

加速器ホウ素中性子捕捉療法における
皮膚悪性腫瘍を対象とした新規照射法に関する研究

笹木 彬礼

目次

第1章 序論.....	6
1-1 ホウ素中性子捕捉療法 Boron Neutron Capture Therapy	6
1-2 BNCTの歴史.....	7
1-3 加速器中性子源.....	7
1-4 研究の背景.....	10
1-5 新規照射法の概要.....	13
1-5-1 ボーラスを用いた手法.....	13
1-5-2 中性子強度変調体を用いた手法.....	13
1-6 研究の目的と概要.....	13
第2章 加速器 BNCT におけるハイドロゲルボーラスを用いた皮膚悪性腫瘍への照射法の開発.....	15
2-1 概要.....	15
2-2 研究背景.....	15
2-3 研究方法.....	16
2-3-1 ハイドロゲルボーラスの中性子減速能評価.....	16
2-3-2 熱中性子束の測定原理.....	19
2-3-3 足部ファントムを用いた照射試験及び治療計画との比較.....	21
2-3-4 ボーラス形状変更による治療効果改善に関する検討.....	26
2-3-5 線量の評価.....	28
2-4 結果.....	31
2-4-1 ハイドロゲルボーラスの中性子減速能評価.....	31
2-4-2 足部ファントムを用いた照射試験及び治療計画との比較.....	32
2-4-3 ボーラス形状変更による治療効果改善に関する検討.....	36
2-4-4 線量の評価.....	39
2-5 考察.....	41

2-6	まとめ	46
第3章 加速器 BNCT における中性子強度変調体を用いた照射野の重ね合わせによる皮膚悪性腫瘍への強度変調照射法の開発		
3-1	概要	48
3-2	研究背景	48
3-3	研究方法	49
3-3-1	頭部ファントムの作成	49
3-3-2	中性子強度変調体形状の決定方法	50
3-3-3	照射試験	54
3-3-4	腫瘍線量分布の評価	55
3-4	結果	58
3-4-1	中性子強度変調体形状の決定	58
3-4-2	照射試験	62
3-4-3	腫瘍線量分布の評価	64
3-5	考察	67
3-6	まとめ	70
第4章 加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍への均一な線量分布形成のための最適化手法の開発		
4-1	概要	71
4-2	研究背景	72
4-3	研究方法	72
4-3-1	中性子強度変調体形状と照射時間比の決定	72
4-3-2	腫瘍線量の評価	77
4-3-3	照射試験	78
4-3-4	様々な形状の腫瘍に対する本手法の適用	80
4-4	結果	81

4-4-1 強度変調体形状と照射時間比の決定.....	81
4-4-2 腫瘍線量の評価.....	83
4-4-3 照射試験.....	86
4-4-4 様々な形状の腫瘍に対する本手法の適用.....	91
4-5 考察.....	98
4-6 まとめ.....	103
第5章 総括.....	105

第 1 章 序論

1-1 ホウ素中性子捕捉療法 Boron Neutron Capture Therapy

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT : Boron neutron capture therapy)はホウ素 ^{10}B と熱中性子の核反応によって生じる荷電粒子を用いる放射線治療法である[1,2]。ここで、中性子のエネルギー範囲は熱中性子($\sim 0.5\text{ eV}$)、熱外中性子($0.5\text{ eV}\sim 10\text{ keV}$)、高速中性子($10\text{ keV}\sim$)と定義する。生成される荷電粒子の α 粒子と ^7Li 原子核は、線エネルギー付与が高く、細胞サイズよりも飛程が短い。そのため、ホウ素薬剤が腫瘍細胞に集積していれば、正常細胞へのダメージを抑えつつ腫瘍細胞を選択的に破壊することができる。したがって、X線や γ 線、電子線や陽子線などの粒子線を用いる他の放射線治療法と比較して、原理的には正常組織に対する線量を抑えつつ治療を行うことができる。以上から、BNCTは腫瘍細胞と正常細胞が混在するような浸潤性の高い腫瘍や、悪性度の高い腫瘍、再発腫瘍に対して有効である。Figure 1.1にBNCTの原理を示す。

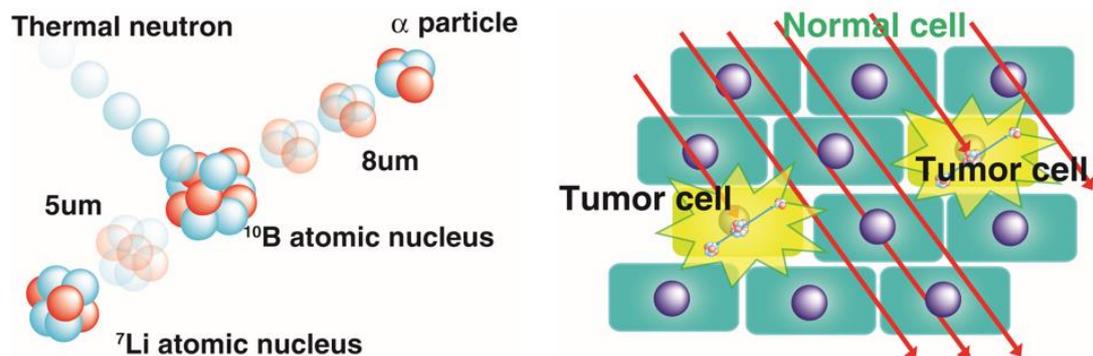


Figure 1.1 Principle of BNCT

1-2 BNCT の歴史

BNCT の原理は、Chadwick によって中性子が発見された 1932 年の 4 年後にあたる 1936 年に、米国の物理学者 Locher により提唱された。1951 年には、米国のブルックヘブン国立研究所で研究用原子炉を中性子源として治療を行い、2 年後にはマサチューセッツ工科大学においても治療が行われた。日本では、1968 年から日立炉や、武蔵工業大学炉で治療が行われた。京都大学では、1975 年に京都大学研究用原子炉(KUR : Kyoto University Reactor)に医療用中性子照射場が設置され、1990 年より本格的に治療が行われてきた[3]。

1-3 加速器中性子源

研究用原子炉は立地や運転、使用済み燃料の処理、廃炉等の課題があり、新規で設置するのが難しい。また、研究用原子炉は医療機器としての製造・販売の承認を得ることは困難である。一方で、加速器を用いた中性子源は原子炉中性子源と比較して、上記の課題を解決して、病院に併設可能である。

京都大学複合原子力科学研究所(KURNS : Kyoto University Institute for Integrated Radiation and Nuclear Science)は住友重機械工業株式会社と共同で、加速器中性子源の開発を行ってきた。2008 年にサイクロトロンベース熱外中性子源 (C-BENS : Cyclotron-based Epithermal Neutron Source)を KURNS のイノベーションリサーチラボラトリ医療棟に設置した[4]。Figure 1.2 に C-BENS の概略図を示す。

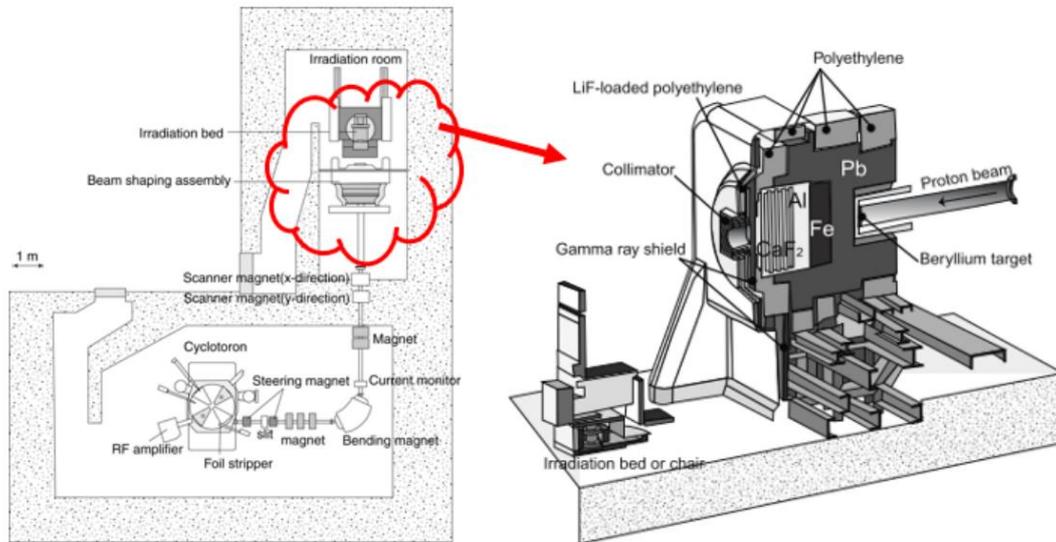


Figure 1.2 Schematic layout of C-BENS

C-BENS は 1 mA、30 MeV の陽子を発生するサイクロトロン加速器、陽子ビーム輸送系、中性子発生ターゲット、ビーム形成集合体 (BSA: Beam shaping assembly)、照射体系(コリメータ、遮蔽構造、寝台、椅子など)から構成されている。サイクロトロン加速器では、水素負イオンが 30 MeV まで加速され、カーボンフォイルストリッパーにより 2 つの電子を取り除き、陽子への荷電変換が行われ、ビーム輸送系に入射される。この陽子と中性子発生ターゲットである Be ターゲットとの反応で生成された最大 28 MeV のエネルギーを持つ高速中性子を熱外中性子エネルギーまで減速させるため、減速材とフィルターで構成される BSA が用いられる。減速材には Pb と Fe が用いられ、中性子の非弾性散乱により 1 MeV 程度のエネルギーまで減少する。フィルターには Al、CaF₂ が用いられ、BNCT の治療に適した熱外中性子エネルギーまで減速させる。混在する γ 線はコリメータ手前の Pb 製の γ 線遮蔽によって低減される。

KUR に設置されている医療用中性子照射場「重水中性子照射設備(HWNIF: Heavy-water Neutron Irradiation Facility)」の熱外モードと C-BENS の中性子エネルギースペクトルの比較を Figure1.3 に示す。

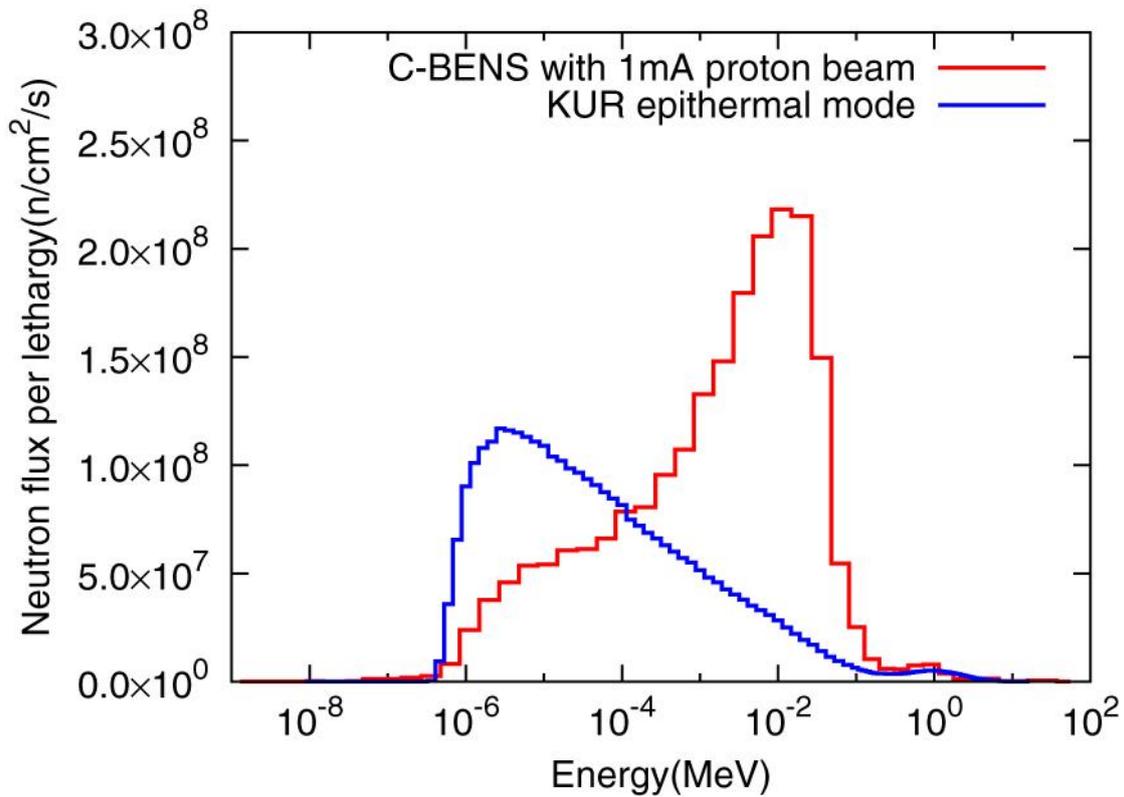


Figure 1.3 Comparison of neutron energy spectra between KUR-HWNIF epithermal mode and C-BENS

C-BENS の中性子エネルギースペクトルは KUR-HWNIF と比較してより高い中性子エネルギーにピークを持つことがわかる。KUR-HWNIF の熱外モードと C-BENS の中性子ビームを水ファントム中に入射した場合における深部熱中性子束分布の比較を Figure1.4 に示す。熱外中性子は水素の原子核と弾性散乱し、そのエネルギーを熱中性子領域まで落とし、さらに水素の原子核と吸収反応を起こすことで減衰する。その結果、熱中性子束分布は水中 20 mm の深さにピークを持つこととなる。水中 20 mm の深さにおいて、C-BENS は KUR-HWNIF と比較して約 1.5 倍の熱中性子束を達成している。

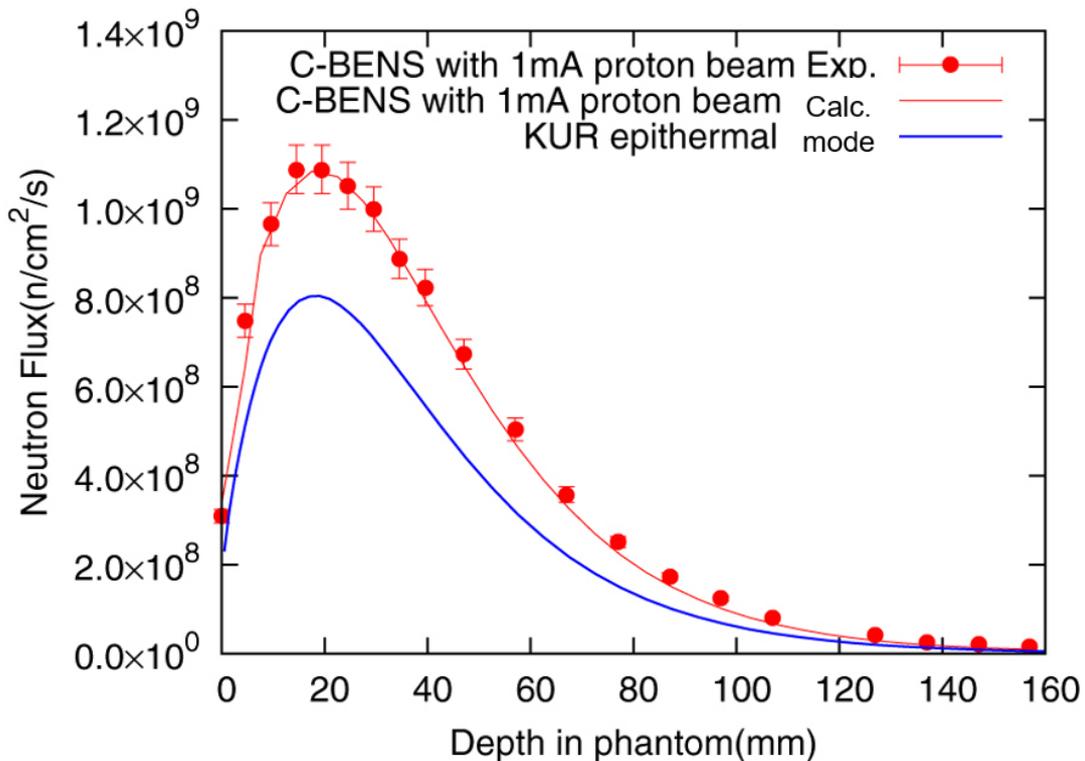


Figure 1.4 Comparison of depth distributions for thermal neutron flux in a water phantom between KUR-HWNIF epithermal mode and C-BENS

1-4 研究の背景

近年 BNCT 用中性子源は原子炉から加速器へと移行しつつある。1-3 節で述べたように C-BENS においては、熱中性子よりも高いエネルギーを持つ熱外中性子を積極的に生成する。熱外中性子は、人体に入射されると、人体を構成する主に水素原子核との相互作用によって、熱中性子領域までエネルギーを失う。また、従来臨床研究で用いられてきた KUR-HWNIF と比較して、熱外中性子のエネルギーが高いため、より深い位置にある腫瘍を治療することが可能である。

C-BENS を用いて、世界で初めてとなる加速器中性子源を用いた臨床試験が再発脳腫瘍や頭頸部癌を対象に行われた[5,6]。臨床試験の結果を元に承認申請が行われ、2020 年

3月には「切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌」を対象として、医療機器としての製造・販売の承認が得られた。また、2020年6月からは上記疾患に対して保険適応されるまでに至り、今後加速器中性子源を用いて BNCT を実施する施設の増加が見込まれる。施設増加の一方で、悪性黒色腫などの皮膚悪性腫瘍[7,8]や、血管肉腫[9]、悪性髄膜腫[10]などの人体表面近傍の悪性腫瘍に対する BNCT の適応が期待されている。

これまで、KUR-HWNIF を用いて皮膚悪性腫瘍の臨床研究が行われてきたが、KUR-HWNIF は中性子スペクトルが可変であることから、0-10 mm の深さ領域に対しては熱中性子モードを用い、それよりも深い位置にある腫瘍に対しては熱外中性子モードを用いて治療を実施することが可能であった[11]。これを参考に、本論文では熱中性子モードを用いた治療領域の 0-10 mm までを皮膚悪性腫瘍として表記している。加速器中性子源においては、単一の BSA を用いて固定された中性子スペクトルを有する熱外中性子ビームを用いて治療を実施する。したがって、熱外中性子が十分に減速されない人体表面近傍に存在する悪性腫瘍の治療時には、腫瘍部における熱中性子束が不十分になる。また、広範囲に拡がる腫瘍に対しては、均一な熱中性子束分布を形成するのが困難である。その結果、腫瘍に対して十分な線量を付与できないことが予想される。したがって、加速器 BNCT を深部腫瘍だけでなく、表層の悪性腫瘍にも適応させるためには、熱外中性子を効率的に減速させて、腫瘍に対して均一かつ十分な強度の熱中性子束を照射可能な新規照射法の開発が必要不可欠である。

通常、皮膚悪性腫瘍に対する治療としては、手術が第一の選択としてあげられる。しかし、広範囲に腫瘍が分布している場合、手術により腫瘍のすべてを切除することは困難である。また、手術により腫瘍を切除する際に、腫瘍の残存を防ぐために腫瘍近縁より 2-3 cm 程度の正常部位も切除するため、当該部位の大きな欠損が生じてしまい、QOL(Quality of Life)の低下につながる。このような症例に対して、放射線治療が選択される場合がある。[11]。放射線治療は、手術と比較して、QOL を維持したまま治療を

行えることが利点であるが、腫瘍の種類によっては、放射線感受性の観点から、X線や電子線治療では治療効果を見込めない場合がある。例えば、皮膚悪性黒色腫は放射線感受性が低く、放射線抵抗性癌であるため、X線や電子線治療では根治を目指すのは困難である。また、X線治療で十分な効果が期待される比較的放射線感受性が高い血管肉腫に対する治療でも、同部位に再発した症例に対しては、再度放射線治療を適応することができない [11]。

BNCT は他の放射線治療と同様に、治療部位を温存し、QOL を維持したまま治療を行うことができる。さらに、BNCT は、線エネルギー付与の高い α 粒子と ${}^7\text{Li}$ 原子核を用いるため、X線や電子線治療では治療が望めない放射線感受性が低い放射線抵抗性癌に対しても高い効果を発揮する。また、BNCT の照射は原則 1 回で終了するため、他の治療法と比較して患者の時間的、体力的な負担が非常に少なく済む。さらに、BNCT は、正常組織への線量を低く抑えることができるため、すでに放射線治療歴のある再発症例に対しても適応可能である。

以上より、保険診療が開始され、実施可能な施設が増加しつつある加速器中性子源を用いた BNCT（以下加速器 BNCT という。）が再発を含めた皮膚悪性腫瘍に対して適応することが強く望まれている一方で、KUR-HWNIF のように中性子スペクトルを変更することができないことから、照射方法の開発が急務である。また、治療可能深度について探索することは加速器 BNCT の適応拡大において有意義である。

1-5 新規照射法の概要

1-5-1 ボーラスを用いた手法

放射線治療において、腫瘍の線量分布を改善するために、治療部位の皮膚面に設置する補助具をボーラスと呼ぶ。高エネルギー電子線による皮膚悪性腫瘍に対する治療では、皮膚表面線量を補償するためボーラスが用いられる。さらにボーラスは線量の補償だけでなく、乳房切除後電子線治療における組織欠損部分の線量均一化にも有効とされている。また、陽子線治療においては、陽子線の深さ方向の治療範囲の調整にボーラスが用いられている。BNCTにおいても、原子炉中性子源においてパラフィン等の既存の材料を用いたボーラス材が提案されている[12]。しかし、治療中性子ビームのエネルギー領域が異なる加速器 BNCT における使用は想定されていない。そこで、本研究では自由に成形可能なハイドロゲルを、加速器 BNCT に適したボーラスとして使用することを提案した。

1-5-2 中性子強度変調体を用いた手法

中性子ビーム上に熱、熱外中性子を散乱・吸収する物質を設置することで、中性子分布が変化する。この性質を利用して、中性子ビームを整形するコリメータ内に中性子散乱・吸収体を設置することで、中性子強度分布を変化させることが可能となる[13]。そこで、理想的な線量分布を腫瘍内に形成するために、コリメータ内に設置する中性子散乱・吸収体(以下では中性子強度変調体と呼ぶ)を複数体用意し、それぞれの中性子強度変調体を適切な時間比で組み合わせて照射を行う手法を提案した。

1-6 研究の目的と概要

本研究においては、加速器 BNCT の適応症例拡大及び治療効果向上を目指して、皮膚悪性腫瘍に対する治療部位の深度と面積を設定可能な新規照射方法を開発すること

を目的とした。まずボラスを用いた新規照射方法に関する開発を行った。物質の中性子減速能は、水素密度と物質中の分子結合の種類に依存するが、ハイドロゲルに対する熱中性子散乱則のデータは存在しないため、実験によって確認する必要がある。そこで、ハイドロゲルの中性子減速能を実験的に検証した。次に、臨床応用を目指した最適照射方法を検討するために、悪性黒色腫を想定した足部ファントムに対する照射試験を実施した。この際、実際に KUR-HWNIF や C-BENS における BNCT で用いられている治療計画ソフト SERA(Simulation Environment for Radiotherapy Applications)[14]による照射試験のシミュレーションを行い、実験と比較することで、SERA の妥当性を検証した。SERA においてボラス形状の最適化を行い、凹凸のある複雑な部位に対しても腫瘍領域に対して均一な熱中性子分布の形成が可能であるか検討を行った。

次に、中性子強度変調体を用いた照射方法の検討を行った。より大きな腫瘍を想定して、中性子強度変調体の形状について治療計画ソフト SERA を用いて設計した。これにより、腫瘍線量の大部分の寄与を占める熱中性子分布が均一になるような中性子強度変調体の組み合わせを決定した。実際に中性子強度変調体を作成し、照射試験を実施した。実験と治療計画の結果を比較することで、中性子強度変調体を用いた手法の妥当性を検証した。また、SERA によって腫瘍線量分布を評価し、加速器 BNCT における中性子強度変調体を用いた照射方法の有効性を検討した。さらに、皮膚悪性腫瘍を対象とした最適な中性子強度変調体形状と照射時間比の組み合わせを自動で決定する手法を構築し、実際の臨床を想定した症例に対して適応し、その有効性を確認した。

第2章 加速器 BNCT におけるハイドロゲルボ ーラスを用いた皮膚悪性腫瘍への照射法の開発

2-1 概要

熱中中性子ビームを治療に用いる加速器 BNCT を皮膚悪性腫瘍に適応するためにハイドロゲルボーラスを用いた新規照射法の開発を行った。初めにハイドロゲルの中性子減速能を評価するために、C-BENS を用いて、ボーラスを設置した立方体水ファントム中の熱中中性子束分布測定試験を行った。これよりハイドロゲルが水と同等の中性子減速能であることを確認した。次に足部を模擬したファントムを独自に作成し、ボーラスの照射試験を実施した。踵部分にボーラスを設置し、照射後ファントム表面における熱中中性子を評価し、治療計画ソフト SERA の計算結果と比較した。SERA による計算結果は、約 5%以内で実測値を再現することを確認し、照射野の辺縁では熱中中性子束が減少することを示した。そこで、照射野辺縁のボーラス厚を増加させることにより、熱中中性子を均一度 3%程度で照射することを可能とした。これにより、均一な線量分布の形成が可能であることを確認した。

2-2 研究背景

放射線治療では、3D プリンティング技術を活用したボーラスを、均一な線量分布を形成するために用いることがある[15, 16]。また、研究用原子炉を用いた BNCT においてボーラスによる表面線量の改善について検討されたが[12]、中性子エネルギー領域の異なる加速器 BNCT での使用に関する検討は未だ実施されていない。さらに均一な中性子分布形成や線量分布向上のためにボーラス形状を調整することについて、BNCT の研究分野においてこれまでに研究が行われていない。そこで、本章では、加速器 BNCT において、ボーラスを用いた皮膚悪性腫瘍への照射方法を開発することとした。

2-3 研究方法

2-3-1 ハイドロゲルポーラスの中性子減速能評価

ポーラスとして日産化学株式会社製の AQUAJOINT®を採用した。AQUAJOINT®は 2 液混合タイプの常温固化型のハイドロゲルであり、水が主成分であるため、人体等価性が高い。25°Cにおける密度は 1.03 g cm^{-3} であり、組成比は以下の通りである。

Table 2.1 Composition ratio of hydrogel

Element	C	H	O	S
Percentage(%)	5.82	10.88	83.28	0.02

ポーラスの中性子減速能を評価するために、C-BENS において、水ファントムを用いた照射試験を実施し、ポーラスを設置した場合における水ファントム中の熱中性子束と、ポーラスを設置しない場合との比較を行った。本研究においては、核データとしての熱中性子散乱則を導出するのではなく、実験的にポーラスの中性子減速能を水と比較することで、水との同等性を確認することを主眼とした。熱中性子束分布のポーラス厚さの依存性を調べるために、200 mm 立方体の水ファントム表面に 150 mm 角、厚さ 5 mm、10 mm、20 mm のポーラスを設置した。

照射試験の概略図を Figure2.1 に示す。

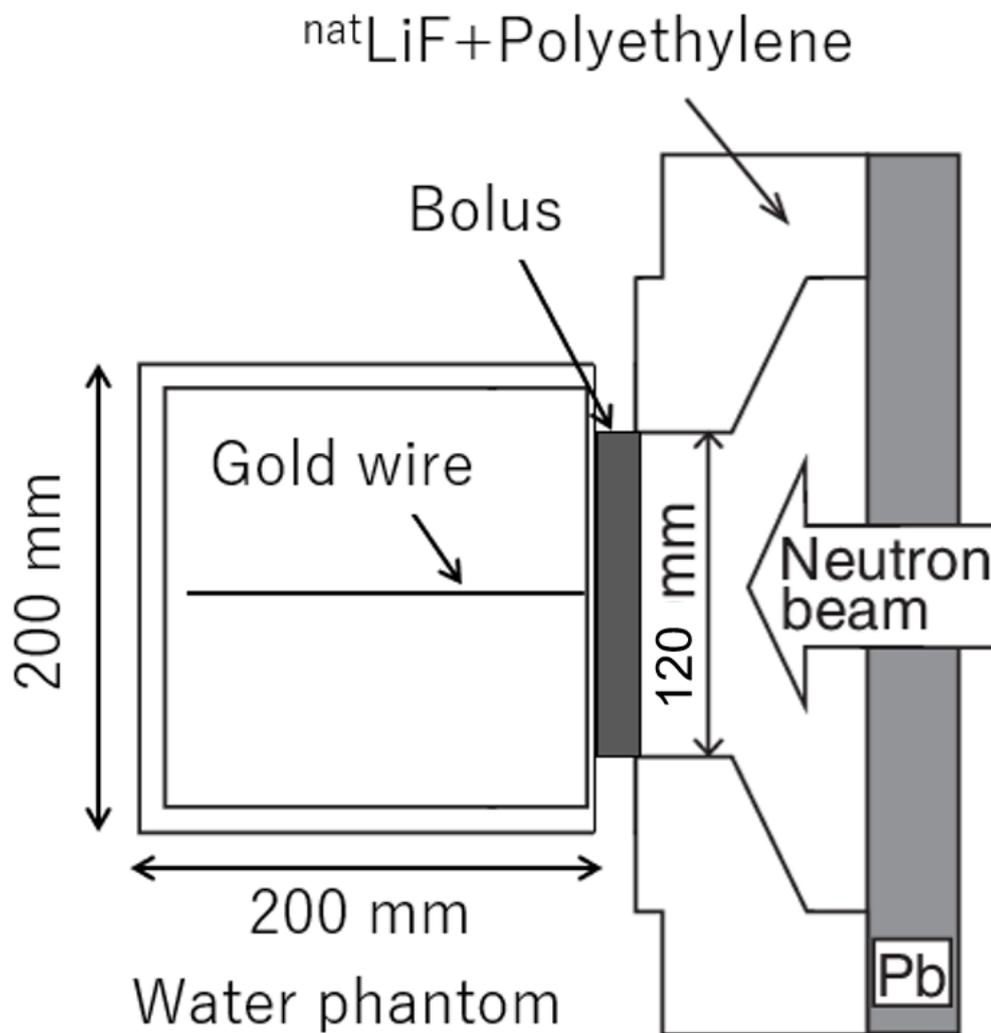


Figure 2.1 Schematic layout of the irradiation test

ファントム表面及びファントム中のビーム中心軸上に金線を設置し、金の放射化法を用いて熱中性子束を測定した。Cd でカバーした金線を同じ位置に設置して、個別に照射した。各厚さのボラスを貼りつけたファントムを C-BENS の照射口の前に設置し、直径 120 mm にコリメートした熱外中性子ビームを照射した。照射後に、次項の熱中性子の測定原理に基づき金の飽和放射能及び熱中性子束を導出した。

照射試験時のセットアップを Figure2.2 に示す。

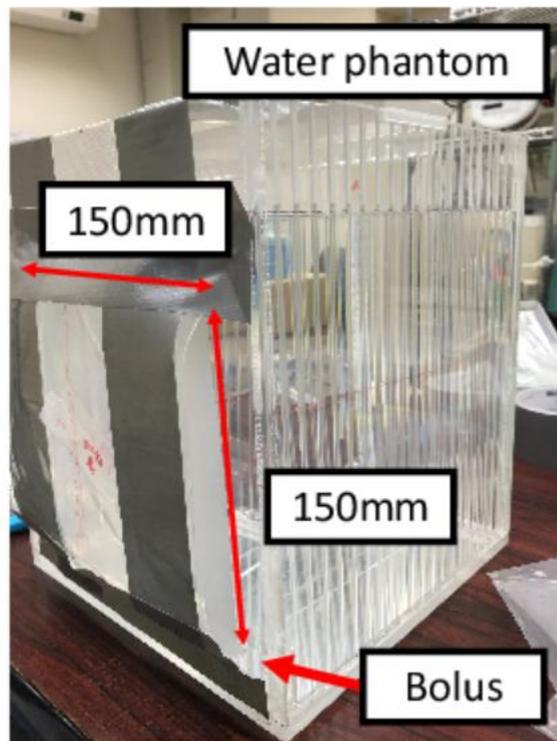
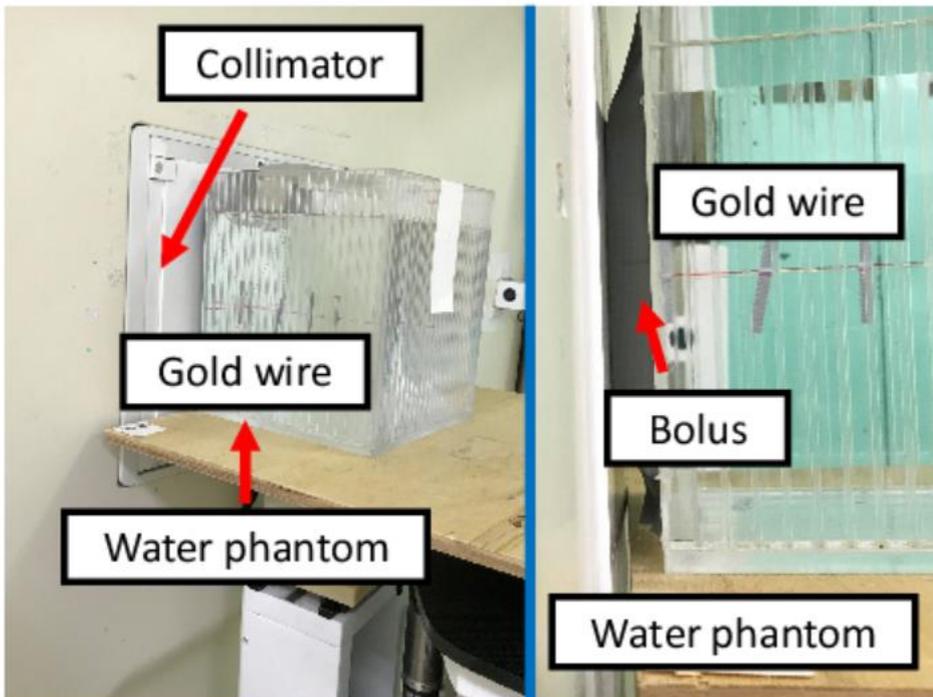


Figure 2.2 Photographs of the irradiation test setup

2-3-2 熱中性子束の測定原理

^{197}Au は熱中性子捕獲断面積が大きく、中性子捕獲反応により放射性核種である ^{198}Au を生成する。 ^{198}Au は半減期 2.695 日で崩壊する。この際に放出される 411.8 keV の γ 線を測定し、以下の補正を加えることで、熱中性子束を導出することが出来る[17]。

^{198}Au の崩壊定数を λ 、411.8 keV の γ 線の放出率を I_γ 、検出効率を ε 、 ^{197}Au の原子数を N 、 ^{197}Au 原子あたり 1 秒当たりの ^{198}Au 生成率を R とする。

照射中の ^{198}Au 原子数を $n(t)$ とすると以下の式に従う。

$$\frac{dn}{dt} = RN - \lambda n(t) \quad (2.1)$$

初期条件 $n(0) = 0$ とすると式(2.1)の解は次のようになる。

$$n(t) = \frac{RN}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \quad (2.2)$$

中性子の照射時間を T_{irrad} 、照射終了から測定開始までの時間を T_c とすると、測定開始時の放射能 A_s は次のようになる。

$$A_s = RN(1 - e^{-\lambda T_{\text{irrad}}})e^{-\lambda T_c} \quad (2.3)$$

測定のリアルタイムとライブタイムをそれぞれ T_{real} 、 T_{live} として、411.8 keV の γ 線のピークカウント数を C とすると、測定時間中の γ 線放出数 S は次のようになる。

$$S = \frac{T_{\text{real}}}{\varepsilon T_{\text{live}}} C \quad (2.4)$$

式(2.3)と式(2.4)より S は次のようになる。

$$S = \frac{I_\gamma A_s}{\lambda} (1 - e^{-\lambda T_{\text{real}}}) \quad (2.5)$$

式(2.3)、式(2.4)、式(2.5)より R について解くことで、 ^{198}Au 生成率、すなわち反応率を求めることが出来る。

$$R = \frac{\frac{\lambda T_{\text{real}}}{T_{\text{live}}} C}{\varepsilon I_\gamma e^{-\lambda T_c} (1 - e^{-\lambda T_{\text{irrad}}}) (1 - e^{-\lambda T_{\text{real}}})} \quad (2.6)$$

加速器中性子源を用いる場合、照射時間による補正はターゲットに入射する電荷量の情報を用いることで次のように記述できる。

$$(1 - e^{-\lambda T_{\text{irrad}}}) = \sum_{i=1}^n \frac{Q_i}{\Delta t} (1 - e^{-\lambda \Delta t}) e^{-\lambda(n-i)\Delta t} \quad (2.7)$$

Δt は電荷を取得する際の時間間隔、 Q_i は Δt 秒あたりのターゲットに入射する電荷量、 n は総照射量時間の電荷を取得する際の分割数である。式(2.7)と式(2.6)より R は以下のようになる。

$$R = \frac{\frac{\lambda T_{\text{real}}}{T_{\text{live}}} C}{\varepsilon I_{\gamma} e^{-\lambda T_c} (1 - e^{-\lambda T_{\text{real}}}) \sum_{i=1}^n \frac{Q_i}{\Delta t} (1 - e^{-\lambda \Delta t}) e^{-\lambda(n-i)\Delta t}} \quad (2.8)$$

原子炉中性子源や加速器中性子源から発生する中性子は広いエネルギー分布を持つ。したがって、金の反応率から熱中性子束を求めるためには熱外・高速中性子の影響を除去する必要がある。そのため、裸の金線と Cd でカバーした金線の両方の反応率を求め、その差分をとる手法が用いられる。Cd は熱中性子をよく吸収するため、Cd でカバーした金線は主に熱外・高速中性子によって放射化される。よって、裸の金線との差分をとることで、熱中性子による放射化反応率を求めることができる。

裸の金線と Cd カバーの金線の放射化反応率をそれぞれ R_{bare} 、 R_{Cd} として、その比をカドミ比 r と定義する。

$$r = \frac{R_{\text{bare}}}{R_{\text{Cd}}} \quad (2.9)$$

本実験では直径 250 μm の金線及び厚さ 50 μm の金箔を用いており、自己遮蔽因子 f を導入して、金線及び金箔を設置することによる自己遮蔽の効果を補正した。熱中性子に対する平均放射化断面積 $\bar{\sigma}_{\text{act}}$ を用いて、熱中性子束は次のように導出される。

$$\phi_{\text{th}} = \frac{R_{\text{bare}} \left(1 - \frac{1}{r}\right)}{f \bar{\sigma}_{\text{act}}} \quad (2.10)$$

本研究で用いた Cd カバーは 2 種類あり、1 つ目はライン上の金線を封入するための外径 2 mm で内径 1 mm、厚さ 0.5 mm の Cd チューブである。2 つ目は、ポイントで測定するための金箔や短い金線用の 10 mm 直径で厚さ 0.5 mm の Cd 円板である。2 枚の円板を 1 セットとして用いるが、片方は中央に金箔を設置可能とするために、わずかにくぼみがある。このくぼみに金箔や短い金線を封入する。

2-3-3 足部ファントムを用いた照射試験及び治療計画との比較

i. 足部ファントムの作成

皮膚悪性黒色腫は足の腫に頻発する腫瘍であり、KUR における臨床試験の実績が多数ある[7,8]。本研究における腫瘍モデルも KUR において治療を実施した腫瘍のうち、症例報告[7,8]されているものを参考にした。BNCT の対象となる皮膚悪性腫瘍として、腫部の皮膚悪性黒色腫への照射を想定して、足部のファントムを作成した。3D スキャナ(Artec Eva Lite, Artec 3D) を用いて、足首よりも下部をスキャンした後に、サーフェイスデータを取得し、3D プリント可能なデータへと編集した。3D-CAD 編集ソフトウェアとして Meshmixer、Autodesk Fusion 360(Autodesk, Inc.)等を使用した。水を封入するために、内部を空洞にした 2 mm 厚の領域を 3D プリントデータとした。また、足首の切断面に直径約 35 mm の水の導入口と蓋を設けた。蓋の部分には水の漏出を防ぐため、O リング(JIS B 2401 4 種 D(フッ素ゴム))を使用した。作成した足部ファントムの 3D プリントデータを 3D プリンタ AGILISTA-3110(Keyence, Co.)を用いて造形した。

3D プリンタの造形物は、アクリル系モノマーとウレタンクリレートオリゴマー、光重合開始剤が成分として含まれる。京都大学有機微量元素分析総合研究施設の有機微量元素分析による造形物の組成比の分析結果は以下の通りである。

Table 2.2 Composition ratios of 3D printer modeling materials

Element	H	C	N	O	Others
Percentage(%)	9.19	70.74	0.73	18.18	1.16

ii. 足部ファントム照射試験

C-BENS において、足部の踵部分に生じた悪性黒色腫を想定した照射試験を実施した。ファントム表面の踵部分に熱中性子測定用の金線を設置し、別照射用で同位置に Cd チューブに封入した金線を設置した。これらに覆い被せるように 150 mm 角、厚さ 10 mm の hidroゲルボラスを 2 枚重ねにし、可能な限りファントムに密着するように設置した。このファントムを C-BENS の照射口の前に設置し、直径 12 cm にコリメートした熱外中性子ビームを照射した。照射後に、金の飽和放射能を測定することで、ファントム表面における熱中性子束分布を導出した。

照射試験時の様子と使用した足部ファントムを Figure2.3 に示す。

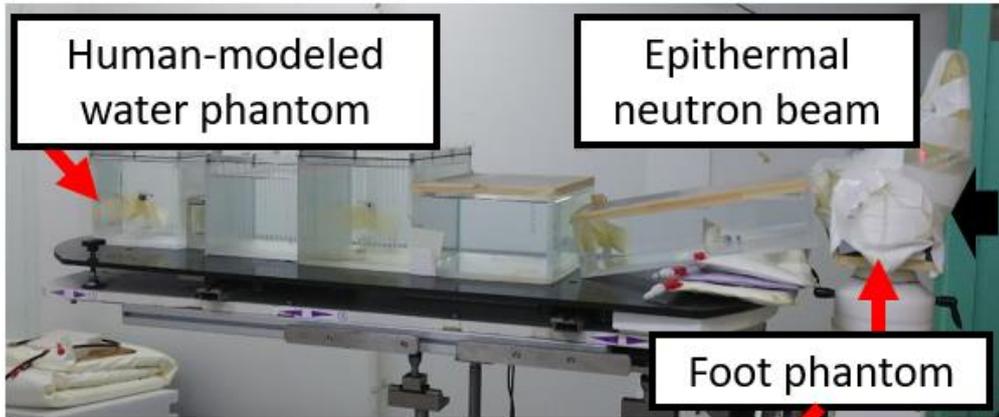


Figure 2.3 Layout for Irradiation test and 3D-printed foot phantom

iii. 治療計画ソフトとの比較

皮膚悪性腫瘍に対する治療計画ソフトの妥当性を検証するために、照射試験による実測結果と治療計画ソフトによる計算値との比較を行った。KUR-HWNIF の臨床研究や C-BENS の臨床試験において使用実績のある SERA(Simulation Environment for Radiotherapy Applications)を治療計画ソフトとして選択した。

SERA において足部ファントムの照射試験を再現するために、照射試験時と同様にボーラスを設置した足部ファントムの CT 画像を取得した。足部ファントムの CT 画像を Figure2.4 に示す。SERA に CT 画像を入力し、中性子輸送計算のための足部ファントムの 3D イメージデータを構築し、照射試験時の照射ビーム軸の条件から治療計画を実施し、熱中性子束及び線量の計算を行った。

また、ボーラスを用いない照射条件を仮定し治療計画を実施し、その計算結果とボーラスを用いた場合と比較することで、ボーラスの熱中性子束向上などに関する有用性を検証した。

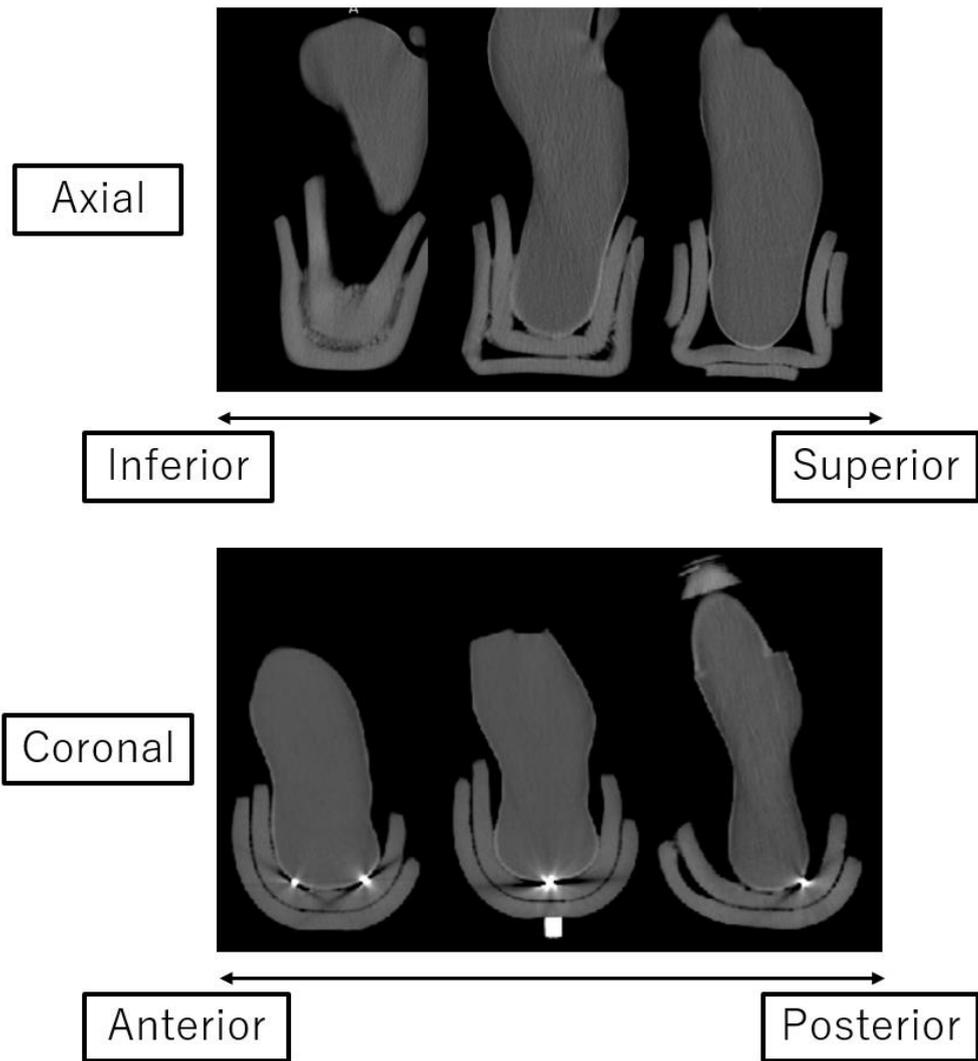


Figure 2.4 X-ray CT Image of 3D-printed foot phantom

2-3-4 ボーラス形状変更による治療効果改善に関する検討

コリメータで整形された中性子ビームの辺縁は中性子束強度が低下してしまうため、照射野のコリメータ辺縁に相当する部分において、十分な中性子束を照射することができない可能性がある。ここで直径 12 cm のコリメータを用いた場合における熱中性子のビーム軸横方向の分布を Figure2.5 に示す[18]。

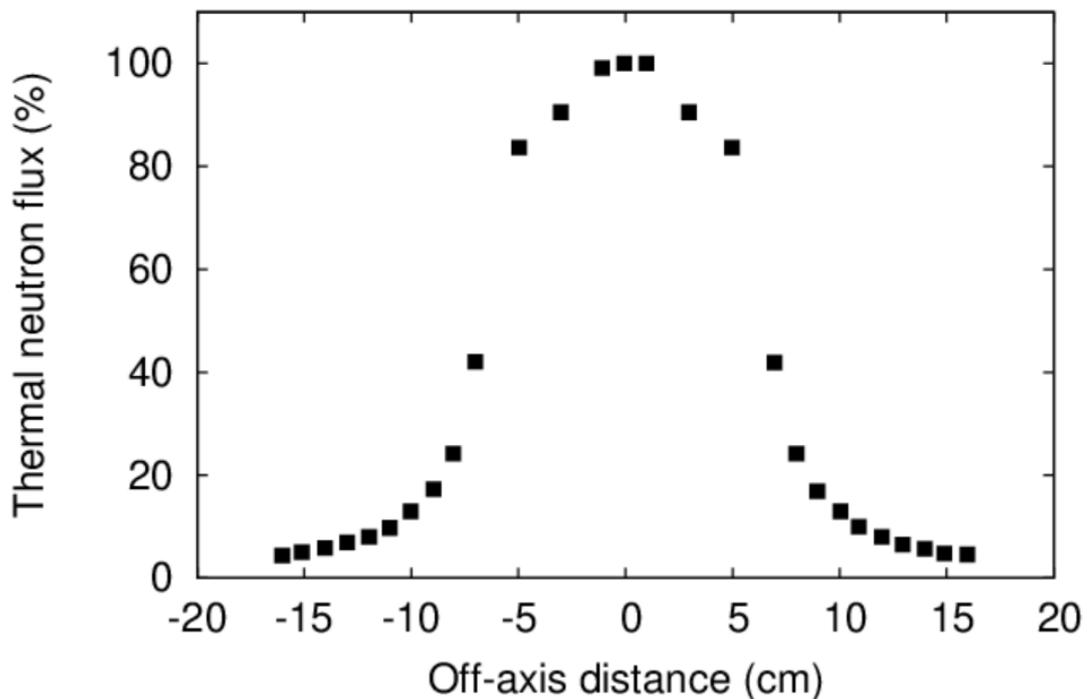


Figure 2.5 Thermal neutron flux distribution measured free-in-air along the collimator surface for the 12 cm diameter collimator

コリメータ辺縁部においては中心に比べて 50%程度中性子束が低下していることがわかる。そこで、ボーラス形状を変更することにより、照射野辺縁部の熱中性子束を増加させて、均一な熱中性子分布を形成できるかを検証する。足部ファントム照射時のボーラス設置と評価点の位置を Figure2.6 に示す。ビーム中心の評価点を 0 とし、評価点

0 を囲むように 20 mm 角の頂点を評価点 1,2,3,4 とし、さらに外側の 40 mm 角の頂点を評価点 5,6,7,8 と設定した。

SERA を用いて任意のポーラス形状に対して治療計画を実施し、ファントム表面における各評価点における熱中性子束を計算した。放射線治療では、腫瘍内の線量のばらつきを基準点線量の 95%-107% に抑える必要性が示されており [19,20,21]、これを参考に本研究では評価点 0-8 における熱中性子束が 5% 以内の均一度になることを目標として、以下の手順でポーラス形状の最適化を行った。

1. ポーラスとポーラスの間及びポーラスとファントム間の空間をポーラス材に置き換えて、ファントムに密着させたポーラスの 3D イメージデータを作成
2. ポーラスを縦横方向に拡大させ、その部分から散乱して足部ファントムに入射する熱中性子を増加させて、評価点 5-8 における熱中性子束を増加
3. 評価点 0-8 における熱中性子束の均一度が 5% 以内となる条件を導出

各評価点における熱中性子束を ϕ_i 、熱中性子束の平均を ϕ_{av} としたとき、均一度 u を次式で定義した。

$$u = \sum_{i=0}^8 \left| 100 \times \left(1 - \frac{\phi_i}{\phi_{av}} \right) \right| / 9 \quad (2.11)$$

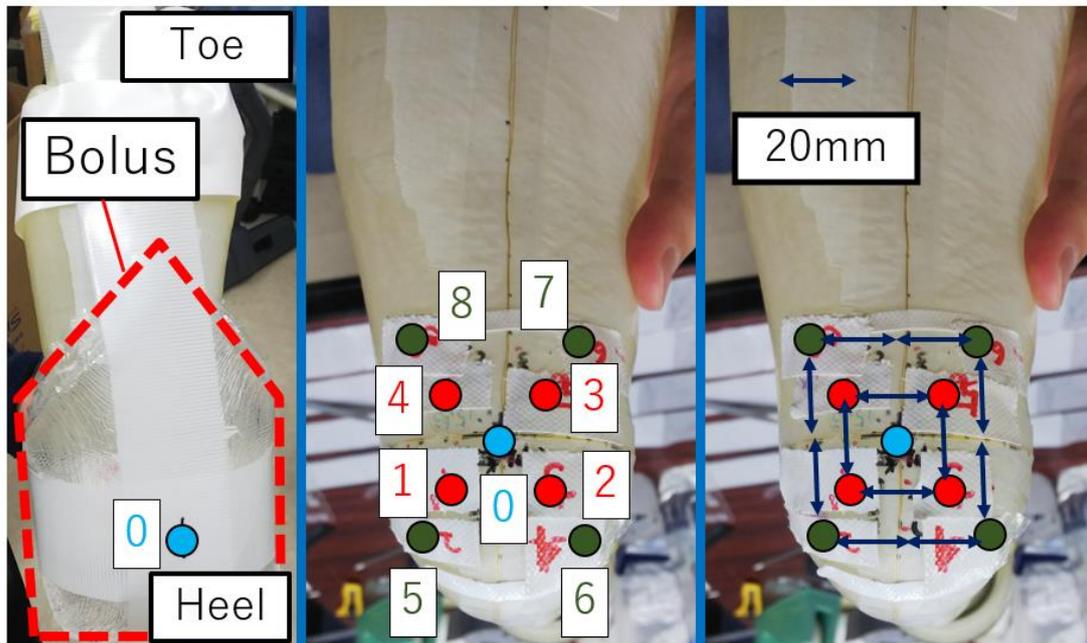


Figure 2.6 Photographs of bolus setting, location of evaluation point

2-3-5 線量の評価

中性子照射による腫瘍線量を評価するために、SERA において中性子線の生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)、ホウ素の薬剤の種類による生物学効果比(Compound Biological Effectiveness: CBE)を物理線量に乗じることによって、RBE 等価線量を導出した。腫瘍と皮膚に対する等価線量 ED_{tumor} 、 ED_{skin} はそれぞれ以下の式から導出した。

$$ED_{\text{tumor}} = C_B \times D_{B,\text{ppm}} \times CBE_{\text{tumor}} + D_H \times RBE_H + D_N \times RBE_N + D_\gamma \times RBE_\gamma \quad (2.12)$$

$$ED_{\text{skin}} = C_B \times D_{B,\text{ppm}} \times CBE_{\text{skin}} + D_H \times RBE_H + D_N \times RBE_N + D_\gamma \times RBE_\gamma \quad (2.13)$$

C_B は ^{10}B の濃度、 $D_{B,\text{ppm}}$ は ^{10}B の濃度 1 ppm の条件における $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応による物理線量である。 D_H 、 D_N 、 D_γ はそれぞれ水素、窒素、 γ 線に対する物理線量である。

このうち水素線量 D_H は高速中性子と水素原子核との弾性散乱 $^1\text{H}(n,n)^1\text{H}$ 、窒素線量 D_N は

熱中性子と窒素原子核との捕獲反応 $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ で生成される荷電粒子によるものである。γ線線量 D_γ は中性子源からの一次γ線及び生体内の水素原子核と熱中性子との捕獲反応 $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ から生成される二次γ線の合計として評価される。

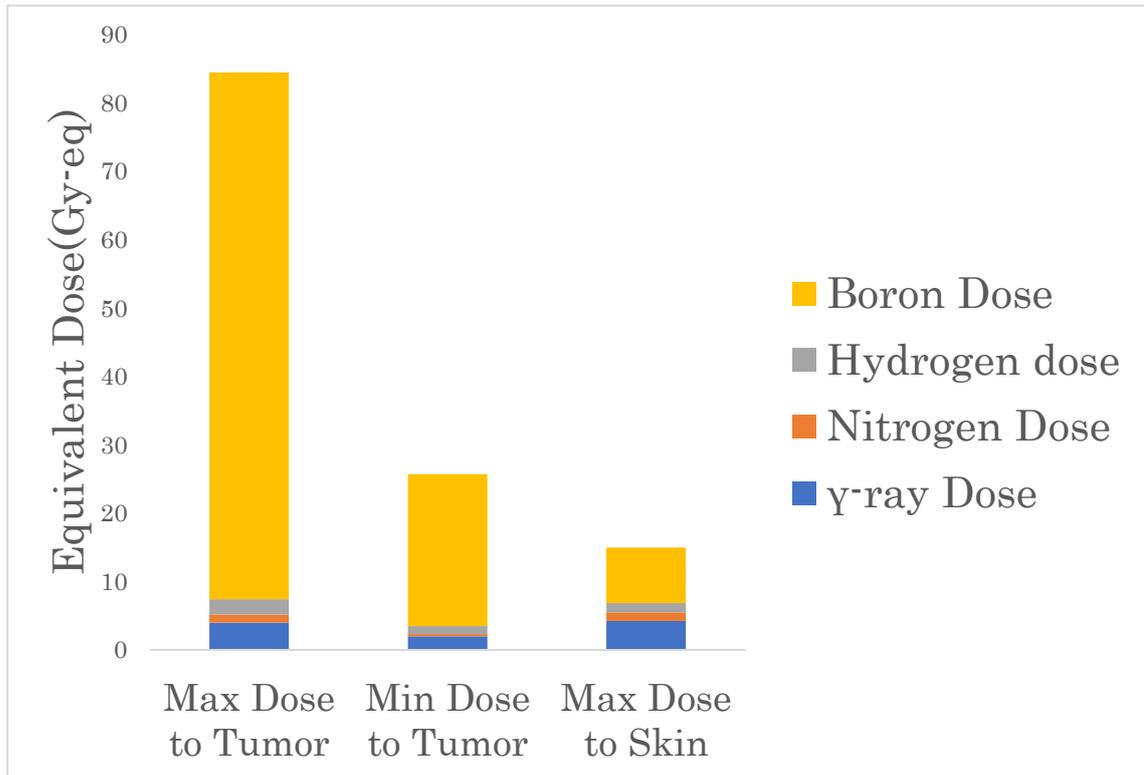


Figure 2.7 Comparison between tumor dose and skin dose

典型的な例として頭部照射における皮膚のRBE等価線量を15Gy-eqと設定した条件における腫瘍の最大及び最小RBE等価線量を評価した。本研究では水素線量と窒素線量、γ線量のRBEを3、3、1とした。ボロノフェニルアラニン(BPA)の使用を想定して、腫瘍と皮膚の CBE_{tumor} 、 CBE_{skin} を3.8、2.5とした[17,22]。皮膚におけるホウ素濃度は血中ホウ素濃度と同じ24ppmとした[23]。また、血中ホウ素濃度と腫瘍内ホウ素濃度の比は3.5とした。皮膚、腫瘍の最大・最小RBE等価線量及びホウ素、水素、窒素、γ線量のそれぞれのコンポーネントの結果をFigure2.7に示す。BNCTにおいては、腫瘍線量のうちホウ素線量が大部分を占める。

X線や陽子線など、他の放射線治療においては、腫瘍を制御可能な線量を処方線量とし、腫瘍周囲のリスク臓器に対する耐容線量を考慮した治療計画が実施される。一方で、BNCTは、次の理由から照射野内の脳、皮膚、粘膜などの正常組織の耐容線量を処方線量としている。Figure2.7に示すようにBNCTの腫瘍に対するRBE等価線量のうちの大部分はホウ素線量であるため、腫瘍内のホウ素濃度分布が分かっている場合は、腫瘍のRBE等価線量を正確に評価することはできない。現在のBNCTでは、治療中に腫瘍内のホウ素濃度分布を測定することは出来ず、治療直前に患者から採取した血液中のホウ素濃度を測定し、腫瘍と血液中のホウ素濃度の比が一定という仮定のもと、腫瘍のRBE等価線量を評価している。また、腫瘍内におけるホウ素の取り込みは不均一であり、ホウ素の取り込みが低い領域が生じる可能性がある。そこで、X線治療のように腫瘍への線量で処方線量を決定した場合、ホウ素濃度の取り込みが低い領域に対して十分な線量を付与できず、十分な治療効果が得られない可能性がある。以上のことから、BNCTは照射野内の正常組織の耐容線量まで線量を付与し、可能な限り腫瘍に線量を付与できるように治療計画を実施している。

2-4 結果

2-4-1 ハイドロゲルボラスの中性子減速能評価

Figure2.8 に立方体水ファントムを用いたハイドロゲルボラスの照射試験で得られた水ファントムの表面及びビーム中心軸の熱中性子束分布を示す。

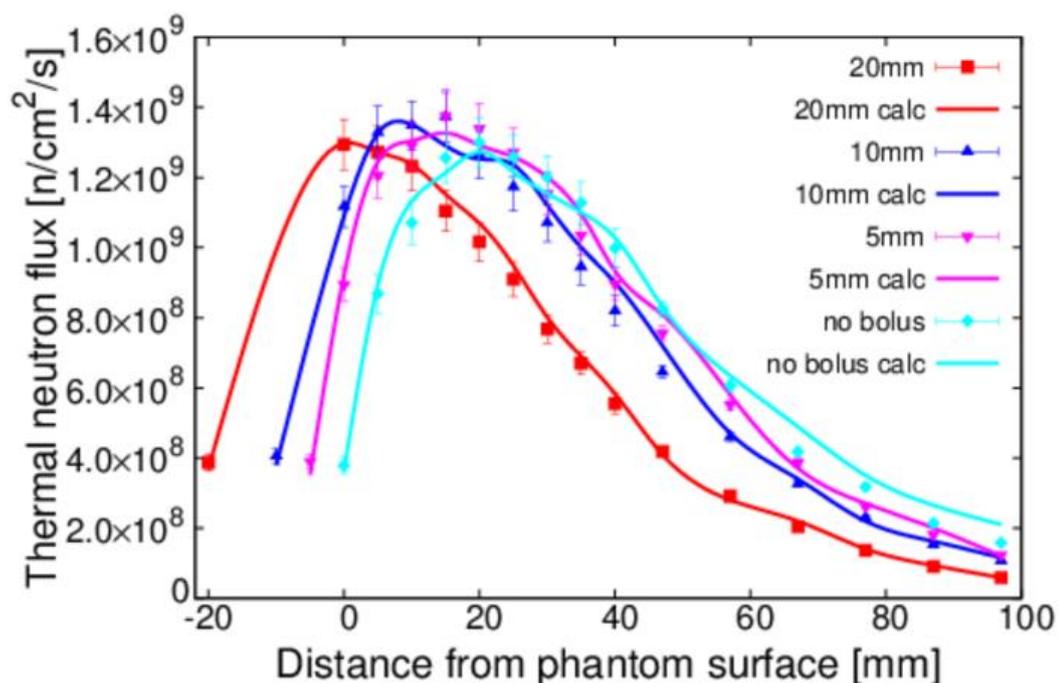


Figure 2.8 Thermal neutron flux distribution in a water phantom along the central axis for each bolus thickness

Figure2.8 の横軸 0 mm の位置がファントム表面である。+方向がファントム内の深さを示している。また-方向はボラスの表面に設置した金線の位置を示しており、それぞれの厚みでプロットした。厚さ 20 mm のボラスを使用した場合のファントム表面の熱中性子束は、ボラスを使用しない場合の約 3 倍であった。ボラスの厚みが増すに従い、水ファントム中心軸の熱中性子束のピーク位置が、それぞれのボラスの厚みに相当して表面方向に移動した。厚さ 20 mm のボラスを使用した場合、熱中性子束

のピークはファントム表面に位置し、熱中性子束を最大とした。また、各ボラスの厚さにおける熱中性子束のピーク強度は、ボラスを使用しない場合の水ファントム中のピーク値とほぼ等しいことが確認された。

このことから、ハイドロゲルボラスは水と同等の中性子減速能を持つと考えてよいことが確認された。この結果を考慮し、SERA による治療計画ではボラスの材質を水とした。

2-4-2 足部ファントムを用いた照射試験及び治療計画との比較

Figure2.9 は、足部ファントムの各評価点における熱中性子束の実験値と SERA による計算結果の比較である。Figure2.10 に計算結果の実験値からの差分を示す。

SERA で得られた計算値と照射試験で得られた実験値は、評価点 5 を除いておおむね一致した。この評価点 5 の不一致の原因の一つとして、照射時と CT 画像取得時のボラスとファントムとの空気層の形状の違いが考えられる。また、評価点 5 以外についても、計算値は全体的にやや高い傾向にあり、これも空気形状の違いや金線を設置した位置ずれによるものと考えられる。Figure2.11 に評価点 5 の差異の原因となったと考えられる空気層の場所について、取得した CT 画像上に示す。

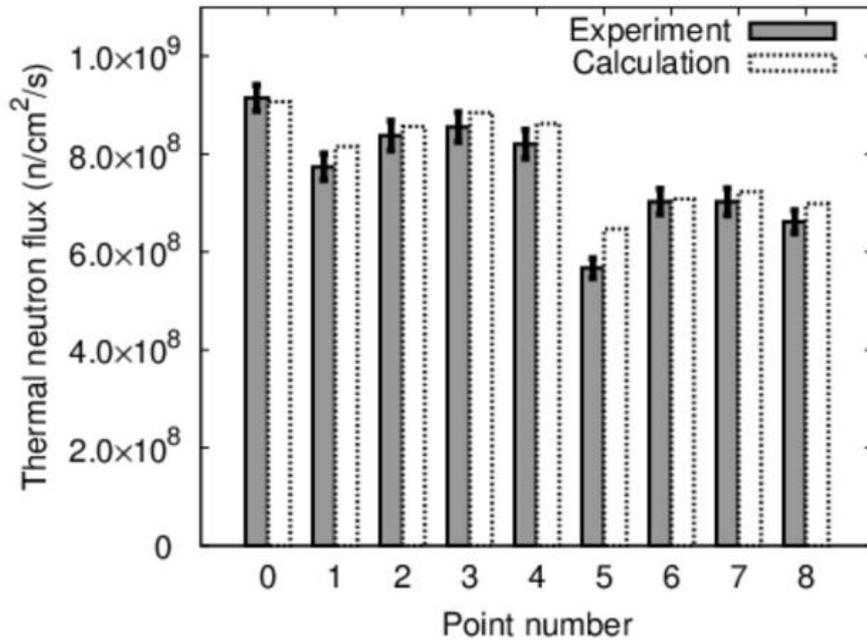


Figure 2.9 Comparison of measured and calculated thermal neutron flux of foot phantom irradiation test

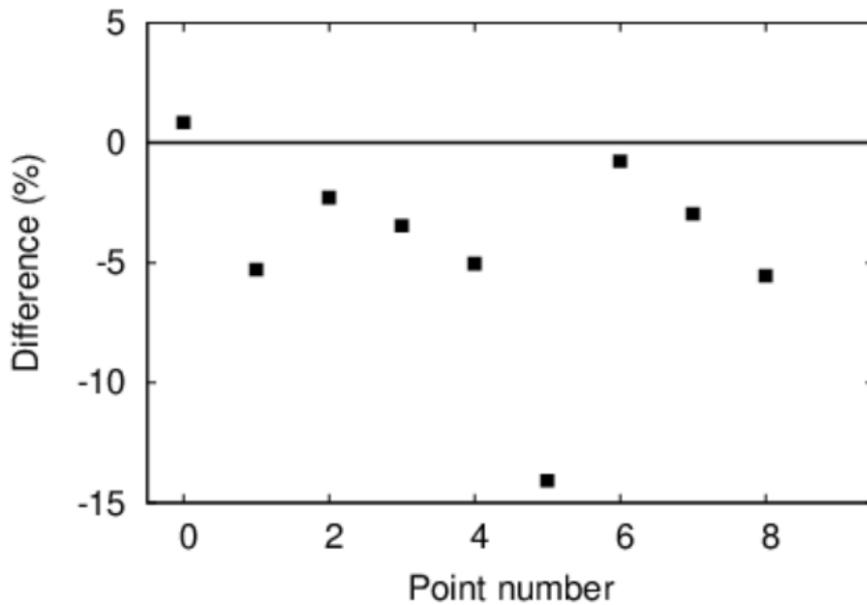


Figure 2.10 Difference between measured and calculated thermal neutron flux

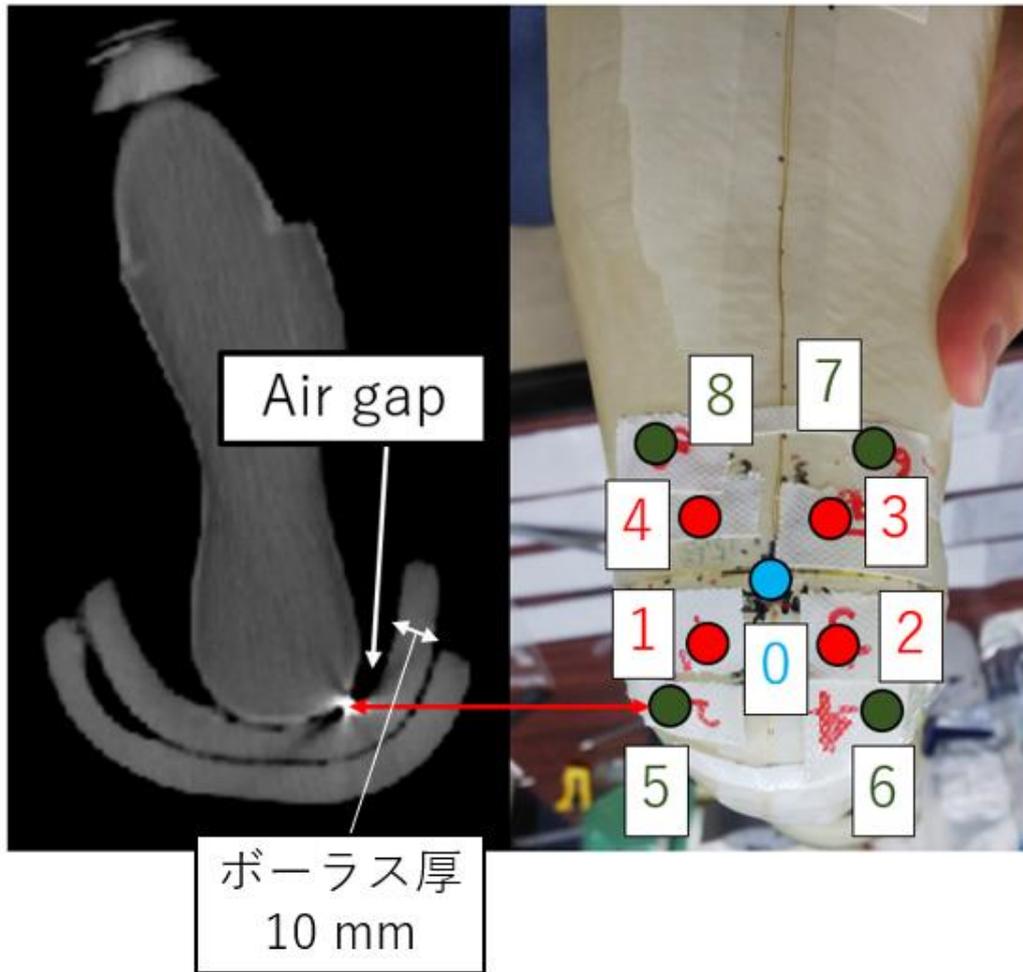


Figure 2.11 Location of air gap

評価点 5 から踵の側面側にかけて 5 mm 程度の隙間が生じていると見積もれる。また、評価点 5 を含めて、1,4,8 すなわちビームからみて左側は空気層があるため計算と実測との差異が大きくなっている。その他の評価点 2,3,6,7 はビームからみて右側に相当し、ファントムとボラスの密着がよく、治療計画の計算体系と近くなり、大きな差異が生じなかったと考える。

今回の照射試験では実験値と計算値の平均偏差は 4%以内であり、SERA を用いることで、実測データを再現することができることを確認した。また、放射線治療を行う前に必要となる品質保証(Quality Assurance : QA)手法として、3D プリントファントムを用いた治療計画や照射試験の検証を行うことが有用であることがわかった。一方で、治療計画通りにボラスと患部を接着する方法については検討を進める必要がある。

次に、ボラスの有用性を確認するため、足部ファントム表面の各評価点の熱中性子束について、ボラス有無の条件で計算した。その計算結果を Figure2.12 に示す。ボラスを使用した場合の各評価点における熱中性子束は、ボラスを使用しない場合と比較して、照射中心で約 3 倍高くなっている。また、照射野辺縁の熱中性子束は 4-7 倍と大きく増強されている。これは、足部の側方にボラスが設置されているため、中性子の散乱成分が増加し、照射野辺縁の熱中性子束が増加していることに起因している。このことから、ハイドロゲルボラスは皮膚表面のホウ素線量を増加し、均一性も高めて、治療効果を向上させることが期待できる。

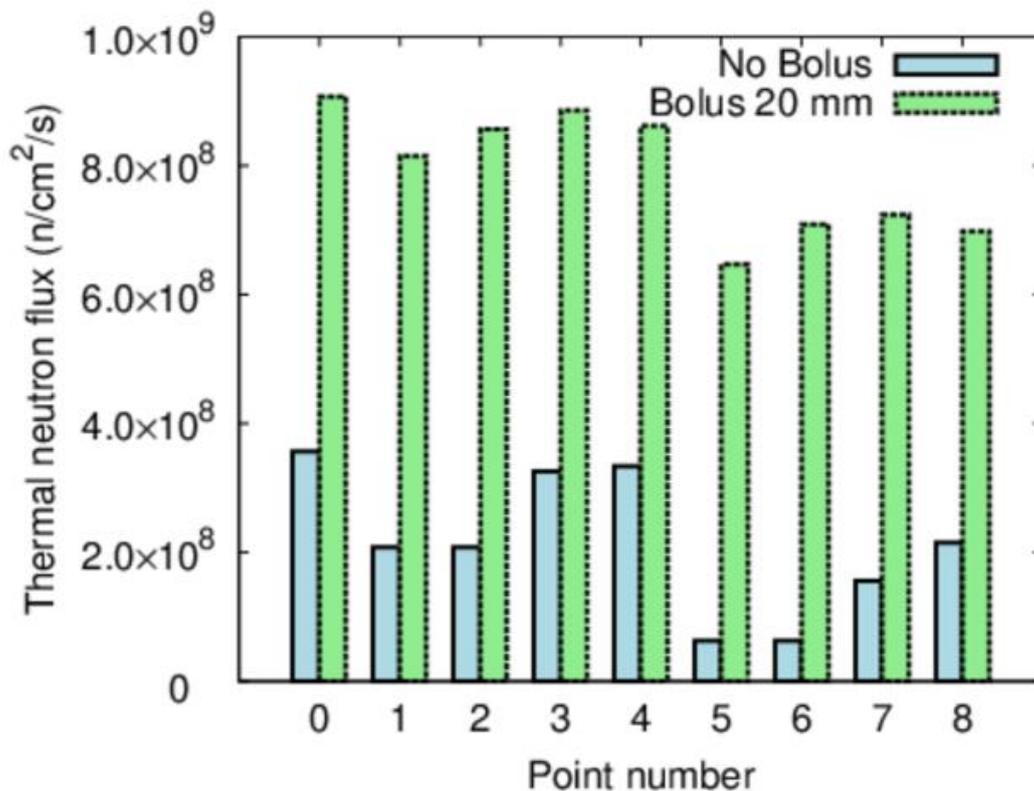


Figure 2.12 Comparison of thermal neutron flux on the surface of a foot phantom with and without bolus

2-4-3 ボーラス形状変更による治療効果改善に関する検討

Figure2.9 に示すように、照射野辺縁部に相当する評価点 5-8 の熱中性子束が評価点 0-4 よりも低い。これは、熱中性子束がファントム表面で均一でないことを示唆している。腫瘍部分に熱中性子が均一に照射されないと、十分な線量を付与できない可能性があることから、熱中性子束の分布を照射部位において均一にすることが重要である。

Figure2.13 に、ボーラス形状を拡大した際における各評価点での熱中性子束の変化を示す。

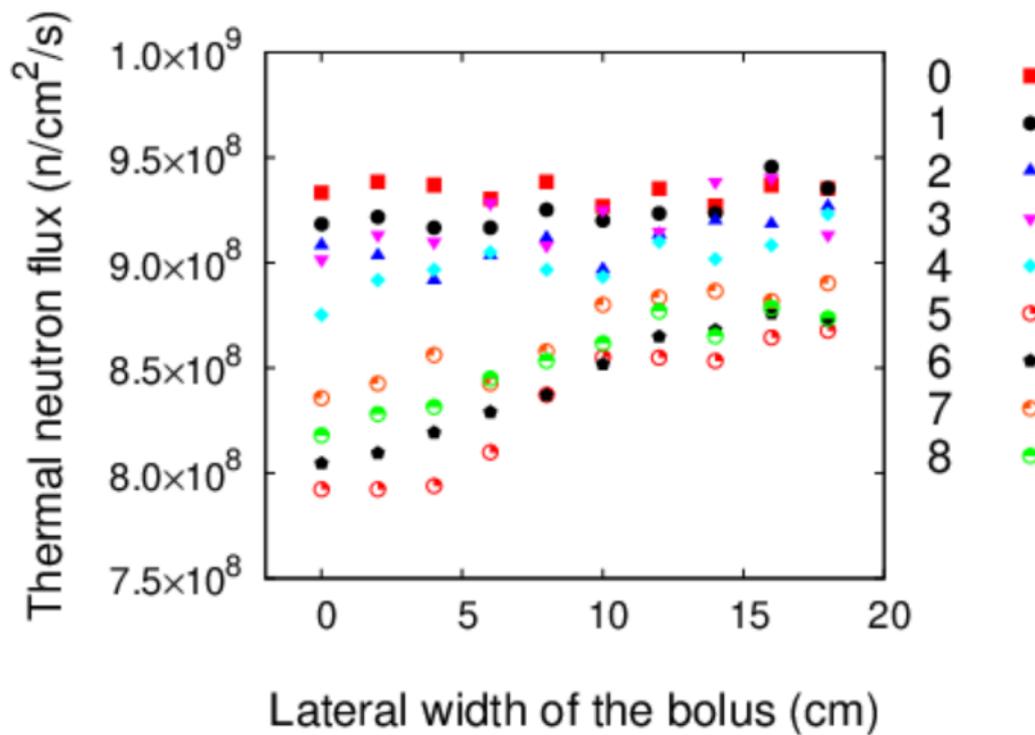


Figure 2.13 Variation of thermal neutron intensity at each evaluation point by changing bolus size

評価点 5-8 の熱中性子束は、ボラス形状の拡大により増加した。一方で、照射中心に近い評価点 1-4 の熱中性子束の変化は小さかった。照射中心に相当する評価点 0 では、熱中性子束は変化しなかった。また、ボラス形状が照射野端よりも 10 cm を超える場合の評価点 5-8 では、熱中性子束は増加しなかった。これは、拡大したボラス中で散乱した熱中性子がボラス内で吸収されることで、各評価点に到達できないためである。したがって、ボラスのサイズを 10 cm より拡大しても、均一性の向上には寄与しないことがわかった。

Figure 2.14 にボラス形状と熱中性子束の均一度の関係を示す。拡大したボラス中で熱中性子が散乱するため、評価点 5-8 での熱中性子束が増加し、均一度が向上する。照射野の端から 4 cm 以上のサイズでは、均一度を 5%以下にできることが確認された。

照射野の端から 10 cm を超えると、評価点 5-8 の熱中性子束が増加しないため、均一度は約 3%から変化しなかった。よって、本手法におけるボーラスの最適形状は、ボーラスと足部ファントムの間を密着させて、空気層ができるだけ無い状態にし、ボーラスのサイズが 10 cm 増加すれば良いことを確認した。

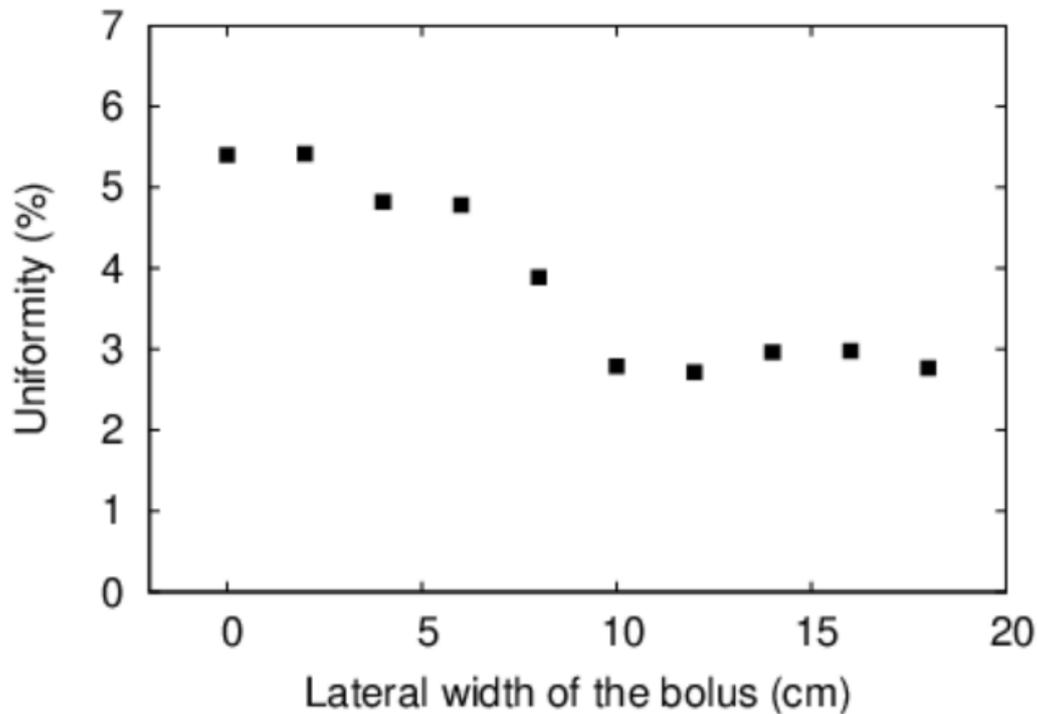


Figure 2.14 Relation between bolus size and uniformity

Figure2.15 に、最適化したボーラス形状を用いた場合の各評価点での SERA による熱中性子束の計算結果を示す。厚さ 20 mm のボーラスを用いた場合の熱中性子束も Figure2.15 に示しており、ボーラス形状を最適化した場合と比較した。ボーラス形状の最適化により、各評価点での熱中性子束が均一となった。ハイドロゲルボーラスのサイズと厚さを調整することで、皮膚表面で均一な熱中性子束を形成できることが可能となった。

最適化したボラス形状を実際の臨床に応用するためには、治療計画で作成したボラス形状を再現する必要がある。ハイドロゲルは、様々な形状に成形することができるため、例えば3Dプリンティング技術を使用して最適化した形状のハイドロゲルを流し込む容器を作り、その中でハイドロゲルを固化することで最適な形状のボラスを作成することが可能となる。

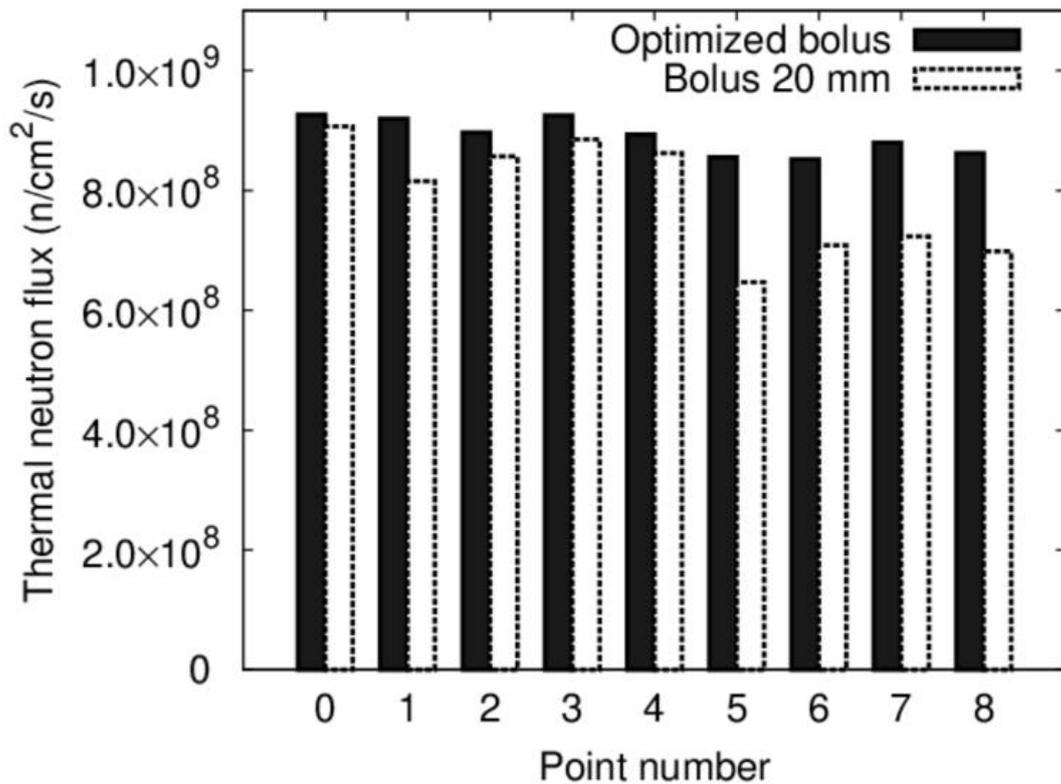


Figure 2.15 Comparison of calculated thermal neutron fluxes at each evaluation point between the changed bolus and the 20 mm thick bolus

2-4-4 線量の評価

Figure 2.16 に最適化したボラスと 20 mm 厚のボラス使用時の各評価点における腫瘍を想定した RBE 等価線量の比較を示す。20 mm 厚のボラスに比べ、腫瘍に対して均一に線量を付与できることを確認した。また、評価点 5-8 のように照射中心から離

れた場所でも十分な線量を投与することができている。今回最適化したボラスを用いることで、 16 cm^2 の照射面積において 60 Gy-eq の腫瘍 RBE 等価線量を均一に照射が可能である。このことから、ボラス形状を最適化することで、足底部などに形成される皮膚悪性腫瘍に対して均一な線量分布を得ることが可能であることを確認することができた。

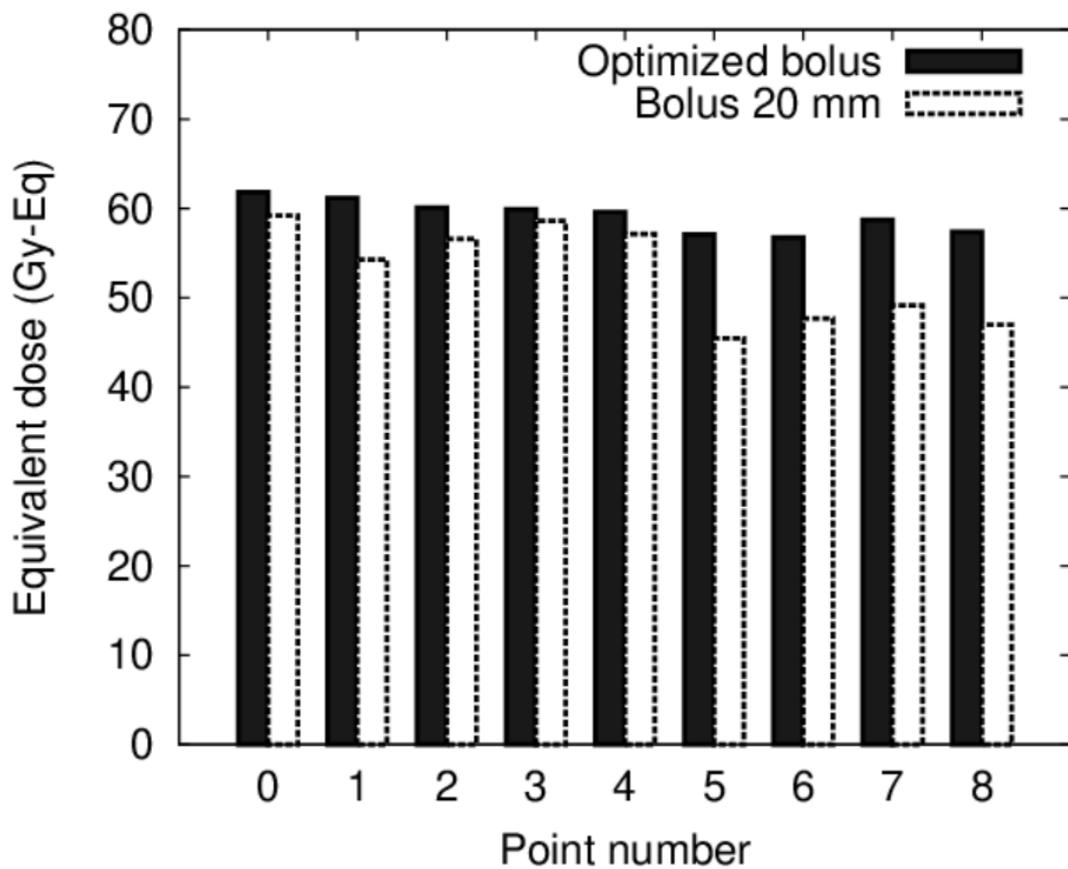


Figure 2.16 Calculated equivalent dose comparison between the changed and 20 mm thick bolus

2-5 考察

中性子減速能を評価したハイドロゲルボラスの形状を最適化することで、直径 50 mm 程度の腫瘍サイズに対して、熱中性子を均一に照射できることが示された。一方で、さらに広範囲に広がる腫瘍に対しては、ハイドロゲルボラスを用いても 1 回の照射で均一な熱中性子束分布を得ることは困難である。また、ハイドロゲルボラスを用いる場合、通常の体位設定に加えてボラスの設置が必要となり、治療計画で評価したボラスの設置位置と実際の照射時との差異が線量付与の誤差に大きく影響する。2-4-2 節で述べているように、ボラスとボラス、もしくはボラスと皮膚表面間の空気層が、熱中性子束分布に影響を及ぼすため、ボラス設置に関する再現性に留意する必要がある。

これを解決する手段として、3D プリンタにより作成した殻の中にハイドロゲルを流し込み、固化することで様々な形のハイドロゲルを作成することが挙げられる。ハイドロゲルを殻から取り出し、医療用薄膜フィルムなどで包むことで、患者に密着させることが可能となる。また、3D プリンタ AGILISTA-3110(Keyence,Co.)を使用することで、1 mm 以下の精度で殻を作成することが可能であり、治療計画で作成したボラスの形状を、高い精度で再現可能となる。

また、ボラス形状の最適化について、本研究で提示した手法は、SERA の計算モデルを作成する際に、手動でボラス形状を変更する必要があり、多くの時間と労力がかかってしまう。実際の臨床には適しておらず、自動化を考慮した手法を構築する必要がある。

検討段階ではあるが、SERA を用いたボラス形状の最適化の自動化を試みた。Figure2.17 にボラス形状最適化の自動化についての概略図を示す。以下に一例を示す。最初にビームの入射点とビーム軸を決定する。次に、入射点の周囲にボラスの厚みを設定するための制御点を設ける。各制御点に 0-3 cm の厚みのボラスを生成し、

制御点間を補完することで、ボラス形状が決定される。腫瘍領域の最大線量と最小線量の比を目的関数としたとき、目的関数が1に近づくように、最急降下法によって最適化計算を実行し、各制御点のボラスの厚みを変化させる。最急降下法とは、目的関数の微分 (=勾配) を確認し、勾配が最も大きい方向にパラメータを変化させる手法である。

これを複数回繰り返すことで、ボラス形状を最適なものへと変化させる。

目的関数は以下の通りである。

$$\text{Objective Function} = \frac{D_{\min}}{D_{\max}} \rightarrow 1 \quad (2.14)$$

D_{\min} は式(2.12)により計算された、腫瘍に与えられる等価線量のうち、最も低い値である。 D_{\max} は式(2.12)により計算された、腫瘍に与えられる等価線量のうち、最も高い値である。 D_{\min} と D_{\max} の比が1に近づくほど、腫瘍内の線量分布は均一になる。

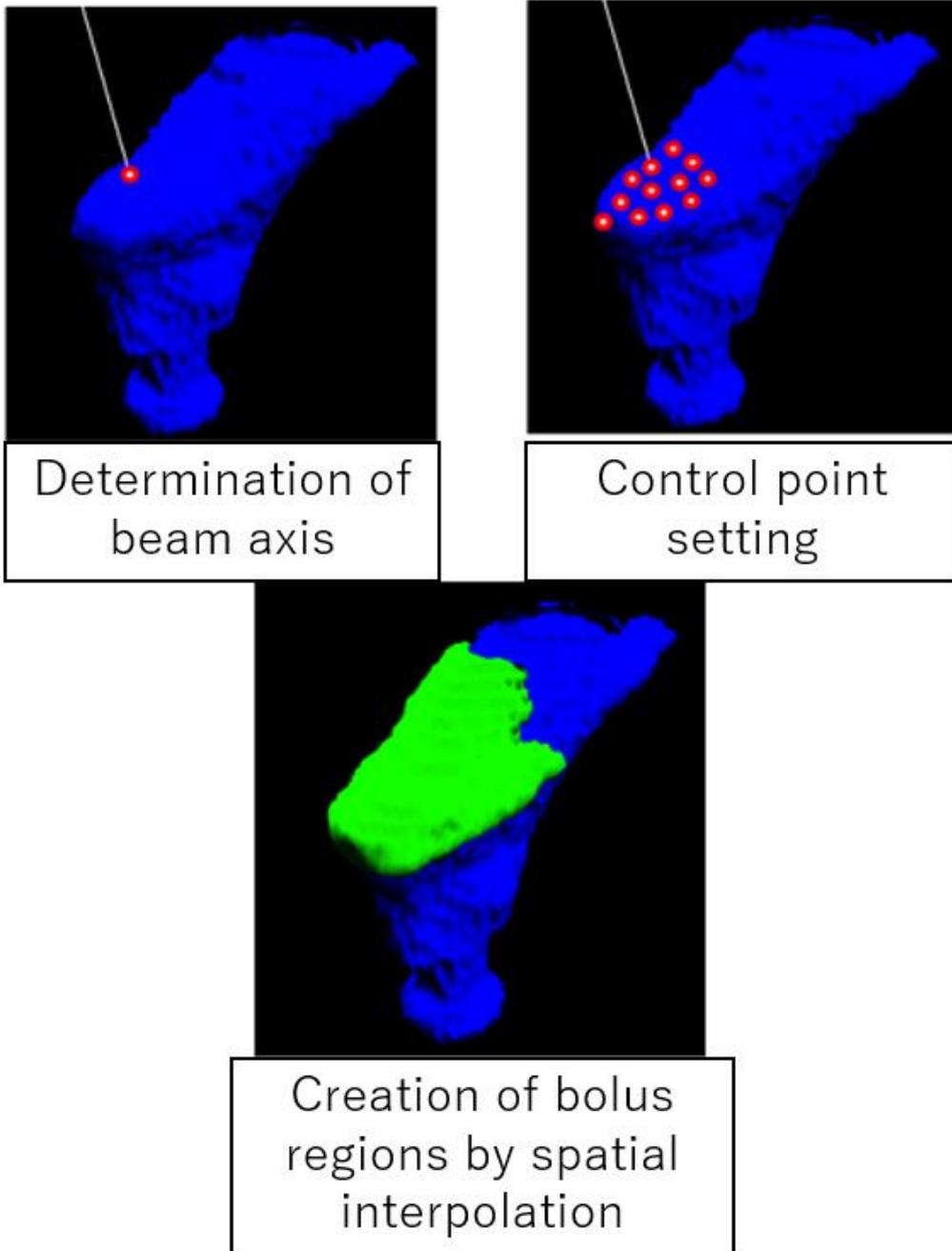


Figure 2.17 Schematic of automatic bolus shape change

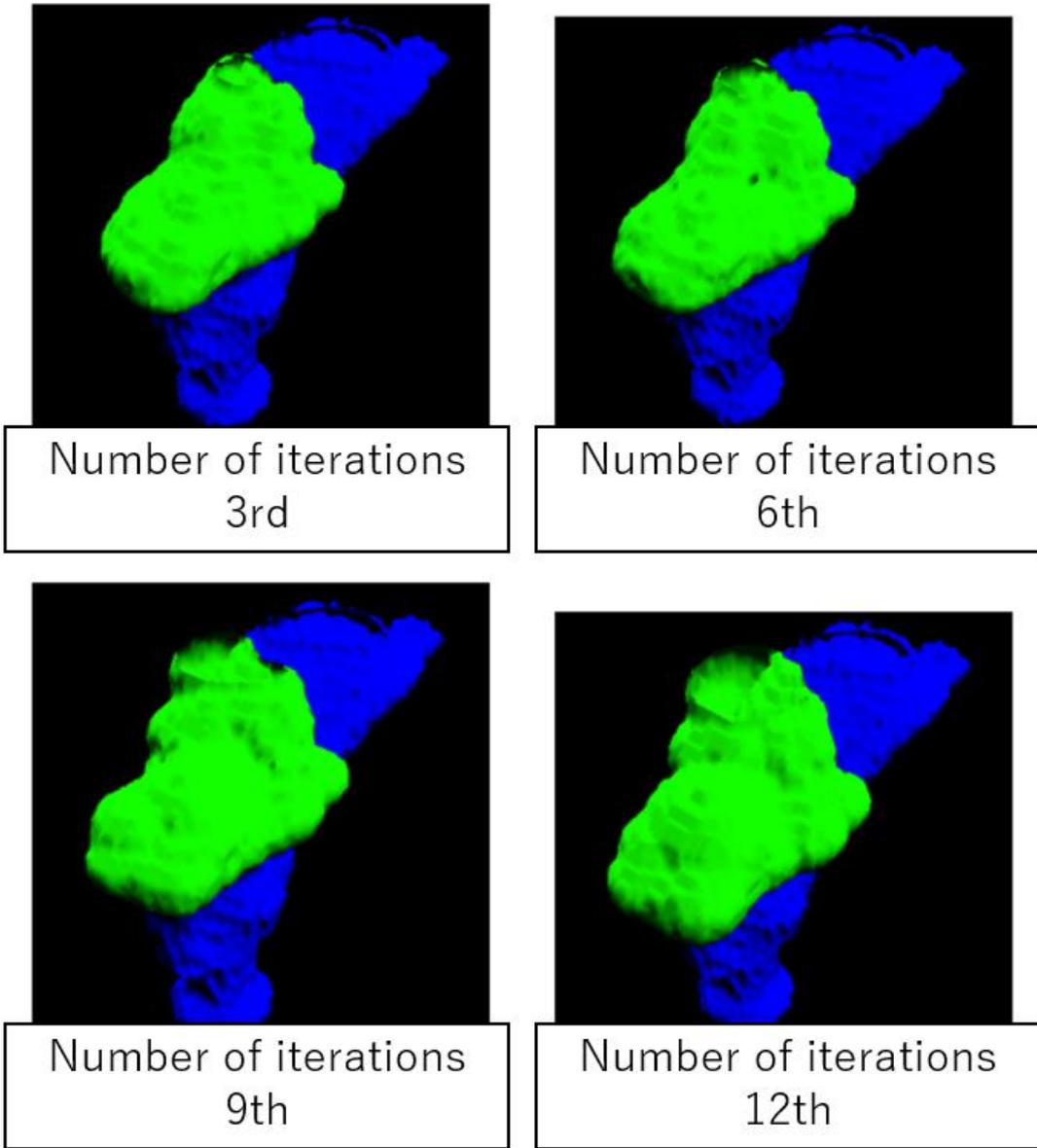


Figure 2.18 Change in bolus shape with number of iterations

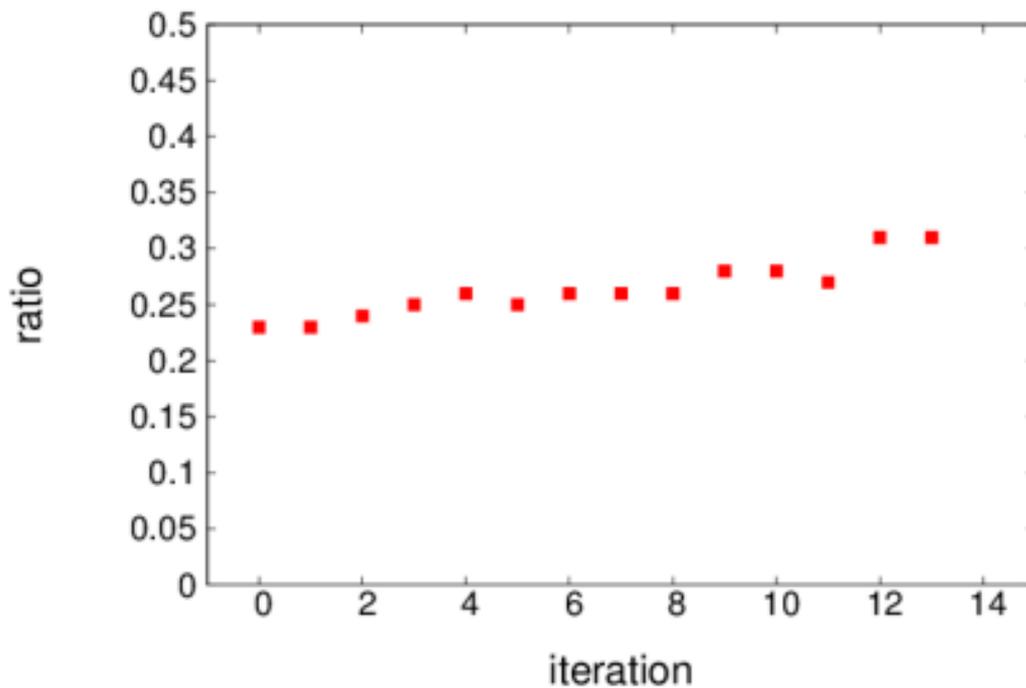


Figure 2.19 Change in ratio of maximum to minimum tumor dose with number of iterations

Figure2.18、Figure2.19 に繰り返し回数に伴うボラス形状の変化及び腫瘍最大線量と最小線量の比の関係を示す。繰り返し回数を増加させることで、腫瘍最大線量と腫瘍最小線量の比が改善されていることがわかる。このように、自動化することは可能であるが、最適な形状を決定するためには多くの計算時間が必要となるため、計算のアルゴリズムの改善など今後の研究を進める必要がある。

さらに、本研究では 3D スキャナや CT、MRI の医療画像から得られた表面データをもとに、3D モデルを作成し、3D プリンティング技術により、患部のファントムを作成可能となった。このファントムを用いた照射試験を行い、測定結果と治療計画の計算結果を比較することで、治療計画の妥当性を検証することができる。また、保険診療で実施されている BNCT では、患者の体位設定において、一般的には、照射時間を短縮する

ために、可能な限りコリメータ面と照射部位の距離を近づけることが求められる。照射時間が短くなることで、被ばく線量を低減し、体位が固定される患者の身体的負担を最小限におさえることができる。一方で、頭頸部領域においては、肩や頬とコリメータ面の干渉が、コリメータ面と照射部位の距離の制約となる。距離を近づけるためには、体を斜めに傾けることや、頸部を伸展させるといった身体的負担がかかるため、患者にとって無理のない体位で、できる限り距離を近づけるように体位設定する必要がある。この問題を解決するために、コリメータ形状に関する研究も報告されている[18]。コリメータを 5 cm または 10 cm 延長することで、無理のない体位設定が可能となっている。一方で、3D プリンタで作成したファントムを用いた照射試験では、実際の治療環境を再現することができる。したがって、治療中に発生する患者とコリメータの干渉や体位設定の事前シミュレーションなどの検証が可能となり、実際の治療時の位置設定の効率化などが期待できる。3D プリントしたファントムとその照射試験は、複雑な形状における熱中性子束の分布測定や治療計画の検証のための QA 手法として有用であることを明らかにした。これにより個々の患者に合わせた QA を実施できることとなり、治療効果の向上につながる。

2-6 まとめ

加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍への新規照射方法としてハイドロゲルポーラスを用いた手法を開発した。ハイドロゲルの中性子減速能を確認し、皮膚悪性黒色腫を想定した照射試験を実施することで、ハイドロゲルポーラスを用いた照射手法の有効性を示した。皮膚表面の熱中性子束の測定結果から、治療計画の計算結果とよい一致を示し、その妥当性を確認した。ハイドロゲルポーラスの大きさや厚さなどの形状を調整することで、皮膚表面で均一かつ治療に必要な熱中性子束を照射できることを明らかにした。また、CT 画像や 3D スキャナにより、患部のファントムを作成し、照射試験を実施す

ることで、患者体位設定を事前に確認しながら照射部位の熱中性子束分布を実測することが可能となった。本手法により、患者個別に治療計画の検証を行うことができるようになり、治療の質を向上できると期待される。とくに、年齢や身体的問題から、体位設定が難しい患者に対して、患部のファントムを用いた事前の検討を実施することで、身体的負担を低減させつつ、より良い治療計画を作成することが期待できる。

第3章 加速器 BNCT における中性子強度変調体を用いた照射野の重ね合わせによる皮膚悪性腫瘍への強度変調照射法の開発

3-1 概要

加速器 BNCT の適応拡大を目指し、皮膚悪性腫瘍の治療において中性子強度変調体を用いた照射野を重ね合わせる照射手法を開発した。中性子強度変調体の形状を決定し、SERA による治療計画を実施し、照射部位における熱中性子束分布の均一度を導出した。本手法の妥当性を検証するために、作成した中性子強度変調体を用いて照射試験を行い、腫瘍の線量分布を評価した。中性子強度変調体による照射の腫瘍の最小線量は 27.4 Gy-eq となり、腫瘍制御線量の 20 Gy-eq より高いことを示した。さらに、単一の照射野を用いた照射と比較して、均一度が 47% 向上することを示した。これにより、加速器 BNCT において照射野を重ね合わせる照射手法が皮膚悪性腫瘍の治療に対して有効であることを確認した。

3-2 研究背景

第2章では、患部表面に設置した hidrojel ポーラスを用いて、直径 5 cm 程度の比較的小さな腫瘍に対して熱中性子を均一に照射できることを示した[24]。しかしながら、血管肉腫などのように浅く広範囲にわたっている皮膚悪性腫瘍に対して、ポーラスを用いた単一の照射では均一な熱中性子分布を形成することは困難である。また、ポーラスの適応は、治療効果の向上に有用であるが、患者個別に作成する必要がある、最適化したサイズの大きなポーラスを作成するためには、多くの時間と手間とコストが必要

となる。したがって、小さな腫瘍の場合にはボーラスを用いた照射法が適しているが、大きな腫瘍に対しては、新たに照射法を開発する必要がある。

加速器 BNCT においてコリメータ内部にポリエチレンなどの中性子減速体を配置し、熱外中性子を減速させて熱中性子を照射する手法が開発されており[13]、いくつかの中性子減速体を適応し、皮膚悪性腫瘍に対して簡易的に線量分布を向上することが可能であることが示された。一方で、第 2 章で示した様なボーラスの適応と比較して、均一な熱中性子束分布を形成することは困難であり、また、大きな腫瘍に対して均一に照射できる方法が望まれている。本章では、コリメータ内に中性子強度変調体を設置し、2 つの照射野を重ね合わせて照射を実施することで、均一な熱中性子分布を形成する方法を提案した。

3-3 研究方法

3-3-1 頭部ファントムの作成

中性子照射試験による中性子強度変調体の有効性を検証するために、CT 画像を用いて頭部のファントムを作成した。頭部の CT 画像は、公開患者画像データベースである The Cancer Imaging Archive (TCIA) から入手した[25,26,27,28]。この CT 画像から、OsiriX のサーフェイスレンダリング機能を用いて、頭部表面の 3D モデルを作成した。この 3D データを 3D プリンタの造形用データに編集するために、3D-CAD ソフトウェアの Meshmixer と Autodesk Fusion 360 (Autodesk, Ink.) を使用した。ファントムのシェルの厚みを 3 mm に設定し、水を封入するために蓋を設置した。3D プリンタ AGILISTA-3110(Keyence,Co.)を用いて、3D データからファントム及び蓋を造形した。

ECLOS (日立メディコ) を用いてスライス厚 1.25 mm の設定で頭部ファントムの CT 画像を取得し、SERA に入力した。Figure3.1 に SERA で再現した頭部ファントムの 3D

モデルを示す。照射試験による実験結果と SERA による計算結果の比較を行うために、各評価点を設定した。頂点方向からの照射であり、左右対称であるため、Figure3.1 に示すように、照射の中心に 1 点、左側に 2 点、前後に 2 点の計 7 点の評価点を設定した。左側については、中心の評価点 1 から評価点 3 と評価点 3 から評価点 6 までの距離を 30 mm とし、前後の各評価点間の距離は 35 mm とした。

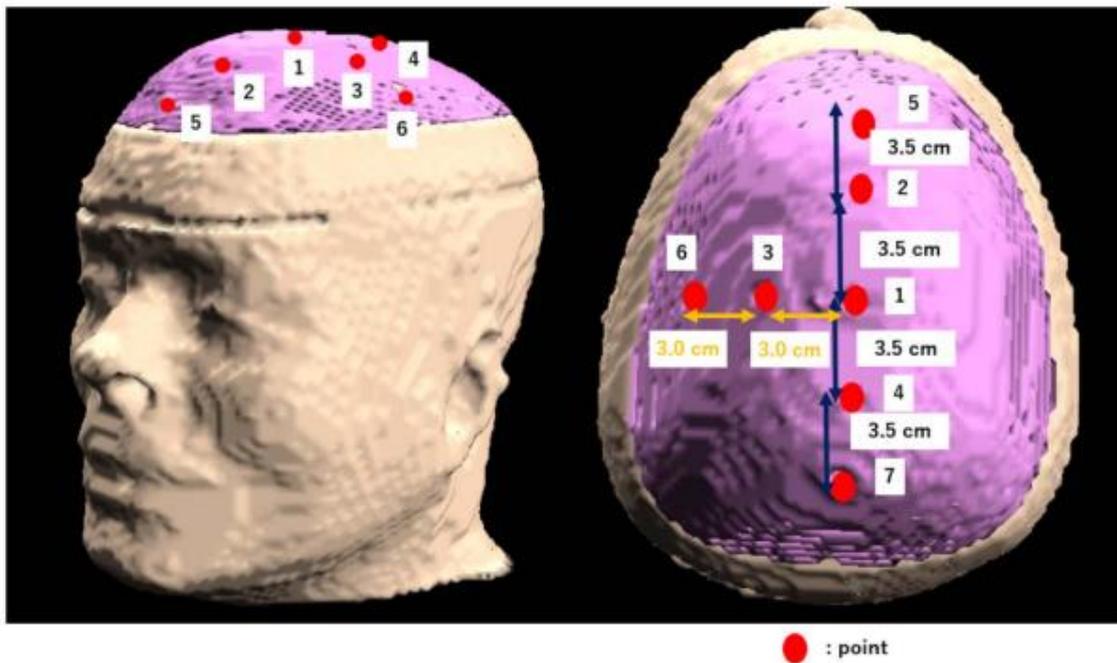


Figure 3.1 3D model of the head phantom by SERA and evaluation points

3-3-2 中性子強度変調体形状の決定方法

頭部表面に生じた皮膚悪性腫瘍の治療を想定して、直径 10 cm、厚さ 0.1 cm の血管肉腫を模擬した。中性子強度変調体以外の照射角度や患者の体位設定などの条件は変更しないものとした。中性子強度変調体として、ポリエチレン (PE) および天然存在比 7.5% の ${}^6\text{Li}$ を含むフッ化リチウムを添加した PE (LiF-PE) を使用した。それぞれの密度は約 0.95 g/cm^3 、 1.44 g/cm^3 である。また LiF-PE の LiF の重量比は 53% である。

現在の加速器 BNCT の治療プロトコルでは、照射中のホウ素薬剤の連続投与の観点から、1 時間以内に照射を終了することが求められている[5]。また、患者の体位を変更するのに時間を要することから、治療中に照射野を何度も変更することは困難である。以上の条件に基づき、重ね合わせる照射野の最大数を 2 つに設定した。頭部全体を照射野に収めるため、コリメータ径は 18 cm とした。

一つ目の中性子強度変調体の形状は、照射野全体にわたって熱中性子束が最も高くなるように、厚さ 2 cm、直径 18 cm の PE 円盤を中性子強度変調体とした[13]。この PE 円盤を用いた照射野を照射野 A(Irradiation Field-A: IF-A)と呼ぶ。Figure3.2 に IF-A の概略図を示す。

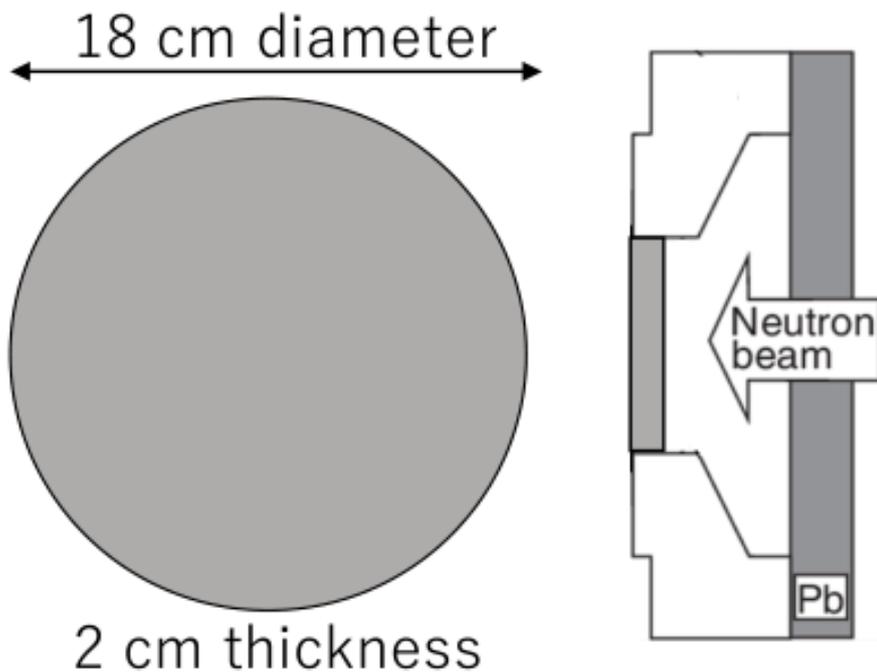


Figure 3.2 Schematic layout of IF-A

左側にビームから見た中性子強度変調体の図、右側に横から見たコリメータや Pb 製の γ 線遮蔽を含めた断面図を示す。ビーム上流の Pb 面に中性子強度変調体を設置することで、コリメータ出口における熱中性子束は高くなるが、コリメータの構造を変更す

る必要があり、治療中に容易に中性子変調体を変更することができない。したがって、中性子強度変調体は変更可能とするためにコリメータ出口に設置することとした。

二つ目の中性子強度変調体は、PE と LiF-PE を組み合わせて構築した。IF-A で使用した厚さ 2 cm、直径 18 cm の PE 円盤の中心に LiF-PE 円盤を挿入した。この LiF-PE 円盤の直径と厚さは、照射野の端部の熱中性子束が中心部よりも高くなるように設定した。この中性子強度変調体を用いた照射野を照射野 B(Irradiation Field-B)と呼ぶ。IF-B における中性子強度変調体の形状設計の概略を Figure3.3 に示す。

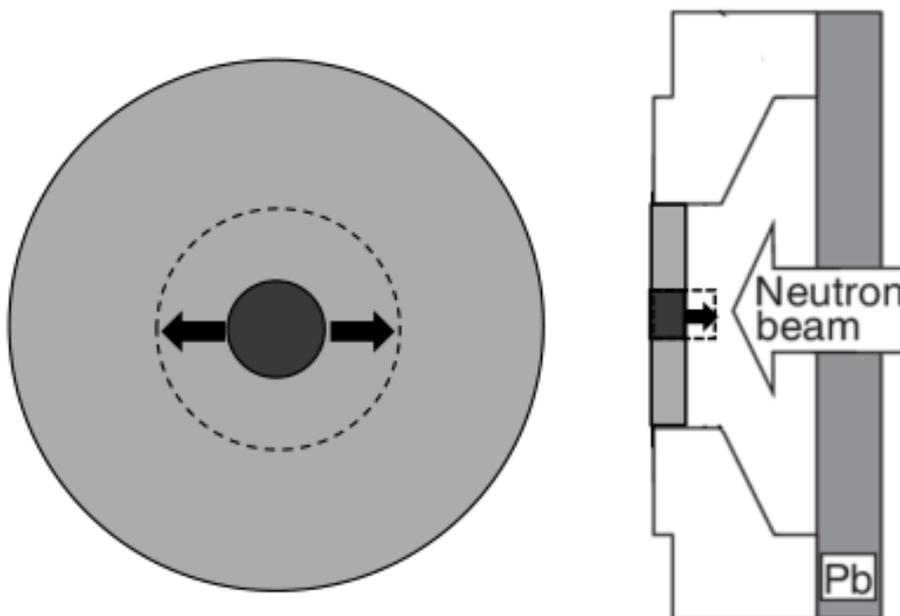


Figure 3.3 Schematic layout of intensity modulator shape design of IF-B

左側にビームから見た中性子強度変調体の図、右側に横から見たコリメータや Pb 製の γ 線遮蔽を含めた断面図を示す。

IF-B で用いる中性子強度変調体の形状は、照射野中心の評価点 1-4 の平均熱中性子束に対して、照射野辺縁の評価点 5-7 の平均熱中性子束が最も高くなるように直径及び厚みを決定した。

評価パラメータを以下の Ratio of Average とした。

$$\text{Ratio of Average} = R_{\text{Ave}} = \frac{\phi_{\text{edge}}}{\phi_{\text{center}}} \quad (3.1)$$

$$\phi_{\text{edge}} = \frac{\phi_5 + \phi_6 + \phi_7}{3} \quad (3.2)$$

$$\phi_{\text{center}} = \frac{\phi_1 + \phi_2 + \phi_3 + \phi_4}{4} \quad (3.3)$$

ϕ_{edge} は照射野辺縁部の評価点 5-7 の熱中性子束の平均、 ϕ_{center} は照射野中央部の評価点 1-4 の熱中性子束の平均である。ここで、IF-B だけで $R_{\text{Ave}} = 1$ の均一な熱中性子束分布を形成することができる。しかし、そのときの熱中性子束は $2.5 \times 10^8 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ であり、強度が低く照射時間が長くなってしまい、臨床応用は困難である。そこで、IF-A で十分な熱中性子束を確保しつつ、IF-B を照射して端部の熱中性子束を高めることとした。ここでは、IF-B の評価指標として、 R_{Ave} が最も高くなる条件を検討し、照射野辺縁部の熱中性子束が照射野中心の熱中性子束より高くなるような条件を探索した。

各評価点において、照射時間が約 60 分以内となる熱中性子束が $4.0 \times 10^8 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ 以上であり、均一度が確保されるように IF-A と IF-B の照射時間比を決定した。なお、熱中性子束の均一度を示す指標として、以下の式により均一度 u を定義する。

$$u = \frac{\sum_1^7 \left| 100 \times \left(1 - \frac{\phi_i}{\phi_{\text{av}}} \right) \right|}{7} \quad (3.4)$$

$$\phi_{\text{av}} = \frac{\sum_1^7 \phi_i}{7} \quad (3.5)$$

ただし、 ϕ_{av} は熱中性子束の平均、 ϕ_i は各評価点における熱中性子束である。

3-3-3 照射試験

3-3-2 節で設計した中性子強度変調体を作成し、C-BENS を用いて照射試験を実施した。Figure3.4 に照射試験の様子と熱中性子束を測定するための金線を設置した頭部ファントムのビーム方向からの図を示す。

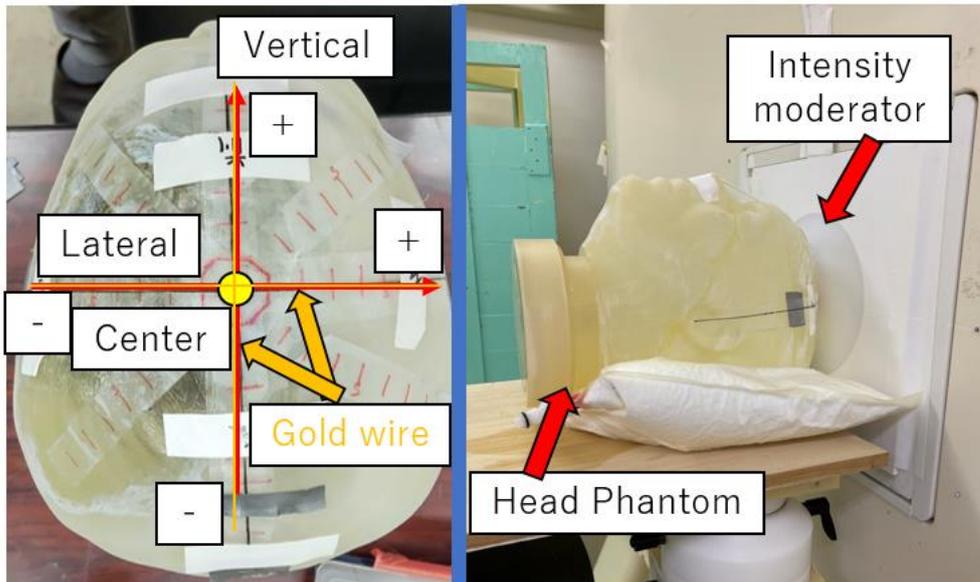


Figure 3.4 Layout of gold wire on the head phantom and geometry for irradiation test

金線は、照射野の中心を通るように水平方向と垂直方向に配置した。左右上下の対称性を確認するため、照射野の中心から左右上下に金線を配置した。ファントムを C-BENS のコリメータの前に設置し、IF-A と IF-B に対してそれぞれ照射を実施した。ファントムは IF-A と IF-B に密着させ、金線が交差する点が照射野の中心に一致するように、照射室内に設置したレーザーマーカを用いて位置合わせを行った。ファントム表面の熱中性子束は、 ^{198}Au の誘導放射能を測定することで導出した[24]。設置した金線を 0.5 cm ごとに切断し、各評価点の熱中性子束を導出し、SERA の計算結果と比較した。

3-3-4 腫瘍線量分布の評価

腫瘍に対する RBE 等価線量を導出するため、照射条件を正常皮膚の最大線量 15 Gy-eq とし、血中ホウ素濃度は 24 ppm とした。正常皮膚及び腫瘍のホウ素濃度と血中ホウ素濃度の比をそれぞれ 1.0、3.5 とした。水素線量、窒素線量、ガンマ線量の RBE 値は 2.4、2.9、1.0 とした。ホウ素線量の CBE 値は、腫瘍で 3.8、正常皮膚で 2.5 と設定した[5]。腫瘍の線量体積ヒストグラム (Dose Volume Histogram : DVH) を用いて、腫瘍の線量均一性の指標として均一性指数(Homogeneity Index :HI)を定義した。

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}} \quad (3.6)$$

D_2 、 D_{50} 、 D_{98} はそれぞれ DVH 上で設定した腫瘍領域の容積の 2%を包含する線量 (Gy-eq)、50%を包含する線量(Gy-eq)、98%を包含する線量(Gy-eq)である。最も理想的な HI は 0 である。本研究で用いている均一性指数 HI は Journal of the ICRU Vol 10 No 1 (2010) Report[21]で提示されている定義を用いている。均一性指数の定義として重要なことは、腫瘍内の線量のばらつきであり、腫瘍最大線量や腫瘍最小線量から定義すべきであると考えられる。そこで、腫瘍に照射される線量のうち最大値に近い値を D_2 、最低値に近い値を D_{98} という腫瘍領域の容積を包含する線量で定義し、その値の差を D_{50} で除することで均一性を定義している。

本来であれば、腫瘍最大線量と最小線量を用いるべきである。X線などの治療計画においては CT 画像をもとに腫瘍や正常組織の領域を設定している。関心領域辺縁のボクセルにおいては、CT の部分容積効果により、ボクセル内に含まれる複数の組織の CT 値の平均値が、当該ボクセルの CT 値となる。この場合、特定の組織の密度との紐づけが正確に行われず、関心領域における線量計算が不正確となる。特に、関心領域辺縁部において最大線量と最小線量が生じやすいため、この部分容積効果の影響により最大線量と最小線量の誤差が大きくなってしまふ。部分容積効果による線量計算の誤差の影響

を低減するために、信頼性の高い値として部分容積効果が少なくなるようにある程度の領域が確保された体積の線量値を用いることが推奨される。そこで、信頼性の高い値として腫瘍の関心領域の 2%の任意の体積や 98%の体積に包含される線量値である D_2 や D_{98} を用いた。 D_{Max} や D_{min} は腫瘍の関心領域内の点における線量であり、部分容積効果の影響を受けやすい。そのため、線量分布の均一性の評価に用いるのは推奨されていない。

実際に治療を行う際、血中ホウ素濃度は、12-37 ppm 程度の幅を持つことが報告されている[2,29]。このホウ素濃度の変化は腫瘍最小線量に影響を与えるため、SERA において血中ホウ素濃度を 10-40 ppm と変化させたときの、腫瘍最小線量について計算し、血中ホウ素濃度のばらつき、照射方法に対する影響について評価した。

Figure3.5 に、SERA における計算モデルの概略図を示した。実際の腫瘍の厚みは、様々であり、より体内深部に浸潤している場合も考えられる。そこで、腫瘍の厚みが増加した場合に、本照射方法が有効であるかを検証した。腫瘍の直径は 10 cm のまま、厚さを 0.1 cm から 3 cm まで増加させたときの DVH を導出し、腫瘍線量及び HI などのパラメータを計算して評価した。

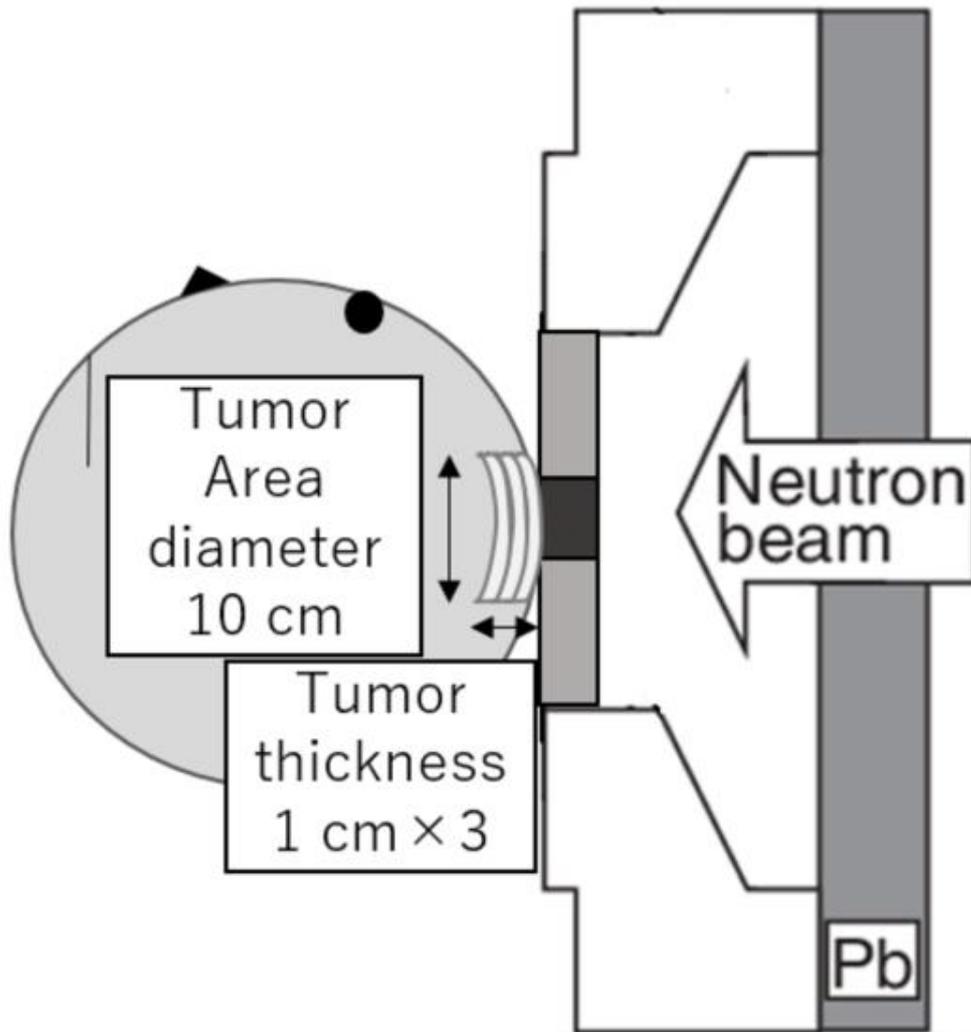


Figure 3.5 Schematic layout of SERA calculation

3-4 結果

3-4-1 中性子強度変調体形状の決定

Figure3.6 に、IF-A の各評価点における熱中性子束の計算結果を示す。熱中性子束の分布は、照射野の中央部で高く、照射野の辺縁部で低くなっている。

Figure3.7 に、IF-B を用いた照射における LiF-PE 円盤の直径と R_{Ave} の変化を示す。照射野端での熱中性子束は、LiF-PE 円盤の直径が 8 cm のときに最も高くなった。

LiF-PE 円盤の厚さを変化させた場合の R_{Ave} との関係を Figure3.8 に示す。なお、直径 6-10cm のそれぞれの大きさにおいて、円盤の厚さを変化させている。照射野端での熱中性子束は、LiF-PE 円盤の直径が 8 cm、厚みが 5 cm のときに最も高くなった。そのため、LiF-PE 円盤の厚さを 5 cm とした。

以上の結果をもとに、IF-B の中性子強度変調体を設計したところ、Figure3.9 に示す形状となった。右側のコリメータ面の中性子強度変調体の部分を拡大した図を左側に示す。

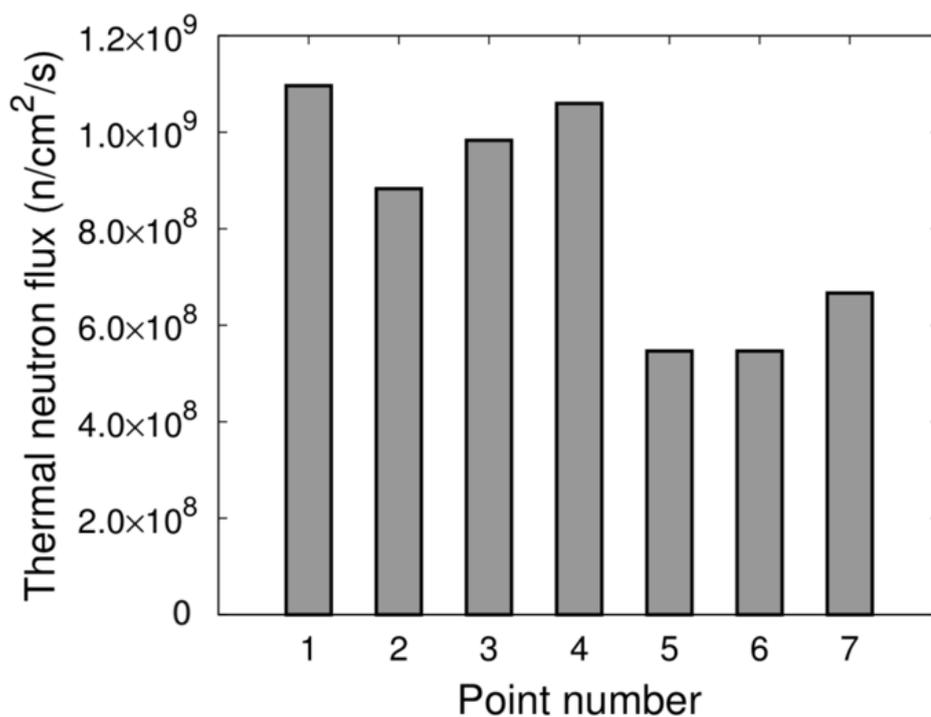


Figure 3.6 Thermal neutron flux in IF-A

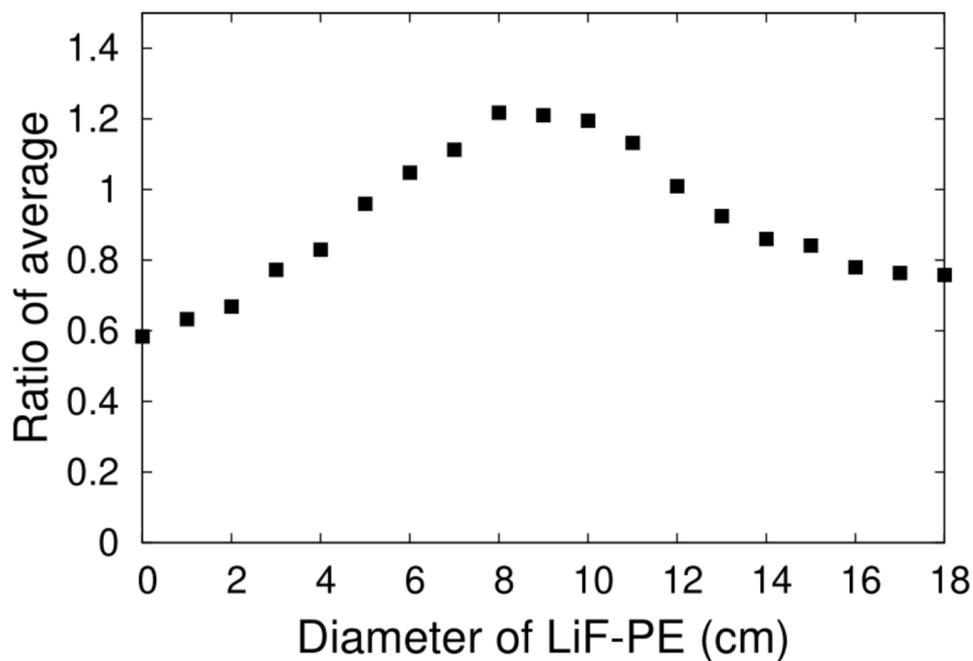


Figure 3.7 Ratio of average when the diameter of the LiF-PE disk is varied

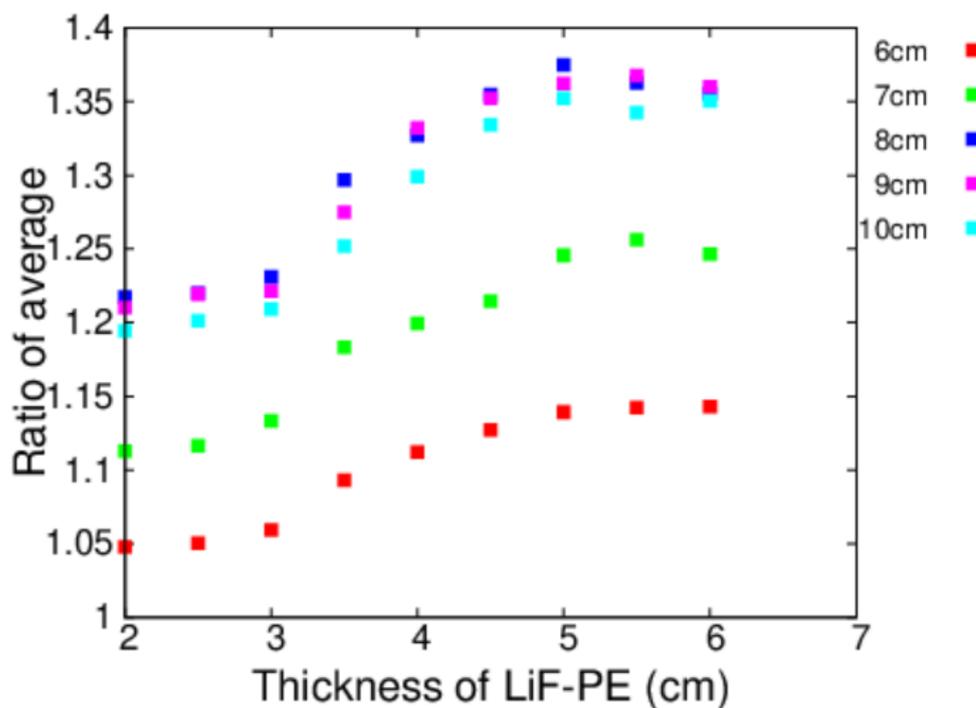


Figure 3.8 Ratio of average when the height of LiF-PE disk is varied

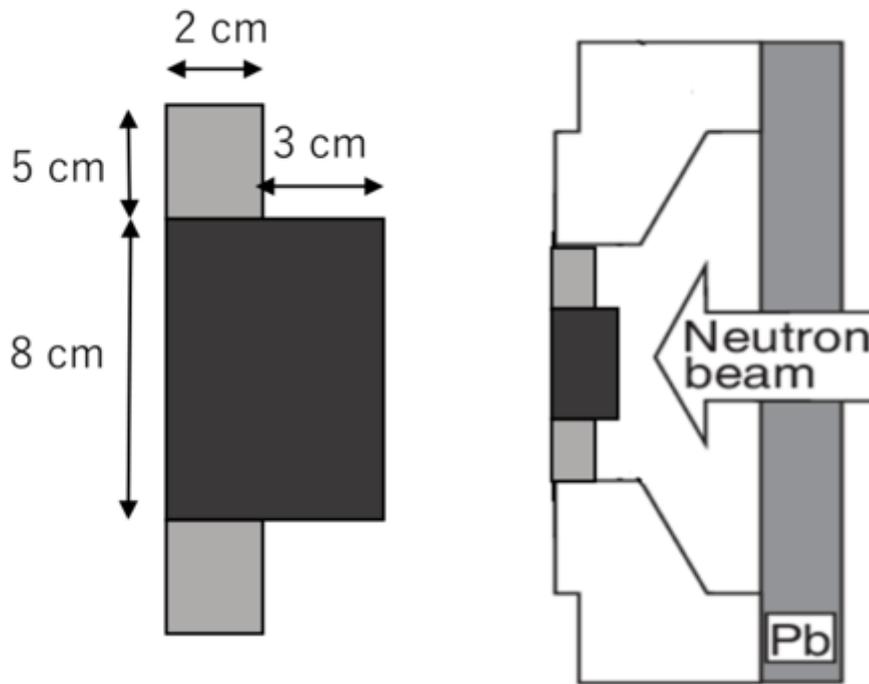


Figure 3.9 Schematic layout of IF-B

Figure 3.10 は、IF-A、IF-B、IF-A と IF-B が照射時間比 1 : 2 で組み合わせて照射する場合の熱中性子束の計算結果である。図中の **Overlap** で示す熱中性子束は以下の式で定義される。 $\phi_{\text{IF-A}}$ は IF-A の熱中性子束、 $\phi_{\text{IF-B}}$ は IF-B の熱中性子束を表す。

$$\phi_{\text{Overlap}} = \frac{\phi_{\text{IF-A}} + 2 \times \phi_{\text{IF-B}}}{3} \quad (3.7)$$

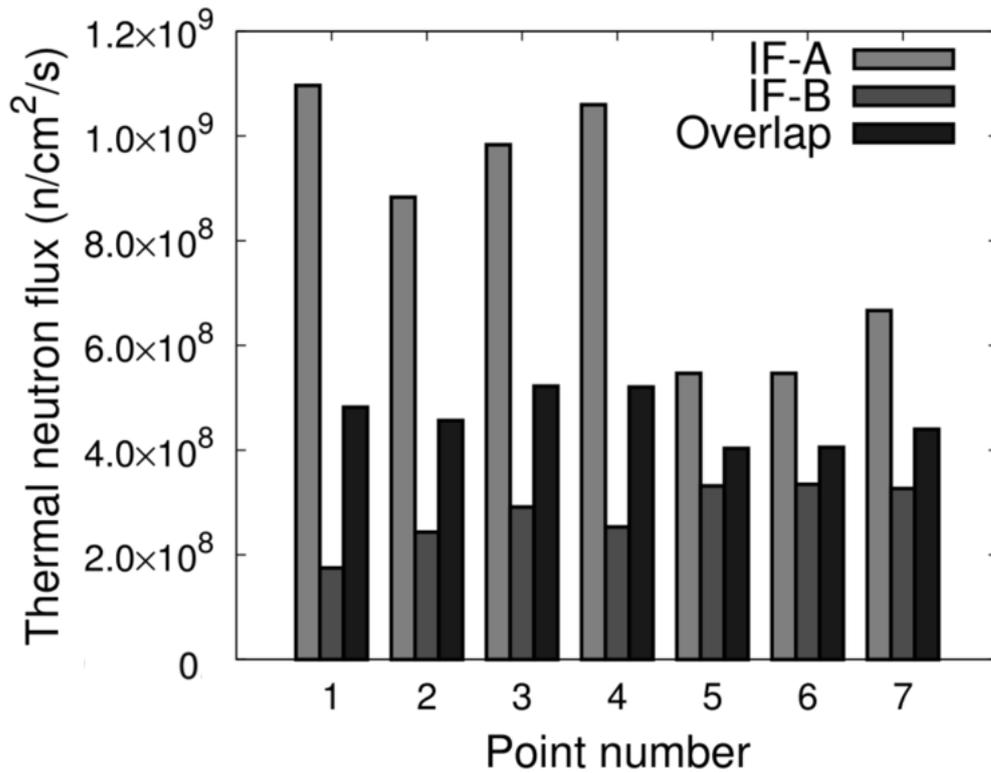


Figure 3.10 Thermal neutron flux when the ratio of irradiation time of IF-A and IF-B is 1:2

Figure3.10 に示すように、IF-B による熱中性子束の分布は、照射野中央（評価点 1、2、3、4）よりも照射野端部（評価点 5、6、7）の方が高い。したがって、IF-A と IF-B を重ね合わせて照射を実施することで、熱中性子束の均一化を図ることができる。均一度 u を比較すると、IF-A では $u_A = 24.8$ 、IF-B では $u_B = 17.1$ 、照射野を重ね合わせた場合では $u_{\text{Overlap}} = 8.7$ となった。

したがって、適切な中性子強度変調体を設計し、時間比を調整し照射野を重ねて照射を行うことで、均一な熱中性子束分布を形成できることが計算によって示された。

3-4-2 照射試験

IF-A と IF-B の強度変調体を作成し、C-BENS を用いて照射試験を実施した。熱中性子束の実験結果と SERA の計算結果を Figure3.11、Figure3.12 に示す。照射時に配置した金線を 0.5 cm ごとに切断し、金の放射化法により熱中性子束を測定した。照射野を重ね合わせて照射を行うことで、均一な熱中性子束分布を形成できていることが実測によって示された。また、測定値は SERA による計算値とよく一致した。また、水平方向の分布は、左右対称的であることが示された。一方で、垂直方向の分布は、頭部形状が均一でないため、若干のばらつきが見られた。

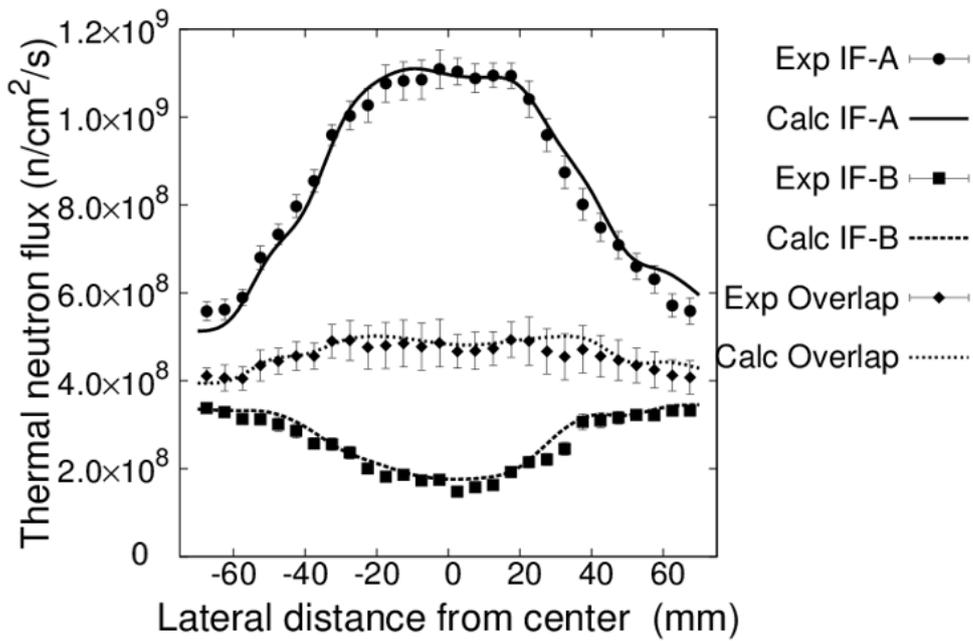


Figure 3.11 Thermal neutron flux distribution on the phantom surface (Lateral direction)

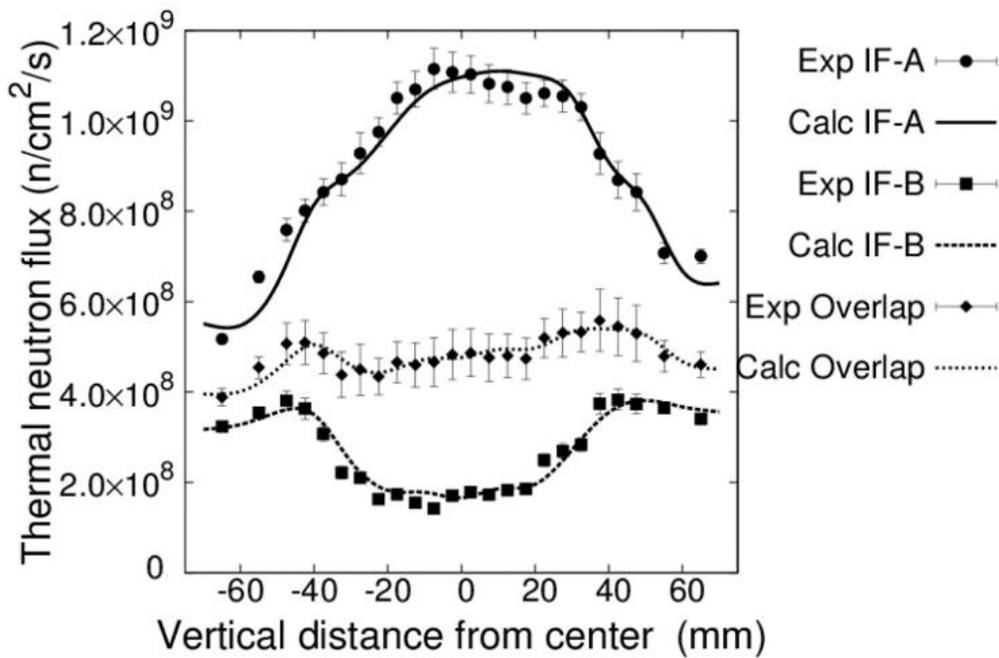


Figure 3.12 Thermal neutron flux distribution on the phantom surface (Vertical direction)

3-4-3 腫瘍線量分布の評価

IF-A と IF-B を照射時間比 1:2 で照射して重ね合わせた場合と、IF-A のみで照射を行った場合のそれぞれについて、腫瘍における DVH を Figure3.13 に示す。

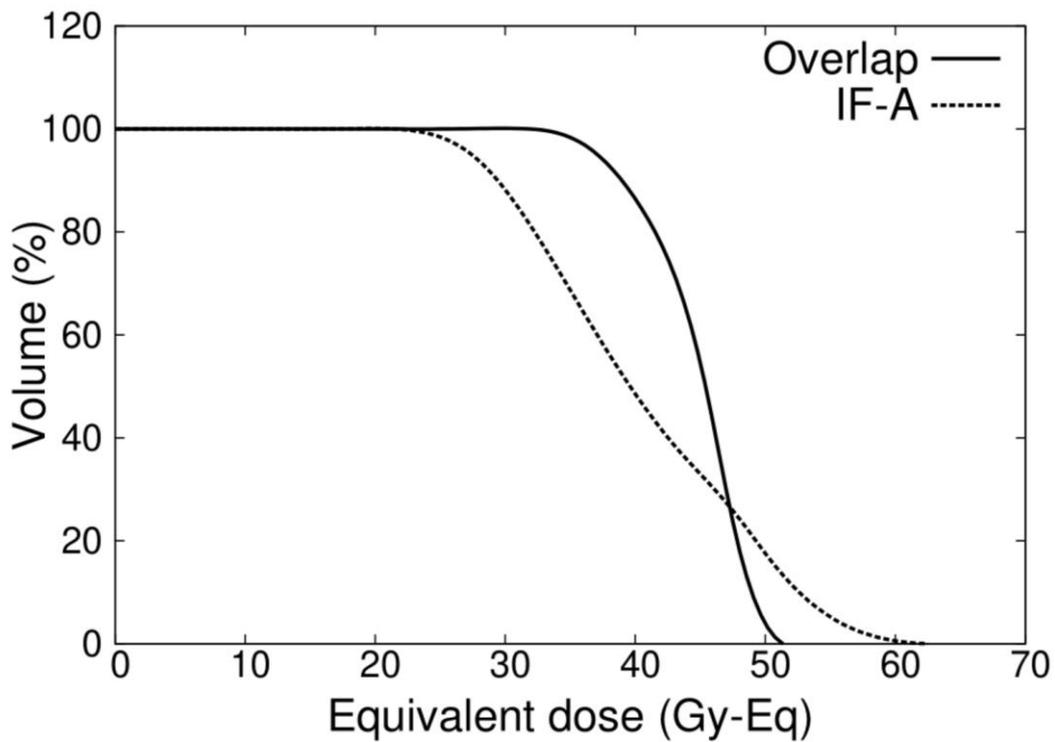


Figure 3.13 DVH in the tumor area

Table3.1 に照射時の照射時間と腫瘍最小線量、HI を示す。

Table 3.1 Comparison of parameters for whole-head irradiation

	Irradiation time (min)	Min dose to tumor (Gy-eq)	HI
Overlap	70	27.4	0.36
IF-A	40	19.5	0.68

Table3.1 より、照射野を重ね合わせた場合、総照射時間は 70 分であったが、最小腫瘍線量は 27.4 Gy-eq であり、腫瘍制御線量の 20 Gy-eq[30,31]よりも高い結果を示した。一方、IF-A のみでは、照射時間は 40 分に短縮されたが、最小腫瘍線量は 20Gy-eq よりも低かった。HI を比較すると、照射野を重ねることで線量分布の均一性が向上している。本手法では、熱中性子束を均一化することで、線量分布の均一性を向上しているが、照射時間が 60 分を超えてしまう。現在の治療プロトコルによると、1 時間以内に照射を完了する必要がある。照射時間は中性子の強度に依存するため、中性子強度の改善が必要となる。

Figure3.14 に、IF-A と IF-B を照射時間比 1:2 で重ね合わせて照射した場合と、IF-A のみで照射を行った場合のそれぞれについて、血中ホウ素濃度を変化させたときの最小腫瘍線量を示す。両方の場合で、血中ホウ素濃度が低下するにつれて最小腫瘍線量が減少することがわかる。IF-A のみで照射を行った場合、ホウ素濃度が 40 ppm に増加するまで腫瘍線量は 20 Gy-eq を超えない。一方で、照射野を重ね合わせた場合、血中ホウ素濃度が 10 ppm でも最小腫瘍線量が 20 Gy-eq となり、腫瘍制御線量を超えるため、血中ホウ素濃度が低い条件でも十分な治療効果が得られる。

Figure3.15 に、IF-A と IF-B を照射時間比 1:2 で照射した重ね合わせた場合と IF-A のみで照射を行った場合のそれぞれについて、腫瘍直径を 10 cm に保ち、厚さを変化させた場合の最小腫瘍線量と HI を示す。

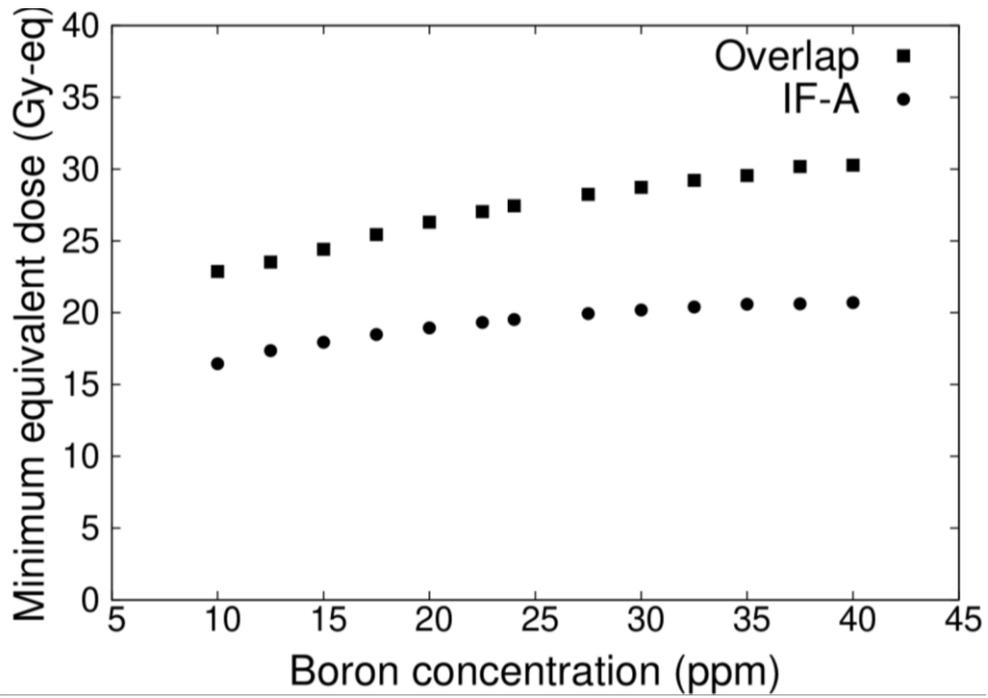


Figure 3.14 Minimum tumor dose for varying blood boron concentration

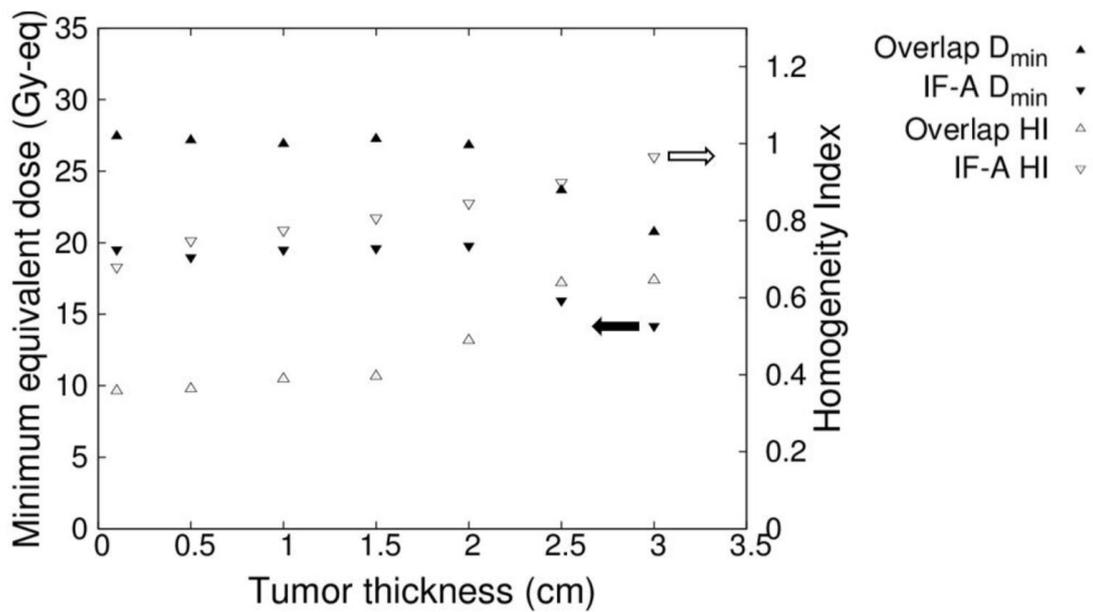


Figure 3.15 Minimum tumor dose and HI for varying tumor thickness

IF-A では、腫瘍の厚みが増すと、最小腫瘍線量が 20 Gy-eq を下回り、十分な線量を投与することが困難であった。一方、照射野を重ね合わせた場合は、腫瘍の厚さが 3 cm までであれば、最小腫瘍線量は 20 Gy-eq を上回った。したがって、照射野を重ね合わせて照射を行う手法は、腫瘍厚が 3 cm の場合においても有効であることが明らかになった。また、いずれの場合も、腫瘍の厚みが増すと線量分布の均一性が悪化することがわかった。

それぞれの腫瘍厚について最小腫瘍線量の評価を行ったところ、それぞれの厚みで多少のばらつきが見られたが、厚さ 2 cm までほぼ一定であった。腫瘍辺縁部の表面付近の線量が最小となる。一方、腫瘍の厚さが 2 cm を超えると、熱中性子束が減少し、深い位置にいくにつれ最小となる。したがって腫瘍厚が増加すると、最小腫瘍線量は減少する。また、腫瘍内の熱中性子束分布に起因して、腫瘍の厚みが増すにつれて HI は悪化する傾向がある。

3-5 考察

第 3 章では、本研究で提案した中性子強度変調体を用いた照射野を重ね合わせる中性子強度変調照射法により、頭頂部の直径 10 cm、厚さ 0.1cm の領域に対して、均一な熱中性子束および線量分布が得られることが示された。

第 2 章のボラスを用いた照射では、凹凸のある複雑な皮膚表面の腫瘍に対しては、患部に密着することができないため、空間が生じてしまい線量に不均一性が生じることが予想される。この問題を解決するためには、患部に密着するボラスを作ることが必要となる。しかし、治療計画時のボラスを含む計算体系に基づいた実際の治療時のセットアップの再現性は、実臨床に適応する上で重要な課題である。また、患者固有のボラスを作るためには、手間と時間とコストがかかってしまう。一方で、第 3 章で提案した照射手法は、中性子強度変調体を組み合わせることで、低コストかつ短時間で幅広

い腫瘍に適用でき、治療計画の再現性を実現することの困難さを克服しうる可能性を持つ。

また、治療実施時において血中ホウ素濃度は照射直前にしか測定できないが、血中ホウ素濃度が想定より低い場合でも、中性子強度変調照射法は腫瘍制御可能な線量を処方することが期待できる。本研究で検証した例では、ホウ素濃度が 10 ppm 程度でも、20 Gy-eq 以上の最小腫瘍線量で照射可能であることを示すことができた。

先行研究ではコリメータ内に設置したポリエチレンなどの中性子減速体を用いて、皮膚悪性腫瘍に対する治療効果の改善が示された[13]。すなわち IF-A に相当する照射と比較した場合、本研究によって提案した中性子強度変調照射法は、大きな面積と厚みを持つ皮膚悪性腫瘍にも適応可能である優位性が示された。 R_{Ave} が 1 に近い IF-B のみの中性子強度変調体での照射では熱中性子束が低く、臨床に適応することができない。最小腫瘍線量と HI は 2 つの照射を組み合わせる中性子強度変調照射法を実施した場合のほうが良好であった。これは、照射野を重ね合わせた場合、単一の照射野を用いた治療と比較して、熱中性子束と線量分布の均一性が良くなるためであることに起因している。

IF-A のみで照射を行った場合の最小腫瘍線量は、照射野の端に十分な熱中性子を照射することができないため、20 Gy-eq 以下となってしまう。また、腫瘍の厚さが 2 cm を超えると、熱中性子が体内で吸収、散乱されるため、最小腫瘍線量は急激に低下した。一方で、照射野を重ね合わせた場合、熱中性子は減衰するが、熱中性子束分布が均一であるため、線量分布も均一になり、その結果、最小腫瘍線量が向上するため、3 cm の厚さの腫瘍でも治療可能であることを示した。

今回提案した加速器 BNCT における中性子強度変調照射法は、表層の照射部位に対してのみ評価したが、中性子強度変調体の形状を変えることで、様々な腫瘍の形状、大きさ、厚さ、部位に適応することが期待できる。体内の深い位置に広がる腫瘍に対して

均一に照射するためには、熱外中性子による多門照射と本手法の組み合わせによる新しい技術が期待される。

現在の治療プロトコルに従うと1時間以内に照射を完了する必要がある。多門照射や中性子強度変調照射法を適用するためには、患者の体位設定や中性子強度変調体の交換に要する時間を考慮すると、中性子強度を上げる必要があると考える。中性子強度が二倍になることで、最小腫瘍線量はそのまま照射時間は半分となる。現在、ビーム強度向上のための検討が実施されている。

3-6 まとめ

加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍への新規照射法として、中性子強度変調体を用いて照射野を重ね合わせることで、均一な熱中性子束分布を形成し、高い治療効果が期待できる中性子強度変調照射法を開発した。本手法を適応することで、直径 10 cm の領域に対して均一な熱中性子束分布と線量分布が得られることを示した。さらに、同領域で深さ約 3 cm までの腫瘍制御が可能であることを明らかにした。

自作した頭部ファントム表面の熱中性子束の測定により、治療計画による計算モデルの妥当性を示した。また、腫瘍最小線量や線量分布の均一性指数である HI、照射時間などのパラメータを比較することで、照射時間は長くなるが、単一の照射野による照射と比較して中性子強度変調照射法の優位性を示した。さらに、血中ホウ素濃度について、これまでの臨床結果の報告から考えられる値のばらつきを考慮し、腫瘍最小線量の評価を行ったところ、中性子強度変調照射法のさらなる優位性を明らかにした。一方で、臨床への実用化のためには、迅速に強度変調体形状を決定する必要がある。様々な形状の皮膚悪性腫瘍に対しても中性子強度変調照射法を適用するためには、中性子強度変調体の形状と照射時間比を作業者の技術に依存せずに自動で決定できるツールを開発する必要がある。

第4章 加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍への均一な線量分布形成のための最適化手法の開発

4-1 概要

第3章では加速器 BNCT において皮膚悪性腫瘍を治療するために、単一の中性子強度変調体をコリメータ内に配置し、2つの照射野を重ねることで均一な熱中性子を照射する手法について開発を進めてきた。腫瘍が大きく広がっている場合、また、左右対称でないような形状の腫瘍の辺縁部では線量が低下してしまう。本章では、様々な形状、厚みの皮膚悪性腫瘍に対して中性子強度変調照射法を拡張するために、中性子強度変調体の形状と照射時間比を最適化し、均一な線量分布を生成する方法を開発した。424種類の中性子強度変調体の形状に対して SERA による計算を実行するツールを作成した。その結果、最小腫瘍線量が最も高くなる強度変調体の形状を自動で決定することができるようになった。また、均一性を評価する均一性指数 (HI) も導出し、臨床に有用な情報を供出することが可能となった。

本手法の有効性を評価するために、直径 10 cm、厚さ 1 cm の腫瘍の線量分布を評価した。さらに、実際に臨床で用いられている大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センターに設置された BNCT 治療システム NeuCure®を用いて照射試験を行った。腫瘍の線量に大きな影響を与える熱中性子束分布を評価したところ、実験結果と計算結果がよく一致することを示した。また、単一の中性子強度変調体で照射した場合と比較して、最小腫瘍線量は 20%、HI は 36%改善した。ほかにも 2つの腫瘍モデルに対して、本手法の中性子強度変調照射法を実施することで、最小腫瘍線量と均一性が改善された。本手法により様々な形状、厚みの皮膚悪性腫瘍に対して中性子強度変調照射法を拡張することが可能となった。

4-2 研究背景

第2章で、患者の体表面に設置したボラスを利用して、直径約5 cmの領域に熱中性子を均一に照射できることが示された[24]。また、先行研究においてポリエチレンのような中性子減速体をコリメータ内に設置して体表面の熱中性子照射が可能であることが示された[13]。しかし、これらの方法では、腫瘍端での熱中性子束が減少するため、比較的大きな腫瘍に対して十分な腫瘍線量を得ることができない。そこで、第3章ではコリメータ内に設置する円形強度変調体を用いて照射野を重ね合わせることで均一な線量分布を形成する中性子強度変調照射法を開発した[32]。広い範囲に広がる直径約10 cmの左右対称の腫瘍に対して有効であることを示した。

臨床応用のためには、中性子強度変調照射法を左右対称でない様々な形状の腫瘍に拡張する必要がある。これまで開発してきた方法では、線量分布を評価するために強度変調体の形状を手動で変更しており、多くの労力と時間がかかっていた。そこで本章では、様々な腫瘍形状に対して、均一な腫瘍線量分布を生成するための強度変調体の最適形状を自動的に決定できる手法を開発した。この方法は、治療計画ソフトウェア SERA を一部利用して開発したものである。

本手法の有効性を評価するため、最適な形状を持つ強度変調体を作成し、NeuCure[®]を用いた照射試験を行った。本手法の開発により、最適な中性子強度変調体と照射時間比の組み合わせの決定が容易になり、臨床への応用が期待できる。

4-3 研究方法

4-3-1 中性子強度変調体形状と照射時間比の決定

SERA は計算時間が短いため、様々な腫瘍形状に対して最適な中性子強度変調体の形状を決定するための反復モンテカルロ中性子輸送計算に使用した。中性子源には、実臨

床を考慮して NeuCure[®]を使用した。大きな腫瘍に対して均一な熱中性子束分布を作るためには、コリメータ径をできるだけ大きくすることが有効である。本研究では、加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍の治療を主目的としたため、現在臨床で使用されている最大のコリメータ径である 15 cm のコリメータを使用した。中性子強度変調体の交換回数を最小限にするため、照射野の組み合わせの最大数を 2 つに設定した。一つ目の中性子強度変調体の形状は、照射野全体で皮膚表面の熱中性子束を最大とするため、ポリエチレン (PE) 円盤で、厚さ 2 cm、直径 15 cm とした[13,32]。この PE 円盤を用いた照射野を照射野 A(IF-A)と呼ぶ。

2 つ目の照射野を照射野 B (IF-B) と呼ぶ。IF-B で使用する中性子強度変調体の形状は、Figure4.1 に示すように決定した。

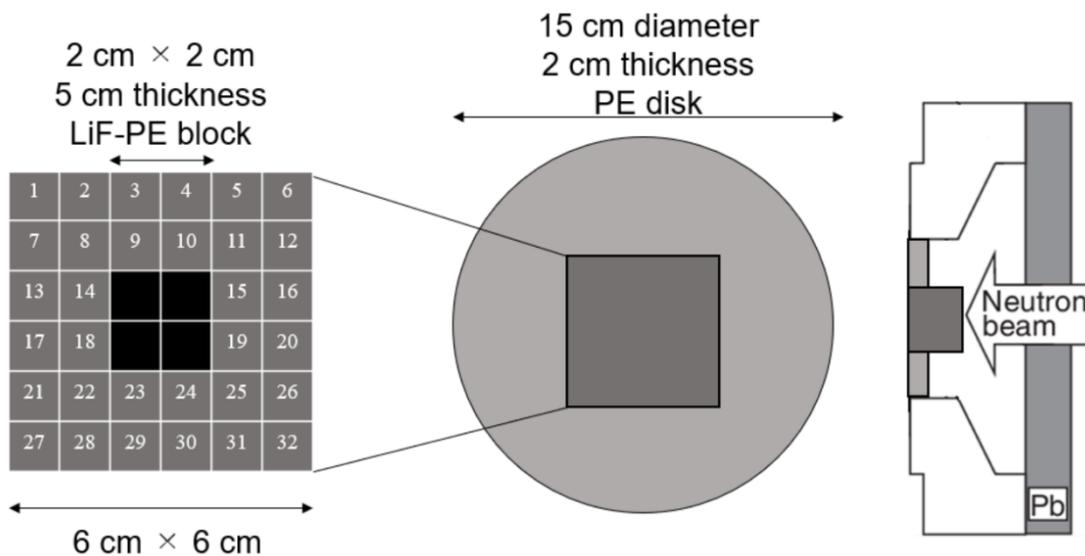


Figure 4.1 Schematic of intensity-modulator shape determination of IF-B

中性子強度変調体は、治療ビームの熱外中性子を遮蔽できるコリメータと同じ材料で設計した。コリメータの材料はフッ化リチウムを添加したポリエチレン (LiF-PE) である。LiF-PE は ${}^6\text{Li}$ を天然存在比で 7.5% 含んでおり、密度は 1.44 g/cm^3 であった。

照射野の端の熱中性子束は、中央より高くなるように設計する必要がある。IF-A と IF-B の照射を適切な時間比率で重ね合わせることで、照射部位に対して熱中性子束を均一にし、線量分布の改善が期待できる。本研究における強度変調照射法では、コリメータ内の中性子強度変調体のみを変更することとした。したがって、照射方向や患者の体位設定は変更しないため、どのような腫瘍に対しても、照射中心が腫瘍の中心にくるように照射方向が設定される。IF-B で使用した中性子強度変調体では、どのような腫瘍の形状に対しても、照射野の中心を LiF-PE ブロックによって遮蔽するようにした。このため、照射野の端では中心よりも熱中性子束が高くなる。

IF-B は直径 15 cm で、厚さ 2 cm の PE 円盤の中心 6 cm×6 cm の部分に LiF-PE ブロックをセットできるようにした。Figure4.1 に示すように、最小の遮蔽パターンには中央部に 2 cm×2 cm の正方形を設定し、厚さ 5 cm の LiF-PE ブロックを用いて遮蔽を行う。これまでの研究で、厚さ 5 cm の LiF-PE が遮蔽に有効であることが示されている [3]。しかし、LiF-PE ブロックの厚みが薄い場合でも、腫瘍の形状によってはより良い線量分布が得られる可能性がある。そこで、他の厚さ (2、3、4 cm) についても検討した。Figure4.1 の部位 1-32 に 1 cm×1 cm の LiF-PE ブロックまたは 1 cm×1 cm の厚さ 2 cm の PE ブロックを充填した。

中性子強度変調体のグリッドサイズを小さくすることで、熱中性子束の分布をより細かく形成することができる。しかしながら、現在の中性子強度変調体形状の決定方法では、グリッドサイズが小さくなるに従い、計算回数が増えるため総計算時間が増加してしまう。また、グリッドサイズが小さすぎると、実際の照射用の中性子強度変調体を作成することを考えた場合、精度を担保することができない可能性がある。以上のことから、計算時間や実際の作成の精度を確保するために、グリッドサイズを 1 cm とした。線量分布を改善するために 106 種類のパターンを設計した。中央に 4 つの LiF-PE ブロックを配置した場合が基準となる。まず、この周り (8,9,10,11,14,15,18,19,22,23,24,25)

にブロックを配置したパターンを作成した。ブロックを1つ配置する場合（例えば9に配置）をまず検討した。2ブロック配置する場合（9と10に配置）、3ブロック配置する場合（9と10と15に配置）のように配置するブロックの数を増やしていく。考えられるすべての配置方法を想定すると、膨大な計算時間が必要になる。そこで、想定される腫瘍の形状に沿ったブロック配置を作成した。ここでは、64種類のパターンを作成した。

次に、LiF-PEブロックを中央4か所と8,9,10,11,14,15,18,19,22,23,24,25の位置に配置した場合において、この周囲(1,2,3,4,5,6,7,12,13,16,17,20,21,26,27,28,29,30,31,32)にブロックを配置したパターンを作成した。この場合、41種類のパターンが作成された。最後に、LiF-PEブロックをすべての位置(1-32)に配置した場合を加え、最終的に106種類のパターンを作成した。これらのパターンについて、LiF-PEブロックの厚みを2,3,4cmとした場合を考慮して、合計424通りの線源データを作成した。モンテカルロ計算を繰り返し行い、424パターンのそれぞれについて、照射時間比1:2、1:3、1:4、1:5でIF-AとIF-Bを組み合わせ中性子強度変調照射を実施したときの最小腫瘍線量や照射時間などのパラメータを自動的にリストするツールを作成した。本ツールには、Pythonとシェルスクリプトを用いた。

用意した各線源データを用いて、入力した各腫瘍形状に対して計算が実施される。したがって、用意した線源データの数だけ、計算結果が生成される。これらの結果は、IF-AとIF-Bの照射時間比が1:2、3、4、5であると仮定して再度計算される。これらの結果から、最小腫瘍線量をリスト化する。以上が作成したコードの流れである。照射時間比を細かくすることで、最小腫瘍線量を向上できるが、計算時間の短縮のために、照射時間比は1:2、3、4、5の4通りとした。このリスト化した結果をもとに、IF-Bの中性子強度変調体形状、及び中性子強度変調照射の照射時間比として、最小腫瘍線量が最大となる条件を最適な条件とし、最小腫瘍線量が最も高くなるものを選択した。

この手法を検証するために、NeuCure®を用いた皮膚悪性腫瘍の治療を模擬し、腫瘍が頭頂を中心に直径 10 cm、厚さ 1 cm で存在していると仮定した。この腫瘍モデルを腫瘍モデル 1 とした。コリメータ径は 15 cm で、臨床で使用されている最大径である。SERA における頭部と腫瘍の 3D モデルを Figure4.2 に示す。

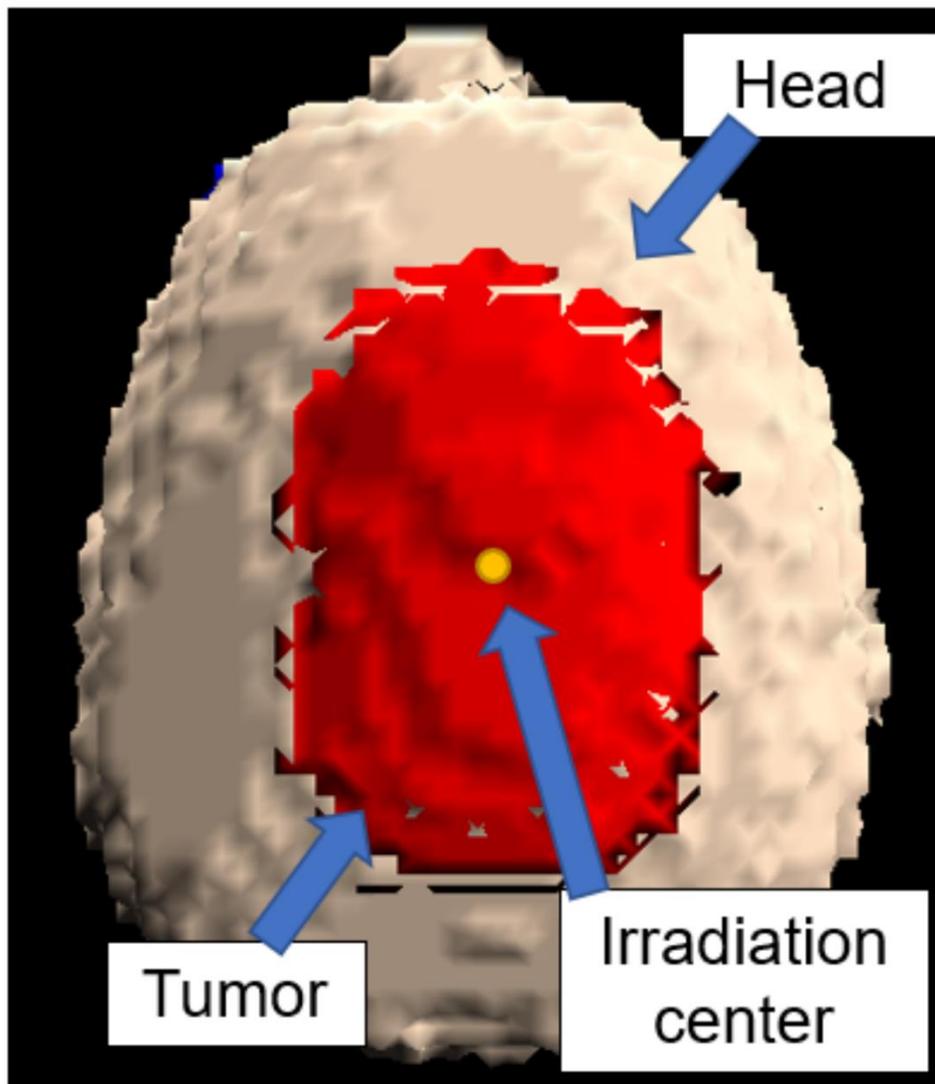


Figure 4.2 3D model of the head obtained using the SERA

4-3-2 腫瘍線量の評価

本手法によって決定した中性子強度変調体と照射時間比で中性子強度変調照射を実施した場合の、照射時間と腫瘍に対する RBE 等価線量、均一性指数 HI を、IF-A のみを用いた治療と比較し、本手法の有効性の評価を行った。照射条件は、正常皮膚線量 12 Gy-eq [9]、脳線量 15 Gy-eq とした。血中ホウ素濃度 24 ppm、正常皮膚・脳内のホウ素濃度を 24 ppm、腫瘍のホウ素濃度と血中ホウ素濃度の比である T/B 比を 3.5 とした。水素線量、窒素線量、ガンマ線量の RBE 値は 2.4、2.9、1.0 と仮定した。ホウ素線量の CBE 値は、腫瘍 3.8、正常皮膚 2.5、正常脳 1.34 とした[5]。以上の条件から腫瘍への RBE 等価線量を算出し、線量体積ヒストグラム (DVH) を用いて線量分布を評価した。

腫瘍に対する HI は、以下の式で定義した。

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{50}} \quad (4.1)$$

D_2 、 D_{50} 、 D_{98} はそれぞれ DVH 上で設定した腫瘍領域の容積の 2%を包含する線量(Gy-eq)、50%を包含する線量(Gy-eq)、98%を包含する線量(Gy-eq)である。最も理想的な HI は 0 である。

治療効果を高めるためには、腫瘍領域の最小線量と正常組織の最大線量の差をできるだけ大きくすることが重要である。しかし、ホウ素線量を決定するホウ素濃度はあくまで予測値である。さらに、腫瘍内のホウ素濃度分布は、実際には一様ではなく、分布をもつことが予想される。したがって、熱中性子の分布を均一化することで、腫瘍線量の不確定要素をできるだけ減らすことが重要である。また、腫瘍領域で最も線量が低い領域は主に腫瘍の辺縁である。これは腫瘍辺縁部での熱中性子束が低いためである。したがって、最小線量を増加させるためには、腫瘍辺縁部の熱中性子束を増加させ、腫瘍内の熱中性子束を均一化することが有効である。

血中のホウ素濃度が低くなると、腫瘍の線量は低下する。また、皮膚中のホウ素濃度が高くなると、照射時間が短くなり、最小腫瘍線量が低くなる。これらの効果を評価することで、IF-Aのみと比較した場合の本手法の優位性を示すことができる。治療中、血中ホウ素濃度は12-37 ppmと分布をもつことが考えられる[2,29]。ホウ素濃度の変化は、最小腫瘍量に影響を与える。そこで、本研究では、血中ホウ素濃度が10-40 ppmと変化した場合の最小腫瘍線量を算出した。本手法によって実施される中性子強度変調照射の有効性を検討するために、血中ホウ素濃度の違いによる照射方法への影響を評価した。

また、正常皮膚内のホウ素濃度と血中ホウ素濃度の比であるSkin/Blood比(S/B比)は1.0より高くなることもある[9]。正常な皮膚のS/B比が高い場合、照射時間が短くなり、最小腫瘍線量が低下することが予想される。そこで、本研究では、正常皮膚のS/B比を1.0から1.5まで変化させたときの最小腫瘍線量を計算した。正常皮膚のS/B比の変化が照射方法に与える影響を評価し、中性子強度変調照射法の有効性を検討した。

4-3-3 照射試験

中性子強度変調体の最適形状を自動で導出する手法の有効性を実験的に評価した。中性子強度変調体を作成し、NeuCure®で頭部ファントムを用いた照射試験を実施した。2種類の中性子強度変調体と金箔の位置、照射試験のセットアップをFigure4.3に示す。頭部ファントムは、第3章で作成したものをを用いた。ファントム表面での熱中性子束は、金の放射化法により導出した[24]。熱中性子束を測定するために、ファントム表面に金箔を設置した。金箔は照射野の中心で、前後方向と左側面方向に2.5 cmごとに配置し、総評価点数を10点とした。左右方向のうち右側は頭部と中性子ビームが対称であるため省略した。このファントムをコリメータの前に置き、IF-AとIF-Bの照射を実施した。また、Cd円板でカバーした金箔を使用して同様の照射を行った。熱中性子束の均一度を示す指標として、以下の式に基づき均一度 u を定義した。

$$u = \frac{\sum_{i=1}^{10} \left| 100 \times \left(1 - \frac{\phi_i}{\phi_{av}} \right) \right|}{10} \quad (4.2)$$

$$\phi_{av} = \frac{\sum_{i=1}^{10} \phi_i}{10} \quad (4.3)$$

ただし、 ϕ_{av} は熱中性子束の平均、 ϕ_i は各評価点における熱中性子束である。

各評価点における熱中性子束を SERA によって算出し、実測結果と比較することで開発した手法の妥当性を評価した。

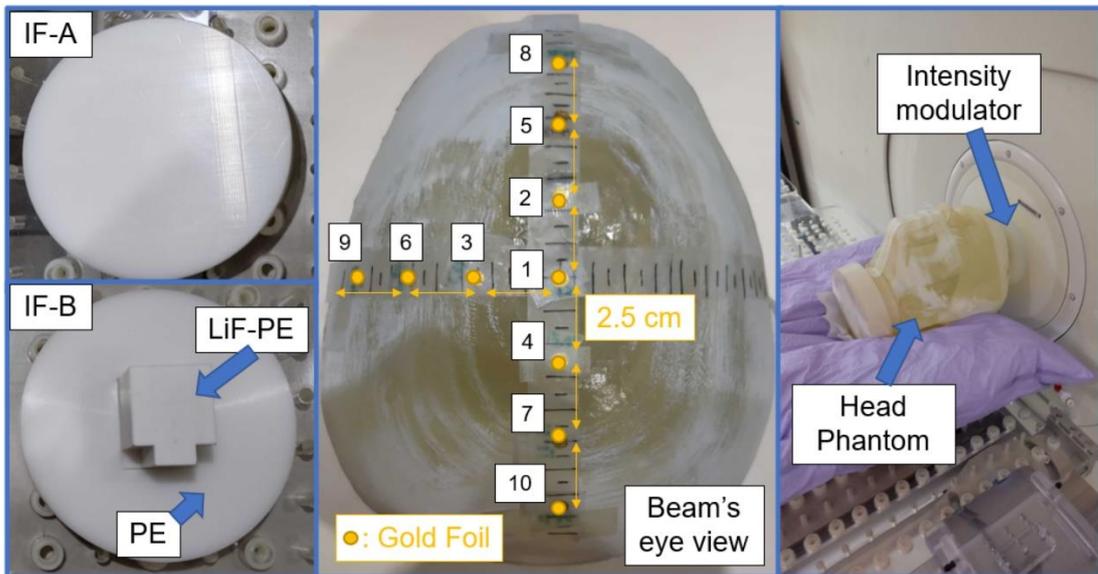


Figure 4.3 Intensity modulators and location of the gold foil in the setup during the irradiation test

4-3-4 様々な形状の腫瘍に対する本手法の適用

開発した手法と中性子強度変調照射法の有効性について、実症例を模擬した2つの腫瘍モデルで評価した。

腫瘍モデル2は、右側頭部表面に生じた血管肉腫をモデルとした。40 mm×40 mmで厚さは20 mmとした。この腫瘍モデルは、C-BENSとは異なる加速器中性子源を用いて行われた症例と同様の腫瘍形状であり、[9]。実際の症例について、中性子強度変調照射法の有効性を検討する。

腫瘍モデル3は、非対称な形状を持つ腫瘍とした。腫瘍の厚さは腫瘍モデル1と同じであるが、この腫瘍モデル3では左右非対称な形状を設定した。

4-4 結果

4-4-1 強度変調体形状と照射時間比の決定

最小腫瘍線量が最も高くなる IF-B の中性子強度変調体の形状の評価結果を Figure4.4 に示す。

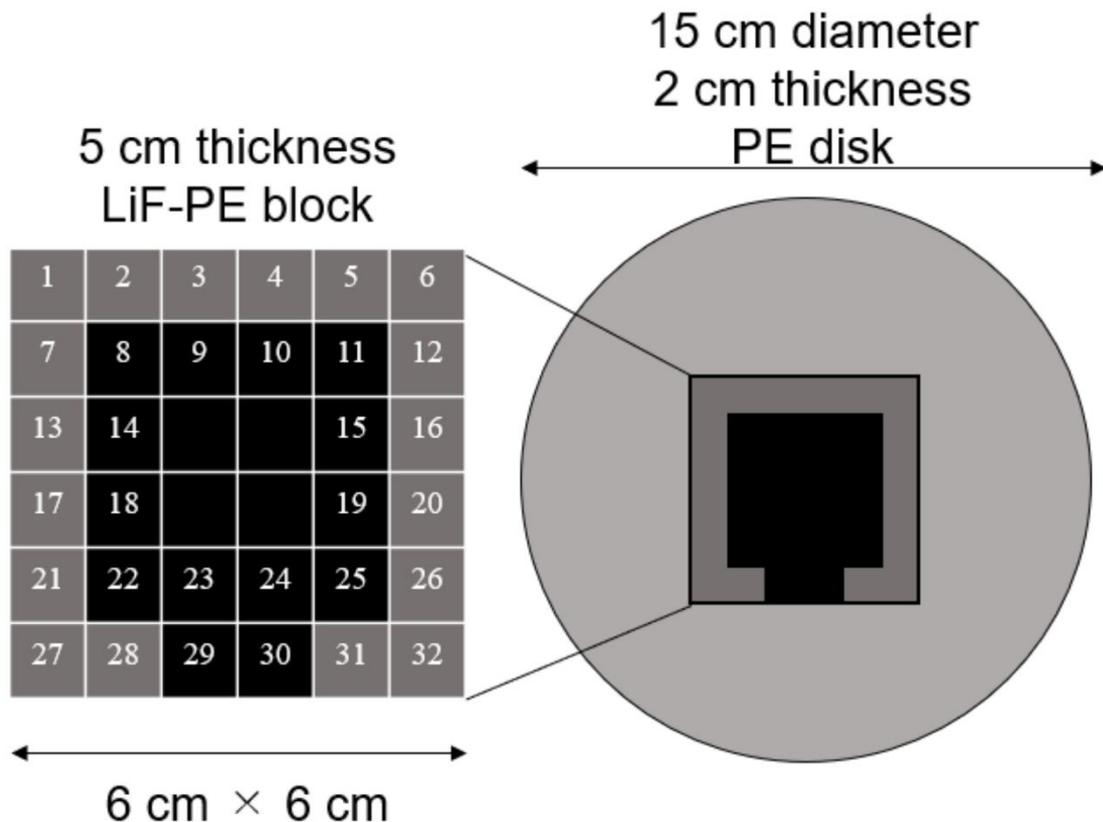


Figure 4.4 Shape of intensity modulator in IF-B

Figure4.4 の黒で示した位置（8、9、10、11、14、15、18、19、22、23、24、25、29、30）に厚さ 5 cm の LiF-PE ブロックを挿入した。グレーで示した位置（1、2、3、4、5、6、7、12、13、16、17、20、21、26、27、28、31、32）には、厚さ 2 cm の PE を配置した。中性子強度変調体の形状は、頭部形状の非対称性からコリメータ表面から腫瘍部までの距離などで決まるため、LiF-PE ブロックの形状は上下方向に沿って非対称であった。

IF-A と IF-B の照射時間比は 1 : 5 であった。HI と最小腫瘍線量の関係を図 4.5 に示す。最適な形状の中性子強度変調体を用いて照射時間比 1 : 5 で照射した場合と IF-A のみで照射した場合についてプロットした。決定した IF-A、IF-B と照射時間比の組み合わせで、最も高い最小腫瘍線量が得られることがわかる。最小腫瘍線量は正常組織の最大線量により決定した照射時間を元に決定した照射時間に依存しているが、HI は各評価点の熱中性子の強度分布により決まる。そのため、最小腫瘍線量と HI の間に強い相関関係は見られない。

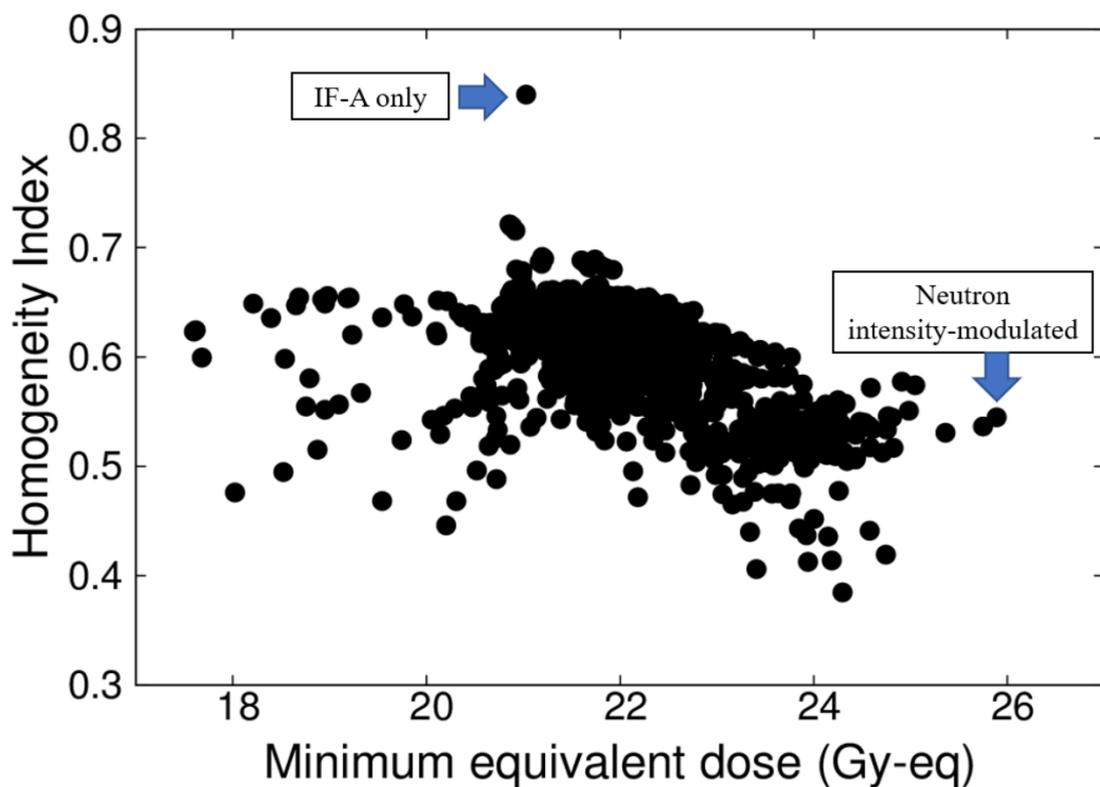


Figure 4.5 Plot of minimum tumor dose as a function of the HI

SERA を用いたモンテカルロシミュレーションは 1 線源データあたり約 5 分の計算時間を要した。よって、すべての線源データにおいて、シングルコアのコンピュータを使用して計算を実行し、最適な中性子強度変調体の形状と照射時間比を決定するのに約

半日が必要であった。マルチコアのコンピュータを使用する場合は、コア数分だけ計算時間を短縮することが可能である。SERAは独自の核データを使用し、ボクセルサイズも 1 cm^3 と大きいため、計算時間が非常に短い。そのため、計算の精度に懸念があるが、皮膚表面における熱中性子束を実測値と比較して計算結果の妥当性は確認している。実際に、評価点の熱中性子束を照射試験で確認したところ、SERAの計算値と実測値は約5%の誤差で一致した。第2章、第3章においても同様の結果が得られている。

第2章のポーラスや第3章の中性子強度変調体の形状決定に要する時間は作業者の熟練度に依存する。しかし、本研究で提案する方法では、腫瘍の形状と照射方向が決まれば、操作者の技量に関係なく強度変調体の形状と照射時間比を決定することができる。

4-4-2 腫瘍線量の評価

IF-Aのみで照射を実施した場合、中性子強度変調体と照射時間比で中性子強度変調照射を実施した場合の照射時間、最小腫瘍線量、HIをTable4.1に示す。Table4.1より、中性子強度変調照射によって、照射時間が長くなるものの、最小腫瘍線量と線量分布の均一性が改善されることがわかる。

Table 4.1 Parameters during irradiation (Tumor model 1)

	Irradiation time (min)	Min dose to tumor (Gy-eq)	HI
Intensity-modulated	93	25.9	0.54
IF-A	67	21.0	0.84

また、各照射方法による皮膚または脳への線量は以下の通りである。皮膚については、IF-Aのみの場合、 D_{Max} が 12 Gy-eq であった。同様に、中性子強度変調照射の場合、 D_{Max} は 12 Gy-eq であった。脳については、IF-Aのみの場合、 D_{Max} は 11.4 Gy-eq 、 $D_{5\%}$ は 6.1

Gy-eq、 $D_{50\%}$ は 0.9 Gy-eq であった。一方、中性子強度変調照射の場合、 D_{Max} は 11.5 Gy-eq、 $D_{5\%}$ は 6.5 Gy-eq、 $D_{50\%}$ は 1.3 Gy-eq となった。 D_{Max} は最大線量、 $D_{5\%}$ と $D_{50\%}$ はそれぞれ皮膚や脳の体積の 5%と 50%に対して照射される線量 (Gy-eq) である。

中性子強度変調照射法によって、腫瘍辺縁部の熱中性子束が増強されたため、辺縁部に近接する正常組織に対する熱中性子束も同時に増強された。これによって、正常組織に対する $D_{5\%}$ 、 $D_{50\%}$ が 0.4 Gy-eq 程度加した。一方で、正常組織に対する最大線量 D_{Max} は 0.1 Gy-eq しか増加していない。中性子強度変調照射法による正常組織に対する平均線量の増加は正常組織の障害を誘起する程度ではないと言える。

以上より、正常組織の線量や線量分布は中性子強度変調照射法により若干上昇したが、照射方法によってほとんど変化しないことが示された。一方で、中性子強度変調照射法によって最小腫瘍線量を改善することができることを示した。

さらに、正常組織線量を軽減させることを期待して、腫瘍最小線量を腫瘍制御線量である 20 Gy-eq となるように処方した場合を考える。このとき、中性子強度変調照射法の照射時間は 71.8 min、皮膚に対する最大線量は 9.3 Gy-eq、脳に対する最大線量は 8.9 Gy-eq となる。一方で、IF-A のみの場合、照射時間は 63.8 min、皮膚に対する最大線量は 11.4 Gy-eq、脳に対する最大線量は 10.9 Gy-eq となる。したがって、照射時間は 8 分長くなるが、正常組織に対する線量を 2 割程度おさえつつ、腫瘍に対して治療が可能となる線量を付与することができる。

Figure4.6 に、IF-A のみで照射を実施した場合、および中性子強度変調照射を実施した場合のそれぞれで、血中ホウ素濃度と最小腫瘍線量の関係を示す。いずれの場合も、血中ホウ素濃度が低下するにつれて、最小腫瘍線量は減少している。しかし、IF-A のみの治療では、最小腫瘍線量は、腫瘍制御が期待できる線量である 20 Gy-eq を下回り、十分でない可能性がある[30,31]。一方、中性子強度変調照射の場合、血中ホウ素濃度が 10 ppm 程度でも最小腫瘍線量は 20 Gy-eq より高いことが示された。本手法によって、

中性子強度変調照射を実施することで、治療開始時や治療中に血中ホウ素濃度が計画値以下であっても、治療可能であることが期待できる。

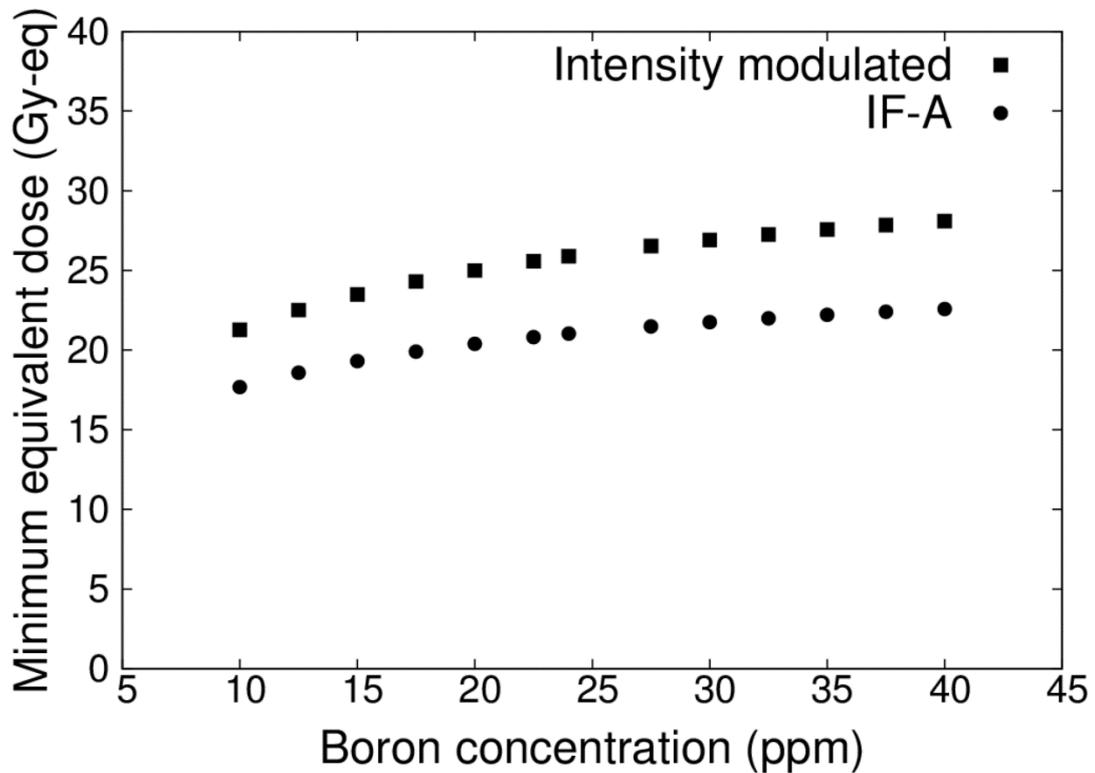


Figure 4.6 Minimum tumor dose at varying blood-boron concentrations

Figure4.7 は、IF-A のみで照射を実施した場合、および中性子強度変調照射を実施した場合のそれぞれで、正常皮膚の S/B 比を 1.0-1.5 まで変化させた場合の最小腫瘍線量である。正常皮膚の S/B 比が大きくなると、照射条件である皮膚の最大線量 12 Gy-eq で規定されるため、照射時間が短くなり、腫最小腫瘍線量が減少する。両方の照射方法において、最小腫瘍線量が減少していることがわかる。IF-A の場合、正常皮膚の S/B 比が 1.1 以上であれば、最小腫瘍線量は 20 Gy-eq 以下であった。一方で、中性子強度変調照射の場合、S/B 比が 1.5 でも最小腫瘍線量は 20 Gy-eq であった。

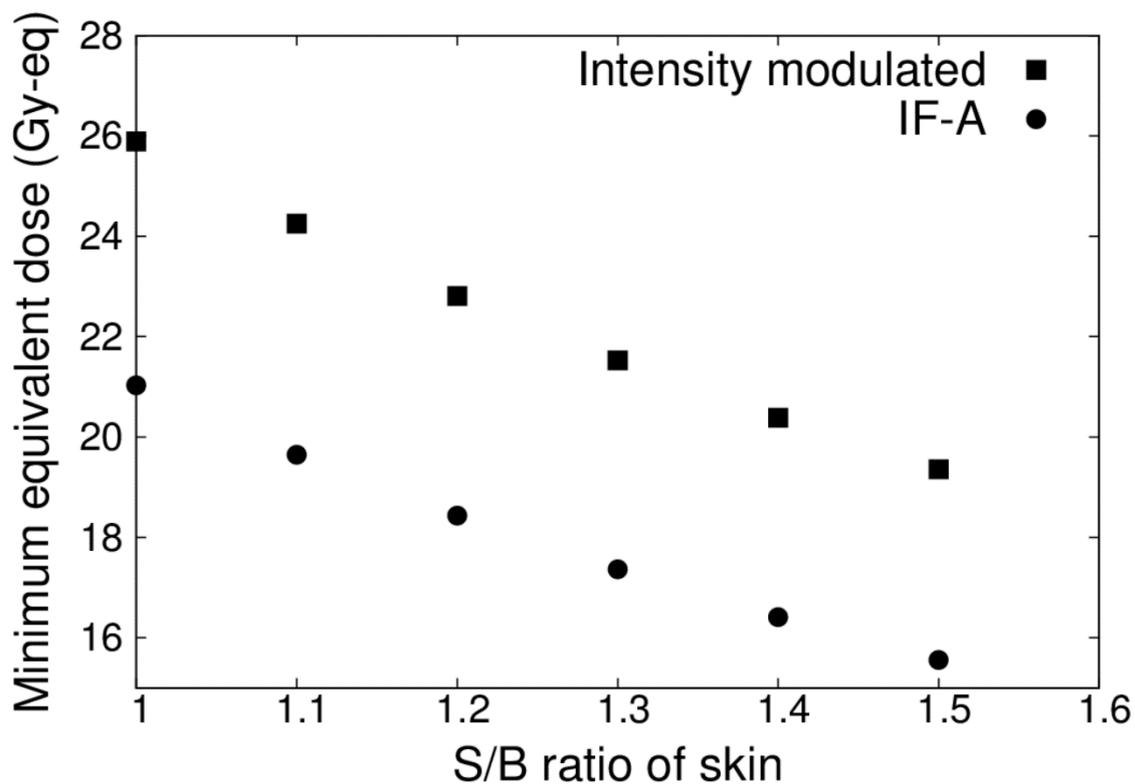


Figure 4.7 Minimum tumor dose at different S/B ratios

以上より、直径 10 cm、厚さ 1 cm と比較的浅く広い皮膚悪性腫瘍である腫瘍モデル 1 に対して、開発した手法を用いて中性子強度変調体と照射時間比を決定し中性子強度変調照射を実施した場合の有効性を実証した。

4-4-3 照射試験

Figure4.8 は、IF-A の各評価点における熱中性子束を示したものである。測定値を点で表し、SERA を用いて計算した値を棒で表している。IF-A の熱中性子束分布は、照射中心部で最も高く、端部で最も低くなっている。また、照射中心（評価点 1）から約 5 cm 離れた評価点 5-7 での熱中性子束の強さは約半分であった。IF-A の熱中性子束の均一度は、 $u_A = 33 \pm 2$ であった。

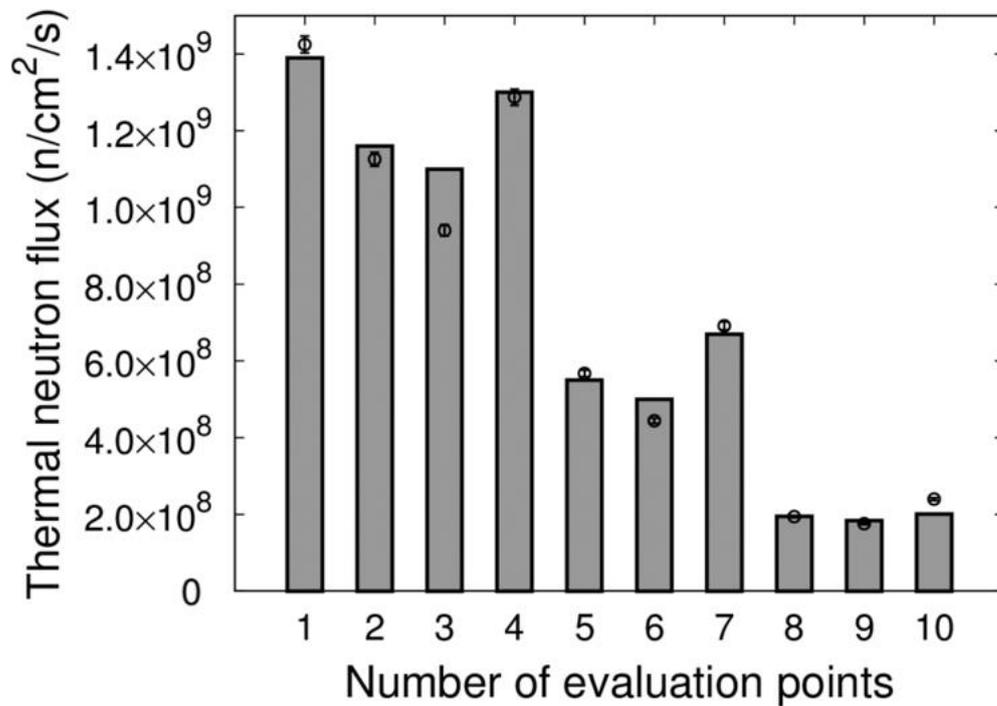


Figure 4.8 Thermal neutron flux at each evaluation point of IF-A

Figure 4.9は、IF-Bの各評価点における熱中性子束を示している。実測値を点で、SERAを用いて計算した値を棒で表している。IF-Bの熱中性子束の分布は、照射中心部に比べて、照射中心部から約5 cm離れた端部において高くなっていることがわかる。IF-Bの熱中性子束の均一度は、 $u_B=14 \pm 1$ であった。照射野の中心部で熱中性子束が高く、端部で熱中性子束が低いIF-Aと、中心部に比べて端部で熱中性子束が高いIF-Bを適切な時間比率で重ね合わせて中性子強度変調照射を実施することで、熱中性子束分布が均一化されることが期待できる。

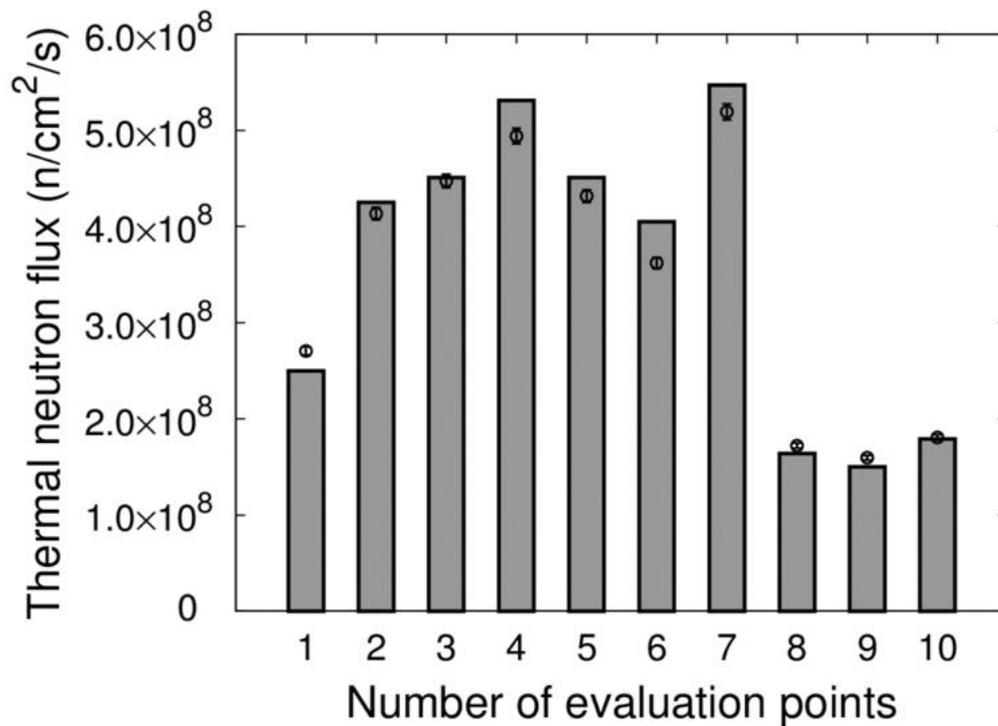


Figure 4.9 Thermal neutron flux at each evaluation point of IF-B

例えば IF-A と IF-B を 1 : 5 の時間比で照射する中性子強度変調照射を実施した場合の熱中性子束 $\phi_{\text{Intensity Modulate}}$ は、以下の式に基づいて定義する。

$$\phi_{\text{Intensity Modulate}} = \frac{\phi_{\text{IF-A}} + 5 \times \phi_{\text{IF-B}}}{6} \quad (4.4)$$

ここで、 ϕ_A は IF-A の熱中性子束、 ϕ_B は IF-B の熱中性子束である。

Figure4.10 は、各評価点における中性子強度変調照射した場合の熱中性子束 $\phi_{\text{Intensity Modulate}}$ である。測定値を点で表し、SERA を用いて計算した値を棒で表している。

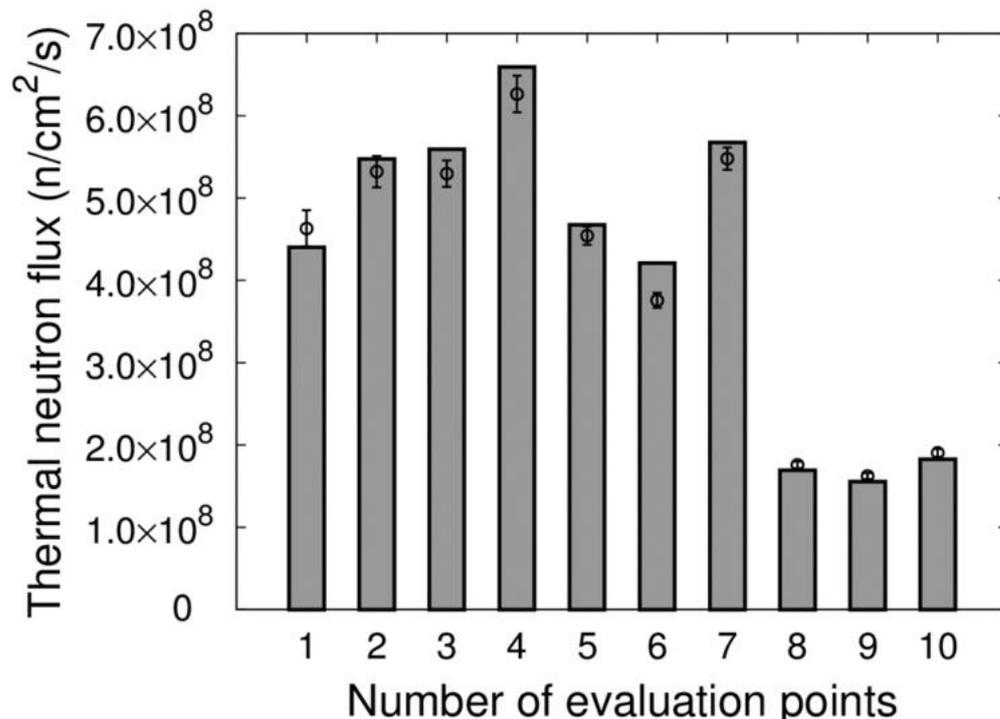


Figure 4.10 Thermal neutron flux of the intensity-modulated irradiation at each evaluation point

開発した手法を用いて中性子強度変調体と照射時間比を決定し照射する中性子強度変調照射は、評価点 1-7 の領域、すなわち直径約 10 cm の範囲に比較的均一な熱中性子束分布を形成するのに有効であることがわかった。熱中性子束の均一度は $u_{IM}=12\pm 4$ であり、IF-A のみの場合と比較して 62%改善した。また SERA による皮膚表面における熱中性子束の計算結果は、実測値とよく一致していた。中性子強度変調照射を実施した場合における各評価点の計算値と実験値の差分を Figure4.11 に示す。

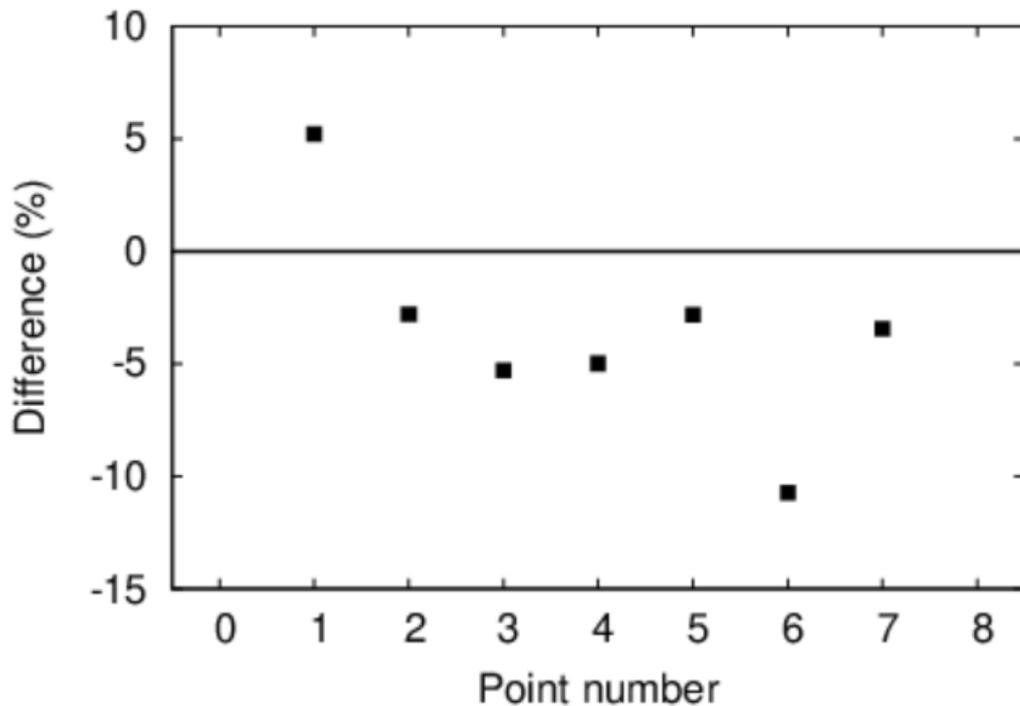


Figure 4.11 Difference between measured and calculated thermal neutron flux

評価点 6 における差が大きいのは、評価点 6 が最も照射中心から遠いため、ファントムの設置する位置による誤差が最も大きくなったためである。平均して 5% 以内で一致している。計算に用いた画像は軸位断のスライス厚が 3.75 mm であり、計算体系の金箔設置位置精度に影響を与えた。評価点 1 においては、実験時よりもビーム上流側に、評価点 2-10 においてはビーム下流側に金箔位置を設定したことが、評価点 2-7 において、実験値よりも計算値のほうが全体的に低くなった原因と考えられる。計算体系と比較してコリメータ面から評価点までの距離が、遠くなったためと考えられる。

腫瘍や皮膚といった各正常組織の直接的な線量測定は困難であるため、皮膚表面での熱中性子束を実験的に測定し、SERA 計算と比較した。BNCT において主な線量成分は

ホウ素線量である。ホウ素線量は熱中性子束に依存する。したがって、熱中性子束の測定値と計算値が一致したことから、線量評価は妥当であると考えられる。

以上のことから、腫瘍モデル 1 を用いた実験測定により、直径約 10 cm の領域に均一な熱中性子束分布が形成できることが確認できた。したがって、本研究で開発した中性子強度変調体と照射時間比の組み合わせを自動的に決定する方法が有効であることが示された。

4-4-4 様々な形状の腫瘍に対する本手法の適用

新たに 2 つの腫瘍モデルにおいて提案手法の有効性を評価した。Figure 4.12 に、腫瘍モデル 2 と中性子強度変調体の形状を示す。照射中心は腫瘍の中心とした。

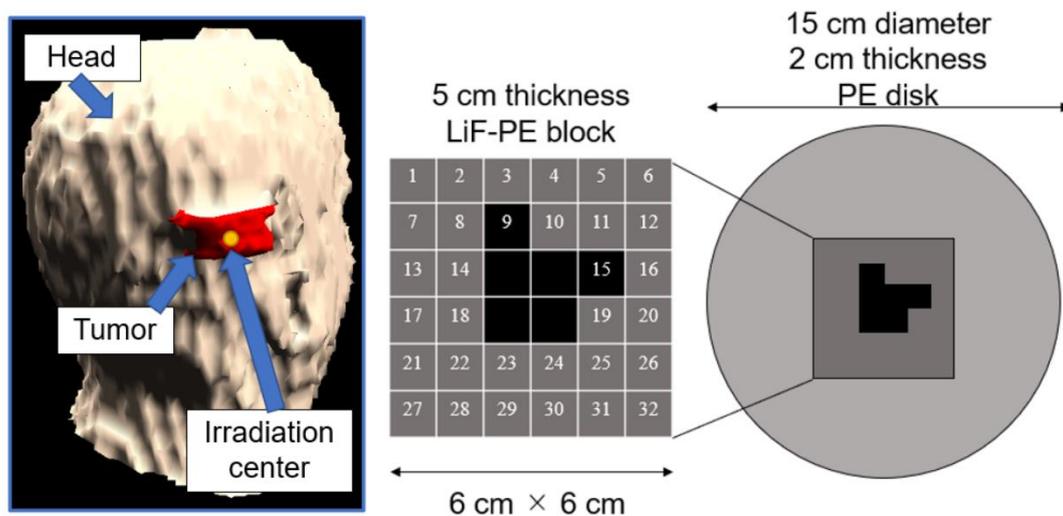


Figure 4.12 Tumor model 2 and shape of the intensity modulator

Figure 4.12 の黒で示した位置 (9、15) に厚さ 5 cm の LiF-PE ブロックを挿入した。グレーで示した位置 (9、15 以外) には、厚さ 2 cm の PE を配置した。腫瘍モデルが小さいため、遮蔽面積は小さい。LiF-PE ブロックの遮蔽パターンが非対称だったのは、強度変調体の形状が、中性子ビームから見た腫瘍の深さや頭部の形状の不均一性を反映

しているためである。HI と最小腫瘍線量の関係を図4.13 に示す。最適な形状の強度変調体を用いて照射時間比 1:5 で照射した場合と IF-A のみで照射した場合についてプロットを示した。決定した IF-A、IF-B と照射時間比の組み合わせで、最も高い最小腫瘍線量が得られることがわかる。

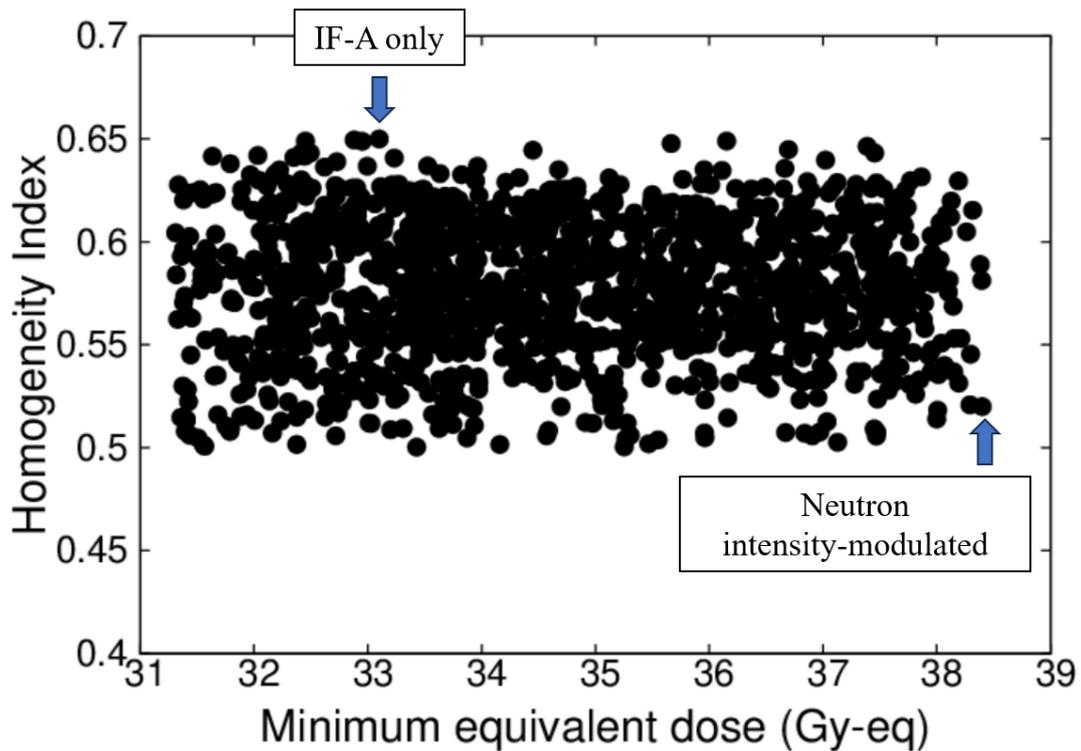


Figure 4.13 Plot of minimum tumor dose as a function of the HI

IF-A のみで照射を実施した場合、および決定した中性子強度変調体と照射時間比で中性子強度変調照射を実施した場合の照射時間、最小腫瘍線量、HI を Table4.2 に示す。Table4.2 より、中性子強度変調照射では、照射時間が長くなるものの、最小腫瘍線量と線量分布の均一性が改善できることがわかる。

Table 4.2 Parameters during irradiation (Tumor model 2)

	Irradiation time (min)	Min dose to tumor (Gy-eq)	HI
Intensity-modulated	94	38.4	0.52
IF-A	83	33.1	0.65

Igaki [9]によると、本症例における血中ホウ素濃度は 42.2 ppm、照射時間は 17 min、最小腫瘍線量は 36.3 Gy-eq であった。Igaki による本症例の治療には、C-BENS とは異なる加速器中性子源を用いており、熱中性子束や中性子スペクトルが異なるため、照射時間や最小腫瘍線量を単純に比較することは難しい。仮に血中ホウ素濃度が 42.2 ppm であったとき、本研究における条件で中性子強度変調照射を実施した場合、照射時間は 59 min、最小腫瘍線量は 41.6 Gy-eq となる。したがって、照射時間は長いですが、最小腫瘍線量は約 5 Gy-eq 向上する。中性子強度変調照射法は他の加速器中性子源にも応用可能であり、本症例においても、治療効果を向上する可能性がある。

Figure4.14 は、IF-A のみで照射を実施した場合、および中性子強度変調照射を実施した場合のそれぞれで血中ホウ素濃度を变化させた場合の最小腫瘍線量を示したものである。このことから、IF-A のみ、強度変調照射のいずれの場合も、血中ホウ素濃度が低下すると最小腫瘍線量が減少することがわかる。

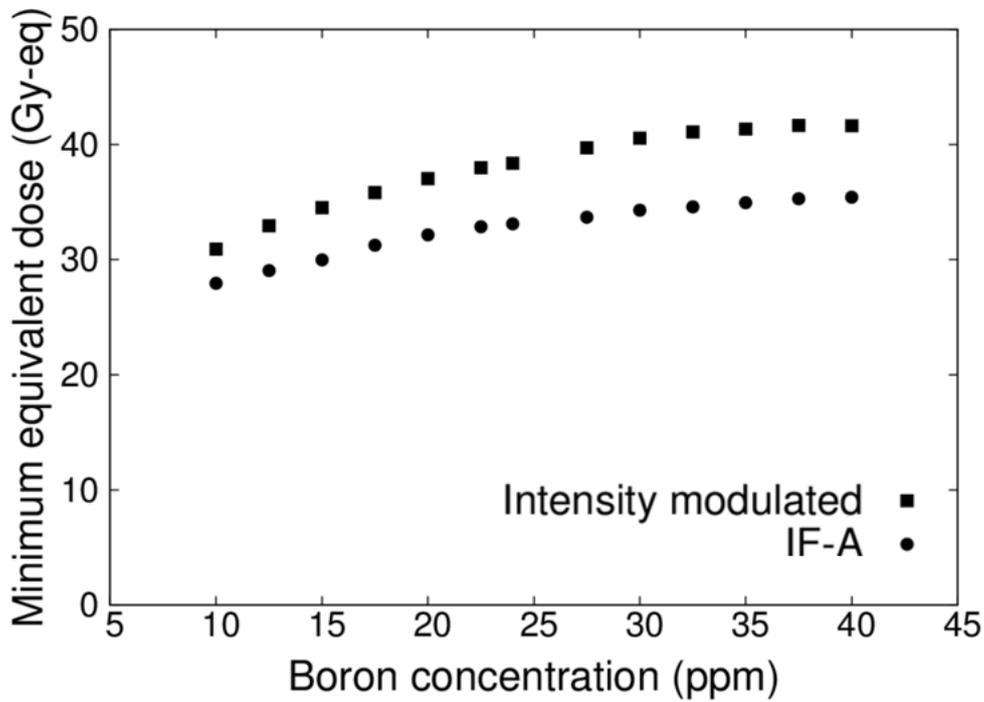


Figure 4.14 Minimum tumor dose at varying blood-boron concentrations

Figure 4.15 は、IF-A のみで照射を実施した場合、および中性子強度変調照射を実施した場合のそれぞれで正常皮膚の S/B 比を 1.0 から 1.5 まで変化させたときの最小腫瘍線量を示している。皮膚の S/B 比が大きくなるにつれて、最小腫瘍線量は減少した。IF-A の場合、皮膚線量が制限因子となるため S/B 比の増加により、腫瘍線量は単調に減少した。一方、中性子強度変調照射の場合は、S/B 比が 1.2 になるまで腫瘍線量の最小値は減少しなかった。これは、皮膚線量が 12 Gy-eq 以下であり、照射条件の脳の最大線量 15 Gy-eq で照射時間が決定されたためである。

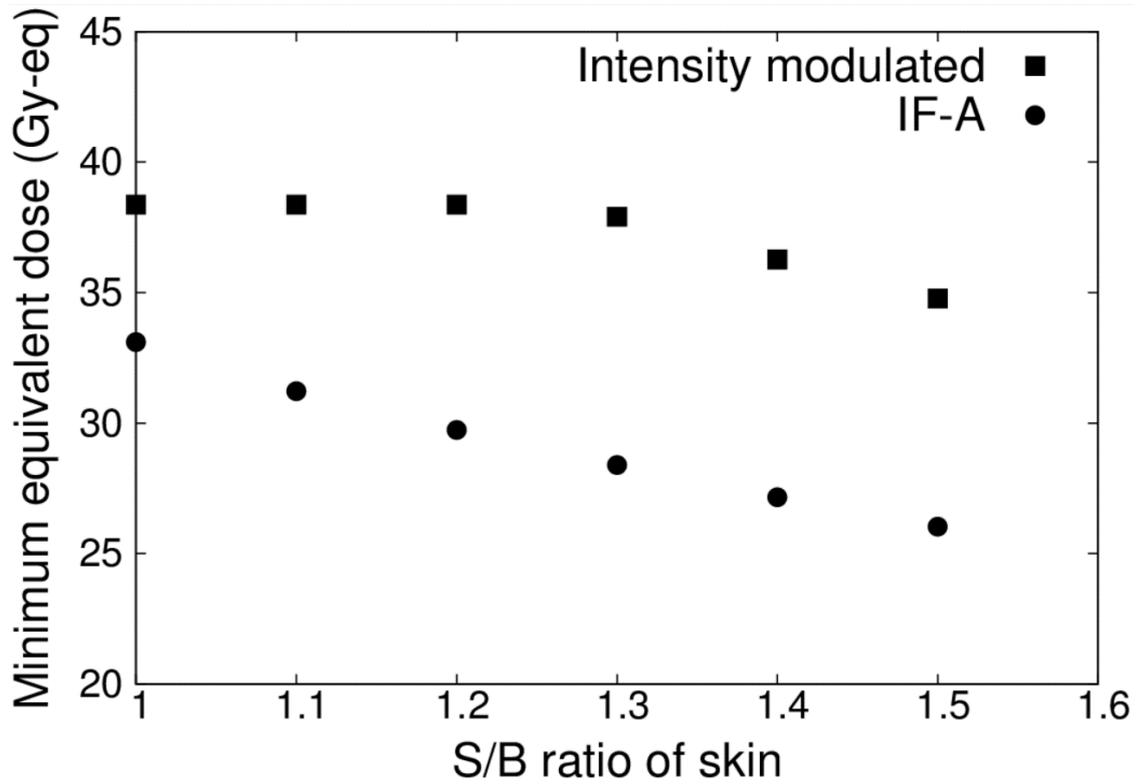


Figure 4.15 Minimum tumor dose at different S/B ratios

Figure4.16 は、腫瘍モデル 3 と中性子強度変調体の形状である。Figure4.14 の黒で示した位置 (8、9、10、11、14、15、24) に厚さ 5 cm の LiF-PE ブロックを挿入した。グレーで示した位置 (8, 9, 10, 11, 14, 15, 24 を除く) には厚さ 2 cm の PE を配置した。

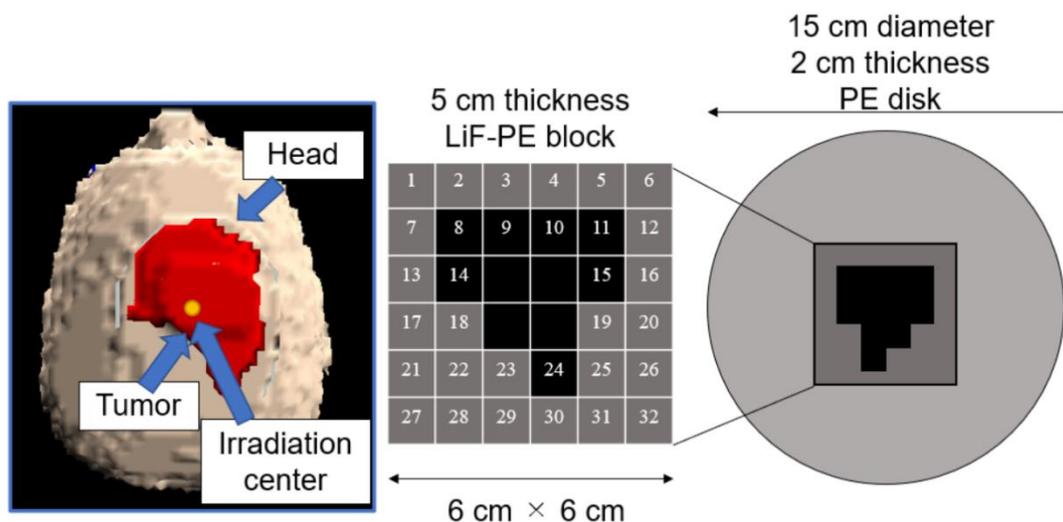


Figure 4.16 Tumor model 3 and shape of the intensity modulator

IF-A のみで照射を実施した場合、決定した中性子強度変調体と照射時間比で中性子強度変調照射を実施した場合の照射時間、最小腫瘍線量、HI を Table 4.3 に示す。Table 4.3 より、中性子強度変調照射では、照射時間は約 25 分増加するが、最小腫瘍線量と HI は大幅に改善されることがわかる。

Table 4.3 Parameters during irradiation (Tumor model 3)

	Irradiation time (min)	Min dose to tumor (Gy-eq)	HI
Intensity-modulated	90	26.3	0.58
IF-A	65	20.7	0.89

HI と最小腫瘍線量の関係を Figure 4.17 に示す。最適な形状の強度変調体を用いて照射時間比 1 : 5 で照射した場合と IF-A のみで照射した場合についてプロットを示した。決定した IF-A、IF-B と照射時間比の組み合わせで、最も高い最小腫瘍線量が得られることがわかる。

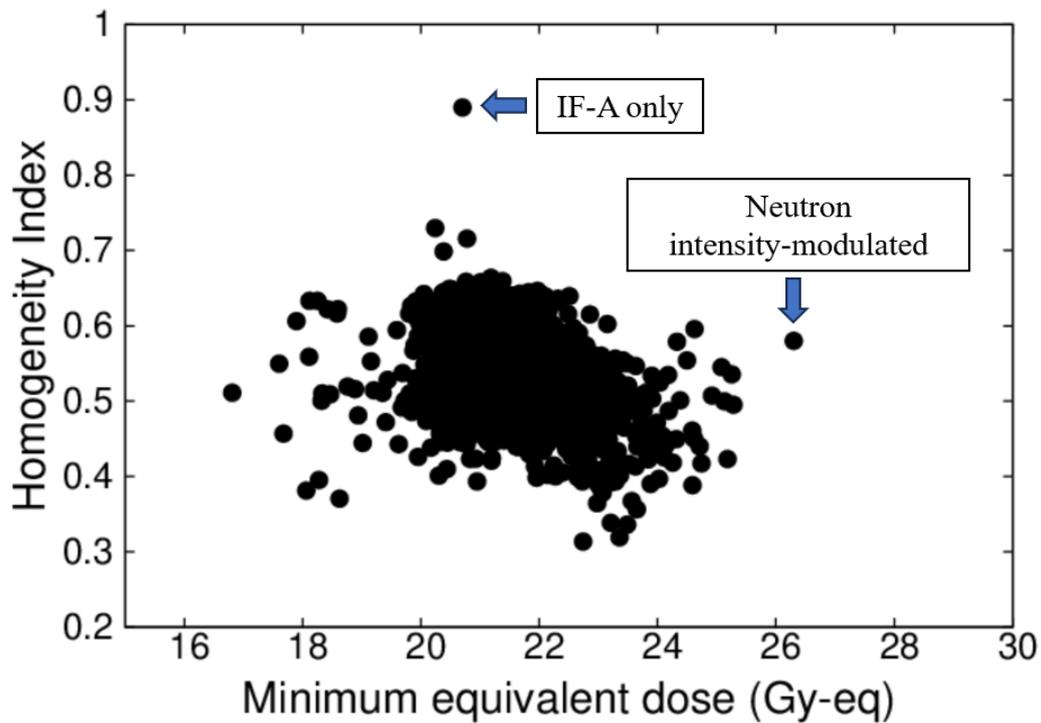


Figure 4.17 Plot of minimum tumor dose as a function of the HI

本章で開発した手法によって、中性子強度変調体の形状や照射時間比を決定し中性子強度変調照射法を実施することは、左右非対称な腫瘍や比較的小さい腫瘍に対しても有効であった。

これらの結果から、提案手法はどのような形状の腫瘍に対しても有効であり、中性子強度変調照射法により腫瘍の最小線量と線量分布の均一性が改善されることが示された。

4-5 考察

中性子強度変調体の形状と照射時間比を自動的に決定する方法を開発した。これにより、様々な形状の腫瘍に対して、均一で治療可能な線量分布を持つ中性子強度変調照射法が容易に実行可能となった。直径 10 cm、厚さ 1cm の比較的浅く広い範囲に広がる腫瘍の場合、血中ホウ素濃度が低く、皮膚の S/B 比が 1.5 でも、適切な治療線量を照射することが可能であった。4 cm×4 cm、厚さ 2 cm 程度の比較的小さな腫瘍に対しては、中性子強度変調照射を行うことで、単一の照射と比較して腫瘍への線量を増加させ、正常組織への線量を最小にすることができた。したがって、腫瘍の大きさに関係なく、中性子強度変調照射は、単一の照射野による照射と比較して照射時間が長くなるが、高い治療効果が得られることが期待できる。

本研究では、424 種類の線源データを用意することで、424 種類の中性子強度変調体に対して計算を実行するツールを作成している。腫瘍形状を考慮せずに 32 カ所の強度変調体ブロック設置個所に対してランダムにブロックを設置していく場合、線源データは $\sum_{k=1}^{32} {}_{32}C_k = 4294967294$ 通りの組み合わせが存在する。さらに強度変調体のブロックの最小サイズを 1 cm×1 cm 以下にすることで、線源のパターンは増加する。本手法では、SERA の特性である 1 回あたりの計算時間の短さを利用して、総当たり計算を行うことで、用意した中性子強度変調体と照射時間比の組み合わせの中から最適なものを選択することを可能としている。しかし、本研究において用意した 424 種類の線源データにおいても全ての計算が終了し、中性子強度変調体形状と照射時間比を決定するまで約 12 時間を要する。したがって、線源データを増やすことは、計算時間の増加につながり、これは臨床での使用を考慮した場合、現実的ではない。例えば、ブロックの最小サイズを 5 mm×5 mm にした場合、線源データは現在の 4 倍以上になることが考えられる。この場合、少なくとも 48 時間の計算時間が必要となる。

実際の臨床においては、一人の患者あたり治療計画にかけられる時間は多くても2日程度である。現在の臨床において、本ツールの使用を想定した場合、本ツールによって大まかな強度変調対形状を決定するために1日、臨床で用いられる線量計算ソフト NeuCure® Dose Engine による本計算に1日と、それぞれに時間がかかる。したがって、本ツールによる中性子強度変調対形状の検討は1日以内に終了する必要がある。

また、治療計画のシミュレーション上は、強度変調体のブロックは任意のサイズをとることが可能である。しかし、実際に作成した場合、その作成精度について考慮する必要がある。一方で、体幹部定位放射線治療ガイドラインによると、定位放射線治療における位置精度について、毎回のセットアップの誤差が5 mm以内、頭頸部領域ならば2 mm以内にすべきとされている。そこで、本研究における中性子強度変調体についても、その設置位置と形状の誤差を2 mm以内にすることを目標とした。作成の都合上1 cm角のブロック状に加工する場合、ブロックの寸法の誤差は1 mm以内であった。以上より、本研究では、計算時間及び実際の作成の精度を担保するためにブロックの最小サイズを1 cm×1 cmとした。

これをもとに、一定のパターンによってブロックの配置を行って線源データを作成している。そして、いくつかの腫瘍モデルに対して、作成したツールを適用した結果、腫瘍の線量分布と最小腫瘍線量が改善されることを確認し、治療効果が向上することを示した。さらに、計算モデルの妥当性を検証すべく、照射試験を実施した。その結果、腫瘍の線量に大きな影響を与える熱中性子束の実測値と治療計画上の計算値がよく一致することを確認した。以上より作成したツールの妥当性と有効性を示した。一方で、現在は照射野 A の中性子強度変調体形状を固定して、照射野 B の中性子強度変調体形状を424種類の中から選び、重ね合わせることで、中性子強度変調照射法を実行している。この組み合わせ方を変更する、あるいは、強度変調体形状をさらに増加させること

によって、皮膚悪性腫瘍以外のあらゆる腫瘍に対しても、中性子強度変調照射法を拡張できると考えている。

本研究では、IF-A において使用した中性子強度変調体は PE 円盤であった。これは皮膚悪性腫瘍の治療を目的としており、皮膚表面熱中性子束を増強する必要があるからである。また IF-B における中性子強度変調体の最適形状を SERA によるモンテカルロシミュレーションを用いて決定した。先行研究ではコリメータ内部の中性子減速体形状を適切に選択することで、体内深部の腫瘍に対する線量分布が改善されることが報告されている[19]。したがって、IF-A と IF-B に使用する中性子強度変調体の材質、形状をさらに変化させ、中性子強度変調照射を実施することは、皮膚悪性腫瘍のような表在性の腫瘍だけでなく深部の腫瘍の治療に対して有効である可能性がある。

ファントムに熱外中性子が入射した場合、計算ボクセルサイズが大きい SERA は、熱外中性子から熱中性子へと急激に変化する皮膚領域の評価において熱中性子束の計算精度が悪い報告がある[33]。本研究では、IF-A 及び IF-B において熱中性子が減速されているため、ファントム表面における熱中性子束の変化は大きくない。そのため、ボクセルサイズが大きいことによる皮膚領域における不確実性は、熱外中性子が直接入射した場合よりも小さくなっていることが確認された。本研究では、皮膚線量の不確かさに対するボクセルサイズの影響を検証することは困難であったが、皮膚線量に大きな影響を与える熱中性子束を実測値と比較し同等性を確認することで、皮膚線量に対する SERA の妥当性を確認した。

また、BNCT は X 線治療と比較して照射時間が長いため、体位設定の誤差や患者の体動に伴う線量分布への影響が指摘されている [34,35]。中性子強度変調照射法は、腫瘍領域に均一な熱中性子束を照射することで、線量分布を改善する手法である。また、腫瘍の辺縁部における熱中性子束の強度は照射中心と同程度である。したがって、

GTV(Gross Tumor Volume : 肉眼的腫瘍体積)にマージンをつけることで、体位設定や患者の体動による誤差の影響を軽減することが期待できる。

強度変調照射は、線量分布が改善される反面、照射時間が長くなってしまう。照射時間が伸びることで、照射部位以外における被ばく線量、特に γ 線による被ばく量が増加する。照射時間に対するガンマ線線量、窒素線量、水素線量を Figure4.18 に示す。

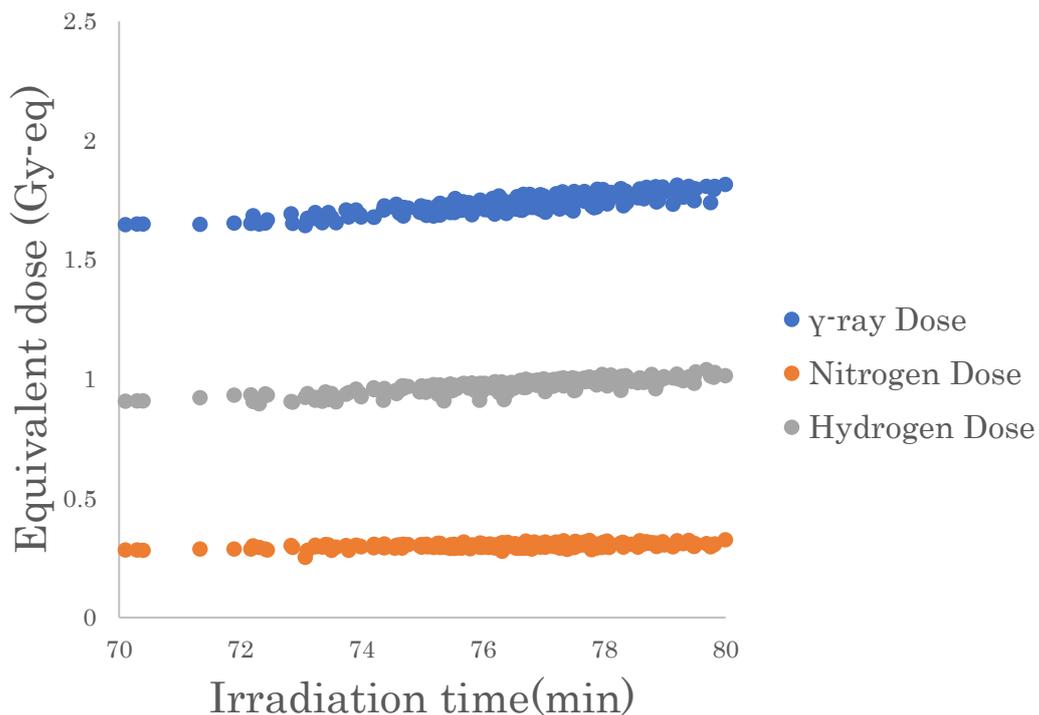


Figure 4.18 Irradiation time and each dose component

照射時間が長くなることで、患者の体位変動などによる付与線量の変化などが生じやすくなることも考えられる。セットアップの誤差や体位変動によって腫瘍や正常組織に対する線量は変化する。これらの誤差について、各方向 ± 3 mm 以内であれば、腫瘍に投与される線量の変動が $\pm 5\%$ 以内に抑えられると報告されている[34,35]。一方で、本研究で提案している中性子強度変調照射法は、腫瘍領域における熱中性子束を意図的に

低下させて平坦化させることで、均一な線量分布を形成している。したがって、照射時間が増加することは、原理的には防ぐことができない。

一方で、正常組織に対する線量と線量分布は、ほぼ変化しないことがわかっている。したがって、照射時間は増加するが、照射部位周辺の正常組織への影響は非常に小さい。しかしながら、 γ 線による被ばく量や体位変動の影響は留意すべきである。今回の照射体系の場合、照射時間が 10 分長くなると、照射中心における γ 線線量は 6% 程度増加する。これらの問題は、加速器のビーム強度の向上により、中性子強度変調照射法による照射時間が低減されることで解決できると考えている。

強度変調照射法を実施するためには、ホウ素薬剤の投与プロトコルの関係上、1 時間以内に照射を終了する必要がある。さらに、強度変調体や患者の体位設定の変更などに要する時間も考慮しなければならない。したがって、強度変調照射法を実施するためには、加速器型中性子源の中性子強度を高めることが不可欠である。これは、加速器のビーム強度を上げることで達成することができる。現在、ビーム強度増強のための計画が進められている。

現在の BNCT は、正常組織の耐容線量を処方線量としている。本研究では、腫瘍モデル 1 について、仮に腫瘍最小線量が腫瘍制御線量である 20 Gy-eq となるように処方した場合を想定して、照射時間や正常組織への線量を示した。単一の照射野における照射と比較したところ、正常組織の耐容線量を処方線量としたときと同様に照射時間は長くなった。一方で、正常組織に対する線量は、皮膚と脳ともに減少した。したがって、処方線量を腫瘍の最小線量で設定することができれば、中性子強度変調照射法によって、正常組織の被ばく線量を抑えつつ、治療を行うことが可能となる。処方線量を腫瘍の最小線量で決定するためには、治療中にリアルタイムで腫瘍内のホウ素濃度分布を正確に把握することが必要となる。

以上より、本研究により提案した中性子強度変調照射法は、ビーム強度の増強のための研究や、リアルタイムで腫瘍内のホウ素濃度分布を測定するための研究と相互に関係し、治療の高度化につながる。ビーム強度が増強し、腫瘍内ホウ素濃度分布を治療中にリアルタイムで測定できれば、中性子強度変調照射法によって、正常組織に対する線量をおさえつつ、短時間で高い治療効果が得られる可能性がある。

4-6 まとめ

IF-B の線源データを 424 パターン作成し、これら全てのパターンについて計算を行い、それぞれの結果について、IF-A との照射時間比 1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5 で照射を重ね合わせた場合の最小腫瘍線量と HI を自動で算出する手法を開発した[36]。本手法によって、最も高い最小腫瘍線量となる IF-B で用いる中性子強度変調体の形状と、IF-A と IF-B の照射時間比を簡易に決定可能となった。本手法を比較的浅く広く広がる腫瘍モデルに適用することで、最小腫瘍線量と腫瘍線量分布の均一性が改善された。さらに、照射試験により、設定した腫瘍領域において熱中性子束分布が均一であることを確認し、本手法の妥当性を確認した。さらに、本手法を比較的小さな腫瘍や非対称な腫瘍に適用したところ、最小腫瘍線量と腫瘍線量分布の均一性が改善された。したがって、本手法によって、あらゆる形状の腫瘍に対して均一で治療効果の高い強度変調照射を実施可能であると期待される。血中ホウ素濃度や皮膚と血液中のホウ素濃度の比 S/B 比について、実際の臨床における値のばらつきを考慮し、最小腫瘍線量について検討した。IF-A のみの単一照射では最小腫瘍線量が 20 Gy-eq 以下になってしまう血中ホウ素濃度が 24 ppm よりも低い場合や、S/B 比が 1.0 よりも高い場合においても、中性子強度変調照射法を実施することで、最小腫瘍線量が腫瘍制御線量である 20 Gy-eq 以上となるため、本手法により実施する中性子強度変調照射法の優位性を明らかにした。また、照射試験により、皮膚表面の熱中性子束を測定することで、計算モデルの妥当性を示した。

一方で、適応拡大を目指して、皮膚悪性腫瘍だけでなく深部の腫瘍にも対応可能とするために、中性子強度変調体形状のパターンを増加させて、決定アルゴリズムを改良することで、本ツールを発展させることが期待される。

第 5 章 総括

本研究では、加速器 BNCT において皮膚悪性腫瘍を対象とした治療を実施可能とするために、ポーラスや中性子強度変調体を用いた新規照射方法の開発を行った。

第 2 章、第 3 章、第 4 章で得られた成果を以下に要約する。

第 2 章

加速器 BNCT におけるハイドロゲルポーラスを用いた皮膚悪性腫瘍への照射法の開発

本章では患者体表面に設置するポーラスを用いた照射方法を開発した。ポーラスの材料として、効率的に熱外中性子を減速可能な水素を多く含むハイドロゲルを用いた。ハイドロゲルポーラスの中性子減速能を、立方体水ファントムを用いた照射試験によって評価し、水とほぼ同等であることを確認した。さらに、足部ファントムを用いて、踵部に生じた皮膚悪性黒色腫の治療を模擬した照射試験を行ったところ、ポーラスを使用することで、皮膚表面における熱中性子束の強度を約 3 倍に増強でき、治療計画ソフト SERA による計算結果と良い一致を示したことで計算方法の妥当性を確認することができた。さらに、ポーラス形状を変形させることで、直径 5 cm 程度の領域に対して、均一な熱中性子束分布を形成できることを明らかにした。

以上によりハイドロゲルポーラスを用いた照射手法の有効性を示し、さらにポーラス形状を最適化することにより、BNCT の治療効果を向上できることを示した。

第 3 章

加速器 BNCT における中性子強度変調体を用いた照射野の重ね合わせによる皮膚悪性腫瘍への強度変調照射法の開発

第 2 章におけるポーラスを用いた照射法は、直径 5 cm よりも広範囲に広がるような腫瘍や凹凸のある複雑な皮膚表面に対しては、ポーラスの密着度が悪くなり、治療計画

と実際の照射で熱中性子束分布の差異が生じる可能性があった。また、ボラス形状の最適化にかかるコストや労力、時間などの観点から改善の余地があった。そこで、第3章では、コリメータ内に設置する中性子の減速体すなわち、中性子強度変調体を用いた照射手法の開発を行った。中性子強度変調体を用いて、意図的に熱中性子分布が不均一な照射野を形成し、複数の照射野を適切な照射時間比で重ね合わせて照射することによって、皮膚悪性腫瘍の治療に有効である均一な線量分布の照射野を形成する中性子強度変調照射法を提案した。

腫瘍モデルとして頭頂に生じた直径 10 cm、厚みが 0.1 cm の血管肉腫を想定して、治療計画ソフト SERA による熱中性子束分布の評価を行い、有効な中性子強度変調体の形状と照射時間比を決定した。中性子強度変調照射法を実行した場合の照射時間や腫瘍の最小線量、均一性指標 HI、DVH といった実際の治療で考慮されるパラメータを評価したところ、単一の照射を実施する場合と比較して、合計の照射時間が長くなるものの、最小腫瘍線量と線量分布の均一性が向上することを示した。さらに、これまでの臨床結果の報告から考えられる血中ホウ素濃度のばらつきを考慮し、濃度が低い場合においても、単一の照射と比較して最小腫瘍線量が高くなり、中性子強度変調照射法が優れていることを明らかにした。

第4章

加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍への均一な線量分布形成のための最適化手法の開発

第3章で開発した中性子強度変調照射法を実臨床で用いるためには、様々な腫瘍形状に対して、簡易的に中性子強度変調体の組み合わせや照射時間比を決定する必要がある。そこで、本章では、治療計画ソフト SERA をベースに自動で最適な中性子強度変調体の形状と照射時間比を決定するための手法を開発した。決定された中性子強度変調体

の形状と照射時間比によって中性子強度変調照射を実施することで、最小腫瘍線量と線量分布の均一性がどちらも向上することを確認し、本手法の妥当性を照射実験により示した。さらに、実際に治療を実施した症例を模擬してこの手法を適用し、腫瘍線量分布を評価した。その結果、血中ホウ素濃度が 24 ppm よりも低い場合や、皮膚と血中ホウ素濃度の比 1 よりも高い場合においても単一の照射と比較して、中性子強度変調照射によって最小腫瘍線量が高くなるため、中性子強度変調照射法が優れていることを明らかにした。

以上のように本研究では、加速器 BNCT における皮膚悪性腫瘍に対する線量分布を改善することを目的として、ボラスを用いた照射法と、中性子強度変調体による照射野を重ね合わせた中性子強度変調照射法という二つの照射法を提案した。いずれの照射方法も表在性の腫瘍に対して均一で治療効果の高い線量分布を形成可能であり、皮膚悪性腫瘍の治療に有効であることを示した。また、中性子強度変調照射法を実臨床に適用するためには、加速器のビーム強度向上が必要であるため、加速器技術、中性子ターゲットの改良など関連分野の研究を進展する必要性も提起した。

謝辞

本論文は筆者が京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻に在籍中の研究成果をまとめました。京都大学複合原子力科学研究所の田中浩基教授には指導教官として本研究の実施の機会を与えていただき、その遂行にあたって、基本的な知識に始まり、研究方法や心構えなど、研究に関するあらゆることのご指導を戴きました。田中先生のおかげで、学位論文を完成させることができました。心から感謝いたします。

京都大学複合原子力科学研究所の日野正裕教授、堀順一教授、櫻井良憲准教授には、本論文を作成するにあたって、数多くのご助言を戴くとともに、細部にわたりご指導を戴きました。心から感謝いたします。

京都大学複合原子力科学研究所の高田卓志助教には、**SERA** の使い方から京都大学原子炉における **BNCT** の経験など、研究を進めるうえで、数多くの技術や知識をご指導して戴きました。心から感謝いたします。

大阪医科薬科大学関西 **BNCT** 共同医療センター講師、京都大学複合原子力科学研究所特定助教の呼尚徳先生には、研究を進めるうえで、様々なアドバイスを戴くとともに、関西 **BNCT** 共同医療センターにおける実験の機会を戴きました。また、研究以外にも学生生活に関しても様々な相談にのって戴き、適切なお助言を戴きました。心から感謝いたします。

また、修士課程と博士後期課程に在籍中にお世話になった以下の方々に感謝いたします。

- 岡崎啓太さんには、BNCT や医学物理学に関する様々な知識を教えて戴きました。また、学生部屋における生活など、様々なことでサポートして戴きました。
- 眞上晃輔さんには、3D プリンタ材質の検討や、化学専攻の立場から、研究に関してアドバイスして戴きました。また学生部屋における生活でサポートして戴きました。
- 佐藤視智飛さんには、足部ファントムの作成にあたって、協力して戴きました。また学生部屋における生活でサポートして戴きました。
- 白石禎晶さんには、研究に関することや医学物理士に関する様々なことについてご助言を戴きました。
- 熊谷侑哉さんと菅啓大さんは、修士課程のとき、熊取における同期として研究や学生生活を共に過ごし、数多くのアドバイスを戴きました。
- 松林錦さん、野尻摩依さんは、研究生活を共に過ごし、数多くのアドバイスを戴き、実験を手伝って戴きました。

大学院在籍中に、様々な面で支えて戴いた家族の皆様にご心から感謝いたします。

最後になりましたが、学位をとるという困難な道を否定せず、最後まで励まし支えてくれた奈緒さんと心奈さんに深く感謝いたします。

参考文献

- [1] Locher G. Biological effects and therapeutical possibilities of neutrons. Am J Roent Radium Ther 1936;36:1–13.
- [2] Suzuki M et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. J Radiat Res 2014;55:146–53. DOI: [10.1093/jrr/rrt098](https://doi.org/10.1093/jrr/rrt098)
- [3] Sakurai. Y et al. Characteristics of the KUR Heavy Water Neutron Irradiation Facility as a neutron irradiation field with variable energy spectra. Nucl Inst Methods Phys Res A Accel Spectrometers Detect Assoc Equip 2000;453(3):569-596
[https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(00\)00465-4](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(00)00465-4)
- [4] Tanaka H et al. Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). Appl Radiat Isot 2011;69:1642–5.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.020>
- [5] Hirose K et al. Boron neutron capture therapy using cyclotron-based epithermal neutron source and borofalan (¹⁰B) for recurrent or locally advanced head and neck cancer (JHN002): An open-label phase II trial. Radiother Oncol 2021;155:182–7. DOI: [10.1016/j.radonc.2020.11.001](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.001)
- [6] Kawabata S et al. Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: A multicenter phase II study. Neuro-Oncology Adv 2021;3:1–9. DOI: [10.1093/noajnl/vdab067](https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab067)
- [7] 平塚純一 他 ホウ素中性子捕捉療法の臨床：皮膚悪性黒色腫. RADIOISOTOPES 2015;64(1):115-121 <https://doi.org/10.3769/radioisotopes.64.115>
- [8] Fukuda H et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. Australas Phys Eng Sci Med 2003;26(3):97-103. DOI: [10.1007/BF03178777](https://doi.org/10.1007/BF03178777)

- [9] Igaki H et al. Scalp angiosarcoma treated with linear accelerator-based boron neutron capture therapy: A report of two patients. *Clin Transl Radiat Oncol* 2022;33: 128–33. DOI: 10.1016/j.ctro.2022.02.006
- [10] Miyatake S et al. Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors. *J Neuro-Oncol* 2020;149:1–11. DOI: 10.2176/nmc.ra.2015-0297
- [11] “BNCT 基礎から臨床応用まで” —BNCT を用いて治療にかかわる人のためのテキスト, 日本中性子捕捉療法学会
- [12] T. Seppala et al. A dosimetric study on the use of bolus materials for treatment of superficial tumors with BNCT. *Appl Radiat Isot* 2004;61(5):787-791 DOI: 10.1016/j.apradiso.2004.05.054
- [13] Hu N et al. Development of a dose distribution shifter to fit inside the collimator of a Boron Neutron Capture Therapy irradiation system to treat superficial tumours. *Phys Medica* 2021;82:17–24. DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.01.003
- [14] Wheeler F et al. SERA -An Advanced Treatment Planning System for Neutron Therapy. *Trans Am Nucl Soc* 1999;80.
- [15] Kong Y et al. A dosimetric study on the use of 3D-printed customized boluses in photon therapy: a hydrogel and silica gel study. *J Appl Clin Med Phys*. 2019;20:348–55 DOI: 10.1002/acm2.12489
- [16] Kim S W et al. 2014 A customized bolus produced using a 3-dimensional printer for radiotherapy *PLoS One* 2019;9:e110746 DOI: 10.1371/journal.pone.0110746
- [17] Tanaka H et al. Characteristic evaluation of the thermal neutron irradiation field using a 30 MeV cyclotron accelerator for basic research on neutron capture therapy *Nucl Inst Methods Phys Res A* 2020;983:164533
<https://doi.org/10.1016/j.nima.2020.164533>

- [18] Hu. N et al. Improvement in the neutron beam collimation for application in boron neutron capture therapy of the head and neck region, *Scientific Reports* 2022;12:13778 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17974-7>
- [19] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 50, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy, ICRU Publications, Bethesda, U.S.A., 1993.
- [20] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50), ICRU Publications, Bethesda, U.S.A., 1999.
- [21] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 83, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (IMRT), ICRU Publications, Bethesda, U.S.A., 2010.
- [22] Coderre J A et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: trial design and early clinical results. *Journal of Neuro-Oncology* 1997;33:41–52 DOI: 10.1023/a:1005741919442
- [23] Fukuda H et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using 10B-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res* 1994;138:435–42
- [24] Sasaki A et al. Development of an irradiation method for superficial tumours using a hydrogel bolus in an accelerator-based BNCT. *Biomed Phys Eng Express* 2022;8:015015. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ac3d73>
- [25] Grossberg A et al. Anderson Cancer Center Head and Neck Quantitative Imaging Working Group. In: The Cancer Imaging Archive. NATIONAL CANCER INSTITUTE, HN5CC [Dataset], 2020. <https://doi.org/10.7937/k9/tcia.2020.a8sh-7363>.

- [26] Grossberg AJ et al. Data descriptor: Imaging and clinical data archive for head and neck squamous cell carcinoma patients treated with radiotherapy. *Sci Data* 2018;5:1–10.
- [27] Elhalawani H et al. Matched computed tomography segmentation and demographic data for oropharyngeal cancer radiomics challenges. *Sci data* 2017;4:170077. DOI: 10.1038/sdata.2017.77.
- [28] Clark K et al. The cancer imaging archive (TCIA): Maintaining and operating a public information repository. *J Digit Imaging* 2013;26:1045–57.
DOI: 10.1007/s10278-013-9622-7
- [29] Aihara T et al. Boron neutron capture therapy for head and neck cancer: Relevance of nuclear-cytoplasmic volume ratio and anti-tumor effect. A preliminary report. *Appl Radiat Isot* 2020;163:109212.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109212>.
- [30] Wang LW et al. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: a prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:396–403. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.028
- [31] Aihara T et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Appl Radiat Isot* 2014;88:12–5. DOI: 10.1016/j.apradiso.2014.04.007
- [32] Sasaki A et al. Intensity-modulated irradiation for superficial tumors by overlapping irradiation fields using intensity modulators in accelerator-based BNCT. *J Radiat Res* 2022;63:866–73. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac052>
- [33] Hu N et al. Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose

calculation system. *Radiat Oncol* 2021;16:1–13. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01968-2>

[34] Kakino R et al. Comprehensive evaluation of dosimetric impact against position errors in accelerator-based BNCT under different treatment parameter settings. *Med Phys* 2022;49:4944–4954. <https://doi.org/10.1002/mp.15823>

[35] Komori S et al. Dosimetric effect of set-up error in accelerator-based boron neutron capture therapy for head and neck cancer. *J Radiat Res* 2022;63(4):684–695. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrac017>

[36] Sasaki A et al. Development of optimization method for uniform dose distribution on superficial tumor in an accelerator-based boron neutron capture therapy system, *J Radiat Res* 2023;64(3): 602-611 <https://doi.org/10.1093/jrr/rrad020>