

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 13 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592208

研究課題名（和文） 加速器中性子源を用いた、頭頸部がんに対する硼素中性子捕捉療法の臨床研究

研究課題名（英文） BNCT for Head and Neck Cancer by the accelerator neutron source.  
-A basic matter-

研究代表者

粟飯原 輝人（Aihara Teruhito）

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：30268619

研究成果の概要（和文）：硼素中性子捕捉療法はホウ素中性子捕捉反応により発生する  $\alpha$  粒子と Li 反跳核の高 LET 放射線治療であり、従来の放射線治療では治療できなかった、放射線感受性の低い腫瘍でも治療効果が期待できる。また、頭頸部領域の病巣は、比較的皮膚表面に近い部位に存在するため、熱外中性子でも対応が可能である。現在は原子炉中性子源から加速器中性子源への移行を目指し、臨床研究を行っている。

研究成果の概要（英文）：BNCT is a promising treatment for achieving local control of Head and Neck cancer. We examined the safety for the carotid lesion of head and neck cancer in BNCT.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：耳鼻咽喉科学

キーワード：頭頸部外科学

## 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）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 ( $^{10}\text{B}$ ) と中性子との核反応で生じる高 LET の  $\alpha$  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)。

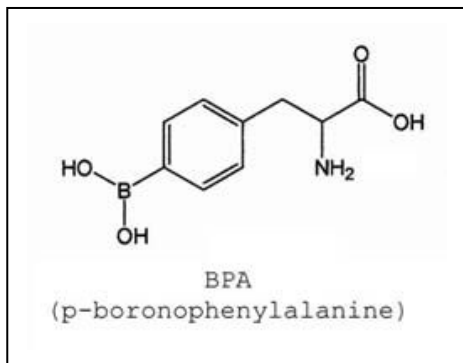


図1：硼素化合物

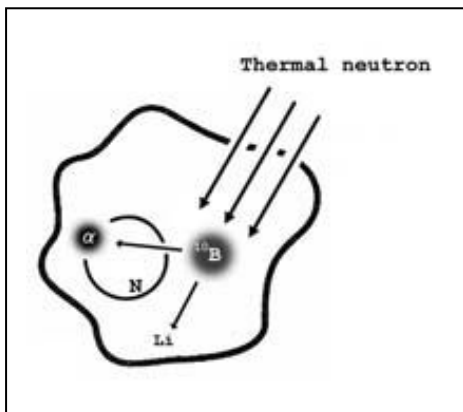


図2：硼素中性子捕捉療法の原理

本治療をの適格条件は、

- ①全身状態の良好症例(PS 2 以下)かつ85 歳以下の症例
- ②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。
- ③川崎医科大学附属病院に入院し、本研究の趣旨を書面および口頭で説明し、書面にて同意の得られた症例
- ④18F-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。

#### 4. 研究成果

我々は、2003年10月から2007年8月までに当院で18F-BPA-PETを行った、頭頸部悪性腫瘍24症例(SCC 11例、NSCC 13例)のT/N比を測定した。その結果20例(83%)は2.5以上の集積を認めた(図3)。以上の事から、頭頸部悪性腫瘍におけるBPAの集積は、組織型に関係が無い事がわかった。

次に研究期間内である平成21年度から23年度の間で、本治療にエントリーされた頭頸部癌症例の検討を行った。該当症例は8例であった。年齢は29歳から83歳で、男性2例、女性6例であった。再発頭頸部癌症例は4例(扁平上皮癌2例、腺様嚢胞癌1例、悪性黒色腫1例、)、新規診断進行頭頸部癌は4例

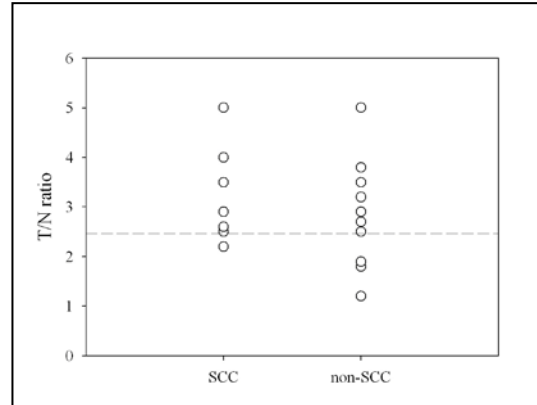


図3：当施設で行った扁平上皮癌(SCC)と腺系癌(non-SCC)の18F-BPA-PETにおけるT/N比。24症例中4例(SCC 1例、non-SCC3例)がT/N比2.5以下であった。

(原発不明頸部転移扁平上皮癌1例、鼻腔上皮筋上皮癌1例、頸部平滑筋肉腫1例、上顎唾液腺導管癌1例)であった。

初期治療効果はCR6例、PR1例、NC1例であった。Grade3以上の照射後急性期合併症、晩期合併症は認められなかった。

平成24年3月末日時点では、加速器中性子源の臨床利用は許可されていないため、共同研究者である、小野らのグループが明らかにした、原子炉中性子源と加速器中性子源の線源差をシミュレートした計算で擬似的に本症例の照射結果を再計算してみた(図4)。

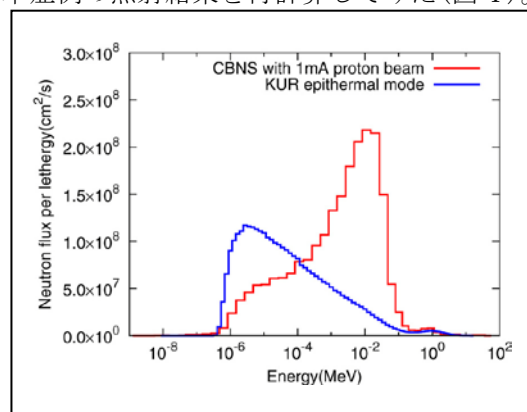


図4：原子炉中性子源と加速器中性子源の比較

本計算においては、腫瘍への照射線量に増減は無く、ほぼ原子炉中性子源と同等の治療効果が得られる事が判明した。

該当症例を含む、当科で本治療を行った18症例（扁平上皮癌10症例、腺系癌7症例）の生存率をカプランマイヤー生存曲線を用いて計算を行った。1年生存率は52.9%、2年生存率は23.5%であった。特に全例放射線既照射症例であったSCC群は2年生存率が0%と生命予後改善効果を全く認めない結果となった。しかし放射線既照射症例の少ないnon-SCC群では、2年生存率57.1%と生命予後の改善傾向を示した（図5）。

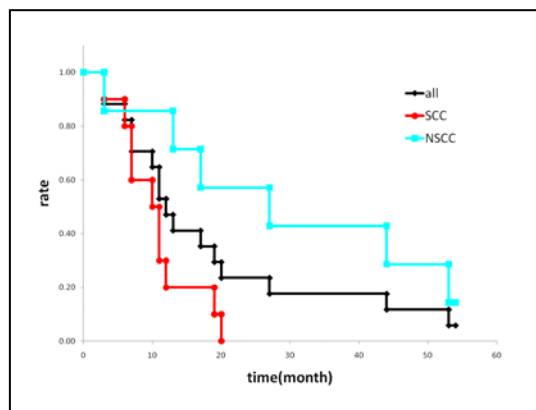


図5：当施設でBNCTを行った再発頭頸部癌症例のカプランマイヤー生存曲線。

以上の結果をふまえ、頭頸部癌に対するBNCTには以下の利点が挙げられる。

- 1) 18F BPA-PET 検査でBPAの集積が認められれば、組織型に関係無く高い抗腫瘍効果が期待できる。
- 2) 腫瘍へ線量を集中する事が可能で、周囲の正常組織へのダメージが少ない。

従来の頭頸部癌治療における用量制限因子は正常組織に対してであり、本治療での正常組織障害の程度は、追加治療の可能性を左右する。当然正常組織の障害程度が低ければ、追加治療の選択肢幅が広がる事が考えられ、治療のバリエーションが多くなると考えられる。また、BNCTを術前照射の一つと考え照射後に手術を行った場合、一般的な照射後と比べると手術の術中・術後合併症の発生頻度は低くなると考えられる。特に放射性繊維化に伴う様々な合併症(神経・血管損傷、術後縫合不全)は格段に押えられるはずである。

以上、高い抗腫瘍効果と腫瘍選択制の特徴生かし、臓器温存率と生命予後の延長が期待できる。しかし、利点ばかりでは無く、現時点では以下の問題点が認められる。

- 1) 心機能、腎機能低下がある場合は安全に治療が行えない。

ホウ素化合物の投与は、比較的大量の点滴静注(体重60kgの成人で、約1100ml/3hr)を行う必要がある。その為、心機能や腎機能に問題がある場合は、本治療を安全に行う事が不可能である。

- 2) 腫瘍部位によっては、中性子束が必ずしも効率的に分布しない。

現時点では原子炉中性子源を用いて熱外中性子を照射しているため、線源の移動が不可能であり、その結果照射孔に症例を合わせる必要がある。頭頸部癌は病変が比較的表在に存在するとはいえ、複雑な形状をしているため、照射孔に対して近接出来ない場合も想定される。この事は、抗腫瘍効果の減弱を意味する。

また、上咽頭や中咽頭に病変がある場合は皮膚表面から距離があり、有効な中性子束が得られない場合が多い。この場合は治療自体を行う事が不可能である。

- 3) ホウ素化合物が腫瘍内に必ずしも均等に分布していない可能性がある。

18F BPA-PET 検査で腫瘍内ホウ素化合物の分布を調べて見ると、均等に分布している症と、不均等な症例が存在する。腫瘍内のホウ素集積が低い部位では、当然抗腫瘍効果も低くなる事が予想されるが、現時点ではその関連性が不明確である。

以上の問題点が考えられるが、2)、3)の問題は今後の加速器中性子源の実用化によって改善の可能性があり、この問題が改善される事で、頭頸部癌に対するBNCTは新たな局面に向かう事が出来ると考える。その為に1日でも早い実用化を望むものである。新規診断進行頭頸部癌に対するBNCT術前照射治療は、頭頸部癌治療の選択肢の一つとしてBNCTが普及するための一つのステップであり、現在までと同様に厳格な治療適応を維持しながら、症例を増やす事が必要であり、その事がBNCTの発展に繋がると信じている。

## 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 粟飯原輝人 硼素中性子捕捉療法 of 最先端 BNCT と PET による頭頸部腫瘍の治療、PETjournal、査読無し、No.17、2012、33-35.
- ② Teruhito Aihara, Norimasa morita, Junichi Hiratsuka, Koji Ono, Tamotsu Harada. BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer, The frontedge of BNCT development, 査読なし, 2011, 7-11.
- ③ Teruhito Aihara, Norimasa morita, Junichi Hiratsuka, Koji Ono, Tamotsu Harada. BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer. New Challenges in Neutron capture therapy. 査読有り, 2010, 25-29

[学会発表] (計5件)

- ① Teruhito Aihara, Norimasa morita,

- Junichi Hiratsuka, Koji Ono, Tamotsu Harada. BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer, 6<sup>th</sup> Young Researchers Boron Neutron Capture Therapy Meeting, 2011 12 4-8, 台湾
- ② 粟飯原輝人、腫瘍選択的ホウ素中性子捕捉療法(BNCT) -現在地からの挑戦- 新規診断進行頭頸部癌における BNCT での治療戦略, 第 24 回日本放射線腫瘍学会: シンポジウム 4, 2011 11 17, 神戸
- ③ Teruhito Aihara, Norimasa morita, Junichi Hiratsuka, Koji Ono, Tamotsu Harada. BNCT for Advanced or Recurrent Head and Neck Cancer, 14th International Congress on Neutron Capture Therapy(ICNCT14), 2010 10 25-29 アルゼンチン
- ④ 粟飯原輝人、頭頸部悪性腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法: 原子炉から加速器へ, 第 72 回耳鼻咽喉科臨床学会 臨床教育講演, 2010 7 2-3, 倉敷
- ⑤ 粟飯原輝人、頭頸部腫瘍 BNCT の将来展望, 第 22 回日本放射線腫瘍学会: シンポジウム 8, 2009 9 18, 京都

[図書] (計 1 件)

- ① 中川喜信、切畑光統、粟飯原輝人、他、  
“BNCT 基礎から臨床応用まで” 医用原子力  
技術振興財団, 2011, 東京

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

粟飯原 輝人 (Aihara Teruhito)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 30268619

(2) 研究分担者  
平塚 純一 (Hiratsuka Junichi)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号 : 30192298

小野 公二 (Ono Kouji)  
京都大学・原子炉実験所・教授  
研究者番号 : 90122407

森田 倫正 (Morita Norimasa)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号 : 40341119

(3) 連携研究者 : なし  
( )

研究者番号 :