

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 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：25461902

研究課題名(和文) BNCTにおける生体内線量分布計測システムのための基盤技術の研究開発

研究課題名(英文) Research and Development of Basic Technology for Dose Measurement System inside Patient at BNCT

研究代表者

安岡 聖 (Yasuoka, Kiyoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：50200499

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：ホウ素中性子補足療法(BNCT)は難治性がんや再発がんなどに対してホウ素化合物を選択的にがん細胞に集積させ、がん細胞のみを死滅させる究極的な重粒子線治療である。治療中にリアルタイムで治療線量(ホウ素線量)を監視できる線検出器を設計、開発し、独自に開発したデータ収集・解析用ソフトと性能検査用の線線源を用いて検出器の性能を調べ、一様なノイズを用いて線位置検出時の歪を補正する方法を開発・検証した。

研究成果の概要(英文)：The boron neutron capture therapy (BNCT) is an ultimate heavy particle therapy for refractory and recurrent tumors, which is possible to select and attack only tumor cells containing boron compounds. A prototype of gamma-ray detector, which is available to monitor therapeutic boron dose in real time, has been designed and developed for its performance studies with checking sources and originally-developed software associated with data acquisition and analysis. As a result, it has been verified that distortion in measurement of gamma-ray position is correctable with the original method using uniform background data.

研究分野：医学物理学

キーワード：BNCT PG-SPECT ホウ素濃度 即発線 結晶シンチレータ 線量

1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍などの正常細胞内のがん細胞が浸潤しているような浸潤性がんや臓器全体にがんが広がっている多発性がんは治療法がまだ確立していないのが現状である。これらの難治性がんや再発がんに対して、近年、ホウ素をがん細胞のみに捕獲させる薬剤の新薬開発と中性子発生用加速器の開発に伴い、ホウ素捕捉療法 (BNCT) が再注目されている。BNCT は、がん細胞のみに選択的に集まる性質を持ったホウ素化合物を患者に投与することで、中性子を照射した際に体内で熱化した熱中性子ががん細胞内のホウ素と $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、発生した粒子とリチウム粒子ががん細胞内で全ての運動エネルギーを細胞に付与する性質を利用した、究極の選択的重粒子線治療である。これまでは、原子炉 (日本原子力研究開発機構の JRR-4 及び京都大学原子炉実験所の KUR の 2 か所) から発生する熱中性子ビームを BNCT に利用してきた。しかし、これらの原子炉の老朽化と新たな病院併設原子炉施設の建設困難性に伴い、次期 BNCT プロジェクトとして、筑波大学と京都大学においてそれぞれ小型の陽子線加速器を中性子発生源として用いる「加速器 BNCT」を提案し、筑波大学ではこれまでに「筑波大学加速器 BNCT プロジェクト」¹⁾ を立ち上げ、開発を推進してきた。陽子線 LINAC の開発、加速器対応版治療計画システムのプロトタイプ開発、照射中の患者位置計測技術の開発、加速器が発生する中性子に対する中性子モニター、生体内線量分布計測技術の基盤技術の開発、が BNCT 治療を推進するのに必要な技術開発である。このうちの技術開発が本研究の目標である。これまでにの LINAC が納入され、東海村の旧 NTT 施設内に建設された BNCT 施設が「いばらき中性子治療研究センター」として稼働している。本研究では、生体内線量分布計測技術の基盤技術の開発として、結晶シンチレータを用いた即発線検出器の開発を行う。

これまで研究代表者は、プラスチックシンチレータ板と CCD カメラを用いて、陽子線治療における線量分布計測等に関する研究をしてきた²⁾。陽子線治療では患者に対し線量増強のための薬剤を投与することは無いため照射線量に時間依存性は無いが、BNCT では体内のホウ素濃度の時間的変化のために、同じ中性子数を患者に照射しても同じ吸収線量を付与させたことにならず、照射線量の精度を高めるためには治療中にリアルタイムでホウ素濃度及び線量分布をモニターすることが重要である。これまでは照射前後に採取した血中のホウ素化合物濃度の測定結果と BNCT 治療のシミュレーション結果から生体内病巣部の平均ホウ素濃度と線量分布を推定評価していたため、線量値の精度は良くなかった。一方、CT、SPECT、PET などの放射線診断装置の発展に伴い、X 線や

線の検出器とその読み出し回路技術の進展は著しく^{3),4)}、BNCT におけるホウ素濃度と線量分布のリアルタイム計測への応用が可能となってきた。

また、これまでの BNCT に対する PHITS コードを用いたモンテカルロ・シミュレーションの結果より⁵⁾、生体内から発生する即発線のフラックスは主にコンプトン散乱により生じた線で数百 kHz に達し、これが計測時のバックグラウンド (BG) レベルとなることが分かっていた。ホウ素濃度計測のためのシグナルは $^{10}\text{B}(\text{n},\alpha)^7\text{Li}$ 反応で発生した励起状態の ^7Li が基底状態の ^7Li に戻る際に発生する 478keV の特定エネルギーを持つ即発線である。この他に、コントロール用のシグナルとして、陽電子放出核の生成により起こる陽電子・電子消滅反応で真逆方向に発生し各 511keV のエネルギーを持つ 2 つの線と、 $^1\text{H}(\text{n},\gamma)^2\text{H}$ 反応で発生する 2221keV のエネルギーを持つ線を検出し、ホウ素濃度測定精度を高める。これらの線を数百 kHz の BG 線と弁別するには、478keV では 6% より良いエネルギー分解能と数百 ns より高速の反応時間が検出器に要求される。この性能要求を満たす検出器の一つの候補が結晶シンチレータのブロックを用いた線検出器である。結晶シンチレータ内で即発線が反応し発生した光を多チャンネル読み出し型光電子増倍管 (ps-PMT) で読み出す。これまでに、1 個の CsI 結晶シンチレータを用いて抵抗チェーンを使った多チャンネル読み出し回路を開発し、 ^{137}Cs (670keV) 線源を用いて 7.6-8.2% のエネルギー分解能と位置検出線形性の評価を行ってきた。その結果、(1) 結晶端部 (5mm 余幅、30% 面積) で位置線形性が 20% 悪化、(2) 要求エネルギー分解能 (6% 以下) より 2% 程度悪い、という問題が明らかになっていた。

2. 研究の目的

結晶端部における読み出し位置線形性の悪化問題を解決し、BNCT におけるホウ素濃度及び線量分布をリアルタイムでモニターするシステムを開発・構築することを目標とし、PG-SPECT 技術 (生体内の線量 3 次元分布をリアルタイムで計測する技術) のための基盤技術を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

BNCT における生体内線量分布計測システムのための基盤技術開発として必要な 3 要素である、結晶シンチレータ、多チャンネル光電子増倍管、フロントエンド回路モジュールを初年度に設計購入し、線検出器の 1 ユニットの製作する。PHITS を用いたシミュレーションにより、線検出器の総合的性能評価を行う。治療時に使用する PG-SPECT 用の線量分布モニタープログラムを LabView を用いて開発する。

4. 研究成果

(1) CsI 型線検出器プロトタイプ開発

BNCT における生体内線量分布計測シ

システムの基盤技術開発において、平成25-26年度を通じ、エネルギー分解能と結晶シンチレータ厚依存性の結果よりCsI型結晶ブロックと16x16チャンネル光電子増倍管を購入し、抵抗チェーン技術を利用した読み出し回路、CsI型プロトタイプを設計・製作した。また、データ収集システムを開発した。

(A) 4 x 4 アレイ状 線検出器 (Photo Detector) のプロトタイプ PGD01 (図1) を開発・製作した。シンチレータとして比較的安価なエネルギー分解能8.5%のCsIを用いて、ホウ素濃度時間変化モニターシステムの確立のためにエネルギー分解能以外の必要



図1 4 x 4 アレイ状 線検出器 (PGD01) a)前面、b)背面

な技術として、(B) 線読み出し技術、(C) 線スペクトル検出技術、(D) 線発生位置検出技術、(E) コンプトン線弁別技術、の開発を行った。

(A) 4 x 4 アレイ状 線検出器 (PGD01)

幅330mm x 奥行き365mm x 高さ285mmのアルミ製箱の中に、4 x 4 アレイ状 線検出器を配置している。各線検出器は51mm x 51mm x 15mm厚のCsI結晶シンチレータ背後に浜松ホトニクス製マルチアノード光電子増倍管H9500を設置して、入射線のエネルギーとその位置が測定可能である。更に、その背後に、結晶内でコンプトン散乱をした線を排除することを目的とした51mm x 51mm x 20mm厚のアンチコンプトン用BGOシンチレータ検出器を設置し、浜松ホトニクス製光電子増倍管R6231-01を用いて線を検出している。

(B) 線読み出し技術⁶⁾

(a) エレクトロニクス:

PGD01から発生する信号を読み出すためのVME専用ボードを開発・製作した。開発した専用ボードは、DSP信号処理ボード (APV8008)、TFAボード (APV1608)、CFDボード (APV1708)、ORボード、コインシデンスボード (APV2109)、高圧電源ボード (APV3018)、プリアンプ電源ボード (APV4004)、ゲートボード、である。これらの専用ボードを2台のVMEラック内に設置し(図2)回路構成論理に従ってPGD01及びVMEボード間を同軸ケーブル及びLANケーブルで配線し、スイッチングハブを通じてデータ処理・解析用PCに接続し、線読み出



図2 線読み出しエレクト

し技術を開発・構築した。

(b) オンラインデータ収集・解析ソフトウェア (DAQANA):

構築された線読み出し技術を用いてPGD01からのデータを処理するソフトウェア (TAPD9212)を開発した。このソフトウェアの持つ主な機能は、PGD01の線検出器に対する高電圧設定、各VMEボードに対するパラメータの初期化・調整・設定、データ収集、スペクトル解析(線エネルギー分布)、マップ解析(線位置分布)、バイナリデータファイル作成、エクセルデータ作成(オンラインモニター解析結果)である。

(C) 線スペクトル検出技術

各線検出器に対応する専用DSPボード上で、リアルタイムで線スペクトル解析を行いヒストグラムを作成し、解析ソフトウェア (TAPD9212)を使用して、線のスペクトラムをオンラインで表示する技術を開発した。この技術では各DSPボードに対して150kcpsの高レート入力信号までは問題ない事を確認したが、現状では、ヒストグラム作成用データをDSPボードからデータ処理・解析用PCに送信する通信システムの通信速度が不十分なため、スペクトラムをPC上で全表示することが確認できていない。通信網を光通信システム及び多重並列送信

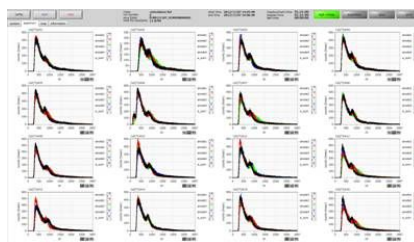


図3 低レートの条件下で確認した線スペクトラムの例

化することで処理能力を強化でき、この問題に対処可能と考えている。図3に1kcps以下の低レートの条件下で確認した線スペクトラムの例を示す。

(D) 線発生位置検出技術

4 x 4 アレイ状 線検出器の前部に多穴型の鉛コリメータを置く。鉛コリメータには2つの役割がある。第一に、線のレートを1/100以下に下げる。第二に、478 keV線やその他の線の方向を決定する。478 keV即発線を弁別することで、そのレートから効率補正などを行うことで線量に換算する。抵抗チェーン法で16 x 16チャンネルの

信号を4チャンネルに減らすことでコスト削減を図りながら線の位置を求める。

(E) コンプトン線弁別技術

4 x 4 アレイ状線検出器(PGD01)の中のCsI結晶シンチレータ内で入射線がコンプトン散乱し、その背後に配置しているBGOシンチレータ検出器でその散乱線を捉えたイベントに対して、コンプトン散乱したためにその線の全エネルギーをCsIに与えずに478keV線と判別できなかったイベントとして弁別処理する技術を開発している。

(2) 線検出位置分布の非一様性に対する補正方法の検討

結晶内の集光モデル計算ソフトを開発し、

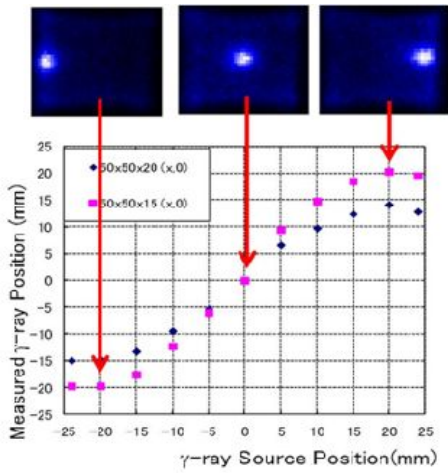


図4 線源位置と読み出し位置の関係

線位置検出機能の非一様性が抵抗チェーンと結晶内の光反射に起因していることを確認した。図4に線源位置と読み出し位置の関係を示す。結晶の幅50mmの両端から5mm領域で補正可能な非線形性が表れることを確認した。図5にこの非線形性を含んで検出された線の位置分布を示す。結晶シ

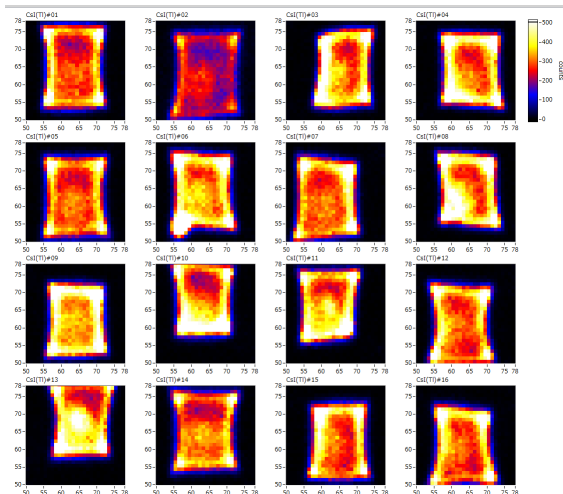


図5 非線形性を含む線の位置分布(MAP)

ンチレータを用いた線のエネルギーと位置を同時に検出するこの種類の線検出器では、再構成された線の検出位置は、いくつかの要因により実際の線入射位置からずれる。その要因には、入射線に依存しない電氣的ノイズや光学的ノイズ、シンチレータ光の反射による信号の線形性からの歪、位置読み出し用に用いている抵抗チェーンに起因する位置検出に対する歪などが考えられる。

図6に線検出器の概略図を示す。線が結晶シンチレータに入射した際に発生する電気信号 $P_a \sim P_d$ から線のエネルギーとその入射位置を計測する。

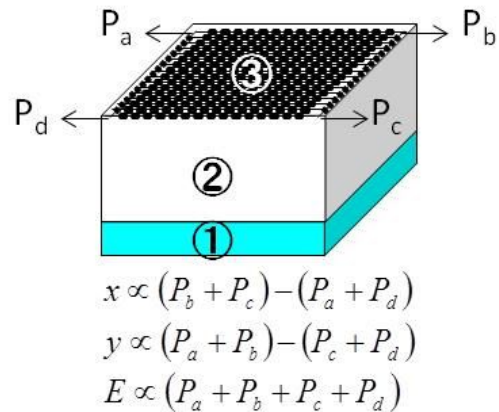


図6 線のエネルギーとその入射位置。結晶シンチレータ(CsI) 光電子増倍管(H9500) 抵抗チェーン、 $P_a \sim P_d$ は線のエネルギーに比例した電気信号。

(a) 線非依存の各種ノイズに対するフィルター

線に依存しない電氣的ノイズが発生すると、多くの場合、信号 $P_a \sim P_d$ の間に不合理な関係が生じる。例えば、4つの信号のうち1つのみが信号が大きいかまたは小さい、対角線に対応する2つの信号が大きいかまたは小さいなど、事前に線が実際に検出器に入射した場合の信号の発生パターンをシミュレーション等で予測しておき、そのパターンから外れる場合を解析前の初段階で除去するフィルターを作成する。

(b) シンチレータ光の角型結晶シンチレータ側面での反射による線検出位置のずれ補正

角型結晶シンチレータ内に線が入射しシンチレータ光が発生した場合、その光は直接光電子増倍管の光電面に入射するかシンチレータ側面で反射後に光電面に入射する。発光点が光電面の中心に近い場合はシンチレータ光の集光分布はほぼ正規分布とみなせるが、中心より外れるに従ってシンチレータ側面での反射光による影響でその分布は正規分布より歪、光電面の中心より外側に尾を引く非対称な分布になる。その結果、信号 $P_a \sim P_d$ より再構成した線の入射位置は真の

位置との関係で、中心位置から縦横共に±60%の領域では線形性を保つが、それより外側の領域では非線形性が現れる。この線位置検出の非線形性は結晶シンチレータ側面での反射率を低減する処置を施すことにより改善されることが分かっているが、PG-SPECT においては高分解能の線エネルギー測定が主目的で側面反射による高い集光率が必要となる。そのため、各結晶シンチレータに対して線の真の位置と再構成位置との関係を示す2次元MAPを測定し、それを用いて線位置に対する非線形性を補正する。

(c) H9500 光電子増倍管位置読み出し用抵抗チェーンによる位置非線形性の補正
シンチレータ光が H9500 光電子増倍管の光電面に入射し、光電子の発生により16x16チャンネル毎に光信号が電気信号に変換される。各チャンネルに入力された電気信号は読み出し用抵抗チェーンの中を伝搬し、発生した電流に比例した4つの信号 Pa~Pdとして検出される。入射線のエネルギーはこれらの信号の総和に比例し、線の検出位置は各座標においてプラス側の2信号の和とマイナス側の2信号の和の差に比例する(図1)。実際には抵抗チェーンの各チェーン間でのクロストークの影響等のため、その線形性に歪が生じる。中心付近では線形性を保つが、それより外側の領域では非線形性が現れる。これらが正方形を示す分布(一様分布)になるように補正する方法を開発した。

(A) バックグラウンドによる補正法

RI 線源による一様なバックグラウンド(BG)データを用いた座標変換(写像)補正法を開発し、補正後の線検出位置分布が一様であることを検証した。抵抗チェーン法で得られる4チャンネルの出力を S_i ($i=1,2,3,4$) とすると、線の入射位置は、

$$x = \frac{(S_1 + S_2) - (S_3 + S_4)}{\sum_{i=1}^4 S_i}$$

$$y = \frac{(S_1 + S_4) - (S_2 + S_3)}{\sum_{i=1}^4 S_i}$$

で求められるが、図5に示すように非一様な分布

$$\frac{d^2 N(x, y)}{dx dy} = f(x, y)$$

になってしまう。これはバックグラウンドに対しても同様である。そこで、一様分布になるような座標 (x', y') を定義してバックグラウンドデータ $f(x, y)$ より求め、

$$\frac{d^2 N(x', y')}{dx' dy'} = \text{一定}$$

となることを検証する。

(B) 線源によるリスパスマップ補正法
(A)で求めた座標を用いて、 ^{137}Cs の662keV線源による詳細なリスパスマップ $M(x', y')$ を作成し、線形成を検証し、もしまだ非線形性が残るようならその補正を行う。

放射線源無しで24時間以上収集したバックグラウンドデータを用いて(a)を実施し、線の入射に起因しない不合理なノイズ除去のためのフィルターを作成した。そのノイズ除去処理後のバックグラウンドデータを用いて、(c)で生じる位置非線形性の補正のための関数式を作成した。補正前と補正後の検出位置マップを図7に示す。一様なバックグラウンドの分布が再現されていることが確認された。線源を用いた線検出位置マップ

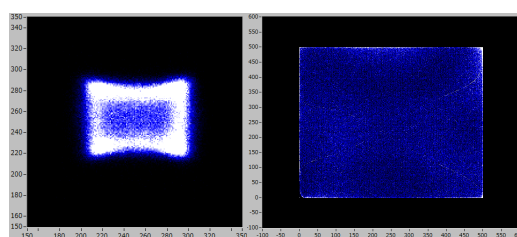


図7 線の入射に起因しない不合理なノイズ除去後の位置非線形性の補正関数を用いた(a)補正前と(b)補正後の検出位置マップ

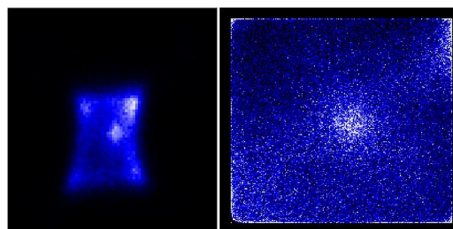


図8 線源を用いた(a)補正前と(b)補正後の線検出位置マップ

を図8に示す。線によるスポットと対称な2次元分布が確認された。

(3) 線コリメータの設計・製作

線コリメータの設計・製作、PHITSコードを用いた治療時のシミュレーションの結果、熱中性子線束が患者体外では照射口からの距離に依存せず、毎秒1cm²当たり2メガカウント程度であること、照射室壁・遮蔽壁での反射寄与が50%増程度であるため検出器の全面遮蔽が必要であることが示唆された。

BNCTにおける熱中性子照射場では、中性子に加えて線が2次粒子として標的および標的外から高いフラックスで発生する。その線源は中性子と標的または標的外に存在する原子核との反応で、主な線は標的に多数存在する水素原子との反応で生じる2.22 MeVの線とそのコンプトン散乱後の

連続エネルギーを持つ線である。pg-spect装置の目的である478 keV線の検出とその他の線の弁別のために、標的で発生した線の方向選別と高レートのバックグラウンドの除去を行う線コリメータの設計・製作を行った。図9にそのコリメータを示す。コリメータは鉛製で、検出器である結晶シンチレータ(50 mm x 50 mm)の感受領域の前面に設置する7x7個の2 mm^φ穴を8 mm間隔



図9 鉛製線コリメータ(70 mm x 70 mm x 30 mm 厚)で整列させた30 mm厚の構造体である。

これらの成果を学会で発表した。最終年度では、製造可能な最大サイズ5.5 cm x 35 cm x 35 cmの天然LiF熱中性子遮蔽体を製造した。また、478 keV信号線のBG線に対するS/N比を最適にするため、多種多様のフィルター機能をオンラインで構築し、パラメータ設定、各フィルターON/OFF、S/N比確認、結果の能動的な反映を可能にする解析ソフトを開発した。しかし、H27年度中に予定した中性子ビーム試験による性能評価はいばらき中性子医療研究センターの熱中性子設備利用開始の遅延により実施できなかった。今後、性能評価試験の実施と成果発表、及び、より高性能の結晶(LaBr₃)を用いた検出器の開発により、極度に高い中性子線BG強度下のBNCT治療における世界初のオンラインホウ素線量決定システムの実用化を目指す。

参考文献

- 1) 熊田 博明、研究開発プロジェクト「がん細胞選択的な非侵襲治療機器の基盤技術開発」,2010.
- 2) K. Yasuoka, et al., "Future Medical Accelerator", Proceedings of the 3rd International Particle Accelerator Conference (IPAC'12), p.2152-2155, New Orleans, LA, 2012.
- 3) E. Yoshida, Radiol. Phys. Technol., **4**, p.134-139, 2011.
- 4) 渡辺光男、放射線医学総合研究所 HP、2000.

- 5) 上口長昭：修士論文“ホウ素中性子捕捉療法における実時間線量評価法の開発”、筑波大学、2011.
- 6) 筑波大学とTechnoAP(株) (<http://www.techno-ap.com/>)との共同開発.

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計2件)

Kiyoshi Yasuoka, Hiroaki Kumada, Toshiyuki Terunuma, Takeji Sakae, Development of PG-SPECT Detector using Crystal Scintillator for Accelerator-based BNCT at PMRC, The International Conference on Medical Physics 2013, Sep.1-4, 2013, Brighton, (United Kingdom).

Kiyoshi Yasuoka, Hiroaki Kumada, Toshiyuki Terunuma, Takeji Sakae, Design and Development of PG-SPECT Detector for Accelerator-based BNCT at PMRC, 52nd Annual Conference of the Particle Therapy Co-Operative Group, June 2-8, 2013, Essen(German).

6. 研究組織

(1)研究代表者

安岡 聖 (YASUOKA, Kiyoshi)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：50200499

(2)研究分担者

熊田 博明 (KUMADA, Hiroaki)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30354913