

令和元年6月24日現在

機関番号：82606

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2018

課題番号：26860410

研究課題名(和文)中性子捕捉療法のためのリアルタイム線量測定システムの研究開発

研究課題名(英文) Research and development for real-time dosimetry system in boron neutron capture therapy

研究代表者

中村 哲志(Nakamura, Satoshi)

国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医学物理士

研究者番号：20638374

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：研究目的である「中性子捕捉療法における治癒率向上と治療予後改善を目指し、中性子捕捉療法での腫瘍への線量をリアルタイムに観測するシステムの開発」を行うために、現在、国立がん研究センター中央病院に導入している加速器を使用した中性子捕捉療法装置の特性を調べた。その結果、ホウ素濃度と生体内の線量との関係が明らかになった。また、この装置の特徴として新たに、照射中に中性子生成量の減少が見込まれることが明らかになった。そのため、この現象に対応すべく、出力減少モデルの構築も行った。さらに、この現象は、機器の状態に依存するため、必要な信号を選定し、減少モデルに合わせこむことでホウ素線量の導出を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題により行われた「腫瘍への線量を同定する」ことにより、放射線治療を現在よりも科学的に確かなものとし、今後の発展につながる。また、BNCTの不確定要素である腫瘍線量を明らかにすることは、現在行われている「リスク臓器の耐容線量を照射する」ことから脱却し、「腫瘍が治癒する線量を照射する」ことが可能とするために重要である。これにより、正常臓器の被ばくを低減でき、副作用の低減効果やがん患者の選択肢が拡大する。

また、現在の放射線治療では計画通りに照射されたことが前提で治療効果の定量を行っているが、実際に付与された線量を確かめることで従来の放射線治療よりもさらに治療効果の定量性を高めることが可能となる。

研究成果の概要(英文)：The property of an accelerator-based boron neutron capture therapy (BNCT) system was investigated to accomplish the purpose of this study, which is to develop a system to evaluate the dose to tumor in neutron capture therapy system. Using the accelerator-based BNCT system, which is installing into national cancer center hospital, Tokyo, Japan, the experiments were performed, and the relationship between the boron density and the dose to tumor could be then evaluated. Additionally, a model for the reduction of neutron flux was established since the neutron flux was reduced along the total number of neutron generation in the accelerator-based BNCT system. The reduction depended on condition of the accelerator-based BNCT system. Therefore, the signal by which the condition could be evaluated and the model was integrated in the model, and the dose to tumor could be evaluated.

研究分野：医学物理

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 放射線治療 加速器中性子捕捉療法システム Liターゲット

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

がんの主な治療法には外科的治療、放射線治療、化学療法がある。白血病やリンパ腫などの血液疾患を除いた場合、がんの根治を期待できるのは外科的手術と放射線治療である。国内において放射線治療が占める割合は30%程度である。しかし、諸外国の現状または国内での放射線治療数の増加率から判断する限り、国内でも放射線によるがん治療は、近い将来には50%を超えることが予想される。

近年、放射線治療では単独療法で根治を狙った、陽子線や炭素線を用いた粒子線治療や強度変調放射線治療といった高精度放射線治療が、国内外において普及が急速に進んでいる。高精度放射線治療の特徴は、腫瘍のみに放射線(線量)を集中させた治療ができる点である。しかし、高精度放射線治療においても、神経膠芽腫のような放射線抵抗性を示す腫瘍に対しては、高い治癒効果を期待できない。しかし、中性子捕捉療法は放射線抵抗性を示す腫瘍に対して、高い効果が期待できる放射線治療として国内外で注目されている<sup>[1]</sup>。中性子捕捉療法を行っている施設は、世界でも数施設しかなく、その中で日本が世界に先駆けて実施してきた放射線治療であり、国立がん研究センター中央病院においても導入に向けて建設及び準備を行っている。中性子捕捉療法は、熱中性子に対する捕獲反応の断面積が大きい<sup>10</sup>B(硼素)を薬剤に付加して腫瘍細胞へ集中させ、病巣部へ中性子を照射することにより発生する核反応(<sup>10</sup>B(n,  $\gamma$ )<sup>7</sup>Li)を利用して治療を行う。この中性子捕獲反応により、

線には1.47 MeV、<sup>7</sup>Liには0.84 MeVの運動エネルギーが分配され、患者体内での飛程は、それぞれ約9  $\mu$ m、約5  $\mu$ mである。また、細胞の大きさは約10  $\mu$ mであることから、中性子捕捉療法は、上述した粒子線治療や強度変調放射線治療よりも、さらに腫瘍細胞へ選択的に線量を集中させられるとともに、腫瘍細胞を局所的に高い生物学的効果比(RBE)で治療できる。そのため、放射線抵抗性かつ難治性のがんへの適応が期待される。

中性子捕捉療法において、患者毎にどのように中性子を照射するかは大型計算機を利用した治療計画によって決定される。そのため、この治療計画からの患者体内における算出線量分布と実際の照射線量分布との間に高い整合性が要求される。特に線量集中性の高い中性子捕捉療法では、患者体内へ照射された腫瘍内線量分布を確認することは非常に重要であるが、実現困難なテーマである。

## 2. 研究の目的

中性子捕捉療法による治癒率向上と治療予後改善を目指し、中性子捕捉療法での腫瘍への線量を観測すること

## 3. 研究の方法

現在、国立がん研究センター中央病院に導入している加速器を使用した中性子捕捉療法装置の特性を調べて、ホウ素中性子捕捉療法時のホウ素濃度と生体内の腫瘍への線量との関係が明らかにする。

## 4. 研究成果

ホウ素濃度と生体内の線量との関係が明らかになった。また、この装置の特徴として新たに、照射中に中性子生成量の減少が見込まれることが明らかになった。そのため、この現象に対応すべく、出力減少モデルの構築も行った。さらに、この現象は、機器の状態に依

存するため、必要な信号を選定し、減少モデルに合わせこむことでホウ素線量の導出が可能となった。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 30 件)

1. Nakamura S, Igaki H, Okamoto H, Wakita A, Ito M, Imamichi S, Nishioka S, Iijima K, Nakayama H, Takemori M, Kobayashi K, Abe Y, Okuma K, Takahashi K, Inaba K, Murakami N, Nakayama Y, Nishio T, Masutani M, and Itami J. Dependence of neutrons generated by  $^7\text{Li}(p, n)$  reaction on Li thickness under free-air condition in accelerator-based boron neutron capture therapy system employing solid-state Li target. *Phys. Med.* 58: 121-130 (2019)
2. Kashihara T, Murakami N, Iizumi S, Sakamoto Y, Nakamura S, Iijima K, Takahashi K, Inaba K, Okuma K, Igaki H, Nakayama Y, Okusaka T, Uno T, and Itami J. Hemorrhage from ascending colon and gluteal muscle associated with sorafenib and radiotherapy: Radiation dose distribution corresponded with colonoscopy findings and computed tomography images. *Pract. Radiat. Oncol.* In-press (2019)
3. Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Nakamura S, Sakasai T, Miura Y, Takemori M, Nakayama H, Morishita Y, Shimizu M, Abe Y, Igaki H, Nakayama Y, and Itami J. Monte Carlo modeling of a  $^{60}\text{Co}$  MRI-guided radiotherapy system on Geant4 and experimental verification of dose calculation under a magnetic field of 0.35 T. *J. Radiat. Res.* 60(1): 116-123 (2019)
4. Yoshimoto Y, Honda N, Kurihara H, Hiroi K, Nakamura S, Ito M, Shikano N, Itami J, and Fujii H. Non-invasive estimation of BPA-derived boron concentration in tumors by  $^{18}\text{F}$ -FBPA PET. *Cancer Sci.* 109(5): 1617-1626 (2018)
5. Kashihara T, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Inaba K, Umezawa R, Shima S, Tsuchida K, Kobayashi K, Takahashi K, Murakami N, Ito Y, Fujimoto H, Uno T, and Itami J. Importance of the site of positive surgical margin in salvage external beam radiation therapy for biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Cancer Med.* 7(5): 1273-1730 (2018)
6. Okamoto H, Murakami N, Carvajal CC, Miura Y, Wakita A, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Inaba K, Ito Y, Kato T, Toita T, and Itami J. Positional uncertainty of vaginal cuff and feasibility of implementing portable bladder scanner in postoperative cervical cancer patients. *Phys. Med.* 45: 1-5 (2018)
7. Umezawa R, Murakami N, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Takahashi K, Inaba K, Ito Y, Igaki H, Masui K, Yoshida K, Jingu K, Tselis N, and Itami J. Image-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy for locally recurrent uterine cervical cancer: A single-institution study. *Brachytherapy.* 17 (2): 368-376 (2018)
8. Umezawa R, Inaba K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Shima S, Tsuchida K, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Takahashi K, Murakami N, Ito Y, Igaki H, Jingu K, and Itami J. Long-term Results of External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer with Prostate-specific Antigen of More Than 50 ng/ml and without Evidence of Lymph Node or Distant Metastasis. *Anticancer Res.* 38 (4): 2303-2309 (2018)
9. Okamoto H, Minemura T, Nakamura M, Mizuno H, Tohyama N, Nishio T, Wakita A, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Fujiyama D, Itami J, and Nishimura Y. Establishment of postal audit system in intensity-modulated radiotherapy by radiophotoluminescent glass dosimeters and a radiochromic film. *Phys. Med.* 48: 119-126 (2018).
10. Okamoto H, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Takemori M, Nakayama H, Aikawa A, Shibata Y, Kato T, Abe Y, Igaki H, Nakayama Y, and Itami J. Efforts toward patient safety: Development of system and education of non-technical skill. *Igaku Butsuri.* 38(2): 62-67 (2018)
11. Nakamura S, Wakita A, Ito M, Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Kobayashi K, Nishio T, Igaki H, and Itami J. Modeling the detection efficiency of an HP-Ge detector for use in boron neutron capture therapy. *Appl. Radiat. Isot.* 125: 80-5. (2017)
12. Nakamura S, Imamichi S, Masumoto K, Ito M, Wakita A, Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Kobayashi K, Abe Y, Igaki H, Kurita K, Nishio T, Masutani M, Itami J. Evaluation of radioactivity in the bodies of mice induced by neutron exposure from an epi-thermal neutron source of an accelerator-based boron neutron capture

- therapy system. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 93 (10): 821-31 (2017)
13. 中村哲志, 伊藤昌司, 脇田明尚, 岡本裕之, 阿部容久, 井垣浩, 今堀良夫, 伊丹純. 加速器 BNCT のコミッションングについて. *放射線*. 42(2): 49-52. (2017)
  14. Umezawa R, Inaba K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Takahashi K, Murakami N, Ito Y, Igaki H, Jingu K, and Itami J. Dose escalation of external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer-Impact of multiple high-risk factor. *Asian J. Urol.* In press (2017)
  15. Okamoto H, Nakamura S, Nishioka S, Iijima K, Wakita A, Abe Y, Tohyama N, Kawamura S, Minemura T, Itami J. Independent assessment of source position for gynecological applicator in HDR brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy*. 9 (5): 477-486 (2017)
  16. Nakamura S, Murakami N, Inaba K, Wakita A, Kobayashi K, Takahashi K, Okamoto H, Umezawa R, Morota M, Sumi M, Igaki H, Ito Y, and Itami J. After low and high dose-rate interstitial brachytherapy followed by IMRT radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer. *BMC Cancer*. 16: 296. (2016)
  17. Nakamura S, Okamoto H, Wakita A, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Murakami N, Kato T, Igaki H, Ito Y, Abe Y, and Itami J. A management method for the statistical results of patient-specific quality assurance for intensity-modulated radiation therapy. *J. Radiat. Res.* 58 (4): 572-8. (2016)
  18. Kobayashi K, Kurihara H, Watanabe Y, Murakami N, Inaba K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Umezawa R, Takahashi K, Igaki H, Ito Y, Yoshimoto S, Shigematsu N, and Itami J. In vivo spatial correlation between <sup>18</sup>F-BPA and <sup>18</sup>F-FDG uptakes in head and neck cancer. *Appl. Radiat. Isot.* 115: 138-46. (2016)
  19. Kobayashi K, Murakami N, Inaba K, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Sato J, Umezawa R, Takahashi K, Igaki H, Ito Y, Shigematsu N, and Itami J. Dose reconstruction technique using non-rigid registration to evaluate spatial correspondence between high-dose region and late radiation toxicity: a case of tracheobronchial stenosis after external beam radiotherapy combined with endotracheal brachytherapy for tracheal cancer. *J. Contemp. Brachytherapy*. 8 (2): 156-63. (2016)
  20. Okamoto H, Wakita A, Nakamura S, Nishioka S, Aikawa A, Toru K, Abe Y, Kobayashi K, Inaba K, Murakami N, and Itami J. Dosimetric impact of an air passage on intraluminal brachytherapy for bronchus cancer. *J. Radiat. Res.* 57 (6): 637-45. (2016)
  21. Inaba K, Nakamura S, Okamoto H, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Murakami N, Ito Y, Igaki H, Uno T, and Itami J. Early-onset dropped head syndrome after radiotherapy for head and neck cancer: dose constraints for neck extensor muscles. *J. Radiat. Res.* 57 (2): 169-73. (2016)
  22. Okamoto H, Hamada M, Sakamoto E, Wakita A, Nakamura S, Kato T, Abe Y, Takahashi K, Igaki H, and Itami J. Log-file analysis of accuracy of beam localization for brain tumor treatment by CyberKnife. *Pract. Radiat. Oncol.* 6 (6): e361-7. (2016)
  23. Murakami N, Kato T, Miyamoto Y, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Umezawa R, Inaba K, Ito Y, Igaki H, and Itami J. Salvage High-dose-rate Interstitial Brachytherapy for Pelvic Recurrent Cervical Carcinoma After Hysterectomy. *Anticancer. Res.* 36: 2413-22. (2016)
  24. Murakami N, Kobayashi K, Kato T, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Shima S, Tsuchida K, Kashihara T, Harada K, Takahashi K, Umezawa R, Inaba K, Ito Y, Igaki H, and Itami J. The role of interstitial brachytherapy in the management of primary radiation therapy for uterine cervical cancer. *J. Contemp. Brachytherapy*. 8 (5): 391-8. (2016)
  25. Nakamura S, Urushiyama A, Nishio T, Kurokawa C, Wakita A, Ito M, Munechika M, Okamoto H, Sakurai Y, Tanaka H, Fujimoto N, and Itami J. Feasibility study for establishing QA method for Hospital- and Reactor-based BNCT. *KURRI Progress Report 2014*. CO7-6. (2015)
  26. Murakami N, Kobayashi K, Nakamura S, Wakita A, Okamoto H, Tsuchida K, Kashihara T, Harada K, Yamada M, Sekii S, Takahashi K, Umezawa R, Inaba K, Ito Y, Igaki H, and Itami J. A total EQD2 greater than 85 Gy for trachea and main bronchus D2cc being associated with severe late complications after definitive endobronchial brachytherapy. *J. Contemp. Brachytherapy*. 7 (5): 363-8. (2015)
  27. Kobayashi K, Murakami N, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Umezawa R, Takahashi K, Inaba K, Igaki H, Ito Y, and Itami J. Dosimetric variations due to

- interfraction organ deformation in cervical cancer brachytherapy. *Radiother. Oncol.* 117 (3): 555-8. (2015)
28. Okamoto H, Aikawa A, Wakita A, Yoshio K, Murakami N, Nakamura S, Hamada M, Abe Y, and Itami J. Dose error from deviation of dwell time and source position for high-dose-rate <sup>192</sup>Ir in remote afterloading system. *J. Radiat. Res.* 55(4): 780-787 (2014).
29. Murakami N, Kasamatsu T, Wakita A, Nakamura S, Okamoto H, Inaba K, Morota M, Ito Y, Sumi M, and Itami J. CT based three dimensional dose-volume evaluations for high-dose rate intracavitary brachytherapy for cervical cancer. *BMC Cancer.* 14: 447, (2014).
30. Inaba K, Okamoto H, Wakita A, Nakamura S, Kobayashi K, Harada K, Kitaguchi M, Sekii S, Takahashi K, Yoshio K, Murakami N, Morota M, Ito Y, Sumi M, Uno T, and Itami J. Radiotherapy for gastric lymphoma: a planning study of 3D conformal radiotherapy, the half-beam method, and intensity-modulated radiotherapy. *J. Radiat. Res.*, 55: 1141-5 (2014).

〔学会発表〕(計 38 件)

1. Nakamura S, Igaki H, Ito M, Iijima K, Nishioka S, Takahashi K, Inaba K, Okuma K, Murakami N, Abe Y, Nakayama Y, Okamoto H, Itami J. Neutron control method for an accelerator-based BNCT system with a solid-state Li target. 18th International Congress on Neutron Capture Therapy. (2018)
2. Nakamura S, Okamoto H, Nishioka S, Iijima K, Nakayama H, Takemori M, Yokoyama Y, Kato T, Abe Y, Itami J. Influence of MLC positional-error and treatment plan information on patient-specific quality assurance in volumetric-modulated arc therapy. The 116th Scientific Meeting of JSMP. (2018)
3. 中村哲志. 放射線治療としての品質管理・品質保証. 第 15 回日本中性子捕捉療法学会 学術大会. シンポジウム. 12. 中村哲志, 井垣浩. 国立がん研究センターの活動状況. 平成 30 年度京都大学複合原子力科学研究所専門研究会. 招待講演 (2018)
4. 中村哲志, 井垣浩, 岡本裕之, 西岡史絵, 飯島康太郎, 中山広貴, 竹森望弘, 伊丹純. Li ターゲットを用いた加速器ベースの中性子源において生成される中性子に対して Li 厚が及ぼす影響. 第 15 回日本中性子捕捉療法学会学術大会
5. 中村哲志, 脇田明尚, 中山広貴, 竹森望弘, 飯島康太郎, 西岡史絵, 井垣浩, 中山優子, 岡本裕之, 伊丹純. Relationship between positional error of MLC and plan information in VMAT. The 31st Annual Meeting of JASTRO. (2018)
6. 中村哲志. 国立がん研究センター中央病院での BNCT のコミッショニングの状況と測定について. 放射線検出器の研究シーズと医療現場ニーズに関するシンポジウム(第 4 弾) ~ ホウ素中性子捕捉療法に関する測定技術と検出器開発 ~. 招待講演. 9. 中村哲志. BNCT について. 平成 29 年度放射線治療談話会 第二回例会. 招待講演 (2017)
7. 中村哲志. 国立がん研究センター中央病院における BNCT プロジェクトについて. 平成 29 年度京都大学原子炉実験所専門研究会「放射線治療と放射線防護のための放射線計測に関する研究会」. 招待講演 (2017)

8. 中村哲志,伊藤昌司, 脇田明尚, 岡本裕之. 加速器 BNCT のコミッションングについて. 2016 年放射線夏の学校. 招待講演. (2016)
9. Nakamura S, Wakita A, Igaki H, Ito M, Munechika M, Sakurai Y, Okamoto H, Nishio T, Itami J. Feasibility study of the measurement of gamma-ray dose and neutron fluences with a glass dosimeter in BNCT. The 8th Young Researchers BNCT meeting. (2015)
10. Nakamura S, Urushiyama A, Nishio T, Kurokawa C, Wakita A, Okamoto H, Igaki H, Ito M, Munechika M, Sakurai Y, Itami J. Development of a new film for boron neutron capture therapy. 15th International Congress of Radiation Research. (2015)
11. Nakamura S, Urushiyama A, Nishio T, Kurokawa C, Wakita A, Okamoto H, Ito M, Sakurai Y, Kurita K, Itami J. Feasibility study of kerma coefficient measurement for boron neutron capture therapy. The 110th Annual Meeting of JSMP. (2015)
12. 中村哲志, 脇田明尚, 伊藤昌司, 岡本裕之, 西尾禎治, 加藤融, 阿部容久, 伊藤芳紀, 井垣浩, 伊丹純. 中性子測定のための Ge 検出器の検出効率の算出. 第 12 回日本中性子捕捉療法学会学術大会. (2015)
13. Nakamura S, Nishio T, Kabuki S, Tanimori T, Okamoto H, Wakita A, Munechika M, Ito M, Abe Y, Kurita K, Itami J. New approach to real-time measurement of the number of  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  reactions using gaseous electron-tracking compton camera (ETCC) system in boron neutron capture therapy. 16th International Congress on Neutron Capture Therapy. (2015)
14. 中村哲志. BNCT について. 第 411 回放射線治療談話会. 招待講演 (2014)
15. 中村哲志. 病院設置型 BNCT. 臨床医学物理セミナー. 招待講演 (2014)

他 23 件

〔図書〕(計 1 件)

1. 中村哲志. 国立がん研究センター中央病院における BNCT の開発状況. 線量校正センターニュース. 5: 5-7. (2016)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

国立がん研究センター中央病院放射線品質管理室放射線品質管理室の研究と業績

[https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/radiation\\_quality\\_control/050/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/radiation_quality_control/050/index.html)

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：伊藤 昌司

ローマ字氏名： ITO MASASHI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。