

研究種目：	若手研究(B)
研究期間：	2009～2010
課題番号：	21792043
研究課題名(和文)	口腔癌患者における硼素中性子捕捉療法(BNCT)の臨床効果に関する研究
研究課題名(英文)	The clinical study of the boron neutron capture therapy (BNCT) in patients with oral cancer
研究代表者	
	木村 吉宏 (Kimura Yoshihiro)
	大阪医科大学・医学部・助教
	研究者番号： 00351388

研究成果の概要(和文)：

BNCT前BPA-PETによるT/N比は1.9～4.0、
照射線量は腫瘍のピークで20.1～39.1Gy-Eq、最少は9.12～31.9Gy-Eq、
腫瘍の縮小効果はCR：2例PR：5例PD：1例
BNCT後の生存期間は4～44か月
副作用として、口内炎、倦怠感、咽頭喉頭浮腫、脱毛、味覚障害を認めた。

研究成果の概要(英文)：

The T/N ratio by BPA-PET in front of BNCT is 1.9-4.0.
The neutron exposure is up to 20.1 - 39.1Gy-Eq, and the minimum is 9.12 - 31.9Gy-Eq.
The neutron exposure in the oral mucosa is 9.03 - 15.7Gy-Eq.
The normal skin surface is 2.81 - 7.64Gy-Eq.
A reduction effect of tumor is CR two cases, PR five cases, PD one case
A survival period after BNCT is 4-44 months.
For adverse side effects, mucositis, fatigue, alopecia, impaired taste, and pharyngeal edema were observed.
Neither myelosuppression nor osteomyelitis of the jaw bone was observed.
Side effect

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：硼素中性子捕捉療法、BNCT、口腔癌、

1. 研究開始当初の背景

口腔癌において、進行癌ならびに一次治療終了後の再発癌においては、手術、放射線治療、化学療法による集学的治療を行っても、その根治は期待しがたく、何らかの新たな治療戦

略がなければ、その治療成績の向上は望めない。

われわれは平成17年度より硼素中性子捕捉療法(以下、BNCT)による非手術適応の頸部リンパ節転移を含む再発口腔癌患者に

対する治療を行っている。従来の治療と比較し、本療法は明らかに優れた局所制御効果を示している。また、完治に至らない場合も、疼痛を抑制し出血を減少させるなど、患者のQOLを改善し、生命予後の改善に寄与している。今までの全例で腫瘍の縮小傾向を認め、従来の放射線療法に見られる重篤な副作用もなく生命予後の改善に貢献している。従来放射線療法や化学療法が奏効し難いと思われている腺癌や極めて悪性度の高い悪性黒色腫にも縮小効果を確認している。しかしながら、口腔癌治療においてBNCTを確立するためには、さらに臨床例を重ね、検証検討する必要があると思われる。

2. 研究の目的

我々は本治療法を口腔外科領域で確立することを目標としている。そのためには、口腔癌に対する本療法に関して、さらなる検証、検討が必要であると考えられる。BNCT後我々の全症例で腫瘍の縮小効果を認めているが、CRに至った例や、十分な照射可能であったにも関わらずその後再度増大する例など臨床効果には個体差を認める。BNCT照射症例の組織型、先行治療、PETでの硼素の取り込みの結果(T/N比)、照射線量、照射体位、固定方法、硼素濃度等を得られた臨床結果と比較検討する。副作用について照射条件、患者条件などと検討する。BNCT施行症例を詳細に検討し、口腔外科領域におけるBNCTの適応範囲を明らかにし、またBNCTにおける照射前の硼素化合物の評価方法、照射線量を含む照射方法さらに体位保持方法を検討開発することによりさらに治療成績を向上させることである。

3. 研究の方法

BNCT施行前には、放射性同位元素¹⁸F標識ホウ素化合物(¹⁸F-BPA)を用いたpositron emission tomography (PET)の撮像を行い、腫瘍へのホウ素化合物の選択的取り込みが認められた症例のみをBNCTの対象とする。腫瘍の局在、皮膚面からの深達度に関しては、BNCT施行前に、MRIの撮像を行い、三次元的に把握する。BNCTの施行は、京大原子炉実験所の倫理委員会<原子炉医療委員会>審査のもと、妥当であると認められた症例に限り、京大原子炉実験所の医療照射チームと共同して施行する。その際、バイタルサイン、全血球数、血液生化学検査、腫瘍マーカー(SCC)を定期的に検査する。さらに、身体検査所見、画像検査(CT, MRI, US)所見を定期的に行い、BNCTの抗腫瘍効果を客観的、定量的に判断する。組織型、先行治療等との因果関係について検証する。

BNCTの実際の照射は京都大学原子炉実験所研究用原子炉(KUR)、独立行政法人日本原子力研究開発機構東海研究開発

センター原子炉(JRR-4)にて行う。

4. 研究成果

BNCT前に行ったBPA-PETによるT/N比は1.9~4.0、照射線量は腫瘍のピークで20.1~39.1Gy-Eq、最少は9.12~31.9Gy-Eq、口腔粘膜の線量は9.03~15.7Gy-Eq、正常皮膚表面は2.81~7.64Gy-Eq腫瘍の縮小効果はCR:2例PR:5例PD:1例BNCT後の生存期間は4~44か月腫瘍からの出血の減少

副作用

口内炎

グレードI:2例、グレードII:4例、グレードIII:2例

倦怠感:

グレードI:5例、グレードIII:1例、

咽頭喉頭浮腫

グレードII:1例、グレードIII:1例

脱毛

グレードI:1例

味覚障害

グレードI:1例

症例提示

患者:67歳、女性

初診日:2009年7月17日

現病歴:2009年7月17日に近歯科医院にて右側軟口蓋部の潰瘍を指摘され、精査加療目的で当科に紹介され受診となった。化学療法。放射線化学療法を施行しCRに至ったが、その後再発したため、BNCTを計画した。BNCT前所見

右側軟口蓋部に、42×32mm大、潰瘍型腫瘍を認めた。同病変は、中心部は壊死組織を認め、易出血性であった。

BPA-PET所見:軟口蓋部にBPAの集積を認める。正常組織との集積比(T/N比)は3.9



BNCT後所見:

腫瘍は著明に縮小を認め、壊死組織は消失し表面の平滑化を認めた。疼痛、出血も消失しCRに至った。口腔内全体に放射線性口内炎(グレード3)を認めたが、短期間に回復した。BNCT当日咽頭喉頭浮腫を認めステロイド投与を行い回復した。



Case	dianosis	Clinical response I	Clinical response II	Adverse side effects (grade)	Outcome (duration after BNCT)
1	Sq.c.c.	PD	疼痛軽減, 摂食改善	口内炎 (2), 倦怠感 (1)	Died (4 months)
2	Melanoma	CR		口内炎 (3), 倦怠感 (1), 脱毛 (1), 味覚障害 (1), 咽頭喉頭浮腫 (2)	Died (16 months)
3	adenocarcinoma	PR	疼痛軽減, 摂食改善	口内炎 (2), 倦怠感 (1)	Died (44months)
4	Sq.c.c.	PR	疼痛軽減, 摂食改善	口内炎 (1), 倦怠感 (1)	Died (13 months)
5	mucoepidermoid carcinoma	PR	疼痛軽減, 摂食改善, 出血減少	口内炎 (1), 脱毛 (1)	Died(43months)
6	adenocarcinoma	PR	疼痛軽減, 摂食改善	口内炎 (2), 倦怠感 (1)	Died(37months)
7	Sq.c.c.	CR	出血減少	口内炎 (3) 倦怠感 (3) 咽頭喉頭浮腫 (3)	Died(10months)
8	Sq.c.cPR	PR	摂食改善	口内炎 (2)	AD(6months)

Case		ホウ素化合物	T/N 比 18F-BPA	Dose (Gy-Eq)			
				Skin surface	Oral mucosa	Tumor peak	Tumor minimum
1	1	BPA	4	4.93	14.4	39.1	15
	2	BPA		2.85	9.52	25.2	10.3
2	1	BPA	1.9	4.6	14.4	20.1	15.7
	2	BPA+BSh		7.64	15.7	35.5	29
3	1	BPA	3.2	4.1	15.4	34.6	31.9
	2	BPA		3.59	12.9	28.8	27.9
4	1	BPA	3.4	3.22	9.13	21.6	9.12
	2	BPA		2.81	9.03	21.1	20.4
5	1	BPA	2.2	3.74	15.3	24.8	22
6	1	BPA	2.4	7.2	15	38.3	17.1
7	1	BPA	3.9	4.1	14.8	40	19
8	1	BPA	1.9	4.9	14.6	20.2	13.8

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 YASUNORI ARIYOSHI, MASASHI SHIMAHARA, YOSHIHIRO KIMURA : Fluorine-18-labeled boronophenylalanine positron emission tomography for oral cancer Qualitative and quantitative analyses of malignant tumors and normal structure in oral and maxillofacial regions : ONCOLOGY LETTERS 2. 423-427, 2011
- ② Kimura Yoshihiro, Masashi Shimahara, Yuichi Ito, Yasunori Ariyoshi. etc :

Delivery of Sodium Borocaptate (BSH) to Oral Cancer by Transferrin-PEG-Liposome, for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) : Bulletin of the Osaka Medical College. 56. 65-72. 2010

- ③ Kimura Yoshihiro, Ariyoshi Yasunori , Shimahara Masashi: Boron Neutron Capture Therapy for Recurrent Oral Cancer and Metastasis of Cervical Lymph node. Applied. Radiation and Isotopes 67:47-49. 2009
- ④ Y. Ito , Y. Kimura: Disposition of TF-PEG-Liposome-BSH in tumor-bearing mice. Applied Radiation and Isotopes 67 S109-S110. 2009

[学会発表] (計 3 件)

- ① 木村吉宏、島原政司、他。ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) が奏効した軟口蓋癌の 1 例。第 29 回日本口腔腫瘍学会総会学術大会。2011 年 1 月 27 日。熊本市
- ② 伊藤雄一、木村吉宏、島原政司、口腔扁平上皮癌細胞へのホウ素化合物の取り込みと細胞内局在に関する検討。第 64 回日本口腔科学会 学術集会。平成 22 年 6 月 24 日。札幌市
- ③ 木村吉宏、伊藤雄一、島原政司、他口腔扁平上皮癌細胞に対するホウ素運搬体を用いた BNCT 効果の検討。第 64 回日本口腔科学会 学術集会。平成 22 年 6 月 24 日。札幌市
- ④ 木村吉宏、島原政司、他:再発口腔癌に対する硼素中性子捕捉療法:第 6 回日本中性子捕捉療法学会 学術大会:平成 21 年 9 月 19-20 日、京都
- ⑤ 伊藤雄一、木村吉宏:口腔扁平上皮癌細胞への硼素化合物移送に関する研究:第 6 回日本中性子捕捉療法学会 学術大会平成 21 年 9 月 19-20 日、京都市
- ⑥ 伊藤雄一、木村吉宏:口腔扁平上皮癌細胞へのホウ素化合物の取り込みと細胞内局在に関する検討:第 64 回日本口腔科学会 学術集会:平成 22 年 6 月 24-25、札幌市

〔図書〕（計1件）

有吉靖則、上杉康夫、木村吉宏、他：顎口腔領域におけるMRI診断：学建書院

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 吉宏 (Kimura Yoshihiro)

研究者番号：00351388

