

令和元年6月21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：16H04632

研究課題名(和文) ガンマ線を電流測定しエネルギー分布を得るホウ素中性子捕捉療法用SPECTの開発

研究課題名(英文) Development of Current Measurement SPECT for the Estimation of Gamma-ray Energy Distribution in Boron Neutron Capture Therapy

研究代表者

神野 郁夫 (Kannon, Ikuo)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：50234167

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：雑音ガンマ線も信号ガンマ線と一緒に測定し、解析により信号ガンマ線の発生源分布を測定することを試みた。まず、シミュレーション計算により、transXend検出器による測定、解析で、信号ガンマ線分布が測定できることを確認した。実験では、下限数量以下の放射性同位元素を用い、3x3x10mmのTlBr素子を3個配置したtransXend検出器でガンマ線をパルス測定し、電流値に変換し、解析した。しかし、ホウ素中性子捕捉療法の場では、電流測定にはガンマ線数が不足することが分かった。そこで、我々は少ないガンマ線数でも電流測定が可能な前置増幅器を考案した。現在、この前置増幅器を試作中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガンマ線雑音が高い環境において、雑音ガンマ線と信号ガンマ線とを一緒に測定し解析で信号ガンマ線を求めることで、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)で重要なB-10濃度分布を求めることが可能と示すことができた。今後、実用となる電流測定SPECTを作成することで、BNCTの治療効果を予測できることとなり、治療者、患者ともに有益である。また、少ないガンマ線量でも電流測定が可能となる前置増幅器を今後開発していくことで、様々な工業応用、医療応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We tried to measure the gamma source distribution by measuring noise gamma-rays as well as signal gamma-rays. First, we made sure that we could measure signal gamma source distribution by the analysis of gamma-ray measurement with a "transXend" detector. In experiment, we prepared three 3x3x10 mm TlBr segmented detectors for the transXend detector. Gamma-rays from weak radio- isotope were measured in pulse mode and converted to a current value. However, we noticed that the number of gamma-rays at the boron neutron capture therapy site was too small to measure them as electric current. To overcome this situation, we invented a pre-amplifier which could measure small number of gamma-rays as electric current. Now, we are fabricating this novel pre-amplifier.

研究分野：放射線物理学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 ホウ素分布 ガンマ線 電流測定 アンフォールディング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、浸潤したガンの治療に有効な手法である。B-10 は中性子捕獲断面積が大きく、捕獲後、1.5 MeV のエネルギーを持つアルファ粒子と 0.85 MeV のリチウム-7(Li-7)を放出する。これら二つの荷電粒子は細胞中でおおよそ 10  $\mu\text{m}$  の飛程を持つ。これは細胞の寸法とほぼ同じである。この現象をガン治療に利用するため、ガンに集積しやすい B-10 含有薬剤を人体の血管に注入する。ガン組織では正常組織より血管の割合が高いこともあり、ガン組織に集積される B-10 の量が正常組織より多い。このため、患者に中性子を照射することで、主にガン組織を死滅させることができる。BNCT は、現在、悪性脳腫瘍、難治性頭頸部腫瘍、悪性皮膚黒色腫、等に適用されている。よりガンに集積する薬剤が開発されれば、治療効果が向上するとともに、他の種類のガンへの適用が可能となる。現行の陽子線や炭素線を用いた粒子線治療においては、ガン組織の形状と位置を詳細に測定し、ガン組織にのみ粒子線が照射されるように治療計画を立てる。このため、胃ガンや腸ガンなど、常に位置・形状が変化する組織のガンに対しては粒子線治療を行うことはできない。一方で、中性子が B-10 に吸収されればガン治療ができるため、新規薬剤が開発されれば BNCT を胃ガンなどに応用できる可能性がある。

BNCT を実施するためには中性子照射場が必要である。従来は京都大学複合原子力科学研究所や日本原子力研究開発機構の原子炉を用いて臨床応用研究が行われてきた。しかし、BNCT 用に新たな原子炉を病院に設置することには障害が多い。このため、加速器により陽子などを加速しターゲットに照射して中性子を発生させる手法が盛んに研究されている。京都大学複合原子力科学研究所では、平成 21 年初頭に世界初の臨床用加速器ベース照射システムが完成している。また、大阪医科大学が中心となり関西 BNCT 医療研究センターが設置され、平成 31 年に開院の予定である。

BNCT における問題の一つは、ガン組織に局在する B-10 濃度が実測できていないことである。血液中の B-10 濃度は、患者の血液を採取しこれに中性子照射を行い、中性子捕獲後放出される Li-7 が基底状態に戻る際に放出する 478 keV のガンマ線を測定することで評価可能である。同様の原理で、照射室外に設置した検出器によりガンマ線を測定することで治療中の患者のガン組織の B-10 濃度評価はある程度可能である。治療中の B-10 濃度分布測定を実施するには多数の検出器を照射室内に配置する必要がある。このとき、中性子照射場には多数のガンマ線が混在し、ガンマ線検出器に対する雑音となるとともに、ガンマ線検出器の計数率を超過することが問題となる。この事態を回避するため、小さい開口部を持つ遮蔽体(コリメータ)の後方にガンマ線検出器を配置し、ガンマ線を測定する方法が検討され、いくつかの簡単な実験が行われている。しかし、必要なのは、例えば頭部に複数存在するガン組織のそれぞれに含まれる B-10 の濃度分布であり、その画像である。厚い遮蔽の背後にガンマ線検出器を配置した測定システムでは、この目的を達成することができない。

申請者は、被検体の大きさや X 線管電圧に依存せずにガン組織に含有されるヨウ素造影剤による X 線の減弱を測定するため、エネルギー分解 X 線コンピュータ断層撮影法(エネルギー分解 CT)の研究を行ってきた。従来の CT では、X 線を電流として測定する。すなわち、X 線管から出力される白色 X 線の平均エネルギーを持つ X 線の物質中での減弱を測定している。被検体中の物質・寸法、また X 線管電圧により X 線の平均エネルギーが変化するため、電流測定 CT においては、同じ物質の CT 値が測定条件により異なってしまう。この問題を解決するには、X 線のエネルギー情報を用いることが必要である。

X 線のエネルギーを測定するには、個々の X 線のエネルギーを測定するフォトンカウンティングが理想的である。しかし、CT 測定においては、多数の X 線が検出器に入射するため、フォトンカウンティングは実際的ではない。そこで申請者は、従来通り X 線を電流として測定し、解析によりエネルギー分布を求める、transXend 検出器を開発した。これは複数の要素検出器を X 線の入射方向に配置した検出器システムである。各要素検出器の応答関数を X 線のエネルギーと要素検出器の位置の関数として求めておくことで、測定電流値を用いて X 線エネルギー分布を得ることができる。積層型 transXend 検出器は X 線管と検出器とを並進・回転する第一世代 CT 用である。人体用 CT として用いられている第三世代 CT 用に、2 次元 X 線検出器と 2 種のリボン状吸収体を用いた平面型 transXend 検出器を考案し、平成 26 年度に実証した。

BNCT において放出される特徴的なガンマ線は、生成された Li-7 が基底状態となる時に放出される 478 keV のガンマ線、水に中性子が捕獲された場合に  $\text{H}(n,\gamma)\text{D}$  反応で発生する 2.22 MeV のガンマ線、および 2.22 MeV のガンマ線が検出器の周囲の物質で電子対生成を行い生成される消滅ガンマ線 511 keV の 3 種類である。さらには、これらのガンマ線が物質で散乱した散乱ガンマ線がバックグラウンドとして存在する。また、511 keV と 2.22 MeV のガンマ線数は比例する。これまでの研究例では、測定目的である 478 keV のガンマ線と 511 keV 消滅ガンマ線とを区別するため、Ge 検出器などのエネルギー分解能の良い検出器を用いてフォトンカウンティングすることを前提としていた。本研究では、申請者が開発・研究してきた transXend 検出器でガンマ線を測定する。即ち、個々のガンマ線のエネルギーを測定するのではなく、ガンマ線を電流として測定し、解析によりガンマ線エネルギー分布を求める。このため、計数率の制限がないので厚い遮蔽体を用いる必要はなく、被検体の近くに transXend 検出器を設置することができる。

## 2. 研究の目的

積層型 transXend 検出器を用いてガンマ線を電流として測定し、解析により Li-7 由来の 478 keV ガンマ線数を求めることができることを示す。478 keV のガンマ線数が、被検体中の B-10 濃度に比例して変化することを実証する。

## 3. 研究の方法

(1)シミュレーションおよび解析法の改良 本研究申請を行うに当たり、transXend 検出器の原理を用いて B-10 濃度の評価が可能かどうか、検討した。計算には PHITS(Particle and Heavy Ion Transport code System)コードを用いた。Si 検出器および TlBr 検出器、各 2 式の要素検出器から成る transXend 検出器を用いたガンマ線の測定を模擬し、結果を解析してガンマ線エネルギー分布を得た。ここで、478 keV ガンマ線を含む 460-490 keV(E1)、水由来のガンマ線 2.22 MeV を含む 2.2-2.3 MeV(E2)、そしてこれら以外のエネルギー(E3)、と 3 つのエネルギーに分けた。この一連のシミュレーション計算を様々な B-10 濃度について実施し、E1 と E2 のエネルギー範囲のガンマ線数 Y1、Y2 の比(Y1/Y2)と B-10 濃度との関係を得た。評価結果は理論値とおおよそ合致しているが、結果にばらつきがある。この解析法について、再検討を行い、改良する。一つの着眼点は、E1 のエネルギー範囲を広げ、511keV の消滅ガンマ線も含有するように設定することである。Y2 と 511 keV のガンマ線数は比例し、その比例定数は B-10 を含まない場合の Y1 から決定できる。これを用いて種々の B-10 濃度について、Li-7 由来の 478 keV のガンマ線数の評価が可能である。

(2)ガンマ線用 transXend 検出器の開発 これまで申請者が研究を行ってきたエネルギー分解 CT においては、測定対象とした X 線のエネルギーは 20~150 keV であった。本研究で測定対象とするガンマ線のエネルギーは、100 keV~2.22 MeV 程度である。このため、transXend 検出器の要素検出器母材として、高エネルギーガンマ線に対して検出効率が高い材料を使用する必要がある。一方で、2.22 MeV のガンマ線を 100%測定する必要はなく、高いエネルギーのガンマ線がある程度、逃がす設計を行う。

## 4. 研究成果

### (1)シミュレーションによる B-10 濃度分布測定の可能性検討

BNCT において B-10 濃度分布測定を行うため、TlBr 製要素検出器を用いた transXend 検出器を用いて、信号である 478 keV のガンマ線と雑音ガンマ線とを同時に電流測定し、解析により 478 keV ガンマ線数を求める。本手法が可能であるか、まずシミュレーション計算により妥当性を検討した。

検討に用いた TlBr 要素検出器の寸法は、0.5 x 0.5x1 cm であり、4 式をガンマ線コリメータ穴の線上に並べる。頭部を模擬したファントムは直径 16 cm、長さ 20 cm であり、頭頂部から 5 cm の軸上に直径 5 cm のがん組織を設置した。がん組織内部の B-10 濃度を 10ppm から 50ppm まで 10ppm ごとに変化させた。一方、正常組織部分の B-10 濃度は 10ppm とした。

ファントムの側面に、厚さ 5 cm、幅 7.3 cm のタングステンコリメータを 9 個、配置した。これらのタングステンコリメータには、0.5x0.5 cm の穴が 1 cm おきに、18 個、開けられている。

中性子は、直径 10 cm の面でファントム頭頂部に  $10^9 \text{ cm}^{-2}$  で入射する。これらの中性子によって発生し、コリメータを通過したガンマ線を TlBr 製 transXend 検出器で測定する。各 TlBr

要素検出器の応答関数は、シミュレーションコード PHITS で求めた。

がん組織の B-10 濃度が 10 および 50ppm の場合に放出されるガンマ線エネルギースペクトルを図 1 に示す。また、それぞれの B-10 濃度の場合の各 TlBr 要素検出器で測定される電流値を図 2 に示す。このように、がん組織内部の B-10 濃度が 10ppm、50ppm と異なる

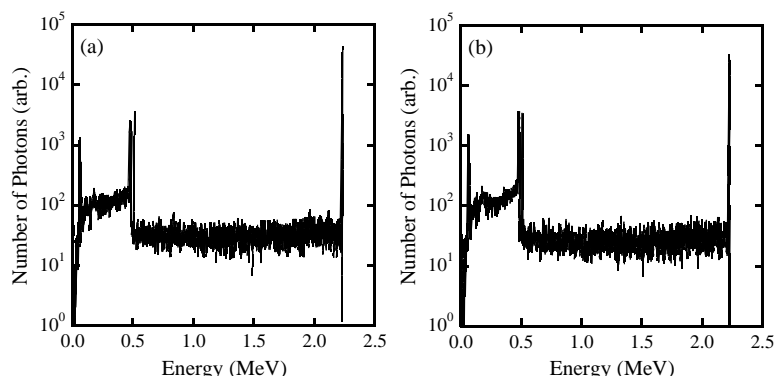


図 1. がん組織部分に(a)10 ppm, (b)50 ppm の B-10 が含有された場合に放出されるガンマ線エネルギースペクトル。

っても、ガンマ線エネルギースペクトルと要素検出器の電流値は大きくは変わらない。これは、正常組織にある B-10 から放出されるガンマ線が大きく寄与しているためである。従来の解析法であるアンフォールディング法では、がん組織の B-10 濃度を再現する解析が困難であるため、ニューラルネットワークを用いて解析を行った。

TlBr を要素検出器とする transXend 検出器で測定される 478 keV のガンマ線数は、放出され

るガンマ線数を表してはいない。B-10 の存在位置から transXend 検出器に入射する間に、人体によって吸収されるガンマ線があるためである。測定される 478 keV ガンマ線数と B-10 原子数

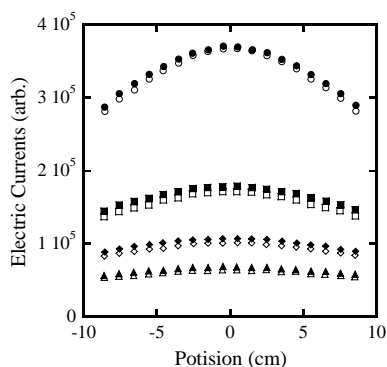


図 2. 1ch(○, ●), 2ch(□, ■), 3ch(◇, ◆)および 4ch(△, ▲)の要素検出器で測定される電流値。白マーク：10ppm, 黒マーク：50ppm.

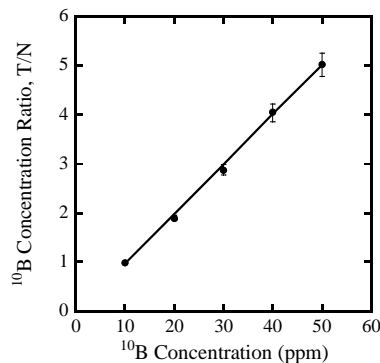


図 3. B-10 濃度の(がん組織)/(正常組織)比。横軸は教師データ.

とを三層のニューラルネットワークで結び付けた。要素検出器の電流値を入力とし、B-10 と H-1 原子数を出力とした。教師データとニューラルネットワークで得られた B-10 濃度の(がん組織)/(正常組織)を図 3 に示す。得られた結果は教師データを良く再現した。しかし、教師データ以外の点の再現は困難であった。

## (2)低雑音電流測定前置増幅器

X 線などの放射線を測定する方法には、個々の放射線が検出器に入射する都度、エネルギーを測定するパルス測定と、多数の放射線が同時に検出器に入射する状況で測定する電流測定とがある。パルス測定では 1 秒間に  $10^6$  個程度の放射線入射まで測定可能であり、電流測定では  $10^8 \sim 10^{10}$  個の放射線が毎秒、検出器に入射する必要がある、とされている。

電流測定が可能な単位時間あたりの入射放射線数は、パルス測定可能な放射線数よりも 2~4 桁高い。BNCT で測定する B-10 由来のガンマ線数は、電力を使用して X 線管から放出される X 線数ほど多くなく、電流測定困難であった。一方で、この電流測定の限界を下げることで、BNCT 治療場のガンマ線が測定可能となり、またより少ない数の X 線で CT 測定が可能となる。このような入射ガンマ線数が少ない場合にも電流測定ができる前置増幅器を着想した。現在、試作中であり、また特許申請資料を準備している。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

I. Kanno, D. Nishimatsu, F. Funama

Simulation Study on the Feasibility of Current-mode SPECT for B-10 Concentration Estimation in Boron Neutron Capture Therapy, Journal of Instrumentation, 14, C02002-1-9 (2019).

[学会発表] (計 3 件)

I. Kanno, D. Nishimatsu

Feasibility Study on Current-mode SPECT for B-10 Concentration Estimation in Boron Neutron Capture Therapy

International Workshop on Radiation Imaging Detectors, 25-28 June, 2018.

神野郁夫, 西松大祐

ホウ素中性子捕捉療法における B-10 濃度分布測定法の検討

日本原子力学会 2018 年 9 月 5-7 日.

I. Kanno, D. Nishimatsu

A Study on Boron-10 Concentration Estimation in Boron Neutron Capture Therapy using a Current-mode Energy-resolving“transXend”Detector

IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference, 12-17 November, 2018.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況（計 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：田中浩基

ローマ字氏名：(TANAKA, Hiroki)

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）：70391274

### (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。