

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11916

研究課題名(和文)重荷電粒子がん治療装置での精密線量測定を目的とした薄膜型ダイヤモンド検出器の開発

研究課題名(英文)Development of thin film diamond membrane detector for precise dosimetry for heavy ion cancer therapy

研究代表者

加田 渉 (Kada, Wataru)

群馬大学・大学院理工学府・准教授

研究者番号：60589117

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ワイドバンドギャップ半導体を用いて、重粒子線がん治療場において必要となるワイドダイナミックレンジの放射線検出器を実現した。近年炭素より重いイオンを複合し、線エネルギー付与(LET)の高い荷電粒子を用いる計画があり、生物学的影響を考慮できない電離箱での物理線量評価に限界が生じている。そこでエネルギー分解型検出器であるダイヤモンドを用いた線量計を開発した。膜厚50 $\mu\text{m}$ 以下とした薄膜型ダイヤモンド検出器を開発し、マイクロドジメトリ用電子回路系と組み合わせ、炭素線場での線量計を実現した。実際の炭素線場でのLET分布の推定や、LETを用いて生物学的効果比推定に必要な、値の推定が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で実現した、半導体プローブでは、線エネルギー付与(LET)の計測から生物学的効果比を各深度で評価することが可能となっており、既存の線量計では無視されている線質の違いによる治療効果への影響を評価する技術を粒子線治療分野に提供することとなった。今後、炭素線以外の粒子を併用するLETペインティング等の先進粒子線治療場における線量計測評価や、その生物影響、ならびに治療品質管理をより正確に実現する技術として、線量計測・校正技術といった放射線計測技術の高度化や、関連する様々な医学物理研究の発展を促進する波及効果が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have realized a wide dynamic range radiation detector for heavy-ion cancer therapy utilizing a wide-bandgap semiconductor. The recent trend in radiation oncology tends to utilize carbon or heavier ionized particles with higher linear energy transfer (LET). This induces a limitation of current dosimetry at the field where only physical doses are evaluated by conventional ionization chambers. Our group had been developed a dosimeter using a diamond detector that enables us energy-dispersive dosimetry in the heavy-ion cancer treatment field. A thin-film diamond detector with a film thickness of fewer than 50  $\mu\text{m}$  was developed and combined with an electronic circuit system developed for micro-dosimetry. Different LET distribution was successfully obtained by the newly developed diamond dosimeter, which also able to estimate the and parameters that are required for estimating the relative biological effects (RBE).

研究分野：量子ビーム科学

キーワード：重粒子線場 線量計測 LET 半導体検出器 ダイヤモンド 薄膜構造 ワイドダイナミックレンジ

### 1. 研究開始当初の背景

放射線を用いたがん治療においては、治療部位以外にも放射線の照射が生じる可能性があり、潜在的な 2 次がんの形成リスクや、治療後の晩発影響リスクが存在する。一般的に用いられる X 線等の光子線に対して、粒子線、特に炭素等を用いる重粒子線は、これらのリスクを抑制しつつ、高いエネルギー付与による治療効果において利点が想定され、日本が誇る先進医療・治療技術の一つとして開発が進められている。また近年のさらなる高度化により、重粒子線治療においては、特定の生体組織における治療効果の最適化を図る上で、照射箇所により線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer : LET) を変更する LET ペインティング技術など新たな照射技術の開発が進められている。照射技術の発展に従い、求められる生物影響の分布も極めて複雑化しており、照射に関連する誤差により生じるリスク管理やこれを担保する技術にも相応の進化が必要である。

しかしながら、治療に用いられている 290 - 350 MeV/u 相当の炭素イオンが与える線量分布の測定は、未だ光子線の評価に用いられる気体電離箱のような古い線量測定体系に依存している。このため、数 mm 以下の微小な構造に対応した線量評価や、ブラッグピーク内部に混在する線エネルギー付与の異なる 2 次粒子を含めた生物学的効果までを精密に再現するような測定ができず、数値計算との併用により線量を推定している領域が存在している。評価対象となるような照射場において、生物実験等を併用することも可能であるが、治療場ごとや、照射条件ごとに生物実験を繰り返すことは現実的ではない。これに対して、電離箱と比して「高い空間精度」を持ちながら、電離箱相当以上に「高精度な線量測定」が可能な検出器が実現できるかについて、対応する検出器は現在までに実現されていない。しかしながら、半導体、特に生体との等価性が高いワイドバンドギャップ半導体であるダイヤモンドを用いた線量計測が実現できれば、目的とするような空間精度が高く、線エネルギー付与を測定可能な線量計の実現が期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、重粒子線治療場で利用できるワイドバンドギャップ半導体線量計の開発である。線量計素子において、1 次粒子線のエネルギースペクトルの計測と、計測を介した生物学的効果比推定に資するパラメータ推定までを実現する。この過程において、薄膜化検出器構造や周辺回路特性を含めて、ワイドダイナミックレンジでの計測を実現させる。本研究は、1) 検出器の開発と 2) 重粒子線場における評価を実施した。

### 3. 研究の方法

#### 3.1 検出器の開発

薄膜型ダイヤモンド検出器として、化学気相成長法 (Single Crystal Chemical Vapor Deposition) により形成された Type IIa ダイヤモンド (ElementSix 社製) の不純物が混じっていないダイヤモンド層 (Intrinsic) を基板とした検出器を利用した。約 50  $\mu\text{m}$  程度の不純物濃度が限定的な Electrical Grade の検出器について、同社において成膜されたものを検出器として用いた。本検出器においては、ダイヤモンド薄膜の両端において、Ti/Pt/Au といった電極構造が付与されており、検出器全体が固体電離箱の構造を有し、検出器に入射した放射線の電離信号を計測する。これに加えて薄膜化を施して新たに開発したダイヤモンド検出器の概略図と写真を図 3.1 に示す。

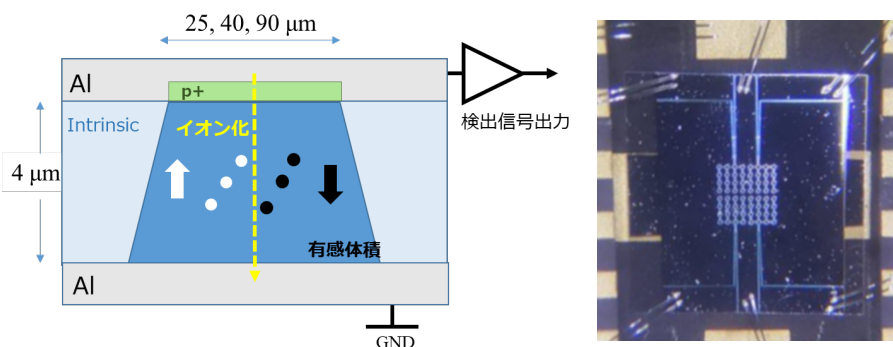


図 3.1 重粒子計測目的に開発したダイヤモンド検出器の構造模式図と写真

(左) ダイヤモンド薄膜型検出器の有感体積の模式図

(右) 重粒子計測に用いられた検出器のうち、CEA で作成された検出器構造の写真

約 30-40 $\mu\text{m}$  程度の光学グレードの CVD ダイヤモンド検出器基板について、フランス CEA において部分薄膜化し、一部を 10  $\mu\text{m}$  程度の厚みとしたものについて、表面に Boron を導入した領域を部分的に形成し、p+層を形成した検出器を用いた。写真で示している検出器においては、1 辺の長さが 25  $\mu\text{m}$ 、40  $\mu\text{m}$ 、90  $\mu\text{m}$  の 3 種類の正形状、厚さ約 400 nm のボロンドープダイヤ

モンド層 (p+) がピクセル状に構成され、厚さ 4  $\mu\text{m}$  の有感体積が生成されている。電極、ワイヤーは Al である。有感体積は 8×8 のピクセル状に配置されており、Al 電極間で 4×4 のピクセルに分割されるように接続されている。4×4 のピクセル群はワイヤーでそれぞれチップキャリアの 4 か所の出力部分に接続され、個別に出力が出来るようになっている。電極は、ダイヤモンドの上面の場合 p+ 層の上にのみ蒸着され、下面はダイヤモンド全体に蒸着されている。

またこれらのダイヤモンド検出器に加えて、4H-SiC 基盤上電力中央研究所 (CRIEPI) にて作製されたショットキーバリアコンタクトを有した検出器についても形成し、同様の試験を行った。本技術開発により、ワイドバンドギャップ半導体を用いた検出器による信号計測が可能となった。

### 3.2 線量計素子後段回路と計測システム

ダイヤモンド薄膜型線量計を用いた LET 分布測定を達成するために、Si を用いた検出器とマイクロドジメトリ技術の研究において先行するオーストラリアのウーロンゴン大学の Centre for Medical Radiation Physics (CMRP) との協力体制を構築し、同センターで開発されたプリアンプとリニアシェーピングアンプの複合体である  $\mu$ +プローブを使用して線量計からの信号処理とダイヤモンド検出器に合致する検出器キャリアの開発を行った。本体系について、フランス CEA とも連携関係を構築することで標準的な技術として全ての検出器を同一体系での実装を行った。 $\mu$ +プローブで整形された波形信号を市販のマルチチャンネルアナライザ (MCA; MCA8000D, Amptek Co., Ltd.) を使用して処理した。その際、MCA の測定レンジに信号が収まるよう、検出器ごとに  $\mu$ +プローブ内部の前置増幅器フィードバック回路を調整しつつ、MCA の間に市販のアテネータ (N858, CAEN Co., Ltd) を組み込み、信号の調整を行った。

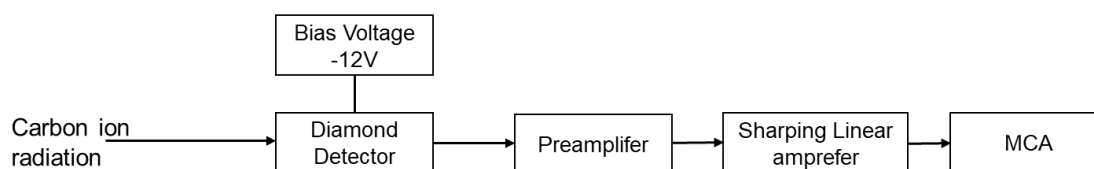


図 3.2 重粒子計測目的に開発したダイヤモンド検出器用の計測体系模式図

### 3.3 重粒子線場における評価

本研究では群馬大学重粒子線医学研究機構の治療用装置における開発検出器の評価を進めた。治療装置自体の特徴量を表 3.1 にまとめる。検出器の評価と LET スペクトル計測には、実際に治療に用いられる 290 MeV/u の  $\text{C}^{6+}$  イオンを単一エネルギー、ブロード形状のビームで照射した。照射野は直径約 1 cm であり、検出器のパイルアップを回避するため、ビーム強度は治療強度よりも低い約  $1.0 \times 10^6$  pps とした。ダイヤモンド線量計による LET 測定の前に、検出器設置箇所において、Advanced Markus Chamber (Type 34045, PTW) を用いて上記ビームの物理線量分布を計測しつつ、照射条件を探索した。

表 3.1 群馬大学重粒子線医学センターの照射関連条件 [14]

イオン種	炭素
加速エネルギー	140~400MeV/n 可変
最大飛程	25cm(水換算値)
最大照射野	15×15cm <sup>2</sup>
最大線量率	5GyE/min(15cm $\Phi$ 、SOBP=10cm の時)
最大ビーム強度	1.2×10 <sup>9</sup> pps
照射野均一度	±2.5%以下
照射方法	通常ワブラー法、螺旋ワブラー法、呼吸同時照射、積層原体照射

各照射において、検出器に対して天井部から炭素線を垂直照射する実験体系をとって計測を試験した。測定では、図 3.3. に示すように、人体に見立てた、厚みが可変な水槽 (水ファントム) をビームライン上の検出器直前に設置した。水槽の水が移動する形で、サブミリメートルの精度で上下に水の厚みを変更可能である。これにより、人体の厚みを細かに模擬できる形式で照射と信号の測定が可能である。ダイヤモンド検出器の測定の際には水槽と検出器の距離を近づけるため厚さ 70 mm の PMMA を検出器の下に設置した。実験においては、水槽 (水ファントム) の厚さを変化させることで、任意の深さでのエネルギースペクトルである LET 分布を測定した。

測定はプラトー領域からブラッグ領域、テール領域において行った。

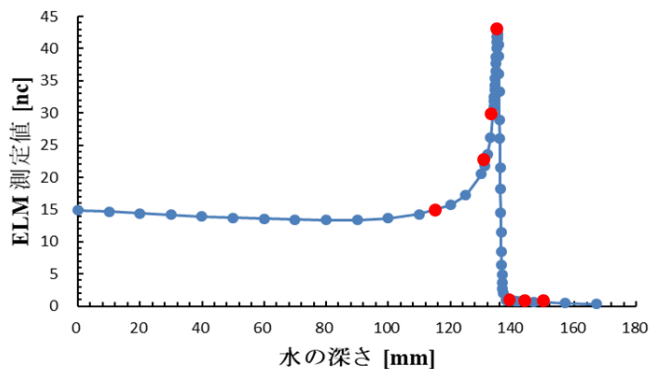
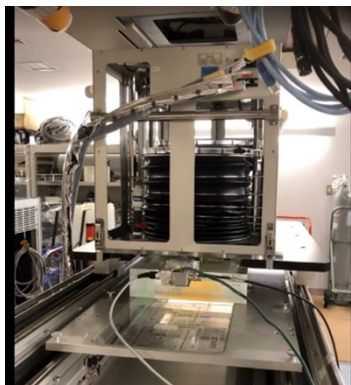


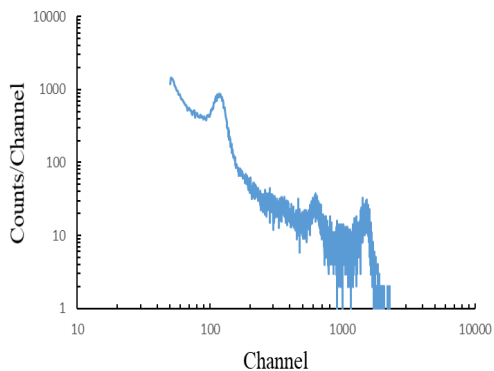
図 3.3 炭素線照射実験の様子 図 4.1 電離箱での炭素線の物理線量分布測定の様子

#### 4. 研究成果

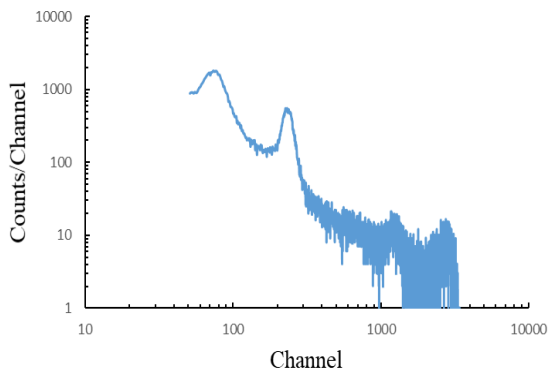
##### 4.1 炭素線エネルギースペクトル計測

ダイヤモンド線量計に炭素線を照射するにあたって、事前に、電離箱である **Advanced Markus Chamber** を用いて LET 分布の測定を行った。水槽の厚さを変化させ、それぞれの厚さに対して炭素線を照射し、線量モニターで発生した電荷による信号を 4000 カウントまで測定し、その際に生成された電荷の総量を計測した。測定された物理線量分布を図 4.1 に示す。電離箱の測定データを目安にダイヤモンド検出器に炭素線を照射する際の水槽の厚さを変化させ、各水槽の任意箇所において炭素線の照射を行った (図中の赤丸で例示)。4  $\mu\text{m}$  厚ダイヤモンド検出器による炭素線の LET スペクトルの例を図 4.2 に示す。各深度において、LET スペクトルの変動を計測することが可能となり、各深さにおける平均 LET の算出やその分布の評価が実現できた。

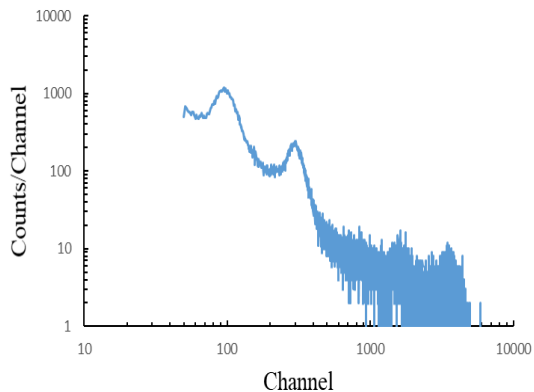
(a) 水槽厚さ 116.49 mm



(b) 水槽厚さ 131.49 mm



(c) 水槽厚さ 133.50 mm



(d) 水槽厚さ 1135.18 mm

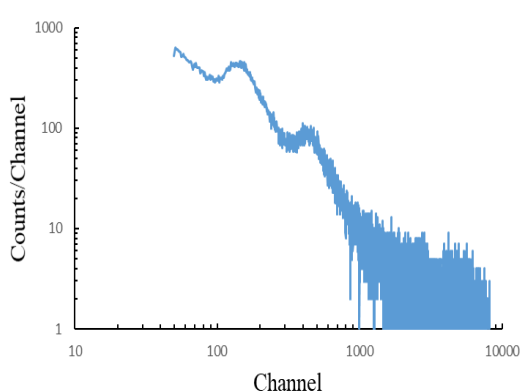


図 4.2 4  $\mu\text{m}$  厚ダイヤモンド検出器による LET スペクトル計測の例

#### 4.2 炭素線に対するダイナミックレンジの確保

図 4.3 において、薄膜型ダイヤモンド検出器における高電界印加時の LET スペクトルピークの変動を示す。本研究当初の計画において、高電界効果により、ダイナミックレンジの拡大を狙ったが、領域ごとの電界強度の差異が擬似的なピークの形成を示した。想定される炭素線以外にもフラグメント粒子等が存在し、高電界強度印加時に検出器構造内部に異なる増幅率を生じさせた場合、生じるピークの弁別が煩雑となり、LET の算出や、粒子計測において、誤差の要因となることが明らかとなった。必要とされる 3 桁程度のダイナミックレンジは計測回路によりある程度担保することが可能であったため、本用途における電界印加は通常範囲での計測が妥当との結論に至った。さらなるダイナミックレンジ確保には計測回路において工夫ができる。

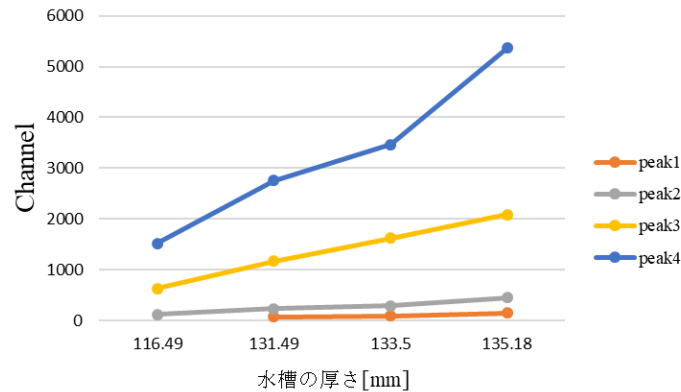


図 4.3 薄膜型ダイヤモンド検出器に見られた電界強度の異なりによるピーク推移の差異

#### 4.3 LET 分布の評価と臨床線量評価への応用展開

LET 分布が各点において計測できる検出器と測定体系が構築された。本測定手法では検出器ヘッドとしてダイヤモンド検出器に限定されず、SiC を含めたワイドバンドギャップ半導体検出器をも利用できる汎用性の高い計測体系となっている。これらは検出器を変更して行なった実験結果でも確認できた。また、本測定結果を利用することで、照射効果と生物影響へ議論を拡張することも可能である。その一例として Relative Biological Effectiveness (RBE) がある。RBE は生物学的効果比と呼ばれ、放射線の線質による生物効果の大きさの違いを量的に示す値である。放射線生物学的モデルにおいて、吸収線量  $D$  と細胞生存率  $S$  の関係を表す汎用性の高いモデルの一つである LQ (Linear Quadratic) モデル [1-3] を用いて、細胞の 10% 生存効果 ( $S=0.1$ ) を示す RBE<sub>10</sub> が推定された。LQ モデルにおける細胞生存率と細胞の吸収線量の関係を式(1)に、また LQ パラメータである  $\alpha$  及び  $\beta$  を式(2)及び式(3)に示す。

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

$S$  : 細胞生存率、 $D$  : 吸収線量、 $\alpha, \beta$  : LQ パラメータ

$$\alpha = \sum \alpha_i f_i \quad (2)$$

$$\sqrt{\beta} = \sqrt{\beta_i} f_i \quad (3)$$

$\alpha_i, \beta_i$  : LET の関数としての単色放射線の LQ パラメータ、 $f_i$  : 線量比率

LET の関数としての LQ パラメータ  $\alpha$  及び  $\beta$  を示すことが可能であり、これは、HSG 細胞に単一エネルギーの炭素イオンとヘリウム (He) イオンビームを照射し得られたものである。RBE<sub>10</sub> は、この LET と  $\alpha$  及び  $\beta$  の関数から式(2),(3)より求められた  $\alpha, \beta$  の値から計算された。これらのパラメータを炭素に拡張して利用することにより、これらのアプローチを用いて、LET 分布からの RBE 推定を各論文において議論することができた。今後、臨床線量として、物理線量に RBE<sub>10</sub> を乗算した線量を治療場ごとに評価することが可能となっており、本研究で開発された半導体線量計プローブが、重粒子線の臨床場の線量計測体系を革新することが期待できる。

#### 【参考文献】

- [1] T. Kanai, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 64, 650-656, (2006).
- [2] A. Takahashi, RADIOISOTOPES, 68, 701-707, (2019).
- [3] N. Matsufuji, RADIOISOTOPES, 68, 367-375, (2019).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 W Kada, K Ohsaki, Y Ohki, Y Yamazaki, T Makino, T Ohshima, A Mattsumura and M Sakai	4. 巻 1662
2. 論文標題 Development of wide-bandgap semiconductor-based dosimeter for LET distribution measurement in carbon therapy field	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Conference Series	6. 最初と最後の頁 12015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1742-6596/1662/1/012015	査読の有無 無
オープンアクセス 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 -

1. 著者名 IA Zahradnik, M Pomorski, L Tran, W Kada, L De Marzi, D Tromson, P Barberet, Z Pastuovic, J Vohradsky, S Salvador, L Leterrier, Y Prezado, T Pourcher, J Herault, A Rosenfeld	4. 巻 152
2. 論文標題 Characterization of proton, carbon and silicon ion beams using scCVD diamond-based microdosimeters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiotherapy and Oncology	6. 最初と最後の頁 S14-S15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/S0167-8140(21)00071-2	査読の有無 無
オープンアクセス 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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Wataru Kada, Yuya Ohki, Kohei Ohsaki, Yuichi Yamazaki, Takahiro Makino, Takeshi Ohshima, Akihiko Mattsumura, Makoto Sakai, Tomihiro Kamiya
2. 発表標題 Development of Wide-bandgap Semiconductor Based Dosimeter for LET Distribution measurement in Carbon Therapy Field
3. 学会等名 International conferences of Mini- Micro- Nano- Dosimetry (MMND 2020) in conjunction with Innovation Technologies in Radiation Oncology (ITRO 2020)（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加田 渉、大木 佑哉、大崎 晃平、山崎 雄一、牧野 高紘、大島 武、松村 彰彦、酒井 真理、花泉 修
2. 発表標題 重粒子線がん治療場での線量評価を目的としたSiC半導体検出器の開発
3. 学会等名 第66回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Oki, Kohei Osaki, Wataru Kada, Takahiro Makino, Shin-ichiro Sato, Yuichi Yamazaki, Takahiro Satoh, Takeshi Ohshima, Akihiko Matsumura, Makoto Sakai and Tomihiro Kamiya
2. 発表標題 Development of Silicon-carbide Based Radiation Detector Utilized at Carbon Therapy Facility at GHMC
3. 学会等名 14th International Workshop on Ionizing Radiation Monitoring (IWIRM) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ <a href="https://q-beam.ei.st.gunma-u.ac.jp/">https://q-beam.ei.st.gunma-u.ac.jp/</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	酒井 真理  (Sakai Makoto)  (70727338)	群馬大学・大学院医学系研究科・助教    (12301)	

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		
オーストラリア	CMRP, University of Wollongong		
フランス	Le Centre CEA de Saclay		