

201114047A

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

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

平成 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成 24 (2012) 年 3 月

## 研究報告書目次

### I. 総括研究報告

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	1
--	---

宮武 伸一

含むTRI進捗状況報告書

### II. 分担研究報告

BNCTにおける治療計画、中性子照射の精度改善（添付資料あり）	14
---------------------------------	----

小野 公二

GMP 硼素化合物の調整、供与	22
-----------------	----

切畑 光統

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ	24
---------------------------	----

黒岩敏彦、浅井昭雄、加藤天美、伊達勲、菊田健一郎、大畑建治、

森内秀祐、有田憲生

本臨床試験に関する背景因子の整理	35
------------------	----

川端信司

登録施設内多施設標準治療群の設定	37
------------------	----

道上宏之

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	38
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	40
-----------------	----

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）  
統括研究報告書

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  
研究代表者 宮武 伸一（大阪医科大学医学部 脳神経外科学 准教授）

研究要旨

新規診断神経膠芽腫の標準治療は手術による可及的摘出後に、X線による60Gyの外照射とアルキル化剤であるテモダール（TMZ）の経口投与による化学療法の併用治療が近年、確立されている。しかしながら、この治療を行っても患者の生存期間はおよそ1年であり、満足すべき成績ではない。この疾患群の治療成績を向上させるため、細胞生物学的に腫瘍細胞のみを標的化しうる粒子線治療である、硼素中性子捕捉療法と24GyのX線外照射およびTMZの投与を組み合わせたプロトコルにより多施設共同臨床試験を展開している。本研究はすでにUMIN（試験コード：TRIBRAIN0902）やNCI（NCT00974987）にもプロトコルを登録、公開しており、平成24年2月現在で18例に実施している。

研究分担者	小野 公二（京都大学・原子炉実験所	教授）
研究分担者	切畑 光統（大阪府立大学大学院	教授）
研究分担者	黒岩 敏彦（大阪医科大学	教授）
研究分担者	川端 信司（大阪医科大学	講師）
研究分担者	浅井 昭雄（関西医科大学	教授）
研究分担者	有田 憲生（兵庫医科大学	教授）
研究分担者	加藤 天美（近畿大学	教授）
研究分担者	伊達 勲（岡山大学	教授）
研究分担者	菊田健一郎（福井大学	教授）
研究分担者	大畑 建治（大阪市立大学	教授）
研究分担者	森内 秀祐（市立泉佐野病院	部長）
研究分担者	道上 宏之（岡山大学	助教）

## A. 研究目的

硼素中性子捕捉療法 (BNCT) は原子炉からの中性子線による細胞選択的高線量粒子線治療法である。われわれは破綻した血液脳関門のみを通過しうる sodium borocaptate (BSH) と、悪性腫瘍において亢進している蛋白代謝を利用し、アミノ酸トランスポーターを利用して硼素を運搬しうる boronophenylalanine (BPA) を用いて、腫瘍選択的な硼素の集積を可能ならしめ、この腫瘍選択的硼素蓄積を、治療薬である BPA をトレーサーとした PET により確認証明している (J Neuro-Oncol 65:159-165, 2003)。正常神経組織に浸潤発育することから治療困難な膠芽腫の治療においては理想的な放射線治療法といえる。

この治療概念は既存の放射線治療の概念とは全く異なり、国民の関心は高く、われわれの申請は先端医療開発特区 (スーパー特区) にも選定され、新規中性子源としての加速器 BNCT の治験を別途準備中であり、PMDA と折衝を繰り返している。

一方、膠芽腫の根治は困難である。X線と新規アルキル化剤テモダール(TMZ)による放射線化学療法がようやく標準治療として認められてきたが、それとてもX線単独治療群の生存期間中央値(MST) 12ヶ月にわずかに2.5ヶ月の上乗せを追加したに過ぎない (Stupp R, et al, NEJM 2005)。われわれは化学療法の併用抜きでの新規診断膠芽腫に対する BNCT+X 線追加照射で MST23.5 ヶ月の成績を出し、単一施設での第2相臨床試験として、BNCT の治療効果を報告している (ハザード比 0.399,  $p < 0.004$ )。

これに続く step として、BNCT+X 線追加照射+TMZ により、新規診断膠芽腫に対する多施設による比ランダム化第二相臨床試験を行い、その治療効果を客観的に評価することを目的として、本臨床試験を行なっている。

上述の様に、平成24年度より加速器 BNCT および GMP グレード硼素化合物による再発悪性神経膠腫に対する第1相臨床試験 (治験) を別途申請予定である。これが可能となれば、原子炉に依存しない、世界初の病院内 BNCT が可能となる。本臨床研究の成功を加速器による院内 BNCT の基礎的 evidence とすることも目的である。

## B. 研究方法

京都大学原子炉 (KUR) および日本原子力機構研究4号炉 (JRR4) を使用し、新規診断膠芽腫に対して BNCT plus X 線分割照射 (XRT) plus TMZ による化学療法併用の多施設共同第二相臨床試験の протокол を実施した。ただし、JRR4 は東日本大震災の影響を受け、実際には稼働し得なかったため KUR のみを用いた。プロトколの骨子は、診断確定後の新規診断膠芽腫に対して、BNCT plus XRT plus chemotherapy の治療効果を検討解析することにある。具体的には、集積機序の異なる2種類の硼素化合物 (BSH, BPA) を用いた BNCT を BPA-PET の結果をもとにした線量計画下に行った。その後 X 線による分割外照射を追加した。腫瘍の再発は腫瘍底部からが多く、放射線壊死の発生は脳表からが多いことを考慮し、適当な線量の X 線外照射を3層に分けて gradient をかけて照射する。すなわち、BNCT の中性子照射方向に直交する対向2門照射とし、GTV (術前腫瘍造影域) plus 2.5cm を clinical target volume (CTV) として設定し、脳表より、CTV 最深部までを3層に分けた上 multi-leaf collimator を使用して、上記線量を half-field technique を用いて照射した。本法により、放射線壊死、深部再発双方が減少すると予想される。BNCT 直後より、外照射終了時まで TMZ 75mg/m<sup>2</sup> の連日投与を行い、放射線治療終了後より、腫瘍再発が認められるまで、TMZ 150-200mg/m<sup>2</sup> の投与を 5 days/28 days cycle で行う。治療効果の検討は全生存期間を以下の対照群と比較して行う予定である。すなわち 2006 年 9 月に TMZ が保健医療として認められて以来の各施設で行われている、標準治療 (いわゆる Stupp の regimen, Stupp, et al. NEJM 352: 987-996, 2005) を行った新規診断膠芽腫の治療成績を historical control として比較検討する。合わせて、予後別解析 (RPA) を EORTC の報告 (Mirimanoff, et al. J. Clin. Oncol. 24: 2563-2569, 2006) と比較して行う。

以上の臨床試験は大阪医科大学、岡山大学、近畿大学、兵庫医科大学、関西医科大学、市立泉佐野病院、大阪市立大学、福井大学を中心とした多施設共同研究として施行している。症例の登録等のデータマネジメントや臨床試験の進捗案内、統計解析等は臨床研究情報センター (TRI) に業務委託している。

#### (倫理面への配慮)

これまでに、大阪医科大学で行ってきた BNCT の患者に対しては、BNCT を実施する際、その治療の原則、予想される治療効果、副作用等につき十分な説明の後、文書による同意を得てきた。よって、本プロトコル作成時にも、この臨床試験の必要性、主旨、方法等の説明文とともに、臨床研究の参加に対する同意書を作成し、倫理面での配慮を図った。また、本臨床試験に参加する諸施設でもこの同意書を作成し、各症例ごとの同意を得ている。

。また、プロトコル、説明文、同意書も含めて参加各施設の倫理委員会および、TRI, 京都大学医療照射委員会のレビューを受けている。

#### C. 研究結果

##### 1) 臨床試験の登録数

平成 24 年 2 月現在で 18 例に実施している。

総症例数は 45 例を予定しているので、平成 24 年度に総数 27 例の新規診断膠芽腫症例を本プロトコルで治療を行い、平成 25 年度を観察期間とし、その効果をそれぞれの施設で経験している X 線、TMZ 併用治療群(historical control, HC 群)との間に全生存の差異の検討を予定している。本年度の報告は TRI よりの別添資料を参照いただきたい。

##### 2) 登録症例の臨床経過と独立モニタリング委員会への諮問事項

臨床試験の性格上、いまだ各登録症例の経過は公表することはできない。ここでは独立モニタリング委員会に諮問した以下の 3 項目を挙げ、その結果を公表するととどめる。

- A) BNCT 後に自殺された症例の発生
- B) 本治療を施行した部位近傍に治療後数箇月して脳梗塞が発症した症例
- C) 本治療後に多くの症例でアミラーゼの高値を認めた。

以下に独立モニタリング委員会からの見解を記載する。

- A) については本治療との因果関係は無い。
- B) については必ずしも因果関係を否定できるものではないが今後の経過を注意深く見まもりながら、臨床試験を継続することが妥当である。

C) については、本臨床試験に入るまでの KUR を用いた臨床研究でも多くの症例で経験し、アミラーゼ解析の結果より唾液腺由来のアミラーゼであり、臨床症状をていするものはなく、また経過観察で全例軽快しているため、臨床試験の続行可能であるとの判断を得ている。

##### 3) 分担研究者の研究

A) 小野は「BNCT における治療計画、中性子照射の精度改善」に関する研究を行い、この成果に関しては分担研究報告書に詳述している。

B) 切畑は「GMP 硼素化合物の調整、供与に関する研究を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

C) 黒岩、浅井、加藤、伊達、菊田、大畑、森内は「本臨床研究への患者登録、加療およびフォローアップ」を行い、その成果についてはそれぞれの分担研究報告書に詳述している。

D) 川端は「本臨床試験に関する背景因子の整理」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

E) 道上は「登録施設内多施設標準治療群の設定」を行い、その成果については分担研究報告書に詳述している。

#### D. 考察および E. 結論

本臨床試験は 3 年計画であり、その 1 年が経過した段階であるので、その臨床成績に関してコメントできる段階ではない。

現在までの登録症例においては前述の様な副作用を経験しているのみであり、独立モニタリング委員会からは臨床試験の中止を勧告されるような事象は生じていない。

また、昨年 4 月に厚生労働科学研究費補助金交付申請書を提出した段階では利用可能であった JRR4 が東日本大震災の影響により稼働できない状況により、KUR の使用のみとなることは患者登録に影響が出る可能性があるため、各施設に積極的な患者登録を呼びかける必要があり、この臨床試験の完遂をめざしたい。

#### F. 健康危険情報

主任研究者および分担研究者にはなんら健康被害は認めていない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hiramatsu R, Kawabata S, Miyatake S-I, Kuroiwa T, Easson MW, Vicente GH: Application of a novel boronated porphyrin (H<sub>2</sub>OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT. *Lasers in Surgery & Medicine*, 43(1):52-8, 2011

Miyata S, Kawabata S, Hiramatsu R, Doi A, Ikeda N, Yamashita T, Kuroiwa T, Kasaoka S, Maruyama K, Miyatake S-I: CT imaging of transferrin targeting liposomes encapsulating both boron and iodine contrast agent by CED to F98 rat glioma for boron neutron capture therapy. *Neurosurgery* 68(5):1380-7, 2011

Esaki S, Kito J, Katsumi S, Goshima F, Kimura H, Safwat M, Yamano K, Watanabe N, Nonoguchi N, Nakamura T, Coffin RS, Miyatake S, Nishiyama Y, and Murakami S: Hepatocyte growth factor incorporated into herpes simplex virus vector accelerates facial nerve regeneration after crush injury, *Gene Ther.* 18(11):1063-9, 2011

Furuse M, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake SI. : Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. *J Neurooncol.*;102(3):471-5, 2011

Andoh T, Fujimoto T, Sudo T, Fujita I, Imabori M, Moritake H, Sugimoto T, Sakuma Y, Takeuchi T, Kawabata S, Kiriha M, Akisue T, Yayama K, Kurosaka M, Miyatake S, Fukumori Y, Ichikawa H: Boron neutron capture therapy for clear cell sarcoma (CCS): Biodistribution study of p-boronol-phenylalanine in CCS-bearing animal models. *Appl Radiat Isot.*;69(12):1721-4, 2011

Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, Kuroiwa T, Tsuji M, Fukumoto M, and Ono K: The distribution of vascular endothelial

growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain. - Pathological consideration of their potential roles -” *J Neuro-Oncol* 105(2):423-31.2011

宮武伸一. II. 悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法。癌と化学療法 38:927-932, 2011.

Kawabata S, Miyatake SI, Hiramatsu R, Hirota Y, Miyata S, Takekita Y, Kuroiwa T, Kiriha M, Sakurai Y, Maruhashi A, Ono K: Phase II clinical study of boron neutron capture therapy combined with X-ray radiotherapy/temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme-Study design and current status report. *Appl Radiat Isot.*;69:1796-9, 2011

川端信司、松下葉子、宮田至朗、宮武伸一：硼素中性子捕捉療法について。 *PET journal* 15号 9-12、2011

Takahashi K, Ikeda N, Nonoguchi N, Kajimoto Y, Miyatake SI, Hagiya Y, Ogura SI, Nakagawa H, Ishikawa T, Kuroiwa T. : Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence. *Neuro Oncol.* 13(11):1234-43, 2011

### 2. 学会発表

宮武伸一：症候性脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与による治療（高度医療評価制度の利用）。第20回日本定位放射線学会 シンポジウム H23年7月、名古屋

宮武伸一： Review of BNCT studies related to treatment of malignant brain tumors

BNCT: Past, Current and Future 14<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research Satellite Symposium H23年8月、ワルシャワ

宮武伸一：高度医療（第3項先進医療）「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」について。第8回日本中性子捕捉療

法学会学術大会 H23年9月、徳島

宮武伸一：高度医療（第3項先進医療）  
「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」について。第70回日本脳神経外科学会学術総会 シンポジウム  
H23年10月、横浜

宮武伸一：高度医療（第3項先進医療）  
「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」について。第51回日本核医学会学術総会 ワークショップ H23年10月、つくば

宮武伸一：脳腫瘍の放射線治療に伴う脳壊死—機序と対策—。第24回日本放射線学会学術総会 シンポジウム H23年11月、神戸

宮武伸一：BNCT, Heavy particle。第24回国際がん研究シンポジウム  
H23年11月、東京

宮武伸一：高度医療「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブによる治療」。第29回日本脳腫瘍学会学術集会 H23年11月、下呂

宮武伸一：Clinical application of BNCT for malignant brain tumor. 6<sup>th</sup> young researchers boron neutron capture therapy meeting H23年12月、台湾

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

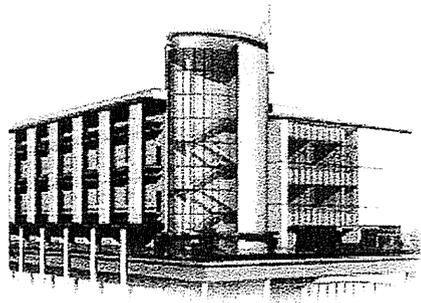
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法、  
X線追加照射、化学療法の多施設第Ⅱ相臨床試験

進捗状況報告書

---



Translational Research Informatics Center  
Founded in 2002 by MEXT & Kobe city,  
for the acceleration of Translational Research in Japan

財団法人 先端医療振興財団  
臨床研究情報センター

作成日	作成者	備考
2012年3月1日	柏木 直子	

本報告書の内容を学会・研究会等で発表、又は他に転載する際には、主任研究者、副主任研究者、統計解析責任者、臨床研究情報センター 研究事業統括の許可を要する。

中央登録グループリーダー

河野 健一

2012年3月5日

データマネジメントグループリーダー

飯田 晋也

2012年3月5日

データ管理・解析部総括

松原 義弘

2012年3月5日

プロジェクトマネジメント部総括

大野 隆之

2012年3月5日

## 臨床試験進捗レポート

### 1. 施設登録

2012年2月29日現在、以下の施設が登録完了しております。

施設番号	登録完了日	施設名
001	2009/9/29	大阪医科大学
002	2009/11/30	岡山大学病院
003	2010/1/4	兵庫医科大学
004	2010/2/15	りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院
005	2010/4/22	関西医科大学附属枚方病院
006	2010/7/2	近畿大学医学部附属病院
007	2010/9/8	福井大学医学部附属病院
008	2011/1/19	大阪市立大学附属病院

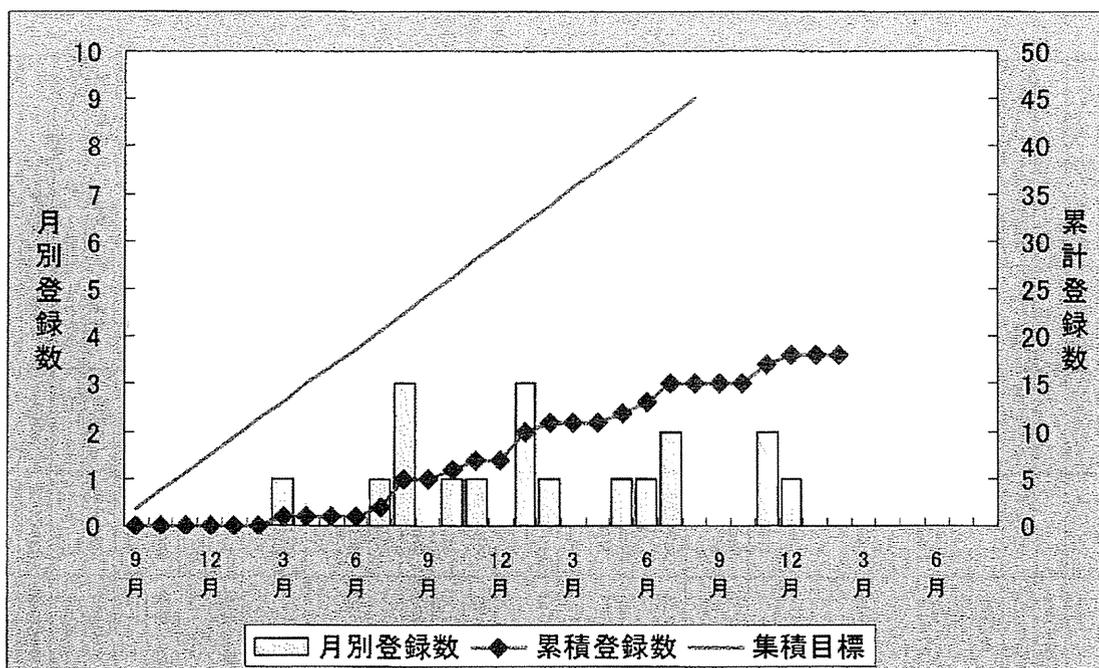
### 2. 症例登録

2012年2月29日現在、以下の施設から症例登録をいただいております。

施設	登録症例数
大阪医科大学	9 例
近畿大学病院	3 例
関西医科大学附属枚方病院	2 例
福井大学医学部附属病院	1 例
りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院	1 例
岡山大学病院	1 例
大阪市立大学附属病院	1 例
合計	18 例

## 3. 目標症例達成ペース

集積目標に対する症例登録の推移は以下のとおりです。



## 4. 症例報告書の提出状況

2012年2月29日現在のCRF回収状況は、別紙のとおりです。

別紙：【TRIBRAIN0902】CRF回収状況（2012/2/29作成）

## 5. 各種進捗報告

以下の進捗報告を実施しております。

- 1) 月次進捗報告
- 2) 新規症例の登録毎のアナウンス
- 3) Newsletterの配信

## 6. プロトコルの改訂

プロトコルは以下のとおり改訂されています。

プロトコル初版→プロトコル第2版（改訂日：2009年6月29日）

プロトコル第2版→プロトコル第2.1版（改訂日：2010年11月1日）

プロトコル第2.1版→プロトコル第2.2版（改訂日：2011年7月4日）

以上

【TRIBRAIN0902】CRF回収状況

2012/2/29作成

症例	施設名		登録医師	担当医師	登録日	BNCT日		登録時	BNCT後	BNCT後24週	BNCT後48週	BNCT後72週	BNCT後96週	中止時
	登録番号	症例識別番号												
01	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2010/3/15	2010/3/31	提出期限	2010/4/12	2010/4/28	2010/10/13	2011/3/30	2011/9/14	2012/2/20	
	001-001	001						受領日	2010/10/28	2010/10/28	2010/10/28	未受領	未受領	未受領
02	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2010/7/16	2010/7/29	提出期限	2010/8/13	2010/9/26	2011/2/10	2011/7/28	2012/1/12	2012/5/28	
	001-002	002						受領日	2010/11/8	2010/11/8	2011/5/30	未受領	中止	中止
03	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2010/8/5	2010/8/19	提出期限	2010/9/2	2010/9/16	2011/3/3	2011/9/18	2012/2/2	2012/7/19	
	001-003	003						受領日	2010/10/28	2010/10/28	2011/8/15	2011/8/15	中止	中止
04	関西医科大学附属秋方病院		浅井 昭雄	浅井 昭雄	2010/8/10	2010/8/19	提出期限	2010/9/7	2010/9/16	2011/3/3	2011/8/18	2012/2/2	2012/7/19	
	005-001	BNCT01						受領日	2010/12/24	2010/12/24	2011/2/7	未受領	未受領	
05	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2010/8/17	2010/9/9	提出期限	2010/9/14	2010/10/7	2011/3/24	2011/9/8	2012/2/23	2012/8/9	
	006-001	kinki-001						受領日	2010/8/30	2010/9/27	2011/6/14	2011/10/11	未受領	
06	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2010/10/7	2010/10/21	提出期限	2010/11/4	2010/11/18	2011/5/5	2011/10/20	2012/4/5	2012/9/20	
	006-002	kinki-002						受領日	2010/10/20	2010/11/24	2011/6/14	2011/11/21	中止	中止
07	福井大学医学部附属病院		竹内 浩明	竹内 浩明	2010/11/1	2010/11/26	提出期限	2010/11/29	2010/12/24	2011/6/10	2011/11/25	2012/5/11	2012/10/26	
	007-001	253-118-4						受領日	2010/11/8	2010/12/9	2011/7/5	2011/12/12		
08	りんくう総合医療センター 市立泉佐野病院		森内 秀祐	森内 秀祐	2011/1/6	2011/1/20	提出期限	2011/2/3	2011/2/17	2011/8/4	2012/1/19	2012/7/5	2012/12/20	
	004-001	RGMC001						受領日	2011/1/31	2011/1/31	2011/3/31	中止	中止	中止
09	大阪医科大学		富武 伸一	富武 伸一	2011/1/11	2011/1/27	提出期限	2011/2/6	2011/2/24	2011/8/11	2012/1/26	2012/7/12	2012/12/27	
	001-004	004						受領日	2011/2/28	2011/2/28	2011/10/11	2012/2/13		
10	関西医科大学附属秋方病院		大重 英行	大重 英行	2011/1/28	2011/2/17	提出期限	2011/2/25	2011/3/17	2011/9/1	2012/2/16	2012/8/2	2013/1/17	
	005-002	BNCT02						受領日	2011/2/14	2011/2/24	2011/8/5	未受領		
11	大阪医科大学		池田 直康	川端 信司	2011/2/1	2011/2/17	提出期限	2011/3/1	2011/3/17	2011/9/1	2012/2/16	2012/8/2	2013/1/17	
	001-005	005						受領日	2011/5/30	2011/5/30	2011/12/6	未受領		
12	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/5/26	2011/6/9	提出期限	2011/6/23	2011/7/7	2011/12/22	2012/6/7	2012/11/22	2013/5/8	
	001-006	001-006						受領日	2011/6/15	2011/6/15	2012/1/30			
13	岡山大学病院		黒住 和彦	黒住 和彦	2011/6/10	2011/6/23	提出期限	2011/7/8	2011/7/21	2012/1/5	2012/6/21	2012/12/5	2013/5/23	
	002-001	01						受領日	2011/7/5	2011/7/5	未受領			
14	大阪市立大学附属病院		石橋 謙一	石橋 謙一	2011/7/5	2011/7/21	提出期限	2011/8/2	2011/8/18	2012/2/2	2012/7/19	2013/1/3	2013/6/20	
	008-001	0007781616						受領日	2011/7/28	2011/7/28	未受領			
15	近畿大学医学部附属病院		奥田 武司	奥田 武司	2011/7/15	2011/7/28	提出期限	2011/8/12	2011/8/25	2012/2/9	2012/7/26	2013/1/10	2013/6/27	
	006-003	kinki-003						受領日	2011/7/25	2011/8/8	未受領			
16	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/11/2	2011/11/10	提出期限	2011/11/30	2011/12/8	2012/5/24	2012/11/9	2013/4/25	2013/10/10	
	001-007	001-007						受領日	未受領	未受領				
17	大阪医科大学		川端 信司	川端 信司	2011/11/11	2011/11/22	提出期限	2011/12/9	2011/12/20	2012/6/5	2012/11/20	2013/5/7	2013/10/22	
	001-008	001-008						受領日	2011/12/6	2011/12/6				
18	大阪医科大学		富武 伸一	平松 亮	2011/12/19	2012/1/12	提出期限	2012/1/16	2012/2/9	2012/7/26	2013/1/10	2013/6/27	2013/12/12	
	001-009	001-009						受領日	未受領	未受領				

未受領：提出期限超過かつ未受領

中止：BNCT後48週以前にプロトコル治療を中止した場合48週より後は提出不要、死亡の場合以降は不要

無断で転載することを禁ず。

発行

(財) 先端医療振興財団

臨床研究情報センター

〒650-0047 神戸市中央区港島南町 1-5-4

TEL: 078-303-9093、FAX: 078-303-9094

URL: <http://www.tri-kobe.org>

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）  
分担研究報告書

BNCT治療計画立案

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ある。本臨床研究では治療計画ソフトである SERA を用いて事前の計画を行った。また、線量評価のための血中ホウ素濃度測定を即発 $\gamma$ 線分析によって行った。その結果、精度の高い治療の実施が確認できた。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。

A. 研究目的

BNCTにおける治療計画、中性子照射の精度を改善する。

B. 研究方法

1) 治療計画の策定

治療計画のため事前に撮像したMRI画像を用いてGTVを入力する。標的腫瘍が深在性であり、かつ術後の死腔が十分に大きい場合は、中性子の深達度の改善を図る目的で、空気の注入を行うので、仮想の空気置換死腔をGTV内に設定する。腫瘍の位置と患者固定可能な体位とを勘案し、最短距離で最深部に中性子が届く中性子ビーム方向を決定する。その上で、頭部皮膚表面での中性子強度（フラックス： $n/cm^2/s$ ）と血中ホウ素濃度を想定、更にホウ素化合物BPAの腫瘍：正常脳集積比を3.5と仮定して、正常脳と腫瘍における単位時間当りの線量そして分布を求めた。これに基づき正常脳組織に対する線量が13Gy-Eq（生物学的光子等価線量）に達するように照射時間を設定した。これらは治療計画ソフトSERAを用いて行った。

2) 血中ホウ素濃度の測定

線量の評価には血中のホウ素濃度の実測が必要であるが、これは原子炉に附設の中性子導管と即発 $\gamma$ 線分析装置でもって行った。また、全血中ホウ素濃度と血球成分分離後の血漿中ホウ素濃度も測定した。

3) BNCT後の事後評価による精度検証

BNCT時の頭部皮膚表面での中性子強度は、当日の原子炉出力の微妙な変動や、そして何よりも実際に設定できた患者頭部とコリメーターの位置関係などによって変動する。また、照射時間の決定には中性子照射開始直前の採血による血中ホウ素濃度値を用いるので、照射終了後には若干の濃度変化が生じる。これら全てを勘案して最終の線量分布を求め、事前のSERAによる計画と比較検討した。

（倫理面への配慮）

対象となった症例は全て、倫理医員会での実施計画書の承認に加えて、個別にBNCTの適否を別委員会が審査し、承認を得た患

者であり、十分な説明と同意の下になされている。

C. 研究結果

1) 治療計画の策定

治療計画ソフトSERAを用いることによって、個々の症例に対する治療計画を事前に準備することができ、術後死腔の空気置換の効果を予測出来た。また、必要な照射時間の予測も可能であった。

2) 血中ホウ素濃度の測定

血中ホウ素濃度は、これまでの経験に基づく投与スケジュールを採用したので、特にBPA由来ホウ素濃度は最長1時間程度の中性子照射中、略一定と見なし得る範囲の変化に収まった。BSHは血球細胞には取り込まれない為、全血中濃度に比して、血漿中濃度は1.6-1.9倍程度、高くなった。BPAでは投与開始の初期には、血漿中濃度が全血中濃度を大きく上回ったが、次第に近づく傾向が認められた。

3) BNCT後の事後評価による検証

照射体位での安定した患者固定が、椅子、ベッドの改良で可能となり、無理の少ない姿勢で照射が完了できるようになったため、事前の治療計画と事後評価の一致度が高まった（添付資料参照）。また、照射時間の短縮が達成された。

D. 考察

SERAでの治療計画は有用であるが、精度の高い照射を実現するには、無理の少ない安定した体位と固定での照射が必須である点が明確になった。また、採用のBPA投与スケジュールでは全血ホウ素濃度は安定する一方、血漿中のそれは変動する。腫瘍へは血漿中濃度で移行するので腫瘍線量の評価における新たな問題点が浮上した。

E. 結論

SERAによる治療計画は患者体位の固定が安定なら精度の高い治療を実現する。腫瘍線量の評価は再考が必要と思われる。

F. 健康危険情報  
総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

H. Tanaka, Y. Sakurai, M. Suzuki, S. Masunaga, T. Mitsumoto, K. Fujita, G. Kashino, Y. Kinashi, Y. Liu, M. Takada, K. Ono, A. Maruhashi Experimental verification of beam characteristics for cyclotron-based epithermal neutron source (C-BENS). Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1642-1645

M. Imoto, H. Tanaka, K. Fujita, T. Mitsumoto, K. Ono, A. Maruhashi, 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

H. Ueda, H. Tanaka, A. Maruhashi, K. Ono, Y. Sakurai The optimization study of Bonner sphere in the epithermal neutron irradiation field for BNCT. Applied Radiation and Isotopes 69(2011)1657-1659

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

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

2. 学会発表

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)

ICRR-2011, Aug 27 ~ Sept 1 in Warsaw, Poland, Symposium Speaker: Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)-past, present and subjects in the future-

6<sup>th</sup> 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) •

2011 BNCT Workshop on Clinical Applications, December 10<sup>th</sup> in VGH Taipei, Taiwan, Invited Lecturer: DEVELOPMENT OF ACCELERATOR NEUTRON SOURCE FOR BNCT - Present in KURRI and Future Prospects -

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

KUR医療照射(大阪医大 宮武(神経膠芽腫)No.84 KUR-345)線量報告書

2011/11/26

京大炉 医学物理グループ

治療日時 : 2011年11月22日(木)

照射時間 : 11:22-12:18 KUR 出力 : 5MW 56分間

照射モード : CO-0000-F(基準熱外中性子照射モード)+熱外中性子照射用コリメータ

照射野 : 12cm(縦)×12cm(横)□

概要 :

座位での照射を行った。医療照射中の中性子束分布ならびに熱中性子、高速中性子、 $\gamma$ 線の吸収線量率分布の推定・評価には、BNCT照射線量計画システムSERAを用いた。

照射開始後10分のときに確認照射用の放射化線を取り出した。コリメータBi面側(中心から20cmの点)についてはCdカバー付き金線で熱外中性子束を評価した。患部表面照射野中心については、金線およびマンガン線を用いて熱および熱外中性子束を評価した。

患部近傍表面の全時間照射線量については、中性子フルエンスを金線およびマンガン線で、また $\gamma$ 線吸収線量をTLD(BeO)で測定した。放射化線およびTLDは表面中心近傍に配置した。

全身被曝を評価するために、首、胸、臍、局部、膝、足甲の6カ所について、熱中性子フルエンスおよび $\gamma$ 線線量を測定した。熱中性子フルエンスは直径0.25mm長さ約10cmの金線を直径約1cmの円盤状に巻いたもので、 $\gamma$ 線線量はTLD(BeO:ナショナル製170Lを $^6\text{LiF}$ 製熱中性子遮蔽ケースに入れたもの)で測定した。なお、TLDの測定誤差は10%程度である。

血液中の $^{10}\text{B}$ 濃度測定は、E-3導管において、即発 $\gamma$ 線測定法により実施した。

線量評価 :

コリメータBi面側の10分確認照射用放射化線の測定結果から、当日の熱外中性子ビーム強度は公称値の115%であることが確認された(表1)。患部表面の熱外中性子束は、SERAの結果の117%であった(表2)。医療照射中の線量評価においては、SERAの結果に1.17を乗じて補正した。

吸収線量率の計算には、表3のRBEおよびCBE、ならびに、以下の式を用いた。補正したSERA事前評価結果から、患部表面での熱中性子束、高速中性子吸収線量率、 $\gamma$ 線吸収線量率は、それぞれ、 $2.78 \times 10^8 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 、 $1.95 \text{ Gy-Eq/h}$ 、 $0.96 \text{ Gy-Eq/h}$ と見積もった。熱中性子束分布のピークに対応する2.1cm深部については、それぞれ、 $7.08 \times 10^8 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ 、 $1.17 \text{ Gy-Eq/h}$ 、 $1.82 \text{ Gy-Eq/h}$ と見積もった。

硼素化合物についてはBSH(12h前,5g/body)およびBPA(2h前,照射中静注,500mg/kg)の二種類を用いた。医療照射中の $^{10}\text{B}$ 濃度は、BSHについては、投与終了後7、8、9および10時間に採取した血液試料から、皮膚、粘膜、神経、腫瘍17ppmと推定された。BPAについては、照射直前に採取した血液試料から、血液、皮膚、粘膜、神経35ppm、腫瘍122.5ppm(T/B比=3.5と推定)と推定された(表4および図1)。

正常神経のピーク線量を13Gy-Eq程度に抑えるという観点から照射時間は56分と決定された。このとき、腫瘍線量はピーク(2.1cm深部)で98Gy-eq、5.5cm深部で49Gy-eq、皮膚線量は9.9Gy-eqと予想された。

患部表面近傍の全時間照射用放射化線による熱外中性子束を表6に示す。10分時点での評価値の93%であった。事後評価においては0.93を乗じて補正した。

事後評価においては、照射時間中の平均血中 $^{10}\text{B}$ 濃度をBSH17ppm、BPA33ppmと補正した。表面皮膚については7.8Gy-Eq、正常神経線量はピーク(2.4cm深部)で12Gy-Eq、腫瘍線量はピーク(2.4cm深部)で86Gy-Eq、5.5cm深部で42Gy-Eq程度と推定される(図2~8、表5)。

図9に腫瘍と脳に関するDVHを示す。腫瘍領域のほぼ100%で50Gy-Eq以上の線量が付与されており、正常神経領域のピーク線量は12.6Gy-Eqであった。全時間照射用TLDによる患部表面近傍の $\gamma$ 線線量の測定データを表7に示す。

$$E_{\text{Total}} = E_{\text{B10}} + E_{\text{Thermal}} + E_{\text{Fast}} + E_{\gamma}$$

$$E_{\text{B10}} = (C_{\text{BSH}} \times \text{CBE}_{\text{BSH}} + C_{\text{BPA}} \times \text{CBE}_{\text{BPA}}) \times 7.43 \times 10^{-14} \times \Phi_{\text{Thermal}}$$

$$E_{\text{Thermal}} = N \times \text{RBE}_{\text{Thermal}} \times 6.78 \times 10^{-14} \times \Phi_{\text{Thermal}}$$

$$E_{\text{Fast}} = \text{RBE}_{\text{Fast}} \times D_{\text{Fast}}$$

$$E_{\gamma} = \text{RBE}_{\gamma} \times D_{\gamma}$$

D:物理的吸収線量(Gy),

$\Phi_{\text{Thermal}}$ :熱中性子フルエンス( $\text{cm}^{-2}$ ),

N:窒素14濃度(%、ここではN=2%),

C:ホウ素10濃度(ppm)

(宮武1111M1) 文責 櫻井

配布先：(粒腫研)小野公二、丸橋晃、増永慎一郎、鈴木実、近藤夏子、(放管)木梨友子、(医物)田中浩基  
(大阪医大)宮武伸一、川端信司

表1 10分確認照射用金線によるコリメータBi面側の熱外中性子束測定結果

金線	確認照射	(暫定)公称値
コリメータBi面側	1.21E+09 (1.15)	1.05 E+09 (1.00)

\* ( )は公称値あるいはSERAの結果に対する相対値

表2 10分確認照射用放射化線による表面中心近傍の熱外中性子束測定値および推定値

位置	確認照射 ( $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ )	SERAの結果 ( $\text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ )
測定値	3.86E+08 (1.17)	3.29E+08 (1.00)

\* ( )はSERAの結果に対する相対値

表3 用いたRBEおよびCBE

化合物、線質	腫瘍	皮膚	正常神経	口腔内粘膜
BSH	2.5	0.8	0.37	0.3
BPA	3.8	2.5	1.35	4.9
中性子	3.0	3.0	3.0	3.0
$\gamma$ 線	1.0	1.0	1.0	1.0

表4 即発ガンマ線測定法による $^{10}\text{B}$ 濃度測定結果

サンプル	採取時間	経過時間(時間)	全血 $^{10}\text{B}$ 濃度 (ppm)	血漿 $^{10}\text{B}$ 濃度 (ppm)	備考
	22:30	-1.0	--	--	BSH 投与開始
1	23:30	0.0	141.5	189.8	BSH 投与終了後採血
2	6:30	7.0	42.3	69.9	BSH 投与終了後採血
3	7:30	8.0	37.2	64.3	BSH 投与終了後採血
4	8:30	9.0	30.6	55.4	BSH 投与終了後採血
5	9:30	10.0	25.3	48.2	BSH 投与終了後採血
	9:30	10.0			BPA 投与開始 (490 ml/h)
6	10:26	10.9	45.4	58.7	BPA 投与後 1h 採血
7	11:10	11.7	53.6	79.2	照射直前採血
	11:10	11.7			BPA 点滴速度変更 (245 ml/h)
	11:22	11.9			照射開始
	12:18	12.8			照射終了
8	12:35	13.1	46.6	68.6	照射後採血

測定上の統計誤差は、2%程度である。

$^{10}\text{B}$ 既知濃度サンプル：血清に50ppm $^{10}\text{B}$ を入れたもの(木梨氏より提供)

表5 基準軸上での深部方向の線量分布(56分照射, BPA:115.5ppm & T/N=3.5, BSH:17ppm)

深さ (cm)	全線量 (腫瘍) (Gy-eq)	全線量 (皮膚) (Gy-eq)	全線量 (粘膜) (Gy-eq)	全線量 (正常神経) (Gy-eq)	熱中性子 (Gy-eq)	高速中性子 (Gy-eq)	γ線 (Gy-eq)	BPA (腫瘍) (Gy-eq)	BSH (腫瘍) (Gy-eq)
0.00	2.71E+01	7.81E+00	1.13E+01	5.54E+00	2.63E-01	1.90E+00	8.34E-01	2.19E+01	2.13E+00
0.50	5.65E+01	-----	2.18E+01	9.00E+00	5.71E-01	1.73E+00	1.09E+00	4.85E+01	4.69E+00
1.00	7.24E+01	-----	2.74E+01	1.08E+01	7.37E-01	1.55E+00	1.29E+00	6.28E+01	6.08E+00
1.50	8.00E+01	-----	3.01E+01	1.16E+01	8.17E-01	1.26E+00	1.49E+00	6.97E+01	6.75E+00
1.82	8.38E+01	-----	3.14E+01	1.20E+01	8.56E-01	1.13E+00	1.59E+00	7.31E+01	7.08E+00
2.32	8.64E+01	-----	3.23E+01	1.23E+01	8.84E-01	9.73E-01	1.70E+00	7.55E+01	7.31E+00
2.46	8.64E+01	-----	3.23E+01	1.23E+01	8.84E-01	9.36E-01	1.73E+00	7.56E+01	7.32E+00
2.96	8.12E+01	-----	3.03E+01	1.16E+01	8.31E-01	8.08E-01	1.75E+00	7.09E+01	6.87E+00
3.08	8.01E+01	-----	2.99E+01	1.15E+01	8.20E-01	7.81E-01	1.75E+00	7.00E+01	6.77E+00
3.58	7.41E+01	-----	2.77E+01	1.06E+01	7.57E-01	6.78E-01	1.73E+00	6.46E+01	6.26E+00
4.08	6.53E+01	-----	2.45E+01	9.50E+00	6.65E-01	5.97E-01	1.65E+00	5.69E+01	5.51E+00
4.58	5.72E+01	-----	2.16E+01	8.44E+00	5.81E-01	5.28E-01	1.58E+00	4.97E+01	4.81E+00
5.08	4.75E+01	-----	1.80E+01	7.18E+00	4.81E-01	4.82E-01	1.46E+00	4.11E+01	3.98E+00
5.58	4.12E+01	-----	1.57E+01	6.32E+00	4.16E-01	4.25E-01	1.36E+00	3.56E+01	3.45E+00
6.08	3.49E+01	-----	1.34E+01	5.46E+00	3.50E-01	3.87E-01	1.26E+00	3.00E+01	2.90E+00
6.58	3.01E+01	-----	1.16E+01	4.79E+00	3.01E-01	3.49E-01	1.16E+00	2.58E+01	2.49E+00
7.08	2.64E+01	-----	1.02E+01	4.26E+00	2.64E-01	3.18E-01	1.06E+00	2.26E+01	2.19E+00
7.58	2.30E+01	-----	8.92E+00	3.74E+00	2.29E-01	2.82E-01	9.61E-01	1.96E+01	1.90E+00
8.08	1.93E+01	-----	7.53E+00	3.21E+00	1.91E-01	2.53E-01	8.69E-01	1.64E+01	1.58E+00
8.58	1.60E+01	-----	6.28E+00	2.71E+00	1.58E-01	2.19E-01	7.73E-01	1.35E+01	1.31E+00
9.08	1.33E+01	-----	5.28E+00	2.32E+00	1.31E-01	1.93E-01	6.93E-01	1.12E+01	1.09E+00
9.58	1.16E+01	-----	4.63E+00	2.04E+00	1.14E-01	1.74E-01	6.21E-01	9.79E+00	9.48E-01
10.08	9.31E+00	-----	3.74E+00	1.68E+00	9.08E-02	1.36E-01	5.55E-01	7.78E+00	7.53E-01
10.58	7.73E+00	-----	3.14E+00	1.45E+00	7.49E-02	1.33E-01	4.96E-01	6.41E+00	6.20E-01
11.03	6.51E+00	-----	2.67E+00	1.26E+00	6.27E-02	1.26E-01	4.46E-01	5.35E+00	5.19E-01
11.53	5.25E+00	-----	2.19E+00	1.06E+00	5.05E-02	1.19E-01	3.95E-01	4.27E+00	4.13E-01
12.03	4.38E+00	-----	1.84E+00	9.03E-01	4.14E-02	1.04E-01	3.47E-01	3.55E+00	3.43E-01
12.53	3.61E+00	-----	1.54E+00	7.74E-01	3.37E-02	9.52E-02	3.10E-01	2.89E+00	2.80E-01
13.03	2.66E+00	-----	1.17E+00	6.25E-01	2.49E-02	8.59E-02	2.74E-01	2.08E+00	2.01E-01
13.53	2.11E+00	-----	9.54E-01	5.27E-01	1.95E-02	7.71E-02	2.43E-01	1.62E+00	1.57E-01
14.03	1.75E+00	-----	8.09E-01	4.62E-01	1.55E-02	7.63E-02	2.19E-01	1.31E+00	1.27E-01
14.53	1.58E+00	-----	7.36E-01	4.24E-01	1.36E-02	7.03E-02	2.03E-01	1.18E+00	1.14E-01
15.03	1.25E+00	-----	5.98E-01	3.59E-01	1.05E-02	6.22E-02	1.81E-01	9.07E-01	8.79E-02
15.53	9.63E-01	-----	4.69E-01	2.87E-01	8.19E-03	4.34E-02	1.55E-01	6.90E-01	6.68E-02
16.03	6.84E-01	-----	3.55E-01	2.34E-01	5.50E-03	3.64E-02	1.39E-01	4.59E-01	4.44E-02
16.53	4.90E-01	-----	2.74E-01	1.95E-01	3.66E-03	2.98E-02	1.26E-01	3.01E-01	2.91E-02
17.03	3.14E-01	-----	2.09E-01	1.70E-01	1.61E-03	3.92E-02	1.12E-01	1.47E-01	1.42E-02
17.46	2.30E-01	-----	1.69E-01	1.47E-01	7.98E-04	3.47E-02	1.02E-01	8.46E-02	8.19E-03

表6 全時間照射用放射化線による患部表面中心の熱外中性子束測定結果

位置	全時間照射 ( $\text{cm}^2\text{s}^{-1}$ )	10分推定値 ( $\text{cm}^2\text{s}^{-1}$ )
患部表面中心	3.60E+08	3.86E+08
中心から左下2cm	3.59E+08	---

表7 全時間照射用 TLD(BeO)による患部表面中心のγ線線量測定結果

位置	全時間照射 (cGy)
患部表面中心	143.0
中心から左下2cm	126.4

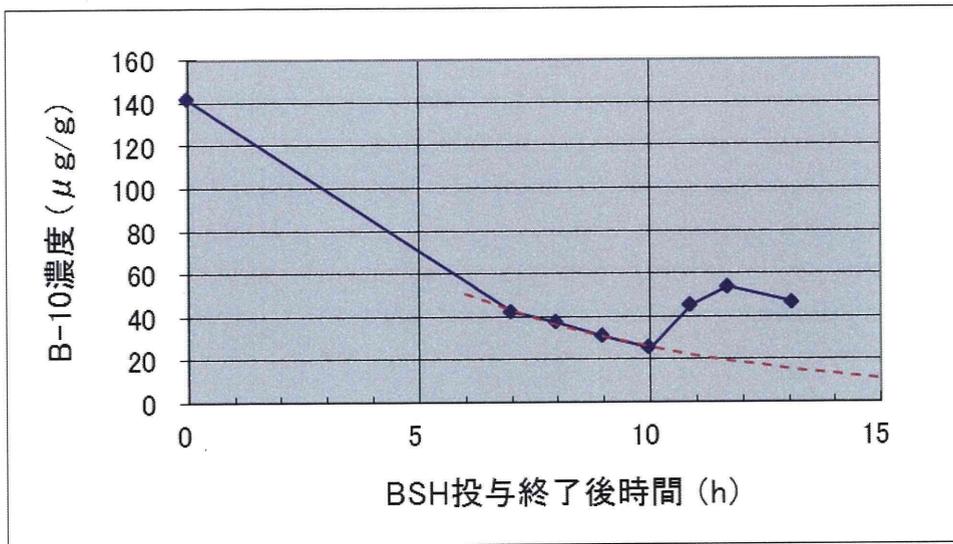


図1 血中<sup>10</sup>B濃度の測定値から求めた時間・濃度曲線

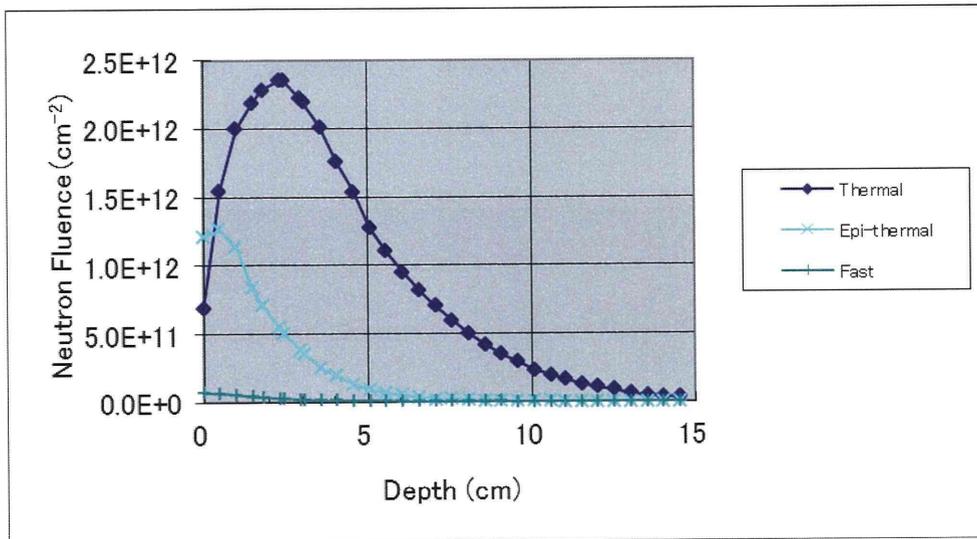


図2 基準軸上での中性子フルエンス分布

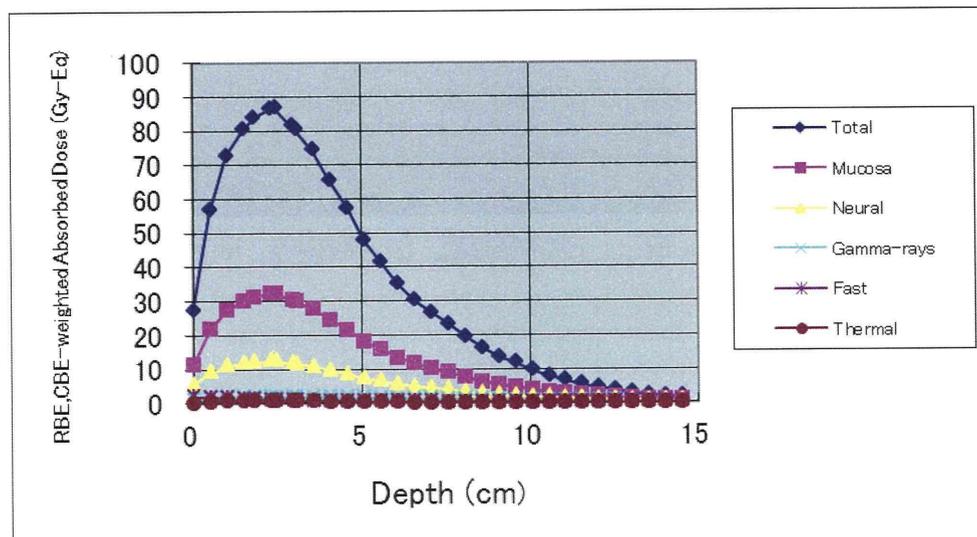


図3 基準軸上での線量分布

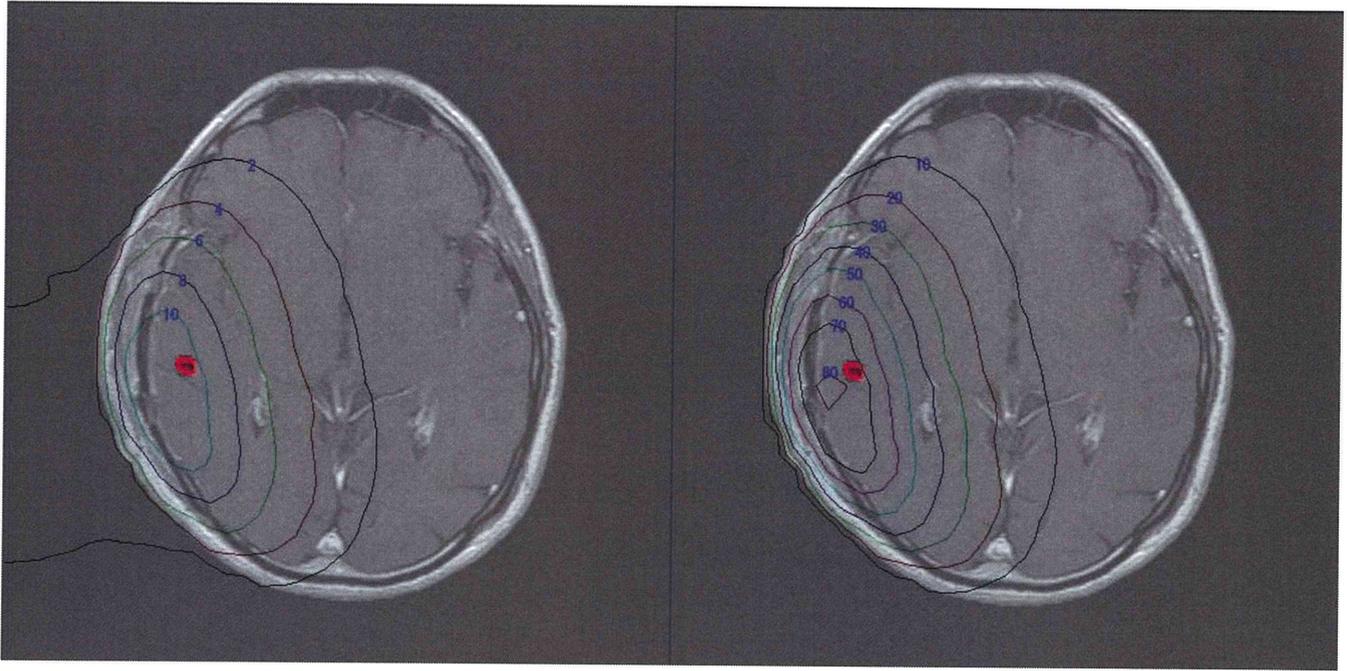


图4 二次元全線量分布-1.5cm 面(左：正常神經線量、右：腫瘍線量、單位 Gy-eq、赤色：腫瘍)

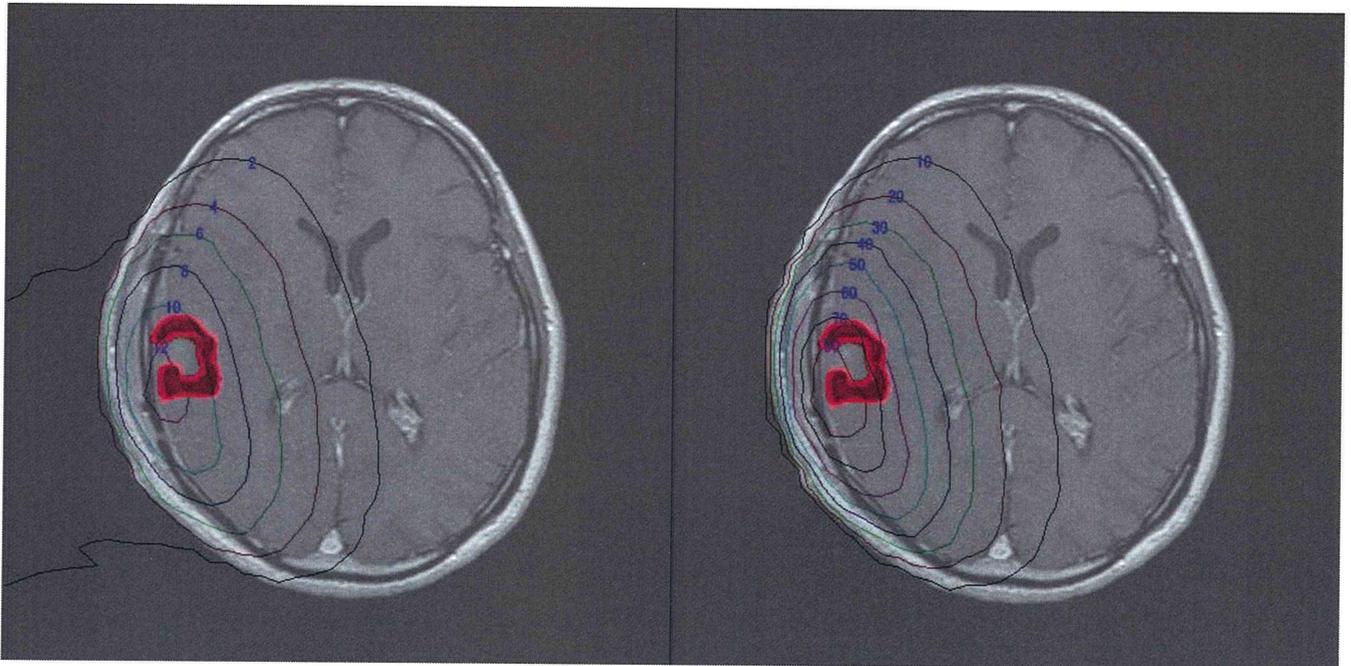


图5 二次元全線量分布-0.5cm 面(左：正常神經線量、右：腫瘍線量、單位 Gy-eq、赤色：腫瘍)