

## A POSSIBILITY OF BNCT IRRADIATION SYSTEMS USING ACCELERATORS

Kobayashi Tooru <sup>A)</sup>, Gerard Bengua <sup>A)</sup>, Yoshinobu Nakagawa <sup>B)</sup>, Kenichi Tanaka <sup>C)</sup>, Hoshi Masaharu <sup>C)</sup>

<sup>A)</sup> Kyoto University Research Reactor Institute

2-1010 Asashironishi, Kumatori-cho, Sennan-gun, Osaka 590-0494

<sup>B)</sup> National Kagawa Children's Hospital

2603, Zentsuujicho, Zentsuujishi, Kagawa 765-8501

<sup>C)</sup> Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi 734-8553

### Abstract

The base constitution of a system with accelerator will be reported by the relations to the probability of realization of a neutron irradiation system for boron-neutron capture therapy (BNCT). The system using accelerators will be placed with a BNCT irradiation system of the next generation, because until now only research reactors are used as neutron source for BNCT, and in the future, accelerators would be able to do BNCT at a hospital.

## 加速器を用いたBNCT照射システムの可能性

### 1. はじめに

中性子捕捉療法用の中性子源としては、現在まで研究用原子炉がその時間的な安定と十分な中性子強度が得られることから用いられてきた。しかし、近年加速器がその技術の進歩のゆえに見直されている。1980年代初頭から始まった加速器を用いた中性子捕捉療法(NCT: Neutron Capture Therapy)システムの研究は、発生中性子の収率やそのエネルギースペクトルへの配慮から<sup>7</sup>Li(p,n)<sup>7</sup>Be反応(Q値: -1.644MeV, しきい値: 1.881 MeV)の利用が、現在最も現実的なものとして検討されている<sup>[1,2]</sup>。この反応の利用方式は、主に、(1)2.5MeV陽子と厚いLiターゲットから発生する中性子を減速して利用する方法と、(2)しきい値近傍の<sup>7</sup>Li(p,n)<sup>7</sup>Be反応で発生するエネルギーが低い中性子を利用する方法の大きく2つに分けられる<sup>[3,4]</sup>。

(1)の減速して中性子を利用する方法には、<sup>2</sup>D(d,n)<sup>3</sup>T、<sup>2</sup>D(t,n)<sup>4</sup>He反応、<sup>9</sup>Be(p,n)<sup>9</sup>B反応、<sup>9</sup>Be(d,n)<sup>10</sup>B反応、核破砕反応等多くの中性子を発生する反応が利用できる。すなわち、多くの加速器で実現できる可能性を持っていることから、広く検討されてきている。次に、(2)の方式には、減速体系の小型化や直接中性子の利用という大きな長所がある。また、中性子が前方向に偏って放出される特性を活かして、コリメータ(絞り込み装置)が小型化できる。すなわち、中性子の照射技術の観点から重要な照射方向の自由度を確保するために不可欠なターゲット周辺を簡素化することができる。これらことから、我々は小型加速器による<sup>7</sup>Li(p,n)<sup>7</sup>Beしきい値近傍反応中性子照射システムが、加速器を用

いた病院併設型の中性子照射システムとして大きな長所を持っていることから検討を進めてきた。<sup>[5-8]</sup>

なお、加速器を用いた中性子捕捉療法照射システムとしては、照射場の安定性に優れている減速利用方式と、優れた照射特性を持つ直接利用方式のそれぞれの長所を生かすために、両方の方式を実現して提供すべきと考えている。

### 2. 中性子捕捉療法の原理・特徴・歴史

中性子捕捉療法は、中性子を照射したときに飛程が短く高LET (Linear Energy Transfer)の重荷電粒子などを発生する安定同位元素を、あらかじめ治療すべき癌細胞に特異的に取り込ませておき、中性子照射により癌細胞だけを選択的に破壊するものである。これに用いられる安定同位元素は、高LETの重荷電粒子を発生する<sup>10</sup>B、<sup>6</sup>Liなどであり、中性子はこれらに対して大きな反応断面積を持つ低エネルギー

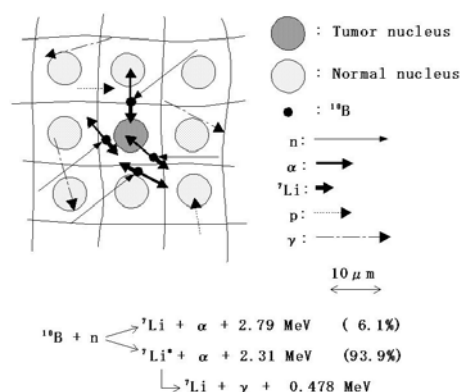


図1. 中性子捕捉療法の原理図

ギー中性子である。現在のところ、化合物として生体に取り込ませ易い $^{10}\text{B}$ と、研究用原子炉から安定して比較的大きな中性子束が得られる熱中性子や熱外中性子が用いられている。これらのことから、ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT: Boron NCT) とも呼ばれている。 $^{10}\text{B}$ と熱中性子は、 $^{10}\text{B}(n, \alpha \gamma)^7\text{Li}$ 反応により、 $\alpha$ 粒子と $^7\text{Li}$ 核 (生体内での飛程はそれぞれ約 $10\ \mu\text{m}$ と $5\ \mu\text{m}$ )の重荷電粒子並びに $478\text{keV}$ の $\gamma$ 線を発生する。この反応により図1に示すように $\mu\text{m}$ オーダーの範囲の選択的治療が原理的には可能になる。

実際の治療照射では、患部およびその周辺正常部でのホウ素濃度およびその分布並びにそこでの熱中性子束分布から吸収線量分布が決まることから、特に治療されにくい深部への投与線量の $\text{cm}$ オーダーの空

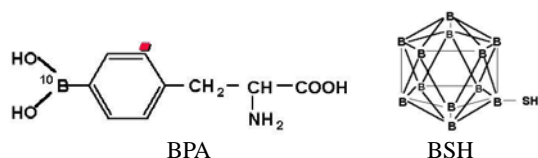


図2 現在用いられているホウ素化合物

間的な制御性が問題となっている。現在用いられているホウ素化合物は、図2に示すようにBSHとBPAと略称で呼ばれるものである。

中性子捕捉療法は1936年に米国の物理学者Locherにより原理が発表され、1951年から1961年にかけて米国のBNL炉やMIT炉を用いて数十例の治療照射が行われた。十分な結果が得られなかったことから1962年以降、米国では基礎研究を除いて治療照射は中止されていたが1994年9月再開された。また、1997年からは、欧州連合がオランダのPetten炉の熱外中性子を用いて治療を開始し、その後、フィンランド(1999)、ロシア、チェコ(2000)、スウェーデン(2001)、イタリア(2002)、アルゼンチン(2003)と順次治療が開始されてきている。

この療法が再評価を受けたのは、1968年から日本で実施されてきた実績によるところが大きい。1980年頃から本療法に対する関心が世界的に高まり、これを受けて第1回中性子捕捉療法国際会議がボストン(1983.10)で開催された。以後ほぼ2年毎に東京、ブレーメン、シドニー、オハイオ、神戸、チャーリヒ、サンディエゴ、大阪、エッセン(2002)と開催され、2004年(米国・ボストン)、2006年(日本・高松)での開催が予定されている。日本では現在、悪性脳腫瘍、悪性黒色種(メラノーマ)、耳下腺ガンに試験治療が行われている。

### 3. 次世代中性子捕捉療法の要件

日本で広く行われてきた脳腫瘍に対するBNCTは、中性子照射をする時に手術によって放射線感受性の高い頭皮及び頭蓋骨を照射野から外して行うことから、術中照射BNCTと呼ばれている。この方法は照射

線量の上限を決める場合にポイントとなる表面に近い正常部の線量を同じにした場合に、深部に大きな線量を投与できるという長所を持つ。その反面、術中照射BNCTには、通常2回の手術、すなわち、病院での腫瘍摘出手術と、その1~2週間後に中性子照射施設でのBNCTのための開頭手術が必要であり、患者や医師の負担が大きい。なお、欧米では腫瘍摘出手術の1~2週間後に、手術を行わないで可能な熱外中性子を用いてBNCTを実施してきているし、最近の日本でも行われるようになってきている。

加速器を用いた中性子照射設備が病院に併設されれば、最初の腫瘍摘出手術時に合わせてBNCTを行える可能性があり、一回の手術とそれに続くBNCTで治療が完了するという大きな利点が生まれる。このような方法は研究炉を用いた従来の照射場でも原理的には可能であり、試みられたこともある。しかし、術中照射では、照射の位置や方向の変化による腫瘍への照射線量の変化の影響が大きいことから、それらを自由に、かつ精度良く設定できる照射システムが好ましい。この点で、 $^7\text{Li}(p, n)^7\text{Be}$ しきい値近傍反応を利用する病院併設型の小型加速器による中性子照射システムは、術中照射に適した特性を備えている。なお、病院での術中照射BNCTは、現在術中照射BNCTが行われていない欧米でも行われる可能性があり、将来のBNCTの照射方法の標準の一つになる要素を持っている。もちろん、加速器を用いた中性子照射システムは手術を伴わないBNCTにも適応できることから、病院併設型という点だけでも様々なメリットを生むことは想像に難くない<sup>[9,10]</sup>。

### 4. 加速器中性子捕捉療法用照射システムの構成

加速器を用いた中性子捕捉療法用の中性子照射システムは、大別すると、1) 粒子を加速する加速部(各種の加速システムがある)と、2) 中性子を発生させる中性子発生ターゲット、そして、3) 発生した中性子をBNCTに利用できるエネルギーに調整する部分(減速体系)の3つの要素からなっている。一例として、タンデム型静電加速器を用い、

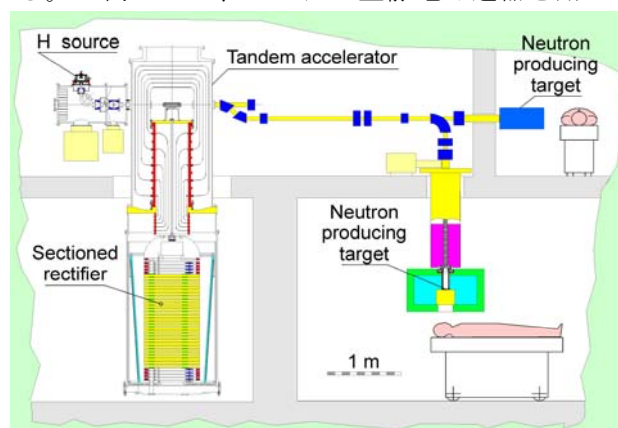


図3. タンデム型静電加速器 (ロシア提案)<sup>[11]</sup>

${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ 反応を利用した、ロシア提案を図3に示す。ターゲットで発生した中性子を、減速して利用する場合と、直接利用する場合の両方が想定されている。なお、直接利用する場合は、現在の所  ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ 反応の中性子にほぼ限定されてしまうが、減速利用の場合は、多くの中性子発生ターゲットを想定できるので、静電型、RF型、また構造では円形、直線など多くの加速器システムの利用の可能性が予想できる。

次に、現在のBPAを用いるBNCTでは、PETによるホウ素濃度の患部への集積特性を事前に評価し、その患者さんがBNCTに適しているかどうかを判定している。従って、PET薬剤を作るための加速器との併用やそれのような加速器の併設が望ましい。また、現在の治療照射中の血液中のホウ素濃度は即発 $\gamma$ 線測定法が主流になっているので、これに用いることができる中性子場も合わせて作ることが望ましい。PET薬剤用と即発 $\gamma$ 線測定法によるホウ素濃度測定用の加速器は、一般的に兼ねることが可能である。

## 5. 可能性と今後の課題、展望など

現在治療に十分な強度を持つ加速器は世界中どこにも実在しないことから、当面原子炉中性子を利用して中性子捕捉療法を実施せざるを得ない状況であるが、将来は実用面の有利さから、加速器が必要な条件を満たせば、原子炉に取って代わる可能性が大きいと思われる。なお、残されている課題は加速器のターゲット部の熱除去や大電流加速器の安定制御等であり、信頼性の高いシステムが要求される実用化にはこれらに対する技術的な確認が必要である。

加速器システムと同じように実現が望まれているものに、中性子照射中にオンラインで非観血的に行える線量測定評価システムがある。この方法の一例としてSPECTの原理を利用した即発 $\gamma$ 線測定法によるシステム<sup>[12]</sup>の概念原理図を図4に示す。この方法では、時々刻々と変わる生体内のホウ素濃度やその分布の3次元的な評価にも対応できることから、飛躍的に線量評価の精度が向上することが期待できる。小型加速器を用いるシステムは各種診断機器との組

み合わせにも希望が持てるシステムと言える。

世界的に実用段階を迎えつつある本療法に対する期待が大きいことは、この療法が脳腫瘍に対して行われている唯一の放射線治療法であることから伺い知れる。腫瘍を細胞レベルで選択的に治療できる本療法の脳腫瘍やメラノーマ以外への適用拡大は、外科手術や他の放射線との併用を前提として、放射線治療法分野をさらに大きく切り開く可能性を持っている。これを今後一層推進していくためにも、加速器等を用いた中性子捕捉療法専用中性子照射システムの開発・実現、また高度な線量測定評価システムの開発等が望まれる。

## 参考文献

- [1] T.E. Blue and J. C. Yanch, *Journal of Neuro-Oncology* **62** (2003) 19-31.
- [2] C.K.C.Wang, T.E. Blue, *et al.*, *Nucl. Tech.*, **84** (1989) 93-107.
- [3] V. N. Kononov, Poletaev E D, and Yurlov B D, *Soviet Atomic Energy* **43** (1977) 947-949.
- [4] C.L.Lee, X.L.Zhou, *et al.*, *Med. Phys.*, **27** [1] (2000) 192-202.
- [5] T.Kobayashi, Y.Sakurai, *et al.*, *Proc. ECOMAP-98*, (1999) 370-375.
- [6] K.Tanaka, T.Kobayashi, *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **46** (2001) 2681-2695.
- [7] K.Tanaka, T.Kobayashi, *et al.*, *Phys. Med. Biol.*, **47** (2002) 3011-3032.
- [8] G. Bengua, T.Kobayashi, K.Tanaka *et al.*, *Phys Med Biol* **49** (2004) 819-831.
- [9] 古林 徹、日本医学物理学学会雑誌、第23巻Sup.1 (2003) 25-54.
- [10] 古林 徹、NSA Commentaries No.11 (2003) 71-82.
- [11] Bayanov B F, Belov V P, Kononov V N, *et al.*, *Nucl.Instr. Meth.*, **A84** (1998) 397-426.
- [12] T.Kobayashi, Y.Sakurai and M.Ishikawa, *Med. Phys.*, **27** [9] (2000) 2124-2132.

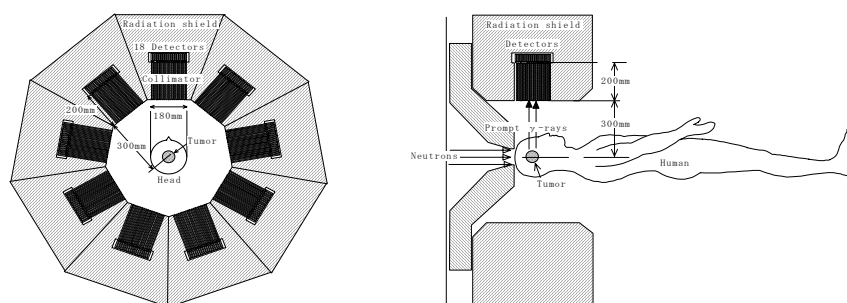


図4中性子照射線量オンライン測定評価システム（即発 $\gamma$ 線によるSPECTの一例）<sup>[12]</sup>