

iBNCT 加速器の現状報告

STATUS REPORT OF THE IBNCT ACCELERATOR

佐藤将春^{#, A)}, 池上清^{A)}, 帯名崇^{A)}, 久保田親^{A)}, 栗原俊一^{A)}, 小林仁^{A)}, 柴田崇統^{A)}, 杉村高志^{A)}, 高木昭^{A)}, 高崎栄一^{A)}, 内藤富士雄^{A)}, 南茂今朝雄^{A)}, 方志高^{A)}, 福井祐治^{A)}, 福田将史^{A)}, ニツ川健太^{A)}, 本田洋介^{A)}, 三浦太一^{A)}, 宮島司^{A)}, 熊田博明^{B)}, 大西貴博^{B)}, 田中進^{B)}, 松本孔貴^{B)}, 大場俊幸^{C)}, 名倉信明^{C)}, 大内利勝^{D)}, 櫻山久志^{D)}, 長谷川和男^{E)}

Masaharu Sato^{#, A)}, Kiyoshi Ikegami^{A)}, Takashi Obina^{A)}, Chikashi Kubota^{A)}, Toshikazu Kurihara^{A)}, Hitoshi Kobayashi^{A)}, Takanori Shibata^{A)}, Takashi Sugimura^{A)}, Akira Takagi^{A)}, Eiichi Takasaki^{A)}, Fujio Naito^{A)}, Kesao Nanmo^{A)}, Zhigao Fang^{A)}, Yuji Fukui^{A)}, Masafumi Fukuda^{A)}, Kenta Futatsukawa^{A)}, Yosuke Honda^{A)}, Taichi Miura^{A)}, Tsukasa Miyajima^{A)}, Hiroaki Kumada^{B)}, Takahiro Onishi^{B)}, Susumu Tanaka^{B)}, Yoshitaka Matsumoto^{B)}, Toshiyuki Ohba^{C)}, Nobuaki Nagura^{C)}, Toshikatsu Ouchi^{D)}, Hisashi Sakurayama^{D)}, Kazuo Hasegawa^{E)},

^{A)} High Energy Accelerator Research Organization

^{B)} University of Tsukuba

^{C)} Nippon Advanced Technology Co., Ltd.

^{D)} ATOX Co., Ltd.

^{E)} Japan Atomic Energy Agency

Abstract

Boron neutron capture therapy (BNCT) is one of the particle-beam cancer therapies which utilize energy losses of secondary charged particles generated in a neutron capture reaction on boron medicaments implanted into cancer cells. Recently, many BNCT activities with an accelerator-based neutron source have been started after long-term studies with nuclear reactors. In our project, iBNCT (Ibaraki BNCT), an accelerator component is consisted with an RFQ and a DTL, whose configuration is based on J-PARC one. 50 keV-Protons extracted from an ion source are accelerated up to 3 MeV and 8 MeV by the RFQ and the DTL, respectively, and bombarded onto a beryllium target to generate neutrons. The most significant difference from J-PARC one is a higher duty cycle to have sufficiently-high epithermal neutron flux for BNCT. Since January 2017, the iBNCT accelerator has been officially certificated as a radiation generator facility. In the former half of 2017, the instability of the RFQ was a severe problem for stable beam operation even with a beam repetition rate of 50 Hz. However, we have improved the vacuum and cooling-water system of RFQ and kept beam commissioning, and then the operation of the accelerator is much stabilized with the beam repetition of 50 Hz. The iBNCT project has been possible to proceed to non-clinical bench test toward a first-phase clinical trial study. In this paper, a present status of the iBNCT accelerator and its future prospect will be reported.

1. はじめに

粒子線がん治療のひとつであるホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT) は、従来原子炉からの中性子を利用して行われていたが、近年、加速器を用いた中性子生成を行う手法へと移行し、国内外で精力的に研究開発が進められている。筑波大学、高エネルギー加速器研究機構、茨城県及び民間企業が中心となって発足した産学連携プロジェクトであるいばらき BNCT (iBNCT) 計画では中性子生成に用いる陽子ビーム源として J-PARC で実績のある RFQ および DTL を加速管構成として採用している。50 keV ECR イオン源からの陽子を RFQ で 3 MeV、後段の DTL で 8 MeV まで加速した後、ベリリウム標的に照射し $p(\text{Be}, n)$ 反応を用いて中性子を生成し治療に利用する事で BNCT を実現する事を目指している[1]。iBNCT 計画の特徴として使用する陽子ビームエネルギーが 8 MeV と他の BNCT 計画に比べ低い事から、患者及び周囲の環境への被ばく線量を

抑えることが出来、かつ装置規模を病院内に設置できる程度に抑え、特定の粒子線治療照射施設に限る事なく、幅広く BNCT が普及する事を目指したものである。一方、加速管構成や技術は J-PARC で既に確立した技術ではあるものの、iBNCT 計画では治療に必要な熱外中性子フラックスを得るためには必要なディーティサイクルが J-PARC のそれより高いものとなっている為、計画当初予見していなかった様々な問題が生じている。iBNCT のこれまでの経緯として 2014 末に 8 MeV 陽子ビームを、2015 年末にベリリウム標的からの中性子生成を確認し、2016 年 5 月からビームコミッションを開始した[2, 3]。2017 年 1 月に放射線発生装置施設検査に合格の後、本格的に稼働を開始したが、RFQ 内部の汚れなどの諸問題も発覚し、安定して長時間運転するには改善する必要があった[4]。本稿では 2017 年 9 月以降に行った安定運転に向けた対策及びそれにより如何に加速管安定性が向上したかに関して報告し、最後にこれまでの運転状況及びビーム性能に関して報告する。

[#] masaharu.sato@kek.jp

2. 安定化運転に向けての改善策

2.1 RFQ 真空系の強化

2017 年度前半には RFQ の放電によりビーム繰り返し 50 Hz を超えると極端に安定性が悪化し、高い繰り返しでの連続運転ができなかった。その為、iBNCT 計画としては加速管安定性を最優先して、第一相の治験は繰り返しを上げず 50 Hz に固定して行う事を当面の目標とし、2017 年 9 月よりビーム調整及び連続運転を進める事となった。しかし連続運転を開始した当初、ビーム開始後 1 時間ほど経過するとイオン源からの水素ガス流入により RFQ 内の圧力が徐々に上昇し、MPS のインターロックにかかる事があり、1 時間を超えて長時間の運転が出来ず、RFQ の真空系の強化は必須であった。2017 年 5 月にターボ分子ポンプを増設し RFQ の排気系の強化を行ったが、それをさらに増強する事とした。まず Fig. 1 に示すように RFQ 最上流部の固定チューナーポート(ICF114)をマニホールドで接続し、排気速度 800 L/s のターボ分子ポンプ 2 台をタンドムに接続する事で圧縮比を稼ぎ、RFQ 内に流入してくる水素ガスを積極的排気できるようにした。また、2 台のクライオポンプに関してもそれぞれ各々 1 つのチューナーポートに接続して排気していたが、マニホールドで複数のポートを繋げ、実効的なコンダクタンスを上昇させた。結果、長時間運転時での圧力の上昇は解消されインターロックで停止する事はなくなった。また、ビーム調整の結果水素ガス量を当初の 6.5 SCCM から 3.1 SCCM まで減らす事が出来かつ、RFQ 直前の LEBT での排気ターボ分子ポンプを 300 L/s から 800 L/s に増強する事で、RFQ 内に流入する水素ガス量自体を減らす事が可能となった。その結果、ビーム運転中の RFQ 内圧力を最上流部でおよそ 1×10^{-4} Pa 程度と 2017 年 9 月の時点に比べておよそ 1/3 にまで下げる事が可能となった。

一方、最上流の固定チューナーポートにはそれまで NEG ポンプが取り付けられていたが、それをマニホールドと入れ替える際、Fig. 2 に示すような粉末状の物体が NEG の取り付けられていたポート 2 か所ともから発見さ

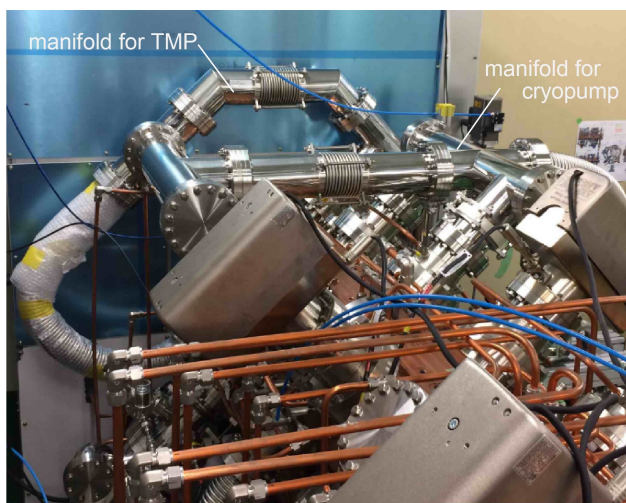


Figure 1: Photograph of a reinforced evacuation manifold at the upstream side of the RFQ.

れた。最も可能性が高いと考えられるのが NEG のエレメント材が水素脆化を起こした結果粉末状になったものである。この粉末は隣接するチューナーポートでも発見され、RFQ 内に飛散している可能性が高く、RFQ 放電の一因になっていると推測しているが、RFQ を分解しての内部洗浄などの積極的な対策は時間的な制約の為、現時点では未だ行っていない。取り外した NEG 以外にも、2017 年 6 月に RFQ 中ほどに増設した NEG も撤去し現在 RFQ 含めた排気系に NEG は使用していない。

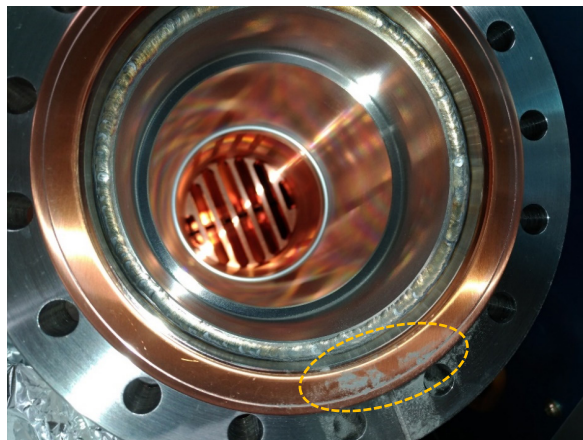


Figure 2: Photograph of a powder-like object found at a fixed tuner port equipping a NEG pump.

2.2 加速管冷却システムの改善策

iBNCT 計画では加速管構成は将来病院内に設置できる程度に全体をコンパクトにする事が開発当初の基本概念であった為、加速管の冷却水系統は流量を可能な限り絞り、入り口出口温度差を最大で 10°C まで許容する設計であった。しかしそのような条件では、冷却入口水温と加速管運転温度が異なり、加速管内部の放電時に空洞保護のためのインターロックにより RF を一時的に停止した場合、空洞全体が冷却水によって冷えてしまい、インターロック解除後 RF 再投入時(クイックリカバリー)に空洞の温度が下がり共振周波数からずれてしまい、もはや RF が入らないといった状況が生じる。一度空洞が冷えてしまうと、再度 RF が定格に達するまで数分かかってしまう。これは治療を行う際に、がん細胞内でのホウ素薬剤の持続性を考慮するとビーム停止時間は可能な限り抑えなければならない。現に iBNCT 加速器におけるビーム停止の大半が RFQ 放電によるインターロック停止後のクイックリカバリーの失敗によるものである為、本質的な問題の一つであり、長時間運転するためには冷却水の加速管運転温度と冷却水温の温度差を可能な限り少なくするような改良が必須であった。冷却系統全体の刷新は現時点では事実上不可能であるため、大幅な改造を伴わずに RFQ の冷却水の強化を行える対策を講じた。まず即座に実行可能な第一段階の対策として、RFQ と DTL に ~100 L/min ずつ均等に送られていた冷却水を放電の頻発する RFQ 側に 160 L/min、DTL 側に 50 L/min と設定する事で RFQ の安定化を試みた。その結果 RFQ 入り口出口の温度差は RF 繰り返し 50 Hz 運転時にそれ以前の 2 °C から 1.2 °C まで小さくする事が出来た。一方、

水量を減らした DTL 側の温度上昇はそれまでの 2 °C から 5.3 °C と大きくなってしまったが、DTL は放電頻度が極端に少ないこと、共振周波数を可動チューナーにより合わせる事ができることから許容範囲とした。その後、第二段階目の改善策として、加速管冷却水システムに使用している冷却水循環ポンプをそれまで使用していた出力 5.5 kW のものから、倍の 11 kW ものに交換した。結果、RFQ 及び DTL ともに冷却水量を 220 L/min まで増加することができた。Figure 3 に循環ポンプ交換前後での RF 印可時の加速管温度上昇の変化を示す。上段が RFQ (タンク入口が青、出口が赤、ベーン入口が緑、出口がマゼンタ) であり下段が DTL (タンク入口が青、出口が赤、ドリフトチューブ入口が緑、出口がマゼンタ) である。元々流量を大きく割り振っていた RFQ では 1.2 °C から 1.0 °C に下げる事が出来、流量を絞っていた DTL は 5.3 °C から 1.0 °C まで大幅に下げる事が出来た。尚、RFQ の安定化を最優先するのであれば、ポンプ交換後も RFQ 側に偏った水量を流すべきであるが、RFQ 本体での圧力損失が大きい為、260 L/min 程度までしか流量をあげる事が出来ないため現状では RFQ、DTL 均等に流している。現行の RFQ の配管ではこれ以上流量を増やせないが、RFQ 本体の冷却配管の配置を最適化することによって圧力損失を下げることで改善できると考え、今年度夏に配管の変更を速やかに行う予定である。これらの冷却システムの改良によって後述する加速管安定性に大きく寄与

したと考えている。

3. 運転状況

3.1 照射試験実績

iBNCT 計画では今後の方針として、ビーム安定性を最優先し、まずは繰り返し 50 Hz での治験を目指し、そのための基礎データとなる物理測定及び生物・細胞照射による非臨床試験を速やかに行い、その後 2019 年内に治験を実施する事を目標とする事とした。その為に、まず 2017 年度後半は繰り返し 50 Hz に固定し、ビーム調整を行ってきた。ビーム幅 920 μs における標的直前での平均電流値は 50 Hz 連続運転を開始した 2017 年 9 月当初 1 mA 程度であったが、その後の水素ガス流量、イオン源ソレノイド磁場、引き出し電極直後の静電レンズ電圧等の調整の結果、1.3 mA に増やすことができ、更にその後、水素ガス量の再調整により平均ビーム電流値 1.4 mA を達成した。これは想定している悪性黒色腫に対する治験において IAEA の指針[5]で示されている 1 時間以内で照射を完了できる十分な中性子強度に相当する。

照射試験の実績としては 2017 年度後半から、中性子ビームの基礎情報である熱外中性子強度や空間分布、γ線混入率などを、水ファントム内金線による熱外中性子測定や LiCAF シンチレータ、熱ルミネッセンス線量計等によって測定し、それら物理測定は 2017 年度内で概ね終了した。また細胞・生物実験に関しては、ボロン薬剤を付与した細胞への照射試験を 2017 年 5 月及び 7 月、2018 年 3 月の計 3 回行っている。更に 2018 年 1 月にはマウスを用いた iBNCT 施設初の動物照射試験を行った。Figure 4 が照射に用いたマウス 8 匹をサンプルホルダーに固定した写真である。平均電流値 1 mA で、照射目標時間 1 時間 30 分に対し、途中 7 分間の RF イ

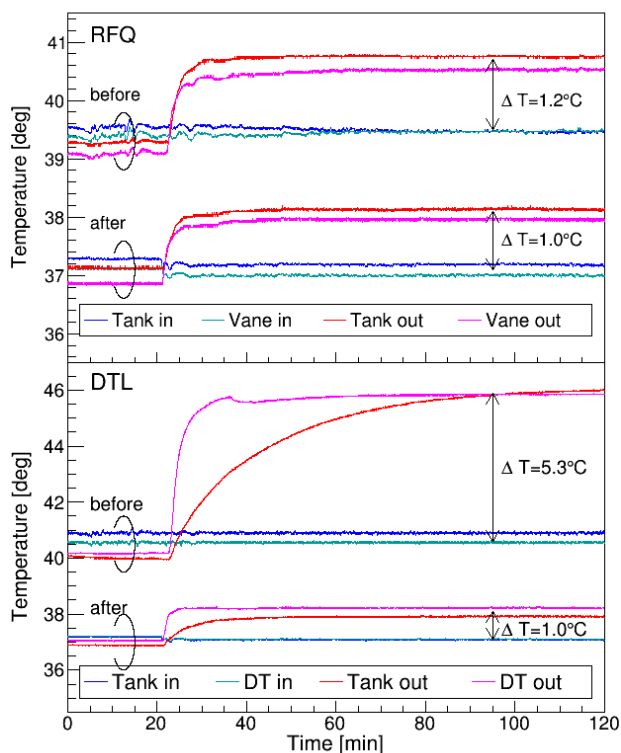


Figure 3: Comparison of the cooling water temperature of the inlet and outlet of the RFQ (top) and DTL (bottom). Lines labeled with "before" and "after" represent temperatures before and after the replacement of the circulation pump.

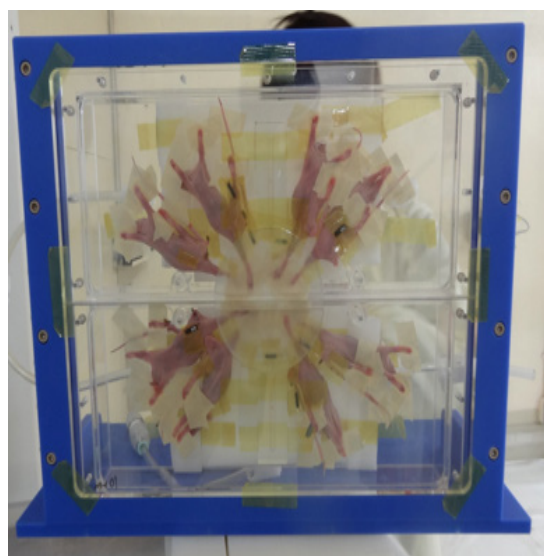


Figure 4: Photograph of a mouse sample for the first irradiation test with mice in the iBNCT project.

インターロックによる中断があったが問題なく照射を完了した。マウスを用いた生物実験は現在まではこの一件だけであるが、治験前の非臨床試験に向けた生物実験室の整備が現在進行中であり、それが完了する今年度 12 月頃には非臨床試験を速やかに開始する予定である。

3.2 繰り返し 50 Hz での運転状況

iBNCT 加速器が繰り返し 50 Hz における運転でどの程度の安定性を保持しているのかを確認する事は今後、非臨床試験を進めるにあたり、非常に重要な情報であり、加速器の性能の指針として貴重なデータである。典型的な照射試験に必要な時間が 30 分から 1 時間程度であるため、十分に余裕をもって目標運転時間を 1 時 30 分と設定し、2018 年 2 月以降、連続運転を繰り返し行いどの程度、ビーム停止する事なく目標時間を達成できるかの検証を行った。ビーム停止は、そのほとんどが RFQ 反射波異常によるものであるが、RF インターロックで瞬間的に停止した場合にクイックリカバリー機能により数秒から数十秒でビーム復旧した場合は実用上問題ない事から停止とみなしていない。4 月以降インターロックによる停止の事象は徐々に減ってきており、前述の加速管循環ポンプ交換後の 6、7 月の運転実績から目標到達の成功率は飛躍的に増加した。特に 2018 年 7 月における運転ではビーム停止 3 回中、一回はイオン源放電時でのビーム復旧スクリプトの不具合によるものであり既に対応済みである。他の一回は加速管すぐ脇に置かれている PLC の偶発的な誤動作によるものであり、原因は加速管起源の中性子によると考えられる。こちらも今後 PLC を含めた機器の移設を検討しているため改善する事は可能と考えている。ビーム停止の最大の要因であった RF インターロックによる停止は 7 月中の連続運転中、1 度だけあり今後の更なるコミッショニングと真空・冷却系の対策により、iBNCT 加速器は標的直前での平均電流値 1.4 mA に相当する繰り返し 50 Hz 運転に関しては十分な安定性を確保できていると考えている。

3.3 積算電荷量

2018 年 7 月までの iBNCT 加速器におけるこれまでの運転による積算電荷量を Fig. 5 に示す。横軸が日付で縦軸が積算電荷量である。図中青及び緑の線がそれぞれイオン源及び標的直前のビーム輸送系での値である。2017 年 3 月頃からビーム調整により徐々に運転時間を重ね、2017 年 9 月以降は繰り返しを 50 Hz に固定して 1 時間を超える連続運転を行ってきた。2018 年 7 月現在でイオン源における積算電荷量にして 2500 クーロンに到達しつつある。同様に標的直前でも 2000 クーロンを達し、ほぼ同量の電荷がベリリウム標的に照射された事あり、これは極めて大きな電荷量である。一方、これほど大きな電荷量が標的に照射されたにも関わらず、現在まで中性子生成量の減少といった標的性能の劣化は観測されていない。設計上の標的の限界値まではまだ余裕があると考えているが、中性子生成標的の正確な寿命を予想する事は極めて難しいため、引き続き標的の定期的な観察や、中性子照射口付近での中性子発生量をオンラインで逐次モニターしていく事で標的の変化に注意を払い続ける。

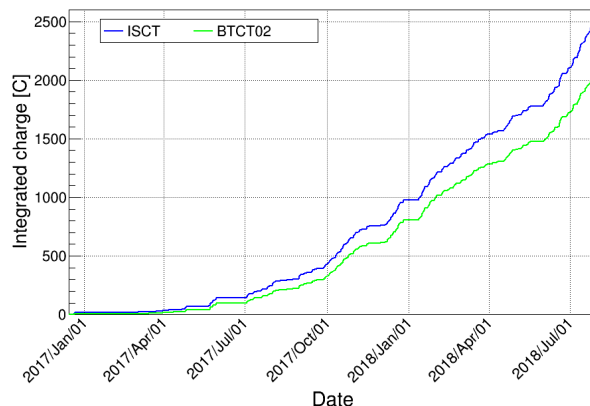


Figure 5: Plot of the amount of integrated charges at the ion source (blue) and the beam transport line just before the target (green), respectively.

3.4 ビーム電流増強へ向けて

第一相の治験開始に向けての非臨床試験は前述で示した安定性の確保できている繰り返し 50 Hz で進める予定であった。一方、iBNCT 計画では、照射時間の短縮及び BNCT の適用可能ながんの種類を広げるため、将来の目標電流値としては平均ビーム電流値 5 mA 以上を目指している。それを実現するには現状 50 Hz の繰り返しを最低でも 150 Hz 程度まで上げる必要がある。2017 度は RFQ の安定性が十分でなかった事に加え、クライストロンモジュレーター高圧電源の冷却系や、前述の DTL 冷却水を絞っている状況から、繰り返しを上げる事が困難であった。2018 年度からそれらを一ずつ改善し、繰り返しを上げて長時間運転出来るよう準備を進めてきた。そして 50 Hz 運転の安定性の目途がたった今年度より徐々にビーム繰り返しをあげる事を試みている。現在、繰り返しを 66.7 Hz まで上げ、調整及びコミッショニングを行っているが、既にある程度の加速管の安定性を得ている。Figure 6 に繰り返し 66.7 Hz 運転時における典型的な電流値のトレンドを示す。平均電流値はおよそイオン源で 2.3 mA、標的直前で 1.9 mA を達成している。途中 RF インターロックにより瞬間的にビームが停止して

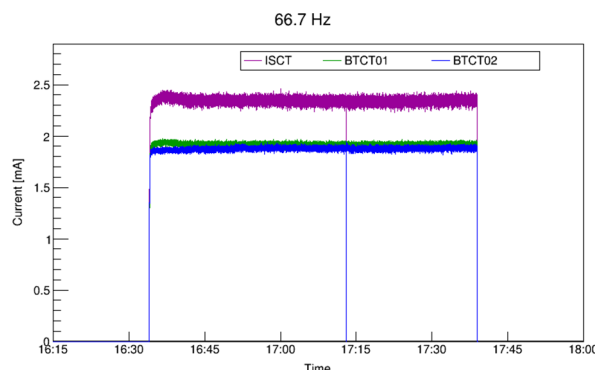


Figure 6: Typical trend of beam currents of the ion source (ISCT), beam transport lines after DTL (BTCT01) and before the beryllium target (BTCT02) with beam repetition of 66.7 Hz.

いるが、クイックリカバリーによりすぐさま復旧し、1 時間を超える安定運転に成功している。50 Hz 運転程の安定性はまだ達成していないが、これまで何度となく1時間超の連続運転を行う事が出来ており、このままコミッショニングを継続していけば、現状の 50 Hz 運転に遜色ない程度の安定性が達成できると考えている。更に今後、75 Hz から 100、150 Hz へと段階的に繰り返しをあげ、調整及びコミッショニングを行う事で iBNCT 加速器の電流出力を上げていく予定である。

4. まとめ

iBNCT 計画ではそれまで問題であった RFQ の安定化を図るべく真空系・冷却系の対策を行い、ビーム繰り返し 50 Hz での加速器安定性が確認された。繰り返し 50 Hz での中性子生成標的直前での電流値はおよそ 1.4 mA であり、悪性黒色腫に対する治験において1時間以内で照射を完了できる十分な中性子強度である。iBNCT 計画では将来的には 5 mA を超える電流値を目指し、現在繰り返しを上げてコミッショニングを進めており、2018 年 7 月の段階で繰り返し 66.7 Hz で標的直前の平均電流値で 1.9 mA を達成している。同程度の電流値は 2017 年度前半では加速管の不安定性により、ごく短時間でビーム停止せざるを得なかったが、現在は装置改修・コミッショニングの結果、安定に運転可能な見込みがたった。今年度、秋以降には繰り返しを 75 Hz 以上に上げて調整を行っていく予定である。12 月以降に治験へ向けた非臨床試験を開始すべく現在、準備を進めている。すでに安定性が確認されている 50 Hz もしくは、秋以降のコミッショニングで安定性が確認されればより繰り返しを上げて非臨床試験に臨み、2019 年度に第一相の治験を開始する事を目指している。

謝辞

iBNCT 加速器運転に際し、ご支援を頂いている筑波大学病院関係者の皆様に感謝を致します。また、J-PARC 加速器の皆様には日頃からお協力頂き、この場を借りてお礼申し上げます。

参考文献

- [1] H. Kumada *et al.*, “Project for the development of the linac based BNCT facility in University of Tsukuba”, Applied Radiation and Isotopes, 88, 2014, pp.211-215.
- [2] M. Yoshioka and H. Kumada, “加速器ベース・ホウ素中性子捕捉療法”, Proceedings of the 12th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Tsuruga, Japan, Aug. 2015, pp. 206-209.
- [3] F. Naito *et al.*, “iBNCT 用線形加速器のビームコミッショニング”, Proceedings of the 13th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Chiba, Japan, Aug. 8-10, 2016, pp. 1244-1246.
- [4] T. Sugimura *et al.*, “iBNCT 加速器の現状”, Proceedings of the 14th Annual Meeting of Particle Accelerator Society of Japan, Hokkaido, Japan, Aug. 1-3, 2017, pp. 1317-1321.
- [5] International Atomic Energy Agency, “Current status of neutron capture therapy”, IAEA-TECDOC-1223, 2001.