

博士論文

陽子線治療の高精度化のための

陽子線 CT 画像取得法の研究開発

(Research and development of proton CT imaging system  
for high-precision proton therapy)

田中創大



# 目次

<b>第 1 章</b>	<b>序論</b>	<b>1</b>
1.1	がんの放射線治療 . . . . .	1
1.2	陽子線治療 . . . . .	2
1.3	陽子線治療の治療計画における問題点: Range Uncertainty . . . . .	5
1.4	陽子線イメージング . . . . .	6
1.5	研究の目的 . . . . .	9
<b>第 2 章</b>	<b>陽子線 CT 画像取得システム</b>	<b>10</b>
2.1	陽子線 CT の原理 . . . . .	10
2.1.1	CT 画像再構成法 . . . . .	10
2.1.2	陽子線 CT . . . . .	13
2.2	陽子線 CT 検出システム . . . . .	15
2.2.1	検出システムの基本構成 . . . . .	15
2.2.2	陽子線ビーム . . . . .	16
2.2.3	シンチレータ . . . . .	17
2.2.4	CCD カメラ . . . . .	18
2.3	pCT 画像取得システムにおけるデータ処理過程 . . . . .	18
<b>第 3 章</b>	<b>プラスチックシンチレータを用いた Broad-Beam pCT 画像取得実験</b>	<b>20</b>
3.1	70-MeV BB-pCT 画像取得実験 . . . . .	20
3.1.1	実験の方法 . . . . .	20
3.1.2	結果 . . . . .	25
3.1.3	考察 . . . . .	27

<b>第 4 章</b>	<b>BGO シンチレータを用いた Broad-Beam pCT 画像取得実験</b>	<b>30</b>
4.1	BGO シンチレータの検討 . . . . .	30
4.1.1	BGO シンチレータの性質 . . . . .	30
4.1.2	ビームの広がりとカメラの画角について . . . . .	31
4.1.3	シンチレータ内の側方散乱 . . . . .	32
4.1.4	BGO の放射化 . . . . .	34
4.2	70-MeV BB-pCT 画像取得実験 . . . . .	35
4.2.1	実験の方法 . . . . .	35
4.2.2	結果 . . . . .	37
4.2.3	考察 . . . . .	42
4.3	190-MeV BB-pCT 画像取得実験 . . . . .	49
4.3.1	実験の方法 . . . . .	50
4.3.2	結果 . . . . .	52
4.3.3	考察 . . . . .	55
<b>第 5 章</b>	<b>マルチホールコリメータを用いた pCT 画像取得実験</b>	<b>60</b>
5.1	マルチホールコリメータの発案と設計 . . . . .	60
5.1.1	マルチホールコリメータの概要 . . . . .	60
5.1.2	70-MeV MH-pCT 画像取得用コリメータの設計 . . . . .	61
5.2	70-MeV MH-pCT 画像取得実験 . . . . .	63
5.2.1	実験の方法 . . . . .	63
5.2.2	結果 . . . . .	65
5.2.3	考察 . . . . .	67
<b>第 6 章</b>	<b>陽子線 CT 画像取得システムの考察</b>	<b>72</b>
6.1	画素値の評価 . . . . .	72
6.2	空間分解能の評価 . . . . .	73
6.3	測定時間の評価 . . . . .	75
6.4	これから検討すべき項目 . . . . .	76
<b>第 7 章</b>	<b>結論</b>	<b>78</b>



目次	iii
謝辞	81
参考文献	84

# 表目次

1.1	各ボクセルに対する WELF 算出時の不確定性 . . . . .	6
1.2	pCT 画像の臨床利用に求められる要件 . . . . .	7
3.1	CCD カメラの仕様 . . . . .	23
3.2	画像再構成に関するパラメータ (PS を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像) . . . . .	25
3.3	4 種類の物質の 70-MeV BB-pCT 画像の画素値 . . . . .	28
4.1	BGO シンチレータと PS の比較 . . . . .	31
4.2	ビームの広がりとカメラの画角による画像劣化の定量評価 . . . . .	33
4.3	画像再構成に関するパラメータ (BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像) . . . . .	39
4.4	xCT 画像撮影に関するパラメータ . . . . .	39
4.5	図 4.13 の画像中におけるポリエチレン中央部分の平均値と標準偏差 . . . . .	43
4.6	4 種類の物質の 70-MeV BB-pCT 画像の画素値 . . . . .	45
4.7	画像再構成に関するパラメータ (190-MeV BB-pCT 画像) . . . . .	51
4.8	4 種類の物質の 190-MeV BB-pCT 画像の画素値 . . . . .	55
5.1	画像再構成に関するパラメータ (70-MeV MH-pCT 画像) . . . . .	65
5.2	4 種類の物質の 70-MeV MH-pCT 画像の画素値 . . . . .	68
6.1	4 種類の物質の pCT 画像の画素値と計算値に対する相対誤差 . . . . .	73

# 目次

1.1	放射線治療に用いられる放射線 . . . . .	2
1.2	放射線の深部線量分布 . . . . .	3
1.3	現状の陽子線治療の流れと本研究で提案する陽子線 CT 画像を用いた陽子線治療の流れ . . . . .	4
2.1	CT の座標系 . . . . .	11
2.2	陽子線イメージングで用いられるパラメータの考え方 . . . . .	14
2.3	本研究で構築した pCT 検出システムの基本構成 . . . . .	15
3.1	PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システム . . . . .	21
3.2	PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システムの写真 . . . . .	21
3.3	プラスチックシンチレータ . . . . .	22
3.4	測定の時間構造（放射線医学総合研究所における 70-MeV pCT 画像取得実験） . . . . .	23
3.5	光量レンジ変換テーブル作成の実験体系の模式図 . . . . .	24
3.6	円柱アクリル容器 . . . . .	25
3.7	光量レンジ変換テーブル（PS を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像） . . . . .	26
3.8	CCD カメラの光量画像と図中赤線部分のプロファイル . . . . .	26
3.9	サイノグラムと 70-MeV BB-pCT 画像 . . . . .	27
3.10	4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像 . . . . .	27
3.11	多重クーロン散乱による画像劣化 . . . . .	28
4.1	ビームの広がりによる画像劣化 . . . . .	32

4.2	カメラの画角による画像劣化 . . . . .	33
4.3	PHITS を用いたシンチレータ内の側方散乱シミュレーション . . . . .	34
4.4	放射化した BGO の放射能の時間変化 . . . . .	35
4.5	光量レンジ変換テーブル作成用 PE 板を被写体とした CCD カメラ画像と 画像中の補正処理用抽出領域 . . . . .	38
4.6	BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システム . . . . .	38
4.7	空間分解能測定用サンプルの (a) 写真と (b) 設計図 . . . . .	39
4.8	プラスチックの複雑形状ファントム (約 2 cm のカンガルー) . . . . .	40
4.9	生体物質サンプル (直径 2-3 cm の食用鶏肉) . . . . .	40
4.10	MTF 用ファントム (左から 1,2,3,4,5 lp/cm) . . . . .	41
4.11	散乱光補正とビーム強度変化補正の評価結果 . . . . .	41
4.12	光量レンジ変換テーブル (BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像) . . . . .	42
4.13	様々な厚さのポリエチレンの 70-MeV BB-pRG 画像とポリエチレンの厚さ の WEL の差分画像 . . . . .	42
4.14	円柱アクリル容器に封入した水の 70-MeV BB-pRG 画像 . . . . .	43
4.15	円柱アクリル容器に封入した水の 70-MeV BB-pCT 画像 . . . . .	44
4.16	4 種の物質の一次元 70-MeV BB-pRG データと計算値に対するエラー . . . . .	44
4.17	4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像 . . . . .	45
4.18	4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像中の被写体中心を通るプロファイル . . . . .	46
4.19	空間分解能測定用ファントムの (a) 70-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中 赤線のプロファイル . . . . .	46
4.20	MTF 用ファントムの 70-MeV BB-pCT 画像 . . . . .	47
4.21	MTF 用ファントムの 70-MeV BB-pCT 画像におけるファントム中心部分 のプロファイル . . . . .	48
4.22	Modulation Transfer Function (MTF) . . . . .	48
4.23	複雑形状ファントムの (a) 三次元 70-MeV BB-pCT 画像と (b) 三次元 xCT 画像 . . . . .	49
4.24	生体物質サンプルの (a) 70-MeV BB-pCT 画像と (b) xCT 画像 . . . . .	49
4.25	BGO を用いた 190-MeV pCT 画像取得システム . . . . .	51

4.26	BGO を用いた 190-MeV pCT 画像取得実験の様子の写真 . . . . .	52
4.27	測定的时间構造 (静岡がんセンターにおける 190-MeV pCT 画像取得実験)	52
4.28	直径 40 mm のアクリル円柱サンプル . . . . .	53
4.29	プラスチックの複雑形状ファントム 2 (約 5 cm のテナガザル) . . . . .	53
4.30	光量レンジ変換テーブル (190-MeV BB-pCT 実験) . . . . .	54
4.31	光量レンジ変換テーブル (190-MeV BB-pCT 実験)、54 mm までのポリエチレン板を使用して作成 . . . . .	54
4.32	円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pRG 画像 . . . .	55
4.33	円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pRG 画像中の赤線プロファイルと計算値に対するエラー . . . . .	56
4.34	円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pCT 画像 . . . .	57
4.35	アクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pRG 画像と (b) 画像中赤線のプロファイルと計算値 . . . . .	57
4.36	アクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中赤線のプロファイルと計算値 . . . . .	58
4.37	様々の穴があいたアクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中赤線のプロファイル . . . . .	58
4.38	複雑形状ファントム 2 の (a) 光量画像と (b) 三次元 190-MeV BB-pCT 画像	59
5.1	MHC の概要図 . . . . .	61
5.2	PHITS によって計算された xz 座標に対する線量分布 . . . . .	62
5.3	PHITS による計算結果として z 方向で積算した (a) xy 座標に対する線量分布と (b) $y = 0$ における一次元プロファイル . . . . .	63
5.4	ホールコリメータ (一穴) を用いて撮影した (a) CCD カメラの光量画像と (b) 最大光量で規格化した穴部分の一次元プロファイル . . . . .	64
5.5	(a) MHC の設計図と (b) 完成した MHC の写真 . . . . .	64
5.6	BGO を用いた 70-MeV MH-pCT 画像取得システム . . . . .	65
5.7	MH-pCT の光量レンジ変換テーブルの例 . . . . .	66
5.8	(a) CCD カメラの光量画像と (b) 一次元 70-MeV MH-pRG データ . .	67

5.9	(a) アクリル容器に封入された水の 70-MeV MH-pCT 画像と (b) 画像中のプロファイル . . . . .	67
5.10	4 種の物質の 70-MeV MH-pCT 画像 . . . . .	68
5.11	空間分解能測定用ファントムの 70-MeV MH-pCT 画像 . . . . .	69
5.12	スキンのデータ取得間隔による空間分解能測定用ファントムの 70-MeV MH-pCT 画像の比較 . . . . .	69
6.1	空間分解能測定用ファントムの pCT 画像と画像中赤線のプロファイル . .	74
6.2	アクリル円柱容器に封入した水と空気の境界部分の一次元プロファイル . .	75

# 第 1 章

## 序論

### 1.1 がんの放射線治療

日本において、がんは昭和 56 年より日本人の死因の第一位であり、その患者数は増加し続けている [1]。がんの基本的な治療法は外科手術、化学療法、放射線治療の 3 種類に分類され、それぞれのメリットとデメリットを考慮して、単独もしくは複数の治療法を用いて集学的な治療が行われている [2]。外科手術は手術によって物理的に腫瘍を取り除く方法であり、主に早期がんから中程度の進行がんにまで適用されている。根治性が高い一方、機能や形態が大きく失われることがあり、患者の負担が大きく、年齢や部位によっては行えないこともある。化学療法は抗がん剤を用いた薬物療法などが相当する。全身に効果があることから進行性のがんや白血病にも効果があるが、副作用も全身に現れる点がデメリットとなっている。がんの根治性が高くなく、腫瘍だけでなく正常組織の細胞へもダメージを与えるため、副作用のリスクが大きい。放射線治療は、放射線によってがん細胞の DNA を損傷させ、がん細胞を死滅させる治療法である。外科治療と同様に局所療法であるが、機能や形態の欠損が少ないことから治療後の QOL (Quality of Life) が高く、身体への負担が少ない。また、化学療法に比べて副作用も局所的である。しかし、局所進行がんの根治性は外科治療より劣っており、腫瘍のタイプによっては効果が乏しい。

放射線治療において用いられる放射線の線種は光子線、電子線、陽子線、炭素線、中性子線などであり (図 1.1)、またその線源も Radioisotope (RI)、リニアック、サイクロトロン、シンクロトロンなど様々である。具体的な治療方法として、RI を体内におく内部線源療法、RI を用いて外部よりガンマ線を照射するガンマナイフ、リニアックにより得られる X 線を

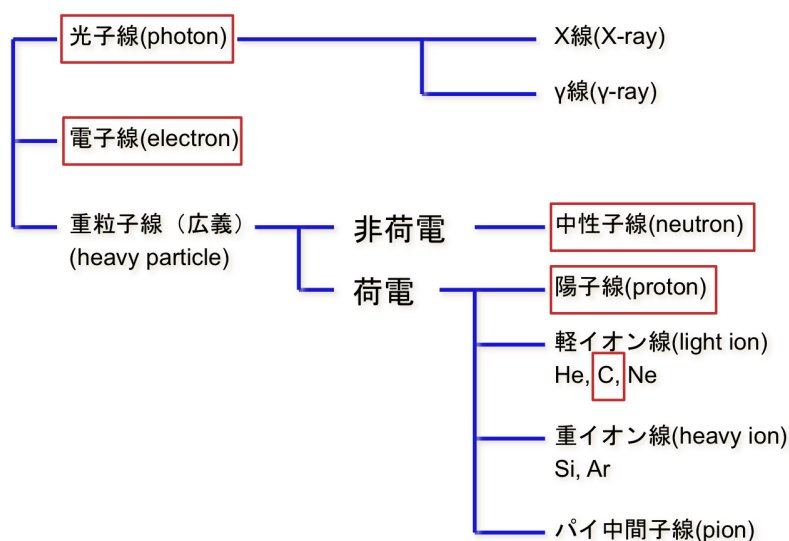


図 1.1 放射線治療に用いられる放射線。赤枠に囲まれた放射線は現在臨床で用いられている。

照射する X 線治療、中性子と核反応を起こすホウ素を薬剤として体内に注入して加速器や原子炉により中性子を照射する Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)、サイクロトロンやシンクロトロンにより陽子線や炭素線を加速して照射する粒子線治療などがある。現在、放射線治療では X 線治療が数多く行われているが、近年は陽子線治療や炭素線治療といった粒子線治療も注目されている。2016 年より小児がんに対する陽子線治療や手術非適応の骨軟部がんに対する炭素線治療が保険適用となり [3]、今後の発展が見込まれる。

本研究では粒子線治療の中でも特に陽子線治療に着目する。

## 1.2 陽子線治療

陽子線治療の歴史は古く、1946 年に陽子線や重粒子線といった高エネルギー粒子線を用いた放射線治療は提案され [4]、1954 年には脳下垂体の腫瘍に対する陽子線治療の臨床試験が開始された [5]。陽子線治療のメリットは特徴的な深部線量分布を活用して [6, 7]、腫瘍へ線量を集中させることができることである。X 線は深さに対して指数関数的に減少するエネルギー付与であるのに対し、陽子線は停止寸前に大きなエネルギーを与える (図 1.2)。その深部線量分布をブラッグカーブ、停止寸前の大きなエネルギー付与をブラッグピークと言う。ブラッグピークを腫瘍に合わせることによって、正常組織でなく腫瘍へ選択的に線量を与えることが可能である。実際には腫瘍は体積を持つので、エネルギーに幅を持たせることで拡大ブラッグピーク (Spread-Out Bragg Peak) を形成するように照射する。また陽子線



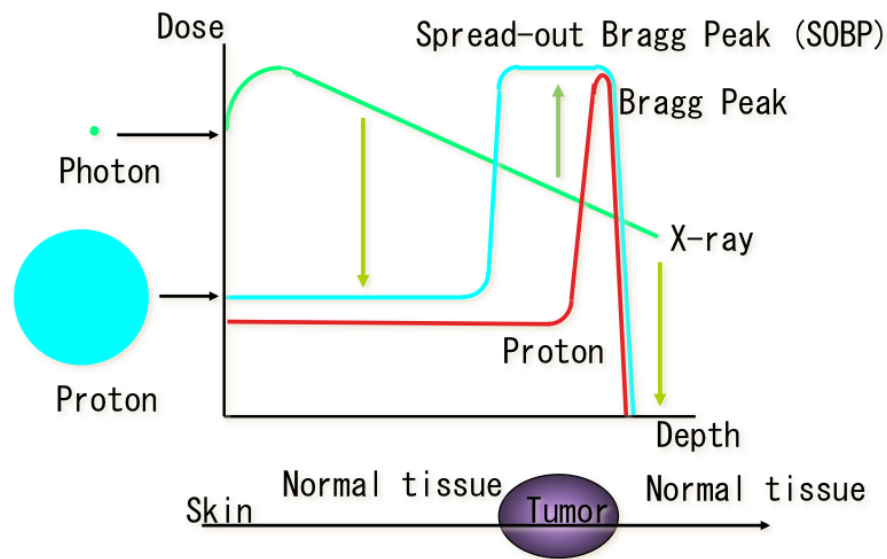


図 1.2 放射線の深部線量分布

はある飛程（レンジ）で完全に停止するため、その後方ではエネルギー付与がないこともアドバンテージである。透過する X 線と異なり、ビーム後方に重要臓器がある場合でもその方向からの照射が可能である。

陽子線はサイクロトロンやシンクロトロンによって 200 MeV 以上のエネルギーに加速され、治療に用いられる。加速された細い陽子線ビームは散乱体やワブラー電磁石などによってある程度の大きさの照射野に広げられ、さらに拡大ブラッグピーク形成のためにリッジフィルターや回転レンジモジュレータによりエネルギーに幅を持たせる [8]。そして患者直前において陽子線ビームはコリメータとボラスによって患者固有の大きさとエネルギーに調整される。このような照射法とは別に、加速された細い陽子線ビームを腫瘍に対してなぞるように照射するスキニング法もある [9–12]。また近年普及してきた回転ガントリーを用いることによって 360 度すべての方向から陽子線を照射することが可能である。

現在の陽子線治療の流れを図 1.3 に示す。まず治療計画用 X 線 Computed Tomography (xCT) 画像を撮影する。得られた X 線 CT 値から陽子線の相対的な Stopping Power に相当する Water Equivalent Length factor (WELF、詳しくは 2.1.2 項にて述べる) を X 線 CT 値-WEL 変換テーブル (xCT-WEL 変換テーブル) を用いて計算する。人体中の WELF 分布を基に、シミュレーションによって陽子線ビームの線量計算を行うことでビームの照射角度、形状、照射量を決定する。そして治療計画により決定された陽子線ビームを患者に照射するという流れである。

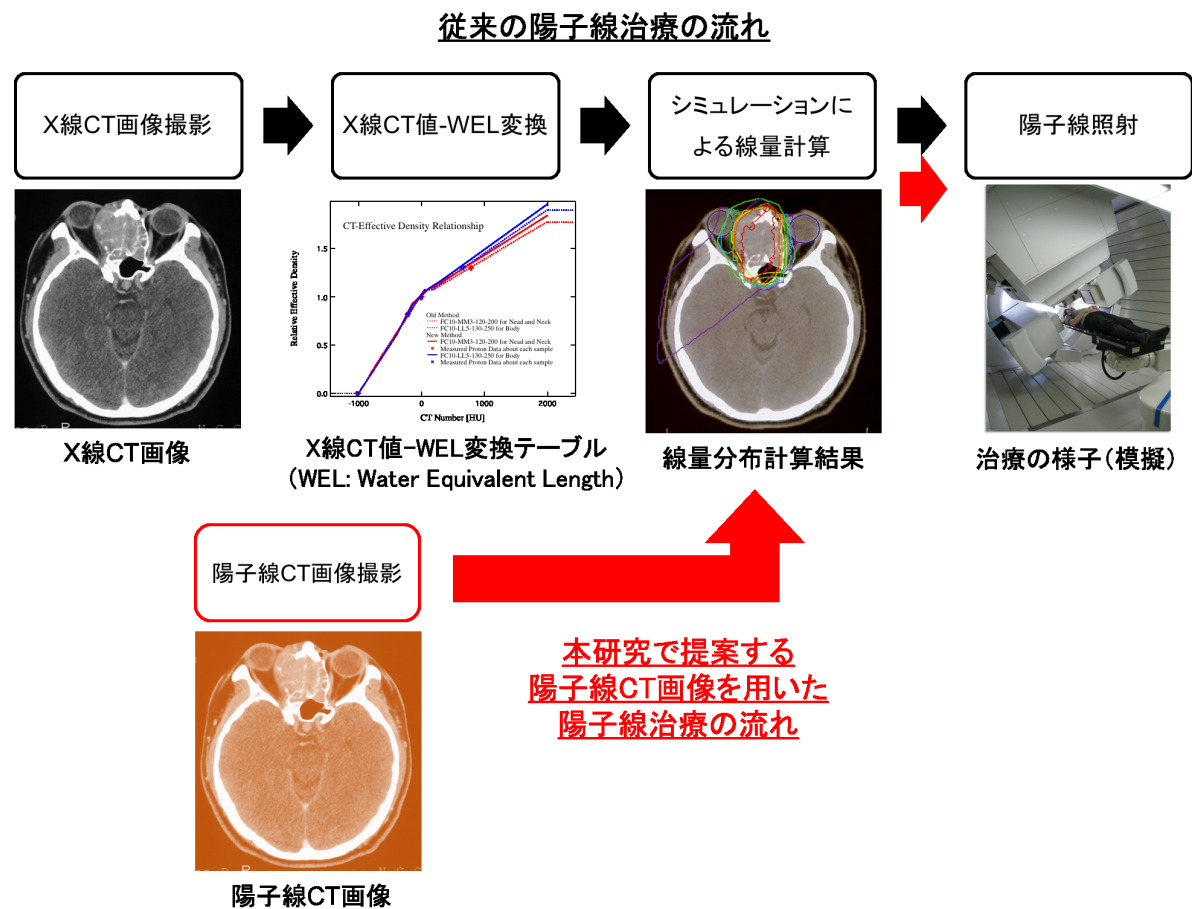


図 1.3 現状の陽子線治療の流れと本研究で提案する陽子線 CT 画像を用いた陽子線治療の流れ

このプロセスの中で重要な項目として xCT-WEL 変換テーブルが挙げられる。陽子線治療では陽子線のシミュレーションによって線量計算を行うため陽子と人体の相互作用量が必要であるが、現在の陽子線治療では xCT 画像が人体の情報として用いられている。xCT 画像は X 線と人体の相互作用量（X 線減弱係数）のマップであるため、X 線 CT 値から陽子線の相互作用量である WELF に変換する必要がある。そこで現在の陽子線治療では xCT-WEL 変換テーブルによる変換が行われている。xCT-WEL 変換の作成方法は以下のような Schneider らにより提案された方法が世界的に採用されている [13]。

1. 密度や構成元素が知られている人体組織に近い複数の物質から構成されるファントムを治療計画用 X 線 CT 装置で撮影する
2. 得られた xCT 画像から X 線と物質の相互作用量を算出する式の定数を決定する
3. 文献をベースとして人体を構成する物質について密度と構成元素から、理論的な X 線 CT 値と WELF を計算する

4. それぞれの組織グループについて線形回帰を行い、それらを接続することにより変換テーブルを決定する

### 1.3 陽子線治療の治療計画における問題点: Range Uncertainty

陽子線治療ではその特徴的な深部線量分布を活かして高い線量集中性を実現することがメリットであるため、線量計算過程においてブラックピークの位置を正確に計算する必要があり、陽子線の飛程計算精度が特に重要となる。しかし体内の陽子線阻止能を計算するための体内情報は X 線で撮影した xCT 画像を用いている。陽子線と X 線は粒子と光子の違いがあり、その相互作用は根本的に異なるため、xCT 画像と xCT-WEL 変換を適用し体内の陽子線阻止能を求める現状のプロセスで誤差が生じている。この誤差による飛程計算精度の不確かさを range uncertainty という。

陽子線治療における range uncertainty は Yang ら [14] の検討によって 3.0 から 3.4% と見積もられている。Yang らは range uncertainty の評価のために人体を肺組織、軟組織、骨組織の 3 つに分類し、また不確定性の要素を次のように挙げた。

1. 患者の xCT 画像撮影時の不確定性、特に xCT 撮影での X 線の散乱やビームハードニング効果によるもの
2. xCT-WEL 変換テーブル作成時の X 線 CT 値の理論計算における不確定性
3. xCT-WEL 変換テーブル作成時に用いられる参照物質と体内物質の差による不確定性
4. Bethe-Bloch の式を用いた理論的な WELF の計算時における平均励起エネルギーの不確定性によって生じる不確定性
5. WELF のエネルギー依存性による不確定性

それぞれの要素に対して見積もられた不確定性を表 1.1 に示す。さらに実際の患者の治療計画データを用いることで実際の治療時に生じる range uncertainty が見積もられた。患者の体内を 3 つの組織に分類してそれぞれのボクセルに対して WELF 算出時の不確定性を考え、陽子線束を細かく分けたそれぞれのビームレット（小線束）に対して range uncertainty が計算された。その結果、95% のビームレットについて前立腺がんや頭頸部がんでは 3.0%、肺がんでは 3.4% の range uncertainty に収まった。さらに 3.5% の range uncertainty に

表 1.1 各ボクセルに対する WELF 算出時の不確定性

	WELF 算出の不確定性		
不確定性の要因	肺 (%)	軟組織 (%)	骨 (%)
患者の xCT 画像撮影	3.3	0.6	1.5
xCT 値の理論計算	3.8	0.8	0.5
参照物質と体内物質の差	0.2	1.2	1.6
平均励起エネルギーの不確定性	0.2	0.2	0.6
WELF のエネルギー依存性	0.2	0.2	0.4
合算 (Root-sum-square)	5.0	1.6	2.4

98% の陽子線ビームレットが含まれたとの結果であった。

range uncertainty を考慮し、腫瘍に対して十分な線量を与えるために現在の陽子線治療ではセットアップや体動に起因するマージンに加えてビーム奥行き方向にレンジマージンが加えられている。治療施設によってレンジマージンは異なるが、その根拠は上述の Yang らの見積もりを元にしており、MD Anderson Proton Therapy Center をはじめ、飛程の 3.5% と 3 mm をレンジマージンとしている施設が多い [15]。飛程の 3.5% と 3 mm を具体的な長さで考えると、たとえば前立腺がんの陽子線治療では飛程が 25 cm 程度に相当する陽子線を用いるが、その場合のレンジマージンは 12 mm にも及ぶ。レンジマージンの分だけ正常組織に余分な線量を与えられていることを考えると、12 mm は無視できない値である。またこのレンジマージンの存在により陽子線治療では照射門数が制限され、より良い線量分布の形成の壁となっている。

## 1.4 陽子線イメージング

陽子線イメージングは放射線として X 線が用いられている従来の X 線一般撮影や X 線 CT などと異なり、陽子線を用いるイメージングである。具体的には被写体に対して陽子線を透過させることで被写体内のエネルギー付与を見る陽子線透過画像 (proton radiography: pRG)、pRG 画像を 360 度方向で得て画像を再構成して得られる陽子線 CT 画像 (proton computed tomography: pCT) である。

ここでポイントとなるのが、陽子線イメージングは陽子線の相互作用量を直接イメージングできるということであり、例えば pCT 画像では被写体内の WELF を直接画素値として

表 1.2 pCT 画像の臨床利用に求められる要件

項目	変数	値
陽子線源	エネルギー（頭頸部用）	～ 200 MeV
	エネルギー（体幹部用）	～ 250 MeV
精度	空間分解能	< 1 mm
	画素値の精度	< 1%
時間	測定時間	< 5 分
被曝量	1 スキャンの線量	< 5 cGy

得ることができる。本研究では xCT 画像の代わりに pCT 画像を用いる陽子線治療の治療計画を提案する（図 1.3）。xCT 画像と xCT-WEL 変換に代わり pCT 画像を用いることにより、xCT 画像撮影と xCT-WEL 変換のプロセスに起因する range uncertainty の大部分を無くすることができる。現状の線量計算では陽子の Stopping Power のエネルギー依存性が考慮されていないことを踏まえて、WELF のエネルギー依存性以外の 4 つの不確定性の要因は pCT 画像の利用の際は考えなくて良い。それらのエラーに代わり pCT 画像撮影におけるエラーを考えることになる。つまり、高精度の pCT 画像取得法によって陽子線治療の治療計画の精度は改善されることが見込まれる。

pCT システムを実際の臨床で用いるための要件は Schulte らによって表 1.2 のように提案されている [16]。エネルギーは被写体を透過するために必要な飛程から考えられており、また空間分解能や画素値の精度は治療計画における総合的なエラーを考慮して設定された。また測定時間については臨床における患者の負担の限界であり、被曝量は現状の xCT に基づいている。

pCT 画像によって期待される治療計画への影響を考える。図 1.3 のように pCT 画像を活用した陽子線治療の治療計画では、表 1.1 のうち WELF のエネルギー依存性以外の全てが pCT 画像取得の際のエラーに置き換わることになるので、3.0-3.4% の range uncertainty が 1% の pCT 画像取得エラーと 0.4% の WELF のエネルギー依存性によるエラーの合算の 1.1% に減少する。25 cm の飛程を持つ陽子線を考えた場合、長さとしての range uncertainty は 8.5 mm（飛程の 3.4%）から 2.7 mm（飛程の 1.1%）となる。要件を満たす pCT 画像取得法が完成した時のインパクトが大きいことがわかる。

しかし陽子線を用いたイメージングは現在発展途上の技術であり、未だ臨床利用に至って

いない。一般的にイメージングに用いられている X 線と違い、陽子線は加速するために大きな加速器が必要であり、また二次元分解能をもってそのエネルギーを測定することが難しいことがその要因である。

陽子線イメージング技術の歴史は古く [17]、1963 年に陽子線イメージングの有用性が初めて提唱された [18]。1960 年代には Koehler らが pRG 画像取得法の研究を発表すると [19]、複数の研究チームがそれに続いた [20, 21]。さらに 1970 年代には Cormack と Koehler により pCT 画像取得法についての研究が初めて発表され [22]、Hanson らは pCT 画像取得法を改善していった [23–25]。しかし当時は xCT 技術の研究開発が盛んであったため、pCT 画像取得技術に注目がされなくなり、1980 年以降は一部の研究チームを除いて研究があまりされなくなった [26]。その後 1990 年代中盤以降、pCT 技術の研究開発が再燃した。それは陽子線治療が盛んになるとともに陽子線飛程計算の高精度化に注目が集まってきたこと、陽子線ビームを 360 度方向から照射する回転ガントリーの開発によって現実的に患者に対する pCT 画像取得が可能になったことなどが主な理由であった。

近年研究開発されてきた pCT 検出システムは陽子積算型システムと陽子トラッキングシステムに分類される。陽子積算型システムでは陽子線をビームとして捉えてある一定時間で積算して得られた信号を投影データとして用いるのに対し、陽子線トラッキングシステムでは 1 つ 1 つの陽子を検出してその軌跡とエネルギー情報を得るものである。Pemler らは陽子線トラッキングシステムとしてシンチレーションファイバーと飛程計測用プラスチックシンチレータを用いた検出システムを開発した [27, 28]。しかし検出器の空間分解能に限界があり、pCT 画像の撮影を考えると測定時間が長いというデメリットがあった。トラッキングシステムとして現在最も進んでいる研究はシリコンストリップ検出器と飛程測定用シンチレータを用いたアメリカのチームによる研究であり、高い空間分解能での実験的な pCT 画像取得に成功しているが [29–35]、複雑で高価な検出システムであり、また測定時間が長いという課題が残っている。一方で陽子線積算型システムとして、蛍光板と CCD カメラを用いたシステムがある [36, 37]。このシステムでは  $dE/dx$  を測定しているため飛程情報を得るためにはエネルギースキニングを行う必要があり、長い測定時間は避けられない。また二次元ダイオードアレイを用いたシステムも発表されており [38]、回転レンジモジュレータを利用して短い測定時間を実現したが空間分解能が悪い。このように pCT 画像取得技術は現在発展途上であり、臨床において用いられるための条件を満たしている pCT 画像取得法は存在していない。

## 1.5 研究の目的

本研究の目的は臨床で利用可能な pCT 画像取得法の研究開発である。検出システムが複雑化し、また長い測定時間が問題となっている先行研究に対し、本研究ではシンプルな構成で短い測定時間を実現する陽子積算型 pCT 画像取得法としてシンチレータと CCD カメラを用いた pCT 画像取得法の研究開発を行った。先行研究の陽子積算型システムでは  $dE/dx$  を取得するため、レンジ測定のために測定時間が長くなることが大きな問題となっていたが、本システムでは陽子の全エネルギーを取得する手法により大幅な測定時間の短縮を実現した。シンチレータにおいて陽子を全て止め、そのエネルギー付与に対応するシンチレーション光を高い空間分解能の CCD カメラで撮影することで、一度に二次元陽子線エネルギー分布を得る新しい発想の pCT 画像取得法である。シンプルな検出システムは動作に安定性があり、また繰り返しの実験が可能であることから、pCT 検出システムの高速な開発が期待でき、後述のような陽子線の多重クーロン散乱による画像劣化の限界点の検討などの pCT システムの評価を可能とした。

前述の臨床利用のための pCT システムの条件（表 1.2）に対して、本研究では特に以下の項目を優先的に達成すべき目標として研究を行った。

- 頭頸部を想定した場合に必要な陽子線のエネルギー 200 MeV 以上
- 空間分解能が 1 mm 以下
- 画素値分解能が 1% 以下
- 測定時間が 5 分以下

本研究では、既に述べたような背景に基づいた新しい pCT 画像取得法の必要性を踏まえて（第 1 章）、シンチレータと CCD カメラを用いた pCT 画像取得システムを立案し、構築した（第 2 章）。次に実証実験によって pCT 画像を取得し、pCT 画像取得法の向上と評価を行った。本論文ではその過程を実証実験の時系列で示す（第 3, 4, 5 章）。それらの実証実験によって得られた結果や知見を基に、臨床利用のための pCT システムの条件を踏まえて、pCT 画像取得法の評価と考察を行った（第 6 章）。本論文では最後に結論と今後の展望を述べた（第 7 章）。

## 第 2 章

# 陽子線 CT 画像取得システム

pCT 技術は現在研究段階であり、一般的な CT である xCT 技術とは用いる放射線、検出システム、再構成におけるパラメータなどが異なる。また、本研究で立案し構築した pCT 画像取得システムは検出システムとデータ処理の 2 つの要素に分けられる。本章では pCT の原理を述べた後、本研究の pCT 検出システムとデータ処理手法の概要を述べる。

## 2.1 陽子線 CT の原理

### 2.1.1 CT 画像再構成法

Computed Tomography (CT、コンピュータ断層撮影) とは、被写体に対して 360 度方向もしくは一部の方向について放射線を透過させて投影画像を撮影し、計算によって被写体の内部構造の断層画像を得るものである。二次元投影画像では投影方向に積算したデータのみが得られるのに対し、CT 画像では二次元の断層画像のスタックとして三次元構造を知ることができる。

CT 画像再構成法は一般的な CT で用いられている X 線 CT の再構成手法として確立されている。ここでは一次元投影データから二次元 CT 画像を再構成する手法を述べる [39]。

CT の座標系を図 2.1 のように設定した。元の座標系  $(x, y)$  と回転座標系  $(X, Y)$  の変換は投影の角度  $\theta$  を用いて、

$$\begin{cases} x = X \cos \theta - Y \sin \theta \\ y = X \sin \theta + Y \cos \theta \end{cases} \quad (2.1)$$

と表せる。また、投影データを  $P(X, \theta)$  とした。X 線の場合、入射する X 線の強度を  $I_0$ 、



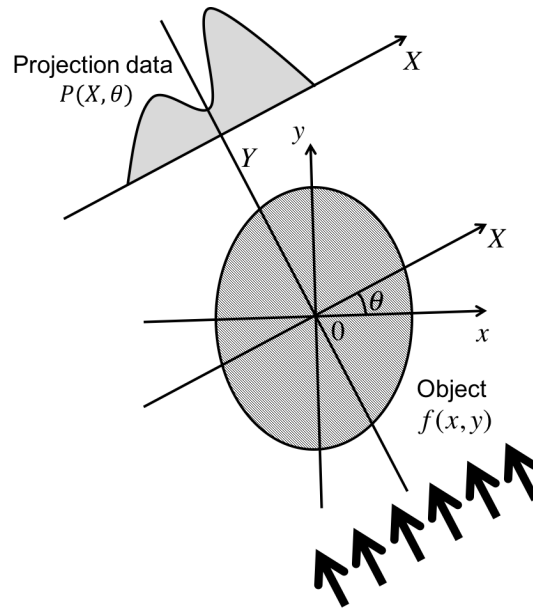


図 2.1 CT の座標系

被写体を透過して減弱した強度を  $I(X, \theta)$ 、再構成平面中の X 線の減弱係数を  $\mu(x, y)$  とすると X 線の減弱は、

$$I(X, \theta) = I_0 \exp \left[ - \int_{-\infty}^{\infty} \mu(x, y) dY \right] \quad (2.2)$$

と表せるので、入射 X 線と透過 X 線の強度の比の対数を投影データ  $P_{\text{xCT}}(X, \theta)$  とすると

$$P_{\text{xCT}}(X, \theta) \equiv \ln \left[ \frac{I_0}{I(X, \theta)} \right] = \int_{-\infty}^{\infty} \mu(x, y) dY \quad (2.3)$$

となる。つまり、投影データを X 線の減弱係数の積分値とすることができ、xCT 画像の画素値は X 線の減弱係数になる。一般的に再構成画像の画素値  $f(x, y)$  に対して投影データ  $P(X, \theta)$  を、

$$P(X, \theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) dY \quad (2.4)$$

とすることで CT 画像再構成を考えることができる。

$f(x, y)$  を  $(x, y)$  に関してフーリエ変換を行うと、

$$F(\xi, \eta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-i(\xi x + \eta y)} dx dy \quad (2.5)$$

となる。ここで座標系  $(\xi, \eta)$  から極座標系  $(\omega, \theta)$  への座標変換

$$\begin{cases} \xi = \omega \cos \theta \\ \eta = \omega \sin \theta \end{cases} \quad (2.6)$$

の計算を行い、さらに座標系  $(x, y)$  から CT の回転座標系  $(X, Y)$  への座標変換を行った後に式 (2.4) より  $P(X, \theta)$  を代入すると以下ようになる。

$$F(\xi, \eta) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-i\omega(x \cos \theta + y \sin \theta)} dx dy \quad (2.7)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) e^{-i\omega X} dX dY \quad (2.8)$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} P(X, \theta) e^{-i\omega X} dX \quad (2.9)$$

つまり  $f(x, y)$  を  $(x, y)$  に関してフーリエ変換して得られた  $F(\xi, \eta)$  は、投影データを回転座標系の  $X$  に関して一次のフーリエ変換したものに等しい。

以上より再構成画像の画素値  $f(x, y)$  は、式 (2.9) により投影データ  $P(X, \theta)$  を  $X$  に関する一次フーリエ変換をした後に以下のような二次元逆フーリエ変換を行うことで求められる。

$$f(x, y) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(\xi, \eta) e^{i(\xi x + \eta y)} d\xi d\eta \quad (2.10)$$

このように投影データより再構成画像を解析的に求める手法を二次元フーリエ変換法と言う。実際の計算ではコンピュータにより計算を行うため離散的な値を取り扱うことになる。よって上記の計算法では格子点が直交座標と極座標で異なることから内挿計算が必要となる。その誤差がアーチファクトとなり得るため、一般的には次に述べる Filtered Back Projection (FBP) 法が再構成法として用いられている。FBP 法では二次元フーリエ変換法を修正して極座標の変数のみで計算する方法を取る。

$F(\xi, \eta)$  の逆フーリエ変換を表す式 (2.10) において式 (2.6) の変数変換により積分変数を  $(\omega, \theta)$  に変換すると、

$$f(x, y) = \frac{1}{2(2\pi)^2} \int_0^{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) e^{i\omega(x \cos \theta + y \sin \theta)} |\omega| d\omega d\theta \quad (2.11)$$

$$= \frac{1}{2(2\pi)^2} \int_0^{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) e^{i\omega X} |\omega| d\omega d\theta \quad (2.12)$$

となる。ここで、 $\omega$  の積分部分だけ  $q(X, \theta)$  として以下のように抜き出す。

$$q(X, \theta) \equiv \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega \cos \theta, \omega \sin \theta) |\omega| e^{i\omega X} d\omega \quad (2.13)$$

$$= \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \left[ \int_{-\infty}^{\infty} P(X, \theta) e^{-i\omega X} dX \right] |\omega| e^{i\omega X} d\omega \quad (2.14)$$

これは投影データを  $X$  に関して一次フーリエ変換し、 $|\omega|$  というフィルターをかけた後に、 $\omega$  に関して一次逆フーリエ変換を行ったものである。

これより式 (2.12) は式 (2.14) で求めた  $q(X, \theta)$  より、

$$f(x, y) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} q(X, \theta) d\theta \quad (2.15)$$

$$= \frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} q(x \cos \theta + y \sin \theta, \theta) d\theta \quad (2.16)$$

となる。つまり  $q(X, \theta)$  を 0 から  $2\pi$  で逆投影を行うことで  $f(x, y)$  が求まる。

このように FBP 法では直交座標の周波数成分の座標系  $(\xi, \eta)$  を用いることなく、投影データ  $P(X, \theta)$  から再構成画像  $f(x, y)$  を求めることができるため、二次元フーリエ変換法において生じるアーチファクトを回避することができる。現在の臨床現場での xCT 画像再構成は、FBP 法が最も用いられている。

### 2.1.2 陽子線 CT

pCT では従来の CT に用いられている X 線ではなく陽子線を用いてイメージングを行う。陽子線は粒子であり、光子である X 線とは根本的に異なる放射線であるので、その相互作用も異なる。そのため xCT の場合とは異なるパラメータを考える必要がある。

陽子線は主に物質中の電子を励起または電離させることによってエネルギーを損失していく。陽子以上の質量を持つ粒子のエネルギー損失量  $-\frac{dE}{dx}$  は次の Bethe-Bloch の式に従う。

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e c^2 \beta^2} \rho_e \left[ \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (2.17)$$

ここで  $z$  は入射粒子の電荷、 $e$  は素電荷、 $m_e$  は電子の質量、 $c$  は光速、 $\beta$  は入射粒子の速度  $v$  を  $c$  で規格化したもの ( $\beta = v/c$ )、 $\rho_e$  は電子密度、 $I$  は平均励起エネルギーである。平均励起エネルギーは分子により決まった値を持ち、水の場合  $I=78$  eV などを用いるが、その測定が難しいためにいくつかの値が提案されている [40]。



図 2.2 陽子線イメージングで用いられるパラメータの考え方

陽子線はその物質との相互作用によりある一定の飛程で停止する。入射陽子のエネルギー  $E_0$  に対する飛程  $R(E_0)$  は式 (2.17) より、

$$R(E_0) = \int_0^{E_0} \frac{1}{-\frac{dE}{dx}} dE \quad (2.18)$$

と求まる。

ある物質に対する飛程  $R$  に対して水中の飛程に換算した値が Water Equivalent Length (WEL) であり、ある物質に対する飛程  $R$  と水に対する飛程の比をとったものが Water Equivalent Length factor (WELF) である。WELF は水に対する陽子の相対的な阻止能を表しているので、Relative Stopping Power (RSP) とも呼ばれる。

CT 再構成計算のためには再構成画像の画素値は不変の値を取らなくてはいけないことを踏まえて、pCT 画像の画素値を WELF とすることができる。WELF は現在の陽子線治療の治療計画において陽子線と物質の相互作用量を表すパラメータであり、pCT 画像は直接それを求めることができる。

それに対応する投影データを考える。入射陽子のエネルギー  $E_0$  に対応する残余飛程  $R_0$  と被写体を透過した陽子のエネルギー  $E(X, \theta)$  に対応する残余飛程  $R(X, \theta)$  の差を考えると、陽子線の軌跡の WEL に等しい (図 2.2)。WEL は WELF の和であることを踏まえて、式で表すと

$$R_{\text{dif}}(X, \theta) \equiv R_0 - R(X, \theta) = \int_{\text{path}} w(x, y) dY \quad (2.19)$$

となる。ここで  $R_{\text{dif}}$  は入射陽子と透過陽子の残余飛程の差、 $w(x, y)$  は WELF である。

この式は式 (2.4) と同じ形であるため、上述の FBP 法などの X 線 CT に使われている再構成法が適用できる。

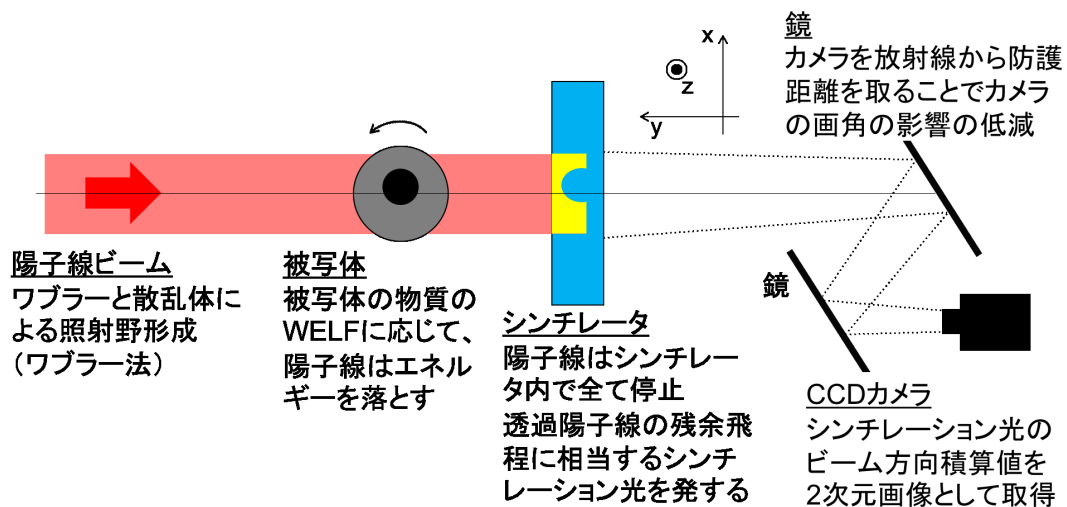


図 2.3 本研究で構築した pCT 検出システムの基本構成

## 2.2 陽子線 CT 検出システム

### 2.2.1 検出システムの基本構成

本研究で構築した pCT 検出システムの基本構成を図 2.3 に示す。この検出システムの原理は次の通りである。ワブラー法によって平坦な照射野に形成された陽子線ビームを用いる。被写体に照射し、被写体の物質の WELF に応じて陽子線はエネルギーを落として透過する。シンチレータに到達した陽子線は、十分な厚みのシンチレータ内ですべて停止すると同時に、そのエネルギー付与と 1 対 1 の関係にあるシンチレーション光が生じる。そのシンチレーション光はシンチレータ内ビーム方向の積算値がビーム後方の CCD カメラによって撮影される。陽子線の全エネルギー付与量は陽子線の残余飛程と 1 対 1 対応するため、CCD カメラによって得られた光量分布画像は、陽子線のエネルギー分布画像もしくは残余飛程分布画像に対応する。

このように本検出システムでは 1 度に陽子線の二次元エネルギー分布（残余飛程分布）を測定することができ、短い測定時間を実現している。またシンプルな構成であるため画像取得が容易であること、そして動作が安定していることがメリットである。

本検出システムではカメラを直接ビームライン上後方に置かずに鏡を用いたが、その目的はビームライン上から CCD カメラを避けることで放射線からカメラを防護すること、またシンチレータと CCD カメラ間の距離を長く取ることによりカメラの画角による画像劣化を

避けることである。また、本実験では回転テーブルを用いて被写体を回転させることで360度方向からの投影データ撮影を行ったが、将来的に臨床施設で利用する場合などは陽子線治療に用いられている回転ガントリーを用いることを想定している。

### 2.2.2 陽子線ビーム

陽子線イメージングに用いる陽子線ビームは被写体を透過する必要があるため高エネルギーに加速した陽子線を用いる。Schulte らにより提案された頭頸部用 pCT に必要なエネルギー [16] は 200 MeV であるが、200-MeV 陽子線の残余飛程は約 26 cmWEL（水等価厚換算で 26 cm）であり、十分に頭頸部を貫通するエネルギーであることが根拠となっている。

高エネルギー陽子線はサイクロトロンまたはシンクロトロンによって加速される。その加速の機構の違いから、出射される陽子線ビームの時間構造が異なる。サイクロトロンは MHz オーダーの繰り返しのバンチとして加速された陽子の塊が出射される。一方、シンクロトロンでは約 2 秒間のスピルと言われる周期構造の間に陽子の加速と取り出しが行われるため、1 周期 2 秒のうち数百ミリ秒間のみ連続的に陽子が出射される。

本研究では加速されてビーム輸送されたままのペンシルビームではなく、ある程度の大きさに広げられたビーム（broad beam）を用いた [8]。ビームの照射野形成法はワブラー法と二重散乱体法の 2 つがある。ワブラー法では散乱体とワブラー電磁石が用いられる。散乱体によって広げられたビームが、ビームに直行する方向に偏向させるための 2 つのワブラー電磁石によって円を描くように偏向され、最終的に平坦な照射野が形成される。ワブラー電磁石の円を描く周期は 10-60Hz であり、治療時などに一定時間照射する場合はその周期の影響を受けないが、本研究におけるイメージングのように 1 秒未満もしくは数秒の積算時間でビームの強度分布の平坦性が必要な場合はワブラー電磁石の周期性を考慮する必要がある。二重散乱体法では文字通り 2 つの散乱体によって照射野が形成される。ワブラー法と異なり、平坦なビーム強度分布に関する時間依存性はない。

本研究では、pCT 検出システムの実証実験を放射線医学総合研究所と静岡がんセンターで行った。放射線医学総合研究所では、サイクロトロンにより加速される 70-MeV 陽子線を用いて実験を行った。照射野はワブラー法により形成された。静岡がんセンターでは、シンクロトロンにより加速される 200-MeV 陽子線を用いて実験を行った。照射野はワブラー法により形成された。

### 2.2.3 シンチレータ

本検出システムではシンチレータ中での陽子線の相互作用により生じるシンチレーション光を用いて陽子線を検出する。シンチレーション過程では何らかの方法を用いて励起した物質から可視光が放出される [41]。本研究ではプラスチックシンチレータ (PS) と Bismuth Germanate (BGO) シンチレータを用いた。

PS は有機シンチレータであり、その蛍光過程は単一分子のエネルギー準位間の遷移によって生じる。つまりその物理状態には依存しない。有機シンチレータは一般的にパイ電子構造として知られている対称的な性質を持った有機分子より成っており、放射線によって基底状態にある電子が多数の励起状態のどれかに励起してエネルギーを吸収する。その分子の励起過程は無視できるほどの短時間で基底状態の 1 つ上のシングレット状態になり、基底状態への遷移によって主なシンチレーション光が発せられる。この過程により励起に必要なエネルギーは発したシンチレーション光のエネルギーより大きい場合が多く、シンチレーション光に対してシンチレータは基本的に透明と言えるが、自己吸収もある。

一方、BGO シンチレータは無機シンチレータであり、有機シンチレータと違いシンチレーション過程は材料の結晶格子で決まるエネルギー状態に依存する。エネルギー帯として、電子が格子状の位置に束縛されている状態の価電子帯と結晶内を自由に移動可能なエネルギーを持つ状態の伝導帯があり、これらの間には電子が存在し得ないエネルギーギャップが存在する。エネルギーを吸収すると価電子帯中の電子が伝導帯へと移行する。一般的に純粋結晶中では電子が光子を放出して価電子帯へ戻ることは効率の悪い過程であり、またこのエネルギーギャップは可視光より大きい。そのため無機シンチレータに少量の不純物を添加することで禁止ギャップ内に特別なエネルギー状態を作り、可視光を発する遷移が起きるようになることが多い。しかし BGO は活性化物質の添加の必要なく、 $\text{Bi}^{3+}$  イオンの光学的遷移がその変わりを担っている。

重荷電粒子の発光量は同じ運動エネルギーの電子に対する発光量に比べて小さくなるという特徴がある。その光出力の違いはアルファ対ベータ比 ( $\alpha/\beta$  比) で表され、常に 1 より小さくなる。有機シンチレータの場合、エネルギー依存性や測定条件等によっても異なるが、たとえば NE213 液体シンチレータの  $\alpha/\beta$  比は 1/3 程度である [42]。無機シンチレータの  $\alpha/\beta$  比は例えば Tl 添加の NaI と Tl 添加の CsI で 0.66 と 0.67 であるが、BGO のように酸化物を成分としたシンチレータの  $\alpha/\beta$  比は 0.20 と低い。

本検出システムではシンチレータ内ですべて陽子を停止させるという特徴がある。それを踏まえて本研究では特にシンチレータに求められる項目としては、

- 陽子の飛程より厚みがあり、検出領域として十分な有効面積があるような大型が作れること
- 容易に置いて用いるために潮解性がないこと

が重要となる。

#### 2.2.4 CCD カメラ

本検出システムでは発生したシンチレーション光を CCD カメラで受光する。CCD は Charged Coupled Device の略であり、電荷結合素子である。その構造は、シリコン酸化膜上に多数の転送用電極を連続して配置した微細な MOS (Metal-Oxide-Semiconductor) 構造のキャパシタにより構成されており、電荷を転送する機能をもっている。フォトセンサで光を電荷に変換する機能と合わせて、二次元分解能を持ってシンチレーション光を電気信号に変換するイメージセンサとしての役割を果たす。

CCD カメラを使用する際には、シャッターを開いている露光時間、シャッターを開く間隔である撮影周期などのパラメータを設定する必要がある。また像を得るためにはレンズが必要であり、その焦点距離で撮像範囲とピクセル長さが決定される。撮影時にはレンズについても光量と被写界深度を決定するしぼりとピントを適切に設定する必要がある。

### 2.3 pCT 画像取得システムにおけるデータ処理過程

CCD カメラでシンチレーション光の画像を撮影してから pCT 再構成画像を得るまでの流れは以下の通りである。

1. 多数の方向からの光量画像撮影
2. 画像処理
3. 光量レンジ変換テーブルを用いて、光量データを陽子線レンジデータに変換
4. CT 画像再構成



データ処理過程において、本研究で重要となるのが光量レンジ変換である。検出システムでは陽子線のエネルギー付与に対応したシンチレーション光を CCD カメラで得るが、一方で pCT 画像取得では投影データとして陽子線の残余飛程がパラメータとして必要である。シンチレーション光と陽子線の残余飛程は 1 対 1 であり、本システムでは実験で予め作成した変換テーブルを用いる手法を採用した。

光量レンジ変換テーブルは陽子線ビームや検出システムに依存するため、実験ごとに作成する必要がある。その作成方法は、pCT 検出システムの被写体として様々な厚さのポリエチレン板をおき、板の厚さの WEL とそれに対応するシンチレーション光の関係性を得る。その関係性のプロットから近似曲線を作成し、それを光量レンジ変換テーブルとする。

光量レンジ変換では用いる陽子線の照射野内のビーム強度分布の影響を無くすために、シンチレーション光のパラメータは以下で定義される相対光量 ( $I_r$ ) を用いる。

$$I_r = \frac{I_{\text{ini}} - I_{\text{tra}}}{I_{\text{ini}}} \quad (2.20)$$

ここで  $I_{\text{ini}}$  は被写体なしの陽子線ビームによる光量、 $I_{\text{tra}}$  は被写体を透過した陽子線ビームの光量である。被写体なしの陽子線ビームを、被写体透過前の陽子線ビームと見なした。これにより用いるビーム強度の位置依存性なく陽子線の残余飛程を求めることができる。

光量レンジ変換テーブルを用いることは陽子線のエネルギー付与に対するシンチレーション光の応答を単純に見ているだけでなく、大型シンチレータを用いることによる弊害であるシンチレーション光のシンチレータ内での自己吸収の影響やカメラの幾何学的な効率も考慮されていることになる。また、本検出システムでは多数の陽子のエネルギー付与に対するシンチレーション光を積算している。そのため、ここで得られる陽子線の残余飛程はレンジストラグリングといった統計的なゆらぎが加味された値として考えることができている。

## 第 3 章

# プラスチックシンチレータを用いた Broad-Beam pCT 画像取得実験

本研究では初めに PS を用いて Broad-Beam pCT 画像取得システムを構築した。本論文では、ある程度の大きさの照射野を形成した陽子線ビームを用い、かつコリメータを用いない検出システムによって得られた pCT 画像を Broad-Beam pCT 画像（BB-pCT 画像）とした。本章では、PS を用いた検出システムについて説明し、70-MeV 陽子線ビームを用いた実証実験の結果と考察を述べる。本章の内容は既に発表された原著論文 [43] の内容を含んでいる。

### 3.1 70-MeV BB-pCT 画像取得実験

#### 3.1.1 実験の方法

70-MeV BB-pCT 画像取得システムの模式図を図 3.1 に、検出システムの写真を図 3.2 に示す。本実験は放射線医学総合研究所のサイクロトロン棟で行った。

サイクロトロンによって加速された 70-MeV 陽子線は、散乱体とワブラー電磁石を用いたワブラー法によりビームは広げられ、コリメータによって  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  の照射野が形成された。ビーム量の測定のため、ビームライン上にビームサイズより十分に大きい大気開放型の電離箱を置き、一定の電荷ごとにスケーラーを用いてカウントすることで一定時間積算のビーム量を得た。

シンチレータとして、 $20\text{ cm} \times 20\text{ cm} \times 5\text{ cm}$  の PS を用いた。70-MeV 陽子線の PS 内

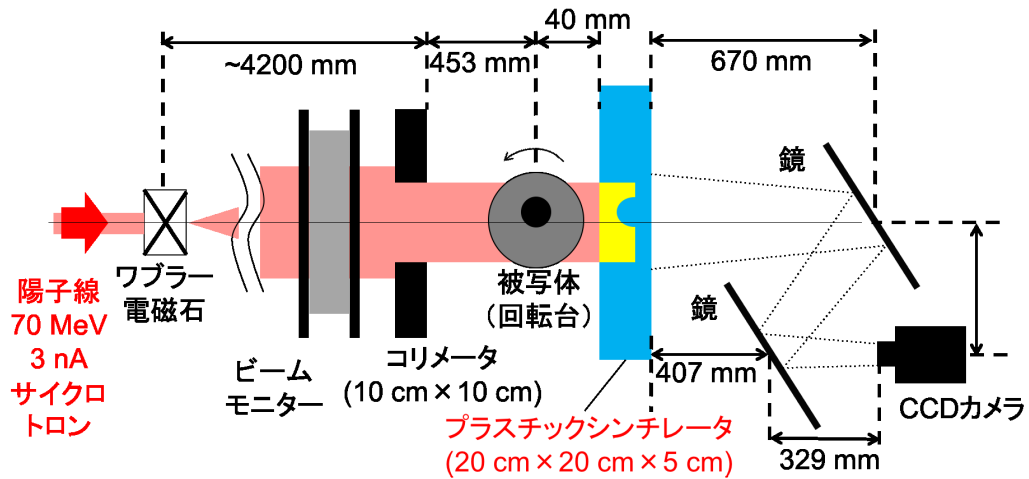


図 3.1 PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システム

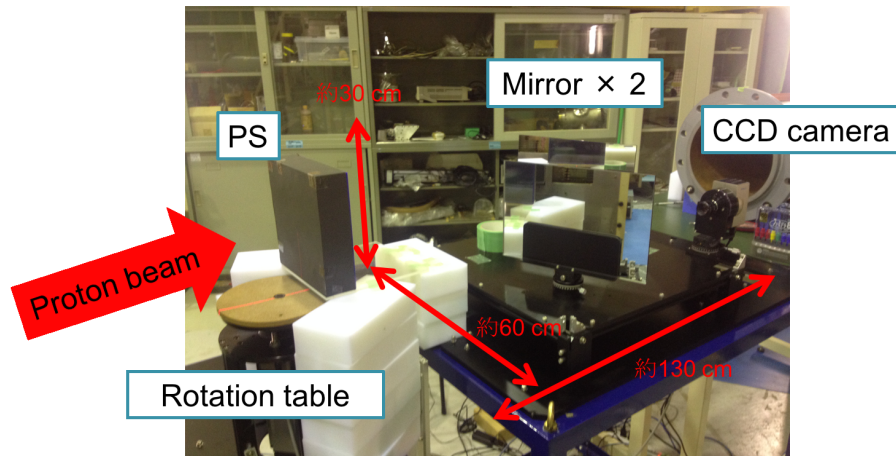


図 3.2 PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システムの写真

飛程は 4.1 cm であるため、PS の厚さ 5 cm はその陽子を完全に停止させるのに十分である。

CCD カメラは Bitran 社の BU-51LN を用いた。仕様を表 3.1 に示す [44]。ピクセル数は  $1360 \times 1024$  であり、本実験の照射野  $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$  に対して十分な画像分解能で撮影可能である。画素値の階調は 16-bit であり、陽子線のエネルギー付与に対するシンチレーション光の光量として十分な分解能が得られる。最速撮影周期は 5.1 fps であり、後述のようにワブラー周波数を考慮した連続撮影をする上では、十分な撮影速度である。波長感度特性について、可視光領域に感度があり、PS の発光波長が受光できる。レンズは焦点距離が 16 mm の Kowa 社の LM16JC1MS を用いた。レンズのしぼりは CCD カメラの 16-bit の階調 (0-65535) に対して、被写体がない状態で測定を行った場合の最大光量が 20000 から

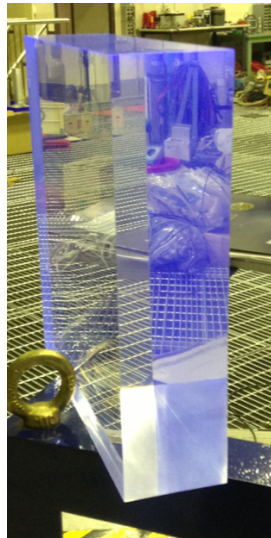


図 3.3 プラスチックシンチレータ

40000 程度になるように設定した。十分なカメラの画素値の分解能を保持しつつ、ビームの変動による影響を考慮しても画素値が飽和しない値として、最大光量を決定した。ピントは、PS 内のシンチレーション光の発光位置がすべて被写界深度に入るように設定した。本実験におけるピクセル長さはシンチレータのカメラ側の面において 0.525 mm であった。本研究ではノイズ低減のための CCD 素子の冷却温度は全て  $-10^{\circ}\text{C}$  と設定した。また、CCD カメラの画像にはバックグラウンドが存在するため、キャップをしめた状態で測定と同じ露光時間での撮影を行ってバックグラウンド画像を得て、実験において得られた CCD カメラ画像から引く処理を初めに行った。

測定の時間構造は陽子線ビームの性質とカメラの設定の両面の要素から決定した（図 3.4）。まず陽子線ビームについて、サイクロトロンにより供給される陽子線は連続的とみなすことができるため、考慮しなくて良い。ワブラー法ではワブラー電磁石によって円弧を描くように平坦なビーム強度分布が形成されるため、1 周 0.0816 秒のワブラー電磁石の周期の整数倍の露光時間を設定する必要がある。本実験ではワブラー 3 周（0.2448 秒）に対応するように 0.245 秒をカメラの露光時間を設定した。またカメラの撮影周期は 0.245 秒に少し間をもたせた 0.250 秒とした。

画像処理として、ビーム強度変化補正を行った。放射線医学総合研究所のサイクロトロンではビーム強度の時間変化が 10-20% あり、複数の画像を比較して pCT 画像を得る本システムではビーム強度変化の考慮は必須である。ビーム強度変化の補正にシンチレーション光を活用する手法を取った。撮影した CCD カメラの画像から陽子線ビームの照射野内でかつ

表 3.1 CCD カメラの仕様

項目	仕様
製品名	BU-51N
CCD 素子	ICX285AL (モノクロ)
最大波長感度	約 520 nm
ピクセル数	1360 × 1024
冷却方式	2 段ペルチェ冷却
冷却温度	外気温-30 度 (自然冷却時)
A/D 変換階調	16 bit
A/D 変換速度	5.1 fps
露光時間	1 ms ~ 18 hours
インターフェイス	BPU-30 と付属ソフトウェア

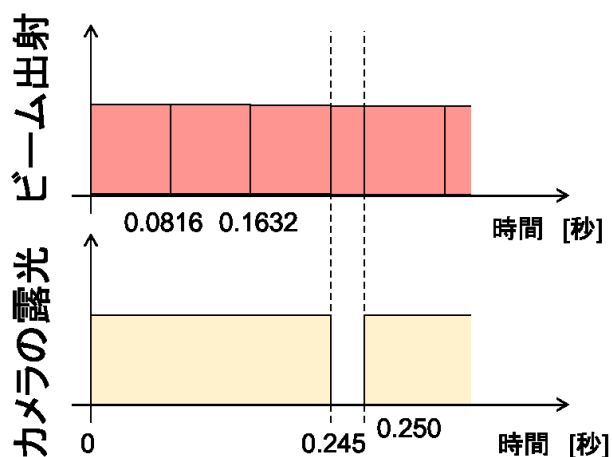


図 3.4 測定の時間構造 (放射線医学総合研究所における 70-MeV pCT 画像取得実験)

被写体がない領域を抽出し、その平均ピクセル値 ( $I_{\text{beam}}$ ) を相対ビーム強度とした。これはビーム強度の空間的な分布の形状が時間変化しないという仮定に基づく。このビーム強度変化補正についての精度評価は次章で行う。CCD カメラの画像について、得られた画素値  $I_{\text{raw}}$  はビーム強度変化補正を行うと、

$$I_{\text{cor}} = \frac{I_{\text{raw}}}{I_{\text{beam}}} \quad (3.1)$$

となる。補正画素値  $I_{\text{cor}}$  はビーム強度変化の影響を排除した”光量”として扱うことがで

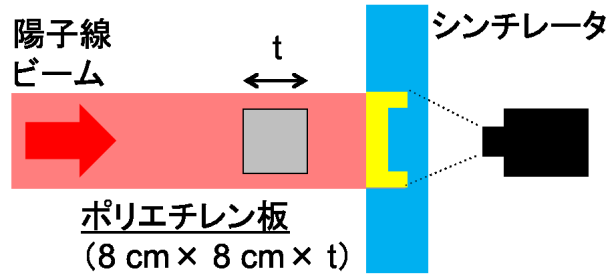


図 3.5 光量レンジ変換テーブル作成の実験体系の模式図

きる。

光量レンジ変換テーブルの作成の実験体系の模式図を図 3.5 に示す。構築した検出システムについて、被写体の位置に様々な厚さのポリエチレン ( $8\text{ cm} \times 8\text{ cm} \times t$ ,  $t = 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42\text{ mm}$ ) を置き、それぞれ光量画像を得た。カメラの設定は pCT 画像撮影時と同じであり、露光時間が 0.245 秒、撮影周期が 0.250 秒であり、ノイズ低減のために 120 枚の光量画像より平均光量画像を得た。平均光量画像よりポリエチレンの中央部分の光量を得て、ポリエチレンの厚さに対する WEL と相対光量の関係性をプロットした。そのプロットより、以下のような  $a$ ,  $b$ ,  $c$  の 3 つのパラメータを用いた近似曲線として、光量レンジ変換テーブルを求めた。

$$R_{\text{dif}}(I_r) = a(\exp[bI_r] - \exp[cI_r]). \quad (3.2)$$

ここで相対光量を  $I_r$ 、被写体内の WEL つまり被写体前後の陽子線の残余飛程の差を  $R_{\text{dif}}$  とした。

画像再構成は Shepp-Logan filter を用いた FBP 法によって行った。画像再構成に関わるパラメータを表 3.2 に示す。正味のデータ測定時間はカメラの撮影周期に投影数を掛けた値である。

本実験では円柱アクリル容器 (図 3.6) に封入された水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) 水溶液、空気を被写体として pCT 画像の取得を行い、得られた pCT 画像の評価を行った。

表 3.2 画像再構成に関するパラメータ (PS を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像)

項目	値
ピクセル長さ	0.525 mm
投影データのピクセル数	180
投影数	393
正味のデータ測定時間	98.25 秒
再構成画像のピクセル数	180 × 180
スライス厚	3 枚 = 1.575 mm

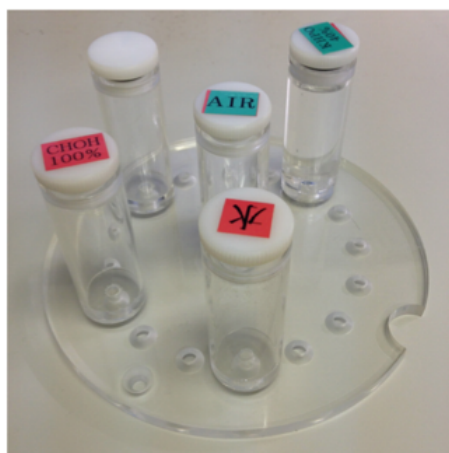


図 3.6 円柱アクリル容器。直径 24 mm、壁厚 2 mm。

### 3.1.2 結果

本実験により得られた光量レンジ変換テーブルを図 3.7 に示す。図中の近似曲線は、

$$R_{\text{dif}}(I_r) = 29.97(\exp[0.5868I_r] - \exp[-2.140I_r]) \quad (3.3)$$

となり、これを光量レンジ変換テーブルとした。

円柱アクリル容器に封入された水について、CCD カメラの光量画像を図 3.8 に示す。

また、多数の方向からの光量画像データから被写体なしの画像と光量レンジ変換テーブルを用いて計算された WEL がパラメータとなっているサイノグラム、そして FBP 法によって再構成計算されて得られた pCT 画像を図 3.9 に示す。被写体中央の直径 20 pixel の円内における平均画素値は 0.933 であった。また pCT 画像中赤線のプロファイルを見ると被写

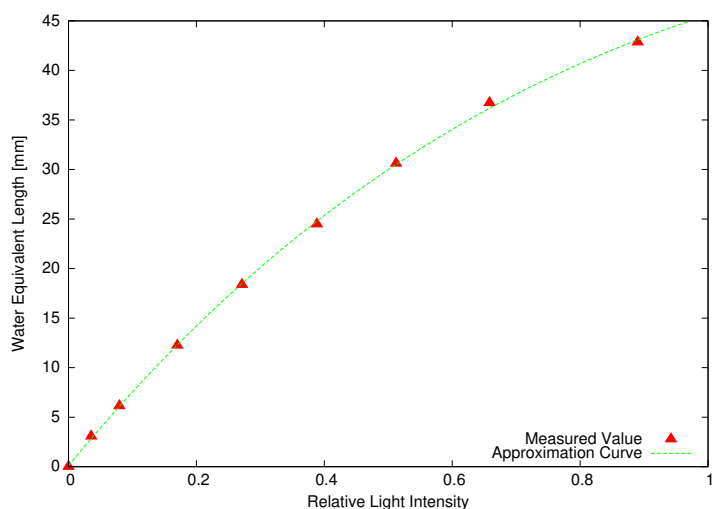


図 3.7 光量レンジ変換テーブル（PS を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像）

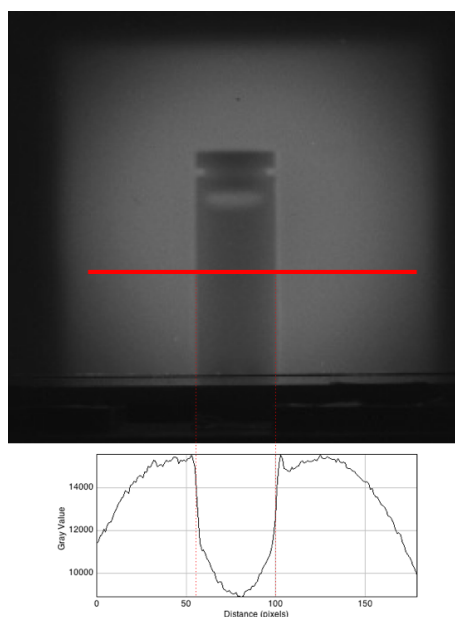


図 3.8 CCD カメラの光量画像と図中赤線部分のプロファイル

体と空気の境界において、アクリルの WELF は 1.16 なのに対して高い値に、一方で空気側では空気の WELF の 0 より低い値になっており、過剰なエッジが立つという画像劣化が生じていた。

水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム水溶液、空気の 4 種の物質の pCT 画像を図 3.10 に示す。pCT 画像から得られた WELF として、それぞれの物質に対して被写体中央の直径 20 pixel の円内における平均画素値を、また WELF の計算値と比較して計算した相対誤差を表 3.3 に示す。



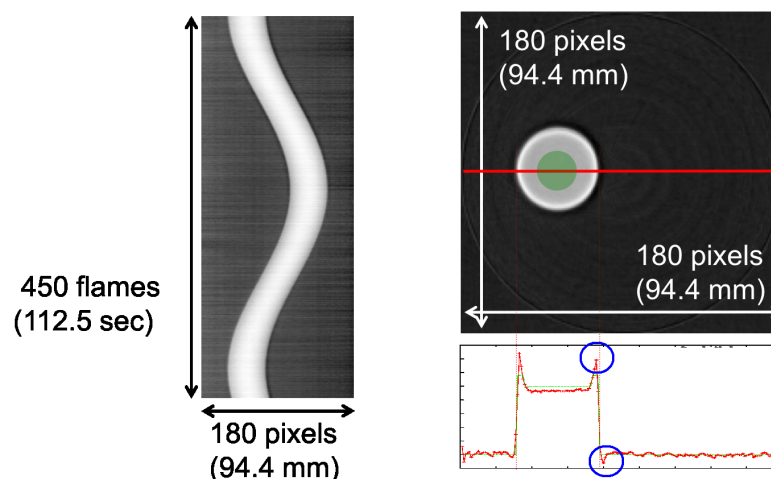


図 3.9 サイノグラムと 70-MeV BB-pCT 画像

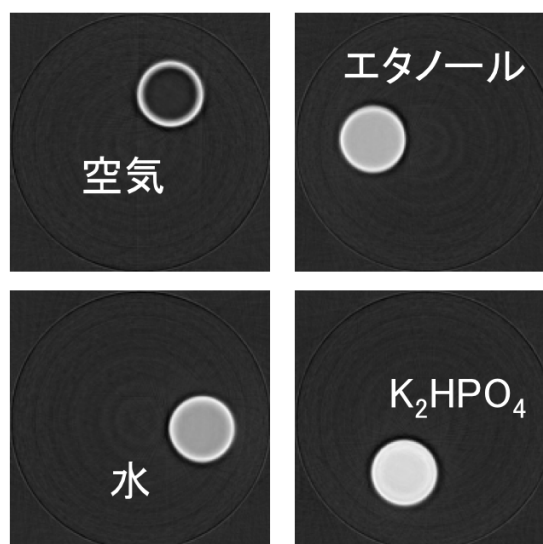


図 3.10 4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像

### 3.1.3 考察

PS を用いた本検出システムで pCT 画像を実験的に得ることに成功した。

空間分解能に関して、図 3.9(b) に見られる被写体と空気の境界における過剰なエッジは多重クーロン散乱による影響と考えられる [45–47]。その概念図を図 3.11 に示す。被写体と空気の境界に到達する陽子線束を考えると、被写体側の陽子線は被写体において多重クーロン散乱によって角度をもってシンチレータへ向かうが、一方空気側の陽子線は平行のままである。被写体なしの陽子線ビーム強度分布を元に算出するアルゴリズムを用いているので、

表 3.3 4 種類の物質の 70-MeV BB-pCT 画像の画素値

物質	WELF (計算値)	WELF (pCT 画像)	計算値との相対誤差
空気	0	0.020	-
エタノール	0.819	0.804	1.8%
水	1.000	0.933	6.7%
リン酸水素ナトリウム	1.294	1.221	5.6%

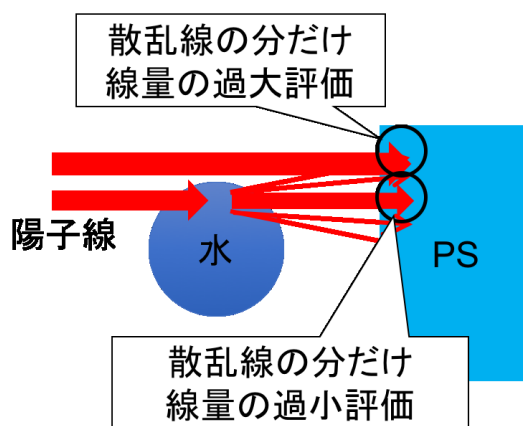


図 3.11 多重クーロン散乱による画像劣化

被写体側の陽子の数が散乱線分だけ減ることになり、空気側は増えることになる。つまり線量で考えると被写体側では過小評価、空気側では過大評価されることになる。光量としても被写体側で過小評価、空気側で過大評価となるが、式 (2.20) より計算される相対光量は大小関係が逆転する。そして、式 (3.3) より計算される相対光量からレンジへの変換は単調増加関数であるため、WEL 分布を示す pRG 画像は被写体側で過大評価、空気側で過小評価となる。再構成を行った pCT 画像でもその影響は同様であり、エッジが過剰に立つという結果になる。これを踏まえて、被写体においてある角度をもって散乱する陽子による影響を最小限にするために被写体とシンチレータの距離をできるだけ短くする必要があることがわかった。本実験における検出システムは被写体シンチレータ間の距離が最小になるよう最適化してある。

画素値の分解能に関して、水で最大 6.7% の誤差となっており、必要な pCT 画像の精度には足りていない。

考えられる画像劣化の要因を以下にまとめる。

1. 被写体における陽子の側方散乱
2. シンチレータ内の陽子の側方散乱
3. ビームが円錐状の広がりがあるにも関わらずビーム方向を平行と仮定してシンチレータ内の光量のビーム方向積算値を取得していること
4. カメラの画角があるにも関わらずビーム方向を平行と仮定してシンチレータ内の光量のビーム方向積算値を取得していること
5. ビーム強度補正の精度
6. シンチレータ内での光の散乱
7. 光量レンジ変換テーブルの位置依存性
8. 光量レンジ変換テーブル作成時のポリエチレン板の WELF や厚さの精度

1 については前述のように既にシンチレータと被写体の距離をできるだけ短くすることでその影響を抑えている。2-7 については次章で詳しく検討する。8 について、ポリエチレンは水を吸収するという性質があるため、経時的にその厚さは 1% 以上の変化があり、WELF も変化する可能性がある。本研究では採用しなかったが、ポリエチレンの経時変化が存在したとしてもポリエチレン板を用いた測定した光量レンジ変換テーブルは相対値として信頼できるため、得られた pCT 画像の WEL 値を水の WEL 値で規格化する手法を取ることが有効である。

特に 3,4 に着目すると、シンチレータ内の陽子の飛程が長ければ長いほどその画像劣化が大きくなり、200-MeV BB-pCT 画像取得の際には現状では cm オーダーの画像劣化が生じることと見積もられ（次章で定量的に評価した）、200-MeV 陽子線で pCT 画像を得るためには改善が不可欠であった。これを踏まえてシンチレータ内の陽子の飛程を短くすることは画像の精度を大きく向上させることができるので、シンチレータとして密度の高いシンチレータを用いることが有効であると言える。

## 第 4 章

# BGO シンチレータを用いた Broad-Beam pCT 画像取得実験

本研究では PS を当初より用いていたが、その後 BGO シンチレータに変更した。本章では、BGO シンチレータへの変更についての検討と BGO シンチレータを用いた検出システムによる 70-MeV と 190-MeV pCT 画像取得実験の結果と考察について述べる。本章における 70-MeV BB-pCT 画像取得に関する内容は、既に発表された原著論文 [48] の内容を含んでいる。

### 4.1 BGO シンチレータの検討

#### 4.1.1 BGO シンチレータの性質

シンチレータを選択する際の最も重要なポイントはその密度が高いことである。200-MeV pCT 画像取得を考えた時に、次項で述べるようにビームの広がりとカメラの画角を平行と仮定していることによる誤差が非常に大きい。そのためシンチレータ内の陽子線の飛程を短くすることによりその誤差を小さくすることを考えた。また本検出システムの特徴として大型のシンチレータを用いる点があり、大型のものを作製可能である BGO シンチレータを選んだ。

PS と BGO シンチレータについてのパラメータを表 4.1 に示す。化学的には BGO シンチレータは無機シンチレータであり、2.2.3 項で述べたように有機シンチレータである PS と発光機構が少し異なる。密度についてはシンチレータ選択の際の重要項目であり、BGO

表 4.1 BGO シンチレータと PS の比較

項目	BGO シンチレータ	PS (EJ-200, Eljen)
化学組成	$\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$	Polyvinyl toluene ベース
密度	$7.13 \text{ g/cm}^3$	$1.023 \text{ g/cm}^3$
陽子線飛程 (陽子線のエネルギー)	約 10 mm (70 MeV) 約 62 mm (200 MeV)	約 41 mm (70 MeV) 約 260 mm (200 MeV)
屈折率	2.15	1.58
減衰時間	300 ns	2.1 ns
発光効率 (ガンマ線)	8000 photons/MeV	10000 photons/MeV
最大発光波長	480 nm	425 nm
価格 (200-MeV pCT 用)	140 万円 ( $100 \times 100 \times 70\text{mm}^3$ )	数万円 ( $150 \times 150 \times 350\text{mm}^3$ )

は PS の約 7 倍重い。それに対応して BGO 中での陽子線の飛程は PS に比べて約 4 分の 1 となっている。加えて、屈折率は BGO の方が PS に比べて大きい。BGO におけるシンチレーション光の減衰時間は 300 ns と PS に比べると長い、本画像取得システムでの時間スケールを考えると十分な早さである。ガンマ線の発光効率は同程度であるが、本研究では陽子線による発光を捉えるので実際の発光量の違いは  $\alpha/\beta$  比も考慮する必要があり、BGO の発光量は PS に比べて半分程度になる。また BGO の  $\alpha/\beta$  比が小さいことは陽子線と比較してガンマ線に対する感度が高いことを意味するので、本検出システムではノイズとなるガンマ線への注意がより必要となる。発光波長についてはともに青色であるため、本研究で用いた CCD カメラの波長感度に対して有効であり、BGO シンチレータの方がより効率が良いことが期待できる。シンチレータの価格に関しては、BGO は大容量のものが作成可能であるとはいえ、PS に比べて大変高価である。

#### 4.1.2 ビームの広がりとカメラの画角について

密度の高い BGO を選ぶ根拠として、ビームの広がりとカメラの画角を平行と仮定していることによる誤差がシンチレータ中での陽子の飛程が大きいほど顕著に表れることを挙げた。その誤差を 70-MeV と 200-MeV の 2 つのエネルギーの陽子線、そして PS と BGO シンチレータの 2 つの種類のシンチレータを使用した場合について、定量的に検討した。

ビームの広がりによる画像劣化の定量評価を図 4.1 のように考えた。放射線医学総合研究

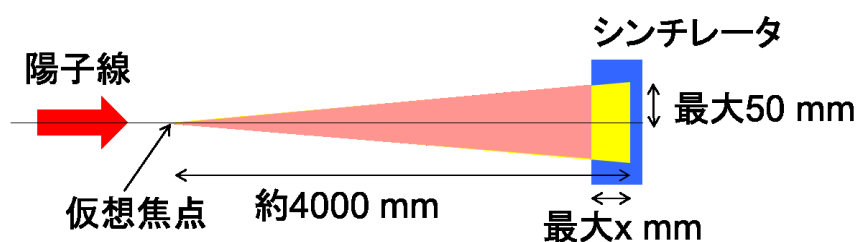


図 4.1 ビームの広がりによる画像劣化

所のサイクロトロン棟の C8 コースを想定して、陽子線のビーム構成機器において仮想焦点をシンチレータより 4 m 上流として、その点よりビームが広がると考えた。シンチレータにおいて中心より 50 mm の広がりがある領域の照射野を考え、中心より 50 mm の位置においてシンチレータ内の陽子線飛程  $x$  mm に対して側方に平行からどのくらいのずれが生じるのかを計算した。同様にカメラの画角による画像劣化の定量評価を図 4.2 のように考えた。本検出システムではカメラからシンチレータまでの距離が約 1500 mm であり、ビームの広がりの場合と同様にシンチレータにおいて中心から 50 mm の位置でのカメラの視線の平行からのずれを計算した。ここで、光について考える場合、屈折率の影響によりシンチレータに入射した時に向きが変わることを考慮する必要があった。

その計算結果を表 4.2 に示す。PS を用いた場合、200-MeV 陽子線では 2 つの画像劣化要因の 3.25 mm や 6 mm という値はとても無視できない値であるが、BGO の場合それぞれ 1 mm 程度以下に収まっている。このことより BGO シンチレータの選択はとても有効であると言える。また、ここで計算して得た値は陽子線飛程を 0 から最大飛程までの全て使い、照射野の端を考えたという最悪なケースであり、実際はこれより画像劣化は小さいと言える。70-MeV 陽子線の場合を見ると 2 つのシンチレータに対する画像劣化はともに 1 mm 以下であり、この影響はとても小さいと言え、70-MeV pCT 画像のみでは PS と BGO の 2 つのシンチレータには顕著な違いは見られないと考えられる。

### 4.1.3 シンチレータ内の側方散乱

先に述べたようにシンチレータ内での陽子の側方散乱、言い換えるとシンチレータ内でのペンシルビームのぼけは空間分解能を悪化させる 1 つの要因になる。BGO は原子番号  $Z$  が高く密度が高いため散乱の頻度が多い上に側方散乱の角度が大きいが、陽子の阻止能が大き

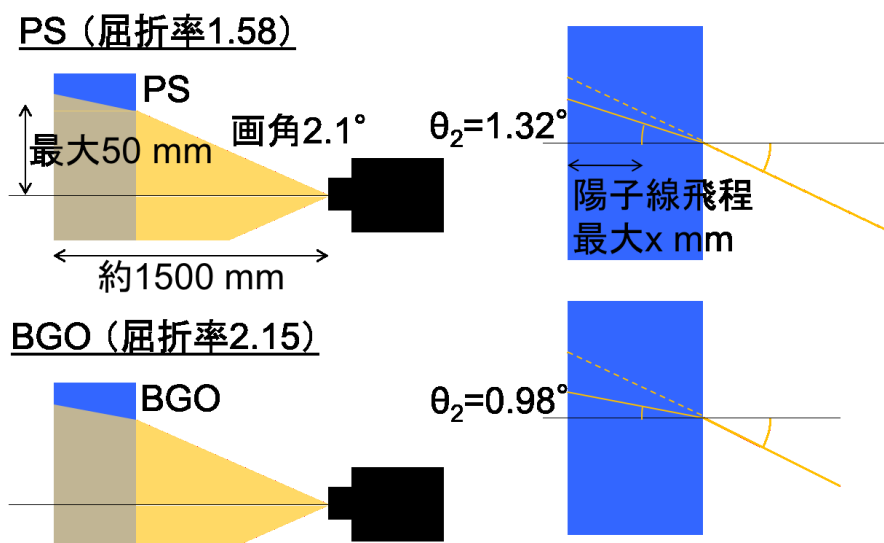


図 4.2 カメラの画角による画像劣化

表 4.2 ビームの広がりカメラの画角による画像劣化の定量評価

条件			空間分解能の劣化	
陽子線エネルギー	シンチレータ	陽子の飛程	ビームの広がり	カメラの画角
70-MeV	PS	41 mm	0.51 mm	0.94 mm
200-MeV	PS	260 mm	3.25 mm	6.00 mm
70-MeV	BGO	10 mm	0.13 mm	0.17 mm
200-MeV	BGO	62 mm	0.78 mm	1.03 mm

いため側方への飛程も小さい。本画像取得システムではシンチレータ内の発光をビーム方向で積分するという手法を取っていることもあり、CCD カメラで得られる最終的なデータとしてのシンチレータ内の陽子線の側方散乱量の評価を行った。

Particle and Heavy Ion Transport code System (PHITS) を用いたシミュレーションにより、その散乱量を計算した [49]。PHITS は日本で開発されたモンテカルロシミュレーションコードであり、物質中での放射線の挙動を核反応モデルや核データを用いることで模擬している。十分大きなシンチレータに対して径が 0 である陽子線ビームを打ち込んだ。シンチレータは PS と BGO、エネルギーは 70 MeV と 200 MeV とした。シンチレータ内での線量のビーム方向積分値を一次元データとして得た (図 4.3)。70 MeV と 200 MeV の

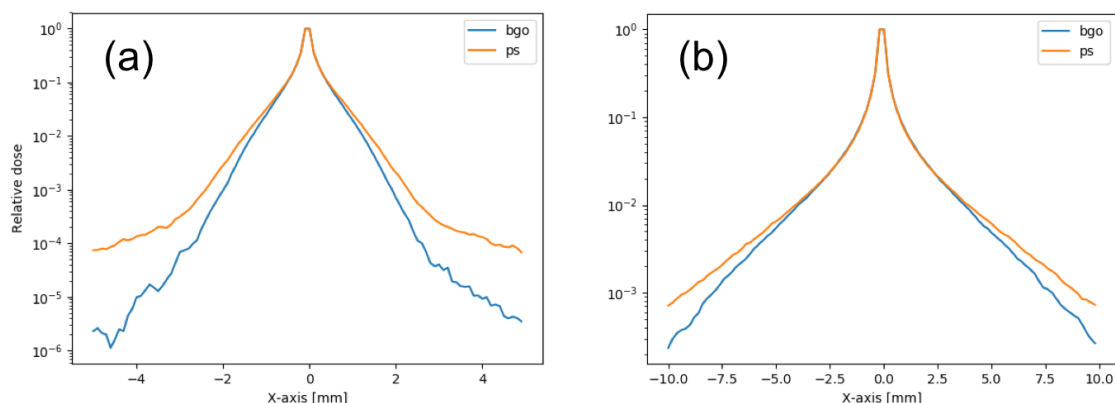


図 4.3 PHITS を用いたシンチレータ内の側方散乱シミュレーション。(a) 70-MeV 陽子線の場合、(b) 200-MeV 陽子線の場合。

2つのエネルギーの陽子線でともにPSに比べてBGOの側方散乱量が少ないという結果であった。シンチレータ内の側方散乱量という点においてBGOは有用であると言える。

#### 4.1.4 BGOの放射化

表 4.1 に示したように、PSは水素、炭素、酸素の低い原子番号の元素のみで構成されているのに対し、BGOはビスマスやゲルマニウムといった高い原子番号の元素が含まれている。本検出システムでは陽子線による核反応によってシンチレータの放射化が起こる。PSを構成するような低い原子番号の元素については高エネルギー陽子によって生成される放射性同位体の半減期は短く、せいぜい20分である。一方、ビスマスなどの高い原子番号の元素が放射化した場合、長い半減期の放射性同位体が生成する。そのためBGOは放射化に注意が必要である。

核反応により生成される元素が複雑であり、その放射能の時間変化を見るために、PHITSを用いて十分大きいBGOに200-MeV陽子線を打ち込んだ場合の放射能の経時変化を得た(図 4.4)。絶対的な線量への変換は難しいため相対的な変化を追った。照射量に依存するがもし照射直後に放射化が問題となった場合、1ヶ月のオーダーのスパンで放射能が持続することがわかった。放射化の影響が長続きすることはBGOを用いるデメリットの1つである。実際の臨床利用を考えると、放射化したBGOからの放射線による線量は無視できる程度であることから、検出システムを放射線管理区域から持ち出すことがない限り問題にはならないと考えられる。



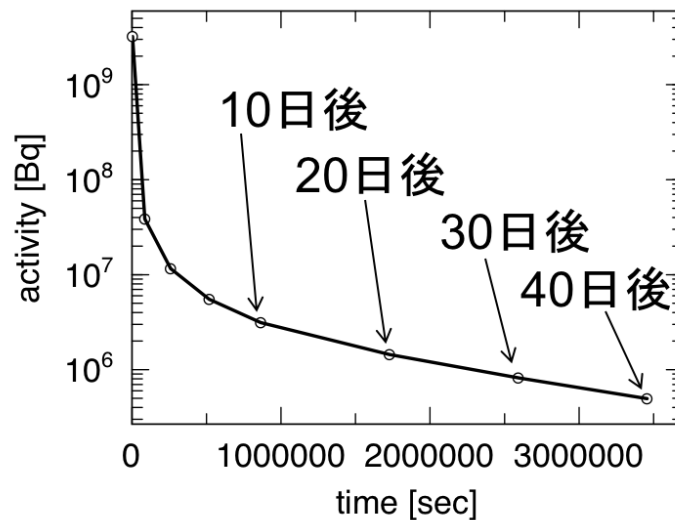


図 4.4 放射化した BGO の放射能の時間変化

## 4.2 70-MeV BB-pCT 画像取得実験

### 4.2.1 実験の方法

BGO シンチレータを用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システムの模式図を図 4.6 に示す。本実験は放射線医学総合研究所のサイクロトロン棟で行った。第 3 章での 70-MeV BB-pCT 実験との違いはシンチレータとして BGO を用いたことと焦点距離の長いレンズを用いたことである。

本実験では前節での検討を踏まえてシンチレータとして BGO を用いた。70-MeV 陽子線がすべてシンチレータ内で停止するように BGO シンチレータの厚さを 1.2 cm と設計した。

カメラは同じ Bitran 社の BU-51LN を使い、レンズについてはより焦点距離の長い Kowa 社の LM35JC1MS を用いた。焦点距離を 16 mm から 35 mm にすることでピクセル長さと有効視野を小さくし、カメラの視野内を有効利用することと高空間分解能での撮影を可能にした。本実験におけるピクセル長さは 0.255 mm であった。カメラの露光時間と撮影周期は 0.245 秒と 0.250 秒に設定するなど測定的时间構造を第 3 章の BB-pCT 実験と同じにした (図 3.4)。

画像処理としては、まず基礎的な処理として CCD カメラの光量画像に対して Gaussian filter と Median filter を用いた。前者は振動のようなノイズの低減を、後者は CCD 素子に

想定外の放射線が入射した場合などに生じる 1 点または複数点が高い画素値となるノイズの除去を目的とした。さらに本検出システムに対して考案した画像処理として、ビーム強度変化補正に加えてシンチレータ内での散乱光補正を行った。本検出システムでは 1 つの大きなシンチレータ内での発光分布に対して空間分解能をもって CCD カメラで測定するが、この時にシンチレータ内でランダムに散乱する光が存在する。その散乱光によってシンチレータ内の光量は一様にベースアップされていると仮定した補正処理を確立した。撮影した CCD カメラ画像から陽子線ビームの照射野外でかつシンチレータ内の領域を抽出し、その平均ピクセル値 ( $I_{\text{sca}}$ ) をベースアップ成分とした。これより前章で述べたビーム強度変化補正も考慮すると補正光量  $I_{\text{cor}}$  は、

$$I_{\text{cor}} = \frac{I_{\text{raw}} - I_{\text{sca}}}{I_{\text{beam}} - I_{\text{sca}}} \quad (4.1)$$

となる。

光量レンジ変換テーブルの作成は第 3 章の BB-pCT 実験と同様に行った。構築した検出システムについて、被写体の位置に様々な厚さのポリエチレン ( $8 \text{ cm} \times 8 \text{ cm} \times t$ ,  $t = 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 \text{ mm}$ ) を置き、それぞれ光量画像を得た。カメラの設定は pCT 画像撮影時と同じであり、露光時間が 0.245 秒、撮影周期が 0.250 秒であり、40 枚の光量画像より平均光量画像を得て、同様の手法で光量レンジ変換テーブルを得た。さらに光量レンジ変換テーブル作成時に撮影する様々な厚さのポリエチレンの光量画像を活用して実際の WEL と実験的に得られる pRG 画像の比較を行い、光量レンジ変換テーブルで得られる WEL の精度と位置依存性について評価を行った。ポリエチレンの厚さは WEL で算出し、ポリエチレンの WELF は 1.020 を用いた。

Shepp-Logan filter を用いた FBP 法によって画像再構成は行われ、パラメータを表 4.3 に示す。

本実験では初めに基礎的な検討として、陽子線ビーム以外のシンチレータに入射する放射線による影響を評価するために、BGO シンチレータ直前に厚さ 5 cm のポリエチレンをおいて、CCD カメラの光量画像を得た。5 cm のポリエチレンによって陽子線は全て止められるため、pCT 画像撮影の状況下での陽子線以外の放射線の影響を検討できる。BGO シンチレータ中央の  $6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$  の領域の平均ピクセル値を得て、陽子線以外の放射線による影響を評価した。

また、画像処理過程におけるシンチレータ内散乱光補正とビーム強度変化補正の評価を

行った。評価にはシンチレータ内散乱光補正により得られる相対的なビーム強度

$$I_{\text{beam\_cor}} = I_{\text{beam}} - I_{\text{sca}} \quad (4.2)$$

を用いた。光量レンジ変換テーブルの作成の際に撮影される様々な厚さのポリエチレンを被写体とした CCD カメラ画像について  $I_{\text{beam\_cor}}$  を得て、陽子線ビーム軸上に設置された平行平板電離箱を用いたビームモニターの値を真の相対ビーム強度として  $I_{\text{beam\_cor}}$  の評価を行った。

次に、円柱アクリル容器（図 3.6）に封入された水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) 水溶液、空気、空間分解能測定用ファントム（図 4.7、直径 32 mm のアクリル円柱に直径 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4 mm の穴がそれぞれ 3 つずつ空けられている）、プラスチックの複雑形状ファントム（図 4.8、大きさ 20 mm 程度）、生体物質サンプル（図 4.9、直径 2-3 cm の食用鶏肉）を被写体として pCT 画像の取得を行い、得られた pCT 画像の評価を行った。

また Modulation Transfer Function (MTF) 用ファントム (line pair: 1, 2, 3, 4, 5 lp/cm、図 4.10) を被写体として pCT 画像を得た。MTF 用ファントムは 20 mm 径、高さ 10 mm のアクリル円柱に様々な間隔で長方形の孔を空けて作成した。たとえば 2 lp/cm は 1 cm に 2 つの line pair という意味なので、長方形の孔の幅と間隔はそれぞれ 2.5 mm となる。理論的なアクリル (WELF: 1.16) と空気 (WELF: 0.00) の画素値の差 (1.16) を 100% とし、得られた 5 つの pCT 画像の line pair 部分でのアクリルと空気の差を空間周波数 (line pair) に対してプロットし、線形補間をすることで MTF を得た。一般的に MTF が 10% となる周波数 ( $MTF_{10\%}$ ) を基準とすることを踏まえて、 $MTF_{10\%}$  を算出した。

複雑形状ファントムと生体物質サンプルに関しては比較のために xCT 画像を撮影した。使用した装置は Toshiba 社の Aquilion ONE であり、撮影に関するパラメータを表 4.4 に示す。

#### 4.2.2 結果

5 cm のポリエチレンによって陽子線ビームが止められた状況での CCD カメラ画像について、シンチレータ中央の領域 (6 cm × 6 cm) の平均画素値は (CCD カメラのバックグラウンドを引いた後で) -3 であった。

様々な厚さのポリエチレンを被写体とした CCD カメラ画像について、図 4.11 に散乱光

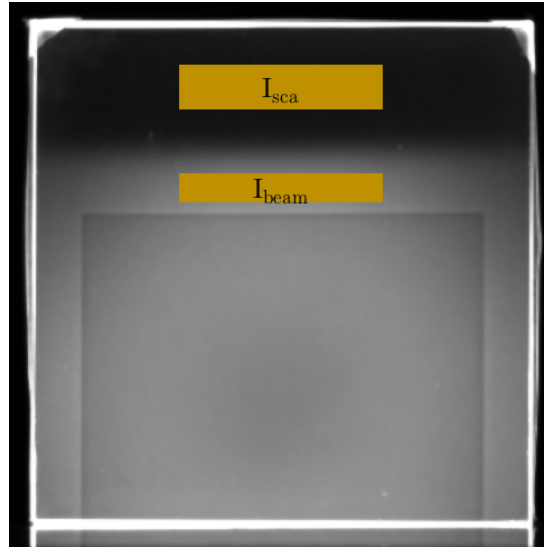


図 4.5 光量レンジ変換テーブル作成用 PE 板を被写体とした CCD カメラ画像と画像中の補正処理用抽出領域

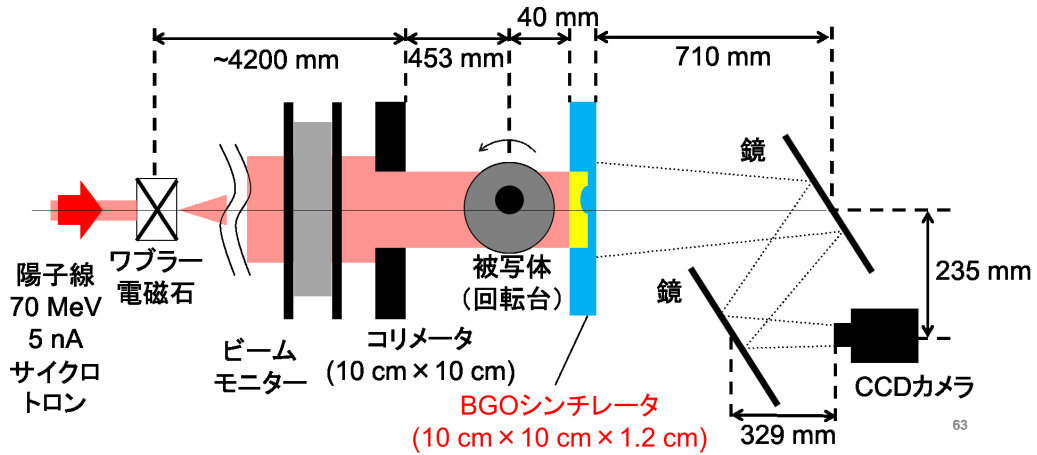


図 4.6 BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得システム

補正なしの相対ビーム強度を表す光量 ( $I_{\text{beam}}$ )、散乱光補正を含む相対ビーム強度を表す光量 ( $I_{\text{beam.cor}}$ )、ビームモニター値をプロットした。図中の Measurement Number 0-8 はポリエチレンの厚さ 0, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 30 mm に対応する。ビームモニター値に対して ( $I_{\text{beam}}$  は最大 6.4% の誤差、 $I_{\text{beam.cor}}$  は最大 0.75% の誤差であった。ポリエチレンの厚さが大きくなればなるほど  $I_{\text{beam}}$  とビームモニター値の誤差が大きくなった。

本実験より得られた光量レンジ変換テーブルを図 4.12 に示す。図中の近似曲線は、

$$R_{\text{dif}}(I_r) = 29.99(\exp[0.5516I_r] - \exp[-1.643I_r]) \quad (4.3)$$

表 4.3 画像再構成に関するパラメータ (BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像)

項目	値
ピクセル長さ	0.255 mm
投影データのピクセル数	312
投影数	425
正味のデータ測定時間	106 秒
再構成画像のピクセル数	312 × 312
スライス厚	3 枚 = 0.765 mm

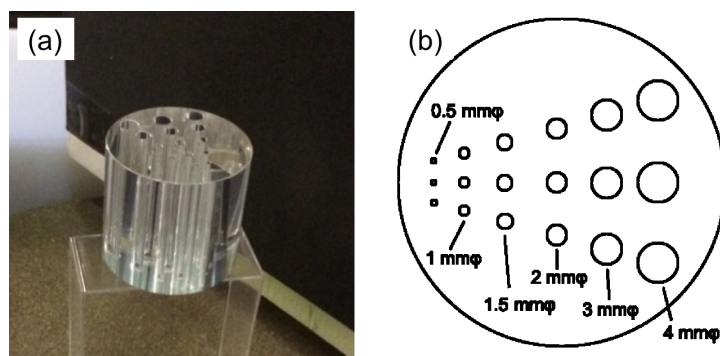


図 4.7 空間分解能測定用サンプルの (a) 写真と (b) 設計図

表 4.4 xCT 画像撮影に関するパラメータ

項目	値
管電圧	120 kV
管電流	50 mA
露光時間	1.5 秒
Field of View (FOV)	320 mm × 320 mm
ピクセルサイズ	0.625 mm × 0.625 mm
スライス厚	0.5 mm

となり、これを光量レンジ変換テーブルとした。

光量レンジ変換テーブルのエラー評価として、様々な厚さのポリエチレンの pRG 画像からポリエチレンの厚さの WEL を引いた画像を図 4.13 に示す。その差分画像中でポリエチレン板の中央部分の領域 (30.6 mm × 30.6 mm) について、平均値と標準偏差を表 4.5 に示す。その平均値の絶対値の最大は 0.270 mm であり、標準偏差の最大は 0.123 mm で

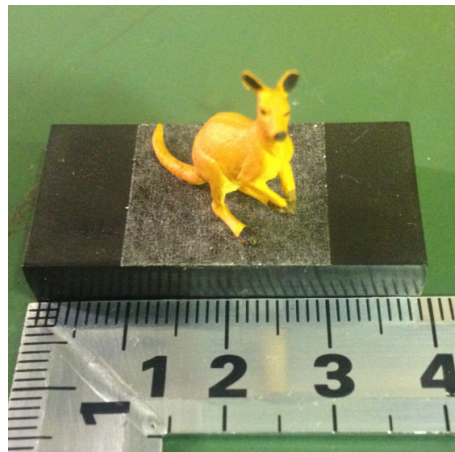


図 4.8 プラスチックの複雑形状ファントム（約 2 cm のカンガルー）



図 4.9 生体物質サンプル（直径 2-3 cm の食用鶏肉）

あった。

円柱アクリル容器に封入された水について、pRG 画像を図 4.14 に、pCT 画像を図 4.15 に示す。pRG 画像中の赤線部分のプロファイルにおいて境界部分でエッジが強調されるエラーがあり、pCT 画像にも影響して過剰なエッジが確認できた。

水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム水溶液、空気の 4 種の物質の一次元 pRG データを図 4.16 に示す。一次元 pRG データの被写体中央部分（20 pixel）について WELF の計算値を基準として誤差を算出すると、空気では -0.34 mm、エタノールで -0.10 mm、水で 0.02 mm、リン酸水素ニカリウム水溶液で 0.43 mm であった。さらに 4 種の物質の pCT 画像を図 4.17 に、pCT 画像中の被写体中心を通るプロファイルを図 4.18 に示す。pCT 画像から得られた WELF としてそれぞれの物質に対して被写体中央の直径 20 pixel の円内における平均画素値を、また WELF の計算値と比較して計算した相対誤差を表 4.6

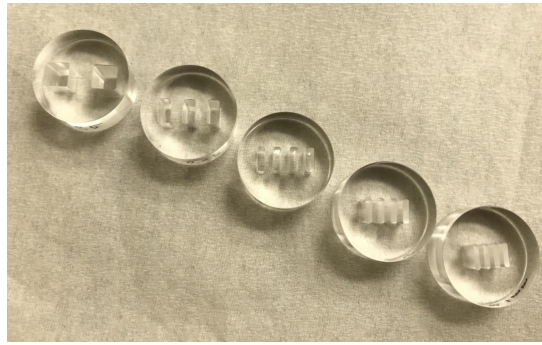


図 4.10 MTF 用ファントム (左から 1,2,3,4,5 lp/cm)

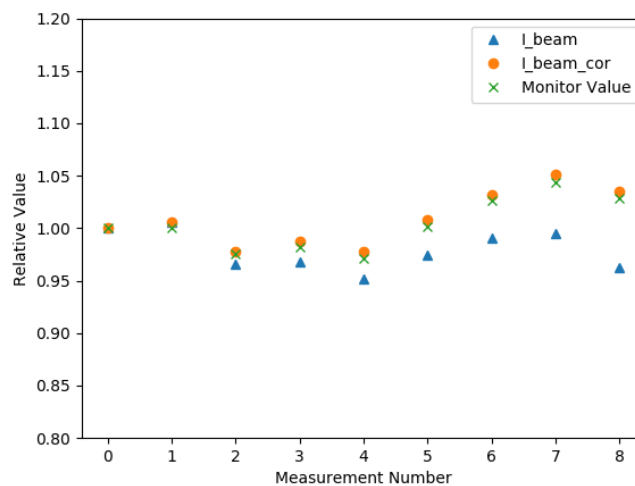


図 4.11 散乱光補正とビーム強度変化補正の評価結果

に示す。

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像を図 4.19 に示す。理論的なアクリル (WELF: 1.16) と空気 (WELF: 0.00) の画素値の差 (1.16) を 100% として、その 10% の画素値の差があることを穴の認識の基準としたときに、1.5 mm 径の穴まで確認できた。

MTF 用ファントムの pCT 画像を図 4.20 に、ファントム中心部分のプロファイルを図 4.21 に示す。この画像より得られた  $MTF_{10\%}$  は 4.66 lp/cm であった。これは孔の幅に換算すると  $\frac{1}{MTF_{10\%} \times 2} = 1.07 \text{ mm}$  であった

複雑形状ファントムの pCT 画像を図 4.23(a) に示す。カンガルーの”手”や”耳”といった約 1 mm の構造が明確に画像化できた。また治療計画用 X 線 CT 装置によって撮影された xCT 画像 (図 4.23(b)) と比較しても同等の画像分解能であった。

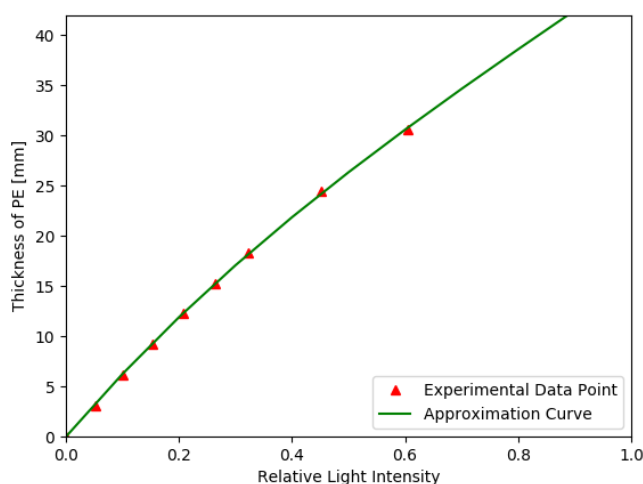


図 4.12 光量レンジ変換テーブル (BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像)

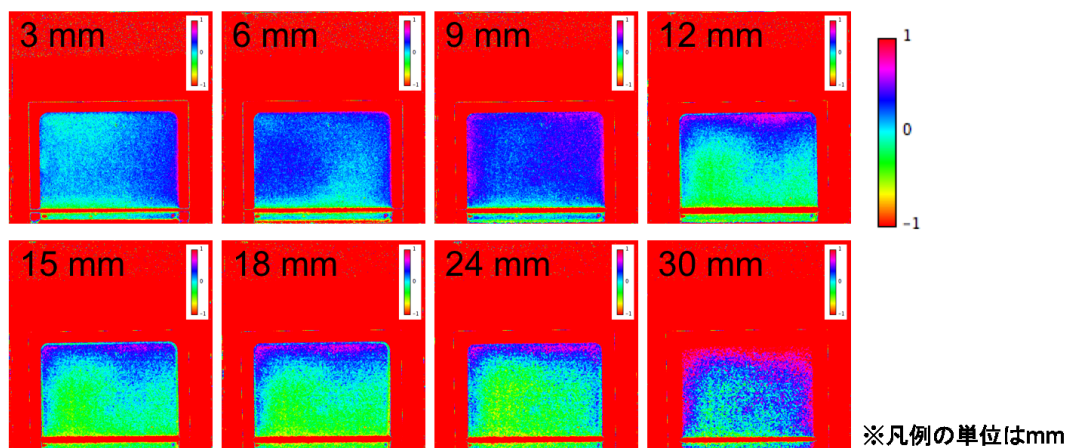


図 4.13 様々な厚さのポリエチレンの 70-MeV BB-pRG 画像とポリエチレンの厚さの WEL の差分画像

生体物質サンプルの pCT 画像と xCT 画像を図 4.24 に示す。得られた pCT 画像について骨の中の空洞が画像化できた。しかし xCT 画像中に見える骨の中の糸状の構造は確認できなかった。また pCT 画像では輪郭が強調されたように画像化された。

### 4.2.3 考察

陽子線ビーム以外のシンチレータに入射する放射線の影響の評価について、pRG 画像や pCT 画像撮影時には CCD カメラの画素値が少なくとも 1000 以上であることを踏まえると、陽子線ビーム以外の放射線の影響は全くないことがわかった。また、6 cm × 6 cm の領域でバックグラウンド画像の標準偏差が 16 であったので、CCD カメラのノイズより影響



表 4.5 図 4.13 の画像中におけるポリエチレン中央部分の平均値と標準偏差

板の厚さ [mm]	差分画像の平均値 [mm]	標準偏差 [mm]
3	0.254	0.097
6	0.147	0.111
9	0.156	0.109
12	0.060	0.101
15	-0.085	0.128
18	-0.196	0.132
24	-0.270	0.109
30	0.153	0.100

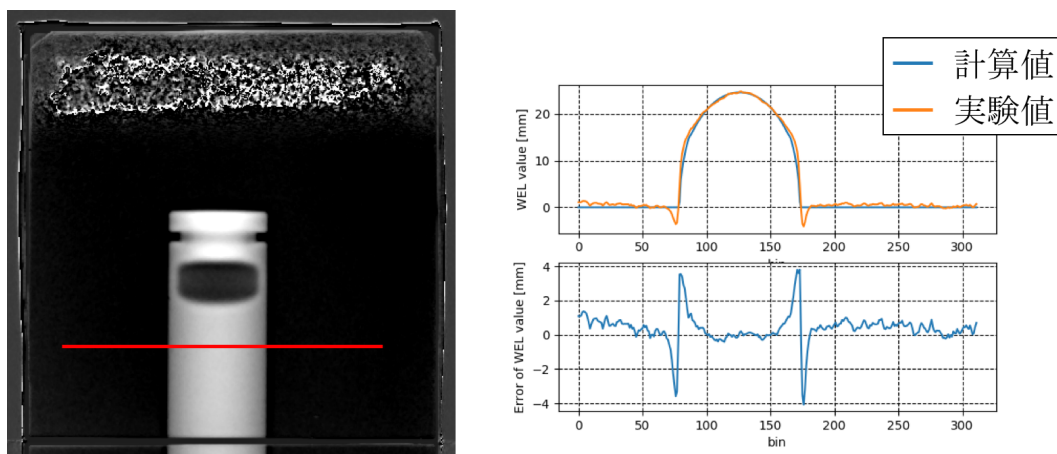


図 4.14 円柱アクリル容器に封入した水の 70-MeV BB-pRG 画像

が十分小さいと言える。また、ノイズの要因と成りうる放射線はビームラインの構成物において生じる即発ガンマ線が主であり、ビーム強度が強ければ強いほどそのノイズは大きくなると考えられ、もし今後ビーム強度を下げて測定する際にはそのノイズは小さくなると予想できる。

画像処理の評価結果として、シンチレータ内散乱光補正を考慮した相対ビーム強度を表す光量がビームモニター値と 0.75% 以内で一致したことはシンチレータ散乱光補正とビーム強度変化補正が十分機能していることを示している。また、ポリエチレンが厚くなるに従って散乱光補正なしの相対ビーム強度を表す光量のエラーが増加していることは、シンチレータ内の散乱光の影響が被写体なしの状況から大きく変化した際に大きく出ることを表している。本研究のアルゴリズムでは被写体なしの光量画像をベースとして用いているため、シン

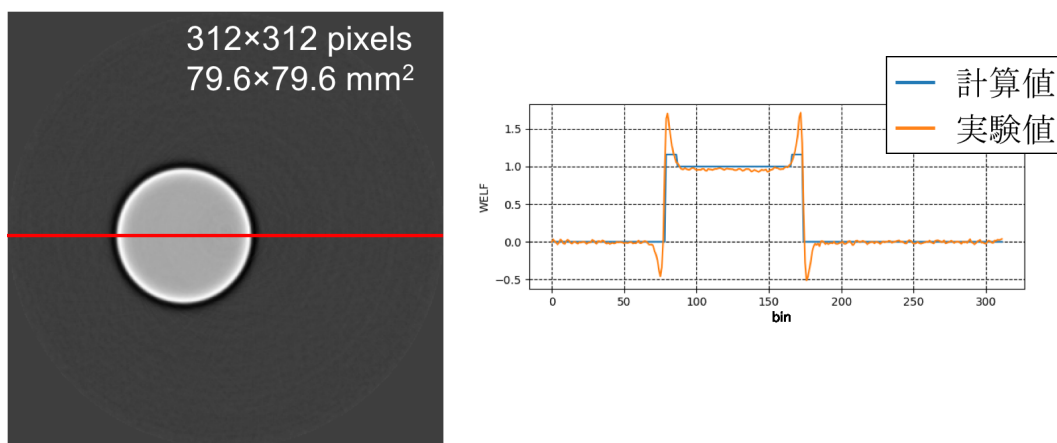


図 4.15 円柱アクリル容器に封入した水の 70-MeV BB-pCT 画像

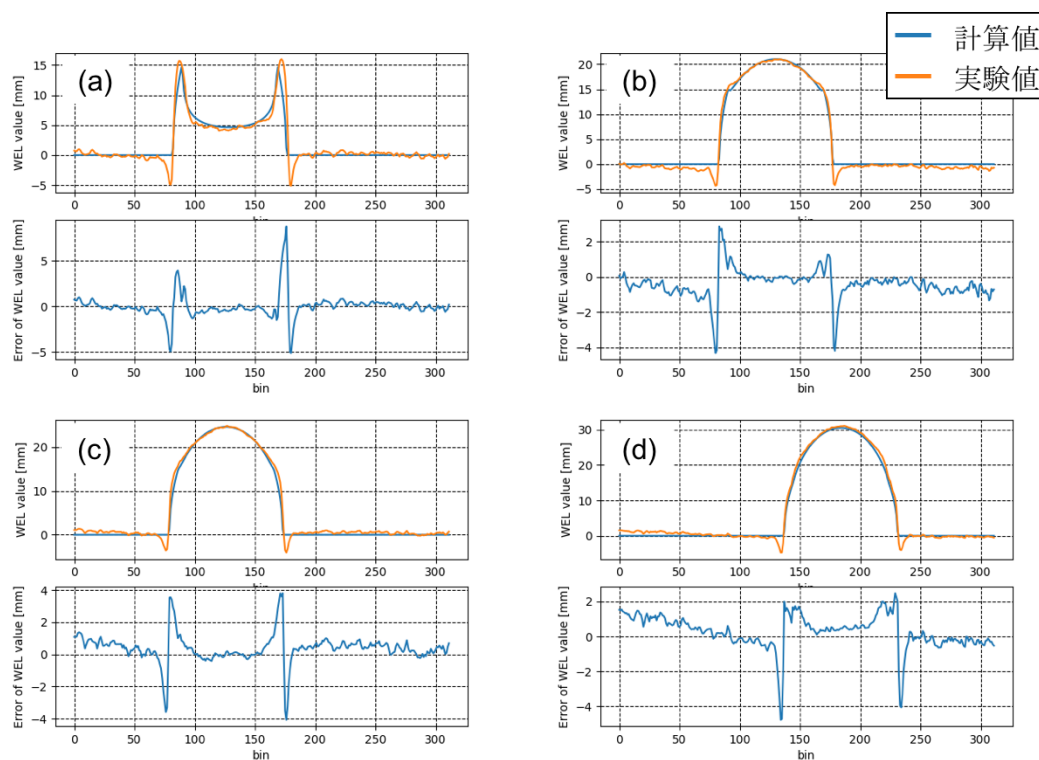


図 4.16 4 種の物質の一次元 70-MeV BB-pRG データと計算値に対するエラー。(a) 空気、(b) 99.5% エタノール、(c) 水、(d) 40% リン酸水素ナトリウム水溶液。

チレータ内の散乱光の量が変わったときに影響が出ている。

光量レンジ変換テーブルの評価結果について、光量レンジ変換テーブルを用いることによって生じる WEL 値算出誤差が最大でも 0.270 mm であることを表している。また標準偏差は光量レンジ変換テーブルの位置依存性を示しており、最大で 0.123 mm であった。これらの結果より現状のアルゴリズムで光量レンジ変換テーブルは十分高い精度で機能してい

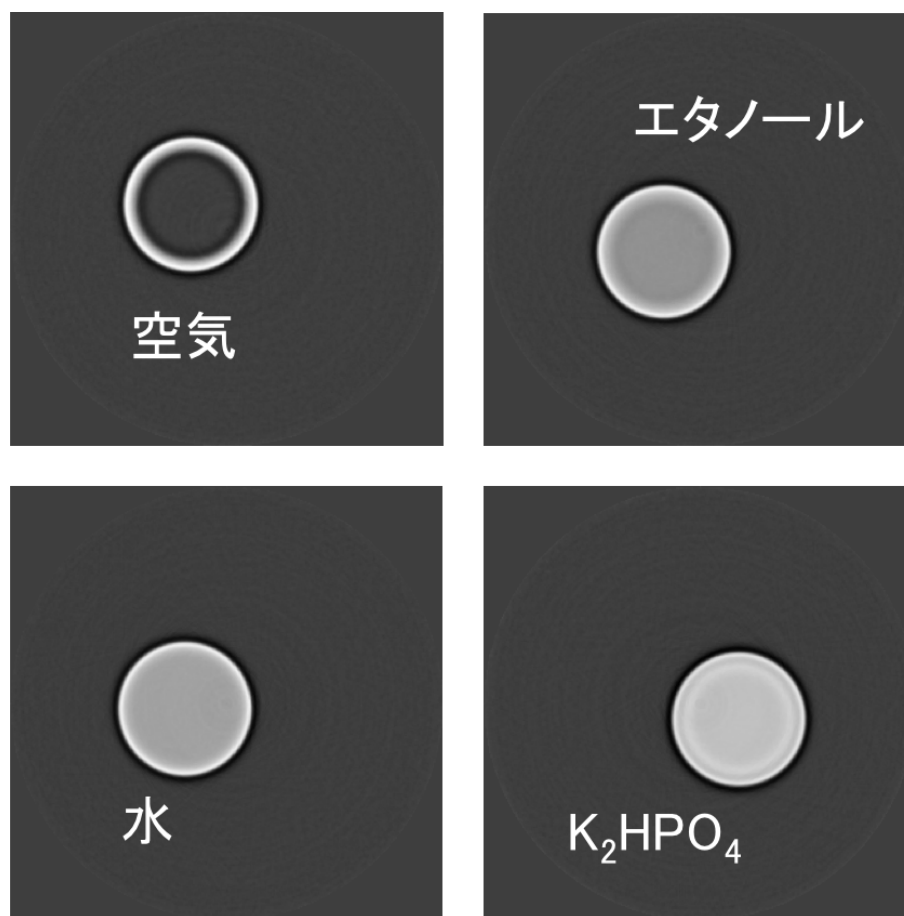


図 4.17 4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像

表 4.6 4 種類の物質の 70-MeV BB-pCT 画像の画素値

物質	WELF (計算値)	WELF (pCT 画像)	計算値との相対誤差
空気	0	-0.005	-
エタノール	0.819	0.814	0.7%
水	1.000	0.969	3.1%
リン酸水素ニカリウム	1.294	1.276	1.4%

と言える。

水サンプルの pRG 画像について、BGO を用いた検出システムでも PS の場合と類似の特徴を持つ画像が実験的に得られた。被写体と空気の境界部分において、多重クーロン散乱による影響が見られた。pCT 画像についても PS の場合と同様に得られた。pRG 画像にも見られるような多重クーロン散乱による影響が被写体と空気の境界部分において見られた。

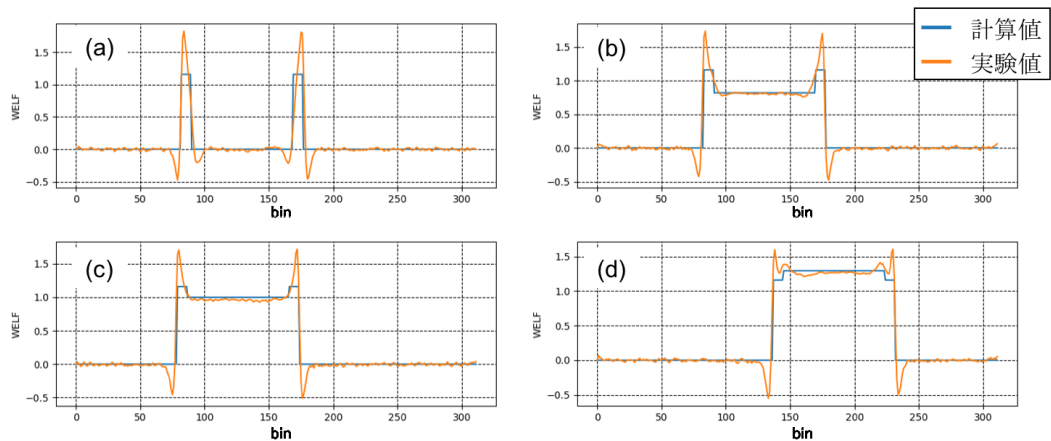


図 4.18 4 種の物質の 70-MeV BB-pCT 画像中の被写体中心を通るプロファイル。(a) 空気、(b) 99.5% エタノール、(c) 水、(d) 40% リン酸水素ナトリウム水溶液。

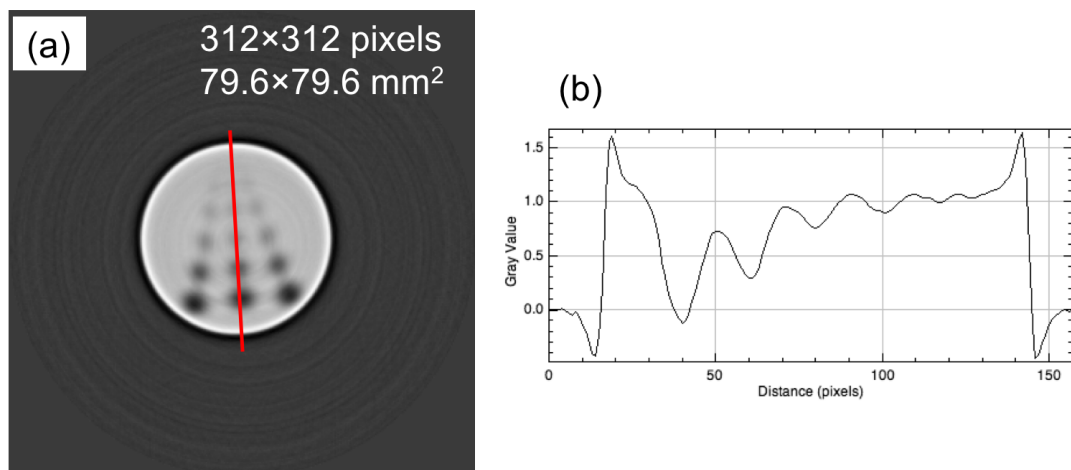


図 4.19 空間分解能測定用ファントムの (a) 70-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中赤線のプロファイル

4 種の物質を被写体とした一次元 pRG データについて、被写体中央部では最大誤差が 0.43 mm であり非常に小さかった。一方、pCT 画像のピクセル値では水で最大 3.1% もの誤差になっている。この要因として被写体と空気の境界部での多重クーロン散乱の影響で画像劣化部分のエラーの和が保存されず、それが CT 再構成で被写体全体に影響を及ぼしていると予想できる。被写体の境界部分において被写体内向きへ散乱した陽子は被写体内の飛跡が長くなり、想定よりエネルギーを落とすことで残余飛程が短くなり、結果として投影データの WEL 値としては平行を想定した場合より大きな値となる。その影響が大きく、被写体と空気の境界部分における投影データの和は想定より大きくなることで、CT 再構成時に被写体中央部分の WELF 値が小さく計算されてしまう。再構成画像の画素値は多数の投影

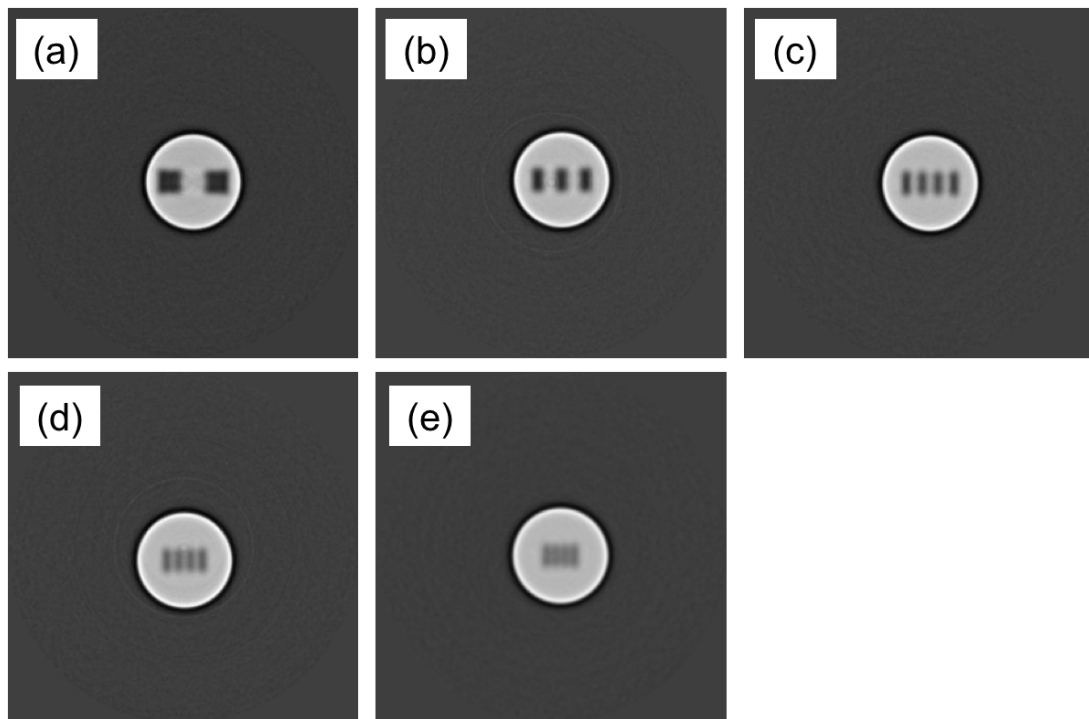


図 4.20 MTF 用ファントムの 70-MeV BB-pCT 画像。(a) から (e) は 1, 2, 3, 4, 5 lp/cm に対応する。

データの影響を受けるため定量評価は難しい。今回実験に用いたアクリル円柱容器に封入した水サンプルを想定した時に、投影データとして計算上の最大 WEL 値 24.64 mm の 3% は 0.7 mm であり、とても敏感に影響することがわかる。今後、空気と被写体の境界部分のエラーの低減や再構成の際に境界部分の誤差が存在しても正確に被写体中央の WELF 値が計算されるような手法を検討する必要がある。

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像から得られた空間分解能は 1.5 mm であり、MTF の結果から得られた空間分解能は 1.07 mm であった。この空間分解能は臨床利用に求められる空間分解能をほぼ満たしている。また、複雑形状ファントムについて、1 mm の構造を明確に表せる三次元 pCT 画像を 2 分以内で撮影できたという点で他の研究に対して優位性がある。

食用鶏肉の pCT 画像は本研究で初めての生体物質サンプルの撮影であり、生体物質であるため正しい画素値がわからないが、生体物質に対する pCT 画像としての応答を見ることができた。また、pCT 画像では xCT 画像に比べてエッジが強調され、内部構造がぼける傾向があることが確認できた。エッジの強調は pCT 画像で特有な側方散乱の影響であり、内部のぼけは一般的な X 線イメージングでも見られるような側方散乱によって情報が分布を

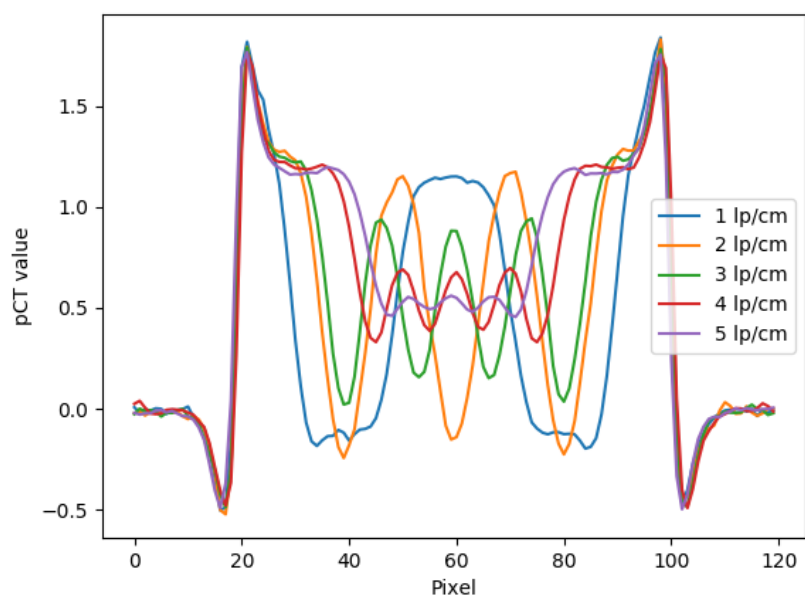


図 4.21 MTF 用ファントムの 70-MeV BB-pCT 画像におけるファントム中心部分のプロファイル

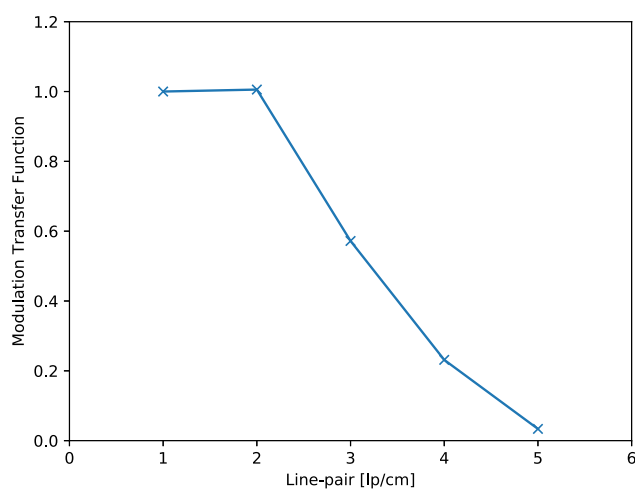


図 4.22 Modulation Transfer Function (MTF)

持って広がることに起因すると考えられる。

本実験では BGO を用いた検出システムにより PS を用いた場合と同等な pCT 画像が得られることが確認できた。また画像処理、検出システムの最適化により画素値の精度が上がった。70-MeV 陽子線はエネルギーが比較的低くシンチレータ内の飛程が小さいため、PS と BGO の 2 つのシンチレータを用いた場合の違いが表れにくく、ビームの広がりとか

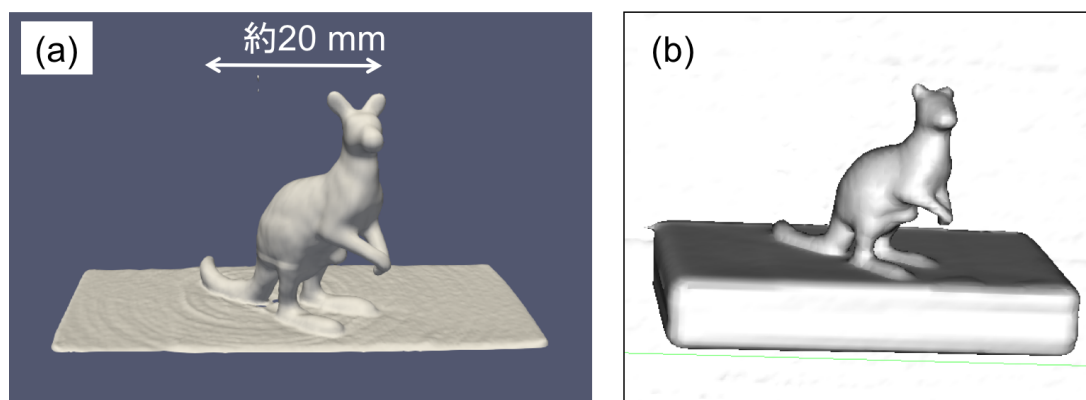


図 4.23 複雑形状ファントムの (a) 三次元 70-MeV BB-pCT 画像と (b) 三次元 xCT 画像

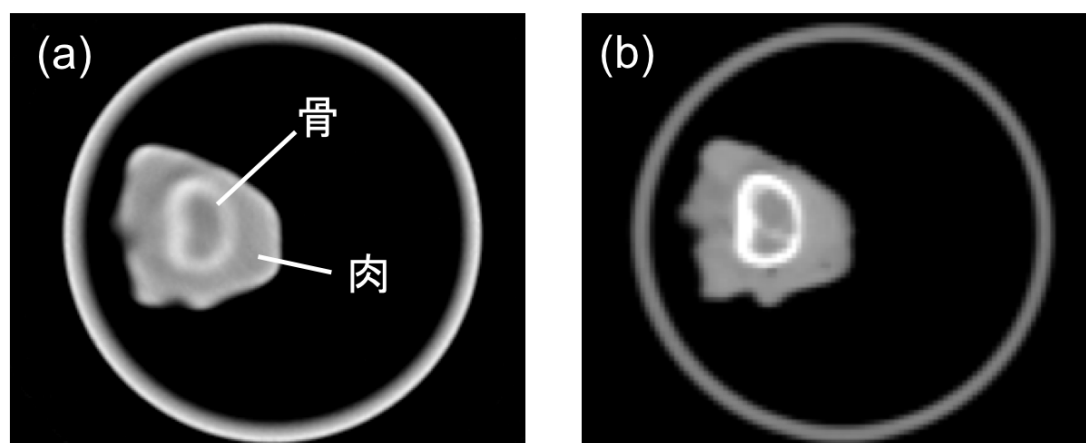


図 4.24 生体物質サンプルの (a) 70-MeV BB-pCT 画像と (b) xCT 画像

メラの画角についての検討でもあまり違いが見えないという結果だった。頭頸部用 pCT システムに求められるエネルギーである 200-MeV 陽子線を用いた pCT 画像の場合では、シンチレータを BGO に変更したメリットが活かされると予想できる。またシンチレータ内の飛程について考えると、BGO 内の 200-MeV 陽子線の飛程は PS 内の 70-MeV 陽子線の飛程と同程度であるため、PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像の結果から BGO を用いた 200-MeV BB-pCT 画像が得られることが予想できる。

### 4.3 190-MeV BB-pCT 画像取得実験

70-MeV BB-pCT 画像取得実験につづき、頭頸部の撮影が可能な高エネルギーの陽子線を用いた 190-MeV BB-pCT 画像取得実験を行った。

### 4.3.1 実験の方法

190-MeV BB-pCT 画像取得システムの模式図を図 4.25 に示す。また実験の様子を撮影した写真を図 4.26 に示す。本実験は静岡県立静岡がんセンターで行った。

シンクロトロンにより 190-MeV まで加速された陽子線ビームはワブラー法によって一様に広げられた後に、コリメータによって  $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$  の照射野を形成した。

シンチレータは引き続き BGO シンチレータを用いた。200-MeV 陽子線が全てシンチレータ内で停止されることを想定し、BGO 内の飛程が 62 mm であることから BGO の厚さは 7 cm として設計した。加工可能な体積を踏まえて、 $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 7\text{ cm}$  の BGO を作製した。

カメラは同じ Bitran 社の BU-51LN を用い、レンズについては Kowa 社の LM35JC1MS を用いた。本実験におけるピクセル長さは 0.218 mm であった。カメラとレンズは BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得実験と同じであるが、シンチレータと CCD 間の光路長が違うためピクセル長さが変わった。

測定の時間構造を図 4.27 に示す。シンクロトロンによって加速されたビームを用いたため、他の実験と測定の時間構造が大きく違う。シンクロトロンは加速と照射のスパイル構造を持ち、その周期は 1.84 秒である。加速器制御系からスパイルごとに出されるマスタートリガーを検出システムの制御に用いた。スパイルの中ではマスタートリガーを 0 秒として 0.5 秒から 0.9 秒の間に陽子線が出射される。そのスパイルごとの陽子線をすべて検出するためにマスタートリガーから 1.5 秒間カメラを露光させて、1 つの画像とした。ワブラーの周波数は 56.8 Hz、つまり 1 周 0.0176 秒であることから十分に速いとみなして、ワブラー周期を考慮しない時間構造とした。

画像処理としては BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像取得実験と同様に、基礎的な画像処理として Gaussian filter と Median filter を、本検出システムのための処理としてシンチレータ内散乱光補正とビーム強度変化補正を適用した。

光量レンジ変換テーブルは他の実験と同様に、被写体の位置に様々な厚さのポリエチレン ( $8\text{ cm} \times 8\text{ cm} \times t$ ,  $t = 3, 6, 9, 18, 36, 54, 72, 108, 144\text{ mm}$ ) を置き、カメラの設定は pCT 画像撮影時と同じ露光時間が 1.5 秒、撮影周期が 1.84 秒という条件で撮影して 40 枚の平均光量画像を得て、作成された。

画像再構成は Shepp-Logan filter を用いた FBP 法によって行い、用いたパラメータを表



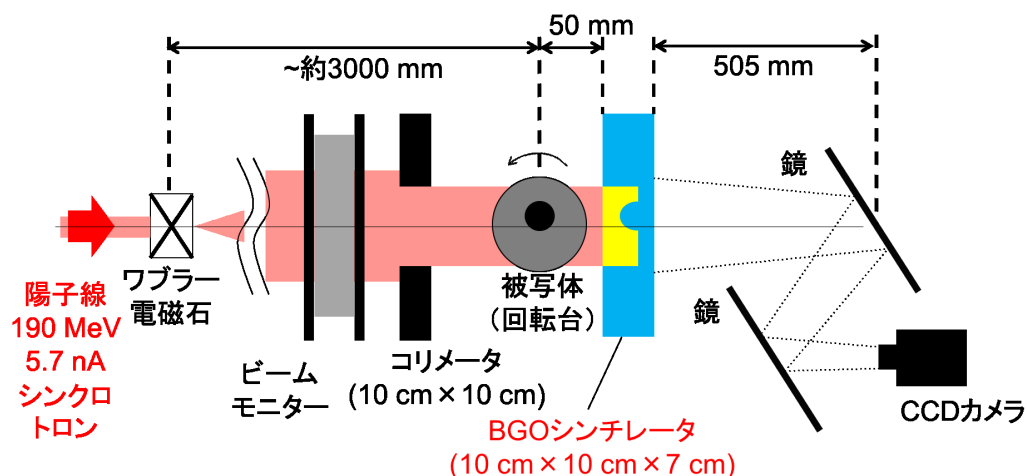


図 4.25 BGO を用いた 190-MeV pCT 画像取得システム

表 4.7 画像再構成に関するパラメータ (190-MeV BB-pCT 画像)

項目	値
ピクセル長さ	0.218 mm
投影データのピクセル数	400
投影数	180
正味のデータ測定時間	350 秒
再構成画像のピクセル数	400 × 400
スライス厚	3 枚 = 0.654 mm

4.7 に示す。

本実験では円柱アクリル容器 (図 3.6) に封入された水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム ( $K_2HPO_4$ ) 水溶液、空気の pRG 画像と pCT 画像を得た。pRG 画像では水とエタノールの撮影、リン酸水素ニカリウム水溶液と空気の撮影と 2 つずつのサンプルで撮影した。pCT 画像では 4 つのサンプルを 1 度に撮影した。アクリル円柱 (図 4.28、直径 40 mm)、空間分解能測定用ファントム (図 4.7、直径 32 mm)、プラスチックの複雑形状ファントム 2 (図 4.29、大きさ 50 mm 程度) を被写体として pCT 画像の取得を行い、得られた pCT 画像の評価を行った。

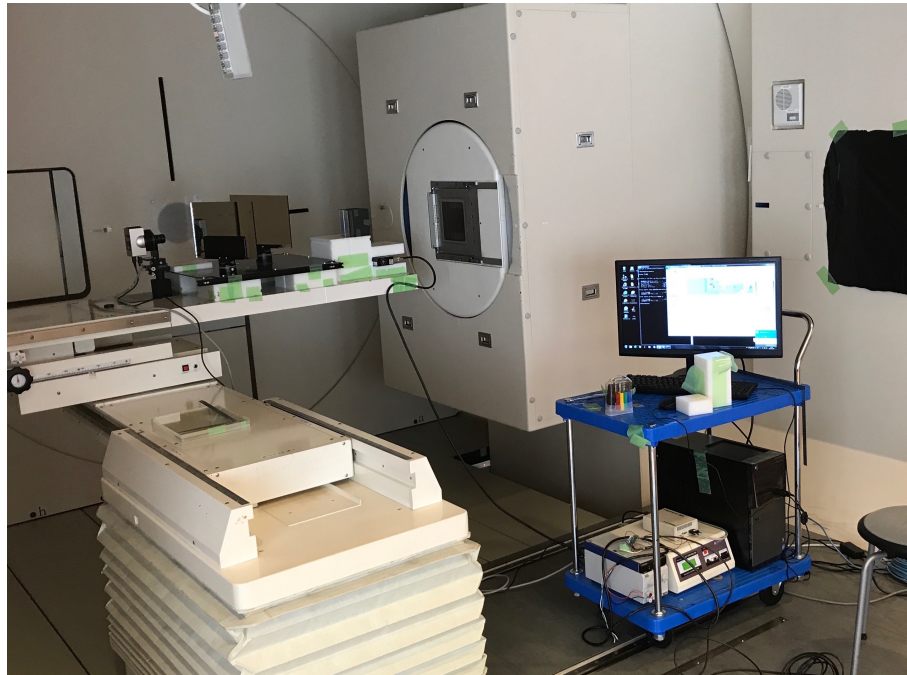


図 4.26 BGO を用いた 190-MeV pCT 画像取得実験の様子の写真

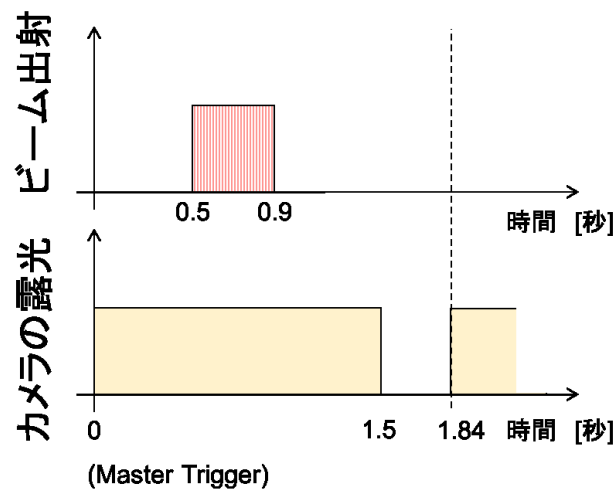


図 4.27 測定の時間構造（静岡がんセンターにおける 190-MeV pCT 画像取得実験）

### 4.3.2 結果

ポリエチレンの厚さが 3, 6, 9, 18, 36, 54, 71, 108, 144 mm のポリエチレンの光量画像から得られた光量レンジ変換テーブルを図 4.30 に示す。図中の近似曲線は、

$$R_{\text{dif}}(I_r) = 79.17(\exp[1.341I_r] - \exp[-2.478I_r]) \quad (4.4)$$

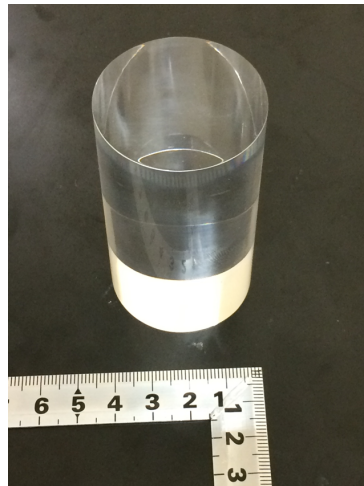


図 4.28 直径 40 mm のアクリル円柱サンプル



図 4.29 プラスチックの複雑形状ファントム 2 (約 5 cm のテナガザル)

となった。また、厚いポリエチレンを除いて、厚さが 3, 6, 9, 18, 36, 54 mm のデータ点のみから得られた光量レンジ変換テーブルを図 4.31 に示す。図中の近似曲線は、

$$R_{\text{dif}}(I_r) = 49.91(\exp[2.586I_r] - \exp[-2.845I_r]) \quad (4.5)$$

となり、今回は後者の光量レンジ変換テーブルを用いた。

円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の pRG 画像を図 4.32 に、pRG 画像中のプロフィールを図 4.33 に示す。BGO を用いた 70-MeV BB-pRG 画像と比較すると、被写体の輪郭がボケており被写体まわりの空気領域に画素値の増加が見られ、得られた pRG 画像の

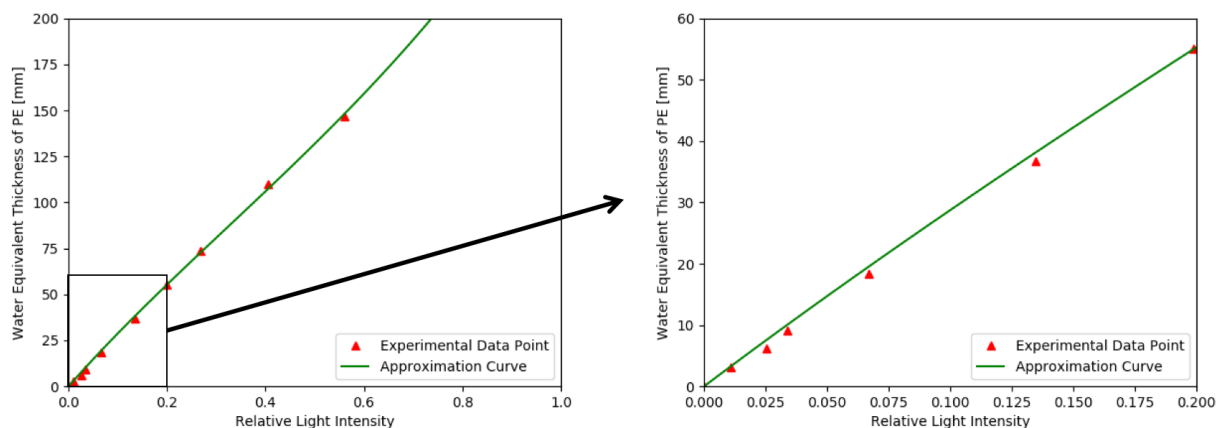


図 4.30 光量レンジ変換テーブル (190-MeV BB-pCT 実験)

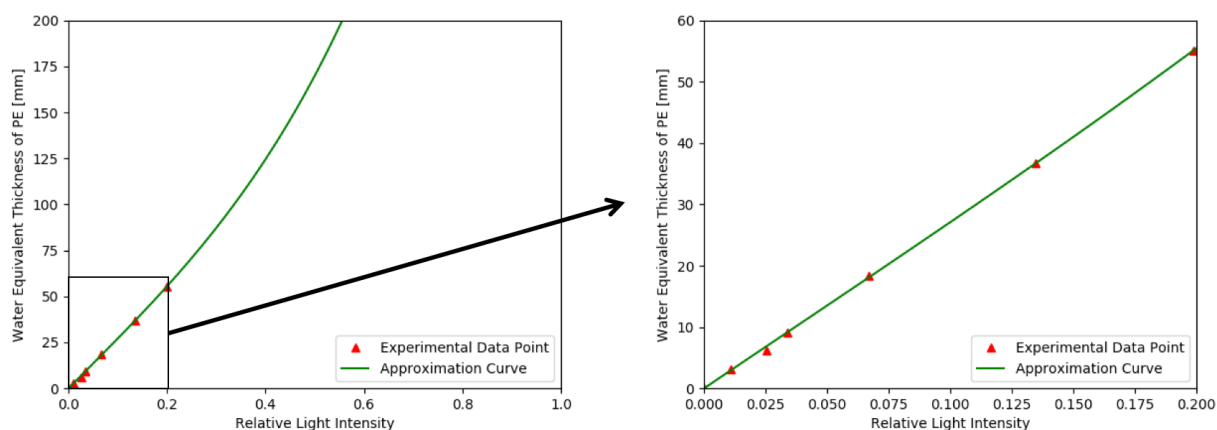


図 4.31 光量レンジ変換テーブル (190-MeV BB-pCT 実験)、54 mm までのポリエチレン板を使用して作成

画素値は計算値からの誤差が大きかった。また、再構成して得られた pCT 画像を図 4.34 に、被写体中央部分の平均画素値を表 4.8 に示す。pCT 画像において被写体の輪郭が二重に見えるようなぼけが見られた。画素値は計算値を基準にすると最大 16.1% もの誤差が生じていた。70-MeV pCT 画像と比較すると被写体外の平坦部分のノイズが大きかった。

アクリル円柱を被写体として得られた pRG 画像を図 4.35 に、pCT 画像を図 4.36 に示す。pRG 画像において被写体中央の 90 pixel におけるエラーの平均値は 0.17 mm であった。また、アクリルの WELF の理論値が 1.16 に対し、pCT 画像における被写体中央の直径 90 pixel の緑色の円内の画素値は  $1.159 \pm 0.131$  であった。

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像を図 4.37 に示す。70-MeV pCT 画像と比較し

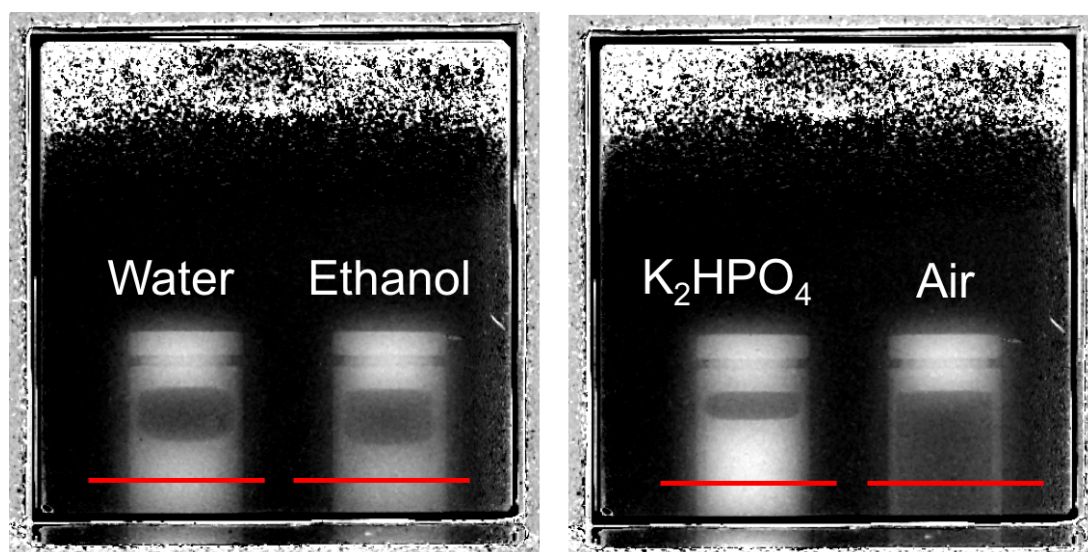


図 4.32 円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pRG 画像

表 4.8 4 種類の物質の 190-MeV BB-pCT 画像の画素値

物質	WELF (計算値)	WELF (pCT 画像)	計算値との相対誤差
空気	0	0.059	-
エタノール	0.819	0.687	16.1%
水	1.000	0.872	12.8%
リン酸水素ニカリウム	1.294	1.272	1.7%

た時にノイズが多かった。しかし、空気とアクリルの WELF の差の 10% を穴の認識の基準とした時に、70-MeV pCT 画像と同じ 1.5 mm 径の穴まで認識できた。

複雑形状ファントム 2 の CCD カメラの光量画像と pCT 画像を図 4.38 に示す。光量画像では被写体の厚みが見えたが、空気との境界部分で空気側に白い領域ができた。”手”などの 1 cm 程度の構造が明確に画像化できた。

### 4.3.3 考察

光量レンジ変換テーブルについて、厚さ 3, 6, 9, 18, 36, 54, 72, 108, 144 mm のポリエチレンで作成したものは測定点とフィッティングした光量レンジ変換テーブルの間に差があり、今回は大きな被写体を撮影しなかったという点も踏まえて、短い飛程に対応する光量レンジ変換テーブルとして厚さ 3, 6, 9, 18, 36, 54 mm のポリエチレンで作成した光量レンジ



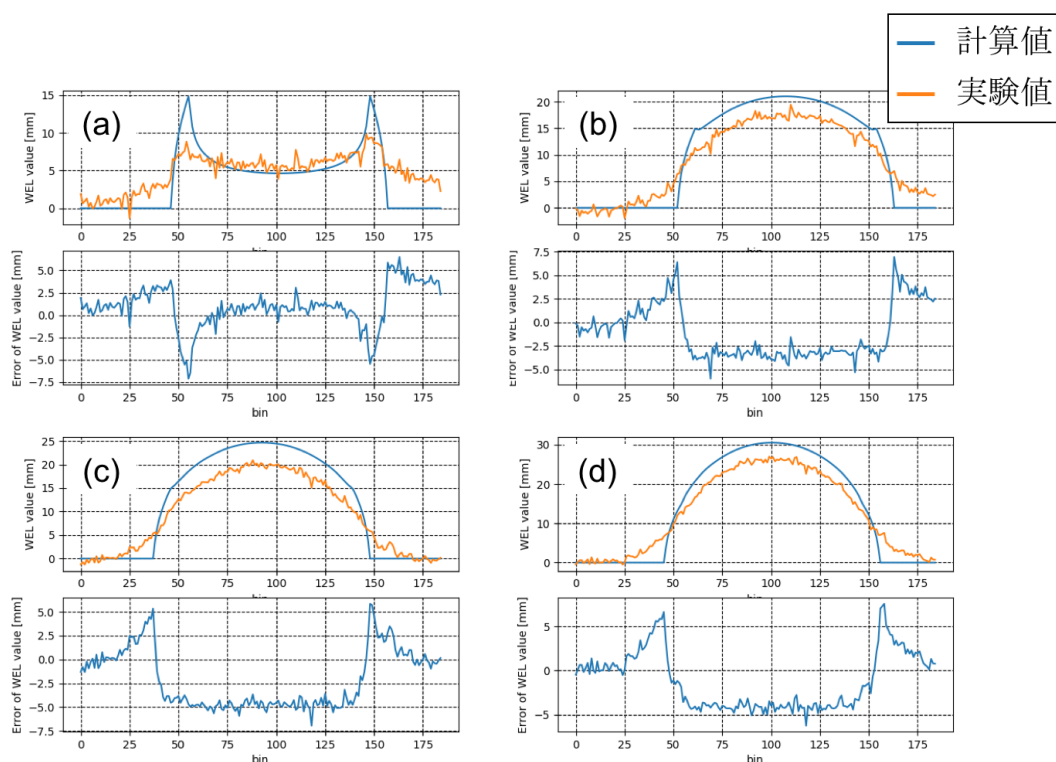


図 4.33 円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pRG 画像中の赤線プロファイルと計算値に対するエラー。(a) 空気、(b) 99.5% エタノール、(c) 水、(d) 40% リン酸水素ニカルウム水溶液

変換テーブルを用いた。今後、より適しているフィッティング関数を考える必要がある。

得られた 190-MeV BB-pRG 画像は 70-MeV の場合に比べて画像全体にノイズがあり、またエッジが過剰になる画像劣化のあった 70-MeV BB-pRG 画像の場合と対称的に被写体部分でエッジがぼける方向での画像劣化が存在した。ノイズについては CCD カメラの 16-bit 階調 (0-65535) のうち 1000-2000 程度のみ利用に留まっていることが大きな要因と考えられる。26 cm までの長いレンジを想定して 16-bit 階調を配分したため、今回のようなせいぜい 5 cm 程度の厚みの被写体では利用できる範囲が小さい。このことから最大発光量を 16-bit 階調をうまく使い切るようにするためのレンズのしぼりの設定が重要であることがわかった。また、ワブラーが高速であるとはいえ 56.8 Hz では露光一回について最大 1.7% の誤差が生じることなどが挙げられる。エッジ部分についてはシンチレータ内での陽子の側方散乱による影響が強くなったと考えられる。

4 種の物質の pRG 画像では WEL を表す画素値が計算値と比べて大きく異なっていたが、アクリル円柱の場合の pRG 画像はとてもよく合っていた。画素値が計算値と合わない要因

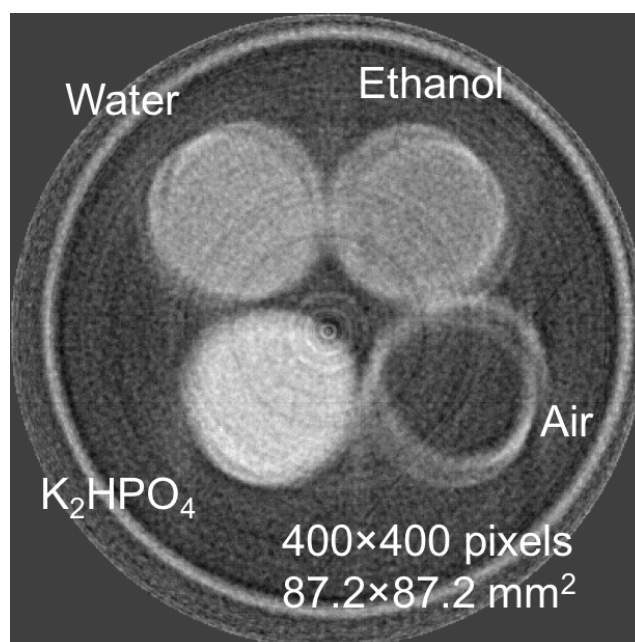


図 4.34 円柱アクリル容器に封入した 4 種の物質の 190-MeV BB-pCT 画像

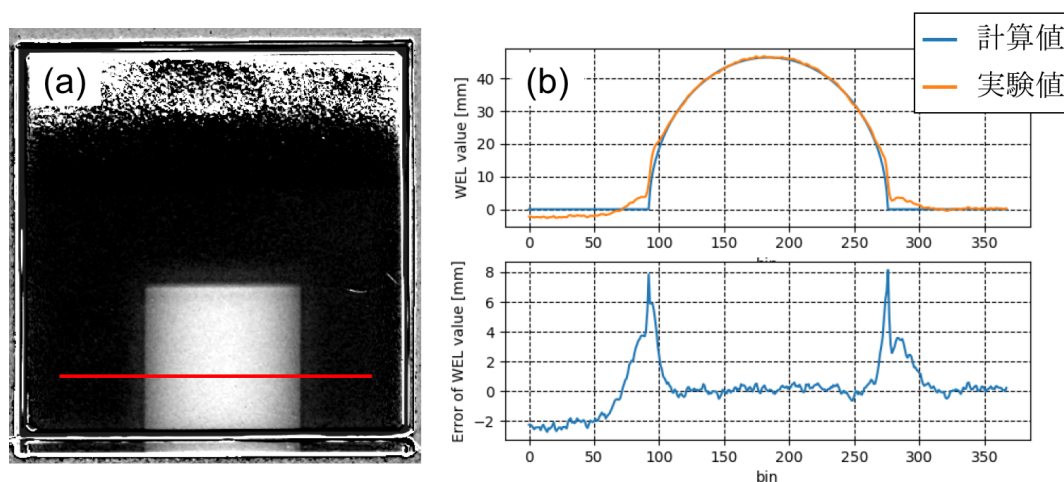


図 4.35 アクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pRG 画像と (b) 画像中赤線のプロファイルと計算値

は陽子の多重クーロン散乱の影響が全体に及んでいることや光量レンジ変換テーブルにエラーがあることなどが考えられるが、単純なアクリル円柱を被写体とした場合には値がよく合っていることも踏まえて、今後実証実験を重ねて要因を検討する必要がある。

4 種の物質の pCT 画像では容器の輪郭が二重に見えるようなぼけが見られたが、撮影中に被写体が移動してしまった可能性があった。サイノグラム上では不連続的な移動は見られなかったため、多少の連続的な移動があったものと考えられる。pCT 画像の画素値の誤差

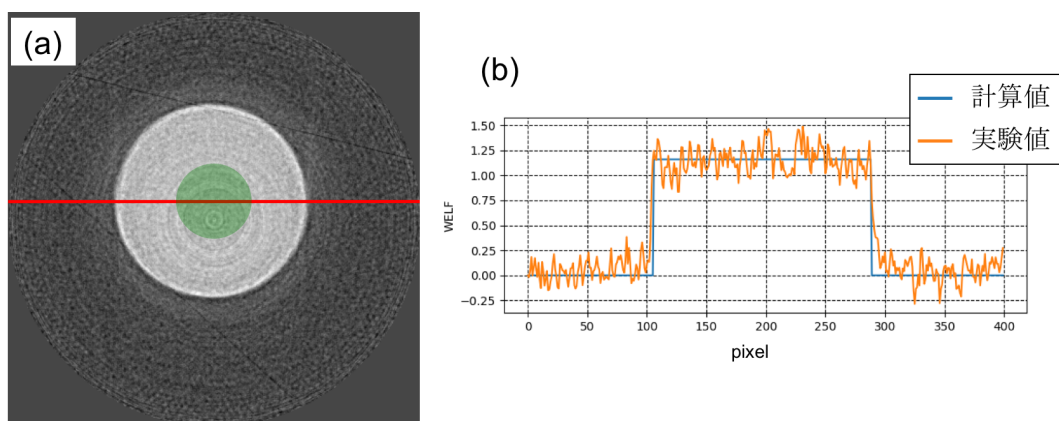


図 4.36 アクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中赤線のプロファイルと計算値

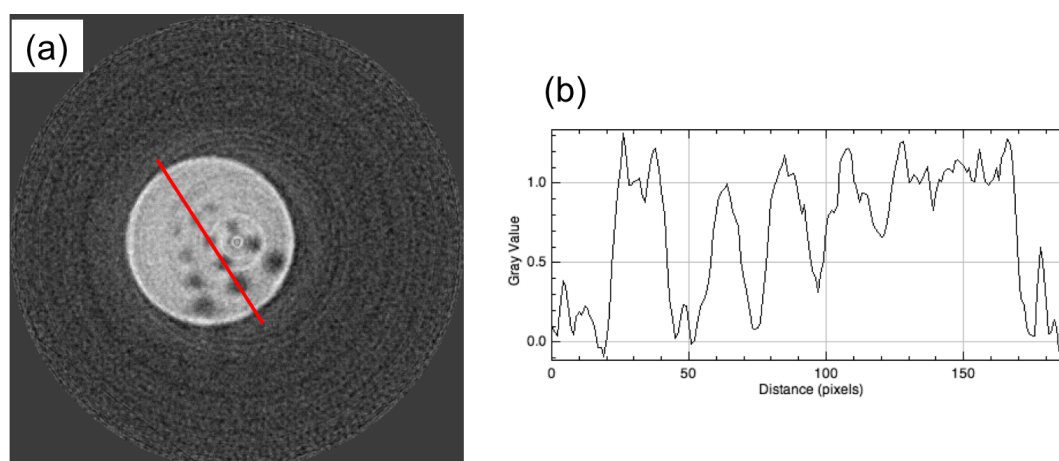


図 4.37 様々の穴があいたアクリル円柱の (a) 190-MeV BB-pCT 画像と (b) 画像中赤線のプロファイル

は 16.1% と非常に大きかった。撮影中の意図しない被写体の移動の影響が含まれるが、本システムによる pRG 画像の取得精度自体が問題であったと考えられる。

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像では 70-MeV BB-pCT 画像に比べて空間分解能が劣化するとが予想されたにもかかわらず、70-MeV BB-pCT 画像と同じ径の穴まで確認することができた。本システムにより得られる pCT 画像は被写体における陽子の多重クーロン散乱による画像劣化がエッジを強調するため輪郭を画像化することに適していることが起因している。

三次元 pCT 画像として複雑形状ファントムの撮影を行ったが、1 cm 程度の構造を画像化することは容易であり、70-MeV BB-pCT 画像で得られている 1 mm の構造をもつ複雑形状ファントムの 190-MeV BB-pCT 画像も期待できる。



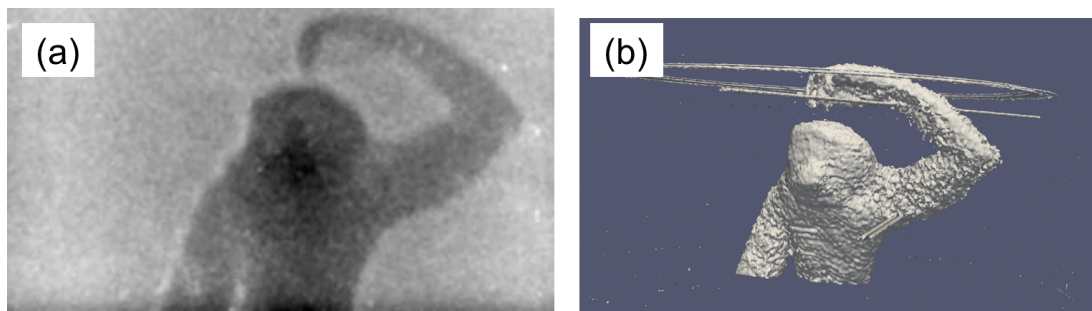


図 4.38 複雑形状ファントム 2 の (a) 光量画像と (b) 三次元 190-MeV BB-pCT 画像

190-MeV BB-pCT 画像では 1.5 mm が画像化できたという反面、シンチレータ内での陽子の側方散乱の影響や被写体における陽子の側方散乱の影響は避けられず限界があった。

## 第 5 章

# マルチホールコリメータを用いた pCT 画像取得実験

190-MeV pCT 画像取得実験において陽子線の多重クーロン散乱による画像劣化が問題であった。本研究ではその側方散乱の影響を低減するためにマルチホールコリメータ (MHC) を考案した。本章では MHC の発案から MHC を用いた pCT 画像 (MH-pCT 画像) 取得実験について示す。

### 5.1 マルチホールコリメータの発案と設計

#### 5.1.1 マルチホールコリメータの概要

被写体における多重クーロン散乱によって角度をもった陽子をシンチレータ直前においた MHC によって除去する (図 5.1)。従来の BB-pCT 画像では被写体における側方散乱によるボケが Convolution された画像が得られており、その除去はとても困難である。その直線成分だけを取り出すために直径 1 mm などの小さい穴をあけたコリメータによってビーム軸と平行でない陽子を除去し、コリメータを通過した陽子のエネルギー付与をシンチレータで検出する。陽子のエネルギー付与に対応するシンチレーション光を CCD カメラで取得し、光量レンジ変換テーブルを用いて陽子線の飛程情報を得る過程は従来と同様である。

陽子線イメージングシステムとしてデータに空間分解能が必要であり、空間的にスキャンすることによって空間分解能を得る。最終的には検出器側を動かすことによってスキャンするのが望ましいが、本研究では実験を実施する上で容易であるという理由で被写体を動かす

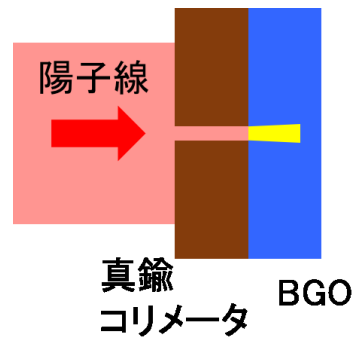


図 5.1 MHC の概要図

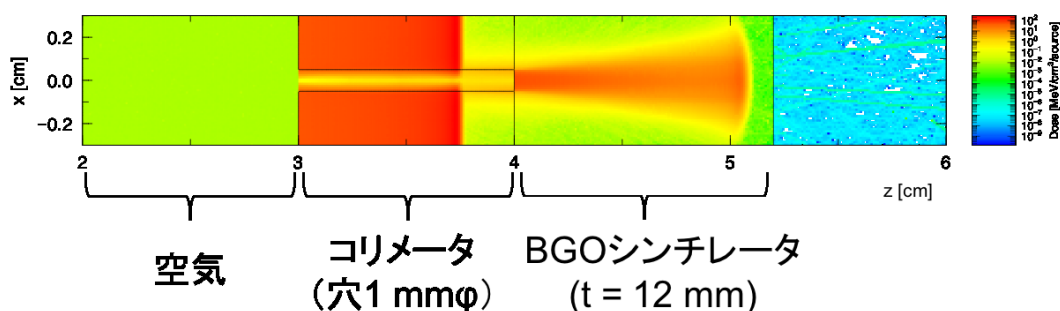
ことによりスキャンを行った。さらにスキャンする距離を短くするために、複数の穴を開けたマルチホールコリメータ (MHC) を考案した。コリメータを通過した陽子がシンチレータにおいて広がる領域は限られるため、ある一定間隔の 2 つの穴を透過した陽子線から得られる情報はお互い干渉しない。例えば 5 mm 間隔の穴で 0.5 mm ピッチのスキャンを行った場合、10 回測定することで一次元投影データが完成し、回転を加えると二次元 CT 画像が得られる。MHC は 1 度の露光で多数のポイントの情報を取得することが可能であり、短時間での二次元投影データ取得に貢献している。

MHC は陽子の散乱線を減らすという目的で考案したが、一方で測定時間の増加や被曝量の増加といったデメリットも存在する。高い空間分解能を得るためのスキャンは測定時間を増加させる。考察において詳しく検討する。またコリメータにおいて止められた陽子の情報を得ることができないため、従来のブロードビームの場合より同じ情報量を得るためには被曝量が多くなる。

### 5.1.2 70-MeV MH-pCT 画像取得用コリメータの設計

MHC の設計を行うにあたり、材質、大きさ、穴の大きさ、穴の間隔などについて検討を行った。

物質については一般的に陽子線治療のコリメータとして用いられている真鍮を用いた。比較的安価であり、加工がしやすいというメリットがある。70-MeV 陽子線を止めるために真鍮の厚みを 10 mm とした。コリメータの断面積は 50 mm × 100 mm とした。これは、BGO シンチレータの断面積が 100 mm × 100 mm であり、その上半分をシンチレーション光散乱補正と強度変化補正のデータ処理に用いるためである。

図 5.2 PHITS によって計算された  $xz$  座標に対する線量分布

穴の大きさについては小さければ小さいほど散乱線除去の効果が高いが同時に透過陽子線の数が減ることで情報量が減る。今回は微細加工の限界である 1 mm 径とした。

穴の間隔を決定するためにはコリメータの穴を通過した陽子が下流のシンチレータにおいてどの程度広がりをもつかがポイントとなる。その検討のために PHITS を用いたシミュレーションを行った。1 mm 径の穴を 1 つ開けたコリメータの直後に BGO シンチレータを配置し、70 MeV の単色で平行な陽子線ブロードビームを照射した。シミュレーション結果として、座標軸について照射方向を  $z$  方向として設定した時の  $xz$  座標に対する線量分布を図 5.2 に示す。10 mm のコリメータで 70-MeV 陽子線は完全に止まっている。また、コリメータの穴を通過した陽子線はシンチレータ内で散乱によって広がっている様子がわかる。CCD カメラではビーム方向に積算したシンチレーション光を取得することを踏まえて、同様にシンチレータ内の線量を  $z$  方向に積算して  $xy$  座標で見た線量分布と  $y = 0$  での一次元プロファイルを図 5.3 に示す。中心から 2 mm の距離の点における線量は最大線量の  $10^{-2}$  以下になることが確認できた。実際の検出システムではさらにシンチレーション光のぼけが加わることによりこの広がりが大きくなることが予想されたため、実際に 1 つだけ穴の空いた真鍮コリメータを作製し、陽子線を照射してシンチレーション光の光量画像を得た (図 5.4)。穴部分のプロファイルにおいて、5 mm 径より外側の情報はノイズ以下になることがわかったため、穴の間隔を 5 mm に決定した。

以上の検討を踏まえて、50 mm  $\times$  100 mm  $\times$  10 mm の真鍮に対して 5 mm 間隔で 1 mm 径の穴を多数開けたコリメータを作成した (図 5.5)

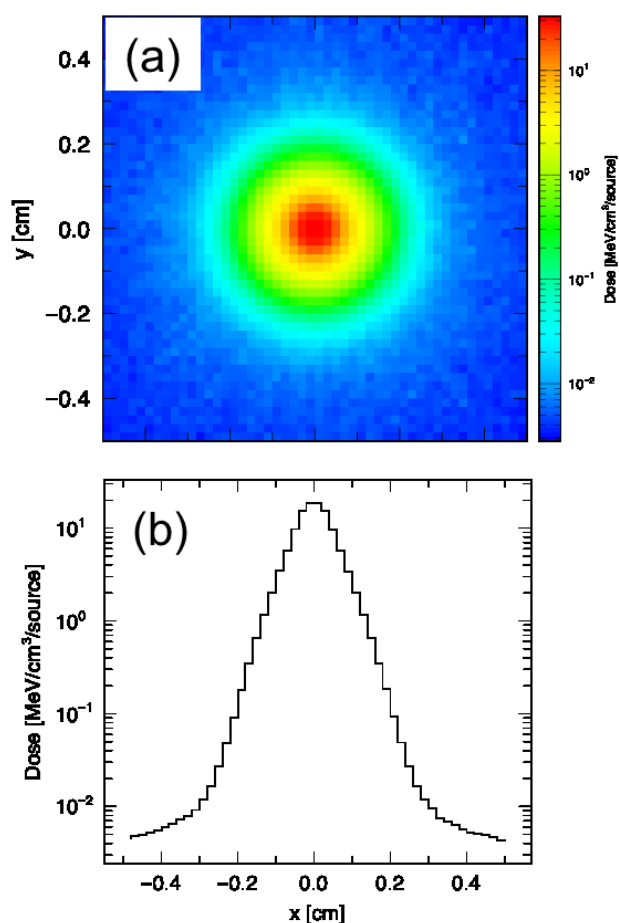


図 5.3 PHITS による計算結果として  $z$  方向で積算した (a)  $xy$  座標に対する線量分布と (b)  $y = 0$  における一次元プロファイル

## 5.2 70-MeV MH-pCT 画像取得実験

### 5.2.1 実験の方法

70-MeV MH-pCT 画像取得システムの模式図を図 5.6 に示す。本実験は放医研のサイクロトロン棟で行った。基本的な仕組みは前章で示した 70-MeV BB-pCT 画像取得システムと同じであるが、シンチレータの直前にコリメータを設置している点、またスキャンするために並進ステージを用いた点で異なる。サイクロトロンによって加速され、ワブラー法によって平坦な照射野が形成された 70-MeV 陽子線を用いた。シンチレータは 10 cm  $\times$  10 cm  $\times$  1.2 cm の BGO、CCD カメラは Bitran 社の BU-51LN、レンズは Kowa 社の LM35JC1MS であった。本実験におけるピクセル長さはシンチレータのカメラ側の面にお

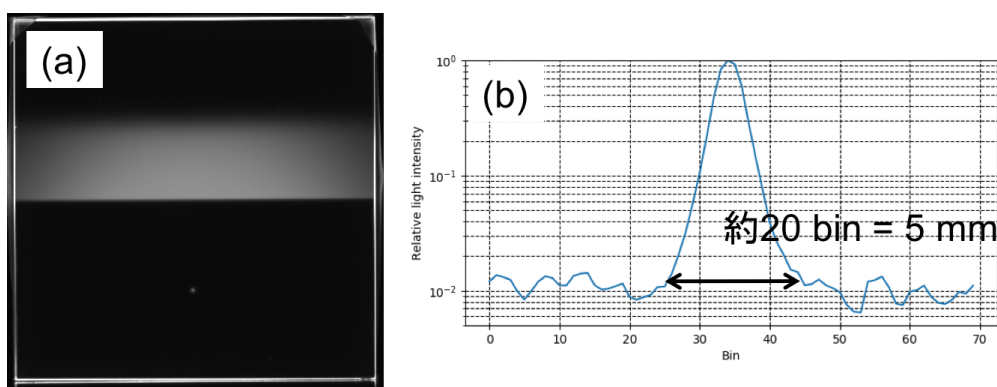


図 5.4 ホールコリメータ（一穴）を用いて撮影した (a) CCD カメラの光量画像と (b) 最大光量で規格化した穴部分の一次元プロフィール

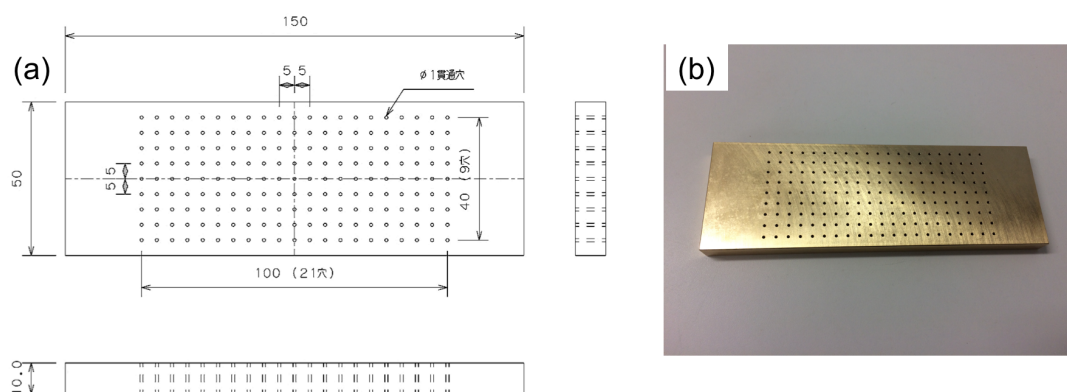


図 5.5 (a) MHC の設計図と (b) 完成した MHC の写真

いて 0.250 mm であった。

測定的时间構造も 1 露光については放医研で行った 70-MeV BB-pCT 画像と同様に、1 周 0.0816 秒のワブラーに対して 3 周分の 0.245 秒をカメラの露光時間とし、0.250 秒周期で撮影を行った（図 3.4）。並進ステージを用いて被写体の 0.5 mm ピッチの移動で 10 回の撮影を行い、1 投影とした。つまり合計で 5 mm 分の移動で 1 投影とした。

画像処理ではシンチレータ内散乱光補正とビーム強度変化補正を行った。さらに MHC の穴の 1 つ 1 つをデータ点とするが、それぞれの穴を中心として 16 pixel  $\times$  16 pixel (4 mm  $\times$  4 mm) のピクセル値の和をその穴に対する光量とした。

光量レンジ変換テーブルは BB-pCT の場合と同様に様々な厚さのポリエチレン (8 cm  $\times$  8 cm  $\times$  t, t = 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 mm) の光量画像から作成した。露光時間は 0.245 秒、撮影周期は 0.250 秒、積算枚数は 40 枚であった。それぞれの穴に対して BB-pCT の場合と

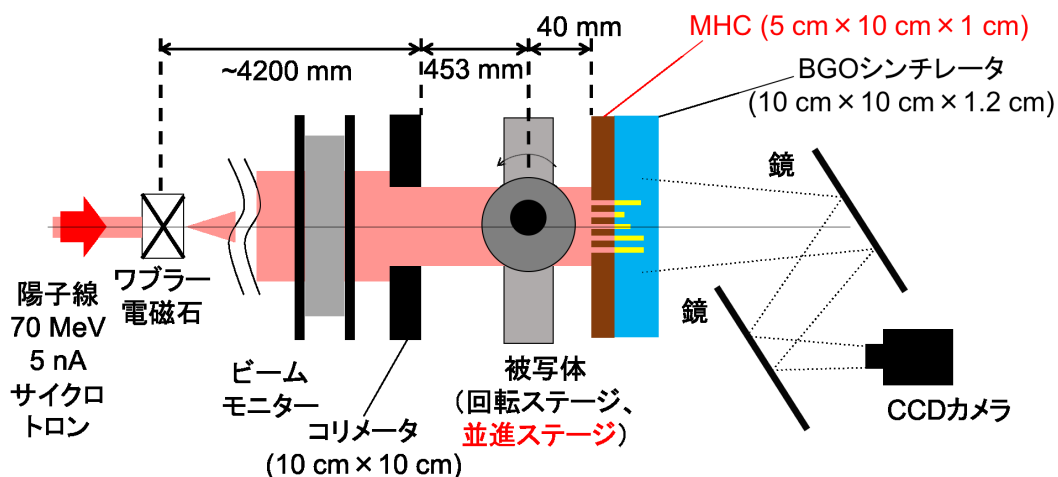


図 5.6 BGO を用いた 70-MeV MH-pCT 画像取得システム

表 5.1 画像再構成に関するパラメータ (70-MeV MH-pCT 画像)

項目	値
カメラの光量画像におけるピクセル長さ	0.250 mm
投影データのピクセル数	130
投影数	360
正味のデータ測定時間	1800 秒
再構成画像のピクセル長さ	0.500 mm
再構成画像のピクセル数	130 × 130

同様の手法で光量レンジ変換テーブルを作成した。

画像再構成は Shepp-Logan filter を用いた FBP 法によって行った。画像再構成に関わるパラメータを表 5.1 に示す。

### 5.2.2 結果

MH-pCT の場合は穴ごとに光量レンジ変換テーブルが異なる結果となった (図 5.7)。そのため各穴についてそれぞれ光量レンジ変換テーブルを作成し、適用した。

円柱アクリル容器に封入された水をサンプルとして撮影した CCD カメラの光量画像を図 5.8(a) に示す。多数のコリメータの穴を通過した陽子によるシンチレーションの発光と離散的なデータ点ではあるが被写体の影を確認できた。このように、各穴を通過した陽子のエネルギーに対応する光量画像から光量レンジ変換の処理を行い、スキャンしたデータを合わせ

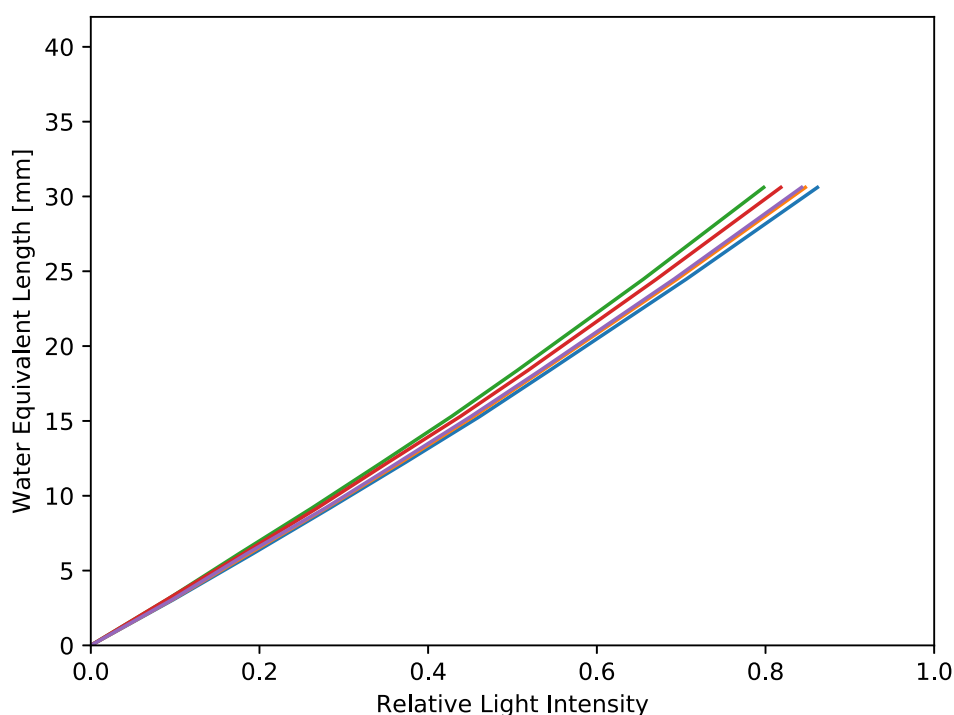


図 5.7 MH-pCT の光量レンジ変換テーブルの例

ることにより一次元 pRG データを図 5.8(b) のように得られた。

さらに多数の方向からの一次元 pRG データより再構成された pCT 画像を図 5.9 に示す。一次元 pRG データの中央 20 pixel において、誤差の平均は-0.43 mm であった。BB-pCT 画像の場合と同様なエッジが確認された。

水、99.5% エタノール、40% リン酸水素ニカリウム水溶液、空気の 4 種の物質の pCT 画像を図 5.10 に示す。pCT 画像から得られた WELF としてそれぞれの物質に対して被写体中央の直径 20 pixel の円内における平均画素値を、また WELF の計算値と比較して計算した相対誤差を表 5.2 に示す。計算値に対する画素値の相対誤差の最大は水で 4.0% であった。

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像を図 5.11 に示す。空気とアクリルの WELF の差の 10% を穴の認識の基準としたときに、1.5 mm 径の穴まで確認できた。さらにスキャンピッチの違いによる比較として、0.5 mm ピッチと 1 mm ピッチのデータ点から得られた pCT 画像を図 5.12 に示す。



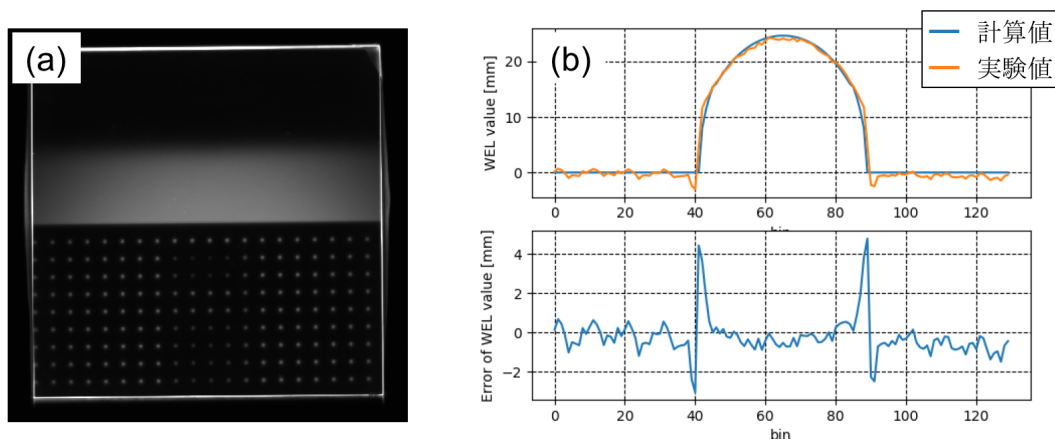


図 5.8 (a) CCD カメラの光量画像と (b) 一次元 70-MeV MH-pRG データ

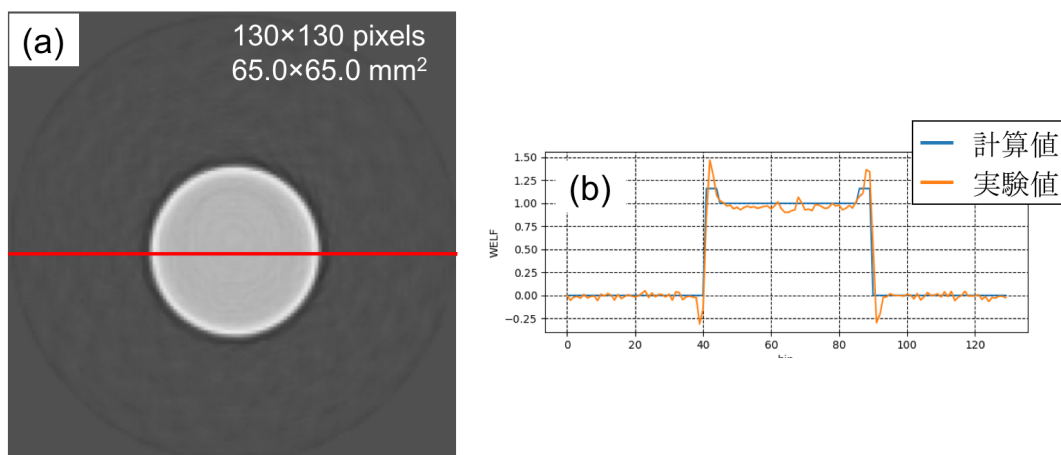


図 5.9 (a) アクリル容器に封入された水の 70-MeV MH-pCT 画像と (b) 画像中のプロファイル

### 5.2.3 考察

本実験では MHC を用いた検出システムで実験的に MH-pCT 画像を得ることに成功した。設計した MHC は期待通りの挙動を示した。

光量レンジ変換テーブルの作成においては穴の位置に対する依存性があった。これは陽子線ビームが平行ではなく、コーン状に広がりを持つことに起因し、陽子はビーム軸と穴までの距離に対応した角度を持つことになる。例えば、ビーム軸から 4 cm 離れた穴では仮想焦点までの距離が約 4 m であるため、 $\tan \theta = 40 \text{ mm} / 4000 \text{ mm} = 0.01$  を満たす角度となる。それに加えて陽子は被写体における散乱によって散乱角を持つ。穴に入射する陽子の角

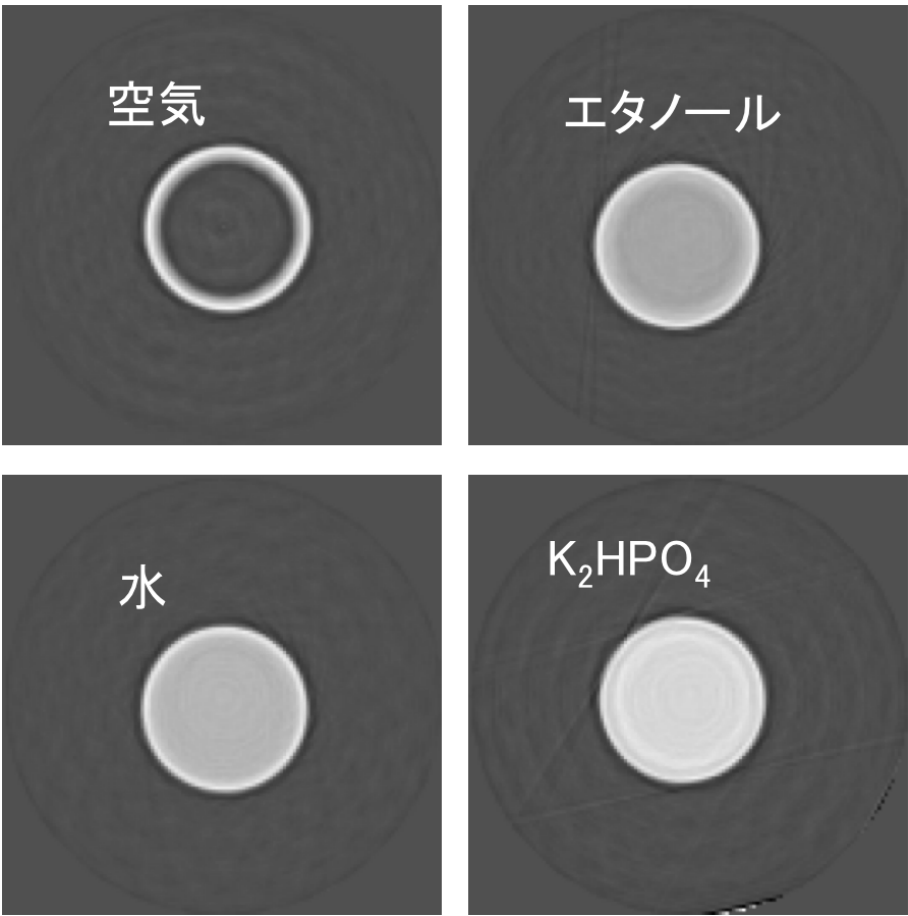


図 5.10 4 種の物質の 70-MeV MH-pCT 画像

表 5.2 4 種類の物質の 70-MeV MH-pCT 画像の画素値

物質	WELF (計算値)	WELF (pCT 画像)	計算値との相対誤差
空気	0	0.014	-
エタノール	0.819	0.801	2.2%
水	1.000	0.960	4.0%
リン酸水素ニカリウム	1.294	1.274	1.5%

度と散乱角度分布の 2 つに依存して MHC を通過する陽子の数は決定されるため、光量レンジ変換テーブルに位置依存性が生じた。また、光量レンジ変換テーブルは上に凸だった BB-pCT のと違い、MH-pCT では下に凸となった。これは被写体の WEL が大きい時に陽子線の散乱成分が増えるが、MH-pCT では MHC において散乱成分が除去されることにより、BB-pCT に比べて発光が減る影響である。

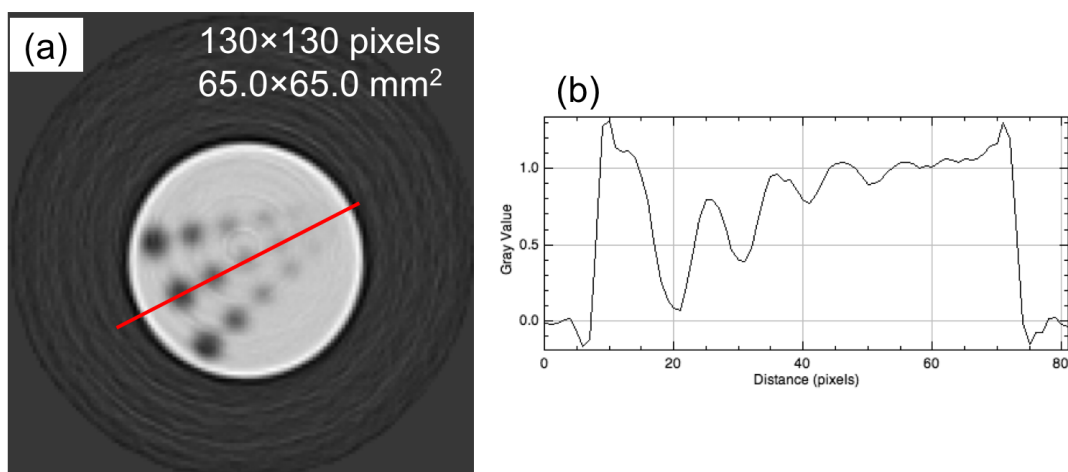


図 5.11 空間分解能測定用ファントムの 70-MeV MH-pCT 画像

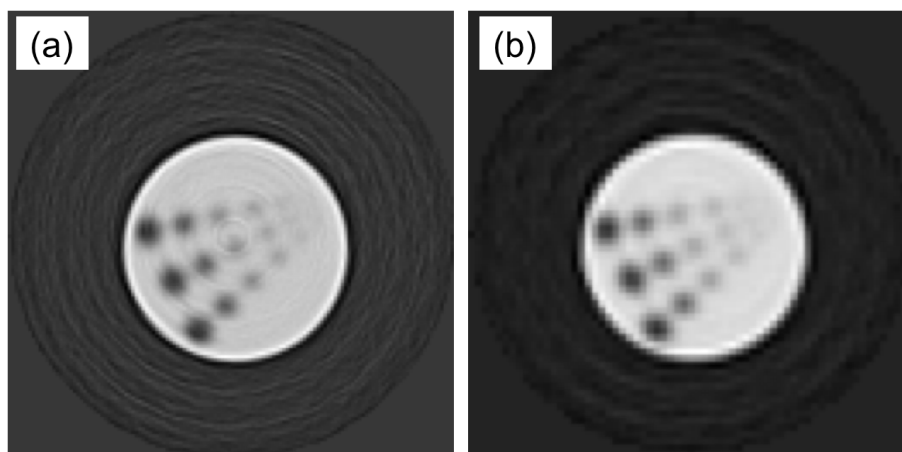


図 5.12 スキャンのデータ取得間隔による空間分解能測定用ファントムの 70-MeV MH-pCT 画像の比較。(a) 0.5 mm ピッチ、(b) 1 mm ピッチ。

得られた一次元 pRG データ、そして MH-pCT 画像は 70-MeV BB-pCT 画像と同様に被写体と空気の境界部分において過剰なエッジが立っていた。これは穴の大きさが 1 mm 径であり、その大きさに相当する範囲では BB-pCT 画像の場合と同じ陽子の散乱の影響が見られることによって生じる。陽子の散乱の効果がより大きい 200-MeV 陽子線を用いた pCT 画像取得の場合は、散乱の影響が 1 mm 以内に抑えることができ MHC の効果がより発揮されるのではないかと期待できる。

また得られた MH-pCT 画像は BB-pCT 画像とくらべてノイズが多い。MH-pCT 画像取得の際にはスキャンが必要なためデータの測定時間が長くなり、ビーム強度分布の変化を主として長い時間をとることにより生じるエラーの影響があったと考えられる。

MH-pCT 画像の画素値の精度については BB-pCT 画像の場合と同じような傾向であった。水の一次元 pRG データでは振動のようなノイズが気になるが、誤差は-0.43 mm と小さかった。しかし水の MH-pCT 画像の中央部分の誤差は 4.0% であった。BB-pCT の時と同様に、被写体における陽子の多重クーロン散乱による境界部分のデータ劣化と CT 画像再構成が及ぼす影響によるものである。

空間分解能の評価については、70-MeV BB-pCT 画像と同様に空間分解能測定用ファントムの MH-pCT 画像において 1.5 mm 径の穴が確認できたという結果であった。70-MeV pCT では穴の大きさに相当する陽子の散乱による劣化は避けられないため、BB-pCT 画像と MH-pCT 画像の明確な違いを得ることができなかった。

測定ピッチの検討のため二種類の測定ピッチで得た空間分解能測定用ファントムの pCT 画像について、1 mm ピッチの画像では円形部分で角ばることが確認された。1.5 mm 径の穴は 2 つのピッチの画像の両方で確認できたが、pCT 画像の空間分解能の最終目標が 1 mm であることを踏まえると 1 mm の測定ピッチでは不十分であると言える。また MHC の穴の径が 1 mm であることから、0.5 mm より短いピッチでの測定による空間分解能の改善はあまり期待できない。

MH-pCT 画像取得におけるデメリットとして測定時間の増加がある。本実験の条件では正味の測定時間が 900 秒であり、データ保存時間を含めると約 1800 秒であった。測定時間を低減できる要素として、データの保存方法の工夫と投影数を現状の 360 投影から 90 投影に減らす点が挙げられる。投影数については 90 投影で十分であるという報告もあり [35]、測定時間は現状の 1/4 である 225 秒まで短縮することができる。ただし、本システムにおいて投影数と CT 画像の空間分解能の関係性を事前に検討する必要がある。

今回の測定では BB-pCT 画像取得システムからの発展として MHC を用いた検出システムを構成した。本システムは MHC を用いた測定系のプロトタイプに過ぎず、さらに最適化することが可能である。例えば、本実験のように一枚板の大型シンチレータを用いるのではなく、各穴に対応する小型シンチレータを取り付けることもできる。小型のシンチレータは作成が容易なため、安価に作成することができる。さらに、それぞれのシンチレータは独立しているため、光の散乱による拡散効果もなくなる。また、小型のシンチレータを CCD カメラで読みだすのではなく、各穴にフォトダイオードを取り付けて放射線を直接検出することもできる。この場合は CCD カメラを用いたシステムに比べて圧倒的に早く読み出しを行うことができるので測定時間を大幅に短縮でき、また光量を直接読み取ることでノイズを減

らすことができるので被曝量を低減できる。二次放射線による光センサの劣化の影響が危惧される場合、シンチレータに光ファイバーを取り付ける方式を用いることも可能である。

## 第 6 章

# 陽子線 CT 画像取得システムの考察

1.5 節の目的で述べたように、本研究では pCT システムの要件 [16] の中から以下の項目を優先的に達成すべき目標として研究を行った。

- 頭頸部を想定した場合に必要な陽子線のエネルギー 200 MeV 以上
- 空間分解能が 1 mm 以下
- 画素値分解能が 1% 以下
- 測定時間が 5 分以下

これらの項目を中心に本研究の pCT 画像取得システムの評価、考察を行った。

### 6.1 画素値の評価

本研究で構築した全ての pCT 画像取得システムにおいて、得られた pCT 画像の画素値とその誤差を表 6.1 に示す。誤差は WELF の計算値に対する相対誤差で表した。

PS を用いた 70-MeV BB-pCT 画像では水サンプルで最大 6.7% もの誤差があったが、画像処理過程の改善やシンチレータの最適化によって BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像では水サンプルで最大 3.1% まで改善した。70-MeV BB-pRG 画像は計算値と 0.43 mm 以内の高い精度で一致していたことを踏まえると (4.2.2 項参照)、誤差は主に再構成過程で生じており、本研究の pCT 画像取得システムで被写体と空気の境界領域を除いた部分では WEL 値を精度良く測定できたと言える。70-MeV BB-pCT 画像取得システムとして画素値分解能は臨床利用のための pCT システムに必要な要件に迫っている。

200-MeV BB-pCT 画像ではエタノールサンプルで最大 16.1% もの誤差があり、70-MeV

表 6.1 4 種類の物質の pCT 画像の画素値と計算値に対する相対誤差

物質	計算値	70-MeV BB-pCT (PS)	70-MeV BB-pCT (BGO)	200-MeV BB-pCT (BGO)	70-MeV MH-pCT (BGO)
空気	0.000	0.020 (Nan)	-0.005 (Nan)	0.059 (Nan)	0.014 (Nan)
エタノール	0.819	0.804 (1.8%)	0.814 (0.7%)	0.687 (16.1%)	0.801 (2.2%)
水	1.000	0.933 (6.7%)	0.969 (3.1%)	0.872 (12.8%)	0.960 (4.0%)
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	1.294	1.221 (5.6%)	1.276 (1.4%)	1.272 (1.7%)	1.274 (1.5%)
最大エラー		6.7%	3.1%	16.1%	4.0%

BB-pCT 画像と比較して大幅に精度が落ちた。今回の実験では撮影中に被写体移動があったと考えられ、それによる精度悪化も含まれるが、原理的に 200-MeV BB-pRG 画像自体の誤差が大きいことが問題であった。200-MeV 陽子線の場合は陽子線の飛程が長いこともあり、被写体における陽子の側方散乱やシンチレータ内での陽子の散乱などが要因である画像劣化が大きい。今後、200-MeV BB-pCT 画像取得実験を繰り返し行っていくことで、200-MeV BB-pCT 画像で得られる画素値の精度と劣化の要因を詳細に検討し、改善を目指す。

70-MeV MH-pCT 画像では異なる画像取得手法を用いたにも関わらず 70-MeV BB-pCT 画像と同様な結果が得られた。これより MHC を用いた検出システムが機能していると言える。200-MeV MH-pCT 画像では 200-MeV BB-pCT 画像で大きな問題となっていた被写体における陽子の側方散乱やシンチレータ内での陽子の散乱などが要因である画像劣化が改善すると見込まれるため、次のステップとして 200-MeV MH-pCT 画像による画素値の精度の向上が期待できる。

## 6.2 空間分解能の評価

空間分解能測定用ファントムの pCT 画像について (図 6.1)、アクリルと空気の WELF の差の 10% を穴の確認の基準とした時、BGO を用いた検出システムによって得られた 70-MeV BB-pCT 画像、190-MeV BB-pCT 画像、70-MeV MH-pCT 画像の全てにおいて 1.5 mm 径の穴が確認できた。

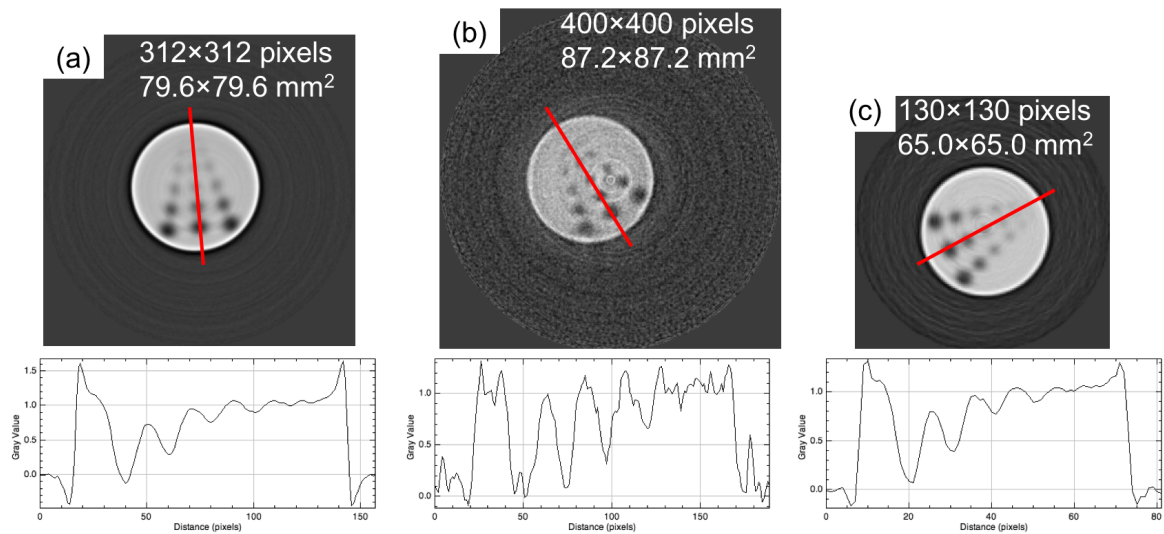


図 6.1 空間分解能測定用ファントムの pCT 画像と画像中赤線のプロファイル。(a)70-MeV BB-pCT 画像 (BGO を用いた検出システム)、(b) 200-MeV BB-pCT 画像、(c) 70-MeV MH-pCT 画像

70-MeV MH-pCT 画像は 70-MeV BB-pCT 画像と同等の空間分解能を達成しており、MHC を用いても pCT 画像が得られることが確認できた。200-MeV BB-pCT 画像では 70-MeV 陽子線を用いた様々な測定手法に比べてノイズが多かった。

また、本研究の pCT 画像取得システムにおいて顕著な画像劣化として、被写体と空気の境界部分でのエッジが強調されるような画像劣化が存在した。PS を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像、BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像、70-MeV MH-pCT 画像について、被写体（アクリル円柱容器に封入した水、図 3.6）と空気の境界部分の一次元プロファイルを図 6.2 に示す。異なる pCT 画像によって、画像劣化が及ぼす領域に関して大きな違いはなく、いずれも 1.5 mm 程度の領域に画像劣化が広がっていた。BGO を用いた検出システムによる 70-MeV BB-pCT 画像において、他の 2 つの pCT 画像よりエッジが強く強調された。BGO を用いた 70-MeV BB-pCT 画像のみピクセル長さが約 0.25 mm であるのに対し、他の 2 つの pCT 画像ではピクセル長さが約 0.5 mm であることに起因すると考えられる。70-MeV pCT 画像では陽子の飛程が短いため、陽子線の側方散乱による影響が出にくく、pCT 画像において測定手法ごとの違いがわかりにくかった。200-MeV pCT 画像の場合では陽子線の飛程が長いため陽子線の側方散乱による影響が大きく、BGO や MHC を用いることによる pCT 画像の向上が顕著に見られると予想される。



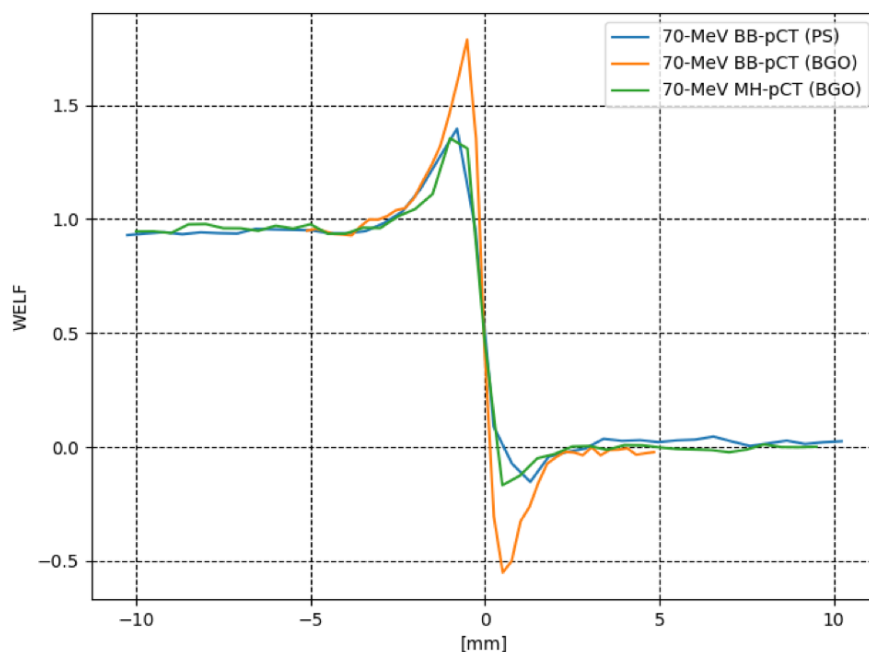


図 6.2 アクリル円柱容器に封入した水と空気の境界部分の一次元プロファイル

### 6.3 測定時間の評価

本研究の画像取得システムのメリットの1つとして測定時間が短い点があり、放医研のサイクロトロンにより供給される 70-MeV 陽子線を用いた BB-pCT 画像では 360 方向からの投影データを約 90 秒で得ることができた。シンクロトロンを用いる場合にはビーム出射の時間構造上の問題があるため、静岡がんセンターでの 190-MeV BB-pCT 画像取得実験において 180 方向からの投影データ取得時間は 350 秒であった。一方、MH-pCT 画像取得では投影ごとに並進スキャンをする必要があるため、測定時間が長くなる。放医研のサイクロトロンにおける 70-MeV MH-pCT 画像取得実験では 360 方向からの一次元投影データ取得に正味で 900 秒の測定時間がかかった。

投影数は画像の精度に影響するため、画質（投影数）と測定時間を天秤にかけることになるが、その関係性は明確でなく 90 投影で十分とする報告もある [35]。それを踏まえると BB-pCT 画像取得に関して、測定時間 5 分以内は確実に達成可能と言える。また、投影数を 90 方向とした場合、二次元 70-MeV MH-pCT 画像の測定時間は 225 秒まで短縮できる。しかし、静岡がんセンターのようにシンクロトロンとワブラー法を用いた陽子線ビームを用いる場合は、投影数を 90 方向としても二次元 MH-pCT 画像取得時間は 1656 秒にも及ぶと

計算できる。

以上をまとめると測定時間を増加させる要因としては、シンクロトロンのビーム出射の時間構造、ワブラー電磁石による時間制約、MH-pCT 画像取得のためのスキャンが挙げられる。用いるビームの理想はサイクロトロンにより加速され、二重散乱体によって照射野が形成される陽子線である。

逆方向からの視点として、pCT システムの必要条件に挙げられている測定時間 5 分以内を満たすための 1 投影の測定時間を考えると、1 周の投影数が 90 の場合に 1 投影で 3.3 秒である。MH-pCT 画像測定の際のスキャンを考えると、2 次元投影データを 5 mm 間隔の穴で 0.5 mm ピッチの測定点で得るためには 1 投影で 100 測定点も必要になることから、検出システムとして 30 Hz の測定速度が求められる。今後 CCD カメラの高速撮影化などを考える際にはこの計算を 1 つの考えるポイントとする。

## 6.4 これから検討すべき項目

本研究では pCT 画像取得システムを開発する際、被曝量を考慮していない。現状の本検出システムで三次元 70-MeV BB-pCT 画像を得る時の線量は数十 Gy であり、また MH-pCT 画像ではスキニングによって照射量が増え、さらに線量が高い。被曝量低減は臨床利用を見据えて今後取り組むべき課題であり、用いる CCD カメラの性能とビーム強度の最適化によって被曝量を下げることができる。また MH-pCT 画像の場合、CCD カメラの代わりに穴ごとにフォトダイオードを取り付ける手法により、低いノイズで画像を取得することができるので、大幅に被曝量を下げることが期待できる。

また、被写体の原子番号の依存性について、今後評価していかなければいけない。被写体の原子番号が変わると散乱角分布が変わる。本研究で採用した光量レンジ変換テーブルではポリエチレンを使用しているためポリエチレンの散乱角分布がベースになっている。散乱も含めて convolution したデータを用いて光量レンジ変換テーブルを作成しているため、散乱角分布が変化しても影響が小さく、原子番号依存性はとても小さい。また想定される被写体は人体であるため、極端に大きな原子番号の物質は存在せず、投影データとしての平均的なもしくは実効的な原子番号を考えても水の原子番号から大きく離れることはなく、原子番号依存性は小さい。しかし、散乱角分布の変化が顕著に影響するエッジの部分において原子番号依存性が見られる可能性がある。その原子番号依存性の大きさの定量評価は必要であり、

もし改善の必要がある場合はエッジが強調される陽子線の散乱による画像劣化と合わせて補正する方策を考えていくことが課題となる。

現在の pCT 画像では物質と空気の境界などの極端な境界での画像劣化が大きいことが主要な問題となっている。それを踏まえた pCT 画像の活用法として、pCT 画像においてエッジの部分を除いた信頼できる部分だけの利用や xCT 画像の情報を用いて WELF 分布を作成するといった発展性も考える必要がある。

## 第 7 章

# 結論

陽子線治療は高い線量集中性を実現する放射線治療として現在普及が進んでいるが、そのメリットを活かすためには正確な照射が求められている。しかし、xCT 画像を用いた治療計画では陽子の体内飛程計算の不確定性が問題となっており、現状では腫瘍に十分な線量を与えるためにレンジマージンを設定するが、これによって線量集中性が低下してしまう。また、レンジマージンの領域にある正常組織は計画的に大きな線量が付与されることになる。治療計画に pCT 画像を導入すると、飛程計算の不確定性を大きく減少させることが可能であるが、pCT 画像取得法は現在発展途上の技術であり、臨床で利用可能な pCT 画像取得法が求められている。

本研究では臨床利用可能な pCT 画像取得システムの開発を行うという目的で、CCD カメラとシンチレータを用いた pCT 画像取得法を立案し、構築した。シンチレータ内で陽子線を全て停止させることでそのエネルギー付与に対応するシンチレーション光が発生し、ビーム方向に積算した光量を CCD カメラで撮影することにより、2 次元投影データを得るという手法である。CCD カメラで得られるシンチレーション光は陽子線の全エネルギー付与に相当するため、得られる 2 次元投影データは 2 次元陽子線エネルギー分布に相当する。この pCT 画像取得法は 1 度の短い露光時間で 2 次元陽子線エネルギー分布に相当する 2 次元投影データを取得できるという点で優位性があり、先行研究と比較するとシンプルな検出システムであることから動作の安定性と簡便性がある。

構築した pCT 画像取得法について、70-MeV 陽子線と 190-MeV 陽子線を用いた実証実験を重ねて検討と最適化を行い、また pCT 画像取得システムの評価を行った。pCT 画像取得法の改善の過程では、シンチレータの種類、検出システムのジオメトリ、撮影に関するパ

ラメータ、画像処理における本検出システム特有の補正手法、光量レンジ変換テーブル作成法などを最適化した。

得られた pCT 画像の画質は以下の通りである。当初よりシンチレータとして PS を用いて検出システムを構築しており、98 秒の測定時間で 6.7% の画素値の精度の 70-MeV BB-pCT 画像を得た。その後シンチレータの種類を BGO に改善し、106 秒の測定時間で 1.5 mm の空間分解能と 3.1% の画素値の精度の 70-MeV BB-pCT 画像、350 秒の測定時間で 1.5 mm の空間分解能と 16.1% の画素値の精度の 190-MeV BB-pCT 画像を得た。さらに陽子の側方散乱の影響を除去するために MHC を考案し、正味 900 秒の測定時間で 1.5 mm の空間分解能と 4.0% の画素値の精度の 70-MeV MH-pCT 画像を得た。

Schulte らにより示された臨床用 pCT システムに必要な要件 [16] のうち、本研究において優先的に達成すべき目標は 5 分以内の測定時間、1 mm 以下の空間分解能、1% 以下の画素値の分解能、200-MeV 程度の高エネルギー陽子線による CT 画像の取得の 4 点とした。BB-pCT 画像について、測定時間が十分短く、70-MeV 陽子線を用いた場合の空間分解能としては目標の 1 mm に近い結果が得られた。70-MeV BB-pCT 画像の画素値の分解能については約 3% の精度までに至ったが、未だ陽子の側方散乱によるエッジ部分の投影データの劣化と光量レンジ変換テーブルによる変換の組み合わせによって CT 画像再構成において生じる誤差があった。一方、高エネルギーの 190-MeV BB-pCT 画像では画素値の分解能の目標からは遠く及ばず、さらなる実証実験と pCT 画像取得システムの向上による必要である。70-MeV MH-pCT 画像では 70-MeV BB-pCT 画像と同程度の空間分解能と画素値の分解能であり、MHC を用いた pCT 画像取得が可能であることが示された。MHC を用いることによって、200-MeV MH-pCT 画像で陽子の側方散乱の影響を抑えた精度の高い pCT 画像を得ることができると期待できる。

今後の課題は次の通りである

- 陽子の側方散乱によるエッジ部分の投影データの劣化と光量レンジ変換テーブルによる変換の組み合わせにより CT 画像再構成時に生じる画像劣化の改善
- 190-MeV BB-pCT 画像の実証実験をさらにを行い、主に画素値の精度の誤差要因の検討と改善
- 実証実験により 200-MeV MH-pCT 画像取得
- MH-pCT 画像取得法について、シンチレータの分割やフォトダイオードによる受光

システムを用いることの詳細な検討と検出システムの構築

- ビーム強度の最適化と画質評価を通じた被曝量の検討と低減への取り組み

これらの課題をクリアしていくことで本研究の pCT 画像取得システムが臨床で利用可能になると期待できる。

# 謝辞

本研究を進めるに当たり、多くの方々にお世話になりました。ここに感謝の意を表します。

指導教員の上坂充教授には、学部生の頃からご指導いただきました。研究室会や1対1の面談での的確なアドバイスによって研究を進めていくことができました。また、色々な場所で研究を行ってきた私に対し、いつも環境を整えてくださいました。そして博士取得に向けてのご指導ありがとうございました。

東京女子医科大学の西尾禎治教授には、学部生の時以来、国立がん研究センター、広島大学、東京女子医科大学と充実した研究環境をいただき、ご指導いただきました。特に大学3年生の時、医学物理に強い興味がある私に勉強する環境を作っていただいた時は感激しました。修士の時にアイデアから始まった陽子線CTの研究について、このような結果を出すまで到達したことは先生のご指導がなければできませんでした。本当に感謝しております。

広島大学の永田靖教授をはじめ、広島大学病院と医学研究科の先生方、医師の方々、診療放射線技師の方々、スタッフの方々には博士課程初期の1年間に本当にお世話になりました。放射線治療の臨床の現場というものを教えていただきました。理想的な放射線治療のチームなのではと思っています。また臨床に携わりながら研究に取り組むその姿勢は刺激になりました。

東京女子医大の唐澤久美子教授をはじめ、病院の先生方や診療放射線技師の方々、スタッフの方々、研究室の方々には博士課程最後の1年間、本当にお世話になりました。カンファレンスで勉強させていただく機会が有難かったです。研究室では違うバックグラウンドを持つ皆様からたくさんの刺激を受けました。

東海大学の株木重人講師には、実験に参加していただき、また研究の内容の相談をさせていただきました。的確なアドバイスでたくさんのことを学びました。

京都府立医大の松下慶一郎氏とは修士の頃より数年間同じ部屋で研究をしてきて、実験にも参加していただき大変お世話になりました。

広島大学・東京女子医大の恒田雅人氏とは初期の頃より実験に参加していただき、博士課程が始まると同じ部屋で研究をするようになりました。同期ということで気軽に研究の相談ができ、発想を広げたり、自分が進めようとしていることの確認をしたいときにとても助かりました。また、ふと飲みに行ったり、温泉旅行に行ったりしたことは最高の気分転換でした。

早稲田大学の増田孝充氏には実験のお手伝いとして参加していただき、また博士課程最後の1年では同じ部屋で研究をしていました。研究の相談をした時には有益なアドバイスをいただきました。早稲田大学の高部美帆氏には実験のお手伝いとして参加していただきました。似たような研究をしているということもあり、研究内容を理解してくださって実験に参加してくださっていたので、とてもありがたかったです。

放射線医学総合研究所サイクロترون棟の北條悟氏、杉浦彰則氏をはじめ、スタッフの皆様には実験の際に大変お世話になりました。放医研のサイクロترون棟は修士の頃より多数の実験を行ってきた場所であり、思い出があります。陽子線ビームを自由に使わせていただき、また困ったことがあればすぐ対応してくださり、贅沢な実験環境でした。

静岡がんセンターの山下晴男先生とスタッフの皆様には実験で大変お世話になりました。高エネルギーの陽子線を用いた実験をする機会をいただき、とても有難かったです。また、いきなりの実験でご迷惑をかけることも多かったのですが、色々に対応していただき感謝しております。

博士二年の時の留学先であるドイツがん研究センターの Jäkel 教授は、いきなりメールをした私でしたが、研究環境を整えてくださり受け入れていただきました。そして、Seco 教授にテーマをいただき、研究チームの一員として参加させていただきました。これまで私が経験してきた研究の進め方と違った世界で、貴重な体験でした。そして研究を一緒にした Charles にはとてもお世話になりました。わからないことがあれば教えていただき、また討論の中での Charles の頭のキレに刺激されました。また、留学当初面倒を見てくれた Lorena、ランチタイムやコーヒータイムで楽しくお話をしながら情報交換をした Wenjing、Thomas、Ben、Steward、Manuel にも大変お世話になりました。

上坂研の秘書である関口萌氏と長谷川（重松）佳代子氏は、旅費の申請や事務手続きで大変お世話になりました。学部生時代からの長い付き合いで、本郷や東海に行った時に安心する存在でした。

田儀和浩氏は学部時代からずっと一緒に、一番近くで研究していた研究仲間でした。特に



東海にいたときは朝から晩までご飯も研究も遊びも一緒に、楽しかったです。研究で困ったことがあればとりあえず相談できる頼もしい存在であり、同時に自分も頑張らなければと思えるライバルでもありました。田儀さんの遺志を私が引き継いで、今後も信念をもって研究に取り組みたいです。

上坂研の学生の先輩、同期、後輩のみなさんには、研究室会や1対1での話の中でアドバイスをいただきました。色々な専門を持ったみなさんとお話するのは興味深く、楽しかったです。

プライベートになりますが、友人のみなさんとの楽しく過ごした時は研究を進めるにあたって不可欠でした。特に私にとってバドミントンという気分転換は重要で、早朝からバドミントンを一緒にやってくれる同じ博士課程の友人、バドミントンサークルのみなさん、バドの大会と一緒に出場してくれた後輩に感謝しています。また、ドイツで出会った友人達は私にとって他とは違うバックグラウンドを持った方たちで、ドイツでのアフター5や休日だけでなく、私の日本帰国後も何かと関わる事が出来て楽しかったです。

最後になりますが、ここまで育ててくれた両親に感謝したいと思います。研究者の先輩である父親、ここにきて私は父の背中を見て生きてきたのだなと思いました。博士課程への進学に壁がなかったのは父の影響ですし、また研究者にしかわからない相談にもものっていただきました。そしていつも家を守っている母、直接なにかを言わなくても、私が忙しくて余裕のない時や体調が悪い時に気を使ってくれました。研究を安心して進めるにはなくてはならない家族の安心感がありました。

これまで関わってきた全ての方々へ、本当に有難うございました。

## 参考文献

- [1] 厚生労働省 人口動態調査
- [2] 大西洋、唐澤久美子、唐澤克之編著, 『がん・放射線療法 2017 改訂第 7 版』, 学研メディカル秀潤社, 2017
- [3] 厚生労働省ホームページ
- [4] R.R. Wilson, "Radiological use of fast protons," *Radiology* 47, 487 (1946).
- [5] C.A. Tibuas, J.H. Lawrence, J.L. Born, R.K. McCombs, J.E. Roberts, H.O. Anger, B.V. Low-Beer, C.B. Huggins, "Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report," *Cancer Res.* 18, 121-134 (1958).
- [6] William R. Leo, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: a how-to approach*, 2nd rev. ed., Belrin, Springer, 1994.
- [7] T. Bortfeld, "An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams," *Med. Phys.* 24, 2024 (1997).
- [8] W. Chu, B. Ludewigt, T. Renner, "Instrumentation for treatment of cancer using proton and light - ion beams," *Rev. Sci. Instrum.* 64, 2055 (1993).
- [9] T. Kanai, K. Kawachi, Y. Kumamoto, H. Ogawa, T. Yamada, H. Matsuzawa, T. Inada, "Spot scanning system for proton radiotherapy," *Med. Phys.* 7, 365 (1980).
- [10] A. Lomax, "Intensity modulation methods for proton radiotherapy," *Phys. Med. Biol.* 44, 185 (1999).
- [11] A. Lomax, T. Böhringer, A. Coray, E. Egger, G. Goitein, M. Grossmann, P. Juelke, S. Lin, E. Pedroni, B. Rohrer, "Intensity modulated proton therapy: a clinical example," *Med. Phys.* 28, 317 (2001).
- [12] A. Lomax, T. Böhringer, A. Bolsi, D. Coray, F. Emert, G. Goitein, M. Jermann, S. Lin, E. Pedroni, H. Rutz, "Treatment planning and verification of proton therapy

- using spot scanning: initial experiences," *Med. Phys.* 31, 3150 (2004).
- [13] U. Schneider, E. Pedroni, A. Lomax, "The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning," *Phys. Med. Biol.* 41, 111 (1996).
- [14] M. Yang, X.R. Zhu, P.C. Park, U. Titt, R. Mohan, G. Virshup, J.E. Clayton, L. Dong, "Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration," *Phys. Med. Biol.* 57, 4095 (2012).
- [15] H. Paganetti, "Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations," *Phys. Med. Biol.* 57, R99 (2012).
- [16] R. Schulte, V. Bashkurov, T. Li, Z. Liang, K. Mueller, J. Heimann, L.R. Johnson, B. Keeney, H. Sadrozinski, A. Seiden, "Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy," *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 51, 866 (2004).
- [17] G. Poludniowski, N. Allinson, P. Evans, "Proton radiography and tomography with application to proton therapy," *Br. J. Radiol.* 88, 20150134 (2015).
- [18] A. Cormack, "Representation of a function by its line integrals, with some radiological applications," *J. Appl. Phys.* 34, 2722-2727 (1963).
- [19] A. Koehler, "Proton radiography," *Science* 160, 303 (1968).
- [20] V. Steward and A. Koehler, "Proton radiography as a diagnostic tool," *Phys. Med. Biol.* 18, 591 (1973).
- [21] D. Moffett, E. Colton, G. Concaildi, E. Hoffman, R. Klem, M. Knott, S. Kramer, R. Martin, E. Parker, A. Passi, "Initial test of a proton radiographic system," *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 22, 1749 (1975).
- [22] A. Cormack and A. Koehler, "Quantitative proton tomography: preliminary experiments," *Phys. Med. Biol.* 21, 560 (1976).
- [23] K. Hanson, "Proton computed tomography," *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 26, 1635 (1979).
- [24] K. Hanson, J. Bradbury, T. Cannon, R. Hutson, D. Laubacher, R. Macek, M. Paciotti, C. Taylor, "Computed tomography using proton energy loss," *Phys. Med. Biol.* 26, 965 (1981).

- [25] K. Hanson, J. Bradbury, R. Koeppe, R. Macek, D. Machen, R. Morgado, M. Paciotti, S. Sandford, V. Steward, "Proton computed tomography of human specimens," *Phys. Med. Biol.* 27, 25 (1982).
- [26] Y. Takada, K. Kondo, T. Marume, K. Nagayoshi, I. Okada, K. Takikawa, "Proton computed tomography with a 250 MeV pulsed beam," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 273, 410 (1988).
- [27] P. Pemler, J. Besserer, J. De Boer, M. Dellert, C. Gahn, M. Moosburger, U. Schneider, E. Pedroni, H. Stäuble, "A detector system for proton radiography on the gantry of the Paul-Scherrer-Institute," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 432, 483 (1999).
- [28] U. Schneider, J. Besserer, P. Pemler, M. Dellert, M. Moosburger, E. Pedroni, B. Kaser - Hotz, "First proton radiography of an animal patient," *Med. Phys.* 31, 1046 (2004).
- [29] H. Sadrozinski, V. Bashkirov, B. Keeney, L.R. Johnson, S.G. Peggs, G. Ross, T. Satogata, R.W. Schulte, A. Seiden, K. Shanazi, "Toward proton computed tomography," *IEEE Trans. Nucl. Sci.* 51, 3-9 (2004).
- [30] D. Williams, "The most likely path of an energetic charged particle through a uniform medium," *Phys. Med. Biol.* 49, 2899 (2004).
- [31] M. Bruzzi, N. Blumenkrantz, J. Feldt, J. Heimann, H. Sadrozinski, A. Seiden, D.C. Williams, V. Bashkirov, R. Schulte, D. Menichelli, "Prototype tracking studies for proton CT," *Nuclear Science, IEEE Transactions on* 54, 140 (2007).
- [32] S. Penfold, R. Schulte, Y. Censor, A.B. Rosenfeld, "Total variation superiorization schemes in proton computed tomography image reconstruction," *Med. Phys.* 37, 5887 (2010).
- [33] U. Amaldi, A. Bianchi, Y. Chang, A. Go, W. Hajdas, N. Malakhov, J. Samarati, F. Sauli, D. Watts, "Construction, test and operation of a proton range radiography system," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 629, 337 (2011).

- [34] H. Sadrozinski, R. Johnson, S. Macafee, A. Plumb, D. Steinberg, A. Zatserklyaniy, V. Bashkirov, R. Hurley, R. Schulte, "Development of a head scanner for proton CT," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 699, 205 (2013).
- [35] V.A. Bashkirov, R.P. Johnson, H.F. Sadrozinski, R.W. Schulte, "Development of proton computed tomography detectors for applications in hadron therapy," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment 809, 120 (2016).
- [36] P. Zygmanski, K.P. Gall, M.S. Rabin, S.J. Rosenthal, "The measurement of proton stopping power using proton-cone-beam computed tomography," Phys. Med. Biol. 45, 511 (2000).
- [37] H. Ryu, E. Song, J. Lee, J. Kim, "Density and spatial resolutions of proton radiography using a range modulation technique," Phys. Med. Biol. 53, 5461 (2008).
- [38] M. Testa, J.M. Verburg, M. Rose, C.H. Min, S. Tang, E.H. Bentefour, H. Paganetti, H. Lu, "Proton radiography and proton computed tomography based on time-resolved dose measurements," Phys. Med. Biol. 58, 8215 (2013).
- [39] 橋本雄幸, 篠原広行著, 『C 言語による画像再構成の基礎』, 医用科学社, 2006.
- [40] ICRU, 5. *Recommended Values for Key Data*, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements 14, 31 (2014).
- [41] Glenn F. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, 4th ed., New York, Wiley, 2010.
- [42] K.H. Maier, J. Nitschke, "Die lichtausbeute eines NE 213-szintillators für protonen", Nucl. Instrum. Methods 59, 227 (1968).
- [43] S. Tanaka, T. Nishio, K. Matsushita, M. Tsuneda, S. Kabuki, M. Uesaka, "Development of proton CT imaging system using plastic scintillator and CCD camera," Phys. Med. Biol. 61, 4156 (2016). <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/11/4156>
- [44] ビットラン株式会社ホームページ (<https://www.bitran.co.jp>) .
- [45] G. Moliere, "Theorie der streuung schneller geladener teilchen i. einzelstreuung am abgeschirmten coulomb-feld," Zeitschrift für Naturforschung A 2, 133 (1947).
- [46] G. Moliere, "Theorie der streuung schneller geladener teilchen ii mehrfach-und

- vielfachstreuung,” Zeitschrift für Naturforschung A 3, 78 (1948).
- [47] G.R. Lynch and O.I. Dahl, ”Approximations to multiple Coulomb scattering,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms 58, 6 (1991).
- [48] S. Tanaka, T. Nishio, M. Tsuneda, K. Matsushita, S. Kabuki, M. Uesaka, ”Improved proton CT imaging using a bismuth germanium oxide scintillator,” Phys. Med. Biol. 63, 035030 (2018). <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaa515>
- [49] T. Sato, K. Niita, N. Matsuda, S. Hashimoto, Y. Iwamoto, S. Noda, T. Ogawa, H. Iwase, H. Nakashima, T. Fukahori, ”Particle and heavy ion transport code system, PHITS, version 2.52,” J Nucl Sci Technol 50, 913 (2013).