

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2014

課題番号：22360405

研究課題名(和文) BNCTのための治療効果リアルタイム測定用SPECT装置の開発研究

研究課題名(英文) Development of real time SPECT system for BNCT

研究代表者

村田 勲 (Murata, Isao)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30273600

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は新しいがん治療法である。現在は、臨床試験段階であり、治療は原子炉で実施されている。将来、期待されている治療法であるが問題点がある。リアルタイムで治療効果が分からない、という点である。本研究では、CdTe半導体検出器を用いその実現を目指した。具体的には、ホウ素中性子捕獲反応より放出されるγ線をその場計測し、SPECT技術を用い3次元イメージを得る。研究の結果、理論的なアプローチにより、CdTe検出器に求められる基本要件事項を明らかにし、同時に、2素子のCdTe検出器についての基本性能を計測・実証することができた。今後、アレー型実機検出器の実現が期待される。

研究成果の概要(英文)：Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a new cancer therapy. Now it is in a phase of clinical test. Though this is a very much promising cancer treatment, there are some unsolved problems. One of them is that the treatment effect cannot be known in real time. In this study, a CdTe semiconductor detector was used to realize a SPECT system for BNCT. By measuring emitted gamma-rays via boron neutron capture reaction in real time, a three dimensional image of BNCT treatment can be obtained by using a SPECT technology. Basic theoretical studies for it were carried out and basic requirements were made clear. And basic performance of one and two CdTe element devices was examined to confirm the validity of the CdTe detector system. In future, an array-type CdTe detector for BNCT-SPECT would be expected.

研究分野：中性子工学

キーワード：BNCT SPECT CdTe 478keV 治療効果 リアルタイム ホウ素 3次元イメージ

1. 研究開始当初の背景

1.1 新しいがん治療法

日本の死因で、最もその数が多いのが悪性腫瘍である。悪性腫瘍(がん)の治療法には、外科手術、化学療法、放射線治療、等がある。この内、放射線治療は、低侵襲で、化学療法(薬剤)よりも副作用が少ないことが知られている。放射線治療には現在、ガンマ線を用いるものと粒子線を用いるものがある。ガンマ線は、正常細胞にも少なからず影響を与えるが、粒子線は、荷電粒子のブラッグピークを利用するため、比較的浅い箇所にあるがんに対してとても“効き”がいいことが知られている。しかし、放射線を用いたがん治療法には、これ以外にホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy(BNCT))がある。

1.2 BNCT の特徴

BNCT のアイデア自体は古い。これまで多くの研究がなされてきた結果、日本では年間数 10 例の臨床研究が進んできている。BNCT は、粒子線治療よりも優れている部分がある。BNCT は、ホウ素を薬剤 (BPA や BSH) により、腫瘍に運び込ませ蓄積させる。その状態で、中性子を照射し「 $^{10}\text{B} + \text{n} \rightarrow \alpha + ^7\text{Li}$ 」という核反応を起こさせ、発生する  $\alpha$  粒子と  $^7\text{Li}$  粒子でがんを破壊する(図 1 参照)。つまり、**ホウ素を腫瘍にだけ集めることが出来れば、腫瘍のみを治療することが出来る、**という著しい利点を持つ。しかも BNCT は「免疫療法」を併用することで、かなり治療成績が向上することが、学会で発表されるなど(加藤逸郎他、第 6 回中性子捕捉療法学会(以下、NCT 学会)抄録集、p.26(2009))今後の発展が期待される新しいがん治療法である。

1.3 BNCT の問題点

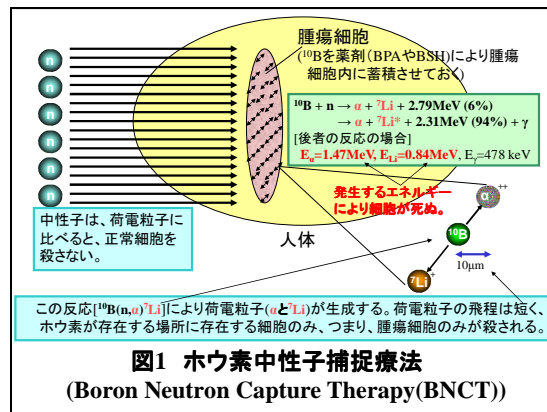
BNCT は、その大きな治療効果とは裏腹に、基本的な問題がいくつかある。

(1) 中性子源の確保

BNCT は、中性子を照射することから、「原子炉施設」で治療が行われてきた。特に日本では、これまでは二箇所(京大 KUR および原子力機構 JRR-4) でしか行えなかった。このため、十分な治療を患者に対して実施することが出来ず、普及を目指す上での問題になることが指摘されていた。しかし、京大グループが、加速器を用いた BNCT 用中性子源がようやく動き出した、と報告するなど(古林徹、第 6 回 NCT 学会抄録集、p.52(2009))、かなり現実味を帯びつつある状態になってきており、問題のクリアが間近である。

(2) 中性子源の特性の明確化

これは加速器中性子源を用いる場合、特に問題になる。原子炉では、エネルギーの揃った、強度がよく分かっている中性子ビームが得られるが、加速器ではそうは行かない。そもそも、中性子のエネルギーを正確に測定することが難しいという基本的な問題もある。BNCT では、皮膚表面付近のがんには熱中性



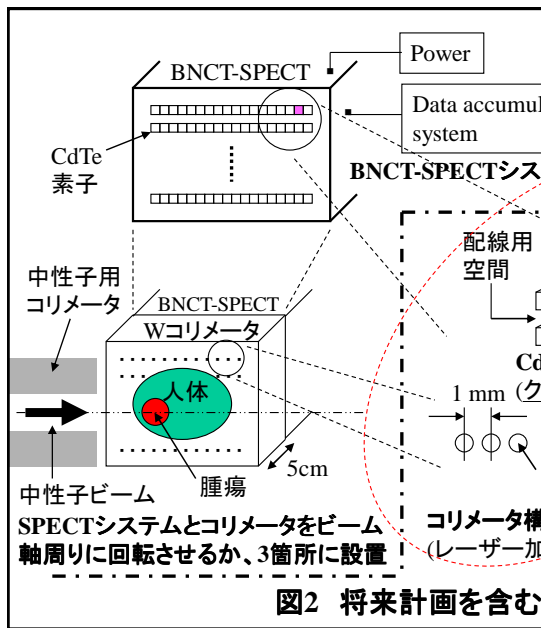
子を、体内のがんには熱外中性子(0.5eV~10keV)を用いることとなっており、線源特性を知ることはきわめて重要である。

(3) 実際の治療効果のモニタ

現在、BNCT の治療は、プロトコルと呼ばれる治療手続きがあり、それに従って治療を進められている。**治療効果は、「腫瘍に蓄積されるホウ素の分布」と「そのホウ素と反応する中性子の各場所における強度(エネルギー)分布」との積により評価される。**しかし、それを**両方とも測定で決定することは困難**である。現在は、まず治療前に詳細な模擬計算を行い中性子束を推定しておく。そして、 $^{18}\text{F}$ をラベルした BPA により PET 画像測定( $^{18}\text{F}$ -BPA-PET)を行い、照射直前のホウ素濃度分布を測定する。さらに、照射中に腫瘍場所の中性子束を放射化箔(金箔)により測定する。これらから総合的に、しかも瞬時に検討を行い、照射時間をその場で決定していた。しかし、この方法は、多少煩雑であり、正確さを欠く面があった。なぜかという、実際、KUR と JRR-4 におけるこれまでの治療では、**同じプロトコルで治療を行っても、治療効果が異なり、予後の状態が変わる**ようた、ということが臨床医の間では知られており(例えば、2007年2月の京大における BNCT 研究会での議論)、治療効果を正確にリアルタイムで知る、ということが BNCT の安定的な普及のためには急務となっている。

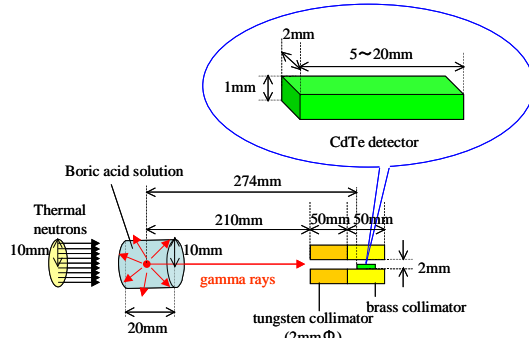
2. 研究の目的

我々の研究グループでは、これら 3 つの問題に 2003 年以来取り組んできた。この中で、過去 3 年間は、(2) の問題について新たな中性子デバイスの開発を科研費により(基盤研究 B(19360429))進めてきた。これについては、新たな手法を提案しほぼ解決の目処を得た(I. Murata et al., *Nucl. Instrum. Meth. in Phys. Res. A*589, 445-454 (2008)., I. Murata et al., *Nucl. Technol.*, 169, 373-377 (2009)., I. Murata et al., *Applied Radiation and Isotopes*, 67, pp. 5288-5291(2009)参照)。本研究では、もう一つの(3)の問題に取り組む。それは、**治療効果のリアルタイムの計測であり、それを実現できる「BNCT 用 SPECT 装置」の開発を目指す。**



### 3. 研究の方法

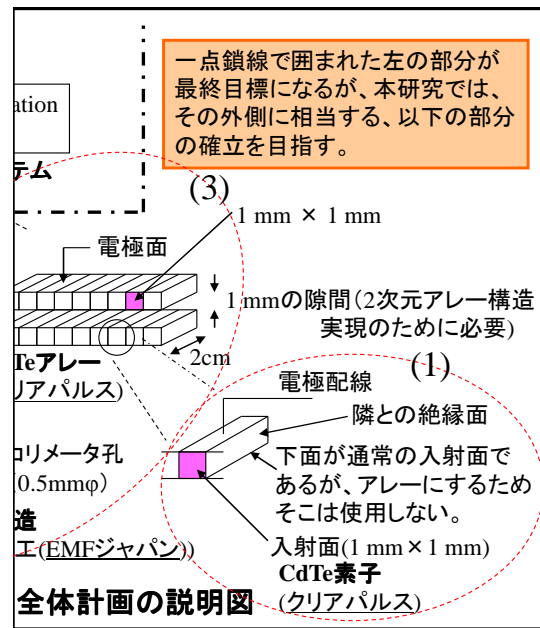
図2に将来計画を含む全体の研究計画を示す。図中、黒一点鎖線より左が、実用まで見越した BNCT-SPECT の構成を示している。CdTe 素子をアレー状に並べた BNCT-SPECT 装置開発が最終目的であり、そこに組み込むアレー型の CdTe 検出器の開発までを本申請範囲内とする。BNCT-SPECT 装置本体については、本申請に引き続き外部資金により製作を実施する予定である。本装置は図2の左側に示すとおり、人体の横、中性子ビームが直接当たらない位置に設置し、腫瘍からの放出される 478keV のガンマ線を計測する。BNCT-SPECT 装置は、3次元画像を取得す



るため、人体の周囲を回転させるか、もしくは複数台の設置を行う。

本申請における、研究は大きく分けて、以下の4つのテーマから構成される。

- (1) **CdTe 1 素子検出器製作及び試験計測**  
→SPECT 実現の基本的な可能性検討。
- (2) **BG 成分の低減の検討**  
→SPECT 装置を放射線から守る方法
- (3) **アレー型 CdTe 検出器製作及び試験**  
→SPECT 装置を目指したアレー型検出器の検討



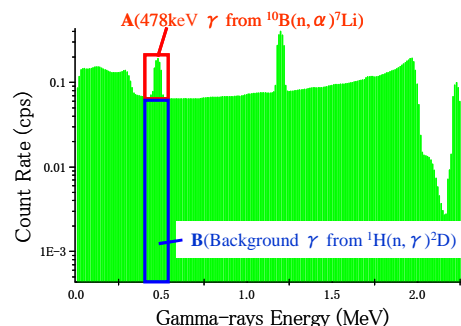
### (4) 臨床現場における試験計測

→アレー検出器の治療現場での計測試験

### 4. 研究成果

#### 4.1 平成22年度

この年度は、BNCT-SPECTの基本的な可能性検討を実施した。理論計算、簡易計算、3次元計算を実施し、使用するCdTe素子の形状について検討を進めた。空間分解能と検出効率を両立するために、CdTe結晶の入射面を通常とは異なる横方向からとし、入射方向に対する結晶の厚みを確保しながら、空間分解能を向上させる、という方式の成立性を調べた。図3に簡易計算モデルを示す。計算は、MCNPを用い、F8タリーにより波高分布を計算した。計算例を図4に示す。表1には、代表的なケースについての結果をまとめた。この結果から、結晶厚さとして20mm程度が必要であることが分かった。更に、入射面の大きさについては、計数値の観点から、1×2mm程度とすることが可能で、十分な空間分解能を得られる見込みを得た。ただし、実際にはほかのバックグラウンドが存在すると思われるため、その検討が必要である。以上の結果を踏まえ、実際に結晶の試作を実施した。数種類の寸法のCdTe結晶を製作し、試験計測を実施した。図5には、製作した検出器の写真を示す。図6は、計測されたスペクトルである。この結果、若干計数値が足りない可能性があるこ



とが分かってきた。また、検討の結果、検出器の分極の問題、511keVの消滅ガンマ線との分離の問題、さらにコリメータの設計の困難性が明らかになってきた。分極については、計測時間が30分程度で分解能が悪化する問題であり、これについては、印加電圧を少し下げることなどで対応することとした。511keVのガンマ線との分離については、実際に確認実験が必要であるため、次年度以降検討を進めることとした。コリメータの設計についても、詳細な3次元計算により、バックグラウンドが高いと予想される実際のBNCT現場での計測が可能であるかどうかの確認とあわせ、次年度以降に検討することとした。以上の実験的検討の結果、 $1.5 \times 2 \times 30\text{mm}$ の結晶を製作・使用することにより、数mmの空間分解能を実現しながら、30分間で1000カウント以上の計数を見込めることが確認できた。次年度以降、実際に、プロトタイプを検出素子を製作し試験を進めていく。

#### 4.2 平成23年度

平成22年度の理論的検討及びCdTe結晶の試験的製作及びテスト計測の結果、 $1.5 \times 2 \times 30\text{mm}$ の大きさの結晶により、mmオーダー

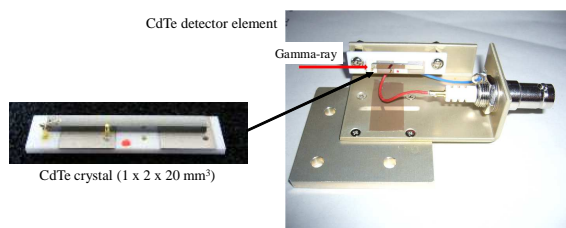


図5 CdTe結晶(左)と検出器(右)

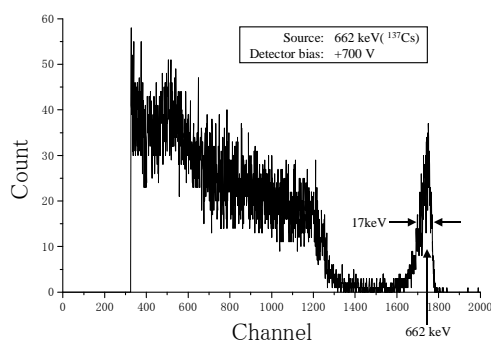


図6  $^{137}\text{Cs}$ の $\gamma$ 線波高分布

一の空間分解能を実現しながら、30分間の計測で1000カウント以上の計数値を得る見込みを得ることができた。そこで、平成23年度は、実際にCdTeの結晶を作製し、絶対効率測定を行った。図7及び8には、絶対効率とエネルギー分解能の測定値を示す。図7には、MCNPによる計算結果も示されている。計算値と実験値の一致は極めて良い。以上の結果、当初の予想通りの計数を見込めることが確認できた。また、最も問題となっていた、478keVに隣接する511keVの消滅ガンマ線との分離についても、実際に水ファントムを用いたス

表1 成立性確認計算の主な結果 (A/(A+B)は、図4に示す通り、478keVの割合を示す)

Case.	$^{10}\text{B}$ [ppm]	Neutron flux [ $1/\text{cm}^2/\text{sec}$ ]	Detector thickness [mm]	0.478MeV ( $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ ) [cps]	A/(A+B)
1	10	$10^9$	20	0.580	0.575
2	10	$10^9$	15	0.499	0.561
3	10	$10^9$	10	0.387	0.578
4	10	$10^9$	5	0.221	0.580
5	100	$10^8$	20	0.569	0.930

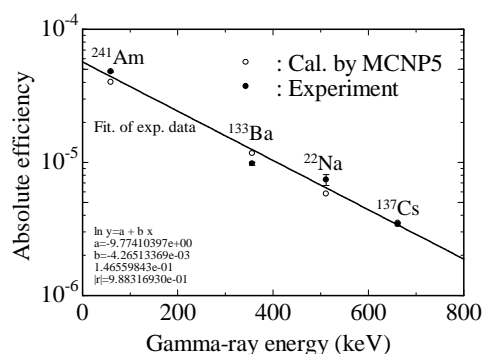


図7 検出効率の計算結果との比較

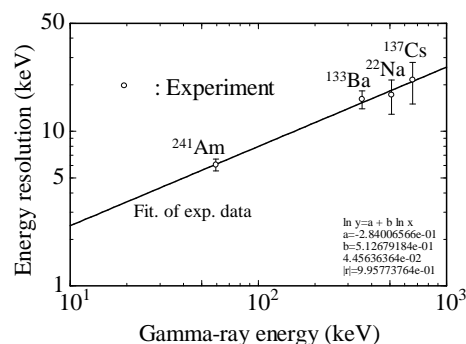


図8 エネルギー分解能

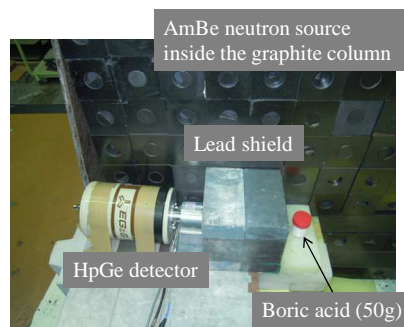


図9 ドップラー広がり計測実験の様子

ペクトル測定を実施し、478keVのドップラー広がり考慮しても分離計測が可能であることを確認した。図9には、測定の様子を、図10には、計測結果を示す。更に、SPECT用コリメータについて、2mmφの大きさのタングステンコリメータを用いることにより、上記の性能を維持しながら検出器の健全性を維持できることを計算により確認した。

一方、実際のBNCT-SPECT装置の測定精度については、BNCT現場を模擬した3次元モデルを作成し、3次元モンテカルロコードMCNPに



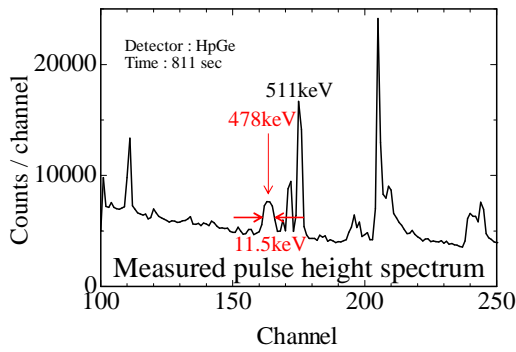


図10 Ge検出器による478keV近傍の波高分布

よる模擬計算を実施した。その結果、CdTe検出器及びコリメータを設置した状態で、実際の腫瘍から放出される478keVガンマ線が、30分で1000カウント以上計測できることを確認した。しかし、S/N比は、計算ミスがあり次年度の再解析で1をかなり下回ることが確認された。

なお、一連の測定を行うため、AmBe中性子線源を用いた熱/熱外中性子場の設計及び製作を行った。この設計段階の計算及び照射実験から、加速器BNCTにおける遮へのポイントを明らかにすることができた。

以上、1素子によるSPECTの実現可能性が示されたので、平成24年度は、CdTe素子を複数個並べたアレー型検出器の設計・製作を目指すこととした。

#### 4.3 平成24年度

平成23年度までで1素子による試験計測と解析によるSPECT装置の実施可能性を確認した。1素子の検出器の性能については問題ないことを確認し、アレー型の試験に移れる見込みとなった。が、SPECT装置の実施可能性検討の結果では、これまでの解析に若干の誤りがあることが判明し、S/N比については、1を上回ることができないことが明らかになった。コリメータを加えた詳細3次元モンテカルロ計算のモデル図と波高分布を図11と図12に示す。

平成24年度は、アレー型の検出素子の設計を進めた。4素子の設計から始めたが、予算的に難しいため、アレー型としては最小となる2素子の検出器とした。S/N比の改善の検討も並行して実施したが、少なくとも素子間の非同時計数によりS/N比を向上できることは明らかになってきたことから、詳細な解析を進めつつ、製作を行い、2素子による同時計数効果を調べることとした。設計の結果、現在日本国内で可能な最大のウエハーから切り出すことを想定し、2mm×2.5mm×40mm長の結晶とした。当初は、1素子を1結晶で製作することを目指したが、結晶そのものの製作が困難で、将来的に回路をASICに組み込むことも考慮し、1mm厚さのものを2枚張り合わせる事となった。しかし、2枚を貼り合わせて1検出素子とすることにはかなりの困難さがあり、試行錯誤を続けた結果、若

干の隙間を確保しつつ、金線により密着させる方法が最も良いことが分かり、製作を終えることができた。

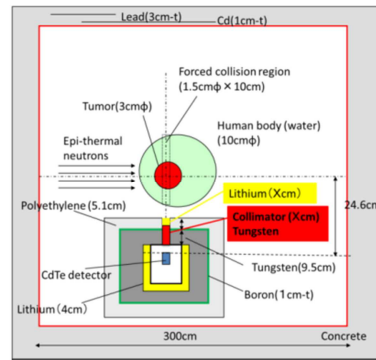


図11 BNCT-SPECT 輸送計算モデル

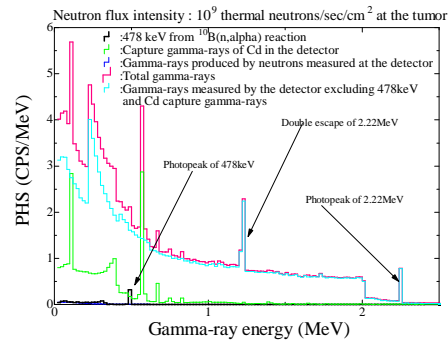


図12 低エネルギー部分の波高分布

#### 4.4 平成25年度

2素子CdTe検出器は、1mm×2.5mm×40mmの結晶を2枚貼り合わせて製作した。金線を用い、貼り合わせ位置を接地側とすることで、実現することができた。それぞれの結晶は、8つの領域に電極を分割した。そのうちの4つを片方のピクセルの半分の電極とした。もう一つの結晶の4つの電極と、それらを一緒にして、8電極で1つのピクセルとした。つまり、2枚の結晶の半分ずつを使用することで、2つのピクセルとした。ピクセル寸法は、2mm×1.25mmとなる。また、周りに1mmのガードリングを付けることで漏れ電流をかなり抑え、ノイズを減らすことができた。

この状態で、個々のピクセルの性能をγ線の標準線源により測定したところ、これまでの設計値とほぼ同性能が得られることを確認した。また、理論計算との一致も極めて良いことを確かめた。

非同時計数によるS/N比の向上についても実験により調べた。測定システムを図13に示す。図14は、解析結果を示す。以上の結果、2素子では、非同時計数減少比は5%~10%程度(実験からは5%、解析からは8%)の同時計数によるS/N比の改善が見込めることが判明した。理論計算と実験値が一致しないことから今後さらに検討が必要である。このまま結果を外装することで、S/N比が、実際のアレータイプのCdTe検出器(4096素子)では、倍以上になる、ということが分かった。

これで、性能的に十分かどうかは、実機を用いた測定を行わないと確認できないが、現在は、原子炉がストップしており、それをすることができない。以上、科学研究補助金による当該事業は、当初の目的を達成した。

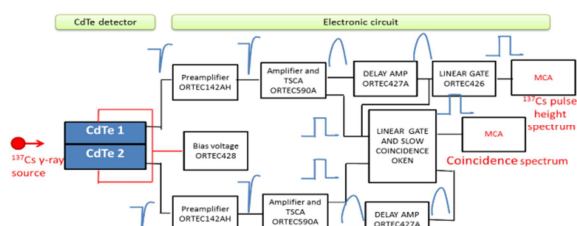


図 13 同時計数割合測定システム

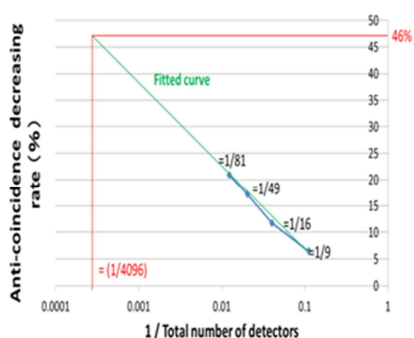


図 14 解析によるアレイ検出器の素子数に対する非同時計数減少比

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

(1) I. Murata, T. Mukai, S. Nakamura, H. Miyamaru, I. Kato, *Appl. Radiat. Isotopes*, **69**, pp. 1706-1709 (2011). (査読有)

(2) I. Murata, T. Mukai, M. Ito, H. Miyamaru, S. Yoshida, *Progress in Nucl. Sci. Technol.*, **1**, pp. 267-270 (2011). (査読有)

(3) S. Nakamura, T. Mukai, M. Manabe, I. Murata, *Progress in Nucl. Sci. Technol.*, **3**, pp. 52-55 (2012). (査読有)

(4) I. Murata, S. Nakamura, M. Manabe, H. Miyamaru, I. Kato, *Applied Radiation and Isotopes*, **88**, pp. 129-133 (2014). (査読有)

(5) M. Manabe, S. Nakamura, I. Murata, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* (2015). in press (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

(1) T. Mukai, I. Murata, M. Ito, H. Miyamaru, *Proc. of the 2009 Annual Symposium on Nucl. Data*, Nov. 26-27, 2009, RICOTTI, Tokai-mura, Ibaraki-ken, Japan, *JAEA-Conf* 2010-005, pp.75-80 (2010).

(2) S. Nakamura, T. Mukai, M. Manabe, I. Murata, *Proc. of the 2011 Annual Symposium on Nucl. Data*, Nov. 16-17, 2011, RICOTTI, Tokai-mura, Ibaraki-ken, Japan, *JAEA-Conf* 2012-001, pp.165-170 (2012).

(3) M. Manabe, S. Nakamura, I. Murata, *Proc. of the 2013 Symposium on Nucl. Data*, Nov. 14-15, 2013, Research Institute of Nuclear Engineering, University of Fukui, Tsuruga, Fukui, Japan, *JAEA-Conf* 2014-002(INDC(JPN)-199), pp. 198-203 (2015).

(4) M. Manabe, S. Nakamura, I. Murata, “Separate measurement of 478 keV and annihilation gamma-rays by CdTe detector for BNCT-SPECT,” presented in 7<sup>th</sup> Int. Sym. Radiation Safety and Detection Technology, July 15-18, 2013, Sanya, China. (査読有)

(5) M. Manabe, F. Sato, I. Murata, “Basic property of array-type CdTe detector for BNCT-SPECT –Measurement and analysis of anti-coincidence event-,” presented in 16<sup>th</sup> Int. Cong. Neutron Capture Therapy, June 14-19, 2014, Helsinki, Finland. (査読有)

(6) 真鍋 正伸、佐藤 文信、村田 勲、 “BNCT-SPECT 用 2 素子 CdTe 検出器の基本特性及び非同時計測の可能性”、第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、7 月 5 日、6 日、大阪大学コンベンションセンター(2014)。

(7) M. Manabe, I. Murata, “Cross Talk Experiment of Array-type CdTe Detector for BNCT-SPECT,” presented in *2014 Annual Symposium on Nucl. Data*, Nov. 27-28, 2014, Hokkaido University.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村田 勲 (MURATA, Isao)  
大阪大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：30273600

### (2) 研究分担者

宮丸 広幸 (MIYAMARU, Hiroyuki)  
大阪府立大学・地域連携研究機構・准教授  
研究者番号：80243187

加藤 逸郎 (KATO, Itsuro)  
大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：60314390