

テーマ2「最前線の研究報告（学生、若手研究者による）」



BNCT 臨床の現状と、関連する 医学物理学研究について

大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 講師
京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター
特定助教（クロスアポイントメント）
呼 尚徳

BNCT の臨床導入には多くの重要な段階があり、医療物理士は、BNCT 治療システムが適切に校正され、保守され、最適化されて安全かつ効果的な治療を患者に提供する役割を果たしている。原子炉ベースから加速器ベースの BNCT への移行は、BNCT が頭頸部がんの保険適用治療となる道を開いた画期的な時点であった。患者数は年々増加しているが、BNCT を標準治療法として進展させるためにはさらなる研究と開発が必要である。

関西 BNCT 共同医療センターでは NeuCure® BNCT system (住友重機械工業) が導入され、2020 年 6 月から再発頭頸部がんに対する BNCT 保険診療が開始された。セットアップ及び治療中の負担を軽減するためのコリメータ形状の最適化や線量分布改善のための中性子フィルタなどを利用した研究を行っている。2022 年 3 月には延長コリメータの承認が得られて、現在はすべての頭頸部の患者に使用している。このようなシステムを臨床に導入するには、物理・工学・医学の知識が重要となってくる。

本プレゼンテーションの目的は、医療物理士が臨床施設で果たす役割と、患者のために医学物理学の研究成果を臨床に導入するための手順を紹介する。

BNCT 臨床の現状と、関連する医学物理学研究について

大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター
京都大学複合原子力科学研究所 粒子線腫瘍学研究センター
呼 尚徳

1. はじめに

硼素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) は腫瘍細胞に特異的に集積する ^{10}B 化合物を患者に投与し、熱中性子ビームを外部から照射することで、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応により生じた重荷電粒子 (α 粒子と ^7Li 核) により、腫瘍細胞を殺傷する療法である (図 1 参照)。上述の反応から発生する重荷電粒子の生体内での飛程は約 $5\text{--}9\mu\text{m}$ であり、細胞の直径約 $10\mu\text{m}$ と同程度である。 ^{10}B 化合物が腫瘍細胞に選択的に取り込まれると、腫瘍細胞を選択的に破壊し、周囲の正常細胞を保存することが可能となる。

国内の BNCT はこれまでに原子炉中性子を用いて、主に脳腫瘍、悪性黒色腫、頭頸部がんなどを対象に実施され、500 例を超える臨床実績がある。一方、加速器中性子源による BNCT システムは京都大学と住友重機械工業が 2008 年から共同開発を、そして、2012 年からは第 I 相試験を開始し、第 II 相試験を経て、2020 年 3 月には医療機器としての承認を得た。同機は当センターにも設置され、2019 年に新たな対象として再発高悪性髄膜腫の第 II 相試験が開始されている。更に、2020 年 6 月からは承認済みの手術不能の局所進行および局所再発頭頸部がんを対象とした保険診療も開始されている。

BNCT の臨床導入には多くの重要な段階があり、医学物理士は、BNCT 治療システムが適切に校正され、保守され、最適化されて安全かつ効果的な治療を患者に提供する役割を果たして

いる。原子炉ベースから加速器ベースの BNCT への移行は、BNCT が頭頸部がんの保険適用治療となる道を開いた画期的な時点であった。患者数は年々増加しているが、BNCT を標準治療法として進展させるためにはさらなる研究と開発が必要である。

関西 BNCT 共同医療センターでは NeuCure® BNCT system (住友重機械工業) が導入され、2020 年 6 月から再発頭頸部がんに対する BNCT 保険診療が開始された。セットアップ及び治療中の負担を軽減するためのコリメータ形状の最適化や線量分布改善のための中性子フィルタなどを利用した研究を行っている。2022 年 3 月には延長コリメータの承認が得られて、現在はすべての頭頸部の患者に使用している。このようなシステムを臨床に導入するには、物理・工学・医学の知識が重要となってくる。

本プレゼンテーションの目的は、医学物理士が臨床施設で果たす役割と、患者のために医学物理学の研究成果を臨床に導入するための手順を紹介する。

2. 施設の概要

関西 BNCT 共同医療センターは、大阪府高槻市に所在し、大阪医科薬科大学の附属施設である。このセンターは、BNCT によるがん治療および研究、人材育成を目的として設立された。世界初の教育研究機関に附属する BNCT 臨床施設であり、新しいがん治療法を提供するために設立されたものである。施設は 2016 年 9 月に着工し、2018 年 3 月に竣工、同年 6 月に開院した。開院当初は陽電子放射断層法 (PET) による検査を開始し、2020 年 6 月には保険適用となった切除不能な局所進行または局所再発の頭頸部がんに対して BNCT 治療を実施した。施設は地下 1 階・地上 3 階建て、延べ床面積 4,028 平方メートルであり、1 階には BNCT 準備室と治療室、2 階には PET 検査室が配置されている。治療室には、住友重機械工業製の小型 BNCT 加速器 (サイクロトロン) が設置されており、主体構造は鉄筋コンクリート造である。1 階のコンクリート壁の厚さは 2.5 メートルに達している。

3. 治療の流れ

適応判断 BNCT 治療を行うかどうかの判断は、患者の現在の身体状態や過去の治療歴をもとに行われる。BNCT の適応が認められた場合、専門外来またはセカンドオピニオンを受診し、専門医による診察や各種検査が行われる。その後、複数の医師や医療スタッフによるカンサーボードが実施され、最終的な適応判断が下される。

BNCT の適応条件:

- 病変部位に十分な線量を照射できる。
- 照射部位以外に活動性の病変が認められない。
- 致死的な有害事象のリスクが否定できる。

治療対象となるがんには、ホウ素が集積していることが求められ、PET を用いて BNCT に使用するホウ素薬剤 (BPA) の体内分布を確認する。具体的には、BPA を放射性核種 18F で標識した化合物 (18F-fluoro-borono-phenylalanine: FBPA) を使用して、PET 画像でその分布を評価する。FBPA 検査は現在、保険適用外ではあるが、センターでは特定臨床研究として実施している。

設定シミュレーション 適応が決定した場合、患者は関西 BNCT 共同医療センターに入院し、治療に向けて体位 (姿勢) の決定を行うシミュレーションが実施される。治療中に動かないよう、一般の放射線治療と同様に固定具 (シェル等) が作成され、治療計画のために CT 撮影が行われる。放射線腫瘍医や専門医、医学物理士が協力し、治療範囲や方向、線量計算が行

われる。治療前日には、大阪医科薬科大学病院に入院し、治療に備える。

治療日 治療当日は、関西 BNCT 共同医療センターに移動し、約 3 時間かけて BPA を点滴投与する。最初の 2 時間は、1 時間あたり 200mg/kg の速度で点滴を行い、その後、事前に決定した体位を治療準備室で再現し、X 線撮影などを用いて位置を確認する。点滴後 2 時間が経過した時点で最終確認を行い、その後点滴速度を半分に落として (100mg/kg) 治療を開始する。治療直前に採血を行い、血中ホウ素濃度を測定し、その結果をもとに照射時間を決定する。治療時間は通常、30 分から 60 分程度である。治療終了後、患者は大阪医科薬科大学病院に戻り、1~7 日後に退院する。

4. 中性子ビームコリメータの開発

BNCT は通常、1 回の照射で行われ、その中性子照射時間は約 30~60 分である。中性子は空气中で散乱し、その強度を失うため、照射時間を短縮するためには患者をできるだけビームポートに近づけることが望ましい。しかし、特に頭頸部がんの患者においては、肩が障害物となり、正確な体位設定が難しくなることがある。そこで、加速器型中性子源用に新しいコリメータシステムを設計し、より快適な治療を実現できるようにした。実験的な測定結果はシミュレーション結果と一致し、新しいコリメータが照射時間を約 60%短縮できることを示した (患者表面と中性子源との距離を一定に保った条件での結果)。また、新しいコリメータを使用することで、周囲の正常組織への線量が減少し、粘膜の D50 が 25%減少した。全体として、新たに設計されたコリメータを使用することで、頭頸部領域の治療がより快適になり、治療時間が短縮され、周囲の正常な組織への線量が減少することが確認された [1]。

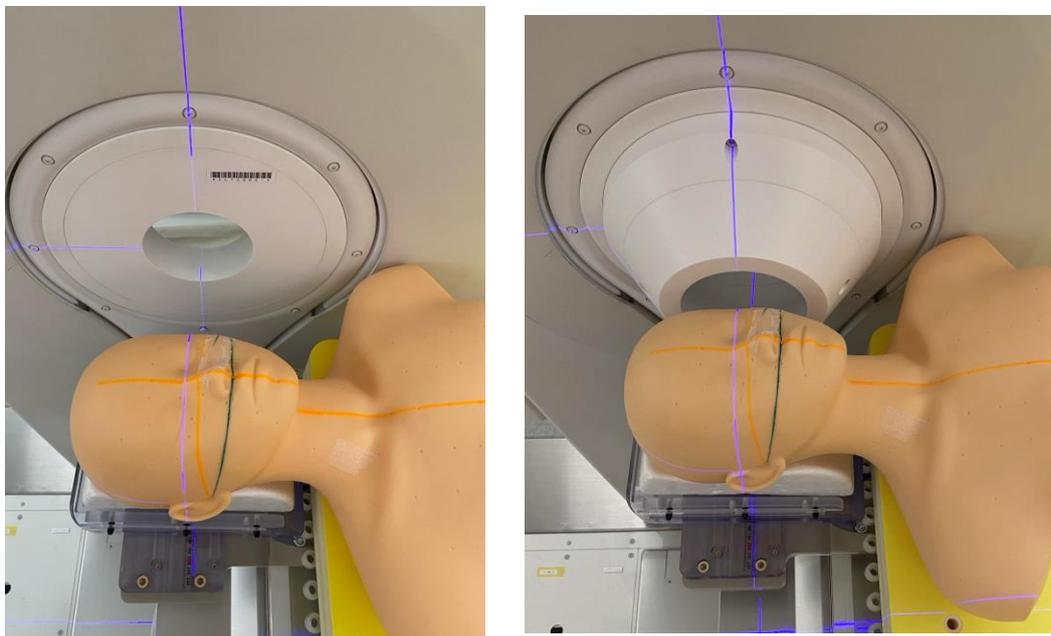


Figure 1. 従来の中性子コリメータ (左) 新しく開発したコリメータ (右)

5. 中性子分布の改善のための中性子フィルター開発

現状の照射法で可能な腫瘍深度には平均 6-7 cm の限界が在る。加速器 BNCT システムは、原子炉中性子よりも深部の癌が治療し易いエネルギースペクトルの中性子を発生するべく設計されてはいるが、体幹部などの、さらに深部の癌に対して、安全、確実に十分な線量を付与するには到っていない。中性子ビームは同じ粒子線とは云え陽子線、炭素線のように拡大ブ

ラッグピークの形成やスキャンニング照射によって、治療深度、照射領域を自由に変更することができない故である。その為、更なる適応の拡大には、治療可能深度の向上と標的病巣への中性子の相対的集中や危険領域の照射回避を合わせて可能にする革新的照射方法の開発が強く望まれている。現状の中性子ビームは 2-3 cm 深部に不必要に高い熱中性子のピークを形成し、これが深部腫瘍への BNCT 応用を制約する最大の因子となっている。そこで、本研究では最適な素材、厚みのフィルターを用いて浅部の不必要に高い熱中性子生成の根源になっている低エネルギー中性子成分を中性子ビームから除去し、体内での熱中性子の分布を可及的に平坦化、よって、体深部での熱中性子量を相対的に増やす手法を構想した。これによって、常識的に考えられてきた 6-7 cm の限界を超えて 10 cm 深部の腫瘍の治療をも目指す。また、中性子ビームコリメータの全面あるいは一部をこのフィルターで覆うこと等により、深部での生成熱中性子密度に意図的な不均一を作ることにも可能になる。フィルター無しとのビームと比較すると、ビーム軸上で深さ 8 cm に位置する腫瘍における平均加重線量は約 25% 増加し、ビーム軸外 4 cm で深さ 8 cm に位置する腫瘍では約 34% 増加が確認された [2]。

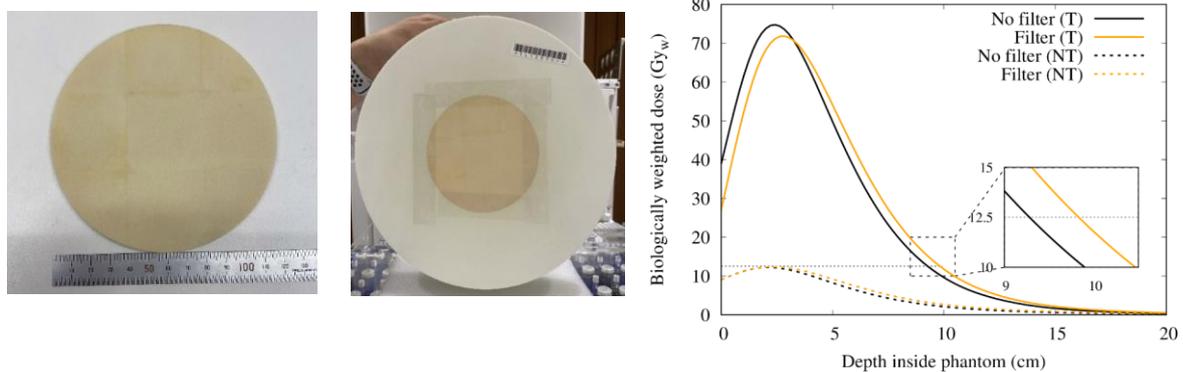


Figure 2. 深部の線量改善のための中性子フィルター

6. まとめ、今後の展望、謝辞等

BNCT は日本では承認されているものの、この治療法には依然として多くの未知の部分が存在する。BNCT の基礎研究は、他の治療部位への適応を拡大するうえで極めて重要である。医学物理士は、臨床研究と基礎研究の双方において重要な役割を担っている。この情報を広めることで若い研究者の関心を喚起し、BNCT コミュニティに参加することを促し、がんで苦しむ患者を助けることに貢献できればと思う。

参考文献・資料

- [1] Hu, N., Tanaka, H., Kakino, R., Yoshikawa, S., Miyao, M., Akita, K., Aihara, T., Nihei, K., Ono, K., 2022b. Improvement in the neutron beam collimation for application in boron neutron capture therapy of the head and neck region. *Sci Rep* 12, 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17974-7>
- [2] Hu, N., Tanaka, H., Ono, K., 2022c. Design of a filtration system to improve the dose distribution of an accelerator-based neutron capture therapy system. *Med Phys* 49, 6609-6621. <https://doi.org/10.1002/mp.15864>

講演者略歴



呼 尚徳 (こ なおのり)

所 属 大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 特務講師
住 所 〒569-8686 大阪府高槻市大学町 3-9
連 絡 先 TEL/FAX : 072-683-1221、E-mail:naonori.ko@ompu.ac.jp
学 職 歴 2008年 ウロンゴン大学 工学部 医学物理学科卒業
2020年 博士(工学)(京都大学)
2019年 大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 特務助教
2019年 京都大学 粒子線腫瘍学研究センター 特定助教(クロスア
ポイントメント)
2023年 大阪医科薬科大学 関西 BNCT 共同医療センター 特務講師
現在に至る

研究・活動 2009 から 2015 の 6 年間、オーストラリアで医学物理士として X 線治療の治
分野など 療計画の立案や品質保証・品質管理の業務を行っていた。2016 年に京都大
学大学院工学研究科原子核工学専攻に入学し、中性子計測に関する研究を
始めた。学位取得後、大阪医科薬科大学関西 BNCT 共同医療センターで特務
助教として BNCT の医学物理に関する業務と研究を行っている。2019 年 9 月
からクロスアポイントメント制度を利用して、京都大学複合原子力科学研究
所粒子線腫瘍学研究センターで BNCT の基礎研究を続けている。2023 年 4
月からは特務講師として BNCT の適応拡大を目指して研究を進めている。