



写真1 いばらき中性子医療研究センターの全景
患者は反対側の駐車場から治療室に入る

筑波大学附属病院 いばらき中性子医療研究センター

上 袁 義朋

Uwamino Yoshitomo

1. はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy [BNCT]) は、がん細胞に特異的に取り込まれるホウ素薬剤を患者に投与した後にエネルギーの低い熱外中性子 (約 0.5 eV ~ 10 keV) を患部周辺に照射することで、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ 反応を利用してがん細胞だけを選択的に殺す治療である。 α と ^7Li の飛程は 10 μm 以下と細胞の直径よりも小さく、LET が大きいため、X 線等の低 LET 放射線に対して抵抗性のがんにも効果が大きく、またがん細胞だけに強い効果があるので、表面にごく近いがんの治療でも皮膚が温存される等、メリットが大きい。

従来は原子炉の中性子が利用されてきたが、利便性の悪さから加速器を用いた施設が日本で開発され、実用化されてきた。現在実用化段階にあるタイプは3つあり、住友重機械工業(株)製のサイクロトロンで 30 MeV に加速した陽子を Be 標的に照射して中性子を発生させる型が最も実用化が進んでいる。これは大阪医科薬科大学・関西 BNCT 共同医療センターと南東北 BNCT 研究センターに設置されており、すでに保険診療が始まっている。南東北 BNCT 研究センターは、二ツ川氏が本誌 2023 年 12 月号 (No. 790) の「訪問」で紹介している¹。取材には筆者も同行させていただいた。2 つ目はリニアック又は静電型の加速器を用

いた型で、約 2.5 MeV の陽子を Li 標的に照射する。これは国立がん研究センター等で臨床試験が進められている。3 つ目が今回訪問した型であり、8 MeV の陽子を Be 標的に照射して生成する中性子を利用する。

2. いばらき中性子医療研究センター

4 月下旬のさわやかに晴れた気持ちの良い日に事務局と訪問した (写真 1)。案内して下さったのは筑波大学医学医療系・陽子線医学利用研究センター・センター長の熊田博明教授である。陽子線医学利用研究センターはつくば市にあるが、いばらき中性子医療研究センターは東海村にあり、日本原子力研究開発機構・原子力科学研究所正門のすぐ前である。放射線取扱主任者の田中進先生も一緒にご案内くださった。熊田先生とは以前厚労省の BNCT 関連の委員会でお会いしたことがあり、田中先生は筆者と同じ放射線遮蔽研究者であることから 30 年以上前から存じ上げており、初めから気兼ねなく質問等させていただいた。

いばらき中性子医療研究センターに設置されている BNCT 治療装置 (実証機) は、筑波大学が高エネルギー加速器研究機構 (KEK) と民間企業、茨城県等と共同で開発したものであり、名称は iBNCT001 である。小文字の i は「茨城」を指すことはもちろん、「intense」、「intelligent」等様々な思いが込められていると伺った。

1 https://www.jrias.or.jp/pdf/2312_HOUMON_FUTATSUKAWA.pdf

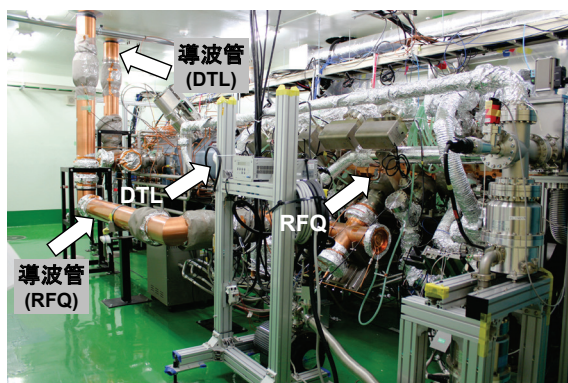


写真2 陽子リニアックの全景。手前が上流



写真3 陽子リニアックの制御室

3. 陽子リニアックと中性子生成ターゲット

地下2階に設置された8 MeVの陽子リニアックの全景を写真2に示す。写真には写っていないが右手前にECR(Electron Cyclotron Resonance)イオン源があり、初段のRFQ (Radio Frequency Quadrupole) 型のリニアックで3 MeVに加速された陽子は、後段のDT (Drift Tube) 型のリニアックで8 MeVまで加速される。これらのリニアックはKEKが大強度陽子加速器施設(J-PARC)の開発のために製作した試験機の転用とすることで、手作り感があつた。加速に使われる高周波は、上階にある1台のクライストロンで発生したものを2つに分けて導波管(写真2)で供給している。1階にある加速器の制御室(写真3)も見学したが、沢山の液晶モニターが3段に並べられており、医療専用の加速器というよりは加速器自体が研究対象になっているという印象であつた。実際KEKの研究者が何人が常駐しておられた。

8 MeVの陽子ビームをBeターゲットに照射して中性子を生成させる。現在でもビーム強度は2mAあり、16kWのパワー(発熱)である。目標とする強度は5mAとのことで、これだけのパワーを受けるターゲットは想像を超えていた。治療室の手前にターゲット容器のモックアップが置かれていたが(写真4)、ほぼ鍋のイメージであつた。この中に直径18 cm、厚さ0.5 mmのBeの円盤が納まる。Beの厚さが陽子の飛程(0.54 mm)よりも若干薄いのは、Be中で陽子を止めると、ブリストリングと言われる現象が生じてBeが膨らんで損傷を受けるためである。突き抜けた陽子はBeに裏打ちされたPdで止まるが、Pdは水素を容易に透過させるためにターゲットの損傷を防ぐことができる。



写真4 Beターゲットのモックアップ



写真5 患者控室



写真6 患者照射台(右手前)と中性子照射口(左奥)

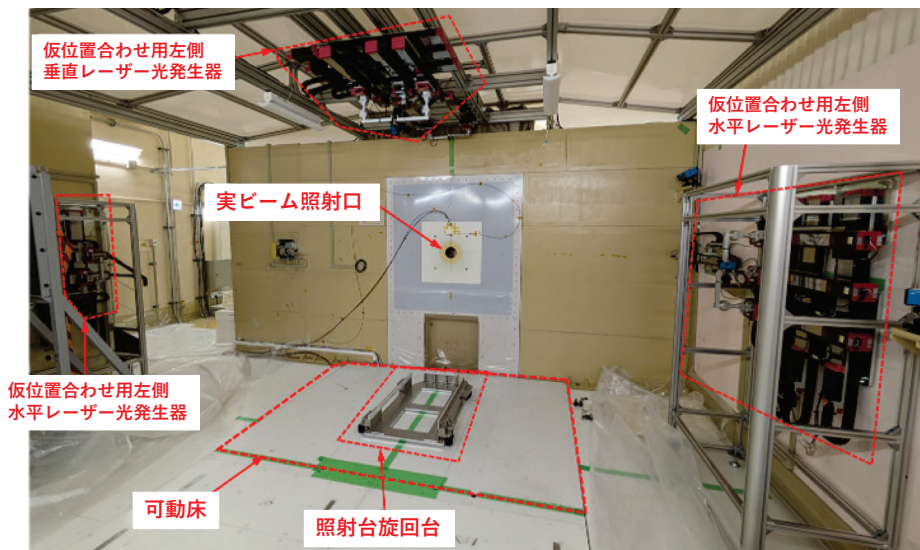


写真7 患者位置合わせ装置

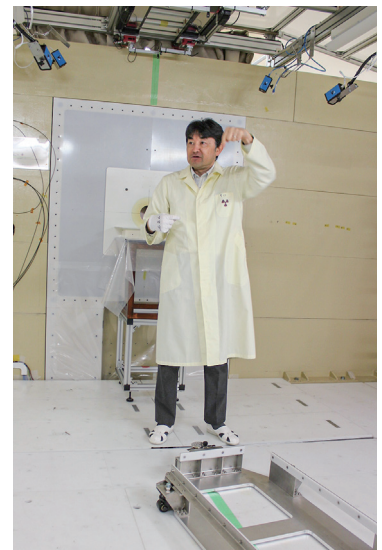


写真8 患者位置合わせを説明する熊田先生

4. 治療の手順

患者は筑波大学病院に入院しており、治療の朝に病院の救急車で運ばれ、**写真5**に示す患者控室に午前11時前に到着する。ここではほぼ100%に同位体濃縮された¹⁰Bを含有する薬剤（ステボロニン）の点滴を約2時間受ける。途中昼ごろに車椅子で照射室に移動し、照射台（**写真6**）の上に寝て位置合わせが始まる。

照射室には放射線損傷に弱いCT装置等を置くことができないため、レーザを利用した相当に工夫された患者位置合わせ装置（**写真7**）を用いている。左右と上からそれぞれ複数のレーザを投影し、患者を正確な位置にセットする。実はこの位置合わせは実際の照射位置に合わせるのではなく、照射口から約1mほど手前の仮照射口に対してセットする。**写真8**に熊田先生が立っているあたりに仮照射口を置くことによって、医師は中性子を照射する上流から、患者が正しい位置にセットされているかを自分の眼で確認することができる。このときの医師の立ち位置は本物の照射口からは距離があるため、医師の被ばくも低減される。照射の際は、**写真8**の熊田先生の足元に見えるパネルを外すとレールが現れ、患者照射台を正確に照射口に移動できる。なおレールは、Beターゲットで生成した中性子のエネルギーを適度に落とす減速装置（鉄やMgF₂等）でできている）をメンテナンスのために引き出すときにも使われる。照射によってがん組織や周辺の正常組織に与えら

れる線量は治療計画システムを用いて計算し、患者に照射する積算中性子フルエンスが決められる。現在は治験の段階であり、安全を優先して低めの線量から始めているためもあり、照射時間は30分から40分程度とのことであった。

治療計画システムは、患者体内での中性子の分布をモンテカルロ法等を用いて計算するものであり、極めて高度な技術を要する。iBNCT001で用いている治療計画システムと前述の位置合わせ装置は、原子炉を用いてBNCTを実施していた時代から熊田先生（当時の所属は日本原子力研究所）が中心となって開発してきたものであり、先生らは2004年度に「線量評価コードJCDSと患者セッティング装置を組み合わせた医療照射支援システムの開発」との題で日本原子力学会・技術賞を受賞されている。

5. 医師主導治験の概要

今回訪問するきっかけとなったのは、筑波大学によるプレス発表「【世界初】難治性脳腫瘍（初発^{こうがしゅ}膠芽腫）に対する加速器を使った次世代治療BNCTの医師主導治験を開始」を知ったことであった。膠芽腫とは、神経細胞と神経線維の間に埋めている神経膠細胞から発生する腫瘍のうち、最も悪性のものだそうである。初発膠芽腫と診断された場合の従来の通常の治療法は、摘出手術の後、3～6週間かけて化学治療とX線治療を併用して実施し、更に維持化学治療を行うものであるが、平均的な生存期間

は現在でも約1年と少しのことである。

筑波大学では研究用原子炉を使った BNCT で初発膠芽腫を対象とした臨床研究において良い結果が得られていた経験があるため、今回、加速器を用いた BNCT の治験においても、初発膠芽腫を対象として実施することとなったそうである。

今回の試験方法は、まず BNCT を1回実施した後、4週間化学治療 (TMZ) と X 線治療を併用して実施し、更に標準治療である維持化学治療を行うものである。BNCT だけではなく標準的な治療も併用するのは、原子炉を用いた研究の際の手法を踏襲し高い安全性を維持するためであり、患者の利益を最優先にするという医療従事者の姿勢が感じられた。

6. 今後の展望

BNCT では中性子照射で治療するのであるが、効果を発揮するのはがん細胞に取り込ませたホウ素を含む薬剤である。その観点から、熊田先生は BNCT は化学療法に近いイメージであると言われた。筑波大学で用いているのはステボロニンであるが、これは50年以上前に原子炉を用いて BNCT を開始したときから変わっていないそうである。今後¹⁰Bをもっと多量にがん細胞に取り込ませることができる薬剤が開発されれば、同じフルエンスの中性子照射でも¹⁰Bの濃度に比例した線量をがん細胞に与えることができるので、現状では表面から6cm程度までのがんにはしか適用できない BNCT であるが、更に深部の治療が行えるようになる。化学療法に近いと言われるのはこういう点にもあるのかもしれない。ステボロニンでは正常細胞への取込みはがん細胞の3分の1程度と伺ったが、これが改善されることで大きな進展が期待できるとのことである。

筑波大学では、iBNCT001を用いた初発膠芽腫の治験を実施して薬事承認を目指しているが、現状では、加速器の型式が異なると同じがんに対しても再度治験が必要であると伺った。一方粒子線治療では、加速器が異なっても粒子の種類とエネルギーが同じであれば、別の施設においても治療が認められるとのことである。これは、BNCTでは装置のメーカーが異なると加速器のエネルギーとターゲットがセットで変わるためである。しかし治療に使われるのはいずれの施設においても減速された約0.5eV～10keVのエネルギーの低い熱外中性子であり、こ

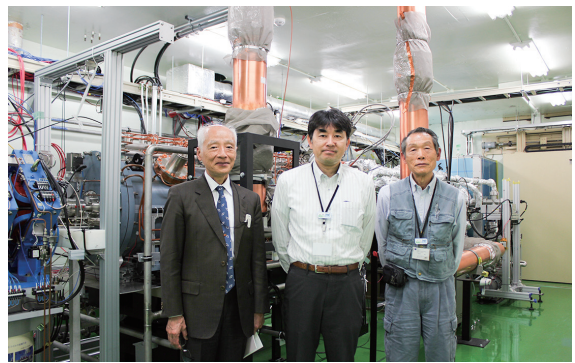


写真9 陽子リニアックを背に左から筆者、熊田先生、田中先生

の挙動は高エネルギー中性子の生成に使われるビームやターゲットに依存しない。もちろん患者に照射される中性子エネルギーの上限は加速器から取り出されるビームのエネルギーに依存するが、量が少ないため治療への影響はわずかのはずである。中性子スペクトル等の若干の相違が治療に与える影響が解明され、装置が異なっても同じ種類のがんであれば同じ治療効果が得られることが証明されれば、加速器の型式ごとに求められる治験が不要になり、1つのメーカーの治験が認められればどの BNCT 施設でも治療が可能になり、普及が大きく加速される。がん年齢の筆者としては期待したいところである。

「はじめに」で紹介したように、加速器を利用した BNCT 装置は現在3タイプある。エネルギーの高いビームを使えば大強度の中性子を発生させやすく、照射時間は短くなり、患者への負担は小さくなる。一方エネルギーが高ければ加速器は大きくなり、必要な遮蔽も厚くなるため、コストは高くなる可能性がある。また施設の放射化は強くなる傾向があることから、建設から廃止までのトータルのコストは不利かもしれない。今後各施設での経験が増えれば、どのタイプが有利か、明らかになると思われる。

7. おわりに

お忙しい研究開発の際中にもかかわらず、快く取材を受け入れてくださった熊田先生、田中先生に心から感謝申し上げます (写真9)。進められている治験でよい成果が得られ、治りにくい膠芽腫が、さほど怖い病気でなくなる日が来るのを望んでいます。

((公社)日本アイソトープ協会)