

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究(開拓)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H06298

研究課題名(和文) 粒子線治療中の2次被ばく低減に向けた中性子可視化への挑戦

研究課題名(英文) Challenges for neutron imaging toward low-dose particle therapy

研究代表者

片岡 淳(Kataoka, Jun)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：90334507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,700,000円

研究成果の概要(和文)：がんの陽子線治療では、「2次被ばく」の問題が深刻化しつつある。陽子線は細く絞る段階で金属コリメータと反応し、また体内でも大量の高速中性子が発生する。これら付帯線量は、現状の治療システムでは正確に評価できず、また治療計画にも反映できていない。本研究では高速中性子の革新的イメージング法を開発し、実際の治療現場を模擬した陽子線ビームでイメージングに成功した。具体的には波形弁別型プラスチックシンチレータ2層からなるアレイ型検出器を試作し、散乱の運動学から中性子の到来方向を推定する。取得した画像からG(E)関数法を用いた線量当量推定に挑戦し、1次陽子線による付帯線量の約1/100という結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

陽子線治療は先進医療の代表であり、抗がん剤や手術よりQOL(Quality of Life)が高く社会復帰の早い治療法として近年ますます需要が高まっている。一方で、放射線治療はその性質上、正確な線量評価が不可欠である。本研究で開発した中性子可視化技術は「2次被ばく」の評価を初めて可能にし、今後の高精度治療へ向けた大きな足掛かりとなる。さらに、次世代治療として注目を集めるホウ素中性子捕獲療法(BNCT)、原発内部のエリアモニタやテロ対策に至るまで、多くの分野で迅速に中性子場を可視化するカメラの開発が切望されており、本研究の技術が確実に生かされると期待される。

研究成果の概要(英文)：The problem of "secondary exposure" is becoming more serious in proton beam therapy for cancer treatment. The proton beam reacts with the metal collimator when it is focused, and it also produces a large amount of fast neutrons in the patient's body. These incidental doses cannot be accurately evaluated by the current treatment system and cannot be reflected in the treatment plan. In this research, we developed an innovative imaging method for fast neutrons, and succeeded in imaging with a proton beam that mimic the actual treatment site. Specifically, we fabricated an array type detector consisting of two layers of waveform discrimination type plastic scintillator, and estimated the neutron arrival direction from the kinematics of elastic scattering. We tried to estimate the dose equivalent using the G(E) function method from the acquired neutron images. We conclude that about 1/100 of the the primary proton dose is given by fast neutrons during the proton therapy.

研究分野：放射線計測、医学物理学、高エネルギー宇宙物理学

キーワード：中性子イメージング 粒子線治療 2次被ばく TOF弁別 PSD弁別

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍(がん)は日本人の死因の第一位を占め、その治療法は手術、化学療法、放射線治療に分けられる。特に荷電粒子(陽子線や炭素線)を用いた粒子線治療は先進医療に認定され、正常細胞の被ばくを最小限に抑えながら腫瘍を死滅させる有効な手段として注目されている。手術や化学療法に比べ、粒子線治療はQOL(Quality of Life)が高く、社会復帰への時間も大幅に短縮される反面、治療中の「予期せぬ被ばく(2次被ばく)」の問題が深刻化しつつある。粒子線は細く絞る段階で経路上の金属コリメータと反応し、中性子やガンマ線を大量に発生する。また、体内に入射した陽子線も、生体組織との反応で中性子・ガンマ線を生じ、これらは付帯線量として患者の体内の正常組織にもダメージを与える。これら2次的な付帯線量は、現状の治療システムでは正確に評価できず、また治療計画にも反映できていない。陽子線治療では、平均で数十Gy(グレイ)という大線量を分割して腫瘍に照射するが、これは成人が年間に浴びる自然放射線(約2ミリシーベルト)の10,000倍にも及び、正常細胞への2次被ばくを極力抑える必要がある。シミュレーションによると、陽子治療による2次被ばくは治療線量の約5%、つまり、年間被ばく量の500倍に及ぶと考えられ、そのほとんどが数十キロ電子ボルト以上の高速中性子線であることが指摘されている。しかしながら、正常組織への被ばく量(とくに2次中性子線)を実験から正確に測った実例はなく、中性子の影響を定量化できるカメラの開発が強く望まれている。

2. 研究の目的

本研究の最終目標は、中性子の到来方向とエネルギーを可視化する「中性子カメラ」を構築し、将来の陽子線治療計画・最適化に迅速にフィードバックすることである。中性子は電荷を持たず、ガンマ線より透過力が極めて高い粒子であり、とくに本研究が対象とする高速中性子の計測は困難を極める。本研究では中性子の弾性散乱を利用した全く新しいイメージング法を提案し、実際の治療ビームを用いて原理実証を行う。具体的には、プラスチックシンチレータ2層からなるアレイ型検出器を試作し、1層目で散乱した中性子が落とすエネルギーを正確に測ると同時に、2層目に飛来する時間情報(TOF:Time of Flight)を精密に測定する。これにより、飛来した中性子の方向とエネルギーを同時に計測することが可能である。波形弁別を用いた中性子・ガンマ線の識別は米国特許 US7741613 等に散見されるが、本提案は TOF 法だけを用いる高性能かつシンプルな構成で、世界初の試みとなる。中性子は電荷を持たず、その高い透過性ゆえにガンマ線より検出が難しい放射線と言われる。そのため、中性子の可視化は極めて難易度の高いテーマであるが、本研究の主題である粒子線治療からホウ素中性子捕獲療法(BNCT)、原発内部のエリアモータやテロ対策に至るまで、現在多くの分野で「中性子カメラ」の開発が切望されている。

3. 研究の方法

[1] 2層ブロック検出器を用いた原理検証

中性子はほぼ同じ質量をもつ原子核、とくに陽子と散乱しやすく、エネルギーを失いやすい。本研究では密度が水とほぼ等しく、水素原子を多量に含むプラスチックシンチレータ2層を用いた中性子イメージングを考案し、まず2層ブロックで原理検証した[文献(1)]。1層目のシンチレータ(i.e. 内部の陽子)に付与されるエネルギーを E_p 、散乱した中性子のエネルギーを E_{n1} とすると、散乱角 θ は二つの比から求められる。ここで、 E_{n1} は前後のシンチレータ間を中性子が飛来するのにかかる時間(TOF: Time of Flight)から求める。たとえば100キロ電子ボルトの中性子の速度は光速の約1%と大変遅く、ガンマ線との到来時間差を用いることにより中性子の散乱のみを分離することができると見込まれる。プラスチックシンチレータは蛍光時定数が約1ns(10^{-9} 秒)と早く、ガンマ線との弁別にも好適である。

[2] アレイ型イメージング検出器の設計・開発

実際の中性子カメラでは散乱体である1層目、2層目ともに位置有感型のアレイ検出器とし、半頂角 θ を持つ多数の円錐面の重ね合わせとしてはじめて画像が得られる。この事情はガンマ線の可視化技術「コンプトンカメラ」と全く同様であり、複数円錐の重なりがもっとも強い部分が、中性子線量の高い箇所に対応する。本研究では最終的に前段・後段あわせて16チャンネルまでのアレイ化を目指し、実測とシミュレーションから段階的に最適化を行った。図1に示す原理検証機では、光センサーとして高感度かつ小型(8mm ϕ)のPMT(浜松ホトニクス製R9880-210)、プラスチックシンチレータとしてn/ γ 波形弁別



図1: 本研究で開発した中性子カメラ(原理検証機:8ユニット)の構成。n/ γ 弁別型プラスチックシンチレータと小型PMTを一体化し、30cm程度離れた前段・後段で配置した

(PSD; Pulse Shape Discrimination)機能を持ち光量にも優れるELJEN社製EJ299-34を計8ユニット採用した。これにより、TOFとPSD両方から効率よく中性子イベントのみを選択することが可能である。解像度や感度など、センサーの性能は実験室において中性子/ガンマ線源²⁵²Cf

(3.7MBq)を用いた実測で行った[文献2, 3]。

[3] 陽子線ビーム環境下での実測イメージング

実際の治療ビームを模擬した環境下において、カメラの評価試験を実施した。具体的には、放射線医学総合研究所サイクロtron施設で 70MeV 陽子線を各種ファントムや真鍮ブロックに照射し、そこから発生する2次中性子のイメージングを試みた。本研究で提案する検出器は PSD/TOF の併用で高い S/N を実現するが、発生する中性子のエネルギーは 10 キロ電子ボルト程度から数十メガ電子ボルトに広く及び、とくに高エネルギー中性子ほどガンマ線との識別が困難となる。さらに、治療ビーム環境ではガンマ線バックグラウンドの混入が激しく、高速なデータ処理システムが必要となる。本研究では、VME 型デジタルパルスプロセッサ(TechnoAP 社製 AVP8108-14; 1GHz) を最適化することで、16ch を 100kcps で同時取得するシステムを構築した[文献4]。

4. 研究成果

[1] 2層ブロック検出器を用いた原理検証

²²Na から生ずる 511keV 対消滅ガンマ線を用いて、センサー2 ユニットを用いたコインシデンス実験を行い、時間分解能では 2.2ns (FWHM), エネルギー分解能として 12.2% (FWHM, 1MeVee) が得られた。続いて、²⁵²Cf を用いて n/γ 波形弁別の最適化を行い、Fast/Slow として 100ns/500ns の時定数を決定した。

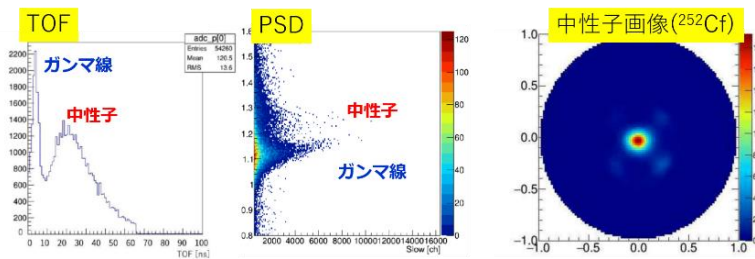


図2: 原理検証機による中性子イメージングの実証。(左)TOF 分布 (中)PSD 分布 (右)中性子イベントのみによる ²⁵²Cf の可視画像

これにより、PSD 弁別でもガンマ線バックグラウンドの混入を 10% 以下に抑えることができた。続いて、1 層目 4 ユニット、2 層目 4 ユニットからなる中性子カメラ初号機を試作し、実験室環境で撮像実験を行った。30cm 前方に置いた ²⁵²Cf の撮像に成功し、線源位置を正しく再構成することに成功した。解像度として 15.5° (FWHM) が得られた。これら原理実証機で得られた結果を図 2 に纏める[文献2, 3]。

[2] アレイ型イメージング検出器の設計・開発

2018 年度以降はユニット数を 16 まで増やした改良を行い、シミュレーションをもとにセンサーの大きさ・配置や距離を最適化した。さらにセンサー外部を鉛ケース(2cm 厚)でシールドすることで治療環境下でのガンマ線バックグラウンドの低減化を図った。データ処理システムとして AP8108-14 を用いてイベント毎に waveform を 1GHz サンプリングで取得し、エネルギー・時間分解能の向上をはかった。図 3 に新規システムの構成を示す。TOF の改善(1.4ns)により、センサー距離を 20cm まで短縮し、よりコンパクトな構成が可能となった。

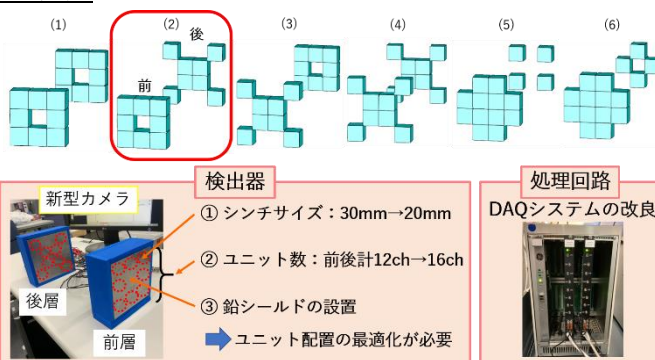


図3: (上)16 ユニット中性子カメラの最適化構成。感度の観点で(2)が最も優れる。(下)新規に開発した中性子カメラ概観と、高速データ処理システム

[3] 陽子線ビーム環境下での実測イメージング

放医研のサイクロtronで生成される陽子線で治療ビームを模擬し、本カメラの有用性を実証した。陽子線治療を想定し、コリメータを模した真鍮ファントムに 70MeV, 100pA までの陽子線ビームを打ちこみ、そこから発生する二次中性子を 30cm 離れたカメラによりイメージングを試みた。セットアップを図 4(上)に示す。カメラの視野中心に対する線源位置は、0°・15°・30° 方向の 3 通りの状況下で測定した。TOF と PSD により n/γ 弁別を行ったのちに MRP-EM 法 (iteration: 40 回) で画像再構成を試みた結果を図 4(下)に示す。線源位置の移動とともに収束位置も正しく移動する様子が分かる。イメージの1次元射影における広がり(0° 方向に対して 0.48° ± 1.26°、15° 方向では

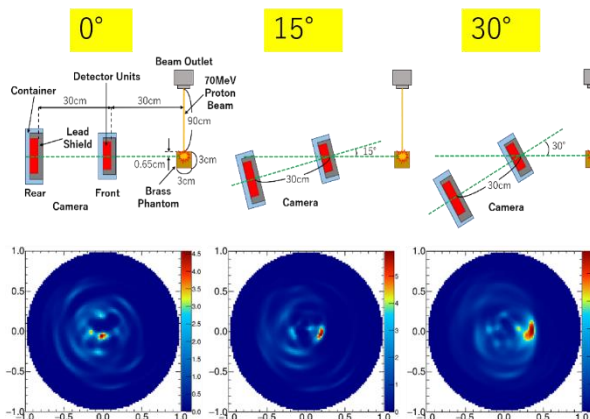


図4: ビーム照射試験でのセンサー配置と得られた中性子画像。70MeV 陽子線 100pA を真鍮ブロックに照射

15.2±0.6°、30° 方向では 28.5±0.8° となった[文献4]。ここで、各収束位置周辺にアーチファクトがかかってしまったが、これはカメラのユニット配置と測定機器に存在するエネルギー閾値の影響で生じたもので改善可能である。また、角度分解能は平均で 18° (FWHM)であった。今後は、各ユニットの配置を再検討し、特に前層に対して後層のユニット数を増やして受光面を広げることで、さらなるカメラの空間分解能の向上につながることを期待される。

[4] 中性子画像からの線量当量推定：今後に向けて

実際の陽子線治療環境では、上記の中性子画像から人体への影響を見積もる必要があり、一般には周辺線量当量 $H^*(10)$ や個人線量当量 $H_p(10)$ の指標が用いられる。一方で、中性子よりはるかに可視化技術が進んだガンマ線(たとえばコンプトンカメラ)ですら画像と線量の直接対応の方法は未だ確立されておらず、本研究も含め継続した研究が不可欠である。ここでは、最初のステップとして、得られた中性子スペクトルを積分することで近似的に吸収線量を求めた。吸収線量とはある物質が 1kg あたりに吸収する放射線のエネルギー総量であり、単位

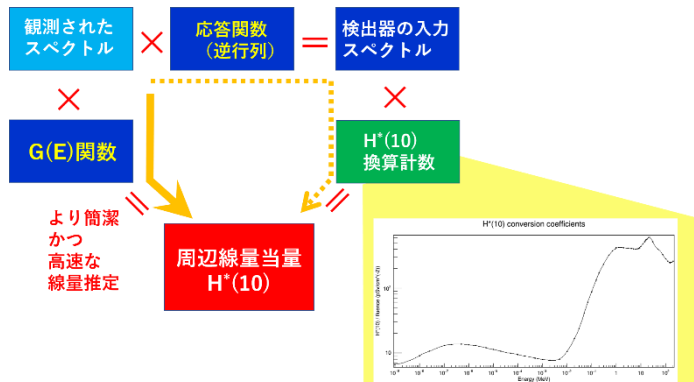


図 5: G(E)関数を用いた、簡潔かつ高速な中性子周辺線量当量 $H^*(10)$ 推定法の概念

は Gy (J/kg) で表される。今回、放医研において 10pA のビーム照射において得られたスペクトルから計算される線量は 250pGy であった。実際の陽子線治療ビームは 10nA 程度であり、また検出器を真鍮ファントムから 30cm 話すことで立体角が占める割合は 3%程度、さらに強度は距離の逆二乗で 1/1000 程度に下がることが見込まれる。つまり、実際の陽子線治療においては 250pGy × 3 × 10⁷ ~ 7.5mGy となるが、生体への換算(Sv)には×10 程度の上方補正が必要なため、**治療現場では概ね 0.1Sv 程度の被ばく線量が期待される**。これはシミュレーションで期待される中性子線量とオーダーで一致する(「1. 研究開始当初の背景」を参照)。

本研究では、さらに正確かつ定量的なアプローチとして $H^*(10)$ および $H_p(10)$ を求める手法にも着手している。具体的には、センサーで得られたスペクトルは、実際に入射したエネルギースペクトルに検出器の応答関数 R がかったものであるため、逆行列 R^{-1} を施すことで真の中性子スペクトルを導出することができる。この後、ICRP (International Commission on Radiological Protection; 国際放射線防護委員会)が定めたエネルギー変換係数(図5)を施すことで $H^*(10)$ を求めることが可能となる。実際には、代用手法としてガンマ線の線量推定で頻用される G (E) 関数[文献5]を中性子用に予め計算しておき、これをセンサースペクトルに施すことで、直接 $H^*(10)$ を求めることを検討している(図5)。初期成果は既に得られつつあり、11月の国際学会 IEEE NSS/MIC に登壇予定である[文献(4)]。

<引用文献>

- (1) 田川 怜央 「粒子線治療中の2次被ばく低減に向けた中性子カメラの検討」, 早稲田大学理工学術院・先進理工学部, (2017年2月: 卒業論文)
- (2) Tagawa, L.; Kataoka, J.; Sueoka, K.; Fujieda, K.; Kurihara, T.; Arimoto, M.; Mochizuki, S.; Maruhashi, T.; Toshito, T.; Kimura, M.; Inaniwa, T., Development of novel neutron camera to estimate secondary particle dose for safe proton therapy, NIM-A, (2019), in press
- (3) 田川 怜央 「陽子線治療における二次中性子イメージングカメラの開発」, 早稲田大学理工学術院・先進理工学研究科, (2019年2月: 修士論文)
- (4) Tanaka, R.; Kataoka, J.; Tagawa, L.; Fujieda, K.; Sato, S.; Nishi, F.; Inaniwa, T. Development of a neutron camera to visualize direction and dose of secondary neutrons in real-time for proton therapy, IEEE MIC/NSS (2020), submitted
- (5) 森内 茂 「スペクトル—線量変換演算子による線量評価法とその演算子の決定」1970年9月、JAERI レポート 1209

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka,R.; Kataoka,J.; Tagawa,L.; Fujieda,K.; Sato,S.; Nishi,F.; Inaniwa,T.	4. 巻
2. 論文標題 Development of a neutron camera to visualize direction and dose of secondary neutrons in real-time for proton therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE MIC/NSS 2020 conference series	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tagawa,L.; Kataoka,J.; Sueoka,K.; Fujieda,K.; Kurihara,T.; Arimoto,M.; Mochizuki,S.; Maruhashi,T.; Toshito,T.; Kimura,M.; Inaniwa,T.	4. 巻 936
2. 論文標題 Development of novel neutron camera to estimate secondary particle dose for safe proton therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nuclear Inst. and Meth. Section A	6. 最初と最後の頁 31-33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.10.090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tanaka,R.; Kataoka,J.; Tagawa,L.; Fujieda,K.; Sato,S.; Nishi,F.; Inaniwa,T.
2. 発表標題 Development of a neutron camera to visualize direction and dose of secondary neutrons in real-time for proton therapy
3. 学会等名 IEEE MIC/NSS 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西 郁也、片岡 淳、田中 稜、細淵真那、細越 裕希、稲庭 拓
2. 発表標題 即発ガンマ線を用いた 12C-p 核反応測定法の提案と実証
3. 学会等名 第67回応用物理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中 稜、片岡 淳、藤枝 和也、佐藤 将吾、西 郁也
2. 発表標題 陽子線治療における二次中性子イメージングカメラの開発
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細越 裕希、片岡 淳、望月 早駆、米山 昌樹、棚田 和玖、藤枝 和也、伊藤 颯一郎、木地 浩章、西 郁也、宮本 修治
2. 発表標題 MeVガンマ線コンプトンカメラの最適化および性能評価
3. 学会等名 第66回応用物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 米山 昌樹、片岡 淳、望月 早駆、伊藤 颯一郎、木地 浩章、西 郁也、細越 裕希、宮本 修治
2. 発表標題 チェレンコフ光検出型MeVガンマ線偏光計の提案と実証
3. 学会等名 第66回応用物理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tagawa,L.; Kataoka,J.; Sueoka,K.; Fujieda,K.; Kurihara,T.; Arimoto,M.; Mochizuki,S.; Maruhashi,T.; Toshito,T.; Kimura,M.; Inaniwa,T.
2. 発表標題 Development of novel neutron camera to estimate secondary particle dose for safe proton therapy
3. 学会等名 IEEE MIC/NSS 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tagawa,L.; Kataoka,J.; Sueoka,K.; Fujieda,K.; Kurihara,T.; Arimoto,M.; Mochizuki,S.; Maruhashi,T.; Toshito,T.; Kimura,M.; Inaniwa,T.
2. 発表標題 Development of new compact neutron camera for safe proton therapy
3. 学会等名 14th PISA meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田川怜央, 片岡淳, 末岡晃紀, 藤枝和也, 栗原拓也, 有元誠, 望月早駆, 丸橋拓也, 歳藤利行, 木村充宏, 稲庭拓
2. 発表標題 粒子線治療下でのイメージングに向けた中性子カメラの開発
3. 学会等名 第 65 回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 片岡淳
2. 発表標題 宇宙から医療まで：放射線イメージングの最前線
3. 学会等名 第 65 回応用物理学会春季学術講演会・特別シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018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