

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 4 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22680044

研究課題名（和文）位置有感型ガス検出器を用いた加速器中性子捕捉療法用 2 次元ビームモニタの開発

研究課題名（英文）Development of two dimensional beam monitor using position sensitive gas detector for accelerator-based neutron capture therapy

研究代表者

田中 浩基（TANAKA HIROKI）

京都大学・原子炉実験所・助教

研究者番号：70391274

研究成果の概要（和文）：京都大学原子炉実験所では加速器を用いたホウ素中性子捕捉療法のための熱外中性子源を開発し、平成 21 年 3 月に世界で初めて治療可能な熱外中性子束を発生することに成功した。これまで臨床試験に用いてきた原子炉中性子源とは異なり、熱中性子・高エネルギー中性子成分が混入するため、それぞれのエネルギー領域の中性子を測定する手法の開発が急務となっている。本研究では二つの中性子エネルギー領域に感度を有する位置有感型ガス検出器を用いたリアルタイム二次元ビームモニタの開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：At Kyoto University Research Reactor Institute, accelerator based epithermal neutron source have developed for boron neutron capture therapy. The sufficient epithermal neutron intensity was successfully obtained for the first in the world. It is desired that the treatment beam should be evaluate, because the characteristics is different from the reactor based neutron source that have been used clinical studies. In this study, the real-time beam monitor using position sensitive gas detector that has the sensitivity of fast and thermal neutron was successfully developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2011 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	15,300,000	4,590,000	19,890,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：中性子捕捉療法、加速器中性子源、二次元中性子モニタ、リアルタイムモニタ、

## 1. 研究開始当初の背景

硼素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）は  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  反応で放出される  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  原子核によって、

腫瘍細胞に選択的にダメージを与える放射線治療法である。京都大学原子炉実験所では原子炉（Kyoto University Research Reactor: KUR）中性子源を用いて約 450 例の

BNCT を行い、有効性を示してきた。(症例数は世界で最も多い施設) 研究用原子炉は老朽化し、新規設置が難しいため、病院併設可能な安定した中性子源の供給が望まれている。この20年間その要求に応えるべくBNCT用加速器中性子源の開発研究が世界中で行われてきたが加速器の電流値不足、中性子発生ターゲットの健全性、ターゲットの強い放射化等の問題があるため治療可能な実機の実現には至っていなかった。我々は30MeV陽子Be(p,n)反応における、前方方向の高い中性子生成量に着目し、鉛、鉄、アルミ、フッ化カルシウムといった高エネルギー中性子減速体系を最適化し、1mAの陽子電流値の条件でこれまでKURで行われてきた治療中性子強度の2倍が得られる事を示した。

図1にモンテカルロ中性子輸送計算により得られた治療ビームの中性子スペクトルを示す。比較のためKURの臨床試験で最もよく用いられている熱外中性子ビームも示す。KURの熱外中性子ビームと異なる点は高エネルギー成分及び熱中性子成分が混在していることである。図1には正常組織における中性子エネルギーとカーマファクターの関係を示しているが、吸収線量に対する熱及び高エネルギー成分の寄与は大きいので、正確に評価する必要があることが分かる。特に皮膚線量に影響を与え、治療を行う際に治療時間を決定する重要な要素となる。(一般的にBNCTの治療では正常組織での線量を上限として治療時間を決める。)

そこで加速器BNCTにおける高速中性子と熱中性子を測定する方法の開発が望まれていた。

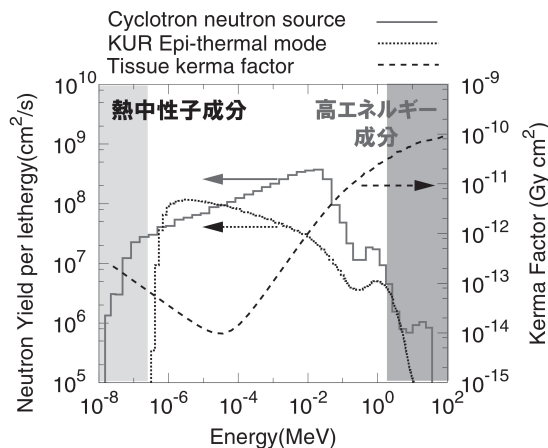


図1 中性子スペクトルとカーマファクターの関係

## 2. 研究の目的

KURではあらかじめ患者の皮膚表面に貼り付けた金箔を治療照射中に取り出し、高純度Ge半導体検出器を用いて誘導放射能を測定し、治療中の中性子束強度を決定している。

金の放射化量により得られた中性子束の実測値を基準として、治療計画で求めた中性子束の計算値を規格化し正常組織線量を導出する。金箔を取り出した後の中性子強度は誘導放射能測定時と同じであるという仮定が入るため、正常組織に対する正確な線量評価は事後となってしまふ。また、加速器BNCTではKURよりも中性子強度が2倍であるため、金の放射化法による中性子束評価では間に合わない。リアルタイムで中性子束を決定することが望まれている。また、KURと異なり、熱中性子だけでなく高エネルギー中性子も同時に評価する必要がある。

さらに、これまでの世界中におけるBNCTでの中性子束評価は一点の情報でしかなく、治療ビームの二次元での中性子分布は技術的な困難さから評価されていないのが現状である。そこで本研究では位置有感型二次元ガス検出器を用いた熱及び高エネルギー中性子の二次元入射位置分布をリアルタイムで測定する手法について開発することを目的としている。

## 3. 研究の方法

二次元中性子検出方法としては主に、シンチレータとガス検出器を用いた手法がある。シンチレータを用いた手法では光ファイバー読み出し方法と、シンチレータを光電子増倍管の光電面に直接設置する方法などがある。光ファイバー読み出しの場合は30cmといった大型化が難しいのと、中性子によるファイバーの劣化があり、ガンマ線弁別がガス検出器ほど良くない。またシンチレータを直接光電子増倍管に設置する場合でも同様に大型化が困難であり、光電子増倍管が治療ビームに照射され放射線による損傷が大きく、治療ビームの劣化も招く。一方ガス検出器では基板上にリソグラフィなどでストリップを配置するマイクロストリップ型と多数のワイヤを配置したマルチワイヤ型があり、治療ビームを透過させやすいというメリットがある。読み出し方式では電荷分割型方式と個々の信号ラインを個別に読み出す方法がある。電荷分割方式では読み出し回路系が簡略されるメリットがあるが、計数率が劣る。よって本研究では治療ビームの劣化を招きにくく、放射線損傷にも強く、ガンマ線弁別能に優れ、計数率特性のよい、位置有感型ガス検出器を用いた個別読み出し方式を採用した。

本研究において構築したシステムは二次元位置検出器ヘッド、多チャンネル前置増幅器、多チャンネルディスクリミネータ、二次元画像再構成回路、二次元表示システムから構成される(図2)。二次元位置検出器ヘッドは熱及び高エネルギー中性子コンバータ、アノード面、XY方向情報取得読み出し平面か

ら構成される（それぞれ読み出しのピッチは2mm：治療計画で必要となる位置分解能は5mm程度）。中性子はドリフトプレート兼中性子コンバータに入射し、核反応を起こした後に、荷電粒子を生成する。生成した荷電粒子はガス中を電離しながら移動し電離電子を生成する。電離電子はアノード平面に向かってドリフトし、ストリップ及びワイヤ近傍でガス増幅を起こす。XY情報取得読み出し平面では誘導電荷が生成され、前置増幅器で増幅され、電気ノイズと分離しデジタル信号に変換される。ドリフトプレートで生成した荷電粒子はガス中で数mmの飛程を持つため数チャンネルのストリップ及びワイヤに渡って信号を生成する。二次元画像再構成回路（重心演算回路）では中性子入射位置を決めるために荷電粒子の軌跡の両端を検出する。荷電粒子の軌跡の両端の情報は二次元表示システムへ送られ中性子入射位置情報として表示される。

一方、アノード読み出し平面の情報は荷電粒子のエネルギー情報を含んでおり、波高弁別によりガンマ線との弁別を可能にする。アノードの電荷信号は前置増幅器で増幅され、整形増幅器により波形整形・増幅され、アナログデジタルコンバータで波高分布を取得する。さらにドリフトプレート近傍で生成された電離電子による電荷情報と、アノード読み出し面で生成される電荷情報の時間差は電子のドリフト時間に依存しており、どの位置で荷電粒子が生成したかを弁別することができる。この情報とXY情報取得読み出し面との二次元情報を再構成することにより、三次元位置を導出することが可能となり、バックグラウンドイベントとの弁別能力を向上可能となる。

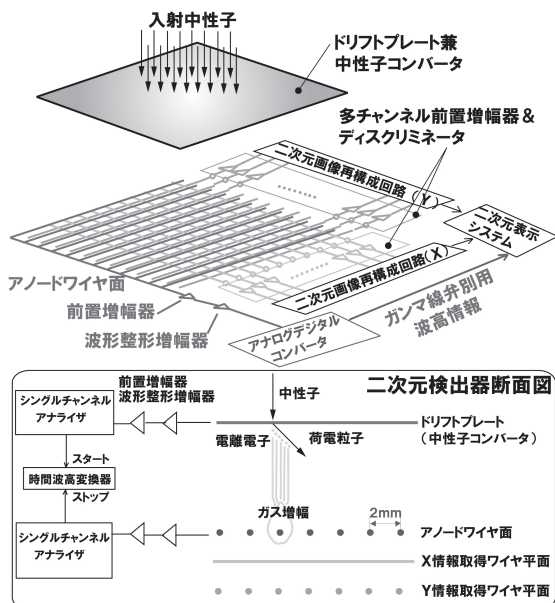


図2 検出システム概略図

熱中性子と高エネルギー中性子を検出する方法を以下に示す。検出システム断面を図3に示す。XY情報取得読み出し平面を挟んで2つのアノード読み出し面と、熱中性子及び高エネルギー中性子コンバータを塗布したドリフトプレートを設置する。XY情報取得読み出し面は共通して使用可能であるため電子回路のチャンネル数を減らすことができる。アノード面でのイベントは二次元分布のイベントとコインシデンスを取得することにより高エネルギー側または熱中性子側で起きたイベントを区別することができる。高エネルギー中性子コンバータはしきい反応を有するアルミニウム  $^{27}\text{Al}(n,\alpha)^{24}\text{Na}$ ：しきいエネルギー7.2MeV、 $^{27}\text{Al}(n,p)^{27}\text{Mg}$ ：しきいエネルギー4.4MeVとした。加速器中性子源での減速体系でも用いられている物質であるので治療ビームに影響を及ぼさない。熱中性子コンバータは $^{10}\text{B}$ の蒸着とした。熱中性子と反応を起こした後に荷電粒子は等方的に放出されるので、中性子が入射してきた方向に対しても放出するので検出可能である。図4に構築したシステムの外観写真を示す。

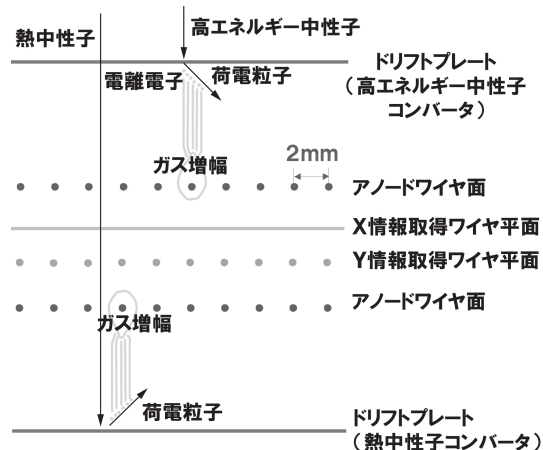


図3 熱及び高速中性子検出方法



図4 検出システム外観写真

検出システムの特長試験として中性子源を用いてゲイン特性試験及び波高分布、及び中性子の二次元分布測定を実施した。また、既存の $^3\text{He}$  中性子検出器を用いて、熱中性子の検出効率の導出を行った。

#### 4. 研究成果

図5に中性子照射実験を行った際のアノード平面で得られた波高分布の一例を示す。 $^{10}\text{B}$  コンバータと熱中性子の反応で放出される $^7\text{Li}$  原子核と $\alpha$ 粒子のエネルギーに相当するピークが60、100チャンネル付近に得られた。使用したガスがP-10ガス（アルゴン90%、メタン10%の混合ガス）であるため、ガンマ線に多少感じてしまっている事が分かる。ガスをヘリウムガスに $\text{CF}_4$ などのストップングガスを混在させたガスを使用することで改善できると考えている。ガスゲインを求めめるため、印加電圧を変化させ、その時の波高分布の $\alpha$ 粒子のピーク値をプロットした図を図6に示す。

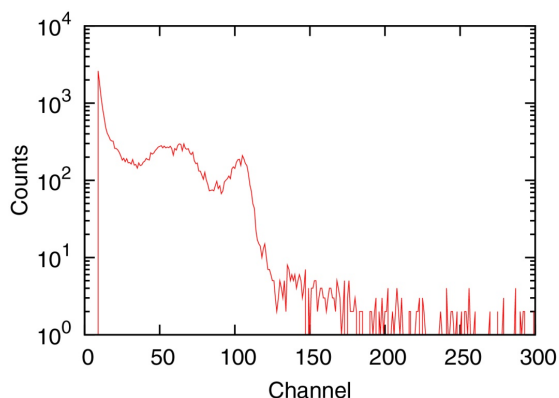


図5  $^{10}\text{B}$  コンバータと熱中性子の反応によって放出される $^7\text{Li}$  原子核と $\alpha$ 粒子の波高分布

印加電圧を1000V以上に設定した条件で、X,Y平面からの信号が得られることが分かった。

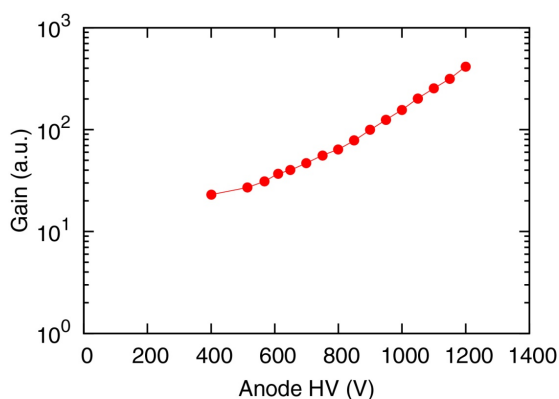


図6 ガスゲインと印加電圧の関係

図7に熱中性子と $^{10}\text{B}$  コンバータの反応で放出された $\alpha$ 粒子と $^7\text{Li}$  原子核によって誘起した信号の重心演算した位置情報を示す。この位置信号は熱中性子が入射した位置と、 $\alpha$ 粒子と $^7\text{Li}$  原子核の軌跡の半分の位置の間にずれが生じていることを示す。すなわち位置分解能として評価される。P-10ガス、1atmの条件では $\alpha$ 粒子と $^7\text{Li}$  原子核の飛程は8.8mm、4.6mmなので、その半分で最大である4.4mmが位置分解能となる。現在BNCTの治療計画ではボクセルサイズが $1\text{cm}^3$ であるため、現状は十分な性能の位置分解能を得られている。

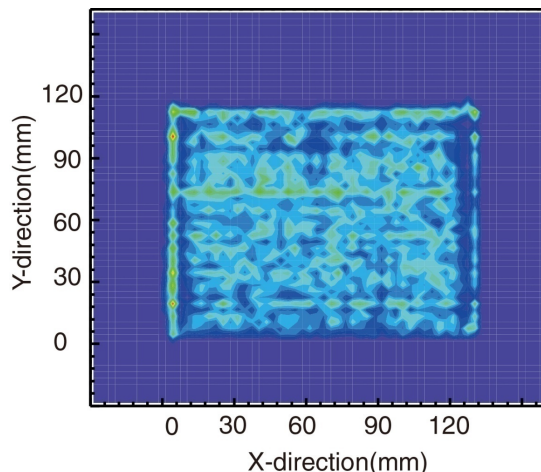


図7 熱中性子の入射位置分布（位置分解能5mm）

図8に波高分布で高速中性子のイベントのみを選択した場合の像を示す。この場合高速中性子は直径5cmにコリメートさせて入射した。ほぼコリメータの大きさ通りのイメージが得られているが、低チャンネル側にテールを引いている画像になっている。これは波高分布では弁別しきれなかったガンマ線のイベントと、中性子入射によって生成される $\alpha$ 粒子及び陽子のイベントがコインシデンスしてしまったためであると考えられる。ガンマ線による軌跡は $\alpha$ 粒子及び陽子の飛程よりも長い場合、重心演算時に $\alpha$ 粒子及び陽子よりも飛程が長いイベントは除去するような工夫が必要であることが分かった。

以上のように混入する高速中性子及び熱中性子の二次元分布の取得に成功した。高速中性子イメージはアルミニウムのしきい反応を利用して、反応によって生成される荷電粒子から取得することができた。熱中性子イメージは最適化したホウ素中性子コンバータによって放出される荷電粒子から取得することが出来た。熱中性子と高速中性子の弁別は波高分布によって実施したが、高速中性子による波高分布が熱中性子による波高分布に重なるイベントと、ガンマ線

によるコインシデンスがあるため、弁別能を向上させる工夫が必要であることが分かった。また、実際の照射場においては、コリメータ外における中性子による多チャンネル前置増幅器への放射線損傷に対する考慮が必要であることが分かったが、遮蔽を施すことで放射線損傷を減少できる見込みを得た。本特性試験によって、サイクロトロン加速器中性子源の実機への適応は可能であるとの知見を得る事ができた。

現状 BNCT での臨床で使われているコリメータサイズは 120mm であるため、現状のシステムでも十分に対応可能である。しかしながら、悪性中皮腫などの症例ではコリメータサイズが 200mm 程度になるため、さらに有感面積が広い検出器が必要であるが、本システム多チャンネル前置増幅器は増設可能であるため、システムの拡張は容易であると考えている。今後は積極的に臨床に応用していくと共に、中性子ビームの品質保証、品質管理に適応していきたいと考えている。

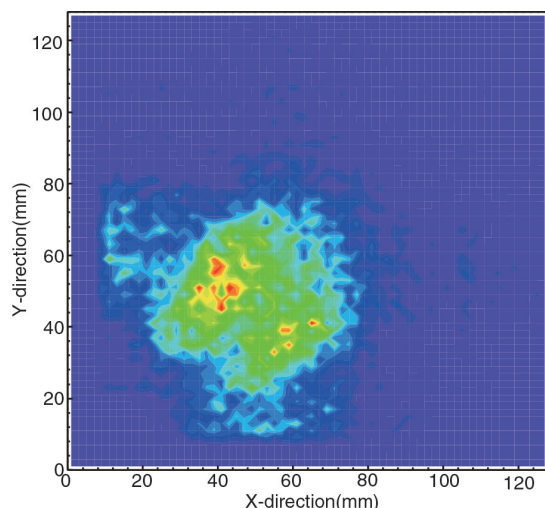


図8 高速中性子を直径 50 mm にコリメートして入射した際のイメージ

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

① Radiosensitivity of pimonidazole-unlabelled intratumour quiescent cell population to  $\gamma$ -rays, accelerated carbon ion beams and boron neutron capture reaction, S.-I. Masunaga, Y. Sakurai, H. Tanaka, et al., *British Journal of Radiology*, 86(1021), 2013, 20120302  
DOI: 10.1259/bjr.20120302

② Reirradiation for locally recurrent lung cancer in the chest wall with boron neutron

capture therapy (BNCT): A case report, M. Suzuki, O. Suzuki, Y. Sakurai, H. Tanaka, et al., *International Cancer Conference Journal*, 2012(1), 2012, 235-238  
DOI 10.1007/s13691-012-0048-8

③ Evaluating the Usefulness of a Novel  $^{10}\text{B}$ -Carrier Conjugated With Cyclic RGD Peptide in Boron Neutron Capture Therapy, S.-I. Masunaga, S. Kimura, T. Harada, K. Okuda, Y. Sakurai, H. Tanaka, et al. *World J Oncol*, 3(3), 2012, 103-112  
DOI: 10.4021/wjon477w

④ Effects of employing a  $^{10}\text{B}$ -carrier and manipulating intratumour hypoxia on local tumour response and lung metastatic potential in boron neutron capture therapy, S.-I. Masunaga, Y. Sakurai, H. Tanaka, et al., *British Journal of Radiology*, 85(1011), 2012, 249-258  
DOI: 10.1259/bjr/20974899

⑤ Experimental Verification of Beam Characteristics for Cyclotron-based Epithelial Neutron Source (C-BENS), H. Tanaka, et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 2011, 1642-1645  
DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.020

⑥ The optimization study of Bonner sphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT, H. Ueda, H. Tanaka, et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 2011, 1657-1659  
DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.01.034

⑦ A phantom experiment for the evaluation of whole body exposure during BNCT using cyclotron-based epithelial neutron source (C-BENS), T. Tsukamoto, H. Tanaka, et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 2011, 1830-1833  
DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.013,

⑧ Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithelial Neutron Source (C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room, M. Imoto, H. Tanaka, et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 2011, 1646-1648  
DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.018,

⑨ Study on optimization of multi ionization-chamber system for BNCT, T. Fujii, H. Tanaka, et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 69(12), 2011, 1862-1865

[学会発表] (計 11 件)

①H. Tanaka et al., Evaluation of thermal neutron irradiation field using cyclotron based neutron source for alpha autoradiography, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012/9/9~2012/9/14,つくば

② H. Tanaka et al., Study on dose evaluation at irradiation room using cyclotron based epithermal neutron source for boron neutron capture therapy, 12th International Conference on Radiation Shielding, 2012/9/2~2012/9/7,奈良

③田中浩基 他、中性子捕捉療法のためのマルチワイヤ検出器を用いた二次元中性子検出器の開発、日本原子力学会 2012 年秋の年会、2012/9/19~2012/9/21、広島、

④H. Tanaka et al., Development of two dimensional thermal neutron flux monitor using multi-wire proportional counter for boron neutron capture therapy, 2012 Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference, 2012/10/29~2012/11/3, Anaheim, USA

⑤田中浩基 他、京都大学原子炉実験所における BNCT 用サイクロトロンを用いた熱外中性子源の概要、日本原子力学会 2011 年秋の年会、2011/9/21、北九州

⑥ H. Tanaka et al., Development of thermal neutron flux monitor using small scintillator array coupled with quartz fibers for Boron Neutron Capture Therapy, 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2011/10/23~10/29, Valencia, Spain

⑦田中浩基 他 BNCT のための石英ファイバーを用いた熱中性子モニタアレイによる二次元検出器の開発、2012 年春季第 59 回応用物理学関係連合講演会、2012/3/16、早稲田

⑧田中浩基 他、石英ファイバーとシンチレータを用いた中性子捕捉療法用中性子モニタの開発、原子力学会 2010 年秋の大会、2010/9/15/~9/17、北海道

⑨田中浩基 他、サイクロトロンベース熱外

中性子源のマイクロドシメトリを用いた線質評価、第 7 回日本中性子捕捉療法学会、2010/8/5~8/6、学習院大

⑩H. Tanaka et. al., Beam property of intense epithermal neutron source based on Be(p,n) reaction using cyclotron accelerator for boron neutron capture therapy、第49回粒子線治療世界会議、前橋

⑪ H. Tanaka et. al. Development of a Neutron Flux Monitor Using a Small Scintillator Coupled with Quartz Fiber for a Cyclotron-Based Boron Neutron Capture Therapy, 2011 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 2010/10/31 ~ 11/6, Knoxville, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]  
○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
田中浩基 (TANAKA HIROKI)  
京都大学・原子炉実験所・助教  
研究者番号：70391274

(2) 研究分担者  
なし  
(3) 連携研究者  
なし