

Title	超高エネルギー中性子線の線量および線質特性
Author(s)	稲田, 哲雄; 早川, 吉則; 有本, 卓郎 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(4), p. 404-411
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16829">https://hdl.handle.net/11094/16829</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 超高エネルギー中性子線の線量および線質特性

筑波大学基礎医学系

稲田 哲雄 早川 吉則

北海道大学医学部

有本 卓郎

放射線医学総合研究所

平岡 武 佐藤 眞一郎

横浜市立大学医学部

窪田 宜夫

（平成元年6月26日受付）

（平成元年10月3日最終原稿受付）

## Characterization of Ultra High Energy Neutron Beam Generated by 500 MeV Proton Beam

Tetsuo Inada and Yoshinori Hayakawa

Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba

Takuro Arimoto

School of Medicine, Hokkaido University

Takeshi Hiraoka and Shin-ichiro Satoh

National Institute of Radiological Sciences

Nobuo Kubota

School of Medicine, Yokohama City University

---

Research Code No. : 203

---

Key Words : High energy neutron, Dose distribution, RBE

---

An ultra high energy neutron facility was constructed at PARMS, University of Tsukuba, to produce a neutron beam superior to an X-ray beam generated by a modern linac in terms of dose distribution. This has been achieved using the reaction on a thick uranium target struck by 500 MeV proton beam from the booster-synchrotron of High Energy Physics Laboratory. The percentage depth dose of this neutron beam is nearly equivalent to that of X-rays at around 20 MV and the dose rate of 15 cGy per minute. Relative biological effectiveness of this neutron beam has been estimated on the cell killing effect by the use of HMV-I cell line. Resultant survival curve of cells after the neutron irradiation shows the shoulder with  $n$  and  $D_q$  of 8 and 2.3 Gy, respectively. RBE value at  $10^{-2}$  survival level for the present neutron, compared with  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ -rays is 1.24. The result suggests that the biological effects of high energy neutrons are not practically large enough whenever the depth dose distribution of neutrons becomes superior to high energy linac X-rays.

### I. 緒 言

サイクロトロンなどの粒子加速器により発生さ

せた速中性子線ががん治療に使用され、これまで  
に世界の20余の施設で1万例を越える症例数をえ

た。この間にそれぞれの施設で多様な工夫・改善が加えられたにもかかわらず、唾液腺などの一部<sup>11-8)</sup>を除くと従来の放射線治療成績と比較して有意な差を認めえない<sup>9-17)</sup>。また、とくに深部臓器がんに対する治療において、重篤な後障害の発生が有意に多い施設がある。その原因の主なものとして、これらの中性子線の深部線量分布がライナック X 線のそれより劣ることが挙げられる。

筑波大学粒子線医科学センターに設置した中性子照射システムは、高エネルギー物理学研究所の500MeV陽子線をウラニウム・ターゲットに入射して前方に発生した中性子線を利用するもので、世界に類を見ない研究施設である。この中性子線には核破砕反応と核分裂反応による最高500MeVに至る連続したエネルギー分布の中性子線が含まれており、従来のがん治療に用いられたものより高エネルギーであり、深部線量の増加が期待された。本研究では、この超高エネルギー中性子線の線量分布および生物効果を求め、そのがん治療への適用について基礎的検討を行った。

## II. 装置の概要

照射設備の概念図を Fig. 1 に示す。高エネルギー物理学研究所のブースターシンクロトロンにより加速された500MeVパルス陽子線をウラニウムターゲットに入射することにより、最高エネルギー500MeVのパルス中性子線が発生する。ターゲットより発生した中性子線は、ターゲットの直後にある鉛コリメータの開口部を通過し、さ

らにビームシャッターおよび多葉コリメータを通過して被照射体に入射する。鉛コリメータはターゲットの周囲間隙を通過する一次陽子線を遮蔽する。多葉コリメータは厚さ2cm、長さ1mの鉄板が上下各10葉あって、これらを動かすことによって最大20×20cm<sup>2</sup>の照射野の形状を調節するものである。ターゲットから被照射体までの距離は約3.5mである。このように大きな距離をとった理由は、このウラニウム・ターゲットが、中性子物理学の研究に共用され、前方以外の照射場では、その研究のために長時間照射が行われるので、その時間に物理学実験室に生ずる中性子線による医療用照射室の放射化を防ぐためである。

中性子線量の決定は、A-150プラスチックを用いた組織等価壁の指頭形電離箱に組織等価ガスの1気圧フローにて行った。深部線量分布測定には、水槽による三次元駆動装置(Therados社製)を使用した。これに用いた電離箱および半導体線量系の特性は、上記の組織等価電離箱で確かめた。線量モニターは平行平板形電離箱を多葉コリメータの直後に設置して使用した。

## III. 結 果

### 1. 線量率

この中性子発生用ターゲットとして当初はタングステンを使用し、最近になって中性子発生効率を高めるためにウラニウム・ターゲットに変更された<sup>18)</sup>。タングステン・ターゲットより発生する中性子エネルギー分布が、放射化法と unfolding 法により求められており<sup>19)</sup>、これにウラニウム・ターゲットに変更して核分裂中性子の増加により、線量が約2.3倍に増加したとの仮定にもとづいて、Fig. 2のようにエネルギー分布を推定した。このスペクトルによるカーマ平均エネルギーは約43MeVであった。

組織等価電離箱による線量の測定はBragg-Grayの理論より組織線量

$$Dt = Qn \cdot Wn \cdot Sn / (e \cdot M) (Gy)$$

で与えられる。ここで

Qn: 電離箱に集められた電荷 (C)

M: 電離ガスの質量 (kg)

Wn: 1イオン対を作るのに必要な平均エネ

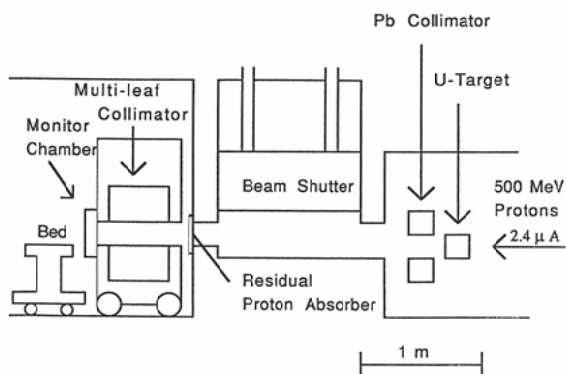


Fig. 1 Arrangement of irradiation apparatus for p(500)+U neutrons at PARMS.

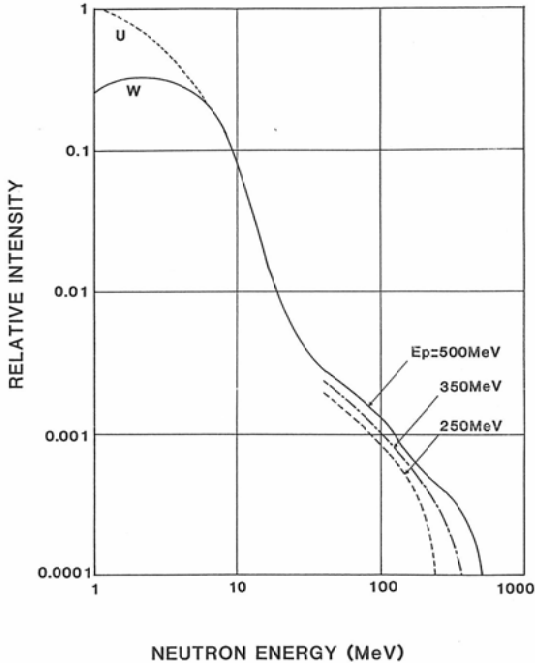


Fig. 2 Neutron energy distribution estimated by unfolding of activation data and by superposing uranium fission neutron spectrum.

ルギー (J)

$e$ : 素電荷 ( $1.6 \times 10^{-19} \text{C}$ )

$S_n$ : 2次粒子にたいする平均阻止能比

である。この電離箱の組織等価ガスの質量  $M$  はコバルト-60標準場における測定から求められた。

$W$  値  $W_n$  について ICRU report 31によれば組織等価ガスの  $W$  値は

陽子線に対して  $W=31.0$  (寄与0.7)

アルファ線に対して  $W=31.1$  (寄与0.2)

電子に対して  $W=29.4$  (寄与0.1)

上のような寄与率にたいして平均の  $W$  値は  $30.9 \text{ J/C}$  となりこれらの寄与率が少々変わってもあまり変化しない。

阻止能比  $S_n$  について A-150と組織等価ガスの阻止能比は  $1.015$ と算定された。以上は正確には A-150の吸収線量であるが、筋肉の線量はこれに中性子のスペクトルからえられた平均の  $\text{kerma factor } 0.974$ をかければ得られる。

多葉コリメータより  $30 \text{ cm}$ の距離にある  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ 照射野において、組織等価電離箱による深さ  $5$

$\text{cm}$ の Mix DPの中で求めた全線量率は、約  $15 \text{ cGy/min}$  at  $2.4 \mu\text{A}$  proton beamであった。ここで proton beamはシンクロトロンでの1加速周期時間  $2.54$ 秒に  $43$ パルスが供給され、パルスあたり約  $8 \times 10^{11}$ 個の陽子が含まれる。よって1分間では、約  $1.9 \times 10^{14}$ 個の  $500 \text{ MeV}$ 陽子がウラン・ターゲットに入射するが、上記線量率の“約”はこの入射一次陽子線の変動に伴うものである。また、本中性子線は、高エネルギー成分が多いため、非水素電離箱においても感度が高いので  $n, \gamma$ 線量の分離測定を従来の対電離箱法で行うことは困難であった。

## 2. 深部量百分率

水中での深部線量曲線を Fig. 3に示す。実線が  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ の本中性子線によるものである。比較のために示した破線は放医研サイクロトロンによる  $30 \text{ MeV}$ 重陽子をベリリウム・ターゲットに入射してえられた中性子線のもので、ターゲット—表面距離  $175 \text{ cm}$ で、 $50\%$ 線量深は約  $10 \text{ cm}$ にあり、ほぼ  $^{60}\text{Co}$ 線 ( $\text{SSD}=100 \text{ cm}$ )に相当する。本中性子線に若干のビルドアップが認められるが不明瞭であり、照射野の設定やその他の幾何学的条件により変化し、表面より数  $\text{cm}$ に亘り、ほぼ平坦な線量分布とみなしうる。これは、Fig. 2に示したように、中性子エネルギーが低エネルギーまで連続的に分布するので、その変動に起因すると考えられる。使用した水槽中の線量計駆動範囲の最大深は約  $33 \text{ cm}$ であり、ここでの深部量百分率は  $56\%$ であり、 $50\%$ 線量深は外挿により約  $38 \text{ cm}$ と算定された。すなわち、ピーク後の減弱が従来の中性子線に比べて著しく小さく、濾過効果による高エネルギー中性子の寄与が大きいのを示す。

## 3. 側方向線量分布

Fig. 4に  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ および  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ の多葉コリメータより  $50 \text{ cm}$ における水中  $5 \text{ cm}$ 深部照射野の側方線量分布を示した。平坦度に  $\pm 5\%$ 程度の傾斜が認められるが、これはターゲット周囲の漏洩一次陽子線遮蔽のために追加した鉛コリメータの設定不良によるものと考えられる。その再設定を直ちに行うことは困難であり、適当な機会に行われよう。照射野辺縁の形状は、従来の速中性子

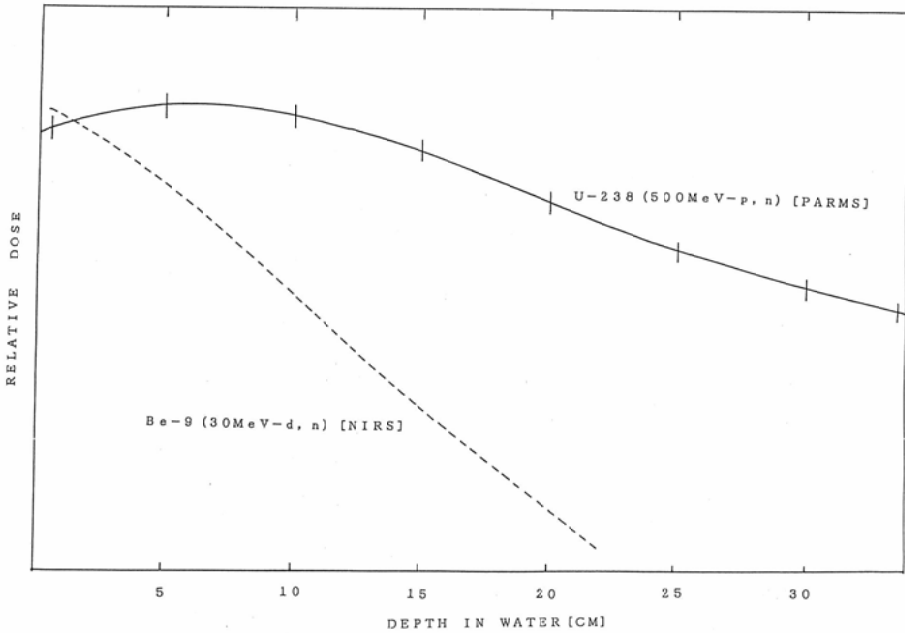


Fig. 3 Depth dose curve of p (500)+U neutrons in water (solid line) compared with that of d (30)+Be neutrons (broken line).

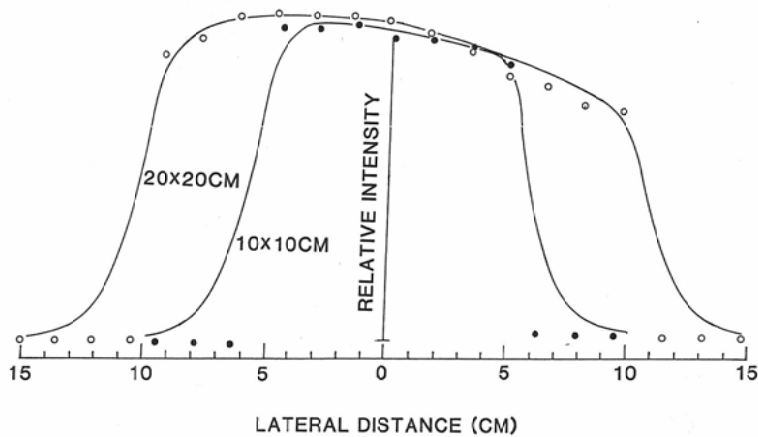


Fig. 4 Lateral dose distribution of neutrons at 5cm depth in water and 50cm distance from collimator illustrated in Fig. 1. Collimator openings are 10×10 and 20×20cm<sup>2</sup> where survival fractions of cultured HMV-I cells have been checked as shown by closed and open circles, respectively.

線よりもさらに不明瞭であった。

#### 4. 細胞不活性化による生物学的効果比

これまでにも各種の中性子線の線質を評価する生物学的効果比 (RBE) 決定の指標に用いてきた<sup>20)</sup>ヒト悪性黒色腫由来の培養細胞, HMV-I<sup>21)</sup>の不活性化を  $\gamma$  線と比較して求め, Fig. 5 にその結

果を示した。中性子線および  $\gamma$  線照射後に50個以上のコロニーを形成した細胞を活性とし, 単層培養およびスフェロイド細胞について, 照射後播種して15日間37℃, 5%炭酸ガス培養後にコロニー計測を行った。スフェロイドは回転培養法にて作成し<sup>22)</sup>, 直径約300 $\mu$ mにて使用した。

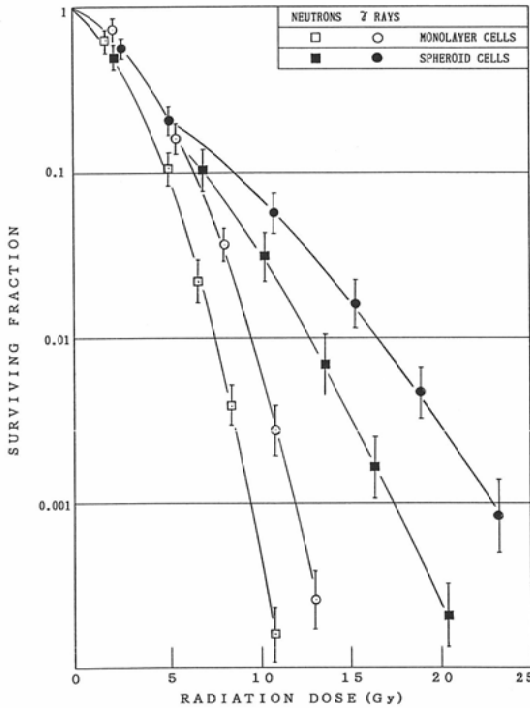


Fig. 5 Survival curves of cultured HMV-I cells after p (500)+U neutron irradiation (squares) in comparison with those after  $^{137}\text{Cs}$  gamma ray irradiation (circles). Open and closed marks show data on monolayer and spheroid cells, respectively.

単層培養細胞 (open marks) の中性子線照射生残率曲線においても肩が認められ ( $Dq=2.3\text{Gy}$ ,  $n=8$ ), 1%生残率におけるRBEは1.24であった。また, スフェロイド細胞 (closed marks) は中性子線に対しても明瞭な低感受性を示し, 1%生残率でのRBEは1.29であった。

#### IV. 考 察

##### 1. 線量率について

がん治療のためには, 従来の放射線では1Gy/min以上の線量率を確保することが通常であり, 特殊な場合を除けば照射時間を3分以内に抑えることが望まれる。本施設中性子ターゲットが, 中性子物理実験施設との共用という事情により, 医療照射室の放射化を軽減するためには, ターゲットと照射室間に十分な遮蔽壁を設ける必要があります, これ線量率の低下を招いた。専用ターゲッ

トを設けることとして, ターゲットより2m以内の距離で照射可能な施設であれば, このような中性子源により, 約60cGy/minの線量率が確保されよう。もとより, 医療専用ターゲットの設置も考えたが, このような特殊なターゲット設備の設計・製作とその後のメンテナンスに格別の配慮を要することから断念した。

##### 2. 深部百分率について

現在, 中性子線治療を行っている施設のうちの4施設は60数MeV陽子をベリリウム・ターゲットに入射して, ポリエチレン・フィルタで低エネルギー成分を減少させて, 6MV強のX線相当の深部線量曲線をえており<sup>23)</sup>, これまでの中性子線治療では, 高い深部量百分率を示してきた。しかしながら, 深部臓器がんの治療には10MeV以上のX線を使用する現状では, 十分とは言えない。

今回の中性子線は, Fig. 3に示すように, 従来報告された深部線量曲線と比較して明らかに深部線量を増大させるものである。γ線の混在については, このような透過力を示すエネルギーγ線が十分な線束で発生する可能性はないので, とくに深部においては中性子線量が大部分とみることができる。ウラニウムの核分裂中性子による低エネルギー成分をフィルタにより除去すれば, さらなる改善も期待できる。

##### 3. 側方向線量分布について

これまでの中性子線についても, そのコリメータによる照射野辺縁は,  $^{60}\text{Co}$ γ線より不明瞭であったが, 本中性子線ではさらに不明瞭である。この中性子線の透過力が高いので, コリメータ終端部の鉄中を通過する成分があることを示している。従来のものより長い1mの鉄コリメータを使用しており, 線源より十分に距離があり, ほぼ平行ビームと見做せる条件であるから, さらに長いコリメータを用いても大きな改善は望みえない。

Fig. 4に示したopen and closed circlesはHMV-I細胞を側方向線量分布を測定した位置に設置して10Gy照射後の致死率を最大100%として, 線量百分率と同様にリニアプロットしたものである。この細胞不活性化分布ではより明瞭にターゲット形状に一致した照射野を示した。

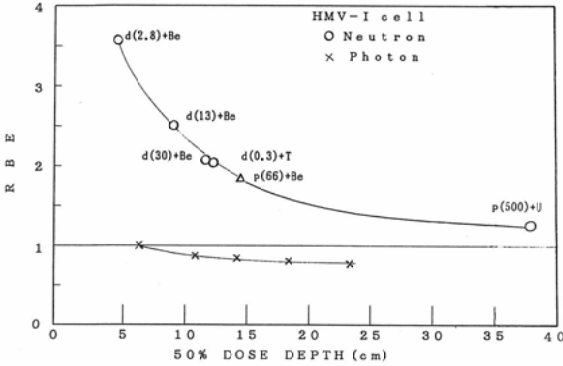


Fig. 6 RBE values on 1% cell survival of HMV-I cells for several neutron irradiations (open circles) plotted against 50% dose depths of these neutron beams in water compared with data for several photon beams (x marks) and with datum on V79 CH cells for p (66)+Be neutrons (open triangle)<sup>23)</sup>.

4. 生物学的効果比 (RBE) について

本研究で使用した HMV-I 細胞は、ヒト悪性黒色腫より培養系として確立<sup>21)</sup>されてから約20年を経過し、300代以上の継代培養により、その放射線感受性は安定している。この間に数次のクローニングを行い雑菌の汚染を防いできた。これまでもエネルギーの異なる各種中性子線について、その不活化 RBE を求めてきたが<sup>20)</sup>、それらの値を中性子線深部線量の50%線量深についてプロットしたものが Fig. 6 である。参考のために Fermi 研究所 (米国) の66MeV 陽子+Be ターゲットによる V79CH 細胞の不活化よりえられているデータ (d)<sup>24)</sup>も併せて示した。これらのデータと今回のものとは著しく異なるものであるが、図示するように50%線量深についてプロットした曲線上にスムーズに合致する。対比すべき光子放射線についても、50%線量深の増加とともに線質の変化が認められる(x)。しかし、その変化は、中性子線におけるそれと比べて著しいものではない。従って、高エネルギー中性子線を導入して深部線量を改善すれば、RBE の減少を伴うことになる。

さて、多くの RBE の指標とともに酸素増感比 (Oxygen Enhancement Ratio: OER) が培養細胞についていわゆる hypoxic chamber を用いて

評価されてきたが、ここではがん治療効果を推定するために生体内細胞を近似する実験系としてスフェロイドを使用した。これは単層培養に用いた HMV-I 細胞による多細胞系で、表層部を除けば低酸素状態にある<sup>22)</sup>。Fig. 5 に示した結果において、1%生存率における X 線および中性子線の OER に対応する線量増加比は、それぞれ1.71および1.68であり、有意差は認められない。すなわち、X 線に対して抵抗性の細胞は本中性子線に対しても抵抗性であることを示唆する。

このような、いわゆる超高エネルギー中性子線による生物効果が、これまでも報告されている<sup>25)26)</sup>。これらは CERN のシンクロサイクロロン陽子線のベリリウムターゲット入射による最高600MeV および400MeV 中性子線についてマウスの睾丸重量減少および白内障の発症における RBE を求めたものである。中性子線量率がそれぞれ14および5~6.5cGy/hr と低く、1Gy 以下の照射による効果であるから、ただちに我々の結果と比較できないが、概して低エネルギー中性子線 (1.5MeV および fission) と比べて低い RBE 値をえているが、d-T 中性子 (15MeV) による RBE とはほぼ等しく、睾丸重量減少で1.9~2.2、白内障発症で6と報告されている。なお、この中性子線のエネルギー分布には約200MeV に幅の広いピークがあり、よって、深部線量分布に急激がビルドアップを認めたとしている。しかし、最近の知見<sup>27)</sup>や我々のスペクトルでは、このようなピークは認められず、線束はエネルギーの低下とともに単調に増大すると考えるのが妥当であろう。

V. 結論

500MeV 陽子線をウランターゲットに入射してえられる中性子線の線質について、次のような結果をえた。

1. ターゲットより約3m の前方照射野20×20 cm<sup>2</sup>における線量率は、平均2.4μA の陽子線入射について約15cGy/min であった。
2. 深部線量分布において表面より数 cm に幅の広いピークが認められ、50%線量深は約38cm と推定された。
3. 鉄1m コリメータによっても、照射野辺縁は

従来の中性子線と比べて不明瞭であった。

4. 培養細胞 HMV-I の不活性化を指標とした RBE は、単層細胞で 1.24, スフェロイド細胞で 1.29 であった。

これらの結果より、深部臓器がん治療のために高エネルギー中性子線の使用により、深部量百分率を改善することは、相対的に生物学的効果比の減少をもたらすこととなり、中性子線治療の本質的利点がある程度削減すると考えられる。また、中性子発生や照射野形成などに伴う技術的困難もあり、高エネルギー中性子線の導入には問題が多いと結論された。

本研究の遂行にあたり、放射線管理に関して、小林克巳、多田順一郎両氏にお世話頂いた。ビームの供給に関して高エネルギー物理学研究所の関係各位に、また測定作業に関して粒子線医科学センター各位に深甚の謝意を表す。この研究は科研費一般研究 (B) (課題番号 63480248) によった。

#### 文 献

- 1) Medical Research Council Neutron Therapy Working Group: A comparative review of the Hammersmith (1971-75) and Edinburgh (1977-82) neutron therapy trials of certain cancers of the oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx. *Brit J Radiol* 59: 429-440, 1986
- 2) Errington, R.D.: Advanced carcinoma of the paranasal sinuses treated with 7.5 MeV fast neutrons. *Bull. Cancer (Paris)*, 73: 569-576, 1986
- 3) Richard F, Renard L, Wambersie A: Current results of neutron therapy at the UCL, for soft tissue sarcomas and prostatic adenocarcinomas. *Bull Cancer (Paris)* 73: 562-568, 1986
- 4) Duncan W, Orr JA, Arnott SJ, et al: Fast neutron therapy for squamous cell carcinoma in the head and neck region: Results of a randomized trial. *ibid* 13: 171-178, 1987
- 5) Catterall M, Errington RD: The implications of improved treatment of malignant salivary gland tumors by fast neutron radiotherapy. *ibid* 13: 1313-1318, 1987
- 6) Saroja KR, Mansell J, Hendrickson FR, et al: An update on malignant salivary gland tumors treated with neutrons at Fermilab. *ibid* 13: 1319-1326, 1987
- 7) Pickering DG, Stewart JS, Rampling R, et al: Fast neutron therapy for soft tissue sarcoma. *ibid* 13: 1489-1496, 1987
- 8) Griffin BR, Laramore GE, Russell KJ, et al: Fast neutron radiotherapy for advanced malignant salivary gland tumors. *Radiotherapy Oncology* 12: 105-111, 1988
- 9) Breteau N, Destembert B, Favre A, et al: An interim assessment of the experience of fast neutron boost in inoperable rectal carcinomas in Orleans. *Bull Cancer (Paris)* 73: 591-595, 1986
- 10) Duncan W, Williams JR, Kerr GR, et al: An analysis of the radiation related morbidity observed in a randomized trial of neutron therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 2085-2092, 1986
- 11) Battermann JJ, Mijnheer BJ: The Amsterdam fast neutron therapy project: A final report. *ibid* 12: 2093-2100, 1986
- 12) Duncan W, Orr JA, Arnott SJ, et al: An evaluation of fast neutron irradiation in the treatment of squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *ibid* 13: 1793-1796, 0000
- 13) Russell KJ, Laramore GE, Krall JM, et al: Eight years experience with neutron radiotherapy in the treatment of stages C and D prostate cancer: Updated results of the RTOG 7704 randomized clinical trial. *Prostate* 11: 183-193, 1987
- 14) Schmitt G, Bamberg M, Budach V: Preliminary results of neutron irradiation of patients with spinal gliomas. *Br J Radiol* 60: 320-321, 1987
- 15) Maor MH, Gillespie BW, Peters LJ, et al: Neutron therapy in cervical cancer: Results of a phase III RTOG study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 14: 775-891, 1988
- 16) Laramore GE, Griffeth JT, Boespflug M, et al: Fast neutron radiotherapy for sarcomas of soft tissue, bone, and cartilage: in press
- 17) Tsunemoto H, Morita S, Satho S, et al: Present status of fast neutron therapy in Asian countries. *Strahlentherapie und Onkologie*, 165: 330-336, 1989
- 18) 熊田俊明, 佐々木寛, 増田康博, 他: スパレーション・パルス中性子源用劣化ウランターゲットシステムの安全解析, *KEK Internal*, 88-11, October, 1988
- 19) Ban S, Hirayama H: ICANS-IV (KEK, Oct 20-24, 1980) KENS Report II, 1981
- 20) Inada T, Kawachi K, Kanai T, et al: Inactivation of cultured human tumor cells irradiated by cyclotron neutrons and protons. *J Ra-*



- diat Res 22 : 143—153, 1981
- 21) 春日 孟, 古瀬 健, 大沼直躬, 他 : 人癌培養細胞の放射線治療への応用, 医学のあゆみ, 90 : 326—335, 1974
  - 22) Kubota N, Matsui K, Satoh S, et al : Radiation response of HMV-I human malignant melanoma cells grown in vitro as multicellular spheroids. J Radiat Res 25 : 215—224, 1984
  - 23) Mijnheer BJ : Clinical dosimetry of high energy neutron beams : Future developments, Radiat. Protection Dosimetry 23 : 373—380, 1988
  - 24) Hall EJ, Withers HR, Geraci, J.P, et al : Radiobiological intercomparisons of fast neutron beams used for therapy in Japan and the United States. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5 : 277—283, 1979
  - 25) DiPaola M, Caffarelli V, Coppola M, et al : Biological response to various neutron energies from 1 to 600 MeV I. Testes weight loss in mice. Radiat Res 84 : 444—452, 1980
  - 26) DiPaola M, Coppola M, Baarli J, et al : Biological responses to various neutron energies from 1 to 600 MeV II. Lens opacification in mice. Radiat Res 84 : 453—461, 1980
  - 27) Nakamura T, Uwamino Y : Neutron energy spectra and yields produced from thick targets by light-mass heavy ions. Proc. Advisory Group Meeting on Properties of Neutron Sources. IAEA-TECDOC-410 : 80—89, 1987
-