

科技部補助

大專學生研究計畫研究成果報告

* ***** *
* 計畫 : 探討 nMAG 凝膠劑量計添加羥丙基甲基纖維素後對其熔 *
* 名稱 : 點改變之影響 *
* ***** *

執行計畫學生： 吳真妮

學生計畫編號： MOST 105-2815-C-040-024-B

研究期間： 105 年 07 月 01 日至 106 年 02 月 28 日止，計 8 個月

指導教授： 莊濬超

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2 年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系(所)

中華民國

106 年 03 月 31 日

摘要

惡性腫瘤之治療一直是臨床上相當重視的一個課題，除了目前常用的放射治療(radiotherapy)及化學治療之外，近年來一種為臨床感到興趣的新治療技術-高強度聚焦超音波(High-intensity focused ultrasound ,HIFU)之發展也逐漸純熟，且應用也愈加廣泛。

放射治療技術使用高能量之放射線將腫瘤細胞殺死或阻止其繼續生長或分裂，而於此同時，正常之組織細胞亦有可能受到放射線之影響，因此，好的放射治療技術須使病灶組織達到致死劑量，並且最小化周圍正常組織所接受之劑量。因此，於臨床上便有許多用以量測劑量之工具，以確保治療時的準確度。

正如同放射治療技術需要好的驗證工具，在使用高強度聚焦超音波進行治療之前，亦同樣需要好的驗證工具對機器進行校正，並且模擬此項治療技術在人體內的作用。

在國外雖然有相關的文獻，但皆僅限於以肉眼觀察溫度變化對假體造成之形變，而未將該變化進行量化，得到更加客觀的結果。

因此，本實驗選用近年來較為使用於劑量量測的 nMAG 凝膠劑量計 (normoxic polymer gels based on methacrylic acid) 進行改良，透過添加羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl-propyl- methyl-cellulose, HPMC)以提高其熔點，並利用 nMAG 凝膠劑量計本身有效原子序與人體組織相近，具有組織等效性的良好性質，以期能配製出好的高強度聚焦超音波治療之驗證假體。並且利用電腦斷層進行掃描、分析，將溫度對此假體之影響進行量化，以得到更客觀的結果。

相信本研究之結果，將對於未來高強度聚焦超音波治療之品質保證方面，有一定程度之貢獻及應用價值。

關鍵字：高強度聚焦超音波(High-intensity focused ultrasound ,HIFU)、
nMAG 凝膠劑量計(normoxic polymer gels based on methacrylic acid)、
熔點、羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl-propyl- methyl-cellulose, HPMC)

目錄

摘要.....	1
目錄.....	2
第一章、導論.....	3
(一) 研究動機與研究問題.....	3
(二) 文獻回顧與探討.....	4
第二章、材料與方法.....	6
(一)材料與研究方法.....	6
(二)研究步驟.....	7
(三)研究步驟流程圖.....	8
第三章、結果與討論	
(一)凝膠劑量計進行掃描時之溫度.....	9
(二)選用 nMAG 凝膠劑量計.....	10
(三)實驗結果分析.....	11
第四章、結論.....	14
參考文獻.....	15

第一章、導論

(一)研究動機與研究問題

1-1 研究動機

根據我國衛生福利部公布 103 年國人十大死因之統計結果，高居第一位之死亡原因為惡性腫瘤，佔總死亡人數之比例高達 28.3%，而欲治療惡性腫瘤除了放射治療、化學治療等目前臨床上較常使用的方式之外，近年來一種新興的治療技術-高強度聚焦超音波(High-intensity focused ultrasound,HIFU)、又稱海扶刀，也逐漸在臨床上被使用。

高強度聚焦超音波為一種非侵入性、且不具游離輻射的治療方法，其原理為將高能超音波轉換為熱能，並將熱能聚焦在腫瘤組織上，透過加熱腫瘤組織使其產生蛋白質變性、造成細胞死亡，達到腫瘤治療的效果。

然而不同於放射治療技術，因廣為臨床使用而發展出許多劑量量測之工具(例如：熱發光劑量計 TLD、Gafchromic EBT 底片、凝膠劑量計)，以確保此技術在治療時的品質及準確度，而高強度聚焦超音波因仍處於發展階段，因此，於臨床上相關之品質保證的假體或驗證工具仍不多。

本實驗即是改良目前廣為臨床使用之凝膠劑量計-nMAG 凝膠劑量計(normoxic polymer gels based on methacrylic acid)，透過添加食品工業中常用於改變熔點之物質-羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl-propyl- methyl-cellulose,HPMC)至凝膠劑量計，以期能配製出具有較高熔點之驗證工具，並能提供更真實、精準之熱能分布訊息，以提高高強度聚焦超音波治療之準確度。

1-2 研究問題

本研究配製四種濃度之 nMAG 凝膠劑量計，並且皆添加羥丙基甲基纖維素至其中，於配製完成後利用電腦斷層(Computed tomography,CT)進行掃描獲得 CT 值(CT number)，以確認添加羥丙基甲基纖維素後之 nMAG 凝膠劑量計的 CT 值是否仍接近人體組織，並且將四種濃度之凝膠劑量計皆進行加熱，以觀察加入羥丙基甲基纖維素後之凝膠劑量計之熔點變化，並於加熱後再利用電腦斷層進行掃描，以觀察加熱後凝膠劑量計之 CT 值變化。

(二)文獻回顧與探討

2-1 高強度聚焦超音波(High-intensity focused ultrasound,HIFU)

熱治療及高強度聚焦超音波的概念早在 1940 年代便被提出，然而在當時此項概念仍一直處於實驗階段，直到近 20 年此項治療技術之發展才逐漸完備、而開始被應用在臨床上，並且為臨床感到興趣^[1]。

高強度聚焦超音波為一種非侵入性、且不具游離輻射的治療方法，且使用高強度聚焦超音波進行治療並不需要將探頭放置到欲治療之組織，其目前於臨床上的應用已相當多元，包含子宮肌瘤、攝護腺癌、乳癌、皮膚癌、肝癌、骨肉瘤等，且皆收到相當不錯的治療效果^[2]。

高強度聚焦超音波與傳統診斷型超音波皆能將聲波轉換成熱能，然而相較於傳統診斷型之超音波探頭，高強度聚焦超音波在焦點處所產生之能量可高達 $100-10\,000\text{ W/cm}^2$ 。而其基本原理便是將高能超音波轉換為熱能，並將熱能聚焦在腫瘤組織上，而腫瘤組織在 1 秒之內便能被加熱至超過 60°C ，透過加熱腫瘤組織使其產生凝固性壞死(coagulation necrosis)、於瞬間造成不可回復之細胞死亡，達到腫瘤治療的效果。而高強度之超音波射束能聚焦在非常小的點上，如此便能減少鄰近正常組織亦被加熱的可能，且在焦點外的超音波能量衰減大，故在超音波傳導的路徑上正常組織所吸收的熱能低，如此便能減少對正常組織的傷害^[3]。

2-2 凝膠劑量計

凝膠劑量計為一種化學劑量計，由對放射線敏感之物質所組成，其中水的含量佔了將近 90% 的比例，而其餘組成之成分則依不同種類之凝膠劑量計而異。

凝膠劑量計的主要原理為其接收輻射照射之後，會造成其中的水分子游離形成自由基，使得單體分子與自由基作用、結合，形成高分子鏈狀化合物，並與明膠構成三維網狀結構，而此種聚合現象與所接受之輻射劑量成正比，凝膠劑量計即是利用此特性作為輻射劑量量測之工具^[4]。

其有效原子序與人體組織相近，具有組織等效性，並且可提供高空間解析之劑量分布及三維劑量評估，且凝膠劑量計於製備之過程中會從液態轉為固態，具有相當高的可塑性。綜合上述優點，凝膠劑量計可以高度的模擬人體結構，進而提升劑量驗證之真實性，降低劑量上之誤差。

雖然凝膠劑量計之性質使其可以更真實的模擬劑量於人體之分布，但因其物理性質不穩定、易受溫度之影響，於高溫環境下會造成凝膠軟化、流動，而無法準確得知劑量分布之訊息。

2-2-1 組織等效性(Tissue Equivalence)

組織等效性，是指劑量計所量測到之劑量與人體組織之吸收劑量相當，此為劑量計能否應用於臨床上的重要參考因素之一，而決定劑量計是否具備組織等效性的決定因子為電子密度。

若以水的電子密度為基準 1.0，則凝膠劑量計之電子密度約為 1.03-1.04，僅略高於水的電子密度且相當接近人體肌肉之電子密度 1.0328^[5]。相關文獻指出當凝膠劑量計之電子密度與水等值時，則將其應用於放射治療時，將可等效於人體組織^[6,7]。

因此，本實驗選用凝膠劑量計之配方進行改良，以期能配製出等效於人體組織之高強度聚焦超音波之驗證工具。

2-3 羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl-propyl- methyl-cellulose, HPMC)

羥丙基甲基纖維素是具熱可逆性的纖維素衍生物，可溶於冷水中，在加熱時因分子鏈與水之間的氫鍵減弱，使分子鏈之間的交互作用增強而凝聚成膠，其對人體無害且具有粘接性、成膜性，並且在液體中有增稠和分散以及防油脂滲透和保持水分等作用，因此，已被廣泛應用在食品原料和藥物、醫學工業，其在食品工業中可作為增稠劑、動物明膠之替代品^[8]。

羥丙基甲基纖維素在食品加工上多應用於控制水分之移動。當加熱時，其可形成凝膠、抓住食品配方中之水分，防止水分逸散流失，或是提供食品於高溫下不易變形；在冷卻時，則可與水結合、使水分不任意移動^[8]。

研究中亦指出，於魚皮明膠中添加羥丙基甲基纖維素後，將可使凝膠能力增強，並且提高凝膠溶液融解溫度、增強其熱安定性^[8]。

而有相關研究指出，於凝膠劑量計中添加適量的甲醛，將可使凝膠劑量計在輻射照射前、後之熔點均提升至 60°C 以上^[9]。因此，本研究即是希望利用羥丙基甲基纖維素能夠強化凝膠能力、防止形變及增加熱安定性…等良好性質，以期達到相同之提升凝膠劑量計熔點之效果，改善 nMAG 凝膠劑量計低熔點之缺點，以成為可供臨床使用之高強度聚焦超音波之驗證工具。

第二章、材料與方法

(一)材料與研究方法

1-1 材料

1. nMAG 凝膠劑量計之配方

- (1) 明膠粉(Gelatine)
- (2) 丙烯酸(Methacrylic Acid,MAA)
- (3) 羥丙基甲基纖維素(Hydroxyl-propyl- methyl-cellulose, HPMC)
- (4) 趕氧劑(Hydroxymethyl phosphonium chloride,THPC)

2. 造影儀器

Siemens SOMATOM Definition Flash Dual Energy Computed Tomography

1-2 研究方法

本研究根據 Karlsson 等人所提出之凝膠劑量計配方^[10]進行改良，於正常含氧環境下進行凝膠劑量計之配製，分別配製明膠粉之重量百分比為 4%、4.8%、5.6%、6.4%之凝膠劑量計。

將四種濃度之凝膠劑量計皆進行電腦斷層掃描，掃描條件為 100kVp、320mAs、切面厚度為 5mm，並於獲得電腦斷層影像後進行 ROI 圈選以得到 CT 值，並繪製濃度-CT 值之關係圖，比對四種濃度凝膠劑量計之數值，用以探討羥丙基甲基纖維素之添加是否仍使改良後的凝膠劑量計之 CT 值接近人體組織，以及不同濃度之凝膠劑量計其 CT 值的差異。

接著將四種濃度之凝膠劑量計皆進行加熱，各自分為加熱至 50°C、加熱至 70°C及加熱至 90°C，用以觀察加入羥丙基甲基纖維素後之凝膠劑量計之熔點變化，並於加熱後再次使用電腦斷層進行掃描，同樣於獲得影像後進行 ROI 圈選獲得 CT 值，並繪製出個濃度其溫度-CT 值之關係圖，以觀察加熱後凝膠劑量計之 CT 值變化。

透過這樣的實驗方法，以期找出可供臨床使用之最佳之凝膠劑量計配方。

(二)研究步驟

2-1 改良之 nMAG 凝膠劑量計之配製^[10]

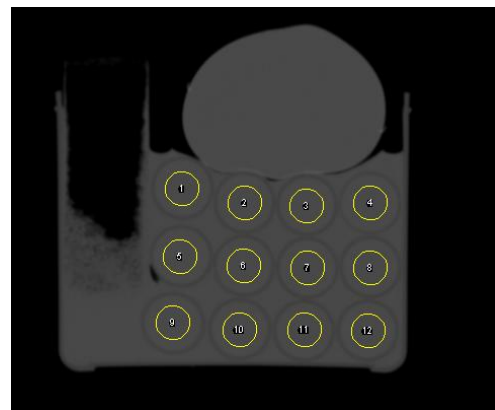
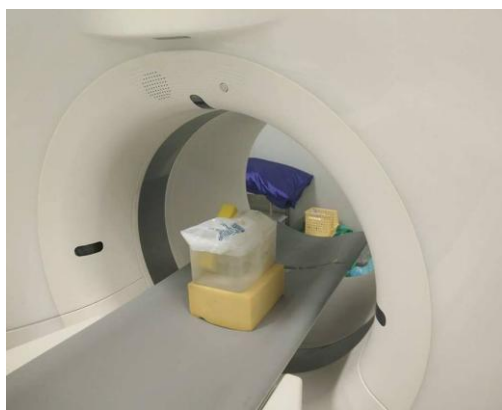
1. 於室溫下以重量百分濃度 84% 之純水溶解重量百分比分別為 4%、4.8%、5.6%、6.4% 之明膠粉，此過程需持續攪拌約 10-15 分鐘。
2. 將溶液隔水加熱至 45°C，待溶液變成澄清液體。
3. 將溶液降溫至 32°C，並且加入重量百分濃度 2% 之 MAA，攪拌時間約 10 分鐘，使溶液均勻混合(溶液溫度須維持於 32°C)。
4. 添加 2g 之羥丙基甲基纖維素，添加後攪拌時間約 5 分鐘，使溶液均勻混合。
5. 加入 2mM 之 THPC 作為趕氧劑，攪拌時間為 2 分鐘，使溶液均勻混合。
6. 將溶液分裝入試管內，並放置於 4°C 冰箱，使其凝固。

2-2 探討添加羥丙基甲基纖維素後之劑量計之 CT 值是否仍接近人體組織

1. 將四種濃度之凝膠劑量計置於電腦斷層掃描室 24 小時，使其達到溫度平衡。
2. 使用電腦斷層進行掃描，獲得影像並進行 ROI 圈選得出 CT 值(圖一、二、三)。
3. 進行數據分析，觀察四種不同濃度之凝膠劑量計之 CT 值是否仍接近人體組織及之間之差異。

2-3 探討添加羥丙基甲基纖維素後凝膠劑量計之熔點變化

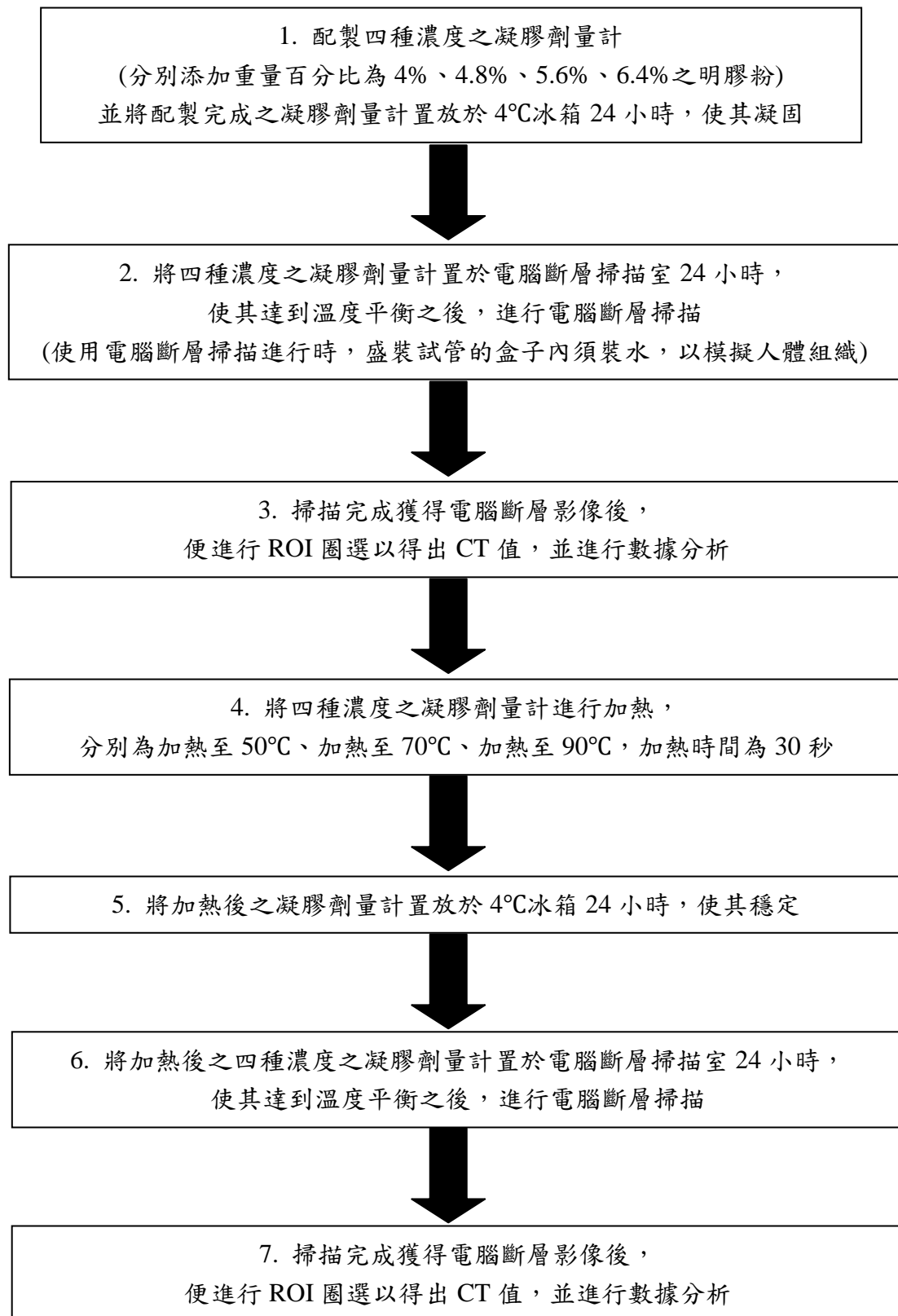
1. 將四種濃度之凝膠劑量計進行加熱，分別為加熱至 50°C、加熱至 70°C、加熱至 90°C，加熱時間皆為 30 秒。
2. 將加熱後之凝膠劑量計放回 4°C 冰箱保存 24 小時，使其穩定。
3. 將凝膠劑量計置於電腦斷層掃描室 24 小時，使其達到溫度平衡。
4. 使用電腦斷層進行掃描，獲得影像並進行 ROI 圈選得出 CT 值。
5. 進行數據分析，繪製各濃度之凝膠劑量計加熱溫度及 CT 值變化之關係圖。



圖一、圖二、電腦斷層掃描時之設置

圖三、ROI 之圈選

(三)研究步驟簡易流程圖



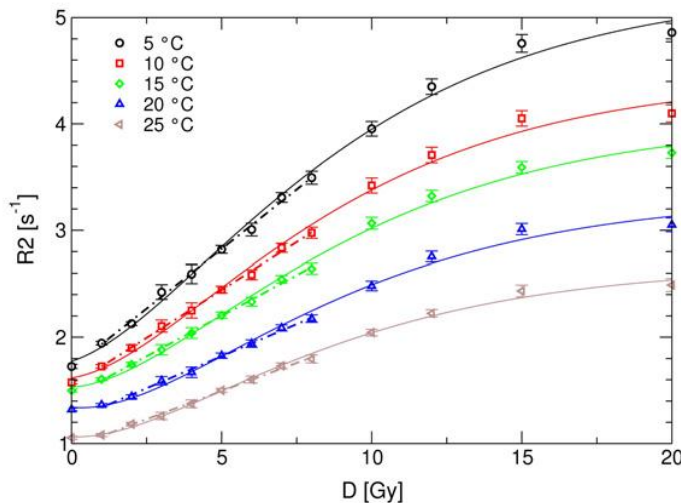
第三章、結果與討論

(一)凝膠劑量計進行掃描時之溫度

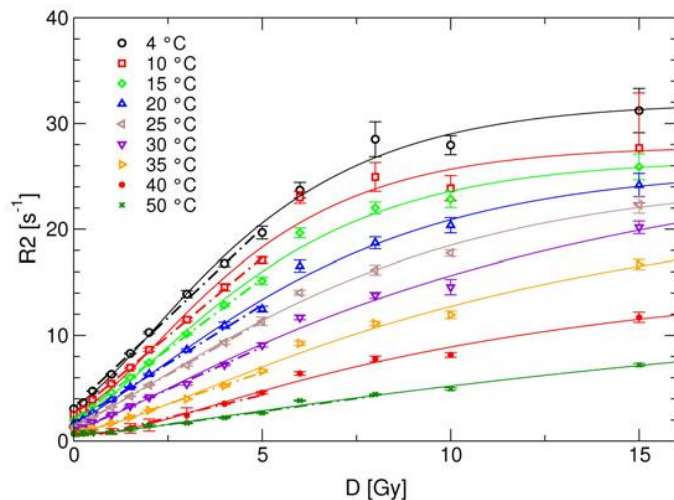
在相關凝膠劑量計接受輻射照射後進行磁振造影(Magnetic Resonance Imaging,MRI)掃描之文獻中指出，凝膠溶液中水分子、單體、聚合物結構之運動將造成其溫度升高，因而降低了偶極-偶極作用力之效率，而降低了凝膠劑量計的 $R2(1/T2)$ 值，造成凝膠劑量計對劑量反應之敏感度隨溫度增加而下降之情形。因此，為了避免掃描時的溫度影響分析的結果，在掃描凝膠劑量計之前，會先將其置於電腦斷層掃描室 24 小時，使溫度達到平衡後再進行掃描、分析結果^[5]。

例如：掃描時溫度之差異，將造成 PAG 凝膠劑量計之最大劑量誤差達 7%-8% / $^{\circ}\text{C}$ (圖四-a);也將造成 nMAG 凝膠劑量計之最大劑量誤差達 4%-5% / $^{\circ}\text{C}$ (圖四-b)^[5]。

另外，為了使凝膠劑量計於掃描時更接近於人體組織進行掃描時之實際情況，也是另一原因。



圖四-a、PAG 凝膠劑量計於不同溫度下進行掃描時，其劑量於 $R2$ 之關係圖



圖四-b、nMAG 凝膠劑量計於不同溫度下進行掃描時，其劑量於 $R2$ 之關係圖

(二)選用 nMAG 凝膠劑量計

nMAG 凝膠劑量之主要成分為明膠粉(Gelatine)，而超音波在此材質中之衰減係數(attenuation coefficient)為 0.2-1.5dB/MHz·cm，與人體軟組織之衰減係數接近；且 nMAG 凝膠劑量計之有效原子序接近人體組織，亦為臨床廣泛使用之劑量量測工具，因此，本實驗選用 nMAG 凝膠劑量計進行改良，以期配製出合適的治療型超音波假體。

再者相關研究指出，高能之超音波可提高腫瘤局部溫度及組織中之氧含量，進而提高腫瘤細胞對放射線的敏感性、增強放射線對腫瘤的治療效果。而亦有動物試驗證明，超音波和放射線之結合應用，將較單獨使用放射線時腫瘤消散的速度快。

因此，若未來高強度聚焦超音波之治療技術發展純熟，並開始結合放射線進行腫瘤治療，改良後的 nMAG 凝膠劑量計將可同時作為治療型超音波及放射線治療之假體，如此便能更有效的模擬人體同時接受此兩種治療技術之效果。

表 1.人體組織之衰減係數

Material	$a_c(\text{dB}/\text{MHz} \cdot \text{cm})$
Water	0.0022
Soft tissue	0.5
Muscle	1.09
Bone	6.9
Air	160

表 2.臨床上常用假體之衰減係數

Material	$a_c(\text{dB}/\text{MHz} \cdot \text{cm})$
Gelatine gel	0.2-1.5
Polyacrylamide gel	0.44
Polyurethane gel	0.13

雖然有其他材質之假體其特性亦相當合適，但明膠粉的取得較為容易，亦為本實驗選用以明膠粉作為主要成分之 nMAG 凝膠劑量計進行改良的原因。

(三)實驗結果分析

3-1 加熱時間之影響

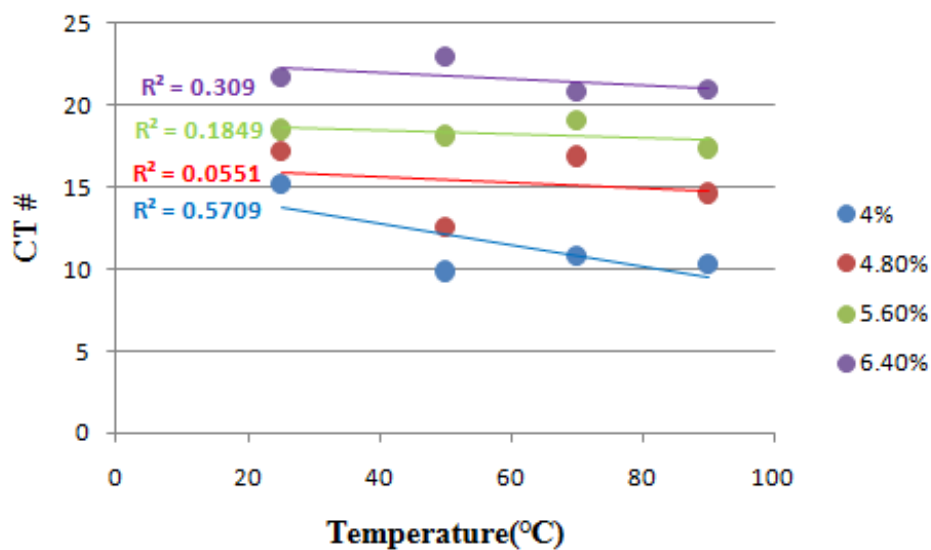
起初之實驗設計加熱時間為 1 分鐘，但經 1 分鐘之加熱時間後、四種濃度之凝膠劑量計皆發生融化的現象(圖五)，顯示其中之化學結構已發生改變，而數據分析之結果亦顯示四種濃度之凝膠劑量計對於溫度之表現無相關性(圖六)。

而經查證後，高強度聚焦超音波實際加熱腫瘤組織之時間僅 30~36 秒，因此，將加熱時間修正為 30 秒。

圖五、於 90°C 水浴中加熱 1 分鐘後，凝膠劑量計融化之情形



圖六、加熱 1 分鐘後，各濃度之加熱溫度及 CT 值變化之關係圖



3-2 加熱前溫度各濃度之 CT 值比較

由表 3.可見四種濃度之劑量計的 CT 值皆在人體軟組織之 CT 值範圍內，顯示添加羥丙基甲基纖維素並不會改變 nMAG 凝膠劑量計可以高度模擬人體組織之性質。

而四種濃度的凝膠劑量計之 CT 值標準差以明膠粉為 4%的最低，顯示其均勻度較其他濃度好，因此，在配製凝膠劑量計的過程中，當欲配製的濃度愈高時，應使其攪拌的時間加長，使得各化學成分之混合更加均勻，使得整個假體的均勻度更好。

另外，濃度最高(明膠粉為 6.4%)的改良後之 nMAG 劑量計有較高的 CT 值，顯示其中之化學成分結合的更緻密，因此，提高明膠粉的濃度、及添加羥丙基甲基纖維素能有效的降低凝膠劑量計之流動性、提升其硬度。

表 3.加熱前(25°C)各濃度之凝膠劑量計之 CT 值平均及標準差

	Mean	Standard deviation
4%	15.28175	0.160395
4.8%	12.44271	1.007731
5.6%	16.17786	1.662213
6.4%	18.75347	1.533706

3-3 加熱後溫度各濃度之 CT 值比較

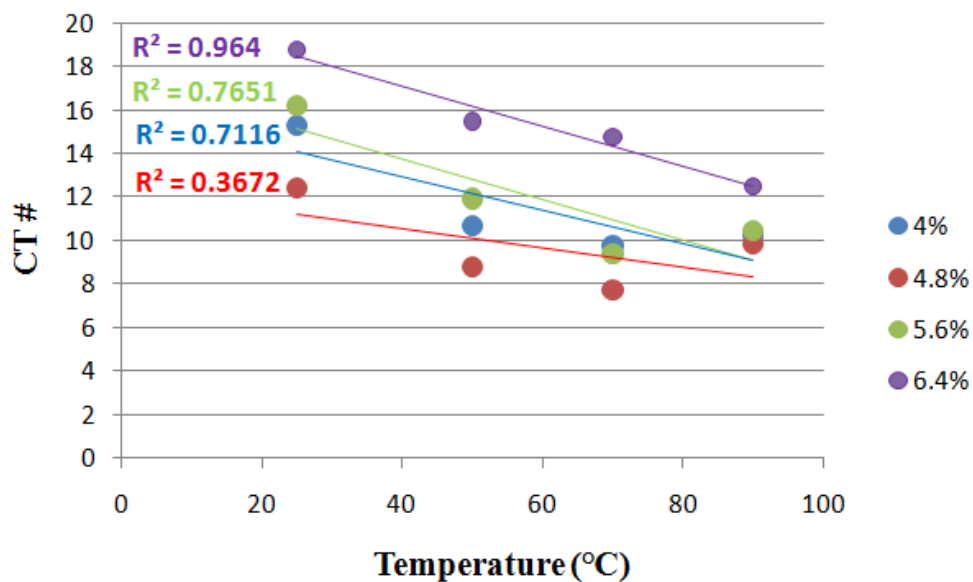
由表 4 及圖七顯示，濃度愈低之劑量計其 CT 值與溫度之線性關係愈差，推測雖然劑量計於加熱過程中並未融化，但可能已造成劑量計當中之化學結構改變，因而無法良好的反映出溫度的變化。

而其中濃度最高(明膠粉為 6.4%)的改良後之 nMAG 劑量計，其 CT 值與溫度有相當良好的線性關係($R^2 = 0.964$)，顯示此種濃度之劑量計對於溫度之反應較其他濃度敏感，因此，更適合做為治療型超音波之驗證假體。

表 4.分別加熱不同溫度後各濃度之凝膠劑量計之 CT 值平均及標準差

	加熱溫度	Mean	Standard deviation
4%	50°C	10.68075	0.509733
	70°C	9.782625	0.647544
	90°C	10.22663	0.29091
4.8%	50°C	8.768875	0.842176
	70°C	7.75725	0.683665
	90°C	9.841625	0.705273
5.6%	50°C	11.92025	1.073932
	70°C	9.38425	1.223908
	90°C	10.47675	0.849457
6.4%	50°C	15.4855	1.037281
	70°C	14.754	1.203197
	90°C	12.47475	1.061669

圖七、加熱 30 秒後，各濃度之加熱溫度及 CT 值變化之關係圖



第四章、結論

本研究選用臨床常使用之劑量量測工具-nMAG 凝膠劑量計進行改良，並於其中添加羥丙基甲基纖維素，以改善其本身低熔點之性質，以期能配製出可以應用於高強度聚焦超音波治療之品質保證假體，並以電腦斷層進行分析，量化研究結果、提供更客觀的分析。

而研究結果顯示，以重量百分比為 6.4% 之明膠粉添加 2g 羥丙基甲基纖維素所配製出之假體，其 CT 值類似於人體軟組織，因而可作為等效於人體之驗證工具。另外，其溫度變化與 CT 值呈現高度之線性關係，顯示其對溫度變化有好的敏感度，且將其置於 90°C 之水浴中加熱 30 秒亦不會使該假體融化，顯示羥丙基甲基纖維素之添加，已有效改善 nMAG 凝膠劑量計低熔點之缺點。

將來，若此研究之結果得以應用至臨床，將可為近來新興之治療技術-高強度聚焦超音波提供一項好的驗證工具，並為其品質保證建立一套標準，提高此項治療技術之準確度，使其更廣泛的實際應用於臨床上。

參考文獻

1. Chapelon, J. Y., Rouvière, O., Crouzet, S., & Gelet, A. (2016). Prostate focused ultrasound therapy. In *Therapeutic Ultrasound* (pp. 21-41). Springer International Publishing.
2. ter Haar, G., & Coussios, C. (2007). High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2), 89-104.
3. Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol*. 2011;2(1):8–27. doi: 10.5306/wjco.v2.i1.8.
4. De Deene, Y. (2004). Essential characteristics of polymer gel dosimeters. In *Journal of Physics: Conference Series* (Vol. 3, No. 1, p. 34). IOP Publishing.
5. Pantelis, E., Karlis, A. K., Kozicki, M., Papagiannis, P., Sakelliou, L., & Rosiak, J. M. (2004). Polymer gel water equivalence and relative energy response with emphasis on low photon energy dosimetry in brachytherapy. *Physics in medicine and biology*, 49(15), 3495.
6. 赵云, 何承发, 刘艳, 杨进军, 卫平强, 兰博, ... & 王飞. (2011). 新型 PAGAT 聚合物凝胶剂量计的磁共振成像研究. *原子能科学技术*, 45(3), 360-364.
7. 中臺科技大學醫學工程暨材料研究所 碩士論文
醫用三維聚合物凝膠劑量計之劑量時間穩定性及劑量分佈驗證[J]. 2013.
8. 以魚皮明膠為載體製備耐熱性微膠囊[J]. 2006.
9. 中臺科技大學放射科學研究所 碩士論文
聚合物凝膠劑量計之研究-n-NIPAM gel 配方最適化之探討[J]. 2007.
10. Karlsson, A., Gustavsson, H., Månsson, S., McAuley, K. B., & Bäck, S. Å. J. (2007). Dose integration characteristics in normoxic polymer gel dosimetry investigated using sequential beam irradiation. *Physics in medicine and biology*, 52(15), 4697.
11. Burlew, M. M., Madsen, E. L., Zagzebski, J. A., Banjavic, R. A., & Sum, S. W. (1980). A new ultrasound tissue-equivalent material. *Radiology*, 134(2), 517-520.
12. Lafon, C., Zderic, V., Noble, M. L., Yuen, J. C., Kaczkowski, P. J., Sapozhnikov, O. A., ... & Vaezy, S. (2005). Gel phantom for use in high-intensity focused ultrasound dosimetry. *Ultrasound in medicine & biology*, 31(10), 1383-1389.