JRR-4 における中性子捕捉療法の線量評価

熊田 博明^{*1}, 山本 哲哉^{*2}

(2006 年 9 月 15 日受理)

(2007 年 1 月 12 日再受理)

Dosimetry for Neutron Capture Therapy in JRR-4

Hiroaki KUMADA^{*1} and Tetsuya YAMAMOTO^{*2}

In this paper, an outline of dose estimations for boron neutron capture therapy (BNCT) is presented from standpoint medical physics and biological field. BNCT is a sort of the radiation therapy for an obstinate cancer like malignant brain tumor. To perform clinical trials of the BNCT, characteristics of doses given to a patient by neutron irradiation have to be comprehended accurately. To investigate RBE for several organs with neutron, in-vitro biological experiments involving neutron irradiations were carried out. The dose estimation method for the BNCT and the dose characteristics by neutron irradiations are introduced. First doses were analyzed based on experimental measurement. Distributions of thermal neutron flux and gamma-ray dose rate that are fundamental values of the dosimetry were determined by experiments with a water phantom, then dose distributions and the characteristics in the phantom were analyzed based on the measurements and the RBE values. Based on the dosimetry techniques, a treatment planning system which can determine accurately the doses and its distributions in a patient using Monte-Carlo transport code was developed in JAEA. To verify the accuracy of the dose calculation, the phantom experiments was reprinted using the system, then the calculation values were compared with the measurement values obtained from the phantom experiments. This report describes the dosimetry method for BNCT based on experimental measurements and outline of the computational dosimetry system for BNCT.

KEY WORDS: boron neutron capture therapy, dosimetry, JRR-4, phantom study, in vitro biological experiment, epithermal neutron beam, treatment planning system, computational dosimetry, Monte-Carlo transport code.

I はじめに

がんの撲滅は世界共通の関心事である。近年の医療技術の進歩は目覚しく、がんの種類や進行期によっては“完治”が得られるものも少なくない。がん医療の中で放射線に関連した技術としてはレントゲン・CT (Computer Tomography) 検査, DSA (Digital Subtraction Angiography), シンチグラフィ, SPECT (Single Photon

Emission Computed Tomography) 検査, PET (Positron Emission Tomography) 検査などの診断法並びに、ライナック治療, ガンマナイフ治療, サイバーナイフ治療, 陽子線治療, 重粒子線治療などの治療手段などが挙げられ、がん治療においてその果たす役割はきわめて大きいものである。

がん医療の進歩にもかかわらず、これらの技術を駆使しても満足すべき治療効果を見出せない“難治性がん”もまた厳として存在する。“難治性がん”は一般に①体の深部や脳などの重要臓器にあり手術が困難, ②放射線や抗がん剤に抵抗性, ③増殖が速く周囲正常組織に広く浸潤 (腫瘍細胞が正常組織に入りこむこと), ④早期に多臓器への転移, などの特徴を持つことが知られている。本稿で扱うホウ素中性子捕捉療法, BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) はこの“難治性がん”のうち, 悪性脳腫瘍と皮膚がん (悪性黒色腫) の治療として 1950 年以降開発・研究され, 発展してきた¹⁾。数十種あ

^{*1} (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; 茨城県那珂郡東海村白方白根 2-4 (〒319-1195)

Department of Research Reactor and Tandem Accelerator, Nuclear Science Institute, Tokai Research and Development Center Japan Atomic Energy Agency; 2-4 Shirakata-Shirane, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki 319-1195, Japan.

^{*2} 筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻脳神経機能制御医学; 茨城県つくば市天王台 1-1-1 (〒305-8575) Department of Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba; 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan.

る悪性脳腫瘍のうち最も治療困難とされる膠芽腫 (glioblastoma) は、脳に発生し、MRI 検査で見える大きさの腫瘍の周囲 3 cm の広い範囲まで浸潤する性質があり²⁾、また国内の主だった施設で行っている標準的治療を受けた場合、治療後の生存期間は平均 1 年に満たない。悪性黒色腫も広く周囲皮膚に浸潤し、転移しやすく増殖も速いため生存期間も短い、治療にあたっては手足や顔面の皮膚を広い範囲で切除しなくてはならないため機能上、美容上の問題も大きい。

BNCT は、ホウ素 (^{10}B) 化合物をあらかじめ患者に投与し、患部に中性子ビームを照射することで熱中性子と ^{10}B による $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を起こし、放出される ^4He 粒子 (α 線) と ^7Li 粒子を利用して癌細胞のみを選択的に破壊する放射線治療である^{1, 3)}。放出される α 粒子と Li 粒子の飛程は、約 10^{-5}m ($10\mu\text{m}$) 程度であり、これは人間の腫瘍細胞径にはほぼ等しいことから、BNCT によってホウ素化合物が移行しにくい周囲正常組織のダメージを抑えつつ癌細胞を選択的に破壊することができるのである。これまで日本では、日本原子力研究開発機構 (原子力機構) の JRR-2, JRR-4, 京都大学 KUR, 武蔵工大 MuITR 等の研究用原子炉を用いて熱中性子ビーム ($\sim 0.5\text{eV}$) による照射が行われてきた⁴⁾。近年では、よりエネルギーの高い熱外中性子ビーム ($0.5\text{eV} \sim 10\text{keV}$) を照射することで、熱中性子線量をより深部まで到達させることができ、脳内深部にあるがんも治療できると期待されている⁵⁾。最近ではがんを細胞レベルで選択的に破壊できる BNCT の利点を活かし、他の治療法では治療困難な頭頸部癌、肺癌、肝癌の治療にも応用され始めている⁶⁾。

本報告は、BNCT に用いられているホウ素化合物の概要と線量評価方法をまとめ、線量評価に不可欠な生物学的効果比の細胞実験による評価について紹介するとともに、BNCT の線量をファントム実験で求めた測定値に基づく線量評価と、最近の臨床で用いられている計算に基づく線量評価手法について紹介する。

II BNCT における線量の評価方法

本章では BNCT の線量評価方法の基本的な原理について紹介する。BNCT の線量評価においては、まず腫瘍細胞を破壊して治療効果を与える ^{10}B と熱中性子との $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反応によって生じる吸収線量 (ホウ素線量) の評価が不可欠である。さらにこのホウ素線量だけでなく中性子ビームに混入している γ 線や、中性子と生体組織を構成する各元素との反応によって付随的に発生する

種々の吸収線量 (非ホウ素線量) の評価も必要である。これら複数の吸収線量から最終的に中性子ビーム照射によって病巣部及び周辺組織に付与される線量を評価するため、それぞれの吸収線量値に生物学的効果比に基づく荷重係数を掛け合わせ、等価線量を評価することが必要である。

2.1 ホウ素線量

BNCT の効果はホウ素化合物の生体内分布、とりわけ ^{10}B の腫瘍内濃度と血液中濃度の比、腫瘍組織内絶対濃度、細胞内微小分布に左右される。 $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反応で放出される粒子線の飛程は短いため、BNCT での治療効果を得るためには全ての腫瘍細胞に ^{10}B が分布している必要がある。微小線量分布のシミュレーション計算によれば、腫瘍細胞の死滅に要する細胞内必要最小 ^{10}B の原子数は 10^9 個程度とされ、 ^{10}B が細胞膜または細胞質ではなく細胞核に分布した場合には、より少数でも同等の効果が得られるとされる^{7~9)}。この ^{10}B 濃度は実際の組織では $20 \sim 35\mu\text{g}^{10}\text{B}/\text{g}$ に相当し、この濃度で治療効果を得るのに $10^{12} \sim 10^{13}\text{n}/\text{cm}^{-2}$ 程度の熱中性子フルエンスが必要とされる¹⁰⁾。BNCT 臨床研究では BPA (p-boronophenylalanine) と BSH (sodium borocaptate, $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) の 2 種のホウ素化合物が用いられている。BPA は構造上メラニンの前駆物質である tyrosine に類似し、悪性黒色腫に対する BNCT に使用する目的で開発されたが、現在は glioblastoma に対する BNCT にも用いられている。BPA は脳血液関門を通過し、血液中および脳実質、皮膚にはほぼ同程度の分布を示す¹¹⁾。B16 メラノーマ細胞やラット 9L gliosarcoma 細胞を用いた *in vivo* および *in vitro* の実験では BNCT における BPA の有用性が示されている^{12~14)}。BPA は高い腫瘍内 ^{10}B 濃度が得られる点が特徴で、腫瘍組織内の平均 ^{10}B 濃度は血液および正常脳組織の 2~4 倍とされている¹⁵⁾。これに対し BSH は正常な脳血液関門は通過しないとされており、脳腫瘍組織には傷害された脳血液関門を介して移行する¹⁵⁾。動物モデルを用いた実験では、BSH の腫瘍/血液比は $0.5 \sim 1$ とされている¹⁶⁾。glioblastoma における BSH の腫瘍/血液内濃度比は $0.56 \sim 2$ とされ、臨床例では動物実験に比べ高い値が報告されている¹⁷⁾。

これらの特性によって腫瘍細胞内により多く取り込まれたホウ素 (^{10}B) と熱中性子との反応によって生じる吸収線量 (ホウ素線量) が BNCT の治療効果を与える線量となる。その一方でホウ素化合物を運ぶ血管内や放射線感受性の高い皮膚、そして BPA では脳実質内にも集積するため、これら正常組織内のホウ素線量はダメー

ジを与える線量となる。従ってホウ素線量の評価においては、腫瘍細胞に対する線量と正常組織に対する線量をそれぞれ別けて評価しなければならない。

2.2 非ホウ素線量の評価

中性子ビーム照射によって患部及び周辺組織には、ホウ素線量だけでなく生体組織の各元素と中性子との反応によって生じる吸収線量、さらには炉心から飛来する γ 線量等が付与される。第1表に BNCT に起因する主な線量成分とその反応を示す。これら非ホウ素線量は、正常細胞、腫瘍細胞に関係なく中性子照射によって付随的に生じる線量である。BNCT の線量評価では、これら全ての線量を評価することが要求される。第1図に BNCT の線量評価の概略を示す。

2.3 吸収線量の算出

中性子と各元素の反応によって生じる吸収線量 D_n は、以下の (1) 式に基づいて算出する。

$$D_n = \int \int f_n(E) \phi(E, t) dE dt \quad (1)$$

ここで f は、中性子のカーマ係数、 $\phi(t)$ は中性子束である。またホウ素線量については、ホウ素化合物や腫瘍

細胞と組織毎、さらには時間経過によってホウ素濃度が異なるため、1 ppm 当りのホウ素線量を求めて、対象となる組織のホウ素濃度を乗じて組織毎のホウ素線量を求めることとしている。

2.4 組織等価線量 (Equivalent Dose)

中性子照射によって患者に付与される総線量を評価するためには、各吸収線量値に組織毎の生物学的効果比、RBE (Relative Biological Effectiveness) を乗じた線量を求め、これらを加算して組織等価線量 (Equivalent Dose, ED) を求める。等価線量の単位としては “Gy-Eq” が用いられている。等価線量の評価を行うことで、BNCT による線量と X 線治療など他の放射線治療との線量比較の指標となり、BNCT の治療効果を評価することができる。等価線量を求める式を以下に示す。

$$ED(\text{Gy-Eq}) = C_B \cdot D_{B, \text{ppm}} \times CBE_B + D_N \times RBE_N + D_H \times RBE_H + D_\gamma \times W_\gamma \quad (2)$$

C_B は ^{10}B 濃度、 CBE_B 、 RBE_N 、 RBE_H 、 RBE_γ はそれぞれ、各吸収線量に対する RBE である。ここで ^{10}B に起因するホウ素線量の荷重係数は腫瘍細胞、正常組織に対してそれぞれ異なり、さらに化合物によっても異なった値となる。これはホウ素化合物の細胞内微小分布をはじめとしたホウ素化合物の特性に左右されるため、一般的な RBE の概念とは異なり CBE (Compound biological effective factor) として区別されている。中性子と生体内の水素及び窒素との反応に起因する吸収線量 (D_H 、 D_N) の RBE は 2.5 ~ 3.0 の値が用いられている。第2表に日本で行われている BNCT の線量評価に用いられている RBE、CBE を示す^{6, 18)}。

III 中性子ビームおよびホウ素化合物の放射線生物学的評価

中性子ビームは各施設でそのスペクトルが異なり、用いるホウ素化合物の種類とともに生物学的効果に大きな影響を与える。生物効果の判定を最終的な目的として中性子ビームやホウ素化合物の評価・比較を行う際、中性子フルーエンスや吸収線量といった物理的な指標ととも

第1表 BNCT の主な線量

線量成分	主な反応
ホウ素線量, D_B	$^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$
水素線量, D_H	$^1\text{H}(n, n')p$
窒素線量, D_N	$^{14}\text{N}(n, p)^{14}\text{C}$
γ 線量, D_γ	炉心からの γ 線, $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$ 等

第1図 腫瘍細胞と正常組織に付与される線量の概略

第2表 日本の BNCT に用いられている RBE, CBE

		Tissue		
Radiation		腫瘍細胞	脳組織	皮膚
ホウ素線量, D_B	BSH	2.5	0.37	0.8
	BPA	3.8	1.35	2.5
水素線量, D_H		2.5 ~ 3.0		
窒素線量, D_N		2.5 ~ 3.0		
γ 線量, D_γ		1.0		

に生物学的な指標が用いられる。本章では原子力機構の JRR-4 の各中性子ビームに対し、各線量成分に対する RBE について実際の比較法を紹介する。

3.1 細胞生存率の評価

放射線による生物効果は放射線の持つエネルギーに影響を受ける。したがって前述のホウ素線量、水素線量、窒素線量、 γ 線量についても、BNCT で用いられる中性子ビームのエネルギースペクトルは各施設で異なるため本来施設間で異なるものである。中性子ビームのエネルギースペクトルやホウ素化合物の違いによる生物効果の違いを CBE, RBE を用いて定量的に比較する簡便な方法として *in vitro* コロニー形成法がある。放射線照射後の細胞生存率を用いる細胞の種類によって異なるが、ここでは V79 Chinese hamster 細胞（以下、V79 細胞）を用いている。まず V79 細胞を一定期間培養し、培養液中に浮遊する細胞懸濁液としてチューブに充填後、ホウ素投与群では照射 6 時間前に 5, 10, 15 $\mu\text{g}^{10}\text{B}/\text{ml}$ medium となるようホウ酸を投与して濃度調整を行う。中性子照射後、V79 細胞の一部を直径 60mm の dish に移し、7 日間培養を行い 50 個以上の細胞を有するコロニーの数を計数した。

第 3 表は、JRR-4 で発生できる 3 種の代表的な中性子ビームである (a) 熱外中性子ビームモード（以下、ENB モード）、(b) 混合中性子ビームモード（以下、TNB-1 モード）および (c) 熱中性子ビームモード（以下、TNB-2 モード）を示している。各値は、JRR-4 の定格出力：3,500kW 時の値である。第 2 図はこの 3 種のビームを用いて細胞照射を実施したときの、それぞれの細胞生存率と linear fit による生存曲線を示している。第 2 図グラフ中の $\blacksquare$, $\triangle$, $\bullet$, $\diamond$ に対応した数値は培養液中の ^{10}B 濃度 ($\mu\text{g}^{10}\text{B}/\text{ml}$ medium) の即発 γ 線分析実測値を示す。生物効果の大きさを示すグラフの傾きは、ホウ素濃度が高くなるに従って大きくなり、また熱外中性子の含有率が高い ENB モードの傾きは熱中性子が主体である TNB-1 モードおよび TNB-2 モードの傾きよりも大きいことが示され、 ^{10}B 存在・非存在下の全ての細胞生存率測定において、熱外中性子を高率に含むビームほど傾きが大きいことがわかる。実験レベルでは、これらの生物効果の違いと、同じ細胞を用いた場合の 250kVp X 線での細胞生存率曲線との比較により RBE が算出でき、その大小は基本的には各ビームモードでの中性子のエネルギースペクトルに依存している。

第 3 表 JRR-4 の代表的なビームモード

重水厚さ (cm)		ビームモード		
		TNB-2	TNB-1	ENB
カドミニウムシャッター		33	12	8
中性子束 ($\text{n}/\text{cm}^2\cdot\text{s}$)	熱 ($\sim 0.53\text{eV}$)	6.5×10^8	2.0×10^9	3.6×10^8
	熱外 ($0.53 \sim 10\text{keV}$)	3.2×10^7	9.0×10^8	2.2×10^9
	高速 ($10\text{keV} \sim$)	6.2×10^5	2.7×10^7	9.5×10^7
ガンマ線混入割合 ($\text{Gy}\cdot\text{cm}^2/\text{n}$)		2.0×10^{-13}	3.3×10^{-13}	1.5×10^{-13}

(a) TNB-2 モード

(b) TNB-1 モード

(c) ENB モード

第 2 図 TNB-2 (a), TNB-1 (b), ENB (c) によるホウ素存在下、非存在下の生存率比較

第1表で示すように、BNCTではホウ素線量、水素線量、窒素線量、 γ 線量の4つの成分の評価が必要である。*in vitro* の中性子照射では、ホウ素化合物を添加することによりホウ素線量が発生し、細胞生存率が低下する。したがって γ 線単独照射での細胞生存率曲線、ホウ素添加前の細胞生存率曲線（水素線量、窒素線量、 γ 線量による効果）、ホウ素添加後の細胞生存率曲線（ホウ素線量、水素線量、窒素線量、 γ 線量による効果）をそれぞれ測定し、それぞれの線量成分が相加的に細胞に働くと仮定することで、線量成分別の細胞生存率とRBEが推定できる¹⁹⁾。この方法によれば、非ホウ素線量（水素線量、窒素線量、 γ 線量）のRBEである RBE_{beam} はそれぞれ、ENBモード：1.22、TNB-1モード：1.21、TNB-2モード：1.17である。非ホウ素線量のうち高LET成分（水素線量、窒素線量）のRBEである $RBE_{neutron}$ はそれぞれENBモード：2.50、TNB-1モード：2.33、TNB-2モード：2.08であった。ホウ素線量に関する CBE_{boron} はそれぞれ、ENBモード：4.07、TNB-1モード：3.71、TNB-2モード：1.47であり、中性子ビームのスペクトルに関して大きく生物効果が異なることがわかる。

3.2 JRR-4の各ビームに対するホウ素線量

熱外中性子を高率に含むENBモードを用いたV79細胞での生存率曲線の傾きは、熱中性子が主体であるTNB-1モード及びTNB-2モードの傾きよりも大きく、各線量成分のRBEも高値を示す。測定された熱中性子フルーエンスが同値であっても、スペクトルの違い、特に熱外中性子域での中性子スペクトルに違いがあると、生物効果に差が生じる。熱中性子フルーエンスの測定及び計算値は、通常箔放射化法での一定のエネルギー帯に相当した部分の積分値によって求められる（ <0.53 eV）。第3図に示す ^{10}B (a)と ^{14}N (b)の反応断面積（ σ ）での熱外

中性子領域に着目すると、金線による測定では熱中性子として実測されない範囲（図中の矢印）で ^{10}B 、 ^{14}N に対する σ が比較的高いエネルギー帯を示し、この部分が生物効果に影響することを示す。カドミウム比はこのエネルギー帯を示す指標になるため、生物効果を調べる上で参考になる¹⁹⁾。

in vitro 照射でコロニー形成をendpointとした実験では、ホウ素線量の CBE_{boron} 値は2.3～3.3、窒素線量のRBE値は1.9～2.0と報告されている^{20～23)}。実験で求めたTNB-1モードに対する CBE_{boron} 値（3.71）はDavis et al.²²⁾がHeLa細胞を用いた実験で報告した3.7とほぼ一致する。Davisの用いたビームに関して詳細な中性子スペクトルに関するデータは示されていないが、熱中性子に対する高速中性子の混合比（ 0.92×10^{-12} Gy/cm²）はTNB-1モードでの値（ 1.08×10^{-12} Gy/cm²）と近い値であり、似たスペクトルをもつものと考えられる。一方ENBモードの CBE_{boron} ：4.07は、V79細胞を用いたGabelら²⁰⁾のCBE値（2.3）よりも高い値となっている。この理由としてGabelが実験で使用したBNLの中性子ビームがJRR-4の熱外ビームに比べより多くの熱中性子を含むことを示唆し、事実この論文中で示されているカドミウム比（ ~ 20 ）はENBモード（1.15）およびTNB-1モード（2.5）と比較して明らかに高い値である。

このように同じ実験系を用いた場合のCBE、RBEを測定することにより簡便にビーム間の生物効果の差異を調べることができる。腫瘍組織や正常組織の全体の生物効果は深部方向での物理線量変化やスペクトル変化に対応し連続的に変化しているため、生体の反応（＝治療効果、安全性）の評価には*in vivo*、ファントム内*in vitro*などでの放射線生物学的線量評価を総合的に判定することが肝要である。治療方法の改良や新しいビームの導入の際に利用できるBNCTの臨床研究データは限られて

第3図 ^{10}B 及び ^{14}N の反応断面積と熱中性子測定範囲

おり、異なる施設における臨床データをより正確に理解するうえでも細胞実験データは重要であると考えられる。

IV BNCT 線量の実測に基づく評価

実際の BNCT の臨床研究では、これまで述べた線量評価方法と、細胞実験で求めた RBE, CBE に基づいて等価線量を評価して照射を実施している。これまで日本で実施されてきた開頭術を伴った熱中性子ビームによる BNCT では、開頭状態の脳表面に検出器（金線, TLD）を配置し、これらを照射途中で取り出して熱中性子束と γ 線量を実測で求めて線量評価を実施していた。本章では、この実測に基づいた線量の評価と BNCT の線量特性などを示す。

4.1 ファントム実験による熱中性子束と γ 線量測定

BNCT の線量評価の基礎データとなる熱中性子束と γ 線量を求めるため、患者頭部を模擬した水ファントムに対する中性子ビーム照射実験を行った²⁴⁾。第 4 図に実験の概要を示す。実験に用いた水ファントムはアクリル製（PMMA）の円筒形状（外径 18.6cm×長さ 24cm、肉厚：3mm）で、内部に軽水を充填することができる。照射によってファントム内で生じる熱中性子束分布、 γ 線量分布を測定するため、ファントム内に裸の金線（直径：0.25mm）とカドミウムチューブ（外径 ϕ 2mm、厚さ 0.5mm）の中に入れた金線をそれぞれ放射状に配置し、JRR-4 の定格出力である 3,500kW で中性子ビーム照射を行った。照射後の金の放射能を β - γ 同時計数法によって計測し、ファントム内の熱中性子束分布を求めた²⁵⁾。本実験では臨床研究に適用されている TNB-1 モードと ENB モードでの照射を行った（第 3 表参照）。

それぞれの照射に用いたビーム孔は、直径 10cm の円形ビーム孔である。また同一条件下でファントム内に TLD を多数配置して照射を行い、 γ 線量率分布を測定した。

4.2 ファントム内の熱中性子束分布及び γ 線量分布

ファントム実験によって得られた金の放射化量の実測データに基づいて、ファントム内の熱中性子束分布を求めた。第 5 図-(a) は、ファントム内ビーム中心軸上の TNB-1 モード及び ENB モードの熱中性子束分布を示している。また第 5 図-(b) はそれぞれの最大値を“1”として規格化した分布を示している。第 6 図は、それぞれのビームモードに対するファントム内の熱中性子束の 2 次元分布を示している。左側の分布が TNB-1 モード、右側が ENB モードである。また第 7 図は、TLD によって測定したファントム内ビーム中心軸上の γ 線量率分布を示している。

第 5 図-(a) に示す熱中性子束分布の結果から、熱中性成分が主体の TNB-1 モードではファントムの表面近傍（深さ 3mm）でピークを形成し（最大熱中性子束： 4.9×10^9 (n/cm²·s)）、その後急激に減衰している。これに対して熱外中性子が主体である ENB モードでは、入射した熱外中性子が熱化して深さ約 16mm の位置で最大熱中性子束： 3.0×10^9 (n/cm²·s) を発生し、その後も緩やかに減衰する。第 5 図-(b) で示す最大値で規格化した分布の評価から、それぞれのビームを用いて等量の最大熱中性子フルーエンスを付与する場合の、各点に付与できる熱中性子フルーエンスを評価することができる。TNB-1 モードに対して ENB モードでは、表面近傍の熱中性子フルーエンスは低いものの、深い位置でピークを形成し、より深部領域においても高い熱中性子フル

第 4 図 円筒水ファントムによる照射実験の概略図

(a) 熱中性子束分布

(b) 最大熱中性子束で規格化した分布

第5図 ファントム内ビーム中心軸上の熱中性子束分布

第6図 ファントム内熱中性子束2次元分布

ーエンスを付与でき、表面から深さ4cmの位置では約1.7倍、深さ6cmの位置では約1.8倍の熱中性子フルーエンスを付与することができる。第6図の2次元分布の比較からも、同一の原子炉出力ではTNB-1モードの方が熱中性子束は高いものの、ENBモードの方がより深部で最大熱中性子束を発生し、深部方向と半径方向の広い範囲で高い熱中性子フルーエンスを付与できることが分かる。

第7図の γ 線量率分布の比較から、TNB-1モードではファントム表面から深さ約10mmの位置で最大 γ 線量率：9.3Gy/hを発生し、ENBモードでは約20mmの位置で最大 γ 線量率：7.0Gy/hを生じる。 γ 線量率分布

においてもENBモードの方がより深部で γ 線量率のピークを形成する。しかしTNB-1モードの γ 線量率分布は、熱中性子束分布ほど急激な変化を示さず、またピークの位置もより深部で発生している。

4.3 ファントム体系に対する等価線量評価

ファントム実験によって得られた実測データを基に、このファントム体系に対する等価線量を求めた。まずホウ素線量及び窒素線量の各吸収線量の計算には、第3章の(1)式を基に、実際の臨床研究に適用されているカーマ係数²⁶⁾とファントム実験から得られた熱中性子束値を用いてそれぞれの線量を(3)式、(4)式から求めた。なお水素線量については、実験的に求めていないこ

とと、その寄与があまり大きくないことから、ここでは評価に加えないものとする。

$$D_B = 7.43 \times 10^{-14} \times Bcon \times \Phi \quad (3)$$

$$D_N = 6.78 \times 10^{-14} \times Ncon \times \Phi \quad (4)$$

ここで $Bcon$ は、細胞内の平均 ^{10}B 濃度 (ppm), $Ncon$ は組織 (脳) 内に含まれる窒素の含有割合 (%), Φ は熱中性子フルーエンス (n/cm^2) である。本評価ではホウ素化合物として主に悪性黒色腫、頭頸部ガンに対する BNCT に用いられている BPA を仮定した。本評価において各組織内の BPA 濃度は現在の臨床研究のプロトコルで多く適用されている値を用いるものとし、血中ホウ素濃度 24ppm とし、腫瘍細胞には血中の 3 倍の 84ppm の ^{10}B が集積するものと仮定した。また正常組織及び皮膚組織内に関しては、BPA の人体への取り込みに関す

るデータ²⁷⁾を参考に実際の臨床プロトコルに用いられている数値として、正常組織には血中濃度と同じ濃度：24ppm とし、皮膚組織に対しては正常組織の 1.2 倍の 28.8ppm の ^{10}B が集積するものと仮定とした^{28, 29)}。また窒素線量の評価においては、組織内の窒素濃度は 2.2% とし、腫瘍細胞に対するホウ素線量、正常組織に対するホウ素線量及び窒素線量の吸収線量率を算出した。さらにこの吸収線量と γ 線量実測値を基に、等価線量を求めた。それぞれの RBE, CBE は第 2 表の値を適用し、窒素線量に対する RBE は JRR-4 の細胞実験によって求めた ENB モード：2.5, TNB-1 モード：2.33 の値を適用した。

第 8 図は、TNB-1 モード (a) 及び ENB モード (b) に対するファントム内ビーム中心軸上の①腫瘍細胞に対する等価線量率 (Gy-Eq/h), ②正常組織に対する等価線量率及び、③表面の皮膚に対する等価線量率を示している。この結果から TNB-1 モード、ENB モード共に、腫瘍細胞に対する線量は、熱中性子との反応に起因するホウ素線量が全線量の 90% と支配的であるため、その分布は熱中性子束分布にほぼ一致する。しかし正常組織に対する線量は、 γ 線量が全線量の 30% 以上寄与していることから、特に TNB-1 モードでは熱中性子束の分布特定とは異なり、線量のピークが深部方向にシフトし、腫瘍線量分布よりも緩やかな分布となっている。

求めたファントム体系に対する等価線量分布を用いて、より臨床的観点に基づいた線量評価を行った。臨床研究においては、腫瘍細胞が存在する領域 (ターゲット領域) の全域に治療に必要な等価線量 (腫瘍線量) を付与する必要がある。しかし一方で正常組織に対するダメ

第 7 図 ファントム内ビーム中心軸上の γ 線量率分布

第 8 図 ファントム内ビーム中心軸上の等価線量率分布

第9図 各ビームモードに対する等価線量の臨床的観点による評価

ージも考慮して正常組織に対する線量（正常組織線量）の上限を設定して線量制御が行なわれる。そこでファントム体系に対して、ファントム表面から深さ1cm～5cmの範囲をターゲット領域と仮定し、正常組織に対しては10Gy-Eqを上限とした照射を実施する場合の線量評価を行った。第9図にTNB-1モード及びENBモードに対するファントム内ビーム中心軸上の腫瘍線量分布、正常組織線量分布及び、表面の皮膚線量を示す。TNB-1モードではファントム表面から深さ約3～5mmの位置で正常組織に対する上限線量：10Gy-Eqとなり、ENBモードでは、深さ約16mmで上限の線量に達する。このとき治療効果を与える腫瘍線量は、ENBモードではターゲット領域内の広い範囲にわたってTNB-1モードよりも高い腫瘍線量を付与することができている。

深さ5cm位置のターゲット領域最深部では、TNB-1モードでは約14Gy-Eqであるのに対し、ENBモードでは約22Gy-Eqと約1.6倍の腫瘍線量を付与することができ、ENBモードの有効性が確認できる。また皮膚線量もTNB-1モードでは皮膚に対して約11Gy-Eq付与されるのに対し、ENBモードでは6.2Gy-Eqと低く、放射線感受性の高い皮膚に対してもENBモードの方が線量を抑えることができる。なお、それぞれの照射時間は、TNB-1モードで約19分、ENBモードでは約28分であり、熱中性子束の高いTNB-1モードの方が短時間で照射を完了することができる。しかしENBモードでも十分実用的である。

今回の評価ではホウ素化合物としてBPAを仮定し、腫瘍細胞と正常組織の ^{10}B 濃度比を3：1として評価を行ったが、実際の臨床では患者毎に濃度比が異なるため、腫瘍線量も異なってくる。また悪性脳腫瘍に対する近年の臨床研究では、BSHとBPAを併用した照射も行われているため、それぞれの化合物によってCBEも異なることから等価線量の評価も複雑になり、また、腫瘍細胞と正常組織に対する線量、照射時間も異なってくる。

V 計算に基づく線量評価

前章では、BNCTの線量をファントム実験で求めた実測値に基づいて評価する手法を紹介した。しかし実際の臨床研究においては、患者の形状や病巣の位置と形状が症例毎に異なるため、個々の患者に応じた評価体系を設定して線量評価を実施しなければならない。また脳内深部まで熱中性子が到達する熱外中性子ビームによる照射では、脳内深部の線量も評価することが必要となるが、金線やTLDを脳内に配置することは困難であり、特に非開頭照射では患部近くに検出器を配置することも不可能である。さらに高速中性子の混入割合も増加するため、

第10図 JCDSによる線量評価の流れ

第 11 図 JCDs で作成したファントムの 2mm ボクセルモデル

第 12 図 2mm ボクセルモデルによる計算値と実験値との比較

水素線量についても適切に評価することが求められた。本章では、従来の実測に基づく評価に代わり、計算によって線量を評価する手法、技術とその評価精度について紹介する。

5.1 BNCT 線量計画システム, JCDs

計算によって BNCT の線量を求める方法も、先に報告した実測に基づく評価と基本的には同じである。最近の画像処理技術、高速計算技術を用いることで、より正確な評価体系を設定し、さらに実測では困難であった、脳内深部の線量や高速中性子に起因する線量についても評価することが可能となる。原子力機構では JRR-4 を使って熱中性子ビームだけでなく熱外中性子ビームによる BNCT を実現させるため、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評価できる線量計画システ

ム, JCDs (JAEA Computational Dosimetry System) を開発した^{30~32)}。第 10 図に JCDs による線量評価の流れを示す。JCDs の線量計算手法は、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てモンテカルロ輸送計算コード, MCNP³³⁾ での輸送計算を行い、ボクセル毎の各線量を求める。ここで JCDs の開発当初では、臨床研究への実用性を考慮して効率的に線量計算を実施するため $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ 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³²⁾。しかし近年の計算機の高

第13図 ファントム内の熱中性子束と γ 線量率の2次元分布の計算値と実験値との比較

速化，並列計算環境の整備と，MCNP-5に搭載された Mesh Tally を使うことで，より微細なボクセルで構成される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り，最新の JCDS では $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ のボクセル (2mm ボクセル) で構成するボクセルモデルを作成できるように高度化している。MCNP 計算で得られた各線量値に対して RBE を掛け合わせてボクセル毎の等価線量を求め，さらに内挿補間処理を行って CT もしくは MRI 画像のピクセル単位の詳細な線量分布を求める。臨床現場においては，事前に JCDS を使って線量評価を実施し，評価結果に基づいて最適な治療計画を立案してこれに従って実際の照射を実施する。

5.2 JCDS の評価性能の検証

JCDS の評価性能について検証するため，第5章で実施したファントム実験を JCDS で再現し，実験値と計算値との比較を行った³⁰⁾。円筒水ファントムのボクセルモデルを作成するため，ファントムを MRI 装置で撮像して JCDS に読み込ませ，一連の評価手順に沿ってファントム内の熱中性子束分布， γ 線量率分布を算出した。第11図は JCDS を用いて円筒水ファントムの3次元モデルを作成し，これを基に2mm ボクセルで構成されるボクセルモデルを作成して，実験条件を再現したものである。このモデルを用いて ENB モードで照射を行ったときのファントム内の熱中性子束分布を算出した。

第12図は，ファントム内ビーム中心軸上の熱中性子束分布 (a) 及び γ 線量率 (b) について，JCDS の計算結果と実験値とを比較したものである。それぞれの計算値の統計誤差は3%以下である。計算で求めたそれぞれの分布は，実験値のそれぞれの最大値で規格化している。また第13図は，ファントム内の熱中性子束 (a) 及び γ

線量率 (b) に関する2次元分布について，JCDS の計算値と実験値を比較したものである。

第12図のビーム軸上分布の比較から熱中性子束においては，実験値に対して JCDS の計算値は表面から深部領域にわたって $\pm 4\%$ 以内の差異で一致している。また γ 線量率についても， $\pm 5\%$ 以内の差異で一致している。開発当初の10mm ボクセルモデルで計算した場合，ファントム表面から1cmよりも深い領域では実験値に対して良く一致するものの，表面近傍では実験値に対して約40%過大評価していた³⁰⁾。JCDS のボクセルを用いた計算手法では，ボクセル内の中性子分布は平均化されてしまうため，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が生じるファントム表面では誤差を生じやすく，10mm ボクセルモデルでは表面近傍で大きな誤差を生じていた。これに対し，より微細な2mm ボクセルモデルを用いることで，中性子挙動が平均化される領域を細分化でき，また，表面の空気と水の境界領域もより適切な材質が設定されるため，ボクセル計算特有の計算誤差を抑えることができ，全領域で高精度な線量評価を実施することが可能となった。また第13図のファントム内2次元分布の比較から，ビーム中心軸から半径60mm以内の領域では，熱中性子束， γ 線量率共に，深部方向だけでなく半径方向の分布も JCDS の計算値と実験値は $\pm 5\%$ 以内の精度で一致することを確認した。半径60mmよりも外側の領域では，5%以上の差異が見られたが，これは実験時の金線の配置方法を図4に示すようにビーム軸を基準とした放射状に配置したことから，この金線間の値は内挿補間によって求めているため，この補間処理による誤差，ファントム深部の計算値の統計誤差が大きくなることなどが起因していると考えられ

る。なお金線を配置した位置の実験値と計算値は $\pm 5\%$ 以内で一致することを確認した。

VI ま と め

悪性脳腫瘍等の治療法として期待されている BNCT 研究に不可欠な線量の評価方法をまとめ、この評価に不可欠な中性子照射に対する RBE を実際の臨床研究が行われている JRR-4 での細胞照射実験から求めた。中性子ビームを用いる BNCT ではビームのエネルギースペクトルによって RBE に違いが生じるという結果を得た。BNCT 研究は医療応用を目的としているため、ビームによる生物効果の違いを正確に評価することが重要となる。さらに BNCT の臨床研究においては、国内だけでなく欧米の各原子炉施設を使って実施された臨床データを比較することが求められている。この異なったビーム線質、異なったプロトコルで実施された臨床データを比較する上で、同様の実験体系で求めた RBE を使って導いた線量データは、統一の指標となるため臨床データの比較において重要な情報となる。今後 BNCT を計画している原子炉施設（韓国 HANARO, 台湾 THOR 等）や、将来、加速器による BNCT に移行する場合においても同様の手法でビーム特性を評価することが求められるであろう。

JRR-4 の中性子ビーム特性の測定、評価として本報告では、実測値に基づいた評価を行うため円筒水ファントムを使った照射実験を実施し、ファントム内の熱中性子束分布及び γ 線量率分布を測定して BNCT の線量特性を解析した。熱外中性子ビームを用いることで、より深部まで治療線量を付与することができ、また、表面近傍の皮膚線量も抑えられるという利点があることを確認した。実用性においては、JRR-4 の TNB-1 モードは熱中性子束が高く、短時間での照射が可能である。ENB モードでも 30 分～1 時間程度の照射が可能であり、十分実用的である。これらの線量特性評価を踏まえて JRR-4 を使ってまず熱中性子主体のビーム（TNB-1 モード）による BNCT の臨床研究が平成 11 年 10 月から開始された。

TNB-1 モードによる照射の成功を踏まえ、より高い治療効果が期待できる熱外中性子ビームによる BNCT を実現するため、患者に付与される線量を計算によって評価できる線量評価システム（JCDS）を開発、実用化した。ファントム実験値との比較による JCDS の評価精度の検証結果から、最新の JCDS の 2mm ボクセルモデルを使った計算により、精度の高い線量評価を実施でき

ることを確認した。この JCDS の実用化により、平成 15 年 10 月から JRR-4 において熱外中性子ビーム（ENB モード）による BNCT の臨床研究が実施されている。さらに、より深部に治療線量を付与できる熱外中性子ビームでの BNCT が可能となったことで、細胞レベルで癌を治療できるという BNCT の利点を活かし、近年では頭頸部ガン、肺ガン等の脳腫瘍以外への適用拡大が開始されている。JRR-4 では平成 17 年から頭頸部ガンに対する臨床研究が開始され、平成 18 年には肺の腫瘍に対する照射も実施された。今後は肝臓ガン等の内臓器に対する臨床研究も計画されている。しかしこれら体幹部に対して中性子照射を行うことで周囲の臓器にも線量が付与されてしまうため、これら周辺臓器への線量、全身被ばく線量の評価も重要となると考えられる。また肺や肝臓など照射中にその位置が変動する恐れのある臓器の線量も的確に評価することが課題となるであろう。

本報告では BNCT 分野の線量評価について、最近のモンテカルロ法を用いた輸送計算によって線量評価を行う手法について紹介した。近年の計算技術の高度化、高速化によって、最近では BNCT 分野だけでなく従来の X 線治療や陽子線、重粒子線など他の放射線治療分野においてもモンテカルロ法による線量評価技術の研究開発が進められており、より緻密な計算モデルでの輸送計算や電子線等の影響なども考慮した線量評価が検討されており、より高精度な評価が可能になると期待できる。実際の医療現場ではこの線量評価技術を用いて事前に照射シミュレーションを実施して最適な治療計画を立案し、この計画に従って治療を実施することとなる。ここで他の放射線治療と異なり BNCT の場合は、患者の位置精度などの物理的、工学的要因だけでなく、生体内のホウ素化合物の挙動が治療計画の実現精度（照射精度）に大きく影響する。特にホウ素化合物の腫瘍細胞への取り込み特性は患者毎に異なり、さらに時間経過に伴ってホウ素濃度は変化するため、これらを適切に捉えて各部位、組織の線量を評価し、照射制御（時間）に反映させなければならない。この生体内ホウ素の特性を的確に把握するという課題に対して近年では様々な試みが行われている。症例ごとに異なるホウ素化合物の取り込みに関しては、BPA に PET の標識元素を組み合わせた化合物（ ^{18}F -BPA）を投与して PET で撮影することで、正常組織内（もしくは血中）と腫瘍内の BPA 濃度比を事前に計測することができ、これを線量評価に反映している³⁴⁾。また照射時のホウ素濃度変化については、照射中の患部周辺の ^{10}B と熱中性子との反応によって発生する即発 γ 線

を直接計測して、照射中の生体内ホウ素の濃度変化を評価する技術が研究開発されている³⁵⁾。今後、これら個々の技術を高度化すると共に、これらの計測データと計算によって求めた物理線量分布とを組み合わせることで生体内のホウ素濃度分布と時間変化に基づいた高精度な線量評価が可能になると期待できる。

参考文献

- 1) R. F. BARTH; A critical assessment of boron neutron capture therapy: an overview, *J. Neuro-Oncol.*, **62**, 1–5 (2003).
- 2) L. E. GASPER, B. J. FISHER, D. R. MACDONALD, et al.; Supratentorial malignant glioma: Patterns of recurrence and implications for external beam local treatment, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **24**, 55–57 (1992).
- 3) L. E. FARR, W. H. SWEET, J. S. ROBERTSON, C. G. FOSTER, LOCKSLEY, et al.; Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme, *Am. J. Roentgenol.*, **71**, 279–293 (1954).
- 4) T. YAMAMOTO, A. MATSUMURA, K. NAKAI, Y. SHIBATA, et al.; Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial, *Appl. Radiat. Isot.*, **61**, 1089–1093 (2004).
- 5) F. G. FAIRCHILD; Development and Dosimetry of an ‘Epithermal’ Neutron Beam for Possible Use in Neutron Capture Therapy I. ‘Epithermal’ Neutron Beam Development, *Phys. Med. Biol.*, **10**, 491–504 (1965).
- 6) I. KATO, K. ONO, Y. SAKURAI, et al.; Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies, *Appl. Radiat. Isot.*, **61**, 1069–1073 (2004).
- 7) J. CAPALA, M. S. MAKER and J. A. CODERRE; Accumulation of boron in malignant and normal cells incubated in vitro with boronophenylalanine, mercaptoborane or boric acid, *Radiat. Res.*, **146**, 554–560 (1996).
- 8) T. KOBAYASHI and K. KANDA; Analytical calculation of boron-10 dosage in cell nucleus for neutron capture therapy, *Radiat. Res.*, **91**, 77–94 (1982).
- 9) R. G. FAIRCHILD and V. P. BOND; Current status of 10B-neutron capture therapy: Enhancement of tumor dose via beam filtration and those rate, and the effects of these parameters on minimum boron content: A theoretical evaluation, *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **11**, 831–840 (1985).
- 10) A. H. SOLOWAY, R. F. BARTH, R. A. GAHBAUER, T. E. BLUE, J. H. GOODMAN; The rationale and requirements for the development of boron neutron capture therapy of brain tumors, *J. Neuro-Oncol.*, **33**, 9–18 (1997).
- 11) J. A. CODERRE, E. H. ELOWITZ, M. CHADHA, R. BERGLAND, J. CAPALA, D. D. JOEL, H. B. LIU, D. N. SLATKIN and A. D. CHANANA; Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: trial design an early clinical results, *J. Neuro-Oncol.*, **33**, 141–152 (1997).
- 12) H. FUKUDA, J. HIRATSUKA, C. HONDA, T. KOBAYASHI, K. YOSHINO, H. KARASHIMA, J. TAKAHASHI, Y. ABE, K. KANDA, M. ICHIHASHI and Y. MISHIMA; Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using 10B-paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin, *Radiat. Res.*, **138**, 435–442 (1994).
- 13) J. A. CODERRE, T. M. BUTTON, P. L. MICCA, C. D. FISHER, M. M. NAWROCKY and H. B. LIU; Neutron capture therapy of the 9L rat gliosarcoma using the p-boronophenylalanine-fructose complex, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **30**, 643–652 (1994).
- 14) J. A. CODERRE, D. D. JOEL, P. L. MICCA, M. M. NAWROCKY and D. N. SLATKIN; Control of intracerebral gliosarcomas in rats by boron neutron capture therapy with p-boronophenylalanine, *Radiat. Res.*, **129**, 290–296 (1992).
- 15) J. A. CODERRE, J. C. TURCOTTE, K. J. RILEY, P. J. BINNS, O. K. HARLING and W. S. KIGER III; Boron neutron capture therapy: Cellular targeting of high linear energy transfer radiation, *Technol. Cancer Res. Treat.*, **5**, 1–21 (2003).
- 16) R. F. BARTH, W. YANG, J. H. ROTARU, M. L. MOESCHBERGER, D. D. JOEL, M. M. NAWROCKY, J. H. GOODMAN and A. H. SOLOWAY; Boron neutron capture therapy for brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of either sodium borocaptate or boronophenylalanine with or without blood-brain barrier disruption, *Cancer Res.*, **57**, 1129–1136 (1997).
- 17) V. HORN, D. PHARM, J. SLANSKY, I. JANKU, O. STROUF, K. SOUREK and F. TOVARYS; Disposition and tissue distribution of boron after infusion of borocaptate sodium in patients with malignant brain tumors, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **41**, 631–638 (1998).
- 18) S. KAWABATA, S. MIYATAKE, Y. KAJIMOTO, et al.; The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy, *J. Neuro-Oncol.*,

- 65, 159–165 (2003).
- 19) T. YAMAMOTO, A. MATSUMURA, K. YAMAMOTO, H. KUMADA, N. HORI, Y. TORII, Y. SHIBATA and T. NOSE; Characterization of neutron beams for boron neutron capture therapy: In-air radiobiological dosimetry, *Radiat. Res.*, **160**, 70–76 (2003).
 - 20) D. GABEL, R. G. FAIRCHILD, B. LARSSON and H. G. Börner; The relative biological effectiveness in V79 Chinese hamster cells of the neutron capture reactions in boron and nitrogen, *Radiat. 100 Res.*, **98**, 307–316 (1984).
 - 21) H. FUKUDA, T. KOBAYASHI, T. MATSUZAWA, K. KANDA, M. ICHIHASHI and Y. MISHIMA; RBE of a thermal neutron beam and the $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ reaction on cultured B-16 melanoma cells, *Int. J. Radiat. Biol.*, **51**, 167–175, (1987).
 - 22) M. A. DAVIS, J. B. LITTLE, K. M. M. S AYYANGAR and A. R. REDDY; Relative biological effectiveness of the $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ reaction in HeLa cells, *Radiat. Res.*, **43**, 534–553 (1970).
 - 23) J. A. CODERRE, M. S. MAKAR, P. L. MICCA, M. M. NAWROCKY, H. B. LIU, D. D. JOEL, D. N. SLATKIN and H. I. AMOLS; Derivations of relative biological effectiveness for the high-LET radiations produced during boron neutron capture irradiations of the 9L rat gliosarcoma in vitro and in vivo, *Int. J. Radat. Oncol. Biol. Phys.*, **27**, 1121–1129 (1993).
 - 24) T. YAMAMOTO, A. MATSUMURA, K. YAMAMOTO, H. KUMADA, et al.; In-phantom two-dimensional thermal neutron distribution for intraoperative boron neutron capture therapy of brain tumours, *Phys. Med. and Biol.*, **47**, 2387–2396 (2002).
 - 25) 横尾健司, 鳥居義也, 鯉渕 薫, 市村茂樹, 大浦博文, 笹島文雄, 前島 猛, 茂垣隆久, 関根勝則, 高橋秀武; 医療照射における熱中性子束測定技術, JAERI-M 94-058 (1991).
 - 26) Y. NAKAGAWA, K. POOH, T. KOBAYASHI, T. KAGEJI, S. UYAMA, A. MATSUMURA and KUMADA H; Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams, *J. Neuro-Oncol.*, **62**, 87–99 (2003).
 - 27) I. KATO, K. ONO, Y. SAKURAI, M. OHMAE, A. MARUHASHI, Y. IMAHORI, M. KIRIHATA, M. NAKAGAWA and Y. YURA, Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies, *Appl. Radiat. and Isot.*, **61**, 1069–1073 (2004).
 - 28) E. H. ELWITZ, R. M. BERGLAND, J. A. CODERRE, D. D. JOEL, M. CHADHA, A. D. CHANANA, Biodistribution of p-boronophenylalanine in patients with glioblastoma multiforme for use in boron neutron capture therapy, *Neurosurgery*, **42**, 463–469 (1998).
 - 29) K. ONO, S. MASUNAGA, Y. KINASHI, K. NAGATA, M. SUZUKI, Y. SAKURAI, A. MARUHASHI, I. KATO, M. NAKAZAWA, Y. ARIYOSHI and Y. KIMURA, Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA, Proceedings of ICNCT-12, 27–30 (2006).
 - 30) H. KUMADA, K. YAMAMOTO, A. MATSUMURA, T. YAMAMOTO, Y. NAKAGAWA, K. NAKAI and T. KAGEJI; Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy, *Phys. Med. and Biol.*, **49**, 3353–3365 (2004).
 - 31) H. KUMADA, K. YAMAMOTO, T. YAMAMOTO, K. NAKAI, Y. NAKAGAWA, T. KAGEJI and A. MATSUMURA; Improvement of dose calculation accuracy for BNCT dosimetry by the multi-voxel method in JCDS, *Appl. Radiat. and Isot.*, **61**, 1045–1050 (2004).
 - 32) 熊田博明, 山本和喜, 鳥居義也, 松村 明, 他; ホウ素中性子捕捉療法のための BNCT 線量評価システム (JCDS) の開発, JAERI-Tech 2003-002 (2003).
 - 33) J. F. BRIESMEISTER; MCNP-A General Monte Carlo Code N-Particle Transport Code Version 4C, LA-13709-M (2000).
 - 34) Y. IMAHORI, S. UEDA, Y. OHMORI, K. SAKAE, T. KUSUKI, T. KOBAYASHI, M. TAKAGAKI, K. ONO, T. IDO and R. FUJII; Positron Emission Tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade glioma, Part2. *Clin. Cancer Res.*, **4**, 1833–1841 (1998).
 - 35) Y. SAKURAI, M. SUZUKI, A. MARUHASHI, K. NAGATA, S. MIYATAKE, Y. KINASHI and K. ONO; Dose Estimation with Gamma-ray Telescope System in Neutron Capture Therapy for Liver Tumors, Proceedings of ICNCT-12, 433–436 (2006).

熊田 博明（くまだ ひろあき）

日本原子力研究開発機構研究炉加速器管理部研究副主幹。筑波大学大学院人間総合科学研究科博士課程修了（2004）医学博士。国際中性子捕捉療法学会理事会評議員。平成 18 年文部科学大臣賞若手科学者賞受賞。専門分野：医学物理学，中性子工学。

BNCT の臨床研究において，中性子照射によって患者に付与される線量をモンテカルロ輸送計算によって評価できるシステム，JCDS などを開発，実用化し，BNCT の照射精度，線量評価精度の向上させるとともに，JRR-4 での BNCT の実現に寄与した。現在も BNCT の照射技術，線量評価技術の高度化に関する研究開発を実施している。

E-mail: kumada.hiroaki@jaea.go.jp

山本 哲哉（やまもと てつや）

筑波大学大学院人間総合科学研究科講師。筑波大学大学院博士課程修了（2002 年）医学博士。

専門：脳腫瘍手術および中性子捕捉療法。

筑波大学附属病院で脳神経外科医師として働く傍ら悪性脳腫瘍に対する中性子捕捉療法，腫瘍ワクチン治療等の研究を手がけている。

E-mail: Tetsu-ya@md.tsukuba.ac.jp

Copyright © 2017 by JAEA. All rights reserved. This document is the property of JAEA and is not to be distributed outside JAEA without prior written permission.