

季刊

BEST DOCTORS IN JAPAN™

第55号 2022年 1月

今月の
ベストドクター

大阪医科薬科大学
関西BNCT共同医療センター 特務教授

宮武 伸一

膠芽腫の患者さんを BNCTで救う

長らく研究が続いてきたBNCTが今、実用化に向け動き出している。

ライフワークとしてBNCTによる膠芽腫の治療に取り組んできた宮武伸一先生に、現状と今後の展望を伺った。



大阪医科薬科大学
関西BNCT共同医療センター 特務教授

宮武 伸一 みやたけ・しんいち

1980年京都大学医学部卒業、同年京都大学医学部附属病院脳神経外科学教室入局。88年同脳神経外科学教室助手、93年米国Georgetown大学脳神経外科学教室留学（95年まで）、94年京都大学医学部附属病院脳神経外科学教室講師、2000年大阪医科大学（現：大阪医科薬科大学）脳神経外科学教室講師、01年同助教授、12年同附属病院脳神経外科科長、同特任教授、14年大阪医科大学がんセンター特務教授を経て、20年より現職。膠芽腫をはじめとする悪性脳腫瘍治療のエキスパート。

次世代のがん治療法であるBNCTの研究に約40年にわたって取り組み、臨床試験や治験を主導しながら後進の指導にあたっている。

日本脳神経外科学会評議員、International board councilor of Neutron Capture Therapy等多数。

がん細胞だけを破壊する 抗がん薬と放射線のハイブリッド治療

脳腫瘍は種類が多く、良性も含めると100を超える。脳腫瘍全体の約25%を占める神経膠腫（グリオーマ）は悪性脳腫瘍の一つで、脳の神経膠細胞から発生した腫瘍の総称だ。その中でも膠芽腫は、5年生存率およそ10%の非常に悪性度の高い腫瘍である。周囲の脳細胞に急速に染み込むように広がり、数週間から数カ月といった短期間で頭痛や吐き気、視力障害などの頭蓋内圧亢進症状が進行することが多い。

この難敵に新世代の放射線治療であるBNCT（Boron Neutron Capture Therapy：ホウ素中性子捕捉療法）

で挑むのが、大阪医科薬科大学関西BNCT共同医療センター特務教授の宮武伸一先生だ。「BNCTは、濃縮したホウ素化合物を患者さんに投与しがん細胞にホウ素を集めておき、そこに中性子線を照射しがん細胞だけ破壊する治療法です。いわば抗がん薬と放射線のハイブリッド治療ですね」

BNCTは2020年、頭頸部がんに対して保険適用された。しかし膠芽腫をはじめ悪性グリオーマに対しては未承認である。長年にわたってBNCT治療の第一線を走り続け、中心的な立場で臨床試験や治験を主導してきた宮武先生は、67歳になった今もこの承認に向けて日々奮闘中だ。

浸潤した腫瘍には 従来の放射線や手術では対応できない

「初発の膠芽腫は、まずは手術で安全かつ最大限に取れるだけ摘出します。しかし切除範囲に運動野や言語野が含まれると神経脱落症状を起こし言語や歩行に障害が出てしまう。また、浸潤しながら増殖し、塊としてだけでなく周囲に散らばっているので全摘もできません。そのため、手術の一番の目的は病理学的な診断をつけることになります。その後、放射線とテモゾロミドによる化学療法を組み合わせるのが標準治療です。しかし、こうした治療を施してもほぼ100%再発します。しかも1年以内の再発が多い。再発した膠芽腫には、標準的な治療法はまだありません」

手術同様、放射線療法の多くは塊に対する治療が得意だ。サイバーナイフやガンマナイフ等の定位放射線や強度変調放射線(IMRT)などで多方向から照射していく。比較的新しい放射線治療である陽子線や重粒子線(炭素線)は、体内の腫瘍の位置に線量のピークを作って照射する。「いずれも腫瘍を囲い込んで焼き尽くすイメージで、境界が明瞭な腫瘍には有効です。しかし膠芽腫などのグリオーマは画像で認識された領域の外側にも腫瘍が浸潤しているため、これらでは対応できません」

細胞レベルでピンポイント

浸潤した腫瘍に対して、効率よく照射できるのがBNCTだ。「腫瘍細胞がパラパラと散らばっていても、患者さんに点滴でホウ素化合物(BPA)を投与しておくと、腫瘍細胞がBPAを勝手に取り込んでくれます。そこに中性子を当てると、ホウ素(^{10}B)が核分裂を起こしてアルファ線とリチウム核を放出し、この2つで腫瘍細胞を破壊するのです。塊だけでなく、浸潤した腫瘍も根こそぎやっつけてくれ、そこが他の放射線治療と大きく違います。また、アルファ線もリチウム核も体内での飛距離はわずか約10ミクロン程度です。これはほぼ細胞1個分の大きさですから、周囲の正常



カンファレンスで発言する宮武先生(手前左)
(写真提供: 宮武伸一先生および関西BNCT共同医療センター(全て))

細胞への影響もほとんどありません」。陽子線や重粒子線も画像レベルではピンポイントだが、BNCTは細胞レベルでピンポイントと言えそう。正常細胞への影響も小さく、エックス線や粒子線治療後の再発に照射できるのも大きな魅力である。

メリットはまだある。放射線はその種類によって、物質に与えるエネルギー量(線エネルギー付与: LET)が異なり、LETが高いほど腫瘍を殺す効果が高い。「生物化学的效果比(RBE)は、エックス線が1、陽子線が1.1、高いとされる炭素線でも約3です。一方BNCTで発生するアルファ線は約8で、極めて強力と言えます」

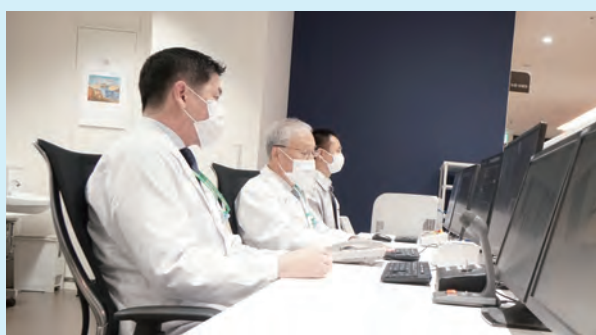
BNCTは腫瘍細胞が取り込んだBPAの集積度が高いほど反応が良い。「細胞は増殖する際、アミノ酸を必要とします。悪性度の高い腫瘍ほど活発に増殖し、より多くのアミノ酸を必要とするため効率よくBPAが入ってくれるのです」

一方、不得意分野もある。「中性子は体内の深くまでは届きません。また悪性度の比較的低い腫瘍はBPAをあまり取り込まないので効果も期待できない。深部にある腫瘍や悪性度が低い腫瘍、浸潤のない腫瘍などは陽子線や重粒子線のほうが良いでしょう。BNCTを含め各治療法には、互いを補完し合えるそれぞれの得意分野があるのです」

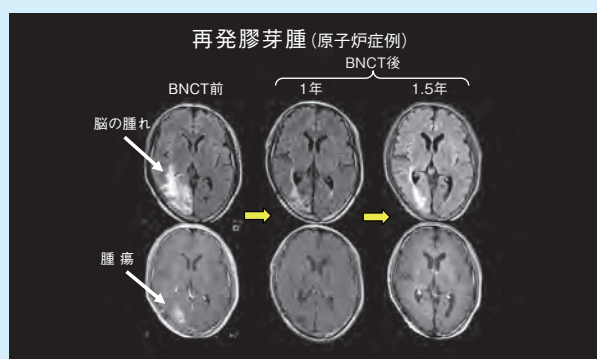
高純度BPAと小型加速器がそろい 普及への扉が開く

BNCTの歴史は古い。1932年に英国のChadwick教授が中性子を発見し、その数年後には早くも治療の原理が提唱されていた。動物実験を経て最初に人間に臨床研究を始めたのは50年代の米国だが、ホウ素化合物が脳の腫瘍細胞に選択的に取り込まれなかったり、中性子の純度が低かったりして惨憺たる成績だったため中断を余儀なくされた。その後、開発をリードしたのが日本である。「かなり良い結果が出ました。非常に高純度のBPAを開発できたことに加え、その集積度を測定するPET検査を日本が世界に先駆けて開発したことも大きな要因です」。しかし、日本でも中性子を生成する設備については発展途上の時代が続いた。

「もともと中性子は原子炉から取り出していましたが、病院内に原子炉は設置できません。そこで中性子を作り出せる、病院設置型小型加速器が求められるようになったのです」



BNCT操作室



BNCTで治療した再発性脳腫瘍のMRI

福島原発事故に伴い各地の原子炉が停止し、一時的に治療ができなくなったことも加速器の需要を後押しした。2012年には京都大学を中心としたグループが世界初の加速器ベースのBNCT第1相治験を開始するなど、国内の10を超える大学や研究機関が、加速器によるBNCT治療装置の研究開発に着手。現在加速器は実用化され、原子炉からの置き換えが進んでいる。

純度の高いBPAと小型の加速器。この2つがそろったことでBNCTは普及への扉が開かれた。今後、加速器を設置する施設が増えれば、患者さんにとってより身近なものになるだろう。

放射線治療の宿命 放射線壊死に取り組む

先生は放射線壊死の治療にも力を注いできた。放射線は治療効果が高い反面、照射を繰り返すことによる放射線壊死は宿命である。「特に再発の脳腫瘍では大きな問題で、かなりの割合で放射線壊死を起こします」。壊死によって脳組織に浮腫が生じると、麻痺や痙攣などさまざまな症状が現れ、日常生活に大きな支障を来す。放射線脳壊死の標準的な治療法は手術による患部の切除だが、患者さんへの負担が大きかったり完全に切除できなかったりするケースも多く、ステロイドや抗凝固療法などの薬物療法も効果が限定的だった。

「脳浮腫が起こるのは、血液脳関門が破綻して血液成分が漏れてしまうからです。壊死した脳組織の周辺は酸素が足りなくなっており、アストロサイトという細胞から血管新生因子（VEGF）が分泌されて新たな血管が作られます。この血管は脆いため血液成分が漏れやすく、浮腫の原因になるのです」

これに対し先生は、VEGFによる血管形成を妨げるベバシズマブが有効と考え、その臨床試験を開始した。放射線壊死の患者さん12人に投与したところ全員に効果があり、浮腫の影響から歩行困難だったのに歩けるようになった人もいたという。

ベバシズマブは2013年に悪性グリオーマに対する抗がん薬として保険収載されたが、放射線壊死の治療薬としてではない。「より需要が多いのは壊死です」。



脳神経外科科学教室の
スタッフと宮武先生
(後列左から3人目)

転移した脳腫瘍に照射を繰り返すと、必ずと言っていいほど壊死を起こしますから。そうした人たちに保険でベバシズマブを使えるようにと、研究を続けてきました」。難しいのは、腫瘍の再発との鑑別だ。MRIの画像はどちらも脳が腫れているが、放射線壊死を再発と誤認して追加照射したら大変なことになってしまう。そこで、活発に分裂する腫瘍細胞がアミノ酸を取り込む性質を利用したメチオニンPET検査が有効となった。「近いうちに、医療機器企業および製薬企業からベバシズマブとメチオニンPETの適用を求めて薬事申請されると思います。これができたら患者さんのメリットは大きいでしょう」

BNCTの優位性証明を目指す

頭頸部がんで保険収載に至ったBNCTだが、脳腫瘍では目下、PMDA（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）の先駆け審査指定制度の対象になっている。これは革新的な医薬品や医療機器を日本の患者さんにいち早く届けることを目的に、治験や開発の相談、承認審査の手続き等で優遇される制度だ。申請が受理されれば、半年で承認されるスピード審査である。昨年7月、先生が代表医師として関わった第2相治験の最終



BNCTの準備風景

結果が発表された。27例の再発グリオーマ（うち24例が再発膠芽腫）にBNCTを施したものである。再発膠芽腫における1年生存率は79.2%、生存期間の中央値が18.9カ月という結果が出た。「ベバシズマブによる治療の生存期間の中央値が10.5カ月ですから圧倒的な差でした。ここで申請したいところですが、PMDAからは遺伝子変異についてのエビデンスを求められています」。実は膠芽腫の中にも、最初からグレードⅣというタイプと、グレードⅡやⅢだった腫瘍が再発してⅣに移行するタイプがある。より予後の悪いのは前者で、その要因は遺伝子変異の違いにあるらしいことが分かってきた。遺伝子変異のエビデンスを求められ

ている理由はここにある。「遺伝子解析が進み、変異の異なるタイプを一括りに論じることにはできないという考え方が一般的になってきましたが、私たちが治験を開始した頃は、まだそこまでの解析はされていませんでした」

さらに、悪性度の高い腫瘍ならではの難しさがある。「効果を証明するのに最も厳密で理想的な方法は、治療群と非治療群を比べるランダム化比較試験（RCT）です。しかし膠芽腫は治療しなければすぐに亡くなってしまいますから、そんな試験は倫理的に組めません。シングルアーム（比較対照群のない治験）の限界だと思います」。PMDAはあらゆる腫瘍に対して圧倒的な差がなければ申請を受け付けられないスタンスであるため、乗り越えなければならない壁は非常に高い。それでも先生は「いろいろと知恵を絞っています」と自信を見せた。BNCTの効果を証明し、適用を実現させるための挑戦は続く。

自分にしかできない治療を

現在、手術は後進の指導が中心で自身はほとんど行わないが、60歳頃までは頻繁に執刀していた。「日本ではCTやMRIをオーダーしてその画像を見るのも、手術をして診断をつけるのも脳外科医です。その後の放射線治療や抗がん薬治療も脳外科医がやっています」。これは日本独自の風土で、例えば米国では脳腫瘍における脳外科医の役割は切除だけという。診断は術前についていて、術後の放射線治療も化学療法もそれぞれの専門医が担うのだ。宮武先生には、一人ひとりの

りの患者さんのすべてを診る日本独自の環境にあったからこそ抱くようになった思いがある。「BNCTに取り組んでかれこれ40年になります。

その間も、顕微鏡下で血管をつなぐような細かい手術をたくさん任せていただきました。しかし相手が膠芽腫となると、手術ではどうしようもないんですね。それでも患者さんを救いたい。自分にしかできない治療を探求するうちにBNCTにのめり込んでいった気がします」

先生が受け持つのは、極めて悪性度の高い患者さんばかりだ。「BNCTで治療しても、膠芽腫の患者さん10人のうち1人ぐらいしか救えていないと思います。それでもまああの成績だと思いますが、中には良くなる方もいらっしゃる。加速器の第1相治験で1例目だった患者さんは、10年ぐらいいった今でも再発せず元気です。別の患者さんで、中学生の時に私が手術した方がいらっしゃいます。その後再発して放射線治療を繰り返し、壊死が起きたらベバシズマブで治療してきました。それでもだんだん脳の機能が低下し、今はあまり状態が良くないけれど外来でみています。膠芽腫で10年を超えることはめったにないのですが、もう13～14年のつきあいです。そういう方をずっとお世話できることは私の誇りです」。悪性度の高い膠芽腫で、それだけ長い時間を生きられる患者さんがいることは、明るい光のように感じられる。

一方、苦しい思いもある。「治験に一縷の望みをかけて私を訪ねてくれたのに、条件に合わなかったり、状態が悪くなったりして受けられない患者さんもいます。治験はがんじがらめの世界です。通常の臨床なら、医師の采配で打てる手段も多いのですが、治験ではそれが許されません。厳しい現実を受け入れられない患者さんもいて、それが一番つらいです」。治験は厳格なルールにのっとって進められるからこそ、やがては多くの人へと届く標準治療へとつながるのだ。



執刀する宮武先生



サイクロトロン型加速器（左）は、関西BNCT共同医療センターの1階に設置されている。

このたび、先生は新たな治験に臨む。治験調整医師として開始し、昨秋、被験者の登録を終えた再発高悪性度髄膜腫へのBNCTの治験だ。加速器を用いたBNCTでは世界初のランダム化比較試験である。効果が確認されれば、再発高悪性度髄膜腫の患者さんにとって新たな選択肢になるだろう。

40年の医師人生を捧げて

先生の朝は早い。「3時に起きてメールのチェックと仕事を少ししたら、4時から居合の稽古をしています」。60歳で始めた居合は、初めて出場した初段の試合で全国2位になってしまった。「それから楽しくなり、1年のうち300日は早朝から真剣を振っています。朝だけが自分の時間ですね」。先生にとって居合は、難病と対峙する重圧から離れ、精神を解き放てる貴重なひとときなのかもしれない。



居合の稽古中の宮武先生

医療の進歩は速く、日進月歩と言われる。しかしそれは完成した姿だけを見て評する言葉ではないだろうか。背後には、気の遠くなるような時間と努力がある。先生が40年の医師人生を捧げてBNCTに取り組んだ道のりは長く、これからも続く。「頭

頸部がんで保険適用されたとはいえ、私のライフワークはあくまで膠芽腫の治療なんです。膠芽腫の患者さんに、広くこの治療を届けられるようになるまでは、引退できないですね」と微笑んだ。



関西BNCT共同医療センターにて脳神経外科学教室のスタッフと

お知らせ

新年のご挨拶および ピアレビュー調査開始（第二段階）ご協力のお願い

旧年中は格別のご高配を賜り誠にありがとうございました。年頭にあたり、本誌読者先生方のご多幸をお祈り申し上げます。本年も倍旧のご支援をいただけると幸いです。

さて、昨年は大勢の先生方のご協力を賜り、医師ピアレビュー調査第一段階を無事終了することができました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

第一段階の完了をふまえ、まもなく同調査の第二段階を開始する予定です。第二段階では、第一段階でいただ

いた推薦を一覧にまとめ、その評価をご依頼させていただきます。引き続きお力添えいただけると幸いです。

調査完了は2022年夏頃、また、結果は本誌にてお伝えする予定です。調査の結果Best Doctors in Japan 2022-2023となられた先生方へのご通知は、調査結果とは別に発送させていただきます。

調査に関するご質問は調査担当までご連絡ください。

ピアレビュー調査担当：2021and2022@bestdoctors.jp
（「bestdoctors」は末尾に「s」がつきます）

調査について

ベストドクターズ事業では過去30年近くにわたり、医師間の相互評価（本ピアレビュー調査）を通し「医師間で信頼されている医師」のデータベース構築に取り組んでいます。

本調査の結果は、Best Doctors in Japan（ベストドクター）認定、および、病を患う方々にとって、より適切と思われる診断、治療法を見つける手助けとなり得る情報の礎にさせていただいているものです。

調査の結果、弊社のグローバルデータベースには、現在450以上の専門分野と副専門分野に及ぶ医師が53,000名以上入力されています。日本でBest Doctors in Japan（ベストドクター）として認定されている医師は約6,500名です（2022年1月現在）。

調査の手法

医師の方々に、各々の専門分野における医師を推薦・評価していただく形で進めます。企業、団体、スポンサー等の関与や医師の自薦・自己評価は一切なく、学閥も無関係です。評価対象があまりに狭くならないようにし、より小規模な調査にありがちな地域や人間関係のバイアスを排除しつつ、優れた医師についてのコンセンサスが得られるようにしています。

調査へのご協力は秘匿を条件にご依頼させていただいており、回収した調査回答は、保管から廃棄まで機密文書として扱っております。

本調査の詳細は、以下をご覧ください。

<https://bestdoctors.com/japan/about-us/polling-and-research/>

ベストドクターズ記念楯

ご選出記念楯に関するお問い合わせが増え個別のご対応が難しくなりましたため、本誌にて概要をご案内させていただいております。

お問い合わせ、ご購入につきましては、お手数ですが、下記メールアドレス宛にご連絡ください。折り返しご案内をお送り申し上げます。記念楯は過去のご選出年度（2018-2019、2016-2017、2014-2015、2012-2013、2010-2011、2008-2009、2006-2007）のものも別途お承り可能です。なお、過去の選出年度の楯も、デザインは最新のもの（右の画像に準じたデザイン）になります。

記念楯はオーダーメイドの性質上、注文主様・送付先様のご都合による返品・交換・ご注文後のキャンセルはお受けできません。あらかじめご理解の上ご注文いただけますようお願いいたします。

【仕様】木目調枠 縦約33cm×横約28cm 重さ約1kg

【価格】3万円（送料込・税別）【納期】お申し込み後8週間程度

氏名欄に記載する肩書き、学位は「Dr.」「M.D.」「Prof.」「M.D., Ph.D.」等からご選択いただけます。

e-mail：tate@bestdoctors.jp（bestdoctorsには末尾に「s」がつきます）



本誌『BEST DOCTORS IN JAPAN』のバックナンバーがご覧いただけます。 <https://bestdoctors.com/japan/newsletters/>



本誌は著作権法上の保護を受けています。本誌の一部あるいは全部について、株式会社法研および Best Doctors, Inc. から文書による許諾を得ずに、いかなる方法においても無断で複写、複製、転載することは禁じられています。

日本総代理店 株式会社 法研

〒104-8104 東京都中央区銀座 1-10-1 Tel.03(3562)8404

<https://www.sociohealth.co.jp/>

<https://bestdoctors.com/japan/>