

筑波大学

博士（医学）学位論文

ポリマーゲル線量計による陽子線線量測定

2013

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

川 村 拓

論文の概要

近年、がん治療において放射線治療の果たす役割は年々大きくなっている。その必要性から新しい放射線治療法や治療技術の開発・臨床応用が進んでいる。ここ数年で臨床応用が進んでいる放射線治療には、陽子線や炭素線などのいわゆる粒子線治療、また従来の X 線治療については強度変調放射線治療 (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) 技術がある。粒子線治療と IMRT の共通した特徴は、従来の X 線を用いた外部照射法と比べ、体内深部の標的に対し放射線量をより集中させることが可能な点にある。標的であるがん組織の周囲に重要臓器 (リスク臓器) がある場合でも、臓器への線量をできるだけ少なく治療することが可能であるため、粒子線治療と IMRT は非侵襲的な治療法として今後期待されている。

放射線治療では主に線量計を用いて線量測定や検証を行うことで、品質保証および精度管理が実施される。検出原理の異なる様々の線量計が存在するが、電離箱線量計 (以下電離箱) は再現性や測定精度が高く、臨床において広く使用されている。しかしながら、電離箱は 1 点測定の線量計であるため、複数箇所の測定および 2 次元や 3 次元の線量測定には非効率的である。前述の粒子線治療や IMRT での放射線治療計画は、腫瘍形状や大きさに適合した立体的かつ 3 次元的に策定される場合が多い。放射線照射範囲および線量分布を測定するためには、3 次元線量測定およびそれに適合した線量計が必要となる。

本研究では、臨床応用が期待されているポリマーゲル線量計 (以下ゲル線量計) を使用して、実際の臨床使用に準じた照射条件下での陽子線線量測定を行い、3 次元測定について検討する事を目的とする。ゲル線量計は、線量計内のビニルモノマーが放射線照射によって線量に応じたラジカル重合反応を起こし、ポリマーに変化することを利用した化学線量計である。また水組織等価であり、任意の形状に作製可能で 3 次元線量測定が効率よく実施可能な特徴を有する。

線量測定はゲル線量計作製・放射線照射・線量評価の順に実施した。MGS社のBANG kitを使用し、ゲル線量計を作製した。ゲル線量計作製後、筑波大学陽子線医学利用研究センターにおいて155 MeV および 200 MeV 単色ビームおよび拡大ブラッグピークビーム (Spread Out Bragg Peak beam, SOBP) を使用し、ゲル線量計に照射した。照射後の線量計に対して、MRI (Magnetic Resonance Imaging) 装置を用いてスピン-スピン緩和速度 ($R_2 = 1/T_2$)、スピン-格子緩和速度 ($R_1 = 1/T_1$) 測定により、線量評価を実施した。線量- R_2 応答曲線、線量- R_1 応答曲線を作成することで、ゲル線量計の陽子線吸収線量応答を検討した。

臨床応用に関する検討として、X線と陽子線に対するゲル線量計感度の比較検討、陽子線線量測定における1次元・2次元・3次元線量測定に関する検討を行った。さらにはX線CT (Computed Tomography) 装置によるCT値測定による線量評価法についての検討、 R_2 による線量評価法との比較検討を行った。3次元測定については、MRIによる R_2 測定、X線CTによるCT値測定で得られた2次元データをボリュームレンダリングの手法を用いて3次元化を行い、 R_2 測定とCT値測定とを比較検討した。

以下に結果について述べる。陽子線照射による吸収線量- R_2 応答曲線および線量- R_1 応答曲線が直線近似可能であったことから、ゲル線量計の線量応答性は吸収線量 (以下線量) に比例したと言える。測定点から得られた近似曲線の傾きは R_2 で $1.54 [1/(\text{Gy} \cdot \text{s})]$ 、 R_1 で $0.20 [1/(\text{Gy} \cdot \text{s})]$ であり、相関係数は R_2 で0.989、 R_1 で0.988であった。どちらも高い相関が得られ、線量応答は良好であった。また測定点の平均変動係数は R_2 で3.1%、 R_1 で14%であった。陽子線線量応答曲線から R_1 よりも R_2 を用いた線量評価法が近似曲線の傾き、相関係数、測定点の変動係数から有効であることが判明した。

陽子線とX線の比較については、線量- R_2 応答曲線における近似曲線の傾きが陽子線とX線で、それぞれ $1.54 [1/(\text{Gy} \cdot \text{s})]$ 、 $1.55 [1/(\text{Gy} \cdot \text{s})]$ 、相関係数がそれぞれ0.989、0.972であった。相関係数がどちらも0.9以上の高い相関が示された。また R_2 および R_1 ともに

線形性が示された。陽子線と X 線の比較については、わずかながら陽子線の相関係数が高い値を示した。一方ではほぼ同様の近似曲線が得られた。

1 次元線量測定については、 R_2 、 R_1 、CT 値測定結果から深部線量曲線を作成した。陽子線の深部線量曲線からは R_2 および R_1 ともにブラッグピーク領域においてポリマーゲル線量計の感度低下がみられ、半導体検出器による測定値と比較して、感度低下はそれぞれ 35 %、33 %であった。CT 値における深部線量曲線は R_2 とほぼ同様であった。ブラッグピーク領域では線エネルギー付与 (linear Energy Transfer, LET) が高く、感度低下は LET が高いことが影響していると考えた。臨床応用にはゲル線量計の感度補正が必要であり、本研究では他検出器を組み合わせた新しい感度補正法を提案した。

2 次元線量測定については、自作プログラムを作成し実行することで、取得した MR 画像から効率よく R_2 画像を作成することが可能となった。さらに X 線 CT を用いた CT 値によるゲル線量評価法を実施した。MRI を用いた方法と比較して、CT による方法はピクセルあたりの空間分解能を小さく設定でき、陽子線の特長であるブラッグピークや SOBP 遠位終端における急峻な線量変化や線量勾配を評価する場合に適していることが示された。

3 次元線量測定については、ボリュームレンダリング法を用いて R_2 および CT での 3 次元化を行った。線量評価法の比較では、CT を用いた場合には MRI よりも低コントラストであったが、CT では薄いスライス厚設定により高空間分解能測定が可能であった。一方で薄いスライス厚ではノイズが大きくなり、ノイズ低減の工夫が必要であることも判明した。

以下に結論として述べる。陽子線線量測定において、ポリマーゲル線量計の MRI を用いた線量評価法は、線量計内の重合反応を検出可能であり、線量- R_2 応答曲線および線量- R_1 応答曲線には直線性が認められた。また、LET 増加に伴い、ゲル線量計の感度低下が見られたが、本研究では LET 増加に伴う線量計の感度低下を補正する方法を提案した。さらには、ゲル線量計の CT 値による陽子線線量評価を行い、MRI と同様の線量応答性を示すことを明らかにした。さらに 3 次元線量測定への応用としてボリュームレンダリングを用

いて 3 次元化を行った。薄いスライス厚設定により空間分解能が高い測定が可能である事と急峻な線量分布の評価が可能となる事を明らかとした。X 線 CT を用いたゲル線量計は立体的な陽子線分布に適合可能な線量測定方法と考えられる。

第 1 章 序論

1.1. はじめに

近年、がん治療における放射線治療の適応が増加したことで、放射線治療の役割は重要性を増している。その必要性から新しい放射線治療法や治療技術の開発・臨床応用が進んでいる。ここ数年で臨床応用が進んでいる放射線治療には、陽子線や炭素線などのいわゆる粒子線治療、また従来の X 線治療については強度変調放射線治療 (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) がある。粒子線治療と IMRT の共通した特徴は、従来の外部照射法である X 線の原体照射法と比較して、体内深部の標的に対して放射線量をより集中させることが可能な点にある。標的であるがん組織の周囲に正常組織や特に重要な臓器 (リスク臓器) がある場合でも正常組織への線量をできるだけ少なくして治療することが可能であるため、粒子線治療および IMRT は非侵襲的な治療法として今後の適応患者数の増加が期待されている。

放射線治療では主に線量計を用いて線量測定や検証が行われる。検出原理の異なる様々の線量計が存在するが、その中で電離箱線量計 (以下電離箱) は再現性や測定精度が高く、臨床において広く使用されている。しかしながら電離箱は 1 点を測定する線量計であるため、複数箇所の測定および 2 次元や 3 次元の線量測定には非効率的である。前述の粒子線治療や IMRT など策定される放射線治療計画は、腫瘍形状や大きさに適合した立体的なものである。したがって、実際の放射線照射範囲および線量分布を測定するためには、3 次元線量測定およびそれに適合した線量計が必要である。

本研究では、臨床応用が期待されているポリマーゲル線量計 (以下ゲル線量計) を使用して、実際の臨床使用に準じた照射条件下での陽子線線量測定を行い、3 次元測定について検討する事を目的とする。ゲル線量計は、線量計内のビニルモノマーが放射線照射によって線量に応じたラジカル重合反応を起こし、ポリマーに変化することを利用した化学線

量計である。水組織等価であり、任意の形状に作製可能でかつ 3 次元線量測定が効率よく実施可能な特徴を有する。本研究では、この線量計を使用し陽子線線量測定での 3 次元測定について検討した。

1.2. がんと放射線治療

1.2.1 がんに対する治療法

近年の日本は高齢化社会であり、がんを患った高齢者の数が増加している。一般的に年齢とともに体力は低下するため、できる限り非侵襲的ながんの治療法が望まれている。がんに対する主な治療は外科療法、放射線療法、化学療法がある。外科療法は早期がんに対しては根治が可能という利点を有するが、転移性のがんに対しては向かないという欠点がある。また外科療法は体力の消耗が大きいため、高齢者や体力が低下している患者など適応外の場合がある。化学療法は薬剤を使用した治療法であり、全身的に広がるがんや白血病や悪性リンパ腫などの血液に関するがんに有効である。現在の抗がん剤の多くは副作用が存在し、正常組織にもダメージを与える。放射線療法は、画像診断領域で使用する放射線（X 線）よりも高エネルギーの放射線を使用し、標的（がん）に照射する治療法である。放射線治療のメリットは、外部照射では人体外より放射線を照射するため、外科治療と比較して、低侵襲である点である。対象疾患や適応にもよるが、放射線治療は外来での治療が可能な場合もあり、患者の QOL（Quality of life）を保つことが可能である。低侵襲であることは周辺正常組織へのダメージを小さく抑え、機能を温存できるメリットもある。放射線治療のデメリットは、放射線の特性にもよるが、がん周囲の正常組織にも放射線があたることによって副作用が出現する点である。一例として、乳房に対する照射では肺炎の発症、前立腺に対する照射での直腸炎があげられる。がん周囲の正常組織への影響を少なくするために放射線照射法の技術開発が行われてきた。

1.2.2 近年の放射線治療

がんの形状および形態は患者毎にさまざまである。放射線による副作用を軽減するために、形状や大きさに合わせた照射範囲の設定ができるように、放射線照射技術及び放射線照射法が進歩してきた。体外から放射線を照射する外部照射については、放射線治療用直線加速器 (Linear Accelerator, 以下リニアック) 及び 3 次元治療計画装置 (Radiation Treatment Planning System, 以下 RTP) により、3 次元原体照射 (3D Conformal Radiation Therapy, 3DCRT) や IMRT などが可能となっている。

体表近くで線量が最大になりその後指数関数的に減衰する X 線の特性から、従来の 1 門や 2 門による放射線治療は体表近くで付与線量が最大となり、皮膚や正常組織の副作用が大きかった。体の深部に標的があり、副作用を少なくするためには、様々な方向から回転照射することが必要であり、原体照射はその考えに基づいた照射法であった。さらに照射口に設置された多分割コリメータまたは多葉コリメータ (Multi Leaf Collimator, MLC) をコンピューター制御し、回転照射を行い、標的の形状に合わせた照射が可能となった。IMRT は照射方向によって放射線の強弱をつけることにより患者毎の腫瘍の形状、腫瘍内の密度に合わせて放射線照射を可能とした手法であり、標的であるがん組織内部に対して、体積内を不均一に、かつ線量を集中させることが可能である。したがって IMRT の副作用は従来の放射線治療に比べて格段に少なく、さらに IMRT を使用することで標的周囲に重要臓器が隣接している場合でも放射線照射可能となった。IMRT は先進医療を経て 2008 年 4 月から保険収載され、前立腺腫瘍や頭頸部腫瘍、中枢神経腫瘍で保険適応された。現在では適応がさらに広がり、2009 年には上記 3 部位以外への治療が先進医療として認められ、2010 年からは限局性の固形悪性腫瘍への保険適応が認められた。IMRT はコンピューター制御された照射技術のもとで実現されているため、装置や器具の精度管理を厳密に行う必要がある。線量集中部位と標的とが高い精度で一致している必要があり、設備の基準や人材の基準が厳しい。

IMRTはX線を用いた治療法であるが、陽子線や炭素線を利用した放射線治療も行われており、これらは一般的に粒子線治療と呼ばれている。粒子線治療は現在先進医療として一部で実施されている。2011年7月において国内には3つの炭素線治療施設、7つの陽子線治療専用施設がある[1]。炭素線治療は、2001年から放射線総合医学研究所医科学センター病院および兵庫県立粒子線センターが、最近では群馬大学重粒子線医学研究センターが治療を行っている。陽子線治療では筑波大学陽子線医学利用研究センター、国立がん研究センター東病院、静岡県立がんセンター、若狭湾エネルギー研究センター（2011年より福井県立病院 陽子線がん治療センター）[2]、兵庫県立粒子線医療センターで古くから治療が開始され治療結果の蓄積が行われ、最近では南東北がん陽子線治療センターなどの民間施設でも治療が開始されており、今後の普及が期待されている。

粒子線治療の大きな特徴はブラッグピークを有する点にある（図1）。ブラッグピークは深部方向の飛程終端に大きなエネルギー付与を起こす領域であり[3]、X線や電子線などにはない特徴である。ブラッグピークを標的であるがん組織の深さに設定することにより、標的周囲の正常組織に対する放射線の影響を小さくすることができ[4]、IMRT同様高い線量集中性を実現している。

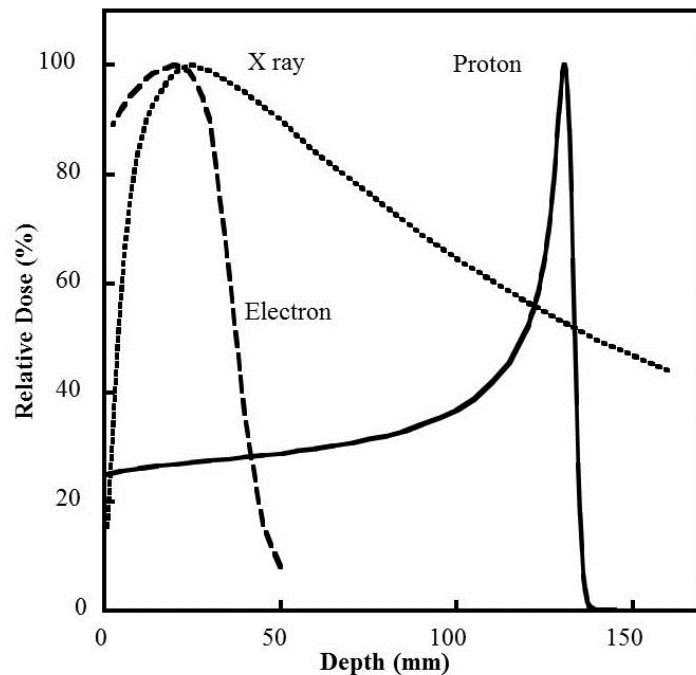


図 1 各種放射線の深部線量特性

放射線治療に利用する X 線 (Xray) , 電子線 (Electron) , 陽子線 (Proton) の水中での深部線量曲線を示す. 横軸に深さ (mm) , 縦軸に相対線量 (%) を示す. X 線および電子線は 10 mm 程度までビルドアップを示し, その後減少するのに対して, 155 MeV の陽子線は 135 mm の深さ (体内深部) でブラッグピークを有しており, 異なる深部線量特性を示す.

1.3. X 線治療と重粒子線治療

1.3.1 強度変調放射線治療 (IMRT)

従来の外部照射は各方向からのビーム強度が均一であったが, IMRT は不均一なビーム強度を合算することでこれまで困難だった凹形の線量分布が作成可能となった. 不均一なビーム強度の作成には MLC が必須である. コンピューター制御した MLC を動作させ, 補償フィルタを用いることで, 1 つの照射野内に強度の異なる線量分布を作り出すことが可能となった. MLC 制御法には, ビームの照射中に MLC を制御する Dynamic MLC 制御法, あるいは不揃いの小照射野を MLC で作成, ビームの ON/ OFF を行う Static MLC 制御法があり. 形状の異なる不均一強度ビームを重ね合わせて全体で均一ビームを形成する.

1.3.2 重粒子線治療

光子線（X 線， γ 線）と比較した場合の粒子線治療の最大の特徴はブラッグピークを有する点である。現在，粒子線治療にて主に用いられているのは，炭素および陽子であり，これらは電子と比較して粒子の質量が大きい。陽子線は 4. 陽子線治療の項で述べるので，ここでは主に炭素線を用いた粒子線治療について述べる。

炭素線は物理特性として陽子線同様ブラッグピークを有する[5]が，陽子線との違いは線エネルギー付与（Linear Energy Transfer, LET）および生物学的効果比（relative biological effectiveness, RBE）が異なる点にあり，大きな LET および大きな RBE を有する。陽子線での RBE はおよそ 1.0～ 1.1， γ 線・X 線で 1.0 であるのに対して，炭素線の RBE はブラッグピーク近傍で 3.0 を超える大きな RBE を有する[6]。また，深さ方向のブラッグピーク後の形状がやや異なり，陽子線はブラッグピーク以降ほぼ完全に停止するのに対して，炭素線はブラッグピーク以降も終端部分で叩き出される核破砕片によって終端部も線量が残る。また，炭素線の側方散乱（ペナンプラ）は陽子線に比べて小さい。X 線や電子線と比較して，炭素線は直線性に優れている。

陽子線治療における横方向のビームの拡大はワブラー法及び二重散乱体法が知られているが[7]，炭素線治療ではワブラー法が用いられていることが多い。ワブラー法は電磁石でビームを円周上に回転して混ぜ合わせ，中心部で平坦な粒子分布を作成する手法である。

1.4. 陽子線治療

陽子線を用いた治療は Wilson によって 1946 年に提案された方法であり[8]，1954 年にカリフォルニアの Lawrence Berkeley National Laboratory で治療が開始され，その後サイクロトロンやシンクロトロンを保有する施設で治療がはじめられた[9]。光子線（X 線， γ 線）と比較した陽子線の利点は，陽子線の物理的性質を生かした基本的な線量分布の良さにある。

放射線治療に使用する X 線，電子線，陽子線の深部線量曲線を示す。深部線量曲線は深

部線量百分率曲線 (percent depth dose, PDD) または深部線量分布とも呼ばれ、深さ方向の線量を示している。線量 (の相対値) を縦軸、深さを横軸に表している (図 1 および図 2)。

X 線や電子線を用いた 1 方向 (1 門) 照射による治療は体表面での線量が大きく、深部線量は体表面よりも少なくなる。それに対して、陽子線は深部終端で大きな線量付与を示す。この特長および深部終端領域を一般的にブラッグ・ピーク (Bragg peak) またはブラッグカーブ[10]と呼ぶ。

X 線 1 門照射は深さ方向手前側と奥側の影響があり、正常組織の被ばくおよび影響による副作用が発生してしまうが、陽子線はブラッグピークを示すため、飛程を調整し、最大の付与線量領域を標的に一致させることができれば、標的の形状に合わせて線量分布を形成可能となる。

実際の陽子線治療において、標的である腫瘍体積は厚みを有しており、一般的にブラッグピークの深さ方向の幅 (奥行き) よりも厚いため、陽子線のビームを深さ方向に拡大する必要がある。ビーム整形がこの役割を担っており、中でもリッジフィルタという楔型の器具により飛程の異なるブラッグピークを重ね合わせ拡大ブラッグピーク (SOBP, Spread out of Bragg peak) を作成することにより (図 2)、照射野内で奥行き方向に均一して安定なビームを提供でき、標的の深さで均一な線量分布を作成することができる。

X 線や電子線と比べて、陽子線は直線性に優れているが、腫瘍の体積に合わせて深さ方向同様横方向のビーム拡大も必要である。横方向の広がりに関してはワブラー法や二重散乱体法が知られており[4]、照射野形成 (線量分布整形) 系によって形成される。二重散乱体法は一樣な大きさの後方にリング状のストッパーを置き、同心円環状にビームを選択的に通過させてそのすぐ後ろに一樣な厚さの第二散乱体を配置した構造である (図 5)。ビームを散乱させて一定の距離の後に、分布が重なり合って、ビーム照射点で中心付近がほぼ均一になるよう分布を作っている。

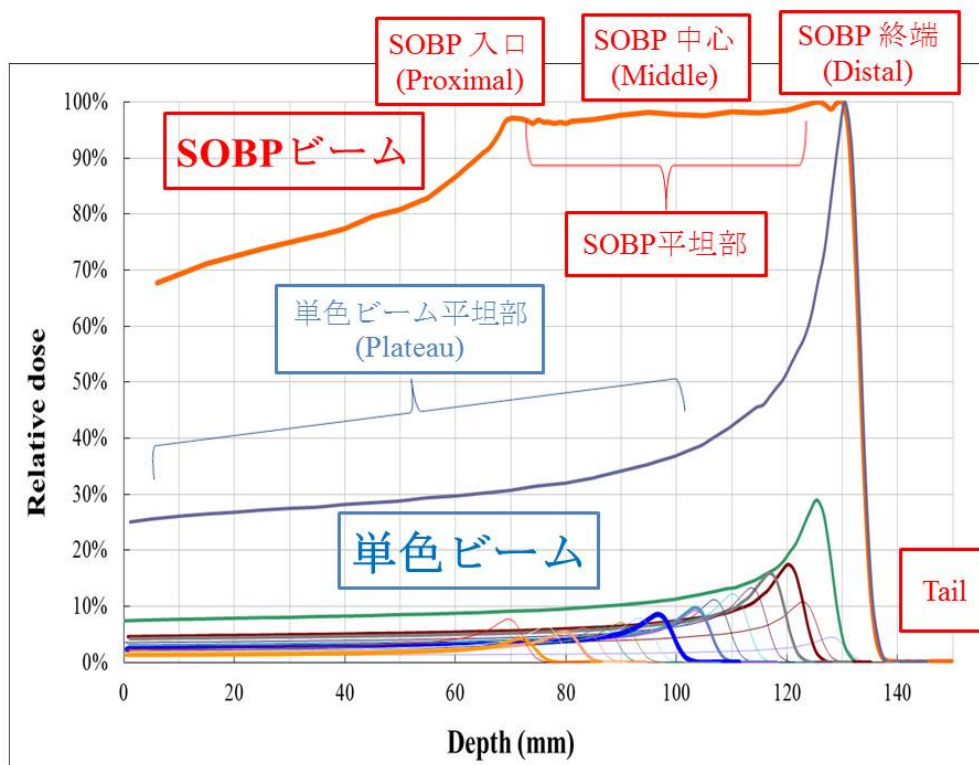


図 2 陽子線の深部線量曲線

単色ビームと拡大ブラッグピーク (SOBP) ビームにおける深部線量曲線を示す。単色ビームは深さ方向手前から深部にかけて、単色ビーム平坦部 (Plateau)、ブラッグピーク (Bragg peak)、終端部 (Tail) と分類する。SOBP は深さ方向において、SOBP 入口 (Proximal)、SOBP 中心 (Middle)、SOBP 終端 (Distal)、終端部 (Tail) と分類する。

リッジフィルタによって拡大ブラッグピークを形成した場合にも、ブロードビームを用いた場合には、標的から陽子ビームがはみ出す可能性があり[12]、コンフォーマル照射が必要となる[11]。つまり、実際の線量分布を標的体積と同一にするためには陽子線においても IMRT 同様、複数角度から陽子線強度を変調させて照射することが必要となる (intensity modulated proton therapy, IMPT) [13]。現在では、できるだけ標的体積と照射体積を同一にする目的で積層原体照射法やスポットスキニング技術 (照射の深さ方向とは直交する面におけるビーム幅をできるだけ小さくして、照射部位をスキャンする技術) の開発および臨床応用が行われている。

1.4.1 筑波大学における陽子線治療

筑波大学陽子線医学利用研究センター (Proton Medical Research Center university of Tsukuba, 以下 PMRC) は 1983 年以降 2001 年まで高エネルギー加速器研究機構 (旧高エネルギー物理学研究所) において陽子線治療を行い, 現在では筑波大学附属病院に隣接している医学利用研究センター (図 3 上) で治療を継続して行っている. 治療患者数は 2011 年まで約 3000 人に達し, 肝臓, 前立腺癌, 肺癌の治療が多く行われてきた (図 3 下). 特に肝臓, 肺癌などは呼吸性移動による標的 position 変位が問題になるが, レーザーを用いて照射前～中～後の腹圧測定を行い, 同一時期による陽子線同期照射を行うことで, 精度が高い照射法を確立している[14].

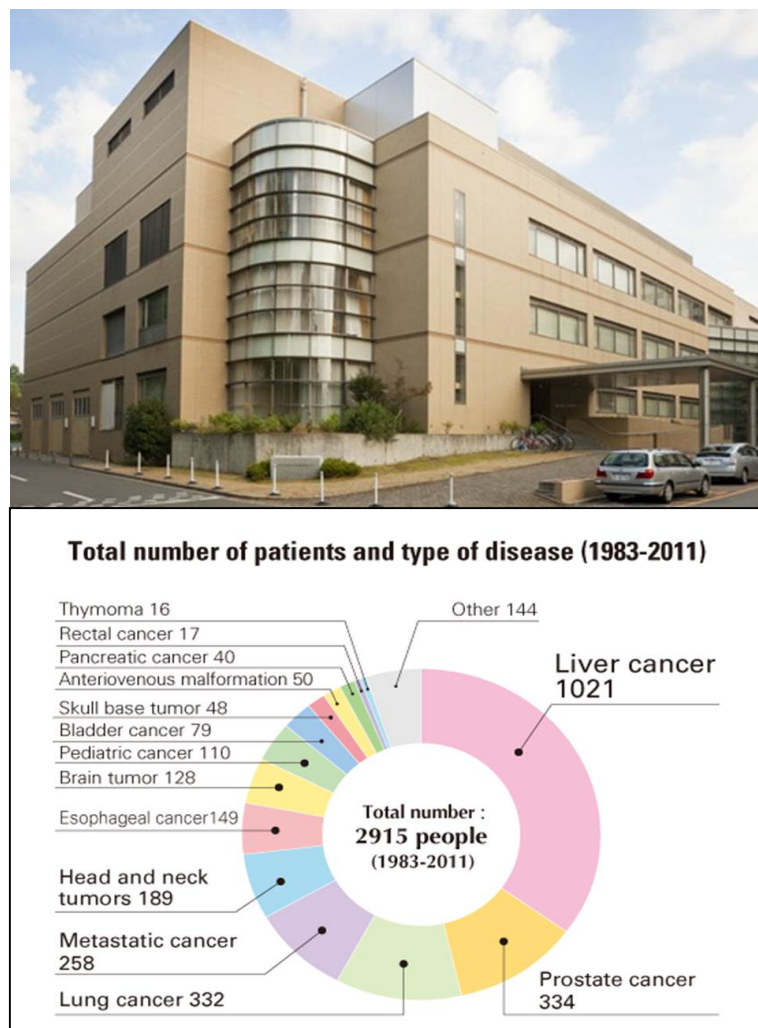


図 3 上: 筑波大学陽子線医学利用研究センター外観,
下: 筑波大学陽子線医学利用研究センター治療患者統計 [15]

PMRC の設備を図 4 に示す。陽子ビームは主に陽子加速器より発生する。陽子線治療設備は、陽子加速器、シンクロトロン、ビーム輸送系、回転ガントリおよび治療室から構成される。陽子加速器としては、電子銃、線形加速器（ライナック）、加速管、ターゲットがある[16]。発生した陽子はシンクロトロンにより、150 MeV～250 MeV 程度のエネルギーまで加速される。シンクロトロンは最長で 7 m の楕円である。さらに加速した陽子はビーム輸送系によって患者が治療を行う照射室まで輸送される。最後に $0^{\circ} \sim 360^{\circ}$ まであらゆる方向からの照射を可能にするために、陽子ビームを偏向させるためのマグネットが必要となる。マグネットおよび回転ガントリは高さ 10 m、重さ 10 t 以上の大がかりな設備である。回転ガントリにより任意の照射角度で陽子ビームを照射可能となる。回転ガントリ以降の下流のビームはビーム整形-線量分布整形システムを通過して治療室の患者に到達する。

筑波大学のビーム整形-線量分布整形システムを図 5 に示す。二重散乱体法を使用して進

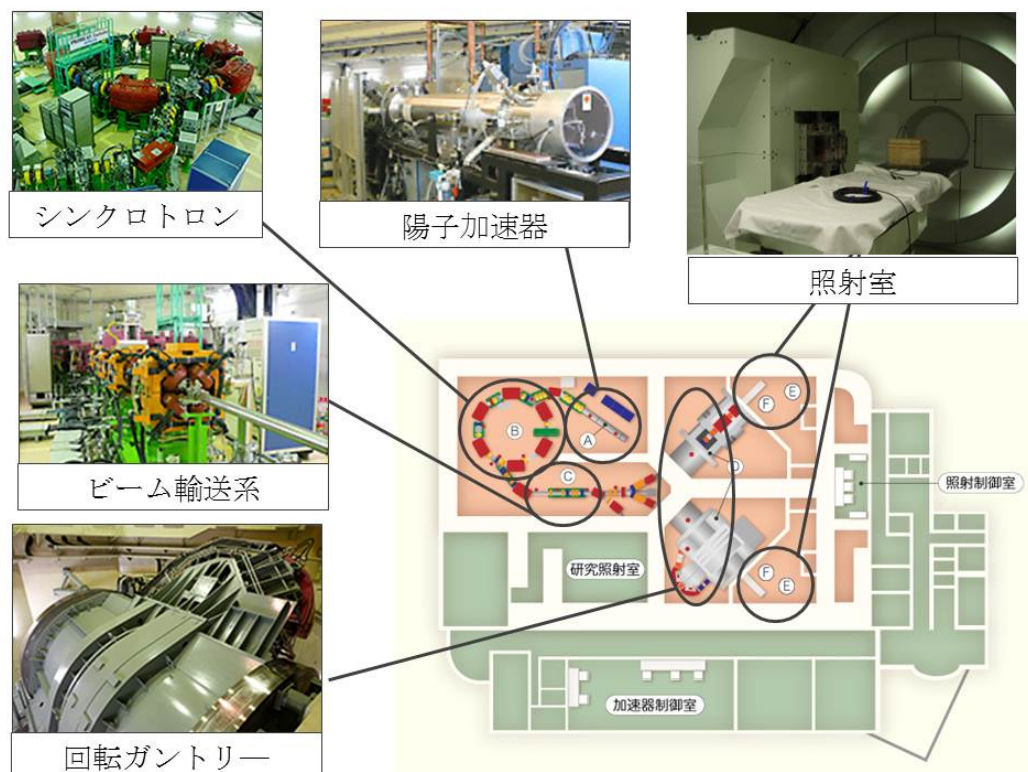


図 4 筑波大学陽子線医学利用研究センター (PMRC) の設備 [15]

PMRC での陽子線治療設備は、陽子加速器、シンクロトロン、ビーム輸送系、回転ガントリと治療室から構成される。

行方向と垂直な面方向のビームを広げている（照射野形成系）。第一散乱体（材質：タングステン等）により一定の大きさのガウス分布を第二散乱体前に形成する。第二散乱体はリング状の構造をしており、内側を鉛合金、外側をABS樹脂やアルミ合金とすることで内外どちらを通過しても同じエネルギー損失になるようにしている。すると内ディスクの散乱が外ディスクの散乱よりも大きくなるため、一定の距離を進んだ後には中心付近が平坦な分布が得られるようになる。この方法は一つの散乱体のみを使用して照射野を形成する場合に比べ、ビームの利用効率が

6～8倍高い利点がある。

SOBP ビームの形成には前述のリッジフィルタ（Ridge Filter, 図5）を使用する。リッ

ジフィルタは不均一厚のエネルギー散乱体であり、アルミ合金等が用いられる。たとえば

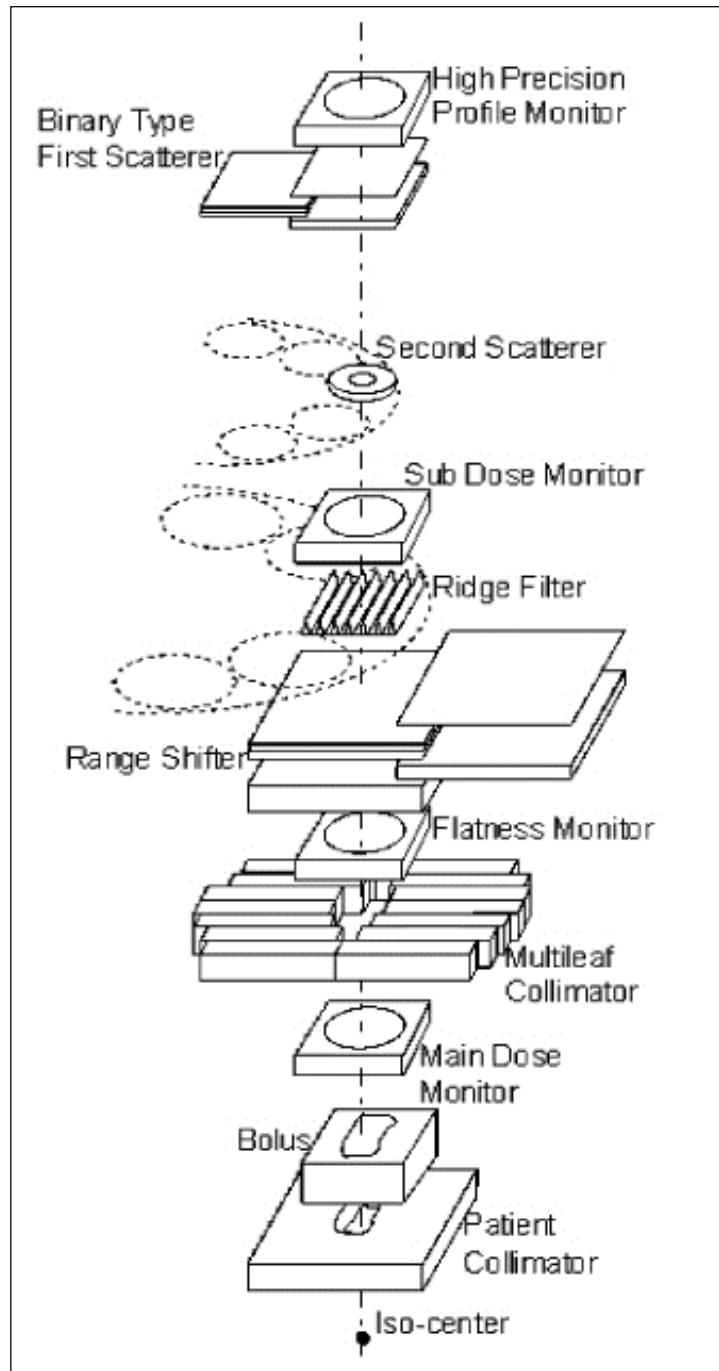


図5 PMRCのビーム整形-線量分布整形システム [15]

ビーム進行方向上流から下流に向かってアイソセンタに到達するまで、線量分布モニタ、第1散乱体、第2散乱体、線量計（副）、リッジフィルタ、レンジシフタ、平坦度モニタ、多葉コリメータ、線量計（主）、患者ボラス、患者コリメータで構成される。

PMRC における 155 MeV での SOBP 幅 60 mm ビームにおいてはアルミニウム-マグネシウム合金が用いられている。

最下流に患者ボラスと患者コリメータを設置し、それぞれ深さ方向の調整および側方の不要な陽子線のカットを行う。

以上が筑波大学における陽子線治療設備であるが、X 線による一般的な放射線治療設備と同様に RTP、および種々の照射器具を有している。

1.5. 放射線治療における精度管理

今までに述べた IMRT や粒子線治療をはじめとする高精度放射線治療は、照射方法の工夫、または放射線の物理的特性を利用することで立体的な線量分布を形成している。線量集中度が高いことは治療成績の改善に有効であるが、一方で万一照射位置が外れてしまった場合は本来線量が集中すべき標的には照射されず、近接した正常組織に線量が集中してしまう事故が想定される。そのような事故を防ぐためにも標的に正しく照射がされているか確認するシステムが必要となる。また RTP で計画した IMRT や粒子線治療の複雑な 3 次元線量分布が放射線治療装置にて正確に照射されるか、線量検証も必要となる。検証は一般的に品質保証 (QA, Quality Assurance) と呼ばれる。また放射線治療を確実に実施するためには、放射線治療の質を保証するほかに、各放射線治療施設で実施される治療の水準をそろえる品質管理 (QC, Quality Control) が必要である。世界の放射線治療施設には様々な放射線治療装置が導入されており、治療の進め方や各種方法が異なるが一定以上の品質を担保する取組が行われている。各施設の診療放射線技師や医学物理士を中心に QA・QC が行われている。

QA については日本放射線腫瘍学会から外部放射線治療における QA システムガイドライン 2000 が発表されている。また、引き続き、2008 年に IMRT ガイドライン、2011 年に IMRT における物理・技術的ガイドライン 2011 が JASTRO から発表されている。粒子線治

療については現在草案が検討されている。

放射線治療では QA・QC として主に放射線測定器である線量計を用いて実施される。電離箱は再現性や測定精度が高く、臨床において広く使用されている。しかしながら、線量分布の検証には電離箱は非効率的であり現実的ではない。そこでフィルムや面検出器、EPID (Electric Portal Imaging Device) などの半導体検出器などが使用されている。電離箱は正確であるが、2次元や3次元の線量測定には向かず線量分布の評価は不可能である。一方で線量分布の検証ツールを用いた絶対線量測定は不可能である。今後、粒子線治療や IMRT を用いた治療が増えることにより、精度が高い線量測定と3次元的な線量分布の検証が必要となる。本研究では化学線量計であるポリマーゲル線量計に着目した。線量測定を行うことが可能で、加えて線量分布も同時に評価可能であれば従来よりも効率良い精度管理が可能となることが予想される。したがって、本研究では粒子線治療の一つである陽子線治療においてポリマーゲル線量計による線量測定を実施した。

1.6. 放射線治療で使用する線量計

QA や QC を行う上では線量計が必要となる。放射線治療における線量計は、主に人体に照射する照射線量に基づき、体内での吸収線量（以下線量）を測定する目的で使用される。検出原理、検出体積・用途により種々の線量計が存在する。また絶対線量測定可能な線量計と相対線量計がある。本項では主に臨床で用いられている電離箱およびフィルム、本研究で使用した半導体検出器、絶対線量計である熱量計、化学線量計の一つであるフリック線量計について述べる。

放射線検出器という用語があり、臨床では線量計と呼ばれる計測器も検出器としてあてはまることが多い。本項では検出器として、フィルムやイメージングプレートなどの面検出器を取り上げる。臨床において、これらは線量を測定するツールとしてよりも放射線照射の位置を確認する目的で使用されるために今回は検出器として記載する。

なお、検出原理の違いによる分類以外に 1 次元的な検出器、2 次元的な検出器、3 次元的な検出器と分類することが可能であるため、放射線検出器（および線量計）を 0 次元から 3 次元の測定の効率性という面で分類したものを図 6 に示す。主に放射線治療時に使用する線量計および検出器を区別しており、縦軸を検出器の分解能、横軸を 3 次元測定の効率として上に行くほど分解能が高く、右に行くほど 3 次元測定の効率が良好である。

なお、放射線検出器には他にシンチレーション検出器やガイガーミュラー (GM) 検出器、中性子検出器など、線量計には熱ルミネセンス線量計 (Thermo Luminescence Dosimetry, TLD) などあるが、これらの説明は割愛する。

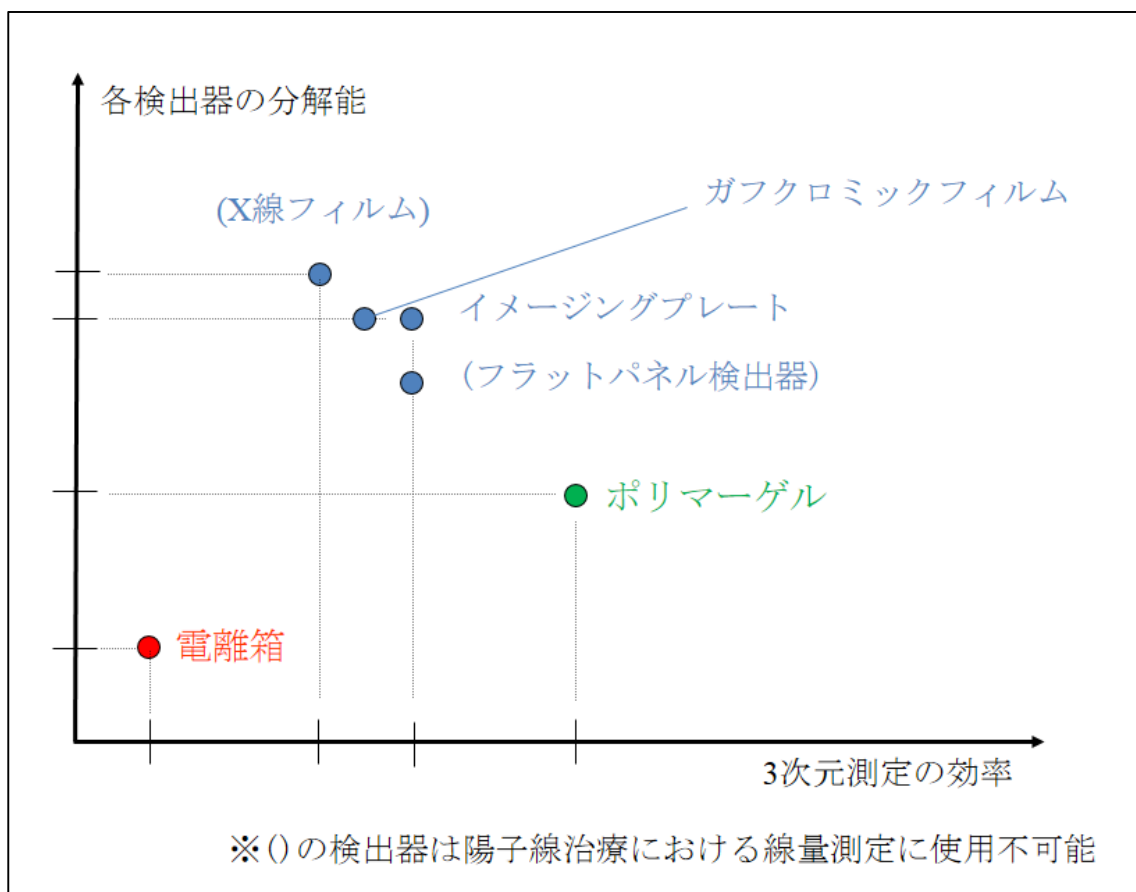


図 6 3次元線量測定および分解能について分類した放射線検出器

縦軸を検出器の分解能、横軸を 3 次元測定の効率として、放射線治療時に使用する線量計および検出器を区別して記す。

1.6.1 電離箱線量計

放射線治療機器の精度管理及び精度保証には、放射線に対する測定精度、再現性の面から、電離箱が最も広く用いられている。電離箱は、空気またはガスの電離を利用した線量計である。線量計内に放射線が入射すると、線量計内のガスまたは空気を電離し、集電極を通じて電荷として検出される。電離箱の形状はいくつか種類があり、指頭形（円筒形）電離箱が最も頻繁に臨床で用いられている。平行平板形（フラット形、シャロー）電離箱も放射線治療において使用される。図 7 に臨床で使用されている電離箱の検出器面を示す。その他にも体積や形状が異なるものがあり、一般的に測定体積が大きいほど検出感度が高い特性を有する。



図 7 電離箱線量計

種類および体積の異なる電離箱を示す。左から、Farmer 型：体積 0.6 ml, Pin-Point 型：0.015 ml, Mini-type：0.13 ml, 平行平板型 1, 平行平板型 2

電離箱は、X線、 γ 線、電子線の線量測定に頻繁に用いられている。電離箱は国家線量標準に対する校正が必要であるが、各施設の電離箱の一つをリファレンス（基準）線量計とし、年に1回または数回程度校正することにより正しい線量を得る。日常で使用する線量計（フィールド線量計）は、リファレンス線量計に対する相対値から算出し、使用する。線量計は本体であるリーダーに接続し、放射線照射とともに即時的に指示値が表示される。指示値にイオン再結合補正、擾乱係数、大気補正、漏れ電流の考慮、ステム漏電効果の考慮、極性効果の補正、後方散乱の考慮を行うことにより真の値（線量）が算出可能となる。電離箱は人体組織への線量変換が必要であり、計算過程における手順が煩雑となる。また0次元検出器であるため3次元線量測定には効率が悪く、立体的な線量分布を示す粒子線治療やIMRTの線量分布の測定には不向きである。

1.6.2 フィルムとラジオクロミック（ガフクロミック）フィルム

フィルムはハロゲン化銀の微粒子をゼラチンに混ぜて、薄いプラスチックベース上に塗布したものであり、放射線の照射により黒化することを利用したものである。フィルムを放射線照射後に現像処理し、黒化度である写真濃度を測定する。写真濃度 D は常用対数を用いて以下の式であらわされる。

$$D = \log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \dots\dots\dots (1)$$

(1) 式での、 I_0 は放射線照射し黒化したフィルムの投射した光、 I はフィルムを透過した光を表している。写真濃度は濃度計を使用して算出する。フィルムの線量に対する黒化度を示した応答曲線を特性曲線と呼び、フィルムの線量応答性を示している。フィルムの多くの特性曲線はシグモイドと呼ばれる形状を示し、線量応答はすべての領域で直線とならない。

現在の放射線治療においてフィルムを用いた線量分布の確認が行われている。フィルムにはエネルギー依存性があり、広範囲なエネルギー帯を含む線量の正確な測定には不適で

あることが知られている。

フィルムにおいて絶対測定は困難であることから、一般には電離箱の測定値とフィルムの黒化度とを対応させることで校正を行う。また、その場合には黒化度と線量の関係を示す黒化度校正曲線が必要となる。さらに、フィルムの放射線による黒化は現像条件により影響を受けるため、フィルムの現像条件を一定にすることが重要となる。

銀塩粒子を使用しないラジオクロミック（ガフクロミック）フィルムも取り扱われている。放射線照射により、アセトニトリルアミノ其から 3 価クロムが発生し、ラジオクロミックフィルムは青色に染色される。フィルムと異なり現像処理を必要とせず、かつ明室で使用可能な点がガフクロミックフィルムの特長である。また、銀塩粒子を含まないことから人体の軟部組織に近い組成で人体の吸収線量測定に適している。

3 次元的に測定するためには薄いフィルムを並べて測定する方法もいくつか提案されているが、数 100 枚と多くの枚数を必要とすることや暗室などでの取り扱いが必要となり、現実的ではない。

1.6.3 半導体検出器

半導体検出器には、シリコンダイオード検出器、ダイヤモンド検出器、MOSFET 検出器などがあり、放射線治療の線量測定にも一部用いられている。本研究にて使用したシリコンダイオード検出器について述べる。

シリコンダイオード検出器の検出器部分を図 8 に示す。放射線照射により、シリコン結晶中に多数の電子 - 正孔対が生じ、電流源となる。この電流源は線量率に依存し、シリコンダイオードはいわば固体の電離箱のような働きをすることから、線量計として使用可能となる。シリコンダイオードの最大の利点は印加電圧を与えずに線量のリアルタイム測定が可能な点にある。

ダイヤモンド検出器、MOSFET 検出器も含めた半導体検出器は高感度である。1 イオン

対作成するのに必要なエネルギーはシリコンでは約 3.7 eV であり，気体の場合 30 eV と比較して 1/10 でキャリア生成がされることから理解できる．その他に耐水性を持たせることが容易な点，水ファントム中に容易に挿入可能な点，測定感度が気圧に影響を受けない点があり，電離箱と比較した半導体検出器の長所である．

半導体検出器は単体で絶対線量計として使用が不可能であり，電離箱など基準の線量計との相対値を確認する必要がある．

最近では線量分布測定ツールとして，EPID が放射線治療装置に付属されているが，EPID の検出器部分は半導体検出器である．EPID は照射位置確認などに使用されており，RTP により策定された線量分布と EPID の測定結果を 2 次元的に一致させた線量分布検証も行われている．

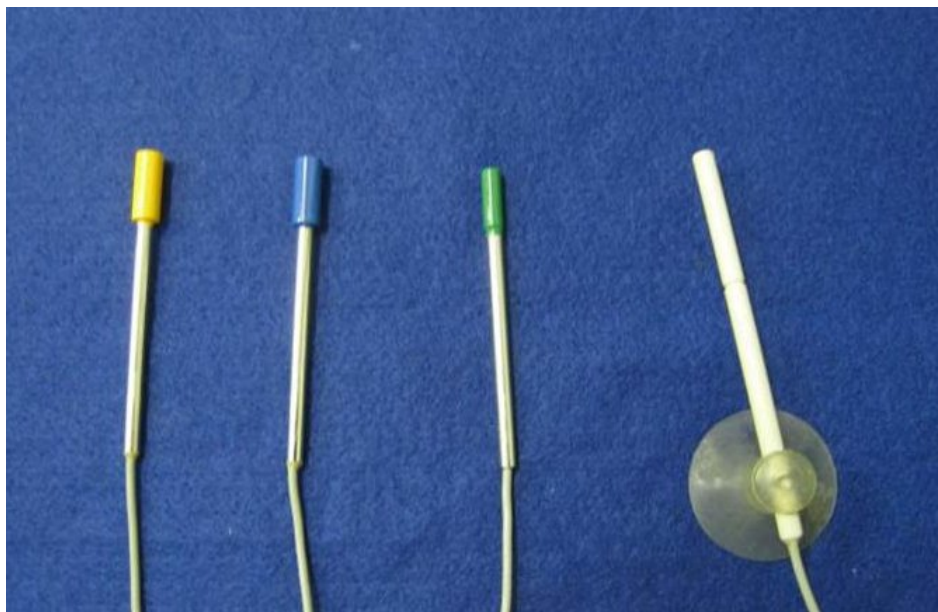


図 8 半導体検出器

用途が異なる数種類の半導体検出器を示す．左から，X 線用，電子線用，定位放射線照射測定用，リファレンス用である．

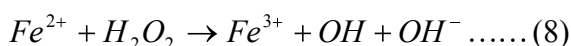
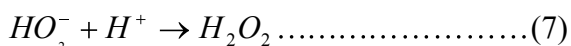
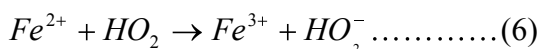
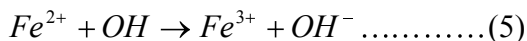
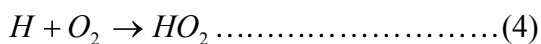
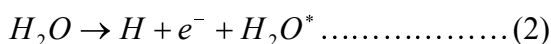
1.6.4 熱量計

熱量計（カロリメータ）はエネルギーフルエンスあるいは吸収線量を直接測定することが可能な絶対線量計である。放射線照射によって発生する熱エネルギーを測定することにより、物質の吸収エネルギー（Gy）またはエネルギーフルエンス（J/m²）を測定可能である。ただし、放射線照射による温度上昇が小さいために、測定器として感度が低い欠点も有する。したがって一般に用いられず主に標準測定用、研究用に使用されている。

1.6.5 フリッケ線量計

フリッケ線量計はセリウム線量計とともに化学線量計としてよく知られており、電離放射線による化学変化を利用している。フリッケ線量計は 1927 年に Fricke と Morse により開発され、硫酸第一鉄を用いたものが実用化された。化学線量計は安定した出力が得られる線量計の一つであるが、複数の試薬を混合して作製するため、個体差が可能な限りないように作製時に工夫する必要がある。フリッケ線量計の化学反応は以下によって表される。

放射線がフリッケ線量計に入射すると、



以上の反応により、最終的に第二鉄イオン Fe^{3+} が作り出される。

(2) - (7) 式で H_2O^* は H-OH 結合が切断される限界よりも高いレベルで励起された水分子、 HO_2 は H と溶液に溶けている酸素 O_2 と反応して生じる過酸化水素基ラジカル、 H_2O_2 は過酸化水素である。過去の報告として、フリッケ線量計の鉄イオンは放射線照射後拡散し、位置情報が失われるという欠点があったが、現在では寒天やゼラチンなどのゲル

母材で固定することで位置情報を保持し，検出する研究[84]もされている．線量評価は Magnetic Resonance Imaging (MRI) や Nuclear Magnetic Resonance (NMR) [17,18]など核磁気共鳴装置により緩和速度を測定する方法が用いられており，2次元線量分布を得る研究結果[19,20]もいくつか報告されている．

1.7. 放射線の量

放射線治療における放射線投与量には吸収線量が用いられている．吸収線量は X 線，電子線， γ 線などの電離放射線に対して適応される．以下で吸収線量を定義する．

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \dots\dots\dots (9)$$

媒質中で吸収されるエネルギーである吸収線量 D は $d\bar{\varepsilon}$ を dm で除した値で定義される．ここで $d\bar{\varepsilon}$ は電離放射線により質量 dm の媒質に付与した平均エネルギーである．単位は [J/kg] であり，放射線治療では特別な名称として [グレイ， Gy] で表す．

第2章 ポリマーゲル線量測定についての基礎的研究

2.1. ポリマーゲル線量計の先行研究および原理

2.1.1 ポリマーゲル線量計を含む3次元化学線量計の歴史及び先行研究

ゲル線量計は、長年にわたって基礎的研究が行われており、近年では新規ゲル線量計開発、特性測定や線量測定法や測定精度に関する研究など多岐にわたって行われている。初めは Day と Stein らが 1950 年にメチレンブルー等の塩基性色素をゲルに混入し、放射線による色素変化を発見した[21]。その後、Andrew らはスペクトルと pH 測定により深部線量測定を報告した[22]。Gore らは Fricke らの開発した鉄線量計を応用して硫酸鉄による化学線量計を作製し、線量計の読み取り（線量評価）に初めて MRI を使用し、線量測定を実施した[23]。しかしこの線量計は水溶液であるため生成物が拡散し、反応に使われたエネルギーの空間的情報が消失していた。そこで Maryanski らは水溶性ゲル化剤を用いて溶液をゲル化させることによって空間情報を固化させることに成功した[24]。

ゲル線量計に対する放射線照射は γ 線や X 線が多く報告されている。加えて、陽子線や炭素線に関する検討もいくつか報告されている[30, 46, 82, 83]。臨床応用に向けた研究としては、治療計画に沿った線量測定[25]、ゲル線量計とフィルムとのガンマ解析[26, 27]による比較や小線源を使用した線量測定、定位放射線治療における小照射野線量測定[28, 29]、コンフォーマル照射に関する研究[30]などゲル線量計の3次元および2次元測定の利点を生かした研究が報告されている。

ゲル線量計の線量応答性の評価方法に関する研究は、NMR 装置による R_1 ($=1/T_1$, スピン - 格子緩和速度) [31, 32]および R_2 ($=1/T_2$, スピン - スピン緩和速度) 測定による線量応答性の報告、MRI 装置を用いた2次元測定によるものがある[33]。緩和速度以外にはプロトン分子の拡散を求める拡散係数[34]や、プロトンの結合水と自由水の割合を計算する水分子磁化移動比 (magnetization transfer ratio, MTR) [35]を指標とする研究[36, 37]、磁気共鳴

周波数差を利用した磁気共鳴スペクトロスコピー (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) に関する研究[38]も行われている。また NMR や MRI 以外に画像診断装置の活用による線量評価の研究が今までになされており、X 線 CT 装置を用いた CT 値測定[39, 40, 41]や、超音波装置を用いた 1~20 MHz の超音波でパルス反射法を用いた方法[42, 43]などがある。また、ゲル線量計は重合反応により線量に応じた白濁が起こるため、可視的評価が可能であり、650 nm 程度の光を利用した光学 CT による線量評価法の研究が現在活発に行われている[44, 45, 46, 47, 48, 49, 50]。

ゲル線量計は、酸素によりゲル線量計の反応機序であるラジカル重合が阻害されることで、感度低下をおこすことが知られている。したがって作製時に線量計内に酸素が混入するのをできるだけ防ぐ工夫が必要であり、現在までに感度低下を改善する研究が長年行われてきた。開発当初は窒素ガスが充填されたグローブボックス内で作製作業が行われており[51]、さらに窒素ガスを線量計内部に送り込み酸素を追い出していた[62]。最近では、脱酸素剤の開発が進み、感度低下を改善したゲル線量計が開発されている。主な脱酸素剤はアスコルビン酸 (ビタミン C) やテトラキス (ヒドロキシメチル) ホスホニウム クロライド (Tetrakis (hydroxymethyl) Phosphonium Chloride, THPC) [52,53]である。これらの薬剤を混合することで大気条件下におけるゲル線量計作製が容易となった。特に THPC の脱酸素効果は大きいことが報告されている[52,53]。さらにガスバリア性 (酸素透過性) の高い容器を使用することで重合阻害が大きく改善している。現時点で汎用容器として使用可能な材質はガラスやポリエチレンテレフタレート (Polyethylene terephthalate, PET) やアクリルであり、特殊容器としては熱可塑性樹脂であるバレックス (BAREX) 容器がある。

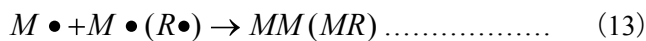
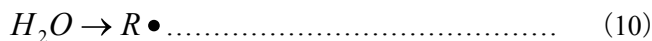
最近では PRESAGE®という名称の検出器も開発されている。ゲル状ではないため厳密にはゲル線量計とは異なるが、ゲル線量計を研究していたグループが現在研究・開発している固体検出器である。特に光学 CT による線量評価に適している。ゲル線量計同様、作成時に任意の形状で作成可能で、かつ光学 CT による線量評価に適した 3 次元線量計である[54]。

2.1.2 ポリマーゲル線量計の原理

放射線照射技術の発達とともに今後は複雑な線量分布での放射線治療法に対応する線量測定、また立体的な線量分布に対応可能な線量計の需要が増すことが予想される。

本研究で使用したゲル線量計は、ビニルモノマー、水、ゼラチンなどからなる化学線量計の一つであり、ゲル線量計内に含まれる有機モノマーが放射線照射によりラジカル重合反応を惹起し、ポリマー化することを利用した線量計である。ゲル線量計は線量に応じた重合反応変化を伴う。

ゲル線量計の種類によって異なるが、主成分は水であり、水は重量比でおよそ 80 wt%～90 wt%である。水以外の組成は、反応物であるビニルモノマーが 3 wt%～5 wt%、および反応の空間分布を固定化するためのゲル化剤が 3 wt%～10 wt%である。ゲル線量計に放射線照射されると以下の反応が起こる。



ここで $R\bullet$ は放射線誘起水分解生成物 (OH ラジカルなど)、 M はビニルモノマーを表している。放射線分解により生成したラジカル ($R\bullet$) はモノマー (M) の二重結合と反応し、モノマーラジカル ($M\bullet$) が生成する。モノマーラジカルはさらに他のモノマーと重合反応を繰り返し、ポリマーラジカルが生成する。ポリマーラジカルは最終的には他のラジカルと反応することで重合が停止する[55, 56]。放射線による重合反応生成物であるポリマーの量は放射線量に応じて増加していくことで線量応答性が得られる。

2.1.3 ポリマーゲル線量計による陽子線線量測定に関する先行研究

世界中で陽子線施設数は限られていることもあり、ゲル線量計の陽子線測定に関する先

行研究や論文は多くない。2002年にJirasekらが74 MeVのSOBPビームをアクリルアミドゲルに照射した報告により、初めて陽子線測定を行いSOBP深部での感度低下を指摘した[81]。さらに2003年にHeufelderらが68 MeV陽子線をBANGゲル線量計に照射し、単色ビームにおけるブラッグピークの感度低下からLETによる感度低下を示唆し[82]、2004年にGustavssonらがゲル線量計による実験とモンテカルロ計算による理論計算からゲル線量計の感度低下はLETの増加とともに大きくなることを明らかにした[82]。2010年にZeidanらが新規BANGゲル線量計と線量評価法に光学CTを用いることでLETによる感度低下がない事を明らかにした[47]が、販売されている光学CTが他の陽子線施設に普及しておらず、再現性に関する結果が示されていない点や実験詳細が不明な点から今後十分な検討が必要である。

2.2. ポリマーゲル線量計の特徴及び種類

2.2.1 ポリマーゲル線量計の特徴

ゲル線量計は加温により液状またはゲル状となり、常温や低温にすることで固体状に変化する特徴を有する。任意の形状の容器に封入することで任意の3次元線量計が作製可能となる。また、3次元測定が効率よく実施可能であるため、立体的な線量分布測定への応用や策定した治療計画に対する線量分布検証のツールとしての臨床応用が期待されている[57]。さらに電離箱やTLD線量計と比較して実効原子番号及び電子密度が人体に近いため、人体組織等価型線量計として扱うことが可能な特徴を有する。電離箱による吸収線量測定と比べて、放射線場の擾乱の影響が小さく、線量変換工程が少なく済むことが可能である[58,59]。放射線による重合反応が可視化できることも特徴の一つである。

2.2.2 ポリマーゲル線量計の種類

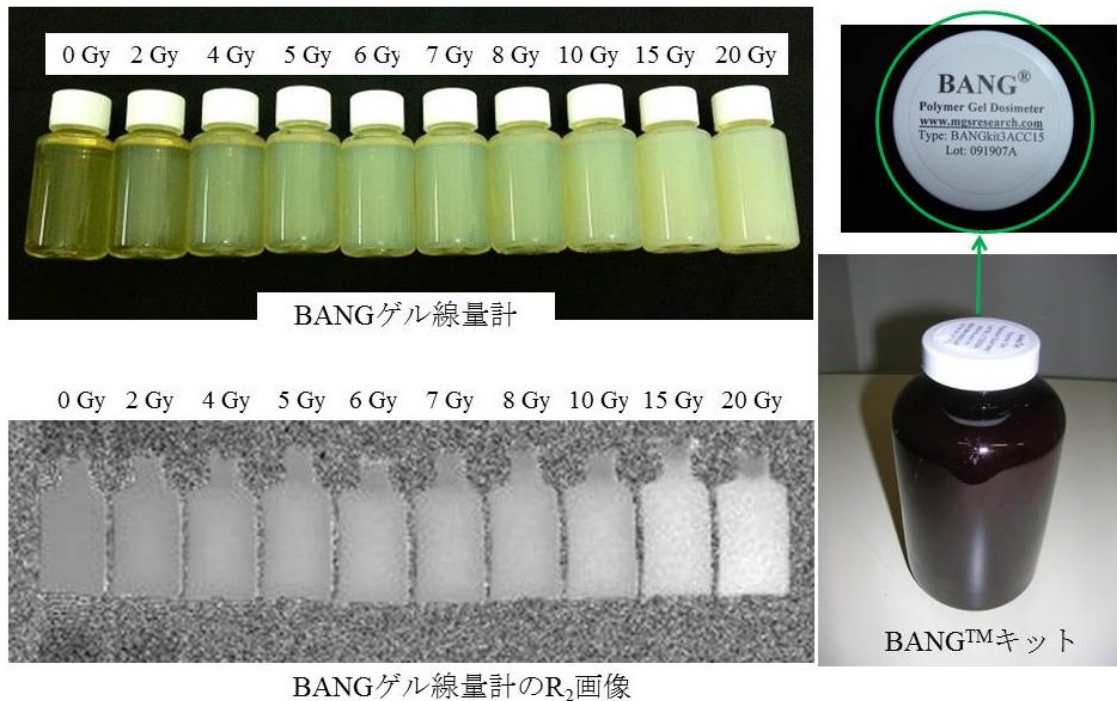
ゲル線量計については配合試薬や配合量などの違いによりいくつかの種類があり[60]、線

量応答感度や測定精度に差が生じる。ゲル線量計の一例として PAGAT 線量計を図 9 に示す。ゲル線量計は 1) 自作ゲル作製, 2) 市販キットから作製する場合の 2 通りある。1) 自作ゲル作製は, 作製に手間がかかるが試薬配合量や作製方法を工夫可能であり, それらにより感度や精度が向上する可能性を有する。その反面, 作製バッチ毎に差が生じる可能性があり, それによる再現性低下が欠点である。2) 市販キットでは現在 MGSresearch.inc 社から BANG[®]線量計が販売されている (図 10)。この線量計は BANG kit をもとに同封されている試薬を数種類配合することで比較的容易に作製できる。利点は感度や測定精度について一定以上が保証されている所である。欠点は海外からの輸送のため注文から実際に届くまでに時間がかかる点や線量計の特性が BANG kit 固有であることで線量応答性の上限値や最小検出限界, 温度依存性などが決まってしまうっており, 工夫が難しい点があげられる。



図 9 PAGAT 線量計

左から 0 Gy の PAGAT 線量計および 2, 4, 6, 8, 10 Gy 照射した PAGAT 線量計を示す。線量計は放射線量に応じた重合反応をおこし、視覚変化を伴う。



BANGゲル線量計のR₂画像

図 10 BANG ゲル線量計

右図は BANG™キットを示す。蓋にキット名およびロットナンバーが記されている。左上図は 0 Gy の BANG ゲル線量計および 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 Gy 照射した BANG ゲル線量計の視覚変化を示す。左下図は左上と線量を対応させた BANG ゲル線量計の R₂ 画像を示す。

自作ゲルは古くから研究や開発が行われており、BANG (N,N'-methylene-Bisacrylamide, Acrylic monomer, Nitrogen, Gelatin の頭文字) もその一つであった[61, 62, 63]。モノマーは 2 種類に大きく分類され、ビニルモノマーであるアクリルアミド (Acrylamide, AA) を含んだ PAG 系ゲル[32, 64]、メタクリル酸 (Methacrylic acid, MA) を含んだ MAG 系ゲルが知られている。PAG 系ゲルや MAG 系ゲルはゲル線量計開発当初から研究されていたが、酸素の影響により線量応答感度が低下することが課題であった。加えてゲル線量計の個体差が大きく、作製に安定的な技術的要素が必須であった。それに対する改善として、normoxic[65]と呼ばれるタイプ (nPAG, nMAG) [66]のゲル線量計が開発された。これは脱酸素剤であるアスコルビン酸や THPC を配合した物であり、窒素が不要となった。その後 PAGAT (Poly-Acrylamide, Gelatin, And THPC) [67]や MAGAT (Methacric Acid, Gelatin, And THPC) [68]が開発され、作製の面で大きく向上した。それ以外のゲル線量計の開発も同時期に進められた。ゲル線量計内に含まれるアクリルアミドやアクリル酸は微量であるが、有害であるため、作製時などの取扱に注意が必要である。この点を考慮して、より無害なビニルモノマーを使用した PABIG 線量計[69]や毒性が少ない N-イソプロピルアクリルアミド (N-isopropylacrylamide) をモノマーとした NIPAM 線量計[74]が開発された。現在でも無害なゲル線量計の開発が行われている。その他に線量応答のダイナミックレンジが広い VIPAR 線量計[70, 71, 72, 73]など各種ゲル線量計の開発が行われている。

アクリルアミドを含む PAG 系ゲルに架橋剤として N,N'-メチレンビスアクリルアミド (N,N'-methylene-bis-acrylamide, Bis) を入れることで線量応答感度の向上が可能である。しかしながら Bis は重量比で 3wt%配合するが、ビニルモノマーやそのほかの配合試薬の溶解度が低下するため、放射線応答感度の改善には制限がある。

ゲル化剤は当初寒天 (アガロース) が使用されていた。現在ではゼラチン、HEMA などが使用されている。

2.3. ポリマーゲル線量計の線量測定法

本研究ではゲル線量計を用いた陽子線治療における線量測定法確立を目標として、X線と陽子線における線量応答性についての比較実験、陽子線における1次元測定、陽子線における2次元測定、陽子線における3次元測定およびX線CTを用いたポリマーゲル線量評価実験を実施した。以下には主にX線と陽子線における線量応答性についての比較実験についての方法を述べるが、使用機器や方法は本項以降の項と重複している部分も存在する。

2.3.1 ポリマーゲル線量計の線量測定手順

ゲル線量計の線量測定の手順は 1. ゲル線量計作製、 2. ゲル線量計に対する放射線照射、 3. 照射後のゲル線量計の線量評価の順で行った (図 11)。

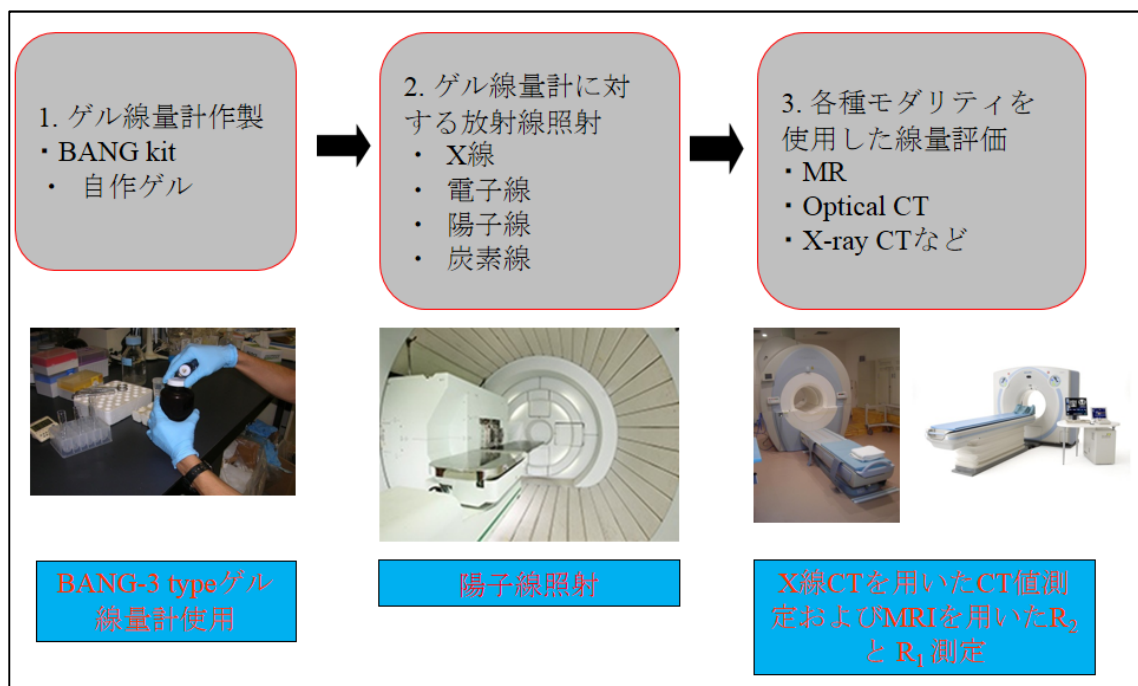


図 11 ポリマーゲル線量計の線量測定手順

ゲル線量計の線量測定の手順はゲル線量計作製、ゲル線量計に対する放射線照射、照射後のゲル線量計の線量評価の順で行う。本研究においては、ゲル線量計はBANGゲル線量計を使用した。放射線照射は陽子線照射、線量評価はMRIまたはX線CTを使用した。

2.3.2 ポリマーゲル線量計作製

ゲル線量計は BANG[®]キット (BANG3ACC15, MGSresearch.inc, 米国) を使用した (図 10 右). 作製方法について述べる. BANG kit (500 ml) をウォーターバスにて 60 °C に加温し, アスコルビン酸 0.176 g (5 mM) および硫酸銅 0.25 g (1 mM) を BANG kit に加えて調合した. 調合後は容器に入れゲル線量計ファントムとした.

本研究で使用したゲル線量計容器の材質は PET (Polyethylene terephthalate) あるいはガラスを選択した. また容器内の酸素を可能な限り取り除く目的で, 前処置としてゲル線量計作製前日からゲル線量計作製時まで容器内にアスコルビン酸溶液で容器中を満たしておいた[75]. 容器は線量- R_2 応答特性, 線量- R_1 応答特性作製用として円柱ガラスバイアル (直径 27.3 mmf × 高さ 60.8 mm, 容量 20 ml) を使用した. 2次元線量測定および 3次元線量測定用の容器として円柱 PET 容器 (直径 64 mmf × 高さ 191 mm, 容量 500 ml) を選択した.

調合後のゲル線量計ファントムは可視光や紫外線, 宇宙線, 熱などによる重合反応を防ぐために陽子線照射当日までアルミホイルで包み遮光し, 冷蔵庫にて保存した.

2.3.3 ポリマーゲル線量計に対する陽子線照射

本研究では 2.3.1 筑波大学陽子線医学利用研究センターで説明した施設における陽子線ビームを使用した. 使用した主な陽子ビームのエネルギーは 155 MeV または 200 MeV であり, 単色 (Mono) ビームおよび SOBP ビームを使用した.

2.3.4 ポリマーゲル線量計の線量評価

ゲル線量計の放射線による重合反応の変化は可視化が可能 (図 9, 図 10) であるが, 客観的評価は困難であるため, 重合変化を定量する必要がある. MRI を使用した線量評価法については, 本章 3.4.1 MRI を用いた R_2 測定法, 3.4.2 MRI を用いた R_1 測定法で述べる. X線 CT を使用した線量評価法については, 第 3 章 3. X線 CT を用いたポリマーゲル線量

評価で述べる。

2.3.4.1 MRI を用いた R₂ 測定法

MRI は NMR 現象を利用した画像装置である。MRI は水素原子核を対象核種としており、物体の磁気共鳴信号検出が可能である。本研究でもゲル線量計内の水素原子核を対象とした MRI 測定を行った。放射線照射前後でのゲル線量計に含まれる水分子の結合状態は、重合変化に伴い周囲分子との結合状態が変化する。この変化は核の励起後から元の状態に戻るまでの時間である緩和時間または緩和速度（緩和時間の逆数）を測定することにより定量的に評価可能となる。ゲル線量計の R₂ はスピンスピン緩和時間（横緩和時間, T₂）の逆数であり（R₂=1/T₂）、T₂ から算出可能である。ゲル線量計の R₂ はビニルモノマーまたはポリマー内の水素原子核同士の関係を計測しており、巨視的には重合変化に伴い生じるモノマーとポリマーの割合の変化、微視的には水素原子核同士が結合している炭素原子核の環境の変化を計測していると考えられる。

ここで緩和時間および緩和速度について説明する。原子核の核磁気モーメントは強度と方向で表すことができ、通常はバラバラの方向を向いているが、静磁場を印加することで静磁場と同一方向または反対方向を向く。核磁気モーメントの総和を巨視的磁化 (*M*) と呼び、巨視的磁化が 90 パルスおよび 180 パルスの印加によって MR 信号として検出される。

巨視的磁化の時間変化 (*t*) は Bloch によって以下のように示されている (Bloch 方程式)。

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} - \frac{M_x \vec{i} + M_y \vec{j}}{T_2} - \frac{(M_z - M_z^0) \vec{k}}{T_1} \dots\dots\dots (14)$$

ここで、 γ は核磁気回転比と呼ばれる核種によって固有の値、 \vec{B} は磁場 (ベクトル)、 M_x , M_y , M_z は x, y, z 軸 (z 軸は静磁場と同方向) における巨視的磁化成分、 \vec{i} , \vec{j} , \vec{k} はそれぞれ直行した 3 方向の単位ベクトルである。また T₁, T₂ はそれぞれ縦緩和時間, 横緩和時間であり、物体の状態に合わせた値を示す。

ベクトルをスカラーに変換する場合には、 \vec{M} は M_x, M_y, M_z に、 \vec{B} は以下に変換する必要がある。

$B_x = B_1 \cos \omega t$, $B_y = B_1 \sin \omega t$, $B_z = B_0$ であるから

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(M_y B_0 + M_z B_1 \sin \omega t) - \frac{M_x}{T_2} \dots\dots\dots (15)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(M_z B_1 \cos \omega t - M_x B_0) - \frac{M_y}{T_2} \dots\dots\dots (16)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = -\gamma(M_x B_1 \sin \omega t + M_y B_1 \cos \omega t) - \frac{M_z - M_0}{T_1} \dots\dots\dots (17)$$

となる。

M_0 は静磁場印加中での熱平衡状態時の巨視的磁化を示す。

T_2 緩和は x, y 平面の RF パルスが切られた直後に ($t = 0$) における巨視的磁化 M の x, y 平面上の変化 (M_{xy} の変化) を表しており、37%まで減衰した時間を T_2 と定義している。

$$M_{xy} = \sqrt{M_x^2 + M_y^2} \dots\dots\dots (18)$$

したがって、 xy 平面に関する磁化変化が T_2 緩和に寄与しており、(19) 式であらわされる。

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = -\frac{M_{x,y}}{T_2} \dots\dots\dots (19)$$

(19) 式で T_2 は単一の信号減衰式となる。エコー時間 TE ($t = TE$) の場合の $M(t)$ は

$$M(TE) = M_{xy} \times e^{-\left(\frac{TE}{T_2}\right)} \dots\dots\dots (20)$$

$$T_2 = -\frac{TE}{\ln(M(TE)/M_{xy})} \dots\dots\dots (21)$$

と表される。 T_2 は横磁化 M_{xy} が初期の熱平衡状態から 37%まで減衰した時間であるので、 TE を変化させて信号を取得し、 T_2 減衰曲線を作成すれば T_2 を算出することが可能である。

T_2 の測定には通常 $90^\circ - 180^\circ$ パルスによって発生するスピンエコー法が用いられる。本研究でもスピンエコー法を使用した。

本研究では対象がゲル線量計であり、人体と異なるため、 T_2 または R_2 が $e^{-\left(\frac{TE}{T_2}\right)}$ で示される指数関数の減衰曲線にほぼ理想に近い状態で表現可能であると仮定した。人体の場合には多数の TE から R_2 を算出することにより正確な R_2 が求められるが、本研究では 2 つの異なる TE による測定点から以下の式に代入することにより R_2 を算出した。

$$R_2 = \frac{\ln(SI_1 / SI_2)}{TE_2 - TE_1} [1/s] \dots\dots\dots (22)$$

SI_1 , SI_2 はエコー時間 TE_1 および TE_2 における信号強度である。この方法を 2 point method と呼ぶ[76]。本研究では断りがない限り、 TE_1 には 0.03 sec, TE_2 には 0.06 sec を代入し、 SI_1 には $TE_1 = 0.03 \text{ sec} = 30 \text{ msec}$ の MR 画像における信号、 SI_2 には $TE_2 = 0.06 \text{ sec} = 60 \text{ msec}$ の MR 画像における信号を入力することによって、 R_2 を算出した。

使用装置は磁場強度 1.5 テスラの MRI 装置 (Excelart Vantage, 東芝メディカルシステムズ社製, 栃木県) を使用した。また信号送受信コイルは装置付属の Torso SPEEDER 8 ch コイルを使用した。線量評価方法は、 R_2 測定法を使用した。

撮像条件はスピンエコー法にて TE 30 および 60 ms, TR 4000 ms とした。それ以外の条件は基準条件として、MR 画像のピクセルあたりの空間分解能が 1 mm×1 mm となるようにマトリクスサイズ 164×144, FOV 164 mm×144 mm, スライス厚 5 mm, 加算回数 1 とした。なお、MR 測定時の温度は 19 ~ 20 °C になるように保持した。

2.3.4.2 MRI を用いた R_1 測定法

R_1 はスピン格子緩和時間 (縦緩和時間, T_1) の逆数であるので ($R_1=1/T_1$), T_1 から算出可能である。

T_1 は M_z の変化量として (17) 式から説明可能である。(17) 式において $M_x = M_y = 0$ と置き、 M_z の回復を測定することにより T_1 算出が可能となる。

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \dots\dots\dots (23)$$

$$\ln(M_z - M_0) = -\frac{t}{T_1} \dots\dots\dots (24)$$

と表される． T_1 は縦磁化 M_z が初期の熱平衡状態 M_0 の 63% まで回復した時間である．

本研究での T_1 測定は $180^\circ - 90^\circ - 180^\circ$ パルスによる反転回復法のエコー信号から算出した．

反転回復法では (25) 式から T_1 が算出可能である． T_1 は反転時間である．

$$M_z = M_0 \left\{ 1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}} \right\} \dots\dots\dots (25)$$

2.4. 使用機器

主な使用機器を図 12 に示す．左に特注の水ファントムおよび右に水等価固体ファントムであるタフウォーター (WE 型, 大きさ 20 cm × 20 cm, 厚さ 1 cm, 京都科学社製, 京都府) の写真を示す．

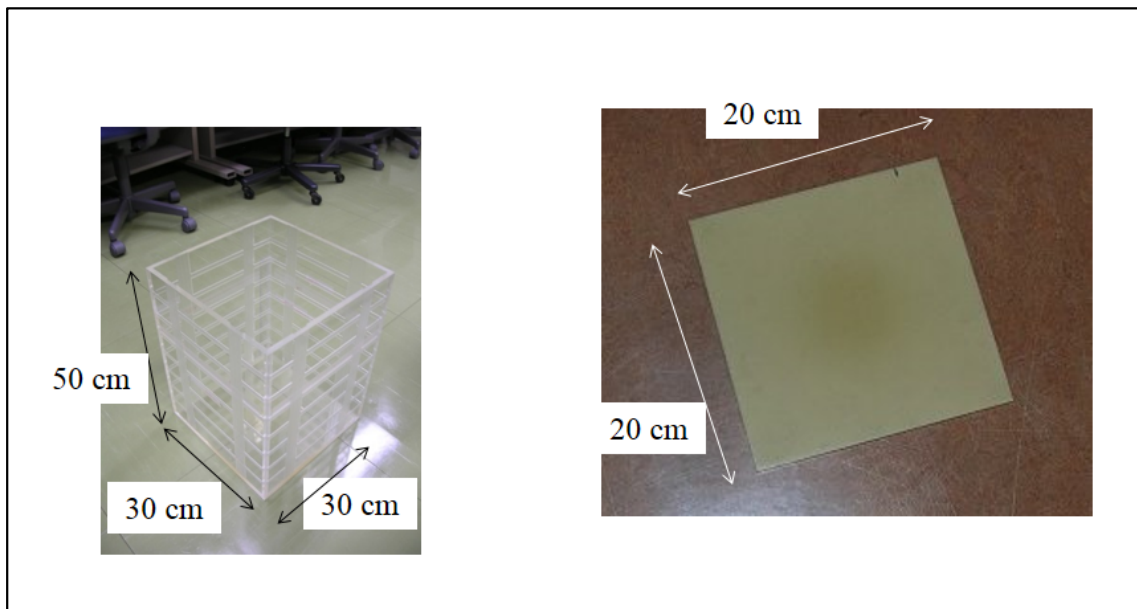


図 12 使用機器

左は水ファントム, 右はタフウォーターを示す．

2.5. X線と陽子線のポリマーゲル線量測定についての比較検討

2.5.1 X線と陽子線のポリマーゲル線量計による線質の違いに関する検討

ゲル線量計のX線と陽子線の線量測定の比較検討をした報告はまだない。臨床ではX線と陽子線を併用した放射線治療法が行われていることから、ゲル線量計のX線と陽子線の線量応答性を検討することにより、臨床応用の可能性は広がると考えられる。本項ではゲル線量計の基礎的検討として、同一線量における陽子線とX線の線量応答性について検討した。

2.5.2 方法

X線および陽子線照射のためのゲル線量計ファントムの作製については3.2 ポリマーゲル線量計作製に述べた手順で行い、円柱ガラスバイアル（直径 27.3 mmf ×高さ 60.8 mm, 容量 20 ml）に入れ、ゲル線量計ファントムとした。

2.5.2.1 陽子線照射実験

PMRCにてSOBPビームを用いて陽子線照射を行った。校正曲線作成用として円柱ガラスバイアルにゲル線量計を入れたゲル線量計ファントムを準備し、ゲル線量計に対して、90°方向から線量 2, 4, 6, 8, 11.08 Gyの照射を行った（図 13）。

照射条件はPMRCでの標準条件としてデータベースに登録されているエネルギー 200 MeV, FD 50, SOBP幅 100 mmを使用した。200 MeV陽子線のSOBP末端飛程は約 210 mmであるが、50 mmのレンジシフタ（ファインデフレータ, FD）を挿入してSOBPの飛程の末端が約 160 mmとなるよう設定した。また、SOBP幅を 100 mmに設定することで、SOBP平坦部を 60 ~ 160 mmとなるよう設定した。ゲル線量計ファントム（直径 27.3 mmf ×高さ 60.8 mm, 容量 20 ml）の上流に縦 30 cm ×横 30 cmのタフウォーターファントムを深さ方向 105 cmになるように重ねて（厚さ 50 cmを 2枚, 厚さ 5 cmを 1枚）配置し、深さ

方向でのゲル線量計の位置が SOBP 中心部分になるように設定した。

この実験配置においては，陽子線が直線性に優れていることから散乱線の影響はわずかと考え，陽子線による散乱線の影響については考慮していない。

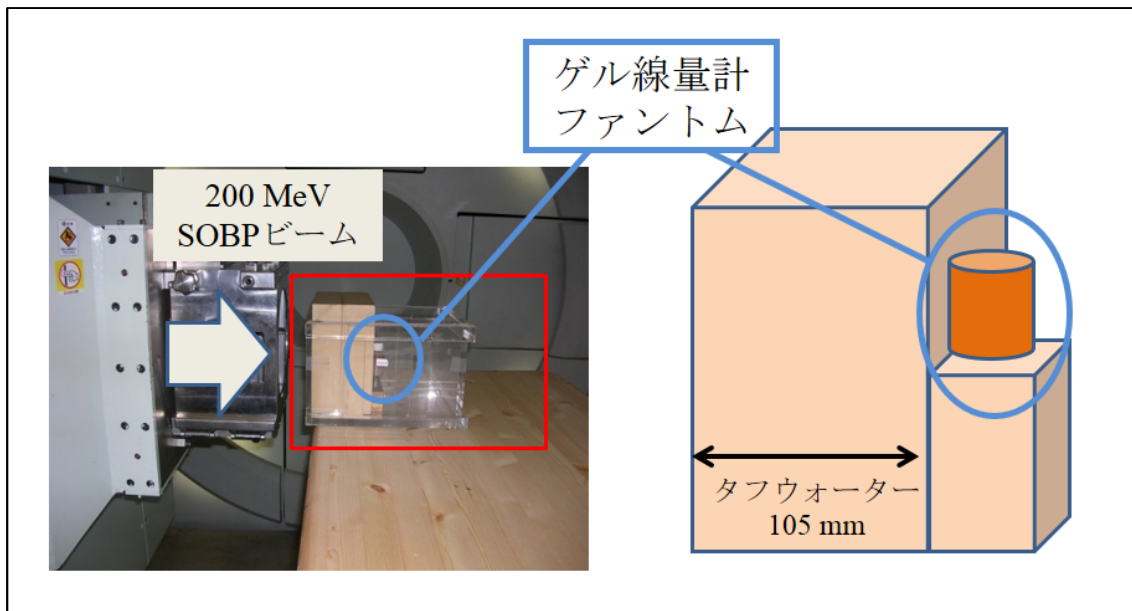


図 13 陽子線照射時のポリマーゲル線量計の配置

校正曲線作成のための陽子線照射実験における配置図を示す。左図は実験配置写真，右図はその模式図を示す。

2.5.2.2 X 線照射実験

X 線照射は茨城県立医療大学に設置してあるリニアック (EXP- 15 SP, 三菱電機社製, 東京都千代田区) を使用した (図 14 左) 。 X 線ビームエネルギーは 10 MV である。線量率を 400 MU/ min とし, アイソセンタにおける照射野 100 mm× 100 mm, ガントリ角度 0°, コリメータ角度 0°, ウェッジなしと設定した。 X 線照射におけるゲル線量測定実験配置の写真を図 14 右に示す。 X 線ビーム散乱の影響も考慮して, ゲル線量計周囲に水槽 (高さ 40 cm × 縦 30 cm × 横 30 cm, 図 17 左) を準備し, 水槽内に水を入れ, ゲル線量計ファントムをその中央に配置した。ビーム軸深さ方向で基準深 (10 cm) かつアイソセンタ (ビーム軸とガントリ回転軸が交わる点で通常は線源からビーム軸に沿って 100 cm 下流の点) の位置にゲ

ル線量計ファントムを配置した。設定モニタユニット指示値を変化させて 1.58, 3.16, 4.74, 6.32, 7.89 Gy の線量となるようゲル線量計に対して X 線照射を行った。

照射後、ゲル線量計の R_2 測定および R_1 測定を実施し、線量応答性を算出した。

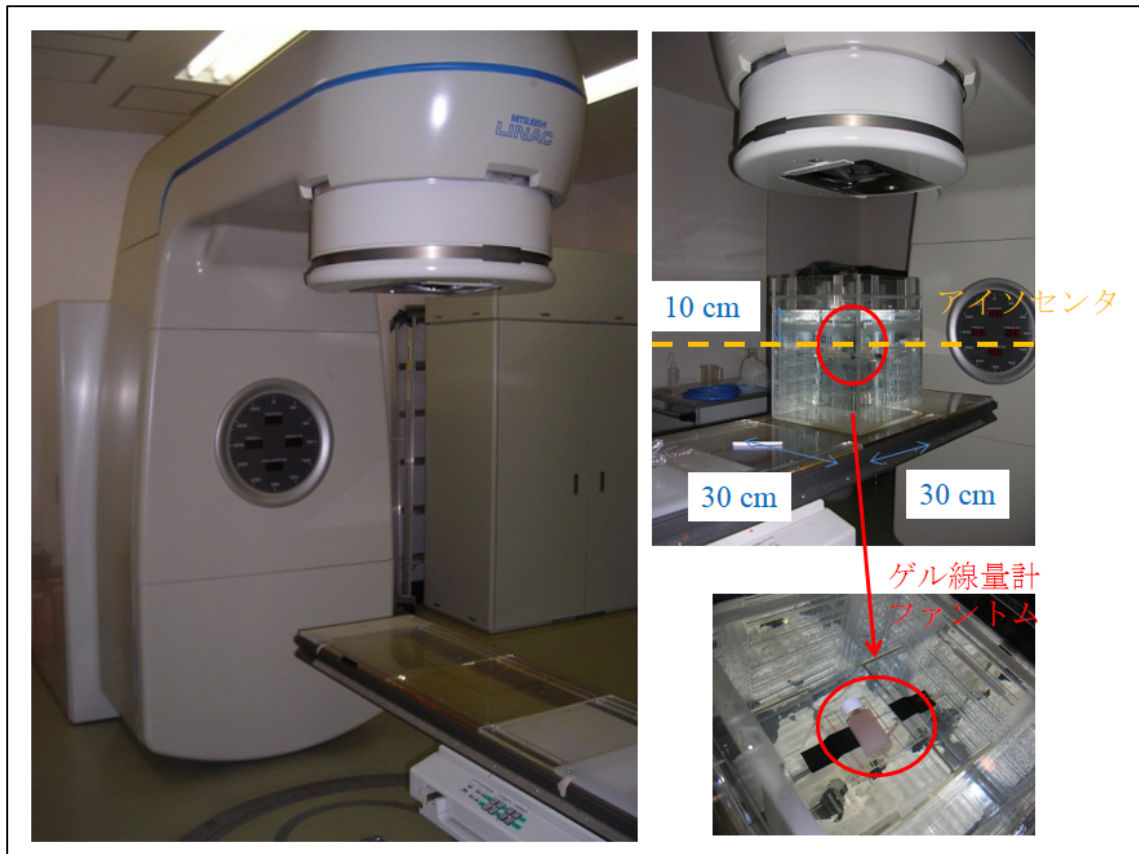


図 14 X 線のゲル線量測定照射実験

左図は EXP-15 SP の外観，右図は X 線照射実験における配置図を示す。右上は横から見た図，右下：上から見た図である。

2.5.3 結果および考察

陽子線また X 線照射によってゲル線量計は放射線量に応じた重合反応を示し、照射部位が視覚的に白濁した。

得られた陽子線および X 線の線量- R_2 応答曲線を図 15 に示す。陽子線及び X 線照射両方において線量応答性が見られ、その関係を直線で表すことができた。線量- R_2 応答曲線の近似曲線の傾きは陽子線，X 線でそれぞれ $1.54 [1/(Gy \cdot s)]$ ， $1.55 [1/(Gy \cdot s)]$ ，切片は陽子

線, X 線それぞれ 7.7 [1/s], 8.0 [1/s], 相関係数は陽子線, X 線それぞれ 0.989, 0.972 であった. 陽子線と X 線で比較するとわずかに陽子線よりも X 線の方が傾き, 切片ともに高い結果となった. これは陽子線の場合にはブラッグピーク部分の線量集中部分でゲル線量計の感度がわずかに低下した影響であると考えられる. ただし, 陽子線と X 線の各測定点の変動係数の平均はどちらも 3.1%であったことから, 陽子線と X 線に対するゲル線量計応答の差は誤差の範囲内であると考えられる. これについては, 今後繰り返し測定を行うことで再現性を確認する必要がある. 再現性がある場合には, X 線と陽子線とで同線量を付与した際に違いが生じることを認識する必要がある.

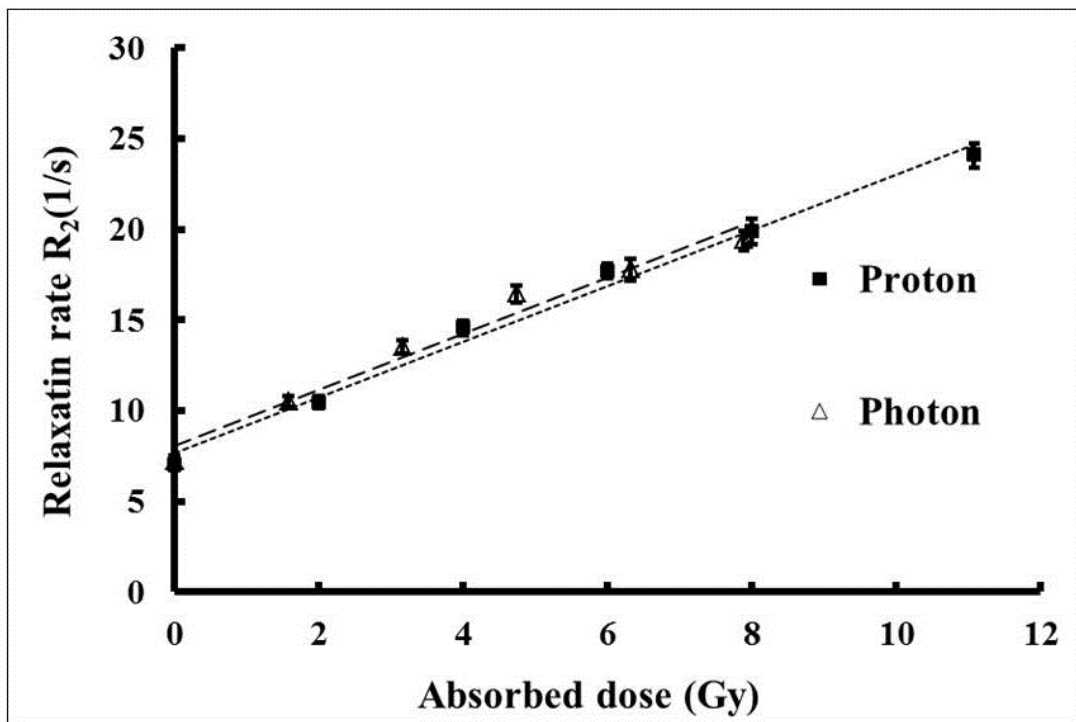


図 15 陽子線と X 線の吸収線量- R_2 応答特性

陽子線と X 線のゲル線量計に対する吸収線量- R_2 応答特性を示す. 横軸が吸収線量 (Gy), 縦軸が MRI で測定したスピンスピン緩和速度 ($R_2=1/T_2$) を示す. 上下のエラーバーは標準偏差を示している. 陽子線 (\blacksquare) 及び X 線 (Δ) どちらの場合においても直線の線量応答性を示した.

次に陽子線及び X 線によって得られた線量- R_1 応答特性を図 16 に示す。線量- R_2 応答特性同様、線量- R_1 応答特性でも陽子線及び X 線両方において直線の線量応答性が見られた。近似曲線の傾きは陽子線, X 線でそれぞれ $0.20 [1/(Gy \cdot s)]$, $0.24 [1/(Gy \cdot s)]$, 切片は陽子線, X 線でそれぞれ $1.1 [1/s]$, $1.2 [1/s]$, 相関係数は陽子線, X 線でそれぞれ 0.988 , 0.963 であった。変動係数は陽子線, X 線でそれぞれ平均して 14% , 11% であった。線量- R_2 応答特性同様、線量- R_1 応答特性においても陽子線と X 線で比較した場合には陽子線よりも X 線の方が傾き、切片ともに高い結果となった。変動係数は線量- R_2 応答特性と比べて高いものの線量- R_1 応答特性でも同様の結果が見られた。

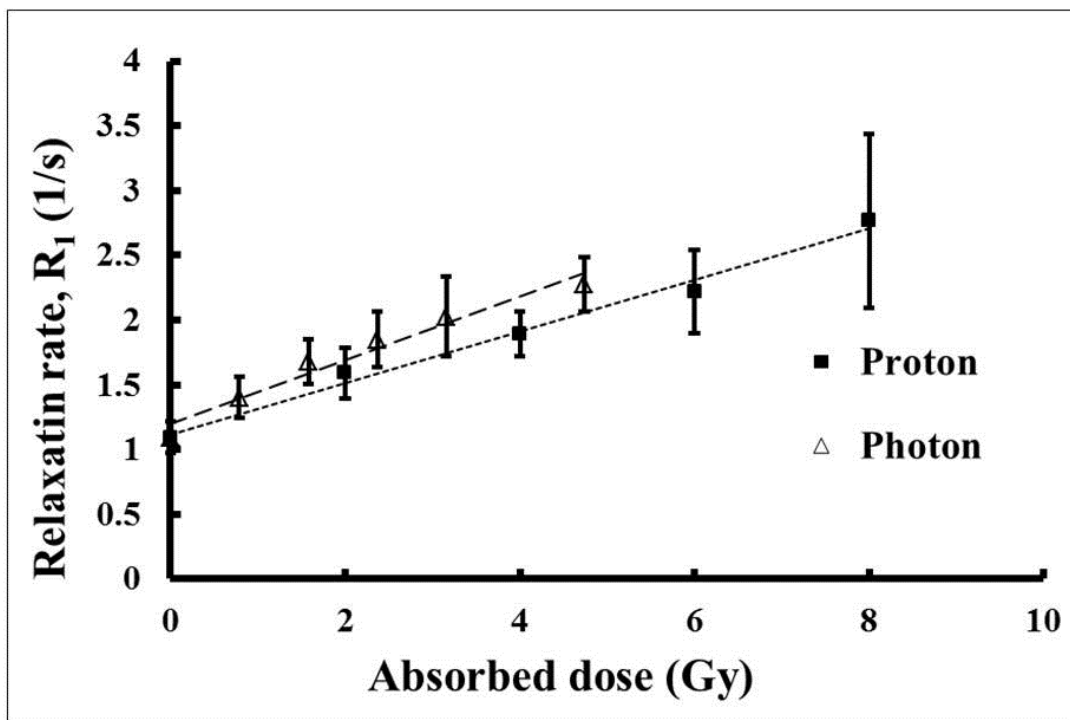


図 16 陽子線と X 線の吸収線量- R_1 応答特性

陽子線と X 線のゲル線量計に対する吸収線量- R_1 応答特性を示す。横軸が吸収線量 (Gy), 縦軸が MRI で測定したスピン-格子緩和速度 ($R_1 = 1/T_1$) を示す。エラーバーは標準偏差を示している。陽子線 (■) 及び X 線 (△) どちらの場合においても直線の線量応答性を示した。

2.5.4 線量-R₂ 応答特性と線量-R₁ 応答特性の比較検討

線量-R₂ 応答特性と線量-R₁ 応答特性で比較を行った。線量-R₁ 応答特性と比べて、線量-R₂ 応答特性の傾きが陽子線で 7.7 倍、X 線で 6.5 倍高い結果が得られた（陽子線の R₂=1.54 [1/ (Gy·s)] 陽子線の R₁=0.20 [1/ (Gy·s)], X 線の R₂=1.55 [1/ (Gy·s)], X 線の 0.24 [1/ (Gy·s)]）。したがって、ゲル線量計での陽子線測定においては R₂ を指標とした場合にダイナミックレンジが広く、より小さい線量も検出できると考えられる。X 線でも同様の結果が得られた。また、応答曲線の相関係数（陽子線の R₂, X 線の R₂, 陽子線の R₁, X 線の R₁, でそれぞれ 0.989, 0.972, 0.988, 0.963）でも、陽子線及び X 線同士で比較した場合に R₂ の方が R₁ よりも高い結果を示したことから、R₂ の方が R₁ よりも高い測定精度が得られることが示された。変動係数の平均は陽子線の R₂, X 線の R₂, 陽子線の R₁, X 線の R₁ でそれぞれ 3.1 %, 3.1 %, 14 %, 11 %と陽子線、X 線ともに R₂ の変動係数が低く、R₂ 測定の再現性が高い結果が示された。このことより陽子線、X 線ともに R₂ の方が R₁ よりも線量感度が高く、ゲル線量計の線量評価法に適していると言える。

ゲル線量計内に存在するビニルモノマーがポリマーへ重合変化することで、R₂ は水素原子核同士の環境変化、R₁ は水素原子核および水素原子核と結合している炭素原子核との環境変化により線量応答性が得られている。ゲル線量計内の構造変化は R₂ 測定でも、R₁ 測定でも同じであるが、それぞれ観察対象が異なることで線量応答感度の違いとして検出されたと考察した。

第3章 ポリマーゲルを用いた1次元・2次元陽子線線量測定および

X線CTを用いた線量評価法の検討

3.1. 目的と方法

本章では、ゲル線量計の評価方法としてX線CTを用いた手法について検討する。放射線治療においてX線CTは治療計画時に利用されており、臨床に不可欠となっている。X線CTを用いたゲル線量計の線量評価法は重合変化によるCT値の変化が小さいことから、MRIを使用した手法に比べて多くない。本研究ではゲル線量計の臨床応用のためにゲル線量計による陽子線測定におけるX線CTを用いた線量評価法の検討をおこない、その実現可能性や有用性の検討を実施する。

ゲル線量計の利点を生かした3次元線量測定を行う前に、1次元および2次元線量測定を行い、ゲル線量計の陽子線線量測定における測定精度や特性について明らかにする。1次元線量測定では従来用いられてきた半導体検出器を用いた線量測定との比較検討を行う。2次元線量測定では R_2 算出プログラム作成および実施をすることで本手法の効率化を図る。さらに本章では、X線CTを用いたゲル線量測定評価手法への応用可能性について検討する。

本章および第4章 ポリマーゲルを用いた3次元陽子線線量測定に関する検討での実験配置を図17に示す。ゲル線量計周囲に水を入れた水槽（高さ40 cm×縦30 cm×横30 cm，図17左）を準備し、その中にゲル線量計ファントムを配置した。深部線量曲線測定として陽子単色ビームおよびSOBPビームそれぞれ線量5 Gyをゲル線量計に照射した陽子線照射条件として、エネルギーは155 MeVを使用したため、単色ビームの深さ方向の飛程は約130 mmとなった。またSOBPビームのSOBP幅は60 mmと設定した。

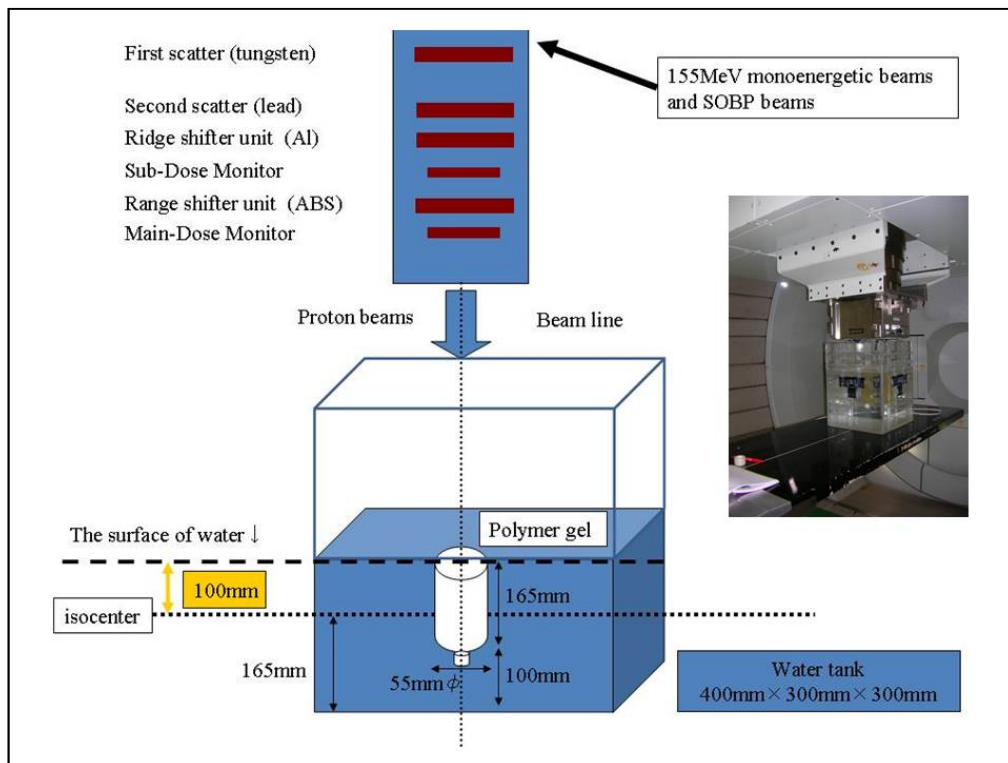


図 17 ポリマーゲル線量計の陽子線照射時の配置

陽子線照射実験における実験配置図（図中央）および配置の写真（図右）を示す。

3.2. 陽子線における 1 次元線量測定

本項では、1次元線量分布である陽子線の深部線量曲線を実施した結果を述べる。陽子線のガントリ角度を 0° とし、水槽の中心に配置したゲル線量計ファントムに対して、陽子単色ビームおよび SOBP ビームを照射した。照射後のゲル線量計は MRI を使用して R_1 および R_2 を算出し、それらによる深部線量曲線を作成した。作成した深部線量曲線は以前 PMRC で測定した半導体検出器による深部線量曲線[77]と比較検討した。なお、深部線量曲線作成の際にゲル線量計の密度を $1.05[\text{g}/\text{cm}^3]$ として計算した[78]。

3.2.1 ゲル線量計と半導体検出器の深部線量曲線の測定結果の比較検討

図 17 の実験配置にて照射した単色陽子ビームにおけるゲル線量計 (R_2 および R_1) およ

び、比較の半導体検出器（Solid state detector, SSD）における深部線量曲線を図 18 に示す。

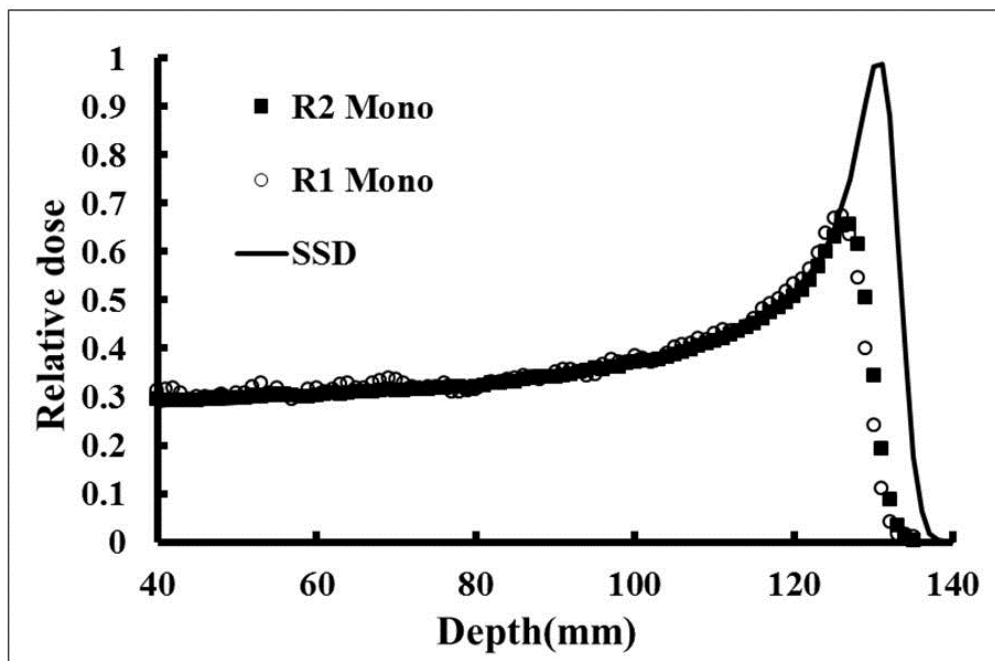


図 18 陽子線単色ビーム照射におけるポリマーゲル線量計を用いた深部線量曲線
ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は R2 (■) および R1 (○) を使用した。また、比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD) についても示す。

横軸は深さ (mm)、縦軸は相対線量である。なお縦軸は SSD での最大値を 1 とした相対値で算出している。ゲル線量計の相対値は平坦部分である深さ 60 mm の相対線量を SSD と一致させることで同一相対値として算出した。

図 18 ではブラッグピーク部分においてゲル線量計の感度低下がみられた。SSD と比較した場合のゲル線量計の感度低下は R₂ で 35 %、R₁ で 33 %であった。ブラッグピークでは線量集中度が増すことで、線量が大きくなり、それとともに LET も増加する。

図 19 は深さと LET の関係を示している[79]。点線は電離箱による 133 MeV 単色ビームの深部線量曲線、点線が LET、実線が深部線量曲線と LET との比を示している。

陽子線の LET は平均で 1.1 であることが知られており、X 線や電子線の 1.0 とほぼ同一であるが、深さによって一定ではなく深部とともに LET は増加することが示されている。モンテカルロ法による計算結果ではブラッグピーク部分の深さでは最大で 12 keV/μm まで増加することが報告されている[79].

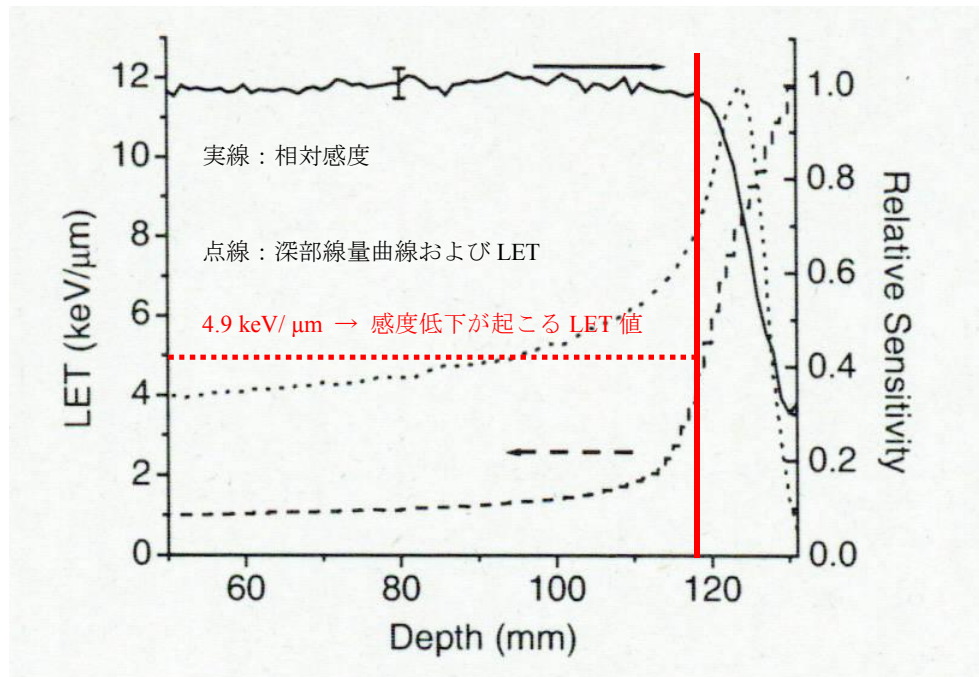


図 19 陽子線単色ビームの深部線量曲線および深さと LET の関係 [79]

横軸に陽子線進行方向深さ (mm) , 縦軸に LET (keV/ μm) または相対線量 (Relative Sensitivity) を示す. 点線は陽子線単色ビームにおける深部線量曲線を示し, 点線は LET を示している. ブラッグピークの手前から LET は急激に増加し, それとは逆に線量計相対感度は低下する様子が示されている.

LET の増加とともにゲル線量計の感度が低下する. ゲル線量計内では放射線によるラジカル (水の放射線分解により発生した H ラジカルや OH ラジカル, e^{-aq}) が LET 増加とともに過剰量発生する. ラジカルの量が増加し, ラジカル間距離が短くなると, ラジカルはゲル内のビニルモノマーと反応する前にラジカル同士で再結合を行い, 結果としてラジカルが消滅して重合反応に寄与しないことになる. そのため高 LET の放射線がゲル線量計内に

入射した場合は感度が低下すると考えられる。Swallow らによって放射線分解によるラジカルの再結合が報告されている[80]。先行研究でもブラッグピークの深さにおいて線量感度が低下する報告が飛程構造計算[81]および各種ゲル線量計（ポリマーゲル線量計[82, 83]およびフリッケゲル線量計[84, 85]、PRESAGE 線量計[86]）で報告されており、本実験結果はそれらとは矛盾しなかった。また、陽子線よりも LET が高い炭素線においてはブラッグピーク部分での感度がさらに低下することが報告されている[87]。今後、粒子線の線量測定にゲル線量計を臨床応用するためには、LET 増加に伴う感度低下の課題を克服する必要がある。

続いて、SOBP ビームの実験結果について述べる。図 20 に SOBP ビームにおけるゲル線量計（R₂およびR₁）および、比較のための SSD の深部線量曲線を示す。

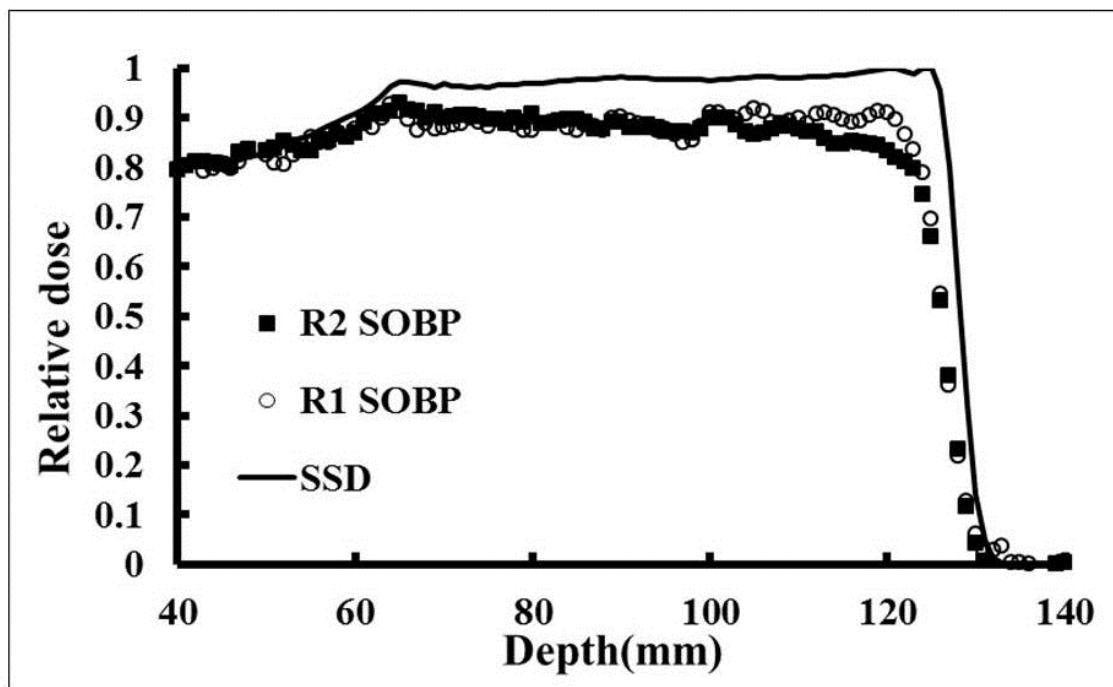


図 20 陽子線 SOBP ビーム照射におけるポリマーゲル線量計を用いた深部線量曲線
 ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は R2 (■) および R1 (○) を使用した。また、比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD, -) についても示す。

縦軸の相対線量は SSD での最大値を 1 とし、その測定値と比較相対値で示している。ゲル線量計と SSD との相対値は深さ 40 mm でのゲル線量計の線量を SSD と一致させることで同一相対値として算出した。図 20 では SOBP 全域に SSD と比較して、ゲル線量計の感度低下が認められた。感度低下は SOBP 深部(深さ 125 mm)において R_2 , R_1 でそれぞれ 34 %, 30 %, SOBP 中心部(深さ 95 mm)において R_2 , R_1 でそれぞれ 13 %, 12 %, SOBP 入口部(深さ 65 mm)において R_2 , R_1 でそれぞれ 7 %, 9 %であった。SOBP ビームは単色ビームの重ね合わせで構成されており(図 2)、SOBP 最深部においてブラッグピークの寄与は最大となり、SOBP より浅い部分はブラッグピークの寄与が深部よりも小さくなる。それと矛盾せずにゲル線量計の感度低下もブラッグピークの寄与が大きい SOBP 深部で大きく、SOBP 浅部で小さい結果が得られた。また R_1 と R_2 の比較では、 R_1 より R_2 の方が SOBP 深部での感度低下が大きい結果となったが、第 2 章 ポリマーゲル線量測定についての線量応答に関する基礎的研究 5.4 線量- R_2 応答特性と線量- R_1 応答特性の比較検討の結果より、5Gy における統計誤差はそれぞれ、図 16 より R_1 で 10 %程度、図 15 より R_2 で 20%弱存在すると考えられ、図 18 での単色ビームの結果においても差が見られなかったことから、図 20 の差は統計誤差の寄与が大きいと考察する。

3.2.2 R_1 と R_2 を用いたゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正に関する理論的検討

2.1 ゲル線量計と半導体検出器の深部線量曲線の測定結果の比較において、LET 増加に伴うゲル線量計の感度低下が明らかとなったが、本項ではゲル線量測定結果の感度低下補正を試みる。

方法は以下に述べる。2つの測定器(ここでは R_1 および R_2) および基準となる測定値(基準値または理論値、ここでは SSD)の同一測定点に対する測定値を測定または算出する。次に SSD に対する R_1 および R_2 の相対線量(附録では相対感度)を算出する。さらに 2つ

の測定器の感度比を算出し、それが単一関数である場合には、理論値に対する測定値の結果と 2 つの測定器の感度比のデータをもとに感度補正が可能と考える（詳細は附録 1 参照のこと）。ただし、この補正は深さのエネルギーが単一エネルギーだと仮定した場合にのみ有効である。

図 21 は、図 18（単色ビーム）において同一深さでの SSD に対する R_1 および R_2 の感度低下を示す。また、図 22 は図 20（SOBP ビーム）において同一深さでの SSD に対する R_1 および R_2 の線量低下を示す。図 23、図 24 はそれぞれ単色ビーム、SOBP ビームでの同一深さでの R_1 および R_2 の線量低下比（または感度低下比）を示す。この線量低下比の曲線が深さの関数として単調減少あるいは単調増加であれば、2 つの測定器からのデータおよび基準となる値を用いて、LET 増加に伴う感度低下補正が可能と考える。本研究では、同一ゲル線量計の 2 つの線量評価法を用いて感度低下補正を試みたが、 R_1 と R_2 に感度低下の差がほとんど発生せず、感度補正は達成できなかった。したがって本項の検討により同一のゲル線量計での異なる 2 つの線量評価法を用いた感度低下の補正は困難であることが明らかとなった。

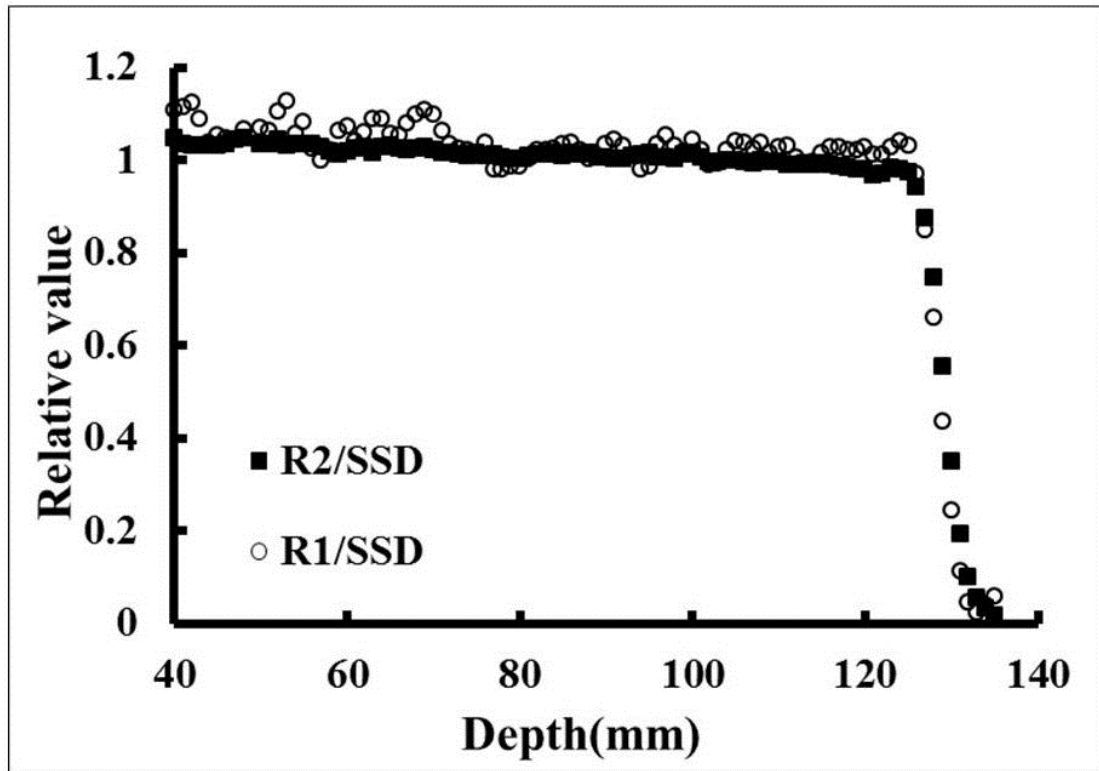


図 21 深さあたりの SSD に対する R_2 および R_1 の相対値 (単色ビーム)
 PMRC にて深部線量曲線の標準である SSD と比較した単色ビーム照射ゲル線量計の R_2 (R_2/SSD , \blacksquare) および R_1 (R_1/SSD , \circ) の深さあたりの相対値を示す。

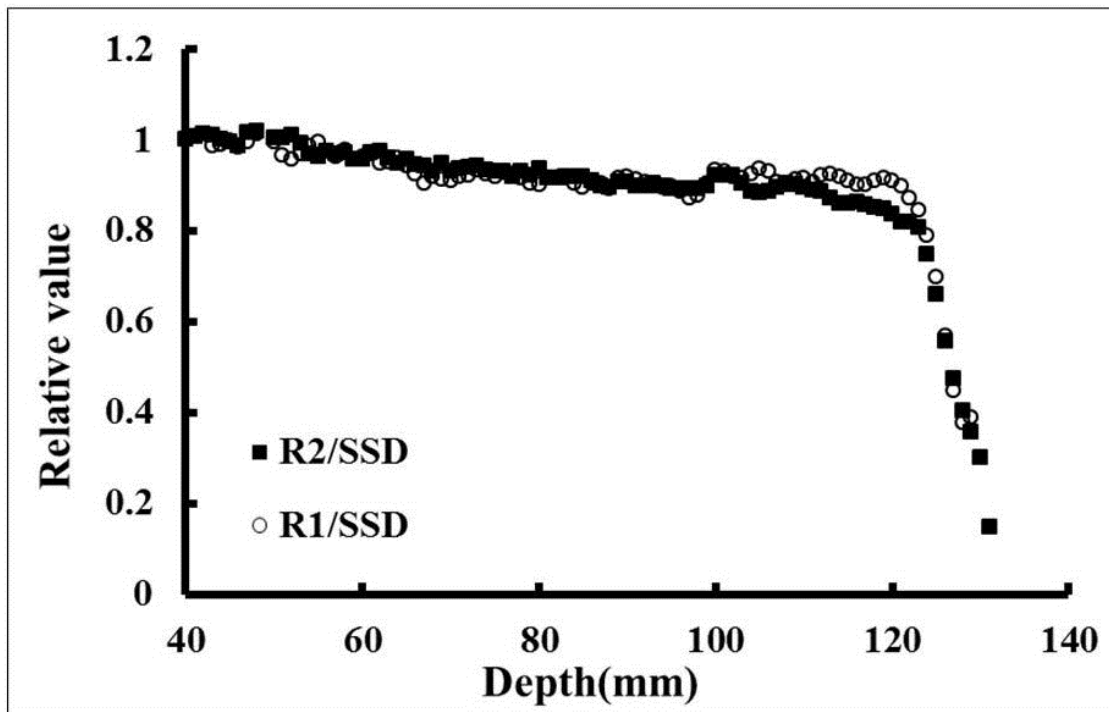


図 22 深さあたりの SSD に対する R_2 および R_1 の相対値 (SOBP ビーム)
 PMRC にて深部線量曲線の標準である SSD と比較した SOBp ビーム照射ゲル線量計の R_2 (R_2/SSD , \blacksquare) および R_1 (R_1/SSD , \circ) の深さあたりの相対値を示す。

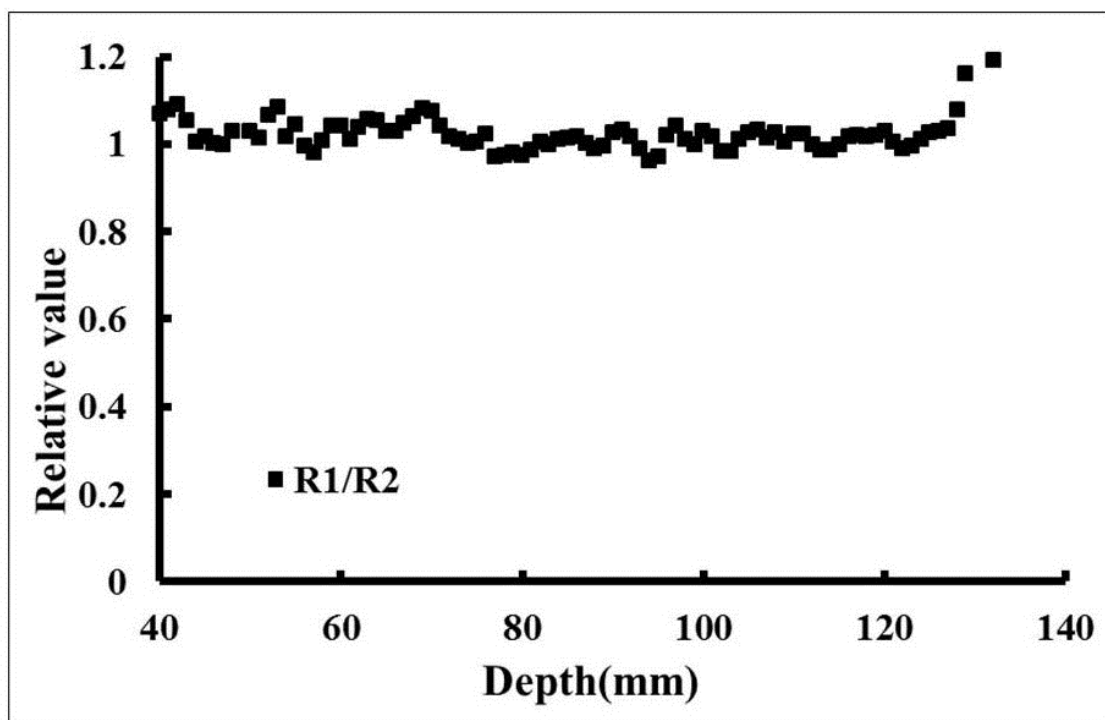


図 23 同一深さあたりの R_2 と R_1 の相対値 (単色ビーム)

同一深さ (mm) における単色ビーム照射ゲル線量計の R_1 および R_2 の線量感度比を示す.

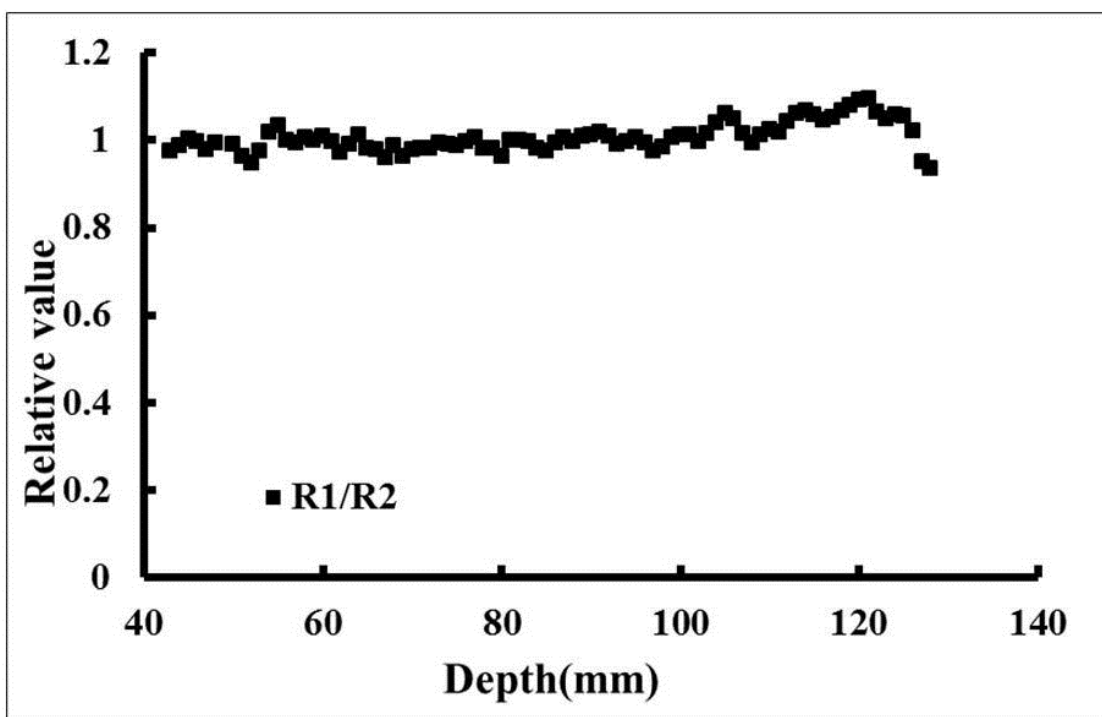


図 24 同一深さあたりの R_2 と R_1 の相対値 (SOBP ビーム)

同一深さ (mm) における SOBP ビーム照射ゲル線量計の R_1 および R_2 の線量感度比を示す.

3.2.3 フリッケゲル線量計を用いたポリマーゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正の試みと理論的検討

2.2 R_1 と R_2 を用いたゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正に関する検討から同一ゲル線量計の 2 つの線量評価法を用いた感度補正は不可能である事を踏まえて、本項では文献中のフリッケゲル線量計の測定データ (単色ビーム) [84]を参照し、フリッケゲル線量計 (FeMRIgel, Fe gel) を利用したゲル線量計 (Polymer gel) の単色ビームにおける感度低下の補正の試みを行った (附録 1)。

方法は 2.2 R_1 と R_2 を用いたゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正の試みと同様に 2 検出器 (FeMRIgel および Polymer gel) の測定データと基準である電離箱のデータに対する測定値の感度比と 2 検出器の感度比を算出する。2 検出器の分布データと感度比を用いることにより感度補正が可能になる。

結果として図 25 にゲル線量計 (Polymer gel) , フリッケゲル線量計 (FeMRIgel) , 基準である電離箱 (Ion Chamber, IC) の深部線量分布曲線を示す。

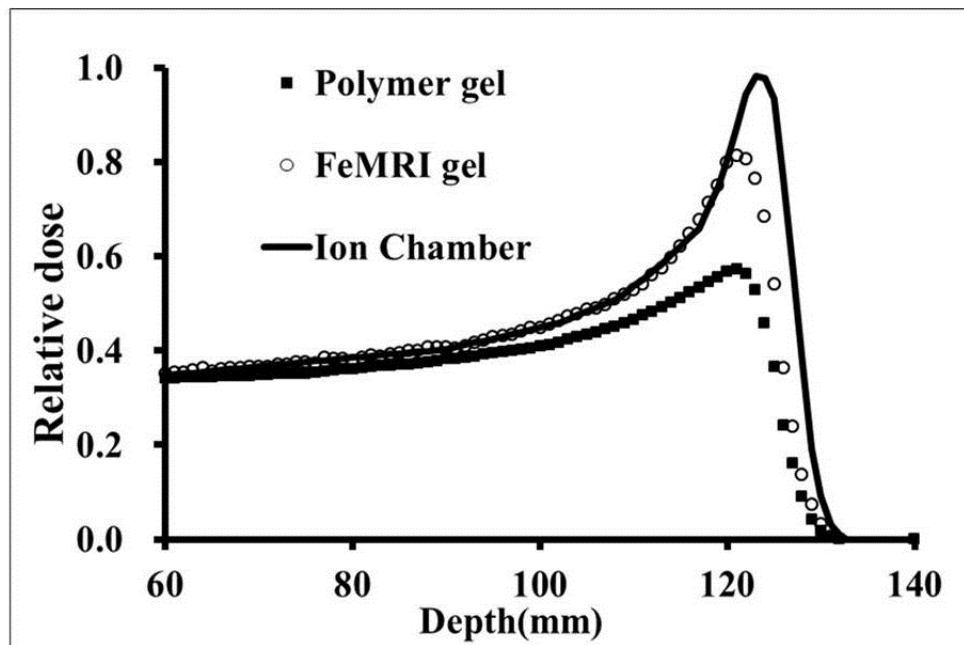


図 25 陽子線単色ビーム照射におけるポリマーゲル線量計およびフリッケゲル線量計および電離箱線量計の深部線量曲線

線量評価法として R_2 を使用したポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線 (Polymer gel, \blacksquare) を示す。さらに比較としてフリッケ線量計 (FeMRIgel, \circ) , 電離箱 (Ion Chamber) の深部線量曲線についても示す。フリッケ線量計及び電離箱の結果は文献[89]から引用した。

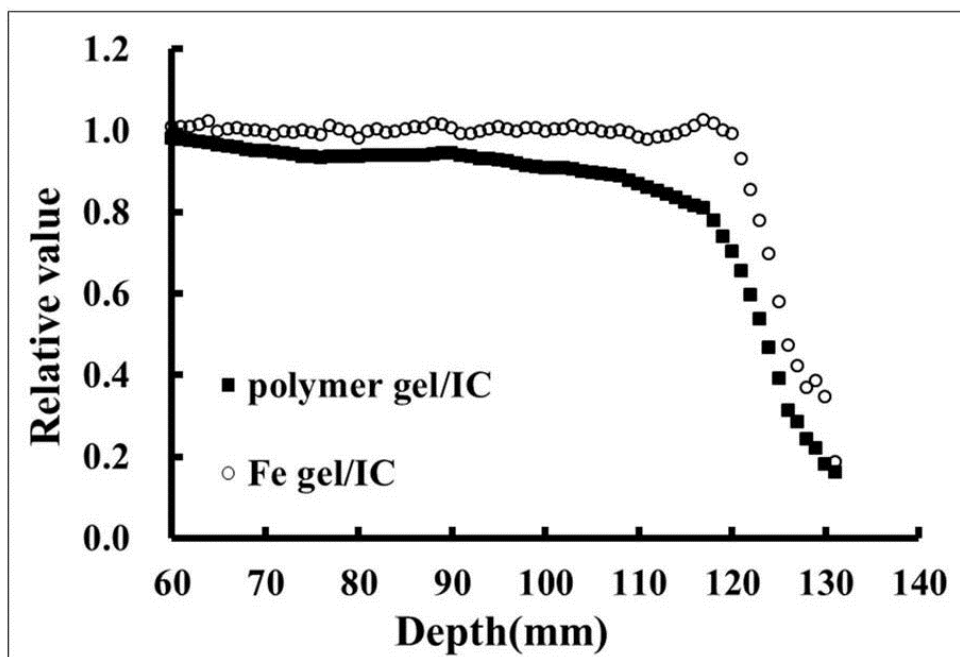


図 26 同一深さあたりの電離箱に対するポリマーゲル線量計およびフリッケゲル線量計の相対値
 深部線量曲線の標準とした電離箱線量計 (IC) と比較した単色ビーム照射ポリマーゲル線量計深さ
 あたりの相対値 (polymer gel/IC, ■) および単色ビーム照射フリッケゲル線量計深さあたりの相対
 値 R_1 (Fe gel/IC, ○) を示す。

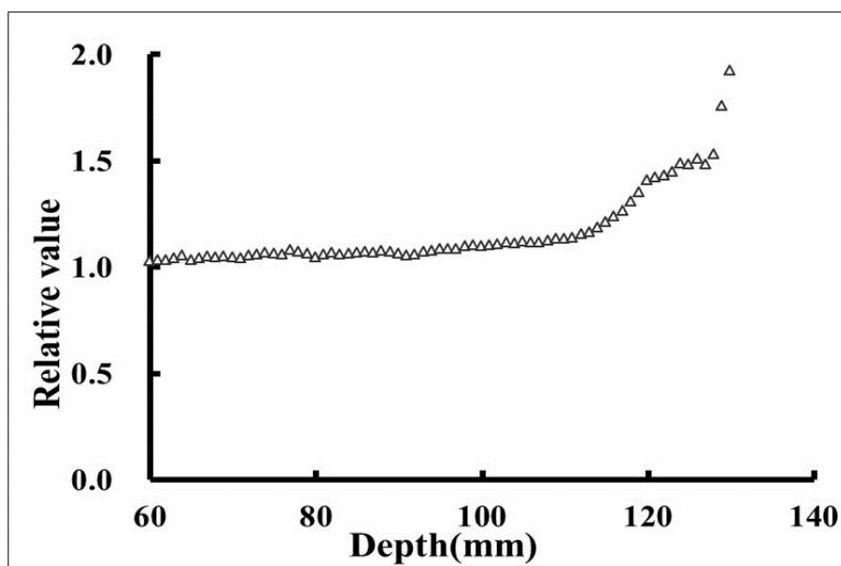


図 27 深さあたりのポリマーゲル線量計とフリッケゲル線量計の相対値
 同一深さ (mm) における単色ビーム照射ポリマーゲル線量計とフリッケゲル線量計の線量
 感度比を示す。

図 26 に電離箱に対する Polymer gel と FeMRIgel の深さにおける感度比曲線 (Polymer gel/IC および FeMRIgel/IC) , 図 27 に深さにおける Polymer gel と FeMRIgel の感度比曲線 (Polymer gel/Fe gel) を示す. 図 27 に示した感度比曲線が深さに対して単一増加であるため, 図 25 および図 27 を使用して 2 次元あるいは 3 次元での感度低下の補正が可能となると考えられる. 単色ビームは深さによってエネルギーが変化することから, 深部線量分布の横軸(深さ)をエネルギーに仮定することにより深部線量曲線はエネルギーの関係を示す関数として表示可能となる (図 25) 。同様に図 27 についても横軸をエネルギーに変換する事によりエネルギーと感度比を示すグラフとなり, 2 検出器の 2 次元分布から同一測定点における感度比を求め, 感度比のグラフを使用し, 測定点に補正することで感度補正が可能となる.

本研究での 2 つの検出器による補正は, ポリマーゲルとフリッケゲルの 2 検出器の感度比を算出した. フリッケゲルの分布のデータが引用論文に掲載されていないことから, 補正結果を示せなかったが補正法の提案について行うことができた.

また今回提案した感度補正は SOBP での実用的な線量測定にも応用が可能と考えられる.

3.3. X線CTを用いたポリマーゲル線量評価法の検討

3.3.1 概要

MRIを用いた R_2 によるゲル線量計の線量評価法が多くの研究結果として報告されている[88, 89, 90, 91]. この方法は測定精度が高い利点を持つ一方で、精度良い測定のためには長い測定時間が必要である点[92]や、スライス厚の設定において制限がある点が欠点である. 数 mm 単位での急激な線量勾配を測定するためには1ピクセルあたり1 mm 立方のデータが望ましいが、信号対雑音比 (signal to noise ratio, SNR) を考慮すると、現時点でスライス厚 5 mm 程度が必要であり、1ピクセルあたり1 mm 立方での測定は困難である.

本研究では、MRI装置と比べて空間分解能が高いX線CT装置を使用し、ゲル線量計のCT値測定による線量評価法を検討した.

3.3.2 実験方法

ゲル線量計作製およびゲル線量計陽子線照射は第2章 ポリマーゲル線量測定についての線量応答に関する基礎的研究, 4.2 ポリマーゲル線量計作製および4.3 ポリマーゲル線量計に対する陽子線照射にしたがって実施した.

X線CT装置は茨城県立医療大学附属病院に設置してある8DAS (Data Acquisition System) CT装置 (ECLOS 8 DAS, 日立メディコ社製, 東京都千代田区) を使用した. 撮影条件は管電圧 130 kV, 管電流 300 mA, 照射時間 1 sec と設定し, スキャン方式は精度の面を考慮し現在臨床で多用されているヘリカルスキャン方式ではなく, データ補間を行わないノンヘリカルスキャン方式と設定した. ゲル線量計の重合変化に伴うCT値の変化は小さく, 低コントラストであることが知られている. つまり雑音の割合は大きく, SNR が小さい特徴を有している. 雑音を低下するための画像平均化は必須であることから, 本研究では得られたCTデータに対して16画像の加算平均処理を実施した.

陽子線照射後のゲル線量計に対して, スライス厚を 1.2 mm に設定しCT撮影した. 撮影

後 CT 値を測定し、測定結果から深部線量曲線を作成した。その後、 R_2 測定における設定スライス厚 2 mm および 5 mm での深部線量曲線との比較検討を行った。

3.3.3 単色ビーム照射に関する結果および考察

陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計より得られた CT 値および R_2 測定（設定スライス厚 5 mm および 2 mm）による深部線量曲線を図 28 に示す。CT 値においても R_2 同様にブラッグピークにおいて LET 増加に伴う感度の低下がみられた。CT 値による深部線量曲線でのブラッグピークの感度低下は 22 %であった（図 28, CT）。それに対して、 R_2 での深部線量曲線でのブラッグピークの感度低下は 5 mm スライス（図 28, R_2 Thk 5 mm）で 28 %，2 mm スライス（図 28, R_2 Thk 2 mm）で 35 %であった。深部線量曲線での比較において CT 値は R_2 での 2 mm スライスより感度低下が少なく、 R_2 での 5 mm スライスと同様の曲線が得られた。CT でのスライス厚は 1.2 mm と MRI (R_2) と比較して薄く設定可能であるため、深さ方向の平均化が小さく、 R_2 よりも小さい感度低下が示された。

R_2 でのスライス厚の違いによる変化は、スライス厚が小さい場合（2 mm）にはブラッグピークの感度低下が小さくなった。この原因としては、小さいスライス厚では 1 ピクセル内の信号が小さくなるため感度がより低下したものと考えられる。

次に SNR について、深部線量曲線から深さ毎の CT での測定値 (N_{CT} : CT 値からバックグラウンドを引いた値) および標準偏差 (standard deviation, SD) から検討した。測定箇所をブラッグピーク手前のプラトー (Plateau, 図 2)、ブラッグピーク頂点 (Bragg peak) の深さ方向の異なる 2 点とし、CT 値からバックグラウンドを引いた値 (ΔN_{CT}) および SD を測定した。スライス厚を 1.25, 2.5, 5.0 mm として測定し、得られた結果を図 29 に示す。また比較のために同一部分での R_2 についても測定した（図 30）。なお CT と R_2 の関心領域 (volume of interest, VOI) は比較のために同一にした ($VOI=20\text{ mm}^3$)。結果が示すように、CT, R_2 ともにスライス厚が大きくなるにつれて、SD ($SD_{\Delta CT}$, $SD_{\Delta R_2}$) が小さくなった。

また測定値と SD から算出した変動係数 (coefficient of variation, CV) も同様であった。 CT と R_2 を比較すると, SD, CV とともに CT ($SD_{\Delta CT}$, $CV_{\Delta CT}$) よりも R_2 ($SD_{\Delta R_2}$, $CV_{\Delta R_2}$) の方が小さく, SNR においては CT よりも R_2 の方が優れている結果となった。

以上から, 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の線量評価においては, CT 値測定, R_2 測定の双方とも使用上の長所を有していると考えられる。 CT 値測定は薄いスライス厚の設定が可能で, かつピクセルあたりの空間分解能も小さく設定可能であるため, ブラッグピーク周辺の信号の平均化によるピーク低下の影響が R_2 よりも小さい長所を有している。一方で R_2 値測定は CT 値測定と比べて高い SNR を有し, かつ測定精度が高い長所を有していることが示された。

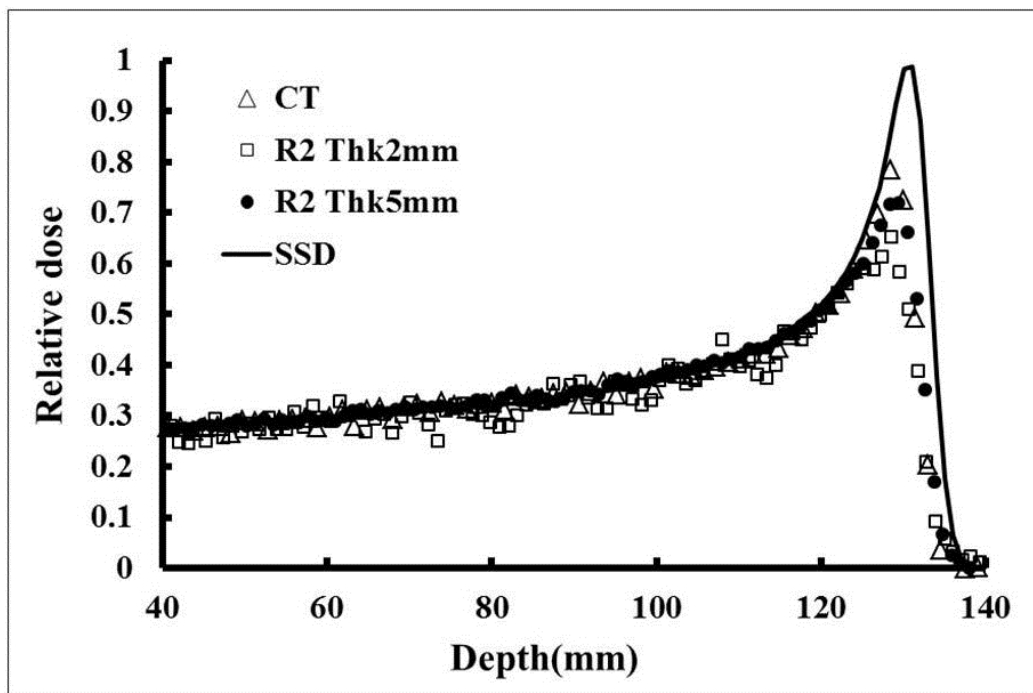


図 28 陽子線単色ビームにおける CT および R_2 (スライス厚 2 mm, 5 mm), SSD の深部線量曲線
 ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は X 線 CT (Δ) および MRI を用いた R_2
 (スライス厚 2 mm : Thk 2 mm, \square またはスライス厚 5 mm : Thk 5 mm, \bullet) を使用した。また, 比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD) についても示す。

X線CTによる線量評価は、測定により重合変化する可能性があるが、1回のCT撮影による測定での R_2 は 9.99 ± 0.40 [1/ s]であり、CT撮影する前の 9.85 ± 0.43 [1/ s]と比べて 0.13 [1/ s] 増加するのみであった。CT照射による R_2 差は1.43%であり、ROI内の標準偏差よりも小さく誤差範囲内であったため、今回の実験においては、1回のCT撮影による重合変化はほとんどないと考えた。

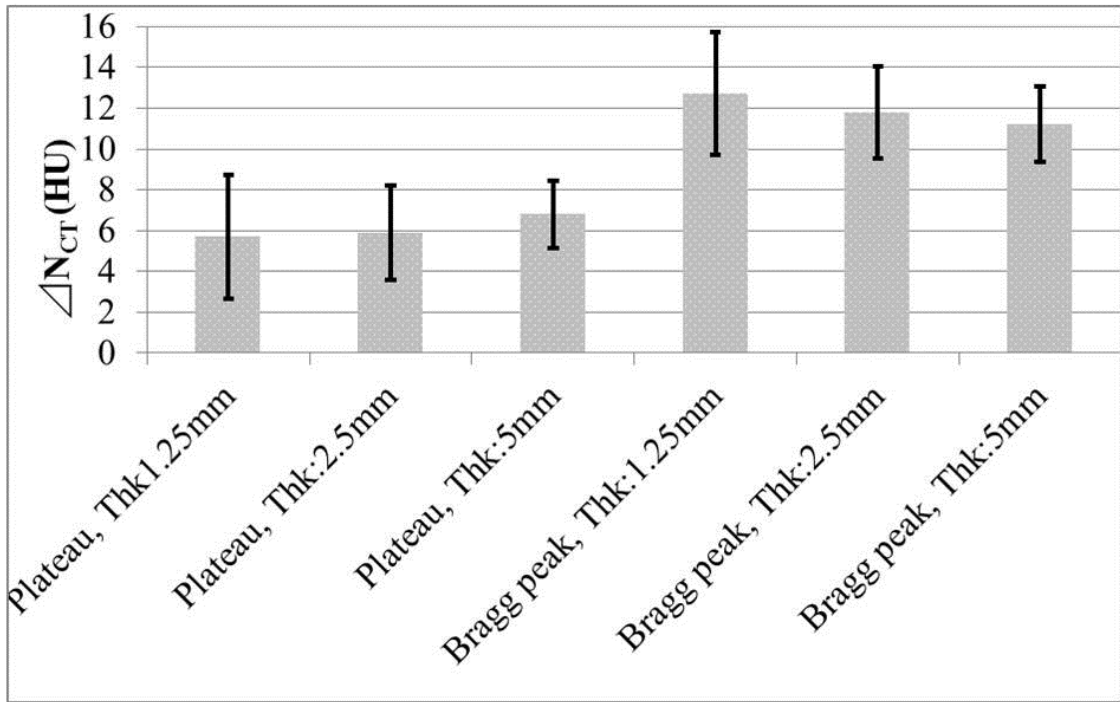


図 29 陽子線単色ビームにおける各代表点での CT の測定値と標準偏差

図 28 の深部線量曲線における Plateau (depth : 80 mm), Bragg peak (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値(CT 値)および標準偏差を示す. 縦軸は CT によって得られた CT 値(N_{CT}) からバックグラウンドを引いた値 (ΔN_{CT}) を示している.

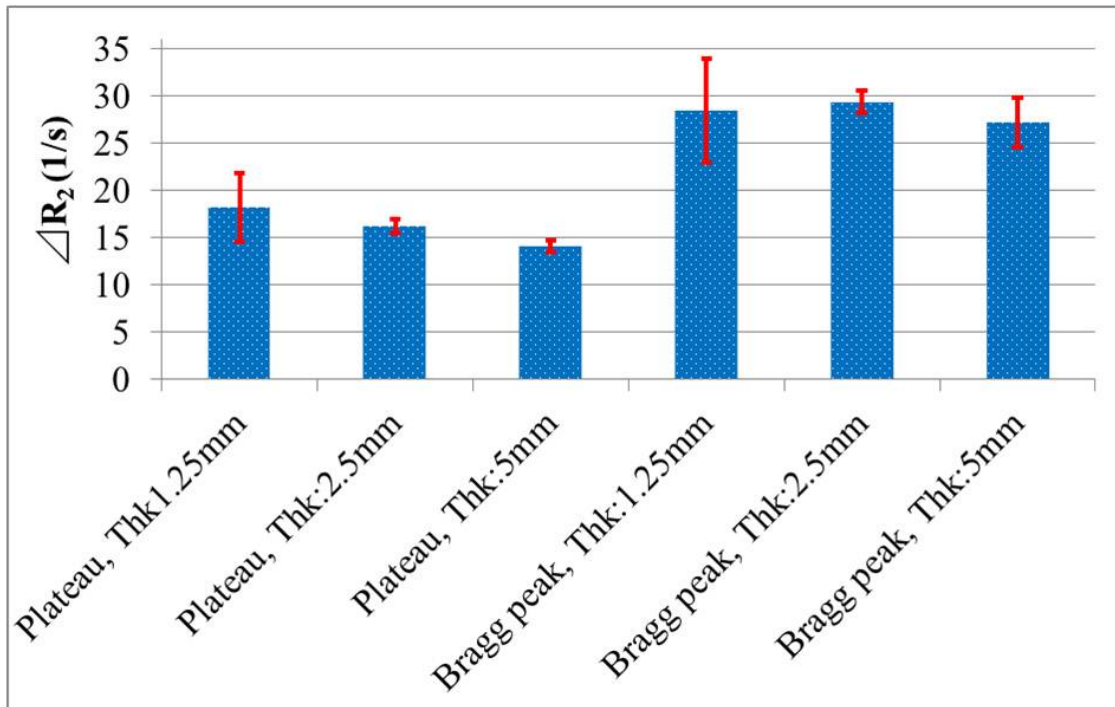


図 30 陽子線単色ビームにおける各代表点での R_2 の測定値と標準偏差

図 28 の深部線量曲線における Plateau (depth : 80 mm), Bragg peak (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (R_2) および標準偏差を示す. 縦軸は MRI によって得られた R_2 からバックグラウンドを引いた値 (ΔR_2) を示している.

3.3.4 SOBP ビーム照射に関する結果および考察

陽子線 SOBP ビーム照射後のゲル線量計より得られた CT 値および R_2 測定（設定スライス厚 5 mm および 2 mm）の測定結果による深部線量曲線を図 31 に示す。単色ビームと同じく、SOBP 深部において大きな感度低下がみられた。感度低下は SOBP 終端部（distal）が最も大きく、CT 値測定による感度低下は 9 %であった。同一深さ（distal）での R_2 での深部線量曲線での感度低下は 5 mm スライスで 10 %、2 mm スライスで 25 %であった。CT 値による深部線量曲線は R_2 での 5 mm スライスと同様の曲線が得られた。 R_2 のスライス厚の違いについては、5 mm に比べて、2 mm の場合にはノイズが大きく、深部線量曲線でばらつきが見られた。

次に SNR に関する検討として、スライス厚をそれぞれ 1.25, 2.5, 5.0 mm と設定し、CT 値からバックグラウンドを引いて算出した値 (ΔN_{CT}) 及び SD を測定した図を図 32 に示す。測定位置は深部線量曲線での深部方向中心軸における SOBP 入口（Proximal, 図 2）、SOBP 中心（Middle, 図 2）、SOBP 深部（Distal, 図 2）とした。同様に R_2 について測定した結果を図 33 に示す。CT と R_2 は比較のため、同一 VOI サイズとした ($VOI = 20 \text{ mm}^3$)。

陽子単色ビームの場合と同様、CT、 R_2 ともにスライス厚が大きくなるにつれて、SD および CV が小さくなる結果が得られた。また、 ΔN_{CT} および $SD_{\Delta CT}$ 、 $SD_{\Delta R_2}$ 、SD から算出した $CV_{\Delta CT}$ 、 $CV_{\Delta R_2}$ は、 R_2 が CT より小さくなった。このことから CT よりも R_2 の方が SNR において優れる結果を示した。

X 線 CT は X 線の線減弱係数を利用した線量評価法であり、主に電子密度の変化に対して大きく寄与するが、ゲル線量計における重合反応による密度変化はわずかであるため[93]、CT 値変化は小さく[94]、MR での R_2 評価に比べて不利である。この点を改善するために、加算処理によるノイズの低減の研究[101]や画像フィルタを用いたノイズ低減の研究[95]も行われている。CT 値による線量評価を使用するためには、さらなるノイズ低減の面での改善が必要である。

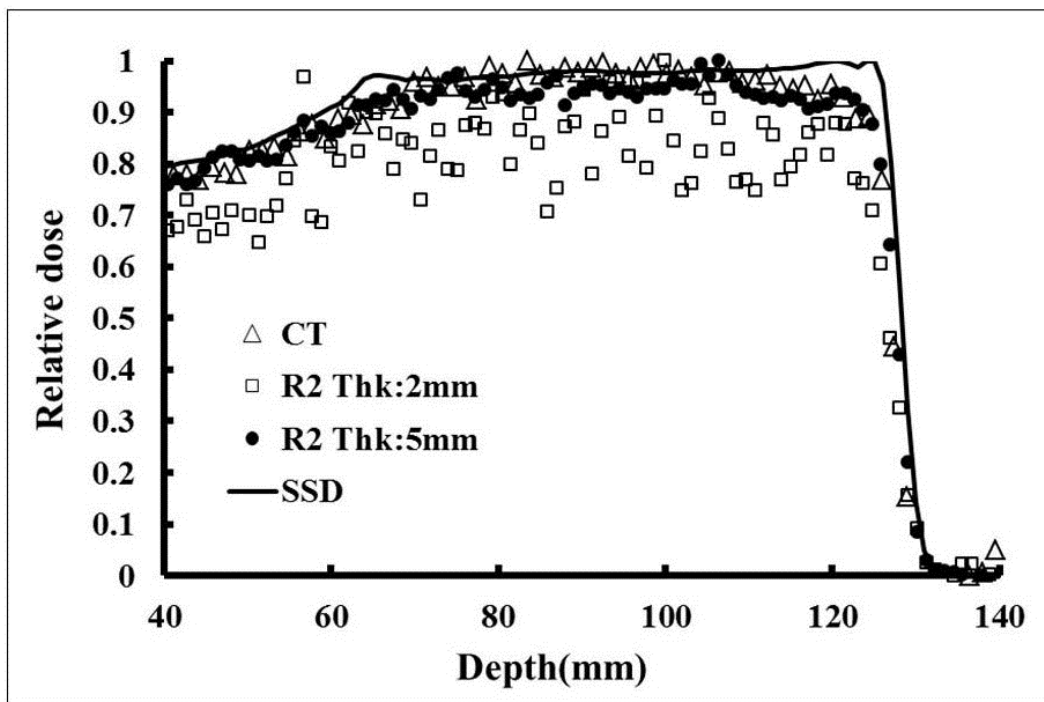


図 31 陽子線 SOBP ビームにおける CT および R₂ (スライス厚 2 mm, 5 mm) , SSD の深部線量曲線
 ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す. 線量評価法は X 線 CT (△) および MRI を用いた R₂ (ス
 ライス厚 2 mm : Thk 2mm, □ またはスライス厚 5 mm : Thk 5mm, ●) を使用した. また, 比較として PMRC
 で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD) についても示す.

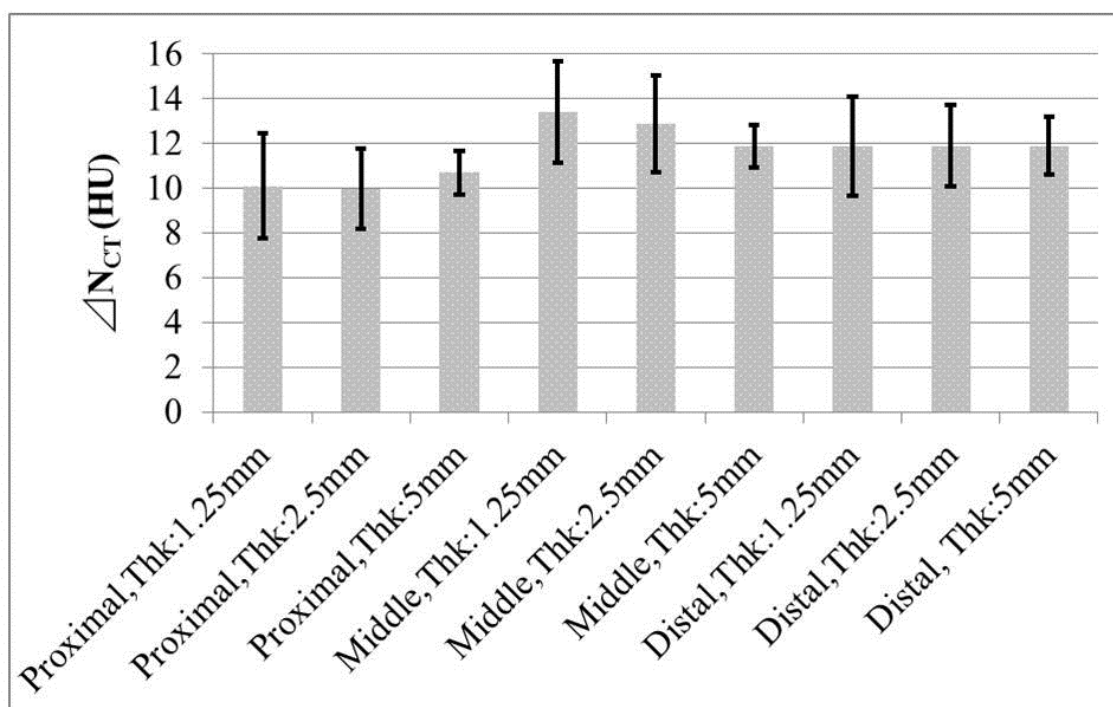


図 32 陽子線 SOBP ビームにおける各代表点での CT の測定値と標準偏差

図 31 の深部線量曲線における Proximal (depth : 70 mm) , Middle (100 mm) , Distal (130 mm) に
 おける各 ROI サイズにおける信号値 (CT 値) および標準偏差を示す. 縦軸は CT によって得られた
 CT 値 (N_{CT}) からバックグラウンドを引いた値 (ΔN_{CT}) を示している.

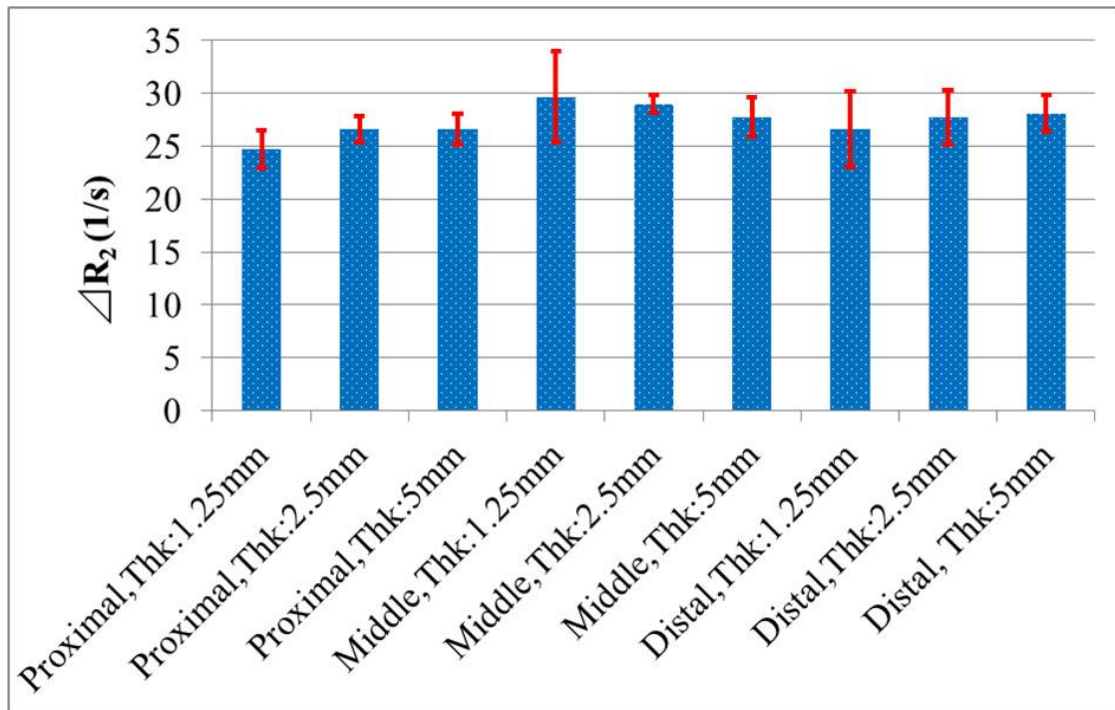


図 33 陽子線 SOBP ビームにおける各代表点での R_2 の測定値と標準偏差

図 31 の深部線量曲線における Proximal (depth : 70 mm) , Middle (100 mm) , Distal (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (R_2) および標準偏差を示す. 縦軸は MRI によって得られた R_2 からバックグラウンドを引いた ΔR_2 値を示している.

3.3.5 小括

ゲル線量計の CT 値による線量評価については, R_2 と比較して薄いスライス厚の設定が可能であり, 短い撮像時間および空間分解能の点で有効である事が示された. 3次元の詳細なデータ収集のためには, 薄いスライス厚の設定が必要であり, 3次元測定という面で CT 値によるゲル線量計の線量評価法の使用は有効であると言える. 一方でスライス厚を薄くしボクセルサイズを小さくするとノイズが増加した. したがって CT を用いたゲル線量計の線量評価法の確立のためには今後 SNR を改善する測定法の開発が必要であると考えられる.

3.4. 陽子線における 2 次元測定

ゲル線量計の線量評価は MRI を用いて R_2 または R_1 の測定により行われる。 R_2 は 2 つの異なった TE の測定データから (5) 式を用いて R 算出可能である。緩和速度を 2 次元的に表示する R_2 画像が作成できれば、線量に関連した 2 次元分布が取得可能となる。したがって本項では、2 次元 R_2 分布を算出するためのソフトウェア開発およびそれに関連した検討について述べる。

3.4.1 2 次元線量測定プログラムの開発

本研究では画像処理・解析ソフトウェア ImageJ[96]を使用して 2 次元 R_2 分布算出プログラムを開発した。

ImageJ はアメリカ国立衛生研究所 (National Institutes of Health, NIH) で開発されたオープンソースでパブリックドメインの画像処理ソフトウェアである。このソフトウェアは Windows, Mac OS, Linux などの Operating System に対応しており、DICOM, JPEG, GIF, BMP, TIFF など多数の画像フォーマットが取り扱い可能である。またインターネットから自由にソフトウェアをダウンロード可能である点[96]や Plugin やマクロを利用することで機能や解析の追加が可能な点、かつ容易にプログラムを開発可能である点が特徴としてあげられる[97]。インターネットを通じてソースコード公開も行われており、自由度が高く、先鋭化や平滑化などのフィルタ処理やフーリエ変換や画像間演算なども基本メニューから実行できる画像解析ソフトウェアである[98]。本研究ではこのソフトウェアの Plug-in 機能を利用するプログラム (Plug-in プログラム) の開発を行った。使用言語は JAVA である (附録 2)。

R_2 算出には対数が用いられていることから、得られた 2 点のデータをもとに対数近似し、 R_2 画像を算出するプログラムを作成した。

作成した Plug-in プログラムによるダイアログと実行後の R_2 画像例を図 34 に示す。

プログラムの実行による R_2 画像の作成法としては、MRI によって得られたデータ (TE 30

msec の MR 画像と TE 60 msec の MR 画像) を ImageJ であらかじめ開き、本 Plug-in を実行させると図 34 に示すダイアログが表示される。ダイアログ内に MR 画像の TE を入力し、『OK』のボタンを押すことで R_2 ($=1/T_2$) 画像が計算表示される。

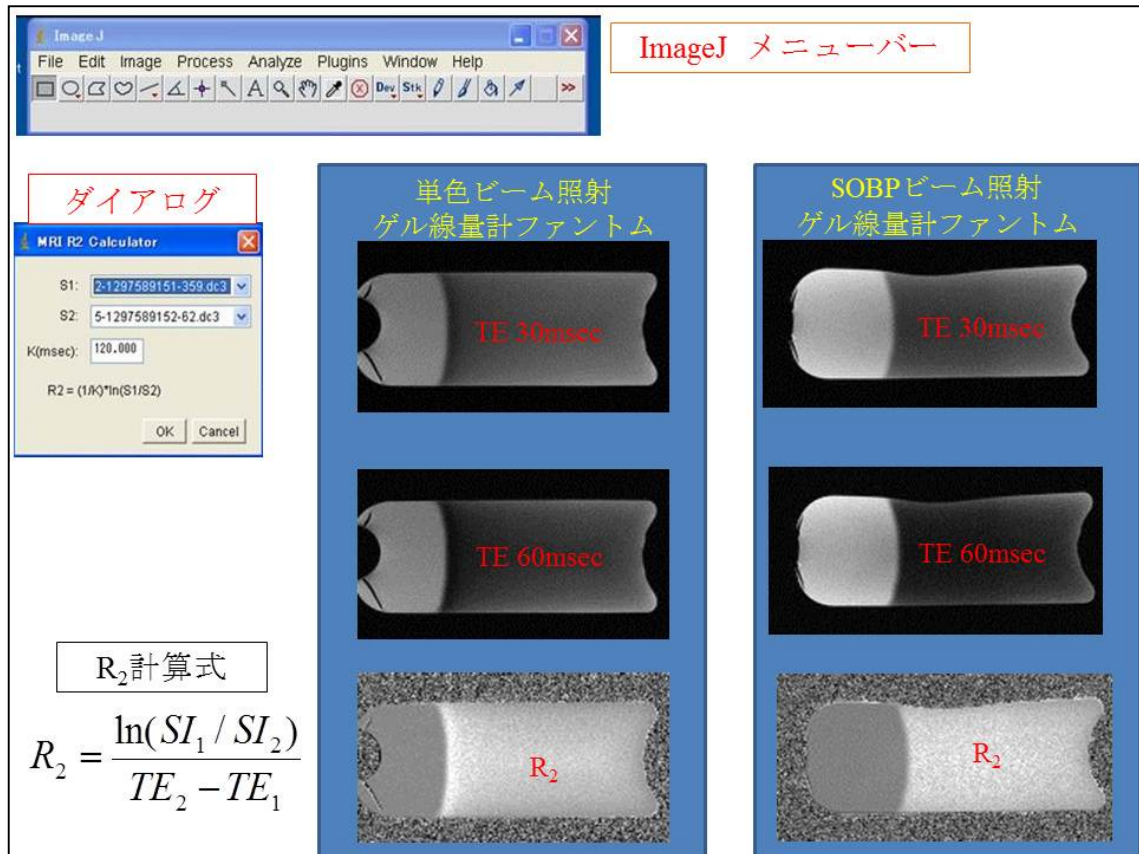


図 34 画像処理ソフトウェア ImageJ および R_2 画像

左上は開発に使用したソフトウェア ImageJ のメニューバーを示す。また開発した R_2 画像計算プログラム内の R_2 計算式を左下に、プラグラム実行によって出現するダイアログを左中に示す。プラグラム実行の際に用いた TE 30 msec および 60 msec の MR 画像およびプラグラム実行によって得られたゲル線量計の R_2 画像を中 (単色ビーム照射ゲル線量計) および右下 (SOBPビーム照射ゲル線量計) に示す。

3.4.2 プログラムを利用した R_2 評価法における測定点に関する検討

先行研究として数種類の TE によるデータを取得し (海外の論文の報告では 32 エコーなど) [62, 99, 100], その結果からゲル線量計の R_2 値を算出する方法が用いられているものもある。多数データから算出した R_2 の測定精度は高いと考えられるが、多数データの取得に

は時間がかかる点や測定装置の性能に依存するという欠点がある。したがって本項では、3点、4点のデータ点から R_2 画像を算出するプログラムを作成し、データ点の違いにより線量- R_2 応答性に差があるかどうかについて検討した。

方法は陽子線ビームを 2, 4, 6, 8, 10 Gy と照射したゲル線量計ファントムに対して、磁場強度 0.3 テスラのオープンタイプ MRI 装置 (AIRIS II, 日立メディコ社製, 東京都千代田区) により、マルチエコー法を用いて、TE を 25, 55, 95, 145 msec と変化させて MR 画像を取得した。得られた結果は 7.1 2次元線量測定プログラムの開発にて開発したプログラムを用いて R_2 画像を作成した。なお 2点では TE = 25 および 55 msec, 3点では TE = 25, 55, 95 msec または 4点では 25, 55, 95, 145 msec のデータを使用した。なお, 4.1 2次元線量測定プログラムの開発にて開発したプログラムは 2 point method に合わせて, 2点を測定するのみであったため, 3点および4点を用いた R_2 測定法に一部変更を加えることで実施した。

なお, 3点または4点での R_2 測定法には最小二乗法を使用した。以下の式をプログラムに利用した。

$$SI = \sum_{i=1}^n (y_i - ax_i - b)^2 \dots\dots\dots (27)$$

ここで, SI は信号強度であるが, SI が最小になるような a, b を算出し, R_2 を求めた。

結果として, 2 echo (TE = 25, 55 msec), 3 echo (TE = 25, 55, 95 msec) または 4 echo (TE = 25, 55, 95, 145 msec) と変化させた場合の線量- R_2 応答特性を図 35 に示す。データ収集点が 2~4点と変化した場合のいずれにおいても線量- R_2 応答特性の変化は小さく, SD 以下であった。したがって本検討結果より測定点が 2点の場合も 4点と同様の結果が得られることが示された。したがって 2点による R_2 算出においても十分な精度が得られることが明らかになった。

本研究の結果からはより効率良く, かつ装置に依存しない測定として, 2 point method が使用可能であることを示した。

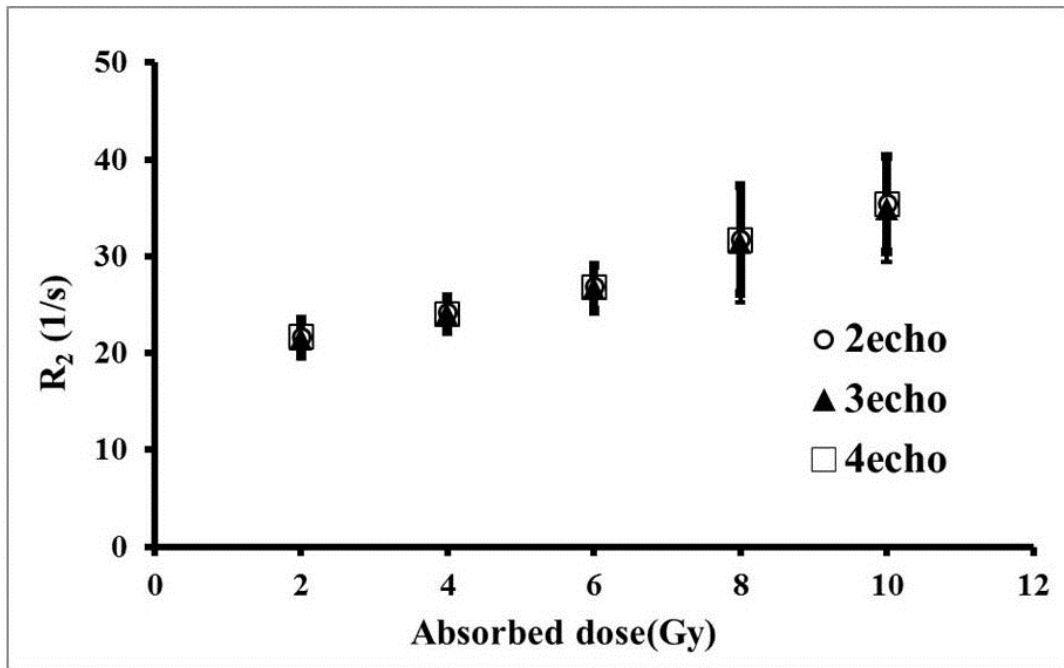


図 35 測定点を変化させた場合における R_2 -線量応答曲線

測定点を 2 点 (2 echo, ○), 3 点 (3 echo, ▲), 4 点 (4 echo, □) と変化させた場合の R_2 -線量応答曲線について示す. エラーバーは測定点での標準偏差を示している.

第4章 ポリマーゲルを用いた3次元陽子線線量測定に関する検討

ゲル線量計は3次元線量計であるが、線量評価として現状でMRIやCTを使用しているため2次元データとなる(2次元の R_2 分布やCT値分布)。3次元線量測定を行うためには3次元化処理が必要である。本章では3次元線量測定実現のための基礎検討として、画像処理で用いられるボリュームレンダリング技術を利用し、2次元線量分布である R_2 分布やCT値分布を3次元構築した。

4.1. ボリュームレンダリングを使用した3次元線量測定

ボリュームレンダリング (Volume Redering, VR) は医用画像ワークステーション Virtual Place (AZE 社製, 東京都千代田区) を使用した。図 36 に 3 次元構築結果を示す。3 次元構築は立方体データへの補間処理である 1) ボクセル化, 視点からの形状などの計算を行う 2) 投影変換, 視覚的に立体化を行う 3) 陰影処理, 4) 画像表示処理を実施した。



図 36 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の3次元再表示画像(上)および視覚的变化(下) 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的变化を下図に示す。照射範囲に一致して線量に応じた白濁が認められる。また、照射後のゲル線量計をCT撮影し、得られた画像データについて医療画像処理用ワークステーションを使用して3次元表示した画像を上図に示す。

4.2. 3次元線量測定におけるスライス厚に関する検討

MRI (R_2) と CT によって得られた画像データについて、画像処理ソフトウェア Osirix を使用し、VR により 3次元化を行った。Osirix は、前バージョンである Osiris の 1991 年の公開から数えると歴史が古く、一般的な 2D をはじめ、3次元 MPR や VR やサーフェイスレンダリングを用いた 3D 画像処理を得意とする医療系画像処理ソフトウェアである。結果を図 37(単色ビーム照射ゲル線量計)、図 38(SOBP ビーム照射ゲル線量計)に示す。図 37、図 38はともに左上が実際の写真、左下が CT による 3次元線量画像(スライス厚 1.25 mm)、右上が MRI (R_2) におけるスライス厚 5 mm での 3次元線量画像、右下が MRI (R_2) における最小設定値であるスライス厚 2 mm での 3次元画像を示している。

得られた 3次元データに対して視覚的評価を行った。

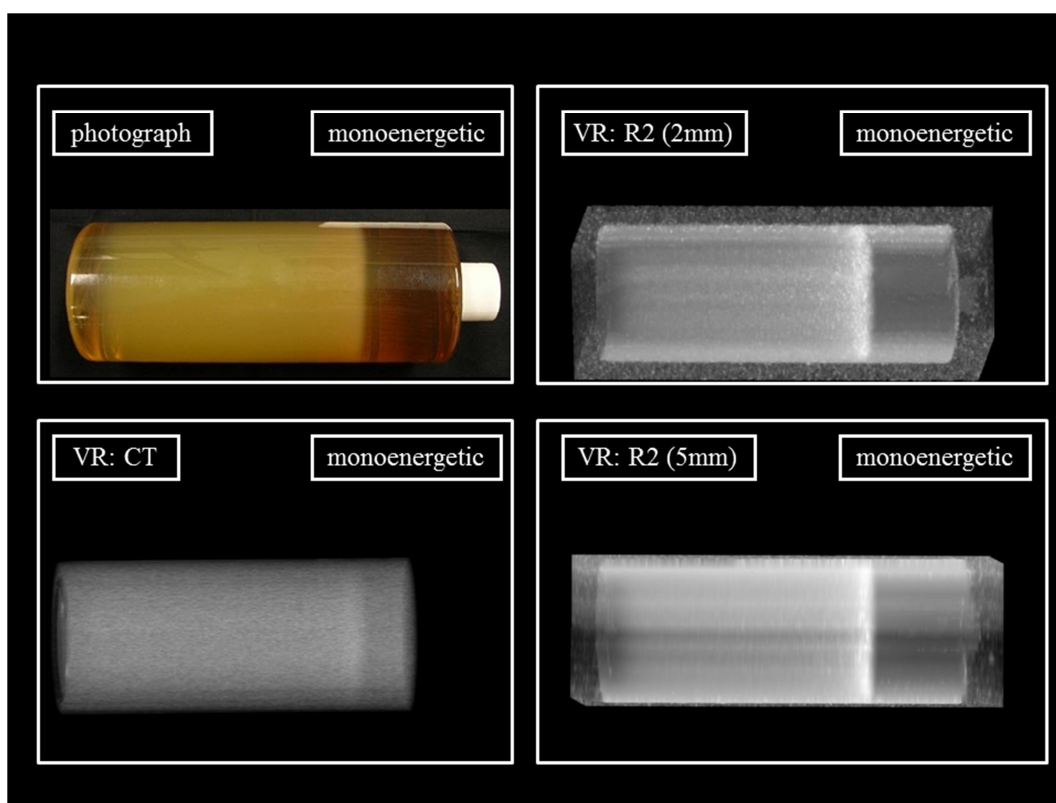


図 37 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的变化および線量評価法として CT および MRI を使用した場合の 3 次元再構成画像

陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的变化を左上に示す。また、比較として X 線 CT を用いた CT 値による 3 次元再構成の線量画像（左下）、MRI を用いた R_2 （右上：スライス厚 2 mm，右下：5 mm）による 3 次元再構成の線量画像を示す。

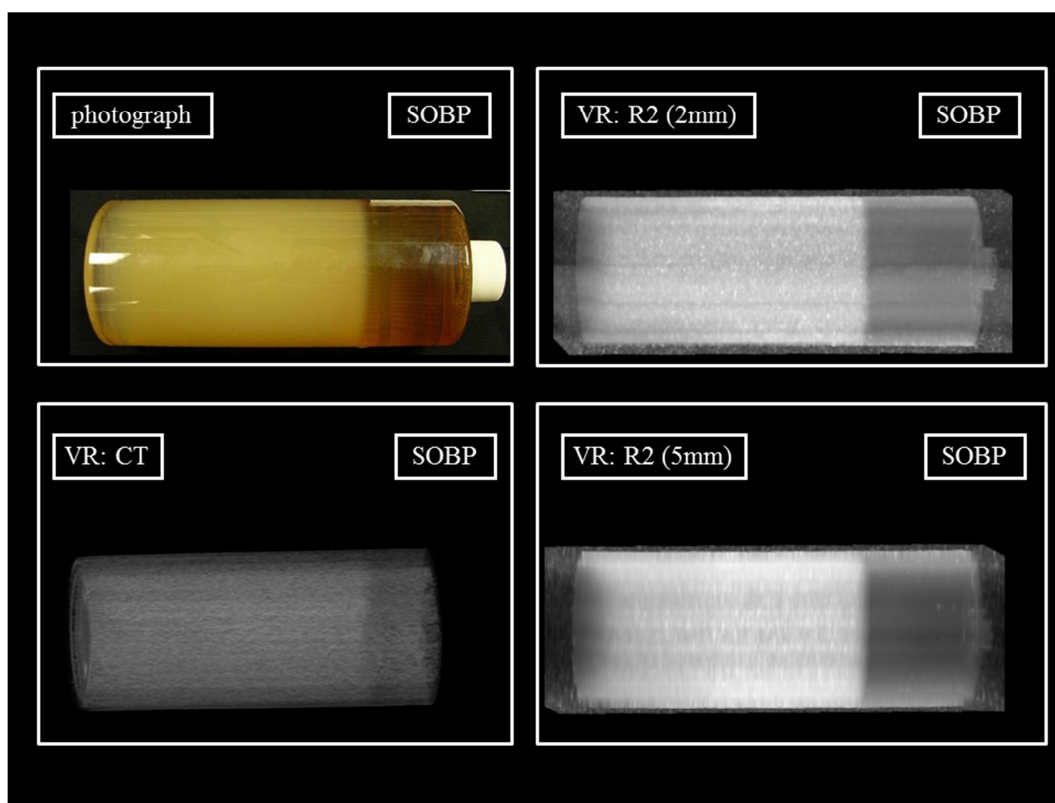


図 38 陽子線 SOBP ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化および線量評価法として CT および MRI を使用した場合の 3 次元再構成画像
陽子線 SOBP ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化を左上に示す. また, 比較として X 線 CT を用いた CT 値による 3 次元再構成の線量画像 (左下), MRI を用いた R_2 (右上: スライス厚 2 mm, 右下: 5 mm) による 3 次元再構成の線量画像を示す.

4.3. 結果及び考察

図 37 での単色ビーム照射ゲル線量計では, CT および R_2 ともに良好な 3 次元線量分布が再構成可能となった. CT と R_2 の比較では, CT はブラッグピーク (矢印) の位置がやや不明瞭で低コントラストである結果となったが, スライス厚 2 mm の R_2 よりはノイズが少なく, 5 mm の R_2 よりは空間分解能が良い分だけ高精細な画像を作成可能となった. R_2 のスライス厚 2 mm と 5 mm の比較では, 5 mm はノイズが小さい画像が得られたが, スライス設定方向である横方向にブロック状のノイズがみられ, 高精細な再構成画像作成のため

には薄いスライス厚設定および SNR の良い画像が必要であることが判明した。

図 38 の SOBP ビーム照射ゲル線量計においても、単色ビーム同様の結果が得られた。CT でのデータは R_2 と比べて低コントラストであった。 R_2 のスライス厚 2 mm と 5 mm の画像の比較では、スライス厚が厚い 5 mm のデータはノイズが小さい画像が得られる反面、横方向にブロックノイズが発生する結果が得られた。

4. 小括

3 次元データの視覚的評価については、 R_2 による VR 画像は高コントラストであった。しかしながら、CT による VR 画像は R_2 でのスライス厚 5 mm のようなブロックノイズも発生せず、 R_2 スライス厚 2 mm よりノイズが少なく表現可能であった。したがって、CT での 3 次元表示は有効であることが言える。今後のゲル線量計の 3 次元測定において、小さなボクセル、薄いスライス厚でのデータ収集が必要になるが、SNR を低下しないような処理の検討も必要であると考えられる。

第5章 総括

本研究ではポリマーゲル線量計を用いて陽子線線量測定を実施し、臨床応用のための基礎検討を行った。

陽子線に対するゲル線量計の線量応答は X 線と同様直線性があり、陽子線線量測定にゲル線量計が有効であることが示唆された。MRI での R_2 および R_1 測定によって実施した線量応答は、近似曲線の変動係数および相関係数から R_2 測定が適していた。またわずかではあるが陽子線の線量感度が X 線よりも低い結果となった。誤差範囲ではあるものの、ブラッグピーク付近での高 LET 領域によるゲル線量計の感度低下の影響と考察した。

1次元測定の検討として、陽子単色ビームおよび陽子 SOBP ビームの深部線量曲線を作成した。LET が高いブラッグピークの領域において感度低下が示された。感度低下に対する補正として、ゲル線量計と他検出器を組み合わせた新しい感度補正法を提案した。さらに X 線 CT を用いた CT 値によるゲル線量測定の線量評価法を実施した。CT は MRI を用いた R_2 値による線量評価法と比較して、ピクセルあたりの分解能を小さく設定でき、陽子線の特長であるブラッグピークや拡大ブラッグピーク終端における急峻な線量変化や線量勾配を評価する場合に適していることが判明した。

2次元測定の検討として、 R_2 分布作成プログラムを開発し、測定結果に適応した。また、プログラム内容を部分的に改良して測定点に関する検討を実施した。測定点を 2 点から 4 点まで変化させても差が生じない結果を示し、2 点測定を用いた、より効率良い測定への確認ができた。

3次元測定の検討として、ボリュームレンダリングを用いて 3次元再構成を行い、得られたデータを視覚評価した。ボリュームレンダリング技術を用いることにより、ボクセルデータから線量の 3次元可視化が可能となった。小さなボクセルでのデータ収集は 3次元測定において有効であり、CT を用いて約 1 mm^3 程度のボクセルから再構成した画像が作成

できた。しかし、ボクセルが小さい場合には信号対雑音比が低下することが判明し、X 線 CT を用いた線量評価法については今後ノイズ低減の検討が必要であることが判明した。

臨床における線量測定において、ポリマーゲルが線量計のスタンダードとなるには、測定精度が電離箱と同等、あるいはそれ以上の精度が必要であると考えられる。ポリマーゲルを用いた線量計は、現在臨床で使用されている電離箱と比較して、測定精度が高いとは言えないため、線量計の組成や測定方法が大きく見直されて劇的に改善されない限りは現状では難しいと言える。しかしながらポリマーゲル線量計は 3 次元線量計として、他の線量計にない長所を有している。今後、使用用途として、電離箱やフィルムなどと併用して 3 次元線量分布を効率よく算出する目的に使用されれば、ポリマーゲル線量計の臨床応用も遠くないと考える。そのためにはより簡便に測定しやすいプロトコルの開発や使用機器、使用方法の選定が今後重要となる。さらに 3 次元線量測定法の開発が必要である。

図 1 各種放射線の深部線量分布

放射線治療に利用する X 線 (Xray) , 電子線 (Electron) , 陽子線 (Proton) の水中での深部線量曲線を示す. 横軸に深さ (mm) , 縦軸に相対線量 (%) を示す. X 線および電子線は 10 mm 程度までビルドアップを示し, その後減少するのに対して, 155 MeV の陽子線は 135 mm の深さ (体内深部) でブラッグピークを有しており, 異なる深部線量特性を示す.

図 2 陽子線の深部線量曲線

単色ビームと拡大ブラッグピーク (SOBP) ビームにおける深部線量曲線を示す. 単色ビームは深さ方向手前から深部にかけて, 単色ビーム平坦部 (Plateau) , ブラッグピーク (Bragg peak) , 終端部 (Tail) と分類する. SOBP ビームは SOBP 入口 (Proximal) , SOBP 中心 (Middle) , SOBP 終端 (Distal) , 終端部 (Tail) と分類する.

図 3 筑波大学陽子線医学利用研究センター外観および治療患者統計

上: 筑波大学陽子線医学利用研究センター外観,
下: 筑波大学陽子線医学利用研究センター治療患者統計

図 4 筑波大学陽子線医学利用研究センター (PMRC) の設備

PMRC での陽子線治療設備は, 陽子加速器, シンクロトロン, ビーム輸送系, 回転ガントリと治療室から構成される.

図 5 PMRC のビーム整形-線量分布整形システム

ビーム進行方向上流から下流に向かってアイソセンタに到達するまで, 線量分布モニタ, 第 1 散乱体, 第 2 散乱体, 線量計 (副), リッジフィルタ, レンジシフタ, 平坦度モニタ, 多葉コリメータ, 線量計 (主), 患者ボラス, 患者コリメータで構成される.

図 6 3次元線量測定および分解能について分類した放射線検出器

縦軸を検出器の分解能, 横軸を 3次元測定効率として, 放射線治療時に使用する線量計および検出器を区別して記す.

図 7 電離箱線量計

種類および体積の異なる電離箱線量計を示す. 左から, Farmer 型: 体積 0.6 ml, Pin-Point 型: 0.015 ml, Mini-type: 0.13 ml, 平行平板型 1, 平行平板型 2

図 8 半導体検出器

用途が異なる数種類の半導体検出器を示す。左から、X線用、電子線用、定位放射線照射測定用、リファレンス用である。

図 9 PAGAT 線量計

左から 0 Gy の PAGAT 線量計および 2, 4, 6, 8, 10 Gy 照射した PAGAT 線量計を示す。線量計は放射線量に応じた重合反応をおこし、視覚変化を伴う。

図 10 BANG ゲル線量計

右図は BANGTM キットを示す。蓋にキット名およびロットナンバーが記されている。左上図は 0 Gy の BANG ゲル線量計および 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20 Gy 照射した BANG ゲル線量計の視覚変化を示す。左下図は左上と線量を対応させた BANG ゲル線量計の R₂ 画像を示す。

図 11 ポリマーゲル線量計の線量測定手順

ゲル線量計の線量測定の手順はゲル線量計作製、ゲル線量計に対する放射線照射、照射後のゲル線量計の線量評価の順で行う。本研究では、ゲル線量計は BANG ゲル線量計を使用した。放射線照射は陽子線照射、線量評価は MRI または X 線 CT を使用した。

図 12 使用機器

左は水ファントム、右はタフウォーターを示す。

図 13 陽子線照射時のポリマーゲル線量計の配置

校正曲線作成のための陽子線照射実験における配置図を示す。左図は実験配置写真、右図はその模式図を示す。

図 14 X 線のゲル線量測定照射実験

左図は EXP-15SP の外観、右図は X 線照射実験における配置図を示す。右上は横から見た図、右下：上から見た図である。

図 15 陽子線と X 線の吸収線量-R₂ 応答特性

陽子線と X 線のゲル線量計に対する吸収線量-R₂ 応答特性を示す。横軸が吸収線量 (Gy)、縦軸が MRI で測定したスピン-スピン緩和速度 ($R_2 = 1/T_2$) を示す。上下のエラーバーは標準偏差を示している。陽子線 (!) 及び X 線 (Δ) どちらの場合においても直線の線量応答性を示した。

図 16 陽子線と X 線の吸収線量- R_1 応答特性

陽子線と X 線のゲル線量計に対する吸収線量- R_1 応答特性を示す。横軸が吸収線量(Gy), 縦軸が MRI で測定したスピナー格子緩和速度 ($R_1 = 1/T_1$) を示す。エラーバーは標準偏差を示している。陽子線 (|) 及び X 線 (Δ) どちらの場合においても直線の線量応答性を示した。

図 17 ポリマーゲル線量計の陽子線照射時の配置

陽子線照射実験における実験配置図 (図中央) および配置の写真 (図右) を示す。

図 18 陽子線単色ビーム照射におけるポリマーゲル線量計を用いた深部線量曲線

ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は R_2 (|) および R_1 (\square) を使用した。また, 比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線(SSD, -) についても示す。

図 19 陽子線単色ビームの深部線量曲線と LET の関係 [80]

横軸に陽子線進行方向深さ (mm), 縦軸に LET (keV/ μ m) または相対線量(Relative Sensitivity) を示す。点線は陽子線単色ビームにおける深部線量曲線を示し, 点線は LET を示している。ブラッグピークの手前から LET は急激に増加し, それとは逆に線量計相対感度 (-) は低下する様子が示されている。

図 20 陽子線 SOBP ビーム照射におけるポリマーゲル線量計を用いた深部線量曲線

ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は R_2 (|) および R_1 (\square) を使用した。また, 比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線(SSD, -) についても示す。

図 21 深さあたりの SSD に対する R_2 および R_1 の相対値 (単色ビーム)

PMRC にて深部線量曲線の標準である SSD と比較したゲル線量計の R_2 (R_2/SSD , |) および R_1 (R_1/SSD , \circ) の深さあたりの相対値を示す。

図 22 深さあたりの SSD に対する R_2 および R_1 の相対値 (SOBP ビーム)

PMRC にて深部線量曲線の標準である SSD と比較した SOBP ビーム照射ゲル線量計の R_2 (R_2/SSD , |) および R_1 (R_1/SSD , \circ) の深さあたりの相対値を示す。

図 23 同一深さあたりの R_2 と R_1 の相対値 (単色ビーム)

同一深さ (mm) における単色ビーム照射ゲル線量計の R_1 および R_2 の線量感度比を示す。

図 24 同一深さあたりの R_2 と R_1 の相対値 (SOBP ビーム)

同一深さ (mm) における SOBP ビーム照射ゲル線量計の R_1 および R_2 の線量感度比を示す。

図 25 陽子線単色ビーム照射におけるポリマーゲル線量計およびフリッケゲル線量計および電離箱線量計の深部線量曲線

ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線 (Polymer gel, \downarrow) を示す。線量評価法は R_2 を使用した。また、比較としてフリッケ線量計 (FeMRIgel, \circ)、電離箱線量計 (Ion Chamber) の深部線量曲線も示す。フリッケ線量計及び電離箱線量計の結果は文献[89]から引用した。

図 26 同一深さあたりの電離箱に対するポリマーゲル線量計およびフリッケゲル線量計の相対値

深部線量曲線の標準とした電離箱線量計 (IC) と比較した単色ビーム照射ポリマーゲル線量計深さあたりの相対値 (polymer gel/IC, \downarrow) および単色ビーム照射フリッケゲル線量計深さあたりの相対値 R_1 (Fe gel/IC, \circ) を示す。

図 27 深さあたりのポリマーゲル線量計とフリッケゲル線量計の相対値

同一深さ (mm) における単色ビーム照射ポリマーゲル線量計とフリッケゲル線量計の線量感度比を示す。

図 28 陽子線単色ビームにおける CT および R_2 (スライス厚 2mm または 5mm) ,SSD の深部線量曲線

ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は X 線 CT (Δ) および MRI を用いた R_2 (スライス厚 2 mm : Thk 2 mm, \square またはスライス厚 5 mm : Thk 5mm, \bullet) を使用した。また、比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD, $-$) についても示す。

図 29 陽子線単色ビームにおける各代表点での CT の測定値と標準偏差

図 28 の深部線量曲線における Plateau (depth : 80 mm) , Bragg peak (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (CT 値) および標準偏差を示す。縦軸は CT によって得られた CT 値 (N_{CT}) からバックグラウンドを引いた値 (ΔN_{CT}) を示している。

図 30 陽子線単色ビームにおける各代表点での R_2 の測定値と標準偏差

図 28 の深部線量曲線における Plateau (depth : 80 mm) , Bragg peak (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (R_2) および標準偏差を示す。縦軸は MRI によって得られた R_2 からバックグラウンドを引いた値 (ΔR_2) を示している。

図 31 陽子線 SOBP ビームにおける CT および R₂ (スライス厚 2mm または 5mm) ,SSD の深部線量曲線

ポリマーゲル線量計の陽子線深部線量曲線を示す。線量評価法は X 線 CT (△) および MRI を用いた R₂ (スライス厚 2 mm : Thk 2 mm, □ またはスライス厚 5 mm : Thk 5 mm, ●) を使用した。また, 比較として PMRC で基準である半導体検出器による深部線量曲線 (SSD) についても示す。

図 32 陽子線 SOBP ビームにおける各代表点での CT の測定値と標準偏差

図 31 の深部線量曲線における Proximal (depth: 70 mm) , Middle (100 mm) , Distal (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (CT 値) および標準偏差を示す。縦軸は CT によって得られた CT 値 (N_{CT}) からバックグラウンドを引いた値 (ΔN_{CT}) を示している。

図 33 陽子線 SOBP ビームにおける各代表点での R₂ の測定値と標準偏差

図 31 の深部線量曲線における Proximal (depth: 70 mm) , Middle (100 mm) , Distal (130 mm) における各 ROI サイズにおける信号値 (R₂) および標準偏差を示す。縦軸は MRI によって得られた R₂ からバックグラウンドを引いた ΔR_2 値を示している。

図 34 画像処理ソフトウェア ImageJ および R₂ 画像

左上は開発に使用したソフトウェア ImageJ のメニューバーを示す。また開発した R₂ 画像計算プログラム内の R₂ 計算式を左下に、プログラム実行によって出現するダイアログを左中に示す。プログラム実行の際に用いた TE 30 msec および 60 msec の MR 画像およびプログラム実行によって得られたゲル線量計の R₂ 画像を中 (単色ビーム照射ゲル線量計) および右下 (SOBP ビーム照射ゲル線量計) に示す。

図 35 測定点を変化させた場合における R₂-線量応答曲線

測定点を 2 点 (2 echo, ○) , 3 点 (3 echo, ▲) , 4 点 (4 echo, □) と変化させた場合の R₂-線量応答曲線について示す。エラーバーは測定点での標準偏差を示している。

図 36 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の 3 次元再表示画像 (上) および視覚的变化 (下)

陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的变化を下図に示す。照射範囲に一致して放射線量に応じた白濁が認められる。また, 照射後のゲル線量計を CT 撮影し、得られた画像データについて医療画像処理用ワークステーションを使用して 3 次元表示した画像を上図に示す。

図 37 陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化および線量評価法として CT および MRI を使用した場合の 3 次元再構成画像

陽子線単色ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化を左上に示す。また、比較として X 線 CT を用いた CT 値による 3 次元再構成の線量画像（左下）、MRI を用いた R_2 （右上：スライス厚 2 mm，右下：5 mm）による 3 次元再構成の線量画像を示す。

図 38 陽子線 SOBP ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化および線量評価法として CT および MRI を使用した場合の 3 次元再構成画像

陽子線 SOBP ビーム照射後のゲル線量計の視覚的変化を左上に示す。また、比較として X 線 CT を用いた CT 値による 3 次元再構成の線量画像（左下）、MRI を用いた R_2 （右上：スライス厚 2 mm，右下：5 mm）による 3 次元再構成の線量画像を示す。

附録 1

感度補正式の算出について

(3.2.2 R_1 と R_2 を用いたゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正に関する理論的検討,

3.2.3 フリッケゲル線量計を用いたポリマーゲル線量計の陽子線線量測定における感度低下の補正の試みと理論的検討)

ある測定点での陽子線のエネルギー分布を $\phi(E)$ とおき、検出器 1 (ゲル線量計の R_2)、検出器 2 (本文中ではゲル線量計の R_1 またはフリッケゲル線量計) の電離量をそれぞれ、 Y_1 、 Y_2 とする。また 2 つの検出器 (検出器 1 および 2) の電離比を R_{12} とする。

基準線量計 (本論文では、固体検出器または電離箱線量計 ※基準線量計は理想的には感度低下がないものと仮定する) と比較した検出器 1、検出器 2 の感度低下をそれぞれ $\Delta S_1(E)$ 、 $\Delta S_2(E)$ とすると、

基準線量計と比較した検出器 1 の相対感度は

$$S_1(E) = 1 - \Delta S_1(E)$$

基準線量計と比較した検出器 2 の相対感度は

$$S_2(E) = 1 - \Delta S_2(E)$$

と表すことができる。

検出器 1 の電離量 Y_1 、検出器 2 の電離量 Y_2 は、検出器 1 および検出器 2 のそれぞれの電離に関する係数 k_1 、 k_2 を用いて以下の式で算出可能である。

$$Y_1 = \int k_1 (1 - \Delta S_1(E)) \Phi(E) dE$$

$$Y_2 = \int k_2 (1 - \Delta S_2(E)) \Phi(E) dE$$

$$\frac{Y_1}{Y_2} = \frac{k_1 \int (1 - \Delta S_1(E)) \Phi(E) dE}{k_2 \int (1 - \Delta S_2(E)) \Phi(E) dE} = R_{12}$$

ここで R_{12} について

1) エネルギーが大きいとき

$$\lim_{E \rightarrow \infty} \frac{Y_1}{Y_2} = 1$$

となり,

2) それ以外の場合

ある深さのエネルギーを単一エネルギーだと仮定すると (単色近似)

$$R_{12} = \frac{Y_1}{Y_2} = \frac{k_1 \int (1 - \Delta S_1(E)) \Phi(E) dE}{k_2 \int (1 - \Delta S_2(E)) \Phi(E) dE} = \frac{k_1 (1 - \Delta S_1(E))}{k_2 (1 - \Delta S_2(E))}$$

$$R_{12} \propto \frac{1 - \Delta S_1(E)}{1 - \Delta S_2(E)}$$

ここで, 近似として $R_{12} = \frac{1 - \Delta S_1(E)}{1 - \Delta S_2(E)}$ とする.

$$\alpha = \frac{\Delta S_1(E)}{\Delta S_2(E)} \text{ とおくと, } R_{12} = \frac{1 - \Delta S_1(E)}{1 - \Delta S_2(E)} = \frac{1 - \Delta S_1(E)}{1 - \frac{\Delta S_1(E)}{\alpha}}$$

$$\Delta S_1(E) = \frac{1 - R_{12}}{1 - \frac{R_{12}}{\alpha}}$$

以上より, $\Delta S_1(E)$ は, R_{12} , α (検出器 1 と検出器 2 の感度低下比) の値より算出可能となり, 補正可能であると言える.

本研究では 1次元の場合にのみ行ったが, 以上の式から 2次元の検出器 1, 検出器 2 の分布および基準線量計 (1次元) の値から 2次元的に検出器 1, 2 の感度低下を補正可能であることを示している.

附録 2

本研究で開発した 2 次元 R₂ 画像算出プログラム (JAVA 言語)

(3.4.1 2 次元線量測定プログラムの開発)

```
import ij.*;
import ij.plugin.*;
import ij.gui.*;
import ij.process.*;
import ij.measure.Calibration;

/** This plugin does MRI R2 calculations ( $s_2 = k/\ln(s_1/s_2)$ ) on two images or stacks.*/

public class MRI_R2_Calculator_Scale implements PlugIn {

    private static String title = "MRI_R2_Calculator";
    private static double k = 120.0;
    private static double f1 = 1.000;
    private static double f2 = 1.000;

    public void run(String arg) {
        int[] wList = WindowManager.getIDList();
        if (wList==null || wList.length<2) {
            IJ.showMessage(title, "There must be at least two windows open.");
            return;
        }
        String[] titles = new String[wList.length];
        for (int i=0; i<wList.length; i++) {
            ImagePlus imp = WindowManager.getImage(wList[i]);
            if (imp!=null)
                titles[i] = imp.getTitle();
        }
    }
}
```

```

        else
            titles[i] = "";
    }
    GenericDialog gd = new GenericDialog("MRI R2 Calculator");
    gd.addChoice("S1:", titles, titles[0]);
    gd.addChoice("S2:", titles, titles[1]);
    gd.addNumericField("K(msec):", k, 3);
    gd.addNumericField("Scaling Factor(S1):", f1, 4);
    gd.addNumericField("Scaling Factor(S2):", f2, 4);
    gd.addMessage("R2 = (1/K)*ln(S1/S2*SF2/SF1)");
    gd.showDialog();
    if (gd.wasCanceled())
        return;
    int s1Index = gd.getNextChoiceIndex();
    int s2Index = gd.getNextChoiceIndex();
    k = gd.getNextNumber();
    f1 = gd.getNextNumber();
    f2 = gd.getNextNumber();
    ImagePlus i1 = WindowManager.getImage(wList[s1Index]);
    ImagePlus i2 = WindowManager.getImage(wList[s2Index]);
    int width = i1.getWidth();
    int height = i1.getHeight();

    if (width!=i2.getWidth() || height!=i2.getHeight()) {
        IJ.showMessage(title, "Images must have the same dimensions");
        return;
    }

    int size1 = i1.getStackSize();
    int size2 = i2.getStackSize();
    if (size1!=size2) {

```

```

        IJ.showMessage(title, "Stacks must have the same number of slices");
        return;
    }
    ImagePlus i3 = IJ.createImage((int)k+"*ln(S[1]/S[2]*SF[2]/SF[1])*1000",
"32-bit", width, height, size1);
    i3.setCalibration(i1.getCalibration());
    calculate(i1, i2, i3, k, f1, f2);
    i3.show();
}

/** Performs MRI R2 calculations ( $R2 = 1/k * \ln(i1/i2)$ ) on two images or stacks. */
public void calculate(ImagePlus i1, ImagePlus i2, ImagePlus i3, double k, double f1,
double f2) {
    int width = i1.getWidth();
    int height = i1.getHeight();
    int slices = i1.getStackSize();
    ImageStack stack1 = i1.getStack();
    ImageStack stack2 = i2.getStack();
    ImageStack stack3 = i3.getStack();
    Calibration cal1 = i1.getCalibration();
    Calibration cal2 = i2.getCalibration();
    double v1, v2;
    for (int n=1; n<=slices; n++) {
        ImageProcessor ip1 = stack1.getProcessor(n);
        ip1.setCalibrationTable(cal1.getCTable()); // not needed in ImageJ 1.40a
or later
        ImageProcessor ip2 = stack2.getProcessor(n);
        ip2.setCalibrationTable(cal2.getCTable()); // not needed in ImageJ 1.40a
or later
        ImageProcessor ip3 = stack3.getProcessor(n);
        for (int y=0; y<height; y++) {

```

```
        for (int x=0; x<width; x++) {
            v1 = ip1.getPixelValue(x, y);
            v2 = ip2.getPixelValue(x, y);
            ip3.putPixelValue(x, y, 1/k*Math.log(v1/v2*f2/f1)*1000);
        }
    }
    IJ.showProgress(((double)n/slices);
}
}
```

- [1] 香川一史, 村上昌雄, 菱川良夫, 小田康江, 馬屋原博, 川口篤哉, 阿部光幸. 陽子線と炭素イオン線の特性の比較. 癌の臨床 2004; 50: 43-48.
- [2] 山本和高. 福井県立病院陽子線がん治療センターの現状. 放射線化学 2012; 93: 43-46.
- [3] 丸橋晃. 陽子線治療 その 2 臨床応用(治療計画と深部線量分布形成). 日本放射線技術学会誌 2000; 56: 528-532.
- [4] Koehler AM, Preston WM. Protons in radiation therapy. Comparative dose distributions for protons, photons, and electrons. Radiology 1972; 104: 191-195.
- [5] 小藤昌志, 辻井博彦. 粒子線治療の将来. 癌の臨床 2001; 47: 95-98.
- [6] 松藤成弘. 放射線医学における核データのニーズ. ~重粒子線がん治療分野から~. 核データニュース 2002; 72: 34-49.
- [7] 高田義久. 重荷電粒子線の照射野形成法、照射装置、照射の実際. 放射線医学物理 1999; 19:16-28.
- [8] Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology 1946; 47: 487-491.
- [9] Miller DW. A review of proton beam radiation therapy. Med Phys. 1995; 22: 1943-1954.
- [10] 丸橋晃. 陽子線治療 その 1 基礎(深部線量分布と生物学的効果比). 日本放射線技術学会誌 2000; 56: 524-527.
- [11] 榮武二. 次世代の陽子線照射技術を考える. 筑波フォーラム 2008; 78: 36-39.
- [12] Sakae T, Nohtomi A, Maruhashi A, Sato M, Terunuma T, Kohno R, Akine Y, Hayakawa Y, Koike Y. Multi-layer energy filter for realizing conformal irradiation in charged particle therapy. Med Phys. 2000; 27: 368-373.
- [13] Lomax AJ, Boehringer T, Coray A, Egger E, Goitein G, Grossmann M, Juelke P, Lin S, Pedroni E, Rohrer B, Roser W, Rossi B, Siegenthaler B, Stadelmann O, Stauble H, Vetter C, Wissler L. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. Med Phys. 2001; 28: 317-324.

- [14] 榮武二, 佐藤勝, 丸橋晃, 納富昭弘, 早川吉則, 奥村敏之, 馳澤憲二, 秋根康之. 腹圧測定による呼吸同期陽子線治療の照準精度. 医学物理 1999; 19: 74-80.
- [15] 筑波大学附属病院 陽子線医学利用研究センターホームページ
<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp/>
- [16] 納富昭弘, 榮武二. 筑波大学陽子線医学利用研究センターにおける放射線測定. 放射線 1999; 25: 3-15.
- [17] Olsson LE, Petersson S, Ahlgren L, Mattsson S. Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies. Phys Med Biol. 1989; 34:43-52.
- [18] Day MJ. Radiation dosimetry using nuclear magnetic resonance: an introductory review. Phys Med Biol. 1990; 35:1605-1609.
- [19] Chu WC, Guo WY, Wu MC, Chung WY, Pan DH. The radiation induced magnetic resonance image intensity change provides a more efficient three-dimensional dose measurement in MRI-Fricke-agarose gel dosimetry. Med Phys. 1998; 25: 2326-2332.
- [20] Saur S, Strickert T, Wasboe E, Frengen J. Fricke gel as a tool for dose distribution verification: optimization and characterization. Phys Med Biol. 2005; 50: 5251-5261.
- [21] Day MJ, Stein G. Chemical effects of ionizing radiation in some gels. Nature 1950; 166: 146-147.
- [22] Andrews, Howard L. Gel Dosimeter for Depth - Dose Measurements. Review of Scientific Instruments 1957; 28: 329-332.
- [23] Gore JC, Kang YS, Schulz RJ. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. Phys Med Biol. 1984; 29: 1189-1197.
- [24] Maryanski MJ, Gore JC, Kennan RP, Schulz RJ. NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D

- dosimetry by MRI. *Magn Reson Imaging*. 1993; 11: 253-258.
- [25] Meeks SL, Bova FJ, Maryanski MJ, Kendrick LA, Ranade MK, Buatti JM, Friedman WA. Image registration of BANG gel dose maps for quantitative dosimetry verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 43: 1135-1141.
- [26] Low DA, Dempsey JF, Venkatesan R, Mutic S, Markman J, Mark Haacke E, Purdy JA. Evaluation of polymer gels and MRI as a 3-D dosimeter for intensity-modulated radiation therapy. *Med Phys*. 1999; 26: 1542-1551.
- [27] Papagiannis P, Karaiskos P, Kozicki M, Rosiak JM, Sakelliou L, Sandilos P, Seimenis I, Torrens M. Three-dimensional dose verification of the clinical application of gamma knife stereotactic radiosurgery using polymer gel and MRI. *Phys Med Biol*. 2005; 50: 1979-1990.
- [28] Novotný J, Dvorák P, Speváček V, Tintera J, Novotný J, Cechák T, Liscák R. Quality control of the stereotactic radiosurgery procedure with the polymer-gel dosimetry. *Radiother Oncol*. 2002; 63: 223-230.
- [29] Pappas E, Maris TG, Zacharopoulou F, Papadakis A, Manolopoulos S, Green S, Wojnecki C. Small SRS photon field profile dosimetry performed using a PinPoint air ion chamber, a diamond detector, a novel silicon-diode array (DOSI), and polymer gel dosimetry. Analysis and intercomparison. *Med Phys*. 2008; 35: 4640-4648.
- [30] De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, De Neve W, Achten E. Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer. *Radiother Oncol*. 1998; 48: 283-291.
- [31] Baldock C, Burford RP, Billingham N, Wagner GS, Patval S, Badawi RD, Keevil SF. Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel

- (PAG) for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys Med Biol.* 1998; 43: 695-702.
- [32] Haraldsson P, Bäck SA, Magnusson P, Olsson LE. Dose response characteristics and basic dose distribution data for a polymerization-based dosimeter gel evaluated using MR. *Br J Radiol.* 2000; 73: 58-65.
- [33] Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, Gore JC. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. *Phys Med Biol.* 1994; 39: 1437-1455.
- [34] Berg A, Ertl A, Moser E. High-resolution polymer gel dosimetry by parameter selective MR-microimaging on a whole body scanner at 3T. *Med Phys.* 2001; 28: 833-843.
- [35] Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed.* 2001; 14: 57-64.
- [36] Whitney HM, Gochberg DF, Gore JC. Magnetization transfer proportion: a simplified measure of dose response for polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* 2008; 53: 7107-7124.
- [37] Gochberg DF, Fong PM, Gore JC. Studies of magnetization transfer and relaxation in irradiated polymer gels--interpretation of MRI-based dosimetry. *Phys Med Biol.* 2001; 46: 799-811.
- [38] Murphy PS, Cosgrove VP, Leach MO, Webb S. A modified polymer gel for radiotherapy dosimetry: assessment by MRI and MRS. *Phys Med Biol.* 2000; 45: 3213-3223.
- [39] Hill B, Venning A, Baldock C. The dose response of normoxic polymer gel dosimeters measured using X-ray CT. *Br J Radiol.* 2005; 78: 623-630.

- [40] Chain JN, Jirasek A, Schreiner LJ, McAuley KB. Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response. *Phys Med Biol.* 2011; 56: 2091-2102.
- [41] Jirasek A, Hilts M, McAuley KB. Polymer gel dosimeters with enhanced sensitivity for use in x-ray CT polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* 2010; 55: 5269-5281.
- [42] Mather ML, Baldock C. Ultrasound tomography imaging of radiation dose distributions in polymer gel dosimeters: preliminary study. *Med Phys.* 2003; 30: 2140-2148.
- [43] Mather ML, Whittaker AK, Baldock C. Ultrasound evaluation of polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2002; 47: 1449-1458.
- [44] Xua Y, Wu CS, Maryanski MJ. Determining optimal gel sensitivity in optical CT scanning of gel dosimeters. *Med Phys.* 2003; 30: 2257-2263.
- [45] Wu CS, Xu Y. Three-dimensional dose verification for intensity modulated radiation therapy using optical CT based polymer gel dosimetry. *Med Phys.* 2006; 33: 1412-1419.
- [46] Olding T, Holmes O, Schreiner LJ. Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry I: scanner characterization. *Phys Med Biol.* 2010; 55: 2819-2840.
- [47] Zeidan OA, Sriprisan SI, Lopatiuk-Tirpak O, Kupelian PA, Meeks SL, Hsi WC, Li Z, Palta JR, Maryanski MJ. Dosimetric evaluation of a novel polymer gel dosimeter for proton therapy. *Med Phys.* 2010; 37: 2145-2152.
- [48] Xu Y, Wu CS, Maryanski MJ. Sensitivity calibration procedures in optical-CT scanning of BANG 3 polymer gel dosimeters. *Med Phys.* 2010; 37: 861-868.
- [49] Islam KT, Dempsey JF, Ranade MK, Maryanski MJ, Low DA. Initial evaluation of commercial optical CT-based 3D gel dosimeter. *Med Phys.* 2003; 30: 2159-2168.

- [50] Lopatiuk-Tirpak O, Langen KM, Meeks SL, Kupelian PA, Zeidan OA, Maryanski MJ. Performance evaluation of an improved optical computed tomography polymer gel dosimeter system for 3D dose verification of static and dynamic phantom deliveries. *Med Phys.* 2008; 35: 3847-3859.
- [51] McJury M, Oldham M, Leach MO, Webb S. Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long-term stability. *Phys Med Biol.* 1999; 44:1863-1873.
- [52] Bayreder C, Georg D, Moser E, Berg A. Basic investigations on the performance of a normoxic polymer gel with tetrakis-hydroxy-methyl-phosphonium chloride as an oxygen scavenger: reproducibility, accuracy, stability, and dose rate dependence. *Med Phys.* 2006; 33: 2506-2518.
- [53] Sedaghat M, Bujold R, Lepage M. Preliminary studies on the role and reactions of tetrakis(hydroxymethyl)phosphonium chloride in polyacrylamide gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2012; 57: 5981-5994.
- [54] Abdul Rahman AT, Bräuer-Krisch E, Brochard T, Adamovics J, Clowes SK, Bradley D, Doran SJ. Sophisticated test objects for the quality assurance of optical computed tomography scanners. *Phys Med Biol.* 2011; 56: 4177-4199.
- [55] 林慎一郎. ポリマーゲル線量計. *放射線化学* 2012; 93: 24-30.
- [56] Lepage M, Whittaker AK, Rintoul L, Bäck SA, Baldock C. The relationship between radiation-induced chemical processes and transverse relaxation times in polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2001; 46: 1061-1074.
- [57] 藤本圭介, 根本建二, 三津谷正俊, 小川芳弘, 松下晴雄, 武田賢, 高橋ちあき, 野宮琢磨, 高井良尋, 山田章吾. MRIによるIMRT(Intensity Modulated Radiation Therapy)の線量分布評価 ポリマーゲル線量計-BANG gel-利用の試み. *断層映像研究会雑誌* 2001;

28: 247-252.

- [58] Venning AJ, Nitschke KN, Keall PJ, Baldock C. Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters. *Med Phys.* 2005; 32: 1047-1053.
- [59] Sellakumara P, James Jebaseelan Samuelb E, Supec S S. Water equivalence of polymer gel dosimeters. *Radiation Physics and Chemistry.* 2007; 76: 1108–1115.
- [60] Senden RJ, De Jean P, McAuley KB, Schreiner LJ. Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the NMR and optical dose–response using different monomers. *Phys Med Biol.* 2006; 51: 3301-3314.
- [61] Ibbott GS, Maryanski MJ, Eastman P, Holcomb SD, Zhang Y, Avison RG, Sanders M, Gore JC. Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 1097-1103.
- [62] Maryanski MJ, Ibbott GS, Eastman P, Schulz RJ, Gore JC. Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels. *Med Phys.* 1996; 23: 699-705.
- [63] Maryanski MJ, Schulz RJ, Ibbott GS, Gatenby JC, Xie J, Horton D, Gore JC. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. *Phys Med Biol.* 1994; 39: 1437-1455.
- [64] Lepage M, Whittaker AK, Rintoul L, Bäck SA, Baldock C. Modelling of post-irradiation events in polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2001; 46: 2827-2839.
- [65] De Deene Y, Hurley C, Venning A, Vergote K, Mather M, Healy BJ, Baldock C. A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2002; 47: 3441-3463.

- [66] De Deene Y, Vergote K, Claeys C, De Wagter C. The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels. *Phys Med Biol.* 2006; 51: 653-673.
- [67] Venning AJ, Hill B, Brindha S, Healy BJ, Baldock C. Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.* 2005; 50: 3875-3888.
- [68] Hurley C, Venning A, Baldock C, A study of a normoxic polymer gel dosimeter comprising methacrylic acid, gelatin and tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (MAGAT). *Appl Radiat Isot.* 2005; 63: 443-456.
- [69] Sandilos P, Angelopoulos A, Baras P, Dardoufas K, Karaiskos P, Kipouros P, Kozicki M, Rosiak JM, Sakelliou L, Seimenis I, Vlahos L. Dose verification in clinical IMRT prostate incidents. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59: 1540-1547.
- [70] Pappas E, Maris T, Angelopoulos A, Papparigopoulou M, Sakelliou L, Sandilos P, Voyiatzi S, Vlachos L. A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Phys Med Biol.* 1999; 44: 2677-2684.
- [71] Kipouros P, Pappas E, Baras P, Hatzipanayoti D, Karaiskos P, Sakelliou L, Sandilos P, Seimenis I. Wide dynamic dose range of VIPAR polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* 2001; 46: 2143-2159.
- [72] Pappas E, Angelopoulos A, Kipouros P, Vlachos L, Xenofos S, Seimenis I. Evaluation of the performance of VIPAR polymer gels using a variety of x-ray and electron beams. *Phys Med Biol.* 2003; 48: N65-N73.
- [73] Kipouros P, Papagiannis P, Sakelliou L, Karaiskos P, Sandilos P, Baras P, Seimenis I, Kozicki M, Anagnostopoulos G, Baltas D. 3D dose verification in ¹⁹²Ir HDR prostate monotherapy using polymer gels and MRI. *Med Phys.* 2003; 30: 2031-2039.

- [74] Chain JN, Jirasek A, Schreiner LJ, McAuley KB. Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response. *Phys Med Biol.* 2011; 56: 2091-2102.
- [75] Murakami Y, Nakashima T, Watanabe Y, Akimitsu T, Matsuura K, Kenjo M, Kaneyasu Y, Wadasaki K, Hirokawa Y, Ito K. Evaluation of the basic properties of the BANGkit gel dosimeter. *Phys Med Biol.* 2007; 52: 2301-2311.
- [76] Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley KB, Oldham M, Schreiner LJ. Polymer gel dosimetry. *Phys Med Biol.* 2010; 55: R1-R63.
- [77] Kohno R, Nohtomi A, Takada Y, Terunuma T, Sakae T, Matsumoto K. A compensating method of an imaging plate response to clinical proton beams. *Nucl. Instr. and Meth. A* 2002; 481: 669-674.
- [78] Pantelis E, Karlis AK, Kozicki M, Papagiannis P, Sakelliou L, Rosiak JM. Polymer gel water equivalence and relative energy response with emphasis on low photon energy dosimetry in brachytherapy. *Phys Med Biol.* 2004; 49: 3495-3514.
- [79] Wilkens JJ, Oelfke U. Analytical linear energy transfer calculations for proton therapy. *Med Phys.* 2003; 30: 806-815.
- [80] Swallow AJ. *Radiation Chemistry: An Introduction* 1973 (London: Longman)
- [81] Jirasek A, Duzenli C. Relative effectiveness of polyacrylamide gel dosimeters applied to proton beams: Fourier transform Raman observations and track structure calculations. *Med Phys.* 2002; 29: 569-577.
- [82] Heufelder J, Stiefel S, Pfaender M, Lüdemann L, Grebe G, Heese J. Use of BANG polymer gel for dose measurements in a 68 MeV proton beam. *Med Phys.* 2003; 30: 1235-1240.
- [83] Gustavsson H, Bäck SA, Medin J, Grusell E, Olsson LE. Linear energy transfer

- dependence of a normoxic polymer gel dosimeter investigated using proton beam absorbed dose measurements. *Phys Med Biol.* 2004; 49: 3847-3855.
- [84] Bäck SA, Medin J, Magnusson P, Olsson P, Grusell E, Olsson LE. Ferrous sulphate gel dosimetry and MRI for proton beam dose measurements. *Phys Med Biol.* 1999; 44: 1983-1996.
- [85] Di Capua S, D'Errico F, Egger E, Guidoni L, Luciani AM, Rosi A, Viti V. Dose distribution of proton beams with NMR measurements of Fricke-agarose gels. *Magn Reson Imaging.* 1997; 15: 489-495.
- [86] Al-Nowais S, Doran S, Kacperek A, Krstajic N, Adamovics J, Bradley D. A preliminary analysis of LET effects in the dosimetry of proton beams using PRESAGE and optical CT. *Appl Radiat Isot.* 2009; 67: 415-418.
- [87] Ramm U, Weber U, Bock M, Krämer M, Bankamp A, Damrau M, Thilmann C, Böttcher HD, Schad LR, Kraft G. Three-dimensional BANG gel dosimetry in conformal carbon ion radiotherapy. *Phys Med Biol.* 2000; 45: N95-N102.
- [88] Low DA, Markman J, Dempsey JF, Mutic S, Oldham M, Venkatesan R, Haacke EM, Purdy JA. Noise in polymer gel measurements using MRI. *Med Phys.* 2000; 27: 1814-1817.
- [89] Baldoc C, Lepage M, Bäck SA, Murry PJ, Jayasekera PM, Porter D, Kron T. Dose resolution in radiotherapy polymer gel dosimetry: effect of echo spacing in MRI pulse sequence. *Phys Med Biol.* 2001; 46: 449-460.
- [90] Watanabe Y, Kubo H. A variable echo-number method for estimating R2 in MRI-based polymer gel dosimetry. *Med Phys.* 2011; 38: 975-982.
- [91] 森慎一郎, 遠藤真広, 古川重夫, 砂岡正良. 3次元線量測定用放射線高感受性MRI用ポリマーゲルの開発. *放射線科学* 2005; 48: 351-356.

- [92] 中島 健雄. 高静磁場 MRI を用いたポリマーゲル線量計による線量分布解析の基礎的検討. 広島大学歯学雑誌 2007; 39, 148-162.
- [93] Trapp JV, Michael G, de Deene Y, Baldock C. Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters. *Phys Med Biol.* 2002; 47: 4247-4258.
- [94] Subramanian B, Ravindran PB, Baldock C. Optimization of the imaging protocol of an X-ray CT scanner for evaluation of normoxic polymer gel dosimeters. *J Med Phys.* 2006; 31: 72-77.
- [95] Hilts M, Jirasek A. Adaptive mean filtering for noise reduction in CT polymer gel dosimetry. *Med Phys.* 2008; 35: 344-355.
- [96] ImageJ ホームページ. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
- [97] 村石 浩. パーソナルコンピュータを用いた医療画像処理の基礎. 日本放射線技術学会雑誌 2010; 66: 260-264.
- [98] 山本修司, 上村逸郎, 浜田修一, 星野洋司. ImageJ で学ぶ実践医用・バイオ画像処理. *INNERVISION* 2004; 88-89.
- [99] Oldham M, Baustert I, Lord C, Smith TA, McJury M, Warrington AP, Leach MO, Webb S. An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry. *Phys Med Biol.* 1998; 43: 1113-1132.
- [100] McJury M, Oldham M, Leach MO, Webb S. Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (PAG) dosimeters: (I) ageing and long-term stability. *Phys Med Biol.* 1999; 44: 1863-1873.
- [101] Kakakhel MB, Kairn T, Kenny J, Trapp JV. Improved image quality for X-ray CT imaging of gel dosimeters. *Med Phys.* 2011; 38: 5130-5135.

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に携わる貴重な機会をいただき、論文作成での御指導、御校閲をいただきました指導教官 筑波大学 医学医療系 脳神経外科 松村 明 教授に深甚なる謝意を表します。

また、本研究での実験ならびにこれに関連した発表に際して、誠意御指導や御助言をいただきました筑波大学 陽子線医学利用研究センター 榮 武二 教授、筑波大学 医学医療系 脳神経外科 柴田 靖 准教授に深謝いたします。

さらにポリマーゲル線量測定を始めとする陽子線実験での陽子線治療装置の取扱および操作・線量計算などのご協力・ご助言をいただきました照沼 利之 助手、安岡 聖 講師、石田 真也 診療放射線技師、佐藤 勝 診療放射線技師に深く感謝申し上げます。また、ポリマーゲル線量計について作製から線量評価まで多くの御助言をいただきました広島国際大学の林 慎一郎 准教授、富永 孝宏 教授、笛吹 修治 教授に深く感謝申し上げます。また、論文作成および投稿、修正での御助言をいただきました茨城県立医療大学 窪田 宜夫 元副学長、島雄 大介 元助教(現 福島県立医科大学 講師) に心より感謝致します。

本研究は、筑波大学 医学医療系 脳神経外科、筑波大学 陽子線医学利用研究センターおよび茨城県立医療大学 放射線技術科学科 教員、茨城県立医療大学附属病院 画像診断 診療放射線技師の支援によるであり、筑波大学 医学医療系 脳神経外科、筑波大学附属病院 放射線部のスタッフ、茨城県立医療大学 放射線技術科学科 教員、茨城県立医療大学附属病院 画像診断 診療放射線技師の皆様のご協力に感謝致します。

最後に大学院在学中における研究活動を支えてくれた妻と両親に心から感謝いたします。

参 考 论 文

参考論文については学術雑誌掲載論文から構成されていますが、著作権者(出版社、学会等)の許諾を得ていないため、筑波大学では電子化・公開していません。

なお、下記については電子ジャーナルとして出版社から公開されています。契約している場合は全文を読むことができます。詳しくは下記のリンク先をご覧ください。

論文 1) <http://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2013.02.011>

また、下記につきましては、オープンアクセス論文になっており、オンラインジャーナルからご覧いただくことができます。

論文 2) <http://dx.doi.org/10.1088/1742-6596/444/1/012031>

論文 3) http://dx.doi.org/10.6009/jjrt.2013_JSRT_69.9.933