

粒子線照射により生じる水の発光現象を用いた  
線量分布評価に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科  
医療技術学専攻

矢部 卓也

2021 年度 学位申請論文

粒子線照射により生じる水の発光現象を用いた  
線量分布評価に関する研究

名古屋大学大学院医学系研究科  
医療技術学専攻

(指導：山本 誠一 教授)

矢部 卓也

# 粒子線照射により生じる水の発光現象を用いた線量分布評価に関する研究

医療技術学専攻 医用量子科学分野  
学生番号: 58190203 氏名: 矢部 卓也  
指導教員: 山本 誠一

## 要旨

### 1. 背景・目的

陽子線や炭素線を用いた粒子線治療は、ビーム終端で線量が最大となるブラッグピークを有するため、従来の X 線を用いた放射線治療と比べて腫瘍への線量集中性に優れた利点を有する。しかし、何らかの原因でブラッグピークの位置が腫瘍の位置からずれた場合、治療効果の低下や正常組織への障害を引き起こす可能性がある。こうした事態を回避するために、臨床現場では定期的に粒子線治療装置から照射される治療ビームの線量分布を測定し、ビームの到達位置(飛程)や広がり进行评估している。線量分布の測定には主に電離箱線量計が用いられるが、水槽内に配置した線量計を動かしながら、治療ビームの照射と線量の測定を繰り返すため、測定時間が長くなる。短時間かつ簡便に粒子線の線量分布を評価できる新たな手法が、臨床現場で要求されている。

光計測を用いた線量測定は放射線治療における線量分布を、短時間かつ簡便に評価できる新たな手法として注目されているが、チェレンコフ光を放出する放射線のみにはしか利用されていなかった。水におけるチェレンコフ光放出閾値以下の放射線照射では、理論的に水は発光しないと考えられていたからである。しかし最近、チェレンコフ光放出閾値以下のエネルギーを有する粒子線を水に照射した際に微弱な光が発生することが確認され、高感度カメラにより発光の画像化が可能であることが明らかになった。水の発光画像は粒子線特有のブラッグピークを示し、飛程は線量分布のそれとよく一致した。水の発光現象の画像化は、電離箱線量計を用いた線量分布測定法よりも短時間で粒子線の線量分布を測定できる可能性があるため、粒子線治療における照射装置の精度管理などへの応用が期待される。しかし撮像された水の発光画像の輝度分布が、線量分布と違いが生じるため、発光画像を用いて線量分布を評価することは、これまで困難であった。この問題を解決するため、本研究では、粒子線照射により得られる水の発光画像から線量分布評価を可能にする手法を開発する。

### 2. 方法

水の発光画像と線量分布の違いの原因は、粒子線照射より発生する二次粒子に起因したチェレンコフ光が水の発光に含まれるからであると推測した。まずモンテカルロシミュレーションにより、粒子線照射により水から発生するチェレンコフ光成分を推定し、その成分を補正に用いることで水の発光画像から線量分布を求めることを試みた。また、シミュレーションにより推定したチェレンコフ光成分を水の発光画像の深部分布から差し引くことで、水の発光画像に含まれるチェレンコフ光の影響を補正することを試みた。

シミュレーションによるチェレンコフ光の発光成分の推定には、計算時間を要する。この問題点を克服するため、ディープラーニングを用いることで水の発光画像から粒子線の線量分布を短時間で推定することを試みた。ディープラーニングでは大量の学習データが必要となるため、粒子線照射により生じる水の発光画像とその画像に対応する線量分布画像を、モンテカルロシミュレーションにより 2600 組作成した。ディープラーニングのネットワークモデルには画像内の局所的特徴と全体的位置情報を統合して学習可能な U-Net モデルを採用し、作成した画像データセットの学習および線量分布画像の推定を行なった。学習した U-Net モデルを用いて、実測された陽子

線および炭素線の水の発光画像から線量分布画像を推定した。さらにシミュレーションで得られた線量分布画像との比較を行ない、ネットワークモデルの推定精度を評価した。

### 3. 結果

陽子線では、水との核反応で生じた即発ガンマ線の二次電子がチェレンコフ光の発生に最も寄与しており、そのチェレンコフ光は、陽子線のブラッグピークよりも深部に分布した。一方、炭素線では入射した炭素線から発生する二次電子が最もチェレンコフ光の発生に寄与しており、その分布は水面付近で多く発生した。

陽子線では、チェレンコフ光の補正により、水の発光画像のブラッグピーク部の相対輝度は上昇し、線量分布におけるブラッグピーク部の高さと同等になった。さらにブラッグピークより深部の発光を除去することができ、水の発光画像から陽子線の線量分布と一致する発光分布を得ることに成功した。炭素線ではチェレンコフ光の補正により、発光画像で観察された水面付近の高い発光は減少した。しかし補正後の発光分布のブラッグピークの相対輝度は、線量分布のブラッグピーク部の高さよりも少し低い結果となった。

一方で、ディープラーニングを用いることで、陽子線や炭素線照射時に実測された水の発光画像から実際の線量分布に一致した画像を推定することができた。実際の線量分布との誤差を示す Root Mean Squared Percent Error (RMSPE)は、発光画像では 4.4%であったが、ディープラーニングの推定画像では 1.4%まで減少した。実際の線量分布との類似度を示す Structural Similarity Index Measure (SSIM)は、実測で得られた発光画像では 65.7%であったが、ディープラーニングで得られた推定画像では 96.4%となり、高い類似度を示した。さらに、学習したネットワークモデルは 1.0 秒以内に線量分布画像を推定できることを確認した。

### 4. 結論

粒子線治療における線量分布評価実現のため、高感度カメラにより撮像された水の発光画像から線量分布を求める手法を開発した。水の発光画像に含まれるチェレンコフ光は、線量分布との違いに大きな影響を与えており、その成分を補正することで線量分布と同等の発光分布を得ることが可能なことを明らかにした。またディープラーニングを用いることで、シミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定を行わずに、水の発光画像から線量分布を短時間に推定できることも明らかにした。水の発光現象の画像化手法は、本研究で開発した補正法と組み合わせることにより、粒子線治療における線量評価や照射装置の精度管理に応用されることが期待される。

# **Application of luminescence imaging of water to dose distribution evaluation for particle therapy**

Program in Radiological and Medical Laboratory Sciences

Takuya Yabe

Academic advisor: Seiichi Yamamoto

## **Summary**

### **1. Introduction**

Particle therapy using protons and carbon ions has an advantage over conventional radiation therapy using x-rays because the particle beam has a Bragg peak, which maximizes the dose to the tumor at the end of the beam path. However, if the position of the Bragg peak deviates from the position of the tumor for any reason, it may lead to a decreased therapeutic effect and damage to normal tissues. To avoid such problems, the dose distribution of the particle beam is periodically measured to evaluate the beam range and width as quality assurance of irradiation systems. An ionization chamber is used to measure the dose distribution, but it takes a long time because beam irradiation and dose measurement are repeated while moving the ionization chamber in a water tank. A new method of dose measurements is desired to evaluate the dose distribution of particle beams in a quicker and simpler manner than with an ionization chamber.

Recently, the luminescence of water was found during irradiation by particle beams at energies lower than the Cerenkov-light threshold, and the imaging of this luminescence was possible using an optical camera. The measured image showed the Bragg peak of the particle beam, and the range of the luminescence image was in good agreement with that of the dose distribution. The optical imaging of the luminescence of water has the potential to measure the dose distribution of particle beams in a shorter time than a method using an ionization chamber. However, it was difficult to evaluate the dose distribution from the luminescence image of water due to certain differences between the luminescence image and the dose distribution. To solve this problem, we developed a method to evaluate the dose distribution from the luminescence images of water measured during irradiation by a particle ion beam.

### **2. Material and Methods**

The reason for the difference between the luminescence image of water and the dose distribution is assumed to be the Cerenkov-light from the secondary particles generated through the irradiation by a particle beam to water. Therefore, we estimated the Cerenkov-light generated in water during irradiation by a particle beam using Monte Carlo simulation. By subtracting the estimated distribution of Cerenkov-light from the depth profile of the luminescence image of water, we attempted to correct the contamination of the Cerenkov-light in the luminescence image to obtain the dose distribution.

The Monte Carlo-based estimation of Cerenkov-light requires much computation time. To overcome this limitation, we attempted to predict the dose distribution of particle beams from the luminescence images of water in a short time using a deep learning approach. Since the deep learning approach requires a large amount of training data, we created 2600 datasets of luminescence images of water and corresponding dose

distribution images by Monte Carlo simulation. As the network model for deep learning, we adopted the U-Net model, which can learn both local features and positional information. Using the trained U-Net model, the dose distribution images were predicted from the luminescence image of water measured during irradiation by proton and carbon-ion beams. The prediction accuracy of the U-Net model was evaluated by comparing the predicted results with the simulated dose distributions.

### **3. Results**

For the proton beam, the secondary electrons of the prompt gamma photons, which were produced by the nuclear reaction with water, mainly contributed to the generation of Cerenkov-light. The Cerenkov-light was distributed more deeply than the Bragg peak of the proton beam. For the carbon-ion beam, the secondary electrons from the incident carbon-ion beam mainly contributed to the generation of Cerenkov-light, and the Cerenkov-light was mostly distributed near the water surface.

With the correction of the Cerenkov-light for the proton beam, we successfully obtained the dose distribution from the luminescence image of water. The relative height of the Bragg peak increased and became almost identical to the relative proton dose at the Bragg peak. In addition, the observed offset at depths deeper than the Bragg peak could be removed. On the other hand, for the carbon beam, the high intensity near the water surface observed in the measured image was decreased by the correction of Cerenkov-light. However, the relative height of the Bragg peak produced with the correction was lower than that of the dose distribution.

By using the deep learning approach, the dose distribution images could be predicted from the measured luminescence images of proton and carbon-ion beams. The root mean squared percent error (RMSPE), which indicates the error relative to the simulated dose distribution, was 4.4% for the luminescence image but decreased to 1.4% for the image predicted by the deep learning. The structural similarity index measure (SSIM), which indicates the similarity to the simulated dose distribution, was 65.7% for the luminescence images but increased to 96.4% for the images estimated by the deep learning, indicating a high similarity to the simulated dose distribution. Furthermore, we confirmed that the trained U-Net model predicted the dose distribution image within 1.0 second.

### **4. Conclusion**

We developed a method to obtain dose distributions from luminescence images of water and thus achieve the ability to evaluate dose distribution in particle therapy. We found that the Cerenkov-light in the luminescence image of water has significantly affected the dose distribution evaluation. By correcting the Cerenkov-light, we could successfully obtain the same distribution as the dose distribution. In addition, we confirmed that deep learning could be used to predict the dose distribution from the luminescence image of water in a short time without estimating the Cerenkov-light using Monte Carlo simulation. By adopting the method developed in this study, the luminescence imaging of water can be applied to evaluate dose distribution for particle therapy.

# 目次

<b>第1章 序論</b> .....	1
1.1 粒子線治療における現状の線量分布測定法.....	1
1.2 粒子線照射により生じる水の発光現象の発見と線量分布評価に用いる場合 の問題点.....	1
1.3 本研究の目的.....	1
<b>第2章 陽子線照射による水の発光画像におけるチェレンコフ光成分     の推定と補正</b> .....	2
2.1 はじめに.....	2
2.2 方法.....	2
2.2.1 陽子線照射時の水の発光画像の測定.....	2
2.2.2 ImageJによる画像解析.....	3
2.2.3 陽子線の深部線量分布のシミュレーション計算.....	4
2.2.4 シミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定.....	4
2.2.5 陽子線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の補正.....	5
2.3 結果.....	5
2.3.1 陽子線照射時に測定した水の発光画像.....	5
2.3.2 陽子線照射により発生したチェレンコフ光分布の推定.....	6
2.3.3 陽子線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の補正.....	7
2.4 考察.....	8
2.5 まとめ.....	9
<b>第3章 炭素線照射による水の発光画像におけるチェレンコフ光成分     の推定と補正</b> .....	10
3.1 はじめに.....	10
3.2 方法.....	10
3.2.1 炭素線照射時の水の発光画像の測定.....	10
3.2.2 シミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定.....	11
3.2.3 炭素線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光の補正.....	12
3.3 結果.....	12
3.3.1 炭素線照射時に測定した水の発光画像.....	12
3.3.2 シミュレーションによる炭素線照射により発生した チェレンコフ光分布.....	14
3.3.3 炭素線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光の補正.....	16
3.4 考察.....	19
3.5 まとめ.....	20

<b>第4章 ディープラーニングによる粒子線の線量分布画像の推定</b> .....	21
4.1 はじめに .....	21
4.1.1 水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の影響と補正法の問題点 .....	21
4.1.2 ディープラーニングによる線量分布画像の推定 .....	21
4.1.3 目的 .....	22
4.2 方法 .....	22
4.2.1 シミュレーションによる画像データセットの作成 .....	22
4.2.2 畳み込みニューラルネットワークモデルの構造 .....	23
4.2.3 ネットワークの学習 .....	24
4.2.4 学習したネットワークの推定精度の評価 .....	24
4.3 結果 .....	25
4.3.1 陽子線の水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定 .....	25
4.3.1.1 シミュレーションで得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの 線量分布推定 .....	25
4.3.1.2 実測で得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの 線量分布推定 .....	27
4.3.2 炭素線の水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定 .....	29
4.3.2.1 シミュレーションで得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの 線量分布推定 .....	29
4.3.2.2 実測で得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの 線量分布推定 .....	31
4.4 考察 .....	33
4.5 まとめ .....	34
 <b>第5章 結論</b> .....	 35
 参考文献 .....	 36
 研究業績 .....	 40
 謝辞 .....	 41



## 第1章 序論

### 1.1 粒子線治療における現状の線量分布測定法

放射線治療では、放射線照射により患者体内に形成される線量分布が腫瘍の局所制御率や正常組織の障害発生率に大きく影響を与える。一方で、人体軟部組織の約80%を水が占めているため、水における吸収線量が線量評価の指標とされている。そのため、放射線治療においては、水ファントム中における吸収線量測定が行われており、線量分布測定が重要な管理すべき項目である[1]。放射線治療における線量評価は、現状、電離箱線量計を用いて行われている。これは、電離箱線量計の指示値が一般に、他の方法に比べ、正確で再現性があるためである。しかし2次元または3次元の線量分布を電離箱線量計で測定する場合、水ファントム内に設置した電離箱線量計を動かしながら、治療用ビームの照射と線量の測定を繰り返す必要がある。そのため測定時間が長くなるという問題点がある。

この問題点を解決するために、シンチレータを用いた陽子線の線量分布評価の研究が試みられている[2-4]。これはシンチレータで測定された発光分布が、陽子線の線量分布と近い分布を示すからである。しかしシンチレータの密度は水と異なるため、密度の補正が必要となる。さらにブラッグピーク部分で測定値が過小評価となるクエンチング現象が生じるため、線エネルギー付与を用いたクエンチング現象の補正も必要となるという問題点がある[5,6]。以上のことから、電離箱線量計を用いた線量評価法よりも短時間かつ簡便に粒子線の線量分布が評価できる新たな手法の要求が高まっている。

### 1.2 粒子線照射により生じる水の発光現象の発見と線量分布評価に用いる場合の問題点

水におけるチェレンコフ光放出閾値以下の放射線照射では、理論的に水は発光しないと、これまで考えられていた。しかしチェレンコフ光放出閾値以下のエネルギーを有する陽子線や炭素線を水に照射した際に、微弱な光が発生することが確認された[7,8]。この発光現象機序は、炭素線照射による水の発光波長分析から、チェレンコフ光のもとになっている発光が、打ち消し合わずに、わずかに残ったものが観察された結果であると考えられている[9]。

この陽子線、炭素線照射による水の発光現象は、高感度カメラにより画像化することができ、線量分布に類似した発光画像を得ることができる[7,8]。またこの水の発光画像中にはブラッグピークが明確に観察され、線量分布の飛程を評価することができるため[7,8]、線量分布評価にも利用できる可能性がある。しかし撮像された水の発光画像分布と、実際の線量分布には、違いが生じる場合があるため、発光画像を用いて線量分布を評価することが困難であるという問題点があった。

### 1.3 本研究の目的

本研究の目的は、水の発光画像と線量分布の違いが生じる原因を明らかにし、さらに粒子線照射により得られた水の発光画像から線量分布評価を可能にする手法を開発することである。

## 第2章 陽子線照射による水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の推定と補正

### 2.1 はじめに

陽子線照射時に生じる水の発光を高感度カメラで撮像すると、線量分布に類似した発光画像を得られることが明らかになったが [7]、水の発光分布のブラッグピーク部の相対発光輝度は、線量分布のそれよりも低く、ブラッグピークより深部にも少し裾を引いた発光分布(オフセット)が観測された[7]。

水の発光分布と線量分布の違いを引き起こす可能性のある物理現象として、陽子線照射によって発生した二次粒子からのチェレンコフ光が水の発光画像に影響を与えていると推測した。チェレンコフ光を放出する二次粒子としては、粒子線照射で発生する即発ガンマ線と陽電子放出核種が要因として考えられる。

即発ガンマ線は、照射された陽子と水中の標的原子核(水素原子核や酸素原子核)との核反応によって生成する放射性核種から発生する。即発ガンマ線は、2 MeV から 8 MeV の比較的高いエネルギーを有するため、コンプトン散乱によって生成される二次電子のエネルギーがチェレンコフ光放出閾値よりも高く、水中でチェレンコフ光を発生する。Helo らによるシミュレーション結果では、陽子線照射時に発生する即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光は、陽子線のブラッグピーク位置よりも深部の領域にまで広がっている[10]。

陽電子放出核種は陽子線が水に照射されると核反応によって生成される。陽電子放出核種の放射性壊変により放出される陽電子は、チェレンコフ光放出閾値よりも高いエネルギーを有するため、チェレンコフ光を発生する[10,11]。しかし、陽子線照射後に測定された、陽電子によるチェレンコフ光の発光画像の輝度は、照射中の水の発光輝度に比べ非常に小さく、1%以下であったと報告されている [7]。

これらのことから、水の発光分布と線量分布の違いを引き起こす物理現象として、陽子線照射によって発生した即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光が、撮像した水の発光画像に影響を与えていると考えられる。本章の目的は、即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光が、陽子線の水の発光画像に与える影響を評価し、チェレンコフ光分布を補正に用いることで、水の発光画像から陽子線の線量分布を求めることを可能にすることである。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 陽子線照射時の水の発光画像の測定

陽子線照射により生じる水の発光現象の画像化実験は、名古屋陽子線治療センターのスキヤニング照射室[12]で行なった。Fig. 1 に水の発光画像撮像時の実験体系を示す。透明なアクリル容器(200 mm × 200 mm × 100 mm) に水道水を満たし、水ファントムを構成した。水ファントムの中心はアイソセンタに配置した。高感度画像撮像装置には、C マウントの F-1.4 レンズ (Computar)を装着した冷却式 CCD カメラ (BITRAN、BS-40L) を冷却温度 3 °C で用いた。CCD カメラはラボジャッキの上に乗せ、水ファントムの表面から 40 cm 離して配置した。さらに、照射室内の照明を遮光するため、カメラと水ファントムを黒いカーテンで覆った。ガントリー角度 0°(垂直方向)で陽子線を水ファントムに照射し、CCD カメラで水の発光を 3 分間撮像した。CCD カメラで撮像した画像のマトリックス数は 772×580 とした。

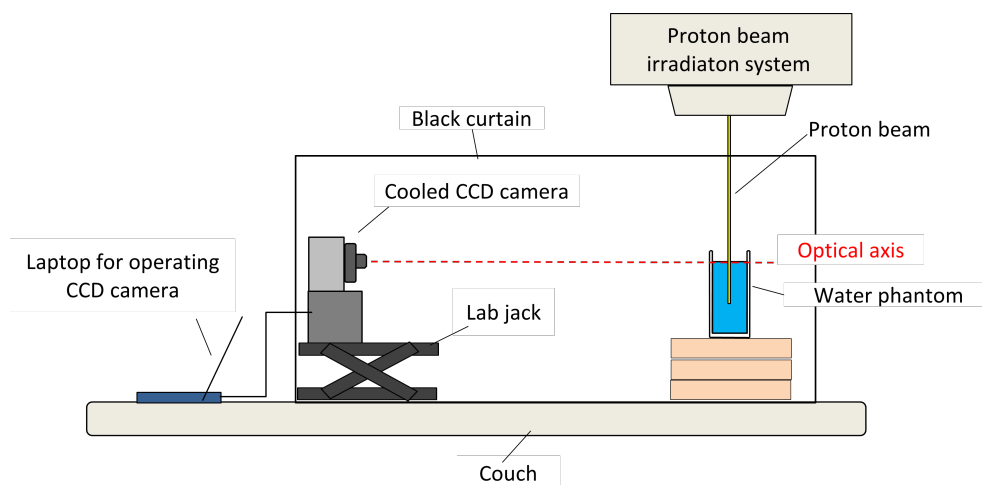


Fig. 1 Experimental setup for luminescence imaging of water during proton-beam irradiations

ファントムの光学画像とバックグラウンド画像の撮像も行なった。ファントムの光学画像は、撮像画像における1ピクセルの大きさの算出に用いた。バックグラウンド画像は CCD カメラにおける撮像画像内のピクセル値の不均一の補正に用いた。バックグラウンド画像の撮像時間は、水の発光画像と同様、3分間とした。

### 2.2.2 ImageJ による画像解析

CCD カメラにより撮像した画像は、画像処理ソフトである ImageJ を用いて解析を行なった。水ファントムから発生した放射線が、CCD カメラの素子に照射されることで画像上にノイズが生じるため、ImageJ の Noise remove outlier を用いて、画像中のこのノイズを除去した。ノイズ処理後の発光画像からバックグラウンド画像を差し引くことで CCD カメラにおけるバックグラウンド値の不均一を補正した。

ファントムの光学画像から、既知のファントムの大きさを測定することで、撮像画像における1ピクセルの大きさを算出した(Fig. 2(A))。発光画像内の水の発光部分に 30 pixel 幅のプロファイルを水面部分から深さ方向に配置し、深部分布を測定した(Fig. 2(B))。測定した深部分布の輝度値は、設定したプロファイル幅の平均値である。

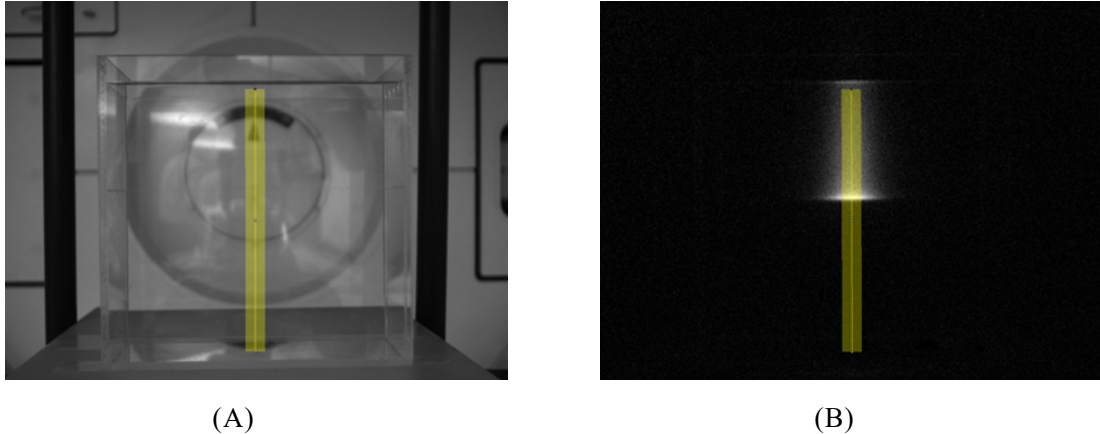


Fig. 2 Depth profile on optical photo of phantom (A) and depth profile of luminescence image during proton beam irradiation (B)

### 2.2.3 陽子線の深部線量分布のシミュレーション計算

水の発光画像のピクセルサイズに一致する2次元線量分布データを得るため、シミュレーション計算を行なった。モンテカルロシミュレーションコード Geant4 (Geometry and Tracking 4, version 9.4)[14,15]を基盤とした PTSim (Particle Therapy Simulation) [16]を用いて、名古屋陽子線治療センターG1 スキャニング照射装置[12]をモデリングした。

72.5 MeV、84.7 MeV、100.2 MeV の陽子線を水ファントムに照射し、ファントム内に付与された線量分布のシミュレーションを行なった。水の発光画像のピクセルサイズ 0.442 mm と一致させるため、水ファントム(190 mm × 190 mm × 100 mm) を 429 (horizontal) × 429 (vertical) × 1 (width) のボクセル数に分割した。入射した陽子数は  $1.0 \times 10^7$  とした。物理モデルは QGSP\_BIC\_HP (Quark-Gluon String Precompound Binary Cascade High Precision Neutron Capture)を使用し、発生する電子、陽電子、光子、陽子のカットレンジはすべて 0.5 mm に設定した。シミュレーションにより得られた2次元線量分布データは、ImageJにより解析を行なった。2次元線量分布内に 30 pixel 幅の深部プロファイルを配置し、深部線量分布を測定した。

### 2.2.4 シミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定

モンテカルロシミュレーションを用いて即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光の深部分布を推定した。陽子線照射時に生じる即発ガンマ線に起因する発光の推定は PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System: version 2.96) [16]で行なった。核反応で発生する即発ガンマ線をより正確にシミュレーションするため、EBITEM (ENSDF-Based Isomeric Transition and isomer production Model) [17]を用いた。また、電子、陽電子、光子の計算は EGS5 (Electron Gamma Shower Version 5) [18]に基づいた輸送計算モデルを用い、入射した陽子数は  $1.0 \times 10^9$  とした。入射陽子によりクーロン相互作用で生成される二次電子の最大エネルギーは、電子の水中でのチェレンコフ光放出閾値(260 keV)よりも低いため、入射陽子起因の二次電子のシミュレーションは省略した。電子、陽電子、光子、中性子のカットエネルギーは 10.0、10.0、10.0、 $1.0 \times 10^{-7}$  keV に設定した。

72.5 MeV、84.7 MeV、100.2 MeV の陽子線を水ファントム(190 mm × 190 mm × 100 mm)に照射し、水ファントム内に生成したチェレンコフ光の光子数を算出した。水中での生成光の分布を計算するために、水ファントム内で生成されたチェレンコフ光の放出閾値よりも高いエネルギーの電子の位置と運動量を記録した。次に、記録した電子の位置と運動量から Jelley [19]の式 2.21 を用いて、ビーム進行方向に対して 90° 方向となるチェレンコフ光の深部分布を計算した。

### 2.2.5 陽子線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の補正

水の発光分布から推定したチェレンコフ光分布を差し引くことで、推定したチェレンコフ光成分を除去した。水の発光画像の深部分布には、視差誤差の影響の少ないセットアップで撮像した画像を用いた。シミュレーションから得られたチェレンコフ光分布の計算値は、深部発光分布におけるブラッグピークより深部の発光輝度と一致するように正規化した。この正規化した分布を水の発光画像の深部分布から差し引くことで、水の発光分布に含まれる即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光の影響を補正した。

即発ガンマ線発光の補正法の評価指標として、水面の輝度に対するブラッグピーク部の発光輝度の比と、水面の輝度に対するブラッグピークより深部の発光輝度の比を採用した。ブラッグピークより深部の発光輝度は、ブラッグピークより深部における 5 mm から 10 mm の平均値とした。

## 2.3 結果

### 2.3.1 陽子線照射時に測定した水の発光画像

Fig.3 に、72.5 MeV、84.7 MeV、100.2 MeV のエネルギーの陽子線照射時に測定した発光画像をそれぞれ示す。すべての画像で明瞭なブラッグピークが観測された。

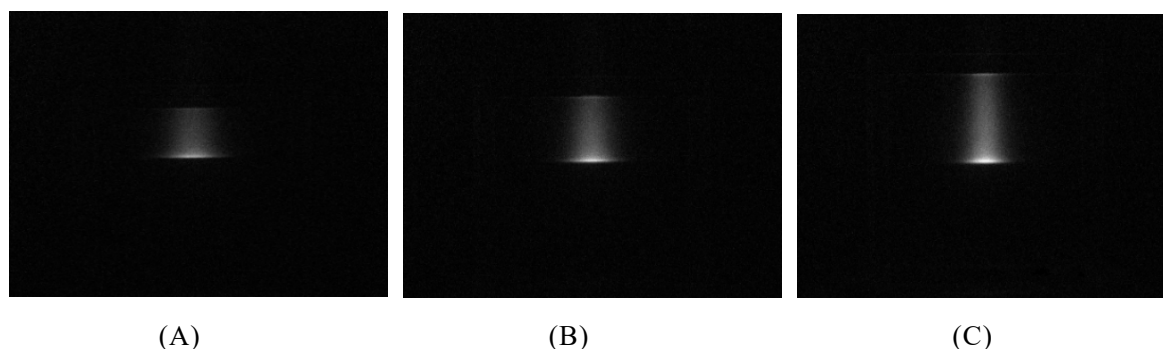


Fig. 3 Luminescence images of water during irradiations of 72.5 MeV (A), 84.7 MeV (B) and 100.2 MeV (C) protons.

Fig. 4 に 72.5 MeV、84.7 MeV、100.2 MeV の陽子線における水の発光画像とシミュレーションで求めた線量分布の深部分布の比較を、それぞれ示す。水の発光画像の深部分布は、陽子線の線量分布と同様の分布を示しているが、ブラッグピークの高さ、曲線の形状やブラッグピークよりも深い領域のオフセットなど、わずかな違いが観察された。

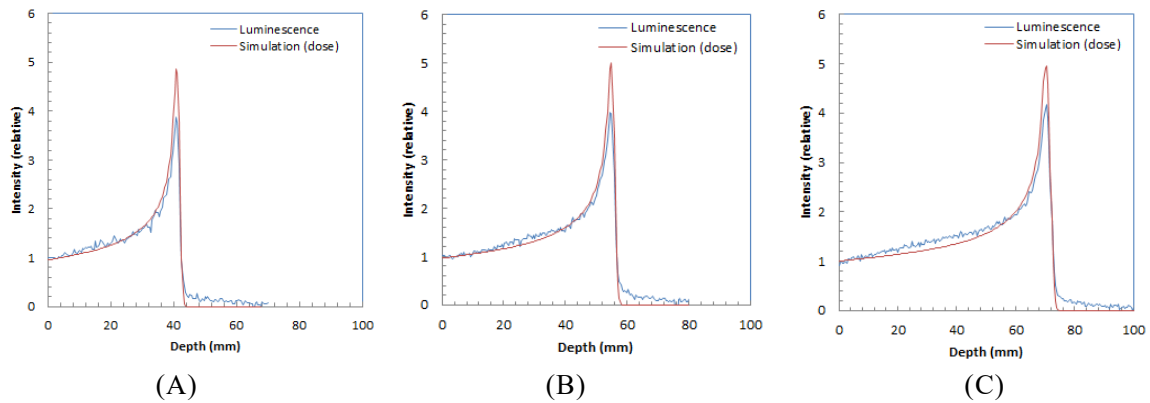


Fig. 4 Depth profiles of luminescence images without correction (blue) and those of simulated dose (red) for proton energy of 72.5 MeV (A), 84.7 MeV (B) and 100.2 MeV (C)

### 2.3.2 陽子線照射により発生したチェレンコフ光分布の推定

シミュレーションにより得られた即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光の深部分布と深部線量分布を Fig. 5 に示す。すべてのエネルギーにおいて、即発ガンマ線起因のチェレンコフ光は陽子線の線量分布のブラッグピークより浅部で最大となり、ブラッグピークよりも深部にも分布した。

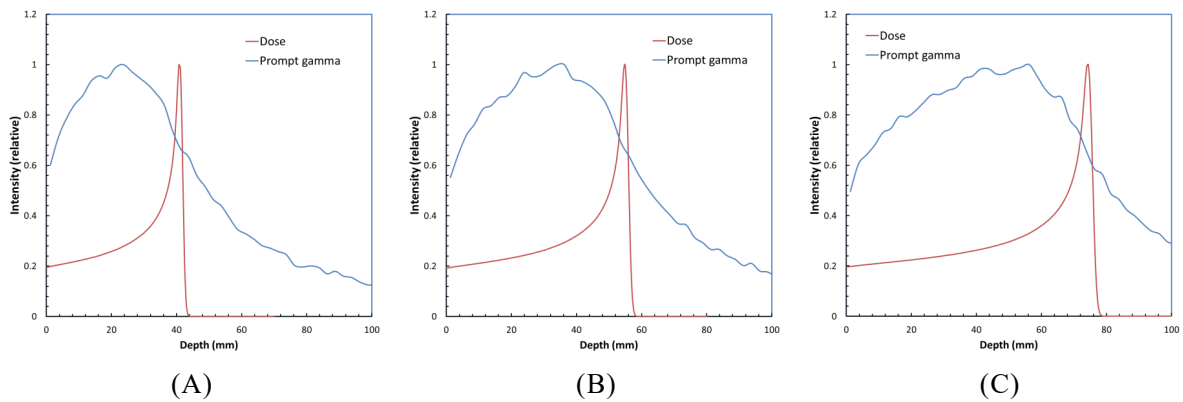


Fig. 5 Simulated profiles of produced Cerenkov-light from prompt gamma photons (blue) and those of proton dose (red) in water for proton energy of 72.5 MeV (A), 84.7 MeV (B) and 100.2 MeV (C)

水の発光画像の深部分布とシミュレーションにより推定したチェレンコフ光の深部分布を Fig. 6 に示す。両者の分布はブラッグピークより深部領域の輝度値で正規化した。

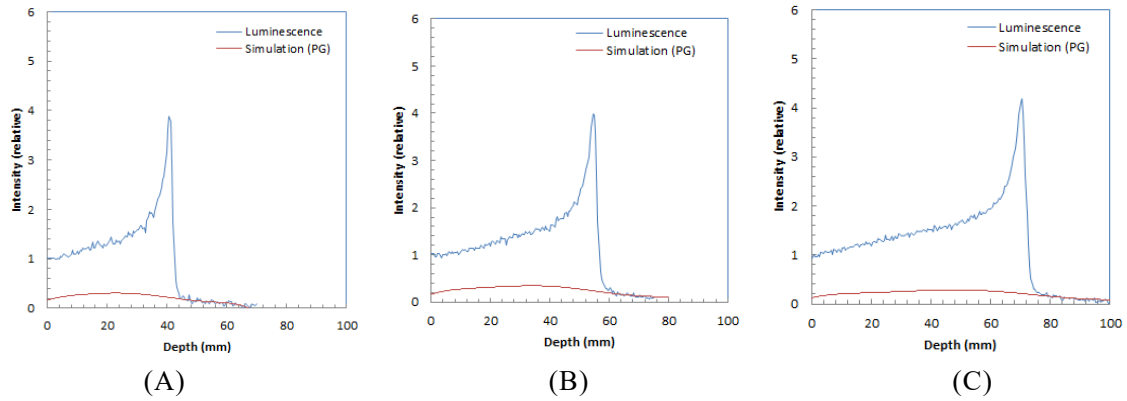


Fig. 6 Depth profiles of luminescence images (blue) and those of simulated Cerenkov-light from prompt gamma photons (red) for proton energy of 72.5 MeV (A), 84.7 MeV (B) and 100.2 MeV (C)

### 2.3.3 陽子線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の補正

シミュレーションで得られた即発ガンマ線起因のチェレンコフ光分布を、水の発光画像から差し引くことで補正を行った発光分布と線量分布の比較を Fig. 7 に示す。即発ガンマ線のチェレンコフ光を除去することで、水の発光分布のブラッグピーク部の発光輝度は上昇し、線量分布のブラッグピーク部の線量と同等になった。さらにブラッグピーク深部の発光を除去することができた。

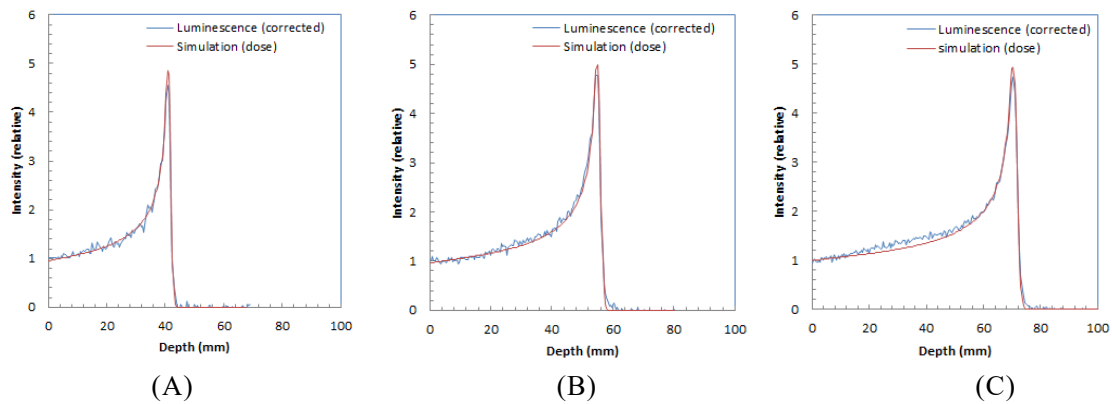


Fig.7 Corrected depth profiles (blue) obtained by subtracting simulated Cerenkov-light of prompt gamma photons from the luminescence images and the simulated dose (red) for proton energy of 72.5 MeV (A), 84.7 MeV (B) and 100.2 MeV (C)

Table 1 に、チェレンコフ光の補正法の評価指標とした、水面とブラッグピーク部の発光輝度の比を、Table 2 に、水面とブラッグピーク深部の発光輝度の比を、それぞれ示す。水の発光画像から即発ガンマ線起因のチェレンコフ光成分を差し引くことで、ブラッグピーク部の発光輝度の比は 80 %から 94 %まで上昇した。ブラッグピークより深部の発光輝度の比は 4 %から、シミュレーションで求めた分布による補正では 0.4 %にまで減少した。

Table 1 Relative Bragg peak heights of corrected and uncorrected depth profiles. Ratio represents the percentage relative height to Bragg peak height of simulation (dose) data

	72.5 MeV	84.7 MeV	100.2 MeV	Average	Ratio (%)
Uncorrected	3.8	4.0	4.2	4.0	80
Corrected	4.6	4.8	4.7	4.7	94
Simulation (dose)	4.9	5.0	5.1	5.0	100

Table 2 Relative offset height deeper part of Bragg peak of corrected and uncorrected depth profiles. Ratio represents the percentage relative height to Bragg peak height of simulation (dose) data

	72.5 MeV	84.7 MeV	100.2 MeV	Average	Ratio (%)
Uncorrected	0.17	0.21	0.23	0.20	4.0
Corrected	-0.01	0.03	0.04	0.02	0.4
Simulation (dose)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.0

## 2.4 考察

陽子線照射時に撮像した水の発光画像からチェレンコフ光成分を差し引くことでその影響を補正し、陽子線の線量分布と同等の発光分布を得ることに成功した。

Fig. 7に示すように、シミュレーションから推定した即発ガンマ線起因のチェレンコフ光分布を、水の発光分布から差し引くことで、陽子線の線量分布とほぼ同じ発光分布を得ることができた。これにより、水の発光分布を用いた場合に、線量分布を示さない理由は、即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光が原因であることを明らかにした。即発ガンマ線のチェレンコフ光の影響を補正した水の発光分布は陽子線の線量分布評価に利用できると考えられる。

Table 1より、チェレンコフ光の補正後の水の発光分布は線量分布と同等のブラッグピークの高さを示したことから、水の発光においてはクエンチング現象が起こらないと考えられる。クエンチング現象はシンチレータを用いた線量分布評価ではブラッグピーク領域において測定値が過小評価になる[20-22]。そのため陽子線の線エネルギー付与を計算し、クエンチングの影響を補正する必要がある[5,6]。シンチレータは水と密度が異なるため、シンチレータの密度から水中での陽子線の飛程に変換する必要がある[2,3]。一方で、水の発光画像を用いた線量分布評価では、密度の補正の必要はなく、水を用いるためコストが低いため、シンチレータを用いた方法よりも陽子線の線量分布評価に適した手法であると言える。

Fig. 7(C)において、陽子線 100.2 MeV ではブラッグピークより浅部 (深さ: 10 mm~50 mm) で線量分布と水の発光分布に違いが観察された。この違いの原因はファントムで反射した発光が原因であると考えられる。黒塗りファントムを用いることで、ブラッグピークより浅部での線量分布と水の発光分布の違いを低減できると考えられる[23]。

## 2.5 まとめ



本章では、即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光が陽子線の水の発光画像に与える影響を評価した。モンテカルロシミュレーションにより、水の発光画像に含まれる即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光成分を求めた。水の発光分布からチェレンコフ光成分を差し引くことで、陽子線の線量分布とほぼ同じ発光分布を得ることができた。この結果から陽子線照射により生じる水の発光画像は、陽子線の線量分布評価に利用できると結論される。

## 第3章 炭素線照射による水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の推定と補正

### 3.1 はじめに

第2章では、水の発光現象が、チェレンコフ光放出閾値以下のエネルギーの陽子線照射で発生し、その発光画像中の即発ガンマ線によるチェレンコフ光を除去することで陽子線の線量分布を得ることができることを明らかにした。一方で、炭素線照射においても、水の発光現象が観察され[8]、ブラッグピークより深い部分で核破砕粒子による発光画像が得られている[8,24]。しかし、炭素線の発光画像から得られた深部分布においては、浅い部分にも高い発光が観察され、その部分では線量分布と大きな違いを示した[8]。炭素線自身のチェレンコフ光放出閾値は  $480\text{MeV/u}$ (核子あたりのエネルギー)であるため、実験で照射した  $241.5\text{MeV/u}$  の炭素線から直接チェレンコフ光は放出されない。しかし、チェレンコフ光放出閾値を超える二次電子を発生するためのエネルギー( $120\text{MeV/u}$ )よりも高いため、画像内の浅部で観察された高い発光輝度は、炭素線から発生した二次電子由来のチェレンコフ光であると考えられる[25]。また水の発光分布から得られるビーム幅は、電離箱線量計で測定したビーム幅より広く、側方分布の裾野部分には、少し輝度の高い部分(オフセット)が観察されている[24]。この違いの原因は、即発ガンマ線に起因したチェレンコフ光であると考えられる。

本章では、炭素線の照射により発生した二次粒子に起因したチェレンコフ光の影響を評価し、その影響を補正することで線量分布を求めることを試みた研究内容について記述する。すなわち、モンテカルロシミュレーションにより、炭素線照射時の水ファントム内のチェレンコフ光成分を推定し、その成分を発光画像から差し引くことで、チェレンコフ光の影響を補正した。補正された深部分布と側方分布を電離箱線量計やシミュレーションで得られた線量分布と比較することで考案した補正法の精度を評価した。

### 3.2 方法

#### 3.2.1 炭素線照射時の水の発光画像の測定

Fig. 8 に、炭素線照射時の水の発光画像化実験の概略図を示す。炭素線治療用照射装置(三菱電機)の患者用寝台上に、水道水を入れた水ファントムを設置した。冷却 CCD カメラ (BITRAN BS-50LN) と C マウント F-1.4 レンズ (Computar) を、ファントム表面から  $40\text{ cm}$  離れた位置に設置した。水ファントムと CCD カメラは、光の反射を抑えるために黒い紙で内側を覆った暗箱に格納した。水ファントム容器は、厚さ  $5.0\text{ mm}$  のアクリル板で作成した (外径:  $200\text{ mm} \times 200\text{ mm} \times 100\text{ mm}$ ) に水道水を注ぎ、とした。ファントムの前壁(カメラ側)以外のアクリル板は、ファントム内の反射光を抑えるために黒色のものを用いた。ファントムの前面(カメラ側)には、紫外線を透過するアクリル板(パラグラス UV00、クラレ)を用いた。カメラのレンズは、視差誤差によるブラッグピークにおける画像の歪みを最小限にするために、炭素線のブラッグピークが形成される深さの位置と同じ高さに設定した[23]。4 分間の撮影中に、水ファントムにエネルギー  $241.5\text{MeV/u}$  の炭素線を  $60$  秒間照射した(総粒子数:  $7.5 \times 10^{10}$ )。またファントムの光学画像とバックグラウンド画像の撮像も行なった。撮像した画像は ImageJ を用いて第2章の方法 2.2.2 と同様の方法で画像処理を行なった。

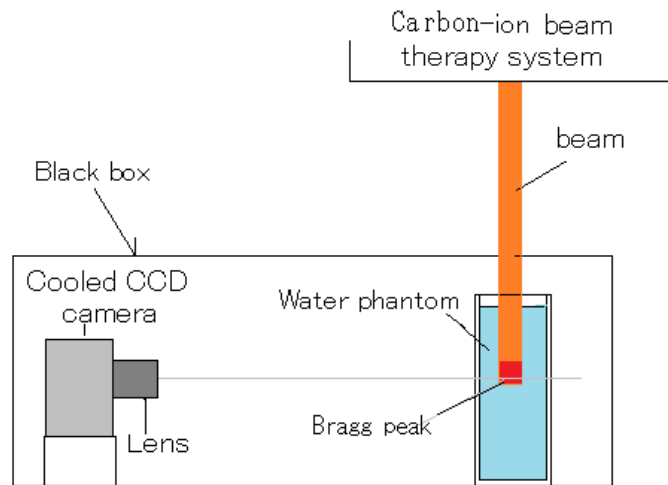


Fig. 8 Measurement setup for luminescence imaging of water during carbon-ion irradiation

### 3.2.2 シミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定

シミュレーションにより、炭素線照射時に水ファントム内に発生するチェレンコフ光の分布を推定した。炭素線照射時に水中に放出されるチェレンコフ光のシミュレーションには、チェレンコフ放射過程 (G4Cerenkov) を使用できるため、Geant4 (Version 10.3) [14,15] を用いた。チェレンコフ放射では媒質の屈折率が必要となるため、Fig. 9(A) に示すように、測定された各波長の水の屈折率を用いた [26]。

水面付近で多く発生する炭素線の二次電子から放出されるチェレンコフ光の強度には角度依存性があるため [27]、カメラのレンズの中心の高さは実験条件と同じ位置である水面から 120 mm の位置 (ブラッグピークの深さ) に設定した。カメラはファントムの表面から 40 cm 離し、カメラのレンズの大きさは 30 mm × 30 mm に設定した。水ファントム (200 mm × 200 mm × 100 mm) 内で発生したチェレンコフ光の方向がレンズを通過した際に、チェレンコフ光の発生位置と波長を記録した。シミュレーション画像のピクセルサイズは、測定した発光画像のピクセルサイズと同じ 0.5 mm とした。また Fig. 9(B) に示すように、水の発光を炭素線で撮像する際のレンズの光の透過率と CCD カメラの感度特性もシミュレーションに用いた。

物理モデルはハドロン相互作用では QGSP\_BERT (Quark-Gluon String Precompound Bertini Cascade)、電磁相互作用では G4EmStandardPhysics\_opt3 を適用した。発生する二次粒子 (光子、電子、陽電子、陽子) の生成カット飛程を 0.1 mm に設定して、電子のチェレンコフ光放出閾値 (260 keV) を超える二次電子まで計算した。炭素線の入射エネルギーは 241.5 MeV/u で、エネルギーの広がりが入射エネルギーの 0.1 % の標準偏差と仮定した。ビーム幅は、電離箱線量計で測定した線量分布の半値幅である 18.6 mm に設定した。計算時間を考慮して、照射する炭素線の粒子数は  $2.0 \times 10^7$  とし、水面から 5 cm 上方から水ファントムに向かって垂直に炭素線を照射した。

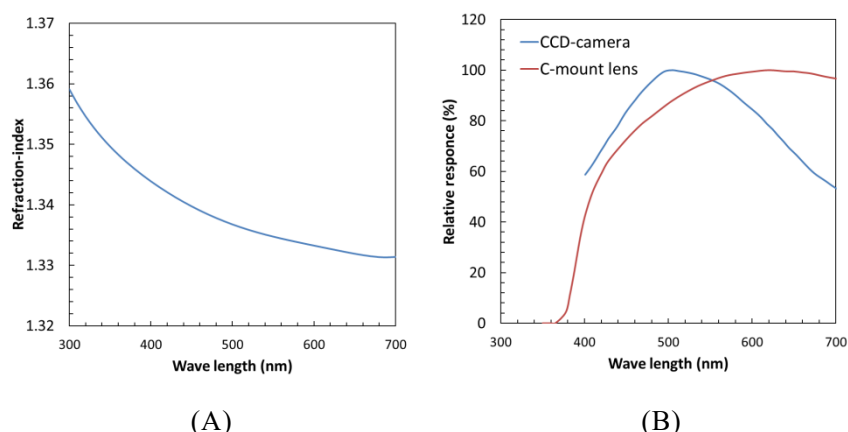


Fig. 9 Refractive index of water as function of wavelength (A) and light transmission of C-mount lens and sensitivity profile of CCD camera (B)

### 3.2.3 炭素線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光の補正

炭素線の水の発光画像から、シミュレーションにより推定したチェレンコフ光の分布を差し引くことで、チェレンコフ光の影響を補正した。

測定した水の発光画像に含まれるチェレンコフ光成分の割合は、発光画像の側方分布のオフセット部分の輝度値と推定したチェレンコフ光成分を一致させることで決定した。オフセットの輝度値はビーム中心から 50 mm～60 mm の外側部分の平均値を採用した。

水の発光画像と電離箱線量計のビーム幅を比較するため、水ファントム内に配置した電離箱線量計(Pinpoint 3D Ion Chamber, PTW)をビーム進行方向に対して垂直方向に 4 mm 間隔で移動することで側方線量分布を測定した。

全ての側方分布は、2つのガウス分布の合算分布として最小二乗法により近似することで[28]、半値幅(Full width at half maximum : FWHM)と 1/10 値幅 (Full width at tenth maximum: FWTM)を算出した。

炭素線の水の発光画像の深部分布においてもチェレンコフ光の影響を補正した。炭素線の測定画像の深部分布から推定したチェレンコフ光の深部分布を差し引いた。水の発光画像に含まれるチェレンコフ光成分の割合は、深さ 90 mm の側方分布から推定した。深部分布におけるチェレンコフ光の補正法を評価するために、浅部領域(深さ : 0 mm～20 mm)、ブラッグピーク深部の領域(深さ : 130 mm～150 mm)の発光強度を算出し、シミュレーションで求めた線量分布の相対線量と比較した。

## 3.3 結果

### 3.3.1 炭素線照射時に測定した水の発光画像

Fig. 10 に 241.5MeV/u 炭素線を照射することで得られた水の発光画像を示す。測定画像ではビームの終端において明瞭なブラッグピークが、浅い部分には、線量分布に比べて高い発光分布が観察されている。

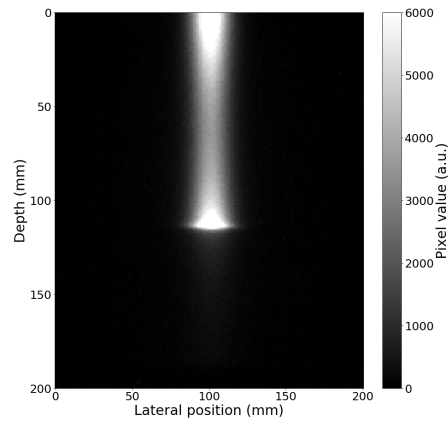
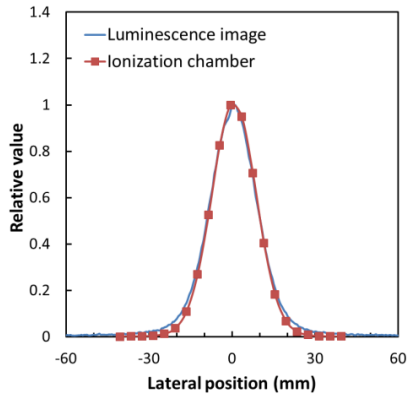


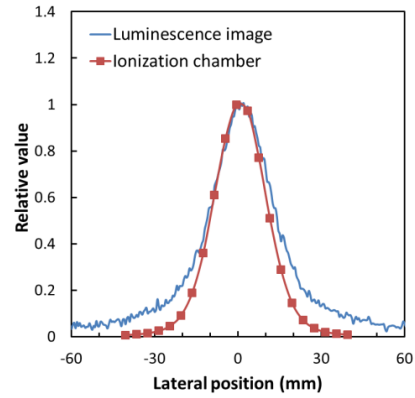
Fig. 10 Measured luminescence image during 241.5 MeV/u carbon-ion irradiation

Fig. 11(A)と(B)は、水面から深さ 120 mm(ブラッグピーク位置) と 150 mm(核破碎領域)の位置で測定された発光画像の側方分布と電離箱線量計で測定した側方分布の比較を示す。発光画像の側方分布は、電離箱線量計で測定した分布よりも広く、発光分布の裾野部分でオフセットが観察された。

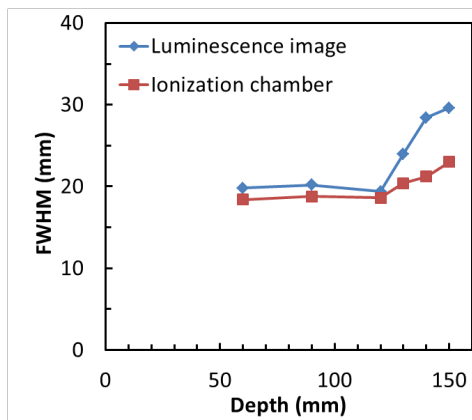
Fig. 11(C)と(D)は、測定画像と電離箱線量計の側方分布から得られた FWHM と FWTM の比較を示す。水面から深さ 60 mm、90 mm、120 mm の位置では、発光画像と電離箱線量計のビーム幅の相対誤差の平均は、FWHM で 6.5%、FWTM で 16.1%であった。水面から深さ 130 mm、140 mm、150mm の位置(核破碎領域)では、ビーム幅の相対誤差の平均は、FWHM で 26.8%、FWTM で 109.6%であった。



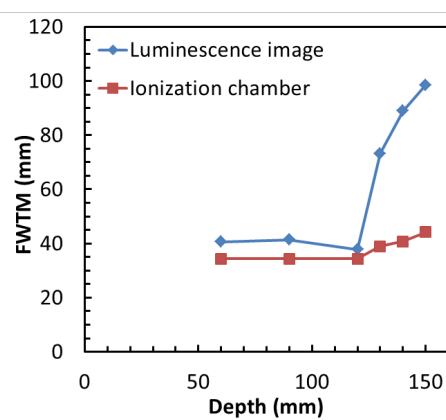
(A)



(B)



(C)



(D)

Fig. 11 Lateral profiles obtained from measured luminescence image (blue) and that of ionization chamber (red) at 120 mm depth position (A) (Bragg peak), 150 mm depth position (B) (nuclear spallation area), and FWHM (C) and FWTM (D) as function of depth

### 3.3.2 シミュレーションによる炭素線照射により発生したチェレンコフ光分布

Fig. 12 に、シミュレーションにより推定した炭素線照射時の、水ファントム中に発生したチェレンコフ光の分布を示す。シミュレーションは水の発光現象のプロセスを含んでいないため、撮像した水の発光画像と異なり、明確なブラッグピークは確認できない。シミュレーション画像では、炭素線の二次電子によって生成されたチェレンコフ光により、画像上部の発光強度が高くなった。またシミュレーション画像の中央部には、即発ガンマ線に起因したチェレンコフ光が広範囲に分布した。

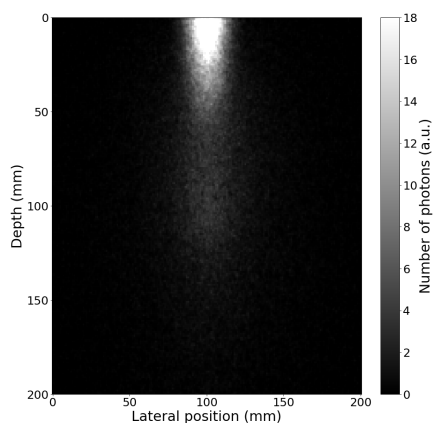


Fig. 12 Simulated distribution of Cerenkov-light during 241.5 MeV/u carbon-ion irradiation

Fig. 13(A)と(B)に、水面から深さ 120 mm(ブラッグピーク位置) および深さ 150 mm(核破砕領域)における、測定した水の発光画像と、推定したチェレンコフ光分布から得られた側方分布の比較を、それぞれ示す。水の発光分布に含まれるチェレンコフ光分布の割合は、両者の側方分布における裾野部分 (側方位置: 50-60 mm) の発光輝度の平均値を一致させることで決定した。

Fig. 13(C)は、水の発光画像と推定したチェレンコフ光成分の深部分布を示す。深部分布における水の発光分布中のチェレンコフ光成分の割合は、深さ 90 mm の側方分布からの推定した割合を用いた。シミュレーション画像の浅部で観察された高い発光輝度は、炭素線から発生した二次電子由来のチェレンコフ光であることが明らかになった。

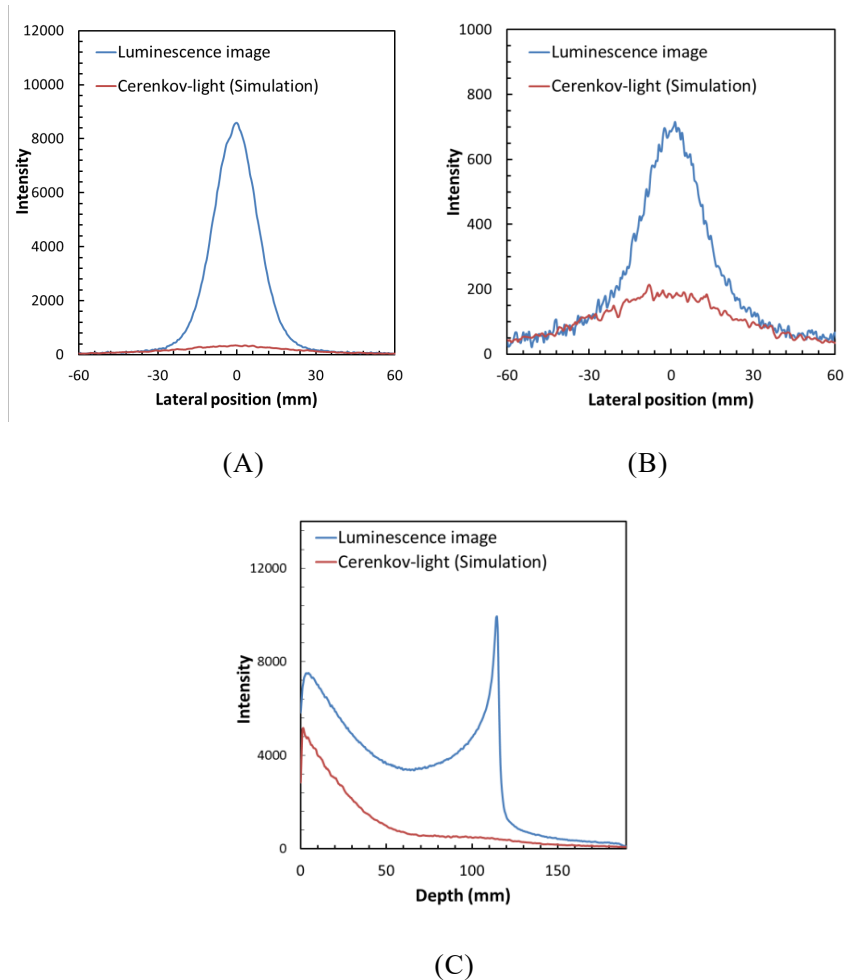


Fig. 13 Lateral profiles obtained from measured luminescence image (blue) and simulated Cerenkov-light (red) at 120 mm (Bragg peak) (A) and 150 mm (nuclear spallation area) (B) from a water surface and depth profile of measured luminescence image and that of simulated Cerenkov-light (C)

### 3.3.3 炭素線照射時の水の発光画像におけるチェレンコフ光の補正

Fig. 14(A)と(B)に、深さ 120 mm(ブラッグピーク)および 150 mm(核破碎領域)の電離箱線量計で得られた側方線量分布と、チェレンコフ光成分を補正した発光画像の側方分布の比較を示す。チェレンコフ光成分の補正により、側方分布の裾野部分で観察されたオフセットを除去するに成功した。

Fig. 14(C)と(D)に、補正した発光画像と電離箱線量計から算出した FWHM と FWTM の比較を示す。水の発光分布からチェレンコフ光成分を差し引くことで、補正前と比べて発光分布のビーム幅は小さくなり、電離箱線量計のビーム幅に近づいた。水面から深さ 60 mm、90 mm、120 mm の位置では、補正した発光画像と電離箱線量計のビーム幅の相対誤差の平均は、FWHM で 1.4%、FWTM で 4.5%であった。また核破碎領域である深さ 130 mm、140 mm、150 mm では、補正した発光画像と電離箱線量計のビーム幅の相対誤差の平均は、FWHM で 6.8%、FWTM で 13.1%であった。



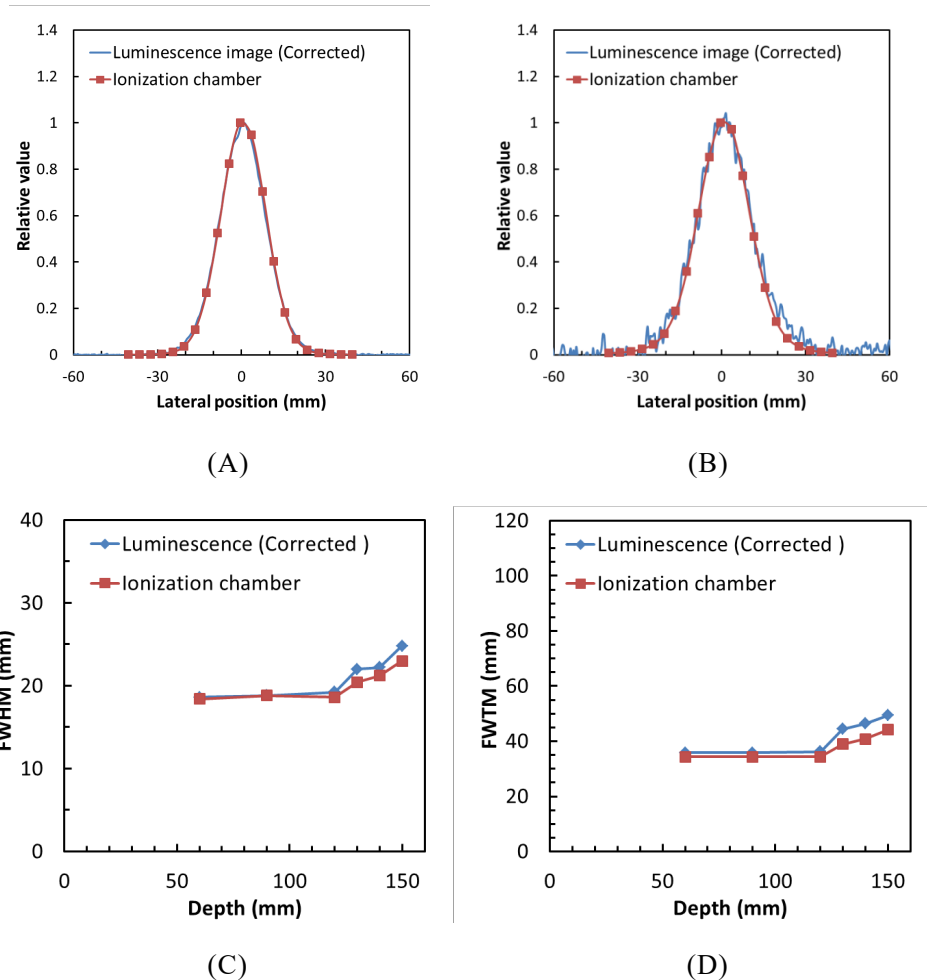
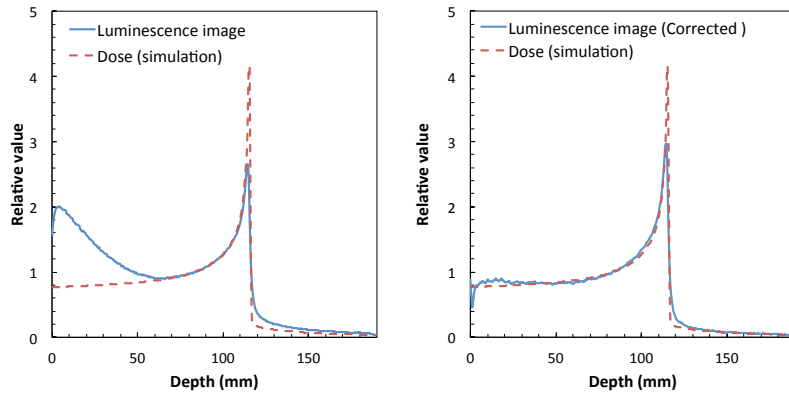


Fig. 14 Lateral profiles obtained from measured image with correction and those of ionization chamber at 120 mm depth position (Bragg peak) (A), 150 mm depth position (nuclear spallation area) (B), FWHM (C), and FWTM (D) as function of depth obtained from measured image with correction and those measured by ionization chamber

Fig. 15(A)と(B)に、チェレンコフ光の補正前および補正後の発光画像から得られた深部分布と、シミュレーションで得られた炭素線の深部線量分布を、それぞれ示す。補正前および補正後の発光分布と線量分布の形状の違いを明確に示すために、各分布は深さ 90 mm の値が 1.0 になるように正規化した。Fig. 15(B)に示すように、水の発光画像からチェレンコフ光成分を差し引くことで、水面付近の高い発光輝度が減少し、炭素線の線量分布とほぼ同等の発光分布を得られた。



(A)

(B)

Fig. 15 Depth profiles of measured image (blue) and simulated dose (red) without correction (A) and corrected depth profile from measured image (blue) with that of simulated dose (red) (B)

Table 3 に、深部分布におけるチェレンコフ光の補正前と補正後の発光画像と線量分布との相対誤差を示す。水面付近(深さ: 0-20 mm)では、線量分布との相対誤差は補正前では 140.6%であったが、補正後には相対誤差が 9.2%にまで減少した。炭素線からの二次電子に起因するチェレンコフ光の除去に成功したと言える。またブラッグピーク部における発光分布と線量分布との相対誤差は、補正前は 34.2%であったが、補正後には 24.3%にまで減少した。ブラッグピーク位置より深部の核破砕領域では、線量分布との相対誤差は、補正前の 71.7%であったが、補正後には 17.6%まで減少した。

Table 3 Differences of intensity from dose for various depths between measured images with and without correction

Depth	Without correction	With correction
Shallow area (depth: 0-20 mm)	140.6%	9.2%
Bragg peak (depth: 120 mm)	34.2%	24.3%
Nuclear spallation area (depth: 130-150 mm)	71.7%	17.6%

### 3.4 考察

本章では、炭素線照射時に測定した水の発光画像からチェレンコフ光成分を差し引くことでその影響を補正し、炭素線の線量分布と同等の発光分布を得ることに成功した研究内容について記述した。炭素線の発光画像から得られた側方分布において、即発ガンマ線に起因したチェレンコフ光が広範囲に分布するため、側方分布の裾野部分にオフセットが観察された(Fig. 13(A)、(B))。その結果、発光画像のビーム幅の FWTM は、すべての深さで電離箱の FWTM よりも値が大きくなった(Fig. 13(C)、(D))。チェレンコフ光の補正後は、すべての深さで測定画像のビーム幅が減少し、電離箱線量計のビーム幅に近づいた(Fig. 16)。この結果から、開発したチェレンコフ光の補正法によって、測定した炭素線照射による水の発光画像に含まれる即発ガンマ線に起因したチェレンコフ光を除去できることが明らかになった。

発光画像から得られた深部分布において、水面付近で観察された高い発光は、主に炭素線由来の 2 次電子のチェレンコフ光に起因するものであることが明らかになった。これは、実験に用いた炭素線(241.5 MeV/u)が生成する二次電子のエネルギーが、電子の水中におけるチェレンコフ光放出閾値(260 keV)より高いために生じたものである[25]。

チェレンコフ光の影響を補正することにより、水面付近で観察された高い発光輝度は減少し、炭素線の二次電子に起因するチェレンコフ光により生じた浅部の高輝度成分を除去することに成功した。一方で、炭素線の飛程(ブラッグピークの位置)は、補正の有無に関わらず変化しなかった(Fig. 14)。即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光の影響は、ブラッグピークが位置する深部領域に広く分布するが、発光強度が小さいため、補正による炭素線の飛程には影響しなかったと考えられる。

水の発光画像と電離箱線量計から得られた側方分布は、Fig. 14 (A)に示すように、ブラッグピークの深さでは、ほぼ同じビーム幅であった。しかし Fig. 14(B)に示すように、ピークよりも深部の領域ではビーム幅に大きな違いが生じた。この原因は水面付近の浅い領域を除いて、炭素線照射により水中で発生するチェレンコフ光が、即発ガンマ線からの二次電子によるものであり、画像内に広く分布することに起因しているためと考えられる。水の発光強度は線量に比例するため、ブラッグピークの位置では水の発光強度が高く、チェレンコフ光成分の相対的な寄与は小さくなり、ビーム幅に大きな違いが生じなかったと考えられる。しかし、核破砕粒子が観察されるブラッグピークより深部の領域では、水の発光強度が小さく、チェレンコフ光と同程度の発光強度となるため、チェレンコフ光成分の寄与が相対的に大きくなったと考えられる。

チェレンコフ光の補正後の炭素線のブラッグピーク部の発光輝度は補正前より高くなったが、実際の線量分布と比較すると 26.3%低くなった(Fig. 15 (B))。ブラッグピーク部における発光分布と線量分布の違いの原因としては、水の発光のクエンチングとカメラの絞りによるボケの影響が考えられる。シンチレータを用いた陽子線の光学イメージングでは、線エネルギー付与(LET)に応じてクエンチングが生じる[20-22,29-32]。第 2 章の研究ではチェレンコフ光影響を補正した陽子線の水の発光画像の深部分布のブラッグピーク部の高さは、線量分布のブラッグピーク部の高さと同様となるため、水の発光現象は陽子線に対してクエンチングはないと考えられる。しかし、陽子線に比べて、炭素線のブラッグピーク部における LET は高いため[33]、炭素線にはクエンチング現象が生じている可能性がある。

炭素線では、陽子線に比べ物質中を通過する飛程の広がり小さく、ブラッグピーク部の線量分布形状は鋭くなる。カメラの絞りによるボケの影響により、炭素線のブラッグピーク部の発光は広がり、その高さは低くなったと考えられる。

今後の課題として、ブラッグピーク部の発光輝度が線量分布よりも低い原因を明らかにする必要がある。

### 3.5 まとめ

本章では、炭素線の二次電子および即発ガンマ線に起因するチェレンコフ光が炭素線照射による水の発光画像に与える影響を評価した。炭素線照射によって測定された水の発光画像では、炭素線から発生する二次電子がチェレンコフ光の発生に寄与し、その分布は水面付近で多く発生することを明らかにした。水の発光画像からシミュレーションにより得られたチェレンコフ光の分布を差し引くことで、チェレンコフ光の影響を補正した。補正後の発光画像は、ブラッグピーク部分を除いて、線量分布と同等の発光分布を示した。開発した補正法を用いることにより、水の発光画像が炭素線治療の線量分布測定に利用できることを明らかにした。

## 第4章 ディープラーニングによる粒子線線量分布画像の推定

### 4.1 はじめに

#### 4.1.1 水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の影響と補正法の問題点

第2章の研究により、陽子線照射時に測定された水の発光画像では、線量分布よりもブラッグピーク部の高さが低くなり、ブラッグピークより深部領域にオフセットが観察されていたが、この原因は即発ガンマ線の二次電子によって発生したチェレンコフ光によるものであることを明らかにした。また第3章の研究により、炭素線では水ファントム浅部で高い輝度が観察され、線量分布との違いを示しているが、この現象は照射された炭素線から発生する二次電子起因のチェレンコフ光が原因であることを明らかにした。

これらの発見をもとに、シミュレーションで推定したチェレンコフ光の分布を用いて、粒子線の水の発光画像から線量分布の評価を可能にした。しかし、この補正方法は、モンテカルロシミュレーションを用いてチェレンコフ光の分布データを推定する必要があるため、計算に時間を要する。1 エネルギーのシミュレーションを完了するのに、最低でも1日は計算時間が必要であり、短時間で線量分布画像を求めたいとの要求に答える必要がある。

#### 4.1.2 ディープラーニングによる線量分布画像の推定

ディープラーニングの手法の一つである畳み込みニューラルネットワーク (Convolutional Neural network: CNN) は、医療画像分野に幅広く利用されている。陽電子断層撮像 (PET: Positron Emission Tomography) では、収集画像から減弱補正に必要な画像を推定したり [34,35]、統計ノイズやアーチファクトの除去 [36,37] に CNN を用いたりする研究が行われている。また粒子線照射時に患者体内から放出される即発ガンマ線や即発 X 線、あるいは粒子線照射で生成するポジトロン核種の測定 PET 画像からディープラーニングにより体内線量分布を推定することが試みられている [38-41]。これらの先行研究から、ディープラーニングを用いることにより、水の発光画像から線量分布を短時間に得ることが可能であるとの発想に至った。

そこで、ディープラーニングを用いて粒子線照射時の水の発光画像から粒子線の線量分布を推定する手法を考案した。考案した手法は2つの利点がある。まずモンテカルロシミュレーションによるチェレンコフ光成分の推定が不要になるため、学習したネットワークモデルから極めて短時間で線量分布を推定することが可能になる。次に、CNN を用いるため、2次元の画像情報として線量分布画像が得られることも利点である。

まず、ディープラーニングに必要な学習データである水の発光画像と線量分布画像をモンテカルロシミュレーションにより作成し、ネットワークモデルを学習させた。次に、学習したネットワークモデルを用いて、シミュレーションと、実測した水の発光画像から線量分布画像の推定を試みた。さらに学習ネットワークモデルにより推定した線量分布と実際の線量分布を比較することにより、考案したディープラーニングによる線量分布推定法の精度を評価した。

### 4.1.3 目的

本章の目的は、陽子線と炭素線照射による水の発光画像から、ディープラーニングを用いて、短時間に陽子線や炭素線の線量分布の推定を可能にすることである。

## 4.2 方法

### 4.2.1 シミュレーションによる学習データの作成

ディープラーニングでは大量の学習データが必要となるが、様々な条件における学習データを実測の発光画像データで準備するには、膨大な時間と労力を要する。そこで、大量の学習用画像データを効率的に作成するために、モンテカルロシミュレーションを用いて計算した。計算は、陽子線と炭素線照射時の水の発光画像と線量分布画像のそれぞれに対して行った。シミュレーションコードとして、光学光子のシミュレーションが可能であり、チェレンコフ光放射やシンチレーション光生成のライブラリを持つ Geant4 (Version 10.3)[13,14]を用いた。

シミュレーションでは、粒子線照射によって水ファントム内で生じる線量付与および光学光子の発生情報を記録した。シミュレーションで得られる画像は、1ピクセルあたりのサイズ：1.04 mm、マトリックスサイズ：192×192とし、ファントムの奥行き方向に積算した 32 bit の 2次元画像として計算を行った。

これまでの研究結果から、モンテカルロシミュレーションコードに、水の発光現象を追加することで、実測で得られた水の発光画像と同等のシミュレーション結果が得られることが分かっている[42]。そこで、水の発光現象とチェレンコフ光放射を、共にシミュレーションに組み込むことで、陽子線および炭素線の入射エネルギーとカメラの位置を変化させたときの水の発光画像を計算した。

チェレンコフ光放出閾値以下でも観察される水の発光現象は、シンチレーション光生成のプロセスを用いることで計算した。水の発光現象の発光効率は 0.1 MeV/photons とした。また水の屈折率[26]や水の発光のスペクトル[9]はこれまでに用いたデータを使用した[42]。

シミュレーションでは、水ファントム表面から奥行き方向に 40 cm 離れた位置に、直径 30 mm のレンズを配置し、チェレンコフ光放射や水の発光現象により、ファントム中に発生した光学光子の方向がレンズを通過する場合にのみ、光学光子の波長およびファントム中の発生位置を記録した。また波長ごとのレンズの光の透過率や CCD カメラの感度も考慮した。カメラの絞りによるボケにより、ブラッグピークは広がり、その高さは低くなる。カメラのボケの影響を含めるため、計算した水の発光画像に対して、ガウシアンフィルタ( $\sigma = 1.0$ )の畳み込む演算による画像処理を行なうことで、実測した水の発光画像を再現した。

物理モデルは、ハドロン相互作用には QGSP\_BERT モデルを、電磁相互作用には G4EmStandardPhysics\_opt\_3 を採用した。チェレンコフ光放出閾値を超える二次電子 (~260 keV)を計算するため、二次粒子(光子、電子、陽電子、陽子)のカットレンジは 0.1 mm に設定した。

学習データのバリエーションを増やすために、水の発光画像の計算ではカメラのレンズの位置を変化させた。カメラ位置をファントム位置に対して、縦方向および横方向にラ

ンダムに動かし、発光画像を得た。入射する粒子線の方向やカメラとファントムの位置は変化させず、固定とした。19種類の入射エネルギーと200種類のカメラ位置条件で得られる陽子線および炭素線の水の発光画像データとその画像データに対応する線量分布画像を合計3800枚作成した。陽子線の入射エネルギーは5.0 MeV 間隔で60 MeV から150 MeV までを、炭素線の入射エネルギーは5.0 MeV/u 間隔で170 MeV/u から260 MeV/u までを照射条件とした。粒子線のビーム形状はガウス分布状のペンシルビームとし、ビーム幅は陽子線では実測値[12]を採用し、炭素線では治療計画装置による計算値を採用した。入射した一次粒子数は陽子線では $1.0 \times 10^7$ とし、炭素線では $3.0 \times 10^6$ とした。すべての粒子線は水ファントムの水面に対して垂直に照射した。

#### 4.2.2 畳み込みニューラルネットワークモデルの構造

ディープラーニングのCNNモデルには画像内の局所的特徴と全体的位置情報を統合して学習可能なU-Netモデルを採用した[43]。本章で使用したU-Netモデルの構造はエンコード部(左側)とデコード部(右側)によって構成されている(Fig. 16)。エンコード部では2つの $3 \times 3$ の畳み込み層とバッチノーマライゼーション、正規化線形関数(Rectified-Linear Units: ReLU)の活性化関数、ダウンサンプリングするための最大値プーリング層(ウィンドウ: 2ピクセル $\times$ 2ピクセル、ストライド: 2ピクセル)によって構成されている。

畳み込み層は入力画像に対して重みフィルタの内積を計算し、特徴マップを算出する処理を行う層である。バッチノーマライゼーションは、ミニバッチ処理(学習データを複数のグループに分割して学習すること)のグループ毎に、平均=0、分散=1になるよう正規化を行う。過学習を抑制し、適切に学習が進める役割がある。ReLU関数は入力値が0以下の場合には出力値が常に0、入力値が0より上の場合には出力値が入力値と同じ値となる関数である。最大値プーリング層とは、ウィンドウの数値データから最大値のみを採用することで、画像内の物体の位置不変性を獲得する処理である。

畳み込み層により得られた特徴マップはコピーされ、スキップ接続を経由して各アップサンプリングされたステップに連結される。これによりデコーディング部の各階層において、物体の位置情報を保持することができる。

デコーディング部では2つの畳み込み層(3ピクセル $\times$ 3ピクセル)とアップサンプリング(特徴マップのピクセルサイズを $2 \times 2$ 倍に拡大する処理)、エンコード部でコピーされた特徴マップ、バッチノーマライゼーション、ReLUの活性化関数によって構成される。最後の出力層では畳み込み層(1ピクセル $\times$ 1ピクセル)と活性化関数であるシグモイド関数により、入力した同じマトリックスサイズと同じ線量分布の画像が最終的に出力される。

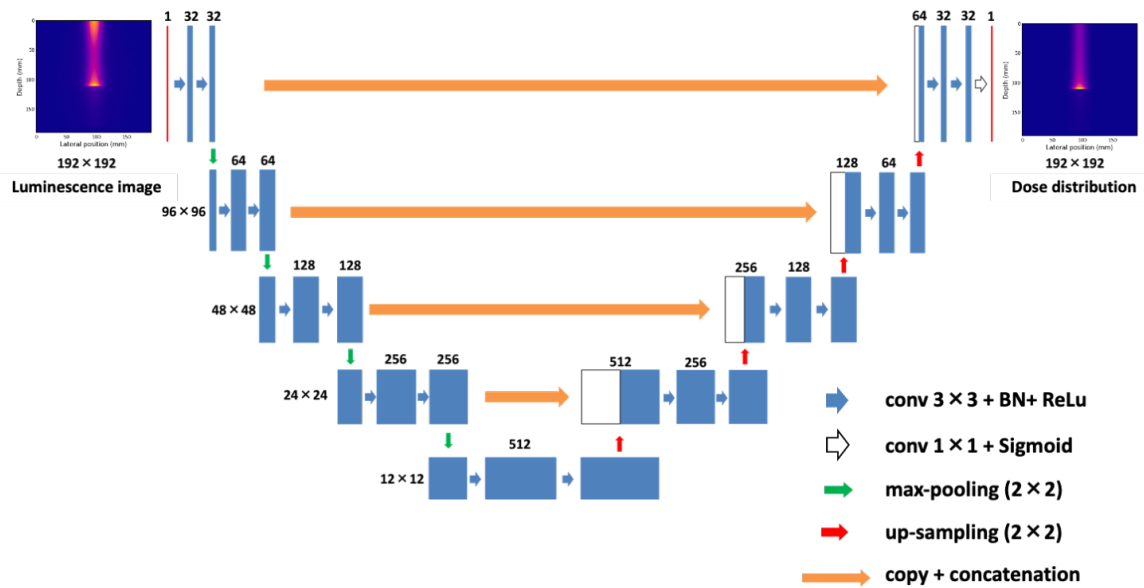


Fig. 16 Architecture of U-Net for predicting dose distribution from Monte Carlo(MC)-calculated and measured luminescence images for protons or carbon ions

#### 4.2.3 ネットワークの学習

シミュレーションで得られた陽子線および炭素線の画像データセットはそれぞれエネルギー別に分け、13種類を訓練用(2600組)、3種類を検証用(600組)、3種類をテスト用(600組)とした。訓練用のデータセットを用いて、損失関数が最小になるように学習を行った。損失関数には U-Net モデルの推定画像と実際の線量分布画像との平均二乗誤差を定義した。陽子線と炭素線用にそれぞれに U-Net モデルを構築し、陽子線と炭素線の訓練用の画像データを学習した。また検証用データは学習の進行状況の監視に使用し、学習モデルが訓練用データに対して過学習を起こしていないことを確認した。これらのモデルは Plaid ML をバックエンドとした Keras により、学習モデルを実装した。学習の高速化を図るために Graphics Processing Unit (GPU) は Radeon Pro 580 を使用し、学習を実行した。最適化アルゴリズムには Adam を採用し、損失関数を最適化した。Adam のパラメータ値は学習率 =  $10^{-4}$ 、 $\beta_1 = 0.9$ 、 $\beta_2 = 0.999$  ( $\beta_1$  と  $\beta_2$  はデフォルト値)とした。バッチサイズは 10 とし、エポック数は 150 とした。

#### 4.2.4 学習したネットワークの推定精度の評価

学習した U-Net モデルの推定精度の評価を行なうため、シミュレーションで作成したテスト用の 600 枚のテスト画像データセットを用いて、モンテカルロシミュレーションで得られた線量分布画像と U-Net モデルによって推定された線量分布画像、あるいは計算した水の発光画像との間の RMSPE(Root Mean Square Percentage Error)および SSIM(Structure Similarity Index)[44]を算出し、画質評価を行なった。RMSPE は実際の線量分布との誤差を示し、SSIM(Structural Similarity Index Measure)は実際の線量分布との類似度を示す定量指標である。



$$RMSPE = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n \left( \frac{K_i - K'_i}{\max(K)} \right)^2} \times 100 (\%) \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$SSIM = \frac{(2\mu_K \cdot \mu_{K'} + C_1)(2\sigma_K \cdot \sigma_{K'} + C_2)}{(\mu_K^2 + \mu_{K'}^2 + C_1)(\sigma_K^2 + \sigma_{K'}^2 + C_2)} \quad \dots\dots\dots (2)$$

K および K'はそれぞれ正解画像(実際の線量分布)と対象画像(U-Net モデルの推定画像または水の発光画像)である。i および n は評価した画像位置、総数である。 $\mu_K$ 、 $\mu_{K'}$ 、 $\sigma_K$ 、 $\sigma_{K'}$ はそれぞれ正解画像と対象画像における評価領域内の平均と標準偏差、 $\sigma_{K, K'}$ は共分散であり、 $C_1=(0.01)^2$ 、 $C_2=(0.03)^2$  である[44]。

さらに、陽子線および炭素線のテストデータの中から 3 種類のエネルギーのデータを選び、シミュレーションで計算した水の発光画像、シミュレーションで計算した線量分布、U-Net モデルで推定した画像から深部分布を取得し、各深さの相対誤差を算出した。深部分布を取得するための画像内のプロファイルの幅は 20 ピクセル(～20.8 mm)の幅に設定して測定した。すべての深部分布は、各曲線下の面積で正規化した。線量分布画像と U-Net モデルの推定画像、および線量分布画像と水の発光画像における、各深さの相対誤差と深部分布の RMSPE を計算した。さらに U-Net モデルの推定画像と水の発光画像から算出した陽子線と炭素線の飛程(ブラッグピークの位置)とビーム幅(FWHM)を評価し、シミュレーションした線量分布と比較した。

上記の評価手順を、陽子線と炭素線照射時に測定した水の発光画像にも適用した。推定に使用した陽子線、炭素線の発光画像は、名古屋陽子線治療センターおよび兵庫県立粒子線医療センターにおいて、冷却 CCD カメラにより測定した。測定に用いた照射エネルギーは、陽子線が 71.6MeV、100.2MeV、139.3MeV、炭素線は 190MeV/u、216MeV/u、241.5MeV/u であった。CCD カメラで測定した発光画像のビット数は 16 ビットのグレースケール画像であり、バックグラウンド画像の減算処理を行うことにより、最終的に 32 ビットとなっている。

### 4.3 結果

#### 4.3.1 陽子線の水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

##### 4.3.1.1 シミュレーションで得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

シミュレーションで得られた水の発光画像から U-Net モデルが推定した線量分布と実際の線量分布との比較及び、シミュレーションで得られた水の発光画像と実際の線量分布との比較の画質評価結果を Table 1 に示す。

U-Net モデルにより推定した線量分布画像の RMSPE は、水の発光画像のよりも小さく、SSIM は大きい。また U-Net モデルの推定分布では、実際の線量分布との飛程やビーム幅の違いが、わずかであるが改善された。学習した U-Net モデルを用いて 1 枚の線量分布画像を推定するまでの時間は 1 秒以下であった。

Table 4 Averaged values of RMSPE, SSIM, and differences of ranges and widths of U-Net predicted dose distributions from MC-calculated luminescence images or MC-calculated luminescence images compared with the MC-calculated dose distributions for 600 simulated testing data of protons

	RMSPE (%)	SSIM	Range difference (mm)	Width difference (mm)
U-Net predicted dose distributions / MC-calculated luminescence image	0.357 / 2.28	0.992/ 0.793	0.35 / 0.36	0.27 / 0.67

学習した U-Net モデルの精度検証のため、テスト用データの中から選んだ 70MeV、100MeV、140MeV 陽子線照射による水の発光画像に対して、線量推定を行った。Fig. 17(A)にシミュレーションで得られた水の発光画像(陽子線 140MeV)を、Fig. 17(B)に実際の線量分布を、Fig. 17(C)に水の発光画像から推定した U-Net モデルの線量分布画像を示す。Fig. 17(D)には、U-Net モデルの推定画像と実際の線量分布の差分画像を示す。

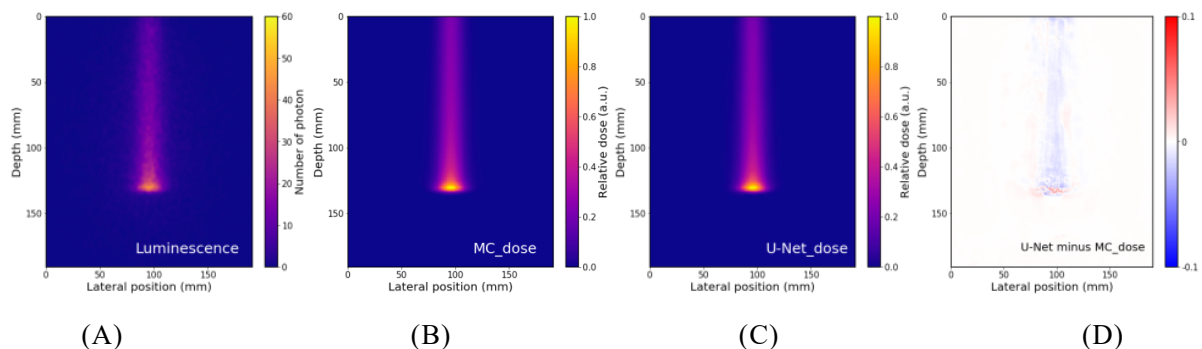


Fig. 17 MC-calculated luminescence image for 140-MeV protons (A), corresponding MC-calculated dose distribution (B), U-Net predicted dose distribution from MC-calculated luminescence image (C), and difference image of U-Net predicted dose distribution and MC-calculated dose distribution (D).

Fig. 18(A)、(B)、(C)の上段に 70 MeV、100 MeV、140 MeV の陽子線における水の発光画像、シミュレーションで得られた実際の線量分布、および U-Net モデルの推定画像の深部分布をそれぞれ示す。U-Net モデルを用いて得られた推定画像とシミュレーションで得られた線量分布はほぼ一致していた。Fig.18(A)、(B)、(C)の下段には、それぞれ 70 MeV、100 MeV、140 MeV の陽子線におけるシミュレーションで得られた線量分布、U-Net モデルを用いて得られた推定画像、水の発光画像との相対誤差を示す。U-Net モデルの推定分布と実際の線量分布間における RMSPE 値は 70 MeV、100 MeV、140 MeV 陽子線それぞれ 0.54 %、0.70 %、0.44 %であり、水の発光画像と実際の線

量分布間における深部分布の RMSPE 値は 70 MeV、100 MeV、140 MeV 陽子線それぞれ 3.30 %、3.01 %、2.72 %であった。

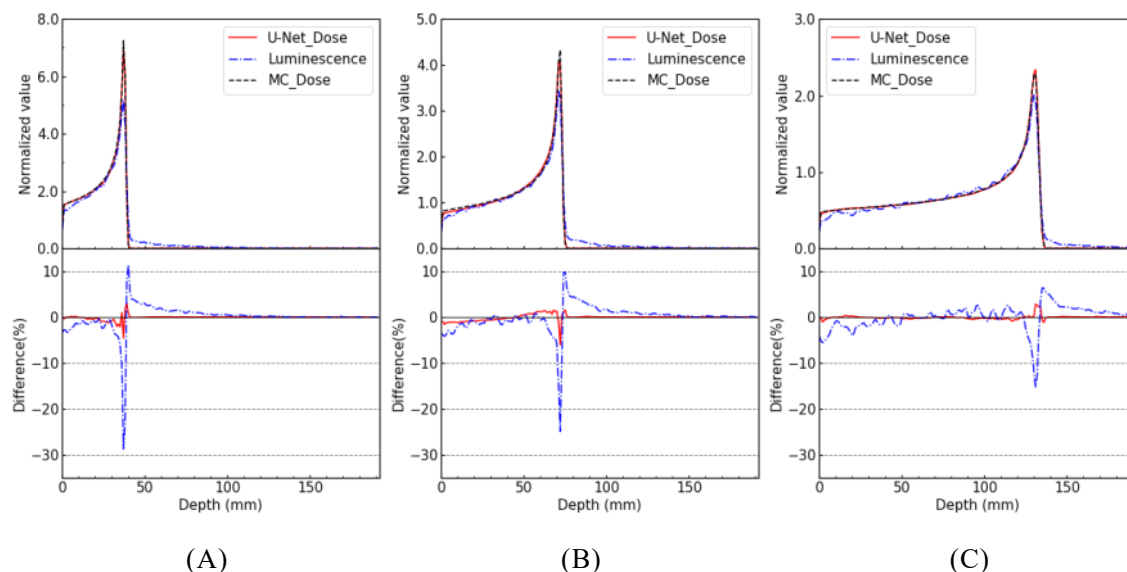


Fig. 18 Depth profiles (upper) for MC-calculated luminescence images, dose distribution, and U-Net predicted dose distributions from MC-calculated luminescence images, and relative differences (lower) between MC-calculated dose and U-Net predicted dose distributions or MC-calculated luminescence images for 70-MeV (A), 100-MeV (B), and 140-MeV (C) protons

#### 4.3.1.2 実測で得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

3 種類のエネルギーの陽子線(71.6 MeV、100.2 MeV、1393 MeV)により実測した水の発光画像に対して、学習した U-Net モデルを用いて線量分布画像の推定を行った。Fig. 17(A)に 139.3 MeV 陽子線照射時の実測した発光画像を、Fig. 19(B)にシミュレーションで得られた実際の線量分布を、Fig. 19(C)に実測画像から推定した線量分布を、Fig. 19(D)に U-Net モデルの推定線量分布と実際の線量分布の差分画像を示す。

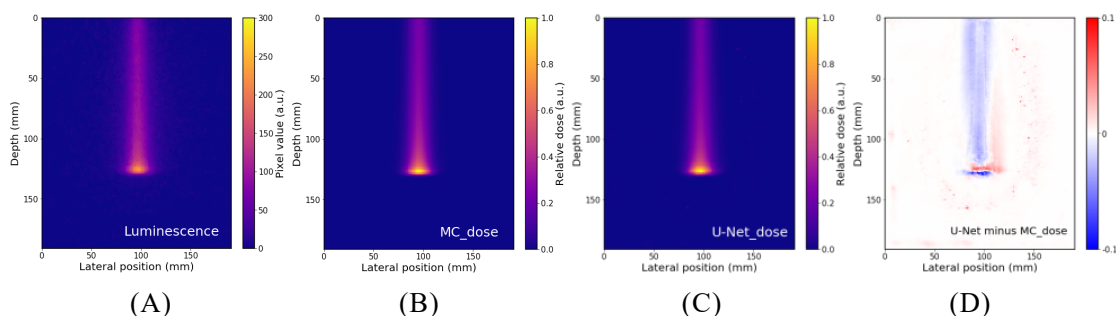


Fig. 19 Measured luminescence image for 139.3 MeV protons (A), corresponding MC-calculated dose distribution (B), U-Net predicted dose distribution from measured luminescence image (C), and difference image of U-Net predicted and MC-calculated dose distributions (D)

撮像した 3 種類の陽子線の発光画像の RMSPE と SSIM、および U-Net モデルにより推定した線量分布と実際の線量分布との比較を Table 5 に示す。U-Net モデルの推定線

量分布の RMSPE は、発光測定画像のよりも小さく、SSIM は大きかった。シミュレーションの線量分布との飛程とビーム幅の違いには両者とも大きな違いはなく、U-Net モデルの推定画像ではその違いがわずかに改善された。

Table 5 RMSPE, SSIM, and difference of ranges and widths of U-Net predicted dose distributions from measured luminescence images or measured luminescence images compared with MC-calculated dose distributions for 71.6-MeV, 100.2-MeV, and 139.3-MeV protons

U-Net predicted dose distributions / Measured luminescence images	RMSPE (%)	SSIM	Range difference (mm)	Width difference (mm)
71.6 MeV	1.24 / 2.57	0.928 / 0.632	0.0 / -1.0	-1.1 / -0.45
100.2 MeV	1.47 / 2.42	0.965 / 0.696	0.0 / 0.0	+0.46 / +1.5
139.3 MeV	1.68 / 3.41	0.962 / 0.650	-1.0 / -2.1	+1.1 / +2.0

Fig. 20(A)、(B)、(C)の上段に 71.6MeV、100.2 MeV、139.3 MeV の陽子線における実測された水の発光画像と、線量分布および U-Net モデルにより得られた推定線量分布の深部分布を、Fig. 20(A)、(B)、(C)の下段に線量分布に対する水の発光画像と U-Net モデルの推定分布の相対誤差を示す。U-Net モデルの推定線量分布と実際の線量分布は重なっている。また U-Net モデルで推定した線量分布と実際の線量分布における深部分布の RMSPE は 71.6 MeV、100.2 MeV、139.3 MeV の陽子線で 0.98 %、2.08 %、1.68 %であった。実測した水の発光画像と実際の線量分布との RMSPE は 71.6 MeV、100.2 MeV、139.3 MeV の陽子線で 3.61 %、2.98 %、4.33%であった。

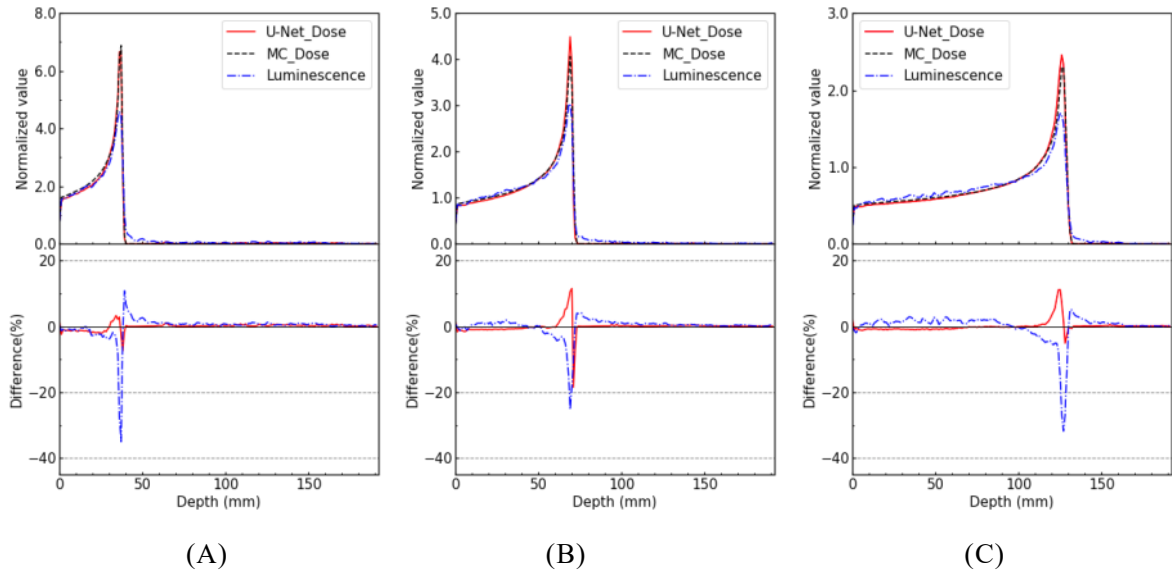


Fig. 20 Depth profiles (upper) for measured luminescence images, dose distribution, and U-Net predicted dose distributions from measured luminescence images, and relative differences (lower) between dose and U-Net predicted dose distributions or measured luminescence images for 71.6-MeV (A), 100.2-MeV (B), and 139.3-MeV (C) protons.

#### 4.3.2 炭素線の水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

##### 4.3.2.1 シミュレーションで得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

U-Net モデルにより推定した線量分布画像と実際の線量分布との比較、及びシミュレーションで得られた水の発光画像と実際の線量分布との比較の画質評価結果を Table 6 に示す。U-Net モデルの推定画像の RMSPE は、水の発光画像のよりも小さく、SSIM は大きい。また U-Net モデルの推定画像では、実際の線量分布との飛程やビーム幅の違いがわずかであるが改善された。

Table 6 Averaged values of RMSPE, SSIM, and difference of ranges and widths of U-Net predicted dose distributions from MC-calculated luminescence images or MC-calculated luminescence images compared with MC-calculated dose distributions for 600 simulated testing data of carbon ions

	RMSPE (%)	SSIM	Range difference (mm)	Width difference (mm)
U-Net predicted dose distributions / MC-calculated luminescence images	0.595 / 3.70	0.994 / 0.813	0.35 / 0.36	0.43 / 0.60

U-Net モデルにより推定した線量分布画像と実際の線量分布との違いを示すため、テスト用データの中から選んだ 190MeV/u、215MeV/u、240MeV/u の炭素線の水の発光画像と実際の線量分布を示す。Fig. 21(A)に、シミュレーションで得られた水の発光画像(炭素線 240MeV/u) を、Fig. 21(B)に実際の線量分布を、Fig. 21(C)に水の発光画像から推定した U-Net モデルの線量分布画像を示す。また、Fig. 21(D)には U-Net モデルの推定画像と実際の線量分布の差分画像を示す。

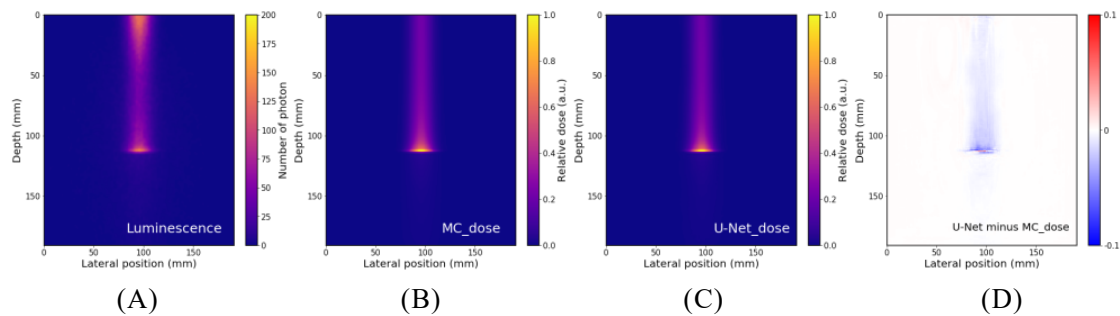


Fig. 21 MC-calculated luminescence image for 240-MeV/u carbon ions (A), corresponding MC-calculated dose distribution (B), U-Net predicted dose distribution from MC-calculated luminescence image (C), and difference image of U-Net predicted dose distribution and MC-calculated dose distribution (D)

Fig. 22(A)、(B)、(C)の上段には、190MeV/u(A)、215MeV/u(B)、240MeV/u(C)の炭素線について、シミュレーションした水の発光画像、シミュレーションした実際の線量分布および U-Net モデルより推定した線量分布画像の深部分布をそれぞれ示す。Fig. 22(A)、(B)、(C)の下段には、線量分布に対する水の発光画像と U-Net モデルの推定分布の相対誤差を示す。U-Net モデルが推定した線量分布と実際の線量分布はほぼ重なっている。

水の発光画像からの推定した線量分布と実際の線量分布の深部分布における RMSPE は、190 MeV/u では 0.807%、215 MeV/u では 0.874%、240 MeV/u では 0.648%であった。シミュレーションで得られた水の発光画像と実際の線量分布の深部分布における RMSPE は、190 MeV/u、215 MeV/u、240 MeV/u の炭素線ではそれぞれ 4.00%、5.87%、11.0%であった。

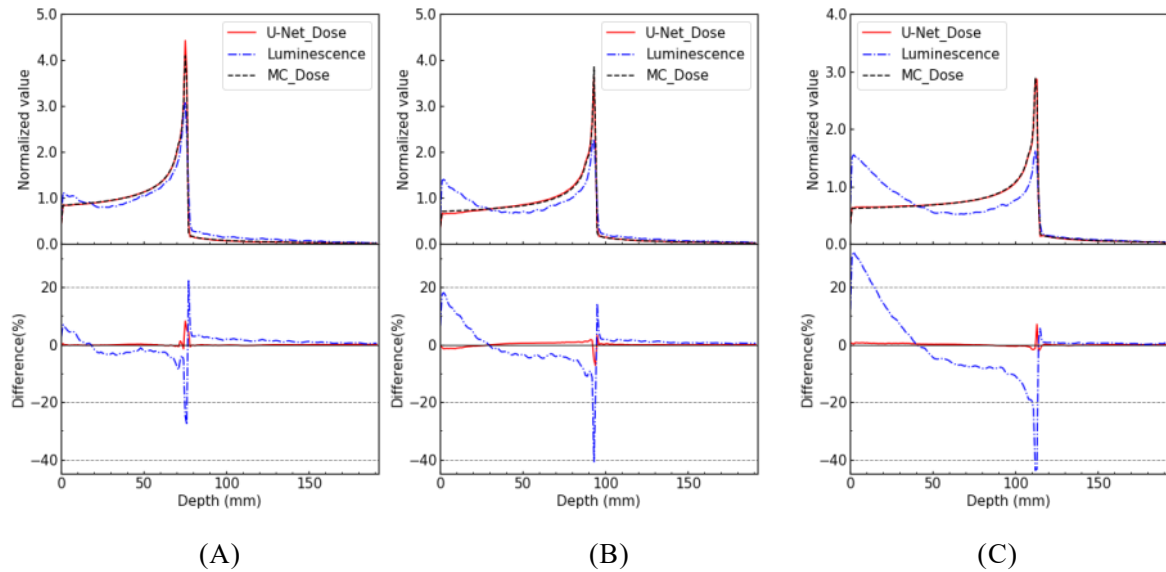


Fig. 22 Depth profiles (upper) for MC-calculated luminescence images, dose distribution, and U-Net predicted dose distributions, and relative differences (lower) between dose and U-Net predicted dose distributions or MC-calculated luminescence images for 190-MeV/u (A), 215-MeV/u (B), and 240-MeV/u carbon ions

#### 4.3.2.2 実測で得られた水の発光画像に対する U-Net モデルの線量分布推定

190-MeV/u、216-MeV/u、241.5-MeV/u の炭素線照射時に実測した水の発光画像から、U-Net モデルにより線量分布画像を推定した。Fig. 23(A)に炭素線 241.5MeV/u の水の発光画像を、Fig. 23(B)にシミュレーションした実際の線量分布を、Fig. 23(C)に発光画像から推定した線量分布を、Fig. 23(D)に U-Net モデルの推定線量分布と実際の線量分布の差分画像を示す。

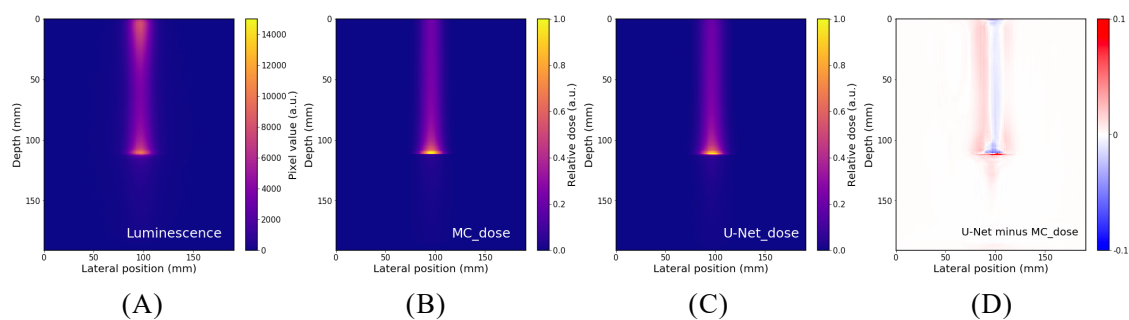


Fig. 23 Measured luminescence images for 241.5-MeV/u carbon ions (A), corresponding dose (B), U-Net predicted dose distribution from measured luminescence image (C) and difference image of U-Net predicted dose distributions and MC-calculated dose distributions (D).

シミュレーションした実際の線量分布に対する実測した水の発光画像の RMSPE と SSIM、及び U-Net モデルの推定画像の RMSPE と SSIM を Table7 に示す。U-Net モデルの推定画像の RMSPE は、水の発光画像よりも小さく、SSIM は大きかった。また U-

Net モデルの推定分布では、実際の線量分布との飛程やビーム幅の違いがわずかであるが改善された。

Table 7 RMSPE, SSIM, and difference of ranges and widths for U-Net predicted dose distributions from measured luminescence images or measured luminescence images compared with MC-calculated dose distributions for 190-MeV/u, 216-MeV/u, and 241.5-MeV/u carbon-ions

U-Net predicted dose distributions/ Measured luminescence images	RMSPE (%)	SSIM	Range difference (mm)	Width difference (mm)
190 MeV/u	1.46 / 5.79	0.968 / 0.577	0.0 / 0.0	1.3 / 3.1
216 MeV/u	1.14 / 6.16	0.971 / 0.621	0.0 / 1.0	1.7 / 3.7
241.5 MeV/u	0.878 / 5.93	0.989 / 0.763	1.0 / 0.0	1.4 / 2.2

Fig. 24(A)、(B)、(C)の上段に、190 MeV/u、216 MeV/u、241.5 MeV/u の炭素線における実測した水の発光画像、シミュレーションした実際の線量分布、U-Net モデルの推定画像の深部分布を示す。Fig 24(A)、(B)、(C)の下段には、実際の線量分布に対する水の発光画像と U-Net モデルの推定画像の相対誤差を示す。U-Net モデルの推定画像は実際の線量分布と重なっていることが確認できる。190-MeV/u、216-MeV/u、241.5-MeV/u の炭素線における U-Net モデルの推定画像と実際の線量分布の深部分布の RMSPE は、それぞれ 1.70 %、1.19 %、1.05 %であり、実測で得られた発光画像と実際の線量分布との RMSPE は、それぞれ 4.72 %、5.59 %、8.87 %であった。



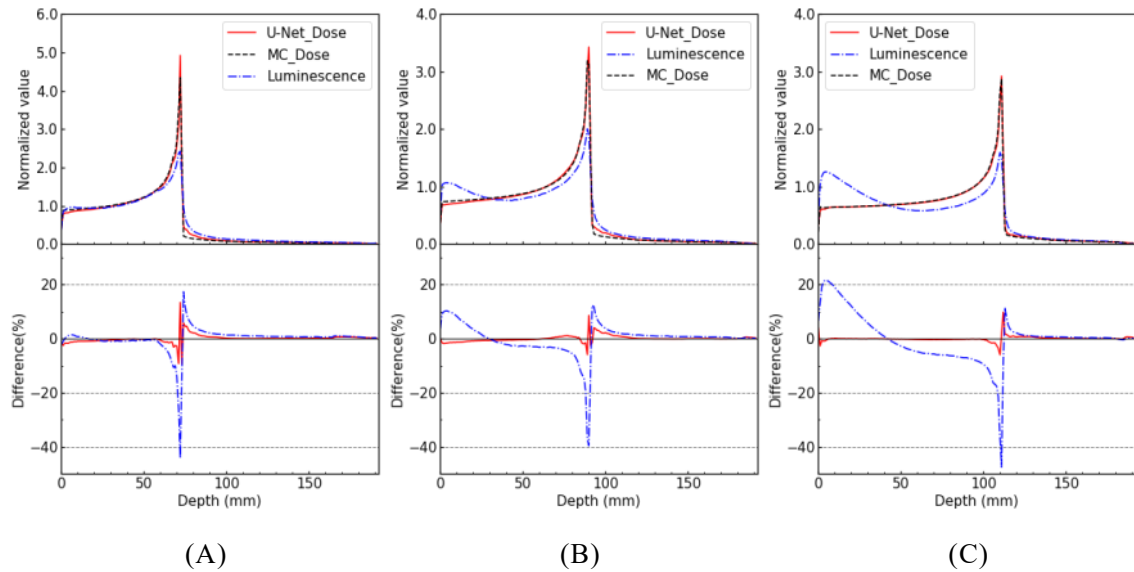


Fig. 24 Depth profiles (upper) for measured luminescence images, dose distribution, and U-Net predicted dose distributions from measured luminescence images and relative differences (lower) between dose and U-Net predicted dose distributions or measured luminescence images for 190-MeV/u (A), 216-MeV/u (B), and 241.5-MeV/u carbon ions

#### 4.4. 考察

ディープラーニングを用いて、チェレンコフ光成分が含まれるシミュレーションで計算した発光画像、および実測した水の発光画像から、粒子線の線量分布を短時間に推定することに成功した。U-Net モデルによって推定した線量分布画像は、シミュレーションで計算した発光画像、および実測した水の発光画像ともに、シミュレーションした実際の線量分布とほぼ同じ分布を示した。Fig. 18、Fig. 20、Fig. 22、Fig. 24 に示すように、ブラッグピーク付近では U-Net モデルの推定画像と実際の線量分布との相対誤差は、2-3 ピクセルの範囲で比較的大きな値を示した。この誤差は、ブラッグピークが位置する深さの違いが起因すると考えられる。ブラッグピーク領域の周辺以外では、相対誤差は小さく、RMSPE および SSIM は大幅に改善されていた。これらの結果から、考案した手法が、陽子線や炭素線の照射中に測定された水の発光画像から線量分布を推定できることが明らかになった。

モンテカルロシミュレーションを用いたチェレンコフ光成分の推定と補正には、1 日以上 の計算時間を要するが、U-Net モデルから 1 つの線量分布を推定する時間は 1 秒以下であった。このことは提案した手法が、日常的な治療装置の品質保証に使用できることを示している。開発した学習モデルを水の発光現象の撮像システムに組み合わせることで、リアルタイムで線量分布を得ることができる可能性もある。

本研究では、すべてのトレーニングデータが各画像の最大値で正規化を行なったため、U-Net モデルによって推定した線量分布画像は、相対的な画像データである。しかし、粒子線治療の品質管理においては、線量分布の測定だけでなく、絶対線量の測定も重要である。X 線や陽子線に対する水の発光画像の発光輝度は、その入射粒子数に対して直線的に増加することが報告されている[7,45]。今後、照射する粒子数を変えた学習データを用意し、測定された水の発光画像の強度に応じた絶対線量を推定することを可能にする必要がある。

本研究では、単一エネルギーの陽子線と炭素線照射によって得られた水の発光画像から線量分布を推定するための U-Net モデルの学習を行った。そのため、考案した U-Net モデルは、単一エネルギーの陽子線や炭素線の条件下で得られた線量分布推定に対してのみ有効である。ビーム入射方向や照射粒子数、水ファントムのサイズや形状、コリメーターを介したスポットサイズの変更など、学習データ作成時の照射条件から大きく異なった場合は、新たな照射条件に対して学習データの作成と、そのデータに対するモデルの再学習が必要となる。

考案したディープラーニングによる線量分布推定法は、新しいトレーニングデータの準備をすれば、他の種類の放射線照射に対する水の発光画像やチェレンコフ光の光学イメージングによる線量分布推定にも適用できると考えられる。まず応用例の1つとして挙げられるのは、治療計画された拡大ブラッグピークに対する陽子線の水の発光画像からの線量分布評価である。拡大ブラッグピークを形成する照射条件で撮像された陽子線の発光画像から得られる深部および側方分布は、即発ガンマ線起因の二次電子のチェレンコフ光成分により、線量分布とは異なる分布となっている[46]。チェレンコフ光の影響を受けた水の発光画像に対して、ディープラーニングを用いることで、拡大ブラッグピークの照射条件で作成された画像データを学習した後に、正確な線量分布を推定できると考えられる。さらに実測画像におけるノイズの低減も期待できる。

考案した手法のもう一つの応用例として、治療用高エネルギーX線や電子線を水に照射した際のチェレンコフ光画像からの線量分布の推定が考えられる。X線や電子線のチェレンコフ光画像はチェレンコフ光強度の角度依存性により、線量分布とは異なる深部分布を示している[27, 47-51]。このような線量分布と違いを示すX線や電子線照射によるチェレンコフ光の測定画像に対してもディープラーニングを用いることで、線量分布の推定が可能である。さらにシンチレータを用いた陽子線の光学イメージングでは、線エネルギー付与(LET)に依存したクエンチング現象と水との密度の違いが水中での線量分布評価に大きく影響する[2-6,29-32]。線量分布を得るためには、シンチレーション画像をクエンチング現象と密度の違いに応じた補正が必要になる。ディープラーニングを用いた補正法は、液体シンチレータやプラスチックシンチレータを用いた光学イメージングの線量分布評価にも応用可能と考えられる。

#### 4.5 まとめ

ディープラーニングにより、陽子線および炭素線照射時に実測した水の発光画像から、2次元線量分布を1秒以内で推定することに成功した。学習した U-Net モデルを用いることで、平均して RMSPE は 4.38% から 1.38% に減少し、SSIM は 0.657 から 0.964 に増加した。今回、考案した手法により、陽子線や炭素線による水の発光画像を線量分布評価に利用できることが明らかになった。

## 第5章 結論

粒子線治療における線量分布評価実現のため、高感度カメラにより撮像された水の発光画像から線量分布を求める手法を開発した。水の発光画像に含まれるチェレンコフ光は、線量分布との違いに大きく影響を与えており、その成分を補正することで線量分布とほぼ同じ分布を得ることを明らかにした。

またディープラーニングを用いることで、モンテカルロシミュレーションによるチェレンコフ光成分の計算を行うことなしに、水の発光画像から線量分布を短時間に推定可能であることも明らかにした。

水の発光現象の画像化と本研究で開発した補正法を組み合わせることにより、本研究で得られた成果は、粒子線治療における線量分布評価や照射装置の精度管理の精度と効率を飛躍的に向上させ、今後医療の現場に広く応用されることが期待される。

## 参考文献

- [1] 日本医学物理学会編 “外部放射線治療における吸収線量の標準測定法(標準計測法12)” 通商産業研究社, 2012
- [2] Robertson D, Hui C, Archambault L, et al. Optical artefact characterization and correction in volumetric scintillation dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 2014; 59: 23–42.
- [3] Hui C, Robertson D, Alsanea F, et al. Fast range measurement of spot scanning proton beams using a volumetric liquid scintillator detector. *Biomed Phys Eng Express.* 2015; 1,025204.
- [4] Beddar S, Archambault L, Sahoo N, et al. Exploration of the potential of liquid scintillators for real-time 3D dosimetry of intensity modulated proton beams. *Med Phys.* 2009; 36: 1736–1743.
- [5] Robertson D, Mirkovic D, Sahoo N and Beddar S. Quenching correction for volumetric scintillation dosimetry of proton beams. *Phys. Med. Biol.* 2013; 58: 261–73.
- [6] Wang L L W, Perles L A, Archambault L, Sahoo N, Mirkovic D and Beddar S. Determination of the quenching correction factors for plastic scintillation detectors in therapeutic high-energy proton beams. *Phys. Med. Biol.* 2012; 57: 7767–82.
- [7] Yamamoto S, Toshito T, Okumura S, et al. 2015 Luminescence imaging of water during proton-beam irradiation for range estimation *Med. Phys.* 42 6498–506
- [8] Yamamoto S, Komori M, Akagi T, et al. Luminescence imaging of water during carbon-ion irradiation for range estimation. *Med Phys* 2016;43:2455–63.
- [9] Yamamoto S, Akagi T, Yamashita T, et al. Source of luminescence of water lower energy than the Cerenkov-light threshold during irradiation of carbon-ion. *J Phys Commun* 2018 ;2:065010.
- [10] Helo Y, Kacperek A, Rosenberg I, et al. The physics of Cerenkov light production during proton therapy *Phys. Med. Biol.* 2014; 59 7107–23
- [11] Yamamoto S, Toshito T, Fujii K, et al. High-resolution Cerenkov light imaging of induced positron distribution in proton therapy. *Med. Phys.* 2014; 41: 111913
- [12] Toshito T, Omachi C, Kibe Y, et al. A proton therapy system in Nagoya Proton Therapy Center. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2016; 39(3): 645-654.
- [13] Agostinelli S, Allison J, Amako K, et al. GEANT4: a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Meth., A* 2003;506:205–303.
- [14] Allison J, Amako K, Apostolakis J, et al. Recent developments in Geant4. *Nucl Instrum Meth A.* 2016; 835:186–225.
- [15] Aso T, Kimura A, Kameoka S, et al. Geant4 based simulation framework for particle therapy system *IEEE Nuclear Science Symp Conf Record.* 2007; vol.4 (Honolulu, Oct.–Nov. 2007) 2564–7.
- [16] Sato T, Niita K, Matsuda N, et al. Particle and Heavy Ion Transport code System, PHITS, version 2.52. *J. Nucl. Sci. Technol.* 2013; 50: pp.913-923.
- [17] Ogawa T, Hashimoto S, Sato T, et al. Development of gamma de-excitation model for prediction of prompt gamma-rays and isomer production based on energy-dependent level structure treatment. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* 2014;325 35–42

- [18] Hirayama H, Namito Y, Bielajew A F, et al. The EGS5 Code System. 2005; SLAC-R-730 and KEK Report: 2005-8.
- [19] Jelley J V Cherenkov Radiation and Its Applications. 1958;Oxford: Pergamon.
- [20] Birks J B. Theory and Practice of Scintillation Counting. 1964; New York: Pergamon.
- [21] Torrisi L. Plastic scintillator investigations for relative dosimetry in proton-therapy. Nucl Instrum Meth, B. 2000; 170: 523–30.
- [22] Archambault L, Polf J C, Beaulieu L, et al. Characterizing the response of miniature scintillation detectors when irradiated with proton beams. Phys. Med. Biol. 2008; 53: 1865–76.
- [23] Yabe T, Komori M, Horita R, et al. Estimation of the optical errors on the luminescence imaging of water for proton beam, Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A 2018;888:163–8.
- [24] Yabe T, Komori M, Akagi T, et al. Imaging of fragment particles in water by nuclear spallation during carbon-ion irradiation. Phys. Med. Biol. 2019; 64:13NT01
- [25] Hirano Y, Yamamoto S. Estimation of the fractions of luminescence of water at higher energy than Cerenkov-light threshold for various types of radiation. J. of Biomedical Optics 2019;24(6):066005.
- [26] Daimon M, Masumura A. Measurement of the refractive index of distilled water from the near-infrared region to the ultraviolet region. Appl. Opt. 2007;46:3811–20.
- [27] Hirano Y, Yamamoto S. Angular dependencies of Cerenkov-light in water for carbon-ion, high energy X-ray and electron. Biomed. Phys. Eng. Express 2019; 5:027003.
- [28] Inaniwa T, Kanematsu N, Hara Y, et al. Implementation of a triple Gaussian beam model with subdivision and redefinition against density heterogeneities in treatment planning for scanned carbon-ion radiotherapy. Phys. Med. Biol. 2014; 59:5361–86.
- [29] Christensen JB, Almhagen E, et al. Quenching-free fluorescence signal from plastic-fibres in proton dosimetry: understanding the influence of Cerenkov radiation, Phys. Med. Biol. 2018; 63(6), 065001.
- [30] Christensen JB, Almhagen E, Stolarczyk L, et al. Ionization quenching in scintillators used for dosimetry of mixed particle fields, Phys. Med. Biol. 2019; 64, 095018.
- [31] Christensen JB, Andersen CE. Applications of amorphous track structure models for correction of ionization quenching inorganic scintillators exposed to ion beams. Radiat Meas 2019; 124:158–62.
- [32] Archambault L, Polf J C, Beaulieu L, et al. Characterizing the response of miniature scintillation detectors when irradiated with proton beams, Phys. Med. Biol. 2008; 53, 1865–1876.
- [33] Schardt D, Elsässer T. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. Rev Mod. Phys. 2010; 82(1):383–425.
- [34] Hwang D, Kim KY, Kang SK, et al. Improving the accuracy of simultaneously reconstructed activity and attenuation maps using deep learning. J. Nucl. Med. 2018; 59:1624–1629.

- [35] Hwang D, Kang SK, Kim KY, et al. Generation of PET attenuation map for whole-body time-of-flight 18F-FDG PET/MRI using a deep neural network trained with simultaneously reconstructed activity and attenuation maps. *J. Nucl. Med.* 2019; 60:1183–1189.
- [36] Whiteley W, Gregor J. CNN-based PET sinogram repair to mitigate defective block detectors. *Phys. Med. Biol.* 2019; 64:235017.
- [37] Zaharchuk G. Next generation research applications for hybrid PET/MR and PET/CT imaging using deep learning. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; 46:2700–2707.
- [38] Li Z, Wang Y, Yu Y, Fan K, Xing L, Peng H. Technical note: machine learning approaches for range and dose verification in proton therapy using proton-induced positron emitters. *Med Phys.* 2019;46: 5748–5757.
- [39] Liu C, Li Z, Hu W, Xing L, Peng H. Range and dose verification in proton therapy using proton-induced positron emitters and recurrent neural networks (RNNs). *Phys. Med. Biol.* 2019;64:175009.
- [40] Liu CC, Huang HM. A deep learning approach for converting prompt gamma images to proton dose distributions: a Monte Carlo simulation study. *Phys Med.* 2019; 69:110–119.
- [41] Yamaguchi M, Liu CC, Huang HM, et al. Dose image prediction for range and width verifications from carbon ion-induced secondary electron bremsstrahlung x-rays using deep learning workflow. *Med. Phys.* 2020; 1–13.
- [42] Yabe T, Sasano M, Hirano Y, et al. Addition of luminescence process in Monte Carlo simulation to precisely estimate the light emitted from water during proton and carbon-ion irradiation. *Phys. Med. Biol.* 2018; 63:125019.
- [43] Ronneberger O, Fischer P, Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention (MICCAI)*. New York, NY: Springer; 2015;234–241.
- [44] Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR, et al. Image quality assessment: from error visibility to structural similarity. *IEEE Trans Image Process.* 2004; 13:600–612.
- [45] Yamamoto S, Koyama S, Yabe T, et al. Stability and linearity of luminescence imaging of water during irradiation of proton-beams and X-ray photons lower energy than the Cerenkov light threshold. *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. Sect. A.* 2018; 883:48–56.
- [46] Komori M, Sekihara E, Yabe T, et al. Luminescence imaging of water during uniform-field irradiation by spot scanning proton beams. *Phys. Med. Biol.* 2018; 63:1–8.
- [47] Glaser AK, Davis SC, McClatchy DM, et al. Projection imaging of photon beams by the Cerenkov effect. *Med. Phys.* 2013; 40:012101.
- [48] Glaser AK, Davis SC, Voigt WH, et al. Projection imaging of photon beams using Cerenkov-excited fluorescence. *Phys. Med. Biol.* 2013; 58:601–619.
- [49] Yamamoto S, Okudaira K, Kawabata F, et al. Optical imaging of water during X-ray beam irradiations from linear accelerator. *Nucl. Inst. Methods Phys. Res. Sect. A.* 2017; 872:174–180.
- [50] Helo Y, Rosenberg I, D’Souza D, et al. Imaging Cerenkov emission as a quality assurance tool in electron radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 2014; 59:1963–1978.

[51] Yamamoto S, Okudaira K, Kawabata F, et al. Imaging of produced light in water during high energy electron beam irradiations from a medical linear accelerator. *Radiat. Meas.* 2018; 116:1–9.

## 研究業績

### 原著論文

#### 第2章 陽子線の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の推定と補正

Yabe T, Komori M, Toshito T, Yamaguchi M, Kawachi N, Yamamoto S. Estimation and correction of produced light from prompt gamma photons on luminescence imaging of water for proton therapy dosimetry. Phys. Med. Biol. 2018 Feb 12;63(4):04NT02.

#### 第3章 炭素線の水の発光画像におけるチェレンコフ光成分の推定と補正

Yabe T, Akagi T, Yamamoto S. Estimation and correction of Cerenkov-light on luminescence image of water for carbon-ion therapy dosimetry. Phys Med. 2020 Jun;74:118-124.

#### 第4章 ディープラーニングによる粒子線線量分布画像の推定

Yabe T, Yamamoto S, Oda M, Mori K, Toshito T, Akagi T. Prediction of dose distribution from luminescence image of water using a deep convolutional neural network for particle therapy. Med Phys. 2020 Sep;47(9):3882-3891.



## 謝辞

本研究の遂行および本論文の作成にあたって、懇切なるご指導と多大なご鞭撻を賜りました名古屋大学大学院医学系研究科 山本誠一教授に深く感謝するとともに、心より御礼申し上げます。

本研究に対して数多くの御助言を頂きました名古屋大学大学院医学系研究科 小森雅孝准教授、平野祥之准教授、名古屋大学大学院情報学研究科 森 健策教授、小田昌宏准教授に御礼申し上げます。

名古屋陽子線治療センター 歳藤利行博士、兵庫県立粒子線医療センター 赤城 卓博士には本研究を進めるにあたり、貴重なマシンタイムを戴いたこと厚く御礼申し上げます。

同輩の中西恒平君をはじめとする山本研究室の皆様には多くの激励を戴き、また日頃から様々な面で支えていただき深く感謝いたします。

最後に応援し続けてくれた家族に心から感謝申し上げます。

矢部 卓也