

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）（総合）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 小野公二 京都大学原子炉実験所・教授

研究要旨

膠芽腫に対する BNCT では、事前の治療計画の立案、実施、そして実施後には治療精度の検証が必須で、治療計画ソフトである SERA を用いて事前の計画を行った。先ず照射門数が線量の分布に如何に影響するかを検討した。京大炉の中性子ビームおよび現在、薬事治験第 1 相を実施中のサイクロトロンからの中性子ビームを用いて、正常脳が受ける線量を等しくした条件の下に、1 門照射と 2 門照射を比較検討した。シミュレーションには治療計画ソフトである SERA を用いた。いずれの場合も 2 門照射で顕著な分布の改善が得られたが、程度はサイクロトロン中性子ビームでより顕著であった。また、患者の位置固定装置に様々な工夫と改良を加えた結果、患部とコリメーターの近接性が改善し、中性子照射に必要な時間が短縮できた。また、腫瘍線量評価にホウ素の全血中濃度でなく、血漿中の濃度を用いると相対的に血漿中ホウ素濃度の高い BSH の意義が再確認された。

A . 研究目的

BNCTにおける正常組織と腫瘍間の線量比を改善する。

B . 研究方法

- 1) 線量分布シミュレーションの為の条件
ホウ素化合物はBPAを想定し、その濃度の腫瘍と血液比は3.5を仮定した。血液中のホウ素濃度は25ppmとし、正常脳組織に対するBPAのCBE値は1.35、腫瘍に対するそれは3.8とした。また、中性子のRBEは京大炉の中性子に対しては3.0とサイクロトロン中性子のそれは2.5とした。正常脳の線量は最大12Gy-Eq(生物学的光子等価線量)を制限線量とした。
- 2) モデル腫瘍の占拠部位とビーム方向
腫瘍は、後頭葉にある場合を想定し、1門照射にあっては、腫瘍の最深部を最短距離で照射出来る方向を選択した。また、2門照射ではビームが直交する2方向を選択した。
- 3) 血漿中ホウ素濃度による線量の再評価
BSHでは血漿/全血 = 1.44、BPAではこの値は1.30になったので、このそれぞれの平均値を用いて、腫瘍線量を再評価した。
- 4) 治療計画ソフト
治療計画ソフトにはSERAを用いた。
(倫理面への配慮)
線量計算のモデルに用いた画像の患者は、倫理医員会での実施計画書の承認に加えて、個別にBNCTの適否を別委員会審査

し、承認を得た患者である。

C . 研究結果

得られた線量分布の比較

- 1) 京大炉の中性子ビームの場合
1門照射の腫瘍線量は30Gy-Eqから72Gy-Eqに分布した。2門照射とした場合46Gy-Eqから82Gy-Eqに分布した。2門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。
- 2) サイクロトロンの中性子ビームの場合
1門照射の腫瘍線量は32Gy-Eqから76Gy-Eqに分布した。2門照射とした場合54Gy-Eqから86Gy-Eqに分布した。2門照射を採用すれば顕著な最少腫瘍線量の大幅な増加が得られることが明らかになった。その程度は、京大炉の中性子ビームを大きく凌いだ。
- 3) BPAを細胞内に取り込まなかった腫瘍細胞に対するBNCT効果は血漿中のホウ素濃度で決まると予想される。血漿中の濃度は、BSH BPAであるので、腫瘍ホウ素線量の最低値はBSH使用時の方が高かった。

D . 考察

1門照射においてもサイクロトロン中性子ビームでの線量分布が良好であったのは、サイクロトロン中性子のエネルギースペクトルが京大炉の中性子ビームのそれに比して高エネルギー側に偏っている故と考えられる。

高エネルギー中性子を含むビームを問題視する研究者もいたが、腫瘍への線量分布で有意に優れていることが分かり、問題点は氷解した。ただ、多門照射を採用した場合のビーム方向の変更に必要な時間を考えると、京大炉は勿論のこと、サイクロトロン中性子の場合においても更に中性子強度を高める必要がある。

BNCTにおける腫瘍線量は確かさに関して多くの疑問がある。その所以はホウ素化合物のがん細胞による取り込みの不均一が避け難いからである。今回の検討では、血漿中のホウ素濃度を基礎に、この濃度で腫瘍間質に均一に分布しているとして、腫瘍線量を計算した。腫瘍の最低線量と考えられる。その結果では、BSHがBPAに優れた。

E . 結論

多門照射は正常組織線量に対する腫瘍線量の比を大幅に上昇させることが可能であり、その線量比ではサイクロトロン中性子が有意に優れている。サイクロトロン中性子による多門照射では治療成績の更なる改善が期待される。また、BSHとBPAの併用は最低線量を引き上げると云う視点でも有効と考える。

F . 健康危険情報

研究代表者による総合研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)H.Tanaka, Y.Sakurai, M.Suzuki, S.Masunaga,T.Mitsumoto, K.Fujita, G.Kashino, Y.Kinashi, Y.Liu, M.Takada, K.Ono, A.Marubishi : Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source(C-BENS). Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1642-1645
- 2)M.Imoto, H.Tanaka, K.Fujita, T.Mitsumoto, K.Ono, A.Marubishi, Y.Sakurai : Evaluation for activities of component of Cyclotron-Based Epithermal Neutron Source(C-BENS) and the surface of concrete wall in irradiation room. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1646-1648

3)H.Ueda, H.Tanaka, A.Marubishi, K.Ono, Y.Sakurai : The optimizations study of Bonnersphere in the epi-thermal neutron irradiation field for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1657-1659

4)L.W.Wang, S.J.Wang, P.Y.Chu, C.Y.Ho, S.H.Jiang, Y.W.H.Liu, Y.H.Liu, H.M.Liu, J.J.Peir, F.I.Chou, S.H.Yen, Y.L.Lee, C.W.Chang, C.S.Liu, Y.W.Chen, K.Ono : BNCT for locally recurrent head and neck cancer:Preliminary clinical experience from a phase I/II trial at Tsing Hua Open-Pool Reactor. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1803-1806

5)H.Kumada, K.Saito, T.Nakamura, T.Sakae, H.Sakurai, A.Matsumura, K.Ono : Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with pixel based voxel model. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1866- 1869

6)S. Masunaga, Y.Liu, H.Tanaka, Y. Sakurai, G. Kashino, M. Suzuki, N. Kondo, A. Marubishi, K. Ono : Effects of Employing a 10B-carrier and Manipulating Intratumor Hypoxia on Local Tumor Response and Lung Metastatic Potential in Boron Neutron Capture Therapy. Br. J. Radiol., 85(2012) 249-258

7)Fujii T, Ono K, et al.: Study on optimization of multi-ionization-chamber system for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1862-1865

8)小野公二、BNCTの課題と展望、PET Journal 18(2012)25-27

9)小野公二、射線治療・粒子線治療と日本における医学物理士教育、第2回ホウ素中性子捕捉療法(BNCT). ATOMO 原子力学会誌 Vol.54 No.9(2012) 47-51

2. 学会発表

1)International Symposium for Radiation Research and Medical Physics, May 31 ~ June 2, 2011 in Shanghai, China, Invited Lecturer: Boron Neutron Capture Therapy for Cancers in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)

- 2) ICRR-2011, Aug 27 ~ Sept 1 in Warsaw, Poland, Symposium Speaker: Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)-past, present and subjects in the future-
- 3) 6th Young Researchers BNCT Meeting, Dec 5 - 8 in Tsing Hua Univ. in Taiwan, Invited Lecturer: BNCT IN JAPAN • Experiences in Kyoto University Research Reactor Institute (KURRI)
- 4) 2011 BNCT Workshop on Clinical Applications, December 10th in VGH Taipei, Taiwan, Invited Lecturer: DEVELOPMENT OF ACCELERATOR NEUTRON SOURCE FOR BNCT - Present in KURRI and Future Prospects-, 7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. A study of boron-dose estimation using boron concentration in plasma.
- 8) 7th Young Researchers BNCT Meeting, Sept. 22 - 26. in Granada, Spain. Invited Lecture : BNCT Research in KURRI and Start of Clinical BNCT Trial by Small Cyclotron Based Neutron Generator in KURRI

H . 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし