

ラジオロジー

放射線医療と市民のみなさんをつなぐ広報誌

34
2020年

特集◎中性子捕捉療法

(Boron Neutron Capture Therapy: BNCT)

南東北BNCT研究センター センター長
弘前大学名誉教授 高井 良尋 (たかい よしひろ)

■世界の街角から 巨大建築物を渡る

一般社団法人 日本画像医療システム工業会
小田 雄二 (おだ ゆうじ)

■My Hobby この一球

公益社団法人 日本医学放射線学会理事長
今井 裕 (いまい ゆたか)

患者さんに

やさしい放射線医学を求めて…

ラジオロジー(Radiology)とは放射線科学のことです。
ラジオロジーは体の中を切らずに、見ます。エックス線写真からはじまり、ここまで来ました。

日本ラジオロジー協会

「みえる・わかる・なおる」をテーマとして放射線科学は医療に幅広く貢献しております。

[特集]

中性子捕捉療法

(Boron Neutron Capture Therapy: BNCT)

南東北BNCT研究センター センター長
弘前大学名誉教授 高井 良尋 (たかい よしひろ)

南東北BNCT研究センター
廣瀬 勝己 (ひろせ かつみ)、加藤 貴弘 (かとう たかひろ)

はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy: BNCT) は、従来の放射線治療とは全く異なる機序を利用したユニークな放射線治療で、ホウ素と熱中性子との核反応で生成する α 粒子(α 線)とリチウム核を利用した治療法です。

この総説では、BNCTに関する歴史的背景と現状、原理、臨床等について説明します。

歴史的背景と現状

BNCTの概念は、中性子発見からわずか4年後の1936年に物理学者のLocherにより提唱されました。世界最初の臨床試験は、1951年に米国のブルックヘブン国立研究所の研究用原子炉から得られる中性子を用いて行われ、その後、マサチューセッツ工科大学原子炉に引き継がれ10年ほど続けられましたが治療結果が期待外れであり、その後米国では1994年に再開されるまで臨床研究は行われませんでした。一方、日本では1968年に畠中らはホウ素薬剤BSH (sodium borocaptate)を用いて悪性脳腫瘍に対し、また、三嶋らは1987年に世界に先駆けて、別のホウ素薬剤BPA (Boronophenylalanine)を用いて悪性黒色腫に対し臨床研究を行い良好な結果を報告しました。さらに、2001年には、これも世界で初めて頭頸部癌(再発耳下腺癌)に対してBNCTが施行され、驚くべき効果が得られたことが大阪大学から報告されている(図1)

など、日本が大きく世界に貢献してきた治療法です。これまでの臨床研究は、中性子源として、研究用原子炉からの熱中性子、熱外中性子(熱外中性子は1990年代以降)が使われていましたが、原子炉を用いている限り、病院にBNCT治療施設を設置することは困難で、実際の臨床として普及することはありませんでした。2000年ごろよりBNCT用加速器システム開

発の機運が世界的に高まり、日本では、2009年1月に京都大学と住友重機械工業の共同研究開発により、BNCT用30MeVのサイクロトロンを用いた世界初の中性子発生装置(Cyclotron Based Epithermal Neutron Source:c-BENS)が開発されました。2012年には、その装置とステラファーマ社が合成したBPAを用いて再発膠芽腫、再発/局所進行頭頸部癌に対する第I相臨床試験(企業治験)が京都大学原子炉実験所で施行されました。2014年には病院附設施設としては世界で初めて、その加速器BNCTシステムが総合南東北病院に導入され(南東北BNCT研究センター(図2))、2016年1月より再発膠芽腫、7月より再発/局所進行頭頸部癌に対し第II相臨床試験(企業治験)が開始され、頭頸部癌に関しては2018年2月、脳腫瘍に関しては2018年6月にすべての症例の登録が終了しました。患者の経過観察もすでに終了しており、現在は、薬事承認に向けて準備をしています。

原理

BNCTは、ホウ素と熱中性子との核反応(核変換反応)で生成する α 線と反跳リチウム原子核の殺細胞効果を利用した治療です。これら粒子は極めて生物学的効果が高い粒子線(高LET放射線、LET: Linear Energy Transfer = 線エネルギー付与)で、その飛程は約 $9\mu\text{m}$ と $5\mu\text{m}$ と極めて短いため、影響はほぼ細胞1個に限られます。すなわち、BNCTは細胞1個内で起こる生物効果の非常に高い、粒子線治療とすることができます(図3)。従って、ホウ素をがん細胞に選択的に取り込ませることができれば、隣接する正常細胞への傷害の少ないがん細胞選択的な治療が可能となります(図4)。

従来臨床で使用されたホウ素薬剤はほとんどBSHとBPAの2種類でしたが、現在は主にBPAが用いられてい



図1. BNCT治療前

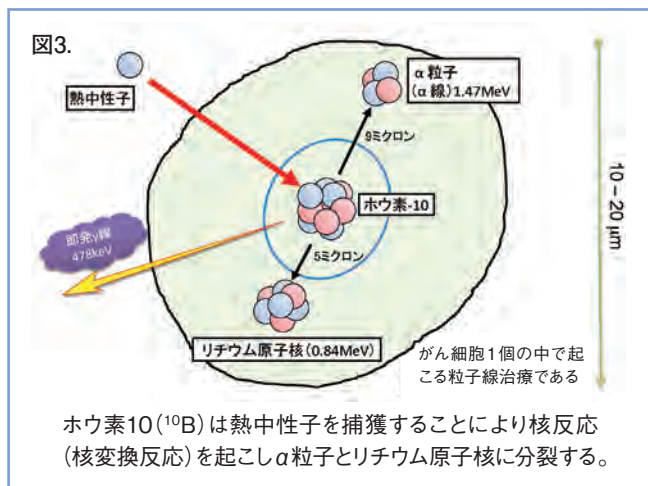


3回目のBNCT治療後



図2. 南東北BNCT研究センター

頭頸部癌(術後再発耳下腺癌)に対するBNCTの効果。
巨大な再発耳下腺癌が完全に消失し、この後7年生存。
Kato et al. Appli Rad Isot 61:1069-73(2004)より改写



ます。BPAはがん細胞に多く発現している膜タンパク質であるアミノ酸トランスポーターを介して能動的に細胞内に蓄積するため、代謝の亢進しているがん細胞に正常組織の細胞に対して数倍の蓄積が起こるのが一般的で、がん細胞の選択的破壊が可能となるのです。

ホウ素と核変換反応を効率的に起こすのは熱中性子ですが、熱中性子では治療ができる深さが2-3cmに過ぎないので、加速器BNCTでは熱中性子よりすこしエネルギーの高い熱外中性子を用いています。熱外中性子は体表から6cm程度の深さまで治療可能となります。熱外中性子は体内でエネルギーを失い熱中性子となり、ホウ素と核反応を起こすようになります。

なお、研究用原子炉では、ほとんどの施設で、熱中性子照射と熱外中性子照射を切り替えることができます。

BNCTによる線量

BNCTによって組織に与えられる線量は上記のホウ素と熱中性子との核反応によって生成する粒子によって与えられる①ホウ素線量のみではなく、②ガンマ線量、③窒素線量、④水素線量を合わせた4種類の異なる放射線によって与えられます。ガンマ線量は照射口からの一次ガンマ線および生体内で発生する二次ガンマ線による線量、窒素線量は窒素による中性子捕獲反応によって生じる陽子線による線量、水素線量は主に速中性子と水素原子との衝突によってあたえられる線量ですが、②～④の線量は腫瘍と正常組織とで全く同じ

です。ホウ素線量こそがBNCTによる腫瘍組織の線量優位性をもたらすものであり、これにより高い治療効果が得られることがこの治療の本質です(図5)。

ホウ素線量とは、少し詳しく説明しますと、ホウ素 ^{10}B と熱中性子との核変換反応 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ によって生じる高LET放射線である α 線とリチウム核によって付与される線量ですが、ホウ素濃度と熱中性子フルエンス(照射される熱中性子数)の積にある係数(カーマ係数)を掛けることによって求められる吸収線量の事です。従って、ホウ素線量は、組織中のホウ素濃度と計測される熱中性子フルエンスが分かれば計算(治療計画装置での線量計算)で求めることができます。

②～④それぞれの線量には、それら線質別に決められている生物学的効果比RBE(relative biological effectiveness)を乗じることにより、X線線量に換算した等価線量Gy-Eqが求められます。一方、ホウ素線量に関しては、核反応によって生じる粒子の飛程が短いことにより、与えられる線量はホウ素の組織内、細胞内分布によって影響を受けるため、ホウ素薬剤や組織・細胞の違いによって生物効果が違ってきます。そのためRBEはホウ素薬剤ごと、組織ごとに全く異なる値となり、薬剤生物学的効果比とも呼ぶべきCBE(Compound biology effectiveness)が導入されており、X線等価線量に換算されます。BNCTで与えられる4種類の線量はこのようにして、通常のX線治療の線量に換算することができ、従来の放射線治療の効果と比較することができるようになります。

加速器BNCTシステムの構成と運用

ここで南東北BNCT研究センターに導入された加速器BNCTシステムとどのようにして治療するかについて簡単に説明します。

施設構成は、図6に示すように、加速器室、照射室、照射準備室、そして線量評価に必要なホウ素濃度測定のため

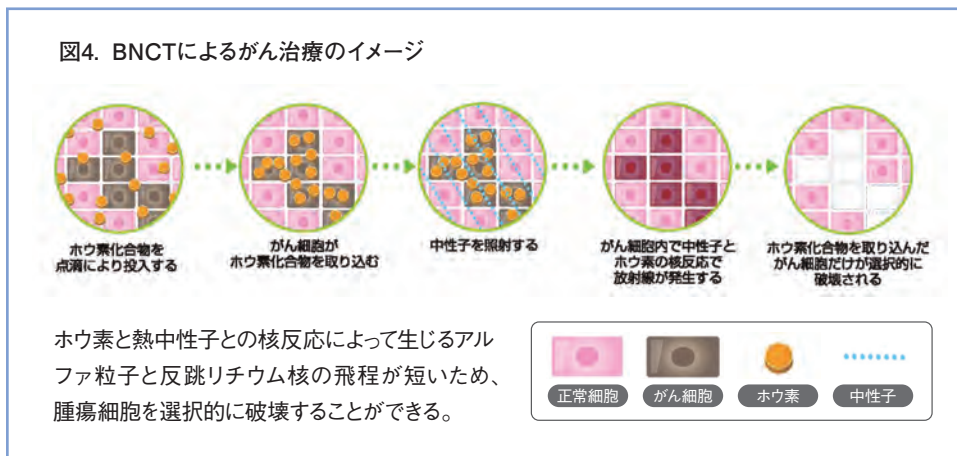
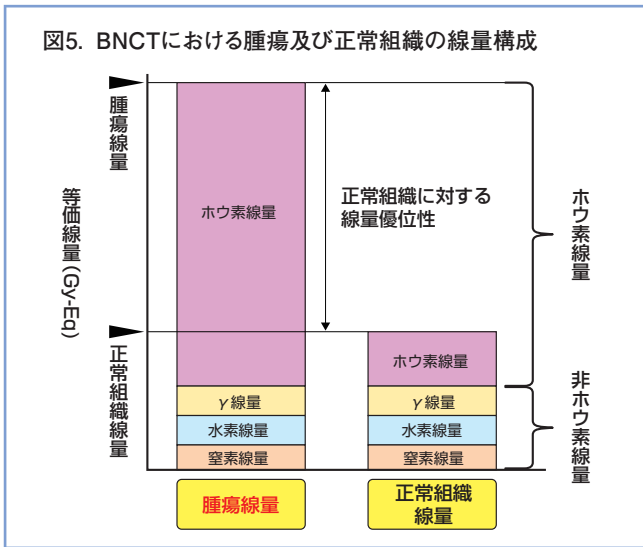


図5. BNCTにおける腫瘍及び正常組織の線量構成



の血液検査室で構成されます。中性子は照射口より熱外中性子として照射されますが、患者の生体内においてエネルギーを失いホウ素と反応する熱中性子になります(原理の項参照)。中性子は照射口から出ると広がる性質をもつため、患者は治療前に照射準備室に必要な臥位または坐位の姿勢で照射口に十分密接するように固定される必要があります。図7のようにサーモプラスチックマスクでしっかりと固定して治療します。治療では患者は2時間の点滴静注でBPA投与を受けたのちに照射準備室から照射室へと自動搬送されますが、BPA投与は継続したままで中性子照射を受けます。血液検査室では、ホウ素線量を算出するために不可欠な、血中ホウ素濃度の測定を行います。血中ホウ素濃度は誘導結合プラズマ法による発光分光(ICP-AES)という方法で測定されます。BNCTは基本的に1回の治療で終了しますが、1回の照射時間は通常40分前後となります。

また、適応患者を決めるために、BPAが癌組織にどの程度集まっているかを調べる必要がありますが、治療前にBPAのトレーサーである¹⁸F-FBPAを用いたPET検査を行うことによって調べることができます。その集積量が一定以上の方が治療対象となります。

臨床(脳腫瘍と頭頸部)

今までは、すべて原子炉を用いて臨床研究が行われてきました。対象とされた主な疾患は悪性脳腫瘍、頭頸部癌、悪性黒色腫です。加速器BNCTでも上記の通り、悪性脳腫瘍と頭頸部癌に対する臨床試験がすでに終了し、頭頸部癌に関しては治療成績が発表されました。

【悪性脳腫瘍】

初発膠芽腫(最も悪性の脳腫瘍)に対するBNCT治療は本邦、スウェーデン、及びフィンランドで行われました。川端

らはBSHおよびBPAを併用投与したBNCT単独とX線外照射(20-30Gy)を追加した治療の生存期間中央値*(MST)がそれぞれ15.6ヵ月(10症例)、23.5ヵ月(11症例)であったと報告しており、山本からも同様のプロトコルでBNCTを行い、外照射30~30.6Gyを加えた症例のMSTが25.7ヵ月(15症例)に達し、2年生存率は53.3%であったと報告しています。いずれも、現在の標準治療法の治療成績、MST14.6ヵ月、2年生存率26.5%を上回る良好な結果が示されており、初発の膠芽腫においてBNCTとX線外照射との併用は生存期間を延長させる可能性があると思われます。

再発悪性神経膠腫、特に再発膠芽腫の予後は極めて不良であり、現時点ではいかなる治療を行ってもMSTは6~7ヵ月程度です。宮武らは22例の再発悪性神経膠腫に対してBNCTを行いMSTが10.8ヵ月であり、従来の治療より良好であったことを報告しています。特に、予後不良のグループに対して有効であったとのことです。

*生存期間中央値：生存期間が短い方から長い方まで順に並べたとき、真ん中の方の生きた期間

【頭頸部がん】

鈴木らは13例の局所進行手術不能癌と49例の再発頭頸部癌に対するBNCT施行例を遡及的に解析し、奏効率*、1年生存率がそれぞれ39%:61%、58%:41%であったと報告しています。フィンランドのKankaanrantaらは30名の患者に対するBNCTの治療成績として、奏効率76%、MST7.5ヵ月、2年生存率30%であったと報告しています。また、台湾のWangらは17名の63-165 GyのX線照射既往のある再発頭頸部癌に対して、2回のBNCT分割照射を1ヵ月間の期間を空けて実施し、奏効率71%、2年生存率47%であったと報告しました。

加速器BNCTについては、再発/局所進行頭頸部癌に対する第Ⅱ相試験の治療成績がHiroseらによって、2019年の米国臨床腫瘍学会においてその結果が発表されました。再発頭頸部扁平上皮癌8例、切除不能再発/局所進行頭頸部非扁平上皮癌13例が登録され、主要評価項目であるBNCT後90日の奏効率は、全症例で71.4%、うち完全奏功/部分奏功は扁平上皮癌で50%/25%、非扁平上皮癌では7.7%/61.5%であり非常に良好でした。

これらの臨床研究登録患者の多くは既存治療の選択肢のない患者であり、再発頭頸部癌に対する抗癌剤の奏効率が20%程度ですので、再発/局所進行頭頸部癌に対するBNCTの有効性は極めて高いと言えます。

*奏効率：完全に腫瘍が消失している患者数(完全奏功)+腫瘍が30%以上消失した患者数(部分奏功)/全患者数

【悪性黒色腫・その他の疾患】

悪性黒色腫に対するBNCTとして、福田らは22名の患者

に対してBPAを併用したBNCTを行い、結節型では17%と不良であったものの、全体として奏効率は96%であったと報告しています。また平塚らは4例の陰部メラノーマおよび乳房外パジェット病(皮膚癌の一種)に対してBNCTを行い、すべての症例で完全寛解が得られたことを報告しており、皮膚表在癌に対してBNCTが有用である可能性が示唆されています。その他、多発肝細胞癌や中皮腫に対しても京大原子炉を使つてのBNCTが試みられており、中皮腫では頑固な胸部痛が改善されるなど一定の効果が認められています。

加速器BNCT実臨床への展望と他施設の状況

BNCTは2017年度の実験審査指定制度の対象品目5つのうちの一つに指定されており、再発/局所進行頭頸部癌に対する第Ⅱ相試験の治療成績が極めて優れていたこともあり、この治験をもって薬事承認申請が可能となりました。2020年春には承認されると思われます。その後、どのような診療形態(保険診療、先進医療、自由診療)になろうとも2020年夏より実臨床が開始されます。膠芽腫に関しては経過観察が終了して、現在、治療成績結果の解析・評価を行っています。

2018年に開院した大阪医大・関西BNCT共同医療センターでは2019年より悪性髄膜腫に対する第2相医師主導治験を開始しており、こちらも近い将来の実用化が期待されます。この共同医療センターは南東北と同じBNCTシステムを導入しているため、薬事承認が得られた後には、南東北BNCT研究センターと同様の診療が可能となります。

国立がんセンターでは、CICS社製のシステムを導入し、11月より、悪性黒色腫と血管肉腫を対象として第Ⅰ相臨床試験を開始すると発表しました。

筑波大学グループでは直線型加速器を用いたシステムを開発し、現在、メラノーマ等の皮膚悪性腫瘍に対する第Ⅰ相臨床試験に向けて準備中です。

なお、京都大学複合原子力科学研究所(旧・京都大学原子炉実験所)においても、原子炉用いてですが、頭頸部癌、脳腫瘍、体幹部および四肢の骨軟部肉腫に対する臨床研究が継続して行われています。

おわりに

BNCTは、がん細胞選択的な放射線治療であり、正常細胞には大きな影響を与えることなく、がん治療ができる画期的な治療法です。BNCTが、がん治療手段の一つに加わることにより、一つの癌に対して、特に頭頸部癌に対しては3度の根治治療が行えるようになる可能性があります。これま

で行った治験対象は他に治療法がなくなった再発症例であるため、3度の治療は手術→根治的放射線療法(chemoradiotherapy: CRT)→BNCTの順番になります。これまでは、手術後の再発にCRTを行った場合、その局所に根治的な強い治療を加えることは副作用が強くなりすぎるため困難でしたが、BNCTを3度目の治療とすることによって根治治療を行うことが可能となります。この治療の順番を逆に、BNCTを先行すれば、BNCTによる正常組織の副作用はあまりないため一部は障害のほとんどない状態で治癒させることができ、癌が残存した場合や再発した場合でも、標準的な手術やCRTを安全に行うことができるようになるかもしれません。このようにBNCTはがん治療を根本的に変えるような治療法になる可能性があります。加速器BNCTは多くの難治がんに苦しむ患者さんに福音をもたらすであろうことを確信しております。



図6. 南東北BNCT研究センターのBNCT設備

サイクロトロンから生成された陽子ビームは、照射室の手前に設置されたベリリウムターゲットに照射され、中性子に変換され、患者に照射される。患者は照射室前の準備室で固定され、照射室に自動で搬送される。



図7. 臥位頭部固定用具およびシエル治療中、患者はプラスチックマスクを用いて、プランニング時と同様の体位で固定される。

世界の街角から

巨大建築物を渡る

一般社団法人 日本画像医療システム工業会
小田 雄二 (おだ ゆうじ)

筆者は2006年よりIEC規格委員となり規格開発会議のため複数の都市を訪問する機会を得ました。会期の合間に徒歩にて住宅街を散策するようにしています。歩くことでその地域の生活感を身近に感じることができるからです。住宅の壁、門構え、塀の造り、廃墟の状態などを見るだけでもその都市に住む人々の生活がみえ、自分との対比・同感を抱くことができ、次の仕事や生活への新たな気持ちも芽生えます。活力になります。文化・多様性なども吸収することにもなります。

そのような都市散策を振り返ってみると、訪問した都市で重要な橋梁を徒歩で渡ることも幾つかありました。プタペスト・鎖橋、ロンドン・タワーブリッジ、ニューヨーク・ブルックリン橋などです。大きな橋が架けられている都市には大きな河が流れ、良港となりうる地形など、都市発展にかかせない環境を感じることができました。

今回は比較的最近に訪れたニューヨーク・ブルックリン橋を紹介します。



ブルックリン橋を望む

ニューヨークはアメリカ観光地の定番ですが、セントラルパーク、美術館、劇場、ショッピング等々、観光名所は無数にあります。低額観光の極みがブルックリン橋かと思えます。筆者が訪れた2年前も快晴とあいまって多くの観光客が橋を徒歩・自転車で渡っていました。

ブルックリン橋は石と鉄とで建造、1883年に完成したマンハッタンとブルックリン地区とを結ぶ主要な橋です。数100m離れた場所には1909年に完成したマンハッタン橋も並行しています。橋は車道と歩道の二階構造となっており、歩道の脇は自転車道にもなっています。車道



ブルックリン橋からマンハッタン・リバティ島を望む

は世界都市・ニューヨークを象徴するかのようになり、車が引っこ切り無しに行きか、橋の中腹からはマンハッタン街の雄大な街並みや、遠くには「自由の女神像」のあるリバティ島もうっすら観えます。世界経済の中心とともに、巨大建造物の歴史が感じられます。

橋を渡りきったブルックリンハイツと呼ばれる地区から対岸のマンハッタンを望む景色は、復活・進化・発展する街並み全体を感じることができます。一方、この地区はブラウンストーン基調の住宅街のおしゃれな空間になっています。一部のニュー Yorker は、おしゃれな住宅街に住み、日々世界経済の中心・マンハッタンで仕事をしているのでしょうか。如何だったでしょうか。



ブルックリン橋からマンハッタン橋を望む

みなさんも国内外を問わず旅行や出張などで訪れた街を、仕事とは別の視点で街歩きをして、新たな発想やこれからの方向性を発見してみても如何でしょうか。

My Hobby

この一球

公益社団法人 日本医学放射線学会理事長
今井 裕 (いまい ゆたか)

私の趣味は、学生時代からずっとプレーしているテニスです。これまでテニスを通じて多くの事を学びましたが、学生時代に庭球部でプレーしている時から私が最も大切にしているのは、“この一球”です。これは、早稲田大学庭球部の監督であった福田雅之助氏の言葉“この一球は絶対無二の一球なり、されば身心を擧げて一打すべし、この一球一打に技を磨き體力を鍛へ精神力を養ふべきなり、この一打に今の自己を發揮すべし、これを庭球する心といふ”です。

テニスの試合で勝つには、つなぐための守りの球、体勢を整えて次に攻撃を仕掛けるための準備の球、そしてポイントを取るための攻撃的な一打といった組み立てが大切です。福田氏は、「すべての一打にはそれぞれ異なる意味があり、あいまいな一打はないこと、しかも今まさに打とうとしている一球は、後にも先にもこの一瞬でしか打つことができない。」と教えています。そして、この重要な意味を自身のラケットを通して経験できる時、これほど素晴らしい時間はありません。そして時に、相手の素晴らしいショットを見逃すこともあります。これも制限時間のないテニスの試合にとっては、重要な一球の判断です。そして、偶然ではなく、組み立てた戦略通りにポイントが取れた時には、本当に嬉しいものです。また、慶應義塾の塾長であった小泉信三先生のスポーツの与える3つの宝、“練習は不可能を可能にす、フェアプレーの精神、そして掛け替えのない仲間”の持つ意味を、テニスを通して体験できたことは、素晴らしい経験でした。

さて、今も週末には、テニスの大好きな仲間と一緒にプレーとテニスの合間のおしゃべりを楽しんでいます。テニスに関する今の最大の悩みは、気持ちと身体能力のずれです。

当然、返球できているはずの球に追い付けない、これは何とももどかしい感覚です。これは年齢によるもの、あるいは週末以外はテニスができないからなどの理由にはしたくない。これからもより高いレベルのテニスを目指したいと思っています。それほどテニスは、奥が深く魅力的で、多くのことを学ぶことができるスポーツだからです。

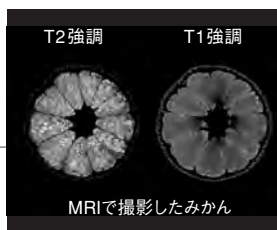
もう一つの趣味は、小さな頃に近所のお絵かき教室のお爺ちゃん先生に習った絵画です。今は、週末に孫と一緒に



に水彩画を描くのを楽しみにしています。小さな子供たちの描く絵は、同じ姉妹でも全く違います。これは、性格と言うよりも感じ方が違うので、選ぶ色彩も形も全く異なるのだと思います。そして、1枚の絵を共同作業で描いている時には、本当にハラハラ、ドキドキの連続です。こんなところにこんな大きな魚を描いちゃった、これ何を描いたのと聞いたりして大騒ぎです。小さな子供たちとのお絵かきは、まさにルールのない、真に自由な自己表現のできる、そして子供の柔軟な発想に驚かされる大切な時間です。

これからも掛け替えのない大切な時間を大好きな仲間と一緒に過ごしたいと思っています。

編集後記



現在、様々な医療分野において必要不可欠となりつつある放射線医学について、多くの方々に理解を深めて頂くことを目的として広報誌ラジオロジーの第34号をお届け致します。

本号の「特集」は南東北 BNCT 研究センターのセンター長の高井良尋先生に、最新の放射線がん治療法の一つであるホウ素中性子補足療法 (BNCT) の解説をお願いしました。BNCTは従来の放射線がん治療とは異なり、放射線の一つである中性子とホウ素薬剤を組み合わせることで、ホウ素薬剤を取り込んだがん細胞のみに局所的ダメージを与えることが可能な治療法です。難しい物理現象を利用した治療法ですが、予備知識が無くとも理解できるように解説して頂いております。「世界の街角から」では、日本医療画像システム工業会の小田雄二先生に、世界の都市を散策すると大きな都市には大きな河とそこに架かる大きな橋がある、仕事とは別の視点で見れば色んなことに気付くことができることを紹介されています。「My Hobby」では、日本医学放射線学会理事長の今井裕先生に、テニスの奥深さとそこから多くのことを学ぶことができること、また、絵画作成を通してお孫さんと対話をする様子がとても微笑ましく、心温まるエピソードをご披露頂きました。

ご意見、お問い合わせなどがございましたらJRC事務局 (office@j-rc.org) まで、メールでお寄せください。 JRC広報委員



JRC
Japan Radiology Congress

監修 公益社団法人 日本医学放射線学会
<http://www.radiology.or.jp/public.html>
発行 一般社団法人 日本ラジオロジー協会
〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-8
神田駿河台ビル7F
TEL 03-3518-6111 / FAX 03-3518-6139
<http://www.j-rc.org/>
発行日 2020年2月25日 第18巻第1号 通巻34号