

学位論文

「ナノコンポジットフリッケゲル線量計を用いた
重粒子線の3次元線量測定の研究」

指導教授名 五味 勉

申請者氏名 水上 慎也

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

論文要旨

【背景・目的】

放射線治療において、標的とする腫瘍に線量を集中させつつ、周囲の正常組織に与える線量を最小限に抑えることが重要となる。重粒子線を用いた放射線治療では、ブラッグピークや照射技術を利用して、腫瘍の 3 次元的な形状や位置に合わせた線量分布を形成して治療を行っている。この 3 次元的な線量分布を適切に処方するためには、治療前に線量計算や装置による潜在的な誤差を明確にすることが重要となる。

化学線量計のひとつであるゲル線量計は、放射線治療における 3 次元の線量検証ツールとして注目されている線量計である。ナノコンポジットフリッケゲル (nanocomposite fricke gel: NC-FG) 線量計は、放射線による鉄イオンの酸化反応を利用するゲル線量計である。NC-FG 線量計に照射された線量は、縦緩和率 (R1) という磁気共鳴の縦緩和時間 (T1) の逆数から変換が可能である。R1 の測定には、スピンエコー (spin echo: SE) シーケンスやインバージョンリカバリーシーケンスが一般的に使用されている。しかし、これらのシーケンスを用いた 3 次元測定は長時間を要するため、現状では 2 次元線量分布の取得にとどまっている。本研究では、高速撮像が可能なグラディエントエコー (gradient echo: GRE) シーケンスを用いて NC-FG 線量計の 3 次元線量分布の取得を検討した。

【方法】

ガラスバイアルに封入した NC-FG ゲル線量計を作成し、千葉重粒子線加速器 (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba: HIMAC) にて炭素線 (290 MeV/u) を照射した。炭素線は直径 10 cm およびペンシルビーム ($\sigma=27.6$ mm) の 2 種類の照射野を使用し、エネルギー吸収体 (アクリル樹脂) を用いて NC-FG 線量計内にブラッグピークが形成されるように照射した。また、電離箱線量計と二次電子モニタを用いて線量測定を行った。

NC-FG 線量計の R1 測定は、3.0 T 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) 装置およびボディアレイコイルを使用して、3 次元 GRE シーケンスを撮像して行った。R1 測定では縦緩和に関する撮像パラメータを変更して、最低 2 つの信号強度の比を求める必要がある。本研究では、RF パルスの印可強度もしくは印可時間を設定するパラメータのフリップ角 (flip angle: FA) を変更して R1 を算出する可変フリップ角 (variable flip angle: VFA) 法を用いた。

NC-FG 線量計のリファレンス物質として、異なる Fe^{3+} 濃度に調整したバイアルを作成した。リファレンスバイアルに対して、VFA-GRE シーケンスと TR 可変による 2 次元 SE シーケンスで R1 を測定し、 Fe^{3+} 濃度に対する各シーケンスの R1 応答特性を測定した。

【結果・考察】

VFA-GRE シーケンスで取得した 3 次元 R1 マップは、空間分解能が $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ と高く、多段面からの観察が可能であり、ボリュームレンダリング法による線量の立体的表示が可能であった。表面線量が 600 Gy の NC-FG 線量計において、VFA-GRE シーケンスによる R1 は、入射面から 15 mm の位置で $1.30 \pm 0.01\text{ s}^{-1}$ 、ブラッグピークがある 48 mm の位置で $2.89 \pm 0.04\text{ s}^{-1}$ であった。また、R1 のばらつきは少なく、画像ノイズの影響は小さかった。

入射表面線量別の NC-FG 線量計を用いた線量応答曲線は、直線性の高い応答を示した。そのため、入射面から 15 mm を基準とした深部量百分率 (percentage depth dose: PDD) は照射表面線量によらず同一であった。NC-FG 線量計で測定した炭素線の飛程については電離箱線量計で取得した物理線量と同等であったが、PDD はブラッグピークで過大評価となり、ピーク前後では過小評価となった。これは、MRI におけるフーリエ変換のエラーに起因するトランケーションアーチファクトが原因であると考えられた。画像マトリクス数を増加させることでトランケーションアーチファクトは対策できるが、MRI の撮像時間延長と信号雑音比 (signal noise ratio: SNR) の低下を招くため、最適な MRI 撮像条件の検討が必要であった。

リファレンス物質における Fe^{3+} 濃度依存性において、VFA-GRE シーケンスと SE シーケンスの両方で高い直線性が確認された。しかし、 Fe^{3+} 濃度に対する感度を示す直線の傾きは、VFA-GRE シーケンスの方が小さくなった。MRI 撮像条件を再検討することで測定感度が改善する可能性はあるが、線量計では R1 を線量への変換する際に高い直線性を有することが最も重要である。そのため、VFA-GRE シーケンスでも SE シーケンスと同様に線量変換が可能であることが示された。リファレンス物質で測定した SNR は VFA-GRE シーケンスの方がやや劣る結果であったが、SE シーケンスの 2 次元撮像と同等の撮像時間で 3 次元データを得ることが可能であった。SE シーケンスで 3 次元データを得るためには、撮像回数を増やさなければならないため、VFA-GRE シーケンスで信号加算回数を増加させて、SE シーケンスと同等の SNR を得ることも可能である。

【結語】

本研究では、NC-FG 線量計の線量測定に VFA-GRE シーケンスを用いることで、短時間で 3 次元データの取得を試みた。VFA-GRE シーケンスによる測定は、現在の主流である 2 次元データ取得と同等の撮像時間で、3 次元データを取得することが可能であり、NC-FG 線量計を用いた重粒子線による放射線治療の線量検証に有用であった。

目次

	頁
1. 序論.....	- 1 -
1-1. がん治療における放射線治療.....	- 1 -
1-2. 放射線治療の種類と線量分布.....	- 3 -
1-3. 放射線治療の品質保証・品質管理.....	- 5 -
1-4. 重粒子線の線量測定.....	- 6 -
1-5. ゲル線量計.....	- 7 -
1-6. フリッケゲル線量計.....	- 9 -
1-7. ナノコンポジットフリッケゲル線量計.....	- 10 -
1-8. MRIにおける磁気緩和.....	- 11 -
1-9. フリッケ線量計における T1 および R1 変化.....	- 15 -
1-10. MRIによる T1 (R1) 測定方法.....	- 16 -
1-11. 本研究の概要.....	- 19 -
2. 方法.....	- 20 -
2-1. ゲル調整.....	- 20 -
2-2. 炭素線照射.....	- 22 -
2-3. 可変フリック角グラディエントエコーによる T1 (R1) 測定.....	- 24 -
2-4. MRI 測定.....	- 26 -
3. 結果.....	- 29 -
3-1. VFA-GRE による R1 マップ.....	- 29 -
3-2. VFA-GRE による $\delta R1$ マップおよび ESD 応答.....	- 31 -
3-3. VFA-GRE と電離箱線量計による深部量百分率の比較.....	- 34 -
3-4. VFA-GRE 法による NC-FG 線量計 R1 の 3 次元表示.....	- 35 -
3-5. VFA-GRE と SE による検量線の比較.....	- 38 -
4. 考察.....	- 41 -
4-1. VFA-GRE による 3 次元線量分布取得の有用性.....	- 41 -
4-2. VFA-GRE によるブラッグピークの評価.....	- 42 -
4-3. 炭素線 R1 マップの 3 次元表示.....	- 43 -
4-4. VFA-GRE による 3 次元線量分布取得の有用性.....	- 44 -
4-5. NC-FG 線量計による炭素線の線量測定.....	- 45 -
5. 総括.....	- 46 -

6. 今後の課題	- 47 -
7. 謝辞	- 48 -
8. 引用文献	- 49 -
9. 業績目録	- 57 -

1. 序論

1-1. がん治療における放射線治療

我が国における死亡数は1980年代から増加傾向となっており、2022年には143万9809人、死亡率（人口千対）は11.7となっている¹⁾。2022年の死因において、第1位が悪性新生物（がん）で26.5%、第2位が心疾患14.9%、第3位が老衰10.6%となっている（図1-1）。特に、悪性新生物は一貫して上昇しており、1981年から常に死因の第1位となっている（図1-2）。

がんの治療法は、手術療法、放射線療法、薬物療法の3本柱を中心に、免疫療法や内分泌療法なども用いられている。各治療法は、がんの種類、症状、患者の希望に合わせて選択され、複数の治療法を組み合わせで行われる。さらに、治療に伴う副作用のケアを行う支持療法や緩和ケア、栄養サポートを組み合わせた集学的治療が一般的に行われている。

放射線治療は、局所療法であること、臓器の形態と機能の温存に優れること、体への負担が少ないために高齢者や合併症を有する患者にも適用できることなどが特徴として挙げられる。また、がんの進行にともなう痛みや出血などの症状の緩和にも、有効となる場合がある。全国放射線治療施設の2019年定期構造調査報告（第1報）によると、放射線治療装置があると想定された全国843施設に対して構造調査を行い、2019年の放射線治療新規患者数は23万7千人、実（新規+再来）患者数は28万3千人と推定されている²⁾。国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録）によると、同年の全国がん罹患数は99万9千人であるため³⁾、全国がん罹患数の23.7%に相当する患者が放射線治療を受けていることになる。

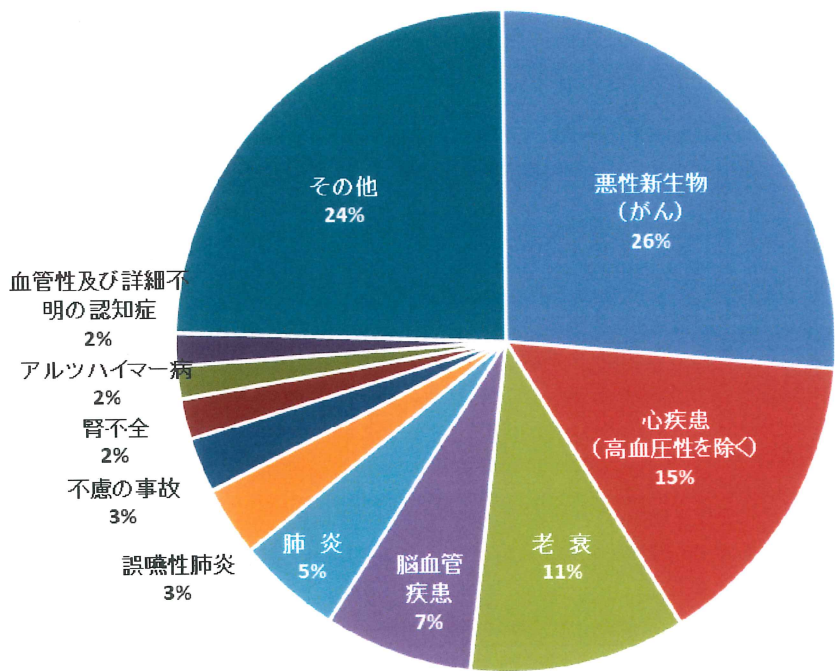


図 1-1 日本の主な死因構成割合 (2021年)

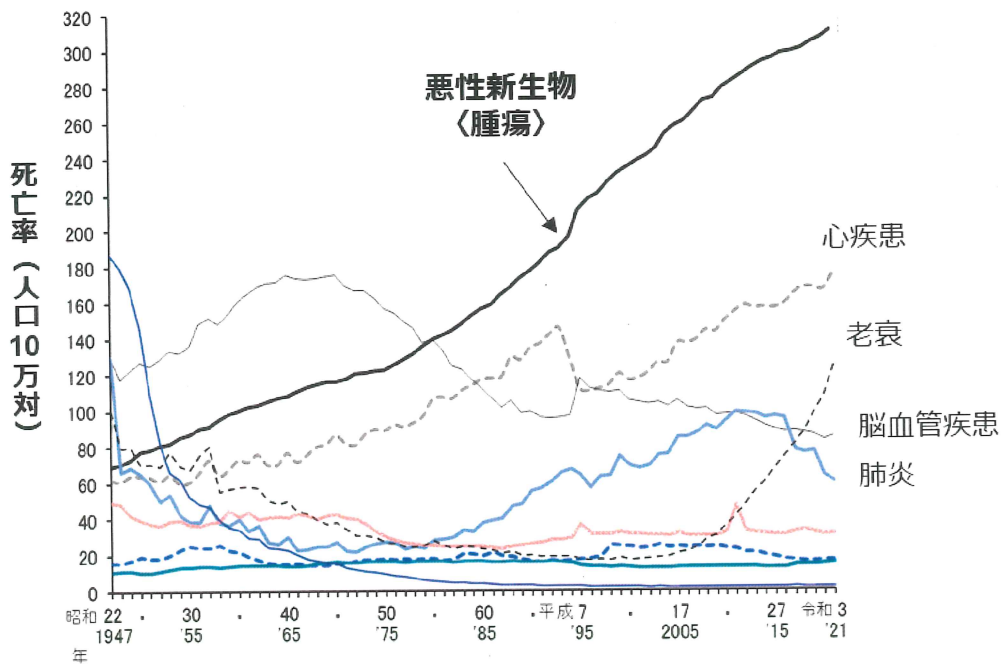


図 1-2 日本の死因別に見た死亡率の年次推移

1-2. 放射線治療の種類と線量分布

放射線治療は、放射線を体外から照射する外部照射と放射線源を一時的または永久に体内に挿入して放射線を照射する内部照射に分類される。外部照射では、光子線（X線、 γ 線）、電子線、粒子線（陽子線、重粒子線）、中性子線を照射し、内部照射では放射性同位元素から照射される γ 線、 β 線や α 線が用いられる（図 1-3）。いずれの放射線治療においても、腫瘍の3次元的な形状や位置に応じて照射精度を向上させて線量を最大化しつつ、隣接する正常組織への線量を低減し、ダメージを最小化することが非常に重要となる。

がん組織やその周囲組織に放射性同位元素を直接挿入する内部照射では、がん組織に線量を集中させることが比較的容易である。しかし、現在最も広く利用されているX線による外部照射では、体表面付近で線量が最大となり、深部になるほど線量が減少する。そのため、深部に位置するがん組織に十分なダメージを与えようとする、表面の正常組織により大きなダメージを与えてしまう。これを避けるために、一方向からの照射ではなく、多方向から照射して正常組織の線量を分散させ、がん組織に線量を集中させる強度変調放射線治療（intensity modulated radiation therapy: IMRT）、定位放射線手術（stereotactic radiosurgery: SRS）、定位体放射線治療（stereotactic body radio therapy: SBRT）などの照射技術が多くの放射線治療施設で行われている^[2]。

重粒子線や陽子線は、体内での飛跡はほぼ直線的で、表面付近ではあまりエネルギーを放出せず、粒子が停止する直前に多くのエネルギーを放出してブラッグピークを形成するという特性を持つ（図 1-4）。この特性を利用する粒子線治療では、腫瘍の深さにブラッグピーク深を一致させることで、がん組織に線量を集中させ、正常組織における有害事象の低減や治療成績の向上が期待されている^[4]。実際に放射線治療で用いられている重粒子線は炭素線である。炭素線は線エネルギー付与（linear energy transfer: LET）が高く、陽子線や光子線と比較して酸素増感比（oxygen enhancement ratio: OER）が小さい、生物学的効果比（relative biological effectiveness: RBE）が大きいといった生物学的な利点がある^[5-7]。

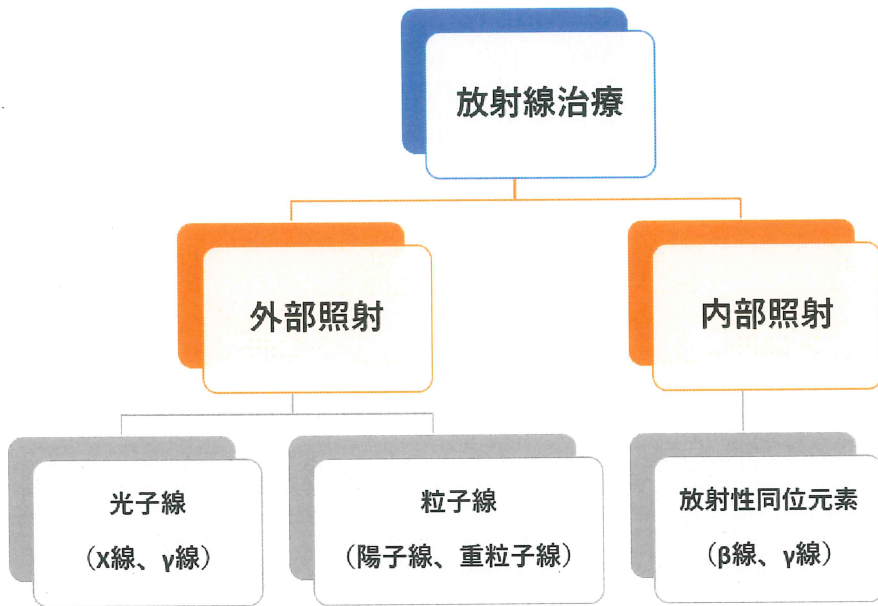


図 1-3 放射線治療の種類

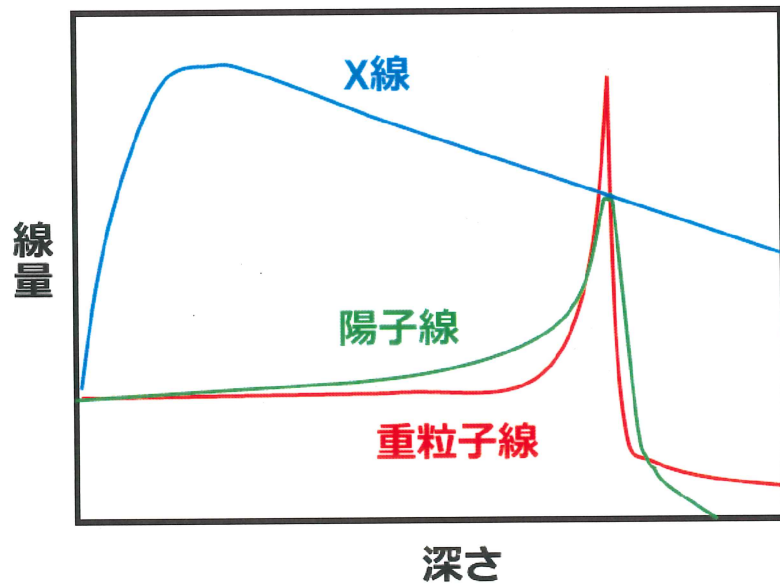


図 1-4 各種放射線による深部線量分布

1-3. 放射線治療の品質保証・品質管理

照射技術が進歩する一方で、腫瘍の画像診断や治療計画など複雑な処理を行う臨床現場での線量管理は、高い精度と正確さが要求される。特に重粒子線治療では、照射位置のわずかなズレなどの設定ミスが患者体内の線量分布に大きく影響し、がん組織への線量不足や正常組織への過剰照射による重大な事故を引き起こす可能性がある。そのため、品質管理において、従来の X 線による放射線治療よりも厳密で慎重な対応が必要であり、治療計画にも高い精度が求められる。

現在、治療前に行う線量分布計算や治療計画中の治療機器のセットアップは、そのほとんどが自動化されている。しかし、この自動化が特定困難なエラーを誘発することがある。そのため、治療前に選択した線量計算方法や機器に起因する潜在的な線量分布の誤差を明らかにし、その後の線量分布を検証して、放射線治療の品質を維持することが重要となる⁸⁾。

重粒子線において、陽子線はブラッグピークの遠位端後方にほとんど線量を与えないが、炭素線はピークとプラトーの比が大きく、遠位端では核破砕により約 10%の余分な線量が観測される。また、炭素線では多重散乱が少ないため横方向の線量分布が急峻となるため、線量分布測定は慎重に行う必要がある。このように急峻な線量分布を有する炭素線治療では、線量分布の不確かさや機器設定の誤差を考慮して治療を進めることが治療成績の向上に重要となる。したがって、炭素線治療の品質管理（quality assurance: QA）では線量測定や治療装置に起因する線量分布の誤差を明らかにし、照射精度を維持することが最も重要な役割となっている。

1-4. 重粒子線の線量測定

炭素線の線量測定には様々な種類の検出器が使用されている^[9]。電離箱線量計は、国際原子力機関（international atomic energy agency: IAEA）の技術報告シリーズ第 398 号（TRS-398）で推奨され、広く採用されている^[10-12]。電離箱線量計は高い精度で線量を測定することが可能であるが、線量計を走査して複雑な線量分布を測定するには多くの繰り返し測定が必要となる。そのため、重粒子線治療の QA 業務は負担が大きくなってしまっている。

電離箱アレイや半導体アレイのような 2 次元検出器も有効な手段であるが、検出器の単位面積や間隔が空間分解能や信号雑音比（signal noise ratio: SNR）に影響を及ぼすことが問題となる。ラジオクロミックフィルムを用いた線量測定は高い空間分解能を持つという利点があるが、炭素イオンは陽子と比較してはるかに高い LET を持つため、LET に依存して黒化度が抑制されるという問題が発生する^[13-15]。

重粒子線の急峻な線量分布の特徴に対応するためには、3 次元の線量分布測定が必要となるが、現在の線量測定ツールは、1 次元または 2 次元の測定に限られており、品質保証項目ごとに利用が制限されているのが現状である。

1-5. ゲル線量計

近年、3次元線量分布を測定する有望なツールとして、化学線量計であるゲル線量計が注目されている^[16-24]。ゲル線量計は、空間的に安定なゲルマトリックスに放射線感受性の高い化学物質を埋め込むことで、3次元の空間情報が保持される。ゲル線量計に放射線を照射すると、照射領域に放射線に誘起された反応が進行し、生成物が生じる。その変化を磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）装置や光学断層（optical computed tomography: OCT）装置による画像から読みだすことで3次元の吸収線量分布を評価することが可能となる。

代表的なゲル線量計には、モノマー溶液中での放射線誘発重合を利用したポリマーゲル線量計^[25-27]、放射線感受性色素の発色を利用した色素ゲル線量計^[16, 28, 29]、2価の鉄イオン（ Fe^{2+} ）の3価（ Fe^{3+} ）への酸化反応を利用したフリックゲル線量計^[30-32]など、様々な形態が用いられている（表 1-1）。これらのゲル線量計のうち、フリックゲル線量計とポリマーゲル線量計の放射線照射による化学変化は、核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance: NMR）による緩和特性から測定することが可能である。

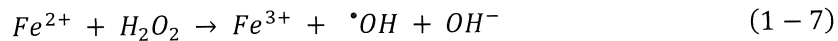
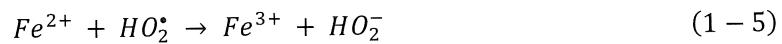
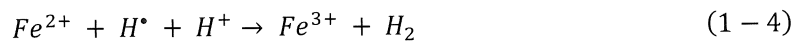
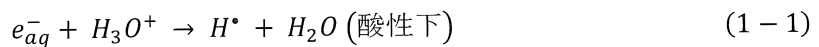
これまでに、炭素線の線量測定にポリマーゲル線量計を利用する手法が報告されている^[33-36]。しかし、ポリマーゲル線量計は LET 依存性があるため、炭素線の線量分布の測定は困難であった。モンテカルロシミュレーションから算出される線量加重感度を用いた LET 依存の補正方法が提案されているが^[36]、複雑な線量校正が必要となる。

表 1-1 ゲル線量計の種類

ゲル線量計	放射線の種類	読み取り装置
		MRI (横緩和率)
ポリマーゲル線量計	光子線 (X, γ)	X線 CT (物理密度) OCT (吸光度)
色素ゲル線量計	光子線 (X, γ)	OCT (吸光度)
フリッケゲル線量計	光子線 (X, γ) 粒子線 (C, Ar etc.)	MRI (縦緩和率) OCT (吸光度)

1-6. フリッケゲル線量計

フリッケゲル線量計は、フリッケ水溶液線量計の知見を基に 1984年に Gore らによって報告された^[37]。フリッケ線量計では、放射線からのエネルギー付与は水分子に対して行われ、水の放射線分解が起き、水分解ラジカルが生成する。生成した水分解ラジカルは式 1-1 から式 1-7 の反応を介して、 Fe^{2+} を酸化させ、 Fe^{3+} を生成する^[38]。



この酸化反応量である Fe^{3+} の生成量が放射線量に比例して増加するため、 Fe^{3+} 濃度を定量することで吸収線量の積算値を評価することができる。また、フリッケゲル線量計に添加するゼラチンは、 Fe^{3+} の 3 次元的な空間情報を保持するだけでなく、鉄の酸化反応を促進する有機物としての性質を持つ。そのため、フリッケ水溶液線量に比べて高い感度特性を持った線量計として使用されている。しかし、フリッケゲル線量計の空間情報の保持はまだ十分ではなく、 $0.14 \text{ mm}^2\text{h}^{-1}$ 程度の拡散が発生している^[39]。そのため、照射後から MRI 測定まで 3 時間以内とすることが望ましいとされている^[40]。さらに、フリッケゲル線量計はポリマーゲル線量計と同様に、LET の増加に対して感度が低下するため、高 LET 放射線である重粒子線の測定は困難となっている。

1-7. ナノコンポジットフリッケゲル線量計

フリッケゲル線量計の問題点である Fe^{3+} の拡散と LET 依存性を改善するために、前山ら^[41] はナノサイズの粘土粒子（ナノクレイ）と脱気操作を施した新しいナノコンポジットフリッケゲル（nanocomposite fricke gel: NC-FG）線量計を開発した。ナノクレイを用いたナノコンポジットゲルは、高い強度、透明性に加え高い吸着能を有するため、 Fe^{3+} の拡散抑制が可能となり、ゼラチンなどのゲル化剤に代替することが可能である。この NC-FG 線量計を使用した炭素線および 3000 eV/nm に近い高 LET のアルゴン線に対する特性評価において、深さ方向の線量分布が電離箱線量計の測定値とよく一致する結果が得られている^[41-43]。つまり、NC-FG 線量計は、フリッケゲル線量に比べて Fe^{3+} の拡散を抑制することが可能であり、炭素線治療での線量測定には LET 依存性を無視することができると考えられる。この NC-FG 線量計は、MRI で測定する磁気緩和と放射線照射による化学変化量の相関関係から、吸収線量を決定することが可能である。

1-8. MRIにおける磁気緩和

水分子中の水素原子核（プロトン）は、MRIの静磁場中にさらされると二つのエネルギー順位に分裂し、低いエネルギー状態のプロトンの総数は高いエネルギー状態のプロトンよりも多くなる（図 1-5）。低いエネルギー状態のプロトンは静磁場に対して順方向の磁気モーメントを有し、高いエネルギー状態のプロトンは静磁場に逆方向の磁気モーメントを有している。そのため、静磁場中にさらされた水分子は、巨視的に考えれば静磁場方向に磁化されていることになり、この磁化を縦磁化と呼ぶ。

縦磁化が発生している状態における二つのエネルギー差 ΔE は、式 1-8 で表すことができる。

$$\Delta E = \gamma h B_0 / 2\pi \quad (1-8)$$

γ は磁気回転比（プロトンの場合 42.58 MHz/T）、 h はプランク定数、 B_0 は静磁場強度である。つまり、低いエネルギー状態のプロトンを高いエネルギー状態へ遷移させるためには、外部から ΔE に相当するエネルギーを与える必要がある。さらに、静磁場にさらされたプロトンは縦磁化を発生させるだけでなく、それぞれ歳差運動が生じている。この歳差運動によって生じる静磁場に垂直方向の磁気モーメントの総和を横磁化と呼ぶ。歳差運動の周波数と一致した高周波電磁波（radio frequency: RF）を横磁化方向に照射すると、磁気共鳴現象によってプロトンのエネルギー遷移（励起現象）が発生する（図 1-6）。また、回転座標における磁気共鳴現象による磁気モーメントの変化を図 1-7 に示す。静磁場により発生していた縦磁化は RF の磁場 B_1 の影響を受けて減少し、横磁化が発生する。このとき、巨視的磁化と静磁場方向 z のなす角 θ をフリップ角（flip angle: FA）と呼び、FA の大きさは RF の B_1 と印可時間によって決定する。FA が 90° となる RF を 90° パルス、FA が 180° となる RF を 180° パルスと呼称する。

RF の印可が終了すると励起現象は終了し、直ちに緩和現象が発生する。励起現象によって減少した縦磁化は、周囲の分子構造にエネルギー交換することによって縦磁化が最大となる初期状態まで指数関数的に回復していく (図 1-8)。この緩和を縦緩和 (スピン・格子緩和もしくは T1 緩和) と呼ぶ。T1 緩和による縦磁化 M_z の時間変化は、式 1-9 で表すことができる。

$$M_z = M_0(1 - \exp(-TR/T1)) \quad (1-9)$$

ここで、 M_0 は初期状態の縦磁化、繰り返し時間 (repetition time: TR) は RF 印可の繰り返し時間、T1 は縦緩和時間である。そのため、T1 は縦磁化が M_0 の 63.2% まで回復する時間を表し、物質固有のプロトンから分子構造へのエネルギー交換の効率によって変化する。

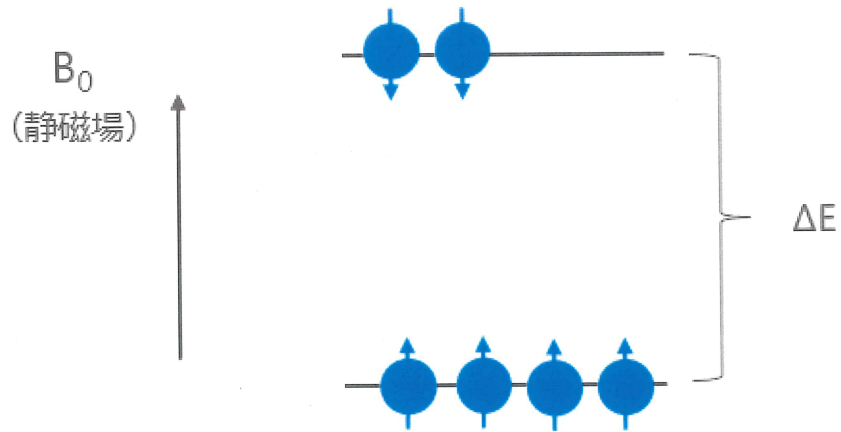


図 1-5 静磁場中におけるプロトンのエネルギー状態

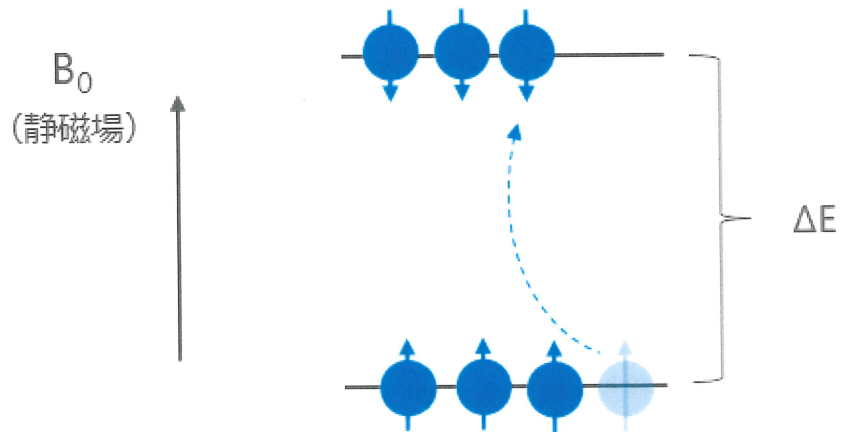


図 1-6 RF 印可時のプロトンのエネルギー状態

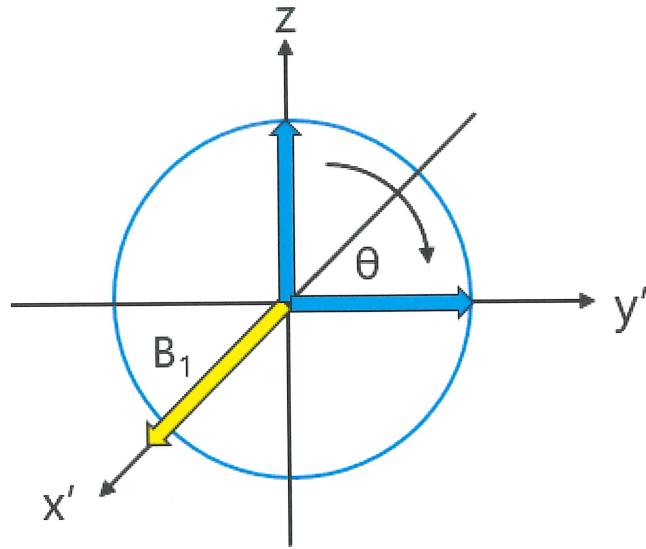


図 1-7 回転座標系における磁気共鳴現象

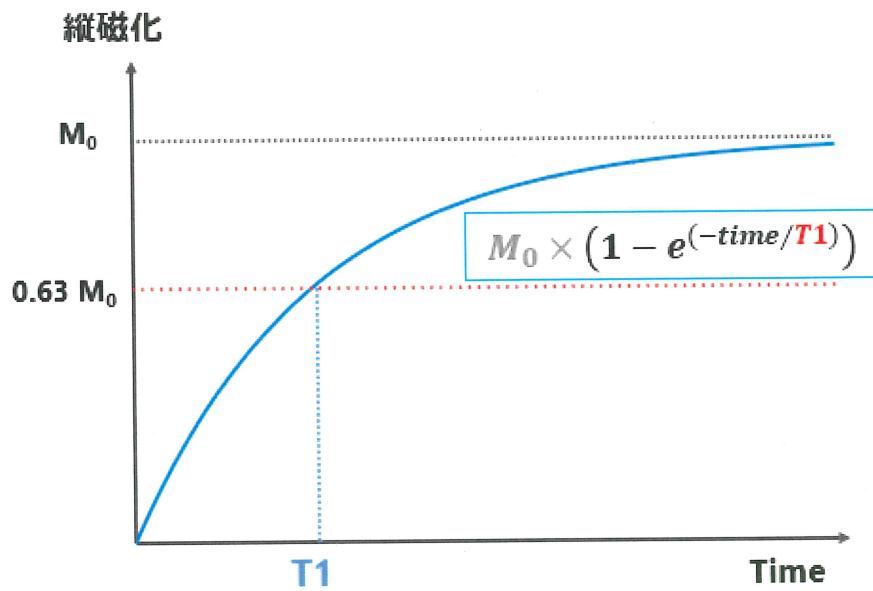


図 1-8 縦緩和における縦磁化の時間変化 (90°パルス使用時)

1-9. フリッケ線量計における T1 および R1 変化

プロトンの T1 は金属イオン濃度に比例して短縮し、縦緩和速度と同義の縦緩和率 R1 が増大する。フリッケ線量計に含まれる Fe²⁺ や Fe³⁺ は、孤立電子をもつ常磁性体であり、孤立電子から発生する磁気モーメントが周囲のプロトンの T1 を短縮 (R1 を増大) させるように作用する。この緩和メカニズムは Solomon-Blomebergen の式によって説明される^[37, 44-47]。ここでは、Fe²⁺ と Fe³⁺ の R1 の比率を簡易的に式 (1-10) に示す^[37, 48]。

$$\frac{R1_{Fe^{3+}}}{R1_{Fe^{2+}}} \cong \frac{\left(\frac{S(S+1)}{r^6} 3.4\tau_c\right)_{Fe^{3+}}}{\left(\frac{S(S+1)}{r^6} 9.9\tau_c\right)_{Fe^{2+}}} \cong 16.6 \left(\frac{r}{r}\right)^6 \quad (1-10)$$

S はスピン量子数で Fe²⁺ は 2、Fe³⁺ は 5/2、 τ_c は相関時間で Fe²⁺ は 5.1×10^{-11} s、Fe³⁺ は 1.5×10^{-12} s、r は鉄イオンと ¹H 原子核の距離であり、Fe²⁺ と Fe³⁺ の r に乖離がないと仮定すると、Fe³⁺ の R1 は Fe²⁺ の 16.6 倍の値が計算により得られる。この比率は、Fe²⁺ と Fe³⁺ のそれぞれの濃度を変えて測定した R1 の変化量から検量線を作成し、両者の比から実験的にも評価が可能である。その実験値はゲル化剤や酸濃度に依存するものの、17~20 の範囲であり計算値に近い値を示すことが報告されている^[37, 48, 49]。また、この検量線の傾きは、単位濃度当たりの Fe²⁺ や Fe³⁺ がプロトンの T1 を短縮させる能力 (緩和能) を示し、Fe²⁺ と Fe³⁺ はおよそ $0.4 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 、 $7 \sim 9 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ となる^[37, 48, 49]。

Audet らの報告ではフリッケ水溶液線量計における Fe³⁺ の緩和能が $9.8 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ 、感度特性が $0.0154 \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ と実験的に評価しており、この MRI 測定結果からフリッケ水溶液線量計の Fe³⁺ の収率 $1.57 \mu \text{ mol/J}$ が得られ、分光学的な手法による収率とよい一致を示すことが報告されている^[49]。このように、検量線もしくは緩和能を評価することで、フリッケゲル線量計の感度特性を Fe³⁺ の収率として評価することができる。

1-10. MRI による T1 (R1) 測定方法

NC-FG 線量計において、放射線照射によって生成する Fe^{3+} 濃度は線量計の R1 ($=1/T1$) と比例する。そのため、NC-FG 線量計の局所的な T1 もしくは R1 を測定する必要がある。MRI を用いた NC-FG 線量計の線量測定は、MR スキャンの不確実性により、線量測定の正確さという最終目標に影響を与える。最適化された撮像方法は線量測定精度の向上をもたらすため^[50]、ゲル線量計における MRI 撮像法に対するいくつかの改良が報告されている。Vandecasteele and De Deene は、ポリマーゲル線量計における線量測定の誤差要因（磁場強度、磁場不均一性、スキャン中のゲル温度など）の相対寄与を定量化した^[51]。Papoutsaki らは、ポリマーゲル線量計の T2 測定にマルチエコーシングショットターボ SE を用い、撮影時間の大幅な短縮を実現した^[52]。Cho らは、ガンマナイフのガンマ線に対するフリッケゲル線量計の信号強度変化を検出するために、高速 SE シーケンスを用いて、撮像時間の短縮に成功した^[53]。

MRI において最も基本的な測定手法であるスピネコー (spin echo: SE) 法で T1 を測定する場合、式 1-9 より TR を複数変化させたときの信号を取得して、緩和曲線をフィッティングすることで算出できる (図 1-9)。SR 法による T1 測定では、最低 2 点の TR を使用した画像の信号変化から算出する。ここでも、SE 法による MRI の撮像時間を式 1-11 に示す。

$$\text{scan time} = TR \times N_{\text{phase encode}} \times NEX \quad (1-11)$$

$N_{\text{phase encode}}$ は位相エンコード方向のマトリクスサイズ、NEX は k 空間上の信号加算回数である。TR は撮像時間に影響を与える因子であるため、TR を可変させて SE 法を撮像する場合、撮像時間が延長してしまう。

MRI における T1 測定のゴールドスタンダードは、フリップ角 180° の RF パルスを先行的に印可した反転回復 (inversion recovery: IR) 法 (図 1-10) である。この手法では、反転

時間 (inversion time: TI) を複数変化させて T1 を算出するが、先行パルスを使用することにより TR が延長してしまい、撮像時間が長くなるという欠点がある。

通常、T1 測定で使用されることはあまりないが、グラディエントエコー (gradient echo: GRE) 法を用いても T1 の測定が可能である。GRE 法では TR を可変させるのではなく、FA を変化させて T1 を測定する。GRE 法は SE 法や IR 法に比べて、TR を短縮することが可能であり、主に短時間撮像に利用される手法である。MRI の 3 次元撮像における撮像時間を式 1-12 に示す。

$$\text{Scan time} = TR \times N_{\text{phase encode}} \times N_{\text{slice encode}} \times NEX \quad (1-12)$$

ここで、 $N_{\text{slice encode}}$ はスライス方向のエンコードで 3 次元撮像のスライス枚数に該当する。3 次元撮像時間は、2 次元に比べると撮像枚数の分だけ延長してしまう。そのため、GRE 法は 3 次元撮像に最も適した撮像法である。現在まで、ゲル線量計において GRE 法を利用した T1 測定について報告されていない。

NC-FG 線量計を含めたフリッケゲル線量計の T1 測定では、撮像時間の短縮が求められるため、これまでに高速スピネコー法、Mixed シーケンス^[54]などの高速撮像法が検討されているが、画像ブレや T1 測定精度の低下などの問題が発生してしまっており、有効な手段とはなっていない。

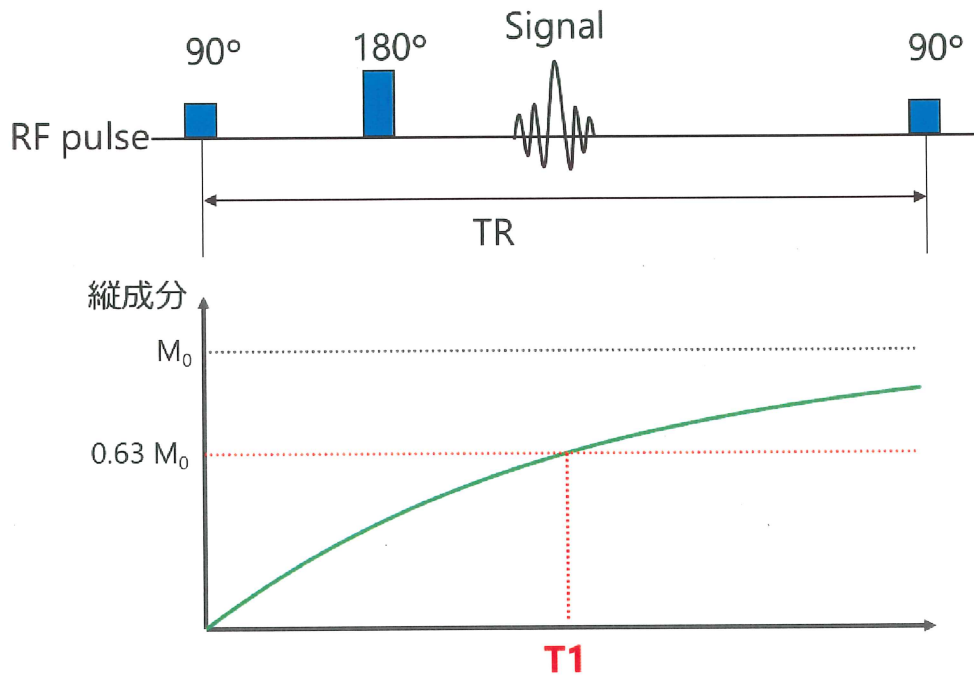


図 1-9 SE 法のパルスシーケンス図と縦緩和の関係

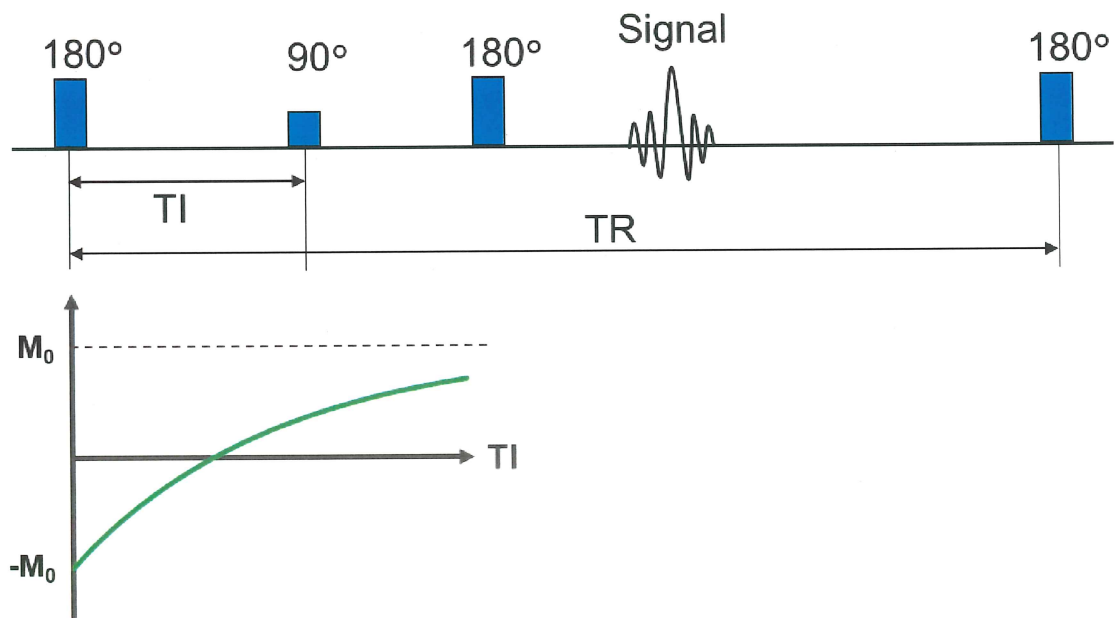


図 1-10 IR 法のパルスシーケンス図と縦緩和の関係

1-11. 本研究の概要

ゲル線量計は線量計自体がファントムとして機能し、3次元線量分布データを保持している。MRI測定で得られた2次元断面の線量分布は、電離箱線量計や治療計画装置と比較・検証される。2次元断面で評価された線量分布は、ゲル線量計の3次元線量データの一部しか利用されず、撮像した断面以外のデータを参照することができない。また、2次元撮像では評価断面ごとに画像を撮影する必要があり、複数断面を撮像する場合、著しく時間がかかるという問題がある。これまでに、MRIを用いた全3次元線量分布は試みられたことがなく^[25]、MRIを用いたすべてのゲル線量計にとって困難な課題であった。近年、MRIの代わりに光コンピュータ断層撮影（optical computed tomography: OCT）を用いることで、全体の3次元線量分布測定が行われるようになった^[55-58]。しかし、光の透過性の問題から、ゲル容器の形状やゲル線量計の種類に制限が生じるという欠点がある^[59]。

本研究では、新しい高速MRIを適用して、炭素線に対するNC-FG線量計の3次元全体の線量分布を調査した。また、T1の短時間かつ正確な測定は、臨床における重要な目標である。T1およびR1の低ノイズ、高解像度の3次元評価は、臨床的に許容できる時間枠（<30分）で達成することはできていない。近年、可変フリップ角グラディエントエコー（VFA-GRE）法により、従来のIR法^[60-63]と同様にT1測定が可能で、かつ撮影時間の大幅な短縮が実証された^[64, 65]。本研究では、VFA-GREを重粒子線の線量測定に適用することで、MRIのスキャン時間の短縮に成功したことが示された。さらに、従来の方法による1断面の撮影時間、従来と同等の空間分解能で、3次元の線量分布全体を大まかに評価できることも実証された。VFA-GREによる線量測定にまだ改良の余地はあるが、放射線治療における3次元線量分布の評価に有用な手法として期待できる。

2. 方法

2-1. ゲル調整

NC-FG は、2% (w/w) のナノクレイ (合成ヘクトライト、ラポナイト XLG ; Na^+ $^{0.7}[(\text{Si}_8\text{Mg}_{5.5}\text{Li}_{0.3})\text{O}_{20}(\text{OH})_4]^{-0.7}$ 、Rockwood Ltd. Widnes, UK, CAS No.53320-86-8)、1 mM 硫酸鉄 (II) 六水和物アンモニウム (Fluka, Japan, CAS No.7783-85-9)、および 98% (w/w) 超純水から調整した。調整手順を図 2-1 に示す。まず、 N_2 ガスを 60 分間バブリングして得た脱気超純水 300 mL を、嫌気グローブボックス内で 60 分間マグネットスターラーを用いてナノクレイ (7.5 g) と混合した。次に、この分散液を 144.1 mg の硫酸鉄(II)六水和アンモニウムと 75 mL の脱気超純水から作られたフリッケストック溶液と 60 分間混合した。調製した NC-FG を、グローブボックス内で純アルゴン環境下において、銅箔 (ニトムズ, 銅箔テープ J3160) を用いて、5 本のスクリューキャップ式ホウケイ酸ガラスバイアル (LABORAN 50 mL スクリューキャップチューブボトル, 9-852-09, AS-ONE, 大阪, 日本) に封入した。NC-FG は経時的にゲル化した。気泡の発生と密封時の不均一な R1 分布の形成を抑制するため、バイアルと容器を回転/回転ミキサー (V-mini300、EME Corporation、東京、日本) で 3 分間攪拌し、1 日放置して固化させた。

基準ゲル試料は、0~0.5 mM $\text{Fe}^{3+}(\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot n\text{H}_2\text{O})$ (富士フィルム和光純薬株式会社、日本、CAS No.15244-10-7) と 2 wt% ナノクレイを用いて調製した。基準ゲルの測定から得られた検量線の傾きから、鉄 1 mmol あたりの R1 を評価した。

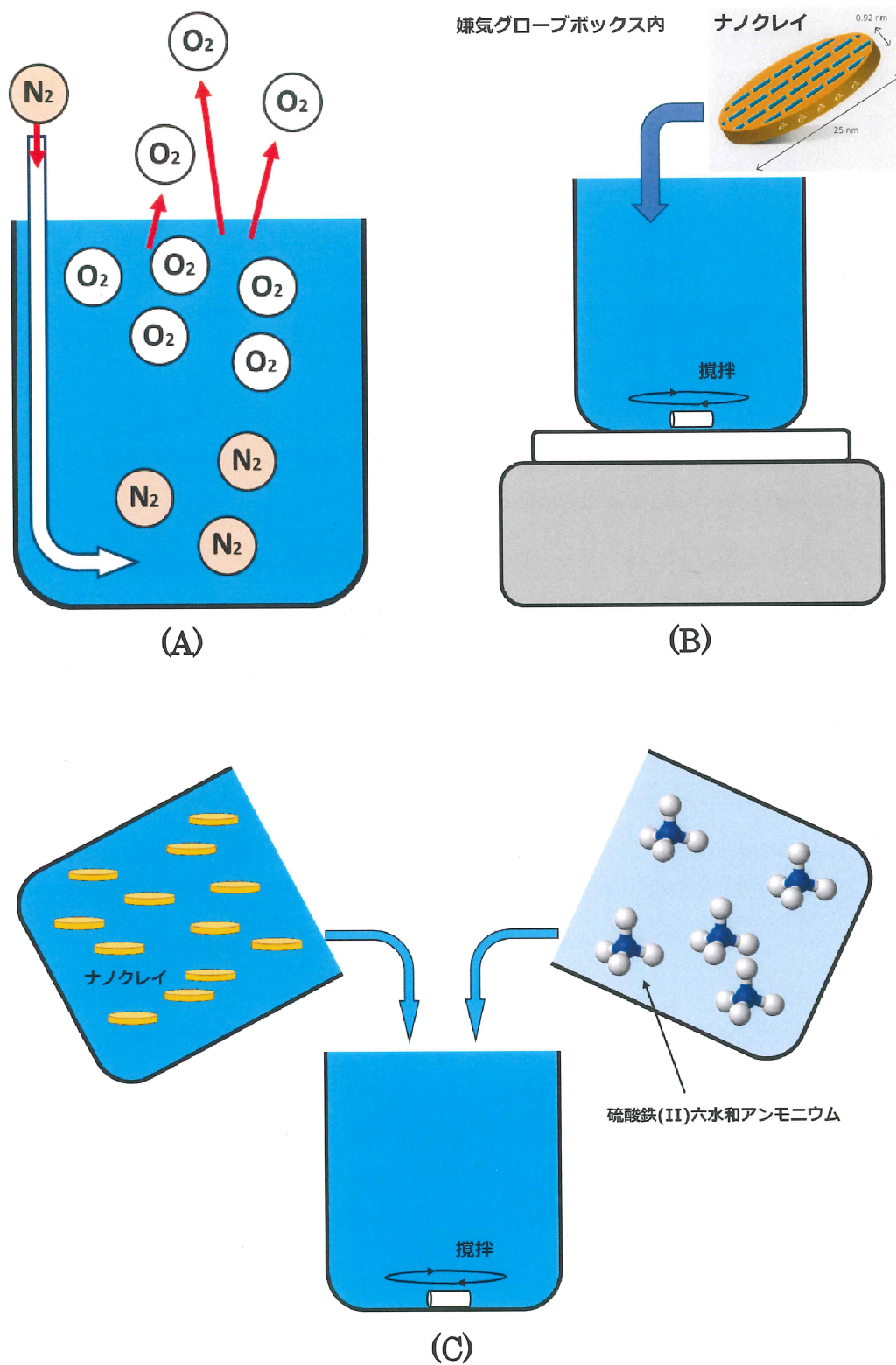


図 2-1 NC-FG 作成手順

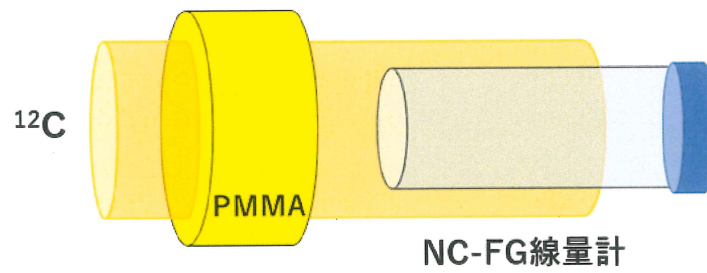
(A : 脱気超純水の作成、B : ナノクレイ溶液の作成、C : Fe^{2+} の添加)

2-2. 炭素線照射

照射実験は、2020年7月5日に国立研究開発法人量子・放射線研究開発機構の重粒子線医療加速器 (heavy ion medical accelerator in Chiba: HIMAC) の生体照射ポートで行った。290 MeV/u の炭素線 ($^{12}\text{C}^{6+}$) は、横方向の線量均一性が $\pm 5\%$ の照射野を持つ直径 10 cm の拡大照射野ビームとペンシルビーム ($\sigma = 27.6$ mm) として使用した。炭素線照射の模式図を図 2-2 に示す。炭素線エネルギーは、ポリメチルメタクリレート (PMMA) 板のエネルギー吸収体で減衰させ、イオンビームの照射範囲を 50 mL ガラスバイアルの中心部になるよう調整した。直径 10 cm のビーム照射とペンシルビーム照射のエネルギー吸収体の水換算厚は、それぞれ 99.83 mmH₂O と 104.39 mmH₂O であった。また、ペンシルビームは、10×10 mm² の正方形の開口部を持つ真鍮製のコリメータを用いてコリメートした^[66]。

室内環境下 (25°C、1009.5 hPa) で^[67]、NC-FG を入れた 50 mL ガラスバイアル (ϕ 35×78 mm) に対し、炭素線を底面から照射した。炭素線の入射面となるガラスバイアルの底面の厚さは 1.3 ± 0.3 mm であった。入射表面線量 (entrance surface dose: ESD) は、0 から 600 Gy の範囲で変化させた。ESD は、電離箱線量計 (マークス社) を用いて^[68, 69]、NC-FG 線量計底面の位置における吸収線量を標準計測法 12^[70]に従って測定し、ビームラインの上流側に常設された二次電子モニタのカウントを除いて校正した。このとき、電離箱線量計の有感体積は、直径 5.3 mm、高さ 2 mm の円柱型で、入射窓に水等価 1.0 mm の保護キャップを装着し、電離箱の印可電圧は-300 V とした。また、PMMA プレーットの厚さを変更できるバイナリーフィルター型レンジシフタで炭素線エネルギーを減少させて、炭素線の深部線量分布を測定した^[66, 71]。

拡大照射野ビーム（直径10 cm）



ペンシルビーム（直径2.76 cm）

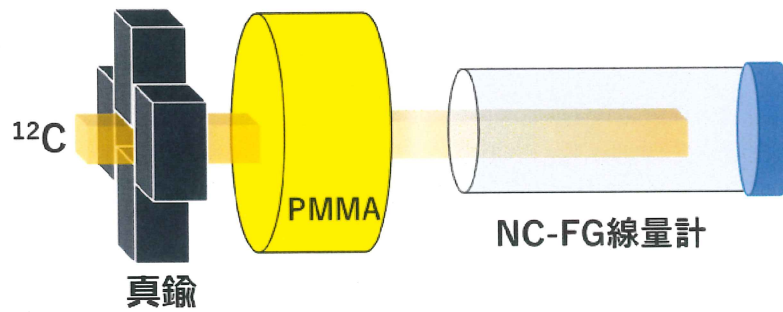


図 2-2 炭素線照射の模式図

2-3. 可変フリップ角グラディエントエコーによる T1 (R1) 測定

本研究では、R1 の測定に可変フリップ角グラディエントエコー (VFA-GRE) を用いた。この方法では、以下に示すように、複数のフリップ角を用いた信号強度の差から R1 値を算出する [64, 65, 72, 73]。

縦緩和に関する係数を、 $E_1 = \exp(-TR/T1)$ とすると、フリップ角 (α_i) で取得した GRE の信号強度 (S_i) は、T1、TR、 M_0 の関数で表すことができる。

$$S_i = M_0 \frac{(1 - E_1) \sin \alpha_i}{1 - E_1 \cos \alpha_i} \quad (2-1)$$

異なるフリップ角での信号取得により、式 2-1 を $Y_i = mX_i + b$ の線形式 2-2 に変換することで、T1 を算出することが可能となる。

$$\frac{S_i}{\sin \alpha_i} = E_1 \frac{S_i}{\tan \alpha_i} + M_0(1 - E_1) \quad (2-2)$$

$$T_1 = -\frac{TR}{\ln E_1} \quad (2-3)$$

図 2-3 に、2 つのフリップ角 α_L と α_H の信号に対する線形回帰からの T1 推定の概念図を示す。信号にノイズが含まれない場合、2 つのフリップ角で得られた信号は式 2-2 に従って変換され、正確な T1 が直線の傾きから算出される。しかし、ノイズが存在する場合、測定される信号はノイズにより真値よりも大きくなる。ノイズが低角度信号と高角度信号のどちらに影響するかによって、直線の傾きが増減し、T1 の過大評価または過小評価につながる。そのため、高精度で T1 を得るためには、フリップ角の選択が重要となる。単一 T1 の物質に対して撮像を行う場合、Ernst 角度の信号の 71% となるフリップ角での撮

像が最適となる^[65]。

VFA-GRE の大きな利点は、TR を変化させる必要がないため、短く設定でき、撮像時間を短縮できることである^[74]。MRIにおける T1 測定のゴールドスタンダードである IR 法は撮像時間が SE 法に比べて 20 倍程度長いため、フリッケル線量計の T1 測定には利用されていない。また、フリッケル線量計で一般的に使用されている SE 法においても、TR 可変による TR 延長の影響で撮像時間が長くなるため、3次元撮像には不適切である。本研究では、この VFA-GRE の利点を使い、撮像時間が延長してしまう 3D 撮像に応用した。また、VFA-GRE は FA 調整と補正により IR 法と比較して正確な T1 測定が可能であることが報告されている^[75]。

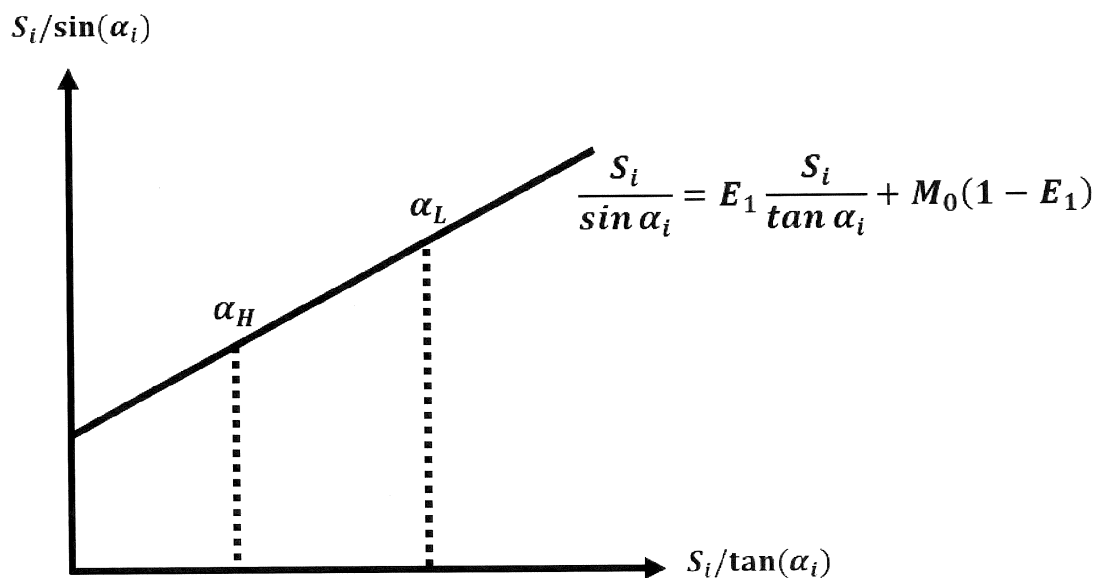


図 2-3 VFA-GRE による T1 推定の概念図

2-4. MRI 測定

MRI 撮像は、3T MRI スキャナ (MAGNETOM Skyra, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) (図 2-4) および受信コイルとしてボディアレイコイル (図 2-5) を使用した。NC-FG を含む 50 mL ガラスバイアルは、MRI の静磁場の中心、かつ静磁場の方向に対して水平に固定した。受信コイルは、配置による感度ムラを考慮して、スポンジスペーサーを用いて固定し、受信コイルの位置を変えずに NC-FG 線量計を交換できるようにした。また、各 NC-FG 線量計は同じ位置に配置できるように、固定具を用いて撮像した (図 2-6)。

MRI 撮像時は、室温は 21°C であった。撮像断面は矢状断面とし、バイアル全体を含む範囲を、Turbo FLASH シーケンスにより VFA-GRE を撮像した。表 1 に、MRI 撮像パラメータを示す。また、VFA-GRE 法との比較のため、SE 法を使用した撮像も行った。



図 2-4 MRI 装置外観

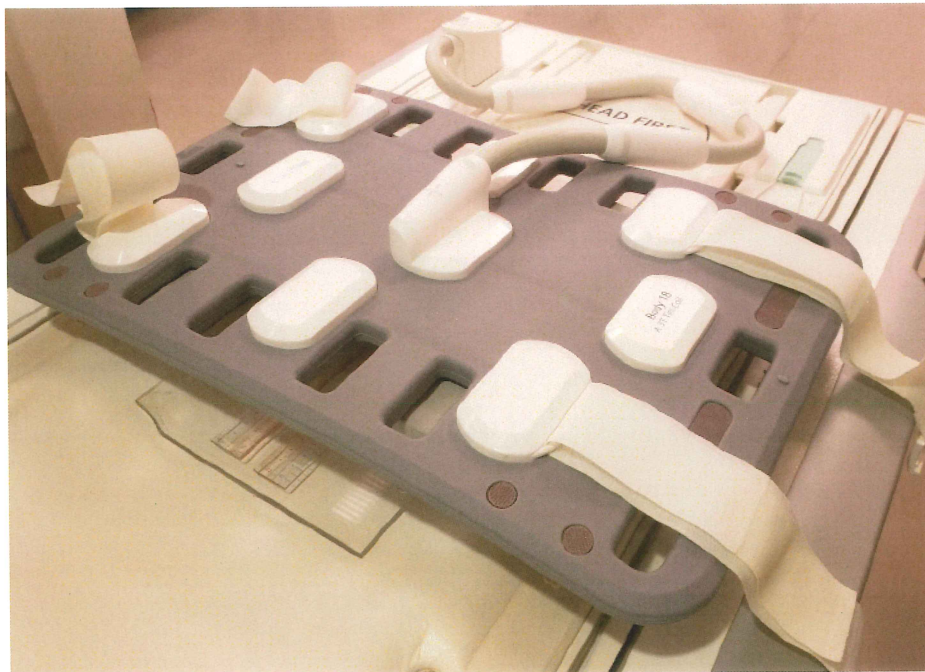


図 2-5 ボディアレイコイル外観

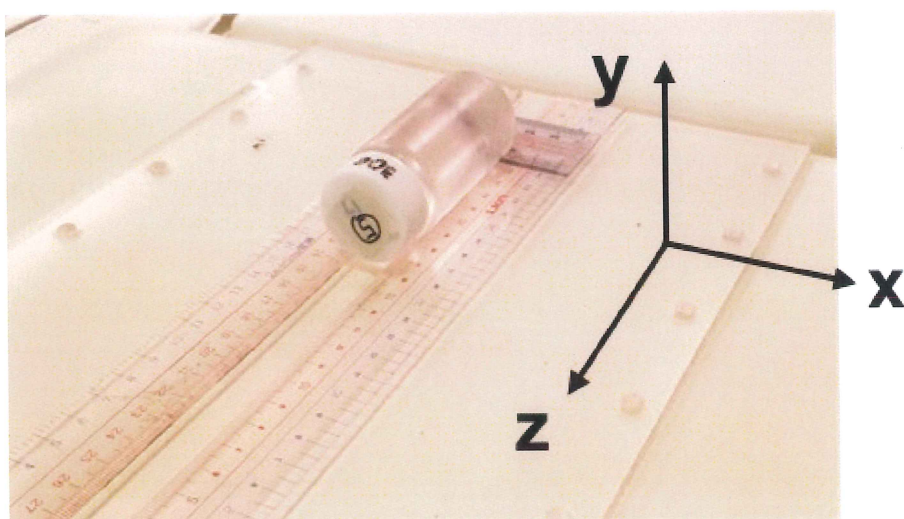


図 2-6 NC-FG 線量計の配置図

(水平方向 : x、垂直方向 : y、静磁場方向 : z)

表 2-1 MRI 摄像条件

Sequence	Ion beam scan		Reference vial scan	
	VFA-GRE	VFA-GRE	SE	
Acquisition	3D	3D	2D	
TR (ms)	15	15	500 and 3000	
TE (ms)	3.38	3.38	2.57	
FA (degree)	7 and 36	7 and 36	90	
FOV: field of view (mm)	256×256	256×128	256×128	
Matrix	256×256	256×128	256×128	
Slice thickness (mm)	1.0	0.5	5	
Number of slices	40	40	1	
Receive bandwidth	130	130	250	
NEX: number of excitations	4	2	1	
Scan time (s)	1219	614	444 (63 + 381)	

3. 結果

3-1. VFA-GRE による R1 マップ

図 3-1 に、VFA-GRE で取得した NC-FG 線量計 (ESD = 600 Gy) の R1 マップ、図 3-2 に NC-FG 線量計 (ESD = 600 Gy) の R1 マップにおける中心ピクセルのラインプロファイル、隣接する 3、5、7 ピクセルの平均ラインプロファイルを示す。入射面から R1 は約 1.35 s^{-1} であまり上昇せずにプラトーを形成し、入射面からおよそ 48 mm で 2.89 s^{-1} まで上昇し、ブラッグピークを形成した。ブラッグピーク直後では、一度 R1 がアンダーシュートした。7 ピクセル平均の R1 ± 標準偏差 (SD) は、入射面から 15 mm で $1.30 \pm 0.01 \text{ s}^{-1}$ 、ブラッグピーク (48 mm) で $2.89 \pm 0.04 \text{ s}^{-1}$ であり、7 ピクセルの R1 変動は 2% 以下であった。また、プラトー領域は深さ方向にも緩やかな信号変化を示した。本実験の撮影条件では、ノイズの影響は小さく、横方向および深さ方向に R1 に差はなかったため、本実験の撮像条件を用いた VFA-GRE では、 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ の解像度で R1 の評価が可能であると判断した。

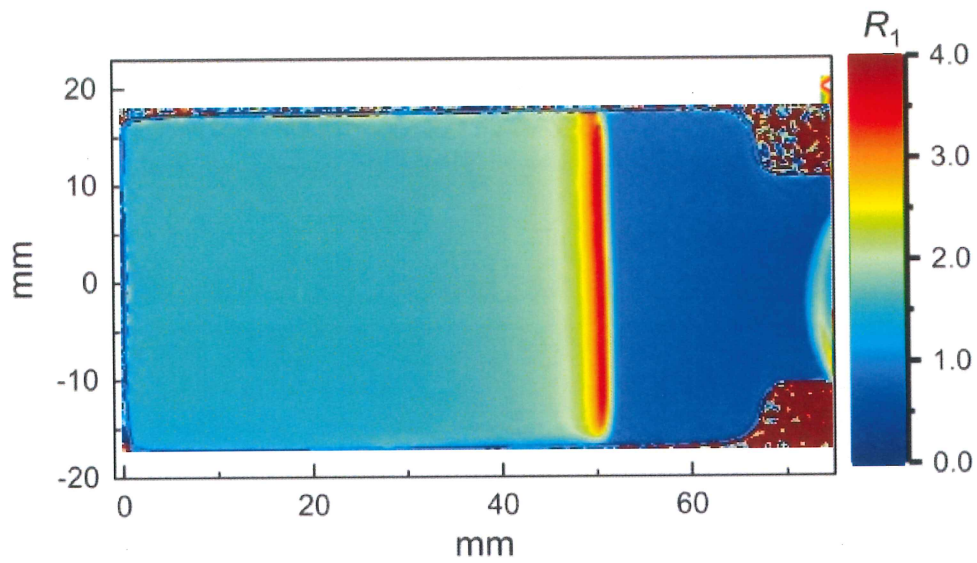


図 3-1 VFA-GRE による NC-FG 線量計の R1 マップ

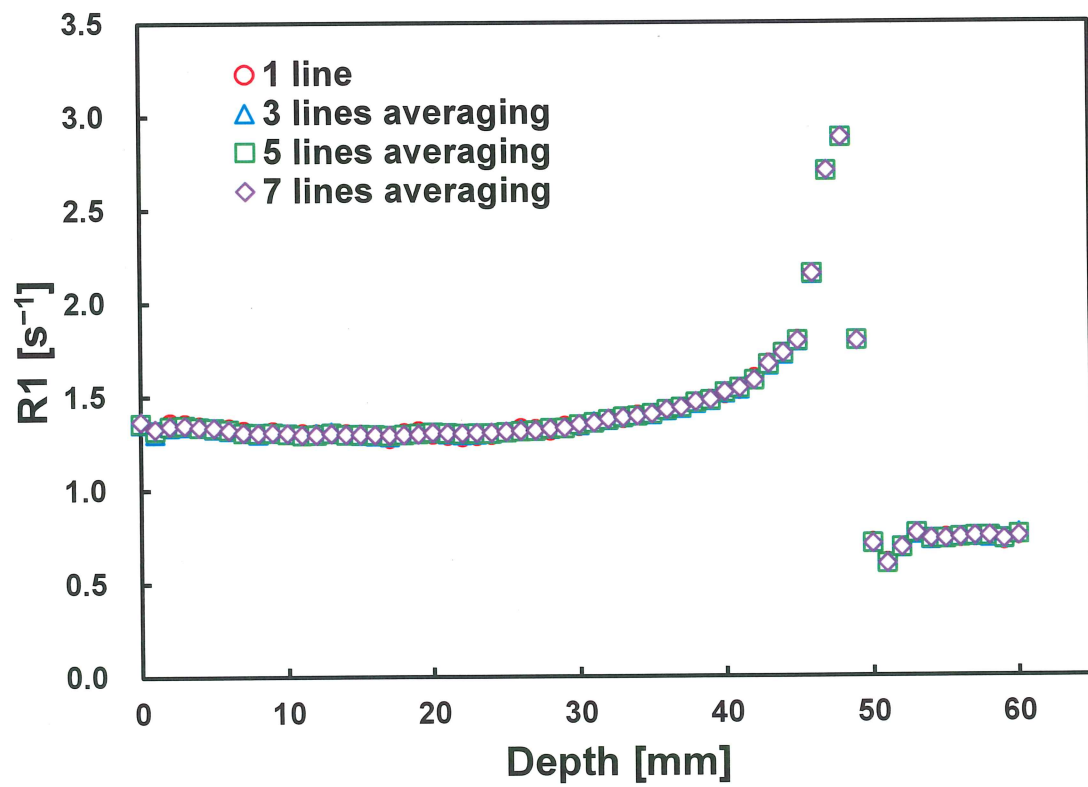


図 3-2 VFA-GRE による NC-FG 線量計の R1 ラインプロファイル

3-2. VFA-GRE による $\delta R1$ マップおよび ESD 応答

図 3-3 に、各 ESD の R1 から非照射 NC-FG 線量計の R1 を差分した $\delta R1$ ラインプロファイルを示す。 $\delta R1$ は、炭素線照射による NC-FG 線量計の R1 変化量を表す。入射面（ファントム底面より 15 mm）の $\delta R1$ は、150 Gy で 0.17 s^{-1} 、300 Gy で 0.32 s^{-1} 、450 Gy で 0.48 s^{-1} 、600 Gy で 0.65 s^{-1} となり、ブラッグピーク（48 mm）においては、150 Gy で 0.66 s^{-1} 、300 Gy で 1.30 s^{-1} 、450 Gy で 1.84 s^{-1} 、600 Gy で 2.39 s^{-1} となった。いずれの線量計においても、 $\delta R1$ は線量に比例して増加した。ブラッグピーク直後のアンダーシュートでは、照射後の R1 が未照射の R1 よりも小さくなってしまったため、マイナスの値を示した。

図 3-4 に、横軸を ESD として、入射面（15 mm）とブラッグピーク（48 mm）の $\delta R1$ 線量応答曲線をプロットした。入射面の線量応答は、 $R1 = 1.08 \times ESD + 0.01$ ($R^2 = 0.999$)、ブラッグピークでは、 $R1 = 3.84 \times ESD + 0.12$ ($R^2 = 0.994$) となり、いずれの地点においても高い直線性の R1-ESD 応答を示した。さらに、ブラッグピークにおける R1 の変化量は、入射面の R1 変化より大きくなった。

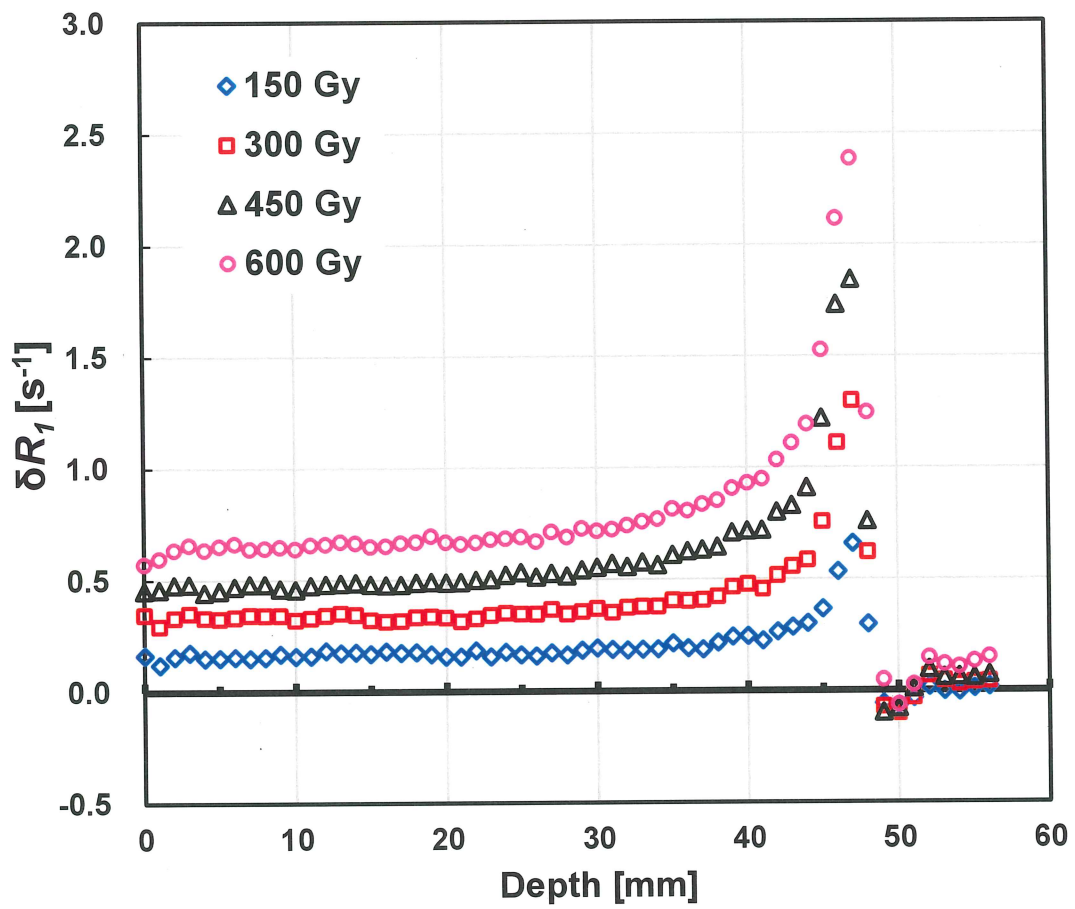


図 3-3 VFA-GRE による NC-FG 線量計の δR_1 ラインプロファイル

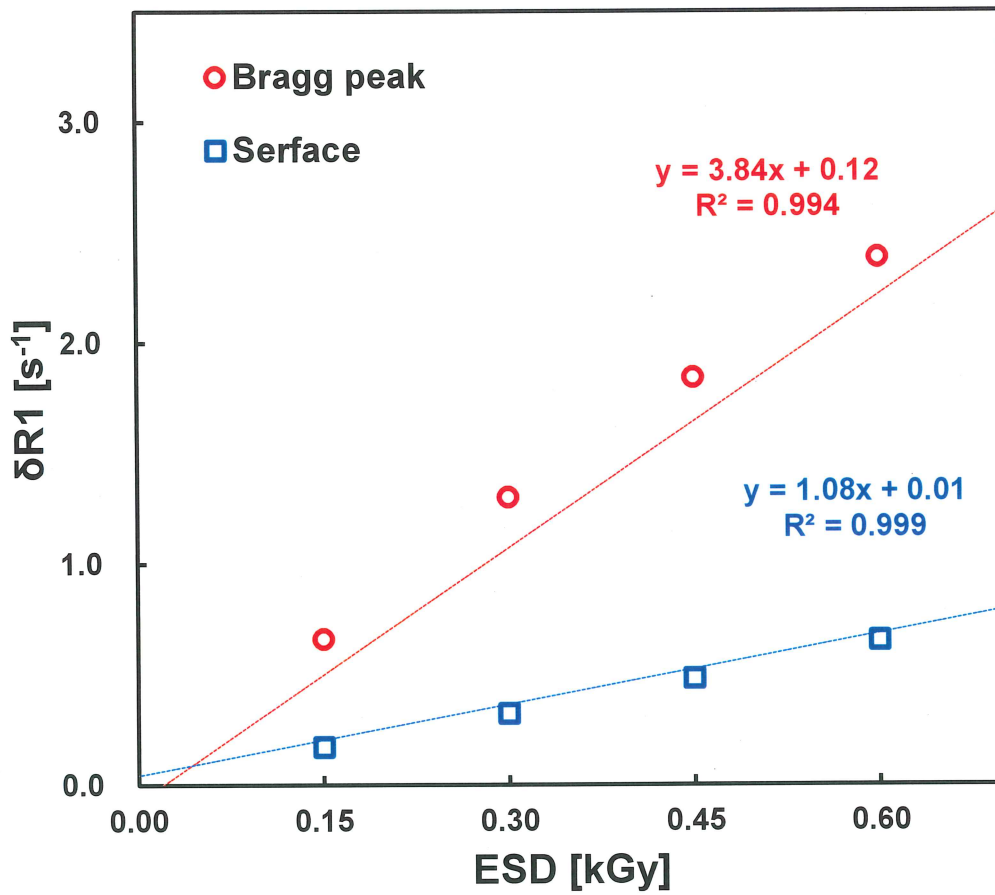


図 3-4 VFA-GRE による NC-FG 線量計の δ R1-ESD 応答

3-3. VFA-GRE と電離箱線量計による深部量百分率の比較

各線量における NC-FG 線量計について、底面より 15 mm の $\delta R1$ を基準 (100%) とした深さ方向の深部量百分率 (percentage depth dose: PDD) 曲線および同一位置の吸収線量を基準とした電離箱線量計による物理線量分布の PDD を比較した (図 3-5)。NC-FG 線量計で測定した PDD は、ESD によらず一致する結果となった。また、電離箱線量計で測定した物理的な線量分布と炭素線の飛程は一致した。しかし、ブラッグピーク付近では物理線量と乖離があり、ブラッグピーク直前 (線量計底面より 40~45 mm) で物理線量よりも低値 (約 85%)、ブラッグピーク (48 mm) で高値 (約 107%)、ブラッグピーク直後 (50 mm) でマイナス値となった。

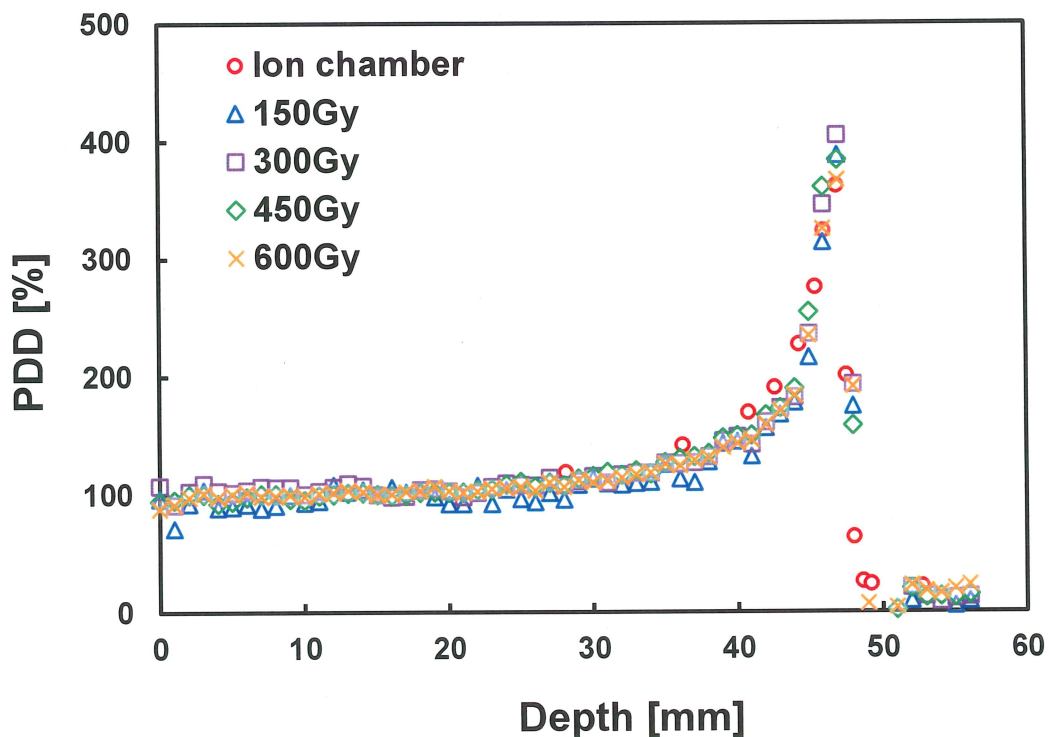


図 3-5 NC-FG 線量計と電離箱線量計の PDD

3-4. VFA-GRE 法による NC-FG 線量計 R1 の 3 次元表示

図 3-6 および図 3-7 は、コリメートされた $10 \times 10 \text{ mm}^2$ の正方形のペンシルビームを照射した NC-FG の 3D 画像処理の R1 マップである。このマップは、ビーム軸に沿って撮像された 40 枚の画像から構築した。図 3-6 は、R1 のボリュームデータ（撮像面、長軸面、短軸面）を画像処理装置（ADWIN version 6.4, GE）を用いて、多段面再構成（multi planer reformation: MPR）により表示したものである。MRP 画像の再構成条件は、FOV=256 mm、空間分解能=1mm、スライス厚=1mm とした。VFA-GRE は $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}$ のボクセルで撮像しているため、空間分解能の低下なく自由な断面での観察が可能であった。MPR 画像において線量計の辺縁が、高信号で表示された。これは、y 軸方向の撮像範囲が不足していたことによるアーチファクトであったと考えられる。

図 3-7 にペンシルビームの R1 マップを画像処理装置で作成したボリュームレンダリング（volume rendering: VR）画像^[76]を示した。VR 画像は、線量の増加にともない青から赤への色表示を適用した。VR 画像ではピクセルごとの線量評価や内部の線量は評価できないが、放射線による 3 次元線量分布の様子について視覚的な観察が可能であった。

MPR による多段面および VR による 3 次元画像で観察した炭素線による吸収線量において、横方向のビームの広がり、入射面からブラッグピークに向かって狭くなり、ブラッグピーク付近で再び広がっていた。

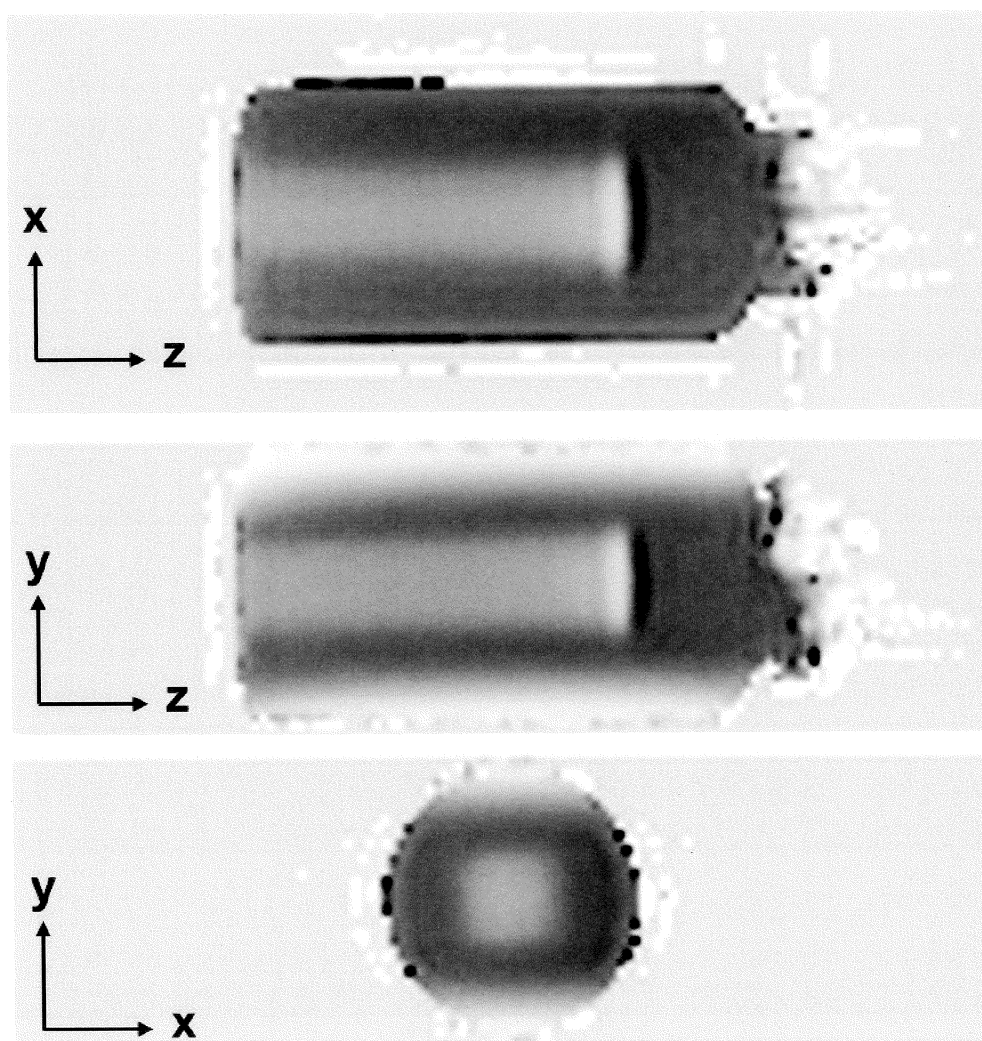


図 3-6 NC-FG 線量計の R1 分布図

(上：撮像断面、中：長軸 MPR 画像、下：短軸 MPR 画像)

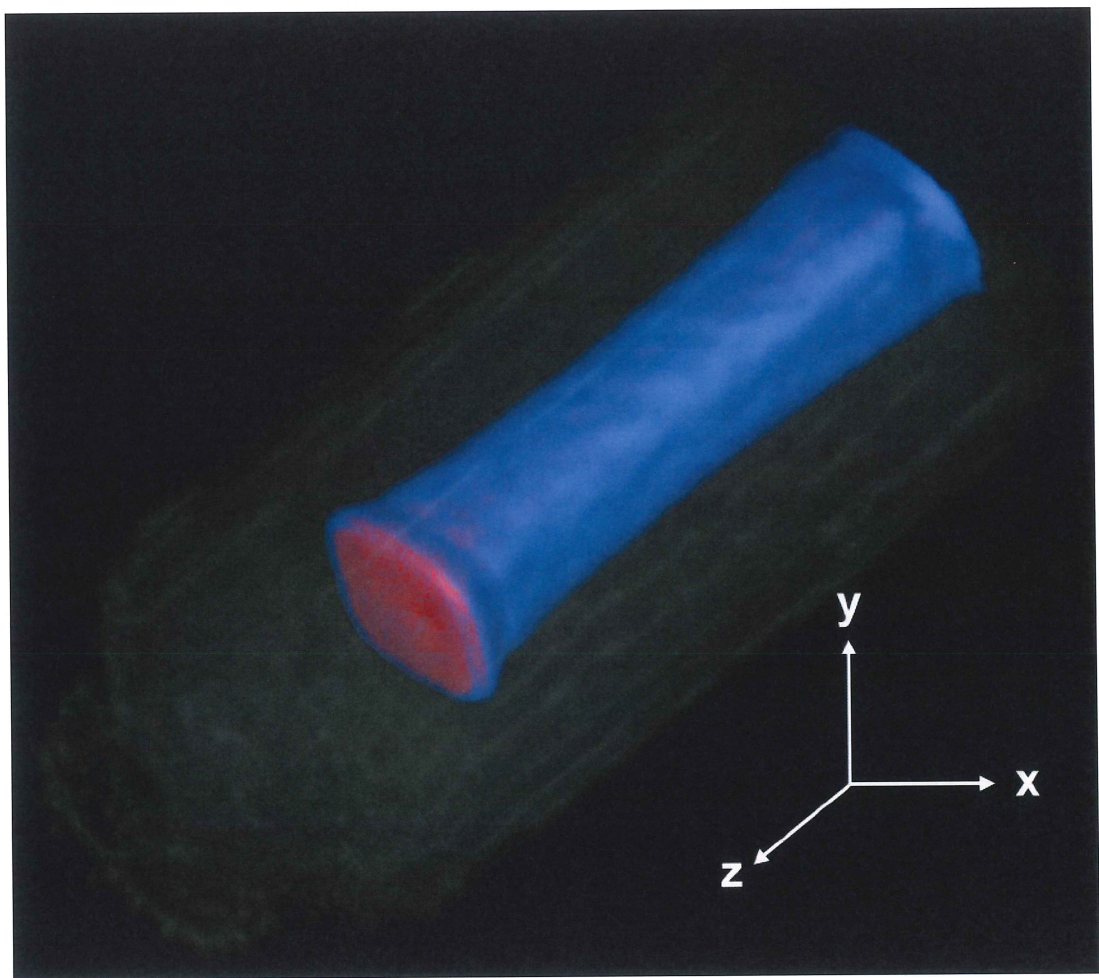


図 3-7 NC-FG 線量計における R1 分布の VR 画像

3-5. VFA-GRE と SE による検量線の比較

図 3-8 は、異なる濃度の Fe^{3+} を添加した非照射の基準ゲルの R1 マップを示す。3D VFA-GRE で得られた R1 マップは、2D SE で得られた 2 次元 R1 マップと同一位置、同一スライス厚となるように MPR を用いて 10 スライス平均により取得したものである。R1 変化は、 Fe^{3+} 濃度の違いを反映した結果となった。また、直径 10 mm の円形の関心領域 (region of interest: ROI) で測定した R1 マップ (0 mM) における SNR は、2D SE と 3D VFA-GRE でそれぞれ 18.4 と 14.2 であった。変動係数 ($CV(\%) = (\sigma/\overline{R1}) \times 100$) は、2D SE で 2.0%、3D VFA-GRE で 3.7% であった。

また、直径 10 mm の円形の ROI で測定した R1 平均値と各 Fe^{3+} 濃度ゲルの濃度に対する依存性を図 3-9 に示す。R1 の Fe^{3+} 濃度依存性は、VFA-GRE において近似式： $R1 = 5.7 \times (\text{concentration}_{\text{Fe}^{3+}}) + 0.39$ ($R^2 = 0.997$)、SE で近似式： $R1 = 8.8 \times (\text{concentration}_{\text{Fe}^{3+}}) + 0.20$ ($R^2 = 0.991$) となり、いずれも高い直線性を示した。しかし、VFA-GRE の近似式の傾きは、SE 法に比べて小さく、 Fe^{3+} 濃度に対して低感度特性となった。

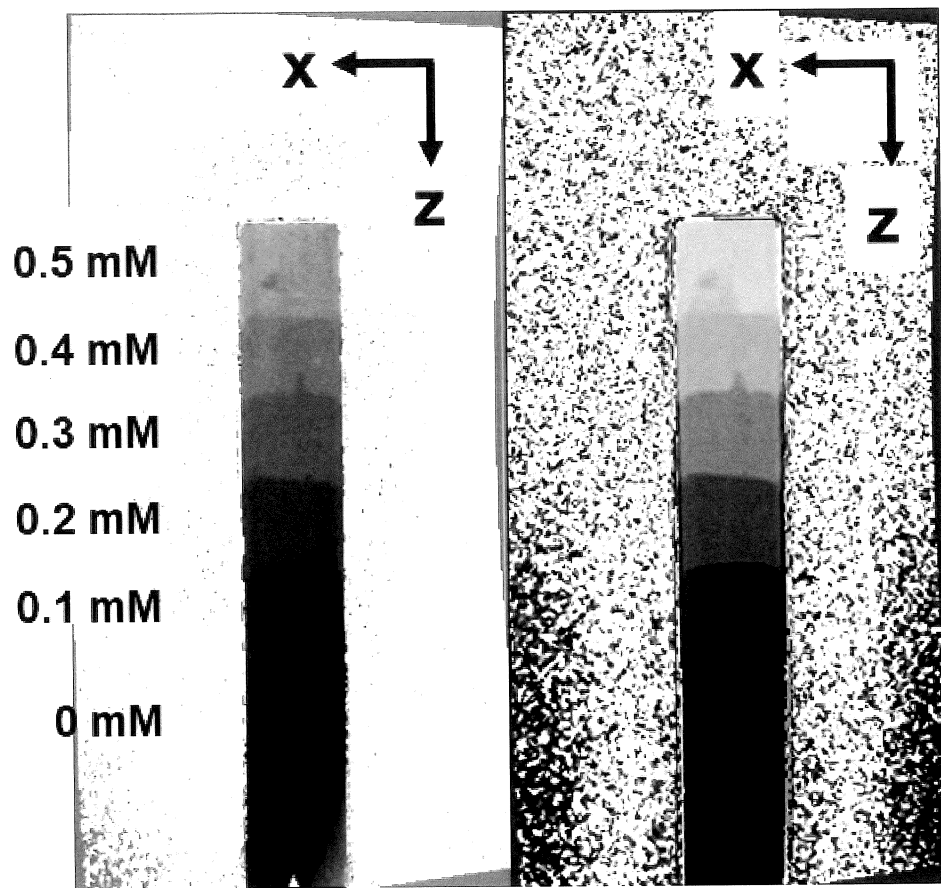


図 3-8 基準ゲルの R1 分布図 (左 : VFA-GRE 画像、右 : SE 画像)

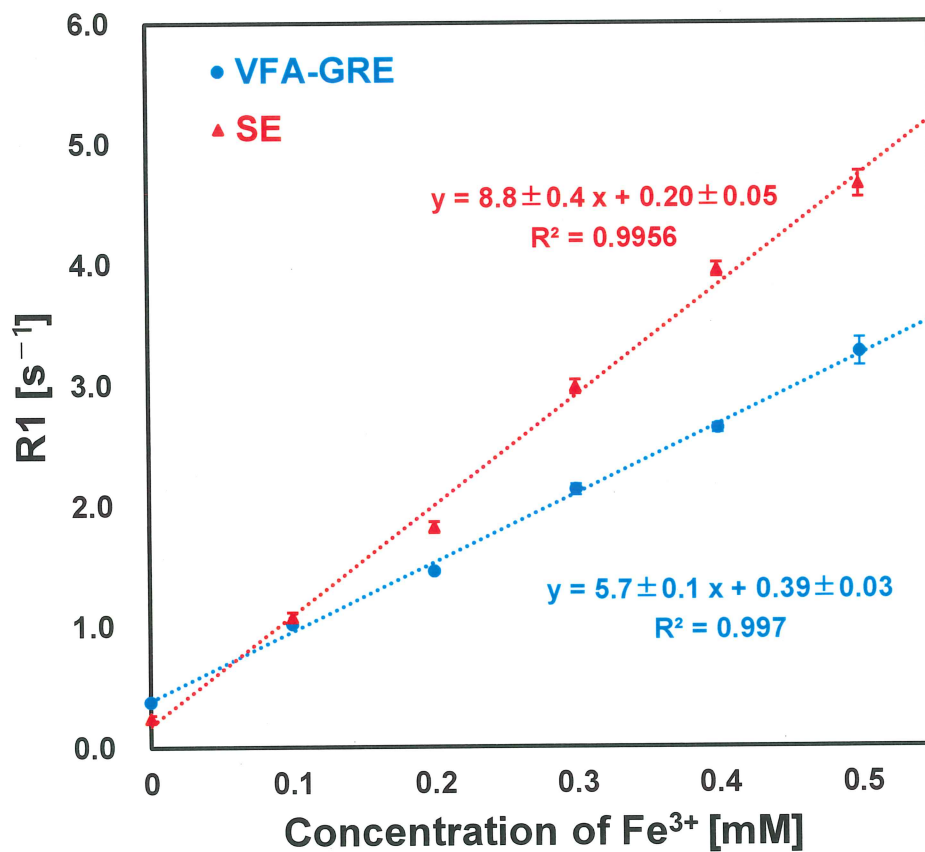


図 3-9 NC-FG 線量計の R1 検量線 (R1 の Fe³⁺濃度依存性)

4. 考察

4-1. VFA-GRE による 3次元線量分布取得の有用性

本研究では、VFA-GRE 法を使用して、短時間で NC-FG 線量計の 3次元 R1 測定を行い、炭素線の線量分布の評価を行った。ゲル線量計において、これまで高速 R1 マッピング法を用いた全範囲の三次元線量測定に関する報告はない。一方、スピン-スピン緩和時間とも呼ばれる横緩和時間 (T2) の逆数である横緩和率 (R2) の高速計測を用いた報告はある。Cho らは、3次元高速スピネコー (Fast SE) シーケンスでフリッケゲル線量計の 3次元データを短時間 (20分以内) で取得しようとしたが、8スライスの撮像範囲であり、T2 緩和の影響でボケ効果などのアーチファクトが顕著であったと報告している^[53]。また、De Deene らは、ポリマーゲル線量計を用いた R2 の 3D データ取得に 46時間の長時間スキャンが必要であったと報告している^[77]。

本研究の VFA-GRE では、 $256 \times 256 \times 40$ mm の 3次元の範囲を約 20分という短時間に取得することが可能であった。2D SE を用いて VFA-GRE と同じ範囲の 3次元データを撮像する場合、式 1-12 を用いて 3次元スキャンの撮像時間を計算すると、約 600分 (10時間) の撮像時間が必要になる。医療現場におけるゲル線量計の利用を考慮すると、この短時間撮像は有用と言える。

また、本研究で撮像した 3D VFA-GRE で取得した画像の SNR は、同一面内空間分解能で取得した 2D SE 画像の SNR に比べて小さかった。しかし、R1 ラインプロファイルにおいて、3D VFA-GRE の画像でもノイズの影響は非常に少なかったことに加え、撮像条件の変更で SNR 向上が可能である。よって、VFA-GRE による 3次元 R1 測定は、3次元の線量分布を保持するゲル線量計の情報を、短時間かつ低ノイズで取得できる撮像法であった。

4-2. VFA-GRE によるブラッグピークの評価

VFA-GRE で測定した炭素線の飛程は電離箱線量計による物理線量と一致したが、PDD においては、ブラッグピークの前後で電離箱線量計より過小評価となった領域と、過大評価となった領域が出現した。放射線治療においては、腫瘍に照射するブラッグピークの吸収線量の評価が特に重要となる。この過大評価や過小評価の現象は、これまでに報告された NC-FG 線量計の MRI 測定^[43]では見られていない。そのため、VFA-GRE の特性もしくは撮像条件が関与していると考えられる。最も可能性の高い原因として、MRI のアーチファクトであるトランケーションアーチファクトが原因であると考えられた^[78]。トランケーションアーチファクトは、有限サンプリングで得られた MR 信号をフーリエ変換して画像を再構成する際に発生する^[79, 80]。このアーチファクトは、MR 信号強度が急激に変化する高コントラスト領域で、規則的な信号のオーバーシュートとアンダーシュートとして現れる。図 3-5 に示すように、R1 はブラッグピークで急激に変化した。そのため、ピーク時にオーバーシュート、ピーク前後にアンダーシュートが発生したと考えられる。トランケーションアーチファクトを低減する方法として、MR 画像のマトリクスサイズを大きくして、サンプリング時間を延長する方法がある。しかし、位相エンコード方向にマトリクスサイズを大きくすると、MRI の撮像時間が長くなるとともに、画像の SNR が低下するため、撮像条件の再検討が必要となる。さらに、マトリクスサイズを増加しても MRI による信号収集は有限サンプリングであるため、完全にはアーチファクトを抑制できない。そのため、k-space フィルタなどを利用してフーリエ変換前の補正が必要となる可能性がある。

実際の治療法では、本研究で使用した単色ビームの線量分布とは異なり、拡大ブラッグピークビームの照射^[81]を使用するのが一般的である。その場合、吸収線量が平坦になる領域が増加するため、トランケーションアーチファクトの影響が小さくと考えられ、この実験条件でも線量分布の評価が可能となることが想定される。

4-3. 炭素線 R1 マップの 3 次元表示

3D VFA-GRE で取得した R1 マップを MPR 処理および VR 処理することで、様々な角度からの観察が可能であった。両画像において、入射面からブラッグピークまで正方形が保たれ、ビームは直線的に進行し、ピーク付近では横方向に広がっていることが示された。この現象は、Suit ら^[82]が報告した陽子線の横方向の線量分布図に類似していた。深度・線量プロファイルにおける入射面付近の線量が平坦になるプラトー^[83]領域は、厳密には平坦ではない。深度・線量曲線は、入射面線量から一旦減少傾向を示し、ブラッグピークで増加する。この現象は、核破碎による粒子数の減少や横方向のビーム広がりによるものである。本研究で使用したペンシルビームは、290 MeV/u の炭素線であり、104.39 mmH₂O PMMA 製のエネルギー吸収体を挿入して調整し、10×10 mm²角の開口を持つ真鍮製のコリメータを用いて平行化した。このため、ビームの広がりや二次粒子の発生がより複雑になっていると推測された。炭素線による横方向の吸収線量の詳細な検討は、PHTIS^[84-86]のようなシミュレーションを用いたさらなる検討が必要である。

4-4. VFA-GRE による 3 次元線量分布取得の有用性

VFA-GRE と SE で測定した R1 は、どちらも Fe³⁺濃度に対し高い直線性の R1 応答を示した。両測定法において、Fe³⁺濃度を算出することは可能であり、Fe³⁺濃度から吸収線量を推定することも可能であることが証明された。しかし、VFA-GRE で測定した R1 は SE で算出した R1 と異なる結果となった。R1 および T1 は物質固有の磁気反応を示すため、真の R1 は測定法によらず一定となる。これまでの研究で、VFA-GRE による測定値は他の T1 測定値とよく再現されることが報告されている^[72]。そのため、R1 測定に影響を与える VFA-GRE 撮像条件の TR と FA の組み合わせの最適化により、図 3-9 に示した差は改善できる可能性がある。真の R1 測定についてはさらなる検討が必要であるが、線量計として使用する場合、高い直線性の R1 応答が線量換算に重要となる。すなわち、VFA-GRE を用いた NC-FG 線量計の 3 次元線量分布測定における変換は 1 つの変換係数で行えることが示されたため、NC-FG 線量計の線量測定には有用であると言える。

4-5. NC-FG 線量計による炭素線の線量測定

本研究では、吸収線量が ESD で 150 Gy から 600 Gy の範囲で評価を行った。臨床の放射線治療では疾患によって処方する線量は変化するが、前立腺の炭素線治療で 50~70 Gy、非小細胞肺癌では 72 Gy の総線量が処方される^[87]。つまり、臨床を考慮した場合、さらに低線量での線量測定を行う必要がある。本研究において、NC-FG 線量計で測定した R1 は吸収線量に対して高い直線性が確認されたため、70 Gy 程度の吸収線量を測定できる可能性はある。過去の報告においても SE 法を用いた NC-FG 線量計の測定で、80 Gy の ESD を電離箱線量計と一致した線量評価が可能であった^[43]。しかし、分割照射における 1 回の照射の評価や低線量で治療可能な疾患においては、MRI の画像ノイズによって測定の不確かさが増加することが問題となる。また、鉄イオンの酸化反応量が低下するために、正確な線量評価が行えない可能性がある。そのため、現状の NC-FG 線量計は患者の線量評価には適していないと言える。この問題を解決するためには、NC-FG 線量計の線量測定感度の増加が望まれる。現在の NC-FG 線量計は調整条件の検討が行われており、放射線感受性を高める調剤となっている^[42]。そのため、NC-FG 線量計の感度増加には、新たな増感剤の発見が必要となる。現状の NC-FG 線量計は、重粒子線の飛程および照射位置精度の評価に適したツールであると言える。

5. 総括

本研究では、炭素線照射の 3 次元線量分布測定における VFA-GRE による高速 T1 マッピングの有効性を検討した。高速マッピング法により得られた炭素線 (290 MeV/u) 照射後の NC-FG の R1 マップは、吸収線量の増加とともに直線的に増加し、その R1 マッピングの飛程においては電離箱線量計で得られた物理的な線量分布と同等であった。また、VFA-GRE は従来フリッケル線量計で使用されている SE と同等のスキャン時間で、 $1.0 \times 1.0 \times 1.0 \text{ mm}^3$ の空間分解能で 3 次元線量分布を測定できた。

本研究で測定した R1 マップでは、ブラッグピークの前後でトランケーションアーチファクトを軽減する方法が必要であるため、今後の研究では、これらのアーチファクトを軽減するために撮影条件の更なる最適化を行う必要がある。

臨床現場における品質管理に要する時間は限られているため、炭素線の急峻な線量分布を含む 3 次元ボリュームデータ取得に要する作業時間を短縮する必要がある。また、現在の NC-FG 線量計は線量感度が低いことが欠点である。そのため、現時点で放射線治療における患者固有の線量計画には適さないが、VFA-GRE を用いたボリュームデータはビーム性能管理に有用であると考えられる。さらに、この方法は NC-FG 線量計のみならず、MRI の R1 を用いて放射線量を換算する他のゲル線量計にも適用できる可能性がある。より高速な定量的 R1 法の開発は、臨床医が合理的な測定時間で高品質の線量分布を得るのに有用となる可能性がある。

6. 今後の課題

VFA-GRE における今後の課題として、トランケーションアーチファクトの抑制、真の R1 測定、SNR の向上などが挙げられる。

炭素線によるブラッグピークは急峻な吸収線量変化が発生しているため、MRI による測定ではトランケーションアーチファクトが発生しやすい。考察で述べたように、トランケーションアーチファクトを抑制するためには、フーリエ変換前に補正が必要となる。また、VFA-GRE による R1 測定では、撮像条件である TR と FA の組み合わせと可変させる 2 点の FA の組み合わせ、かつ測定対象であるゲル線量計の真の R1 値によって R1 測定精度が変化する。炭素線による線量分布ではブラッグピークで急激に変化するため、真の R1 も急激に変化する。そのため、撮像条件による全 R1 に対して真の R1 測定を行うのは困難となる可能性がある。トランケーションアーチファクトの抑制、真の R1 測定においてはシミュレーションによる検討を行い、その可否を検証することが必要であると考えられる。

さらに、低 LET 放射線である X 線を用いたポリマーゲル線量計で議論されているように、本研究における VFA-GRE を用いた線量測定における全不確実性は明確にならなかった。そのため、炭素線のゲル線量測定法における、線量感度やゲル密度などの物理化学的特性の誤差については、さらなる実験が必要である。また、照射やイメージングにおける位置設定の誤差の調査も今後の課題である。

7. 謝辞

本論文を結ぶにあたり、多くの方からご指導、ご支援を賜りました。ここに厚く御礼申し上げます。

本研究の指導教授である五味勉教授には、熱心なご指導とご鞭撻を賜りました。日頃の学生および大学院生の教育や研究指導においても、多大なるご指導をいただき、多くの事を学ばせて頂きました。改めて深く感謝の意を表します。

さらに、本論文を執筆するにあたり共同研究者としてご指導、ご協力いただいた、北里大学 理学部 化学科 前山拓哉助教、北里大学 医療衛生学部 原秀剛准教授、渡邊祐介准教授、理化学研究所 福西暢尚先生、東京大学 石川顕一先生、量子科学技術研究開発機構 QST 病院 福田茂一先生、量子科学技術研究開発機構 物理工学部 武居秀行先生、北里大学 医療系研究科 大学院生 溝口孝大さんに厚く御礼申し上げます。

また、NC-FG 線量計および MRI の実験に、休日や夜遅くまで取り組んでくれた診療放射線技術科学専攻の水上研究室、渡邊研究室の卒業研究生達、理学部大学院生、理学部大學生の皆様の努力とご協力に大変感謝致します。

最後に、研究生生活を応援し、支えてくれた妻 雅子と息子 翔馬に心から感謝いたします。

8. 引用文献

1. 厚生労働省. 令和3年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概況.
2. 日本放射線腫瘍学会. 全国放射線治療施設の2019年定期構造調査報告(第1報). 2022.
3. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録). https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html, (閲覧日 2023.06.05).
4. Schardt D, Elsässer T, and Schulz-Ertner D. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of modern physics*, 2010. 82(1): 383.
5. Fukumura A, Tsujii H, Kamada T, Baba M, Tsuji H, Kato H, Kato S, Yamada S, Yasuda S, and Yanagi T. Carbon-ion radiotherapy: clinical aspects and related dosimetry. *Radiation protection dosimetry*, 2009. 137(1-2): 149-155.
6. Schardt D and Collaboration H-I T. Tumor therapy with high-energy carbon ion beams. *Nuclear Physics A*, 2007. 787(1-4): 633-641.
7. Debus J, Haberer T, Schulz-Ertner D, Jäkel O, Wenz F, Enghardt W, Schlegel W, Kraft G, and Wannenmacher M. Carbon ion irradiation of skull base tumors at GSI. First clinical results and future perspectives. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft...[et al]*, 2000. 176(5): 211-216.
8. Hara Y, Furukawa T, Mizushima K, Inaniwa T, Saotome N, Tansho R, Saraya Y, Shirai T, and Noda K. Commissioning of full energy scanning irradiation with carbon-ion beams ranging from 55.6 to 430 MeV/u at the NIRS-HIMAC. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2017. 406: 343-346.
9. Karger C P, Jäkel O, Palmans H, and Kanai T. Dosimetry for ion beam radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 2010. 55(21): R193.
10. Gillin M T, Sahoo N, Bues M, Ciangaru G, Sawakuchi G, Poenisch F, Arjomandy B, Martin C, Titt U, and Suzuki K. Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas MD Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston. *Medical physics*, 2010. 37(1): 154-163.
11. Iaea T. 398. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Vienna International Atomic Energy Agency, 2000.
12. Li Y, Zhu R X, Sahoo N, Anand A, and Zhang X. Beyond Gaussians: a study of single-spot modeling for scanning proton dose calculation. *Physics in Medicine & Biology*, 2012. 57(4): 983.
13. Hara Y, Furukawa T, Mizushima K, Takeshita E, Shirai T, and Noda K. Application of radiochromic film for quality assurance in the heavy-ion beam scanning

- irradiation system at HIMAC. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2014. 331: 253-256.
14. Spielberger B, Scholz M, Krämer M, and Kraft G. Experimental investigations of the response of films to heavy-ion irradiation. *Physics in Medicine & Biology*, 2001. 46(11): 2889.
 15. Castriconi R, Ciocca M, Mirandola A, Sini C, Broggi S, Schwarz M, Fracchiolla F, Martišíková M, Aricò G, and Mettivier G. Dose–response of EBT3 radiochromic films to proton and carbon ion clinical beams. *Physics in Medicine & Biology*, 2016. 62(2): 377.
 16. Maeyama T and Hase S. Nanoclay gel-based radio-fluorogenic gel dosimeters using various fluorescence probes. *Radiation Physics and Chemistry*, 2018. 151: 42-46.
 17. Maeyama T, Ishida Y, Kudo Y, Fukasaku K, Ishikawa K L, and Fukunishi N. Polymer gel dosimeter with AQUAJoint® as hydrogel matrix. *Radiation Physics and Chemistry*, 2018. 146: 121-125.
 18. Maeyama T, Kato A, Mochizuki A, Sato N, Watanabe Y, and Mizukami S. Dose-rate-independent and diffusion-free nanoclay-based radio-fluorogenic gel dosimeter. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2019. 298: 111435.
 19. Watanabe Y, Mizukami S, Eguchi K, Maeyama T, Hayashi S-i, Muraishi H, Terazaki T, and Gomi T. Dose distribution verification in high-dose-rate brachytherapy using a highly sensitive normoxic N-vinylpyrrolidone polymer gel dosimeter. *Physica Medica*, 2019. 57: 72-79.
 20. Watanabe Y, Maeyama T, Mochizuki A, Mizukami S, Hayashi S-i, Terazaki T, Muraishi H, Takei H, Gomi T, and Shimono T. Verification of dose distribution in high-dose-rate brachytherapy using a nanoclay-based radio-fluorogenic gel dosimeter. *Physics in Medicine & Biology*, 2020. 65(17): 175008.
 21. Tachibana H, Watanabe Y, Mizukami S, Maeyama T, Terazaki T, Uehara R, and Akimoto T. End-to-end delivery quality assurance of computed tomography-based high-dose-rate brachytherapy using a gel dosimeter. *Brachytherapy*, 2020. 19(3): 362-371.
 22. Mochizuki A, Maeyama T, Watanabe Y, and Mizukami S. Sensitivity enhancement of DHR123 radio-fluorogenic nanoclay gel dosimeter by incorporating surfactants and halogenides. *RSC advances*, 2020. 10(48): 28798-28806.
 23. Maeyama T, Yoshida K, Watanabe Y, and Inui H. Improvement of light stability of DHR123 radio fluorogenic nano clay gel dosimeter by incorporating a new dispersant. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2021. 418: 113423.

24. Ono K, Fujino K, Kurihara R, Hayashi S-i, Akagi Y, and Hirokawa Y. Three-dimensional Winston–Lutz test using reusable polyvinyl alcohol-iodide (PVA-I) radiochromic gel dosimeter. *Physics in Medicine & Biology*, 2021. 66(20): 205001.
25. Baldock C, De Deene Y, Doran S, Ibbott G, Jirasek A, Lepage M, McAuley K, Oldham M, and Schreiner L. Polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*, 2010. 55(5): R1.
26. Eyadeh M M, Smadi S A, Rabaeh K A, Oglat A A, and Diamond K R. Effect of lithium chloride inorganic salt on the performance of N-(Hydroxymethyl) acrylamide polymer-gel dosimeter in radiation therapy. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2021. 330: 1255-1261.
27. Rabaeh K A, Issra' ME H, Oglat A A, Eyadeh M M, Ala'J A-Q, Aldweri F M, and Awad S I. Polymer gel containing N, N' -methylene-bis-acrylamide (BIS) as a single monomer for radiotherapy dosimetry. *Radiation Physics and Chemistry*, 2021. 187: 109522.
28. Usui S. Radiochromic hydrogel dosimeters. *Igaku Butsuri: Nihon Igaku Butsuri Gakkai Kikanshi= Japanese Journal of Medical Physics: an Official Journal of Japan Society of Medical Physics*, 2017. 37(2): 95-98.
29. Miyoshi H, Mashiko Y, Maeda S, Yamada K, and Mastumura J. Reversible radiochromic plate based on polyvinyl alcohol-iodide complex containing silica nanoparticles. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 2016. 308: 469-475.
30. MacDougall N, Pitchford W, and Smith M. A systematic review of the precision and accuracy of dose measurements in photon radiotherapy using polymer and Fricke MRI gel dosimetry. *Physics in Medicine & Biology*, 2002. 47(20): R107.
31. Dudek M, Piotrowski M, Maras P, Jaszczak M, and Kozicki M. Anisotropic diffusion of Fe ions in Fricke-XO-Pluronic F-127 and Fricke-XO-gelatine 3D radiotherapy dosimeters. *Physics in Medicine & Biology*, 2021. 66(15): 155005.
32. de Oliveira L N, do Nascimento E O, and Caldas L V. New Fricke Xylenol Liquid detector doped with methylene blue (FXL-mblue) irradiated with red LED light. *Journal of Luminescence*, 2021. 230: 117730.
33. Ramm U, Weber U, Bock M, Krämer M, Bankamp A, Damrau M, Thilmann C, Böttcher H, Schad L, and Kraft G. Three-dimensional BANG™ gel dosimetry in conformal carbon ion radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 2000. 45(9): N95.
34. Ramm U, Moog J, Spielberger B, Bankamp A, Böttcher H-D, and Kraft G. Investigations of dose response of BANG® polymer-gels to carbon ion irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 2004. 73: S99-S101.
35. Kantemiris I, Petrokokkinos L, Angelopoulos A, Bassler N, Seimenis I, and

- Karaïskos P. Carbon beam dosimetry using VIP polymer gel and MRI. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2009. IOP Publishing.
36. Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa K, Furuta T, Fukasaku K, Takagi S, Noda S, Himeno R, and Fukuda S. Radiological characteristics of MRI-based VIP polymer gel under carbon beam irradiation. *Radiation Physics and Chemistry*, 2015. 107: 7-11.
 37. Gore J and Kang Y. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 1984. 29(10): 1189.
 38. Meesat R, Sanguanmith S, Meesungnoen J, Lepage M, Khalil A, and Jay-Gerin J-P. Utilization of the ferrous sulfate (Fricke) dosimeter for evaluating the radioprotective potential of cystamine: Experiment and Monte Carlo simulation. *Radiation research*, 2012. 177(6): 813-826.
 39. Chu K, Jordan K, Battista J, Van Dyk J, and Rutt B. Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low Fe³⁺ diffusion. *Physics in Medicine & Biology*, 2000. 45(4): 955.
 40. Bäck S Å J, Magnusson P, Fransson A, Olsson L E, Montelius A, Holmberg O, Andreo P, and Mattsson S. Improvements in absorbed dose measurements for external radiation therapy using ferrous dosimeter gel and MR imaging (FeMRI). *Physics in Medicine & Biology*, 1998. 43(2): 261.
 41. Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa K, Furuta T, Fukasaku K, Takagi S, Noda S, Himeno R, and Fukuda S. A diffusion-free and linear-energy-transfer-independent nanocomposite Fricke gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, 2014. 96: 92-96.
 42. Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa K L, Fukasaku K, and Fukuda S. Radiological properties of nanocomposite Fricke gel dosimeters for heavy ion beams. *Journal of Radiation Research*, 2016. 57(3): 318-324.
 43. Maeyama T, Fukunishi N, Ishikawa K L, Fukasaku K, and Fukuda S. Organic-gelatin-free nanocomposite fricke gel dosimeter. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2017. 121(16): 4238-4246.
 44. Bélanger P. MR based frickle-gelatin dosimetry: uncertainty evaluation and computerised analysis of measured dose distributions. 2001.
 45. Olsson L E. Radiation dosimetry using magnetic resonance imaging. 1991, Lund Univ.
 46. Duzenli C, Sloboda R, and Robinson D. A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatin ferrous sulphate NMR dosimeter. *Physics in Medicine & Biology*, 1994. 39(10): 1577.
 47. Keller B M. Characterization of the NMR-based Fricke-gelatin dosimeter. 1994.

48. Prasad P, Nalcioğlu O, and Rabbani B. Measurement of three-dimensional radiation dose distributions using MRI. *Radiation research*, 1991. 128(1): 1-13.
49. Audet C and Schreiner L. Multiple - site fast exchange model for spin-lattice relaxation in the Fricke - gelatin dosimeter. *Medical physics*, 1997. 24(2): 201-209.
50. De Deene Y and Jirasek A. Uncertainty in 3D gel dosimetry. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2015. IOP Publishing.
51. Vandecasteele J and De Deene Y. On the validity of 3D polymer gel dosimetry: III. MRI-related error sources. *Physics in Medicine & Biology*, 2012. 58(1): 63.
52. Papoutsaki M, Pappas E, Papadakis A, Varveris C, Damilakis J, and Maris T. Polymer gel dosimetry utilizing a 2D (SE) and a 2D (HASTE) multiple echo sequences. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2013. IOP Publishing.
53. Cho N Y, Huang S C, Chung W Y, Guo W Y, and Chu W C. Isotropic three - dimensional MRI - Fricke - infused gel dosimetry. *Medical physics*, 2013. 40(5): 052101.
54. In den Kleef J and Cuppen J. RLSQ: T1, T2, and rho calculations, combining ratios and least squares. *Magnetic resonance in medicine*, 1987. 5(6): 513-524.
55. Asena A, Kairn T, Crowe S, Smith S, and Trapp J. PAGAT gel dosimeters for dose distribution measurements in the vicinity of high-density implants: A preliminary study. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2015. IOP Publishing.
56. Massillon-Jl G, Minniti R, Mitch M G, Maryanski M, and Soares C G. The use of gel dosimetry to measure the 3D dose distribution of a ⁹⁰Sr/⁹⁰Y intravascular brachytherapy seed. *Physics in Medicine & Biology*, 2009. 54(6): 1661.
57. Vedelago J, Obando D C, Malano F, Conejeros R, Figueroa R, Garcia D, González G, Romero M, Santibañez M, and Strumia M C. Fricke and polymer gel 2D dosimetry validation using Monte Carlo simulation. *Radiation Measurements*, 2016. 91: 54-64.
58. Wu C S and Xu Y. Three - dimensional dose verification for intensity modulated radiation therapy using optical CT based polymer gel dosimetry. *Medical physics*, 2006. 33(5): 1412-1419.
59. Marrale M and d'Errico F. Hydrogels for three-dimensional ionizing-radiation dosimetry. *Gels*, 2021. 7(2): 74.
60. Crawley A P and Henkelman R M. A comparison of one - shot and recovery methods in T1 imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 1988. 7(1): 23-34.
61. Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and chemical - shift imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 1990. 13(1): 77-89.
62. Look D C and Locker D R. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, 1970. 41(2): 250-251.
63. Christensen K A, Grant D M, Schulman E M, and Walling C. Optimal determination

- of relaxation times of Fourier transform nuclear magnetic resonance. Determination of spin-lattice relaxation times in chemically polarized species. *The Journal of Physical Chemistry*, 1974. 78(19): 1971-1977.
64. Wang H Z, Riederer S J, and Lee J N. Optimizing the precision in T1 relaxation estimation using limited flip angles. *Magnetic resonance in medicine*, 1987. 5(5): 399-416.
 65. Deoni S C, Rutt B K, and Peters T M. Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2003. 49(3): 515-526.
 66. Minohara S, Fukuda S, Kanematsu N, Takei Y, Furukawa T, Inaniwa T, Matsufuji N, Mori S, and Noda K. Recent innovations in carbon-ion radiotherapy. *Journal of radiation research*, 2010. 51(4): 385-392.
 67. Gallo S, Lizio D, Monti A F, Veronese I, Brambilla M G, Lenardi C, Torresin A, and Gambarini G. Temperature behavior of radiochromic poly (vinyl-alcohol)-glutaraldehyde Fricke gel dosimeters in practice. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2020. 53(36): 365003.
 68. Kanai T, Fukumura A, Kusano Y, Shimbo M, and Nishio T. Cross-calibration of ionization chambers in proton and carbon beams. *Physics in Medicine & Biology*, 2004. 49(5): 771.
 69. Torikoshi M, Minohara S, Kanematsu N, Komori M, Kanazawa M, Noda K, Miyahara N, Itoh H, Endo M, and Kanai T. Irradiation system for HIMAC. *Journal of radiation research*, 2007. 48(Suppl_A): A15-A25.
 70. 日本医学物理学会. 外部放射線治療における水吸収線量の標準計測法 (標準計測法 12). 通商産業研究社, 2012.
 71. Kanai T, Endo M, Minohara S, Miyahara N, Koyama-Ito H, Tomura H, Matsufuji N, Futami Y, Fukumura A, and Hiraoka T. Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 1999. 44(1): 201-210.
 72. Cheng H L M and Wright G A. Rapid high - resolution T1 mapping by variable flip angles: accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2006. 55(3): 566-574.
 73. Zur Y, Stokar S, and Bendel P. An analysis of fast imaging sequences with steady - state transverse magnetization refocusing. *Magnetic resonance in medicine*, 1988. 6(2): 175-193.
 74. Wolf M, de Boer A, Sharma K, Boor P, Leiner T, Sunder-Plassmann G, Moser E,

- Caroli A, and Jerome N P. Magnetic resonance imaging T1-and T2-mapping to assess renal structure and function: a systematic review and statement paper. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018. 33(suppl_2): ii41-ii50.
75. Liberman G, Louzoun Y, and Ben Bashat D. T1 mapping using variable flip angle SPGR data with flip angle correction. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014. 40(1): 171-180.
 76. Calhoun P S, Kuszyk B S, Heath D G, Carley J C, and Fishman E K. Three-dimensional volume rendering of spiral CT data: theory and method. *Radiographics*, 1999. 19(3): 745-764.
 77. De Deene Y, De Wagter C, Van Duyse B, Derycke S, Mersseman B, De Gersem W, Voet T, Achten E, and De Neve W. Validation of MR - based polymer gel dosimetry as a preclinical three - dimensional verification tool in conformal radiotherapy. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2000. 43(1): 116-125.
 78. Gallagher T A, Nemeth A J, and Hacin-Bey L. An introduction to the Fourier transform: relationship to MRI. *American journal of roentgenology*, 2008. 190(5): 1396-1405.
 79. Pusey E, Lufkin R B, Brown R, Solomon M A, Stark D D, Tarr R, and Hanafee W. Magnetic resonance imaging artifacts: mechanism and clinical significance. *Radiographics*, 1986. 6(5): 891-911.
 80. Czervionke L, Czervionke J, Daniels D, and Haughton V. Characteristic features of MR truncation artifacts. *AJR* 151 (6): 1219-1228. 1988.
 81. Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, and Ohara H. Irradiation of mixed beam and design of spread-out Bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiation research*, 1997. 147(1): 78-85.
 82. Suit H, DeLaney T, Goldberg S, Paganetti H, Clasie B, Gerweck L, Niemierko A, Hall E, Flanz J, and Hallman J. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 2010. 95(1): 3-22.
 83. Curtis S B. *The new particles and their application in medicine*. 1980: Springer.
 84. Furuta T and Sato T. Medical application of particle and heavy ion transport code system PHITS. *Radiological Physics and Technology*, 2021. 14(3): 215-225.
 85. Furuta T, Maeyama T, Ishikawa K, Fukunishi N, Fukasaku K, Takagi S, Noda S, Himeno R, and Hayashi S. Comparison between Monte Carlo simulation and measurement with a 3D polymer gel dosimeter for dose distributions in biological samples. *Physics in Medicine & Biology*, 2015. 60(16): 6531.
 86. Sato T, Iwamoto Y, Hashimoto S, Ogawa T, Furuta T, Abe S-i, Kai T, Tsai P-E,

- Matsuda N, and Iwase H. Features of particle and heavy ion transport code system (PHITS) version 3.02. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 2018. 55(6): 684-690.
87. Jensen A, Münter M, and Debus J. Review of clinical experience with ion beam radiotherapy. *The British journal of radiology*, 2011. 84(special_issue_1): S35-S47.

9. 業績目録

(I) 原 著

- 1. Watanabe Y, Maeyama T, Mizukami S, Tachibana H, Terazaki T, Takei H, Muraishi H, Gomi T, Hayashi SI. Verification of dose distribution in high dose-rate brachytherapy for cervical cancer using a normoxic N-vinylpyrrolidone polymer gel dosimeter. *J Radiat Res.* 2022 Dec 6; 63(6): 838-848.
2. Hori H, Izawa S, Yoshida F, Kunugi H, Kim Y, Mizukami S, Inoue Y, Tagaya H, Hakamata Y. Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun.* 2022 Mar; 101: 377-382.
- 3. Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Okamura H, Mihara K, Marusak H, Moriguchi Y, Hori H, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression: Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction. *Psychoneuroendocrinology.* 2022 Feb; 136: 105598.
- ◎ 4. Mizukami S, Watanabe Y, Mizoguchi T, Gomi T, Hara H, Takei H, Fukunishi N, Ishikawa KL, Fukuda S, Maeyama T. Whole Three-Dimensional Dosimetry of Carbon Ion Beams with an MRI-Based Nanocomposite Fricke Gel Dosimeter Using Rapid T₁ Mapping Method. *Gels.* 2021 Nov 25; 7(4): 233.
5. Gomi T, Sakai R, Hara H, Watanabe Y, Mizukami S. Usefulness of a Metal Artifact Reduction Algorithm in Digital Tomosynthesis Using a Combination of Hybrid Generative Adversarial Networks. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 6;11(9):1629.
- 6. Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Moriguchi Y, Hori H, Matsumoto N, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-extrastriate functional connectivity. *Psychoneuroendocrinology.* 2021 May; 127: 105172.
- 7. Watanabe Y, Maeyama T, Mochizuki A, Mizukami S, Hayashi SI, Terazaki T, Muraishi H, Takei H, Gomi T, Shimono T. Verification of dose distribution in high-dose-rate brachytherapy using a nanoclay-based radio-fluorogenic gel dosimeter. *Phys Med Biol.* 2020 Aug 27; 65(17): 175008.
8. Tachibana H, Watanabe Y, Mizukami S, Maeyama T, Terazaki T, Uehara R, Akimoto T. End-to-end delivery quality assurance of computed tomography-based high-dose-rate brachytherapy using a gel dosimeter. *Brachytherapy.* 2020 May-Jun; 19(3):362-371.
9. Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, Moriguchi Y, Hori H, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Basolateral Amygdala Connectivity With Subgenual Anterior Cingulate Cortex Represents Enhanced Fear-Related Memory Encoding in Anxious Humans.

Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging. 2020 Mar; 5(3):301-310.

- 1 0 . Gomi T, Hara H, Watanabe Y, Mizukami S. Improved digital chest tomosynthesis image quality by use of a projection-based dual-energy virtual monochromatic convolutional neural network with super resolution. PLoS One. 2020 Dec 31; 15(12):e0244745.
- 1 1 . Mochizuki A, Maeyama T, Watanabe Y, Mizukami S. Sensitivity enhancement of DHR123 radio-fluorogenic nanoclay gel dosimeter by incorporating surfactants and halogenides. RSC Advances, 2020, 10(48), 28798-28806.
- 1 2 . Hakamata Y, Komi S, Sato E, Izawa S, Mizukami S, Moriguchi Y, Motomura Y, Matsui M, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Cortisol-related hippocampal-extrastriate functional connectivity explains the adverse effect of cortisol on visuospatial retrieval. Psychoneuroendocrinology. 2019.
- 1 3 . Maeyama T, Kato A, Mochizuki A, Sato N, Watanabe Y, Mizukami S. Dose-rate-independent and diffusion-free nanoclay-based radio-fluorogenic gel dosimeter. Sensors and Actuators A: Physical, 2019, 298: 111435.
- 1 4 . Gomi T, Sakai R, Hara H, Watanabe Y, Mizukami S. Development of a denoising convolutional neural network-based algorithm for metal artifact reduction in digital tomosynthesis for arthroplasty: A phantom study. PLoS One. 2019 Sep 13; 14(9):e0222406.
- 1 5 . Watanabe Y, Mizukami S, Eguchi K, Maeyama T, Hayashi SI, Muraishi H, Terazaki T, Gomi T. Dose distribution verification in high-dose-rate brachytherapy using a highly sensitive normoxic N-vinylpyrrolidone polymer gel dosimeter. Phys Med. 2019 Jan; 57:72-79.
- 1 6 . Hakamata Y, Mizukami S, Komi S, Sato E, Moriguchi Y, Motomura Y, Maruo K, Izawa S, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Attentional bias modification alters intrinsic functional network of attentional control: A randomized controlled trial. J Affect Disord. 2018 Oct 1; 238: 472-481.
- 1 7 . Hakamata Y, Komi S, Moriguchi Y, Izawa S, Motomura Y, Sato E, Mizukami S, Kim Y, Hanakawa T, Inoue Y, Tagaya H. Amygdala-centred functional connectivity affects daily cortisol concentrations: a putative link with anxiety. Sci Rep. 2017 Aug 16; 7(1): 8313.
- 1 8 . Goto M, Suzuki M, Mizukami S, Abe O, Aoki S, Miyati T, Fukuda M, Gomi T, Takeda T. Repeatability of Brain Volume Measurements Made with the Atlas-based Method from T1-weighted Images Acquired Using a 0.4 Tesla Low Field MR Scanner. Magn Reson Med Sci. 2016 Oct 11; 15(4):365-370.
- 1 9 . Inoue Y, Nakajima A, Mizukami S, Hata H. Effect of Breath Holding on Spleen Volume Measured by Magnetic Resonance Imaging. PLoS One. 2013 Jun 26; 8(6):

e68670.

20. Ozaki M, Inoue Y, Miyati T, Hata H, Mizukami S, Komi S, Matsunaga K, Woodhams R. Motion artifact reduction of diffusion-weighted MRI of the liver: use of velocity-compensated diffusion gradients combined with tetrahedral gradients. J Magn Reson Imaging. 2013 Jan; 37(1): 172-8.
21. 尾崎正則, 水上慎也, 宮地利明, 秦博文, 佐藤真由美, 小見正太郎, 野崎敦. 可変再収束フリップ角を用いた 3D FSE 法における解像特性. 日本磁気共鳴医学会雑誌, 2011, 31.2: 106-113.

(II) 著書

1. 五味勉, 水上慎也. 画像診断部門における診療放射線技師② MRI・超音波, 診療放射線学概論, 南江堂. 2022.
2. 五味勉, 水上慎也, 中嶋規容. 第1章 放射線画像検査技術 4 撮影技術 G 救急撮影法, 図解診療放射線技術実践ガイド 第4版, 文光堂. 2020.
3. 水上慎也. 胸部単純X線画像、胸部のX線CT画像, 若葉マークの画像解剖学 第3版, メジカルビュー社. 2019.
4. 水上慎也. :9章 MRA、12章 その他知っておきたい知識、13章 各部位におけるMR検査, MR・超音波・眼底基礎知識図解ノート 第2版, 金原出版. 2019.
5. 福士 政広, 森 浩一, 西尾 誠示, 門間 正彦, 川村 拓, 石森 佳幸, 八木 一夫, 磯辺 智範, 佐藤 英介, 只野 喜一, 水上 慎也, 平野 雄二, 小見 正太郎, 診療画像技術学 II b MRI, 医療科学社. 2016.

(III) 総説・講座

1. 渡邊祐介, 水上慎也, 江口昂, 前山拓哉, 林慎一郎, 寺崎剛史, 五味勉. ポリマーゲル線量計を用いた高線量率 192Ir 線源の線量分布測定, 医学物理 37.3: 173-176, 2017.
2. ウッドハムス玲子, 秦博文, 水上慎也, 井上優介: 乳房の拡散MRI. 学研メディカル秀潤社, 画像診断, 33 (7) : 763-775, 2013.
3. 水上慎也: 特集1 MRIをうまく活用する Ver.6 当院における3D ASLの活用方法, メディカルアイ, Rad Fan 5, 37-40, 2012.
4. 尾崎正則, 水上慎也, 秦博文, 佐藤真由美, 小見正太郎: 第9回 3D CUBEを用いた Volume Black Blood Imaging, 産業開発機構, 映像情報 medical 42(2), 219-221, 2010.
5. 秦博文, 尾崎正則, 水上慎也: 特集1 MRIを上手く活用する! Part1 送受信型コイルを利用した四肢末梢領域の3D TOF MRA, メディカルアイ, Rad Fan 5(6) 37-40, 2007.

(IV) 症例・臨床治験・その他

なし