

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09010

研究課題名(和文) BNCTに関連した患者体内ホウ素濃度分布の非侵襲的計測機器の開発

研究課題名(英文) Development of Non-invasive Detector measuring Boron Concentration inside Patients in BNCT

研究代表者

安岡 聖 (Yasuoka, Kiyoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50200499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：PG-SPECT技術として開発したLaBr₃結晶を用いた線検出器の最適な検出器位置とホウ素濃度の検出限界を、いばらき中性子医療研究センターの熱外中性子ビーム(1.4 mA陽子線ビームとモデレータで発生)による実験とPHITSコードによるシミュレーションで検証した。鉛ブロック、Cdシート、LiFブロックによる遮蔽に窒化ホウ素板(BN)とタンゲステン板で増強した遮蔽を使用した場合の最適な検出器位置は照射口直下のホウ酸水溶液ファントムからビーム軸に直行した方向に50 cm離れた位置に設置し、BNCT治療において予測される30 ppmの濃度で濃度計測に十分な478 keV 線線束を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今後日本全国で普及が進むBNCT治療分野において、コスト的に最も実現性のある線量・線量分布の標準測定システムとして広く利用されることが期待される。その結果、血液採取は最低限に抑えられ、治療時には非接触型で患者負担の無いリアルタイム線量モニターが実現される。更に低コスト化が促進され、悪性脳腫瘍、多発性がん、難治性がん、再発がんなど、手術、化学療法、放射線治療では対処困難ながんに対して、線量・線量分布の高精度化が備わった次世代のBNCT治療を提供できるようになる。特に、粒子線治療装置を既に導入している施設がBNCT治療装置の追加でがんの総合的治療施設に拡張するニーズが高まることは意義深い。

研究成果の概要(英文)：The best position of γ -ray detector developed for pg-spect technique and the observation limit of boron 10 concentration have been verified with the method of beam experiments using epi-thermal neutron beam (produced by 1.4 mA proton beam and degraded by moderator) and PHITS simulation. The best position is at 50 cm far from the phantom of aqueous boric acid solution set at just downstream of neutron exit along perpendicular to the beam axis. At this best position, 478-keV γ -rays emitted from the phantom has been observed in the concentration of 30 ppm estimated in BNCT treatment.

研究分野：医学物理学

キーワード：BNCT ホウ素線量 ホウ素濃度 即発線 LaBr₃結晶シンチレータ 線検出器 pg-spect 熱中性子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍などの正常細胞内のがん細胞が浸潤しているような浸潤性がんや臓器全体のがんが広がっている多発性がんは治療法がまだ確立していないのが現状である。これらの難治性がんや再発がんに対して、近年、ホウ素をがん細胞のみに捕獲させる薬剤の新薬開発と中性子発生用加速器の開発に伴い、ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)が近年再び注目されている。BNCTは重粒子線治療の一つで、従来の原子炉を用いたBNCTに代わり、安全面や安心面の上で技術革新の進歩により病院併設が可能な癌治療施設として認識されてきた。BNCTでは、先ず、がん細胞のみに選択的に集まる性質を持ったホウ素化合物を患者に投与する。照射された中性子は体内で熱化して熱中性子となり、がん細胞内のホウ素と $^{10}\text{B}(n, \gamma)^7\text{Li}^*$ 、 $^7\text{Li}^* \rightarrow ^7\text{Li} + \gamma$ 反応を起こし、発生した ^7Li 粒子とリチウム粒子の全運動エネルギーががん細胞内で細胞に付与され、がん細胞を死滅させる。同時に478 keV 即発線が放出される。この478 keV 線の検出を目的としたこのPG-SPECT技術は、BNCTにおけるがん治療とその検証を同時にリアルタイムで実現させられる画期的な技術である。筑波大学ではこれまでに「筑波大学加速器BNCTプロジェクト」¹⁾を立ち上げ、「つくば国際戦略総合特区」として認定され、小型の陽子線加速器を中性子発生源としたiBNCTプロジェクトが進行している。BNCTにおいて治療率を決定する上でもっとも重要な情報の一つであるホウ素線量を、これまでは治療前の血液サンプルのみから経験則を基に治療中の患者体内ホウ素濃度変化を予測し(PGA)治療時間を制御して総線量を決定していた。しかし、代謝のためにこのホウ素化合物の体内濃度は時間と共に減衰し、がん細胞に対する照射線量値に不確かさが生じる。この方法では患者毎のホウ素濃度変化に対して正確な値が得られていないという問題点が残る。この問題を解決し、ホウ素濃度の時間変化をリアルタイムで計測して高精度化するために、PG-SPECT技術²⁾として性能的、経済的に使用可能な線検出器を開発してきた³⁾。プロトタイプでは、シンチレータとして比較的安価なエネルギー分解能8.5%のCsIを使用し、ホウ素濃度時間変化モニターシステムの確立のために必要な技術として、線読み出し技術、線スペクトル検出技術、コンプトン線弁別技術、近接線(511 keV)弁別技術、線発生位置検出技術、中性子線束測定技術の開発を行ってきた。この中で、線のエネルギーと位置の同時検出可能な線検出器とその多チャンネル読み出し回路も共同開発してきた⁴⁾。また、478 keV 信号即発線の発生頻度はホウ素濃度と中性子線束の強度に比例するためホウ素線量の良いプローブとなるが、中性子線束の変動にも強く影響される。一方で、体内に常に多数存在する水素原子 ^1H と熱中性子との $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ 反応で発生する2223 keV 即発線は ^{10}B の濃度に関係しないため、中性子線束の良いモニターとなる。478 keV と2223 keV の即発線の計数率比をとることで中性子線束の強度の時間変動が相殺され、この比は良いホウ素濃度測定のプロブとなる。

これまでのPHITSによるモンテカルロ・シミュレーションの結果⁵⁾より、生体内で発生する即発線の線束は主にコンプトン散乱により生じる連続スペクトラムの線で数百kcps/cm²になり、これが計測時の478 keV 即発線のバックグラウンドとなることがわかっている。このため、線検出器の前面に鉛のコリメータを置き、バックグラウンドの頻度を1/100以下に減らす必要がある。

2. 研究の目的

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)において最も重要な事項の一つであるホウ素線量を測定するために、これまで安価ではあるが低いエネルギー分解能(8%)のCsI結晶シンチレータを用いたCsI型プロトタイプを開発してきた。これらの開発技術を基盤にして、CsIに比べ高いエネルギー分解能(公証値4.5%)と速い検出速度を持ったLaBr₃結晶シンチレータに置き換えた線検出器を開発し、更にそのエネルギー情報に加えBNCT治療時に得られるビームゲート等の時間情報を解析に加えることで、より精度の高いホウ素濃度のリアルタイム計測を実現し、治療計画から求められるホウ素線量の精度向上の実現を目的とする。

3. 研究の方法

プロトタイプを用いたこれまでの研究成果を基に、初年度に結晶シンチレータをCsIからLaBr₃に置き換え、478 keV 信号即発線を他の線から弁別する能力を向上させる。いばらき中性子医療研究センターの中性子照射ビームを使ってビーム試験を行い、線検出器の基本性能評価、及び、ホウ素濃度測定システムとしての性能評価を行う。

(1) 線検出器

本研究で用いる検出器は、検出素子としてLaBr₃結晶シンチレータ(3.8 cm^φ x 10 cm)、光センサとして光電子増倍管(Hamamatsu R9420-100)を用いた単チャンネル線検出器⁴⁾(図3.1)で、BNCT照射室内の数百kcps/cm²を超える高頻度の線束の環境下にて、検出器の性能を評価するために使用する。

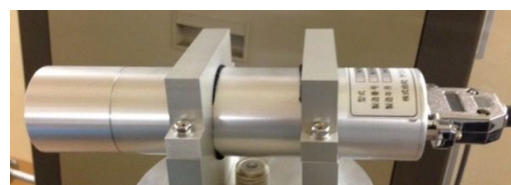


図3.1 線検出器

(2) ホウ素濃度の検出実験

図 3.2 にホウ素濃度の検出実験における実験セットアップ図を示す。z<100 cm の領域は熱外中性子ビームを生成する領域で、(x,z)=(0,0) に中性子発生用の Be 標的、その下流に中性子を減速させるモデレータがある。熱外中性子は(0,100)付近の照射口から下流 (+z) 方向に照射される。照射口の直下流に各種のファントムを設置する。線検出器は中性子ビーム軸(+z)に対して直角 (-x)方向の(x,z)=(-110,107.5)の位置に LaBr₃ 結晶がくるように設置し、周りを線遮蔽用鉛コリメータブロック(1 cm^φ)と熱中性子遮蔽用 Cd シート(1 mm 厚)、天然 LiF ブロック(5 cm 厚)で覆った(図 3.3)。検出器の前面に熱中性子遮蔽用の高純度の LiF(1 cm 厚)板を置いた。

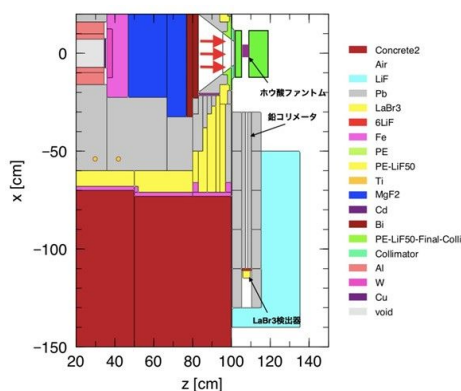


図 3.2 照射室内の検出器セットアップ

(3) ファントム

ホウ酸水溶液(H₃BO₃)ファントムの上流と下流にポリエチレン(PE)ファントムを置いた。

ホウ酸水溶液ファントム

0, 50, 100, 1000 ppm の濃度の異なるホウ酸水溶液ファントムを作成し、ホウ素濃度測定限界の実験用に使用した。

ポリエチレン(PE)ファントム

ホウ素濃度測定限界の実験以外の実験に使用した。中性子遮蔽目的に常時使用した。

(4) エレクトロニクス

線検出器から発生する信号を読み出すためにプロトタイプ用に開発された技術を用いて、LaBr₃ 線検出器用に VME 専用ボードを開発・製作した⁴⁾。

DSP 信号処理ボード (APV8608A)

GbEthernet 通信ボード (APG5107B)

高圧電源ボード (APV3018)

(5) データ収集システム

LaBr₃ 線検出器用にデータ収集ソフトウェア(A08103-001)と解析ソフトウェア(A08103-002)を使用した⁴⁾。

(6) 低エネルギー線除去トリガー論理回路

DSP ボード入力信号 (1 μs 信号幅)の形成のために、LaBr₃ 線検出器アノード信号出力(10-20 ns 信号幅)の直後にプリアンプ(APG1500)を入れる。そのため、1 Mbps を超える高頻度の線が検出器に入射した場合、DSP ボードのデータ処理能力を超えてしまう。pg-spect において重要な

線のエネルギー領域は 450 keV 以上であるため、それより低エネルギーで高頻度の線を除去して、DSP ボードの処理能力以内に頻度を下げるトリガー論理回路を NIM 規格モジュールの組み合わせで構築した。図 3.4 にそのロジックを示す。

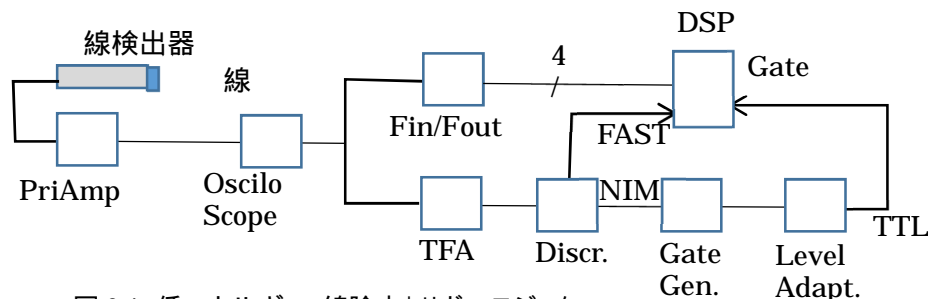


図 3.4 低エネルギー線除去トリガーロジック

(7) ホウ素濃度の検出実験シミュレーション

PG-SPECT では治療中に照射室内に発生する中性子と線の高頻度バックグラウンドがホウ素濃度のリアルタイム検出結果に大きな影響を与える。バックグラウンドの強度は検出器の位置に強く依存するため、モンテカルロ法を用いた粒子輸送計算コード PHITS(Particle and Heavy Ion Transport code System)を使用してホウ素濃度の検出実験(図 3.2)のシミュレーションを行い、照射室内の放射線の空間分布を評価する。

(8) ビーム試験

中性子照射実験時の中性子発生用 Be 標の上に入射させた陽子線ビームの平均電流値は 1.4 mA であった。

4. 研究成果

ホウ素濃度の測定限界は検出器の位置に強く依存する。中性子照射時の 線のバックグラウンド強度は中性子照射ビーム軸の照射口(x,z)=(0,100)を基準に下流方向に対して直角方向が最も弱く、照射口からの距離に依存して変化する。

(1) 検出距離 110 cm におけるホウ素濃度測定限界

照射口直下のホウ酸水溶液ファントムから 110 cm の位置におけるホウ素濃度検出実験を行った(図 3.3)。検出された

線のエネルギースペクトラムを図 4.1 に示す。ホウ酸水溶液のホウ素 10 濃度が 0, 50, 101, 1140 ppm の場合の 1 秒当たりの計数率を重ねて示している。上流のモデレータから発生する高いエネルギーの線が遮蔽体や壁等の物質でコンプトン散乱を起こし、様々な連続したエネルギー分布を形成し、その上に 4 種類の特定のエネルギーを持つ線が検出された。それらの線は、中性子とポリエチレンなどに含まれる水素原子と $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ 反応で生成される 2223 keV 線、検出器周りの中性子遮蔽用 Cd シートに中性子が捕獲される反応で生成される 560 keV 線、

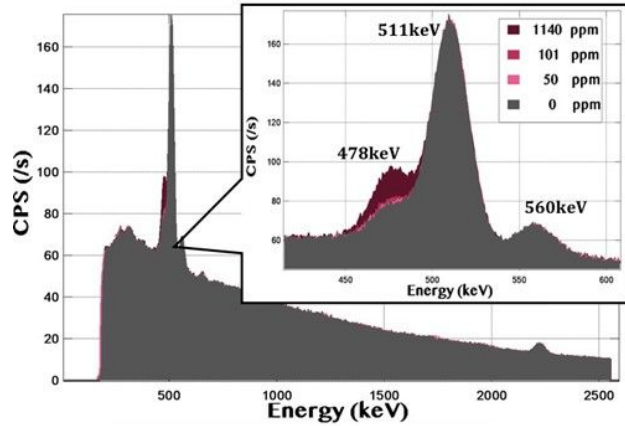


図 4.1 ホウ素濃度測定実験で検出された線のエネルギースペクトラム

線遮蔽用鉛コリメータ内に線が入射して電子・陽電子を対生成し、その陽電子が電子と対消滅する際に発生する 2 つの 511 keV 線、そして、熱中性子とホウ素 10 との $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}^* \rightarrow ^7\text{Li} + \gamma$ 反応で生成される 478 keV 線である。478 keV 線の計数率のみがホウ素 10 濃度に依存しており、それ以外の線の計数率は同じであることが確認できる。光電子増倍管の入射窓にホウ素を含むポリシリケートガラスを使用しているため、ホウ素濃度 0 ppm の場合にも 478 keV 線の検出が確認されている。線検出器がホウ酸水溶液ファントムの位置から 110 cm 離れた位置に設置した場合のホウ素濃度測定限界は 100 ppm であることが確認された⁶⁾。

(2) シミュレーションによる検出器位置の最適化とホウ素濃度測定限界

BNCT 治療におけるホウ素 10 濃度の予測値は 30 ppm 程度であるため、線検出器位置 110 cm では実用条件を満たしていない。そこで、PHITS コードを使用して BNCT 治療をシミュレーションし、線検出器の最適位置とその位置でのホウ素濃度測定限界を評価した。

検出器位置の最適化

図 3.2 に示す照射室の体系で、照射室内の各点における線のフラックス(毎秒 1 cm² 当たりの線強度)の計算結果を図 4.2a に示す。棒グラフは線フラックスの位置依存性を示し、そ

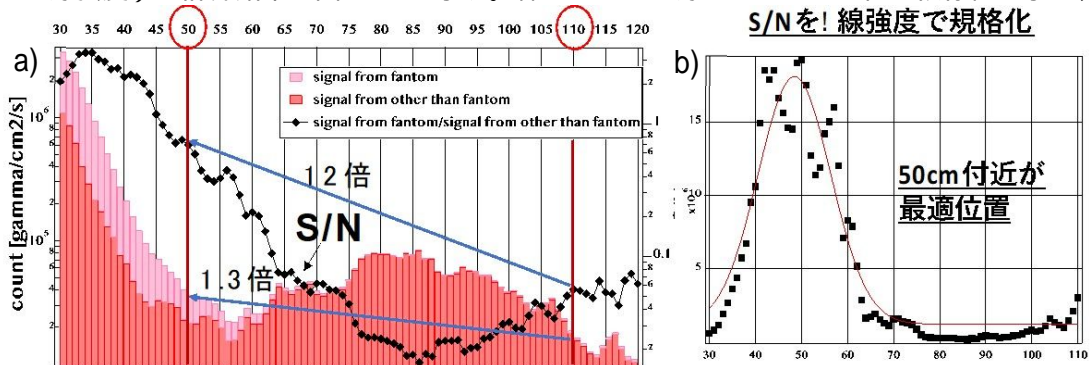


図 4.2 線検出器位置の最適化

の上部のピンク部分はホウ酸水溶液ファントムから発生する線のみを示している。黒点はファントム以外からの線フラックスに対するファントムからの線フラックスの割合、すなわち S/N 比を示している。図 4.2b は全線フラックスで規格化した S/N 比を示している。線のフラックスはファントムに近いほど強度が強く、ファントムからの距離が 50~60 cm 付近で極小になり、再び増加して 80 cm 付近でピークを示し、それより外側では減少する。線フラックスが単純に距離が遠くなるにつれて減少していないのは、上流のモデレータ等の複雑な構造に起因する。S/N 比が最も良いのはファントム付近であるが、50 cm 以内では線強度が急増し、検出器の処理能力を超えてしまう。50 cm の位置では 110 cm の位置に比べて約 1.3 倍の線フラックスとなるが、S/N 比では約 1.2 倍に改善される。そのため、線検出器の最適な位置は線フラックスで規格化した S/N 比が示す通り 50 cm 付近で、処理能力の限界以内で最も 478 keV

線を検出できると考えられる⁷⁾。

ホウ素濃度測定限界の予測

線検出器の 50 cm 位置における線の強度を減らし、検出器の処理能力を維持する目的のために、検出器の周りに熱中性子と線の遮蔽を強化した。鉛ブロックの外側に 1 cm 厚のタンゲステン（線遮蔽用）とその外側に 1 cm 厚の窒化ホウ素（BN、熱中性子遮蔽用）を増強した。遮蔽強化後の検出器位置 50 cm における線フラックスは 20%程減少し、110 cm 位置の場合の線フラックスとほぼ同程度に抑えられた。この実験体系で線検出器位置 50 cm におけるホウ素濃度 30 ppm の場合の線のエネルギー

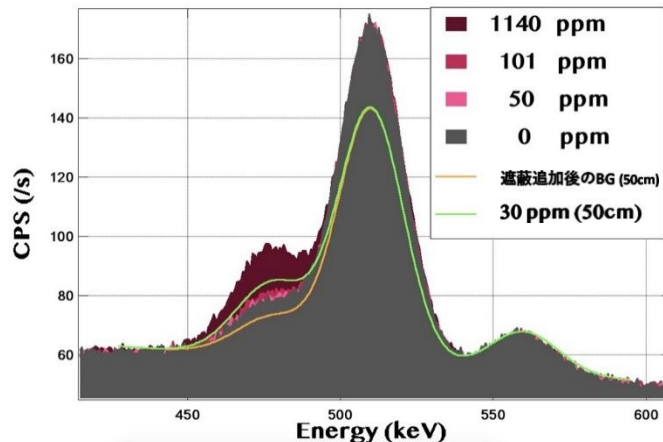


図 4.3 線検出器の位置 50 cm においてホウ素濃度 30 ppm の場合に予測される線のエネルギー Spektrum (緑線)。オレンジ線は遮蔽追加後のバックグラウンド線を示す。

エネルギー Spektrum を図 4.3 に示す。図 4.1 で示した検出器位置 110 cm における Spektrum (実験データ) に加えて、遮蔽増強後の検出器位置 50 cm におけるバックグラウンド線 (オレンジ線) とホウ酸水溶液のホウ酸濃度 30 ppm の場合 (緑線) の Spektrum (シミュレーション) を示している。Cd シートに熱中性子が捕獲されて発生する 560 keV 線のフラックスはほぼ変わらないが、ホウ素濃度の計測に最も影響する 511 keV 線のフラックスは約 30%減少した。緑線とオレンジ線の差が 30 ppm のホウ素濃度のファントムで発生した 478 keV 線のフラックスで、ホウ素濃度の計測が十分可能であることが示された⁷⁾。今後の研究において、この予測を実証する。

- 1) 熊田博明、研究開発プロジェクト「がん細胞選択的な非侵襲治療機器の基盤技術開発」、2010。
- 2) K. Yasuoka, et al., “Future Medical Accelerator”, Proceedings of the 3rd International Particle Accelerator Conference (IPAC '12), p.2152-2155, New Orleans, LA, 2012.
- 3) K. Yasuoka, H. Kumada, T. Terunuma, T. Sakae, J. J. Med. Phys., 32, Supl.3, 301-302, 2012.
- 4) 筑波大学と TechnoAP(株) (<http://www.techno-ap.com/>) の共同開発。
- 5) 上口長昭、修士論文“ホウ素中性子捕捉療法における実時間線量評価法の開発”、筑波大学、2011。
- 6) 南雄己、修士論文“加速器 BNCT におけるホウ素濃度検出に関する研究”、筑波大学、2019。
- 7) 宮瀬巧、修士論文“ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) における体内ホウ素線量のリアルタイムモニタリングの実用化に向けた研究”、筑波大学、2020。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 南 雄己、安岡 聖、熊田 博明、榮 武二
2. 発表標題 iBNCTにおけるPG-SPECT装置のためのバックグラウンド計測
3. 学会等名 第15回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuoka Kiyoshi
2. 発表標題 Current status of pg-spect in iBNCT.
3. 学会等名 3rd NTU-UT Radiation Oncology Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	熊田 博明 (KUMADA HIROAKI) (30354913)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	