リチウムターゲットを用いた

加速器ホウ素中性子捕捉療法システムの照射場特性評価

鈴木 俊介

目次

第1章	;	緒言	1
1.1.	は	じめに	1
1.2.	が	ん治療における放射線治療の役割	3
1.3.	ホ	ウ素中性子捕捉療法	5
1.3	.1	原理	5
1.3	.2	歷史的背景	7
1.3	.3	加速器中性子源による BNCT	9
1.3	.4	加速器中性子源による BNCT の国内外の状況	12
1.4.	湘	南鎌倉総合病院の加速器 BNCT 装置	15
1.5.	묘	質管理・品質保証	20
1.6.	本	研究の目的	22
1.7.	本	研究の概要	22
第2章		リチウムターゲット中性子源 BNCT システムの特性評価	25
2.1	緒	言	25
2.2	nuł	Beam 中性子源システムの概要	
2.3	7	ンガン及び金の放射化法を用いた熱中性子束の評価	31
2.3	.1	概要	31
2.3	.2	照射試験	31
2.3	.3	モンテカルロ計算及び熱中性子束の算出	35
2.3	.4	結果・考察	39
2.4	中	性子照射後の治療室内の空間線量率の評価	46
2.4	.1	概要	46
2.4	.2	照射試験	46

2.4.3 結果・考察	47
2.5 まとめ	50
第3章 中性子出力の最適な QA/QC 条件の評価	51
3.1 緒言	51
3.2 QA/QC項目と測定方法	52
3.2.1 概要	52
3.2.2 高純度ゲルマニウム (HP-Ge) 検出器システム	56
3.2.3 PMMA 円柱ファントムと箔を用いた測定	56
3.2.4 水ファントムと金線・カドミウム箔を用いた測定	57
3.3 不確かさの評価	62
3.3.1 概要	62
3.3.2 算出	62
3.3.3 結果・考察	63
3.4 HP-Ge 検出器を用いた最適な測定条件の評価	69
3.4.1 方法	69
3.4.2 結果・考察	69
3.5 まとめ	77
第4章 TLD-MSO-Sと ⁶ LiF 焼結体を用いたγ線線量評価手法の開発	78
4.1 緒言	78
4.2 医療用線形加速器を用いた TLD の校正試験	81
4.2.1 概要	81
4.2.2 感度補正係数の導出と線量直線性の評価	82
4.2.3 結果・考察	84
4.3 モンテカルロ計算	86

4.3.1	概要	86
4.3.2	中性子線量の寄与の導出	
4.3.3	・LiF 焼結カプセルの摂動補正係数の導出	
4.3.4	結果・考察	
4.4 加速	速器 BNCT システムの中性子場におけるγ線線量評価	
4.4.1	照射試験	
4.4.2	結果・考察	101
4.5 ±	とめ	
第5章	総括	107
謝辞		110
参考文献.		112

第1章 緒言

1.1. はじめに

日本においてがんは 1981 年から死因の第1位であり、2022 年には 38 万 5797 人と総死亡の 24.6%の方ががんで亡くなっている[1]。日本人が生涯がんと診断 される確率は男性で 65.5%、女性で 51.2%である(2019 年データに基づく)。明 治から昭和初期までは結核や肺炎などの感染症が死因の大部分を占めていたが、 第二次世界大戦後急速に減少し、かわって生活習慣病であるがん、心疾患、脳 血管疾患による死因が上位を占めるようになっている。また、2018 年以降は老 衰が脳血管疾患を抜いて死因の第3 位となり、2022 年には死因の第1 位はがん、 第2 位は心疾患、第3 位が老衰となっている。これは日本が 65 歳以上の高齢者 が総人口の 28.8%[2]を占める超高齢社会となっており、死亡者全体のうち高齢 者が占める割合が増えていることが主な原因として考えられる。

がんの年齢調整死亡率は男女ともに近年減少傾向にあるが、図 1.1 に示すよ うにがん死亡数は 1960 年代以降男女共に増加し続けている。これらは治療技術 の進歩と高齢化が起因していると考えられる。がん死亡数を部位別で見ると男 女共に肺がん、膵臓がん、大腸がんの割合が増加し、胃がんの割合は低下して いる。また、男性では前立腺がん、女性では乳がんの割合も増加している。胃 がんについては男女ともに 1960 年代に約半数の割合を占めていたが。2022 年に は男性で 11.8%、女性で 8.8%程度まで減少している。そして、がん罹患数は 1980 年代以降男女共に増加しており、将来的にもがん患者の増加が予測される。 そのため、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために 2007 年 4 月にがん対 策基本法が施行された。これに基づき 2023 年 3 月に策定された第 4 期がん対策 推進基本計画ではがん予防、がん医療、がんとの共生の 3 分野に分けて全体目 標と分野別目標が設定されている。今後もこれらの対策によりがんの死亡率の 減少が期待される。



図 1.1 部位別がん死亡数の年次推移[1]

1.2. がん治療における放射線治療の役割

がん治療において手術、放射線治療、化学療法が3大療法と呼ばれている。 以前は日本では消化器がんが大半を占めていたため一部の腫瘍を除き、外科的 手術が中心的役割を担っており、放射線治療や化学療法は多くの場合補助的療 法として使用されてきた。しかし、現在はがんの種類や病巣部位などにより、 各治療法単独よりもこれらの治療法を組み合わせる集学的治療が主流になって きている。

放射線治療は手術と同様にがんの局所療法の1つであり、原理としては放射線を患部に照射し、がん細胞内の遺伝子であるDNA (deoxyribonucleic acid)を損傷させ、がん細胞を破壊することで治療を行う。また、正常細胞とがん細胞の放射線に対する感受性の差を利用する。がんによる痛みなどの症状緩和にも有効である。放射線治療は末期のがん患者に行う治療と考えられていたが、機能温存や侵襲性が少ないなどの生活の質 (Quality Of Life: QOL)の観点から注目されるようになった。それに伴い放射線治療の患者数は年々増加しており、2019年の推定新規患者数は23万7千人となり、がん患者全体の23.7%に放射線治療が適応されている[3]。

放射線治療ではその歴史の初期の段階から X 線や γ 線などの光子線を用いた 治療が行われてきた。X線治療では線形加速器(Linear accelerator: Linac)を用いて 発生させた高エネルギーX 線を使用する。その照射方法は正常組織への影響を 減らし、副作用を抑えるために進歩している。現在はマルチリーフコリメータ ーを使用して治療中の照射野内強度を変化させ、線量集中性を高める強度変調 放射線治療(Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT)や Linac のガントリー を動かしながら照射する強度変調回転照射(Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT)などが臨床現場で使用されている。これらの照射方法を使用すること で線量分布が改善し、従来の照射法では十分な治療効果が期待できなかった患者に対しても、その有効性が示されている。

一方でX線治療ではIMRTやVMATを用いても深部方向に直進するX線の物 理学的特性から低線量域の広がりを抑えることは困難である。そこで近年、陽 子線や炭素イオン線を用いた重粒子線治療などの粒子線治療が広く用いられて いる。粒子線は到達深度の終わり近くでエネルギーの大半を付与するブラッグ ピークという物理学的特徴をもち、病変の近くでエネルギーの大半を付与して 停止するので、病変の後ろには線量がほとんど与えられない。したがって、 IMRTと同等かそれ以上に優れた線量集中性をもつ。陽子線治療ではX線治療 と比較して、正常組織の線量を抑えられることで、放射線誘発二次発がんの発 生を低減することができ、特に小児における陽子線治療の有用性が明らかにな っている[4]。また、炭素イオン線はX線や陽子線よりも腫瘍に対する生物学的 効果が高く、X線では治療が難しい頭頸部の腺癌系腫瘍や悪性黒色腫、また骨 軟部組織の肉腫系腫瘍、直腸癌の術後再発などでも良好な局所制御が確認され ている。

粒子線治療の一種に、本研究で対象とするホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) がある。上記の光子線や陽子線、重粒子線での 放射線治療では、浸潤性の高い腫瘍に対して選択的な治療は困難である。一方、 BNCT はホウ素と熱中性子の核反応で生じる荷電粒子(He と Li 原子核)を用い ることで、細胞レベルでの治療が可能であり、浸潤や再発した腫瘍に対して有 効である。

1.3. ホウ素中性子捕捉療法

1.3.1 原理

BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) は、熱中性子(~0.5 eV)と安定同位体 であるホウ素-10 原子核(¹⁰B) との核反応 ¹⁰B (n, α) ⁷Li によって生成される α 粒子 と ⁷Li 原子核を利用した治療である[5]。これらの粒子の水中飛程はそれぞれ 9-10 μ m と 4-5 μ m であり、細胞 1 個分の大きさに相当し、X 線や陽子線よりも高 い線エネルギー付与(Linear Energy Transfer: LET)をもつ。したがって、腫瘍細胞 に ¹⁰B を含むホウ素薬剤を高い濃度で集積させ、患部に十分な強度の熱中性子 を照射できれば、周囲の正常細胞への影響を抑えつつ腫瘍細胞に選択的に致死 線量を与えることができる。図 1.2 に ¹⁰B と熱中性子との反応の模式図を、図 1.3 に BNCT における腫瘍選択性の概略図を示す。



図 1.2 BNCT の原理



図 1.3 BNCT における腫瘍選択性の概略図

原理から分かるように、BNCTの治療効果を決定する一つの要素が¹⁰Bの腫瘍 細胞への選択的な送達である。¹⁰BがBNCTの薬剤に用いられている理由として は、熱中性子に対する反応断面積が 3839 barn [6]と比較的大きく、核反応に伴 い飛程の短い高 LET の重荷電粒子を発生させる等が挙げられる。これまでに、 BNCT のホウ素薬剤としては BSH (sodium borocaptate: Na2B12H11SH) 及び BPA (p-Boronphenylalanin) が用いられてきた[7]。これら二つの薬剤は構造や腫瘍へ のホウ素の集積機序が異なる。BSH は血液脳関門の浸透の違いを利用した集積 方法を用いている。BPA は主に多くのがん細胞で過剰発現している LAT1 アミ ノ酸トランスポーターを介して取り込まれるため、選択的に腫瘍内部に取り込 まれるという機序を用いる。BPA は販売名ステボロニン[®]として 2020 年 3 月に 薬事承認され、現在臨床に用いられている[8]。また、ホウ素薬剤には、腫瘍組 織と正常組織のホウ素濃度比(T/N 比)が高いこと、腫瘍組織内と血中のホウ 素濃度比(T/B 比)が高いこと、治療中は集積を維持し、かつ、治療後には速 やかに消失することなどの性質が求められ、国内外で新規ホウ素薬剤の研究・ 開発が行われている[9,10]。

¹⁰B (n, α) ⁷Li の反応断面積は中性子エネルギーが低いほど大きくなる[6]。し たがって、低いエネルギーの中性子を腫瘍に照射することが重要である。 BNCT では表在性の腫瘍に対しては、熱中性子を患部に照射すれば良いが、深 部の腫瘍を対象とする場合は、熱中性子よりもエネルギーの高い熱外中性子

(0.5 eV~10 keV)を患部に照射する。これにより、熱外中性子は、主に体内 の水素原子核と弾性散乱を繰り返すことでエネルギーを減少し、熱中性子化す る。その結果、体内における熱中性子フルエンスの深さ分布は体表面から深さ 2 cm 前後でピークを形成し、深さに従い減少する。腫瘍の線量を制御するのに 必要な熱中性子フルエンスを考慮すると、現在臨床に用いられるホウ素薬剤と 熱外中性子を使用した BNCT では、体表面から 6~7 cm 深さにある腫瘍までが 治療対象であり、深部腫瘍に対する適応が課題である。

1.3.2 歴史的背景

中性子は 1932 年に Chadwick によって発見され[11]、その 4 年後の 1936 年に BNCT の概念が Locher によって初めて提唱された[12]。

米国では1940年からマウスを用いた基礎実験が行われた。その後、1951年か

ら 10 年間、Brookhaven National Laboratory (BNL) 及び Massachusetts Institute of Technology (MIT) の研究用原子炉において、Farr や Sweet らにより脳腫瘍を対象 とした臨床研究が行われた。しかし、ホウ素薬剤の集積性及び中性子のビーム 性能の問題から十分な臨床成績が得られず中断を余儀なくされた[13,14]。

日本では、畠中が Soloway らと共同研究により 開発した BSH が BNCT に有効 であることを明らかにした[15]。 そして、1968 年から 1974 年にかけて BSH を 用いて 日立炉 (Hitachi Training Reactor: HTR)で脳腫瘍に対する BNCT を行い、 高い抗腫瘍効果を見出した[16]。また、三島らはメラニン色素の前駆体である チロシンの類似体として BPA に着目し、1987 年に悪性黒色腫(メラノーマ)の 臨床研究を開始した[17]。当初はラセミ体 BPA が用いられていたが、L 体の方 がメラノーマ細胞によく集積することが明らかとなり、現在では L 体の BPA が 臨床に用いられている。以降、京都大学研究用原子炉(Kyoto University Research Reactor: KUR)や日本原子力研究所研究用原子炉(Japan Research Reactor: JRR)で BNCT が実施された。

1996年に KUR は改修され、熱中性子から熱外中性子領域までさまざまなエ ネルギースペクトルを有する中性子が照射可能となった[18]。改修前は主に熱 中性子ビームで BNCT が行われていたが、改修後は熱外中性子ビームを使用し た BNCT も行われるようになった。KUR では 2014年までに脳腫瘍、頭頸部腫 瘍、悪性黒色腫、中皮腫など対して 500 症例を超える治療が実施され、良好な 治療成績が得られた[19]。日本及びアメリカ以外では、1990年代にオランダと フィンランド、2000年代にスウェーデン、アルゼンチン、イタリア、チェコ、 2010年に台湾で研究用原子炉を用いた BNCT の臨床研究が開始され、過去に研 究用原子炉で BNCT を実施した症例は国内外合わせると 1000例を超える[20]。

1.3.3 加速器中性子源による BNCT

BNCT における中性子源にはこれまで研究用原子炉が用いられてきた。しか し、原子炉の建設には膨大な費用が掛かり、施設を維持するためには厳しい原 子力規制を受けなければならず、医療機関ごとに設置することは現実的には困 難であった。そこで、BNCT の普及・発展を考え、原子炉に代わる中性子源と して、医療機関に設置可能な小型加速器を用いた中性子源の研究及び開発が進 められてきた。1980年代から加速器ベース BNCT (Accelerated based-BNCT: AB-BNCT) システムの研究が始まり、現在では十分な強度の中性子を発生させる ことが可能になっている。

AB-BNCT システムでは加速器で加速した陽子あるいは重陽子をターゲット に衝突させてその核反応により中性子を発生させる。発生した中性子は減速材 により BNCT に適したエネルギー(熱外中性子領域)まで減速させ、コリメー ターで整形し照射口から照射される[21]。ターゲットの材質には主にリチウム やベリリウムが用いられている。加速器にはサイクロトロン、線形加速器、静 電加速器が用いられ、中性子の減速材は中性子エネルギーによって異なる。陽 子のエネルギーや電流などの条件はターゲットの種類により決定される。表1.1 に世界の AB-BNCT システムの中性子生成方法と陽子のエネルギーと必要な電 流を示す[22]。リチウムターゲットの場合では、7Li (p, n) 7Be反応で中性子を発 生させ、陽子のエネルギーは 2.3-2.8 MeV、電流は 10-30 mA が用いられている。 ー方でベリリウムターゲットの場合では、主に 9Be (p, n) 9B反応で中性子を発生 させ、陽子のエネルギーと電流はそれぞれ 30 MeV と 1 mA あるいは 8 MeV と 10 mA の組み合わせで使用されている。また、重陽子とベリリウムあるいはカ ーボンのターゲットの組み合わせの場合、それぞれ 9Be (d, n) ¹⁰B反応と ¹³C (d, n) ¹⁴N 反応で中性子を発生させる。陽子のエネルギーは 1.45 MeV、電流は 30

mA が使用される。リチウムターゲットの場合、陽子とリチウムの核反応から 生成される中性子の最大エネルギーは 800 keV 程度であり、この中性子を熱・ 熱外中性子に減速する体系を小さくでき、治療装置をコンパクトに設計するこ とができる。しかし、リチウムターゲットの融点は 180 ℃とベリリウムターゲ ットの融点 1278 ℃に比べてかなり低く、陽子線の照射によりターゲットが加熱 することによる溶融を防ぐための対策が必要である。一方で、ベリリウムター ゲットの場合、リチウムターゲットと同等の中性子束を得ようとすると陽子の エネルギーを数+ MeV と高くする必要があるため、陽子ビームを発生する加速 器や減速体系が大型になることに加えて、照射後の治療室内の放射化が問題と なる。したがって、リチウムターゲットを用いた AB-BNCT システムの方が小 さくできるなどの理由から国内外で広く普及しつつある

Target	Proton	Proton beam	Institute	Country
reaction	energy	current (mA)		
	(MeV)			
$^{7}\text{Li}(p, n)$ ^{7}Be	2.3-2.8	10-30	Xiamen Humanity Hospital	China
			IHEP	China
			Helsinki University Hospital	Finland
			Soreq	Israel
			National Cancer Center	Japan
			Edogawa Hospital	Japan
			Nagoya University	Japan
			Shonan Kamakura Hospital	Japan
			Budker Inst	Russia
			Granada University	Spain
			Birmingham University	UK
			CNAO	Italy
${}^{9}\text{Be}(p,n) {}^{9}\text{B}$	30	1	Kyoto University	Japan
			Kansai BNCT Res. Center	Japan
			Southern Tohoku Hospital	Japan
${}^{9}\text{Be}(p,n) {}^{9}\text{B}$	8	10	Tsukuba University	Japan
			Gachon UnivDawon Medax	Korea
${}^{9}\text{Be}(d, n) {}^{10}\text{B}$	1.45	30	CNEA	Argentina
$^{13}C(d, n)$ ^{14}N	1.45	30	CNEA	Argentina

表 1.1 世界の AB-BNCT システムの中性子生成方法と使用電圧と使用電流[22]

1.3.4 加速器中性子源による BNCT の国内外の状況

1.3.3 節で述べたように様々なタイプの AB-BNCT システムが開発、設置され ており、いくつかの施設では治療が実施されている。国内外における、各施設 の AB-BNCT システムの設置状況を表 1.2 に示す[21]。

2009 年には住友重機械工業と京都大学の共同開発により、世界初となる医療 用のAB-BNCTシステムのサイクロトロンベース熱外中性子源(Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source: C-BENS) が開発された[23]。C-BENS は、陽子を 30 MeV まで加速してベリリウムターゲットに衝突させ、中性子を生成する。この 方法では、高エネルギーの中性子が生成されるため、鉛、鉄、アルミニウム、 フッ化カルシウムを用いて減速させることで、熱外中性子を生成している。 2012 年に C-BENS を用いて再発悪性神経膠腫に対して世界初の第 I 相臨床試験 が行われた。2014 年には C-BENS を用いて切除不能な局所進行又は局所再発の 頭頸部癌に対する第 I 相臨床試験、2016 年から第 II 相臨床試験が行われた。 2017 年には厚生労働省より先駆け審査指定制度の対象品目に指定され、承認申 請の審査を経て 2020 年 3 月に BNCT 治療システム NeuCure[®]として医療機器の 製造販売の承認が得られた。適応疾患は切除不能な局所進行又は局所再発の頭 頸部癌となっている。同システムは 2016 年に南東北 BNCT センター[24]、2018 年に大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療研究センターに導入され[25]、臨床 試験及び保険診療による治療が実施されその安全性と有効性が確認されている [26,27]。また、同システムは中国の海南島にも導入予定となっている。

また、RFQ(Radio Frequency Quadrupole Linac)リニアックとリチウムターゲットを使用した CICS(Cancer Intelligence Care Systems)社製の AB-BNCT システムが国立がん研究センター中央病院に導入されている[28]。物理特性試験及び生物特性試験などの後、2019年11月より悪性黒色腫と血管肉腫の患者を対象

に第 I 相臨床試験が行われ[29]、2022 年 11 月より血管肉腫を対象とした第 II 相臨床試験を開始した。また、同システムは江戸川病院にも導入され、2023 年 6 月に放射線治療後の再発乳がんを対象に特定臨床研究を開始し、有効性が確認 されている[30]。

そして、筑波大学、高エネルギー加速器研究機構、日本原子力研究開発機構 や民間企業及び茨城県が協力し発足した、いばらき BNCT(iBNCT)プロジェ クトとして RFQ 及び DTL(Drift-Tube Linac)とベリリウムターゲットを採用し た AB-BNCT システムが開発され[31]、2024年1月から初発膠芽腫に対する第 I 相臨床試験が開始されている。名古屋大学では、静電加速器(IBA 社製ダイナ ミトロン)と封入したリチウムターゲットにより構成される AB-BNCT システ ムが開発された[32]。また、ヘルシンキ大学病院と湘南鎌倉総合病院(Shonan Kamakura General Hospital: SKGH)には、回転型リチウムターゲットとコックク ロフトワルトン型静電加速器を使用した Neutron Therapeutics 社製の AB-BNCT システムが導入された[33,34]。スペインでは NeMeSis (Neutrons for Medicine and Scientific applications)というプロジェクトが発足しており、加速器設計の最適化 やホウ素薬剤の開発などが行われている[35]。中国では TAE life science 社製や NeuBoron 社製の AB-BNCT システムが導入され、2022年10月に再発性頭頸部 腫瘍、高悪性度神経膠腫、メラノーマの症例に対して臨床研究が開始されてい る[36]。

このように、世界的に研究用原子炉ベースから加速器ベースの BNCT システムに移行が進んでおり、今後加速器ベース BNCT が発展する状況になっている。

一覧[21]
Y Z
Ķ
VCT (
B-BN
) A
内外(
Ħ
1.2

Institute	Country	Status	Target reaction	Proton	Proton beam	Dotter
				energy (MeV)	current goal (mA)	(kW)
		CYCLOTRONS				
K yoto University	Japan	Clinical trial and research	⁹ Be (p, n) ⁹ B	30	1	30
Kansai BNCT Res. Center	Japan	Treatments covered by insurance	°Be (p, n) °B	30	1	30
Southern Tohoku Hospital	Japan	Treatments covered by insurance	⁹ Be (p, n) ⁹ B	30	1	30
Pengbo Hainan BNCT Center	China	Project planning	⁹ Be (p, n) ⁹ B	30	1	30
		ELECTRODY NAMIC LINEAR ACCEI	LERATORS			
Dawon Medax	Korea	RFQ-DTL: Predinical	⁹ Be (p, n) ⁹ B	10	80	80
Tsukuba University	Japan	RFQ-DTL: Clinical trial and research	⁹ Be (p, n) ⁹ B	8	10	80
SARAF	Israel	RFQ-DTL: Under development	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.5	20	50
INFN	Italy	RFQ: Under development	°Be (p, n) °B	5	30	150
IHEP, BNCT-01	China	RFQ: Operational	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	3.5	5	17.5
IHEP, BNCT-02	China	RFQ: Under construction	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.8	20	56
National Cancer Center	Japan	RFQ: Clinical trial	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.5	20	50
Edogawa Hospital	Japan	RFQ: Clinical trial	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.5	20	50
		ELECTROSTATIC ACCELERAT	TORS			
Budker Institute	Russia	VITA: Operational	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.0-2.3	10	23
Bloklin Cancer Center	Russia	VITA: Under construction	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.3	7	20
Xiamen Humanity Hospital	China	VITA: Clinical study and research	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.5	10	25
CNAO	Italy	VITA: Under construction	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.5	10	25
Nagoya University	Japan	Dynamitron: Commissioning	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.8	15	42
University of Birmingham	UK	Single ended: Under installation	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.6	30	78
Helsinki University Hospital	Finland	Single ended: Commissioning	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.6	30	78
Shonan Kamakura Hospital	Japan	Single ended: Under installation	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.6	30	78
University of Granada	Spain	Single ended: Project planning	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.6	30	78
CNAO	Italy	Single ended: Under development	⁷ Li (p, n) ⁷ Be	2.1	30	63
CNEA	Argentina	ESQ: Under development	°Be (d, n) ¹⁰ B ¹³ C (d, n) ¹⁴ N	1.45	30	43
KRAMS	Korea	ESQ: Under development	⁹ Be (d, n) ¹⁰ B ¹³ C (d, n) ¹⁴ N	1.45	30	43

1.4. 湘南鎌倉総合病院の加速器 BNCT 装置

フィンランドでは過去に研究用原子炉 FiR1 炉(Otaniemi, Espoo, Finland)におい て、1999 年から 2012 年にかけて悪性脳腫瘍や頭頸部癌の 300 例以上の症例に 対して BNCT を実施した[37]。ホウ素薬剤として、BPA フルクトースが使用さ れた。FiR 1 炉で実施された様々な臨床試験から、BNCT の臨床的有効性と安全 性が示されている。しかし、FiR1 炉は 2012 年に財政的な理由で廃炉となっ た。その後、ヘルシンキ大学病院と Neutron Therapeutics 社は、コンパクトな加 速器ベースの中性子源をヘルシンキ大学病院のキャンパスエリアに設置する共 同プロジェクトを立ち上げた。この施設は、適切な規制当局と国際的な勧告の 監督下で設計・建設された。1 台目は 2019 年にヘルシンキ大学病院に導入さ れ、2024 年 7 月現在、臨床試験に向けた準備を行っている。図 1.4 に nuBeam システムの構成を示す[34]。通常使用する陽子ビームのエネルギーは 2.6

日本においては 2019 年に医療法人徳洲会がNeutron Therapeutics 社と合意し、 現在 nuBeam の 2 台目が湘南鎌倉総合病院(Shonan Kamakura General Hospital: SKGH)に導入されている[33]。2023 年 1 月に中性子ビームの照射が初めて確認 された。その後、6 軸補正可能なロボットカウチ(Exacure system, BEC GmbH, Reutlingen, Germany)、患者位置合わせ用の in room CT (Somatom Confidence, Siemens, Munich, Germany)、治療計画装置 RayStation version.2023B (Research, Stockholm, Sweden)が導入されている。治療計画装置には、Neutron Therapeutics 社製の GEANT4 ベースの Dose Engine が組み込まれている。SKGH における nuBeam システムのレイアウトを図 1.5 に示す。システムの設置面積は 28 m×14 m であり、テニスコート約1 面分とコンパクトな設計となっている。大きく加 速器室と治療室に分かれる。加速器室にはコッククロフト・ウォルトン型静電 加速器とビーム輸送系があり、数 MeV の陽子ビームを得る。加えて加速器内の 放電を防ぐための SF₆ ガスのストレージタンクや水冷却システムも設置されて いる。治療室の Beam Shaping Assembly には陽子照射により中性子を発生させる リチウムターゲットと、発生した中性子を適切なエネルギーにするための減速 材がある。患者の位置照合用のロボットカウチと in room CT も備えられている。

SKGHの治療室内の様子を図 1.6 に示す。治療室内には中性子照射口があ り、ロボットカウチ、in room CT、6 cm の鉛シャッターが備えられている。さ らに中性子照射後の室内の放射化レベルを低く保つために、治療室内の壁や床 にはホウ素含有ポリエチレンが使用されている。中性子を生成するためのリチ ウムターゲットは厚さ 0.15 mm の 16 枚のペタルで構成されている。リチウム は融点が低いため、ペタルを高速回転させ水冷却システムを用いることでター ゲットを除熱する方式となっている。

nuBeam システムの仕様では核分裂電離箱をモニタ線量計として用いる。したがって、核分裂電離箱設置後にベンダーによるアクセプタンス試験とユーザーによるコミッショニングが実施される予定である。

(D) robotic couch, and (E) rail mounted CT

(A) proton accelerator, (B) proton beam optics, (C) beam shaping assembly (BSA),

図 1.4 nuBeam システムの主要構造[34]





図 1.5 湘南鎌倉総合病院に設置された nuBeam システムのレイアウト



図 1.6 湘南鎌倉総合病院の BNCT 設備の治療室内のレイアウト

1.5. 品質管理·品質保証

近年の放射線治療技術や装置の発展により、治療成績は向上し、多くの恩恵 をもたらしている。一方で、医療機器とデジタルデータが多様化することによ り、実際の患者に係る業務プロセス(セットアップ、位置照合、照射など)が 複雑化している。そのような複雑化した業務プロセスにおいても正確に治療を 実行することが求められている。放射線治療における過剰照射や過小照射は局 所制御のみでなく有害事象の発生の要因にもなるので、最悪の場合、患者の命 に関わる事態を生ずる。過去に国内外で過剰照射による死亡事例も報告されて いる。

したがって、放射線治療において医療の質と安全を確保し、より効率的で効 果的な治療を行うためには、決められた部位に、決められた線量を正確に照射 し、予定されている治療効果を実現すること(品質保証、Quality Assurance: QA) と、その状態を継続的に保つこと(品質管理、Quality Control: QC)が重要である。 放射線治療で腫瘍への投与線量が 7-10%変化すると腫瘍の局所制御に影響する ことから、最終的な投与線量の不確かさを±5%以内、空間的な全体的な不確か さを±5 mm 以内の精度で管理する必要があると報告されている[38]。この投与 線量の不確かさを担保するために、装置の性能の安定性と精度を評価し、定期 的に管理していくための適切な QA/QC の実施が重要である。

放射線治療における QA 項目や許容値を設定したガイドラインは米国医学物 理学会(American Association of Physicists in Medicine :AAPM)からタスクグループ (Task Group: TG)として装置ごとに出版されている。光子線治療では、汎用型の Linac においては TG198[39]、TomoTherapy においては TG306[40]、Cyber knife に おいては TG135[41]に記載されている。陽子線治療に関しては TG224 が出版さ れ[42]、各施設は TG を参考に、放射線治療装置の QA/QC を行っている。 現在 BNCT においては AAPM から QA/QC に関するガイドラインは出版され ていない。しかし、日本中性子捕捉療法学会及び日本放射線腫瘍学会が発行し たガイドブック[43]やベリリウムターゲットを用いた AB-BNCT 装置の QA 指針 の論文[44]等が出版されており、QA 項目や許容値が設定されている。BNCT で は特に熱中性子やγ線線量を評価する必要がある。病院において BNCT を安全 で効率的に行うにあたり、従来の放射線治療と同様、適切な QA/QC の実施が重 要である。

一方で、従来の X 線や陽子線などの放射線治療と比較して、BNCT に使用さ れる測定機器や線量測定手法は施設による違いがあり、装置特性も考慮しなけ ればならない。さらに、中性子場での測定は広いエネルギー範囲(~0.5 eV の熱 中性子、0.5 eV~10 keV の熱外中性子、10 keV 以上の高速中性子)の中性子及びγ 線の混合場で行うため、困難さを伴う。したがって、今後はリチウムターゲッ トを用いた AB-BNCT システムの標準的な QA/QC プロトコールの構築が求めら れている。

1.6.本研究の目的

上記の通り、AB-BNCT システムは、加速器の種類、加速する荷電粒子のエ ネルギーや電流値、中性子発生用ターゲットの種類、減速体系によって、エネ ルギースペクトルやγ線の混在率などが異なる。したがって、AB-BNCTシステ ムを医療機関に導入し安全で有効な BNCT を臨床で行うためには、患者への投 与線量や医療従事者の被ばくの観点からも、適切に照射場特性の評価を行い、 QA を定期的に行っていく必要がある。そこで本研究では、リチウムターゲッ トを用いた AB-BNCT システム導入における装置特性や QA/QC の課題を踏まえ、 nuBeam の照射場特性を明らかにし、nuBeam を対象とした研究を通じて、今後 普及が進むであろうコンパクトなリチウムターゲットを用いた AB-BNCT シス テムの QA/QC 手法を確立することを研究目的とした。

1.7.本研究の概要

BNCT を臨床で行うにあたって、まずは治療中に安定した十分な強度の中性 子が出力されていることが重要である。また、医療従事者の被ばくの観点から 中性子照射後の放射化による空間線量率の評価や、継続的に装置を使用するに あたり中性子出力の定常性の評価も重要となる。そこで、nuBeam中性子源シス テムの特性評価として出力安定性、熱中性子束、中性子出力の定常性、中性子 照射後の放射化による空間線量率を評価した。出力安定性評価では nuBeam の 標準仕様である陽子ビームエネルギー2.6 MeV、電流量 30 mA の条件下で1時間 照射が可能かを評価した。熱中性子束及び中性子出力の定常性は、ベンダーの 推奨に従い欧州で一般的に用いられているアルミニウムマンガン(Al-Mn)箔、 アルミニウム金(Al-Au)箔、PMMA (Polymethyl methacrylate)円柱ファントム及 び高純度ゲルマニウム(High purity-Germanium: HP-Ge)検出器を用いた放射化法 にて評価した。空間線量率の評価では、実際の治療を想定して一辺 20 cm の立 方体の水ファントムに 1 時間中性子を照射した後の時間経過による空間線量率 変化を電離箱式サーベイメーターで評価した(第2章)。

中性子出力のQA/QCには、一般的に金属試料とHP-Ge検出器を使用した放 射化法が用いられる。リチウムはベリリウムと比較して融点が低く劣化しやす いため、リチウムターゲットを用いたAB-BNCTシステムにおいて、精度を担 保しつつ効率的なQA/QC条件を決定することが重要である。そこで本研究で はリチウムターゲットを用いたAB-BNCTシステムにおけるHP-Ge検出器を用 いた中性子出力のQA/QCにおいて、不確かさを考慮した最適な測定条件を照 射陽子電荷量及び測定時間の観点から決定した。本手法では、欧州と日本の文 献を参照して中性子出力のDaily、Weekly、Monthly、AnnuallyのQA/QC実施項 目リストを作成し、第2章にて行ったPMMA円柱ファントム内でのAI-Mn 箔 およびAI-Au 箔による測定と、水ファントム内でのカドミウムカバー有無での 金線による測定を実施した。QA/QCに係る不確かさを評価し、総合的な不確か さを一定にするためにカウント不確かさ1%以内を目安として、最適な測定条 件を決定した(第3章)。

AB-BNCT システムの照射口から放出される放射線には、広いエネルギー範囲の中性子だけでなく、直接治療に寄与しない γ 線も含まれる。また、患者体内でも ¹H (n, γ) ²H 反応で大強度の γ 線が発生する。したがって、照射場評価においては、 γ 線線量の測定も重要である。現在 BNCT 場の γ 線線量の測定手法は施設ごとに異なっており測定の不確かさが大きいため、汎用性があり、精度が担保できる測定手法が求められている。本研究では、市販の熱蛍光ルミネセンス線量計(Thermo-luminescent dosimeter: TLD)と ⁶LiF 焼結体カプセルを組み合

わせた手法を考案し、AB-BNCTシステムの中性子場におけるγ線線量測定における有用性を明らかにした(第4章)。

第2章 リチウムターゲット中性子源 BNCT システムの 特性評価

2.1 緒言

BNCTは¹⁰Bと熱中性子の核反応によって生じるα粒子とリチウム原子核を 使用した治療であり、正常細胞への影響を抑えながら腫瘍細胞に致死線量を 与えることが可能である。近年、研究用原子炉の BNCT に代わり、病院に設 置可能な AB-BNCT システムが開発され、使用されている。AB-BNCT システ ムでは、リチウムまたはベリリウムが中性子発生のターゲットとして一般的 に使用される。

Neutron Therapeutics LCC は、静電加速器からの陽子ビームをリチウムター ゲットに照射して中性子を発生する AB-BNCT システム「nuBeam」を開発し た。 nuBeam は、1 台目はヘルシンキ大学病院、2 台目は湘南鎌倉総合病院 (Shonan Kamakura General Hospital: SKGH)、3 台目は研究用でバーミンガム大 学に設置されている (図 2.1)。過去にヘルシンキ大学のグループによって、 nuBeam システムの概要が提示されている[34]。しかしながら、nuBeam を使 用して BNCT の臨床を行うにあたり、事前に評価すべき熱中性子束やビーム 安定性などの装置や照射場特性の詳細は明らかになっていない。また、放射 線治療においては投与線量の±5%以内とするようにガイドラインで規定され ており[38]、BNCTにおいては一定の組織ホウ素濃度のもとで患者体内の大部 分を占める熱中性子束の測定には±5%以内の精度が求められる。

したがって、本研究では、nuBeam 中性子源システム(Neutron Source System: NSS)の臨床利用を目指し、熱中性子束、ビーム安定性、¹⁹⁷Au (n, γ)¹⁹⁸Au と ⁵⁵Mn (n, γ)⁵⁶Mn の放射化反応率の変動、中性子照射後の残留放射能による室

内空間線量率を評価した。



図 2.1 nuBeam システムの設置施設一覧

2.2 nuBeam 中性子源システムの概要

SKGH に設置された nuBeam システムの基本仕様は、ヘルシンキ大学病院の ものと同じである。治療室のビーム減速体系(Beam shaping assembly: BSA)を含 む仕様も同じであり、残留放射能を最小限に抑えるために、治療室の床や天井、 壁などはホウ素含有ポリエチレンおよび重コンクリートが使用されている。ま た、nuBeam は照射口の前に厚さ 6 cm の可動式鉛シャッターを装備しており、 照射後の照射口付近の放射化による y 線を軽減させることが可能である。

nuBeam NSS のビームラインのレイアウトを図 2.2 に示す。加速器はコックク ロフト・ウォルトン型静電加速器である。イオン源には、電子サイクロトロン 共鳴型(Electron Cyclotron Resonance: ECR)イオン源が使用されており、純度 99.99%の水素ガスからイオンビームを生成する。イオンビームは陽子と水素分 子イオンで構成されている。約 90%のイオンが陽子で、約 10%が水素分子のイ オンである。また、微量の重陽子が不純物として存在する。イオン源は、ター ミナル電圧部(2.6 MV)に設置されている。イオン源で発生した 1 価のイオンは、 接地電位に向かって加速され、2.6 MeV のエネルギーを得る。また、加速器タ ンク内には直流高圧電源、イオン源電源、印加電圧を生成する制御電子回路な どが内蔵されている。タンク内には絶縁ガスに六フッ化硫黄(SF6)が充填されて いる。ガスの圧力は約6気圧である。

ビームの発散を防ぐために、加速器タンク出口直後に四重極レンズがありビ ームを収束させている。分析電磁石で陽子ビームを 15° 偏向することで、陽子 を他の成分から分離させ、純粋な陽子だけがリチウムターゲットに到達する。 陽子ビームのサイズは直径 10 cm である。他の物質は回転するホイール(ビーム ダンプ)によって除去される。ビーム輸送システムは、ビーム出力約 100 kW の 高出力ビームを下流に輸送し、純粋な陽子のみがリチウムターゲットに到達す

ることを可能にする。リチウムターゲットで生成された中性子は BSA を通過し、 照射口から照射される。陽子ビームの電流量は、リチウムターゲット上で 30~ 40 mA である。





2.3 マンガン及び金の放射化法を用いた熱中性子束の評価

2.3.1 概要

様々なエネルギー成分が混合している中性子ビームの特性を評価するために は、中性子ビームを水やアクリル樹脂 (polymethyl methacrylate : PMMA) ファ ントムに入射することによって生成される熱中性子束分布を測定することが必 要である。熱中性子束の測定には、主に2つの方法がある。1つ目は、金とカド ミウムカバーを使用して、中性子スペクトルの熱エネルギー領域を分離するこ とで算出する方法である。2 つ目の方法は、熱中性子エネルギーに感度をもつ マンガン箔を使用する方法である。前者の方法は、日本で広く用いられている [23,25]。対照的に、2 つ目の方法は、ヨーロッパの BNCT 線量測定グループに よって推奨されており[45,46]、フィンランドで最初の nuBeam システムの検証 に使用された。本研究では、アルミニウムに希釈された Al-Mn 箔と Al-Au 箔を 使用してビーム特性を評価した。

2.3.2 照射試験

まずは臨床の治療を想定し、リチウムターゲットへ向かう陽子ビーム電流か ら一定時間の中性子出力の安定性を評価した。照射装置からビーム電流の履歴 を取得し、評価を行った。

次に測定を行った。質量比 1%でアルミニウムに希釈された Al-Mn 箔と Al-Au 箔(Goodfellow Cambridge, Huntington, UK)を、PMMA 円柱ファントム(Neutron Therapeutics Inc, Danvers, MA, USA)の測定深さにセットした。箔は直径 12 mm、 厚さ 0.2 mm で、PMMA 円柱ファントムの大きさは直径 20 cm、長さ 24 cm であ る。PMMA 円柱ファントムを照射口の前に設置した。図 2.3 は、PMMA 円柱フ
アントムを用いた測定の概略図である。中性子照射後、箔をフォイルケースに 入れて、さらにバイアルホルダーに入れた。そして、放射化した箔から放出さ れたγ線は、HP-Ge 検出器(GEM25P4-70, ORTEC, AMETEK, Atlanta, USA)および 全自動ガンマカウンター(Hidex, Turku, Finland)を使用して測定された。解析ソ フトには LVis version 3.3.57.0 (ORTEC, AMETEK GmbH, Germany)を使用した。

放射化測定の測定精度の確認のために、混合核種放射能標準ガンマ線線源 MX401 (Japan Radioisotope Association, Tokyo, Japan)を使用して、HP-Ge 検出器の Daily の効率 QA とエネルギーQA を実施した。校正は標準線源にて実施したた め、HP-Ge 検出器の検出位置からの距離を標準放射線源と測定箔で一致させ、 ファイルケースを安定させるため、3D プリンター(L-DEVO F2030TP, Fusion Technology, Tokyo, Japan)を用いて固定用治具を作成した。図 2.4 に放射化測定に 用いた物品を示す。マンガンと金の原子数当たりの放射化反応率(Reaction rate: RR)は次のように計算した(式(1))。

$$RR = \frac{\lambda C}{\epsilon \gamma N_0 \left(e^{-\lambda t_1} - e^{-\lambda t_2} \right) \sum_n^{i=1} \left[\frac{Q_i}{\Delta t} \left(e^{-\lambda (n-i) \cdot \Delta t} - e^{-\lambda (n-i+1) \cdot \Delta t} \right) \right]}$$
(1)

ここで、定数 λ , ε , γ , N_0 , C は、それぞれ崩壊定数、検出効率、 γ 線放出率、 金またはマンガンの原子の総数、および金は 412 keV、マンガンは 847 keV の γ 線のピークカウント数である。nは照射中のトレンドデータポイント数、iはデ ータポイント数である。RR は nuBeam が 30 mA で動作した場合の値として計算 されるため、 Q_i は電流の変動に対する補正値として導入され、 $n \cdot \Delta t$ は照射時 間、t1と t2は、照射終了から測定を開始する時間、測定終了する時間である。

これらの方法を用いて、Al-Au 箔と Al-Mn 箔のペアを円筒形ファントムの任 意の測定深さに配置して直径 14 cm のコリメーターを使用して照射した。続い て、測定値から反応率と熱中性子束を計算した。照射口(ファントム)表面距離 (Aperture to Surface Distance: ASD)は2 cm であった。nuBeamの基準ビームサイズ として 14 cm のコリメーターを選択し、ファントムセットアップでは、BSA との衝突を回避するために必要な一般的な最小治療距離を考慮して 2 cm の ASD が選択された。

さらに、日々の中性子出力の QA を、PMMA 円柱ファントムの表面から 2 cm の深さで行った。最大の熱中性子束すなわち最大患者線量は深さ 2 cm 付近とな るため、深さ 2 cm を nuBeam 線量測定の基準点として選択し、直径 14 cm のコ リメーターと 2 cm の ASD を使用した。



図 2.3 PMMA 円柱ファントムを用いた測定体系



図 2.4 HP-Ge 検出器の測定と測定位置の設定に使用した物品

2.3.3 モンテカルロ計算及び熱中性子束の算出

PMMA 円柱ファントム内の熱中性子束分布及び金とマンガンの反応率の分布 は、モンテカルロシミュレーションコード MCNP6 version 6.2 と核データ ENDF /B-VIIを使用して F4 タリーで計算された[47,48]。モンテカルロ計算で使用した 体系の概略図を図 2.5 に示す。箔の反応率を正確に計算するために、PMMA 円 柱ファントムと Al-Au 箔及び Al-Mn 箔が計算 モデルに含まれている。熱中性子 束は、シミュレーションで得られたマンガンの反応断面積を用いて計算した。 本研究では熱中性子は~0.5 eV のエネルギー範囲の中性子と設定した。

図 2.6 の左にマンガン試料を用いた熱中性子束の算出の流れを、右に HP-Ge 検出器の測定結果の一例を示す。熱中性子のエネルギー領域に感度をもつマン ガン箔に中性子を照射し、核壊変により発生する 846.8 keV のガンマ線のピーク 位置のカウントを HP-Ge 検出器で測定することで放射化反応率を算出し、最終 的に熱中性子束を算出した。

各深さのマンガンの反応断面積は、以下の式(2)を使用して MCNP 計算値の熱 中性子束と Mn-RR の比を取ることで算出された。

$$\sigma_{th} = \frac{RR_{Mn_MCNP}}{\phi_{th_MCNP}} \qquad (2)$$

ここで RR_{Mn_MCNP} はMCNP 計算値のAl-Mn 位置でのMn-RR、 ϕ_{th_MCNP} はMCNP 計算値のAl-Mn 位置での熱中性子束を表す。

測定値の熱中性子束は、各深さの測定値の Mn-RR に、MCNP で算出された各 深さのマンガンの反応断面積で除することで算出された (式(3))。

$$\phi_{th} = \frac{RR_{Mn}}{\sigma_{th}} \qquad (3)$$

ここで RR_{Mn} は測定した Mn-RR、 ϕ_{th} は熱中性子束を表す。

MCNP 計算データは、PMMA 円柱ファントムの深さ2 cm で測定値の Mn-RR を

使用してスケーリングされ、最後に計算値と測定値で分布が比較された。



図 2.5 MCNP 計算の体系





2.3.4 結果·考察

図 2.7 にリチウムターゲット上の陽子ビーム電流と照射時間の関係を示す。 nuBeam システムは、30 mA以上の陽子ビーム電流において1時間安定して中性 子が照射できることを確認できた。同時に陽子ビーム径が照射中安定している ことも照射装置から確認できた。また、この時の陽子ビーム電流の変動はメー カー基準の±10%以内を満たしていた。BNCT では、ホウ素薬剤の制約を考慮 して照射時間を決める必要がある。現在使用しているステボロニン® (STELLA PHARMA, Osaka, Japan)は、照射時に1時間投与し、当院でもホウ素薬剤として 使用する予定である。したがって、1時間以内に照射が終了することを考える と、出力安定性の観点からは効果的な BNCT を行えることが示唆された。

図 2.8 は、ASD が 2 cm の位置での PMMA 円柱ファントムにおけるビーム中 心軸上の計算値及び測定値の Mn-RR と Au-RR の分布を示す。これは、2回の測 定値を 30 mA でスケーリングした値の平均値である。また、図 2.9 は、PMMA 円柱ファントムの中心軸で評価された熱中性子束の分布を表す。統計的不確か さ(1σ)は、Au-RR の不確かさの表面の位置が 3%であったことを除いて、他のす べての MCNP シミュレーション結果で 1%以内であった。測定値と計算値の差 は 5%未満であり、。深さ 2 cm での熱中性子束は 2.8×10⁹ cm² s⁻¹であった。この 値は Hu らが示した NeuCure[®]の中性子場で直径 12 cm コリメーター使用時の測 定値[25]の約 2 倍であり、nuBeam は脳腫瘍や頭頸部腫瘍を対象とした BNCT の 臨床を行う上で十分な強度の熱中性子束をもつことが確認できた。またこの結 果から、照射時間の短縮と治療可能な腫瘍の深さの改善の可能性が示唆された。 さらに IAEA TecDoc 1223 では、放射化法の熱中性子束測定の不確かさは 5-7% とされており[49]、本研究の結果は勧告値の基準内であることが示された。本 研究ではファントム内の 2 cm 深さ 1 点におけるマンガンの放射化反応率で計算 値を全てスケールした。1 点のスケールにおいて、中性子スペクトルが硬い浅い領域、軟らかい深部領域のいずれも±5%以内で計算値と実測値がよく一致していたことから、臨床で求められる精度で熱中性子束を評価できたと考えられる。

Mn-RR と Au-RR は、PMMA ファントムの深さ 2 cm で、約1ヶ月間に9回の 測定を行った。各測定の平均陽子ビーム電流は、27 mA から 32 mA(平均 30 mA) の間で変化したため、それぞれ 30 mA に規格化した。1回目の測定開始時から 9 回目の測定開始時までに標的構造に送達された陽子の総数は、837 mA×h であ った。図 2.10 は、測定された金とマンガンの反応率の変動を示しており、標準 偏差(SD)は金で 1.1%、マンガンで 1.2%であった。エラーバーはそれぞれ 2SD を示している。ほとんどの測定値が平均値±2%以内であることを確認した。国 立がん研究センター中央病院に設置されたリチウムターゲットを用いた AB-BNCT 装置は約 700 mA×h で中性子束は約 28%減少することが報告されている [28]。一方で nuBeam は同じリチウム材質のターゲットを用いた装置であるが、 上記の装置と同等以上の 837mA×h の照射を行っても中性子束が減少していな いことから、健全性が保たれていることが確認できた。これは両システムの熱 負荷の軽減方式が異なっており、nuBeamは回転型にすることで陽子の衝突する ターゲット面積を広げて熱負荷を効率的に分散できていることが要因として考 えられる。

廣瀬らは Daily QA において、ビーム照射口位置に金箔を設置した測定による 変動の許容値を±2%に設定している[44]。また、研究用原子炉 FiR1 における Al-Au 箔と Al-Mn 箔を用いた Daily QA でも測定値の変動は約±2%であることが 報告されている[50]。nuBeam はリチウムターゲットを使用するため、ビームモ ニターキャリブレーションの安定性を検証し、中性子束の減少(ターゲット中性

子収率)を監視する必要がある。そこで、PMMA 円柱ファントムの表面から 2 cmの深さでマンガンと金の反応率を測定し、Daily QA を行った。本研究でも変動は 2%以内であり、過去の文献の範囲と一致することが示された。



図 2.7 リチウムターゲットに向かう陽子電流と照射時間の関係



(a)⁵⁵Mn (n, γ) の反応率及び(b)¹⁹⁷An (n, γ) の反応率

図 2.8 PMMA 円柱ファントムの中心ビーム軸上の

43



図 2.9 PMMA 円柱ファントムの中心軸に沿った熱中性子束分布



図 2.10 (a)⁵⁵Mn (n, γ)の反応率及び(b)¹⁹⁷Au (n, γ)の反応率の変動。 破線は基準値から±2.0%、点線は基準値から±3.0%を表す

2.4 中性子照射後の治療室内の空間線量率の評価

2.4.1 概要

医療従事者は、治療中に患者を監視し、緊急時には直ちに対応しなければな らない。また、BNCTの中性子照射後の患者への処置のためには治療室に入室 する必要があるため、入室基準を把握するためにも治療室内の空間線量率の評 価は重要である。そこで、中性子照射後の治療室内の残留放射能による空間線 量率を評価した。

2.4.2 照射試験

直径 14 cm のコリメーター前の ASD が 2 cm の位置に、20 cm×20 cm×20 cm の立方体の水ファントムを設置した。その後、陽子ビーム電流 30 mA の条件下 で、水ファントムに対して 1 時間照射を行った。照射終了後、ビーム開口部か ら 1 m の位置に電離箱式サーベイメーター(LUCREST TCS-1172, Nippon RayTech Co, Tokyo, Japan)を設置し、照射終了後 3 分から一定間隔で測定を行った。また、 厚さ 6 cm の鉛シャッターを装着した場合としない場合の違いも評価した。測定 体系を図 2.11 に示す。



図 2.11 中性子照射後の残留放射能による空間線量率評価の測定体系

2.4.3 結果·考察

図 2.12 に照射後の治療室内の残留放射能による空間線量率の測定結果を示す。 測定は、可動式鉛シャッターを使用した場合と使用しない場合の 2 通り行った。 線量レベルは、鉛シャッターなしで照射後 10 分まで急激に低下した。鉛シャッ ターを用いることで、空間線量率は最大約 44%低減した。nuBeam の BSA 付近 の放射化や崩壊γ線放出エネルギーを考慮すると⁷Be、⁶⁴Cu、⁵²V、²⁸Alなどの核 種による影響が主であると考えられる。⁵²V、²⁸Alは半減期がそれぞれ 3.74 分、 2.24 分と比較的短く、⁷Be、⁶⁴Cu はそれぞれ 53.2 日、12.7 時間と半減期が長い。 したがって、空間線量率の時間経過による低下は短半減期核種の影響であり、 その後一定の値で変わらなかったのは長半減期核種が影響していると考えられ る。鉛シャッターで線量が低減できているのは、照射装置側からの放射化核種 による γ 線成分の一部が効果的に遮蔽できていることに起因すると考えられる。

治療室内の残留放射能による空間線量率の評価は、医療従事者被ばくの観点 から重要である。中性子照射後の nuBeam の残留放射能による空間線量率は、 以前に報告された BNCT 施設よりもかなり低かった[24]。その主な理由は、中 性子発生ターゲットの材質の違いが挙げられる。nuBeam NSS に使用されるリ チウムターゲットの場合陽子ビームのエネルギーは 2.6 MeV であり、陽子のエ ネルギーはベリリウムターゲットの場合の陽子ビームのエネルギー30 MeV に比 べて大幅に低い入射陽子のエネルギーが8 MeV を超えると、高エネルギー中性 子と、減速体系や放射線遮蔽によく使用される鉄、アルミニウム、鉛との反応 により放射化が問題となる。一方、nuBeamは陽子のエネルギーが2.6 MeVと低 いため、このような放射化を低く抑えることができる。放射線被ばくについて は、通常の入室の法定値は1mSv/週で、週40時間の作業で平均25 µSv/時と定 められている。したがって、照射口から1mの位置で作業を行うと仮定すると、 3 分後の値は法定値を下回ることが示唆された。また、鉛シャッターを用いる と、残留放射能による空間線量率が最大 44%程度抑制されることが確認された。 これらの結果から、スタッフは照射後数分でスムーズかつ安全に治療室に入る ことができることが示唆された。



図 2.12 108 C(平均電流 30 mA で 1 時間)照射後の治療室内の残留放射能による空間線量率と照射終了時からの時間の関係

2.5 まとめ

SKGHに設置された nubeam NSS のシステム概要と測定について述べた。

本研究は BNCT の臨床を行っていく上で必要な nuBeam のいくつかの照射場 特性を明らかにした。30 mA の電流で 1 時間の安定動作が可能であることが確 認できた。アルミニウムで希釈された Al-Mn 及び Al-Au 箔を用いた測定におい て PMMA 円柱ファントム内の熱中性子束の最大値は 2.8×10⁹ cm² s⁻¹以上あるこ とが分かった。また、実測値は、MCNP シミュレーション結果と± 5%以内でよ く一致していた。中性子出力の定常性は、ファントム内の Al-Au および Al-Mn 箔を使用した日々の測定によって確認され、標準偏差(SD)は金が 1.1%、マンガ ンが 1.2%で、変動は±2%以内であった。また、照射後の治療室の残留放射能 による空間線量率は、鉛シャッター使用時で約 5 µ Sv/h であった。

本研究で評価した中性子の出力安定性、定常性、熱中性子束、治療室内の空間線量率の観点からは nuBeam を使用した効果的な BNCT の実施が可能である ことが示唆された。また、本知見は実際の治療プロセスの決定にも役立つと期待される。

第3章 中性子出力の最適な QA/QC 条件の評価

3.1 緒言

中性子束の測定には、Auや Mn などの金属に中性子を照射して発生する γ線 を HP-Ge 検出器で測定する放射化法が広く用いられている。日本では高純度の 金線とカドミウムカバーを用いる方法が一般的であり[23-25]、欧州ではアルミ ニウムで希釈されたAl-Au箔やAl-Mn箔が一般的に用いられている[45,46]。AB-BNCT システムでは、中性子は加速器で加速した陽子をベリリウムまたはリチ ウムターゲットに衝突させることによって生成される。中性子照射における照 射電荷(C)は、ターゲット上の陽子ビーム電流(A)に照射時間(s)を乗じたものと 定義される。AB-BNCT システムの熱中性子出力の QA/ QC における適切な照射 電荷は、ターゲットの消費量、スタッフの作業時間、測定精度などの要因を考 慮しながら決定する必要がある。ベリリウムターゲットを用いた AB-BNCT シ ステムの OA のための照射電荷については既に報告されている[44]。OA におけ る最適な照射陽子電荷量はターゲットによって異なるが、リチウムターゲット を用いた AB-BNCT システムの測定条件に関する報告はされていない。AB-BNCT システムの中性子発生ターゲットでは、リチウムはベリリウムよりも劣 化しやすいため、特にリチウムターゲットを使用する装置では、QA/QC のため の適切な照射電荷を決定することが重要である。加えて、放射化測定における 総合的な不確かさには、HP-Ge 検出器の計数の不確かさ、標準線源の校正、再 現性が含まれる。これらの不確かさを評価することも、適切な測定条件を決定 するために必要である。

本研究では、リチウムターゲットを用いた AB-BNCT システムにおいて、HP-Ge 検出器を用いた中性子出力の QA/QC に最適な測定条件を明らかにすること

を目的とした。

3.2 QA/QC項目と測定方法

3.2.1 概要

中性子出力における Daily、Weekly、Monthly、Annuallyの QA/QC 項目は、廣 瀬らの報告[44]及び欧州の勧告[45,46]に基づいて考案した。HP-Ge 検出器を用 いた QA/QC 項目を表 3.1 に示す。Daily、Weekly、Monthly においては中性子出 力の定常性の評価が目的であり、水ファントムのビーム中心軸方向における Al-Mn 及び Al-Au 箔、あるいは金線の放射化反応率を算出することで評価を行 う。測定の簡便性なども考慮し、Dailyと Monthlyでは PMMA 円柱ファントム、 Monthlyと Annuallyでは水ファントムを用いた測定を選択した。また、Annually においてはビーム軸外分布、照射陽子電荷量と放射化反応率の直線性、深部熱 中性子束分布の評価による中性子ビームの品質の定常性を評価することを目的 としている。熱中性子束測定では熱中性子成分と他のエネルギー領域の中性子 成分を分離する必要があるため、カドミウム箔と金線を用いた測定を選択した。 これらの各測定項目について、QA/QC の不確かさと測定時間を考慮した最適な 測定条件を検討した。本研究のフローチャートを図 3.1 に示す。

中性子源には湘南鎌倉総合病院(Shonan Kamakura General Hospital: SKGH) に設置された AB-BNCT システム nuBeam (Neutron Therapeutics LLC., Danvers, MA, USA)を用いた。nuBeam の Beam shaping assembly のレイアウトを図 3.2 に示す。 nuBeam では陽子を静電加速器で加速し、リチウムターゲットと衝突させて中性 子を発生させる。発生した中性子は減速材である MgF2 でエネルギーを落とし、 コリメーターで整形された後、ビーム開口部から照射される。陽子のエネルギ ーは 2.6 MeV、通常使用ビーム電流は 30 mA である。nuBeam で使用するコリメ ーターは、大きいサイズから順に手動で取り付けてセットするもので直径 8 cm、 11 cm、14 cm、17 cm、20 cm のコリメーターが選択可能である。本研究では、 nuBeam の基準ビームサイズである 14 cm のコリメーターを選択した

中心軸上にフォイルまたはワイヤーを配置した各ファントムをビーム照射ロ の前に設置し、中性子を照射した。中性子が照射されたフォイルとワイヤーの 放射能を HP-Ge 検出器を用いて測定した。

Frequency	Code	Procedures	Depth (cm)	Used item
	D1	RR of Al–Au and Al–Mn foils	2	PMMA cylindrical
Daily				phantom
				Al–Au and Al–Mn foils
	D2	Efficiency check of HP-Ge	-	Standard radiation source
		detector		
	D3	Energy check of HP-Ge detector	-	Standard radiation source
Weekly	W1	RR of Al–Au and Al–Mn foils	0, 2, 6	PMMA cylindrical
				phantom
				Al–Au and Al–Mn foils
Monthly	M1	RR of Au wire at the central axis	0–10	Water phantom & Au wire
	M2	Background check of HP-Ge	-	-
		detector		
Annually	A1	RR of Au wire at both off-axis	2.2, 6	Water phantom & Au wire
		principal axes x and y		
	A2	RR of Au wire with and without	0–10	Water phantom & Au wire
		cadmium cover, and resulting		& Cd cover
		acquired thermal neutron flux		
	A3	RR of Au foils after irradiation	2	Water phantom & Au wire
		with at least six different charge		
		amounts around 9-54 C		

表 3.1 QA/QC項目と使用物品リスト







図 3.2 nuBeam システムの Beam shaping assembly の断面図

3.2.2 高純度ゲルマニウム (HP-Ge) 検出器システム

HP-Ge 検出器(GEM25P4-70, ORTEC, AMETEK, Atlanta, USA)を用いて, フォイ ルとワイヤーの放射能を測定した。使用した HP-Ge 検出器のエンドキャップ、 結晶、hole の直径は、それぞれ 75 mm、56.5 mm、10.9 mm である。また、結晶 の高さは 54.2 mm、hole の高さは 43 mm であり、1 mm の Al 窓から結晶表面に ある 0.03/0.03 mm の Al/Mylar まで 3 mm のエアギャップがある。図 3.3 に SKGH に設置された HP-Ge 検出器システムの全体レイアウトを示す。解析ソフトは ORTEC 社の LVis version 3.3.57.0 を使用した。γ線のエネルギー範囲は LVis で 40 ~2,000 keV に設定した。サンプルの設置と検出器位置への移動は、全自動ガン マカウンター(Hidex, Turku, Finland)を使用して行った。このシステムでは、設 置位置と測定条件を設定することで、自動的に試料を測定することができる。 校正は、混合核種放射能標準ガンマ線線源 MX401 (Japan Radioisotope Association, Tokyo, Japan)を用いて行った。校正の測定結果を、基準データとして LVis に登 録した。LVis の校正結果を図 3.4 に示す。各曲線は LVis 内の関数によりフィッ ティングされている。

3.2.3 PMMA 円柱ファントムと箔を用いた測定

PMMA 円柱ファントム(Neutron Therapeutics LCC, Danvers, MA, USA)での測 定には、Al-Au および Al-Mn(1%重量 Au/Mn)箔(Goodfellow Cambridge, Huntington, UK)を使用した。箔は厚さ 0.2 mm、直径 12 mm であった。測定位 置は深さ 2 cm であった。図 3.5 に測定と PMMA ホルダーチューブのレイアウト を示す。図 3.5 は一例であり、厚さは PMMA フォイルホルダーが 5、10、15、 20 mm、PMMA スペーサーが 8、12、10、20 mm、PMMA プラグが 5、10 mm か ら選択できる。これらの部品を測定深さに応じて組み合わせ、PMMA ホルダー チューブ内に設置し、上下を PMMA プラグで固定した。箔は PMMA フォイル ホルダーの中央凹部に設置した。Al-Au および Al-Mn 箔は、PMMA 円筒ファン トム内の測定深さに設置した。ビーム開口部からファントム表面までの距離 (Aperture to Surface Distance: ASD)は2 cmに設定した。使用した物品や放射化 反応率の計算手法は第2章と同様にして行った。

3.2.4 水ファントムと金線・カドミウム箔を用いた測定

水ファントムでの測定には、Au ワイヤー(Nilaco Corporation, Tokyo, Japan)とカ ドミウムカバー(Nilaco Corporation, Tokyo, Japan)を用いた。直径 0.25 mm、長さ 10 cm、純度 99.95%の細い Au ワイヤーを、深さ 2.2 cm は 5 mm の長さに、深さ 0 cm と 6 cm は 10 mm の長さに切断した。長さ 10 mm、幅 10 mm、厚さ 0.5 mm のカドミウムカバーを使用した場合と使用しない場合の Au ワイヤーを水ファ ントム(Fujidenoro, Aichi, Japan)の中心ビーム軸に沿って深さ方向に配置した。 ASD は 0 cm とした。高さ 41 cm、幅 35 cm、深さ 23 cm のアクリルファントム を蒸留水で満たした水ファントムを使用した (図 3.6)。



図 3.3 HP-Ge 検出器システムの全体図



FWHM(青)、Efficiency(緑)の関係



右: PMMA ホルダーチューブの模式図

図 3.5 左:PMMA 円柱ファントムを用いた実験セットアップ



右:Au ワイヤーと Cd カバーの画像

図3.6 左:水ファントムを用いた実験セットアップ

3.3 不確かさの評価

3.3.1 概要

LVis では、ピーク放射能に関する全不確実性推定値(1o)は、様々な分析コ ンポーネントからの個々の不確かさを合計することにより決定された。計数、 ランダムサミング、吸収、核種、効率、形状、サンプルサイズの不確かさが考 慮された。不確かさ推定のすべての構成要素は1oレベルで計算された。本研究 では、LVis の全不確実性の中で大きな割合を占めるカウントの不確かさについ て詳細に検討した。

3.3.2 算出

カウントの不確かさは測定時のカウント数の影響を受ける。中性子照射後の Mn 及び Au のカウント数とカウント数の不確かさとの関係を、様々な測定時間 で測定を行うことにより評価した。

再現性の不確かさに関しては、標準線源と活性化フォイルの測定ばらつきに よる不確かさを計算した。測定は1日1回、66日間行い、標準線源のばらつき を測定した。9種類の標準線源のうち、¹⁰⁹Cd、¹³⁷Cs、⁶⁰Coの3核種を設定し、 校正値からのずれを評価した。この再現性には、HP-Ge 検出器の効率の系統的 なばらつきなどの不確かさが含まれる。さらに、セクション3.2.3で述べたのと 同じ設定で1日1回、32日間測定し、活性化箔の測定のバラツキも算出した。 このばらつきには、照射時のセットアップや HP-Ge 検出器による測定、フォイ ルの質量測定における不確かさが含まれる。照射電荷は 54 C(平均電流 29.5-30.5 mA)であった。いずれの場合も、1σの標準偏差(SD)を計算し、測定再 現性の不確かさとして用いた。

総合的な不確かさは 標準線源の相対標準不確かさ、標準線源測定の再現性、

Au については Al-Au 箔測定の再現性、Mn については Al-Mn 箔測定の再現性の 二乗の和の平方根をとり、2 を乗じることにより、総合的な相対拡張不確かさ を算出した。

3.3.3 結果·考察

表 3.2 に HP-Ge 検出器を用いた放射化測定の QA/QC の不確かさの算出結果を 示す。相対拡張不確かさ(k = 2)は標準線源の校正証明書に記載されているため、 それを 2 で割って相対標準不確かさとした。¹⁰⁹Cd、¹³⁷Cs、⁶⁰Co のうち、¹⁰⁹Cdの 相対標準不確かさ(1.15%)が最も高かった。 図 3.7 にカウント数とカウント数の 不確かさの関係を示す。不確かさは指数関数的に減少し、10,000 カウントで 1% となった。図 3.8 に ¹⁰⁹Cd、⁶⁰Co、¹³⁷Cs 校正源の測定値の再現性を示す。偏差は 校正時と測定時の放射能の差の割合を示している。¹⁰⁹Cd、⁶⁰Co、¹³⁷Cs の平均± SD はそれぞれ-2.0%±1.1%、-0.3%±0.8%、1.2%±0.9%であった。 図 3.9 に RR の各箔の読み取り値の再現性を示す。Au 箔と Mn 箔の再現性の不確かさの SD は、それぞれ 1.3%と 1.4%であった。エラーバーはそれぞれ 2 標準偏差を示して いる。これらの不確かさの和の平方根を計算し、さらに 2 倍した相対拡張不確 かさは、Au で 4.5%、Mn で 4.6%であった。

国際原子力機関(International Atomic Energy Agency: IAEA)の文書では、熱中性 子束の決定における総合不確かさは約 5-7%であり報告[49]、HP-Ge 検出器の効 率校正(約 5%)が不確かさの主要な要因であると報告されている。本研究で 得られた不確かさの値は、文献値の範囲内であった。

出力の定常性は、光子線、電子線、陽子線などの標準的な放射線治療において、Daily QA で 3%、Monthly QA および Annually QA で 2%と報告されている [39,42]。これらの値は、腫瘍体積に対する投与線量の不確かさの総和を 5%以内

に保つという考え方に基づいている[38]。本研究では、Al-Au 箔と Al-Mn 箔の RR で評価した中性子出力の最大変動は、Al-Au 箔で-2.9%, Al-Mn 箔で 2.5%で あった。Al-Au 箔と Al-Mn 箔の測定値のばらつきは測定後半(2023/3/20 以降)に 大きかった。測定前半の安定期は一人の測定者で行ったが、後半のばらつきは 複数の測定者で行った。これがセットアップの精度に影響したと思われる。ま た、PMMA円柱ファントムは、データ取得時に2cmのスペーサーと定規を用い てセットアップしたため、セットアップの再現性が高くなく、測定者の個人差 がばらつきとして現れた可能性がある。しかし、2024年4月現在、セットアッ プ用の室内レーザーが導入され、セットアップ精度は向上し、測定者間のばら つきも減少している。そのため、今後は OA のばらつきがより正確に観測され るようになり、個人差のない中性子出力のばらつきを評価することが可能にな ると期待される。一方、BNCT の投与線量に対する不確かさは、標準的な放射 線治療(X線や陽子線)とは異なる。機械出力の不確かさに加えて、腫瘍への ホウ素薬剤の集積の不確かさも全体の不確かさに寄与している。しかし、ホウ 素集積の不確かさの詳細については不明な点が多く、今後の研究でさらに調査 する必要がある。

放射化測定による中性子出力のQA/QCを適切に行うためには、HP-Ge検出器の品質を確保することが重要である。本研究では、標準線源を用いた効率のQAにより、効率の安定性を評価した。測定系のばらつきとして、使用した3核種の中で最も標準偏差(Standard Deviation: SD)が大きかった¹⁰⁹CdのSDを繰り返し測定の不確かさとして用いた。すべての変動はベンダーの推奨値の5%以内であり、システムの健全性が確認された。しかし、LVisで核種の崩壊に関する補正を行っているにもかかわらず、わずかな変動が観察された。このばらつきは、測定位置における標準線源の設置精度、ピーク位置、FWHM (Full Width at

Half Max)の不確かさのばらつきに起因すると考えられる。さらに、QA項目として標準線源を用いて LVis のエネルギーQA を行い、ピークエネルギー位置とFWHM からのエネルギー分解能の定常性も評価した。これまでのところ大きな変動は観測されていないことから、今回使用した HP-Ge 検出器の健全性が確認された。真空度が悪化すると異常値が発生する可能性があるため、今後も注意深く監視していく。現在はベンダーの推奨に従っているが、今後 HP-Ge 検出器のQA の頻度や許容値を検討する余地がある。

表 3.2	鼻出した放射化測定の QA/QC における不確かさ

QA/QC uncertainty of activation measurement	Uncertainty (%)			
Relative uncertainty of nine calibration sources	1.15			
1-sigma total counting uncertainty of LVis at 10,000 counts	1.0			
Repeatability of Cd calibration source reading (1-sigma, SD n=66)	1.1			
Repeatability of Au foil reading (1-sigma, SD n=32)	1.2			
Repeatability of Mn foil reading (1-sigma, SD n=32)	1.3			
Total relative expanded uncertainty (k=2)				
Au	4.5			
Mn	4.6			



図 3.7 HP-Ge 検出器での測定時のカウント数とカウント不確かさの関係。 赤丸は 10,000 カウント、1%を示す



図 3.8 校正線源の¹⁰⁹Cd、⁶⁰Co、および¹³⁷Csの読み取り値の再現性。

破線は基準値から±5.0%を表す

線は基準値から±2.0%、点線は±3.0%を表す

図 3.9 放射化測定の再現性 ((a) Al-Au 箔および (b) Al-Mn 箔)。破



(9

(a)
3.4 HP-Ge 検出器を用いた最適な測定条件の評価

3.4.1 方法

PMMA 円柱ファントムを用いた Al-Au 箔および Al-Mn 箔の測定条件は、セクション 3.2.3 で述べた設定で評価した。Al-Au、Al-Mn 箔を用いた測定では、ベンダー推奨の照射電荷は 54 C (30 mA で 1,800 秒)、HP-Ge 検出器の測定時間(ライブタイム)は 1,800 秒である。そこで照射電荷を 36 C,、45 C、54 C (平均電流 30 mA)と変化させ、HP-Ge 検出器によるライブタイムとカウントの不確かさを評価することにより、測定条件の最適化を目指した。Mn の半減期が 2.58 時間であることを考慮し、Al-Mn 箔は照射直後にライブタイムを変えながら測定し、測定は最短のライブタイムから行った。

水ファントムを用いた Au ワイヤーの測定条件は、セクション 3.2.4 で述べた 設定で評価した。NeuCure (Sumitomo Heavy Industries, Ltd, Tokyo, Japan)を用いた 場合の出力 QA での金試料への推奨照射陽子電荷は 0.3 C であり[44]、装置の加 速電圧等の違いから、nuBeam を用いた同様の条件での陽子線荷電量は約 3.5 C である。そこで、照射陽子電荷を 3.5、7.0、10.5、14 C(平均電流 30 mA)に変化 させて最適な測定条件を評価した。また、54 C (平均電流 30 mA)を照射し、 カドミウムカバーを用いて深さ 0、2.2、6 cm で測定した。照射した試料から放 出される γ線を HP-Ge 検出器を用いて、ライブタイムを変化させながら測定し た。測定時間は LVis を用いてライブタイムを設定した。測定結果の不確かさ、 適切な電荷量、ライブタイムは、カウントの不確かさを考慮して評価した。

3.4.2 結果·考察

HP-Ge検出器を用いた測定では、LVisにおける計数の不確かさ1%を放射化測 定の基準とし、この基準を満たす測定条件を検討した。表 3.3 に各照射電荷に

おける Al-Au 箔と Al-Mn 箔の各ライブタイムでの照射終了時刻と測定開始時刻 を示す。これらの箔は同時に照射し、同時に HP-Ge 検出器で測定した。Mn の 半減期を考慮し、基本的には照射直後に測定し、ライブタイムの短いものから 順に測定した。図 3.10 に各照射電荷におけるライブタイムとカウント不確かさ の関係を示す。いずれのタイプの箔でも、照射電荷量とライブタイムが増加す るにつれて不確かさは減少した。Al-Au 箔の場合、統計誤差1%以下で計数率を 得るためには 36 C で 700 秒、45 C で 500 秒、54 C で 400 秒以上のライブタイム が必要であった。これらの結果から、Weekly OA では0 cm と6 cm の位置で測 定することを考慮して、PMMA 円柱ファントム、Al-Au 箔、Al-Mn 箔を用いた Daily QA および Weekly QA の測定条件を 36 C、900 秒と決定した。図 3.11 は、 ライブタイムと Au ワイヤーのカウントの不確かさの関係を示している。深さ 2.2 cm では、カドミウムカバーなしの金線での、統計誤差は 1%以下を満たすた めの照射電荷とライブタイムは、14Cで300秒、10.5Cで400秒、7Cで500秒、 3.5 C で 1000 秒であった。 深さ 6 cm では、同じ条件下で深さ 2 cm の場合と比 較して、統計誤差は 1.1~1.2 倍に増加した。これらの結果から、水ファントム と Au ワイヤーを使用した場合の測定条件を、7.0 C、900 秒と決定した。図 3.12 にカドミウムカバー使用時の Au のライブタイムと計数率の統計誤差の関係を 示す。カドミウムカバーを使用して 54 C で照射した場合、深さ 0 cm で 300 秒、 2.2 cm で 600 秒以上、6 cm で約1時間のライブタイムで 1%の統計誤差が得られ た。これらの結果から、水ファントムとカドミウムカバー使用時の Au ワイヤ ーを用いて 54℃で照射した場合のライブタイムは、深さ 0-2.2 cm で 900 秒、そ れ以上の深さで3.600秒とした。

全体の不確かさを一定に保つため、HP-Ge検出器のカウント不確かさ1%を満たすことを基準として最適な条件を検討した。本研究では、AI で希釈した AI-

Au, Al-Mn 箔及び純度 99.95%の Au ワイヤーに対して、カドミウムカバーを使用 した場合と使用しない場合で中性子照射を行い、不確かさの観点から適切な照 射電荷量及びライブタイムを評価した。すべての測定において、照射電荷量と ライブタイムの増加とともに不確かさは減少した。図 3.10-3.12 より、不確かさ はライブタイムの関数として表すことができる。これらの関数はすべて指数関 数的減衰を示すので、ライブタイムが非常に長く、活性化核種の平均寿命に近 い場合には、不確かさはゼロに近づくと仮定できる。Al-Au 箔は、1%以下の不 確かさを得るために、Au ワイヤーよりも約 4~5 倍の照射電荷を必要とした。 これは Al-Au 箔の Au の含有量が Au ワイヤーより低いためである。PMMA 円柱 ファントムと Al-Au 箔、Al-Mn 箔を用いた測定では、照射電荷を 36 C、ライブ タイムを 900 秒とした。一方、カドミウムカバーと Au ワイヤーを用いた測定で は、深さ 0-2.2 cm で 54 C, 900 秒、それ以上の深さでは 3,600 秒であった。カド ミウムカバーを用いた測定で 1%の不確かさを得るためには、より多くの照射 電荷とライブタイムが必要であった。これは、カドミウムが熱中性子と反応し、 裸の Au ワイヤーと比較して Au の放射能が少なくなったためである。⁵⁵Mn (n, γ)⁵⁶Mn 反応の半減期は 2.58 時間であり、¹⁹⁷Au (n, γ)¹⁹⁸Au 反応の半減期 2.7 日よ りも短く、そのカウントは早い段階で減衰する。今回の研究では、HP-Ge 検出 器の測定開始時間が異なっており、これが不確かさに影響した可能性がある。 しかし、Mn は照射直後の最短のライブタイム条件から測定されたため、測定 開始時間が不確かさに与える影響は小さいと考えられる。

Al 含有箔に中性子を照射すると、²⁷Al (n, γ)²⁸Al 反応により 1779 keV のγ線が 発生する。本研究では、54 C 照射後 300 秒及び 600 秒のライブタイム、45 C 照 射後 300 秒のライブタイムで観測された。これらの測定は HP-Ge 検出器を用い て照射後 25 分以内に行った。一方、照射後 27 分で測定を開始した場合には、

²⁸Al からの γ 線は検出されなかった。²⁸Al の半減期が 2.24 分であることから、 照射後 12 半減期以上経過した γ 線は ²⁸Al の影響を受けていないと言える。さら に、LVis では設定した 40-2000 keV のエネルギー範囲で検出可能な γ 線を検出す る。本研究では、¹⁹⁸Au については 412 keV、⁵⁶Mn については 847 keV のエネル ギー範囲内の計数に基づいて不確かさを決定した。したがって、²⁸Al のピーク は大きくなく、¹⁹⁸Au と ⁵⁶Mn のピークからかなり離れた 1779 keV に位置してい ることを考慮すると、¹⁹⁸Au と ⁵⁶Mn の測定の不確かさに対する ²⁸Al の影響は無 視できると考えられた。

本研究の限界のひとつは、6 cm より深い深さでの測定を評価していないこと である。箔の測定はピーク深度付近で行われ、カドミウムを含む Au ワイヤー と含まない Au ワイヤーは 0、2、6 cm の深度で評価された。QA/QC のためには、 他の深さも考慮すべきである。測定位置の深さがピーク深さより深くなるとカ ウントが減少するため、最適な不確かさを得るためにはライブタイムや照射時 間を長くする必要がある。また、LVis には EFFTRAN という計算コードが組み 込まれており、検出効率の向上が報告されている[51]。しかし、試料と検出器 の位置を最小に設定しても、HP-Ge 検出器システムの試料は検出器のエンドキ ャップから離れているため、推定した検出効率からの有意なずれは見られなか った。その結果、LVis における EFFTRAN を用いた幾何学的補正は本研究では 行われなかった。

本研究の結果は、HP-Ge 検出器を用いた放射化測定の QA/QC を行う AB-BNCT 施設の参考となる。しかし陽子エネルギーや使用電流等の仕様は中性子 照射装置によって異なり、ライブタイムは HP-Ge 検出器によって異なる。した がって、他の施設、測定システムに対して本研究結果を適用する際には、これ らの要因を考慮して最適な照射量とライブタイムを改めて決定する必要がある。

Irradiation	Irradiation	Measurer	ment start ti	ime by HP-	Ge detector	at each liv	e time (s)
charge (C)	end time	300	600	900	1200	1500	1800
36	15:46	17:34	17:40	17:51	18:07	18:28	18:54
45	15:17	15:42	15:48	16:52	15:59	17:08	16:20
54	10:54	11:03	11:09	11:21	11:37	11:58	12:25

表 3.3 各照射電荷での Al-Mn 箔と Al-Au 箔の照射終了時刻と測定開始時刻





図 3.10 各照射電荷におけるライブタイムとカウント不確かさの関





図3.11 Au ワイヤーのライブタイム



図 3.12 カドミウムカバー使用時の Au ワイヤーのライブタイムとカウント不

確かさの関係

3.5 まとめ

SKGH に設置されたリチウムターゲットを用いた AB-BNCT システムにおけ る中性子出力の最適な OA/QC 条件を検討した。QA/QC 項目の策定、測定の不 確かさの評価、照射陽子電荷量と HP-Ge 検出器の測定時間の検討により、最適 な QA/QC 条件を決定した。放射化測定の QA/QC における相対拡張不確かさは、 Au で 4.5%、Mn で 4.6%であった。また、HP-Ge 検出器のカウントの不確かさの 基準を 1%として照射電荷量と測定時間を決定した。PMMA 円柱ファントムと Al-Au 及び Al-Mn 箔を用いた測定では、照射電荷を 36 C、測定時間を 900 秒と した。水ファントムと Au ワイヤーを用いた測定の測定条件は 7.0 C と 900 秒と 決定した。一方、カドミウムカバーと Au ワイヤーを用いたの測定条件は深さ 0-2.2 cm で 900 秒、より深い深さでは 3,600 秒と決定した。本研究は、リチウム ターゲットを用いた AB-BNCT システムで中性子出力の QA/QC を行うための貴 重なデータを提供した。

第4章 TLD-MSO-S と⁶LiF 焼結体を用いた γ 線線量評 価手法の開発

4.1 緒言

BNCT システムの照射口から放出される放射線は、熱外中性子が大部分を占 める。しかし、中性子照射系からの一次γ線も含まれ、患者体内で¹H (n, γ)²H による二次γ線も発生する。BNCTの線量成分には¹⁰B (n, α)⁷Li反応によるホウ 素線量、熱中性子と窒素原子核との¹⁴N (n, p)¹⁴C 反応による窒素線量、高速中 性子と水素原子核との¹H (n, n)¹H 反応(弾性衝突反応)による水素線量、さら に一次γ線と二次γ線を合わせたγ線線量がある。図4.1に脳腫瘍に対するBNCT における各線量成分割合の一例を示す。特に腫瘍に対してはホウ素線量が大き な割合を占めるが、正常組織である脳や軟部組織においては一定割合をγ線線 量が占める。したがって、治療計画において腫瘍組織と照射野内の正常組織に 付与される各線量を適切に計算する上で、BNCT の照射場評価としてγ線線量 の評価を行うことは重要である。

熱外中性子の多くは水中で熱中性子に変化するため、特に水ファントムを用 いた γ 線線量測定では熱中性子の混入を考慮する必要がある。熱中性子の存在 下での γ 線線量の推定は、ほとんどの検出器が両方の放射線に反応するという 事実によって複雑になる。BNCT における γ 線線量測定は、主に電離箱や TLD を用いて行われる。フィンランドでは、2 つの異なるタイプの電離箱線量計を 組み合わせる方法(対電離箱法)が一般的に使用されている[45,46]。対電離箱 法ではアルゴン(Ar)ガスが用いられるため、病院の BNCT 施設で使用する場合 ⁴⁰Ar (n, γ)⁴¹Ar により発生する放射化ガスが懸念される。一方で、日本では石英 ガラス管に封入した酸化ベリリウム(beryllium oxide: BeO)粉末の特注の

TLD(UD-170LS, Panasonic)が用いられている[23–25]。石英ガラス管に封入された TLD は、他の一般的な TLD よりも熱中性子の影響を受けにくいが、現在製造または販売がされていない。石英ガラスに封入した TLD だけでなく、熱中性子に敏感なホウケイ酸ガラス(UD-170L, Panasonic)に封入した BeO 粉末の TLDの入手も困難になってきている。したがって、すべての BNCT 施設で QA に共通して使用できる代替のγ線線量測定方法を検討する必要がある。

TLD は、放射線治療、生物学、放射線診断学、および環境モニタリングで広 く使用されている。いくつかの放射線混合場での線量測定と効率的な測定のた めの TLD 材料を開発するために、多くの研究が行われてきた。TLD の熱中性子 応答は、いくつかの研究の対象となっており、素子を構成する元素の断面積に 依存する。MgB4O7: Tb や Li2B4O7: Cu は熱中性子に高い応答性を示す。ホウ素 とリチウムを含むものは、熱中性子に敏感な大きな断面積を持つ。対照的に、 Mg2SiO4: Tb や BeO などの TLD 材質は熱中性子の反応断面積が小さい。これら の TLD 材質は熱中性子に対して比較的感受性が低いため、これらの TLD 材料 は中性子と γ線の混合場での γ線線量を測定するために使用される。TLD は、 使用する素子材質の種類によって特性が異なる。そのため、TLD における正確 な γ 線線量測定のためには、各元素の特性を考慮した様々な補正を行う必要が ある。例えばエネルギー依存性、角度依存性、自己吸収、TLD リーダーの校正、 フェーディング、熱中性子感度などがある。Mg2SiO4: TbはX線線量測定に広く 用いられており、エネルギー依存性が大きく、フェーディングはごくわずかで あることが報告されている[52,53]。さらに、原子炉の中性子場におけるいくつ かの種類の TLD の中性子の混入に対する補正に関する報告がされている[54]。 ⁶Liは、低エネルギー中性子の遮蔽に広く使用されている。核断面積は中性子の 速度に反比例し、低エネルギーの中性子では遮蔽効果が大きくなる。したがっ

て、適切な⁶Liの使用により中性子が測定器に及ぼす影響を低減しながらγ線線 量を評価することができる。しかし、近年普及が進んでいる AB-BNCT におい て⁶LiF 焼結カプセルと Mg₂SiO₄: Tb (TLD-MSO-S)を用いるための補正やγ線量 測定の詳細な方法の報告はされていない。

本研究では、Mg₂SiO₄: Tb (TLD-MSO-S)と⁶LiF 焼結カプセルの組み合わせを 用いたγ線線量評価法を提案し、AB-BNCT 装置のγ線線量測定における使用可 能性を検証することを目的とした。



図 4.1 脳腫瘍に対する BNCT における各線量成分の割合の一例

4.2 医療用線形加速器を用いた TLD の校正試験

4.2.1 概要

本研究では、TLD-MSO-S (TORECK Co., Ltd., Kanagawa, Japan)を使用した。 TLD-MSO-S の材質は Mg₂SiO₄: Tb で構成されていた。直径は 2 mm、長さは 12 mm であった。TLD-MSO-S 素子は、光子エネルギー感度補正用の直径 5 mm、 長さ 16 mm の錫フィルタを含むホルダーF (TORECK Co., Ltd., Kanagawa, Japan) に入れて使用した。アニーリングは、TLD ANNEALING OVEN (TORECK Co., Ltd., Kanagawa, Japan)を用いて 500 °Cで 15 分間行い、測定前の線量情報を消去 した。TLD リーダー/TD-1000 (TORECK Co., Ltd., Kanagawa, Japan)を用いて TLD 素子を計測した。TLD リーダーで TLD-MSO-S 要素から出力された「読み取り」 値を使用した。

さらに、TLD 素子やエネルギー補償フィルタが熱中性子と反応する際に発生 する即発 γ 線や荷電粒子や、熱中性子の混入による放射化の影響を防ぐ必要が ある。そのため、厚さ2mmの⁶LiF焼結カプセル(NIKKEI SANGYO Co., Shizuoka, Japan)を中性子場の測定に使用した。化学純度 99%で濃縮された ⁶LiF 粉末の Li は Sigma-Aldrich 社から購入し、製造工程は日経産業株式会社により行われた。 ⁶Li 濃縮 LiF 粉末は 95%の ⁶Li 濃縮度であり、⁶LiF 焼結カプセルは多結晶であっ た。図 4.2 は使用した TLD、ホルダーF、⁶LiF 焼結カプセルの画像を示す。



図 4.2 測定に使用した TLD、TLD ホルダーF と⁶LiF 焼結カプセル

4.2.2 感度補正係数の導出と線量直線性の評価

医療用線形加速器である Novalis-Tx(BRAINLAB, Westchester, Germany)を使用 して 6 MV の X 線を照射し、TLD を校正した。照射野の大きさは 10 cm×10 cm とし、線源検出器間距離(Source to detector distance: SDD)は 100 cm とした。また、 後方散乱の寄与を考慮し、30 cm×30 cmの固体水等価ファントム(TOYO MEDIC, Tokyo, Japan)を、厚さ 1cm のものを 2 つ、厚さ 3 cm のもの 1 つ、厚さ 5 cm のも のを 1 つ組み合わせて設置した。TLD を固体水等価ファントムの上部の中央に 配置した。6 MV の X 線のビルドアップを考慮して、厚さ 10 mm と 5 mm の計 15 mm のボーラス(Fujidenolo, Aichi, Japan)を TLD の上に設置した。TLD を固体 水等価ファントム上の中央に設置し、垂直レーザーと水平レーザーは TLD の中 心に合わせた。図 4.3 は測定体系を示している。X 線線量は、TLD と同じ位置 に設定された 30013 Farmer Chamber (PTW, Freiburg, Germany))を使用して確認さ れた。

TLDの感度はロッドによって異なる。そこで、29 個の TLD にそれぞれ 2 Gy を照射し、その平均値から各素子の感度のばらつきに対する補正係数を算出し た。各ロッドの感度変動の補正係数*C*sは、式(1)を使用して算出した。

$$C_S = \frac{R_{average}}{R_i} \quad (1)$$

ここで R_i はロッド番号iのTLDの読み取り値を示し、 $R_{average}$ は、29個のTLD ロッドの読み取り値の平均を示す。

次に、線量を 0.2 Gy から 2 Gy まで変更(0.2 Gy ステップ)した時の TLD 読み取 り値を TLD リーダーで測定して、線量の直線性を確認し、補正係数を決定した。 TLD 値を線量(Gy)に対する係数*C*Dは、横軸が照射した X 線線量(Gy)、縦軸が TLD 読み取り値(Sv)を表すグラフの傾きと定義した。グラフの傾きは、最小二 乗法を用いた線形回帰によって各線量が測定された点をフィッティングするこ とにより決定された。



図 4.3 医療用線形加速器を用いた校正試験の測定体系

4.2.3 結果·考察

BNCT 照射場での照射試験に用いた TLD は、医療用線形加速器の6 MVのX 線を用いて校正した。合計 29 個の TLD が 3 回の照射で測定され、1 回目は 10 個、2 回目は 10 個、3 回目は 9 個を同時に照射した。

各ロッドの感度補正係数を測定結果から算出した(図 4.4)。図 4.4 から分か るようにロッドによるばらつきが確認された。算出された感度補正係数は各 TLDロッドで 0.88~1.07 の範囲であり、各ロッドの TLD に係数が付与された。

図 4.5 に TLD で測定した TLD 読み値(Sv)と照射した X 線線量(Gy)との関係を 示す。2つの TLD を各線量で1回測定し平均値を使用した。各 TLD 測定値につ いては、感度補正後の値を用いた。決定係数(R 二乗)は 1.00 であり、BNCT 照射場の測定に用いられる 2 Gy 以下の X 線線量において直線性が良好であるこ とが確認された。校正係数 C_D は、近似直線の傾きから 1.39(Gy⁻¹)と決定された。 これにより TLD の読み取り値は、適切な校正係数を使用して γ 線線量に変換で きる。



図 4.4 TLD ロッド間の読み値のばらつき(赤点線は平均値を示す)



図 4.5 TLD 読み取り値と線量の関係

4.3 モンテカルロ計算

4.3.1 概要

本研究では、中性子源モデルとして nuBeam (Neutron Therapeutics LLC., Danvers, MA, USA)を使用し、モンテカルロシミュレーションコード MCNP6 version 6.2 を使用し、核データには ENDF/B-VII を使用した[47,48]。カットオフ エネルギーは、中性子、光子ともに下限は 0 MeV、上限は中性子が 20 MeV、光 子が 100 MeV と設定した。計算はさらに、0.5 eV 未満の熱中性子、0.5 eV 以上 10 keV 未満の熱外中性子、10 keV 以上の高速中性子の 3 つの中性子エネルギー グループに分けられた。MCNP 計算では、リチウムターゲットと陽子の反応に よって発生する中性子と γ 線を、照射口位置の表面でコリメーターサイズごと にダンプした。計算効率を上げるために、このダンプファイルを計算の線源と して使用した。

nuBeamはリチウムターゲットを使用する。リチウムターゲットへの熱負荷に よる中性子出力の減少は、以前の文献で報告されている[28]。したがって、リ チウムの劣化による中性子生成効率の変化を考慮するために、スケーリング係 数を適用する必要がある。スケーリング係数は、放射化箔測定に基づいて、 ⁵⁵Mn (n, γ) ⁵⁶Mn の反応率の測定値と計算値の比率として計算した。スケーリン グ係数を決定するための測定は、第2章と第3章に示したように PMMA 円柱フ ァントムと Al-Mn 箔、Al-Au 箔を用いて行われ、54 C の陽子電荷(平均電流 30 mA)で照射された。HP-Ge 検出器(GEM25P4-70, ORTEC, AMETEK, Atlanta, USA) と解析装置 LVis version 3.3.57.0 (ORTEC, AMETEK GmbH, Germany)を使用して、 マンガンの反応率を測定した。HP-Ge 検出器において、⁵⁵Mn (n, γ) ⁵⁶Mn により 発生する 847 keV の γ 線の検出効率は 0.52%であった。計算された値にスケーリ ング係数を掛けて使用した。

4.3.2 中性子線量の寄与の導出

BNCT 照射場において TLD を用いた γ線線量を正確に評価するには、TLD の 中性子線量を考慮する必要がある。表 4.1 に、TLD-MSO-S の構成要素と熱中性 子の捕獲断面積を示す。TLD および TLD 構成元素の中性子カーマ係数を計算し、 nuBeam の中性子エネルギー領域における TLD 素子の特性を評価した。また、 水ファントム内の各深度(深さ0~10 cm)と nuBeam 照射口表面における中性子エ ネルギースペクトルも計算した。

そして、MCNPのエネルギー堆積タリーF6を用いて、⁶LiF 焼結カプセル使用 時のホルダーF内のTLD素子の各位置(水ファントムの深さ0~10 cm)における TLD素子の構成材料に対する γ 線線量、高速中性子線量、熱外中性子線量、熱 中性子線量を1点ずつ計算した。深さ0 cm は、⁶LiF 焼結カプセルが水ファント ムの表面に接する位置で、実測を想定して計算した。MeV/g で計算した値に 1.6×10^{-10} (J/eV)を乗じて Gy に換算した。本研究では、エネルギー範囲を熱中 性子は 0.5 eV 以下、熱外中性子は 0.5 eV から 10 keV,高速中性子は 10 keV 以 上とした。図 4.6 は、MCNP 計算に使用された体系を示す。

Material	Mg	Si	0	Tb	TLD-MSO-S
Mass ratio (%)	41.5	14.4	44.0	0.1	-
Capture cross section for thermal neutrons (barn)	0.0503	0.169	1.90×10 ⁻⁴	23.1	0.0684

表 4.1 TLD-MSO-S 及び TLD-MSO-S の構成元素の熱中性子の捕獲断面積



図 4.6 MCNP 計算を実行するための体系

4.3.3 ⁶LiF 焼結カプセルの摂動補正係数の導出

本研究では、熱中性子遮蔽材として ⁶LiF 焼結カプセルを用いた。BNCT 場の ファントム測定において、 γ 線の主成分は水ファントム内で発生する ¹H (n, γ)反 応に由来する約 2.2 MeV である[55]。2.2 MeV の γ 線に対する LiF の質量減衰係 数は約 0.041 cm²/g であり、使用した ⁶LiF の厚さが 2 mm、密度が 2.64 g/cm³ で あることを考慮すると、減衰率は約 2.2%であり、あまり高くないと考えられる。 しかし、⁶LiF を使用する場合、中性子場の摂動による γ 線量の減衰も考慮する 必要がある。 そこで、水ファントムの表面から *d* cm の深さにおける摂動補正 係数*C*_{P,d}を、⁶LiF カプセルを使用した場合と使用しない場合の水ファントムの γ 線量を計算し、比をとることにより求めた。計算式を以下に示す。

$$C_{P,d} = \frac{D_{w,d}}{D_{LiF,d}} \quad (2)$$

ここで、 $D_{w,d}$ は水中の各深度における γ 線量(Gy)、 $D_{LiF,d}$ は水中の ⁶LiF カプセ ルを使用した場合の各深度における γ 線量(Gy)である。LiF の材料設定について は、メーカーの仕様と寸法・質量測定結果の解析から、 ⁶LiF 焼結カプセル 7 個 の真密度 2.64 g/cm³ に対する実際の密度の比の平均は 86%であった。したがっ て、本研究の MCNP 計算では、真密度に 0.86 を乗じた 2.27 g/cm³ を ⁶LiF の密度 として用いた。 4.3.4 結果・考察

図 4.7 に TLD-MSO-S の各構成元素の中性子カーマ係数の計算結果と、空気中 における nuBeam の照射口位置の中性子エネルギースペクトルを示す。この結 果から、TLD-MSO-Sの中性子カーマ係数は、1 eV以下の領域ではシリコンの中 性子カーマ係数に近く、1-50 eV の領域ではテルビウムの中性子カーマ係数に近 く、50 eV 以上の領域ではマグネシウムと酸素の中性子カーマ係数に近いこと がわかった。

図4.8に水ファントムの深さごとの中性子とγ線のエネルギースペクトルを示 す。熱外中性子から高速中性子のエネルギー領域では、中性子束は深度の増加 とともに減少した。熱中性子領域の0.1 eV ピーク付近の値は深さ0 cm から2 cm まで増加し、その後減少する傾向が見られた。γ線のエネルギースペクトルは 中性子と比較して深さによる変化が小さかった。

図 4.9 は、水ファントムの各深度における ⁶LiF を用いた時のホルダーF 内の TLD 素子に対する中性子線量の MCNP 計算結果である。条件として陽子電流は 30 mA、コリメーター径は 14 cm、ASD は 2 cm であった。エラーバーは熱中性 子、熱外中性子,高速中性子に対する MCNP 計算結果の統計的不確かさを示し ている。線量寄与は熱外中性子成分の割合が最も高く、次いで高速中性子,熱 中性子の順であった。熱外中性子及び高速中性子の線量は水ファントムの表面 で最大であり、深度が深くなるにつれて減少した。熱中性子線量は ⁶LiF 焼結体 カプセルを用いることで低くなった。図 4.9 に示す結果から、各深さ d cm にお ける中性子線量 $D_{n,d}$ は熱中性子、熱外中性子、高速中性子の線量を合計するこ とで求めた。

図 4.10 は、水ファントム中の各深さにおける ⁶LiF を用いた時のホルダーF内のTLD素子に対する中性子とγ線の線量の全線量に占める割合を示している。

エラーバーは誤差の伝播を考慮した中性子とγ線の線量計算における MCNP 計 算の統計的不確かさを示す。中性子線量の割合は、ファントム表面から0 cm の 位置で最大 14.4%に達したが、3 cm の深さでは 3.1%以下であった。これは、フ ァントム表面には熱外中性子と高速中性子が多く存在し、中性子束はγ線に比 べて深度が深くなるにつれてピークから急激に減少するためである。

図 4.11 は、水ファントムの異なる深さの TLD 位置における摂動補正係数の MCNP シミュレーション結果を示す。図 4.10 と同様に、⁶LiF の有無による γ 線 量計算の誤差の伝播を考慮したエラーバーを示している。この結果から得られ た、深さ *d* cm における ⁶LiF の摂動効果を補正する係数C_{P,d}を中性子場での測定 時の計算に使用した。コリメーター直径は 14 cm、ASD は 2 cm であった。C_{P,d} は熱中性子束のピーク付近である 2cm で最大となり、距離とともに減少した。 C_{P,d}は一定ではなく、深さ 2 cm でピークを示した。これは、熱中性子束が 2 cm 付近にピークを持ち熱中性子束のピーク付近では ⁶LiF による摂動の影響が大き いため、⁶LiF を使用した場合と使用しない場合の γ 線線量差が大きくなるため であると考えられる。

BNCT における γ 線線量測定に TLD を使用する場合、使用する元素の特性を 理解し、適切な補正を行うことが重要である。Mg2SiO4:Tb (TLD-MSO-S)の 感度は、特に 100 keV 以下の光子エネルギーで増加することが報告されている [53]。しかし、中性子場における水ファントムの γ 線エネルギーのほとんどは 2.2 MeV であり[55]、本研究ではエネルギー補正用の錫フィルタを装備したホル ダーFを用いた。TLD-MSO-Sを用いた測定では,TLD 素子の感度が高い低エネ ルギー領域でも、錫フィルタを用いることで測定に影響を与えない程度にエネ ルギー感度を低く抑えることができ、γ 線エネルギー感度は 25 keV 以上で一定 であることが報告されている[56]。したがって、エネルギー依存性の影響は無

視できると考えられる。[57]本研究では、TLD の劣化は考慮しなかった。TLD はアニールを繰り返して使用しているため、その劣化が測定値に影響している 可能性がある。したがって、長期間使用する場合には、劣化が測定値に与える 影響と交換時期を慎重に評価する必要がある.

熱外中性子及び高速中性子はともに水ファントム表面で最大となり、深さと ともに減少した。これは図 4.8 に示すように、深度が深くなるにつれて熱外中 性子と高速中性子の中性子束が急激に減少するためと考えられる。この中性子 エネルギースペクトルの変化は Liu らが報告した傾向[58]と一致した。



図 4.7 TLD-MSO-S 及び TLD-MSO-S の構成元素の中性子カーマ係数と nuBeam 照射口位置における中性子のエネルギースペクトル





エネルギースペクトル

図4.8 水ファントムの異なる深さにおける中性子とγ線の



図 4.9 水ファントム内の各深さにおける ⁶LiF 焼結体カプセル使用時の
ホルダーF内の TLD-MSO-S に対する中性子線量



図 4.10 水ファントム内の各深さにおける ⁶LiF 焼結体カプセル使用時の ホルダーF内の TLD-MSO-S に対する中性子線量とγ線線量の割合



図 4.11 水ファントム内の各深さにおける摂動係数

4.4 加速器 BNCT システムの中性子場における γ 線線量評価

4.4.1 照射試験

中性子場における照射試験は、湘南鎌倉総合病院に設置された nuBeam シス テムを用いて行われた。高さ 41 cm、幅 35 cm、奥行き 23 cm の水ファントム (Fujidenoro, Aichi, Japan)を用いてγ線線量率分布を測定した(図 4.12)。ファン トムは直径 14 cm のコリメーターの前に設置した。照射口から水ファントム表 面までの距離(ASD)は 2 cm であった。⁶LiF 焼結カプセルを熱中性子遮蔽に用 いた。測定は TLD 素子をホルダーF に挿入し、さらに⁶LiF 焼結カプセルに挿入 して行った。測定は中性子場の摂動を考慮し、1 点ずつ行った。中性子は陽子 電荷 3.5 C で照射終了するように設定した。複数回測定における照射中の平均 陽子電流は 29.49 mA-31.27 mA であった。MCNP 計算は陽子電流 30 mA の設定 で行われたため、測定結果は陽子電流を 30 mA に合わせるように補正された。 本手法の妥当性を評価するため、コリメーター直径 11 cm についてもコリメー ター直径 14 cm と同様に摂動補正係数と中性子線量の計算と測定を行った。す べての測定は少なくとも 3 回以上行い平均した。 BNCT 照射場での水ファント ム測定では、γ線線量は式(3)を用いて求めることができる:

$$D_{\gamma} = \frac{M \times C_S}{C_D} \times C_{P,d} - D_{n,d} (3)$$

ここで、 D_{γ} は γ 線線量(Gy)、M は TLD 読み取り値、 $C_{S} \ge C_{D}$ はそれぞれセクション 4.2 で述べた各 TLD ロッドの感度変動の補正係数と X 線校正係数(読み取り値 Gy⁻¹)である。さらに、 $C_{P,d} \ge D_{n,d}$ は、それぞれセクション 4.3 で述べた深さ d cm における TLD 素子の摂動補正係数と中性子線量である。比較のため、⁶LiF 焼結カプセルを使用しない測定も、同じセットアップを用いて水ファントムの深さ 0-10 cm で 1 回行った。

さらに、 γ 線線量評価手法の妥当性検証として、Ar ガスでフラッシュしたマ グネシウム (Mg) 壁の電離箱(通称 Mg (Ar) chamber)を用いて、TLD と同じ測定 体系で測定を行った(図 4.13)。使用した Mg (Ar) chamber (Exradin type M2; Standard Imaging, Middleton, WI, USA) の収集体積は 0.53 cm³ であった。 純度 99.9%の Ar ガスを流量調整システム (Linde plc., Surrey, UK) を用いて 24.6 ml/min の流量で流した。MAX-4000 PLUS エレクトロメーター (Standard Imaging, Middleton, WI, USA) を用いて、Mg (Ar) chamber に+300 V の電圧を印 加した。本研究では、欧州の文献を参照して γ 線線量を計算し、Mg (Ar) chamber の中性子感度を 0、 γ 線感度を 1 とした[59,60]。 γ 線線量は以下の式で 計算した:

$D_{\nu} = N_{DW} \times Q \ (4)$

ここで、 D_{γ} は混合場における γ 線線量(Gy)、 N_{DW} は校正に用いた水または空気に 対する光子線吸収線量の Mg (Ar) chamber の校正係数である。本研究で使用した Mg (Ar) chamber は、STUK(Vantaa, Finland)により空気中と水中の ⁶⁰Co 線源で校 正された。Q は中性子場で測定された電荷である(イオン再結合、極性効果、 温度気圧の補正は考慮された)。





図 4.12 γ線線量率測定ための水ファントムとビーム中心軸



図 4.13 Mg (Ar) chamber を使用した γ 線線量率の測定体系

4.4.2 結果·考察

ビーム軸に沿って水ファントムで測定した γ 線線量率を図 4.14 に示す。コリ メーター直径が 14 cm と 11 cm のいずれの場合も、TLD の測定値の平均値はす べての深さで±7%の誤差の範囲内で MCNP 計算結果とよく一致した。図 4.14 の TLD 測定値の垂直のエラーバーは、各深度における 3 回の測定値の標準偏差を 示し、一様に最大の標準偏差±7%で示している。3 回以上の測定で平均±7%以内 の再現性が確認された。また、Mg (Ar) chamber 測定の結果には、妥当性評価の ため、IAEA の報告に記載されている±9%の垂直のエラーバーを設定した[21]。 水平方向のエラーバーは、Mg (Ar) chamber と TLD + LiF 検出器の厚さを考慮し て、それぞれ±5 mm と±4.5 mm とし、各測定点位置での設置誤差を表した。そ の結果、Mg (Ar) chamber の測定値は誤差範囲内で計算値と一致しており、 nuBeam 中性子線源を使用した MCNP 計算における、 γ 線線量計算の妥当性が示 された。

図 4.15 は、LiF を使用した TLD における γ 線線量率評価の摂動と中性子線量 の補正係数の有無による変化と、LiF を使用しない場合の測定結果を示してい る。青線は MCNP による計算値、赤点は摂動補正と中性子線量補正を行った TLD+LiF による測定値を表す。比較のため、TLD + LiF の補正なし、摂動のみ の補正をした場合、LiF を使用しない場合の測定値を示す。LiF を使用しない測 定は 1 回限りの測定であるためエラーバーを使用していないが、それ以外は図 4.14 と同様に±7%のエラーバーを使用している。LiF を使用しない場合、摂動と 中性子線量補正を行った TLD+LiF による測定値の最大 1.7 倍の値を示した。一 方で、摂動補正を行わない場合 γ 線線量率は最小で 0.7 倍の過小評価になること が示された。さらに、中性子線量補正の寄与は 0 cm 深で最大 1.1 倍であり、LiF の使用の有無や摂動補正に対してそれほど大きくないことが示唆された。

BNCT 照射場における γ 線線量測定の不確かさは石英ガラス封入型の TLD で 最大約 20%、対電離箱法で最大約 30%と報告されている[21]。また、廣瀬らは 石英ガラス封入 TLD を用いた AB-BNCT システムの γ 線 QA において、ベース ラインからの不変性許容値を±7%に設定している[44]。今回提案した方法を用 いると、すべての深度で計算値と測定値が±7%以内でよく一致した。さらに、3 回以上の測定で±7%以内の再現性が確認された。これらの結果から、本手法が AB-BNCT システムの γ 線線量評価に有用であることが示唆された。本測定に使 用した TLD と ⁶LiF カプセルは市販されており、一般的にどの施設でも使用可能 である。ただし、BNCT システムや測定条件(コリメーターサイズ、ファント ムサイズ、ASD 等)によって中性子スペクトルや γ 線スペクトルが異なるため、 本手法を実施するためには、各条件に対応したモンテカルロシミュレーション による補正係数の算出が必要となる。また、本研究では、⁶LiF 焼結体カプセル や TLD ホルダーに起因する中性子摂動を考慮した測定を1回ずつ行った。その ため、効率的な QA という観点からは、やや時間がかかるように思われる。今 後は、複数点を同時に正確に測定できる手法の開発が望まれる。

本研究では、TLD 粉末 (MSO-S) をパイレックスガラスと呼ばれるガラスに 封入した。これはホウケイ酸ガラスとも呼ばれる。このガラスには熱中性子と の反応断面積が大きいホウ素が少量含まれており、中性子場での TLD でのγ線 測定を正確に行うためには熱中性子の影響を考慮する必要がある。過去に TLD 測定のために異なるガラス間の比較が行われ、ホウケイ酸ガラスの場合、石英 ガラスに比べて熱中性子の影響が無視できないことが報告されている[61]。そ こで、熱中性子の影響を排除するために ⁶LiF 焼結体カプセルを用い、さらに MCNP 計算によって中性子成分を差し引いたので、本研究では TLD 粉末を封入 したガラスが測定に大きな影響を与えることはなかった。本研究の図 4.14 に見

られるように、⁶LiF 焼結体カプセルを用いない場合の値は、⁶LiF 焼結体カプセルを用い適切な補正を行った場合の値の最大 1.7 倍であった。熱中性子束は 2 cm付近にピークを持つため、TLD素子はピーク付近で特に熱中性子の影響を受けたと考えられる。

本研究では、 γ 線線量評価手法の妥当性を評価するため、Mg (Ar) chamber を 用い、nuBeamの直径 14 cm と 11 cm のコリメーターを使用して測定を行った。 いずれの場合においても測定値は IAEA 報告書に記載された誤差範囲内で計算 値と一致し, γ 線線量評価手法の妥当性を示唆した[21]。一方、水ファントム測 定の実測値は、深さ 0cm を除いて、浅い位置においては深い位置よりも MCNP 計算値と比較してやや高い傾向が見られた。この理由の一つとしては Mg (Ar) chamber の熱中性子感度が考えられる。Mg (Ar) chamber の熱中性子感度を考慮 した係数はいくつかの研究で用いられており、時間とともに感度が増加するこ とが報告されている[62,63]。したがって、より正確な測定のためには、Mg (Ar) chamber の熱中性子感度を考慮すべきであると考えられる。

研究用原子炉の中性子場において中性子と γ 線をできるだけ正確に区別して 測定するために、いくつかの γ 線線量評価法が提案されている[64,65]。しかし、 線量情報を消去することによる影響や、素子のフェーディング、劣化、角度依 存性、エネルギー依存性など、QA に用いるためのこれらの検出器特性はまだ 明らかではない。また、AB-BNCT システムに関するこの種の報告はほとんど されていない。したがって、病院に設置されている AB-BNCT システムにおい て、汎用性の高い TLD を用いた γ 線線量測定の QA 手法を実現したことは有意 義であると考えられる。さらに、多くの検出器は中性子場において熱中性子感 度を有しており、⁶LiF を用い、摂動を補正する本手法は他の検出器にも適用可 能であると考えられる。




図 4.15 γ線線量率評価における摂動と中性子線量補正及び ⁶LiF の効果

4.5 まとめ

本研究では、市販されている Mg2SiO4:Tb(TLD-MSO-S)と ⁶LiF 焼結体カプセル を組み合せた AB-BNCT システムにおける汎用性のある γ 線線量評価の新たな 指針を示した。医療用線形加速器を用いた校正と MCNP 計算により決定された 係数を使用し、AB-BNCT システムの中性子照射場で検証した結果、 γ 線線量を 計算値と実測値の誤差±7%以内の精度及び±7%の再現性で評価できることが確 認された。したがって、本手法は AB-BNCT 装置の γ 線量評価に有用であり、 適切な校正・補正計算を行えば、異なる BNCT 装置においても同様の精度と再 現性で γ 線線量を評価できることが可能であると考えられる。そのため、今後 の γ 線線量評価に関する QA/QC の標準化や改善にも大いに貢献することが期待 される。

第5章 総括

本研究では、臨床における安全で効果的な治療の実施に向けて、湘南鎌倉総合病院に導入されたリチウムターゲットと静電加速器を組み合わせた AB-BNCT システムの照射場特性の評価を行った。第2章では、nuBeamの出力安定性、熱中性子束、照射後の治療室内の残留放射能による空間線量率、中性子出力の定常性を評価した。第3章では、同システムにおける中性子出力の QA/QC の最適な測定条件を、不確かさを考慮して複数条件で測定を行うことで決定した。第4章では、市販の TLD-MSO-S 検出器と⁶LiF 焼結体カプセルを組み合わせた手法によって、AB-BNCT システムの中性子場におけるγ線線量測定に関する結果を述べた。第2章から第4章までに得られた結果の要約は以下の通りである。

第2章 リチウムターゲット中性子源 BNCT システムの特性評価

本章では、nuBeam中性子源システムの特性評価として出力安定性、熱中性子 東、中性子出力の定常性、中性子照射後の残留放射能による空間線量率を評価 した。熱中性子東及び中性子出力の定常性は、Al-Au 及び Al-Mn 箔と PMMA 円 柱ファントムによる放射化法にて評価した。空間線量率の評価では、水ファン トムに 1 時間中性子照射した後の時間経過による変化を電離箱式サーベイメー ターで評価した。中性子出力は 1 時間安定して出力されることが確認できた。 また、熱中性子束は PMMA 円柱ファントムにおけるピーク付近の 2 cm 深さで 2.8×10⁹ cm⁻² s⁻¹以上であり、MCNP 計算値と測定値はいずれの深さにおいても ± 5%以内で一致した。定常性の変化は± 2%以内に収まっていた。中性子照射 後の治療室内の空間線量率は 6 cm 厚の鉛シャッターを用いることで 5 µSv/h 程 度に抑えられることが分かった。 第3章 中性子出力の最適なQA/QC条件の評価

本章では、第2章で説明した PMMA 円柱ファントム測定の定常性評価や、水 ファントム測定における中性子出力の QA/QC の最適な条件を、リチウムターゲ ット中性子源を使用した AB-BNCT システムにて評価した。HP-Ge 検出器を用 いた中性子出力の QA/QCを、精度を担保しつつ効率的に行う上で、照射電荷量 及び測定時間等の測定条件に着目した。PMMA 円柱ファントム内での Al-Mn 箔 および Al-Au 箔による測定と、水ファントム内でのカドミウムカバーありおよ びなしの金線による測定を実施した。QA/QC に係る不確かさを評価し、総合的 な不確かさを一定にするためにカウント不確かさ 1%を目安として、最適測定 条件を決定した。

第4章 TLD-MSO-Sと⁶LiF 焼結体を用いたγ線線量評価手法の開発

本章では、市販の TLD-MSO-S と ⁶LiF 焼結体カプセルを組み合わせた γ 線線 量評価手法を開発し、AB-BNCT システムの中性子場における有用性を検証し た。6 MV の X 線を使用した医療用線形加速器での校正試験では、X 線線量と TLD 読み取り値が良い線形性を示すことが確認できた。また、TLD の感度の個 体差を補正するために感度補正係数の付与を行った。さらに MCNP により ⁶LiF の摂動と中性子線量の寄与を計算した。nuBeamの中性子場における水ファント ム測定において γ 線線量率の MCNP 計算値と測定値はすべての深さで± 7%以内 で一致し、3 回測定の再現性は± 7%以内となることを確認した。

以上のように、本研究で実施した項目はリチウムターゲットを用いた加速器型

108

中性子捕捉療法システムの照射場の特性を明らかにするもので、今後、本シス テムを用いた BNCT の臨床を実施する上で品質保証・品質管理の指針となると 期待される。さらに、本研究で検討した照射場特性の評価手法は他のシステム にも適用可能であり、リチウムターゲットを用いた加速器型ホウ素中性子捕捉 療法システムの品質管理・品質保証手法を確立することができた。

謝辞

令和4年から令和6年にわたり京都大学大学院工学研究科原子核工学専攻博 士後期課程において行った「リチウムターゲットを用いた加速器ホウ素中性子 捕捉療法システムの照射場特性評価」を遂行するにあたり、研究全般に渡りご 指導頂きました京都大学複合原子力科学研究所粒子線腫瘍学研究センター粒子 線医学物理学研究分野の田中浩基教授に深く感謝致します。

本論文を審査して頂きました京都大学複合原子力科学研究所の堀順一教授、 京都大学工学研究科の土田秀次准教授に深く感謝いたします。

BNCT およびシミュレーションに関して多くの御助言を下さった京都大学複合原子力科学研究所の高田卓志助教、松林錦助教に深く感謝いたします。

BNCT の研修を受け入れて下さり、BNCT の基礎から臨床まで御助言を下さった大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センターの呼尚徳先生ならびに先生方、スタッフの皆様方に深く感謝いたします。

モンテカルロシミュレーションコード MCNP の使用方法や、欧州の BNCT 計 測手法について多くの御助言を下さった Neutron Therapeutics LCC の Hanna Koivunoro 氏ならびにスタッフの皆様方に深く感謝いたします。

研究全般に渡り多くの御協力、御助言をいただきました湘南鎌倉総合病院の スタッフの皆様方に深く感謝いたします。 研究を進めるにあたり様々なご助言をいただきました、京都大学大学院工学 研究科原子核工学専攻の先輩及び後輩の皆様方に感謝いたします。

最後に、博士後期課程の在籍期間にわたり、温かく見守って頂きました家族 の皆様に深く感謝いたします。

参考文献

- [1] 「がんの統計」編集委員会, がんの統計2024, 公益財団法人がん研究振興
 財団 (2024).
- [2] 令和3年版高齡社会白書, 内閣府 (2020).
- [3] Hodaka NUMASAKI et al., 全国放射線治療施設の2019年定期構造調査報告 (第1報) Japanese Structure Survey of Radiation Oncology in 2019 (First Report), JASTRO Database Committee (2019).
- [4] M. Tamura, H. Sakurai, M. Mizumoto, S. Kamizawa, S. Murayama, H. Yamashita, S. Takao, R. Suzuki, H. Shirato, Y.M. Ito, Lifetime attributable risk of radiationinduced secondary cancer from proton beam therapy compared with that of intensity-modulated X-ray therapy in randomly sampled pediatric cancer patients, J Radiat Res 58 (2017) 363–371. https://doi.org/10.1093/jrr/rrw088.
- [5] M. Suzuki, Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era, Int J Clin Oncol 25 (2020)
 43–50. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01480-4.
- [6] Fujio Maekawa, Shielding, 日本中性子科学会「波紋」 28 (2018).
- P. Coghi, J. Li, N.S. Hosmane, Y. Zhu, Next generation of boron neutron capture therapy (BNCT) agents for cancer treatment, Med Res Rev 43 (2023) 1809–1830. https://doi.org/10.1002/med.21964.
- [8] H. Kanno, H. Nagata, A. Ishiguro, S. Tsuzuranuki, S. Nakano, T. Nonaka, K. Kiyohara, T. Kimura, A. Sugawara, Y. Okazaki, S. Takae, T. Nakabayashi, H. Arai, H. Suzuki, Designation Products: Boron Neutron Capture Therapy for Head and Neck Carcinoma, Oncologist 26 (2021) e1250–e1255. https://doi.org/10.1002/onco.13805.

- [9] D.S. Seneviratne, O. Saifi, Y. Mackeyev, T. Malouff, S. Krishnan, Next-Generation Boron Drugs and Rational Translational Studies Driving the Revival of BNCT, Cells 12 (2023). https://doi.org/10.3390/cells12101398.
- [10] R.F. Barth, N. Gupta, S. Kawabata, Evaluation of sodium borocaptate (BSH) and boronophenylalanine (BPA) as boron delivery agents for neutron capture therapy (NCT) of cancer: an update and a guide for the future clinical evaluation of new boron delivery agents for NCT, Cancer Commun (2024). https://doi.org/10.1002/cac2.12582.
- [11] J. Chadwick, The Existence of a Neutron, Proceedings of the Royal Society of London. Proc R Soc London 136 (1932) 692–708.
- [12] G.L. Locher, Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons, THE AMERICAN JOURNAL OF ROENTGEN OLOGY AND RADIUM THERAPY BIOLOGICAL EFFECTS AND THERAPEUTIC POSSIBILITIES OF NEUTRONS 36 (1936) 1–13.
- [13] L.E. Farr, W.H. Sweet, J. Robertson, C.G. Foster, H.B. Locksley, D. Lawrence Sutherland, M.L. Mendelsohn, E.E. Stickley, Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme, Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 71 (1954) 279–293.
- [14] W.H. Sweet, Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors, J Neurooncol 33 (1997) 19–26.
- [15] H. Soloway, H. Hatanaka, M. A. Davis, Penetration of Brain and Brain Tumor. VII.
 Tumor-Binding Sulfhydry I Boron Compounds, J Med Chem 10 (1967) 714–717.
 https://pubs.acs.org/sharingguidelines.
- [16] H. Hatanaka, Original Investigations A Revised Boron-Neutron Capture Therapy

for Malignant Brain Tumors II. Interim Clinical Result with the Patients Excluding Previous Treatments, J Neurol 209 (1975) 81–94.

- [17] Y. Mishima, C. Honda, M. Ichihashi, H. Obara, J. Hiratsuka, H. Fukuda, H. Karashima, T. Kobayashi, K. Kanda, K. Yoshino, Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking 10B-compound, The Lancet 2 (1989) 388–389.
- [18] Y. Sakurai, T. Kobayashi, Characteristics of the KUR Heavy Water Neutron Irradiation Facility as a neutron irradiation field with variable energy spectra, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, (2000), 569-596, 453.
- [19] Y. Sakurai, H. Tanaka, T. Takata, N. Fujimoto, M. Suzuki, S. Masunaga, Y. Kinashi, N. Kondo, M. Narabayashi, Y. Nakagawa, T. Watanabe, K. Ono, A. Maruhashi, Advances in boron neutron capture therapy (BNCT) at kyoto university - From reactor-based BNCT to accelerator-based BNCT, Journal of the Korean Physical Society 67 (2015) 76–81. https://doi.org/10.3938/jkps.67.76.
- [20] H. Kumada, T. Sakae, H. Sakurai, Current development status of accelerator-based neutron source for boron neutron capture therapy, EPJ Tech Instrum 10 (2023). https://doi.org/10.1140/epjti/s40485-023-00105-5.
- [21] International Atomic Energy Agency, Advances in boron neutron capture therapy, (2023).
- [22] M.E. Capoulat, A.J. Kreiner, Induced radioactivity in AB-BNCT: an analysis of the different facilities worldwide, Frontiers in Nuclear Engineering 2 (2023). https://doi.org/10.3389/fnuen.2023.1275396.
- [23] H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi, Experimental

verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS), Applied Radiation and Isotopes 69 (2011) 1642–1645. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2011.03.020.

[24] T. Kato, K. Hirose, H. Tanaka, T. Mitsumoto, T. Motoyanagi, K. Arai, T. Harada, A. Takeuchi, R. Kato, S. Yajima, Y. Takai, Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at the Southern Tohoku BNCT Research Center, Applied Radiation and Isotopes 156 (2020).

https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2019.108961.

- [25] N. Hu, H. Tanaka, R. Kakino, S. Yoshikawa, M. Miyao, K. Akita, K. Isohashi, T. Aihara, K. Nihei, K. Ono, Evaluation of a treatment planning system developed for clinical boron neutron capture therapy and validation against an independent Monte Carlo dose calculation system, Radiation Oncology 16 (2021). https://doi.org/10.1186/s13014-021-01968-2.
- [26] K. Hirose, A. Konno, J. Hiratsuka, S. Yoshimoto, T. Kato, K. Ono, N. Otsuki, J. Hatazawa, H. Tanaka, K. Takayama, H. Wada, M. Suzuki, M. Sato, H. Yamaguchi, I. Seto, Y. Ueki, S. Iketani, S. Imai, T. Nakamura, T. Ono, H. Endo, Y. Azami, Y. Kikuchi, M. Murakami, Y. Takai, 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, Radiotherapy and Oncology 155 (2021) 182–187. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.11.001.

[27] T. Aihara, N. Morita, N. Kamitani, H. Kumada, K. Ono, J. Hiratsuka, T. Harada,

BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer, Applied Radiation and

Isotopes 88 (2014) 12–15. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.04.007.

- [28] S. Nakamura, H. Igaki, M. Ito, S. Imamichi, T. Kashihara, H. Okamoto, S. Nishioka, K. Iijima, T. Chiba, H. Nakayama, M. Takemori, Y. Abe, T. Kaneda, K. Takahashi, K. Inaba, K. Okuma, N. Murakami, Y. Nakayama, M. Masutani, T. Nishio, J. Itami, Neutron flux evaluation model provided in the accelerator-based boron neutron capture therapy system employing a solid-state lithium target, Sci Rep 11 (2021). https://doi.org/10.1038/s41598-021-87627-8.
- [29] H. Igaki, N. Murakami, S. Nakamura, N. Yamazaki, T. Kashihara, A. Takahashi, K. Namikawa, M. Takemori, H. Okamoto, K. Iijima, T. Chiba, H. Nakayama, A. Takahashi, T. Kaneda, K. Takahashi, K. Inaba, K. Okuma, Y. Nakayama, K. Shimada, H. Nakagama, J. Itami, Scalp angiosarcoma treated with linear accelerator-based boron neutron capture therapy: A report of two patients, Clin Transl Radiat Oncol 33 (2022) 128–133.

https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.02.006.

- [30] H. Kurosaki, K. Okazaki, M. Takemori, E. Tate, T. Nakamura, The Effects of Boron Neutron Capture Therapy on the Lungs in Recurrent Breast Cancer Treatment, Cureus (2024). https://doi.org/10.7759/cureus.57417.
- [31] H. Kumada, A. Matsumura, H. Sakurai, T. Sakae, M. Yoshioka, H. Kobayashi, H. Matsumoto, Y. Kiyanagi, T. Shibata, H. Nakashima, Project for the development of the linac based NCT facility in University of Tsukuba, Applied Radiation and Isotopes 88 (2014) 211–215. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2014.02.018.
- [32] K. Watanabe, S. Yoshihashi, A. Ishikawa, S. Honda, A. Yamazaki, Y. Tsurita, A. Uritani, K. Tsuchida, Y. Kiyanagi, First experimental verification of the neutron field of Nagoya University Accelerator-driven neutron source for boron neutron

capture therapy, Applied Radiation and Isotopes 168 (2021). https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109553.

- [33] S. Suzuki, K. Nitta, T. Yagihashi, P. Eide, H. Koivunoro, N. Sato, S. Gotoh, S. Shiba, M. Omura, H. Nagata, H. Tanaka, Initial evaluation of accelerator-based neutron source system at the Shonan Kamakura General Hospital, Applied Radiation and Isotopes 199 (2023).
 https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110898.
- [34] L. Porra, T. Seppälä, L. Wendland, H. Revitzer, H. Joensuu, P. Eide, H. Koivunoro,
 N. Smick, T. Smick, M. Tenhunen, Accelerator-based boron neutron capture
 therapy facility at the Helsinki University Hospital, Acta Oncol (Madr) 61 (2022)
 269–273. https://doi.org/10.1080/0284186X.2021.1979646.
- [35] I. Porras, J. Praena, F. Arias de Saavedra, M. Pedrosa-Rivera, P. Torres-Sánchez, M.P. Sabariego, J. Expósito-Hernández, J.M. Llamas-Elvira, A. Ramírez-Navarro, A. Rodríguez-Fernández, J.M. Osorio-Ceballos, C. Ruiz-Ruiz, M.J. Ruiz-Magaña, BNCT research activities at the Granada group and the project NeMeSis: Neutrons for medicine and sciences, towards an accelerator-based facility for new BNCT therapies, medical isotope production and other scientific neutron applications, Applied Radiation and Isotopes 165 (2020). https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2020.109247.
- [36] Z. Zhang, Y. Chong, Y. Liu, J. Pan, C. Huang, Q. Sun, Z. Liu, X. Zhu, Y. Shao, C. Jin, T. Liu, A Review of Planned, Ongoing Clinical Studies and Recent Development of BNCT in Mainland of China, Cancers (Basel) 15 (2023). https://doi.org/10.3390/cancers15164060.
- [37] S. Savolainen, M. Kortesniemi, M. Timonen, V. Reijonen, L. Kuusela, J. Uusi-

Simola, E. Salli, H. Koivunoro, T. Seppälä, N. Lönnroth, P. Välimäki, H. Hyvönen, P. Kotiluoto, T. Serén, A. Kuronen, S. Heikkinen, A. Kosunen, I. Auterinen, Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences, Physica Medica 29 (2013) 233–248. https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2012.04.008.

- [38] G.K. Svensson, N.A. Baily, R. Loevinger, R.J. Morton, R.F. Moyer, J.A. Purdy, R.J. Shalek, P. Wootton, K.A. Wright, W.F. Hanson, L.L. Anderson, C. Clifton, L.R. Loevinger, K.A.S. Consultants, A. Feldman, D. Jones, C.J. Karzmark, E.C. Mccullough, N. Suntharalingam, Physical aspects of quality assurance in radiation therapy AAPM radiation therapy committee Task Group 24 with contribution by AAPM radiation therapy committee Task Group 22, Med Phys (1994).
- [39] J. Hanley, S. Dresser, W. Simon, R. Flynn, E.E. Klein, D. Letourneau, C. Liu, F.F. Yin, B. Arjomandy, L. Ma, F. Aguirre, J. Jones, J. Bayouth, T. Holmes, AAPM Task Group 198 Report: An implementation guide for TG 142 quality assurance of medical accelerators, Med Phys 48 (2021) e830–e885. https://doi.org/10.1002/mp.14992.
- [40] Q. Chen, Y. Rong, J.W. Burmeister, E.H. Chao, N.A. Corradini, D.S. Followill, X.A. Li, A. Liu, X.S. Qi, H. Shi, J.B. Smilowitz, AAPM Task Group Report 306:
 Quality control and assurance for tomotherapy: An update to Task Group Report 148, Med Phys 50 (2023) e25–e52. https://doi.org/10.1002/mp.16150.
- [41] S. Dieterich, C. Cavedon, C.F. Chuang, A.B. Cohen, J.A. Garrett, C.L. Lee, J.R. Lowenstein, M.F. D'Souza, D.D. Taylor, X. Wu, C. Yu, Report of AAPM TG 135:
 Quality assurance for robotic radiosurgery, Med Phys 38 (2011) 2914–2936. https://doi.org/10.1118/1.3579139.

- [42] B. Arjomandy, P. Taylor, C. Ainsley, S. Safai, N. Sahoo, M. Pankuch, J.B. Farr, S. Yong Park, E. Klein, J. Flanz, E.D. Yorke, D. Followill, Y. Kase, AAPM task group 224: Comprehensive proton therapy machine quality assurance, Med Phys 46 (2019) e678–e705. https://doi.org/10.1002/mp.13622.
- [43] 日本中性子捕捉療法学会/日本放射線腫瘍学会,加速器 BPA-BNCTに係るガ イドブック.
- [44] K. Hirose, T. Kato, T. Harada, T. Motoyanagi, H. Tanaka, A. Takeuchi, R. Kato, S. Komori, Y. Yamazaki, K. Arai, N. Kadoya, M. Sato, Y. Takai, Determining a methodology of dosimetric quality assurance for commercially available accelerator-based boron neutron capture therapy system, J Radiat Res 63 (2022) 620–635. https://doi.org/10.1093/jrr/rrac030.
- [45] G.G. Daquino, W.P. Voorbraak, A Review of the Recommendations for the Physical Dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), (2008). https://doi.org/10.2790/22862.
- [46] Willem P. Voorbraak, Hannu Järvinen, Recommendations for the Dosimetry of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), 2003.
- [47] D.A. Brown, M.B. Chadwick, R. Capote, A.C. Kahler, A. Trkov, M.W. Herman, A.A. Sonzogni, Y. Danon, A.D. Carlson, M. Dunn, D.L. Smith, G.M. Hale, G. Arbanas, R. Arcilla, C.R. Bates, B. Beck, B. Becker, F. Brown, R.J. Casperson, J. Conlin, D.E. Cullen, M.A. Descalle, R. Firestone, T. Gaines, K.H. Guber, A.I. Hawari, J. Holmes, T.D. Johnson, T. Kawano, B.C. Kiedrowski, A.J. Koning, S. Kopecky, L. Leal, J.P. Lestone, C. Lubitz, J.I. Márquez Damián, C.M. Mattoon, E.A. McCutchan, S. Mughabghab, P. Navratil, D. Neudecker, G.P.A. Nobre, G. Noguere, M. Paris, M.T. Pigni, A.J. Plompen, B. Pritychenko, V.G. Pronyaev, D.

Roubtsov, D. Rochman, P. Romano, P. Schillebeeckx, S. Simakov, M. Sin, I. Sirakov, B. Sleaford, V. Sobes, E.S. Soukhovitskii, I. Stetcu, P. Talou, I. Thompson, S. van der Marck, L. Welser-Sherrill, D. Wiarda, M. White, J.L. Wormald, R.Q. Wright, M. Zerkle, G. Žerovnik, Y. Zhu, ENDF/B-VIII.0: The 8th Major Release of the Nuclear Reaction Data Library with CIELO-project Cross Sections, New Standards and Thermal Scattering Data, Nuclear Data Sheets 148 (2018) 1–142. https://doi.org/10.1016/j.nds.2018.02.001.

- [48] Werner John, Christopher Jeffrey Jr, Clell Walter, Gregg Evan, Michael Lee, Roger Grady III, Henry James, Lawrence Chudoung, Jerawan Iii, Forster Arthur, Robert, MCNP Version 6.2 Release Notes Intended for, 2018.
- [49] International Atomic Energy Agency, Current status of neutron capture therapy, 2001.
- [50] I. Auterinen, T. Serén, P. Kotiluoto, J. Uusi-Simola, S. Savolainen, Quality assurance procedures for the neutron beam monitors at the FiR 1 BNCT facility, in: Applied Radiation and Isotopes, 2004: pp. 1015–1019. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.05.034.
- [51] T. Vidmar, EFFTRAN A Monte Carlo efficiency transfer code for gamma-ray spectrometry, Nucl Instrum Methods Phys Res A 550 (2005) 603–608. https://doi.org/10.1016/j.nima.2005.05.055.
- [52] K. Kato, S. Antoki, S. Sawacls, W.J. Russel, Calibration of Mg2Si04(Tb) Thermoluminescent Dosimeters for Use in Determining Diagnostic X-Ray Doses to Adult Health Study Darticidants, Med Phys 18 (1991) 928–933. https://doi.org/10.1118/1.596608.
- [53] M. Prokić, E.G. Yukihara, Dosimetric characteristics of high sensitive Mg₂SiO₄:

Tb solid TL detector, Radiat Meas 43 (2008) 463–466. https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2007.11.025.

- [54] T. Matsumoto, Thermal neutron response of thermoluminescence dosimeters for application to biomedical dosimetry, Nucl Instrum Methods Phys Res A 301 (1991) 552–557.
- [55] W.C. Tsai, C.K. Huang, S.H. Jiang, QA measurement of gamma-ray dose and neutron activation using TLD-400 for BNCT beam, Applied Radiation and Isotopes 137 (2018) 73–79. https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.03.010.
- [56] Nakajima T, Kato Y, Kotera N, Eguchi S, Improvements on both energy and direction dependence of the Mg2 SiO4 thermoluminescence dosimeter, Health Phys 21 (1971) 118–119.
- [57] S.F. Kry, P. Alvarez, J.E. Cygler, L.A. DeWerd, R.M. Howell, S. Meeks, J. O'Daniel, C. Reft, G. Sawakuchi, E.G. Yukihara, D. Mihailidis, AAPM TG 191: Clinical use of luminescent dosimeters: TLDs and OSLDs, Med Phys 47 (2020) e19–e51. https://doi.org/10.1002/mp.13839.
- [58] H.-M. Liu, P.-C. Hsu, T.-F. Liaw, Gamma dose measurement in a water phantom irradiated with the bnct facility at THOR, 2001.
 https://academic.oup.com/rpd/article/95/4/353/1631720.
- [59] A. Kosunen, M. Kortesniemi, H. Ylä-Mella, T. Seppälä, J. Lampinen, T. Serén, I. Auterinen, H. Järvinen, S. Savolainen, Twin ionisation chambers for dose determinations in phantom in an epithermal neutron beam, Nuclear Technology Publishing, 1999. https://academic.oup.com/rpd/article/81/3/187/1667853.
- [60] J.J. Broerse, B.J. Mijnheer, J.R. Williams, European protocol for neutron dosimetry for external beam therapy, 1981.

https://academic.oup.com/bjr/article/54/646/882/7312257.

- [61] S. Hisanaga, T. Yamashita, I. Kitamura, T. Ito, S. Kondo, Investigation on thermalneutron sensitivity of commercial BeO (Na) thermoluminescence dosimeter and development of thermal-neutron insensitive BeO (Na) phosphors encapsulated in quartz-capillary, Radioisotopes 39 (1990) 381–385.
- [62] C.P.J. Raaijmakers, P.R.D. Watkins, E.L. Nottelman, H.W. Verhagen, J.T.M. Jansen, J. Zoetelief, B.J. Mijnheer, The neutron sensitivity of dosimeters applied to boron neutron capture therapy, Med Phys 23 (1996) 1581–1589. https://doi.org/10.1118/1.597737.
- [63] P.M. Munck af Rosenschöld, V. Giusti, C.P. Ceberg, J. Capala, K. Sköld, B.R.R. Persson, Reference dosimetry at the neutron capture therapy facility at Studsvik, Med Phys 30 (2003) 1569–1579. https://doi.org/10.1118/1.1580484.
- [64] N. Matsubayashi, N. Hu, T. Takata, A. Sasaki, M. Nojiri, T. Mukawa, Y. Sakurai,
 H. Tanaka, Air ionization chamber combined with LiCaAlF6 scintillator for γ-ray dose evaluation in boron neutron capture therapy, Nucl Instrum Methods Phys Res A 1047 (2023). https://doi.org/10.1016/j.nima.2022.167883.
- [65] K. Shinsho, R. Oh, M. Tanaka, N. Sugioka, H. Tanaka, G. Wakabayashi, T. Takata,
 W. Chang, S. Matsumoto, G. Okada, S. Sugawara, E. Sasaki, K. Watanabe, Y. Koba,
 K. Nagasaka, S. Yoshihashi, A. Uritani, T. Negishi, Measurements of γ-rays and
 neutrons in BNCT irradiation field using thermoluminescent phosphor, Jpn J Appl
 Phys 62 (2023). https://doi.org/10.35848/1347-4065/ac971e.

発表論文(欧文)

- <u>Shunsuke Suzuki*</u>, Kazunori Nitta, Takayuki Yagihashi, Paul Eide, Hanna Koivunoro, Naoki Sato, Shinichi Gotoh, Shintaro Shiba, Motoko Omura, Hironori Nagata, Hiroki Tanaka. Initial evaluation of accelerator-based neutron source system at the Shonan Kamakura General Hospital. Applied Radiation and Isotopes, 2023 199 110898 (第2章)
- <u>Shunsuke Suzuki*</u>, Takayuki Yagihashi, Kazunori Nitta, Masashi Yamanaka, Naoki Sato, Shinichi Gotoh, Satoru Sugimoto, Shintaro Shiba, Hironori Nagata, Hiroki Tanaka. Evaluating optimal quality assurance and quality control conditions of activation measurements at the accelerator-based boron neutron capture therapy system employing a lithium target. Biomedical Physics & Engineering Express, 2024 10 045028 (第 3 章)
- 3. <u>Shunsuke Suzuki</u>*, Takayuki Yagihashi, Kazunori Nitta, Masashi Yamanaka, Takahiro Shimo, Naoki Sato, Nishiki Matsubayashi, Takushi Takata, Satoru Sugimoto, Harumitsu Hashimoto, Shintaro Shiba, Shinichi Gotoh, Hironori Nagata, Hiroki Tanaka, Developing and validating measurement methods combining ⁶LiF sintered capsule and Mg₂SiO₄: Tb (TLD-MSO-S) for γ-ray dose evaluation at accelerator-based BNCT system, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 2024 1064 169443 (第4章)