

第1回中性子医療研究センターシンポジウム

パネルディスカッション講演録

～現状の標準治療と課題・

BNCTに対する期待～



この講演録は 2017 年 12 月 5 日に、「第 1 回中性子医療研究センターシンポジウム」副題 中性子医療の近未来～これからのがん治療～で、執り行われたパネルディスカッション（コーディネーター 金澤病院長）の内容に NTRC スタッフが、パネリストとしてご登壇いただいた先生と協力しつつ、手を加えて文章としたものになります。内容が煩雑になる事を回避するために、簡略化した部分があるなど、その内容の一部が割愛されていることを、あらかじめお断りさせていただきます。

現状の標準治療と課題・BNCTに対する期待

コーディネーター

金澤 右 岡山大学理事（医療担当）・岡山大学病院長
中性子医療研究センター副センター長

パネリスト

木股 敬裕 頭頸部がんセンター長

山崎 修 メラノーマセンター長

勝井 邦彰 陽子線治療学講座准教授

藤井 謙太郎 脳神経外科助教

富田 秀太 岡大バイオバンク准教授

道上 宏之 中性子医療研究センター准教授

井川 和代 中性子医療研究センター准教授



金澤：コーディネーターを務めさせていただきます、岡山大学病院長・金澤でございます。

粒子線治療の中でも陽子線、重粒子線が承認され、岡山県でも津山中央病院において本学と共同運用で陽子線治療を行っています。BNCTへは挑戦のスタートに立ったと思いますが、がん診療の全体からするとゲノム医療が注目されており、おそらくこの2つが今後5年、10年と革新に繋がっていくのではないかと思います。

それでは「現状の標準治療と課題・BNCTに対する期待」をパネリストの皆さんに話していただきたいと思います。幸いにしてパネリストにはそれぞれの研究領域で核となる先生方ばかりですので、限られた時間ですが先生方にはご自分の思いを出していただけたらと思います。

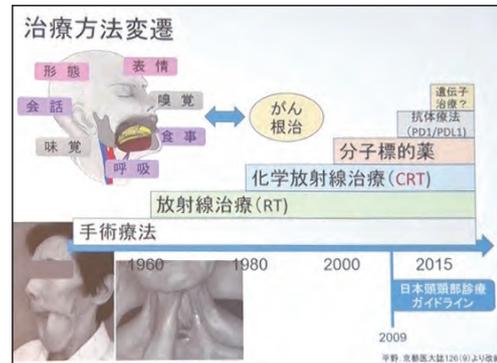
では、当院の頭頸部がんセンター長をしております木股先生お願いします。



木股：岡山大学病院頭頸部がんセンター長をしております、木股と言います。

国立がん研究センターの2017年のデータによると、がんの死亡部位として頭頸部領域、口腔、咽頭、喉頭と合わせて大体2.3%、全国で約8,300人、西日本だと約4,000人が頭頸部がんで亡くなっています。一方で罹患部位は、2013年のデータでやはり3%以下とがんの中では非常に稀なものです。頭頸部がん学

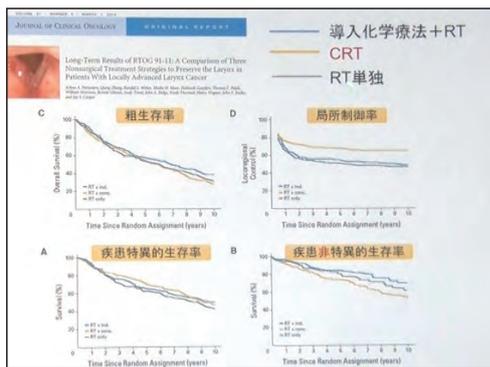
会のレジストリから、2015年の初発症例は年間約1万例弱あります。口腔がんから喉頭、下咽頭、中咽頭が非常に多く、年齢は60代～80代が非常に多くなっています。原因としては喫煙、お酒が多いようです。



治療方法の変遷ですが、最初は手術療法がメインでした。例えばこの患者さんは下顎骨を全部切除し、形態、嚥下機能や咀嚼機能も損なわれてしまいます。一方この患者さんは喉頭がんで、喉頭摘出と同時に食道も切除されたので、食べることもしゃべることもできません。手術療法は切除範囲が大きくなればなるほど機能が悪くなります。頭頸部領域の大きな特徴としては、形態、会話、味覚、呼吸、食事、嗅覚、表情など、QOLに直結するため、がんの根治とのバランスが非常に難しい領域です。手術療法だけだと切除範囲が拡大すれば機能が落ちてしまうので、1960年頃から機能温存の望める放射線治療に変わってきました。1980年頃から手術前の化学療法が始まり、かなり生存率が良くなってきたので、放射線治療の時代に入ってきています。さらに2000年頃から分子標的薬ができ、さらに免疫チェック阻害剤がでてくるといった流れになっています。

そして2009年に作成の頭頸部がん学会の

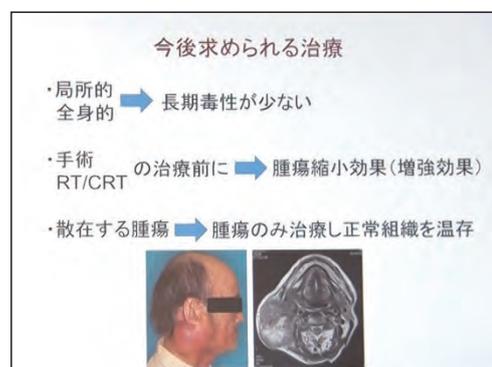
治療ガイドラインでは、手術、放射線、化学療法の組み合わせということがメインになっています。ところがこれらの治療は様々な問題点があります。例えば放射線に関しては、この患者さんは右側のリンパ節郭清をして両方の頸部に放射線をあてている。ところが放射線は晩期障害というものがでてきますから、時間が経てば経つほど組織が委縮するといった現象があります。さらに放射線をあてた部位が、5年、10年、20年と経ち、感染を起こしたりすると、例えば上顎の骨髓炎、下顎骨の骨髓炎、さらには稀ですけれども放射線を照射したことによるがんの新生ということもあります。



一方、化学療法は、1980年頃から脚光を浴び、咽頭レベル、喉頭レベルでは化学放射線療法が第一選択になっています。このスライドは、喉頭がんの患者さんに対し、導入化学療法と放射線をしたものが水色、化学療法がオレンジ、そしてグレーが放射線単独の生存曲線です。この3つの生存率、粗生存率では差がないのですが、化学療法は局所再発が極めて少なく、基部が温存出来ているといったことが大きな特徴です。疾患特異的生存率、この疾患で亡くなった人の生存率は変わりませんが、この疾患以外で亡くなった生存率は化学放射線療法が

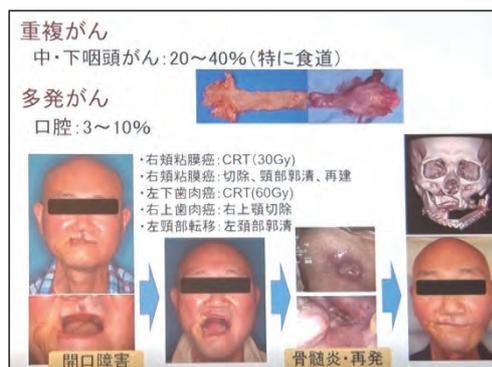
低いという結果になりました。この原因はおそらく長期毒性が出てきて、嚥下機能などの障害部に肺炎などを引き起こしたと考えられます。

つまり、化学放射線療法の時代に入っただけで長期毒性が言われ、今それが問題になり始めています。ここから今日の課題ですが、今後求められる治療、まず局所的にも全身的にも、長期毒性が少ないような治療が望ましく、さらに化学放射線療法の治療前に、例えば今回の治療をして腫瘍が小さくなり、その後の化学療法などの増強効果に結びつけばいいと思います。また、口腔がんというのは今でも切除が第一選択になってきますので、切除の前にいくらか小さくなれば機能を温存できるかもしれません。こういったことを期待しています。腫瘍によっては放射線を非常に広範囲にあてないといけない、手術もものすごく大きくなる、それでも取り残しがあることがあります。そういった症例は腫瘍のみを治療し、正常組織を温存できるような治療が出来たら望ましいと思っています。



一方問題なのは、5年生存率ですが、頭頸部がんではステージ1、2が70%、ステージ3、4になると50%以下になります。ところが全国の統計では、初発で見つかるも

の60%が実はステージ3以上です。そして、初回から治療後の局所再発率は実に60~70%と非常に多く、死因も最多となっています。遠隔移転率も20~30%です。これは舌がんを大きく切除した症例の5年生存率で、舌の全摘以上だと1年以内に半分の人が亡くなっています。こういった切除不能な患者さんに対してこういった治療をしていくか、また、放射線をあてた部位に再発すると、もう放射線は効きませんし、化学療法も同じものを使えば効きません。こういった部位は今後も大きな課題だと思っています。



最後のスライドですが、もう一つ頭頸部がんの大きな特徴は重複がんと多発がんです。重複がん、特に中・下咽頭がん、食道ですが、20~40%同時に出てきます。そうするといろいろな治療方法がもっと必要になってきます。例えば食道がん、放射線をあてるとここまでかかります。そうすると次の治療をここにはかけられません。もうひとつ多発がんは口腔に多く(3~10%)、この患者さんは、右の頬粘膜がんで放射線を30Gyあて、さらにその同じがんに対して切除して、頸部郭清をして再建しています。そのあと左下歯肉がんになって放射線を60Gyあて、さらに右上歯肉がんになって右

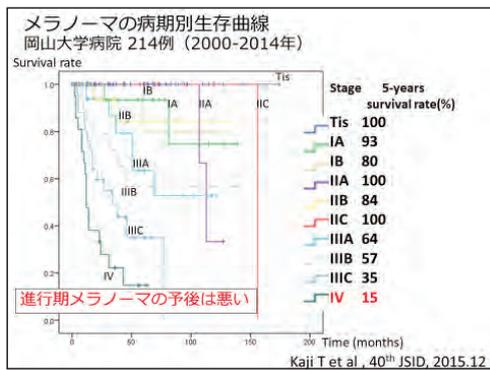
上顎をとり、そしてさらに左リンパ節に転移したため、左頸部郭清を行って、私のところに口が開かないからと来られています。口が開くように手術で組織を移植して再建しましたが、4年後に下顎骨、骨髄炎になって下顎部に穴があき、膿が出て、さらに次のがんが出たということになります。今度は下顎骨を切除し足の腓骨を移植して今の状況ですが、これだけ口腔がんの多発がんがあります。そうするとどんどん治療の選択肢が狭まってきますので、また新たな治療がほしいというのが頭頸部領域です。以上です。ありがとうございました。

金澤：木股先生ありがとうございました。続きまして、メラノーマセンター長の山崎先生からお願いします。

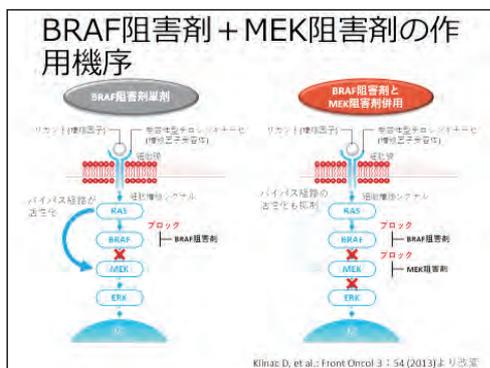


山崎：岡山大学病院メラノーマセンター、皮膚科の山崎です。このような機会をありがとうございます。メラノーマの最新の治療について

紹介いたします。2007年の皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインのメラノーマの診療アルゴリズムですけれど、センチネルリンパ節が陽性だった場合にリンパ節郭清し、基本的には手術できるものはとることになっています。しかし遠隔転移があった場合、ダカルバジンという細胞障害性の抗がん剤以外、エビデンスのある治療がなく、大体局所的療法として外科的治療や肝動注をしていました。

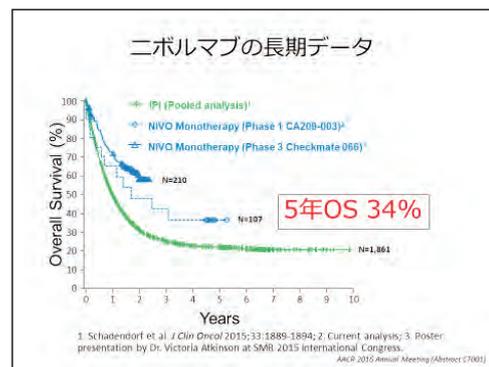


これが2014年までの岡山大学での生存曲線ですけれど、3期で5年生存率35%、4期で15%とメラノーマの進行期では予後は非常に悪いということになります。過去30年ぐらいダカルバジンやインターフェロンで治療していましたが、3年前から免疫チェックポイント阻害薬のPD-1抗体と抗CTLA-4抗体、分子標的薬でBRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用療法ができ、新しい時代を迎えました。



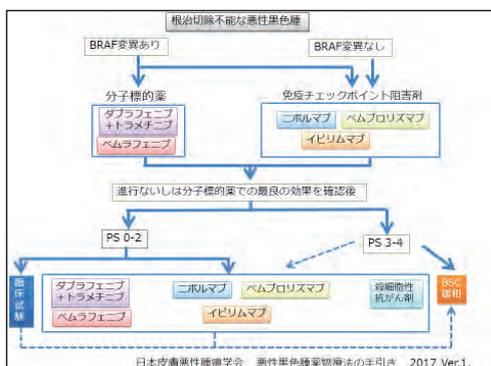
これがBRAF阻害剤とMEK阻害剤の作用機序ですが、シグナル伝達経路を二つおさえることによって、細胞の増殖を抑えています。しかし、BRAF陽性というのは日本人では非常に少なく、30%ぐらいしかいません。日本人のメラノーマの人は手足が多いですが、BRAF陽性は若い人で日にあたららない体幹部部分に多く、約30%の人しかBRAF-MEK阻害剤は使えないとなります。長期のデータが出ていまして、2年OS

が52%、3年OSが44%という長期のOSが得られるということが言われています。著効例ですけれども、様々なところに転移があった方ですが、約1カ月薬を飲みますと、著明に縮小傾向にあります。しかし、BRAF阻害剤は耐性を持つことがありますので、一時的には効いても、何か月かで効かなくなってきました。他方、BRAF阻害剤とMEK阻害剤の併用であれば耐性が長くのびるといわれています。もう一つの免疫チェックポイント阻害剤ですけれども、プライミング段階に作用する抗CTLA-4抗体とエフェクター段階に作用するPD-1抗体という2つの薬剤が市場に出ています。



ニボルマブの長期データも出ていまして、5年のOSが34%とされています。これは当科26例の症例ですが、CRが20%、PRも11.5%、合わせて3割くらいの方が奏効するということになります。10週くらい、3週に1回打っていますので、3回くらい打つと効いてくる人は効いてきます。これは奏効例ですけれども、心臓、肝臓、頸椎、皮膚に転移がある人が、数カ月でCRになり、今では全く何もない状態になっています。この方も奏効例ですが、ニボルマブを開始してもどんどん腫瘍が増大しましたが、徐々に炎症がでてきて腫瘍が著明に縮小してい

きました。この炎症細胞をとってみますとCD8、CD107aの活性型細胞障害性T細胞が増え、腫瘍細胞が壊死しています。



アルゴリズムとしてはBRAF陰性の方は免疫チェックポイント阻害剤しかありませんが、陽性の場合には分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の両方が使えます。PSに合わせて次の治療を選択することになります。

岩月教授がこういった新規治療に合わせてメラノーマセンターを立ち上げ、臨床業績を上げながら、教育や研究に従事しています。新規治療の問題点としては、薬剤費です。1カ月間治療したら何百万円にもなります。皮膚科の医療経費率ですが、もともと25%でありましたがここ数年で48%になってきています。

進行期の患者さんにいつまで治療していくかも重要な問題です。亡くなる1カ月くらい前まで免疫チェックポイント阻害剤を投与している現状があり、本当にこれが適正な治療かというのを今考えながら治療しています。様々な問題がありますが、バイオマーカーを探索し、本当に効果がある患者さんに適正使用するのが非常に大事だと思っています。

新規治療でOSが上がりましたが、ミゼラ

ブルで亡くなっていく患者さんも多いです。最近では免疫チェックポイント阻害剤との複合療法の研究が進んでいます。低分子性分子標的薬、IDO-1阻害薬、腫瘍溶解性ウイルスなどとの併用です。さらに陽子線やBNCTといった放射線治療の併用がどういう風に絡んでいくかというのが、今後の展開になってくると思います。どうもありがとうございました。

金澤：山崎先生どうもありがとうございました。続きまして陽子線治療学講座から勝井先生お願いします。

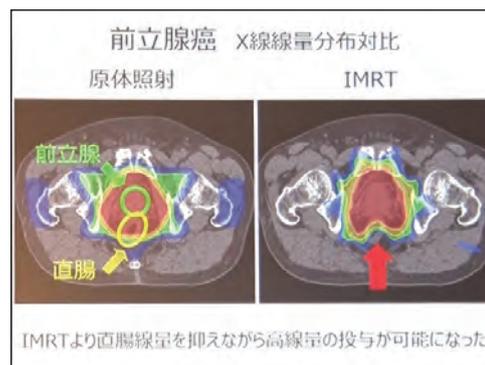


勝井：陽子線治療学講座の勝井と申します。本日はこのように貴重な機会を与えていただきまして誠にありがとうございます。津山中央病院から寄付をいただいた寄付講座に所属しており、陽子線治療の研究と人材育成に従事する立場です。

外照射の課題とBNCTに期待する病態というのを挙げていきたいと思っています。放射線治療の線量は腫瘍に対してあてればあてるほど効果が出ます。その一方、正常細胞にもあたってしまいますので、線量をあてればあてるほど基本的には副作用が出てきます。この差の大きいところの線量を選んで、大体妥当なところで照射をします。90Gy、100Gy以上でがんは高い確率で制御できますが、有害事象の関係から照射する事ができないということになります。それを克服すべく、ラジウムから小線源治療、

放射線治療へ、放射線を集中する手段としてはX線による定位照射治療、強度変調放射線治療へ進化しています。機械が変わったところは分布が圧倒的に良く、従来のX線に比べていいのはわかっていますので、どんどん緩和照射以外では置き換わって、このような治療を開始できます。それよりさらに一歩進んで粒子線治療になり、この中に重粒子線、いわゆる炭素イオン線と陽子線治療があります。一部の疾患ではどんどん導入が進んでいますが、お薬の進歩よりも少し時間が必要です。前の東京オリンピックの時にリニアックが普及し始め、今度のオリンピックが近づいた辺りでおそらく粒子線治療が劇的に増えていくのではないかと思います。陽子線治療は約年間3,000人のところまで今増えてきています。コンピューターの方も進歩していて、レントゲンで大体マーカーをかいて照射をする時代から、CTの上で腫瘍の輪郭をとって照射していく時代になり、放射線を当てる方向を自動で計算してくれるようなIMRT（強度変調放射線治療）や定位放射線治療ができるようになってきています。この計算には準備に非常に時間がかかりますが、導入が進んでいます。さらに先にある強度変調技術を用いて陽子線治療をしていく技術も進んでいます。津山中央病院でも準備中で、来年度に導入が計られる予定です。そうなるこのIMRTよりもさらに優れた線量分布の設計図面をかいて照射をすることができます。IMRTで普及が進んでずいぶん成績が良くなる、さらにそれより一歩先に進んだ治療が今後10年で進んでいくという

風に考えています。

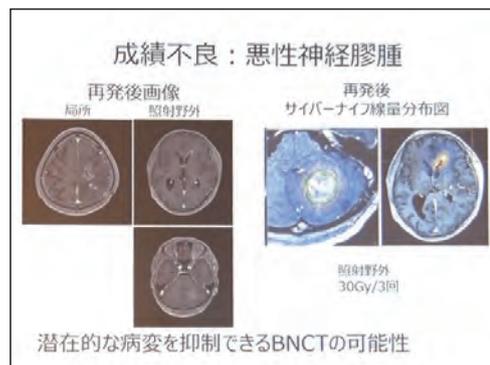


例えばこの前立腺がんの向かって左の線量分布図では、コンベンショナルな三次元原体照射という昔標準的であった治療です。前立腺がんには照射をしていますが、直腸にも一定の範囲で線量が当たってしまい、がんは多少治りますが直腸出血もおこします。それが、IMRTが導入されると直腸への線量をへこますことができ、直腸の孔壁を守ってあげるだけでも直腸の溶解が減ることがわかっています。それにより、前立腺がんに対して線量を高め、治しながら副作用を増やさないような治療ができるようになってきました。60Gy~66Gy位を照射しているような時代で、結構な人が治らない。ただ、どんどん線量をあげていって80Gyくらいまで照射をすれば、前立腺がんが高い確率で治るといった成功体験があります。これを他のがんに対して陽子線治療等を用いた導入が進んでいっているのが現状です。ただ、有害事象はやはり起きます。心臓は放射線治療に強いと言われていましたが、変わってきています。乳がん手術をした後に放射線治療をしますが、心臓への線量があがる程、1Gy当たり重大な晩期の有害事象を起こす確率が7.4%ずつ上がります。ですので、可能な患者さんは心臓も守ってあげましょ

うといった方向に変わりつつあります。単純に線量を入れるだけではなく、機械の進歩や粒子線治療によって正常な組織を守りながら照射をするということが必要になっていると思います。ただ、その陽子線治療を用いてもおそらくなかなか解決しづらいような疾患として、悪性神経膠腫、悪性黒色腫、いろいろな肉腫が思いつきます。他にもリスク臓器と近接している症例、再照射の症例になるかなと思います。成績不良例のうち、この悪性神経膠腫というのは、薬の進歩と、高線量を投与することによって成績が改善しつつあります。悪性黒色腫については、切除できない粘膜由来のがん、数は少ないですがそういった悪性黒色腫については、陽子線治療に移行しつつあるところだと思います。肉腫というのは、整形外科の先生方が切除できないと判断した切除不能症例においてのみ重粒子線治療が保険で収載されていますので、おそらくこの疾患についても一定のところまで成績向上が図れるのではないかと思います。

悪性神経膠腫は、筑波大学がんセンターのデータによると通常照射約60Gyの標準的な治療をした群においては平均生存期間約14カ月ですが、X線30GyとBNCT30Gy、もしくは陽子線治療で96Gyの高線量を入れることによって24カ月まで延長という、単施設でのデータですが優位な差が出ています。結果はまだ悪いとは思いますが高線量投与することによって生存率は延長していくかもしれません。

ただ、この病気は非常にやっかいで、当院で照射した症例の一つとして、造影MRI、



T2強調画像ですが、このT2強調画像に広くマージンをつけて、設計図面をかいて標準線量通りの60Gyの照射をしますと、残念ながら局所からも再発する、髄膜播種がでる、全く関係のないところにも顔を出してくるといった、非常に手ごわい疾患です。こういった場合、局所の線量をあげると制御できるかもしれませんが、髄注を繰り返すことによって、もしかしたら予防することができるかもしれませんが。脳皮質の疾患は初期治療では対応することが出来ませんので、頭全体に中性子を照射することによって、画像で拾いきれない潜在的な病変を抑制できる可能性のあるBNCTに期待できるのではないかと考えています。



リスク臓器が近接していますと外照射ではがっちり照射することはなかなか難しい状況です。これが画像や診察ではっきりできるターゲット、我々はGTVと言っていて、詳細は割愛しますがいろいろな伸びしろを

つけて、結局照射域がGTVより少し広い範囲になります。このGTVとリスク臓器が近接していると、非常に照射がしづらくなります。例えば、視神経、脳幹、脊髄、胃、小腸、大腸などは腫瘍が治るよりさらに低い線量できつい障害がでます。そのような場合、腫瘍にきちんと照射ができない、もしくはリスク臓器を犠牲にしてまで照射をする、紹介いただいても治らないので照射をしない、おそらくこの3パターンに分かれることになると思います。副鼻腔内にがんがあって、残念ながら視神経に接しているような場合、これは切除困難となってCRT、ケモラジエーションをご紹介いただきましたが、この症例においては視神経を犠牲にしてがっちり照射するという選択をしています。陽子線治療において皮膚はリスク臓器の一つです。腫瘍にばっちりあたりますが、皮膚にもがっちりあたってしまいます。機器の進歩で少しは緩和されますが、それでもこのグレード3位の古いやりかたの陽子線治療で障害が出てしまいますから、もっと照射をしないといけない疾患がきたという場合には、皮膚により強い障害が出る前提で照射をするのか、もしくはもう照射しないという選択を迫られるという時がくると思います。皮膚に全くあたらずにすむようなBNCTがもし実現しましたら、おそらくそちらの方が紹介されるのではないかなと思います。先ほども出ましたが、再照射というものも外照射では非常に苦手な領域で、例えばこの頸部に出生した胚腫で、化学療法を主にいろいろされ、更に病気が残っていて通常より少し多めの線量を投与いたし

ました。残念ながら消失せず、化学療法を繰り返してもどんどん増大してきまして、ご紹介をいただきましたが、すでに50Gyはいつている状況で残り20~30Gyぐらいが限界のため、IMRTで30Gyだけ追加をしています。50Gyできなかつた腫瘍が、30Gy、腫瘍の量が増えた状態で制御できることは決してなく、こういった初期治療で照射をがつんと入れた後に出てきた病態っていうのはすぐにでもBNCTの適用になるのではないのかなと考えています。現場で治療していまして、実際にお願いをしたい、今にでもお願いしたい病態はこの3つかなと思います。以上です。ご清聴ありがとうございました。

金澤：勝井先生ありがとうございました。続きまして脳神経外科の藤井先生お願いいたします。



藤井：脳神経外科の藤井と申します。よろしく申し上げます。このような機会をありがとうございます。

私の方からは、当科の神経外科でBNCT治療のお世話になっているグリオーマ、神経膠腫について簡単ではありますがお話したいと思います。グリオーマですけれど、先ほど勝井先生からお話しいただいたように非常に予後が悪くなるにつれ、病態も複雑で、昔から基礎研究や臨床研究、最近では様々な臨床治験が積み重ねられてきています。BNCTはそのなかの最先端のものの一つですが、グリオーマにつ

いてどのような治療をしているかということをご紹介したいと思います。まずは概要ですが、グリオーマは脳腫瘍の一つです。脳腫瘍というのは頭蓋内に発生するあらゆる新生物をさします。発生頻度は、年間に1万人に2人の割合で、岡山県で言うと大体200万人ちょっとですから、年間200人くらい発症しているというような感覚です。脳腫瘍は原発性と転移性脳腫瘍とに大きく分けられますが、グリオーマは原発性脳腫瘍です。グリオーマは、神経膠腫細胞、グリア細胞とも言いますが、神経に栄養を送ったり、神経を支持する様な細胞から発生するものをいいます。頭蓋内に発生し、周囲にしみ込むように浸潤性に発育していきます。頻度は原発性脳腫瘍の26%と髄膜種と並んで非常に多く、成人ではテント上に、小児ではテント下に多いものです。できる場所によりますが、症状は痙攣、頭内圧亢進症状と多岐にわたります。摘出した組織をもとに悪性度をグレード1～4の4つに分類すると、グレード1には良性と一般的には分類されて、手術のみで根治しますが、グレード4の膠芽腫の多くは1年以内に死亡するという非常に予後の悪いものになっています。

診断は造影検査、ディフュージョンという様々なシーケンスを使って診断をしていきます。PET、CTもMR程ではないですが、鑑別診断をしたり、腫瘍の広がりを見たりということで非常に重要です。最後にグリオーマの治療ですが、当科で行っている治療についてご紹介します。グリオーマに限らず、脳腫瘍の治療の第一選択は開頭腫瘍

摘出手術ですが、グリオーマの発育は浸潤性で周囲の脳と境界不明瞭な形で発育していくため全摘出は困難になります。可能な限り摘出しますが、全摘出は基本的に不可能ですので、後療法として放射線、化学療法を併用した集学的治療を行う必要があります。これが標準的治療として、現在保険適用になっています。BNCTや免疫療法、分子標的薬、ウイルス療法など様々な新規治療が開発され、試みられています。

腫瘍の全摘出は難しいですが、最大限摘出するということが生命予後の改善をするということも分かっていますので、なるべく全摘出に近いかたちを目指します。ただし、機能部位、例えば言語領域ですとか運動領域にあるようなもの、あるいはそこに接する様なものは、やみくもに取ると機能が温存できず、神経機能の維持ができなくなってしまいますので、そのあたりのバランスが重要になっています。なるべく安全にかつ最大限にとるためにマルチモダリティ、いろいろな機器等を駆使して手術をしています。そのうちのいくつかを、ご紹介したいと思います。



こちらが5-ALAといって、5-アミノレブリン酸というお薬を患者さんに術前に内服していただき、術中部屋を暗くします

と腫瘍だけ、特に悪性腫瘍が赤く染まるといふ現象が起きます。これによって、普通に顕微鏡でみているだけでは認識できない腫瘍のとり残しを減らす効果があります。



さらに、術中MRIですけれど、これはもうその名の通り手術中にMRIをとります。このように手術室の隣のIVRセンターにMRIがあり、麻酔して開頭、腫瘍摘出を行い、ほとれたかなというところでMRIをとって、もし残存があれば追加切除を行います。具体例ですが、これが術前で、ある程度とったところでMRIをとりますと、このように残存があるということでこの後切除しております。さらに大事なモダリティの一つとして神経機能のモニタリングというのも挙げられます。聴力、視力、運動機能など様々ありますが、言語機能のモニタリングをご紹介します。具体的には、術中に覚醒させて言語野を同定し、それを避けて腫瘍を摘出するというもので、まず麻酔をして開頭し、脳が出たあたりで覚醒していただいて抜管します。そこで患者さんと会話や質問をし、その時に脳橋を刺激して、会話が止まったりするとそこはとってはいけない、会話が止まらない場合は取っていい、ということで目印を置いてマッピングしていきます。それによって最大限の摘出をすると

いうことです。いろいろなモダリティを使って最大限の摘出をしますが、それだけでは悪性グリオーマ、膠芽腫は治療できませんので、現在は標準的治療として放射線治療、化学療法が日本全国で行われています。ただ、それだけでは予後がかなり悪くて、生存期間もかなり短いので新規治療の開発が望まれています。今回のメインテーマでもあります、BNCT はかなり有望な治療として前向きなデータが蓄積されてきています。

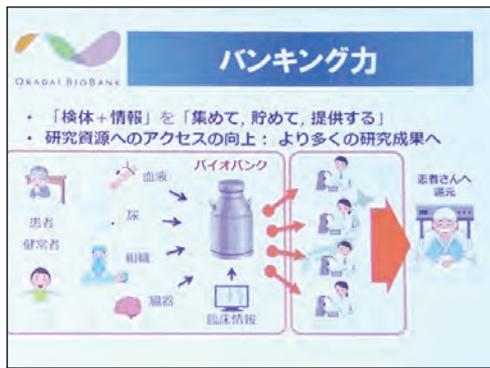
まとめますと、悪性グリオーマは脳腫瘍の中でも頻度が高く難治性です。集学的治療が重要で、最先端のいろいろなモダリティを駆使した手術を行う必要がありますが、BNCTのように新規治療の開発が進んでいて、今後の予後の改善が大いに期待されています。以上です。

金澤：藤井先生ありがとうございました。続きまして、岡大バイオバンクの冨田先生をお願いします。



冨田：よろしく申し上げます。バイオバンクの冨田です。パネリストの先生方のいろいろなお話を伺っておりますが、それぞれ診療科が縦軸である

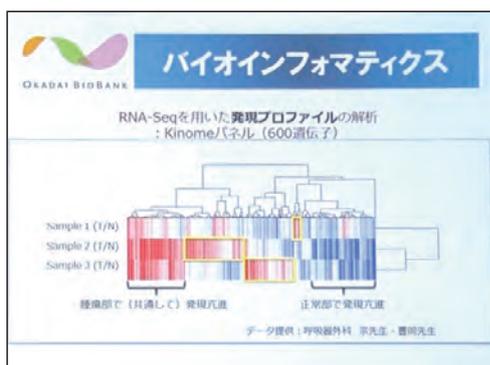
とするならば、このバイオバンクはこの横軸で治療をサポートしていくというシステムです。基本的にはバンク、生体試料の銀行であるという風にご理解いただければいいと思います。診療科、BNCTを含めたサポート体制ということを紹介したいと思います。



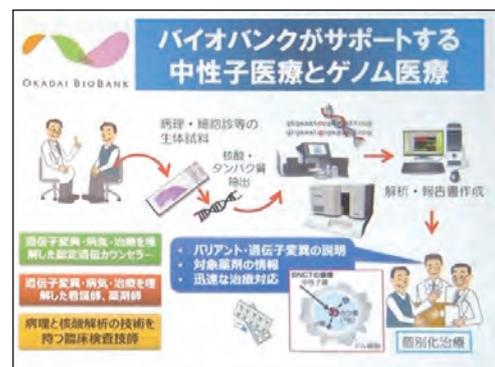
結局バイオバンクはいったい何をしているかという、生体試料のみならず、臨床情報を含めて一度我々の方で収集させていただきます。それを、それぞれの研究者に提供するというところで、いわゆる臨床研究を加速させて頂きます。我々のバンクは、この集めるのみならず、研究者の皆様に提供するというところで全国のトップランナーを走っていると考えています。

受託解析能力ですが、ここに示す最先端の研究及び設備を揃えております。こういった解析能力をただ有するだけではなくて、受託解析というような形で解析のサポートもしており、得られたデータの解析というところでもサポートしています。

例えば細胞の中にある活性のある酵素の状態をはかることによって、実際のがん細胞でどういった酵素が活性化しているかを調べたり、これはマルチペックスとって数十種類のたんぱく質を一度に測定することができるものです。



今我々が最終的に考えている例ですけれど、バイオバンクがサポートし、ゲノム医療というところも含む中性子ゲノム医療といったものがおそらく10年後には実現しているのではないかなと思っております。もしくは、中性子ゲノムIT医療と言うような形に10年後はなっているのかなと思っております。具体的には、これから生体サンプルをバンキングし、まず現状の治療の中で非常に効果があった方、いわゆるレスポンドラーという言い方をしますが、効果があった方と残念ながら現在の治療法では効果がなかった方の生体試料を我々が解析します。



現状のまず経験治療に対して、こういったサインが出ていれば、非常に効果があるのかというのがわかれば、そういった方々が優先的に治療を受けるということになります。もうひとつは我々が先ほど示したような次世代シーケンサがマルチフレックスとたんぱく質を測定し、効かない方の原因究明もできると思います。なぜ効かなかったのかという答えをまず我々が解析し、その答えをここにいる皆さんに提供することで、そのブレイクスルーを一緒に考えていくということで、おそらくは5年後、ないし10年後に、こういった中性子、ゲノム、さらにはITがついたようなビッグデータ医

療というものが、皆さまと実現できればと考えています。以上です。

金澤：富田先生ありがとうございました。続きまして、中性子医療研究センターの道上先生お願いします。

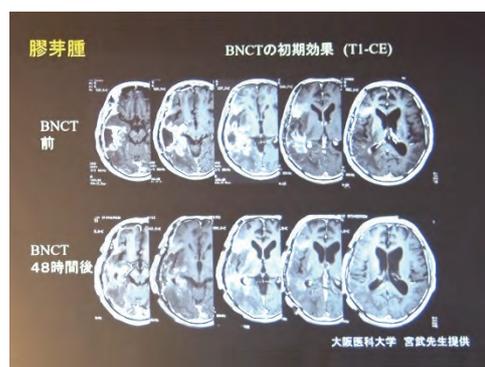


道上：ありがとうございます。中性子医療研究センターの道上でございます。私の方で、BNCTの悪性脳腫瘍、メラノーマへの応用について発表

します。金澤先生、勝井先生の前で大変失礼ですが、放射線腫瘍線量分布図について、最初に少し説明します。脳腫瘍に対し γ 線で治療しますと、中心部に集まる線量が15Gy、10Gy、5Gyといった形になるのは理解しやすいところではないかと思えます。一方、BNCTにおいては、ホウ素 10 Bが中性子を吸収、 α 崩壊することでの効果を期待します。しかし、他の窒素、水素といったものも体内に多量存在するため、中性子とそれらの反応性を考える必要もあります。どういうことかといいますと、BNCTの場合には必ずこのように正常組織、腫瘍組織という同じスライスで2つの線量分布が出てきます。ここに先ほどの3つの元素が関わってきますが、正常組織におきましては、窒素、水素、中性子線に含まれる γ 線、二次 γ 線、正常に含まれるホウ素、この4つの要素に含まれるものが正常組織の線量となります。そうして、10Gy、8Gy、6Gy、4Gy、2Gyといった形で分布になっています。一方腫瘍組織におきましては、先ほど

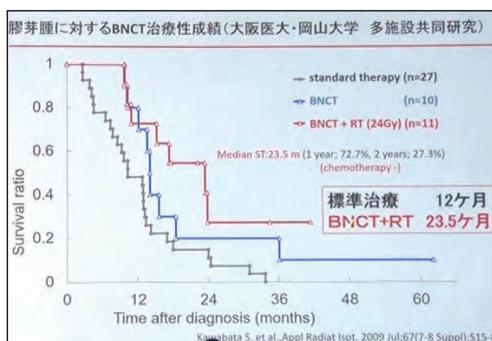
にプラスしてホウ素がたくさん腫瘍に入るために、50Gy、40Gy、30Gy、20Gyといった形で非常に高い線量になります。同じスライスでありながら、この2つの線量分布があるというのが、BNCTの治療の基本となってきます。

また、ここで使われてくる薬剤に関しても説明が必要ですが、現在治験に使われていますのは、ホウ素にアミノ酸がついたホウ素フェニルアラニンです。BSHと呼ばれているようなホウ素12価の立体分子も現在のBNCT臨床研究で使われています。このホウ素フェニルアラニン、BPAが今現在治験中であるという一つの理由としまして、非常にがんで強く発現しておりますLAT1というアミノ酸トランスポーターを通じて腫瘍細胞の中へ選択的に入ると言われております。また、腫瘍部にどのくらいホウ素が入っているかということを知るための体内薬物動態システム、F18-BPA-PETというものがあり、腫瘍と正常脳比、T/N比や腫瘍と血液比、T/B比などを求めることが可能となっています。このような形で悪性脳腫瘍、膠芽腫に対してBNCTが原子炉中心に行われており、また、現在加速器を使いまして治験中です。



大阪医科大学宮武先生からいただいた図

ですが、BNCT前に広がっている脳腫瘍が、BNCTを行った48時間後のMRI像では縮小しています。たった48時間、1回のBNCTでこれだけ変化があると報告されています。BNCTにおいて照射線量、照射時間は、正常脳線量が13Gy以下になるように照射時間を決めますので、この時は76分でした。実際にこの照射を行いました結果では、一番高かったところが80Gyを超えています、腫瘍線量の少ないところでは30Gy程度、99%で30Gy以上、また正常脳におきましては13Gyを超えないようになっています。非常にうまくあたった例ですけれど、こういう方においては48時間、5週間後、1カ月ちょっと経ちますと、腫瘍が非常に小さくなっているという結果を得ています。



膠芽腫に対するBNCTの治療成績ですが、岡山大学からも参加しております、当時2009年の報告ですが、標準治療群において約1年、BNCTに放射線を追加した群においては23.5カ月と約2倍近い成績をのばしています。これはBNCTだけではたたけなかったものを、放射線科の先生にご協力いただき、非常に成績がのびました。この青で示しているところがBNCTのみですので、BNCTだけではこの時点ではキュア出来なかったという風に思っています。悪性脳腫

瘍に対するBNCTのまとめですけれど、膠芽腫においては、熱外中性子と呼ばれるタイプの中性子を使っていること、また、深部浸潤、6cmより深いと言われているような場合に関してはBNCTもやはり困難と言われております。BNCTは深部において線量が足りないということが起こりますので、放射線治療との併用等が必要となります。

一方メラノーマに関しては、メラノーマ用ホウ素製剤、先ほどのBPAというのは、メラノーマ用として先に開発されたという経緯があります。どういうことかと申しますと、悪性黒色腫、メラニンの原料になるのはフェニルアラニンや、チロシンといったアミノ酸ですので、フェニルアラニンにホウ素がついているもの、これがBPAです。このBPAと呼ばれているホウ素製剤は、メラノーマを標的としまして、非常に素晴らしい分子標的薬ともいえると思います。先ほどから出てきました、熱外中性子、熱中性子の話になりますけれども、脳腫瘍におきましては5cm、6cmと深いところまで到達できる熱外中性子を使っていたのですが、メラノーマに対しては、1cmくらいの浅いところできくような熱中性子が必要となってきます。原子炉においては、浅いメラノーマでは熱中性子、深い悪性脳腫瘍におきましては熱外中性子を使った治療が進んでいます。

足の裏に出来たメラノーマ例ですけれども、通常は手術されると思いますが、BNCT照射した例においては、5年たった後もこのような非常にきれいな形で、局所の正常維持が非常に良かったという結果を

川崎医科大学の平塚先生が出されています。また、非常に大きなメラノーマの例ですが、2回のBNCTにわけて治療されたとお聞きしていますが、約15カ月の経過で非常に良くなっており、表面自体も非常にきれいに保たれています。外観でいきますと、このような大きなメラノーマ例が24カ月たちますと非常にきれいに治っているといった結果を、これも平塚先生ところから報告されています。

メラノーマに対するBNCTのまとめとしましては、表層のメラノーマには熱中性子を用いた治療、表層であるため中性子強度が十分にとれることが多いと言われております。またBPAと呼ばれているお薬は、BNCTのメラノーマ分子標的薬として使われておまして、今後の局所治療として有望であり、先ほど山崎先生がお話になられていたように、他の治療との併用が必要となっております。

	生存期間 中央値	局所制御	治療期間	費用
X線 (脳腫瘍統計 ¹⁾)	10-12M	X~△	6-8週間	保険内
BNCT (筑波大 ²⁾)	23.5M	○~◎	1日	約100万円 以下か
陽子線 (筑波大 ³⁾)	18M	△	7-8週間	約200万円
重粒子 (HIMAC ⁴⁾)	16M	△	7-8週間	約300万円
	X線併用			

(2006 NEDO資料より抜粋)

最後に、他の粒子線治療との治療効果の比較についてよく話されます。これは約10年前で少し古いものですが、筑波大学のBNCT、X線治療、陽子線治療、重粒子を膠芽腫、悪性脳腫瘍に対してされたときの中央値の結果です。BNCTにおいては23.5カ月、2年弱でした。陽子線、重粒子と、こ

れはランダムイズで比べたわけではありませんが出されております。また、治療期間に関しまして、他は1カ月半から2か月必要ですが、BNCTにおいては1日といったことを報告されており、この点において筑波大学よりBNCTは非常に有効であるという風に報告されております。以上でございます。ご清聴ありがとうございました。

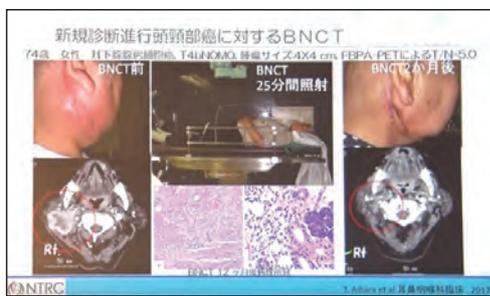
金澤：道上先生ありがとうございます。最後の方です。井川先生で中性子医療研究センターです。よろしく申し上げます。



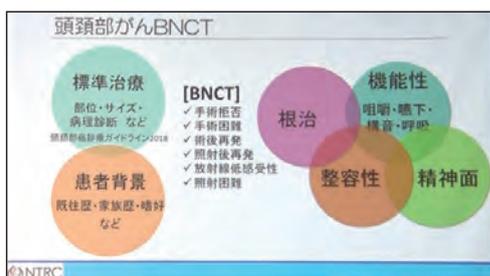
井川：中性子医療研究センターの井川和代と申します。頭頸部がんに対するBNCTについてお話ししたいと思います。現状の頭頸部がんBNCT

では、ホウ素としてBPAを用いています。中性子源としては、日本では現在京大原子炉の中性子を使って臨床研究、加速器の中性子を使って治験が行われています。2001年に報告されました、世界初の頭頸部がんに対するBNCTの症例です。耳下腺の粘表皮がんの患者さんで、まず手術を行いました。その後再発したため、放射線治療を行いました。しかしながら、放射線治療の途中で苦しくなり、加療期間半ばで断念してしまい、腫瘍が残ってしまいました。残存した腫瘍が大きくなり、BNCTを試みることになりました。ホウ素の取り込みが良かったので、BNCTをすることがきまり、腫瘍サイズが大きいため3回照射の治療計画がなされました。それに基づきBNCTを3回

行ったところ、縮小が94%認められ、治療後の Quality of Life (QOL) もいいため、患者さんも満足されました。この症例により、頭頸部がんでBNCTに対する期待が高まり、日本のみならずフィンランド、台湾と世界で頭頸部がんに対するBNCTが始まりました。このようにBNCTでは、かなりの中性子線量を1回であてることができること、さらに放射線治療後の再発した場合でもBNCTで治療できることが特徴です。



次の症例は新規診断の頭頸部がんです。この患者さんもかなり大きい腫瘍ですが、BNCTを1回行いました。照射1年後に照射部位の組織をとり検査したところ、照射部位は繊維化していますが、がんの細胞はどこにも認められませんでした。さらに特徴的なのは、正常の腺組織が残っているということでした。従って、BNCTは正常組織へのダメージが少なく治療できるため、治療後のQOLの向上が期待できます。



先ほど、木股先生からお話がありましたように、いわゆる標準治療というのは、治

腫瘍部位やサイズ、病理診断などをもとに頭頸部がん診療のガイドラインに従い治療法が決まります。高齢化に伴い増えている口腔がん、頭頸部がんは、既往歴、合併症もしくは家族歴、嗜好、たばこや飲酒などが関係してきます。治療後のQOLも考慮して、どのような治療が、どのような年齢の方に、どのようなタイミングで治療するのが適切であるのかを考えていかないとはいけません。そこで BNCT は、手術拒否の症例、手術困難な症例、全身麻酔が厳しい症例、術後や放射線照射後の再発症例、また通院が困難、入院ができないといったような状況の患者さんに対して、期待できると思われます。BNCTの頭頸部がんに対する可能性としては、根治のみならず、頭頸部の特徴、機能性、咀嚼、嚥下、構音、呼吸のような機能性を保持できること、また整容性、形態的にも温存でき、精神的にもケアできるといった特徴をもたらすため、治療後のQOLの向上が期待できると思われます。

がんの治療や診断などは、岡山大学のキャンサーボードで症例検討されていると思いますが、将来的にはぜひBNCTも治療方針の選択肢に入り、集学的な治療法の一つになることを願っています。最後に、平均寿命は皆さんご存知のように、男性80歳、女性86歳です。健康な平均寿命は、男性71歳、女性74歳と約10歳低いですが、BNCTを用いることで、健康平均寿命が平均寿命に近付くような、健康で豊かな未来をひらけると信じています。ご清聴ありがとうございました。

金澤：井川先生、どうもありがとうございます。
ました。

時間が非常に限られていたと思いますけれども、ちょっとだけ討論させて下さい。木股先生質問ですが、井川先生は控えめな表現で、手術できない症例と言われていましたが、例えばファーストチョイスとしてはどうですか。

木股：重要になります。頭頸部は大体QOLに直結したところなので、いろいろな治療法によって破壊されてしまうわけです。ボロン、中性子を使い、先ほどのような結果が出れば、十分に第一選択になります。ただ、第一選択になるためには、やはりそれなりのプロトコールとステップアップが必要です。我々はバイオバンクを使い、頭頸部センターとしてはすべての組織を保存しています。それを全部解析し、さらにプロトコールをしっかりと作る、ステージとも合わせてやっていくと、十分に第一選択になると思います。

金澤：山崎先生、同じ質問をメラノーマについて、どうでしょう。

山崎：メラノーマについてはやはり手術してしまっていますが、患者さんには嫌々手術している人もいるのかもしれませんが。ですから、顔や外陰、足底など浅い場合には選択肢になります。そういう選択肢を与えてあげれば選ばれる可能性はあるかなと思います。

金澤：冨田先生が言われたことに関係するかもしれませんが、ゲノム解析とバイオが実際に頭頸部がんなどで、必ずしも扁平上皮がんでなく、組織型とか、そういったことが治療の効果に関係するのかどうかということについて、井川先生よろしいでしょうか。

井川：BNCTのキーはやはりホウ素薬剤です。組織別にホウ素の取り込みがわかれば、必ず BNCT は効くと思います。岡大がやるべき仕事は、この組織だとこのホウ素の取り込みがよく、腫瘍の縮小率に結びつくという臨床データ解析であり、岡大がメインでこれからやっていかないといけないと考えております。

金澤：道上先生どうでしょうか。

道上：ありがとうございます。私も同じ意見で、同じグリオーマであっても、ホウ素を取り込みやすいグリオーマと取り込みにくいグリオーマとありますので、そういったところをまず検討し、取り込みやすいグリオーマに対してBNCTを進めていくということがキーになると思っています。

金澤：冨田先生、全遺伝子を解析するなかで、このBNCTが効くもの効かないものというのは見えてくる可能性がありますか。

冨田：途中でお話がありましたように、非常に高頻度に遺伝子変異が起こっていると

いう症例があると思いますので、トランスポーターや免疫といったところをターゲットにした治療を選択する、もしくはそういうところをターゲットにしたような新しい治療やオプションの可能性があるのではないかと思います。

金澤：藤井先生、手術が前に比べて進歩したという話がありましたが、もし進歩したとすればどういうところが進歩したのでしょうか。かなり進歩しきったという感じがあるのでしょうか。

藤井：正直なところ、そこに関してはもう進歩しきっているといっても言い過ぎではないのではないかと思います。最近ではグリオーマは、化学療法、放射線治療、それから出てくるであろう新規治療、そういった全身療法によって治癒されるものではないかな、と思っていますので、その補助ではないですけど、できるだけって全身治療で治すというのが今後必要になってくるかと思っています。

金澤：ありがとうございます。さらに勝井先生、放射線治療医の立場として、現在粒子線治療にかかわっておられますけれども、陽子線、重粒子線等々の住み分けについては具体的にはどうでしょう。

勝井：結構核なところですが、今はIMRTから陽子線に移行しつつあって、先ほど井川先生が出された非扁平上皮がんというのは現時点では粒子線治療が一番いいかなと

思います。ただ、皮膚に侵入していますのでかなり皮膚に障害が残るという点では、BNCTには全く勝てないかなと思います。ですので、まず陽子線治療に移行して、その成績、非扁平上皮がんはおそらく6割〜7割くらいだと思いますので、まずそちらに移行し、そのあとさらにそれ以上の成績が取れそうなものについて、BNCTで治療を高めるといって方向に移行していけばいいのかなと思っています。ただ再照射においては陽子線治療でもIMRTでも十分な線量をいれられませんので、BNCTの独壇場だなと思います。

金澤：ありがとうございます。限られた時間で少ないコメントで申し訳ないですが、皆さんのプレゼンテーション、あるいはコメントを聞いて私が思ったのは、いわゆる難治がんというのは、治療方法にも限界があるということが今日は認識されたんではないかと、それからBNCTに関して言うと、先ほど勝井先生が言われたんですけども複数回の治療ができる、一回の治療ですむなど、臨床現場からすると非常にありがたいと思います。ただこの治療が本当に普及するためにはまだまだいろんな努力が必要でして、薬剤の開発もですし、加速器としてどれだけ普及できるかという様な問題もあると思います。ただ私自身も現場の臨床家としてBNCTというのは自分自身のなかではゲノム医療と並んで非常に将来性のある、新しいブレイクスルーが期待できる治療と思っています。

今日は第1回目のシンポジウムでしたが、

様々なコメントを通じまして、非常に将来性について感じることができました。どうも今日はありがとうございました。



NTRC【中性子医療研究センター】について

中性子医療研究センターの役割・概要

NTRCは「国際連携部門」「線量解析・システム開発部門」「薬剤開発・動態解析部門」「臨床研究部門」「加速器部門」の5部門を配しています。各分野で最高の「知」と「技」を結集し、放射線医療の中でも中性子医療という新規分野を創出し、がん治療に「新たな世界標準治療を切り拓く」ことを目標としています。

[メインプロジェクト]

1. 新たなホウ素薬剤の開発
2. 中性子捕捉療法（BNCT）の国際基準の確立
3. 臨床での使用に向けて中性子発生装置の開発支援

沿革

- 2015年2月 岡山大学・鏡野町・日本原子力研究開発機構の三者協定締結
- 2015年3月 IAEAと第1回国際シンポジウムを開催（鏡野町）
- 2016年3月 IAEAと第2回国際シンポジウムを開催（岡山）
- 2016年10月 IAEAとの中性子医療に関する協定調印
- 2017年4月 中性子医療研究センター設立
- 2017年9月 名古屋大学・岡山大学のBNCTに関する協定調印



中性子医療について

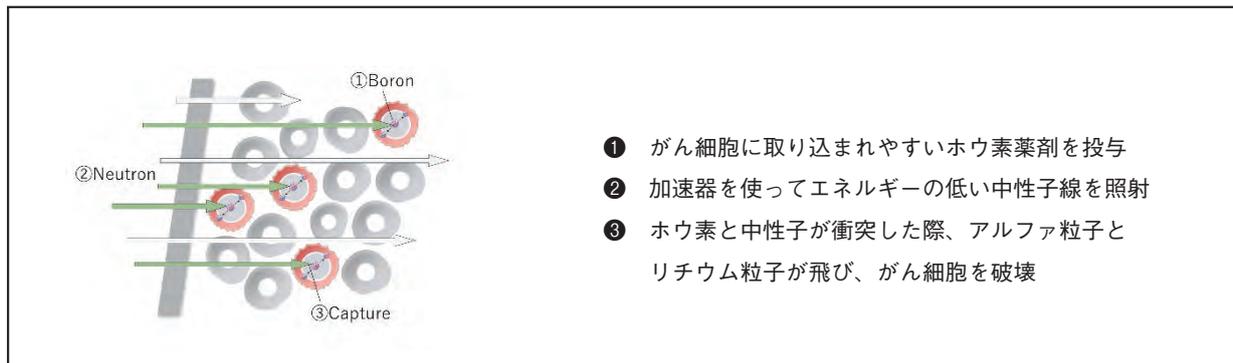
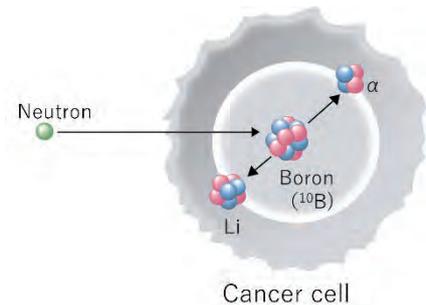
中性子線とホウ素薬剤を利用した、最先端の医療技術です。

その中でも私たちはBNCT【ホウ素中性子捕捉療法】に取り組んでいます。BNCTとは、がん細胞に送り込んだ「ホウ素薬剤」へ低エネルギー中性子線を照射することで正常細胞にあまり損傷を与えずがん細胞へ大きなダメージを与える放射線治療です。がん細胞と正常細胞が混在している悪性度の高いがん特に効果的で、患者さんの生活の質(QOL)が高い治療法でもあります。

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) について

がん細胞にホウ素薬剤を投与し、そのがん細胞にエネルギーの低い中性子線を照射することによりがん細胞内で「核反応」を起こさせます。

その際に発生した2つの粒子（α線とLi原子核）ががん細胞に致命的なダメージを与えることによりがん細胞のみ殺傷するという治療法です。



ホウ素と中性子が衝突した際に飛ぶ、アルファ粒子とリチウム粒子の飛距離は、細胞1個の直径よりも小さいため、隣の正常細胞を損傷することなく、がん細胞のみを死滅させることが可能です。また、従来の放射線治療に比べ、照射回数が極めて少なく、1～2回で済みます。患者さんの治療後のQOL（生活の質）が極めて良好に保てるほか、経済的負担の軽減にもつながると期待されています。

もともとBNCTの原理は1936年に米国で提唱されました。日本では1968年に研究用原子炉を使って臨床研究がスタート。

現行では、がん細胞と正常細胞が混在している悪性度の高い脳腫瘍や、皮膚がんの一種である悪性黒色腫、頭頸部がんなどの治療が難しいがんの治療法としてその効果が注目されています。