

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10797

研究課題名(和文) 難治性頭頸部癌硼素中性子捕捉療法と併用療法上乘せ効果の研究

研究課題名(英文) Study of the additive effect of refractory head and neck cancer boron neutron capture therapy and combination therapy

研究代表者

栗飯原 輝人 (Aihara, Teruhito)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30268619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：筑波大学において再発難治性頭頸部癌症例に対してBNCTを行い、照射4週間後から各組織型に応じた化学療法や分子標的治療を補助療法として追加した。その結果、4例の生存期間平均値が12ヶ月と、従来の同様の報告と比べやや長い結果となった。症例数が少ないため統計学的な解析はできなかったが、頭頸部癌に対するBNCTは、照射後に症例に応じた補助療法を加えることで、生命予後が延長される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：BNCT was performed on patients with recurrent refractory head and neck cancer at the University of Tsukuba and chemotherapy or molecular targeting therapy according to each tissue type was added as adjuvant therapy from 4 weeks after irradiation. As a result, the average survival time of 4 cases was 12 months, which was slightly longer than that of the conventional similar report. Although statistical analysis was not possible due to the small number of cases, BNCT for head and neck cancer suggested that prolongation of life prognosis could be prolonged by adding adjuvant therapy according to case after irradiation.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：ホウ素中性子捕捉療法 頭頸部癌 18F-BPA-PET 補助療法

1. 研究開始当初の背景

頭頸部領域は機能上・美容上その温存が大変重要であり、現在の頭頸部癌治療の主流である外科的治療、放射線治療、抗癌剤治療の3者を至適に組み合わせる方法で治療が行われている。しかし、放射線や抗癌剤治療に対する治療効果が確立されていない非扁平上皮癌疾患や、進行頭頸部癌では腫瘍の拡大全摘手術が根治を目指す主な治療法であり、患者は生命予後と引き替えに、治療後の美的かつ機能的な QOL の大幅な低下を来しているのが現状である。

2. 研究の目的

このような、従来の治療法では制御困難と思われる病巣を、最低限の侵襲で正常臓器を損なうことなく制御できれば、患者の負荷は勿論のこと治療後の高い QOL が期待できる。この目的に合致する治療法として我々が臨床研究を続けている硼素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy : BNCT) の治療効果について、治療効果を規定する因子や薬物治療を併用することの上乗せ効果を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

このような、従来の治療法では制御困難と思われる病巣を、最低限の侵襲で正常臓器を損なうことなく制御できれば、患者の負荷は勿論のこと治療後の高い QOL が期待できる。この目的に合致する治療法として我々が臨床研究を続けている硼素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy : BNCT) を加速器中性子源を用いての有効性を明らかにするのが本研究の目的である。

3. 研究の方法

BNCT は硼素 (10B) と中性子との核反応で生じる高 LET の 粒子を用いる癌の放射線治療であり、腫瘍細胞に選択的に取り込まれる硼素化合物である p-boronophenylalanine : BPA(図1)を用いることで、腫瘍細胞のみ選択的に破壊する事のできる放射線治療である(図2)。

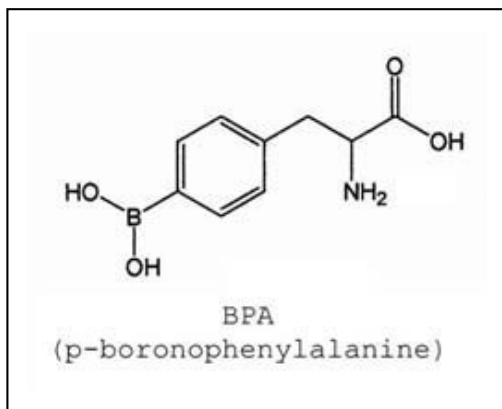


図1：硼素化合物

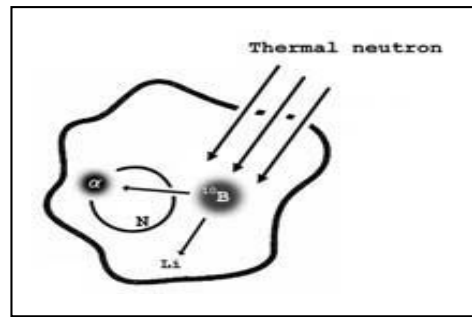


図2：硼素中性子捕捉療法の原理

本治療の適格条件は、

全身状態の良好症例(PS 2 以下)かつ 85 歳以下の症例

非扁平上皮進行頭頸部がん患者で手術での制御が困難な症例、あるいは初回治療としての手術がその後の患者 QOL に著しい悪影響をきたす可能性が高い症例(T3,T4N0M0 で組織型が扁平上皮癌以外の症例)、再発頭頸部癌症例。

川崎医科大学附属病院に入院し、本研究の趣旨を画面および口頭で説明し、画面にて同意の得られた症例

18F-BPA-PET 検査での BPA の腫瘍/正常組織集積比(T/N 比)が 2.5 以上の症例

上記 4 項目の全てを満たす症例を適応とした。

前述の適格条件に合致した頭頸部癌症例に対して、京都大学原子炉実験所(Kyoto University Reserch Reactor Institute:KUR)の医療用原子炉にて BNCT を行い、照射 4 週から 8 週後に補助療法として化学療法や分子標的治療を追加した .BNCT 施行症例の初期治療効果、および予後について検討した。

また我々が照射した再発扁平上皮癌 10 症例について、照射方法、¹⁸F-BPA-PET 検査での腫瘍 / 正常組織硼素化合物集積比 (Tumor/Normal boron Concentration ratio:T/N 比)、照射線量、病変最深部までの距離、等のパラメーターを設定し、パラメーター毎の治療効果について検討した。

4. 研究成果

我々は 2003 年から頭頸部癌に対して BNCT の臨床研究を行い、局所奏効率は 80%以上、放射線抵感受性癌にも治療効果があることを証明した .BNCT の治療効果は 18F でラベルした BPA である 18F-BPA を用いた PET 検査 (18F-BPA-PET)の 18F-BPA 腫瘍組織内放射性活性から組織内 BPA 濃度を推測する事で予測が可能で、我々は再発頭頸部扁平上皮癌 10 症例の臨床研究の結果から、18F-BPA-PET 検査は BNCT の治療効果予測となる可能性を示唆した(図3)。

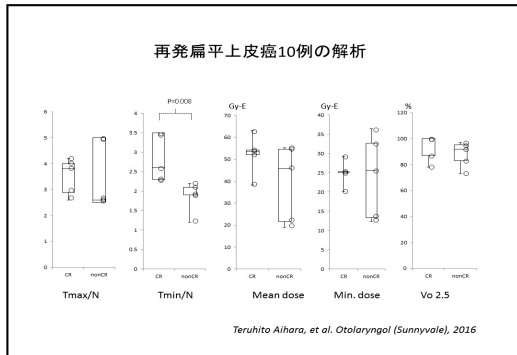


図 3 : 後ろ向き臨床研究における再発頭頸部癌に対する 18F-BPA-PET 検査各種パラメータと治療効果との統計学的検討 .

一方、平成 29 年度日本硼素中性子捕捉療法学会学術集会において、藤本らは 18F-BPA-PET 検査の 18F-BPA 集積性と治療効果との関連がない癌腫を報告し、BNCT の抗腫瘍効果には腫瘍細胞の LAT1 レセプターが関わっている可能性を示唆した。

BNCT で使用される薬剤である BPA は、18F でラベルした 18F-BPA を用いた PET 検査を行う事で、治療前に硼素薬剤の腫瘍内集積性を予測することができる (Imahori ら, 1998) . 従来の BNCT 臨床研究では、この 18F-BPA-PET 検査の腫瘍内硼素集積性を数値化した上で治療適応及び治療効果予測を行ってきた。我々は 18F-BPA-PET 検査の結果が、放射線照射後再発扁平上皮癌症例における BNCT の治療効果予測に有効である可能性を示した。また、2015 年に筑波大学において再発難治性頭頸部癌 4 症例に対して BNCT を行い、照射 4 週間後から各組織型に応じた化学療法や分子標的治療を補助療法として追加した。その結果、4 例の生存期間平均値が 12 ヶ月と、従来の同様の報告と比べやや長い結果となった。症例数が少ないため統計学的な解析はできなかったが、頭頸部癌に対する BNCT は、照射後に症例に応じた補助療法を加えることで、生命予後が延長される可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

- 1) 栗飯原 輝人, 平塚 純一, 森田 倫正, 神谷 伸彦, 鈴木 実, 小野 公二, 熊田 博明, 原田 保 . 頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法 当施設での歩み . 耳鼻咽喉科臨床 2017; 補冊 149 :227-240 . doi:https://doi.org/10.5631/jibirin suppl.149.227
- 2) Teruhito A, Jyunichi H, Nobuyoshi F, Hitoshi I, Norimasa M, Hiroaki K, Nobuhiko K, Kayoko O, Minoru S,

Hideyuki S, Tamotsu H. 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. Otolaryngol (Sunnyvale) 2016 ;6 :e6 doi: 10.4172/2161-119X.1000277

- 3) Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kumada H, Ohnishi K, Kamitani N, Suzuki M, Sakurai H, Harada T. Fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers. Appl Radiat Isot. 2015 ;106 :202-206. doi: 10.1016/j.apradiso.2015.08.007.

[学会発表](計 12 件)

- 1) Aihara T, Ishikawa H, Kumada H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Nakai K, Yamamoto T, Matsumura A, Sakurai H. Overview of the BNCT clinical studies at the university of tsukuba. VIII Young Researchers BNCT Meeting. 2017,11,13-15
- 2) 栗飯原輝人, 平塚純一, 石川仁, 大西かよ子, 福光延吉, 神谷伸彦, 原田保, 櫻井英幸. 再々発頭頸部扁平上皮癌における硼素中性子捕捉療法の治療効果予測因子の検討. 第 54 回日本癌治療学会学術集会 2017,10,20-22.
- 3) 栗飯原輝人, 平塚純一, 石川仁, 神谷伸彦, 福光延吉, 鈴木実, 小野公二, 熊田博明, 櫻井英幸, 原田保. 頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法 . - 当施設での歩み - ,ウエスティン都ホテル京都, 第 41 回日本頭頸部癌学会, 2017,6,8-9,講演
- 4) 栗飯原輝人, 平塚純一, 石川仁, 大西かよ子, 福光延吉, 神谷伸彦, 原田保, 櫻井英幸, 再々発頭頸部扁平上皮癌における硼素中性子捕捉療法の治療効果予測因子の検討,パシフィコ横浜, 第 54 回日本癌治療学会学術集会,2016.10.20-22,

- 5) Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kumada H, Kamitani N, Ohnishi K, Fukumitsu N, Suzuki M, Sakurai H, Harada T. Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the assessment of radiation treatment in patients with re-recurrence head and neck squamous cell carcinoma. Missouri, 17th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2016, 10.2-7.
- 6) 粟飯原輝人, 平塚純一, 石川仁, 大西かよ子, 福光延吉, 森田倫正, 神谷伸彦, 原田保, 櫻井英幸, 硼素中性子捕捉療法の 18FBPA-PET 検査と治療効果の検討, 埼玉/ソニックシティ, 第 40 回日本頭頸部癌学会, 2016.6.8-9,
- 7) Nakai K, Yamamoto T, Kumada H, Aihara T, Yoshida F, Matsumura A. Development of new boron delivery system for BNCT clinical trial. Honolulu, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.15-20. シンポジウム.
- 8) Yamamoto T, Nakai K, Kumada H, Aihara T, Sato E, Isobe T, Matsumura A. Boron neutron capture therapy for glioblastoma. Honolulu, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.15-20. シンポジウム.
- 9) Aihara T, Ishikawa H, Kumada H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Hiratsuka J, Yamamoto T, Matsumura A, Sakurai H. Boron-neutron capture therapy for head and neck cancer. Honolulu, 2015 International Chemical Congress of

Pacific Basin Societies, 2015.12.15-20. シンポジウム.

- 10) Aihara T, Ishikawa H, Kumada H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Nakai K, Yamamoto T, Matsumura A, Sakurai H. Overview of the BNCT clinical studies at the university of tsukuba. Pavia, VIII Young Researchers BNCT Meeting, 2015.9.13-17
- 11) Aihara T, Ishikawa H, Kumada H, Fukumitsu N, Okumura T, Ohnishi K, Mizumoto M, Numajiri H, Tanaka K, Nakai K, Yamamoto T, Matsumura A, Suzuki M, Sakurai H. Overview of the re-start of BNCT clinical studies at the university of tsukuba. Kyoto, ICRR2015, 2015.5.25-29.
- 12) Aihara T, Hiratsuka J, Ishikawa H, Kamitani N, Kumada H, Fukumitsu N, Ohnishi K, Suzuki M, Sakurai H. Boron-neutron capture therapy for newly diagnosed head and neck cancer in initial treatment. Kyoto, ICRR2015, 2015.5.25-29.

13)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

粟飯原 輝人 (AIHARA Teruhito)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：30268619

(2)研究分担者

福光 延吉 (FUKUMITSU Nobuyoshi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：40277075

大西 かよ子 (OHNISHI Kayoko)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：60529832

石川 仁 (ISHIKAWA Hitoshi)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：70344918