

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19804

研究課題名(和文) 頭頸部癌に対する硼素中性子補足療法の線量評価と治療効果に関する研究

研究課題名(英文) An evaluation of dose distribution achieved with accelerator-based boron neutron capture therapy for recurrent 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) 900,000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 粒子を用いた高LETの放射線治療であり、高い腫瘍選択性に基づいた1回大線量照射を行うことで、従来の放射線治療では制御が難しい頭頸部非扁平上皮癌や再発頭頸部癌に対して高い局所効果が期待できる治療方法である。現在、原子炉中性子源から病院に併設可能な加速器中性子源への移行を目指して、臨床研究が進んでいる。本研究では、原子炉中性子源で硼素中性子補足療法を施行した症例を対象に、加速器中性子源による硼素中性子補足療法のために開発中の治療計画システムで得られた線量分布を比較することにより、当該治療計画システムの妥当性が示唆される結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Boron neutron capture therapy (BNCT) delivers tumor cell-selective, high LET radiation without serious damage to surrounding normal tissue. BNCT possibly be an effective and safe treatment option in patients with inoperable locally advanced head and neck cancer. In recent years, novel accelerator-based BNCT which can treat patients in hospitals has been developed instead of conventional reactor-based BNCT. In this study, the simulation of accelerator-based BNCT with developing planning system so-called TSUKUBA plan for accelerator-based BNCT was carried out. It was concluded that the developing accelerator-based BNCT planning system could be an accurate and useful planning system.

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 シミュレーション

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、治療後の美容的かつ機能的なQOLの低下を来している。

このような、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)の開発がすすめられてきた。BNCTは硼素(^{10}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)。頭頸部癌に対するBNCTの臨床研究は、2003年より開始され、高い腫瘍選択性に基づいた1回大線量照射を行うことで、良好な局所効果が報告されている。

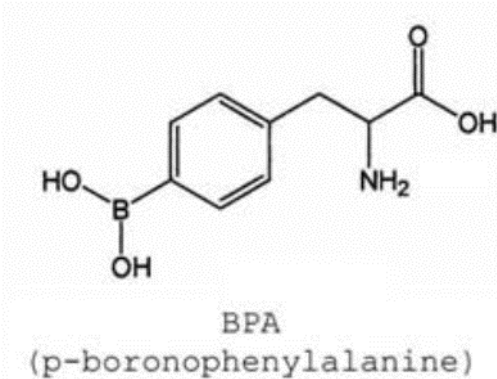


図1：硼素化合物

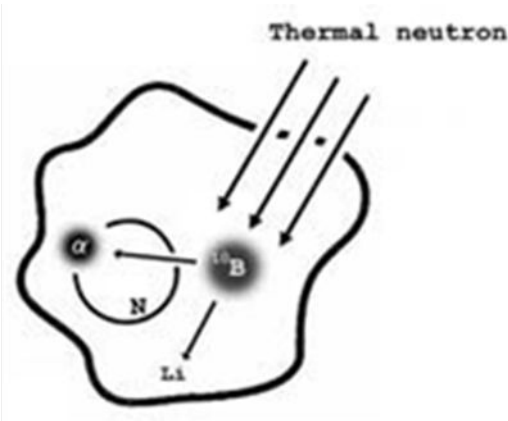


図2：硼素中性子捕捉療法の原理

従来施行されてきたBNCTは、原子炉から抽出された中性子を利用した原子炉中性子源のBNCTであるが、現在病院敷地内の設置を目指した加速器中性子源の開発が進んで

いる。茨城県東海村のいばらき中性子医療研究センター内には、医療用加速器中性子源(iBNCT)が設置され、加速器中性子源によるBNCTの線量評価を行う治療計画システムとともに、実用化にむけて研究が進められている。

2. 研究の目的

原子炉中性子源によるBNCTを施行した再発頭頸部癌症例に対して、加速器中性子源によるBNCTの治療計画システムとして開発中のツクバプランを用いてシミュレーションを行い、ツクバプランの有用性・妥当性を評価する。

3. 研究の方法

対象は、2013年から2015年までに適格条件を満たし、京都大学原子炉実験所(Kyoto University Research Reactor: KUR)の原子炉中性子源を用いてBNCTを施行した再発頭頸部癌4症例。BNCTの適格条件は、下記の4つである。

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

KURといばらき中性子医療研究センター内に設置された加速器中性子源(iBNCT)の深部中性子強度分布(図3)を基に、ツクバプランでKURで実際に施行したBNCTの照射条件(照射体系・血中ホウ素濃度・T/N比)を再現し、iBNCTで腫瘍と同じ線量を投与する場合のシミュレーションを行う。得られた照射時間・線量分布図およびリスク臓器線量を、実際の照射時と比較する。シミュレーションに用いたiBNCTの電流は、1mAと1.5mAである。

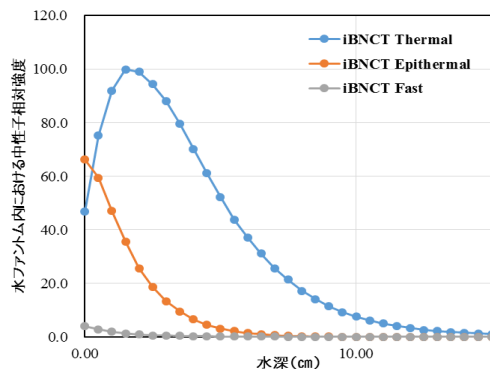


図3：iBNCTの中性子強度分布(計算値)

4. 研究成果

4-1. 症例背景および治療効果・有害事象
対象とした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、鼻腔、涙嚢で、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 (表 1)。

症例	年齢	原発部位	組織診断	初回治療	再発時の病期	初発から BNCT まで
1	27	舌	扁平上皮癌	術前照射+手術	rT4aN1M0	8か月
2	81	篩骨洞	扁平上皮癌	陽子線治療	rT4aN0M0	9か月
3	20	鼻腔	横紋筋肉腫	手術+化学療法+陽子線治療	rT1N0M0	84か月
4	65	涙嚢	腺様嚢胞癌	BNCT	rT4bN0M0	72か月

表 1 . 患者背景

経過観察期間 15.9-40.9 ヶ月 (中央値 24.4 ヶ月) で、全症例が現病死された。局所制御は 1 症例で得られ、1 症例で辺縁再発を認めた。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 (表 2)。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した。Grade 4 の角膜炎を生じた 1 症例の経過を図 4 に示す。

症例	経過観察期間	転帰	局所再発	有害事象 >Grade 3
1	26.0か月	原病死	なし	粘膜炎Grade 3
2	15.9か月	原病死	あり	角膜炎Grade 4
3	40.9か月	原病死	あり (辺縁)	-
4	22.7か月	原病死	あり	角膜炎Grade 4

表 2 : 治療後経過



図 4 : 角膜炎 (Grade 4) を生じた症例

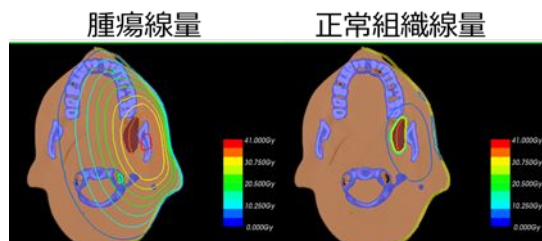
4 - 2 . ツクバプランによるシミュレーション (照射時間とリスク臓器線量)

KUR での BNCT 照射条件を再現し、1mA の iBNCT で腫瘍に同等の線量を投与したシミュレーションによると、iBNCT での照射時間は 86-100 分と試算され、KUR での治療と比較して 18~37 分延長した。同様に 1.5mA の iBNCT では、照射時間は 57-67 分と試算され、KUR での治療と比較して、14 分短縮~4 分延長の

結果であった。シミュレーションで得られた線量分布図および照射時間・リスク臓器線量を症例ごとに示す。

症例 1 . 舌扁平上皮癌

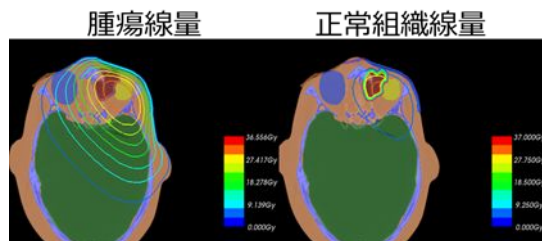
照射条件: ビーム角度 90°, コリメーター 12x12cm, 血中 BPA 濃度 25.0ppm, T/B 比 3.1



	KUR	iBNCT (1 mA)
腫瘍線量 (最大, Gy-eq)	41	40.7
照射時間 (分)	61	98
皮膚線量 (最大, Gy-eq)	4.9	8.3
脳線量 (最大, Gy-eq)	6.0	6.1
右眼線量 (最大, Gy-eq)	NA	1.7
左眼線量 (最大, Gy-eq)	NA	4.7

症例 2 . 篩骨洞扁平上皮癌

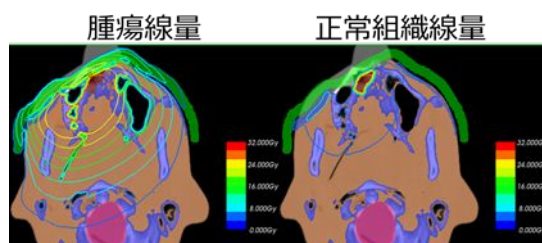
照射条件: ビーム角度 45°, コリメーター 12x12cm, 血中 BPA 濃度 27.2ppm, T/B 比 2.5



	KUR	iBNCT (1 mA)
腫瘍線量 (最大, Gy-eq)	37	36.6
照射時間 (分)	60	86
皮膚線量 (最大, Gy-eq)	9.2	7.8
脳線量 (最大, Gy-eq)	7.1	6.0
右眼線量 (最大, Gy-eq)	3.4	3.7
左眼線量 (最大, Gy-eq)	7.7	6.3

症例 3 . 鼻腔横紋筋肉腫

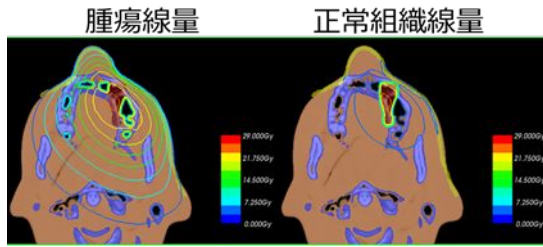
照射条件: ビーム角度 345°, コリメーター 12x12cm, BPA 血中濃度 23.0ppm, T/B 比 2.5 ポーラスあり



	KUR	iBNCT (1 mA)
腫瘍線量(最大, Gy-eq)	32	32
照射時間(分)	75	100
皮膚線量(最大, Gy-eq)	8.9	9.4
脳線量(最大, Gy-eq)	4.1	5.0
右眼線量(最大, Gy-eq)	5.7	5.7
左眼線量(最大, Gy-eq)	4.9	3.8

症例 4 . 涙嚢腺様嚢胞癌

照射条件：ビーム角度 30°，コリメーター 12×12cm，血中 BPA 濃度 27.0ppm，T/B 比 2.5



	KUR	iBNCT (1 mA)
腫瘍線量(最大, Gy-eq)	29	28.9
照射時間(分)	77	95
皮膚線量(最大, Gy-eq)	9.4	7.0
脳線量(最大, Gy-eq)	5.3	4.6
右眼線量(最大, Gy-eq)	3.7	3.3
左眼線量(最大, Gy-eq)	6.1	4.9

4 - 3 . ツクバプランによるシミュレーション (ビーム角度による影響)

ビーム角度による健側眼球線量の変化を，Grade 4 の角膜炎により患側眼球内容除去術が施行された 2 症例(症例 2・4)で評価した．

症例 2 において，4-2 に示した照射条件からビーム角度を 30° に変化させ，iBNCT(1mA) で 86 分照射した場合，健側の眼球最大線量は 0.1Gy-eq の増加に留まったが，腫瘍最大線量は 4.0Gy-eq 低下した．ビーム角度 40° と 30° の線量分布を図 5 に示す．

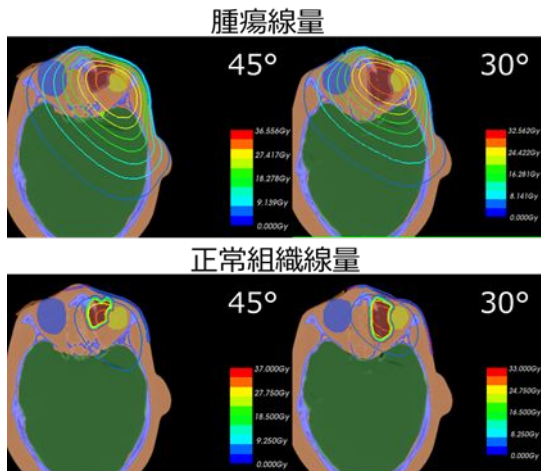


図 5：ビーム角度による線量分布の比較(症例 2)

症例 4 において，4-2 に示した照射条件からビーム角度を 0° に変化させ，iBNCT(1mA) で 95 分照射した場合，腫瘍最大線量が 1.8Gy-eq 増加したが，健側眼球最大線量も 1.4Gy-eq 増加した．ビーム角度 30° と 0° の線量分布を図 6 に示す．

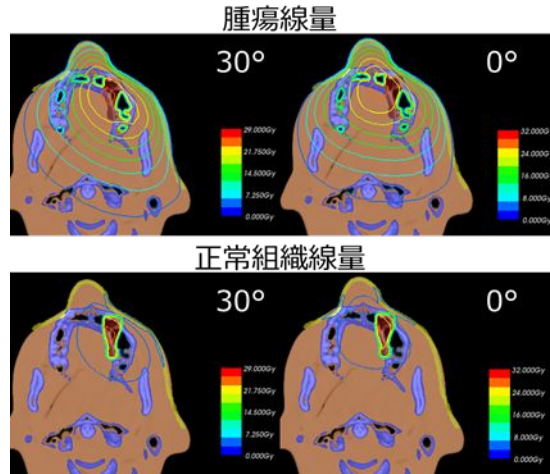


図 6：ビーム角度による線量分布の比較(症例 4)

4 - 4 . ツクバプランによるシミュレーション (ボラスの影響)

ボラスの有無による照射時間の変化を，ボラスを使用して BNCT が施行された症例 3 で評価した．4-2 に示した照射条件からボラスを使用せずに腫瘍に同じ線量(最大 32Gy-eq)を投与した場合，照射時間が 18 分延長した．

4 - 5 . 結果

本研究で BNCT を施行した 4 症例は，手術や外部照射など他の局所治療の適応がない症例であった．全症例とも現病死に至ったが，2 症例は 2 年以上の生存期間が得られており，BNCT は再発頭頸部癌に対する有効な治療選択肢のひとつとなりうる可能性が示唆された．

加速器中性子源による BNCT の治療計画システムとして開発中のツクバプランにより，ファントムによる解析ではあるものの，照射時間・リスク臓器線量ともに妥当なシミュレーション結果が得られた．ビーム角度の変化による腫瘍およびリスク臓器の線量増減は明らかであり，照射中にシミュレーション時と同じ体位を保持する重要性を再認識させる結果であった．今後，加速器中性子源の強度の増加によって，照射時間が短縮されることが望まれる．

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 0 件)

〔学会発表〕(計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

大西 かよ子 (Onishi Kayoko)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：60529832

(2)研究協力者

高田健太 (Takada Kenta)

筑波大学・医学医療系・助教