

# BNCTの現状と線量評価技術の進展

## Current Status of BNCT and Progress of Computational Dosimetry Technologies for BNCT

(独)日本原子力研究開発機構 東海研究開発センター  
原子力科学研究所 研究炉加速器管理部  
熊田 博明

悪性脳腫瘍などの難治性ガンの治療法として期待されているホウ素中性子捕捉療法(BNCT)の臨床研究が研究用原子炉JRR-4などを使って実施されている。BNCTは中性子を使ってガン細胞を選択的に破壊する次世代の放射線治療であり、医学だけでなく薬学、工学分野の先端技術を結集させた治療法である。最近では病院併設可能な小型の加速器を使って中性子を発生させて病院内で治療を実現する“加速器BNCT”の実用化研究も行われている。本報告ではBNCTの概要を紹介するとともに、工学分野の、特に患者に付与される線量の評価技術の進展について報告する。

### 1. はじめに

悪性脳腫瘍や頭頸部ガンなどの難治性ガンの治療法として期待されているホウ素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy, BNCT)の臨床研究が日本原子力研究開発機構(原子力機構)の研究用原子炉JRR-4や京都大学原子炉実験所のKURを使って実施されている<sup>1)</sup>。BNCTは、ガン細胞に選択的に集まるホウ素の同位体である<sup>10</sup>Bの化合物を患者に投与し、患部に中性子を照射することによってガン細胞内の<sup>10</sup>Bと中性子が $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、放出される $\alpha$ 線によってガン細胞を選択的に破壊する細胞選択的粒子線治療である<sup>2)</sup>。図1にBNCTの原理を示す。

BNCTは治療を実施する医学・医療分野だけでなく、<sup>10</sup>Bをガン細胞に選択的にできるだけ多く集積させるための薬学分野、そして治療に適切な中性子を発生させて照射する技術とその付与線量を測定、評価する中性子工学分野など、各分野の先端技術が融合して初

めて成り立つ治療法である。本報告ではこの中性子を用いた先端的放射線治療であるBNCTの概要を紹介するとともに、工学分野の線量評価・治療計画の研究開発について現状の技術と精度、課題等について紹介する。

### 2. 熱外中性子ビーム照射による進展

BNCTを実施するためには中性子源が必要であるため、現在、世界各国の研究用原子炉に専用の照射設備を設置して臨床研究が行わ

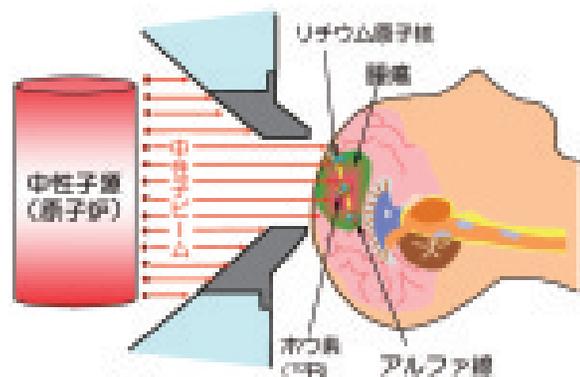


図1 BNCTの原理

れている。2000年代初頭まで日本では、原子力機構のJRR-2及びJRR-4、京都大学原子炉実験所のKUR、武蔵工業大学の研究炉MuITRなどを用いて、熱中性子ビーム（ $\sim 0.5\text{eV}$ ）を用いて主に悪性脳腫瘍と皮膚ガンの一種である悪性黒色腫に対する臨床研究が行われてきた<sup>3)</sup>。悪性脳腫瘍に対する熱中性子ビーム照射では、熱中性子が脳内病巣まで到達しないため、照射直前に患者の頭皮と頭蓋骨を取り外して脳内病巣に直接ビームを入射させる“開頭照射”が行われていた。しかしこの開頭照射では、患者の負担が大きく、また、治療効果を与える熱中性子をより深部まで送り込むことができないため、腫瘍が脳内深部にある症例に対しては適用できなかった。このような状況に対し欧米では照射に熱中性子よりもエネルギーの高い熱外中性子（ $0.5\text{eV}\sim 10\text{keV}$ ）ビームを用いる手法が1990年代前半から開始された<sup>4)</sup>。より深部まで熱中性子を送り込むことができる熱外中性子ビーム照射の実現はBNCT研究において大きなブレイクスルーであり、脳内深部にある腫瘍に対しても高い治療効果が期待でき、また、治療時に開頭術を伴わない“非開頭照射”も可能となり患者の負担を大幅に軽減できるようになった。

### 3. JRR-4のBNCT用中性子ビーム設備

欧米の熱外中性子ビーム照射の成功を受け、日本でも熱外中性子ビームによるBNCTを実現することが強く求められた。これを踏まえ国内では原子力機構のJRR-4と京都大学原子炉実験所のKURに中性子スペクトルを熱中性子から熱外中性子までを発生できるBNCT用照射設備が開発整備され、現在はこの2つの施設を用いて臨床研究が行われている<sup>5), 6)</sup>。図2はJRR-4に設置されているBNCT用の中性子ビーム設備の断面概略図を示している。この設備には炉心から照射室までの中性子ビームの経路上に、4つの厚さの異なる重水層を有する“重水タンク”と熱中

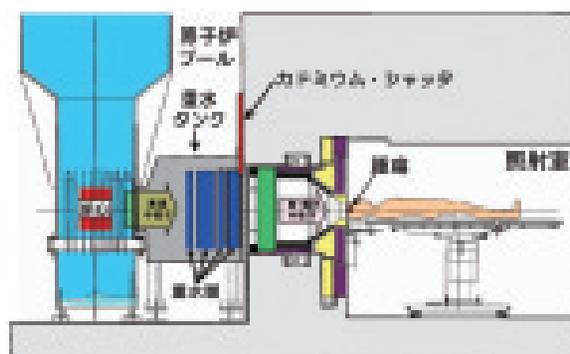


図2 JRR-4のBNCT用中性子ビーム設備

性成分のみを取り除く“カドミウム・シャッタ”が備わっている。この重水タンク内の各重水層に重水を出し入れするとともに、カドミウム・シャッタを上下にOn/Offすることによって32通りの異なるスペクトルの中性子ビームを発生することが可能であり、患者の症状に合わせて熱中性子ビームから熱外中性子ビームまでの適切なビームを発生することができる。このJRR-4中性子ビーム設備を用いて1999年からまず熱中性子ビームによる開頭照射BNCTが実施され、2003年からは熱外中性子ビームによる非開頭照射BNCTが開始された。熱外中性子ビームによる治療の実現によって症例数も急激に増加し、これまでに約100症例の臨床研究が実施された。さらに近年では悪性脳腫瘍だけでなく頭頸部ガン、肺ガン等への適用拡大も行われ、BNCT研究は飛躍的に進展した<sup>7), 8)</sup>。

### 4. BNCTの線量評価・治療計画

日本で2000年代初頭までに実施されていた熱中性子ビームによる開頭照射では、患者に付与される線量を評価するために、脳表面に直接金線とTLDを配置し、照射中にこれを取り出して金の放射化量を実測して線量評価を実施していた。しかしこの評価方法では脳内深部に金線を突き刺すことができないため、深部の線量を評価することができなかった。特に熱外中性子ビーム照射によって可能になる“非開頭照射”に対しては金線を患部周辺

に配置することができなくなるため、金放射化法に代わる線量評価技術が求められていた。これを踏まえ原子力機構では、患者に付与される線量を数値シミュレーションによって高精度に評価する治療計画システム、JCDS (JAEA Computational Dosimetry System) を開発した<sup>9)</sup>。図3にJCDSによる線量評価の流れを示す。JCDSによる線量評価方法は、まず患者のCT (Computed Tomography) データとMRI (Magnetic Resonance Imaging) データを基に計算の基盤となる患者の3次元モデルを作成し、この3次元モデルをボクセル分割したモデル (ボクセルモデル) に変換する。このボクセルモデルに対しモンテカルロ輸送計算コードMCNP<sup>10)</sup>での輸送計算を実行し、患部及び周辺の線量分布を算出する。この計算結果を再びJCDSに読み込ませて内挿補間処理を行い、元のCT、MRI画像のピクセル単位の詳細な線量分布を求め、臨床研究に必要な各種の線量データを出力する。

JCDSの開発当初では、臨床研究への実用性を優先し効率的に線量計算を実施するため10×10×10mm<sup>3</sup>のボクセル(10mmボクセル)に分割したボクセルモデルを作成してMCNP-4CのCell Tallyを使って計算を実行していた。しかし近年の計算機の高速度化、低価格化、PCクラスタによる並列計算環境の整備と、MCNPの最新版であるMCNP-5に搭載された効率的な分布計算が可能な“Mesh Tally”機能を用いることで、より微細なボクセルで構成したモデルで計算を実施しても短時間での線量計算が可能となった。これを踏まえ最新のJCDSでは2×2×2mm<sup>3</sup>のボクセル(2mmボクセル)で構成するボクセルモデルで線量評価できるように高度化している<sup>11)</sup>。

JCDSの開発、実用化によって熱外中性子ビーム照射に対しても適切な線量評価が可能となり、また、事前に種々の照射条件を設定してシミュレーションすることによって、患者に最適な照射条件を導出することも可能となった。

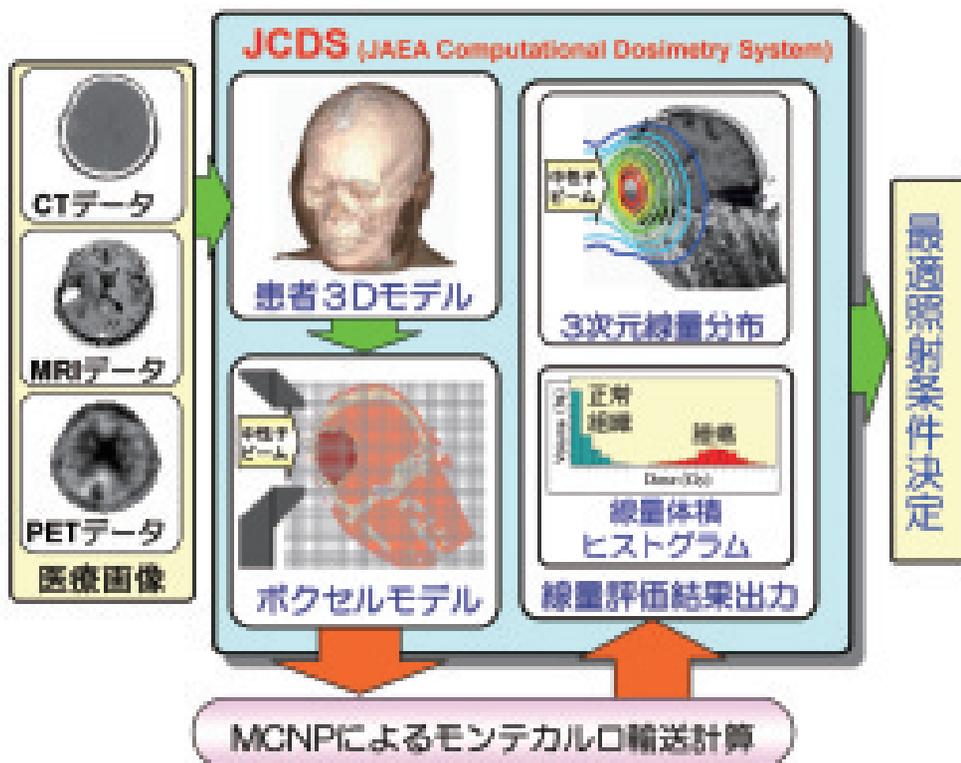


図3 JCDSによる線量評価の流れ

## 5. 線量評価精度の検証

開発したJCDSの計算精度を検証するため、実験値との比較による検証を実施した<sup>12)</sup>。検証に用いた実験値については、JRR-4の照射設備の照射位置に人体頭部を模擬した円筒水ファントム（外径： $\phi$ 18.6cm、長さ：24cm、肉厚：3mmの亚克力製）を配置し、内部に軽水を充填することができ、ファントム内に金線（ $\phi$ 0.25mm）を複数配置してBNCTで用いている熱外中性子ビーム照射を実施して、金の放射化量測定からファントム内の熱中性子束2次元分布を求めた。この熱中性子束分布をJCDSによる計算で求めるため、実験に用いたファントムをMRIで撮像して断層写真を取得し、JCDSの一連の手順に沿ってファントムの計算モデルを作成して実験条件を再現した。図4は円筒水ファントムモデルを10mmボクセルに分割して作成した10mmボクセルモデル(a)と2mmボクセルに分割した2mmボクセルモデル(b)を示している。それぞれのモデルに対してMCNPによる輸送計算を実行してファントム内の熱中性子束分布を求めた。

図5はファントム内ビーム中心軸上の熱中性子束分布について、10mmボクセルモデル、

2mmボクセルモデルでの計算値と実験値とを比較した結果である。10mmボクセルモデル、2mmボクセルモデルともに、表面近傍を除く領域の計算に関しては実験値に対して統計誤差の範囲内で一致し、BNCTの線量評価に十分な評価精度を有している。しかし熱外中性子ビームが入射して熱中性子の急激なビルドアップを生じる表面近傍では、10mmボクセルモデルの計算値は実験値に対して約40%高い値を示した。これは10mmボクセルモデルでは表面境界の材質が空気と水との混合材質として定義され、さらに、計算値もこの10mm角の評価範囲の平均値を算出するため過大評価になってしまう。これに対し2mmボクセルモデルでの計算では、表面近傍の計算値は実験値に対して5%以内の差異で一致している。ボクセルを微細化することで異なる材質の境界領域を適切に分割して定義でき（もし混合材質となってもその範囲は2mm角に縮小）、計算結果が平均化される範囲も縮小できることから、急激な分布変化を伴う空気と水との境界領域の計算精度を向上させることができた。

ボクセルの微細化による計算時間の増加に関しては、MCNPのMesh Tally機能と、検証に用いた並列計算環境（PC×10台）の組み合わせによって、本計算体系に対して約2時間

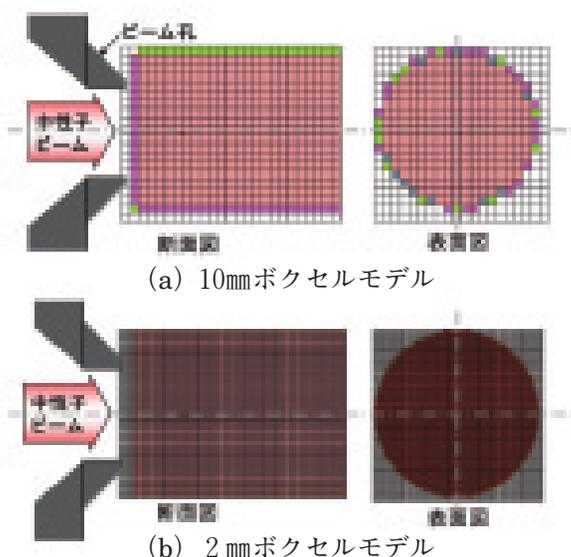


図4 JRR-4のBNCT用中性子ビーム設備

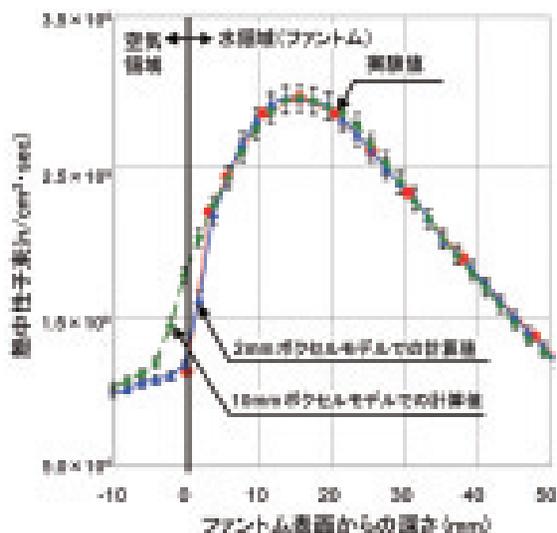


図5 ファントム内熱中性子束分布の比較

の計算で治療計画には十分な統計精度を得ることができ、BNCTの臨床研究に実用可能であることを確認した。ボクセルの微細化と並列計算によって空気と軟組織との境界領域に対する評価精度が向上したことで、口腔、鼻腔、肺などの軟組織と空気領域が複雑に混在する頭頸部や肺に対する照射に対しても高い精度で線量評価を行うことが可能となり、近年の頭頸部ガンや肺ガンへのBNCTに対応している<sup>11)</sup>。

## 6. 線量計算コードのPHITSへの変更

最近のBNCT研究で大きな開発テーマとなっているのは、治療に用いる中性子を陽子線加速器を使って発生させて治療を行う“加速器BNCT”の実現である。設備の維持、管理が原子炉施設と比較して容易であり、且つ、病院への併設も可能な小型な加速器を使って実用レベルの中性子ビームを発生することができれば、BNCTは今後さらに進展することが期待できる。これを踏まえ現在、国内外で複数の加速器BNCTを実現するプロジェクトが進行している<sup>13)</sup>。この加速器BNCTの実現には、加速器本体だけでなく付随する各種技術の開発、高度化も必要であり、線量評価・治療計画技術も加速器BNCTに対応するための高度化が行われている。線量評価手法について、基本的に生体に付与された線量を評価することに関しては従来の原子炉BNCTと共通であるが、病院併設型の加速器BNCTが可能になると、これまで原子炉では困難であった分割多門照射や内臓器のガンに対する体幹部照射など、新たな照射手法、適用拡大も可能になるため、これらに対応した新しい機能が必要となる。原子力機構ではJCDSの基盤技術を用いて加速器BNCTにも対応する新しい汎用粒子線治療計画システムの開発を行っている。この一環としてJCDSの計算コードを従来のMCNPからPHITSへの変更を行っている。PHITSは、(財)高度

情報科学技術研究機構と原子力機構等で開発している汎用粒子線モンテカルロ輸送計算コードであり、低エネルギー中性子や光子だけでなく、高エネルギー中性子(～200GeV)、陽子線、重イオン等の粒子輸送計算が可能である<sup>14)</sup>。

PHITSを治療計画システムの線量計算に適用することで、これまでMCNPで対応してきたBNCTだけでなく陽子線、重粒子線照射、X線照射など、他の放射線治療の線量評価・治療計画も可能となる。またBNCT分野に関しては、近年、悪性脳腫瘍に対して集学的治療としてBNCT後にX線治療、IMRT(強度変調放射線治療)や陽子線治療を追加して治療効果を向上させる試みも実施されている。PHITS導入によってBNCT以外の線量評価にも対応することで、例えば先に実施したBNCTの線量分布を考慮して次の治療の治療計画を立案し、最終的に患者に付与される総線量を評価することも可能になる。また加速器BNCTに対しては、人体部分の線量計算だけでなく、加速器から中性子を発生するターゲット部周辺の粒子挙動計算も同一コードで設計、解析、評価することができ、ビーム上流側の粒子挙動も考慮してより精度の高い線量評価を行うことも可能となる。

## 7. PHITSの線量評価性能の検証

JCDSの計算コードのPHITSへの変更に当たり、PHITSの線量評価特性と実際の臨床研究への適用性について検証を行った。まず、先に述べた円筒水ファントムに対する照射実験をPHITSでも再現して線量計算を実行した。ファントムの計算モデルはMCNP、PHITSともに2mmボクセルモデルを設定し、ファントム内の中性子束、光子束及び $\gamma$ 線量、ホウ素線量、窒素線量等の各吸収線量をそれぞれ求め、MCNPの計算結果との比較を行った。図6はMCNP及びPHITSで求めたファントム内ビーム中心軸上の熱中性子束(a)、光子

束分布(b)、 $\gamma$ 線量率(c)、及び $^{10}\text{B}$ : 1 ppm当たりのホウ素線量(d)分布を比較したものである。これらの結果から、PHITSの中性子束分布及び光子束分布はモンテカルロ計算の統

計誤差の範囲内でMCNPの計算値と一致することを確認した。

また線量計算においても $\gamma$ 線量を除く各吸収線量に関してMCNP計算値に対して統計誤差の範囲内で一致した。一方、 $\gamma$ 線量に関しては、MCNP計算値に対してPHITS計算値は約5%低い値を示した。解析の結果から、PHITSに組み込まれている光子束値から $\gamma$ 線量に変換する線量換算係数が、JCDS+MCNPのシステムに適用している換算係数に対して低エネルギー領域で若干小さい値が設定されており、これに起因して光子束値が一致するにもかかわらず $\gamma$ 線量値が5%低くなったと考えられる。中性子との反応で発生する他の線量については、核データに組み込まれている係数(Heating Number)を使って線量を算出することから、MCNP、PHITSともに同じ核データ(ENDF-BVII<sup>15</sup>)を使って評価したため、双方の差異は生じなかった。

中性子束と光子束の計算値から線量を求める換算係数については、JCDS+MCNPとPHITSだけでなく、京大KURや欧米で利用されているBNCT用治療計画システム“SERA”<sup>16)</sup>など、他の治療計画システムも独自の線量換算係数が適用されており、統一されていない。これにより、例えば同じ照射場に対して同一の照射条件を設定して線量評価を実施しても、用いたシステムによって評価結果が異なり、最終的には異なる治療施設で実施された症例の治療効果や成績を直接比較することが困難となっている。このBNCTの線量評価に重要な線量換算係数については、今後、実験値等との比較による詳細な解析を行うとともに、JRR-4 (JCDS) と京都大学 KUR (SERA) との相互比較を実施し、これまで双方で実施されたBNCTの臨床データの継続性なども考慮して、まずは国内の共通化、統一化を進める。最終的には国外のBNCT研究機関とも共同し、BNCT分野で統一化することを目指す。

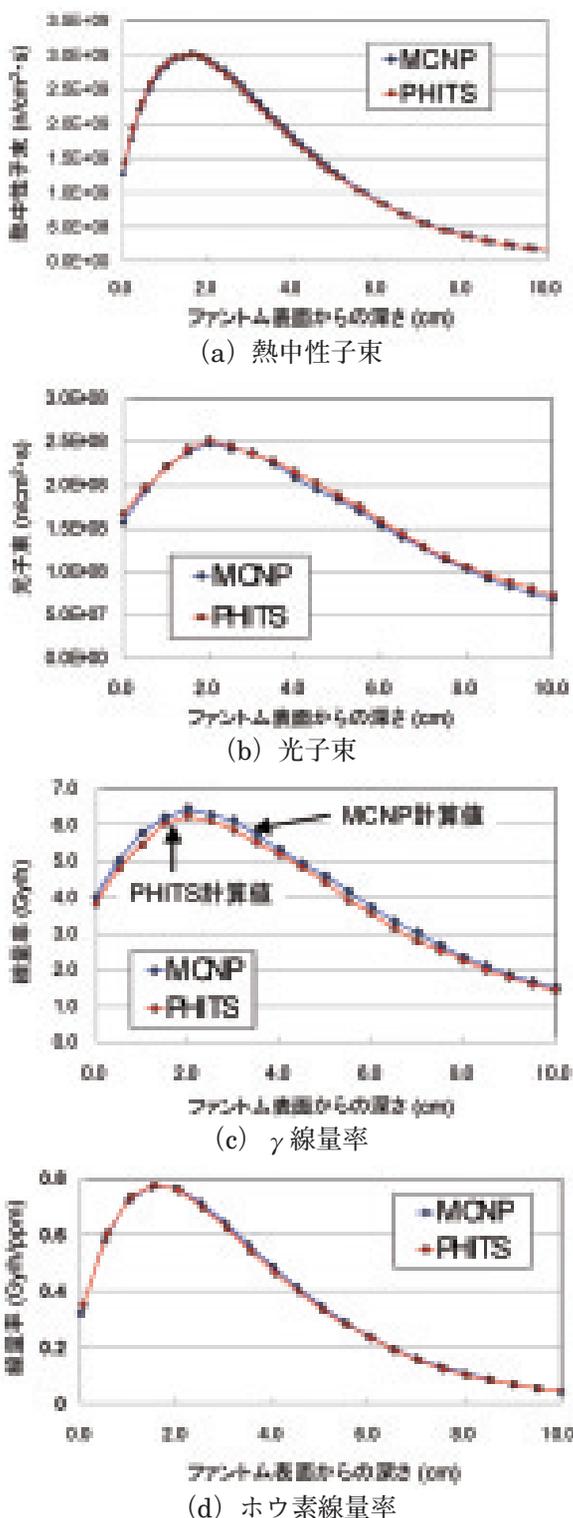


図6 PHITSとMCNPの計算結果の比較

PHITSで線量計算を実行した場合の計算時間に関しては、PHITSの特徴である中性子と光子の両粒子を一度に発生できるという利点から、計算体系をコンパクトに設定して計算を実行することができ、従来のJCDS+MCNPでの評価に対して計算時間を短縮できることを確認した。さらに並列計算によって高速化できることも確認し、PHITSと並列計算機を組み合わせた環境によって実際の臨床条件モデルに対して1時間以内で線量計算を完了できることを確認した。これらの検証結果からJCDSとPHITSを組み合わせた新しい治療計画システムを実際の臨床研究にも適用可能であることを確認した。今後さらなる検証と過去の症例データとの比較等を実施して実際の臨床研究への実用化を図る。

## 8. まとめ

難治性ガンである悪性脳腫瘍等の治療法として期待されているBNCTの臨床研究が原子力機構のJRR-4や京大KURで実施されている。BNCT研究は熱外中性子ビーム照射の実現によって、より高い治療効果が期待できるようになり、さらに、頭頸部ガン、肺ガン、肝ガン等への適用拡大も進められている。BNCTの線量評価・治療計画技術に関しては、旧来の金放射化法による評価に代わり、患者の医療画像を基に計算モデルを作成し、シミュレーション計算によって高精度な線量評価を実施する技術を開発、実用化した。原子力機構の治療計画システムJCDSは将来の加速器BNCTにも対応するための高度化を進めており、その一環として計算コードを中性子だけでなく陽子線、重粒子線の輸送計算も実行可能なコードに変更し、加速器BNCTへの対応を図っている。PHITSでの線量計算では中性子、光子及び中性子に起因する線量計算に関しては従来と同等の評価性能を有していることを確認した。 $\gamma$ 線量の計算に関しては、適用している線量換算係数の違いによっ

て線量評価値に差異が生じる。適切な線量評価と、異施設で実施されたBNCTの線量評価データ、治療効果の直接比較を可能にするためにも、線量換算係数等の共通化、統一化が課題である。

## 参考文献

- (1) T. Yamamoto, et al., Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial, *Applied Rad. Iso.* **61**, 1089-1093, 2004
- (2) L. E. Farr, W. H. Sweet, J.S. Robertson, C.G. Foster, et al., Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme, *Am.J.Roentgnol.* **71** 279-293, 1954
- (3) Y. Nakagawa, et al., Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy a proposed strategy using epithermal neutron beams, *J. Neuro-Oncol.*, **62**, 87-99, 2003
- (4) H.B. Liu, R.M. Brugger, D.D. Greenberg, et al., Enhancement of the epithermal neutron beam used for boron neutron capture therapy, *Int. J. Radiant Oncol. Biol. Phys.*, **28**, 1149-1156, 1994
- (5) T. Kishi, Y. Torii, H. Kumada, et al., Status of the Medical Irradiation Facility at JRR - 4, *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, Editor M. Frederick et al., Vol.1, 277-281, 2001
- (6) T. Kobayashi, Y. Sakurai, K. Kannda, K. Ono, The usage of the KUR advanced clinical irradiation system for NCT under the KUR continuous operation, *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, Editor M. Frederick et al., Vol.1, 331-335, 2001
- (7) I. Kato, K. Ono, Y. Sakurai, et al.,

- Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies, *Applied Rad. Iso.*, **61**, 1069-1073, 2004
- (8) M. Suzuki, K. Endo, H. Satou, Y. Sakurai, H. Kumada, et al., A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT), K. Ono, *Radiotherapy and Oncology*, Vol.88, 192-195, 2008
- (9) H. Kumada, Y. Torii, K. Saito, et al., The development of a computational dosimetry system for BNCT at JAERI, *Frontiers in Neutron Capture Therapy*, Editor M. Frederick et al., Vol.1, 611-614, 2001
- (10) J. F. Briesmeister (Ed.), MCNP-A General Monte Carlo Code N-Particle Transport Code Version 4C, *LA-13709-M*, 2000
- (11) H. Kumada, K. Yamamoto, A. Matsumura, et al., Development of JCDS, a computational dosimetry system at JAEA for boron neutron capture therapy, *J. Physics: Conf. Series*, **74**, 1-7, 2007
- (12) H. Kumada, et al., Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy, *Phys. Med. Biol.*, **49**, 3353-3365, 2004
- (13) Y. Mori, M. Muto, Neutron Source with FFAG - ERIT, *Advances in Neutron Capture Therapy 2006, Proceeding of ICNCT-12*, 360-363, 2006
- (14) H. Iwase, K. Niita, T. Nakamura, Development of General-Purpose Particle and Heavy Ion Transport Monte Carlo, *J. Nucl. Sci. Technol.*, **39**, 1142-1151, 2002
- (15) M.B. Chadwick, et al., ENDF/B-VII.0: Next Generation Evaluated Nuclear Data Library for Nuclear Science and Technology, *Nuclear Data Sheets*, **107**, 2931-3060, 2006
- (16) D. W. Nigg, C. A. Wemple, D. E. Wessel et al., SERA -An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT, *Trans. Am. Nus. Soc.*, **80**, 66-68, 1999