

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19213

研究課題名(和文) 色情報を利用する重粒子線治療に特化した生体内用マイクロ線量計開発

研究課題名(英文) Development of small in-vivo dosimeter specialized for heavy-ion radiation therapy utilizing information of color

研究代表者

松原 礼明 (Matsubara, Hiroaki)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：10598288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：効果的ながん放射線治療の一つである重粒子線治療の適用症例拡大を目指して、重粒子線に特化した人体挿入可能な小型線量計開発に取り組んだ。シンチレータ特有の消光効果による精度劣化を補償するため、出力応答と発光色の異なる二種類のシンチレータを使用して高精度と小型の両立を目指した。網羅的調査からGAGGとYAPのシンチレータ結晶を用いたプロトタイプ線量計を製作したが、GAGG結晶の吸光・蓄光特性のために想定通りの応答が得られなかった。しかし問題を回避する方法は提案できており、あと一步のところまで開発できた。

研究成果の概要(英文)：Small in-vivo dosimeter specialized for heavy-ion radiation therapy has been tried being developed since expansion of adaptation cases in heavy-ion therapy is required. The dosimeter consists of two kinds of scintillation crystals having different output response and different color of scintillation light because it should be compact and accurate. Although the present basic study suggests that optimum combination of crystals are GAGG and YAP, a prototype using those crystals did not respond as expected. The problem is avoidable because it is explained by characteristic of GAGG in terms of absorption and storing light. Thus, development for the small in-vivo dosimeter is going well.

研究分野：放射線物理学

キーワード：小型線量計 シンチレータ 炭素線治療 蛍光波長分布 生体内用線量計

1. 研究開始当初の背景

放射線は生体に有害なダメージを与える。これを上手く利用してがん細胞の死滅を目指すのが放射線治療であり、現在では外科手術・化学療法と並ぶがん治療三本柱の一つである。

この放射線治療における不利益とは正常組織への望まざる照射であり、例えば放射線の通り道となる皮膚への被ばくは原則的に不可避である。申請者は放射線量と皮膚反応による紅斑の度合いの定量的関係の解明を進め、治療前の患者肌画像から放射線治療後の肌画像を予言できることを示した[1]。

一方、腫瘍周辺の正常組織への放射線照射は照射技術や治療計画精度を向上させることで最小限に抑えることが可能である。例えば通常の治療で用いられる高エネルギーX線の代わりに荷電粒子線(重粒子線)を使用すれば、図1のように物理学的特性によるブラッグピークのおかげで腫瘍部分に線量を集中させた圧倒的に安全な治療が可能となる。この重粒子線治療の臨床的な有用性は世界に先駆けて本邦の放射線医学総合研究所において確立されてきた。しかしながら重粒子線治療は線量集中性の特徴ゆえ、照射位置の整合不足や治療計画計算誤差によってたちまち正常組織に過剰線量が照射されてしまう危険性も併せ持つ治療でもあると言える。そのためX線治療と比較して重粒子線治療の適用症例は非常に限られることとなり、その潜在力を十分には発揮できていない。

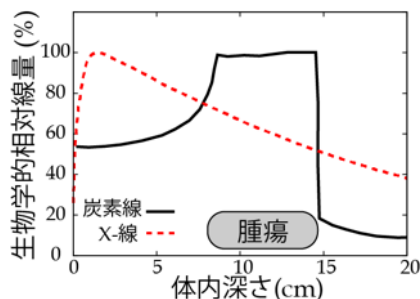


図1：X線と炭素線の線量分布の形の比較。

2. 研究の目的

本研究は効果的ながん治療法である重粒子線治療の適用拡大を目的として、生体内部に挿入可能な小型線量計の開発を目指す。体内に投与される線量をリアルタイムに直接測定することで、治療計画や照射位置の精度を担保し、呼吸性移動等に伴う正常組織への過剰線量も検知する安全機構として機能させる。これは結果的には重要臓器の線量抑制に貢献するため、安全性を担保することで重粒子線治療の更なる適用症例拡大につなげることが期待できるという社会的に意義のある研究となる。

本研究において実際に行うことは重粒子

線用の小型線量計を開発することである。γ線治療や高エネルギーX線治療用の小型線量計は、光ファイバーの先に微小プラスチックシンチレータを接着したものと既に開発されているが[2,3]、そのままでは重粒子線の線量を測定することはできない。これは図2に示すようにブラッグピークが微小領域に与えるエネルギー付与(LET)の分布と絶対値が高エネルギーX線と重粒子線では全く異なることに起因している。X線の場合はLET依存性が直線とみなせる単調さゆえに放射線強度だけで線量情報を得られる一方、重粒子線では強度だけでなくLET情報(つまりアナログ情報)も測定しないと線量を知ることが出来ない。このLETは体表面、腫瘍部、腫瘍後方に対して0.1-数10 keV/μmと二桁のオーダーに対して精度よく測定する必要があるが、プラスチックシンチレータは発光量が増加する高LET領域ではクエンチ(消光)効果が顕著になるために精度よくLETを測定できない問題が生じる。そこでLET応答の異なる二種類のシンチレータを組み合わせることによって、精度劣化を補償する線量計の開発に思い至った。

本研究では体内挿入可能なコンパクトさと測定精度を両立させるべく、X線治療用と同じく一本の光ファイバーを利用し、二種類のシンチレータからの光を一本の光ファイバーで体外に導出する機構を想定している。つまり光信号は混合されるが、光の色(発光波長)が異なれば、体外に出した後に波長フィルタによって信号量を識別可能という点を生かした生体内用線量計の開発である。

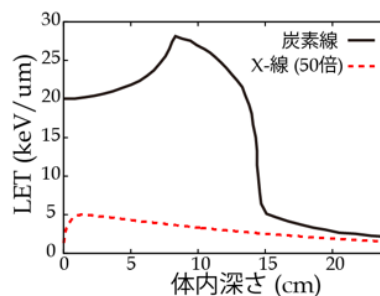


図2：LETの比較。X線は縦軸が50倍大きく表示されている。

3. 研究の方法

まずはLET応答と波長分布の両方が異なるシンチレータの最適な組合せを見つけることを最初に行った。4種類のLETをもつ放射線(6MV-X線、200 MeV/uの⁴He、420 MeV/uの¹²C、600 MeV/uの⁴⁰Ar)を合計8種類のシンチレータに照射しLET特性のデータを取得した。高エネルギーX線は東京女子医科大学にあるリニアック(Synagy, Elekta)を用い、三種類の重イオン線は放射線総合研究所のシンクロトロン加速装置HIMACを使用して照射した。照射したシンチレータはCsI, GAGG,

LYSO, YSO, BGO, Baf₂, YAP の無機シンチレータ 7 種類とプラスチックシンチレータ 5 種類である。サイズは全て 12.7 mm³ の立方体に統一している。発光したシンチレータ光は石英製の光ファイバーを通して小型分光器 (OceanOptics, USB2000+XR1) によって波長分布を測定した。

以上のデータを元に最適な組合せを考慮してプロトタイプ線量計を作製した。リニアックによる高エネルギー X 線と HIMAC からの 420 MeV/u の ¹²C を照射し基礎特性を調査した。紫外領域のシンチレータ光量を損なわないよう、紫外領域の透過性のよい石英製の光ファイバーとライトガイドを使用した。光ファイバーを介したシンチレータ光は光電子増倍管 (浜松フォトニクス, H10721P-110MOD) で増幅した。光の弁別のため 450 nm に閾値を持つ波長フィルタ (シグマ光機, SDM455) を使用した。

4. 研究成果

(1) シンチレータの発光特性

シンチレータ各種類の LET 応答の測定結果は図 3 に表示されている。ここでプラスチックシンチレータである EJ200 の発光量で縦軸は規格化されている。各シンチレータにおける密度の違いが横軸の LET の違いにほぼ相当しているためデータ点の横軸が結晶ごとに異なる。なおプラスチックシンチレータについては LET 依存性も発光波長も無機シンチレータほど種類ごとの差異が見られなかったため、EJ200 の一つの結果を代表させて表示している。

取扱いが容易、LET 応答と発光波長領域が両方異なる、信号量が相対的に大きくトータルでよい信号雑音性が期待できる、を満たす結晶として GAGG と YAP の組合せが候補に挙がり、これらを線量計として使用することに決定した。

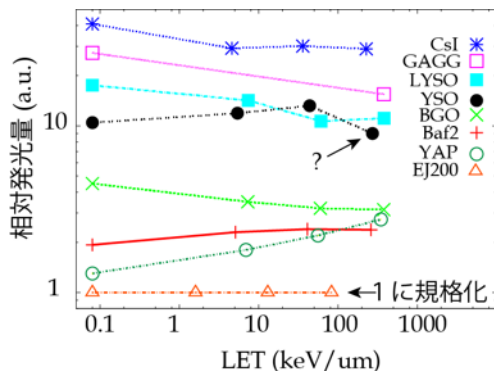


図 3 : LET 依存性。縦軸は各放射線の場合のプラスチックシンチレータ (EJ200) が 1 になるように規格化されている。

(2) プロトタイプ線量計の製作

GAGG と YSO を組合せたプロトタイプ線量

計を作製した。構成は図 4 に示している。シンチレータの結晶サイズは 12.7 mm 角の LET 特性調査に使用したものを再利用した大信号タイプと、5 mm 角の小型用タイプの二種類を用意した。両タイプの比較によって小型化した場合の信号雑音比調査を目的とした。また図 4 の模式図に示すように 450 nm を閾値とする波長フィルタを介することで GAGG と YAP の蛍光を識別するとした。

プロトタイプへに対して二種類の放射線を照射したが、信号に関して以下の二つの問題が発覚した。一つ目は YAP からの信号量が事前調査による想定よりも小さく、このままでは信号雑音比が不十分なことである。特に光ファイバー中で発生して雑音となるチェレンコフ光との競合は深刻である。二つ目は、炭素線一粒子による LET 情報 (アナログ信号) は一事象毎に解析する予定であったが、加速器やリニアックのビーム時間構造にだけ同期した非常になまった形の信号しか出力されないことであった。

調査の結果、一つ目の問題は GAGG の吸光バンドが紫外領域にあることから、YAP のシンチレータ光量を低減させていることがわかった。これは二つの結晶の間に遮光フィルムを挟むことで解決できると期待される。二つ目の問題は GAGG の蓄光特性が関与していることが考えられる。これはイベント毎の解析ではなく、時間に関する積分的な解析によって線量情報を導出することで解決できると期待される。

以上のように当初のスケジュール通りに線量計開発は進まなかったが、問題となっている事象に対して解決方法は提案できている。よって研究は着実に進んでいると言え、当初の目標まではあと一歩である。

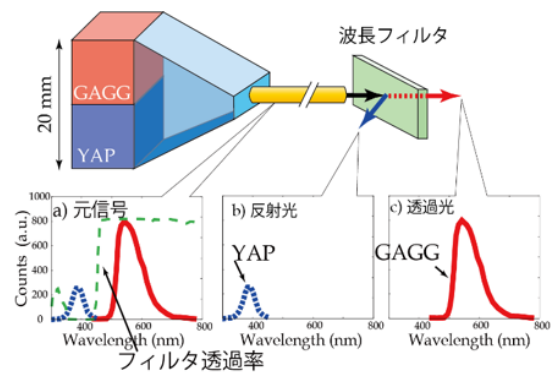


図 4 : 製作したプロトタイプの概念図。

<引用文献>

- [1] H. Matsubara et al, Objective assessment in digital images of skin erythema caused by radiotherapy, Medical Physics, Vol. 42, pp. 5568--5577 (2015).
- [2] M. Ishikawa et al., A feasibility study of novel plastic scintillation dosimetry

with pulse-counting mode. Phys. Med. Biol. 54, 2079 (2009) 40.

[3] K. Watanabe et al., Development of a micro-size dosimeter using an optical fiber probe based on photostimulable phosphorescence, Radiation Measurements, 55 (2013) 64-67.

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) Hiroaki Matsubara, Kumiko Karasawa, Naruhiro Matsufuji, Hiroshi Tsuji, Naoyoshi Yamamoto, Mio Nakajima, Masataka Karube, and Wataru Takahashi, Response to “Comment on ‘Objective assessment in digital images of skin erythema caused by radiotherapy’” [Med. Phys. 42, 5568 - 5577 (2015)], Medical Physics Vol. 43, pp. 2689 (2016), 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4945020>

(2) H. Matsubara, N. Matsufuji, H. Tsuji, N. Yamamoto, K. Karasawa, M. Nakajima, W. Takahashi, and M. Karube, Objective assessment in digital images of skin erythema caused by radiotherapy, Medical Physics, Vol. 42, pp. 5568--5577 (2015), 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1118/1.4928890>

(3) H. Matsubara, A. Tamii, H. Nakada et al, Nonquenched Isoscalar Spin-M1 Excitations in sd-Shell Nuclei, Physical Review Letters, Vol. 115, pp. 102501 (2015), 査読有
DOI: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.115.102501>

[学会発表] (計 3 件)

(1) Hiroaki Matsubara, Cecil Bopp, Miyoko Fukuoka, Yuji Hanyu, Kumiko Karasawa, Jun Kataoka, Yusuke Koba, Ken Masamune, Naruhiro Matsufuji, and Shunsuke Ota, 重粒子線治療に特化した生体内用小型線量計開発の進捗、2016年11月25日、第29回日本腫瘍学会学術大会、京都国際会議場(京都府・京都市)
国内外の別：国内

(2) H. Matsubara, C. Bopp, M. Fukuoka, Y. Hanyu, K. Karasawa, J. Kataoka, Y. Koba,

K. Masamune, N. Matsufuji, S. Ota, Progress in development of invivo dosimeter specialized for heavy-ion particle therapy、2016年5月27日、PTCOG55、プラハ(チェコ)

国内外の別：国内

(3) Hiroaki Matsubara, Cecile Bopp, Miyoko Fukuoka, Yuji Hanyu, Kumiko Karasawa, Jun Kataoka, Yusuke Koba, Ken Masamune, Naruhiro Matsufuji, and Shunsuke Ota, 重粒子線治療に特化した生体内用小型線量計開発、2016年4月17日、第111回日本医学物理学学会学術大会、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)。

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

松原 礼明 (MATSUBARA, Hiroaki)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：10598288