

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24年6月4日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2009～2011

課題番号：21659290

研究課題名（和文）高機能落射型蛍光顕微鏡とガラス線量計を用いた線質弁別線量評価に関する研究

研究課題名（英文）Study on the dose evaluation with radiation quality discrimination using glass dosimeter and advanced incident-light fluorescence microscope.

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）：本研究の目的は中性子捕捉療法の照射場において、中性子及びガンマ線の線量を弁別して測定する手法を開発するものである。ガラス線量計に中性子遮蔽及び中性子コンバータを組み合わせることで、それぞれの線質を弁別して測定することに成功した。また、蛍光顕微鏡を用いる事により、二次元で線量分布を取得できることを確認することができた。実際に加速器中性子源の照射場において、人体を模擬した水ファントムを用いて照射試験を実施したところ、従来の手法と同等の結果を得る事ができた。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop the method of measuring neutron and gamma-ray dose separately. We successfully measure the neutron and gamma-ray dose separately using a neutron shield and a converter with the combination of a glass dosimeter. It was also confirmed that two-dimensional dose distribution was able to obtain using a fluorescent microscope with high spatial resolution. According to experiments of the dose distribution with discrimination of neutron and gamma-ray for each organ using whole body phantom, the consistent result, compared with traditional measurement method, was successfully obtained.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	0	1,300,000
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	180,000	3,180,000

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：線質弁別、蛍光顕微鏡、ガラス線量計、中性子捕捉療法、加速器中性子源

1. 研究開始当初の背景

中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy:BNCT)は $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応で放出されるアルファ粒子と ^7Li 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これまでに原子炉(Kyoto University Reserch

Reactor:KUR)中性子源を用いて300例をこえるBNCTを行い、その有効性を示してきた。(症例数は世界で最も多い施設である。)

BNCTのさらなる有効性を示すためには症例数の拡大は不可欠であり、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

のための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い。

京都大学原子炉実験所では 30MeV 陽子 Be(p,n)反応によ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熱外中性子強度の約 2 倍が得られる事を示した。

京都大学原子炉実験所では住友重機械工業との共同研究によって 30MeV、1mA の陽子サイクロトロンと、減速体系の搬入を平成 20 年 10 月に終え、平成 21 年 3 月には中性子発生試験に成功している。

従来の KUR における BNCT の線量評価では、熱中性子線量は金の放射化法を、ガンマ線線量は熱ルミネセンス線量計を用いてきた。サイクロトロンを用いた熱外中性子源においては、高速中性子成分を減らすように設計しているが、KUR と比較して治療ビーム・全身被ばく線量のうち高速中性子成分の寄与が少なからず存在するため、熱中性子線、ガンマ線線量以外にも高速中性子成分を測定する必要がある。BNCT の線量場ではガンマ線と中性子線の混在場であるため、それぞれ線質の異なる放射線を弁別して測定することが望まれている。

2. 研究の目的

本研究ではガラス線量計の蛍光特性に着目し、さらに高性能蛍光顕微鏡を用いてガラス内で生成された荷電粒子（中性子とコンバータによって発生する）の軌跡情報を解析することにより、ガンマ線、熱中性子線、速中性子線を分離して測定できる手法を提案している。また、中性子コンバータを用いることでガンマ線と弁別して直接線量測定する方法についても提案している。

本研究では熱・速中性子に対して感度を持たせたガラス線量計に中性子を照射し、生成された蛍光情報を取得し、線量情報へと変換し従来法と比較評価する。速中性子に対しては中性子輸送モンテカルロ計算と比較することにより線量評価の妥当性を検討する。線量計としての実用化を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ガラス線量計中の蛍光分布の測定方法の概略図を図 1 に示す。蛍光顕微鏡は水銀ランプ、励起フィルター、ダイクロミックフィルタ、対物レンズ、XYZ ステージ(XY:1 μ m ピッチ、Z:0.1 μ m ピッチ)、吸収フィルター、接眼レンズ、冷却型 CCD から構成される。

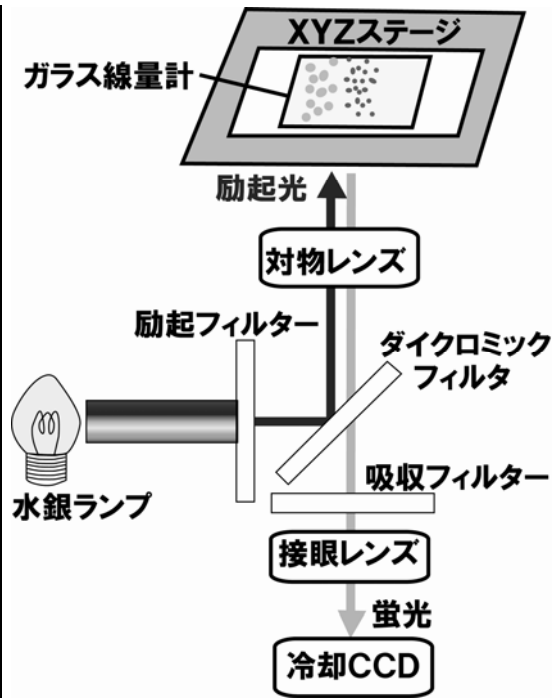


図 1 ガラス線量計中の蛍光分布の測定方法の概略図

図 2 に本研究に必要な波長に適応した励起フィルター、ダイクロミックフィルタ、吸収フィルターの波長特性を示す。本研究用に特化したフィルターの組み合わせを選択した。

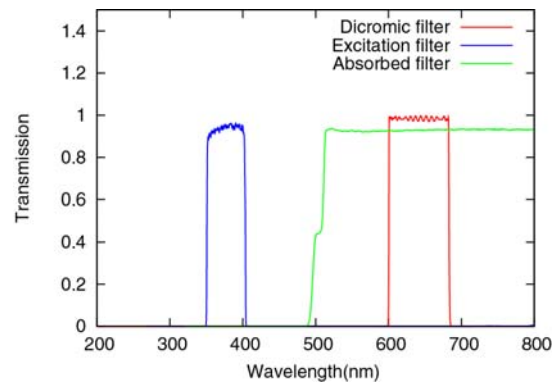


図 2 ガラス線量計の蛍光分布を測定するために必要なフィルターの波長分布

水銀ランプからの白色光は励起フィルターにより、ガラス線量計の励起波長(365nm)近傍の光のみを透過させる。励起光はダイクロミックフィルタにより反射され、対物レンズを通してガラス線量計に照射される。放射線照射により生成されたガラス線量計内の蛍光中心に励起光が照射され、600nm 近傍の蛍光を発生する。

この蛍光波長以外を吸収フィルターによって除去したのちに、接眼レンズで拡大され CCD カメラによってデジタル画像化されパー

ソナルコンピュータで画像として記録される。最大倍率(×1000)と画素数から換算すると 35nm/pixel の高位置分解能を得ることができる。

図3にガラス線量計を用いた中性子及びガンマ線弁別測定の大略図を示す。熱中性子が ${}^6\text{Li}$ や ${}^{10}\text{B}$ 含有物質内では核反応を起こすと、 ${}^6\text{Li}(n, \alpha)\text{T}$ 、 ${}^{10}\text{B}(n, \alpha)\text{Li}$ 反応に基づき荷電粒子を放出する。一方高速中性子は水素含有物質中の水素原子と弾性散乱を起こすことで反跳陽子を放出する。それぞれの粒子はガラス線量計内に入射され、それぞれの軌跡に沿って電離し、蛍光中心を生成する。熱中性子との反応による二次荷電粒子は高LETであるため飛程は数 $10\mu\text{m}$ と短く、表面近傍で蛍光中心を生成する。一方高速中性子による反跳陽子は最大で数mmの飛程を有し、LETはアルファ粒子などよりも低いため、蛍光中心は小さく形成される。

またガンマ線はガラス線量計内に均一(図3中点線)に反応を起こし、かつ電子の飛程は比較的長いため、蛍光中心は全体的に分布することになる。熱、高速中性子増感剤が存在する場所においてもガンマ線は存在するので補償の必要がある、その際、熱、高速中性子増感剤が無い場所での蛍光出力がガンマ線線量に相当しているため補償するための情報として使用可能である。京都大学原子炉実験所で所有している ${}^{241}\text{Am-Be}$ 中性子源を用いて測定原理の確認を行う。原理確認という観点から、高速中性子コンバータはポリエチレンとし、熱中性子コンバータは ${}^6\text{LiF}$ を用いて行った。

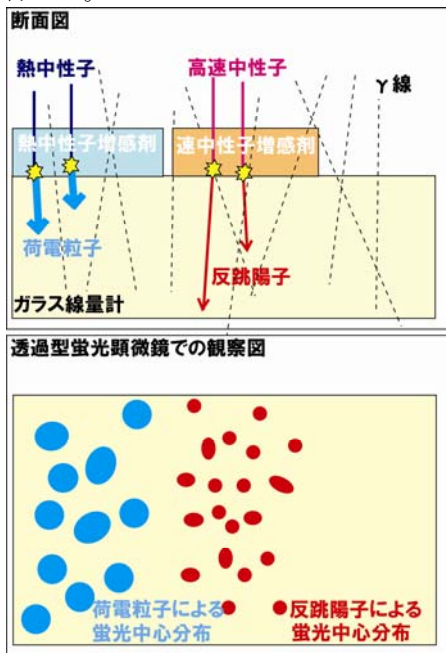


図3 ガラス線量計を用いた中性子及びガンマ線弁別測定の大略図

${}^{241}\text{Am-Be}$ からは最大10MeVまでの連続エネルギー中性子が放出している。また同線源からはガンマ線も多数放出していることから、中性子-ガンマ線混合場で測定評価できる。

この際、ガンマ線の線量を抑える必要があるため、京都大学原子炉実験所 ${}^{60}\text{Co}$ ガンマ線照射棟において既知の線量位置においてガラス線量計を照射し、落射型蛍光顕微鏡における蛍光強度の線量換算校正を行った。

(2)中性子コンバータの最適化を行うために、実際の治療照射場において京都大学研究用原子炉の重水熱中性子照射設備を用いて、照射実験を行った。ガラス線量計として銀活性化リン酸塩ガラスを用いた。銀活性化リン酸塩ガラスに放射線を照射し、その後に紫外線を照射すると放射線に比例した蛍光を発する。この蛍光量を観測することで線量測定が可能である。

中性子捕捉療法の照射場にはガンマ線と中性子線が混在しているため、ガンマ線の線量評価を行うためには中性子線の寄与をできるだけ少なくする必要がある。得にガラス線量計には銀を含むため、その放射化をさける必要がある。そこで、ガンマ線の線量測定の際にはガラス線量計を濃縮LiF焼結体の中に入れ、熱中性子による寄与を軽減する手法を採用した。一方、ガラス線量計に熱中性子に対する感度を持たせるため、ガラス線量計の周りに窒化ボロンを設置した。熱中性子用のガラス線量計もガンマ線に対する感度を有するため、濃縮LiFに入れたガラス線量計の出力の差し引きにより、熱中性子に対する出力を得ることが可能である。濃縮LiFに入れたガンマ線用ガラス線量計と窒化ボロンを設置した熱中性子用ガラス線量計をKUR重水設備において照射時間を変化させて照射した。比較のため既存の熱蛍光線量計も同時に照射した。また熱中性子束測定には金箔を用いた。熱中性子フルエンスは $4 \times 10^{11} \sim 4 \times 10^{12}$ (n/cm²)の条件で照射した。

(3)人体等価水ファントムとガラス線量計を用いて全身被ばくに相当する場所において線量評価した。図4に実験の大略図を示す。使用した線源は京都大学原子炉実験所に設置されたサイクロトロンベース加速器中性子源である。全身の被ばく線量を評価するために、人体を模擬した水ファントム中の甲状腺、食道、骨髄、肺、胃、肝臓、結腸、膀胱、生殖腺の位置に相当する位置に線量計を設置した。使用した線量計はそれぞれ、ガンマ線用として濃縮LiF焼結体内に入れたガラス線量計、高速中性子用として濃縮LiFで遮蔽し、アルミニウムで囲んだガラス線量計、熱中性子用として窒化ボロンを設置したガラス線量計である。

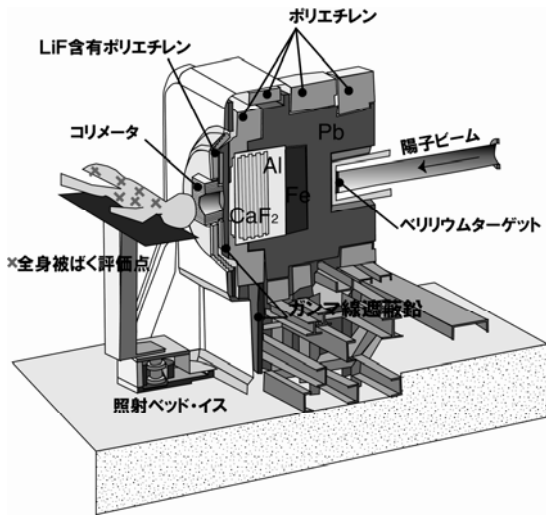


図4 人体等価水ファントムを用いた全身被ばく線量評価実験の概略図

サイクロトロン加速器中性子源は30MeVの陽子加速器と、ビーム輸送系、ベリリウム発生ターゲット、減速体系、照射ベットから構成される。最も全身被ばく線量が高くなる条件である、側頭方向からの照射を仮定した。また、正常脳への線量が12Gy-eqとなる条件で照射試験を行った。

4. 研究成果

(1) Am-Be 中性子源を用いてガラス線量計と熱中性子及び高速中性子コンバータのLiF及びポリエチレンを組み合わせて、照射試験を実施した。熱中性子照射の場合は水素含有の減速体を線源の周りに囲み、高速中性子照射の場合は、熱中性子を遮蔽するために、線源の周りにカドミウムを設置して照射した。図5、6に熱中性子照射及び高速中性子によって得られた蛍光画像を示す。

熱中性子とLiとの反応によって、アルファ線が放出され、その軌跡上に線量を付与し、蛍光を発していることを確認することができた。一方、高速中性子とポリエチレン内の水素との弾性散乱によって生成された反跳陽子による蛍光も確認することに成功した。

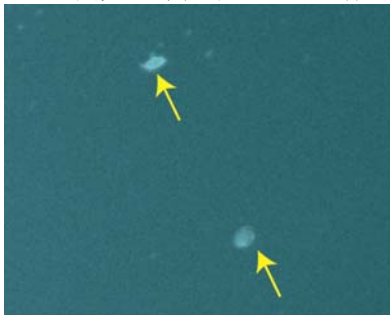


図5 熱中性子が入射し、 ${}^6\text{Li}$ との反応で放出したアルファ線がガラス線量計に入射し形成した蛍光画像

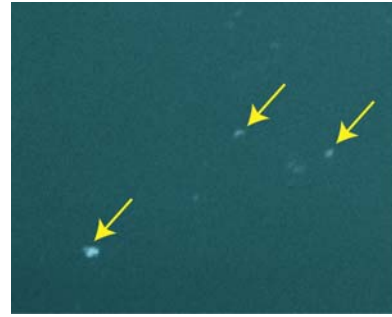


図6 高速中性子が入射し、水素との弾性反応で放出した反跳陽子がガラス線量計に入射し形成した蛍光画像

Am-Be 中性子源の様な低強度の中性子場ではそれぞれ蛍光ピットの情報をを用いて線量情報が得られる可能性があることが示された。

一方、 ${}^{60}\text{Co}$ ガンマ線源からのガンマ線を直径8mmにコリメートさせてガラス線量計に照射し、その蛍光画像を取得した結果を図7に示す。また、通常エクソ線治療などで用いられているガラスロッド線量計を並べて取得した結果を図8に示す。

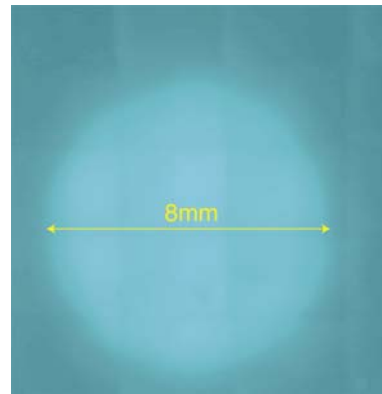


図7 直径8mmにコリメートしたガンマ線をガラス線量計に入射させ、その蛍光分布を蛍光顕微鏡において取得した画像。

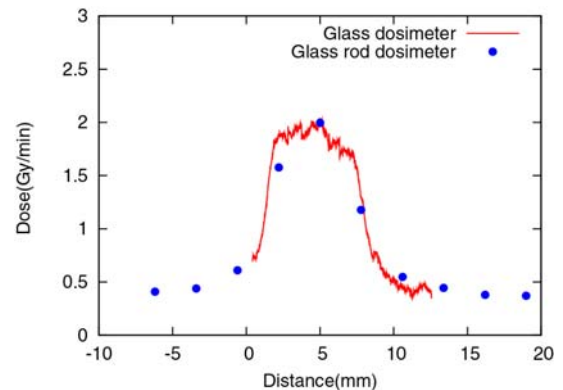


図8 本手法を用いて得られた蛍光画像の断面情報と、従来、線量測定に用いられているガラスロッド線量計で取得した線量分布との比較。

通常用いられているガラスロッド線量計の結果を図中の青丸で示す。本研究で開発した手法で取得した像の中心位置における断面の線量分布を赤線で示す。通常用いられているガラスロッド線量計は直径 2.8mm の大きさを持っているため、位置分解能に限りがあるが、本手法を用いるとマイクロメートルオーダーの位置分解能で線量分布を取得できることを確認することができた。また線量校正を行うことができた。

(2) 図 9 に濃縮 LiF 焼結体の中にガラス線量計を入れた場合、ガラス線量計そのもの、窒化ボロンを設置したガラス線量計の出力及び従来用いられている TLD の出力と照射時間の関係を示す。濃縮 LiF 焼結体で遮蔽したガラス線量計の出力と、裸のガラス線量計の出力はほぼ TLD の値と一致した。窒化ボロンを設置したガラス線量計の出力からガンマ線の寄与である、濃縮 LiF 焼結体の中に入れたガラス線量計の出力を差し引いた出力は、熱中性子による寄与となる。窒化ボロンの出力から濃縮 LiF の出力を差し引いた値に、 2×10^6 を乗じることで熱中性子フルエンスの情報を得られることが分かった。

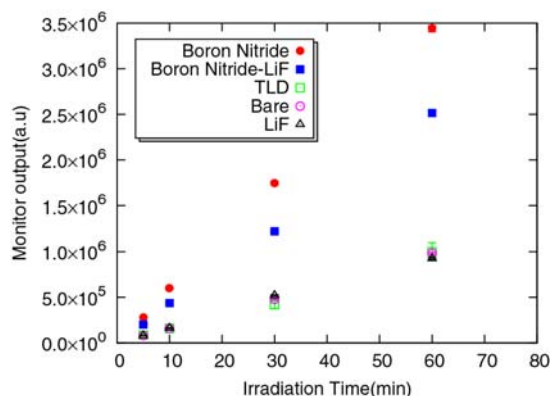


図 9 中性子遮蔽体及びコンバータを用いてガンマ線及び熱中性子を弁別して測定した出力結果と照射時間の関係

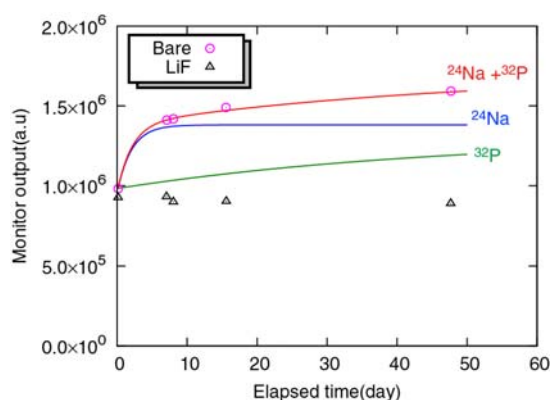


図 10 濃縮 LiF 有無の条件で照射した場合の出力結果と経過時間の関係

一方、裸のガラス線量計を治療場で使用すると、図 10 のように ^{24}Na 、 ^{32}P の核種が生成されるため、ガラス線量計の出力が生成放射能によって時間経過と共に上昇することが分かった。一方濃縮 LiF 焼結体の中に入れたガラス線量計の出力は変化しないことから、熱中性子による影響を受けていないことが分かった。

(3) 図 11 に各臓器、各線質に対する線量の結果を示す。従来の金、インジウムを用いた放射化法、また TLD を用いた方法とほぼ同等の結果が得られたことから、本研究で開発した手法を用いて線質を弁別して、線量を評価することができた。

本研究で行った照射体系は減速体系に密接して照射したが、実際の患者への照射は減速体系よりも体が離れるため、この線量よりもかなり低くなると考えられる。甲状腺の線量が高いのは、脳に照射しているため、脳内で生成された二次ガンマ線が散乱して甲状腺に到達したためである。

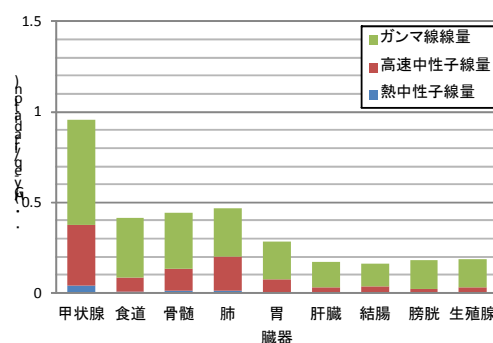


図 11 加速器中性子源を用いて照射試験を行った場合の、各臓器、各線質に対する線量の結果。

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 9 件)

① H. Tanaka, et. al., Study on the dose evaluation using glass rod dosimeter for boron neutron capture therapy, IFMBE Proceedings 39, 査読有, 2012, 1142-1144

② H. Tanaka, et. al., Development of thermal neutron flux monitor using small scintillator array coupled with quartz fibers for Boron Neutron Capture Therapy, IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 査読無, 2012, 416-418

③ T. Tsukamoto, H. Tanaka, et. al., A phantom experiment for the evaluation of whole body exposure during BNCT using

cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS), Applied Radiation and Isotopes, 査読有, 69 (12), 2011, 1830-1833, DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.013

④M. Imoto, H. Tanaka, et. al., Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room, Applied Radiation and Isotopes, 査読有, 69 (12), 2011, 1646-1648, DOI:10.1016/j.apradiso.2011.03.018

⑤ H. Tanaka, et. al., Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS), Applied Radiation and Isotopes, 査読有, Volume 69, Issue 12, 2011, 1642-1645, DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.020

⑥ H. Tanaka, et. al., Improvement of dose distribution in phantom by using epithermal neutron source based on the Be(p,n) reaction using a 30 MeV proton cyclotron accelerator, Applied Radiation and Isotopes, 査読有, Vol67, Issue 7-8, 2009, 258-261, DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.03.096

⑦ 田中浩基 他, 京大原子炉における加速器ベース中性子捕捉療法について(IV), 医学物理, 査読無, vol29, 2009, 80-81

⑧ Hiroki Tanaka, et. al., Measurement of the Thermal Neutron Distribution in a Water Phantom Using a Cyclotron Based Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy, 査読無, 2009 IEEE nuclear Science Symposium Conference Record, 2009, J02-5

⑨ H. Tanaka, et. al., Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, 査読有, 267, 2009, 1970-1977, DOI: 10.1016/j.nimb.2009.03.095

[学会発表] (計6件)

① H. Tanaka, et. al. Study on the dose evaluation using glass rod dosimeter for boron neutron capture therapy, World Congress 2012, 2012/5/29, 北京 (中国)

② H. Tanaka, et. al., Current status of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source (C-BENS) for BNCT, Young Researchers BNCT Meeting 2011, 2011/12/7, 新竹 (台湾)

③ 田中浩基 他, 中性子捕捉療法におけるガラス線量計を用いた線量評価の基礎的検討, 第8回日本中性子捕捉療法学会, 2011/9/16, 徳島

④ 田中浩基 他, サイクロトロンベース熱外

中性子源のための中性子スペクトル測定, 第99回医学物理学会, 2010/4/9, 横浜

⑤ 田中浩基 他, 硼素中性子捕捉療法のためのサイクロトロンベース熱外中性子源のビーム特性, 原子力学会 2010年春の年会, 2010/3/28, 水戸

⑥ 田中浩基 他, 京大原子炉におけるサイクロトロンベース熱外中性子源の中性子発生に関する実験的検証, 第6回日本中性子捕捉療法学会, 2009/9/19, 京都

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