

## 重粒子線治療用ポリマーゲル線量計の開発



廣木 章博

Hiroki Akihiro

((国研)量子科学技術研究開発機構 量子ビーム科学研究部門 高崎量子応用研究所)

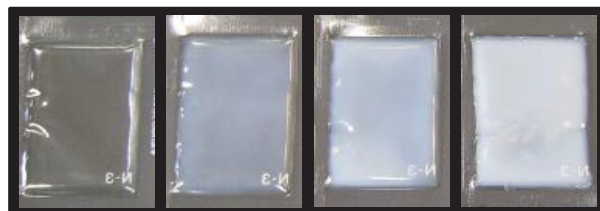
## 1 はじめに

厚生労働省発表の平成 27 年人口動態統計によれば、日本国民の約 3 人に 1 人が「悪性新生物 (がん)」で亡くなっている。がんの治療には、主に、外科的手術療法、抗がん剤による化学療法、そして放射線療法がある。放射線療法は、体の機能や形態を保ったまま治療できることはもちろん、治療装置の高度化・進歩に伴う治療成績の向上などの理由から注目を集め、近年、放射線療法を受ける患者数は増えてきている。「強度変調放射線治療 (IMRT)」, 陽子線や炭素線を用いる「粒子線治療」などの高精度放射線治療では、がんの周りの正常組織へのダメージを極力抑えつつ、がんの形に合わせて有効な線量の付与が可能となっている。このようながん患部への的確な照射のためには、高い位置精度や線量精度が求められることから、患者への放射線照射・治療に先立ち、X 線 CT や MRI 画像などをもとにした綿密な治療計画が策定される。この線量の検証には、人体を模擬した材料と線量計 (主に、電離箱やガフクロミックフィルム線量計) が一般的に用いられる。治療の品質管理・品質保証の観点から、最近では、電離箱やフィルム線量計による点や面の線量評価に代わり、立体的な (3 次元の) 線量分布の評価が求められてきている。3 次元線量評価ツールとして注目を集めているのが、ポリマーゲル線量計である。本稿では、(国研)量子科学技術研究開発機構 (量研) で研究開発してきたポリマーゲル線量計材料について

て、炭素線に対する特性を主に紹介する。更に、(株)柴田合成、群馬県立群馬産業技術センター、量研と 3 者でのコンソーシアム形成による、3 次元ポリマーゲル線量計の実用化への取り組みについても紹介する。

## 2 ポリマーゲル線量計

ポリマーゲル線量計は、マトリクス of 「ゲル」と放射線検出液の「モノマー水溶液」から成り、水が主成分 (約 90%) の生体等価な化学線量計である。照射前、無色・透明なポリマーゲル線量計は、放射線に曝されると、ゲル中のモノマーがラジカル重合してポリマーを生成し、白濁する (生成したポリマーにより可視光が散乱されるため、白く見えるようになる)。図 1 に示すように、白濁の度合いは、線量に応じて変化するため、照射後の白濁度合いを評価することで、線量を見積もることができる。ここで、ゲル中では生成ポリマーの拡散が妨げられるため、白濁度合いの分布・空間情報を保持でき、3 次元の

図 1 コバルト 60 線源からの $\gamma$ 線を照射したポリマーゲル線量計材料の様子

左から未照射, 1 Gy, 2 Gy, 5 Gy 照射

線量分布を得ることが可能となっている。

既報のポリマーゲル線量計では、マトリクスにゼラチンゲルが、モノマーにアクリルアミドが用いられている<sup>1)</sup>。ゼラチンゲルは、物理的に架橋したゲルのため、熱に弱く、体温程度の温度で再溶解してしまい、白濁領域（空間的な線量分布情報）消失が危惧される。一方のアクリルアミドは、劇物であるため、取扱いに注意を要する。そこで筆者らは、熱で溶解しない化学的に架橋したゲル（放射線架橋ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）ゲル）と低毒性モノマー（メタクリル酸エステル）に着目し、新しいポリマーゲル線量計材料を作製した<sup>2, 3)</sup>。

### 3 ポリマーゲル線量計材料の作製

ポリマーゲル線量計材料の作製は、以下の工程で行われる。① HPC 水溶液（20 wt%，ペースト状態）を冷却プレスにより成膜（厚さ 1 mm）。② サンプルに電子線（2 MeV，2 mA）を照射し、架橋 HPC ゲルを作製。③ 架橋 HPC ゲルを水洗浄し、未架橋の HPC を除去後、真空乾燥。④ 乾燥 HPC ゲルを所定濃度の低毒性モノマー水溶液（2-ヒドロキシエチルメタクリレート（HEMA），ポリエチレングリコールジメタクリレート（9G），及び脱酸素剤であるテトラキスヒドロキシメチルホスホニウムクロリド（THPC）を含む水溶液）に浸漬。⑤ モノマー水溶液を含み膨潤したシート状ゲルをポリエチレン/ナイロン製の袋に入れ、真空パック。更に、3次元線量分布評価用ポリマーゲル線量計については、上記シート状ゲルを積層することにより試作した。

### 4 重粒子線に対する応答性

作製したポリマーゲル線量計材料に対する重粒子線の照射は、量研放射線医学総合研究所の HIMAC で実施した。実際の治療に使用される炭素線（290 MeV/u）照射後の白濁度合いを吸光度（紫外可視分光光度計により測定）で評価した結果、照射サンプルの吸光度は、線量増加に伴い増加することを確認できた（図 2）。なお、照射に伴う白濁化挙動は、量研高崎量子応用研究所のコバルト 60 線源からの  $\gamma$  線や治療用線形加速器 LINAC からの X 線に対しても観察され、いずれの放射線に対しても線

量増加に伴う吸光度増加が確認されている。ポリマーゲル線量計の放射線感度（単位線量あたりの吸光度増分）は、モノマー水溶液中の 9G 濃度が増えるほど増加した。これは、二官能性モノマーの 9G の増加により重合反応や分岐構造の形成が促進された結果、白濁因子である散乱光強度の大きいポリマー微粒子がゲルマトリクス中で生成したためと考えられる。また、HEMA と 9G の組成比を調整するだけでなく、トータルのモノマー濃度や THPC 濃度を増加することで、放射線感度を制御・向上できることが分かっている<sup>3)</sup>。

ポリマーゲル線量計は、ラジカル重合反応を利用しているため、白濁度合いは線量率依存性を示す。様々な線量率でトータル 5 Gy 照射した結果を図 3 に示す。高い線量率で照射するほど白濁度合いが低くなることが観察された<sup>4)</sup>。これは、高線量率の照射では、ラジカルの再結合や不均化（停止反応）が

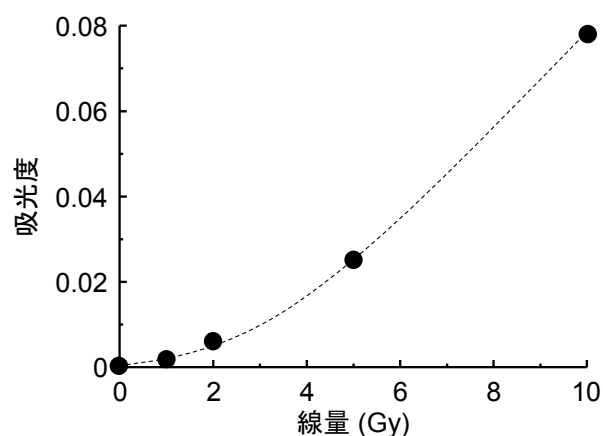


図 2 ポリマーゲル線量計材料の線量応答性

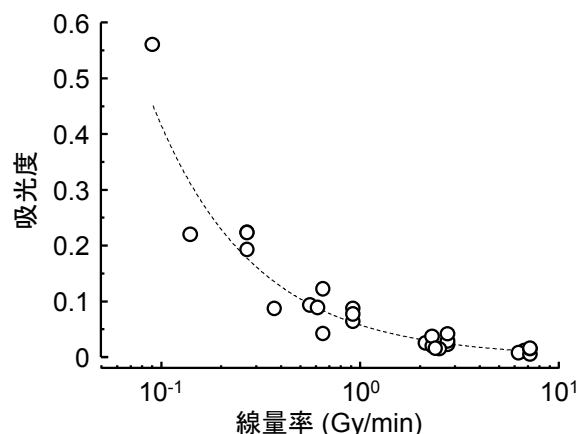


図 3 炭素線を 5Gy 照射したポリマーゲル線量計材料の吸光度

起きやすくなるため、ポリマー粒子の数や粒径が減少し、吸光度が減少したと考えられる。

炭素線の水中飛程に沿った線量変化について、シート状ポリマーゲル線量計材料を複数枚用いることで評価を試みた。図4に示すように、サンプルを炭素線と直交するように水槽中に配置し、コリメータで調整した2×2 cm<sup>2</sup>の照射野で照射した。様々な深さにおける吸光度を図5に示す。吸光度は、ブラッグピーク付近（水換算で148 mm）で最大となることが確認できた。更に、水中飛程の短い（水槽入射直後の）場所に配置したサンプルは、透明と白濁の境界が明瞭で、白濁領域と設定した照射野は同じ大きさとなっているが、水中飛程の増加に伴い白濁領域が広がり、ブラッグピーク付近に配置したサンプルで最大となることを確認できた（図6）。こ

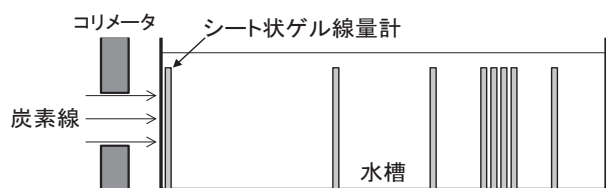


図4 炭素線照射におけるサンプルの配置図

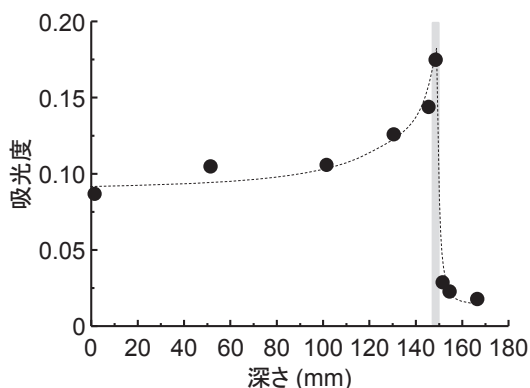


図5 炭素線照射における吸光度の深さ分布

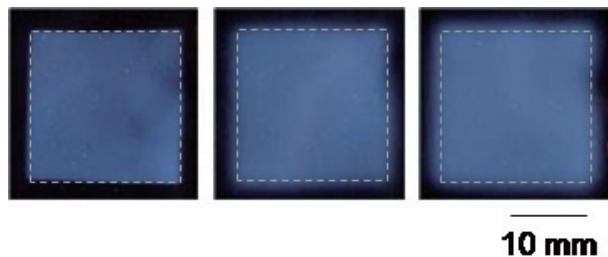


図6 各深さでの白濁領域の変化。左から深さ1 mm, 130 mm, 148 mmに配置したサンプル

破線：コリメータで設定した照射野（20 mm × 20 mm）

のように、ポリマーゲル線量計材料を用いることで、炭素線が水中で散乱する様子を可視化できる。

## 5 3次元線量分布評価の試み

照射後のサンプルの白濁度合いは、前述の紫外可視分光光度計の他に、市販の光学スキャナを利用することでも評価可能である。白濁度合い（吸光度）は、スキャン画像データ（RGB値）から次式により算出される。

$$\text{吸光度 (O.D.)} = \text{Log}_{10}(\text{R}_0/\text{R})$$

ここで、R<sub>0</sub>は、ポリマーゲル線量計の未照射領域の値である。

ガフクロミックフィルムによる線量評価と同様に、線量-吸光度検量線に基づき、2次元の線量分布情報を簡便に取得することが可能である<sup>5)</sup>。このような評価法により各ゲルシートの線量分布情報を取得し、次いでコンピューター上で3次元に再構成することで、3次元線量分布評価を試みた。

シート状ゲル線量計材料を容器内に積層することで作製した立体形状のポリマーゲル線量計を、人体を模擬した水槽（水ファントム）に入れ、中心付近にブラッグピークが来るように水平4方向から炭素線を照射した結果を図7に示す。エネルギー付与領域が重なった中心付近だけが白濁しており、高線量領域を視認・可視化できた。また、各深さの線量分布データを再構成することで3次元線量分布を取得できた。ここで、分解能は、シート面（X-Y軸）では約0.1 mm（スキャナ解像度200 dpi）、積層方向（Z軸）では約2 mm（シートの厚さ）である。

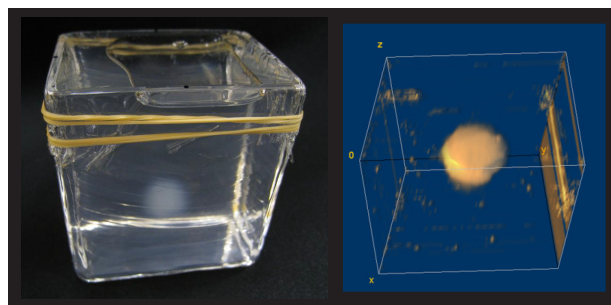


図7 炭素線照射したポリマーゲル線量計材料の様子（左）と3次元画像データ（右）

## 6 実用化に向けた取り組み

3次元ポリマーゲル線量計の実用化に向けて、「群馬がん治療技術地域活性化総合特区」に指定された群馬県やNPO法人北関東産官学研究会の支援を受け、モノづくりのノウハウや量産化技術を有する(株)柴田合成と測定評価技術を有する群馬県立群馬産業技術センターと地域コンソーシアムを形成した。平成26年度戦略的基盤技術高度化事業(サポイン事業)に「3次元ポリマーゲル線量計の開発」が採択されてからは、柴田合成が中心となり製造工程の課題抽出・改善を図り、製品化に向け精力的な研究開発が進められている。例えば、実験室レベルではゲルを柔らかなポリエチレン/ナイロン袋でパックしていたため形状が安定せず誤差拡大の要因となっていたが、ポリエチレン/ナイロン袋に代わり、薄肉プラスチック容器(柴田合成の高度なプラスチック成形加工技術を活用して作製)を使用することで誤差低減・精度向上に成功した。他にも量産技術の改良を重ね、現在は、3次元線量分布評価用ポリマーゲル線量計のプロトタイプ完成に至っている(図8)。更に、スキャン画像の取り込みと3次元再構成を一括して行うソフトウェアの開発も進められており、X線CTやMRI測定した画像との比較や重ね合わ

ゲルを透明な薄肉のプラスチック容器で保持

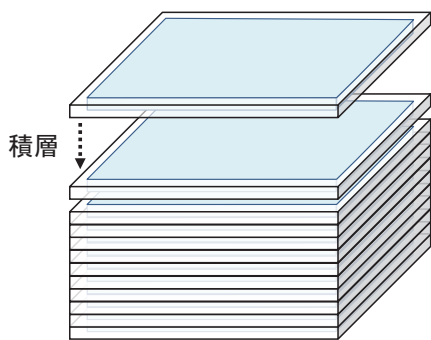


図8 3次元ポリマーゲル線量計のイメージ図

せが可能となる。今後は医療機関と連携し、線量計の再現性や有用性を検証する予定である。

## 7 まとめ

放射線架橋HPCゲルと低毒性モノマーを用いて作製したポリマーゲル線量計材料は、放射線治療線量を検出可能であり、放射線治療計画の精度検証における有効な線量評価ツールになるものと期待される。更に、目視で照射野(線量分布)を認識できるので、患者に対するインフォームドコンセントにも役立つかもしれない。今後も改良を重ね、製品として世に出すことで、患者が安心して放射線治療を受けられる環境作りの一助になれば幸いである。

## 8 謝辞

本研究開発は、柴田合成の高岡登志仁氏、小山雄大氏、群馬産業技術センターの黒岩広樹氏、量研の田口光正博士、その他多くの方々のご支援により行うことができました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。本研究の一部は、JSPS科研費(23710073, 26460737)、及び関東経済産業局サポイン事業の助成を受け実施いたしました。また、重粒子線照射の実験は、放医研HIMAC共同利用研究課題として実施したものです。

## 参考文献

- 1) Maryanski, M.J., *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **39**, 1437-1455 (1994)
- 2) Hiroki, A., *et al.*, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **444**, 012028 (2013)
- 3) Hiroki, A., *et al.*, *J. Phys.: Conf. Ser.*, **573**, 012028 (2015)
- 4) Hiroki, A., *et al.*, *Nucl. Instr. Meth., B*, **365**, 583-568 (2016)
- 5) Hiroki, A., *et al.*, 医学物理, 第35巻 Sup.3, 170 (2015)