

テーマ2「最前線の研究報告（学生、若手研究者による）」

5

Microdosimetry – 放射線が人体にもたらす 影響の調査とその応用 –

大阪大学 大学院工学研究科

D1 藤原 悠

放射線治療や宇宙探査が積極的に行われている現代において、放射線が人体にもたらす影響を調べることは非常に重要である。Microdosimetry は、放射線がある物質に蓄積されるエネルギーの分布、線量を測定するもので、人体への影響を評価する技術として期待されている。本発表では、米国の Texas A&M 大学にて実施した、Microdosimetry の医療応用の研究とその展望について発表する。

Microdosimetry - 放射線が人体にもたらす影響の調査とその応用 -

大阪大学大学院 工学研究科 環境エネルギー工学専攻

量子反応工学領域 博士後期課程 1 年

藤原 悠

1. はじめに

近年、放射線治療はがんの治療に有効な治療法として注目を集めている。従来の電磁波 (X線や γ 線) を用いた治療に加えて、陽子線や炭素イオン線などの粒子線を用いた治療 (Hadron Therapy), 粒子線の中でも電荷を持たない中性子を活用した放射線治療 (例: Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) など、様々な治療法が開発されている。放射線治療の大きな問題として患者への被曝の懸念があったが、このような技術開発を通じて、周囲の正常細胞に与えるダメージを減らし、腫瘍細胞をピンポイントで治療することが可能となってきた。それでも、放射線治療では放射線による正常組織への攻撃は避けられず、安全な実施のためには治療時の患者への影響を評価することが非常に重要である。これは生物学的線量に基づいており、従来の評価方法は吸収線量に生物学的効果比 (Relative Biological Effectiveness, RBE) を乗じたものとなっている。従来、この RBE は各放射線の線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer, LET) をもとに導出される。しかしながら、LET は一次荷電粒子のエネルギー損失を基に評価されていて、組織との核反応によって生じる 2 次粒子 (δ 線など) の影響を正確に評価することができない。よって、放射線治療における生物学的効果をより正確に議論するため、線エネルギーの線量分布を測定する試みが盛んに行われている。線エネルギーとは、荷電粒子や光子が媒質を通過する際の経路に沿ったエネルギー蓄積を意味する。つまり、各 2 次粒子の経路について評価するため、細胞単位での詳細な分析が可能となる。このような物理量を Microdosimetry quantities [1] といい、これによって RBE が評価される。それだけでなく、Microdosimetry quantities は線質係数 (Quality Factor, \bar{Q}) [2] の推定にも用いられている。

Microdosimetry quantities の測定には、組織等価比例計数管 (Tissue-Equivalent Proportional Counter, TEPC) が用いられている。また、TEPC における線量分布の測定を模擬するため、PHITS [3] や FLUKA [4] のようなモンテカルロシミュレーションコードが利用されている。

本発表では、近年利用件数が増加している医療用インプラントが放射線治療にもたらす影響を調査した結果を述べる。一般に用いられるインプラントの密度はヒトのタンパク質に比べて非常に高い (水が 1 g/cm^3 に対してチタンは 4.52 g/cm^3)。したがって、放射線吸収や後方散乱が発生し、放射線の挙動はインプラントの有無で異なる。即ち、適切な治療部位に適切な線量が照射されない可能性があることを意味しており、治療計画に影響を与える。この医療用インプラントによる治療への影響は、CT や吸収線量の測定でのみ評価されており、Microdosimetry で正確に評価したような試みはこれまでなかった。

そこで、医療用インプラントが放射線治療の際にもたらす 2 次粒子の影響を正確に評価し、治療計画の作成に応用することを目的に研究を行った。本発表では陽子線治療についての検討を述べる。陽子線治療のような荷電粒子を用いた放射線治療の場合には、粒子が停止する前にそのエネルギー損失が急激に増大する (ブラッグピークの形成) という特徴がある。すなわち、ブラッグピークの部分に腫瘍があると、ピンポイントに高線量を付与することができ、

高い治療効果が得られる。しかし、このエネルギー損失は物質の密度に依存して変化するため、インプラントの有無によってブラッグピークの位置が変化する。したがって、インプラントがある場合、その影響を正確に評価して陽子線のエネルギーを変化させることが求められる。そのために、インプラントの人の組織に対する等価厚さ (Equivalent thickness, t) を求め、線量分布を比較することで評価できると考えられる [5]。巨視的に見ると、インプラントの等価厚さは阻止能比と比例関係にあるが [6]、二次粒子の不確実性からその分布は異なると考えられる。そこで、まずは阻止能比との関係から組織と等価となるインプラントの厚さを求めた。次に、PHITS を用いて線量分布を求め、比較・検討を行った。

2. Materials and Methods

2.1 Microdosimetric quantities

Microdosimetry を評価するにあたって必要な物理量は次の 3 つである。

(1) 線エネルギー (lineal energy, y): 次の式 (1) によって評価される。

$$y = \frac{\varepsilon}{l} \quad (1)$$

ε はエネルギー蓄積、 l はエネルギーが蓄積される軌道の長さを表す。

(2) 線エネルギー分布 $f(y)$

(3) 線量分布 $d(y)$: $f(y)$ と $d(y)$ の関係については、次の式 (2) によって評価される。

$$d(y) = \frac{yf(y)}{\bar{y}_F} \quad (2)$$

ここで、 \bar{y}_F は線エネルギーの平均値を表す。また、式 (2) で定義されている線量分布は従来の評価指標であった吸収線量とは無関係で、次の式 (3) で示すような関係を持つ。

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} yd(y)dy \quad (3)$$

\bar{y}_D は線エネルギー平均線量である。この \bar{y}_D は RBE と密接に関連している。例えば、文献 [7,8] では RBE を評価するためのモデルを組み、次の式 (4) で記述している。

$$RBE = 1.151 \times (\sqrt{\alpha^2 + 0.336} + \alpha) \quad (4)$$

なお、 $\alpha = 0.0351 \times \bar{y}_D + 0.0885$ である。また、線質係数 \bar{Q} は次の式 (5) から得られる [2]。

$$\bar{Q} = \int_0^{\infty} Q(y)d(y)dy \quad (5)$$

ここで、 $Q(y) = \frac{5510}{y} (1 - \exp \{(-5 \times 10^{-5} \times y^2 - 2 \times 10^{-7} y^3)\})$ である。

以上より、Microdosimetry Quantities から RBE や \bar{Q} が評価され、治療計画が作成される。

2.2 測定装置とシミュレーションコードの概要

次に、測定装置の TEPC について述べる。図 1 に例を示す [9]。TEPC では、管内に組織等価ガスが導入されていて、荷電粒子がガスに蓄積した際に発する信号を測定している。得られた分布は α 線源等によって較正され、線エネルギー分布を求めることができる。本研究では、組織等価ガスとしてプロパン (密度 $3.9 \times 10^{-5} \text{g/cm}^3$) を想定している。密度は、次の式 (6) に従って求めた。

$$\rho_{\text{propane}} = \rho_{\text{tissue}} \times \frac{d_{\text{tissue}}}{d_{\text{propane}}} \quad (6)$$

$\rho_{propane}$, ρ_{tissue} はそれぞれプロパン, 細胞の密度, $d_{propane}$, d_{tissue} はそれぞれプロパン, 細胞の直径を表す. ここで, 荷電粒子を用いた放射線治療の場合, ブラッグピークの形成を評価する必要がある. ブラッグピークを表現するために, 一般には ポリメチルメタクリレート (PMMA) を TEPC と線源の間に導入する. これによって組織の深さに応じた線量評価を行うことができる. 本研究では $d(y)$ をシミュレーション計算によって求め, その影響を比較する. シミュレーションコードには PHITS を利用した. PHITS では, [T-sed] タリーを用いて, 線エネルギーに対する線量分布を計算することができる [10, 11]. 本発表では, 62 MeV のペンシルビーム線源を用いた陽子線治療を想定し計算を行った.

2.3 評価手法

放射線が物質を通過する際の相互作用は, その物質の密度や構造によって吸収量が異なる. この物質毎の影響を評価するため, インプラント材料の PMMA に対する等価厚さを巨視的に求め, それぞれについて線量分布を求めることで比較を行った. 本研究では, インプラント材料としてよく用いられる物質の 1 つであるチタンを材料として選定した. チタンについて, PMMA に対する等価厚さ (t_{ti}) を次の式 (6) に従って求めた [6].

$$t_{ti} = t_{PMMA} \times \frac{\rho_{PMMA}}{\rho_{ti}} \times \frac{S_{PMMA}(E=62MeV)}{S_{ti}(E=62MeV)} \quad (6)$$

t_{PMMA} は PMMA の厚さ, S は質量阻止能を示す. 質量阻止能は SRIM [12] によって計算した値を用いた. 本研究では, PMMA (密度 $1.18g/cm^3$) に対して吸収線量の深さ分布を計算し, 複数のケースを想定. その後式 (5) に基づき t_{ti} を求め, 両者の線量分布を比較した. シミュレーション体系を図 2 に示す.

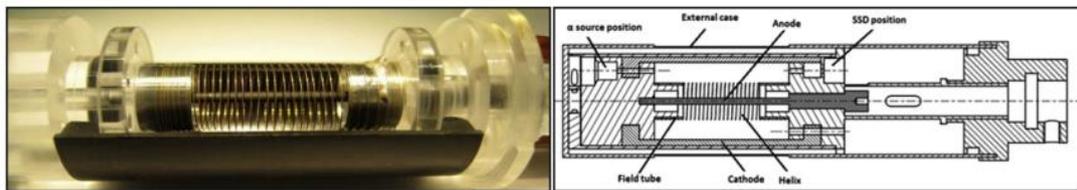


図 1 TEPC の例 [7]

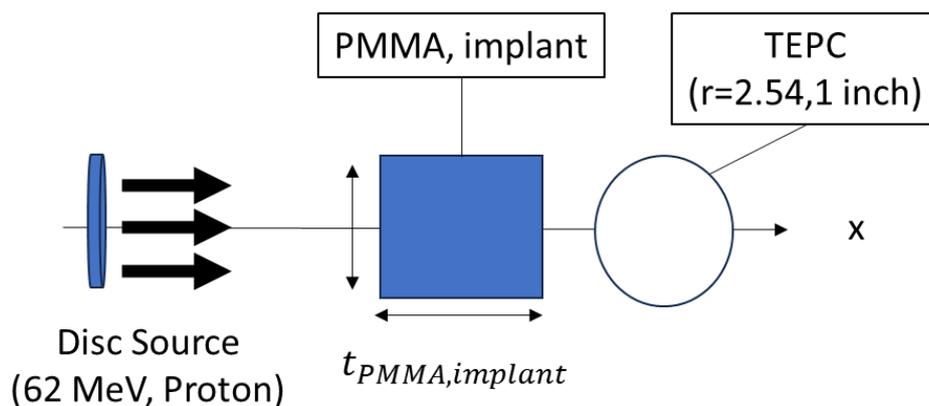


図 2 PHITS のシミュレーション体系

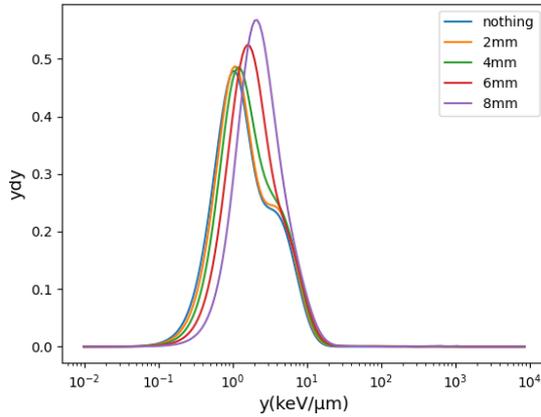


図 3 インプラントの厚さ毎の線量分布

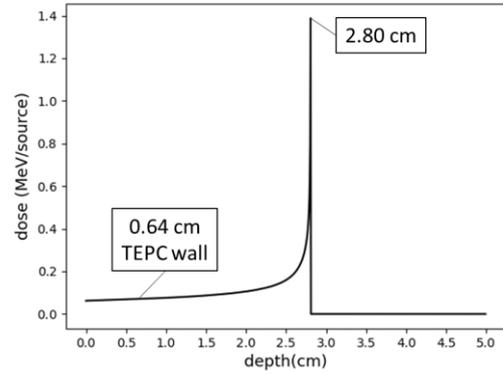


図 4 PMMA に対する吸収線量の深さ分布

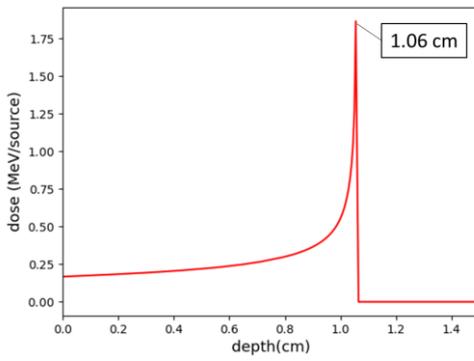


図 5 Ti に対する吸収線量の深さ分布

表 1 陽子線に対する各物質の厚さ

Case	t_{PMMA}	t_{Ti}
1	0.629	0.234
2	1.629	0.606
3	2.629	0.978
4	2.79	1.038
5	2.8	1.042
6	2.81	1.045
7	2.85	1.060

3. インプラントと PMMA の関係

まず、インプラントの有無によって線量分布が変化することを確認するため、様々な t_{ti} のみを想定して線量分布を計算した結果を図 3 に示す。インプラントの厚さは数 mm 単位であることから、 $t_{ti} = 2 \text{ mm}, 4 \text{ mm}, 6 \text{ mm}, 8 \text{ mm}$ の 4 ケースを考慮した。図上の Nothing はインプラントがない場合を示している。シミュレーション計算の結果から、インプラントの厚さに応じて線量分布が変化、すなわち RBE, Q が変化することが分かる。この影響の程度を評価するために、式 (5) を用いて様々な t_{PMMA} に対する t_{ti} を求めた結果を表 1 に示す。初め 0.629 cm とした理由は、通常、TEPC は A-150 と呼ばれる物質 (密度 1.127 g/cm^3) を周囲に巻いて用いるため、この壁効果による影響を等価厚さによって評価する必要がある。A-150 に対する t_{PMMA} が 0.629 cm のため、この値を利用した。また、SRIM による計算の結果、阻止能の比は 0.372 となった。実際に PMMA, チタンに対して 62 MeV 陽子線に対して吸収線量の深さ分布を計算した結果を図 5 に示す。表 1 の結果と合わせて考えると、ブラッグピークの位置は、等価厚さでは 1.042 cm に対応するが、シミュレーション計算では 1.060 cm である。したがって、ブラッグピーク周辺 (Case 4 以降) における線量分布が重要となる。図 6 に各ケースについて線量分布を計算した結果と、表 2 に各ケースにおける \bar{y}_D とその比を示した。この比については式 (7) で評価している。

$$r = \frac{|y_{d,PMMA} - y_{d,Ti}|}{y_{d,Ti}} \quad (7)$$

この図から、はじめ両者の線量分布は近い分布を示すが、厚さの増加、すなわちブラッグピークに近づくにつれて、両者の形状が変化していることが分かる。陽子線治療の際には、ブラッグピーク付近に腫瘍を位置させることが極めて重要となる。したがって、Microdosimetry による評価に基づく、インプラントの影響で線質が変化し、治療に影響を及ぼす可能性がある。インプラントをもつ患者に陽子線治療を実施する際には、その厚さに応じて陽子線のエネルギー等を慎重に選択する必要があることが示唆される。

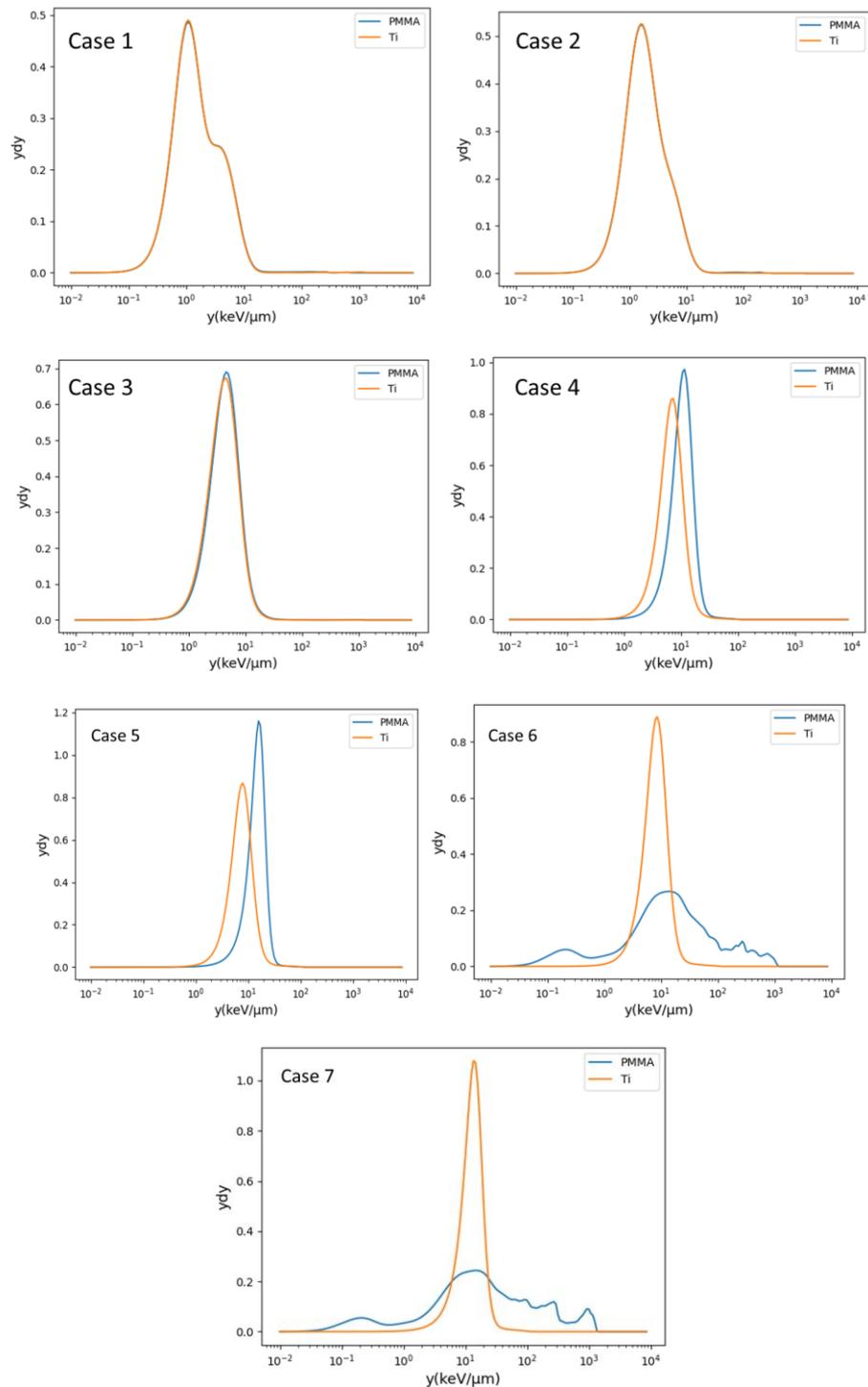


図 6 各ケースにおける線量分布の比較

表 2 各ケースにおける \bar{y}_D

case	$y_{d,PMMA}$	$y_{d,Ti}$	ratio
1	4.06	4.63	0.12
2	4.42	4.20	0.053
3	6.78	6.10	0.11
4	12.7	8.79	0.44
5	16.5	9.54	0.73
6	65.2	10.2	5.4
7	99.6	14.9	5.7

4. おわりに

本発表では、放射線治療の際に患者への生物学的影響を正確に評価する Microdosimetry を応用し、陽子線治療に対して医療用インプラントが線量分布に違いをもたらすことを計算によって示し、治療計画の作成に必要である可能性を指摘した。Microdosimetry は、荷電粒子の行程に沿ったエネルギー蓄積に対する線量の分布を評価したものであり、従来の LET よりも詳細な評価が可能となる。Microdosimetry は、モンテカルロシミュレーションによる評価と TEPC 測定と比較により有効性が検証される。これまで、様々な放射線治療に対して検討が進められている [14]。本研究では、医療用インプラントの有無が RBE や線質係数に与える影響を調べることを目的に、インプラントの有無による線量分布を PHITS によって求め、比較した。その結果、ブラッグピーク近辺で線量分布に違いがみられ、RBE に影響をもたらす可能性が示唆されたと共に、インプラントの導入によって深部への治療が難しくなる可能性が示唆された。この情報は、陽子線治療など荷電粒子を用いた放射線治療におけるエネルギーの大きさを決定し、治療計画の作成に貢献することが期待される。今後は Photon Therapy, Neutron Therapy など、様々な放射線に対して線量分布を測定し、その影響を調査すると共に、放射線の進行方向だけでなく、水平方向における線量分布の検討を進め、インプラントが治療にもたらす影響を調査する予定である。最後に、今回このような貴重な発表の機会を頂いた奥田様をはじめ、研究留学に関してご支援下さった皆さまに、心より御礼申し上げます。

参考文献・資料

- [1] A. Gustavo, *J. Nucl. Mater.* 21 135-139 (2016).
- [2] International Commission on Radiological Protection. Protection of the Public in the Event of Major Radiation Accidents: Principles for Planning. ICRP Publication 40. Oxford, UK: Pergamon (1984).
- [3] T. Sato, et al. *J. Nucl. Technol.* 55 684-690 (2018).
- [4] C. Ahdida, et al. *Frontiers in Physics* 9, 788253 (2022).
- [5] Wroe et al. *Technology in Cancer Research & Treatment.* 13(5) 415-420 (2014).
- [6] Rui Zhang, Wayne D. Newhauser, *Phys. Med. Biol.* 54 1383–1395 (2009).
- [7] R. B. Hawkins. *Radiat. Res.* 140 (1994), 366–347.
- [8] R. B. Hawkins. *Radiat. Res.* 160 (2003), 61–69.
- [9] D. Bortot, et al. *Radiation Measurements.* 103 (2017) 1-12.
- [10] T. Sato, R. Watanabe and K. Niita, *Radiat. Prot. Dosim.* 122, 41-45 (2006).
- [11] T. Sato, Y. Kase, R. Watanabe, K. Niita and L. Sihver, *Radiat. Res.* 171, 107-117 (2009).
- [12] Elias C.N., Lima J.H.C., Valiev R., *Meyers M.A. JOM.* 60, 46–49 (2008).
- [13] J. Ziegler, et al. *Nucl. Instrum. and Meth. Phys. Res, Sec B.* 268 1818-1823 (2010).
- [14] N. Hu, et al. *Appl. Radiat. Isot.* 161 1091 48 (2020).

講演者略歴



藤原 悠 (ふじわら ゆう)

所 属 大阪大学大学院 工学研究科 環境エネルギー工学専攻 博士後期課程 1 年
住 所 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1 未臨界実験棟
連 絡 先 TEL/FAX : 080-3292-9868, E-mail: fujiwara21@qr.see.eng.osaka-u.ac.jp
学 職 歴 2017 年 大阪大学 工学部 環境エネルギー工学科卒業
2021 年 大阪大学大学院 工学研究科 環境エネルギー工学専攻卒業
現在に至る

研究・活動 現在はホウ素中性子捕捉療法に用いる低エネルギー中性子のエネルギー分
分野など 布測定技術の開発に従事。2023 年 10 月現在, アメリカの Texas A&M 大学
にて研究留学を行い, Microdosimetry に関する研究活動に従事。