

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K17838

研究課題名（和文）最適線量分布を実現するBNCT用補償フィルター設計手法

研究課題名（英文）Compensation filter design method for BNCT to achieve optimal dose distribution

研究代表者

高田 卓志（Takata, Takushi）

京都大学・複合原子力科学研究所・助教

研究者番号：60444478

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）では、中性子の入射面近傍の線量分布の改善のために補償フィルターが用いられる場合がある。本研究では、最適な線量分布を実現するための補償フィルターの形状設計法を考案した。本手法によって形状が最適化されたフィルターを使用することで、正常組織に与える線量を最小限に抑えながら、腫瘍標的に投与される線量の最大化が可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BNCTの臨床照射では、従来、矩形や円形といった単純な形状の補償フィルターが用いられおり、その厚さや体表面への配置は経験に基づいて決定されている。本研究で確立した補償フィルターの形状最適化を臨床適用することで、個々の症例毎に最適化された治療照射が可能となる。本研究の成果は、治療効果を最大限に発揮し、かつ、より安全性の高いBNCTの実現に繋がるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), compensation filters are sometimes used to enhance the dose distribution near the neutron incident surface. This study suggests a technique for creating the shape of a compensation filter to achieve the most effective dose distribution. This approach shows that using a filter with an optimized shape can maximize the dose to the tumor target while minimizing the dose to healthy tissues.

研究分野：医学物理学

キーワード：BNCT 治療計画 補償フィルター ポーラス 最適化

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (**BNCT**) は、低エネルギーの熱中性子とホウ素 **10** の反応により生じる短飛程の荷電粒子線を利用したがん放射線治療法である。**BNCT** の治療では、熱中性子よりエネルギーが高い熱外中性子を用いた照射が一般的に行われている。体表から入射した熱外中性子が体内で減速し、熱平衡状態となることを利用して、治療に有効となる熱中性子をより深部にまで到達させることができ、腫瘍に選択的に取込まれたホウ素 **10** との反応によって深部の病変に対して高線量を付与することが可能となる。熱外中性子照射による **BNCT** は原子炉中性子源においてその有用性が実証されており、普及が進みつつある加速器中性子源では、熱外中性子に特化した照射システムが標準となっている。

熱外中性子照射では、体内での熱化によって形成される熱中性子の強度分布は深さに従って大きく変化する。体内での熱中性子分布は入射面近傍でビルドアップを生じ、**2~3 cm** の深さにおいてピークとなり、ピーク以深では急速に減衰する。このような熱中性子分布の特性は、深部まで熱中性子を送達できるという利点がある一方で、浅部の病変に対する線量不足や、深部方向に分布した病変に対する大きな線量勾配が生じる原因となっている。

こうした事象を改善するため、補償フィルターの利用が試みられている。例えば、浅部の病変においては、標的の深さに合わせて **5~10 mm** 程度の厚さのポーラスを使用することで線量増加を図っている。また、照射野中央に遮蔽体を設置して辺縁部から中性子を照射する方法 (中央遮蔽法) によって、深部方向の熱中性子束分布の均一性が向上することが示されている。

このように、補償フィルターを利用することで線量分布の改善が可能である。さらには、個々の患者の病変の深さや広がりに合わせて補償フィルターを設計することによって、患者毎の線量分布の最適化が期待できる。しかしながら、現状ではフィルター形状とサイズを経験的に決定しており、矩形または円形という限られた形状に対して厚さとサイズのみをパラメータとして調整しているという状況である。

2. 研究の目的

上述した背景のもと、荷電粒子線治療や強度変調放射線治療 (**IMRT**) における補償フィルターの設計・加工法から発想を得て、熱外中性子を用いた **BNCT** において、病変の位置と形状に合わせて補償フィルターを設計・作製することで、患者毎に最適化された線量分布を実現するという着想に至った。本研究では、最適線量分布を実現するための補償フィルターの設計手法を開発・検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 補償フィルターの最適設計

補償フィルターの設計方法について、図 **1** に示すような頭頸部がん症例に対してポーラスを使用する場合を例に、その手順を述べる。まず、通常の治療計画のプロセスとして、**CT** 画像からモデルを構築し、標的となる腫瘍を含む領域と、投与線量を制約する正常組織を指定する。ここでは、皮膚直下まで進展した耳下腺がんを想定し、線量を制約する正常組織として口腔・咽頭粘膜を指定している。続いて、標的領域の深部にできるだけ高線量を投与し、正常組織ができるだけ低線量となるような照射方向を決定する。ここまでは、通常の治療計画における最初のプロセスである。このようにして構築した計算体系に対して、入射面である皮膚表面にポーラスを形成していく。まず、ポーラスの厚さを制御するための点 (制御点) を皮膚表面に複数配置する。ポーラス全体の形状は、各制御点に指定された厚さをもとに、制御点間を補間することで得られる。ポーラス形状の最適化では、各制御点でのポーラス厚をパラメータとして、標的領域と正常組織の線量の差が最大となるように、逐次計算を行う。逐次計算では、各制御点のポーラス厚を初期値から微小量変化させ、制御点毎に線量差の変化を記録する。線量差の変化をポーラス厚の微小変化量で除したものが勾配ベクトルであり、この勾配に従って各制御点のポーラス厚を更新していくことで、線量差を最大化することができる。

(2) 最適化された補償フィルターによる線量分布改善の検証

上述の方法により形状を決定した補償フィルターが、実際に線量分布をどのように改善するかを確かめるために、円筒形の水ファントム (水槽) を用いた測定実験を実施した。実験は京都大学研究用原子炉の **BNCT** 用の照射設備にて実施した。円筒形ファントムの側面から熱外中性子を入射させ、ビームの中心軸上での熱中性子強度 (フラックス) を計測した。ポーラスを使用しない場合、および **1 cm** 厚の一樣厚さの矩形ポーラスを使用した場合について実験データを取得した。(1) の方法に従って形状を決定したポーラスを用いた場合については、モンテカルロシミュレーションによる計算値を取得した。これらのデータをもとに、それぞれの場合の線量分布を比較した。

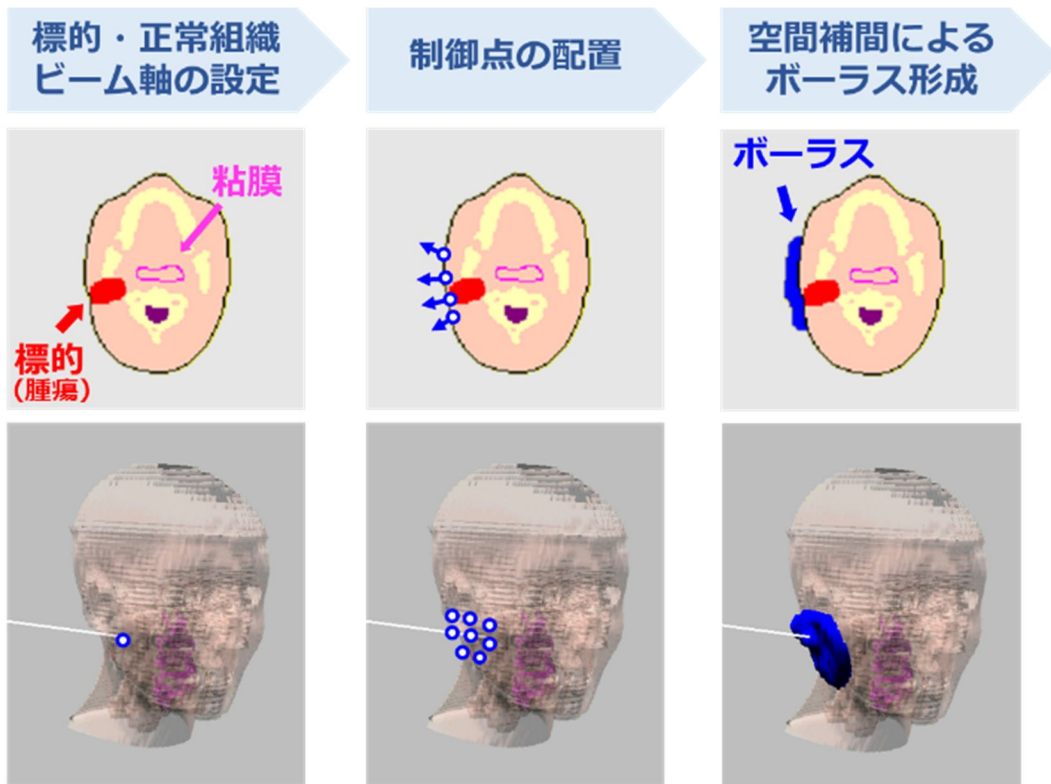


図1 頭頸部がん症例におけるボラス形成手順

4. 研究成果

一例として、図1に示した頭頸部がん症例を模擬した場合について、ボラス形状の最適化計算を実施した結果を図2に示す。逐次計算において、ボラス厚の初期値はゼロ、すなわちボラスがない状態とした。図2左には、逐次計算の繰り返し回数の増加に伴うボラス形状の推移を示している。皮膚直下に標的領域が進展している部分(図中の矢印で指した部分)において、ボラスが厚くなっていることが分かる。図2右には、逐次計算の繰り返し回数の増加に伴う標的線量の推移を示している。投与線量を制約する正常組織として粘膜を指定し、その線量を**12 Gy-Eq**とした。繰り返し回数の増加に伴いボラスが厚くなることで、標的内の最小線量が増加していき、繰り返しが**3回**に到達すると、それ以後では線量がほぼ一定となっていることが見て取れる。すなわち、この例では、約**3回**の繰り返し計算によって計算値が収束した。

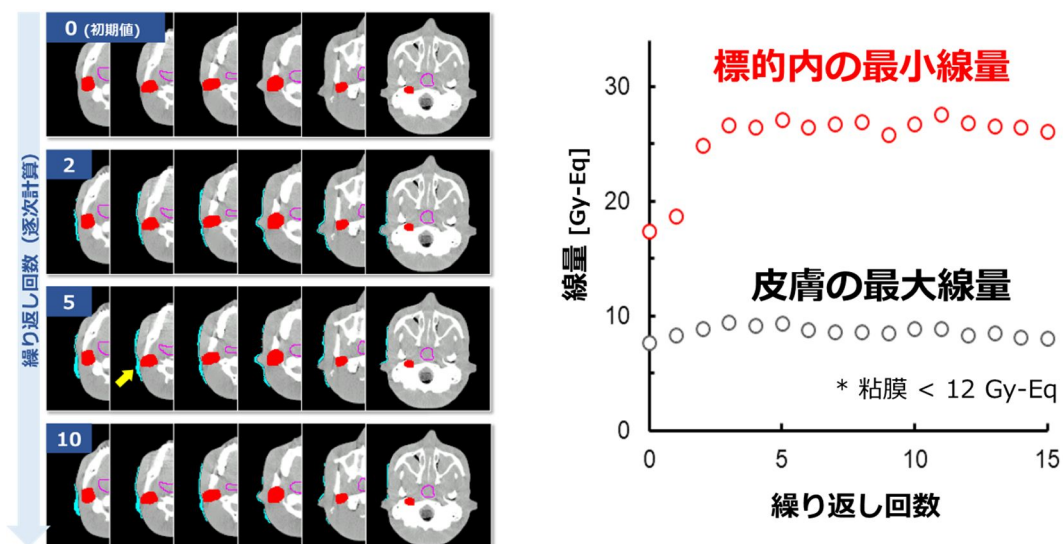


図2 最適化計算過程におけるボラス形状と投与線量の推移

ポーラス形状を最適化した場合の標的への投与線量を、ポーラスを用いない場合および均一な厚さのポーラスを用いた場合と比較した(表 1)。最適形状のポーラスを用いることで、標的内の最小線量が押し上げられていることが分かる。同時に、最大線量と最小線量の差が小さくなり、線量分布の均一性が改善している。図 2 右および表 1 には、皮膚の線量についても示している。ポーラスの使用によって表面近傍の標的線量が増加するが、必然的に皮膚の線量も増加する。ここでは正常組織として粘膜のみを考慮した最適化を行ったが、皮膚の線量も考慮に入れることで、複数の正常組織の障害を最小限に保ちながら、標的の線量を最大化することが可能である。

表 1 ポーラス最適化の有無による投与線量の比較

形状	厚さ [mm]	標的の線量 [Gy-Eq]			皮膚線量 [Gy-Eq]
		最大	平均	最小	
ポーラス無	0	44.1	35.3	17.4	2.9
厚さ均一	5	52.5	40.1	26.5	3.8
厚さ均一	10	60.4	43.0	25.8	4.3
最適形状	< 7	49.7	38.9	27.1	3.3

線量分布がどのように改善されているかを、円筒形のファントムを用いて検証した。ポーラスを用いない場合、1 cm 厚さの矩形ポーラスを用いた場合、形状を最適化したポーラスを用いた場合のファントム中心軸上の熱中性子フラックスの分布を図 3 に示す。図 3 右の実線はモンテカルロシミュレーションによる計算値、丸点は実験値を示している。ポーラスを用いることで熱中性子フラックスの分布が入射面方向にシフトし、表面近傍のフラックス強度が増加していることが分かる。一様厚さの矩形ポーラスを用いた場合では、分布が全体的に約 1cm シフトしているが、それに伴い、標的領域の深部側の線量が表面近傍よりも低下している。一方で、形状を最適化したポーラスを用いた場合では、表面側と深部側の強度が等しくなるように調整されていることが分かる。

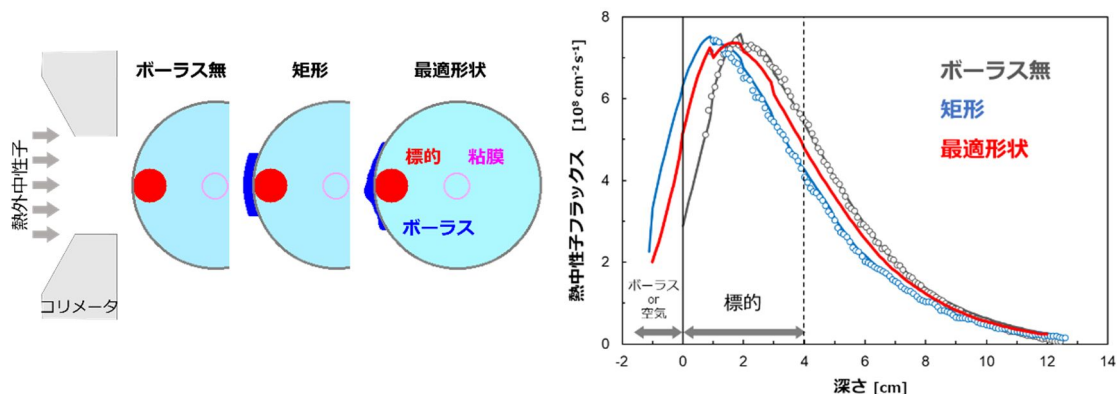


図 3 円筒形の水ファントムを用いた検証

以上のように、本研究で考案した方法によって個々の症例に応じてポーラス形状を最適化することで、正常組織の線量を最小限に抑えながら、標的への投与線量を最大化することが可能となることが示された。実際に臨床に応用することができれば、治療効果を最大限に発揮し、かつ、より安全性の高い BNCT の実現に繋がる。今後、多数の症例に対してポーラス形状最適化の有効性を確かめるとともに、最適化計算の効率化やポーラス作製の品質保証など、実臨床での利用を目指した検討を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Sasaki Akinori, Hu Naonori, Takata Takushi, Matsubayashi Nishiki, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru, Tanaka Hiroki	4. 巻 63
2. 論文標題 Intensity-modulated irradiation for superficial tumors by overlapping irradiation fields using intensity modulators in accelerator-based BNCT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 866 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrac052	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, Hu Naonori, Matsubayashi Nishiki, Takata Takushi, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru, Tanaka Hiroki	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of optimization method for uniform dose distribution on superficial tumor in an accelerator-based boron neutron capture therapy system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Radiation Research	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jrr/rrad020	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 and 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 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 Kumada Hiroaki, Takada Kenta, Sakurai Yoshinori, Suzuki Minoru, Takata Takushi, Sakurai Hideyuki, Matsumura Akira, Sakae Takeji	4. 巻 180
2. 論文標題 DEVELOPMENT OF A MULTIMODAL MONTE CARLO BASED TREATMENT PLANNING SYSTEM	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Protection Dosimetry	6. 最初と最後の頁 286 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rpd/ncx218	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12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Akinori Sasaki, Takushi Takata et al.
2. 発表標題 Study on the Improvement of Neutron Distribution by Overlapping of Irradiation Fields Using Intensity Moderators in Accelerator-based BNCT
3. 学会等名 第123回日本医学物理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sasaki Akinori, Takata Takushi, et. al.
2. 発表標題 Study on the optimization methods 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 Takata Takushi, Tanaka Hiroki, Sakurai Yoshinori, et. al.
2. 発表標題 Optimization of bolus shape for boron neutron capture therapy using epi-thermal neutron beam
3. 学会等名 59th Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group (国際学会)
4. 発表年 2021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BNCTにおけるボラス形状の最適化 - 計算グリッドサイズの検討 -
3. 学会等名 第33回高精度放射線外部照射部会学術大会
4. 発表年 2020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 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 Optimization of bolus shape for boron neutron capture therapy using epi-thermal neutron beam
3. 学会等名 第118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 Takushi Takata, Nozomi Fujimoto, Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki
2. 発表標題 Dosimetric Comparison of Total Scalp Irradiation in Boron Neutron Capture Therapy Using Thermal and Epithermal Neutron Beams
3. 学会等名 The 9th Young Researchers' BNCT Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takushi Takata, Nozomi Fujimoto, Hiroki Tanaka, Yoshinori Sakurai, Minoru Suzuki
2. 発表標題 Optimization of Whole-Scalp Irradiation Applicator for Boron Neutron Capture Therapy
3. 学会等名 8th Japan-Korea medical physics joint meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田卓志、藤本望、田中浩基、櫻井良憲、鈴木実
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法による全頭皮照射 - 熱束分布均一性の改善 -
3. 学会等名 第14回日本中性子捕捉療法学会学術大会
4. 発表年 2017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
---------------------------	-----------------------	----

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