



JP0550122



医療照射中ホウ素濃度の推定法の検討と
その誤差評価
(協力研究)

2005年3月

柴田 靖*・山本 和喜・松村 明*・山本 哲哉*・堀 直彦
岸 敏明・熊田 博明・阿久津 博義*・安田 貢*・中井 啓*
能勢 忠男*・村山 洋二

日本原子力研究所
Japan Atomic Energy Research Institute

本レポートは、日本原子力研究所が不定期に公刊している研究報告書です。
入手の問合せは、日本原子力研究所研究情報部研究情報課（〒319-1195 茨城県那珂郡東海村）あて、お申し越しください。なお、このほかに財団法人原子力弘済会資料センター（〒319-1195 茨城県那珂郡東海村日本原子力研究所内）で複写による実費領布をおこなっております。

This report is issued irregularly.

Inquiries about availability of the reports should be addressed to Research Information Division, Department of Intellectual Resources, Japan Atomic Energy Research Institute, Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken 〒319-1195, Japan.

© Japan Atomic Energy Research Institute, 2005

編集兼発行 日本原子力研究所

医療照射中ホウ素濃度の推定法の検討とその誤差評価

(協力研究)

日本原子力研究所東海研究所研究炉部

柴田 靖*・山本 和喜・松村 明*・山本 哲哉*・堀 直彦・岸 敏明・熊田 博明
阿久津 博義*・安田 貢*・中井 啓*・能勢 忠男*・村山 洋二

(2005年2月4日受理)

ホウ素中性子捕捉療法において腫瘍及び正常組織への照射線量を正確に評価するためには照射中性子束と血液中ホウ素濃度の測定が必須である。しかしながら、中性子照射中は照射野にいる患者からの直接の採血は困難である。したがって、初回手術時に少量のホウ素化合物を投与し、経時的に血液中ホウ素濃度を測定する低量投与試験を行った。また、低量投与試験が行えない場合、照射当日のホウ素濃度測定のみで照射中のホウ素濃度が精度良く予測できる方法として、Two compartment Model を用い非線形最小二乗法による予測を行った。予測値と実際の治療時の実測値を比較検討し、これら予測法の有用性と問題点を検討した。対象は 1995 年から 2003 年までに日本原子力研究所東海研究所にてホウ素中性子捕捉療法が行われた悪性脳腫瘍患者 13 名であり、このうち 8 名に低量投与試験を行った。ホウ素化合物である sodium undecahydroclosododecaborate (BSH) 1g を初回手術 12 時間前に末梢静脈内点滴投与し、投与後 1、3、6、9、12、24 時間後に採血した。血液中及び摘出脳腫瘍中のホウ素濃度を即発 γ 線分析装置(PGA)にて測定した。そして、中性子捕捉療法の 12 時間前に体重あたり 100mg/kg の BSH を末梢静脈内点滴投与し、投与後 1、3、6、9 時間後、照射直前、直後に採血し、血液中ホウ素濃度を同様に測定した。血液中のホウ素濃度の減少はすべての患者で bi-exponential function の減衰を示した。治療時の BSH 末梢静脈内点滴投与後の血液中ホウ素濃度が予測の 95% 信頼区間に入っていれば、照射中の予測値と実測値の誤差は 6% 程度であった。BSH 末梢静脈内点滴投与後 6 または 9 時間後の血液中ホウ素濃度が予測の 95% 信頼区間に入っていない場合は、比率補正により誤差は 12% 程度に抑えられた。また、低量投与試験が行えない場合の推定法では、最適な評価値に対して土 4.9% (標準偏差) の予測誤差で推定可能であった。これらの方法により、中性子捕捉療法照射中の血液中ホウ素濃度は合理的に正確に予測可能であり、安全で効果的な治療を行うことができる。

本研究は筑波大学との協力研究のもとに実施された。

東海研究所：〒319-1195 茨城県那珂郡東海村白方白根 2-4

*筑波大学

Estimation Methods of Blood Boron Concentration and Error Evaluation
during Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Brain Tumor
(Cooperative Research)

Yasushi SHIBATA*, Kazuyoshi YAMAMOTO, Akira MATSUMURA*, Tetsuya YAMAMOTO*,
Naohiko Hori, Toshiaki KISHI, Hiroaki KUMADA, Hiroyoshi AKUTSU*,
Susumu YASUDA*, Kei NAKAI*, Tadao NOSE* and Youji MURAYAMA

Department of Research Reactor
Tokai Research Establishment
Japan Atomic Energy Research Institute
Tokai-mura, Naka-gun, Ibaraki-ken

(Received February 4, 2005)

The measurement of neutron flux and boron concentration in the blood during medical irradiation is indispensable in order to accurately evaluate the radiation dose to tumor and normal tissue in boron neutron capture therapy (BNCT). It is, however, difficult to measure the blood boron concentration during neutron irradiation because access to the patient is limited. Therefore we prospectively investigated the predictability of blood boron concentrations using the data obtained at the first craniotomy after infusion of a low dosage of sodium undecahydroclosododecaborate (BSH). When low dose infusion test could not be carried out, the blood boron concentration during irradiation was also predicted by the nonlinear least-squares method using the 2-compartment model as a method for estimating only from boron concentration determinated in that irradiation day at the high accuracy. Thirteen patients with malignant glioma underwent BNCT at the Japan Atomic Energy Research Institute between 1995 and 2003. In 8 patients, 1g of BSH were infused before the first tumor removal and boron concentrations were determined using prompt gamma-ray analysis. Then, 12 hours before BNCT, patients were infused at a dose of 100mg/kg BSH, and the boron concentrations were determined again. The boron biodistribution data showed a biexponential pharmacokinetic profile. If the final boron concentration after the end of the infusion is within the 95% confidence interval of the prediction, direct prediction from biexponential fit will reduce the error of blood boron concentrations during irradiation to around 6%. If the final boron concentration

This experiment was performed by cooperative research with University of Tsukuba.

*University of Tsukuba

at 6 or 9 hours after the end of infusion is out of the 95% confidence interval of the prediction, proportional adjustment will reduce the error and expected error after the adjustment to around 12%. In another prediction method, which did not require the low dose infusion test, final blood boron concentration could be estimated with the prediction error of $\pm 4.9\%$. Using these two methods, blood boron concentration during neutron capture therapy irradiation is rationally accurately predictable, and the safe and effective treatment is possible.

Keywords: Boron Neutron Capture Therapy, Brain Tumor, BSH, Pharmacokinetics, Prompt Gamma Ray Analysis

This is a blank page.

目次

1.	はじめに	1
1.1	ホウ素中性子捕捉療法の原理	1
1.2	吸収線量計算	2
1.3	ホウ素中性子捕捉療法の臨床試験の現状	3
1.4	米国の臨床試験とホウ素濃度測定の重要性	4
1.5	筑波大学の臨床試験	4
1.6	即発 γ 線分析技術の進展	5
2.	JRR-4 即発 γ 線分析装置による全血液中ホウ素濃度測定	6
2.1	JRR-4 即発 γ 線分析装置	6
2.2	即発 γ 線分析装置を用いたホウ素濃度の分析原理	6
2.3	全血サンプルにおけるホウ素濃度の測定方法	8
2.4	測定直前に攪拌する方法	8
2.5	本測定手順の評価	9
3.	筑波大学のホウ素濃度試験	10
3.1	筑波大学の臨床試験の対象患者	10
3.2	使用するホウ素化合物	10
3.3	薬物投与及び採血方法と純度補正	10
4.	低投与量試験に基づくホウ素濃度推定法	11
4.1	Bi-exponential Function 近似式	11
4.2	血液中ホウ素濃度の予測方法	11
4.3	腫瘍中のホウ素濃度	12
4.4	薬物動態の考察	12
4.5	予測を適用した症例	12
5.	照射当日データを用いたホウ素濃度推定法の検討	13
5.1	薬物速度論における Two-compartment Model	13
5.2	悪性神経膠腫患者の Two-compartment Model のパラメータ	14
5.3	α 固定推定法	15
5.4	照射中の血液中ホウ素濃度の予測結果	15
6.	考察	16
6.1	物理線量の予測誤差	16
6.2	予測誤差に影響する因子	17
6.3	筑波大学の臨床研究における耐用線量	18
7.	結論	19
謝辞		19
参考文献		20

Contents

1. Introduction	1
1.1. Principle of Boron Neutron Capture Therapy	1
1.2. Absorbed Dose Calculation	2
1.3. Present State of Clinical Trial of Boron Neutron Capture Therapy	3
1.4. Clinical Trial and Boron Concentration Determination of United State	4
1.5. Clinical Trial at Univ. of Tsukuba	4
1.6. Progress of the Prompt Gamma Rays Analytical Technique	5
2. Boron Concentration Determination in Whole Blood Using Prompt Gamma Ray Analysis	6
2.1. JRR-4 Prompt Gamma Rays Analytical Equipment	6
2.2. Analysis Principle of Blood Boron Concentration Using Prompt Gamma Rays Analysis Equipment	6
2.3. Analysis Method of Boron Concentration of Whole Blood	8
2.4. Mixing Effect Just before the Measurement	8
2.5. Evaluation of This Measurement Procedure	9
3. Boron Concentration Test at Univ. of Tsukuba	10
3.1. Clinical Trial at Univ. of Tsukuba	10
3.2. Boron Compound	10
3.3. Drug Administration and Blood Collection Method and Purity Correction	10
4. Boron Concentration Estimation Method Based on Low Dosage Study	11
4.1. Approximation with Bi-exponential Function	11
4.2. Prediction Method of Blood Boron Concentration	11
4.3. Boron Concentration in the Tumor	12
4.4. Consideration for Pharmacodynamics	12
4.5. Clinical Application of the Prediction Method	12
5. Examination of Boron Concentration Estimation Method from the Data on the Irradiation Day	13
5.1. Two-compartment Model in the Pharmacokinetics	13
5.2. Parameters of Two-compartment Model of Malignant Glioma Patient	14
5.3. Fixed Parameter Estimation Method on Fitting	15
5.4. Prediction Result of Blood Boron Concentration Using This Method	15
6. Discussion	16
6.1. Prediction Error of Physical Dose	16
6.2. Factor to Determine the Prediction Error	17
6.3. Tolerance Dose in Clinical Research of Univ. of Tsukuba	18
7. Conclusion	19
Acknowledgements	19
References	20

1. はじめに

悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy : BNCT) は基礎及び臨床研究進行中の放射線治療である。BNCTの原理はホウ素同位体 ^{10}B の中性子捕捉反応によって放出された α 粒子及び ^7Li 粒子の 2 次粒子線を用いる点に特徴がある。 α 線等の飛程が短いため ^{10}B を取り込んだ細胞だけを破壊し、 ^{10}B を取り込まない正常組織に障害を起すことなく、細胞レベルで腫瘍選択的に治療を行うことができる。すなわち、ホウ素化合物の生体内分布(薬剤選択性)、熱中性子分布(物理的選択性)によって治療効果を増すことができる。したがって、効果的治療を目指すには、腫瘍選択性の高いホウ素薬剤を開発することと熱中性子線量をターゲット内に均一照射することが重要である。

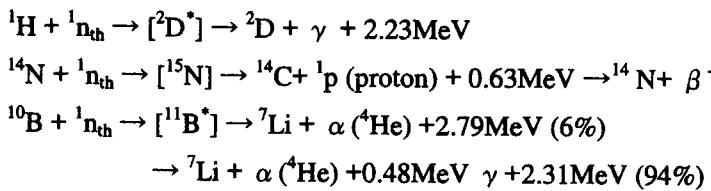
照射の効果を正確に知り、今後の治療計画のためにも照射された線量を正確に評価する必要がある。照射線量は組織中のホウ素濃度、ホウ素の微細分布、照射中性子束によって決定される。ホウ素の微細分布は動物実験データなどからの予測値を使用し、照射中性子束は金線による測定や治療計画システム (treatment planning system) による線量評価により決定する。組織中のホウ素濃度は血液中ホウ素濃度より予測するが、血液中ホウ素濃度は投与後に急速に減衰し、照射中は患者は原子炉の照射室にいるため採血は困難である。本研究では照射中の血液中ホウ素濃度を正確に知ることを目的とし、中性子照射中は照射野にいる患者の血液中ホウ素濃度の減衰を静注後の時間の関数として表し、これを何らかの方法で推定することを検討した。

1.1 ホウ素中性子捕捉療法の原理

ホウ素中性子捕捉療法で対象となる悪性脳腫瘍は正常脳に広く浸潤しながら瀰漫性に成長するため、浸潤している腫瘍細胞すべてを全摘出することは不可能である。悪性脳腫瘍の外科治療では原発巣腫瘍塊の切除が限界であり、正常脳に浸潤し残存する腫瘍細胞に対して放射線治療などの後療法を加えることになる。しかし、悪性脳腫瘍は放射線抵抗性の腫瘍であり、通常の γ 線による放射線治療では数ヶ月の予後の延長には貢献するが、寛解或いは治癒をもたらすことは無く、再発する場合がほとんどである。放射線治療に化学療法、免疫療法などを組み合わせた、多くの集学的治療が試みられているが、決定的な治療効果を挙げている報告は無く、その予後は改善されていない。これら治療の平均生存期間は悪性神経膠腫で 2 年以内、膠芽腫で 1 年以内である [1,2]。

ホウ素中性子捕捉療法は原子炉からの中性子とこれを捕捉するホウ素化合物の反応で腫瘍細胞を選択的に破壊する治療法で、特に悪性脳腫瘍の治療を中心に研究が進められている実験的放射線治療である[3,4]。この治療法では腫瘍を有する患者にホウ素化合物を投与し、ホウ素が腫瘍に集積した後に熱中性子を患部に照射する。実際の中性子ビームには、エネルギーの高い中性子や γ 線を含んでいるため、これらが正常組織に与える影響を考慮して線量計画を作成しなければならない。治療に寄与する放射線以外の放射線の線量をバックグラウンド線量と呼んでおり、正常脳の耐用線量を評価するときに重要となってくる。

中性子線量について説明する。エネルギーの高い中性子は速中性子と呼ばれ、中性子が水素原子核とほぼ同じ原子質量であるため、弾性衝突することによって陽子を弾き飛ばす。弾き飛ばされた陽子を反跳陽子といい、これは周囲をイオン化させ、組織に致死的効果を与えることが知られている。これに対して熱中性子、熱外中性子は陽子を弾き飛ばして影響を与えるほどのエネルギーはない。しかし、エネルギーの低い領域では中性子は特定の原子に捕捉され、核分裂により2次放射線を放出する。これが中性子捕捉反応（NCR）である。水素原子は中性子を捕捉して2次 γ 線を放出し、生体内の窒素原子は中性子を吸収して陽子を放出する。各原子の中性子の捕捉のし易さは中性子吸収断面積として表され、これをTable 1に示す。ホウ素は他の原子より中性子吸収断面積が特別に大きく、よって中性子を捕捉しやすい。水素、窒素、ホウ素の中性子捕捉反応の形式はそれぞれ以下の通りである。



ホウ素中性子捕捉療法では熱中性子がホウ素に捕捉され、 ${}^4\text{He}$ 核（ α 線）及び ${}^7\text{Li}$ 核を放出する反応が利用される。 α 線は γ 線よりも強力な高LET放射線であり修復不可能なDNAの2重鎖切断をもたらし、 γ 線で問題となる組織酸素分圧も α 線では影響が少ない。粒子線の酸素効果比（OER）はLETが高くなると減少し、200keV/ μm 以上の場合、OERは1となる。ホウ素からのアルファ粒子の場合、LETが約200keV/ μm であることから、OERは小さい。また、 α 線の飛程が10 μm と細胞1つ分に限られ、ホウ素が取り込まれた細胞のみを選択的に致死に至らせることが可能であり、正常組織にホウ素が入らなければ、腫瘍細胞を選択的に傷害し副作用の無い理想的な放射線治療が可能である。ただし、先に述べた中性子捕捉反応、速中性子から反跳陽子、2次 γ 線を励起するため、これらのバックグラウンド線量の影響を考えなくてはならない。水素、窒素の中性子吸収断面積はホウ素（ ${}^{10}\text{B}$ ）のそれに比較して非常に小さいため、正常組織に対する治療部位のホウ素濃度比が高く維持されているならば、治療線量はバックグラウンド線量より相対的に大きくなり、治療効果を高めることが可能となる。

1.2 吸収線量計算

生物学的な影響を評価する場合は、それぞれの放射線の線質に適合したRBEを考慮しなければならないが、中性子捕捉療法において線量評価の対象とされる吸収線量の合計は以下の式で表現される。

$$D_{\text{total}} = D_{\text{B(n,a)}} + D_{\text{N(n,p)}} + D_{\text{gamma}} + D_{\text{fast}} \quad (1)$$

D_{total} : 総吸収線量(総物理線量) (Gy)
 $D_{\text{B(n,a)}}$: B(n,a) 反応による α 線の吸収線量 (Gy)
 $D_{\text{N(n,p)}}$: N(n,p) 反応による陽子線の吸収線量 (Gy)
 D_{gamma} : γ (X) 線の吸収線量 (Gy)
 (原子炉から出る1次 γ 線と $\text{H}(n, \gamma)$ 反応による2次 γ 線の総計)

D_{fast} : 高速中性子による吸収線量（主に反跳陽子） (Gy)

この内、 $D_{B(n,\alpha)}$ と $D_{N(n,p)}$ は高LET放射線であり、中性子捕捉療法における生物学的効果の主役となることから、これらの合計のみを総物理線量と呼び評価する場合もある。中性子捕捉療法で使用される中性子ビームは1次 γ 線と高速中性子線の強度が低く抑えられているため、腫瘍の照射線量の評価対象から外されることがある。高速中性子にあっては放射線の測定方法、評価方法が統一していないため、照射線量に含めて計算することは問題が大きい。よって、本研究では $D_{B(n,\alpha)}$ と $D_{N(n,p)}$ のみを評価対象とした物理線量を用いることとする。

$D_{B(n,\alpha)}$ と $D_{N(n,p)}$ の計算方法は以下の式にて計算できる。

$$D_{B(n,\alpha)} = K_B \cdot \phi \cdot T \cdot C_B \quad (2)$$

$$D_{N(n,p)} = K_N \cdot \phi \cdot T \quad (3)$$

K_B : ホウ素濃度 1ppm 当りの $B(n, \alpha)$ 反応に対するカーマ係数(Gy cm²/ppm)

K_N : $N(n,p)$ 反応に対するカーマ係数 (Gy cm²)

ϕ : 热中性子束 (cm⁻² s⁻¹)

T : 照射時間(s)

C_B : ホウ素濃度 (ppm)

1.3 ホウ素中性子捕捉療法の臨床試験の現状

悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法は現在、日本、アメリカ、ヨーロッパで臨床試験が行われており、 γ 線による通常の分割放射線治療に匹敵する臨床効果を示すことが報告されており、ホウ素中性子捕捉療法の有用性とさらなる臨床試験の継続、発展の必要性を示している[5-11]。ホウ素中性子捕捉療法の中性子源として、加速器、アイソトープなどの研究も行われているが、現在のところ、ホウ素中性子捕捉療法のために十分な中性子を供給できるのは原子炉のみである。

ホウ素中性子捕捉療法において腫瘍組織および正常組織への吸収線量を評価するためには中性子束とホウ素濃度が必要であることはすでに述べた。全身麻酔下に開頭し、術中中性子捕捉療法を行っている筑波大学が行う臨床試験を例に、日本の臨床試験を紹介する。この開頭術を伴う術中照射法は術中中性子捕捉療法と呼ばれ、海外で行われている非開頭照射に比較して、頭皮被曝線量の減少、腫瘍治療線量の増加などに利点がある。線量評価方法の面では当日、脳腫瘍を摘出することができ摘出した腫瘍と正常脳組織のホウ素濃度測定が可能であることと、照射中の脳表面及び内部の熱中性子束の直接測定が可能であることである。実際には熱中性子束の測定は中性子照射中に照射野より引き抜いた金線により評価を行う。腫瘍中のホウ素濃度は開頭後照射前に腫瘍検体を採取し、即発 γ 線分析装置にて測定することができる。

しかし腫瘍内ホウ素濃度は極めて不均一であることが知られており、測定された腫瘍内ホウ素濃度はあくまで目安として使用される。すべての腫瘍内ホウ素濃度を測定することは不可能であることから、線量評価に使用する腫瘍内ホウ素濃度は血液中ホウ素濃度で代用するのが合理的であり、筑波大学では全血中のホウ素濃度を代表濃度として使用している。我々が使用したホウ素化合物である Sodium undecahydroclosododecaborate(BSH)は正常な血液脳関門を透過できない。よ

つて正常脳ホウ素濃度は極めて低く、線量評価においては、正常脳濃度は血液中の 1/20 と仮定して評価している。

1.4 米国の臨床試験とホウ素濃度測定の重要性

ブルックヘブン国立研究所 (Brookhaven National Laboratory : BNL) における中性子捕捉療法の臨床試験では、中性子照射は中間で一時的に中断され、採血が行われた。照射前後と照射中の血液データより中性子捕捉療法照射中の平均血液中ホウ素濃度は一次関数として計算された[6,7]。この方法では中断により中性子束の正確な計算が困難になり、一次関数が血液中ホウ素濃度の減衰を正確には表現できないなどの問題がある。

Harvard-MIT の臨床治験では、長い中心静脈ラインを患者に留置し、これを照射野外まで伸ばして、照射中も採血する方法が採用された[8]。長い中心静脈ラインからの採血は必ずしも容易ではなく、ライン内の血栓、さらに遠位への塞栓の危険を伴う。血栓を防止するために中心静脈ライン内で抗凝固物質であるヘパリンが使用された。Harvard-MIT の臨床治験では開頭を行わないで、局所でのヘパリンの使用による危険性は少ないと考えられる。しかし、術中ホウ素中性子捕捉療法では開頭下で照射が行われるため、少量のヘパリン投与でも出血性合併症の危険性がある。

1.5 筑波大学の臨床試験

筑波大学では 2003 年までに 13 例の悪性脳腫瘍患者を中性子捕捉療法にて治療してきた。このプロトコールでは患者はまず、開頭手術によりできる限りの腫瘍を摘出し、腫瘍の病理診断を確認する。同時に少量のホウ素化合物を 12 時間前に投与し、経時的に採血し血液中ホウ素濃度の測定を行っている。病理学的に脳腫瘍が膠芽腫または悪性神経膠腫と診断された後、ホウ素中性子捕捉療法の適応について倫理委員会、放射線治療カンファレンスで討論し、適応を決定する。患者及びその家族に説明し同意を得た後に、治療が計画される。

ホウ素中性子捕捉療法の当日に患者は朝 9:00 頃、JRR-4 に入室し、原子炉建家内に設置された無菌手術が可能な施療室で全身麻酔下に開頭手術を受ける。全身麻酔を維持しつつ、照射室に移動し、病変部を照射口に設置する。照射中は照射室を閉鎖し、全身麻酔を照射室外より維持するため、各種モニターにて遠隔で患者の安全を確認している[10]。照射直前に採血された血液は原子炉が定常出力になった時にホウ素濃度の測定を開始する。また、照射開始後に照射野から遠隔操作にて引き抜かれた金線より熱中性子束を計算する。これらをもとに腫瘍及び正常組織への吸収線量が計算され、照射時間を主治医が決定する。通常、中性子照射は 2 時間前後であり、この間、全身麻酔が維持されつづける。照射中は照射室内に入れないため、採血は困難である。

血液中のホウ素濃度は時間の関数で減衰するが、この減衰関数を治療前に知っていれば、照射中の血液中ホウ素濃度を正確に予測することが可能であり、適切な照射時間、照射線量をあらかじめ設定でき、安全で効果的な治療が可能となる。

1.6 即発 γ 線分析技術の進展

1959年から1961年にかけてBNLで行われたBNCTの臨床試験において、当時の技術ではホウ素濃度の決定に要する時間は3~4時間必要であった。ホウ素濃度は、最初の腫瘍摘出手術時に低量のホウ素薬剤を患者に注入し、ホウ素濃度試験を事前にい推定する方法を採用していた。時間関数として高量注入時の推定血液濃度を計算するために、低量注入で得られた曲線から推論できると仮定していた。ところが、この臨床試験の最後の患者で、BNCT実施時の実際の血液中ホウ素を測定したところ、この推論で計算を行ったものより濃度が高かったことが分った。この患者は治療10日後、脳の浮腫に至り死亡したと報告されている[12]。

BNLの失敗は血液中のホウ素濃度を照射中に正確に評価できていなかった点にある。この反省から、血液中ホウ素濃度測定を数分で行うことが要求された。1983年、KobayashiとKandaは京都大学研究炉（KUR）の中性子導管においてボロンの中性子捕捉反応からの即発 γ 線（478keV）を精度良く測定することにより1gのサンプルの ^{10}B 濃度をppmオーダーで短時間に測定できる即発 γ 線分析技術を開発し、この問題の解決策を示した[13]。2年後、BNLにおいてもRalph Fairchildらが同様の解決策を示した[14]。彼らの提案した即発 γ 線分析によるホウ素濃度測定法により、照射中の血液中ホウ素の測定が可能となった。原研でのホウ素中性子捕捉療法がJRR-2において開始されたのが1990年からであったが、初期の頃は即発 γ 線分析を用いたホウ素測定は行われていなかった。その後、JRR-3改造炉に即発 γ 線分析装置が整備され、1992年よりYonezawaらによってBNCT臨床時のホウ素濃度測定が開始された[15]。しかし、治療を行っていたJRR-2とホウ素測定を行っていたJRR-3改造炉と使用する原子炉が異なるため、BNCT実施時にJRR-3改造炉が停止期間になる場合もあり、必ずしも理想的な状況にはなかった。1996年にJRR-2が停止され、医療用に改造されたJRR-4に、血液中のボロン測定を行える即発 γ 線分析装置と発光プラズマ分光分析装置（ICP-AES）が整備された。これにより、原研においても同一原子炉で医療照射とホウ素濃度測定が同時に行えるようになり、安定して線量評価を行えるようになった。

2. JRR-4 即発 γ 線分析装置による全血液中ホウ素濃度測定

2.1 JRR-4 即発 γ 線分析装置

JRR-4 即発 γ 線分析装置への中性子ビームラインはプール上面まで中性子を導出しており、炉心に対してタンジェンシャルに配置されている。JRR-4 即発 γ 線分析装置はビーム出口に置かれ、サンプルに熱中性子を照射しながら Ge 検出器で γ 線を測定する装置である。JRR-4 即発 γ 線分析装置の構造を Fig.1、JRR-4 即発 γ 線分析装置用中性子導管を Fig.2 にそれぞれ示す。JRR-4 即発 γ 線分析装置の構成は、コリメータ、中性子導管、導管サポート、サポート回転機構、設置台座、測定用遮蔽体、自動試料交換装置、Ge 検出器、測定器及び制御装置からなる。中性子導管として用いられているスーパーミラーは、全長 8m、2cm×5cm の中性子輸送路を有している。中性子導管に用いたスーパーミラーはガラスにニッケルとチタンを交互に 124 層コーティングしたものが使われており、Ni 単一層の中性子ミラーと比較すると約 2 倍の性能を有している。また、中性子導管は回転機構を設けることにより、測定時には炉心タンクに近接し、測定に使用しない時は炉心から離れた位置に移動させることができる。検出器は、高純度 Ge 検出器（相対感度 30%、分解能 1.7keV）を用い、測定器は、高圧電源、デジタルシグナルプロセッサ（DSP）、波高分析器（MCA）等で構成する。

測定用遮蔽体は遮蔽体本体、検出器遮蔽体、中性子コリメータ、ビームシャッタ及びビスマス遮蔽で構成される。遮蔽体本体の内張りには、中性子の吸収断面積が大きく、かつ、ガンマ線の発生率が小さい ^6Li が適しており、天然 LiF タイルが貼られている。天然 LiF タイルと濃縮 LiF タイルを組み合わせて作られたビームシャッタは、中性子ビームの ON-OFF のために用いられ、中性子導管出口部に設けてある。また、中性子導管を通して漏洩してくるガンマ線を遮断するためにビスマスブロック 4cm をシャッタ前に設置した。サンプルビンに水素やホウ素を含むと測定誤差につながるため、テフロン製の 8cc 容器を使用している。

JRR-4 の即発 γ 線分析装置に入射する中性子ビームの性能は原子炉出力 3.5MW 時のコリメータ出口での熱中性子束は $6.7 \times 10^6 (\text{n/cm}^2/\text{sec})$ 、ガンマ線線量率が 1.69mSv/h である。

2.2 即発 γ 線分析装置を用いたホウ素濃度の分析原理

ホウ素のピークは Ge 検出器で測定されているようなガウス分布の形態を取らない。これはホウ素の(n, α)反応で生成される ^7Li 核が他の核に衝突され減速されるまでの間に即発 γ 線を放出し、検出器はドップラー効果を受け真の γ 線の波長よりずれた波長で検出されるからである。

JRR-4 では非線型最小 2 乗法を用いたホウ素の光電ピーク面積を計算する方法を採用している。

Ge 検出器で測定される水素とホウ素のピーク面積比 (B/H) から ^{10}B 濃度を定量測定する方法について説明する。これは京都大学で行われている Kobayashi の示した方法[13]と同じ比較法を採用した。

$$B_x = \frac{B_0 H_x}{R_{B/H_0} H_0} R_{B/Hx} \quad (4)$$

ここで、

B_x : 未知濃度の試料の ^{10}B 濃度 (ppm)

B_0 : 既知濃度の標準試料の ^{10}B 濃度 (ppm)

H_x : 未知濃度の試料の水素濃度 (ppm)

H_0 : 既知濃度の標準試料の水素濃度 (ppm)

$R_{B/Hx}$: 未知濃度の試料の H_x に対する ^{10}B の計数比

$R_{B/H0}$: 既知濃度の標準試料の H_0 に対する ^{10}B の計数比

さらに係数をまとめて、 $a=B_0 H_x / (R_{B/H0} H_0)$ とすると、

$$B_x = a R_{B/Hx} \quad (5)$$

と書きかえる。この係数 a を求めるために校正曲線を得ておく必要がある。この式が示すように正比例関係があり、既知の濃度に対する $R_{B/Hx}$ を実測することにより校正曲線を作成することができる。しかし、JRR-4 即発 γ 線分析装置には試料以外から発生する水素 γ 線が存在するため、水素の計数率からこのバックグラウンドを差し引き、 $R_{B/H0}$ を求めなければならない。したがって、本来の係数 a はバックグラウンドを差し引き、次式のとおりである。

$$a = \frac{B_0}{I_B / (I_H - I_{Hbg})} \quad (6)$$

ここで、

I_B : 既知濃度の試料の ^{10}B 即発 γ 線の計数 (counts)

I_H : 既知濃度の試料の H 即発 γ 線の計数 (counts)

I_{Hbg} : バックグラウンドの H 即発 γ 線の計数 (counts)

山本らは水素のバックグラウンドの測定及び比例係数 a について測定を行い、原子炉出力 3.5MW 時では水素のバックグラウンド I_{Hbg} が $13.7 \pm 0.177 \text{ cps}$ で、ホウ酸水に対して直線傾き a は理論的に計算することができ $31.6 (\text{ppm}^{-1})$ であると報告している[16]。実際にバックグラウンド補正された曲線と理論値の比較を Fig.3 に示す。

Kobayashi らによれば、濃度精度は試料の量に依存しないが、 γ 線測定に係る統計的誤差があり、短時間の測定で統計誤差を低くするには試料の量を増やすか、検出効率をあげる必要があるとしている[13]。また、山本らによると測定上留意すべき点として、全測定誤差を統計誤差範囲に抑えるには、1)測定時のデッドタイムを 23%未満にすること、2)統計誤差を 2%未満にすること、3)標準サンプルは 6 ヶ月程度で交換することと具体的に示している [16]。

血液と標準試料であるホウ酸水とでは水素濃度が異なるために、これに対する補正が必要となる。山本らは ICRU レポート 46[17]に掲載されている血液の水素の重量割合 (10.2%) を用いて、補正を行っている[16]。よって、以下の式となる。

$$B_x = 31.6 \times \frac{10.2}{11.189} R_{B/H_x} = 28.8 R_{B/H_x} \quad (7)$$

実際に B/H から ^{10}B 濃度を求めるための校正試験をホウ酸水及び血液に BNCTにおいて患者に投与されるホウ素化合物である BSH を添加した試料を用いて比較を行った。2種類の標準試料を用いて ^{10}B 濃度と B/H の較正曲線を作成したところ、血液の較正曲線は B/H が高くなかった。これは血液中とホウ酸水中の水素質量比の差によるものであり、ICRU レポート 46 に掲載されている血液の水素質量比（10.2%）を用いて血液中の校正定数を補正することにより、同じ校正定数を用いて正確に測定できることが確認された。

2.3 全血サンプルにおけるホウ素濃度の測定方法

血液中の ^{10}B 濃度は、PGA で測定した γ 線スペクトルデータから ^{10}B のピーク面積と水素のピーク面積の比 (B/H) 及び校正定数から求めることができることをすでに述べた。ホウ素線量の計算では全血中の ^{10}B 濃度が必要となるため、全血のホウ素濃度測定する際に特に留意すべき点を以下に述べる。

医療照射当日に採血した血液は血漿成分と血球成分（主に赤血球）に分離しやすく、Fig.4 にみられるように、血液の分離状態によっては測定値に大きな影響を与えることが確認された。これは、BNCT 患者血液中の ^{10}B 分布が血漿成分と血球成分で異なっていることに起因するものと考えられる。そこで、この血液分離による測定値の変化をできる限り減らすために、直前に試料の十分攪拌してから測定を開始する測定手順を検討した。

2.4 測定直前に攪拌する方法

同じ全血サンプルを測定していると、Fig.5 に示すように採血した日から数日過ぎると比較的均一な状態で測定することが可能となることが発見された。JRR-4 の PGA の中性子ビームがサンプルの下側から入射するため、血球成分が分離して積層している場合、サンプル瓶の底のホウ素濃度に大きく影響を受ける。そのため、分離した状態での測定では、全血でのホウ素濃度を正確に測定することはできない。採血した日から数日が過ぎると、血球が破壊されて、血液は分離しにくくなるため安定した結果が得られるようになったと解釈している。この性質を利用して、医療照射の事後評価を行うときは、数日間放置された血液を再測定し、その結果を最終的な線量評価に用いている。医療照射当日の測定ではこの性質を利用して測定できないため、攪拌後短時間で測定を終了しなければならない。しかし、測定時間中も血液の分離が進むため、測定時間を短くできれば、その影響を受けにくくなるが、逆に即発 γ 線の計数値が少ないと統計誤差を大きくすることになり、測定誤差につながるものと考えられた。そこで、当日の測定時間は事前にしている低量投与試験の結果から、当日予測される ^{10}B 濃度を見積もり、統計誤差が大きくならないような時間とした。

2.5 本測定手順の評価

当日のホウ素濃度測定によって照射線量が決定されるため、攪拌後すぐに測定するという新しい測定手順の効果を確認するために、後日行った再測定結果と当日得られた結果の比較を行った。当日測定値と事後測定値の偏差に対する標準誤差 σ_m を以下の式で計算を行う。

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \sigma_i^2}{n}} \quad (8)$$

ここで、

σ_i : (当日測定値 - 事後測定値) / 事後測定値

n : 血液サンプルの数

各患者の計算結果を Table 2 に示し、攪拌した方法の有効性を示すために、さらに各方法の成績を(8)式同様に計算したものを見右欄に示す。攪拌しない場合、その標準誤差は 4.8% であり、攪拌をした場合、1.6%程度に抑えられており、本測定手順が測定誤差を減らすのに有効であることが確認された。

3. 筑波大学のホウ素濃度試験

3.1 筑波大学の臨床試験の対象患者

筑波大学は 1995 年と 1996 年に JRR-2 にて 2 名の脳腫瘍患者を、1999 年から 2003 年までに JRR-4 にて 11 名の脳腫瘍患者に中性子捕捉療法を施行した。この計 13 例のうち 5 例は初回手術が他施設で行われたため、研究対象より除外し 8 例を少量ホウ素化合物投与による薬物動態分析の研究対象とした。患者の臨床背景を Table 3 に示す。すべての患者の腎臓機能は全て正常であった。すべての患者に対する操作はヘルシンキ宣言に則って行われた。中性子捕捉療法及び少量ホウ素化合物投与による薬物動態分析は筑波大学の倫理委員会の承認を得て、事前にすべての患者及びその家族に十分説明し、同意文書に署名を得た。

3.2 使用するホウ素化合物

ホウ素化合物である Sodium undecahydroclosododecaborate(BSH)は Boron Biologicals 社(Mt Airy, NC, USA)、及び Katchem 社(Praha, Czech Republic)より購入したものを使用した。Boron Biologicals 社より提供された添付文書によると Boron Biologicals 社の BSH の ^{10}B 含有率は 92.0% である。また、Katchem 社の BSH には institute of Inorganic Chemistry Academy of Sciences of the Czech Republic による分析結果が添付されており、これによると BSH の ^{10}B 含有率は 99.7% である。

3.3 薬物投与及び採血方法と純度補正

試験の流れを Fig.6 に示す。少量ホウ素化合物投与による薬物動態分析のため、全例で初回手術の腫瘍摘出時に 1g 投与試験を行う。その手順を以下に説明する。

1g の BSH を 100ml の生理食塩水に溶解し、全例で初回手術の腫瘍摘出の 12 時間前に末梢静脈より点滴注入した。8 例中 4 例では 100ml の内、2.5ml をホウ素濃度測定用に保存した。末梢静脈血は全例で BSH 投与終了後 1、3、6、9、12 時間に、最近の 7 例では 24 時間後まで採血した。症例 2 では BSH 投与 9 時間後のみデータが無い。初回手術時は採血と共に脳腫瘍も摘出し、その一部をホウ素濃度測定用とした。

中性子捕捉療法は初回手術からの患者の回復と病理組織診断の確定を待って、初回手術の約 1 ヶ月後に計画される。この間に JRR-4 を利用する場合、文部科学省、保健所等関係部署への申請と倫理委員会での審査が行われる。BSH 投与量は体重より 100mg/kg を基準に調整し、症例 7 と症例 13 では 8g、症例 11 では 6g、他の症例では 5g の BSH を 500ml の生理食塩水に溶解し 1 時間かけて点滴静注した。8 例中 5 例では 500ml の内の 2.5ml をホウ素濃度測定用に保存した。末梢静脈血を BSH 投与終了後 1、3、6、9 時間後、及び照射直前、直後に採血した。

PGA の測定は 1 つの試料に付き 3 回以上行われ、平均値を使用した。投与した BSH 溶液の希釈率から計算されるホウ素濃度と実測されたホウ素濃度の比から ^{10}B 純度を計算し、すべての患者の血液中ホウ素濃度データは使用した BSH 溶液の ^{10}B 純度で補正した。

4. 低投与量試験に基づくホウ素濃度推定法

BSH 投与量と血液中ホウ素濃度は比例すると仮定できるので、初回手術時の少量投与による試験データを用いて、中性子捕捉療法の照射当日のデータが予測できるかどうか検討を行った。

4.1 Bi-exponential Function 近似式

照射当日の BSH 投与量は患者の体重によって調整されるが、例えば 5g 投与した場合、1g 試験データを 5 倍して、予想ホウ素濃度として取り扱った。事前の試験データと照射当日のデータの両方に対して、4 変数を有する bi-exponential function の近似には非線形最小二乗法を適用した。この回帰分析は Windows 2000 環境で Sigma Plot 2000 (SPSS Science, Chicago, IL) を用いて計算を行った。症例ごとに血液中ホウ素濃度の予測値と実測値の誤差を計算し、評価を行った。

すべての症例で、血液中のホウ素濃度の減衰は bi-exponential function の近似式で良く近似され、始めに急激に減少し、その後ゆっくりと減少する 2 相性の特徴を示した。すべての患者の予測値と近似曲線、実測値を Fig.7-a～Fig.7-h にそれぞれ示す。

すべての症例で元データと近似式の相関係数は 0.99 以上であり、bi-exponential function 近似が適切な薬物動態を示していることが示された。それぞれの症例で、この bi-exponential function 近似式より予測値の 95% 信頼区間を計算した。BSH 投与終了後の 1 から 9 時間までの実測値のほとんどはこの 95% 信頼区間にに入った。しかし、症例 5 の 6 時間後と 9 時間後、症例 7 の 3 から 9 時間後、症例 11 の 1 から 3 時間の血液中ホウ素濃度実測値は予測値の 95% 信頼区間からはずれている。

4.2 血液中ホウ素濃度の予測方法

我々の方法では BSH 投与終了後約 12 時間後より中性子照射が開始される。この時間が最も高い腫瘍血液比が得られるとされているためである[18,19]。よってこの時間帯の血液中ホウ素濃度が正確に予測されなければならない。BSH 投与終了後 10 から 14 時間までの予測値と実測値を比較した。すべての症例に対する予測誤差の平均値、中間値は 17.1 と 11.8% であった。20% 以上の予測誤差を示すものは症例 5、7、11 のみであった。これら 3 症例では BSH 投与終了後の実測値が予測値の 95% 信頼区間外であった。症例 5、7、11 を棄却して 5 例について、予測誤差の平均値、中間値をもとめると、それぞれ 8.5 と 6.4% であった。予測誤差を減少させるためには、BSH 投与終了後 9 時間の予測値と実測値の比率を求め、それを以後のデータに掛け合わせる比率補正を試みた。この補正により、予測誤差平均値、中間値は全症例でそれぞれ 11.0 と 12.0% となり、症例 5、7、11 では平均値、中間値とも 14.3% であった。

以上の結果より低量投与試験データから医療照射当日の血液中ホウ素濃度の予測法として、以下の方法が推奨される。医療照射当日の BSH 投与終了後における実測値が予測の 95% 信頼区間に入っていれば、低量投与試験で得られた予測 bi-exponential function 近似式を直接用いて誤差 6% 程度で予測可能である。医療照射当日の BSH 投与終了後における実測値が予測の 95% 信頼

区間に入っていなければ、誤差は大きくなるが、9時間のデータを用いて低量投与試験のフィッティング曲線に比率補正を加えることにより誤差を11-14%に減少させることができる。

4.3 腫瘍中のホウ素濃度

初回手術の目的はできるだけ腫瘍を摘出すること、摘出した腫瘍の病理学的診断を得ることである。我々は初回手術時に BSH を静注しており、摘出腫瘍のホウ素濃度を直接測定した。悪性脳腫瘍では腫瘍内には壊死やのう胞など組織学的多形性があり、腫瘍内のホウ素濃度も極めて不均一であることが知られている。我々は数箇所の標本を取り、標本中で最も高いホウ素濃度を、腫瘍ホウ素濃度として代表させた。全ての腫瘍検体は BSH 静注終了後、約 12 時間で摘出されている。本研究の 8 名の患者の内、4 名では技術的問題により信頼できる腫瘍ホウ素濃度が得られなかった。症例 4、5、6、8 で得られた腫瘍ホウ素濃度は、それぞれ 9.7、2.9、15.9、10.6 ppm であった。各症例での腫瘍摘出時の血液ホウ素濃度より計算した腫瘍血液比はそれぞれ、2.2、0.62、1.8、2.8 であった。

4.4 薬物動態の考察

我々の結果では 4 変数 bi-exponential function にて全てのデータが非常によく近似できた。測定値と近似式との相関係数は全ての症例で 0.99 以上であった。この結果は BSH の薬物動態、血液中からの排泄が 2 相からなり、bi-exponential function に従うことを示唆している。また、幾つかの時点での測定値が、この近似式を計算するのに十分であることを示した。今までの過去の文献報告では BSH の薬物動態は 2 相[11,19-25]または 3 相と報告されている[26,27]が、Gabel らの血液中のホウ素濃度は投与 BSH 量に比例するという報告[22]、はこの結果を支持するものである。多数人からもとめる動態曲線を用いて予測するには、BSH は個体差が大きいため、評価値に大きな誤差を伴うことになる。本方式による予測は、本来、患者個人の固有の動態曲線を用いて予測することから、精度の高い予測が可能であると考えられる。

4.5 予測を適用した症例

本予測方法が照射時間と照射線量の決定に有用であった症例を紹介する。我々の中性子捕捉療法では通常、原子炉定常出力 2MW で照射している。症例 5 は特に腎機能等に問題は無いが、初回手術時の薬物動態にて比較的緩やかな薬剤排出能を示した。当時、治療中に血液中ホウ素濃度が通常より高いことが予想され、原子炉出力 2MW の中性子照射では照射中性子束が測定された時点ですでに正常脳に耐用線量以上が照射されている危険が危惧された。そのための対策として、原子炉出力を 1.5MW に変更し、脳表面での熱中性子束 $1.84 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ を得た。JRR-4 原子炉出力 2MW にて照射された他の 4 例では脳表面の平均熱中性子束が $2.38 \times 10^9 + 2.33 \times 10^8 \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$ であることから、症例 5 では有意に低い熱中性子束で照射された。この症例では事前のホウ素薬剤体内減衰特性を勘案し、比較的高い血液中ホウ素濃度を予想して、原子炉出力を低下させることにより、通常の照射時間で安全、かつ、効果的な中性子捕捉療法を行うことが出来た例となつた。

5. 照射当日データを用いたホウ素濃度推定法の検討

4章では、低量投与試験で患者の薬物動態をあらかじめ調べておき、当日、そのフィッティング曲線を使用して予測する方法を述べた。本章では更に進めて低量投与試験なしで、照射当日のホウ素濃度測定のみで照射中のホウ素濃度が精度良く予測できるかどうかについて検討を行った。

5.1 薬物速度論における Two-compartment Model

生体に投与された薬剤は、吸収、分布、代謝、排泄の諸過程を経て、薬物効果、副作用に関わる標的組織に到達する。この薬剤の挙動を数学モデル化して説明しようとするものが薬物速度論である。薬物速度論的解析の一般的手順は、

- (1) 採取可能な部位で薬物の血液中濃度及び尿中排出薬物量の時間推移の測定
- (2) 数学モデルを立て、パラメータ（各速度定数、分布容積、クリアランスなど）を計算
- (3) 得られたパラメータを用いて個体差、種差、薬物効果の予測などに応用する。

である。薬物速度論的解析には数学モデルとして Two-compartment Model が適用されている。このコンパートモデルでは薬物の体内動態を、体内分布を表すコンパートメントと 1 次速度定数を用いて表現している。循環血液を含むコンパートメントを体循環コンパートメントと呼び、血液中及びそれと同等の早い分布平衡を示す臓器が属することになる。また、分布平衡に達するまで時間がかかる臓器類は末梢コンパートメントを呼ばれている。最後に体外に排出されることになり、この能力を全身クリアランスと呼んでいる。ここで、BSH は静脈投与されるので、一般的には静脈投与モデルで知られている Two-compartment Model を具体的に説明する。Fig.8 の模式図に示されるように、Two-compartment Model は体循環コンパートメントと末梢組織コンパートメントが速度定数 k で連結されている。また、体外への排出については、クリアランス速度定数 K が使用される。各コンパートメントには定数として容量 V が仮定されており、時間変数として薬物量 X 及び濃度 C が割り当てられている。これらの関係を連立 1 次微分方程式で示すと以下のとおりとなる。

$$\frac{dX_p}{dt} = k_{12}X_c - k_{21}X_p \quad (9)$$

$$\frac{dX_c}{dt} = k_{21}X_p - k_{12}X_c - KX_c \quad (10)$$

$$\frac{dX_u}{dt} = KX_c \quad (11)$$

ここで、
 X_c : 体循環コンパートメント中薬物量 ($\mu\text{ g}$)

X_p : 末梢組織コンパートメント中薬物量 ($\mu\text{ g}$)

X_u : 排出された薬物量 ($\mu\text{ g}$)

k_{21}, k_{12} : コンパートメント間の移行速度定数 (h^{-1})

K : 排出速度定数 (h^{-1})

時刻 $t=0$ において、瞬時に投与量 $Dose$ (μg) を静脈投与した場合、境界条件は、

$$t=0 \text{ のとき, } X_c = Dose \quad (12)$$

$$\int_0^{\infty} \frac{X_c}{dt} dt = Dose \quad (13)$$

となるので、(9)～(11)式を濃度 X_c について解くと、

$$X_c(t) = \frac{Dose(\alpha - k_{21})}{\beta - \alpha} \exp(-\alpha t) + \frac{Dose(\beta - k_{21})}{\beta - \alpha} \exp(-\beta t) \quad (14)$$

$$\text{ここで, } \alpha + \beta = k_e + k_{12} + k_{21}$$

$$\alpha \cdot \beta = k_e \cdot k_{21}$$

したがって、体循環コンパートメントの薬物濃度は、体循環コンパートメントの分布容積 V_c (ml) とすると、

$$C_c(t) = \frac{Dose(\alpha - k_{21})}{V_c(\beta - \alpha)} \exp(-\alpha t) + \frac{Dose(\beta - k_{21})}{V_c(\beta - \alpha)} \exp(-\beta t) \quad (15)$$

となる。

照射時間中の平均値 C_{av} (ppm) を求めると、以下の式になる。

$$C_{av} = \frac{1}{t_2 - t_1} \left[\frac{Dose(\alpha - k_{21})}{\alpha V_c(\alpha - \beta)} \{ \exp(-\alpha t_1) - \exp(-\alpha t_2) \} + \frac{Dose(\beta - k_{21})}{\beta V_c(\beta - \alpha)} \{ \exp(-\beta t_1) - \exp(-\beta t_2) \} \right] \quad (16)$$

ここで、
 t_1 : 薬剤投与後からの照射開始時間 (h)

t_2 : 薬剤投与後からの照射終了時間 (h)

5.2 悪性神経膠腫患者の Two-compartment Model のパラメータ

まず、患者個人の薬物動態パラメータが分らないため、多数人の平均値をもとに推定することを考える。Kageji らは Two-compartment Model を用いて BSH 薬物動態パラメータについて研究しており、膠芽腫患者 56 名について調査して以下の式を得ている[18]。

$$C_c(t^*) = 162.3 \exp(-0.193t^*) + 21.4 \exp(-0.0175t^*) \quad (17)$$

ここで、 t^* は静注開始時刻からの経過時間(h)を示し、 C_c (ppm) は $100mg/kg$ の投与時のホウ素濃度を与える。各係数の偏差は $A = 162.3 \pm 84.9$ (ppm)、 $B = 21.4 \pm 22.1$ (ppm)、 $\alpha = 0.193 \pm 0.114$ ($1/h$)、 $\beta = 0.0175 \pm 0.0173$ ($1/h$) と報告しており、その誤差が大きいことを意味している。本式から得られる減衰曲線を筑波大学が実施した悪性神経膠腫の患者 9 名から得られた血液中ホウ素濃度の測定結果と合わせて Fig.9 に示した。この図より (17) 式が筑波大の 11 例についても中央値を通っていることが確認できるが、これらのデータに対しての標準偏差が大きく、土 23% にも及ぶことが分る。薬物開発研究であれば、ターゲット (腫瘍) に薬剤を効果的に送り込むために、薬物動態の個人差について個々のパラメータの分析が必要とされるが、我々の目的

が投与計画を立てたり、制御したりするわけではないため詳細な分析は不要である。あくまでも、ホウ素中性子捕捉療法を行う患者個人のホウ素濃度の減衰曲線を精度良く推定できれば良いのであるから、如何にこれら個人のパラメータを推定するかが焦点となる。

5.3 α 固定推定法

前節で多数人の平均が使用できないことを述べたが、4章で示したように、低量投与試験を基に予測可能なことから、患者個人の薬物動態パラメータはあまり大きく変化していないと結論できる。腎臓、肝臓など主要な臓器に対する BSH の挙動は、正確に分析されていなくても、照射当日に得られるホウ素濃度測定データをトレースすることによって、照射時間内のホウ素濃度の減衰曲線を予測することが可能であると考えた。4章と同様に4つのパラメータについて非線形最小二乗法を用いて計算すれば良いのであるが、照射開始時間までに採取される血液サンプルが限られていることから、減衰曲線の予測には工夫が必要となる。また、静注終了後から照射開始まで 12h の観察時間において、早い減衰を表現する係数 α については半減期 $T_{1/2}$ が 4.4h と短いため導出可能であるが、遅い減衰を表現している係数 β については $T_{1/2}=77.2\text{ h}$ と長いため正確に導出することは難しい。

これを改善するために、最小二乗を行う前に係数 α を初期の2点の直線傾きから求めておき (Fig.10 参照)、残りの3つのパラメータを照射開始時間までのデータから最小二乗法を用いて決定する方法を検討した。この方法は係数 α を固定し、残りのパラメータを非線形最小二乗法で求めることから α 固定推定法を名づけた。

5.4 照射中の血液中ホウ素濃度の予測結果

JRR-4 で治療が行われた 11 名の患者について、照射中のホウ素濃度を予測することが可能であるかどうかシミュレーションしてみた。照射前に採血された血液のデータ（約 5 点）から、 α 固定推定法によってパラメータを推定し、(16)式を用いて平均ホウ素濃度を求めた。

その計算結果を Table 4 に、推定された曲線を Fig.11-a～Fig.11-k にそれぞれ示す。直線的に減衰していないデータに対しても、長時間で現れる β 相の効果もうまく表現できている。照射中の平均ホウ素濃度について、 α 固定推定法で得られる推定値と評価値を比較した結果を Table 4 に示す。評価値としては事後評価方法として従来行ってきた照射前後 2 点を用いた直線内挿評価値（2 点評価値と呼ぶ。）と照射後のデータを含めた最小二乗法で評価した最適評価値（最適評価値と呼ぶ。）の 2 種類を合わせて記載した。従来の予測方法と評価方法についての模式図を Fig.12 に示す。

α 固定推定法の 2 乗平均誤差（11 例）は、2 点評価値に対して $\pm 14.0\%$ 、最適評価値に対して $\pm 4.9\%$ であった。従来の 2 点外挿法（照射前 2 点から直線外挿して求める）では、2 点評価値に対して $\pm 21.5\%$ 、最適評価値に対して $\pm 24.4\%$ の予測誤差を示した。本 α 固定推定法を用いることにより大幅に予測誤差を低減できることが明らかとなった。

6. 考察

6.1 物理線量の予測誤差

1章で説明した通り治療の目安となる物理線量の $B(n,\alpha)$ 吸收線量は中性子束、血液中ホウ素濃度、照射時間の積から計算される。 $B(n, \alpha)^7\text{Li}$ 物理線量は血液中ホウ素濃度と比例しており、予測誤差が直接的に $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 物理線量の誤差となり、生物学的線量に大きく影響を及ぼす。(1)式のような総物理線量 ($^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$, 高速中性子線量, γ 線量の総計) を目安として照射を行った場合、血液中ホウ素濃度の予測誤差が総物理線量に与える比率誤差は、ホウ素濃度の比率誤差そのものより相対的に少ないものとなる。総物理線量が各吸收線量の和であることから、総物理線量に及ぼす各吸收線量の誤差の関係式は、

$$\delta D_{total} = \delta D_B + \delta D_N + \delta D_g + \delta D_f$$

となる。ここで、

$$D_{B(n,\alpha)} = \overline{D_{B(n,\alpha)}} + \delta D_B$$

$$D_{N(n,p)} = \overline{D_{N(n,p)}} + \delta D_N$$

$$D_{gamma} = \overline{D_{gamma}} + \delta D_g$$

$$D_{fast} = \overline{D_{fast}} + \delta D_f$$

比率誤差にすると、

$$\frac{\delta D_{total}}{D_{total}} = \frac{\delta D_B + \delta D_N + \delta D_g + \delta D_f}{\overline{D_{total}}}$$

ホウ素線量の誤差のみを対象とすると、比率誤差をみた場合、以下の結論に至る。

$$\frac{\delta D_{total}}{D_{total}} = \frac{\delta D_B}{D_{total}} \leq \frac{\delta D_B}{\overline{D_{B(n,\alpha)}}}$$

血管内皮細胞への $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 線量は血液中の線量の 1/4 から 1/3 とされている[28]ことから、血管線量は $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 吸收線量の 1/3, $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 吸收線量、高速中性子による吸收線量、 γ 線の吸收線量の総計として計算する。また、正常脳組織には血液脳関門 (Blood Brain Barrier: BBB) が正常に機能しているため、BSH の取り込みが少ないとされており、正常脳組織に対する線量は血液濃度から計算される $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 吸收線量の 1/20 と評価し、これと $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ 吸收線量、高速中性子線量、 γ 線量の総計として計算する。数学的に説明すると、血液中のホウ素濃度より低く評価するため係数 k (<1) とするとこれら血管又は正常脳組織の総物理線量の誤差は以下のとおりとなる。

$$\delta D_{total} = k \delta D_B + \delta D_N + \delta D_g + \delta D_f$$

従って、

$$\frac{\delta D_{total}}{D_{total}} = \frac{k \delta D_B}{D_{total}} \leq \frac{k \delta D_B}{D_{B(n,\alpha)}}$$

このように血液中ホウ素濃度の予測誤差が血管、正常脳の総物理線量の比率誤差に与える影響はさらに少なくなる。

具体的に低量投与試験に基づく推定法について計算すると吸収線量 ($^{10}\text{B}(n,a)^7\text{Li}$ と $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ の合計吸収線量) の予測誤差 (比率誤差) の平均値及び中央値は腫瘍で 16.3% と 11.2%、血管で 15.0% と 10.0%、正常脳で 9.0% と 5.3% となる。また、症例 5, 7, 11 を除いた 5 例では、腫瘍で 8.0% と 5.9%、血管で 7.1% と 5.1%、正常脳で 3.7% と 2.3% であった。BSH 静注終了後 9 時間の時点での比率補正を行った血液中ホウ素濃度予測値による $^{10}\text{B}(n,a)^7\text{Li}$ と $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ の合計吸収線量誤差の平均値、中央値は腫瘍で 10.4% と 11.6%、血管で 9.3% と 11.0%、正常脳で 5.2% と 5.1% であった。

以上のように、これら全ての総物理線量予測誤差は血液中ホウ素濃度の予測誤差より小さくなることを説明した。

6.2 予測誤差に影響する因子

低量投与試験に基づく推定法を用いて、血液中ホウ素濃度の予測誤差は BSH 静注終了 14 時間後までは 11.8% である。これは 1g の BSH 静注後の血液中ホウ素濃度のデータを使って、治療照射時の血液中ホウ素濃度を約 90% の正確性で予測できることを示すものである。また、7 例中 5 例で予測の 95% 信頼区間にあった照射時の BSH 静注終了後 6 または 9 時間の血液中ホウ素濃度は少量 BSH 投与から予測した場合、その誤差の中央値は 6.4% と極めて低く抑えられることが分った。予測値と実測値の違いの原因として、腎機能、点滴静注の投与量、投与速度、循環動態、利尿剤など他の投与薬物の影響などは血液中ホウ素濃度に直接影響するものと考えられる。予測誤差が大きかった 2 例については、これらの因子がテスト時と治療時で有意に変化していた可能性が高いものと考えられる。

また、薬物動態パラメータを取り入れた照射当日データを用いる α 固定推定法においても、麻酔時の点滴量、利尿剤などの影響を受け、予測誤差は 4.6% になる。予測誤差に影響する因子の分析は今後、更なる症例の蓄積と詳細な分析により明らかになるものと考えられる。臨床の現場において患者の全ての生理的データをコントロールすることは不可能であるが、意図的コントロールをしなくとも、予測値と実測値はよく一致することは、これら推定法の適用が臨床医学的に有効であると判断できる。

今後の薬物動態の解析ではこれら因子を調節または補正することが必要となる。PGA は感度が高く、信頼性の高いホウ素濃度測定法であるが、PGA の測定誤差が波及する影響についても今後の研究でさらに詳しく調べていく必要がある。そして全体の予測誤差の少ないホウ素濃度の推定法を確立することが急務であり、さらには照射中リアルタイムでホウ素濃度を非観血的に測定する技術が強く望まれるであろう。

6.3 筑波大学の臨床研究における耐用線量

筑波大学の臨床治験のプロトコールでは、中川らが報告している $^{10}\text{B}(\text{n},\text{a})^7\text{Li}$ 吸収線量の血管耐用線量[29]の 80%から開始している。上述の結果はホウ素濃度の測定誤差の影響を考慮しても、正常組織の耐用線量はこれ以下に抑えられていると解釈できる。つまり、腫瘍、血管、正常脳における $^{10}\text{B}(\text{n},\text{a})^7\text{Li}$ と $^{14}\text{N}(\text{n},\text{p})^{14}\text{C}$ の合計吸収線量の平均は本プロトコールの耐用線量以下の照射線量に抑制されており十分安全であると言える。

正確な線量の計算のためには照射野における熱中性子束の測定と同時に、照射中の血液中ホウ素濃度のデータが必須であり、血液中ホウ素濃度の減少の予測方法として 2 つの方法を検討してきた。また、本研究において腫瘍と血液のホウ素濃度の比も初回手術時の少量 BSH 投与により得られることも示した。これら血液中ホウ素濃度の正確な予測は限られた標本から腫瘍線量を推定するのに有用であるが、多形成性膠芽腫に対する BSH 投与後の腫瘍内ホウ素濃度は不均一で一定していないとされており[11,22,26]、これら結果が腫瘍全体を代表していないことに注意すべきである。

そのため、当面、筑波大学の臨床研究は腫瘍内ホウ素濃度をあくまでも参考値として評価し、照射時間及び照射線量の決定は血液中ホウ素濃度の 1/3 を基準とした血管組織の耐用線量を基本としていく方針である。照射時間、照射線量を決定する有用なデータとなる照射中の血液中ホウ素濃度の予測精度は個々の症例での $^{10}\text{B}(\text{n},\text{a})^7\text{Li}$ 吸収線量の誤差に直接影響する。安全で有効な照射の為に、今後更なる血液中ホウ素濃度の高精度予測技術に関する研究の発展が期待される。

7. 結論

初回手術時に少量のホウ素化合物を投与し、血液中ホウ素濃度を測定したデータからの予測値と実際の治療時の実測値を比較検討した。血液中のホウ素濃度の減少はすべての患者で bi-exponential function の減衰特性を示した。治療時の BSH 静注後 6 または 9 時間後の血液中ホウ素濃度が予測の 95% 信頼区間に入っていれば、照射中の予測値と実測値の誤差は 6% 程度であった。治療時の BSH 静注後の血液中ホウ素濃度が予測の 95% 信頼区間に入っていないければ、補正により照射中の予測値と実測値の誤差は 12% 程度となった。

低量投与試験が行えない場合、照射当日のホウ素濃度測定のみで照射中のホウ素濃度が精度良く予測できる方法について、Two-compartment Model 用い非線形最小二乗法による評価方法を提案した。筑波大の JRR-4 で照射を実施した患者 11 例について評価した場合、最適な評価値に対して $\pm 4.9\%$ (標準偏差) の予測誤差であった。

これらの方針により、中性子捕捉療法照射中の血液中ホウ素濃度は合理的に、かつ、正確に予測可能となった。

謝辞

本研究の一部は茨城県がん臨床研究（主任研究者 柴田 靖）と文部科学省科学研究費(主任研究者 松村 明) より経済的援助を受けた。また、この稿の査読をしていただき、有用な助言を頂いた Harvard 大学放射線科 Robert G. Zamenhof 助教授、医療照射の準備、管理をしていただいた日本原子力研究所研究炉部、放射線管理のスタッフの皆様、患者の麻酔管理をしていただいた筑波大学麻酔科 水谷太郎先生、高橋 宏先生、豊岡秀訓先生、患者の採血などに御協力をいただいた那珂中央病院、筑波大学付属病院、北茨城市立総合病院、秦病院のスタッフの皆様に深く感謝致します。

参考文献

- 1) "Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993)", Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 40 Suppl, 1-106 (2000).
- 2) Davis F.G., Freels S., Grutsch J., Barlas S. and Brem S.: "Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type, an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973-1991", J. Neurosurg. 88, 1-10 (1998).
- 3) Barth R.F., Soloway A.H., Goodman J.H., Gahbauer R.A., Gupta N, Blue T.E., Yang W. and Tjarks W.: "Boron neutron capture therapy of brain tumors: an emerging therapeutic modality", Neurosurgery 44, 433-50 (1999).
- 4) Zamenhof R.G., Busse P.M., Harling O.K. and Goorley J.T.: "Boron Neutron Capture Therapy", J. Van Dyk, ed. "The Modern Technology of Radiation Oncology : A Compendium for Medical Physicists and Radiation Oncologists", Medical Physics Pub. Corp., Madison, 981-1020 (1999).
- 5) Chadha M., Capala J., Coderre J.A., Elowitz E.H., Iwai J., Joel D.D., Liu H.B., Wielopolski L. and Chanana A.D.: "Boron neutron-capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme (GBM) using the epithermal neutron beam at the Brookhaven National Laboratory", Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 829-34 (1998).
- 6) Chanana A.D., Capala J., Chadha M., Coderre J.A., Diaz A.Z., Elowitz E.H., Iwai J., Joel D.D., Liu H.B., Ma R., Pendzick N., Peress N.S., Shady M.S., Slatkin D.N., Tyson G.W. and Wielopolski L.: "Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: interim results from the phase I/II dose-escalation studies", Neurosurgery 44: 1182-93 (1999).
- 7) Coderre J.A., Elowitz E.H., Chadha M., Bergland R., Capala J., Joel D.D., Liu H.B., Slatkin D.N. and Chanana A.D.: "Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme using p-boronophenylalanine and epithermal neutrons: trial design and early clinical results", J. Neurooncol. 33, 141-52 (1997).
- 8) Kiger WS, Palmer MR, Riley KJ, Zamenhof RG and Busse PM: A Pharmacokinetic Model for the Concentration of 10B in Blood after Boronophenylalanine-Fructose Administration in Humans. Radiat Res 155: 611-618, 2001.
- 9) Hatanaka H. and Nakagawa Y.: "Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy", Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 28, 1061-6 (1994).
- 10) Matsumura A., Shibata Y., Yamamoto T., Yamada T., Fujimori H., Nakai K., Nakagawa Y., Hayakawa Y., Isshiki M. and Nose T.: "The University of Tsukuba BNCT research group; First clinical experiences at JAERI", ed. Borje Larsson, John Crawford, Regin Weinreich, "Advances in Neutron Capture Therapy; International Symposium on Neutron Capture Therapy 1996 Zurich", Elsevier Science, 46-50 (1997)

- 11) Takagaki M., Oda Y., Miyatake S., Kikuchi H., Kobayashi T., Sakurai Y., Osawa M., Mori K. and Ono K.: "Boron neutron capture therapy: preliminary study of BNCT with sodium borocaptate ($\text{Na}_2\text{B}_1\text{H}_1\text{SH}$) on glioblastoma", *J. Neurooncol.* 35, 177-85 (1997).
- 12) Sweet W.H. : "Early history of development of boron neutron capture therapy of tumors", *J. Neurooncol.* 33, 19-26 (1997).
- 13) Kobayashi T. and Kanda K.: "Microanalysis system of ppm-order ^{10}B concentrations in tissue for neutron capture therapy by prompt gamma-ray spectrometry", *Nucl. Instr. Meth.* 204, 525-531 (1983).
- 14) Fairchild R.G., Gabel D., Lesser B.H., Greenberg D., Kiszenick W., Micca P.L.: "Microanalytical techniques for boron analysis using the $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ reaction", *Med. Phys.* 13, 50-56 (1986).
- 15) Yonezawa C., Hoshi M., Ito Y., Tachikawa E.: JAERI-M92-028, "Construction of reactor neutron induced prompt gamma-ray analyzing system at the neutron beam guide of JRR-3M", in *Proceedings of Third Asian Symposium on Research Reactor*, 583 (1992).
- 16) 山本 和喜, 岸 敏明, 堀 直彦, 熊田 博明, 鳥居 義也, 堀口 洋二, JAERI-Tech 2001-016, "JRR-4 即発 γ 線分析装置による BNCT 用血液サンプルのホウ素濃度測定" (2001).
- 17) International Commission on Radiation Units and Measurements: "Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues", ICRU Report 46, 11 (1992).
- 18) Kageji T., Nagahiro S., Kitamura K., Nakagawa Y., Hatanaka H., Haritz D., Grochulla F., Haselsberger K., Gabel D.: "Time factor of BSH from intravenous infusion to neutron irradiation for BNCT in patients with glioblastoma", in *Proceedings of The Ninth International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer*, Osaka (Japan); 2-6 Oct. 2000, KURRI-KR-54, 143-144 (2000).
- 19) Horn V., Pharm D., Slansky J., Janku I., Strouf O., Sourek K. and Tovarys F.: "Disposition and tissue distribution of boron after infusion of borocaptate sodium in patients with malignant brain tumors", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41, 631-8 (1998).
- 20) Kageji T., Nagahiro S., Kitamura K., Nakagawa Y., Hatanaka H., Haritz D., Grochulla F., Haselsberger K. and Gabel D.: "Optimal timing of neutron irradiation for boron neutron capture therapy after intravenous infusion of sodium borocaptate in patients with glioblastoma", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51, 120-130 (2001).
- 21) Ceberg C.P., Persson A., Brun A., Huiskamp R., Fyhr A.S., Persson B.R. and Salford L.G.: "Performance of sulfhydryl boron hydride in patients with grade III and IV astrocytoma: a basis for boron neutron capture therapy", *J. Neurosurg.* 83, 79-85 (1995).
- 22) Gabel D., Preusse D., Haritz D., Grochulla F., Haselsberger K., Fankhauser H., Ceberg C., Peters H.D. and Klotz U.: "Pharmacokinetics of $\text{Na}_2\text{B}_1\text{H}_1\text{SH}$ (BSH) in patients with malignant brain tumours as prerequisite for a phase I clinical trial of boron neutron capture", *Acta Neurochir. (Wien)* 139, 606-11 (1997).
- 23) Haritz D., Gabel D. and Huiskamp R.: "Clinical phase-I study of $\text{Na}_2\text{B}_1\text{H}_1\text{SH}$ (BSH) in patients with malignant glioma as precondition for boron neutron capture therapy (BNCT)", *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28, 1175-81 (1994).

- 24) Haselsberger K., Radner H. and Pendl G.: "Boron neutron capture therapy: boron biodistribution and pharmacokinetics of Na₂B₁₂H₁₁SH in patients with glioblastoma", *Cancer. Res.* 54, 6318-20 (1994).
- 25) Kageji T., Nakagawa Y., Kitamura K., Matsumoto K. and Hatanaka H.: "Pharmacokinetics and boron uptake of BSH (Na₂B₁₂H₁₁SH) in patients with intracranial tumors", *J. Neurooncol.* 33, 117-30 (1997).
- 26) Goodman J.H., Yang W., Barth R.F., Gao Z., Boesel C.P., Staubus A.E., Gupta N., Gahbauer R.A., Adams D.M., Gibson C.R., Ferketich A.K., Moeschberger M.L., Soloway A.H., Carpenter D.E., Albertson B.J., Bauer W.F., Zhang M.Z. and Wang C.C.: "Boron neutron capture therapy of brain tumors, biodistribution, pharmacokinetics, and radiation dosimetry sodium borocaptate in patients with gliomas", *Neurosurgery* 47, 608-21 (2000).
- 27) Stragliotto G. and Fankhauser H.: "Biodistribution of boron sulphydryl for boron neutron capture therapy in patients with intracranial tumors", *Neurosurgery* 36, 285-92 (1995).
- 28) Rydin R.A., Deutsch O.L. and Murray B.W.: "The effect of geometry on capillary wall dose for boron neutron capture therapy", *Phys. Med. Biol.* 21, 134-8 (1976).
- 29) Nakagawa Y. and Hatanaka H.: "Boron neutron capture therapy. Clinical brain tumor studies", *J. Neurooncol.* 33, 105-15 (1997).
- 30) Nakagawa T., Kawasaki H. and Shibata K.: JAERI-Data/Code 2002-020, "Curves and Tables of Neutron Cross Sections in JENDL-3.3 (Part I and II)" (2002).

Table 1 生体物質の中性子吸収断面積（核データ JENDL3.3[30]より）

核種	存在比 (%)	原子質量 (u)	吸収断面積 (barn)	
			0.0253eV	マクスウェル平均
H-1	99.985	1.007825032	332.0×10^{-3}	294.3×10^{-3}
C-12	98.9	12.0	3.530×10^{-3}	3.130×10^{-3}
N-14	99.63	14.003074005	75.0×10^{-3} $(n, \alpha) 1.830 \times 10^{-3}$	66.49×10^{-3} $(n, \alpha) 1.622 \times 10^{-3}$
O-16	99.76	15.994914622	189.9×10^{-6}	168.3×10^{-6}
Na-23	100	22.989769675	531.4×10^{-3}	471.1×10^{-3}
Mg-24	78.89	23.985041898	50.29×10^{-3}	44.58×10^{-3}
P-31	100	30.973761512	166.2×10^{-3}	147.3×10^{-3}
K-39	93.2581	38.963706861	2.098	1.860
Ca-40	96.941	39.962591155	407.5×10^{-3}	361.3×10^{-3}
B-10	19.9	10.012937027	$(n, \alpha) 3.837 \times 10^3$	$(n, \alpha) 3.402 \times 10^3$

Table 2 当日測定の誤差と事後測定の誤差の偏差

方法	患者 (Table 3)	当日測定値と事後測定値の偏差に対する 標準誤差	
攪拌を行わない方法	3	2.1%	4.8%
	4	5.9%	
	5	6.6%	
	6	4.5%	
測定直前に攪拌を行う方法	7	0.7%	1.6%
	8	1.7%	
	9	1.1%	
	10	1.1%	
	11	0.8%	
	12	3.3%	
	13	1.6%	

Table 3 筑波大学で実施した中性子捕捉療法対象患者の一覧(1995年~2003年)

症例	年齢/性別	組織型	原子炉	試験投与量*(g)	最終投与量(g)
1	41/女	Anaplastic Astrocytoma	JRR-2	—	5
2	45/男	Glioblastoma	JRR-2	1	5
3	55/女	Glioblastoma	JRR-4	1	5
4	46/女	Glioblastoma	JRR-4	1	5
5	66/男	Anaplastic Astrocytoma	JRR-4	1	5
6	20/女	Anaplastic Oligoastrocytoma	JRR-4	—	5
7	38/女	Glioblastoma	JRR-4	1	8
8	64/女	Glioblastoma	JRR-4	1	5
9	58/女	Anaplastic Astrocytoma	JRR-4	1	5
10	66/男	Anaplastic Astrocytoma	JRR-4	—	5
11	51/男	Anaplastic Oligoastrocytoma	JRR-4	1	6
12	64/女	Anaplastic Astrocytoma	JRR-4	—	5
13	41/男	Glioblastoma	JRR-4	—	8

*低量投与試験時の投与量を示しており、—記号は低量投与試験が行われなかったことを示す。

Table 4 α 固定推定法による計算結果と評価値

No	濃度評価値		従来法(前2点推定)			α 固定推定法		
	従来	最適	濃度	評価値に対する誤差		濃度	評価値に対する誤差	
	ppm	ppm	ppm	従来	最適	ppm	従来	最適
3	21.3	21.7	17.8	-16.5%	-18.2%	21.7	2.1%	0.0%
4	27.9	24.9	30.6	9.8%	22.8%	23.6	-15.3%	-5.3%
5	25.5	28.4	25.5	0.1%	-10.2%	28.5	11.8%	0.3%
6	29.7	31.7	33.3	12.1%	5.0%	32.6	9.8%	2.9%
7	39.5	40.5	42.0	6.2%	3.6%	38.7	-2.1%	-4.5%
8	19.7	15.9	16.6	-15.7%	4.5%	15.9	-19.2%	0.1%
9	38.8	36.5	47.6	22.6%	30.5%	34.1	-12.1%	-6.5%
10	31.3	37.1	16.7	-46.7%	-55.1%	39.8	27.4%	7.5%
11	36.0	39.3	32.3	-10.2%	-17.7%	37.7	4.6%	-4.2%
12	18.5	19.4	24.4	31.6%	25.7%	19.9	7.3%	2.4%
13	49.9	51.9	51.5	3.2%	-0.8%	55.8	12.0%	7.6%
評価値に対する2乗平均誤差				21.5%	24.4%		14.0%	4.9%

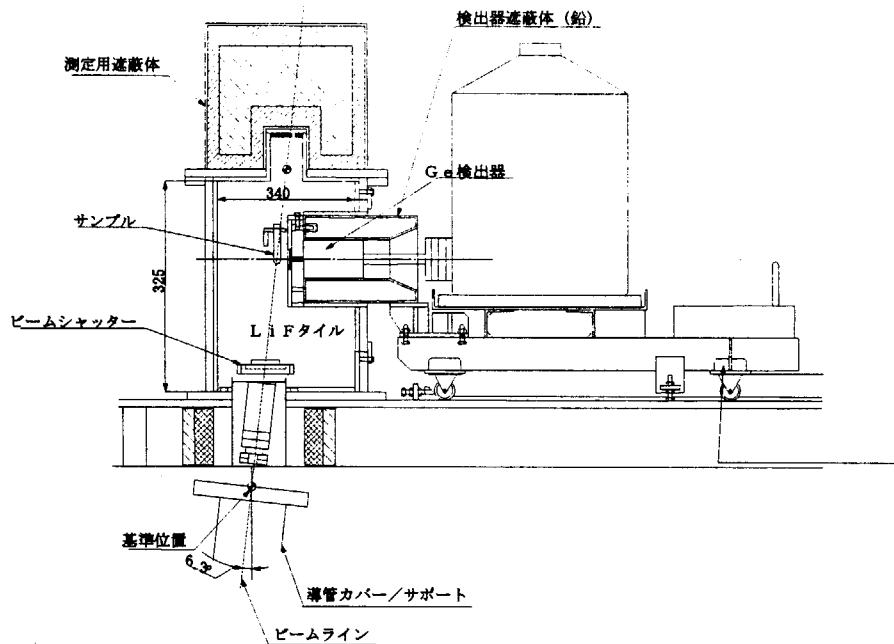


Fig.1 JRR-4 即発 γ 線分析装置（検出器周り）

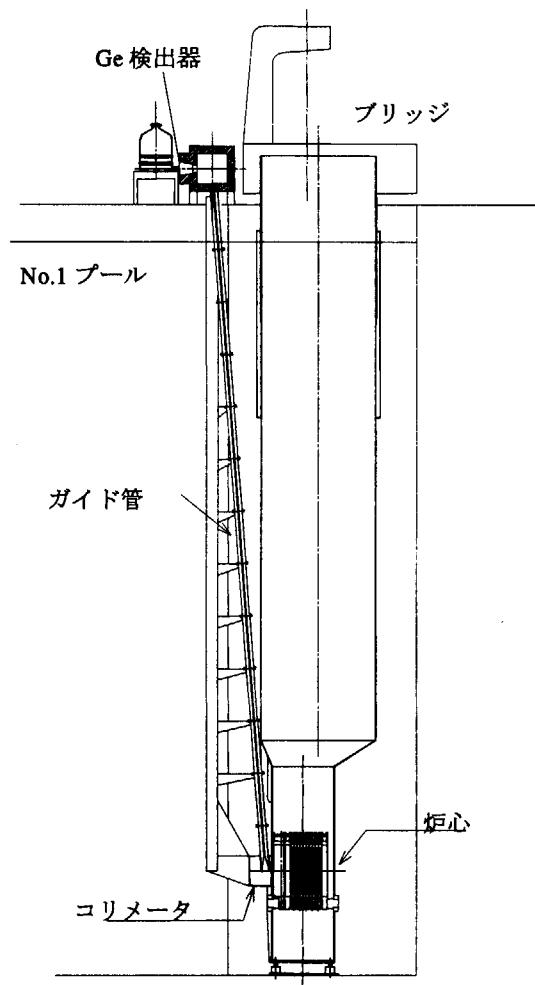


Fig.2 JRR-4 即発 γ 線分析装置用中性子導管

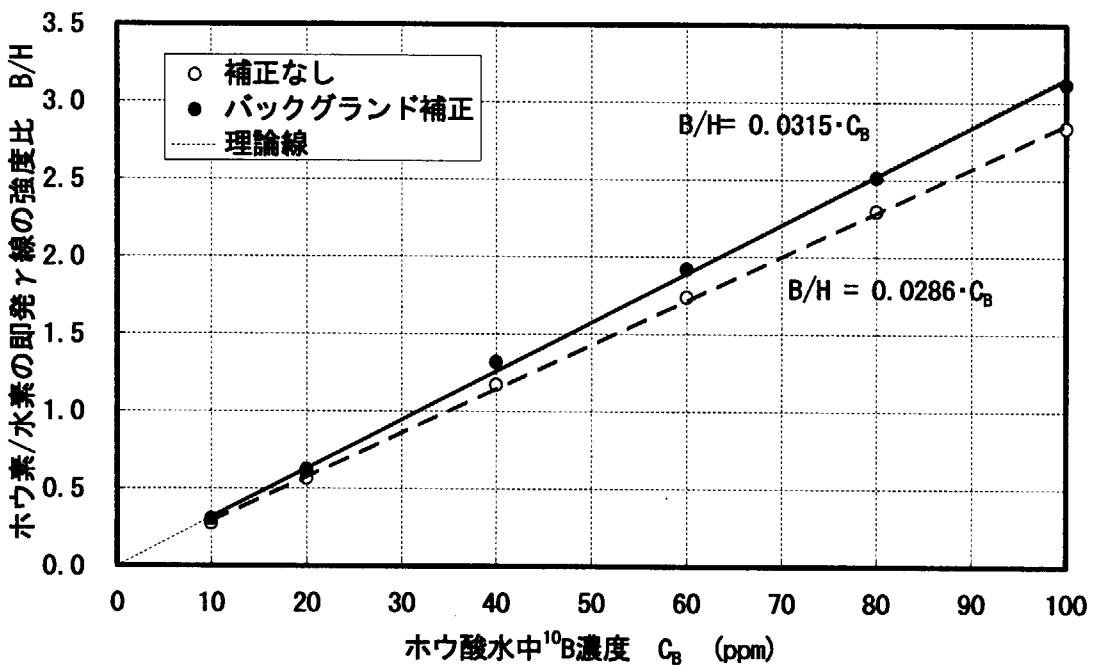


Fig.3 バックグランド補正した較正曲線と理論線の比較

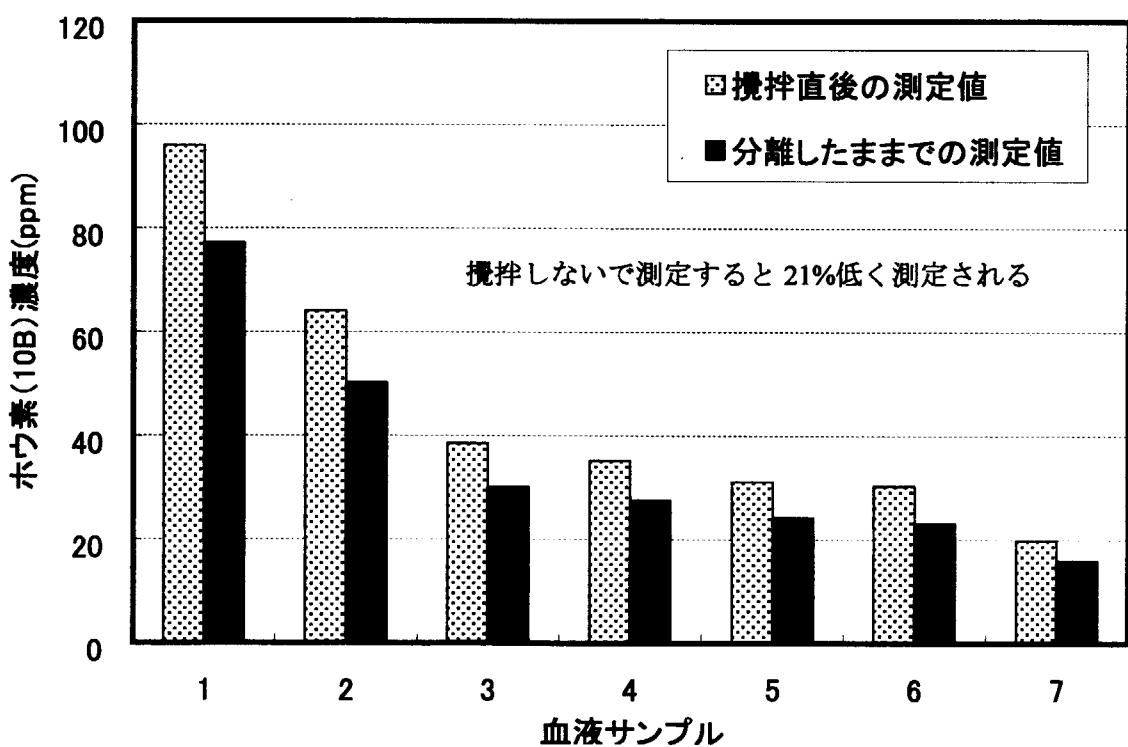


Fig.4攪拌の有無による測定値の差

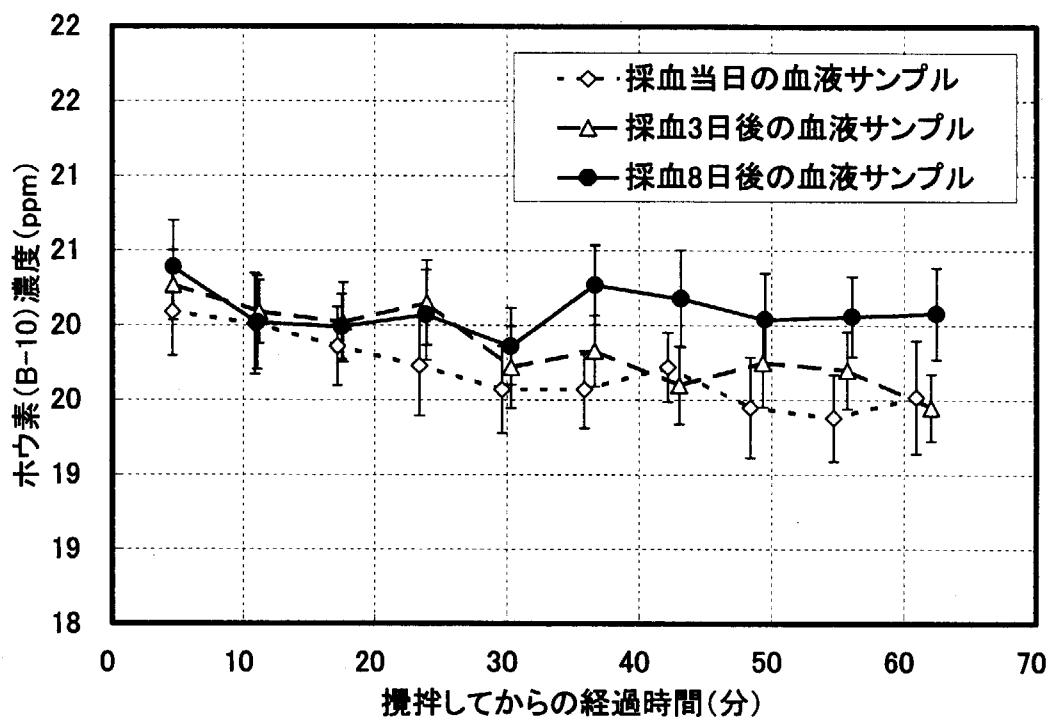


Fig.5 搅拌してからの経過時間に対する血液中ホウ素濃度の測定値の推移

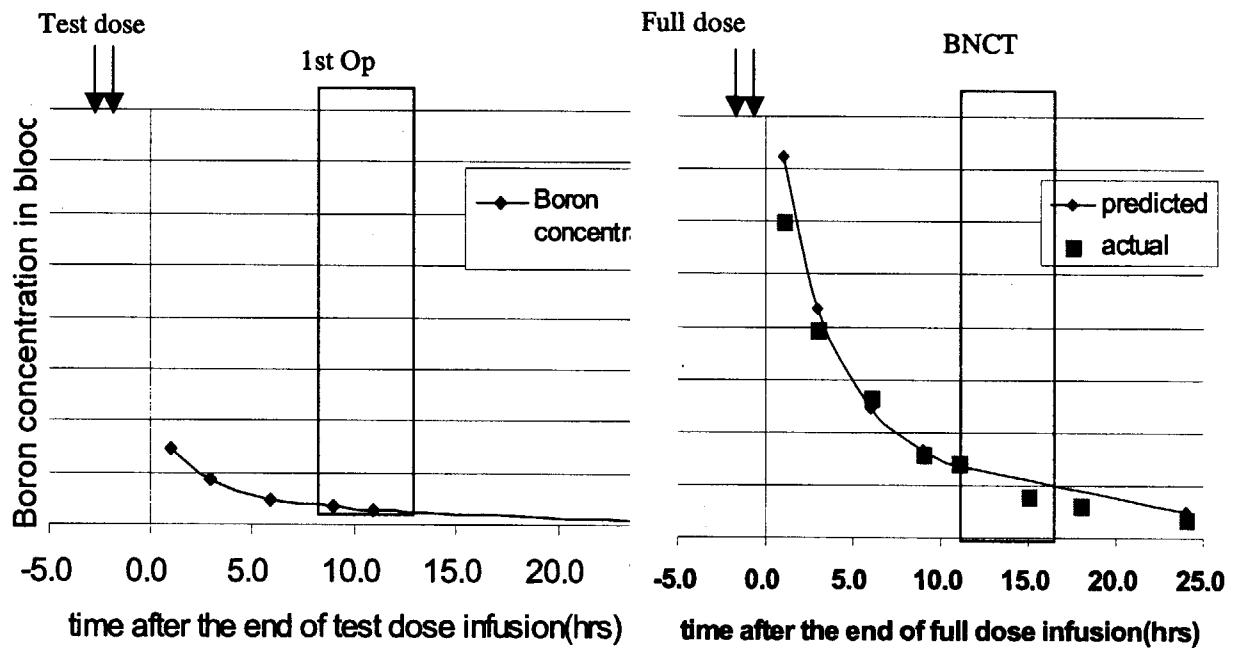


Fig.6 研究方法の模式図

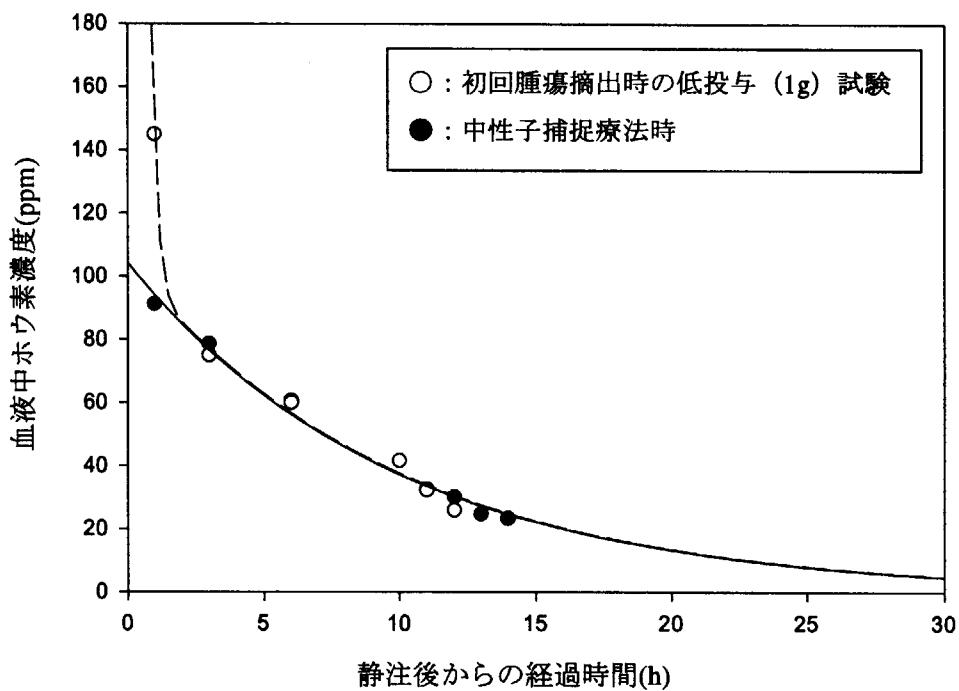


Fig.7-a 症例 2 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

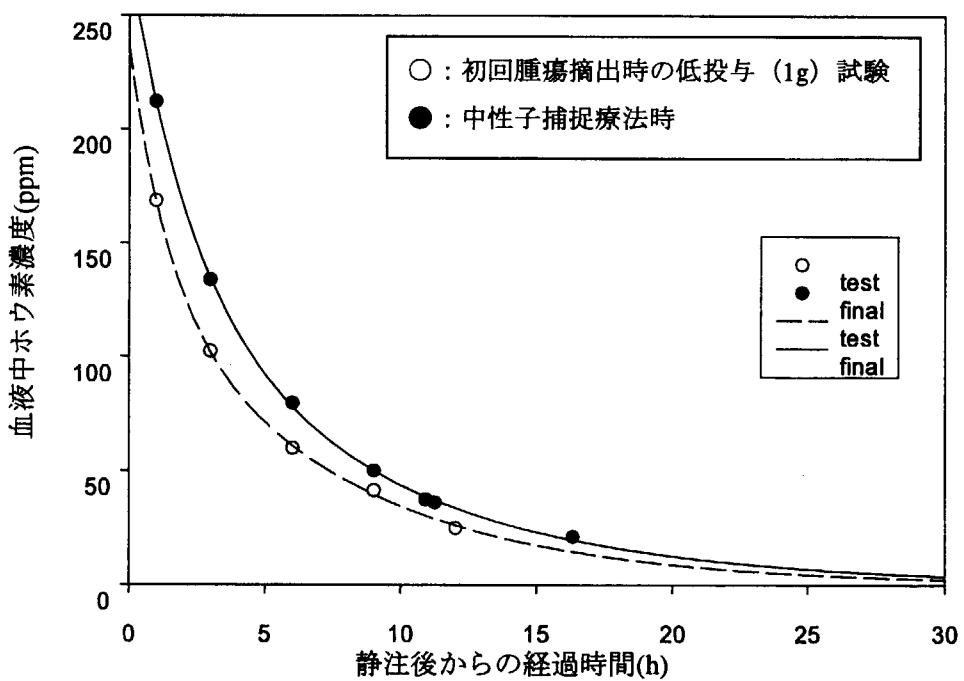


Fig.7-b 症例 3 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

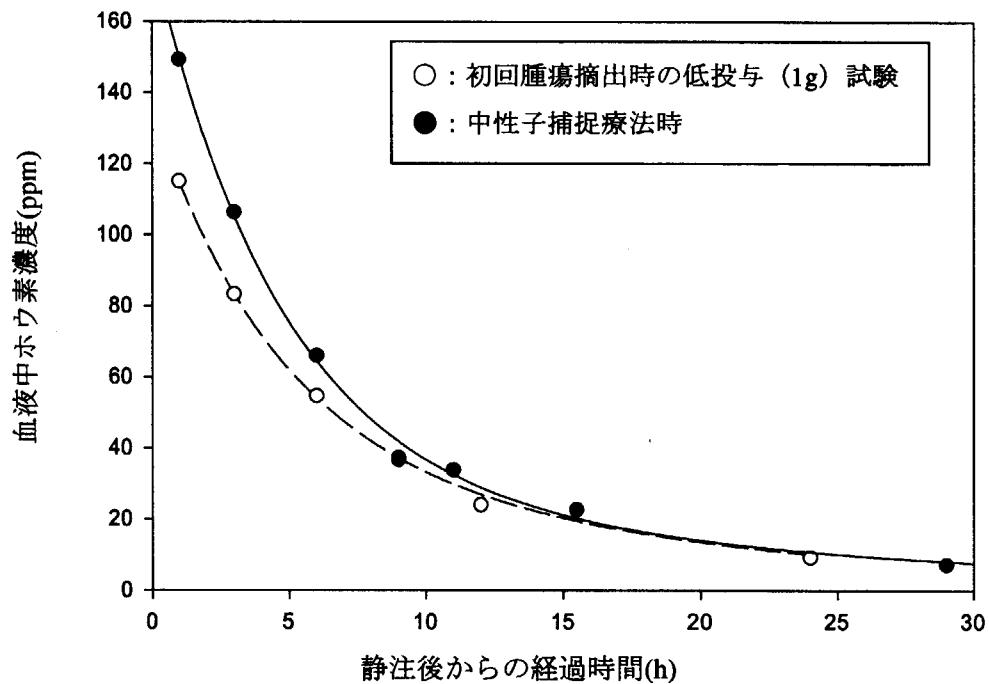


Fig.7-c 症例 4 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

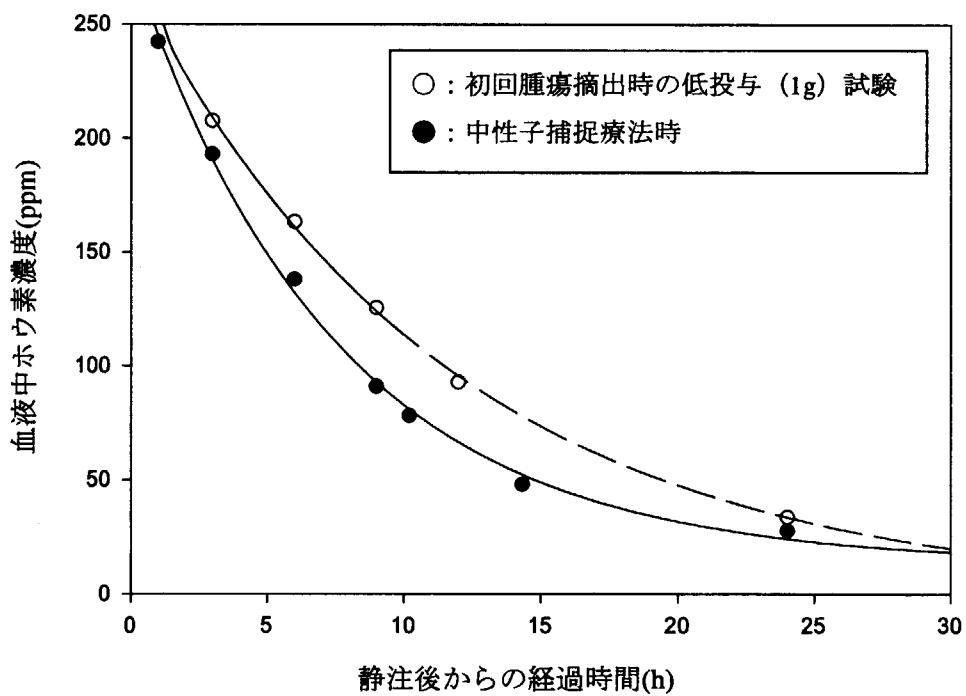


Fig.7-d 症例 5 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

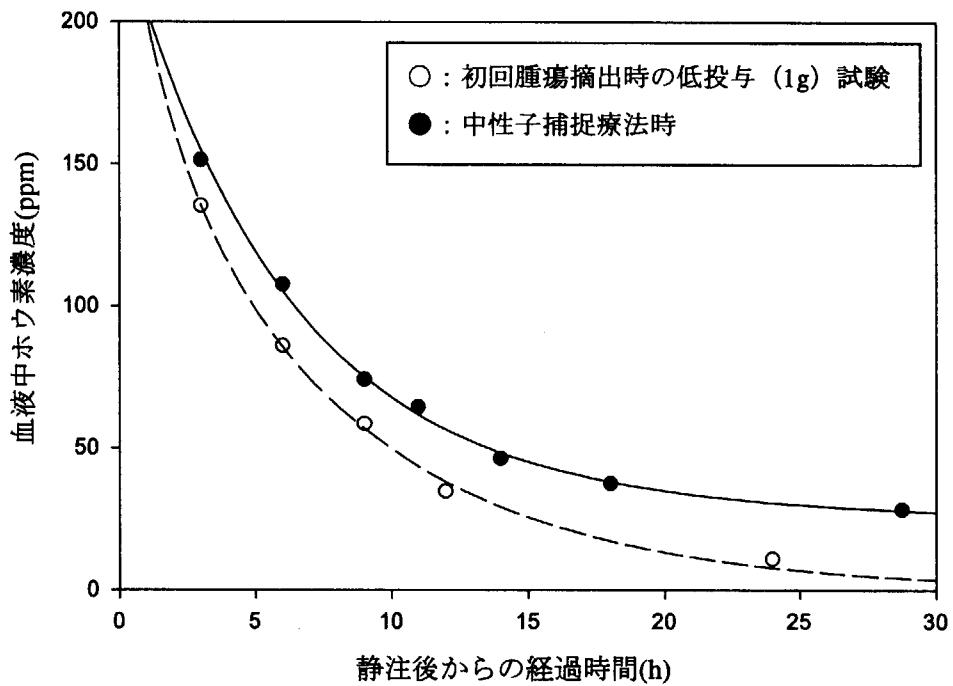


Fig.7-e 症例 7 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

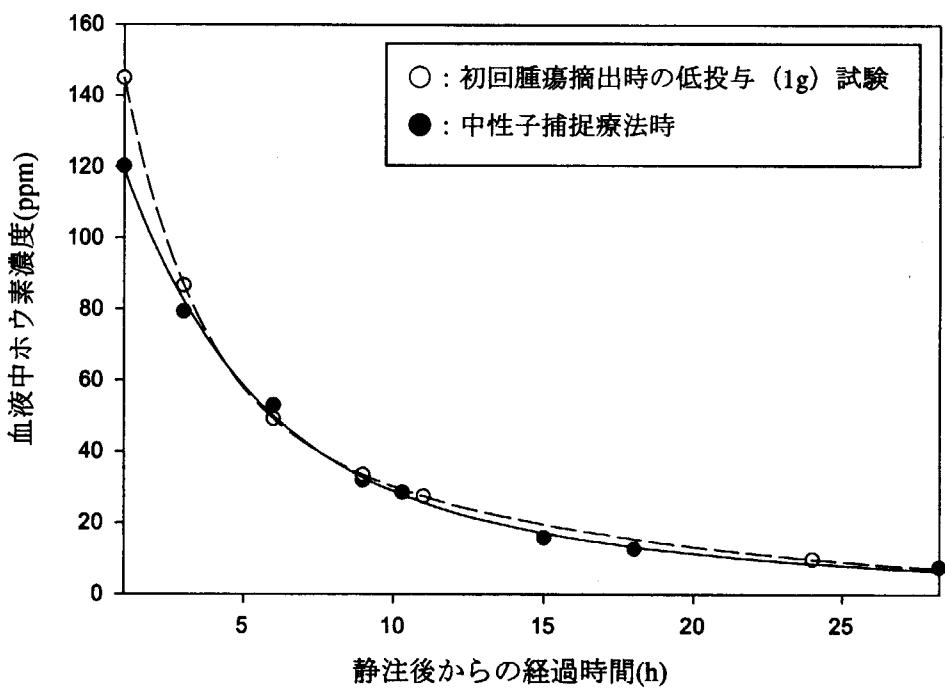


Fig.7-f 症例 8 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

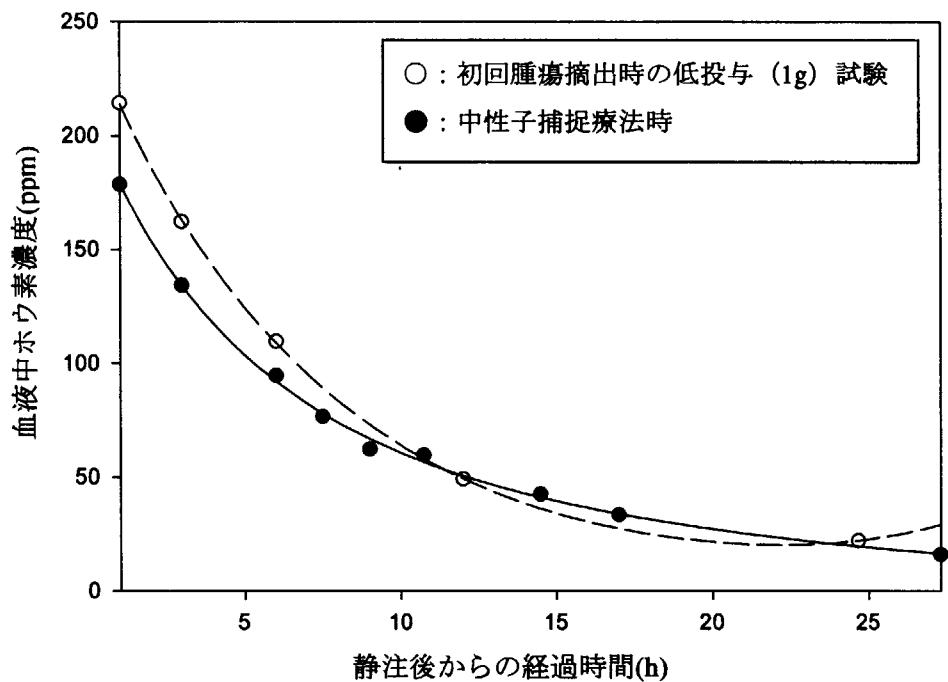


Fig.7-g 症例 9 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

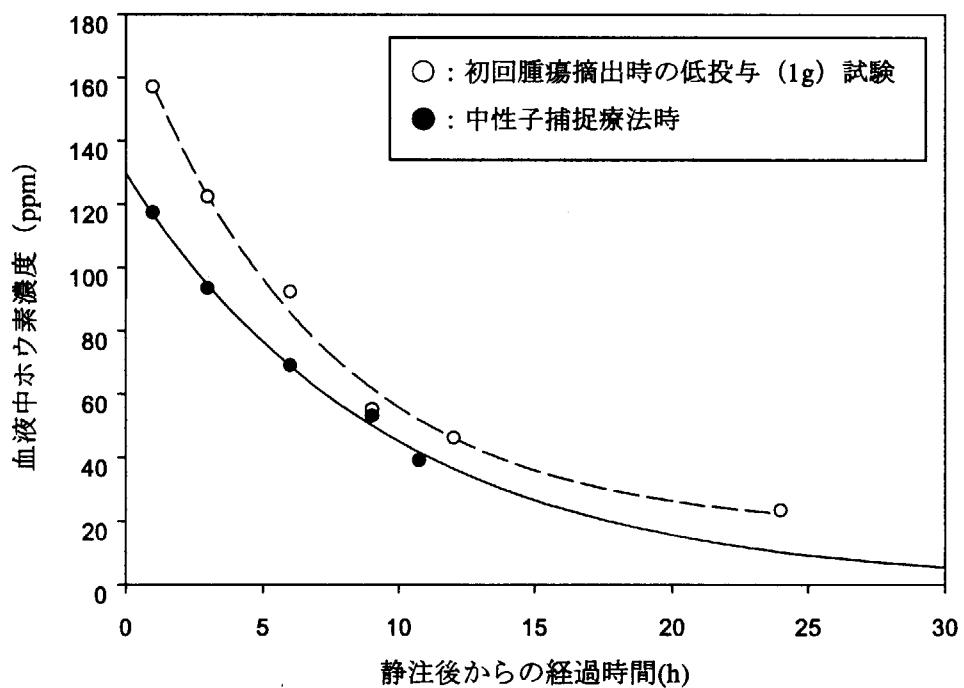


Fig.7-h 症例 11 の患者の血液中ホウ素濃度の推移

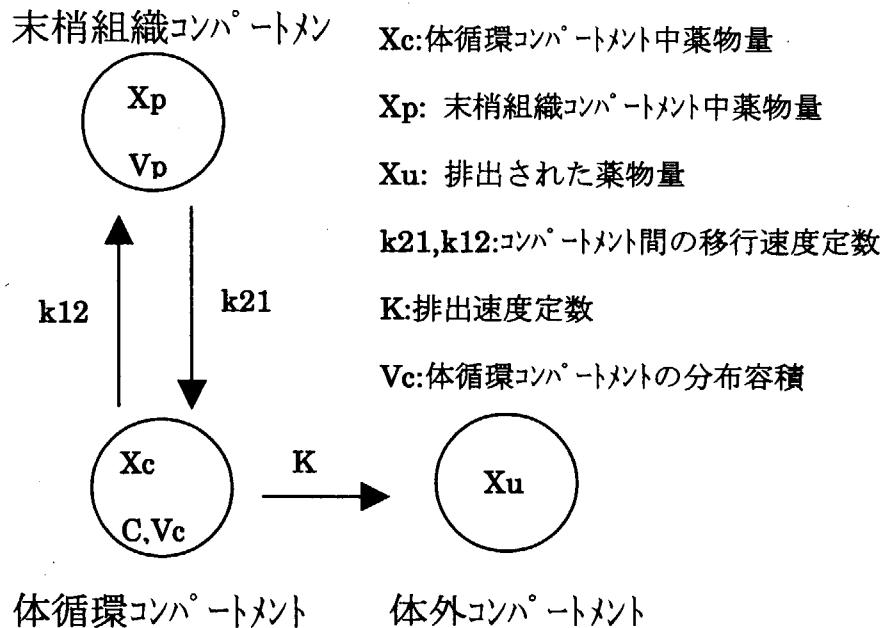


Fig.8 Two-compartment Model の模式図

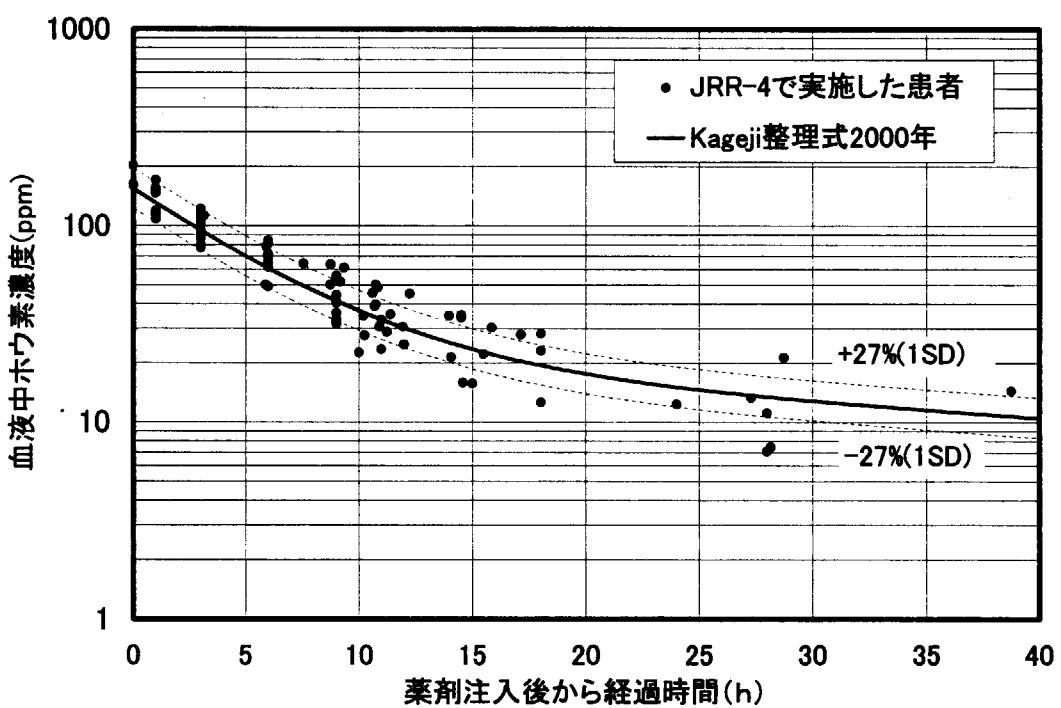
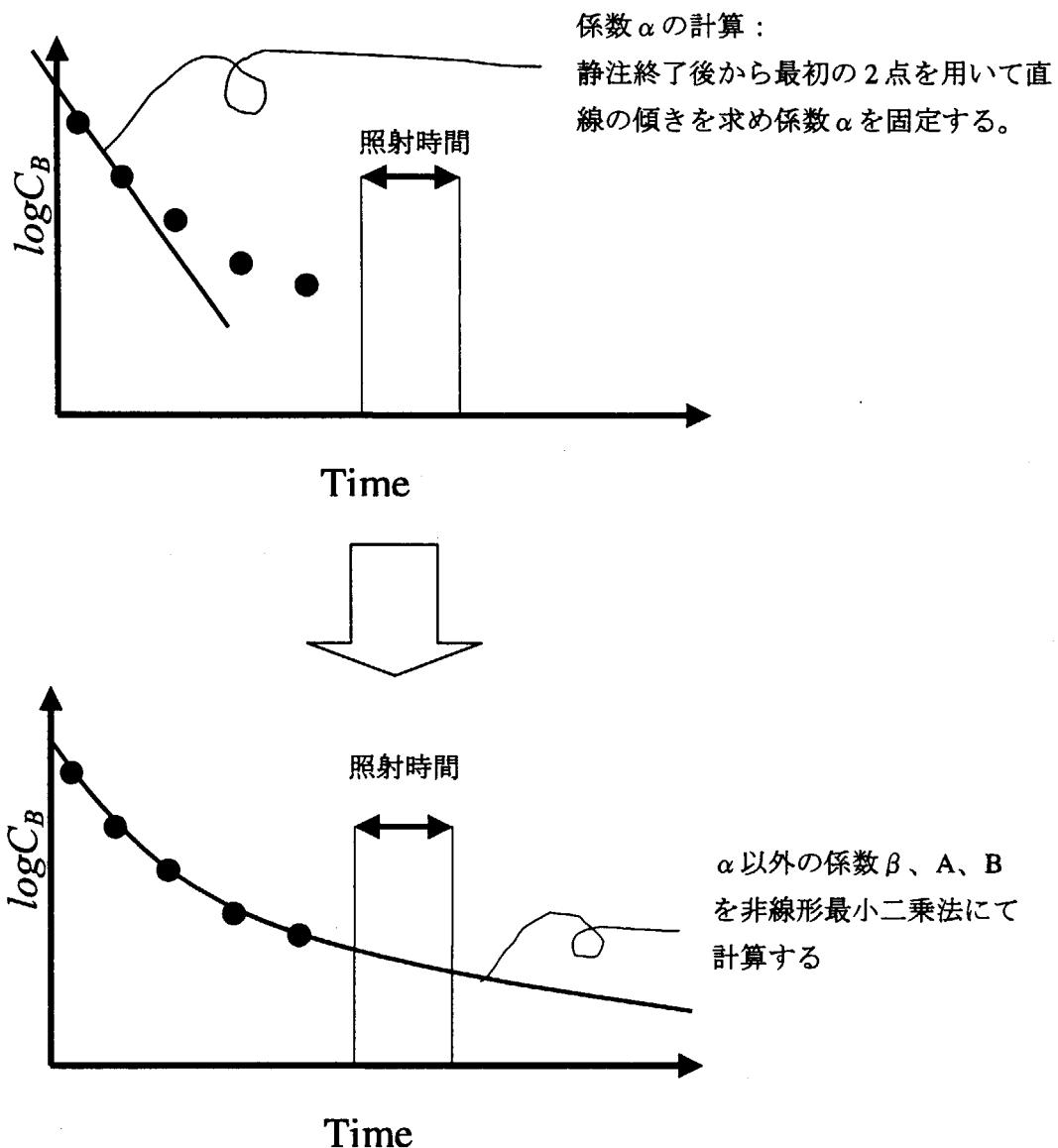


Fig.9 Kageji の整理式[18] (2000 年) と筑波大患者の血液中ホウ素濃度データの比較

Fig.10 α 固定推定法の推定方法の模式図

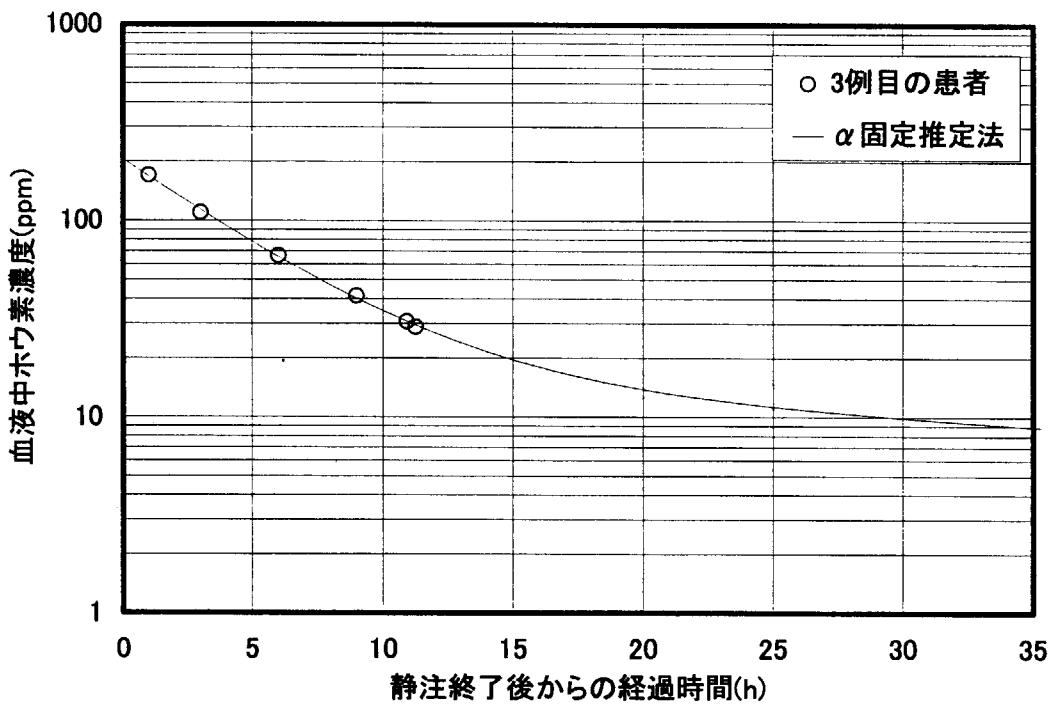


Fig.11-a α 固定推定法による 3 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

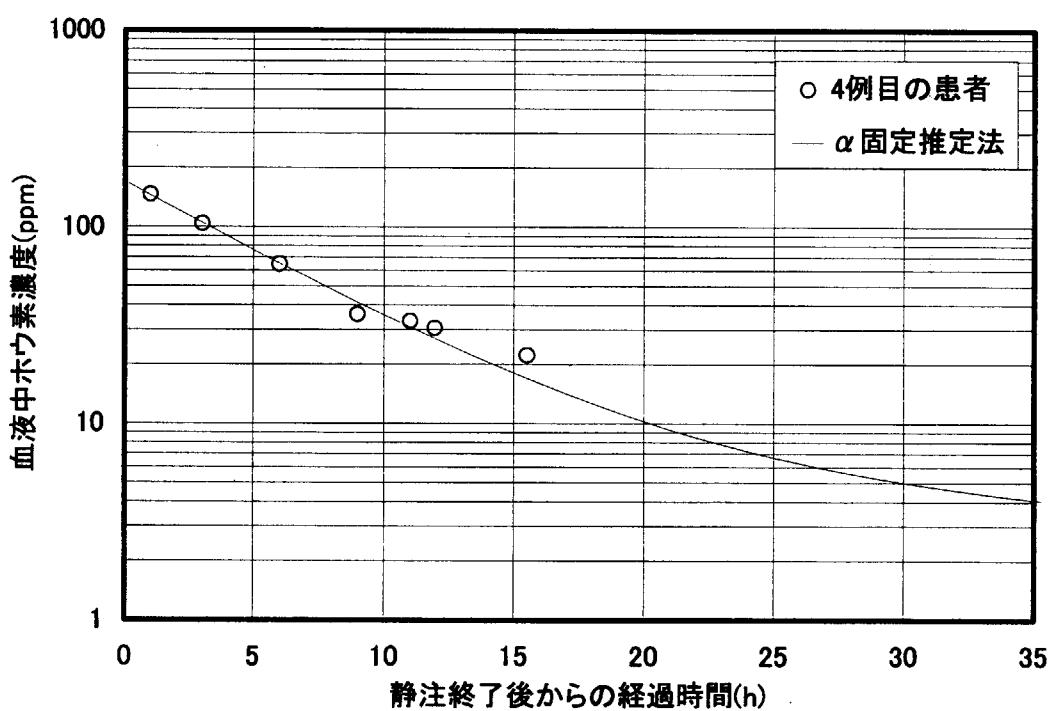
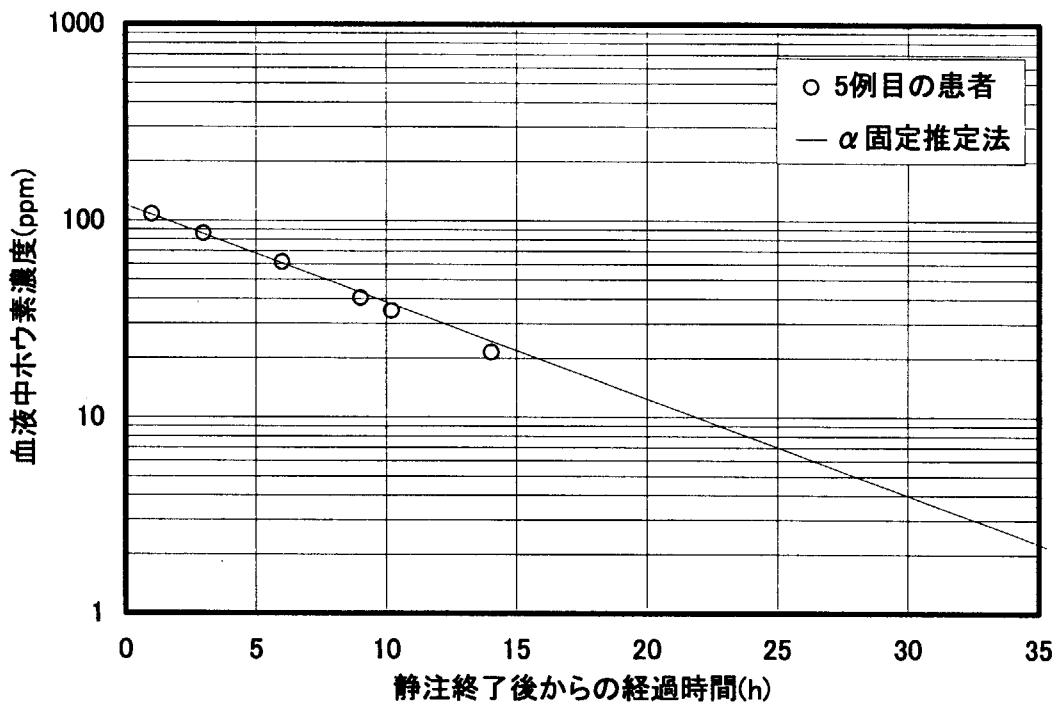
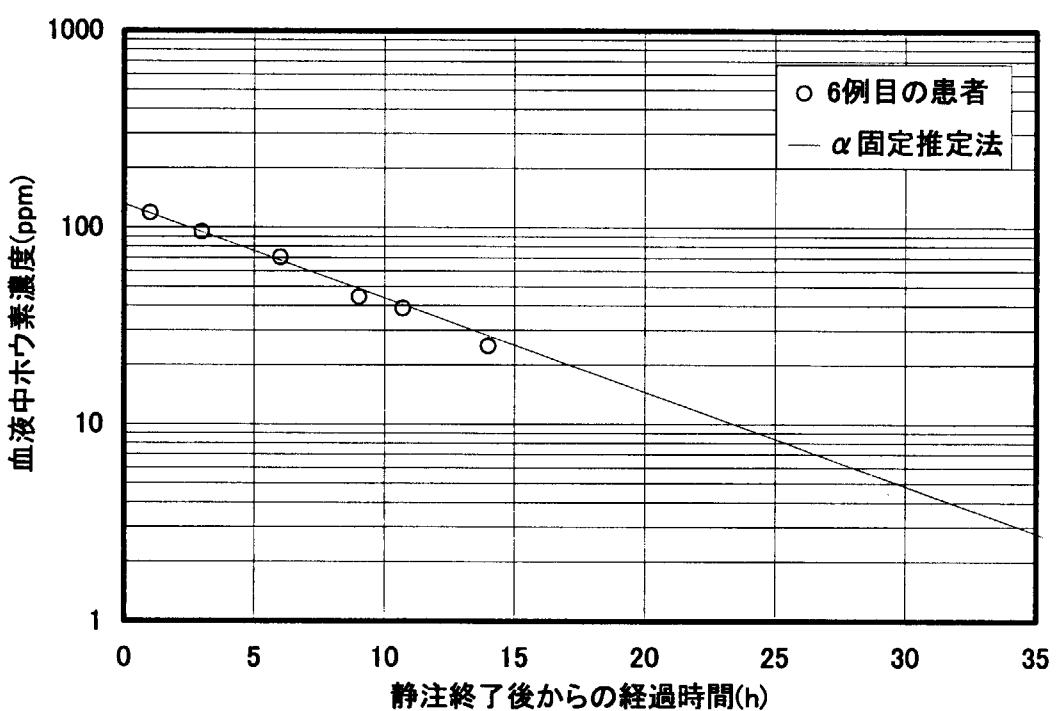
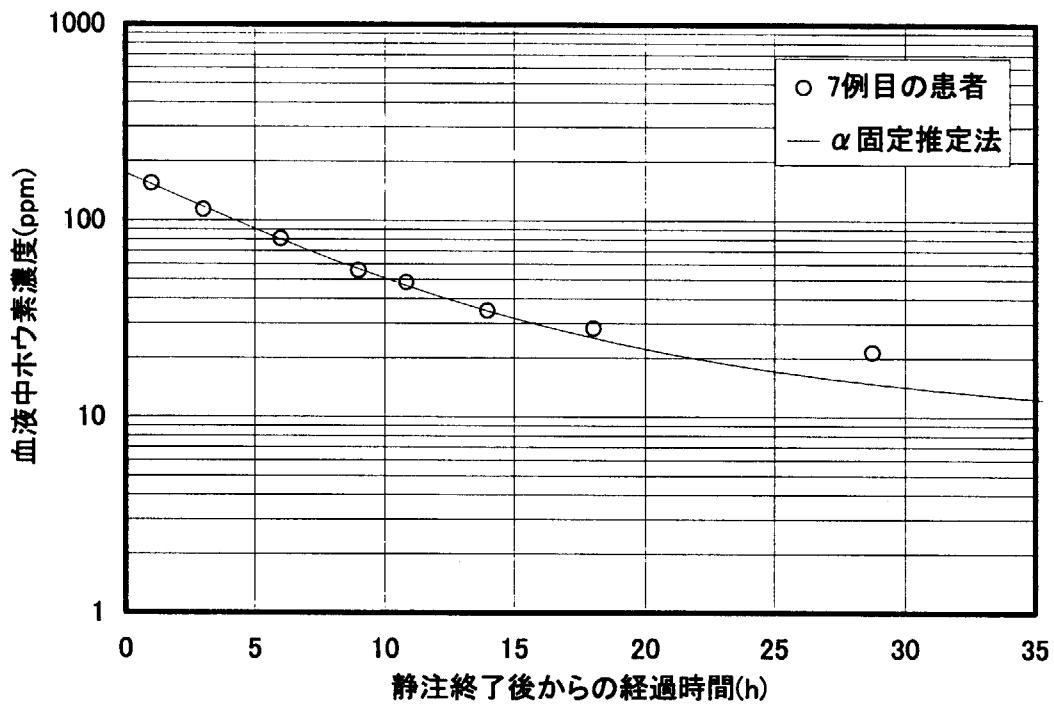
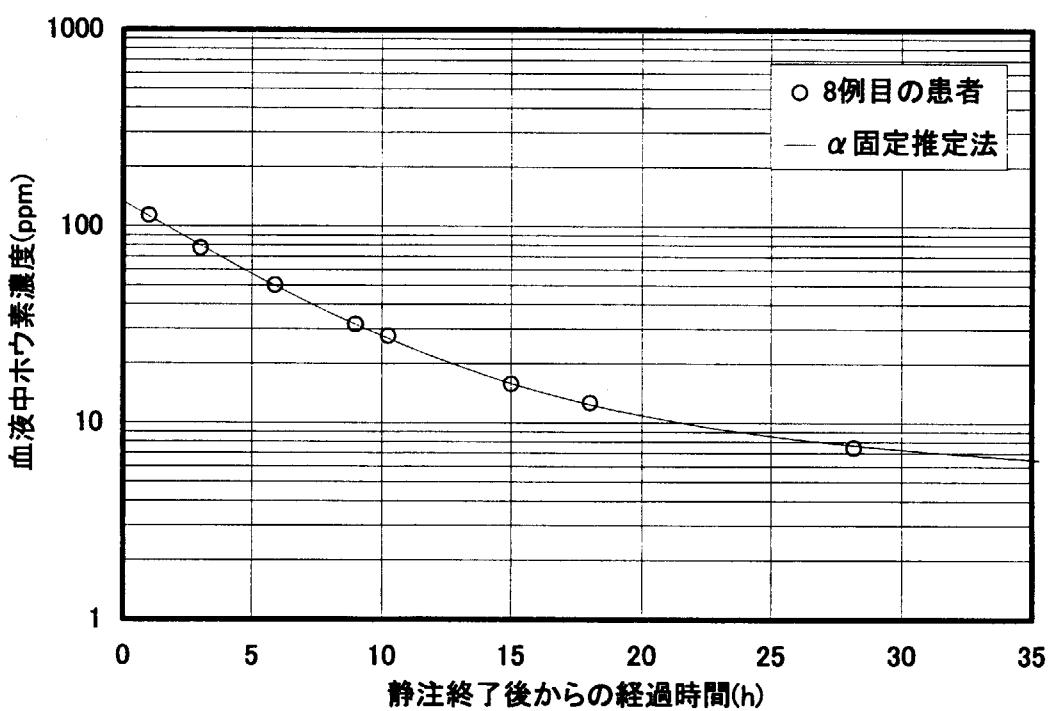
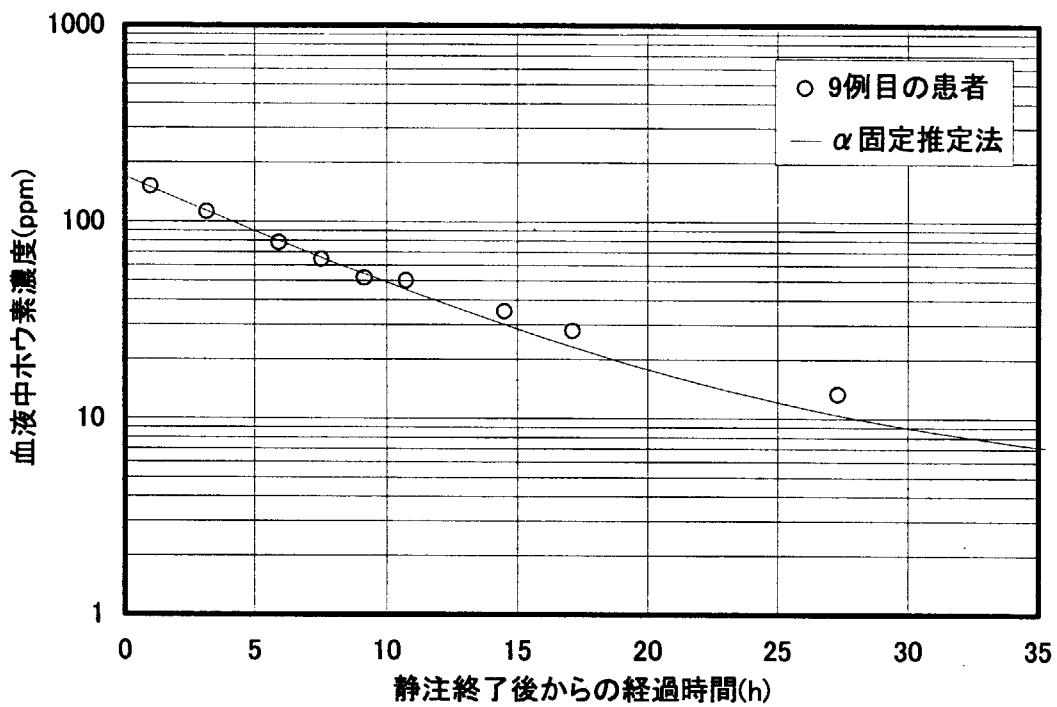
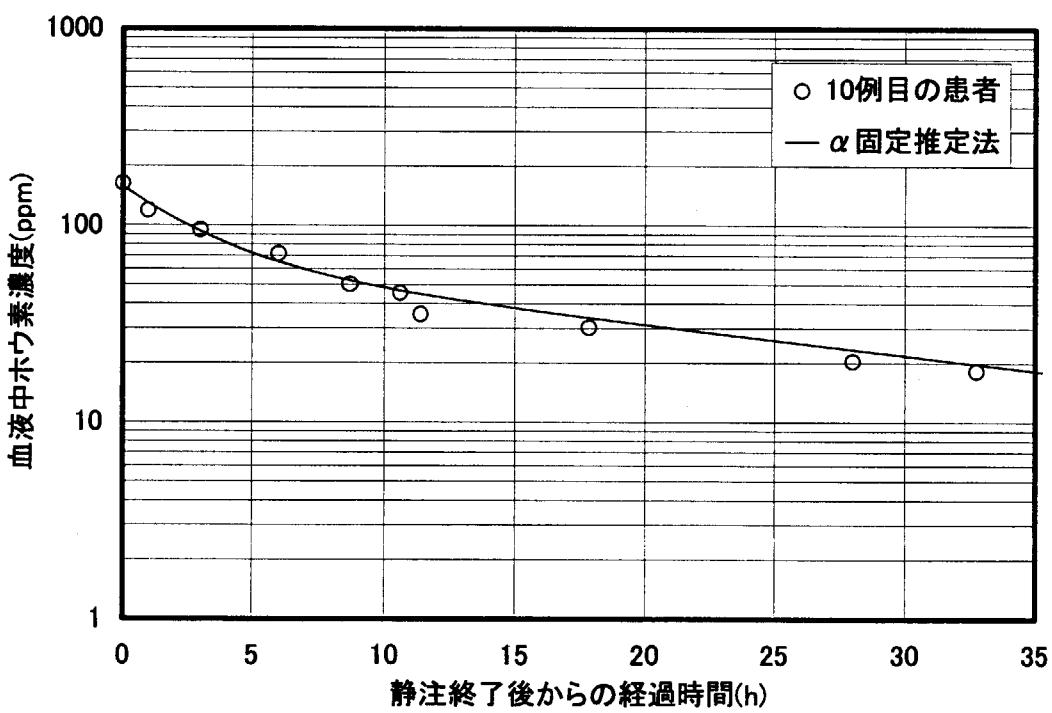


Fig.11-b α 固定推定法による 4 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

Fig.11-c α 固定推定法による 5 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定Fig.11-d α 固定推定法による 6 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

Fig.11-e α 固定推定法による 7 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定Fig.11-f α 固定推定法による 8 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

Fig.11-g α 固定推定法による 9 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定Fig.11-h α 固定推定法による 10 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

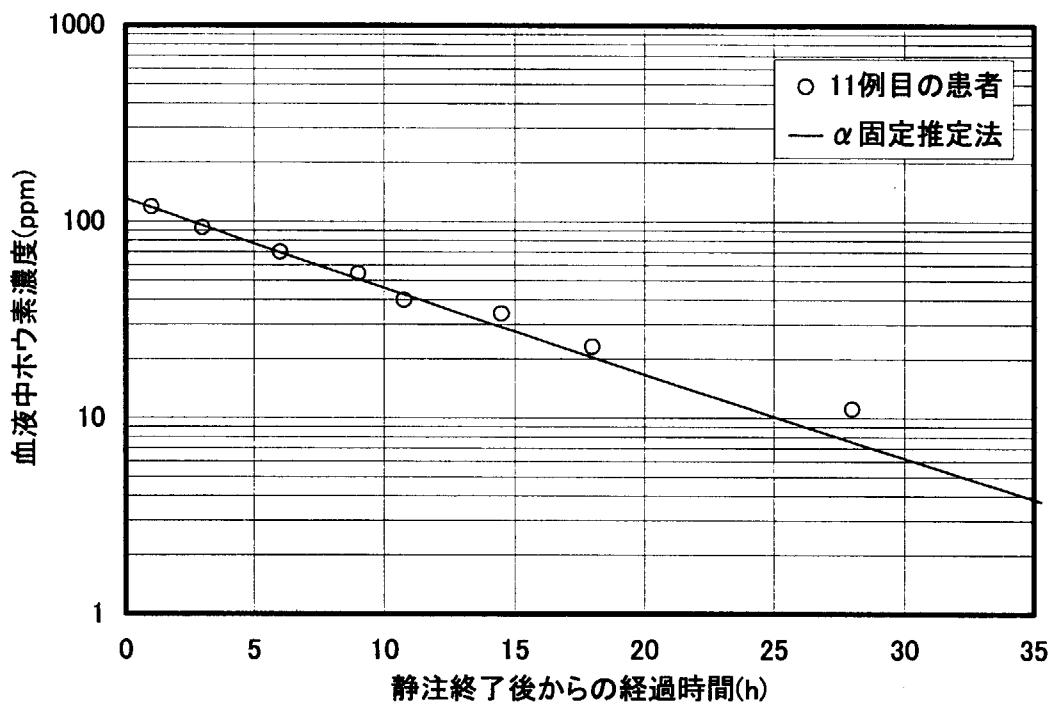


Fig.11-i α 固定推定法による 11 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

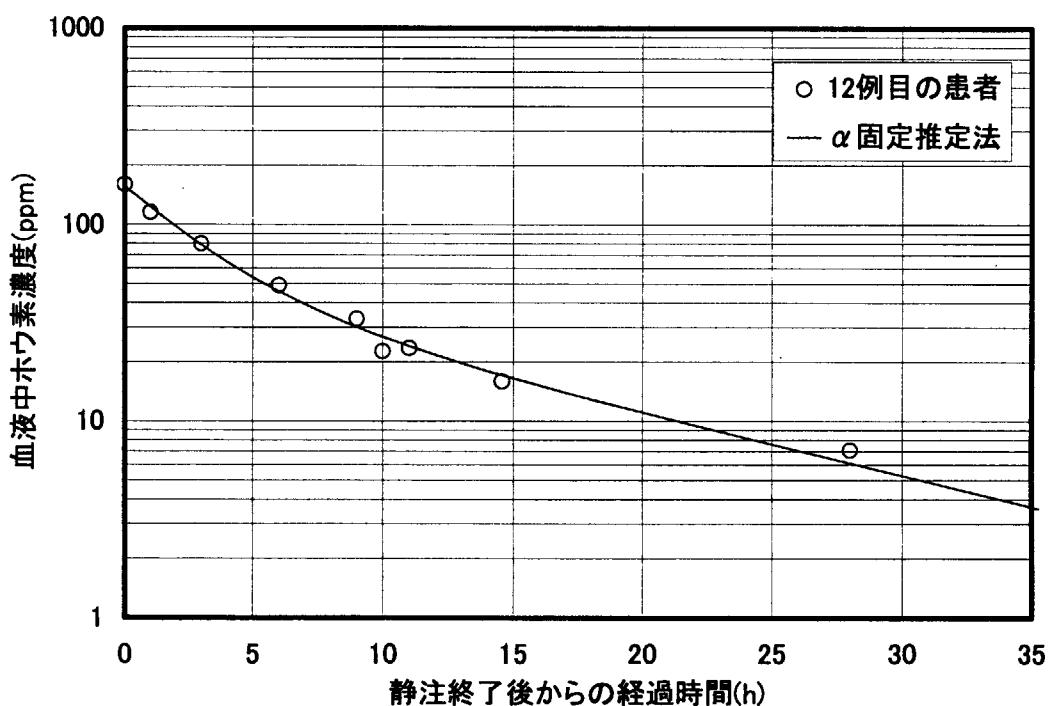


Fig.11-j α 固定推定法による 12 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

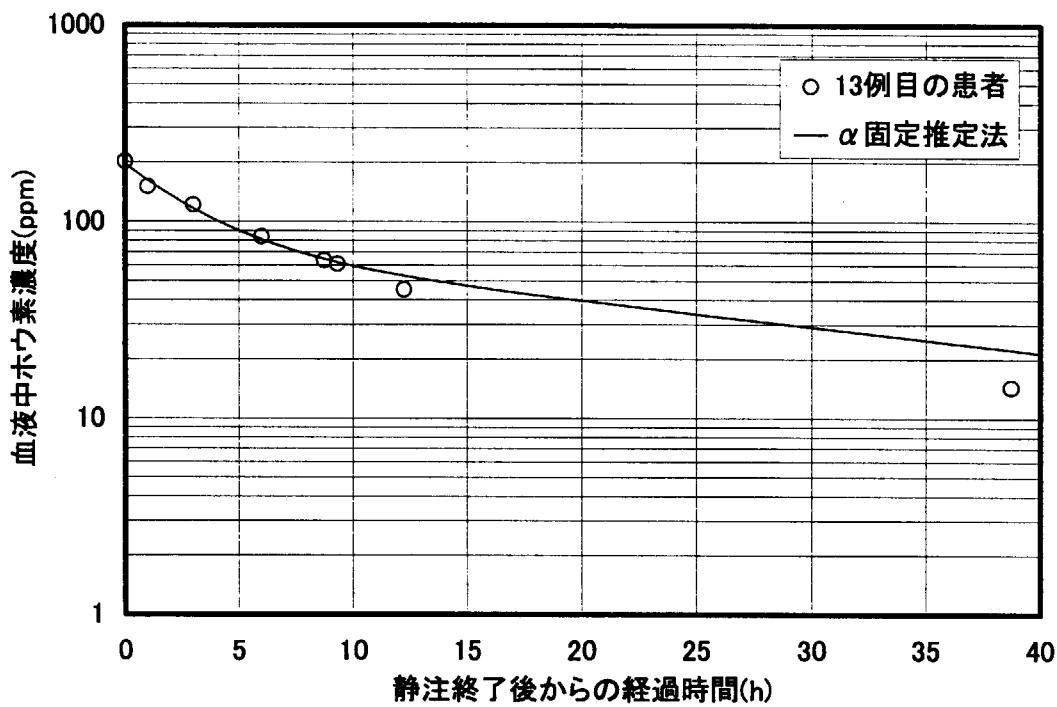


Fig.11-k α 固定推定法による 13 例目の患者の血液中ホウ素濃度の推定

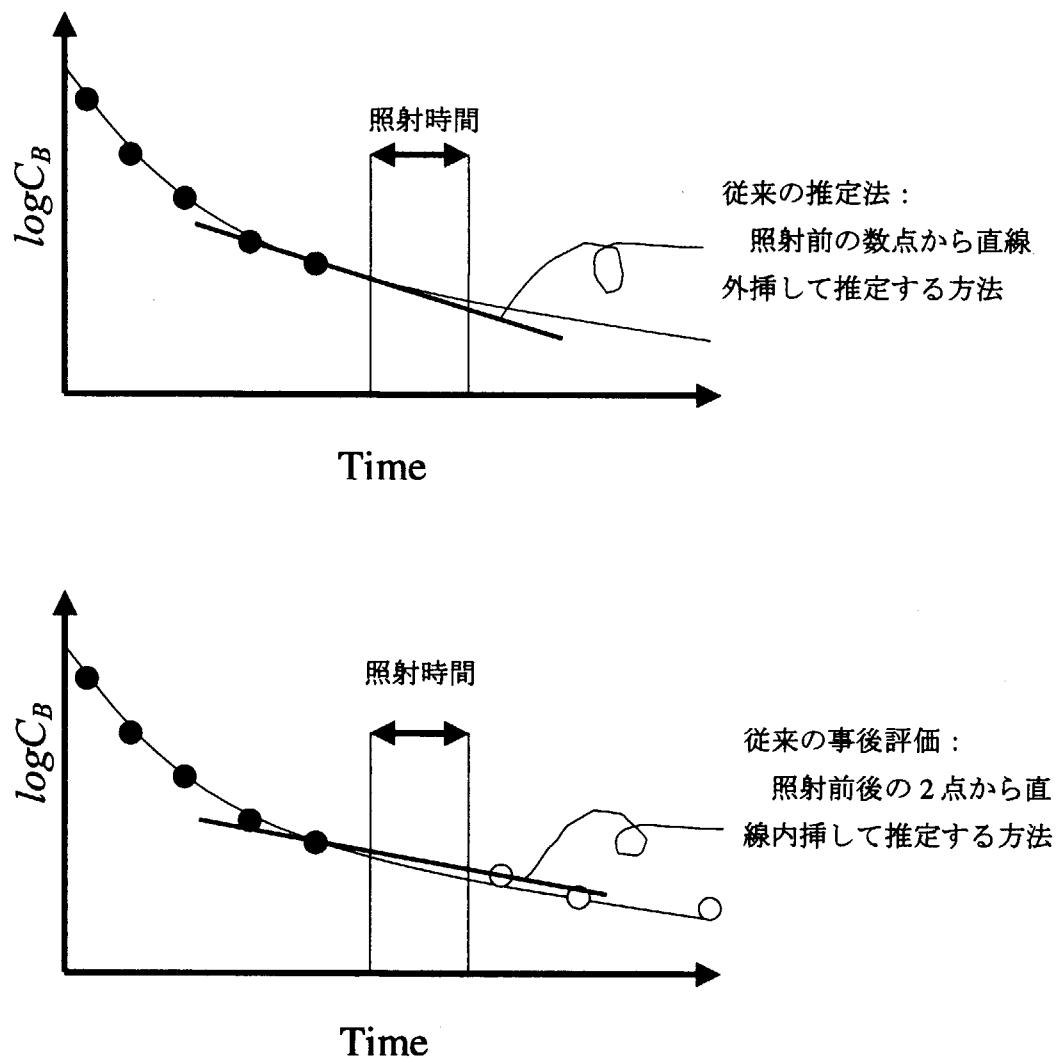


Fig.12 従来の予測方法と2点評価方法の模式図

This is a blank page.

国際単位系(SI)と換算表

表1 SI基本単位および補助単位

量	名称	記号
長さ	メートル	m
質量	キログラム	kg
時間	秒	s
電流	アンペア	A
熱力学温度	ケルビン	K
物質量	モル	mol
光强度	カンデラ	cd
平面角	ラジアン	rad
立体角	ステラジアン	sr

表3 固有の名称をもつSI組立単位

量	名称	記号	他のSI単位による表現
周波数	ヘルツ	Hz	s ⁻¹
力	ニュートン	N	m·kg/s ²
圧力、応力	パスカル	Pa	N/m ²
エネルギー、仕事、熱量	ジユール	J	N·m
干率、放射束	ワット	W	J/s
電気量、電荷	クーロン	C	A·s
電位、電圧、起電力	ボルト	V	W/A
静電容量	ファラード	F	C/V
電気抵抗	オーム	Ω	V/A
コンダクタンス	ジーメンス	S	A/V
磁束	ウェーバ	Wb	V·s
磁束密度	テスラ	T	Wb/m ²
インダクタンス	ヘンリー	H	Wb/A
セルシウス温度	セルシウス度	°C	
光束	ルーメン	lm	cd·sr
照度	ルクス	lx	lm/m ²
放射能	ベクレル	Bq	s ⁻¹
吸収線量	グレイ	Gy	J/kg
線量当量	シーベルト	Sv	J/kg

表2 SIと併用される単位

名 称	記 号
分、時、日	min, h, d
度、分、秒	°, ', "
リットル	l, L
トントン	t
電子ボルト	eV
原子質量単位	u

1 eV = 1.60218 × 10⁻¹⁹ J

1 u = 1.66054 × 10⁻²⁷ kg

表5 SI接頭語

倍数	接頭語	記号
10 ¹⁸	エクサ	E
10 ¹⁵	ペタ	P
10 ¹²	テラ	T
10 ⁹	ギガ	G
10 ⁶	メガ	M
10 ³	キロ	k
10 ²	ヘクト	h
10 ¹	デカ	da
10 ⁻¹	デシ	d
10 ⁻²	センチ	c
10 ⁻³	ミリ	m
10 ⁻⁶	マイクロ	μ
10 ⁻⁹	ナノ	n
10 ⁻¹²	ピコ	p
10 ⁻¹⁵	フェムト	f
10 ⁻¹⁸	アト	a

(注)

- 表1～5は「国際単位系」第5版、国際度量衡局1985年刊行による。ただし、1 eVおよび1 uの値はCODATAの1986年推奨値によった。
- 表4には海里、ノット、アール、ヘクタールも含まれているが日常の単位なのでここでは省略した。
- barは、JISでは流体の圧力を表わす場合に限り表2のカテゴリーに分類されている。
- EC関係理事会指令ではbar, barnおよび「血圧の単位」mmHgを表2のカテゴリーに入れている。

換 算 表

力	N(=10 ⁵ dyn)	kgf	lbf
	1	0.101972	0.224809
	9.80665	1	2.20462
	4.44822	0.453592	1

粘度 1 Pa·s(N·s/m²) = 10 P(ポアズ)(g/(cm·s))

動粘度 1 m²/s = 10⁴ St(ストークス)(cm²/s)

圧力	MPa(=10 bar)	kgf/cm ²	atm	mmHg(Torr)	lbf/in ² (psi)
力	1	10.1972	9.86923	7.50062 × 10 ³	145.038
	0.0980665	1	0.967841	735.559	14.2233
	0.101325	1.03323	1	760	14.6959
	1.33322 × 10 ⁻⁴	1.35951 × 10 ⁻³	1.31579 × 10 ⁻³	1	1.93368 × 10 ⁻²
	6.89476 × 10 ⁻³	7.03070 × 10 ⁻²	6.80460 × 10 ⁻²	51.7149	1

エネルギー・仕事・熱量	J(=10 ⁷ erg)	kgf·m	kW·h	cal(計量法)	Btu	ft · lbf	eV	1 cal = 4.18605 J(計量法)
	1	0.101972	2.77778 × 10 ⁻⁷	0.238889	9.47813 × 10 ⁻⁴	0.737562	6.24150 × 10 ¹⁸	= 4.184 J(熱化学)
	9.80665	1	2.72407 × 10 ⁻⁶	2.34270	9.29487 × 10 ⁻³	7.23301	6.12082 × 10 ¹⁹	= 4.1855 J(15 °C)
	3.6 × 10 ⁶	3.67098 × 10 ⁵	1	8.59999 × 10 ⁵	3412.13	2.65522 × 10 ⁶	2.24694 × 10 ²⁵	= 4.1868 J(国際蒸気表)
	4.18605	0.426858	1.16279 × 10 ⁻⁶	1	3.96759 × 10 ⁻³	3.08747	2.61272 × 10 ¹⁹	仕事率 1 PS(仏馬力)
	1055.06	107.586	2.93072 × 10 ⁻⁴	252.042	1	778.172	6.58515 × 10 ²¹	= 75 kgf·m/s
	1.35582	0.138255	3.76616 × 10 ⁻⁷	0.323890	1.28506 × 10 ⁻³	1	8.46233 × 10 ¹⁸	= 735.499 W
	1.60218 × 10 ⁻¹⁹	1.63377 × 10 ⁻²⁰	4.45050 × 10 ⁻²⁶	3.82743 × 10 ⁻²⁰	1.51857 × 10 ⁻²²	1.18171 × 10 ⁻¹⁹	1	

放射能	Bq	Ci	吸収線量	Gy	rad
	1	2.70270 × 10 ⁻¹¹		1	100
	3.7 × 10 ¹⁰	1	0.01	1	

照射線量	C/kg	R	線量当量	Sv	rem
	1	3876		1	100
	2.58 × 10 ⁻⁴	1		0.01	1

(86年12月26日現在)

医療照射中ホウ素濃度の推定法の検討とその誤差評価(協力研究)

R100

古紙配合率100%
白色度70%再生紙を使用しています。