

**加速器 BPA-BNCT に係るガイドブック**  
**日本中性子捕捉療法学会/日本放射線腫瘍学会 編**

## 目次

1. はじめに .....	4
2. 中性子照射システム .....	7
3. 線量評価・治療計画 .....	13
4. 品質管理 .....	22
5. アクセプタンステスト・コミッショニング .....	28
6. 薬剤 .....	34
7. BNCT 実施の手順 .....	38
8. BNCT の臨床研究 .....	40
9. BNCT 従事者に求められる要件 .....	56
補則 1 . 線量評価の詳細と今後の展望 .....	58
補則 2 ポロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 製剤・BNCT 治療システムを用いたホウ素 中性子捕捉療法 (BNCT) を安全に実施するための留意事項 (現時点非公開)	64
補則 3 $^{18}\text{F}$ -FBPA PET 検査法	65

## **執筆者リスト**

### 1. はじめに

鈴木 実 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

### 2. 中性子照射システム

田中浩基 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

### 3. 線量評価・治療計画

熊田博明 筑波大学・陽子線治療センター

### 4. 品質管理

廣瀬勝己 脳神経疾患研究所・南東北 BNCT 研究センター

### 5. アクセプトランステスト・コミッションング

田中浩基 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

加藤貴弘 脳神経疾患研究所・南東北 BNCT 研究センター

秋田和彦 大阪医科大学・関西 BNCT 共同医療センター

中村哲志 国立がん研究センター・中央病院放射線品質管理室

### 6. 薬剤

中村浩之 東京工業大学・科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

### 7. BNCT 実施の手順

鈴木 実 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

### 8. BNCT の臨床研究

松村 明 筑波大学・脳神経外科教室

川端信司 大阪医科大学・脳神経外科教室

廣瀬勝己 脳神経疾患研究所・南東北 BNCT 研究センター

平塚純一 川崎医科大学・放射線医学（治療）教室

鈴木 実 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

### 9. BNCT 従事者に求められる要件

宮武伸一 大阪医科大学・がんセンター

### 補則 1.

鈴木 実 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

熊田博明 筑波大学・陽子線治療センター

### 補則 2.

### 補則 3.

栗原宏明 神奈川県立がんセンター

\*本ガイドブックの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、執筆者は利益相反の状況を各所属学会に開示している。

## 1. はじめに

### 1.1 ガイドブックの作成の背景と目的

#### 1.1.1 作成の背景

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy, 以下 BNCT) は、従来、研究用原子炉でのみ実施されてきたが、我が国において、世界初となる BNCT 専用の病院設置型の小型加速器中性子照射システムが開発された。これを契機として、加速器を中性子源とする BNCT (以下、加速器 BNCT) が医療機関で承認医療として実施される状況が想定される。1.2 で解説されるように、BNCT は、ホウ素と熱中性子が反応して発生する重粒子線がその治療効果を担う放射線治療に分類されることから、本ガイドブックは、日本中性子捕捉療法学会と日本放射線腫瘍学会の共同編纂として作成された。

#### 1.1.2 作成の目的

本ガイドブックには、BNCT の原理、治療手順、線量評価法、研究用原子炉を使用して実施されてきた原子炉 BNCT の手順、臨床成績の結果が紹介されている。本ガイドブックは、医療機関に導入される加速器 BNCT を使用して、今後臨床研究に取り組む医師、診療放射線技師、医学物理士、看護師、薬剤師等の多業種の医療関係者が、上述の内容を知識として共有し、その知識をベースとして、加速器 BNCT の安全な実施、新たな臨床研究の開発研究につなげることを目的に作成された。特に本邦では中性子を扱った経験のある医療関係者は、ほとんどいないことを考えると、本ガイドブック発行の意義は真に大きいと考える。

なお、本ガイドブックは、今後新たに公表される臨床試験のデータや国内での市販後調査などのデータ、更には基礎研究の進展も考慮して見直しを行うため、改定される可能性がある。また、現在開発が進められているホウ素薬剤や加速器型中性子照射システムが製造販売承認を取得する時点では、それらに対して個別に適正使用ガイドラインを作成する必要がある。

### 1.2 治療の概要

BNCT は、放射線治療に分類される。その中心となる放射線は、安定同位体であるホウ素原子核 ( $^{10}\text{B}$ ) とエネルギーの低い熱中性子との反応から生じる 2 つの重粒子線である。 $^{10}\text{B}$  は熱中性子を吸収しやすい性質があり、熱中性子を吸収した  $^{10}\text{B}$ -ホウ素原子核は、直ちに、ヘリウム原子核とリチウム原子核に分裂する (図 1-1)。

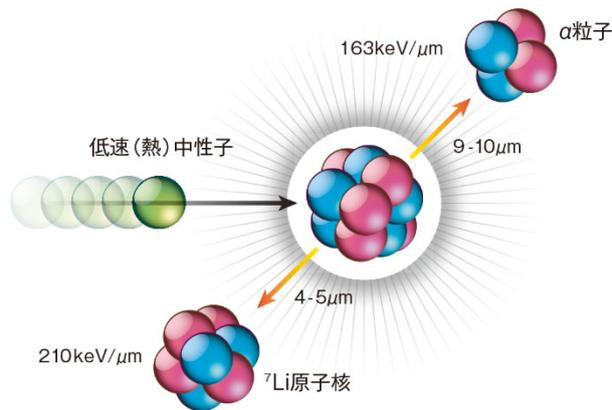


図 1-1 ホウ素中性子捕獲反応

([http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct\\_16p\\_j.pdf](http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct_16p_j.pdf) より引用)

2つの重粒子は、それぞれ、細胞1個分の10 $\mu\text{m}$ 以下の距離(飛程)を動いて停止する。この2つの重粒子は、重粒子線治療で使用される炭素イオンを超える高い殺細胞効果を有し、短い飛程のため隣接する細胞には届き難い。癌細胞にそれと接する正常細胞と比較して、 $^{10}\text{B}$ -ホウ素を含むホウ素薬剤をより高い濃度で集積させることができれば、正常細胞の線量を耐容線量以下に抑えつつ、癌細胞に対しては致死的な線量を与えることが可能となる。

BNCTは、研究用原子炉から熱中性子よりもエネルギーの高い熱外中性子を取り出して用い、主として、放射線治療後の局所再発腫瘍を対象に臨床研究が実施されてきた。患部に照射された熱外中性子は、体内で主として水素原子核と弾性衝突を繰り返すことにより、エネルギーを失い熱中性子となり、癌細胞に取り込まれた $^{10}\text{B}$ 原子核と反応して、発生する2つの重粒子により癌細胞が選択的に破壊される(図1-2)。

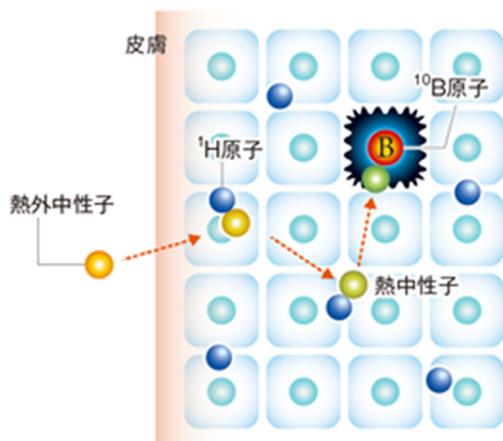


図 1-2 入射された熱外中性子が、体内で水素原子核と衝突しエネルギーを失い熱中性子となり $^{10}\text{B}$ 原子核に吸収されるまでの体内での挙動のシエーマ

([http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct\\_16p\\_j.pdf](http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct_16p_j.pdf) より引用)

患部に照射された熱外中性子は、上述した如くエネルギーを失って熱中性子となる。その体内強度分布を図 1-3 に示す。フルエンス率は体表から 1.5 から 2.5 cm でピークになり深部に向かって急速に減衰し約 10 cm の深さでピークの約 1/10 になる。

一方、熱中性子が照射された時の熱中性子の体深部分布が示すように、BNCT は体深部に存在する腫瘍への適応は困難である。

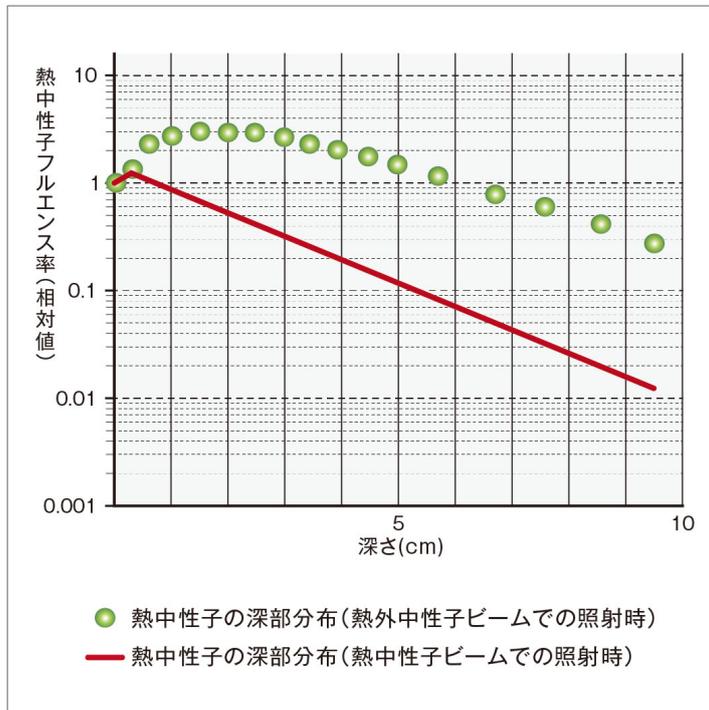


図 1-3 熱中性子線、熱外中性子線を体内に照射した場合の、体内での熱中性子の深部分布  
([http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct\\_16p\\_j.pdf](http://www.pref.osaka.lg.jp/attach/28090/00218268/bnct_16p_j.pdf) より引用)

図 1-2 に示したように、癌細胞にのみ  $^{10}\text{B}$  原子を有するホウ素薬剤が存在すれば、癌細胞でのみホウ素中性子捕獲反応がおこり、発生する 2 つの重粒子により、癌細胞が選択的に破壊され、その短い飛程により隣接する正常細胞にはその影響が及ばないことになる。BNCT の成功のカギを握る重要な要素は、ホウ素薬剤が癌細胞に選択的に集積することである。臨床研究では、当初ホウ素化合物として Mercaptoundecahydrododecaborate (以下、BSH) が用いられたが、現在では正常組織の細胞に比し、腫瘍細胞により高濃度で集積する  $^{10}\text{B}$ -ホウ素アミノ酸である Boronophenylalanine (一般名：ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 以下、BPA) がホウ素薬剤として使用されている。詳細は、6 項を参照頂きたい。

<鈴木 実>

## 2. 中性子照射システム

加速器を用いた中性子照射システムでは、加速器で平均電流 mA ~ 数 10 mA の加速された荷電粒子を中性子発生標的材（以下標的材）に入射して発生する二次中性子を、減速材で BNCT に適したエネルギーまで減速する。減速された中性子ビームは照射系を通して患者に照射される。本ガイドブックでは深在性腫瘍に線量を付与することを主眼におくため、熱外中性子照射システムについて述べることにする。

### 2.1 中性子照射システムの構成

#### 2.1.1 標的材

標的材の候補としてはリチウム、ベリリウム、タンタルなどがあり、標的材の種類によって入射する荷電粒子のエネルギーが決定される。代表的な標的材の特性の一例を表 2-1 に示す。

表 2-1 標的材の特性の一例

反応	陽子エネルギー (MeV)	生成率 (中性子/陽子)	融点 (°C)	熱伝導度 (W/m/K)	生成最大中性子エネルギー (MeV)	減速材サイズ
${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$	2.5	$1.5 \times 10^{-4}$	180	84.7	入射陽子エネルギーに依存	生成中性子エネルギーに依存
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	4	$1.6 \times 10^{-4}$	1278	201		
${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$	30	$3.0 \times 10^{-2}$	1278	201		
$\text{Ta}(p,xn)$	50	$7.0 \times 10^{-2}$	3017	57.5		

標的材の厚さによって中性子生成率は変化するが、2.5 MeV の陽子がリチウム標的材に入射して停止する場合において、発生する中性子生成率は 4 MeV の陽子とベリリウム標的材の組み合わせとほぼ同等である。入射する陽子のエネルギーを 30 MeV まで増加させると、ベリリウム標的材からの中性子生成率は 2.5 MeV 陽子とリチウム標的材の組み合わせと比べ 200 倍程度となり、50 MeV の陽子とタンタル標的材との組み合わせでは、さらに 2 倍超の中性子生成率となる。中性子生成率が高いと、入射する陽子の総数を抑えることができる。一方、入射する陽子のエネルギーが高くなると、標的材から放出される中性子のエネルギーも高くなるため、BNCT に適したエネルギーまで減速させるに必要な減速材のサイズが大きくなり、その分、最終的に治療に供される中性子は減少する。

次に標的材に関して考慮すべきことは、荷電粒子が入射した際に標的材中でエネルギーを損失することによる発熱である。十分な中性子量を得るためには概ね数 10 kW の熱負荷が必要なため、荷電粒子のビームサイズを拡げることにより、単位面積あたりの熱負荷を減らし、また、標的材の冷却水の流量を増加させることにより、冷却効率を向上させることが必要である。また、冷却効率を良くするために、熱伝導度の高い物質を使うことも考慮する必要がある。

さらに、荷電粒子が標的材中で全てのエネルギーを損失して停止することでガス化、蓄積し、標的を脆弱化するプリスタリングについても留意する必要がある。荷電粒子のエネルギーが高い

場合は、標的材中の飛程よりも標的材の厚みを薄くすることができるため、荷電粒子は標的材を貫通し、背面を流れる冷却水中に入射させることで、プリスタリングを防ぐことが可能となる。この場合、標的材はビーム輸送系の真空と冷却水との隔壁として機能する。荷電粒子のエネルギーが低い場合は、標的材と水素拡散能力を有するようなバックリング材を組み合わせることでプリスタリングを防ぐことが可能となる。

その他にも標的材に荷電粒子が入射することによる放射化に関しても留意すべきであるが、ここでは詳細な説明は割愛する。

### 2.1.2 加速器

加速器の種類は直線型加速器とサイクロトロンの利用が考えられ、直線型加速器は線形加速器と静電加速器に分別される。静電加速器は数 10 mA の荷電粒子を数 MeV まで加速できるため、数 MeV 付近で中性子生成率が高いリチウムが標的材として選択可能である[1](表 2-1)。サイクロトロンは数 mA の荷電粒子を数 10 MeV まで加速できるため、標的材はベリリウムや重金属が選択されることが多い[2](表 2-1)。線形加速器は 3 MeV 程度までは Radio Frequency Quadrupole (以下、RFQ)リニアック単独で構成され、標的材としてはリチウムが選択可能である[3](表 2-1)。3 MeV を超えると RFQ と Drift Tube Linac (以下、DTL)を組み合わせる。RFQ と DTL を組み合わせることで数 10 MeV まで加速できるため標的材としてベリリウムが選択可能である[4] (表 2-1)。

### 2.1.3 減速体系

図 2-1 に標的材の下流に位置する減速体系の概略図を示す。加速された荷電粒子は加速器から取り出され、ビーム輸送管へ導かれ標的材へと入射する。標的材からは核反応の種類に従い、様々なエネルギーを有する中性子が発生し、主に高速中性子が生成される。標的材で発生した高速中性子を BNCT に適したエネルギー領域まで減速させる必要があるため、標的材の下流には減速材を設置する。ここで BNCT に適したエネルギーについて述べておく。

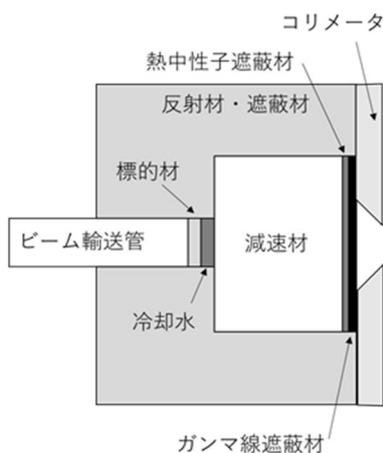


図 2-1 減速体系の概略図

図 2-2 に単色の中性子線を体内に入射した場合の腫瘍の線量分布を示す。各エネルギーの入射中性子線において、正常脳の最大線量 12.5 Gy-Eq を照射条件とした。ここでは正常脳のホウ素濃度 25 ppm、腫瘍のホウ素濃度 87.5 ppm (腫瘍中のホウ素濃度/正常脳中のホウ素濃度=3.5)、熱中性子、高速中性子、中性子線入射によって発生する 2 次ガンマ線の Relative Biological Effectiveness (以下、RBE) をそれぞれ 3、3、1 とし、正常脳および腫瘍の Compound Biological Effectiveness (以下、CBE) を 1.35、3.8 と仮定した。(各パラメータ及び線量導出方法については 3.2.3 項に示す。)

1 eV から 10 keV の範囲で一桁ずつ中性子のエネルギーが上昇するに従い、深部線量分布が改善される。10 keV の中性子が最も深部線量分布が良いことが示された。一方 100 keV の中性子エネルギーでは皮膚表面の線量が上昇するため、腫瘍線量分布が悪化する。一般的に、10~40 keV のエネルギーを有する熱外中性子線が深部線量を増すのに有効であるとされている[5]。

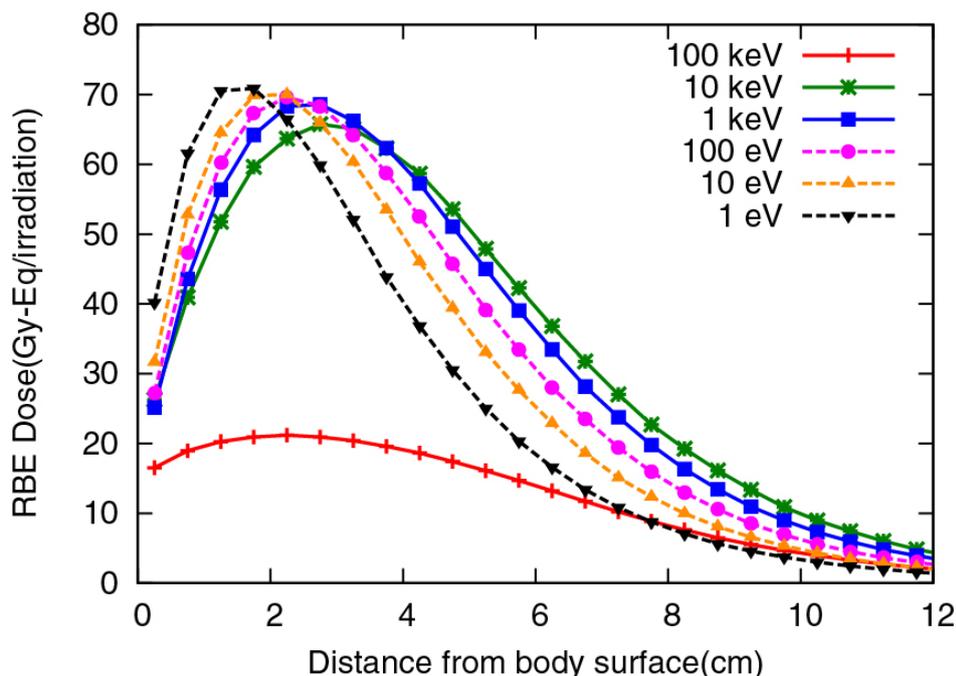


図 2-2 単色の中性子線を生体内に入射させた場合における腫瘍線量分布

減速材は中性子の吸収断面積が小さく、中性子散乱断面積が大きい材質が望まれる。また BNCT に適したエネルギーである keV ~ 数 10 keV 程度までのエネルギーにおける反応断面積が小さい材質を選択することが望ましい。

反射材は中性子吸収断面積が小さく、中性子散乱断面積が大きな材質が適しているとされている。

熱中中性子が治療ビームに混入することで皮膚表面の線量が増加するため、減速材の下流には熱中中性子反応断面積が大きい熱中中性子遮蔽材の設置を検討する必要がある。

ガンマ線が治療ビームに混入することで、治療に不必要な線量が増加するため、熱中中性子遮蔽材の背後にガンマ線遮蔽材を設置するなどの検討も必要である。

また、照射野以外の線量を軽減するために、ガンマ線遮蔽材の下流にはコリメータを設置することも考えられる。ただし、コリメータ設置により中性子数も減少することが考えられるため、十分な検討が必要である。コリメータは熱外中性子を遮蔽できる材質が選択され、また照射野外のガンマ線の線量を軽減するため即発ガンマ線を生成しないような核種の選定が望まれる。

その他にも減速材に中性子が入射することによる放射化についても留意すべきであるが、ここでは詳細な説明は割愛する。

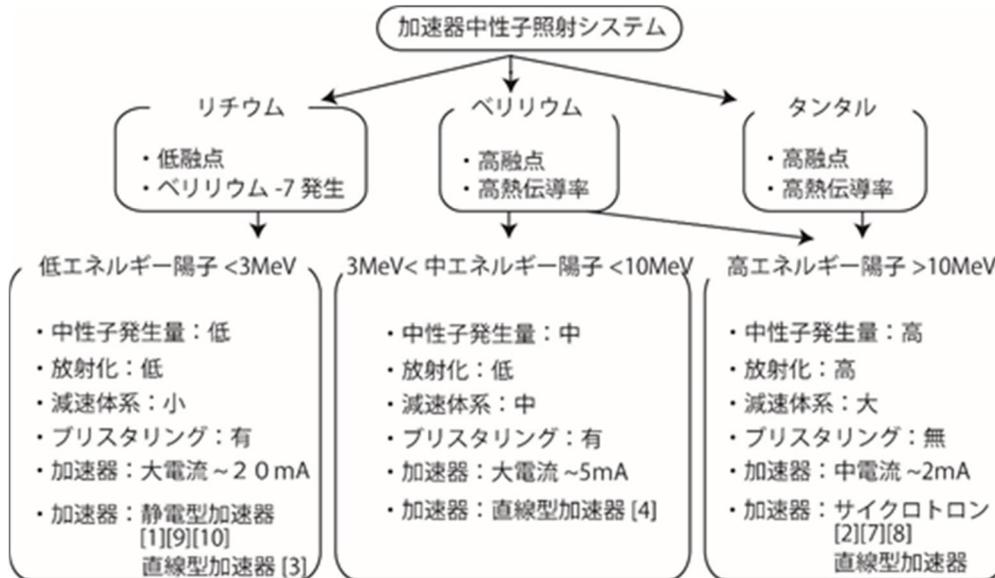


図 2-3 中性子照射システムの特徴

図 2-3 に以上に述べた中性子照射システムの特徴をまとめた。各システムの参考論文も図中に示した。

## 2.2 中性子ビーム性能評価

これまで中性子ビームの性能の指標として IAEA-TECDOC-1223 [6]が推奨されてきた。IAEA-TECDOC のビーム性能の指標が決められた当時の中性子源は原子炉のみであり、高速中性子混入率などの基準が厳しい部分に関しては、どの施設も推奨値を満たしていない。そこで現在、加速器中性子源用に IAEA-TECDOC の改訂が予定されている。

BNCT で使われる中性子ビームは連続エネルギー分布を持ち、かつガンマ線も混入するためビーム性能を一意に決めることが困難である。よって中性子ビームの性能評価を行うためには、水ファントム照射を模擬したシミュレーションによる線量評価を実施する必要がある。IAEA-TECDOC の改訂においても主要な基準の一つとして水ファントム中の線量評価を実施することが検討されている。本ガイドブックにおいても中性子ビームの性能評価として、水ファントム中の線量評価について述べる。

BNCT において中性子に起因する物理線量は、主に  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  反応によるホウ素線量、 $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$  反応による窒素線量、 $^1\text{H}(n,n')p$  反応による水素線量である。それぞれの物理線量は評価位置における中性子スペクトルにカーマ係数を乗じることによって導出される。また、組織ご

と異なる窒素、水素等の含有量によって物理線量は変わるため、カーマ係数、組織の窒素、水素等の生体内含有量の出典を明記することにより、各施設で相互比較が可能となる。

各中性子起因の物理線量とガンマ線の線量を明記し、それらにそれぞれ RBE、CBE をかけた等価線量を合算した値を腫瘍及び正常組織への総線量として明記する。また使用した RBE、CBE の出典などを明記することにより、各施設、症例における各線量成分の値を確認し合える。水素線量の RBE は主に高速中性子の分布に依存するため、個々の装置ごとに異なる可能性があることに留意する必要がある。また、腫瘍や血中のホウ素濃度についても同様で、腫瘍 (Tumor) / 血液 (Blood) 比 (以下、T/B 比) の使用や組織毎のホウ素濃度を適切に仮定する場合などは、出典などを明らかにすることにより、各施設の値を相互に確認し合えて、線量評価の適切な検討が可能となる。

ビームの性能の指標を設ける際には、ホウ素の体内での挙動なども関係してくるため、対象疾患などを仮定する必要があるが、一意的に決めることは難しい。各施設で対象とする疾患を仮定し、十分に治療効果が期待できる線量が、想定している治療領域に付与が可能かどうかやその際の正常組織の耐容線量や有害事象との兼ね合いを総合的に検討する必要がある。ここでは深部位置におけるビーム性能評価の一例を下記に示す。

ビームの性能を評価する際に、照射部位を仮定する必要があるが、ここでは脳腫瘍に対する照射を想定する。熱中性子、もしくは高速中性子が多く混入する治療ビームは皮膚線量が高くなる傾向がある。よって、皮膚の線量も評価し、耐容線量を超えないことを確認する。

図 2-4 に示すように正常脳のピーク線量と同じ線量となる腫瘍の深さを advantage depth (以下、AD) と定義することで、各施設のビームの性質を相互比較することが可能となる。また、1 例として腫瘍の線量が 25 Gy-Eq となる深さ advantage depth of 25 Gy-Eq (以下、AD25) を定義することで、各施設のビームの性質を相互比較することが可能となる。また、正常脳ピーク線量及び皮膚線量の線量率は中性子強度を示すこととなる。ここでは AD、AD25 の数値の基準は設けられないが、照射を 1 時間で終了することを想定すると、線量率は 12 Gy-Eq/h 以上になることが望まれる。

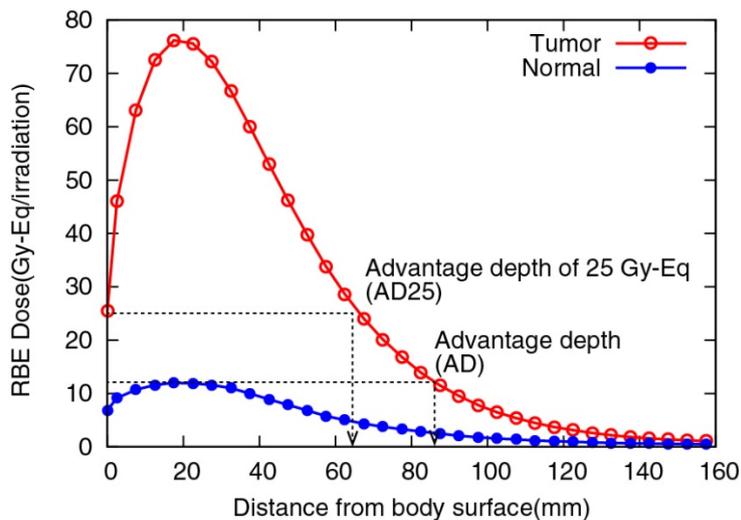


図 2-4 水ファントム中の腫瘍及び正常脳の線量分布と中性子ビームの性能指標

## 2.3 参考文献

- [1] Uritani A, et al., Design of Beam Shaping Assembly for an Accelerator-driven BNCT System in Nagoya University, JPS Conf. Proc. 2018;22:011002.
- [2] Tanaka H, et al., Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy, Nucl. Instr. Meth., Phys. Res. B 2009;267:1970-1977.
- [3] Nakamura S, et al., Evaluation of radioactivity in the bodies of mice induced by neutron exposure from an epi-thermal neutron source of an accelerator-based boron neutron capture therapy system, Proc. Jpn. Acad., Ser. B 2017;93:821-831.
- [4] Kumada H, et al., Development of LINAC-Based Neutron Source for Boron Neutron Capture Therapy in University of Tsukuba, Plasma and Fusion Research, Regular Articles 2018;13:2406006.
- [5] Yanch J.C, et al., A Monte Carlo Investigation of the Dosimetric Properties of Monoenergetic Neutron Beams for Neutron Capture Therapy, Radiation Research 1991;126:1-20.
- [6] IAEA-TECDOC-1223, Current states of neutron capture therapy (IAEA 2001).
- [7] Akita K, et al., Installation of accelerator-based BNCT system at Kansai BNCT Medical Center, Abstract book of 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018:257-258.
- [8] Kato T, et al., Design and construction of an accelerator-based boron neutron capture therapy (AB-BNCT) facility with multiple treatment rooms at the Southern Tohoku BNCT Research Center, Applied Radiation and Isotopes, 2020;156:108961
- [9] Liu W-H, et al., The influences of moderator geometry on beam quality of Li-target based AB-BNCT, Abstract book of 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018:145-146.
- [10] Porra L, et al., Commissioning of the NUBEAM BNCT Neutron Source at Helsinki University Hospital Cancer Center, Abstract book of 18th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2018:72-73.

< 田中浩基 >

### 3. 線量評価・治療計画

#### 3.1 はじめに

BNCTは、中性子線とホウ素薬剤とを組み合わせた癌治療法であり、中性子線を用いることから放射線治療に分類されている。したがって治療の実施においては、中性子照射によって患者に付与される線量を正確に把握することが不可欠である。治療の手順としても従来のX線治療、粒子線治療などの外部照射療法と同様に、術前に治療計画システムを用いて照射シミュレーションを実施し、個々の患者に対して最適な治療計画を立案し、この計画に従ってBNCTを実施する。ただし、照射されるビームは光子（ $\gamma$ 線）が混在する白色中性子線（低から高エネルギーまで種々のエネルギーの中性子が混在した中性子線）である。中性子は、反応する元素毎に生じる反応や挙動が異なり、また、同じ元素であっても確率的に異なる反応を生じることから、挙動が非常に複雑である。さらに、各組織やがん病巣に集積している $^{10}\text{B}$ との反応によって生じる線量も評価しなければならないが、この $^{10}\text{B}$ の挙動も、使用ホウ素薬剤毎、そして、集積する組織毎に異なる。したがってBNCTの線量評価は、通常の放射線治療に比べると非常に複雑である。以上を踏まえ本稿では、BNCTの線量評価方法、並びに、現状のBNCT用の治療計画システムについて解説するものである。

#### 3.2 BNCTの線量評価

##### 3.2.1 線量計算

本項ではBNCTの線量計算の方法について示す。まず、BNCTでは治療効果を与える $^{10}\text{B}$ と熱中性子との $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ 反応によって生じるホウ素線量の評価が最も重要であるが、このホウ素線量だけでなく、中性子と生体組織を構成する水素や窒素などの元素との核反応によって付随的に発生する水素線量、窒素線量の評価も必要である。これらの、ホウ素線量とは別の各組織に同等に付与される線量を“バックグラウンド線量”、もしくは、“非ホウ素線量”と呼ぶ。さらに中性子ビームに混在している $\gamma$ 線（1次 $\gamma$ 線）と、中性子と生体組織との反応で生じる $\gamma$ 線（2次線）の評価も不可欠である。図3-1にBNCTの線量を構成する各線量の概念図を示す。これら複数の吸収線量から最終的に照射によって病巣、及び、各組織に付与される総線量を評価しなければならないが、それぞれの吸収線量に対する生物学的効果が異なるため、各吸収線量に対応したRBEに基づく荷重係数を掛け合わせて、等価線量を評価する。また、BNCTではマクロレベル（医療画像レベル）で均一な中性子線が照射されている領域であっても、ミクロレベル（細胞レベル）では、その領域内の $^{10}\text{B}$ の有無によって付与される線量は全く異なる。さらには $^{10}\text{B}$ のがん細胞内での取り込み、分布などによっても殺細胞効果が異なる。したがって $^{10}\text{B}$ については、用いるホウ素薬剤及び対象となる細胞/組織毎、更に影響の種類によって異なる荷重係数：CBEを掛け合わせて等価線量を算出する。従ってBNCTの線量評価では、腫瘍及び組織毎に別けて線量評価を行うことが必要である。CBEの求め方については後述する（補則1参照）。

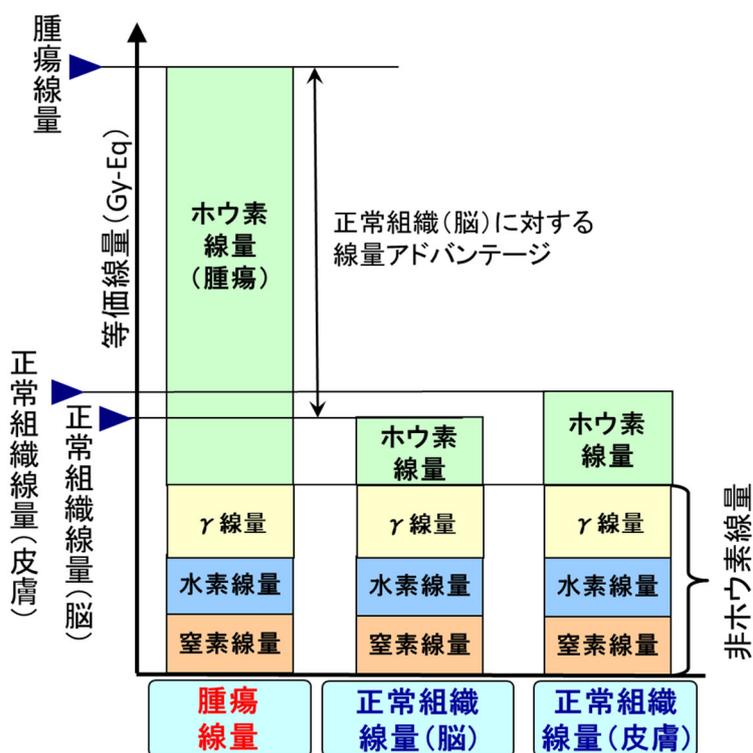


図 3-1 BNCT における線量評価の概念図

### 3.2.1.1 ホウ素線量

BNCT の効果はホウ素薬剤の生体内分布、とりわけ  $^{10}\text{B}$  の腫瘍内濃度と血液中濃度の比、腫瘍組織内絶対濃度、細胞内微小分布（細胞内に取り込まれたとしても核内か核外か）に左右される。

$^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  反応で放出される粒子線（ $\alpha$  線、Li 線）の飛程は  $10\ \mu\text{m}$  程度と短く、BNCT での治療効果を得るためには腫瘍細胞に  $^{10}\text{B}$  が分布している必要がある。この  $^{10}\text{B}$  の濃度は実際の組織では  $20\sim 35\ \mu\text{g}^{10}\text{B}/\text{g}$  程度に相当し、腫瘍にはその数倍集積していると考えられる。この濃度で治療効果を得るためには  $1\times 10^{12}$  ( $\text{n}/\text{cm}^2$ ) 程度の熱中性子フルエンスが必要とされる\*。

\*組織の  $^{10}\text{B}$  濃度を  $25\ \mu\text{g}^{10}\text{B}/\text{g}$ 、Tumor/Normal 比（以下、T/N 比）を 3.5、腫瘍の CBE を 3.8、腫瘍に照射される熱中性子フルエンスを  $1\times 10^{12}$  ( $\text{n}/\text{cm}^2$ ) と仮定すると  $^{10}\text{B}$  と熱中性子との反応による X 線等価線量は約  $25\text{Gy-Eq}$  となる。

これまでの BNCT では主に BPA と BSH の 2 種のホウ素薬剤が用いられてきた。BPA は腫瘍細胞への選択的集積能が高いことが特徴で、腫瘍組織内の平均  $^{10}\text{B}$  濃度は血液もしくは正常脳組織の 2~4 倍とされている。一方 BSH は、正常な脳血液関門は通過しないが、脳腫瘍組織には傷害された脳血液関門を通過することが出来るとされている。そのため、BSH が腫瘍組織に選択的に集積する効果が期待できるのは悪性脳腫瘍のみである。これらの特性によって腫瘍細胞や腫瘍組織により高濃度で集積した  $^{10}\text{B}$  と熱中性子との反応によって生じる吸収線量（ホウ素線量）が BNCT の治療効果を与える線量となる。

この一方でホウ素薬剤は血中には常に存在し、皮膚、粘膜と云った正常組織にも集積するため、これら正常組織内のホウ素線量は望ましくない線量として働いてしまう。従ってホウ素線量の評価においては、腫瘍細胞に対する線量、並びに各正常組織（皮膚、脳、粘膜等）に対する線量をそれぞれ評価しなければならない。

### 3.2.1.2 非ホウ素線量

中性子ビーム照射によって病巣及び正常組織には、ホウ素線量だけでなく生体組織の各元素と中性子との反応によって生じる吸収線量、さらには中性子照射システムに由来する  $\gamma$  線量等が付与される。表 3-1 に BNCT に起因する主な線量成分とその反応を示す。これら非ホウ素線量は、正常細胞、腫瘍細胞に関係なく中性子照射によって付随的に生じる線量である。BNCT の線量評価では、これら全ての線量を評価することが要求される。

表 3-1 BNCT の主な線量

線量成分	主な反応
ホウ素線量、 $D_B$	$^{10}\text{B} (n,\alpha)^7\text{Li}$
水素線量（高速中性子線量） $D_H$	$^1\text{H}(n,n')p$
窒素線量（中性子線量） $D_N$	$^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$
ガンマ線線量、 $D$	中性子照射システムからの 1 次 線 + 生体内の $^1\text{H}(n, \ )^2\text{H}$ 等による 2 次 線

### 3.2.2 吸収線量の計算

中性子と各元素の反応によって生じる吸収線量  $D_n$  は、以下の(1)式に基づいて算出する。

$$D_n = \int_t \int_E f_n(E) \phi(E,t) dE dt \quad (1)$$

ここで、 $f$  は、中性子の KERMA（カーマ）係数、 $\phi(t)$  は中性子束である。またホウ素線量については、ホウ素薬剤や腫瘍細胞と組織毎、さらには時間経過によってホウ素濃度が異なるため、1 ppm 当りのカーマ係数を用いてホウ素線量を求めて、対象となる組織のホウ素濃度を乗じて組織毎のホウ素線量を求めることとしている。

また、BNCT に用いる中性子ビームは、低エネルギーから高エネルギーまでの中性子が混在しており、また、そのエネルギー・スペクトルも患者体内の場所毎に異なる。例えば照射に熱外中性子ビームを用いる場合、ビームが直接照射される皮膚面では、ビーム孔から放出されるエネルギー・スペクトルに近いが、生体内に入った中性子は、生体組織との反応によって中性子が減速して低エネルギー中性子の割合（熱中性子）が多くなり、また、中性子束も低下していく。したがって(1)式に用いる中性子束値は、評価する各点のエネルギーに応じた中性子束を与えなければならない。

さらに吸収線量を算出するために掛け合わせるカーマ係数に関しても、中性子エネルギーに依存して連続的に変化する。さらに元素毎（水素、窒素、ホウ素）にもカーマ係数の分布は異な

る。したがって(1)式を用いて吸収線量を算出する場合は、各評価点の各中性子エネルギーに応じたカーマ係数をかけ合わせる必要がある。

治療に熱中性子ビームを用いる場合は、高エネルギー中性子の寄与を無視することができることが多いため、近似的なカーマ係数と熱中性子束値を用いることで大まかな吸収線量の評価は可能であった。しかし近年の熱外中性子ビームを用いた照射では、高エネルギー中性子から低エネルギー中性子まで混在し、さらに、患者体内での場所毎にこのエネルギー・スペクトルも異なるため、単純な計算では吸収線量を評価することができない。したがって BNCT の線量評価では、モンテカルロ法を用いた輸送計算によって各元素の吸収線量を評価することが一般的である。

### 3.2.3 等価線量の計算

中性子照射によって患者に付与される総線量を評価するためには、各吸収線量値に組織毎の RBE もしくは CBE を乗じた線量を求め、これらを加算して等価線量 (Equivalent Dose、以下、ED) を求める。等価線量の単位としては “Gy-Eq” が用いられている。等価線量の評価を行うことで、BNCT による線量と X 線治療など他の放射線治療との線量比較の指標となり、BNCT の治療効果を評価することができる。等価線量を求める式を以下に示す。

$$ED \text{ (Gy-Eq)} = C_B \times D_{B,1ppm} \times CBE_B + D_N \times RBE_N + D_H \times RBE_H + D_\gamma \times RBE_\gamma \quad (2)$$

ここで、 $C_B$  は  $^{10}\text{B}$  濃度 [ppm]、 $CBE_B$ 、 $RBE_N$ 、 $RBE_H$ 、 $RBE_\gamma$  はそれぞれ、各吸収線量に対する CBE、RBE である。また、 $^{10}\text{B}$  に起因するホウ素線量の荷重係数は腫瘍細胞、正常組織に対してそれぞれ異なり、さらにはホウ素薬剤によっても異なる値を用いる。中性子と生体内の水素及び窒素との反応に起因する吸収線量 ( $D_H$ 、 $D_N$ ) の RBE は 2.0~3.2 の値が用いられている。表 3-2 に非ホウ素線量の代表的な RBE 値を示す

表 3-2 非ホウ素線量の代表的な各 RBE 値

吸収線量	RBE 値
水素線量	2.0-3.2
熱中性子線量 (窒素線量)	2.5-3.2
ガンマ線量	1.0

CBE factor は上記(2)式にあるように、ホウ素線量を生物学的 X 線相当線量に換算する係数である。現在使用されている正常組織の CBE factor は全て細胞、動物実験によって導き出されている。CBE factor を取り扱う上で重要な点は、この CBE factor は臨床への応用を強く意識しており、正常組織の CBE factor を求める場合、(2)式にある  $C_B$  は血中のホウ素濃度を使用することである。現在、照射中にリアルタイムに腫瘍、正常組織のホウ素濃度を実測する方法は存在しない。ホウ素濃度を測定できる患者からの試料は血液のみである。そこで、臨床において(2)式を用いて線量評価をするために、照射直前に採血した血液のホウ素濃度を使用することが推奨されて

いる。血中のホウ素濃度は、Inductively Coupled Plasma（ICP）発光分光分析装置などを用いて測定する。表 3-3 に日本の原子炉ベース BNCT で用いられてきた CBE を示す。

表 3-3 主に日本の原子炉ベース BNCT で用いられてきた CBE

線量コンポーネント		脳組織	皮膚	口腔粘膜	肺組織
ホウ素線量、 $D_B$	BSH	0.37[8]	0.8[10]	0.3[12]	-
	BPA	1.35[9]	2.5[11]	4.9[13]	2.3[14]

### 3.3 治療計画

本項では BNCT の治療計画について、治療計画手順、病巣部及び正常組織への線量分布の算出方法、最適な照射条件の導出の流れについて述べる。また、これまでに実用化されてきた治療計画システムなどについても紹介する。

#### 3.3.1 治療計画手順

2000 年代初頭まで行われていた熱中性子ビームによる開頭術を伴った BNCT では、実測による線量評価に基づいた照射条件決定が行われていた。しかし現在の主に熱外中性子ビームを用いた BNCT では、治療計画の立案手順は基本的には従来の X 線治療、粒子線治療とほぼ同じ流れであり、治療計画システムを用いた事前の照射シミュレーションに基づいた治療となっている。なお、治療計画システムによる治療計画では表面部位（皮膚など）の線量評価で大きな評価誤差を伴うことも課題となっており、現状でも熱中性子ビームを用いた悪性黒色腫等への皮膚への照射の際には、実測データに基づく旧来の手法も用いられる場合もある。しかし本項では、治療計画システムによる治療計画立案による治療を示すものとする。また、治療実施においては、事前に立案した計画を的確に履行することが重要であることから、本項では治療計画立案だけでなく、「立案した計画を治療時に如何に実現して治療を実施するか」までについて述べる。図 3-2 に現状の治療計画システムを用いる治療計画策定の手順を示す。



図 3-2 BNCT 用治療計画システムによる線量評価の流れ

### 3.3.1.1 患者の医療画像データ取得

治療計画システムを用いて線量評価を実施するためには、まず計算モデル作成の基となる患者の医療画像（CT、MRI）データを取得する。BNCT の治療計画では線量計算にモンテカルロ法を用いることから（後述）通常 X 線治療等に比べて線量計算に多くの時間を要するため、計算機のスペックにも依存するが患者の医療画像データは可能な限り早めを取得することが望ましい。通常、治療計画には CT 画像を用いるが、複数の医療画像データを用いてフュージョンする機能を有するシステムの場合は、CT 画像に加えて MRI 画像、PET 画像データなども取得して治療計画を実施する。CT 画像の撮像条件については、スライス間隔は 2 mm ~ 5 mm が一般的である。スライス間隔を狭くするほど精密な患者モデルを形成できる。

### 3.3.1.2 材質設定

読み込んだ CT データ（もしくは MRI データ）を基に、まず、材質毎の領域設定を行う。ここで、X 線治療の場合は放射線の挙動は電子密度に依存するため、CT 値を直接的に用いた材質の定義も原理的には CT のピクセル毎に細かく定義することが可能である。しかし BNCT の線量評価ではモンテカルロ法を用いるため、組織毎の組成情報を定義する必要があり、X 線治療の治療計画システムの材質定義とは異なる。通常 BNCT の場合、中性子の挙動は水素原子密度に依存するため、水素密度の大きく異なる材質毎に領域を分割する。一般的には、空気、軟部組織、及び

骨、の3種類に大別することで中性子の挙動を計算することが可能となる。より高精度に輸送計算を実施したい場合は、水素密度の異なる組織毎（例えば筋肉、脂肪など）にさらに分割して材質を定義することが必要となる。

各組織の組成情報は、ICRU-46などに定義されている各組織情報を用いることが考えられる。

### 3.3.1.3 関心領域等の設定

材質領域の定義に続いて、線量評価を行いたい領域/部位：関心領域の設定を行う。この関心領域にはがん病巣も含まれる。例えば悪性脳腫瘍に対する治療の場合は、がん病巣、脳、皮膚、などを関心領域として定義することが想定される。ここで、悪性脳腫瘍の場合は、肉眼的に明らかながん病巣（Gross Tumor Volume, 以下、GTV）に対して、がんの微視的な浸潤を伴うと考えられる範囲（例えばGTVの外側2cmまでの範囲）を治療対象部位（**Clinical Target Volume**、以下、CTV）として定義するが、このCTVの領域中のGTVを除いた範囲は、正常組織とがん細胞が混在している可能性の高い領域である。したがってこの領域は、正常組織（脳）での線量評価とがん病巣としての線量評価を双方での線量評価が必要となる。

### 3.3.1.4 照射条件設定

材質定義と関心領域の定義を施した患者の3次元モデルに対して照射条件を設定する。通常、照射条件としては、(a)中性子ビーム孔の形状および大きさ、(b)ビーム孔から患者までの距離、(c)患者モデルに対する中性子ビームの入射範囲、及び、角度、などがある。また、線量計算を実行するためには、各組織中の平均ホウ素濃度（ppm）を定義する。また、もし照射する中性子ビームの線質を変化できる照射装置の場合は、治療に用いるビームのエネルギー・スペクトルと強度を設定する必要がある。

### 3.3.1.5 計算モデル作成

材質定義と照射条件を設定した患者3次元モデルを基に、計算モデルを作成する。一般的に、モンテカルロ計算に用いる計算モデルではボクセル法と呼ばれるモデリング手法を用いた3次元計算モデルを作成する。通常、モンテカルロ計算を行うためのボクセルモデルは、患者の3次元モデルの作成に用いたCTのピクセルデータに対して、計算を効率的に行うため、“荒い”ジオメトリの計算モデルに変換する。例えば4つのピクセルを1つのボクセルに“丸める”ことで、1スライス当たりのボクセルモデルが減少するモデルとなる。通常、4つのピクセルを1つに丸める場合、4つのピクセルの材質の構成を平均化して丸め処理を行う。

さらにこの患者の3次元計算モデルに対して、照射する中性子ビームの線源情報（中性子及び光子のエネルギー・スペクトル、及び、角度分布等）と設備側のジオメトリ情報（ビーム照射孔、周囲の遮蔽体等）を組み合わせることで計算モデルを完成させる。

### 3.3.1.6 線量分布計算

前項で説明した計算モデルを用いてモンテカルロ法による輸送計算を実施する。線量計算では中性子及び光子の輸送計算を実施し、患者モデル内の各点（各ボクセル）での各吸収線量を算出する。輸送計算には、MCNP や PHITS などのモンテカルロ計算コードを用いるとともに、各元素と中性子/光子との核反応断面積等の情報が格納されている核データライブラリを組み合わせて計算を行う。核データライブラリとしては、米国の ENDF/B や日本の JENDL などがある。吸収線量を算出するためのカーマ係数は、それぞれの核データライブラリ内に格納されているカーマ係数を用いることで、各点の中性子/光子のエネルギー・スペクトルに応じたカーマ係数を自動的に掛け合わせて吸収線量を算出することができる。

### 3.3.1.7 計算結果の解析

前項で示した線量計算方法によって算出した計算結果を、治療計画立案に用いることのできるデータとして整理して出力する。ここで、計算モデルでは荒いボクセルモデルで計算を行っているため、この計算結果を元の CT のピクセル毎に内挿補間して振り分ける処理を行うことが一般的である。続いて、関心領域毎に計算結果を振り分けて、この関心領域毎の線量の最大値、最小値、平均値などを算出する。また、各関心領域に対する線量体積ヒストグラム（Dose Volume Histogram 以下、DVH）を算出する。さらには、基の CT、MRI の医療画像の各スライス上に、中性子束分布、光子束分布、及び、各線量分布（各吸収線量、及び、等価線量）の分布を表示し、各部位にどの程度の線量が付与されるのか、視覚的に分かり易い情報として出力する。

## 3.4 参考文献

- [1] Witting A, et al., Neutron Capture Therapy (Edit: W. Sauerwein, et al., Springer), 2012:331-332.
- [2] Kumada H, et al., Treatment planning system and patient positioning for boron neutron capture therapy, Therapeutic Radiology and Oncology, Issue: October 2018, 2018:1-11.
- [3] Mishima Y, Dual control of melanogenesis and melanoma growth: overview molecular to clinical level and the reverse., Pigment Cell Res., 2000;13:10-22.
- [4] Coderre J A, et al., Boron neutron capture therapy: Cellular targeting of high linear energy transfer radiation, Technol. Cancer Res. Treat., 2003;5:1-21.
- [5] Coderre J A, et al., The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiat. Res. 1999;151:1-18.
- [6] Kawabata S, et al., The early successful treatment of glioblastoma patients with modified boron neutron capture therapy. Report of two cases. J. Neuro-Oncol. 2003;62:159-165 (2003)
- [7] M. Suzuki, et al., Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer, J. Radia. Res. **55**, 146-153 (2014).
- [8] Gavin PR, et al. A review: CNS effects and normal tissue tolerance in dogs. J Neurooncol. 1997;33:71-80
- [9] Morris GM, et al. Response of the central nervous system to boron neutron capture irradiation: evaluation using rat spinal cord model. Radiother Oncol 1994;32:249-255.

- [10]** Morris GM, et al. Response of rat skin to boron neutron capture therapy with p-boronophnylalanine or borocaptate sodium. *Raiother Oncol* 1994;32:144-153
- [11]** Fukuda H, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using <sup>10</sup>B-paraboronophenylalanine with special reference o evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat Res* 1994;138:435-442
- [12]** Codderre JA, et al. The effect of boron neutron capture therapy on oral mucosa: evaluation using a rat tongue model. *Radiat Res* 1999;152:113-118.
- [13]** Morris GM, et al. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy. *Br J Cancer* 2000;82:1764-1771.
- [14]** Kiger JL, et al. Functional and histological changes in rat lung after boron neutron capture therapy. *Radiat Res* 2008;170:60-69.
- [15]** Nakagawa Y, et al., Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams. *J. Neuro-Oncol.* 2003;62:87-99.
- [16]** Aihara T, et al., Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck, *Int. J. Clin. Oncol*, 2014;19:437-444.

< 熊田博明 >

## 4. 品質管理

### 4.1 線量 QA

ICRU の勧告では、患者に照射される線量は投与指示線量の $\pm 5\%$ 以内とするように求められている。医療用加速器においてはこの勧告に沿って、各ステップでの精度は上記の投与指示線量が $\pm 5\%$ 以内となるように品質保証 (QA) のガイドラインで規定されている[1]。BNCT での生体組織への付与線量は組織中のホウ素集積に大きく依存する。このため BNCT において ICRU の勧告を遵守するにあたっては、厳密には組織ホウ素濃度が正確に計測され線量計算に反映されることが必要になるが、これは現在の測定技術などを考慮すると達成が困難である。そこで BNCT の線量誤差を最小限に抑える現実的な QA 方法として、ある一定のファントムモデルにおいて、想定される一定の組織ホウ素濃度のもとでシミュレーションされる付与線量が常に一定であることを担保することが、より理に適った方法であるといえる。

広いエネルギースペクトルを有する中性子線やガンマ線が混合した放射線場での物理測定では、 $5\%$ を超える測定誤差が生じることも少なくない。ファントムモデル内の腫瘍や正常組織の付与線量を  $5\%$ の精度で担保するために、放射線場を構成する各放射線質の付与線量への寄与に応じて、最終的に総付与線量  $5\%$ の精度を目指した線質毎の物理線量の精度を決定したうえで QA を実施する必要がある。立方体ファントムによる生体組織を模した照射における腫瘍/正常組織線量をシミュレーションした際の、臨床要件を満たす線量の構成線量成分の優位に基づきリファレンス点を設定し、各リファレンス点における総等価線量において構成物理線量成分の定常性を効率的に評価することが基本になる。

構成物理線量成分に関する QA 項目はその評価に足る、より信頼性の高い物理線量測定法として、熱・熱外中性子に対する金箔/金線の放射化法、速中性子に対するインジウム箔等の放射化法、ガンマ線に対する熱蛍光線量計もしくはガラス線量計での測定などの方法が考えられる。臨床上の業務として処理可能な作業量に収まる効率的方法を各施設の装置特性に合わせて検討する必要がある。研究段階にあるリアルタイム中性子検出器等を用いた新規の測定法は、製品として販売されていないため、現時点では信頼性の観点から単独で QA 手法として用いることは推奨されておらず、使用に際しては、定期的に放射化法などに基づいた校正を行う等、各施設において厳格な管理の下で使用されることが望ましい。

#### 4.1.1 リファレンス点 (Reference Point; RP) の設定

250 mm もしくは 200 mm 立方体ファントムにおける腫瘍の総等価線量は、ファントム表面からすべてのファントム深度において熱中性子に由来するホウ素等価線量が支配的となる。ファントム表面では速中性子に依存する水素等価線量が準支配的となる。腫瘍の総等価線量がピークとなる近傍の 20 mm 深では、熱中性子に由来する等価線量 (ホウ素線量、窒素線量、 $^1\text{H}(n, \gamma)^2\text{H}$  からのガンマ線線量) が支配的となり、数%程度の装置からの  $\gamma$  線線量と水素等価線量が含まれることになる。腫瘍の総等価線量は 60 mm 深近傍で 25–30 Gy-Eq 未満に落ち込むのが一般的である。60 mm 深では支配的な熱中性子由来の等価線量が漸減するにつれ、 $\gamma$  線の寄与は数%以内で漸増する。

これらの線量構成要素の比率に基づき、ビーム射出口（熱中性子遮蔽材やガンマ線遮蔽材表面）のビーム中心  $RP_{exit}$ 、ビーム中心軸上のファントム表面の中心  $RP_{surface}$ 、ファントム内のビーム中心軸上の総等価線量最大深  $RP_{peak}$ 、治療範囲と想定している最深部  $RP_{distal}$  にリファレンス点が設定される（リファレンス点の目安とする線量は等価線量として評価されるシミュレーション上の線量に過ぎないことに注意が必要である。）。また、測定の利便性を考慮して  $RP_{peak}$ 、 $RP_{distal}$  を設定することが望ましい。

## 4.2 daily, monthly, annual QA の設定

各リファレンス点における総等価線量への各放射線質の寄与に基づき、各施設・装置に適した daily, monthly, annual QA を設定することが望ましい。

### 【毎日の QA 項目】

- ・出力の定常性

熱・熱外中性子：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率を簡易的に測定し、ビーム電流モニター校正時の測定結果との差異が許容値以内であることを確認する。

### 【週毎の QA 項目】

- ・出力の定常性

熱・熱外中性子：日毎 QA として簡易的に実施される熱・熱外中性子の定常性を補完する目的で、日毎 QA と同一の日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率を  $RP_{surface}$ 、 $RP_{peak}$ 、 $RP_{distal}$  などの基準点で測定し、ビーム電流モニター校正時の測定結果との差異が許容値以内であることを確認する。

ガンマ線：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときのガンマ線線量を熱蛍光線量計もしくはガラス線量計などの検出器を用いて  $RP_{surface}$ 、 $RP_{peak}$ 、 $RP_{distal}$  などの基準点で測定し、ビーム電流モニター校正時の測定結果との差異が許容値以内であることを確認する。

### 【月毎の QA 項目】

- ・ビーム電流モニターの校正

定期的校正が実施されている標準電流源を用いて電流値に対するビーム電流モニターの定常性を確認・校正した上で、各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率およびガンマ線を測定し、ビーム電流モニター校正時の測定結果との差異が許容値以内であることを確認する。

- ・深部線量分布の定常性

熱・熱外中性子：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率を  $RP_{surface}$ 、 $RP_{peak}$ 、 $RP_{distal}$  などの基準点を含む中心軸上の 20 mm 程度の間隔で複数点測定し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

ガンマ線：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときのガンマ線線量を  $RP_{\text{surface}}$ ,  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点を含む中心軸上の 20 mm 程度の間隔で複数点測定し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

#### 【年毎の QA 項目】

- ・出力の定常性（速中性子）

速中性子：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときのインジウム箔等の反応率を測定し、反応率および算出される吸収線量率がビーム電流モニター校正時の値と比較して許容値以内であることを確認する。

- ・対称性の変化

熱・熱外中性子：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率を  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点でのビーム軸に直交する主要な 2 軸上における中心から、装置ごとの照射野に応じた辺縁までを 10–20 mm 程度の間隔で複数点測定し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

ガンマ：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときのガンマ線線量を  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点でのビーム軸に直交する主要な 2 軸上における中心から、装置ごとの照射野に応じた辺縁までを 10–20 mm 程度の間隔で複数点測定し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

- ・ビーム電流モニターの校正

校正直後の標準電流源を用いて電流値に対するビーム電流モニターの定常性を確認・校正した上で、各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの金箔/金線の反応率およびガンマ線を測定し、ビーム電流モニター校正時の測定結果との差異が許容値以内であることを確認する。

- ・深部線量分布の定常性

熱・熱外中性子：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときの、カドミウム被覆の有無における金箔/金線の反応率と導出される熱中性子フラックスを  $RP_{\text{surface}}$ ,  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点を含む中心軸上の 10 mm 程度の間隔で複数点評価し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

ガンマ線：各施設で定める日常測定条件において、ビーム電流モニターをもとに一定量を照射したときのガンマ線線量を  $RP_{\text{surface}}$ ,  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点を含む中心軸上の 10 mm 程度の間隔で複数点測定し、ベースラインとの差異が許容値以内であることを確認する。

- ・ビーム電流モニターと出力の直線性

熱・熱外中性子：各施設で定める測定条件において、ビーム電流モニターをもとに少なくとも異なる 5 つの電荷量を照射したときの、それぞれの金箔/金線の反応率を  $RP_{\text{surface}}$ , や  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  などの基準点で評価し、回帰線からの差異が許容値以内であることを確認する。

### 4.3 許容値の取り扱い

上記で既に述べたとおり、BNCTの各放射線成分の物理線量測定には5%以上の誤差を伴うものも少なくない。総等価線量への寄与に応じた各成分の物理線量の担保すべき精度に対して十分な測定精度が求められるため、それぞれの測定誤差を最小化しうる、線量評価条件を各施設・装置毎に最適化することが必要である。許容値は、コミッショニング時の値をベースラインとするほか、各測定法の測定精度のレベルを考慮に入れた上で複数回の測定に基づく標準偏差( )を基に $\pm 2$ などの現実的な値として設定することが望ましい。

BNCTにおいては、測定の不確かさが大きいことを考慮して、調査レベルと即時対応レベルの対処を分けた許容値を導入することを推奨する。また、測定精度の向上には常日頃努め、許容値をかるうじて満足する状態が繰り返される場合には、測定手技・手法の見直しや装置の調整を含めた早期の適切な行動が求められる。

### 4.4 その他のQA

上記に述べた線量QAの他に、位置照合のための画像装置に関するQA、インターロックなどの安全装置に関するQAについては、医療用加速器ガイドラインの勧告に準じて実施されるべきである[2]。

また、現状では装置毎に水平ポート、垂直ポート、座位、臥位の照射が組み合わせて行われており、装置毎に仕様が大きく異なるため、本ガイドブックでは、装置や患者の位置合わせに由来する幾何学系のQAに関しては触れないが、医療用加速器ガイドラインの勧告に準じて実施されるべきである[3]。

表 4-1 加速器 BNCT の線量 QA の項目 (目安)

線量 QA 項目	各線量成分に関連する手順		
	熱および熱外中性子	速中性子	ガンマ線
<b>日毎 QA</b>			
出力の定常性	RP <sub>exit</sub> での金箔/金線の反応率 許容値: ± 2 SD	—	—
<b>週毎 QA</b>			
出力の定常性	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> での金箔/金線の反応率 許容値: ± 2 SD	—	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> での中電荷量照射後の TLD から導出される吸収線量 許容値: ± 2SD
<b>月毎 QA</b>			
ビーム電流モニタの校正	(weekly QA と同様)	—	(weekly QA と同様)
ビームプロファイルの定常性	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> を含む中心軸上の 20 mm 以下の間隔の点での金箔/金線の反応率 許容値: ベースライン± 5% (RP <sub>surface</sub> を除く)	—	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> を含むビーム中心軸上の 20 mm 以下の間隔の点での中電荷量照射後の TLD から導出される吸収線量 許容値: ベースライン± 7%
<b>年毎 QA</b>			
出力の定常性 (速中性子)	—	RP <sub>surface</sub> (および RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> ) での高電荷量照射後のインジウム箔の反応率および算出される吸収線量率 許容値: ± 2 SD	—
対称性の変化	RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> 深でのビーム軸に直交する主要な x および y 軸上における中心から、装置毎の照射野に応じた辺縁まで 10–20 mm 間隔の点における金箔/金線の反応率 許容値: ベースライン± 5%	—	RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> 深でのビーム軸に直交する主要な x および y 軸上における中心から、装置毎の照射野に応じた辺縁までの 10–20 mm 間隔の点における TLD から導出される吸収線量 許容値: ベースライン± 7%
ビーム電流モニタの校正	(monthly QA と同様、標準電流の較正後に実施)	—	(monthly QA と同様、標準電流の較正後に実施)
深部線量分布の定常性	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> を含むビーム中心軸上の 10 mm 以下の間隔の点でのカドミウム箔被覆有無における金箔/金線の反応率と導出される熱中性子フラックス 許容値: ベースライン± 5% (RP <sub>surface</sub> を除く)	—	RP <sub>surface</sub> , RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> を含むビーム中心軸上の 10 mm 以下の間隔の点での TLD から導出される吸収線量 許容値: ベースライン± 7%
電荷量モニタと出力との直線性	RP <sub>surface</sub> (および RP <sub>peak</sub> , RP <sub>distal</sub> ) での少なくとも 5 電荷量での照射後の、金箔/金線の反応率 許容値: 回帰線から ± 3% 以内	—	—

#### 4.5 参考文献

- [1] “Determination of absorbed dose in a patient irradiated by beams of x- or gamma-rays in radiotherapy procedures,” International Commission on Radiation Units and Measurement Bethesda Report 24, 1976.
- [2] Liu YH, et al. Quality control and quality assurance procedures at the thor bnct facility. Appl Radiat Isot 2011;69:1897-1900.

- [3] Klein E E, et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators. Medical physics 2009;36:4197-4212.

< 廣瀬勝己 >

## 5. アクセプタンステスト・コミッショニング

アクセプタンステストは、システムを納入する際にメーカーが主体で行われる安全性と性能を確認する試験である。コミッショニングはアクセプタンステストに引き続いて、中性子ビームデータなどシステムの臨床利用に必要なデータの取得、ビームモデリングとして治療計画装置への中性子線源及びガンマ線源の入力、治療計画装置の出力などを確認することである。本項ではアクセプタンステスト、コミッショニングに加えて、アクセプタンステスト、コミッショニング時に必要となる中性子束・ガンマ線線量測定について主な手法を述べる。

### 5.1 中性子束・ガンマ線線量測定

標的材に入射する荷電粒子線のエネルギー、標的材の状態、減速材の構造が変わらない限り、治療ビームの線質は変化することはない。また、BNCTの治療に用いられる中性子ビームはX線治療や粒子線治療と異なり、積極的に線質を変化させることは技術的に難しいことから、エクソ線治療や粒子線治療の照射場の評価項目を適応することができない。BNCTにおいて治療効果に寄与する線量のうちホウ素と熱中性子の反応による線量が支配的であるため、システムの性能を確認する上で重要となるのはファントム中における熱中性子束の分布である。また、安全性に関してはファントムを設置しない状態でコリメータ孔外からの漏洩線量について考慮する必要がある。また、ファントムを設置しない状態で、中性子ビームそのものの性能を評価することも重要である。よってシステムの性能及び安全性の評価を行うための照射はファントムを設置した照射（以下、ファントム照射）と設置しない場合（以下、フリーエア照射）に分けられる。

#### 5.1.1 ファントム照射

モンテカルロシミュレーションとの比較を行う上で、ファントムの材質としては熱中性子の熱中性子散乱則  $S(\alpha, \beta)$  のデータが存在する水などの材質が望ましい。ファントム照射の一例として、2.2 項の中性子ビーム性能評価と比較するためにも、脳への照射を想定してコリメータ直径は 120 mm とし、ファントム(水)の領域 200 mm × 200 mm × 200 mm と設定する。ただし、ファントムの材質及びサイズ、コリメータ直径が上記と異なる場合においても、モンテカルロシミュレーションにおいて照射体系を模擬し、実測値と比較して照射場の評価を行うことが望ましい。

照射場の評価としては、ファントム表面及びファントム中の熱中性子束分布（金の反応率）ガンマ線線量分布、高速中性子束分布（放射化箔の反応率）を測定する。

熱中性子束分布の測定は金の放射化法を用いる。金線/金箔の照射と、カドミニウムでカバーした金線/金箔の照射は中性子の摂動を防ぐため、別々に照射を実施する。標的材に入射する荷電粒子の電荷量と金の反応率の関係は以下の式を用いて導出することができる。

$$R = \frac{\lambda C}{\epsilon \gamma e^{-\lambda T_c} (1 - e^{-\lambda T_m}) \sum_{i=1}^n \left( \frac{Q_i}{\Delta t} (1 - e^{-\lambda \Delta t}) e^{-\lambda(n-i)\Delta t} \right)}$$

ここで、 $\epsilon$  は  $^{198}\text{Au}$  から放出されるガンマ線に対する検出器の検出効率、 $\gamma$  は  $^{198}\text{Au}$  の壊変に伴うガンマ線の放出率、 $\lambda$  は  $^{198}\text{Au}$  の壊変定数、 $T_c$  は照射後から測定開始までの時間、 $T_m$  は測定時

間、Cは検出器で測定した $^{198}\text{Au}$ から放出されるガンマ線によるピークカウント、 $Q_i$ は時間幅 $t$ 辺りに標的材に入射する電荷量を示す。

高速中性子束（放射化箔の反応率）の評価にはファントムに入射する中性子エネルギー領域に有感な放射化箔を用いる。カドミニウムでカバーすることで熱中性子による余分な放射化を防ぐことが可能となる。反応率は上式を用いて評価することが可能である。それぞれの放射化箔から放出されるガンマ線のパラメータに置き換えて評価する。測定結果をモンテカルロシミュレーションで導出される反応率の規格化ファクターとし高速中性子束及び線量率を導出することが考えられる。

ガンマ線線量分布は熱蛍光線量計やガラス線量計などを用いる。これら線量計はガンマ線のみでなく、中性子にも感度を有することから、中性子の寄与を評価できる手法もしくは中性子を遮蔽して照射する手法を構築することが望ましい。

放射化箔を用いる際には測定の誤差が5%程度含むことを理解しておく必要がある。誤差の要因としては、検出器の検出効率を導出する際の標準線源の放射能の誤差、金線/金箔の設置位置の誤差、金線/金箔の重量を測定するための天秤の測定誤差などを含むためである。中性子分布、ガンマ線線量の許容値はアクセプタンステスト・コミッショニング時の測定値から施設ごとに設定する。

熱中性子分布の新規測定技術が実現された際には妥当性を確認し、適応することが望ましい。

上述したファントム照射を模擬する際に使用するモンテカルロシミュレーションの計算コード名、核データの種類を明記することで、計算結果などの妥当性の確認などが行える。

## 5.1.2 フリーエア照射

ファントムを設置せずに、コリメータ出口もしくは減速体系のガンマ遮蔽材表面などにおいて放射化箔を設置し、照射試験を実施する方法である。5.1.1項で示したファントム照射と同様に放射化箔の反応率の評価を実施し、測定結果をモンテカルロシミュレーションで評価される反応率と比較し、モンテカルロシミュレーションの妥当性を確認することが望ましい。

コリメータ孔外の中性子の漏洩線量进行评估する場合においては、金線/金箔や、高速中性子束に感度を有する放射化箔を評価点に設置し、照射試験を行い上記式により反応率を導出し、モンテカルロシミュレーションで評価される反応率と比較し、漏洩線量进行评估することが可能である。

ガンマ線線量分布は熱蛍光線量計やガラス線量計などを用いる。これら線量計はガンマ線のみでなく、中性子にも感度を有することから、中性子の寄与を評価できる手法もしくは中性子を遮蔽して照射する手法を構築することが望ましい。

上述したフリーエア照射を模擬する際に使用するモンテカルロシミュレーションの計算コード名、核データの種類を明記することで、計算結果などの妥当性の確認などが行える。

## 5.2 アクセプタンステスト

### 5.2.1 中性子照射システムの安全性の確認

放射線治療装置や陽子線治療装置と共通して以下の項目について安全性を確認する。

- ・システムが発生する放射線に対する安全性
- ・インターロック、緊急停止機構に関する機械的安全性

以上は放射線治療装置や陽子線治療装置と共通して確認する項目であるが、中性子照射システムにおいては、標的材で数 10 kW の熱負荷があり、かつ  $10^{13} \sim 10^{14}$  n/s と大強度の中性子が発生するため、以下の安全性について考慮する。

- ・中性子発生安定性試験

総合的に標的材の健全性を確認するため、健全性を担保するのに必要と考えられる時間での連続運転試験を行うことが望ましい。

- ・コリメータ孔外からの漏洩放射線による被ばくに対する安全性

コリメータ孔外では標的材で発生した中性子が減速材及び反射材で十分な散乱、吸収反応を起こさず放出される可能性がある。また、減速体系を構成する物質と中性子が反応して生成する即発ガンマ線が放出される。これら多様な放射線の線質、線量率を把握する。フリーエア照射の条件において中性子束やガンマ線線量の評価に必要な検出器(放射化箔や熱蛍光線量計及びガラス線量計など)を評価点に設置し、照射試験を実施することが望ましい。

- ・中性子照射システムの放射化による残留ガンマ線に対する安全性

中性子照射システムを構成する加速器、減速体系などを構成する材質が放射化することで、加速器を停止した状態においても各構成材から残留ガンマ線が放出される可能性がある。そのため、サーベイメータなどを用いて残留ガンマ線の線量率、空間分布及び時間変化などを測定することで残留ガンマ線に対する安全性の確認が行える。

医療従事者やシステムのメンテナンスを行う放射線業務従事者に対する被ばくに対しては、想定する作業時間と空間線量率から、それぞれの業務に対する、医療従事者及び放射線業務従事者の被ばく線量の想定を行い、電離放射線障害防止規則等の関係する法令で規定されている被ばく限度を超えないことを確認することが重要である。

## 5.2.2 中性子照射システムの性能の確認

- ・標的材に入射する荷電粒子線の電流値の確認

適切な期間に電流モニターの校正を行い、電流モニターが安定して動作することを示すことが重要である。

- ・コリメータ孔から放出される中性子ビームの性質の確認

BNCT において治療効果に寄与する線量のうちホウ素と熱中性子の反応による線量が支配的であるため、コリメータ孔から放出される中性子ビームの性質を確認する上で重要となるのはファントム中における熱中性子分布の評価である。5.1.1 項のファントム照射で述べた金の放射化法などを用いることで、水ファントム中の熱中性子束(金の放射化率)を測定し、モンテカルロシミュレーションの計算結果などと比較することが望ましい。

治療を想定している範囲についてファントム照射により測定/評価することが望ましい。照射軸中心については必要に応じて深さ 100 mm 程度までの測定点を設定し、特に熱中性子のピークなどを形成する深さ 40 mm 程度までは 5 mm 程度の間隔で測定することが望まし

い。それ以降の深さは 10 mm 程度の間隔で測定する。適切な深さにおけるビーム軸に垂直な面における分布を測定し、分布の対称性を確認する。特に 4.2 項の年毎の QA で設定される  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  深における分布の対称性を確認することが望ましい。コリメータ径の違いにより、水ファントム中の熱中性子束の分布は変化するので、設定しているコリメータ毎に測定を行うことが重要である。

高速中性子束（放射化箔の反応率）については照射軸中心において、水ファントム表面、水ファントム中の熱中性子ピークの位置近傍、さらに深部位置(例えば深さ 60 mm 程度)において測定することが望ましい。

- ・ 中性子ビームに混入するガンマ線の特性の確認

ビーム口から放出される中性子ビームには、ガンマ線が混入しているため水ファントム表面及び水ファントム中にガンマ線線量計を設置し測定する。治療を想定している範囲についてファントム照射により測定を実施する。照射軸中心については必要に応じて深さ 100 mm 程度までの測定点を設定し、10 mm 程度の間隔で測定する。適切な深さにおけるビーム軸に垂直な面における分布を測定し、分布の対称性を確認する。特に 4.2 項の年毎の QA で設定される  $RP_{\text{peak}}$ ,  $RP_{\text{distal}}$  深における分布の対称性を確認することが望ましい。コリメータ径の違いにより、水ファントム中のガンマ線線量の分布は変化するので、設定しているコリメータ毎に測定を行うことが重要である。

- ・ 治療寝台の性能の確認

患者に照射する際に、寝台の設置位置精度を確認する必要がある。特に寝台が移動するシステムにおいては、既定の治療位置通りに設置されていることを確認することが重要である。

## 5.3 コミッショニング

### 5.3.1 システムの臨床利用に必要なデータの取得

BNCT において治療効果に寄与する線量のうちホウ素と熱中性子の反応による線量が支配的であるため、システムの臨床応用に必要なデータは主にファントム中における熱中性子束（金の放射化率）の分布である。5.1.1 項のファントム照射で述べた金の放射化法を用いることで、水ファントム中の熱中性子束（金の放射化率）を測定し、治療計画装置へ入力する規格化ファクター導出のためのデータを取得することが重要である。

BNCT の照射場にはガンマ線も混入するため、システムの臨床応用に必要なデータは熱中性子束分布と同様に水ファントム表面及び水ファントム中におけるガンマ線線量分布である。水ファントム中の照射軸上にガンマ線線量計を設置し、中性子の寄与を補正してガンマ線線量分布を測定し、治療計画装置へ入力する規格化ファクター導出のためのデータを取得することが重要である。

### 5.3.2 治療計画装置への中性子線源及びガンマ線源の入力、治療計画装置の出力の確認

BNCTの治療計画では、中性子及びガンマ線の輸送計算を実施し、各評価位置における中性子エネルギー Spektrum 及び、ガンマ線の線量を導出する。さらに、各評価位置の中性子エネルギー Spektrum から物理線量を導出し、設定したホウ素濃度、RBE、CBE の情報から総等価線量を導出する。

中性子及びガンマ線の輸送計算を実施するためには、エネルギー Spektrum、角度分布、強度の情報が中性子線源、ガンマ線源として必要となる。一般的には中性子線源及びガンマ線源はコリメータの上流で定義される。治療計画装置に各線源情報を入力し、5.1.1 項で述べたようなファントム照射の体系についてコリメータを含めて模擬し、熱中性子束（金の反応率）ガンマ線線量の分布を出力し、実測値と比較を行うことが重要である。実測値を規格化ファクターとして中性子線源及び、ガンマ線源を形成することが必要である。

モンテカルロシミュレーションで使用する計算コード、輸送計算に用いる核データ、線量換算係数等を示すことで、計算結果の一部を確認することが出来る。計算コードの妥当性に関しては、使用する核データ、モンテカルロ計算のアルゴリズムに依存するが、ファントム照射の実測値により計算された規格化ファクターを用いることで評価することができる。しかし、線量換算係数に関しては実測することが困難であるから、どの換算係数を用いたかを明記し、他の線量換算係数との比較ができるようにしておくことで計算結果の確認を行える。

### 5.3.3 治療計画で設定された照射条件の実際の治療での実現性の確認

治療計画によって導かれた治療ビームの入射位置や出射位置、患者ポジショニングに関わる位置情報等をもとに患者ポジショニングを実施する。施設間の状況によりその要求は異なるが、患者固定はマスクや吸引バックを用いて十分になされる必要がある。リスクベネフィットを考慮して適切な患者ポジショニングエラーの許容値の設定が望まれる。

### 5.3.4 照射中の中性子ビームの制御について

BNCTの照射場において、直接的にコリメータ孔における中性子ビームをリアルタイムで測定し、治療時間を決定することは現在の技術では困難なため、標的材に入射する荷電粒子の電流をモニターすることで、照射を制御することが可能となる。そのためにはコミッショニング時に下記の事を確認する必要がある。

- ・ 荷電粒子の電流モニターの標準電流源を用いた出力の健全性
- ・ ファントム照射において標的材に入射する荷電粒子の電流量とファントム表面、ファントム内などにおける熱中性子束（金の反応率）及び混入ガンマ線線量率の関係性
- ・ 標的材の損傷のシミュレーションや照射の実績を元に標的材の寿命を想定し、適切な安全率を考慮した上で、標的材の交換周期の検討
- ・ 荷電粒子の電流値に対して発生する中性子線の特性が大きく変化し、治療直前時と比較して中性子フラックスが変化する場合がある場合は、治療時に発生する中性子線の特性を推定する方法

### 5.3.5 全身ファントムを用いた各臓器位置における線量評価

各患者に対して全身の各臓器位置における線量を評価するのはモンテカルロシミュレーションをベースとする治療計画では計算時間が膨大となり、計算精度を確保するのが困難である。コミッシュニング時に患者全身を模擬した水ファントムを用いて、各臓器位置に放射化箔やガンマ線線量計を設置し、中性子束やガンマ線線量などの評価のための照射試験を行うことが望ましい。

### 5.3.6 インターロック、緊急停止プロセスの確認

インターロックの動作確認と、照射を停止する必要が生じた際における緊急停止のプロセスと動作方法の確認を行うことが必要である。

### 5.3.7 放射線エリアモニター、医療従事者の被ばく量の確認

電離放射線障害防止規則等の関連法令で規定されている線量を超えていないことを施設に設置されている放射線エリアモニターなどを用いて確認する。医療従事者に対する被ばくに関しては、一連の治療に関わる作業を行う環境において、サーベイメータなどを用いて照射後の空間線量率を測定し、想定する作業時間と空間線量率から、被ばく線量の想定を行い、電離放射線障害防止規則等の関連法令で規定されている被ばく限度を超えないことを確認することが重要である。

### 5.3.8 CT、X線撮像画像の品質確認

治療計画に用いるCT画像などの医療画像の品質確認を行うことが必要である。また、照射体位を確認するためCR撮影を行う際には、その幾何学的精度の確認及び画像の品質確認を行うことが望まれる。

### 5.3.9 中性子照射システム、治療計画装置、画像撮像装置間における通信テスト

中性子照射システム、治療計画装置、画像撮像装置間においてデータが適切に通信されていることを確認する必要がある。

### 5.3.10 寝台の動作確認

患者に照射する際に、寝台の設置位置精度を確認する必要がある。特に寝台が移動するシステムにおいては、既定の治療位置に設置されていることを確認することが望まれる。

## 5.4 参考文献

- [1] Tanaka H, et al., Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS), Applied radiation and isotopes,69, 1642-1645 (2011).

< 田中浩基、加藤貴弘、秋田和彦、中村哲志 >

## 6. 薬剤

### 6.1 薬剤の考え方

BNCTにおいて、ホウ素薬剤に求められる理想的な要件は、以下の3点と考えられている[1]。

- (1) 中性子照射中に抗腫瘍効果を期待できる腫瘍組織内<sup>10</sup>B-ホウ素濃度が維持できること。
- (2) 安全性を確保するために、全身的な毒性が低く、正常組織に比較して高い腫瘍組織への取り込みを実現しつつ、「腫瘍組織内濃度/正常組織内濃度」および「腫瘍組織内濃度/血中濃度」の比が高いこと。
- (3) 中性子照射後は正常組織及び血中から速やかに消失すること。

すなわち、BNCTに用いられるホウ素薬剤には、正常組織への影響を最小限に抑え、腫瘍への治療線量が得られる腫瘍組織内<sup>10</sup>B-ホウ素濃度の確保を実現する腫瘍選択性が求められる。

ここでBNCTに寄与するホウ素元素は、その安定同位体のうち<sup>10</sup>B-ホウ素のみであり、同じく安定同位体として存在する<sup>11</sup>B-ホウ素は熱中性子と反応しない。天然のホウ素元素における<sup>10</sup>B-ホウ素の存在比率は19.8%であるため、天然のホウ素を用いて製造したホウ素薬剤では、その80.2%はBNCTに寄与しないこととなる。BNCTが施行される患者へのホウ素薬剤投与量を低減し、患者の負担・リスクを軽減するためには、高濃縮された<sup>10</sup>B-ホウ素を含むホウ素薬剤を使用すべきである。現在の濃縮技術水準では、<sup>10</sup>B-ホウ素の濃縮度は99%以上のものが安定製造されている。

なお、本薬剤の臨床使用については、我が国における各種規制で要求される基準を満たす必要がある。

#### 6.1.1 BSH

これまで、種々のホウ素化合物がBNCT用ホウ素薬剤として開発されてきたが、最初に悪性脳腫瘍の治療に対し高いBNCT抗腫瘍効果を示したのがBSHである[2]。BSHは12個のホウ素原子からなる20面体の2価の水溶性ホウ素陰イオンクラスターであり(図6-1) 畠中とSolowayらの共同研究により開発された[3]。このBSHにより世界で初めて悪性脳腫瘍に対するBNCTに成功以来、我が国は世界をリードしてきており、現在まで脳腫瘍の治療実績は400症例を超える[4]が、その初期のBNCTで使われたのがBSHである。BSHそれ自身はがん細胞に対する選択性が低いが、高水溶性・低毒性である。健全な脳には血液脳関門現象があり、血液中の水溶性物質は正常な脳組織には取り込まれにくい。脳腫瘍ではこの血液脳関門が壊れているためBSHのような水溶性の化合物が脳組織に浸透・滞留すると考えられている。

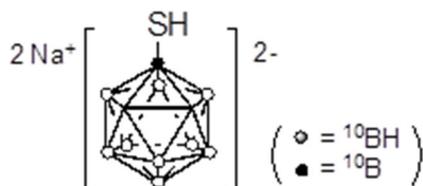


図 6-1 BSHの化学構造

## 6.1.2 BPA

前述したように、当初は BSH が主に悪性脳腫瘍の BNCT に用いられたが、6.1 項に示した 3 要件の制約により現在では腫瘍細胞への集積能が高く確実な BPA が最も使用されている。

BPA-BNCT に用いられる BPA は、必須  $\alpha$ -アミノ酸の一種である L-フェニルアラニンのベンゼン環部の 4 位にホウ酸残基を有する化合物である (図 6-2)。

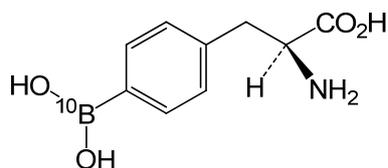


図 6-2 BPA の化学構造

BPA には、ホウ酸残基が結合するベンゼン環上の位置によって *o*-体 (2 位)、*m*-体 (3 位) 及び *p*-体 (4 位) の 3 種類の構造異性体が存在する。

平塚らは、これら 3 種類の構造異性体を用いたシリアンハムスターの Greene's メラノーマ細胞移植モデルでの分布試験を実施し、*p*-体 (4 位) が他の異性体に比べて高い腫瘍内ホウ素濃度を示すことを報告している[5]。このことから、現在の臨床研究及び臨床試験では、*p*-体 (4 位) が使用されている。

また、キラル分子である BPA には、L-体、D-体の 2 種類の光学異性体が存在するが、Cruickshank らは、脳腫瘍患者から切除された脳組織を用いた系で、金井らは、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた系でそれぞれ、腫瘍が BPA を取り込む機構には、L 型アミノ酸トランスポーター 1 (LAT1) が関与していることを報告している[6],[7]。

さらに、Coderre JA らは、両光学異性体を用いた BALB/c マウスの Harding-Passey メラノーマ細胞移植モデルや KHJJ 乳がん細胞移植モデルでの分布試験により、D-体に比べて、L-体のほうが腫瘍組織に対して高いホウ素送達能を示すことを報告している[8],[9]。

これらの状況から、L-体の BPA が、BNCT の臨床研究に最も使用されており、現在、実施されている臨床試験でも L-体の BPA が原薬として使用されている。

## 6.2 剤形について

BNCT において投与されるホウ素薬剤の剤形は、その投与形態に即して、最適な剤形が選択されることが望ましい。

### 6.2.1 BPA の剤形について

現在の BPA は静脈内投与されるため、水溶液が望ましく、その水溶液は生理条件下の pH、許容される浸透圧に調整されることが望ましい。

双極性イオンである BPA は、生理条件下の pH (7.4) で電荷はほぼゼロとなる。そのため、生理条件下の pH で BPA の水に対する溶解度は非常に低い。

生理条件下での BPA の溶解度を向上させるために BPA と炭水化物による陰イオン複合体を形成させる方法が検討された結果、吉野らは、D-フルクトースを溶解補助剤に用いた場合に高い水溶性を示す事ことを報告している[10]。また、この BPA-フルクトース水溶液は pH 7.94 であり、生理条件下の pH に近い数値を示す事ことが報告されている。

しかしながら、BPA の D-フルクトース水溶液は、アミノ基とカルボニル基に起因するメイラード反応等により 2~3 日で水溶液が褐色を呈し、BPA の定量値も低下する。

このため、現在の臨床研究では、BNCT 施行当日に BNCT 施行施設にて用時調製されているのが現状である。

BNCT 施行時の用時調製という医療機関の負荷を低減するため、BPA の水溶液での安定流通を考えた場合には、BPA の溶解補助剤には D-フルクトースではなく、メイラード反応を引き起こさないような溶解補助剤（例えばポリオール類等）を選択した剤形が望ましい。

現在、実施されている臨床試験では D-フルクトースを用いた製剤の安定性に関する問題点を克服し、冷蔵条件下での長期保存が可能な D-ソルビトールを用いた製剤が用いられている。

### 6.3 投与方法について

BNCT におけるホウ素薬剤の投与方法は、ホウ素薬剤の特性に合わせた最適な投与方法が選択されることが望ましい。

#### 6.3.1 BPA の投与方法について

臨床研究及び臨床試験で最も使用されている BPA で採用されている投与経路は、静脈内投与であり、その投与方法については様々な試みがなされている。

小野らは、照射中の腫瘍組織内  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度を BNCT における抗腫瘍効果が期待できる 20 ppm 以上に維持する事を目的として、その代替指標とした血中  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度を 20 ppm 以上で一定とする投与方法を考案、実施している[11]。

この検討において、BPA の静脈内投与において照射中に 20 ppm を超える全血中ホウ素濃度が期待され、かつ照射前後で安定した濃度を維持する条件を満たす投与方法は、BPA 500 mg/kg（200 mg/kg/h $\times$ 2 h + 100 mg/kg を照射終了時間に合わせて約 100 mg/kg/h の一定速度で投与）投与であることが示唆されている。

本投与方法は、照射中の腫瘍組織内  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度を BNCT における抗腫瘍効果が期待できる上、照射直前（BPA 200 mg/kg/h $\times$ 2 h 投与直後）の血中  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度を測定することで、組織へ付与される BNCT 線量を精度高く算出できる点で有用である。亦、次の点での意義付けも在る。投与を停止すると、BPA の血中濃度は比較的速やかに低下する。腫瘍内の濃度は腫瘍によって異なると予想されるが、腫瘍細胞間質の濃度は血中濃度の変化に追隨して低下すると考えるのが妥当である。標的となる腫瘍細胞が遍く BPA を取り込んでいるとは考えられず、そうした腫瘍細胞に対する BNCT の効果は腫瘍細胞外間質のホウ素濃度に依存する。斯うした点も勘案すると、照射中も投与を維持する手法には合理性がある。

本投与方法は、現在実施されている臨床試験でも採用されている。

なお、今後 BNCT が適用される疾患によっては、本投与方法の採用についても改めて検討する  
必要が生じる可能性がある。

また、現在 BPA の体内動態を把握する手段として BPA を PET 核種である  $^{18}\text{F}$  で放射化標識し  
た 4-ボロノ-2- $^{18}\text{F}$ フルオロ-L-フェニルアラニン (4-borono-2- $^{18}\text{F}$ fluoro-L-phenylalanine) (以下、  
「FBPA」) を用いた PET 検査が期待されている。将来この開発が進めば、患者毎に最適な投与方法  
と照射タイミングの設定が可能となるかもしれない。

#### 6.4 参考文献

- [1] Barth RB, et al. Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Further Prospects. Clin. Cancer Res. 2005; 11: 3987-4002.
- [2] Hatanaka H. A revised boron-neutron capture therapy for malignant brain tumors. II. Interim clinical result with the patients excluding previous treatments: J. Neurol. 1975; 209: 81- 94.
- [3] Soloway AH, et al. Penetration of Brain and Brain Tumor. VII. Tumor-Binding Sulfhydryl Boron Compounds: J. Med. Chem. 1967; 10: 714 -717 .
- [4] Yamamoto T, et al. Boron neutron capture therapy for glioblastoma: Cancer Lett. 2008; 262; 143-152.
- [5] Hiratsuka J, et al. Biodistribution of Boron Concentration on Melanoma-bearing hamsters after Administration *p*-, *m*-, *o*-Boronophenylalanine. Jpn. J. Res. 2000: 91; 446-450.
- [6] Detta A, et al. l-Amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors. Cancer Res. 2009; 69: 2126-2132.
- [7] Wongthai P, et al. Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATB0+, LAT1 and LAT2. Cancer Sci. 2015; 106: 279-286.
- [8] Coderre JA, et al. Selective targeting of Boronophenylalanine to Melanoma in BALB/c Mice for Neutron Capture Therapy. Cancer Res. 1987; 47: 6377-6383
- [9] Coderre JA, et al. Selective Delivery of Boron by the Melanin Precursor Analogue *p*-Boronophenylalanine to Tumors Other Than Melanoma. Cancer Res. 1990: 50; 138-141
- [10] Mori Y, et al. Complex Formation of *p*-Boronophenylalanine With Some monosaccharides. Pigment. Cell. Res. 1989: 2; 273-277
- [11] Ono K, et al. Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA. Proceedings of the 12th International Congress on Neutron Capture Therapy, Kagawa, Japan. October 9-13, 2006, in Nakagawa Y, Kobayashi T, Fukuda H (eds): Advance in Neutron Capture Therapy 2006, 27-30.

< 中村浩之 >

## 7. BNCT 実施の手順

本項では、BNCT の臨床において、患部に照射する中性子量をどのようにして決定しているかを述べる。この点が、通常の放射線治療に従事してきた医療関係者にとっては、ブラックボックスであり、最初に整理しておきたい。

通常の放射線治療と BNCT においては、処方線量の対象が大きな相違点である。通常の放射線治療においては、腫瘍が対象となるが、BNCT においては正常組織が対象となる。BNCT における腫瘍線量評価が困難な理由として、3.2.3 項で等価線量の計算にある X 線等価線量 (Equivalent Dose、ED) を求める式を再掲するが、腫瘍の X 線等価線量の評価においては、腫瘍内のホウ素濃度値 ( $C_B$ ) が必要である。この値は現在、実測する手段が存在しない。

$$ED \text{ (Gy-Eq)} = C_B \times D_{B,1ppm} \times CBE_B + D_N \times RBE_N + D_H \times RBE_H + D_\gamma \times RBE_\gamma$$

そこで、補則 3 の  $^{18}\text{F}$ -FBPA PET 検査法で解説されているが、BNCT の事前に実施する PET 検査による腫瘍対血液カウント比 (Tumor versus Blood count Ratio, TBR) をもって腫瘍内のホウ素濃度を推定し、その値を線量評価に使用できる可能性はある。しかし、PET 検査と BNCT のホウ素薬剤の投与量、投与方法の違い、事前検査値であるなど、その適用は今後の研究課題である。また、BNCT の殺細胞効果の中心である 2 つの重粒子の飛程は  $10 \mu\text{m}$  以下であり、殺細胞の標的である核内 DNA であることから、腫瘍細胞の核/細胞質比の差異により殺細胞効果が異なることが想定される。従って、単一の CBE の設定による腫瘍線量評価についての問題点が指摘されている[1]。

現状、腫瘍線量評価が困難であることから、BNCT においては正常組織に対する線量を、再掲した上記の式と 3.2.3 項の CBE の値を用いて線量評価を行い処方線量として用いている。脳腫瘍の BNCT においては、正常脳組織への線量 (最大正常脳組織線量  $13 \text{ Gy-eq}$ )、頭頸部腫瘍においては、粘膜組織の線量 (最大粘膜組織線量  $15 \text{ Gy-eq}$ ) を処方線量として実施している。しかし、現在研究が進められている照射中の腫瘍のホウ素濃度のリアルタイム測定法により、今後、BNCT における腫瘍線量の問題点が克服されることが期待される。

現在の臨床研究で実施されている BPA-BNCT の臨床研究の実際の手順の概略を解説する。

6.3.1 項で解説されているが、BPA の投与量は  $500 \text{ mg/kg}$  が多くの臨床研究で採用されている。その投与方法は、静脈内点滴投与で、中性子照射前に  $200 \text{ mg/kg/h}$  の速度で 2 時間投与し、照射中は、 $100 \text{ mg/kg}$  の量を照射終了時間に合わせて約  $100 \text{ mg/kg/h}$  の一定速度で投与する。そのことにより、以下の図 7-1 右にある、照射中ほぼ一定の血中ホウ素濃度を維持することが可能である[2]。

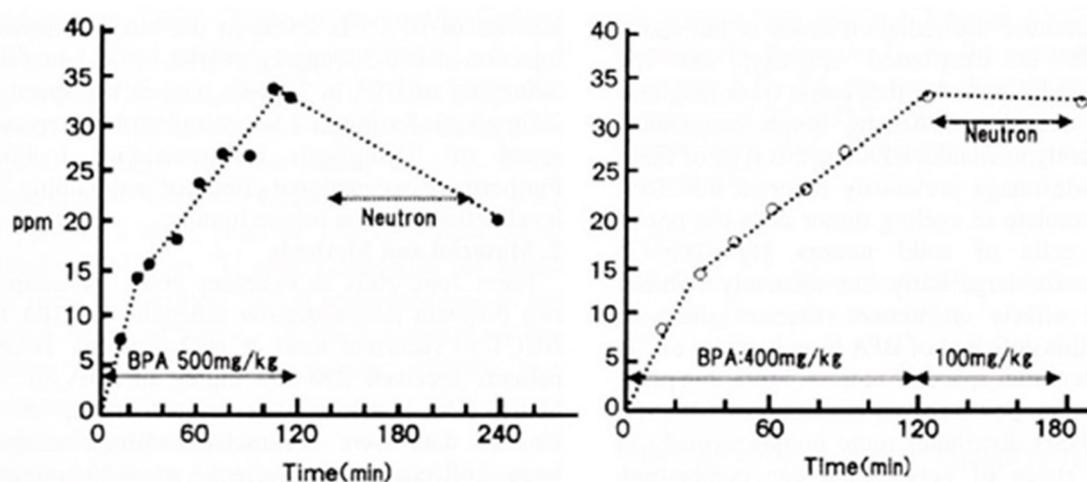


図 7-1 BPA 投与方法による血中ホウ素濃度推移の差異

6.3.1 項で解説されているように、BPA 本投与方法は、照射中の腫瘍組織の細胞外間質に分布する  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度を一定の濃度に維持することによる、BPA の腫瘍細胞での不均一分布を補う効果と、照射直前の血中  $^{10}\text{B}$ -ホウ素濃度により、上述の線量評価の式を用いて、正常組織へ付与される BNCT 線量を精度高く算出できる点で有用である。

BPA を 2 時間投与後の照射直前に血中ホウ素濃度を測定し、その値を用いて上述した正常組織に設定した処方線量に必要な中性子量を患部に照射する。

今後、新たなホウ素薬剤の使用、加速器 BNCT システムの高度化による中性子フラックスの増強などの新規開発に応じて、新たな治療手順を開発する必要がある。

## 7.1 参考文献

- [1] Ono k, et al. Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy-the effect of  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$  dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size. J Radiat Res. 2019;60:29-36.
- [2] Ono K, et al. Neutron irradiation under continuous BPA injection for solving the problem of heterogeneous distribution of BPA. Proceedings of the 12th International Congress on Neutron Capture Therapy, Kagawa, Japan. October 9-13, 2006, in Nakagawa Y, Kobayashi T, Fukuda H (eds): Advance in Neutron Capture Therapy 2006, 27-30.

< 鈴木 実 >

## 8. BNCT の臨床研究

BNCT は、1.2 の治療の概要で述べたように、体深部への熱中性子線の分布が不良であることから、体深部に位置する悪性腫瘍に対しての適応は困難である。その一方、「がん細胞選択的重粒子線治療」という特長から、放射線治療後の局所再発腫瘍、腫瘍辺縁部において腫瘍細胞の正常組織への浸潤性の高い腫瘍、通常の X 線放射線治療に抵抗性の腫瘍などが BNCT の良い適応になると考えられる。現在まで、上記の観点から、初発、再発悪性神経膠腫、再発頭頸部癌、悪性黒色種に対して、BNCT の臨床研究が実施されてきた。以下にその概要を示す。

### 8.1 概略

1950 年代にニューヨークのブルックヘブン国立研究所 (BNL)(Farr ら) で初めての BNCT 臨床試験が開始され[1]、その後マサチューセッツ工科大学 (MIT) 原子炉 (MITR)(Sweet ら) に引き継がれ、ホウ素の配送薬剤として数種の低分子量ホウ素合成物が使用された[2]。しかしながら、本研究の結果は期待外れであり、米国での臨床試験は 1990 年代まで行われなかった。

その間に、Sweet らと研究を実施した畠中らによって、1968 年に熱中性子と BSH を用いた悪性脳腫瘍を対象とした臨床試験が日本で開始された[3]。その後 200 例以上の脳腫瘍患者が畠中らによって実施されたが、様々な悪性度の腫瘍や患者背景が混在したため、特定の疾患・病態に対する治療効果の有効性について決定的な結論を出すには至らなかった[4]。

しかしながら難治性の悪性神経膠腫において、成績は当時の標準治療成績に劣らない極めて長期間の生存例も存在したことから治癒への期待が示された。

1987 年に三島らが BPA を用いて悪性黒色腫に対する世界初の BNCT を成功させた。豊富な基礎研究に基づくこの成功は、以降の BPA を用いた BNCT の発展に決定的な影響を与えた。我が国では 1994 年初頭に、BPA と熱中性子を用いた再発悪性神経膠腫の開頭 BNCT が京都府立医科大学の上田らのグループと京大炉の小野らのグループの共同で実施されている。

脳腫瘍に対する我が国での BPA-BNCT に遅れること数か月、1990 年代半ばに米国 (Brookhaven National Laboratory Medical Research Reactor (BMRR)、Harvard/Massachusetts Institute of Technology (MIT)) でも、Chanana、Diaz、Coderre らによって脳腫瘍患者の BNCT が再開された。この米国での臨床試験では組織深達性に優れた熱外中性子が初めて使用された。臨床試験には Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School の Zamenhof、Harling (MIT) や放射線腫瘍医の Busse (MGH) らがこれに加わった[5]。最初に皮膚の悪性黒色腫患者が治療され、そこから脳腫瘍 (特に膠芽腫 (GBM)、転移性黒色腫) 患者に拡大された。BPA を用いて 22 例の患者が治療され、5 例の皮膚悪性黒色腫に続き脳腫瘍患者が MITR-II において治療された。治療の忍容性は高かったが、通常の X 線分割外照射の成績を優位に上回ることには無かった。

その後、日本国内で京都大学、大阪医科大学、筑波大学での臨床研究が行われ、後述のごとく実績が積み上げられている。

### 8.1.1 参考文献

- [1] Farr LE, et al. "Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme". The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine. 1954;71: 279-93.
- [2] Sweet WH. Practical problems in the past in the use of boron-slow neutron capture therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. Proceedings of the First International Symposium on Neutron Capture Therapy. 1983; pp. 376-378.
- [3] Hatanaka H, et al. (1994). "Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy". Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 28: 1061-1066.
- [4] Nakagawa Y. et al (2003). "Clinical review of the Japanese experience with boron neutron capture therapy and a proposed strategy using epithermal neutron beams". J Neurooncol 2003; 62: 87-99.
- [5] Busse PM et al. (2003). "A critical examination of the results from the Harvard-MIT NCT program phase I clinical trial of neutron capture therapy for intracranial disease". J Neurooncol. 2003;62: 111-121.

<松村 明>

## 8.2 脳腫瘍に対する BNCT

### 8.2.1 初発神経膠芽腫に対する BNCT

#### 8.2.1.1 はじめに

初発神経膠芽腫 (WHO Grade4) の治療成績が本邦およびスウェーデン、フィンランドのグループから報告されているが、BNCTにおいては、対象症例が病変の部位や、日常生活動作 (Activities of Daily Living 以下、ADL) などで患者が選択的に登録されるため、ランダムイズなどによる他の標準的治療群との比較が困難である。したがってヒストリカルコントロールなどが比較に用いられている。また、recursive partitioning analysis (RPA) サブグループに分けて解析することも行われている。

川端らの報告では、BPA (500 mg/kg) と BSH (100 mg/kg) を併用したプロトコルで臨床試験を行っている。BNCT 単独による生存期間中央値 (MST) は、1 人の長期の生存者 (>5 年) を含め、15.6 カ月 (n=10) であった。また BNCT の X 線分割外照射 (20~30 Gy) を組み合わせたプロトコルでは MST は 23.5 カ月であった。脱毛以外の有意な毒性は観察されなかった[1]。

山本らは東海村の日本原子力研究所 JRR-4 号炉を用いて初発神経膠芽腫に対しての 15 例のパイロット研究を行い、当時の標準治療群で生存期間中央値が 11.7 ヶ月に対して、BNCT 群では 25.7 ヶ月と 14.0 ヶ月の生存延長を示し、1 年、2 年生存率はそれぞれ 80.0%、53.3%と当時の標準治療より延長傾向がみられた[2]。

この際、熱中性子を用いた術中 BNCT と熱外中性子を用いた非開頭照射を行ったが、ホウ素薬剤としては、非開頭群では BSH は 5 g/body と BPA は 250 mg/kg を併用して投与し、さらに MRI で高信号域に X 線で 30 ~ 30.6 Gy-Eq (1 回線量 2 Gy あるいは 1.8 Gy) を追加照射している。

これらの臨床研究の結果から初発の神経膠腫において、BNCT と X 線分割外照射の組み合わせは忍容性があり、生存期間を延長させる可能性を示唆している。

スウェーデンでは BPA の投与量を 900 mg/kg まで増量し臨床試験が実施されている。BPA は 6 時間持続で投与され、中性子照射は 2 方向から行われている。平均全脳線量は 3.2 - 6.1 Gy ( X 線等価 ) であり、腫瘍に対する最低線量は 15.4 から 54.3 Gy ( X 線相当 ) であった。無増悪生存期間は 5.8 ヶ月、全生存期間中央値は 14.2 ヶ月として報告されている[3]。(その後の精査で当該臨床試験は全生存期間中央値が 17.7 ヶ月と改められている[4]。)本プロトコルに伴う有害事象は 14%にとどまり、X 線分割外照射単独もしくはテモゾロミド併用の標準治療より低い。

#### 8.2.1.2 参考文献

- [1] Kawabata S, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. J Radiat Res. 2009; 50:51-60.
- [2] Yamamoto T, et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. Radiother Oncol. 2009; 91:80-4.
- [3] Henriksson R, et al. "Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: A phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA)". Radiother Oncol. 2008;88: 183-91.
- [4] Sköld K et al. "Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme: An assessment of clinical potential". Br J Radiol 2010;83: 596-603.

### 8.2.2 再発悪性神経膠腫に対する BNCT

#### 8.2.2.1 はじめに

再発悪性神経膠腫の予後は極めて不良であり、特に放射線治療後の再発例では治療に難渋する。手術や放射線再照射も行われてきたが、生存期間中央値は約 6 ヶ月である

再発悪性神経膠腫に対する BNCT は、宮武らの 22 例 (ホウ素薬剤の投与方法は照射 12 時間前に 100 mg/kg の sodium borocaptate (BSH)を 1 時間で投与し、照射 1 時間前から 250 mg/kg の BPA を 1 時間で投与 (プロトコル 1) もしくは照射 6 時間前から 700 mg/kg の BPA を 6 時間持続投与 (プロトコル 2) [1]、およびヘルシンキ大学の BPA の用量増加を行った Phase I の 19 例の報告がある (照射 6 時間前から 900 mg/kg の BPA を 6 時間持続投与) [2]。生存期間中央値は各々 10.8 ヶ月、7 ヶ月であった。再発膠芽腫を対象とした成績では、BNCT 後の生存期間が 9.6 ヶ月 (n=19)、8.7 ヶ月 (n=12) であった。

#### 8.2.2.2 参考文献

- [1] Miyatake S, et al. Survival benefit of Boron neutroncapture therapy for recurrent malignant gliomas. J Neurooncol. 2009 91:199-206
- [2] Pellettieri L, et al. An investigation of boron neutron capture therapy for recurrent glioblastoma multiforme. Acta Neurol Scand. 2008;117:191-197.

## 8.2.3 悪性の髄膜腫（Grade II 以上の各組織型を含む）に対する BNCT

川端らは、再発性悪性髄膜腫 20 例（女性 13 例、男性 7 例）に対して 28 回の BNCT を施行し報告している（500 mg/kg の BPA 投与、もしくはこれに 5 または 2.5 g の BSH 投与を併用）[1]。組織型は atypical（WHO grade 2）が 4 例含まれ、anaplastic が 12 例、papillary が 2 例、rhabdoid が 1 例、sarcoma へ転化したものが 1 例である。全例複数回の手術や放射線治療後の再発患者であった。20 症例のうち 19 例に対し、FBPA-PET を施行した。病変/正常脳 T/N 比は平均 3.8 であった。Atypical の 4 例では FBPA-PET による T/N 比が平均 2.9 と比較的低値（WHO grade3 では平均 3.9）を示した。

全例で腫瘍体積の縮小を認めたが、数例で一過性の造影域増大（pseudo progression）があった。BNCT 後の全体の生存期間中央値は 14.1 ヶ月で、高悪性度髄膜腫との診断からの生存期間は 45.7 ヶ月であった。

治療成績はおおむね良好であるが、希少な腫瘍であり比較できるまとまった報告は少ない。主な死因は、髄液腔内への播腫性病変に加え、全身への転移であり、照射部の局所制御は良好であった。

### 8.2.3.1 参考文献

- [1] Kawabata S, et al. Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 2013;119:837-844.

<川端信司>

## 8.3 頭頸部癌に対する BNCT

### 8.3.1 はじめに

頭頸部領域は咀嚼・嚥下や発声機能を司る器官を有することから、頭頸部がんの治療ではこれらの機能をいかに保つかが重要である。それに加えて、治療後の容姿や顔貌の変化をできるだけ小さくする整容性にも配慮する必要がある。BPA-BNCT は BPA の腫瘍選択性を利用して、正常組織への影響を抑えながら腫瘍細胞を効果的に制御できるので、機能温存、整容性を重視した抗腫瘍治療として多くの臨床研究が施行されている [1]-[6]。

頭頸部癌のおよそ 9 割を占める扁平上皮癌では、初発に対する標準治療はすでに高いエビデンスレベルで確立されている一方[7],[8]、再発症例では化学療法抵抗性を示し治療に難渋することが多く、Best supportive care を選択せざるをえないことがある[7],[8]。このような症例では、局所制御や症状緩和を目的として再照射が検討されることもあるが、Grade 3 以上の有害事象のリスクの急増が問題となる[9]-[12]。BNCT では BPA の高い腫瘍選択性・低侵襲性を活かし、より安全に再照射と同等以上の局所制御効果が得られるので、切除不能かつ照射歴のある再発頭頸部癌に対して BNCT は有効な治療選択肢として十分な妥当性を有すると考えられる。

頭頸部非扁平上皮癌の治療は外科的切除が初発・再発治療いずれにおいても第一選択となるが、切除不能症例では通常の放射線治療や化学療法にも不応のため、通常は粒子線治療が考慮される。BNCT の有用性に関するまとまった報告はないが、いくつかの臨床研究が実施されており、いずれにおいても良好な制御が報告されている[3],[13]。

### 8.3.2 治療方法

#### 治療適応評価のための FBPA-PET 検査

BPA-BNCT では腫瘍への BPA 集積が不可欠なため、患者選択には FBPA-PET が用いられている。一般的に腫瘍への FBPA 集積が対側正常組織の 2.5 倍以上あることが患者選択の要件とされることが多い[2],[3],[5],[13],[14]。FBPA-PET によって算出される SUV の腫瘍組織/正常組織比 (T/N 比) および腫瘍組織/血液比 (T/B 比) は腫瘍におけるホウ素濃度の推定、そして線量計算に用いられる[3],[4],[13],[15],[16]。

### 8.3.3 照射手順

照射開始 2 時間前より、BPA を 200 mg/kg/h で点滴投与を開始する。照射の前までに、事前の治療計画に基づき患者を適切な照射体位に設定・固定する。照射開始 5 分前に採血を実施し、ICP-AES もしくは即発  $\gamma$  線スペクトロメトリーで血中ホウ素濃度を測定する。照射開始とともに BPA の投与速度を 100 mg/kg/h に減速し、照射中も点滴投与を継続する。照射中性子の束密度( $n/cm^2s$ ) と血中ホウ素濃度の測定値、さらに腫瘍組織ホウ素濃度/血中ホウ素濃度の比 (T/B 値) から、計画した物理線量を投与するのに要する照射時間を決定する。患者の姿勢・体位監視とコーチングを行いながら 30 分～1 時間程度の予定時間で照射を実施する。照射終了とともに BPA 製剤の投与を終了する。

照射前・照射中の BPA 製剤の投与方法としては、上記の通り 200 mg/kg/h で 2 時間投与し照射中は 100 mg/kg/h に減速し、照射終了まで投与する方法が現在最も一般的であるが [3],[4],[16],[17]、照射前のみ 250 mg/kg を 1 時間で投与する方法や [1],[13]、400 mg/kg もしくは 500 mg/kg を 2 時間で投与する方法 [1,14]、外頸動脈から分岐する腫瘍栄養血管に留置したカテーテルより 250 mg/kg を 1–1.5 h で投与する方法など、多様な報告がある [15],[18]。

頭頸部 BNCT の投与線量は、再発・照射既往例が多いことから、BNCT に感受性の高い粘膜に対して最大線量として X 線等価線量 12–15 Gy-Eq (初発治療例に対して 18 Gy-Eq) や物理線量 6 Gy として処方する方法がより一般的となっている [3],[14],[15]。初発治療として実施する場合は腫瘍深部線量 (腫瘍最小線量) を 20 Gy-Eq として処方することもある [13]。腫瘍線量は、前項の通り症例毎に FBPA-PET より得られる T/N を T/B の値として代用して算出されるのが一般的であるが [3],[4],[13],[15],[16]、FBPA-PET が施行出来ない場合には、症例によらず一定の T/B 値を仮定して線量を導出する方法がとられることもある [2],[6],[14]。

### 8.3.4 治療成績

再発頭頸部癌に対する BNCT の治療成績を表 8 – 1 に示した。

Suzuki らは、BPA/BSH を併用した BNCT 施行 49 例の遡及的解析結果として、奏効率が 61%、1 年 OS が 41%であったと報告している [4]。また BPA-BNCT については、Kato らは複数のケーススタディの遡及的評価によって、10 症例で施行した 19 照射中、17 照射 (89%) で治療後に CR が得られ、2 年 OS が 46%であったと報告している [1]。Wang らは、前治療として中央値 107 Gy (63-165 Gy) の照射既往のある 17 症例に対して BPA 400 mg/kg 投与による BPA-BNCT を 30 日

間隔の2回分割で照射し2年OSが47%であったと報告している[5]。Kankaanrantaらの報告では60Gy(50-98 Gy)の照射歴のある再発症例30例に対する3-5週間隔によるBPA 400 mg/kg投与での2回分割BNCTの2年OSが30%であった[2]。加速器を用いたBNCTの治療成績としては、照射既往のあるプラチナ不応性扁平上皮癌8例および再発/局所進行非扁平上皮癌13例に対して施行され、CRが23.8%、奏効率が71.4%と良好であった。扁平上皮癌症例に限っても、CR 50%、奏効率75%と非常に良好なコントロールが示された。照射歴のある患者に対するIMRT、サイバーナイフ、粒子線治療による再照射では、2年OS15-35%と効果が限定的であるのに対しGrade3以上の有害事象が高頻度に生じうることに比べると[9]-[12]、BNCTによる再照射はより安全で優れた治療であるといえる。

### 8.3.5 今後の課題・展望

初発の頭頸部癌に対するBNCTの有用性は分かっていないが、再発癌同様、低侵襲かつ強力な腫瘍縮小効果が期待できることから、BNCTは集学的・併用治療の一手段として大きなポテンシャルを有すると考えられ、今後大いに期待される。

上記の通りFBPA-PETのT/N値(>2.5)は患者適応判断の目安に用いられるが[2],[3],[5],[13],[14]、T/N<2.5の症例においてもBPA-BNCTでCRやPRの効果が得られている症例報告も散見され[1],[19]、BNCTの適応判断におけるT/N値の意義についてはまだ十分明らかとはいえない。PET撮像装置の高解像化と定量性の向上に合わせて、FBPA-PETの適切な運用方法について引き続き検討が必要である。またこのT/N値を用いて算出される腫瘍線量パラメータと局所制御の効果との相関を示唆する報告も極めて限定的であることから[21]、治療効果を反映した正確な腫瘍線量評価法の確立も求められる。

### 8.3.6 参考文献

- [1] Kato I, et al. Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isot* 2009;67:S37-42,.
- [2] Kankaanranta L, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: Final analysis of a phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e67-75.
- [3] Aihara T, et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Appl Radiat Isot* 2014;88:12-15.
- [4] Suzuki M, et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res* 2014;55:146-53
- [5] Wang LW, et al. Fractionated boron neutron capture therapy in locally recurrent head and neck cancer: A prospective phase I/II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:396-403. (Level IVa)
- [6] Haapaniemi A, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of recurrent laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:404-410.
- [7] 日本頭頸部癌学会診療ガイドライン委員会. 頭頸部癌 診療ガイドライン(2013年版). <http://www.jsco-cpg.jp/item/15/index.html> (accessed December 24, 2017)

- [8] National Comprehensive Cancer Network. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Head and Neck Cancers (Version 2, 2017)  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)  
(accessed December 24, 2017)
- [9] De Crevoisier R, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556-3562.
- [10] Langer CJ, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-day reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800-4805.
- [11] Spencer SA, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2008;30:281-288.
- [12] Kramer NM, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck* 2005;27:406-414.
- [13] Aihara T, et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using <sup>18</sup>F-BPA-PET. *Head Neck* 2006;28:850-855.
- [14] Kankaanranta L, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:475-482.
- [15] Suzuki M, et al. Impact of intra-arterial administration of boron compounds on dose-volume histograms in boron neutron capture therapy for recurrent head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1523-1527.
- [16] Ariyoshi Y, et al. Boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for recurrent cancer in the oral cavity and cervical lymph node metastasis. *Oncol Rep* 2007;18:861-866.
- [17] Haginomori S, et al. Planned fractionated boron neutron capture therapy using epithermal neutrons for a patient with recurrent squamous cell carcinoma in the temporal bone: A case report. *Head Neck* 2009;31:412-418.
- [18] Fuwa N, et al. Treatment results of boron neutron capture therapy using intra-arterial administration of boron compounds for recurrent head and neck cancer. *Br J Radiol* 2008;81:749-752.
- [19] Kimura Y, et al. Boron neutron capture therapy for recurrent oral cancer and metastasis of cervical lymph node. *Appl Radiat Isot* 2009;67:S47-49.
- [20] Hirose K, et al. Safety and antitumor activity of accelerator-based boron neutron capture therapy in patients with inoperable recurrent and locally advanced head and neck cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2019;37(15\_suppl):6028.
- [21] Aihara T, et al. Evaluation of fluoride-18-labeled boronophenylalanine-positron emission tomography imaging for the assessment of boron neutron capture therapy in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngology (Sunnyvale)* 2016;6:6.

表 8-1 頭頸部癌に対する BNCT の治療成績

	発表年、雑誌	対象	治療法	結果
<b>Kankaanranta</b>	2012	再発 SCC: 24	2 fractions with 3-5-week interval	観察期間中央値: 13 カ月
Helsinki Univ.	<i>IJROBP</i>	再発 nSCC: 6	BPA 400 mg/kg for 2 h Ave. tumor dose (Gy-Eq): 1st 23 (14-37), 2nd 22 (15-30)	PR: 31%, CR: 45% OS: 30%(2y)
<b>Suzuki</b>	2014	再発 HNC: 49	1 fraction	観察期間中央値: 10.1 カ月
KURRI	<i>J Radiat Res</i>	新鮮 HNC: 13	BSH & BPA 250-500 mg/kg Minimum Tumor dose (Gy-Eq): 17.9 (4.0-44.5)	PR: 29%, CR: 28% OS: 24%(2y)
<b>Haapaniemi</b>	2016	再発	1 or 2 fractions with 1-2-month interval	PR: 44%, CR: 22%
Helsinki Univ.	<i>IJROBP</i>	Laryngeal cancer: 9	BPA 400 mg/kg for 2 h Ave. tumor dose (Gy-Eq): 29 (22-38) (1st and 2nd)	
<b>Wang LW</b>	2016	再発 HNC: 17	2 fractions with 4-week interval	観察期間中央値: 19.7 カ月
Taipei Veterans General Hosp.	<i>IJROBP</i>		BPA 180 mg/kg for 2 h and 90 mg/kg for 1 h D80 (Gy-Eq): 19.8 (1st), 14.6 (2nd)	PR: 35%, CR: 35% OS: 47%(2y)

< 廣瀬勝己 >

## 8.4 悪性黒色腫（皮膚、頭頸部粘膜、外陰部）に対する BNCT

### 8.4.1 概要

悪性黒色腫 (malignant melanoma) とは、皮膚、眼窩内組織、口腔粘膜上皮などに発生するメラノサイト由来の悪性腫瘍である。正確な発生原因は不明であるが、表皮基底層部に存在するメラノサイトの悪性化によって生じる。皮膚悪性黒色腫と粘膜発生の悪性黒色腫では、BNCT を実施するに際して、BPA 投与量、照射する中性子線（熱中性子が熱外中性子）周辺正常組織の違いから別の疾患として対応するべきと考えられるため、ここでは別々に記述する。

## 8.4.2 皮膚悪性黒色腫（cutaneous malignant melanoma）に対する BNCT

### 8.4.2.1 はじめに

1972年、三嶋らは悪性黒色腫のメラニン合成能という癌特異的代謝活性を利用したBNCTを提唱し基礎研究を開始した。そのためのホウ素キャリアーとしてBPAが採用された。この化合物はその後の研究により癌で亢進しているアミノ酸トランスポートにより細胞内に入り、次いでメラニン合成代謝経路に関連して黒色腫細胞に取り込まれることが明らかにされた。その後の理工学的研究、BPAの腫瘍内および体内動態に関する薬理的・生化学的研究、放射線生物学的研究を基礎として、1987年に皮膚悪性黒色腫に対するBNCTの臨床研究が世界に先駆けて本邦で開始された[1]-[10]。以後、本邦では2018年現在まで30例の皮膚悪性黒色腫BNCT治療が行われてきた。その後外国で実施した研究グループとしては、Harvard/MIT group[11], Petten/Essex group[12], Argentina group[13], [14], China/BCTC group[15]などがあり、各研究グループがそれぞれの適応基準、治療プロトコルのもとに実施されてきた。残念ながら、それらの臨床報告は腫瘍縮小等の有効性を認めたという症例報告のみで、症例数が少なく、観察期間も短いことより現段階でBNCTの実施を強く推奨するエビデンスになっていない。しかし、以下に示すような症例には、選択肢の一つとして考慮しても良いと思われる。

年齢あるいは発生部位により切除術後のADL/生活の質(Quality of Life 以下、QOL)低下のため切除術が不適切と思われる症例

合併症のため切除術が不可能な症例

切除術を拒否された症例

免疫チェックポイント阻害薬不応の局所再発/残存症例など。

治療後のADL/QOLを重視する世界的流れの中で悪性黒色腫に対するBNCTはADL/QOLを損なわない新たな放射線治療として期待できる。高齢化社会に向かう本邦で、黒色腫の好発年齢が高齢であることを考えるとその意味はますます大きくなると思われる。

\*悪性黒色腫の病期は、癌の横への広がりではなく厚さで確認される。一般に、皮膚に大きく広がった癌でも、腫瘍組織が皮膚の表面内に薄く留まっている場合は、転移のリスクは低い。一方、広がりが小さい場合でも癌が厚い場合は、転移を起こしている可能性が高くなる。

### 8.4.2.2 BNCTの治療方法

今回以下に示す治療プロトコルは原子炉ベースで行なってきた本邦(川崎医大グループ)での皮膚黒色腫BNCT臨床研究を基にしたものであるが、将来、加速器ベースになった時にも十分参考になるとと思われる。また、将来的には免疫チェックポイント阻害薬とBNCTを併用した集学的治療としてのBNCTプロトコルも念頭におく必要がある。

#### 【対象疾患】

- 1 免疫チェックポイント阻害薬不応な切除不能症例
- 1 転移がなく免疫チェックポイント阻害薬未使用の切除不能症例
- 1 リンパ節転移の有無は問わないが遠隔転移(M1)症例は対象外

#### < 切除不能の定義 >

切除可能であるが治療後 ADL/QOL の著明な低下が予想されるため主治医として積極的に切除術が勧められない症例（顔面、会陰部、足底部など）

切除術を患者が強く拒否する症例

医学的切除不能あるいは の状況のため施行した免疫チェックポイント阻害薬投与後の局所再発/局所残存症例

#### 主な選択基準

TNM 分類で T1-4N1-3M0 の皮膚悪性黒色腫（厚みは画像で評価）

免疫チェックポイント阻害薬投与の有無、投与期間は問わない

PS が良い症例

#### 【FBPA PET 検査】

患者の本治療への同意が得られた後、病巣部へのホウ素集積濃度を FBPA PET 検査で測定する。同検査で病巣部に 20 ppm 以上(PET での T/B 比が 2.5 以上)の集積が認められる場合に同治療を行う。ただし、厚みが 1 mm 前後の病巣は、FBPA PET では、腫瘍/血液集積比を正確に求めることができないので、これまでに蓄積された三嶋班のデータを用いて T/B 比 = 3.0 として治療計画を立てることとなる。

#### 【プロトコル】

照射開始 2 時間前からホウ素化合物 BPA200 ~ 250 mg/kg · BW を 2.5 ~ 3 時間掛けて点滴投与する。具体的には、BPA160 ~ 200 mg/kg · BW を照射開始までの 2 時間を掛けて点滴投与し、照射開始後は BPA 40 ~ 50 mg/kg · BW を照射時間 30 分 ~ 60 分の想定で投与する（two component injection）。この方法は、これまでの照射開始前までにすべての量を均等に投与する方法（one component injection）に比べ照射中の血中ホウ素濃度の急激な減少を抑えると同時に照射中の血中ホウ素濃度予測も容易になるというメリットがある。ただし、投与スピードは心臓、腎臓などに軽度の合併症がある場合には患者の負担にならないよう適宜決定する必要がある。

患者を最適な照射体位にセッティングした後、照射直前に採血し血中 BPA 濃度を測定する。その後その状態で照射を開始し、中性子のフラックス（単位時間の中性子量、束密度：n/cm<sup>2</sup>s）は、病巣中心の皮膚面に置かれた金線を 10 分後に取り出し、その放射化量で測定する。照射線量は、安全のため正常皮膚に照射される線量が潰瘍を作らない 15 Gy-Eq となるように決定する。すなわち、照射直前に測定した血中のホウ素濃度、金線で測定した中性子フラックスおよび線の RBE を 3.8 として本書「3.2 BNCT の線量評価」で書かれている計算式に従い求められる正常皮膚の照射量が 15 Gy-Eq 以下となるように照射時間を決めることとなる。将来的に、加速器型中性子照射システムおよび周辺測定機器の進歩により、ICP や金線の放射化を利用しなくても血中のホウ素濃度、中性子フラックスをリアルタイムに測定することが可能になると思われる。熱外中性子線照射では、病巣の厚みによるが人体等価ボース（5 mm ~ 10 mm 厚）を置くことで皮膚表層の病巣への熱中性子フラックスを増加させることが出来る。

#### 【BNCT 施行時に考慮すべき点】

中性子源：

KUR を用い、照射中性子を「熱中性子線」モードとするか「熱外中性子線」モードにするかは、ターゲットの形状、大きさ、深さを加味して病巣に適したビームモードを選択する。表層性腫瘍であれば、「熱中性子線」モードであり、1cm 以上の厚みがある場合は、「熱外中性子線」モードを用いる。場合によっては、病巣表面にポラスを置いて熱外中性子照射することもある。加速器型中性子照射システムは「熱外中性子線」モードを中心に開発が進められているが「熱中性子線」モードも利用可能なシステムの登場も考えられる。医師は、どの中性子モードを使用するにしても病巣範囲、熱（外）中性子分布の特性やポラス利用の意義をよく理解し各症例に最も適した照射方法を選択する責任がある。

投与量：

BPA 200 ~ 250 mg/kg（以前の神戸大学グループは 170mg/kg を採用していた）。川崎医大での投与量 200 mg/kg は T1 腫瘍で採用した量であり、T2-4 腫瘍症例では増量も考慮する必要がある（たとえば 500 mg/kg）。

ホウ素濃度：

照射時の平均血中ホウ素濃度の推定は照射開始直前の血中ホウ素濃度の 0.8 ~ 0.9 とすることで、決定する。その値を基にして照射時間を決定する。事後評価においては、照射直後の血中濃度を即発線分析によって実測し、その減衰曲線から照射中央時点での値を平均ホウ素濃度とする。この値は、治療後の最終線量評価に用いられる。腫瘍内のホウ素濃度は上述の血中ホウ素濃度に FBPA-PET で算出した腫瘍 / 血中ホウ素濃度比 (T/B ratio) を乗じることで求める。FBPA-PET が行われていない症例では T/B ratio : 3.0 として計算する。厚みの無い表在性腫瘍のために BPA PET での評価が出来ない症例では、可能なら即発線測定で腫瘍内ホウ素濃度の in vivo 測定を実施するように努める。

組織内ホウ素濃度の推定：

血中濃度を即発線分析によって測定し、それに基づいて推定する。

投与線量：

正常皮膚・正常組織の線量 15 Gy-Eq となる範囲で、Gross Tumor Volume (GTV) に対する BNCT 線量が 25 Gy-Eq 前後になることを目指すが、安全を考えて正常皮膚・正常組織の線量 15 Gy-Eq の条件を優先する。

#### 8.4.2.3 治療成績

30 例の治療成績は良好で、5 年生存率は約 60% である。

全症例の局所制御率は完全消失 (Complete Response 以下、CR) が 23 例 (77%)、それ以外が 7 例であった。放射線抵抗性のメラノーマの局所制御率としては、かなり良好な成績といえる。その内訳を見ると、6 例の結節型メラノーマ (nodular melanoma) の局所制御率は、CR がわずかに 2 例 (33%) で成績が悪いのに対して、非腫瘍性 (表在性) のメラノーマ 24 例では 21 例が CR であった (88%)。結節型メラノーマは名前のごとく立体構造をしており、山なり、半球状、

有茎状（ゆうけいじょう：くびれのある結節状）などの形をしている。治療された6例はすべて「熱中性子線」で治療された症例で、その当時「熱外中性子線」モードを利用することができなかったことも治療成績の悪さの原因の一つと考えられる。また、原発性メラノーマ26例のうち、CRが21（81%）であるのに対し転移性メラノーマ4例では、CRが2例（50%）であった。照射野内の皮膚反応に関しては、30例中2例を除いて回復可能な皮膚障害の範囲であった。初期18例の局所効果に関しては福田らの報告がある[3]。

川崎医大グループは8例の皮膚悪性黒色腫症例にBNCTを実施した。全例T1症例ではあるが、100%のCRを得たと発表した（18<sup>th</sup> International Congress on Neutron Capture Therapy）。

### 8.4.3 粘膜悪性黒色腫（mucosal malignant melanoma）に対するBNCT

#### 8.4.3.1 はじめに

頭頸部の粘膜悪性黒色腫は主に鼻、副鼻腔、口腔、咽頭の粘膜に発する非常に珍しい病気（希少がん）で日本では年間に100～200例の発症と言われている。

外陰部黒色腫も大変稀な癌ではあるが、米国では婦人科悪性腫瘍の4番目であり、外陰部癌の中では扁平上皮癌について頻度の高い癌で、外陰部癌の5～10%を占めている。外陰部/膣原発の黒色腫を持つ762名の予後を調査した米国の報告では、皮膚黒色腫との比較で診断時年齢、人種間での分布、予後に大きな差があることが示されている。粘膜発生頻度は白人に比べると日本人での発生率は比較的高いといわれている。

手術が第一の治療法として選択されるが、浸潤性が強く、また遠隔転移も多いため、手術が可能なケースでもその5年生存率は25～46%である。放射線（X線）に抵抗性があり、従来X線治療を主とした治療例の5年生存率は10～20%程と、治療成績は満足できるものではない。希少癌であるため、BNCTの症例報告もほとんど無く、治療成績についての論文は出ていない。そのためBNCTの実施を推奨する段階にはない。現状では頭頸部の粘膜悪性黒色腫については頭頸部腫瘍BNCTを、外陰部黒色腫については皮膚黒色腫BNCTプロトコルをベースに臨床研究として行なわれる必要がある。

#### 8.4.3.2 BNCTの治療方法

粘膜悪性黒色腫BNCT治療内容については頭頸部腫瘍BNCTプロトコル、外陰部黒色腫については皮膚黒色腫BNCTプロトコルを参考にする。

#### 8.4.3.3 治療成績

日本、フィンランド、台湾の研究グループがそれぞれの適応基準、治療プロトコルのもとに難治性頭頸部腫瘍BNCTを実施し、臨床成績を報告しているが、粘膜悪性黒色腫BNCTの症例報告は本邦からのみである。しかし、それらの臨床報告は腫瘍縮小等の有効性を認めたという症例報告のみで、症例数が少なく、観察期間も短いことより現段階でBNCTの実施を強く推奨するエビデンスになっていない[16]-[22]。

#### 8.4.4 参考文献

- [1] Mishima Y, et al. First human clinical trial of melanoma neutron capture -Diagnosis and therapy. *Strahlenther Onkol.* 1989;165:251-254.
- [2] Mishima Y, et al. Treatment of malignant melanoma by single neutron capture treatment with melanoma-seeking  $^{10}\text{B}$ -compound. *Lancet.* 1989;2:388-389.
- [3] Fukuda H, et al. Boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant melanoma with special reference to absorbed doses to the normal skin and tumor. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 2003,26:97-103.
- [4] Fukuda H et al, Estimation of absorbed dose in the covering skin of human melanoma treated by neutron capture therapy. *Pigment Cell Res.* 1989; 2:365-369.
- [5] Fukuda H, et al. Boron neutron capture therapy of malignant melanoma using  $^{10}\text{B}$ -paraboronophenylalanine with special reference to evaluation of radiation dose and damage to the normal skin. *Radiat. Res.* 1994;138:435-442.
- [6] Hiratsuka J, et al. The relative biological effectiveness of  $^{10}\text{B}$ -neutron capture therapy for early skin reaction in the hamster. *Radiat. Res.* 1991;128:186-191.
- [7] Kobayashi T. et al. Analytical calculation of boron-10 dosage in cell nucleus for neutron capture therapy. *Radiat. Res.* 1982;91:77-94.
- [8] Yoshino K, et al. Chemical behavior of dopaborate and  $^{10}\text{B}$ -p-boronophenylalanine. In: Hatanaka H. ed. *Neutron Capture Therapy*. Niigata, Japan :Nishimura Co.,1986 : 55-60
- [9] Hiratsuka J, et al. Human melanoma treated by boron neutron capture therapy: Comparison of the clinical response with the predicted response. *Radiat Med* 1996;14:257-263
- [10] Coderre JA, et al. Selective delivery of boron by the melanin precursor analogue p-boronophenylalanine to tumors other than melanoma. *Cancer Res.* 1990;50:138-141.
- [11] Palmer MR, et al. Treatment planning and dosimetry for Harvard-MIT Phase clinical trial of cranial neutron capture therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:1361-1379.
- [12] Sauerwein W, et al. The EORTC boron neutron capture therapy (BNCT) group: achievements and future projects. *Eur J cancer* 2002;38:S31-342
- [13] Gonzalez SJ, et al. First bnct treatment of a skin melanoma in Argentina: Dosimetric analysis and clinical outcome. *Appl Radiat Isot.* 2004;61:1101-1105.
- [14] Menendez PR, et al. BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results. *Appl Radiat Isot* 2009; 67:S50-3
- [15] Yong Z, et al. Boron neutron capture therapy for malignant melanoma: First clinical case report in china. *Chin J Cancer Res.* 2016,28:634-640.
- [16] Hiratsuka J, et al. Boron neutron capture therapy for vulvar melanoma and extramammary Paget's disease of the genital regions with curative clinical responses. *Cancer Commun* 2018;38:38 (doi: 10.1186/s40880-018-0297-9)
- [17] Aihara T, et al. First clinical case of boron neutron capture therapy for head and neck malignancies using  $^{18}\text{F}$ -BPA PET. *Head and Neck* 2006; 28: 850-855

- [18] Aihara T, et al. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. *Applied Radiation and Isotopes* 2014;88:12-15.
- [19] Aihara T, et al. Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck. *Int J Clin Oncol* 2014;19:437-444.
- [20] Suzuki M, et al. Feasibility of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant pleural mesothelioma from a viewpoint of dose distribution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 66:1584-1589
- [21] Suzuki M, et al. Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer. *J Radiat Res.* 2014; 55:146-53.
- [22] Kankaanranta L, et al. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 69:475-482.

< 平塚純一 >

## 8.5 その他の悪性腫瘍

### 8.5.1 はじめに

肺、肝臓は、全体積に放射線を照射すると、悪性腫瘍の治癒線量より低い 30～40 Gy で致死的な放射線肺炎、放射線誘発肝障害が引き起こされる。そのため、多発肝腫瘍、多発肺腫瘍を制御する目的で、肺、肝臓全体積に放射線を照射する全肺照射、全肝照射という治療法は成立しない。

BNCT では、ホウ素薬剤を腫瘍細胞選択的に集積させることにより、腫瘍細胞と隣り合う正常細胞の間で大きな線量の差をつけることが可能である。この BNCT の特長を利用して、肝臓、肺の全体積に中性子を照射することにより、正常肺、正常肝臓への投与線量を耐容線量以下に抑えて、多発肺腫瘍、多発肝腫瘍に対して腫瘍を縮小、制御が期待できる線量を与えるという治療戦略が成立する。この治療戦略に基づき、肺、肝臓に多発する悪性腫瘍への BNCT が、少ない症例数であるが実施されている。本項では、その症例を紹介する。

### 8.5.2 多発肝細胞癌に対する BNCT の実施症例

BPA を使用した多発肝腫瘍に対する症例報告はなく、BSH を使用した BNCT の症例を以下に示す。

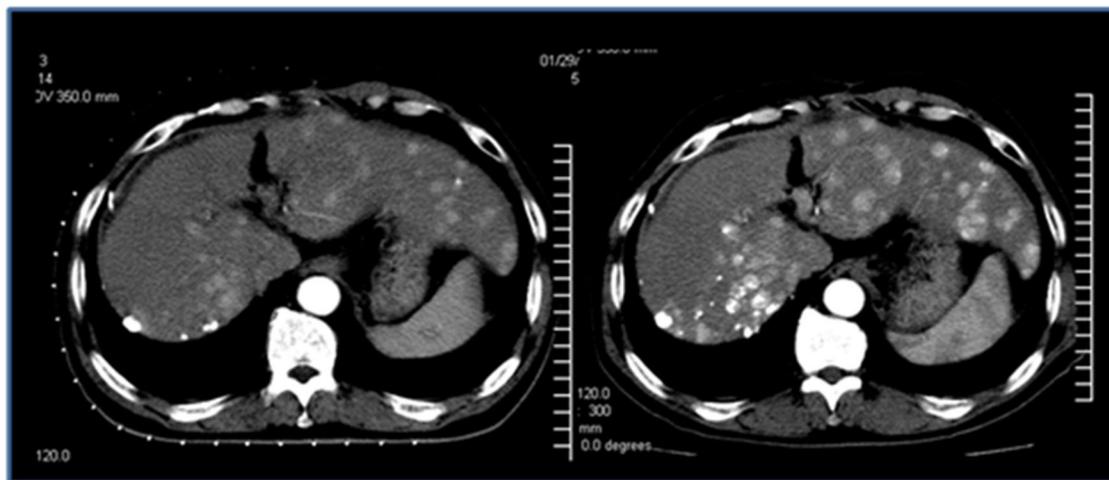
多発肝腫瘍を BNCT により治療する場合の最大の問題点は、中性子が体内の水素原子核と衝突することによりエネルギーを失うことに因る深達性の乏しさである。体深部では熱中性子量が急減する。この問題点を克服する方法は、 $^{10}\text{B}$  を肝腫瘍に選択的、かつ高濃度で集積させることで、手術不能な多発肝細胞癌治療で広く実施されている肝動脈化学塞栓療法薬剤投与方法を、ホウ素薬剤である BSH の投与方法に応用することが可能である。油性造影剤であるリピオドールが腫瘍内に停滞することを利用して、BSH とリピオドールの混合液（リピオドールエマルジョン）を肝動注する。

外科手術、肝動脈化学塞栓療法実施後の再発多発肝細胞癌の60歳の男性にBNCTを実施した症例を示す[1]。本症例では、両葉に多発HCCを認めていたため、右葉の腫瘍に対してBNCT、左葉に対しては、肝動脈化学塞栓療法を実施した。右肝動脈に進めたカテーテルから、BPA(250 mg/kg)を60分かけて動注した後、50%生理食塩水20 mlに溶解した1 gのBSHを3/4にあたる15 mlを動注した。その直後に、残り5 mlとリピオドール5 mlのリピオドールエマルジョンを動注した。次に左肝動脈にカテーテルを進め、左葉の多発HCCに対しては、20 mgのエピルピシンと2 mlのリピオドールのリピオドールエマルジョンを動注した。

肝右葉の多発HCCに対するBNCTでは、肝右葉に対して、50%の体積が2.0 Gy-Eq照射される処方線量を設定して実施した。照射中の肝臓のホウ素濃度は、肝臓内の<sup>10</sup>Bと熱中性子の反応から生じる即発線量を照射室天井に設置されたゲルマニウム半導体検出器で測定し11.6 ppmとした。20 cmの円形コリメータを用いて右側から62分、背側から21分の熱外中性子線を照射した。

BNCT実施後、aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)が200 IU/l以上まで上昇したが、1週間で正常値まで回復した。BNCT実施1ヵ月後のCT検査では、左葉のHCCに増大が認められたが、肝右葉のHCCは大きさに変化が認められなかった(s図8-1)。BNCT実施3.5ヵ月後のCT検査では、肝右葉のHCCにも増大が認められた。

多発肝腫瘍に対するBNCTの治療効果を高めるためには、高濃度かつ高い選択性を以て腫瘍に集積する新規ホウ素薬剤の開発、あるいは、本症例で実施されたような肝動脈内投与などの新規Drug delivery systemの開発が重要である。



BNCT前

BNCT実施1ヵ月後

s 図 8-1 再発多発肝細胞癌に対するBNCTの1例

### 8.5.3 悪性胸膜中皮腫に対する BNCT の実施症例

悪性胸膜中皮腫は胸膜の肺尖部から横隔膜部に到るまで、腫瘍がびまん性に発育することが多く、手術が適応にならない場合は、化学療法が適応となる。化学療法が不応になると、有効な治療方法がない予後不良な疾患である。

悪性胸膜中皮腫に対する BNCT は、患側肺全体に熱外中性子線を照射する必要がある。実質臓器である肝臓と比較すると、空気を多く含む肺の場合、中性子が体深部に到達する量は大きいことから、悪性胸膜中皮腫に対する BNCT では、BPA を点滴全身投与した。

59 歳男性の左悪性胸膜中皮腫に対して BNCT を実施した症例を示す[2]。患側肺全体を頭側と尾側に分けて、1 ヶ月の間隔をあけて 2 回の BNCT を行なった。1 回目の BNCT では、BPA (250 mg/kg) を投与し、頭側の患側肺に 20 cm の円形コリメーターを使用して前方、後方の 2 方向から照射した。2 回目の BNCT は、尾側の患側肺に実施した。BPA (500 mg/kg) を投与後、前方、後方、左側方の 3 方向から熱外中性子線を照射した。BNCT 実施 1 ヶ月後に左下肺の濃度上昇が出現し、放射線肺炎と判断したが、ステロイドの投与の必要はなかった。BNCT 後、早期に胸部痛が消失し、6 ヶ月後の CT では腫瘍の縮小効果が確認された (図 8-2)。

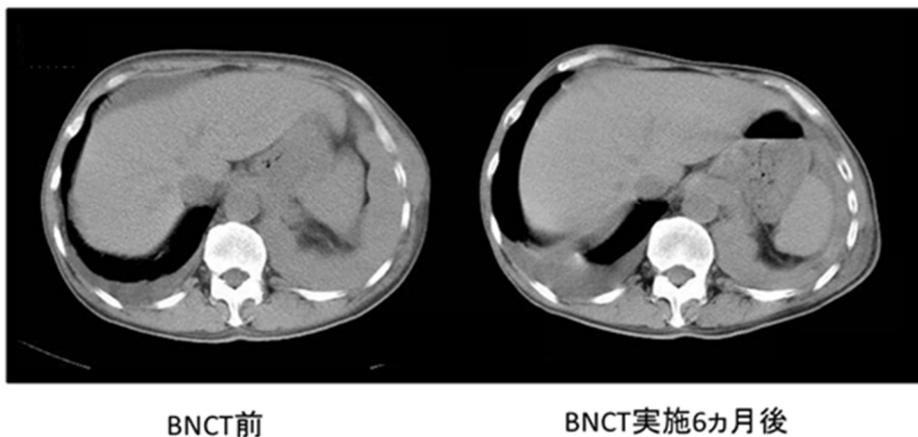


図 8-2 悪性胸膜中皮腫に対する BNCT の 1 例

### 8.5.4 今後の課題・展望

体幹部の肺、肝臓の多発肺腫瘍、多発肝腫瘍に対する治療は、化学療法が標準治療であるが、根治までに至る治療法ではない。その点で、新規治療法の開発は重要であり、BNCT は化学療法不応症例に対しての新規治療法になる可能性があり、今後の基礎研究、臨床研究が重要である。

### 8.5.5 参考文献

- [1] Suzuki M, et al. First attempt of boron neutron capture therapy (BNCT) for hepatocellular carcinoma. Jpn L Clin Oncol. 2007;37:376-381.
- [2] Suzuki M, et al. A novel concept of treatment of diffuse or multiple pleural tumors by boron neutron capture therapy (BNCT). Radiother Oncol 2008;88:192-195.

<鈴木 実>

## 9. BNCT 従事者に求められる要件

本項では、BNCT を行う際の医師および医学物理士に要求される能力と資格について記す。

いうまでもなく中性子捕捉療法はほかの放射線治療と大きく異なる治療法であり、必要とされる知識、技術、経験も他の放射線治療に要求されるそれらと異なる。また、その適応、治療後の追跡、万一生じた有害事象にも臨機応変に対応することが要求される。

### 9.1 医師等の要件

まず、中性子捕捉療法を行う医師に求められる BNCT 認定医の資格に必要な条件を一般化して記す（日本中性子捕捉療法学会がホームページ上で公開）。

1. 2015 年 7 月 1 日付で、日本中性子捕捉療法学会において十分な知識、技能を備え、主治医として BNCT を行えると認定された者。
2. 医療用原子炉設備もしくは加速器中性子源を用いた臨床研究、臨床試験（治験を含む）に BNCT 主治医として照射計画書申請した経験を 5 例以上有する者（企業治験の場合は治験責任医師として治療計画や患者 follow-up に積極的に参画した者）。
3. あるいは、上記 BNCT 認定医指導の下、中性子照射申請書に患者主治医もしくは主治医団として記載され、5 名以上の患者の中性子照射の現場に立ち会い、治療後の追跡にも主体的に関与した者。
4. 2. 3. に加え、当委員会による記述式試験と面接試験を受験し、日本中性子捕捉療法学会認定医として相応しいと認定された者。
5. 放射線治療専門医資格を有する者であること。もしくは各腫瘍組織・部位に関連した学会認定・専門医資格を有する者であり、かつ照射に際しては所属施設の放射線腫瘍（専門）医の協力が得られる環境にいる者。ここで言う「協力」とは臨床研究、治験等への組み込み、実際の照射、フォローアップにおいて積極的な参加、助言をさすものとする。

以上の要件を満たすものが、日本中性子捕捉療法学会の認定医として登録され、

- 1) 原子炉および将来の加速器 BNCT の臨床研究の立案、申請、実行できる。
- 2) 加速器医師主導治験を立案、治験責任医師として実行できる
- 3) 日本中性子捕捉療法学会認定の先進医療の企画、立案、申請ができる。

と学会が規定している。

更に認定医には以下の義務などが付けられている。

認定医取得前に 1 回、また認定医取得後、5 年に一回は本学会が主催する BNCT 版医学物理士（WG）ならびに、治療計画標準化 WG 等が主催する講習会に参加することを義務つける。万一参加できなかった折には各 WG 責任者と相談の上、別途講習を受けるものとする。

認定医取得後は直近の 5 年間に 2 回の学会参加を義務つける。これを怠った場合は警告を与え、2 回の警告にも係らず、不参加の場合は認定医資格を返上したものとみなす。

### 9.2 医学物理士等の要件

医学物理士に要求される要件として、

- (1) 医学物理士資格を有すること。
- (2) BNCT の治療計画について十分な知識・経験を有すること。
- (3) BNCT 用照射装置および関連機器のアクセプタンス・コミッショニングについて十分な知識を有すること。
- (4) BNCT 用照射装置および関連機器の品質管理・保証について十分な知識・経験を有すること。
- (5) BNCT に関する治療精度の検証・評価について十分な知識を有すること。
- (6) 患者への BNCT に関する医学物理的質問に対する説明を行えること。

NCT 認定医とは異なり、まだ BNCT 医学物理士として学会の認定システムは確立されていないが、今後この分野のニーズが高まればそのような制度が発足する可能性も考えられる。

< 宮武伸一 >

## 補則 1 . 線量評価の詳細と今後の展望

### 1. 動物実験で正常組織の CBE factor を求める方法

CBE factor は上述したように、ホウ素中性子捕獲反応  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  による物理線量を生物学的 X 線相当線量に換算する荷重係数である。現在使用されている正常組織の CBE factor は全て動物実験によって導き出されている。

実験で CBE factor を求める方法を簡単に解説する。

ある生物効果をエンドポイントと設定し、その生物効果を生じさせるための必要な放射線量を求めるために、以下の 3 つの系で照射実験を施行する。

- (1) X 線(γ線)を照射し、ある生物効果を生じさせるための照射線量を求め、その線量を **X effective dose : X(ED)** とする。
- (2) 中性子ビーム (**Neutron beam**) のみを照射し、(1) の場合と等しい生物効果を生じさせるための照射線量を求め、その線量を **N-beam (ED)** とする。
- (3) ホウ素薬剤を投与し中性子ビームを照射 (**Boron neutron capture radiation: BNCR**) し、同様に、(1) の場合と同じ生物効果を生じさせる時の総線量 **BNCR(ED)** を求め、その線量成分である  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  の線量 **Boron dose(ED')** と、**N-beam** の線量、**N-beam(ED')** を求める。

CBE factor は以下の手順で導き出される。(1) と (2) の実験より中性子ビームの  $\text{RBE}_{\text{N-beam}}$  を以下の式より求める。

$$\text{RBE}_{\text{N-beam}} = \text{X (ED)} / \text{N-beam (ED)}$$

求められた  $\text{RBE}_{\text{N-beam}}$  の値を使用し、CBE factor は以下の式で導き出される。

$$\text{CBE} = \text{X (ED)} - \text{N-beam (ED)} \cdot \text{RBE}_{\text{N-beam}} / \text{Boron dose (ED)}$$

CBE factor の実験による導き方は上記の通りである。CBE factor の理解は、BNCT の原理と直結するところがあり、大変重要である。CBE の Compound は化合物をさしていることから理解されるように CBE factor は使用されるホウ素薬剤、それぞれに求める必要がある。また、照射される臓器と如何なる影響を指標にするかでその値は異なる。この CBE factor に関する複雑性は、 $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$  によるα粒子と反跳リチウム核の飛程が、10 μm 以下と極めて短いことに起因しており、臓器内におけるホウ素薬剤の微視的局在、あるいは対象とする臓器側の因子により修飾される。

<鈴木 実>

### 2. 線量計算コード、核データ、及び、カーマ係数

X 線治療、粒子線治療などの従来の放射線治療の線量計算では、一般的に決定論的手法による計算アルゴリズムを用いて線量分布を算出する。一方、BNCT 分野の線量評価では、中性子の挙動が複雑かつ多様であるため、各吸収線量(物理線量)の算出には、通常、モンテカルロ法(確率論的方法)を用いている。よって、BNCT の治療計画システム(Treatment Planning System, 以下 TPS)の計算エンジンにも、モンテカルロ輸送計算コードが組み合わされている。これまで実用化された BNCT 用 TPS の多くには、原子力分野に関連する大学、研究機関で原子・放射線分

野の物理工学研究用に開発された汎用のモンテカルロコードを外部計算コードとして組み合わせている。汎用モンテカルロ放射線輸送コード・MCNP は、後述する複数の TPS に適用されている。このコードは、米国のロスアラモス国立研究所で開発され、世界の原子力分野の多くの研究者によって利用されており、計算精度、性能ともに十分に検証されている。近年、多くの加速器ベース BNCT 治療装置が開発整備されている日本では、装置開発と合わせていくつかの新しい BNCT 用 TPS が開発されている。これらの TPS には、日本原子力研究開発機構（原子力機構）が開発している汎用モンテカルロコード：PHITS を採用している。一方、多くの原子炉ベース BNCT 施設で使用されている「SERA」の計算エンジンには、独自のモンテカルロ計算コードが組み合わされている。

モンテカルロ計算コードを使用して粒子輸送計算を実行するためには、個々の元素の放射線に対する挙動を定義する核断面データが不可欠である。TPS での粒子輸送計算には、2つの形式の核断面データが使用されている。1つは点毎の連続エネルギー断面データであり、2つ目は多群断面データである。前者の断面データは、多数の指定された点の間の線形補間を通して評価された核データの忠実度の高い表現を実現する。前述の MCNP や PHITS などのモンテカルロコードを用いた粒子輸送計算には、ENDF/B-VII 及び JENDL4.0 が代表的な連続エネルギー断面データの評価済み核データとして用いられている。一方、連続エネルギー断面データとは対照的に、粒子エネルギーの範囲における断面データに対する単一離散値を用いる多群断面データでは、各データ値は比較的高精度ではないものの、よりコンパクトで効率的な輸送計算を実現できる。独自の計算エンジンを実装している SERA は、計算効率の利点からこの多群断面データを採用している。

1.1 項で述べたように吸収線量の算出には、各評価点に存在する各中性子エネルギーに対応したカーマ係数をかけ合わせる必要がある。前述の ENDF/B-VII や JENDL4.0 などの評価済み核データには、このカーマ係数に相当するデータ “Heating Number”（カーマ係数を全断面で除したもの）が組み込まれている。したがってこれらの核データを用い、かつ、組み込まれている Heating Number を信頼するならば、モンテカルロ輸送計算の実行時に自動的に中性子エネルギーに応じた Heating Number を掛け合わせて “吸収線量” を算出することができる。下図は JENDL4.0 に組み込まれている水素、窒素、 $^{10}\text{B}$  の中性子エネルギー毎のカーマ係数を示す。

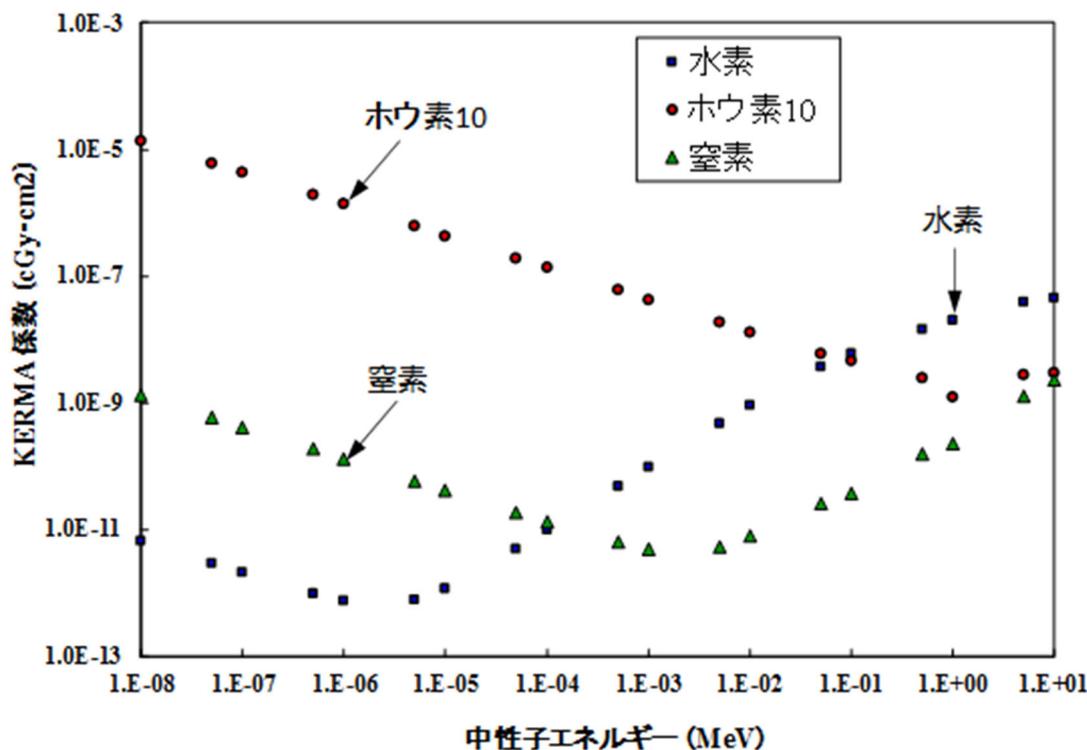


図 JENDL4.0 に組み込まれている水素、窒素、ホウ素 10 のカーマ係数

### 3. BNCT 用治療計画システム

BNCT は 1990 年代辺りから熱外中性子ビームを発生することのできる原子炉施設が整備されてきた。この熱外中性子ビームを照射に用いることで、治療線量の深部への到達性が向上したため、それまでの熱中性子ビームによる照射で行われていた“術中照射”(悪性脳腫瘍に対する照射では“開頭照射”)を行う必要が無くなり、通常の放射線外部照射と同様の“非術中照射”(非開頭照射)が行われるようになった。この非開頭照射では、病巣部に中性子計測用検出器(金線、金箔など)を配置することができなくなったため、それまで行われていた実測による線量評価では対応できなくなった。これを踏まえて、熱外中性子ビーム照射による BNCT の実現とともに、深部領域の線量評価も可能にするため、BNCT 用の TPS が 1990 年代に開発が行われ、実際の BNCT の臨床研究に適用されてきた。これまでに開発されてきた BNCT 用 TPS を表に示す。

第 1 世代の BNCT 用 TPS としては、まず、マサチューセッツ工科大学(Massachusetts Institute of Technology, MIT)とハーバード大学との共同研究によって“NCTPlan”が、開発された。NCTPlan は、線量計算エンジンとしてモンテカルロ計算コード:MCNP を採用し、核データライブラリには ENDF/B を組み合わせていた。NCTPlan は、計算モデルとして  $10 \times 10 \times 10$  mm<sup>3</sup> のボクセル・セルによる患者ボクセルモデルを形成した。また同システムは Apple 製 PC であるマッキントッシュ上でも動作する“MacNCTPlan”も派生システムとして開発された。NCTPlan は、MIT の研究用原子炉 MITR で行われていた BNCT の臨床研究の治療計画に適用されていた。また、アルゼンチンの原子力研究機関である CNEA の研究用原子炉・RA-6 で行われている臨床研究にも導入されている。

SERA は、INEEL (Idaho National Engineering and Environmental Laboratory) とモンタナ州立大学との共同研究によって 1999 年に開発されたシステムである。SERA は、世界の多くの BNCT 施設に導入され、実際の臨床研究の治療計画に用いられている。国外では米国ブルックヘブン国立研究所 (BNL) をはじめ、フィンランド、スウェーデンなどの原子炉での臨床研究に用いられた。国内では京都大学複合原子力科学研究所の研究用原子炉・KUR を用いた臨床研究の治療計画立案に用いられている。SERA も計算モデルの作成方法としてボクセル法を採用している。前述したように SERA は独自のモンテカルロ計算エンジンと核データライブラリを実装しており、効率的にモンテカルロ輸送計算を実行できるシステムを有している。

日本では、日本原子力研究開発機構 (原子力機構) が、研究用原子炉・JRR-4 での熱外中性子ビームを用いた臨床研究を実現するため、JCDS (JAEA Computational Dosimetry System) を開発した。JCDS は当初、モンテカルロ計算コードとして MCNP-4 を、核データライブラリとして ENDF/B- を採用していた。また、計算モデルとしては前述のシステムと同様にボクセル法によるモデリング手法を採用し、ボクセル・セルの大きさは  $10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$  であった。JCDS は継続的に開発、高度化が行われ、計算精度を向上するためにボクセルの大きさを  $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ 、 $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ 、 $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  と微細化し、最終的には CT データのピクセルから直接ボクセルモデルを作成することも可能とした。ボクセルを微細化することで計算精度を向上することは可能であるが、一方で、十分な統計量の粒子の輸送計算を行うための効率が低下するため、より多くの計算時間が必要となる。そこで JCDS は、計算誤差を生じやすい空気と軟組織 (皮膚) との境界領域は微細なボクセル:  $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$  で定義し、中性子の挙動変化が比較的小さい人体内部の領域は大き目のボクセル:  $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$  で定義するような、複数サイズのボクセルを組み合わせた計算モデルを定義できる技術も導入した。また 2000 年代半ばには、計算コードと核データライブラリも日本製の PHITS と JENDL4.0 に対応したバージョンも開発、公開された。JCDS は、2001 年から JRR-4 での臨床研究に導入され、それ以後の JRR-4 で実施された約 100 例の臨床研究の治療計画に適用された。

台湾の清華大学の研究グループは、同大学の研究用原子炉・THOR を用いた臨床研究を実現するため、同大学独自のシステム: THORplan を開発した。THORplan は、モンテカルロ計算コードと核データライブラリとして、それぞれ MCNP と ENDF/B を採用している。計算モデルも通常のボクセル法を採用し、 $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$  のボクセル・セルで構成する計算モデルを作成して輸送計算を実行する。この THORplan での治療計画に基づいた最初の臨床研究が 2010 年に THOR で実施され、現在も同原子炉で継続して臨床研究が行われている。

日本の薬事関連の法律が改正され、平成 26 年 11 月より医薬品医療機器等法 (薬機法) が施行され、この法改正により治療計画システムにも薬事承認申請が必要となった。これまで原子炉での臨床研究に用いられてきた BNCT 用 TPS は、研究用ツールの位置づけであり、システムの開発、製造工程において適切な品質管理なども行われていなかったため、これら既存のシステムでは、薬事承認申請を行うことができなかった。BNCT の治療装置の薬事承認申請を踏まえて、BNCT 用 TPS も薬事承認申請が可能なシステムが必須となった。これを踏まえて、国内外で新しい BNCT 用 TPS の開発が行われている。

加速器ベース BNCT 用治療装置の開発も行っている筑波大学は、加速器ベース BNCT にも対応でき、かつ、将来の薬事承認申請も考慮した新しい BNCT 用 TPS：Tsukuba-Plan（開発コード名）を開発している。Tsukuba-Plan は、原子炉 BNCT 用 TPS・JCDS の基盤技術を応用し、計算コードには PHITS を、そして核データライブラリには JENDL4.0 を採用している。また計算モデルには従来のボクセル法を採用している。ここで、モンテカルロコード・PHITS は、中性子、光子だけでなく陽子、重イオンなどあらゆる放射線のモンテカルロ輸送計算が可能であるため、Tsukuba-Plan は、基本性能として BNCT の治療計画だけでなく、陽子線治療、重粒子線治療、X線治療、小線源治療など、多くの放射線治療の線量評価/治療計画も行うことが可能である。

加速器ベース BNCT 治療装置の開発、製造で先行する住友重機械工業（住友重機械）も BNCT 用 TPS：“SACRA Planning”を開発している。SACRA Planning も計算コードとして PHITS を採用している。また、SACRA Planning は、ユーザー・インターフェイス部分（モンテカルロ計算処理部分を除く、計算までの前処理部分と計算結果を表示する後処理部分）を X 線治療用 TPS：RayStation の製造販売を行っている RaySearch Laboratories 社と共同開発している。これにより SACRA Planning を用いる医師、医学物理士らは、X 線治療の治療計画立案作業で慣れた環境を用いて、BNCT の治療計画立案作業を行うことが可能となる。

国立がん研究センターと共同で加速器ベース BNCT 治療装置の開発を行っている CICS 社も独自の BNCT 用 TPS の開発を行っており、将来的に国立がん研究センターに設置している BNCT 用治療装置：CICS-1 を用いた BNCT に独自の TPS を適用することを検討している。

米国の加速器ベース BNCT 治療装置を開発している Neutron Therapeutics 社（NT 社）も独自の BNCT 用 TPS を開発している。同社も住友重機械と同様に RaySearch Laboratories 社と共同でシステム開発を行っている。

表 主な BNCT 用治療計画システム

治療計画システム	開発機関	計算コード	利用施設
NCTPlan	ハーバード& MIT	MCNP	MITR (MIT), RA6 (CNEA)
SERA	INEEL& モンタナ州立大学	seraMC (独自コード)	KUR (京都大学), FiR-1 (VTT), 他
JCDS	原子力機構	MCNP/PHITS	JRR-4 (原子力機構)
THORplan	台湾清華大学	MCNP	THOR (台湾清華大学)
SACRA Planning	住友重機械	PHITS	加速器ベース BNCT 施設
Tsukuba Plan (開発コード名)	筑波大学	PHITS	加速器ベース BNCT 施設
	CICS 社	PHITS	加速器ベース BNCT 施設
	Neutron Therapeutics 社		加速器ベース BNCT 施設

#### 4. 参考文献

- [1] Briesmeister J F. MCNP – A general Monte Carlo N-particle transport code version 4C. LA-13709-M, 2000.
- [2] Iwase H, et al., Development of general-purpose particle and heavy ion transport Monte Carlo code. J. Nucl. Sci. Technol. 2002; 39:1142–1151.
- [3] Nigg D W, et al. SERA –An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT. Trans. Am. Nucl. Soc. 1999;80:66–68.
- [4] Chadwick M B, et al. ENDF/B-VII.0: next generation evaluated nuclear data library for nuclear science and technology. Nucl. Data Sheets 2006;107:2931–3060.
- [5] Shibata K, et al. JENDL-4.0: A new library for nuclear science and engineering. J. Nucl. Sci. Technol. 2011;48:1–30.
- [6] Yamamoto T, et al., Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial, Appl. Radiat. Isot. 2001;61:1089-1093.
- [7] Morris GM, et al. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy. Br J Cancer 2000;82:1764-1771
- [8] Zamenhof R G, et al., Monte Carlo based treatment planning for boron neutron capture therapy using custom designed models automatically generated from CT data, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996;35:383-397.
- [9] Provenzano L, et al., A prospective study to assess the performance of the improved Boron Neutron Capture Therapy Facility in Argentina. Appl. Radiat. Isot. 2014; 88: 171-6.
- Morris GM, et al. Boron microlocalization in oral mucosal tissue: implications for boron neutron capture therapy. Br J Cancer 2000;82:1764-1771.
- [10] Kumada H, et al. Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy. Phys. Med. Biol. 2004;49:3353–3365.
- [11] Kumada H, et al., Improvement of dose calculation accuracy for BNCT dosimetry by the multi-voxel method in JCDS. Appl. Radiat. Isot. 2004;61:1045-1050.
- [12] Kumada H, et al., Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model. Appl. Radiat. Isot. 2011;69:1866-1869.
- [13] Yamamoto T, et al., et al. Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma, Radiother. Oncol. 2009;91:80-84.
- [14] Lin T, et al., Development and verification of THORplan – A BNCT treatment planning system for THOR. Appl. Radiat. Isot. 2011;69:1878–1881.
- [15] Kumada H, et al. Development of a multimodal Monte Carlo based treatment planning system. Radiat. Prot. Dosimetry 2017; 180 (1–4): 286–290.
- [16] Kumada H, et al., Verification of nuclear data for the Tsukuba Plan, a newly developed treatment planning system for boron neutron capture therapy, Appl. Radiat. Isot. 2015;106: 111-115.
- [17] Mukawa T, et al., Development status of BNCT Treatment Planning System: SACRA planning, Abstract of ICNCT-18, 2018:75

<熊田博明>

補則 2

ボロファラン ( $^{10}\text{B}$ ) 製剤・BNCT 治療システムを用いたホウ素中性子捕捉療法  
(BNCT) を安全に実施するための留意事項

日本中性子捕捉療法学会

作成及び承認日：20 年 月 日

医薬品、医療機器の製造販売承認後に、中性子捕捉療法学会が制定する安全実施のための留意事項を公開する予定です。

### 補則 3 . <sup>18</sup>F-FBPA PET 検査法

#### 1 . はじめに

4-ボロノ-2-[<sup>18</sup>F]フルオロ-L-フェニルアラニン (4-borono-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine) (以下、「FBPA」) を用いる陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、PET) 検査を適正に行うための指針を定めたものである。FBPA を用いた PET 検査を行う際は、関連する学会が定める「がんのホウ素中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy、BNCT) のための院内製造された FBPA を用いた PET 検査を行うためのガイドライン」(以下、関連学会ガイドライン) も参照すること。

本ガイドラインでは現時点で明らかになっている FBPA-PET 検査に関する知見に基づいて適正使用の枠組みを示したものである。本ガイドラインの内容については今後の知見や研究開発の進捗とともに見直し、追記あるいは修訂されていくべきものとする。

#### 2 . FBPA-PET 検査の意義

BNCT における FBPA-PET 検査の意義は「組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定」であると考えられる。

BNCT では、あらかじめターゲットとなる腫瘍細胞に <sup>10</sup>B ホウ素を十分取り込ませてから、中性子線を照射する必要があるため、腫瘍細胞に取り込ませる含ホウ素化合物として、L-フェニルアラニン(L-phenylalanine)に <sup>10</sup>B ホウ素を付加した構造のボロノフェニルアラニン (4-borono-L-phenylalanine, BPA) が使用されている。BPA はアミノ酸代謝が亢進する腫瘍細胞により多く取り込まれるが、BPA の取り込み量は腫瘍細胞によって異なるため、BNCT 実施前に腫瘍細胞に取り込まれるホウ素量の推定が重要である。基礎研究により、BPA と FBPA の細胞内への取込量が相関することが示されていることから、BNCT における組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定方法として FBPA-PET 検査を実施することで、適格患者選択あるいは線量計算、治療効果の予測に有効であると期待される。しかしながら、ホウ素の微視的分布が生物効果に影響する BNCT では FBPA-PET で評価される BPA 取り込み量の多寡が、必ずしも治療効果と相関するとは限らないことに留意すべきである。

#### 3 . ガイドラインの取扱項目

本ガイドラインでは、主に FBPA-PET 検査法とホウ素濃度、濃度比の予測のための基本となる以下の項目を取り扱う。

- (1) PET 薬剤である FBPA 製造の適正化
- (2) FBPA-PET 検査の撮像の適正化
- (3) FBPA-PET 検査の読影の適正化
- (4) FBPA-PET 検査の安全性 (有害事象の有無)
- (5) 放射線安全管理・取扱および PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化

#### 4 . 適正な FBPA-PET 検査の実施のために

##### 4.1 PET 薬剤である FBPA 製造の適正化

[<sup>18</sup>F]F<sub>2</sub>によるFBPAの製造では、施設により適切な製造方法等が異なるため、関連学会ガイドラインを参照しつつ、施設毎に「製法及び規格およびその試験方法」を設定することが望ましい。試験法は原則として日本薬局方一般試験法に従う。

また、将来的に[<sup>18</sup>F]フッ化物イオンによる製造方法が確立した際には、新たに「製法及び規格およびその試験方法」を検討する。

## 4.2 FBPA-PET 検査の撮像の適正化

FBPA-PET 検査の撮像を適正化するためには、投与量、待機時間、収集条件、画像再構成条件等を決定する必要があるが、現時点で適切な待機時間を決めるための十分なデータがない。また、収集条件や画像再構成条件は、PET 装置の基本性能にも依存しており、施設ごとに適切な条件を設定する必要があり、統一した基準を決定できる適切な根拠が無い。したがって、これらの撮像条件は、実施施設のプロトコル作成責任者に一任される。本ガイドラインでは、例として、現在FBPA-PET 検査を実施している施設の撮像プロトコルを付記する。

### 【撮像プロトコル例】

FBPA 投与量 : 3.7 – 5.55 MBq/kg 静注

収集条件、画像再構成条件 : PET 装置ごとに最適化

撮像 : 可能な限りFBPA 投与直後から1時間のダイナミック撮影を行う。  
投与から1時間後のスタティック撮影を必須とする。  
可能であれば投与2,4時間後のスタティック撮影を行うが、省略可とする。

撮像範囲 : 可能な限り全身。少なくとも病変部と心臓を含む範囲であること。

## 4.3. FBPA-PET 検査の読影の適正化

### 4.3.1. 読影者の資格

FBPA-PET 検査の主要な目的の一つはBNCTにおける組織内および腫瘍内ホウ素濃度の推定であり、その結果をBNCT 適格患者の選択やBNCTにおける線量計算に利用されることが考えられるため、読影者にはPET 検査のみならずBNCTに関する深い理解が要求される。

### 4.3.2 評価方法

#### BNCTにおける腫瘍内ホウ素濃度の推定

PET 検査においては一般に集積程度の半定量的指標として Standardized Uptake Value (SUV) が用いられるが、必要な場合は腫瘍対正常組織カウント比 (Tumor versus Normal tissue count Ratio, 以下、TNR) や腫瘍対血液カウント比 (Tumor versus Blood count Ratio, 以下、TBR) を計測する。血液のカウントとしては、採血によるカウント測定と、PET 画像データにおける左心室の血液プールのカウント測定が考えられる。腫瘍内のFBPA 集積の均一性あるいはばらつきに注意し、必要ならばFBPA 集積の経時的変化を確認することができる。FBPA-PET 検査において、病変部位のSUVは腫瘍内ホウ素濃度を反映し、腫瘍と対側正常組織のTNR (contralateral TNR, cTNR) やTBRは腫瘍の相対的ホウ素濃度の指標になると期待される。また、腫瘍と腫瘍近傍の

正常組織の TNR ( regional TNR, rTNR ) は、照射範囲内の正常組織における FBPA 集積の指標として副作用の発現予測に有用かもしれない。これまでも多くの研究がなされてきたが、最適な腫瘍内ホウ素濃度の推定方法や指標、BNCT の予後予測方法、副作用の発現予測方法などは今後の BNCT 実施症例の蓄積により適宜改訂されるべきである。

#### 4.3.3 臨床使用にむけた教育プログラム

FBPA-PET 検査は BNCT における腫瘍内ホウ素濃度の推定を目的に実施されることから、BNCT に関する知識のある医師または歯科医師、診療放射線技師が常勤していることが望ましい。FBPA 製造を担当する薬剤師は日本核医学会が開催する「放射性医薬品取り扱いガイドライン講習会」を受講することが望ましい。

#### 4.4 FBPA-PET 検査の安全性 ( 有害事象の有無 )

2012 年から国立がん研究センターにて実施された FBPA-PET 検査の臨床研究では、登録前 14 日以内、および FBPA-PET 撮像後約 2 週間前後に、血液・生化学検査、尿検査 ( 定性 )、自己覚所見・症状、理学検査を 50 例に実施したところ、各検査項目とも異常はみられなかった。また、FBPA-PET 検査中および 1 か月の経過観察においても、有害事象共通用語基準 ( Common Terminology Criteria for Adverse Events ) v4.0 日本語訳 JCOG ( CTCAE v4.0-JCOG ) に基づく有害事象は観察されなかった。

##### 4.4.1 被ばく線量

ヒト全身 PET 動態計測により評価した患者の被ばく線量は以下の通りである。

臓器	成人	8-12 歳	5 歳
赤色髄(mGy/MBq)	0.001	0.002	0.003
腎臓(mGy/MBq)	0.003	0.003	0.005
膀胱壁(mGy/MBq)	0.012	0.011	0.017
実効線(mSv/MBq)	0.015	0.025	0.044

また、FBPA 静脈投与によるヒトでの内部被ばく線量については、一般的な FDG-PET 検査に使用される FDG の投与による内部被ばく線量と同等程度と報告されており、年齢別の被ばく線量評価においても FDG 投与による内部被ばくよりも低いと報告されている。

参考：FDG による被ばく線量 ( ICRP Publication 80 1998:49 )

臓器	成人	15 歳	10 歳	5 歳	1 歳
赤色髄(mGy/MBq)	0.001	0.014	0.022	0.032	0.061
膀胱壁(mGy/MBq)	0.16	0.21	0.28	0.32	0.59
実効線量(mSv/MBq)	0.019	0.025	0.036	0.050	0.95

#### 4.5 放射線安全管理・取扱いおよび PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化

FBPA-PET 検査における放射線安全管理・防護の一般原則、物理学的特性からみた、放射線防護、放射性同位元素等の規制に関する法律（旧：放射性同位元素等による放射線障害の防止に関する法律）における放射線安全管理は、日本核医学会「院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン（第 2 版）6. 放射線安全管理」に準じること。放射線安全確保に対する基本的考え方として、FBPA-PET 検査を実施する医両機関においては、時間、距離、遮蔽の因子を活用し、社会的および経済的な要因を考慮して合理的に達成できる範囲内で、できるだけ放射線被ばくのリスクを低く抑える必要がある（as low as reasonably achievable ALARA）。

PET 検査業務従事者の被ばく管理の適正化のために、放射線安全管理体制の構築と放射線診療従事者の教育および研修が必要であるが、FBPA-PET 検査を実施する施設ではすでに FDG-PET 検査を実施していると想定されるので、放射線安全管理体制は構築されていると考えられる。放射線診療従事者の教育および研修には FDG-PET 検査とともに FBPA-PET 検査に関する教育と研修を追加する。

#### 4.6 参考文献

- [1] 日本核医学会、「がんのホウ素中性子捕捉療法（Boron Neutron Capture Therapy、BNCT）のための院内製造された FBPA を用いた PET 検査を行うためのガイドライン」、策定中。
- [2] Ishiwata K et al. Synthesis and radiation dosimetry of 4-borono-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D,L-phenylalanine: a target compound for PET and boron neutron capture therapy. Appl Radiat Isot 1991;42:325-328,.
- [3] 藤井亮 [<sup>18</sup>F]ボロノフルオロフェニルアラニン合成法.in PET 用放射性薬剤の製造および品質管理 合成と臨床使用へのてびき—第 5 版 編集：高橋和弘、豊原潤、籾野健太郎 PET 化学ワークショップ pp64-67、2015 年
- [4] Ishiwata K, et al. 4-Borono-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D,L-phenylalanine as a target compound for boron neutron capture therapy: tumor imaging potential with positron emission tomography. Nucl Med Biol 1991;18: 745-751.
- [5] Ishiwata K, et al. 4-Borono-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D,L-phenylalanine: a possible tracer for melanoma diagnosis with PET. Nucl Med Biol 1992;19:311-318.
- [6] Havu-Aurén K, et al. Uptake of 4-borono-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-phenylalanine in sporadic and neurofibromatosis 2-related schwannoma and meningioma studied with PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:87–94.
- [7] Detta A, et al. L-Amino acid transporter-1 and boronophenylalanine-based boron neutron capture therapy of human brain tumors. Cancer Res 2009; 69: 2126-2132.
- [8] Imahori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part I. Clin Cancer Res 1998;4:1825-1832.
- [9] Imahori Y, et al. Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part II. Clin Cancer Res 1998; 4: 1833-1841.
- [10] Kabalka GW, et al. Evaluation of fluorine-18-BPA-fructose for boron neutron capture treatment planning. J Nucl Med 1997; 38: 1762-1767.

- [11] Wang HE, et al. Evaluation of 4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-L-phenylalanine-fructose as a probe for boron neutron capture therapy in a glioma-bearing rat model. *J Nucl Med* 2004; 45 :302–308.
- [12] Watabe T, et al. <sup>18</sup>F-FBPA as a tumor-specific probe of L-type amino acid transporter 1 (LAT1): a comparison study with <sup>18</sup>F-FDG and <sup>11</sup>C-Methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44: 321-331.
- [13] Watanabe Y, et al. Relationship between the uptake of <sup>18</sup>F-borono-L-phenylalanine and L-[methyl-<sup>11</sup>C] methionine in head and neck tumors and normal organs. *Radiat Oncol* 2017;12:17.
- [14] Sakata M, et al. Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. *Ann Nucl Med* 2013;27:285-296.
- [15] Kono Y, et al. Radiation absorbed dose estimates for <sup>18</sup>F-BPA PET. *Acta Radiol* 2017;58:1094-1100.
- [16] Shimosegawa E, et al. Assessment of <sup>10</sup>B concentration in boron neutron capture therapy: potential of image-guided therapy using <sup>18</sup>FBPA PET. *Ann Nucl Med* 2016;30:749-755.
- [17] Kobayashi K, et al. In vivo spatial correlation between <sup>18</sup>F-BPA and <sup>18</sup>F-FDG uptakes in head and neck cancer. *Appl Radiat Isot* 2016;115:138-146.
- [18] Hanaoka K, et al. FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of <sup>10</sup>B concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model. *EJNMMI Res* 2014;4:70.
- [19] Tani H, et al. Correlation of <sup>18</sup>F-BPA and <sup>18</sup>F-FDG uptake in head and neck cancers. *Radiother Oncol* 2014;113:193-197.
- [20] Yoshimoto M, et al. Predominant contribution of L-type amino acid transporter to 4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine uptake in human glioblastoma cells. *Nucl Med Biol* 2013; 40:625-629.
- [21] 成相直 FDG-PET と BPA-PET in 「BNCT 基礎から臨床応用まで」医療原子力技術研究振興財団、中性子捕捉療法推進特別委員会、日本中性子捕捉療法学会監修、医療原子力技術研究振興財団、2011 年
- [22] Imahori Y, et al. Fluorine-18-labeled fluoroboronophenylalanine PET in patients with glioma. *J Nucl Med* 1998 ;39:325–333.
- [23] Takahashi Y, et al. Prognostic and therapeutic indicator of fluoroboronophenylalanine positron emission tomography in patients with gliome. *Clin Cancer Res* 2003;9:5888-5895.
- [24] Watabe T, et al. Practical calculation method to estimate the absolute boron concentration in tissues using <sup>18</sup>F-FBPA PET. *Ann Nucl Med* 2017;31:481-485.
- [25] Isohashi K, et al. Comparison of the image-derived radioactivity and blood-sample radioactivity for estimating the clinical indicators of the efficacy of boron neutron capture therapy (BNCT): 4-borono-2-<sup>18</sup>F-fluoro-phenylalanine (FBPA) PET study. *EJNMMI Res* 2016;6:75,.
- [26] Soret M, et al. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48:932-945.
- [27] Panin VY, et al. Fully 3-D PET reconstruction with system matrix derived from point source measurements. *IEEE Trans Med Imaging* 2006;25:907-921.
- [28] Bai B, et al. The effect of edge artifacts on quantification of positron emission tomography. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*: 2010:2263-2266.

- [29] Tsutsui Y, et al. Edge Artifacts in Point Spread Function-based PET Reconstruction in Relation to Object Size and Reconstruction Parameters. Asia Ocean J Nucl Med Biol 2017;5:134-143.
- [30] 日本核医学会. 院内製造された FDG を用いた PET 検査を行うためのガイドライン (第 2 版). 平成 17 年 10 月 .

< 栗原宏明 >

## 略語一覧

略語	省略していない表現	
	英語	日本語
ADL	Activities of Daily Living	日常生活動作
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy	ホウ素中性子捕捉療法
BPA	Boronophenylalanine	ボロノフェニルアラニン 一般名：ボロファラン
<sup>10</sup> B	Boron 10	質量数 10 のホウ素
CBE	Compound Biological Effectiveness	化合物生物学的効果
CR	complete response	完全奏効
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DVH	Dose-volume Histogram	線量体積ヒストグラム
eV	Electron Volt	電子ボルト
FBPA	4-borono-2-[ <sup>18</sup> F]fluoro-L-phenylalanine	PET 検査薬、4-ボロノ-2-[ <sup>18</sup> F]フル オロ-L-フェニルアラニン
GBM	Glioblastoma	膠芽腫
Gy	Gray	グレイ（放射線の物理的吸収 線量単位）
Gy-Eq	Gray Equivalent	放射線の等価吸収線量単位
IAEA- TECDOC	International Atomic Energy Agency Technical Documents 1223	国際原子力機関 技術文書 №1223
ICP-AES	Inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy	誘導結合プラズマ発光分析
ICRP	International Commission on Radiological Protection	国際放射線防護委員会
JENDL	Japanese Evaluated Nuclear Data Library	日本評価済み核データライブラリ
JRR-4	Japan Research Reactor-4	日本原子力研究機構研究炉 4 号機
keV	Kilo Electron Volt	キロ電子ボルト
KUR	Kyoto University Reactor	京大原子炉
MeV	Mega Electron Volt	メガ電子ボルト
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像法
NCT	Neutron Capture Therapy	中性子捕捉療法

ppm	parts per million	( 100 万分の 1 を基準とする割合の単位 )
PC	Personal computer	個人用コンピュータ
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放射断層撮影法
PHITS	Particle and Heavy Ion Transport code System	粒子・重イオン輸送計算コード
PR	partial response	部分奏効
QOL	Quality of Life	生活の質
RBE	Relative Biological Effectiveness	生物学的効果比
SERA	Simulation Environment for Radiotherapy Application	放射線治療応用のためのシミュレーション環境
SUV	Standardized Uptake Value	
T/B Ratio	Tumor/Blood Ratio	腫瘍 / 血中 ホウ素濃度比
T/N Ratio	Tumor/Normal Ratio	腫瘍 / 正常組織 ホウ素濃度比
TBR	Tumor versus Blood count Ratio	腫瘍対血液カウント比
TNR	Tumor versus Normal tissue count Ratio	腫瘍対正常組織カウント比
TPS	Treatment Planning System	治療計画システム