

「令和元年度粒子線がん治療等に関する施設研究会」第3回研究会

「令和元年度第3回施設研究会」は、令和2年2月13日（木）フクラシア八重洲（東京都中央区）にて講演会として開催し、建設、設計、メーカー等から20名の参加がありました。

はじめに 遠藤真広 主査 から挨拶があった後、大阪医科大学 関西 BNCT 共同医療センター センター長・教授 小野公二 氏より『BNCT（ホウ素中性子補足療法）の承認医療への道程』について、また、国立大学法人 筑波大学 医学医療系 陽子線医学利用研究センター 准教授 熊田博明 氏より『加速器ベース BNCT 用治療装置の国内外の開発状況』について講演がありました。

講演終了後、研究会の運営について遠藤主査より提案があり、意見交換の後、今後（2020年4月以降）下記の通りとすることを決定しました。

記

1. 定例会（3回／年）の講演会および見学会のそれぞれの回数

現状：見学会2回、講演会1回

変更：見学会1回、講演会2回

2. 対象とする見学施設および講演内容

現状：粒子線がん治療（BNCT含む）および関連技術

変更：粒子線がん治療（BNCT含む）を主とするが、範囲を拡げ、放射線医療全般（診断、治療）、および関連技術も含める

3. 参加（案内先）対象者

現状：施設研究会会員および賛助会員

変更：見学会：施設研究会会員および賛助会員

講演会：上記に加え、非会員（一般）も参加可能

以上

BNCT（ホウ素中性子捕捉療法）の承認医療への道程

小野公二（大阪医科大学・BNCT 共同医療センター、センター長・教授）

B-10 原子核の熱中性子捕獲反応、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 、を利用した癌細胞選択的な放射線治療 BNCT のアイデアは 1936 年に考案された。限られた基礎研究を経て、1951 年から世界最初の臨床研究が米国で行われたが、この研究は失敗に帰した。ホウ素薬剤の腫瘍選択性の欠如と中性子ビームの品質不良がその原因と考えられた。以降の研究を発展させたのは日本の研究者

である。1968年に畠中博士が悪性脳腫瘍で BSH-BNCT を、1987年には三嶋博士が悪性黒色腫で BPA-BNCT を成功させた。BPA (Boronophenylalanine) は悪性細胞に能動的に集積する薬剤で、BPA の登場によって BNCT は真の意味での細胞選択的治療になった。我が国では脳外科医が研究を先導していたが、1990年代に入り次第に放射線腫瘍学者の主導下に研究が進んだ。京大原子炉 (KUR) を使って 2001 年から熱中性子による BNCT が始まった (重水設備の改造は 1996 年)。米国・欧州に 5 年以上遅れたが、その後の進捗は著しく日本の貢献は極めて大きい。BNCT では、適応患者の適正な選択やホウ素中性子反応による物理線量を評価する上で、腫瘍や正常組織のホウ素濃度を事前に予測する必要がある。是には F-18 標識の FBPA PET が有用であるが、この開発も日本人核医学者の手になるものである。2001 年の KUR での再発・進行頭頸部癌に対する世界初の BNCT の成功は、世界の BNCT 研究者の視野を劇的に変え、特に我が国では臨床例の急速な蓄積と対象癌種の拡大をもたらした。現在、我が国の臨床例は世界全体の 50% を超え、その中で KUR 共同利用グループの症例は 90% を超えている。GBM は局所制御が改善した結果、MST が 2 倍 (約 2 年) に延長し、生存率も改善したのは代表的成果である。600 件以上の世界で最多例に BNCT を実施した。亦、この間に基礎研究も進み、両薬剤の得失の解明や両者の併用による弱点の克服、投与法の工夫などの提案が、そして、正常組織の $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 線量を生物学的等価線量に換算する係数 (CBE factor) の探索が未決定の臓器について、我国研究者によってもなされた。照射中の中性子量の連続計測や標的臓器での熱中性子分布の修飾 (改善) の手法なども開発された。その結果、20 世紀には想像だにできなかった種類の癌を対象にした臨床研究も進展し、今世紀の世界の BNCT 研究を牽引するに到った。

上記の進展を踏まえて BNCT を承認医療とすべく、原子炉重水設備の医療器具承認の途が模索されたが、壁は厚く、臨床病院に設置可能な加速器中性子源の開発へと向かうこととなった。その到達点为世界初の BNCT 用加速器中性子源・照射システムの開発である。京大-住友重機械-ステラファーマが共同で完成させたシステム (BNCT30: 下図写真) がそれであり、2012 年から世界に先駆けて薬機治験 (第一相、二相) を実施し、先ず、再発・局所高度進行頭頸部癌に対する今年度中の承認を待つ状態にある。この加速器は、エネルギー 30MeV で電流量は ~ 3 mA までの加速が可能である。臨床治験では、電流量 1.0mA で運転している。取り出し中性子のエネルギースペクトルは KUR 重水設備からのそれよりも高速側にある。これは、浅部で熱化する中性子量を抑え、深部でのそれを上げると云う設計思想に基づくものである。中性子フラックスは KUR 重水設備の約 1.8 倍を実現した。今後、2020 年度中に電流量 2.5mA での中性子照射を実現すべく改良を進めている。現在、本装置は一号機が京都大学複合原子力科学研究所、二号機が南東北総合病院 BNCT 研究センターに、三号機が大阪医科大学・関西 BNCT 共同医療センターに設置されている。後二施設では、実診療の開始を目指し、必要は体制・制度を急速に整備している。

将来の更なる発展のためには、新規のホウ素薬剤の開発、照射システムの高度化・高強度化 (中性子フラックスの最終 3 倍化)、医学生物学的学理の深化も求められるが、BNCT には X 線はもとより他の粒子線治療にはない科学性も内在している。すなわち、患者個々の腫瘍の感受性、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 線量の D_0 を予測できる (Ono の式: JRR. 60 (1), 29-36, 2019)。その意味で、BNCT は precision medicine たり得るし、真の tailor-made medicine が実現できる放射線治療と考えられる。BNCT は 20 世紀の放射線腫瘍学研究が明らかにした局所治療成功の条件である投与線量のがん病巣限局性 (病巣の動体追跡を含む) と高 LET 放射線による抵

抗性の克服能を有しており、免疫療法との併用における優位性への期待も含めて今後の研究と臨床の更なる進展が期待されている。

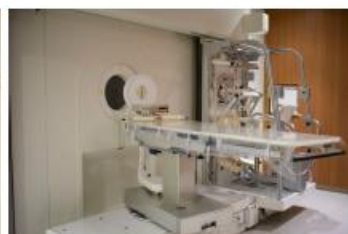
関西BNCT共同医療センター



サイクロトロン: HM-30



前室(患者固定室)
から照射室へ



照射室

終了1時間後中性子軸上1mでの線量率
照射孔シャッター(-): $10\mu\text{Sv/h}$
照射孔シャッター(+): ? (1/4になる)

加速器ベース BNCT 用治療装置の国内外の開発状況

熊田博明 (筑波大学 医学医療系 陽子線医学利用研究センター 准教授)

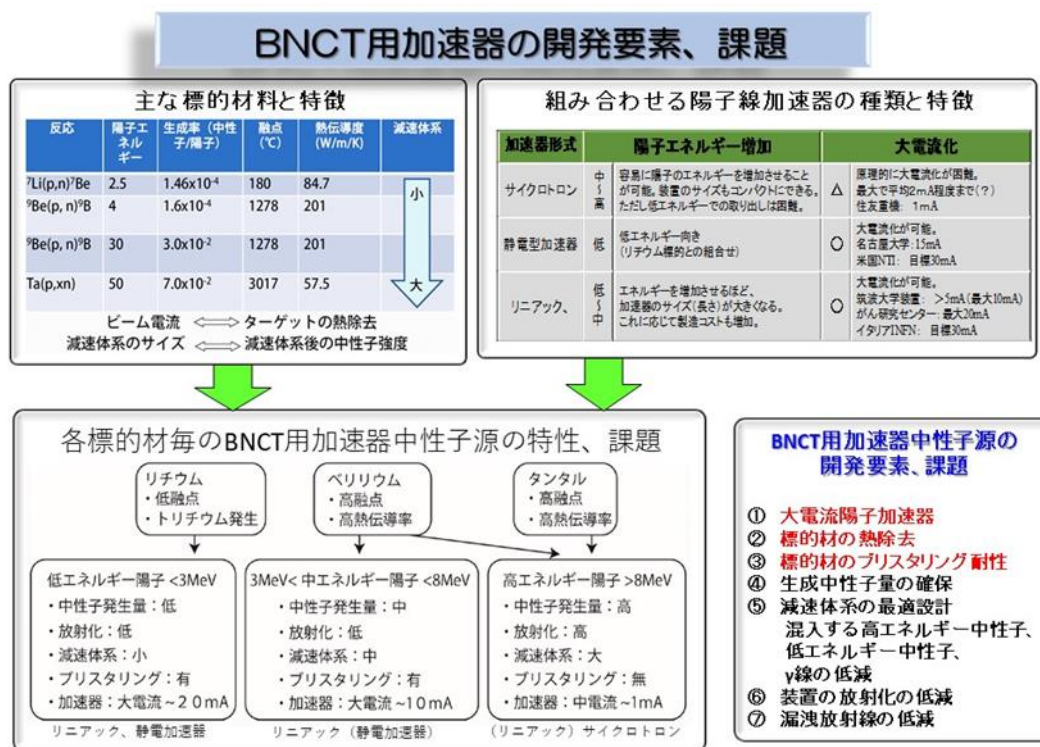
— 中性子捕捉療法の課題と今後の展望 —

近年、難治性がん、再発がんの治療法として BNCT が注目されている。これまで原子炉を使った臨床研究が国内外で実施され、優れた成績が収められている。しかし BNCT は治療に大強度の中性子線が必要であり、原子炉が必要であったため、治療として確立できず、病院内で行うには、原子炉を用いない新しい大線量の中性子源が必要とされてきた。これに代わって近年注目されているのが加速器を利用して中性子を発生させる方法である。近年の加速器技術、中性子発生技術の進展により、病院にも併設でき、かつ、薬事承認申請も可能な加速器ベース BNCT の実用化の見通しが立ってきた。加速器を利用することで、1.病院内に設置可能、2.原子炉規制法の規制を受けないので年間を通して安定的に多くの治療を提供できる、3.病院では分割、多門照射が可能になり治療効果・安全性の向上、等の利点がある。ひいては、BNCT が先進医療・保険医療の承認を受けた治療として確立し、本分野で世界をリードしている日本の技術が、医療産業においても世界を牽引していくことが期待される。

— BNCT 用加速器の開発要素、課題 —

BNCT 用加速器中性子源の主な開発課題として、1.大電流陽子加速器の開発、2.ターゲット材の熱除去、3.ターゲット材のプリスタリング耐性が挙げられる。

現在ターゲットの材料にはリチウムまたはベリリウムが使われている。リチウムを使用した場合、陽子線のエネルギーは比較的low (2.5MeV 前後)、減速体系も小型で済むが、大電流が必要であり、また、リチウムの低融点が低いため熱除去対策が必要であり、さらに、消耗が早いターゲット開発の難易度が高い。一方、ベリリウムを使用した場合、陽子線のエネルギーは高くなり (5 MeV 以上)、減速体系も大型となるが、高融点、高熱伝導率といった特性のため、比較的ターゲットの開発課題は小さくなる。それぞれのターゲット材の特性に応じて、加速器の種類としては、リニアック、静電加速器、サイクロトロンが使われている。



※一部、京都大学複合原子力科学研究所 田中浩盛氏の資料より

ー加速器で大強度中性子を発生するための開発課題ー

入射する陽子エネルギーが低く、Yield が低いため、大電流入射によって中性子強度を稼ぐ必要がある。以下 2 点の開発課題に挙げる。

1. 大電流加速器の開発

病院併設も可能な、小型で、平均電流：数mA～数十mAの大電流の荷電粒子（主に陽子）を継続的、安定的に発生、加速し、標的材に照射できる大電流加速器の開発

2. ターゲット装置の開発

数十kWという大パワーの荷電粒子照射による大熱入射に耐えられるターゲット（冷却装置

入射した陽子が水素化して蓄積して生じる“プリスタリング”による標的破壊の抑制

ー国内外で研究されている加速器ベース BNCT 治療装置ー

現在、国内外で多くの加速器ベース BNCT 装置の開発が実施されており、約半数は日本で行われている（国内：京都大学複合原子力科学研究所、南東北 BNCT センター、筑波大学、国立がん研究センター、関西 BNCT 医療センター、江戸川病院 BNCT センター、名古屋大学、大阪大学、京都府立医科大学、岡山大学、徳洲会湘南鎌倉病院 海外：フィンランド1件、ロシア1件、英国1件、イスラエル1件、アルゼンチン1件、イタリア2件、中国3件、韓国2件、他）。国内では多くが商用装置として開発され、薬事承認・治療を目指している。その中で、先行メーカー（住友重機械工業株式会社）の治療装置は、2020 年内にも薬事承認される見通しである。海外では、ヘルシンキ大学病院に導入される静電型加速器×リチウム標的の治療装置を除き、ほとんどのプロジェクトが研究レベルであり、医療承認対応の段階に至っていない状況である。

国内外で研究開発されている加速器ベースBNCT治療装置

	施設	加速器型式	標的材	荷電粒子、発生中性子エネルギー (MeV)	目標電流値 (μA)	現状電流値 (μA)	状況	メーカー	商用装置
日本	京都大学複合原子力科学研究所	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	治療終了	住友重機	○
	南東北BNCT研究センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	治療終了	住友重機	○
	筑波大学	線形加速器	Be	P: 8, N: < 6	5	1.5	非臨床試験準備	東芝	○
	国立がん研究センター	線形加速器	固体Li	P: 2.5, N: < 1	20	12	治療実施中	CICS	○
	関西BNCT医療センター	サイクロトロン	Be	P: 30, N: < 28	1	1	治療実施中	住友重機	○
	江戸川病院BNCTセンター	線形加速器	固体Li	P: 2.5, N: < 1	20	NA	開発中	CICS	○
	名古屋大学	静電加速器	固体Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	開発中	IBA、八神製作所	×
	徳洲会湘南鎌倉総合病院	静電加速器	固体Li	P:2.8, N: < 1	30	20	導入計画中	Neutron Therapeutics	○
	大阪大学	—	液体Li	—	—	—	検討中	—	—
	京都府立医科大学	?	?	D-D ?	?	?	検討中	ローム、福島SiC	?
岡山大学	静電加速器	固体Li	P: 2.8, N: < 1	15	NA	検討中	—	—	
欧米	ヘルシンキ大学病院	静電加速器	固体Li	P:2.8, N: < 1	30	20	開発中	Neutron Therapeutics	○
	Budker Institute (ロシア)	静電加速器	固体Li	P:2.0, N: < 1	10	2	開発中	独自開発	×
	Birmingham Univ. (英国)	静電加速器	固体Li	P:2.8, N: < 1	20	1-2	中止?	IBA	×
	SARAF (イスラエル)	線形加速器	液体Li	P<4, N: < 1	20 (?)	1-2	開発中	—	×
	CNEA (アルゼンチン)	静電加速器	Be ×P, ×d	P: 1.4, N: < 6	30	<1	開発中	独自開発	×
	Legnaro INFN (イタリア)	線形加速器	Be	P<4, N: < 2	30	NA	開発中	独自開発	×
CNAD (イタリア)	静電加速器	固体Li	P: 2.5, N: < 1	10	?	設計中	TEA Life Science	△?	
アジア	中国 廈門市 病院	静電加速器	固体Li	P: 2.5, N: < 1	10	?	設計中	TEA Life Science	△?
	中国科学院高能物理研究所	線形加速器	?	?	?	?	開発表明	—	×
	韓国 KIRAMS	サイクロトロン	Be	D	?	?	検討中	独自開発	?
	韓国 DawonMedax	線形加速器	Be	P:10, N<8	10	?	開発中	韓国DawonMedax	×

ーステラファーマ社及び住友重機による製造販売承認申請ー

住友重機械工業株式会社は、サイクロトロンとベリリウムターゲットを使用する治療装置を開発し、昨年、薬事承認申請を行った。今年度内に薬事が承認されることが期待されている。

－商用型 BNCT 装置に関する国際標準化活動－

BNCT に適用可能な中性子ビームの特性、装置等の要求事項が示唆されているテクニカルドキュメント(IAEA-TECDOC-1223)は、BNCT 用中性子発生装置の検討を行う際のバイブルとなっている。しかし発行年が 2001 年と古く、原子炉型中性子源を基準に策定されているため、これを BNCT の国際学会において改訂する活動が進んでいる。合わせて、BNCT の商用装置に関する国際標準化の策定活動も進行しているところである。この活動に我が国が積極的に関与し、リーダーシップを発揮していかないと我が国の規格(例えばベリリウムを標的材として使う技術)が国際標準として認められず、技術の進展、展開の妨げとなることが懸念されるので、我が国にとって大変重要な活動である。