

【連載】

# BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) 発展の経緯

小野 公二  
Ono Koji

## 1. はじめに

著者は、これまでも、RADIOISOTOPES Vol. 46, No 9 1997 年, Isotope News 2006 年 11 月号で BNCT を紹介、解説してきたが、ようやく人口に膾炙する状況に到った。今回は 2006 年の記事から既に 11 年が経過しているので、まず、その後の学術的技術的進歩、臨床研究の進展を紹介し、次号では将来を展望する。先の 2 編の解説も合わせてお読みいただければ幸いである。したがって、BNCT の歴史や物理学的、生物学的な基本的内容に関しては簡単に触れるに止める。

## 2. 中性子の発見、BNCT の考案、そして初期臨床研究の挫折

J. Chadwick が中性子を発見したのは 1932 年である<sup>1)</sup>。ただ、この時の中性子は BNCT で用いる熱中性子とは異なる速中性子であった。発見の 4 年後、1936 年に G. Locher によって BNCT の基本的な考案が提示され<sup>2)</sup>、P.G.Kruger や P.A. Zahl の生物学実験によってその強い効果が確認された<sup>3,4)</sup>。中性子(熱)は  $^{10}\text{B}$  原子核と衝突すると  $^{14}\text{N}$  原子核の約 2,000 倍高い確率で捕獲される。中性子を捕獲した  $^{10}\text{B}$  原子核は、直ちに He 原子核 ( $\alpha$  粒子) と Li 原子核に分裂するが、これらの飛程はそれぞれ、9~10  $\mu\text{m}$ 、4~5  $\mu\text{m}$  で細胞径を超えない。そのため、 $^{10}\text{B}$  が選択的に 20~40 ppm の濃度で存在するならば、その細胞には約 10 倍の線量が照射される。更に、粒子の LET はいずれも 100 keV/ $\mu$  を超え、RBE は 3.0 を軽く超え、OER は 1.0 である。ただ、このアイデアの実体化には中性子束密度の高い中性子源が必要で、研究炉の開発を待たねばならなかった。最初にホウ素中性子捕獲反応を癌治療に応用する挑戦的な

研究を推進したのはハーバード大学の脳神経外科教授 W.H. Sweet や L.E. Farr 教授であった<sup>5,6)</sup>。1951~1961 年にかけて、ブルックヘブン国立研究所やマサチューセッツ工科大学の研究炉を使って悪性神経腫瘍を対象に研究治療を試みたが成功しなかった。有害事象が高度で、患者の生存期間も通常治療より短かった。2つの原因が考えられた。第1は、ホウ素薬剤の選択的腫瘍集積能が不十分であったこと、第2は中性子ビームが低純度で更に  $\gamma$  線の混入率が高かったことであった。これらが BNCT の特長である腫瘍選択的照射を阻害した。したがって、以降の研究ではこの2点の解決に注力された。

## 3. 日本での BNCT 研究の発展：BSH-BNCT に始まり BPA-BNCT で飛躍

研究、特に臨床研究は日本の研究者によって引き継がれた。まず、新しい  $^{10}\text{B}$  薬剤 BSH (undecahydrododecaborate disodium) (図1)<sup>7)</sup> が開発され、畠中 坦博士がその BSH を用いて悪性神経腫瘍の BNCT を行った<sup>8)</sup>。

BSH は浸透性が BBB (血液脳関門) に支配され、BBB が機能不全に陥った脳腫瘍組織と正常な正常脳組織の間で高い濃度比が生まれる。高品質の熱中性子照射場の開発は、1964 年に運転を開始した京

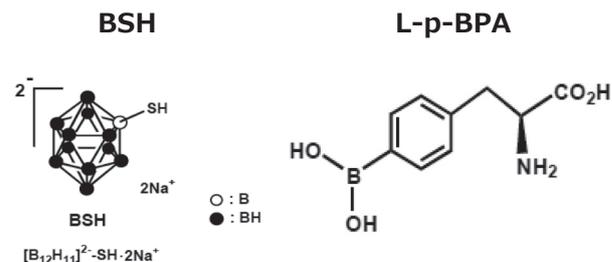
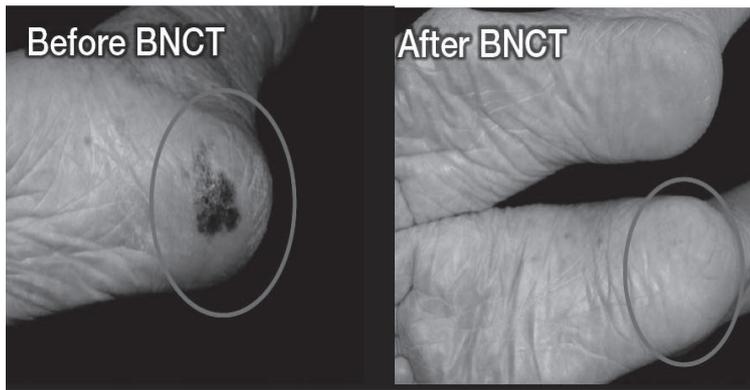


図1 臨床研究で使われているホウ素薬剤



川崎医科大学・放射線治療科の共同研究症例

図2 BPAを用いた悪性黒色腫のBNCT例

都大学原子炉（KUR）に附設の重水中性子照射設備で実現していた。Cd比>5,000の高純度で且つ $\gamma$ 線の混入が極少の熱中性子ビームが得られる設備であった。畠中博士は複数の研究炉を用い長年に亘って症例を積み上げ、優れた成績を報告した<sup>9, 10)</sup>。しかし、我が国の専門家には容れられなかった。中性子の照射時間の決定が照射時血中<sup>10</sup>B濃度に基づいたものでなく畠中博士の経験に依るものであった。症例も“悪性神経膠腫”に一括りにされ、膠芽腫と非定型性星細胞種に分けた分析や、既に採用されていた病理型、年齢、PS等の予後予測因子に基づくRecursive Partitioning Analysis (RPA) はなされていなかった。加えて膠芽腫は極めて悪性で、報告の如き良い成績が得られるはずがないという思い込みもあった。ただ、当時は<sup>10</sup>B濃度を照射時に数分で直ちに測定できる技術は未開発であり、これが可能になったのは1980年代初頭に京大炉の高純度の中性子ビーム導管を用いた即発 $\gamma$ 線分析 (PGA) が開発されてからである。

BSH-BNCTによる“選択的”効果は細胞への選択的集積に因るものではなく、真の意味で細胞選択的治療とは言い難い。一方、三嶋 豊博士が黒色腫で著しく亢進しているMelanineの合成経路に着目して臨床開発したL-BPA (L-paraboronophenylalanine) (図1) は腫瘍細胞に選択的に集積し、強い殺細胞効果を示す<sup>11, 12)</sup>。BPAの登場でBNCTは初めて腫瘍細胞選択的治療として実体化したと言える。三嶋博士らは、黒色腫のBPA-BNCTで高品質の治療効果を実証した (図2)<sup>13)</sup>。

ただ、細胞への集積機構にはメラニン合成能・経

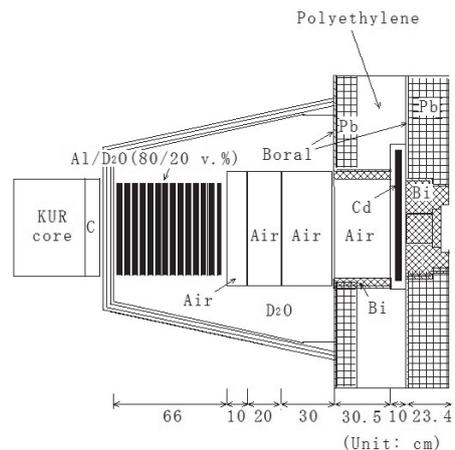


図3 改造後の重水中性子照射設備の構造

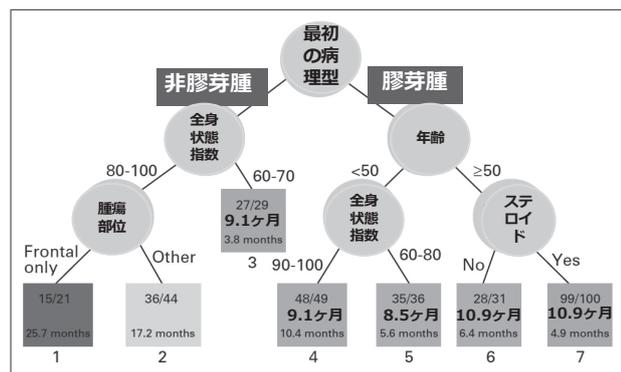
路の他に、LAT1, LAT2 や  $ATB^{0+}$  のアミノ酸トランスポーターが深く関わっており<sup>14-16)</sup>、現在では適応の広い<sup>10</sup>B薬剤となっている。BPAの登場無くして今日のBNCTの発展が無かったことは想像に難くない。

#### 4. 熱外中性子利用を可能にする重水熱中性子設備の改造と臨床研究の加速

1995年度に熱外中性子の利用と5 MW 運転時にも照射室への患者の自由な出し入れを可能にする目的でKURの重水中性子設備が改造された (図3)<sup>17)</sup>。

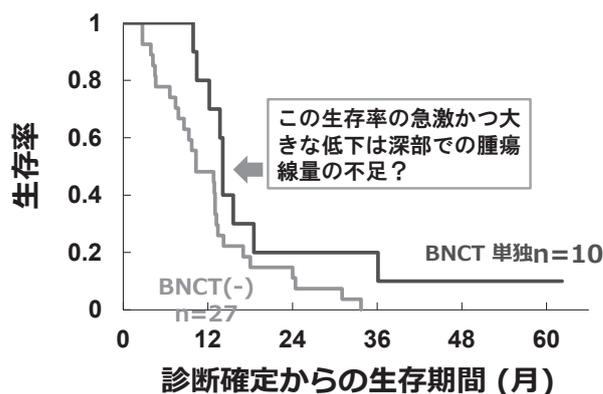
改造では、単一の重水タンクを常時重水で満たした槽も含めて5槽に分割したこと等で64種の異なったエネルギースペクトルの中性子ビームが得られる設備となった。熱外中性子の利用によって脳腫瘍では中性子照射時の開創手術が不要となり、連続運転中の患者の自由な出し入れによって、確保できるマシナタイムが大幅に増えた。熱外中性子利用の為の改造は、後年JRR4においても行われた。ただ、この改造の効果が臨床研究に本格的に反映されるのは21世紀に入ってからである。

熱外中性子の利用によって脳腫瘍BNCTが術中BNCTから解放され、急速な症例の蓄積が進み、放射線治療歴のある再発症例、治療歴の無い症例、そして悪性髄膜腫の再発例に対しBNCTの優れた効果が確認された<sup>18-24)</sup>。ほとんどが大分医科大学脳神経外科との共同研究の症例である。悪性神経膠腫については、RPA解析も行ったが、すべてのクラスで標準治療の成績を凌いでいた (図4)。この解析に因って研究炉という非医療施設で行われた故の



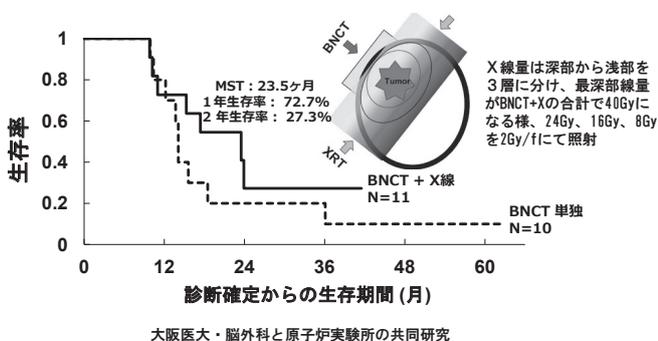
太字: BNCT例の成績、細字: 論文 (J Clin Oncol 18:2601-2606, 2007) に報告されている標準治療の成績で何れもRPA解析による。BNCT例は大阪医大・脳外科と原子炉実験所の共同研究症例。

図4 再発悪性神経膠腫のBNCT例の予後を標準治療と比較



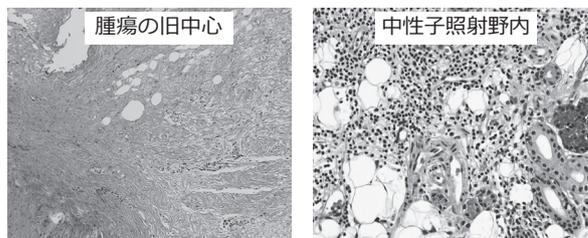
大阪医大・脳外科と原子炉実験所の共同研究

図5 新規診断膠芽腫例のBNCT後の生存率推移



大阪医大・脳外科と原子炉実験所の共同研究

図6 新規診断膠芽腫例のBNCT後の生存率推移  
BNCTにX線追加照射の効果



川崎医科大学・耳鼻咽喉科症例

図7 BNCT後の病理組織像

バイアスに因る好成績ではないことが分かった。

治療歴の無い悪性神経膠腫では、MST (Median Survival Time: 生存期間の中央値) が標準治療のそれを超えた後、生存率が急に低下した。死因を調べると、そのほとんどが腫瘍の深部辺縁から始まる再発であり、熱外中性子でも深部線量が未だ不足していることを示唆していた (図5)。そこで、BNCT後に深部に多く浅部に少ない線量 (24 Gy ~ 8 Gy) を傾斜配分してX線の追加照射を行ったところ、MSTが略2年に延長し、生存率の改善も得られた (図6)。しかし、その後、再び生存率が急に低下した。死因を探ると、その大半は治療局所の再増殖ではなく、Cerebrospinal Spaceへの腫瘍細胞の播種であった。局所制御の改善が、潜んでいた病態を顕在化させたと考えている。類似の傾向は、高精度X線治療においても経験されつつあるようだ。

再発や局所高度進行の頭頸部癌に対してもBNCTの優れた効果が示されている。2001年12月に世界初

の頭頸部癌のBNCTをKURRIにて実施した<sup>25)</sup>。顔面皮膚を大きな破壊し、痛み、間断ない血性浸出液で患者を苦しめていたがんが、皮膚反応をほとんど見ることなく、完全に縮退した。こうした選択的効果は他症例の病理組織検査でも確認されている。旧の腫瘍部位にはがん細胞の遺残は全く無く癒痕のみ、同量の中性子を受けた正常部では耳下腺、脂肪組織が善く保全されていた (図7)<sup>26)</sup>。これ等は効果に細胞選択性の無いX線治療では全く経験し得ない。

頭頸部癌に対するBNCTの成績を示す (図8)<sup>27)</sup>。複数グループの結果を一括したため、研究症例の基準や治療計画線量のばらつき、対照症例群の欠如等不十分さは否めないが、他に有効な治療を見つけ難い症例である点を勘案すれば、BNCTの有効性を認めて善いと考ええる。特に、X線が一般に効き難い腺癌や悪性黒色腫に対する効果は十分に評価できると思われる。

アスベスト暴露で惹起される悪性胸膜中皮腫は胸

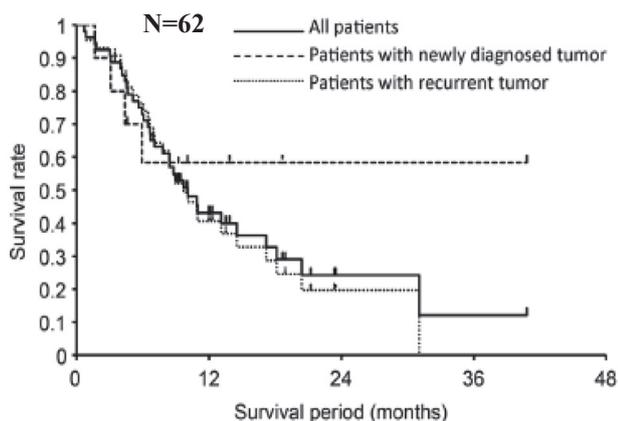


図8 再発及び局所高度進行頭頸部がんのBNCT後の生存率推移

膜に沿って進展する病変の3次元形状が複雑で、今日の画像誘導による高精度X線治療技術を用いても腫瘍の選択的照射は不可能である。切除と化学放射線療法の併用が有効な治療とされているが、その効果は限定的であり、切除は侵襲も大きく、新機軸の治療が希求されている。こうした状況に鑑み、効果に腫瘍細胞選択性の高いBNCTならば複雑な形状の悪性胸膜中皮腫に有利かつ効果的であると考えた。マウスの癌胸膜播種モデルでは、X線群、中性子群に比してBNCT群のみに有意な効果が認められ、しかも、BNCTによる肺組織の変化は小さかった<sup>28)</sup>。そこで試験的治療を試みた。患者の腫瘍は腹腔にも進展し、左胸部皮下には肋間を貫通した腫瘍が触知できる結節を形成していた(図9)。このため、モルヒネの服用を常とする激痛に苛まれていた。呼吸器科主治医の余命の判断は3か月未満であった。幸い、BPAが腫瘍に善く集積することは、<sup>18</sup>F BPA PETによって分かったので、激痛を除きQOLを改善する目的でBNCTを行った。BNCT後旬日を経ずして激痛は消失しモルヒネから解放された。予測余命を超えた6か月後のCTでも腫瘍の縮退を認め、6か月後のCT画像で診る限り肺には繊維症等の有害事象は生じていない(図9)。

高度進展例で救命はならなかったが、10か月生存した<sup>29)</sup>。

同様に、一臓器に多数の病変を持つ場合、例えば肝臓癌(特に転移)では、抗がん化学療法や動脈塞栓療法の外は現状では有効な治療が見出し得ない。肝は厚みが大いなので、BNCTを試みるには正常肝

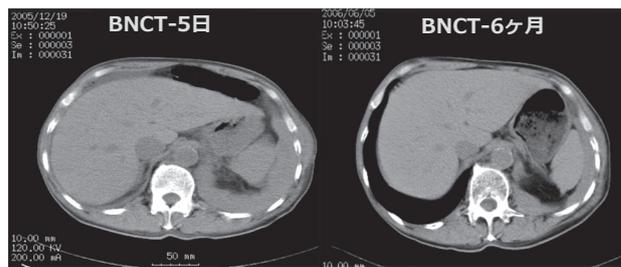


図9 悪性胸膜中皮腫のBNCT例

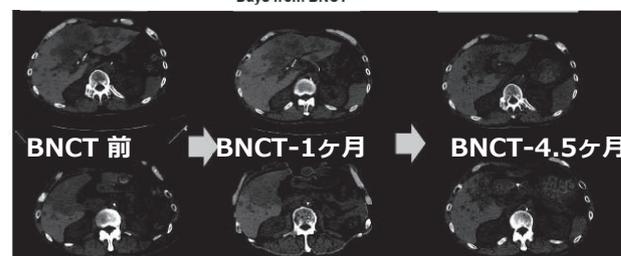
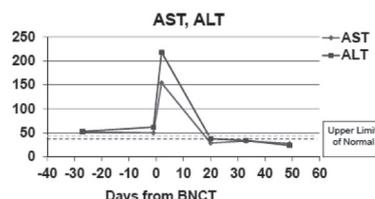


図10 多発病巣を有する肝転移に対するBPA-BNCT

と腫瘍のB-10濃度に大きな差が必要である。そこで、肝臓の血流二重支配に着目し、<sup>10</sup>B薬剤(BSH)の経動脈投与に続けて塞栓剤を投与して動脈血流を遮断すると、6時間後には数十倍の濃度差が得られた<sup>30)</sup>。この実験結果に基づいて試験治療を試みたところ、効果は認められたものの期待に反して小さかった<sup>31)</sup>。人ではマウスでの実験のような完全な血流遮断が難しいためと考えた。そこで、腫瘍細胞が能動的に取り込むBPAを静脈点滴投与してBNCTを試みた。BPAは肝細胞にも集積するので急性の有害反応を危惧したが、一過性のAST、ALTの上昇のみで、BNCT前に正常上限を超えていた値は3週間には正常値域まで低下した。画像でも、瀰漫性の腫瘍が縮退していた(図10)。筆者らが実験で求めた肝細胞に対するBPAのCBE値が過大評価なのかもしれない。

悪性胸膜中皮腫、肝臓腫瘍の何れについても未だ症例数も少なく手法も固まっていないので、治療効果を云々できないが、今後、発展の可能性を秘めていると考えている。

## 参考文献

- 1) Chadwick, J., Possible existence of a neutron, *Nature*, **129** (3252), 312 (1932)
- 2) Locher, G.L., Biological effects and therapeutic possibilities of neutron, *AJR*, **36**, 1–13 (1936)
- 3) Kruger, P.G., Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **26**, 181–192 (1940)
- 4) Zahl, P.A., *et al.*, Some *in vivo* effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **26**, 589–598 (1940)
- 5) Sweet, W.H. and Javid, M., (1952) The possible use of neutron-capturing isotopes such as boron-10 in the treatment of neoplasms: I. Intracranial tumor, *J. Neurosurg.*, **9**, 200–209 (1952)
- 6) Farr, L. E., *et al.*, Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme, *AJR*, **71**, 279–293 (1954)
- 7) Soloway, A. H., *et al.*, Penetration of brain and brain tumor. VII. Tumor-binding sulfhydryl boron compounds, *J. Med. Chem.*, **10**, 714–717 (1967)
- 8) Hatanaka, H., *et al.*, Basic and clinical studies on boron-neutron capture therapy, *Nippon Acta. Neuroradiol.*, **9**, 37–40 (1968)
- 9) Hatanaka, H., *et al.*, Clinical experience of boron-neutron capture therapy for gliomas—a comparison with conventional chemo-immature-radiotherapy. In: Hatanaka H (ed) Boron-neutron capture therapy for tumors Nishimura, pp. 349–380, Niigata (1986)
- 10) Hatanaka, H., Clinical results of boron-neutron capture therapy. In: Harling O, Bernard J, Zamenoff RG (eds) Neutron beam design, development and performance for neutron capture therapy, pp 15–21, Plenum, New York (1990)
- 11) Ichihashi, M., *et al.*, Specific killing effect of <sup>10</sup>B-para-boronophenylalanine in thermal neutron capture therapy of malignant melanoma: *in vitro* radiobiological evaluation, *J. Invest. Dermatol.* Mar, **78** (3), 215–8 (1982)
- 12) Hiratsuka, J., *et al.*, RBEs of thermal neutron capture therapy and <sup>10</sup>B (n, α) <sup>7</sup>Li reaction on melanoma-bearing hamsters, *Pigment. Cell Res.*, **2**(4), 352–5 (1989)
- 13) Mishima, Y., *et al.*, Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking <sup>10</sup>B-compound, *Lancet*, 1989 Aug 12; **2** (8659), 388–9 (1989)
- 14) Detta, A. and Cruickshank, G.S., L-amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors, *Cancer Res.*, **69** (5), 2126–32 (2009)
- 15) Wittig, A., *et al.*, BPA uptake does not correlate with LAT1 and Ki67 expressions in tumor samples (results of EORTC trial 11001), *Appl. Radiat. Isot.*, **69** (12), 1807–12 (2011)
- 16) Wongthai, P<sup>1</sup>, *et al.*, Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0+, LAT1 and LAT2, *Cancer Sci.*, **106** (3), 279–86 (2015)
- 17) Kobayashi, T., *et al.*, The remodeling and basic characteristics of the heavy water neutron irradiation facility of the Kyoto university research reactor mainly for neutron capture therapy, *Nucl. Technol.*, **131** (3), 354–378 (2000)
- 18) Kawabata, S., *et al.*, The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Report of two cases, *J. Neurooncol.*, **65** (2), 159–65 (2003)
- 19) Miyatake, S., *et al.*, Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: an efficacy study based on findings on neuroimages. *J Neurosurg*, **103** (6), 1000–9 (2005)
- 20) Tamura, Y., *et al.*, Boron neutron capture therapy for recurrent malignant meningioma. Case report., *J. Neurosurg.*, **105** (6), 898–903 (2006)
- 21) Miyatake, S., *et al.*, Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas, *J. Neurooncol.*, **91** (2), 199–206 (2009)
- 22) Kawabata, S., *et al.*, Survival benefit from boron neutron capture therapy for the newly diagnosed glioblastoma patients, *Appl. Radiat. Isot.*, **67** (7–8 Suppl), S15–8 (2009)
- 23) Kawabata, S., *et al.*, Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme—study design and current status report, *Appl. Radiat. Isot.*, **69** (12), 1796–9 (2011)
- 24) Kawabata, S., *et al.*, Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas, *J. Neurosurg.*, **119** (4), 837–44 (2013)
- 25) Kato, I., *et al.*, Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies, *Appl. Radiat. Isot.*, **61** (5), 1069–73 (2004)
- 26) Aihara, T<sup>1</sup>, *et al.*, Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck, *Int. J. Clin. Oncol.*, **19** (3), 437–44 (2014)
- 27) Suzuki, M., *et al.*, Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer, *J. Radiat. Res.*, **55** (1), 146–53 (2014)
- 28) Suzuki, M., *et al.*, A preliminary experimental study of boron neutron capture therapy for malignant tumors spreading in thoracic cavity, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **37**



- (4), 245-9 (2007)
- 29) Suzuki, M., *et al.*, A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT), *Radiother. Oncol.*, **88** (2), 192-5 (2008)
- 30) Suzuki, M., *et al.*, Intra-arterial administration of sodium borocaptate (BSH) /lipiodol emulsion delivers B-10 to liver tumors highly selectively for boron neutron capture therapy: experimental studies in the rat liver model, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **59** (1), 260-6 (2004)
- 31) Suzuki M., *et al.*, First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **37** (5), 376-81 (2007)

(京都大学原子炉実験所)