

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592611

研究課題名(和文) 頭頸部がん硼素中性子捕捉療法における加速器線と原子炉線源の臨床的比較検討の研究

研究課題名(英文) Clinical comparison of nuclear reactor BNCT and accelerator BNCT for head and neck cancer.

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

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)：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 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。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。本研究では、BNCT治療前に 根治的放射線治療を受けている。頸部照射野に腫瘍浸潤による皮膚欠損を認める。この二項目はCBSの高い危険因子であり、このような症例を除外することで、従来なら根治治療不可能とされた再発頭頸部癌症例に対して根治治療として成立する、高い可能性が示唆される結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：BNCT is effective in head and neck cancer. However, widespread skin invasion and recurrence after irradiation are risk factors for CBS after BNCT. Careful attention should be paid to the occurrence of CBS if the tumor is located adjacent to the carotid artery. The presence of skin invasion of recurrent lesions after irradiation at CBS onset is an ominous sign of lethal consequences. We must be aware of these signs to perform BNCT safely. This protocol for BNCT in recurrent and advanced head and neck cancer is promising in terms of decreasing the incidence of fatal CBS.

研究分野：耳鼻咽喉科頭頸部外科学

キーワード：BNCT 進行頭頸部癌 再発頭頸部癌 機能温存 有害事象

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、治療後の美容的かつ機能的な 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 (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)。

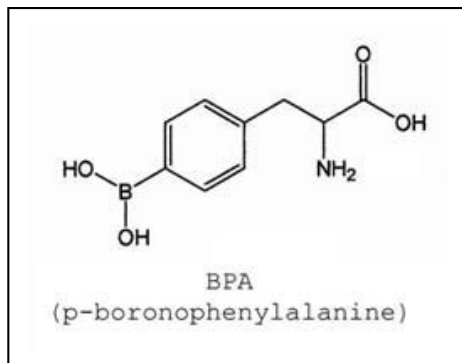


図1：硼素化合物

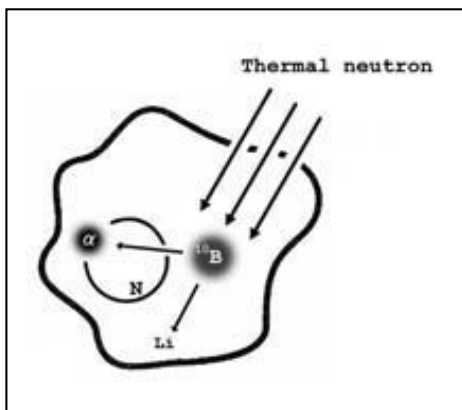


図2：硼素中性子捕捉療法の原理

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、本研究の趣旨を書面および口頭で説明し、書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 を行った。BNCT 施行症例の初期治療効果、および予後について照射方法、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、等を加えて治療後の経過をおよび有害事象を解析した。

4. 研究成果

(1) 治療効果

2003 年 10 月から 2012 年までの間に、BNCT を施行した頭頸部癌患者 24 例(再発扁平上皮癌 10 例、再発非扁平上皮癌 7 例、新規診断進行頭頸部癌 7 例)を解析した。一次効果 CR 13 例(54.2%) PR8 例(33.3%) 奏効率 87.5% であった。

(2) 生命予後

上記再発癌 17 症例の各種生存率曲線を以下に示す(図3)。

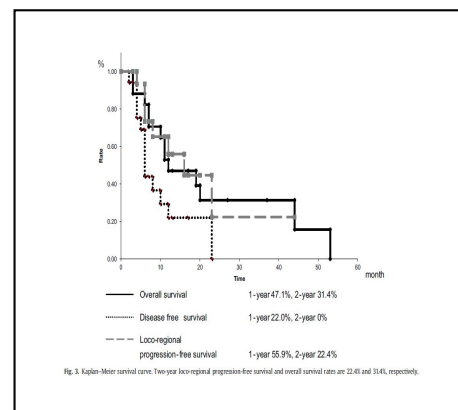


図3：再発頭頸部癌 BNCT 症例の予後曲線

一年および二年粗生存率は、それぞれ 47.1% と 31.4% であった。また、一年および二年局所制御率は、それぞれ 55.9% と 22.4% であった。

また、新規診断進行頭頸部癌症例に対する粗生存率曲線を以下に示す(図4)

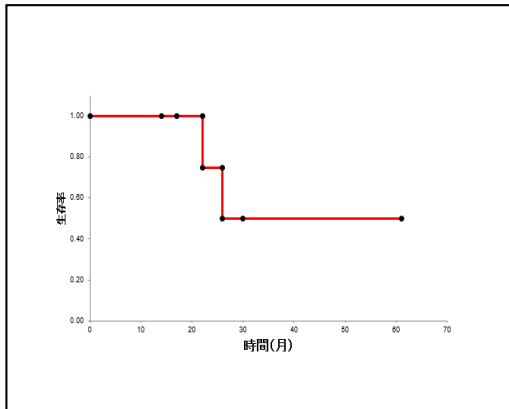


図4：新規診断進行頭頸部癌 BNCT 症例の予後曲線

一年および二年粗生存率は、それぞれ 75%と 50%であった。

(3) 組織学的な BNCT の治療効果

新規診断症例の BNCT 後に頸部郭清術を行った症例の組織像を以下に示す。

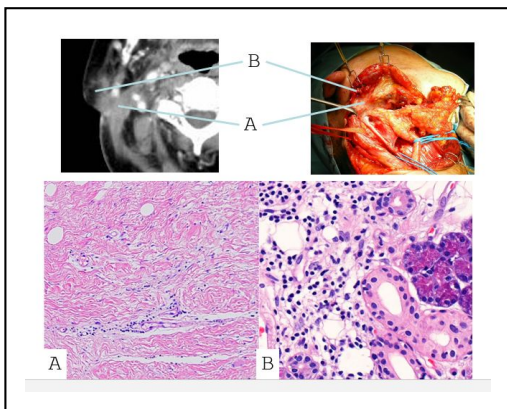


図5：新規診断進行頭頸部癌 BNCT 症例の照射後組織像

A は腫瘍部から生検組織像であり、腫瘍細胞の残存を認めず、繊維組織に置き換わっている。その反面 B は腫瘍周囲の耳下腺組織像であるが、組織に対する放射線の影響は全く認められなかった。この事は BNCT の優れた腫瘍組織選択性を示した結果である。

(4) 有害事象

全 24 症例では、照射後早期に Grade 3 以上で致命的な有害事象は認められなかった。しかしながら、2 症例は、照射後に晚期有害事象として、頸動脈破裂症候群(Carotid Blowout Syndrome: CBS)を来した。前述の 24 例に、BNCT を行った頭頸部原発悪性黒色腫の 9 例を加えた 33 症例のうち、頸部病変に対して BNCT を行った 18 症例に対して、頸動脈と病変の関係を 4 つに分類し(図 6) 照射と CBS の関係を検討した。

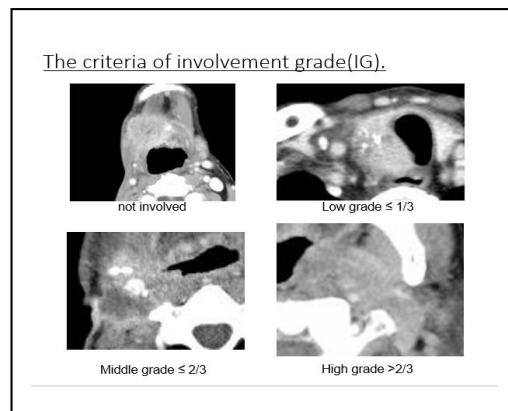


図6：頸動脈と照射病変の分類

解析結果を以下に示す(図 7)

Results (n=18)

IG	Skin defect	RT(+)	CBS	Time to CBS onset
not involved	(+) 7	3	3	
	(-) 4	3		
Low	(+) 4	1	1	
	(-) 3	1		
Middle	(+) 4	1	1	2 months
	(-) 3	2		
High	(+) 3	1	1	3 months
	(-) 2	2		

IG : involvement grade
RT : Radiotherapy
CBS : carotid blowout syndrome

照射後に CBS を来した症例は、病変が頸動脈に対して中程度および高度に近接している群の各 1 例であり、その 2 例とも BNCT 前に根治的放射線治療を受けている。頸部照射野に腫瘍浸潤による皮膚欠損を認める。の共通の 2 項目が認められた。この 2 項目のうち一項目のみの症例では CBS を来さなかった事を考えると、この二項目を満たす症例は、BNCT 後の CBS 発症の高リスクと考えられるため、今後の BNCT 臨床研究の除外基準に入れるべきであることがわかった。

(5) 結果

BNCT はその高い抗腫瘍効果と腫瘍細胞選択性で、腫瘍組織のみに高い抗腫瘍効果をもたらすことができる。この性質は特に我々の症例のように、一次治療で根治的放射線治療を受けた症例にも、比較的安全に BNCT を行う事が出来る。しかしながら、BNCT 治療前に根治的放射線治療を受けている。頸部照射野に腫瘍浸潤による皮膚欠損を認める。の二項目は CBS の高い危険因子であり、このような症例を除外することで、従来なら根治治療不可能とされた再発頭頸部癌症例に対して根治治療として成立する、高い可能性が示唆される結果が得られた。

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5件)

1) Aihara T, Morita N, Kamitani N, Kumada H, Ono K, Hiratsuka J, Harada T.
Boron neutron capture therapy for advanced salivary gland carcinoma in head and neck.
Int J Clin Oncol. 2014;19(3):437-44. (査読有)

2) Aihara T, Morita N, Kamitani N, Kumada H, Ono K, Hiratsuka J, Harada T.
BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer.
Appl Radiat Isot. 2014 Jun;88:12-5. (査読有)

3) Suzuki M, Kato I, Aihara T, Hiratsuka J, Yoshimura K, Niimi M, Kimura Y, Ariyoshi Y, Haginomori S, Sakurai Y, Kinashi Y, Masunaga S, Fukushima M, Ono K, Maruhashi A.
Boron neutron capture therapy outcomes for advanced or recurrent head and neck cancer.
J Radiat Res. 2014 Jan 1;55(1):146-53. (査読有)

4) 粟飯原 輝人, 川端 信司
硼素中性子捕捉療法による治療症例 手術不能耳下腺進行癌に硼素中性子捕捉療法が非常に有効であった症例.
PET Journal 27号 Page11-13(2014.09) (査読無)

5) Barth RF, Vicente MG, Harling OK, Kiger WS 3rd, Riley KJ, Binns PJ, Wagner FM, Suzuki M, Aihara T, Kato I, Kawabata S.
Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer.
Radiat Oncol. 2012 Aug 29;7:146. (査読有)

〔学会発表〕(計8件)

1) 粟飯原 輝人, 森田 倫正, 宇野 雅子, 神谷 伸彦, 平塚 純一, 原田 保.
頸動脈病変に対する硼素中性子捕捉療法.
第36回日本頭頸部癌学会
2012年6月7日~8日, 松江.

2) Aihara T, Morita N, Hiratsuka J, Ono K, Harada T.
BNCT for carotid lesion of Head and Neck Cancer.
15th International Congress on Neutron Capture Therapy.
2012年09月09日~16日, Tsukuba, Japan.

3) Teruhito Aihara, Norimasa Morita, Hiroaki Kumada, Hitoshi Ishikawa, Nobuhiko Kamitani, Nobuyoshi Fukumitsu, Yoshinori Sakurai, Kayoko Ohnishi,

Toshiyuki Okumura, Minoru Suzuki, Junichi Hiratsuka, Hideyuki Sakurai.
Boron-neutron capture therapy for advanced maxillary sinus cancer: two case reports
The 16th Asian Research Symposium in Rhinology 2013年8月29日~31日, 東京.

4) Teruhito Aihara, Norimasa Morita, Nobuhiko Kamitani, Hiroaki Kumada, Nobuyoshi Fukumitsu, Yoshinori Sakurai, Kayoko Ohnishi, Minoru Suzuki, Junichi Hiratsuka, Hideyuki 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

5) 粟飯原輝人, 神谷伸彦, 森田倫正, 宇野雅子, 平塚純一, 原田保.
頭頸部進行癌における初期治療としての硼素中性子捕捉療法
第37回頭頸部癌学会 2013年6月13日~14日, 東京.

6) 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.

7) 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.

8) 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.

〔図書〕(計1件)

1) Wolfgang A.G. Sauerwein. Aihara T
et.al.
BNCT for Advanced or Recurrent Head and
Neck Cancer Neutron Capture Therapy
Principles and Applications. Springer,
p417-424 2012.

〔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

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

平塚 純一 (Jyunichi Hiratsuka)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：30192298

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

(3)連携研究者：なし

()

研究者番号：