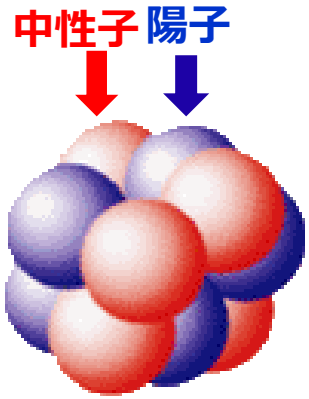
ホウ素中性子捕捉療法
(Boron Neutron Capture Therapy：BNCT)
-がん細胞選択的放射線療法の魅力と展望そして課題を語る-

小野公二

大阪医科薬科大学・BNCT共同臨床研究所・所長
京都大学名誉教授

放射線教育フォーラム令和3年度第3回勉強会
2022年2月27日

中性子の発見(1932年・S7)

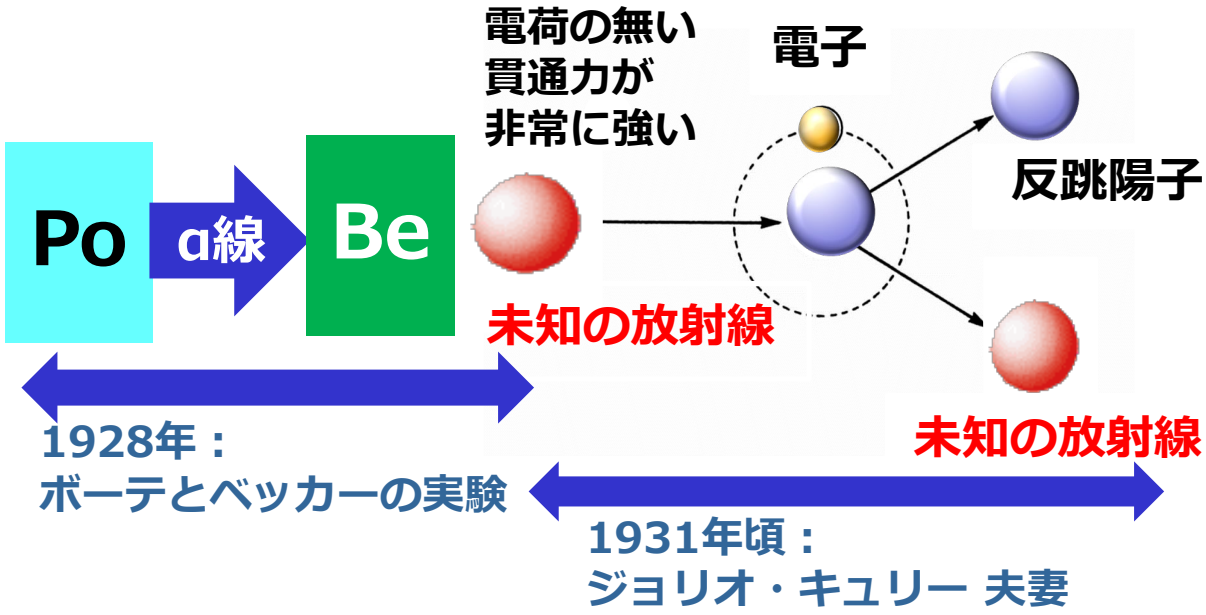


原子核を構成する電荷を持たない中性の粒子、質量（重さ）は陽子と略等しい

1932年、ケンブリッジ大学の
ジェームズ・チャドイック教授
が発見

1935年、ノーベル物理学賞

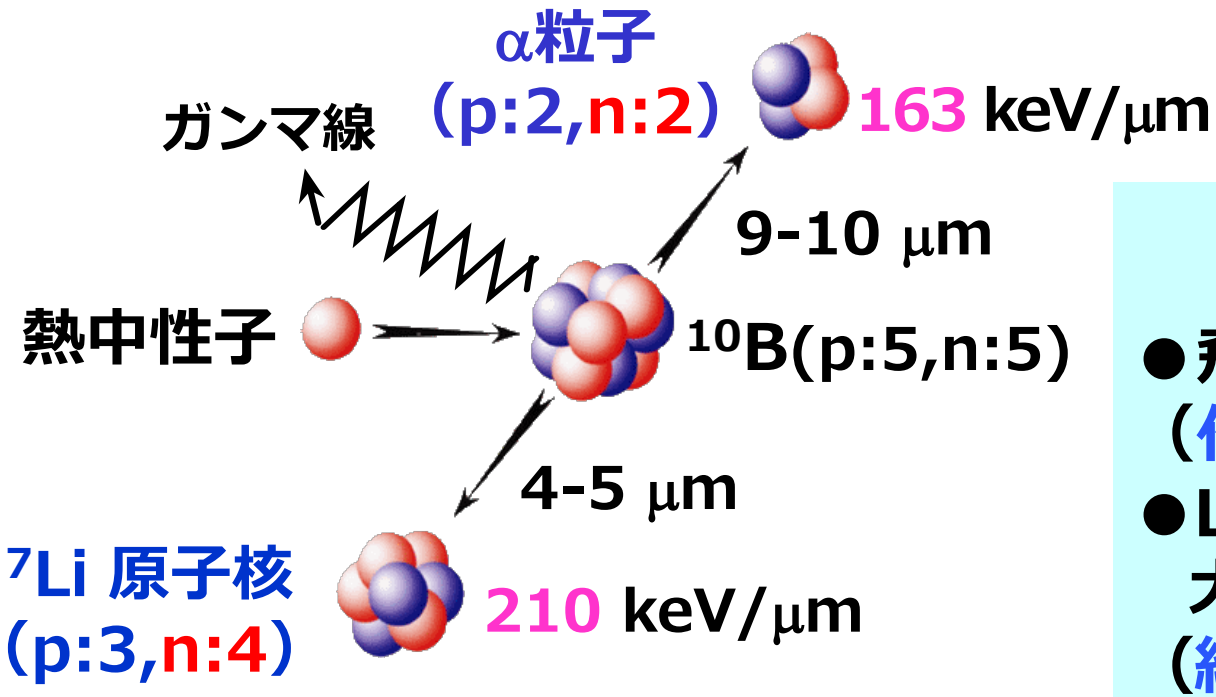
チャドイック教授



中性子発見に到るこの決定的な反応の発見者はジョリオ-キュリー夫妻であったが、彼らは電荷を持たない粒子の存在を思いつかなかった（γ線と誤解）

第７回ソルベー会議(1933年)
Structure & properties of the atomic nucleus
・原子核の構造と性質・

BNCTの考案の誕生 (1936年・S11)



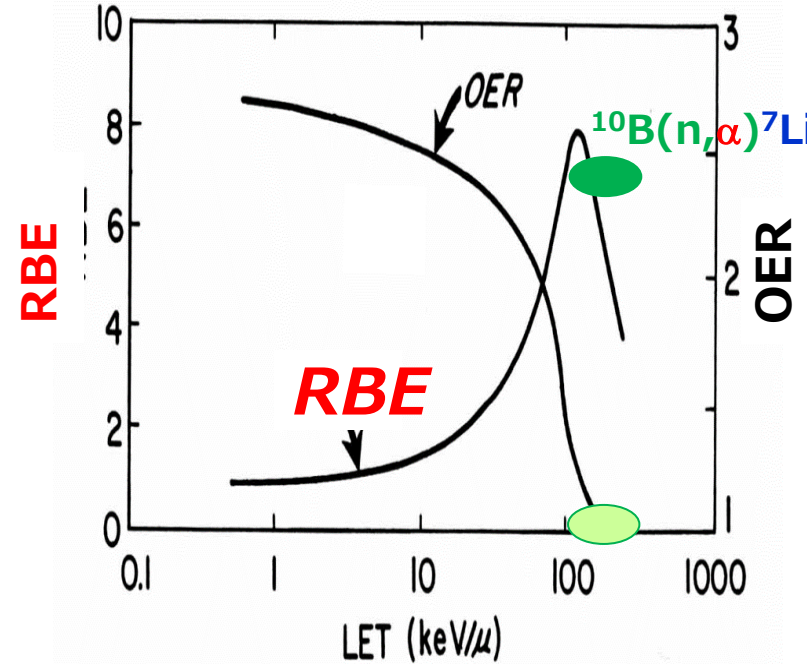
粒子の特徴

- 飛程が極めて短い
  (作用範囲が極めて狭い)
- LET(xyz keV/μm)が非常に大きい
  (細胞破壊力が非常に大きい)

^{10}B	$^{10}B(n,\alpha,\gamma)^{7}Li$	3837 barn　(反応の確率の単位)
^{14}N	$^{14}N(n,p)^{14}$	1.81 barn　生体の元素で反応が最大
		^{10}Bは^{14}Nと比べ2000倍以上、中性子と反応する

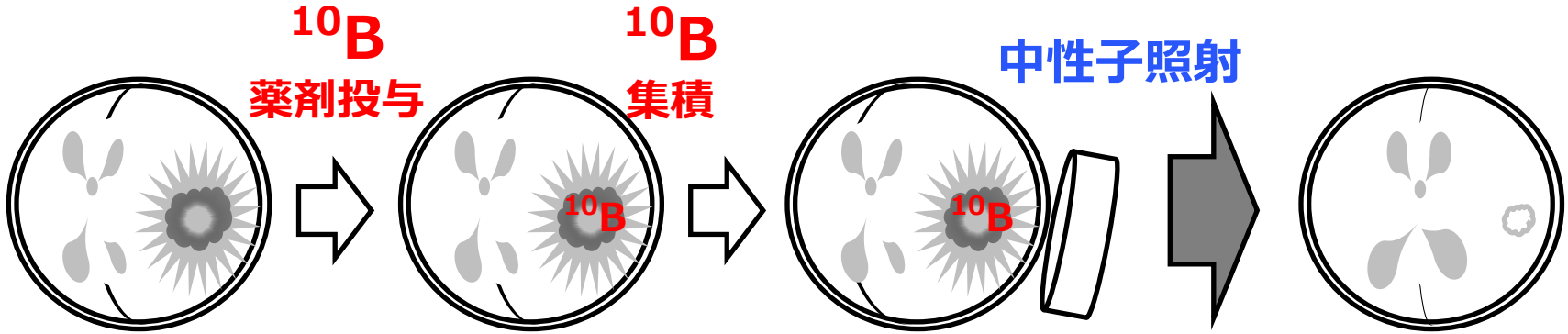
ホウ素中性子捕獲反応の特徴は放射線治療へどの様に寄与し得るか

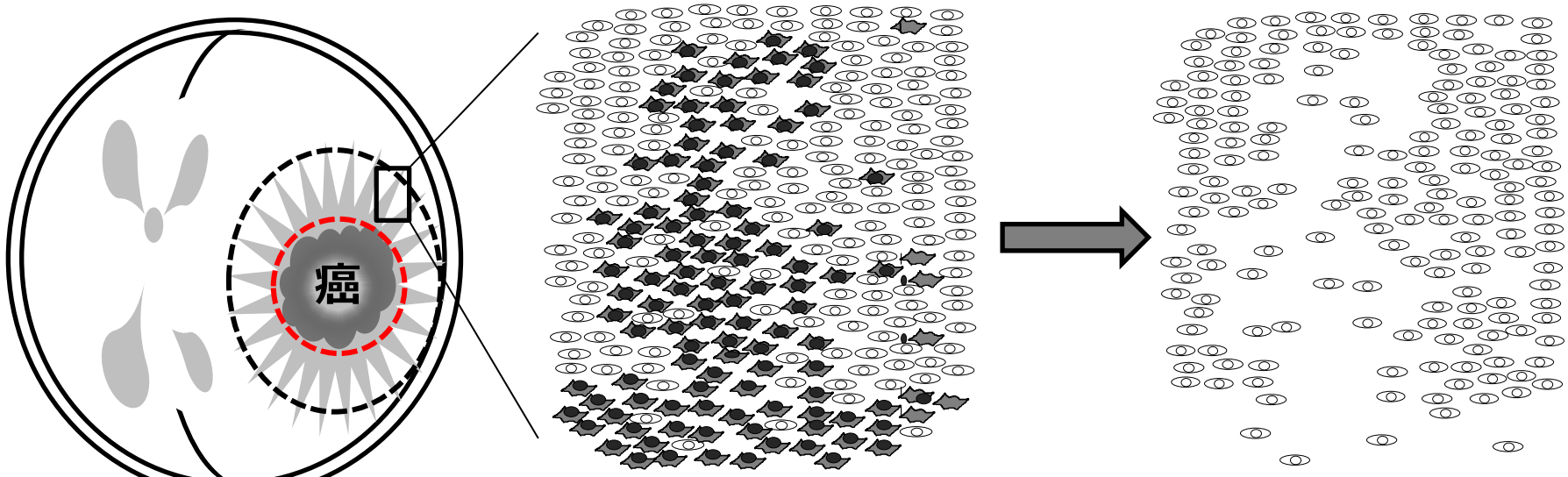
- 粒子の作用範囲が極めて狭い
  ➡効果が細胞に限局する
- 粒子の細胞破壊力が非常に大きい
  ➡X線が効かない細胞をも破壊する
- ホウ素中性子反応は窒素との反応の2000倍以上



➡ ホウ素ががん細胞に集まれば、殺細胞効果はがん細胞に限局、X線抵抗性のがんにも効く

BNCTは原理的に細胞選択的効果を持つ





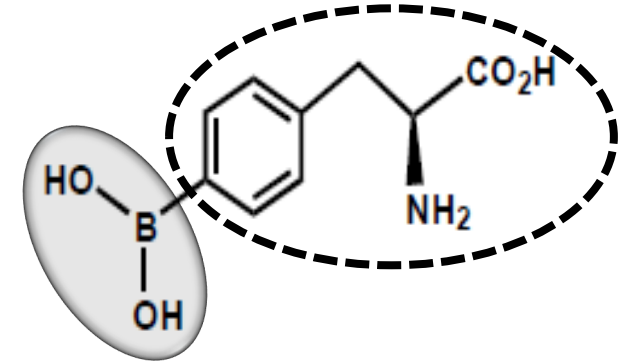
癌の周辺では癌細胞と正常細胞が混在

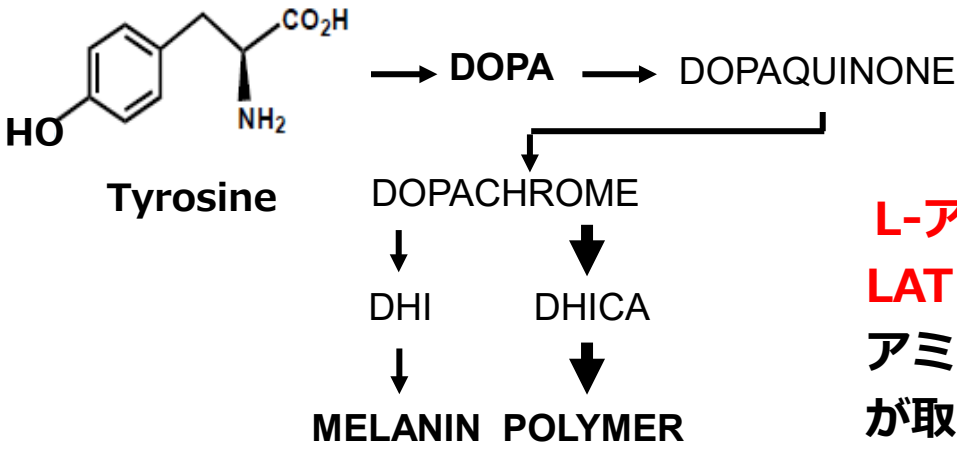
癌細胞が選択的に破壊される

BNCTではホウ素の病変への選択的集積が必須

L-*p*-BPA（paraboronophenylalanine）

1987年に三島豊教授が世界で初めて使用した





L-アミノ酸輸送体(LAT1)によて細胞に取り込まれる

LAT1はがん細胞で強く発現

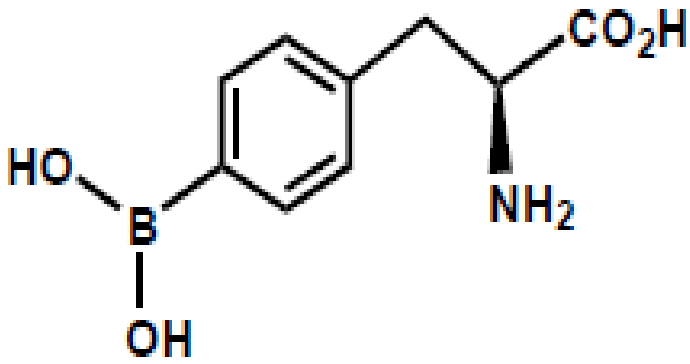
アミノ酸需要の旺盛な細胞、増殖の盛んな細胞、組織が取り込む

低毒性：最大対容量> 900 mg/kg

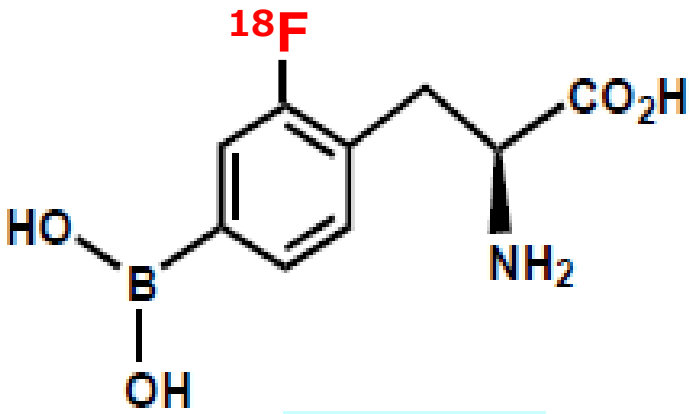
BPAの自らがん細胞を探索し集積する機能によって、BPA-BNCTは真の「がん細胞選択的治療」になった

選択的集積を調べる^{18}F-BPA PETの開発

BPA

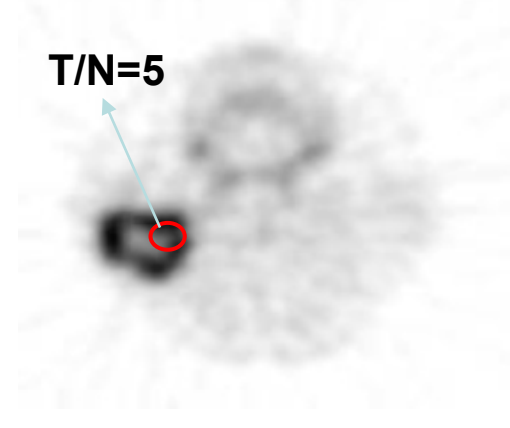


1991　石渡教授

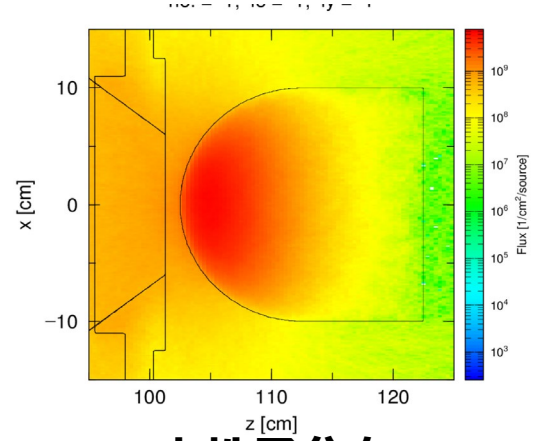


^{18}F-BPA

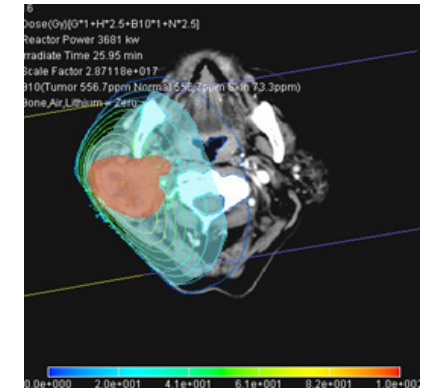
CT



^{18}F-BPA-PET

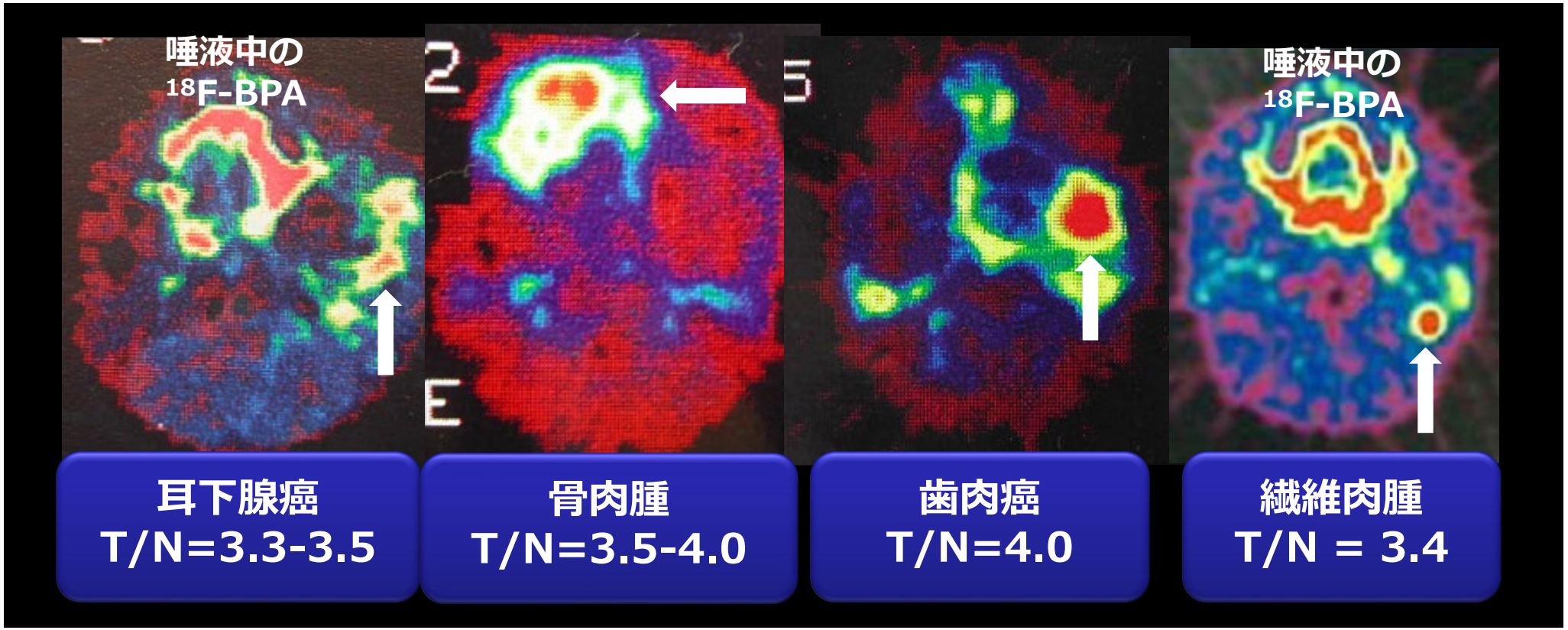


中性子分布



中性子線量

様々な腫瘍にも^{18}F-BPAが集積



この様にFBPA PETによって、適応がんの中から実施可能な症例を適切に選択すること、および、適応の可能性がある新規がんを探索することが可能になった。

BNCTは如何なるがんに効果が期待できるか

粒子の 細胞破壊力が非常に大きい

＝X線が効き難いがん細胞にも有効

- 悪性脳腫瘍
- 悪性黒色腫、血管肉腫
- 骨軟部肉腫
- 等々

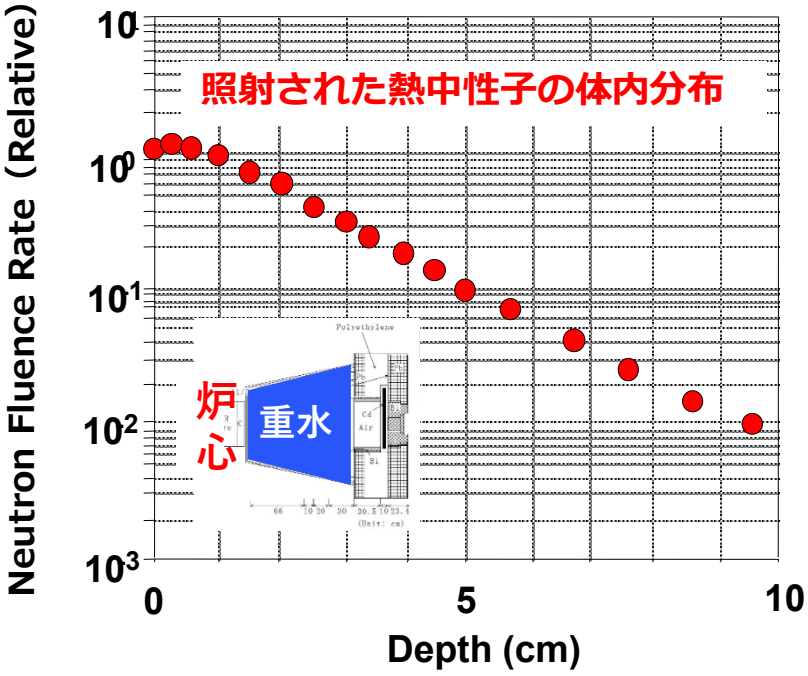
効果が、がん細胞に限局

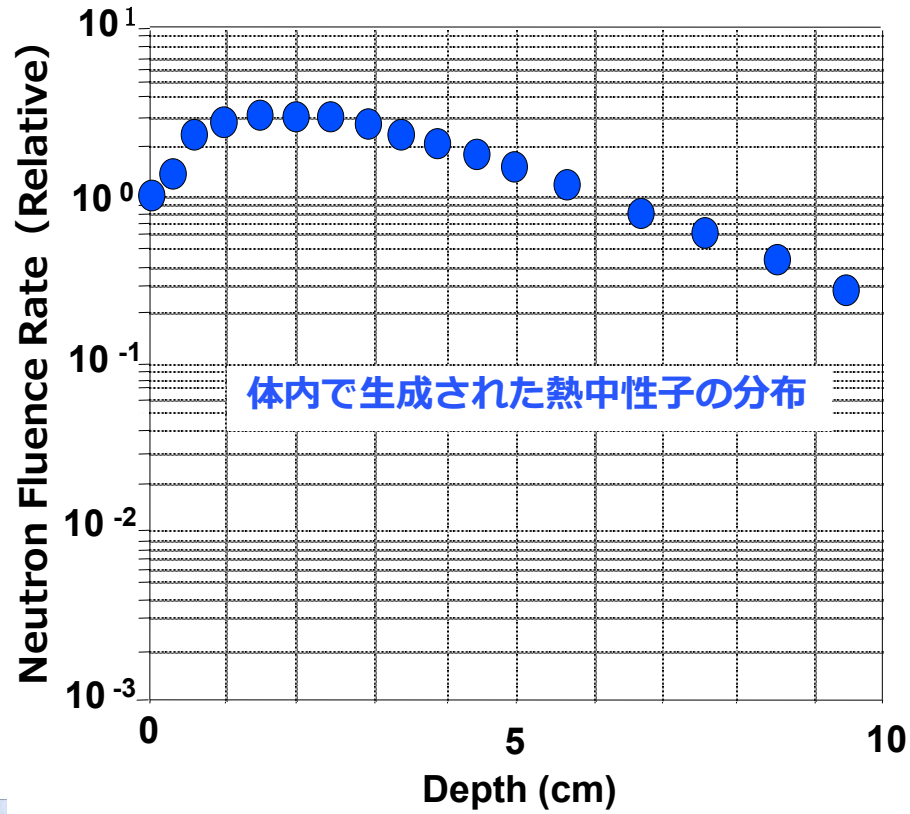
＝正常細胞の障害が避けられる

＝浸潤性のがん、臓器の多発転移、X線治療後の再発がん等に有効

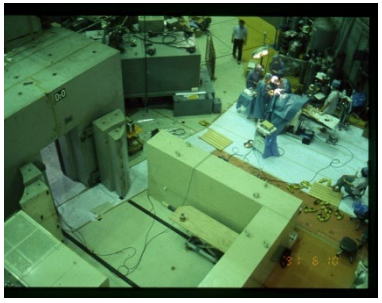
- 悪性脳腫瘍
- X線治療後の再発頭頸部癌
- 悪性黒色腫、血管肉腫、パジェット病
- 骨軟部肉腫
- 多発の肝転移や脳転移
- 等々

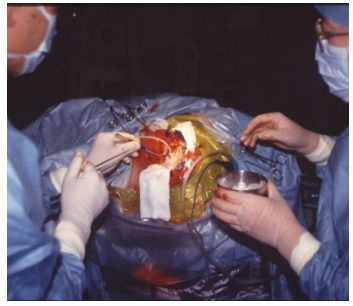
熱中性子照射から熱外中性子照射へ（照射時の手術が不要になる）





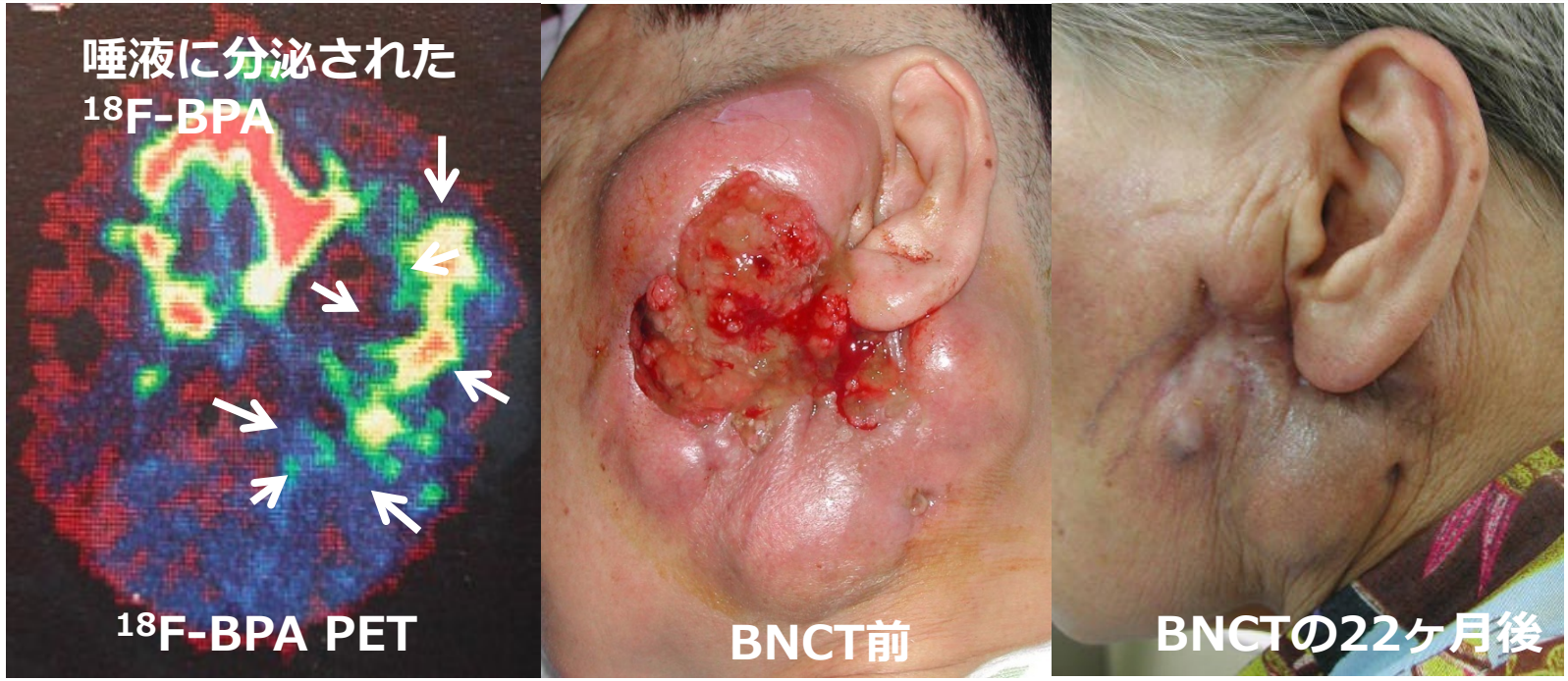
脳腫瘍では開頭手術下の術中BNCT





脳腫瘍にも非開頭での照射が可能・
2001年から京大炉

世界のBNCTを変えた京大原子炉実験所での成果
- 再発頭頸部癌のBNCTの成功（2001年）-



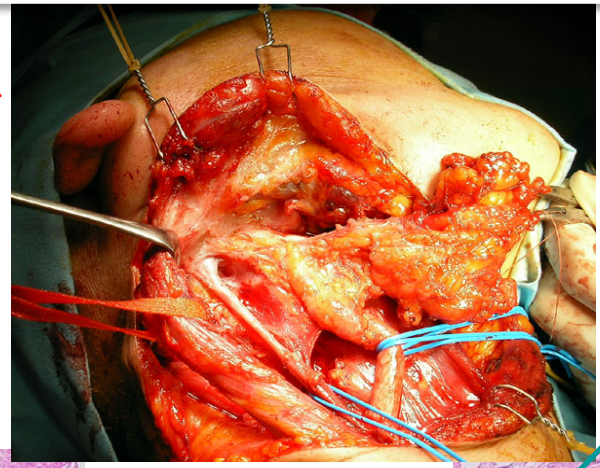
2002年、エッセンでの国際会議で症例報告を行った.

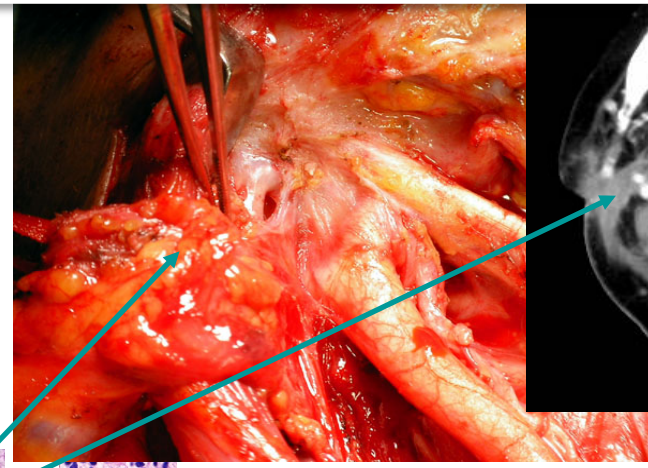
「その時、歴史は動いた!」

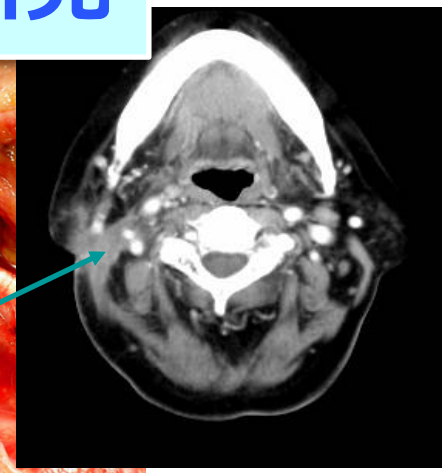
大阪大学・歯・第二口腔外科と京大複合研の共同研究

BNCT5ヶ月後に手術できた症例での所見

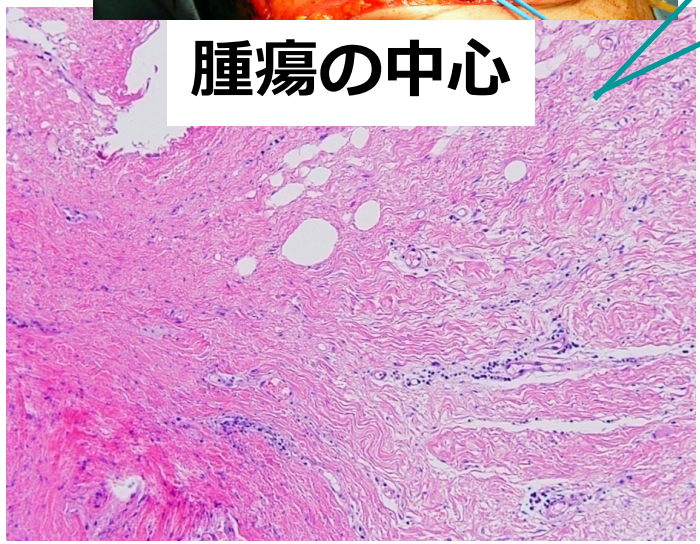
新鮮な組織の外観、乏血性変化は見られない。容易に剥離できた。





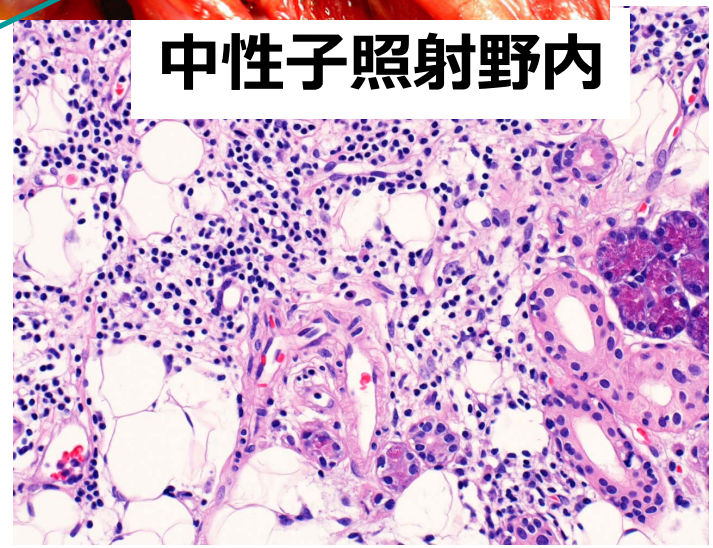


腫瘍の中心



瘢痕のみ

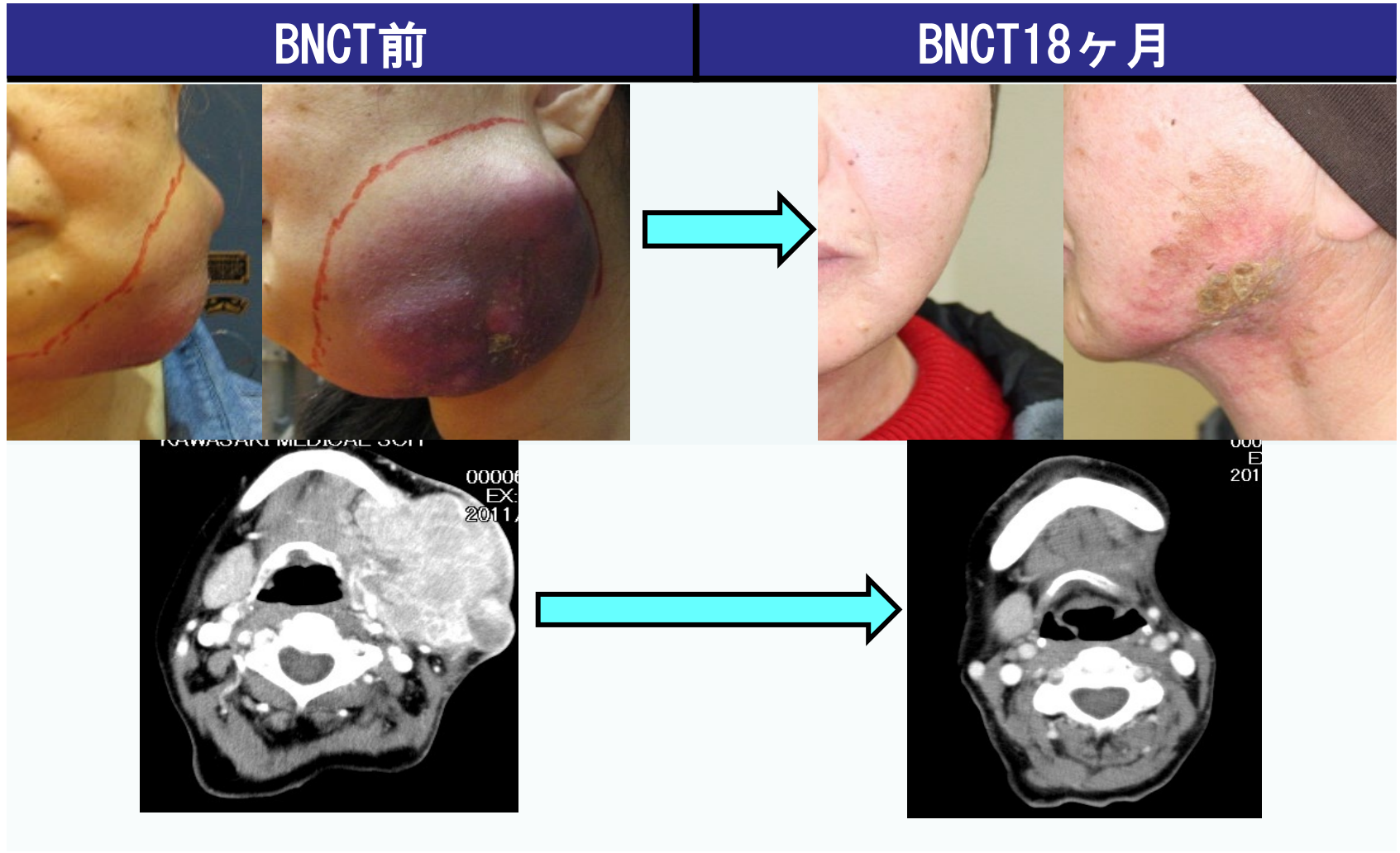
中性子照射野内



健全な耳下腺、脂肪細胞が残る

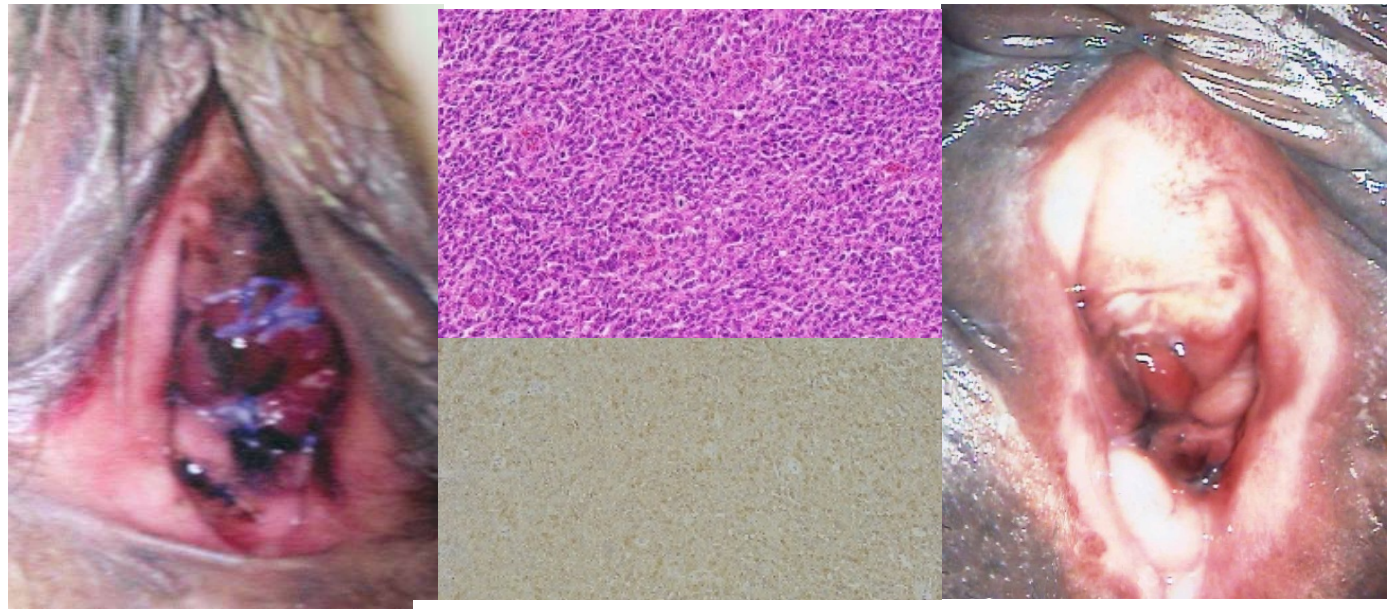
確実ながん制御効果とその効果の選択性が証明された。
亦、術前治療としてのBNCTの有用性も示唆された。

巨大な悪性黒色腫（Amelanotic)

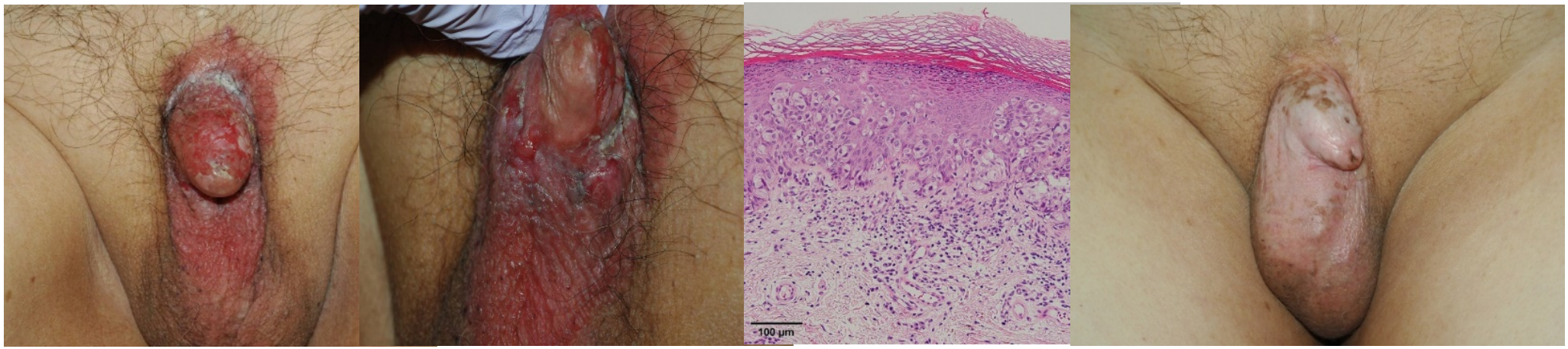


川崎医科大学・放射線治療科と京大複合研の共同研究症例

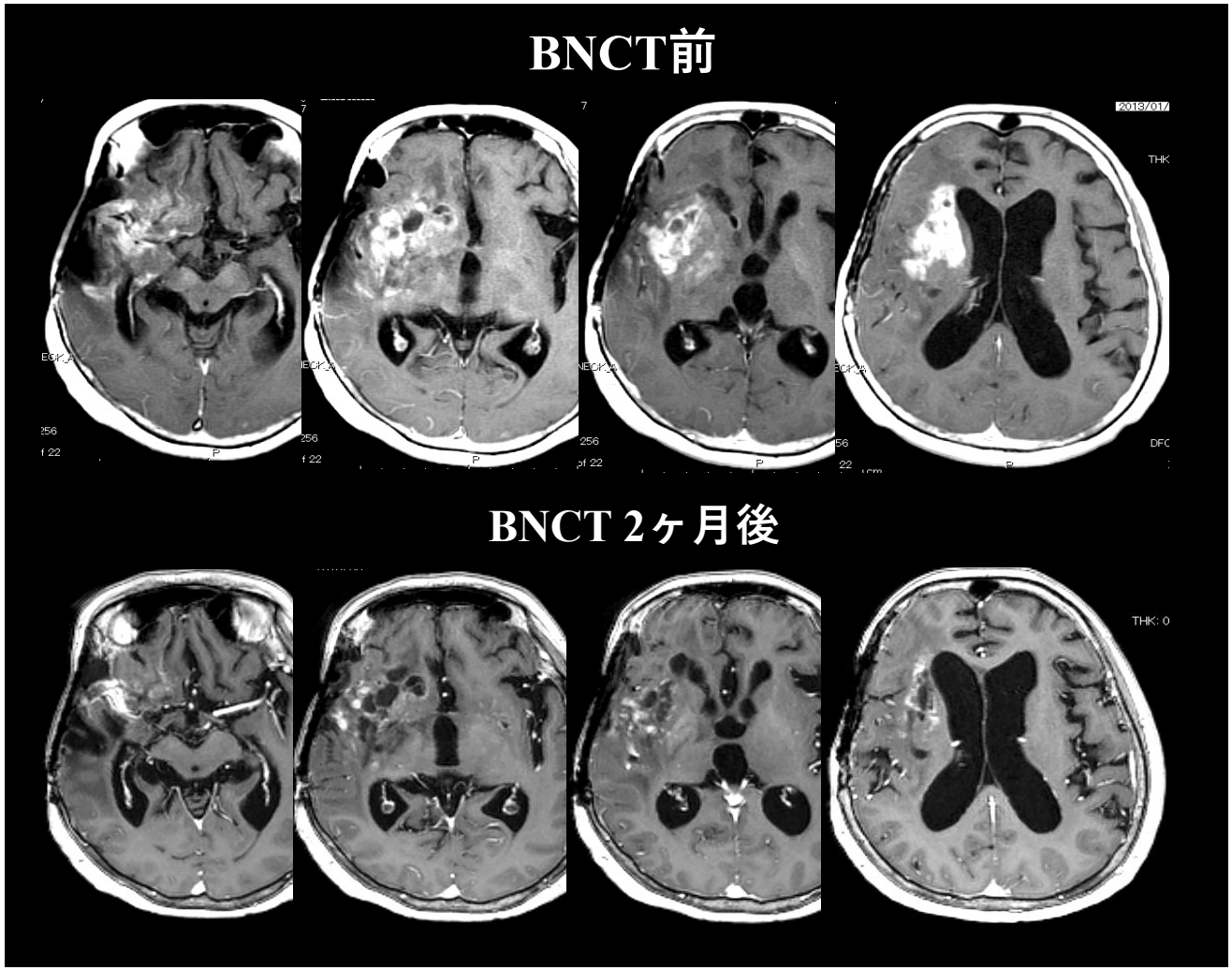
膣の黒色腫

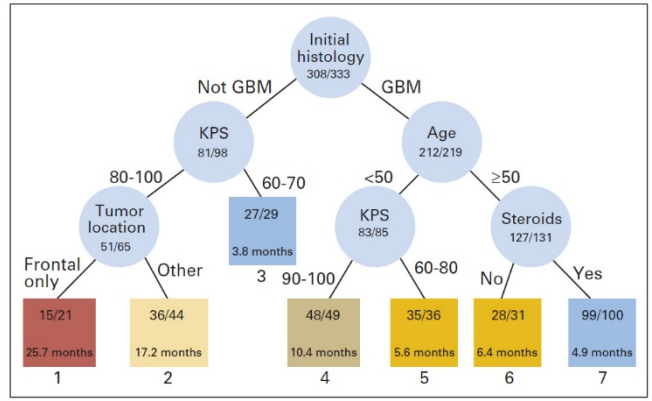


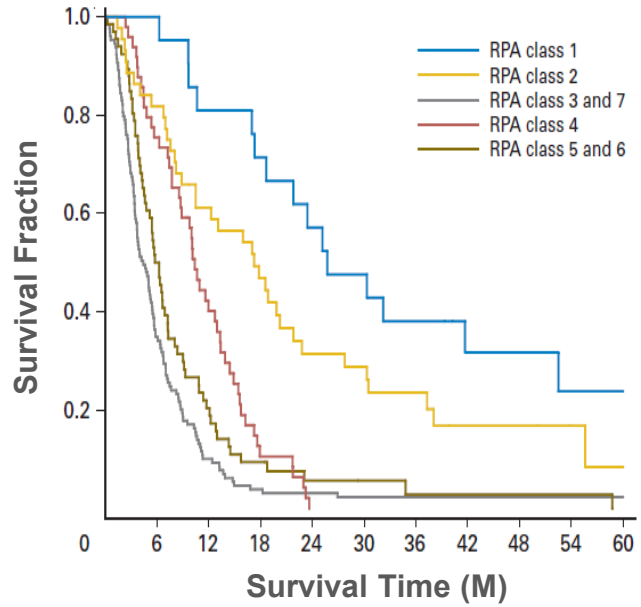
外陰部の
パジェット病



再発悪性神経膠腫
予後分類ではクラス 3
既存治療の50%生存期間：3.8ヶ月 vs. 実際の生存期間：38ヶ月





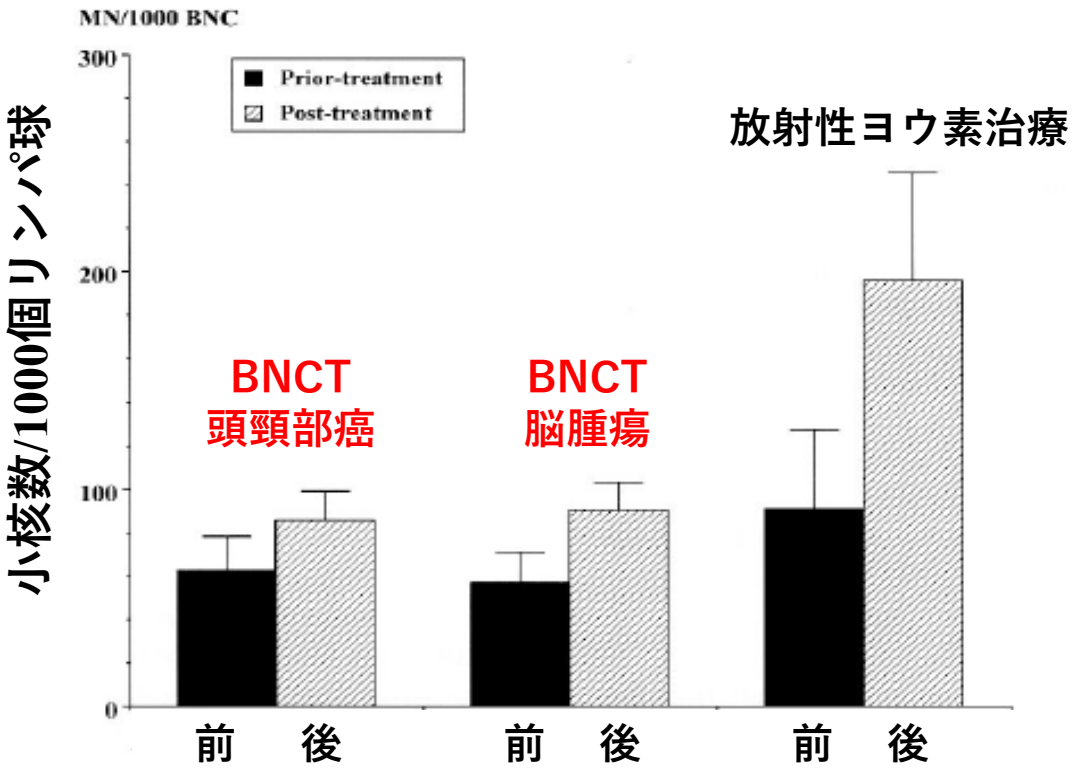


2001年以降に京大原子炉を使って
様々な癌に対するBNCTが試みられた
症例数でもがんの種類でも世界一

Malignant Melanoma （悪性黒色腫）
*Malignant Brain Tumor （悪性脳腫瘍）
H & N Cancers （頭頸部がん）
* Liver Cancers （肝臓がん）
Breast・Chest Wall Tumor （乳がん・胸壁腫瘍）
Lung Cancer（肺がん）
Intra-orbital Tumor （眼窩内腫瘍）
Malignant Pleural Mesothelioma （悪性胸膜中皮腫）
Extra-mammary Paget's Desease （乳房外パジェット病）
Vulvar Melanoma （外陰黒色腫）
Soft Tissue Tumor （軟部腫瘍）
Pelvic Cancer （骨盤腫瘍）

BNCT患者の全身被曝影響

・甲状腺がんの放射性ヨウ素治療、脳腫瘍および頭頸部癌のX線治療との比較・



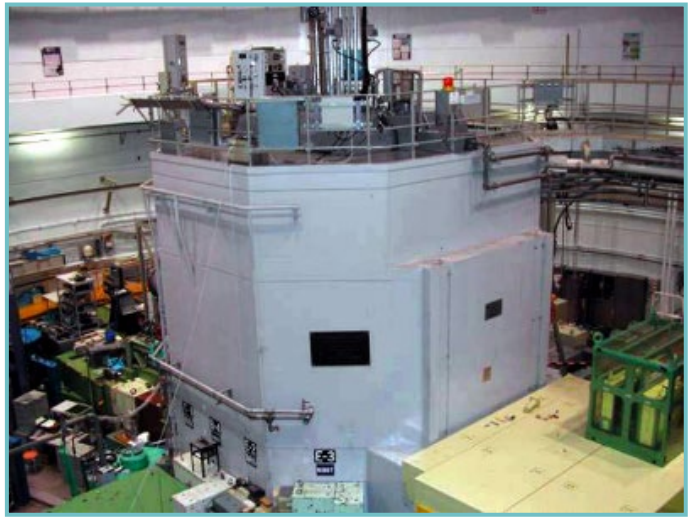
J. Radiation Research, 48,197-204,2007
Yuko Kinashi, Koji Ono et al.

患者リンパ球の小核試験で評価		
BNCT		X線治療
頭頸部癌	脳腫瘍	頭頸部癌+脳腫瘍
0.24Gy	0.20Gy	1.23Gy

J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 20: 23-28, 2008

Yuko Kinashi, Koji Ono et al.

原子炉BNCTの特長と問題点



- 研究用原子炉は安定した中性子源である
- BNCT用中性子源として実績がある

1974年～これまでKUR 京都大学複合原子力科学研究所（旧京大原子炉実験所）共同利用医療グループは原子炉中性子を用い600症例を超えるBNCTを実施、世界の研究を牽引しその有用性を確認

しかし、

- 病院設置には設備として大き過ぎる
- 設置場所の選択が非常に制限される
- ウランを使う故の特有の規制と大きな運転管理の負担
- 通年の運転が困難（京大炉では4ヶ月の休止）

以上の事情から、研究用には非常に便利だが、
医療用具としての承認は不可能

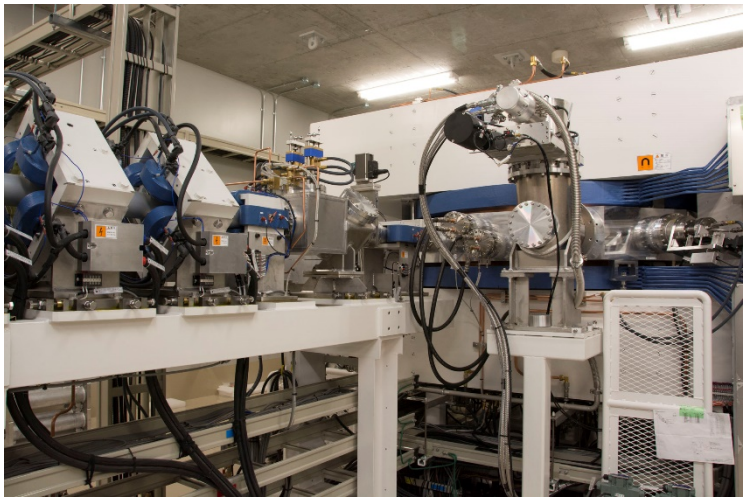
加速器中性子源に係る３要素

- BeはLiに比べ、融点、沸点が遥かに高く、熱伝導性にも優れる。
  従って、標的で発生する大量の熱への対処が容易で遥かに安全。
- Beでの中性子の発生率はLiの約200倍
  一方、ガンマ線の発生は約10倍に過ぎない。

世界初の加速器中性子照射システム

2008年12月、京大原子炉実験所に1号機を設置
2018年、関西BNCT共同医療センターに3号機設置

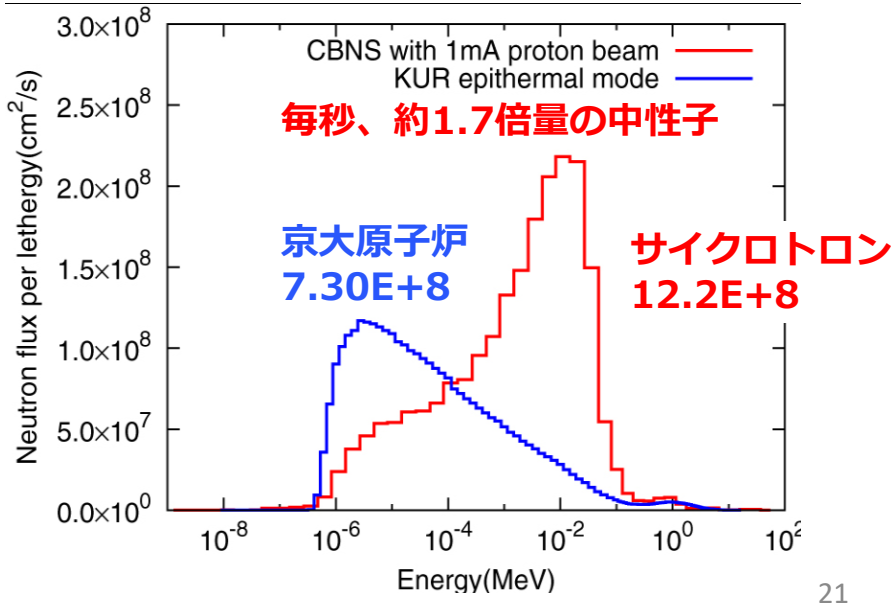
サイクロトロン: HM-30



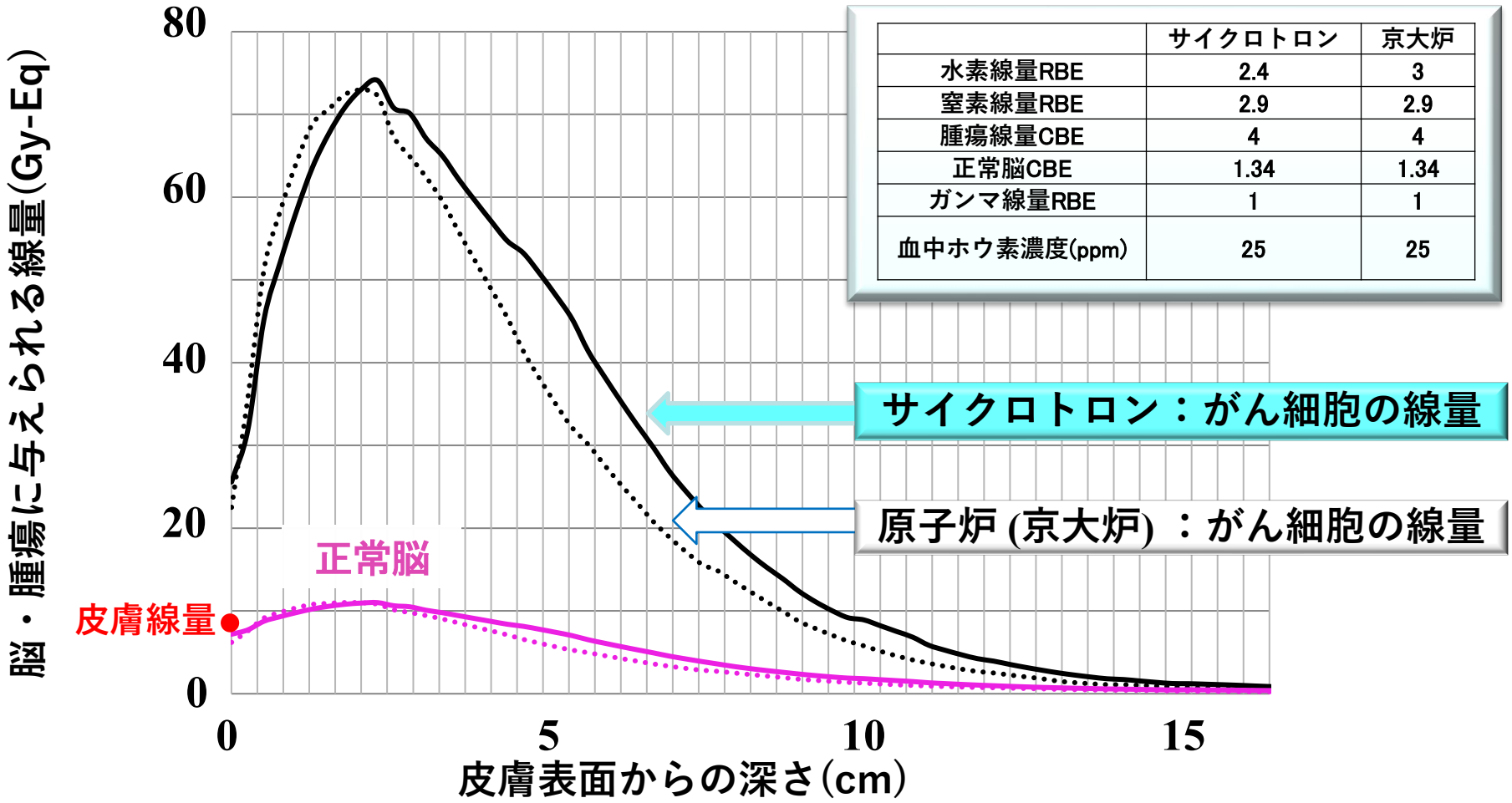
照射室

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(－)：10μsV/h
照射孔シャッター(+)：（1/4になる）

前室
(患者固定室)
から照射室へ



中性子エネルギーの上昇による治療可能深度の改善



	サイクロトロン	京大炉
水素線量RBE	2.4	3
窒素線量RBE	2.9	2.9
腫瘍線量CBE	4	4
正常脳CBE	1.34	1.34
ガンマ線量RBE	1	1
血中ホウ素濃度(ppm)	25	25

2012年から悪性神経膠腫を対象に
薬事承認を目指した治験を開始

- 我が国における患者数 -
日本脳神経外科学会・脳腫瘍統計2017年報告

	8	Protoplasmic astrocytoma	4	(0.0%)
	9	Anaplastic astrocytoma	545	(3.3%)
	10	Glioblastoma	2,006	(12.0%)
	11	Giant cell glioblastoma	14	(0.1%)
	12	Gliosarcoma	29	(0.2%)
	13	Gliomatosis cerebri	67	(0.4%)
Oligodendroglial tumors	14	Oligodendroglioma	242	(1.5%)
	15	Anaplastic oligodendroglioma	235	(1.4%)
Oligoastrocytic tumors	16	Oligoastrocytoma	149	(0.9%)
	17	Anaplastic oligoastrocytoma	181	(1.1%)

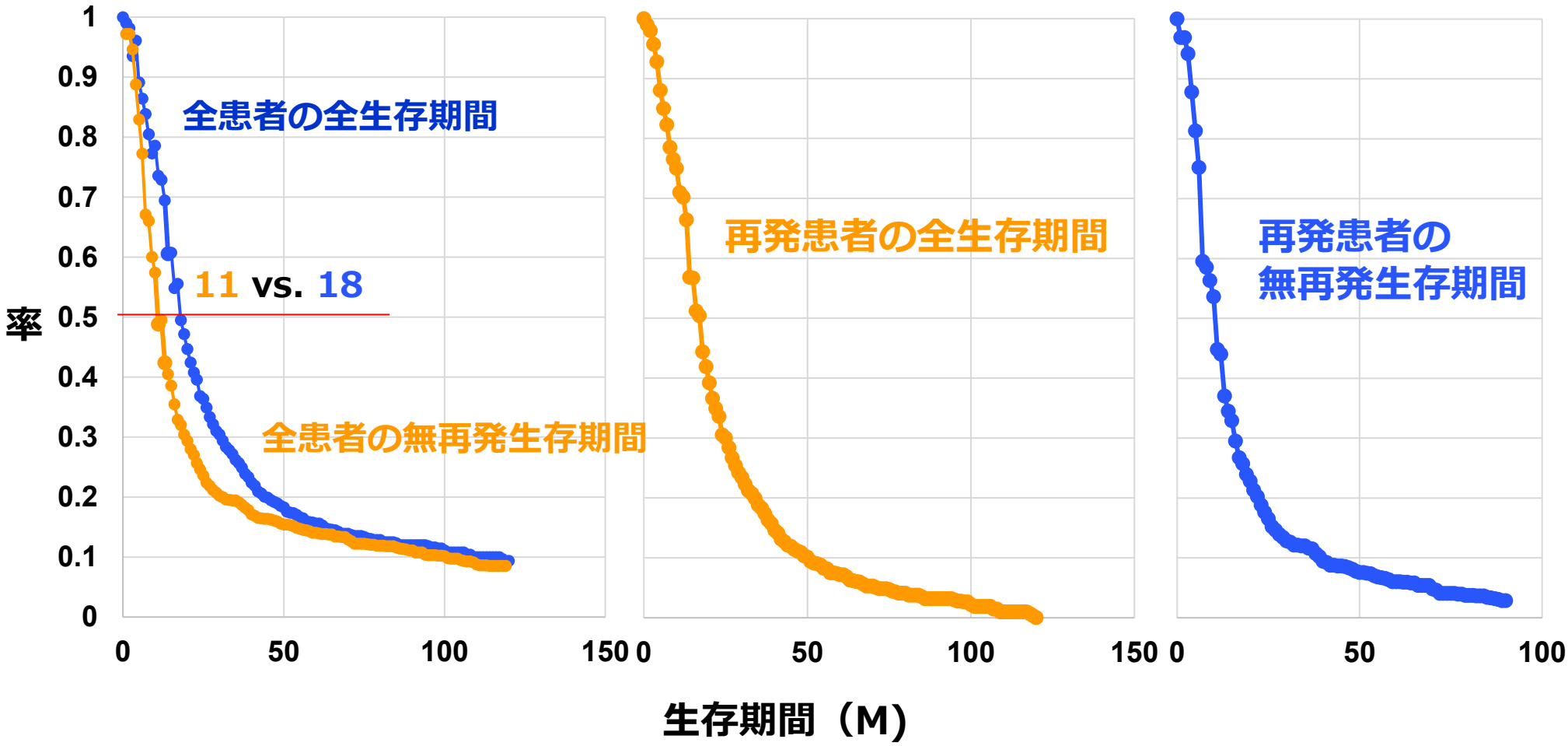
グレード III　退形成性星細胞腫等　961例/4年

グレード IV　膠芽腫　2116例/4年

（脳浸潤が特徴）

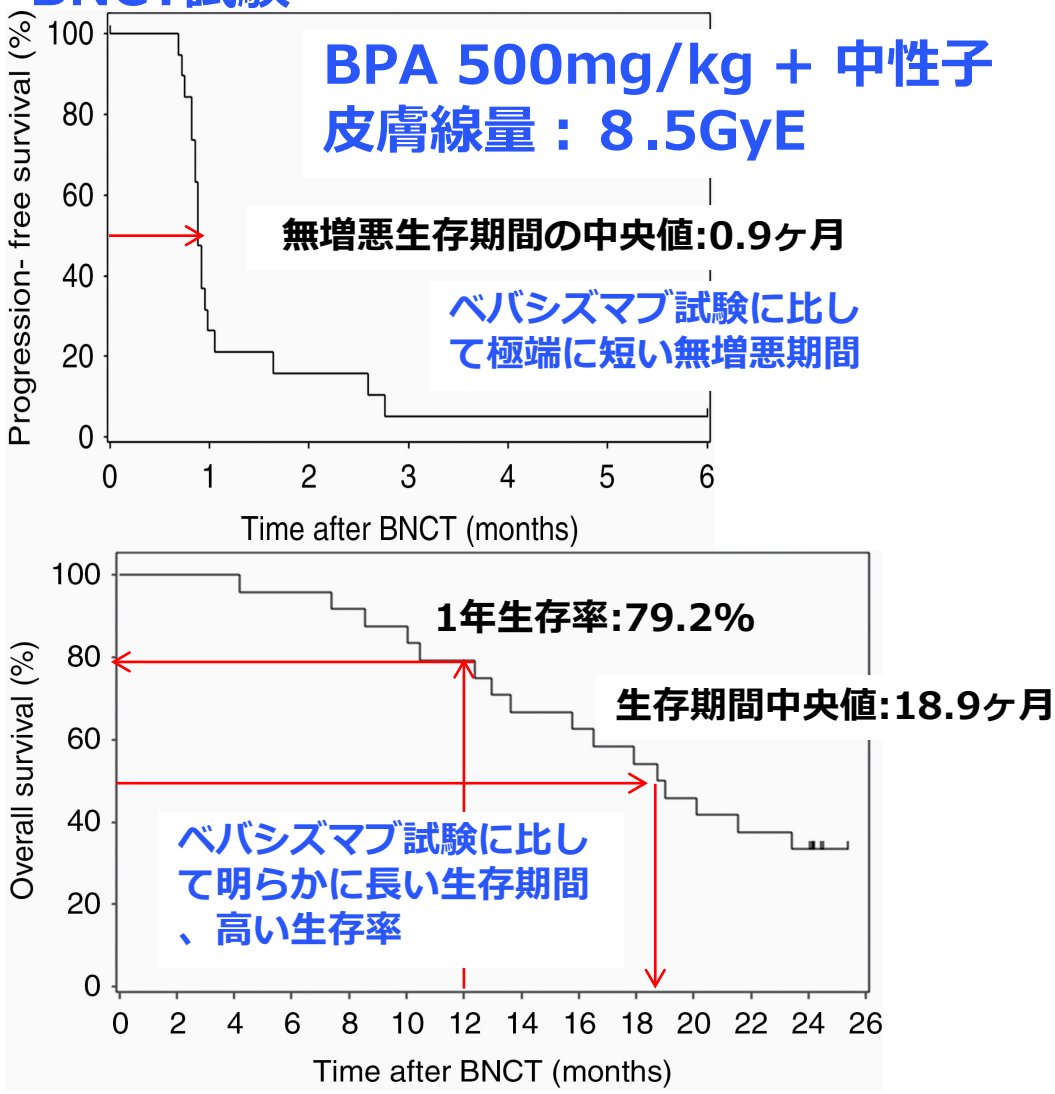
日本脳腫瘍統計（2017年発表）

膠芽腫（グレード IV）
年間約1500～1600例



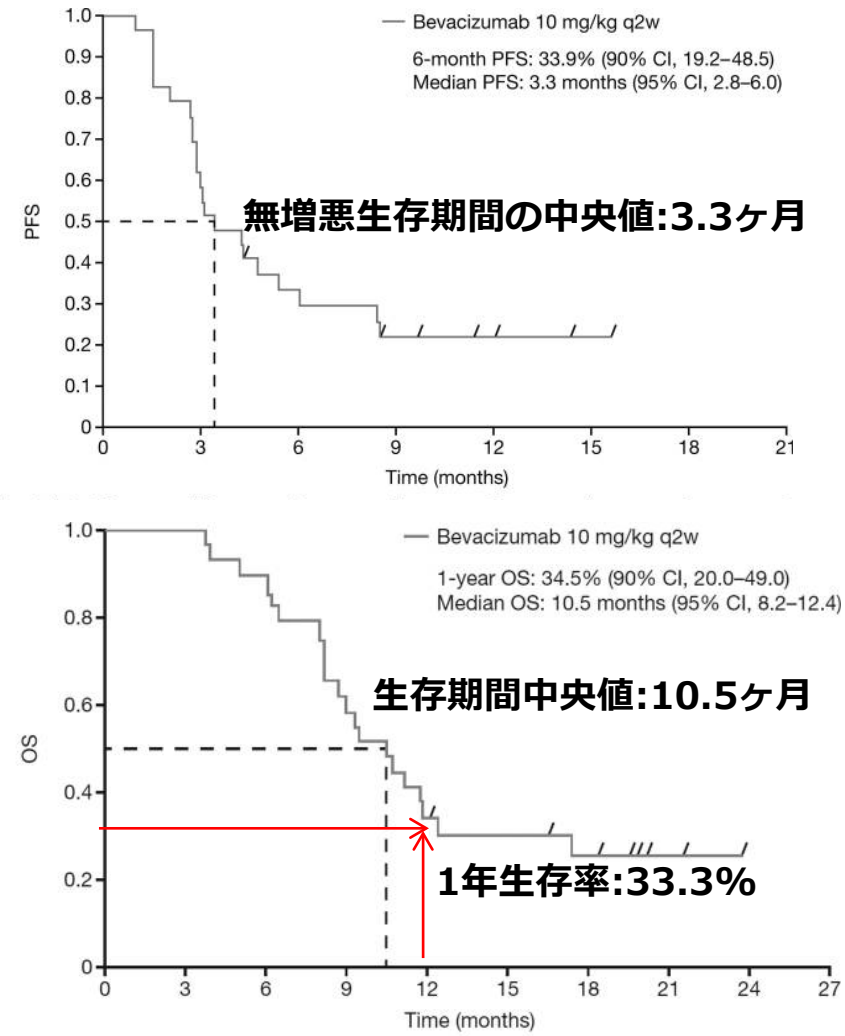
BNCT試験とベバシズマブ（アバスチン）試験の比較

BNCT試験



Neuro Oncol Adv, Volume 3, Issue 1, January-December 2021, vdab067, https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab067

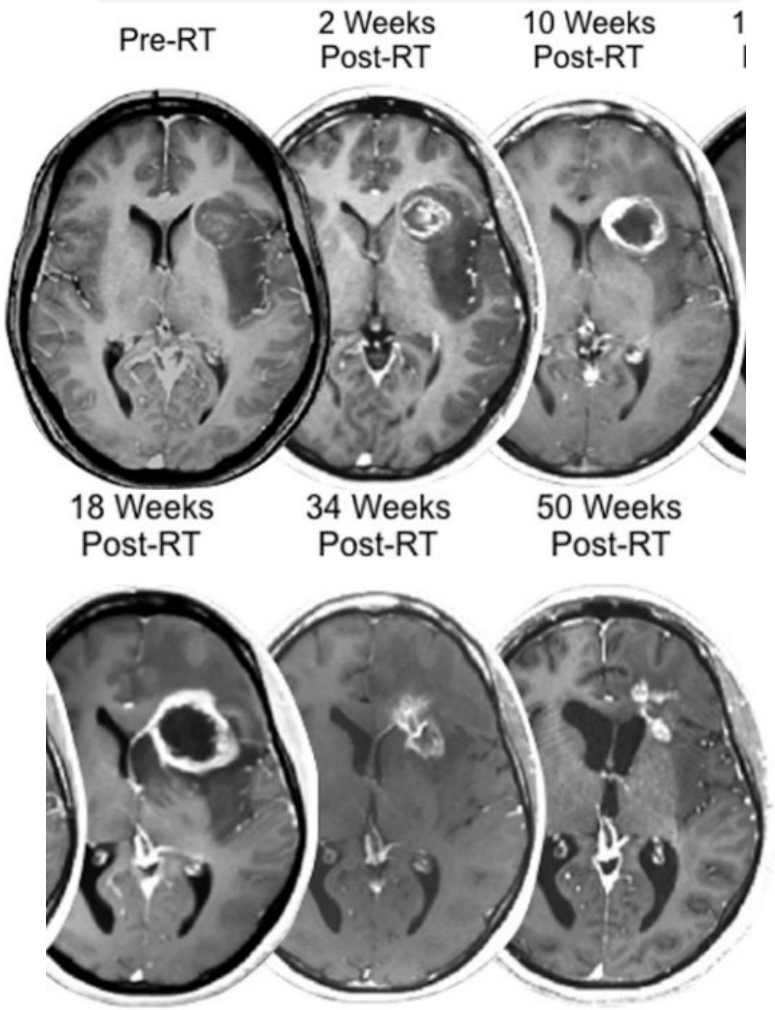
ベバシズマブ試験

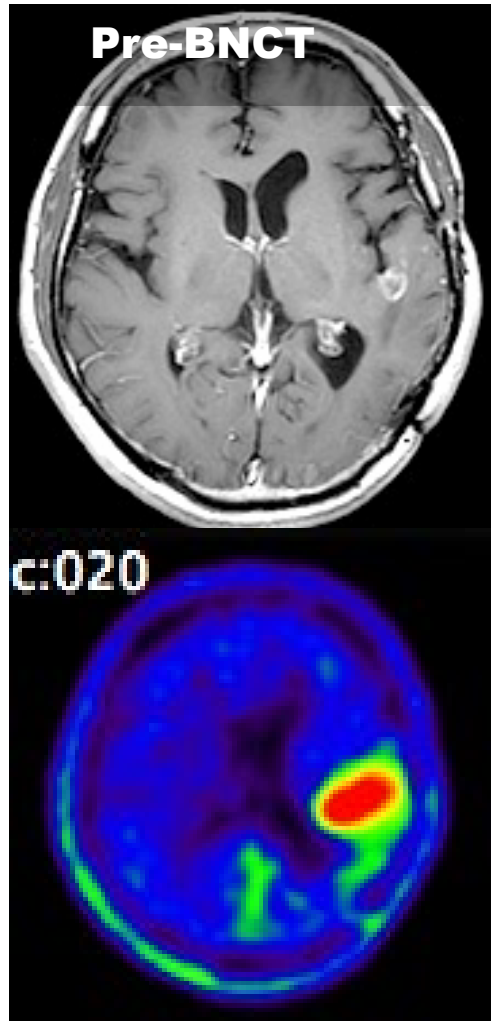


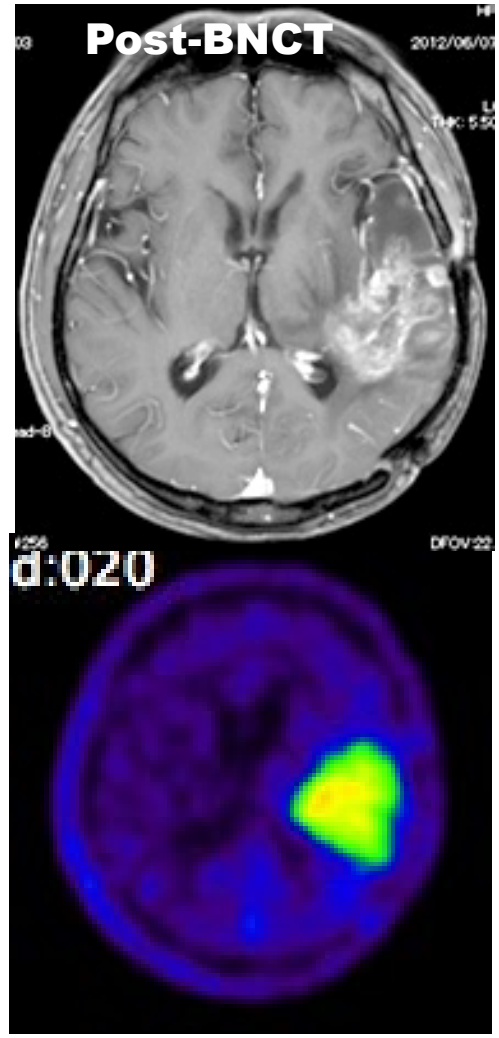
Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct; 42(10): 887–895.
Published online 2012 Jul 27. doi: 10.1093/jjco/hys121

何故、無増悪生存期間が極端に短い判定になったか
・pseudo-progression(偽進行)・

X+TMZで生じる偽進行







再発/局所進行手術不能頭頸部がんのBNCT治験（2013年～2019年）

患者の登録条件

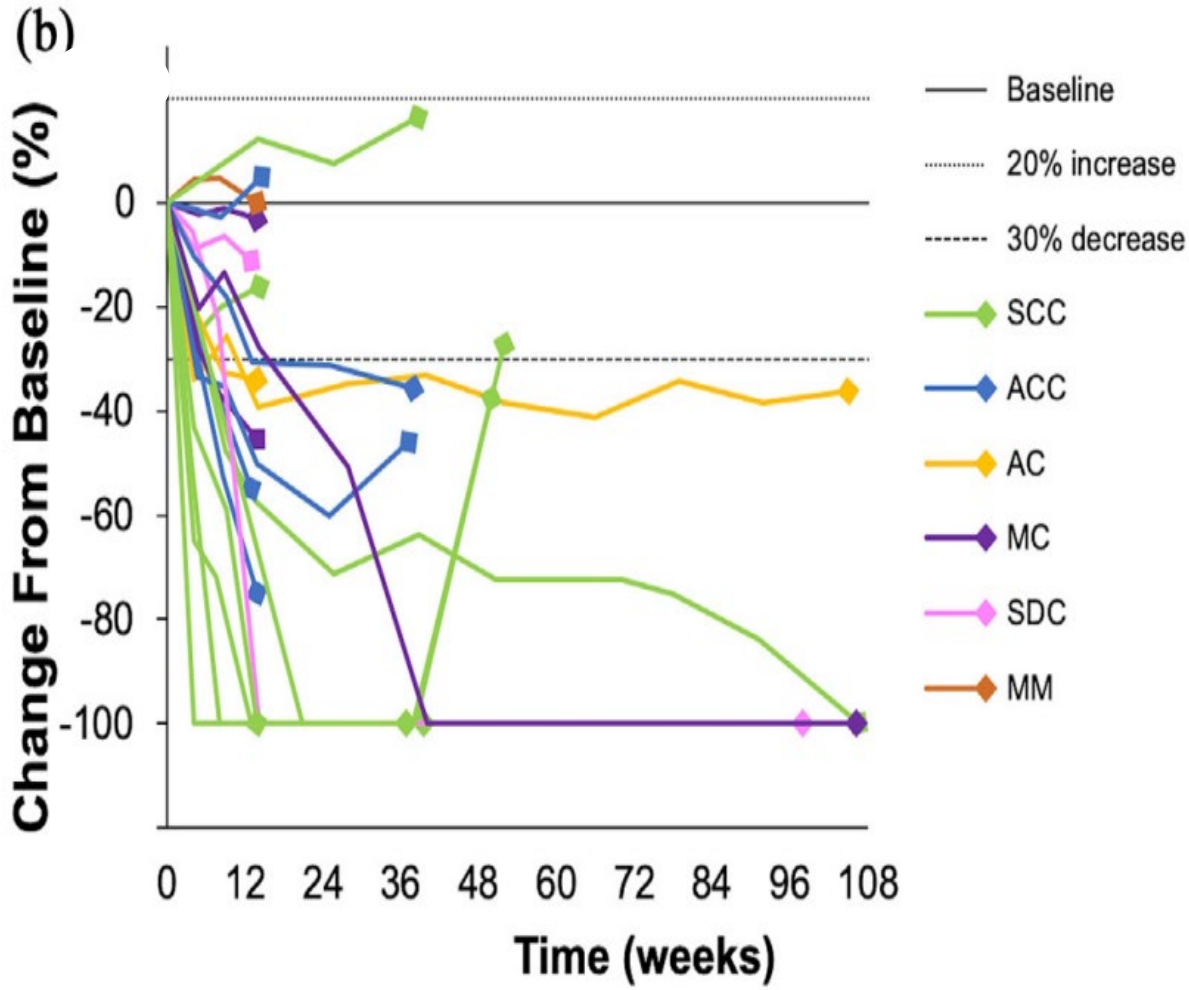
年齢≧ 20, KPS≧ 60%
他に活動中の癌は無い。当該癌の転移が無い。
放射線治療歴: 扁平上皮癌：40-75 Gy/2Gy分割
非扁平上皮癌：RT(-) or ≦75 Gy as a BED

BNCT

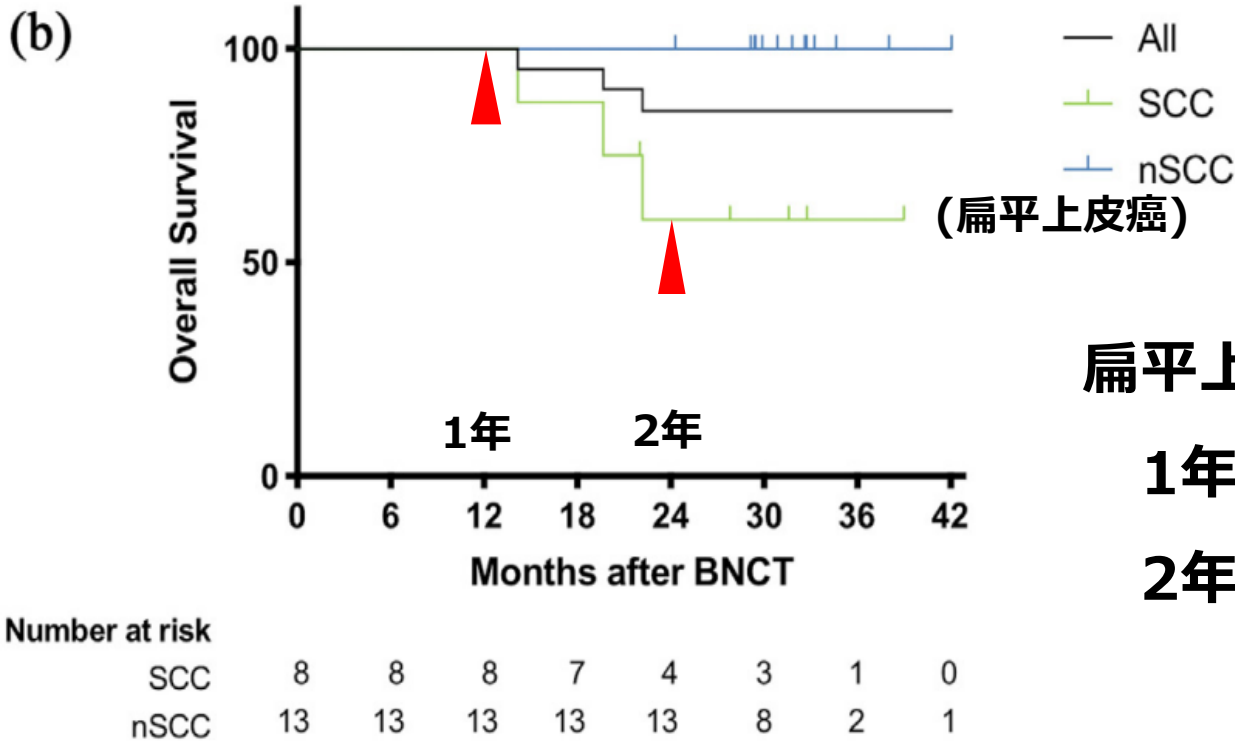
BPA投与量、速度は再発悪性神経膠腫の治験に同じ（小野法）.
処方線量：正常粘膜最大線量＝12Gy-Eq
主要評価項目：BNCT90日以内の奏効率
副次評価項目：奏効期間,
CR 率, 制御率, 包括的評価,
OS,
FDG-PETでのFDG集積
有害事象、臨床検査成績

第Ⅱ相治験の結果(効果：腫瘍体積の変化)

Radiotherapy and Oncology 155 (2021) 182–187



第Ⅱ相治験の結果（効果:生存率、有害事象）



扁平上皮癌に関する他の報告

1年生存率：40%～67%

2年生存率：10%～45%

臨床的に問題のあるGrade≧3の有害事
口内炎（1）、皮膚炎（1）、頭蓋内感染（1）、リンパ球減少（2）

保険診療になった頭頸部癌BNCTの現在

●適応　<u>切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌</u>

但し、化学放射線療法等の標準的な治療が可能な場合には
これらの治療を優先する。（2020年6月現在）

●基本条件

□ 対象病変の最大径は15cm以下(照射孔サイズ)

□ 有効治療深度の病巣(通常条件で皮膚から7cm以内)

□ 1方向からの1回照射で充分な腫瘍線量が得られる
（D_{95}≧20GyE、少なくとも、D_{80}≧20GyE）

□ 粘膜線量≦12GyE

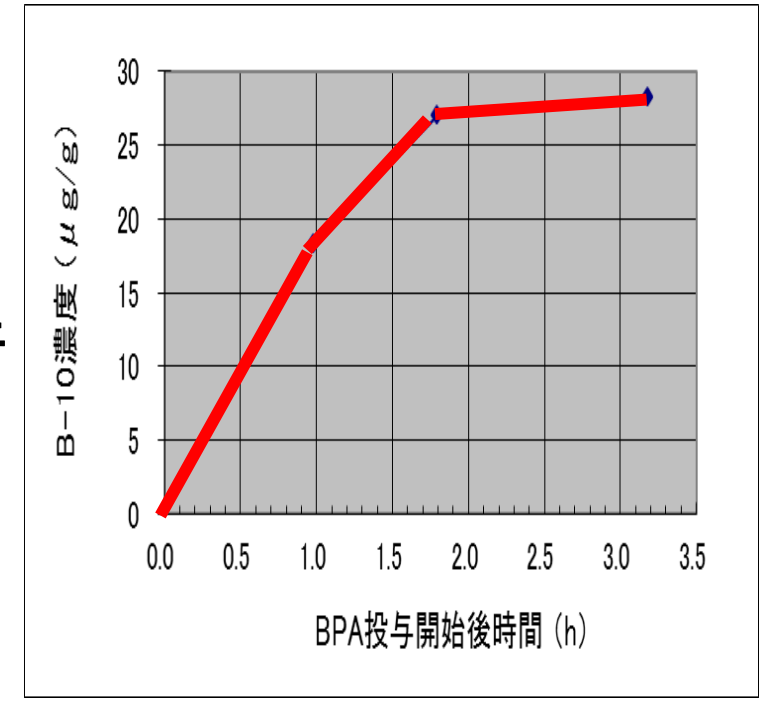
□ 照射部位以外に活動性病変を認めない

□ 致死的な有害事象の出現が否定できる

照射の流れ

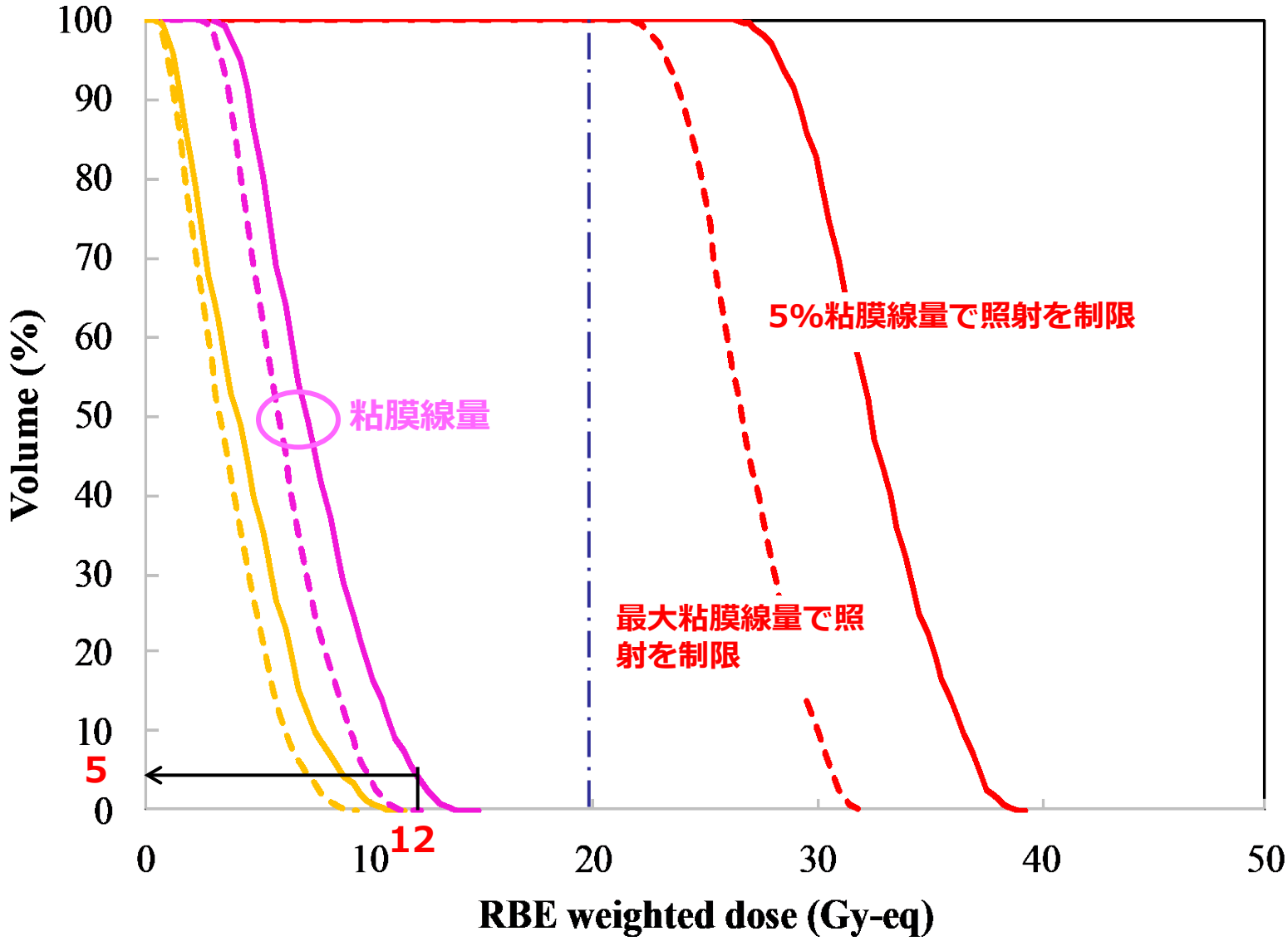
照射一週間前：照射設定＆設定CT
（3時間程度）
照射前日：入院
照射日：
　照射3時間前：BNCTセンター到着
　　2時間前：薬剤投与開始
　　1時間前：体位設定開始
　　照射時間：30分～60分
　終了後病棟へ
48時間の経過観察後退院
照射7日後：再診

2段速によるBPA投与は小野の考案
・2004年のICNCT・



BPA
(200mg/kg/h)x2h　(100mg/kg/h)x1h
中性子

線量増加の試み（2021年1月～）
（粘膜線量・12GyEの処方法の変更 D_5 vs. D_{max} ）



処方線量の変更による効果の改善

期間 '20.6-'20.12	原発巣	T1	T2	T3	T4	
	7	2	3	0	2	
	頸部リンパ節	N1	N2a	N2b	N3a	N3b
	5	1	2	0	0	2
	効果	CR	PR	NC	PD	NE
総数	12	4	4	3	1	0
扁平上皮癌	10	3	3	3	1	0
非扁平上皮癌	2	1	1	0	0	0

進行例が少ない

T1-2＞T3-4
N1-2a＞N2b-3b

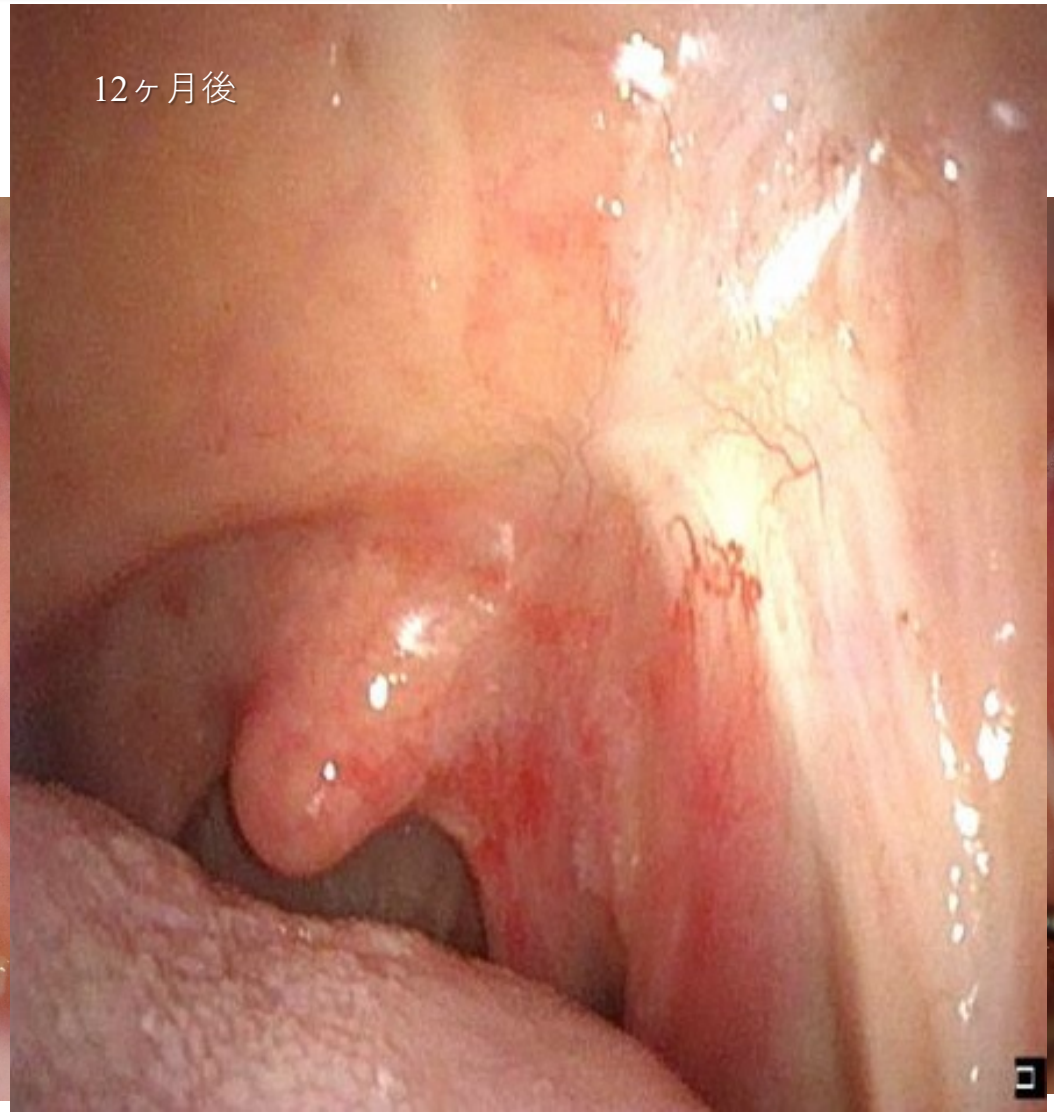
期間 '21.1-'21.04	原発巣	T1	T2	T3	T4	
	9	0	2	4	3	
	頸部リンパ節	N1	N2a	N2b	N3a	N3b
	5	0	0	1	0	4
	効果	CR	PR	NC	PD	NE
総数	14	8	6	0	0	0
扁平上皮癌	12	7	5	0	0	0
非扁平上皮癌	2	1	1	0	0	0

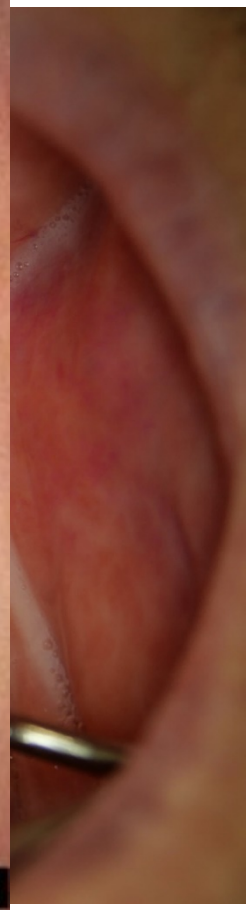
進行例が多い

T1-2＜T3-4
N1-2a＜N2b-3b

上記の表以降のBNCT症例を含めると、68例になる。
この中でCR+PRでの死亡が3名：何れも照射野外再発あるいは転移
NC＋PDでの死亡が2名

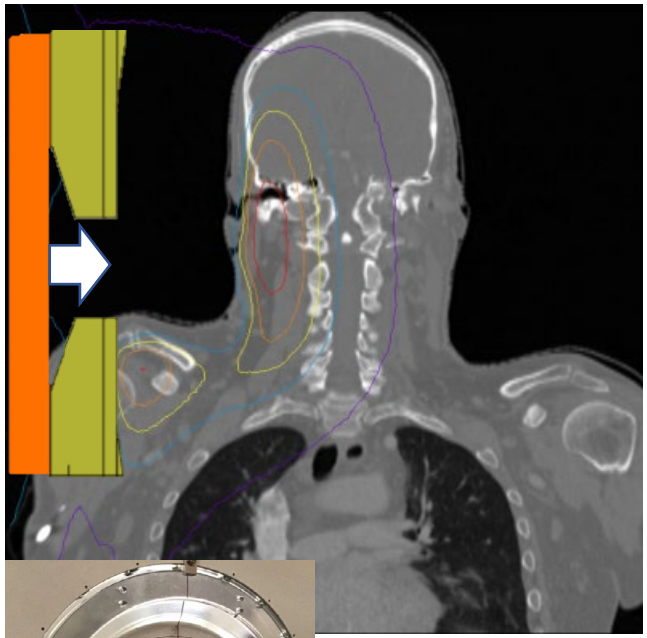
照射後の経過(典型例)

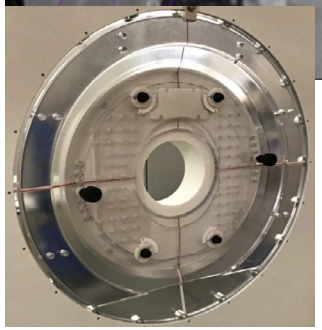




延長コリメータの使用(PMDAに一部変更申請中)

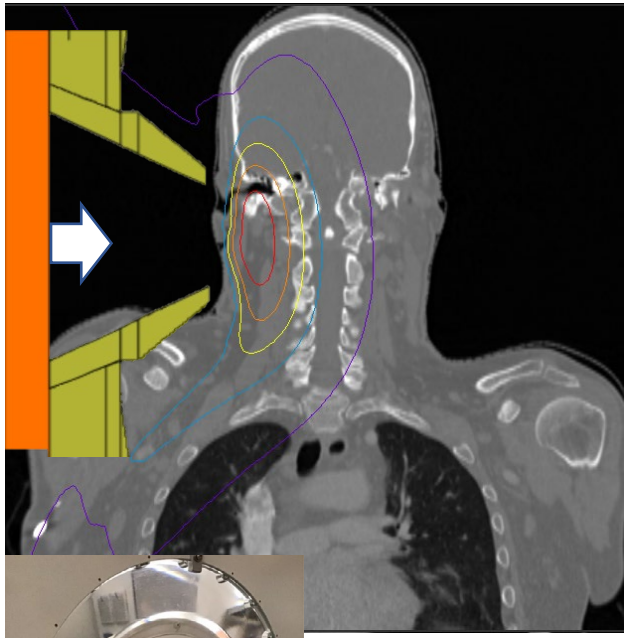
通常12cmΦコリメータ

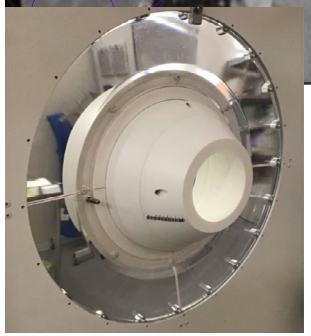




Colour	Isolevel
	100%
	80%
	60%
	40%
	10%

10cm延長コリメータ(12cmΦ)

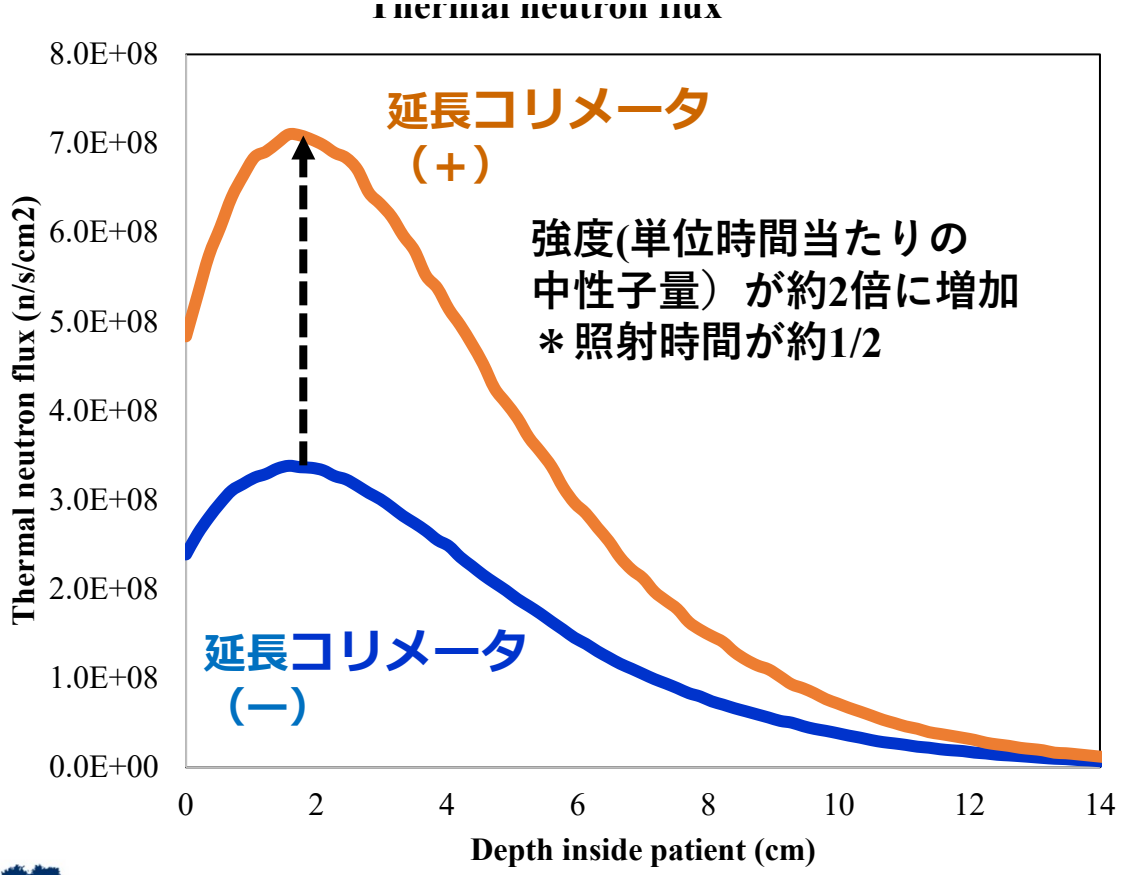


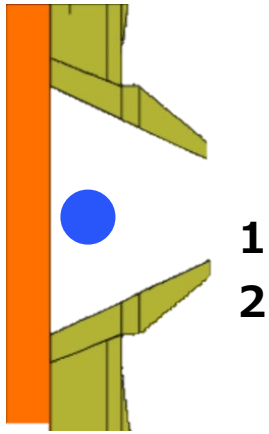


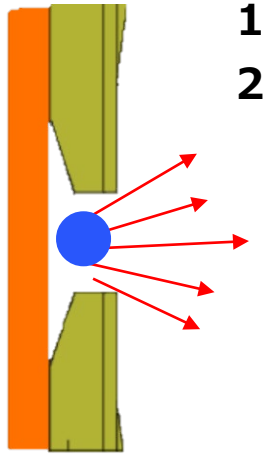
Copyright (C) Osaka Medical and Pharmaceutical University All Rights Reserved.

延長コリメータの使用

中心軸深部分布（熱中性子束）







延長コリメータの利点

1. 患者設定が楽になる
2. コリメター・減速体間の空間（●）が大きく、発生中性子の効率的利用が可能
1. 照射時間が短縮（最大約50減）
2. ギャップがある場合の漏れ線量を抑える（中性子を照射野の中心に集中させる）

Copyright (C) Osaka Medical and Pharmaceutical University All Rights Reserved.

我が国で既に実用化または実用化が見込めそうな加速器BNCT装置の開発プロジェクト

承認済みの機器

京都大学複合研　　Be(p,n) サイクロトロン

南東北BNCT研究センター　　Be(p,n) サイクロトロン

関西BNCT共同臨床センター　　Be(p,n) サイクロトロン

治験中（皮膚悪性黒色腫、血管肉腫）

国立がん研究センター (中央病院)　個体 ^{7}Li(p,n) 直線加速器

前臨床試験中

筑波大学 & KEK　　Be(p,n) 直線加速器

開発中

名古屋大学　　個体 ^{7}Li(p,n) 静電加速器

まとめ

1．加速器中性子BNCTは中性源が研究炉から加速器に単に置き換わったものでは無い.

2．加速器による中性子分布（線量分布）の向上が、効果の改善に大きく貢献すると考える.

3．今後に予定の斬新な考案によって、この特長は更なる治療成績の改善や適応癌種の拡大に資すると考えている.

「BNCTは経験知による治療から科学知に基づく治療へ発展の進途上にある」

ご清聴
有り難う御座いました