

令和元年6月19日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03193

研究課題名（和文）BNCT患者の最適照射位置の簡便迅速高精度な決定法と照射位置のずれ検出装置の開発

研究課題名（英文）Development of simple quick and high-precision determination method of optimum irradiation position and a deviation detection device of irradiation position for BNCT

研究代表者

田中 浩基（Tanaka, Hiroki）

京都大学・複合原子力科学研究所・准教授

研究者番号：70391274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：BNCTの照射において、治療計画で得られた患者セッティング位置情報をもとに迅速、かつ簡単に設置する手法が望まれており、本研究では、プロジェクションマッピング技術、3Dスキャナー、3Dプリンターによる照射位置決めシステムの開発に成功した。また、照射中の位置ずれを検出することが望まれており、本研究では小型の中性子検出器を患部表面に数点設置することで、熱中性子のフラックス情報から位置ずれを検出する手法を開発した。実際の臨床の照射場において、これら照射位置決めシステムと照射位置ずれ検出システムを適応し、照射試験を実施し、有効性を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加速器を用いたBNCTはこれから拡大していくと考えられる。BNCTの患者セッティングは放射線治療や陽子線治療と異なり、患部を照射場に近づける必要があり、困難さが伴う。実際に治療に携わる人材育成が重要である一方で、患者セッティングを簡便かつ迅速に行う手法、デバイスの開発が求められている。本研究ではその要望に応えるシステムの開発に成功した。今後は実際の治療の場で適応され、BNCTの発展、がん治療の発展につながることから社会的意義は大きいと考える。また、本研究で開発された技術は放射線検出器の新たな活用法にもつながり、学術的意義も大きいと考える。

研究成果の概要（英文）：There is a need for a quick and easy patient setting procedure for BNCT irradiation. In this research, we succeeded in developing an irradiation positioning system using projection mapping technology, 3D scanner and 3D printer. In addition, it is desirable to detect positional deviation during irradiation. In this study, we developed a method to detect misalignment from thermal neutron flux information by installing several small neutron detectors on the affected area.

In the actual clinical irradiation field, the developed irradiation positioning system and the irradiation position deviation detection system were applied, and the effectiveness was able to be confirmed through the irradiation test.

研究分野：放射線医学物理学分野

キーワード：硼素中性子捕捉療法 患者セットアップ 3Dプリンター 3Dスキャナ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

硼素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy:BNCT)は $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応で放出される $\alpha$ 粒子と $^7\text{Li}$ 原子核によって、腫瘍細胞に選択的にダメージを与える放射線治療法である。京都大学複合原子力科学研究所では原子炉(Kyoto University Research Reactor:KUR)中性子源を用いて500例以上のBNCTの有効性を示してきた。病院併設可能な安定した中性子源の供給が望まれている中、本研究所は30MeV陽子 $\text{Be}(\text{p},\text{n})$ 反応における、前方方向の高い中性子生成量に着目し、鉛、鉄、アルミ、フッ化カルシウムといった高エネルギー中性子減速体系を最適化し、1mAの陽子電流値の条件でこれまでKURで行われてきた治療中性子強度の1.5倍が得られる事を示した。

本研究所では、サイクロトロン加速器及び減速体系(Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source:C-BENS)の搬入を平成20年10月に終え、平成21年3月に世界で初めて治療可能な熱外中性子束を得る事に成功した。平成24年10月に大阪医科大学と共同で世界初の加速器中性子源による再発悪性神経膠腫に対する治験を開始した。平成25年4月には川崎医科大学と共同で頭頸部癌に対する治験が開始されている。さらにC-BENSは福島県郡山市の総合南東北病院に設置され、平成26年に南東北BNCT研究センターが設立された。大阪医科大学にもC-BENSが設置され、関西BNCT共同医療センターが設立された。新規に加速器中性子源が増加する一方、実際にBNCTに従事する医療スタッフを育成することが重要である。特に患者位置決めは通常の放射線治療や陽子線、炭素線治療と異なりBNCTに特化した要素が多く、一般の病院にC-BENSを設置することを考慮すると、医療スタッフ育成と並行して簡便かつ迅速かつ精度の良い照射位置決めシステムの開発及びそれに伴う照射中の患者の動きによる位置ずれ検出装置の開発が急務となっている。

### 2. 研究の目的

BNCTの治療の流れを以下に示す。患者のMRI,CT画像を元に治療計画を実施し、腫瘍線量が高くなる最適な照射ビーム軸を設定する。最適な照射ビーム軸情報を元にビームの入射位置及び出射位置を体表面に書き込む。シミュレーション室において体表面上の入射及び出射位置がコリメータ中心に来るように治療体位を決定し、固定具を用いて体位を固定し、レーザーを固定具に書き込む。再度治療計画用のCT撮影、治療計画を実施する。照射当日、照射室でレーザーを元に照射体位を再現し、照射する。

通常の放射線治療や陽子線、炭素線治療では照射系にガントリーがあり、かつ治療ビームが直進するため、コリメータと体表面との間に自由に距離がとれ、患者は臥位の楽な状態で照射される。一方、BNCTではビームが直進しないため、両者に距離があると中性子強度が減少してしまい、照射時間が長くなってしまいうため、患部をできるだけ密着する必要がある。それに伴い座位での照射も要求される。またBNCTではガントリーが無いいため、患者が機械に合うように体位設定される必要がある。さらに現状の中性子強度でも最大45分間の照射が必要となり、照射中の照射位置ずれの評価が線量保証には重要となってくる。

そこで本研究では入射及び出射位置を正確に把握する手法、コリメータに密着した体位保持、照射中の照射位置ずれ検出システムを開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

入射及び出射位置を正確に把握する手法としては、プロジェクションマッピング技術を用いてCTやMRI画像、もしくは治療計画で得られた三次元リモデリング画像を患者表面に投影することで入射位置を特定可能なシステムを開発した。コリメータに密着した体位保持、照射体位を保持した状態でCT撮影する手法としては3Dスキャナ及び高精度3Dプリンターによる固定治具作成手法について開発を行った。照射中の位置ずれ検出システムには申請者が開発してきた石英光ファイバーとシンチレーターを用いた熱中性子モニターをプローブとした位置ずれ検出システムを開発を実施した。

#### (1) プロジェクションマッピング技術を用いた入射位置特定システム

治療計画を実施した後に、照射ビームの入射及び出射位置を体表面に書き込む必要があるが、現状はマーカー位置から距離を測定し位置を特定している。更に精度よく入射位置を特定するために、プロジェクションマッピング技術を用いたビームの入射位置を特定する手法を開発した。このシステムはプロジェクター、ビーム位置を特定するシミュレータから構成される。治療計画で得られたビーム軸の角度情報をシミュレータで再現して、ビームから見た三次元リモデリング画像を体表面に一致するように画像処理し、体表面に投影する。投影される画像には十字線も併せて投影しておく。投影された入射位置及び十字線をマーキングし、体位設定時の指標とする。これにより従来行っている手法よりも精度よく、簡便かつ迅速に入射位置を決定することが可能となる。

#### (2) 3Dスキャナ・3Dプリンターを用いた照射固定治具の作成

従来は体位設定を行った後に固定マスクを作成しているが、BNCTは通常の放射線治療と異なり、患者が照射位置にピンポイントで設定される必要があり、時間がかかり患者への負担が大きい。そこで本研究ではあらかじめ、Artec3D社製ハンディ3DスキャナEva Liteを用いて患

者表面を取得し、キーエンス社製 3D プリンター AGILISTA-3110 によって造形し、さらに固定治具を作成し、照射位置にあらかじめセットし、患者はそこにはまるように体位設定することで、簡便かつ迅速に設定が可能となると考えた。3D スキャナが取得できない部位の場合は CT 画像を再構成して 3D プリンターへの入力ファイルとし、造形し、さらに固定治具を作成した。

### (3) 照射中位置ずれ検出装置

BNCT の場合も他の放射線治療と同様に、照射中に治療計画で設定された位置からずれると、付与される線量に差異が出てしまう。特に座位の場合は動きやすい傾向がある。放射線治療での照射中の位置ずれは、古くは LED マーカーと CCD カメラで計測したり、金属マーカーを患部に埋め込み X 線透視撮影により追尾して照射している。可視光を患者表面照射し、反射した光を二台の CCD カメラで観測し位置ずれをモニター可能な装置も開発が進んでいる。BNCT の場合は中性子のバックグラウンドが他の放射線治療よりも高く、CCD カメラなどの電子機器の中性子による放射線損傷の課題があり適応することができない。そこで、本研究ではその中性子を積極的に利用し、位置ずれを検出する手法を開発した。

本研究所ではこれまでに、耐放射線性の高い、中性子場を乱さず、ガンマ線弁別に優れた中性子モニターを開発してきた。実際に KUR の臨床研究にも適応してきた。このモニターを患者患部近傍に数点設置し、それぞれの熱中性子の変動をモニターすることで、患者が照射位置からどれぐらいずれているかを検出できないかと考えた。事前に治療計画で表面の熱中性子束分布は得られるので、少なくとも 3 点のプロンプがあれば、3 次元で患者がどのように動いたかを検出する事が可能となる。これまでは 1 チャンネルしかモニターすることが出来なかったが、本研究ではマルチチャンネル熱中性子モニターを構築することで、位置ずれ装置に適用することを考えている。本システムは LiCAF シンチレーター、石英ファイバー、マルチチャンネル光電子増倍管、アンプユニットから構成される。

## 4. 研究成果

### (1) プロジェクションマッピング技術を用いた入射位置特定システム

本システムを用いて、脳腫瘍の照射を模擬した場合における入射位置特定の検証を行った。

頭部ファントムの CT 画像を取得し、腫瘍の位置を左側頭部に仮定し、治療計画を実施した。治療計画で得られたビーム軸の情報から、プロジェクターを設置した。Beams eye view の画像を取得し、頭部ファントムに腫瘍の位置と、入射位置に相当する基準十字線を頭部ファントムに投影した。図 1 に投影前、投影後の写真を示す。従来の方法に比べて入射位置特定の時間は約半分で済み、位置の精度も同等であることを確認した。臨床への応用が可能であると考えられる。



図 1.腫瘍と基準十字線の投影写真

### (2) 3D スキャナ・3D プリンターを用いた照射固定治具の作成

3D スキャナ及び 3D プリンターを用いたファントム及び固定治具の作成を行った。足底部への照射を模擬し、まず 3D スキャナを用いて、患部表面をスキャンした。3D 解像度は 0.5mm で取得可能であった。次に Artec Studio, Auto Modeling for Artec ソフトを用いて、スキャン時に生じたノイズを除去し、メッシュに最適化し、メッシュデータを取得した。ファントム及び固定具を作成するためには、表面情報に厚みを持たせる必要があるため、3D 画像処理ソフト Meshmixer を用いて、3D プリンターで造形するための stl 形式の 3D モデルデータを作成した。BNCT の照射の場合、中

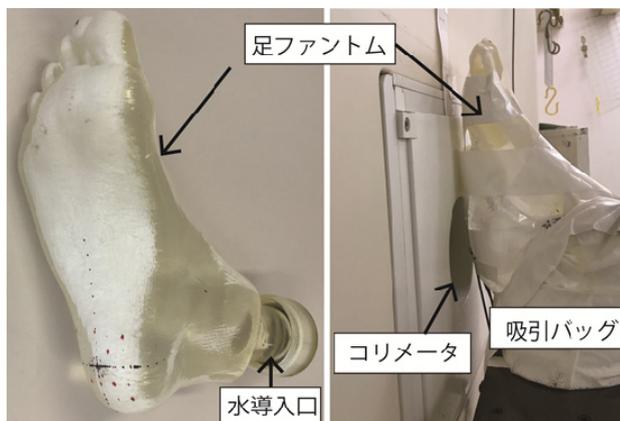


図 3.足ファントムと、照射位置への固定

中性子の散乱、吸収に対して人体を模擬する際に水を用いるが、水を封入することが可能な構造とした。図 3 に製作した足部のファントムを示す。このファントムに対して、実際の照射ポートの最適な位置に設置し、吸引バックを用いて固定治具を作成した。照射位置における固定の様子を図 3 に示す。事前にファントムで位置をシミュレーションすることができるため、患者セッティングを簡便かつ迅速に設定できることを確認した。このファントムを用いて事前に患

者 QA の照射も行うことができるため、BNCT の品質管理の向上にも役立つことを確認した。

一方、脳腫瘍を模擬した場合においては、CT 画像から固定治具を作成することを試みた。DICOM 形式で得られた CT 画像情報から画像解析ソフトを用いて、頭部右側の患部表面情報を得た。固定治具を 3D プリンターで造形するためには厚みが必要となることから、表面に厚みを持たせた st1 形式の 3D モデルデータを作成した。作成した 3D モデルデータを 3D プリンターに入力し、固定治具の造形を行った。図 4 に CT 画像から作成した患部表面の造形物を示す。これを固定治具とし、治療計画で得られた入射位置情報にセットし、患者はこの治具にはまるように固定することで、迅速にセッティングが行えることを確認した。



図 4. CT 画像を用いた照射治具

### (3) 照射中位置ずれ検出装置

構築した照射中位置ずれ検出装置の特性試験を行うために、C-BENS の熱外中性子を頭部ファントムに照射した。図 5 に照射の概略図を示す。陽子線がベリリウムターゲットに入射することで、高速中性子が発生し、鉛、鉄、アルミ、フッ化カルシウムを通過し、熱外中性子ビームが得られる。直径 12cm のコリメータの直後に頭部水ファントムを設置し、中心から 5cm の離れた、120 度刻みに 3 点熱中性子モニターを設置した。また、ビームモニターとしてコリメータ中心から 75cm 上方に離れた位置に 1 点熱中性子モニターを設置した。通常の照射においては、陽子の電流値によって照射を制御しているため、参考値として、陽子電流値も測定した。

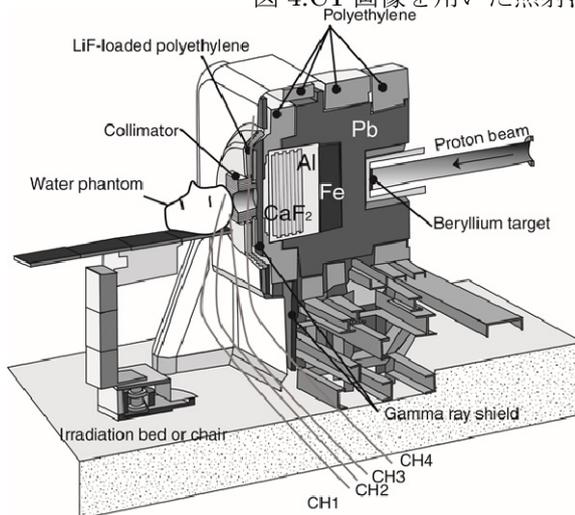


図 5. 照射中位置ずれ検出装置の特性試験概略図

図 6 に照射中における陽子電流値のモニターと、4 点の熱中性子モニターのカウント値の時間に対するトレンドを示す。陽子電流の変動と共に、熱中性子モニターのカウント数も変動していることを確認した。ファントム表面に設置した熱中性子モニターのカウント数も同程度であることを確認し、照射中心に対して、5cm 離れた位置に設置したそれぞれの熱中性子は同程度であることを確認した。

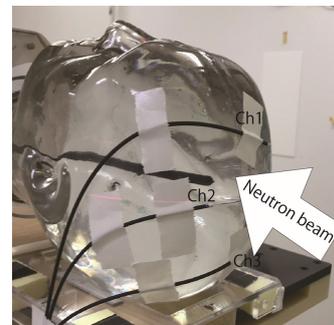


図 6. モニター設置位置

位置ずれを検出することを確認するために、頭部水ファントムを平行に 5mm ずらした位置における、熱中性子モニターのカウント数の測定結果を図に示す。CH2 のカウント数が CH1, CH3 のカウント数よりも低い値を示した。これは熱中性子強度が低い、コリメータの端側に CH2 の熱中性子モニターが近づいたことを検出したことに起因する。少なくとも 3 点の位置でカウント数をモニターすることで、位置ずれを検出可能であることを示した。

以上のことから、本研究において BNCT 患者の最適な照射位置を簡便、迅速かつ高精度な決定法として、プロジェクションマッピング技術、3D スキャナ、3D プリンターを用いた手法の開発に成功し、マルチチャンネルの熱中性子モニターを用いた照射位置のずれ検出装置の開発に成功した。今後は臨床応用に活用していく予定である。

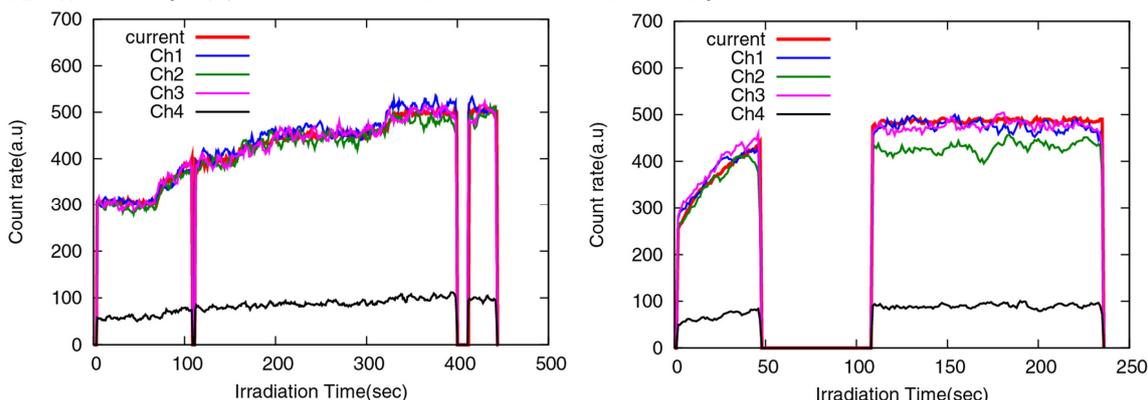


図 6. 照射中の熱中性子モニターのカウント数と陽子電流値の時間経過

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

- ① Koji Ono, Hiroki Tanaka, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Proposal of absolute biologic effectiveness (ABE) dose for boron neutron capture therapy (BNCT)-The effect of  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  dose can be predicted by nucleo-cytoplasmic ratio or cell size-, Journal of radiation research, 60, 29-36, 2018
- ② Tanaka, H., Takata, T., Ishi, Y., Uesugi, T., Kuriyama, Y., Watanabe, T., Sakurai, Y., Kawabata, S., Masunaga, S.-I., Suzuki, M., Development of proton beam irradiation system for small animals using FFAG accelerator, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A, 922, 230-234, 2019

〔学会発表〕(計 22 件)

- ① 高田卓志、櫻井良憲、田中浩基、鈴木実、BNCT 照射時の患者位置ずれ計測システム、第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2016 年
- ② 加藤貴弘、廣瀬勝己、新井一弘、原田崇臣、本柳智章、武政公大、菊地泰裕、後藤博美、田中浩基、鈴木実、高井良尋、悪性神経腫瘍に対する BNCT における患者ポジショニングを考慮にいた治療計画シミュレーションの検討、第 13 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2016 年
- ③ T. Kato, K. Hirose, H. Harada, K. Arai, T. Motoyanagi, H. Ouchi, K. Takemasa, H. Tanaka, Y. Takai, Dosimetric Impact Due to Intratreatment positioning error in Boron Neutron Capture Therapy For the High-grade Glioma, the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2016
- ④ T. Takata, N. Fujimoto, M. Suzuki, H. Tanaka, Y. Sakurai, Boron neutron capture therapy for extensive scalp lesions: Treatment planning study, the 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2016
- ⑤ 田中浩基、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の状況について、日本電機工業会加速器特別委員会 (招待講演)、2016 年
- ⑥ 田中浩基、加速器 BNCT システムについて、革新的がん治療法 BNCT シンポジウム、2016 年
- ⑦ 田中浩基、BNCT のためのリアルタイム線量評価システムに関する研究、京都大学原子炉実験所平成 29 年度専門研究会、2017 年
- ⑧ Hiroki Tanaka, Current status of Cyclotron-based epithermal neutron source and the developed peripheral devices for BNCT, 3rd International Symposium on The Application of Nuclear Technology (招待講演)、2017 年
- ⑨ 田中浩基、BNCT の概要と現状、放射線検出器の研究シーズと医療現場ニーズに関するシンポジウム (招待講演)、2018 年
- ⑩ Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki, Toshinori Mitsumoto, Shin-ichiro Masunaga, Akira Maruhashi, Koji Ono, Current status of cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS), The 3rd academic meeting of Taiwan Society of Neutron Capture Therapy, 2018
- ⑪ 田中浩基、高田卓志、櫻井良憲、密本俊典、増永慎一郎、鈴木実、サイクロトロンベース中性子源を用いた細胞・小動物用照射場の開発、第 65 回応用物理学学会春季学術講演会、2018 年
- ⑫ H. Tanaka, T. Takata, K. Akabori, K. Okazaki, Y. Sakurai, T. Watanabe, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Ono, Development of prompt gamma rays imaging detector using  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  scintillator for boron neutron capture therapy, IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2018
- ⑬ Keita Okazaki, Kiyotaka Akabori, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka, Development of prompt gamma rays imaging detector using  $\text{LaBr}_3(\text{Ce})$  scintillator arrays for Boron Neutron Capture Therapy, 第 115 回日本医学物理学学会学術大会、2018 年
- ⑭ Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Akira Maruhashi and Koji Ono, Introduction to KURNS BNCT & Yesterday, Today, and Tomorrow, BNCT forum (招待講演)、2018
- ⑮ 田中浩基、高田卓志、廣瀬勝己、伊藤秀彦、川端信司、櫻井良憲、増永慎一郎、鈴木実、高井良尋、小野公二、20MeV 陽子サイクロトロンを用いた熱中性子照射場の開発、第 15 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2018 年
- ⑯ 高田卓志、田中浩基、櫻井良憲、玉利勇樹、丸橋晃、鈴木実、Kinect センサーを用いた患者位置モニタリングの検討、第 15 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2018 年
- ⑰ 田中浩基、高田卓志、櫻井良憲、宇根崎博信、伊藤秀彦、廣瀬勝己、高井良尋、増永慎一郎、鈴木実、PET 用サイクロトロンとベリリウムターゲットを用いた BNCT 基礎研究用熱中性子照射場の開発、第 79 回応用物理学学会秋季学術講演会、2018 年
- ⑱ H. Tanaka, T. Takata, K. Akabori, S. Kawabata, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, K. Ono, Development of positional deviation detecting device using real-time neutron

detector for BNCT、2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference、2018

- ⑱ Hiroki Tanaka, Takushi Takata, Yuki Tamari, Yoshinori Sakurai, Tsubasa Watanabe, Minoru Suzuki, Shin-ichiro Masunaga, Koji Ono、Development of freely deformable neutron shielding for the reduction of normal tissue dose in boron neutron capture therapy、World congress on medical physics and biomedical engineering、2018
- ⑳ Hiroki Tanaka, Takushi Takata, Yoshinori Sakurai, Shin-ichiro Masunaga, Minoru Suzuki Katsumi Hirose, Yoshihiro Takai Shinji Kawabata, koji Ono、Development of thermal neutron irradiation port for cells and small animals using 20MeV cyclotron and beryllium target、18 th International congress on neutron capture therapy、2018
- ㉑ Yoshinori Sakurai, Takushi Takata , Hiroki Tanaka , Minoru Suzuki、Improvement of gamma-ray telescope system for BNCT at Kyoto University Reactor、18 th International congress on neutron capture therapy、2018
- ㉒ Takushi Takata, Hiroki Tanaka , Yoshinori Sakurai , Yuki Tamari , Akira Maruhashi , Minoru Suzuki、Patient-Position Monitoring System for BNCT Irradiation、18 th International congress on neutron capture therapy、2018

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：中性子捕捉療法システム、及び中性子捕捉療法用治療計画システム

発明者：山口喬、武川哲也、田中浩基

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2016-185797

出願年：2016

国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：櫻井 良憲

ローマ字氏名：SAKURAI, yoshinori

所属研究機関名：京都大学

部局名：複合原子力科学研究所

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：20273534

研究分担者氏名：川端 信司

ローマ字氏名：KAWABATA, shinji

所属研究機関名：大阪医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号 (8桁)：20340549

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。