

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09312

研究課題名(和文) 頭頸部がん硼素中性子捕捉療法の18F-BPA-PETと治療効果の相関に関する研究

研究課題名(英文) A study on the correlation between the therapeutic effect of BNCT and BPA-PET for head and neck cancer.

研究代表者

栗飯原 輝人 (Aihara, Teruhito)

大阪医科大学・医学部・特別職務担当教員(専門教授)

研究者番号：30268619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、頭頸部癌に対するホウ素中性子捕捉療法(BNCT)における治療効果に対する因子を検討した。BNCTを施行した33症例に対し、1.18FBPA-PET, 2.DVH, 3.N/C比の3項目における治療効果との関連を検討し、1. 18FBPA-PETではCR群の全てはGTV内のもっとも低いT/N比が2.3以上であった。2. 症例毎のDVHを解析し抗腫瘍効果の認めない症例群は腫瘍線量が20Gy-Eqに満たない領域が認められた。3. 各症例のN/C比から照射線量を計測した結果、CR群およびnonCR群の間に統計学的有意差を認め、これら3項目は治療効果の予測因子となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2020年3月に加速器中性子源が医療機器承認され、同年6月から「切除不能進行頭頸部癌、または再発頭頸部癌」において、保険治療が開始された。BNCTは治療前に抗腫瘍効果が予測可能な数少ない治療法であるが、その予測因子の検討は非常に不確実なものであった。今回の我々が出した結果は、18FBPA-PET、腫瘍中性子束線量、腫瘍組織のT/N比はBNCTの治療効果予測因子になり得る可能性があり、今後頭頸部癌治療の個別化を検討する中で、BNCT治療が選択される可能性を高めた結果だと考えられる。

研究成果の概要(英文)：PURPOSE: Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a form of radiation therapy that utilizes alpha rays from thermal neutron capture of the boron atom. We examined whether the items of 1. BPA-PET, 2. DVH, and 3. nuclear cell (N/C) ratio would be the predictors of therapeutic effect. As a result, 1. The 18FBPA-PET study showed tumors with the lowest T/N ratio in GTV at 2.3 or higher were almost CR. 2. We analyzed DVH for our cases. Many non-effective cases fall below 20 Gy-Eq compared to the effective case. 3. The histopathological image of each cases were delineated by computer software, and the N/C ratio was calculated and the N/C ratio divided by the mean dose. We performed statistical analysis of the values for CR and non-CR groups. As a result, statistical significance was recognized.

We consider these three items as predictors of therapeutic effect, and our preliminary results demonstrated that BNCT is a potentially curative therapy for patients with head and neck cancer.

研究分野：頭頸部癌、放射線治療

キーワード：BNCT 頭頸部癌 ホウ素中性子捕捉療法 18FBPA-PET 中性子束 N/C比

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子補足療法(Boron Neutron Capture Therapy: BNCT)は、ホウ素原子核の熱中性子捕獲反応により生じた線を利用する放射線治療である。1972年、三嶋ら¹⁾により、皮膚悪性黒色腫に対するBNCTの基礎実験が開始され、その後、1987~1994年の8年間に皮膚悪性黒色腫20症例に対して、熱中性子およびホウ素キャリアの1つであるp-boronophenylalanine: BPAを用いたBNCTが実施され、奏効率90%、2年以上生存率78%の優れた治療効果が示された²⁾。2001年から京都大学原子炉実験所を中心に、熱中性子よりもややエネルギーが高く、進達度が良好な熱外中性子(0.6~10keV)を利用したBNCTの頭頸部癌への適応拡大が試みられ³⁾、以後、我々は研究用原子炉で主に頭頸部がんに対するBNCTの臨床研究を継続してきた。

2. 研究の目的

頭頸部がんに対するBNCTの再発頭頸部がんに対する奏効率は、60~100%を示している。しかし生存期間中央値は10~20ヶ月と他の救済治療の報告と大きな差は無く、他治療と比べて生命予後に寄与するという確証はない。これらの報告は単純に比較することはできないため、今後さらに検討を行い明らかにする必要がある。

我々はこれまでの研究で、

(1) 腫瘍内¹⁰B高集積

腫瘍の¹⁰Bの高集積は、抗腫瘍効果が期待できる一番の因子である。我々は、BNCT治療後の再発頭頸部扁平上皮癌10症例の腫瘍内¹⁰B濃度の解析の結果、腫瘍内¹⁰B濃度が均一で高い症例ほど治療効果が高くなる事⁴⁾。

(2) 高中性子線束

腫瘍に対して照射する熱外中性子線は、一般的な光子線治療や粒子線治療と異なり特徴的な照射分布を示す。我々が過去に行った解析では、本治療で抗腫瘍効果を認めるためには腫瘍体積の80%以上に20Gy-Eq以上の線量が必要であり、治療効果が見込める症例はこの条件を満たしている必要がある⁵⁾。

この2項目が治療効果予測因子になりえる可能性を報告した。

3. 研究の方法

当施設でBNCT治療を行った頭頸部癌症例のうち、照射前の腫瘍組織標本の評価が可能であった9症例を最終的な解析の対象とした(表1)。

No	Age	Site	Histopathology	Previous RT	T/N	Response
1	77M	Primary unknown	SCC	+	4	CR
2	39F	Oropharynx	SCC	+	2.9	CR
3	44M	Nasal sinus	ACC	+	2.5	CR
4	50F	Maxillary sinus	ACC		2.5	CR
5	71M	Nasal ala	SCC	+	2.6	PR
6	57M	Oral floor	SCC	+	2.5	PR
7	54F	Submandibular gland	ACC	+	3.8	PR
8	73M	Oropharynx	SCC	+	2.5	NC
9	56F	Cervical leiomyosarcoma	LMS		2.7	NC

表1

症例は、男性5例、女性4例。年齢は39歳から77歳(中央値56歳)、腫瘍の組織型は、扁平上皮癌5例、腺様嚢胞癌3例、平滑筋肉腫1例であった。症例1~3、5~8は根治照射後の再発症例であり、症例4と9は初期治療としてのBNCTであった。

この9症例を診療録から後方視的にResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST)分類に従い治療効果判定を行い、Complete Response(CR)群4例とnon-CR群5例とに分け、各

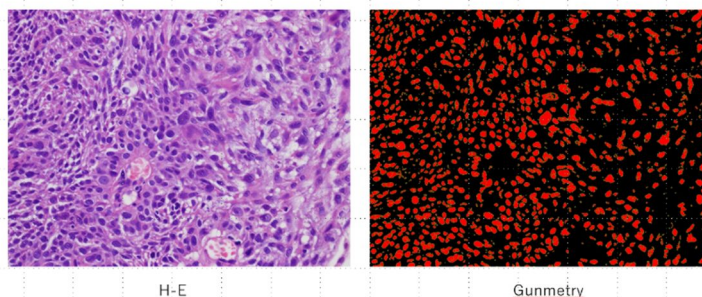


図1. Case 8:T/N ratio=22.7%

症例の H-E 染色された腫瘍組織標本を顕微鏡の 400 倍視野で画像された画像を画像解析ソフトを用いて N/C 比を測定し(図 1), BNCT 照射録から必要項目を抽出のうえ, 以下の解析を行った.

解析 1.

(1) CR 群と non-CR 群の腫瘍平均線量 N/C 比から腫瘍体積における核への照射線量を計算し, 各群間の有意差検定を行う.

解析 2.

(1) 診療録と BNCT 照射録から, Blood B-10, 腫瘍/正常組織ホウ素濃度比(T/N 比), Tumor B-10, 皮膚表面から腫瘍中心部の距離(Tumor Center), BNCT 照射平均線量(Mean Dose/Gy-eq), ホウ素線量(B-10 dose)を抽出し, 小野らの報告式⁶⁾を用いて ABE Factor を計算し, ABE dose を算出.

(2) ABE dose を用いて CR 群と non-CR 群での有意差検定を行う.

統計解析は, Student-t 検定を用い, $p < 0.05$ 以下で有意差ありと判定した.

4. 研究成果

解析 1.

結果を表 2 に示す.

CR 群の腫瘍平均線量値は 32.9~53.6Gy-Eq(中央値: 45.45)であり, nonCR 群の腫瘍平均線量値は 18.9~55.2Gy-Eq(中央値: 52.1)であった. また, CR 群の N/C 比は 16.6~33.5, nonCR 群の N/C 比は 11.5~22.7 であり, 両者ともに CR 群と nonCR 群に統計学的有意差を認めなかった. 各症例の腫瘍平均線量を N/C 比を用いて腫瘍内の核照射線量の推定値を計算した結果, CR 群は 8.63~14.85Gy-Eq(中央値: 10.65), nonCR 群は 4.02~10.74Gy-Eq(中央値: 6.35)であり, CR 群の方が優位に高い値であった($p=0.0468$).

No	Age	Site	Histopathology	Response	Previous RT	Blood B-10	T/N	Tumor B-10	Tumor Center	Mean Dose (Gy-eq)	B-10 Dose (Gy)	Minimum Dose (Gy-eq)	N/C (%)	ABE factor	ABE Gy
1	77M	Primary unknown	SCC	CR	+	24	4	96	35	52	12.91	25.3	16.6	0.432178	5.5794
2	39F	Oropharynx	SCC	CR	+	24	2.9	69.6	16	53.6	13.01	25	27.7	0.9735183	12.67
3	44M	Nasal sinus	ACC	CR	-	24	2.5	60	14	38.9	9.31	10.4	26.4	0.902059	8.3982
4	50F	Maxillary sinus	ACC	CR	-	25.3	2.5	63.3	50	32.9	7.84	6.1	33.5	1.3161103	10.3183
5	71M	Nasal ala	SCC	PR	+	12	2.6	31.2	15	21.6	4.68	13.4	18.6	0.51763	2.4225
6	57M	Oral floor	SCC	PR	+	35.2	2.5	88	32	55.2	13.64	36.5	11.5	0.241456	3.2923
7	54F	Submandibular gland	ACC	PR	+	24.4	3.8	92.7	41	52.4	12.95	30.4	20.5	0.603966	7.8214
8	73M	Oropharynx	SCC	NC	+	12	2.5	30	25	18.9	4.03	12.4	22.7	0.70995	2.8611
9	56F	Cervical leiomyosarcoma	LMS	NC	-	27.4	2.7	74	42	52.1	12.67	24	16	0.407667	5.1651

表2

解析 2.

診療録と BNCT 照射録から, 抽出した各値と計算された ABE Dose を表 2 にまとめた. この結果から照射録での平均線量が ABE Dose でどのように変化したかを図 2 に示す. 結果, 白丸の CR 群の照射線量は 1 例以外増加し, nonCR 群の線量は全てで低下した. ABE Dose を CR 群と nonCR 群で優位差検定を行ったところ, $p=0.025$ と解析 1 よりもさらに高い統計学的優位差を認めた(図 2).

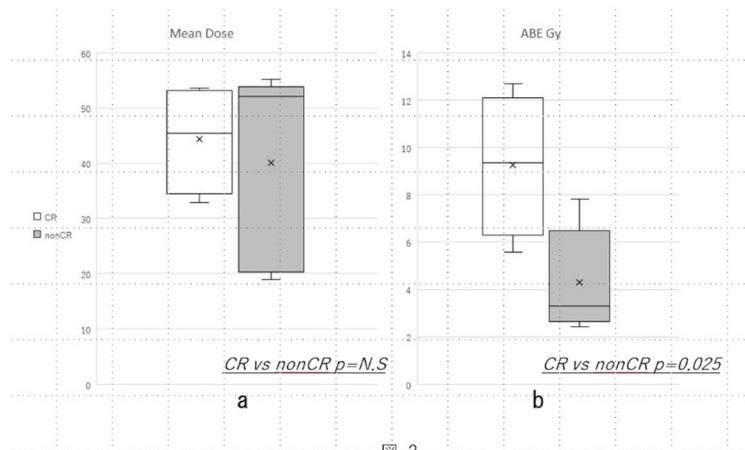


図. 2

この研究の結果から, BNCT は, ¹⁰B に熱外中性子が捕捉されたときに発生する 粒子と Li 反跳核が腫瘍細胞の核内 DNA を破壊することで殺細胞効果を発揮するため, 核細胞質比(N/C 比)が高いほど効率よく殺細胞効果を発揮する事が想定される. 今回の研究結果から, 我々は BNCT を施行した症例の病理組織学的所見から N/C 比を計測し, N/C 比と治療効果には相関が認められ⁵⁾, 前述の(1)腫瘍内 ¹⁰B 高集積と(2)高中性子線束と併せて, BNCT の治療前の治療効果予測因子となり得ることが示唆された⁷⁾.

参考文献：

- 1) Mishima Y. Neutron capture treatment of malignant melanoma using ^{10}B -chlorpromazine. *Pigment Cell Res* 1973;1:215-221
- 2) Mishima Y. Melanoma and nonmelanoma neutron capture therapy using gene therapy : overview, advances in neutron capture therapy. P10-25, Elsevier Science, Amsterdam, 1997.
- 3) Kato I, et al. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Appl Radiat Isotopes* 2004;61:1069-1073.
- 4) 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 recurrence head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol (Sunnyvale)* 6:e6, 2016.
- 5) 粟飯原輝人, 他 . 頭頸部がんに対するホウ素中性子捕捉療法の現状と今後の展望 . *BIO Clinica* Vol134 433-440
- 6) Ono K, et al. Proposal for determining absolute biological effectiveness of boron neutron capture therapy—the effect of $^{10}\text{B}(n, \gamma)^7\text{Li}$ dose can be predicted from the nucleocytoplasmic ratio or the cell size. *JRR2018* pp1-8, 2018.
- 7) Teruhito Aihara, et al. BNCT for Head and Neck Cancer: Relevance of N/C ratio and anti-tumor effect. -A preliminary report- *Appl Radiat Isot.* 163:109212, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 粟飯原輝人, 平塚純一, 東野正明, 河田了, 小野公二.	4. 巻 34
2. 論文標題 頭頸部がんに対するホウ素中性子捕捉療法の現状と今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BIO Clinica	6. 最初と最後の頁 433-440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 粟飯原輝人, 平塚純一, 東野正明, 河田了, 小野公二.	4. 巻 2
2. 論文標題 頭頸部がんに対するホウ素中性子捕捉療法の現状と今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 100-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 粟飯原輝人, 河田了, 小野公二	4. 巻 36
2. 論文標題 ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床画像	6. 最初と最後の頁 196-202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aihara Teruhito, Hiratsuka Junichi, Kamitani Nobuhiko, Nishimura Hirotake, Ono Koji	4. 巻 163
2. 論文標題 Boron neutron capture therapy for head and neck cancer: Relevance of nuclear-cytoplasmic volume ratio and anti-tumor effect. -A preliminary report-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Applied Radiation and Isotopes	6. 最初と最後の頁 109212 ~ 109212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.apradiso.2020.109212	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Teruhito Aihara, Junichi Hiratsuka, Nobuhiko Kamitani, Masaaki Higashino, Ryo Kawata, Koji Ono.
2. 発表標題 BNCT for Head and Neck Cancer : Predictor of treatment effect.
3. 学会等名 第57回日本がん治療学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teruhito Aihara, Junichi Hiratsuka, Nobuhiko Kamitani, Masaaki Higashino, Ryo Kawata, Koji Ono.
2. 発表標題 NCT for Head and Neck Cancer : Summary of reactor irradiation.
3. 学会等名 PTCOG58 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Aihara, J. Hiratsuka, N. Kamitani, H. Kumada, H. ishikawa, H. sakurai, K. Ono
2. 発表標題 BNCT for Head and Neck Cancer
3. 学会等名 第56回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Teruhito Aihara, Junichi Hiratsuka, Nobuhiko Kamitani, Nobuyoshi Fukumitsu, Hiroaki Kumada, Hideyuki Sakurai, Koji Ono.
2. 発表標題 NCT for Head and Neck Cancer : Summary of reactor irradiation.
3. 学会等名 18th International Congress on Neutron Capture Therapy (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------