

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650291

研究課題名(和文) 薬剤のX線吸収特性を利用してガン患部を選択的に照射できる体内挿入型針状単色X線源

研究課題名(英文) A syringe-needle type monochromatic X-ray source for selective tumor irradiation using X-ray absorption characteristics of sensitizing agents

研究代表者

小栗 慶之(Oguri, Yoshiyuki)

東京工業大学・原子炉工学研究所・教授

研究者番号：90160829

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：予め重元素を含む薬剤(増感剤)を集積させたガン患部に注射針を刺入し、針内部にMeV陽子線を通して先端の標的から増感剤の吸収端に近いエネルギーの単色X線を発生させ、患部のみに線量を集中させる治療方法の実現可能性を実験的に調べた。イメージングプレート上に増感剤を模擬した金(L吸収端エネルギー = 14.4 keV)箔を置いてモリブデン標的からの17.4 keVのX線を照射したところ、金箔の周囲のみで大幅な線量の増大が観測され、増感剤の効果を確認できた。一方、深部ガン治療技術としての実用化のためにはX線強度の大幅な増強が必要であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：We proposed a highly-selective radiotherapy based on monochromatic X-rays and cancer-targeting radiosensitizing agent. To deliver low-energy monochromatic X-rays which selectively ionize the sensitizer atoms into the cancerous tissue deep inside the patient's body, we employed a syringe-needle type X-ray source driven by a MeV proton beam. From a simple numerical evaluation, we found that optimization of the primary X-ray energy was essential to enhance the dose around the sensitizer. To confirm the above idea qualitatively, we performed a simulation experiment in the atmosphere, where a 100-nm gold foil was used instead of the radiosensitizing agent. The experimental result showed that the dose around the gold foil was much higher than that at positions away from the foil, owing to short-range secondary electrons from the foil. However, we found that the X-ray intensity must be increased by many orders of magnitude to put this technique into practical use in the future.

研究分野：イオンビーム応用工学

キーワード：放射線治療 単色X線 陽子線 注射針 増感剤 静電加速器 二次電子 イメージングプレート

## 1. 研究開始当初の背景

治療効果が高く、かつ正常組織への影響が少ない深部ガン治療法として、近年重粒子線治療や放射線強度変調治療(IMRT)等が注目され、国内外で成果を挙げつつある。しかし、特に重粒子線治療については、粒子加速器をはじめとする装置系が大規模で高価であることが普及の妨げになっている。また、これらの方法でも依然として正常組織の被ばく線量は完全にゼロではなく、より高い選択性を有する照射技術の開発が望まれている。陽子線を含む MeV 級の高速イオンビームは、電磁力によりその軌道を容易に制御することができ、現在は 1 μm 級の小さな径に集束させることも技術的に可能となっている。一方、現在、通常の医療用 X 線は、電子線を重金属標的に照射することによって得られているが、これらは電子線の制動放射によるものであるため、そのエネルギースペクトルは幅広い領域に連続的に分布している。しかし電子線の代わりに MeV 級陽子線を用いると、制動放射が殆ど起らないため、殆どが標的原子の特性 X 線から成るほぼ単色の X 線を得ることができる。研究代表者らは、先端の内径が 10 μm 以下のガラス細管内に加速器からのエネルギーが 2 MeV の陽子線を通し、細管出口に置いた金属標的を照射して単色の特性 X 線を発生し、これを用いて微小物体の単色 X 線撮影に成功した。さらに内径 0.4 mm の注射針に 80% の効率で 2.5 MeV 陽子線を通し、先端に取り付けた Ag 標的を照射して大気中に X 線を取り出す予備実験にも成功した。これらの成果を元に、注射針を使って患部に薬剤でなく X 線を注入し、効率的な照射ができないかと考えた。本研究のアイデアは、病院に設置できる小型加速器からの MeV 級陽子線を、注射針を介して体内深部の患部まで導入し、その先端で発生する単色 X 線により内側から治療を行うもので、装置の大幅な小型化、低コスト化が期待される。さらに予め特定のエネルギーの X 線を強く吸収する増感剤を薬剤として投与しておき、患部のみに線量を与えることも考えた。これらにより、相対的に正常組織の被ばくを大幅に低減でき、副作用も少なく治療効果の高い深部ガン治療技術の実現が期待できる。

## 2. 研究の目的

真空排気した注射針内部にエネルギーが数 MeV の陽子線を通して先端の標的に入射させる。これをガン患部に刺入し、患部の中心から単色 X 線を発生させる。ガン患部に集積する薬剤(増感剤)を予め投与しておき、この吸収端に X 線のエネルギーを合わせることで、患部のみに線量を集中させ、正常組織の被ばくを抑える。この方法の深部ガン治療技術としての実現可能性を実験、計算により評価し、今後の開発の指針を得ることを目的とする。

まず最初に上記の実験装置系を組み立て、加速器のビームラインに接続し、陽子線を導入して実際に注射針の外に予定通り単色 X 線を取り出せるかを確認する。次に注射針内部の標的の形状・寸法が X 線の強度や放出角度分布等に与える影響を詳しく調べる。さらに、増感剤の有無で本当に吸収線量に十分な差が出るのかを吟味する。以上により、正常組織への影響が少ない深部ガン治療法としての実用化に向けた課題を抽出する。

## 3. 研究の方法

平成 24 年度は、主に上記注射針型単色 X 線源の設計・製作、X 線エネルギースペクトル測定系の準備と予備的な調整試験を実施した。内径 0.4 mm、外径 0.7 mm、長さ 50 mm の実験用ステンレス製注射針を東京工業大学原子炉工学研究所、複合照射実験装置の 1.6 MV タンデム型ペレトロン静電加速器のビームライン末端に取り付けた。2 台のアクチュエーターにより、陽子線のビーム軸に対する針の水平・垂直方向角度を遠隔操作で微調整できるようにした。これらを大型の真空容器内にセットし、まず針の先端に重金属標的を取り付けられない状態で、針内部に陽子線を通わせる試験を行った。針の出口にファラデーカップを置き、陽子線の集束の度合い及び入射ビームに対する針の角度を微調整しながら透過してくるビームの電流を測定した。一方、CdTe(テルル化カドミウム)半導体 X 線検出器と波高分析器系による X 線エネルギースペクトル測定、及びイメージングプレートによる線量分布測定に備え、それぞれの機器単独での性能試験を実施した。X 線検出器からの信号波形の増幅・整形に用いるスペクトロスコーピーアンプを X 線測定系に接続して試験用パルス発生器からテストパルスを入力し、雑音やエネルギー分解能、応答の線型性等の性能試験も行った。一方、厚い重金属標的に MeV 陽子線が入射して内殻電離により特性 X 線が発生し、注射針の壁を透過して大気中に出た後、検出器に入射するまでの過程をモデリングして X 線強度の見積りを行った。具体的には標的中の陽子線の阻止能、陽子による内殻電離断面積の陽子エネルギー依存性、特性 X 線放出確率、X 線の標的による自己吸収、及び注射針の壁による減衰を考慮した簡単な数値積分を行った。

平成 25 年度は、まず外径 1.3 mm、内径 0.8 mm、長さ 50 mm の注射針の先端に銀(Ag)標的を取り付けてエポキシ樹脂で真空封止を行い実験用の針状 X 線源を製作した。この注射針の内部に 2.5 MeV 陽子線を導入し、遠隔操作により針の角度を変化させ、針の外側に透過してくる Ag の特性 X 線(エネルギー = 22 keV)の強度が最大となる角度を調べた。この角度に針を固定し、X 線検出器で X 線のエネルギースペクトルを測定した。並行して陽子線による Ag の K 殻電離断面積、蛍光収

率, Ag 標的内の陽子線のエネルギー損失, 及び針の材質による X 線の減衰を考慮して Ag の KX 線の絶対強度を計算し,これを測定結果と比較した.次に針の近傍に低エネルギー放射線検出用のイメージングプレート (30 mm×40 mm) を置き,数分間の X 線照射を行って X 線放出強度の角度分布を測定した.この測定は,陽子線に対する入射角度が 90° (垂直入射) と 45° の二種類の異なる Ag 標的を用いて行った.さらに X 線放出角度分布をモンテカルロ数値シミュレーションコード PHITS (Particle and Heavy Ion Transport code System) で計算し,測定結果との比較検討を行った.

平成 26 年度は,まず実験と計算の結果をより詳細に比較検討するため,入射陽子線の軸に対する検出器の角度を変化させながら X 線強度を測定し, X 線の放出角度分布を直接測定する実験を行った.金 (Au) を増感剤の元素として仮定し,その L 吸収端 (14.4 keV) を選択的に励起するため,標的をモリブデン (Mo,  $K_{\alpha}$  X 線エネルギー = 17.4 keV) とした.注射針先端の Mo 標的の形状を,陽子線のビーム軸に対して垂直な平面,陽子線が飛来する側に向かって尖った頂角 90° の円錐,及び 45° の斜面等,様々に変化させ, X 線放出角度分布への影響も調べた.この体系に対し,PHITS コードを用いて X 線放出角度分布の計算も行った.さらに実験では模擬増感剤として取扱いが容易な粒子状の物質を用いることとし,これらについて,その吸収端の位置と励起に必要な X 線のエネルギーを元に最適な物質の検討を行った.これらの物質の粒子を増感剤としてイメージングプレート上に置き,注射針から発生した陽子線励起の Mo-KX 線を照射し,粒子の周囲の線量分布を調べた.実験と並行して,一次 X 線によるバックグラウンド線量と増感剤から発生する光電子,オージェ電子を含む二次電子による線量を考慮した簡単な計算を行った.一方,液体シンチレーターを満たした小型容器に注射針を挿入し,先端の Mo 標的に陽子線を照射して X 線を発生し,針先端周辺の発光強度分布を電子増倍型超高感度カメラで測定する実験を行った.

#### 4. 研究成果

平成 24 年度は,まず針の先端に標的を取り付けない状態で陽子線を入射し,針の出口直後にファラデーカップを置き,陽子線の集束の度合い及び入射角度を注意深く微調整しながらビーム強度を測定したところ,約 0.5 nA までのビーム電流を通過させることができた.このビーム電流は,針が完全に直線状であると仮定した場合の幾何学的透過効率に基く値の 50%程度であった.一方, X 線エネルギースペクトル測定系の試験により,測定に必要な性能を確認できた.また,重金属標的中の陽子線の阻止能 X 線生成断面積,

標的による X 線の自己吸収,注射針の壁による減衰, X 線検出器の測定立体角,及び上記の陽子線強度を考慮した計算により,注射針の壁を透過して大気中に出てくる X 線が観測に十分な強度を持つことを確認できた.

平成 25 年度は,まず 2.5 MeV 陽子線を Ag 標的を取り付けた針の先端まで通したところ, CdTe 検出器により Ag の特性 X 線 (エネルギー = 22 keV) の放出が確認できた.針の角度を微調整したところ,針の外側で Ag の特性 X 線の強度が最大となる角度を見出すことができた.この角度に針を固定して測定した X 線エネルギースペクトル中では,検出された X 線の 90%以上が Ag の特性 X 線 ( $K_{\alpha}$ 線と  $K_{\beta}$ 線) であり,注射針の材質であるステンレス鋼の構成原子 (鉄,クロム,ニッケル) からの X 線や,制動放射による連続 X 線は殆ど検出されず,また原子核反応によるガンマ線も確認されなかった.また,陽子線との原子核反応による残留放射能も認められなかった.よって,この単色性の高い X 線を用いてガン患部のみを高線量を与える選択性の高い治療が実現する見通しが得られた.陽子線による Ag の K 殻電離断面積,蛍光収率, Ag 標的内の陽子線のエネルギー損失,及び針の材質による X 線の減衰を考慮した X 線収量の計算結果は,測定結果と誤差範囲内で一致し,よって X 線を予定通り発生できることが確認できた.またイメージングプレートを用いた X 線放出強度の角度分布の測定より,陽子線に対する標的表面の角度が 90° の場合は X 線の放出強度が小さく,しかも後方 (陽子線の来る方向) に限られるのに対し,45° の場合は強度分布が軸対称でないものの, X 線強度が大きく,しかも幅広い角度に放出されることを確認できた.この X 線放出強度分布はモンテカルロ数値シミュレーションコード PHITS による計算結果と概ね一致した.わずかな相違が見られたが,これはイメージングプレートの固定位置の誤差によるものであることが分かった.

平成 26 年度は,まず CdTe-X 線検出器を用いた X 線放出角度分布の直接測定実験を行い, PHITS コードによる計算結果と良く一致する結果を得た.また Mo 標的の形状と X 線放出角度分布との関係についても,実験結果は計算により精度良く再現できた.これらの結果より,上記の測定手法と PHITS による計算の妥当性が確認され,また今後は標的の寸法形状の最適化にこの計算手法が有効に利用できることが明らかとなった.次に模擬増感剤として直径 100  $\mu$ m 程度の酸化イットリウム ( $Y_2O_3$ , Y の K 吸収端エネルギー = 17.0 keV) 粒子をイメージングプレート上に置いて照射実験を行ったが,粒子の周りで線量の増加は観測できなかった.そこで X 線照射に伴って増感剤原子から放出される光電子,オージェ電子等,二次電子の物質中の飛程を元に定量的な検討を行ったところ,少なくとも顕微鏡で観察が可能なサイズの微粒子では,内部

で発生した二次電子が効率良く外部に出てイメージングプレートに到達しないため、観測は困難であることが分った。そこで代わりに一次 X 線によって生じる二次電子の飛程よりも十分薄い厚さ 0.1 μm の金箔を用いることにした。この金箔をイメージングプレート上に置き、陽子線励起の Mo-KX 線を照射したところ、金箔の周囲で線量が明確に増加することが分った。よって、予めガン細胞に増感剤として Au ナノ粒子を取り込ませておけば、その周囲でも同様な線量の増大が期待できる。これにより、ホウ素中性子捕捉療法と同様に非常に選択性の高い照射が実現できる。次に一次 X 線によるバックグラウンド線量と Au から放出される光電子・オージェ電子を含む二次電子発生による線量を考慮した簡単な線量計算を行ったところ、この線量の増大には低エネルギーオージェ電子のカスケードが大きく効いている可能性があることが分った。注射針の先端を液体シンチレーターに挿入し、針周辺の発光分布から線量分布を測定する実験については、迷光によるバックグラウンドのため二次電子によるシンチレーターの発光を確認するには至らなかった。一方、測定した X 線のエネルギースペクトルから X 線収量を定量的に評価したところ、深部ガン治療技術としての実用化のためには、X 線強度の大幅な増強が必要であることが分った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

- [1] Y. Hu, K. Kondo, K. Ploykrachang, Y. Oguri and H. Fukuda, “Experimental and Numerical Study of Dose Distribution around a Syringe-Needle Type Proton-Induced X-Ray Source for Radiotherapy”, *International Journal of PIXE*, to be published (査読有)。

〔学会発表〕(計 3 件)

- [1] 胡 宇超, 近藤康太郎, 福田一志, 小栗慶之, 「前立腺がん治療用注射針型陽子線励起準単色 X 線源の線量付与分布」, 日本原子力学会 2014 年春の年会, 2014 年 03 月 26 日 ~ 28 日, 東京都市大学世田谷キャンパス。
- [2] 小栗慶之, 近藤康太郎, 胡 宇超, 福田一志, 長谷川 純, 「注射針型陽子線励起単色 X 線源と増感材ナノ粒子を用いた低侵襲深部ガン治療の可能性」, 日本原子力学会 2014 年秋の大会, 2014 年 09 月 08 日 ~ 10 日, 京都大学吉田キャンパス。
- [3] 胡 宇超, 近藤康太郎, 福田一志, K. Ploykrachang, 小栗慶之, 「モンテカルロ光子輸送計算コード PHITS を用いたがん治療用注射針型陽子線励起単色 X 線源

の線量付与分布の最適化」, 第 30 回 PIXE シンポジウム 2014 年 10 月 22 日 ~ 24 日, 岩手医科大学附属循環器医療センター。

- [4] 胡 宇超, 近藤康太郎, 福田一志, 小栗慶之, 「前立腺がん治療用注射針型陽子線励起 X 線源の X 線放出の角度分布の測定」, 日本原子力学会 2015 年春の年会, 2015 年 03 月 20 日 ~ 22 日, 茨城大学日立キャンパス。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小栗 慶之 (OGURI, Yoshiyuki)  
東京工業大学・原子炉工学研究所・教授  
研究者番号: 90160829

### (2) 研究分担者

長谷川 純 (HASEGAWA, Jun)  
東京工業大学・大学院総合理工学研究所・准教授  
研究者番号: 90302984

### (3) 連携研究者

小川 雅生 (OGAWA, Masao)  
駒澤大学・医療健康科学部・教授  
研究者番号: 60016863