

### 3. 応 用

## 三次元ゲル線量計

広島国際大学 林 慎一郎

#### 1 はじめに

近年、放射線治療の分野において、正常な組織へのダメージを低減しつつ、腫瘍の形に合わせて線量を集中させて X 線照射を行う強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) や、陽子線や炭素線を用いた粒子線治療 (Particle Therapy) などの高精度放射線治療が普及してきている。これらの放射線治療ではその性能に合わせた高い位置精度や線量精度が求められる。通常、治療に先立って X 線 CT (Computed Tomography) 画像などを元に精密な治療計画が立てられる。この精度を検証するために、これまでは電離箱線量計や半導体検出器あるいはフィルムといった、点や二次元の線量計が用いられてきた。一方で、放射線治療計画の更なる品質管理・品質保証 (QC・QA) の観点からその線量評価を三次元的に直接行うことが求められており、その候補のひとつとして三次元ゲル線量計が注目を集めている<sup>1)</sup>。

三次元ゲル線量計は、放射線感受性物質を含む水溶液をゼラチン等のゲル化剤で固化した化学線量計の一群である。放射線照射による溶液中の生成物はゲルマトリクスによって空間的に保持され、その変化を Magnetic Resonance Imaging (MRI) や X 線 CT (X-ray CT)、光学的 CT (Optical CT) を用いて三次元画像として読み出すことにより三次元吸収線量分布を評価することができる。

代表的な三次元ゲル線量計としては、鉄イオンの酸化反応 ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ ) を利用したフリッケゲル線量計、ビニルモノマーのラジカル重合反応 (ポリマーの生成) を利用したポリマーゲル線量計、さらに放射線感受性色素 (吸光度の変化) を利用した色素ゲル線量計などがあり、現在も精力的に開発研究が行われている。

本稿ではこれらの線量計を紹介し、現状と課題について報告する。

#### 2 三次元ゲル線量計

一般にゲル線量計はその組成のおよそ 90 % が水であるため、水 (組織) 等価な線量計である。また、ゲル化する前は液体であるためその形状やサイズを任意に作製することができ、ファントム自身が線量計となることが第一の利点である。その他、三次元ゲル線量計に求められる特性としては、

- 線量応答性 (感度, 線量分解能)
- 時間的, 空間的安定性 (空間分解能)
- 水 (組織) 等価性
- 線量率非依存性
- エネルギー非依存性
- LET 非依存性 (粒子線)
- 照射・測定温度非依存性
- 低毒性 (作製, 廃棄)

などが挙げられる。

##### 2.1 フリッケゲル線量計

フリッケ線量計は照射された水溶液中での鉄イオンの酸化反応 ( $\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$ ) による吸光度の変化を利用した線量計として古くから知られている<sup>2)</sup>。1984年に Gore らはその変化が NMR を用いてスピン緩和速度 ( $R_1 = 1/T_1$ ) の変化として測定できることを示した<sup>3)</sup>。さらにその 2 年後、フリッケ水溶液をゲル化剤で固化したフリッケゲル線量計 (FG) が作製され、MRI を用いた三次元ゲル線量計の先駆けとなった<sup>4)</sup>。

現在では三次元読み出し装置として MRI と光学的 CT のどちらも利用できるが、MRI は任意の形状のゲル線量計を測定することが出来る反面、室温の変化などの温度の影響を受けやすい。一方、光学的 CT は温度変化による影響は小さいものの、測定装置によりゲル線量計の形状に制約がある。

フリッケゲル線量計はその臨床応用に対して現在もその特性改良が進められているが、最大の課題は鉄イオンの拡散による線量分布の散逸 (分解能の低下) である。これを克服するために、生成した鉄 (III) イオンと錯体を形成する Xylenol Orange (Fig. 1) を添加したものの (FXG) が開発されている<sup>5,6)</sup>。その結果、分子量の大きな錯体を形成することにより鉄イオンの拡散が抑制される。さらには線量感度も数 10 倍に増加することが報告されており、1 Gy 程度の線量領域にも適用可

Three-dimensional Gel Dosimeter  
Shin-ichiro HAYASHI (Hiroshima International University),  
〒739-2695 広島県東広島市黒瀬学園台 555-36 広島国際大学保健医療学部  
TEL: 0823-70-4587, FAX: 0823-70-4542,  
E-mail: rin@hs.hirokoku-u.ac.jp

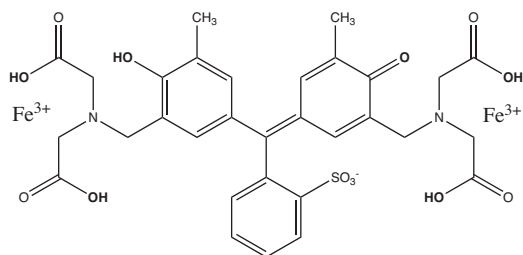


Figure 1. A chemical schematic of Xylenol Orange which can bind one or two ferric ions.

能である。しかし、拡散の抑制は短時間に限られ、長時間の安定性が課題として残されている。また、未反応の鉄(II)イオンの自動酸化の影響も指摘されている。

それらに対する最近のアプローチのひとつとして、フリッケゲル線量計を 290 MeV/n 医療用炭素線に対して適用した実験において、ナノクレイの添加 (NC-FG) により鉄イオンの拡散が大幅に抑制でき、数日後でも分布が安定に保持されることが報告された<sup>7)</sup>。このゲル線量計ではさらに、粒子線において生じるブラッグピークでも、減弱の影響 (LET 依存性) を受けないことから、各種粒子線に対する今後の応用が期待されている。ただし、その感度が数 100 Gy から数 1000 Gy の領域にあり、線量感度の改良が求められている。

## 2.2 ポリマーゲル線量計<sup>8,9)</sup>

ポリマーゲル線量計 (PG) は水溶液中のビニルモノマーの放射線ラジカル重合反応を利用した線量計であり、1992 年に Kennan ら<sup>10)</sup> によってビニルモノマーを含むゲルの NMR 縦緩和速度 ( $R_1 = 1/T_1$ ) が放射線照射によって増加する事が報告されたのが最初である (現在ではよりコントラストの高い横緩和速度 ( $R_2 = 1/T_2$ ) が一般的に用いられている)。

放射線照射によって生成したポリマーは析出・白濁し、その結果、その周辺の水環境 (プロトンのスピン緩和時間) や物理的密度 (減弱係数), あるいは光学濃度 (吸収係数) に変化を与えるので、それらの変化をそれぞれ MRI や X 線 CT, 光学的 CT によって三次元画像として読み出すことにより空間的吸収線量分布を求めることができる。しかし X 線 CT は微小な密度変化をみるためコントラストが低く、光学的 CT は白濁によるビームの散乱の影響を受けるので、これらは読み出し装置としてはあまりポリマーゲル線量計向きではない。従って、一般的には MRI が用いられることが多い。MRI で測定できるため任意の形状や比較的大きなサイズでも扱えるところがポリマーゲル線量計の利点でもある。

ポリマーゲル線量計は主に水、ビニルモノマー、およびゲル化剤からなり、ビニルモノマーのタイプにより 2 種類に大別できる。ひとつは Methacrylic acid (MA,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOH}$ ) を用いた MAG タイプゲル、もうひとつはモノマーとして Acrylamide (AA,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}_2$ ) と架橋剤として *N,N'*-methylene-bisacrylamide (Bis,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) を用いた PAG タイプゲルである。PAG タイプゲルに比べて MAG タイプゲルは 10 倍以上高い感度 (線量応答) を示すが、顕著な線量率依存性や積算依存性を示すのが欠点である。一方、PAG タイプゲルでは MAG に比べて感度は低いものの、線量率や積算による影響が小さいのが利点である。最近、その感度の改良に関して、無機塩の添加により線量感度が大幅に改善されることが報告されている<sup>11,12)</sup>。特に塩化マグネシウムの添加により、PAG タイプゲルでは線量率や積算に依存しない特性を保持したままで 10 倍程度の感度の改善がみられている。また、Acrylamide はその毒性が高いことが指摘されているが、Acrylamide をその誘導体で低毒性の *N*-isopropylacrylamide (NIPAM,  $\text{CH}_2=\text{CHCO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ) で代替できることが報告されている<sup>13)</sup>。従って現時点では、ポリマーゲル線量計としては PAG タイプが最も有望だと考えられている。

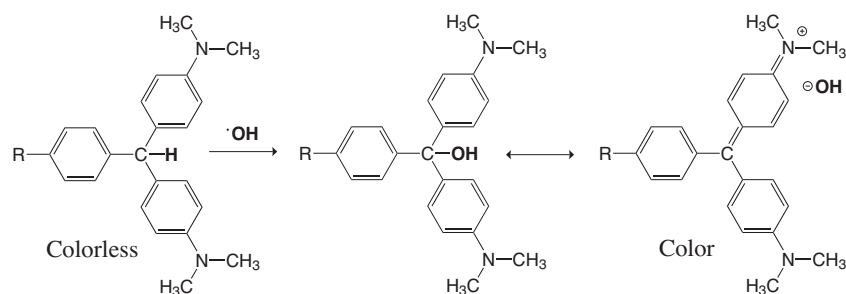


Figure 2. A schematic diagram of  $\text{LMG}(\text{MG}^+)/\text{LCV}(\text{CV}^+)$ . R is H and  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  for LMG and LCV, and the maximum absorption peak is around 621 and 590 nm for  $\text{MG}^+$  and  $\text{CV}^+$ , respectively.

ただし、ポリマーゲル線量計は、作製から照射、撮像までの温度履歴による測定値のバラツキや、MRIの測定自体も温度依存性がある事が難点である。また、ラジカル重合反応を利用しているため酸素による重合阻害を受けるため、不活性ガス置換や酸素除去剤による酸素除去が必要であり、容器も酸素バリア性の高いものに制限される。実際の臨床利用に向けてはこれらを改良した、より安定なゲルの開発が望まれる。

### 2.3 色素ゲル線量計

放射線感受性色素の研究は古くから数多く行われているが、三次元ゲル線量計への適用は2008年頃からBabicとJordanらによって、水等価であり、拡散の影響が無く、光学的CTで測定できる透明な三次元線量計を求めて始められた<sup>14-16)</sup>。

色素としては主にトリフェニルメタン系のLeuco Malachite Green (LMG) と Leuco Crystal Violet (LCV) が用いられている (Fig. 2)。どちらの場合もLeuco体は無色であるが、放射線照射により生じたラジカルにより中心炭素の水素原子が引き抜かれ(酸化)、カチオンとなり発色する。Leuco体は水には不溶であるので、これらを水溶液に溶かし、かつ拡散を抑制するために、界面活性剤を用いて色素をその中心に取り込んだミセルを形成させるのが特徴である。

その一般的組成としては約4 wt%のゼラチン水溶液にそれぞれ微量のLMG (LCV)、界面活性剤 (Triton-X100など)、および増感剤 (Trichloro acetic acidなど)を溶解したものからなる。これらの組成に関しては現在もさまざまな界面活性剤や増感剤、その他の添加剤が試みられており<sup>17-19)</sup>、界面活性剤の代わりに包摂化合物 (Cyclodextrinなど)を用いたゲルも試みられている<sup>20)</sup>。当初<sup>14-16)</sup>は、線量率には依存しないと報告されていたが、その後の研究では線量率依存性だけでなく、自動酸化の影響など、添加剤の種類や量によりその特性が大きく変化することが示唆されており<sup>17-19)</sup>、組成の最適化などまだ多くの改良の余地を残している。しかし、酸素の影響を受けない事やMRIなどの大型装置を必要としないことなどの利点からもさらなる発展が期待されている。

### 3 まとめ

本稿では、現在精力的に研究されている代表的な三次元ゲル線量計を紹介し、その特徴や課題について述べてきた<sup>\*1)</sup>。30年前のフリッケゲル線量計の登場以来、高精度放射線治療装置の進歩とコンピュータを含む三次元読み取り装置の発展により、いくつものゲル線量計が考案され、それらの開発研究が行われてきた。

\*1 本稿では触れられなかったが、蛍光色素を利用したポリマーゲル線量計 (Radio-Fluorogenic Gel) や<sup>1)</sup>、ゲルの代わりにプラスチックで色素を固定した三次元線量計 (PRESAGE<sup>TM</sup>)<sup>1)</sup>の研究も進められている。

しかし、線量率依存性や積算依存性、あるいはゲル化剤や各種添加物の影響など、ゲル中で生じている放射線化学反応の微視的なメカニズムが未だ十分解明されていない点も多く残されている。

ゲル線量計の次のブレイクスルー、そして臨床への普及のためには、あらためて放射線化学的、基礎化学的知見が求められている。

### 〈参考文献〉

- 1) e.g. "Proceedings of International Conference on 3D Radiation Dosimetry (IC3DDose)", J. Phys.: Conf. Ser., 573 (2015), 444 (2012), 250 (2010), 164 (2008).
- 2) H. Fricke, S. Morse, Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med., 18 (1927) 430.
- 3) J. C. Gore, Y. S. Kang, R. J. Schulz, Phys. Med. Biol., 29 (1984) 1189.
- 4) A. Appleby, E. A. Christman, A. Leghrouz, Med. Phys., 14 (1986) 382.
- 5) M. A. Bero, Nucl. Instrum. Methods in Phys. Res. A., 422 (1999) 617.
- 6) L. F. Pirani, L. N. De Oliveira, P. C. D. Petchevist, M. V. Moreira, D. Ila, A. De Almeida, J. Rad. Nuc. Chem., 280 (2009) 259.
- 7) 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.
- 8) C. Baldock, Y. De Deene, S. Doran, G. Ibbott, A. Jirasek, M. Lepage, K. B. McAuley, M. Oldham, L. J. Schreiner, Phys. Med. Biol. 55 (2010) R1.
- 9) 林 慎一郎, 放射線化学, 93 (2012) 23.
- 10) R. P. Kennan, M. J. Maryanski, J. Zhong, J. C. Gore, Proc. Int. Soc. for Magnetic Resonance in Medicine (New York), (1992).
- 11) S. Hayashi, F. Fujiwara, S. Usui, T. Tominaga, Radiat. Phys. Chem., 81 (2012) 884.
- 12) S. Hayashi, H. Kawamura, S. Usui, T. Tominaga, J. Phys.: Conf. Ser., 444 (2013) 012094.
- 13) R. J. Senden, P. De Jean, K. B. McAuley, L. J. Schreiner, Phys. Med. Biol., 51 (2006) 3301.
- 14) S. Babic, J. Battista, K. Jordan, J. Phys.: Conf. Ser., 164 (2009) 012044
- 15) K. Jordan, N. Avvakumov, Phys. Med. Biol., 54 (2009) 6773.
- 16) S. Babic, J. Battista, K. Jordan, Phys. Med. Biol., 54 (2009) 6791.
- 17) J. Vandecasteele, S. Ghysel, S. H. Baete, Y. De Deene, Phys. Med. Biol., 56 (2011) 627.
- 18) A. T. Nasr, K. Alexander, L. J. Schreiner, K. B. McAuley, Phys. Med. Biol., 60 (2015) 4665.
- 19) A. T. Nasr, K. Alexander, T. Olding, L. J. Schreiner, K. B. McAuley, Phys. Med. Biol., 60 (2015) 4685.
- 20) S. Usui, M. Yoshioka, S. Hayashi, T. Tominaga, J. Phys.: Conf. Ser., 573 (2015) 012035.