

**粒子線がん治療等に関する施設研究会
令和2年度第2回研究会 オンライン講演会**

令和2年度第2回施設研究会は、令和3年2月19日（火）にオンライン講演会として開催し、建設、設計、メーカー等から60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、国立がん研究センター中央病院 放射線治療科 病棟医長 井垣 浩 氏より「国立がん研究センターにおける固体リチウムターゲットを用いた加速器 BNCT の開発と現状」について、また、一般社団法人脳神経疾患研究所附属 南東北 BNCT 研究センター センター長 高井良尋氏より「南東北 BNCT センターの経緯と現状—保険診療開始8か月・驚異的初期効果—」について講演がありました。

**国立がん研究センターにおける固体リチウムターゲットを用いた
加速器 BNCT の開発と現状**

**国立がん研究センター中央病院
放射線治療科
病棟医長 井垣 浩**

はじめに

BNCT とは、ホウ素中性子捕捉療法 Boron Neutron Capture Therapy の略称であり、ホウ素原子核による熱中性子捕捉反応を利用しています。ホウ素薬剤を投与して癌細胞に集積させ、そこに熱中性子を照射することにより生じる α 線などによって、癌細胞を死滅させる放射線治療です。熱中性子により発生する α 線やリチウム原子核の飛程は大変に短く、ホウ素薬剤が取り込まれた癌細胞以外にはほとんど障害を与えません。

一般的な放射線治療は周辺の正常組織にも障害を与える可能性があります。線量分布が良いとされる陽子線・重粒子線においても、耐容線量の低い正常組織の中に癌が浸潤しているような場合には正常組織障害なしに治療するのは困難です。一方、BNCT は正常組織と腫瘍組織の細胞レベルでのホウ素薬剤の取り込みの差を利用するため、正常組織と癌組織が混在している場合にも治療することができます。このような細胞特異的な治療というと化学療法に近い性質を持っていることとなりますが、現状では化学療法では固形癌を治癒させることはできないとされています。このため、BNCT のポテンシャルは高く、その研究は古くから行われています。

BNCT を行うためには、ホウ素薬剤と中性子源が必要です。このうち、ホウ素薬剤には、BSH (borocaptate sodium) と BPA(para-boronophenylalanine)があり、このうち BPA が臨床に最も使われており、2020年にステボロニンという名称で薬事承認されています。

一方、中性子源としては、これまで原子炉が使用され、米国においては1950年代に臨床が開始されましたが、効果が少ないとして中断されました。一方、日本においては米国で中

断された 1960 年代より臨床研究を開始し、脳腫瘍、悪性黒色腫、再発頭頸部癌に効果があることを示しました。

しかしながら、原子炉を用いた BNCT は、原子炉建設と維持に必要な高額な費用、原子炉規制の厳格化と地域住民の理解が困難という理由に加えて、近年では臨床研究に対する法規制の強化などにより困難となっています。

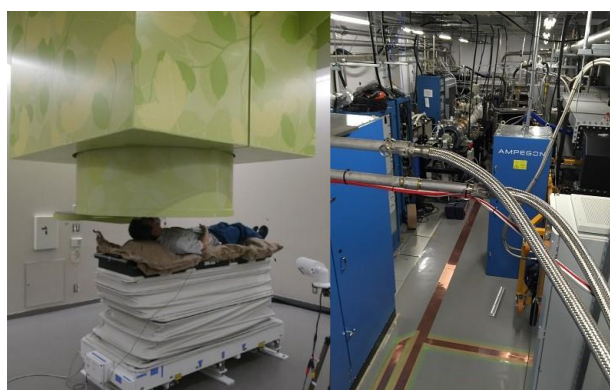
これを解決して、BNCT の治療応用を促進するため、加速器により中性子を発生させ、BNCT に用いることが考えられるようになってきました。表 1 は、現在、臨床が行われているか、もしくは臨床を目指している加速器 BNCT の主な方式をまとめたものです。ここで、国立がん研究センターでは、表 1 の最初の行の RFQ リニアックにより陽子を 2.5 MeV まで加速する方式を用いています (図 1)。

表 1. 加速器 BNCT の方式

Target Materials	Form	Thickness (mm)	Accelerator			Mode	Type
			Particle	Energy (MeV)	Current (mA)		
Lithium	Solid	0.1	Proton	2.5	20	CW	RFQ
		0.14	Proton	1.9~2.8	15	DC	Electrostatic
	Liquid		Proton	2.5	20	DC	Electrostatic
		0.6	Proton	1.9~3	20	DC	Electrostatic
Beryllium	Solid	0.5	Proton	30	1~2	PM	Cyclotron
	Solid	0.5	Proton	8	10	PM	RFQ+DTL

CW: Continuous Wave, PM: Pulse Modulation

図1



国立がん研究センターにおける BNCT 開発

国立がん研究センターでは 2010 年に BNCT 開発のプロジェクトが始動し、2019 年に治験が始まりました。

- 2010 年 BNCT 開発プロジェクト始動
- 2011 年 (株)CICS と共同研究契約締結
- 2014 年 BNCT 用中性子照射装置導入
- 2016 年 原子力規制委員会による使用許可取得
- 2019 年 治験開始

中性子を発生させるのに用いるターゲットは、リチウムを採用しました。固体 Li に 2.5MeV の陽子を当てて中性子を得るわけです。加速器は RFQ リニアックを用いて陽子を加速しています。ベリリウムは、照射する陽子のエネルギーが高くなるほど中性子の発生効率が良いという性質があるので、高エネルギーの陽子線を使って中性子を発生させます。一方でリチウムターゲットの場合は、エネルギーの低いところが中性子の発生効率が良いこととなります。BNCT に利用する中性子は、そもそも低いエネルギーが必要になるため、わざわざ高いエネルギーの中性子を発生させ、それを減速させて使うのは非効率であるという考え方です。

リチウムは発生する中性子のエネルギーが低いため、患者さんや医療スタッフの被曝低減が期待でき、減速体の小型化が可能というメリットがあります。小型化したことで、当施設では垂直ビームを採用している事が大きな特徴です。当院は一般的な放射線治療を行う一般病院の中に BNCT 施設があるため、従来の放射線治療を担当しているスタッフが BNCT も兼務しています。垂直ビームでは放射線治療におけるセットアップ技術と経験を BNCT にも活かすことができるので、BNCT 経験の少ないスタッフでも臨床参加へのハードルは比較的低くなります。また、垂直ビームであれば将来的には、体内深部病変に対する術中 BNCT の開発の余地もあるかもしれません。また、減速体が小型化できていることで、回転ガントリー化に向けた開発の余地もあるように思います。

ターゲットは、図 2 に示すように銅でできた支持体の内側にニッケルやパラジウムの薄層をつけ、その上にリチウムターゲットをのせています。このターゲットに上から陽子を照射することによって下向きに中性子が出てくるという仕組みです。リチウムの弱点は、融点（リチウム 180°C、ベリリウム 1287°C）が非常に低いことで、強力な冷却システムが必要です。ターゲットの外側には溝があります。この溝に循環水を通してターゲットを冷却するシステムになっています。さらには、陽子をターゲットへ照射する際には、一点だけに照射するとその部分で熱が高くなるので、ターゲットの上でワブリングし、陽子が当たる場所を少しずつ変えていきながら中性子を出しています。様々な条件を試しながら安定した状態で中性子を長時間照射できるようなワブリング条件を決めています。

図2a

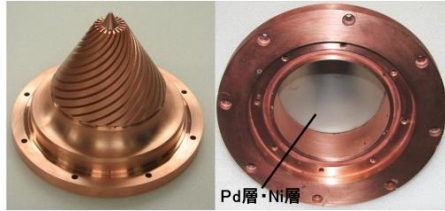
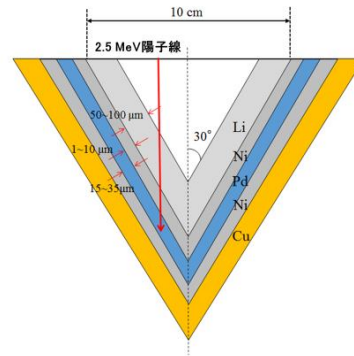


図2b



中性子の分布測定には金の飽和放射能による評価を取り入れ、深部あるいは側方方向の中性子線量分布を測定して、ターゲットは一定時間の使用ごとに自動で交換しています。リチウムに陽子が当たると放射性のベリリウムが発生するので、被曝を避けるために、自動洗浄、自動リチウムターゲット交換のシステムを使っています。このシステムを使って何回かターゲットを作り変えても、安定して中性子が出る状況を確認しています。

国立がん研究センターにおける BNCT 治験

2019年11月より、皮膚腫瘍（悪性黒色腫・血管肉腫）を対象とした企業主導治験を開始しました。この2つを選んだ主な理由は、いずれも希少がんで新規治療法開発が必要であること、およびBNCTによる皮膚耐容線量を明らかにするためです。BNCTにより、高い治療効果が見込めると想定されます。

悪性黒色腫

メラノサイト（色素細胞）が悪性化したもので、日本人における罹患率1～2人/10万人の希少がんです。近年では免疫チェックポイント阻害薬オプジーボなどの普及が進み治療方法が変わってきていますが、これまでX線治療抵抗性とされ、放射線治療の対象にはなりにくい疾患でした。悪性黒色腫は、メラニン生合成に必要なチロシンを取り込む性質があります。チロシンとホウ素薬剤であるBPAは構造的に似ているため、悪性黒色腫の細胞はチロシンと間違えてBPAを取り込む性質があります。そのため、悪性黒色腫以外のがんは病理組織のFDGとBPAの集積強度にはある程度相関が見られますが、悪性黒色腫だけはFDGの集積度から想像される以上に非常に強いBPAの集積をすることがわかっています。逆に、頭頸部癌や脳腫瘍等はBPAを取り込まない癌もありますが、悪性黒色腫は基本的に全てのがんがBPAを取り込む性質があるのでBNCTが非常に有効であり、過去に原子炉で行われてきたBNCTの成績でも非常に良好な成績が示されています。

血管肉腫

悪性黒色腫以上に罹患率の少ない超希少がんで、高齢者に好発します。放射線に対する反応は低くないものの、局所制御効果不十分（治療成績不良）です。全身状態良好な患者さん

の場合、手術＋術後化学放射線療法が行われるのですが、超高齢者が多いため、それができない患者さんが極めて多い状況です。血管肉腫に対する従来の X 線治療では治療に 6～7 週間を要し、成績不良、有害事象顕著という結果でした。原子炉での BNCT の治療経験は少なく、症例のデータは十分ではないものの、血管肉腫細胞は BPA 取り込みに関わるアミノ酸トランスポーターLAT1 の発現が非常に高いということが報告されています。

国立がん研究センターにおける BNCT 適応疾患拡大方針

BNCT 適用疾患の拡大のために重要なことは、第一に、¹⁸F-FBPA PET による BNCT 適応決定です。これは BPA を集積する腫瘍に対して、BPA を使用してホウ素の集積度合いを事前に予測し、それによって BNCT の適用を決める方法を取り入れることです。臓器ごとに適用を決めるのではなく、どんな種類のがん、どの臓器のがんであっても BPA を集積するのであれば BNCT を適用するという考え方です。また、希少がん・放射線難治がんである骨軟部肉腫や胸膜中皮腫などは新しい治療法としての開発が必要と考えています。対象疾患の多い乳癌の治療法開発では BNCT の裾野を拡げるきっかけとなる可能性があるかもしれません。

原子炉 BNCT やその他の基礎データに基づいて、既に一部の病院では BNCT の保険診療が始まっていますし、当院以外の施設でも治験が行われるようになっていくでしょう。加速器を用いた BNCT 用中性子照射装置の開発・建設も加速しています。これが更に進むことで、施設数、治療患者数の増加が見込まれますし、また、それが BNCT の発展に貢献することになると思っています。

南東北 BNCT センターの経緯と現状 —保険診療開始 8 か月・驚異的初期効果—

一般社団法人脳神経疾患研究所附属

南東北 BNCT 研究センター

センター長 高井良尋

はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy) (以下、BNCT) は、ホウ素薬剤を投与して癌細胞に集積させ、そこに熱中性子を照射することにより生じる α 線などによって、癌細胞を死滅させる放射線治療です。癌細胞のホウ素薬剤の取り込みが、正常組織に比べて大きいため、周辺の正常組織の数倍の線量を癌細胞に投与することが可能です。問題の一つは、治療に用いる中性子線のエネルギーが低く、6 cm より深いところの腫瘍は治療できないため、頭頸部においても治療できない部位があることです。しかしながら、いろいろな工夫により頭頸部の深部にある癌も対象となり得るということもわかってきました。

南東北 BNCT 研究センターでは、2016 年～2018 年に加速器を用いた BNCT 装置による悪性脳腫瘍および頭頸部再発癌あるいは進行癌の症例に対して臨床試験(第 II 相試験)を行いました。その結果、2020 年 6 月より切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌に対する保険適用が認められました。ここでは、臨床試験結果の概要と保険診療での知見をお話します。

南東北 BNCT 研究センターの概要

南東北 BNCT 研究センターは、東日本大震災からの復興と医療機器産業の振興に寄与するものとして福島県からの補助を受けて作られました。センターに設置されたサイクロトロンを用いた「BNCT 装置」は病院併設としては世界で初めて導入されたものです。以下に簡単な経過を示します。

- 2014 年 9 月 南東北 BNCT 研究センター竣工
- 2015 年 11 月 無床診療所として BNCT 研究センター開設
- 2016 年 1 月 再発悪性神経膠腫 第 II 相試験開始 (2018 年 6 月終了)
- 2016 年 7 月 切除不能な局所再発頭頸部癌扁平上皮癌、
切除不能な頭頸部非扁平上皮癌 第 II 相試験開始 (2018 年 2 月終了)
- 2019 年 10 月 薬事申請
- 2020 年 3 月 薬事承認
- 2020 年 6 月 保険診療開始

BNCT における照射精度の管理

一般に BNCT では薬剤の選択性を利用するため、中性子照射は大雑把で良いと考えがちですが、それは大きな間違いであり BNCT は高精度な照射が必須です。ファントムを使って熱中性子束分布の体位の変化による変動を調べました。患者さんが後ろに引けた状態を

模擬するため、水ファントムを照射口から 1 cm 離すと最大で約 10% の線量が減少するので、3 方向に 1 cm ずつ移動し、さらに 5 度回転した場合には最大で約 18% の線量減少がみられました。原子炉治療においては、① 患者固定システムが不十分であったため、照射中の体動が生じる。② 治療時の体位と線量評価画像（治療計画時）の体位が異なり、付与線量、そして治療効果に大きく影響した可能性がある。といった事がありました。この反省点をふまえ、加速器 BNCT では、以下に示すように、① 患者固定精度の追求。② 治療体位を反映した治療計画の実施。を行い、指示処方線量が遵守されるよう改良しました。

① 患者固定精度の追求

腫瘍の局在に応じて、照射方向と体位を考慮し、照射中の体位のずれを 5 mm 以内に抑える。

② 治療体位を反映した治療計画の実施

座位で患者さんをセットアップ・固定し、ここで作った形を CT で再現して、その CT 画像を使って治療計画を行う。診断用 CT での治療計画と座位を反映した CT での治療計画では臓器の相対的な位置も変化し、かなり大きな線量の分布の変化がみられるためである。

加速器 BNCT における治療の流れ

治療は、以下のような流れで行います。

① 治療中の体位を決める

中シェル作成→外シェルで照射口に固定→座位での体位を側臥～半腹臥位で再現し RTP 用 CT 撮影。所要時間 2～3 時間

② ホウ素薬剤点滴

薬剤を点滴静脈注射（照射中も半速度で持続）所要時間 2 時間
基本的に 1 回のみ治療。

③ 連続照射 照射時間 40～50 分

加速器 BNCT 第 II 相臨床試験（企業治験）

2016 年～2018 年、悪性脳腫瘍および頭頸部再発癌あるいは進行癌の症例に対して治験（第 II 相試験）を行いました。脳腫瘍に関してはまだ薬事承認が取れていませんが、頭頸部に関しては薬事承認されて保険治療になっています。

頭頸部癌第 II 相試験は、切除不能非扁平上皮癌および切除不能再発扁平上皮癌の 21 例に対して行いました。治療中の体位を決め、ホウ素薬剤点滴を行い、粘膜線量 12Gy を照射します。

適応基準

- ・ 20 歳以上
- ・ KPS \geq 60%
- ・ 1 つ以上の RECIST(version1.1)計測可能病変

- ・遠隔転移なし
- ・扁平上皮癌の場合
 - ・事前に 40-75Gy の放射線治療を受けていること
 - ・プラチナ製剤後 残存・再発

主要評価項目

- ・ 90 日以内の奏効率（（完全奏功+部分奏功）/全適格例）

副次評価項目

- ・ 有効性：奏功期間、完全奏効率、病勢コントロール率、総合評価、全生存率、¹⁸F-FDG の集積
- ・ 安全性：有害事象の発生、臨床検査測定値の経時的な推移

頭頸部癌 BNCT 第 II 相臨床試験の結果

90 日間の奏効率（中央評価）

Response	扁平上皮癌 8 例	非扁平上皮癌 13 例	全患者 21 例
Response, No.(%)			
CR（完全奏功）	4(50) <i>6(75)</i>	1(8) <i>2(15)</i>	5(24) <i>8(38)</i>
PR（部分奏功）	2(25) <i>1(13)</i>	8(62) <i>7(54)</i>	10(48) <i>8(38)</i>
SD	1(13)	4(31)	5(24)
PD	0(0)	0(0)	0(0)
Not evaluable	1(13)	0(0)	1(5)
ORR,%(95%CI)（奏効率）	<i>75(35 to 97) (88)</i>	69(39 to 91)	<i>71(48 to 89) (76)</i>

赤斜字：主治医評価の Best overall response

CR は、扁平上皮癌では 50%、非扁平上皮癌は 1 例のみでした。全体の奏効率は扁平上皮癌 8 例では 75%、全 21 例では 71% です。主治医評価では、90 日以降に CR になる例も加わりまして、特に扁平上皮癌では CR 率 75%、奏効率 88% という高い値になりました。

有効性

追跡期間

OS（全生存率） 22.2 ヲ月（3.0–30.6）

LPRFS（局所領域無再発生存率） 9.6 ヲ月（9.2–30.6）

OS および LPRFS

全患者 1 年 OS 100%、2 年 OS 85.3%、1 年 LPRFS 56.1%

扁平上皮癌 1 年 OS 100% 2 年 OS 55.6% median LPRFS 11.5 ヲ月

非扁平上皮癌 1 年 OS 100% 2 年 OS 100% median LPRFS 評価不能

安全性

Gr 3 以上の有害事象例：臨床的に意義のある Gr3 の有害事象は 3 例 15%、粘膜炎、皮膚炎、頭蓋内感染症のそれぞれ 1 例ずつのみ(5%)でした。Gr3 の粘膜炎が 1 例のみというのは通常の放射線治療ではありえない良好な結果です。12Gy の粘膜線量のプロトコルは、かなり安全なプロトコルで、粘膜の処方線量は増加可能であるという印象を受けました。Gr2

以下では、大きな問題はほとんど発生していません。

他の放射線治療による治療成績との比較

今回の BNCT 第 II 相臨床試験による治療成績は極めて良い結果が出ています。特筆すべきは障害が圧倒的に少ないということです。これは、厳密な固定精度・体位を考慮した治療計画によって、処方腫瘍線量の確実な投与ができたためと思われます。その結果、1 回照射でも海外の 2 回照射と同等以上の治療効果を達成できたのでしょうか。以下に原子炉 BNCT および放射線再照射±化学療法の治療成績との比較を示します。

原子炉 BNCT 治療成績（一部新鮮症例、非扁平上皮癌を含む）

CR/ORR 20-45%/60-80%、2 年 OS 20-50%

局所再発扁平上皮癌に対する再照射±化学療法の治療成績

CR/ORR 20-40%/50-80%、2 年 OS 10-45%、Gr3~85%

今回の BNCT 第 II 相臨床試験による再発扁平上皮癌に対する治療成績

CR/ORR 50%(75%)/75%、2 年 OS 55%、

Gr3 15%、Gr4-5 なし 赤字：主治医評価

(注) 治療成績を表す略語のフルスペル

CR (Complete Response) 完全奏効 PR(Partial Response) 部分奏効

SD (Stable Disease) 安定 PD (Progressive Disease) 進行

ORR (Objective Response Rate) 奏効率

OSR (Overall Survival Rate) 全生存率 OS と略すこともある。

LRPFSR (Locoregional Progression-Free Survival Rate) 局所領域無再発生存率 LRPFS と略すこともある。

薬事承認・保険診療

以上の結果をもって 2019 年 10 月薬事申請し、2020 年 3 月薬事承認（薬剤・機器・治療計画装置）されました。

- ・ホウ素薬剤「ステボロニン®」（ステラファーマ）
- ・BNCT 治療システム「NueCure™」（住友重機械工業）
- ・BNCT 線量計算プログラム「NueCure™ ドーズエンジン」（住友重機械工業）

治療費

—技術料 238 万 5 千円

—薬剤費 44 万 4 千円×3-5 パック（体重 18 kg 毎に 1 パック）

—トータル 416 万円（体重 60 kg）（高額療養費適応：年収 500 万円→約 12 万円）

現在国内で BNCT が実施可能な施設は、南東北 BNCT 研究センター（福島県郡山市）お

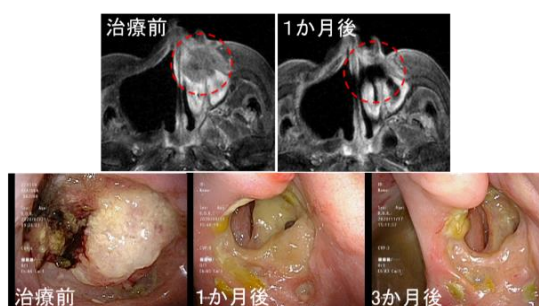
よび大阪医科大学関西 BNCT 共同医療センター(大阪府高槻市)の2施設です。BNCTは、非常に手間のかかる治療ですので、現段階では、ある程度根治が期待できる症例に限る必要があると考えています。

保険診療における初期効果

保険診療が開始されてから、2021年1月14日現在で46名の患者が治療され、そのうち90日以上経過観察された症例は31例であった。局所効果はCR13例、PR6例で、CR率48% (13/27 (4例が評価不能症例))、奏効率が70%と極めて良好であった。

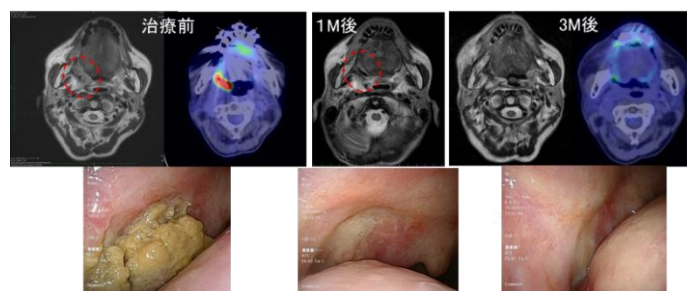
図1, 2に症例を示す

図1 症例：81歳女性 再発左上顎歯肉癌



1ヶ月後のMRIでCR、内視鏡でも1カ月で肉眼的腫瘍は消失し、3か月後も維持されている。

図2 症例：56歳女性 再発中咽頭癌(左扁桃原発)



1ヵ月後にはMRI画像、内視鏡所見でほぼCR、3ヵ月後のMRI、FDG-PET画像で残存腫瘍認められず。