



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
Author(s)	高柳, 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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14549
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/84594
Type	doctoral thesis
File Information	Taisuke_Takayanagi.pdf



学 位 論 文

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)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

高柳 泰介

学 位 論 文

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)

2021 年 3 月

北 海 道 大 学

高柳 泰介

目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
1 緒言.....	3
1.1 背景と動機.....	3
1.1.1 陽子線治療の概要.....	3
1.1.2 スキャニング法の特徴と課題.....	4
1.1.3 動体追跡法による腫瘍位置不確定性の改善.....	6
1.1.4 飛程検証の実現手段と概要.....	7
1.1.5 飛程検証におけるイオン音響法の特徴と課題.....	9
1.2 研究目的.....	12
1.3 本論文の概要.....	12
略語表.....	16
2 研究方法.....	17
2.1 SPIRE 放射現象とその特性の導出.....	17
2.2 数値計算による SPIRE 放射現象の実証.....	20
2.2.1 <i>k-space</i> 法の概要.....	20
2.2.2 計算体系.....	22
2.2.3 <i>Geant4</i> を用いたエネルギー付与分布の計算.....	24
2.2.4 数値計算のパラメータ.....	26
2.3 ビーム照射試験による SPIRE 放射現象の実証.....	27
2.3.1 実験体系.....	27
2.3.2 SPIRE の観測に特化した計測システムの開発.....	30
2.3.3 数値計算との絶対値比較、及び音響検出器のクロス校正.....	31
2.3.4 線量測定.....	31
3 研究結果.....	32
3.1 数値計算の結果.....	32
3.1.1 陽子線のイオン音響波と SPIRE の物理特性.....	32
3.1.2 SPIRE のビームパルス幅依存性.....	35
3.1.3 SPIRE の残余飛程依存性.....	38
3.2 ビーム照射実験の結果.....	41
3.2.1 SPIRE 計測システムの特性評価.....	41

3.2.2	線量測定によるビーム特性の確認.....	43
3.2.3	金球マーカーから放射される SPIRE の観測.....	45
3.2.4	SPIRE 強度と陽子線の残余飛程との相関関係の観測.....	48
4	考察.....	51
4.1	数値計算の妥当性.....	51
4.1.1	SPIRE の周波数のマーカー径依存性.....	51
4.1.2	SPIRE の強度の陽子線パルス幅依存性.....	52
4.2	SPIRE 放射を利用した飛程検証法 (SPIRE 法) の提案.....	53
4.3	TOF 法に対する SPIRE 法の利点.....	55
4.4	SPIRE 法の制限と臨床での具体的な運用方法.....	57
4.5	SPIRE 法の飛程推定誤差.....	60
4.5.1	SPIRE 測定 of 再現性に起因する誤差.....	60
4.5.2	スポット位置変動に起因する誤差.....	61
4.5.3	水中での音波減衰に起因する誤差.....	62
4.5.4	音響検出器のセットアップに起因する誤差.....	62
4.6	類似研究との比較.....	63
4.7	SPIRE 法の臨床適用に向けた課題と展望.....	64
4.7.1	加速器への要望.....	64
4.7.2	絶対値、及び不均質媒質中での数値計算精度の検証.....	66
4.7.3	音響検出器への要望.....	70
5	総括および結論.....	72
	謝辞.....	75
	引用文献.....	77

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Masanori Kitaoka, Mehmet Burcin Unlu, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato, Lei Xing and Taeko Matsuura

A novel range-verification method using ionoacoustic wave generated from spherical gold markers for particle-beam therapy: a simulation study

Scientific reports, volume 9, Article number: 4011 (2019)

2. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Yuta Nakamura, Mehmet Burcin Unlu, Yasutoshi Kuriyama, Tomonori Uesugi, Yoshihiro Ishi, Nobuki Kudo, Masanori Kobayashi, Kikuo Umegaki, Satoshi Tomioka and Taeko Matsuura

On-line range verification for proton beam therapy using spherical ionoacoustic waves with resonant frequency

Scientific reports, volume 10, Article number: 20385 (2020)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato, and Taeko Matsuura
Simulation studies of a proton range-verification method using ionoacoustic wave generated from spherical gold fiducials

日本医学物理学会（第 117 回学術大会）， 2019 年 4 月 11-14 日・パシフィコ横浜

2. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Yuta Nakamura, Mehmet Burcin Unlu, Yasutoshi Kuriyama, Tomonori Uesugi, Yoshihiro Ishi, Kikuo Umegaki, Hiroki Shirato and Taeko Matsuura

Development of a proton range-verification method using ionoacoustic waves generated from spherical metal markers

国際粒子線治療共同グループ（PTCOG 58）， 2019 年 6 月 10-15 日・英国マンチェスター

3. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Yuta Nakamura, Mehmet Burcin Unlu, Yasutoshi Kuriyama, Tomonori Uesugi, Yoshihiro Ishi, Nobuki Kudo, Masanori Kobayashi, Kikuo Umegaki and Taeko Matsuura

Resonant ionoacoustic measurement under clinical dose: A study toward online range verification

米国医学物理士学会 (Joint AAPM/COMP meeting 2020) , 2020年7月12-16日・オンライン開催

4. Taisuke Takayanagi, Tomoki Uesaka, Yuta Nakamura, Mehmed Burcin Unlu, Yasutoshi Kuriyama, Yoshihiro Ishi, Tomonori Uesugi, Nobuki Kudo, Masanori Kobayashi, Kikuo Umegaki, and Taeko Matsuura

Measurement of resonant ionoacoustic wave in fixed-field alternating gradient accelerator for particle beam range verification

国際粒子線治療共同グループ (PTCOG 2020) , 2020年9月13-14日・オンライン開催

1 緒言

1.1 背景と動機

1.1.1 陽子線治療の概要

放射線治療は、通院治療を可能とし生活の質（Quality of life, QOL）を高く維持できることから、がん治療に広く選択されている。特に近年では、従来利用されてきた X 線治療と比較して標的への高い線量集中が得られ、高い治療効果が期待できることから、陽子線治療を選択する患者が増加している（<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>）。

陽子線は高エネルギー水素原子核の粒子束であり、X 線と同様のがん治療にとって必須の性質である物質に対する電離作用を備える。Fig. 1 にも示すように、陽子線が人体等の媒質に照射されると、運動エネルギーを自身の通過経路上に付与し、最終的に全ての運動エネルギーを失って停止する。Bethe と Bloch の式からも推測されるように、陽子線の阻止能は運動エネルギーの減少に伴って増大することから、陽子線の停止直前にはブラッグピークと呼ばれる高線量領域を形成する（Berger *et al.* 1993）。このとき、陽子線の停止位置は「飛程」と称し、陽子線と媒質原子核との非弾性散乱過程で生じた 2 次中性子による僅かな成分を除けば、飛程の下流側では付与線量がゼロとなる。飛程は陽子線の入射エネルギーによって変化し、水中では 70 MeV、220 MeV のときそれぞれ約 40 mm、300 mm となる。

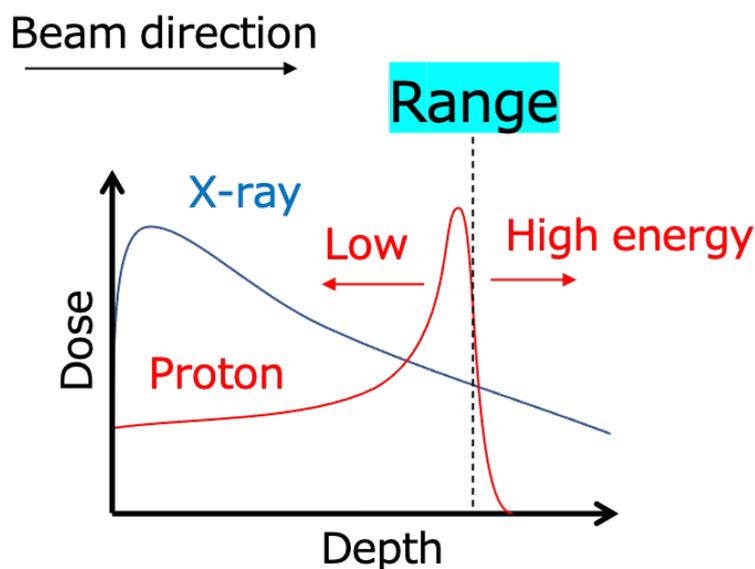


Figure 1. 陽子線と X 線の線量分布

一般に放射線治療では、腫瘍周囲の健康な組織を放射線被曝から完全に保護することは困難であり、潰瘍や肺炎などの副作用のリスクがある。しかしながら、Fig.2にも示すように、陽子線治療はこのようなブラッグピークと飛程の特性を活かし、腫瘍の位置に応じて陽子線の入射エネルギーを調整することで、線量を腫瘍に限定し従来の X 線治療と比較して周囲の健康な組織を保護することができる (Chu *et al.* 1993, Pedroni *et al.* 1995, and Toramatsu *et al.* 2013)。

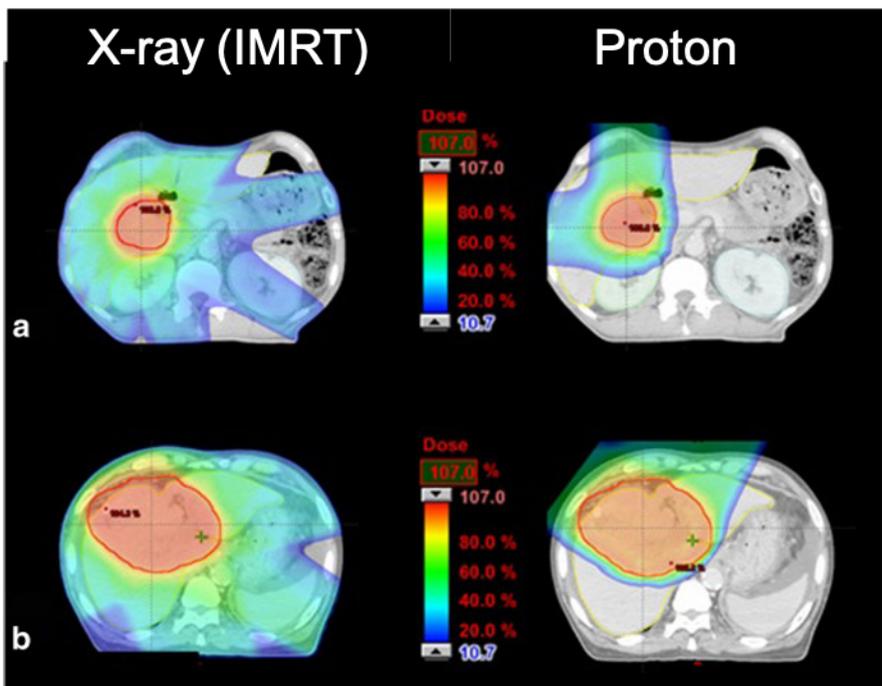


Figure 2. X 線治療 (Intensity modulated radiotherapy, IMRT) と陽子線治療の線量分布の比較 (Toramatsu *et al.* 2013)

1.1.2 スキャニング法の特徴と課題

健康組織の更なる被曝低減を目指し、近年、陽子線の照射技術としてペンシルビームスキャニング法 (以下、スキャニング法) が実用化された (Smith *et al.* 2009)。Fig.3 に示すように、スキャニング法では、標的内外の 3 次元空間上に「スポット」と呼ばれる仮想的な点を複数配置し、陽子線の進行方向に対し垂直な方向 (横方向) へガウス分布状に広がった細径の陽子線 (2-10 mm (1σ)) を、各スポットに対して順番に照射していく。各スポットに付与された線量を重ね合わせることで、最終的に腫瘍形状に合致した線量分布が形成される。腫瘍に均一な線量分布を付与するために必要となる各スポットへの照射線量は、治

療計画ソフトウェア (Treatment planning software, TPS) 等を用いて最適化される。陽子線治療の黎明期より用いられてきた散乱体照射法 (Chu *et al.* 1993) と比較し、更なる線量集中性の改善が期待できることから、スキャンニング法は新設の治療施設で広く採用されている。

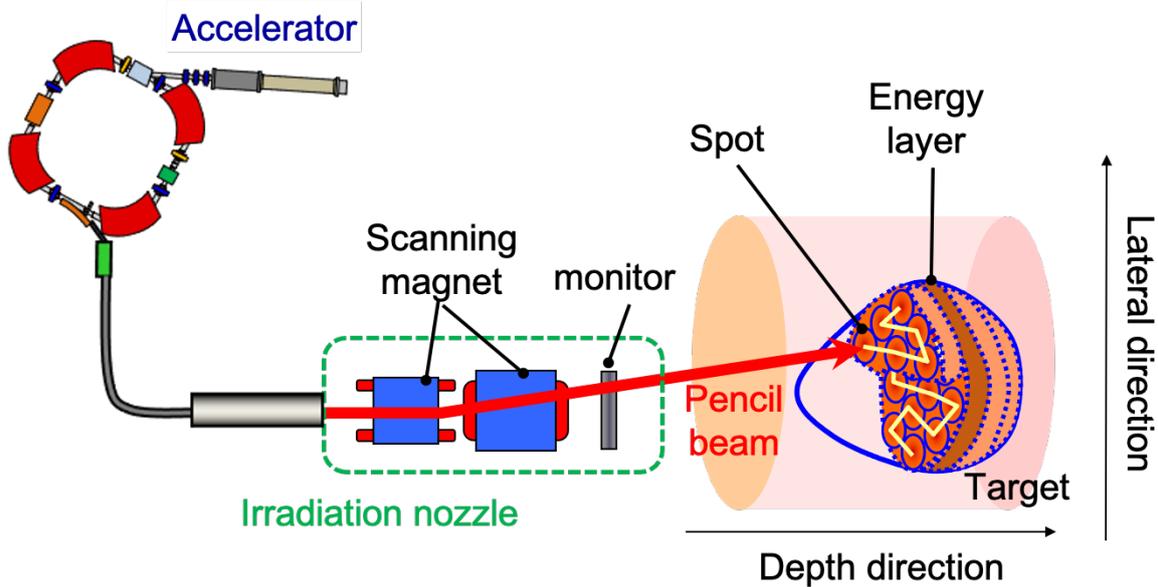


Figure 3. 陽子線のペンシルビームスキャンニング法の概要図

スキャンニング法では、横方向のスポット位置変更は、照射装置内に設置された2対の走査電磁石への励磁電流を調整し、陽子線に偏向を加えることで実施される。また、陽子線の進行方向 (深さ方向) へのスポット位置変更は、加速器、もしくは加速器と照射装置とを結ぶビーム輸送系に設置されたエネルギーディグレーダにより陽子線の入射エネルギーを変更することで実施される。なお、現在臨床では、高エネルギー陽子線発生装置、すなわち加速器としてシンクロトロン、サイクロトロン及びシンクロサイクロトロンが一般的である。これらに加えて、近年では、システムの小型化や陽子線の大強度化に利することから、レーザープラズマ加速器 (Haffa *et al.* 2019)、誘電壁加速器 (Dielectric wall accelerator, DWA) (Caparosa *et al.* 2008)、固定磁場強収束加速器 (Fixed-Field alternating gradient Accelerator, FFA) (Kuriyama *et al.* 2011 and Ishi *et al.* 2015) といった新しい原理の加速器が提案され、臨床適用に向けて研究が進められている。

1.1.3 動体追跡法による腫瘍位置不確定性の改善

腫瘍に対するスキヤニング法の線量集中性は、治療中における

- 1) 腫瘍位置の不確定性
- 2) 陽子線飛程の不確定性

に大きく依存する (Paganetti 2012)。言い換えると、これらの不確定性は、スキヤニング法の利点である線量集中性を損なう可能性がある。

Fig. 4 は、スキヤニング法によって形成される 2 次元空間上の線量分布を示す。Fig. 4(a) のように、標的が静止している場合には一様な線量分布が形成される。一方、Fig. 4(b) と Fig. 4(c) のように、呼吸などによって標的に動きがある場合には、線量分布の乱れ、インタープレイエフェクトが生じることが報告されている (Bert *et al.* 2008)。

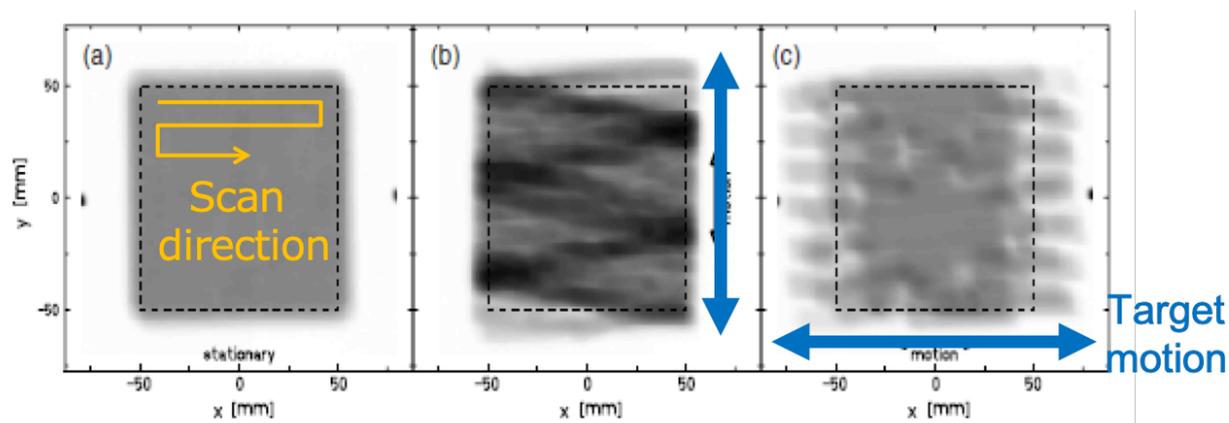


Figure 4. 放射線感応フィルムを用いたインタープレイエフェクトの測定結果 (Bert *et al.* 2008)。色の濃い部分ほど高線量であることを示している。

こうした、スキヤニング法の線量集中性に制限を与える第 1 の要因、腫瘍位置の不確定性に関しては、近年、画像誘導技術の進歩によって ~1 mm の精度での監視が可能となった。Fig. 5 に示すように、腫瘍内または近傍に刺入された金属マーカーを 2 対の X 線撮像装置 (X 線管と Flat panel detector, FPD) で透視することにより、腫瘍の 3 次元位置をリアルタイムに監視する方法が一般的である (Giebeler *et al.* 2009, Habermehl *et al.* 2013 and Fujii *et al.* 2017)。こうした手法を動体追跡法と称す。動体追跡法を適用し、マーカーが所定の領域内に存在するときのみビーム照射を許可 (ゲーティング照射) することで、呼吸等の生体運動に伴って移動する腫瘍に対し常に同じ位置で陽子線を照射することが可能になる

(Bert and Durante 2011, and Kanehira *et al.* 2017)。形状や材質が異なるさまざまなマーカー（形状：球、コイルなど。材質：金、鋼など）が使用され、腫瘍の部位と照射戦略に応じて選択される (Habermehl *et al.* 2013)。

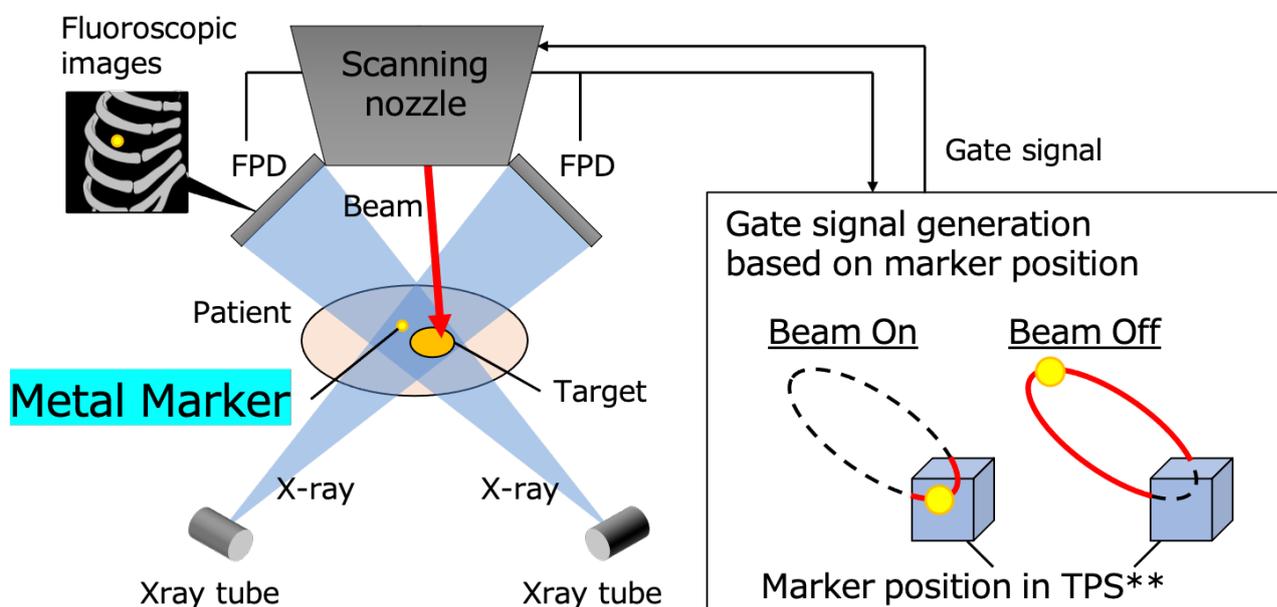


Figure 5. 動体追跡法の概要図

1.1.4 飛程検証の実現手段と概要

現在、人体中における陽子線の飛程を直接可視化する手段はない。したがって、陽子線の飛程は TPS の線量計算、つまりシミュレーションに完全に依存している。TPS によるシミュレーションは患者のコンピュータ断層撮影 (Computed tomography, CT) 画像上で実施され、各ボクセルの CT 値を陽子線の水等価厚に変換することで体内の線量分布が計算される。しかしながら、線量計算に用いられる CT 値-阻止能の変換テーブルには患者や臓器毎のバラつきがあるために、飛程の計算には最大で約 3.5% の誤差が生じることが報告されている (Yang *et al.* 2012)。これが、スキヤニング法の線量集中性に制限を与える第 2 の要因、飛程の不確定性である。こうした飛程の不確定性に対しては、現状、標的内の線量不足を防ぐために照射マージンをつけることが推奨されている (Fig. 6)。これは、標的の周辺に余分な被曝を生じ、スキヤニング法の利点である高い線量集中性を損なうこととなっている。

飛程の不確定性を抑制するためには、飛程を *in vivo* で測定すること、つまり飛程検証が最も直接的かつ有効であり、過去 10 年以上に渡って盛んに検討されてきた。飛程検証の実現手段としては、陽子線の通過経路に発生する陽電子放射核の断層撮影 (Positron emission tomography, 以下、PET 法) (Knopf and Lomax 2013)、即発ガンマ線放射核の位置検出 (Prompt gamma-ray detection, 以下、PG 法) (Polf *et al.* 2009)、および陽子線からの線量付与に伴う断熱膨張によって発生する音響信号の検出 (イオン音響法) (Jones *et al.* 2014)、といった 3 つの主要なアプローチがある。それぞれ実現に向けて活発な研究が行われているが、確立された手法は未だ存在しない。

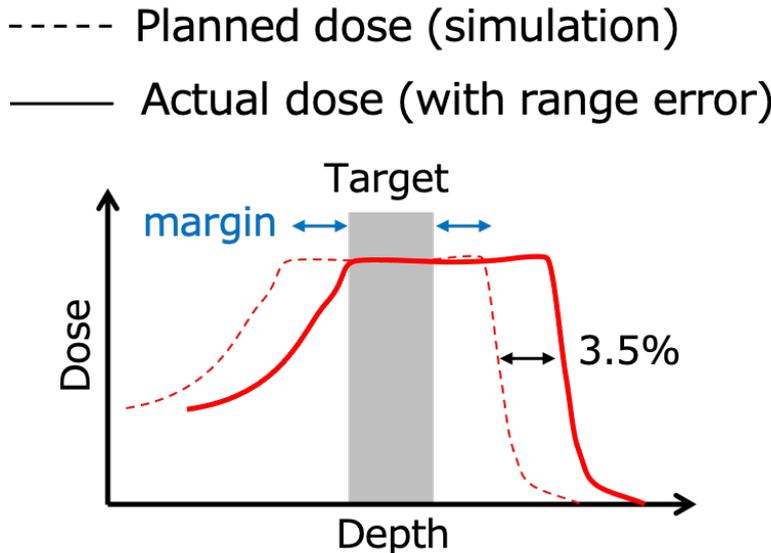


Figure 6. 飛程の不確定性と治療への影響を示す模式図

Fig. 7 は、先行研究で報告された PG 法と PET 法による飛程検証システムである (Xie *et al.* 2017 and Ferrero *et al.* 2018)。陽子線治療では、治療中、陽子線と媒質中の原子核 (酸素や炭素原子核) との非弾性散乱過程により様々な不安定核が生成する。PG 法は、MeV オーダーの即発ガンマ線の飛来方向を捉えることで、生成した即発ガンマ線放射核の位置を測定し、即発ガンマ線放射核の空間分布から陽子線の飛程を推定する。ガンマ線の飛来方向を検出するために、アレイ型の放射線検出器とコリメータとを組み合わせた計測システムや、コンプトンカメラが検討されている。一方、PET 法は対消滅ガンマ線を検出することで、生成した陽電子放射核の位置を測定し、陽電子放射核の空間分布から陽子線の飛程を推定する。対消滅ガンマ線の同時計測には、PET カメラが用いられる。

これら 2 つは、飛程検証技術としては最も盛んに検討が進められてきた手法である。しかしながら、高価で複雑なガンマ線検出器を必要とすることから、普及に向けては課題が多い。

加えて PG 法では、高エネルギーガンマ線の検出や遮蔽が困難なために、十分な信号-ノイズ(Signal-noise, SN) 比と空間分解能が得られない課題がある。PET 法に関しては、即発ガンマ線がバックグラウンドノイズとなるために治療中の飛程検証が困難な課題がある。また、媒質原子核との非弾性散乱過程が飛程近傍でゼロになるために、飛程を直接観測することが困難な点が挙げられる (Knopf and Lomax 2013)。

さらに、PET 法と PG 法に共通する最も重要な課題として、ガンマ線検出器が大型であり、かつコリメータやシンチレータといった構成要素の物質量が大きいことが挙げられる。この事実は、スキニング法の第 1 の不確定性の改善に必須の技術である、動体追跡法などの IGRT システムとの併用が困難であることを示唆している。

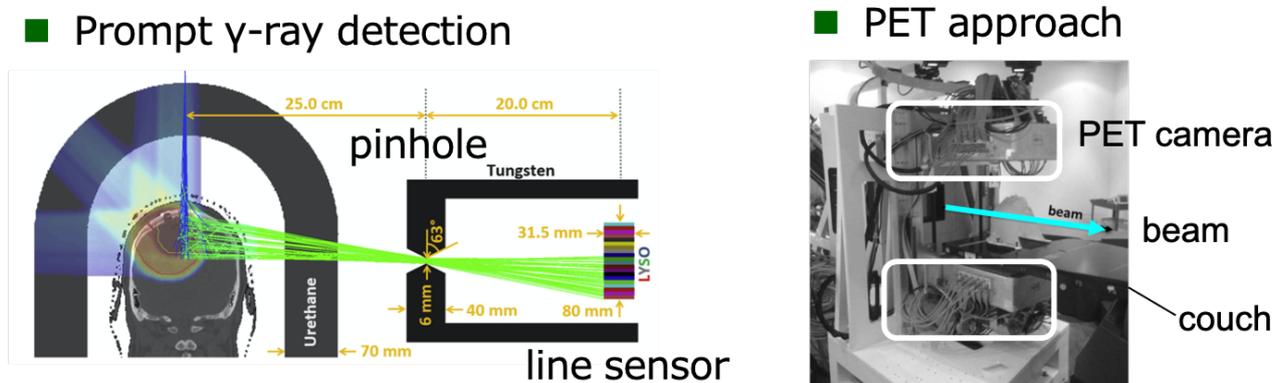


Figure 7. 左図：PG 法を用いた飛程検証システム (Xie *et al.* 2017)、
右図：PET 法を用いた飛程検証システム (Ferrero *et al.* 2018)

1.1.5 飛程検証におけるイオン音響法の特徴と課題

イオン音響法は、マイクロ秒オーダーの短パルス陽子線照射に伴う媒質の断熱膨張によって生じる衝撃波、すなわちイオン音響を利用した飛程検証法である。歴史的に、イオン音響は深海におけるニュートリノ検出 (Resvanis 1999)、及び高エネルギー素粒子物理学の粒子検出 (Askariyan *et al.* 1979) のために研究されてきた。Fig. 8 に示すように、飛程検証における最も一般的な利用方法は、ビーム照射開始時刻から検出器への音波の到達時刻までの時間差と、媒質中の音速に基づいてブラッグピーク位置を逆算するもので、これを Time of flight (TOF) 法と称す (Jones *et al.* 2014 and Lehrack *et al.* 2017)。線量の高い領域ほど、発生するイオン音響の強度は増加する。従って、不安定核の生成断面積に依存する PET 法

と PG 法に対し、ブラッグピークを直接捉えることができる点でイオン音響法は有利である。さらに、検出システムをガンマ線検出器と比較して小さな音響検出器(ハイドロフォン)で構成可能であり、IGRT システムとの併用を期待できる。

陽子線治療応用においては、均質な水媒体 (Terunuma *et al.* 2007, Jones *et al.* 2014, Ahmad *et al.* 2015 and Kipergil *et al.* 2017) と、前立腺癌および肝臓癌患者 (Jones *et al.* 2018) について数値計算ベースでイオン音響の挙動解析が行われた。また、線形加速器 (Sulak *et al.* 1979)、タンデム加速器 (Assmann *et al.* 2015)、シンクロトロン (Hayakawa *et al.* 1988, Hayakawa *et al.* 1989, Tada *et al.* 1991 and Hayakawa *et al.* 1995)、レーザープラズマ加速器 (Haffa *et al.* 2019)、医療用アイソクロナスサイクロトロン (Jones *et al.* 2015)、および医療用シンクロサイクロトロン (Lehrack *et al.* 2017) などの臨床装置を含む実験的研究が実施され、オンライン飛程検証の実現に向けて肯定的な結果が示された。

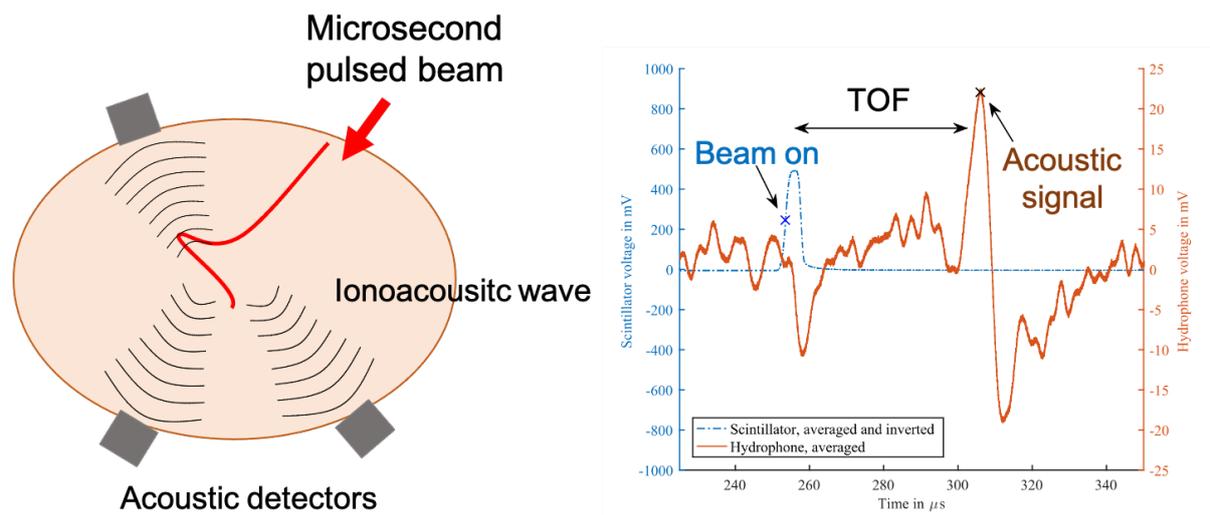


Figure 8. 左図：イオン音響の概要、
右図：イオン音響の TOF の観測結果 (Lehrack *et al.* 2017)

しかしながら、Fig. 9 に示すように、現在臨床で使用されている照射装置のビーム性能下では、発生する音波の強度がミリパスカルのオーダーと低い課題があった。SN 比を改善し明瞭なイオン音響の波形を得るためには、繰り返し測定による信号の平均化を必要とすることが報告されている (Jones *et al.* 2015 and Lehrack *et al.* 2017)。Lehrack らの検討によれば、あるスポットに照射したペンシルビームに対して ± 0.5 mm、 ± 1 mm の飛程推定精度を得るためには、ブラッグピーク線量でそれぞれ 10 Gy、7 Gy の照射線量が要求される。

Lehrack らが研究で使用した臨床用のシンクロサイクロトンは 1 パルスあたりの照射線量が約 10 mGy であるため、平均化回数はそれぞれ 1000 回、700 回となる。

Zhu らは、臨床で使用されるスキャニング照射装置では、1 回の最大照射線量がビームエネルギーに応じて 1.6 から 4.4 cGy に設定されていることを報告している (Zhu *et al.* 2013)。ただし、これは照射装置の安定性 (スポット位置、スポット線量のバラつき) に伴う線量一様度の低下をリペイント照射によって改善するため低く制限された数値である。私の経験によれば、標的に対し 2 Gy の一様な線量分布を形成する場合、1 つのスポット対し ~10 回のリペイントが実施されることがある。したがって、1 スポットあたりの照射線量は、実際には最大で 0.1 Gy のオーダーとなる。Lehrack の検討によれば、イオン音響の測定に基づいて ± 1 mm の飛程推定精度を得るためには、臨床線量の 100 倍程度のビーム照射が要求されることになる。

以上のように、臨床線量を大きく超える線量を照射しなければ、イオン音響を用いた飛程検証は困難であった。このような事実が、PET 法および PG 法と比較して臨床応用に向けたイオン音響法の検討が遅れている事の原因となっている。

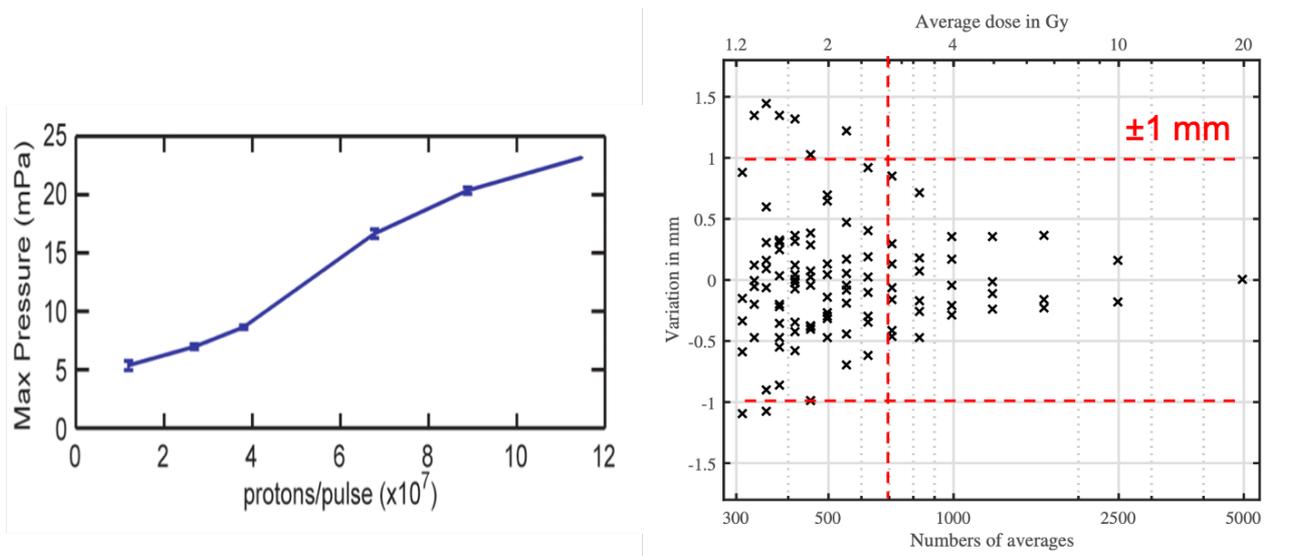


Figure 9. 左図：イオン音響の圧力の測定結果 (Jones *et al.* 2015)、右図：TOF 法における信号の平均化回数と飛程推定関係 (Lehrack *et al.* 2017)

1.2 研究目的

このように、イオン音響を活用した飛程検証の臨床適用に向けては、付与線量あたりのイオン音響強度の増強、あるいは検出感度の改善が必須であり、最大の課題となっている。

このような背景において、本研究では、動体追跡法といった画像誘導放射線治療のために標的近傍へ刺入される金属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りうる物理現象として、陽子線の照射時に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 (Spherical ionoacoustic wave with resonant frequency, SPIRE)」の存在を予測した。

本論文の目的は、世界で初めてとなる数値計算及びビーム照射試験での 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) の提案である。

1.3 本論文の概要

まず、第 2 章 2.1 節において、金属球マーカーとその周辺の組織を流体とみなし、金属球マーカーからの SPIRE の放射現象と、SPIRE の物理的特性を流体の支配方程式から導出する。さらに、2.2 節に示す流体の支配方程式に基づく数値計算により SPIRE 放射の妥当性検証をおこなう。動体追跡法において腫瘍内又は腫瘍周辺に刺入される球形の金属マーカーは、治療中、周辺の生体組織と共に放射線被曝をうける。金属は生体組織に対して約 30 倍のグルネイゼン係数 Γ を備えることから、本研究では、金属マーカーが強力な音源となりうると思った。ここで、グルネイゼン係数 Γ とは、放射線の付与エネルギーから発生圧力への変換係数を示す無次元量である。なお、本研究では、臨床で広く用いられていることから、前提条件として金属マーカーの材質を金、形状を球とした。金と水は音響インピーダンスが大きく異なるため、発生した圧力波の大部分はマーカー内に閉じ込められ、互いに干渉して最終的には熱として失われる。しかしながら、マーカーを共振させる周波数を持つ波に関しては、マーカーの内部で長時間残存し、SPIRE として徐々にマーカーの外に放出されうる。

2.2 節に示す数値計算では、臨床で用いられる直径 2 mm の金球マーカーを一様な水中に設置して 60 MeV 及び 100 MeV 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。また、マーカーの径やビームのパルス幅といった計算パラメータを変更し、結果を比較することで、SPIRE の物理特性を分析した。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 の挙動を分

析した。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 100-500 ns 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 (Treeby and Cox 2010)。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 (Allison *et al.* 2014)。

さらに、第 2 章 2.3 節では、京都大学の FFA (Kuriyama *et al.* 2011 and Ishi *et al.* 2015) から出射される 100 MeV パルス陽子線を用いた、SPIRE 放射の観測実験を示す。FFA は将来的に粒子線治療への適用が期待される加速器の 1 つであり、SPIRE 放射に求められる短パルス且つ大強度での陽子線照射を可能とする。SPIRE の検出感度を向上させるため、焦点をマーカーに合わせ、さらに周波数特性を SPIRE の周波数に合致させたハイドロフォン Large focused hydrophone (LFH)を開発し、SPIRE の観測に用いた。また、計測の SN 比を改善するため、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 (チャージアンプ)を開発し、実験に用いた。

第 3 章 3.1 節には、第 2 章 2.2 節にて述べる数値計算の結果をまとめた。数値計算では、波動方程式から予測されるように金球マーカーを発信源とした特定周波数の球面波、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、金球マーカーの直径のみに依存した。SPIRE の放射現象はビーム照射後から数十 μ s 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 20.6 mm、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、検出器で観測される 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 9 mm 上流までに位置する ($0 \text{ mm} < R_{res} \leq 9 \text{ mm}$) 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明らかとなった。

第 3 章 3.2 節には、第 2 章 2.3 節にて述べる FFA を用いたビーム照射試験の結果をまとめた。FFA を用いたビーム照射実験においても、数値計算と同様に SPIRE 放射現象が観測された。ブラッグピーク線量が 0.4 Gy 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 (~ 30 mV) に対して最大 370 mV であり、10 以上の SN 比を示した。また、SPIRE の周波数は 1.53 MHz と理論値 1.62 MHz 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、パルス幅が約 20 ns (1σ) と短いことを除けば、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、 $0 \text{ mm} < R_{res} \leq 9 \text{ mm}$ のとき 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。

第4章では、数値計算とビーム照射実験で得られた SPIRE の特性に基づき、SPIRE を用いた新しい飛程検証法である SPIRE 法を提案し、臨床応用に向けた課題と今後の展望を示す。数値計算とビーム照射実験の結果より、金球マーカが飛程近傍に存在するとき、SPIRE の強度は、金球マーカ位置での陽子線の残余飛程 R_{res} に対し線形に増加することが明らかとなった。従って、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可能となる。この新しい飛程検証法である SPIRE 法は、ビーム照射実験で得た SPIRE 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、0.4 mm 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にある。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 SN 比で検出したが、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、観測した SPIRE の信号強度はノイズレベルであり、背景雑音からの SPIRE の識別に平均化を必要とした。

以上、第3章に示す研究結果と第4章に示す考察により、SPIRE を用いた新しい飛程検証法である SPIRE 法は、臨床応用が期待できるとの結論が得られた。将来において陽子線治療に適用された際には、飛程の不確定性を低減し、スキニング法の照射精度改善に大きく貢献することが期待される。特に、リスク臓器 (Organ at risk, OAR) 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、膀胱がん) に適用することで、治療成績の改善に貢献することが期待される。

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。SPIRE の強度と金球マーカ位置でのビームの残余飛程との相関関係について、数値計算と実測は相対傾向としてはよく一致していたものの、絶対値では依然差が見られる。SPIRE 法による飛程検証では、事前に残余飛程 R_{res} と SPIRE の強度との相関係数を求めておく必要があり、シミュレーションに絶対値での計算精度が求められる。そのため、音響検出器の高精度な校正手法の確立や、更なる数値計算の精度検証が求められる。

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追跡精度は ± 1 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の動きを追跡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。

本研究における SPIRE 観測の成功には、FFA の貢献も大きい。つまり、SPIRE 法の臨床適用には、短パルス且つ大強度の陽子線加速器が必須である。このような加速器を臨床応用するためには、加速器に蓄積した周回電荷量やビーム取り出し効率の変動を抑制する技術の開発が求められる。

略語表

本文中、及び図表中で使用した略語は以下の通りである。

BPC	Bragg peak chamber
CT	Computed tomography
DWA	Dielectric wall accelerator,
FFA	Fixed field alternating gradient accelerator
FPD	Flat panel detector
IDD	Integrated depth dose
IGRT	Image guided radiotherapy
IMPT	Intensity modulated proton therapy
IMRT	Intensity modulated radiotherapy
LFH	Large-focused hydrophone
MWIC	Multi wire ionization chamber
MRI	Magnetic resonance imaging
OAR	Organ at risk
PET	Positron emission tomography
PG	Prompt gamma-ray detection
PML	Perfectly matched layer
QOL	Quality of life
SN	Signal-noise
SPIRE	Spherical ionoacoustic wave with resonant frequency
TOF	Time of flight
TPS	Treatment planning software

2 研究方法

2.1 SPIRE 放射現象とその特性の導出

本項では、金球マーカーとその周辺組織を流体とみなし、金球マーカーからの SPIRE 放射現象と、その特性を流体の波動方程式から導出する。応力閉じ込めと熱閉じ込めが成立する極短時間に陽子線が照射される、つまり陽子線のパルス幅 σ_p が応力緩和時間 t_s 、及び熱伝達時間 t_{th} に対して十分小さい場合を考える。ここで、 t_s 、 t_{th} は以下の式で示される (Wang and Wu 2012)。

$$t_s = \frac{d_c}{v}, \quad t_{th} = \frac{d_c^2}{\alpha_{th}}, \quad (1)$$

d_c は加熱領域の空間的広さを示す特徴量であり、陽子線治療ではスポットサイズ(~ 5 mm)に相当する。 v 、 α_{th} はそれぞれ媒質の音速と熱伝導率である。Eq. 1 及び Tab. 1 に示す物性値より、水中での t_s 、 t_{th} はそれぞれ $3.3 \mu\text{s}$ 、 170 s と計算される。

Table 1. 水と金の物性値。 ρ : 密度, β : 体膨張係数, v : 音速, C_p : 定圧熱容量, Γ : グルネイゼン係数, Z : 音響インピーダンス, α_{th} : 熱伝導率.

	$\rho(\text{g/cm}^3)$	$\beta(\text{K}^{-1})$	$v(\text{m/s})$	$C_p(\text{J/K/kg})$	Γ	$Z(\text{Ns/m}^3)$	$\alpha_{th}(\text{m}^2/\text{s})$
Water (27°C)	1	210×10^{-9}	1500	4180	0.11	1.5×10^6	0.15×10^{-6}
Gold	19.3	42.6×10^{-9}	3240	128.8	3.47	6.3×10^7	128×10^{-6}

Fig. 10 は、球対称系で示した金球マーカーからの SPIRE 放射の概念図を示す。応力閉じ込めと熱閉じ込めが成立する条件下で陽子線が照射されると、金球マーカー内部で強い圧力波が発生する (Fig. 10(a))。このとき、陽子線からのエネルギー付与に伴う圧力上昇 $p_0(\vec{r}, t)$ は、次式で示される (Wang and Wu 2012, Jones *et al.* 2014 and Assmann *et al.* 2015)。

$$p_0(\vec{r}, t) = \Gamma E(\vec{r}, t). \quad (2)$$

ここで、 $E(\vec{r}, t)$ 、 $p_0(\vec{r}, t)$ はそれぞれ時刻 t における陽子線からの付与エネルギー、及び圧力上昇である。 Γ はグルネイゼン係数で、以下の式で示される無次元量である。

$$\Gamma = \frac{\beta v^2}{C_p}. \quad (3)$$

ここで、 β は体膨張係数、 C_p は定圧熱容量を示す。Tab. 1 に示す物性値より、金の Γ および ρ はそれぞれ水の 32 倍、19 倍である。これは、陽子線照射時において金球マーカーが強力な圧力源となりうることを示唆している。

Tab. 1 より、金と生体（≡水）との音響インピーダンス差は大きい。従って、金球マーカー内で発生した音波はマーカーと生体の境界で反射する。反射した波のほとんどは互いに相殺して短時間のうちに消失するものの、境界での圧力 $p(\vec{r}, t)$ が常にゼロとなる、すなわち境界で完全反射し、金球マーカーを共振させる音波に関しては、金球マーカー内で長時間生存しうる (Fig. 10(b)) 。

音波の全反射の条件を明らかにするため、金球マーカーの共振周波数を波動方程式から導出する。音源が存在する、すなわち陽子線照射に伴う圧力上昇 $p_0(\vec{r}, t)$ が生じているとき、圧力波の時間及び空間発展 $p(\vec{r}, t)$ は以下の波動方程式を満たす。

$$\nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = -\frac{1}{v^2} \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial p_0(\vec{r}, t)}{\partial t} \right). \quad (4)$$

一方、陽子線照射後の波動方程式は、音源項である Eq. 4 の右辺をゼロとして単純に

$$\nabla^2 p(\vec{r}, t) - \frac{1}{v^2} \frac{\partial^2 p(\vec{r}, t)}{\partial t^2} = 0 \quad (5)$$

と表される (Kalinichenki *et al.* 2001, Wang 2009, Jones *et al.* 2014 and Assmann *et al.* 2015)。マーカーを中心とした球対称の系では、周波数 f の圧力場は $p(\vec{r}, t) = p(r)e^{i2\pi ft}$ として変数分離される。ここで、 r はマーカーの中心を原点とした径方向の位置を示す。このとき、Eq. 5 は

$$\frac{\partial^2 p(r')}{\partial r'^2} + \frac{2}{r'} \frac{\partial p(r')}{\partial r'} + p(r') = 0, \quad (6)$$

と変形できる。ここで、

$$r' = \frac{2\pi f}{v} r \quad (7)$$

である。 v は金属球内の音速である。Eq. 6 の解のうち原点で有限のものは球 Bessel 関数であり、そのゼロ次は以下の式で表せられる。

$$p(r') \propto \frac{\sin(r')}{r'}. \quad (8)$$

金球マーカーの直径が φ_m のとき、金球マーカーと水との境界での完全反射の条件 $p(\pi f \varphi_m / v) = 0$ より、その共振周波数 f_{res} は

$$f_{res} = \frac{v}{\phi_m} n \quad (n: \text{整数}). \quad (9)$$

と表せる。

実際には、金球マーカーと水との境界での反射率は1よりも僅かに小さい(約0.95)。従って、金球マーカー内に蓄積した音波のエネルギーは、共振周波数 f_{res} を備えた球面イオン音響波、すなわち SPIRE として金球マーカーの外側に徐々に放出されることになる (Fig. 10(c)(d))。

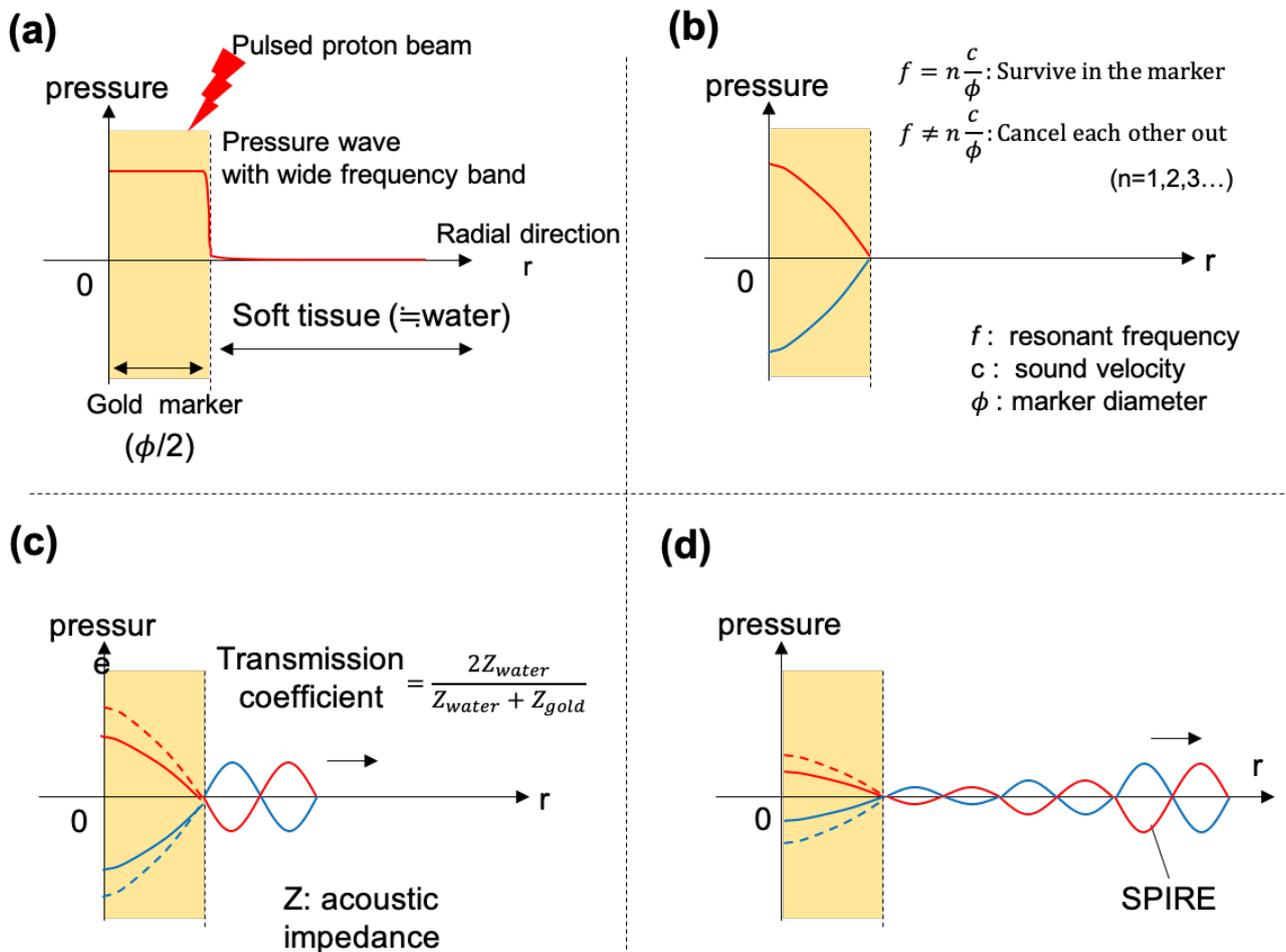


Figure 10. 金球マーカーからの SPIRE 放射の概念図

2.2 数値計算による SPIRE 放射現象の実証

2.2.1 K-SPACE 法の概要

金球マーカーからの SPIRE 放射を実証するため、音波の時間発展を k-Wave MATLAB toolbox (Treeby and Cox 2010) を用いて計算した。k-Wave は、与えられた任意の空間及び時間分布を備える圧力源 S_M に対し、Eq. 10–12 に示す音響粒子の速度 $u(\vec{r}, t)$ 、及び密度 $\rho(\vec{r}, t)$ に関する一階の微分方程式を k-space 法により解くことで、音波の時間発展を計算する数値計算プログラムである。

$$\frac{\partial u(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \nabla p(\vec{r}, t) \quad (10)$$

$$\frac{\partial \rho(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\rho_0 \nabla u(\vec{r}, t) + S_M \quad (11)$$

$$p(\vec{r}, t) = v^2 \rho(\vec{r}, t) \quad (12)$$

ここで、 ρ_0 は平衡状態での媒質の密度を示す。Eq. 10–12 は Eq. 4 に示す波動方程式と等価である。従って、音源項 S_M は、Eq. 4 の右辺より以下の式で示される。

$$S_M = -\frac{1}{v^2} \frac{\partial p_0(\vec{r}, t)}{\partial t} \quad (13)$$

k-space 法は、音波の時間発展を時間ステップ Δt で離散化して計算する。このとき、次ステップへの更新に求められる圧力 $p(\vec{r}, t)$ 、及び音響粒子の速度 $u(\vec{r}, t)$ の勾配と発散、つまり、空間方向への導関数は、変数 ξ に対する関数 $f(\xi)$ の微分がフーリエ変換 \mathcal{F} を用いて以下のように表せることを利用して計算する。

$$\mathcal{F}\left\{\frac{\partial}{\partial \xi} f(\xi)\right\} = -\frac{1}{2\pi} \int f(\xi) (-ik_\xi) e^{-k_\xi \xi} d\xi = ik_\xi \mathcal{F}\{f(\xi)\} \quad (14)$$

Eq. 14 より、n ステップ目の時刻における圧力 $p^{(n)}$ の空間方向への導関数は、

$$\frac{\partial}{\partial \xi} p^{(n)} = \mathcal{F}^{-1}\left\{ik_\xi \kappa e^{ik_\xi \Delta \xi / 2} \mathcal{F}\{p^{(n)}\}\right\} \quad (15)$$

と求められる。ここで、 $\xi = x, y, z$ である。時間発展に伴う計算誤差の増大を抑制するため計算点にスタッガード格子を考慮すると、n+1/2 ステップ目における音響粒子の速度 $u_\xi^{(n+1/2)}$ は、Eq. 10 及び Eq. 15 より、1 次の差分近似で

$$u_{\xi}^{(n+1/2)} = u_{\xi}^{(n-1/2)} - \frac{\Delta t}{\rho_0} \frac{\partial}{\partial \xi} p^{(n)} \quad (16)$$

と求められる。また、Eq. 15 と同様に、 $n+1/2$ ステップ目の時刻における音響粒子速度 $u_{\xi}^{(n+1/2)}$ の空間方向への導関数は以下の式で求められる。

$$\frac{\partial}{\partial \xi} u_{\xi}^{(n+1/2)} = \mathcal{F}^{-1} \left\{ ik_{\xi} \kappa e^{-ik_{\xi} \Delta \xi / 2} \mathcal{F} \left\{ u_{\xi}^{(n+1/2)} \right\} \right\} \quad (17)$$

従って、 $n+1$ ステップ目における音響粒子密度 $\rho_{\xi}^{(n+1)}$ は、Eq. 11 及び Eq. 17 より、1 次の差分近似で

$$\rho_{\xi}^{(n+1)} = \rho_{\xi}^{(n)} - \Delta t \rho_0 \frac{\partial}{\partial \xi} u_{\xi}^{(n+1/2)} + \Delta t S_{M\xi}^{(n+1/2)} \quad (18)$$

と計算される。最終的に、 $n+1$ ステップ目の時刻での圧力 $p^{(n+1)}$ は、Eq. 12 及び Eq. 18 より

$$p^{(n+1)} = v^2 \rho^{(n+1)} \quad (19)$$

と求められる。ここで、

$$\rho^{(n+1)} = \sum_{\xi} \rho_{\xi}^{(n+1)} \quad (20)$$

である。このようにして更新された $p^{(n+1)}$ を再び Eq. 15 に代入することで、音波の時間発展が計算される。

Eq. 15 において、 $e^{ik_{\xi} \Delta \xi / 2}$ は圧力 $p(\vec{r}, t)$ 、及び音響粒子速度 $u(\vec{r}, t)$ の計算点をスタッガード格子に移動させるための処理であり、以下の式に示すフーリエ変換の特性に基づく。

$$\mathcal{F}\{f(\xi + \Delta \xi)\} = e^{ik_{\xi} \Delta \xi} \mathcal{F}\{f(\xi)\} \quad (21)$$

スタッガード格子への計算点の移動は、時間発展に伴う計算誤差の増大を抑制するために実施される。なお、Eq. 17 における $e^{-ik_{\xi} \Delta \xi / 2}$ は、計算点をスタッガード格子点から元の位置に戻す処理を示す。

Eq. 15 及び Eq. 17 に示す κ は、 k 空間演算子であり、以下の式で示される。

$$\kappa = \text{sinc}(vk_{\xi} \Delta t / 2) \quad (22)$$

スタッガード格子への計算点の移動と同様に、 k 空間演算子も時間発展に伴う計算誤差の増大を抑制する作用を示す。時間発展のステップ Δt が十分小さい場合は寄与が小さくなり、 $\kappa=1$ となる。

k-Wave では、Eq. 15 及び Eq. 17 に示すフーリエ変換を高速フーリエ変換 (Fast Fourier Transform, FFT) にて行う。従って、波数 k_ξ は計算のグリッドサイズ $\Delta \xi$ とグリッド数 N_ξ を用いて

$$k_\xi = \begin{cases} \left[-\frac{N_\xi}{2}, -\frac{N_\xi}{2} + 1, \dots, \frac{N_\xi}{2} - 1 \right] \frac{2\pi}{\Delta \xi N_\xi} & (N_\xi: \text{even}) \\ \left[-\frac{(N_\xi - 1)}{2}, -\frac{(N_\xi - 1)}{2} + 1, \dots, \frac{(N_\xi - 1)}{2} \right] \frac{2\pi}{\Delta \xi N_\xi} & (N_\xi: \text{odd}) \end{cases} \quad (23)$$

と離散化される。Eq. 23 より、グリッド間隔を狭めるほど高周波の音波が計算可能となる。

2.2.2 計算体系

Fig. 11 に金球マーカーからの SPIRE の放射とその時間発展を計算するための計算体系を示す。腫瘍位置のリアルタイム監視、すなわち動体追跡用に臨床で使用される直径 2 mm の金球マーカーを水中に配置して 60 MeV 及び 100 MeV の陽子線を照射し、発生した音波の時間発展をビーム軸から離れた位置に配置した仮想センサ群で観測する。Eq. 9 より、予想される SPIRE の周波数は 1.62 MHz となる。

各仮想センサの大きさは計算のグリッドサイズと同等であり、周波数応答は理想的に一様である。また、仮想センサの材質は水であり、音波は反射せずに透過する。発生するイオン音響の特徴を分析するため、仮想センサはビーム軸から 20.6 mm 離れた位置にライン状に配置した。また、後述するビーム照射実験の分析のために、実験と同じビーム軸から 25 mm 離れた位置にも仮想センサを配置した。このとき、設置深さは金球マーカーと同じ Z_m とした。

直径 2 mm の金球マーカーをボクセルで正確にモデル化し、且つ 1.62 MHz の波を計算可能とするため、計算のグリッドサイズ (ボクセルサイズ) は xyz 方向に対し 0.2 mm \times 0.2 mm \times 0.2 mm とした。また、時間ステップ Δt は計算機のメモリ量の制約と伝搬計算の安定条件 (Courant–Friedrichs–Lewy 値 < 1) から 30 ns に設定した。計算領域は 64 mm \times 64 mm \times 64 mm とし、領域外へ進行する波は perfectly matched layer (PML) を適用して反射させずに減衰させた。PML が適用されるとき、Eq. 10-12 は

$$\frac{\partial u_\xi}{\partial t} = -\frac{1}{\rho_0} \frac{\partial p}{\partial \xi} - \alpha_\xi u_\xi \quad (24)$$

$$\frac{\partial \rho_\xi}{\partial t} = -\rho_0 \frac{\partial u_\xi}{\partial \xi} - \alpha_\xi \rho_\xi \quad (25)$$

$$p = v^2 \sum_{\xi} \rho_{\xi} \quad (26)$$

と表せる。ここで、 α_{ξ} は吸収係数 (Np/s) である。Eq. 24、Eq. 25 は、以下に示す関係式 Eq. 27 を利用して

$$\left(\frac{\partial}{\partial t} + \alpha\right) f + Q \rightarrow \frac{\partial}{\partial t}(e^{\alpha t} f) + e^{\alpha t} Q \quad (27)$$

以下の式に変形される。

$$\frac{\partial}{\partial t}(e^{\alpha_{\xi} t} u_{\xi}) = -e^{\alpha_{\xi} t} \frac{1}{\rho_0} \frac{\partial p}{\partial \xi} \quad (28)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}(e^{\alpha_{\xi} t} \rho_{\xi}) = -\rho_0 e^{\alpha_{\xi} t} \frac{\partial u_{\xi}}{\partial \xi} \quad (29)$$

Eq. 16 及び Eq. 18 に示すように離散化すると

$$u_{\xi}^{(n+1/2)} = e^{-\alpha_{\xi} \Delta t/2} \left(e^{-\alpha_{\xi} \Delta t/2} u_{\xi}^{(n-1/2)} - \frac{\Delta t}{\rho_0} \frac{\partial}{\partial \xi} p^{(n)} \right) \quad (30)$$

$$\rho_{\xi}^{(n+1)} = e^{-\alpha_{\xi} \Delta t/2} \left(e^{-\alpha_{\xi} \Delta t/2} \rho_{\xi}^{(n)} - \rho_0 \Delta t \frac{\partial}{\partial \xi} u_{\xi}^{(n+1/2)} \right) \quad (31)$$

となる。

以下に、k-Wave に入力した音源項 S_M を示す。まず、陽子線照射に伴うエネルギー付与 $E(\vec{r}, t)$ は、Eq. 32 に示すように時間成分と空間成分に分離した。

$$E(\vec{r}, t) = E(\vec{r})G(t). \quad (32)$$

ここで、 $G(t)$ はビームパルスの時間構造であり、ガウス分布と仮定した。すなわち、

$$\frac{\partial G(t)}{\partial t} = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_p^2}} \exp\left[-\frac{t^2}{2\sigma_p^2}\right]. \quad (33)$$

従って、音源項 S_M は

$$S_M = -\frac{1}{v^2} \frac{\partial p_0(\vec{r}, t)}{\partial t} = -\frac{\Gamma}{v^2} E(\vec{r}) \frac{\partial G(t)}{\partial t}. \quad (34)$$

と示される。エネルギー付与の空間分布 $E(\vec{r})$ については、次節にて詳細を説明する。

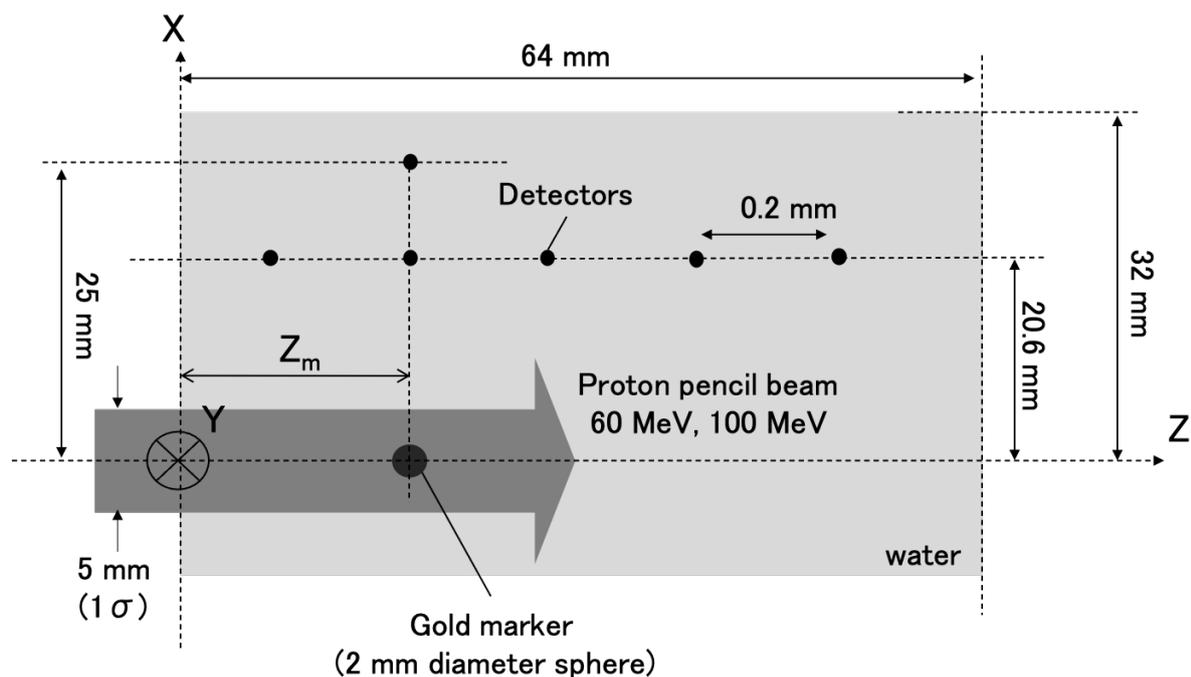


Figure 11. SPIRE 放射の実証に用いた数値計算の体系

2.2.3 GEANT4 を用いたエネルギー付与分布の計算

陽子線のエネルギー付与の空間分布 $E(\vec{r})$ は、モンテカルロ法に基づく粒子輸送計算用ライブラリである Geant4 ツールキット (バージョン 9.3) を用いて計算した (Allison *et al.* 2014)。Geant4 は C++ で記述されており、物質との相互作用を確率的に発生させながら進行する素粒子 (例えば、陽子、中性子、電子など) の軌跡をモンテカルロ法に基づいて計算する。Fig. 12 に示すように、Geant4 は粒子の軌跡をステップと呼ばれる直線に分割して再現する。各ステップの長さ L は、以下の確率分布 $P(L)$ を持つ乱数で決定される。

$$P(L) = e^{-\sigma\rho L} \quad (35)$$

ここで、 σ は物質との反応断面積、 ρ は媒質の原子密度である。ステップの境界では、クーロン散乱や 2 次粒子生成といった物質との相互作用が計算され、輸送粒子の物理量が更新される。ユーザーは Geant4 が提供するクラスライブラリを用いて計算体系を記述し、フレームワークに従って素粒子の初期条件 (種類、運動量等) と、注目するエネルギー領域に適した物理モデルと、を登録することで任意のシミュレータを構築することができる。Geant4 は、放射線医療分野でも広く利用されており、Fig. 12 の右図にも示すように、新たに設計した照射ノズルの性能分析や、治療計画ソフトウェアの独立検証に適用されている。

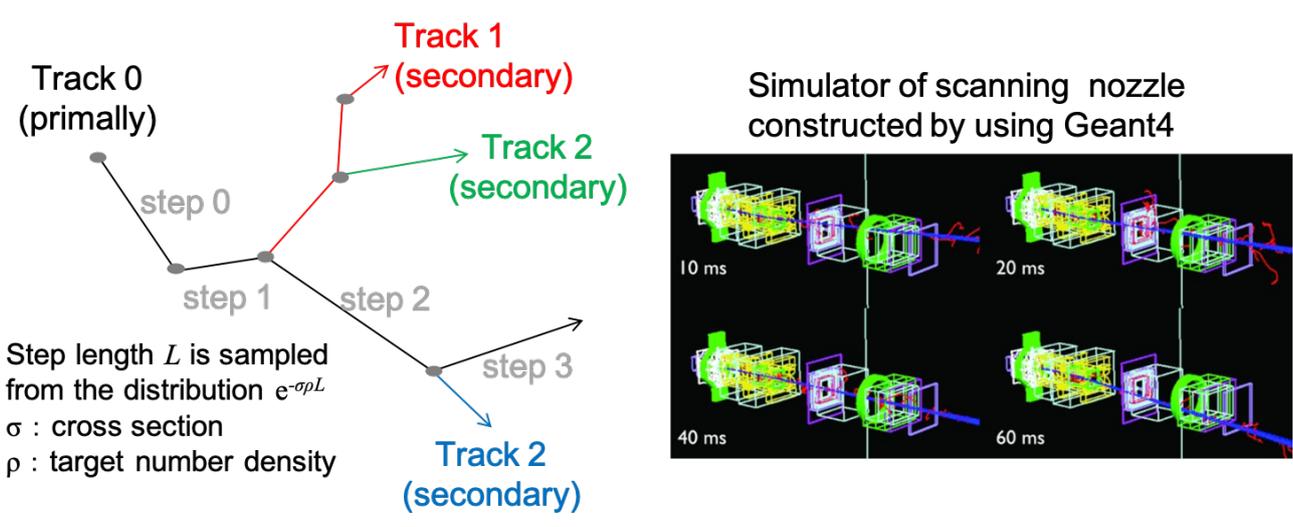


Figure 12. 右図：Geant4 による粒子輸送計算の概要図
 左図：Geant4 による照射ノズルの性能評価の例 (Perl *et al.* 2012)

本研究では、Fig. 11 に示すように水中に直径 2 mm の金球マーカーを設置し、60 MeV と 100 MeV の陽子線を照射して水中のエネルギー付与分布を計算する。統計誤差を十分抑えるために、陽子のトラック数は 10^7 とした。また、ボクセルサイズは $0.2 \text{ mm} \times 0.2 \text{ mm} \times 0.2 \text{ mm}$ とし、k-Wave による音波伝搬の計算グリッドと一致させた。

Tab.2 は、線量計算に用いた陽子線のパラメータである。照射エネルギー 60 MeV の条件では、水表面における陽子線のスポット径 (1σ) を現在稼働している臨床機相当の 5 mm とした。また、陽子線のエネルギー分散も、臨床機 (シンクロトロン) 相当の 0.1% とした。照射エネルギー 100 MeV の条件では、実験値との比較に用いるため線量測定で得た FFA のビームプロファイルに基づいてスポット径と入射ビームのエネルギー分散を調整した。詳細は 2.3 節、3.2 節にて後述する。

Table 2. エネルギー付与の空間分布 $E(\vec{r})$ の計算に用いた陽子線のパラメータ

beam energy (MeV)	spot size 1σ (mm)		energy dispersion (%)
	X (horizontal)	Y (vertical)	
60	5	5	0.1
100	4.9	5.7	0.75

本研究では、GATE (<http://www.opengatecollaboration.org/>) が陽子線治療の線量計算に推奨する物理モデルを Geant4 に適用した。すなわち、電磁相互作用プロセスには Standard Physics List option 3、ハドロンの非弾性散乱プロセスと弾性散乱プロセスには、それぞれ G4BinaryCascade モデルと G4HadronElastic モデルを用いた。二次電子、陽電子、光子の飛程カット値は 1 mm とした。

2.2.4 数値計算のパラメータ

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 Z_m 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。例えば、60 MeV の陽子線に対しては、マーカー位置 Z_m は 16 mm から 38 mm の範囲で変化させた。60 MeV 陽子線の飛程が約 31 mm であることから、金球マーカー位置での残余飛程 R_{res} は -7 mm から 15 mm に相当する。

また、波動方程式から導出される SPIRE の特性、特に Eq. 9 に示す SPIRE の周波数がマーカー径のみの依存することを検証するため、マーカー径とビームのパルス幅 σ_p を変化させて計算を行った。応力閉じ込めと熱閉じ込めの成立にはマイクロ秒オーダー以下のパルス幅が求められる (Ahmad *et al.* 2015 and Kipergil *et al.* 2017)。従って、ビームのパルス幅 σ_p は 30 ns から 500 ns の範囲で変化させた。

2.3 ビーム照射試験による SPIRE 放射現象の実証

2.3.1 実験体系

数値計算と同様に、ビーム照射実験にて金球マーカーからの SPIRE 放射の観測を試みた。さらに、SPIRE 放射の飛程検証への応用方法を模索するため、金球マーカー位置での残余飛程 R_{res} を変えながら SPIRE の挙動を実験的に評価した。

イオン音響の発生に要する応力閉じ込めと熱閉じ込めの成立には、短パルスの陽子線が求められる。そこで本研究では、速いビーム取り出しを採用する京都大学の FFA (Kuriyama *et al.* 2011 and Ishi *et al.* 2015) にて実験をおこなった。Fig. 13 に、FFA の写真を示す。FFA はサイクロトロンのように偏向磁石の磁場は固定としつつ、シンクロトロンのように出射エネルギーを可変とし、偏向磁石を小型化できるメリットがある。将来的に臨床への応用が期待される加速器で、近年では、メーカーによる設計検討も報告されている (Sato *et al.* 2013)。Tab. 3 には、公開されている京都大学の FFA の仕様を示す (Kuriyama *et al.* 2011 and Ishi *et al.* 2015)。

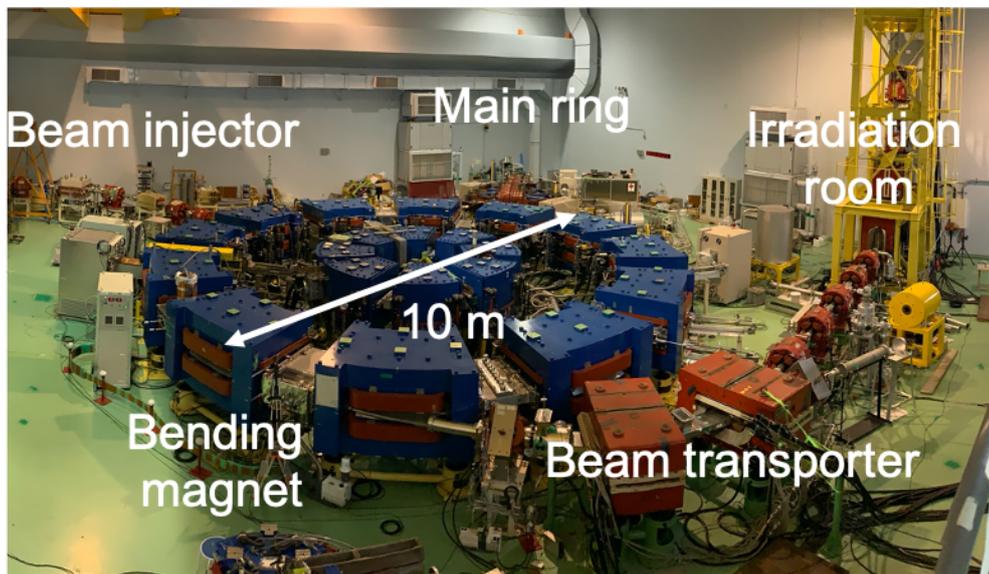


Figure 13. 固定磁場強収束加速器 FFA の写真

Table 3. 京都大学の FFA の仕様

項目	数値
線種	H+
パルス幅	<100 ns
ビームエネルギー	100, 150 MeV
繰り返し回数	20-30 Hz
平均ビーム電流	<10 nA

Fig. 14 に、実験セットアップの概略図と写真を示す。画像誘導用に臨床で使用される直径 2 mm の金球マーカーをビーム軸上に設置し、設計値 100 MeV のパルス陽子線を 30 Hz 間隔で照射した。Eq.9 より、推測される SPIRE の周波数は 1.62 MHz である。陽子線のスポットサイズが臨床装置相当の約 5 mm (1σ) となるように、ビーム輸送システムに備わる四極電磁石の励磁量を調整した。音響検出器（詳細は後述する）は、陽子線のスポットサイズを考慮し、直接陽子線照射を受けないように金球マーカーから 25 mm 離れた位置へビーム軸と垂直に設置した。音響検出器はビーム軸と平行に走査可能な XY ステージに設置し、観測される SPIRE の強度が最大化されるように位置決めをおこなった。音響検出器で観測された信号はチャージアンプで増幅され、最終的に、12 ビットの ADC を備えたデータロガー HDO6104A (Teledyne LeCroy) で収集した。サンプリングレートは 50 MS/s とした。トリガーには FFA のビーム取り出しに用いられるキッカー電磁石のタイミング信号を用いた。金球マーカーを水中へ固定するためのジグは、SPIRE 観測の妨げにならないように、3D プリンタを用いて水との音響インピーダンス差が小さい ABS 樹脂で作成した。ジグ上部の円錐構造の先端には金球マーカーを固定するためのスリットが設けられている。実験期間中、照射室の気温は空調により 22 度に保たれていた。水ファントムには DigiPhant PT (IBA dosimetry) を用いた。

FFA から出射されたパルス陽子線の時間波形とパルス毎の相対強度を観測するため、プラスチックシンチレータ EJ-200 を光電子増倍管 H11934-100-10 (浜松ホトニクス) に接続して構成されたビーム強度モニタをビームダクトに設置した。ビーム強度モニタはビームダクト近傍で発生する散乱陽子線、中性子、即発ガンマ線を検出する事で間接的に陽子線の時間波形と強度を観測する。ここで、ビーム強度とは、パルス陽子線の時間波形を積分したものとした。測定したビーム強度は、独立に実施したファラデーカップの観測結果に基づき、絶対値校正（パルス毎の粒子数への変換）をおこなった。ビーム強度モニタからの出力信号

の観測には、SPIRE と同様にトリガーに FFA のビーム取り出しに使用されるキッカー電磁石のタイミング信号を利用し、HDO6104A を用いてデータ収集をおこなった。

金球マーカー位置での陽子線の残余飛程に伴う SPIRE の挙動変化を分析するため、水ファントム上流に厚さ 1 mm から 16 mm のアクリル板を挿入し、金球マーカー位置での残余飛程を変調しながら繰り返し測定を行なった。このとき、SPIRE の強度は、パルス毎のビーム強度の変動に対する影響を抑えるため、前述のビーム強度モニタの観測結果に対して規格化した。

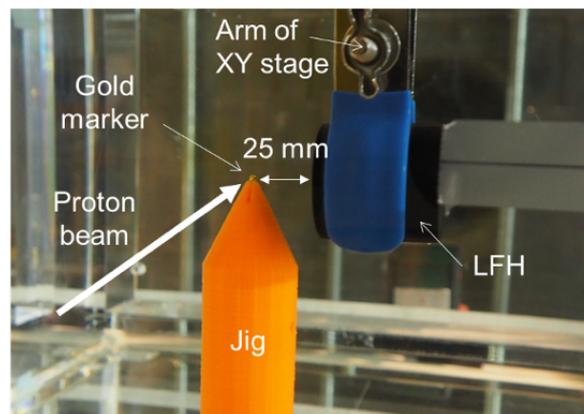
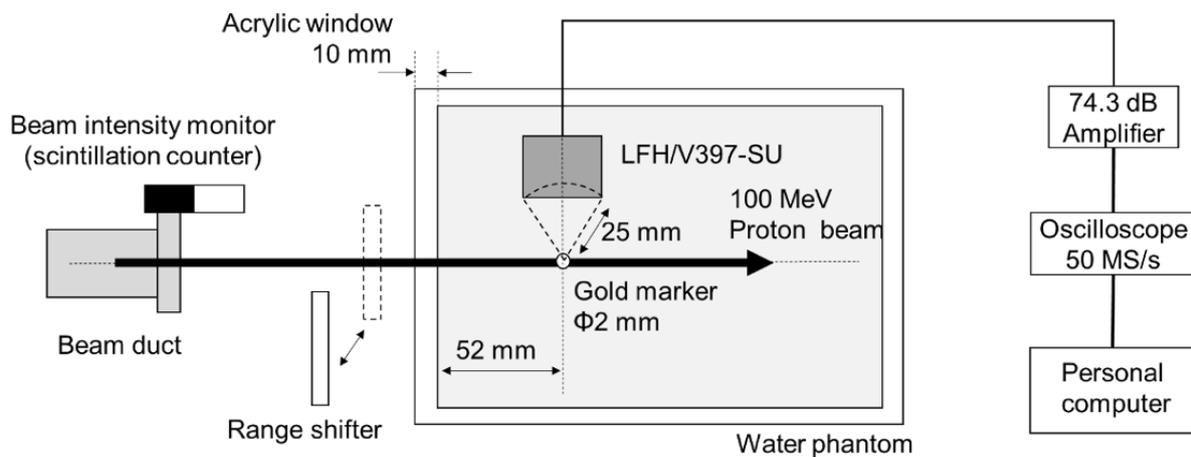


Figure 14. SPIRE 観測実験のセットアップの概念図と写真

2.3.2 SPIRE の観測に特化した計測システムの開発

SPIRE の検出感度を改善するため、本研究では音響検出器として直径 30 mm の大口徑フォーカス型ハイドロフォン (Large-Focused Hydrophone, LFH) を開発した。Fig. 15 に LFH の図面及び写真を示す。LFH は Fig. 14 に示す実験体系に合わせて焦点距離 25 mm、共振周波数 1.62 MHz で加工された PZT の圧電素子を備える。また LFH は、1.62 MHz の音波に対して圧電素子を可能な限り効率的に共振させるために整合層を設けなかった。

LFH で検出した音響信号は、74.3 dB 相当の増幅性能を備えたチャージアンプで増幅した。チャージアンプには、加速器から放射される電磁ノイズと圧電素子の熱ノイズの影響を抑制するため中心周波数 1.62 MHz のバンドパスフィルターを設置した。

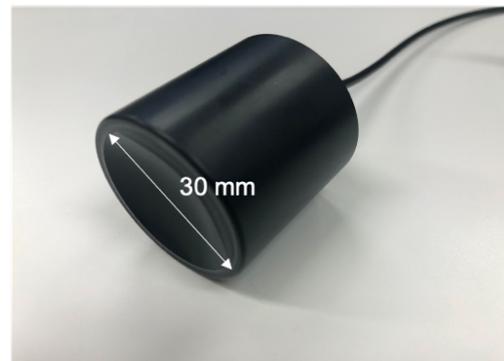
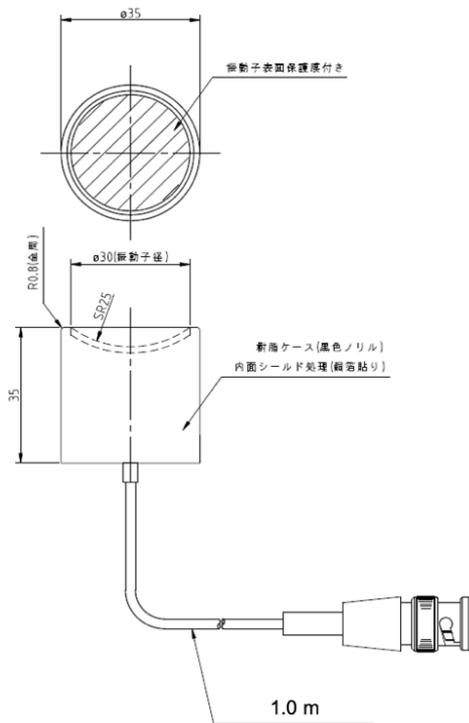


Figure 15. SPIRE 観測に用いた大口徑フォーカス型ハイドロフォン LFH の図面と写真

2.3.3 数値計算との絶対値比較、及び音響検出器のクロス校正

Jones や Lehrack らの先行研究 (Jones *et al.* 2015 and Lehrack *et al.* 2017) に対し、実際にどの程度の圧力波が発生しているのかを評価するため、SPIRE の振幅の絶対値を計算値と計測値とで比較する。しかしながら、LFH のような大口径のフォーカス型マイクロフォンでは、絶対値校正の手順は確立されておらず、信頼性に乏しい。そこで本研究では、汎用的に用いられる非フォーカス型マイクロフォンである V397-SU (オリンパス) を併用して SPIRE の観測をおこない、計算値との比較に用いた。英国国立物理学研究所で校正されたニードル型マイクロフォン HPM05-S (Precision Acoustics Ltd.) とのクロス校正の結果、V397-SU は 1 MHz の平面波に対し 7.35 V/MPa の感度を示した。

なお、V397-SU は、「SPIRE は音源 (金球マーカー) に焦点をあてた観測システムを用いることで検出感度を改善できる」との本論文の主張を裏付けるために、観測された SPIRE の信号強度について LFH との比較をおこなった。このとき、Fig. 14 に示す実験セットアップにおいて、筐体の端部位置が V397-SU と LFH とで一致するように設置した。V397-SU の圧電素子は平面であるため、金球マーカーとの距離は 20 mm となる。

2.3.4 線量測定

金球マーカー位置での陽子線の残余飛程を把握するため、ブラッグカーブ測定を行った。Fig. 14 に示す実験構成から SPIRE の観測に関する装置 (音響検出器、金球マーカー、金球マーカー固定用ジグ) を取り除き、電離箱型の計測機であるブラッグピークチェンバー Type-34070 (PTW) (以下、BPC) を水ファントムの可動部に固定して深さ毎の積分深部線量 (Integrated depth dose, IDD) を測定した。各深さで測定した線量は、水ファントムとビームダクトの間に設置したリファレンス計の観測値で校正した。リファレンス計には、BPC と同様に電離箱型の計測機であるトランスミッションチェンバー Type34014 (PTW) を用いた。BPC とリファレンス計から出力されたアナログの電荷信号はエレクトロメータ UNIDOS (PTW) により収集し、デジタル化して記録した。また、放射線感応フィルムであるガフクロミックフィルム EBT3 (Ashland Inc) を水槽の表面に設置し、スポットサイズ計測を行なった。データ取り込み用のフィルムスキャナには Satera MF8570Cdw (Canon) を用いた。

3 研究結果

3.1 数値計算の結果

3.1.1 陽子線のイオン音響波と SPIRE の物理特性

Fig. 16(a)(b)は、それぞれ金球マーカー無し/有りの条件にて Geant4 を用いて計算した Z-X 平面上のエネルギー付与 $E(\vec{r})$ を示す。ここでは、代表的に陽子線の照射エネルギー60 MeVの結果を示している。また、金球マーカーの設置位置は $Z_m=22$ mmである。水との阻止能の違いを反映して、金球マーカー中の $E(\vec{r})$ はブラッグピークの約9.5倍に達している。また、金球マーカーの下流にはコールドスポットが発生していることから、陽子線は金球マーカー中で全ての運動エネルギーを付与し、停止していることが分かる。

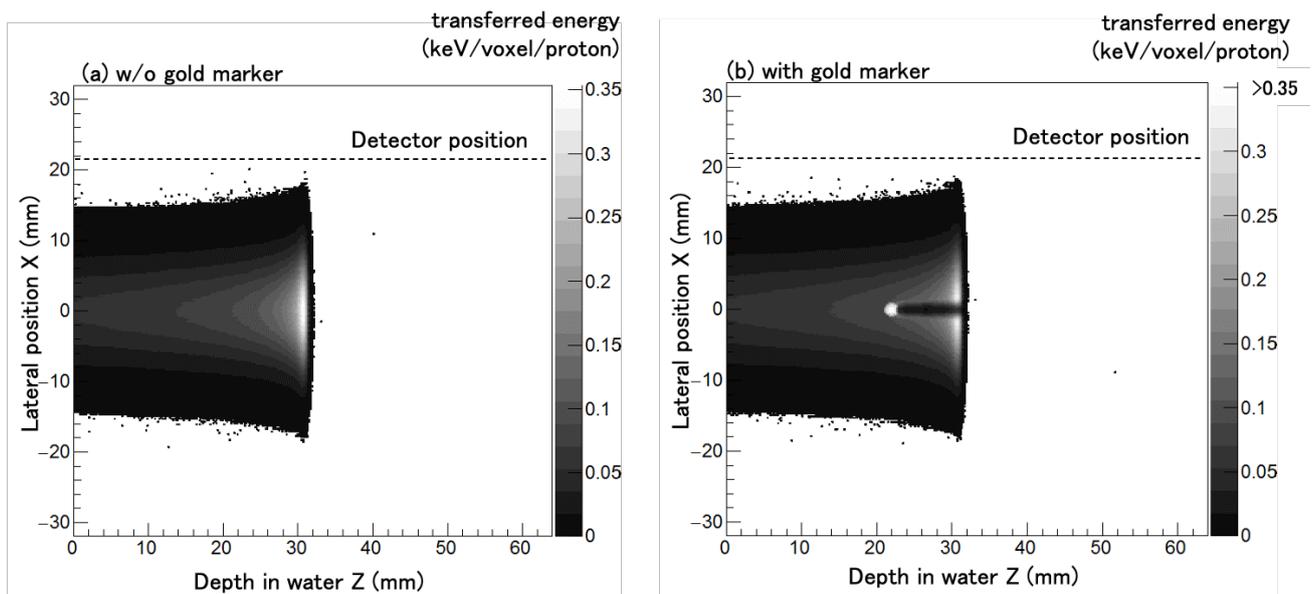


Figure 16. Z-X 平面上における陽子線 (60 MeV) のエネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ の計算結果。(a)(b)はそれぞれ金球マーカー無し/有りの計算結果を示す。金球マーカーの設置深さは $Z_m=22$ mmである。

Fig. 17 は、k-Wave を用いて計算した、陽子線照射から約 $3 \mu s$ 後の時刻における Z-X 平面上のイオン音響の圧力分布である。ここでは、代表的に陽子線の照射エネルギー100 MeVの結果を示している。また、陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ ns、球マーカーの設置位置は $Z_m=64$ mmである。色の濃い場所ほど、高い圧力値を示している。Fig. 17 より、3つの特徴的な波

が放出されていることがわかる。すなわち、飛程、つまりブラッグピークよりも浅い位置 ($Z < 77.4$ mm) から発生する円筒波 (アルファ波)、ブラッグピーク ($Z = 77.4$ mm) から発生する球面波 (ガンマ波) (Jones *et al.* 2014)、そして金球マーカーより発生する SPIRE である。ただし、Fig. 17 より、本研究の計算条件ではガンマ波が完全な球面波にはならないことに注意されたい。この理由は、ブラッグピークの太さに対してスポット径が $1\sigma = 5$ mm と大きく、ガンマ波の発生源を球形と見なせないためである。Fig. 17 より、SPIRE の観測においては、音響検出器を設置する場所によって信号に SPIRE 以外のイオン音響波 (ガンマ波、アルファ波) が混入する。SPIRE を飛程検証に応用する場合には、飛程の推定精度に影響を与える可能性があり、注意が必要である。

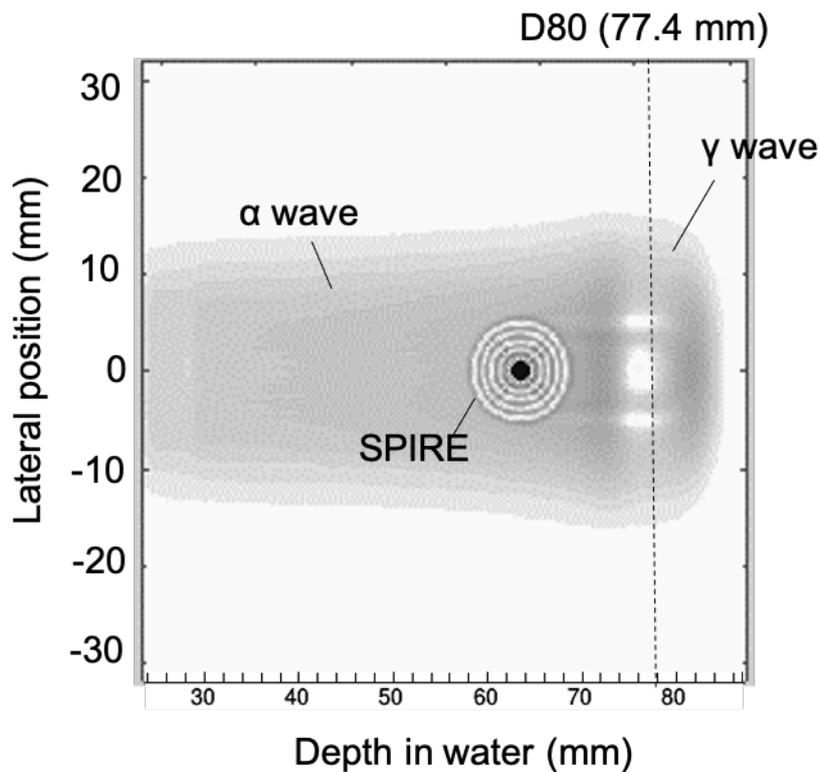


Figure 17. Z-X 平面上における陽子線照射から約 $3 \mu\text{s}$ 後の圧力分布。色の濃い部分ほど高い圧力値を示す。ここでは、陽子線の照射エネルギー 100 MeV の結果を示している。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns、球マーカーの設置位置は $Z_m = 64$ mm である。D80 は 100 MeV 陽子線のディスタル 80% 線量位置を示す。

Fig. 18(a)(b) は、それぞれ Fig. 16(a)(b) に示す 60 MeV 陽子線のエネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ を音源項として Eq. 34 に入力し、k-Wave を用いて計算した各仮想センサ (ビーム軸からの距離 20.6 mm) での圧力波の時間波形である。このとき、陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns

とした。横軸は仮想センサの位置、縦軸は各仮想センサでの音波の観測時刻を示す。ここで、陽子線パルスのピーク発生時刻は $t=0$ としている。Fig. 18(a)に示す金球マーカー無しの場合では、陽子線の典型的なイオン音響波形が観測された。即ち、ブラッグピークより深い位置 ($Z>31$ mm) で観測されるガンマ波と、ブラッグピークより浅い位置 ($Z<31$ mm) で観測されるアルファ波である (Jones *et al.* 2014)。音波の到達時刻に関して、アルファ波にはセンサ位置の依存性がほとんど見られない。一方、ガンマ波の到達時刻にはセンサ位置依存性がある。このことから、ガンマ波はブラッグピークを中心とした球面波、アルファ波はビーム軸を中心とした円筒波であることが明らかである。

Fig. 18(b)では、アルファ波、ガンマ波の典型的なイオン音響波形に加え、金球マーカー ($Z_m=22$ mm) を中心に発生した高周波の球面波、即ち SPIRE が観測された。金球マーカー設置時に観測された圧力の最大振幅は 5.5×10^{-5} mPa/proton (センサ位置 $Z=16.2$ mm、時刻 $t=21.1$ μ s) であり金球マーカー無しの場合 (センサ位置 $Z=17.0$ mm、時刻 $t=14.8$ μ s のとき 3.6×10^{-5} mPa/proton) と比較して 1.5 倍高い数値を示した。

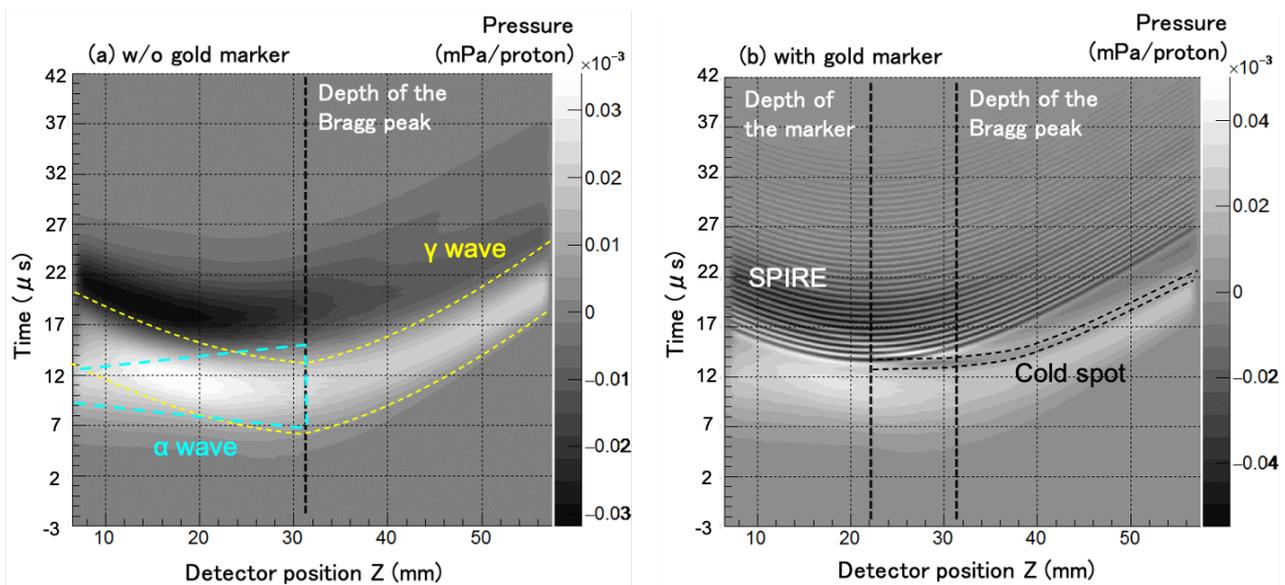


Figure 18. 60 MeV 陽子線照射時に仮想センサで観測されるイオン音響の時間波形の計算結果。金球マーカーの設置深さは $Z_m=22$ mm である。(a)(b)は、それぞれ Fig. 16(a)(b)に示すエネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ を音源項に用いて計算した。このとき、陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ ns とした。横軸は仮想センサの位置、縦軸は音波の観測時間を示す。

3.1.2 SPIRE のビームパルス幅依存性

Fig. 19(a)は金球マーカー無しの条件で計算した 60 MeV 陽子線照射時のイオン音響の時間波形である。ビーム軸からの距離 20.6 mm、深さ $Z=22$ mm に配置した仮想検出器に着目している。陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ ns とした。双極の音響波形はブラッグピークより浅い位置で発生するアルファ波である。正ピークと負ピークの時間差は約 $6.5 \mu\text{s}$ であり、陽子線の空間的な広がり（スポット径 $1\sigma=5$ mm、FWHM=12 mm）から求められる音波の伝達時間 $8 \mu\text{s}$ を反映している。この時間スケールは本研究で調査した陽子線のパルス幅 $\sigma_p=30\text{--}500$ ns に対し 1 桁から 2 桁大きい数値である。従って、アルファ波に対するパルス幅 σ_p の影響は僅かであり、パルス幅 σ_p の違いによるアルファ波の変化は観測されなかった。

Fig. 19(b)は $Z_m=22$ mm に金球マーカーを配置した条件で計算した、イオン音響の時間波形である。(a)と同様に、ビーム軸からの距離 20.6 mm、深さ $Z=22$ mm に配置した仮想検出器に着目している。60 MeV 陽子線の飛程が 31 mm であることから、金球マーカー位置での陽子線の残余飛程は 9 mm である。陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ ns、200 ns の 2 条件で計算した。アルファ波と比較して高周波な音波、即ち SPIRE がアルファ波の正ピーク直後に発生している。アルファ波と異なり、SPIRE の強度は陽子線のパルス幅 σ_p と負の相関を示した。Fig. 19(c)は SPIRE の波形を強調するために、時刻毎に Fig. 19(a)と Fig. 19 (b) の差をとった結果を示す。陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ ns である。SPIRE の放射現象は約 $40 \mu\text{s}$ 間にわたって継続し、単調減少を示した。SPIRE の振幅は時刻 $13.7 \mu\text{s}$ のとき最大 4.7×10^{-5} mPa/proton を示した。SPIRE の到達時刻は、金球マーカーと検出器の距離 20.6 mm から推定される音波の到達時間 $13.1 \mu\text{s}$ と同等であった。

Fig. 20 は、Fig. 19(a)(b)に示す時間波形をフーリエ変換することで得られるイオン音響の周波数分布である。破線で示す金球マーカー無しの条件では、アルファ波に由来する 200 kHz 以下の低周波数領域のみにピークが現れている。また、Fig. 19(b)でアルファ波の時間波形がパルス幅 σ_p に独立であった結果と同様に、この周波数領域では陽子線のパルス幅 σ_p に対する信号の変化は見られなかった。金球マーカーを設置したケースでは、1.62 MHz に共振のピークが見られた。ピーク周波数は陽子線のパルス幅 σ_p と独立であったが、その強度はパルス幅 σ_p の低下とともに増大した。 $\sigma_p=30$ 、100 ns のケースでは、3.24 MHz に二倍高調波が観測された。これらの結果は、Eq. 9 から予測される SPIRE の周波数（マーカー直径 $\varphi_m=2$ mm、 $n=1, 2$ ）と同等であった。

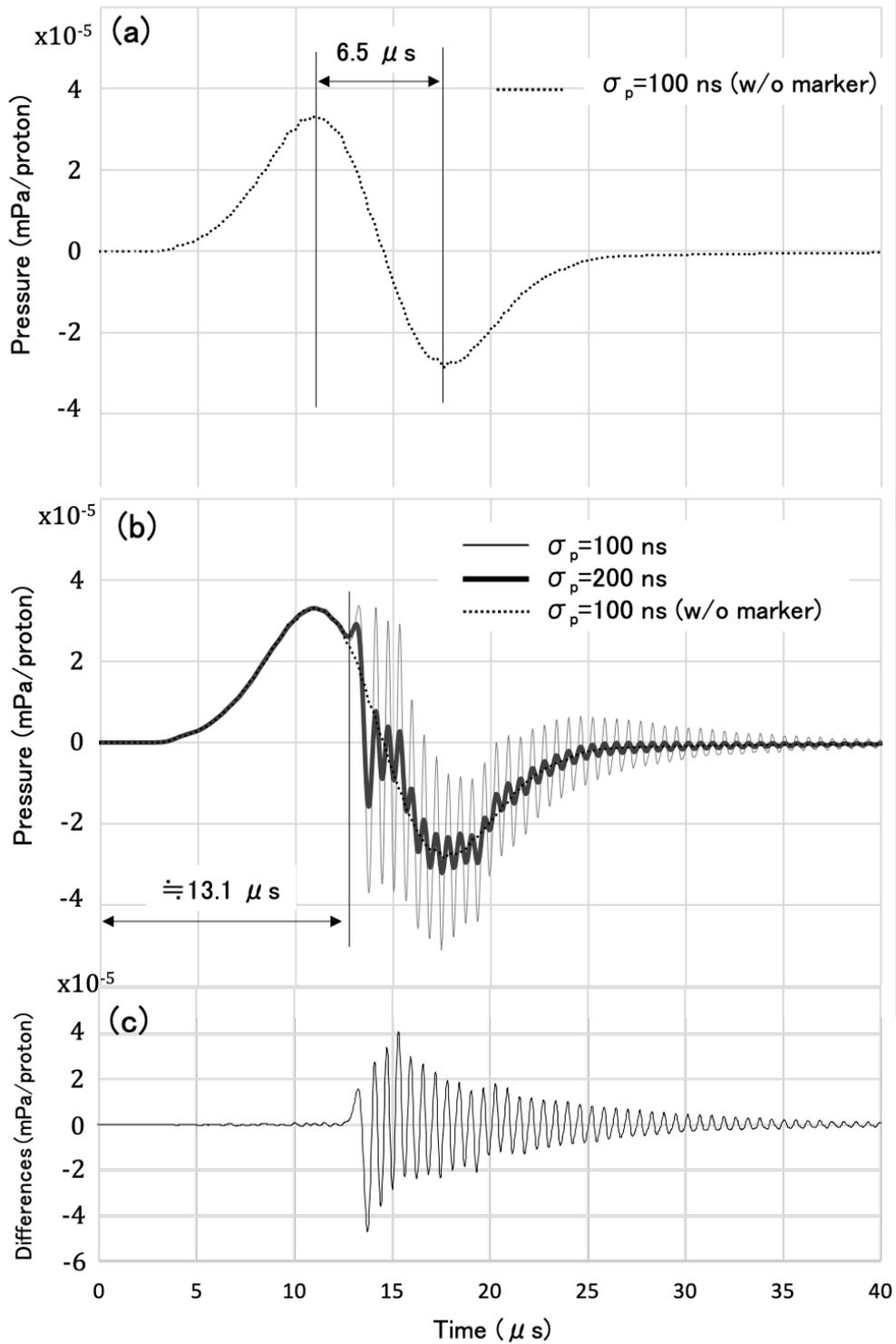


Figure 19. (a) 金球マーカー無し、陽子線のパルス幅 $\sigma_p = 100 \text{ ns}$ の条件で計算したイオン音響の時間波形。仮想センサの位置は $Z = 22 \text{ mm}$ とした。(b) $Z_m = 22 \text{ mm}$ に金球マーカーを配置した条件で計算したイオン音響の時間波形。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100, 200 \text{ ns}$ である。また、仮想センサの位置は(a)と同様に $Z = 22 \text{ mm}$ である。(c)はSPIREの波形を強調するために時刻毎に(a)と(b)の差をとった結果を示す。

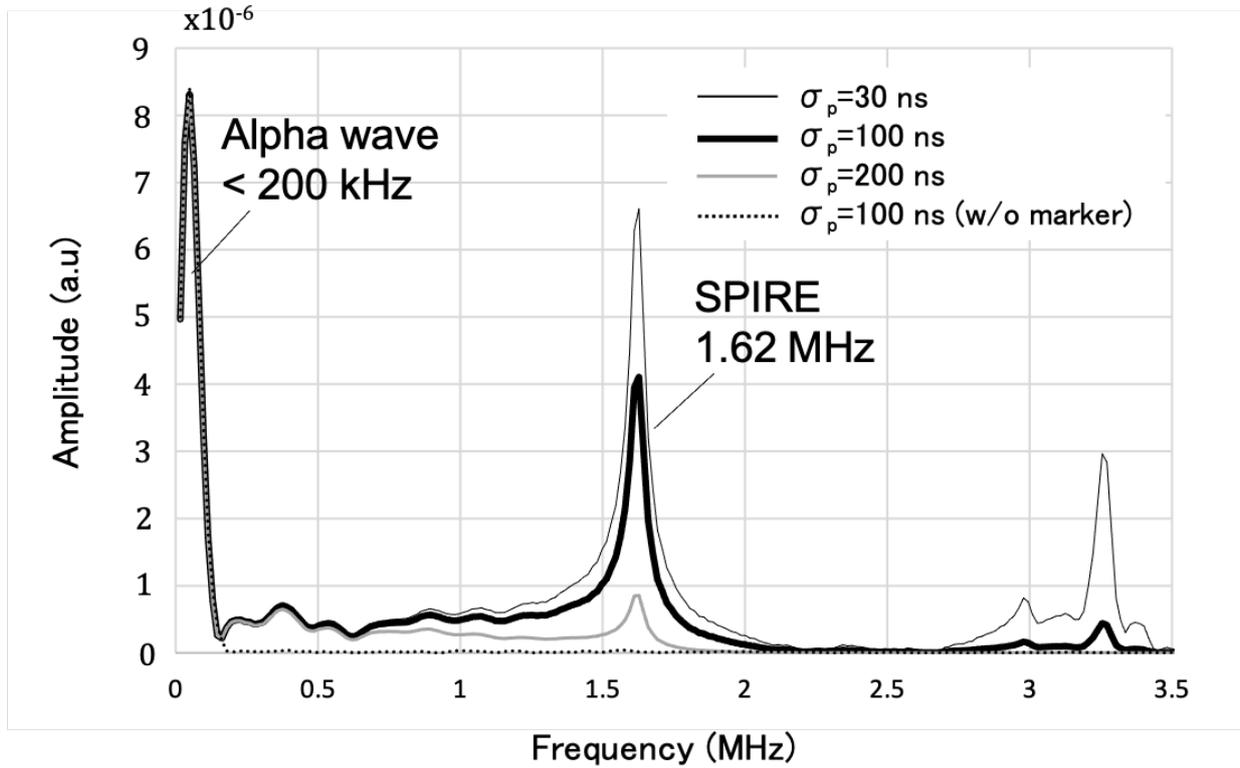


Figure 20. 60 MeV 陽子線の照射時に放出されるイオン音響の周波数分布。Fig. 19(a)(b)の時間波形をフーリエ変換することで算出した。金球マーカ位置は $Z_m = 22$ mm である。ビーム軸からの距離 20.6 mm、深さ $Z=22$ mm の仮想検出器に着目している。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 30, 100, 200$ ns の3条件で評価した。

3.1.3 SPIRE の残余飛程依存性

陽子線の入射エネルギーを 60 MeV で固定した条件で金球マーカーの位置を $Z_m = 16$ mm から 38 mm まで変化させ、SPIRE の強度と金球マーカー位置 Z_m での陽子線の残余飛程 R_{res} との相関関係を評価した。ここで、

$$R_{res} = R_0 - Z_m. \quad (36)$$

である。 R_0 は陽子線の水中飛程であり、Geant4 を用いた線量計算においては、入射エネルギー 60 MeV のとき 31.0 mm である。本研究では、飛程 R_0 をディスタルの 80% 線量位置と定めた。

Fig. 21 に、残余飛程 R_{res} 毎の SPIRE 強度を示す。ここで、SPIRE の強度とは、仮想センサで観測したイオン音響の時間波形をフーリエ変換した際に得られる共振ピーク (1.62 MHz) の強度を示す。なお、陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns とした。また、着目する仮想センサの位置は深さ $Z = Z_m$ 、ビーム軸からの距離 20.6 mm とした。なお、Fig. 20 では、パルス幅 $\sigma_p = 100$ ns のとき 1.62 MHz と 3.24 MHz の 2 つの共振ピークが観測されたが、本研究では 1.62 MHz にのみ着目した。

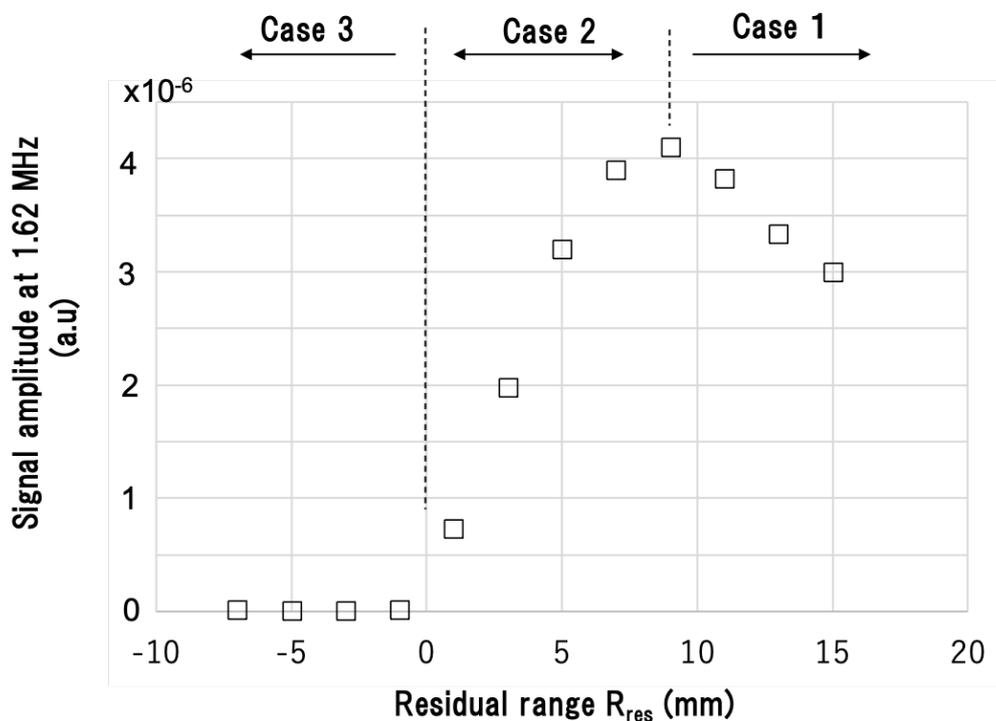


Figure 21. 金球マーカー位置 Z_m での陽子線の残余飛程 R_{res} における、SPIRE 強度の計算結果。ここで、SPIRE の強度とは、仮想センサで観測したイオン音響の時間波形をフーリエ変換した際に得られる、1.62 MHz 共振ピークの強度を示す。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns、仮想検出器の位置は $Z = Z_m$ とした。

Fig. 21 より、残余飛程 R_{res} と SPIRE 強度との関係は、以下に示すように大きく分けて 3 つの状態にカテゴリ化される。即ち、

- ケース 1 : 金球マーカが飛程 R_0 よりも 9 mm 以上上流に位置する ($R_{res} > 9$ mm)
- ケース 2 : 金球マーカが飛程 R_0 から 9 mm 上流までに位置する ($0 \text{ mm} < R_{res} \leq 9$ mm)
- ケース 3 : 金球マーカが飛程 R_0 よりも下流に位置する ($R_{res} \leq 0$ mm)

Fig. 21 より、ケース 2 における SPIRE の強度は R_{res} と共にほぼ線形に増加し、その相関係数は約 15% /mm であった。この現象を利用すると、陽子線の残余飛程を治療中リアルタイムに推定することが可能となる。つまり、数値計算や水ファントム測定を用いて SPIRE の強度と残余飛程との相関関係を予め精度良く求めておくことで、陽子線照射中に観測した SPIRE の信号強度に基づいて *in vivo* で陽子線飛程を推定することができる。

ケース 2 において、SPIRE の強度が陽子線の残余飛程 R_{res} に比例して増大した理由は、金球マーカに付与されるエネルギーが増加したためと考えられる。これを裏付けるのが、Fig. 22 に示す $0 \text{ mm} < R_{res} < 9 \text{ mm}$ の条件で計算した金球マーカ近傍のエネルギー付与分布である。陽子線は金球マーカの内部で停止し、すべての残運動エネルギーを金球マーカに付与している。そのため、金球マーカに付与される線量は残余飛程 R_{res} とともに増加している。ここで、Fig. 22 における陽子線の入射エネルギーは 100 MeV であることに注意されたい。

一方、ケース 1 では、陽子線の運動エネルギーは十分高く、ほとんどの陽子線は金球マーカを透過すると考えられる。このとき、金球マーカへのエネルギー付与量は、陽子線の阻止能を反映して残余飛程 R_{res} の増加とともに低下する。従って、SPIRE の強度も残余飛程 R_{res} の増加とともに低下する。しかしながら、プラトー領域における阻止能の変化量は小さいことから、Fig. 21 にも示すように、ケース 2 と比較すれば SPIRE 強度と残余飛程 R_{res} との相関係数は緩やかになっている。従って、ケース 1 においては SPIRE の強度から残余飛程 R_{res} を高精度に推定することは困難と考えられる。また、ケース 3 では、SPIRE の信号は観測されなかった。これは、単に陽子線が金球マーカに到達していないためと考えられる。

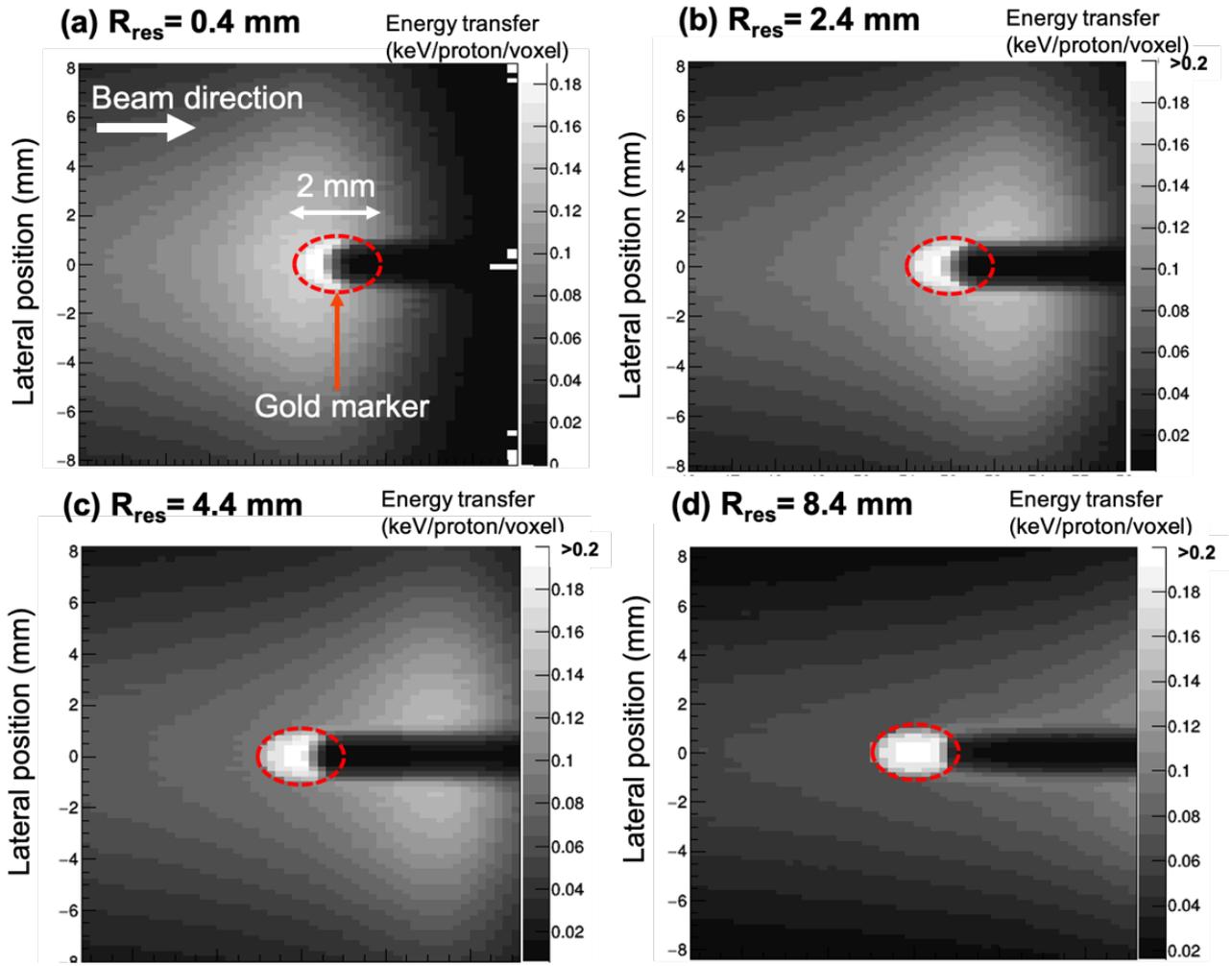


Figure 22. 金球マーカ位置での陽子線の残余飛程 R_{res} ごとに計算した金球マーカ近傍のエネルギー付与分布。陽子線の入射エネルギーは 100 MeV である。

3.2 ビーム照射実験の結果

3.2.1 SPIRE 計測システムの特性評価

Fig. 23 は、LFH の製作メーカー（本多電子）にて計測された、最大値を 1 として規格化した LFH の周波数特性を示す。水中にメーカー所有の 1 MHz 振動子と LFH とを 15 cm 離して対向に配置し、1 MHz 振動子から発信したバースト波を LFH で観測し、周波数毎の強度を比較した。Fig. 23 より、設計の通り、直径 2 mm の金球マーカから放出される SPIRE の周波数 1.62 MHz 近傍で高い感度を得られていることが確認された。

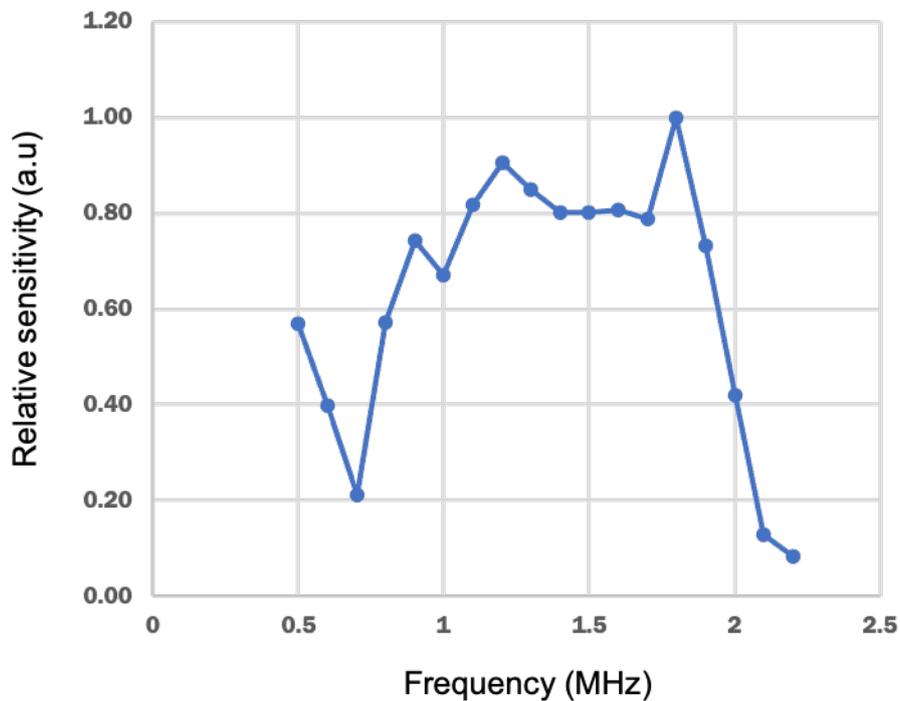


Figure 23. 本研究で開発した LFH の周波数特性。ただし、最大値を 1 として規格化してある。

Fig. 24 は、チャージアンプの製作メーカー（FAM サイエンス）にて計測されたチャージアンプの周波数特性を示す。ただし、最大値を 1 として規格化してある。チャージアンプに備わる校正用コネクタに周波数の異なる交流電圧を入力し、アンプの周波数特性を計測した。校正用コネクタには 1 pF のコンデンサが AC 結合されており、1 V の交流入力に対して 1 pC がチャージアンプに出力される。Fig. 24 より、設計の通り、直径 2 mm の金球マーカ

から放出される SPIRE の周波数 1.62 MHz 近傍で、高い感度が得られていることが確認された。

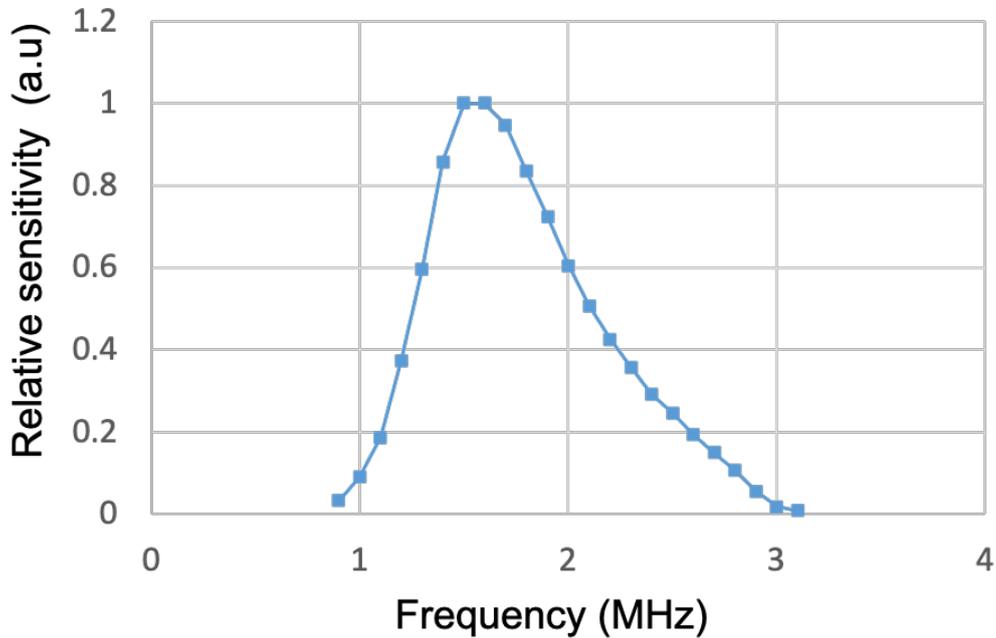


Figure 24. 本研究で開発したチャージアンプの周波数特性。最大値を 1 として規格化した。

Tab. 4 は、1.6 MHz の信号入力に対するチャージアンプのゲインを示す。Fig. 23 に示す LFH の周波数特性評価と同様に、V397-SU と LFH とを水中に対向配置し、V397-SU から発信した超音波の強度を LFH で観測した。このとき、V397-SU にはファンクションジェネレータを接続し、1.6 MHz のサイン波を入力した。Tab. 4 に示すチャージアンプの有無による信号強度の差から、チャージアンプのゲインは 5160 ± 550 (74.3 dB) と見積もられた。

Table 4. 1.6MHz 入力信号に対するチャージアンプのゲイン

Input to V397-SU (mVpp)		300	400	500
Output (mVpp)	with amplifier	12500	17300	18800
	without amplifier	2.5	3.0	4.0
Gain		5000	5770	4700
Gain (average)		5160 ± 550		

3.2.2 線量測定によるビーム特性の確認

Fig. 25 は BPC を用いて測定した FFA から照射される陽子線の IDD、及び放射線感応フィルムを用いて計測した水ファントム表面での線量プロファイルを示す。計測された飛程 R_0 は 78.0 mm であり、ICRU レポートによれば FFA からは設計値通り約 100 MeV の陽子線が出射されていることがわかる (Berger *et al.* 1993)。前述のように、本研究では、飛程 R_0 をディスタルの 80%線量位置と定義した。また、放射線感応フィルムを用いて計測した水ファントムの表面でのスポット径 (1σ) は、垂直方向と水平方向でそれぞれ 4.9 mm、5.7 mm であった。

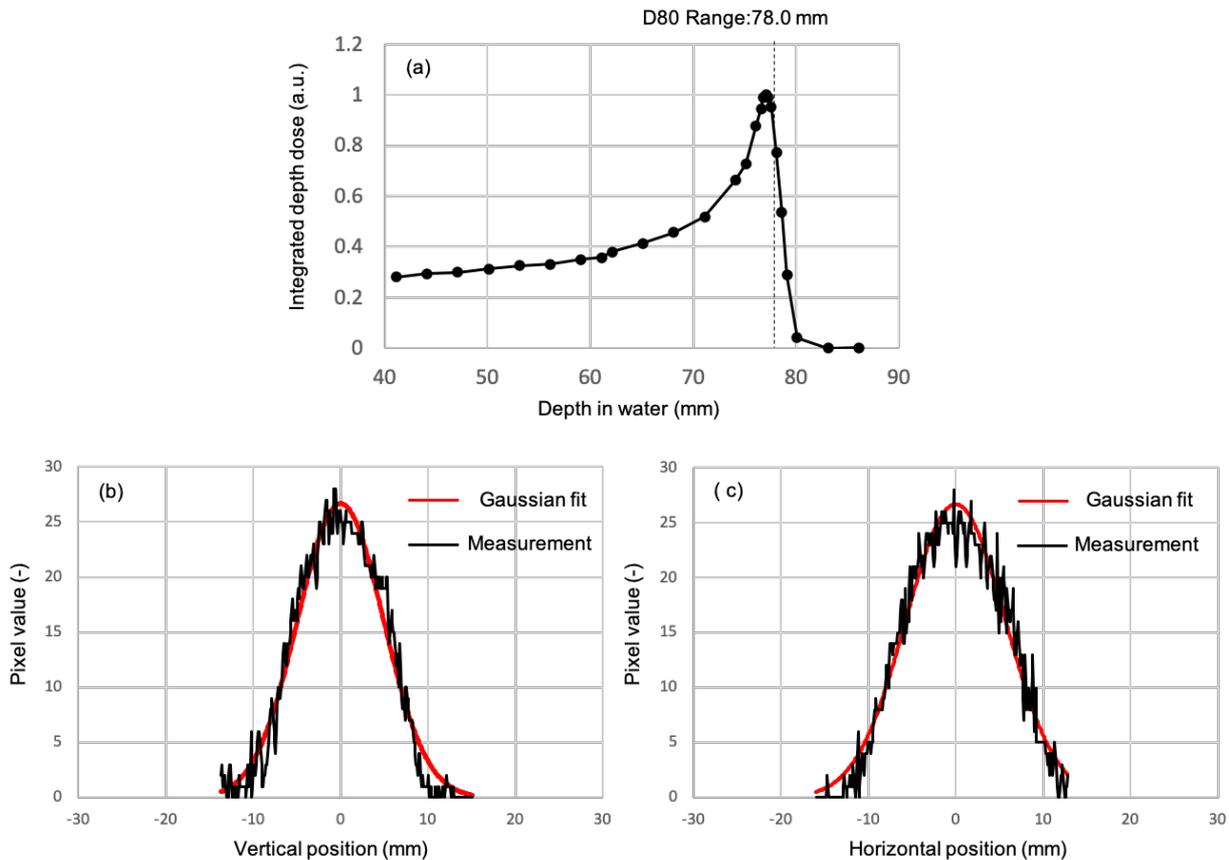


Figure 25. (a) BPC を用いて計測した FFA から出射された陽子線の IDD、(b)放射線感応フィルムで計測した垂直方向のビームプロファイル、(c)放射線感応フィルムで計測した水平方向のビームプロファイル。

Fig. 26 は、ビームダクトに設置したビーム強度モニタで計測した、FFA から出射されるパルス陽子線の時間波形である。1000 パルス分で平均化した数値を示している。このパル

ス構造をガウス分布でフィッティングすると、標準偏差、すなわちパルス幅は $\sigma_p \sim 20$ ns であった。FFA から出射される陽子線のパルス構造は、Eq. 1 に示すイオン音響の発生に必要な圧力閉じ込め、熱閉じ込めが成立する時間スケールを十分に満たしている他、1.62 MHz の SPIRE の発生に十分な高周波成分を含んでいると判断できる。

ファラデーカップを用いた絶対値校正の結果、パルス毎の平均陽子数は $(1.17 \pm 0.06) \times 10^8$ であった。ブラッグピーク深さにおける横方向への線量の広がりを標準偏差 5 mm のガウス分布と仮定すると、ブラッグピーク位置での線量は 0.4 Gy に達する。これは、第 1 章で説明した臨床でのスポット線量 ~ 0.1 Gy と同じオーダーである。ただし、これはリペイント照射や多門照射による線量のスプリットを考慮していない数値であることに注意されたい。Fig. 25 及び Fig. 26 に示す線量測定の結果から、FFA から出射される陽子線の品質は、パルス幅 σ_p が 2~3 桁短いことを除けば、臨床装置と同等と考えられる。なお、臨床装置のパルス幅は、加速器にもよるがシンクロサイクロトロンでは数 μ s である (Lehrack *et al.* 2017)。

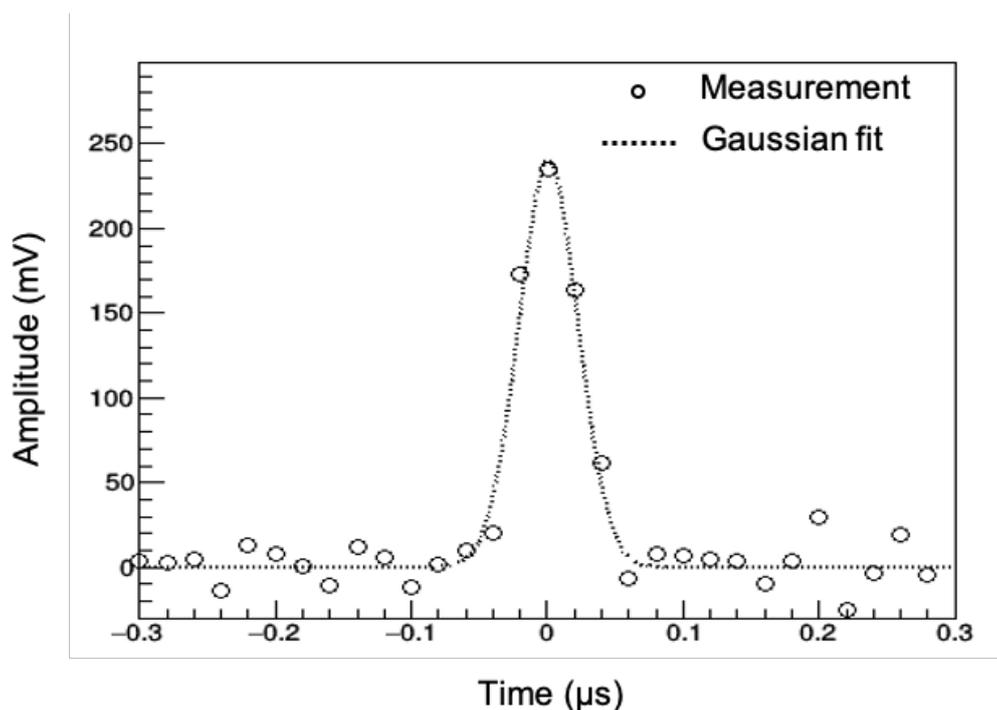


Figure 26. ビーム強度モニタによる陽子線パルスの時間構造の計測結果。

3.2.3 金球マーカーから放射される SPIRE の観測

Fig. 27 は、金球マーカーを残飛程 $R_{res} \doteq 14$ mm に設置した条件において観測された SPIRE の時間波形を示す。Fig. 26 に示すパルスの中心を時刻 $t=0$ としている。また、黒線、赤線はそれぞれ金球マーカー有り/無しの観測結果である。(a)は LFH による観測結果であり、(a-1)(a-2)はそれぞれシングルパルス、1000 パルス分の平均化後の波形を示す。また、(a-3)は(a-2)をフーリエ変換して得られる周波数分布である。同様に、(b)は V397-SU による観測波形、及びフーリエ解析の結果を示す。時刻 $t=0$ 付近に見られる比較的大きな高周波信号は FFA のビーム取り出し用キッカー電磁石から放射される電磁ノイズと考えられ、金球マーカーの有無に関わらず観測された。キッカーノイズの影響を抑制するため、(a-3)(b-3)のフーリエ変換は $15\text{-}90 \mu\text{s}$ の範囲で実行した。

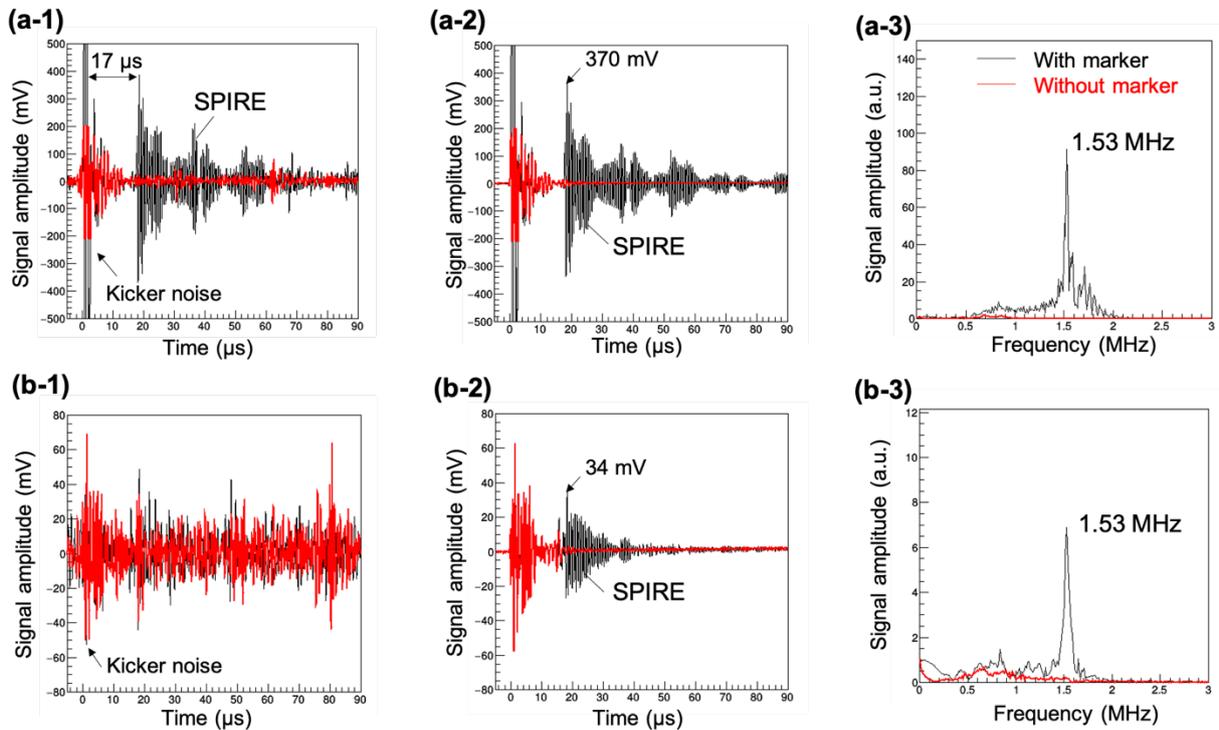


Figure 27. 京都大学の FFA を用いた SPIRE の観測結果。黒線、赤線はそれぞれ金球マーカー有り/無しの観測結果である。(a)は LFH による観測結果であり、(a-1)(a-2)はそれぞれシングルパルス、1000 パルス分の平均化後の波形を示す。また、(a-3)は(a-2)をフーリエ変換して得られる周波数分布である。同様に、(b)は V397-SU による観測波形、及びフーリエ解析の結果を示す。

(a-1) (a-2) (b-2)に示すように、金球マーカー有りの条件では、陽子線照射後約 $17 \mu\text{s}$ 後に SPIRE とみられる特徴的な高周波が観測された。この時間は、水中の音速（水温 22 度のとき 1489 m/s ）、及び金球マーカーとハイドロフォンとの距離 25 mm から計算される SPIRE の伝搬時間 $16.8 \mu\text{s}$ とよく一致している。(a-3) (b-3)に示すように、どちらの計測器も共振ピークの周波数は 1.53 MHz と理論値 1.62 MHz に近い数値を示した。

SPIRE の周波数における理論値と実測値との差は、Eq. 9 より、マーカー形状の僅かな違い、例えば $+0.1 \text{ mm}$ の径の差によって説明できる。もしくは、Eq. 4 に示すように、本研究では金球マーカーを流体と仮定したことによると考えられる。マーカーを弾性体球と考えると、振動の運動方程式は

$$\rho \frac{\partial^2 \mathbf{u}}{\partial t^2} = (\lambda + 2\mu)\nabla(\nabla \cdot \mathbf{u}) - \mu\nabla \times (\nabla \times \mathbf{u}) \quad (37)$$

と表せられる (Saito 2009)。ここで、 \mathbf{u} は振動の変位、 λ 、 μ は等方弾性体の弾性定数である。ここで、 $\mathbf{u} = \nabla\Phi$ を満たす振動のポテンシャル Φ を Eq. 37 に代入し、変位 \mathbf{u} が $\exp(i\omega t)$ の形で時間発展するとして時間成分を分離すると、以下のヘルムホルツ方程式が導かれる。

$$\nabla^2 \Phi = -h^2 \Phi \quad (38)$$

ただし、

$$h^2 = \omega^2 \frac{\rho}{\lambda + 2\mu} \quad (39)$$

である。したがって、以下に示すように、ポテンシャル Φ はゼロ次の球 Bessel 関数で表すことができる。

$$\Phi = j_0(k_\alpha r) \quad (40)$$

$$k_\alpha = \frac{\omega}{v_p}, \quad v_p = \sqrt{\frac{\lambda + 2\mu}{\rho}} \quad (41)$$

ここで、 r は径方向の位置である。 v_p は弾性体中における縦波の速度を表している。

球体の伸び縮み振動における共振条件は、境界での応力ゼロである。従って、応力テンソルの径方向成分 σ_{rr} を表す式にポテンシャル Φ を代入すると、以下の特性方程式が得られる。ここで、 v_s は弾性体中における横波の速度を表している。

$$\sigma_{rr} = \rho \frac{\partial \phi^2}{\partial t^2} - \frac{4\mu}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} = -\rho\omega^2 \left[j_0(k_\alpha r) - 4 \frac{v_p^2}{v_s^2} \frac{j_1(k_\alpha r)}{k_\alpha r} \right] = 0 \quad (42)$$

$$v_s = \sqrt{\frac{\mu}{\rho}} \quad (43)$$

この特性方程式を $\varphi_m=2r=2\text{ mm}$ について数値的に解いた結果を Fig. 28 に示す。ここで、縦波の速度 v_p と横波の速度 v_s は、それぞれ 3240 m/s、1194 m/s とした。応力テンソル σ_{rr} がゼロとなる箇所で共振周波数 1.52 MHz が得られ、実測値とよく一致することが確認できる。

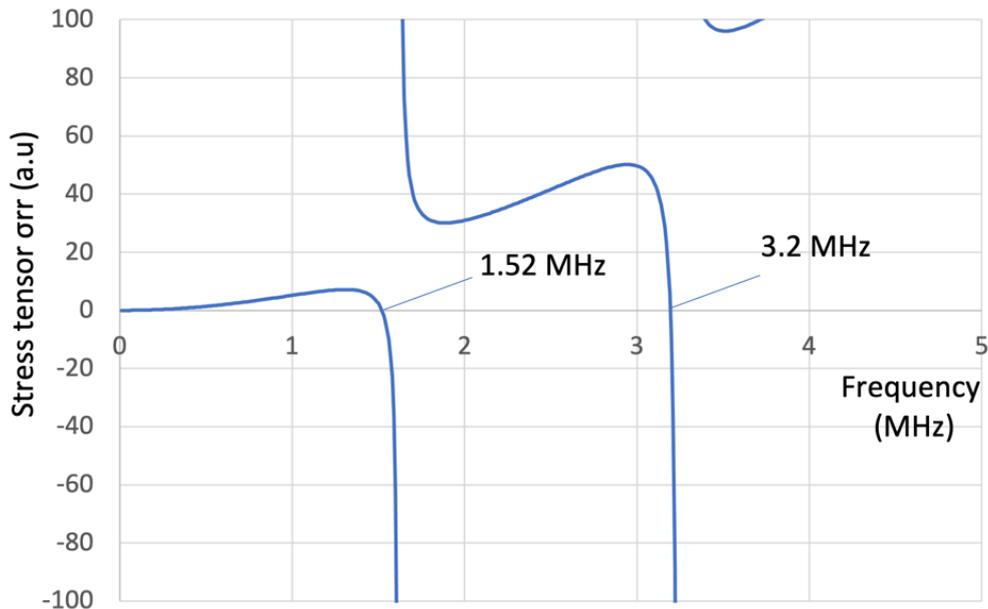


Figure 28. Eq. 42 に示す特性方程式の数値解析の結果。

応力テンソルがゼロになる点が、弾性体の伸び縮み振動における共振周波数を示す。

Fig. 27 に示す結果において、特記事項として、LFH で観測した SPIRE がバックグラウンドノイズ ($\sim 30\text{ mV}$) に対して最大 370 mV の振幅に達し、SN 比が 10 以上を示した点がある。(a-1)に示すように、平均化をせずにシングルパルスで SPIRE を識別可能であった。前述のように、このときブラッグピークの線量は臨床相当の 0.4 Gy であり、SPIRE 放射現象の臨床応用に向けてポジティブな結果が得られた。一方、V397-SU で観測された SPIRE は振幅が小さく、バックグラウンドノイズからの識別には先行研究 (Jones *et al.* 2015) と同様に平均化が必要であった。Fig. 27(b-1)と Fig. 27(b-2)を比較すれば、V397-SU で観測された SPIRE の振幅は、ノイズと同程度であったと考えられる。

これらの結果から SPIRE は、音源の位置、周波数に焦点を合わせた検出システムを構築することで、その検出感度を改善可能である、との仮説が実証された。つまり、SPIRE 放射

現象を飛程検証に利用することができれば、ガンマ波を利用する TOF 法で課題となっている信号量不足し、臨床に適用できる可能性がある。

V397-SU で観測された SPIRE の波形は、Fig. 19(c)に示す数値計算の結果と同様に単調減少を示した。一方、LFH で観測された SPIRE は、比較的減衰時間が長く、節を持った変調包絡線を示すことがわかった。この要因としては、圧電素子に縦波以外の振動モードが発生しているためと推測する。LFH 内部における圧電素子の支持構造を修正することで、数値計算と近い波形が得られる可能性がある。加えて、最初の SPIRE 観測 ($t=17 \mu\text{s}$) から $34 \mu\text{s}$ 後に相似の波形が見られることから、圧電素子と金球マーカの間で SPIRE の多重反射が発生したためと考えられる。本研究では、LFH の検出感度を改善するため、 1.62 MHz の音波に対して圧電素子を可能な限り効率的に共振させるよう整合層を設けなかった。これが、音波の反射を引き起こしたと考える。

3.2.4 SPIRE 強度と陽子線の残余飛程との相関関係の観測

Fig. 29 は、厚みの異なるアクリル板を水ファントム上流に設置することで、金球マーカ位置での陽子線の残余飛程 R_{res} を変調して計測した SPIRE 強度である。ここで、SPIRE 強度とは、LFH で観測した音響波形の周波数空間における、共振ピーク (1.53 MHz) の強度を示す。Fig. 29 の横軸に示す残余飛程 R_{res} は、Eq. 36 に基づいて算出した。また、残余飛程 R_{res} の変調のために水ファントム上流に挿入したアクリル板の水等価厚比は 1.16 とした。

Fig. 29 は、実験の系統誤差を考慮して深さ方向に $+0.8 \text{ mm}$ シフトしている。本研究では幅 $3\text{-}5 \text{ mm}$ のレーザーラインマーカを用いて BPC 及び金球マーカのセットアップを行った。従って、飛程 R_0 (78.0 mm) と金球マーカの設置深さ Z_m には少なくとも其々 $\pm 0.5 \text{ mm}$ の系統誤差が発生している。従って、これらの重ね合わせから $+0.8 \text{ mm}$ の系統誤差が発生したことは十分考える。また、縦軸の SPIRE 強度は最大値を示す $R_{res}=9 \text{ mm}$ の値で規格化してある。縦軸の誤差は 1000 パルス分の計測値の標準偏差である。

破線は k-Wave による数値計算の結果であり、実測との比較を目的として示した。Fig. 27 に示すように、LFH は臨床相当の照射線量下において十分な SN 比で SPIRE を観測可能なものの、その時間波形は Fig. 19 に示す数値計算とは異なる特徴を示す。しかしながら、Fig. 29 が示すように、SPIRE 強度と金球マーカ位置での残余飛程 R_{res} との相関関係については数値計算と良い一致を得た。なお、数値計算では、Fig. 25 に示す IDD の測定結果と、水ファントム表面でのフィルムによるスポット径の測定結果 (垂直方向と水平方向でそれぞれ 4.9 mm 、 5.7 mm) を再現するように、Geant4 によるモンテカルロ計算プログラムを調整し、音源項に入力するエネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ を計算した。この時、ビームの運動量方向は

Z軸に平行とした。一般的に、加速器から出射された陽子線は収束もしくは発散の状態にあるため、エネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ を厳密に計算するためには、3箇所以上の横方向のプロファイルを測定し、ビームの光学パラメータを調整する必要がある。しかしながら、本研究で使用した陽子線の飛程は78.0 mmと比較的短いため、平行ビームと仮定しても計算結果にほとんど影響を与えないと判断した。Fig. 14に示す実験のセットアップと同様に、仮想センサは金球マーカーと同じ深さ Z_m 、且つ25 mm離れた位置に設置した。数値計算では陽子線の入射エネルギーを一定とし、金球マーカーの位置 Z_m を調整して残余飛程 R_{res} 毎のSPIRE強度を計算した。また、陽子線のパルス幅は $\sigma_p=100$ nsとした。なお、数値計算におけるSPIRE強度は、仮想センサで得られた音響波形の周波数空間における共振ピーク(1.62 MHz)の強度であり、実験で得られたピーク周波数1.53 MHzではないことに注意されたい。

Fig. 21に示す60 MeV陽子線の計算結果と同様に、青色でハッチした $0 \text{ mm} < R_{res} < 9 \text{ mm}$ のケース(ケース2)では、SPIREの強度は急峻かつ残余飛程 R_{res} に対し線形に増加した。相関係数は11.7%/mmであった。パルス毎の信号のばらつきが4.3%(1 σ)であることから、もし数値計算やファントム実験等で相関係数を予め求めていた場合は、SPIREの強度の観測結果から推定される飛程の精度は0.4 mmとなる。

Fig. 21と同様に、 $R_{res} > 9 \text{ mm}$ のケース(ケース3)では、残余飛程 R_{res} に対するSPIRE強度の勾配は緩やかになった。高精度での飛程計測には適さないと考えられる。さらに、 $R_{res} < 0 \text{ mm}$ (ケース1)ではSPIREの強度はほぼゼロとなった。周波数空間においてSPIREの共振ピークは消失していたことから、この残存する成分はバックグラウンドノイズに起因すると考える。

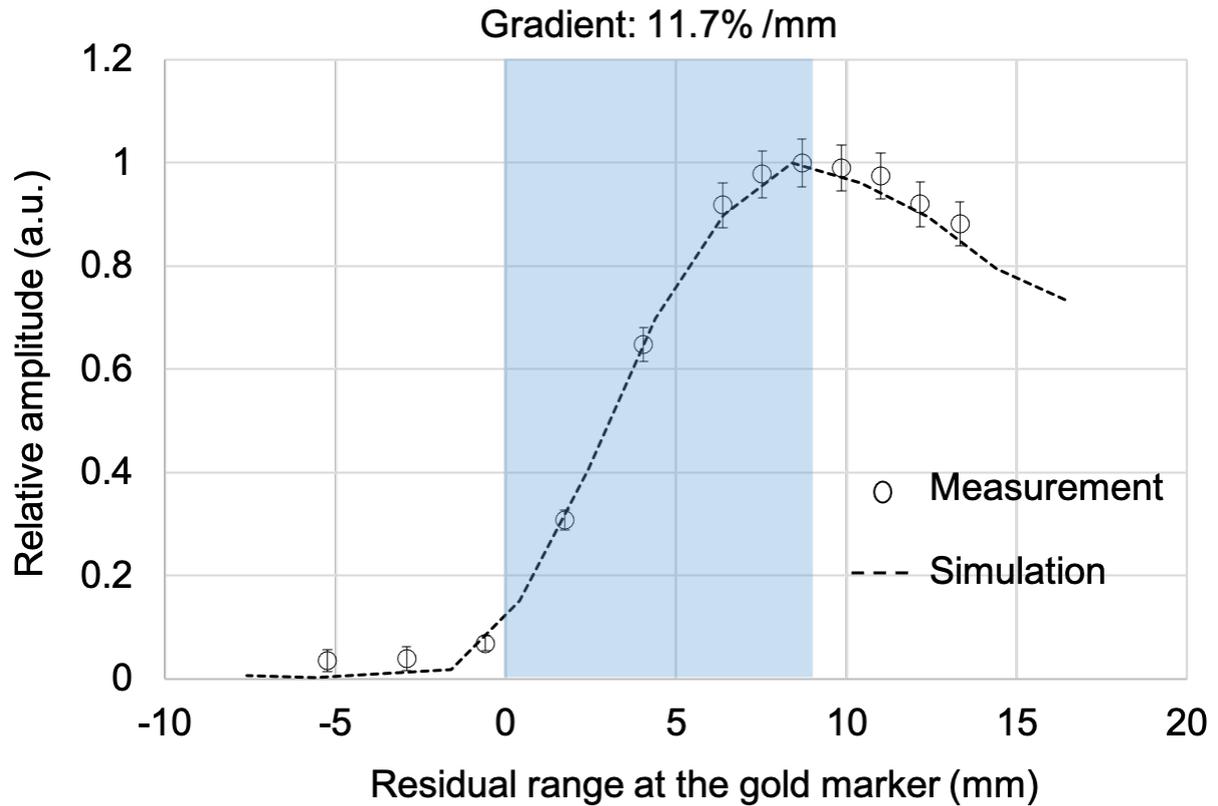


Figure 29. LFH を用いて計測した金球マーカー位置での陽子線の残余飛程 R_{res} 毎の SPIRE 強度。陽子線の残余飛程 R_{res} は水ファントムの上流に厚みの異なるアクリル板を設置することで調整した。破線は数値計算の結果を示す。数値計算では、金球マーカーの位置 Z_m を調整して残余飛程 R_{res} 毎の SPIRE 強度を計算した。仮想センサは金球マーカーと同じ深さ Z_m 、且つ 25 mm 離れた位置に設置した。

4 考察

4.1 数値計算の妥当性

4.1.1 SPIRE の周波数のマーカー径依存性

Eq. 9 より、SPIRE の周波数は金球マーカーの直径 φ_m に反比例する。数値計算の妥当性を検証するため、k-Wave を用いて金球マーカーの直径 φ_m を変化させた条件で SPIRE の周波数を評価した。Fig. 30 は、Fig. 11 に示す体系において金球マーカーの直径 φ_m を変えて計算した SPIRE の周波数を示す。仮想センサで観測した音波の時間波形をフーリエ変換し、共振ピークの値を算出した。このとき陽子線のパルス幅 σ_p 、エネルギーはそれぞれ 100 ns、60 MeV であり、金球マーカーの配置位置は $Z_m = 22$ mm であった。仮想センサは金球マーカーと同じ深さ $Z = 22$ mm に配置した。また、金球マーカーと仮想センサとの距離は 20.6 mm であった。点線は Eq. 9 ($n=1$) による理論曲線であり、数値計算と完全に一致した。

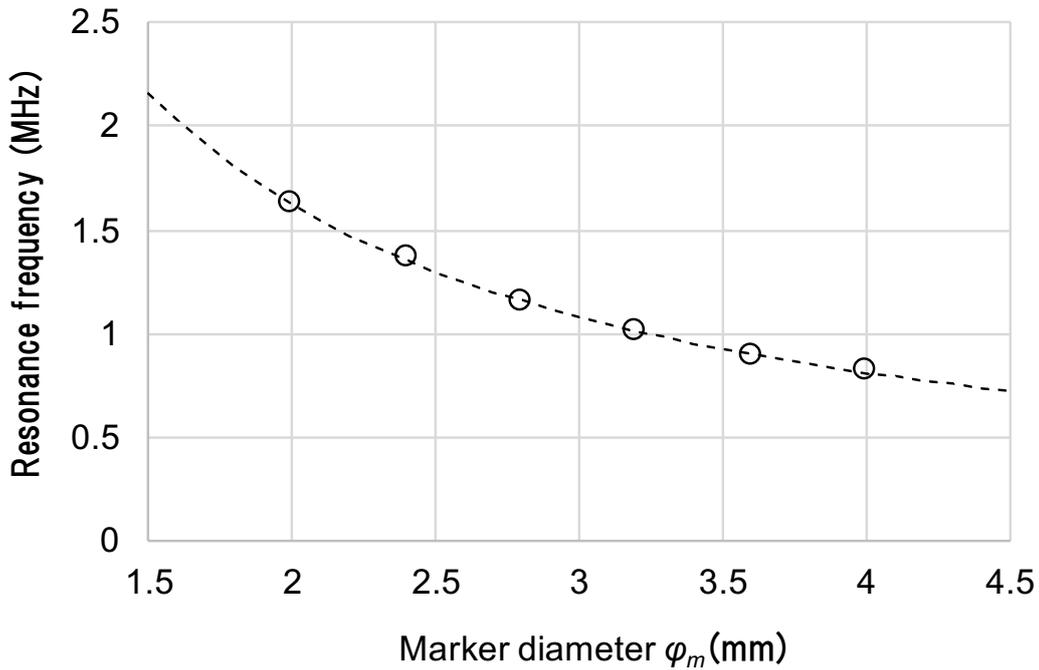


Figure 30. 金球マーカーから放射される SPIRE の周波数の計算結果。横軸は金球マーカーの直径 φ_m である。点線は Eq. 9 ($n=1$) による理論曲線を示す。周波数の計算では、陽子線のパルス幅を $\sigma_p = 100$ ns とした。金球マーカーの設置位置は $Z_m = 22$ mm、着目した仮想センサの位置は $Z = 22$ mm である。

4.1.2 SPIRE の強度の陽子線パルス幅依存性

陽子線のパルス構造を標準偏差 σ_p のガウス分布と仮定すると、周波数 f_{res} の SPIRE の相対強度 $A(f_{res}, \sigma_p)$ は Eq. 33 をフーリエ変換することで

$$A(f_{res}, \sigma_p) \propto \exp\left[-\frac{(2\pi f_{res}\sigma_p)^2}{2}\right] \quad (44)$$

と表される。Fig. 31 は、数値計算で求めた共振ピーク (1.62 MHz) の強度を、陽子線のパルス幅 σ_p 毎にプロットした結果である。このとき陽子線のエネルギーは 60 MeV であり、金球マーカーの配置位置は $Z_m = 22$ mm とした。仮想センサは金球マーカーと同じ深さ $Z = 22$ mm に配置した。また、金球マーカーと仮想センサとの距離は 20.6 mm であった。点線は Eq. 44 で予測される理論値であり、数値計算の値と完全に一致した。

Fig. 30、Fig. 31 に示す結果より、2.1 節で示した SPIRE 放射のメカニズムは、妥当であったと考えられる。

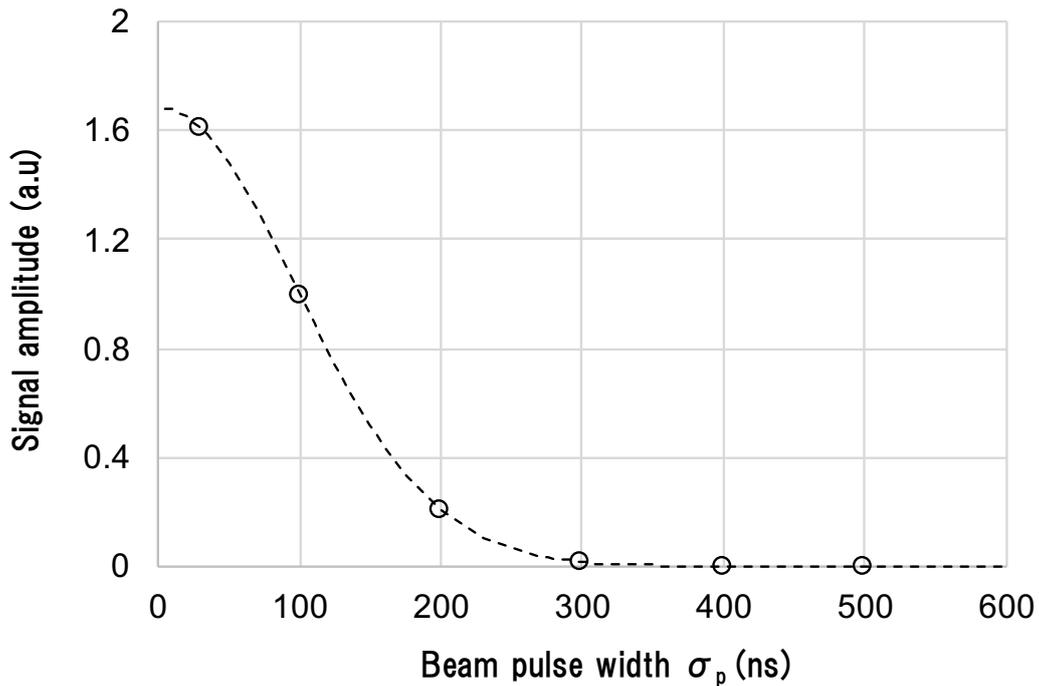


Figure 31. 陽子線のパルス幅 σ_p 毎に計算した共振ピーク (1.62 MHz) の強度。縦軸はパルス幅 $\sigma_p = 100$ ns の結果を 1 として規格化している。点線は Eq. 44 に基づく理論値である。数値計算では金球マーカーの径を $\phi_m = 2.0$ mm とした。また、仮想センサ、金球マーカーの設置位置はそれぞれ $Z = Z_m = 22$ mm である。

4.2 SPIRE 放射を利用した飛程検証法（SPIRE 法）の提案

第3章では、ビーム照射時における金属球マーカからの SPIRE 放射が実証された。SPIRE は単一の共振周波数を持ち、その周波数は Eq. 9 より金球マーカの径から推定可能である。また、音源である金球マーカは、動体追跡装置によってリアルタイムに 3次元位置を監視されている。つまり、SPIRE は、周波数と金球マーカ位置に焦点を当てた計測システムを構築することで、その検出感度を改善することができる。この点を裏付けるように、SPIRE 観測のために本研究で開発した LFH は市販の高周波用ハイドロフォン（V397-SU）に対し 10倍以上の感度改善を達成し、臨床相当の照射線量（ブラッグピーク位置で 0.4 Gy/pulse）で SPIRE の時間波形を識別することができた。

また、マーカが飛程近傍にあるとき、SPIRE の強度は、マーカ位置でのビームの残余飛程 R_{res} とリニアに相関する性質が明らかとなった。このことから、ビーム照射中に観測した SPIRE の強度に基づいて、残余飛程 R_{res} を推定することができると思う。

こうした SPIRE の性質に基づき、本論文では、SPIRE 放射を利用した新しい飛程検証法（SPIRE 法）を提案する。Fig. 32 に、SPIRE 法の概念図を示す。SPIRE 法では、まず、1) 動体追跡システムにより、金マーカの位置を測定する。次に、2) 照射ノズルに取り付けられたビーム位置モニタにより、ビームの進行方向を測定する。さらに、3) マーカから放出された SPIRE を専用の高感度ハイドロフォンにより観測する。このとき、SPIRE の強度 A と残余飛程 R_{res} とがリニアに相関する性質を利用し、残余飛程が推定される。つまり、

$$R_{res} = C_f \cdot A \quad (45)$$

ここで、 C_f は SPIRE の強度 A と残余飛程 R_{res} との相関係数である。最後に、4) これら 3つの情報を用いることで、3次元空間上でのビームの飛程が推定される。SPIRE 法では、シミュレーションなどを用いて、この変換係数 C_f を事前に求めておく必要がある。

このように SPIRE 法は、臨床のビーム照射条件で観測可能な SPIRE を利用することで、イオン音響を用いた飛程検証の最大の課題であった音波強度の増強、及び検出感度の改善を実現し、臨床への適用が期待できる。本研究では陽子線治療に焦点を当てたが、SPIRE 法は陽子線のみ限定されず、炭素線などの重粒子線を使用する放射線治療にも適用可能である。ただし、炭素線治療は飛程近傍での生物学的効果比が高く、物理線量は小さくなる傾向にあるため SPIRE の強度は低下すると考える。従って、SN 比が本研究の実験条件と比較して悪化し、検出感度のさらなる改善や、複数の検出器を使った信号の平均化が求められる可能性がある。また、SPIRE の強度が金マーカの吸収線量に依存することを考えれば、IMRT の *in vivo* 線量測定にも適用が期待できる。

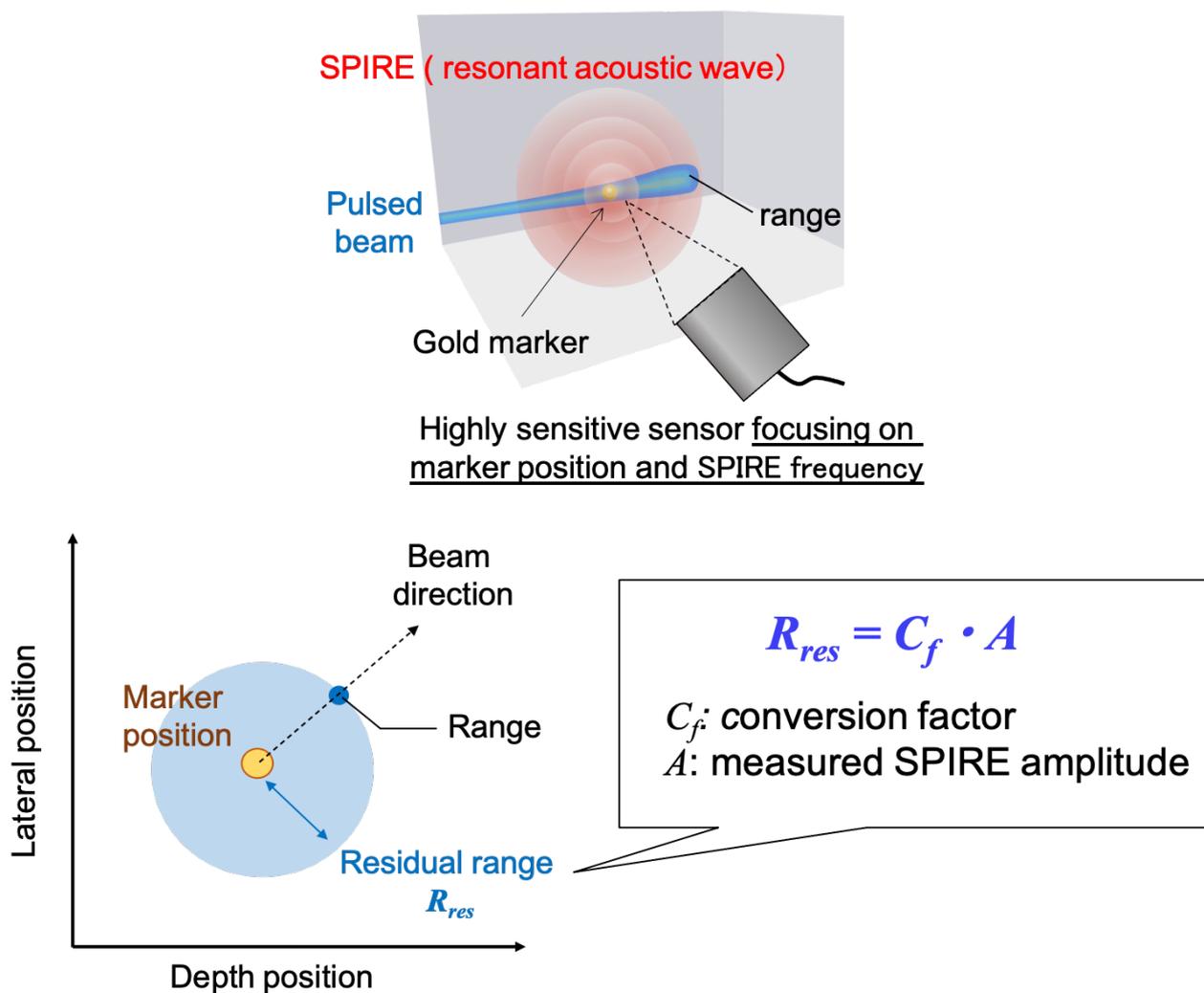


Figure 32. SPIRE 放射を利用した飛程検証法（SPIRE 法）の概念図

本研究ではマーカーの材質を金としたが、ステンレスといった別の材質であっても Eq. 9 から周波数を推定可能であり、SPIRE 法による飛程検証を適用可能である。ただし、複数の材質で構成されたマーカー（例えば、コーティングされた物体など）を用いる場合には、Eq. 9 から SPIRE の周波数を求めることは困難である。従って、計測システムの設計には、数値計算に基づく周波数分析が不可欠である。

同様に、マーカーからの共振波の発生に関しては、必ずしもマーカーが球形であることを要求しない。例えば、円筒形のマーカーであれば、径方向への円筒波の発生が予想される。円筒波の空間分布が Bessel 関数で表されることによれば、共振周波数の推定も可能である。

しかしながら、コイルといった複雑なマーカー形状に対し、発生する共振波の波形と周波数を明らかにする場合には、数値計算や水ファントムでの測定実験が求められる。

4.3 TOF 法に対する SPIRE 法の利点

繰り返し述べるように、SPIRE 法の利点は、SPIRE の周波数と音源（金球マーカー）の位置が既知であり、SPIRE に焦点を当てた計測システムを構築できることで、従来の TOF 法課題であった信号の弱さを解決できる点にある。一方、TOF 法では、観測対象であるガンマ波の周波数がブラッグピークの空間的な広がり依存する。従って、特化した測定システムを用意することは困難であり、使用するビームエネルギーによって複数の検出器の使い分けが求められる可能性がある。

Fig. 33 は、臨床で使用される 70、150、220 MeV のエネルギーの陽子線に対し、k-Wave で計算したガンマ波の周波数分布を示す。SPIRE 放射の計算と同様に、音源項に入力する陽子線のエネルギー付与分布は Geant4 で計算した。このとき、線量計算に用いたビームパラメータ（エネルギー分散、スポットサイズ）は Tab. 2 の 60 MeV と同等、つまりシンクロトロン相当とした。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns とした。また、仮想センサの位置は $Z=R_0+20$ mm とし、ガンマ波をとらえるためにビーム軸上に配置した。

Fig. 33 より、ガンマ波はブラッグピークの太さを反映し、陽子線の入射エネルギーによって周波数が異なる。この結果は、高感度での検出には、陽子線のエネルギーによって複数の測定システムの切り替えを必要とする可能性を示唆している。

本節では、SPIRE とともに放出されるアルファ波とガンマ波が、SPIRE の観測に与える影響についても言及しておく。ブラッグピーク上流のプラトー領域から発生するアルファ波の周波数は、前述のようにスポット径に依存する。Fig. 20 に示すように、スポットサイズ 5 mm (1σ) でのアルファ波の周波数は 150 kHz 程度であり、直径 2 mm 以下の金球マーカーから放出される SPIRE の周波数 (1.62 MHz) と比較して十分に小さい。また、陽子線のスポット径は入射エネルギーと体表からの深さに依存し、臨床では典型的に 2 mm-10 mm である。このことから、臨床で考慮される範囲ではアルファ波の信号成分はハイパスフィルターにより除去可能であり、SPIRE の観測に与える影響は小さいと考える。

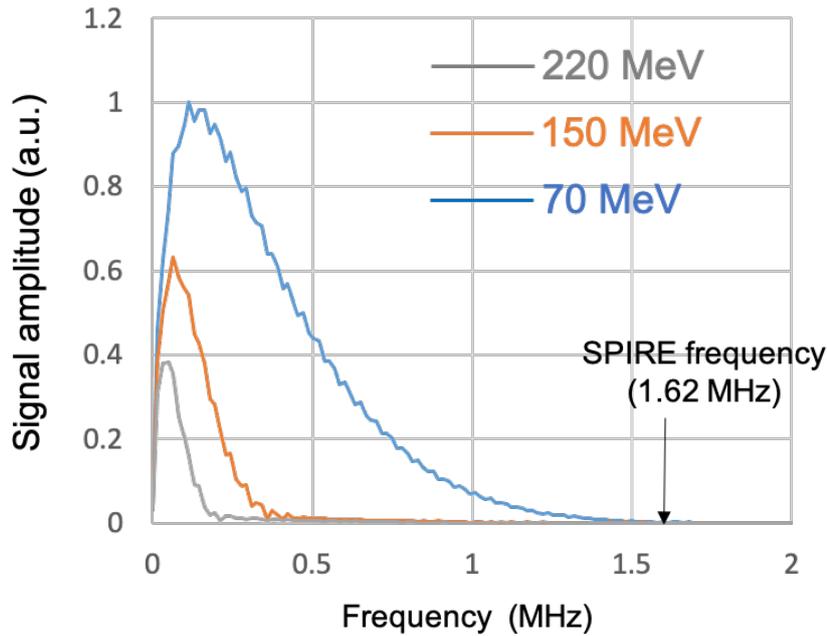


Figure 33. 陽子線の入射エネルギー70, 150, 220 MeV に対し、k-Wave で計算したガンマ波の周波数分布。音源項に入力する陽子線のエネルギー付与分布の計算では、ビームパラメータ（エネルギー分散、スポットサイズ）を Tab. 2 に示す 60 MeV と同条件とした。陽子線のパルス幅は $\sigma_p = 100$ ns とした。また、仮想センサの位置は $Z=R_0+20$ mm とし、ビーム軸上に配置した。

ガンマ波については、Fig. 33 に示すように、臨床の条件下において周波数の最大値は 1.5 MHz 程度である。アルファ波と比較して高周波ではあるものの、高周波側の信号強度は比較的小さく、SPIRE の観測への影響は少ないと考える。しかしながら、安全に考えれば、ガンマ波の影響をできるだけ受けないようにビームに対し横方向に検出器を設置し、SPIRE を観測することが望ましい。

ここで、アルファ波とガンマ波の周波数は、線量の空間的な広がりだけでなくビームパルスの時間構造にも依存することに注意されたい (Kipergil *et al.* 2017)。本研究では FFA のようなサブマイクロ秒の時間構造を備えたビーム照射について解析、実験をおこなったが、臨床で使用されるシンクロサイクロトロン等では、陽子線のパルス幅は数 μ s に達する (Lehrack *et al.* 2017)。幸いなことに、パルス幅を広げていくとアルファ波とガンマ波の周波数は低下する傾向にあり、周波数がマーカー径のみに依存する SPIRE の観測に対しては、影響はより小さくなると考えられる。ただし、Fig. 20 より、パルス幅が広がるほど SPIRE の信号強度は低下する傾向にあり、SPIRE の観測の観点において、単純に有利になるとは言えないことに注意されたい。

ガンマ波と SPIRE の周波数の違いは、TOF 法と SPIRE 法の併用が可能であることを示している。併用法ではガンマ波と SPIRE の計測にそれぞれ異なる周波数応答を備えた音響検出器が求められるものの、2つの異なる原理で飛程が推定されるため、飛程検証の信頼性を向上させることができると考える。また、TOF 法に SPIRE の観測を応用すると、検出器への SPIRE とガンマ波との到達時間の差を利用する事で、体内でのガンマ波の反射波やビームの照射タイミングを利用する事なく飛程を推定することが可能となる。

4.4 SPIRE 法の制限と臨床での具体的な運用方法

PET 法、PG 法、及び TOF 法による飛程検証と異なり、全てのスポットで飛程推定できない点が SPIRE 法の制限である。つまり、SPIRE 法では、陽子線が金球マーカースを通過し且つマーカースが $0 < R_{res} < 9 \text{ mm}$ となる位置に配置されているスポット（ケース 2）でのみ、飛程の定量推定が可能となる。このようなスポットを、以下、キースポットと称す。ここで、キースポットが浅いレイヤーに存在する場合は、十分な SPIRE の信号強度を得られず飛程推定が困難になる可能性があることに注意されたい。なぜなら、浅いレイヤーでは深いレイヤーと比較して照射線量が小さくなるためである。

このような理由から、SPIRE 法では、照射線量が高く、且つ照射マージンを特に抑制したい部分（例えば、標的と OAR の境界）に位置するスポット近傍に金球マーカースを配置することが求められる。本来、金球マーカースは移動性腫瘍の画像誘導のために使用される。従って、飛程検証の観点とともに、腫瘍のトラッキング精度にも配慮して金球マーカースの配置位置を決定することが重要である。

キースポットでのみ飛程の定量推定が可能、とのデメリットを逆手にとる手段として、キースポットに対しては照射線量を高めに設定する方法が考えられる。SPIRE 信号が増強し SN 比が改善することで、キースポットでの飛程推定精度を維持できる可能性がある。このとき、標的への線量の均一性を同時に担保するためには、キースポット周辺のスポット線量は抑制する必要がある。この観点から、強度変調陽子線治療（Intensity modulated proton therapy, IMPT）は SPIRE 法との併用に理想的な照射方法である。

ケース 3、すなわちマーカースが $R_{res} < 0 \text{ mm}$ となる位置に配置されているスポットにおいては、定量的な飛程推定は困難であるもののバイナリーアラートとしての効果を期待できる。例えば、ビーム進行方向に対して OAR と標的との境界に金球マーカースを配置したと仮定する。このとき SPIRE 信号の検知は、治療計画に対して陽子線の飛程が増大しており、マーカースの下流に位置する OAR が予期しない被曝を受けていることを意味する。画像誘導を用

いた移動性臓器の放射線治療では、腫瘍の動きを正確に監視するため複数のマーカーが刺入されることがある。このとき、マーカー毎の直径を少しずつ変えておくことで、照射装置から出力されるログファイルを確認することなく、観測された SPIRE の周波数に基づいて飛程誤差を生じたスポットを特定することも可能である。

SPIRE 法はキースポットでのみ飛程の定量推定が可能のため、スポット毎に飛程を測定し、飛程誤差が基準値を超えた場合はインターロックによって治療を緊急停止する、といった用途には向かない。そこで本研究では、SPIRE 法の好適な臨床応用方法として、即時適用型放射線治療 (Adaptive Radiotherapy, ART) における、CT 値-水等価圧変換テーブルの補正を提案する。ART は膵臓がんといった難治性腫瘍への高い治療効果が期待される新しい放射線治療であり、コーンビーム CT や磁気共鳴イメージング法 (Magnetic resonance imaging, MRI) を用いて定期的、あるいは治療毎に体内構造を確認し、周辺臓器の被曝を抑えつつ標的に均一な線量分布が照射されるように照射パターンの再最適化を行う。治療期間中における 3 次元的な腫瘍形状の変化や体内臓器の移動に対応することで、OAR への線量付与を最小限に抑制し OAR に囲まれた治療困難な腫瘍への高線量照射を可能とする。こうした従来の ART の役割に加え、SPIRE 法を併用することで治療毎および患者毎の CT 値-水等価圧変換テーブルの補正が可能となり、飛程誤差を抑制した更なる高精度治療が期待できる。

以下、Fig. 34 を用いて、SPIRE 法による CT 値-水等価圧変換テーブルの補正方法について説明する。まず、コーンビーム CT や MRI を用いて治療直前の画像取得及び位置決めを完了した患者に対し、1 つめのキースポット (キースポット 1) に陽子線を照射し、SPIRE 法により飛程を計測する。さらに、このとき計測した飛程と、計算で得た飛程との飛程差 δR_l を求める。飛程の計算では、治療直前の患者画像に基づき、非剛体レジストレーションなどを用いてモーフィングした治療計画 CT 画像を用いる。

Fig. 34 に示すように、モーフィングした治療計画 CT 画像上において各ボクセルを n 個のグループに分類する。ここで、各グループは CT 値毎に分類 (つまり、CT 値を n 個の階調に分類) しても良いが、「同じ CT 値であっても、臓器や患者毎に水等価厚は異なる」との問題に対処するためには、臓器などの領域毎に分類することが妥当と考える。このとき、 i 番目のグループに対する水等価厚の補正量を δw_i とすると、実測と計算との飛程差 δR_l は以下の式を満たす。

$$\delta R_l = (l_{11} \quad l_{12} \quad \cdots \quad l_{1n}) \begin{pmatrix} \delta w_1 \\ \delta w_2 \\ \vdots \\ \delta w_n \end{pmatrix}. \quad (46)$$

ここで l_{ij} は、 i 番目のグループに対する、キースポット 1 に照射された陽子線の総通過距離である。こうした飛程差 δR の計測を m 個のキースポットに対して繰り返すと、Eq. 46 は

$$\begin{pmatrix} \delta R_1 \\ \delta R_2 \\ \vdots \\ \delta R_m \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} l_{11} & l_{12} & \dots & l_{1n} \\ l_{21} & l_{22} & \dots & l_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ l_{m1} & l_{m2} & \dots & l_{mn} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta w_1 \\ \delta w_2 \\ \vdots \\ \delta w_n \end{pmatrix} = L \begin{pmatrix} \delta w_1 \\ \delta w_2 \\ \vdots \\ \delta w_n \end{pmatrix} \quad (47)$$

と行列式の形で表される。このとき、同じ金球マーカーであっても、異なるガントリ角度から照射されていれば、ビームの通過経路が異なるため別のキースポットとして見なすことができる。

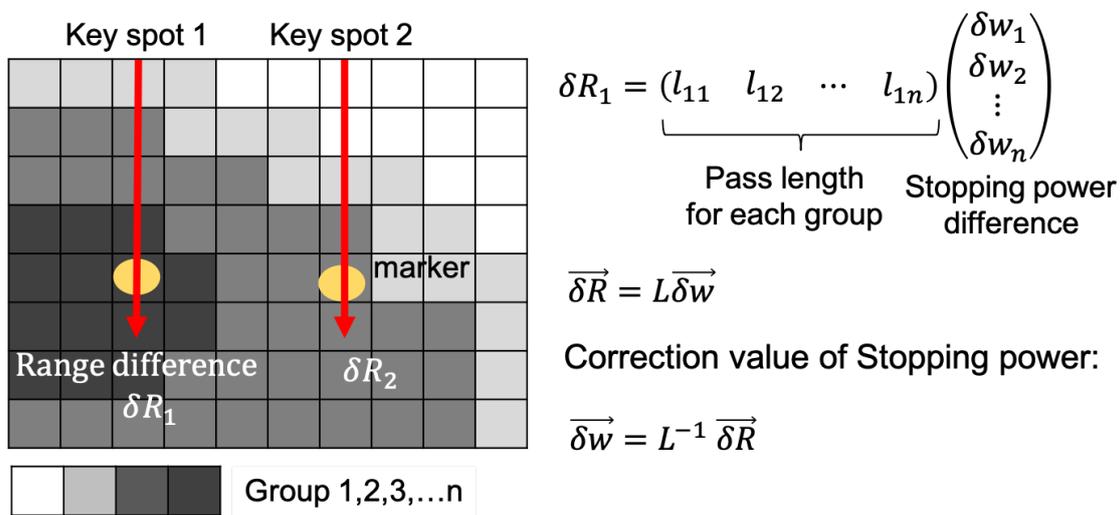


Figure 34. 治療前の CT 値-水等価厚補正に対する、SPIRE 法の応用に関する模式図

Eq. 47 より、行列 L の逆行列 L^{-1} を求めることで、 i 番目のグループにおける水等価厚の補正量 δw_i が求められる。キースポットの数とグループ数が異なる場合 ($m \neq n$) は、特異値分解を用いた一般化逆行列の計算や、ニュートン法などの反復計算を用いることで δw_i を求めることができる。ここで、 $n=1$ の場合は全てのボクセルに同じ補正量が適用されることを意味する。従って、補正に利用するキースポットが多いほど、水等価厚の補正精度は改善する。この手法は、X 線 CT 画像の情報を利用することで少ないビーム本数で再構成を可能にした陽子線 CT である、と見なすことができる。

SPIRE 法を活用した ART では、このような手順でボクセル毎の水等価厚を補正した後に照射パターンを再最適化し、陽子線治療が実施される。飛程の実測値に基づいて水等価厚が補正されるため、照射マージンの削減が期待できる。体内変化が大きな部位では、同じマー

カーに対してビームを照射したとしても、各グループ上での通過経路は日毎に異なる可能性がある。その場合は、Eq. 47 の行列式に対して新しく行を追加することができるから、治療日数を重ねるにつれて学習によって体内の水等価圧の推定精度を改善しマージンを徐々に減らしていく、といった治療を実現できるかもしれない。

この応用例では、治療前に飛程検証のためにキースポットに余分な線量が付与されることになる。したがって、照射パターンの再最適化では、キースポットに付与された線量を目標線量から差し引いて最適化することが標的への一様線量付与の観点で不可欠である。

4.5 SPIRE 法の飛程推定誤差

4.5.1 SPIRE 測定の実現性に起因する誤差

Fig. 32 に示すように、SPIRE 法では SPIRE の強度が金球マーカー位置での残余飛程 R_{res} とリニアに相関する性質を利用し、残余飛程 R_{res} を推定する。したがって、SPIRE の強度を変動させる要因が飛程の推定誤差を生じる。Fig. 29 に示すように、本研究の実験条件では、残余飛程 R_{res} に対する SPIRE の強度の勾配は 11.7%/mm であった。従って、 ± 1 mm の飛程推定精度を得るためには、SPIRE の強度の測定誤差を 12% 以下に抑える必要がある。

LFH を用いた SPIRE の測定システムでは、パルス毎の計測値のばらつきは 4.3% (1σ) のため、飛程推定の再現性は ± 0.4 mm (1σ) と見積もられる。なお、ケース 2 において、SPIRE 強度と残余範囲 R_{res} との関係には、わずかに高次の成分が含まれている。線形近似式と測定値の間の系統誤差は最大 0.4 mm であり、飛程推定の誤差に考慮する必要がある。ただし、この系統誤差は、SPIRE 強度と残余範囲 R_{res} との関係をより高次の式で近似することで抑制可能である。

第 1 章でも述べたように、Lehrack らの TOF 法をベースにした先行研究では、ペンシルビームに対し ± 0.5 mm の飛程推定精度を得るためには、ブラッグピーク線量でそれぞれ 10 Gy の照射線量が要求された。Lehrack らが使用した臨床用のシンクロサイクロトンは 1 パルスあたりの照射線量が約 10 mGy であるため、平均化に要するパルスの照射回数は 1000 回に達する。

一方、SPIRE 法では、後述の誤差を無視できる理想的な測定条件であれば、わずか 1 パルスのビーム照射で ± 0.4 mm の飛程推定精度が得られる見込みである。ただし、本研究で用いた FFA は 1 パルスあたりの照射線量が 0.4 Gy であり、Lehrack らが使用した臨床用のシンクロサイクロトンに対し、パルスあたりの線量は 40 倍となる。従って、照射装置の性能

の差を除けば、Lehrack の先行研究に対し、本研究では 25 倍の検出感度の改善が達成されたことになる。

第 1 章でも述べたように、2 Gy 一様照射における 1 スポットあたりの照射線量は、最大 0.1 Gy のオーダーであり、SPIRE 法では臨床線量相当の照射量で飛程を推定可能である。ただし、これは最も深いエネルギーレイヤーのスポットであり、浅い位置では照射量が小さくなり信号強度が減少することに注意されたい。また、この照射量は、リペイントや多門照射を考慮しない条件であることに注意されたい。リペイントや多門照射の場合は、1 回のビームの照射量が小さくなるため、SN 比が本研究の実験条件と比較して悪化する。さらに、本研究では検出器と金マーカーの距離を 25 mm としたが、球面波の強度は音源との距離に反比例するため、深い場所に位置する腫瘍では信号強度は低下する。SPIRE 法の適用範囲を広げるためには、検出感度のさらなる改善や、複数の検出器を使った信号の平均化といった工夫は依然として重要である。

4.5.2 スポット位置変動に起因する誤差

陽子線の照射位置が TPS によって定められたスポットの中心から外れることによって、飛程の推定誤差が生じる。金球マーカーに付与されるエネルギーが変化し、SPIRE 強度が変動するためである。スポット毎の陽子線の照射位置は照射装置に取り付けられた多芯電離箱 (Multi wired ionization chamber, MWIC) で監視されているが、その計測精度は臨床機器において一般的に 0.5 mm である (Li *et al.* 2018)。

そこで本研究では、照射位置に 0.5 mm の不確実性がある場合に、金球マーカーに付与されるエネルギー、すなわち SPIRE 強度がどの程度変動するかを見積もった。横方向への線量分布を 2次元のガウス分布 ($1\sigma=5$ mm) で近似し、金球マーカーを想定した直径 2 mm の領域での積分線量を考える。簡単のためにスポットと金球マーカーの中心を一致させた条件を考えると、そこから 0.5 mm のビーム位置ズレが生じた場合、金球マーカーに付与される線量は約 1%低下する。SPIRE 強度は金球マーカーへの付与エネルギーに単純に比例すると考えれば、残余飛程 R_{res} に対する SPIRE 強度の勾配 11.7%/mm より、照射位置の不確実性に由来する飛程推定誤差は 0.1 mm 以下となる。これは、SPIRE 測定の再現性に起因する飛程推定誤差 0.4 mm と比較して小さく、十分無視できる数値である。なお、横方向への陽子線の広がりをも $1\sigma=2$ mm とした条件では、0.5 mm の照射位置ズレに対し飛程推定誤差は 0.5 mm と増大した。ビームの直進性が高く、スポットサイズの細径化が容易な炭素線のような線種に関しては、飛程推定誤差に対する照射位置ズレの感度が増加することに注意されたい。また、治療計画の段階で金球マーカーがスポットの中心から離れた場所に位置する

ケースでは、線量変化が急峻なため飛程推定誤差に対する照射位置ズレの感度が大きくなり、同様に飛程推定誤差が増加することに注意されたい。

4.5.3 水中での音波減衰に起因する誤差

SPIRE のように MHz オーダーの周波数を備えた音波は、生体組織で減衰する。従って、検出器の位置合わせ精度等により金球マーカと検出器との距離に不確定性が存在する場合、減衰量の違いによって SPIRE 強度にバラつきが生じ、飛程推定誤差の原因となる。一般的に、生体軟組織における音波の減衰係数は $\alpha = 0.54 \text{ dB/cm/MHz}$ である (Culjat *et al.* 2013)。従って、SPIRE の強度 A は以下の式に従ってマーカからの距離 r と共に減衰する。

$$A = \exp\left(-\frac{\ln(20)}{20} f_{res} \alpha r\right) \quad (48)$$

動体追跡システムによる金マーカの監視精度は一般的に $\pm 1 \text{ mm}$ であるから、マーカと検出器との距離には、少なくとも 1 mm の不確定性があると考えられる。このとき、Eq. 48 から求められる強度変化は 1% 以下であり、飛程推定誤差では 0.1 mm 以下に相当する。これは、SPIRE 測定の再現性に起因する飛程推定誤差 0.4 mm と比較して小さく、十分無視できる数値である。

金球マーカと検出器間の距離を正確に把握することは、SPIRE が球面波であることから重要である。前述のように、球面波の強度は金球マーカからの位置 r に反比例する。従って、位置誤差 dr に伴う SPIRE の信号強度の変化は dr/r^2 に比例する。本研究で想定したように金球マーカから $r = 25 \text{ mm}$ となる位置に検出器を設置したケースでは、位置誤差 $dr = 1 \text{ mm}$ に対する信号強度の変化は 4% となり、 0.34 mm の飛程推定誤差を生じる。

4.5.4 音響検出器のセットアップに起因する誤差

本研究では、金球マーカに焦点を当てた LFH を用いることで、市販のハイドロフォン (V397-SU) に対して 10 倍以上の検出感度改善を達成した。しかしながら、このようなフォーカス型検出器では、SPIRE のように高周波な音波を観測対象とする場合、音源が焦点からはずれると検出感度が大きく低下する。観測される SPIRE の信号強度が変化し、飛程推定誤差を生じる可能性がある。

Fig. 35 は、XY ステージを用いてビーム軸と水平方向に LFH を走査して得られる SPIRE の強度変化であり、わずか 0.2 mm のセットアップ誤差で信号強度が 10% 減少することを示している。前述のように、臨床適用されている動体追跡システムの金球マーカのトラッ

キング精度は、一般に±1 mm である。これらの事実は、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。SPIRE 法の臨床応用に向けては、指向性が低く、セットアップ誤差にロバストな音響検出器の開発が求められる。

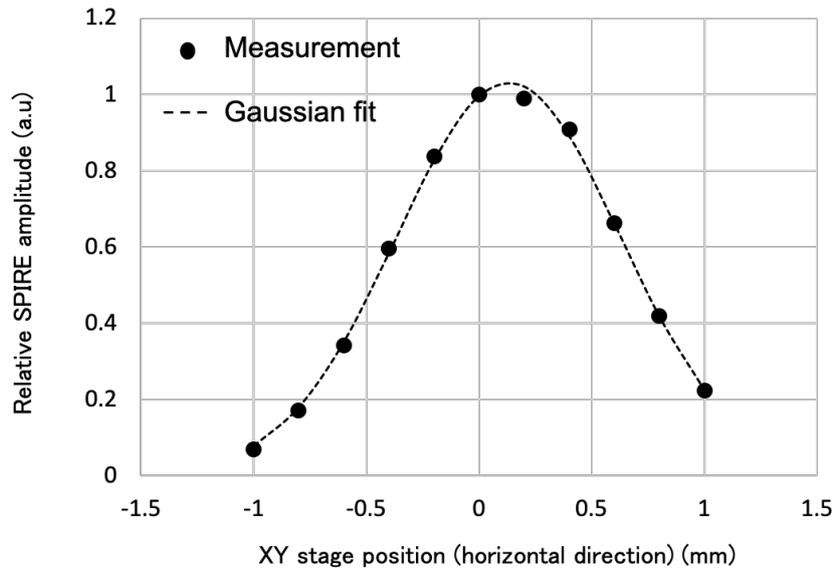


Figure 35. XY ステージをビーム軸と水平方向に走査して観測した SPIRE の強度分布。縦軸は最大値を 1 として規格化してある。金球マーカーを残飛程 $R_{res} \doteq 14$ mm に設置した条件において観測した。ここで、SPIRE 強度とは、LFH で観測した音響波形の周波数空間における共振ピーク (1.53 MHz) を示す。

4.6 類似研究との比較

SPIRE 法において、金球マーカーは新しいタイプの生体内点線量計と見なすことができる。類似の先行研究として、体内への無線線量計の刺入 (Lu *et al.* 2010) がある。また、SPIRE 法と同様に、金属マーカーを用いた生体内の線量測定方法が提案されている (Cho *et al.* 2013)。これは、陽子線照射に伴って放射化した金属マーカーの放射能を PET で観測し、金球マーカーへの陽子線のエネルギー付与量を推定するものである。文献によると、これら

手法で期待される飛程推定精度は約 1 mm であり、本研究で提案する SPIRE 法と同等である。

無線線量計に対する SPIRE 法の利点は、画像誘導用に既に刺入されている金属マーカーを音源として流用でき、新しいデバイスの開発、導入が不要となる点にある。また、金球マーカーは、生体へのリスクが小さく、無線線量計といったデバイスと異なり治療後に取り出す必要がない。

PET により金属マーカーの放射能を観測する手法に対しては、IGRT システムとの併用が可能な点と、リアルタイム性に優れる点が SPIRE 法の利点である。陽子線照射中は、陽電子から放出された対消滅ガンマ線の他に高エネルギーの即発ガンマ線が発生する。一般的に PET 撮像は、ノイズとなる即発ガンマ線の混入を避けるため、治療後、数十分かけて実施される必要がある。

4.7 SPIRE 法の臨床適用に向けた課題と展望

4.7.1 加速器への要望

本研究では、臨床相当の照射線量下において SPIRE の観測に成功した。これには、SPIRE の検出に特化した計測システムだけでなく、FFA から取り出される短パルス且つ大強度の陽子線の貢献も大きい。このようなビームを実現する加速器としては、今回実験で使用した FFA、文献に示されている早い取り出しのシンクロトロン (Hayakawa *et al.* 1988, Hayakawa *et al.* 1989, Tada *et al.* 1991 and Hayakawa *et al.* 1995)、レーザープラズマ加速器 (Haffa *et al.* 2019) の他に、DWA (Caparosa *et al.* 2008) が候補となる。

前述のように、FFA から出射されたビームのスポット径は約 5 mm (1σ) である。また、1 パルスあたりのブラッグピーク線量は 0.4 Gy であり、パルス幅が 20 ns (1σ) と 2~3 桁以上短いことを除けば、FFA のビーム性能は臨床装置相当である。レーザープラズマ加速器や DWA は基礎研究の段階にあることから、現状においては、FFA と早い取り出しのシンクロトロンが SPIRE 法の臨床的に向けた現実的な陽子線加速器候補と考えられる。ただし、本研究では 0.4 Gy を臨床相当の照射量としたが、繰り返し述べるように、この照射量は、標的への 2 Gy 一様照射においてリペイントや多門照射を考慮しない条件であることに注意されたい。リペイントや多門照射の場合は、1 スポットあたりのビームの照射量をより小さく制御する必要がある。

しかしながら、FFA の臨床適用にはさらなる技術開発が必要である。例えば、京都大学の FFA が出射可能な陽子線の最大エネルギーは現状 150 MeV であり (Kuriyama *et al.* 2011 and Ishi *et al.* 2015)、臨床に求められる水中飛程 30 cm を実現する 220 MeV への増強が求められる。また、普及のためには更なる小型化も求められる。FFA はシンクロトロンと異なり偏向磁石の磁場は固定である。従って、サイクロトロンのように超伝導技術を活用した小型化が期待される。

また、照射線量の変動を抑制する技術の開発も求められる。Fig. 36 の左図は。Li らが測定した臨床装置におけるスポット線量のばらつきを示す散布図である (Li *et al.* 2013)。横軸が計画線量、縦軸が実績線量と計画線量との差を示す。系統的なズレを除けば、臨床機では 1%以下の精度でスポット線量をコントロールしていることがわかる。一方、右図は、本研究で得られた FFA におけるパルス毎の照射線量のバラつきを示す。横軸はパルスカウント、縦軸はシンチレーションカウンタで測定したビーム強度である。1 スポットあたり 1 パルスで照射することを考えると、スポット毎の照射線量のばらつきは 25%に達し、臨床応用に向けてはさらなる改善が必要であることを示している。なお、第 3 章では、FFA から出射されるパルス毎の粒子数を $(1.17 \pm 0.06) \times 10^8$ と説明したが、この誤差 (± 0.06) はファラデーカップによる測定の信頼度に起因する平均値に対する誤差であり、Fig. 36 (b)に示すパルス毎のビーム強度の変動とは異なることに注意されたい。また、第 2 章でも説明したように、本研究ではビーム強度の変動をシンチレーションカウンタで測定し、観測した SPIRE の圧力値を校正している。つまり、Fig. 29 などに示す一連の SPIRE の測定結果に対し、ビーム強度の変動は影響を与えていないことに注意されたい。

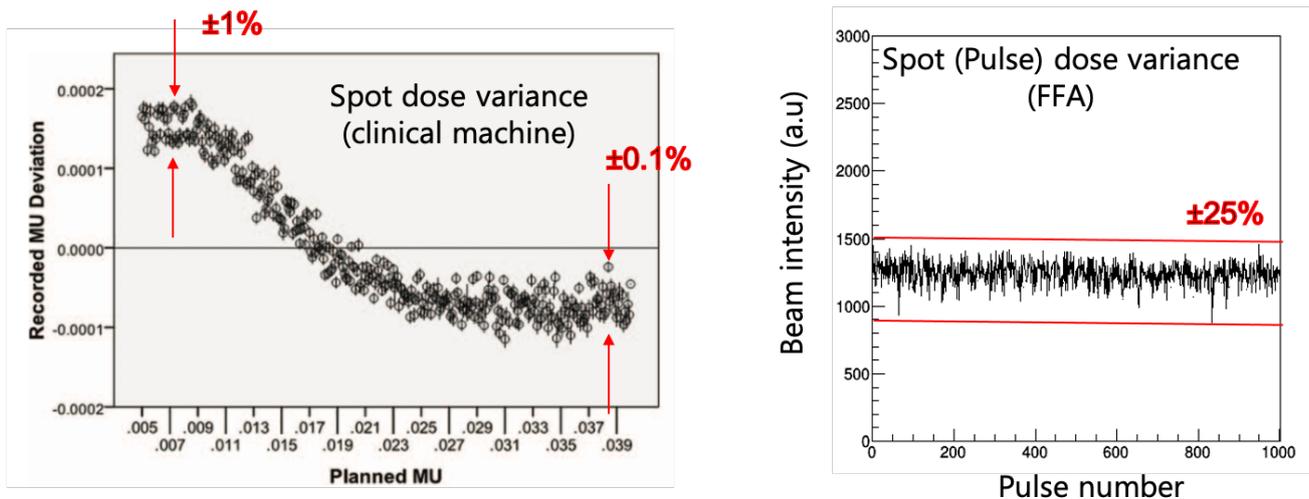


Figure 36. 左図：臨床装置におけるスポット線量のバラつき (Li *et al.* 2013)、右図：シンチレーションカウンタで測定した FFA のパルス毎の照射線量のばらつき

FFAにおける照射線量のばらつきの原因は、ビーム取り出しに「速い取り出し」を採用しているためである。速いビーム取り出しでは、キッカー電磁石の蹴り出しにより加速器に蓄積した全周回電荷量を一度に、つまり1パルスで取り出す。しかしながら、周回電荷量やビームの取り出し効率のバラつきにより、パルス毎の照射線量を正確に管理することは現状困難である。現行の臨床装置では、RF-knock out 法等により加速器中の周回電荷量を徐々に取り出す方法、いわゆる「遅い取り出し」を採用している (Hiramoto and Nishi, 1992)。しかしながら、遅い取り出しではパルス幅がミリ秒オーダーと大きく広がることから、SPIRE 法の運用は困難となる。SPIRE 法を臨床応用に向けては、ビームの速い取り出しにおいて、加速器に蓄積した周回電荷量やビーム取り出し効率を正確に制御する技術が求められる。

このような課題に対しては、キースポットに対しては速い取り出しで陽子線を照射し、その他のスポットに対しては遅い取り出しで正確に線量管理する、といった方法が対策として考えられる。4.4 節に示す SPIRE 法の応用例を想定すると、治療前は速い取り出しを用いて SPIRE を観測し、治療中は遅い取り出しにより正確な線量管理を行う、といった運用が考えられる。ただし、1つの加速器で2つの異なる取り出し手法を実現するため、加速器の大型化やコスト増が懸念される。

4.7.2 絶対値、及び不均質媒質中での数値計算精度の検証

SPIRE 法では、SPIRE 強度と残余飛程 R_{res} との相関関係をファントム実験やシミュレーション等により事前に求めておくことで、治療中に観測した SPIRE の信号強度から陽子線の残余飛程 R_{res} をリアルタイムに推定する。第3章では、Fig. 29 により、SPIRE 強度の相対的な変化が実測と計算とで良く一致することを示した。しかしながら、相関係数 C_f の推定には、SPIRE の強度を絶対値、つまり電圧で予想する必要がある、より正確なハイドロフォンの校正手順の確立や絶対値での計算の妥当性検証が今後の課題である。

ただし、現状の研究段階においても、SPIRE 法は日々の装置 QA に適用可能と考える。つまり、ある残余飛程 R_{res} での SPIRE 強度を水ファントム計測に基づいて事前にテーブル化しておくことで、日々の QA で観測した SPIRE 強度から陽子線の飛程変動を検証することができる。

Fig. 37 は、V397-SU で計測した波形と数値計算との絶対値比較を示す。比較条件は、Fig. 29 に示す $R_{res}=14$ mm である。ここで、圧力の計算は、V397-SU による SPIRE の観測実験と同様に仮想検出器を金球マーカーと同じ深さ Z_m 、金球マーカーからの距離 20 mm に配置して実施している。仮想検出器の感度はすべての周波数に対し一定である。また、仮想検出

器の面積は V397-SU と同等の直径 30 mm であり、同時刻に仮想検出器に侵入した音波の振幅を積算して出力する。Fig. 29 と同様に、音源項に入力したエネルギー付与分布 $E(\vec{r})$ は、Fig. 25 に示す IDD の測定結果と、水ファントム表面でのフィルムによるスポット径の測定結果（垂直方向と水平方向でそれぞれ 4.9 mm、5.7 mm）とを再現するように Geant4 によるモンテカルロ計算プログラムを調整して計算した。この時、ビームの運動量方向は Z 軸に平行とした。

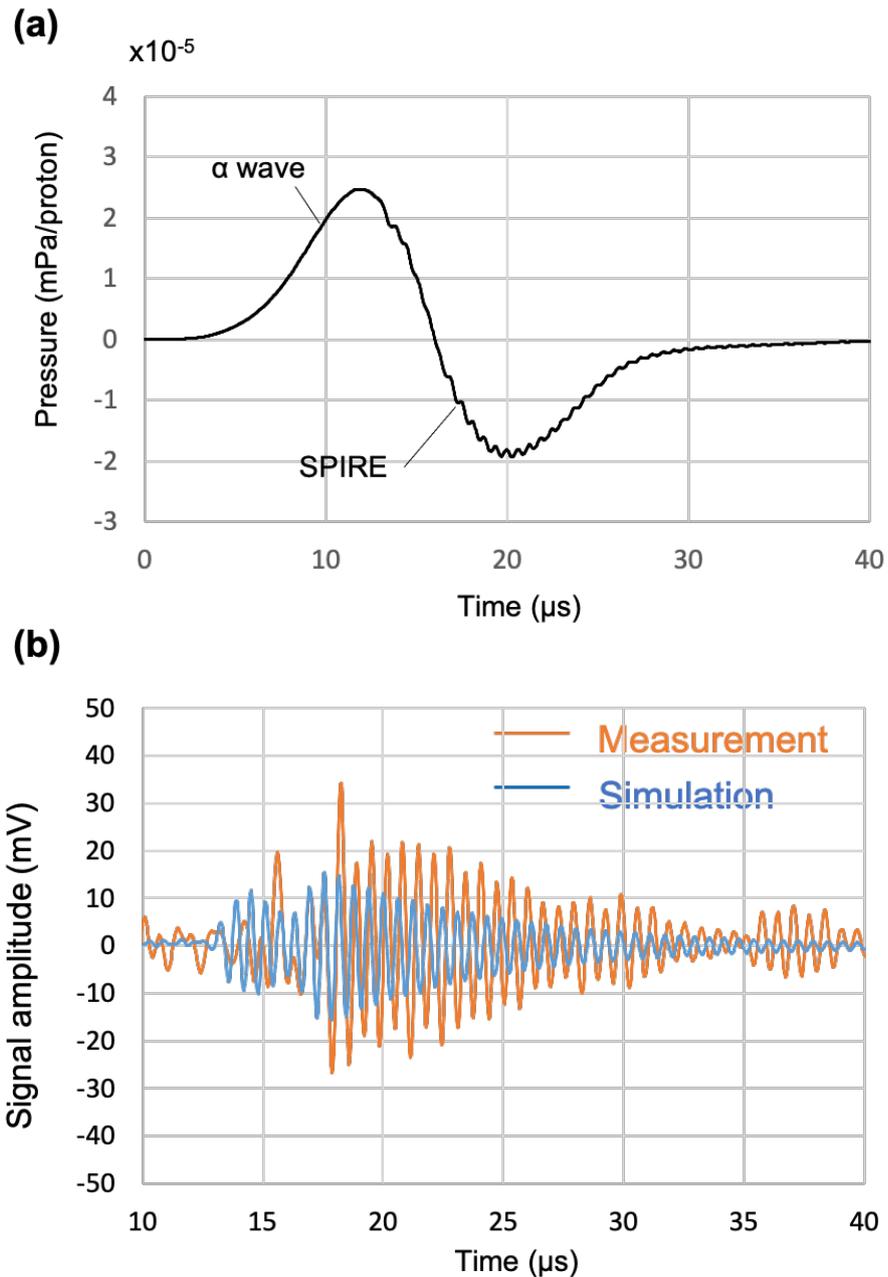


Figure 37. (a)数値計算で得た音響波形、(b)V397-SU の応答を考慮して計算した音響波形と測定値との比較

Fig. 37(a)は、仮想検出器における圧力の時間波形を示す。アルファ波とともに、わずかに SPIRE を確認できる。Fig. 19 と比較して SPIRE の振幅が小さい理由は、SPIRE が高周波数の球面波であるために、検出面での位相差によって打ち消し合っているためと考える。この計算結果は、ビーム照射実験において、LFH と比較して V397-SU の SPIRE に対する感度が低かったことの裏付けになっている。

V397-SU で観測される波形を模擬するために、Fig. 37(a)をフーリエ変換し、2.25 MHz を中心とした V397-SU の周波数応答を乗じて逆変換した結果が Fig. 37(b)である。このとき計算値は、HPM05-S とのクロス校正で得た圧力-電圧変換係数 7.35 V/MPa (1 MHz) を乗じることで電圧値に変換してある。また、電圧値には、実験に用いた信号増幅器のゲイン 74.3 dB を乗じている。さらに、計算では陽子線のパルス幅 (1σ) を 100 ns としたので、測定 (約 20 ns) との比較のため Eq. 44 に基づき 1.64 倍の補正を加えた。

Fig. 37(b)より、数値計算と実測値の振幅はオーダーの範囲で絶対値が一致しており、波形の傾向も良い一致を示している。しかしながら、前述のように、SPIRE の観測値からサブミリの精度で飛程を推定するためには測定誤差を 10%以下に抑える必要があり、臨床応用に向けては改善の余地がある。Fig. 29 より、測定値と計算値の相対変化はよく一致している。従って、この絶対値の差は単に校正精度に起因するものであり、ハイドロフォンのクロス校正に関して、より正確な手順を確立することが重要と考えられる。校正係数については、Fig. 37(b)の結果に基づき、実測と一致するようにファクター倍することで改善できる可能性はある。しかしながら、その妥当性の確証には、更なる実験検討が求められる。また、数値計算では陽子線を平行ビームとしたこともわずかに影響を与えている可能性があり、実際の体系をどの程度正確に数値計算上でモデルかすべきか、を今後の研究の中で明らかにしていく必要がある。

Fig. 37(b)における波形の違いは、実測では圧電素子に縦波以外の振動モードが発生している可能性があることも原因の一つと考えられる。圧電素子の支持構造を改善する、もしくはシミュレーションで縦波の計算を可能にすることで、実測と計算との差を改善できる可能性がある。しかしながら、幸いなことに Fig. 29 より、SPIRE 強度の相対的な変化は実測と計算とで良く一致することから、このような波形の違いは飛程推定にはほとんど影響を与えないと考える。

数値計算と実測との間で波形の絶対値がオーダーの範囲で一致したとの事実は、Fig. 19 より、本研究ではおよそ 5×10^{-5} mPa/proton の SPIRE が発生していたことを示している。前述のように、FFA から出射される 1 パルスあたりの粒子数は 10^8 である。従って、発生した圧力は ~ 10 Pa のオーダーと見積もられる。これは、Fig. 9 に示す医療用加速器で発生する圧力 (数十 mPa) に対し、2 桁から 3 桁ほど大きい値である (Jones *et al.* 2015)。前述の

ように、本研究における SPIRE 観測の成功に関しては、測定システムの感度改善に加えて、短パルスかつ大強度のビーム照射を可能とする FFA が重要であったことは疑いようがない。

本論文では、SPIRE 放射における解析と実測との一致性を均一な水中において論じた。人体などの不均質媒質中で飛程推定に与える影響については、今後の研究課題である。不均質媒質におけるイオン音響の数値解析では、生体組織毎の音響特性（例えば、音速と音響減衰率の違い）を各ボクセルに割り当てた CT 画像を用いることが考えられる。軟組織に関しては、音速、減衰係数、密度といった音波に対する特性が水とほとんど変わらないことが報告されている（Culjat *et al.* 2013 and Jones *et al.* 2018）。従って、軟組織を主とする治療部位に関しては、水中と同様にシミュレーションによって SPIRE の強度を予測し、相関係数 C_f を事前推定することは可能と考える。つまり、前立腺、肝臓、膵臓といった部位に対して、SPIRE 法の適用を期待できる。

骨や空気が存在する部位、例えば頭頸部や肺に関しては、軟組織から発生した音波が骨や空気を透過しにくい性質を持っていることから、シミュレーションの精度にかかわらず SPIRE の適用は困難になる可能性がある。いずれにせよ、生体組織毎の音響特性に関する現在の知識は限られており、不均質ファントムと小動物実験に基づく定量的検証は不可欠である。

このように、SPIRE 法の臨床応用にはさらなるシミュレーション精度の検証が求められる。しかしながら、4.4 節で示したような治療前に飛程検証を実施し、線量分布の再最適化を実施する応用例においては、シミュレーション精度に依存しない飛程の推定が可能となる。Fig. 38 は、その手順を示している。まず、治療前において、金球マーカースを通過するいくつかのスポット、すなわちキースポットに対し、可能な限り少ない照射線量でプレ照射を実施する。このとき、レンジシフトなどを用いて微小なビームの飛程調整を実施すると、飛程調整量毎の SPIRE の強度変化を測定できる。Fig. 38 に示すように、マーカース位置での残余飛程 R_{res} は、SPIRE の信号がゼロになるときの飛程調整量から求めることができる。

最後に、このような測定で得られた残余飛程 $R_{res}^{(meas)}$ と、治療計画の線量計算から得られた残余飛程 $R_{res}^{(plan)}$ との比較を実施する。両者の差が大きい場合には、4.4 節に示す手順に従って治療計画 CT 画像の水等価厚を補正し、線量分布の再最適化を実施する。繰り返し述べるように、治療前にこのような手順を実施する場合には、標的に対して余分な線量が付与されることになる。線量分布の再最適化においては、この余剰線量を差し引いて、最適化を実行することが不可欠である。

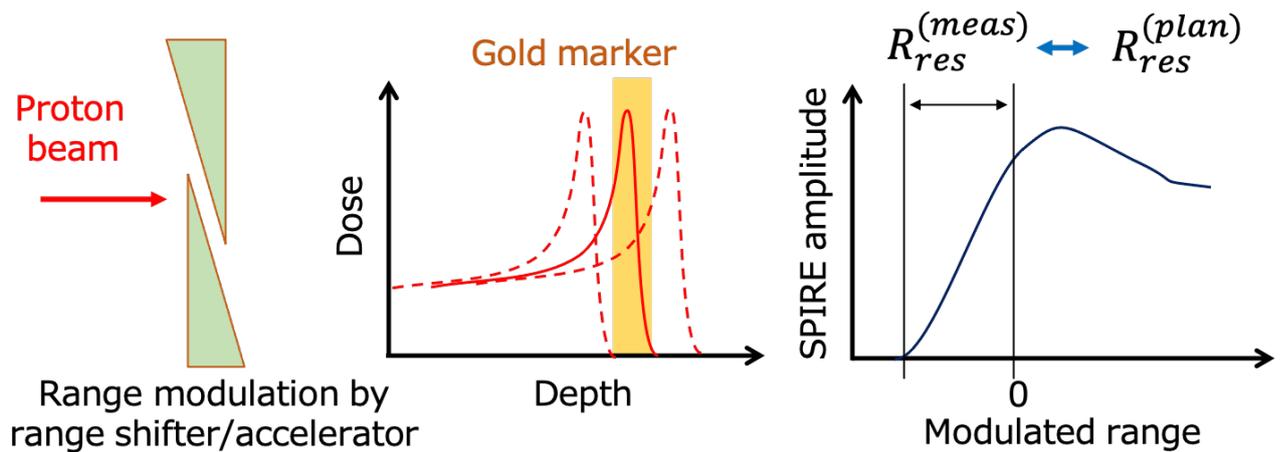


Figure 38. SPIRE 計測に基づく、シミュレーション精度に依存しない飛程検証法の概要図

4.7.3 音響検出器への要望

Fig. 35 より、SPIRE 測定 of 感度改善のために開発した LFH は、わずか 0.2 mm のセットアップ誤差で検出感度が 10% 減少した。臨床適用されている動体追跡システムの金球マーカのトラッキング精度は、一般に ± 1 mm である。これらの事実は、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。

この課題に対しては、指向性の低い小型の音響検出器の適用が有効である。この観点で私は、レーザー干渉計の原理を用いた光学式 hidroフォンに注目している (Preisser *et al.* 2016 and Wissmeyer *et al.* 2018)。Fig. 39 に示すように、この hidroフォンは、2 枚のミラーで挟まれた有感領域を有し、光ファイバーを介してレーザーが投光されている。音波によって有感領域内の屈折率が変化すると、2 つのミラーで別々に反射したレーザーが光ファイバー内で再び重なり合う際に互いの位相がズレ、干渉によって反射光の強度が変化する。この強度変化を光検出器で観測することで、音波の圧力が定量化される。このような光学 hidroフォンは、従来装置に対して数百倍の感度を達成することが報告されている。さらに、センサの大きさを数 mm 平方の面積に小型化できることから、音波に対する角度の依存性、つまり、横方向への位置ズレの感度を緩和することが期待できる (Fig. 39 右図)。

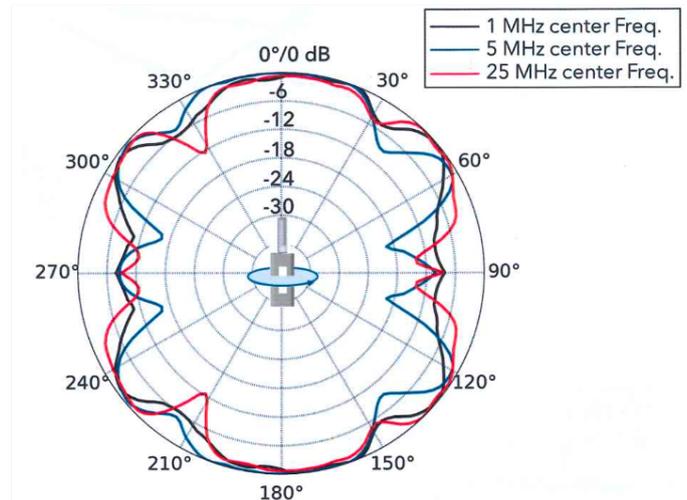
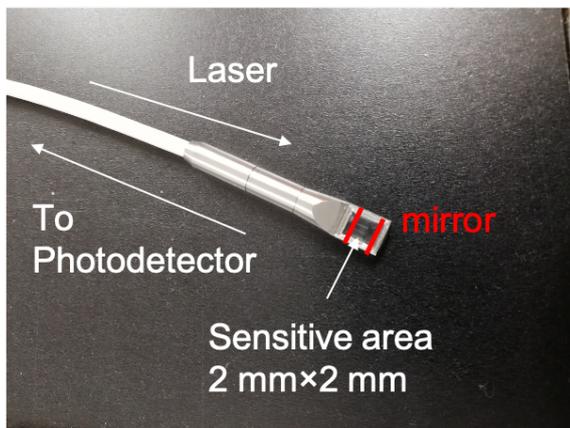


Figure 39. 左図：光学式ハイドロフォンのセンサヘッドの写真、
右図：光学式ハイドロフォンの角度依存性の測定結果 (Preisser *et al.* 2016)

このような小型センサをアレイ化し、複数のセンサからの信号を積分することで、セットアップ誤差に対するロバスト性を維持しつつ、計測システムのさらなる高感度化も期待できる。ただし、SRIRE の到着時間はセンサ毎に異なるため、金球マーカと各センサの位置関係に基づいて時間差を推定し、観測した時間波形を自動オフセットするアルゴリズムの開発が求められる。

5 総括および結論

放射線治療は、通院治療を可能とし高い生活の質を維持できることから、がん治療に広く選択されている。特に、従来利用されてきた X 線治療と比較し、標的に対しより高い線量集中性が得られることから、陽子線治療を選択する患者が増加している。また、近年では、健康組織の更なる被曝低減を目指し、陽子線の照射技術として標的に合致した線量分布を形成可能なペンシルビームスキャニング法が実用化された。しかしながら、陽子線の飛程の不確定性は、スキャニング法が本来発揮可能な線量集中性を相殺する可能性があり、改善が求められていた。

飛程の不確定性の抑制に対しては、陽子線の飛程を *in vivo* で測定すること、すなわち飛程検証が有効である。その実現手段としては、陽子線の通過経路に発生する陽電子放射核の断層撮影 (PET 法)、即発ガンマ線放射核の位置検出 (PG 法)、および陽子線からの線量付与に伴う断熱膨張によって発生する音響信号の検出 (イオン音響法)、といった 3 つの主要なアプローチがある。それぞれ実現に向けて活発な研究が行われているが、確立された手法は未だ存在しない。その中で本研究では、小型の音響検出器 (ハイドロフォン) でシステムを構成可能であり、動体追跡法などの画像誘導放射線治療システムとの併用が可能なイオン音響法に着目した。しかしながら、イオン音響法は発生する圧力が微弱であり、 ± 1 mm の飛程推定精度を得るためには、10 Gy の照射線量が求められることから、PET 法および PG 法と比較して積極的に検討が進められてこなかった。

イオン音響を活用した飛程検証の臨床適用に向けては、付与線量あたりのイオン音響強度の増強、あるいは検出感度の改善が必須であり、最大の課題となっている。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属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りうる物理現象として、陽子線の照射時に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 (Spherical ionoacoustic wave with resonant frequency, SPIRE)」の存在を予測した。さらに、数値計算及びビーム照射試験において世界で初めて SPIRE 放射現象を実証し、SPIRE 放射現象を応用した新しい飛程検証法 (SPIRE 法) を提案した。動体追跡法において腫瘍内又は腫瘍周辺に刺入される球形の金マーカーは、治療中、周辺の生体組織と共に放射線被曝をうける。金は生体組織に対して約 30 倍のグルネイゼン係数 Γ を備えることから、金球マーカーは強力な音源となりうる。金と水は音響インピーダンスが大きく異なるため、発生した圧力波の大部分はマーカー内に閉じ込められ、互いに干渉して最終的には熱として失われる。しかしながら、マーカーを共振させる周波数を持つ波に関しては、マーカーの内部で長時間残存し、SPIRE として徐々にマーカーの外に放出されうる。

k-Wave および Geant4 を用いた数値計算において、臨床で用いられる直径 2 mm の金球マーカーを一様な水中に設置して 60 MeV 及び 100 MeV の陽子線ペンシルビームを照射したところ、波動方程式から予測されるように金球マーカーを発信源とした周波数 1.62 MHz 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、金球マーカーの直径のみに依存した。SPIRE の放射現象は数十 μ s 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 20.6 mm、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、検出器で観測される SPIRE の最大強度は 4.7×10^{-5} mPa/proton 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 9 mm 上流までに位置する ($0 \text{ mm} < R_{res} \leq 9 \text{ mm}$) 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。

さらに本研究では、京都大学の固定磁場強収束加速器 FFA から出射される 100 MeV パルス陽子線を用いて SPIRE 放射の観測実験を実施した。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、且つ周波数特性を SPIRE の周波数に合致させた大口径フォーカス形 hidroフォン 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应型信号増幅器を開発し、SPIRE の観測に用いた。FFA を用いたビーム照射実験においても、数値計算と同様に SPIRE 放射現象が観測された。ブラッグピーク線量が 0.4 Gy 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 (~ 30 mV) に対して最大 370 mV であり、10 以上の信号-ノイズ (SN) 比を示した。また、SPIRE の周波数は 1.53 MHz と理論値 1.62 MHz 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、パルス幅が約 20 ns (1σ) と 2~3 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、 $0 \text{ mm} < R_{res} \leq 9 \text{ mm}$ 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。

数値計算とビーム照射実験の結果より、金球マーカーが飛程近傍に存在するとき、SPIRE の強度は、金球マーカー位置での陽子線の残余飛程 R_{res} に対し線形に増加することが明らかとなった。そこで本研究では、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新しい飛程検証法、SPIRE 法を提案した。

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 0.4 mm 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 SN 比で検出したが、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。

以上の結果から、SPIRE を用いた新しい飛程検証法である SPIRE 法は、臨床応用が期待できるとの結論が得られた。将来において陽子線治療に適用された際には、飛程の不確定性を低減し、スキヤニング法の照射精度改善に大きく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）に適用することで、治療成績の改善に貢献することが期待される。

SPIRE 法の実現には、SPIRE の強度と残余飛程との相関関係を、シミュレーションなどを用いて事前に求めておくことが必要となる。数値計算と実測とは相対傾向としてはよく一致していたものの、絶対値では依然差が見られる。残余飛程 R_{res} と SPIRE の強度の相関係数を求めるためには、シミュレーションには絶対値での計算精度が求められる。今後の検討課題としては、音響検出器の高精度な校正方法の確立や、更なる数値計算モデルの妥当性検証が求められる。また、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。

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 ± 1 mm であるから、現状の計測システムでは、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。

本研究における SPIRE 観測の成功には、FFA の貢献も大きい。つまり、SPIRE 法の臨床適用には、短パルス且つ大強度の陽子線加速器が必須である。このような加速器を臨床応用するためには、加速器に蓄積した周回電荷量やビーム取り出し効率の変動を抑制する技術の開発が求められる。

謝辞

本論文は筆者が北海道大学大学院医理工学院博士後期課程に在籍中の研究成果をまとめたものである。同大学工学研究院応用量子科学部門量子生命工学准教授松浦妙子先生、准教授高尾聖心先生、准教授宮本直樹先生には、指導教官として本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたって終始、ご指導をいただいた。高尾聖心先生、松浦妙子先生においては、本論文の主査、副査としてご助言を頂くとともに、本論文の細部に至るまでご指導をいただいた。ここに深謝の意を表する。

北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野放射線医理工学教室教授清水伸一先生、同大学医学研究院教授白土博樹先生には、本研究の実施の機会を与えて戴き、その遂行にあたってご指導とご助言をいただいた。ここに感謝の意を表する。清水伸一先生においては、本論文の副査としてご助言を頂くとともに、本論文の細部に至るまでご指導をいただいた。ここに深謝の意を表する。

北海道大学医学研究院医理工グローバルセンター准教授 Tha Khin Khin 先生には、本論文の副査としてご助言を頂くとともに、本論文の細部に至るまでご指導をいただいた。ここに深謝の意を表する。

Bogazici 大学物理学科教授 Mehmet Burcin Unlu 先生、Stanford 大学医学部医学物理学科放射線腫瘍学科教授 Lei Xing 先生、北海道大学大学院工学研究院応用量子科学部門量子生命工学教授富岡智先生、同大学工学研究院応用量子科学部門医工連携放射線医学物理分野教授梅垣菊男先生、日立製作所研究開発グループ研究員北岡雅則氏には、本研究の新規性、進歩性の議論、及び理論的妥当性についてご指導戴くとともに、有益な情報をご助言戴いた。ここに感謝の意を表する。

音波計測、ハイドロフォン開発にあたっては、北海道大学大学院情報科学研究科生命人間情報科学専攻バイオエンジニアリング講座准教授工藤伸樹先生、本多電子株式会社研究部チームリーダー岡田長也氏、日立製作所研究開発グループ主任研究員溝田裕久氏にご指導とお力添えをいただいた。工藤伸樹先生においては、ご好意にて設備を貸して戴き、ハイドロフォンのクロス校正にて立ち会ってのご指導を戴いた。ここに深謝の意を表する。

微小信号計測、チャージアンプ製作にあたっては、千葉工業大学惑星探査研究センター主席研究員小林正規先生、株式会社ファムサイエンス代表取締役藤井雅之氏、北海道大学技術支援部児矢野英典氏にご指導戴くとともに有益な情報をご助言戴いた。小林正規先生、藤井雅之氏においては、京都大学で実施したビーム照射実験に立会戴き、微小信号計測におけるノイズ除去方法についてご指導とお力添えをいただいた。ここに同氏らに対して感謝の意を表する。

ビーム照射実験にあたっては、京都大学複合原子力科学研究所准教授石禎浩先生、准教授田中浩基先生、助教栗山靖敏先生、助教上杉智教先生、沖田英文氏、管啓大氏に加速器運転、及び設備の貸出でお力添えを戴いた。栗山靖敏先生においては、実験遂行に向けた事前調整と事務手続、必要設備の手配、実験当日の準備と設備使用方法のご指導、実験方法に関するご助言等、筆紙に尽くし難い多大なお力添えを戴いた。ここに深謝の意を表す。

本学院の上坂智紀氏、中村祐太氏、末安祥太氏には研究遂行にあたり日頃より有益なご討論ご助言を戴いた。上坂智紀氏、中村祐太氏においては、2章2.3節においてビーム試験の計画を協力して遂行した。また、3章3.2節では、京都大学現地でのビーム試験を協力して実施した。特に、実験ジグ製作、測定器の校正及び動作確認に関してご担当いただくなど、筆紙に尽くし難い多大なお力添えを戴いた。ここに深謝の意を表す。

引用文献

- Ahmad, M. *et al.* Theoretical detection threshold of the proton-acoustic range verification technique. *Med. Phys.* **42**, 5735–5744 (2015).
- Allison, J. *et al.* Recent developments in GEANT4. *Nucl. Instrum. Methods A* **835**, 186-225 (2016).
- Askariyan, G. A. *et al.* Acoustic detection of high energy particle showers in water. *Nucl. Instrum. Methods* **164**, 267–278 (1979).
- Assmann, W. *et al.* Ionoacoustic characterization of the proton Bragg peak with submillimeter accuracy. *Med. Phys.* **42**, 567–574 (2015).
- Berger, MJ. *et al.*, ICRU report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, **25**(2) (1993)
- Bert, C *et al.*, Quantification of interplay effects of scanned particle beams and moving targets *Phys. Med. Biol* **53** 2253 (2008)
- Bert, C. & Durante, M. Motion in radiotherapy: particle therapy. *Phys. Med. Biol.* **56**, R113 (2011).
- Caparosa, GJ. *et al.*, A compact linac for intensity modulated proton therapy based on a dielectric wall accelerator. *Physica Medica.* **24**(2):98-101 (2008)
- Cho, J. *et al.* Feasibility of proton-activated implantable markers for proton range verification using PET. *Phys. Med. Biol.* **58**, 7497–7512 (2013).
- Chu W. T, Ludewigt B. A, and Renner T. R. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light - ion beams. *Rev. Sci. Instrum* **64**, 2055 (1993).
- Culjat, MO. *et al.*, A review of tissue substitutes for ultrasound imaging. *Ultrasound. Med. Biol.* **36**:861-873, (2013)
- Ferrero, V *et al.* Online proton therapy monitoring clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET, Scientific reports, volume 8, Article number: 4100 (2018)
- Fujii, Y. *et al.* A simulation study on the dosimetric benefit of real-time motion compensation in spot-scanning proton therapy for prostate. *J. Radiat. Res.* **58**, 591-597 (2017).
- GATE: simulations of preclinical and clinical scans in emission tomography, transmission tomography and radiation therapy. <http://www.opengatecollaboration.org/>
- Giebeler, A. *et al.* Dose perturbations from implanted helical gold markers in proton therapy of prostate cancer. *J. Appl. Clin. Med. Phys.* **10**, 63-70 (2009).

- Habermehl, D. *et al.* Evaluation of different fiducial markers for image-guided radiotherapy and particle therapy. *J. Radiat. Res.* **54**, i61-i68 (2013).
- Haffa, D., Yang, R., Bin, J. *et al.* I-BEAT: Ultrasonic method for online measurement of the energy distribution of a single ion bunch. *Sci. Rep.* **9**, 6714 (2019).
- Hayakawa, Y. *et al.* Acoustic pulse generation in excised muscle by pulsed proton beam irradiation and the possibility of clinical application to radiation therapy. *Journal of the Acoustical Society of Japan (E)* **9**, 255–257 (1988).
- Hayakawa, Y. *et al.* Acoustic pulse generation in water by pulsed proton beam irradiation and its possible application to radiation therapy. *Jpn. J. Appl. Phys.* **28**, 217–219 (1989).
- Hayakawa, Y. *et al.* Acoustic pulse generated in a patient during treatment by pulsed proton radiation beam. *Radiation Oncology Investigations* **3**, 42–45 (1995).
- Hiramoto K, and Nishi M. Resonant beam extraction scheme with constant separatrix. *Nucl. Instrum. Meth. A.* **322**:154-160 (1992)
- Ishi, Y. *et al.* Status report on FFAG accelerator complex at KURRI. *Proc of the 12th Annual Meeting of Particle Accel. Soc. of Japan*, 368–370 (2015).
- Jones, K. C. *et al.* Proton beam characterization by proton-induced acoustic emission: simulation studies. *Phys. Med. Biol.* **59**, 6549–6563 (2014).
- Jones, K. C. *et al.* Experimental observation of acoustic emissions generated by a pulsed proton beam from a hospital-based clinical cyclotron. *Med. Phys.* **42**, 7090–7097 (2015).
- Jones, K. C. *et al.* Acoustic-based proton range verification in heterogeneous tissue: simulation studies. *Phys. Med. Biol.* **63**, 025018 (2018).
- Kalinichenki, AI. *et al.* Introduction to Radiation Acoustics, The physics and technology of particle and photon beams, volume 9, harwood academic publishers (2001).
- Kanehira, T. *et al.* Impact of real-time image gating on spot scanning proton therapy for lung tumors: a simulation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **97**, 173-181 (2017).
- Kipergil, E. A. *et al.* An analysis of beam parameters on proton-acoustic waves through an analytic approach. *Phys. Med. Biol.* **62**, 4694–4710 (2017).
- Knopf, A. C. & Lomax, A. *In vivo* proton range verification: a review. *Phys Med Biol* **58**, R131-R160 (2013).
- Kuriyama, Y. *et al.* Status and Development of a Proton FFAG Accelerator at KURRI for ADSR Study. *Proc of 2011 Particle Accelerator Conference THP027* 2172–2174 (2011).
- Lehrack, S. *et al.* Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron. *Med. Phys.* **62**, L20–L30 (2017).

- Li, H. *et al.*, Use of treatment log files in spot scanning proton therapy as part of patient-specific quality assurance. *Med. Phys.* **40**(2):021703 (2013).
- Lu, HM. *et al.*, Investigation of an implantable dosimeter for single-point water equivalent path length verification in proton therapy. *Med. Phys.* **37**:5858–5866 (2010).
- Paganetti, H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* **57**, R99–R117 (2012).
- Particle therapy co-operative group. Facilities in operation (last update: May 2020).
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- Pedroni, E. *et al.* The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: conceptual design and practical realization. *Med. Phys.* **22**, 37–53 (1995).
- Perl, J. *et al.* Topas: An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical application *Med. Phys.* **39**, 6818–6837 (2012).
- Polf, J. C. *et al.* Prompt gamma-ray emission from biological tissues during proton irradiation: a preliminary study. *Phys Med Biol* **54**, 731 (2009).
- Preisser, S *et al.* All-optical highly sensitive akinetic sensor for ultrasound detection and photoacoustic imaging *Biol Opt Express*, **7**(10) 4171 (2016)
- Resvanis, L. K. High-energy neutrino telescopes. *Nucl. Instrum. Methods A* **433**, 34–46 (1999).
- Saito M 地震波動論 東京大学出版会 (2009)
- Sato K *et al.* Toshiba's Accelerator Technology and Approach toward Higher Performance and Downsizing for Heavy-Ion Radiotherapy TOSHIBA review **78**(1) 11-15 (2019)
- Smith, A. *et al.* The M. D. Anderson proton therapy system. *Med. Phys.* **36**, 4068–4083 (2009).
- Sulak, L. *et al.* Experimental studies of the acoustic signature of proton beams traversing fluid media. *Nucl. Instrum. Methods* **161**, 203–217 (1979).
- Tada, J. *et al.* Time resolved properties of acoustic pulses generated in water and in soft tissue by pulsed proton beam irradiation—a possibility of doses distribution monitoring in proton radiation therapy. *Med. Phys.* **18**, 1100–1104 (1991).
- Terunuma, T. *et al.* Waveform simulation based on 3D dose distribution for acoustic wave generated by proton beam irradiation. *Med. Phys.* **34**, 3642–3648 (2007).
- Toramatsu, C, *et al.* What is the appropriate size criterion for proton radiotherapy for hepatocellular carcinoma? A dosimetric comparison of spot-scanning proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy *Radiat Oncol*, **8** (2013), p. 48

- Treeby, B. E. & Cox, B. T. k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. *J. Biomed. Opt.* **15**, doi: Artn 02131410.1117/1.3360308 (2010).
- Wang, LV. & Wu, H. I. *Biomedical optics: principles and imaging*. John Wiley & Sons (2012).
- Wang, LV. (ed). *Photoacoustic Imaging and Spectroscopy*. CRC Press (2009).
- Wissmeyer, G. *et al.*, Looking at sound: optoacoustics with all-optical ultrasound detection. *Light Sci. Appl.* **7**:53 (2018).
- Xie, Y *et al.* Prompt Gamma Imaging for In Vivo Range Verification of Pencil Beam Scanning Proton Therapy, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, **99**(1) 210-218 (2017).
- Yang, M. *et al.* Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration. *Phys. Med. Biol.* **57**, 4095 (2012).
- Zhu, XR. *et al.* Commissioning dose computation models for spot scanning proton beams in water for a commercially available treatment planning system *Med. Phys* **40**(4) 041723 (2013)