加速器と社会

HIMAC の現在と今後

野田 耕司*1・取越 正己*2

Status and Future Plan of HIMAC

Koji NODA*1 and Masami TORIKOSHI*2

Abstract

The first clinical trial with carbon beams generated from the HIMAC accelerator was conducted in June 1994. The total number of patients treated as of February 2007 was in excess of 3,178. In view of the significant growth in the number of protocols, the Japanese government gave its approval for carbon-ion therapy at NIRS as an advanced medical technology in 2003. Such impressive advances have been supported by advanced developments of beam-delivery and accelerator technologies and by maintenance works for high-reliability operation. Based on more than ten years of experience with HIMAC, we recently proposed a new accelerator facility for cancer therapy with carbon ions for widespread use in Japan. The key technologies of the accelerator and beam-delivery systems for this proposed facility have been under development since April 2004, with the main thrust being focused on downsizing the facility for cost reduction. Based on the design and R&D studies for the proposed facility, its construction was begun at Gunma University in April 2006. In addition, our future plans for HIMAC also include the design of a new treatment facility. The design work has already been initiated, and will lead to the further development of therapy using HIMAC. The report describes the status of HIMAC and a summary account of the new accelerator facility for cancer therapy with carbon ions and of the new treatment facility at HIMAC.

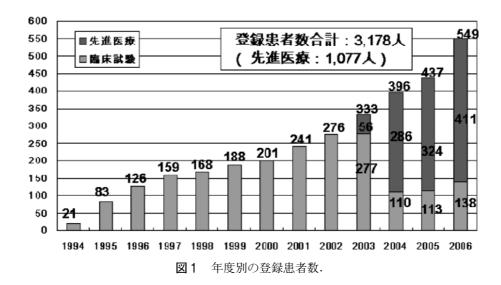
1. はじめに

わが国のがんによる死亡者数は年々増加し、1981 年以来日本人の死亡原因の第一位を占め、現在では年 間約30万人に達している。このことは、日本人の3 人に一人ががんで亡くなることを示している. このよ うな状況を打破すべく、1984年に始まった「対がん 10 ヵ年総合戦略 | の一環として, 放射線医学総合研 究所(放医研)は重粒子線がん治療装置(HIMAC; Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba) 1) を建設した. HIMAC は、世界初の医療を目的とした重粒子線加速 器であり、1994年6月21日から炭素線を用いたがん治 療の臨床試行を開始した.図1に示すように、年ごと に治療患者数は増加し、2007年2月末までに3178 名の治療を行った.また、多くの疾患(図2)でその 安全性と効果が明らかになり、2003年10月には、厚 生労働省により,「固形がんに対する重粒子線治療」 という名称で先進医療の承認がなされた. このよう に、炭素線を用いたがん治療は臨床試験開始以来10 年を経て、一般医療の仲間入りを果たしたことになる。このことは、HIMAC プロジェクト構想以来 20 年以上の所内外の関係者の努力の賜物といえよう。このような実績に基づき、放医研では、HIMAC を用いた先進医療と臨床試行を継続しつつ、重粒子線がん治療の普及に向けた炭素線がん治療装置の開発を進めてきた。現在、群馬大とともに普及型炭素線がん治療施設の実証器の建設に取り組んでいる。同時に、HIMAC の将来計画として、治療照射の高精度化を目指した呼吸同期 3 次元スキャニング照射法および炭素線回転ガントリーの開発にも取り組んでいる。

一方、HIMACは、陽子からXeに至る様々なイオン種を、2.7 MeV/nから800 MeV/nまでの様々なエネルギーレベルで供給できる施設でもあるために、治療を行わない夜間および週末には、生物、物理工学実験のための共同利用施設として国内外の研究者に提供されている。この共同利用研究は、治療・診断、生物、物理・工学の三つのカテゴリーを合わせて、毎年約120以上の課題が採択され、毎年500名以上の外

^{*1} 放射線医学総合研究所 重粒子医科学センター 物理工学部 Department of Accelerator and Medical Physics (E-mail: noda_k@nirs.go.jp)

^{*2} 次世代照射システム研究グループ National Institute of Radiological Sciences (E-mail: torikosi@nirs.go.jp)



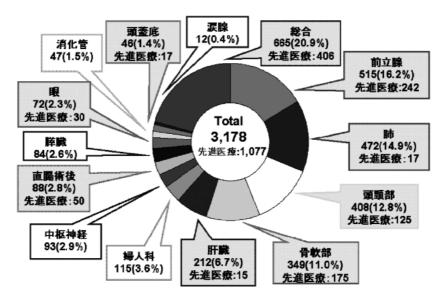


図2 プロトコールごとの治療数とその割合(2007年2月末).

部研究者により共同利用研究が進められ、優れた研究 成果が出てきている.

本報告では、これまでのHIMACの加速器・照射技術の開発の現状と将来計画について述べる.

2. HIMAC の現状

重粒子線の主な特徴は、体表面での線量は小さく、 飛程終端付近でブラッグピークを持つために生物学的 効果比(RBE)が極めて大きな値になること、体内 での散乱が小さく線量の局所性が非常に良いことであ る.一方、標的位置や照射線量の誤差は従来以上に大 きな影響を持つため、高精度の治療計画と患者位置決 めが重要な技術となる、炭素線治療を開始するに当た って、その照射分割回数や照射線量を決める必要があ った. 放医研は約 20 年に亘る速中性子がん治療の実績から,その平均 LET 80 keV/ μ m での 4 回分割照射における皮膚に対する RBE が 3 との知見を有していた.この LET(線エネルギー付与;放射線が物質中を通過する時に,単位長さ当りに物質に与えられる平均エネルギー)は炭素線では飛程の深部端から 8 mm 浅い所に相当し,速中性子治療の知見を基に,そこでの臨床 RBE を 3 に規格化した.RBE の LET 依存性は HSG 細胞の 10% 生存率を与える線量から得た RBE 2)に求めた.

実際には腫瘍はある形状の大きさを持つために、その全体に必要線量を一様に照射しなければならない. そのために、HIMACでは、ワブラー法³⁾により横方向にビームを広げつつ、リッジフィルターにより拡大

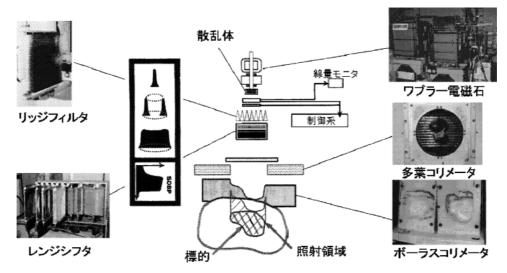


図3 照射野形成の概略と構成機器.

Braggピーク(SOBP)を形成し、多葉コリメータ、 患者コリメータおよびボーラスコリメータにより精密 に照射野を切り出す方法を用いている。そのブロック 図を図3に示す。

治療に用いられるエネルギーは、290、350 および 400 MeV/n であり、水中残飛程は、各々、145、200 および 255 mm である. また, 最大照射野は φ220 mm であり、その大きさに合わせたリッジフィルター およびレンジフィルターの組み合わせにより、治療計 画に沿った照射野を形成している. 治療に先立つ標準 線量測定では, SOBP60 mm, 直径 100 mm の照射野 における深部線量分布を行い, イオン種, エネルギー および線量モニターの再現性を確認した後、治療に移 る. 患者位置決めは、治療計画用CT画像による DRR 画像とシミュレーションでの位置決め画像を X 線撮影結果と照合することにより行っている. この作 業は $15\sim20$ 分程度かかり、その精度は頭頚部で ±1 mm, 体幹部で±3 mm 以下と推測されている. ま た, 当初, 一日20件程度であった治療照射も, 患者 数の増大、治療に至るまでの作業の効率化により、現 在は一日70件近くなることも多くなっている.

3. HIMAC での技術開発

3.1 呼吸同期照射4)

呼吸と共に移動する肺がんや肝臓がん等の治療照射では、標的が治療計画での照射位置からずれた場合、正常細胞に損傷を与える事になる。そこでビーム供給および停止に対して高速応答性を有する RF-KO 取出し法⁵⁾を開発し、照射許可条件を満たした場合だけにビームを照射する事を可能にした。また、呼吸同期照

射では照射エネルギーまで加速したビームを捨てなければならない場合もあり、そのために引き起こされる機器の放射線損傷や発生する中性子の遮蔽を最小化するために、取り残されたビームを入射エネルギーまで減速し捨てるビーム・ダンプ方式を開発した⁶⁾. 呼吸同期照射法は1996年6月より臨床試行で用いられている. この方式のブロック図を図4に示す. 患者に取り付けられた発光ダイオードの位置は呼吸とともに変動し、そこからの赤外線を位置敏感型検出器で検出することにより呼吸曲線を得ることができる. その呼吸曲線のなかで、最も安定な呼期(息を吐いたとき)にだけビームを照射する. シンクロトロンはパターン運転をしているために、呼期になる期間とフラットトップが一致したときだけビームが照射されるために、他の治療照射に比べ照射時間がかかることになる.

3.2 積層原体照射法の開発7-9)

通常の照射では照射ビームの SOBP は患部の最も 厚い部位に一意的に合わせる. ビームの奥行き側は患 者ボーラスにより患部形状に合わせるため, 患部の厚 さの薄いところでは, 高線量域が正常組織中に残るこ とになる. 患部を球形として, この事情を図5(左)に 示す. この照射方法では, 例えば仙骨の骨肉腫のよう な浅在性の患部の場合, 高線量域が皮膚に達すること が予想され, 皮膚障害の原因となり得る. この対策と して, 短い SOBP の照射野を重ね合わせて患部形状 全体を照射する方法が検討された. すなわち薄い板状 の照射野を形成し, 外形形状を腫瘍標的に合うように 多様コリメータで整形し, それを積み重ねて立体的患 部形状を近似する方法である. 各層の SOBP を 2.5 mm とし, 奥行きをレンジシフターで変えながら照射

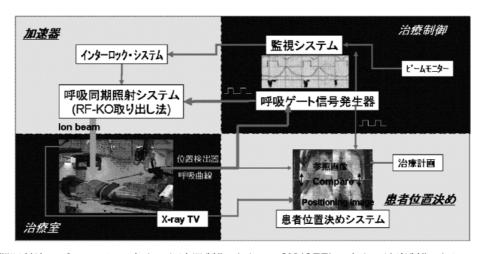
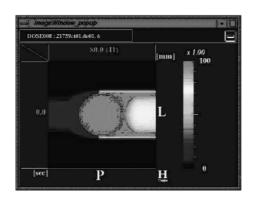


図4 呼吸同期照射法のブロック図. 左上:加速器制御(ビーム ON/OFF),右上:治療制御(ゲート信号生成),右下:位置決めシステム(透視画像との比較),左下:治療室内.



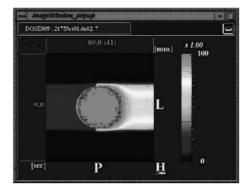


図5 (左)球体標的に対する線量分布, (右)積層原体照射の場合の線量分布

する.この操作を各層の線量を管理しながら繰り返すことにより、図5(右)に示すように、患部体積全体に治療線量を与え、且つ、正常組織への被ばく線量を従来以上に低減することができる.

3.3 パッチ照射法10)

時として、HIMACの照射ポートで供給できる以上の照射野を必要とする治療を行なわなければならないことがある。このような治療を行う方法としてパッチ照射が開発され、細長い腫瘍などに適用する場合が多い。この照射法は必要な照射野を複数に分割し、それぞれの照射野で位置決めを行い照射する方法である。この方法で最も問題となるのは重ね合わせた境界部分の線量も含めて一様になるようにしなければならないことである。そのために、それぞれの照射野のペナンブラの推計や実際の測定、そして細心の位置決めが行われている。

3.4 分割照射回数の低減11)

HIMAC の臨床試行では、初期線量から5%ないし10%ずつ線量を増加させ、局所制御率および副作

用を観測する線量増加法により適正線量を決めてきた.ここで得られた投与線量と局所制御率の関係を物理生物学的な手法 12 によって解析することにより,分割回数を減らした場合の適正線量を推定することができる.このようにして,当初,18分割照射であった肺がんの治療では,局所制御率および障害が無いことを確認しながら徐々に分割回数を減らし 13),現在,4門一回照射の治療を行っている.同様な方法で多くのプロトコールで分割照射回数の低減が図られ,その結果,現在での平均分割回数は12回 11 まで減少している.これは,X線治療や陽子線治療に比べ約半分の分割数である.このような分割回数の低減は患者さんの負担を大幅に減らすことにつながり,特に,肺がんの治療では,日帰り治療も夢ではなくなってきた.

4. 普及型炭素線がん治療装置の開発14,15)

HIMAC10年の臨床試行で得られた良好な治療成績から、全国展開が可能なコストで作れる普及型炭素線がん治療装置の開発を2004年度から進めている.現

在,群馬大で普及型炭素線がん治療装置の実証器の建設が進められている.この実証器の建設に先立ち,放医研では,施設全体の設計研究と要素技術のR&Dが進められた.

照射方法の選択

普及型装置の照射野形成法は、設計・製作のリスクを減らすことでコストを下げるために、HIMACで十分経験を積んだワブラー法を基本とすることにした.ただし、ビームエネルギーをできるだけ下げ、小型化を図るという観点から、飛程損失の少ない螺旋ワブラー法¹⁶⁾の開発を行った.その上で、照射法として呼吸同期照射法および積層原体照射法を採用した.

ビームエネルギー

HIMAC での 10 年間の臨床統計から,炭素線の体内飛程は水等価厚で最大 25 cm で十分であることが示されている.勿論,体内飛程は,ビームエネルギーだけでなく照射野形成法にも依存している.螺旋ワブラー法では,飛程損失を 2.5 cm 以下に抑えることができるために,体内飛程 25 cm を得るための最大エネルギーを 400 MeV/n にすることができる.一方,最小エネルギーは最も体内飛程が浅い目治療の場合で,140 MeV/n となる.

照射野サイズと線量率

照射野サイズもまた,臨床統計から,最大直径 22 cm,最大 SOBP15 cm と決められた.線量率に関しては,HIMAC と同様の 5 GyE/min/l とした.この線量率は,照射ポートでのビーム利用効率を 30%(螺旋ワブラーでの代表的効率)と仮定すると,照射ポート入り口で約 10^9 pps と算定され HIMAC の約半分のビーム強度で足りることとなる.

照射ポート数と照射室数

HIMAC での臨床試行および先進治療での平均分割 照射数は 12 回であり、患者が照射室に入室してから 退出するまでの平均所要時間は約 25 分である. 今、一日 6 時間(HIMAC の場合、約 2 時間を線量測定等に使用している)の治療照射、年間 240 日(5 日/週×48 週/年)の稼動日数を仮定すると、一室での年間治療患者数は 288 名と推定される. 従って、3 室あれば年間 900 名程度の治療が可能となる. また、HIMAC での水平ポートと垂直ポートの使用割合は5:4 であることから、普及施設での治療室を水平ポート室、垂直ポートの3室とした. この推定は、医学物理研究や共同利用研究も行っている HIMAC を参考にしたもので、ローマリンダ大学のように、治療に特化し朝 7 時から夜 11 時までの治療を行うと年間約 2000 名の治療が可能とな

る. 勿論,年間治療数は,治療室や照射ポートの数だけではなく,スタッフの人数や画像診断,治療計画,固定具製作,治療シミュレーションおよびボーラス・ 患者コリメータ製作に費やす時間など,施設の総合力で決まる側面も考慮しなければならない.

加速器システム

加速器システムは、メンテナンスが非常に容易な ECR イオン源と小型で高い電力効率を有する RFQ + APF・IH で構成される入射器およびシンクロトロンで構成することとした。上述の線量率を達成するビーム強度スケジュールから、ECR イオン源の出力電流は C^{4+} で $260~e\mu A$ 以上であり、空間電荷効果の影響を抑えて効率よく RFQ に入射するためにエネルギーを HIMAC の 8~keV/n から 10~keV/n に上げることとした。入射器の出力エネルギーは、シンクロトロンでの空間電荷効果、ストリッパーでの荷電変換効率を 考慮して 4~keV/n とした。従って、シンクロトロンは 4~keV/n 入射、最大エネルギー 400~keV/n となる。高エネルギービーム輸送系では、ビームのエネルギーやコースの切り替えに要する時間を1分程度で行えるように、全ての電磁石を積層化している。

要素技術の開発

装置全体を小型化するために要素技術の開発が行われた。その主なものは、永久磁石による $10~\mathrm{GHz}$ -ECR イオン源 17)、APF-IH 線形加速器,Co-MA を使った低電力無同調キャビティー 18)、高精度多葉コリメータ、螺旋ワブラー法などである。特に,APF-IH の開発では、詳細な $3~\mathrm{次元}$ 電場解析や新たなチューニング法の開発を盛り込んだコールドモデル試験 19)を経て、実機を設計・製作した。長時間テストを含めたビーム試験を行い、ほぼ設計どおりの結果を得、約 $50~\mathrm{cm}$ 年前に提唱された APF-IH の原理を実用化することに世界で始めて成功した 20).

このような R&D に基づき, 現在, 群馬大で建設中の普及型実証器施設が設計された. この鳥瞰図を図 6 に示す. 群馬大学では, 普及型装置をそのまま受け入れるだけではなく, 今後の治療技術の飛躍を図るべく, サブミリビームの治療を目指した第四照射室を設けている. また, 普及型施設に関連した開発は, ここで述べた以外にも,治療計画装置の開発²¹⁾, 位置決め装置の改良開発など多岐に亘っており, 現在も続けられている.

5. **HIMAC** の将来計画:次世代照射システムの構築¹⁵⁾

これまで述べてきたように、HIMACでは治療照射

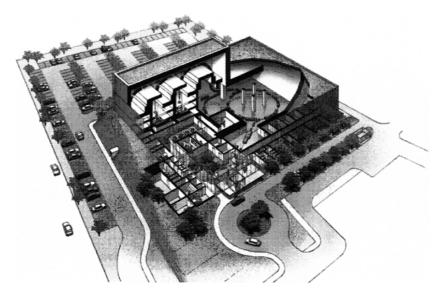


図6 群馬大で建設中の普及型実証器の鳥瞰図.

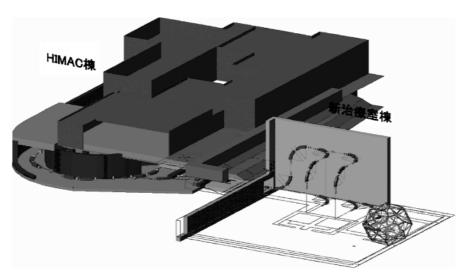
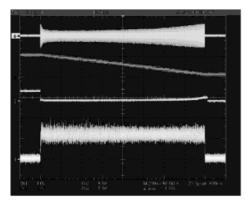


図7 第二治療棟の計画図.

精度を向上させるべく,加速器系および照射系において様々な技術開発を行ってきた.しかしながら,呼吸とともに変動し,しかも凸,凹のある異型標的に対する高精度照射は世界的に見ても未だ実現されていない照射技術であり,その実現が強く望まれている.そこで,HIMACの将来計画として,呼吸同期3次元スキャニングを基本とした次世代照射システムの構築を計画している.ここで開発された次世代照射システムは,HIMAC棟にトンネルで連結された第二治療棟に設置される計画となっている.図7に示すように,この第二治療棟は、3次元スキャニング装置が搭載された水平・垂直照射ポートを備えた二つの照射室と回転ガントリー照射室からなり,ビームはHIMACの上シンクロトロンから供給する予定である.

5.1 高速 3 次元スキャニング法の開発²²⁾

固定標的に対するペンシルビームを用いた 3次元スキャニングは,放医研が世界に先駆けて行ったものである 23)。その後, LBL^{24} , PSI^{25} , GSI^{26})で行われた.特に,GSIのスキャニングはシンクロトロンでエネルギーを変えながら行うというユニークな方法である.その後,放医研でも照射野検証の目的でポジトロン放出核種である 11 C を使った 3次元スポットスキャニングが開発された 27)。これらの方法は,拡大ビームを用いた 2次元呼吸同期照射と比べて,異形標的に対応できる,ボーラス,コリメータが不要,線量分布の制御性が良いなどの優れた特徴を持っている.しかしながら,3次元的に変動する標的の場合の線量管理は格段に難しくなるために,未だ実現されてはいな



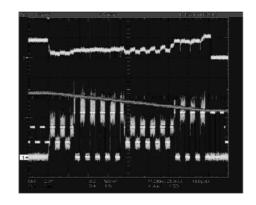


図 8 HIMAC シンクロトロンの時間構造. 左図・最下流トレース: 1.6 秒間の一定強度ビーム, 右図・最下流トレース: 50 ms ごとの強度変調.

い. そこで、放医研では、線量管理が比較的容易であ ることを考慮し,呼吸ゲート信号を用いたリペインテ ィング法を採用する方向で検討を進めている。この方 法は、呼吸ゲート内での臓器の変動が数 mm に抑え られことを利用し、その標的範囲を複数回照射するこ とで線量分布の改善を図るものである. しかし, この 手法では、いかに高速にスキャニングすることができ るかが重要な課題となる. スキャニング速度に関し て,これまでの3次元スキャニング法では,スポッ ト移動時にビーム供給を停止するか、移動時の付与線 量(漏れ線量)を無視できるぐらいスポットの滞在時 間を長くせざるを得なかった. すなわち, 低いビーム 強度での治療にしか対応できなかった. 我々は、これ を克服するために、漏れ線量を予測した上でスポット 配置の最適化を図る手法を提案した28). シミュレー ションの結果、スキャン速度で約一桁の高速化が可能 であり、リペインティング法が適切な治療時間の範囲 で実現できることを検証した.この漏れ線量の予測 は、図8(左)に示すように、HIMACシンクロトロン のビームリップルが小さいこと^{29,30)}と、その再現性が 非常に高いことによる.

標的変動による線量分布に関して、呼吸ゲートおよび多数回のリペインティングを活用したとしても呼吸性標的変動により線量分布が劣化することが、シミュレーションによって明らかになった(図 9(a)). この問題を克服するために、呼吸ゲート内で呼吸移動位相に合わせた照射(位相制御リスキャン法)を行う方法を検討した. すなわち、一スライスを一回の呼吸ゲート内に照射し終えることで線量分布の改善を図る方法である. シミュレーションの結果、位相制御リスキャン法により8回程度のリペインティングで十分な線量分布が得られることが確認された. この方法では、ビーム強度変調が必要とされるが、図 8(右)に示すよ

うに、HIMACでは十分な強度変調をすでに実現している 31 . 図 9(b)に示すシミュレーション結果から、位相制御スキャン法により横方向および深さ方向線量分布ともに大幅に改善していることが判る.

すでに、上記の方法を用いた固定標的に対する3次元スキャニングの実験的検証には成功している。今後、呼吸変動を模擬した変動標的を用いた実験を進め、呼吸同期3次元スキャニング法の確立を図っていく予定である。

5.2 炭素線回転ガントリーの設計³²⁾

上述したように、肝がん・肺がんでの照射分割回数 の低減が図られ大きな成果を挙げている. 特に, 肺が んにおける4門一回照射法の適用は、全線量を低減 したにもかかわらず高い局所制御率を達成している. この一回照射法での治療を円滑に行う上では、迅速か つ簡便な患者位置決めが問題となる. これを解決する 方法の一つとして回転ガントリーが挙げられる.回転 ガントリーは、治療計画や位置決めを容易にするだけ ではなく、固定照射ポートでの位置決めの際に患者を 回転固定させた場合の臓器の移動がないために照射精 度が一層向上するという利点がある. しかしながら, 回転ガントリーは、陽子線においても直径約10mと 巨大であり、さらに3倍近い磁気剛性を持つ400 MeV/n の炭素線では一層巨大な装置で且つ高コスト となる事が大きな欠点であった. 回転ガントリーを小 型化するための方策としては、照射ポートを短くする こと, 偏向電磁石磁場を上げ曲率半径を小さくするこ とが考えられる.後者としては超伝導化が挙げられる が、回転時の振動等によるクエンチの問題などまだま だ解決すべき問題も多い. そこで, 通常の電磁石の範 囲内で偏向磁場をできるだけ上げ(1.8T), 軸長をで きるだけ短くするために立ち上がりの偏向角度を60 度とした. また、最終偏向電磁石をスキャナーとして

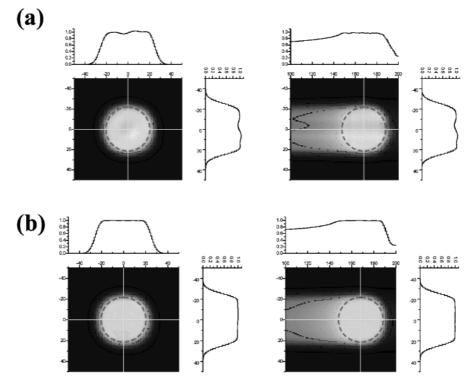


図9 (a)呼吸ゲートおよび8回リペインティングの場合,(b)(a)に呼吸位相制御を加えた場合.(a),(b)ともに, 左:横方向線量分布,右:深さ方向および横方向線量分布.

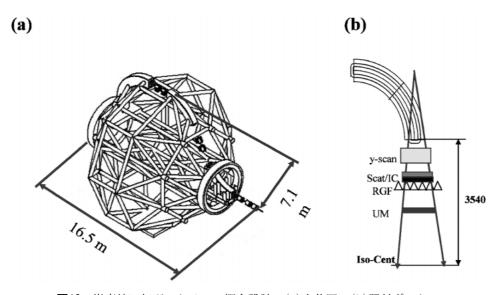


図10 炭素線回転ガントリーの概念設計. (a)全体図, (b)照射ポート.

併用することで照射ポートを実効的に長くすることを提案した.照射野形成法としては,ガントリーの回転角度によるビーム形状の変化を受けにくい拡大ビーム積層原体照射法を採用している.概念設計の結果を図10に示す.全体の重量は約300トンでGSIのものに比べて半分以下である.また,FEMによる構造解析からアイソセンターでのビーム軸ずれは0.7mm以下であり,実用に十分耐えうるものと考えられる.現在,

3次元スキャニング法を採用したガントリーについて も検討を行っている.

6. おわりに

臨床試行や先進医療,また,共同利用研究を円滑に 進めるために,我々は加速器や照射装置・方法の高度 化および将来計画である次世代照射システムの構築に 取り組んでいる。また,放医研で得られたノウハウを 活かして、普及型炭素線がん治療装置の設計やその実証器の建設を群馬大とともに進めている。一方、HIMACの装置の多くは、製造以来15年以上を経過しており、老朽化の時期にさしかかっている。事実、トラブルの発生率が徐々に増える傾向にあり、今後、何らかの対策が必要となるが、大規模なシステムの入れ替え作業を必要とするため、長期の運転停止の出来ない医療装置においては、困難な作業が予想される。次世代照射システムの導入においても同様である。加速器技術や照射技術の高度化に伴い治療が進展すると共に、治療法の進展に伴いそれを支える技術も進む。両者は車の両輪としてバランスの取れた進展が最も望まれるところである。

一方、臨床研究では、その臨床プロトコールは重粒 子線治療の疾患別分科会および計画部会で作成され, 臨床医学研究倫理委員会で倫理面の審査を受け、さら に重粒子線治療ネットワーク会議で承認されなければ ならない. また、治療前評価で適格とされた患者さん は、ネットワーク会議が定めた説明と同意書に基づき 十分な説明がなされた後、自由意志により臨床試行へ の参加に同意し、倫理委員会で適格と認定されてはじ めて臨床試行の対象患者として登録される. さらに, 治療終了後も定期的な追跡調査がなされ、その結果は 評価委員会において評価されることになる. このよう な厳格なプロセスを経て得られた貴重な臨床データ は,放医研の宝であると同時に,誰でも何時でも参考 にすることができるように学術誌11)や報告書10), ま た講演などをとおして世界に発信されている. まさ に、これが放医研の役割であり成果と言えよう. 幸い にも, 当初懸念されていた早期および後期障害ともに 重篤なものはなく、治療成績は"外科手術に匹敵する" と言われるまでになっている. これも所内外の関係者 の協力なしには成しえなかったことであり、また、医 学,生物,物理,工学といった幅広い分野の研究者: 技術者で組織されている放医研の特徴が良く活かされ た結果であると考える. しかし, まだまだ見通しの立 たない難治がんも多く, その克服に向けて今後もいっ そう研究活動を続ける必要がある. このような研究活 動が、X線治療や陽子線治療だけではなく他の治療 法とも良い意味で刺激しあい、放射線治療全体の進 歩、ひいては、がん治療全体の進歩に少しでもつなが って行けばと感じている.

放医研では、HIMACの臨床研究の成果や装置の高度化などを、できるだけ広く一般の人に理解して戴くために、放医研シンポジュームとして国内、国外で講演会や報告会を開催しています。皆さんも機会があれ

ば是非ご参加下さい.

参考文献

- 1) Y. Hirao et al., Nucl. Phys. A 538 (1992) 541c-550c.
- 2) Y. Furusawa *et al.*, Proc. 3rd Workshop on Phys. And Biol., Research with Heavy ions, HIMAC–Report–006.
- 3) W. T. CHU et al., Rev. Sci. Instru. 64 (1993) 2055.
- S. Minohara, et al., Int. J. rad. Oncol. Bio. Phys. 2000; 47: 1097–1103.
- K. Noda, et al., Nucl. Instru. Meth A374 (1996) 269– 277.
- 6) M. Kanazawa *et al.*, Proc. 5th EPAC, Barcelona, June 10–14, 1996, pp. 2653–2655.
- 7) T. Kanai et al., Med. Phys. 10, 344-346 (1983).
- 8) Y. Futami *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **430** (1999) 143 –153.
- 9) T. Kanai et al., Med. Phys. 33, 2989–2997 (2006).
- 10) 放医研・重粒子治療センター編,重粒子線がん治療臨 床試行報告書,1998.
- 11) H. Tsujii et al., J. Rad. Res. 48, A1-A13 (2007).
- 12) N. Matsufuji *et al.*, J. Rad. Res. **48**, A81–A86 (2007).
- 13) Miyamoto T. et al., Rad. Oncol. 66, 127–140 (2003).
- K. Noda et al., Nucl. Instru. Meth. A 562 (2006) 1038– 1041.
- 15) K. Noda et al., J. Rad. Res. 48, A43-A54 (2007).
- M. Komori, et al., Jpn. J. Appl. Phys., 43 (2004) 6463– 6467.
- 17) M. Muramatsu *et al.*, Rev. Sci. Instru. **76** 113304 (2005).
- M. Kanazawa *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **566** (2006) 195–204.
- Y. Iwata *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **566** (2006) 256– 263.
- 20) Y. Iwata *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **572** (2007) 1007 –1021.
- 21) N. Kanematsu *et al.*, Med. Phys. 29(12), 2823–2829 (2002).
- 22) T. Furukawa et al., Med. Phys. 34(3), 1085–1097 (2007).
- 23) T. Kanai et al., Med. Phys. 7, 365–369 (1980).
- 24) W. T. Chu and B. A. Ludewigt, EUR 12165 EN: 295–328 (1988).
- 25) E. Pedroni et al., PSI-Bericht, Nr. 69: 1–8 (1989)
- 26) T. Haberer et al., Nucl. Instru. Meth. A 330 (1993) 296
- 27) E. Urakabe, *et al.*, Jpn. J. Appl. Phys. **40** (2001) 2540–2548
- 28) T. Inaniwa et al., Med. Phys. in press.
- K. Noda et al., Nucl. Instru. Meth. A 492 (2002) 253– 263
- T. Furukawa *et al.*, Nucl. Instru. Meth. A **522** (2004) 196–204.
- 31) S. Sato, T. Furukawa and K. Noda, Nucl. Instru. Meth. A **574** (2007) 226–231.
- 32) T. Furukawa *et al.*, Proc NIRS-CNAO Joint Sympo. on Carbon Ion Radiotherapy, 142–153 (2006).