

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：22101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07722

研究課題名(和文) ポリマーゲル線量計を用いた人体リアルファントムの開発

研究課題名(英文) Development of an anatomically realistic phantom for in vivo dosimetry using polymer-gel dosimeter

研究代表者

藤崎 達也 (Fujisaki, Tatsuya)

茨城県立医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：00285058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 組織等価性と線量計測の機能を有するポリマーゲル線量計を用いて人体リアルファントム、とくに、頭頸部放射線治療において口腔内固定と生体内線量測定を可能なマウスピース型ファントムを開発した。

マウスピース型ファントムは、ゼラチンよりも融点の高いアガロースを添加して形状を安定させ、口腔内の親和性と体温に耐える強度はCT画像と強度テストを行い、線量応答についても評価した。

その結果、適量のアガロースはファントムの強度を維持し体温での溶解を防止した。また、ファントムの線量応答は、頭頸部放射線治療の処方線量レベルで口腔内線量測定により三次元線量分布を取得できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部放射線治療で歯科用合金から生じる散乱線は治療計画装置での評価が困難であることから、マウスピース用いても口腔粘膜炎を憎悪させる現状がある。ポリマーゲル線量計は生体等価や三次元計測という特長を有するが、これまでポリマーゲルの固化と放射線に対する線量応答(感度不足)の課題していた。そこで、ポリマーゲルを2倍超の線量感度をもち固定化することに成功し、生体内の温度変化に対して正確に線量評価できるマウスピース型ファントムを開発した。頭頸部放射線治療時に口腔内スペーサーとして使用することで、従来困難であった口腔内の三次元線量評価と口腔粘膜炎の防止が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)： We have developed an anatomically realistic phantom using a polymer-gel dosimeter with tissue equivalence and dosimeter, especially a mouthpiece type phantom that enables oral fixation and in-vivo dosimetry to prevent oral mucositis caused by the scattering from dental alloys in head and neck radiotherapy.

The mouthpiece type phantom was stabilized in shape by adding agarose, which has a higher melting point than gelatin, and the coherency in the oral cavity and the strength to withstand body temperature were evaluated by CT images and strength tests, and the dose response of the phantom were also investigated.

As a results, an appropriate amount of agarose helped maintain the strength of the mouthpiece type phantom and prevented it from dissolving at body temperature. It was also shown that the dose response of the mouthpiece type phantom was able to obtain a three-dimensional dose distribution by in-vivo oral dosimetry in the prescribed dose level of head and neck radiotherapy.

研究分野：医学物理

キーワード：放射線治療 ポリマーゲル線量計 人体ファントム アガロース 塩化マグネシウム 温度特性

## 1. 研究開始当初の背景

がん治療の有効性を高めるためには、標的に放射線を適切に照射することが重要であり、体内の正確な吸収線量の算出が求められている。さらに近年、複雑な3次元照射技術が臨床導入されてきていることから、直接的に3次元線量検証できる線量計の開発が必要である。

しかしながら、人体は大きさ・形状・組成の解剖学的詳細に個人差があること、放射線治療計画アルゴリズムでの水をベースとした形状および不均質補正のみでは正確な組織吸収線量の評価は難しい。市販のファントムや線量計による実測では、積層ファントム内に電離箱やフィルムなどを配置、あるいは楕円柱ファントム内に検出器アレイを配置する線量検証であり、検出器による放射線場の乱れを含み、かつ、典型的な人体ファントム内での線量検証となっている。そのため、患者個別の放射線治療位置・体位に対応して組織等価で直接的に人体内3次元線量検証を行う方法は実現されていない。

ポリマーゲル線量計は水等価な化学線量計の一種で、ラジカル重合反応が吸収線量に比例することから、人体内の3次元線量計として注目されてきている。しかし、従来のゲル線量計には酸素による重合阻害や温度による凝固変化があることから、人体の形状や組織を再現するゲルファントムは作製されていない。

研究代表者らは上記課題を解決するために、ゲル線量計を用いて相対電子濃度が0.95(脂肪組織)から1.05(腺組織)までの組織等価性能を有する人体リアルファントムを開発する。このファントムの性能を利用して、従来困難であった放射線治療における体内の詳細な3次元線量検証が可能になる。そして、患者個別の放射線治療位置・体位に対応した、皮膚表面から体内深部まで吸収線量分布を正確に把握する。

## 2. 研究の目的

(1) ポリマーゲルにアガロース( $(C_{12}H_{18}O_6)_n$ ,  $1.0 \text{ g cm}^{-3}$ )と数種類の原料を調合することで、人体軟部組織と同じ硬度と組織等価性能を有するポリマーゲル線量計を作製し、患者個別の放射線治療位置・形態を再現するとともに温度による凝固変化を低減させた人体リアルファントムを開発する。

(2) ポリマーゲル線量計は組織等価物質で吸収線量を直接計測できる点は、従来の線量計にない利点である。また、汎用の放射線治療計画システムによる線量分布計算では、ビルドアップ領域や組織変化が大きな領域では誤差が大きく、各組織の吸収線量の計算は難しい。人体リアルファントムはポリマーゲル線量計であることから3次元組織吸収線量が評価可能か実証する。

## 3. 研究の方法

(1) ポリマーゲルにゲル化剤としてアガロースおよび数種類の原料を調合して、水等価性能を有する人体リアルファントムの素材となるポリマーゲル線量計を作製して線量応答性などを検討した。

(2) ポリマーゲル線量計の形状と硬度を調整して *in vivo* ドジメトリが可能な人体リアルファントムを作製した。具体的には、頭頸部放射線治療時の散乱線の防護に使用されているスペーサーに着目した。頭頸部への外部放射線治療では歯科用合金からの散乱線量は汎用治療計画装置での評価は難しいことから、水等価性のポリマーゲルは三次元線量計として適している。従来のポリマーゲル線量計は液体状であることから、ゲル化剤をアガロースに置き換え固形化しスペーサーとしての機能、および歯科用合金からの散乱線を正確に評価できる三次元線量計としての機能を同時に満たせるハイブリッドのマウスピース型のポリマーゲル線量計である人体リアルを製作して検討した。また、線量検証において口腔内のように温度変化が生じる体内では、最も信頼されている電離箱線量計でも温度変化による吸収線量の増減が生じることが予想されることから温度特性などについて検討した。

## 4. 研究成果

PAGAT (polyacrylamide, gelatin and THPC) ポリマーゲル線量計<sup>1)</sup>は、体積を任意に可変できる三次元線量計の水等価形線量計として知られているが、ゲル化剤として使用されているゼラチンは熱可塑性があり、30 付近で軟化や溶解が見られるため、口腔内に設置した際に体温により溶解し、線量分布の空間情報を保持できない課題があることが分かった。そこで、融点がゼラチンに比べ高いアガロースに着目し、PAGAT ポリマーゲル線量計のゲル化剤をアガロースに置換した際の最適なアガロース濃度およびその強度を検討した。

本研究で検討した口腔内ポリマーゲル線量計の組成と比較対象として PAGAT ポリマーゲルの組成を Table 1 に示す<sup>2)</sup>。口腔内ポリマーゲル線量計では、アクリルアミドと BIS の濃度は PAGAT ポリマーゲル線量計から変更せず、ゼラチンをアガロースに置き換えた。質量衝突阻止能などの放射線特性は、 $MgCl_2$  の添加量によって変化しないことから、4 wt% の  $MgCl_2$  と 1.5 wt% のアガロースを含むポリマーゲル線量計が、水の同等性を維持し、PAGAT 線量計と比較して2倍以上の線量応答を改善した。

Table 1 Compositions and weight ratios of the mouthpiece-type polymer-gel and PAGAT dosimeters<sup>2)</sup>.

| Component         | Mouthpiece-type polymer-gel dosimeter (wt%) | PAGAT dosimeter (wt %) |
|-------------------|---|------------------------|
| Water             | 91.3-93.3a/84.8-92.8b                       | 88.9                   |
| Acrylamide        | 3.0   | 3.0                    |
| BIS               | 3.0   | 3.0                    |
| Gelatine          | -   | 5.0                    |
| Agarose           | 0.5-2.5a                                    | -                      |
| THPC              | 0.2   | 0.1                    |
| MgCl <sub>2</sub> | 0-8.0b                                      | -                      |

a In an experiment to evaluate the coherency of the strength with the difference in the agarose content, the amount of water varied between 91.3 and 93.3. Then, MgCl<sub>2</sub> was not added.

B In the dose-response evaluation for the difference in the amount of MgCl<sub>2</sub> added, the amount of water varied between 84.8 and 92.8. Then, a fixed amount of agarose (1.5 wt%) was added.

マウスピース型ファントムを作製し、歯周囲 8 mm 以上の厚みを実現し、歯や歯科用合金への密着性を確認した (Fig. 1)。歯と線量計の間にエアギャップはなく、体内に挿入した後も線量計の形状を維持した。歯科用合金の散乱効果から口腔粘膜を保護するのに十分な厚さであり、歯や歯科用合金に付着する可能性があることが示された。また、モンテカルロシミュレーションとマウスピース型ファントムの三次元線量分布はほぼ一致しており、マウスピース型ファントムの生体内線量測定は信頼性があることが示された。さらに、マウスピースの厚さを約 8 mm にしたことによって口腔粘膜への散乱の影響を減らすことができた。

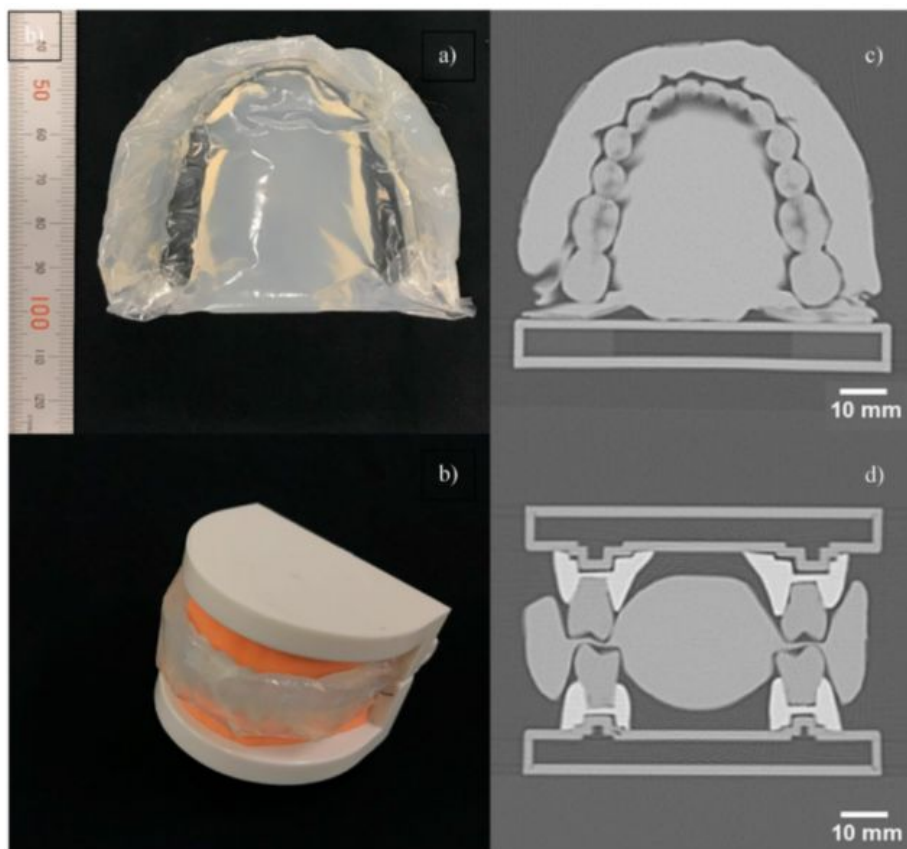


Fig. 1<sup>2)</sup>. (a) Mouthpiece-type polymer gel dosimeter. (b) Mouthpiece-type polymer gel dosimeter formed to fit a dentition model, and it was located to the dentition model-like. The CT images of (c) axial and (d) Coronal view obtained under the conditions of (b). It was removed to exclude an artifact from the dental metal in the scan.

本研究では、マウスピースタイプのポリマーゲル線量計を開発し、生体内線量測定が可能で、歯科用合金からの散乱線を低減できた。適量のアガロースは、ポリマーゲルの強度を維持し体温

での溶解を防止できる。4 wt%のMgCl<sub>2</sub>と1.5 wt%のアガロースを含むポリマーゲル線量計は、水当量を保持し、線量応答を改善することを示した。加えて、マウスピース型ファントムは十分に厚いため口腔粘膜炎を防ぐための接着性があり、頭頸部放射線治療で使用される処方線量で十分な線量応答反応を示した。口腔粘膜のホットスポットを予測するための患者固有の品質管理に使用できることが明らかとなった。

<参考文献>

- 1) Venning AJ, Hill B, Brindha S, et al. Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.* 2005; 50(16): 3875-3888.
- 2) Fuse H, Oyama S, Fujisaki T, Yasue K, Hanada K, Tomita F, Abe S. Mouthpiece polymer-gel dosimeter for in vivo oral dosimetry during head and neck radiotherapy. *Appl Radiat Isot.* 2022 May 20;186:110301

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Fuse Hiraku, Hirota Soma, Fujisaki Tatsuya, Abe Shinji, Yasue Kenji, Hanada Koichi, Tomita Fumihiro   | 4. 巻<br>62                    |
| 2. 論文標題<br>Quantification of the temperature equilibrium time of the cavity in parallel-plate-type ionization chambers by thermal analysis                | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>841 ~ 845       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrab073   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yasue Kenji, Fuse Hiraku, Asano Yuto, Kato Miho, Shinoda Kazuya, Ikoma Hideaki, Fujisaki Tatsuya, Tamaki Yoshio                                 | 4. 巻<br>40                    |
| 2. 論文標題<br>Investigation of fiducial marker recognition possibility by water equivalent length in real-time tracking radiotherapy                         | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Japanese Journal of Radiology   | 6. 最初と最後の頁<br>318 ~ 325       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11604-021-01207-4  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Yasue Kenji, Fuse Hiraku, Oyama Satoshi, Hanada Koichi, Shinoda Kazuya, Ikoma Hideaki, Fujisaki Tatsuya, Tamaki Yoshio                          | 4. 巻<br>63                    |
| 2. 論文標題<br>Quantitative analysis of the intra-beam respiratory motion with baseline drift for respiratory-gating lung stereotactic body radiation therapy | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>137 ~ 147       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rrab098   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Fuse Hiraku, Hanada Koichi, Fujisaki Tatsuya, Yasue Kenji, Tomita Fumihiro, Abe Shinji  | 4. 巻<br>193                   |
| 2. 論文標題<br>Determination of scaling factors for a new plastic phantom at 6?15?MeV electron beams  | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Radiation Physics and Chemistry   | 6. 最初と最後の頁<br>109994 ~ 109994 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.radphyschem.2022.109994   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難  | 国際共著<br>-                     |

|   |                   |
|---|-------------------|
| 1. 著者名<br>Hiraku Fuse, Satroschi Oyama, Tatsuya Fujisaki, Kenji Yasue, Koichi Hanada, Fumihito Tomita, Shinji Abe | 4. 巻<br>154       |
| 2. 論文標題<br>Mouthpiece Polymer-Gel Dosimeter for In Vivo Oral Dosimetry During Head and Neck Radiotherapy          | 5. 発行年<br>2022年   |
| 3. 雑誌名<br>Applied Radiation and Isotopes  | 6. 最初と最後の頁<br>1~5 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.apradiso.2022.  | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-         |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Fuse Hiraku, Fujisaki Tatsuya, Abe Shinji, Yasue Kenji, Oyama Satoshi                                   | 4. 巻<br>61            |
| 2. 論文標題<br>Quantifying temperature-equilibrium time using temperature analysis inside a Farmer ionization chamber | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Radiation Research   | 6. 最初と最後の頁<br>712~717 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/jrr/rraa045   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)  | 国際共著<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Hiraku Fuse, Satoshi Oyama, Kenji Yasue, Shotaro Ito, Tomoaki Sato, Tatsuya Fujisaki, Shinji Abe, Katsuhiko Oyama, Akiyoshi Suzuki, Tomoyuki Yoshizawa, Yuiko Kitajima | 4. 巻<br>151         |
| 2. 論文標題<br>Design and characteristics of an agar additive polymer gel dosimeter  | 5. 発行年<br>2019年     |
| 3. 雑誌名<br>Applied Radiation and Isotopes   | 6. 最初と最後の頁<br>62-66 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.apradiso.2019.04.038   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-           |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Hiraku Fuse, Satoshi Oyama, Kenji Yasue, Shotaro Ito, Tomoaki Sato, Tatsuya Fujisaki, Shinji Abe, Katsuhiko Oyama, Akiyoshi Suzuki, Tomoyuki Yoshizawa, Yuiko Kitajima | 4. 巻<br>印刷中       |
| 2. 論文標題<br>Design and characteristics of an agar additive polymer gel dosimeter  | 5. 発行年<br>2019年   |
| 3. 雑誌名<br>Applied Radiation and Isotopes   | 6. 最初と最後の頁<br>印刷中 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.apradiso.2019.04.038   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている (また、その予定である)   | 国際共著<br>-         |

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fuse H, Yamaguchi M, Fujisaki T, Abe S, Yasue K, Hanada K  |
| 2. 発表標題<br>Quantification of Temperature Equilibrium Time by Thermal Analysis of a Water Equivalent Phantom |
| 3. 学会等名<br>The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)                                      |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yasue K, Fuse H, Shinoda K, Nitta K, Kato M, Asano Y, Ikoma H, Fujisaki T, Tamaki Y                              |
| 2. 発表標題<br>Prediction of the Fiducial Marker Recognition by Body Thickness Using Real-Time Tumor Tracking Radiation Therapy |
| 3. 学会等名<br>The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Hanada K, Fuse H, Yasue K, Fujisaki T, Tomita F  |
| 2. 発表標題<br>Determination of Depth and Fluence Scaling Factors for a New Solid Phantom in High-Energy Electron Beams Using Monte Carlo Simulations |
| 3. 学会等名<br>The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Tomita F, Fuse H, Fujisaki T, Yasue K, Hanada K                                 |
| 2. 発表標題<br>The Fundamental Study of the Monte Carlo Verification System for Brachy Therapy |
| 3. 学会等名<br>The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics (国際学会)                     |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yasue K, Fuse H, Oyama S, Hanada K, Shinoda K, Ikoma H, Fujisaki T, Tamaki Y                                    |
| 2. 発表標題<br>Experimental study of the dose distribution in the phase and amplitude gating lung SBRT with the baseline shift |
| 3. 学会等名<br>The 121th Meeting of Japan Society of Medical Physics (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Hanada K, Fuse H, Yasue K, Fujisaki T, Tomita F   |
| 2. 発表標題<br>Determination of scaling factors of a newly water-equivalent phantom for electron beam using Monte Carlo simulation |
| 3. 学会等名<br>The 121th Meeting of Japan Society of Medical Physics (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fuse H, Yasue K, Oyama S, Fujisaki T, Abe S.                                 |
| 2. 発表標題<br>Development of remote treatment planning system using monte carlo simulation |
| 3. 学会等名<br>第118回日本医学物理学学会学術大会(福井)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大山 哲史, 布施 拓, 安江 憲治, 藤崎 達也, 阿部 慎司 |
| 2. 発表標題<br>ポリマーゲルを用いた口腔内線量評価ツールの作製および基礎的検討  |
| 3. 学会等名<br>第47回日本放射線技術学会秋季学術大会(大阪)          |
| 4. 発表年<br>2019年                             |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>根本 善誉, 鈴木 清剛, 白井 明日香, 黒沼 真由美, 荒木 貴久, 瀬谷 善恭, 池田 一, 三橋 紀夫, 布施 拓, 藤崎 達也 |
| 2. 発表標題<br>前立腺がん強度変調放射線治療においてリスク臓器の体積変化と線量分布に関する検討                              |
| 3. 学会等名<br>日本放射線腫瘍学会第32回学術大会(名古屋)   |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Fuse H, Oyama S, Yasue K, Abe S, Fujisaki T                  |
| 2. 発表標題<br>Study of in vivo dosimetry using polymer gel dosimeter       |
| 3. 学会等名<br>The 115th Meeting of Japan Society of Medical Physics (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大山 哲史, 布施 拓, 伊東 翔太郎, 佐藤 智亮, 安江 憲治, 藤崎 達也, 大山 勝彦, 鈴木 昭義 |
| 2. 発表標題<br>ポリマーゲル線量計の硬度および透明性の評価                                  |
| 3. 学会等名<br>第15回茨城放射線腫瘍研究会   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>大山哲史、布施拓、安江憲治、大久保樹、桑久保大樹、藤崎達也、阿部慎司 |
| 2. 発表標題<br>寒天を添加したポリマーゲル線量計の線量応答と線量分布の検討      |
| 3. 学会等名<br>第46回日本放射線技術学会秋季学術大会                |
| 4. 発表年<br>2018年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>大山哲史、布施拓、安江憲治、桑久保大樹、大久保樹、藤崎達也、阿部 慎司 |
| 2. 発表標題<br>寒天を使用したポリマーゲル線量計に対するアミノ酸の影響         |
| 3. 学会等名<br>第116回日本医学物理学会学術大会                   |
| 4. 発表年<br>2018年                                |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                   | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 阿部 慎司<br><br>(Abe Shinji)<br><br>(00274978) | 茨城県立医療大学・保健医療学部・教授<br><br><br>(22101) |    |
| 研究分担者 | 布施 拓<br><br>(Fuse Hiraku)<br><br>(10712648) | 茨城県立医療大学・保健医療学部・助教<br><br><br>(22101) |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

|         |         |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|