

令和 4 年 6 月 29 日現在

機関番号：81603

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15570

研究課題名(和文) 機能的有機材料に加速器BNCT水等価ボラス材としての新たな可能性を見出す

研究課題名(英文) Finding New Possibilities for Functional Organic Materials as Accelerator BNCT Water Equivalent Bolus Materials

研究代表者

新井 一弘 (Arai, Kazuhiro)

一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・研究員

研究者番号：30817630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ウレタンフォーム材質であるハイドロサイトに精製水を吸収させBNCT用の水等価ボラスを作製する技術を確立した。これによって、水ファントムにおいて深部熱中性子ピークフラックスはボラスなしの19.5 mmから9.5 mmまでシフトした。ファントム表面のフラックスはボラスなしで $3.04 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ であったが、ボラス設置により $1.15 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ まで増加した。足底メラノーマ3例の検討では、本ボラス使用することで腫瘍線量を確保しつつ、照射時間や皮膚線量の低減が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加速器BNCTで用いられる中性子ビームは、より組織の深部での熱中性子フラックスを確保するために、熱中性子のスペクトルに偏っており、それ故組織に照射されると、組織表面での熱中性子フラックスが低減してしまうという性質があった。本研究で確立された水等価ボラスは、この加速BNCTの中性子ビームの欠点を補い、皮膚や皮下に局在する腫瘍へのBNCTでの線量確保を達成するための極めて重要な技術であるといえる。

研究成果の概要(英文)：In this study, I established a technique to fabricate a water-equivalent bolus for BNCT by absorbing purified water into HYDROSITE, a urethane foam material. As a result, the deep thermal neutron peak flux in the water phantom was shifted from 19.5 mm without bolus to 9.5 mm. The phantom surface flux was $3.04 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ without the bolus, but increased to $1.15 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ with the bolus. In a study of three cases of pediatric melanoma, the use of this bolus enabled a reduction in irradiation time and skin dose while maintaining the tumor dose.

研究分野：医学物理

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 BNCT ボラス

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 BNCT は、ホウ素薬剤の腫瘍選択性を利用して腫瘍細胞選択的な治療を実現しており、ホウ素中性子捕捉反応によって生じる α 線やリチウム原子核が重粒子線として腫瘍細胞に対して致死作用をもたらす。病院併設を実現させた加速器 BNCT では、組織内での中性子の短い飛程を補うべく深部の病変に最適化されており、かえって表在病変が治療し難い事態が生じている。頭頸部癌は表在に近い領域に病変が局在することが多く BNCT の適応となりやすいが、加速器の場合では表在進展型の腫瘍に対しては熱中性子束が確保できず腫瘍制御は困難になる。またメラノーマにおいてはホウ素薬剤 boronophenylalanine (BPA) がメラニン産生の材料として過剰に uptake されるため、BPA-BNCT の最も良い適応であるにも拘わらず、熱中性子束の十分でない表在局在型のためメリットを活かせなくなる。

通常、リニアクによる治療では表在の病変に対して最適化された電子密度ポラスを用いることで表在線量を増強させるが、BNCT においては表在への熱中性子分布の最適化を図るようなポラスの効果を獲得できれば上記の欠点を十分補いうる。BNCT では適切な線量シミュレーションを行うために、中性子の輸送計算に適し、かつ熱外中性子の熱化が効率的に生じる、水と等価な性質のポラスを使用することが望ましいと考えられる。さらには、凹凸の激しい頭頸部や四肢末梢などの表在腫瘍が生じやすい状況において、体表の凹凸にジャストフィットするポラスである必要がある。しかし、これらの適切な条件を維持しうる水等価ポラスの開発は技術的に困難であり未だ十分な検討がなされていない。現在、加速器を用いた BNCT システムによる実臨床が開始されており、今後広く普及する機運が高まる中、表在病変を有効に治療しうる応用性の高い水等価ポラス技術の開発を早急に進めなければならない状況にある。

2. 研究の目的

そこで本研究では、加速器 BNCT に最適化された水等価ポラス技術開発の糸口として、自重の 10-30 倍の吸水を可能とする新規のウレタンフォーム材質と、優れた柔軟性を有し UV 照射により硬性を発揮する光加工硬化型樹脂フィルムを用い、事前の治療計画に合わせた表在腫瘍への線量増加を実現するポラス技術の開発を目的とした。更に、実臨床に移行して間もない BNCT の技術について整理することを試みた。また、ポラスを用いた BNCT を行い際の作業量について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) ポラス選定・作成と性状評価

X線治療用のポラス、PMMA 板によるポラス、ウレタンフォームをベースとした水吸収素材である創傷治癒被覆材から、実臨床での使用に耐えうる機能性と実用性を兼ね備えたポラスの選定を行った。

選定されたポラスを用いて、箱形ファントムを用いた実測による線量プロファイルの確定を行った。サイズ 20 cm × 20 cm × 20 cm の箱形ファントム（外寸：22 cm × 22 cm × 21.2 cm）を照射口から 15mm 離れた部位に設置し、ファントムの表面に作成したサイズ 10 mm（縦）× 10.5 mm（横）× 12.5 mm（高さ）の水等価ポラスを設置した。ファントムのビーム軸上に金線または Cd で被覆された金線を配置し、SHI 製の NeuCure 加速器中性子照射装置を用いて、30 MeV、1 mA、コリメーター径 120 mm の条件で、金線照射では 0.8 C、Cd 被覆金線照射では 1.8 C を照射した。照射後、金線または Cd で被覆された金線を回収し Hp-Ge で金の放射化を測定、反応率より熱中性子フラックスを測定した。

2) 足底メラノーマに対する BNCT における、創傷治癒被覆材ポラスによる線量改善の評価

正常な成人男性の足底部の3箇所メラノーマを想定して、SERAを用いて治療計画を立案し、ポラスの有無による線量分布の改善を評価した。

3) ポラス使用を想定した、BNCT 治療の手順化

頭頸部癌に対する BNCT を施行した当院の治療例 10 例について、治療技術がプラトリーに達していることを確認した上で作業内容を記述した。2名の放射線腫瘍医、4名の医学物理士、4名の放射線治療担当の診療放射線技師、3名の看護師が記述を行い、治療工程を全員でレビューした。最終的な内容について全員の参加者の同意をもって最終形とした。

4) ポラス使用を想定した、BNCT 作業量の解析

次の頭頸部がん患者 5 例について、3)でまとめた治療工程の詳細につき作業工程に要した時間と要した作業人数を特定のエクセルシートに登録した。正確に記録されなかったデータは排除された。消失したデータは他の患者での作業時間および作業要員の平均データで保管された。治療当日のホウ素薬剤の投与から中性子照射の終了の一連の工程はプログラム化され、作業内容、作業時間、作業人数はすべて固定されていた。プログラムからの逸脱はコンプライアンス違反とみなされた。コンプライアンス違反のみが記録され、そのデータが採用された。

4. 研究成果

1) ポラス選定・作成と性状評価

ポーラスの作製と使用に妥当な材質の選定を実施し、臨床の現場においての利用が最も簡便な材質として、ウレタンフォーム・ベースの創傷治癒被覆材である市販のハイドロサイトが選定された。UV 照射による硬化性質を示す光加工硬化型樹脂フィルムによるシェルの作成では、UV 照射による硬化時の樹脂の縮合に伴い、材料が患者の皮膚に接する面において皮膚牽引を生じ疼痛を与えてしまうことが明らかとなったため、同材質の使用は現実的ではないと判断された。

水ファントムにおいて、ポーラスなしの熱中性子の深部ピークフラックスは 19.5 mm であったが、ハイドロサイトポーラスを設定したときには 9.5 mm へと変化した。またファントム表面のフラックスはポーラスなしで $3.04 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ であったが、ポーラス設置の場合は $1.15 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}$ まで増加し、計画上と同様の深部フラックスシフトが確認された。

2) 足底メラノーマに対する BNCT における、創傷治癒被覆材ポーラスによる線量改善の評価

次に正常な成人男性の足底部の 3 箇所メラノーマを想定した検討において、腫瘍最小線量を 30 Gy-Eq として線量を付与したとき、ポーラスを使用しない場合は照射時間が 185.6 ± 56.4 分 (1 mA)、腫瘍最大および平均線量は 110.7 ± 31.6 Gy-Eq, 66.2 ± 13.0 Gy-Eq となり、3 症例全てで皮膚の最大線量は 15 Gy-Eq を越えていた。一方でポーラスを使用した場合は照射時間が 48.4 ± 15.9 分 (1 mA)、腫瘍最大および平均線量は 58.5 ± 5.3 Gy-Eq, 48.2 ± 4.2 Gy-Eq となり、皮膚線量は 12.7 ± 1.6 Gy-Eq と、ポーラスを使用しない場合と比較して大きく低下した。

3) ポーラス使用を想定した、BNCT 治療の手順化

水等価ポーラスを用いた BNCT の一連の作業工程を体系化し作業工程に要する作業量を明らかにした。

治療前の準備行程を 6 つの大きなカテゴリに分類した。カテゴリは 1) first planning, 2) twist positioned CT imaging, 3) second planning with twisted positioned CT, 4) patient setup and CT imaging, 5) third planning, 6) treatment on the day であった。新規素材ポーラスの作製と設置は 4) patient setup and CT imaging および 6) treatment on the day に含まれた。新規素材ポーラスを用いた計画は、1) first planning, 2) second planning with twisted positioned CT, 5) third planning で取り入れられた。

4) ポーラス使用を想定した、BNCT 作業量の解析

5 例の患者での検討において、1) first planning, 2) twisted positioned CT imaging, 3) second planning, 4) patient setup and CT imaging, および 5) third planning に要した時間は 644 ± 215 (range, 434-940) min, 175 ± 30 (range, 129-205) min, 393 ± 83 (range, 299-504) min, 438 ± 93 (range, 356-586) min, および 519 ± 86 (range, 438-637) min であった。医学物理士と放射線技師の作業量に関して、2) twist positioned CT imaging のステップには 5 名を要し、patient setup and CT imaging のステップには 4-5 名を要した。これらの行程では少なくとも 1 名の医学物理士が含まれた。一方、全 planning の行程は基本的に医学物理士 1 名のみが担当し、first planning には 321 ± 136 (range, 205-480) min と、他の planning と比べて最も長い時間を要したが、症例に応じて大きな変動が見られていた。対症的に second planning における治療計画は 134 ± 30 (range, 95-159) min の短時間で完了した。Patient setup and CT imaging においては、新規素材ポーラスの作製と患者固定、固定用マスクの作製のステップに最大の 390 min を要した。この行程は最も多くの作業量を必要として、 20 ± 5.6 (range, 14-26) person-hours、全行程の 30 ± 7.6 (22.5-38.3) % を占有した。

一方放射線腫瘍医による新規素材ポーラスを含めての輪郭入力には、first planning で 34 ± 35 (range, 9-95) min, second planning で 48 ± 36 (range, 9-87) min, third planning で 63 ± 31 (range, 27-85) min を要した。

< 引用文献 >

なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ieko Y, Kadoya N, Kanai T, Nakajima Y, Arai K, Kato T, Ito K, Miyasaka Y, Takeda K, Iwai T, Nemoto K, Jingu K	4. 巻 13(3)
2. 論文標題 The impact of 4DCT-ventilation imaging-guided proton therapy on stereotactic body radiotherapy for lung cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol.	6. 最初と最後の頁 230-237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-020-00572-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Arai K, Sagara T, Kato R, Yamazaki Y, Oyama S	4. 巻 12(3)
2. 論文標題 Patient-specific quality assurance for proton depth dose distribution using a multi-layer ionization chamber in a single-ring wobbling method.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Radiol Phys Technol.	6. 最初と最後の頁 305-311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-019-00524-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kato T, Hirose K, Tanaka H, Mitsumoto T, Motoyanagi T, Arai K, Harada T, Takeuchi A, Kato R, Yajima S, Takai Y	4. 巻 156
2. 論文標題 Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at the Southern Tohoku BNCT Research Center.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Appl. Radiat. Isot.	6. 最初と最後の頁 7-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apradiso.2019.108961	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 角谷倫之、木藤哲史、黒岡将彦、武川英樹、藤田幸男、宮部結城、新井一弘、伊藤謙吾、今江禄一、金井貴幸、小玉卓史、齋藤正英、佐々木幹治、武村哲浩、曹翔永、中島祐二郎、宮坂友侑也、八木雅史	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 264
3. 書名 詳説 非剛体レジストレーション 放射線治療領域	

〔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
研究協力者	廣瀬 勝己 (Hirose Katsumi) (60623767)	一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北BNCT研究センター・診療所長 (81603)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------