

加速器・ビーム科学部会セッション

福島県における加速器利用に関する状況

Present Status of Accelerator Application in Fukushima Prefecture

(1) ホウ素中性子捕捉療法

世界初病院附設加速器 BNCT 研究センターの現状

(1) Boron Neutron Capture Therapy

World's first Accelerator-based BNCT hospital

*高井良尋¹、廣瀬勝己¹¹ (一財) 脳神経疾患研究所附属 南東北 BNCT 研究センター

1. 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ある。

本講演では、BNCT に関する歴史的背景、原理、加速器 BNCT システム、頭頸部癌に対する第 2 相臨床試験結果について解説する。

2. 歴史的背景

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休止された。一方、日本では 1968 年より悪性脳腫瘍、1987 年より悪性黒色腫に対し、さらに、2001 年には、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、大きな効果が得られたことが報告されており、日本が大きく世界に貢献してきた治療法である。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、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、世界初の中性子発生装置が開発された。2012 年には、その装置とステラファーマ社が合成した Boronophenylalanine (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 (KURRI) で施行された。総合南東北病院では、2014 年に福島県の公募事業である国際的先端医療機器開発実証事業費補助事業に採択される形で、同じ装置を導入し、南東北 BNCT センターを設立した (図 1)。

図 1



南東北 BNCT 研究センター

2016 年 1 月より、KURRI と共同で当施設において再発膠芽腫、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 2018 年に終了した。その結果、頭頸部癌に関しては 2020 年 3 月に薬事承認され、6 月 1 日より保険適用され実臨床が開始された。なお、当 BNCT 研究センターは、病院附設施設としては世界初の BNCT 施設である。

3. 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ある。これら粒子は生物学的効果の高い粒子線 (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 個に限られる。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る。

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る(図2)。

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 種類であるが、現在は主に BPA が用いられている。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。

● BNCTによるがん治療のイメージ

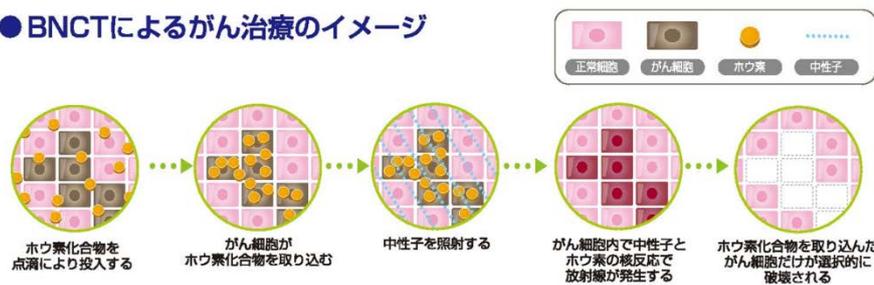


図2 ホウ素と熱中性子との核反応によって生じるアルファ粒子と反跳リチウム核の飛程が短いため、腫瘍細胞を選択的に破壊することができる。

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。

ホウ素と核変換反応を効率的に起こすのは熱中性子であるが、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る。熱外中性子は体表から 6cm 程度の深さまで治療可能となる。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。

4. 加速器 BNCT システムの構成と治療

図3に加速器 BNCT システムの見取図を示す。加速器室、照射室、照射準備室、そして線量評価に必要な血中ホウ素濃度の測定のための検査室で構成されている。このシステムは陽子エネルギー30 MeV、最大 2mA の陽子電流出力が可能なサイクロトロン(HM-30)とベリリウムターゲットを組み合わせたシステムであり、Cyclotron-Based Epithelial Neutron Source (C-BENS)と呼称されている。HM-30 ではイオン源で発生した水素の負イオンを 30 MeV まで加速し、薄いカーボンフォイルを通過することによって荷電変換を行い、ビーム輸送系へと陽子ビームを射出する。治療室は2室あり、ビームラインはいずれも水平ビームとなっている。

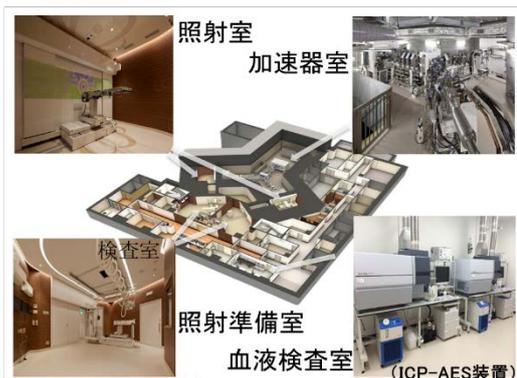
別フロアには事前に治療体位の決定や患者固定具を作成するためのシミュレーション室や治療計画用 CT 室、そしてホウ素薬剤を点滴投与するための待機室を 5 室設けるなど、将来的により多くの患者に本治療を提供することを見据えた設計としている。

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で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る。患者のセットアップにおいてこの点が X 線や粒子線治療と大きく異なるところである(通常の X 線治療では癌がどこにあっても患者は治療台の中央に固定すればよい)。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るが、BPA 投与は継続したままで中性子照射を受ける。BNCT は基本的に 1 回の治療で終了し、1 回の照射時間は通常 40 分前後である。

5. 再発/局所進行頭頸部癌に対する第 2 相臨床試験

南東北 BNCT 研究センターでは 2016 年 1 月より再発膠芽腫、2016 年 7 月より再発/局所進行頭頸部癌に対して第 II 相臨床試験(企業治験)が開始され、それぞれ 2018 年 6 月、2018 年 2 月に終了した。頭頸部癌に関しては、すでに、この治験結果をもって薬事承認され、保険収載されたが、ここではその治療成績を紹介

図3



サイクロトロンで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。

する。

主要評価項目はBNCT 施行日から 90 日以内の腫瘍縮小効果 (ORR)、副次評価項目は全生存率他 6 項目、有害事象等である。全登録症例は 21 例で、手術不能再発扁平上皮癌 (rSCC) (シスプラチンを含む化学療法に抵抗性癌) 8 例、手術不能再発/局所進行非扁平上皮癌 (nSCC) 13 例であった。完全奏効率/部分奏効率は rSCC で 50%/25%、nSCC で 7.7%/61.5%、90 日 ORR は全例、rSCC、nSCC ではそれぞれ 71.75%、69.2%であった。外部対象として設定された、セツキシマブの第Ⅲ相ランダム化比較試験 (EXTREAM 試験) の対照群として設定された CDDP+ 5FU の奏効率 20%に比し極めて良好であった。有害事象はほとんどが grade 2 以下で、症候性の grade3 以上のは粘膜炎、頭蓋内感染、皮膚炎がそれぞれ 1 例ずつであったが、頭蓋内感染、皮膚炎の症例は登録時にすでに頭蓋底浸潤や皮膚浸潤により炎症を起こしていた症例であり、非常に安全で有効な治療法であることが示唆された。

5. おわりに

BNCT は、腫瘍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の可能な画期的な治療法である。BNCT が、がん治療手段の一つに加わることにより、一つのがんに対して、特に頭頸部がんに対しては 3 度の根治治療が行えるようになる可能性がある。手術および根治的放射線療法 (chemoradiotherapy: CRT) 後再発し、他に治療法がなくなった症例でも、3 度目の治療として BNCT を根治的治療として行うことができる。この治療の順番を逆にして、BNCT を先行すれば、BNCT は手術や CRT に対する耐容性をあまり下げないので、腫瘍が残存した場合安全に救済手術や CRT を追加するような治療法が可能になるかもしれない。このように BNCT は癌治療にパラダイムシフトを起こしうる治療法になると思われる。薬事承認がこの春にも得られる予定であり、夏前には BNCT の実臨床が開始されると思われる。加速器 BNCT が多くの難治癌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いる。

*Yoshihiro Takai¹ and Katsumi Hirose¹

¹Southern Tohoku BNCT Research Center

※本稿は 2020 年春企画セッション予稿をもとに一部加筆修正を行ったものです。