

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：35413

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791459

研究課題名(和文)高線量分解能ポリマーゲル線量計の開発

研究課題名(英文)Development of polymer gel dosimeter with higher-dose resolution

研究代表者

吉岡 宗徳(Munenori, Yoshioka)

広島国際大学・保健医療学部・助手

研究者番号：80435057

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：現在、放射線治療の照射技術の進歩により高精度な照射が可能になっている。ポリマーゲル線量計は3次元の線量分布の測定が可能とされているが、様々な特性があり、現在のところ臨床では積極的な使用には至っていない。

本研究では線量をより正確に測定するため、ポリマーゲル線量計の測定可能な最小線量差について調査しより感度の高いポリマーゲル線量計の試作、評価を行った。また、解析用ソフトウェアを開発し容易に線量マップ表示できるようにした。

研究成果の概要(英文)：In the recent radiation therapy, a highly tailored X-ray beam can give precise radiation doses to the localized target volume. As results high radiation doses are able to be delivered to the tumor while sparing healthy tissue. Its dose distribution is complex. In order to perform the irradiations with precision, the verification of the dose distribution is performed in one-dimensional or two-dimensional now. Polymer gel dosimeters are possible to measure the three dimensional dose distributions. But they have various complex characteristics. Thus it don't result in active use in clinical practice.

In this study, in order to measure the three dimensional dose distributions more accurate. It was produced the polymer gel dosimeters with the higher sensitivity experimentally, it was evaluated their characteristics. In order to analyze three dimensional dose distribution using the polymer gel dosimeter easier, it was developed the software to display the dose distribution maps.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：放射線計測 3次元 ポリマーゲル線量計

1. 研究開始当初の背景

現在のがん治療は外科療法(手術)、放射線治療、化学療法(抗がん剤治療)が3本柱である。2004年の米国放射線腫瘍学会(ASTRO: American Society for Radiation Oncology)の報告によれば、欧米ではがん治療において患者の半数以上は放射線治療が放射線単独および外科療法や抗がん剤治療と組み合わせて行われている。2010年度の日本放射線腫瘍学会の報告ではわが国では放射線治療の適応率はがん患者の約30%未満と報告されている。また今後10数年の間に欧米並みの放射線治療適応率になると予想されている。つまり、がん患者に対する放射線治療数は今後大幅に増加すると考えられる。

放射線治療は、治療法によっては患者への負担が少ないため、高齢者や合併症によって外科療法や化学療法が適応されない患者の治療も可能とされている。

現在の放射線治療技術の向上やコンピューターで放射線を照射する装置(LINAC: Linear Accelerator)の大幅な発展により、がん放射線を集中させ、周りの正常組織にはできるだけ放射線を当てないようにして、がん治療を行えるようになってきている。これは、がんに限局して放射線をあてるため、高精度に放射線を制御しなければならない。このため、放射線の量を精度よく測定し評価する必要性が生じる。現在、放射線治療において放射線の空間的線量(線量分布)の測定は1次元および2次元の線量計を用いて行われている。1次元および2次元の線量計を用いて3次元の線量分布を測定するに、多大な労量と時間がかかっているのが現状である。今後、放射線治療の適応率が増加することが予想されているため、効率化が望まれている。

また、照射位置精度の管理ツールとして3次元で線量分布を測定できるポリマーゲル線量計がある。ポリマーゲル線量計は、水、有機モノマー、ゲル化剤を組成とする線量計で放射線照射により発生するラジカルによって照射部位にある有機モノマーがラジカル反応を起こし、生じたポリマーがゲル中の水環境を変化させるものであり、その水環境の変化を核磁気共鳴画像(MRI: MAGNETIC RESONANCE IMAGING)装置を用いて画像化することにより3次元の線量分布を測定できるものである。しかし、この線量計は放射線治療において十分な普及には至っていない。その主な理由として以下のような原因が挙げられる。

まず、最もよく使用されるポリマーゲル線量計のゲル化剤であるゼラチンの融点が高

温付近であり、温度管理の制限がある。温度管理を不適切に行うと線量計自体の品質劣化が生じる。そして、低線量領域の線量感度が低く、放射線治療でよく使用される2~3 Gy程度の吸収線量の線量分布を高い線量分解能で評価することが難しい。また、ポリマーゲル線量計による線量分布を評価するためのソフトウェアが殆んどないため評価に時間を費やしてしまうなどがあげられる。

このため、ポリマーゲル線量計の品質の向上や効率的な評価法について多くの研究が行われている。

2. 研究の目的

本研究では、ポリマーゲル線量計の線量応答特性を改善することで、より小さな線量差を測定できるポリマーゲル線量計を作製し、その評価を行うことである。そして、そのポリマーゲル線量計の経時的安定性も評価する。また、解析の労力を提言するために、ポリマーゲル線量計の評価用ソフトウェアを構築することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ポリマーゲル線量計の作製

ポリマーゲル線量計の組成は先行研究で報告されているポリアクリルアミド型ポリマーゲル(nPAG: normoxic polyacrylamide gel)線量計の作製手順に従って作成した。nPAG線量計は水、ゲル化剤としてゼラチン(5%)、有機モノマーとしてアクリルアミド(3%)、架橋剤としてN, N'-メチレンビスアクリルアミド(3%)を使用した。またポリマーゲル線量計内に溶存酸素があると放射線照射による重合反応を阻害するため、脱酸素剤としてTHPC(Tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride)(5~10 mM)を添加した。ここでTHPCの濃度を変えたのは、後に述べるように、添加剤により低線量域でのポリマーゲル線量計の応答特性が変化したためである。この手順で作製したポリマーゲル線量計をガラス試験管に封入した。

本研究ではポリマーゲル線量計の感度改善のため添加物として、無機塩(塩化ナトリウム等)、ナノクレイ等、ゲル強化のための試薬(ホルマリン水溶液)の添加を作製手順の中に取り入れた。

(2) 放射線照射

放射線照射は本学に設置している医療用加速器(CLINAC iX: Varian社製)を用いて、作成後1日恒温庫で保存されたガラス試験管に封入したポリマーゲル線量計を6 MV X線で0 - 10 Gy照射した。

線量率は3 Gy/min、照射野は10 cm × 10 cmであった。

(3) 評価用画像の取得

ポリマーゲル線量計の線量応答特性を調査するため、医療用MRI装置を使用した。ポリマーゲル線量計の応答特性には高磁場装置である1.5 Tesla装置が一般的に使用されるが、本研究を効率的に進めるため本学設置の0.3 Tesla装置(AIRIS-II Comfort: Hitachi社製)を主に使用した。また適宜、他施設に依頼し1.5 Tesla装置によって照射後のポリマーゲル線量計を撮像した。撮像シーケンスはマルチスピンエコー法を使用し、複数のエコー時間(TE_i : Echo Time)の画像を取得した。

ここで、 i は異なるTEを示す。

撮像したMR画像からピクセル毎に次式の信号値の関係から、最小二乗法を用いて横緩和速度 R_2 を算出した。ここで R_2 は横緩和時間 T_2 の逆数である。 R_2 画像上に円形の関心領域(ROI: Region Of Interest)をとり、その平均値 R_2 を求めた。これによって線量に対する R_2 値を関連付け特性曲線を作成した。

$$S(TE_i) = S_0 \times \exp(-R_2 \times TE_i)$$

ここで、 $S(TE_i)$ は TE_i での信号値、 S_0 はTEが0 sの時の信号値である。実際には、MRI装置でTEが0 sの時の信号値を取得することは困難であるため、 S_0 は最小二乗法によって推定される値である。

(4) ソフトウェアの構築

上記、方法(3)に述べたように、本研究では、最小二乗法によってMRIで撮像された画像からピクセル単位で R_2 を計算する必要がある。これらを容易に計算できるようにVisual Studio 2010(Microsoft社製)を用いて、グラフィカルユーザーインターフェースソフトウェアを構築した。

4. 研究成果

まず、本研究課題を始める以前に得られた研究結果の一例を図1に示す。

図1の黒線は、従来から使用されているnPAG線量計の線量応答特性である。青線はnPAG線量計に塩化ナトリウムを添加剤として添加したものである。塩化ナトリウムの添加により、線量応答特性が改善していることがわかる。しかし、従来のnPAGでは低線量域で線量応答があるにも関わらず、塩化ナトリウムを添加したnPAG線量計では、線量応答がみられない。これは添加物により、THPCの脱酸素力が低下したと考え

られる。紫線は塩化ナトリウムを添加したnPAG線量計に倍量のTHPCを添加した線量応答特性である。塩化ナトリウムを添加したnPAG線量計と比較すると感度は低下するものも、従来のnPAG線量計より高い感度であり、かつ低線量域での線量応答特性があることがわかる。

この結果から本研究で添加物により低線量域の応答特性の劣化がみられた場合、THPCの量を増やして添加することとした。

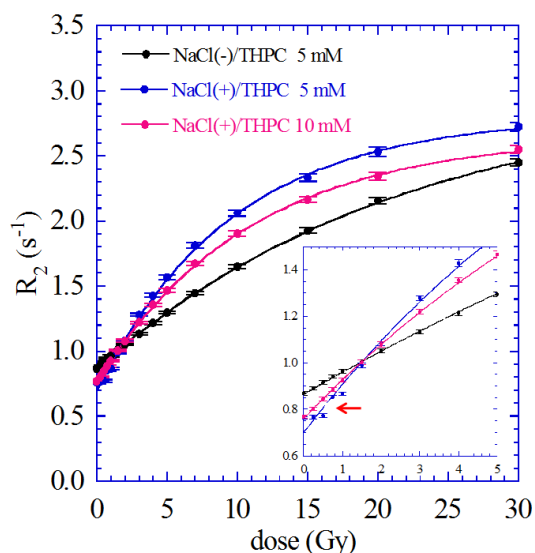


図1 添加物として塩化ナトリウムを加えたnPAG線量計の線量応答特性
エラーバーはROI内の R_2 値の標準偏差である。

本研究では塩化ナトリウムを加えたnPAG線量計について、その特性をさらに調査した。塩化ナトリウムの添加により濃度に応じて、感度が改善することがわかった。しかし、塩化ナトリウム濃度上昇によりゼラチンの融点がさがり、ポリマーゲル線量計1 Lあたり塩化ナトリウム1 molでは、常温付近でポリマーゲル線量計の強度がさがり、線量分布の保持が難しいものとなった。

そこで、組織片の標本作製のための固定処理に用いられているホルマリン水溶液を用いてゲル化剤であるゼラチンのゲル強度を上げた。ホルマリン水溶液のポリマーゲル線量計の応用は、メタクリル酸型ポリマーゲル線量計において、すでに発表されているものではあるが、nPAG線量計においてもゲル強度が上がるということがわかった。また、塩化ナトリウムの原子番号は生体より若干高いため、放射線に対する、水等価性の劣化が考えられる。水透過性とゲル強度の観点から塩化ナトリウムの添加量の上限があること考えられる。

次に、nPAG線量計にナノクレイを添加

して、ポリマーゲル線量計の応答特性を調べた。ナノクレイを使用した理由は、無機塩を含んでいることポリアクリルアミドと反応点があることが知られているため、アクリルアミドとN, N'-メチレンビスアクリルアミドの他に反応点を増やすことで、感度上昇が見込めると考えたためである。

図2に少量のナノクレイをnPAG線量計に添加したときのポリマーゲル線量計の応答特性を示す。ナノクレイを添加することで、若干ではあるが感度上昇が認められた。しかし、より多くナノクレイを添加した場合には、逆に感度が下がることもわかった。ナノクレイを添加することで、ゲル中のアクリルアミドやN, N'-メチレンビスアクリルアミドの拡散速度が低下し、重合反応量が低下すると考えられる。本研究で使用したナノクレイは比較的水に溶けやすいものをしようしたが、ポリマーゲル線量計を作成中にゲル化剤として使用しているゼラチンとうまく混ざらないことがあり、作成方法の改善が必要であることがわかった。

添加したナノクレイは塩化ナトリウムに比べ少量であるため、ポリマーゲル線量計のゲル強度は無視できると考えられる。また、ポリマーゲル線量計の実効原子番号の変化も線量分布に影響を与えないものと考えられる。

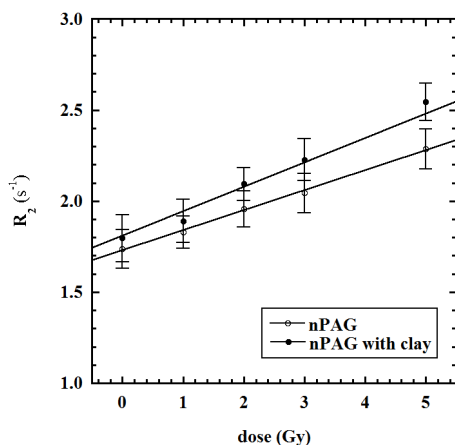


図2 ナノクレイを添加したポリマーゲル線量計の線量応答特性

これらの研究結果から、添加物によりポリマーゲル線量計の感度が調整できることを示唆した。MRIでの画像化には必ず計測誤差を含むため、特性曲線を使用して線量に変換した線量画像にも誤差が必ず生じる。この誤差は感度(特性曲線の傾き)とMRI撮像における固有の誤差が大きく関係するため、ポリマーゲル線量計の感度をあげることで、より小さな線量差を評価することが可能だと考える。

図3に本研究で作成したポリマーゲル線

量計の解析ソフトウェアを示す。MRIで撮像した画像ファイルを選択することで自動的にR₂を計算し表示するようにした。複数の異なるTEのMRI画像からR₂をピクセル毎に最小二乗法で計算する。任意のTEを選択して計算することも可能である。計算されたR₂画像に対してROIを設定し、測定点の平均値や標準偏差を求めることができる。特性曲線は線形近似、線形補間、スプライン補間できるようにした。また、開発コードに計算式を組み込むことで任意の計算式によって近似曲線を作製できるようにした。この特性曲線を使用してR₂画像から線量画像に変化する機能も実装した。またR₂画像や線量画像は医療画像フォーマットであるDICOM形式として出力できるようにした。

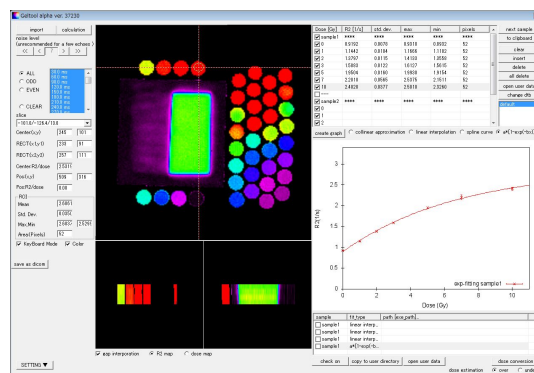


図3 本研究で開発したポリマーゲル線量計の解析ソフトウェア

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

富永孝宏、笛吹修治、林慎一郎、吉岡宗徳、羽根田清文 ポリマーゲルドジメトリ X線照射に対する応答特性, 医学物理 75-83(3) 2012

〔学会発表〕(計8件)

笛吹修治、吉岡宗徳、林慎一郎、笛吹修治 包接型ラジオクロミックゲル検出器の開発, 放射線化学討論会 2013, 広島

萬野進太郎、多田光寿、富永孝宏、吉岡宗徳、林慎一郎、笛吹修治 ポリマーゲル検出器の特性1 検出器内の感度均一性, 医学物理学会 2013, 大阪

中菊亜弥、中原慧美、富永孝宏、吉岡宗徳、林慎一郎、笛吹修治 ポリマーゲル検出器の特性2 空間分解能, 医学物理学会 2013, 大阪

吉岡宗徳、富永孝宏、笛吹修治、羽根田清文、前田真治 クレイを添加したポリマーゲル線量計の特性 2013, 大阪

富永孝宏、常井祐輔、片平慶、吉岡宗徳、
林慎一郎、前田真治、笛吹修治 ポリア
クリルアミド系ゲル検出器の陽子線吸収
線量測定への応用，医学物理学会 20
13，神奈川

多田光寿、堀野翔太、福本正理、吉岡宗
徳、富永孝宏 ガフクロミックフィルム
によるポリマーゲル検出器の較正，医学
物理学会 2013，神奈川

大上龍馬、堀野翔太、福本正理、吉岡宗
徳、富永孝宏、林慎一郎、笛吹修治 ガ
フクロミックフィルムによるポリマーゲ
ル検出器の応答特性の校正，中四国放射
線医療フォーラム 2012，愛媛

羽根田清文、富永孝宏、笛吹修治、吉岡
宗徳、片平慶、モンテカルロシミュレ
ーションを用いたポリマーゲル線量計の
LET 依存性の確認，日本放射線腫瘍学会
2011，兵庫

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉岡 宗徳 (YOSHIOKA MUNENORI)
広島国際大学・保健医療学部・診療放射線
学科・助手
研究者番号：80435057