

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893023

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対する加速器硼素中性子補足療法の研究

研究課題名(英文) A clinical study of boron neutron capture therapy for head and neck cancer

研究代表者

大西 かよ子 (Ohnishi, Kayoko)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：60529832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：硼素中性子補足療法は、硼素と中性子との核反応で生じる 粒子による高LET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p-boronophenylalanineを用いることで、正常細胞への線量を抑えつつ腫瘍細胞に高い線量を投与することが可能である。現在、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。本研究では、根治的放射線治療歴をもつ再発頭頸部癌に対しても、高い抗腫瘍効果を示した。再照射として施行する場合には予想される晩期有害事象に関して十分な対応が必要であるが、硼素中性子補足療法は再発頭頸部癌に対する根治的治療として成立する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Boron neutron capture therapy (BNCT) delivers tumor cell-selective, high linear energy transfer (LET) radiation without serious damage to surrounding normal tissue. We are now preparing to start BNCT using accelerator-based neutron sources. In this study, BNCT showed good local control with acceptable toxicities in patients with recurrent head and neck cancer who had a previous history of definitive radiotherapy. BNCT could be an effective treatment option for recurrent head and neck cancer.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：硼素中性子補足療法 再発頭頸部癌

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌に対する治療は、外科的治療、放射線治療、化学療法の3者を至適に組み合わせる集学的治療が行われている。近年、機能温存を目指した化学放射線療法の治療成績が向上しつつある。しかし、化学放射線療法に感受性の低い非扁平上皮癌や、進行・再発頭頸部癌では、拡大全摘手術が根治を目指す治療方法であり、治療後の美的かつ機能的なQOLの低下を来している。

2. 研究の目的

現在の標準治療では制御困難な頭頸部癌に対する低侵襲かつ機能温存可能な治療方法の確立を目指して、硼素中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy: BNCT)の臨床研究がすすめられてきた。本研究の目的は、頭頸部癌に対するBNCTの有効性と安全性を明らかにすることである。

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の粒子を用いる放射線治療である。腫瘍細胞に選択的に取り込まれる硼素化合物 p-boronophenylalanine(BPA)(図1)を用いることで、正常細胞への線量を抑えつつ腫瘍細胞に高い線量を投与することが可能な放射線治療である(図2)。

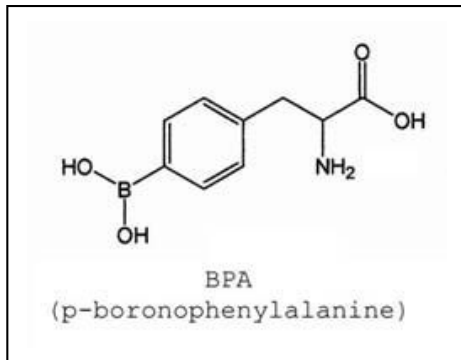


図1：硼素化合物

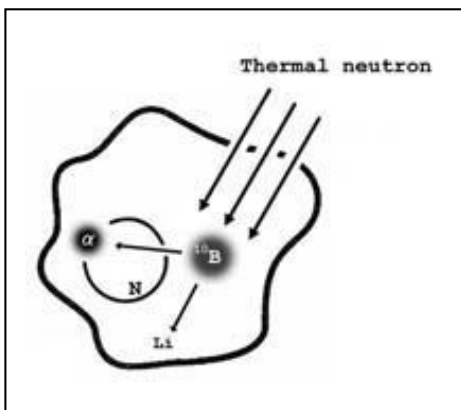


図2：硼素中性子捕捉療法の原理

BNCTを、次の適格条件を満たす症例に対して適応する。

全身状態の良好症例(PS 2以下)な85歳以下の症例

局所進行頭頸部癌(T3-4N0M0)で手術による制御が困難な症例

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

本研究の趣旨を書面および口頭にて説明を行い、書面にて同意の得られた症例

適格条件を満たす再発頭頸部癌症例に対して、京都大学原子炉実験所(Kyoto University Research Reactor Institute: KUR)の医療用原子炉を用いてBNCTを施行する。BNCT施行後の治療効果(初期治療効果、再発の有無、無再発期間、臓器温存率等)と有害事象を解析する。

4. 研究成果

4-1. 症例背景

2013年10月から2015年3月までに、適格条件を満たす4例の頭頸部癌に対してBNCTを施行した。4症例は全症例男性で、年齢は20から81歳(平均48歳)であった。原発部位は、舌、篩骨洞、涙嚢、鼻腔で、組織型は扁平上皮癌2例、腺様嚢胞癌1例、横紋筋肉腫1例であった。全症例とも再発症例であり、初期治療や救済治療の一環として放射線治療が施行されていた。

4-2. 治療効果および有害事象

経過観察期間9-11ヶ月(中央値11ヶ月)で、全症例で局所制御が得られた。1症例(横紋筋肉腫)で辺縁再発を認めた。4症例の初期治療経過を図3-6に示す。

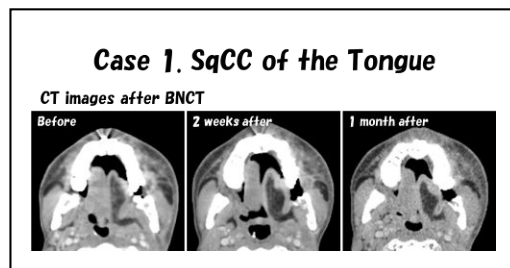


図3：症例1のBNCT後経過

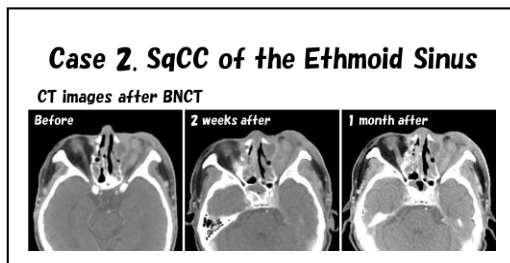


図4：症例2のBNCT後経過

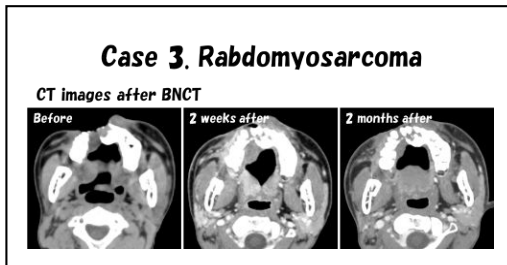


図5：症例3のBNCT後経過

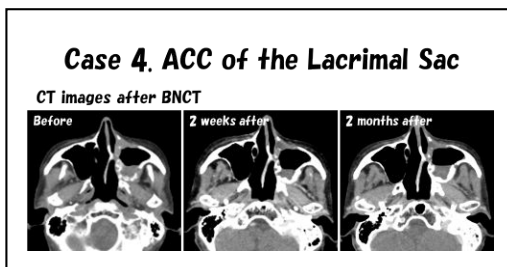


図6：症例4のBNCT後経過

Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0におけるGrade 3以上の有害事象は、1症例にGrade 3の放射線粘膜炎、2症例にGrade 4の角膜炎を認めた。Grade 4の角膜炎を生じた2症例は、BNCTで根治を目指すには眼球障害が必発であることが予想されたため、事前に十分な説明のうえ治療の同意を得ていた。2症例とも眼球内容除去術を施行、腫瘍の再発も認めず経過観察中である。Grade 4の角膜炎を生じた症例を図7に示す。

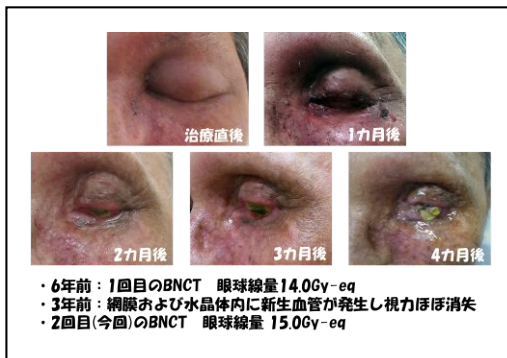


図7：角膜炎(Grade 4)の経過

#### 4 - 3 . 結果

BNCTは、再発頭頸部癌に対しても高い局所制御効果を示し、根治的治療として成立する可能性が示唆された。しかし、根治的放射線治療後の再照射としてBNCTを施行する場合には、予想される晩期有害事象を適切に救済できる症例に適應すべきであると考えられた。

#### 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16件)

1) 粟飯原輝人, 森田倫正, 神谷伸彦, 熊田博明, 大西かよ子, 鈴木実, 平塚純一, 櫻井英幸, 原田保: BNCTによる頭頸部癌治療と頸動脈破裂症候群 - BNCTを安全に行うために - 耳鼻臨床, 補138:34,2014(査読なし)

〔学会発表〕(計39件)

1) T. Aihara, N. Morita, H. Kumada, H. Ishikawa, N. Kamitani, N. Fukumitsu, Y. Sakurai, K. Ohnishi, T. Okumura, M. Suzuki, J. Hiratsuka, H. Sakurai.

Boron-neutron capture therapy for advanced maxillary sinus cancer: two case reports.

The16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013年8月29日~31日,東京.

2) T. Aihara, N. Morita, N. Kamitani, H. Kumada, N. Fukumitsu, Y. Sakurai, K. Ohnishi, M. Suzuki, J. Hiratsuka, H. Sakurai.

Boron-neutron capture therapy for newly diagnosed head and neck cancer in initial treatment.

7th Young Researchers' Boron Neutron Capture Meeting 2013年9月22日~26日, Granada, Spain. 22nd to 26th September, 2013

3) T. Aihara, N. Morita, N. Kamitani, H. Kumada, K. Ohnishi, M. Suzuki, J. Hiratsuka, H. Sakurai.

A simple strategy to decrease the incidence of fatal carotid blowout syndrome after BNCT for head and neck cancers.

16th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2014年6月14日~19日 Helsinki, Finland.

4) K. Tanaka, T. Aihara, H. Kumada, T. Wada, H. Ishikawa, N. Fukumitsu, K. Ohnishi, M. Mizumoto, H. Numajiri, K. Nakai, T. Yamamoto, T. Sakoda, A. Hara, A. Matsumura, M. Suzuki, H. Sakurai.

Overview of the re-initiation of BNCT clinical studies at the University of Tsukuba.

16th International Congress on Neutron Capture Therapy. 2014年6月14日~19日 Helsinki, Finland.

5) 粟飯原輝人, 森田倫正, 神谷伸彦, 熊田博明, 大西かよ子, 鈴木実, 平塚純一, 櫻井英幸, 原田保.

BNCTによる頭頸部癌治療と頸動脈破裂症候群. -BNCTを安全に行うために-

第76回耳鼻咽喉科臨床学会総会 2014年6月26日~27日,盛岡.

6) 大西かよ子, 粟飯原輝人, 石川仁, 福光延吉, 室伏景子, 水本斉志, 沼尻晴子, 長谷川正午, 中井啓, 山本哲哉, 和田哲郎, 奥村敏之, 松村明, 櫻井英幸.  
臨床研究再開に伴い硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を施行した頭頸部癌 4 例  
第 11 回日本中性子補足療法学会学術大会  
2014 年 7 月 5 日 ~ 6 日, 大阪 .

7) 大西かよ子, 粟飯原輝人, 石川仁, 福光延吉, 田中圭一, 室伏景子, 水本斉志, 沼尻晴子, 長谷川正午, 中井啓, 山本哲哉, 和田哲郎, 奥村敏之, 松村明, 櫻井英幸.  
筑波大学における頭頸部 BNCT の経過報告  
2014 年度京都大学原子炉実験所専門研究会  
2014 年 9 月 29 日 ~ 30 日, 京都 .

〔図書〕(計 0 件)

〔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 :  
出願年月日 :  
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

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

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし