

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461901

研究課題名(和文) 等価線量をシミュレーションで評価する次世代型BNCT用治療計画システムの開発

研究課題名(英文) Development for a next-generation BNCT treatment planning system by combination with micro-dosimetry method

研究代表者

熊田 博明 (Kumada, Hiroaki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30354913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)用の治療計画システムとして、細胞レベル、DNAレベルのシミュレーション計算による放射線影響解析技術(マイクロドシメトリ技術)と、これまで開発したモンテカルロ治療計画技術を結合し、次世代型のモンテカルロ治療計画システムのプロトタイプを開発した。このプロトタイプシステムを用いて検証を実施し、適切な線量計算を実行できることを確認した。本研究で得られた成果は、関連する分野の国内外の学会で発表するとともに、査読付き英語論文(IF:1.23)にも投稿し、掲載された。関連する発明も特許出願を行った。

研究成果の概要(英文)：A prototype system for next-generation treatment planning system for boron neutron capture therapy (BNCT) has been developed. The system can estimate doses determined by combination with micro-dosimetry technology and Monte-Carlo dose calculation method. We performed verification for the system. The verification results demonstrated that the system can determine doses given to a patient by neutron irradiation in BNCT precisely. The outcomes were presented in some congress for BNCT, and some peer-review reports for the developments have been described and published. And some patents for the inventions have been also applied.

研究分野：医学物理学、粒子線治療

キーワード：治療計画 ホウ素中性子捕捉療法 モンテカルロ法 マイクロドシメトリ 粒子線治療 中性子線

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) は、これまで原子炉を使って臨床研究が行われてきたが、遂に京都大学で加速器ベースの治療装置による治験が開始された。筑波大学も直線型加速器ベースの治療装置開発を行っており、平成 28 年からの治験開始を目指している。

BNCT 照射に用いるビームは、混合エネルギーの中性子であり、また、モデレータ等の構造によって装置毎に線質が異なる。これに起因して、治療計画で必要となる等価線量の算出に必要な生物学的効果比 (RBE) も治療装置毎に異なっている。さらに、生体内に入射した中性子は連続的にスペクトルが変化するため、部位毎にも RBE が変化する。しかし現状では細胞実験で求めた単一の RBE 値を用いて等価線量を評価している。また、吸収線量を求める計算コードも治療計画システム毎に異なる。従って各施設の線量評価結果、治療効果を統一指標で比較できるシステムの開発が必須である。

研究代表者は、平成 23 年度から平成 24 年度にかけて挑戦的萌芽研究によってモンテカルロ法によるマイクロシメトリ技術をベースに RBE を計算で求める手法 (Microdosimetric Kinetic Model, MK モデル) を確立し、特許出願も行った。また、これまでに原子炉ベース BNCT 用の治療計画システム (JCDS) を開発し、原子炉で実際に実施された臨床研究に導入、実用化した実績を有する。さらに平成 20 年度から平成 22 年度までに実施した基盤研究 C によって、異なる大きさのボクセルを組み合わせる人体計算モデルを構築するアルゴリズムを開発し、モンテカルロ計算において、より高精度化と計算速度の高速化を両立させる計算手法: マルチステップ・ラティス・ボクセル法 (MLV 法) を開発し、この技術の特許化している (特許第 5641503 号)。これらの基盤技術を用いて研究代表者は、BNCT 分野標準の治療計画システム: ツクバプラン (開発コード) を開発している。

2. 研究の目的

本研究は、これまでの研究成果を集約し、挑戦的萌芽研究で確立したマイクロシメトリの基盤技術と、モンテカルロ治療計画技術及び BNCT 用治療計画システム (ツクバプラン) を統合し、等価線量を計算で評価できる次世代型加速器 BNCT 対応治療計画システムの

プロトタイプを構築することも目的とする。

3. 研究の方法

まず、挑戦的萌芽研究で開発したマイクロシメトリ技術 (MK モデル) を BNCT の線量計算に用いているモンテカルロ計算コード (開発コード: MCTKB) に組み込み、さらに基盤研究で開発した人体計算モデリング手法 (MLV 法) を用いて、モンテカルロ計算によって等価線量計算を高精度かつ高速に評価できる新しいモンテカルロ治療計画システムのプロトタイプを構築した。図 1 に構築した新しいシステムによる線量評価の流れを示す。

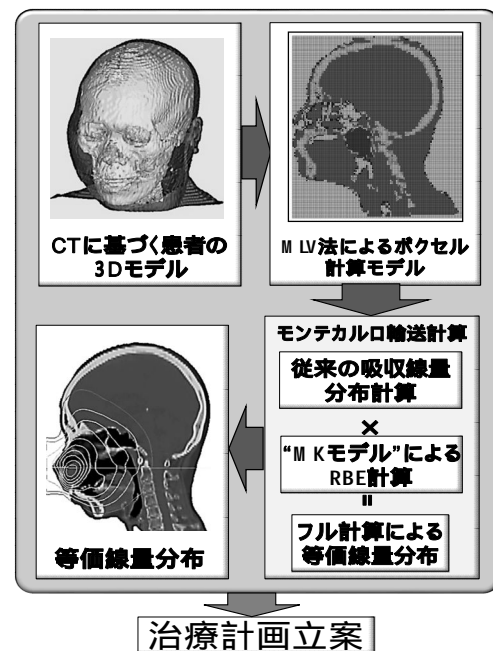


図1 新しいモンテカルロ治療計画システムによる治療計画/線量評価の流れ

この新しい計算手法により、より詳細な線量評価が可能となるため、従来の BNCT の治療計画では評価していなかったホウ素、水素、窒素以外の核種から発生する線量についても評価を実行できるように機能拡張を行った。

続いて開発した新システムのプロトタイプの検証を行う。検証方法は、実際の BNCT 施設である JRR-4 の中性子照射場で実施されたファントム実験を再現して照射シミュレーションを実施し、このファントム内の中性子束分布、線量分布の計算値と実測値を比較し、計算の妥当性を評価する。このとき、モンテカルロ輸送計算と線量換算するための核データの検証も行う。

従来のシステムではモンテカルロコードとして米国製のMCNPが用いられていたが、ツクバプラン及び計算コード MCTKB では日本製の JENDL4.0 を採用している。この核データの違いによる線量計算値の差異についても評価し、JENDL4.0 の採用の妥当性を評価する。

4. 研究成果

本システムのキー・テクノロジーは、放射線の生物学的効果比(RBE)をシミュレーションによって求めるアルゴリズム:MKモデルを実装していることである。従来の治療計画システムでは、物理線量(吸収線量)のみを計算で求め、生物学的効果比(RBE)は別途実験的に求めた単一の数値を掛け合わせて等価線量を評価していた。本システムはこのRBEを計算によって算出することができる。RBE値は、中性子のスペクトル等によって変化するが従来法では単一の数値しか掛け合わせることができなかった。これに対してMKモデル計算エンジンでは、中性子スペクトルの異なる部位ごとにRBEを算出して等価線量を求めることができる。図2は水ファントムの深さ方向に対するホウ素のRBEの変化について、細胞実験で得た実験値と本システムに実装したMKモデルによる計算アルゴリズムによって算出した値を比較したグラフを示している。

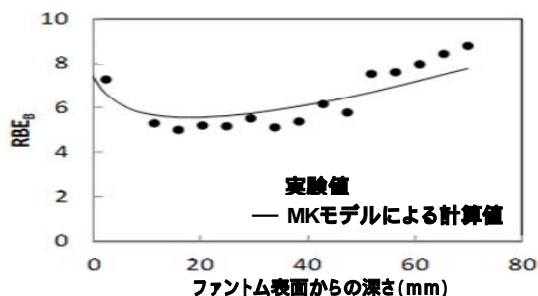


図2 ホウ素線量の生体内深さに対するRBEの変化

構築したプロトタイプシステムに対して計算精度の検証を実施した。この検証には、筑波大学で開発中の加速器 BNCT 治療装置での検証と、実際に BNCT が実施されている京都大学原子炉実験所の研究用原子炉 KUR にもツクバプランを導入し、同原子炉での BNCT の線量評価を実施した。また、現在整備が進められている福島県の総合南東北病院、及び、国立がん研究センター中央病院にも当該システムを導入して多施設間での検証を開始した。

MCTKB に採用した核データ: JENDL4.0 の妥当性に関する検証も実施した。従来の米国製核データ: ENDF-B/ と同等の条件でそれぞれ線量計算を実行し、ENDF-B/ と JENDL4.0 が統計誤差

の範囲内で一致する線量計算結果を出力できることを確認した。図3はファントム内のビーム軸上の熱中性子束、熱外中性子束、高速中性子束について ENDF-B/ と JEND4.0 を使ってそれぞれ計算した結果を比較したものである。

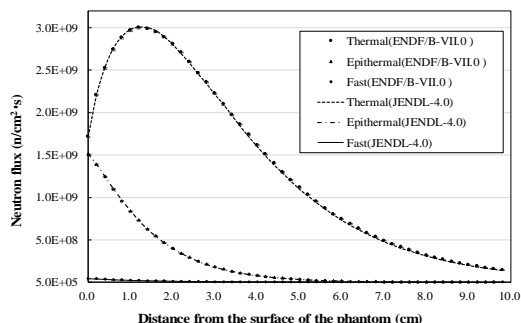


図3 ENDF-B/ とJEND4.0の比較結果

中性子の輸送計算について確認した後、続いて線量評価/治療計画の妥当性について評価を行った。脳腫瘍を模擬した人体モデルに対して照射シミュレーションを実施し、JENDL4.0 と ENDF-B/ を使ってそれぞれ線量計算を実行して、右脳、左脳、脳腫瘍の関心領域(ROI)の線量退席ヒストグラム(DVH)を算出した。図4にそれぞれのDVHの評価結果を示す。この線量評価に用いた生物学効果比(RBE)は従来の実験データのものと本システムに実装したMKモデルでそれぞれ求めたものである。この結果から、JENDL4.0 と ENDF-B/ の評価結果に差異は見られなかった。これにより新しい治療計画システムは、これまで実際の医療現場で使われたシステムと同等の線量評価を実施できることを確認し、新しいシステムを BNCT の治療計画作業に適用できる見通しを得た。

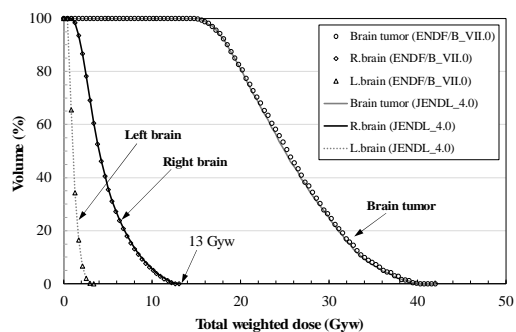


図4 頭部モデルへの照射シミュレーションによる ENDF-B/ とJEND4.0のDVHによる比較

これらの検証結果は、査読付き論文「Applied Radiation and Isotopes」(IF:1.230)に投稿し掲載された。また、BNCT 分野の国内外の学会(ICNCT-15、-16、JSNCT-11、及び12等)に研究成果を発表した。

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 13 件)

1. Verification of nuclear data for the Tsukuba plan, a newly developed treatment planning system for boron neutron capture therapy, H.Kumada, K.Takada, K.Yamanashi, T.Sakae, A.Matsumura, H.Sakurai, *Applied Radiation and Isotopes*, 106, 111-115,(2015), 査読有
2. Development of beryllium-based neutron target system with three-layer structure for accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy, H.Kumada, H.Sakurai (7 番目), (+8 Authors), *Applied Radiation and Isotopes*, 106, 78-83, (2015), 査読有
3. Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba, H.Kumada, A.Matsumura, H.Sakurai, T.Sakae, (+6 Authors), *Applied Radiation and Isotopes*, 88, 211-215, (2014) 査読有
4. BNCT の線量評価, 熊田博明, **RADIOISOTOPES**, Vol.64, No.1, 37-46, (2014) 査読有
5. Whole-body dose evaluation with an adaptive treatment planning system for boron neutron capture therapy, K. Takada, H. Kumada, T. Terunuma, H. Sakurai, T.Sakae, A.Matsumura, (+2 Authors), *Radiat. Prot. Dosimetry*, 1-7, (2014) 査読有
6. Estimation of relative biological effectiveness for boron neutron capture therapy using the PHITS code coupled with a microdosimetric kinetic model, H. Horiguchi, T. Sato, H.Kumada, T.Yamamoto, T.Sakae, *J.Radiat.Res.*, 56(2), 382-390, (2014) 査読有
7. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer, T.Aihara, H.Kumada(4番目) (+5 Authors), *Applied Radiation and Isotopes*, 88, 12-15, (2014) 査読有
8. Correlation between radiation dose and histopathological findings in patients with glioblastoma treated with boron neutron capture therapy (BNCT), T.Kageji, H.Kumada(5番目), (+3 Authors), *Applied Radiation and Isotopes*, 88, 20-22, (2014) 査読有
9. Boron neutron capture therapy for glioblastoma: A Phase-I/II clinical trial at JRR-4, K.Nakai, T.Yamamoto, H.Kumada, A.Matsumura, *Eur. Assoc. NeuroOncol. Mag.*, Vol.4, (2014) 査読有
10. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer, T.Aihara, N.Morita, N.Kamitani, H.Kumada, (+7 Authors), *Applied Radiation and Isotopes*, Vol.88, 12-15, (2014), 査読有
11. 加速器中性子源の研究開発による BNCT の確立に向けて, 熊田博明, *Jpn. J. Med. Phys.*, Vol.32, No.3, 104-110 2014 査読有
12. 新規ニーズ, 先端放射線治療分野, 熊田博明, *核データニュース*, No.106, (2013) 査読無
13. 加速器ベース BNCT 治療装置の開発における PHITS 技術の適用, 熊田博明, **RIST NEWS**, N..56, 14-24, (2013) 査読無

[学会発表](計 13 件)

1. BNCT における治療計画の標準化について, 熊田博明、櫻井良憲、第 12 回日本中性子捕捉療法学会学術大会、2015 年 9 月 4 日、神戸学院大学ポートアイランドキャンパス (神戸市)
2. Development status of a linac-based neutron source for BNCT in University of Tsukuba, H. Kumada, et al., Young BNCT meeting, 2015 年 9 月 14 日、パヴィア/イタリア
3. 筑波大学の加速器 BNCT プロジェクトの進捗状況, 熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、他、第 110 回日本医学物理学会学術大会、2015 年 9 月 19 日、北海道大学医学部 (札幌市)
4. 筑波大学の加速器 BNCT プロジェクト, 熊田博明、他、京都大学原子炉実験所専門研究会、2015 年 11 月 10 日、京都大学原子炉 (熊取町)
5. Development of the accelerator -based neutron source for BNCT in University of Tsukuba, H. Kumada, H. Sakurai, A. Matsumura, et al., The Pacificchem 2015, 2015 年 12 月 16 日、ホノルル/アメリカ合衆国
6. Verification of Tsukuba plan, a new treatment planning system for BNCT, H. Kumada, K. Takakada, T. Sakae, A. Matsumura, H. Sakurai, et. al., 16th ICNCT, 2014 年 6 月 18 日、ヘルシンキ/フィンランド
7. BNCT における線量評価/治療計画の標準化にむけて, 熊田博明, 第 11 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2014 年 7 月 5 日, 大阪大学コンベンションセンター (吹田市)
8. BNCT 用モンテカルロ治療計画システムの開発, 熊田博明, 日本原子力学会 2015 年春の年会, 2015 年 3 月 22 日, 茨城大学工学部 (日立市)
9. BNCT 線量分布最適化プログラムの現状, 熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、他、第 10 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2013 年 9 月 8 日、岡山大学創立五十周年記念館 (岡山市)
10. BNCT の線量評価・治療計画の標準化について, 熊田博明、第 10 回日本中性子捕捉療法学会学術大会, 2013 年 9 月 8 日、岡山大学創立五十周年記念館 (岡山市)
11. Current status of the development of the linac based BNCT facility of University of Tsukuba, H. Kumada, T. Sakae, A. Matsumura, H. Sakurai, et al., 7th Young BNCT Meeting, 2013 年 9 月 25 日、グラナダ/スペイン
12. 筑波大学加速器 BNCT 計画の現状, 熊田博明、松村明、櫻井英幸、榮武二、他、平成 25 年京都大学原子炉実験所専門研究会, 2013 年 12 月 10 日、京都大学原子炉 (熊取町)
13. 筑波大学の BNCT 用加速器中性子源の開発, 熊田博明、第 7 回 Quantum Medicine 研究会, 2013 年 3 月 9 日、茨城大学理学部キャンパス (水戸市)

〔図書〕(計 2件)

1. Edit: A. Brahme, et al., Elsevier B.V., Comprehensive Biomedical Physics, 2014, 4056 (197-217)
2. 荒木不次男 編著, 丸善出版, 原子力・量子・核融合事典, 2014, 317 (251-260)

〔産業財産権〕

出願状況(計 4件)

名称: 患者の位置決め装置、方法及びプログラム

発明者: 照沼利之、熊田博明、他

権利者: 筑波大学、(株)東芝

種類: 特許出願

番号: 2015-159164

出願年月日: 2015年8月11日

国内外の別: 国内

名称: 生体試料の分解容器及び前処理装置

発明者: 熊田博明、松江登久、他

権利者: 筑波大学、(株)柴崎製作所、日本分析センター

種類: 特許出願

番号: 2015-179618

出願年月日: 2015年9月11日

国内外の別: 国内

名称: 中性子発生用ターゲット、中性子発生装置、中性子発生ターゲットの製造方法及び中性子発生方法

発明者: 熊田博明、栗原俊一、奥脇三男、他

権利者: 筑波大学、金属技研、日本碍子、三菱重工業

種類: 特許出願

番号: 2015-011752

出願年月日: 2015年1月23日

国内外の別: 国内

名称: 放射線減速材用 MgF_2 - CaF_2 二元系焼結体及びその製造方法

発明者: 熊田博明、中村哲之、池田毅、他

権利者: 筑波大学、テクノアイ、大興製作所

種類: 特許出願

番号: 2014-193899

出願年月日: 2014年9月24日

国内外の別: 国内、国外

取得状況(計 1件)

名称: マルチステップラティスポクセル法

発明者: 熊田博明

権利者: 筑波大学

種類: 特許

番号: 第5641503

取得年月日: 2014年10月15日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

熊田博明 (Kumada Hiroaki)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 30354913

(2) 研究分担者

櫻井英幸 (Sakurai Hideyuki)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 50235222

榮 武二 (Sakae Takeji)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号: 60162278

松村 明 (Matsumura Akira)

筑波大学・副学長

研究者番号: 90241819