

## ホウ素中性子捕捉療法用の中性子標準実現に向けた調査研究

真鍋征也\*

(2022年1月31日受理)

Survey for the development of a neutron standard for  
Boron Neutron Capture Therapy

MANABE Seiya

## Abstract

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a cancer treatment technique by using energetic helium and lithium nuclei emitted from neutron nuclear reactions with boron with a mass number of 10 accumulated in cancer cells. An accelerator-based neutron irradiation system has been approved as a medical device for the first time and the treatment has begun since 2020 in Japan. Under this circumstance, a neutron standard for BNCT is strongly required for its further expansions in addition to assurance of therapeutic effects and patient's safety. In this paper, research activities related to BNCT and neutron standards are reviewed to establish the first neutron standard for BNCT.

## 1. はじめに

中性子は放射線の一種であり、およそ  $1.675 \times 10^{-27}$  kg (エネルギーに換算すると、939.6 MeV) の質量を持つ粒子である。その名の通り電氣的に中性であり、原子核のみとしか相互作用を起こさないため、高い透過力を持つ。1932年のChadwickによる発見<sup>1)</sup>以来、中性子は今日に至るまで様々な産業分野や科学研究において利用されてきた。

原子力発電では、中性子を媒体として持続的に核分裂反応を連鎖させることでエネルギーを得ている。また、次世代のエネルギー源として注目されている核融合炉では、生成される中性子によりエネルギーが取り出される。エネルギー分野のみならず、製造業や医薬品業においては中性子は優秀なプローブとして分子、高分子や結晶などの構造解析に用いられ研究開発に対し貢献している。また、半導体分野ではシリコン中に不純物をドーピングするため中性子を用いる手法がある。さらに中性子によって、材料、文化財、工業製品やインフラ施設などの非破壊分

析が広く行われている。また、利用のみならず、中性子の影響は様々な産業分野で注目されている。中性子による人体への被ばくは、原子力発電所及び加速器施設のみならず、航空機や宇宙空間においても適切な管理が要求されている。また、人体に対する影響のみならず、自然環境で絶えず発生する高エネルギー中性子は、半導体メモリー素子におけるソフトエラー（保持データの反転現象）の主たる要因とされ、その影響の正確な推定が必要とされている。

著者の所属する産業技術総合研究所計量標準総合センター（The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), National Metrology Institute of Japan (NMIJ), 以下 NMIJ/AIST) では、国の一次標準機関として中性子標準確立に関する研究や標準供給、関連する計測技術の開発が行われており、熱中性子から 45 MeV のエネルギー領域における中性子フルエンス（率）等の標準を供給している。

近年最も注目されている中性子の応用の一つにホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy: BNCT）がある。BNCTは質量数10を持つホウ素と中

\* 分析計測標準研究部門 放射能中性子標準研究グループ

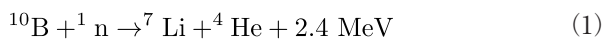
中性子の核反応を利用したガン治療であり、2020年には加速器を用いた治療システムが保険承認され、国内の複数の病院において治療が開始されている。BNCTで用いられる中性子場は従来標準に比べフルエンス率が高く、更に幅広いエネルギーの中性子が存在する混在場であり、従来の中性子標準の適用は容易ではない。BNCTに対する中性子標準は現状なく、治療現場からも安心・安全な治療の確立に向け、標準及びトレーサビリティ体系の確立が望まれている。本報告では、BNCTに対する新たな標準の開発に向けた調査を行った。2章ではBNCTの原理やこれまでの動向及び治療現場で行われている中性子測定について説明する。3章ではNMIJ/AISTでこれまで整備されてきた中性子標準や開発されてきたBNCTに関する計測技術やトレーサビリティに関する研究について述べる。さらに医療用放射線標準のモデルケースとして、ガン治療用光子線治療の標準について調査した。最後にこれまでの調査の要約及び今後の展望を4章で述べる。本報告では特定の質量数を持った原子核を表記する際は、元素記号の左上に質量数を記入する。例えば質量数10のホウ素は $^{10}\text{B}$ と表す。

## 2. ホウ素中性子捕捉療法

前述の通り、BNCTは2020年から保険適用での治療が開始され、当該業界からも中性子標準が望まれている。本章ではBNCTの原理や歴史的背景、これまで開発されてきた中性子の測定技術について述べる。

### 2.1 原理

BNCTは $^{10}\text{B}$ と中性子の核反応を利用した治療である。治療ではまず、 $^{10}\text{B}$ を含む薬剤を患者へ投与しガン細胞へ集積させる。その後、患者に対し中性子の照射を行う。図1に照射時のガン細胞近傍の様子を模式的に示した。ガン細胞に集積された $^{10}\text{B}$ は図2に示す通り人体を構成する炭素や酸素などの原子核と比べ、中性子捕獲断面積が大きい。したがって、照射された中性子は正常細胞と比べ、ガン細胞中の $^{10}\text{B}$ に高い確率で捕獲され、式(1)の通り反応する。



本反応で生成される $^7\text{Li}$ 原子核及び $^4\text{He}$ 原子核(アルファ粒子)は高い線エネルギー付与を持つ。さらに、生体内でのそれぞれの飛程はおよそ $5 \mu\text{m}$ 及び $10 \mu\text{m}$ であり、細胞の直径は約 $10 \mu\text{m}$ であるため、周辺の正常細胞に影響を及ぼさず、 $^{10}\text{B}$ が取り込まれているガン細胞を集

的に破壊することができる。細胞レベルで選択的にガン細胞を破壊するため、光子、電子や粒子線を用いる他の放射線治療が適用できないガン細胞と正常細胞が混在している悪性度の高い腫瘍にも適用が期待されている。

### 2.2 歴史的背景

BNCTの原理は1936年にLocherにより提唱された<sup>2)</sup>。1951年には世界初の臨床試験が米国のブルックヘブン研究所やマサチューセッツ工科大学の原子炉において悪性脳腫瘍に対して行われた。その後、米国では1961年まで臨床研究が行われたが当時のホウ素薬剤の集積性や中性子ビームの線質の問題から臨床成績は振るわず、

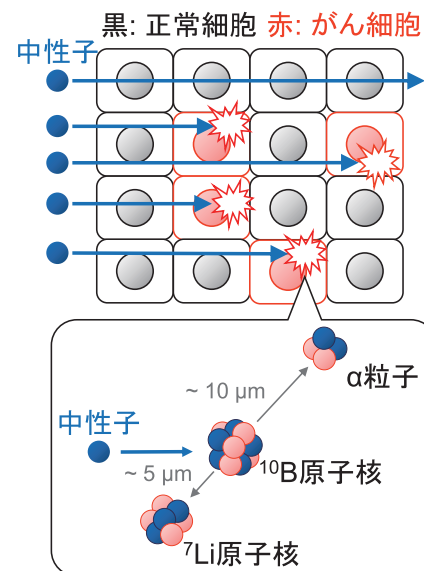


図1 BNCTの原理図

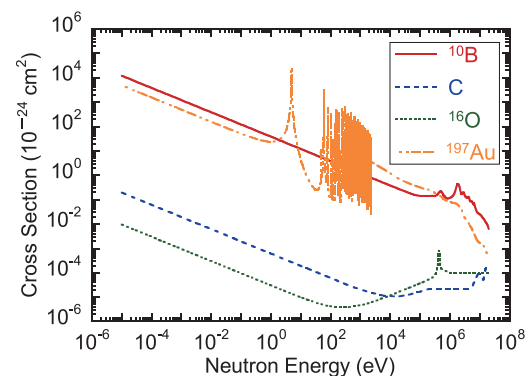


図2  $^{10}\text{B}$ 、 $\text{C}$ 、 $^{16}\text{O}$ 及び $^{197}\text{Au}$ の中性子捕獲断面積。データは文献<sup>3)</sup>より引用。

1994年の熱外中性子を用いた治療が開始されるまで中断された。一方我が国では1959年より基礎研究が開始され、1968年には日立教育訓練用原子炉において悪性脳腫瘍を対象に初めての臨床研究が行われた。1974年までに合計13例の試験が行われ、新たなホウ素化合物の開発もあり当時の米国を上回る良好な結果が得られた。ここまで述べた日本国内の臨床試験は低エネルギーの熱中性子(0.5 eV以下)を用いており、中性子を腫瘍部に到達させるため開頭手術下で中性子照射が行われていた。1995年に京都大学複合原子力科学研究所(KURNS)の京都大学原子炉(KUR)の熱中性子場が改修され、重水減速装置を用いて熱外中性子(0.5 eVから10 keV)の照射可能となり、従来の熱中性子場を用いた場合に比べ体内の深い部分に中性子を到達させることができるようになった。熱外中性子場の開発により、照射中の開頭は不要となり、脳腫瘍のみならず頭頸部のガンへのBNCTの適用も可能となった。1998年には、日本原子力研究開発機構(JAEA)の四号炉(JRR-4)にもKURと同様のコンセプトの熱外中性子場が整備され、以後国内では主にKURとJRR-4でBNCTが行われ、それぞれ449例と107例の臨床が行われてきた<sup>4)</sup>。

これまで述べた通りBNCTの黎明期には中性子源として小型の研究用原子炉が用いられ研究開発や臨床が行われてきた。原子炉ではそれまでの多くの治療実績があるものの、大型の専用施設が必要となり、莫大な施設投資が必要になる。更に核燃料所持が必要になり病院設置は現実的には難しく、広い普及には至っていなかった。そこで、1980年代から核燃料が不要で院内設置可能な加速器を用いたBNCTシステムの開発が検討されてきた。当時は加速器ビーム電流の安定性や中性子生成用のターゲット除熱の問題から実用可能な加速器は実現

していなかったが、2009年には京都大学と住友重機械工業の共同研究によりKURNS内にサイクロトロン加速器BNCT照射システム(cyclotron-based epithermal neutron source: C-BENS)が開発された<sup>5)</sup>。2020年6月にはC-BENSを用いた治療システムが医療機器として承認され、南東北病院(福島県)<sup>6)</sup>及び関西BNCT共同医療センター(大阪府)<sup>7)</sup>の国内二か所の病院にて治療が開始されている。

### 2.3 BNCT用加速器システム

図3に加速器を用いた照射システムの模式図を示す。中性子生成のため、まず加速器で荷電粒子(国内では陽子が広く用いられている。)を特定のエネルギーになるまで加速し、中性子生成用標的に照射する。標的において荷電粒子と標的核との核反応から生成される速中性子(10 keV以上)を減速材により熱外領域まで減速する。減速後の中性子を患者の照射部位のサイズに合わせ、コリメーターを用いて成形し、照射を行う。この時、不要な被ばくに繋がるガンマ線や熱中性子の混入率を下げるため、ビーム出口には遮へい材が設けられている。患者に照射された熱外中性子は患者の体内でさらに減速され、熱中性子となり式(1)の通り反応し治療が行われる。国際原子力機関(IAEA)が発行した文書<sup>12)</sup>では、照射時間を1時間程度に抑えるためには $10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ 以上の大強度熱外中性子ビームの利用が推奨されており、この強度の条件を満たすような加速器システムの開発が進んでいる。また、熱外中性子の強度のみならず速中性子やガンマ線、熱中性子に関する基準も述べられている。速中性子及びガンマ線による線量の目標値は単位熱外中性子フルエンスごとに $2 \times 10^{-13} \text{ Gy cm}^2$ 以下に収めること

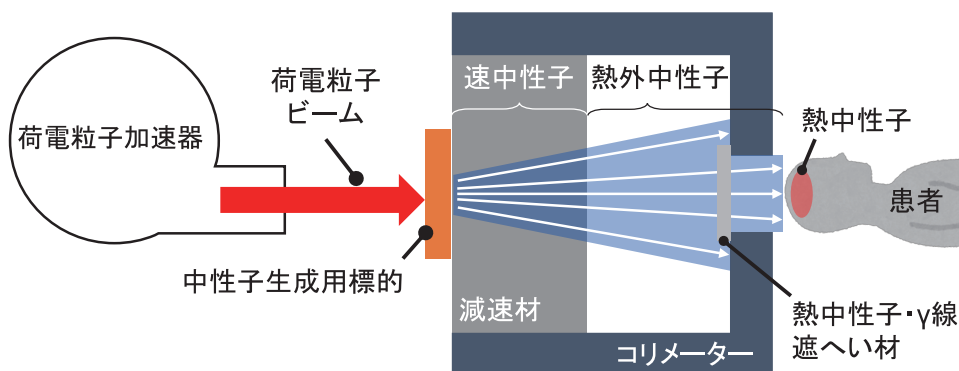


図3 加速器を用いたBNCT用中性子照射システムの概念図

が望ましいとされている。また、熱中性子束の熱外中性子束に対する強度比は0.05程度が望ましいとされている。

表1に示す通り国内では治療が開始された照射システムのみならず、他方式の加速器の開発が進んでいる。既に治療が開始されたC-BENSでは標的にはベリリウムが採用され、サイクロトロンを用いた30 MeVの陽子ビームを用いて中性子が生成されている。高エネルギー陽子ビームとベリリウムを用いた場合、中性子発生量が多くなり、陽子ビームの電流量が1 mA程度に抑えられるというメリットがある。一方で、発生する中性子エネルギーが高くなるため減速材が大きくなり、放射化の問題も懸念される。一方で江戸川病院や国立がん研究センター、名古屋大学では2.5 MeV程度の低エネルギー陽子と固体リチウム標的が用いられており、前述の方式と比べ発生中性子エネルギーは低くなるため、減速体系（図3中の減速材及びコリメーター）を小さくできるというメリットがある。こちらの方式ではベリリウムを用いた場合と比べ、陽子ビームあたりの中性子発生量が小さく20 mA程度のビーム電流が必要となる。また、リチウムは融点が低く、中性子生成用標的の冷却が重要となってくる。いばらき中性子医療研究センターでは8 MeVの中エネルギー陽子が利用されている。中エネルギーの陽子ビームを用いることで高エネルギービームを用いた場合と比べ、減速体系を小さくでき、また減速体系の放射化を減らすことが可能となる。国内のみならず海外においても加速器システムの開発が行われている。フィンランドのヘルシンキ大学では米国のNeutron Therapeutics社が開発したシステム（リチウム標的と2.5 MeV陽子の利用）が設置され、2022年半ばより治療が開始される予定となっている。その他中国（リチウム標的と2.5 MeV陽子の利用）や韓国（ベリリウム標的と10 MeV陽子の利用）、アルゼンチン（ベリリウムまたは炭素標的と重陽子ビー

ムの利用）等の国々でシステムの検討や開発が進められているが、臨床試験を行うまでには時間を要すると考えられる。

各方式の加速器によって作り出される中性子のエネルギースペクトルは文献<sup>8),10),13)</sup>でシミュレーションによって評価されている。前述の通り、減速材及び熱中性子の遮へい材により、熱外中性子が多い場となっている。一方で、中性子生成用標的核や陽子エネルギーは各方式ごとで異なっており、最大中性子エネルギーや熱中性子及び速中性子の割合、また熱外領域内におけるエネルギー分布等は各施設で独自のものとなると考えられる。今後C-BENSのみならず他方式システムの実用化が予想される。各方式における治療の同等性担保のためにも、施設横断的な評価指標となる中性子標準の整備が急務であると考えられる。

#### 2.4 BNCT 治療現場における中性子測定

治療を安全かつ効果的に実施するためには、治療装置に変化が起きていないことを確認し装置の性質を保つこと（Quality Assurance: QA）が重要となる。BNCTに比べ歴史ある放射線（光子）治療ではQAのために、水ファントム中の線量プロファイルの測定等を行うことで適切な線量管理が行われている。BNCT治療現場でも放射線治療と同様に水ファントム中の中性子強度の測定がQAを目的に日常的に行われている。本調査研究ではBNCTのための中性子標準について検討するため、南東北病院におけるQAのための測定（以下、QA測定）及び実際の治療を見学した。

QA測定では<sup>197</sup>Auの放射化による中性子束計測が行われていた。<sup>197</sup>Auは中性子捕獲反応という核反応を起こすと核内に中性子を取り込み、<sup>198</sup>Auとなる。その後ベータ崩壊を起こし、<sup>198</sup>Hgに変わる。この際放出される約412 keVのガンマ線を測定することで中性子束を導

表1 国内にある主なBNCT加速器施設<sup>5)-11)</sup>

| 施設名              | 加速器方式   | 標的 | 陽子ビームエネルギー (MeV) | 状況   |
|------------------|---------|----|------------------|------|
| 京都大学複合原子力研究所     | サイクロトロン | Be | 30               | 研究用  |
| 関西 BNCT 共同医療センター | サイクロトロン | Be | 30               | 治療開始 |
| 南東北病院            | サイクロトロン | Be | 30               | 治療開始 |
| いばらき中性子医療研究センター  | 線形加速器   | Be | 8                | 開発中  |
| 江戸川病院 BNCT       | 線形加速器   | Li | 2.5              | 治療中  |
| 国立がん研究センター       | 線形加速器   | Li | 2.5              | 治療中  |
| 名古屋大学            | 静電加速器   | Li | 2.8              | 開発中  |

出す。金は存在比 100 % の  $^{197}\text{Au}$  からなり、中性子捕獲断面積は図 2 中に示している通り、中性子速度を  $v$  とした場合、熱領域でその断面積は  $1/v$  法則に従う。また、その断面積は  $v=2200$  m/s の中性子に対して  $(98.5 \pm 0.4) \times 10^{-24}$  cm<sup>2</sup> であることがよく知られている<sup>14)</sup>。また、放射化による計測は強度耐性に非常に優れており、BNCT 場のような大強度中性子計測に適している。これらの理由から金の放射化が用いられている。

QA 測定のプロトコルでは日毎、週毎、月毎、年毎の 4 種類の測定<sup>15)</sup>があり、それぞれに測定すべき項目が決められている。実際の見学においては日毎及び週毎の QA 測定について見学することができた。日毎の QA 測定では熱・熱外中性子強度を測定するために金箔をビーム出口中心に貼り付け、一定電流量の中性子ビームを照射し放射化量を測定する。測定した放射化量と基準値との差が許容値以内であるということが確認されていた。また、週毎の QA 測定では人体頭部中の線量を模擬するためのおよそ 20 cm 角のアクリル製水ファントムを用いて測定が行われていた。リファレンスとなる深さに金箔を設置し、各深さにおける熱中性子束が測定されていた。日毎 QA 測定と同様に測定した熱中性子束と基準値との差が許容値以内であることが確認される。月毎及び年毎の QA 測定ではさらに詳細に水ファントム中の熱中性子束の深さ分布測定が測定される。さらに、深さ方向のみならずビーム方向に交差する二軸における熱中性子束分布の測定も行われる。このように BNCT の QA 測定においては患者の人体中での付与線量推定のため、水ファントム中の熱中性子測定が行われている。

### 3. NMIJ/AIST における取り組み

BNCT に対する中性子標準を検討するため、2 章では現状の BNCT の現場における中性子について述べた。本章では、BNCT に対する標準やトレーサビリティ体系を検討するためにこれまで確立されてきた中性子標準や筆者の所属する NMIJ/AIST 放射能中性子標準研究グループにおいて開発されてきた BNCT 用の中性子計測技術について調査した。

今後 BNCT は他の放射線治療と横並びとなるように標準やトレーサビリティ体系が確立されていくべきであろう。そこで既に広く社会に普及し実装されている放射線治療の一つである光子線治療に着目し、一つのモデルケースとして調査を行った。

### 3.1 中性子標準

現在供給されている中性子標準は、速中性子のフルエンス (cm<sup>-2</sup>) 及びフルエンス率 (cm<sup>-2</sup>s<sup>-2</sup>)、熱中性子のフルエンス及びフルエンス率、中性子放出率 (s<sup>-1</sup>) がある。さらに、中性子の人体への影響を示す

物理量として個人及び周辺線量当量 (Sv) 及び線量当量率 (Sv s<sup>-1</sup>) が供給されている。線量当量 (率) は、中性子フルエンス (率) と ISO 8529-2<sup>16)</sup> で示される線量換算係数を掛け合わせることで導出される。表 2 に示す通り、速中性子フルエンスの標準では現状 24 keV から 45 MeV までの幅広いエネルギーに対して標準が立ち上げられている。45 MeV の標準以外は、所内にある二台の静電加速器 (Van de Graaff 型及び Cockcroft - Walton 型) を用いてそれぞれエネルギーごとに適した核反応より中性子が生成される。なお、45 MeV の標準は量子科学技術研究開発機構の高崎量子応用研究所にある TIARA と呼ばれる加速器を用いて標準が供給される<sup>17)</sup>。中性子は非荷電粒子でありその測定には核反応を介する必要があるが、エネルギー領域ごとに反応しやすい核種や反応機構が異なる。したがって、様々なエネルギーに対する特定標準器が整備されている。1.2 MeV 以下の速中性子標準に対しては反跳陽子比例計数管が用いられる。本検出器は比例計数管内に水素ガスが封入されており、中性子と水素ガスの反跳により発生する陽子を計数することで中性子フルエンスを導出する。一方で中性子エネルギーが高くなると陽子の飛程が長くなり、検出器内へのエネルギー付与が少なくなり検出器応答が複雑になることからフルエンス測定精度が低下する。そこで、2.5 MeV 以上の速中性子標準では Thick

表 2 加速器を利用した中性子フルエンス (率) 標準のエネルギー一点と中性子生成に用いる核反応。

| エネルギー    | 核反応                                  | 校正測定能力<br>( $k = 2$ )<br>% |
|----------|--------------------------------------|----------------------------|
| 24 keV   | $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$        | 8.7                        |
| 144 keV  | $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$        | 4.4                        |
| 565 keV  | $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$        | 4.4                        |
| 1.2 MeV  | $\text{T}(p,n)^3\text{He}$           | 7                          |
| 2.5 MeV  | $\text{D}(d,n)^3\text{He}$           | 6.4                        |
| 5.0 MeV  | $\text{D}(d,n)^3\text{He}$           | 6.2                        |
| 8.0 MeV  | $^9\text{Be}(\alpha,n)^{12}\text{C}$ | 5.5                        |
| 14.8 MeV | $\text{T}(d,n)^4\text{He}$           | 3.2                        |
| 45 MeV   | $^7\text{Li}(p,n)^7\text{Be}$        | 13                         |

Radiator (TR) 検出器が用いられる。TR 検出器はシリコン半導体検出器の前面をポリエチレン膜で覆った構造であり、中性子照射によりポリエチレン内で発生した陽子をシリコン半導体検出器で計数する。計数の結果を基に中性子フルエンスを導出する。また、14.8 MeV の標準では、随伴粒子計測装置を用いる。14.8 MeV の中性子は Cockcroft - Walton 型加速器で生成した重陽子ビームと三重陽子の反応から生成され、同時にアルファ粒子が生成される。特定の立体角においてこのアルファ粒子をシリコン半導体検出器で計数することで中性子フルエンスを導出する。また、加速器のみならず放射性同位元素を用いた標準も表3の通り整備されている。熱中性子フルエンスは Am-Be 中性子線源と黒鉛パイルを利用する。黒鉛パイルは黒鉛のブロックを積み上げた角柱構造になっており中心部に線源を挿入し、放出された中性子を黒鉛で減速することで熱中性子場を作り出す。熱中性子フルエンスは金箔の放射化法で絶対測定し、標準を供給している。中性子放出率は黒鉛パイル内で熱中性子束を測定することで放出率を換算する。

2.3 節で述べた通り加速器 BNCT では熱外中性子ビームを利用する。現状の中性子標準でもいくつかの標準で熱外領域の中性子を供給している。一つは  $^{252}\text{Cf}$  線源を利用した重水減速場<sup>18)</sup>である。重水減速場ではステンレス製の球状容器の中を重水で満たし、その中心部に  $^{252}\text{Cf}$  中性子線源を挿入する。減速により BNCT 治療で重要となる熱外領域の中性子が生成される。熱外中性子に近いエネルギーの中性子が利用可能な別の標準としては 24 keV の単色場がある<sup>19)</sup>。本標準では、産総研の Van de Graaff 型加速器を利用し Li 標的に対して中性子生成反応のしきい値よりわずかに大きなエネルギーを持った陽子ビームを照射する。標的と陽子の核反応によって生成された 8 keV から 65 keV の中性子を鉄フィルター

を通すことにより 24 keV の単色中性子を得る。また、BNCT の QA では水ファントム中に金を設置し水により減速された熱中性子束の測定が行われており、熱中性子フルエンス標準も BNCT に対して適用が期待される。

ここまで NMIJ/AIST におけるこれまで整備されてきた中性子標準について述べた。これまで他国の計量標準研究所を含め、BNCT に対する標準やトレーサビリティ体系が整備された例はない。しかしながら、2.3 節で述べた通り BNCT 用加速器実現の機運は我が国のみならず世界的にも高まっている。また、2020 年に IAEA 主催で行われた BNCT に関するセミナーでは BNCT 用大強度校正場の必要性が述べられた。中性子標準が属しているは国際度量衡局内の Consultative Committee for Ionizing Radiation Section III (CCRI (III)) では、このような流れを受け、2020 年 6 月のミーティングにおいて BNCT 用標準整備を CCRI の戦略として新たに加えることを決めた。この決定により、今後他国の計量標準研究所でも BNCT 用中性子標準が整備されていくことが予想される。NMIJ/AIST ではこういった流れに先駆けて BNCT に関する研究が行われている。産総研で整備されてきた標準のいくつかは BNCT 治療で利用される中性子と近いエネルギーを持っている。標準場におけるそれらのフルエンス率は  $10^3 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  から  $10^4 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  である。一方で、BNCT 場で用いられている中性子ビームのフルエンス率は  $10^9 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  程度あり、既存標準と比べ 5 桁程度高い。この強度のギャップをクリアすべく、NMIJ/AIST 放射能中性子標準研究グループでは標準の整備・開発のみならず強度のトランスファ技術及び BNCT 場の中性子特性評価技術の開発を進めてきた。

## 3.2 産総研における BNCT に向けた測定技術開発

### 3.2.1 トランスファ技術

前述の通り中性子標準場と BNCT の中性子場では強度が 5 桁程異なる。そこで、低強度場から高強度場までの中性子に対して応答が優れた線形性を持つ検出器の開発が進められている<sup>20,21)</sup>。本検出器では  $^6\text{Li}$  と  $^7\text{Li}$  の同位体をそれぞれ濃縮した二種類のガラスシンチレーション検出器を対として用いる。シンチレーション検出器は、放射線の入射により蛍光や燐光を発生する物質であるシンチレータと微弱な光を増幅し電気パルスとして取り出す光電子増倍管を組み合わせた検出器である。 $^6\text{Li}$  は中性子を捕獲すると三重陽子とアルファ粒子が生成され、放出された粒子により発光が起きることで中性子に対して高い感度を持つ。一方で  $^7\text{Li}$  の場合本捕獲反応は起きず、

表3 放射性同位元素を利用した中性子フルエンス（率）標準のエネルギー領域と用いている線源

| エネルギー | 線源                          | 校正測定能力<br>( $k = 2$ )<br>% |
|-------|-----------------------------|----------------------------|
| 熱中性子  | $^{241}\text{Am-Be}$ と黒鉛パイル | 2.8                        |
| 熱中性子  | $^{241}\text{Am-Be}$ と黒鉛パイル | 2.8                        |
| 熱外中性子 | $^{252}\text{Cf}$ と重水減速     | 8.9                        |
| 速中性子  | $^{241}\text{Am-Be}$        | 2.8                        |
| 速中性子  | $^{252}\text{Cf}$           | 3.6                        |

中性子に対する感度は低い。したがって、 ${}^6\text{Li}$  シンチレーション検出器の計数から  ${}^7\text{Li}$  の計数を引くことによって不要なガンマ線のバックグラウンド成分を除去することが可能となる。本シンチレーション検出器対に対して電流モードを適用することで大強度中性子束測定の実現が目指されている。通常の測定（パルスモード）では、個々の中性子イベントに対する電圧信号をカウントし計数を決定するが、電流モードでは検出器の出力電荷を一定時間積分することで、中性子イベントの時間平均数を測定する。パルスモードでは大強度中性子の測定では、信号同士が重なり合い（パイルアップ）によって数え落としが発生するが、電流モードではパイルアップは問題にならない。本検出器の動作試験は産総研の有する黒鉛パイプと KURNS の熱中性子場を用いて行われた。本動作試験は  $500\text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  から従来の標準場と比べ約 1000 倍程高い  $10^6\text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  程度までの中性子フルエンスを持つ中性子場で行われ、その際の測定された電流値はおよそ  $5\text{ nA}$  から  $3\text{ }\mu\text{A}$  であった。この中性子フルエンスの範囲においては電流と中性子フルエンスの優れた線形性が確認され、今後さらに高強度の場での試験が行われる予定である。

### 3.2.2 BNCT 中性子場の特性評価技術

BNCT 場を評価する上で熱外中性子の強度は治療効果を推定する上で最も重要なパラメータの一つである。一方で、熱中性子や速中性子は患者に対する不要な被ばくを与えかねない。すなわち、BNCT 場を評価する上でその場に存在する中性子のエネルギースペクトルを知ることが重要となる。さらに、2.3 節で述べた通り BNCT 加速器施設の中性子生成方式は様々であり、それに伴いエネルギースペクトルも施設固有となるため施設ごとの治療効果の違いを検討する上でも重要となる。これまでボナー球スペクトロメーター（BSS）を用いた測定手法が検討されてきた。ボナー球はポリエチレン球内に熱中性子検出器を挿入した構造になっており、複数の半径の球で測定を行い、計数率を導出する。半径  $d$  のボナー球の計数率を  $A_d\text{ (s}^{-1}\text{)}$  は

$$A_d = \int R_d(E)\phi(E)dE$$

と表すことができ、ここで  $R_d(E)$  は半径  $d$  のボナー球のエネルギー  $E$  の中性子に対する応答関数 ( $\text{cm}^2$ ) であり、 $\phi(E)$  は中性子場のエネルギースペクトル ( $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ ) を示す。シミュレーション計算や校正場での実験を通して応答関数  $R_d(E)$  を決定し、複数のボナー球の計数率

を基にアンフォールディング計算を行うことにより未知である中性子のエネルギースペクトル  $\phi(E)$  を導くことが可能となる。BSS 自体は従来の中性子標準場構築や他の計測でも広く用いられていた技術である。NMIJ/AIST では、BNCT の高強度場 ( $10^9\text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$  以上) における測定を目指し、技術開発が行われてきた<sup>21),22)</sup>。リチウムガラスシンチレーション検出器を用いた電流モード測定とボナー球を組み合わせることで新たな BSS が開発された。いばらき中性子医療研究センター<sup>8)</sup>で実際の BNCT 場の特性評価試験が実施された。当該施設はコミッシュニング段階であったため、実治療の約半分の強度の中性子エネルギースペクトル測定がなされ、測定結果とシミュレーション結果の整合性が確認された。

### 3.3 光子線治療の標準とトレーサビリティ

光子を用いたガン治療で用いられる光子線の標準及びトレーサビリティ体系は NMIJ/AIST の放射線標準研究グループにより開発され、供給が行われている。光子線治療では人体大部分を占める水に対して放射線によって与えられたエネルギーである水吸収線量 ( $\text{Gy}=\text{J/kg}$ ) を基準として治療計画が検討されている。治療施設においては指頭型の電離箱線量計が採用され、電離箱の測定値で光子線発生用のリニアックと呼ばれる加速器に取り付けられたビームモニタを校正する。この校正されたビームモニタの測定値を基準とし治療計画を立て、線量評価が行われる。この電離箱に対して校正定数を与えることでトレーサビリティが確保されている。

現状、光子を用いたガン治療用標準はグラフィトカロリメーターが特定標準器として採用され、医療現場と同じリニアックを用いて水中における校正が行われている。また、一次標準から現場までのトレーサビリティを繋ぐ登録事業者として医用原子力技術研究振興財団があり、一次標準同様にリニアックを用いた水中校正が行われている。2010 年までは特定標準器としてグラフィト空洞電離箱が採用され、 ${}^{60}\text{Co}$  線源を用いて空気中での照射線量という単位で検出器の校正が行われていた。ユーザーはリニアックを用いてファントム内の水中で校正するプロトコルを採用しており、 ${}^{60}\text{Co}$  とリニアックにおける線質の差異をユーザーが校正定数に対して補正する必要があった。加えて空気中から水中へという補正も必要であり、線量評価の拡張不確かさ ( $k=2$ ) は 5 % 程度であった。現場からの不確かさ低減のニーズを受け、2010 年からは  ${}^{60}\text{Co}$  と特定標準器としてグラフィトカロリメーターを採用した水吸収線量標準<sup>23)</sup> が開発され、水中での校正が可能となり、空気中から水中へ

の補正が不要となった。更に2013年からは $^{60}\text{Co}$ に代わりリニアックを用いた校正が行われるようになり、これにより線質の補正も不要となり、現場における拡張不確かさ ( $k=2$ ) は2%程度となった<sup>24)</sup>。このように光子線治療用標準は現場や世界的なニーズを受け、不確かさ低減のための標準の改良や現場における校正に近い形で標準供給を行うための校正手法の変更や特定標準器開発が行われてきた。

#### 4. まとめ

本調査研究では、近年注目されている中性子の産業利用の一つであるホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) に対する新たな中性子標準の開発に向けた調査を実施した。BNCTは世界で初めて我が国において保険適用での治療が開始され、現状では諸外国をリードする国産技術であるといえる。BNCTの治療施設では安心・安全な治療の実現のため、現場ではQA (Quality Assurance) のための中性子計測が行われていることを知った。さらに、調査を通し、治療が開始されている施設のみならず、国内では複数の研究グループがBNCT治療システムの開発を進めており、中性子発生方法は方式ごとに異なる。BNCTのスムーズな普及に向けては中性子の標準を整備し、各施設・方式の治療効果を担保していく必要があると考えた。

BNCTに対する中性子標準を検討するため、これまで産総研で開発されてきた中性子標準について調査した。これまで熱領域から45 MeVまでと、幅広いエネルギーの中性子に対してフルエンス ( $\text{cm}^{-2}$ ) の標準が立ち上げられていることを知った。また、BNCTで用いられている熱外中性子に近いエネルギーを持った標準がいくつか整備されており、その詳細を本文中で述べた。その結果、BNCTで用いられる中性子場は、現状の標準場と比べおよそ5桁フルエンス率が高いことがわかった。その強度ギャップを埋めるべく、産総研で行われているトレーサビリティ確立のための研究について述べた。さらに、中性子標準のみならず、光子を用いたガン治療に対する標準やトレーサビリティ体系についても調査した。ガン治療に対する光子線の標準では、現場からの不確かさ低減の要請等に応えるため、現場に対して有用な形への標準が改良されてきた経緯があることを知った。

今後は今回の調査に加え、さらに治療現場やBNCT用照射システムの開発グループの方々とのコミュニケーションをとりながら、BNCTに対する中性子標準の最も有用な在り方を検討していきたい。そして、安心・安全

な治療の実現やBNCTという国産技術の国外への輸出等を後押しできるような標準やトレーサビリティ体系の整備を進めていく。

#### 謝辞

本調査研究を行うに当り中性子標準に関してご指導・ご助言頂きました産総研 分析計測標準研究部門放射能中性子標準研究グループ グループリーダー原野英樹博士、松本哲郎博士、増田明彦博士に感謝申し上げます。また、光子線標準に関してご指導いただきました同部門放射線標準研究グループ 清水森人博士に感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) J. Chadwick. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 136, 692 (1932)
- 2) G. L. Locher. *Am. J. Roentgenol.*, 36, 1 (1936)
- 3) K. Shibata, O. Iwamoto, T. Nakagawa, N. Iwamoto, A. Ichihara, S. Kunieda, S. Chiba, K. Furutaka, N. Otuka, T. Ohsawa, T. Murata, H. Matsunobu, A. Zukeran, S. Kamada, and J. Katakura. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 48, 1 (2011)
- 4) 公益財団法人 医用原子力技術研究振興財団. ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の実績. [https://www.antm.or.jp/06\\_bnct/03.html](https://www.antm.or.jp/06_bnct/03.html). On-line; accessed 07 January 2022.
- 5) H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, and A. Maruhashi. *Applied Radiation and Isotopes*, 69, 1642 (2011). Special Issue: 14th International Conference on Neutron Capture Therapy.
- 6) 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, and Y. Takai. *Radiotherapy and Oncology*, 155, 182 (2021)
- 7) M. Suzuki. *International Journal of Clinical Oncology*, 25, 43 (2020)
- 8) H. Kumada, K. Takada, F. Naito, T. Kurihara, T.



- Sugimura, Y. Matsumoto, H. Sakurai, A. Matsumura, and T. Sakae. *AIP Conference Proceedings*, 2160, 050013 (2019)
- 9) S. Nakamura, H. Igaki, M. Ito, H. Okamoto, S. Nishioka, K. Iijima, H. Nakayama, M. Takemori, S. Imamichi, T. Kashihara, K. Takahashi, K. Inaba, K. Okuma, N. Murakami, Y. Abe, Y. Nakayama, M. Masutani, T. Nishio, and J. Itami. *PLOS ONE*, 14, 1 (2019)
- 10) K. Watanabe, S. Yoshihashi, A. Ishikawa, S. Honda, A. Yamazaki, Y. Tsurita, A. Uritani, K. Tsuchida, and Y. Kiyonagi. *Applied Radiation and Isotopes*, 168 (2021)
- 11) Y. Kiyonagi, Y. Sakurai, H. Kumada, and H. Tanaka. *AIP Conference Proceedings*, 2160, 050012 (2019)
- 12) *Current Status of Neutron Capture Therapy*. Number 1223 in TECDOC Series. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, Vienna (2001)
- 13) H. Tanaka, T. Takata, T. Watanabe, M. Suzuki, T. Mitsumoto, S. Kawabata, S. Masunaga, Y. Kinashi, Y. Sakurai, A. Maruhashi, and K. Ono. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 983, 164533 (2020)
- 14) 三澤毅, 宇根崎博信, 卞哲浩. 原子炉物理実験. 京都大学学術出版社 (2010)
- 15) 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. [http://www.jsnct.jp/pdf/bpa-bnct20200217\\_2.pdf](http://www.jsnct.jp/pdf/bpa-bnct20200217_2.pdf). Online; accessed 07 January 2022.
- 16) *Reference neutron radiations— Part 2: Calibration fundamentals of radiation protection devices related to the basic quantities characterizing the radiation field*. International Organization for Standardization, Vernier, Geneva, Switzerland, ISO 8529-1:2000 edition (2000)
- 17) T. Matsumoto, A. Masuda, H. Harano, Y. Shikaze, Y. Tanimura, H. Seito, S. Kurashima, S. Nishino, H. Yoshitomi, J. Nishiyama, M. Hagiwara, Y. Unno, and M. Yoshizawa. *Journal of Nuclear Science and Technology*, 54, 529 (2017)
- 18) A. Masuda, H. Harano, T. Matsumoto, K. Kudo, and J. Nishiyama. *Prog. Nucl. Sci. Technol.*, 4, 400 (2014)
- 19) T. Matsumoto, H. Harano, J. Nishiyama, A. Uritani, and K. Kudo. *AIP Conference Proceedings*, 1099, 924 (2009)
- 20) T. Matsumoto, A. Masuda, H. Harano, J. Hori, and T. Sano. *Radiation Protection Dosimetry*, 188, 117 (2019)
- 21) A. Masuda, T. Matsumoto, H. Kumada, K. Takada, J. Hori, Y. Sakurai, T. Sano, H. Harano, and T. Sakae. *Proceedings of 2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC)*, 1–3 (2018)
- 22) A. Masuda, T. Matsumoto, K. Takada, T. Onishi, K. Kotaki, H. Sugimoto, H. Kumada, H. Harano, and T. Sakae. *Applied Radiation and Isotopes*, 127, 47 (2017)
- 23) Y. Morishita, M. Kato, N. Takata, T. Kurosawa, T. Tanaka, and N. Saito. *Radiation Protection Dosimetry*, 154, 331 (2012)
- 24) 清水森人. 医学物理, 34, 154 (2014)

