

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：22101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16765

研究課題名（和文）寡分割強度変調放射線治療に対応した組織吸収線量計測法の開発

研究課題名（英文）Development of measurement method of absorbed dose to the tissue for hypofractionated intensity-modulated radiotherapy

研究代表者

布施 拓 (Fuse, Hiraku)

茨城県立医療大学・保健医療学部・講師

研究者番号：10712648

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：マイクロスフェアを使用して肺や骨の特性を再現するための組織等価ポリマーゲル線量計を作製した。フルモンテカルロ（MC）シミュレーションシステムを使用して治療装置を再現し、MCによる線量計算が行った。顕微鏡画像からは、肺や骨の形態的特徴に関する貴重な知見が得られ、密度変化や骨組織の粗密を正確に表現することに成功しました。組織等価ポリマーゲル線量計とMCの結果を比較したところ、最大で5.2%の線量差があった。この差はNTCPの算出に影響する可能性があり、正確な線量計算方法の重要性が示唆された。組織等価ポリマーゲル線量計を活用した研究は、放射線治療の精度向上に貢献することが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん治療の効果を高めるには、正確な放射線照射と体内の吸収線量計算が重要である。ICRP118では、強度変調放射線治療などの分割照射で正常組織の吸収線量を再評価する必要性が示された。そこで、組織吸収線量を正確に測定し、分割照射に合わせた合併症予測手法の提案した。開発した組織等価高分子ゲル線量計は、ヒト組織を正確に模擬した形状の線量計を作製できる。これにより、従来不可能だった吸収線量の正確な測定が可能になった。この開発は、寡分割照射技術における正常組織の吸収線量再評価に大きく貢献する。放射線治療の最適化と治療成績向上に向けて、学術的・社会的に意義深い成果である。

研究成果の概要（英文）：Organ-equivalent polymer gel dosimeters were fabricated by adjusting density using microspheres to mimic lung and bone characteristics. The accelerator head was accurately simulated using a comprehensive Monte Carlo (MC) simulation system. Dosimetry was performed based on a predetermined plan, with MC dose calculations matching the actual measurements. Microscopic images revealed accurate replication of density variations in lungs and bone tissue. A maximum dose difference of 5.2% was observed between the polymer gel dosimeter and MC. This discrepancy impacted the calculation of the normal tissue complication probability (NTCP), highlighting the need for accurate dose calculation methods utilizing the polymer gel dosimeter.

研究分野：放射線計測学

キーワード：ポリマーゲル線量計 マイクロスフェア 寡分割照射 組織等価ファントム 放射線治療

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る。国際放射線単位測定委員会 (ICRU) 118 では、強度変調放射線治療などを用いた寡分割照射で、正常組織吸収線量の再評価 (正常な組織・臓器における早期および晩期影響) が必要との見解を示している。また、様々な要因によって、正常組織障害発生確率予測は難しいとされている。その中でも重要なパラメータとされる組織吸収線量を正確に求め、寡分割強度変調放射線治療に対応した、正常な組織・臓器における障害発生確率を提案する必要がある。求めた組織吸収線量を用いて、正常組織障害発生確率を L-K-B model で算出する。L-K-B model では、「均一に照射された線量」がひとつのパラメータになっており、現状では水吸収線量に基づいた正常組織障害発生確率が使用される。本来は、水の反応断面積を使用して計算された水吸収線量ではなく、それぞれの組織の反応断面積を用いた組織吸収線量がいられるべきであり、肺ではそれらの違いによる誤差が数%あると報告されている。

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、3 次元線量計であり線量積算可能な線量計として注目されている。しかし、従来のポリマー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、固体として作製することは難しく、ガラス容器などへ封入し、凝固変化を抑制するために 5-10 程度に冷却することで形状を保つ方法が用いられてきた。ガラス容器は人体の皮膚表面や体内の形状・構造とはかけ離れており、人体に親和性があるとは言えない。さらに、一般的には 5-10 程度に冷却して使用するため、放射線を照射する際の室温による凝固変化が無視できない。また、多くの研究者らは人体が水等価であることを前提として、人体臓器に対応した密度で作製する試みは行っていない。

本研究で開発する組織等価ポリマーゲル線量計は組織吸収線量計測を念頭に置いた任意の形状に作製でき、人体組織を忠実に模した組織等価線量計である。これらの性能を活用して、これまで実際に計測できなかった組織吸収線量を正確に計測することを可能とし、強度変調放射線治療などを用いた寡分割照射で、正常組織吸収線量の再評価の一躍を担うことができる。

2. 研究の目的

3 次元検出器であるポリマーゲルを任意の形状に作製・保持できる新しい造形技術 (Fuse et al. Rev Sci Instrum. 2015., Fuse et al. Appl Radiat Isot. 2019.) を応用して、組織等価のポリマーゲル線量計を開発する。そして、人体内の放射線挙動を正確に計算できるフルモンテカルロシミュレーションの技術 (布施 拓, 県立試験研究事業, 2019-2020.) により組織吸収線量を計測の有用性を確認し、寡分割強度変調放射線治療に対応した組織吸収線量計測と正常組織障害発生確率予測が可能な線量計開発を目的とする。

3. 研究の方法

従来のポリマーゲル線量計は酸素による重合阻害の欠点を有していることから、ガラスや PET 容器などに封入して、容器形状に沿った限りある 3 次元線量評価しか行うことができなかった。これまでポリマーゲル線量計を 50 μm の酸素不透過フィルムに封入し、酸素による重合阻害の課題と計測領域が有限である課題を解決したポリマーゲル線量計を開発した。さらに、ポリマーゲルの温度による凝固変化を解決するために、アガロースを添加し体温程度 (40) に長時間放置しても硬度が線量計測に許容できるポリマーゲル線量計を作製した。

ICRU118 の勧告をもとに肺、骨のように密度が異なる臓器にフォーカスして臓器等価なポリマーゲル線量計を作製した。肺等価物質は、ポリマーゲルに肺胞と同程度の径 100~200 μm のマイクロスフェア (微発泡粒子) を付加し、密度 0.2、0.26、0.3 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ に調整して作製した。これまで肺等価物質の作成には、発泡剤等が利用されてきたが、気泡の大きさが不均一であった。マイクロスフェアの添加量を適切に変化させることで密度の調整が可能であり、脂肪や臓器なども含めて作製可能である。骨については、マイクロスフェアやリン酸カルシウムで密度を 1.4、1.5、1.6 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ とし、グリセロール、ウレタンで人体同様の組成を有する組織等価ポリマーゲル線量計を作製した。これらを任意の形状に成形し、目的にあった照射部位を作製する。これまでプラスチック系の材料 (主な元素は炭素) を多く含んでいたため人体組成とは大きくかけ離れていた。本研究では、人体組成に近い物質を採用して作製した。

組織等価ポリマーゲル線量計で形状を模した人体ファントムを作製し、リニアック ELEKTA Synergy を用い、事前に計画された寡分割 (固定多門および回転) 強度変調放射線治療の照射において線量計測を行う。障害発生確率の算出に影響する位置誤差 (セットアップエラー) を最小限にし、位置再現性の高い計測を行った。

組織等価線量は、線量計による計測での裏付けは難しいため、本研究ではフルモンテカルロシミュレーションシステムで組織吸収線量を評価する。フルモンテカルロシミュレーションシステムを用いて加速器ヘッド (ELEKTA Synergy) をシミュレーションし、位相空間データを取得した。ベースコードは EGSnrc とし、汎用コードである Python で書かれたスクリプトにより並列計

算処理を行なった。このシステムには、512 コアで短時間に並列計算が可能であり、一般的な計算機では誤差が大きく計算が難しい、皮膚表面や不均質な体内の組織吸収線量を 1% 程度の統計誤差になるまで計算を実行し、より精度の高い性能評価が可能とした。また、CT 画像からボクセルごとに ICRU で定義されている人体組成に対応した反応断面積データを割り当てた。前述した照射法について、取得した位相空間データおよび反応断面積データを用いたフルモンテカルロシミュレーションシステムで計測と同様の配置で撮影された CT 画像から組織等価線量の詳細な計算を行った。

本研究では、ICRP118 で示している強度変調放射線治療などを用いた寡分割照射で、正常な組織・臓器における放射線の早期および晩期影響を検討するため、人体を構成している代表的な組織（肺、脳、心筋、脊髄など）について正確な組織吸収線量を組織等価であるポリマーゲル線量計によって求めた。計測した組織吸収線量と L-K-B model により、寡分割強度変調放射線治療に対応した、正常な組織・臓器における障害発生確率を示した。

4. 研究成果

(1) 微分干渉顕微鏡で観察すると図 1 よりマイクロスフェアは約 100 μm で均一な熱膨張が起きていることが分かった。既存で販売されている LP3010 は、形態は無視して作製されているため顕微鏡画像でも繊維質かつ不均一な構成であった。図 2 左の肺胞の拡大画像と比較して肺に近い形態であり、肺胞の均一な組織もマイクロスフェアにより表現できることが示された。図 3 ではそれぞれ大きさの異なるスラブ状肺ファントムを作製した。成型する際にはファントム全体が 3% ほど膨張するため、それを想定して成型する方法を採用した。表面は自作のため粗いが図 2 のように切断面では肺胞を模擬できる形態を有していた。

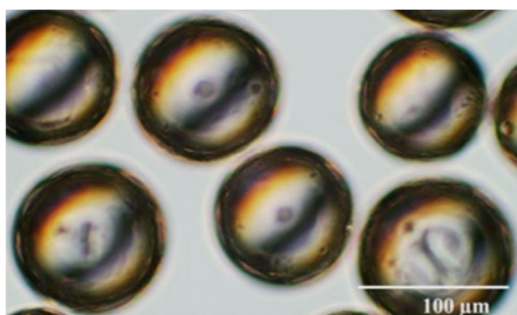


図 1 マイクロスフェア拡大図

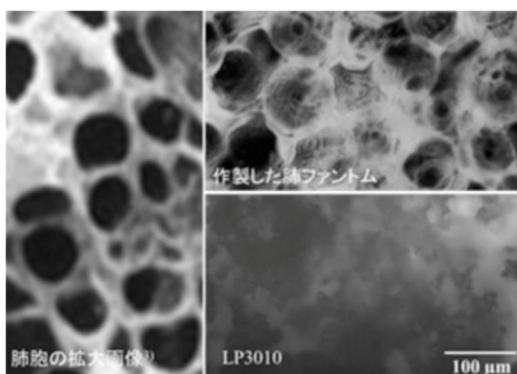


図 2 肺胞の拡大画像 (左) と作製した肺ファントム (右上)、LP3010 (右下)

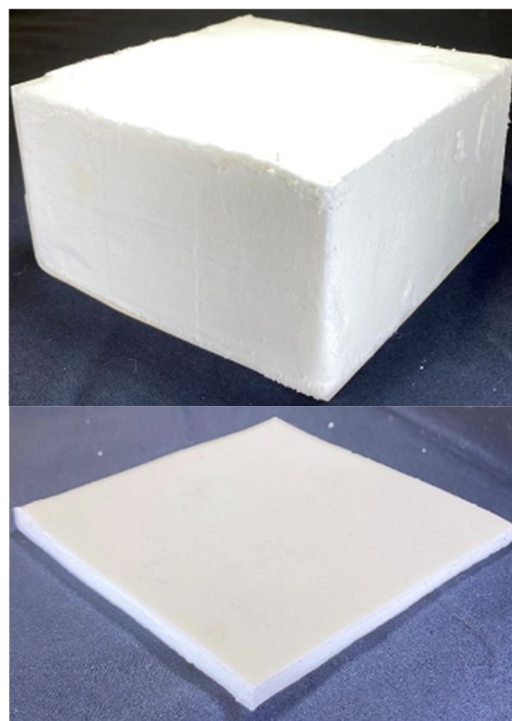


図 3 作製した肺スラブファントム

(2) 物理特性の評価

作製した肺ファントムの密度のばらつきは作製した肺ファントムで $\pm 0.02 \text{ g/cm}^3$ であり、作製した肺ファントムは密度の再現性が高かった。また、硬化までの時間が 10 分ほどあり、混合から成型まで余裕があるため作製も容易であった。また、肺との元素組成を比較すると炭素が約 88% 多く、酸素が約 99% 少なくなった。XCOM データベースおよび ESTAR データベースで計算した作製した肺ファントム 0.26 g/cm^3 と人体肺との質量減弱係数比と質量衝突阻止能比のどちらも実際の肺と比較したときエネルギー依存性が小さいため相互作用が肺に近いことが示された(図 4)。他の臓器についても、同様に評価が行われ、ICRU44 で示されている人体組成と比較して、高エネルギー放射線に対する質量減弱係数比と質量衝突阻止能比のどちらも一定の範囲で、相互作用が人体組成に近いことが示された。

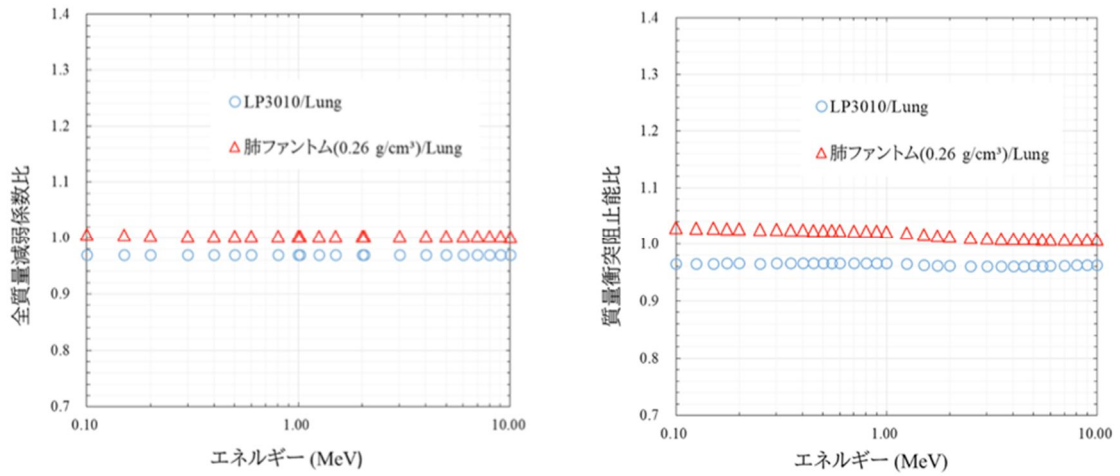


図4 肺ファントムと人体肺との質量減弱係数比と質量衝突阻止能比

(3) NTCP の算出

線量体積データから Lyman-Kutcher-Burman (LKB) NTCP モデルを用いてフィッティングを行い、晩期障害の最尤度の NTCP パラメータを求めた。ここでは、肺に対する寡分割照射について、PET による腫瘍体積が 10-20 cc として治療計画が立案された。このモデルと同様に、組織等価ポリマーゲル線量計による計測および MC が実施された。肺等価ポリマーゲル線量計による線量計測では、それぞれ組織吸収線量を MRI 画像から得られた R2 値によって算出したところ、MC と最大で 5.2% の線量差がみられた。これらから実験的に肺の NTCP を算出した。肺等価ポリマーゲル線量計と MC で NTCP は、それぞれ最大 7.7% 異なる結果となった。また、腫瘍体積が小さいほど NTCP が減少した。組織等価ポリマーゲル線量計と MC の線量差が直接 NTCP 算出に影響し、組織等価ポリマーゲル線量計による正確な線量算出方法の模索が必要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Fuse Hiraku, Hirota Soma, Fujisaki Tatsuya, Abe Shinji, Yasue Kenji, Hanada Koichi, Tomita Fumihiro	4. 巻 62
2. 論文標題 Quantification of the temperature equilibrium time of the cavity in parallel-plate-type ionization chambers by thermal analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 841 ~ 845
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab073	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Yasue Kenji, Fuse Hiraku, Asano Yuto, Kato Miho, Shinoda Kazuya, Ikoma Hideaki, Fujisaki Tatsuya, Tamaki Yoshio	4. 巻 40
2. 論文標題 Investigation of fiducial marker recognition possibility by water equivalent length in real-time tracking radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 318 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-021-01207-4	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Yasue Kenji, Fuse Hiraku, Oyama Satoshi, Hanada Koichi, Shinoda Kazuya, Ikoma Hideaki, Fujisaki Tatsuya, Tamaki Yoshio	4. 巻 63
2. 論文標題 Quantitative analysis of the intra-beam respiratory motion with baseline drift for respiratory-gating lung stereotactic body radiation therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 137 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrab098	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Fuse Hiraku, Hanada Koichi, Fujisaki Tatsuya, Yasue Kenji, Tomita Fumihiro, Abe Shinji	4. 巻 193
2. 論文標題 Determination of scaling factors for a new plastic phantom at 6 ⁷⁵ MeV electron beams	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiation Physics and Chemistry	6. 最初と最後の頁 109994 ~ 109994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radphyschem.2022.109994	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Hiraku Fuse, Kenji Yasue, Koichi Hanada, Tatsuya Fujisaki, Shinji Abe.	4. 巻 1
2. 論文標題 Remote multi-processor Monte Carlo verification system with applications in radiotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 20th Asia-Oceania Congress on Medical Physics Proceedings	6. 最初と最後の頁 362-365
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Hiraku Fuse, Tatsuya Fujisaki, Shinji Abe, Kenji Yasue, Satoshi Oyama	4. 巻 61(5)
2. 論文標題 Quantifying temperature-equilibrium time using temperature analysis inside a Farmer ionization chamber	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 712-717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rraa045	査読の有無 有
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 該当する

[学会発表] 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件)

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

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

1. 発表者名 Hanada K, Fuse H, Yasue K, Fujisaki T, Tomita F.
2. 発表標題 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 The 9th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics. (国際学会)
4. 発表年 2021年

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

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

1. 発表者名 Hiraku Fuse
2. 発表標題 Remote Monte Carlo verification system of radiotherapy with multiple processor
3. 学会等名 Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Kenji Yasue, Hiraku Fuse, Satoshi Oyama, Koichi Hanada, Kazuya Shinoda, Hideaki Ikoma, Tatsuya Fujisaki, Yoshio Tamaki
2 . 発表標題 Development of a new index for determining the optimal patient-specific gating method in respiratory gated lung radiotherapy
3 . 学会等名 The 124th Meeting of Japan Society of Medical Physics
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Tomita, Hiraku Fuse, Kenji Yasue, Koichi Hanada, Tatsuya Fujisaki .
2 . 発表標題 Comparison of dose distributions for cervical cancer applicators of different materials using Monte Carlo simulation.
3 . 学会等名 The 124th Meeting of Japan Society of Medical Physics
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Tomita, Hiraku Fuse, Kenji Yasue, Koichi Hanada, Tatsuya Fujisaki .
2 . 発表標題 Investigation of dose distribution in heterogeneous materials for a ^{192}Ir source by Monte Carlo Simulation.
3 . 学会等名 The 123rd Meeting of Japan Society of Medical Physics
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Kenji Yasue, Hiraku Fuse, Takaoka Minori, Fumihiro Tomita, Kazuya Shinoda, Hideaki Ikoma, Toshiyuki Okumura, Tatsuya Fujisaki .
2 . 発表標題 Optimization of the Respiratory Gated Lung Radiation Therapy in Inhalation Region.
3 . 学会等名 22nd Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Fumihito Tomita, Hiraku Fuse, Kenji Yasue, Tatsuya Fujisaki.
2. 発表標題 Dosimetric Analysis of Cervical Cancer Applicators with Different Compositions Using Monte Carlo Simulation.
3. 学会等名 22nd Asia-Oceania Congress on Medical Physics (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	安江 憲治 (Yasue Kenji)		

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
---------	---------