

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591450
 研究課題名（和文）体内埋込型無線式リアルタイムマイクロ線量計の開発－放射線治療事故防止への応用
 研究課題名（英文）Novel implantable real time micro dosimeter system

研究代表者
 仲田 栄子（NAKATA EIKO）
 東北大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：60375201

研究成果の概要（和文）：本研究では放射線治療装置から体内に照射される X 線量を常時モニタ測定出来る“放射線シンチレーターを用いた体内埋め込み型マイクロ線量計システム”を開発してきた。その結果、最大厚 7cm の動物肉内に埋め込んだシンチレーターから出る光は 170cm 離れた所の検出器で検出でき、さらに検出光の強度と、X 線強度の関係は肉厚 4cm まではリニアであることが確認され、信頼性の高い線量計システムになり得ることが実証された。

研究成果の概要（英文） In radiation therapy, medical accidents which are over and under dose of the irradiation mistake occur frequently. To reduce these accidents and to increase accuracy of radiation therapy, we are developing an implantable real time mycrodosimetly system. Scintillator is used as a sensor, which is implanted in the patient body/or tumor generates scintillation during the irradiation. And the doses of radiation are monitored by measuring the intensity of scintillation using CCD camera. As a first step, we made a miniaturized scintillation measurement system that is involves scintillator, pig meat as a phantom and measurement instruments. We got the data that that through a thickness of 2cm meet, 694nm of scintillation is proportionally generated from scintillators when the LINAC is working at the dose rate of 4Gy/min. Also we successfully got these data with wireless way at a distance of 170cm between scintillator and detection device (CCD camera).

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2008 年度	400,000	120,000	520,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：放射線治療学

1. 研究開始当初の背景

放射線治療技術は定位放射線治療、強度変調放射線治療 (IMRT) に始まり、近年急速に進歩している分野で、照射精度の向上も著しい。しかしウエッジフィルタの計算ミスによる過照射など、放射線治療における医療事故が多発しているのが現状である。こうした医療事故の原因は体内の照射線量をモニタすることができないことに一因している。現在、体内の照射線量は治療計画用コンピュータで計算し、模擬ファントムを用いて検証しているが、実際の個々の患者さんは輪郭、構造が異なりまた動きもあるため、体内照射線量を正確にモニタしているものではない。また IMRT では同一照射野内の線量強度が異なるなど治療方法が極めて複雑になってきており、従来の一門照射、対向二門照射、回転照射などのように放射線治療医の頭の中で線量分布図を再構成することができない領域に進んできており、従って治療計画、線量分布図作成はコンピュータに完全に委ねる事になり、コンピュータの計算ミスは直接医療事故につながりかねない。しかも体内の照射線量がリアルタイムにモニタできない現状では放射線治療医をはじめとする医療従事者はその医療事故に対して、医療事故が発生したのか否かも判断できない。このような事故を未然に防ぐため、リアルタイムで照射線量が把握できるリアルタイム式体内線量測定システムの開発を試みた。この開発が成功すれば、その信号を元に治療装置の制御が可能であり、正確な照射線量投与と同時に医療事故を激減させることが可能である。

2. 研究の目的

我々は放射線治療装置から体内に照射される X 線量を常時モニタ測定出来る“放射線シンチレータを用いた体内埋め込み型マイクロ線量計システム”を開発する事を目的としている。交付期間内に実験動物体内に埋め込んだシンチレータを LINAC 稼動下においてリアルタイムで無線モニタリングが来るまでにしたいと考えている。

3. 研究の方法

(1) 回路作成、散乱線を除去するための装置開発 (仲田・大石)

パラメータの多様な設定が可能な装置を用いて基本概念の模擬回路を実現し、実際の LINAC による放射線場を蛍光信号 (基本信号) として取り出すことを実施する。現在までその回路を用いて放射線強度とシンチレータの蛍光強度との関係、シン

チレータの蛍光波長分布等を調べてきたが、放射線場での散乱線が CCD に一緒に取り込まれてしまうためノイズの影響が正確な線量測定に影響を及ぼしていた。従っていかに散乱線を除去するかが最大のポイントとなってくる。

(2) シンチレータの選定 (四竈・永田・藤)

現在 LaP04 : (Nd, Yb)、人工ルビー、デマルケスト蛍光サンプルに於いては放射線量と発光強度との比例性の検討実験が終了しているが、さらに発光強度が高く、生体組織透過性が良さそうな波長をピークに持つ蛍光シンチレータを継続して見つけて行く。出来れば数種類の候補を上げてその中から一番最適と思われるシンチレータを選定していきたい。

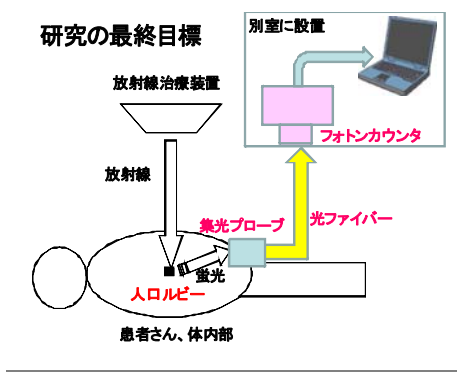
(3) 動物肉を使つての実験～シンチレータからの蛍光の体内での減衰を調べる (仲田・大石・山田・四竈・永田・藤)

現在までに動物肉 (牛肉・ブタ肉等) を使って模擬回路が LINAC 下で正常に作動する事、シンチレータからの蛍光が肉を通して検出される事を確認している。しかし、生体内においてシンチレータから発する蛍光は、散乱・吸収等様々な制約を受けて体外の検出器に入ってくる。生体内の深さによって検出器に入ってくる光がどのように減衰してくるのかを把握しなくてはならない。そのために以下の実験系を行う。

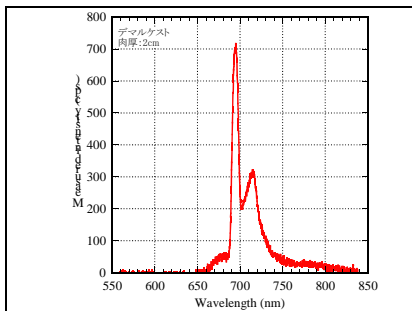
- ① ファントムの厚さ毎に実際にシンチレータに届く放射線量、検出器 (CCD カメラ) に検出される光量を調べる。ファントム (この場合は動物肉が実際の筋肉に近い事、厚さを比較的自由に決定出来るため 最適である) 下に蛍光シンチレータ、そして隣にガラス線量計を置く。LINAC から放射線を照射させ、肉を通して出てきたシンチレータからの蛍光を検出器で測る。その際ガラス線量計で実際シンチレータに当たった線量を測定する。
- ② 検出計を CCD カメラから光電子増倍管内臓のフォトンカウンターシステムに変えて①と同様の実験を行う。
- ③ ①～②の結果を基に、肉の厚さと検出器に入ってくる蛍光強度とシンチレータへの照射線量との関係を求める。この関係がきれいな数式で求まるような結果であるなら、非常に理想的である。

4. 研究成果

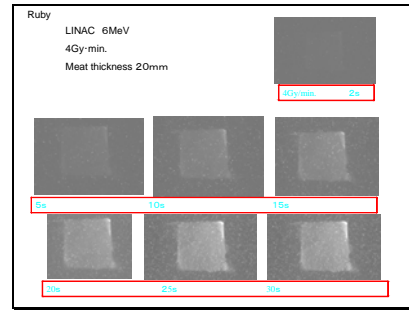
本研究の最終目標を以下の図に示す。



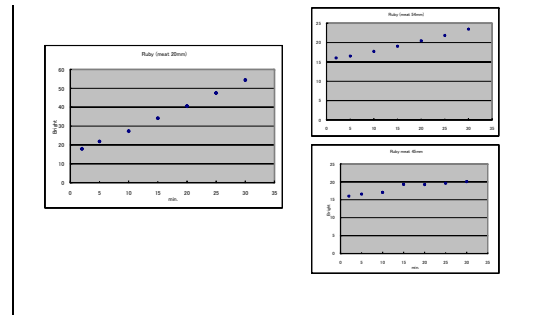
このシステムを確立させるためにまず最適な蛍光波長をもつシンチレーターを選定した。人工ルビー、デマルケストが候補に挙げられたが、入手の容易さを検討した結果、人工ルビーが最適ということになった。人工ルビー（またはデマルケスト）の波長を以下の図に示す。図ではデマルケストの波長を示すが、人工ルビーも全く同様の波長分布を示していた。以下にシンチレーターの波長分布を示す。人工ルビーの発光周波数は695nm付近であり、生体透過性が高いと言われる近赤外領域であるという特徴を持っている。



この人工ルビーをシンチレーターとして用い、肉内に埋め込んだシンチレーターからの光強度を170cmの距離から冷却 CCD カメラで計測したものが以下の写真である。SSD カメラでとらえた画像をコンピュータに取り込んだ。実施には豚肉の赤身部分5cm深部に人工ルビーを埋め、放射線治療用ライナック（6MeV, 5sec, 4Gy/min）を使用して照射した。肉厚を最大7cm厚さまで変化させた。

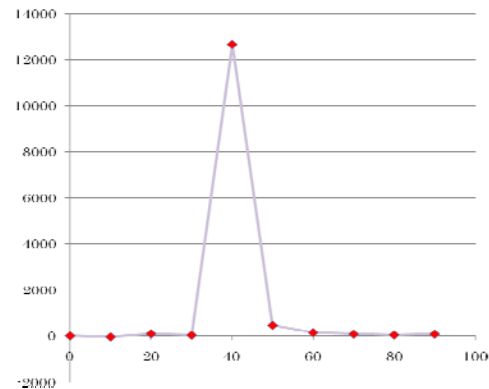


これを元に、肉厚毎の放射線強度と透過光の関係をグラフにしたものを以下に示す。放射線強度を横軸に、透過光の強さを縦軸にとつ



てある。

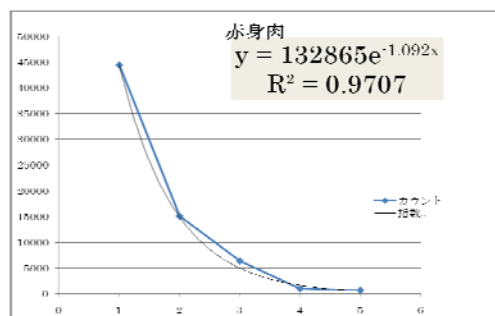
これより、放射線強度と、肉を通して出てくるシンチレーターの光強度はリニアとなることが分かるが、肉厚が4cmを超えるとその関係が崩れてくる。これは光の検出効率に問題があると考え、我々は次に検出部に光子カウンタを使用したシステムを試した。その結果、効率よく計測することが可能なのが光子カウンタであることがわかった。以下は結果のグラフである。肉厚は5cmのものである。照射条件は CCD カメラの時と同様である。光子数を縦軸に、横軸は時間である。スキャン開始後40秒後から照射開始した。グラフは Background を差し引いたものである。



上のグラフのデータは人工ルビーを埋めるときに照射することによって得られた光のデータから、人工ルビーを埋めていないとき

に照射したときの光のデータ（バックグラウンド）を引いたものである。データの収集はフォトンカウンタで1秒ごとの積算データを100秒間取得し、10秒ごとの積算データとして表示してある。先にフォトンカウンタの収集を開始し、ライナックの照射は40秒後から5秒間の照射とした。この基礎実験により、豚肉の厚み10cm程度であれば、フォトンカウンタで検出できる可能性が得られた。

さらに、フォトンカウンタを検出器にした場合において、肉厚を変化させたときの減弱を示したグラフを以下に示す。



横軸は肉厚であり、縦軸は得られたフォトンのカウントである。グラフからも解るように、減弱は指数関数的に変化していて、グラフ中に示す近似式で近似することが可能であり、相関係数 $R^2=0.9707$ と非常に強い相関が見られた。この結果より、肉厚が10cm程度であれば充分弁別できるカウントを得ることが可能と見られるが、いかにして照射線量を定量化するかが今後の課題となる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

①放射線事故防止のための体内埋め込みリアルタイム式無線マイクロ線量計の開発、仲田栄子、大石幹雄、四竈樹男、神崎壽夫、永田晋二、細貝良行、渡邊暁、岸和馬、白鳥和敏、中村大介、水谷康朗、佐々木博、三津谷正俊、小川芳弘、有賀久哲、山田章吾. 医学物理、査読なし、27巻、174頁 2007

②Jingu K, Nemoto K, Kaneta T, Oikawa M, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Narasaki K, Takai Y, Nakata E, Fukuda H, Takahashi S, Yamada S. Temporal changes in brain natriuretic peptide after radiotherapy for thoracic esophageal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys

査読有 69 (5): 1417-1423, 2007.

③Ariga H, Nemoto K, Miyazaki S, Yoshioka T, Ogawa Y, Sakayauchi T, Jingu K, Miyata G, Onodera K, Ichikawa H, Kamei T, Kato S, Ichioka C, Satomi S, Yamada S. Prospective comparison of surgery alone and chemoradiationtherapy with selective surgery in resectable squamous cell carcinam of the esophagus. Int. J. radiation Oncology Biol. Phys. 査読有、75(2): 348-356, 2009.

[学会発表] (計5件)

① Eiko Nakata et.al; Novel Implantable Wireless Real Time micro Dosimeter System Using Radiation Scintillator RSNA(北米放射線学会) 11/30-12/5 2008 シカゴ(米国)

② 放射線治療事故防止のための体内埋め込み型リアルタイム式無線マイクロ線量計の開発仲田栄子、大石幹雄、細貝良行、四竈樹男、神崎壽夫、永田晋二、渡邊暁、岸和馬、白鳥和敏、中村大介、水谷康朗、佐々木博信、三津谷正俊、小川芳弘、有賀久哲、山田章吾 日本医学物理学会 2007/9/28-29 新潟

③Yamada S, Ogawa Y, Fujimoto K, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Koto M, Narasaki K, Jingu K, Nemoto K. Chemoradiotherapy for operable esophageal cancer. Int. J. Molecular Medicine 20: 10, 2007. 12th World Congress on Advances in Oncology and 10th International Symposium on Molecular Medicine, Crete, Greece, October 11-13, 2007 (invited).

④Yamada S, Ogawa Y, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Koto M, Narasaki K, Jingu K, Nemoto K. Onodera H, Satomi S. Chemoradiotherapy for operable esophageal cancer. 5th Anniversary of Hiroshima Cancer Seminar Foundation, 17th International Symposium. Radiation Therapy For Cancer, Hiroshima, Abstracts 28-29, November 11,

2007 (invited).

⑤ Yamada S, Ogawa Y, Kaneta T, Nakata E, Ariga H, Takeda K, Sakayauchi T, Fujimoto K, Koto M, Narasaki K, Jingu K, Nemoto K, Onodera H, Satomi S, Chemo-radiotherapy for resectable esophageal cancer. 3rd Tohoku Panama Seminar, Panama, July 29, 2008 (invited).

[図書] (計2件)

① Nakata E, Yamada S, Momose G, Kikuchi Y, Ogawa Y, Mori I, Oishi M, Ishii K. Implantable real time microdosimeter system: Experimental methods and results. Future medical engineering based on bionanotechnology. Proceedings of the final symposium of the Tohoku University 21st century Center of Excellence Program. 査読有 473-479, 2007.

② 山田章吾. 医療を崩壊させないために－医療システムのゆくえ－. 学術会議叢書 15. 財団法人 日本学術協力剤団、東京。P63-72, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

①名称：放射線量測定システム、放射線量測定方法およびそれに用いるシンチレータ
発明者：山田省吾、仲田栄子、大石幹夫、神崎壽夫

権利者：東北大学

種類：特許

番号：P208457

出願年月日：2007年7月23日

公開日：2008年3月6日

国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仲田 栄子 (NAKATA EIKO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：60375201

(2) 研究分担者

山田 章吾 (YAMADA SHOGO)

東北大学・病院・教授

研究者番号：60158194

四竈 樹男 (SHIKAMA TATSUO)

東北大学・金属材料研究所・教授

研究者番号：30196365

永田 普二 (NAGATA SHINJI)

東北大学・金属材料研究所・准教授

研究者番号：40208012

藤 健太郎 (TOH KENTARO)

東北大学・金属材料研究所・准教授

研究者番号：40344717

(3) 連携研究者 おりません