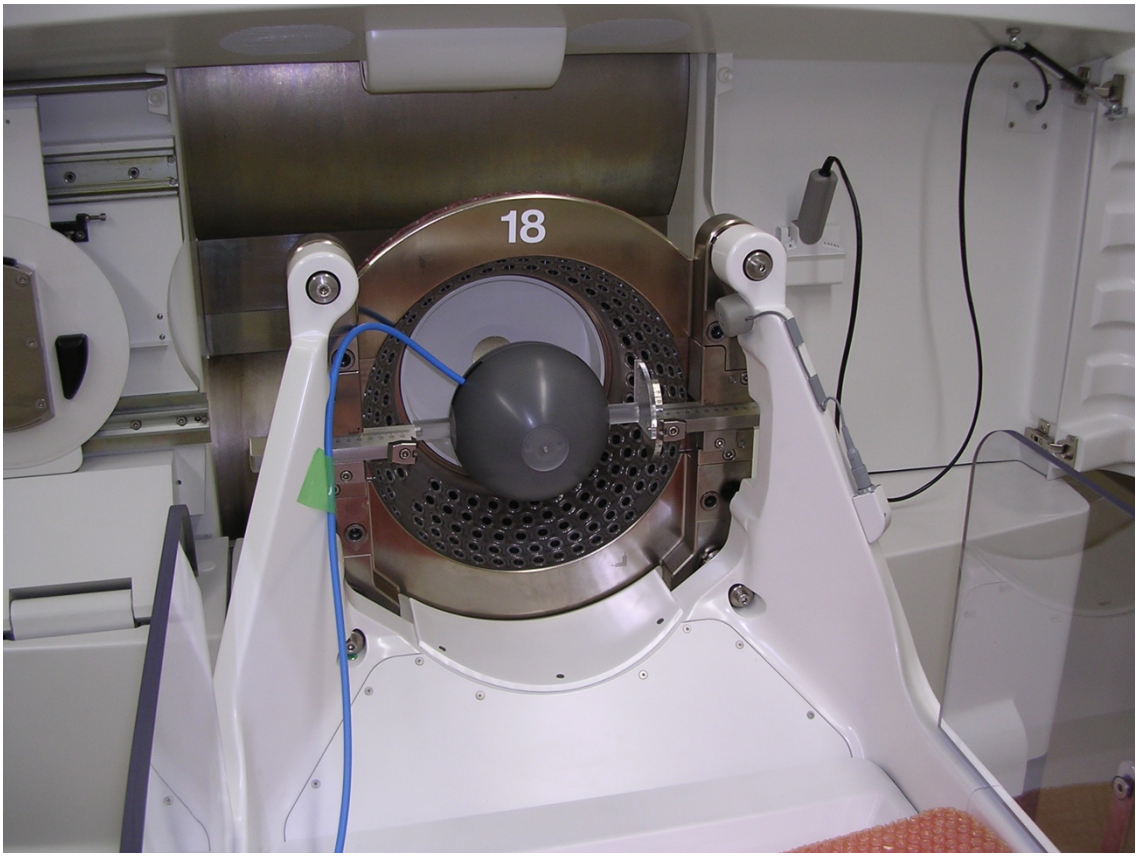


図 9　ガンマナイフ出力線量校正の様子．中央部の灰色の球体が出力校正用球形ファントムである．

登録されている．

シミュレーション体系は上述の校正条件と同様に，直径 16 cm の球を数値ファントム（材質：水，密度：1.0 ㎝^{3}）として，中心が焦点位置と一致するよう設定した．18mm コリメータ線源ファイルを用いて，シミュレーションを行い，焦点位置吸収線量として，ファントム中央に設定した半径 0.25 cm の球形領域内部に付与されたエネルギー（MeV）の総和を求めた．同時に焦点を通る 1 mm 厚の xy 平面を設定し，1 mm×1 mm×1 mm のボクセル内に付与されたエネルギー（MeV）の総和を各ボクセルで求め，相対線量分布プロファイルを得た．

次に，最大線量の比較の手順を示す．EGS5 により得られる関心領域（ROI）内のエネルギー付与（MeV）は，統計的なゆらぎを持つ期待値であり，MeV particle^{-1} で表される．MeV をジュールに換算し，ROI 内の水の質量で除する事により，粒子あたりの水吸収線量（Gy particle^{-1}）とした．これと比較する実機出力は，現在ガンマナイフに装備されているコバルト線源の校正文書に記載されている線源交換時の放射能（s^{-1}）より求めた．コバルト 60 は 1.17MeV と 1.33MeV の光子 2 つを 1 壊変でカスケード上に放出することより，放射能（s^{-1}）を 2 倍し，1 秒間あたりの放出粒子数（particle s^{-1}）を求め，装置校正時の 1 分間あたりの放

出光子数（particle min^{-1}）を算出した．校正時の線量率（Gy min^{-1}）を校正時の 1 分間あたりの放出光子数（particle min^{-1}）で除する事により，粒子あたり線量（Gy $particle^{-1}$）を求め，シミュレーションによって得られた粒子あたりの線量（Gy $particle^{-1}$）と比較した．

2.1.8.2. 頭蓋外領域の妥当性確認

頭蓋外領域での被ばく状況に近い条件での実測を行い，シミュレーションによる計算値と比較することで，シミュレーション体系の妥当性確認を行った．直接線の散乱体として患者頭部を模擬して，焦点には，頭蓋内領域の確認と同様に 16 ㎝球体ファントムを設置した（図 11）．また，カウチ上に患者体部を想定し，40 ㎝×40 ㎝のスラブファントム（タフウォーターファントム，京都化学）を 22 ㎝の厚みになるよう積み上げて設置し（図 10），ファントム中央での水吸収線量を測定した．測定位置は，胸骨付近を想定した焦点からの距離 32 ㎝，及び腹部中央付近を想定した焦点からの距離 50 ㎝の 2 点とした．この実測配置では，球体ファントムと平板ファントムの間に距離があるが，これは，妥当性の評価を容易にする為，単純化した結果である．実際の患者においても，頭部に比べ頸部が細く，また，肺が存在している為，この条件を複雑になりすぎない様に再現した．

頭蓋外を想定した測定点における測定対象となる放射線のエネルギーは不明であるため，線量計は，一般にエネルギー依存性が小さいとされる電離箱線量計（PTW 社製 Farmer 型電離箱線量計 TN30013）を使用した．電位計は PTW 社製 UNIDOS webline を使用し，測定レンジは Low を用いた．この線量計は，国家標準に対して校正済みでコバルト 60 ガンマ線に対して水吸収線量校正定数を取得してある．頭蓋外領域の測定では，測定値は，非常に小さな値となることが予測されたため，測定に先立ち，照射室外及び照射室内カウチ上にて，600 秒間のリーク電流の測定を行い，測定時間中のリーク電荷を確認した．照射開始後，測定電流値が安定したことを確認してから，10 分間の測定を 3 回繰り返し，その平均値を 10 で除する事で 1 分間あたりの測定電荷量とした．この 1 分間あたりの測定電荷量に，リーク電荷及び気温・気圧補正を行った後，水吸収線量校正定数を乗ずることで測定点における水吸収線量率（mGy min^{-1}）を得た．シミュレーションによる計算値との比較の為，この測定点における水吸収線量率から，装置の当日の出力（Gy min^{-1}）を 100％とした時の測定点における相対線量強度（％）を求めた．この装置の当日の出力とは，18mm コリメータを用いて，校正用のポ

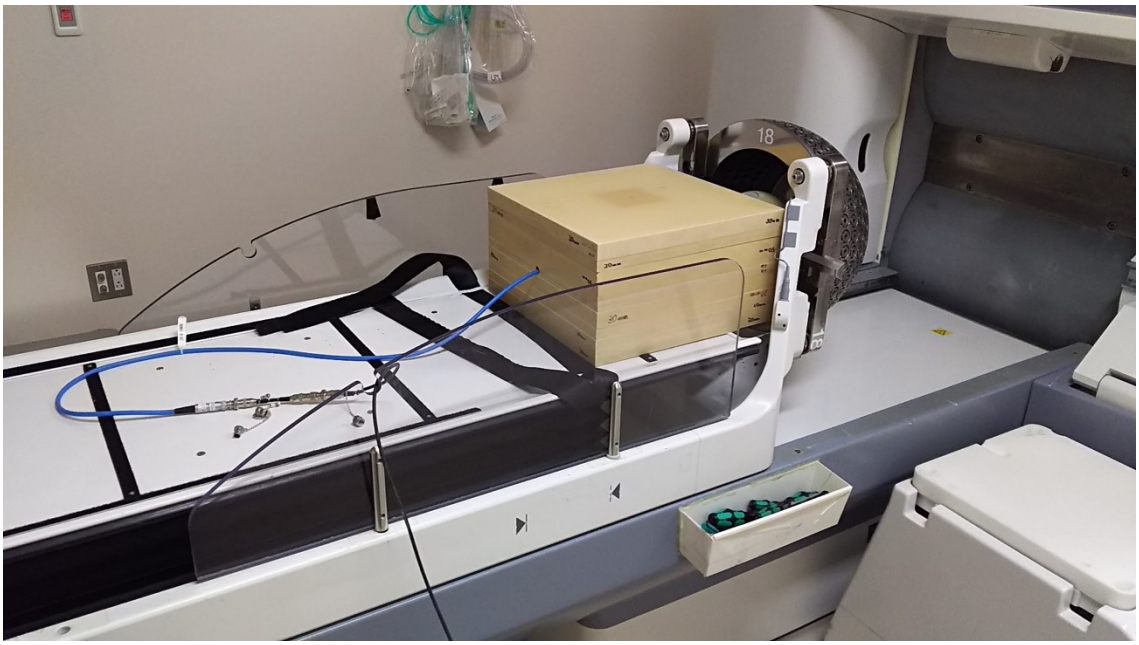


図 10　頭蓋外線量実測時の様子．カウチ上にスラブファントムをのせ，中央に電離箱線量計を挿入してある．

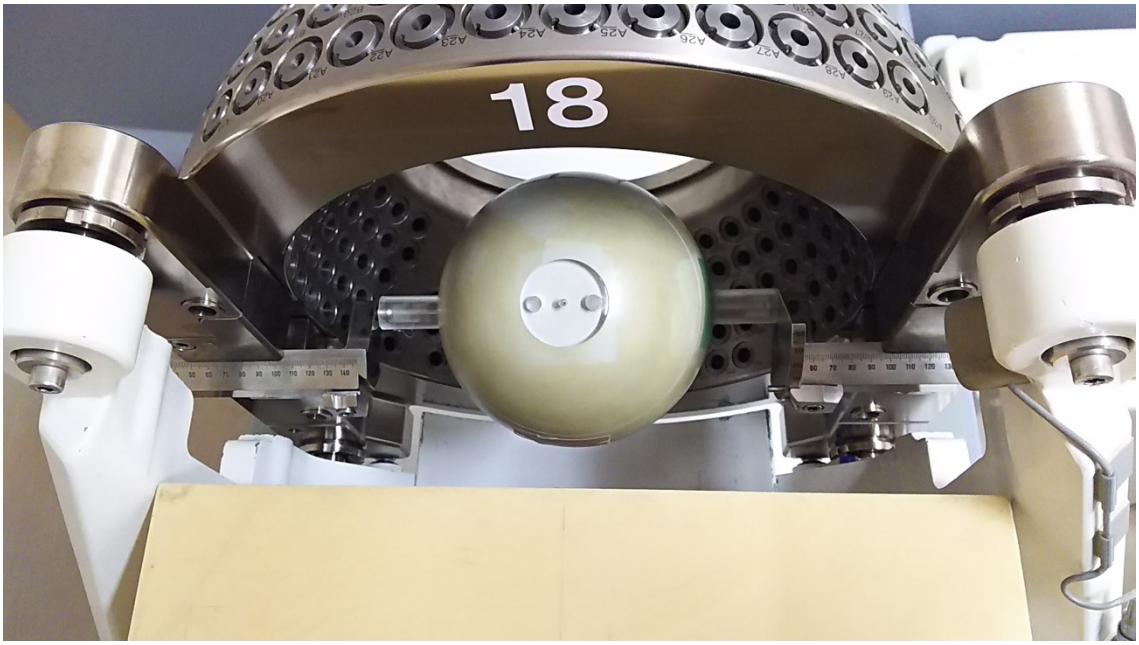


図 11　ポリスチレン製球形ファントム．頭蓋外線量実測の際に患者頭部を模擬する散乱体として，ファントム中心が焦点に一致するよう設置した．

リスチレン球体ファントムに照射した場合の中心における水吸収線量率（Gy min^{-1}）を意味している．

一方でシミュレーションでは，実測と同様にガンマナイフ装置焦点に中心が一致するよう直径 16 cm の球体を数値ファントムとして配置し，内部の材質は水（密度：1.0 g cm^{3}）に設定した．線量計の測定点と一致するよう焦点から 32 cm 及び 50 cm 離れた位置に半径 1 cm の球体をスコアリング用 ROI として設定し，さらにその周囲を実測に使用したスラブファントムと同じサイズの直方体（x: 40 cm × z: 40 cm × y: 22 cm）で囲んだ．直方体及びスコアリング用 ROI ともに材質は水に設定した．スコアリング用 ROI 内で起こったエネルギー付与を記録し，シミュレーションに使用した 18 mm コリメータ線源ファイルに対する初期粒子数で除する事により MeV initial $particle^{-1}$ とし，2.1.8.1 の頭蓋内領域の妥当性確認で得た焦点位置における出力計算値に対する割合を求め，実測との比較を行った．

2.1.9. 統計誤差

本研究で行うモンテカルロ法を用いたシミュレーションは確率的なシミュレーションであり，有限個の初期粒子を用いるため，最終的に得られる物理量は確率的なゆらぎを持つ．本研究では，以下のように統計誤差の計算を行った．

ガンマナイフの 201 個の線源の内，1 つの線源を起点とするシミュレーションを 201 個独立して行う．この時，n個の並列計算でシミュレーションを行うことで，j番目の線源からの特定の位置での線量x^jについて，$\{x_1^j, x_2^j, \cdots, x_n^j\}$ のn個の線量値の集合を得る．線量 x^j の期待値は，n個の並列計算の平均値であり，

$$\bar{x}^j = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} x_i^j$$

となる．この時，$\{x^j\}$についての不偏分散$v_{x^j}^2$の平方根 σ_{x^j}を 1 つの線源からのシミュレーション結果についての統計誤差とした．

$$\sigma_{x^j} = \sqrt{v_{x^j}^2} = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(x_i^j - \bar{x}^j\right)^2}$$

最終的な 201 個の線源全てからの合算線量をXとする，すなわち，

$$X = f(x^1, \cdots x^{201}) = \sum_{j=1}^{201} x^j$$

このとき，Xの期待値は，

$$\bar{X} = \sum_{j=1}^{201} \bar{x}^j$$

となる．x^jは互いに独立であるので，Xの不偏分散は，誤差伝搬の法則より，

$$v_X^2 = \left(\frac{\partial f}{\partial x^1}\right)^2 v_{x^1}^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial x^2}\right)^2 v_{x^2}^2 + \cdots + \left(\frac{\partial f}{\partial x^{201}}\right)^2 v_{x^{201}}^2$$

$$= (1)^2 v_{x^1}^2 + (1)^2 v_{x^2}^2 + \cdots + (1)^2 v_{x^{201}}^2$$

$$= v_{x^1}^2 + v_{x^2}^2 + \cdots + v_{x^{201}}^2$$

で計算できる．このX についての不偏分散v_X^2 の平方根σ_Xを統計誤差として結果に記載した．

2.2. 結果

ガンマナイフのシミュレーションモデルを作成し，頭蓋内領域，頭蓋外領域に分けて妥当性確認を行った．第一段のシミュレーションで，コバルト線源部からセカンダリコリメータ終端までのシミュレーションを行った．コバルト線源 1 つあたり3.6×10^7ヒストリのシミュレーションを 201 個，線源全体で7.2×10^9ヒストリの総計算時間は，34104 時間（約 1421 日間）であった．全ての計算を 36 コアの並列計算で行ったため，実計算時間は，977 時間（約 40 日間）であった．次いで，第一段の結果を用いて，第二段の 18 mm ファイナルコリメータ終端までのシミュレーションを行った．ファイナルコリメータ終端までのシミュレーションは，ヒストリ数 1.5×10^8 回，総計算時間 616 時間 42 分（約 26 日間），実計算時間 17 時間 51 分であった．

2.2.1. キャリブレーションファントム中央での出力と線量プロファイル

キャリブレーションファントム中央における水吸収線量の LGP 計算値に対する本モデル計算値の差は，-5.5 %となった．

LGP 及びシミュレーションによる x 軸方向の線量プロファイルを図 12 に示す. プロファイルの作成に用いた各計算点における相対標準偏差は, 平均で 5.9%（最大：13.2%，最小：3.0%）であった．中央の平坦領域（x＝－6 mm～＋6 mm）では，平均値にややばらつきがあるものの統計誤差の範囲内で平坦なプロファイルと見なせる結果となった．この範囲の相対標準偏差は，3.1%で LGP との差は 1 標準偏差の範囲内であった．シミュレーションから得られたプロファイルの半値全幅（Full Width at Half Maximum：FWHM）は，24.6 mm，LGP は，25.2 mm であった．LGP が計算した領域（-15mm～+15mm）における LGP とシミュレーションの差は平均で-1.45%であった．

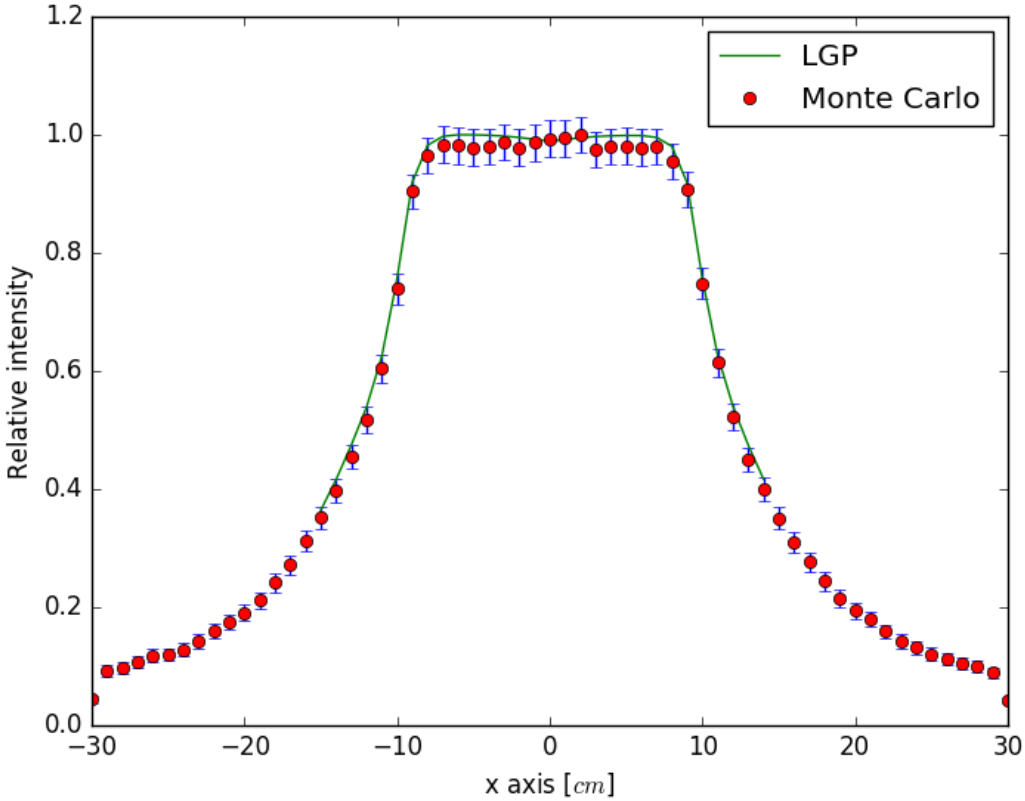


図 12　LGP 及びモンテカルロシミュレーションによる X 軸方向相対線量プロファイル．LGP，Monte Carlo 共に最大値で規格化している．エラーバーは Monte Carlo 計算値の 1 σ を示す．

2.2.2. 頭蓋外領域線量のシミュレーションと実測比較

頭蓋外領域における実測との比較を図 13 に示す．焦点からの距離 32 cm の測定点における水吸収線量は 3.932±0.005mGy，距離 50cm 点では，2.541±0.002mGy であった．測定時点における装置の出力線量は 1.443Gy min^{-1} で，これより算出した出力線量に対する相対線量は，距離 32cm 点は 0.027%，距離 50 cm 点では，0.018%であった．シミュレーションで求めた距離 32cm 点での出力線量に対する相対強度は 0.026±0.005%, 距離 50cm 点では, 0.013±0.005%であった．

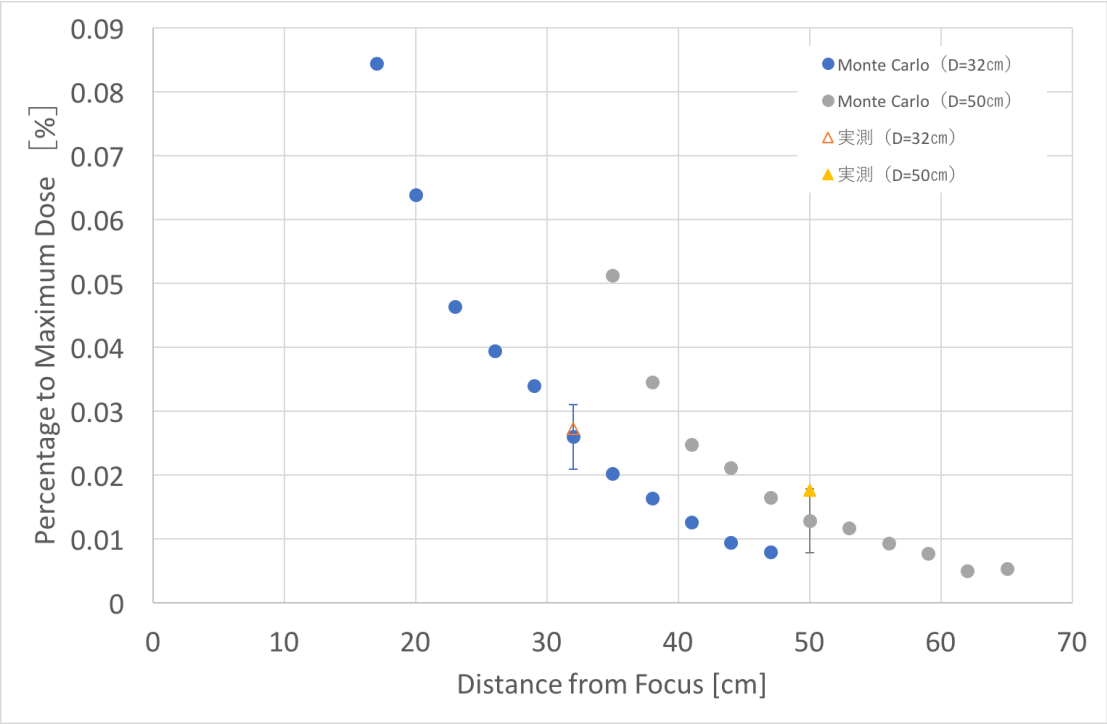


図 13　頭蓋外領域における実測とシミュレーションの比較．32cm 点及び 50 ㎝点の縦棒はそれぞれの位置での計算値に対する相対標準偏差（1 σ）を示す．

2.3. 考察

本章では，頭蓋外被ばくを検討するためのガンマナイフモデルを作成した．このモデルを用いてモンテカルロシミュレーションを行い，結果を LGP 計算値及び電離箱線量計を用いて得られた結果と比較することで，モデルの妥当性確認を行った．

出力線量の比較において，-5.5%の差が見られたものの，焦点位置線量分布のプロファイルでは，ビームの幅や照射野辺縁部に見られる線量変化が急峻な領域の角度等，全体的な形状は非常に良い一致を示していた（図 12）．

出力線量の差に影響した要因として，１）コバルト 60 線源の放射能の不確かさ，２）出力線量実測に関わる不確かさ，及び３）分割シミュレーションを行ったことによる誤差の拡大が考えられる．１）の不確かさについては，線源供給業者による校正証書にその校正における不確かさの記載があり，不確かさは，±5%である．また，ユーザーによるガンマナイフ装置のの出力校正は，ベンダーの提供する ABS 製球形ファントムを利用して行われるが，ガンマナイフのような特殊な配置による水吸収線量測定のプロトコルは現状，日本国内はもとより海外においても存在しない[55][56]．その為，現状行われているガンマナイフの

出力線量測定法の不確かさについては明らかではない．Linac における水吸収線量の標準測定を考慮すると数%程度の不確かさは存在すると考えられる．シミュレーションを分割して行っている影響は，ガンマナイフの様なナロービームによる照射野内の線量分布では，ブロードビームの場合と異なり散乱線の影響が少ない．このことから，この平坦部領域線量は主に直接線に起因するが，直接線は，コリメータ開口部の空気層を進んでくるため，放出位置から患者に入射する直前まで，経路途中での相互作用の影響が少なく，角度分布の広がりに乏しい．本研究のコバルト 60 線源モデルは，漏洩や散乱の影響を考慮するために初期粒子を 4π 方向へ等確率で放出している．この中で直接線成分となるのは，線源よりプライマリ，セカンダリ及びファイナルコリメータの開口部に向かうビームである．開口部までの距離と開口部の径を考慮すると，総放出粒子の約 1/271 にまで減少してしまう．本研究の初期流出粒子数は，一線源あたり 3.6×10^{7} 個であるので，直接線となる粒子数は 10^{5} 個のオーダーとやや少ない状態である．このやや少ない状態の直接線を含んだ線源ファイルを二段目シミュレーションと三段目シミュレーションで増幅して使用していることで，誤差が拡大されているかもしれない．この影響は，線量分布プロファイルの中心付近については線量

のばらつきがやや大きい結果からもうかがえる．

頭蓋内領域に対するモンテカルロシミュレーションは，これまでにも多くの報告がなされており，良好な一致が示されているが，ほとんどが相対的な線量分布を用いている[54], [57]–[69]．本研究においても，最大線量で規格化した線量分布プロファイルは，良好な一致を示しており（図 12），出力線量に対する相対値を用いての検討は可能であると判断できる．

頭蓋外領域に対するベンチマークにおいて，実測した 2 点の装置出力に対する相対線量は共にシミュレーションと良い一致を示していた（図 13）．頭蓋外被ばくに対するモンテカルロシミュレーションに関する報告は過去には見られないが，Oishi らが線源収納時における装置周辺の空間線量当量率のモンテカルロシミュレーションを報告している[70]．MCNP5（Monte Carlo N-Particle Version 5）コードによるシミュレーションと電離箱式サーベイメータによる実測の比較で，カウチ上，焦点からの距離 70 ㎝の点について，シミュレーションと実測の比を 2.3 と示している[70]．この報告はガンマナイフ Perfexion が対象であり，直接の比較は出来ないが，本研究における距離 50 ㎝点でのシミュレーションと実測の比は 0.72 で統計誤差の範囲内で実測値と一致している．Oishi らは実測値との誤

差が大きい計算点について，装置内部の線源駆動機構やカウチといった構造を省略した影響であると述べている[70]．また，Linac における照射野外被ばくシミュレーションの知見より，治療ビームの経路のみを考慮した簡易的なモデルは，装置からの漏洩成分を再現できず，不適切であるとされている[1]．本研究では，ガンマナイフをカウチ構造も含めて精密にモデリングすることにより，測定値と計算値の一致度を大きく向上する事ができたと考えられる．

第3章. 頭蓋外被ばくの要因解析

3.1. 方法

本章では, 第 2 章で検証を行った装置モデルを用いて, 頭蓋外被ばくに寄与する要因の解析を行った.

3.1.1. 装置内壁部における漏洩線の強度分布

シミュレーションに用いる 18mm コリメータの線源ファイルを解析し，装置内壁面側の空気部に入った粒子の位置座標を用いて，装置内壁面の何処から漏洩が多いかを解析した. シミュレーションモデルの線源ファイルを解析し, 粒子を 1）直接線，2）漏洩線の 2 種類に弁別した．コリメータ開口部を通り，初期エネルギーである 1.17MeV 及び 1.33MeV を保っているものを直接線，それ以外のものはすべて漏洩線と定義した. 漏洩線に属する粒子の位置情報から, 漏洩線粒子の点群密度を算出し（図 14 参照)，3 次元空間内の最大点群密度で規格化した相対点群密度マップを作成し, 可視化を行った. 点群密度の計算方法としては，空間内の任意の点 p_i について p_i を中心とする半径 r の探索範囲にある点の数 N_i を数え，探索範囲の体積 V_i で除する方法を用いた．解析はガンマナイフ線

源を 5 つのグループに分けて行った．患者側に最も近い位置に並べられている 44 個をグループ A とし，配列の段毎に B，C，D，E とした（図 15 参照）．

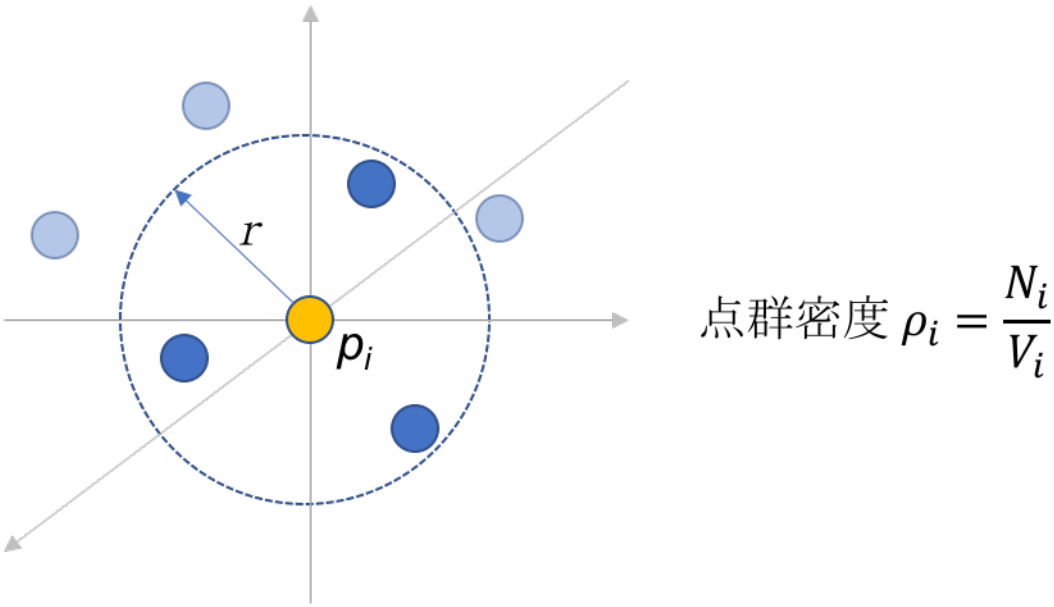


図 14　点群密度の定義．空間内の任意の点 pi について，p_i を中心とする半径 r の探索範囲内にある点の数 N_i を数え，探索範囲の体積 V_i で除する．

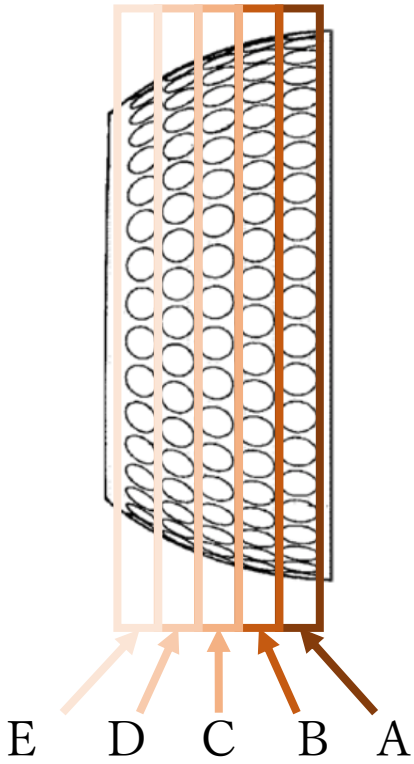


図 15　線源強度マップ作成時のグループ分け．図はガンマナイフのコリメータヘルメットを横方向から見たときの模式図．患者側に近い位置から A～E のグループに分け解析を行った

3.1.2. 人体模擬ファントムの配置

ガンマナイフ治療における頭蓋外領域の被ばくについて，下肢を除いた領域まで検討するため，頭部を装置焦点位置に設定すると想定し，人体模擬ファントムとして，直径 16 ㎝の半球に直径 16 ㎝，長さ 90 ㎝の円柱を組み合わせた半球円柱形状を球体部の中心が装置焦点に一致するように配置した．人体模擬ファントムの材質は均一な水（密度 1.0 ㎤）とした（図 16）.

人体模擬ファントムに対し，第 2 章で作成・確認した 18 mm コリメータの線源ファイルを用いて，装置内壁部（図 16 の赤線の位置）から粒子輸送のシミュレーションを行った．ファントム内に，焦点距離 10 cm から 2 ㎝間隔で記録用 ROI を 40 個設定し，ROI 内部で起こったエネルギー付与を収集した.

3.1.3. 頭蓋外被ばく線量と焦点からの距離の関係

半球円柱ファントム内各距離に設定されている ROI 内で発生した電子からのエネルギー付与（MeV）を記録する．各 ROI 内の値を，2.2.1 の頭蓋内被ばく線量の検証で求めた球体ファントム中央での計算値で除する事で，焦点からの距離毎の相対線量強度を求めた.

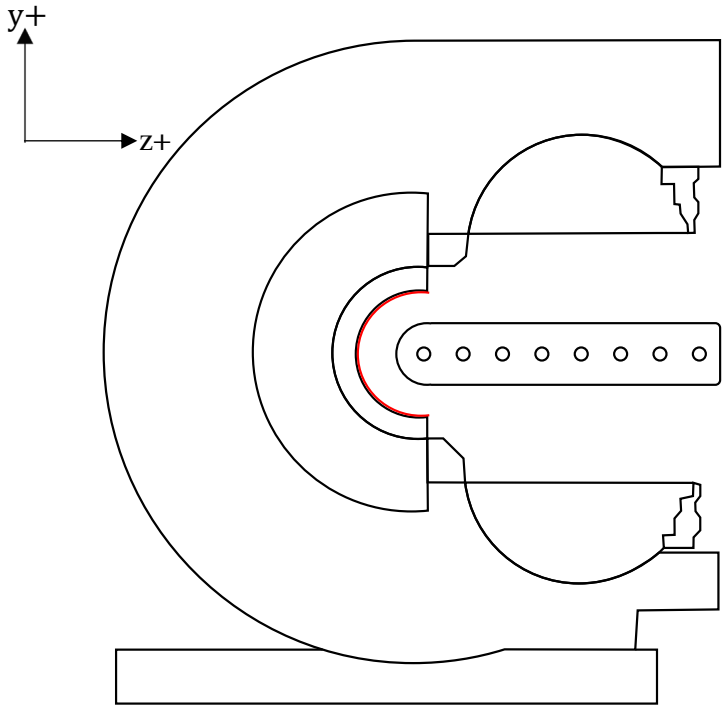


図 16　シミュレーション体系の模式図. ガンマナイフ装置全体のモデルに頭部を半球状とした半球円柱型人体模擬ファントムを設定した．焦点を始めとするファントム内部にスコアリング用 ROI を 41 個配置し（本図では簡便の為，8 個で描いた），内部のエネルギー付与を記録する．ファントム，ROI ともに内部の材質は水とした．

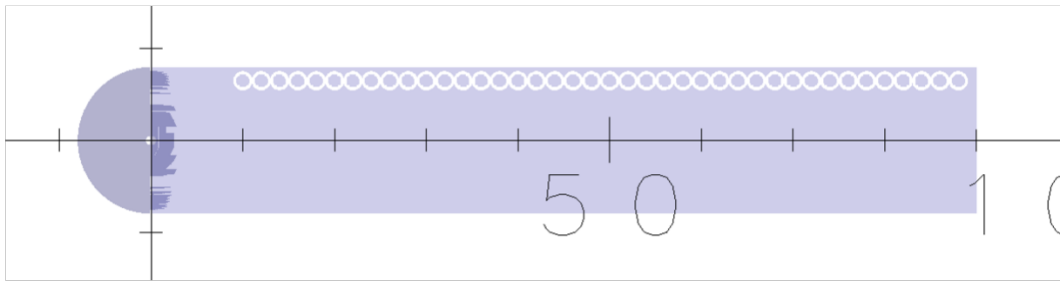
3.1.4. 頭蓋外被ばく線量に対する直接線の寄与割合

3.1.1 と同様に線源ファイル内の粒子を１）直接線，２）漏洩線に分類した．3.1.3 と同様の体系に対し，粒子輸送開始時に，線源粒子が漏洩線と判定されたら，直ちに粒子輸送を停止することで，直接線成分のみ抽出してシミュレーションを行った．得られた結果を 3.1.3 の結果と比較し，頭蓋外線量に対する直接線成分の寄与割合を装置からの距離毎に求めた．

3.1.5. 表面線量と深部線量の関係

ファントム中心軸に設定した ROI に加え，ファントム上側深さ 1.5 ㎝に直径 2 ㎝の球形 ROI を設定した（図 17）．得られた結果を 3.1.3 のシミュレーションで得られた深さ 8 ㎝の結果と比較した．

ファントム表面（深さ1.5㎝）



ファントム中心（深さ８㎝）

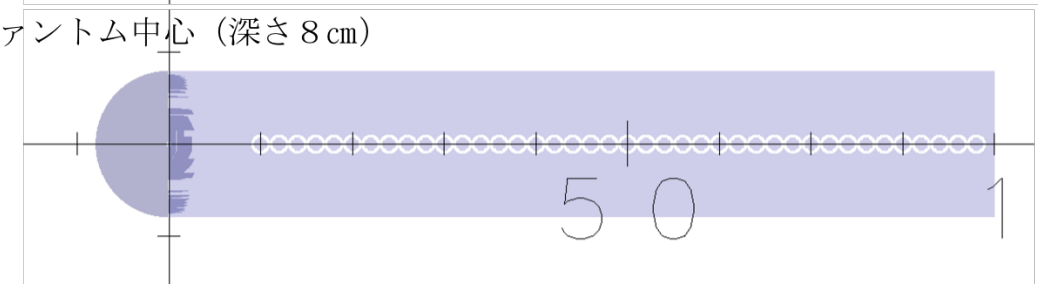


図 17　表面線量の計算に用いた ROI の位置.

3.1.6. 焦点からの距離に伴う平均入射エネルギーの変化

深さ 1.5 ㎝及び 8 ㎝（ファントム中心）に設定した ROI 内に粒子が入射した時，その全エネルギー（MeV）を記録し，入射した粒子の数で除する事で深さ及び焦点からの距離に伴う平均入射エネルギー（MeV particle^{-1}）を求めた.

3.2. 結果

3.2.1. 装置内壁部における漏洩線の強度分布

図 18 及び図 19 に装置内壁における漏洩線の分布を示す． ヘルメット及びリークシールドの患者側壁全体に漏洩線が出ており，全体の形状が最大点群密度に対して，点群密度 1%以下の青い点として表示されている．いずれの線源グループについても，コリメータホールに当たる位置に，最も高い粒子密度が観察された．線源グループ（A～E）の違いにより，漏洩粒子の密度の分布に大きな違いが見られる．特に，患者が入る装置内壁面側への漏洩は，グループ A，B のような装置内壁面に近い位置に配置されている線源から多く，D，及び E のような比較的遠い位置に配置された線源からはコリメータヘルメット後部への漏洩が多かった．グループ A，B，及び C で見られる装置内壁面側での高粒子密度領域は，リークシールドの 4 隅及び中央の切り欠き部にみられ，特にリークシールド 4 隅の領域は，コリメータ開口部に見られる高粒子密度領域よりも高い赤色の領域が見られた．

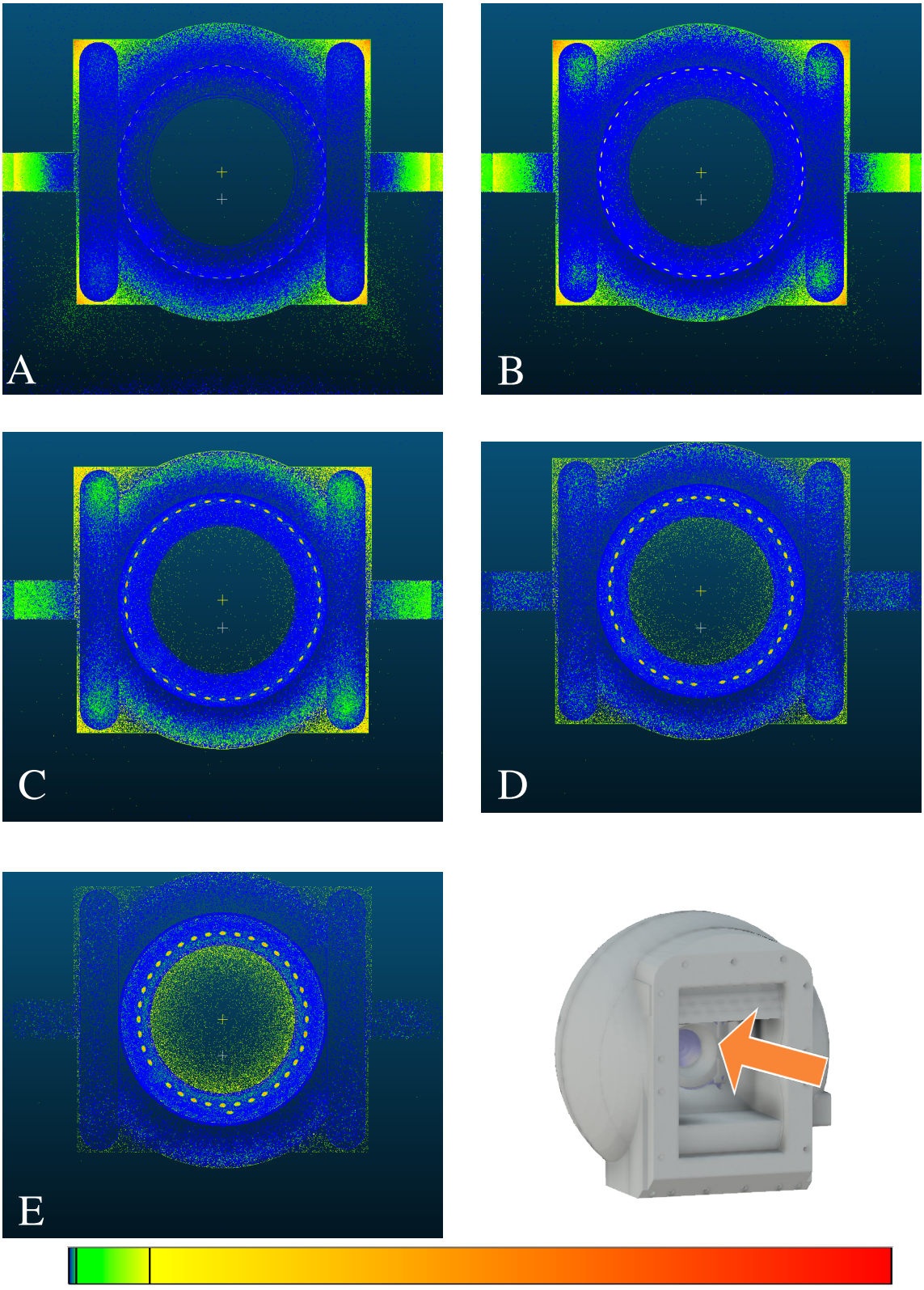


図 18　ガンマナイフ装置内壁面における漏洩線の点群密度マップ正面図．図中の色は最大点群密度に対して，赤が 100%，10%以上が黄色，1%が緑，青は 1%以下の強度を示す．

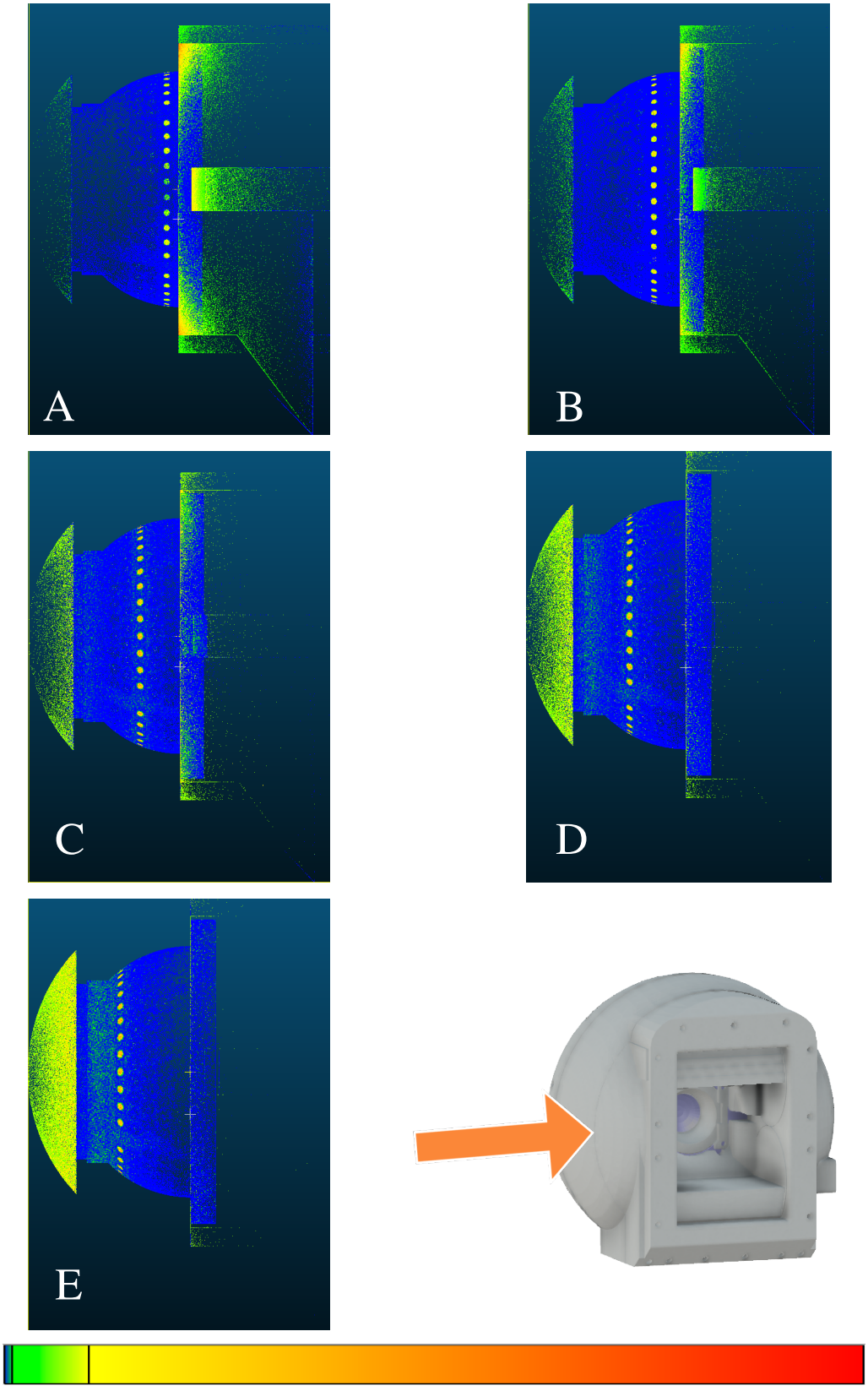


図 19　ガンマナイフ装置内壁面における漏洩線の点群密度マップ側面図．図中の色は最大点群密度に対して，赤が 100%，10%以上が黄色，1%が緑，青は 1%以下の強度を示す．

3.2.2. 頭蓋外被ばく線量と焦点からの距離の関係

図 20 に半球円柱ファントム中心軸における相対線量強度と距離の関係を示す．参考の為，Yu らが行った人体模擬ファントムと TLD による実測の結果[40]も併記した．シミュレーションの総計算時間は 4892 時間（約 203 日），並列計算による実計算時間は，138 時間（約 6 日）であった．シミュレーションの各計算点に対する統計誤差（1 σ）は，1.5 %（d：10 cm）～12.5 %（d：86 cm）の範囲であった．頭蓋外被ばく線量は，全体として焦点からの距離が遠ざかるに従って，指数関数的に減少している．10 cmから 20 cm付近の焦点に対して距離が近い領域まで急激に減少するが，22 cmから 30 cmの範囲に置いてやや減少がなだらかになる．半球円柱ファントム内での強度は，ベンチマークで行ったスラブファントム内の強度よりも 0.015%程度高いレベルであった．また，22 cmから 30 cmの減衰速度が変化する領域は，スラブファントムに対しては見られない．距離 36 cm及び 68 cm点における相対強度は，Yu らが Rando ファントムで測定した線量とほぼ同等のレベルであった．距離 18 cmの計算点では Yu らの結果と大きく乖離した．

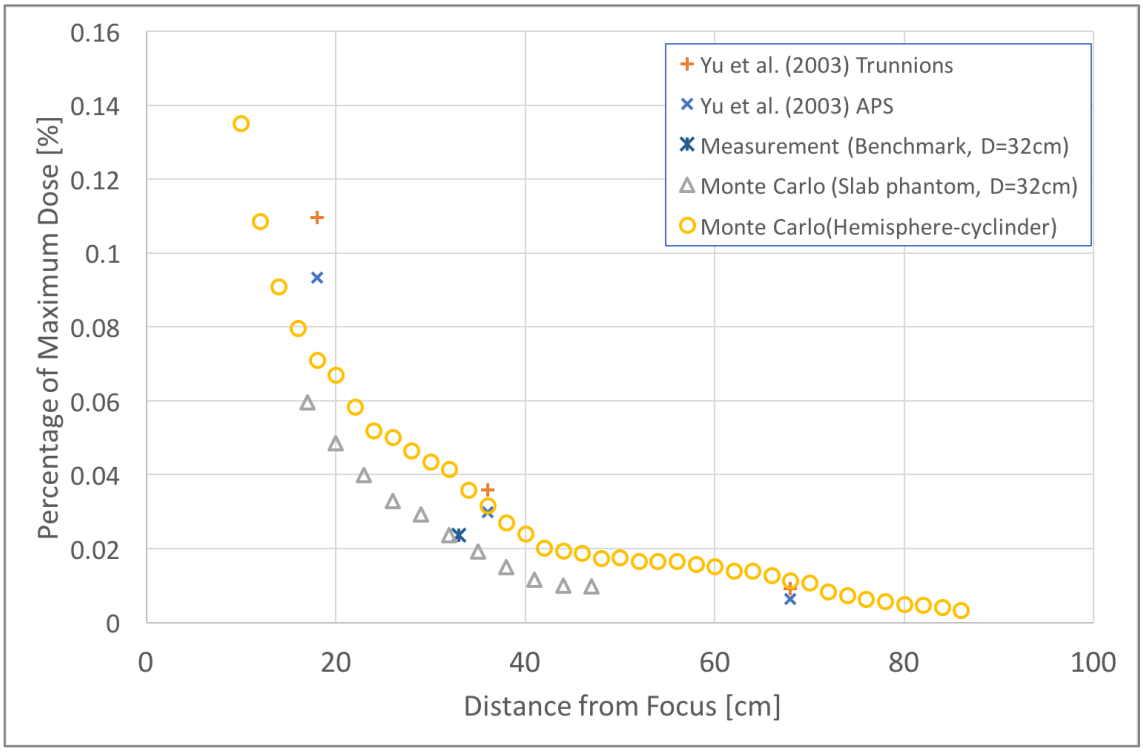


図 20　半球円柱形状ファントム中心軸における相対線量強度と距離の関係. 比較のため, Yu らの Rando ファントムによる実測値及び, 本研究のベンチマークテストにおける距離 32 cmでの実測値及びモンテカルロシミュレーション計算値を併記した.

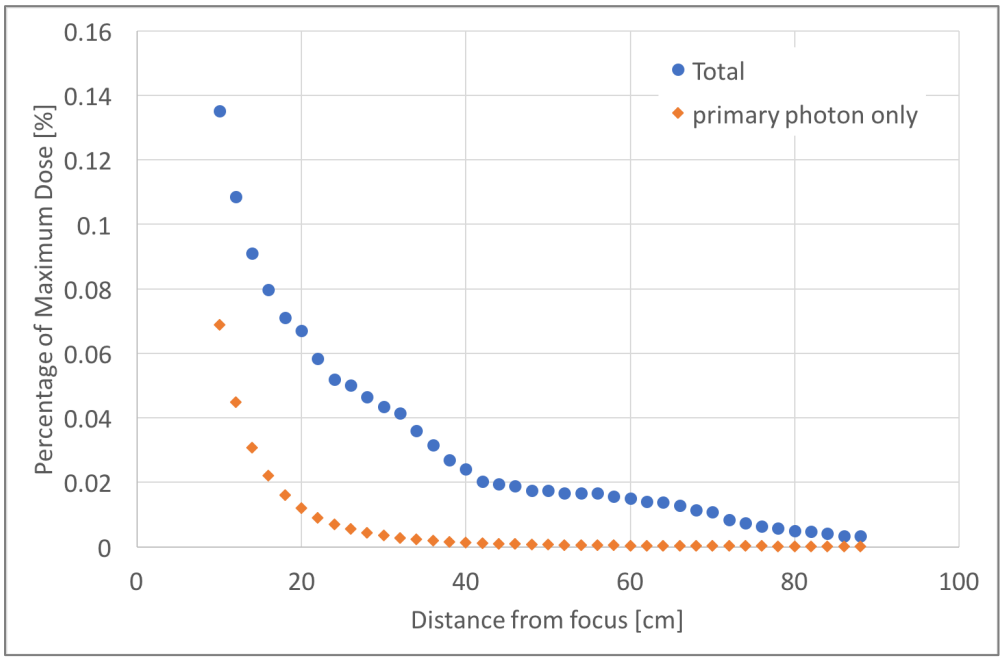


図 21　直接線成分からの相対線量強度と距離の関係.

3.2.3. 頭蓋外被ばく線量に対する直接線の寄与割合

図 21 に直接線成分からの頭蓋外被ばく線量を示す. シミュレーションの各計算点に対する統計誤差（1 σ）は，1.9 %（d：10 cm）～29.3 %（d：88 cm）の範囲であった．直接線成分からの寄与は，10 cmの距離では，頭蓋外被ばく線量に対して，50.8%の割合を占めていた．その後，距離の逆自乗に近い速さで急激に減少している．26 cmの位置で寄与割合 1%以下となり，その後，変化は緩やかである． 直接線成分の寄与には, 全ビームの減衰曲線に見られるような距離 30 cm 付近の変化は見られない.

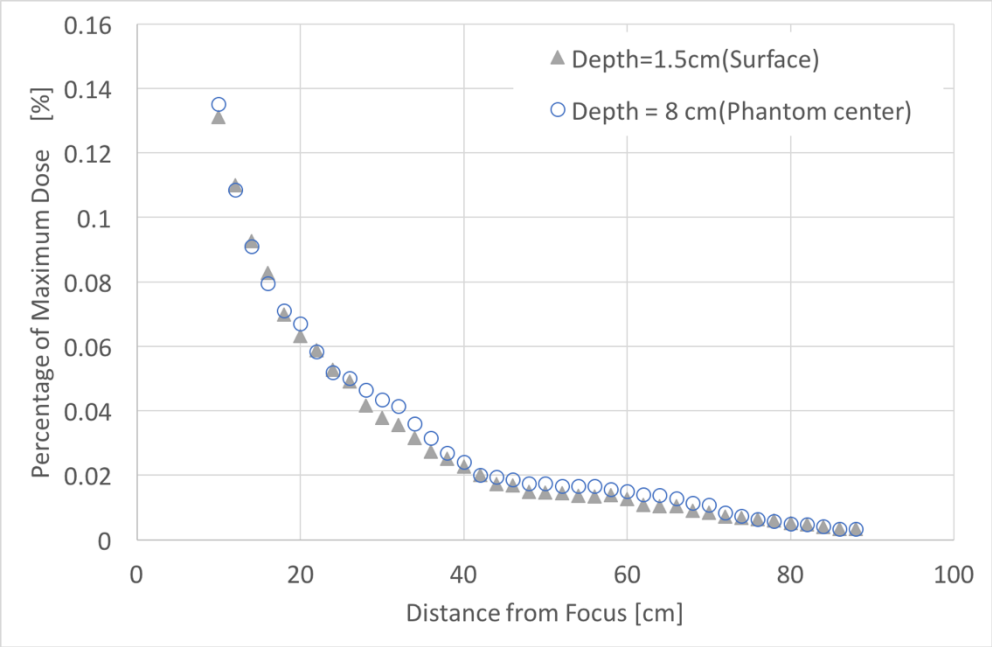


図 22 表面線量と深部線量の関係.

3.2.4. 表面線量と深部線量の関係

図 22 に表面線量と深部線量の関係を示す. シミュレーションの各計算点に対する統計誤差（1σ）は，1.7％（d：10 cm）～12.4％（d：88 cm）の範囲であった．距離 28 cmから 74 cmの範囲で表面線量に対して，深部線量が，平均 17%高い．深部線量は表面線量と比べると距離 30 cmから 40 cmの領域で，減衰の様子が変化している．焦点に対して遠い領域ではほぼ同じ線量で，焦点に対して 20 cmよりも近い領域には，一定の関係は見られなかった.

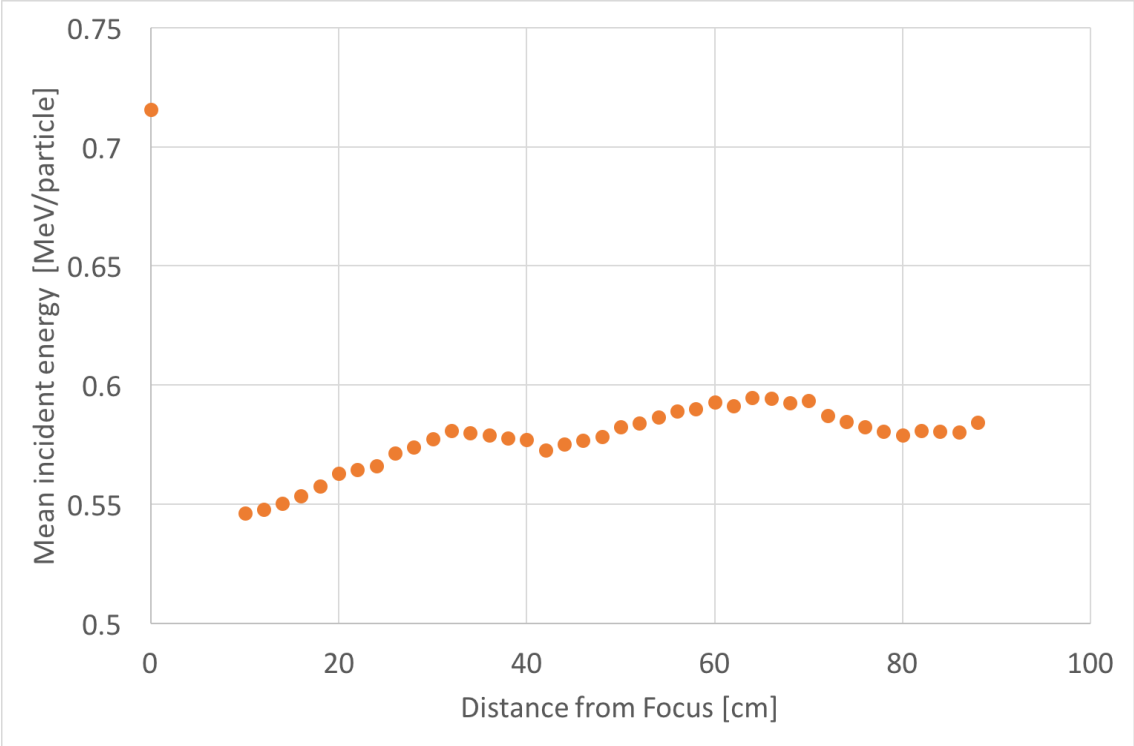


図 23 焦点からの距離と ROI への平均入射エネルギーの関係.

3.2.5. 焦点からの距離に伴う平均入射エネルギーの変化

図 23 に，焦点からの距離と ROI に入射した平均エネルギーの関係を示す．焦点では平均 716keV を示していたが距離 10 cmにおいては，546keV までエネルギーは小さくなっていた．その後，距離が遠くなるに連れエネルギーは微増傾向を示しており，88 cm点では 584keV であった．距離 32 cmから 42 cmの計算点及び，距離 70 cm以降で，エネルギーの微増傾向には変化が見られる．

3.3. 考察

人体模擬ファントムに対する頭蓋外被ばく状況のモンテカルロシミュレーションを行い，被ばくに寄与する粒子の性質を検討した．頭蓋外被ばくへの寄与は漏洩線が支配的な寄与要因であったが，頭部や頸部に該当すると思われる近位では，頭部での体内散乱成分もまた寄与していた．Hasanzadeh らは，頭蓋外のどの領域においても被ばくに寄与する成分は患者頭部における体内散乱であると仮定していた[45]．しかし，本研究では直接線は頭蓋内や頸部などのごく近い領域，すなわち焦点からの距離 20 ㎝程度では，大きな割合を占めるが，それより遠方の領域では影響は小さくなることが明らかとなった．患者体部での被ばくの主要な要因は，装置遮蔽体からの漏洩線であった．この漏洩線は，２０１個のコバルト線源の内, A 段や B 段の装置内壁部に近い位置からのものが多かった．これは構造上，遮蔽体厚が，最も薄くなってしまうことによる．ガンマナイフのコバルト線源は Type B，Model C では共通の多重円配置が採用されている．A～E の各段は焦点位置から見ると全て等距離に配置されているが，頭蓋外臓器の位置から見ると A 段の線源は最も近く遮蔽体の実効厚も薄い．特に患者左右，真横の位置になる A11，A12，A33，A34 線源は内部鉛シールドの切り欠き部の

近傍になり，ここからの漏洩線が多くなる．距離 30 ㎝付近に見られる減衰の変化は直接線成分のみの結果には見られず，漏洩線の結果のみに認められる．この原因も内部鉛シールドの切り欠き部での漏洩線成分の増加にあると考えられる．この切り欠き部位と患者の間にはカウチのヘルメットサポート支柱があり，ある程度の線量を遮蔽していると考えられる．Yu ら[71]の結果において APS（Automatic Positioning System）を使用したほうが，頭蓋外被ばく線量が低く抑えられていた結果は，内部鉛シールドの切り欠き部により横方向からの漏洩線による影響が大きいところを APS の装置が遮蔽体として働いていた事を示唆している．このことから，妊婦や小児の治療を行う際に，この横方向からの漏洩線を意識して追加遮蔽を施すことは有効かもしれない．

頭蓋外被ばくに寄与する成分のエネルギースペクトルは平均 580keV 程度になっていた．この結果は，Drzymala らがガンマナイフ Model B のカウチ足側端部で測定した平均 600keV という結果[72]と同程度であった．エネルギースペクトルは焦点からの距離が離れるに連れ，微増傾向を示している．この理由として，焦点に近い領域では，直接線からの散乱成分が存在しているため，比較的低エネルギーであるこれらがこの領域の平均エネルギーを低下させているという

事が考えられる．また，焦点から 30 ㎝以遠の領域でも単調な増加ではないことから，装置内壁の複雑な構造の影響で変化している様子が確認できていると考えられる．本研究でシミュレーションのベンチマークに使用した PTW 社製 Farmer 型電離箱 TN30013 は，１MeV から 100keV 程度までのエネルギー依存性はほぼ 1.00 であるため，実測値に対するエネルギー補正は行わなかった．しかし，フィルム測定等，エネルギー依存性の確認を要する測定器を用いる際には測定点におけるエネルギーは，コバルト 60 から発生する平均 1.25MeV とは，変化していることを考慮し，エネルギー補正の検討等，注意が必要であることが明らかとなった．

表面線量と深部線量の関係は，焦点からの距離によって変化していた．26 ㎝程度の近い領域と，距離 70 ㎝以上の遠方領域では，両者の数値はほぼ同等であったが，中程度の距離では深部線量が表面線量に対して，10%～30%多い傾向を示した．この傾向は，過去に Model C についての表面－深部線量関係について報告した Yu[71]，Miljanic[48]いずれとも一致しなかった．本研究を含めた三者の違いは使用しているファントムである．Yu らは成人タイプの人体模擬ファントム，Miljanic らは小児型の人体模擬ファントムを使用している．今後，先行研

究と同型の人体模擬ファントムをシミュレーションに使用した直接の比較を行うことで表面線量と深部線量の関係についての物理的要因を明らかにすることができると考えられる.

第4章. 考察と展望

本研究の第 1 の目的は，頭蓋外被ばく状況をシミュレートできるモンテカルロ・シミュレーションモデルを構築し，その妥当性を実測によって確認することであった．Linac における照射野外被ばくに関するこれまでの研究より，照射野外被ばくに寄与する要因は，1）装置からの漏洩線，2）コリメータ部からの散乱線，3）患者体内での散乱線が考えられてきた[73]．特に，照射野内に向かう治療ビームが通る経路のみを組み込んだモデルでは，装置からの漏洩線が考慮できず，不十分であると指摘されていた[1]．これらの事を考慮し，本研究で構築したモンテカルロモデルでは，特にガンマナイフからの漏洩線の影響を再現すべく，コバルト 60 線源からの粒子放出角度は 4π 方向への等確率とし，さらにカウチも含めて装置全体の精密なモデリングを行った．その結果，第 2 章のシミュレーションの妥当性確認では，実測値とシミュレーション値が高精度に一致する結果が得られた．

本研究の第 2 の目的は，シミュレーションを用いて，頭蓋外被ばくに寄与する放射線の特性を検討することであった．特に 1）漏洩線の漏出部位，2）装置からの距離による入射エネルギーの変化，3）直接線の体内散乱による影響の強

さと範囲，4）患者表面線量と深部線量の関係についてシミュレーションを行った．　1）漏洩線の漏出位置は，装置内壁面に広く分布するが，特殊な装置構造が原因となり，特に多く漏出する部分が特定された．特に内部鉛シールドの一部に漏洩線が多いとみられる結果が得られ，この位置を意識した遮蔽対策は効果が大きいことが示唆された．2）頭蓋外領域におけるエネルギーは，550keV から 600keV の範囲で焦点からの距離とともに変化していた．3）直接線の体内散乱による影響は焦点に近い範囲に留まっており，距離 10 ㎝の位置で被ばく線量の半分ほどの寄与であった．4）患者表面線量と深部線量の関係については，明らかな傾向は認められず，さらなる研究が必要である．

本研究の成果は，これまで行われてこなかったガンマナイフによる頭蓋外被ばくのモンテカルロシミュレーションの実現可能性を示し，そこから得られる知見の一部を提示したことにある．従来，このような遠距離かつ低フルエンスな領域のモンテカルロシミュレーションは，計算時間が膨大になることが予想され実行されてこなかった．しかし，今日では，Reedbush のようなスーパーコンピュータの利用が広がって計算機環境が整い，実現可能となった．第 1 章で議論したように，ガンマナイフの頭蓋外被ばくに関しては諸説があり，一定の見解

が見出されていない．本研究で構築されたシミュレーション体系を発展させることで，照射野外被ばくに関して一意的な見解が提案できると考えられる．

本研究では，18mm コリメータによるシングルショット照射の場合，焦点から 42 ㎝より遠い位置では，出力線量の 0.02%の頭蓋外被ばく線量を受けることを示した．これは，最大線量 40Gy のシングルショット照射では，この領域への線量は 8 mGy 以下のレベルとなることを示している．ICRP によると，胎児に対する確定的影響のしきい値は 100mGy とされており[74]，このしきい値に対し，十分に低いレベルである事がわかる．ICRP はまた，胎児期被ばくによる小児がんの絶対リスク推定値を 10mGy 当たり 0.06%と提案している[74]．小児がんの発生確率は 0.2 から 0.3%と非常に低い為，個人レベルでの発生は非常に少ないと考えられ，本研究で示した 18mm コリメータシングルショット照射もこのレベルと考えられる．他のコリメータサイズの場合や実際の患者におけるマルチショット照射の場合については，同じ治療線量の場合でも照射時間が長くなる事が予想され，今後の課題である．これまでに実測により示されてきたガンマナイフによる頭蓋外被ばく線量に関して，臓器別に提示されることが多い in-vivo 測定の結果は，患者の特質や治療計画の内容により，被ばく線量が高いデータも

存在する．De Smedt らは，治療時に患者皮膚表面に線量計を貼り付けて測定した結果を提示しているが，甲状腺と胸部について測定対象患者群での平均線量がそれぞれ，96.6mGy 及び 38.8mGy であるとき，最大線量は 588.3mGy 及び 197.9mGy であったことを示している（共に n=227）[41]. 本研究の成果を利用して, 精度よく臓器吸収線量を推定可能な計算モデルを構築し, 治療計画装置との連携が出来れば, 同程度の品質の治療計画を複数作成し, 可能な限り頭蓋外被ばくを低減させるプランを採用するなど治療計画の段階で検討することが可能となる.

今後の展望としては，まず，残る 14mm，8mm，4mm の各コリメータサイズの線源シミュレーションデータを揃えるとともに，より詳細な人体形状に対する計算を可能にする事が考えられる. その為にはまず, 計算の高速化が欠かせない．現状，比較的単純な半球円柱形状の模擬ファントムに対する計算で 5 日間を要しているが, Rando ファントムとの比較や実際の症例での臓器吸収線量計算に利用する事を考慮すると，より複雑な形状のファントムに対する計算を行わなくてはならず, 計算量はさらに増加する. 本研究で作成したモンテカルロシミュレーションでは, 分散低減法等の高速化手法を使用していない為, 高速化の余

地は大きい．一方で，シミュレーション自体の高速化はもちろんであるが，モンテカルロシミュレーションによる詳細計算の成果を利用するシステムに発展させることも考えられる．このようなシステムは，臨床における放射線防護にも既に応用されており，例えば CT 撮影時の被ばく線量を計算するシステム Waza-Ari[75]もモンテカルロシミュレーションによる詳細計算の結果を利用するシステムである．さらに，治療計画装置で実装するなど臨床で使いやすいシステムまで開発をすすめることで，ガンマナイフにおける頭蓋外被ばくに関する研究の進展に貢献することを期待している．

謝辞

本研究は，東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座放射線治療学教室の研究室にて行った．本論文をまとめるにあたり，指導教官である東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座放射線治療学の中川恵一准教授には，なかなかご期待に添えない中，いつも温かい姿勢で見守っていただきました，深く感謝いたします．また，徳島大学大学院医歯薬研究部放射線科学系医用画像情報科学分野教授の芳賀昭弘先生には，研究の為の機材を始め，私の大学院生活のあらゆる部分を支えていただきました．ここに深く感謝いたします．東京大学医学部附属病院放射線科助教の名和要武先生には，論文執筆や実験に際し，常に励ましの言葉をかけて頂き，非常に多くのアドバイスによって支えて頂きました．深く感謝いたします．がん研究会有明病院の中野正寛氏には，親身な励ましと助言を頂き，大変なサポートと頂きました．ここに深く感謝致します．また，貴重な時間を割き，幾つものご意見を頂いた，東京大学医学部附属病院助教の花岡昇平先生を始めとする診断部門の皆様，物理グループの皆様に感謝致します．常に明るく気さくな雰囲気で私に接してくださった東京大学医学部附属病院専任講師の山下英臣先生を始めとする治療部の先生方，

秘書の豊田さん，放射線技師の皆様に深く感謝致します．最後に，私の大学院生活をいつも影から支えてくれた両親，私を支えてくれた家族に心から感謝いたします.

引用文献

[1] S. F. Kry, B. Bednarz, R. M. Howell, L. Dauer, D. Followill, E. Klein, H. Paganetti, B. Wang, C.-S. Wuu, and X. George Xu, "AAPM TG 158: Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy," *Med. Phys.*, vol. 44, no. 10, pp. e391–e429, Oct. 2017.

[2] IAEA, "IAEA Safety Reports Series No. 47 Radiation Protection in the Design of Radiotherapy Facilities," 2006.

[3] NCRP, "Second primary cancers and cardiovascular disease after radiation therapy.," vol. 170, 2011.

[4] A. B. de Gonzalez, R. E. Curtis, S. F. Kry, E. Gilbert, S. Lamart, C. D. Berg, M. Stovall, and E. Ron, "Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries," *Lancet Oncol.*, vol. 12, no. 4, pp. 353–360, Apr. 2011.

[5] A. T. Meadows, D. L. Friedman, J. P. Neglia, A. C. Mertens, S. S. Donaldson, M. Stovall, S. Hammond, Y. Yasui, and P. D. Inskip, "Second Neoplasms in

Survivors of Childhood Cancer: Findings From the Childhood Cancer Survivor Study Cohort," *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, no. 14, pp. 2356–2362, May 2009.

[6] A. K. Chaturvedi, E. A. Engels, E. S. Gilbert, B. E. Chen, H. Storm, C. F. Lynch, P. Hall, F. Langmark, E. Pukkala, M. Kaijser, M. Andersson, S. D. Fossa, H. Joensuu, J. D. Boice, R. A. Kleinerman, and L. B. Travis, "Second Cancers Among 104760 Survivors of Cervical Cancer: Evaluation of Long-Term Risk," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, no. 21, pp. 1634–1643, Nov. 2007.

[7] D. J. Brenner, R. E. Curtis, E. J. Hall, and E. Ron, "Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery," *Cancer*, vol. 88, no. 2, pp. 398–406, Jan. 2000.

[8] I. Diallo, N. Haddy, E. Adjadj, A. Samand, E. Quiniou, J. Chavaudra, I. Alziar, N. Perret, S. Guérin, D. Lefkopoulos, and F. de Vathaire, "Frequency Distribution of Second Solid Cancer Locations in Relation to the Irradiated Volume Among 115 Patients Treated for Childhood Cancer," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 74, no. 3, pp. 876–883, Jul. 2009.

[9] K. Ozasa, Y. Shimizu, A. Suyama, F. Kasagi, M. Soda, E. J. Grant, R. Sakata, H. Sugiyama, and K. Kodama, "Studies of the Mortality of Atomic Bomb

Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases," *Radiat. Res.*, vol. 177, no. 3, pp. 229–243, Mar. 2012.

[10] ICRP, "Radiation protection in medicine," *ICRP Publ. 105. Ann. ICRP 37(6)*, vol. 37, no. 6, pp. 1–39, Dec. 2005.

[11] N. R. Council, "BEIR VII: Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: Report in Brief," *Natl. Acad.*, no. 93, pp. 93–96, 2006.

[12] E. Cardis, D. Krewski, M. Boniol, V. Drozdovitch, S. C. Darby, E. S. Gilbert, S. Akiba, J. Benichou, J. Ferlay, S. Gandini, C. Hill, G. Howe, A. Kesminiene, M. Moser, M. Sanchez, H. Storm, L. Voisin, and P. Boyle, "Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident," *Int. J. Cancer*, vol. 119, no. 6, pp. 1224–1235, Sep. 2006.

[13] M. Stovall, S. A. Smith, B. M. Langholz, J. D. Boice, R. E. Shore, M. Andersson, T. A. Buchholz, M. Capanu, L. Bernstein, C. F. Lynch, K. E. Malone, H. Anton-Culver, R. W. Haile, B. S. Rosenstein, A. S. Reiner, D. C. Thomas, and J. L. Bernstein, "Dose to the Contralateral Breast From Radiotherapy and Risk of Second Primary Breast Cancer in the WECARE Study," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 72, no. 4, pp. 1021–1030, Nov. 2008.

[14] M. Stovall, C. R. Blackwell, J. Cundiff, D. H. Novack, J. R. Palta, L. K. Wagner, E. W. Webster, and R. J. Shalek, "Fetal dose from radiotherapy with photon beams: Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36," *Med. Phys.*, vol. 22, no. 1, pp. 63–82, Jan. 1995.

[15] M. Taylor and T. Kron, "Consideration of the radiation dose delivered away from the treatment field to patients in radiotherapy," *J. Med. Phys.*, vol. 36, no. 2, p. 59, 2011.

[16] R. M. Howell, S. B. Scarboro, S. F. Kry, and D. Z. Yaldo, "Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 23, pp. 6999–7008, Dec. 2010.

[17] P.-H. van der Giessen, "Peridose, a software program to calculate the dose outside the primary beam in radiation therapy," *Radiother. Oncol.*, vol. 58, no. 2, pp. 209–213, Feb. 2001.

[18] L. Leksell, "Occasional review Stereotactic radiosurgery," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 46, no. April, pp. 797–803, 1983.

[19] J. D. Bradshaw, "Special Report . The Stereotactic Radiosurgery Unit in Sheffield," *Clin. Radiol.*, vol. 37, pp. 277–279, 1986.

[20] A. Wu, G. Lindner, A. H. Maitz, A. M. Kalend, L. D. Lunsford, J. C. Flickinger, and W. D. Bloomer, "Physics of gamma knife approach on convergent beams in stereotactic radiosurgery," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 4, pp. 941–949, Apr. 1990.

[21] G. A. Horstmann, H. Schöpgens, A. T. van Eck, H. J. Kreiner, and W. Herz, "First clinical experience with the automatic positioning system and Leksell gamma knife Model C. Technical note.," *J. Neurosurg.*, vol. 93 Suppl 3, pp. 193–7, Dec. 2000.

[22] J. Régis, M. Tamura, C. Guillot, S. Yomo, X. Muraciolle, M. Nagaje, Y. Arka, and D. Porcheron, "RADIOSURGERY WITH THE WORLD'S FIRST FULLY ROBOTIZED LEKSELL GAMMA KNIFE PERFEXION IN CLINICAL USE," *Neurosurgery*, vol. 64, no. 2, pp. 346–356, Feb. 2009.

[23] C. Lindquist and I. Paddick, "THE LEKSELL GAMMA KNIFE PERFEXION AND COMPARISONS WITH ITS PREDECESSORS," *Oper. Neurosurg.*, vol. 61, no. September, pp. 130–141, Sep. 2007.

[24] M. Zeverino, M. Jaccard, D. Patin, N. Ryckx, M. Marguet, C. Tuleasca, L. Schiappacasse, J. Bourhis, M. Levivier, F. O. Bochud, and R. Moeckli,

"Commissioning of the Leksell Gamma Knife Icon," *Med. Phys.*, vol. 44, no. 2, pp. 355–363, 2017.

[25] Elekta, *Leksell GammaPlan® online Reference Manual*, vol. 1. 2009.

[26] JASTRO, "JASTRO 放射線治療症例全国登録事業 2015 年度調査報告書."

[27] 中谷幸太郎（編）, *別冊「医学のあゆみ」定位放射線治療 UPDATE 治療の選択肢を広げる必須の知識.* 医歯薬出版株式会社, 2009.

[28] J. S. Yu, D. Wilson, K. L. Black, and W. H. Yong, "Glioblastoma induction after radiosurgery for meningioma," *Lancet*, vol. 356, no. 9241, pp. 1576–1577, Nov. 2000.

[29] J. S. Loeffler, A. Niemierko, and P. H. Chapman, "Second Tumors after Radiosurgery: Tip of the Iceberg or a Bump in the Road?," *Neurosurgery*, vol. 52, no. 6, pp. 1436–1442, Jun. 2003.

[30] R. M. Starke, C. P. Yen, C.-J. Chen, D. Ding, C. a Mohila, M. E. Jensen, N. F. Kassell, and J. P. Sheehan, "An Updated Assessment of the Risk of Radiation-Induced Neoplasia After Radiosurgery of Arteriovenous Malformations," *World Neurosurg.*, vol. 82, no. 3–4, pp. 395–401, Sep. 2014.

[31] J. Rowe, A. Grainger, L. Walton, P. Silcocks, M. Radatz, and A. Kemeny, "Risk

Of Malignancy Aftergamma Knife Stereotactic Radiosurgery," *Neurosurgery*, vol. 60, no. 1, pp. 60–66, Jan. 2007.

[32] W. R. Schmitt, M. L. Carlson, C. Giannini, C. L. Driscoll, and M. J. Link, "Radiation-Induced Sarcoma in a Large Vestibular Schwannoma Following Stereotactic Radiosurgery," *Neurosurgery*, vol. 68, no. 3, pp. E840–E846, Mar. 2011.

[33] M. Shin, K. Ueki, H. Kurita, and T. Kirino, "Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery," *Lancet*, vol. 360, no. 9329, pp. 309–310, Jul. 2002.

[34] T. R. Patel and V. L. S. Chiang, "Secondary Neoplasms After Stereotactic Radiosurgery," *World Neurosurg.*, vol. 81, no. 3–4, pp. 594–599, Mar. 2014.

[35] W. G. Cahan, H. Q. Woodard, N. L. Higinbotham, F. W. Stewart, and B. L. Coley, "Sarcoma arising in irradiated bone," *Cancer*, vol. 82, no. 1, pp. 8–34, Jan. 1998.

[36] H. W. Berk, J. M. Larner, C. Spaulding, S. K. Agarwal, M. R. Scott, and L. Steiner, "Extracranial Absorbed Doses with Gamma Knife Radiosurgery," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 61, no. 1, pp. 164–172, 1993.

[37] J. Novotný Jr., J. Novotný, L. Hobzová, G. Šimonová, R. Liščák, and V. Vladyka, "Transportation Dose and Doses to Extracranial Sites during Stereotactic Radiosurgery with the Leksell Gamma Knife," *Stereotact. Funct. Neurosurg.*, vol. 66, no. 4, pp. 170–183, 1996.

[38] C. Yu, G. Luxton, M. L. J. Apuzzo, D. M. MacPherson, and Z. Petrovich, "Extracranial Radiation Doses in Patients Undergoing Gamma Knife Radiosurgery," *Neurosurgery*, vol. 41, no. 3, pp. 553–560, Sep. 1997.

[39] V. Ioffe, R. S. Hudes, D. Shepard, J. M. Simard, L. S. Chin, and C. Yu, "Fetal and ovarian radiation dose in patients undergoing gamma knife radiosurgery," *Surg. Neurol.*, vol. 58, no. 1, pp. 32–41, Jul. 2002.

[40] C. Yu, G. Jozsef, M. L. J. Apuzzo, D. M. MacPherson, and Z. Petrovich, "Fetal radiation doses for model C gamma knife radiosurgery.," *Neurosurgery*, vol. 52, no. 3, p. 687–93; discussion 693, 2003.

[41] F. De Smedt, B. Vanderlinden, S. Simon, M. Paesmans, D. Devriendt, N. Massager, S. Ruiz, J. Lorenzoni, P. Van Houtte, J. Brotchi, and M. Levivier, "Measurements of Extracranial Doses in Patients Treated with Leksell Gamma Knife C," in *Radiosurgery*, D. Kondziolka, Ed. Basel: KARGER, 2004, pp.

197–212.

[42] M. Majali, J. Novotny, and J. Novotny, “Computational model for the estimation of the extracranial doses received during Leksell gamma knife model C treatment,” *J. Neurosurg.*, vol. 102, no. s_supplement, pp. 14–18, Jan. 2005.

[43] P. L. Petti, C. F. Chuang, V. Smith, and D. a. Larson, “Peripheral doses in CyberKnife radiosurgery,” *Med. Phys.*, vol. 33, no. 6Part1, pp. 1770–1779, May 2006.

[44] D. Tlachacova, M. Schmitt, J. Novotny, J. Novotny, M. Majali, and R. Liscak, “A comparison of the gamma knife model C and the Automatic Positioning System with Leksell model B,” *J. Neurosurg.*, vol. 102, no. s_supplement, pp. 25–28, Jan. 2005.

[45] H. Hasanzadeh, A. Sharafi, M. A. Verdi, and A. Nikoofar, “Assessment of absorbed dose to thyroid, parotid and ovaries in patients undergoing Gamma Knife radiosurgery,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 17, pp. 4375–4383, Sep. 2006.

[46] A. Zytkovicz, I. Daftari, T. L. Phillips, C. F. Chuang, L. Verhey, and P. L. Petti,

"Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy," *Phys. Med. Biol.*, vol. 52, no. 19, pp. 5957–5971, Sep. 2007.

[47] E. Di Betta, L. Fariselli, A. Bergantin, F. Locatelli, A. Del Vecchio, S. Broggi, and M. L. Fumagalli, "Evaluation of the peripheral dose in stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatmentsa)," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 7Part1, pp. 3587–3594, Jun. 2010.

[48] S. Miljanić, H. Hršak, Ž. Knežević, M. Majer, and Z. Heinrich, "Peripheral doses in children undergoing Gamma Knife radiosurgery and second cancer risk," *Radiat. Meas.*, vol. 55, pp. 38–42, Aug. 2013.

[49] V. Moutrie, M. Grace, M. A. Izard, and J. W. Fuller, "Out of field dose during Gamma Knife treatment: a paediatric case study," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 755, no. 1, p. 11001, Oct. 2016.

[50] A. K. Paulsson, S. Braunstein, J. Phillips, P. V Theodosopoulos, M. McDermott, P. K. Sneed, and L. Ma, "Patient-Specific Fetal Dose Determination for Multi-Target Gamma Knife Radiosurgery: Computational Model and Case Report," *Cureus*, vol. 9, no. 7, Jul. 2017.

[51] H. Hirayama, Y. Namito, A. F. Bielajew, S. J. Wilderman, and W. R. Nelson, *The EGS5 Code System*. 2005.

[52] W. R. Nelson, H. Hirayama, and D. W. Rogers, "The EGS4 Code System," 1985.

[53] M. Shimizu, "EGS5-MPI user's manual," 2017.

[54] J. Y. C. Cheung and K. N. Yu, "Study of scattered photons from the collimator system of Leksell Gamma Knife using the EGS4 Monte Carlo Code," *Med. Phys.*, vol. 33, no. 1, pp. 41–45, Dec. 2005.

[55] J. Novotny, J. P. Bhatnagar, H.-T. Chung, J. Johansson, G. Bednarz, L. Ma, and M. Saiful Huq, "Assessment of variation in Elekta ® plastic spherical-calibration phantom and its impact on the Leksell Gamma Knife ® calibration," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 9, pp. 5066–5071, Aug. 2010.

[56] R. E. Drzymala, P. E. Alvarez, G. Bednarz, J. D. Bourland, L. a. DeWerd, L. Ma, S. G. Meltsner, G. Neyman, J. Novotny, P. L. Petti, M. J. Rivard, a. S. Shiu, and S. J. Goetsch, "A round-robin gamma stereotactic radiosurgery dosimetry interinstitution comparison of calibration protocols," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 11, pp. 6745–6756, Oct. 2015.

[57] J. Y. C. Cheung, K. N. Yu, C. P. Yu, and R. T. K. Ho, "Monte Carlo calculation of single-beam dose profiles used in a gamma knife treatment planning system," *Med. Phys.*, vol. 25, no. 9, pp. 1673–1675, Sep. 1998.

[58] J. Y. C. Cheung, K. N. Yu, R. T. K. Ho, and C. P. Yu, "Monte Carlo calculated output factors of a Leksell Gamma Knife unit," *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 12, pp. N247–N249, Dec. 1999.

[59] J. Y. C. Cheung, K. N. Yu, R. T. K. Ho, and C. P. Yu, "Monte Carlo calculations and GafChromic film measurements for plugged collimator helmets of Leksell Gamma Knife unit," *Med. Phys.*, vol. 26, no. 7, pp. 1252–1256, Jul. 1999.

[60] Y. C. Cheung, K. N. Yu, R. T. K. Ho, and C. P. Yu, "Stereotactic dose planning system used in Leksell Gamma Knife model-B: EGS4 Monte Carlo versus GafChromic films MD-55," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 53, no. 3, pp. 427–430, Sep. 2000.

[61] J. Y. C. Cheung, K. N. Yu, C. P. Yu, and R. T. K. Ho, "Dose distributions at extreme irradiation depths of gamma knife radiosurgery: EGS4 Monte Carlo calculations," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 54, no. 3, pp. 461–465, Mar. 2001.

[62] V. Moskvin, C. DesRosiers, L. Papiez, R. Timmerman, M. Randall, and P.

DesRosiers, "Monte Carlo simulation of the Leksell Gamma Knife®: I. Source modelling and calculations in homogeneous media," *Phys. Med. Biol.*, vol. 47, no. 12, p. 301, Jun. 2002.

[63] J. Y. C. Cheung, K. N. Yu, J. F. K. Chan, R. T. K. Ho, and C. P. Yu, "Dose distribution close to metal implants in Gamma Knife Radiosurgery: A Monte Carlo study," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 7, pp. 1812–1815, Jun. 2003.

[64] V. Moskvin, R. Timmerman, C. DesRosiers, M. Randall, P. DesRosiers, P. Dittmer, and L. Papiez, "Monte Carlo simulation of the Leksell Gamma Knife®: II. Effects of heterogeneous versus homogeneous media for stereotactic radiosurgery," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 21, pp. 4879–4895, Nov. 2004.

[65] F. M. O. Al-Dweri, A. M. Lallena, and M. Vilches, "A simplified model of the source channel of the Leksell GammaKnife® tested with PENELOPE," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 12, pp. 2687–2703, Jun. 2004.

[66] W. Xiong, D. Huang, L. Lee, J. Feng, K. Morris, E. Calugaru, C. Burman, J. Li, and C.-M. Ma, "Implementation of Monte Carlo Simulations for the Gamma Knife System," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 74, no. 74, p. 21023, Jun. 2007.

[67] K. Theodorou, S. Stathakis, B. Lind, and C. Kappas, "Dosimetric and radiobiological evaluation of dose distribution perturbation due to head heterogeneities for Linac and Gamma Knife stereotactic radiotherapy," *Acta Oncol. (Madr).*, vol. 47, no. 5, pp. 917–927, Jan. 2008.

[68] G. Battistoni, F. Cappucci, N. Bertolino, M. G. Brambilla, H. S. Mainardi, and A. Torresin, "FLUKA Monte Carlo simulation for the Leksell Gamma Knife Perfexion radiosurgery system: Homogeneous media.," *Phys. medica*, vol. 29, no. 6, pp. 656–61, Nov. 2013.

[69] E. P. Pappas, A. Moutsatsos, E. Pantelis, E. Zoros, E. Georgiou, M. Torrens, and P. Karaiskos, "On the development of a comprehensive MC simulation model for the Gamma Knife Perfexion radiosurgery unit," *Phys. Med. Biol.*, vol. 61, no. 3, pp. 1182–1203, Feb. 2016.

[70] K. Oishi, K. Kosako, Y. Kobayashi, and I. Sonoki, "Benchmark Experiment of Dose Rate Distributions Around the Gamma Knife Medical Apparatus," *Nucl. Data Sheets*, vol. 120, pp. 242–245, Jun. 2014.

[71] C. Yu, G. Jozsef, M. L. J. Apuzzo, D. M. MacPherson, and Z. Petrovich, "Fetal Radiation Doses for Model C Gamma Knife Radiosurgery," *Neurosurgery*, vol.

52, no. 3, pp. 687–693, Mar. 2003.

[72] R. E. Drzymala, J. W. Sohn, C. Guo, L. G. Sobotka, and J. a Purdy, "Angular measurement of the Cobalt-60 emitted radiation spectrum from a radiosurgery irradiator," *Med. Phys.*, vol. 28, no. 4, pp. 620–628, Apr. 2001.

[73] K. R. Kase, G. K. Svensson, A. B. Wolbarst, and M. A. Marks, "Measurements of dose from secondary radiation outside a treatment field," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 9, no. 8, pp. 1177–1183, Aug. 1983.

[74] ICRP, "Pregnancy and Medical Radiation," *ICRP Publ. 84. Ann. ICRP 30*, 2000.

[75] F. Takahashi, K. Sato, A. Endo, K. Ono, N. Ban, T. Hasegawa, Y. Katsunuma, T. Yoshitake, and M. Kai, "Numerical Analysis of Organ Doses Delivered During Computed Tomography Examinations Using Japanese Adult Phantoms with the WAZA-ARI Dosimetry System," *Health Phys.*, vol. 109, no. 2, pp. 104–112, Aug. 2015.