

令和 3 年 3 月 24 日現在

機関番号：14501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15548

研究課題名(和文) インビボ線量測定を可能にする標的体積内埋め込み型マイクロ線量計の開発

研究課題名(英文) Development of an implantable micro-dosimeter for in-vivo dosimetry

研究代表者

矢田 隆一 (Yada, Ryuichi)

神戸大学・医学部附属病院・特命技術員

研究者番号：50782421

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：検出素子材料に、BaFBr:EuとKClを用いた2種類の線量計を開発した。実際の臨床装置を用いて性能評価を行い、インビボ線量計の仕様として十分な性能を有していることを明らかにした。エネルギー依存性に関しては、BaFBr:Euは実効原子番号が高いため、生体内で発生する散乱線に過剰に反応することが分かった。それを回避するために実効原子番号が低いKClを用いた線量計プローブを開発した。両者とも使用用途を適切に選択することで、高い精度を担保できる。特にBaFBr:Euを用いたプローブは、従来の線量計プローブよりもはるかに小さいサイズのプローブにすることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この線量計により、リアルタイム補正による適応放射線治療を可能にし、治療精度を向上させることで治療成績の向上につながる。線量計で測定した実際の照射線量と臨床結果が紐づいたデータを収集できることで、実臨床での新たな線量対効果(副作用)の関係性を発見できる。これにより、従来の関係性を見直せるだろうと考えている。

研究成果の概要(英文)：Two types of dosimeters using BaFBr:Eu and KCl as detector materials have been developed.

The performance was evaluated using a clinical radiation therapy system, and it was found that the performance was sufficient for the specifications of the in vivo dosimeter. In terms of energy dependence, BaFBr:Eu was found to over-respond to the scattering radiation generated in the body due to its high effective atomic number. To avoid this problem, we developed a dosimeter probe using KCl with a low effective atomic number.

The high accuracy of both dosimeters can be ensured by appropriately selecting the intended use. In particular, the BaFBr:Eu probe was successfully made into a much smaller size probe than the conventional dosimeter probe.

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 MEMS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (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(以下、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、このうち定位放射線治療件数は2007年の約6千人から2012年では約1万7千人と急激な伸びを示しており¹⁾、定位放射線治療の重要性が社会的に高まっている。

定位放射線治療は、小さい腫瘍に1回あたりに高線量を照射する。これは技術の進歩に伴い、腫瘍への線量を最大にしながらいりばり組織への線量を低減することが可能になったからだが、実際の治療では患者自身の動きや呼吸などにより、照射中に腫瘍とその周辺組織(以下、標的)の位置は変動する。また、従来よりも高線量を照射するため、その位置変動によるエラーの影響は大きい。したがって、治療中に標的の線量をリアルタイムで測定できる線量計の開発が求められる。

この研究課題の学術的「問い」は、「標的に埋め込み可能なマイクロレベルの線量計を開発できないだろうか?」というものである。現在のインビボ線量計をサイズによりクラス分類したものが図1である。いずれもリアルタイム測定が難しい、サイズが大きいなどの問題がある。そこで私たちは、新たな検出素子と最先端のMEMS技術を用いることにより、リアルタイムで測定可能なマイクロレベルの新規線量計を開発した。

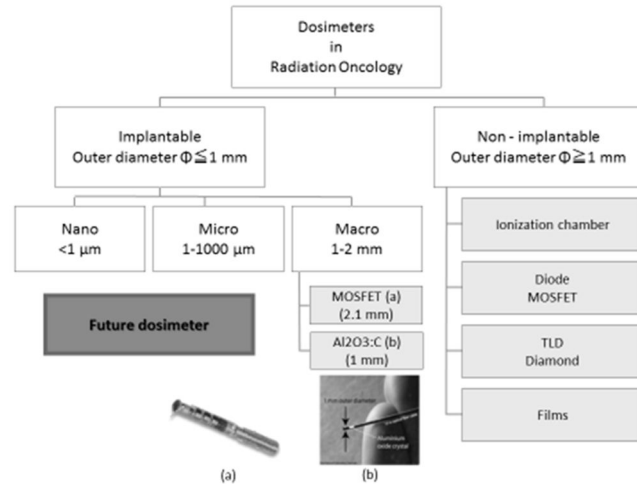


図1. 放射線治療における線量計のクラス分類

2. 研究の目的

本研究の目的は、標的に埋め込み可能なマイクロサイズで、動く標的位置を同定するためのマーカー機能を合わせもつ、リアルタイム測定が可能な線量計を開発することである。

この線量計により、リアルタイム補正による適応放射線治療を可能にし、治療精度を向上させることで治療成績の向上につなげたい。線量計で測定した実際の照射線量と臨床結果が紐づいたデータを収集できることで、実臨床での新たな線量対効果(副作用)の関係性を発見できる。これにより、従来の関係性を見直せるだろうと考えている。

3. 研究の方法

定位放射線治療のインビボ線量測定のための、標的に埋め込み可能なマイクロ線量計を開発し、臨床で使用するために、次の4つの研究を行った。

- (1) 検出素子材料の選定と放射線特性の評価
- (2) MEMS技術を用いた線量計の組み立て
- (3) 患者模擬ファントムを用いた放射線特性の評価とマーカー機能評価
- (4) 動物実験による毒性評価

(1) 検出素子材料の選定と放射線特性の評価

マイクロレベルの線量計を実現するために、新たな検出素子を開発し、素子の放射線特性(エネルギー依存性、線量率依存性、方向依存性など)の検証を行う。これによって、線量計に採用できる性能を持つ検出素子を見つける。

サイズを小さくするため体内に刺入する検出器部分に電源が不要で、光ファイバーで信号の読み取りが可能な素子として次の3タイプの素材で試作を行い、放射線特性の評価を行う。

a. ケミカル素材(ラジオクロミック素材)

吸収線量に応じて変化する分光特性を、光ファイバーを用いて分光器で測定する。また、この素材はフェーディングがあるのでその見直しを行う。

b. バイメタル(熱膨張率の違う2枚の金属板)

吸収線量によりバイメタルの温度が上がり、バイメタルが反ることを確認する。ファイバー端からの光がバイメタルで反射する干渉の変化を測定する。

c. 輝尽性蛍光体

吸収線量に応じた青い光を、ファイバーを通じて誘導放出させ、その信号を分光器で測定する。

(2) MEMS技術を用いた線量計の組み立て

マイクロレベルの線量計を組み立てるために、MEMS技術を用いる。これによって、直径200~500μm以下のサイズの線量計を目指す。

上記の検出素子と光ファイバー(直径100μm程度)との接続、マーカー材を付加する加工を行

う。またバイメタルの場合、光ファイバー端とバイメタルを、ギャップを開けて対向させ、ファイバー光をバイメタルで反射する構造をマイクロレベルで作成する。他にもシリコンの超小型容器を作成し、容器内を真空にすることで、熱絶縁を可能にする。

(3) 患者模擬ファントムを用いた放射線特性の評価とマーカー機能評価

ゲル内に線量計を刺入し、それを穴あき加工したファントムへ挿入する。そのファントムを用いて、エネルギー依存性、線量率依存性、方向依存性などを線形加速器で評価する。マーカー機能評価は、超音波画像、X線画像、X線CT画像上で視認性試験を行う。

(4) 動物実験による毒性評価

線量計を体内に埋め込んだ際の毒性を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 検出素子材料の選定と放射線特性の評価

検出素子材料として、FUJIFILM 社製イメージングプレートに使用されている輝尽性蛍光体と日亜化学工業株式会社の輝尽性蛍光体（粉末）を選定した。それらの輝尽性蛍光体を用いて、線量計に時間分解を持たすための短時間照射したサンプルの読取り試験を行った（図2）。1秒以下の短時間で読み取りも可能であるとの結論を得た。そして、輝尽性蛍光体を用いたマイクロレベルの線量計の詳細設計を行った（図3）。

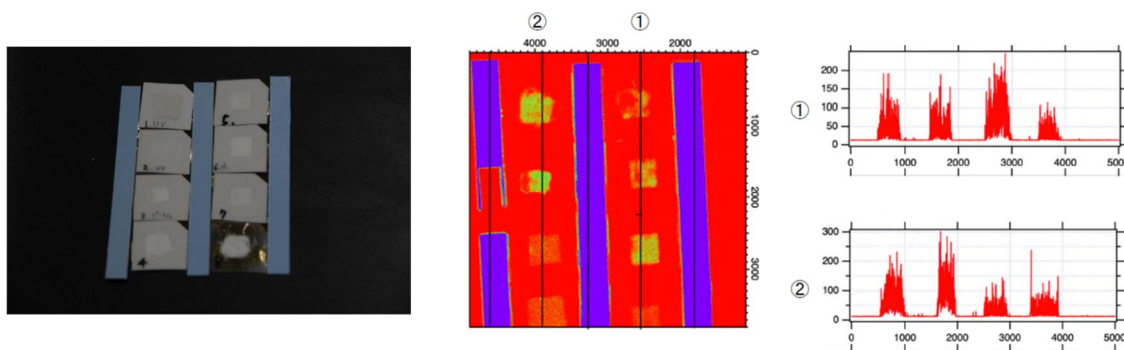


図2 輝尽性蛍光体材料のテストサンプルと短時間照射後の読取り結果

輝尽性蛍光体読取システム

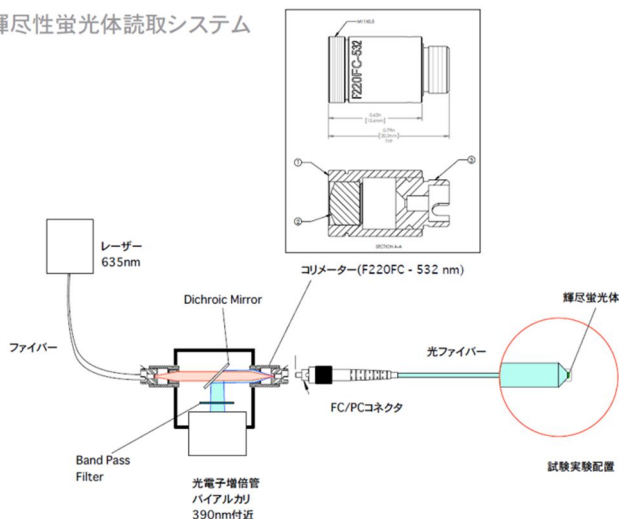


図3 線量計システムの設計

(2) MEMS 技術を用いた線量計の組み立て

MEMS 加工によって、各種小型プローブの試作を行い、マーカー材として金薄膜の X 線吸収性計測テスト構造を試作した。さらに、輝尽光を X 線照射と同期して取得し、デジタル処理することによって輝尽光全量を計測するシステムを構築した。

図4にファイバー先端に形成したMEMSプローブ構造を示す。輝尽性材料やファイバーの最適値を求める実験の際にはややサイズの大きなプローブを用いているが、BaFBr:Euのように出力信号が大きい材料ではこのレベルのサイズにまとめられることを示した。

マーカー材のテストとしては、図5に示すような厚さと大きさが異なる金メッキサンプルを試作しX線画像を取得した。その結果、金膜厚1μmでは1mm、10μmでは0.1mmの分解能があることがわかり、本研究で提示するサイズのプローブで十分マーカーとして適応できることを示した。これにより、プローブへの金メッキ形成の条件を確立した。

輝尽光を取得、計測するシステムは、スムーズな実験結果取得および近い将来の実用化にとつ

て重要である。PSoC プロセッサを用いて、X線照射に同期して輝尽性発光を誘導するためのレーザダイオードの駆動、輝尽性蛍光を1 Msps で取得して内部積分処理やオフセット自動除去処理が行えるシステムを構築した。図6にその外観を示す。計測には多数のパラメータ(X線照射何回ごとに輝尽光を取得するか、またその連続取得回数、フォトマルのゲイン、放射線量とのスケールリングなど)の設定を行う必要があるが、これらはUSBを介したコンピュータで設定することができ、一度設定するとこのシステムはスタンドアロンで動作する。また、実際の輝尽光の発光波形をモニタリングするためのオシロスコープ機能も搭載しており、機能としては製品としての実力を持ちうるシステムが構築できた。

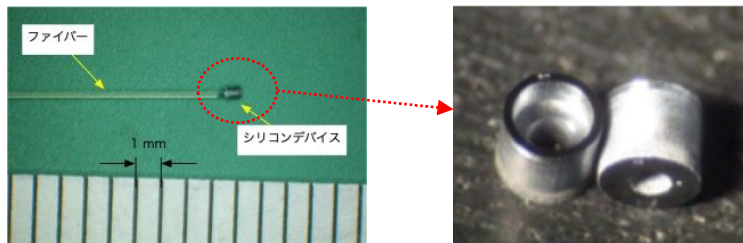


図4 MEMSプローブ

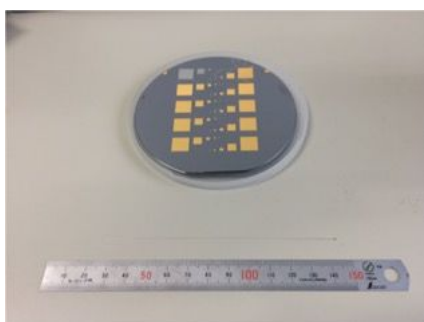


図5 マーカーテストデバイス



図6 計測システム(読取装置)

(3) 患者模擬ファントムを用いた放射線特性の評価とマーカー機能評価

臨床治療装置を用いて、開発した線量計の放射線特性(再現性、線量直線性、線量率依存性、エネルギー依存性、角度依存性、温度依存性)を評価した。輝尽性蛍光体の原子番号が高いために、エネルギー依存性が大きいことが分かった。他の放射線特性については良好であり、線量計として十分な精度であることが分かった(図7)。

(2)で作成した金メッキ膜のテスト構造と模擬線量計にてマーカーの評価試験を行った。治療装置に付帯するコーンビームCTでの視認性試験の結果、厚さは1 μm、大きさは1 mm程度あれば画像上で認識できることが分かった(図8)。

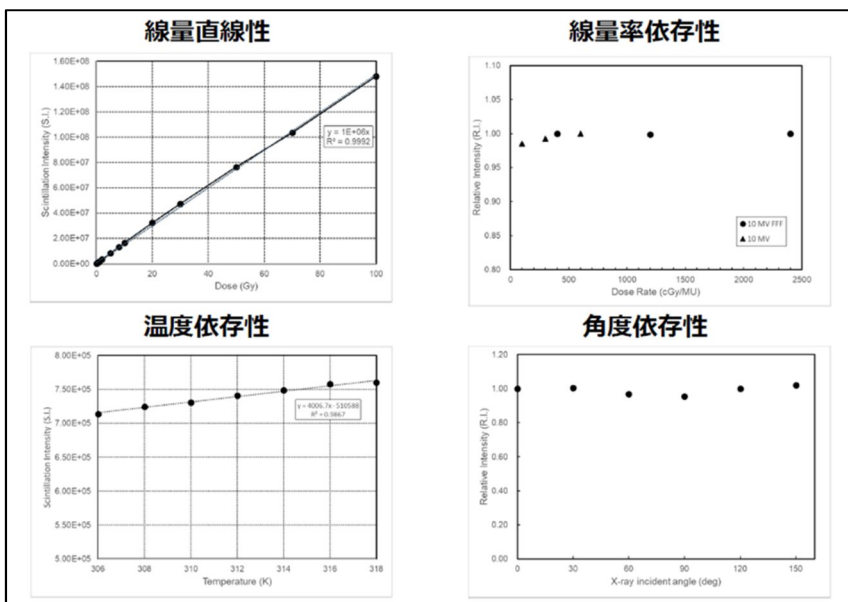


図7

線量計の放射線特性

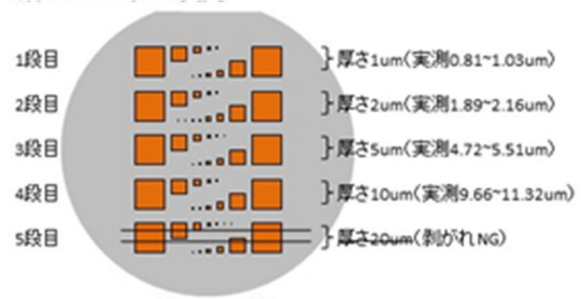
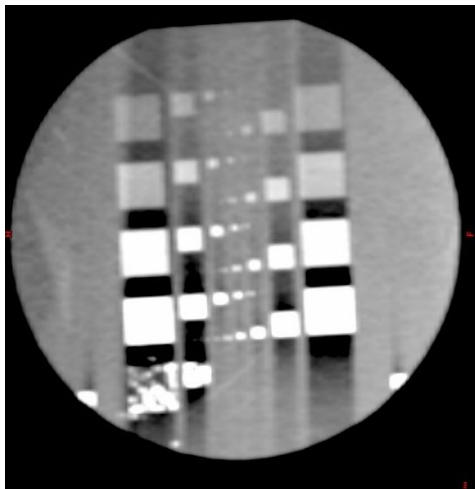


図 8

テストサンプルをコーンビーム CT で撮影した画像

(4) 動物実験による毒性評価

生体への安全性を考慮して、当初の仕様から線量計の外側をコーティングする仕様に変更することにした。その結果、水中での線量計素子の分解は確認されなかったため、[in vitro 実験] と [in vivo 実験] における毒性評価は行わなかった。

[引用文献]

- 1) 「第6回がん診療提供体制のあり方に関する検討会」厚生労働省ワーキンググループ 2016年6月16日

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----