HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	金属球マーカーから放射される共振周波数を備えた球面イオン音響波（SPIRE）を用いた陽子線飛程のin vivo測定法に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	髙栁, 泰介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14549号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81925
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Taisuke_Takayanagi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医理工学）　氏 名　髙栁　泰介

学 位 論 文 題 名

金属球マーカーから放射される共振周波数を備えた球面イオン音響波(SPIRE)を用いた
陽子線飛程の *in vivo* 測定法に関する研究
(Studies on *in vivo* Proton Range Verification Methodology using Spherical Ionoacoustic Waves with Resonant Frequency (SPIRE) emitted from Fiducial Spherical Metal Markers)

【背景と目的】腫瘍に対する高い線量集中性から、がん治療において陽子線治療の期待が高まっている。しかしながら、陽子線飛程の不確定性が腫瘍周辺への照射マージン付与を要求し、線量集中性の利点を相殺する点が課題となっている。このため、陽子線治療では、飛程の *in vivo* 測定、すなわち飛程検証の実現が求められている。陽子線照射に伴う媒質の断熱膨張によって生じる超音波を観測し飛程を推定するイオン音響法は、安価な音響検出器で観測システムを構成可能な点から、飛程検証の実現手段として注目を集めている。

イオン音響法の臨床適用に向けては、音波強度の増強、及び検出感度の改善が課題となっている。本研究では、画像誘導放射線治療のために標的近傍へ刺入される金球マーカーに着目し、イオン音響法の課題解決の糸口となる物理現象として、陽子線照射時に金球マーカーから放射される共振周波数を備えた球面イオン音響波（spherical ionoacousitc wave with resonant frequency, SPIRE）の存在を予測した。本論文では、数値計算及びビーム照射試験に基づく SPIRE 放射現象の実証と、SPIRE 放射現象を応用した新しい飛程検証法（SPIRE 法）の提案を目的とする。

【対象と方法】金の材料特性は、周囲の生体組織と比較して、陽子線照射時に金球マーカーが強い音源として機能することを示唆している。本論文では、最初に金球マーカーからの SPIRE の放射現象と SPIRE の物理的特性を波動方程式から導出し、数値計算による検証をおこなった。数値計算では、臨床で用いられる直径 2mm の金球マーカーを一様な水中に設置して 60MeV 及び 100MeV の陽子線ペンシルビームを照射し、SPIRE 放射現象の再現を試みた。SPIRE を飛程検証に活用するためには、SPIRE と陽子線飛程との関連性を明らかにする必要がある。そこで、金球マーカーの設置深さをパラメータとし、金球マーカー位置での残余飛程 R_{res} を変えながら SPIRE の挙動を評価した。イオン音響の発生条件である熱閉じ込めと圧力閉じ込めを満たすため、陽子線の時間波形は標準偏差 100-500ns のガウス分布と仮定した。音波の発生及び伝搬の計算には、k-space 法に基づいて音響粒子の速度と密度の一階の微分方程式を解く k-Wave を用いた。音源項への入力に求められる陽子線線量の空間的分布は、モンテカルロ法に基づく粒子輸送計算コード Geant4 を用いて計算した。

さらに、本論文では、京都大学の固定磁場強収束加速器（Fixed-Field alternating gradient Accelerator, FFA）から出射されるパルス状の 100MeV 陽子線ペンシルビームを水中に設置した直径 2 mm の金球マーカーに照射し、数値計算と同様に SPIRE 放射現象の観測を試みた。SPIRE の検出感度を向上させるため、焦点をマーカーに合致させ周波数特性を SPIRE の周波数に合致させたハイドロフォン Large focused hydrophone(LFH)と、SPIRE の周波数を中心としたバンドパスフィルターを備えた電荷感応型信号増幅器を開発し、SPIRE の観測に用いた。

【結果】数値計算により、金球マーカを発信源とした周波数 1.62MHz の球面波、すなわち SPIRE の放射が再現された。SPIRE の周波数は理論から予想される値と合致し、金球マーカの直径のみに依存した。SPIRE の放射現象は数十μs 間にわたって続き、強度は単調減少を示した。金球マーカーと検出器との距離が 20.6mm、金球マーカー位置での陽子線の残余飛程 R_{res}が 9 mm のとき、SPIRE の最大強度は 4.7×10^{-5}mPa/proton であり、水の断熱膨張によって発生するイオン音響波、所謂アルファ波の強度と同程度であった。陽子線のブラッグカーブ形状を反映し、金球マーカーが陽子線の飛程から 9mm 上流までに位置する（0mm＜R_{res}≦9mm）とき、SPIRE の強度は残余飛程 R_{res}に対し線形に変化することが分かった。

FFA を用いたビーム照射実験においても、同様に SPIRE 放射現象が観測された。ブラッグピーク線量が 0.4Gy となる臨床相当の照射条件下において、LFH で観測した SPIRE の強度は背景雑音（〜30mV）に対して最大 370mV であり、10 以上の信号-ノイズ比(SNR)を示した。また、SPIRE の周波数は 1.53MHz と理論値 1.62MHz に近い数値を示した。このとき、陽子線のスポットサイズは約 5 mm（1σ）であり、パルス幅が 21 ns（1σ）と 3 桁以上短いことを除けば FFA のビーム特性は臨床装置相当であった。数値計算と同様に、0mm＜R_{res}≦9mm とき SPIRE の強度は残余飛程 R_{res}に対し線形に増加することが観測された。相関係数は 11.7%/mm、計測毎の SPIRE の強度の再現性は 4.3%（1σ）であった。

【考察】数値計算や水ファントム測定により SPIRE の強度と残余飛程 R_{res}との相関係数を予め求めておくことで、観測した SPIRE の強度から *in vivo* で陽子線飛程を推定することができる。ビーム照射実験で得た計測の再現性と残余飛程 R_{res}と SPIRE の強度の相関係数に基づけば、この新しい飛程検証法である SPIRE 法は 0.4mm の精度で飛程を推定可能な見通しである。SPIRE 法の利点は、音源の位置と特定の周波数に焦点を合わせた観測システムを構築することで検出感度を改善できる点である。これを裏付けるように、開発した LFH は臨床相当の照射条件下で SPIRE を 10 以上の SNR で検出したが、対照実験として市販の広帯域ハイドロフォンで観測した条件では、背景雑音からの SPIRE の識別に平均化を必要とした。

残余飛程 R_{res}と SPIRE の強度の傾向は数値計算と実測とで良く一致したことから、両者の相関係数を数値計算により事前に求める事は可能と考えられる。臨床応用に向けては、人体といった不均質媒質中での音波伝搬の計算精度評価が今後の研究課題である。また、本研究では数値計算と実測との比較が相対比較に留まることから、絶対値での数値計算の精度評価が求められる。

SPIRE 法の臨床応用に向けては、高感度且つ指向性の低い音響検出器の開発も重要である。SPIRE のように高周波な球面波を観測対象とする場合、音源が焦点から僅かにずれると検出器の感度が大きく低下する。本研究で開発した LFH は 0.2 mm のセットアップ誤差で信号強度が 10%変化し、飛程推定精度が 1 mm 以上に低下することがわかった。動体追跡システムのマーカー追跡精度は±0.5 mm であるから、仮に LFH が動体追跡システムの観測データに基づいてマーカーの動きを追尾する機構を備えていたとしても、サブミリの精度で飛程を推定することは困難であることを示している。この問題に対しては、指向性を抑制するために、感度を保ったまま検出器を可能な限り小型化することが重要と考える。

【結論】本研究では、陽子線照射時に金球マーカーから放射される SPIRE 放射の存在を予測し、数値計算及びビーム照射試験に基づいて実証を行った。さらに、SPIRE 放射現象を応用した新しい飛程検証法（SPIRE 法）を提案し、サブミリでの飛程推定が可能であることを示した。SPIRE 法の臨床応用により、*in vivo* での陽子線の飛程推定が可能となり、陽子線治療の更なる高精度化と治療成績改善に貢献することが期待される。特に、リスク臓器に囲まれているために根治を狙った大線量照射が困難な難治性がん（例えば、膵臓がん）治療に適用し、治療成績の改善に貢献することが期待される。