とぴっくす

VIP ポリマーゲル線量計による炭素線線量分布評価手法の検討

理化学研究所
前山 拓哉*, 福西 暢尚, 石川 顕一, 古田 琢哉, 深作 和明, 高木 周, 野田 茂穂, 姫野 龍太郎
放射線医学総合研究所
福田 茂一

We study the radiological characteristics of VIP polymer gel dosimeters under 135 AMeV and 290 AMeV carbon beam irradiation. We examine the transverse (or spin-spin) relaxation rate R_2 of the dosimeters quantified by magnetic resonance imaging (MRI) as a function of linear energy transfer (LET) with the help of the particle transport simulation code PHITS. Our results reveal that the response decreases with increasing dose-averaged LET and that the precise dependence varies with incident carbon beam energy. One can explain the energy dependence by taking account of the contribution from fragmentation products. Furthermore, as an application of the measured response-LET relation, we compare experimental and simulated R_2 distribution in a VIP gel formed by a heterogeneous irradiated field, and obtain agreement in overall distribution and range within 10 % and 1 mm–2 mm accuracy, respectively.

Keywords: PHITS, gel dosimeter, three dimensional dose distribution, LET dependence, dose verification

1 はじめに

重粒子線は X 線・γ 線に比べてより高い生物学的効果を有し，優れた線量集中性を持つため，固形がんに対する先進的な治療法として，とりわけ放射線抵抗性を持った難治性のがんに対する高い治療効果が認められてきた．近年では正常組織への不要な被ばくをさらに低減し，がん細胞のみに線量を集中させることを目的とした三次元スキャニング照射法や，呼吸による臓器の動きに同期させた照射法など，より洗練された照射法への取り組みが始まっている．上述の背景から，三次元線量分布を正確かつ簡便に測定出来る線量計の開発が求められている．ポリマーゲル線量計は線量に応じて反応する放射線感受性化合物をゲル中に分散させることで固定化したもので，反応後の生成物の分布を MRI（magnetic resonance imaging）等で読み出すことにより三次元線量分布の測定を可能とする．これまでに，X 線・γ 線を用いた放射線治療で計画される三次元線量分布の検証としてゲル線量計を用いた研究がいくつか報告されている[1]．一方，より複雑な三次元分布を形成でき，高い治療効果を有する重粒子線に対しては，既存の全てのゲル線量計の感度が放射線の線質（重粒子線の場合はイオン種，イオン速度に依存して決まる）に依存して変化するため，MRI 測定値から直接線量を評価することができない[2]．これに対して，我々の研究グループは線質に非依存の新規ゲル線量計の開発[3] ならびに，既存のポリマーゲル線量計の重粒子線に対する特性評価を進めてきた．本誌では既存のポリマーゲル線量計の線量応答度を入射する放射線の線エネルギー付与（LET）に対して評価した結果と LET に対する感度校正曲線を用いることによる重粒子線の三次元線量分布の評価を検討した結果について紹介する．

2 VIP ポリマーゲル線量計の特性評価

低 LET 放射線を用いての特性が比較的よく評価されている VIP（N-vinylpyrrolidone based polymer gel）ゲ

Linear Energy Transfer Dependence of VIP Polymer Gel Dosimeters under Carbon Beam Irradiation
Takuya Maeyama*, Nobuhisa Fukunishi, Kenichi Ishikawa, Takuya Furuta, Kazuaki Fukasaku, Shu Takagi, Shigeho Noda and Ryutaro Himeno (*RIKEN*), Shigekazu Fukuda (*NIRS*),
〒351–0198 埼玉県和光市広沢 2–1 独立行政法人 理化学研究所 仁科加速器研究センター
TEL: 048–467–9463, FAX: 048–461–5301,
E-mail: maeyama@riken.jp

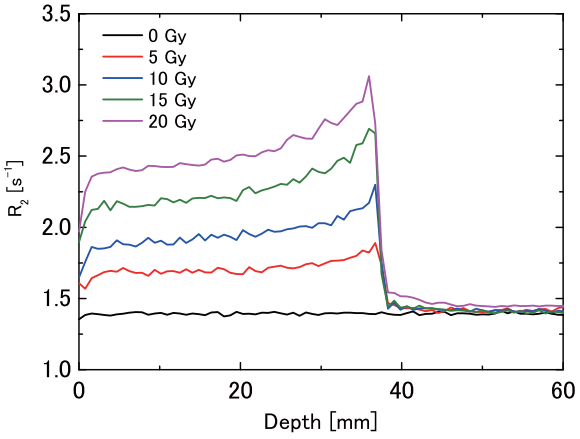

Figure 1. R_2 distribution of VIP gel after irradiation of $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV.

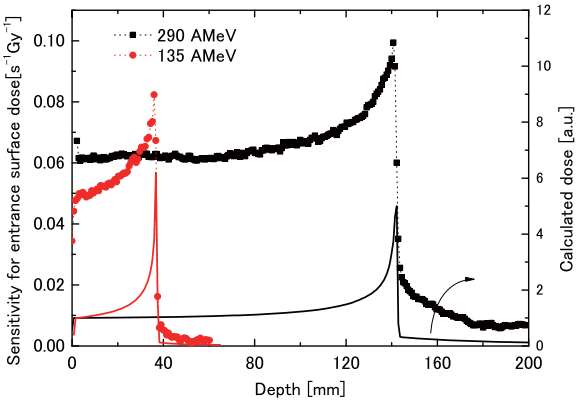

Figure 2. Comparison of sensitivity for entrance surface dose of VIP gel (symbol-dotted line) and calculated dose distribution in VIP gel (solid line) with irradiation of $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV and $^{12}C^{6+}$ 290 AMeV.

ル線量計を用い，重粒子線に対する特性の評価を進めた．このゲル線量計は正常酸素下ゲル線量計とも呼び，放射線誘起の重合反応を阻害する酸素を脱酸素剤により除去している．文献[2,4] を参考に 4 % (w/v) N,N'-メチレンビスアクリルアミド，8 % (w/v) N-ビニル-2-ピロリドン，7.5 % (w/v) ゼラチンおよび少量の脱酸素剤 (0.0008 % (w/v) 硫酸銅 (II)，0.007 % (w/v) アスコルビン酸）により調製し，PET 容器に封入から一日後に照射実験に用いた．照射実験は 135 AMeV（単位核子当たり 135 MeV）の炭素線（RIBF: RI-beam factory, RIKEN）と 290 AMeV の炭素線（HIMAC: Heavy ion beam accelerator in Chiba, NIRS) の二種類を用い VIP ゲル線量計に照射した．照射後のゲル線量計は 1.5 T MRI（Philips）を用い，MR 緩和速度（$R_2 = 1/T_2$）を評価し，その測定条件は turbo mixed シーケンス，TR = 3000 ms，TE_1= 800 ms，TE_2= 20 ms，TI = 200 ms，ETL = 86，pixel spacing = 0.78 mm である．

Figure 1 に $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV 照射時に得られる VIP ゲル線量計の R_2 分布を示す．それぞれ入射表面での線量が 0 Gy，5 Gy，10 Gy，15 Gy，20 Gy と増加することで R_2 が増加する．それぞれの深さ位置における R_2 の値は入射表面付近とピークより後ろの領域以外で，入射表面での線量に対する線形性を持った増加を確認することができた．この入射表面線量に対する R_2 の増加率を評価し Fig. 2 に示した．この図ではゲル中の吸収線量分布を汎用重粒子線輸送計算コード PHITS により計算し比較してある．炭素線の侵入方向の深さが増加するとともに LET が増加し，飛程末端で線量のピーク所謂ブラッグピークを形成するが，ゲル線量計の応答度または感度が LET 増加に伴い低下するため，吸収線量分布に比べて R_2 分布は鋭いピークを持たない．$^{12}C^{6+}$ 290 AMeV を用いた照射実験においても同様に入射表面線量に対する増加率を評価し，PHITS 計算結果と共に Fig. 2 に示してあるが，135 AMeV の結果と比較すると入射表面の LET が低くなるため，$^{12}C^{6+}$ 290 AMeV 入射表面近辺でのゲル線量計の感度は $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV よりも高くなっていることもわかる．これらの結果が示すように放射線の線質によってゲル線量計の感度が異なる場合，R_2 の値から直接線量に換算することは困難である．

そこで，まず，各々の深さ位置における吸収線量に対するゲル線量計の感度を線量平均 LET（LET_{ave}）に対してプロットした（Fig. 3 のシンボル）．この LET_{ave} とは LET の値を線量に対して加重平均した値（Eq. 1）であるが，実際に各々の位置における LET は分布を持つため，その代表値として使用している．

$$LET_{ave} = \frac{\int LET \times Dose(LET) dLET}{\int Dose(LET) dLET} \qquad (1)$$

Figure 3 より，ゲル線量計の感度は LET_{ave} の増加に従い低下していき，放射線誘起の重合反応を引き起こすラジカル生成物の収率が LET 増加に従い減少することと対応している．一方で，入射エネルギーが 135 AMeV と 290 AMeV の結果を比較すると，入射エネルギーが増加することで同じ線量平均 LET での感度は約 10 % 増加している．この原因の一つとして同

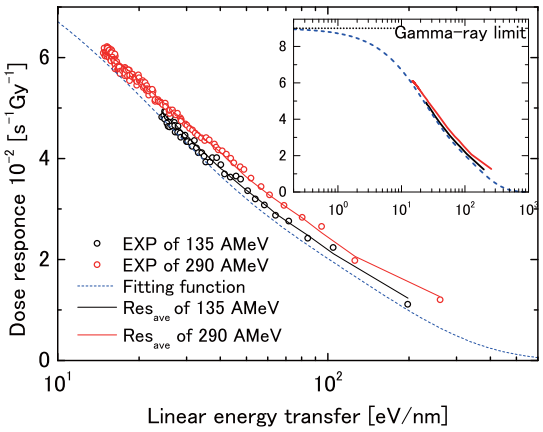

Figure 3. Comparison of VIP gel dosimeter responsivity obtained at different incident energies. Symbols represent experimental results, continuous lines represent dose-averaged responsivity calculated with the PHITS code, and dotted line represents the fitting function obtained from Eq. 4.

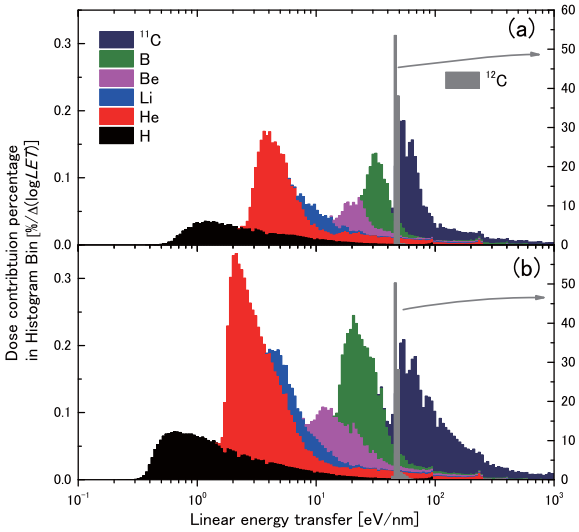

Figure 4. LET distribution as a stacked histogram at the same dose-averaged LET (47 eV/nm) for (a) 135 AMeV and (b) 290 AMeV. Open and solid bars correspond to secondary (left axis) and primary (right axis), respectively. Bin width is $\Delta(\log LET) = 0.054$.

じ LET_{ave} を持つ場合でも実際の LET 分布が異なることによると考えられる．そのため，LET 分布の影響について詳細な検討を進めた．PHITS コードにより計算したある深さ位置における LET 分布を積み上げヒストグラムとして出力した（Fig. 4）．Figures 4(a) と (b) はそれぞれ同じ LET_{ave} の値を持つときの 135 AMeV と 290 AMeV の LET 分布に対応し，縦軸は LET・粒子別にわけた時のそれぞれの線量の寄与率を示す．

一般的に，入射する炭素イオンはターゲットの原子核との核破砕反応を引き起こすため，侵入方向の深さの増加と共に，イオン種の異なった二次粒子が生じる．図からわかることは，一次粒子の LET 分布は狭く，入射エネルギーによる変化はないこと，これに対して二次粒子の LET 分布は幅広く，入射エネルギーの増加と共に分布が広がり，その線量寄与も増加することである．

ここで，理想的に単一な LET（LET_{mono}）における応答度の関数（Eq. 2）を推定し，実験的に評価しているゲル線量計の感度がそれぞれの個別の LET を持った粒子の重ね合わせ照射時の平均的な感度であると仮定して，線量に対して加重平均した感度（Res_{ave}）を Eq. 3）より評価し，実験結果と比較した．

$$\text{Assumed Response} = Res(LET_{mono}) \qquad (2)$$

$$Res_{ave} = \frac{\int Res(LET_{mono}) \times Dose(LET_{mono}) LET}{\int Dose(LET_{mono}) dLET} \qquad (3)$$

単一な LET における感度の関数は，135 AMeV 照射時の感度の線量平均 LET 依存性を参考にし，低 LET 側は報告されている感度の値[4] 0.09 s^{-1} Gy^{-1} に近似するように，高 LET 側では 0 に近似するように，Eq. 4 を用いた．Eq. 4 の y は推定する単一の LET に対する感度（Assumued Response），x は LET_{mono} であり，a_0 と y_0 はそれぞれ 0.09 と 0 に固定した．その他のパラメータは 135 AMeV 照射から得られる実験値を再現できるよう，それぞれ，$a_1 = 0.04847$，$t_1 = 21.04$，$t_2 = 168.0729$ と決定した．

$$y = a_1 \times \exp\left(-\frac{x}{t_1}\right) + (a_0 - a_1) \times \exp\left(-\frac{x}{t_2}\right) + y_0 \qquad (4)$$

Res_{ave} の計算結果は Fig. 3 の実線で示してあり，フィッティングの時に参考にした 135 AMeV の実験データに加えて，290 AMeV の実験結果も同様によく再現できることがわかった．言い換えると，単一の LET に対する感度を評価し，Res_{ave} を計算することで，加速エネルギーに依存する応答度を説明することができた．ここで，加速エネルギーにより Res_{ave} が異なる原因は線量応答と LET の関係が線形ではなく下に凸の関数で

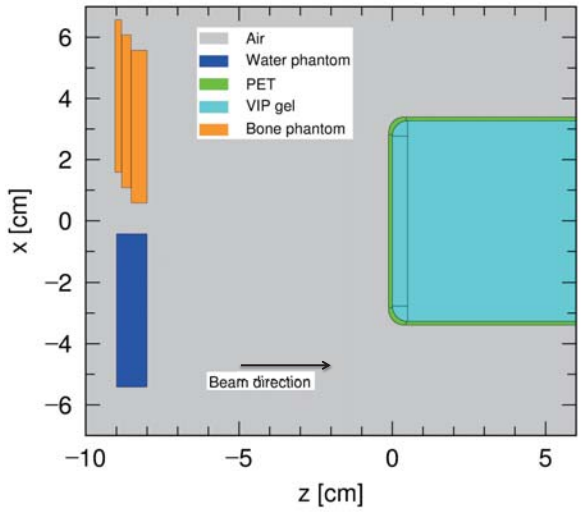

Figure 5. Geometrical setting for non-uniform irradiation. The each placed phantoms are the compact bone phantoms (2 mm, 3 mm and 5 mm) and a water-equivalent phantom (10 mm) in front of the VIP gel dosimeter. The distance between the gel dosimeter and the phantom was 8 cm. The gel dosimeter was sealed into a PET container with a size of 6.8 cm×6.8 cm×11 cm with a wall thickness of 1.2 mm.

あることに起因する．つまり，ゲル線量計の感度を線量平均 LET 依存性としてプロットすると LET 分布に幅があるほど，単一の LET に対する応答度より高くなる．一方で，評価した単一の LET に対する感度の補正関数は本実験条件の範囲内で，実用上，一意にゲル線量計の感度が決定され，R_2 から線量への換算が可能となる．

3 炭素線不均一照射時の線量分布評価

上述の応答度の補正関数を用いることで，不均一な照射を行ったときの線量分布をポリマーゲル線量計により評価しその精度を評価した．不均一な照射は Fig. 5 に示すように VIP ゲル線量計の手前に生体等価ファントムを挿入することで行った．実験は RIBF からの炭素線 135 AMeV を用い，20 Gy 照射後のゲル線量計の R_2 を MRI により評価した．炭素線 135 AMeV をポリマーゲル線量計に 20 Gy 照射した時に得られる写真を Fig. 6 に示してある．目視でも不均一に白濁している様子がわかる．Figure 7 にはポリマーゲル線量計の MRI 測定から得られる実験値（R_2 分布）と PHITS

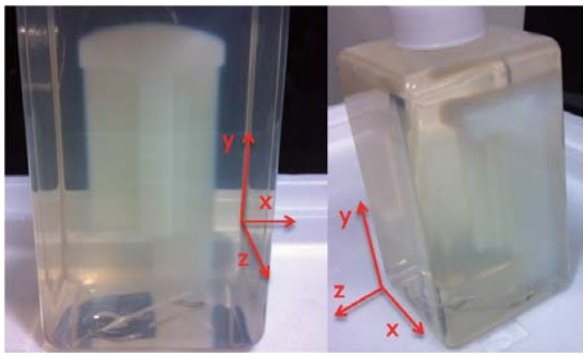

Figure 6. Photographs of VIP gel after 20 Gy irradiation with $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV. X, Y, Z axes show the same direction of Fig. 5.

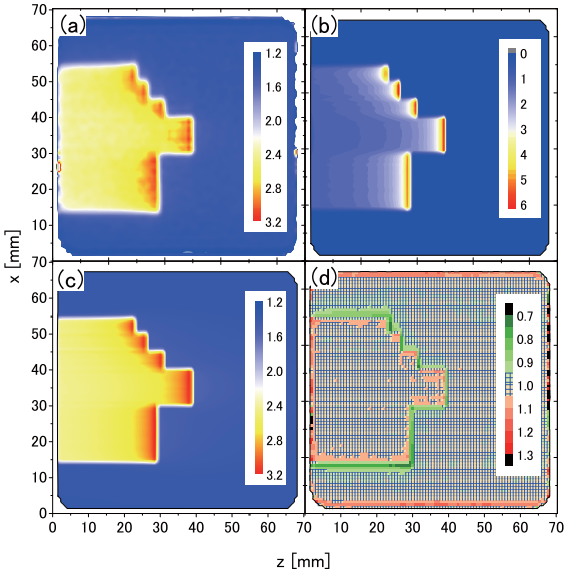

Figure 7. R_2 distribution of a VIP gel dosimeter for a $^{12}C^{6+}$ 135 AMeV with non-uniform irradiation, compared with PHITS simulation results: (a) measured R_2 distribution, (b) calculated physical dose distribution, (c) calculated R_2 distribution, and (d) experimental values divided by calculated values.

コードから計算される分布を示してある．Figure 7 の (a) は実験値，(b) は計算線量分布，(c) は計算 R_2 分布，(d) は実験値/計算 R_2 分布である．ここでは，単純に実験値と計算値をわけて比較するため，シミュレーションされる物理分布を R_2 に換算し比較している（Eq. 5）．

R_0 の値には未照射の VIP ゲルの R_2 平均値 1.39 を用いた．

$$R_2 = \text{Relative dose}(x, y) \times Res_{\text{ave}}(x, y) \times 20\ \text{Gy} + R_0 \quad (5)$$

比較した結果（Fig. 7(d)）から照射領域と未照射領域の境界面以外の線量は ±10 % の差異で実験結果と計算結果はよい一致を示した．また，ブラッグピークの位置は入射表面の位置決め精度（1 ピクセル）と同程度の 1 mm–2 mm の差異で説明することができた．飛程位置以外の境界面で実験値と計算値の差が大きくなる主要な原因として，入射するビームの角度，エネルギー分散などの計算初期条件を詳細にシミュレーションできていないことが挙げられる．一方，LET 依存性を評価することで，X 線を用いた場合と同様に線量分布を評価可能であり，治療用の線量分布検証ツールとして有効である．

4　結論

MRI を用いたポリマーゲル線量計による炭素線線量分布測定法について重粒子線輸送計算コード PHITS を用い検討した．線質に依存するゲル線量計の応答度を LET の関数として評価した場合，重粒子線の侵入深さと共に増加する二次粒子の影響により，線量平均 LET ではゲル線量計の応答度を一意に補正することはできないが，単一の LET に対する応答度をフィッティングにより評価した場合は二次粒子の影響を線量平均応答度の計算により評価できることを明らかにした．この手法を用いた重粒子線線量分布評価の簡易な検証実験から，ゲル線量計は不均一な炭素線二次元線量分布を線量で ±10 %，飛程位置に関しては 1 mm–2 mm の精度で評価可能であった．

〈参 考 文 献〉

1) N. MacDougall, W. G. Pitchford, M. A. Smith, Phys. Med. Biol., 47 (2002) R107.
2) I. Kantemiris, L. Petrokokkinos, A. Angelopoulos, N. Bassler, I. Seimenis, P. Karaiskos, J. Phys. Conf. Ser., 164 (2009) 012055.
3) T. Maeyama, N. Fukunishi, K. L. Ishikawa, T. Furuta, K. Fukasaku, S. Takagi, S. Noda, R. Himeno, S. Fukuda, Radiat. Phys. Chem., 96 (2014) 92.
4) L. Petrokokkinos, M. Kozicki, E. Pantelis, C. Antypas, J. Fijuth, P. Karaiskos, L. Sakelliou, I. Seimenis, J. Instrum., 4 (2009) P06018.