

講演 5

がん細胞を狙い撃ち —中性子捕捉療法

原子炉実験所粒子線腫瘍学研究センター長・教授 小野 公二



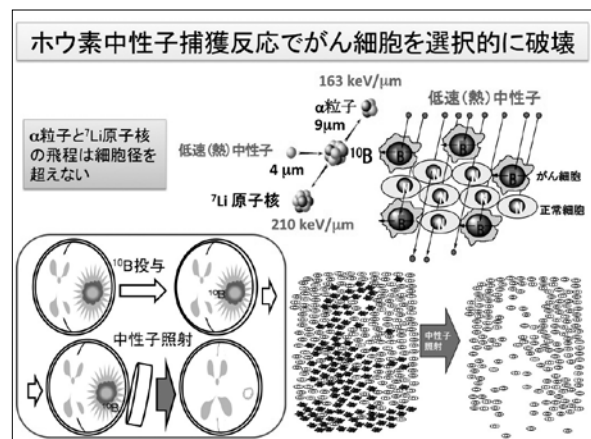
小野でございます。「がん細胞を狙い撃ち—中性子捕捉療法」ということで話を致します。

最近の放射線治療の進歩には著しいものがございます、ピンポイント照射であるとか、「切らずに治す放射線治療」とか、さまざまな言葉で言われております。いろいろなことが言われておりますけれども、ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は従来のエックス線治療、それから陽子線治療、それから炭素線治療、等の賑やかなものとは本質的に違う治療です。

その一番違うポイントというのは、どこかという、通常の治療の場合は、体の中に撃ち込んだ放射線そのものが、がん細胞を破壊する。場合によっては正常組織の細胞を壊して有害事象につながるということなのですが、この中性子捕捉療法というのは、中性子自身が、がん細胞を壊す主役ではございません。ホウ素化合物と共同して、初めて抗がん効果が発生するという、そういう点で従来の放射線治療とは、ひと味もふた味も違った治療でございます。そのことを念頭に置いてお聞きください。

ホウ素中性子捕獲反応で、がん細胞が選択的に壊れるという話です。中性子というのは、ご存じのように陽子とともに、原子核を構成する粒子ですが、電気を持たないので、中性子と呼ばれています。1932年に発見されました。昨年が発見されて80年ですから、81年目に入ったということです。

この中性子が発見されて間もなく、4年後の1936年に、これを使えば、うまくがん細胞を壊すことができるというアイデアが出されました。そのアイデアというの



は、どういうことかという、ホウ素という原子核は、電気を持たない中性子を極めて効率よく捕獲する、つかまえる。中性子の側から言えば、原子核に飛び込むことができる。そうして飛び込んだ中性子は原子核の安定した状態をかき乱すために、たちどころに核の分裂が誘発されます。これは、もう瞬間的にです。じわじわとじゃなくて瞬間的に起こります。そのときに出てくる粒子は、1つが、アルファ粒子であるし、片方がリチウムの原子核です。

この粒子の特徴は、ここに示しますように、9ミクロン、4ミクロンという非常に短い距離しか飛ばないということです。これらの距離は、細胞との関係でどうかというと、ほとんど細胞の径を超えない、通常の細胞の径を超えない距離です。しかも、そのアルファ粒子も、リチウムの原子核も非常に強い効果を、細胞を壊す効果を持っています。ですから、もし、この反応が、がん細胞の中で選択的に起これば、がん細胞しか壊れないということになるわけです。

例えば、これは脳腫瘍のポンチ絵ですが、脳腫瘍があって、ホウ素化合物のB 10を投与して、腫瘍に集積をさせる。そこに中性子を照射すると、がん細胞だけが壊れる。もう少しミクロ的に見ると、がんというのは、がんの細胞と、正常の細胞が混ざった状態で、正常組織の中に、がん細胞が染み込んでいるものが通常がんと言われるものです。境界が、はっきりしているものは良性の腫瘍で、それはがんではありません。

それに中性子を当てると、このがん細胞だけを撃ち抜くようにして破壊されるのが、この中性子捕捉療法の原理です。

更に、二つの粒子は細胞を壊す力が非常に強いので、がん細胞自身がエックス線に対して非常に抵抗性である、壊れにくい腫瘍であるとか、あるいは、正常組織の中に、見た目よりも広い範囲に浸潤し、広がっているようなものについては、この治療法が適しているということになります。

ただ、そのためには、がんの細胞、あるいは、がんの組織に、選択性よく巧みに集積するホウ素の化合物が必要になります。今までに2種類の化合物が臨床研究に使われてきました。これら化合物は、いずれも日本人の研究者によって臨床開発されたもので、そういう意味で、中性子捕捉療法研究は、日本人の研究者が牽引してきたと、言えると思います。

最初に、臨床研究に本格的に使われ、良い結果が得られたのが、このBSHと言われるもので、12個のホウ素の原子が、1つの分子の中に含まれています。BSHは1968年に、もう亡くなられましたけれども、畠中先生という脳外科の先生が臨床研究で初めて使用されました。この化合物自身は、特に細胞が欲しがると、そういう化合物ではございません。ただ脳には、血液脳関門という生理的機能があります。脳は非常に重要な組織ですから、血流に乗って不要な化合物が流れてきても、脳の組織の中に染み込まないようにブロックをかける関所機能があるわけです。それが悪性の脳腫瘍になればなるほど、その機能は破綻をし、簡単に関所破りができる状態になります。この化合物は、そういう破

綻に乗じて、脳腫瘍の組織の中に浸透して、そこに滞留します。

もう1つは、ほぼ20年後に登場しました。1987年に三島先生が、この方は神戸大学の皮膚科の先生でしたが、臨床開発したホウ素の化合物です。フェニルアラニンという必須アミノ酸のパラの位置にボロンをくっつけた、化合物です。三島先生は皮膚科の先生で、何を考えていたかという

と、皮膚の悪性黒色腫、ほくろのがんです、これはエックス線の治療が、なかなか効きにくい、抵抗性のがんですけれども、これを、中性子捕捉療法で治してやろうと、そう考えたわけです。

先生は、この化合物は、悪性黒色腫に特異的なホウ素化合物だと、ずうっと言っておられたのですが、その後の研究で、実はそうではない。もっともっと多くのがんに、かなり選択性よく集まることがわかったのです。私は、この化合物が出現したことによって、以降のBNCT研究の大きな発展が生まれたと、考えています。

特に、このBPAという化合物は、元はフェニルアラニンという必須アミノ酸なのですが、ボロンがくっついているために正常な組織には、なかなか集積しにくいのです。いったんは入るかもしれないけど、よく見ると構造が少し違うので、排出されるのかもしれない。例えば、血液中の濃度と、肝臓のように、たんぱく合成の非常に盛んな、アルブミン工場のような臓器の濃度とを比較しても、ほとんど変わらない。特に、たくさん取り込まれるわけではないということです。

それで、こういう化合物では、腫瘍と、正常な組織の間に大きな濃度差が生まれます。その差は腫瘍と正常組織に与えられる放射線量の差になるわけで、この差が大きくなればなるほど、治療が安全、効果的に行うことができるということになります。

ただ、同じ種類のがんでも、AさんのがんとBさんのがんでは、取り込む量が違います。それは生物学的な悪性度が微妙に違うからです。その違いを事前に把握した上で、最適な患者さんに対して、この治療を行うことができれば、非常に効率よく、がん治療ができることになります。やってみて「効くか、効かないか、わからないけど、とにかくやってみましょう、一般には、よく効くといわれていますよ」という話ではありません。

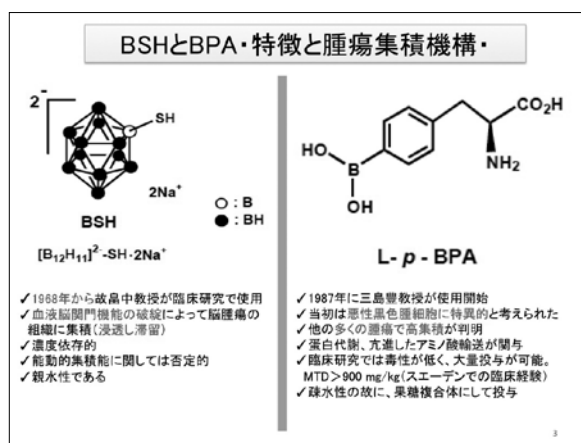


TABLE 2
¹⁰B Concentrations (means ± SD, n = 6) Measured with PGNA in Different Tissues 3 h after i.p. Injection of BPA (900 mg BPA/kg body weight)

Tissue	¹⁰ B concentration (μg/g)
Blood	19.9 ± 3.2
Lung	21.9 ± 1.7
Heart	21.2 ± 1.3
Skin	21.5 ± 6.5
Liver	21.6 ± 1.3
Spinal cord	8.9 ± 1.4
Brain	11.2 ± 0.5
Intestine	32.4 ± 10.8
Kidney	108.5 ± 3.3

BPAはホウ素が含まれているので、正常組織には集積しにくい？

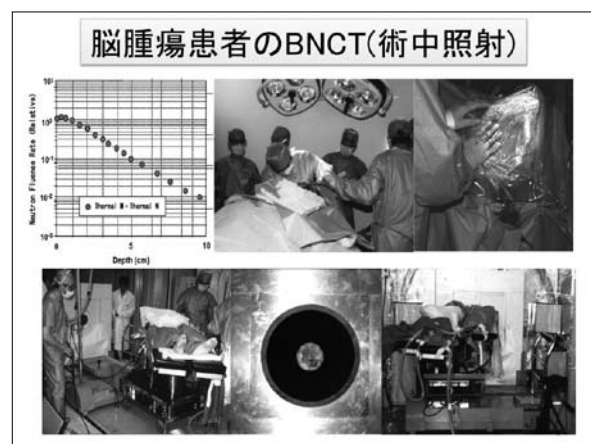
そういう検査として、BPAのこのところをFの18という陽電子、そしてエックス線を放出する放射性同位元素で標識することができます。いわゆるPETですね。皆さん、最近は健康診断なんかで腫瘍PETというのをお聞きになっていると思いますが、あれと同じように画像化することができるのです。これが再発をした悪性の脳腫瘍の画像なのですが、そのところに非常によく一致して、高濃度で、BPAが集積することが、この検査から予見できます。この検査ができるようになったことも相まって非常に研究が進みました。これは1990年代の前半以降です。



もう1つ、大きなポイントは、使っている中性子の種類です。エネルギーが高くスピードの速い中性子というのは、原子核がうまく捕捉できません。エネルギーの低い、ふらふらの熱中性子という、種類のものとだめなのです。

ただ弱点は、熱中性子というのは、体の中に入ると急速に強度が減弱します。5センチも入ると、表面の10分の1になるのです。ということは、深いところにあるがんに対しては、この治療法は、適用できないという限界がございました。

例えば、脳腫瘍の場合だと、我々の原子炉のところへ患者さんと脳外科の先生が来られ現場で手術をして、頭を開けて、腫瘍をむき出しの状態にして照射をすることが必要だったのです。こういう状態での照射が、ずうっと長らく続いてきたのですが、これだと、臨床研究自体がなかなか進みません。我々医療スタッフにとっても、大変なストレスですし、原子炉を運転していたっている研究所の原子炉部門の方々にとっても大変なストレスでございました。



そこで、もう少し高いエネルギーの中性子を使うべく、設備の改造を行いました。もう少し高いエネルギーの中性子だと、その中性子自身は、ホウ素の原子核とうまく反応しませんが、体の中に入るとエネルギーを失って、原子核と反応しやすい熱中性子に変わってくれるのです。こちらが熱中性子を撃ち込んだ場合に、体の中に発生する熱中性子の量です。

それに対して熱外中性子、少しエネルギーの高い中性子を撃ち込むと、体の中で発生する熱中性子の量は、このように減衰が大幅に小さくなります。むしろ2センチから3センチ

チのところにピークがあって、それから緩やかに減衰します。こういう中性子のビームだと、あえて手術をしなくても、普通の放射線治療のように行うことが可能になります。

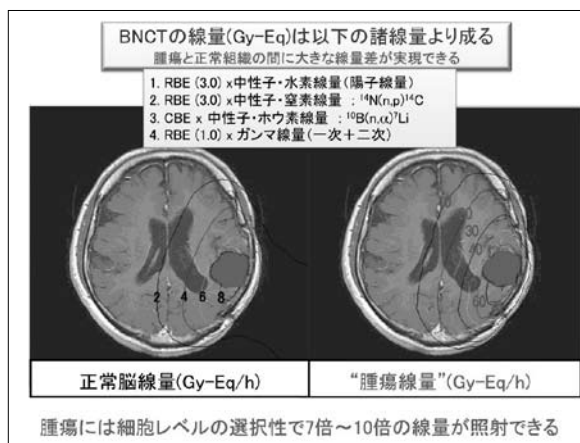
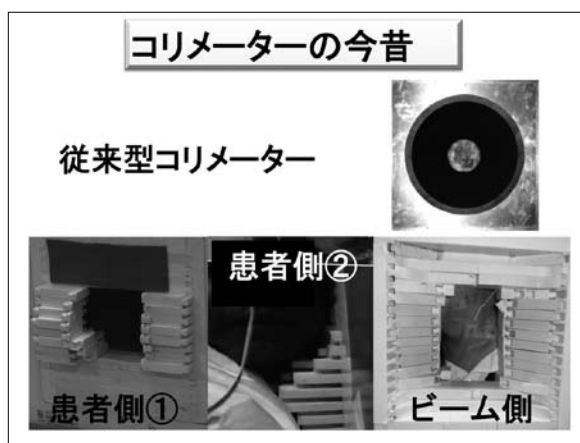
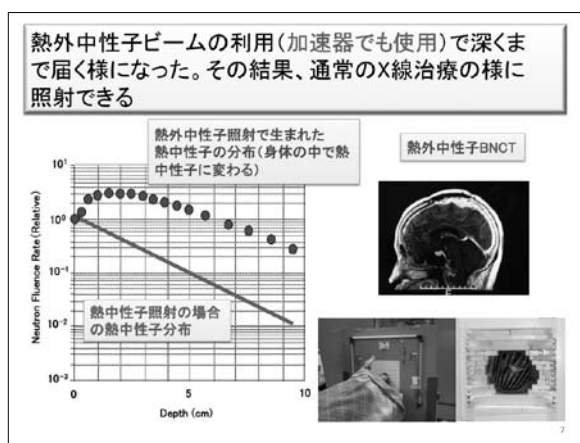
設備のこうした改造は京都大学が日本では、もちろん最初ですが、アジアでも最初で、1996年に行いました。ただ、この改造設備を使って本格的に研究が進み出したのは今世紀に入ってからです。先ほどと全く異なり、普通の放射線治療のように照射することができます。

かつて、手術をしていたときに、コリメーターの中性子が出てくる側から患者の病巣を見たものです。当時はこの様なコリメーターを使っていましたが、現在は普通の放射線治療と同じように、患者さんが、コリメーターの照射口に患部を密着すれば、余分なところには中性子が当たらないように、ビームを絞り込んで照射する設備で十分対応できるようになりました。

この治療法では線量が非常に複雑です。先ほどから言っているように、普通の放射線治療の場合は、エックス線、陽子線、炭素線、それ自身の線量を考えればよかったのですが、この治療法では、まず中性子も、若干ですが細胞に影響を与えます。腫瘍にも影響を与えます。

それから、中性子が体の中にある窒素の原子核と反応する。この確率は、ホウ素の2000分の1ぐらいなのですが、窒素原子は、単位体積当たりものすごい数があります。アミノ酸の中には必ず窒素がありますので、ものすごい数がありますので、この線量も勘案する必要があります。

それから主役を演じる場所の中性子とホウ素の核反応で生まれる線量。それから当然、随伴する場所のガンマ線とか、体の中に入った中性子が起こす先に云った様々な核反応によって発生する二次ガンマ線も含めて線量を評価しないとイケない。これが通常の放射

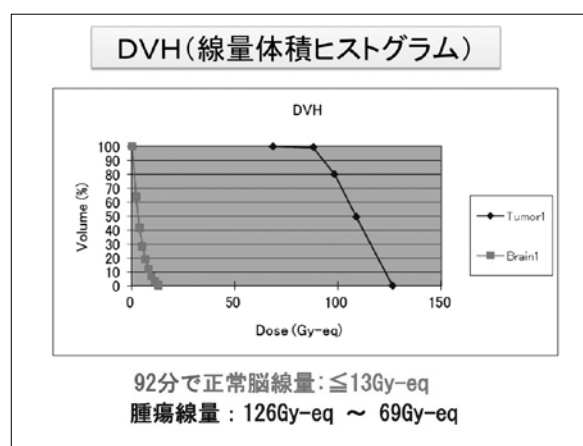


線治療とは全く違った複雑で、なかなか理解が進まない点であります。

しかしながら、十分な量のホウ素が選択的に入っておれば、例えばこの症例では、4倍から5倍、正常の脳に比べて、腫瘍のところにホウ素が蓄積したという条件で線量をシミュレーションしますと、正常脳の細胞が受ける線量は、このラインが示す8グレイという線量に対して、同じ場所にある腫瘍細胞は70グレイの線量を受けることになります。

これは細胞が隣り合って存在しても、この様に線量が異なるという現象が起こります。これが普通の放射線治療と全く異質な異次元の治療だというゆえんです。

ですから、この治療では、理想的な場合には腫瘍に、細胞レベルの選択性をもって、7倍とか10倍の線量が照射できるわけです。この図は、腫瘍が受ける線量と、正常脳組織が受ける線量について、脳と腫瘍の何パーセントの部分が何グレイ受けるかを示したヒストグラムです。

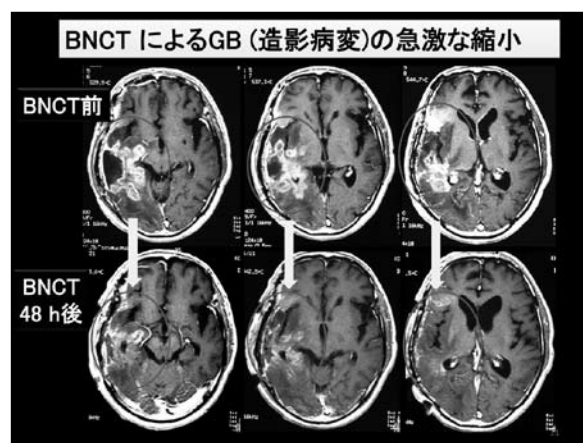


正常組織の最高線量が、13グレイ受ける条件で治療計画を立てると、腫瘍のほうは、最低でも70グレイ近く受けることを示しています。この正常組織の受ける最高線量と、腫瘍の組織が受ける最低線量に、こんなに大きな差をつけることができるのは、この治療法しかありません。

いわゆるエックス線のピンポイント照射でも、陽子線でも、炭素線でも、確かに、腫瘍への線量集中はよくはなるのですが、恐らく正常組織の最高線量は、腫瘍の最高線量に近いところになります。ただグラフの線の形が正常組織と腫瘍で大きく異なって来ます。

繰り返しますが、正常組織の最高線量と脳腫瘍の最低線量が、こんなに大きく乖離する治療ができる方法は、BNCT しかありません。

であるが故に、一度に大きな線量を照射することができます。そうすると、この画像は再発をした脳腫瘍の患者さんのものですが、このBNCTを行う前の画像の白いところが腫瘍の部分です。実際には、この白いところだけではなくて、その周辺にも脳腫瘍の細胞は浸潤をしているのですが、腫瘍細胞が密集しているのは、この白いところです。それが実に2日後、治療をしてから48時間後には、画像が、このように変化します。これはエックス線治療では、こんなに大線量を一度に当てることはできないということもあって、全く経験できないことです。



これを経験した脳外科医は、驚きましたし、私も初めて見たときには、こんなことが起こるんだと、大変驚いたことを今も鮮明に覚えています。

ですから、BNCT を、通常のエックス線治療ではなかなか治すことのできないがんの代表である脳の悪性腫瘍、特に膠芽腫の治療に応用して、非常に予後の悪いこの病気の成績を改善しようということで、臨床研究が進んでまいりました。

私が医師になったのは1974年で、放射線治療を専門に行うようになったのは1976年からですが、当時、膠芽腫というのは、基本的に治らない病気、限りなく5年生存率がゼロ%に近い病気と考えられておりました。現在は、抗がん剤のいいのも出てきて、少し上がってきましたけれど、それでも、まだ、とても予後の悪い病気です。

その当時は、なまじいい成績を出すと、膠芽腫という病理診断そのものが正しかったのかという疑惑がわくような、そういう病気でした。アメリカの放射線腫瘍の大家の先生でも、「あれは治らない病気だ」と言っておられたのが1976ごろでした。

この病気に対しては、通常は手術をしてエックス線の治療を行います。もちろんエックス線の治療によって、生存期間は少し延びるのですが基本的には治らない病気です。そこでエックス線の治療の部分をBNCT に置き換えることによって、治療成績が改善するかもしれないという期待で、臨床研究を始めました。

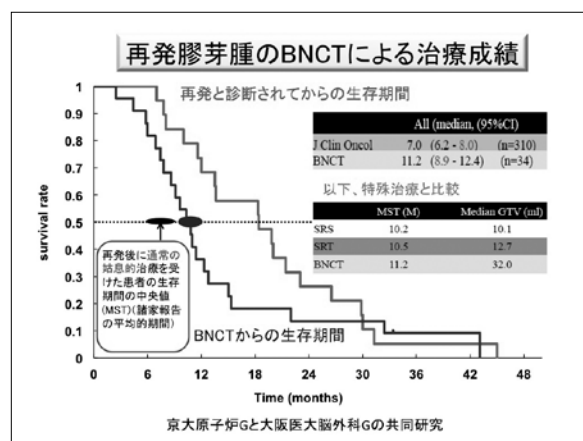
いきなり未治療の膠芽腫の患者さんを、この治療で研究することは難しいので、既にエックス線を含めた標準的な治療を受けたけれども、残念ながら再発してしまって有効な治療を見出し得ない、そういう患者さんに対して、この治療の臨床研究の対象として試させて頂くことにしました。倫理的なハードルも低くなりますからね。

これが、そのまとめのデータです。再発したからといって、医師はその患者さんを放置するわけにはいきませんので、何らかの姑息的な治療をいたします。でも約半数の患者さんは、6か月から8か月で亡くなってしまいます。最終的には全部亡くなりますが。

こうした患者さんに対してBNCTを行うと、この期間が4か月ほど延びる。わずかじゃないかというけれども、これを延ばすのは、実はなかなか大変なことで、それ

膠芽腫に対するBNCT

手術+X線治療 + (抗がん剤) **X線治療をBNCTに替えると成績は向上するか？**



でも、従来の姑息的な治療と比べると信頼区間に全く重りがないので、統計学的には優位な成績なのです。

それから通常の姑息的な治療じゃなくて、最近の進んだ放射線治療の技術である、S R Sとか、S R Tという定位放射線治療で、病気のところにエックス線を集中する、いわゆるピンポイント照射で治療した場合に比べても、BNCTの方が優れています。特に対象とした腫瘍の体積が全く違うのです。定位放射線治療の場合には、小さい再発腫瘍じゃないと、うまく照射ができません。大きくなったら全脳照射と同じようになってしまう。

ところが、その3倍近い体積のものまで、BNCTはカバーすることができて、大きければ予後が悪いのは当然なのですが、それでも成績は、S R SやS R Tよりも良いというので、現在、再発の悪性神経膠腫を対象にして、薬事治験の第I、相安全性試験を進めております。

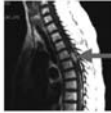
しかも、患者さんが、亡くなる場合も、従来とは亡くなり方が違う。どういうふうに違うかと云いますと、従来は、ほとんどの場合、原発巣が再び大きくなって患者さんは亡くなっていました。

この症例は、再発したときに、ここの再発部を照射しました。ところが、その個所は、亡くなるまで、特に再増殖することもなく、うまく制御されていたのです。ところが、別の場所に新たな病変が出てくる。これは、腫瘍の細胞が、脳脊髄液に乗って脊椎に流れて行って、そこに転移巣をつくったのです、播種といいます。これが原因で亡くなりました。そういう患者さんが実に、半分近いのです。48%は、そういう患者さんです。

BNCT後の死因など			再発悪性神経膠腫
《Patient characteristics》			
Age (median (range))	51	(15 - 71)	
GTV at the relapse (median (range))	39.5	(3.8 - 67.5)	ml
Cause of Death	23		
CSF dissemination: 脳脊髄液への播種	11	(48%)	
TP(Local tumor progression)	5	(22%)	
RN(Radiation necrosis)	3	(13%)	
Both(TP+D)	2	(8.5%)	
Other cause	2	(8.5%)	



: 23.8+15 (38.8Gy-Eq)



局所は良く制御されたが、脊髄腔へ腫瘍細胞が播種

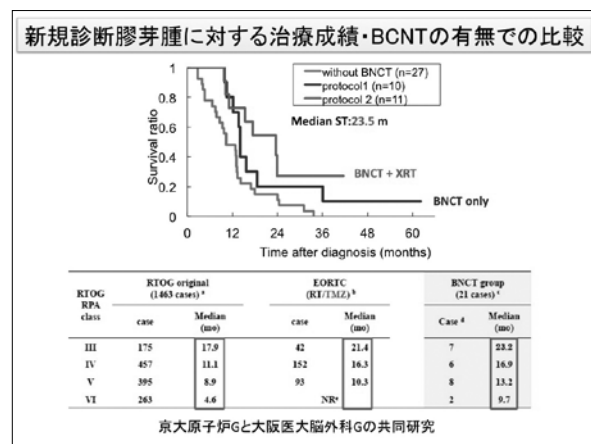
これは原発巣がBNCTによって、うまく制御される、制御される期間が延びたことによって、従来、表面に出てこなかった播種が原因で死んでしまった訳です。

あのデータは、こうした播種を、うまく制御していく努力によって、局所制御の改善が、生存率の改善に結びつく時代が必ず来るだろうと思っています。

次は、まだ治療を受けていない新鮮例の膠芽腫を治療したときの成績についてです。かつて、膠芽腫に対しては有意に効くような抗がん剤はありませんでした。ところが今から10年少し前に、テモゾロマイドというアルキル化剤が出てまいりました。これは初めて、膠芽腫に対して有意な効果を示す抗がん剤であります。効くとはいっても、50%の患者さんの生存期間が、2か月ほど延びる程度なのですが、これでも大変大きな進歩でした。更に、長期生存をする患者さんが出てきたとのは大きな進歩だと思います。もし、この抗がん剤を用いない従来の治療なら5年生存率が大体5%程度ですから、それが長期間、

3年以上、生きることができるようになったという意味では、この抗がん剤は画期的な抗がん剤だと思います。

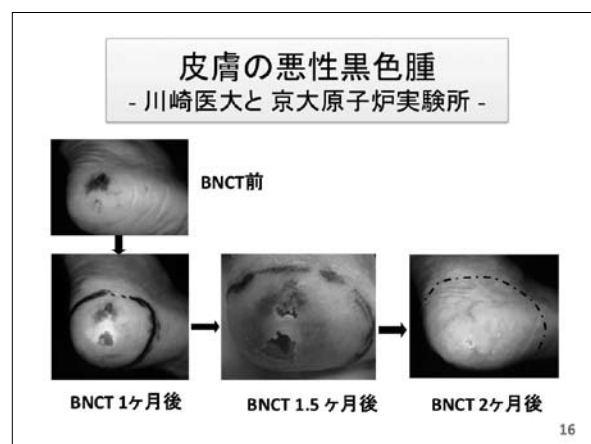
それに対して、我々のBNCTはどうかをお示しします。これがBNCTの比較的新しい成績です。現在は、これよりも、更に少し改善していると思いますけども、まだ十分にデータの解析が終わっておりません。



このデータで見ますと、まだ症例が少ないので決定的なことは言えませんが、やはり3年生存が、手術・プラス・エックス線治療・プラス・テモゾロマイドの組み合わせよりも、さらにいい成績が出ています。我々の治療では、テモゾロマイドの併用は残念ながら、まだ行っていません。

ですから、我々は、これにテモゾロマイドを加えることによって、さらに、成績を引き上げることが出来るだろうということで、現在、幾つかの大学の脳外科の先生方が共同して、京都大学の原子炉の中性子照射による多施設の臨床共同研究を現在、進めているところ です。

次に、これは、かつて三島先生が皮膚の悪性黒色腫を、この治療で治したいということでスタートした悪性黒色腫に対するBNCTの症例です。腫のところに、汚い黒色斑がございまして、これ汚いというのは、どういう意味かということ、辺縁が不整であるということです。よく見ると周辺の皮膚に染みだしがある。これは黒色腫の細胞が皮膚に沿って、ずうっと広がっている所見です。



この症例に対して、BNCTを行いました。そうすると、一度、皮膚には強い反応は起りますが、2か月後には、黒色斑は消えて皮膚がきれいに再生しています。もちろん、この病変は手術でも治すことができるのではと云う意見は当然あります。しかし、歩行に際して加重のかかる部分を手術して、必要な植皮をすると歩行に際して痛みが必ず出ます。それで松葉杖をついたり、杖をついたりしないといけない場合が多いのです。救命はできても必ずしも生活の質はよくないと、いうことです。

これに対してBNCTで治療すると、黒色斑は消えて、局所は治って、先のような有害事象は起こらないので、病変の部位を選べば非常に有効な治療だと考えます。

それから、これは報告を受けて思わず声をあげてしまった症例なのですが、これは黒色腫なんです。巨大な黒色腫です。大半は、皮膚の下に潜った大きな腫瘍をつくっています。薄皮まんじゅうのように、表面をкаろうじて皮膚が覆っている状態です。

こういう状態の患者さんを、BNCT で治療しました。通常のエックス線では、とても治るはずはないし、陽子線とか、炭素線で治療すれば、縮小はするかもしれませんが、皮膚の直下に充満した腫瘍ですから、皮膚1枚を残して、きれいな3次元的照射ができるはずがありません。皮膚が、大変傷んで、大きな範囲で皮膚の脱落が起こるはずですが、BNCT で治療すると、実は、こうなるのです。皮膚を見ると、ここのところが多分、原発のところだと思うのですが、まだ痂皮が残っていますが、この程度の皮膚の障害で、あれだけの大きな腫瘍が消えてしまったのです。これには思わず声をあげそうになりました。

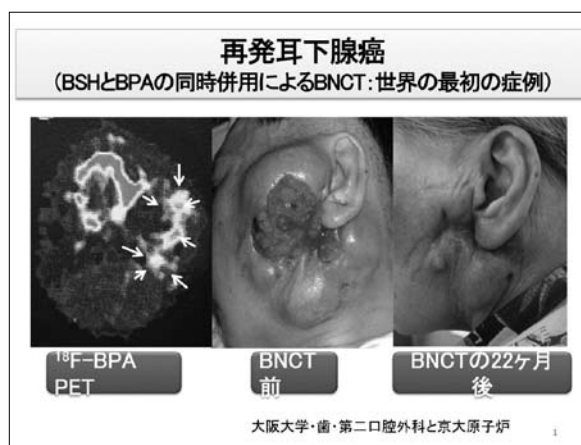
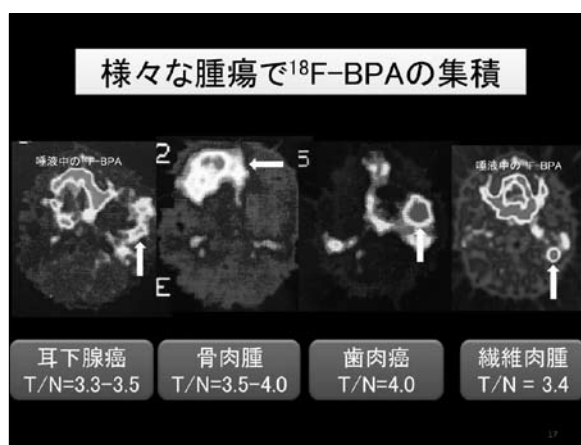
MRIで見ると、巨大な腫瘍が消えて、消えてというか、腫瘍の在ったところがへこんじゃいました。これは決して皮膚が破れて中身が、どこかへ行ってしまったのではなくて、徐々に徐々に、壊れた黒色腫の細胞が吸収されてフラットになったのです。

先程、F-BPA の話の中で、この F-BPA PET でBPAが、それぞれのがんに、どの程度集まるか、選択的に集まるか如何かがわかるようになってから、大きな進歩があったという話をしましたが、このPETによって、もともと考えていた黒色腫以外に、脳腫瘍にも、よく集まるのですが、その外に耳下腺のがんとか、骨肉腫とか、これ顔面の骨肉腫ですが、それから歯肉のがん、首のところにできた線維肉腫とかにも、よく集まることがわかりました。

それで、これは非常に衝撃な症例なのですが、世界で最初に頭頸部、首とか、口の中とか、の領域に発生するがんで、再発したものを、BNCTで治療した世界で最初の症例です。

実は、この症例の治療が非常にうまくいった。この治療は2001年の12月でしたが、非常にうまくいったということが、今世紀に入って、BNCT研究が大きく飛躍する契機になりました。

これは耳下腺のがんです。耳下腺というのは、おたふく風邪のときに腫れるところです。



このがんもエックス線に対して抵抗性です。この患者さんも手術を受けて、ほんの僅か残ったので術後のエックス線照射を受けました。でも残念ながら、もう半年もすると再発巣が顔を出してきて、それから徐々に徐々に大きくなって、1年半経ったら、こんな状態になってしまったのです。受け持ちの先生は、どうしていいかわからない、効果的な治療がないのです。患者さんは大きなガーゼを当てて、絶え間なく流れ出る血清の浸出液を隠しながら、そして、また痛みも当然あります。鎮痛剤を飲みながら日常を過ごしておられたのです。

そこで「先生、これ何とかならんでしょうか」ということで紹介をいただきました。大阪大学の歯学部口腔外科の先生でしたが、大阪大学の病院へ診に行くと、私も「こんなの治療できるかな」と一瞬思ったほどの大きな腫瘍でした。

こういう症例は私の判断だけでゴーサインを出すわけには参りません。委員会にかけて、この症例に「BNCTを行ってよろしい」という委員会の許可を得る必要があります。委員会に、この症例を出しますと、委員の先生で、放射線治療の専門の教授の先生が、「小野先生、この症例、やりたいんでしょ」と云われました。私は、その先生も本音は、どんな反応するか見てみたかったのだらうと思うのです。「だけど、一度に目標線量を照射して、とんでもないことが起きたら困るからなあ、まあ100照射するのだったら、半分だけ照射してみましょう、それで効きそうだったら、一月後に残りの照射をしたらいいじゃないですか」ということで許可をもらいました。

そこで12月のクリスマスの数日前だったと思いますが、原子炉で照射をしました。それで数日経って病院へ診に行きますと、驚いたことが2点ありました。1つは、患者さんが痛みを訴えなくなりました。それまでは必ず鎮痛剤を毎日のように服用していたのですが、それがなくなりました。それから血性の浸出液が目に見て少なくなった点です。それまでは一日に何回もガーゼを取り換えないといけないほど、たくさん出ていたのですが、それがなくなったのです。

それから、これは私の欲目かもしれませんが、皮下に腫大した腫瘍が充満していて、緊満していた皮膚に、心なしか皺が寄っている。少し緊張がとれているという状態でした。

そのことを報告したところ、「じゃ、残りの照射をやいなさいよ」ということで、2回目の照射を年が明けて1月の末に行いました。その後、経過を観察していくと、だんだん、だんだん、だんだん、だんだん、小さくなって、スライドに示す状態になりました。

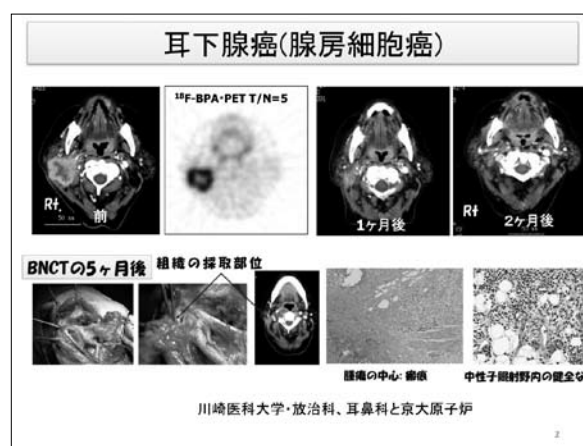
この様な大きな腫瘍が消えたということも大変な驚きでしたが、もう1点、驚いたのは、皮膚がほとんど傷まなかった点です。スライドの写真を見たらわかるように、薄皮まんじゅうのようなもので、中のあんこのところが、がんだとすれば、そういう状態の中で、皮膚が傷まらずに中だけが、うまく壊れて治療ができたというのは大変な驚きでした。こうした効果は、ほかの治療では絶対にあり得ません。

この症例を、2002年の国際会議で発表しました。主治医の先生に発表していただき

ました。そうしたら、発表している間に、会場の雰囲気が変わるのが、フロアで聞いていた私にはよくわかりました。だんだん、だんだん真剣な雰囲気になってきました。それで終わったら「小野先生、あのスライドを、ちょっと貰えませんか」といって、外国の方が何人も私のところへ来られたのを覚えています。

この症例に刺激されてヨーロッパでも、それまでBNCTといえば、悪性黒色腫と脳腫瘍だけが対象でしたが、再発の頭頸部がんにも、研究の対象を広げようという動きが出てきました。世界的にも、国内的にも、それまでの脳腫瘍のグループとか、更にはほかのグループに大きなインパクトを与えて、大きく研究が進むことになりました。

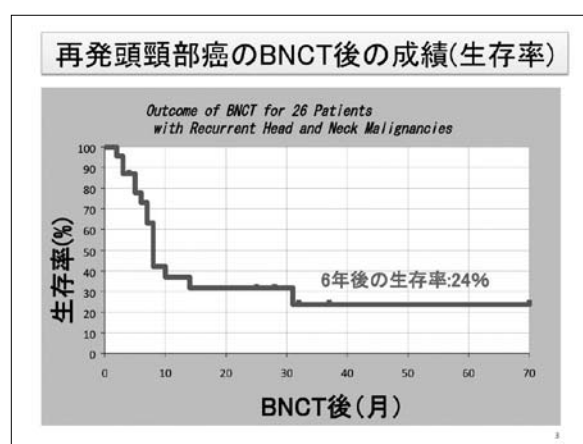
それから、これはまた別の耳下腺がんの症例です。ここに耳下腺がんの再発があります。治療をしました。ただ、一見きれいになったのですが、耳鼻科の先生は、患者さんと次のような約束をしていました。「少しでも心配な点があったら手術をさせてほしい。それで、がんが全部消えていたらいいし、もし消えていなかったら、そこで取れば完全に治るからね」という約束でした。



これだけのものが消えると、やはり少し瘢痕と思われるものが、このような形で残ります。それで確認のために5カ月後に手術を行いました。まず、その耳鼻科の先生が驚いたことは、照射した部分が実に新鮮なのです。普通のエックス線治療では血管の損傷もあって、乏血性の非常に白っぽい、そして硬い組織に変わっているのですが、それがなくて剥離が大変に容易であったとそうです。組織を取って顕微鏡で調べると、腫瘍の中心であった部分は、がん細胞が全くなくて瘢痕組織のみが残っている。

それから同じ中性子が照射された周辺の正常組織には、このように脂肪細胞であるとか、正常な耳下腺の一部が残っている。これは普通の放射線治療、エックス線治療ではあり得ないことです。先ほどの耳下腺の症例が、マクロで見たときの腫瘍選択的な治療効果を我々に教えてくれたとすれば、この症例は病理学的に、もっと細かいレベルで、効果が選択的であるということを我々に教えてくれました。

そこで、再発して、次の治療の選択肢がない患者さんを対象にして臨床研究を行いました。大阪大学の歯学部から来た26人の患者さんのデータを解析すると、生存率曲線の最初の部分から想像されるように殆



どの方が1年ぐらいで亡くなるはずのところ、幸いなことに4人に1人は治癒して、長期生存するというデータが得られました。

当然これで十分だとは思いません。この成績が、やはり50%、60%になってこそ、本当にこの治療が揺るぎない地位を確得すると思っていますが、とにかく、これは大きな一歩だと思っています。現在、これをさらに上げるための努力を続けているところです。

エックス線治療では、がんの広がり方が非常に複雑な三次元形状をしているものについては、最近の非常に進歩したエックス線の治療技術をもってしても、なかなか、その形状どおりに照射することは難しいです。

その代表が、例えば悪性胸膜中皮腫です。アスベストが原因で発生するということで、数年前から随分問題になっていますが、このがんは肺を覆った肋膜に沿って広がる肋膜の病気ですから、非常に複雑な形状になります。その肋膜病変のみに、たくさんの線量を照射し、正常肺の線量を思い切り少なくすることは、エックス線治療では到底無理です。

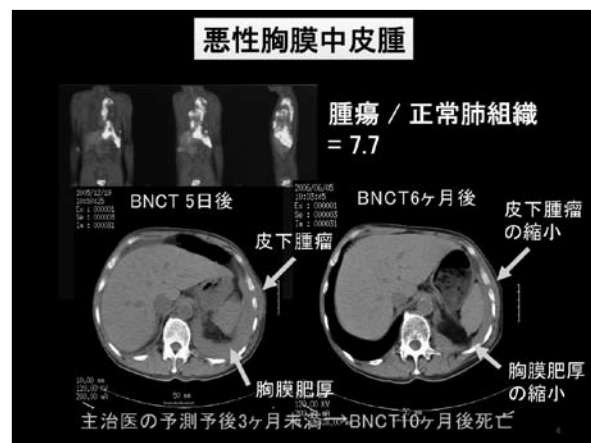
この様ながんこそ、BNCTがうまく効けばいいなと思っていました。これは最初の症例です。これが肥厚した肋膜、中皮腫の部分です。この肋骨と肋骨の間を貫いて、腫瘍が皮下に浸潤しています。この肋間を貫くときに、肋間神経に触るものですから、患者さんは大変強い痛みを訴えていました。毎日モルヒネが必要な状態でした。

主治医の呼吸器内科の先生が、「まあ先生、長くて3か月でしょうかねえ」という状態でした。ただ、患者さんの痛みも強いし、患者さんの同意を得て、この治療をやりました。

そうすると驚いたことは、症状の変化です。痛みが1週間程度で完全に消えて、モルヒネから解放されました。結局、最終的には亡くなったのですが、患者さんにとっては大変嬉しかったと言っていました。家族にとってもそうです。3か月未満という予想でしたが、10か月生きてくれました。これに意を強くして、現在、悪性胸膜中皮腫を対象にした多施設共同の臨床研究を進めているところです。

ただ、PETを行いますと、すべての症例で、BPAがよく集まる訳ではありませんので、「残念ながら十分集まらないから適用になりません」と言って断らないといけない患者さんも多々あります。

これは京都大学の原子炉実験所で、過去20年ぐらいの間に、どの程度の症例を蓄積してきたかを示したグラフです。私が医学部から原子炉実験所の教授で異動したのは1991年でした。その前年から、本格的にBNCTがスタートしていました。最初の10年間に、いろんな試みを行いましたが、あまり大きな飛躍はありませんでした。



もともと小さい研究集団でやっていた研究ですから、大学のある先生が、ある教授の先生が一所懸命やっていますが、その先生が定年でおやめになり、次の教授の先生が興味を示さなかったら、途端にその大学は、もうやらなくなる。

あるいは、熱心にやっていた先生が、関連病院の部長なんかで転出すると、もう、その大学はやらなくなるとか、があり、なかなか多くの臨床経験を蓄積できない時代が、10年ぐらいありました。

けれども、先ほどお見せした例の耳下腺の症例が大きな契機になって、その後、特に今世紀に入ってから急速に症例が増えました。それは脳外科、放射線治療科、耳鼻咽喉科の先生が競い合うようにして、研究に参画をしてきたためです。

例えば、症例が増えた2001年から2006年の間に、実に192件のBNCTを行いました、そのほとんどが世界最初の試みです。肝腫瘍など、これ全部がそうです。

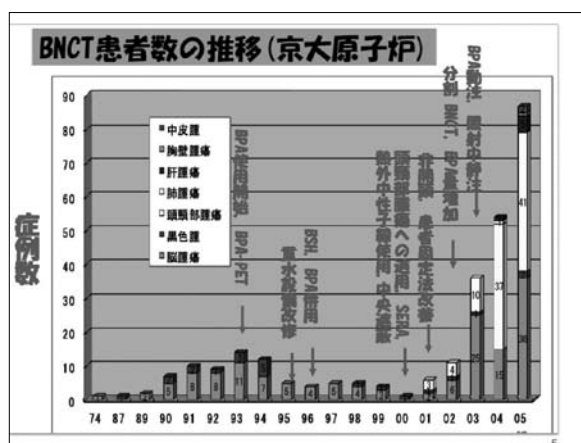
京大の原子炉は、2006年から10年までの間、4年間ほど燃料交換でお休みしましたが、それが終わったら、また皆さん待ちかねたように症例の蓄積が始まりました。ほとんどが世界最初の疾患を対象にしたBNCTです。

これは昨年までの世界の状況です。我が国の、特に原子炉実験所の症例の蓄積が、他を圧倒しているのがわかります。フィンランドは、ちょっと事情があって300例で止まった状態です。これは原子炉の問題だと聞いています。

京大の原子炉は、今も着実に症例を積み重ねていまして、現在450件弱のところまで、今年度到達しました。

ただ、4年間の休んでいる間に、私たちは患者さんを連れて東海村へ行って治療を、臨床研究をしていました。その症例が53例ありますので、京都大学の研究集団としては、500例を超える症例の経験を持っていることになり、もう世界に、これに比肩する経験を有する施設・研究集団はございません。

更に、我々は、自分のところだけを考えているのではなくて、台湾のグループにも技術的、学術的な援助をしています。台湾でも2010年から、この研究がスタートいたしました。



KURIにおける部位別照射回数	
2001年12月～2006年3月 悪性黒色腫(2) 脳腫瘍(82) 頭頸部がん(93) 肝腫瘍(7) 乳・胸壁腫瘍(3) 肺がん(1) 眼窩腫瘍(2) 中皮腫(2)	2010年6月～2012年2月 悪性黒色腫(1) 脳腫瘍(39) 頭頸部がん(30) 肝腫瘍(3) 肺がん(8) 眼窩腫瘍(1) 中皮腫(15) 皮膚・黒色腫を除く(2) 軟部腫瘍(2) 骨盤(1)
計:192 (全期間での計:274)	計:102 (40+62) (全期間での総計:376)

ただ、これまでの研究で、幾つかの問題点が明らかになりました。それは原子炉を使うことの限界です。原子炉が如何に研究に重要であっても、原子炉ということで、普通の医療施設になかなか併設することができない点です。

研究用といえども原子炉を使うと、量は少ないと言いながらも、使用済みの燃料が出ますし、これをどのように処理処分するかが、まだ決まっておりません。それから、そもそも原子炉が、薬事法という医療用具として認定され得るのか、認定されなければ、いつまで経っても医療にはなりません。研究治療ということになって、我々の研究費で、すべての費用を負担しないといけない状態が、ずうっと続くことになります。

そういう点を解決するためには、原子炉に代わる新たな中性子源を確保することが必要であるということで、その開発を始めることにしました。2003年でした。私の分野と医学物理分野で加速器中性子源の開発を本格的、組織的にスタートさせました。目標とする加速器は30メガエレクトロンボルトまで陽子を加速するサイクロトロンです。

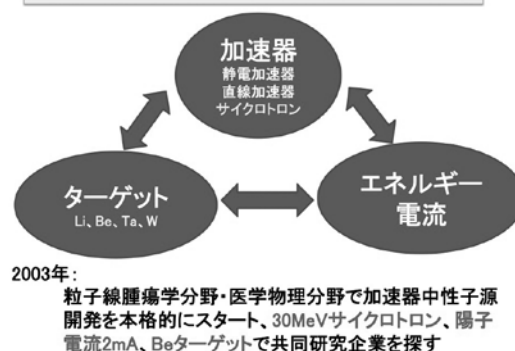
その陽子をベリリウムのターゲットに当てて中性子に変える計画を立てました。どういう加速器を選ぶのか、どういう標的金属を選ぶのか、陽子エネルギーや電流量をどの程度にするか、のこれら三者は、相互に関係したことで、30メガエレクトロンボルトということになれば、自然、サイクロトロンということになります。また、ターゲットはベリリウムで決まります。我々はその様な選択をいたしました。

いろいろな企業に共同開発の声をお掛けしたのですが、当時は、まだ、この加速器をつくったとして市場性がどうなんだという点について、必ずしも十分な見通しがなかった。企業として自信がなかったとこともあって、数年を要しましたが、最終的に住友重機械工業が、この計画に協力してくれることになりました。彼らには、サイクロトロン開発について随分大きな蓄積があ

明らかになった問題点 ・特に社会的、制度上の困難・

1. 地域における原子炉の受容性
2. 原子炉の規制上の問題、燃料調達、使用済み燃料の処理・処分
3. 原子炉が持つ薬事法上の限界
原子炉は医療用具になり得るか？？

加速器中性子源に係る諸要素



研究所での加速器中性子源開発の歴史

- ✓2005年秋:住友重機械工業に共同開発協議を提起
サイクロトロン開発・製造の大きな蓄積、
- ✓2008・6～2008・11:BNCT用設備用医療棟改修
工事9月末～10月初サイクロトロン搬入据付
- ✓2009・10:プロトン;30MeV、1mA・1時間運転実績
(目標達成)(中心領域では2mAの加速も確認)
- ✓2009・11:1mA強度での中性子線量等測定、生物(細胞、マウス)照射、
- ✓2012・10:薬事治験(再発悪性神経膠腫を対象に)
第1相開始

ります。

それで2008年の年末にサイクロトロンを据え付けて、翌年には、当面の目標とした1ミリアンペアの電流量に到達しました。物理実験、生物実験を開始し、これを積み重ねて、当局との折衝も終えて、昨年の10月から薬事法に基づく臨床試験（治験）の第一相、安全性と忍容性に関する治験をスタートさせました。

どういう装置かと云いますと、先ほど言いましたように30メガエレクトロンボルトまで陽子を加速し、陽子電流は当面1ミリアンペアです。その陽子をベリリウムのターゲットに衝突させて、中性子を発生させる装置です。

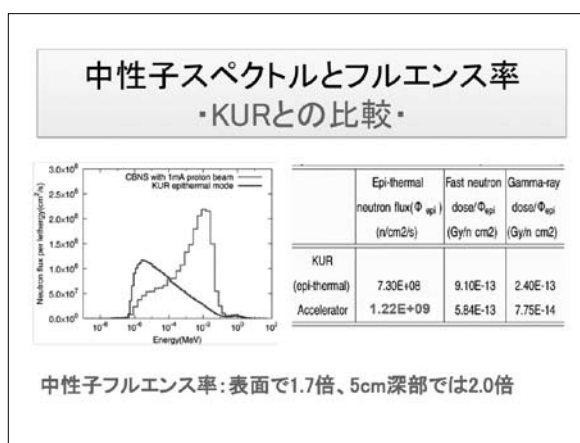
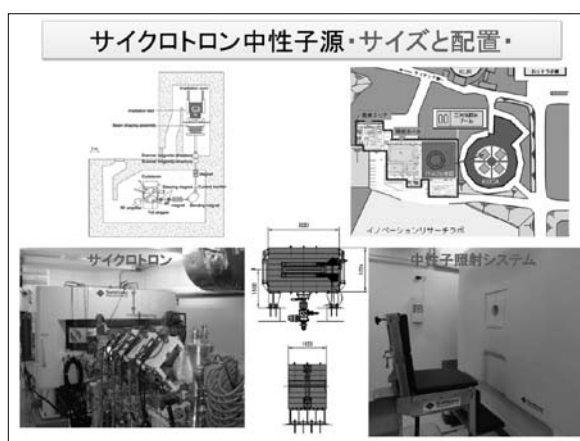
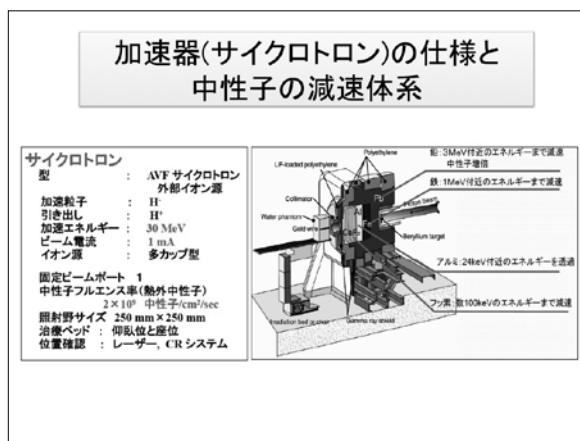
京都大学の原子炉実験所のイノベーションリサーチ・ラボラトリーという建物の中に医療棟というエリアがございまして、その中にこの装置が設置してあります。サイクロトロンのサイズは約3メートルx約1.6メートル、そして高さが約1.7メートルで、大変コンパクトな装置です。陽子線治療の装置に比べると遥かに小さなもので、将来は、普通の病院とは言わないまでも、基幹となる大学の病院とか、には十分設置できるでしょう。

この装置の中性子と、従来使ってきた原子炉の中性子を比較すると、まず毎秒の中性子量が多いので短い時間で治療を完了することができます。

それからエネルギーが少し高く、そのために深いところまで、少しですが届き易くなります。

現状で他に、BNCT研究用の中性子が出せる加速器はと云うと、バーミンガムの大学に静電加速器というのがございます。

それと比べると、中性子強度は10倍、一方、ガンマ線は7.7倍に抑えられています。10分の1の強度では、とても臨床研究はできません。バーミンガムのグループは、臨床研究は行っていません。



ですから、今、京都大学の原子炉実験所に在る、この加速器が、世界で唯一、臨床BNCTに応用できるマシンです。KURと比較して、エネルギーのスペクトルが変わり、毎秒の中性子量も大きくなったことで、いろんな工夫ができることがわかりました。

例えば、現在は一方向からしか照射していませんが、図のここにある腫瘍を照射する場合、正常組織の受ける線量のヒストグラムを変えずに二門照射することによって、腫瘍の最低線量を大きく引き上げることができます。この様な試みはKURでは事実上困難ですが、加速器では可能であることもわかってまいりました。

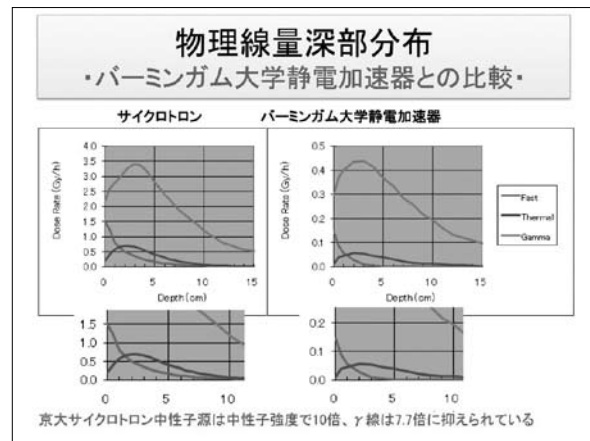
現在の治験では、一門照射を採用していますが、将来は、二門照射も可能になるだろうというふうに考えています。

現在、2企業と京都大学原子炉実験所、それから脳腫瘍を対象にするということで大阪医科大学の脳外科の先生方と、薬事法に基づく治験の第一相、安全性と忍用性に関する治験を進めているところです。

BNCTと通常の放射線治療との役割の棲み分けという点を考えてみます。エックス線の治療が、これだけの世界があるとすれば、いわゆる粒子線治療は、かなりの部分が役割の点でオーバーラップするのに対して、BNCTは独自の位置にあります。外の治療が極めて不得意とするところがカバーでき、相互に補完的です。もちろん新しい優れたホウ素化合物ができれば、BNCTが、やがて他を含み込む時代が来るかもしれません。

しかし、それは、もちろん先のことですが、そういうポテンシャルを持った治療であると私は考えています。

現在のBNCTの研究の状況を一言で、一文でしるすとすれば、以下になるのかなと、皆さん、ご存じの司馬遼太郎さんの小説の『坂の上の雲』の冒頭の部分です。あれにならって言うと、「真に小さな集団で始まった研究が、開花期を迎えようと



2012年10月より治験第1相を開始

住友重機械、ステラファーマ(ホウ素化合物)、
京大原子炉実験所、大阪医科大学

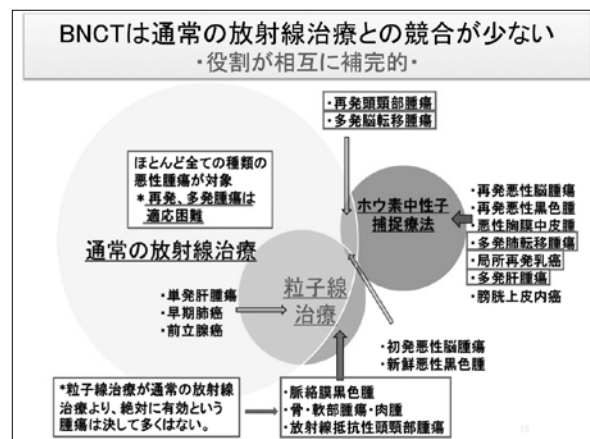
<対象患者> 再発悪性神経膠腫患者(WHO GradeⅢ、GradeⅣ)

<治験デザイン>

SPM-011(ホウ素化合物・治験薬)投与に合わせてBNCT30
(BNCT治療システム・治験機器)による中性子照射を施行する。

<主要目的> CTCAEを用いた安全性及び忍容性の評価

<観察期間> 安全性評価期間として90日間+追跡調査



している」ということになるかと思えます。

数日前、福岡で桜の開花が報道されましたが、私たちも遠くない時期に、本当の開花、そして満開の報告ができればいいと考えているところです。本日はご清聴ありがとうございました。

BNCT研究の状況を一文で記すと
以下の様になるであろう

「まことに小さな集団で始
まった研究が、開花期を迎
えようとしている」