### 特集記事

## ポリビニルアルコール-ヨウ素錯体の発色を利用した ラジオクロミックゲル線量計の開発

#### 広島国際大学 林慎一郎\*

The development of three-dimensional gel dosimeters for dose evaluation in radiotherapy has been vigorously carried out. In particular, optical CT-based radiochromic gel dosimeters are attracting attention for their convenience. Recently, PVA-I and PVA-GTA-I radiochromic gel dosimeters utilizing the color development caused by the complex formation of polyvinyl alcohol with iodide were proposed. This paper reports on their basic characteristics.

**Keywords:** radiochromic gel dosimeter, polyvinyl alcohol, iodide, reusable, optical CT

#### 1 はじめに

近年,高精度放射線治療の発展にともない,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,放射線化 学反応を利用した三次元ゲル線量計が注目を集めて いる.

代表的なゲル線量計としては,鉄イオンの酸化反応 を利用した Fricke ゲル線量計<sup>1)</sup> や,ビニルモノマーの ラジカル重合反応を利用したポリマーゲル線量計<sup>2)</sup>, 色素の発色(消色)を利用したラジオクロミックゲル 線量計<sup>3)</sup> があり,これらに関する開発研究や臨床応用 が数多く報告されている.

一般に, Fricke ゲルやポリマーゲル線量計は MRI (Magnetic Resonance Imaging)を用いてそのスピン緩 和時間 ( $T_1, T_2$ ) 分布を測定することにより線量分布

Development of radiochromic gel dosimeter using coloration of polyvinyl alcohol-iodide complex

Shin-ichiro HAYASHI\* (*Hiroshima International University*), 〒739–2695 広島県東広島市黒瀬学園台 555–36 TEL: 0823–70–4587, E-mail: rin@hirokoku-u.ac.jp

放射線化学 第113号(2022)

を評価している.元来,三次元ゲル線量計は放射線治 療における線量分布の評価を目的に開発されてきた. そのため臨床に広く普及している MRI を利用できる のは大きな利点である.しかし,実際の臨床では MRI は本来の臨床業務に使用されており,その利用は業務 外や深夜に限られるなど,制限がある場合も多い.ま た逆に,臨床以外の施設ではその価格や付帯設備の点 からも MRI の導入は困難である.MRI 利用に関する これらの問題は Fricke ゲルやポリマーゲル線量計の普 及を妨げている一因でもある.

一方, ラジオクロミックゲル線量計は色調の変化, すなわち吸光度の変化を,光学 CT (Optical Computed Tomography, OCT)を用いて読み取ることで三次元線 量分布を評価することができる. OCT は MRI に比べ て小型かつ低価格で導入でき,ゲル線量計専用の読み 取り装置として運用可能である.また,必要に応じて 自作することも比較的容易である.これは高性能なコ ンピュータの低価格化と画像処理の高速化によるとこ ろも大きい.そのため,OCT を用いた読み取りを前 提としたラジオクロミックゲル線量計が注目を集めて いる.

これまでに報告されたラジオクロミックゲル線量計 に用いられる放射線感受性物質としては、トリフェニ ルメタン系の Leuco Malachite Green (LMG) や Leuco Crystal Violet (LCV) などの有機色素が多く用いられ ている<sup>4-6)</sup>. これらの色素は水には溶け難いため、界面 活性剤により形成されるミセルに取り込んで可溶化し て用いられるのでミセルゲル線量計とも呼ばれる. ミ セルゲル線量計は放射線感受性や透明度が高く、作製 も比較的容易で毒性も低い. ただし、線量率(医療用 加速器の場合,正確にはパルス率(pulse/s),もしくは 平均線量率(Gy/min))依存性や自動酸化、時間的・空 間的安定性(拡散の影響)など、未だ解決すべき問題 も多く残されている<sup>4,7,8)</sup>.

# 2 ポリビニルアルコール–ヨウ素錯体による発色の

#### 利用

近年,有機色素ではなく,ポリビニルアルコール (polyvinyl alcohol, PVA)とヨウ素 (iodide) による発 色を利用した新規なラジオクロミックゲルインジケー ターが報告された<sup>9,10)</sup>.

一般に、ホウ酸を含む希薄な PVA 水溶液や、部分けん化型 PVA 水溶液は、ヨウ化カリウム/ヨウ素(KI/I<sub>2</sub>)水溶液(ヨウ素液)を添加すると、それぞれ無色から青色や赤色に変化することが知られている<sup>11)</sup>.これらの発色は PVA とヨウ素液に含まれるポリ(三)ヨウ化物イオン(I<sub>3</sub>  $\rightleftarrows$  I<sub>2</sub> +  $\Gamma$ )によって形成される電荷移動錯体に起因する.この反応は非常に敏感で、酸化還元滴定の指示薬としても用いられる<sup>12,13)</sup>.一方、I<sub>3</sub> はKI などのヨウ化物塩の水溶液への放射線照射によっても生成することが知られており<sup>14)</sup>、水溶液線量計への応用も報告されている<sup>15)</sup>.

これらの反応を組み合わせて、三好らは、部分けん 化型 PVA と KI、および還元剤としてのシリカナノ粒 子 (sNp)を含む水溶液を、アガロースで固化した無色 半透明のラジオクロミックゲルプレートを作製した<sup>9)</sup>. 彼らはこのプレートに 30 kV-X 線を照射することによ り、吸収線量に応じて赤色に発色することを報告して いる. このインジケーターの最も注目すべき特徴はそ の可逆性である. この発色は sNp の還元作用によって 室温でも1日以内に赤色が完全に消失する. さらにこ のインジケーターは再照射により再び発色させること が可能であった.

一方, 砂川らも類似のインジケーターを報告してい る<sup>10)</sup>. 彼らのインジケーターは, 部分けん化型 PVA と KI を含む点では三好らと同じであるが、アガロースと sNpの代わりにホウ砂 (borax, Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>5</sub>(OH)<sub>4</sub>・8H<sub>2</sub>O) とフルクトース (果糖,  $C_6H_{12}O_6$ ) が含まれている. こ こで、ホウ砂は PVA をゲル化するための物理的な架 橋剤として用いられている。得られたゲルは固化しな いが,高い粘性を示す.(ホウ砂によってゲル化した PVA 水溶液は「スライム」と呼ばれる玩具として知ら れている<sup>16</sup>) また、フルクトースは還元剤(還元糖) として働く.このゲルインジケーターも、照射前は無 色でほぼ透明であるが,照射により赤く発色する.砂 川らはこのインジケーターに 150 kV-X 線を 10 Gy ま で照射し,吸収線量とピーク波長である 490 nm にお ける吸光度との間に線形関係があることを示した。さ らに、この呈色は 45 °C で数時間加熱することにより 急速に消色(初期化)させることができ,再利用可能 であった.

これらの系で生じている反応は以下のスキームで表 される;

$H_2O \xrightarrow{\text{irradiation}} R^{\bullet}$	(Radiolysis)	(1)
$3I^- (+R^{\bullet}) \longrightarrow I_3^-$	(Oxidation)	(2)
$\text{PVA} + \text{I}_3^- \rightleftarrows \text{PVA-I}$	(Complexation: colored)	(3)
$PVA-I \xrightarrow{heating} PVA + I_3^-$	(Dissociation: decolored)	(4)
heating		

 $I_3^-$  (+reductant)  $\xrightarrow{\text{heating}} 3I^-$  (Reduction: initialized) (5)

まず,ヨウ化物イオン ( $\Gamma$ ) が水の放射線分解によっ て生じたラジカル ( $\mathbf{R}^{\bullet}$ ) によって酸化され,ヨウ素分 子 ( $\mathbf{I}_2$ ) が生成する<sup>12</sup>).  $\mathbf{I}_2$  は水に難溶だが,近くの  $\Gamma$ と直ちに結合し,水に可溶な  $\mathbf{I}_3$  が形成される.  $\mathbf{I}_3$  は, 部分けん化型 PVA の偏在した残留アセチル基と電荷 移動錯体 (PVA-I) を形成し,赤く発色する<sup>17</sup>). この PVA-I 錯体は加熱すると解離し,消色する.ここで直 ちに冷却すると再び錯体が形成されて発色するが,加 熱を続けることにより,還元剤 ( $\mathbf{sNp}$ , フルクトース) の働きによって,  $\mathbf{I}_3$  が  $\Gamma$  に完全に還元され,初期化 (脱色) することができる.

筆者らは砂川らのゲルインジケーターを元に,OCT による三次元線量測定に使用するための新規なラジ オクロミックゲル線量計を報告した<sup>18-20)</sup>.本稿では物 理架橋を利用してゲル化(固化)した PVA-I ラジオ クロミックゲル線量計<sup>18,19)</sup>と,化学架橋を利用した PVA-GTA-I ラジオクロミックゲル線量計<sup>20)</sup>について その概要を紹介する.

#### 3 PVA-I ラジオクロミックゲル線量計

筆者らが作製した PVA-I ゲル線量計の組成を Table1 に示す.このゲル線量計は,部分けん化型 PVA(けん 化度:86 mol%-90 mol%,平均重合度:1000),KI,フ ルクトース,ゲランガム(GG),および蒸留水からな る.ゲル化剤として用いた GG は植物組織培養でよく 使用されるゲル化剤である.GG ゲルは透明度が高く, 微量の陽イオン(ここでは K<sup>+</sup>)による物理架橋によっ てゲル化する.また,一度ゲル化すると100℃以上に 加熱しても融解せず熱安定性が高い.作製した試料は 照射前にインキュベーター内で,45℃で12時間加熱 して初期化(消色)できる.照射は主に,実際の放射線 治療に用いられる医療用線形加速器(Varian/BrainLAB Novalis Tx, USA)からの6 MV-X 線を使用している. 照射された試料の吸収スペクトルは,室温(15℃-

Table 1. Compositions of PVA-I and PVA-GTA-I gels prepared in this study. The concentrations of water, PVA and GG are in weight percent (wt%). The additives were added on a molar basis into a constant amount of water (per 1000 g). For convenience, this is represented by M (mol/1000 g  $H_2O$ ).

Base solution(100 wt%)	PVA-I	PVA-GTA-I
Water	98.6 wt%	90.0 wt%
Polyvinyl alcohol (PVA)	1.0 wt%	10.0 wt%
Gellan Gum (GG)	0.4 wt%	
Additives		
Potassium iodide (KI)	100 mM	100 mM
Fructose	100 mM	100 mM
Glutaraldehyde (GTA)		10 mM
Glucono- $\delta$ -lactone (GDL)		100 mM



Figure 1. Samples irradiated at 0 Gy–25 Gy. (Reprinted with some modifications from Ref. 19, with the permission of Elsevier publishing)

20°C)でUV-Vis 分光光度計を使用して測定した.す べての吸光度(Abs.)は,蒸留水を参照として較正を 行った.照射による吸光度の変化(ΔAbs.)は,照射さ れた試料のスペクトルから非照射試料のスペクトルを 差し引くことによって評価した.

Figure 1 に照射後の試料 (PMMA キュベット:光路 長 1 cm)を示す. 照射前は無色透明であるが, 照射後 は吸収線量に応じて赤く発色する. Figure 2 はそれら の吸収スペクトルを示している. この吸収スペクトル は 490 nm 付近を中心にほぼ単一の吸収ピークを示す.  $I_3$  (ヨウ素液)は 350 nm 付近に吸収ピークをもつが, それが見られないことから生成した  $I_3$  は, ほぼ全て PVA と錯体を形成していると考えられる. 発色は照射 後の数時間は徐々に増加する. これは生成した  $I_3$  が



Figure 2. Absorption spectra of the samples irradiated at 0 Gy–25 Gy. (Reprinted with some modifications from Ref. 19, with the permission of Elsevier publishing)

PVA の錯体形成サイトへ移動(拡散)するのに少し時 間がかかることを示唆している.しかし,その発色は 照射後数時間で一定になる.

Figure 3 は吸収線量(0 Gy-25 Gy)と490 nm におけ る吸光度変化(ΔAbs.)の線量応答を示しており,良い 直線性を示す. さらに Fig. 4 は 200 Gy までのより高 い線量領域での応答と照射された試料を示している. (ただし, Fig. 4 の照射は<sup>60</sup>Co 線源からのγ線を用い ている.)これらの結果から, PVA-I ゲル線量計が非常 に広い線量領域で直線的な応答を示すことがわかる. 200 Gy 以上照射した場合でも,目視ではより濃い発色 が確認されたが分光計の測定範囲を超えたので現時点 では測定できなかった.より薄い試料を用いればさら に高い線量領域まで測定可能だと思われる.

次に,照射後の試料をインキュベーター内で15℃ で保存し,その後3日間の線量応答の経時変化を調べ た結果をFig.5に示す.照射3日後の測定まで退色は 見られず,安定した読み取りが可能であった.

また,照射と初期化を繰り返し行った(再利用した) 場合の線量応答も調べられた.一度,Fig.1のように 照射された試料を45℃で12時間,インキュベータ内 で加熱して初期化(還元・消色)した後,同じ様に照 射と測定を2度繰り返した.結果は線量応答に変化は なく,良い再現性を示した.これまでに10回以上の



Figure 3. Dose-response of PVA-I and PVA-GTA-I gel dosimeters irradiated at up to 25 Gy. (Reprinted with some modifications from Ref. 20, with the permission of IOP publishing)

再利用が可能であることを確認しているが<sup>21,22)</sup>,水溶 性ゲルのため加熱や保存状態による水分の蒸発や離水 の影響は無視できないと考えている.実用のための再 利用性に関しては今後さらなる検証と改良が必要であ ろう.(繰り返し利用の影響はFig.5とほぼ同じ図と なるので割愛する.)

Figure 6 は線量率を変えて 10 Gy 照射した場合の吸 光度の変化を示している. この結果は PVA-I ゲル線量 計の応答が線量率に依存しないことを示している.

さらに、Fig.7は試料の半分だけ照射した場合の境 界付近の空間分布の経時変化を示している.縦軸は図 中に示された試料写真の軸方向に沿った境界を跨ぐ関 心領域(ROI, 黄色の網掛け部分)のグレイ値(grayvalue, GV)を規格化している.結果は、わずかに勾 配が変化するものの2日程度ではその変化はほとんど バラツキの内に入っており、照射後一両日中に読み取 れば線量分布の経時変化は無視できると考えられる.

その他, PVA-I ゲル線量計は二次元でも利用可能 である<sup>21,22)</sup>. デモンストレーションとしてシャーレ (9 cmø)内に作製した薄膜へ任意の形状を照射したも のを Fig. 8 に示す. 左はフラットベッドスキャナで読 み取った画像で,右はその blue channel のみ取り出し た画像である. 複雑な分布も比較的明瞭に読み出すこ



Figure 4. Dose-response of PVA-I gel dosimeter irradiated at up to 200 Gy and the sample pictures. (Reprinted with some modifications from Ref. 19, with the permission of Elsevier publishing)



Figure 5. Dose-responses for 3 days after irradiation. The data points almost overlap, respectively. (Reprinted from Ref. 19, with the permission of Elsevier publishing)



Figure 6. Dose-rate dependence of PVA-I and PVA-GTA-I gel dosimeters for the absorbance at the same dose (10 Gy). (Reprinted with some modifications from Ref. 20, with the permission of IOP publishing)



Figure 7. Temporal stability of the dose distribution in the half-irradiated PVA-I gel dosimeter. (Reprinted with some modifications from Ref. 19, with the permission of Elsevier publishing)



Figure 8. PVA-I gel dosimeter irradiated with a relatively intricate dose distribution (left), and its processing image (right).

とができている.ゲル線量計は任意の形状で作製する ことができ,特に PVA-I ゲル線量計は再利用可能で, ポリマーゲル線量計で見られるような酸素による反応 阻害も受けないのでこれまでフィルムで行ってきた表 面線量計測への応用も期待される.また,厚みも任意 に変えることができるので表面近傍の深さ方向の情報 も取得できるかもしれない.

この様に, PVA-I ラジオクロミックゲル線量計は, 高い感度,透明性,空間・時間安定性,線量率非依存 性,広い線量範囲など,他のラジオクロミックゲル線 量計と比較して優れた特性をもっている.さらに初期 化して再利用できる点はこれまでのゲル線量計にはな いユニークな特性である.

#### 4 PVA-GTA-I ラジオクロミックゲル線量計

これまで Fricke ゲル線量計のゲル化剤はゼラチン が多く用いられてきた.近年,マトリクスとしてグ ルタルアルデヒド (Glutaraldehyde,GTA)で化学架 橋された PVA を使用するタイプの Fricke ゲル線量計 (PVA-GTA-Fricke ゲル線量計)が報告されている<sup>23,24)</sup>. PVA-GTA マトリックスを採用することにより,高い 透明性,照射によって生成する Fe<sup>3+</sup>の低い拡散性,お よびより高い線量感度といった改良が報告されてい る.PVA-GTA マトリックスを PVA-I ゲル線量計に適 用できれば,ゲル化剤は不要となり,透明度も高くな ることが期待できる.そこで,PVA-GTA マトリック スを使用した PVA-I ゲル線量計 (PVA-GTA-I ゲル線量 計)を試作した<sup>20)</sup>.

PVA-GTA-I ゲル線量計の組成を Table 1 に示す。 PVA-GTA-I ゲル線量計では PVA-GTA-Fricke ゲルに



Figure 9. Absorption spectra of non-irradiated PVA-GTA-I and PVA-I gel dosimeters immediately after initialization (annealing). (Reprinted from Ref. 20, with the permission of IOP publishing)

做って PVA 濃度を 10 wt% とし,GG の代わりに架 橋剤として GTA を使用している.さらに架橋を促 進するための酸触媒としてグルコノデルタラクトン (Glucono-δ-lactone,GDL)を添加している.すべての 試薬は室温での調合が可能で,容器に充填後,45 °C で 12 時間加熱することにより固化する.化学架橋ゲ ルであるため熱安定性が高いのが利点である.照射, および測定は PVA-I ゲル線量計と同様に行った.その 結果,PVA-GTA-I ゲル線量計の基礎特性は透明度と線 量感度以外は PVA-I とほぼ同じであった。

Figure 9 に照射前(初期化後・未照射)の試料の吸収 スペクトルを,比較のため PVA-I ゲル線量計とあわせ て示す。これは試料のバックグラウンドに対応する。 測定波長(ピーク波長)の 490 nm(図中点線)におけ る吸光度は、PVA-I では約 0.04 であるが、PVA-GTA-I では約 0.002 であり,大幅に透明度が高く(散乱に起 因するバックグラウンドが低く)なっていることがわ かる。これはゲル線量計を大型化した場合や低線量を 評価する場合に有利である。

また、PVA-GTA-I ゲル線量計の線量応答は Figure 3 に示すように PVA-I ゲルと比較して 3 倍近い感度の向 上が見られる。予備研究<sup>25)</sup> において、酸触媒である GDL の濃度を高くすると線量感度も高くなることが わかっており、この増感効果は GDL による pH の効果 だと考えている.しかし、GDL の濃度を高くし過ぎる と自動酸化(自然発色)の影響が無視できなくなるの で GDL の濃度は今回の組成で最適化されている.ま た、酸を用いることにより初期化(還元)し難くなる ので今後改良が必要である.

PVA-GTA-I ラジオクロミックゲル線量計に関するその他の詳細は近日, 欧文誌にて報告予定である.

#### 5 まとめ

本稿では PVA とヨウ素の錯体形成による発色を利 用した新規なラジオクロミックゲル線量計について報 告した. PVA-I (PVA-GTA-I) ゲル線量計ではこれまで のラジオクロミックゲル線量計が示す線量率依存性や 拡散の問題が克服されており,このゲル線量計が OCT ベースの線量計として有用であることが期待できる. しかし,自動酸化の抑制や感度の向上,再利用性など 改善すべき課題も多く残されている.今後,新規組成 の探索や OCT の開発とあわせて,臨床応用を進めて いく予定である.

#### 謝辞

X線照射には広島平和クリニックの小野 薫先生は じめスタッフの皆様のご協力をいただきました.コバ ルト照射には広島大学の田中 憲一先生のご協力をい ただきました.全ての共同研究者の皆様に深く感謝い たします.なお、本研究は科学研究費補助金(課題番 号 17K09072,20K08039)の助成を受けて実施してい ます.

#### 〈参考文献〉

- 1) L. J. Schreiner, J. Phys.: Conf. Ser., 3 (2004) 9.
- 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.
- 3) S. Usui, Jpn. J. Med. Phys., 37 (2017) 95.
- S. Babic, J. Battista, K. Jordan, J. Phys.: Conf. Ser., 164 (2009) 012044.
- K. Jordan, N. Avvakumov, Phys. Med. Biol., 54 (2009) 6773.
- S. Babic, J. Battista, K. Jordan, Phys. Med. Biol., 54 (2009) 6791.
- 7) A. T. Nasr, K. Alexander, L. J. Schreiner, K. B. McAuley, Phys. Med. Biol., 60 (2015) 4665.
- P. Sun, Y. C. Fu, J. Hu, N. Hao, W. Huang, B. Jiang, Radiat. Meas., 85 (2016) 116.
- H. Miyoshi, Y. Mashiko, S. Maeda, K. Yamada, J. Mastumura, J. Radioanal. Nucl. Chem., 308 (2016) 469.

- T. Sunagawa, G. Harvel, Y. Aoki, M. Umeda, J. Hayami, K. Sakakibara, H. Gotoh, T. Ebina, M. Taguchi, N. Nagasawa, S. Yoshihashi, M. Hatashita, K. Kume, T. Sakura, Mem. Fukui Univ. Technol., 47 (2017) 105.
- 11) S. A. Miller, A. Bracken, J. Chem. Sci., (1951) 1933.
- F. D. Snell, C. T. Snell, Colorimetric Method of Analysis, 3 (1953) 54.
- T. Yoshinaga, T. Shirakata, H. Dohtsu, H. Hiratsuka, M. Hasegawa, M. Kobayashi, T. Hoshi, Anal. Sci., 17 (2001) 333.
- 14) T. Sawai, Y. Shinozaki, G. Meshitsuka, Bull. Chem. Soc. Jpn., 39 (1966) 951.
- R. O. Rahn, H. M. Gerstenbergb, G. A. Vavrina, Appl. Radiat. Isot., 56 (2002) 525.
- 16) E. Z. Casassa, A. M. Sarquis, C. H. Van Dyke, J. Chem. Educ., 63 (1986) 57.
- S. Hayashi, C. Nakano, T. Motoyama, Kobunshi Kagaku, 20 (1963) 303.
- 18) S. Hayashi, K. Ono, K. Fujino, S. Fujimoto, J. Phys.: Conf. Ser., 1305 (2019) 012031.
- 19) S. Hayashi, K. Ono, K. Fujino, S. Ikeda, K. Tanaka, Radiat. Meas., 131 (2020) 106226.
- 20) S. Hayashi, K. Ono, K. Fujino, R. Kurihara, J. Phys.:

Conf. Ser., 2167 (2022) 012014.

- K. Ono, K. Fujino, R. Kurihara, S. Hayashi, Y. Akagi, Y. Hirokawa, Phys. Med. Biol., 66 (2021) 205001.
- 22) K. Ono, K. Fujino, S. Hayashi, Y. Akagi, Y. Hirokawa, Radiat. Meas., 135, (2020) 106340.
- 23) S. Gallo, G. Gambarini, I. Veronese, S. Argentiere, M. Gargano, L. Ianni, C. Lenardi, N. Ludwig, E. Pignoli, F. d'Errico, Radiat. Phys. Chem., 160 (2019) 35.
- 24) A. Marini, L. Lazzeri, M. G. Cascone, R. Ciolini, L. Tana, F. d'Errico, Radiat. Meas., 106 (2017) 618.
- 25) J. E. Taño, S. Hayashi, S. Hirota, C. A. B. Gonzales, H. Yasuda, Radiat. Meas., 134 (2020) 106311.

#### 〈著者略歴〉

林 慎一郎:平成3年広島大学大学院理学研究科化学 専攻博士課程後期退学,同年より広島大学理学部附属 微晶研究施設助手,同大学理学部物理学科助手,平成 10年より広島国際大学保健医療学部診療放射線学科専 任講師,助教授,准教授を経て令和3年より現職(広 島国際大学保健医療学部診療放射線学科教授),博士 (理学),専門:物理化学,医療工学,趣味:読書,温 泉,孤独のグルメ.