

中性子捕捉療法のための熱中性子リアルタイムモニタの開発

東京大学・工学系研究科	石川 正純、高橋 浩之
京都大学・原子炉実験所	小野 公二、櫻井 良憲
日本原子力研究開発機構	熊田 博明
㈱レーザーック	町島 祐一

Development of Real-time Thermal Neutron Monitor
for Boron Neutron Capture Therapy

Masayori Ishikawa^{a,*}, Koji Ono^b, Yoshinori Sakurai^b, Hiroaki Kumada^c,
Yuuichi Machijima^d, Hiroyuki Takahashi^a

a Graduate school of Engineering, The Univ. of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0032

b Research Reactor Institute, Kyoto Univ., Sennan-gun, Osaka 590-0494

c Japan Atomic Energy Agency, Naka-gun, Ibaraki 319-1195

d LASOC corporation Inc., Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

* e-mail: masayori@n.t.u-tokyo.ac.jp

A wide range thermal neutron detector was developed based on the Scintillator with Optical Fiber (SOF) detector which has been previously used for thermal neutron monitoring during boron neutron capture therapy irradiation. With this new detector system we intended to address the issues of real-time thermal neutron flux measurement and the simultaneous measurement of a wide range of thermal neutron flux in a BNCT irradiation field which were difficult to implement with the gold wire activation method. Clinical trials using paired SOF to measure thermal neutron flux during therapy confirmed that paired SOF detectors were effective as a real-time thermal neutron flux monitor.

1. はじめに

わが国における死因統計を見てみると、悪性新生物、脳血管障害、心疾患が上位を占めている。これら3疾患は全死因の約60%を占めており、わが国における3大死因と呼ばれている。なかでも、悪性新生物による死亡者数は1980年以降脳血管障害を抜いて死亡原因第一位となっており、1999年度の統計では年間男女あわせて約30万人が命を失っている。一方、わが国では1983年以降、“対がん10カ年総合戦略”として、がんの予防と効果的な治療に対する研究が進められた。その結果胃ガン、乳ガン等に対する早期発見と早期治療が提唱され、一部の悪性腫瘍に対して徐々にその研究成果があげられている。

しかしながら、正常な脳組織内に侵潤する悪性脳腫瘍、特に悪性グリオーマに対する治療に関しては十分な効果が上がっているとは言えず、年間約2,200人が命を失っている。現在、悪性脳腫瘍に対する治療法として、外科手術に化学療法、免疫療法、放射線治療といった治療法を組み合わせた併用療法が行われているが、必ずしも満足のいく治療成績は得られていない。悪性脳腫瘍に対して行われている化学療法、免疫療法といった治療法は、元来他臓器の悪性腫瘍に対して開発されたものが多く、腫瘍そのものの生物学的特性が異なる可能性のある悪性脳腫瘍に対して効果を十分に発揮していると言えない。

その一方で、放射線療法の一つである中性子捕捉療法 (Neutron Capture Therapy) は、腫瘍を細胞選択的に破壊できるため、術後の生活の質 (Quality of Life) の優れた治療法として近年注目されている¹⁻⁴⁾。中性子捕捉療法は、中性子捕捉断面積の大きい核種を含み、かつ、腫瘍に特異的に集まる性質のある薬剤を患者に投与し、エネルギーの低い熱中性子または熱外中性子を照射することによって核反応を誘起し、腫瘍細胞を死滅させる放射線治療法である (図1参照)。腫瘍細胞に選択的に取り込まれる化合物を用いることにより、細胞選択的に腫瘍を死滅させることができるため、脳腫瘍や悪性黒色腫など、正常組織内に侵潤した場合に切除が困難な腫瘍に特に有効である。

中性子捕捉療法の中でも、ホウ素化合物を用いたホウ素中性子捕捉療法 (BNCT; Boron Neutron Capture Therapy) では、国内の治療実施症例数が300例を超え、欧米諸国をリードする立場にある。

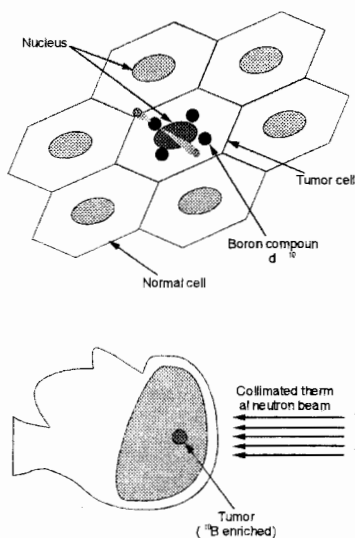


図1 ホウ素中性子捕捉療法の概念図

2. ホウ素中性子捕捉療法における線量評価と中性子計測

ホウ素中性子捕捉療法における治療照射場では中性子線と γ 線が混在しているので、患部及び正常組織での吸収線量を正確に評価するために、それぞれの線量を分離して測定する必要がある。

特に熱外中性子照射では、熱外中性子および高速中性子による線量も考慮する必要がある。

熱中性子はホウ素(^{10}B)および生体中の窒素(^{14}N)と核反応を起こして高 LET の重荷電粒子を発生し、狭い範囲に大きなダメージを与え、熱中性子よりもエネルギーの高い熱外中性子及び高速中性子は、生体中の水素原子と作用して反跳陽子を生成し、その周辺にダメージを与える。 γ 線は低 LET 放射線であり、広い範囲にわたってダメージを与える。したがって、現在、ホウ素中性子捕捉療法における中性子線と γ 線の混在場における生体の吸収線量は、大きく分けて3つの成分に分け、以下の計算式で求めた RBE 吸収線量(RBE・Gy)で評価している。

$$D_{\text{total}} = D_{\text{gamma}} + D_{\text{fast}} + (N \cdot R_N + B \cdot R_B) \cdot \phi_{\text{th}}$$

D_{fast} : 高速中性子線量、 D_{gamma} : γ 線量

R_N : $^{14}\text{N}(n, p)$ 反応の RBE、 N : 窒素濃度

R_B : $^{10}\text{B}(n, \alpha)$ 反応の RBE、 B : ^{10}B 濃度

ϕ_{th} : 熱中性子フルエンス

ただし、上記の式では、測定位置での中性子スペクトルを40°Cのマックスウエル分布と仮定しているため、金の実効放射化断面積を85.35 [barn]として計算している。

線量評価に必要な中性子フルエンスの分布は、ファントムを用いた模擬実験とX線CTやMRI画像を考慮した計算で事前に評価し、患部近辺に埋め込まれた金線を用いて測定しているのが現状である。熱中性子束の測定には直径0.25mmの金線が用いられているが、その理由は、

- ①生体と接しても安定である
- ②小型であるので位置の測定精度が高い
- ③適度な放射化断面積と半減期を持っている
- ④崩壊形式が単純で崩壊 γ 線が測定しやすい

などの有利な点が多いためである。しかしながら、金線の放射化法では

- ①リアルタイム測定ができない
- ②熱外中性子に大きな感度を有する

といった問題点がある。特に、近年はより深部の腫瘍を治療するために、熱外中性子による照射が大半を占めており、金線による測定は計算との比較に使われるのみとなっている。



図2 金線による熱中性子フルエンス測定

3. 新しい熱中性子束モニタの開発

ホウ素中性子捕捉療法における熱中性子束モニタとして、これまでもガスカウンターや半導体検出器等の検出器を用いた熱中性子束評価が試みられてきた。しかしながら、照射室内は高強度の熱中性子束および γ 線が存在することから、検出器の中性子耐性が大きな問題となっていた。また、照射室に配置した検出器からの信号は、遮蔽の関係上10 m以上離れた位置で処理する必

要があることから、電気ノイズの混入を避けることができないという問題もあり、安定した測定を実現することが困難であった。そこで、名古屋大学の森千鶴雄先生が考案された光ファイバーを用いた検出器システムに着目し⁶⁾、中性子捕捉療法のための熱中性子束モニタとなる SOF 検出器 (Scintillator with Optical Fiber Detector) の開発に至った⁶⁾。

(1) SOF 検出器の概要

図3は、SOF 検出器の構成図を示している。熱中性子検出素子として、パイクロン社製プラスチックシンチレータ BC-490 に⁶LiF (⁶Li: 95% enriched) を塗布したものを、三菱レイヨン社製光ファイバーPM-3241-HD (1 mmφ × 15 m) に光学的に接続している。光ファイバーにより伝達された光信号は、光電子増倍管により電気信号に変換され、電気信号は波形整形アンプ回路を用いて増幅した後、ディスクリミネータでノイズを弁別し、カウンタを用いて有効シグナルだけを計数する。

本検出器では、バックグラウンドとして存在する高速中性子およびγ線によるシグナルが主なノイズの原因となる。そこで、熱中性子増刊剤 (⁶LiF) を含むシンチレータを用いた検出器と含まないシンチレータを用いた検出器をペアで用いることにより、高速中性子線およびγ線を補償し、熱中性子束のみを正確に評価することを試みた⁷⁾。

(2) SOF 検出器による熱中性子束評価の原理

一般に、プラスチックシンチレータは、高速中性子およびγ線にも感度を有する。そこで、熱中性子増刊剤を混入したシンチレータと混入しないシンチレータで差分をとることにより、熱中性子束を正確に評価することができる。

いま、熱中性子増刊剤を含むシンチレータの計数値を C_+ 、含まないシンチレータの計数値を C とすると、熱中性子フルエンス F_n 、高速中性子フルエンス F_f 、γ線フルエンス F_g を用いて、それぞれの計数値は、

$$C_+ = R_{n+} \cdot F_n + R_{f+} \cdot F_f + R_{g+} \cdot F_g \quad (1)$$

$$C = R_f \cdot F_f + R_g \cdot F_g \quad (2)$$

と表すことができる。ここで、 R_n 、 R_g 、 R_f は、熱中性子、高速中性子、γ線に対するレスポンス係数である。

一方、純粋なγ線場では、γ線フルエンス F'_g を用いて、

$$C'_+ = R_{g+} \cdot F'_g \quad (3)$$

$$C'_- = R_g \cdot F'_g \quad (4)$$

と表現することができる。(3)式と(4)式か

ら、γ線レスポンス係数の比 R_{g+}/R_g を求めることができる。ここで、γ線レスポンス係数の比および高速中性子レスポンス係数の比は、シンチレータの体積のみに依存することから、 $R_{f+}/R_f =$

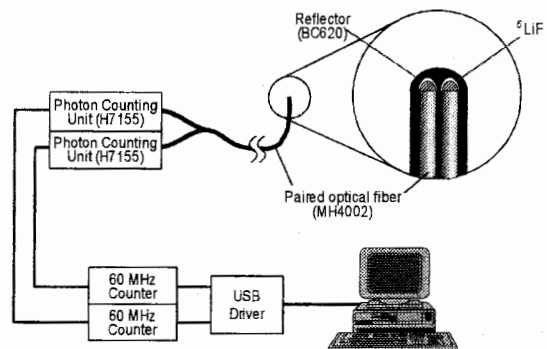


図3 SOF 検出器システムの概要

R_{g+}/R_g となる。したがって、(1)式は、(2)~(4)式を用いて、

$$C_+ = R_{n+}F_n + \frac{R_{g+}}{R_g}C_- = R_{n+}F_n + \frac{C'_+}{C'_-}C_- \quad (5)$$

と表せる。(5)式を F_n について解くことにより、熱中性子束を評価することができる。

$$F_n = \frac{C_+ - \frac{C'_+}{C'_-}C_-}{R_{n+}} \quad (6)$$

(6)式を用いて熱中性子束（または熱中性子フルエンス）を測定するためには、純粋 γ 線源による計数値の比および熱中性子に対するレスポンス係数が必要であるが、これらは容易に求めることができる。

(3) SOF 検出器の性能評価

SOF 検出器の性能を評価するために、日本原子力研究所の JRR-4 研究炉を用いて、リニアリティの評価実験を行った。JRR-4 研究炉は、炉出力を 20 W から 3.5 MW まで任意に変化させることができるため、5 桁にわたって熱中性子束の強度を変化させることができる。

図 4 に炉出力を 20 W から 3.5 MW まで変化させたときの SOF 検出器の熱中性子束評価値を示す。この図からわかるように、熱中性子束 $10^5 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ から $10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ にわたって、リニアリティが確認できる。

しかしながら、 $10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ 以上では、高計数率に依存する数え落としが原因で、リニアリティが失われている。そこで、非まひ型モデルを用いて、数え落としの補正を試みた。測定した計数率 m 、不感時間を τ とすると、真の計数率 n は

$$n = \frac{m}{1 - m\tau} \quad (7)$$

と表される。300 MHz 任意波形発生器 (Wavetek Model 302) を用い、測定した計数率 m と真の計数率 n から、 $\tau = 23.64 \text{ nsec}$ を得た。この非まひ型補正を行うことにより、 $3 \times 10^9 \text{ n/cm}^2/\text{s}$ では 14% あった数え落としが、0.1% にまで補正することができた。この補正により、 $10^{10} \text{ n/cm}^2/\text{s}$ 程度までは測定できると考えられる。

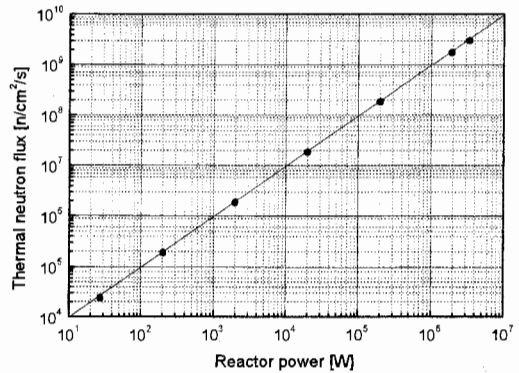


図 4 リニアリティ試験の結果

4. SOF 検出器の適用例

(1) 照射場特性評価

SOF 検出器は、広い測定ダイナミックレンジを持っているため、照射場の特性評価測定用検出器として有効である。そこで、JRR-4 研究炉の照射場特性を評価するために、水ファントム内熱中性子束分布測定を行った。実験の体系を図 5 に示す。厚さ 3mm のアクリルで作成された 18cmφ×20cm の円筒型ファントムに純水を満たし、ファントムの中心軸上に SOF 検出器を配置する。検出器は、ステッピングモータを用いた位置決め装置で中心軸上を自由に移動できる。

測定の結果を図 6 に示す。比較のために、同じ体系で測定された金線の放射化法による測定データ⁸⁾も図 6 に示されている。熱中性子モード、熱外中性子モードともに、金線による測定データと良く一致している。また、金線の放射化法では、3 桁にわたる熱中性子を同時に測定することは容易ではないが、SOF 検出器を用いることにより、約 15 分程度で測定することが可能である。

(2) 臨床測定

SOF 検出器は、ホウ素中性子捕捉療法における熱中性子束のリアルタイムモニタリングを目的として開発されているので、臨床での試験を行っている。2002 年 12 月 17 日に第 1 例目の試験測定を行って以来、2005 年 7 月までに 15 例の測定を行った。

図 7 は、2003 年 10 月 21 日に行われた第 5 例目（耳下腺癌）の測定の様子である。患部およびその周辺での皮膚表面の熱中性子束測定を試みた。SOF 検出器のプロープは、①患部中央付近、②患部辺縁、③照射コリメータ前の 3 箇所配置した。照射コリメータ前のプロープは、原子炉の出力変動の測定を目的として配置された。

図 8 に熱中性子リアルタイムモニタリングの結果を示す。コリメータ前の測定では、熱中性子束の変動がほとんど無いが、患部中央および辺縁では、開始時から比べて著しく熱中性子束が減少していることが観測されている。これは、患者の固定が不十分で、照射中に動いてしまったために中性子束が減少したものと考えられる。SOF 検出器では、1 秒毎の測定データをリアルタイムで提示できるため、このような患者の動きについてもモニタリングが可能であり、動きを検知した場合に患者に所定の位置に戻るよう指示を出すことによって、より有効な治療が可能となる。



図 5 熱中性子束分布測定の実験体系
Fig. 5 Picture of thermal neutron flux distribution measurement.

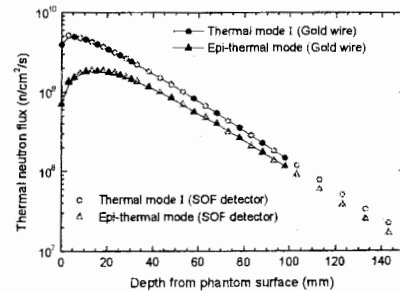


図 6 水ファントム内熱中性子束分布測定の結果
Fig. 6 The result of thermal neutron flux distribution measurement in water

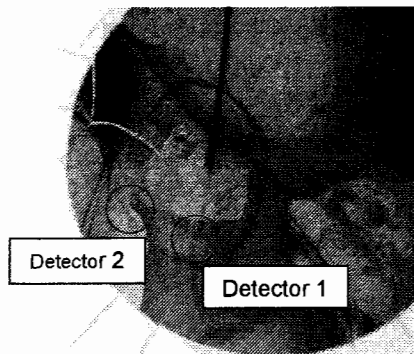


図7 第5例目の臨床測定の様子

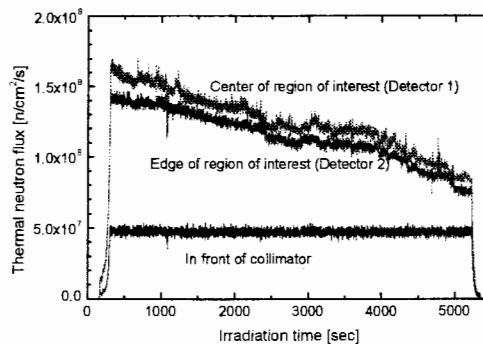


図8 SOF 検出器によるリアルタイムモニタの結果

ここで最も問題となるのは、患部への熱中性子照射量であり、この症例では、金線の評価値で23%の線量不足となった。一方、SOF 検出器ではリアルタイムで線量不足を把握していたため、SOF 検出器による評価値が正式に採用されていれば、線量不足を回避できた可能性が高い。

5. 結語

SOF 検出器は、ホウ素中性子捕捉療法用リアルタイム熱中性子束モニタとして開発され、その機能を十分に有していると考えられる。現在、日本原子力研究所と協力研究契約を締結し、治療への実装へ向けて研究を進めているところである。本検出器が、ホウ素中性子捕捉療法の標準検出器として使用されるようになり、治療に少しでも貢献できれば、この上ない幸せである。

謝辞

本研究は、文部科学省科学研究費補助金・若手研究 (A) (16689022) の援助により行われた研究である。

参考文献

- 1) H. Hatanaka *et al.*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28** (1994) 1061.
- 2) J. A. Coderre *et al.*, *J Neurooncol.* **33** (1997) 141.
- 3) Y. Nakagawa *et al.*, *J Neurooncol.* **33** (1997) 105.
- 4) K. Ono *et al.*, *Advances in Neutron Capture Therapy, Vol. I* (Larsson, B., *et al.*, Eds.), Elsevier Science, Amsterdam (1997) 39.
- 5) C. Mori *et al.*, *Nucl. Instr. and Meth.* **A 422** (1999) 129.
- 6) M. Ishikawa *et al.*, *Appl. Radiat. Isot.* **61** (2004) 775.
- 7) M. Ishikawa *et al.*, *Nucl. Instr. and Meth.* **A 551** (2005) 448.
- 8) K. Yamamoto *et al.*, *JAERI-Tech 2001-015* (2001) [in Japanese]