

# ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)について

## —原理から将来展望まで—

一般財団法人 脳神経疾患研究所附属 南東北がん陽子線治療センター 加藤 貴弘 (Kato Takahiro)

### 【はじめに】

悪性腫瘍に対する治療は、手術、放射線治療、化学療法の3本柱を組み合わせる集学的治療が中心とされている。このうち放射線治療の最大の長は、臓器の機能、形態を温存できることにある。例えば頭頸部癌では根治のみならず、呼吸、嚥下、咀嚼、構音、味覚などの機能温存と顔面の形態維持は生命予後とともに重要な課題とされていることから、放射線治療が第一選択とされることが多い。一方、癌の根治性という面では手術に勝る方法はなく、頭頸部癌の標準治療は手術と放射線治療、またはこれらの併用方法が広く実施されている。しかしながら、標準治療後の再発例に対しては有効な治療法は乏しく、新たな治療法の開発が強く求められているというのが現状である。ホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)は、そのような症例に対して大きな可能性を秘めた治療法であり、近年脚光を浴びてきている。

### 【BNCTとは】

BNCTは、癌に集まりやすい性質を有するホウ素薬剤をあらかじめ投与した状態で体外から低エネルギーの中性子を照射し、体内で熱中性子がホウ素( $^{10}\text{B}$ )と核反応を起こした結果生じる $\alpha$ 粒子とLi反跳核により腫瘍細胞を選択的に死滅させる方法である。 $\alpha$ 粒子とLi反跳核の飛程はそれぞれ $9\mu\text{m}$ 、 $4\mu\text{m}$ と非常に短いため、 $^{10}\text{B}$ が腫瘍細胞に選択的に集積すればほぼ選択的に腫瘍細胞を破壊することが可能となる。このような性質から再発癌だけでなく、悪性脳腫瘍などの浸潤性に発育する癌に対してもその役割が期待されている。X線や粒子線といった他の放射線治療に比した特徴としては薬剤を用いる点が最も大きく異なる点ではあるが、その他として基本的に治療は1回で終わられること、1回の治療時間が30分~1時間程度とやや長いことが挙げられる。また、中性子の物理特性から患部を照射口(コリメータ)に近接させなければならず、仰臥位だけでなく治療部位に応じて斜位、座位など無理な姿勢を強いた状態での患者固定が必要になることもしばしば生じ得るという点も挙げられる。BNCTの対象としては悪性脳腫瘍、頭頸部癌、悪性黒色腫などの比較的浅い領域に存在する疾患が良い適応とされているが、京都大学原子炉実験所(Kyoto University Research Reactor Institute; KURRI)では臨床研究として悪性中皮腫や多発性肝癌など体幹部領域にも一部臨床応用が試みられている。

BNCTに必要な要素としてはホウ素薬剤と中性子源が挙げられる。ホウ素薬剤に適した条件としては、①選択的腫瘍集積性が高い、②腫瘍内濃度が20~40ppm以上、③1分子あたりのホウ素原子占有率が高い、④それ自体は薬効を持たず毒性が低い、など多くの条件が必要とされることから、

現在のところBPA(*p*-boronophenylalanine)とBSH(dodecaborane-thiol)の2種類のみが臨床利用されているというのが実情である。中性子源として従来は研究用原子炉のみが利用されていたが、近年では病院内に設置可能な加速器中性子源を用いたBNCTシステム(以下、加速器BNCT)の研究開発が世界各地で行われ始めている。

### 【BNCTの歴史】

BNCTの歴史は、中性子が1932年にChadwickによって発見された4年後の1936年に米国の物理学者Locherにより原理が提唱されたことに始まる。人に対するBNCTは、SweetとFarrらが1951年から米国のブルックヘブン国立研究所の研究用原子炉を用いたのが始まりである。国内ではKURRIにおいて1974年から臨床研究が開始されている。従ってBNCTは、すでに60年以上の歴史を有する治療法であり、全世界で1,000例以上の治療実績が存在している。

従来は中性子源として原子炉しか選択肢がなく、臨床のニーズに十分応えられるだけのマシンタイムを確保することに大きな課題があった。このことがBNCTの普及を妨げる大きな要因となっていたわけであるが、2008年にKURRIと住友重機械工業が共同で加速器BNCTの開発に世界で初めて成功し、この課題を克服できる道筋がつけられることとなった。そして2012年より薬事承認取得に向けたフェーズ1の治療開始されるに至り、ここに来てBNCTがにわかに脚光を浴びるようになってきたわけである。

### 【加速器BNCTシステムの紹介】

ここでKURRIにおいて世界で初めて実用化を果たした加速器BNCTシステムの概要を概説する。なお、当院に導入されているシステムも加速器、ビームライン構成、中性子エネルギーを最適化する減速体系(モデレータ)などはKURRIのシステムと同一設計となっている。このシステムは陽子エネルギー30MeV、最大陽子電流2 mAを出力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30MeVまで加速し、薄いカーボン箔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出射する。ビーム輸送系では2つのスクランニングマグネットを用いて陽子ビームを円形に操作するように制御している。これによってビームサイズを拡大し、ターゲットの熱負荷を低減している。さらにターゲットの背面にはスパイラル状の冷却水の水路を形成し、直接冷却可能な構造としている。30MeV陽子がベリリウムターゲットに入射すると0度方向に最大で28 MeVの高エネルギー中性子が発生する。このままではBNCTに適応することができないため、



Fig.1 南東北BNCT研究センター外観

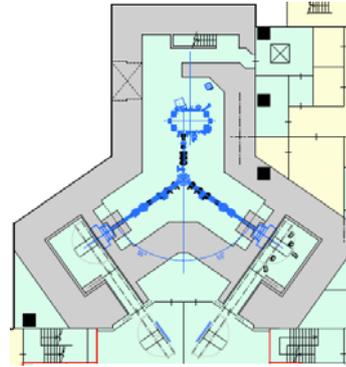


Fig.2 治療エリア平面図

熱中中性子を形成するためのモデレータの設計が必要となる。BNCTにおいて深部方向(およそ6cm程度)まで効果的に治療できる中性子エネルギーは10keVであり、有効なのは0.5eV~40keVとされている。モデレータの構成として鉛、鉄、アルミニウム、フッ化カルシウム等を組み合わせることでこれを実現している。2015年11月時点で実用化を果たしている加速器BNCTは本システムのみであるが、国立がん研究センター中央病院や筑波大学でも研究開発が進められており、近い将来、臨床研究が開始される予定である。

#### 【南東北BNCT研究センターの概要】

当院では2008年に国内民間医療機関としては初となる陽子線治療装置を導入し、これまでに3,000例を超える症例に対して治療を実施してきたが、このたび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世界で初めて病院内に加速器BNCTを新たに導入することとなった。Fig.1, 2に南東北BNCT研究センター(Southern Tohoku BNCT Research Center; STBRC, HP: <http://southern-tohoku-bnct.com/>)の建屋外観および平面図をそれぞれ示す。KURRIとシステム構成は同一であるが、治療室を2室設けているのが特徴である。また、別フロアには事前に治療体位を決めるためのシミュレーション室や治療計画用CT室も設けられている。本システムの課題としては比較的高いエネルギー成分の中性子が混在するため、照射直後は放射化の影響により治療室内のバックグラウンドがやや上昇することが挙げられる。将来的により多くの患者さんに治療を提供することを考えた場合、医療スタッフの累積被曝が問題となる可能性があることから、治療室内での作業時間をミニマムにするためにKURRIの重水設備と同様の患者搬送システムを新たに開発した。本システムの導入により、医療スタッフは被曝を伴うことなく、より多くの患者さんに対してBNCTを安全に施行することが可能となった。

STBRCにおける装置のアクセプタンステスト、クリニカルコミショニングは2015年初頭にはすでに終わられており、現在、2016年から予定されている薬事承認取得を目指したフェーズ2の治験開始に向けて各種メーカーやKURRIと協議を進めている。難治癌、再発癌に苦しむ多くの患者さんに新たな治療の選択肢を1日も早く提供できるよう関係者一丸となって努力しているところである。

#### 【最後に】

近年、加速器BNCTの実現により、国内のみならず海外においても導入を検討する施設は確実に増加してきている。克服すべき課題も少なくない発展途上の治療法ではあるが、従来、治療に難渋していた難治癌、再発癌に対して治療選択肢の幅を広げるものとしてその役割が期待されている。一方、BNCTは従来の放射線治療以上に高い専門性が求められるが、急速に高まるニーズに対して人材育成が全く追いついていないという現実がある。これはBNCTに限らず一般的な放射線治療においても同様のことが言える。昨今の放射線治療の高度化、複雑化、多様化は著しいものがある。しかしながら、最終的には装置が治療をするのではなく、それを取り扱う“人”の判断に委ねられることになることは言うまでもない。そこに求められるものは“クールヘッド(cool head)”だけでは不十分であり、患者さんを思いやる“ウォームハート(warm heart)”が不可欠となる。私見ではあるが、IMRT、定位照射、粒子線治療、そしてBNCTなどのいわゆる高精度放射線治療技術、特殊放射線治療技術は従来の標準治療では対応できないような難しいケースにこそ、その役割が期待されているはずである。絶望の淵に立たされた、真に苦しむ人たちに対して放射線という“見えない光”を用いてどこまで“希望の光”を届けられるのか。放射線治療に携わる技術者の立場から、それを追及し、模索し続けていくこともまた重要なことだと考えている。

加速器BNCTは、まだ実用化に向けたスタートラインに立ったばかりであり、その道のりは遠く険しい。しかし、今現在携わっている関係者が最大限の努力をし続けることでしかその道を切り拓く手段はないこともまた事実であろう。放射線治療の新たな未来の到来と“クールヘッド”に“ウォームハート”を兼ね備えた、より多くの若者がこの道を志すことを願いつつ、今日も、そして明日も歩みを止めることなく前進していかなければならないと考えているところである。