

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15828

研究課題名（和文）高精度な定位放射線治療を実現する新たなリアルタイムインビボ線量測定システムの開発

研究課題名（英文）Development of a novel real-time in vivo dosimetry system for highly accurate stereotactic body radiation therapy

研究代表者

矢田 隆一（Yada, Ryuichi）

浜松医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：50782421

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：不均質物質中での測定精度を向上させるために、より人体に近い実効原子番号を有する蛍光材料を開発した。

KCl:Euは、これまで研究で用いていたBaFBr:Euよりも実効原子番号が低いにもかかわらず、X線に対してはるかに高い感度を示した。KCl:Euの蛍光の減衰時間が長い特性は、測定の再現性を悪化させたが、線量計システムの読み出し方法を工夫することで対処した。

KCl:Euを用いた線量計システムは、不均質物質中において良好な測定精度を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちが開発してきた世界最小サイズの線量計は、これまでの線量計では困難であった、体幹部定位照射に特有の急峻な線量勾配を有する領域における高精度なリアルタイム線量測定を可能にする。したがって、体幹部定位照射での正確なインビボ線量測定を行うためには、私たちの線量計が必要不可欠である。

この線量測定システムを用いたリアルタイム測定により、究極の適応放射線治療を実現する。重篤な副作用を低減するとともに、体幹部定位照射の治療精度を高めることで治療成績の向上に貢献する。つまり、安全にこれまでよりも高線量を照射することが可能になる。

研究成果の概要（英文）：To improve the measurement accuracy in heterogeneous materials, we developed a phosphor material with an effective atomic number similar to that of the human body.

A KCl:Eu showed much higher sensitivity to X-rays than a BaFBr:Eu, which had been used in previous studies, despite its lower effective atomic number. The long decay time characteristic of fluorescence from a KCl:Eu deteriorated the measurement reproducibility, but this was addressed by devising a method to read out the fluorescence in the dosimeter system.

The dosimeter system using a KCl:Eu showed good measurement accuracy in heterogeneous materials.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：インビボ線量計 ミクロ線量計 定位照射

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、がん患部に高精度かつ正確に治療線量の放射線を照射する低侵襲の高精度定位放射線治療が注目されている。特に、早期肺がんや肝臓がんにおいて目覚ましい治療成績を示している。国内における放射線治療件数(患者数)は増加傾向にあり、定位放射線治療の重要性が社会的に高まっている。

1回高線量を用いて短期間に治療を終了する体幹部定位放射線治療(SBRT)は、局所制御率を飛躍的に向上させる。しかし、照射標的に危険臓器が近接する場合、照射中の呼吸などの生理的な運動により、事前に予期できないエラーが発生し、高線量のために重篤な副作用が生じる可能性がある。エラーを完全に防ぐことは出来ないため、エラーによる影響が許容可能かどうかをリアルタイムで定量的に評価できるシステムが不可欠である(図1)。特に、SBRTのような寡分割照射では、1回の照射の影響が大きいため、照射中にリアルタイムで定量評価できることが重要である。この要件を満たすのは、リアルタイムインビボ線量測定である。

これまでの研究により、プラスチックシンチレータを用いた線量計など、様々な線量計が開発されてきた。しかし、どれもSBRTにおいて臨床応用できていない。臨床応用が可能なリアルタイムインビボ線量計が開発できれば、重篤な副作用を懸念して根治線量を照射できなかった症例に対する根治照射の可能性を拓く。

本研究では、「どのようなタイプの線量計システムであれば、臨床応用が可能であるか?」を研究課題の核心をなす学術的「問い」として設定した。高精度に測定できることは当然ながら、低侵襲で臨床的に容易な手技にて測定が可能なシステムの開発を目指す。これにより、はじめて臨床応用が可能になる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、体幹部定位放射線治療(SBRT)に臨床応用できる、光ファイバー型リアルタイムインビボ線量測定システムを開発することである。この線量測定システムを用いたリアルタイム測定により、究極の適応放射線治療を実現する。重篤な副作用を低減するとともに、SBRTの治療精度を高めることで治療成績の向上に貢献する。つまり、安全にこれまでよりも高線量を照射することが可能になる。

3. 研究の方法

これまでの研究成果を発展させ、SBRTに臨床応用できるインビボ線量測定システムを開発するために、4つの項目の研究を行った。

- (1) 人体を模擬したファントムを用いた線量測定システムの評価
- (2) モンテカルロシミュレーションを用いた線量測定システムの評価
- (3) 臨床応用に向けた線量測定システムの最適化
- (4) 複数点測定が可能な線量測定システムの開発

(1) 人体を模擬したファントムを用いた線量測定システムの評価

これまでの研究は、主に水中での測定であったため、実際の臨床での使用を想定して、空気(ガス)や骨などを含むファントムを作成し評価を行う。これにより、人体のような不均質物質中での測定精度を明らかにする。さらに、当施設ですでに所有している動体ファントムを組み合わせることで、臨床において生理的に動く場所での線量計の精度についても評価を行う。

(2) モンテカルロシミュレーションを用いた線量測定システムの評価

照射標的と危険臓器の境界部分の非常に線量勾配が急峻な領域での測定は、線量計などの設置誤差が測定値に大きな影響を与えるために限界がある。そこで、モンテカルロシミュレーション

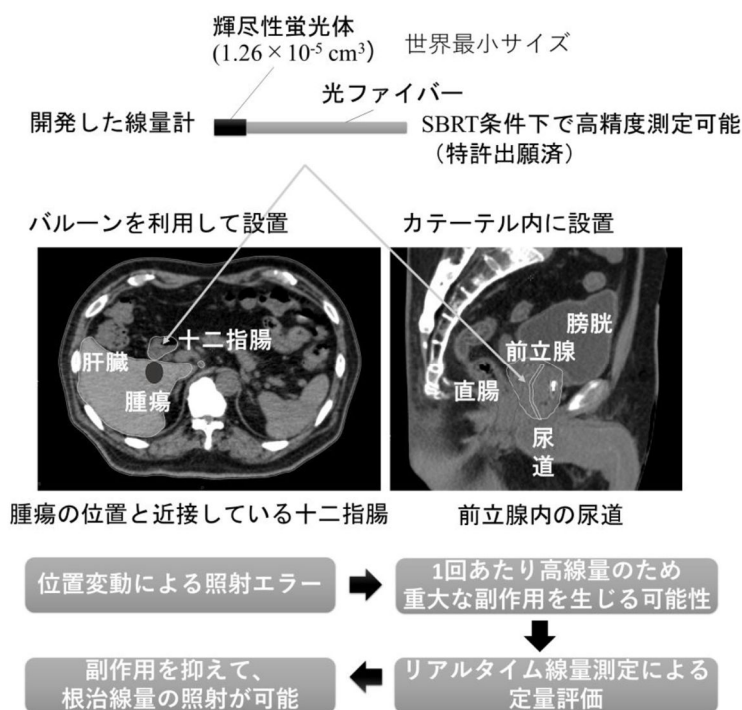


図1. SBRTにおける問題点と改善策

ンを用いることにより、評価を行う。これまでの研究で、簡易的なモンテカルロシミュレーションモデルは構築済みである。しかし、マイクロレベルの検出器においてシミュレーションの統計誤差を少なくするために、より高度な計算が可能なシミュレーション環境を開発する。

(3) 臨床応用に向けた線量測定システムの最適化

上記2つの結果を踏まえて、臨床条件下でより高精度な測定を実現するために、線量測定システムを最適化する。具体的には、検出材料と線量計の読み取りシステムを最適化する。検出材料は、共同研究者である金沢工業大学の岡田が、輝尽性蛍光体材料の BaFBr:Eu を生成する上での Eu 濃度、合成温度などのパラメータを変更することで最適化する。読み取りシステムについては、共同研究者である兵庫県立大学の前中が、蛍光体の蓄積線量を読み取るための刺激レーザーと蛍光信号を読み取る光電子増倍管の設定を調整することで最適化する。

(4) 複数点測定が可能な線量測定システムの開発

臨床応用する上で、3次元測定できることが理想であるため、複数点がリアルタイムに測定できるシステムを開発する。これまでに、1本の光ファイバーに数個の検出材料を取り付け、各々からの蛍光信号の読み取りを数μ秒ずらすことにより、複数点測定に成功している（特許出願済）。これを発展させると同時に、十二指腸であればバルーンなどを利用し、尿道であればカテーテル内に留置可能な形状に構築することで臨床応用を可能にする。

4. 研究成果

(1) 人体を模擬したファントムを用いた線量測定システムの評価

脊椎骨転移に対する SBRT での応用を想定して、脊椎骨を模擬したファントムを作成した（図2）。脊椎骨と脊髓の境界部分（測定点 A）と脊髓内（測定点 B）に線量計を配置し、線量測定システムの測定精度を評価した（図3）。各々の測定点において、良好な結果が得られた。



図2. 作成したファントム

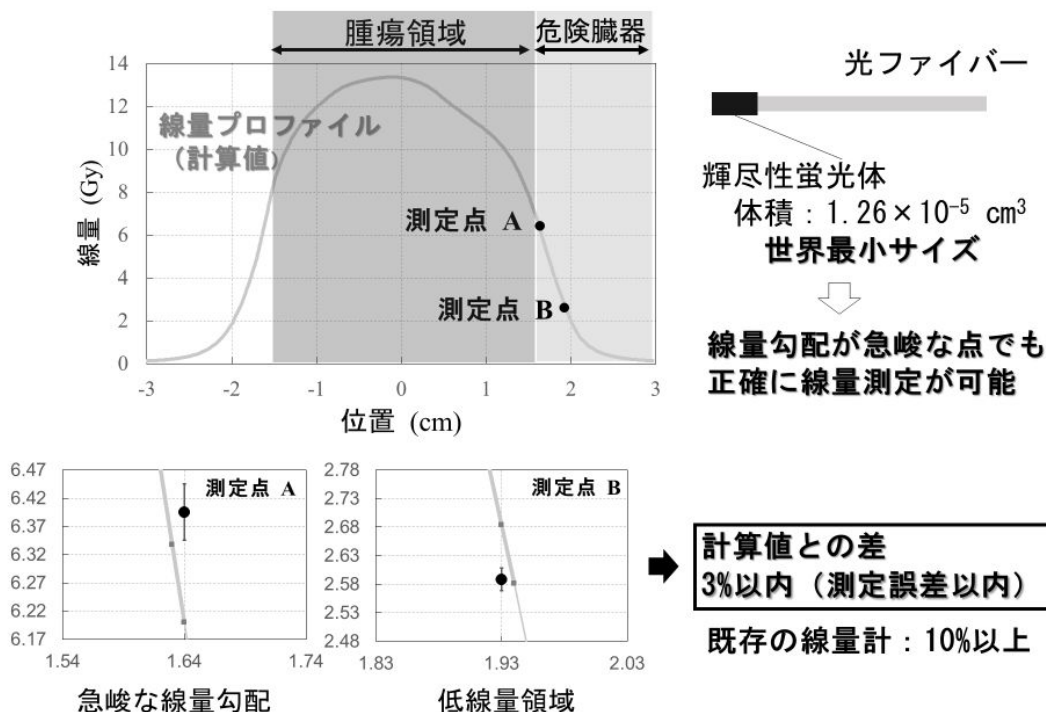


図3. 脊椎 SBRT を想定したファントムにおける測定精度

(2) モンテカルロシミュレーションを用いた線量測定システムの評価

モンテカルロシミュレーションは、測定における評価のみではなく、蛍光材料の検討にも利用した。まず、様々な照射条件下での測定点におけるエネルギーフルエンスを算出した(図4)。次に、開発した各蛍光材料のカーマ係数を算出し(図5)、各照射条件における測定点毎の検出器応答をシミュレーションした。これは、効率的な蛍光材料の開発に大いに役立てることができた。

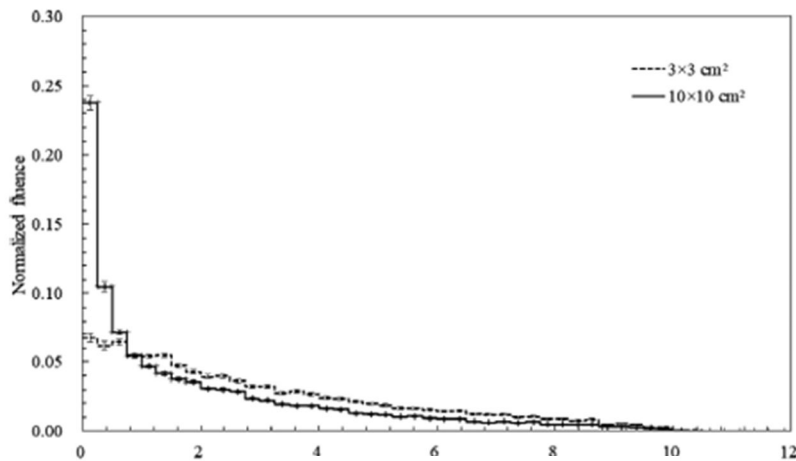


図4. 光子のエネルギースペクトル

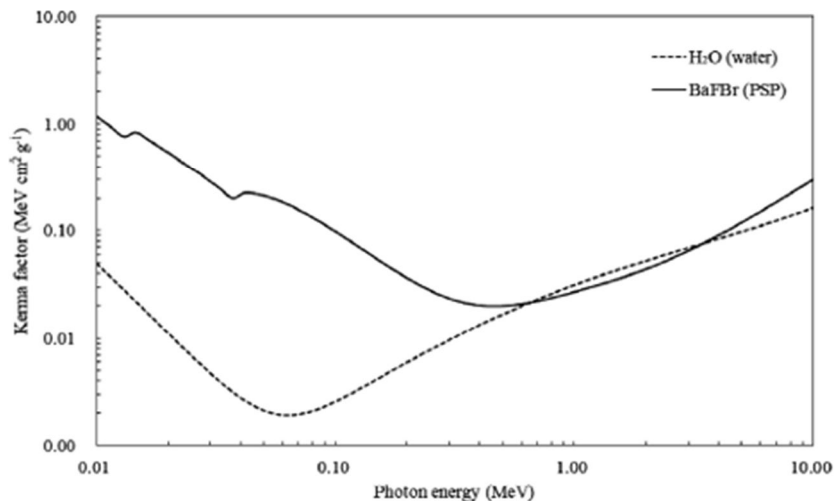


図5. 水に対する蛍光材料のカーマ係数

(3) 臨床応用に向けた線量測定システムの最適化

これまでの研究で用いてきた蛍光体材料の BaFBr:Eu は、実効原子番号が高いため、エネルギー依存性が高く、不均質物質中での測定において測定精度が悪化する。したがって、実効原子番号がより低い蛍光材料の開発を行った。今回、検討したのは、 $B_2O_3-Al_2O_3-Na_2O$ 、KCl、 $KCl_{0.75}Br_{0.25}$ 、 $KCl_{0.5}Br_{0.5}$ 、 $KCl_{0.25}Br_{0.75}$ の5種類である。最も実効原子番号が低い $B_2O_3-Al_2O_3-Na_2O$ は減衰時間が極端に長く、リアルタイム計測には向かない事が明らかとなった。また、KCl:Eu および $KCl_{1-x}Br_x$:Eu の X線に対する感度は BaFBr:Eu に比べて遥かに高いものの(図6)計測の繰り返しの伴い読み取り値が実際よりも高くなる問題が生じ、計測の再現性が乏しくなる事がわかった(図7)。しかしながら、再現性の低さは1回の読み出しでは完全に記録情報を読み出す事ができない事が原因であり、読み出されずに蓄積された情報を OSL 減衰曲線の直流成分として近似する補正を行う事により、問題が解決できる事を示した。

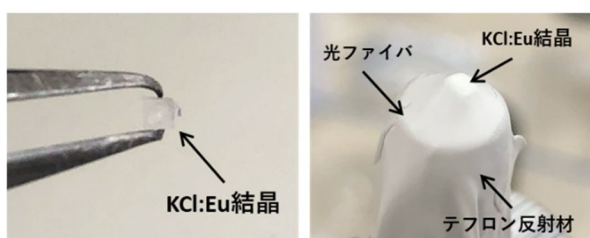


図. 開発した蛍光材料

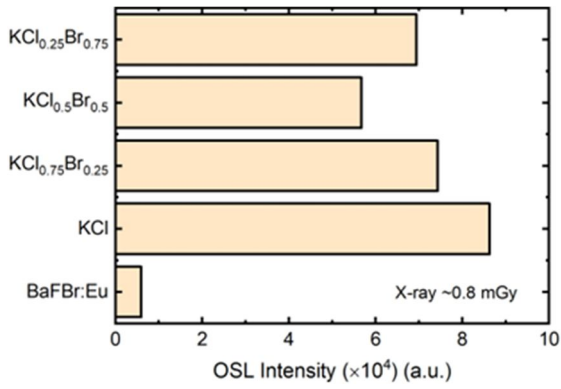


図6. 蛍光材料の感度比較

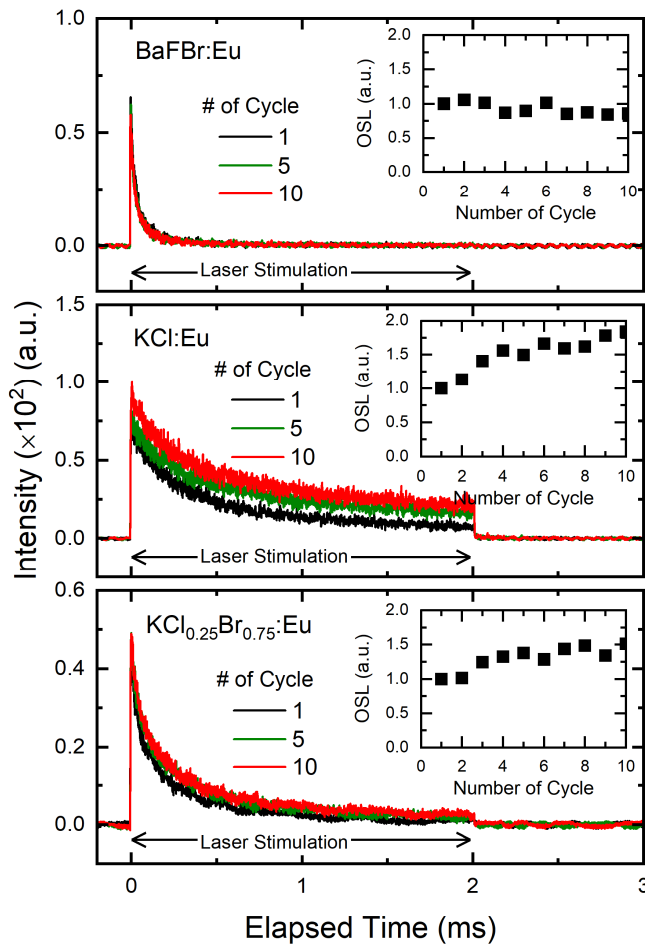


図7. 蛍光の減衰曲線の比較

(4) 複数点測定が可能な線量測定システムの開発

各々からの蛍光信号の読み取りを数 μ 秒ずらすことにより、複数点測定に成功しているが、臨床応用に向けて、どのように線量計を留置するかについては現在も検討中である。脊椎 SBRT において、脊椎の不安定性を伴う脊椎骨転移症例では、その安定性を回復し、神経機能を維持するために放射線治療の前に金属インプラントを用いた固定術が行われる。したがって、その固定術の際に留置可能な線量計について研究期間において検討した。プロトタイプとして、脊髄に電気刺激を与え、疾患に伴う慢性難治性疼痛を軽減する目的に使用されている、サージカルリードを模したものを作成中である。今後、実証実験を行っていく予定である。



図. サージカルリード

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田豪、元木柁太、坂本宗明、草野英二、矢田隆一、藤本裕、柳田健之、南戸秀仁
2. 発表標題 Eu ²⁺ 添加NaClのOSLビルドアップと熱による影響の一考察
3. 学会等名 第68回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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