

# 高度放射線医療に向けた局所線量評価手法に関する研究

中村, 吏一朗

<https://hdl.handle.net/2324/4475113>

---

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (工学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

# 高度放射線医療に向けた 局所線量評価に関する研究

九州大学大学院工学府  
エネルギー量子工学専攻

中村 吏一朗

令和3年1月

# 目次

第 1 章 序論 .....	4
1.1 がん治療概要 .....	4
1.2 放射線治療概要 .....	5
1.3 粒子線治療における線量評価の現状と課題 .....	7
1.3.1 BNCT .....	7
1.3.2 重粒子線治療 .....	9
1.4 本研究の目的 .....	10
1.4.1 中性子場における細胞生存率と光子等価線量の推定 .....	10
1.4.2 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定 .....	10
1.5 本論文の構成 .....	11
第 2 章 線量評価手法に関する原理 .....	12
2.1 中性子場における線量評価 .....	12
2.1.1 BNCT における線量要素 .....	12
2.1.2 物質中での荷電粒子の物理と LET .....	14
2.1.3 マイクロドジメトリにおける物理量の定義 .....	17
2.1.4 TDRA 理論 .....	20
2.1.5 Microdosimetric Kinetic Model .....	26
2.2 重粒子線測定における検出器 .....	31
2.2.1 マイクロパターンガス入り計数管 .....	31
2.2.2 ガス増幅 .....	32
2.2.3 検出器の動作領域 .....	33
2.2.4 ガス電子増幅器(Gas Electron Multiplier, GEM)、GEM 検出器 .....	34
2.2.5 ガラス GEM (Glass GEM, G-GEM) .....	35
2.2.6 光読み出し方式 G-GEM 検出器 .....	36
第 3 章 中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定 .....	38
3.1 加速器中性子場体系 .....	38
3.1.1 加速器を用いた中性子源の利点 .....	38
3.1.2 PHITS 概要 .....	39
3.1.3 中性子場シミュレーション体系とその中性子スペクトル計算結果 .....	39
3.2 各吸収線量要素に対するファントム深度線量分布 .....	42
3.2.1 計算方法 .....	42
3.2.2 計算結果 .....	44

3.3 MK モデルを用いた細胞生存率推定 .....	48
3.3.1 各線量要素に対する y 分布の計算方法 .....	48
3.3.2 y 分布計算結果 .....	50
3.3.3 ファントム深度方向細胞生存率の計算結果 .....	51
3.4 RBE と光子等価線量 .....	53
3.4.1 RBE の値の算出方法 .....	53
3.4.2 計算結果 .....	54
<b>第 4 章 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定 .....</b>	<b>58</b>
4.1 光読み出し型 G-GEM 検出器の構成 .....	58
4.1.1 検出器の概要 .....	58
4.1.2 チャンバーの構造 .....	60
4.1.3 封入ガス(Ar/CF <sub>4</sub> )の特性 .....	62
4.1.4 CCD カメラ .....	63
4.2 HIMAC .....	64
4.2.1 治療用照射装置 .....	65
4.2.2 入射ビームエネルギー調整 (PMMA レンジシフタ) .....	67
4.3 深度線量分布計測実験 .....	68
4.3.1 測定方法とセットアップ .....	68
4.3.2 解析ソフトを用いた画像の解析 .....	70
4.3.3 撮像結果の解析 .....	71
4.3.4 深度線量分布計測結果 .....	73
4.4 空間分解能(画像鮮鋭度)比較実験 .....	75
4.4.1 測定方法 .....	75
4.4.2 解析方法 .....	75
4.4.3 解析結果 .....	77
4.5 シミュレーションによる検出器の線量分布分析 .....	78
4.5.1 シミュレーション体系 .....	78
4.5.2 計算結果 .....	79
<b>第 5 章 総括 .....</b>	<b>81</b>
5.1 中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定 .....	81
5.2 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定 .....	82
5.3 今後の課題と展望 .....	83
<b>参考文献 .....</b>	<b>86</b>

# 第1章 序論

## 1.1 がん治療概要

厚生労働省の発表によると、令和元年の死因順位別死亡数では悪性腫瘍が1位で死亡者の3.5人に1人ががんによって死亡しており、2位の心疾患とは2倍近く差がついている<sup>(1)</sup>。日本政府のがん対策基本法の施行(2007)やがん対策推進基本計画(2007)の策定といった対策から分かる通り、がんの克服は国民にとって大きな課題となっている。このような状況で、がんのメカニズムは医療技術と科学技術の発展により徐々に解明され、近年はがんの発見さえ早ければ完治も可能になっている。

がんに対する主な治療法は外科療法、化学療法、放射線療法の3つに大別される。外科療法は患者体内の悪性腫瘍を物理的に切除する療法であり、1890年代のジョンズ・ホプキンス大学での乳房切除手術技術の確立が最初だと考えられ<sup>(2)</sup>、有害な部分を選択的に除去することでがんを根治することが出来る。化学療法は薬剤を用いてがん細胞の爆発的な増殖力を抑えたり、成長を抑えたり、転移や再発を防ぐことができる方法である。特に白血病や浸潤性の高いがんは物理的に患者から切除することが出来ないため化学療法が選択される。3つ目の放射線治療は放射線の電離作用を用いて腫瘍細胞内のDNAを破壊する非侵襲的療法である。放射線治療には患者の体にメスを入れない・施術による苦痛が少ない・患者の生活の質(Quality Of Life, QOL)が保たれるといった利点があり、比較的患者の肉体に負担が小さいことが特徴である。

これら全ての治療法それぞれに長所がある反面、もちろん短所もある。例えば外科治療は患者に全身麻酔をかけて大掛かりな手術を行うため、患者の肉体へ大きな負荷をかけてしまう上、術後の外傷は大きく残ってしまう。特に外傷に関しては外科治療を受けた患者の5%ほどは外傷がトラウマとなり、心的外傷ストレス障害(PTSD)を発症していることが問題となっている。化学療法においては、腫瘍細胞は正常細胞のDNA異常から発現するものなので、正常細胞と腫瘍細胞は共通点が多く、薬剤を悪性細胞だけを選択して集積することは困難である。また薬品治療で正常細胞が大きく傷つけられることに起因した脱毛が起こることがある。加えて、放射線療法でも放射線障害などが問題になっている。従って、今日の医療現場ではどれか一つの手段だけで治療する事はなく、例えば、化学療法でがん腫瘍を小さくして外科治療による切除し、その後に定期的な薬の処方と放射線治療をするなど、それぞれ長所と短所を補い合うような複合的治療手段が取られている。このようにがんに対してさまざまな方法で治療がなされているが、近年では、身体への負担が比較的少なく早期に社会へ復帰できる放射線治療への期待はますます大きくなってきている。早期の社会復帰は患者本人のQOL向上に繋がるだけでなく、病院のがん患者収容数を低減することにも繋がってくる。

## 1.2 放射線治療概要

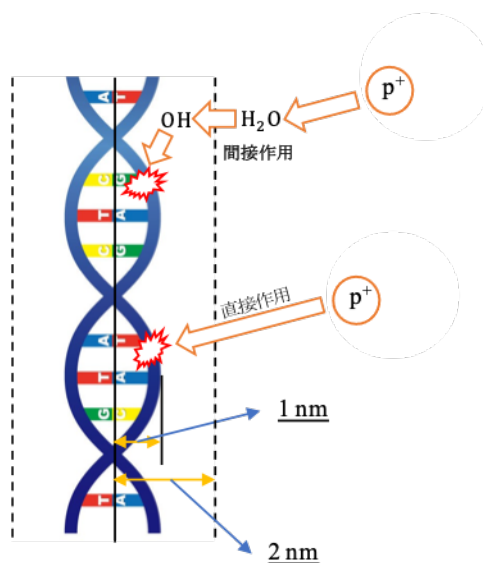


図 1-1 直接作用と間接作用。

放射線治療において期待される事は、放射線の照射によって細胞が不活性、いわゆる死に至ることである。図 1-1 に示すように、放射線の照射による直接作用と間接作用により細胞が致死に至る。直接作用は細胞内 DNA 鎖を電離放射線が直接断ち切る作用である。 $\alpha$  線や炭素線などの線エネルギー付与 (Linear Energy Transfer, LET) が高い放射線は電離密度が高いため、DNA を直接破壊しやすいと考えられている。一方、間接作用は、放射線が生体物質内に多く含有される水分子をイオン化または励起する事により生じたラジカルが細胞の DNA 分子に作用して破壊する作用である。人体は 60%ほどが水で構成されており、放射線が水に作用することで  $(\text{H}_2\text{O}^+)$  か  $(\text{H}_2\text{O}^*)$  が生じる。 $(\text{H}_2\text{O}^+)$  は非常に不安定であり、 $10^{-15}$  秒以内に分解し  $\text{OH}\cdot$  (ヒドロキシラジカル) と  $\text{H}_3\text{O}^+$  (水素ラジカル) を生じる。一方で  $(\text{H}_2\text{O}^*)$  の方は開裂して  $\text{OH}\cdot$  と  $\text{H}\cdot$  のラジカルを生じさせる。ラジカルは非常に反応性が高く強力な酸化剤であり間接作用の主因をなすと考えられ、約 2 nm 範囲内で拡散し DNA を破壊する。この間接作用は LET の低い電子線、X 線、 $\gamma$  線を用いた治療法では DNA 損傷に大きく寄与している。

放射線療法には大きく大別して密封小線源治療、非密封線源治療および外部放射線治療がある。放射線に対する感受性が低い腫瘍を治療する場合には、DNA を直接的に電離作用で破壊することを目的として、患者の体外から腫瘍に向けて粒子線を照射する外部治療放射線治療が選択される場合が多い。主な粒子線治療法の概略は以下の通りである。

### (a) 速中性子線治療

中性子線を用いたこの治療法は 1938 年に米国のローレンス・バークレイ国立研究所(LBL)で開始され<sup>(3)</sup>、最も古い歴史を持つ粒子線療法である。LBL で行われた臨床研究では、中性子線の高い生物学的効果 (Relative Biological Effectiveness, RBE) によって腫瘍細胞に対して大きな効果を表す結果となり、大きな期待を持って研究が進められていた。しかしながら、

その当時は放射線の生物効果のメカニズムが詳しく解明されていなかったため患者に対して過大な線量を与えていた。その結果、治療後5年以上生存した患者全員に皮膚潰瘍などの重篤な晩発性障害が発生し、臨床研究は中断された。中性子線の生物効果が解明されると、1966年に英国の Hammersmith 病院でその治療効果の見直しがされたのを契機に世界各地で治療研究が行われるようになった<sup>(4)</sup>。中性子線の効果は腫瘍細胞だけでなく正常細胞にも等しく負担をかけるため、臨床にこの療法を持ち込むためには中性子線の線量分布をコントロールすることが課題として挙げられている。

#### (b) $\pi$ 中間子治療

1961年に Fowler と Perskins によって  $\pi$  中間子の治療への使用が提唱された<sup>(5)</sup>。この治療法で使用される  $\pi$  中間子は負の電荷を持つもので、負の  $\pi$  中間子は飛程終末部で媒体の原子核に捕獲されるという特異な性質を示す。負  $\pi$  中間子を捕獲した原子核は崩壊し、飛程の短いイオン片を放出するスター現象が発生する。スター現象で放出される飛程の短い粒子はさまざまな LET を有している。したがって、スター現象が発生する部分を治療箇所に合わせてがん細胞に線量を集中させることが出来る。 $\pi$  中間子は軟部腫瘍などに有効性を示したが、RBE は電子線、X 線、 $\gamma$  線の 1.5 倍程度とそれほど高くなく、線量分布も陽子線より良くないといった問題点もあり、現在では臨床応用は全て中止されている。

#### (c) 陽子線治療

1954年に米国 LBL で陽子線治療の研究が始められた<sup>(6)</sup>。速中性子線での晩発性障害が予想したよりも大きかったことの反省に基づき、陽子線治療開始当初は下垂体腫瘍や脳動静脈奇形といった良性疾患が治療対象であり、悪性腫瘍は治療範囲から外されていた<sup>(6)</sup>。1973年にコンピュータ断層撮影 (CT) が登場し、CT で得られた人体の断面像を基にした治療線の線量分布の計算が可能になると、悪性腫瘍も治療範囲に含まれた。陽子線の飛跡に沿った電離は飛程終端部において急激に増加するので集中度の高い治療が可能となる。例えば、局所的に小さながんを対象とした治療や、放射線感受性が高い正常組織に隣接したがんの治療には有効な手段である。

#### (d) 重粒子線治療

1957年に米国 LBL でヘリウム線治療が開始されたのが始まり<sup>(6)</sup>であり、速中性子線治療に取って代わるような形で台頭した。治療装置の老朽化と財政難により、1992年に米国 LBL での臨床研究は中止されたが、1994年に放射線医学総合研究所において重粒子線がん治療装置器 (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, HIMAC) による炭素イオン線の治療が開始された<sup>(7)</sup>。高 LET 粒子を用いているので高い放射線抵抗性を持つ腫瘍にも有効である。2003年に厚生労働省より「固形がんに対する重粒子線治療」という名称で高度先進医療の承認が得られ、2016年には重粒子線治療の保険適応がなされた。現在は骨・軟部肉腫、頭頸部がん (鼻・副鼻腔・唾液腺等)、頭頸部がん (涙腺がん)、前立腺がんが保険適応の範囲内である。

### (e) ホウ素中性子捕捉療法

ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)は1936年にアメリカのLocherにより提唱された療法<sup>(8)</sup>で、中性子との反応断面積が大きいホウ素を薬剤によって患者の患部に集積させ、捕獲反応で放射される高LET荷電粒子によって選択的に腫瘍細胞を破壊する療法である。BNCTでは中性子線を用いた治療であるため、荷電粒子を用いるその他の治療法よりも複雑かつ制御が難しい放射場が形成される。臨床研究が開始されたのは1950年代の米国ブルックヘブン国立研究所の原子炉が完成されてからであった。

上記の粒子線治療法に共通して腫瘍細胞だけに集中して線量を与えることは難しく、その周りにある正常細胞にも意図せずして損傷を与えてしまう。そのため、場合によっては皮膚、粘膜、造血組織に対する急性障害や、組織の萎縮、脆弱化、潰瘍などの晩発性の障害、および2次がんが治療を受けた患者に表れる可能性がある。このようなリスクを最小限に抑え最大の治療効果を得るため、個々の患者に合わせて最適な線量分布となる治療計画、使用する照射装置の動作確認や調整による粒子線の品質管理(Quality Control, QC)と品質保証(Quality Assurance, QA)が重要である<sup>(9)-(12)</sup>。

## 1.3 粒子線治療における線量評価の現状と課題

### 1.3.1 BNCT

侵入した物質中で核反応を起こしやすい低エネルギーの中性子線は電離密度が高い2次荷電粒子を発生させるため、RBEが高いことが利点である。中性子線は物質に侵入するにつれてその強度が減衰するので、侵入深さ方向に対してなだらかに低下していく線量分布が形成される。腫瘍が人体内深くに位置する場合は、治療に必要となる中性子線量を得るために患部を切り開いて照射しなければならない。この場合の中性子線治療では、放射線治療の特徴である非侵襲治療を犠牲にすることとなる。

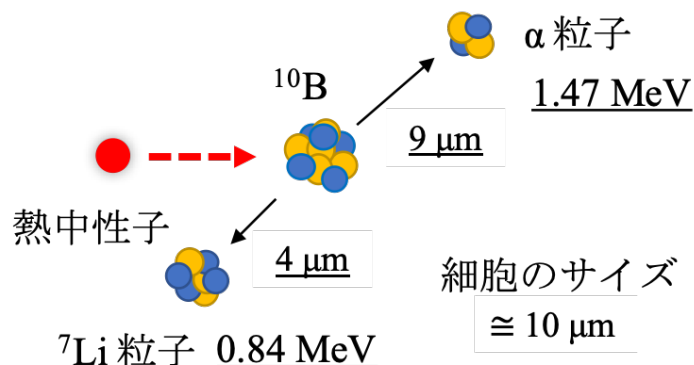


図 1-2 中性子捕獲反応。



BNCT は図 1-2 に示すようにホウ素 ( $^{10}\text{B}$ ) 元素が熱中性子を捕獲し放出する 2 つの荷電粒子 ( $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  粒子) でがんを殺傷する治療法であり、中性子線療法 of 欠点を補う特徴を持っている。ホウ素は腫瘍細胞に取り込まれやすい薬剤と合成されて患者に投与するので、飛程の短い (10  $\mu\text{m}$  程度)  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  粒子によって選択的に細胞が破壊される。この選択性の高さから、その他の粒子線治療と異なり、悪性脳腫瘍の 1 つであるグリオーマのような浸潤性の高い悪性腫瘍も治療範囲である。近年は加速器技術の向上により、コンパクトな加速器設計で熱外領域の中性子線が治療に用いられるようになり、患者の深部に腫瘍がある場合でも外部照射で治療が出来るようになってきている。現在、BNCT は 2020 年 5 月 20 日より保険適用され、世界初の保険適用の治療が日本で開始されている。

治療効果を推定するため、放射線治療では物理線量を生物学的な線量に変換する必要がある。その変換の際に荷重係数として用いられるのが RBE である。BNCT の RBE は臨床結果、又は、細胞への照射実験による結果から決定されている。物理線量に RBE をかけて算出される線量を生物学的線量または光子等価線量 (X 線等価線量) と呼ぶ。BNCT では、治療効果に影響を与える主要な線量要素による吸収線量に実験や臨床研究で評価された RBE の値<sup>(13),(14)</sup>を荷重することで光子等価線量を患者への付与線量としている。また、算出された光子等価線量と正常細胞や腫瘍細胞の許容線量を比較することで、患者への治療効果が評価される。BNCT の光子等価線量の算出方法は他にも提案されており、国際放射線単位測定委員会 (ICRU) を含めて議論されているが、一定の結論には至っていない<sup>(15)</sup>。現在、BNCT の治療においては固定した RBE の値を用いて光子等価線量を算出する方法が採用されているが、実際には RBE の値は吸収線量と細胞生存率とともに変化するため、固定した RBE の値を用いることは正確な評価手段とは言えない。

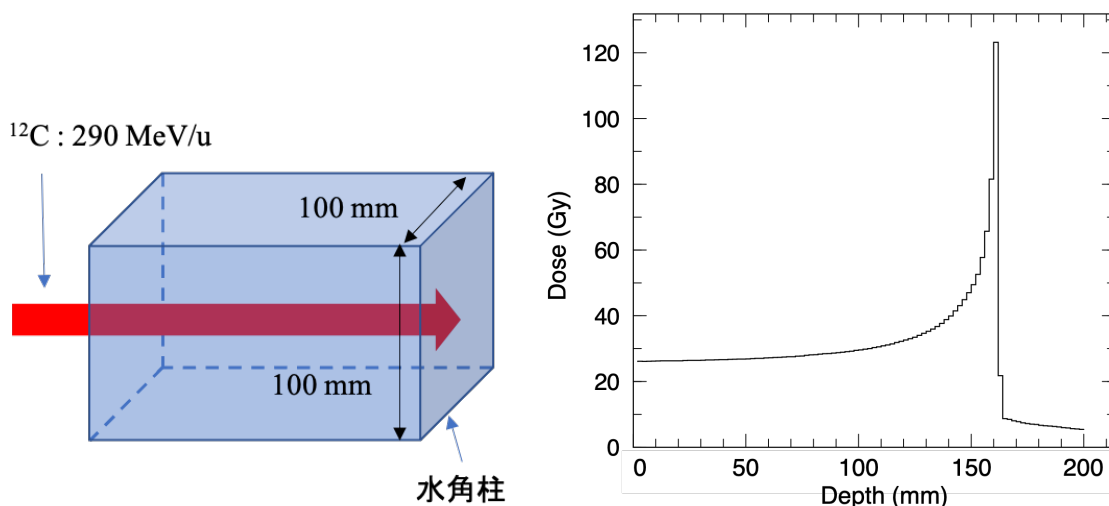


図 1-3 290 MeV/u の炭素線ブラッグ曲線 (Particle and Heavy Ion Transport code System, PHITS による計算)。

### 1.3.2 重粒子線治療

物質を通過する荷電粒子は物質を構成する原子の電子と衝突を繰り返し徐々にエネルギーを失っていく。減速していく間、荷電粒子は速度の逆2乗に比例した抵抗を受けながら一定の深さで急激に静止し、その位置で残っているエネルギーを全て付与する。この荷電粒子特有の線量ピークはブラッグピークと呼ばれ、ピークを人体内に位置する腫瘍に合わせて選択的にがん細胞を殺傷するのがこの治療法である。図 1-3 にエネルギーが 290 MeV/u の炭素線を水中に入射した場合の深さ方向に付与する線量を、Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS)<sup>(16)</sup> でシミュレーション計算した結果を示す。重粒子線、例えば炭素線であれば、X線の生物効果を1として考えると、RBEが3.0程度と見積もられており、光子線治療などでは死滅させられなかった類のがんにも効果があることが確認されている。しかしながら、粒子線が生成するピークは非常に狭い範囲(数 mm 以下)であるため、照射位置の僅かなずれでも治療効果を低減させ、治療対象ではない部位に大きな損傷をもたらす。このような医療事故を未然に防ぐため、各患者の治療前や定期的に行われる装置のメンテナンスの際に、照射場の空間的な線量分布を精密に測定することが義務付けられている。

現在、粒子線治療における線量測定には<sup>60</sup>Co線源から放射されるγ線により校正された電離箱が広く使用されている<sup>(17)</sup>。電離箱は、放射線の電離作用で気体中に生じた電子あるいはイオンを電極で収集することで得られる電気信号を出力する検出器である。電離箱は検出原理が単純で、強い強度の放射線にさらされても安定動作し、線量応答特性の入射粒子エネルギーに対する依存性小さいということから治療現場で広く使用されている。しかし電離箱は優れた線量応答性を持つ一方で空間分解能力を持たない。実際の治療現場では、図 1-4 に示すようにポリエチレン製のボラスや金属製のリーフなどで患部に合わせた線量分布を3次元的に生成するため、単体の電離箱をQAに用いる場合は照射場に合わせて一点一点走査する必要がある。そこで、平行平板型の電離箱をひとつの平面にピクセル状に配置したピクセルセグメント型電離箱(Pixel Ionization Chamber, PXC)<sup>(18)-(21)</sup>や、電離箱を層状に並べた多層型の電離箱(Multilayer Ionization Chamber, MLIC)<sup>(22),(23)</sup>などの空間分解能力を有する電離箱が開発されている。PXCは電離箱を2次元配置した構造を取るため、ビーム断面の線量分布を計測することが可能であるが、その空間分解能は4.0 mm程度であり、1 mm程度の領域で変化する急峻な線量分布を測定するには空間分解能が不十分である。空間分解能の低さを補うためにラジオクロミックフィルムを併用する手段があるが、QA作業により時間を要してしまう。日々のQA業務に時間を取られることで1日あたりに処置できる患者数が制限される。こういった背景から、粒子線治療の品質を落とさずにQA作業の効率性を向上できるような計測装置の開発が要求されている。

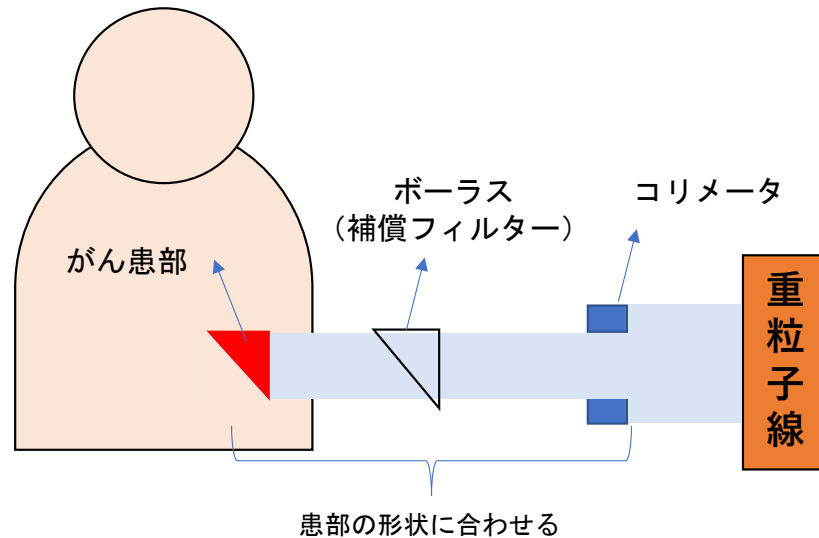


図 1-4 病巣に合わせたビームの形成。

## 1.4 本研究の目的

以上のような背景から、本研究では BNCT での光子等価線量の推定に関する問題点を明らかにすること、及び、光読み出し型ガスシンチレーション検出器が重粒子線治療の QA 作業で要求される迅速な局所線量分布計測に適用できる可能性を示すことを目的とした。

### 1.4.1 中性子場における細胞生存率と光子等価線量の推定

BNCT はホウ素の中性子捕獲反応で放出される飛程の短い ( $\sim 10 \mu\text{m}$ ) 2つの荷電粒子で選択的に腫瘍細胞を破壊する療法である。放射線がん治療では、治療効果を判断する光子等価線量の算出において、治療に用いられる放射線量と同じ細胞生存率を与える基準放射線量との逆比で表される RBE が用いられている。これまで、BNCT では固定値の RBE を用いて光子等価線量を算出し治療効果を評価しているが、実際には RBE は細胞生存率や線量によって変化するため、十分な評価方法とは言えない。

本研究では、微小領域のエネルギー付与から細胞生存率を推定する Microdosimetric Kinetic (MK) モデルと Particle and Heavy Ion Transport Code System (PHITS) を組み合わせたシミュレーション計算で加速器中性子場におけるホウ素含有細胞の生存率を推定することにより RBE を評価し、固定値の RBE を用いて光子等価線量を算出する手法の問題点を明らかにすることを目的とした。

### 1.4.2 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定

重粒子線治療は荷電粒子が飛程近傍で形成する Bragg ピークを腫瘍位置と合わせることで集中的に線量を付与する治療法である。治療ビームの質を評価する QA 作業では小型電離箱を多列に配置した検出器が使用されているが、その空間分解能は良くても 4 mm 程度である。重粒子

線治療では、正常組織と治療標的の境界において mm 程度の距離で急峻に変化する局所的な線量分布を形成するため、4 mm 程度の空間分解能は不十分である。電離箱の空間分解能を補うためにラジオクロミックフィルム<sup>(24)</sup>を併用する場合があるが、作業が煩雑になり QA 作業が長時間になり、一日あたりに治療する患者数が少なくなるという問題がある。

重粒子線治療の QA において 1 mm 程度の優れた空間分解能力を持ち、迅速な線量分布計測を可能とする検出器が求められる背景から、産業技術総合研究所、QST 放射線医学総合研究所、東京大学、九州大学、帝京大学から構成されるグループでは、ガラス基板型気体電子増幅器 (Glass Gas Electron Multiplier, G-GEM) での気体シンチレーション発光を利用する新しい放射線イメージング検出器の開発研究をすすめている。本研究では、G-GEM での気体シンチレーション発光を電荷結合素子 (CCD) カメラで読み出す方式の放射線イメージ検出器でがん治療用炭素線計測実験を行い、電離箱と同等の線量応答性と高い空間分解能力を持つことを実験で実証し、重粒子線治療の QA に適用できる可能性を示すことを目的とした。

## 1.5 本論文の構成

本研究では、BNCT での光子等価線量算出方法における問題点を明らかにし、光読み出し型ガスシンチレーション検出器が重粒子線治療の QA 作業で要求される迅速な局所線量分布計測に適用できる可能性を示した。本論文はこれらの研究成果をまとめたものであり、5 章から構成される。

第 2 章では、BNCT 中性子場の線量評価で重要となる nm から  $\mu\text{m}$  の極微領域における放射線エネルギー付与構造を考慮するマイクロドジメトリの概念と細胞生存率推定モデルについて述べる。また、重粒子線の線量測定に用いる G-GEM 検出器の原理について説明する。

第 3 章では、中性子場における線量シミュレーションの計算方法とその結果について説明する。まず、先行研究で提案された加速器中性子場体系について説明し、PHITS シミュレーションで算出された中性子束とエネルギースペクトルを示す。次に、BNCT で着目されるべき 4 つの要素に対する物理線量を PHITS 上でどのように計算するかを示し、その結果を述べる。その後、MK モデルと PHITS のマイクロドジメトリ関数を組み合わせた細胞生存率の推定手法と結果について述べる。次に、推定した生存率から RBE を評価し、光子等価線量を算出し、その結果について述べる。

第 4 章では、光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた炭素線の測定とその結果について述べる。まず、使用した検出器の構成と仕組み、実験を行った HIMAC の炭素線照射装置について説明する。次に深度方向の線量分布計測実験と検出器の空間分解能比較実験の測定方法、解析方法、測定結果について述べる。最後に、空間分解能比較実験結果と PHITS シミュレーション結果とを比較し、重粒子線治療の QA 作業で要求される迅速な局所線量分布計測適用可能性について考察する。

第 5 章では、本論文のまとめと今後の課題、本研究の今後の展望を示す。

## 第2章 線量評価手法に関する原理

### 2.1 中性子場における線量評価

中性子場では中性子が引き起こす核反応で放出される様々な荷電粒子が飛び交う非常に複雑な線量場となる。BNCT の中性子場はホウ素の中性子捕獲反応を利用するので熱中性子から熱外中性子成分を多く含む。BNCT 中性子場では、中性子捕獲反応等で放出される低エネルギーの荷電粒子が細胞サイズの飛程しか持たない上に電離密度が高い。このような場合、従来の巨視的観点から定義された吸収線量や LET では線質が異なる放射線の生物効果を正確には評価できない。本節では、BNCT の線量評価において考慮されるべき反応について説明し、本研究で用いるマイクロジメトリの概念について述べる。

#### 2.1.1 BNCT における線量要素

表 2-1 熱中性子によって引き起こされるその他の反応

元素	反応	反応断面積 $\sigma$	放出される 総エネルギー(MeV)
$^1\text{H}$	$^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$	0.332	2.22
$^1\text{H}$	$^1\text{H} (n, n') p$	中性子エネルギー に依存	-
$^2\text{H}$	$^2\text{H} (n, \gamma) ^3\text{H}$	0.0005	6.25
$^{12}\text{C}$	$^{12}\text{C} (n, \gamma) ^{13}\text{C}$	0.0034	4.95
$^{13}\text{C}$	$^{13}\text{C} (n, \gamma) ^{14}\text{C}$	0.0009	8.15
$^{14}\text{N}$	$^{15}\text{N} (n, p) ^{14}\text{N}$	1.81	0.63
$^{15}\text{N}$	$^{15}\text{N} (n, \gamma) ^{16}\text{N}$	0.000024	2.48
$^{16}\text{O}$	$^{16}\text{O} (n, \gamma) ^{17}\text{O}$	0.00018	4.14
$^{17}\text{O}$	$^{17}\text{O} (n, \alpha) ^{14}\text{C}$	0.24	1.82
$^{18}\text{O}$	$^{18}\text{O} (n, \gamma) ^{19}\text{O}$	0.00021	3.95
$^{10}\text{B}$	$^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$	242	0.18
	$^{10}\text{B} (n, \alpha, \gamma) ^7\text{Li}$	3595	2.31

単位は barn(1 barn =  $10^{-24}\text{cm}^2$ )

患者に BNCT 治療を施す場合に、人体の構成元素に対して熱中性子によって引き起こされる可能性がある反応の断面積と放出されるエネルギーを表 2-1 に示す。熱中性子に対する反応断面積の大きさから、以下の 4 つの反応が人体に付与される吸収線量の主要な反応と考えられる。

(1) ホウ素の捕獲反応による  $D_B$  (ホウ素線量要素) :  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$

熱中性子に対する反応断面積が大きく  $Q$  値は 2.31 MeV である。反応の  $Q$  値に対する熱中性子の運動エネルギーを考慮すると熱中性子の運動量は放出粒子の運動量に対して無視できるほど小さい。したがって、 $^7\text{Li}$  と  $\alpha$  粒子はちょうど反対の方向に放出される。反応の  $Q$  値と運動学から放出される  $^7\text{Li}$  と  $\alpha$  粒子の運動エネルギーは、それぞれ、0.84 MeV と 1.47 MeV となる。このとき、細胞中の  $^7\text{Li}$  と  $\alpha$  粒子の飛程は、それぞれ、 $4\mu\text{m}$  と  $9\mu\text{m}$  程度であるので反応の  $Q$  値が局所的に付与される。

$$\begin{aligned} E_{\text{Li}} + E_{\alpha} &= Q = 2.31 \text{ MeV} \\ m_{\text{Li}}v_{\text{Li}} &= m_{\alpha}v_{\alpha} \\ \sqrt{2m_{\text{Li}}E_{\text{Li}}} &= \sqrt{2m_{\alpha}E_{\alpha}} \\ E_{\text{Li}} &= 0.84 \text{ MeV}, \quad E_{\alpha} = 1.47 \text{ MeV} \end{aligned} \quad (2-1)$$

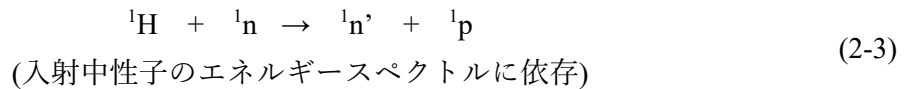
(2) 人体内窒素の捕獲反応による  $D_N$  (窒素線量要素) :  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$

熱中性子に対する断面積が大きく、反応によって運動エネルギーが 0.54 MeV の陽子を放出する。



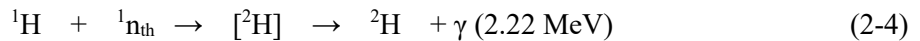
(3) 反跳陽子による  $D_H$  (水素線量要素) :  $^1\text{H}(n, n')p$

熱外中性子や高速中性子による弾性散乱で放出される反跳陽子により局所的にエネルギーを付与する。放出される反跳陽子のエネルギーは入射する中性子のエネルギーに依存する。



(4)  $\gamma$  線による  $D_\gamma$  ( $\gamma$  線量要素) :  $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  + 中性子束混合  $\gamma$  線

熱中性子に対する断面積が大きく、2.22 MeV の  $\gamma$  線が放出される。また、中性子源や減速材から生じる生体外で発生する  $\gamma$  線に起因するものも含まれている。



本研究では加速器中性子場において、上記 4 つの(1)から(4)の反応による線量を PHITS コードの T-Heat タリーを用いて計算する。中性子や光子の非荷電粒子が物質に入射すると、物質中の原子や原子核と反応して荷電粒子が放出され、その荷電粒子の運動エネルギーが最終的に物質に付与される。非荷電粒子を物質に照射した際に、様々な反応に伴い放出される 2 次荷電粒子によって単位フルエンスあたりに物質に付与されるエネルギーの量をカーマ係数と呼ぶ。カーマ係数と非荷電粒子のフルエンスの積から物質に吸収されるエネルギーが算出される。PHITS では、非荷電粒子に由来する 2 次荷電粒子が物質に付与するエネルギーを簡便に算出するために

カーマ係数を適用することができる。しかしながら、PHITS でカーマ係数を適用した場合は、個々の元素の中性子捕獲反応で放出される荷電粒子の挙動を考慮したエネルギー付与の計算ができない。本研究では非荷電粒子に対するカーマ係数を用いず、非荷電粒子の核反応で放出される荷電粒子の挙動を下限となるエネルギーまで模擬する PHITS のイベントジェネレーターモードを使用し線量の計算をした。

### 2.1.2 物質中での荷電粒子の物理と LET

電荷を持つ粒子は物質内を通過する際、物質内の原子核や電子と相互作用する。荷電粒子におけるエネルギー付与は、ほとんどがクーロン力によって生じる軌道電子の励起や電離という形で起こり、それ以外は制動放射になる。もし荷電粒子により物質の原子の軌道電子に大きなクーロン力が与えられると、その電子は大きな運動エネルギーを持って電離される。大きな運動エネルギーを持つ電離電子が更に他の電子を電離する力を持っている場合、その電子をデルタ線と呼ぶ。デルタ線は入射した荷電粒子の軌跡から離れた場所でもエネルギーを付与する。

荷電粒子が長さ  $dl$  を通るときに失う平均のエネルギーが  $dE$  であるとき、阻止能  $S$  は次のように定義される。

$$S = \frac{dE}{dl} \quad (2-5)$$

ここで、阻止能は物質原子の電離と励起で失われる衝突阻止能と制動放射で失われる制動放射阻止能の和である。放射線の線質や放射線による生物学的な影響の評価をする際に、阻止能と類似した LET が用いられている。LET の定義は“単位長さあたりに荷電粒子によって局所的に吸収されたエネルギー量”である。この類似した2つの物理量の違いは、阻止能は荷電粒子のエネルギー変化に注目しているのに対して、LET は標的部位が吸収したエネルギーに注目している点にある。

一般的に LET は計算の利便性を考えて、LET に含む2次電子の最大エネルギーを閾値として以下のように定義される。

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dl} \quad (2-6)$$

ここで、 $dE_{\Delta}$  は長さ  $dl$  を通過する時に電氣的衝突で荷電粒子が失ったエネルギーから、カットオフエネルギー  $\Delta$  より大きい運動エネルギーで放出された全電子の運動エネルギーの和を引いた値である。この場合、衝突で発生した2次電子で、 $\Delta$  より大きい運動エネルギーを持つデルタ線を別の放射線として扱う必要がある。通常、 $L_{\Delta}$  を測定することは難しいので、モンテカルロシミュレーションなどで算出する。

着目する領域がデルタ線の最大飛程距離よりも十分に大きい場合、領域外でのエネルギー付与は無視できるので、カットオフエネルギー $\Delta$ の値は無限大と考えることができる。放射線生物学では現在、計算が容易であるということから、 $\Delta$ の値を無限大にした非制限 LET である $L_\infty$ が一般的に使用されている。図 2-1 に2つの LET の概念図を書く。このとき、荷電粒子が失うエネルギーは標的に付与されるエネルギーとほぼ同じなので、粒子の衝突阻止能 $S_{col}$ と非制限 LET は近似的に等しい。また、衝突阻止能は、連続減速近似 (Continuous Slowing Down Approximation, CSDA) のもとでベーテ・ブロッホ (Bethe-Bloch) の式によく一致することが知られている<sup>(25)</sup>。

$$L_\infty = S_{col} = \frac{4\pi r_e^2 mc^2 z^2 NZ}{\beta^2} \left\{ \frac{1}{2} \ln \left( \frac{2mc^2 \beta^2 W_m}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln I - \frac{C}{Z} - \frac{\delta}{2} \right\}$$

$$r_e = \frac{e^2}{mc^2} : \text{古典的電子半径}$$

$z, \beta$  : 入射粒子の電荷数、速度 ( $\beta = v/c$ ;  $c$ は光速)

$Z, N, I$  : 標的物質の原子番号、単位体積あたりの原子数、平均励起ポテンシャル

$mc^2$  : 電子の静止エネルギー (511 keV)

$W_m \cong \frac{2mc^2 \beta^2}{1 - \beta^2}$  : 自由電子との一回衝突で与えるエネルギーの最大値

$C/Z$  : 内殻補正、 $\delta/2$  : 密度効果補正

(2-7)

物質に高いエネルギーの荷電粒子を入射した場合、物質中の多数の電子と繰り返し散乱しながらほぼ連続的に運動エネルギーを失う。運動エネルギーを失うと速度が減少するので LET は増加する。物質における荷電粒子の侵入深さとともに LET は増加し、荷電粒子が停止する手前で非常に大きなエネルギーを物質に与える。このとき侵入深さと付与される線量の関係を深部線量分布と呼ぶ。深部線量分布の形状は飛跡終端で鋭いピーク状になり、そのピークはブラッグピーク (Bragg Peak) と呼ばれる。

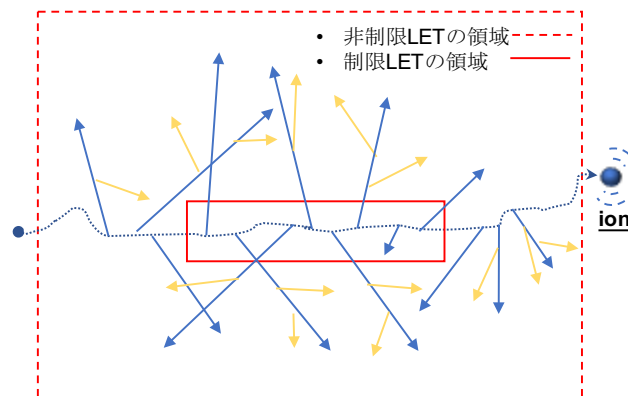


図 2-1 制限・非制限 LET。

荷電粒子による吸収線量は非制限 LET  $L_\infty$ を用いると以下のように表現される。



$$D = \int_0^{E_{\max}} \Phi(E) \left( \frac{L_{\infty}(E)}{\rho} \right) dE \quad (2-8)$$

ここで、 $\Phi(E)$ はフルエンスのエネルギースペクトル、 $\rho$ は物質の質量密度、 $E_{\max}$ は荷電粒子の最大エネルギーである。

物質に入射した重い荷電粒子はほぼ直進して一定の飛程で止まると考えられる。しかしながら、微視的には、衝突の際に失うエネルギー、衝突回数及び散乱角度は確率的に分散している。そのため、実際には LET の値は一意的には決まらず分散している。この分散は粒子が入射する物質が薄くなるほど大きくなるので、連続減速近似を行う LET では特に微小な標的部位を考える際には限界がある。

今、図 2-2に示すようにLETの値が12 keV/μmを持つ3 MeVの陽子線と350 MeV/nの炭素線による生物学的効果を考える。領域が大きい非制限LETの場合は、どちらの生物学的効果も同じである。しかしながら、領域が小さくなると荷電粒子線により放出されるデルタ線の輸送特性の違いから生物学的効果は異なる。3 MeVの陽子線により放出されるデルタ線は運動エネルギーが低いので、陽子線の飛跡周辺に電離が集中する。一方、炭素線の場合は高いエネルギーを持つデルタ線が放出されるため、炭素線の飛跡から離れた領域まで電離が分散する。非制限LETは粒子の飛跡と比較してデルタ線の飛程が十分に短いという仮定に基づいており、高エネルギー荷電粒子により放出される飛程が長いデルタ線による電離領域の広がりや考慮されていない。このように、RBEの指標として一般的にLETが用いられるが、低エネルギー荷電粒子のRBEの指標としては適しているが、高エネルギー荷電粒子のRBEの指標には適さない。

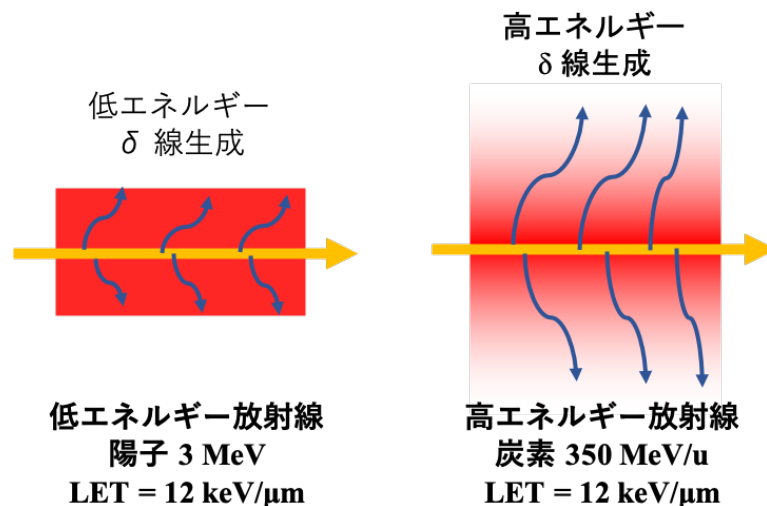


図 2-2 LETで表現できないトラック構造の違い。

それに対して、マイクロドジメトリでは、細胞などの微小領域における荷電粒子飛跡周辺の電離密度の違いと微視的なエネルギー吸収過程を考慮して線量を評価する。マイクロドジメトリによる RBE の研究は Kellerer と Rossi によって開始された<sup>(26)</sup>。彼らは、比例計数管内に組織等価ガスを低圧で封入することで細胞核程度の大きさの組織を模擬し、そこに付与される微視的

エネルギー吸収分布を測定し、その得られた物理量と生物効果を関係付ける理論 (Theory of Dual Radiation Action) を提唱した。

### 2.1.3 マイクロドジメトリにおける物理量の定義

本節ではマイクロドジメトリで用いられる物理量について説明する。マイクロドシメトリに用いられる物理量は、ICRU Report 36 にまとめられている。ここでは本研究で用いた物理量に絞ってそれらの定義を説明する。以下で説明される物理量は、マクロドジメトリとは異なり、統計的な量\*である。

\*統計的な量とは以下の 3 つの性質を持つ。①それは有限の区域に対してのみ定義される。その値は空間的および時間的に不連続に変化するが、その変化率については述べることはできない。②その値は予言できない。しかしながら、その特別な値の確率は確率分布によって決定される。③一般原則として、その値は任意の小さい誤差で測定できる。

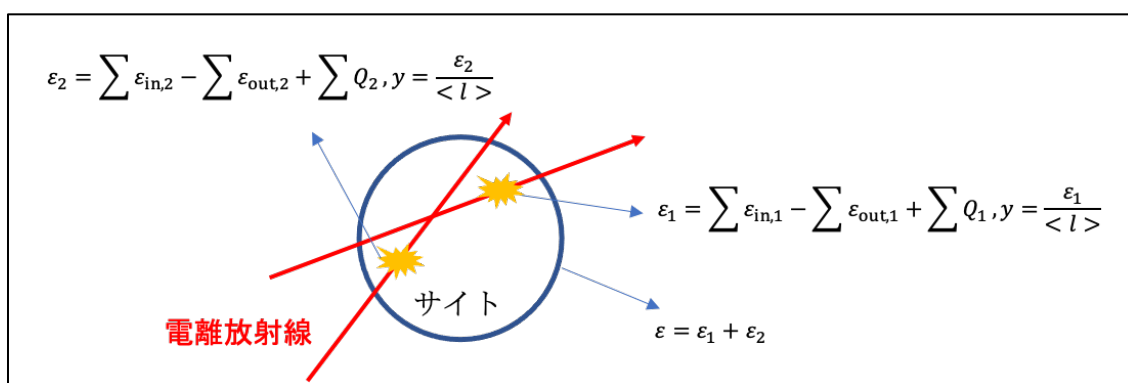


図 2-3 マイクロドジメトリ物理量の例。

図 2-3 にマイクロドジメトリ物理量の概念を示す。マイクロドジメトリではエネルギー吸収量として着目する領域をサイトと呼ぶ。サイト中において生じた全エネルギーの吸収を足し合わせた値をエネルギー付与  $\varepsilon$  (energy imparted) と定義する。

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i \quad (2-9)$$

ここで、 $\Sigma$  はサイト体積内の全ての相互作用について加え合わせることを意味する。一般的にマイクロドジメトリで測定される物理量は、検出器の有感体積内のエネルギー付与である。 $\varepsilon_i$  は単一の相互作用  $i$  で吸収するエネルギーであり、以下の式のように表す。

$$\varepsilon_i = \sum \varepsilon_{in,i} - \sum \varepsilon_{out,i} + \sum Q_i \quad (2-10)$$

$\sum \varepsilon_{in}$ : その体積中の物質に入った全ての直接および間接電離粒子のエネルギーの和 (静止エネルギーを除く)

$\sum \varepsilon_{out}$ : その体積中の物質から出た全ての直接および間接電離粒子のエネルギーの和 (静止エネルギーを除く)

$\sum Q$ : 解放された全てのエネルギーの和から、その体積内で起こった全ての核変換および素粒子変換において費やされた全エネルギーの和を引いたもの (相互作用に関する全粒子の静止質量エネルギーの変化分)。

次に、リニアルエネルギー  $y$  (linear energy) は単一の相互作用によってサイトに付与するエネルギー  $\varepsilon$  をその体積の平均弦長  $\langle l \rangle$  で除した値と定義される。

$$y = \frac{\varepsilon_i}{\langle l \rangle} \quad (2-11)$$

この  $y$  の単位は、LET と同様に [keV/ $\mu$ m] が用いられる。また、平均弦長とは、凸状立体において粒子が平均してどれほどの距離を移動するかを示す長さの量である<sup>(27)</sup>。

サイトが凹みのない凸状体積の場合、平均弦長  $\langle l \rangle$  はサイトの体積  $V$  と表面積  $S$  を用いて、

$$\langle l \rangle = \frac{4V}{S} \quad (2-12)$$

と表される<sup>(28)</sup>。マイクロジメトリでは、サイトは凸状であれば任意の形状で良いとされている。しかし、測定されるマイクロジメトリ量が放射線の角度分布に依存しない唯一の等方的な形状が球であるため、最もよく使われているのは球状のサイトである。

マイクロジメトリにおいて、放射線によってエネルギーが一度付与される場合を単一のイベントと呼ぶ。単一のイベントで付与されたエネルギーは入射した荷電粒子による直接電離だけでなく間接電離も含む。この場合、サイトの中に空間分布を持たない。つまり、サイトにエネルギーが付与されるときに得られる情報はエネルギー付与  $\varepsilon$ 、比エネルギー  $z$ 、リニアルエネルギー  $y$  の3つであって、サイトにおけるイベント発生位置の情報はない。

リニアルエネルギー  $y$  はイベント毎に1つの値しか取らないので、単一イベントに対する分布だけが存在し、リニアルエネルギーの確率密度分布  $f(y)$  は総線量や線量率に依存しない。リニアルエネルギーの期待値は頻度平均リニアルエネルギーと呼ばれ以下のように表される、

$$y_F = \int_0^{\infty} y f(y) dy \quad (2-13)$$

次に  $y$  の線量分布を考える。リニアルエネルギーが  $y$  以下のイベントによる吸収線量の割合を  $D(y)$  としたとき、線量確率密度  $d(y)$  は、 $D(y)$  を  $y$  で微分した値である。

$$d(y) = \frac{dD(y)}{dy} = \frac{d \left[ \frac{\int_0^y yf(y) dy}{\int_0^\infty yf(y) dy} \right]}{dy} = \frac{y}{y_F} f(y) \quad (2-14)$$

この分布における  $y$  の期待値は線量平均リニアルエネルギーとよばれ、

$$y_D = \int_0^\infty yd(y) dy = \frac{1}{y_F} \int_0^\infty y^2 f(y) dy \quad (2-15)$$

と表される。

次に比エネルギー  $z$  (specific energy) について説明する。この物理量は、質量  $m$  のサイト中で電離性放射線のエネルギー付与を  $\varepsilon$  としたとき、 $\varepsilon$  を  $m$  で割った値である。単位は吸収線量  $D$  と同じで  $[\text{Gy}] = [\text{J/kg}]$  であり、 $D$  はマクロな領域に対する線量を表すのに対して、 $z$  は微小な領域 ( $\mu\text{m}$  オーダー) における線量を表している。

$$z = \frac{\varepsilon}{m} \quad (2-16)$$

比エネルギー  $z$  の値は、式 (2-9) より、エネルギー付与を重ね合わせた値であるので、 $y$  の値のように単一イベントである必要はなく、多数のイベントによる  $z$  であっても良い。図 2-4 にその例を挙げる。

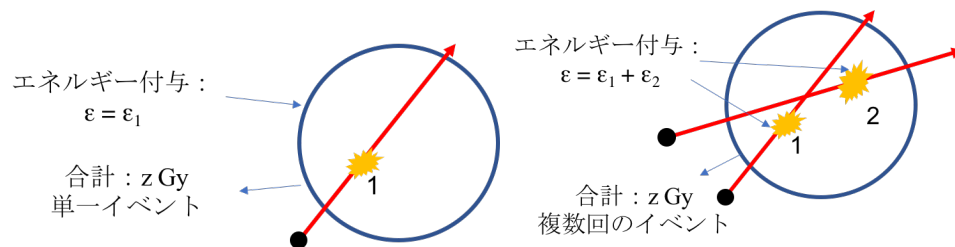


図 2-4 多数回イベント時の  $z$  の値。

$z$  の確率密度分布  $f(z)$  から  $z$  の期待値、つまり平均比エネルギーは、

$$\bar{z} = \int_0^\infty zf(z) dz \quad (2-17)$$

と表される。イベント数が十分に多い場合は、 $z$  の期待値は吸収線量  $D$  の値と等しくなる。

$$\bar{z} = D \quad (2-18)$$

単一イベントにおける $z$ の確率密度分布を $f_1(z)$ とすると、頻度平均比エネルギー $z_F$ は以下のよう  
に示せる。

$$z_F = \int_0^{\infty} z f_1(z) dz \quad (2-19)$$

多数回イベントが起こったとき、ある値をとった比エネルギー $z$ に寄与するイベントの数は、  
一般的にランダムに分布し、Poisson 分布で表すことができる。このときの平均イベント数 $n$ は、  
平均比エネルギーをイベントあたりの頻度平均比エネルギーで除した値になる。

$$n = \frac{\bar{z}}{z_F} \quad (2-20)$$

次に単一イベントで線量を与える確率密度分布を考える。単一イベントによって生じた比エ  
ネルギーが $z$ 以下のイベントによる、イベントあたりの吸収線量の割合を $D_1(z)$ としたとき、単  
一イベント線量確率密度分布 $d_1(z)$ は、 $D_1(z)$ を $z$ で微分した分布である。

$$d_1(z) = \frac{dD_1(z)}{dz} = \frac{d}{dz} \left[ \frac{\int_0^z z f_1(z) dz}{\int_0^{\infty} z f_1(z) dz} \right] = \frac{z}{z_F} f_1(z) \quad (2-21)$$

この分布における $z$ の期待値は、

$$z_{1D} = \int_0^{\infty} z d_1(z) dz = \frac{1}{z_F} \int_0^{\infty} z^2 f_1(z) dz \quad (2-22)$$

と表され、単一イベントの線量平均比エネルギーと呼ばれる。

単一イベントの比エネルギー $z_1$ とリニアルエネルギー $y$ 値は、それらの定義式 (2-11) と (2-  
16) より、

$$z_1 = \frac{\langle l \rangle}{m} y \quad (2-23)$$

と変換できる。

#### 2.1.4 TDRA 理論

放射線生物学や放射線医学分野では、細胞の生存率をマクロスコピックな物理量、いわゆる吸  
収線量と結びつける LQ モデル (Linear Quadratic model) が一般的に用いられる。LQ モデルの細  
胞の生存率は  $S = \exp(-\alpha D - \beta D^2)$  の式で表される<sup>(29),(30)</sup>。この式において、 $\alpha$  は 1 ヒットによる

DNA 二重鎖切断、 $\beta$  は2ヒットによる DNA 二重鎖切断を意味している。吸収線量は LET と同じく巨視的な物理量である。吸収線量はある領域に付与した平均エネルギーをその領域の重さで割ったもので定義されるため、線量を付与する領域が小さくなると線量の不均一性が発生する。例えば、細胞核全体に 1 Gy 与える場合と細胞核の 1/10 の領域に 10 Gy 与える場合は、どちらも定義上付与線量は 1 Gy となるが、同じ生物効果が発現するとは考えづらい。

LQ モデルとは異なり、Theory of Dual Radiation Action (TDRA) 理論は放射線の生物学的影響をマイクロジメトリの観点から説明する理論である<sup>(26),(31)</sup>。この理論では放射線による生物学的効果は細胞内に発生する損傷 (lesion) から発生するとしていて、以下の仮定から細胞の損傷数 (lesion)、すなわち細胞の生存率を推定している。

1. 電離性放射線は細胞の中に亜損傷 (sub-lesion) を生成し、その数はエネルギー付与に比例する。
  2. 損傷は、亜損傷が結合することによって引き起こされ、その結合する可能性のある距離は細胞サイズ以下である。
  3. 個々の損傷は、ある確率で何らかの生物効果をもたらす。
  4. ある領域(サイト)内の全ての亜損傷は同じ確率で結合し、その領域の外側とは結合しない。
- 以上の仮定より、ある生物効果をもたらす平均損傷数 $\bar{L}$ を

$$\bar{L} \propto \bar{\varepsilon}^2 \propto c\bar{z}^2 \quad (2-24)$$

と表す。ここで、 $c$  の平方根 $\sqrt{c}$ は単位  $z$  あたりに生成される亜損傷が結合する平均回数を示している。ゆえに $\sqrt{c}$ は亜損傷の産出だけでなく、サイト内での亜損傷同士の結合確率も含んだ係数となっている。この式より、TDRA において生物学的な影響を推定するためには、比エネルギーを測定すれば良い。

先ほど述べたように、 $z$  は単一のイベントだけではなく複数のイベントの重ね合わせでも良い。しかしながら、マイクロジメトリの実験で物理量を測定する場合は、組織等価比例計数管などの単一のガスカウンターで測定を行う。つまり実験で得られる物理量は単一のイベントによる  $z$  の確率密度分布 $f_1(z)$ である。したがって、単一イベントから多重イベントの $\bar{z}^2$ を算出する必要がある。これは放射線によりサイトにエネルギーを付与するイベント数がポアソン分布に従うと仮定し、単一のイベントによる $f_1(z)$ を繰り返し畳み込み積分することで $\bar{z}^2$ を算出する

ある放射線が特定のサイトにエネルギーを付与する確率は非常に低く、また、その放射線がエネルギーを付与するかしないかは2項分布に従うと仮定する。この場合、多数の別々の放射線によって引き起こされるサイトのイベント数  $v$  の分布は、そのサイトに対する平均エネルギー付与回数 (平均ヒット数)  $n$  が既知の場合は、Poisson 分布として近似できる。

$$P_0(v; n) = e^{-n} \frac{n^v}{v!} \quad (2-25)$$

また、 $v$  の  $z$  分布  $f_v(z)$  は、単一イベントの  $z$  分布  $f_1(z)$  が分かっているならば、以下に示すように、繰り返して畳み込み積分を行うことで求められる<sup>(26)</sup>。

$$\begin{aligned}
 f_0(z) &= \delta(z) \\
 f_1(z) &= \int_0^\infty f_1(z) f_0(z - z') dz' \\
 f_2(z) &= \int_0^\infty f_1(z) f_1(z - z') dz' \\
 &\dots\dots\dots \\
 f_v(z) &= \int_0^\infty f_1(z) f_{v-1}(z - z') dz'
 \end{aligned}
 \tag{2-26}$$

イベントの数が Poisson 分布になるとすれば、単一イベントの  $z$  分布  $f_1(z)$  から、平均エネルギー付与回数  $n$  の  $z$  分布  $f(z; n)$  は、

$$f(z; n) = \sum_{v=0}^{\infty} P_0(z; n) f_v(z) = \sum_{v=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^v}{v!} f_v(z)
 \tag{2-27}$$

と表される。この式はマイクロドジメトリと放射線生物学に対するその応用を理解する上で最も基礎的で重要な式である。(2-27)式から  $f(z; n)$  の  $n$  依存性はポアソン分布関数  $P_0(z; n)$  に依存しており、 $z$  の関数とは無関係であることがわかる。

$\Phi(\omega; n)$  と  $\Phi_1(\omega)$  をそれぞれ、 $f(z; n)$  及び  $f_1(z)$  をフーリエ変換した関数とする。

$$\Phi(\omega; n) = \int_{-\infty}^{\infty} f(z; n) e^{-i2\pi z \omega} dz
 \tag{2-28}$$

$$\Phi_1(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f_1(z) e^{-i2\pi z \omega} dz
 \tag{2-29}$$

式(2-25)と式(2-26)より、式(2-28)は、

$$\Phi(\omega; n) = \sum_{v=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^v}{v!} \int_{-\infty}^{\infty} f_v(z) e^{-i2\pi z \omega} dz
 \tag{2-30}$$

となる。フーリエ変換後の畳み込み積分は単純な積になるので、式(2-29)を用いて、

$$\int_{-\infty}^{\infty} f_v(z) e^{-i2\pi z \omega} dz = \Phi_1(\omega)^v
 \tag{2-31}$$

となる。ここで、式(2-30)は式(2-31)と指数関数のマクローリン展開

$$e^x = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{k!} = 1 + x + \frac{x^2}{2} + \frac{x^3}{6} + \dots$$

を用いると、

$$\begin{aligned} \Phi(\omega; n) &= \sum_{\nu=0}^{\infty} e^{-n} \frac{n^{\nu}}{\nu!} \Phi_1(\omega)^{\nu} \\ &= e^{-n} e^{n\Phi_1(\omega)} \\ &= e^{n(\Phi_1(\omega)-1)} \end{aligned} \tag{2-32}$$

となる。式(2-32)の関係により、式(2-27)における $f_1(z)$ の解析的な表現式が求められる。途中式を省くがその導出結果は以下のようなになる。

$$f_1(z) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[ 1 + \frac{1}{n} \log \int_{-\infty}^{\infty} f(z'; n) e^{-i2\pi z' \omega} dz' \right] e^{i2\pi z \omega} d\omega \tag{2-33}$$

ここで、 $\Phi_1(\omega)$ を $\omega$ について $\nu$ 回微分すると、

$$\Phi_1(\omega)^{(\nu)} = \frac{d^{\nu} \Phi_1(\omega)}{d\omega^{\nu}} \tag{2-34}$$

となり、式(2-29)より、

$$\Phi_1(0)^{\nu} = (-2\pi i)^{\nu} \int_{-\infty}^{\infty} z^{\nu} f_1(z) dz = (-2\pi i)^{\nu} m_{\nu} \tag{2-35}$$

を得る。(2-35)式は単一イベントの $z$ 分布 $f_1(z)$ の $\nu$ 次モーメントである。これと同じようにして平均エネルギー付与回数 $n$ の $z$ 分布 $f(z; n)$ の $\nu$ 次モーメントが求められる。

$$\Phi(0)^{\nu} = (-2\pi i)^{\nu} \int_{-\infty}^{\infty} z^{\nu} f(z; n) dz = (-2\pi i)^{\nu} M_{\nu} \tag{2-36}$$

式(2-32)から、 $\Phi(\omega; n)$ の $k+1$ 回微分は次のようになる。



$$\Phi(\omega; n)^{(k+1)} = n \sum_{j=0}^k C_k^j \Phi^{(k-j)} \Phi_1^{(j+1)} \quad (2-37)$$

ここで、

$$C_k^j = \frac{k(k-1)\cdots(k-j+1)}{j!} \quad (2-38)$$

である。したがって、式(2-37)を、モーメントの式(2-35)、(2-36)を使って整理すると、

$$(-2\pi i)^{(k+1)} M_{k+1} = n \sum_{j=0}^k C_k^j (-2\pi i)^{(k-j)} M_{k-j} (-2\pi i)^{j+1} m_{j+1} \quad (2-39)$$

となる。この式に  $k = 0$  を代入すると、

$$M_1 = n m_1 \leftrightarrow \bar{z} = n z_F \quad (2-40)$$

となる。同じように、 $k = 1$  を代入すると、式(2-34)、式(2-35)、式(2-39)、式(2-40)より、

$$\begin{aligned} M_2 &= n(M_1 m_1 + M_0 m_2) = n m_1 \left( n m_1 + \frac{m_2}{m_1} \right) \\ &\leftrightarrow \overline{z^2} = \bar{z}^2 + \bar{z} \frac{\int_0^\infty z^2 f_1(z) dz}{z_F} \end{aligned} \quad (2-41)$$

となる。最後に、吸収線量  $D = \bar{z} = \int_0^\infty z f(z) dz$  と線量平均比エネルギー  $z_{1D} = \frac{1}{z_F} \int_0^\infty z^2 f_1(z) dz$  を使おうと

$$\overline{z^2} = z_{1D} D + D^2 \quad (2-42)$$

と変換できる。ここで、 $z_1 = \frac{\langle l \rangle}{m} y$  を用いることで、

$$\bar{z}^2 = \frac{4V}{Sm} y_D D + D^2 \quad (2-43)$$

となる。したがって、式(2-24)と式(2-42)より、細胞内の損傷数； $\bar{L}$ は、

$$\begin{aligned} \bar{L} &= c(z_{1D}D + D^2) \\ &= c\left(\frac{4V}{Sm} y_D D + D^2\right) \end{aligned} \quad (2-44)$$

と表すことができる。

しかしながら、重粒子線のように高いLETを持つ粒子線の場合、発生したエネルギー付与イベント回数中、細胞を死に至らしめるエネルギー量を越えたイベントの割合が多くなる過殺傷効果が現れる。過殺傷効果をTDRAで再現するため、RossiとKellerは式(2-43)の平均線量リニアルエネルギー $y_D$ を、飽和効果を考慮した線量平均リニアルエネルギー $y^*$ で置き換え、飽和パラメータ $y_0$ 以上で飽和させることを提案した。

$$\begin{aligned} y_{\text{sat}} &= \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2}\right) \\ y^* &= \int_0^\infty y_{\text{sat}} d(y) dy \\ &= \int_0^\infty y_{\text{sat}} \frac{d}{dy} \left[ \frac{\int_0^y y f(y) dy}{\int_0^\infty y f(y) dy} \right] dy \\ &= \frac{\int_0^\infty y_{\text{sat}} y f(y) dy}{\int_0^\infty y f(y) dy} \end{aligned} \quad (2-45)$$

ここで、 $y_{\text{sat}}$ は飽和効果関数である。 $y_0$ は細胞の種類や照射する際の条件によって異なってくる。例えば、哺乳動物細胞において酸素の豊富な条件では125 keV/ $\mu\text{m}$  がICRUのReport 36では提案されている。図 2-5に $y_0$ をパラメータとした飽和関数のグラフを示す。 $y_0$ の値近傍で飽和関数の曲線は極大となる。

細胞の生死は致死損傷が有るか無いかで決まる。細胞内の致死損傷数がポアソン分布に従うと仮定すると、細胞生存率  $S$  は致死損傷数が0になる確率である。式(2-44)に式(2-45)の補正を施してポアソン分布関数 (2-25) に代入すると、

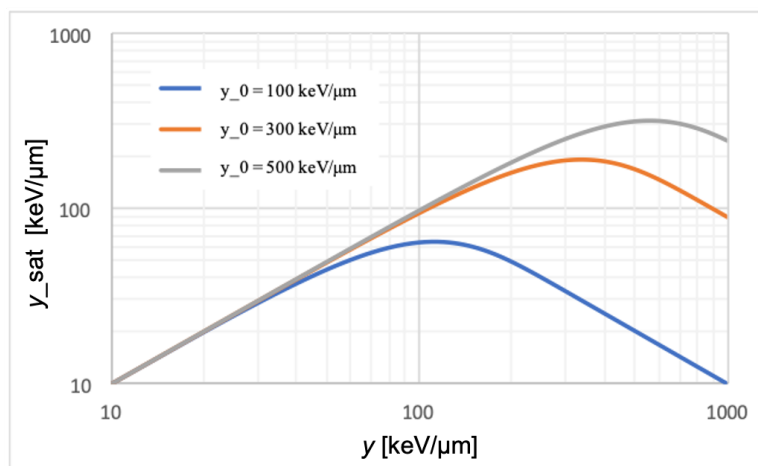


図 2-5  $y_0$  を変えた際の飽和関数値。

$$\begin{aligned}
 S(D) &= P_0(0; \bar{L}) \\
 &= e^{-\bar{L}} \\
 &= \exp \left[ -c \left( \frac{4V}{Sm} y^* D + D^2 \right) \right]
 \end{aligned}
 \tag{2-46}$$

これがTDRA理論の細胞生存率推定式である。

### 2.1.5 Microdosimetric Kinetic Model

本研究では細胞生存率の推定に Microdosimetric Kinetic Model (MK) モデルを用いた。MK モデルは TDRA を発展させて Hawkins により提唱された<sup>(32)</sup>。MK モデルは以下の仮定に基づいている。

1. 細胞致死は細胞核内に生成された DNA 損傷に起因する。
2. DNA 損傷には、TDRA と同様に損傷と亜損傷がある。
3. 放射線に対する細胞の標的を細胞核とする。標的である細胞核を細く区分したものをドメイン (domain) と呼ぶ。
4. 亜損傷は、細胞核内のドメイン領域内をランダムに移動し、時間とともに修復されるか、ドメイン内に生成された別の亜損傷と作用して損傷に変化する。
5. ドメインの損傷数の平均値  $\bar{L}_d$  は、放射線の種類に関係なくドメインの比エネルギー $_z$  を用いて次式で表される。

$$\begin{aligned}
 \bar{L}_d &= Az + Bz^2 \\
 A, B: & \text{細胞状態に依存する定数}
 \end{aligned}
 \tag{2-49}$$

6. 細胞核の損傷数  $L_n$  は、ドメインの損傷数  $L_d$  の和で表される。

$$L_n = \sum_{\text{nucleus}} L_d
 \tag{2-50}$$

以上の仮定から、 $q$ 個のドメインを持つ細胞核内の平均損傷数  $\bar{L}_n$ は

$$\begin{aligned}
 \bar{L}_n &= \sum_{\text{nucleus}} \bar{L}_d \\
 &= \sum_{\text{nucleus}} (Az + Bz^2) \\
 &= q(A\bar{z} + B\bar{z}^2) \\
 &= qA\bar{z} + qB\bar{z}^2 \\
 &= \alpha_0\bar{z} + \beta\bar{z}^2 \quad (\alpha_0 = qA, \beta = qB)
 \end{aligned} \tag{2-51}$$

と表される。

式 (2-51)の  $\bar{z}^2$  は、細胞核内のドメインでのイベント回数がポアソン分布になると仮定すれば、式 (2-23)と同様に、ドメインにおける単一イベント線量平均比エネルギー  $z_{1D}$  と吸収線量  $D$  で表される。また、イベントの数が多ければ  $\bar{z} = D$  なので細胞核内の平均損傷数  $\overline{L_n(D)}$  を  $D$  の関数として表される。

$$\begin{aligned}
 \overline{L_n(D)} &= \alpha_0 D + \beta(z_{1D}D + D^2) \\
 &= (\alpha_0 + \beta z_{1D})D + \beta D^2 \\
 &= \left( \alpha_0 + \beta \frac{4V}{Sm} y_D \right) D + \beta D^2
 \end{aligned} \tag{2-52}$$

TDRA とは  $D$  の1次項に  $\alpha_0$  が加算されるところが異なる。 $\alpha_0$  の値は LET を限りなく 0 に近づけた際の LQ モデルの  $\alpha$  の値と説明されている<sup>(33)</sup>。 $\beta$  の値は放射線に依存しないことが理論的に導かれており<sup>(32)</sup>、X線または  $\gamma$  線に対する  $\beta$  の値が用いられている。

MK モデルにおいても過殺傷効果に対する補正がなされている。Hawkins は高い LET の放射線を微小線量与えた場合、致死損傷数がポアソン分布に従わないことを仮定し<sup>(34)</sup>、以下のように補正を組み込んだ。生存曲線の初期傾きを決定する  $\alpha$  は、微小線量を与えた時の生存率における線量の1次の項に等しい。この時細胞に与える線量は、放射線がどの細胞核にも1度しかヒットしない程度である。よって、2ヒット以上を無視できるので、その時の生存率  $S(D)$  は、細胞核にヒットしない確率と1ヒットした時の生存率を考えれば良いので、

$$S(D) = (1 - \phi D) + S_1 \phi D \tag{2-53}$$

と表せる。ここで  $\phi$  は線量あたりに細胞核にヒットする確率、 $S_1$  は細胞核に単一ヒットした時の生存率である。したがって、 $\alpha$  は、 $S(D)$  の  $D$  の1次の係数なので、

$$\alpha^* = (1 - S_1)\phi \quad (2-54)$$

とできる。MK モデルでは、細胞核のヒット確率 $\phi D$ を、

$$\phi D = \frac{\text{線量}D\text{を照射された時の細胞核内の平均損傷数}}{\text{細胞核に単一ヒットした時の細胞核内の平均損傷数}}$$

として式(2-52)を用いて、

$$\phi D = \frac{\overline{L_n(D)}}{L_n(z_{1D_n})} \quad (2-55)$$

と仮定している。ここで、 $z_{1D_n}$ は細胞核に与えられた比エネルギーである。よって、式(2-55)に式(2-52)を代入し、線量 $D$ を無限小として $D$ の項を無視すると、

$$\phi = \left( \frac{\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D}}{(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1D_n} + \beta \cdot z_{1D_n}^2} \right) \quad (2-56)$$

となる。細胞核に単一ヒットした時の生存率 $S_1$ は、

$$\begin{aligned} S_1 &= \exp(-L(z_{1D_n})) \\ &= \exp(-(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1D_n} - \beta \cdot z_{1D_n}^2) \end{aligned} \quad (2-57)$$

となる。したがって、式(2-54)に式(2-56)と式(2-57)を代入すると、

$$\alpha^* = (\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D}) \left( \frac{1 - \exp(-(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1D_n} - \beta z_{1D_n}^2)}{(\alpha_0 + \beta \cdot z_{1D})z_{1D_n} + \beta \cdot z_{1D_n}^2} \right) \quad (2-58)$$

を得る。この式の右辺の後ろの項が補正項である。細胞の生存率 $S$ は細胞核の致死損傷数が0になる時の確率であるから、細胞核の致死損傷数の期待値 $\overline{L_n}$ に対する負の指数関数となる。

$$\begin{aligned} S(D) &= \exp(-\overline{L_n}) \\ &= \exp[-\alpha^* D - \beta D^2] \end{aligned} \quad (2-59)$$

Kaseらは入射する放射線のスペクトルが広く分布している場合、Hawkinsが提案した過殺傷効果の補正は個々のイベントについて補正が行えず不十分であると指摘した<sup>(35),(36)</sup>。式(2-58)の補正項を見ると線量平均比エネルギー  $z_{1D}$  を導出した後に補正を行う形になっている。この場合、個々のエネルギー付与イベントについて補正をしていないので、スペクトルが広く分布する場合には補正が不十分となる。一方で、式(2-45)のようにTDRAの補正方法は線量平均を計算する積分の中に飽和効果関数が入っているので、個々のエネルギー付与イベントについて補正ができる形になっている。そこで、KaseはMKモデルにTDRAの補正方法を組み合わせる方法を考案した<sup>(35)(36)</sup>。

次に、補正項を伴った生存率式を導出する。まず、飽和効果を考慮し式(2-52)の線量平均リニアエネルギー  $y_D$  をTDRA理論の線量平均リニアエネルギー  $y^*$  (式(2-45)) に置き換える。

$$\overline{L_n(D)} = \left( \alpha_0 + \beta \frac{4V}{Sm} y^* \right) D + \beta D^2 \quad (2-60)$$

ここで、Hawkinsが提案したMKモデルの補正方法は対象の放射線スペクトルに広がりがないければ正しく補正できていると考える。そしてそのスペクトルがデルタ関数  $\delta(y - y_D)$  であったなら、式(2-60)における  $D$  の1次の係数と、式(2-58)で導出された  $\alpha^*$  と等しくなるはずなので等式で結ぶと、以下のようなになる。

$$\begin{aligned} & \alpha_0 + \beta \frac{4V}{Sm} \frac{y_0^2}{y} \left( 1 - e^{-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2} \right) \\ &= \left( \alpha_0 + \beta \cdot \frac{4V}{Sm} y \right) \left( \frac{1 - \exp\left(-\left(\alpha_0 + \beta \cdot \frac{4V}{Sm} y\right) \frac{4V_n}{S_n m_n} y_n - \beta \left(\frac{4V_n}{S_n m_n} y_n\right)^2\right)}{\left(\alpha_0 + \beta \cdot \frac{4V}{Sm} y\right) \frac{4V_n}{S_n m_n} y_n + \beta \cdot \left(\frac{4V_n}{S_n m_n} y_n\right)^2} \right) \end{aligned} \quad (2-61)$$

となる。ここで、 $y_n, V_n, S_n, m_n$  はそれぞれ細胞核のリニアエネルギー、体積、表面積、質量を表す。もし、ここでドメインが完全な球であると仮定すると、ドメイン半径  $r_d$  と密度  $\rho$  を用いて、

$$\frac{4V}{Sm} = \frac{1}{\rho \pi r_d^2} \quad (2-62)$$

となる。細胞核も完全な球であって、ドメインと同じ密度を持つと仮定すると、細胞核にも同じ様に細胞核半径  $R_n$  を用いて、

$$\frac{4V_n}{S_n m_n} = \frac{1}{\rho \pi R_n^2} \quad (2-63)$$

となる。また、補正項が十分に小さい場合には両辺の $\alpha_0$ を消去できる。あるいは、

$$\alpha_0 \ll \beta \frac{4V}{Sm} \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2}\right) < \beta \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \quad (2-64)$$

の場合も、 $\alpha_0$ の値を無視できる。よってこの場合は、式(2-61)は、近似的に次のように変形できる。

$$\begin{aligned} & \beta \frac{1}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_0^2}{y} \left(1 - e^{-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2}\right) \\ &= \beta \frac{1}{\rho\pi r_d^2} \left( \frac{1 - \exp\left(-\beta \cdot \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_n}{\rho\pi R_n^2} - \beta \left(\frac{y_n}{\rho\pi R_n^2}\right)^2\right)}{\beta \cdot \frac{y}{\rho\pi r_d^2} \frac{y_n}{\rho\pi R_n^2} + \beta \cdot \left(\frac{y_n}{\rho\pi R_n^2}\right)^2} \right) \end{aligned} \quad (2-65)$$

ここでさらに、細胞核とドメインのリニアルエネルギーが近似的に等しいと仮定すると、

$$y = y_n \quad (2-66)$$

式(2-65)の等式が成り立つためには、飽和パラメーター $y_0$ を<sup>(30)</sup>、

$$y_0 = \frac{\rho\pi r_d R_n^2}{\sqrt{\beta(r_d^2 + R_n^2)}} \quad (2-67)$$

とすれば良い。最終的に、細胞核の生存率は細胞核内の致死損傷数をポアソン分布として、式(2-60)から、

$$S = e^{-\bar{L}_n} = \exp\left[-\left(\alpha_0 + \beta \frac{y^*}{\rho\pi r_d^2}\right)D - \beta D^2\right] \quad (2-68)$$

と導かれる。したがって、Kaseにより提案されたMKモデルで細胞生存率を計算するためには、生物学的なパラメーター ( $\alpha_0, \beta, r_d, y_0$ (あるいは $R_n$ )) の4つと、物理量として吸収線量 $D$ と $y^*$ の2つが必要になる。

## 2.2 重粒子線測定における検出器

患者の病巣に合わせた3次元的に非一様な線量場を生成する重粒子線治療において、治療対象に隣接するリスク臓器への線量の低減を目的としたQA作業は治療の質を担保するために非常に重要である。各患者の治療前に行われるQA作業で使用される検出器は各治療施設や各治療法によって異なるが、線量応答性の良さや簡便な計測原理である電離箱がよく用いられている。電離箱のみを用いるQAの場合は概ね30分~40分ほどで作業が完了するが、空間分解能力を犠牲とした計測となる。一方で、空間分解能力を補うためにラジオクロミックフィルムと電離箱を併用してQAを行う治療施設もあるが、その際にはラジオクロミックフィルムによる線量の空間分布計測の結果を得るのに1日程度の時間を要することがある。こういった背景から、高分解能力と迅速な計測が可能な検出器が求められている。

高い空間分解能で線量分布を測定するため、放射線の電離作用によって検出器媒体から発生するシンチレーション光を測定する検出器がこれまでに開発されてきている。例えば、固体シンチレータ検出器<sup>(37)-(39)</sup>や熱蛍光線量計<sup>(40)</sup>といった固体を媒体とした検出器が例に挙げられる。これらの検出器は良い空間分解能性を示すが、クエンチ現象(消光現象)によって検出器の線量応答がLETに依存するため絶対線量を測定することが難しく、固体検出器は二次元的な相対線量分布を測定できるとどまっている。

GEMは電荷又は光読み出しで使用される検出器で、荷電粒子ビームの線量測定に非常に有望な検出器である<sup>(41)-(44)</sup>。GEMは電離信号を増倍させるための前置増幅器として長く利用されてきたが、適当なガスを組み合わせることで紫外光~赤外光に渡る波長範囲で強いシンチレーション光を放出することが示され<sup>(45)</sup>、近年ではQA測定に向けてCCD(Charged Coupled Device)カメラと組み合わせたイメージング検出器の開発が盛んに進められている<sup>(46)</sup>。ガスイメージング検出器は1次電離電子量と発光量の間で比例性が成り立っており<sup>(47)</sup>、線量付与に伴うガス発光の2次元分布をCCDカメラで読み出せる。したがって、電離箱や固体検出器では絶対線量測定と高い空間分布での線量分布測定を両立できる可能性がある。本章ではGEM検出器の動作原理について説明する。

### 2.2.1 マイクロパターンガス入り計数管

ガス封入型放射線検出器は高エネルギー加速器実験における高い計数率と高い空間分解能性の要求に伴って発展してきた。半導体工業の分野で独自に発達してきたフォトリソグラフィやレーザー加工などの技術が、ガス入り比例計数管の新しい設計に応用されるようになり、それらは広くマイクロパターンガス入り検出器(micropattern gas detector, MPGD)と名付けられた。その分類の検出器の中で最も主要な技術革新は1968年にCERNのGeorges Charpakが生み出したMultiwire Proportional Chamber(MWPC)から始まる<sup>(48)</sup>。この検出器は平行に並べられた陽極(anode)ワイヤが薄い陰極(cathode)のストリップ板に挟まれて構成されている。陽極と陰極に適度な電圧をかけることで、陰極平板間で発生した電離電子が陽極に引き込まれ、陽極近傍で電子雪崩(avalanche)が発生して信号が読み出される。この検出器は陰極・陽極で得られた信号を解析することで検出器の有感体積内で発生した電離イベント位置を特定できる位置敏感型の検出



器であった。その頃普及していたガス検出よりも優れた計数特性を持っていた MWPC は多くの高エネルギー物理実験で利用されたがいくつかの制限があった。まず、ガス増幅率の上限があったことである。ガスの増幅過程で生じる陽イオンはドリフト速度が電子よりも大幅に小さい。よって、検出器の有感体積内に入射する放射線の数が増えると、カソード平板間に停留する陽イオンの数が増大し、極間の電場を弱めてガス増幅度を低下させた<sup>(49)</sup>。また、検出器の空間分解能力を高くするためには信号を読み出す陽極ワイヤの間隔を小さくする必要があるが、陽極ワイヤの直径で間隔が制限され、空間分解能力の向上にも限度があった。

MWPC の考案から長い期間を経て、マイクロストリップガス入り検出器 (Micro-Strip Gas Counter, MSGC) が 1988 年に Anton Oed によって導入された<sup>(50)</sup>。この検出器はワイヤを使った読み出し部分を陽極と陰極の金属ストリップを交互に並べたものに変更し、MWPC と比較して 2 倍の計数率、10 倍ほどの空間分解能力を達成している<sup>(51)</sup>。しかしながら、構造上 MSGC は有感体積内で発生する放電 (discharge) に弱かったために検出器の寿命が短いという弱点があった。MSGC が抱える問題に直面してからは、強固な構造をもち位置感性を失わないような検出器を開発することに注力されるようになった。

MSGC の入射放射線の信号を読み取る仕組みは比例計数管とほぼ一緒である。最初に放射線が検出器有感体積内に充満したガスを電離する。電離電子は陽極に引き付けられていき、陽極近傍の高い電場で加速されてガスとの衝突を繰り返しながら電離電子数を増幅する電子雪崩を発生する。その一方で、雪崩の過程で生じた陽イオンは陰極に向かっていき陽極から遠ざかっていく。この陽極から遠ざかる運動で生まれる電気的な信号が放射線の信号として取り出される。MSGC の陽-陰極間の印加電圧を大きくして電場を強くすると、電子雪崩により発生する電離電子数が増大するため放射線の信号が増大する。よって、微弱な放射線を検出するためには極間に大きな電圧をかければ良い。しかしながら、2 つの極間で電離密度の高い放射線が通過すれば、検出器内部に放電が発生する。放電は検出器の微細な部品を破壊し、検出器の性能劣化や動作不能の原因となる。そこで発案された新たな検出器がガス電子増幅器 (Gas Electron Multiplier, GEM) であった<sup>(52)</sup>。MSGC では電極が入射放射線の信号増大とその読み出しを担っていたが、GEM 検出器は増幅機能と読み出し機能を独立させた構造をしている。

## 2.2.2 ガス増幅

平行極板に挟まれたガス体積に十分に強い電場を印加し、電離密度が高い放射線を入射すると電子雪崩により電離が増大するガス増幅と呼ばれる現象が発生する。ガスに入射した放射線がガス分子を電離して放出された電子は質量が軽いので、電場で容易に加速されて大きな運動エネルギーを持つ。加速された電子がガス分子と衝突することでさらに電子イオン対を生成する 2 次電離が発生し、電離電子数が倍増する。2 次電離が起きる電場にはしきい値が存在し、1 気圧のガスではだいたい  $10^6$  V/m である<sup>(53)</sup>。

2 次電離過程で生成された電子も電場で加速され、さらに電子イオン対を生成する。ここで、十分な電場を印加した平行極板の間において、 $N$  個の電子が距離  $dx$  だけ移動する間に電子はある比率  $\alpha$  で次の電離を起こすと考えると、電子数の増分  $dN$  は以下のようになる。

$$dN = N\alpha dx$$

この式に従う電子なだれをタウンゼント型電子なだれと呼ぶ。このとき、 $\alpha$  は第一タウンゼント係数と呼ばれる電離の起き易さを示す因子で、 $x$  方向の電場強度に比例する。 $\alpha$  はガスの条件に依存し、以下のような近似式が与えられている<sup>(54)</sup>。

$$\alpha = pA \exp\left(-\frac{Bp}{E}\right)$$

ここでは、 $E$  を電場強度、 $p$  をガス圧力、 $A, B$  をガス依存の定数としている。GEM 検出器を含む比例計数管ではこのガス増幅機構を利用する。

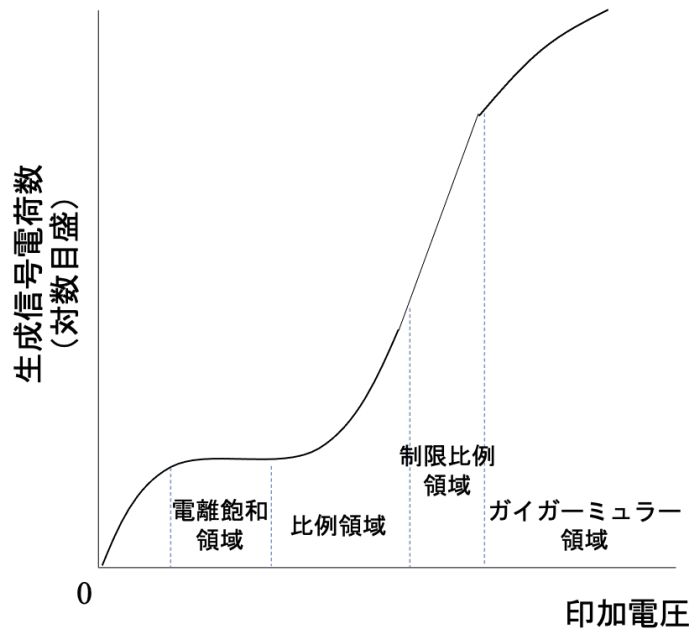


図 2-6 種々のガス計数管における印加電圧と生成信号電荷数の関係。

### 2.2.3 検出器の動作領域

パルスモードで動作させたガス計数管の印加電圧と生成される信号電荷量の関係を図 2-6 に示す。電離飽和領域よりも低い印加電圧ではイオン対の再結合が発生するため、検出器には放射線により生成された電離電子の一部しか信号電荷として収集されない。印加電圧を大きくするにつれて再結合が抑制され、収集電荷量が増加していく。印加電圧が十分に高くなると放射線により生成された全ての電離電子が信号電荷として収集されるので、印加電圧を高くしても信号電荷量は一定値を保持する。この領域は電離飽和領域と呼ばれ電離箱を動作する。電離飽和領域を超えた電圧を印加すると、ガス増幅が発生し検出器で収集される電荷は入射放射線が最初に作り出すイオン対の数に比例する。この領域を比例領域と呼ぶ。更に印加電圧を増すと、非線形効果が起こり始める制限比例領域となる。制限比例領域では 2 次電離で生成する陽イオンの濃度が検出器内部で高まり、空間中の電界分布形状が変化するため、ガス増幅の上昇が制限される。制限比例領域を超える電圧を印加すると、もはや初期イオン対の数と収集電荷量の比例性は失

われ、検出器で得られる情報は入射放射線の数だけになるガイガーミュラー領域となる。マイクロパターンガス入り検出器、および GEM 検出器は比例領域において動作される。

## 2.2.4 ガス電子増幅器(Gas Electron Multiplier, GEM)、GEM 検出器

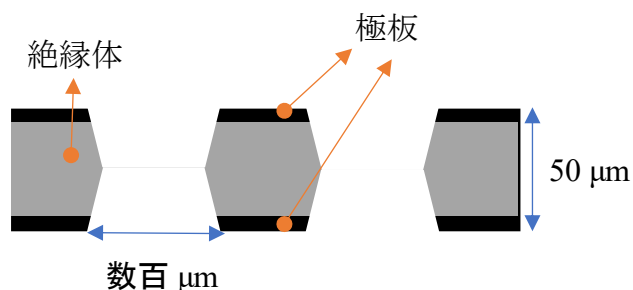


図 2-7 GEM の断面図。

図 2-7 に典型的な GEM 検出器の断面の概念図を示す。ポリイミドなどの厚さ  $50\ \mu\text{m}$  程度の絶縁体基板の両面を薄い金属膜で被覆し、化学的または機械的なプロセスにより直径数百  $\mu\text{m}$  の微細孔が無数に空けられている。一般的に細孔の密度は  $1\ \text{mm}^2$  あたりに 50 個程度である。電場を強くするため、孔には図のようなクビレが存在するものもある。絶縁体基板両面の金属薄膜を電極として高い電圧を印加することで微細孔の一つ一つに強力な電場が発生する。図 2-8 に一般的な GEM 検出器の構造を示す。ポリイミド製の GEM は一般的に  $300\ \text{V}$  程度の電圧で動作される。GEM 上部のドリフト領域において放射線の電離で発生した電子は電場により微細孔へと移動していき、微細孔内部の強い電場で加速されガスとの衝突を繰り返すことで大きな電子なだれを発生させ電離電子数が増幅する。1 枚の GEM で得られる増幅率は  $10^2$  程度である。増幅された電子は微細孔を通過して GEM 下部のインダクション領域に移動する。GEM 検出器のガス体積中において、電場は理想的には GEM 孔をまっすぐ下向きに貫いているので、ドリフト領域内で GEM に対して平行に通過する放射線の飛跡に沿って起こる電離イベントは読み出しパッドに投影されるような形になる。したがって、読み出しパッドの空間分解能力が放射線の飛跡よりも十分に小さければ放射線の飛跡構造を非常に細かに分析することが可能である。

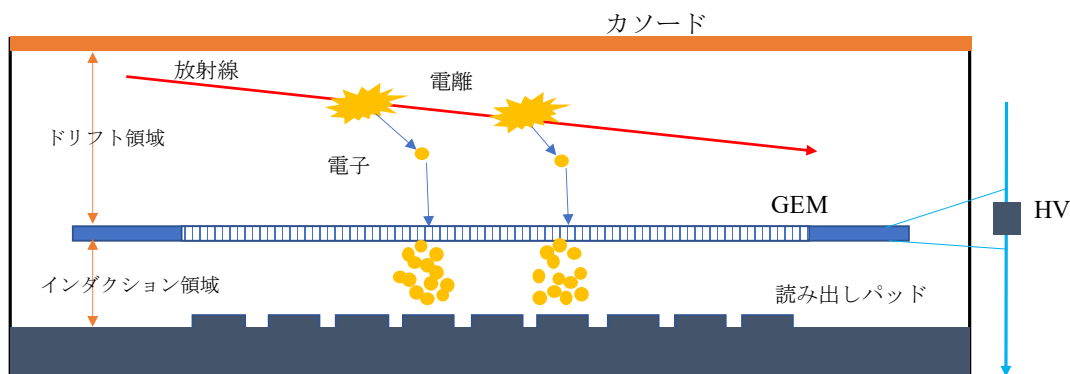


図 2-8 一般的な GEM 検出器の構造

## 2.2.5 ガラス GEM (Glass GEM, G-GEM)

GEM 検出器は読み出し部と増幅部を独立させているため、MSGC とは異なり、読み出し部分の放電破壊無しに高い Gain を得られる。しかし放電の問題は完全に回避されたわけではなく、極めて薄いポリイミド基板の GEM は放電によって絶縁破壊されやすい。我々が測定対象とする医療用ビームは、入射エネルギーが核子当たり数 100 MeV で強度が  $2.0 \times 10^9$  cps (count per second) 程度と強力なため、照射中に放電を起こす可能性が高い。したがって、高計数率下で放電にさらされても破損しないような丈夫な GEM が要求される。

そこで、絶縁体基板に PEG3 (Photo Etchable Glass3) と呼ばれる特殊な感光性エッチングガラスを使用して GEM が製作された<sup>(55)</sup>。このガラスは  $\text{SiO}_2\text{-Li}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$  系ガラスに感光性金属 (Au, Ag, Cu) を加え、さらに増感剤 (還元剤)  $\text{CeO}_2$  が一様に分散されたものである。このガラスに紫外線を照射すると、Ce が酸化されて電子が一つ放出される。放出された電子は金属陽イオン (Au, Ag, Cu) を中性にし、基板の中で金属のクラスターを生じさせる。このクラスターは基板本体の温度を高くすることで集合し、金属結晶を生成する。この結晶はフッ化水素で容易にエッチングできるので、ガラス基板に紫外線を照射する際にフォトマスクをかければ選択的な微細加工が出来る。本論文ではガラス基盤で構成された GEM をガラス GEM、または G-GEM と呼ぶ。図 2-9 に G-GEM 製作プロセスを示す<sup>(55)</sup>。

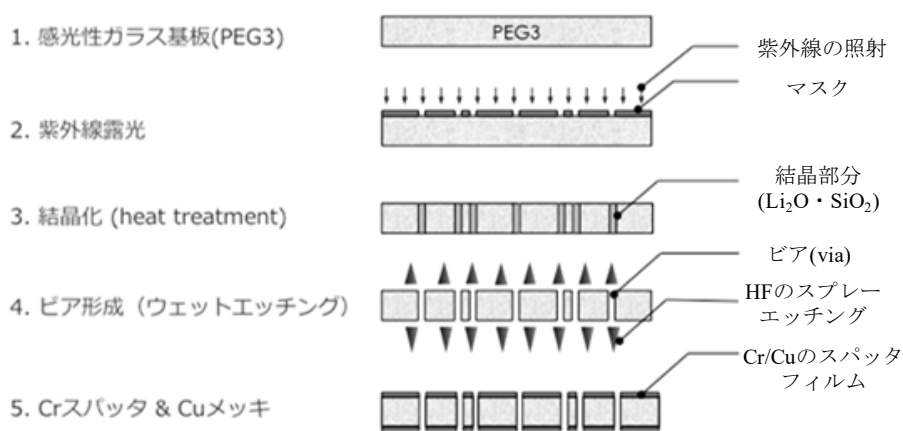


図 2-9 G-GEM 製作プロセス<sup>(55)</sup>。

PEG3 の利点を 2 つ挙げる。1 つ目は剛性があるため GEM が自重でたわまないことである。従来の GEM は柔軟で加工しやすいポリイミド基板で作成されていたので、ある程度大きな有感面積を持つ GEM を設計した際には、自重や電場で撓まないように枠などで固定しなければならなかった。それに対して G-GEM では大きな面積を持った GEM を設計しても支持フレームなしに独立して形を保つことが出来る。参考文献<sup>(56)</sup>では PEG3 を用いた 280 mm x 280 mm の G-GEM が安定動作したことが報告されている。2 つ目はイオンの電荷による帯電が小さいことである。GEM 検出器に見られる帯電は、電子雪崩で生じる電子の一部が GEM 細孔の内部に付着し GEM が電荷を帯びる状態のことを指す。これによって GEM 上下表面に掛かる電位差が小さくなり、

孔に掛かる電場が小さくなることでガス増幅率が低下してしまう。表 2-2 に PEG3 とポリイミドの物理特性を記載する<sup>(57)</sup>。PEG3 の体積抵抗率はポリイミドと比較して 6 桁ほど小さいため、G-GEM の帯電は比較的抑制される。2 つ目の利点は非常に重要で、放電の損傷を抑えるために GEM を厚く設計する妨げになっていたのが帯電だった。GEM の増幅領域である細孔は GEM の厚さが大きくなるにつれてその表面積も大きくなるので、増倍した電子が付着する確率が高くなり、GEM のゲインを低下させる。体積抵抗率が比較的低い PEG3 基板の G-GEM では帯電がゲインを大幅に低下させるほど問題にはならない。

表 2-2 PEG3 とポリイミドの物理特性

	PEG3	ポリイミド
熱伝導率 [W/m・K]	0.795 (@25°C)	0.3 (@20°C)
ヤング率 [GPa]	79.7	18.6
比誘電率 @1 GHz	6.28	3.55
体積抵抗率 @25°C [Ωm]	$8.5 \times 10^{10}$	$\sim 10^{16}$

## 2.2.6 光読み出し方式 G-GEM 検出器

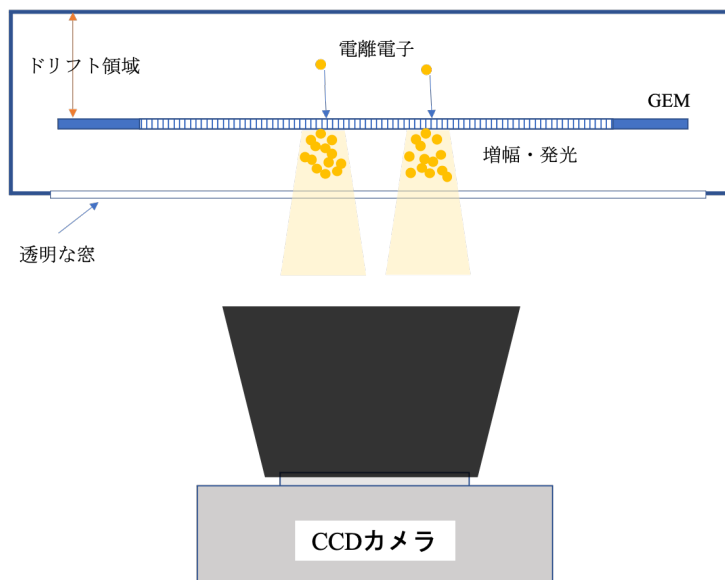


図 2-10 光読み出し方式の概念図

増幅された電子を信号として読み出す GEM 検出器の空間分解能は GEM 細孔のピッチ間隔、封入するガスの電子拡散係数などにも依存するが、読み出しパッドのピクセル数にも依存する。空間分解能向上で問題となるのが、読み出しパッドのピクセル数の増加に伴う配線の煩雑化、そしてピクセルからデータを読み出すために高性能な微小電流測定回路が必要となることである。

電荷読み出し方式に読み出し回路の煩雑化を避けるため、光読み出し方式を本検出器では取り入れている。図 2-10 に概念図を示す。ドリフト領域で放出された電離電子は GEM 表面とカソード間にかかる電場によって GEM 細孔へと引き込まれる。電子は細孔内でなだれを発生させ、その過程で生じる発光を高感度・高空間分解能の CCD または CMOS カメラで読み出す。光読み出し型 GEM 検出器は、GEM 細孔で増幅された光をカメラで撮像することから読み出し部分に複雑な回路を必要とせず、検出器本体の構成も非常に簡素であることが特徴である。この手法は古くから提案されており、それは紫外光域や近赤外領域の可視光外領域の光を使用したものが多い<sup>(58),(59)</sup>。よって、CCD や CMOS カメラで捉えるためにはカメラとチャンバーの間に波長シフタを挟む必要があったため、ガスの発光波長の変換で検出効率が低下していた。しかし、近年では希ガスと有機化合物を適度な割合で混合することで可視光領域の光が放出されることが報告されており、そのガスを用いた検出器の研究も盛んに行われている<sup>(60),(61)</sup>。本研究の検出器では可視光を放出する Ar/CF<sub>4</sub> 混合ガスを使用している。

## 第3章 中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定

BNCT は  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  反応で放出される LET が高く飛程が細胞の大きさ程度の  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  粒子で選択的に腫瘍細胞を破壊する療法である。これまで BNCT では RBE の値を固定して光子等価線量を算出することで治療効果を評価していた。しかしながら、実際には RBE は細胞生存率や線量に依存している。本研究では、MK モデルを粒子・重イオン輸送コードシステム (PHITS) と組み合わせることで、加速器中性子場での BNCT を想定し、微小領域における線量とホウ素含有細胞の生存率に依存する RBE を算出して光子等価線量を推定した。

### 3.1 加速器中性子場体系

#### 3.1.1 加速器を用いた中性子源の利点

BNCT に関する歴史のなかで用いられている中性子源は全て原子炉である。しかし近年では加速器技術の進歩により、加速器を用いた BNCT 用の中性子場の設計が進められてきている。これにより原子炉よりも優れた中性子場が設計できると期待されている。以下にその理由を示す。

1) 深部治療に最適なエネルギーを持つ中性子の取出しが可能である。

Yanchらはシミュレーション計算を用いて、頭部100 mm深さにおいて最も治療効果のある中性子は10 keVであり、また治療に有効な中性子エネルギー領域は 4 eV~40 keVであることを明らかにした<sup>(62)</sup>。原子炉からの中性子は熱領域から数 MeVまで広がったエネルギースペクトルになる。よって開頭手術なしに深部の治療を行うのは困難である。しかし、加速器を用いれば、最適な減速材を用いることで原子炉を用いた場合よりも狭いエネルギースペクトルを持つ中性子場を設計でき、開頭手術なしで治療ができる可能性がある。

2) 起動停止が容易である。

原子炉では、中性子の放出は制御棒で制御されているので、照射の開始・停止に時間差が発生する。そのため治療を即座に停止することができない。加速器を用いた場合、照射の開始・停止は加速粒子で制御できるため、迅速に行うことが可能である。

3) 市街地に施設を建設、及び病院との併設が可能である。

放射線治療を行うためには、患者の負担を減らすために市街地の病院で行えることが望まれる。原子炉は安全面から立地条件が限られる。しかし、加速器の場合では市街地への建設が可能である。また、現在臨床されている放射線治療施設と同様に病院との併設が可能である。原子炉を病院に併設し運転することは国の規制上難しく、近年は加速器を使った中性子源開発が活発に進められている。

### 3.1.2 PHITS 概要

PHITS (Particle and Heavy Ion Transport Code System)<sup>(16)</sup>は3次元モンテカルロ粒子輸送コードの一つであり、日本原子力研究開発機構 (JAEA) が開発を進めている。モンテカルロ法は発生させた乱数に従って過程を追跡するもので、物質中での放射線の挙動を確率的に模擬することが出来る。シミュレーション内で発生する核反応の確率は取得された実験データを評価したものから (評価済み核データ) 参照されている。PHITS が使用できる粒子のエネルギー範囲は広いと、加速器工学、放射線医療、宇宙工学、半導体ソフトウェア解析などの分野で幅広く使用されている<sup>(63)-(66)</sup>。近年は放射線医療に対する関心の高まりからマイクロドジメトリに適応できる関数<sup>(67),(68)</sup>が開発され PHITS に埋め込まれている。

### 3.1.3 中性子場シミュレーション体系とその中性子スペクトル計算結果

九州大学には Fixed Field Alternating Gradient (FFAG) 加速器が設置されている。2020 年現在、FFAG が加速可能な粒子は陽子、重陽子、 $\alpha$  粒子であり、陽子に関しては 150 MeV まで加速することができる。平均ビーム電流は陽子で 1.5 nA である。先行研究で FFAG 加速器を利用した BNCT 中性子場生成体系が提案された<sup>(69)</sup>。図 3-1 に先行研究で提案された中性子場生成体系を示す。

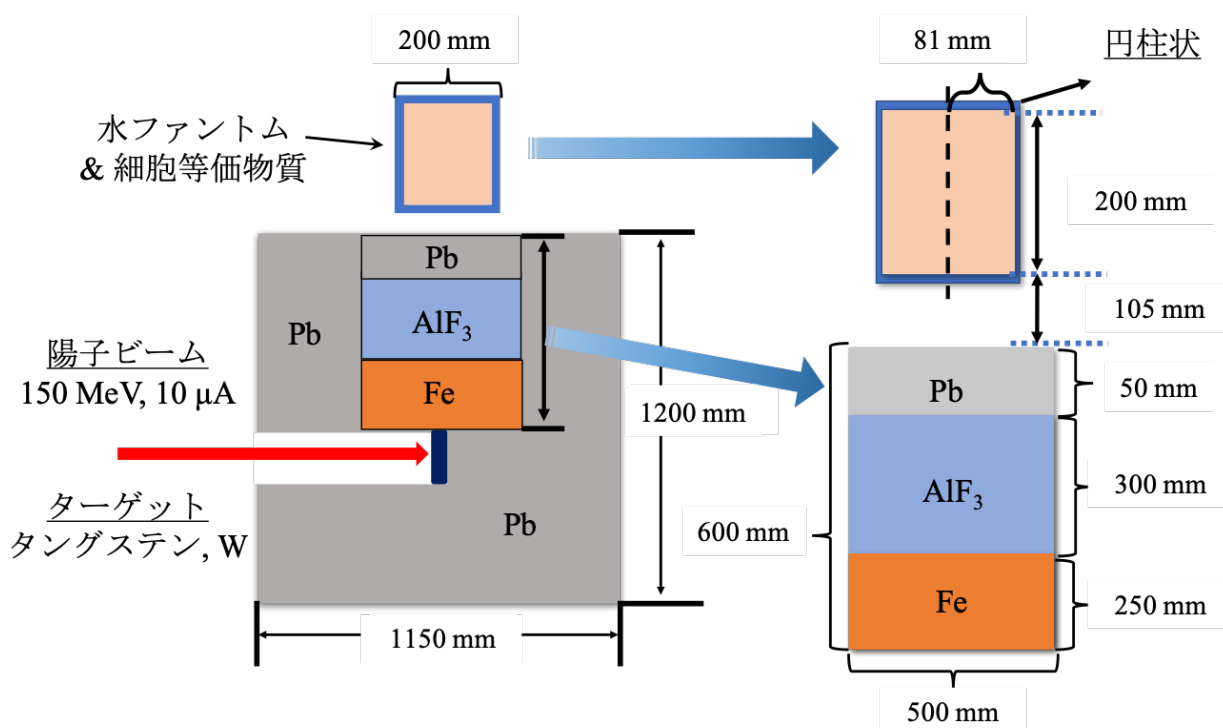


図 3-1 提案された中性子場生成体系。

この体系は FFAG 加速器が高エネルギーの陽子線を短い時間間隔で照射できることを利用して、ホウ素反応に必要な強度の中性子束を発生させる。本研究では先行研究と同様に、直径 100



mm、厚さ 20 mm のタングステンに、150 MeV の陽子線をビーム電流 10  $\mu$ A で入射することを想定する。タングステンに入射した陽子線による核破砕反応で発生した中性子のうち、入射ビームに対して 90°方向に放出される中性子を利用する。入射陽子線のエネルギーは 150 MeV であるので、タングステン標的から核破砕反応で放出される中性子が水ファントムに入射する際に最適なエネルギースペクトルを有する中性子束分布となるための減速体系が必要となる。そこで先行研究では鉄、フッ化アルミニウム及び鉛で構成される減速体系を設計した。減速体系における中性子輸送に関わる反応で発生する  $\gamma$  線はフッ化アルミニウムの上に配置した鉛で遮蔽される。減速体系で用いた鉄、フッ化アルミニウム及び鉛の特徴は以下の通りである。

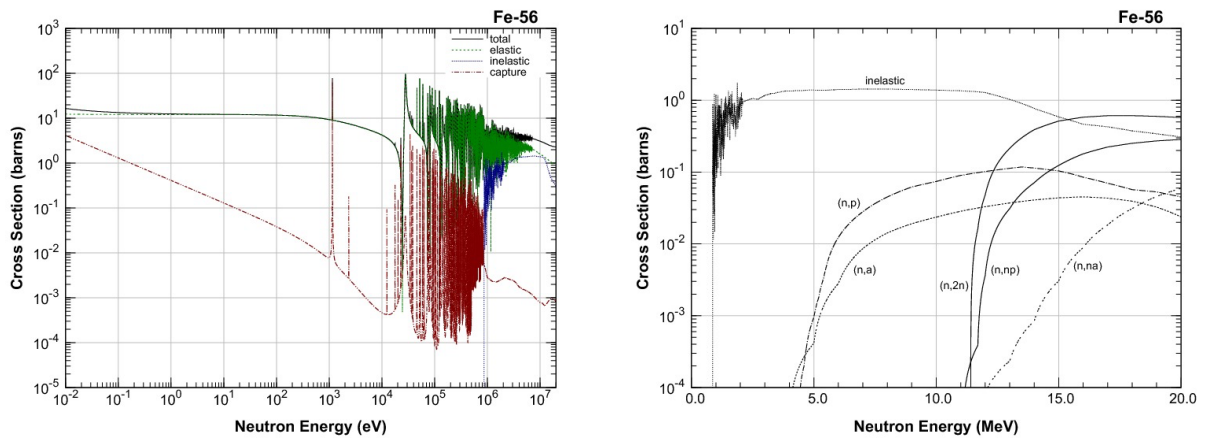
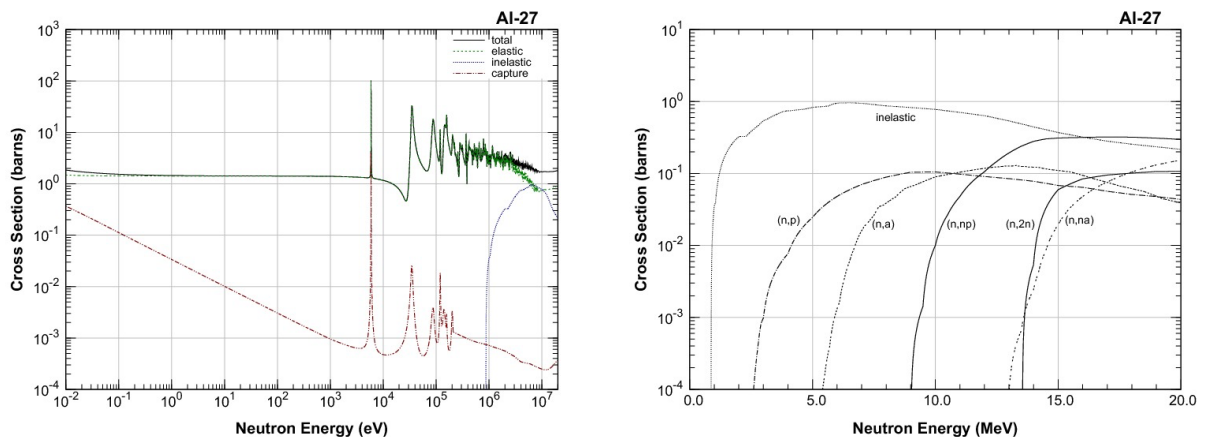


図 3-2 Fe反応断面積<sup>(70)</sup>。

・ Fe

中性子吸収が少なく、鉛などの代表的な遮蔽材に比べて質量が小さく減速能がより高い。加えて、中性子エネルギーが 10 MeV 以上で(n, 2n)の断面積も大きく、非弾性散乱の断面積も大きい特徴もある。断面積を図 3-2 に示す。



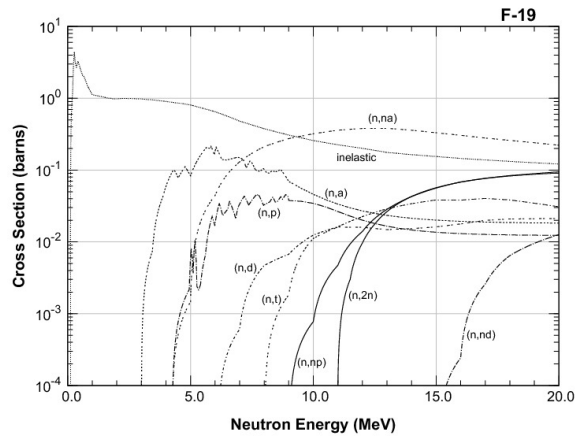
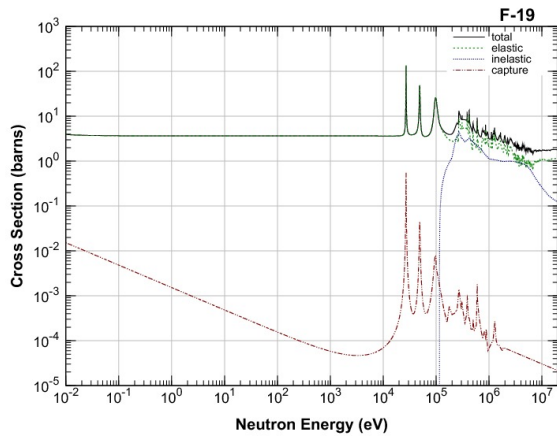


図 3-3 AlとFの反応断面積<sup>(70)</sup>。

・  $\text{AlF}_3$

アルミニウムは27 keVに断面積の窪みがあるため、治療に最適な4 eV~40 keVの中性子を得るのに適している。さらに、数百 keV付近の断面積には共鳴領域があるので、そのエネルギー領域の中性子を効率よく減速できる。しかしながら、70 keV付近にも断面積の窪みがあるため、減速材を透過する70 keV付近の中性子が増加し、アルミニウムだけでは皮膚線量を増加させてしまう。そこでフッ素で70 keV付近の断面積部分を補う。フッ素は~100 keV付近まで断面積の共鳴ピークがあり、アルミニウムの欠点を補っている。AlとFの反応断面積を図 3-3に示す。

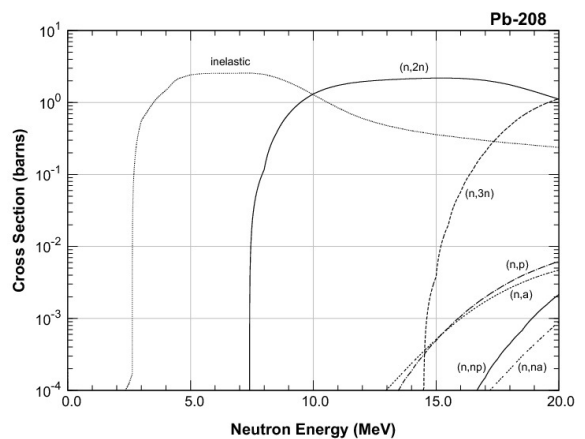
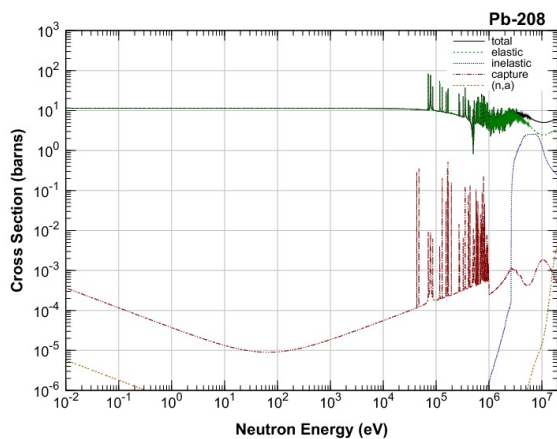


図 3-4 Pb の反応断面積<sup>(70)</sup>。

・ Pb

鉛は安定で質量も大きく減速能が低いので、体系外に漏れ出す中性子を効率よく反射している。さらに、(n,2n)の断面積も大きく中性子量の確保もできる。また、 $\gamma$ 線の遮蔽材としても用いられている。Pbの反応断面積を図 3-4に示す。

PHITS コード (ver.2.73) を用いたシミュレーション計算でこの体系について得られた中性子のスペクトルと中性子のフラックスを図 3-5に示す。スペクトルは細胞等価物質の最下点(ビーム取り出し口から 105 mm) で取ったもので、フラックスはその最下点から奥行き方向に取った

ものである。計算結果より、提案された体系で生成される中性子のフラックスは推奨値 ( $5.0 \times 10^6 \text{ n/mm}^2/\text{sec}$ ) を満足していることが確認されている<sup>(71)</sup>。

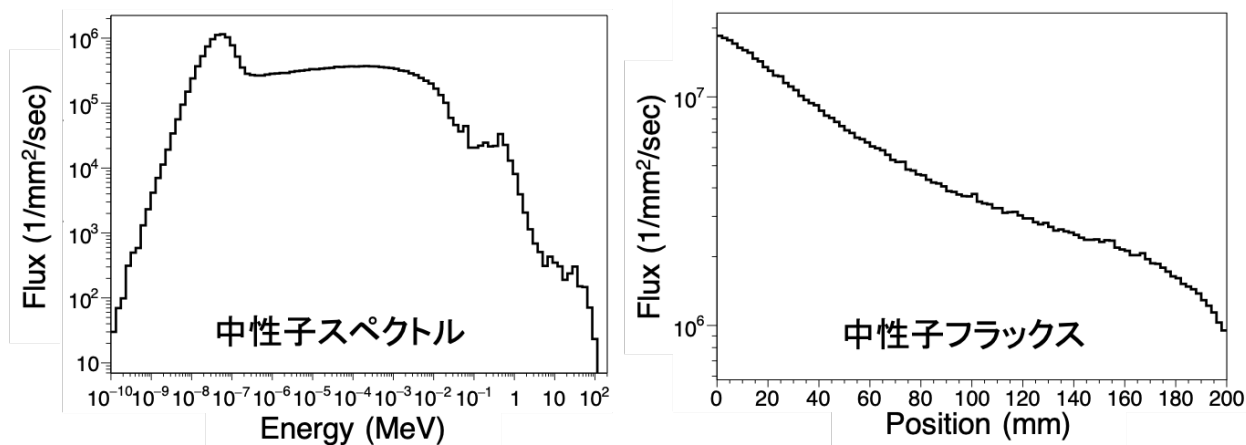


図 3-5 中性子スペクトルとフラックス。

## 3.2 各吸収線量要素に対するファントム深度線量分布

### 3.2.1 計算方法

本研究では図 3-1 の水ファントム内の細胞等価物質について 2.1.1 で述べたホウ素線量要素  $D_B$ 、窒素線量要素  $D_N$ 、水素線量要素  $D_H$  および  $\gamma$  線量要素  $D_\gamma$  の線量分布を算出した。非荷電粒子の線量はカーマ係数を用いて求めることが一般的であるが、本研究では PHITS に組み込まれたイベントジェネレーターモードを使用し、反応後に放出される荷電粒子に着目し線量の計算を行った。水ファントム内に配置されている細胞等価物質は厚さ 20 mm の 100 個の領域に分けた。本研究での細胞生存率の推定には V79 Chinese Hamster の生物学的パラメーターを使用した。細胞等価物質の構成は本来なら V79 Chinese Hamster と同じにするべきであるが、動物細胞の元素構成データの入手が困難であった。通常、中性子線照射時の細胞生存率を実験的に求める場合には、細胞組織の吸収線量測定値ではなく ICRU で公表されている等価物質を基準とした吸収線量の測定値が使用される<sup>(72)</sup>。そこで、本研究では細胞等価物質の構成として ICRU で公表されている軟組織 (H: 10.1%, C: 11.1%, N: 2.6%, O: 76.2%) とした。また、細胞等価物質の幾何学的大きさは日本人成人男性の平均頭部幅とした<sup>(73)</sup>。図 3-6 に示す体系について PHITS version 2.73 を用いて計算した。

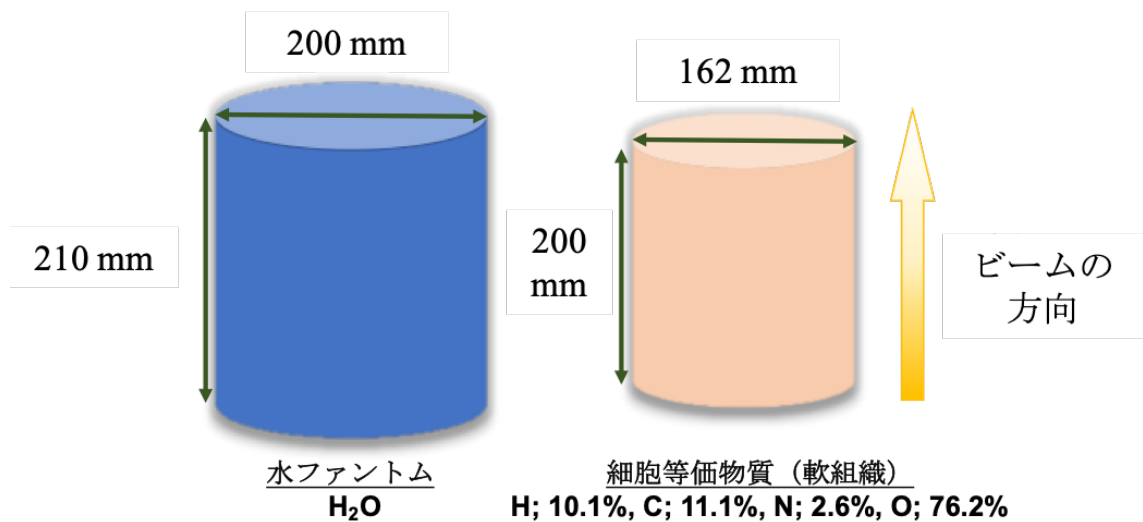


図 3-6 水ファントムと組織等価物質。

各線量要素は以下のように計算を行った。

(1)  $D_B$  (ホウ素線量要素) :

PHITS 内の T-Heat タリーを用いて、 ${}^7\text{Li}$  粒子と  $\alpha$  粒子が細胞等価物質に付与する吸収線量を算出した。

(2)  $D_N$  (窒素線量要素) :

T-Heat タリーでは発生する陽子がどの反応に起因するかを区別することは出来ない。そこで  ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C}$  反応で発生する陽子はエネルギーが 0.54 MeV の単色とし、この陽子はエネルギーを局所的に付与するとして仮定した。この仮定に基づいて、着目している領域で  ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C}$  が何度発生したかを T-Product で算出し、発生回数に 0.54 MeV を乗じることで近似的に吸収線量を出した。計算式を以下に示す。

$$D_N = \frac{0.54 [\text{MeV}] \times 10^6 \times (\text{着目領域での } {}^{14}\text{N}(n, p){}^{14}\text{C} \text{ 反応回数}) \times 1.6 \times 10^{-19}}{\text{着目領域の質量}} [\text{Gy}] \quad (3-1)$$

T-Product で計算された結果を図 3-7 に示す。

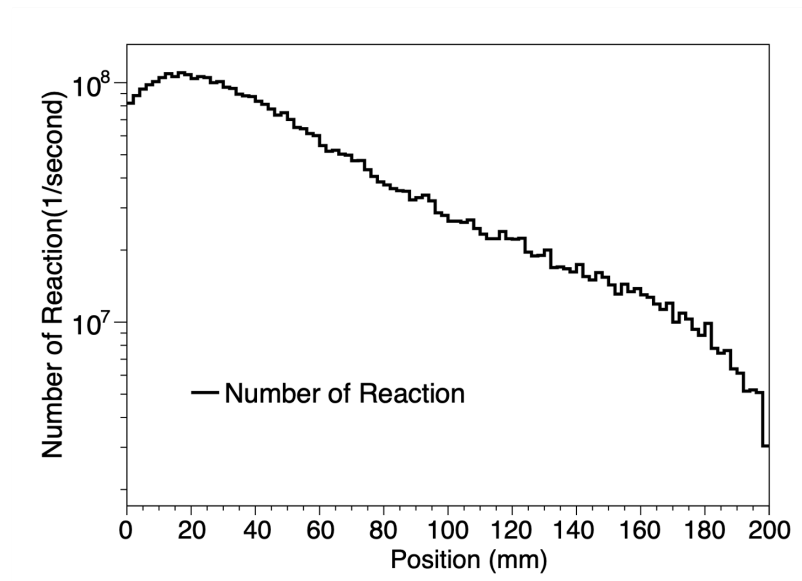


図 3-7  $^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$  の反応回数（奥行き方向）。

SRIM（the Stopping and Range of Ions in Matter）を用いた計算で人体物質に近い水における 0.54 MeV 陽子の飛程は  $10.6 \mu\text{m}$  であり、厚さ 20 mm の細胞等価物質における局所近似が妥当であることを確認した。

(3)  $D_{\text{H}}$ （水素線量要素）：

BNCT において陽子による線量付与は水素線量要素と窒素線量要素の合計と仮定し、T-Heat タリーにおいて算出される陽子による吸収線量から窒素線量  $D_{\text{N}}$  を引いた線量を反跳陽子による吸収線量  $D_{\text{H}}$  とした。

T-Product タリーを用いて反跳陽子のエネルギースペクトルを求めたが、各領域で発生する陽子のエネルギーが 20 MeV 超え、飛程が 4.17 mm を超えていた。この場合、20 mm 区切りの領域で発生した陽子がエネルギーを全て付与すると考える事が出来ないため、本研究のシミュレーションではこの方法を用いなかった。

(4)  $D_{\gamma}$ （ $\gamma$  線量要素）：

$\gamma$  線の吸収線量は各領域において光子が付与した吸収線量を T-Heat タリーで算出した。すなわち、この線量コンポーネントには中性子ビームに混じっている  $\gamma$  線・ $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  の  $\gamma$  線・ホウ素の捕獲反応で発生する  $\gamma$  線も含まれている。

### 3.2.2 計算結果

照射時間は先行研究において正常細胞と腫瘍細胞へ与える RBE 荷重線量の関係性から最適であると導かれた 30 分とした。また、細胞等価物質内におけるホウ素の分布は一様とした。投与したホウ素薬剤は腫瘍細胞と正常細胞に集積する。集積するホウ素の濃度比は 1:3 = 正常細胞：腫瘍細胞であることが報告されている<sup>(74)</sup>。吸収線量計算と生存率の推定には治療効果をあげる

ために必要最小限度の濃度である 20 ppm<sup>(75)</sup>と正常細胞に含有される濃度として報告された 6.7 ppm<sup>(74)</sup>の2種類のホウ素の濃度について行なった。この章以降では、ホウ素線量要素を Boron、窒素線量要素を Nitro、水素線量要素を Hydro、 $\gamma$ 線量要素を Gamma としている。

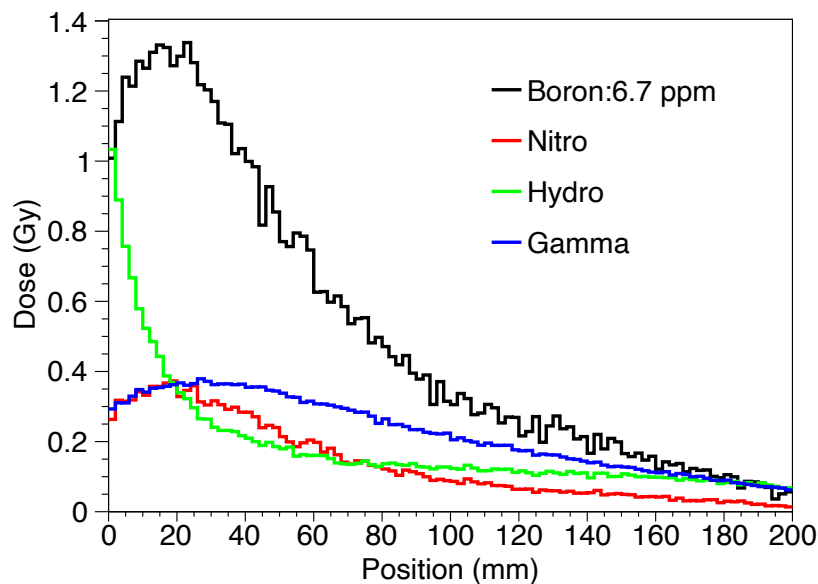


図 3-8 (a) 細胞等価物質内の吸収線量計算結果 (6.7 ppm)。

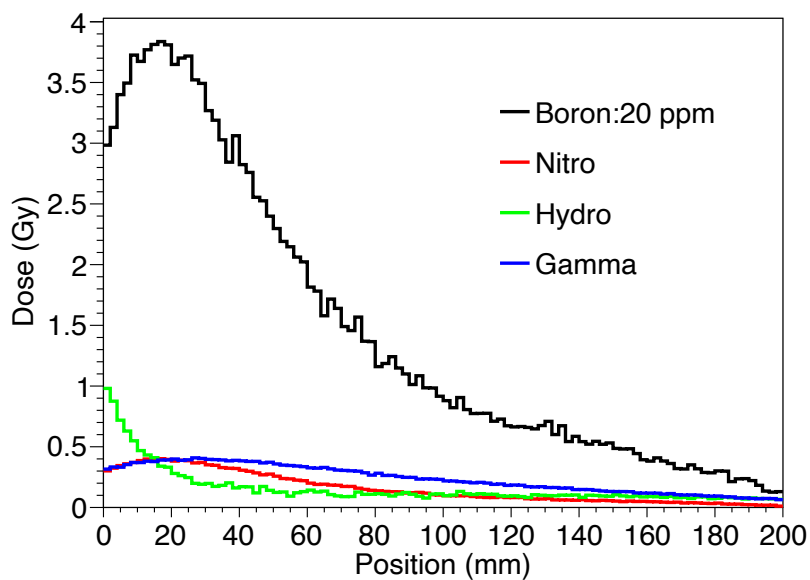


図 3-8 (b) 細胞等価物質内の吸収線量計算結果 (20 ppm)。

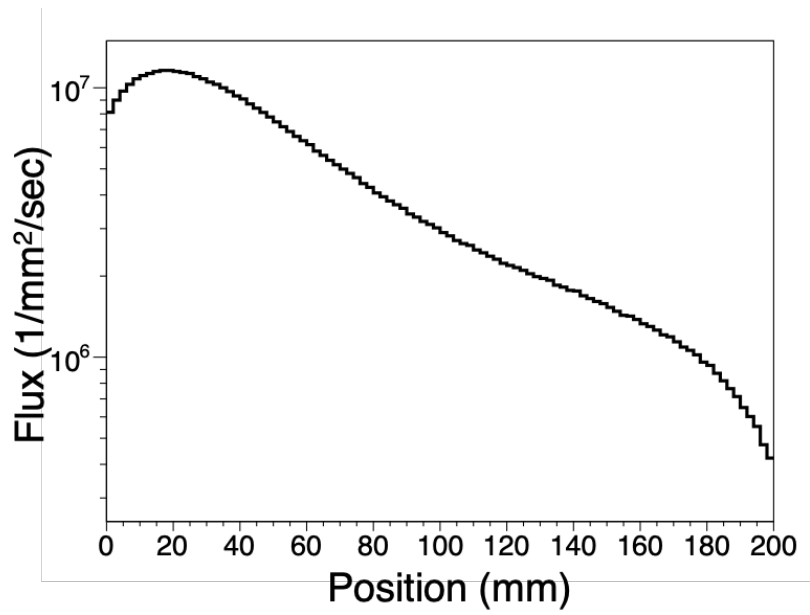


図 3-9 熱中性子領域の中性子束 ( $1.0 \times 10^{-10} \sim 1.0 \times 10^{-7}$  MeV の範囲で計算)。

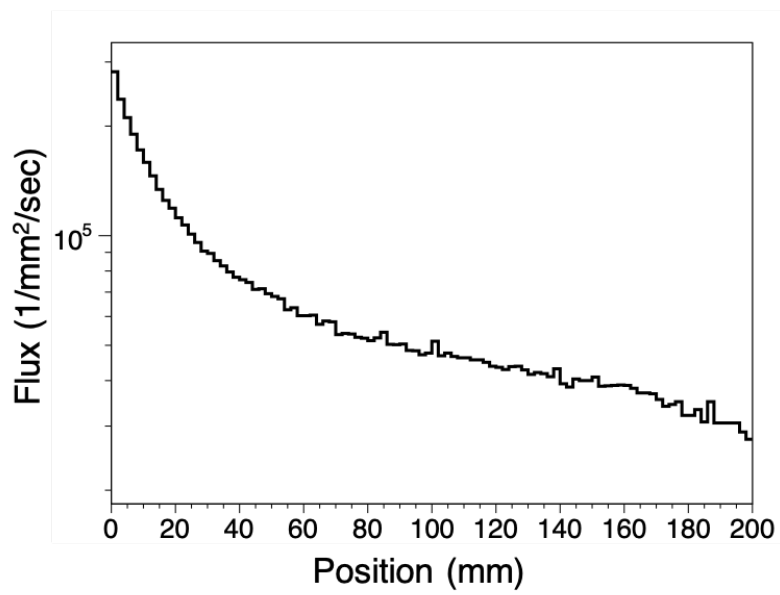


図 3-10 高速中性子束 (0.1~100 MeV の範囲で計算)。

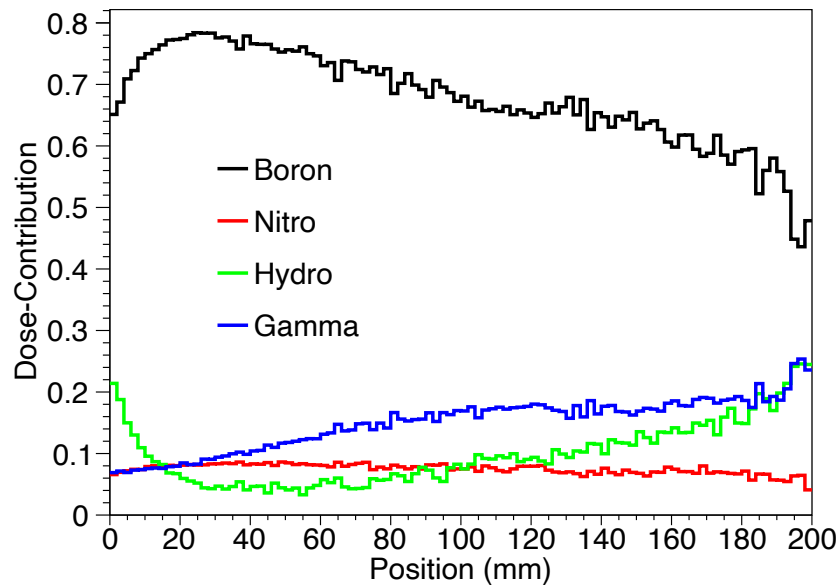


図 3-11 吸収線量寄与 (20 ppm)。

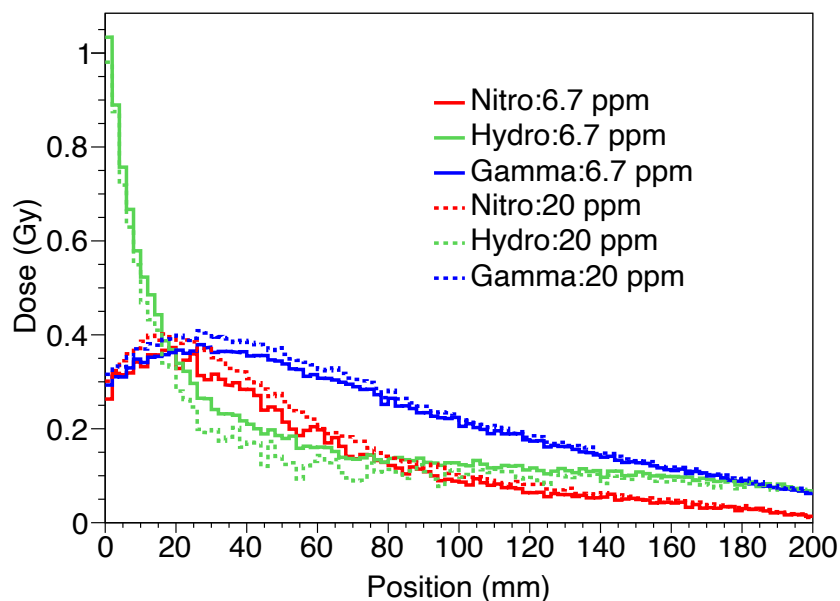


図 3-12 ホウ素を除いた線量要素の比較。

図 3-8 (a), (b)に本研究で得られた吸収線量の計算結果を示す。図 3-8(a)では表面付近で Hydro の吸収線量が Boron の吸収線量に極めて近い値になっている。しかしながら、どちらのケースでも深度が深くなれば Boron 線量の寄与は支配的になっている。ここでは Boron 線量のピークは深さ 20 mm となっている。図 3-9 にエネルギー範囲が  $1.0 \times 10^{-10} \sim 1.0 \times 10^{-7}$  MeV の中性子束分布を示す。この中性子束分布から捕獲反応を起こしやすい熱中性子束の強度が深さ 20 mm 程度位置でピークを持つために Boron 線量も同じ位置にピークを持つと考えられる。中性子捕獲反応によって発生する Nitro の線量分布も Boron と同じように深さ 20 mm 程度の所にピークを形成している。次に、速中性子による反跳陽子の吸収線量 (Hydro) は表面で最大となっており、その



最大値はホウ素線量を除いて最も大きい。Hydro の線量が表面から落ちているのは、物質の奥に行くほど弾性散乱を起こせるようなエネルギーを持った高速中性子の数が減少していくからである (図 3-10)。図 3-11 にはホウ素濃度 20 ppm における各コンポーネントの吸収線量を各位置の合計吸収線量で割って算出した吸収線量寄与が示されている。深い位置に行くほど Gamma が相対的に大きくなっていることが分かる。これは電荷を持たない光子は透過力が高いため、深くまで侵入するからだと考えられる。図 3-12 には Boron を除いた線量比較図を示す。どちらの濃度でも、線量コンポーネント間の吸収線量に大きな差は見られず、非ホウ素反応の線量要素の吸収線量がホウ素濃度に依存していないことが分かる。

### 3.3 MK モデルを用いた細胞生存率推定

#### 3.3.1 各線量要素に対する $y$ 分布の計算方法

前節で述べた通り、生存率の推定には生物学的パラメーターと物理量が必要となる。生物学的なパラメーターは実験的に求められているので本研究ではそれを用いている<sup>(76)</sup> ( $\alpha_0 = 0.052 \text{ Gy}^{-1}$ ,  $\beta = 0.022 \text{ Gy}^{-2}$ ,  $r_d = 0.222 \text{ }\mu\text{m}$ ,  $y_0 = 120 \text{ keV}/\mu\text{m}$ 。参照とした論文では、生物学的なパラメーターの最適化に使われた細胞生存率データはV79 Chinese Hamsterが用いられていた。次に物理量は求めた吸収線量 $D$ の他に、線量平均リニアルエネルギー $y^*$ が必要となる。 $y^*$ の算出にはリニアルエネルギー  $y$  の分布が必要である。そこで今回の計算ではPHITSコードに組み込まれたマイクロジメトリ関数を利用している。このマイクロジメトリ関数は、粒子トラック構造シミュレーション (TRACEL) をベースとして荷電粒子飛跡周りのマイクロジメトリ量の確率密度を即座に計算できる関数で、Satoらによって提案されPHITSコードに組み込まれている<sup>(67),(68)</sup>。したがって、4つの線量コンポーネントに対してそれぞれ細胞の生存率を推定するため、Gammaを除く各コンポーネントの水に対する  $y$  分布を、以下に示すような手段でそれぞれ求めた。

##### (1) $D_B$ (Boron) :

ホウ素を含んだ細胞等価物質に中性子ビーム照射した時に発生するリチウム粒子と  $\alpha$  粒子を T-SED でタリーした。ホウ素の中性子捕捉反応によって発生する線量は2つあり、その反応の分岐確率も PHITS コード内では考慮されている。すなわち、93.7%の確率で 0.84 MeV の  ${}^7\text{Li}$  粒子と 1.47 MeV の  $\alpha$  粒子が放出され、6.3%の確率で 1.01 MeV の Li 粒子と 1.78 MeV の  $\alpha$  粒子が放出される。捕獲反応によって  $\gamma$  線も発生するが、それは  $\gamma$  線量コンポーネントに含まれている。

##### (2) $D_N$ (Nitro) :

窒素線量コンポーネントの線源は初期エネルギーが 0.54 MeV の単色陽子であり、立方体形状の水のなかで線源を発生させ、T-SED でタリーした。

### (3) $D_H$ (Hydro) :

水素線量コンポーネントの線源は、FFAG 加速器から生成される中性子を細胞等価物質に当てたときに最下点部で発生する反跳陽子のスペクトルを線源としている。すなわち、PHITS コードに組み込まれている T-product タリーで親核を水素、核反応の種類を弾性散乱に限定し、反跳陽子のスペクトルを算出、そしてそれを線源として立方体状の水の中で発生させ、T-SED で計算した。図 3-13 に反跳陽子のスペクトルを示す。

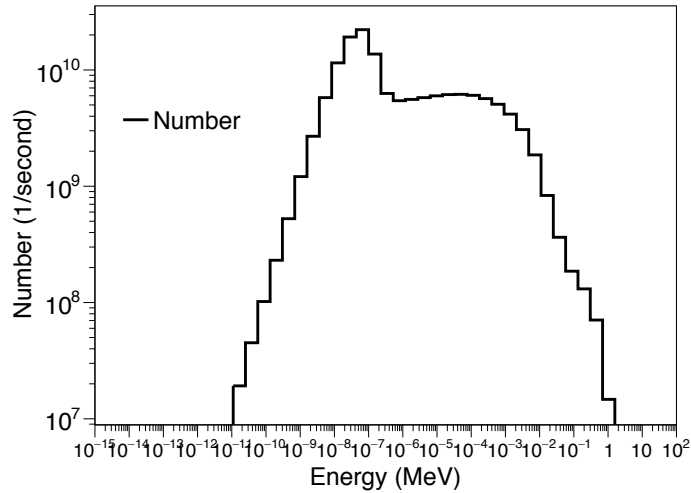


図 3-13 反跳陽子スペクトル。

### (4) $D_\gamma$ (Gamma) :

生成する中性子ビームに含まれる  $\gamma$  線と、生体内外で発生した  $\gamma$  線、ホウ素捕獲反応によって発生する  $\gamma$  線がこのコンポーネントには含まれている。T-SED を使って電子のエネルギー付与に着目し、FFAG 加速器中性子場における  $\alpha$  値の推定を行なった結果、 $\alpha_G = 0.0992$  が算出された。しかしながら、この推定方法はあまり適切な方法では無いとして採用しなかった。理由としては、この推定方法で求めた  $\alpha_G$  を含めて各コンポーネントの細胞生存率を推定し、それによって求まる RBE の値で  $\gamma$  線等価線量（各コンポーネントの物理線量を基準放射線を用いて  $\gamma$  線等価にした線量）に変換したとき、 $\gamma$  線を  $\gamma$  線量等価に変換することは不適切であると考えられるからである。また、実験的に各コンポーネントに分けた細胞生存率を算出する際には、BNCT の混合放射場で発生する  $\gamma$  線の  $\alpha$  値と  $\beta$  値は基準とする放射線のものと同じにされている<sup>(72)</sup>。加えて、混合放射場で発生する  $\gamma$  線に対しては RBE の値を 1 とし、基準の放射線と同じ線質と捉えられている<sup>(74),(75)</sup>。種々の放射線の線量を光子線量に変換する RBE の値の定義を崩さないため、今回は参考文献<sup>(76)</sup>で用いられていた  $^{137}\text{Cs}$  の  $\alpha_\gamma = 0.115 \pm 0.004$ 、 $\beta_\gamma = 0.0220 \pm 0.0004$  を用いている。

PHITS コードはどのような種類の物質に対しても吸収線量の計算に対応できるが、マイクロドジメトリ量の確率密度については水に対してのみ計算が可能である。それは考案されたマイクロドジメトリ関数がベースとする TRACEL コードは水に対してのみ計算可能であることによる。これまでも PHITS コードを用いた生存率の推定が論文で発表されてきているが、細胞生存率の実験値とモデルによる推定値は精度良く合致している<sup>(77),(78)</sup>。加えて、重粒子線に対する RBE は

一般的に水に対する確率密度を使って表現されている。したがって、実際の物質（すなわち細胞組織）に対して確率密度関数を求めないことによって、MKモデルを使った細胞生存率の推定に大きな影響を与えることは少ないと考え、今回の研究では水に対するマイクロジメトリ量の確率密度を各線量コンポーネントに対して求めている。

以上の求めた物理量と、文献から引用した生物学的なパラメーターをMKモデルの式に代入して細胞生存率を推定した。MKモデル式を再度示す。

$$\begin{aligned}
 S &= \exp(-\alpha D - \beta D^2) \\
 \alpha &= \alpha_0 + \beta z_{1D}^* \\
 z_{1D}^* &= \frac{1}{\pi \rho r_d^2} y^* \\
 &= y_0^2 \frac{\int_0^\infty \left[ 1 - e^{-\left(\frac{y}{y_0}\right)^2} \right] f(y) dy}{\int_0^\infty y f(y) dy}
 \end{aligned} \tag{3-2}$$

$S$  は細胞生存率の推定式、 $\alpha_0, \beta, r_d, y_0$  は生物学的パラメーター、 $\rho$  は水の密度、 $z_{1D}^*$  は線量平均比エネルギーである。

### 3.3.2 y 分布計算結果

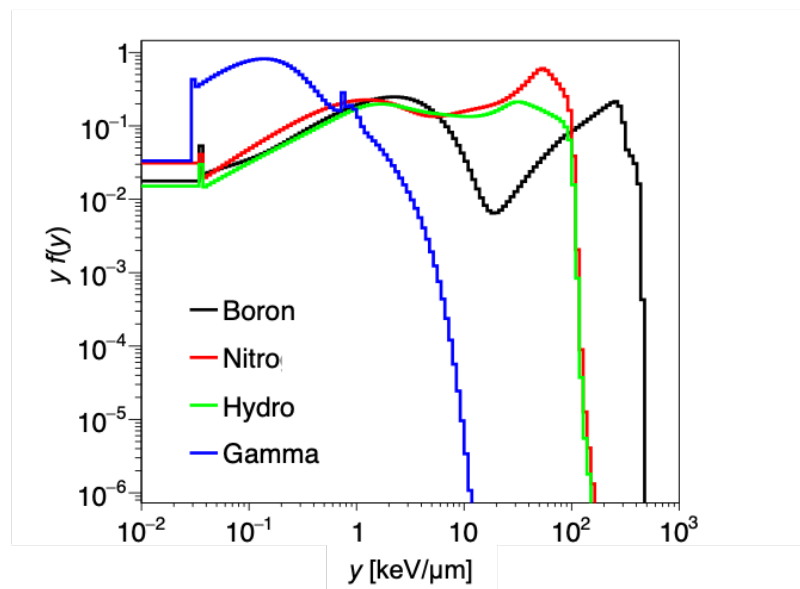


図 3-14 各コンポーネントのリニアルエネルギー分布。

図 3-14 にリニアルエネルギー分布の計算結果を示す。この結果に載っている Gamma の  $y$  分布は、基準放射線の初期エネルギー 0.662 MeV ( $^{137}\text{Cs}$ の放射する  $\gamma$  線エネルギー) の光子が電離する電子のエネルギー付与を計算したものである。Boron と Nitro の  $y$  分布にはエネルギーが高い側と低い側にピークが確認できる。これは着目している粒子が直接付与したエネルギーと

その粒子が弾き出した電子が付与したエネルギーである。高いエネルギーを局所的に付与する Boron の  $y$  分布は広く右の方に広がっている。0.54 MeV の陽子を放出する Nitro の直接作用のはっきりとしたピークが Hydro よりも若干高いエネルギー側に存在している。これは反跳陽子のエネルギースペクトルが低エネルギー側 (図 3-13 参照) に偏っているためである。Gamma コンポーネントは他のコンポーネントよりも  $y$  分布の広がりが小さい。すなわち、付与しているエネルギー値が低いことがわかる。

### 3.3.3 ファントム深度方向細胞生存率の計算結果

以上までに求めた物理量をMKモデルの式に代入し、V79 Chinese Hamsterの細胞生存率を推定した。推定には $\alpha$ 値の決定が必要で、 $\alpha$ は式 (3-2) より、

$$\alpha = \alpha_0 + \beta \frac{y^*}{\rho \pi r_d^2} \quad (3-3)$$

と表される。生物学的パラメーター ( $\alpha_0, \beta, r_d$ ) を決定し、各放射線の  $y$  分布を計算することで  $y^*$  が決定し、 $\alpha$  の値が決まる。図 3-15 に本研究で求めた  $\alpha$  値と  $y^*$  値の関係グラフを示す。今回の計算で決定されたGammaを除く各線量コンポーネントに対する $\alpha$ 値は、 $\alpha_B = 1.28, \alpha_N = 1.104, \alpha_H = 0.951$ であった。

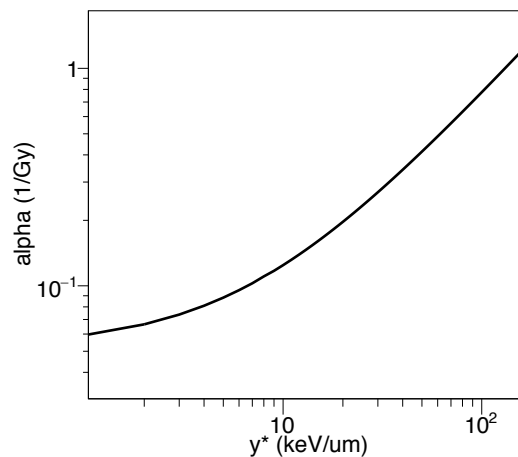


図 3-15 決定された $\alpha$ 値と $y^*$ 値の関係グラフ。

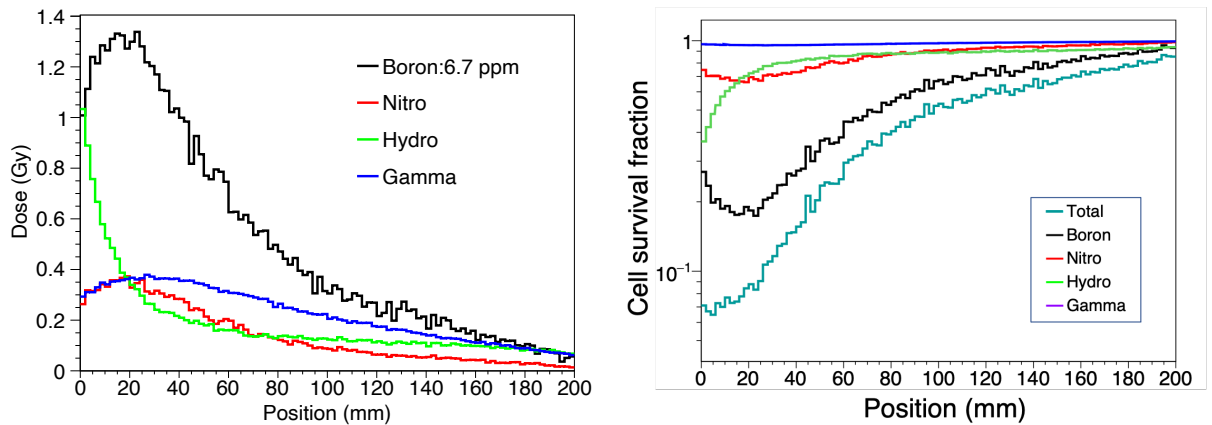


図 3-16 (a) 計算された線量 (左) と推定された細胞生存率 (右) (6.7 ppm)。

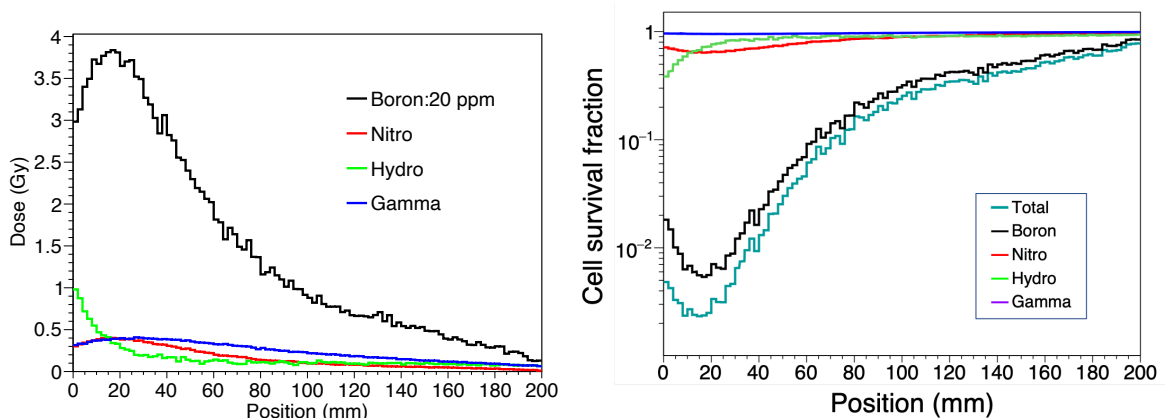


図 3-16 (b) 計算された線量 (左) と推定された細胞生存率 (右) (20 ppm)。

図 3-16 (a)と(b)にホウ素濃度が6.7 ppmと20 ppm場合の奥行き方向の吸収線量分布と、本節で計算した細胞生存率を示す。細胞生存率においてどちらのケースでもBoronによる寄与が最も大きいことが分かる。結果より、6.7 ppmでは水素線量要素の表面線量の大きさが高いことから表面付近での生存率が最も低くなり、20 ppmではホウ素線量要素の寄与が大きいことから深さ20 mm程度の位置で細胞生存率が最低値になっている。Gammaの線量は他のコンポーネントよりも大きな位置もあるが、生存率の方ではほぼ1になっており寄与の小ささが分かる。これは y分布計算から分かる通り、付与エネルギーが他の線量コンポーネントよりも低く、Gammaの線質が低いことに由来する。

図 3-17 には細胞生存率の比較を示す。20 ppm では1%を切るほどの生存率である一方で、6.7 ppm では生存率の最低値が10%を切っている。ホウ素線量の比率が1:3ということから、見かけ上正常細胞への線量は大きくはないが、MK モデル式中にある  $D^2$  項によって生存率が低下している。これは BNCT 治療の際に極微量のホウ素が正常細胞に分布することで損傷を与える可能性を示しており、現状の薬剤よりも腫瘍集積性の高いものの開発が必要であることが分かる。

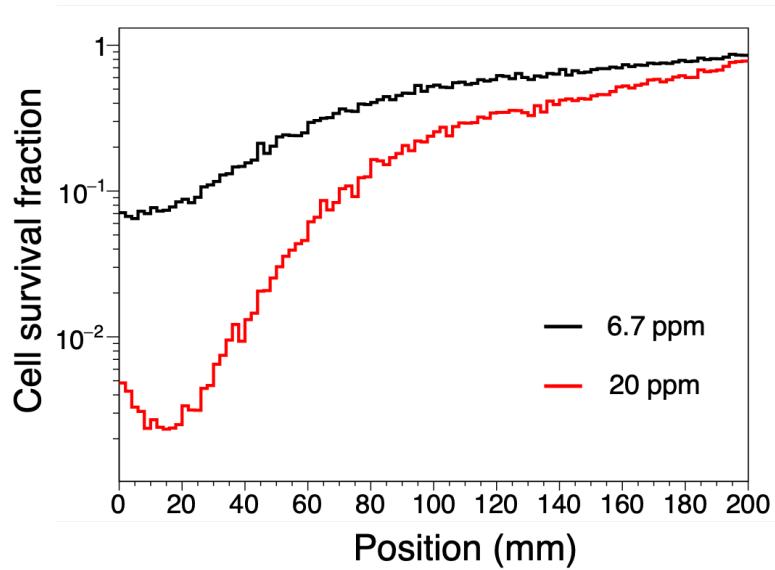


図 3-17 細胞生存率比較図。

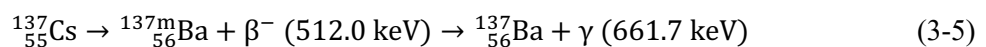
### 3.4 RBE と光子等価線量

#### 3.4.1 RBE の値の算出方法

推定した細胞生存率からRBEの値を算出し、細胞等価物質に付与された各コンポーネントの線量を基準放射線の線量に換算した光子等価線量を算出した。RBEの値は、ある生物学的効果を与える線量を同等の効果を与える基準放射線の吸収線量で割って逆数にするので、MKモデルを用いて算出できる。RBEは以下の式で与えられる。

$$RBE = \frac{D_{\gamma}(S)}{D(S)} = \frac{\left( \frac{-\alpha_{\gamma} + \sqrt{\alpha_{\gamma}^2 - 4\beta_{\gamma} \ln(S)}}{2\beta_{\gamma}} \right)}{\left( \frac{-\alpha + \sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln(S)}}{2\beta} \right)} \quad (3-4)$$

$D$ は生存率が $S$ の時の吸収線量である。分子の $\alpha_{\gamma}$ と $\beta_{\gamma}$ は基準放射線を細胞に照射した際のMKモデルの $\alpha$ の値と $\beta$ の値で、分母の $\alpha$ と $\beta$ は対象の放射線を細胞に照射した際のMKモデルの値である。MKモデルでは $\beta$ の値は放射線の種類に依存しないので、計算を行う際は $\beta = \beta_{\gamma}$ としている。基準放射線には661 keVの $\gamma$ 線を放出する $^{137}\text{Cs}$ を用い、参考文献よりパラメーター $\alpha_{\gamma} = 0.115 \pm 0.004$ 、 $\beta_{\gamma} = 0.0220 \pm 0.0004$ を引用した<sup>(76)</sup>。 $^{137}\text{Cs}$ の崩壊反応式を以下に示す。



### 3.4.2 計算結果

図 3-18 にホウ素濃度 20 ppm において細胞等価物質の深度方向に求めた RBE の値を示す。3 つとも深さが増えるほど RBE の値が大きくなる傾向が見られる。これは細胞生存率を関数とした (3-4)式 から生存率の低下に伴い RBE の値が小さくなり、生存率の上昇に伴い RBE の値が大きくなるからである。MK モデルの (2-68)式より、生存率は吸収線量の増加で小さくなるので、細胞等価物質のホウ素濃度が大きくなれば RBE の値は減少していくことが想定される。これは線量の与えすぎによる過殺傷の効果が現れているものと考えられる。

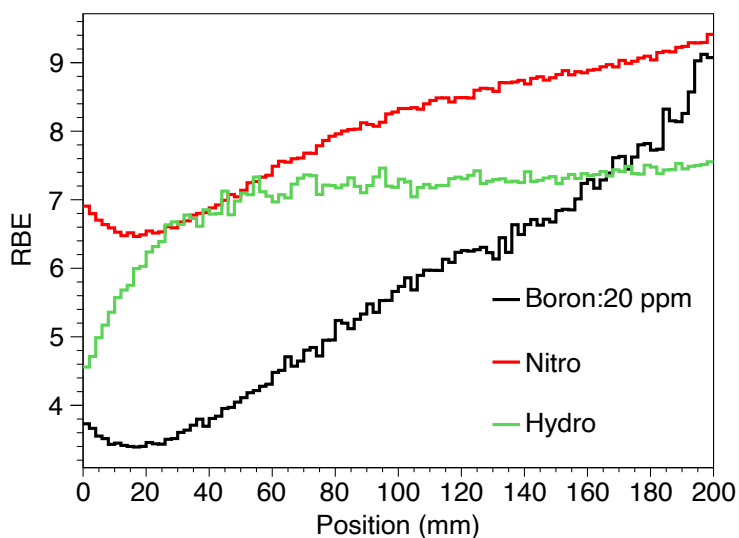


図 3-18 奥行き方向の RBE の値。

MK モデルで推定された V79 Chinese Hamster の生存率より、生存率 10%、5%、1%の RBE の値を推定したものを表 3-1 に示す。表 3-1 において、同じ生存率で RBE を比較すると、どの生存率であっても RBE の値の大きさの関係性は Boron > Nitro > Hydro の順で変化しない。

表 3-1 生存率に対する RBE の値

Component	RBE-10%	RBE-5%	RBE-1%
Boron	4.54	4.14	3.55
Nitro	3.96	3.62	3.12
Hydro	3.46	3.17	2.75

次に光子等価線量の計算について説明する。BNCT 光子等価線量は、各線量要素の吸収線量に RBE を掛けて光子等価線量を算出するので、

$$\text{BNCT 光子等価線量 (Gy)} = D_B \times RBE_{\text{Boron}} + D_N \times RBE_{\text{Nitro}} + D_H \times RBE_{\text{Hydro}} + D_G \quad (3-6)$$

で与えられる。固定した RBE の値から光子等価線量を算出する場合には、各位置の物理線量 (図 3-8) に表 3-1 の RBE を掛けて算出する。一方で、変化する RBE の値を考慮して光子等価線量を算出する際には、図 3-18 で示した各位置での RBE の値を各位置の物理線量に掛けて算出する。

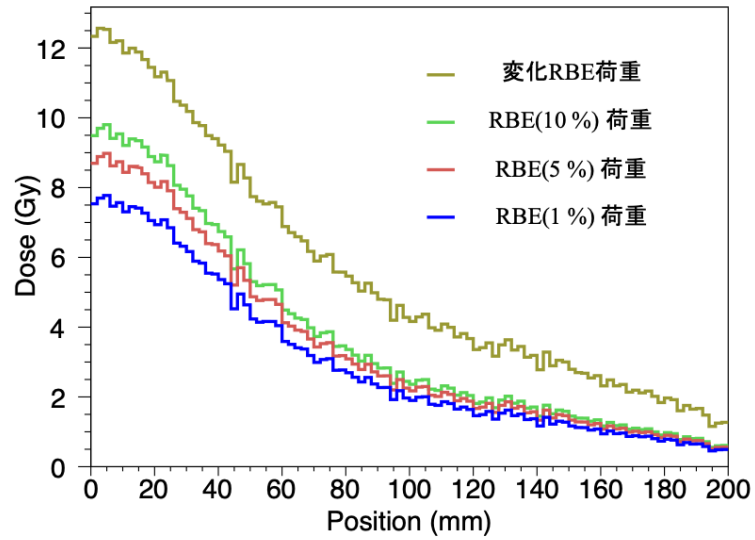


図 3-19 (a) 光子等価線量 (6.7 ppm)。

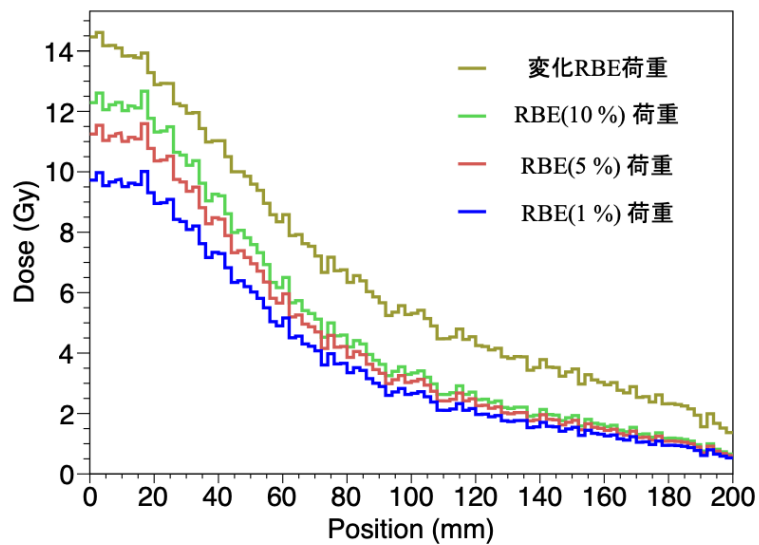


図 3-19 (b) 光子等価線量 (10 ppm)。



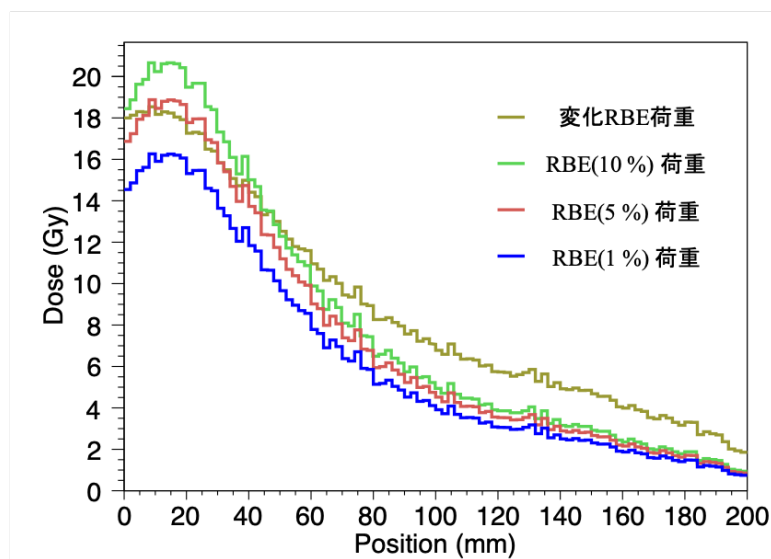


図 3-19 (c) 光子等価線量 (20 ppm)。

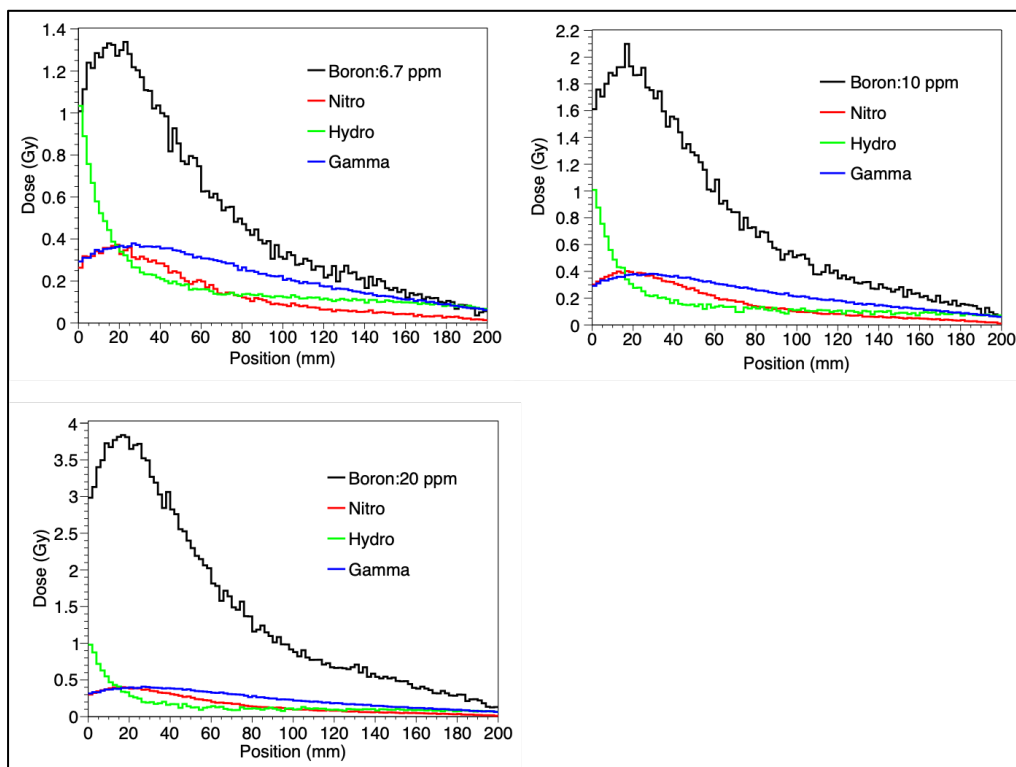


図 3-20 RBE の値と積をとる前の吸収線量 (左上 6.7 ppm, 右上 10 ppm, 左下 20 ppm)。

図 3-19(a)~(c)に光子等価線量計算結果を示し、参考までに RBE を掛ける前の物理線量分布を 図 3-20 に示している。ホウ素濃度が低い図 3-18 (a), (b)の両方ケースにおいて、全ての深さで固定 RBE 荷重の等価線量は変化 RBE 荷重の等価線量よりも小さな値を示している。特に 6.7 ppm では、表面部分では RBE (10%) 荷重と比較して 22%ほど、ホウ素の線量が集中する約 20 mm 程度の深さでは 28%ほど小さな値となっていた。これは細胞生存率を関数とする RBE は生存率が 1 に近いほど RBE が高くなる傾向にあるため、低いホウ素濃度で細胞生存率が比較的高いケー

スでは、変化する RBE の値が固定した RBE の値よりも大きな値を示すからである。ホウ素濃度が最も大きな 20 ppm では浅い位置で RBE (10%) 荷重の等価線量が変化 RBE 荷重の等価線量よりも大きな値を取っており、ホウ素濃度が高い場合には固定 RBE 荷重を用いた手段では過剰に線量を評価することが考えられる。以上の計算結果から、光子等価線量を用いて放射場を評価する際は、吸収線量と生存率で変化する RBE の値を考慮する必要があることが分かった。

## 第4章 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定

我々の研究グループ（産業技術総合研究所・QST 放射線医学総合研究所・東京大学・九州大学・帝京大学）では重粒子線治療 QA (Quality Assurance)に向けて、シンチレーションガスとガラス基板型 GEM(Glass Gas Electron Multiplier, G-GEM)を組み合わせた新しい放射線イメージング検出器の開発をすすめている。粒子線治療に本検出器を適用するために求められる性能は ①電離箱と同等の線量応答性を示すこと ② 高い空間分解能力を持つことである。本研究では、CCDカメラとガラス基板 Gas Electron Multiplier (GEM) を組み合わせたイメージング検出器で炭素線を計測し、その性能を評価し、粒子線 QA 時の局所線量測定に応用できる可能性を示した。

### 4.1 光読み出し型 G-GEM 検出器の構成

#### 4.1.1 検出器の概要

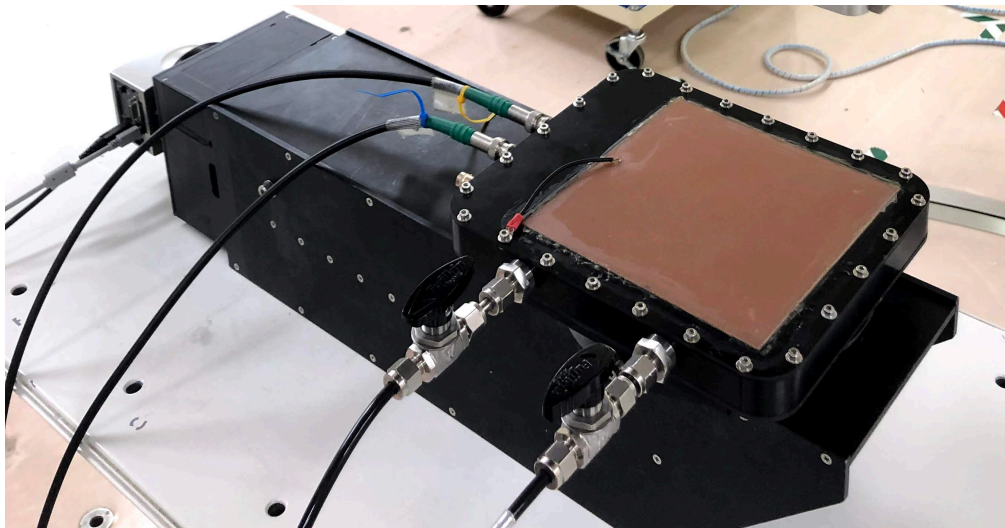


図 4-1 検出器の外観。

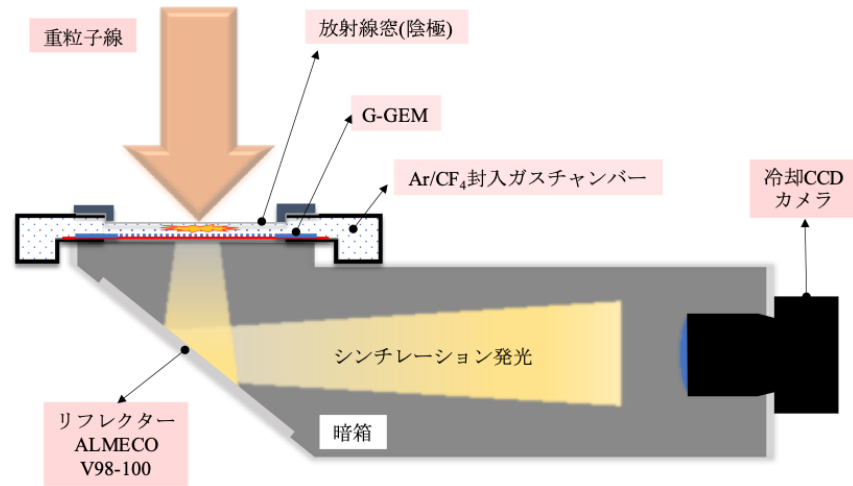


図 4-2 検出器概略図。

図 4-1 に検出器の外観、図 4-2 に検出器の概略図を示す。本検出器はハドロンビーム測定用に開発されたもので、冷却 CCD カメラが測定対象の放射線に曝露されないように GEM 底面の像をリフレクター(V98-100, ALMECO 社製)で反射している。ガスチャンバーは暗箱に直接接続されており、暗箱内には外部の光が入り込まないような構造になっている。ビームはチャンバーに対して垂直に入射して放射線窓を通過し、チャンバー内のガス分子を電離する。電離電子は GEM 細孔を下向きに貫く電場に従って移動し、GEM 細孔内に形成された強電場によって大幅に増幅される。

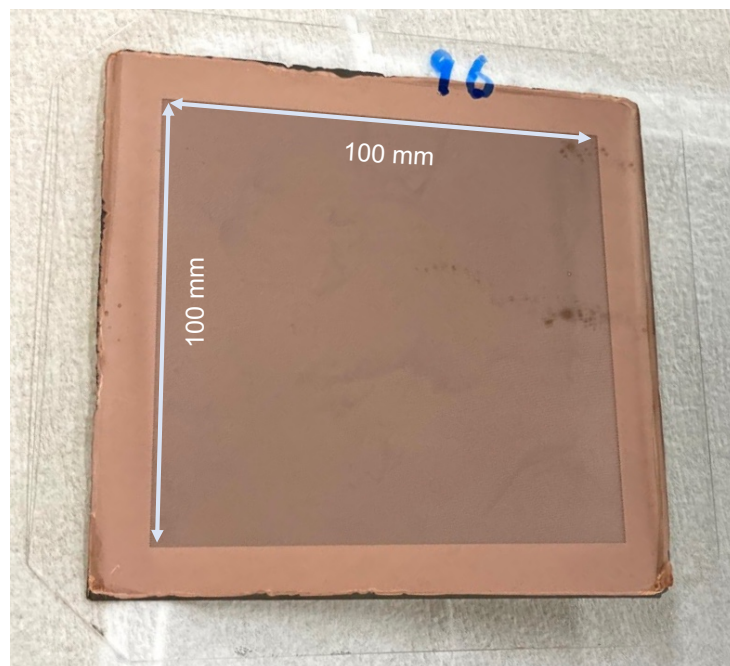


図 4-3 G-GEM 本体。ガラス基板を合金膜で挟んでいる。

図 4-3 に使用された G-GEM と同じスペックの物の写真を示す。G-GEM の有感面積サイズは 100 mm×100 mm で、600  $\mu\text{m}$  厚のガラス絶縁体を Cr 合金の電極で挟んで構成されており、絶縁体物質には PEG3 が使用されている。GEM 細孔の直径は 190  $\mu\text{m}$  で、280  $\mu\text{m}$  の間隔で空けられている。

#### 4.1.2 チャンバーの構造

ドリフト領域が凸凹のあるカソードで覆われている場合、カソードと GEM 間の電場に不均一性が生じたり、カソードに対して垂直に入射する粒子のドリフト長さの分布に一様性がなくなったりする。その結果、付与線量に対する各 GEM 細孔の応答性にばらつきが発生し、チャンバーの応答性を悪化させることが考えられていた。そのため、これまで我々が開発を進めてきた G-GEM 検出器は、反応一様性を保つ目的で、平坦度の高い分厚めの放射線窓兼カソードを使用していた。しかし重粒子線治療では高エネルギー粒子を扱うため、ビームがカソード部分と衝突することで二次粒子が生成していることが考えられる。測定対象のビームの線量を正確に測定するためには、人体に由来しない二次粒子は出来るだけ少なくする必要がある。そこで本研究では先行研究で使用されていた 2 mm 厚さの放射線窓 (Cu カソードチャンバー) を使ったチャンバーを改良し、1 mm 未満の Al カソードを用いたチャンバーを試作した。図 4-4 に簡易なダイアグラムを示す。

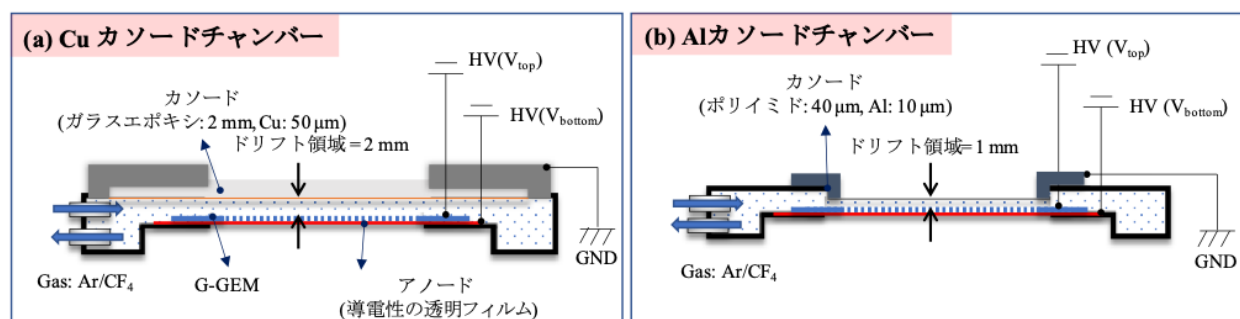


図 4-4 チャンバーのダイアグラム。

(a)のチャンバーには 2 mm 厚のガラスエポキシ基板に 50  $\mu\text{m}$  厚の Cu が被膜されたものがカソードとして使用されており、(b)のチャンバーでは 50  $\mu\text{m}$  の薄いアルミ蒸着フィルムがカソードになっている。ドリフトギャップのサイズはそれぞれ(a)で 2 mm、(b)で 1 mm としている。(b)のチャンバーでは設計の都合上ドリフトのサイズが 1 mm となっている。具体的には、旧型のチャンバー構造に薄いカソードフィルムを組み込んだため、カソードの隙間からガスが漏れ出すのを防ぐために上から枠を使ってはめ込まなければならなかった。検出器にガスを流してその密閉性を確認しながら枠を作成した所、ドリフト領域が 1 mm 程度になるところが最も適度なフィルムの締め具合となった。この部分の設計に関しては今後再考しなければならない。準備した検出器の仕様に関しては表 4-1 にまとめる。

表 4-1 準備した 2 つの検出器の仕様。

	(a)	(b)
有感面積	100 mm × 100 mm G-GEM	100 mm × 100 mm G-GEM
ガス	Ar/CF <sub>4</sub> (90:10)	Ar/CF <sub>4</sub> (90:10)
カソード (入射窓)	50 μm 厚さ Cu 被膜の 2 mm 厚 Epoxy 板	50 μm 厚さのアルミ蒸着フィルム (ポリイミド: 40 μm, Al: 10 μm)
アノード	Indium tin oxide coated film	Indium tin oxide coated film
ドリフトギャップ	2 mm	1 mm
カメラ	Bitran BU52LN (16-bit 4 M pixels)	Bitran BU52LN (16-bit 4 M pixels)

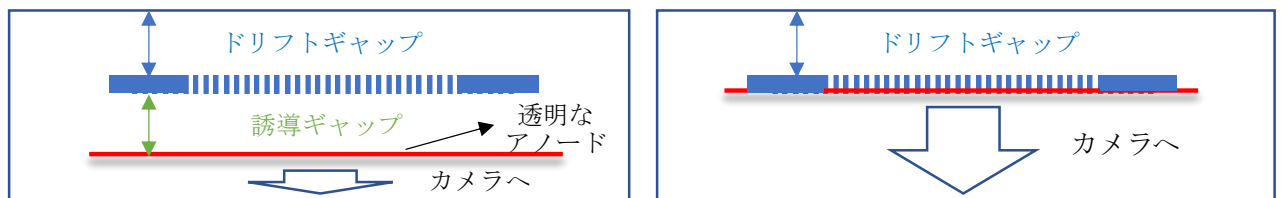


図 4-5 誘導ギャップを含めた構造(左)と誘導ギャップを削除した Well 型 G-GEM 検出器 (右)。Cu カソードチャンバーも Al カソードチャンバーも Well 型となっている。

どちらのチャンバーにも線量の計測中は Ar/CF<sub>4</sub> が標準気圧で常時供給されており、そのガスの構成は Ar : CF<sub>4</sub> = 90 : 10 を選択している。カソードはグラウンド (0 V) に接続し、G-GEM の両面には高電圧を印加して高い電位差を生じさせる。ドリフトギャップで発生する電離電子を GEM の細孔へと導くため、GEM の下面 (カメラ側) の電位は GEM の上面 (放射線窓側) の電位はよりも高く設定する。

本検出器は増幅された電子を収集するのではなく、増幅の過程で生じたシンチレーション光を撮像する。よって、G-GEM 下面に誘導ギャップが存在すると、細孔で発生したシンチレーションに加えて余剰な光が撮像される恐れがある。そのため、我々の検出器では G-GEM の下面は導電性の透明なフィルムに直付けされている。この形の G-GEM 検出器は Well 型と呼ぶ(図 4-5)。G-GEM の下面とアノードの電位は同じになっている。この検出器がシンチレーションを撮像するまでの一連の流れは以下のようなになる。

1. 粒子線がチャンバー内のガス分子と相互作用を起こし、ドリフトギャップ中で電子イオン対が発生する
2. 適当に印加されたドリフト電場によって電離電子は G-GEM へと移動し、孔の中で増幅 (電子雪崩) する
3. 細孔内での電子雪崩の過程でガスが励起され、一次電離電子の量に比例した発光が生じる

4. 発光は暗箱に取り付けたミラーで反射され、冷却 CCD カメラで撮像される

#### 4.1.3 封入ガス(Ar/CF<sub>4</sub>)の特性

ガス増幅率は電子の移動に大きく依存するので、G-GEM 検出器には電子付着係数が低いものがふさわしい。希ガスは他の物質と反応がしにくいことから、比例計数管のガスとして古くから使用されており、入手性や扱いやすさからアルゴン (Ar) やヘリウム (He) がよく用いられてきている。これら希ガス類は励起状態から基底状態に戻る際にそれぞれ特徴的なエネルギーを持つ光子を放出する。それらの光子のエネルギー帯は可視光領域を外れているため、波長シフターを用いて CCD カメラの感光領域に合わせる方法が取られてきた。しかしながら、近年では希ガスに少量の CF<sub>4</sub> ガスを添加することで可視光領域に発光特性が偏ることが知られてきており、量子効率を下げてしまう波長シフタ無しに計測が可能になっている<sup>(79), (80)</sup>。CF<sub>4</sub> は紫外光領域と可視光領域で優れた光子放出特性を示すことが報告されており、高いドリフト速度と低い拡散係数を示すガスでもあるため、イメージング用途には最適である。従って、今回は Ar/CF<sub>4</sub> 混合ガスを使用している。

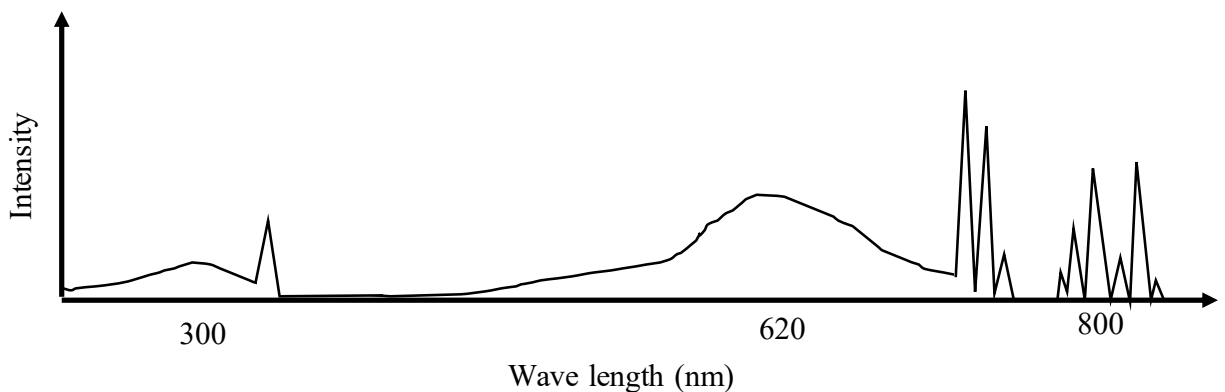


図 4-6 Ar/CF<sub>4</sub> のシンチレーションスペクトルのスケッチ<sup>(80)</sup>。

図 4-6 に Ar/CF<sub>4</sub> (Ar+5%CF<sub>4</sub>) 混合ガスのシンチレーションスペクトルのスケッチを示す<sup>(80)</sup>。スペクトルは 200~800 nm の波長領域にわたって広く存在する。主要なピークは 2 つほどある。まず一つ目が、620 nm を中心として 400~820 nm に連続的に広がるもので、これは Rydberg 状態の CF<sub>4</sub> が放出する CF<sub>3</sub><sup>\*</sup>(1E', 2A<sub>2</sub>' → 1A<sub>1</sub>') に起因する。もう一つのピークは 720 nm ~ 820 nm にわたって離散的に存在する鋭いピークで、これは Ar の原子線 (atomic line) に起因し、Ar の (3p<sup>5</sup> 4p) の電子配置が (3p<sup>5</sup> 4s) に遷移する過程で放出されるものである。この赤外領域の atomic line は CF<sub>4</sub> を更に添加することで小さくなり、可視光領域に強度が集中するようになる。CCD カメラの感度領域は可視光領域に中心があるので、200~300 nm に存在する紫外光領域は測定対象外である。

#### 4.1.4 CCD カメラ

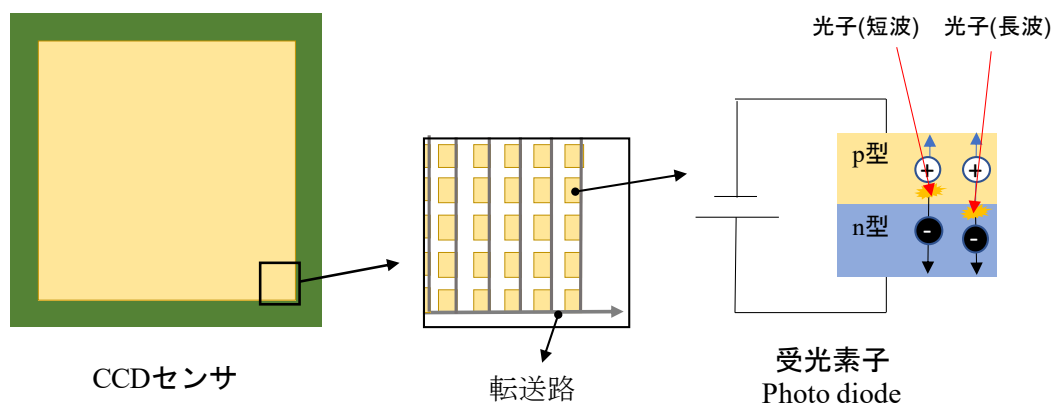


図 4-7 CCD の概略図。

デジタルカメラはいわゆる電荷結合型素子 (Charged Coupled Devices, CCD) を使用して、レンズに入射する光、すなわち光子を記録している。光子は電気信号へ変換され、プロセッサによって画像が再構成される。図 4-7 に CCD の模式図を示す。CCD センサーは受光素子と受光素子の電荷を輸送するための CCD 転送路から構成されている。センサーの表面は受光素子が敷き詰められており、その空間分解能力は単位面積あたりに並べられたセンサーの数、またはそれ以下の分解能力となる。ダイオードの受光面は p 型側になっており、もしも波長が短い光子が入射した場合は p 型側で電子正孔対を、波長が長い光子の場合は n 型側で電子正孔対を生成する。ダイオードには逆バイアスがかけているので、正孔は p 側へ電子は n 側へ移動しそれぞれ蓄積される。蓄積した電荷はそのままでは電気信号として取り出せないため、転送路を通じて読み出されていく。

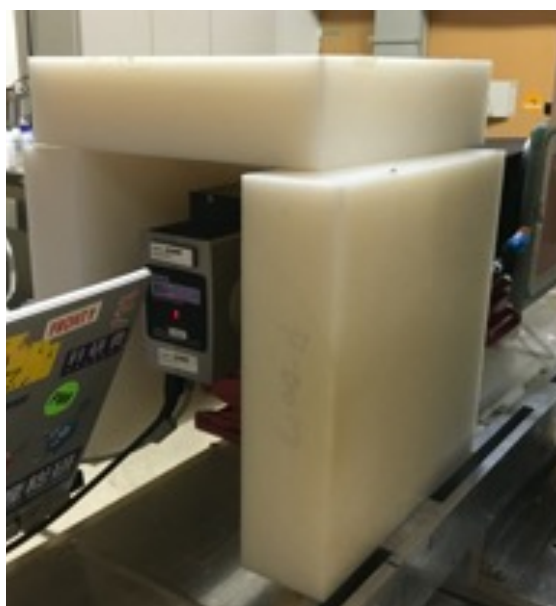


図 4-8 遮蔽材に囲まれた冷却 CCD カメラ。



暗箱に接続したシンチレーション光の撮像には図 4-8 に示す Bitran 社製冷却 CCD カメラ (BU-52LN、16 ビット、400 万画素) を使用した。表 4-2 に冷却 CCD カメラの仕様を示す。この冷却 CCD カメラは高い感度と低いノイズで入力光に対する出力値にリニアリティがあり、光量の定量的な分析に適している。1 ピクセルのサイズは  $7.4\ \mu\text{m} \times 7.4\ \mu\text{m}$  で、有効ピクセルは  $2048 \times 2048$  である。各ピクセルの読み出し速度はピクセルクロック (clock frequency) に依存しており、本 CCD カメラは 20 MHz なので治療用粒子線を計測するには十分な速度と考えられる。図 4-9 に各波長におけるカメラのモノクロに対する絶対量子効率グラフを示す<sup>(81)</sup>。Ar/CF<sub>4</sub> ガスの発光波長領域をカバーできていることが確認できる。

表 4-2 Bitran BU-52LN の仕様

CCD 素子	KAI-04022 (モノクロ)
ピクセル数	2048×2048
ピクセルサイズ	$7.4 \times 7.4\ \mu\text{m}^2$
sA/D 変換	16 bit (2 fps)
露光時間	10 ms ~ 18 h

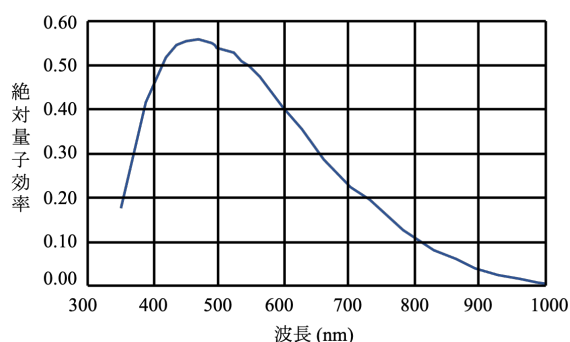


図 4-9 絶対量子効率グラフ<sup>(81)</sup>

## 4.2 HIMAC

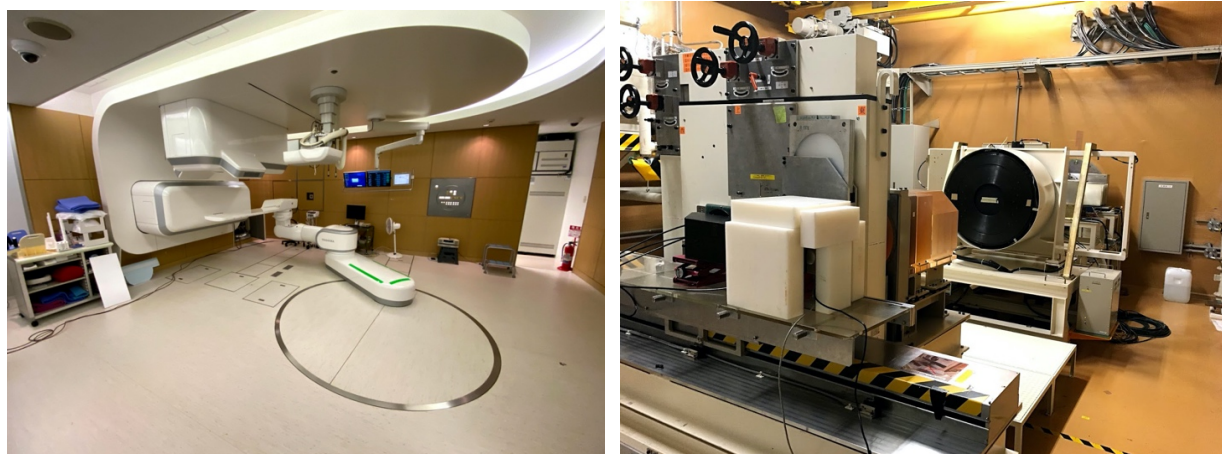


図 4-10 新棟の治療室と実験を実施した生物照射室。

HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba, 図 4-10) は千葉県千葉市の国立研究開発法人量子化学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 (放医研) 内に設置された治療用の重粒子加速器である。1993 年に完成し、1994 年から今に至るまで数多くの治療実績を築き上げてきている。治療実績に加えて、物理学から生物学までの幅広い研究分野のニーズに応えられるよう多数のビームポートが併設されているため、多くの研究実績も上げてきている。HIMAC では人体深くに位置した腫瘍に対しても重粒子線を照射できるように、高周波加速空洞において最大約 800

MeV/u (光速の約 84%) まで加速できるように設計されている。HIMAC の加速器イオン源の研究開発が進められ、現在では陽子、ヘリウム、炭素、窒素、酸素、ネオン、シリコンだけではなく、鉄やクリプトンまで加速可能である。図には新棟の治療室と実験を実施した生物照射室の写真を示す。

加速器では粒子を電場で加速するため、粒子が加速器リングに入射する前にイオン化する必要がある。HIMAC には 2 種類のイオン発生装置が設置されている。まず PIG (Penning Ionized Gauge) 型イオン源である。この方式では希薄なガスに電子線を照射することで気体中に放電プラズマを形成してイオンを取り出しており、C, N, O, Ne といったイオンなどを生成するのに使われている。C イオンを生成する場合には、CO<sub>2</sub> や CH<sub>4</sub> ガスに電子線を当てて C<sup>+</sup> を生成させ、このイオンに繰り返し電子線をぶつけることで多価のイオンへと変化させて加速器で加速しやすい形にする。もう一つの方式は ECR (Electron Cyclotron Resonance) 型イオン源である。こちらの方式では、電子サイクロトロン共鳴を利用して電子を加熱してイオン生成する。世界的には ECR 方式の方が多く導入されている。イオン源から引き出されたビームは RFQ (Radio Frequency Quadrupole) ライナックとアルバレライナックという 2 種類の線形加速器を用いてシンクロトロン入射可能なエネルギーまで加速される。表 4-3 には生物照射室で使用可能なイオン種について纏めておく。ips は ions per second の略称である。

表 4-3 生物照射室で使用可能なビーム(照射野 φ 100 mm)。

イオン種	エネルギー(MeV/u)	最大強度 (ips)
He	150	1.2×10 <sup>10</sup>
C	135, 290, 350, 400	2.0×10 <sup>9</sup>
Ne	230, 400	8.5×10 <sup>8</sup>
Si	490	4.4×10 <sup>8</sup>
Ar	500	2.7×10 <sup>8</sup>
Fe	500	2.5×10 <sup>8</sup>

本研究では HIMAC の生物照射室で粒子線照射実験を実施した。生物照射室ではシンクロトロンから取り出されたビームは横方向に照射される。実験では 290 MeV/u の炭素線を直径 100 mm の照射野で検出器に照射した。照射野の生成方式は次節で説明する。

#### 4.2.1 治療用照射装置

シンクロトロンからとり出される粒子ビームはペンシルビーム状でエネルギー分散の無い単色なビームである。このビームを効率良くターゲット(治療部位)に照射するために、照射装置は治療部位の大きさに合わせてビームを広げたり、ビームが人体に侵入する深さを調節したり、ビームを治療に必要な分の線量だけを照射するといった役目を果たす必要がある。このように、ペンシルビームに操作を加えて治療に最適な形を作ることを”照射野”をつくるという。図 4-11 に

HIMAC における治療用照射装置の概略図を示す。加速器から導入されたペンシルビームの軌道は Wobbler 法を使って変えられ、治療に必要な照射野を形成する。Wobbler 法とは、X 方向と Y 方向の 2 方向から成る 2 組の電磁石の間で 90 度だけ位相をずらした正弦波を励磁することで、磁石間を通過するビームを進行方向に対して垂直な面に円形に走査する手法である。X-Y wobbler を通過したビームの形状は依然としてペンシル状となっているが、wobbler 磁石から 2 m 後方に設置されている散乱体 (Scatterer) を通過することでビームの角度分布が分散され、細いペンシルビームからガウス分布状のビームとなる。散乱体は厚さ 1 mm 前後のタンタル又は鉛が使用されており、イオン種や条件によって変更される。角度分散されたビームは散乱体から約 9 m 離れた位置で中心部に平坦な照射を形成する (図 4-12)。Wobbler 法で広げられたビームは、散乱体の後方に置かれた真鍮製の直径 100 mm の F-collimator や X-Y collimator で余分な照射野をカットすれば最大 220 mmφ の照射野を、照射野内平坦度は  $\pm 2.5\%$  以内の横方向に一樣な強度のビームを作ることが出来る。本実験では、wobbler 法を用いて直径 100 mm の 290 MeV/u 炭素線を生成している。

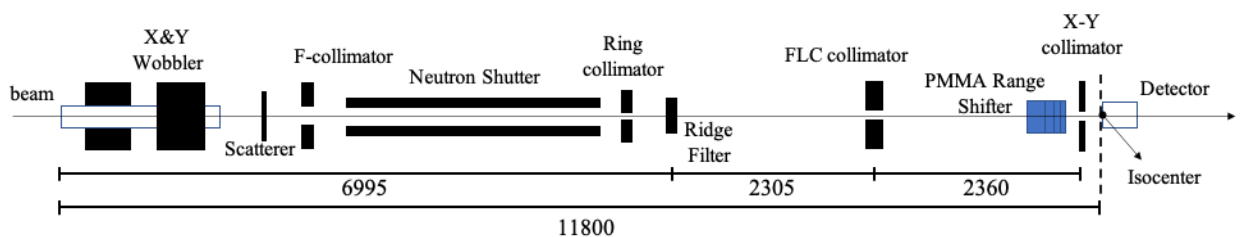


図 4-11 照射装置の概略図<sup>(82)</sup>。

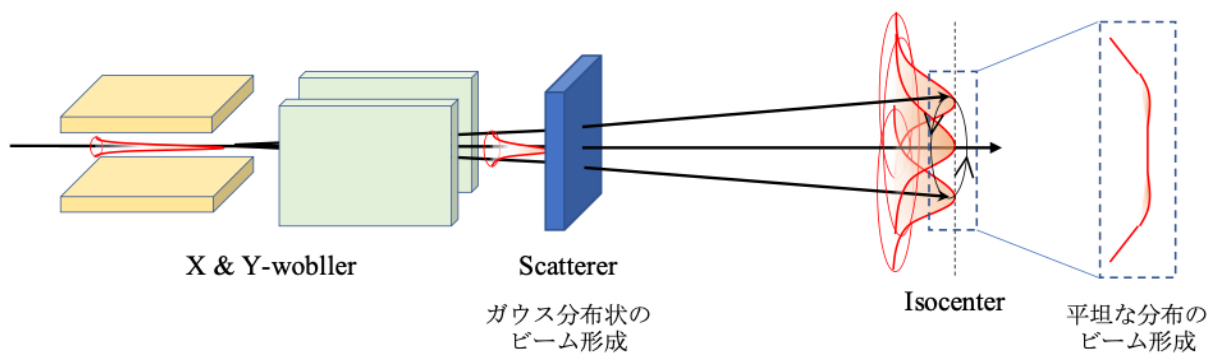


図 4-12 Wobbler 法。

#### 4.2.2 入射ビームエネルギー調整 (PMMA レンジシフト)

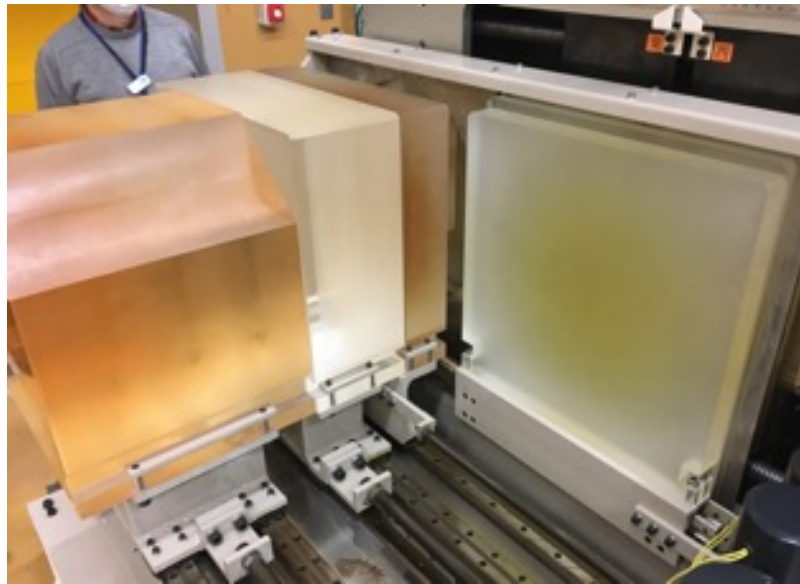


図 4-13 HIMAC 生物照射室内のレンジシフト。

深度線量分布を測定するためにはビームのエネルギーを減衰させる必要がある。放射線が入射する対象は人間を想定しているため、人体の 80% を占めている水を使用することが望ましい。しかしながら減衰材として水を選択すると、容器が必要となり深度の調整が難しくなるため、人の軟組織に類似した PMMA (Poly Methyl Methacrylate,  $(C_5H_8O_2)_n$ , 図 4-13) が用いられる。この PMMA は入射ビームのエネルギーを減衰させて飛程を短くするため、レンジシフトと呼ばれる。PMMA の厚さは  $2^n$  mm ( $n = -1, 2, 3, \dots$ ) で、これらを複数枚組み合わせて使用することで入射粒子のエネルギーを減衰させ、水等価深度を変更する。HIMAC の生物照射室では、PMMA はコリメーターの前に設置されており、これらは加速器運転中に照射室外部の PC から組み合わせを変更できる。より細かい深度を測定したい場合にはレンジシフトと別途にある PMMA の板を使用できる。PMMA の水との阻止能比は、放射線治療が取り扱う荷電粒子のエネルギー体ではほぼ一定の値となることが分かっている<sup>(83),(84)</sup>。PMMA の物理厚さ  $T_{PMMA}$  と水等価厚さ  $T_w$  との間には以下のような換算関係が成立する<sup>(85)</sup>。

$$T_w = 1.16 \times T_{PMMA}$$

1.16 は PMMA の水等価係数で、水との相対物質密度から導出される係数である。本稿では水等価厚さの単位を  $H_2Omm$  と書く。

## 4.3 深度線量分布計測実験

### 4.3.1 測定方法とセットアップ

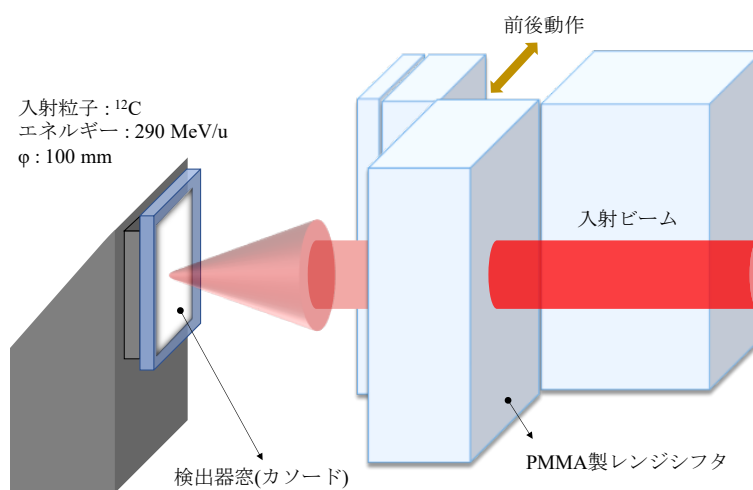


図 4-14 深度線量分布実験体系。

G-GEM 検出器の線量応答性能を確認する実験は HIMAC の生物照射室で行われた。図 4-14 に実験体系を示す。照射室内に備え付けられているビーム照準器を使用し、100 mm×100 mm の検出面積の中心にビーム中心軸が来るように調整した。入射エネルギー290 MeV/u、直径 100 mm 炭素イオンビームを検出面積に向けて垂直入射させた。ビームの強度は治療線と同じで  $2.0 \times 10^9$  ions per spill である。この実験ではビームの深さ方向の線量強度を計測するので、入射ビームのエネルギーは検出器のすぐ手前にある PMMA を使って調整した。各深さにおける線量強度を冷却 CCD カメラで撮像し、Image J<sup>(86)</sup>(本論の 4.3.2 において説明) で光強度を gray value に変換した。また、参照として HIMAC で使用されている電離箱 IC (PTW 23343, Markus Ion Chamber)<sup>(95)</sup>でも深度線量分布を計測した。図 4-15 に電離箱の写真を示す。

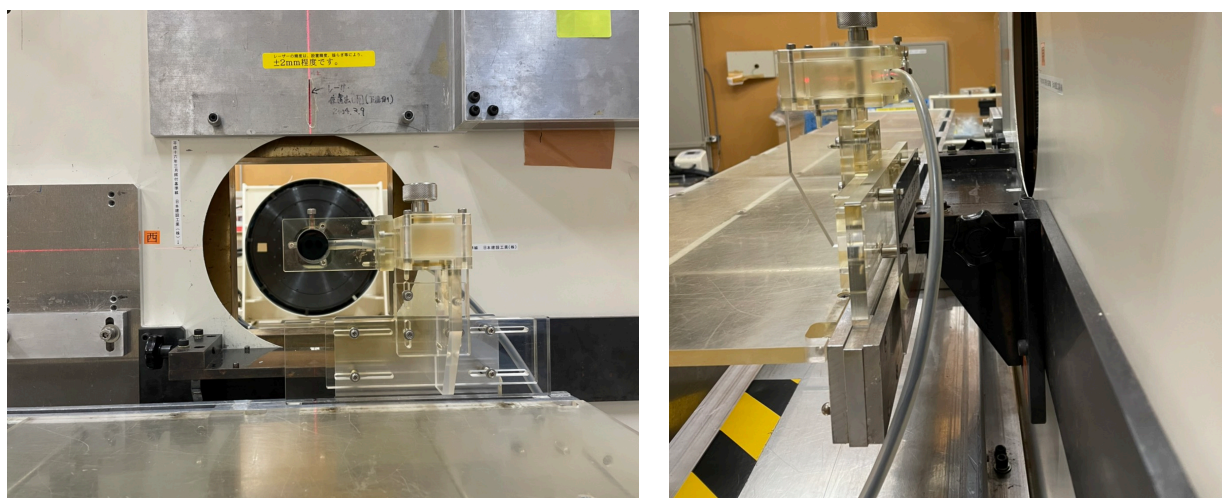


図 4-15 電離箱の写真（左図は正面から、右図は横から撮影したもの）。

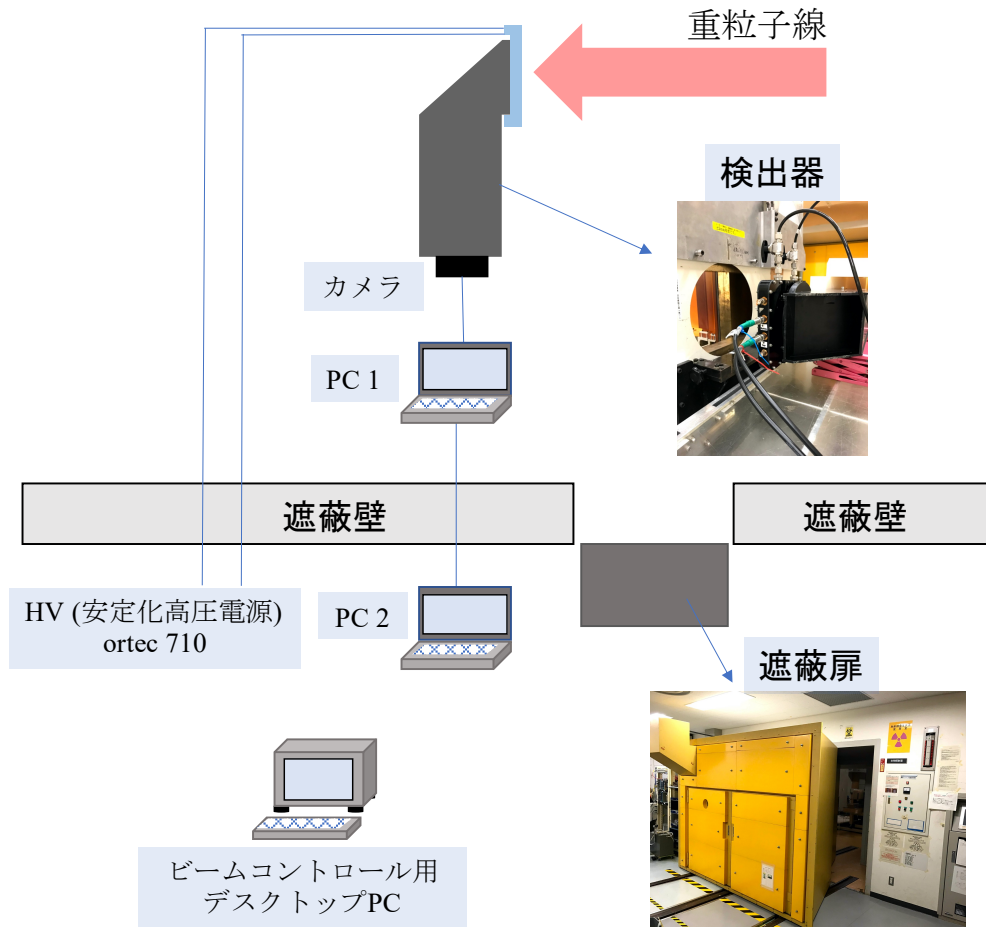


図 4-16 測定機器のセットアップ。

図 4-16 にセットアップを記す。照射室と待機室は遮蔽壁と遮蔽扉で隔たれており、ビーム照射中は照射室に入室できない。そのため、GEM 検出器のカメラは照射室内の PC 1 と待機室の PC2 の 2 台によってコントロールされる。具体的には、PC1 ではカメラコントロールするためのソフトウェアが起動されており、PC1 を待機室から PC2 によってリモートコントロールする。照射室内ではビーム粒子が引き起こす核反応によって中性子等が飛散するため、PC1 とカメラの周囲はポリエチレンブロックで遮蔽した。HV(安定化高圧電源)は待機室内から照射室内に通された配線で GEM に接続されているので、印加電圧はビームをコントロールしながら変えることが出来る。照射ビームは待機室内に設置されているデスクトップ PC を用いてコントロールした。G-GEM に印加する電圧は PMMA を使用しないビーム (0 mm-H<sub>2</sub>O) に対して調整した。その結果、Cu カソードチャンバーの GEM に対しては 1070 V (200 V – 1270 V)、Al カソードチャンバーの GEM に対しては 1000 V (200 V – 1200 V) を印加すれば検出器が放電を起こさずに安定動作した。線量計測の時は常にこの電圧を維持して実験を行った。この時ドリフト領域にかかっていた電場強度は、Cu チャンバーでは 250 V/mm、Al チャンバーでは 200 V/mm であった。

### 4.3.2 解析ソフトを用いた画像の解析

G-GEM 検出器で取得された画像はフリーソフトウェアの Image J<sup>(70)</sup>を使用して解析を行った。Image J はアメリカ国立衛生研究所で開発されたもので、読み込んだ画像ファイルをピクセル値に焼き直し、編集・分析することができる。TIFF、PNG、GIF などの各種画像フォーマットに対応している。どの分析においても画像分析の前段階として共通してノイズ除去を行っている。以下に画像に含まれているノイズとその除去方法を記す。なお、すべての撮像画像の解析処理は 16bit (ピクセル値: 0~65,535) のグレースケール画像として行った。

#### 1. 外れ値の除去 (Remove outliers)

CCD カメラや CMOS カメラの撮像素子はシャッターを開放して光を取り込む間に温度が上昇し、取得された画像にホットピクセルと呼ばれる小さな斑点状のノイズが生じる。このようなピクセル単位で発生するノイズは外れ値 (outliers) として除去する。Image j の機能である remove outliers では、ある特定のピクセルの値がその周囲のピクセルの値よりも設定した値 (Threshold) を超えるようであれば外れ値とみなし、その値をその周囲のピクセルの中央値 (median) に入れ替える。本研究ではバックグラウンドの画像に対しては radius を 2.0 ピクセル、Threshold を 300、線量評価対象の画像に対しては radius を 2.0 ピクセル、Threshold を 50 にしている。

#### 2. ペDESTAL レベルの減算 (Pedestal subtraction)

CCD カメラや CMOS カメラでは、撮像素子に光が入射しないときでも一定の信号が出力されている。これは主に回路部における熱ノイズや、受光素子の空乏層中で生じる暗電流に起因するもので、ペDESTAL (pedestal) と呼ばれている。このペDESTAL の影響を除去するために、ビームを照射しない条件下で撮像してダークイメージを記録した。outlier が除去された画像からはこのダークイメージを減算し、画像に含まれるペDESTAL の影響を排除している。

### 4.3.3 撮像結果の解析

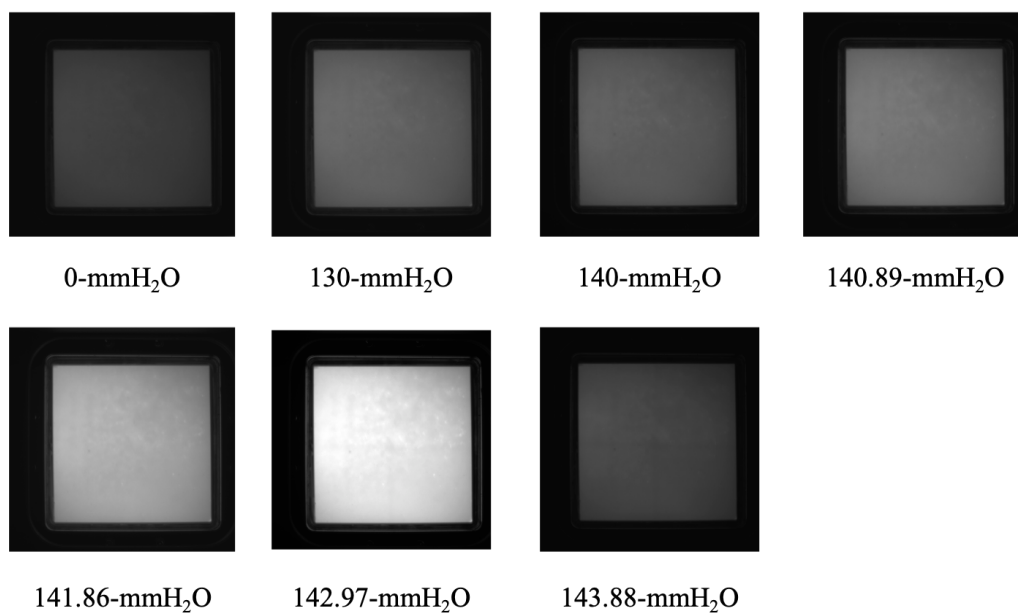


図 4-17 Cu カソードチャンバーの撮像結果。

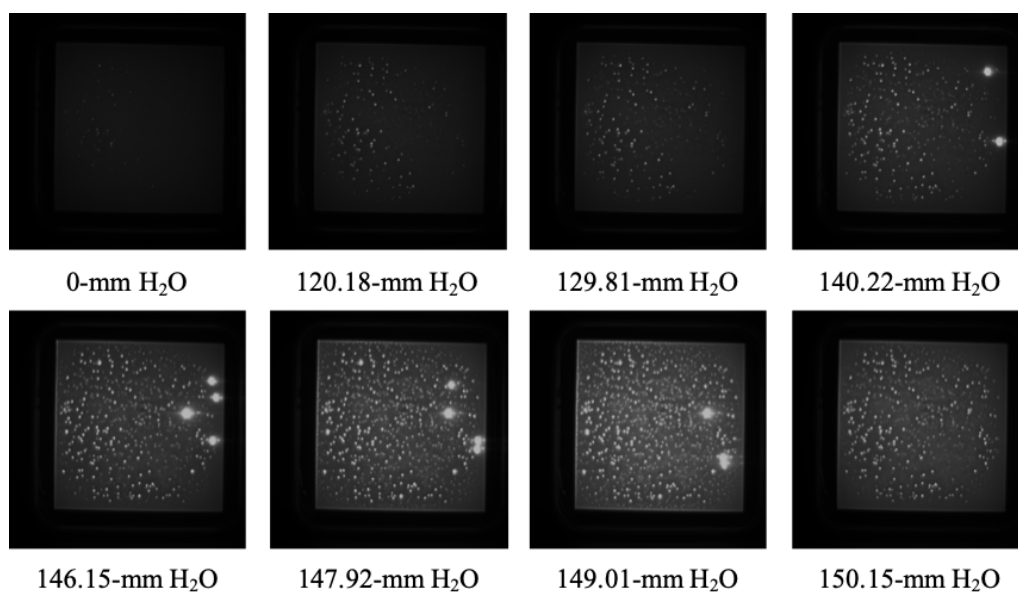


図 4-18 Al カソードチャンバーの撮像結果。

図 4-17 と図 4-17 に Cu カソードチャンバーと Al カソードチャンバーの 0-mmH<sub>2</sub>O と炭素ビームのブラッグピーク周辺の撮像結果を示す。これらの画像からは CCD のノイズやバックグラウンドの影響は引き去られている。Cu カソードの方ではチャンバー内での放電は発生せず、滑らかな画像が取得できている。それに対して Al カソードチャンバーの G-GEM では、入射ビームがブラッグピーク付近の線量強度に近づくにつれて、画像のように強い放電と斑点のようなものが全体に現れた。鋭い発光を伴う放電については G-GEM の有感面積上でランダムに発生し



た。斑点に関しては、その発生パターンはほぼ変化せず常に一定の場所で一定の形で確認され、G-GEM の製造過程で何らかの問題があったものと考えられる。

## 1. AI カソードチャンバー撮像結果に含まれる放電

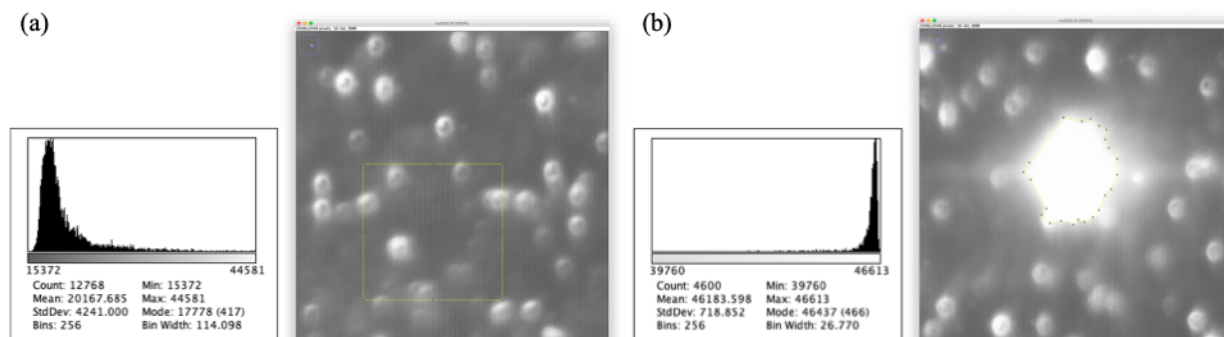


図 4-19 放電箇所の解析 (AI チャンバーの撮像結果を参照)。

発光を捉える G-GEM 検出器の場合、放電現象を撮像してしまうことで、深度線量分布の強度比が実際よりも高く見せてしまう可能性がある。図 4-19 (a)は任意に選んだ部分の発光強度(ピクセル値)ヒストグラムと、図 4-19 (b)放電を切り出した部分の発光強度ヒストグラムである。このヒストグラムの縦軸はカウント数、横軸はピクセル値(発光強度)になる。(a)ではピークの中心が 20,000 あたりにあるのに対して(b)では 46,000 あたりに位置しており、放電箇所を明確に同定できる。放電に類するような発光をしたピクセルの数は G-GEM の有感面積全体を ROI で囲った時のピクセル数に対して 3%程度であった。以降の AI カソードチャンバーの解析では ROI に放電箇所を囲まないように設定した。

## 2. 解析用の ROI (Region Of Interest) の設定

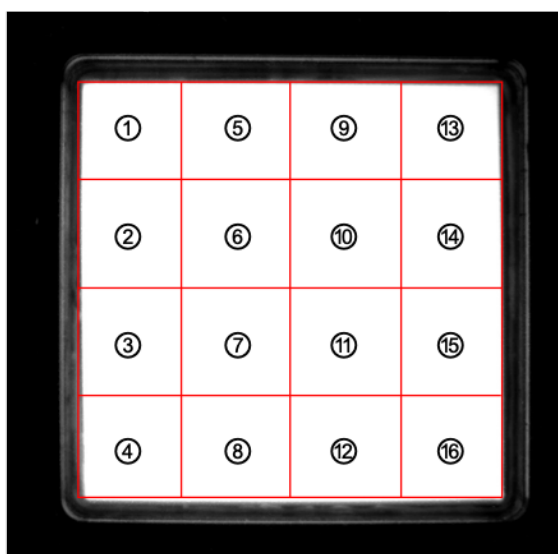


図 4-20 有感面積上の評価領域。

本検出器では、線量を計測するために画像解析ソフトで撮像結果を処理する。その際に設定するパラメーターが ROI (Region Of Interest) である。Image j では ROI 内に含まれたピクセル値の平均が測定値として出力される。ROI のとり方によっては検出器の応答が見かけ上良くなったり悪くなったりするため慎重に選択する必要がある。今回の実験では同じ条件で複数回深度線量分布を計測することが出来なかったため、Peak to Plateau 比 (PtoP) の不確かさを評価するために、有感面積を 16 等分の領域に分けた (図 4-20)。放電の発光は輝度値を跳ね上げてしまうため、放電を含んだ領域は評価の対象から外している。深度線量分布は、各領域を Image J で輝度値に焼き直し、その領域に対応する入り口 (0-mmH<sub>2</sub>O) の輝度値で割った相対値として算出される。

#### 4.3.4 深度線量分布計測結果

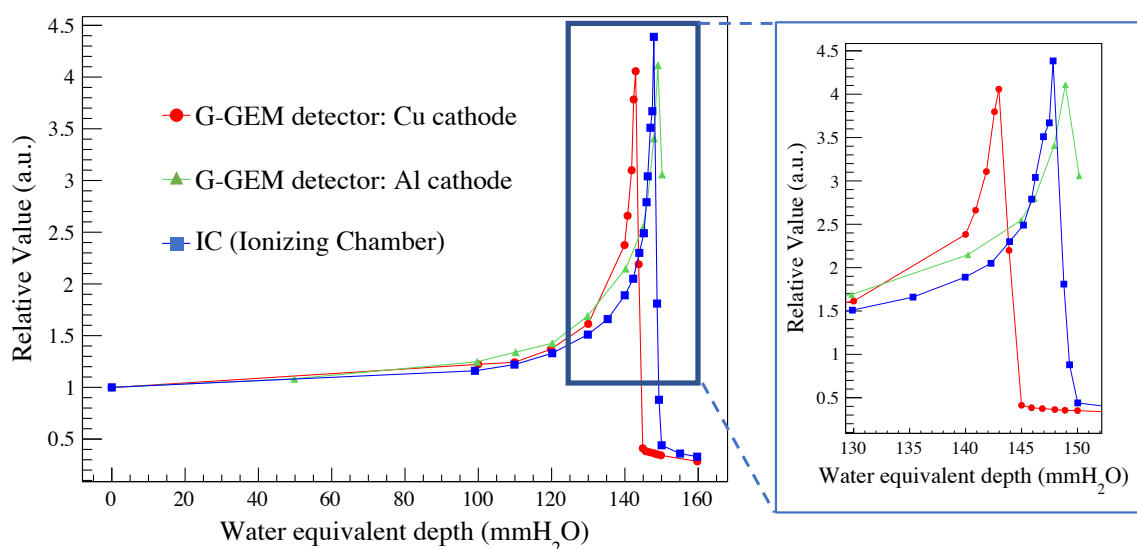


図 4-21 深度線量分布。

表 4-4 不確かさを含めた Peak to Plateau 比。

	G-GEM (Cu)	G-GEM (Al)	IC
Peak to plateau 比	4.06 (± 3.2%)	4.17 (± 3.8%)	4.38 (± 1.1 %)

図 4-21 に深度線量分布の計測結果を示す。G-GEM に加えて参照した電離箱 (PTW 23343, Markus Ion Chamber) の計測結果も加えている。図にプロットされている G-GEM のデータは先程の図 4-20 の領域番号⑥をプロットしたものである。2つの G-GEM 検出器の計測結果は IC に比肩する良い線量応答性を示すことが分かった。表 4-4 に不確かさを含めたピーク部分の比 (PtoP) を示す。不確かさを評価する際、Cu チャンバーのピーク部分の撮像結果には放電が含まれなかったため 16 領域全てが評価に使用されたが、Al チャンバーには⑩、⑬、⑭、⑮、⑯の 5 枚に放電が含まれていたため評価対象から除外している。Cu と Al チャンバーにはわずかながら差があるが、ほぼ同程度のパフォーマンスを示したと言える。それぞれの検出器のピーク位

置については、Cu は 142.97-mmH<sub>2</sub>O、 Al は 149.01-mmH<sub>2</sub>O、 IC は 148.05-mmH<sub>2</sub>O であった。これは検出器の放射線窓の厚さに違いがあるからである。PHITS シミュレーション計算により、図 4-22 に示すような簡単な体系を組み、290 MeV/u の炭素線が入射した場合について、放射線窓の厚さとピークの位置の関係を調べた。実験結果において最も深い地点に線量ピークがあった Al を基準として、それぞれのピーク位置の差を取ると、実験では Al-IC = 149.01-148.05 = 0.96-mmH<sub>2</sub>O、 Al-Cu = 149.01-142.97 = 6.04-mmH<sub>2</sub>O であった。一方で PHITS の計算結果では、Al-IC = 0.92-mmH<sub>2</sub>O、 Al-Cu = 5.5-mmH<sub>2</sub>O となり、実験結果と比較して Al と Cu の差には 0.5-mmH<sub>2</sub>O ほどの差はあるが、実験結果と似た傾向を示しており、ピーク位置の違いは放射線窓によることを確認した。

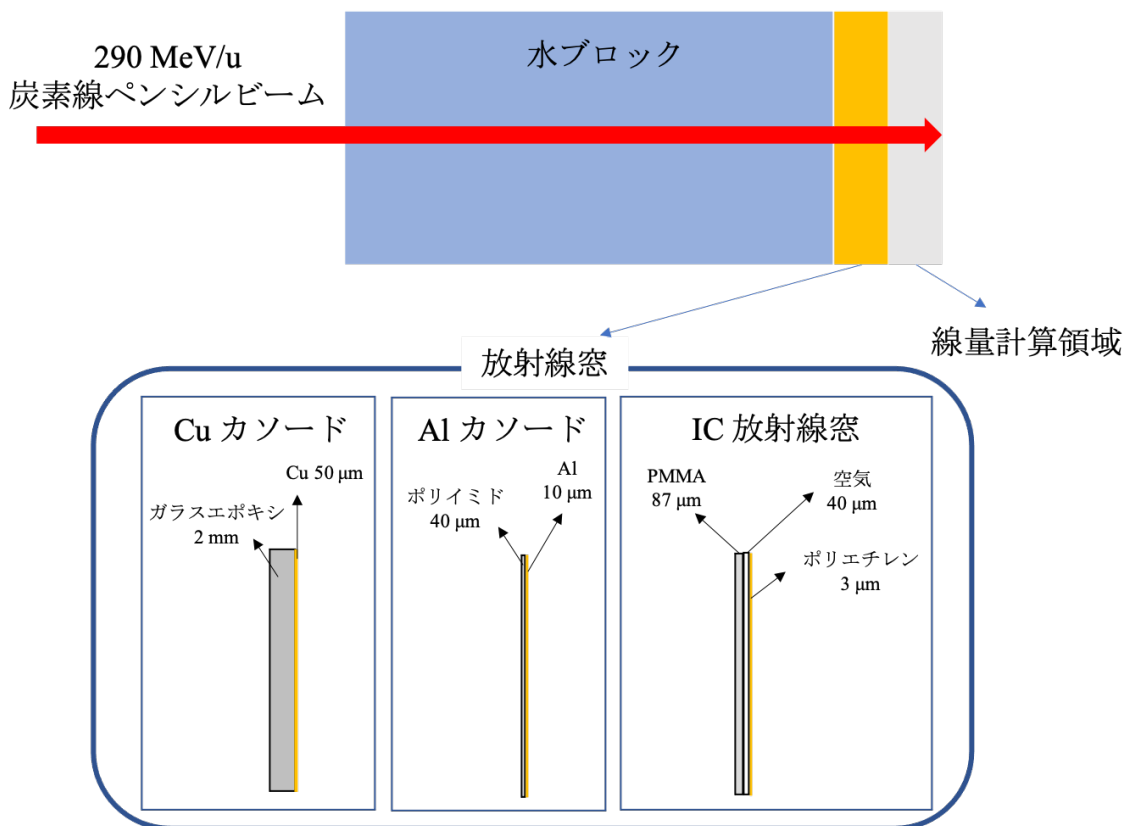


図 4-22 PHITS シミュレーション体系。IC の放射線窓は今回参照した PTW 23343, Markus Ion Chamber の設計値から引用している<sup>(95)</sup>。

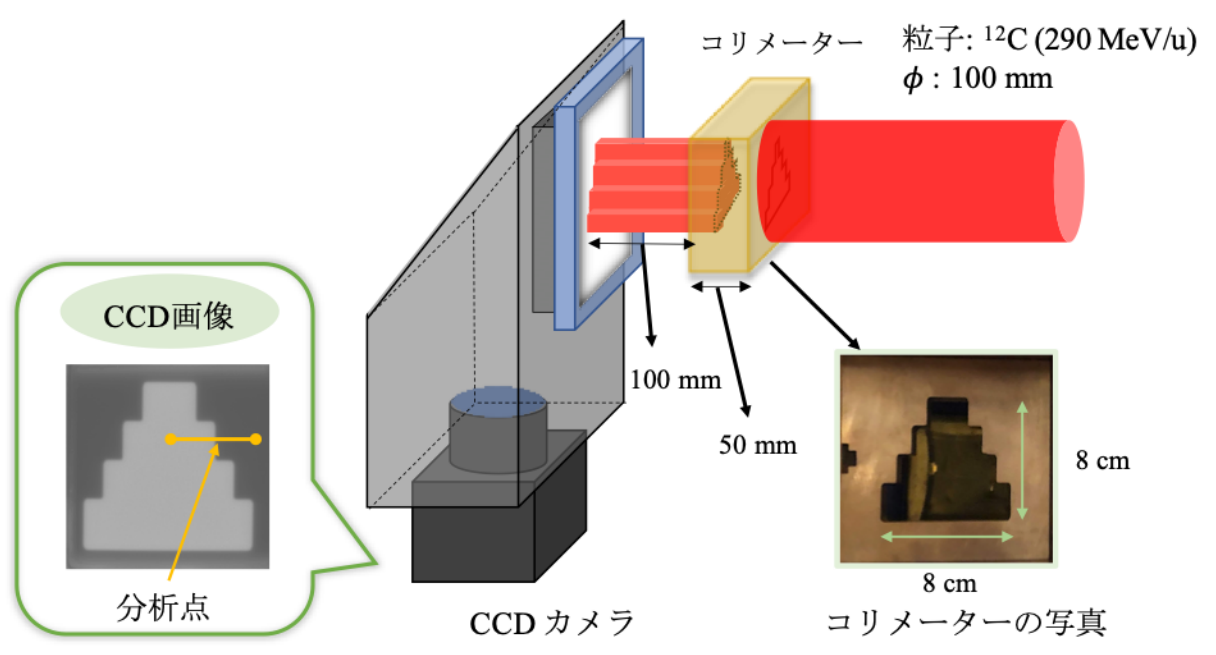


図 4-23 空間分解能力の実験体系。

## 4.4 空間分解能(画像鮮鋭度)比較実験

### 4.4.1 測定方法

ブラッグピークを持つ荷電粒子が測定対象の場合、空間分解能力は線量分布を詳細に知るための重要な指標となる。実験のセットアップを図 4-23 に示す。ビームの条件は直径 100 mm の 290 MeV/u 炭素線で、レンジシフタを介さず真鍮製のコリメーターを通して検出器に照射した。コリメータの厚さは 50 mm で、カソード表面からコリメーターまでの距離は 100 mm であった。ビームカウンタを 40000 に設定し、照射中はカメラのシャッターを開けたままで計測した。また、ビームの強度は  $2.0 \times 10^9$  ions per spill である。この強度は治療に用いられものと同じ強度である。図中の黄色い線の部分を空間分解能力の解析部分としている。

### 4.4.2 解析方法

#### 1. 歪みの補正

深度線量分布計測では撮像された画像の 2 次元的な分布を気にすることなく ROI 中の発光輝度から相対的線量分布を算出していた。しかしながら、入射ビームの 2 次元分布を計測する場合には、G-GEM 細孔の反応性が全て一様では無いことや検出器のドリフト領域に傾きがあることで、CCD カメラで撮像されるイメージが歪んでしまう。その歪みを修正する方法として、本解析では計測点における画像を 0-mmH<sub>2</sub>O の画像で割って補正している。これは G-GEM の各細孔は独立した比例計数管として働き、そのそれぞれの応答には比例性があるという前提に則っている。補正は image J を用いて以下の手順で行った。

- ① コリメーター撮像結果と 0-mm H<sub>2</sub>O 撮像結果を準備し、本論文 4.3.2 で示したようにノイズとバックグラウンドを除去する。
- ② ノイズとバックグラウンドの除去後、コリメーター撮像結果を 0-mm H<sub>2</sub>O 撮像結果で割る。このステップで gray value は相対値に焼き直され、画像の歪みは補正される。

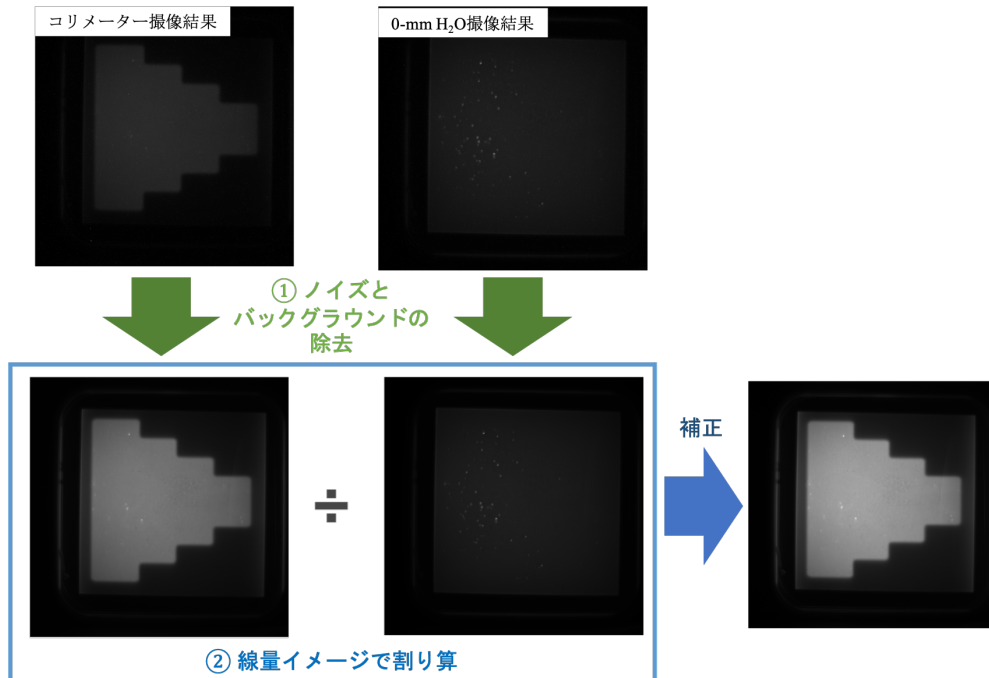


図 4-24 image J を用いた補正の手順。

## 2. 空間分解能力の評価

空間分解能は erf 関数を fitting することで評価した。この方法では実験結果は erf 関数 (図 4-25) を非線形最小二乗法で fitting している。関数は以下のように表される、

$$f(x) = a \times \operatorname{erf}\left(-\frac{x - \mu}{\sqrt{2} \times \sigma}\right) + c$$

$x$  は位置、 $\mu$  はエッジ位置の期待値、 $\sigma$  は標準偏差、 $a$  はスケールファクタ、 $c$  はオフセットを示している。これらのパラメーターの中で空間分解能を示すのは  $\sigma$  である。Fitting のソフトウェアには gnuplot を使用し、fitting 法は Marquardt-Levenberg 法を用いた。

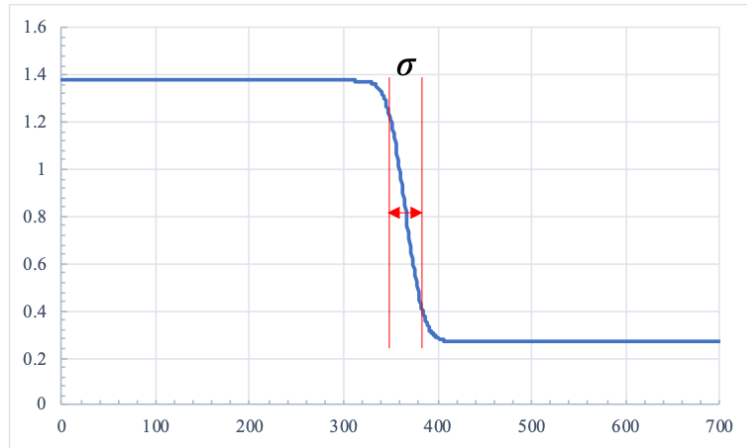


図 4-25 フィッティング関数の形。

#### 4.4.3 解析結果

図 4-26 には解析されたエッジプロファイルとコリメートされたビームの撮像結果を示す。グラフには 0 mm-H<sub>2</sub>O で規格化された相対値がプロットされている。撮像された画像のピクセル数は 2048×2048 で、各ピクセルの大きさは縦横 68.9 μm であった。Cu カソードのエッジプロファイルは 22 mm 辺りで丸みを帯びて落ちている一方で、Al カソードのプロファイルは肩の部分で尖った形状になっている。フィッティングで得られたデータとその誤差を表 4-5 に示す。各パラメーターの誤差は有効数字 1 桁で丸め、各パラメーターは各誤差の桁と同じ位置で丸めている。フィッティングパラメーターの誤差は非常に小さく、このシンプルな関数は空間分解能力を評価するには十分と言える。Al カソードチャンバは空間分解能  $\sigma$  が Cu チャンバとほぼ同程度の値を示しており  $\sigma_{\text{Cu}} = 15.3 \text{ pixels} = 15.3 \times 68.9 = 1.05 \times 10^3 \mu\text{m} = 1.05 \text{ mm}$ 、 $\sigma_{\text{Al}} = 14.5 \text{ pixels} = 14.5 \times 68.9 = 999 \mu\text{m} \cong 1.00 \text{ mm}$  となった。

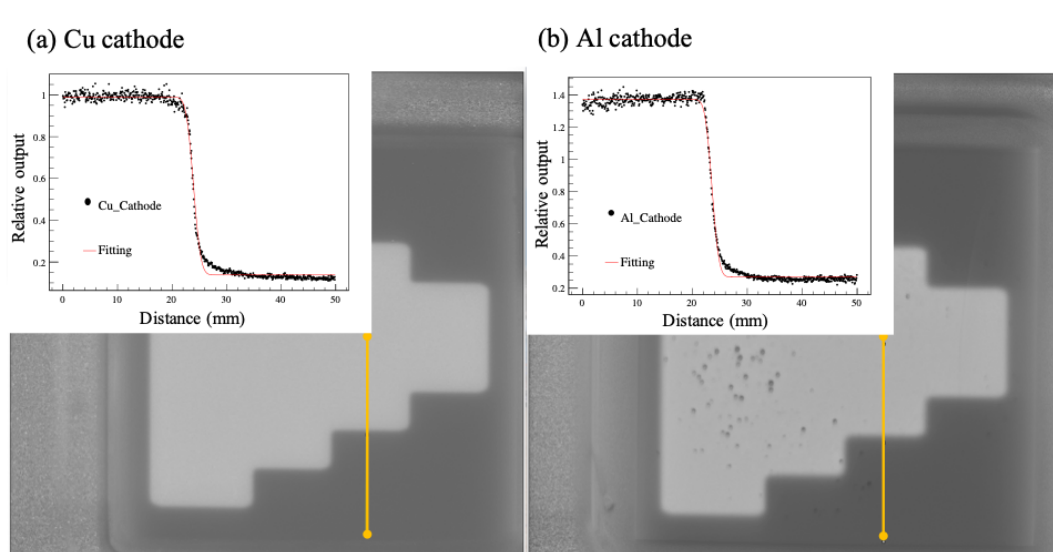


図 4-26 コリメートされたビームのプロファイル。

表 4-5 gnu plot で算出したフィッティングパラメーターとその誤差。

	a	$\mu$	c	$\sigma$
Cu_cathode	-0.4261 ( $\pm 0.0009$ , 0.21 %)	346.7 ( $\pm 0.2$ , 0.058%)	0.5639 ( $\pm 0.0009$ , 0.15%)	15.3 ( $\pm 0.3$ , 1.8 %)
Al_cathode	-0.551 ( $\pm 0.001$ , 0.20%)	341.9 ( $\pm 0.2$ , 0.056 %)	0.8209 ( $\pm 0.001$ , 0.13 %)	14.5 ( $\pm 0.3$ , 1.9 %)

#### 4.5 シミュレーションによる検出器の線量分布分析

実験結果から、どちらの G-GEM 検出器も優れた線量応答性と空間分解能を示すことが分かった。本節では放射線窓を変更したことによる 2 次線量の低減を確認するため、PHITS を用いて検出器の線量付与について分析した。

##### 4.5.1 シミュレーション体系

図 4-27 はシミュレーション内で構築した検出器断面の概略図である。カソード部分から生じる粒子の線量寄与を明確にするため、検出器の細かい部分、例えばチャンバー底面の G-GEM やチャンバーが接続されている暗箱などはシミュレーション上では構築していない。Cu カソードチャンバーでは放射線窓に 2 mm のガラスエポキシ材に 50  $\mu\text{m}$  を被膜し、ドリフト領域を厚さ 2 mm としている。また、Al カソードチャンバーでは 40  $\mu\text{m}$  のポリイミドに 10  $\mu\text{m}$  の Al を被膜し、ドリフト領域を厚さ 1 mm としている。どちらのチャンバーにも 90:10 の割合で Ar:CF<sub>4</sub> ガスが大気圧で封入されている。図 4-28 にシミュレーションのセットアップを示す。コリメータの厚さは 5 mm、コリメータの後方からカソード表面までの距離は 100 mm にセットしている。粒子は単色 290 MeV/u の <sup>12</sup>C で、直径 100 mm の円を描くようにチャンバーに入射させた。

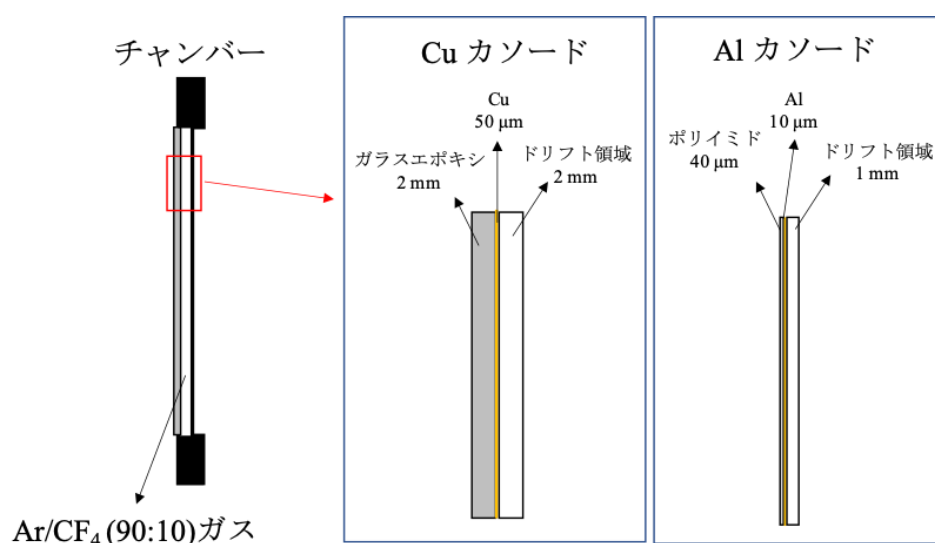


図 4-27 シミュレーション内でのガスチャンバー。

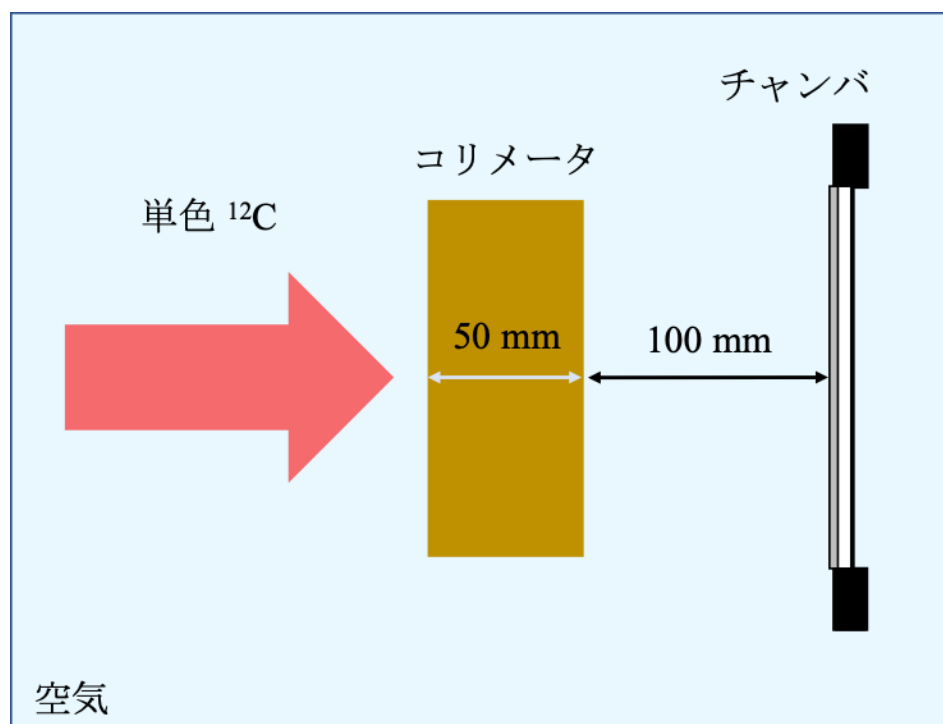


図 4-28 全体のシミュレーション体系。

#### 4.5.2 計算結果

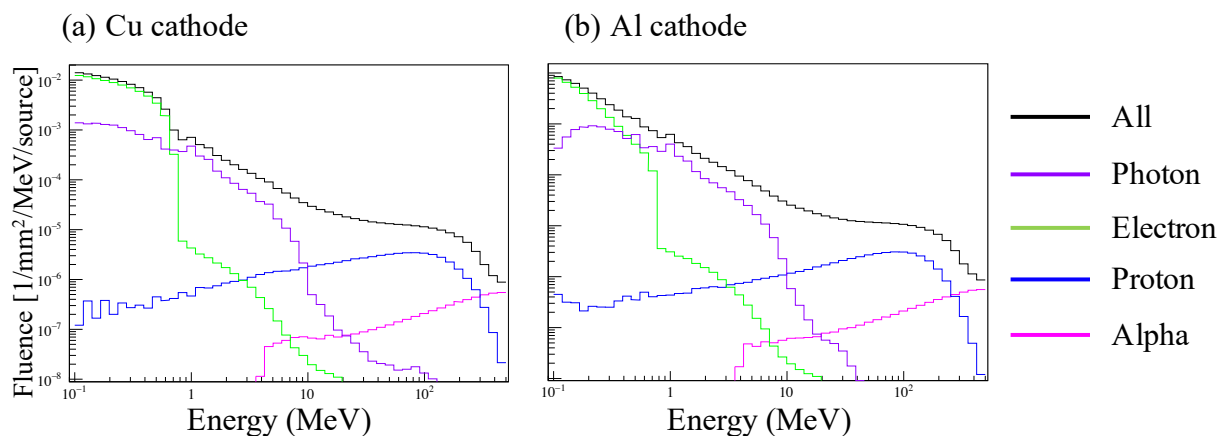


図 4-29 2次粒子のフルエンス計算結果。

図 4-29 には PHITS コードで計算された 2 次粒子のフルエンスを示す。フルエンスの計算領域はカソード直後の部分 (100 mm × 100 mm) を計算点としている。図中の All は炭素粒子とその他の 2 次粒子も含めたフルエンスとなっている。各エネルギー bin での統計誤差は 1.0 % 以下で、単位粒子 (炭素イオン) あたりのフルエンスに規格化されている。 $\alpha$  粒子、陽子、光子は主にビームがコリメーター・カソードと衝突した際に生成されたものである。そして、電子の大半は放射線窓のエポキシ樹脂から弾き出されたものである。計算結果はコリメーター由来の  $\alpha$  粒子を除いて、2 次粒子のフルエンスは Cu カソードのほうが大きいことを示した。特にエネルギー



ーが 0.1~1 MeV の間では電子のフルエンスは Cu カソードと Al カソードとの間では最大 8 倍ほどの違いがある。

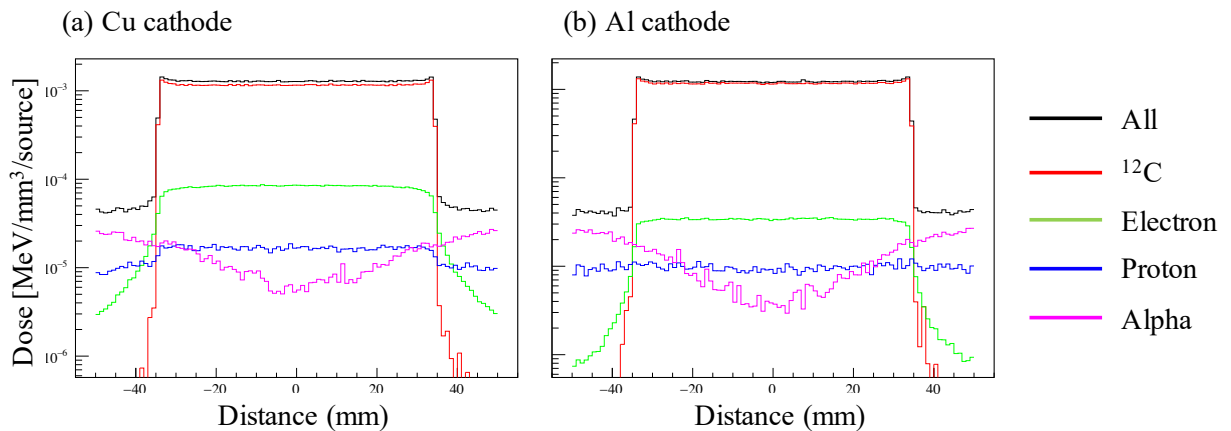


図 4-30 PHITS での計算結果。

図 4-30 にはコリメートされたビームプロファイルの計算結果を示す。ビームプロファイルの計算領域はチャンバー内のドリフト領域部分である。各位置における線量の統計誤差は 5.0%未満である。計算結果は単位ソースあたりに規格化されている。光子は間接的にエネルギーを物質に付与するので、そのエネルギー付与は電子に含まれている。グラフでは、ビームが直接入射する -35~35 mm の範囲においては炭素線の寄与が最も大きく、2 次粒子の線量寄与は Cu カソードチャンバーでは 7%、Al カソードチャンバーでは 3%であることが分かった。一方で、-35~35 mm の範囲において Cu カソードチャンバーに対する電子のエネルギー付与が Al カソードチャンバーの平均 2.5 倍となっている。また、Cu カソードチャンバーに対する陽子のエネルギー付与は Al カソードチャンバーのおおよそ 1.8 倍になっている。以上のシミュレーション結果から薄い放射線窓のチャンバーでは 2 次粒子の生成量を抑え、その線量寄与を下げられていることが確認できた。

以上の実験結果とシミュレーション結果について考察を加える。深度線量分布測定実験では、2つの G-GEM イメージング検出器は若干誤差が電離箱と比較して大きかったものの、電離箱とほぼ同等の PtoP 比を示していた。これはシンチレーション光を測定する固体検出器とは異なり、本検出器が電離箱のように高い電離密度を持った治療線をクエンチ効果無しに絶対線量を測定できる可能性を示している。次に位置分解能力測定実験ではどちらの G-GEM 検出器も 1 mm 程度の位置分解能を示し、4 mm 程度の分解能の多列型の電離箱と比較して非常に優れた分解能を持つことが示された。2つの実験結果より、本検出器は電離箱と同等の線量応答性と電離箱よりも優れた空間分解能力を持つことが示された。このことより、局所的に変化する急峻な線量場測定に有用であると考えられる。最後にシミュレーション結果より、薄いカソードチャンバーでは 2 次粒子の線量寄与が厚いカソードチャンバーと比較して小さいことが分かった。しかしながら、2 次粒子の線量寄与は炭素線の寄与と比較して小さなものであり、カソードの違いが線量応答性や空間分解能力に与える影響は小さなものと考えられる。

## 第5章 総括

がんに対する主な治療法は外科療法、化学療法、放射線療法の3つに大別される。これら全ての治療法それぞれに長所と短所があり、今日の医療現場ではどれか一つの手段だけで治療する事はなく、それぞれ長所と短所を補い合うような複合的治療手段(例えば、化学療法でがん腫瘍を小さくして切除、外科治療後に定期的な薬の処方と放射線治療)が取られているのが実態である。しかしながら、がん患者の増加している近年では、体の負担が比較的少なく早期に社会へ復帰できる放射線のみのがん治療への期待はますます大きくなってきている。早期の社会復帰は患者本人のQOL向上に繋がるだけでなく、病院のがん患者収容数を低減することにも繋がってくる。

正常細胞への負担を小さくし、がん組織への選択的な線量の集中を利用した治療法がこれまでに開発されてきているが、いずれの療法であっても腫瘍細胞だけに選択的に線量を与えることは難しく、その周りにある正常細胞にも意図せずしてダメージを与えてしまう。したがって、患者に合わせた治療計画(治療で処方する線量の計画)や使用する照射装置のチェックや調整(ビーム品質QAすなわちQuality Assurance)が重要なものとなっている。本研究は、放射線治療に使われているホウ素中性子捕捉療法(BNCT)と重粒子線治療の2つの療法について、線量評価手法における課題解決をはかることを目的とした。

### 5.1 中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定

BNCTはホウ素の中性子捕獲反応で放出される飛程の短い( $\sim 10\ \mu\text{m}$ )2つの荷電粒子で選択的に腫瘍細胞を破壊する療法である。放射線がん治療では、治療効果を判断する光子等価線量の算出において、治療に用いられる放射線量と同じ細胞生存率を与える基準放射線量との逆比で表されるRBEが用いられている。これまで、BNCTでは固定値のRBEを用いて治療効果を評価していたが、実際にはRBEは細胞生存率や線量によって変化する。本研究では、PHITSを用いたシミュレーション計算にマイクロドジメトリの概念を用いた細胞生存率推定モデルを適用し、加速器中性子場におけるホウ素含有細胞の生存率を推定する事により、RBEを評価し、固定値のRBEを用いて光子等価線量を算出する手法の問題点を明らかにすることを目的とした。

第3章において中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定の手法とその結果について述べた。まず、先行研究で提案されていた加速器中性子場体系について説明し、PHITSシミュレーション上で計算された中性子スペクトルを示した。次に、ホウ素を含有した組織等価ファントムに先述の中性子を照射する体系をPHITSに組み上げ、BNCTで着目されるべき4つの線量要素に対して、ファントム内の吸収線量をそれぞれ算出した。算出されたビーム深さ方向の線量分布より、ホウ素濃度が20ppmの場合はホウ素捕獲反応の線量が大きく、線量のピークは深さ20mm程度であることがわかった。次にMKモデルをPHITSコードに組み込まれているマイクロドジメトリ関数と組み合わせ、加速器中性子場におけるファントム内に配置したホウ素含有細胞の中性子ビーム深度方向の生存率を推定した。計算結果より、ホウ素濃度20ppmにおいては

ファントム表面から約 20 mm で生存率が最も低くなり、BNCT の治療効果はその地点で最も高くなる事がわかった。また、ホウ素濃度が低い 6.7 ppm においては反跳陽子の影響で表面の生存率が低くなる事が分かった。最後に、推定した細胞生存率から RBE を算出し、深度方向で変化する RBE の値を考慮する場合としない場合の光子等価線量を比較した。その結果、従来の固定値を採用した場合、濃度の低い 6.8 ppm においては RBE の値の変化を考慮した場合と比較して約 20 mm 地点で 30% 近く光子等価線量が小さくなり、RBE の値の細胞生存率と線量への依存性の考慮の重要性が示された。

## 5.2 光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定

重粒子線治療は荷電粒子の線量が飛程近傍に集中する特徴を利用した治療法である。効果的な治療を患者に施しつつ意図しない線量を治療標的以外に付与しないため、照射装置から計画された線量が計画された位置に照射されているかを検証する QA 作業が義務付けられている。QA 作業では空間分解能力を持たない電離箱を多列に並べた検出器が使用されているが、その分解能力は良くても 4 mm 程度である。重粒子線治療では、正常組織と治療標的の間において mm 単位で変化する急峻な線量分布を形成するため、4 mm 程度の分解能は必ずしも十分と言えない。位置分解能を補うため電離箱をビームに対して走査させたり、ラジオクロミックフィルムを併用して測定したりする手段があるが、測定作業が煩雑になる上に QA 業務に時間がかかってしまう。よって、1 日当たりに治療できる患者の数が少なくなるという問題が出てくる。QA 作業において 1 mm 程度の高い位置分解能を持ち、迅速に線量を計測できる検出器が求められる背景から、我々の研究グループではシンチレーションガスと G-GEM を組み合わせた新しい放射線イメージング検出器の開発を進めている。本研究の目的は、イメージング検出器で炭素線を測定し、その線量応答性が電離箱と同等かつ高い位置分解能を持つか検証し、局所的に線量に変化する粒子線治療 QA 測定に適用できる可能性を示すことである。

第 4 章では、ガラス基板 GEM イメージング検出器を用いた炭素線の測定とその結果について述べた。まず、チャンバー・暗箱・CCD カメラの 3 要素からなる検出器の構成について説明した。検出器の性能は放射線医学総合研究所の医療用重粒子線加速器 HIMAC で加速された 290 MeV/u 炭素線を測定し評価した。粒子線治療に本検出器を適用するために求められる性能は ①電離箱と同等の線量応答性を示すこと ②高い空間分解能力を持つことである。炭素線のピーク部分の線量を Bragg 曲線の入り口部分の線量で割った比により線量応答性を評価した結果、厚い窓の検出器で  $4.06 (\pm 3.2 \%)$ 、薄い窓の検出器で  $4.17 (\pm 3.8 \%)$  と、治療現場で使用されている電離箱の性能 ( $4.38 \pm 1.1 \%$ ) と比肩する線量応答性が得られた。次に、コリメーターで切り取った炭素ビームの断面を GEM 検出器で測定し、ビーム像の半影部分をフィッティングし、空間分解能を評価した。解析の結果、厚い窓の検出器で  $1.05 \text{ mm} (\pm 1.8 \%)$ 、薄い窓検出器で  $1.00 \text{ mm} (\pm 1.9 \%)$  と、電離箱の利用に対してはるかに優れた空間分解能を有することを示した。以上より、GEM 検出器が急峻な線量場に対応でき、治療用線量測定器として有用であると結論付けた。

### 5.3 今後の課題と展望

最後に本研究の今後の課題と展望について述べる。BNCT 中性子場における細胞生存率と光子等価線量推定においては、ホウ素が一様に組織等価物質に分布することを仮定していたが、その分布は薬剤によって細胞内の一部分に集中することが分かっている。今回適用した MK モデルはホウ素元素が細胞内のどこに分布しているかといった空間的な分布までは考慮できていないため、薬剤の種類による生物効果までは表現することは難しい。細胞内での分布を特定した上で MK モデルのシミュレーションに反映できれば、今後の BNCT 新薬開発に貢献できるものとする。また、MK モデルを用いた細胞生存率の推定が、高速中性子を含む加速器中性子場においてどこまで良い推定をするか実験で検証する必要があるものとする。最後に、MK モデルは LET の低い粒子、特に  $\gamma$  線の生存率推定が上手くいかないことが報告されている<sup>(46)</sup>。参考文献<sup>(46)</sup>ではその原因がわからなかったとされていたが、恐らく、MK モデルは DNA を直接作用で破壊することを前提に組み立てられたモデルであるため、低い LET での影響が支配的になる間接作用の効果まで取り入れられていない事が原因ではないかと私は考えている。今後、 $\gamma$  線に対する細胞生存率の問題点を解消できれば、 $\gamma$  線の影響も考慮しなければならない BNCT の治療効果推定をより正確にできるものとする。

一方で、光読み出し型ガスシンチレーション検出器を用いた重粒子線測定においては現時点でいくつか課題が挙げられる。まず1つ目は検出器の線量応答の安定性である。全く同じ線量測定条件であっても、時折ピークの位置が前後したり、ピークが下がったりすることが確認された。治療ビーム照射装置の調子によるものかもしれないが、線量評価の際に重要な点なので今後詳しく調べる必要がある。これまでのところ実験が出来る時間が限られていたこともあり、深度線量分布を同一条件で繰り返し測定できたことが無い。ピークの再現性は最も重要な評価項目であるため、ピークの再現性に着目した実験の計画を練らなければならない。2つ目は、薄型カソードに向けた新しいチャンバーの設計、又は、フィルム厚さの最適化である。最後に行ったシミュレーション結果より、窓が厚いチャンバーに対して薄いチャンバーでは窓材からの散乱粒子の線量寄与の減少が確認できた。もしもチャンバーに不要な線量を計測させないことに重きを置くのであれば薄い窓材が今後有用だろう。しかしながら、フィルム状のカソードは機械的に弱いので、チャンバー作成の際にシワが寄ったり、撓んだりしやすい。現在のチャンバーの構造はカソードがガス漏れを防ぐ蓋の役割をしているため、ガスの圧力によってはカソードが膨らんだりへこんだりするため平坦性が担保できない。これでは設計時のデザイン通りにドリフト領域電場を生成する事が難しくなる。これに加えて、検出器を封じきりで運転する際にはフィルム状のカソードではその薄さのせいで封じきりが不十分である可能性が否めず、今後はフィルム厚さの最適化も必要である。

## 謝辞

これら一連の研究を博士論文として纏めあげるに当たり、力添えを下さった九州大学大学院工学研究院エネルギー量子工学部門 池田伸夫 教授に深く感謝致します。先生がいらっしゃるなかったら卒業までは厳しかったと心底思っております。

これら一連の研究を遂行するにあたり、私を他の研究室から受け入れ、終始暖かく見守って下さった帝京大学福岡医療技術学部診療放射線学科 前畑京介 教授（前九州大学大学院工学研究院エネルギー量子工学部門准教授）に深く感謝致します。

BNCT 関連のシミュレーションに関して適切な助言を下さったり、様々な研究会にお誘い下さったりした京都大学複合原子力科学研究所粒子線医学物理学研究分野 田中浩基 准教授に深く感謝いたします。

私達九州大学大学院工学府の学生を快く G-GEM 検出器の研究グループに参加させて下さり、実験や論文執筆についてご指導いただいた、産業技術総合研究所 分析計測標準研究部門 主任研究員 藤原健 博士、東京大学大学院工学系研究科総合研究機構 三津谷有貴 博士、量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所放射線防護情報統合センター主任研究員 古場祐介 博士と同センター研究員 Weishan Chang 博士に深くお礼申し上げます。特に藤原博士には実験の細かい実施方法や論文の書き方まで熱心にご指導頂き、大きな負担をおかけしました。重ねてお礼を申し上げます。

博士論文執筆や投稿論文のコメントへの返答に私が困窮しているとき、いつも相談にのって下さった九州大学大学院工学研究院エネルギー量子工学部門 執行信寛 助教には感謝してもしきれません。加えて、就職先を探す手助けをして下さり本当にありがとうございました。

時折、私が研究の遂行で悩んでいるとき、ちょっとした質問でも真摯に受け答えを下さった九州大学大学院工学研究院エネルギー量子工学部門 伊豫本直子 准教授には深く感謝申し上げます。

研究室の医療組の辰本隆太氏（2020年卒）、川原秀斗氏、中山康人氏、永田幸大氏には研究の話をしたり、他愛もない雑談をしたりして過ごしてくれたこと感謝しております。またその他の西田佳樹氏、鶴田哲也氏、川口昌太郎氏、中村悠之介氏、徳永直輝氏、濱村雪乃氏には研究に疲れた時いつもくだらない雑談に応じてくださいました。深く感謝いたします。

家族の事情で実家を突然離れることになったところ、自身が経営する学生マンションに快く受け入れて下さった一尾ご家族さまには感謝してもしきれません。あのとき拾ってくださらなかったら今わたしはここにいることは無かったでしょう。

大学に入学してからこれまでに至るまで経済的な面、精神的な面から私を支え、私が随分と好き勝手な生活を送ること許して下さった家族に感謝いたします。

私がこの研究室で過ごした5年という月日は非常に長かったようでしたが非常に短くも感じます。最後の1年間は100年に1度とも言える未曾有のパンデミックにより研究活動が完璧に遮断され、やりたかった実験を一つも出来ず、言葉にならないほどの悔しい気分を日々感じながら論文の執筆を進めておりました。パンデミックで一人になる時間が増え、このどうしようもない状況を前に、もっと何か出来たのでは？とかもっと早くにするべき実験条件など気づけな

ったのか？と自身を責め、これまでに過ごしてきた数年間己の無意識で無駄にしてきたのではないかと気が滅入る毎日でした。しかしながら、こうして博士論文を書いている最中には5年間で私が真っ直ぐやってきた事が頭の中で走馬灯のように蘇り、非常に凝縮された月日を過ごしていたことを実感しました。私がこうしてここで過ごした日々が、今後何かの役に立つことを信じて本論文の締めとしたいと思います。

## 参考文献

- (1) 厚生労働省: “令和元年(2019)人口動態統計月報年計(概数)の概況,  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai19/dl/gaikyouR1.pdf>”
- (2) シッタールタ・ムカジー: “病の皇帝「がん」に挑む—人類4000年の苦闘”
- (3) Stone RS: Neutron therapy and specific ionization. *AJR* 59: 771-785, 1948
- (4) 野田 真永、村田 和俊、中野 隆史、History of Particle Beam Therapy  
*RADIOISOTOPES*, 64, 367-369(2015)
- (5) von Essen CF, et al.: Long-term results of pion therapy at Los Alamos. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13: 1389-1398, 1987
- (6) 辻井 博彦: *Jpn. J. Med. Phys.* Vol. 32 No. 3,(2013), 98-103
- (7) 重粒子線治療ガイド, <https://www.particle.or.jp/hirtjapan/medical/about/history.html>
- (8) Locher GL.: “Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons”, *Am J Roentgenol*, 1936;36:1-13.
- (9) Ezzell GA, Galvin JM, Low D, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys.* 2003; 30: 2089-2115.
- (10) Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, et al. IMRT commissioning: multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys.* 2009;36:5359-5373.
- (11) Moran JM, Dempsey M, Eisbruch A, et al. Safety considerations for IMRT: executive summary. *Med Phys.* 2011; 38: 5067.
- (12) Hartford AC, Galvin JM, Beyer DC, et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) practice guideline for intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Am J Clin Oncol.* 2012; 35: 612-617.
- (13) I. KATO, K. ONO, Y. SAKURAI, et al.; Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies, *Appl. Radiat. Isot.*, 61, 1069-1073 (2004).
- (14) S. KAWABATA, S. MIYATAKE, Y. KAJIMOTO, et al.; The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy, *I Neuro-Oncol.*, 65, 159-165 (2003).
- (15) Hawthorne, Shelly, Wiersema eds: In: *Frontiers in Neutron Capture Therapy vol.2*, Plenum, (2001), pp.565-569
- (16) Tatsuhiko Sato, Yosuke Iwamoto, Shintaro Hashimoto, Tatsuhiko Ogawa, Takuya Furuta, Shin-ichiro Abe, Takeshi Kai, Pi-En Tsai, Norihiro Matsuda, Hiroshi Iwase, Nobuhiro Shigyo, Lembit Sihver and Koji Niita, Features of Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) version 3.02, *J. Nucl. Sci. Technol.* 55, 684-690 (2018)

- (17) T. Kanai, M. Endo, S. Minohara, N. Miyahara, H. K. Ito, H. Tomura, N. Matsufuji, Y. Futami, A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Furusawa, K. Ando, M. Suzuki, F. Soga, K. Kwachie, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 44 (1999) 201.
- (18) S. Amerio, et al.: *Med. Phys.*, 31 (2004), 414.
- (19) R. Cirio, et al.: *Phys. Med. Biol.*, 49 (2004), 3713.
- (20) R. Bonin, et al.: *Nucl. Instr. and Meth. A*, 519 (2004), 674.
- (21) Kaori Yajima et al 2009 *Phys. Med. Biol.* 54 N107
- (22) Takayanagi T, et al. Dual ring multilayer ionization chamber and theory-based correction technique for scanning proton therapy. *Med Phys.* 2016 Jul;43(7):4150.
- (23) Kaori Yajima et al 2009 *Phys. Med. Biol.* 54 N107
- (24) Boon SN, van Luijk P, Schippers JM, Meertens H, Denis JM, Vynckier S, et al. Fast 2D phantom dosimetry for scanning proton beams. *Med Phys* 1998;25:464–75. doi:10.1118/1.598221.
- (25) Zaider, M. & Rossi, H. H. The Synergistic Effects of Different Radiations. *Radiat. Res.* 83, 732–739 (1980).
- (26) Rossi H.H. and Zaider M.: "Microdosimetry and its applications"( Springer, Verlage ,1996)
- (27) "On the average chord length", Contribution to the conference "Reactor Physics Calculations in the Nordic Countries", Helsinki, April 9 - 10, 2003
- (28) Cauchy, A. *Memorie sur la rectification des courbes et la quadrature des surfaces courbes. Oeuvres Completes. Vol. 2* (Gauthier- Villard, Paris) (1908)
- (29) J.F. Fowler The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy *Br J Radiol*, 62 (1989), pp. 679-694
- (30) H.D. Thames, J.H. Hendry  
Fractionation in radiotherapy, Taylor & Francis, London (1987)
- (31) Kellerer A. M. and Rossi H. H., The theory of dual radiation action, *Curr. Topics Radiat. Res. Quarterly* 8, 85-158 (1972)
- (32) Roland B. Hawkins: *Radiat. Res.*, Vol. 140, No. 3, (1994),366-374.
- (33) Roland B. Hawkins: *Med. Phys.* 25(7), (1998), Part 1
- (34) Roland B. Hawkins: *Med. Phys.* 160(1), (2003), 61-69
- (35) 加瀬優紀：博士学位論文（東京工業大学），“組織等価比例計数管を用いた重粒子線ビームの線質測定と生物効果の推定”
- (36) Yuki Kase, et al: *Radiat. Res.* 166, (2006), 629-638
- (37) Russo S, Mirandola A, Molinelli S, Mastella E, Vai A, Magro G, et al. Characterization of a commercial scintillation detector for 2-D dosimetry in scanned proton and carbon ion beams. *Phys Med.* 2017;34:48–54. doi:10.1016/j.ejmp.2017.01.011.
- (38) Robertson D, Mirkovic D, Sahoo N, Beddar S. Quenching correction for volumetric scintillation dosimetry of proton beams. *Phys Med Biol* 2012;58:261–73. doi:10.1088/0031-9155/58/2/261.



- (39) Hirata Y, Watanabe K, Uritani A, Yamazaki A, Koba Y, Matsufuji N, et al. Correction of quenching effect of a small size OSL dosimeter using Eu:BaFBr and Ce:CaF<sub>2</sub>. *Radiat Meas* 2017;106:246–51. doi:10.1016/j.radmeas.2017.03.043.
- (40) Boon SN, van Luijk P, Schippers JM, Meertens H, Denis JM, Vynckier S, et al. Fast 2D phantom dosimetry for scanning proton beams. *Med Phys* 1998;25:464–75. doi:10.1118/1.598221.
- (41) S. Fetal, et al., *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A* 513 (2003) 42.
- (42) E. Seravalli, et al., *Physics in Medicine and Biology* 54 (2009) 3755.
- (43) J.H. Timmer, et al., A scintillating GEM for 2D-dosimetry in radiation therapy, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A* 478 (2002) 98.
- (44) A.V. Klyachko, et al., *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A* 628 (2011) 434.
- (45) F.A.F Fraga, L.M.S Margato, S.T.G Fetal, M.M.F.R Fraga, R Ferreira Marques, A.J.P.L Policarpo, Optical readout of GEMs, *NIMA*, 471, Issues 1–2, 2001, p 125-130,
- (46) F.M. Brunbauer et al 2018 *JINST* 13 T02006  
D Nichiporov et al 2016 *Phys. Med. Biol.* 61 2972
- (47) Takeshi Fujiwara et al 2016 *Jpn. J. Appl. Phys.* 55 106401
- (48) G.Charpak, R.Bouclier, T.Bressani, J.Favier, C.Zupancic: The Use of Multiwire Proportional counters To Select And Localize Charged Particles. *Nucl. Instr. Meth.* 62 (1968) 262-268.
- (49) A. Breskin, et al.: *Nucl. Instr. Meth.* 124 (1974) p.189
- (50) A.OED: Position-Sensitive Detector With Microstrip Anode For Electron Multiplication With Gases. *Nucl. Instr. Meth.* A263 (1988) 351-359
- (51) F.Sauli: Development of High Rate MSGCs: overview of results from RD-28. *Nucl. Physics B (Proc. Suppl)* 61B (1988) 236-243.
- (52) Fabio Sauli: The gas electron multiplier (GEM): Operating principles and applications. *Nucl. Instr. Meth.* A805 (2016) 2-24.
- (53) Glenn F.Knoll: *Radiation Detection and Measurement*.
- (54) A.Von Engel: in *Handbuch der Physik*. Vol.21, S.Flugge(ed.), Springer-Verlag, Berlin, 1956, p.504
- (55) Hiroyuki Takahashi, Yuki Mitsuya, Takeshi Fujiwara, Takashi Fushie: Development of a glass GEM. *Nucl. Instr. Meth. A* 724 (2013) 1–4
- (56) Yuki Mitsuya, Takeshi Fujiwara, Takashi Fushie, Tatsuyuki Maekawa, Hiroyuki Takahashi: Development of large-area glass GEM. *Nucl. Instr. Meth. A* 795 (2015) 156–159.
- (57) Hiroyuki Takahashi, Yuki Mitsuya, Takeshi Fujiwara, Takashi Fushie: Development of a glass GEM. *Nucl. Instr. Meth. A* 724 (2013) 1–4

- (58) U. Titt, A. Breskin, R. Chechik, V. Dangendorf, H. Schmidt-Boëcking, H. Schuhmacher: A time projection chamber with optical readout for charged particle track structure imaging. *Nucl. Instr. Meth. A* 416 (1998) 85—99.
- (59) M. SUZUKI, A. BRESKIN, G. CHARPAK, E. DAUBIE, W. DOMINIK, J.-P. FABRE, J. GAUDEAN, F. SAULI, D. SAUVAGE, P. STROCK and T. ZELUDZIEWICZ: ON THE OPTICAL READOUT OF GAS AVALANCHE CHAMBERS AND ITS APPLICATIONS. *Nucl. Instr. Meth. A* 263 (1982) 7-242.
- (60) D Nichiporov, L Coutinho and A V Klyachko: Characterization of a GEM-based scintillation detector with He–CF<sub>4</sub> gas mixture in clinical proton beams. *Phys. Med. Biol.* 61 (2016) 2972.
- (61) F.A.F. Fraga, L.M.S. Margato, S.T.G. Fetal, M.M.F.R. Fraga, R. Ferreira Marques, A.J.P.L. Policarpo, B. Guerard, A. Oed, G. Manzini, T. van Vuure: CCD readout of GEM-based neutron detectors. *Nucl. Instr. Meth. A* 478 (2002) 357–361
- (62) JC Yanch, XL Zhou, and GL Brownell. A Monte Carlo investigation of the dosimetric properties of monoenergetic neutron beams for neutron capture therapy. *Radiat Res*, 126(1):1–20, 1991.
- (63) M. Harada et al. *J. Nucl. Material* 343, 197 (2005)
- (64) S. Yonai et al. *Med Phys.* 39, 5028-39 (2012)
- (65) Carter et al. *J. Nucl. Med* (2019) (<https://www.paradigm-dose.rog>)
- (66) Furuta et al. *Phys. Med. Biol.* 62, 4798-4810 (2017)
- (67) T. Sato, R. Watanabe and K. Niita, “Development of a calculation method for estimating the specific energy distribution in complex radiation fields”, *Radiat. Prot. Dosim.* 122, 41-45 (2006).
- (68) T. Sato, Y. Kase, R. Watanabe, K. Niita and L. Sihver, “Biological dose estimation for charged-particle therapy using an improved PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model”, *Radiat. Res.* 171, 107-117 (2009).
- (69) 大田郁夫: 修士論文 (九州大学), “加速器による中性子捕捉療法のための中性子場の研究”
- (70) 核データ研究グループ ホームページ: [https://www.ndc.jaea.go.jp/jendl/j40/J40\\_J.html](https://www.ndc.jaea.go.jp/jendl/j40/J40_J.html)
- (71) IAEA (International Atomic Energy Agency): “Current status of neutron capture therapy”, IAEA-Techdoc-1223
- (72) JAERI (Japan Atomic Energy Research Institution), 山本哲哉 他 : “JRR-4 熱外中性子ビームの in vitro 生物学的効果”, (2002)
- (73) AIST 人体寸法データベース 1991-92
- (74) Manjeet Chadha M.D, et al: “Boron Neutron-Capture Therapy (BNCT) for Glioblastoma Multiforme (GBM) Using the Epithermal Neutron Beam at the Brookhaven National Laboratory”, Presented at the 38th Annual Meeting of The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology, October 1996, Los Angeles, CA.
- (75) Tooru Kobayashi, Kenji Kanda: *Radiation Research* 91,(1982), 77-94
- (76) Hironori Horiguchi, et al.: *Journal of Radiation Research*, 56, (2015),382–390

- (77) Tatsuhiko Sato, et al: Radiation Research 171(1),(2009),107-117
- (78) Tatsuhiko Sato, Yoshiya Furusawa: Radiation Research 178(4), (2012),341-356
- (79) M. M. R. Fraga, C. C. Bueno, J. A. C. Gonçalves, F. A. F. Fraga, R. Ferreira Marques, and A. J. P. L. Policarpo. IEEE Trans. Nucl. Sci. 48 (3) (2001) 330.
- (80) M. M. F. R. Fraga, F.A.F Fraga, S. T. G. Fetal, L. M. S. Margato, R. Ferreira Marques, A. J. P. L. Policarpo. Nucl. Instr. Meth. A 504 (2003) 88-92.
- (81) BU52LN 製品情報ページ : “<https://www.bitran.co.jp/ccd/product/bu50/bu52.html>”
- (82) D Bolst, L T Tran, S Guatelli, N Matsufuji and A B Rosenfeld, IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 1154 (2019) 012003, doi: 10.1088/1742-6596/1154/1/012003
- (83) Fukumura et al., Proc. of the 1995 Symp. on Nucl. Data (JAERI-Conf 96-008), 248 (1996)
- (84) 福村明史、重粒子線がん治療における吸収線量評価に関する研究、東北大学博士論文 (1999)
- (85) 松藤成弘 他、"治療用高エネルギー重粒子線の線質に関する研究 ", NIRS-M-137, HIMAC Report, HIMAC-025 (2000)
- (86) Image J ホームページ: <https://imagej.nih.gov/ij/>