

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05378

研究課題名（和文）ホウ素中性子捕捉療法のための電子線形加速器に基づく中性子源の基礎検討

研究課題名（英文）Numerical and experimental examinations for electron-linear-accelerator-driven neutron source for boron neutron capture therapy

研究代表者

平賀 富士夫 (hiraga, fujio)

北海道大学・工学研究院・助教

研究者番号：00228777

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：33-MeVの電子の15-kWのビームを生成するLINACにより駆動されるタングステンの中性子源を用いる小型のビーム成形装置（BSA）を設計し試作した。新規ホウ素薬剤の利用によりもたらされる腫瘍組織と正常組織の65ppmと0.65ppmの10B濃度を仮定し、BSAのビームを照射されるファントム内のRBE線量率をシミュレーションにより計算した。正常組織の線量の最大を10Gyに制限する場合、ファントム内の治療効果の生じる深さ（AD）は8.7-cm、BSAのビームの照射時間（IT）は2361秒と評価された。北大電子LINACの電子ビームを用いた中性子測定実験により、この評価結果の妥当性が検証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

33-MeVの電子の15-kWのビームを生成するLINACは加速におけるビームロスが少なく、エネルギー効率が高い。そのため、高周波発生装置や電源装置を含めて加速器の建設や運転に関わるコストが低くなると考えられ、医療施設に導入するうえで大きな利点になると考えられる。本研究により、33-MeVの電子の15kWのビームにより駆動されるビーム成形装置を用い、新規ホウ素薬剤を利用する場合、ビームは許容できる照射時間のうちに大脳を中心付近に位置する腫瘍に治療効果のある線量を処方できることが分かった。加速器に基づくホウ素中性子捕捉療法の利用を促進するための、新たな有効な手段を示すことができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We examined the feasibility of an electron LINAC based beam shaping assembly (BSA) with a tungsten target. Computer simulations were carried out for the design and construction of a BSA that is driven by a 15-kW beam of 33-MeV electrons. We calculated the tumor and normal-tissue RBE dose rate in a phantom exposed to the beam of the BSA, when the 10B density in tumor and normal-tissue was 65 and 0.65 ppm, respectively. With a limit on the peak normal-tissue RBE dose of 10 Gy-eq, the advantage depth (AD) and the irradiation time of a beam (IT) were estimated at 8.7-cm and 2361 s, respectively. The neutron measurement experiment was carried out to demonstrate the performance of the beam of the BSA. The experimental results suggested that computer simulations provided a good estimate of the AD and IT values for the phantom that is irradiated by the beam of the BSA.

研究分野：原子力学

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 加速器中性子源 電子線形加速器 光中性子 ビーム成形装置 腫瘍組織と正常組織のRBE線量率 中性子ビームの照射時間

### 1. 研究開始当初の背景

国内外で小型の陽子加速器中性子源に基づく BNCT 用のビーム成形装置の開発が進められており、その一部の利用が開始されたところである。30MeV の陽子サイクロトロン加速器を用いる  $\text{Be}(p,n)$  反応に基づくビーム成形装置は、30kW のビームパワーの陽子の照射に耐える中性子生成ターゲットを成立させることに成功している。しかし、高エネルギー中性子による  $(n,p)$  や  $(n,\alpha)$  などの高次の核反応が生じるため、ターゲットやビーム成形装置の高い残留放射能や多量の放射性廃棄物の生成が懸念される。また、2.5MeV の陽子線形加速器を用いる  $\text{Li}(p,n)$  反応に基づくビーム成形装置は、生成中性子のエネルギーが高々 1MeV と低いために、熱外中性子ビームに含まれる高速中性子の成分を減らすためのフィルターや減速材を小型化できるというメリットを有する。しかし、30kW のビームパワーの陽子の長時間の照射に耐える中性子生成ターゲットを実用化するためには、多くの技術開発が必要になる。

一方、30MeV を超えるエネルギーを持つ電子のビームをタングステンのターゲットに照射することにより光中性子を効率的に生成できるので、30MeV の電子の 15kW のビームを生成する電子線形加速器 (LINAC) により駆動されるタングステンのターゲットを BNCT のための中性子源として利用することが期待できる<sup>①</sup>。タングステンは高い融点を持つので、タングステンのターゲットは 15kW の電子ビームの長時間の照射に耐えらる。と考えられる。

予備的な評価により、電子の 15kW のビームにより駆動されるビーム成形装置のビームの線質は、陽子の 30kW のビームにより駆動されるビーム成形装置のビームの線質に及ばないことが分かった。しかし、15kW の電子 LINAC は 30kW の陽子加速器に比べて加速におけるビームロスが少なく、エネルギー効率が非常に高い。そのため、高周波発生装置とその電源装置を含めて加速器の建設や運転に関わるコストが低く、医療施設に導入するうえで大きな利点になると考えられる。

### 2. 研究の目的

LINAC により駆動されるタングステンのターゲットを有するビーム成形装置の実現可能性を検証することを目的とした。

(1) 33MeV の電子の 15kW (0.455mA) のビームにより駆動されるビーム成形装置の設計と試作のためにモンテカルロシミュレーション計算を実施した。

(2) ビーム成形装置のビームの性能を検証するための中性子測定実験を実施した。

### 3. 研究の方法

(1) 放射線障害防止法を遵守して測定実験を実施するために、北大 LINAC 施設の光中性子源のための遮蔽体 (118×118×130cm) の内部に隙間なく設置できるビーム成形装置 (50×50×79cm、図 1) を設計した。

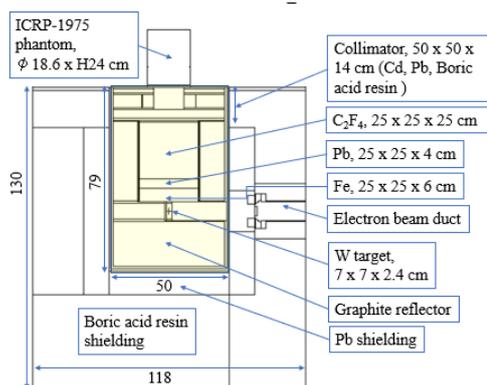


図 1 光中性子源のための遮蔽体 (118×118×130cm) とビーム成形装置 (50×50×79cm)

光中性子源のための遮蔽体は 11cm の壁の厚さを有する鉛の箱とその外側に配置されたホウ酸レジンのスラブにより構成される。ビーム成形装置はタングステンのターゲット、鉄の中性子フィルター、鉛の中性子フィルター、テフロン (C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>) の中性子減速材、中性子コリメータ (カドミウムの熱中性子フィルター、鉛の光子フィルター、ホウ酸レジンの中性子遮蔽体、最上部の鉛の光子フィルター) により構成される。中性子コリメータは 13×13×8.5cm の孔を有し、その孔を通過した中性子がファントムに照射される。ビーム成形装置の設計計算の際は照射位置に直径 18.6cm 高さ 24cm の ICRP-1975 組成を有するファントムを設置し、ファントム内の RBE 線量を計算した。一方、中性子測定実験の際は照射位置に 17.6×17.6×22.6cm の水ファントムを設置した。また、迷走中性子の水ファントムへの入射を低減させるために、水ファントムの周囲にホウ酸レジン中性子遮蔽体を設置した。

モンテカルロシミュレーションによりファントム内のホウ素線量率、中性子線量率、光子線量

率を計算し、次の式によりファントム内の RBE 線量率を計算した。

$$\begin{aligned} \text{腫瘍組織の RBE 線量率 } [\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]: \dot{D}_T &= T[\text{ppm}] \times CF_T \times \dot{D}_B + RBE_n \times \dot{D}_n + RBE_\gamma \times \dot{D}_\gamma \\ \text{正常組織の RBE 線量率 } [\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]: \dot{D}_N &= N[\text{ppm}] \times CF_N \times \dot{D}_B + RBE_n \times \dot{D}_n + RBE_\gamma \times \dot{D}_\gamma \end{aligned}$$

ここで、

$T[\text{ppm}]$  or  $N[\text{ppm}]$ :腫瘍組織と正常組織の  $^{10}\text{B}$  濃度、

$\dot{D}_B [\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1} \cdot ^{10}\text{B} [\text{ppm}]^{-1}]$ :  $^{10}\text{B}$  濃度当たりのホウ素線量率、

$\dot{D}_n [\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]$ : 中性子線量率、 $\dot{D}_\gamma [\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]$ : 光子線量率、

$CF_T = 3.8, CF_N = 1.3, RBE_n = 3.2, RBE_\gamma = 1.0$ 。

ホウ素薬剤としてボロンフェニルアラニン (BPA) を用いる場合、 $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 18[\text{ppm}]$  を仮定した。また、比較のために新規薬剤を用いる場合についても調べた。その場合には  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 0.65[\text{ppm}]$  を仮定した。

正常組織の許容線量として  $10\text{Gy-eq}$  を仮定し、 $10\text{Gy-eq}$  と正常組織の RBE 線量率  $[\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]$  の最大値の比により、中性子ビームの照射時間 ( $IT[\text{s}]$ ) を計算した。腫瘍組織の RBE 線量率  $[\text{Gy} \cdot \text{s}^{-1}]$  に中性子ビームの照射時間 ( $IT[\text{s}]$ ) を掛けて、腫瘍組織の RBE 線量  $[\text{Gy-eq}]$  を計算した。ビームの性能の指標として、ファントムの軸上において腫瘍組織の RBE 線量が  $30 [\text{Gy-eq}]$  になる深さ (AD30 [cm]) と腫瘍組織の RBE 線量が  $10 [\text{Gy-eq}]$  になる深さ (AD [cm]) を計算した (図 2)。

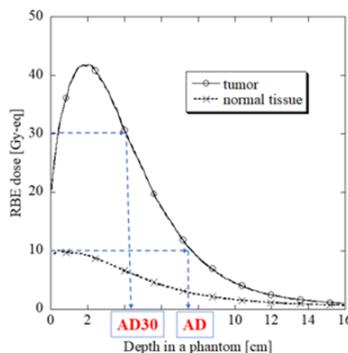


図 2 ビームの性能の指標の AD30 [cm] と AD [cm] の定義

(2) 中性子測定実験は北大 LINAC の  $33\text{MeV}$  の電子の  $0.3\text{kW}$  ( $0.009\text{mA}$ ) のビームを用いて実施された。照射位置の水ファントム内の軸上に厚さ  $50\mu\text{m}$  の 9 枚の金箔試料 (図 3) を  $1\text{cm}$  の間隔を空けて設置し、ビーム成形装置のビームを 5 時間だけ照射した。金箔試料に誘導された  $^{198}\text{Au}$  から放出される  $412\text{keV}$  の  $\gamma$  線を NaI(Tl)シンチレーション検出器 (GAMMA-RAD5, AMTEC 社製) を用いて測定し、入射電子のビームパワー当たりの誘導放射能  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$  を得た。次の式を用いて、入射電子のビームパワー当たりの  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$  を計算した。

$$D_\infty = \frac{100\lambda T_c C_{av} (1 + \alpha)}{\epsilon \{1 - \exp(-\lambda T_i)\} \exp(-\lambda T_w) \{1 - \exp(-\lambda T_c)\}}$$

ここで、

$D_\infty$ : 入射電子のビームパワー当たりの  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$ 、

$\lambda$ :  $^{198}\text{Au}$  の壊変定数 ( $2.97 \times 10^{-6} [\text{s}^{-1}]$ )、 $T_c$ :  $\gamma$  線の測定時間 [s]、

$C_{av}$ : 入射電子のビームパワー当たりの誘導放射能  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$ 、

$\alpha$ :  $^{198}\text{Au}$  の内部転換係数 (0.041)、 $\epsilon$ : NaI(Tl)シンチレーション検出器の  $412\text{keV}$  の  $\gamma$  線にたいする検出効率 (3.63%)、 $T_i$ : ビームの照射時間 [s]、 $T_w$ : ビームの照射終了から  $\gamma$  線の測定開始までの待ち時間 [s]。

比較のために、入射電子のビームパワー当たりの  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$  をモンテカルロシミュレーションにより計算した。



図 3  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率  $[\text{cm}^{-3} \text{s}^{-1} \text{kW}^{-1}]$  の測定のための金箔試料

#### 4. 研究成果

(1) 表 1 はホウ素薬剤として BPA を用いた  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 18[\text{ppm}]$  の場合の、ファントム内の RBE 線量の AD [cm] と AD30 [cm] ならびに ビームの照射時間 ( $IT[\text{s}]$ ) の、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの厚さ [cm] への依存性をまとめたものである。ここで、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの面積は  $25 \times 25\text{cm}$  であり、それらの厚さの合計は  $35 [\text{cm}]$  である。AD30 [cm] はテフロン減速材の厚さが  $25\text{cm}$  の場合にピークを有する。また、テフ

ロン減速材の厚さが 25cm の場合、AD30 [cm]は鉛フィルター・鉄フィルターの厚さ [cm]に左右されないことが分かった。そこで、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの厚さとして 25、4、6 cm を採用した。

表 1 RBE 線量の AD [cm]と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 ( $IT$  [s]) の、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの厚さ [cm]への依存性

Thicknesses of $C_2F_4$ , Pb, Fe [cm]	AD [cm]	AD30 [cm]	$IT$ [s] @ 15kW electron beam
23, 4, 8	7.60	4.05	1775.7
25, 2, 8	7.68	4.14	1832.7
<b>25, 4, 6</b>	<b>7.68</b>	<b>4.15</b>	<b>1871.3</b>
25, 8, 2	7.68	4.15	1841.7
27, 4, 4	7.68	4.06	1828.3
29, 4, 2	7.60	3.90	1765.3

表 2 はホウ素薬剤として BPA を用いた  $T = 65$ [ppm] と  $N = 18$ [ppm] の場合の、ファントム内の RBE 線量の AD [cm]と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 ( $IT$  [s]) の、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの面積 [ $cm^2$ ]への依存性をまとめたものである。AD [cm] と AD30 [cm]は減速材とフィルターの面積の増加につれて大きくなる。ビーム成形装置の試作のための資金の制限から、 $25 \times 25$  cm の面積の減速材とフィルターを採用した。

表 2 RBE 線量の AD [cm]と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 ( $IT$  [s]) の、テフロン減速材・鉛フィルター・鉄フィルターの面積 [ $cm^2$ ]への依存性

Area of $C_2F_4$ , Pb, Fe [ $cm^2$ ]	AD [cm]	AD30 [cm]	$IT$ [s] @ 15kW electron beam
22 x 22	7.44	3.85	1733.7
23 x 23	7.60	4.01	1812.3
24 x 24	7.60	4.05	1822.3
<b>25 x 25</b>	<b>7.68</b>	<b>4.15</b>	<b>1871.3</b>
26 x 26	7.76	4.23	1875.7
27 x 27	7.76	4.31	1886.3
28 x 28	7.84	4.43	1944.0

表 3 はホウ素薬剤として BPA を用いた  $T = 65$ [ppm] と  $N = 18$ [ppm] の場合の、ファントム内の RBE 線量の AD [cm]と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 ( $IT$  [s]) の、タングステンのターゲットの厚さ [cm]への依存性をまとめたものである。ここで、タングステンのターゲットに照射される電子ビームの広がり (直径が約 5cm) を考慮して、タングステンのターゲットの面積は  $7 \times 7$  cm が選ばれた。AD [cm] と AD30 [cm]はタングステンのターゲットの厚さの増加につれて大きくなる。ビーム成形装置の試作のための資金の制限から、2.4cm の厚さのタングステンのターゲットを採用した。

表 3 RBE 線量の AD [cm]と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 ( $IT$  [s]) の、タングステンのターゲットの厚さ [cm]への依存性

Thickness of W target [cm]	AD [cm]	AD30 [cm]	$IT$ [s] @ 15kW electron beam
0.6	7.28	3.37	2135.0
1.2	7.60	3.98	2011.0
<b>2.4</b>	<b>7.68</b>	<b>4.15</b>	<b>1871.3</b>
3.2	7.76	4.27	1873.7

表 4 はビーム成形装置の治療場所の中性子ビームの線質をまとめたものである。BNCT のためのビームの線質に関わる IAEA の推奨値<sup>②</sup>に比べて、熱外中性子束の強度は約半分であり、熱外

中性子束当たりの高速中性子と光子の線量率の値はかなり大きい。表 5 の中性子ビームの線質はチェコ共和国の研究炉ベースの BNCT のためのビームの線質<sup>③</sup>に近い。

表 4 ビーム成形装置の治療場所の中性子ビームの線質

Epithermal neutron flux	Fast neutron contamination	Photon contamination
$4.37 \times 10^8 \text{ [cm}^{-2} \text{ s}^{-1}\text{]}$	$16.7 \times 10^{-13} \text{ [Gy} \cdot \text{cm}^2\text{]}$	$13.7 \times 10^{-13} \text{ [Gy} \cdot \text{cm}^2\text{]}$

表 5 はホウ素薬剤として BPA を用いた  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 18[\text{ppm}]$  の場合ならびに新規薬剤を用いた  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 0.65[\text{ppm}]$  の場合における、ファントム内の RBE 線量の AD [cm] と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 (IT [s]) をまとめたものである。新規薬剤を用いる場合、AD の値は 8cm を超えており、照射時間は 2361 秒である。このことから、臨床試験において許容できる照射時間以内で、大脳を中心付近に位置する腫瘍に治療効果のある線量を処方できる見込みである。一方、BPA を用いる場合、AD の値は 1cm だけ短く、照射時間は 490 秒だけ短くなる。このことから、浅部に位置する頭頸部腫瘍や皮膚がんや、愛玩動物の腫瘍などに治療効果のある線量を処方できる見込みである。この研究の成果は、日本原子力学会 2022 年秋の大会、2022 年 9 月 7-9 日 1M02 において口頭発表された。

表 5  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 18[\text{ppm}]$  の場合ならびに  $T = 65[\text{ppm}]$  と  $N = 0.65[\text{ppm}]$  の場合における、ファントム内の RBE 線量の AD [cm] と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 (IT [s])

$^{10}\text{B}$ density [ppm]	AD [cm]	AD30 [cm]	IT [s]
$T = 65, N = 0.65$	8.72	5.39	2360.7
$T = 65, N = 18$	7.68	4.15	1871.3

(2) 図 4 は入射電子のビームパワー当たりの  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率 $[\text{cm}^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ kW}^{-1}]$ の水ファントム内の軸方向の分布の測定結果とモンテカルロシミュレーションの結果を示している。測定結果とシミュレーションの結果は幾分のずれが生じているが、不一致は 10% を超えていない。このことから、モンテカルロシミュレーションは 33MeV の電子を照射されるタングステンターゲットにおける制動放射 X 線の収率と光中性子の収率の妥当な見積を与えることが分かった。また、モンテカルロシミュレーションはファントム内の RBE 線量の AD [cm] と AD30 [cm]ならびに ビームの照射時間 (IT [s]) の妥当な見積を与えると推察される。この研究の成果は、20<sup>th</sup> International Congress on Neutron Capture Therapy, September 3- September 9, 2023 において発表される予定である。

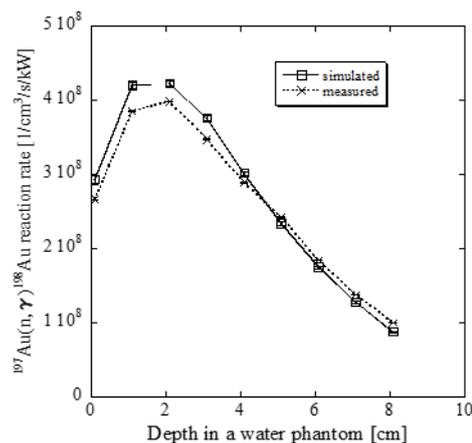


図 4 入射電子のビームパワー当たりの  $^{197}\text{Au}(n, \gamma)^{198}\text{Au}$  反応率 $[\text{cm}^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ kW}^{-1}]$ の水ファントム内の軸方向の分布

<引用文献>

- ① F. Hiraga, 2020. Appl. Radiat. Isot., 162, 109203.
- ② IAEA, 2001. Current Status of Neutron Capture Therapy. IAEA TECDOC-1223, International Atomic Energy Agency, Vienna. [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te\\_1223\\_prn.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1223_prn.pdf).
- ③ Sauerwein W.A.G., Moss R.L. (Eds.) Requirements for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) at a Nuclear Research Reactor, EUR 23830, European Commission Joint Research Centre Institute for Energy, Petten, The Netherlands, Chap. 6.13, p 34. <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/f4179a3b-ae37-46f8-9820-f0857d85c5fa/language-en> (accessed 16 June 2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Prateepkaew JAKKRIT・平賀 富士夫
2. 発表標題 電子LINAC駆動のBNCT用のビーム成形装置の最適設計のためのファントム内のRBE線量のモンテカルロシミュレーション
3. 学会等名 日本原子力学会秋の大会 (2022. 9. 7, 1M02)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Prateepkaew JAKKRIT・平賀富士夫・大沼正人・佐藤孝一・長倉宏樹
2. 発表標題 北大LINACの電子エネルギーに依存する中性子ビームの相対強度の測定
3. 学会等名 日本中性子科学会 第21回年会 (2021.12. 2, p2-29)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Prateepkaew JAKKRIT・平賀 富士夫
2. 発表標題 電子LINAC駆動のBNCT用のビーム成形装置の最適設計のためのファントム内のRBE線量のモンテカルロシミュレーション
3. 学会等名 日本原子力学会 北海道支部 第39回研究発表会 (2022. 2. 22, No.12)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 妹島 誠彦、平賀 富士夫
2. 発表標題 ホウ素中性子捕捉療法のための電子加速器中性子源と陽子加速器中性子源のコンポーネントと放射線特性の比較
3. 学会等名 日本原子力学会秋の大会 (2020. 9. 17, 2L12)
4. 発表年 2020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
---------	---------