

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04485

研究課題名（和文）BNCTにおける治療深度・領域を自由に変更可能な照射方法及び品質保証に関する研究

研究課題名（英文）Research on irradiation methods and quality assurance that can freely change the treatment depth and region in 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・教授

研究者番号：70391274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：加速器中性子システムを用いたホウ素中性子捕捉療法用の適応拡大を目指して、治療深度・領域を自由に変更可能(オーダーメイド)な照射方法を開発し、その品質保証方法を確立した。浅い部分には変形可能な新規ゲルボラス、30mm程度までは強度変調体による複数照射、深部に対しては多門照射が有効であることを確認した。品質保証方法として、CTデータから3Dプリンターを用いて水ファントムを作成し照射試験と治療計画によるシミュレーションとの熱中性子束の比較を行う一連のプロセスを確立し、患者品質保証方法が有効であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加速器中性子システムを用いたホウ素中性子捕捉療法は現在、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌のみに対して保険適応されており、他の疾患への適応拡大が望まれている。本研究において実施した治療深度・領域を自由に変更可能な照射方法の実現により、浅い部分から、深部への治療が可能であることを示すことができた。また、この照射方法の品質保証方法を確立した。電荷を持たない中性子を制御して照射できることは学術的に有意義であることを示すことができた。今後、臨床応用により、加速器ホウ素中性子捕捉療法の適応拡大が期待される。

研究成果の概要（英文）：Aiming to expand the application of the accelerator-based neutron system for boron neutron capture therapy, we developed an irradiation method in which the treatment depth and area can be freely changed (custom-made), and established a quality assurance method for this method. We confirmed that a deformable gel bolus for shallow areas, multiple irradiations with intensity modulators up to about 30 mm, and multi-port irradiations for deep areas were effective. As a quality assurance method, a series of processes were established to compare the thermal neutron flux between the irradiation test using a water phantom created from CT data using a 3D printer and the simulation based on the treatment plan. The effectiveness of the patient quality assurance method was confirmed.

研究分野：医学物理学分野

キーワード：中性子捕捉療法 BNCT 多門照射 品質保証 適応拡大

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy: BNCT)は熱中性子とホウ素-10との核反応によって生成する荷電粒子によってがん細胞を選択的に死滅させる放射線治療である。京都大学複合原子力科学研究所では病院併設可能な世界初の BNCT 用加速器中性子照射システムの開発に成功し、非臨床試験を経て企業治験として 2012 年に再発悪性神経膠腫に対し世界初の加速器 BNCT の第 I 相臨床試験を開始、2014 年から同様に頭頸部がんに対する第 I 相臨床試験を開始、2016 年からは南東北 BNCT 研究センターが新たに加わり第 II 相臨床試験を行った。2019 年には承認申請が行われ、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部がんを対象として、2020 年 3 月に住友重機械工業株式会社が医療機器、ステラファーマ株式会社が医薬品の製造販売承認を取得した。今後は表層がん、体幹部への照射へ適応拡大が期待される。BNCT 用加速器中性子システムは 1 種類の治療用中性子ビームしか生成することができないため、中性子の特性上、治療深度・領域を変更することが困難である。また適応拡大を考慮した中性子ビームに対する品質保証方法が確立していなかった。

2. 研究の目的

BNCT 用加速器中性子照射システムでは中性子発生ターゲットで生成する高速中性子を減速体系によって熱外中性子まで減速させる。熱外中性子は体内に入ると水素原子核と散乱過程を経て熱中性子へと減速される。熱中性子は水素原子核と散乱及び吸収するため、深部位置へと到達することが困難である。ビーム軸の深さ方向に加えて、横方向にも同様の挙動を示すため、均一に照射するのが難しい。本研究においては表層がんに対しては新規 BNCT 用ボラス、均一な照射には強度変調体、深部照射に対しては多門照射の最適化を行うことで、治療深度・領域を自由に変更可能(オーダーメイド)な照射方法を開発することと、その品質保証を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 新規ボラスを用いた表層部位に対する照射

本研究においては、表層部位に対する照射方法として水素を多く含む 150mm 角の hidroゲルを新規 BNCT のボラス材として適応を考えた。hidroゲルの熱中性子減速能に関するデータはないことから、サイクロトロンを用いた加速器中性子源に水ファントムを設置して照射試験を実施した。照射の概略図を図 1 に示す。水ファントム中心に金線を設置して、金の放射化法によって水ファントム中のビーム軸上の熱中性子束を測定した。ボラスの厚みを 5,10,20mm と変化させた。

また、足底部の約 40mm x 40mm の領域における表層がんを想定して、3D プリンターで作成したファントムにボラスを設置した照射を行い、治療計画ソフトによるシミュレーションと照射試験による線量評価を実施した。評価位置は中央が 0、20mm 角のそれぞれの頂点を 1,2,3,4、さらに、40mm 角の頂点の位置を 5,6,7,8 とした。

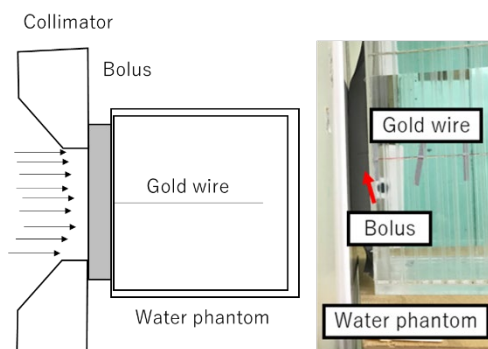


図 1 ボラス照射実験概略図

(2) 強度変調体による均一な照射

BNCT の照射は約直径 10cm の範囲で、ある程度深い位置において均一に照射することが望まれており、ボラスの適応では困難な場合も想定される。本研究においてはコリメータ内に強度を変調可能とする減速材を設置することで、均一な照射が可能であると考えた。BNCT 用加速器中性子照射システムでは、ホウ素薬剤の投与方法の関係から 1 時間以内で照射が終わることが望ましい。よってここでは 2 種類の強度変調体で 2 回照射することで、熱中性子束を均一化する手法を提案した。頭部の表層がんを想定し、図 2 に示すように一つは強度変調体として厚さ 20mm、直径 180mm のポリエチレン減速体をコリメータ内部に設置し、Irradiation Field-A(IF-A)とし、もう一つは照射野の端の熱中性子強度を中心と比較して高くするように、中央に LiF 含有ポリエチレンを設置した Irradiation Field-B(IF-B)を用意した。IF-B の LiF 入りポリエチレンのサ

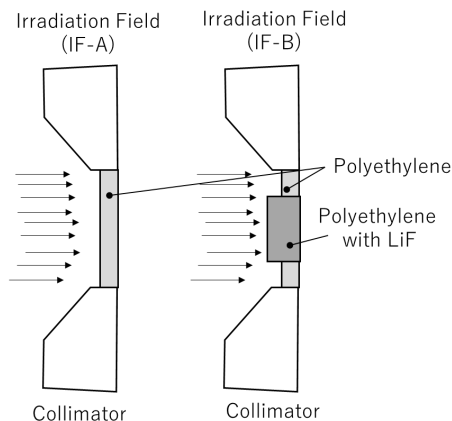


図 2 強度変調体概略図

イズに関しては、頭頂部を中心とし、前頭及び後頭側に 35mm,70mm の位置、左右は対称であるため左側頭側に 30mm,60mm 離れた位置を評価点として、熱中性子束を評価した。直径 120mm の範囲において均一な熱中性子を照射可能となるように、それぞれの照射時間の割合を変化させた。

(3) 多門照射を用いた深部照射

深部位置における線量を向上させるには、複数の方向から照射する手法が有効であり、本研究においては、研究用原子炉で実施された肝がんを仮定した場合における 1 門及び対向 2 門に対して、BNCT 用加速器中性子照射システムを適応して線量評価を実施した。正常肝に対する線量を同条件にした際の腫瘍線量分布を比較した。

(4) 品質保証方法

品質保証として熱中性子束を測定することが実施されてきたが、研究用原子炉で用いられてきた、金の放射化法が BNCT 用加速器中性子照射システムでも踏襲されてきた。医療機関における臨床の現場では、簡便、迅速かつ正確な熱中性子束の測定方法が望まれている。そこで本研究においてはリアルタイム中性子モニターを用いた品質保証方法を提案した。これまでに微小な LiCAF シンチレータと石英ファイバーを用いたリアルタイム中性子モニターの開発を実施し、BNCT の照射場において 10^9 (n/cm²/s) オーダーの熱中性子束をガンマ線バックグラウンドから弁別して測定できることを示してきた。このモニターは直径 2mm と非常に小さいことから、中性子の場を乱すことなく測定可能である。品質保証を行う上で、BNCT の場合においては水ファントムを用いて、水中の熱中性子を多点で測定することが望まれている。本研究においては現状のリアルタイム中性子モニターは単チャンネルであるため、これを多チャンネル化し、ファントム内に設置した。また、多チャンネルの光電子増倍管、アンプ、波高分析器を構築することによって多点で測定可能となるシステムを構築した。

多点で測定できるシステムの照射試験として、コリメータの前面に水ファントムを設置し、ビーム中心位置、中心から 20mm,40mm 離れた位置における熱中性子深さ分布を測定した。

また、Cancer Imaging Archive で公開されている医療画像データから 3D データを作成し、3D プリンターを用いて水ファントムを形成することで、照射実験を可能とした。治療計画と比較することで、一連の品質保証方法の妥当性を検討した。

4. 研究成果

(1) 新規ボラスを用いた表層部位に対する照射

図 3 に水ファントム表面における各ボラス厚に対する熱中性子束強度の結果を示す。ボラス厚を厚くするに従い、熱中性子強度は増加することを確認した。ボラスを設置しない場合と比較して、20mm 厚の場合は約 3 倍の強度が得られた。これは、ボラスを設置しない場合の水ファントム中の 20mm 深の熱中性子強度と一致しているため、新規ボラスは水と同等の減速能を有することを確認することが出来た。

足底部の照射のそれぞれの評価位置における熱中性子束の実測とシミュレーションは 5% 以内で一致した。図 4 に 20mm 厚のボラスを設置した場合における各評価位置の熱中性子束の結果を示す。40mm 角の位置に相当する 5,6,7,8 の位置は 20mm 角の位置よりも熱中性子強度が低いことを確認した。

照射野端のボラス厚を増やすことで熱中性子束を均一にすることができることをシミュレーションにより確認した。結果を図 4 の赤色の棒グラフで示し、評価点 0 から 8 の位置において、平均から±5%以内で均一な照射が可能であることを確認した。このハイドロゲルは作成時に硬化させる前に、自由に形を変更できることから、最適化したサイズの BNCT 用ボラス材を作成することが可能となる。

皮膚の最大線量を 15Gy-eq としたときの照射時間は 44 分となり、40 x 40 mm の領域で、最低腫瘍線量は 60Gy-eq となった。腫瘍線量を 25Gy-eq としたときは照射時間が 18 分で皮膚線量が 6.2Gy-eq となり、短い照射時間で、正常組織線量を抑えつつ均一に照射できることを確認した。

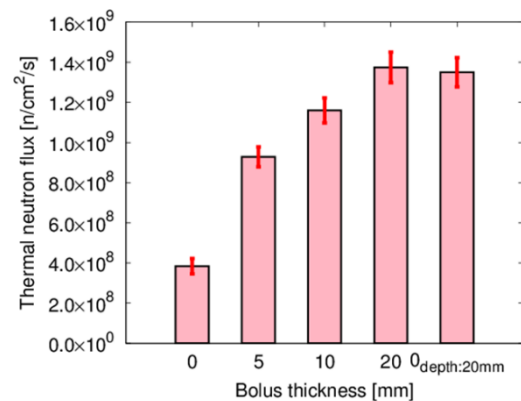


図 3 水ファントム表面における熱中性子束

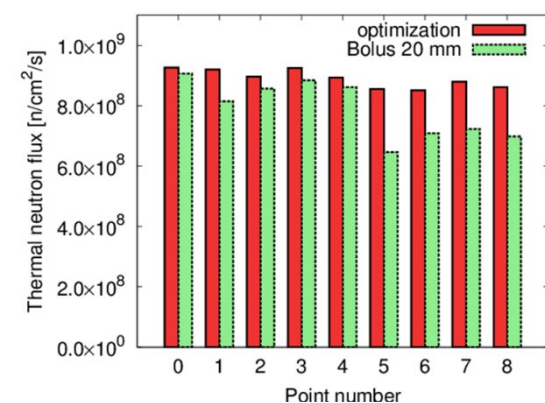


図 4 水ファントム表面における熱中性子束

(2) 強度変調体による均一な照射

中心寄りの4点と、前頭、後頭、左側頭方向に最も離れた3点の評価点の平均の比が最も高くなる、すなわち照射野の端の熱中性子が相対的に強くなる LiF 入りポリエチレンの直径は 80mm であった。また、ビーム軸方向の厚みを 50mm とすることで、さらに照射野端の強度が相対的に高くなった。

照射時間の比を IF-A:IF-B=1:3 とし、直径 120mm の領域における Dose volume Histogram (DVH)を用いた線量分布を評価したところ、図 5 に示すように強度変調体の減速体を使用しない場合と比較して、線量分布が改善していることを確認することができた。また、30mm 程度までは最低腫瘍線量 20Gy-eq を照射可能であることを確認した。

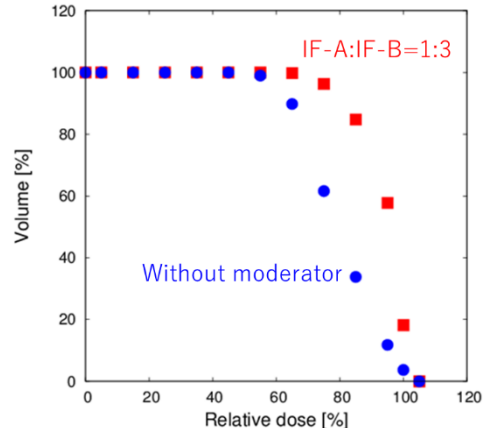


図 5 強度変調体による DVH 比較

(3) 多門照射を用いた深部照射

図 6 に 1 門及び、2 門照射における腫瘍線量の比較の DVH の結果を示す。2 門照射を行うことで、最低腫瘍線量、すなわち深部位置における線量を増加可能であることを確認した。また、腫瘍に対する線量の均一性が向上することを確認することができた。さらなる線量分布向上のためには 3 門照射をすることが望ましいが、患者セッティングに要する時間を考えると、BNCT 用加速器中性子システムの中性子強度を上げる必要がある、今後のシステムの性能向上が期待される。

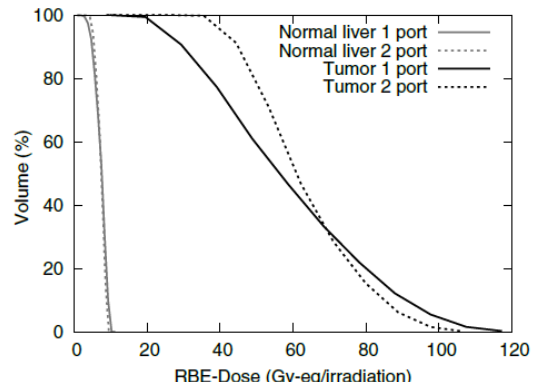


図 6 多門照射による DVH 比較

(4) 品質保証方法

図 7 に水ファントム中の深さ方向にスキャンした各ビーム軸中心から離れた位置における熱中性子束分布の結果を示す。同時に多点で測定することが可能となったことから、迅速に熱中性子束分布を取得することが可能となった。

図 8 に、強度変調体による均一な照射で用いた、CT 画像から作成した水ファントムの照射体系を示す。治療計画ソフトによる熱中性子束のシミュレーションと実測による比較を行ったところ、それぞれ誤差の範囲内で一致することを確認した。

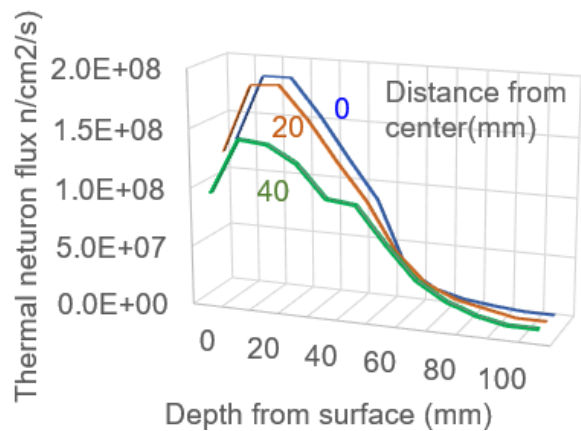


図 7 水ファントム中の多点熱中性子分布

以上のように、比較的サイズの小さな悪性黒色腫を対象とした表層がんに対する新規ボラスの適応が有効であることを示し、血管肉腫などのように照射部位が大きく、患部端面における熱中性子束分布が減少するような症例においては 2 種類の強度変調体で 2 回照射することで、深さ 30mm 程度まで熱中性子束を均一化できることを示すことができた。さらに深部においては多門照射が有効であることを確認することができた。

BNCT の品質保証方法として、CT データから 3D プリンターを用いて水ファントムを作成し照射試験と治療計画によるシミュレーションとの熱中性子束の比較を行う一連のプロセスを確立し、患者品質保証方法が有効であることを確認した。

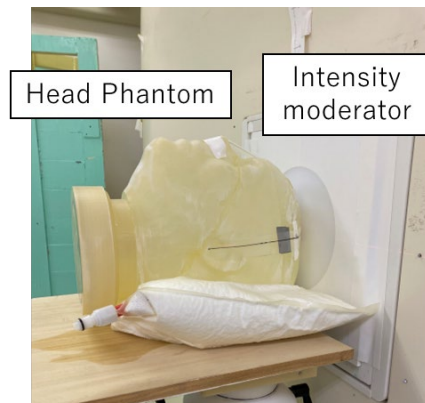


図 8 CT 画像から作成した水ファントム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 N. Hu, H. Tanaka, S. Yoshikawa, M. Miyao, K. Akita, T. Aihara, K. Ono	4. 巻 82
2. 論文標題 Development of a dose distribution shifter to fit inside the collimator of a Boron Neutron Capture Therapy irradiation system to treat superficial tumours	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 17 - 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2021.01.003	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 Keita Okazaki, Hiroki Tanaka, Takushi Takata, Naonori Hu, Tetsuya Mukawa, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki	4. 巻 992
2. 論文標題 Improving the spatial resolution of a pixelated LaBr3(Ce) scintillator coupled with a multi-pixel photon counter array for boron neutron capture therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A	6. 最初と最後の頁 165026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2021.165026	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 -
1. 著者名 H. Tanaka, T. Takata, T. Watanabe, M. Suzuki, T. Mitsumoto, S. Kawabata, S. Masunaga, Y. Kinashi, Y. Sakurai, A. Maruhashi, K. Ono	4. 巻 983
2. 論文標題 Characteristic evaluation of the thermal neutron irradiation field using a 30 MeV cyclotron accelerator for basic research on neutron capture therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A	6. 最初と最後の頁 164533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nima.2020.164533	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 -
1. 著者名 Hu Naonori, Tanaka Hiroki, Takata Takushi, Okazaki Keita, Uchida Ryohei, Sakurai Yoshinori	4. 巻 61
2. 論文標題 Microdosimetric quantities of an accelerator-based neutron source used for boron neutron capture therapy measured using a gas-filled proportional counter	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 214 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrz101	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 Sasaki Akinori, Tanaka Hiroki, Takata Takushi, Tamari Yuki, Watanabe Tsubasa, Hu Naonori, Kawabata Shinji, Kudo Yoshihiro, Mitsumoto Toshinori, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru	4. 巻 8
2. 論文標題 Development of an irradiation method for superficial tumours using a hydrogel bolus in an accelerator-based BNCT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Physics & Engineering Express	6. 最初と最後の頁 015015 ~ 015015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2057-1976/ac3d73	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 A. Sasaki, T. Takata, Y. Kudo, M. Suzuki, Y. Sakurai, T. Mitsumoto, H. Tanaka
2. 発表標題 Performance test of the new bolus in BNCT using cyclotron-based epithermal neutron source and 3D printed water phantom
3. 学会等名 Online conference of the particle therapy co-operative group (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中浩基
2. 発表標題 京都大学複合原子力科学研究所におけるBNCT研究の現状
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中浩基
2. 発表標題 加速器を用いたBNCT治療システムの現状
3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中浩基
2. 発表標題 世界初の加速器を用いたBNCT治療システムの実現
3. 学会等名 第29回放射線利用総合シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akinori Sasaki, Takushi Takata, Yoshihiro Kudo, Naonori Hu, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Toshinori Mitsumoto, Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Development of new bolus for application in boron neutron capture therapy
3. 学会等名 第117回日本医学物理学学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷侑哉、高田卓志、赤堀清崇、鈴木実、田中浩基
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法のためのツイン小型電離箱を用いた水ファントム中の線量分布の測定
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹木彬礼、高田卓志、川端信司、宮武伸一、櫻井良憲、鈴木実、田中浩基
2. 発表標題 BNCTにおける3Dプリント技術を駆使した患部ファントムを用いたQAに関する研究
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高田 卓志、田中 浩基、櫻井 良憲、笹木 彬礼、丸橋 晃、鈴木 実
2. 発表標題 熱外中性子を用いたホウ素中性子捕捉療法におけるボラス形状最適化の検討
3. 学会等名 第16回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Kumagai, Takushi Takata, Keita Okazaki, Akinori Sasaki, Kiyotaka Akabori, Yoshinori Sakurai, Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Measurement of dose distribution in water phantom using twin small ionization chambers for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 10th Young BNCT Researchers Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akinori Sasaki, Takushi Takata, Yoshihiro Kudo, Naonori Ko, Minoru Suzuki, Yoshinori Sakurai, Toshinori Mitsumoto, Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Development of new bolus for BNCT by C-BENS -Irradiation test of 3D printed foot phantom-
3. 学会等名 10th Young BNCT Researchers Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akinori Sasaki, Takushi Takata, Yuki Tamari, Tsubasa Watanabe, Naonori Hu, Shinji Kawabata, Yoshihiro Kudo, Toshinori Mitsumoto, Nishiki Matsubayashi, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki, Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Study of optimal irradiation method for superficial tumors using a hydrogel bolus in cyclotron-based BNCT
3. 学会等名 第121回日本医学物理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akinori Sasaki、Takushi Takata、Naonori Hu、Nishiki Matsubayashi、Yoshinori Sakurai、Hiroki Tanaka
2. 発表標題 Study on the optimization method of thermal neutron flux distribution by overlapping multiple irradiation fields for superficial tumors in accelerator-based BNCT
3. 学会等名 19th International Congress on Neutron Capture Therapy ((国際学会))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹木彬礼、高田卓志、呼尚徳、櫻井良憲、松林錦、田中浩基
2. 発表標題 加速器BNCTにおける表在性腫瘍に対する複数照射野の重ね合わせによる熱中性子フラックス分布の最適化手法に関する研究
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中浩基
2. 発表標題 加速器BNCTシステムの要件
3. 学会等名 第17回日本中性子捕捉療法学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中浩基
2. 発表標題 加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法の現状
3. 学会等名 第121回日本医学物理学学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021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	櫻井 良憲 (Sakurai Yoshinori) (20273534)	京都大学・複合原子力科学研究所・准教授 (14301)	
研究 分担者	川端 信司 (Kawabata Shinji) (20340549)	大阪医科薬科大学・医学部・准教授 (34401)	

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
---------	---------