

图6 二次元全線量分布+0.0cm面(左：正常神經線量、右：腫瘍線量、單位 Gy-eq、赤色：腫瘍)

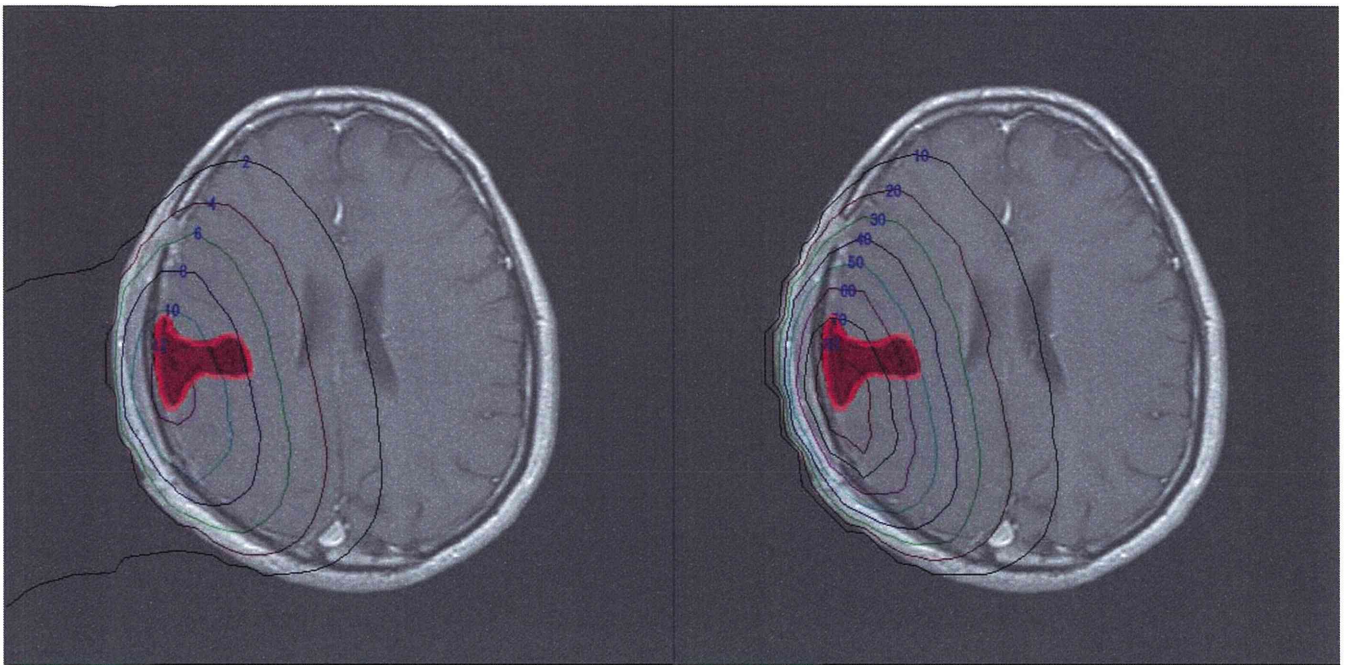


图7 二次元全線量分布+1.0cm面(左：正常神經線量、右：腫瘍線量、單位 Gy-eq、赤色：腫瘍)

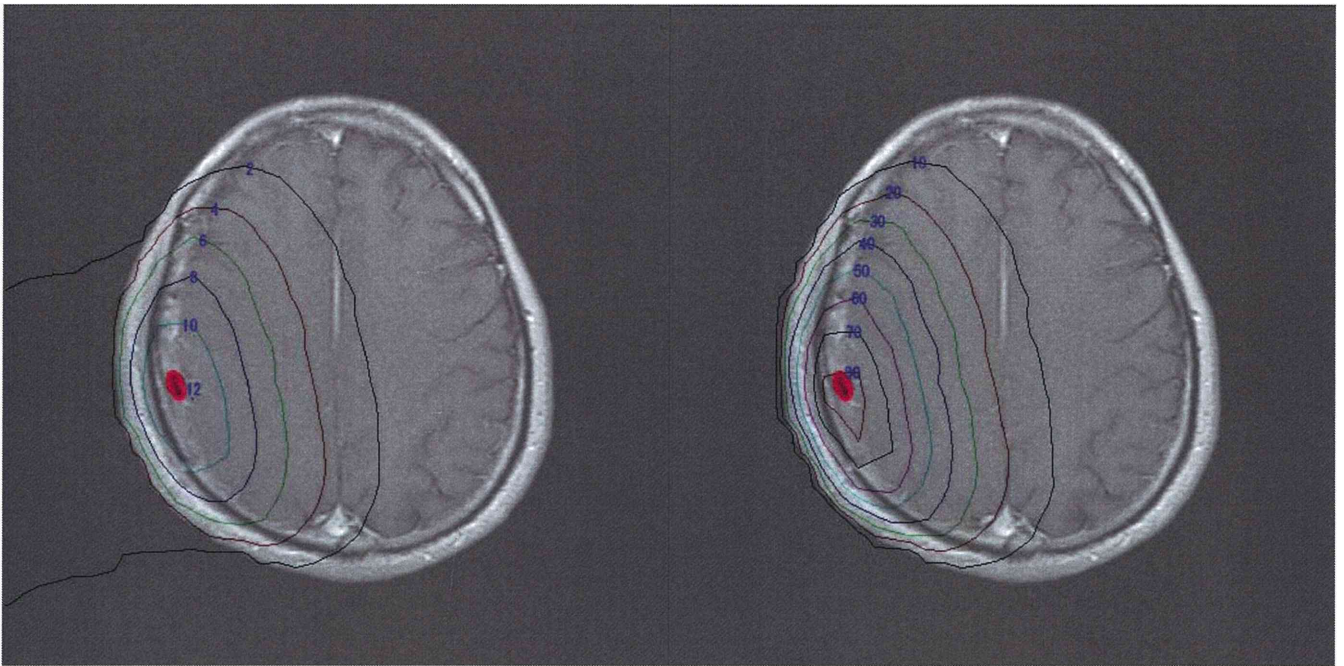


図8 二次元全線量分布+2.0cm面(左：正常神経線量、右：腫瘍線量、単位 Gy-eq、赤色：腫瘍)

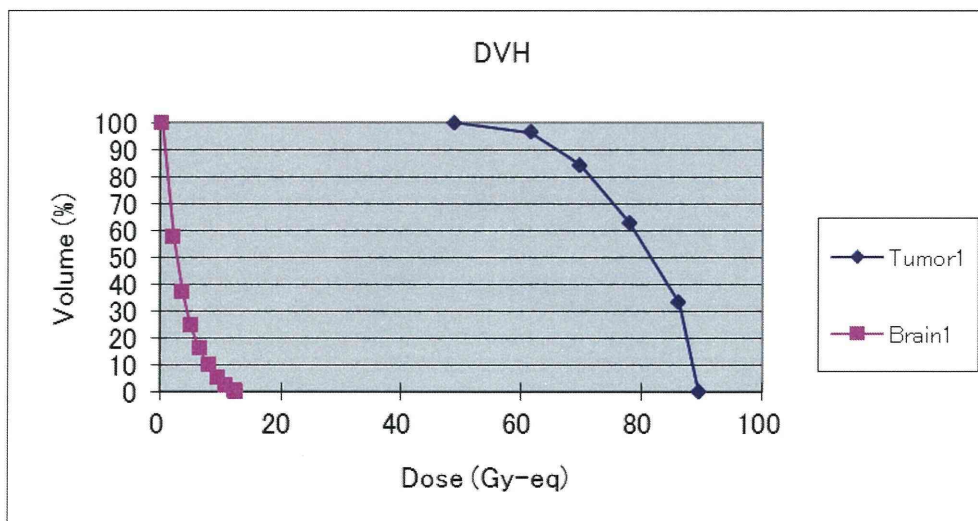
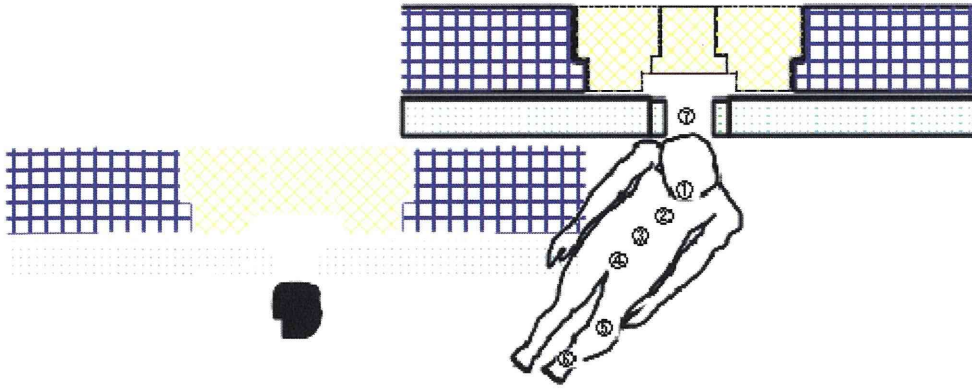


図9 腫瘍および脳に関するDVH(腫瘍体積：16.33cm³、脳体積：1604.25cm³)



照射モード：CO-0000-F (基準熱外中性子照射モード)

熱中性子フルエンスおよびγ線線量

測定位置	熱中性子フルエンス* (cm^{-2})	γ線線量* (cSv)
首 ①	5.5E+09	22.9
胸 ②	2.7E+09	12.8
へそ ③	2.2E+09	9.4
局部 ④	1.4E+09	5.8
膝 ⑤	5.6E+08	5.7
足甲 ⑥	4.2E+08	1.5
患部 ⑦	9.06E+11	143.0

* 測定下限；熱中性子フルエンス： $\sim 5 \times 10^7 \text{cm}^{-2}$ 、γ線線量： $\sim 0.01 \text{cSv}$

図10 照射体系と各部位における熱中性子フルエンスおよびγ線線量測定結果

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

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 切畑 光統 大阪府立大学大学院・教授

研究要旨

膠芽腫の BNCT 臨床に実用されている硼素化合物、すなわち BPA 及び BSH を医薬品品質に調整するための、精製法および機器による純度分析法について検討した。この結果、BPA に関しては、再結晶法が、また、BSH についてはイオン交換樹脂を用いるクロマト法が最適の精製法であった。純度検定には、HPLC、NMR および MS 分析が有効であることを見出した。

A. 研究目的

GMP硼素化合物の調整、供与

B. 研究方法

BNCTの臨床に実用される2つの硼素化合物、*p*-boronophenylalanine (BPA) および disodium undecahydrododecaborate (BSH) をGMP 品質で供給するための最終調整法と機器による分析法を確立した。なお、これらの調整は、クリーンルーム内で行なった。

1) 高品質 BPA の調整

BPA の水に対する溶解度は、0.4 g/ℓ (20℃) と低い。また、固体状態での加熱は硼酸残基部分が、分子間脱水反応を誘発して、BPA 2量体や3量体などの不純物が生じる。これら BPAの物理化学的性質を考慮して、本研究では、高温超純水による再結晶法による精製を検討した。また、その純度を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、核磁気共鳴(NMR)分析および質量分析(MS)等で評価した。

2) 高品質 BSH の調整

通常、BSH は2ナトリウム塩として使用されるため、高い水溶性を有している。本研究ではこの性質に着目して、イオン交換樹脂による精製法を検討した。また、純度評価を、BPA と同様に、HPLC、NMR、MS分析に附して行なった。HPLC 分析においては、200 nm付近のUV吸収を検知するため、ベースラインのドリフトが認められた。

C. 研究結果

1) BPA の調整と評価

超純水と BPA の混合物を沸点近くまで加熱して溶解し、この混合物をメンブレンフィルターを用いて吸引濾過した後、濾液を室温 次いで低温(5℃)に放置してBPAの結晶を析出させた。濾集により得られたBPAを、真空・室温下で乾燥して高純度のBPAを調整した。HPLC、¹Hおよび¹³CNMR、MS分析から、その純度は99%以上である事が確認された。

2) BSH の調整と評価

イオン性物資であり水溶性のBSHを再結晶法で精製する事は、一般的に困難である。

このため、陽イオン交換樹脂(ナトリウム型)カラムを通塔させ、溶出液を濃縮乾固させる調整法を確立した。

D. 考察

BPAの水に対する溶解度は、水の沸点近くで急激に増大する。これは、硼酸残基に水酸基が配位した、すなわち溶媒和したためと考えられる。また、水存在下での加熱は、2量体、3量体の生成を抑制し、高い精製効果を達成したと考えられる。結晶水の有無については今後の課題である。

BSHの陽イオン交換樹脂法による精製は、前駆体を可能な限り純粋にしておく事が必要である。すなわち、本法では混在する非イオン性物質を除去する事は可能であるが、イオン性不純物(特にアニオン性物質)を完全に除去する事はできない。

E. 結論

操作の容易さ、簡便さからBPAの調整・精製は、水からの再結晶法が最適である。

一方、BSHについては、高純度の前駆体が得られれば、陽イオン交換樹脂法は有効な調整・精製法であると結論された。

また、両者の純度測定は、HPLC分析が簡便で特別な技術等を必要とせず、最適な分析法であった。

これらの方法で調整・精製した硼素化合物を臨床供給するには、一連の操作をクリーンルーム(レベル100)内で行なうことが必要で、微生物汚染についても検査しなければならない。

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
なし。
2. 学会発表
なし。

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

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

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 黒岩敏彦 大阪医科大学・脳神経外科 教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコールによる初発膠芽腫に対するBNCTを主軸とした集学的後療法の有効性を検討する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制を整え、策定したプロトコールにのっとり、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは大阪医科大学倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度は5名の登録・治療を行い、平成23年度は4名を登録し3名に治療を実施した。他に期間中数例の初発膠芽腫があったが、対側進展や造影病変の多発、髄腔内播種、高齢・若齢等の理由で本臨床試験への登録条件を満たさなかった。

D. 考察

照射後早期・急性期の重篤な健康被害は経験しなかったが、有害事象として血液検査上のアミラーゼ高値（CTCAEグレード4相当）を安全性評価委員会に報告を行った。

E. 結論

引き続きプロトコールを順守し、症例登録を継続していく。

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

1. Motomasa Furuse, Shinji Kawabata, Toshihiko Kuroiwa, Shin-ichi Miyatake: Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. J Neurooncol 102:471-475, 2011
2. Shiro Miyata, Shinji Kawabata, Ryo

Hiramatsu, Atsushi Doi, Naokado Ikeda, Taro Yamashita, Toshihiko Kuroiwa, Satoshi Kasaoka, Kazuo Maruyama: Computed Tomography Imaging of Transferrin Targeting Liposomes Encapsulating Both Boron and Iodine Contrast Agents by Convection-Enhanced Delivery to F98 Rat Glioma for Boron Neutron Capture Therapy. Neurosurgery 68:1380-1387, 2011

3. Kunio Yokoyama, Masahiro Kawanishi, Makoto Yamada, Hidekazu Tanaka, Yutaka Ito, Toshihiko Kuroiwa: Spinal epidural hematoma following removal of incorrectly placed jugular central venous catheter. J Neurosurg (Spine) 15:206-209, 2011

3. Shinji Kawabata Shin-ichi Miyatake, Ryo Hiramatsu, Yuki Hirota, Shiro Miyata, Yoko Takekita, Toshihiko Kuroiwa, Nitsunori Kiriha, Yoshinori Sakurai, Akira Maruhashi, Koji Ono. Applied Radiation and Isotope 69:1796-1799, 2011

4. Yoji Tamura, Atsushi Aoki, Yoshitaka Yamada, Naosuke Nonoguchi, Ryokichi Yagi, Adam Tucker, Toshihiko Kuroiwa. Dissection of both frontal and parietal branches of the superficial temporal artery for bypass surgery through a single linear skin incision. Acta Neurochir 153:1645-1648, 2011

5. Toshihisa Ishikawa, Kenkichi Takahashi, Naokado Ikeda, Yoshinaga Kajimoto, Yuichiro Hagiya, Shun-ichiro Ogura, Shin-ichi Miyatake, Toshihiko Kuroiwa. Transporter-Mediated Drug Interaction Strategy for 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photodynamic Diagnosis of Malignant Brain Tumor: Molecular Design of ABCG2 Inhibitors. Pharmaceutics 3:1-23, 2011

6. Motomasa Furuse, Kenji Kuroda, Minoru Miyashita, Ryuichi Saura, Toshihiko Kuroiwa: A case of hypertensive intraventricular hemorrhage bled from the hippocampus. Neurol Sci 2011 Aug 18 [Epub ahead of print]

7. Kennkichi Takahashi, Naokado Ikeda, Naosuke Nonoguchi, Yoshinaga Kajimoto, Shin-Ichi Miyake, Yuichi Hagiya, Shun-Ichiro Ogura, Hiroshi Nakagawa, Toshihisa Ishikawa, Toshihiko Kuroiwa. Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence. Neuro-Oncology 13:1234-1243, 2011

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

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 関西医科大学脳神経外科 教授 浅井昭雄

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成23年度は1名の登録ができた。

67歳女性。失語、記名力障害、視野障害にて来院。CTにて左側頭葉を中心とする長径5cmの腫瘍を認め手術摘出した。全摘でき、術後BNCTを施行した。外来にてTMZ維持療法を継続していたが、BNCT後10ヶ月で関連性を否定できないラクナ梗塞を発症し右半身麻痺となった。リハビリにてPS60程度まで回復。現在も維持療法を継続中。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

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

1. A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism
Brain Tumor Pathology DOI 10.1007/p1-5 2011. Takuya Kawaguchi, Yasuo Yamanouchi, Yoshihiro Numa, Yasuo Sakurai, Takahiro Yamahara, Toshitaka Seno, Nobuaki Shikata, Akio Asai, Keiji

2. 眼窩頬骨アプローチ 浅井昭雄、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学64-67医学書院2011

2. 学会発表

1. 第61回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 2011年4月

・放射線加療後の副鼻腔癌側頭骨頭蓋内進展例に対し姑息的開頭腫瘍摘出術を施行した1例：永井泰輝、大重英行、上坂達郎、葛岡 桜、岩田亮一、津田快、吉村晋一、浅井昭雄

・頭蓋内hemangiopericytomaの画像とWHO gradingの比較検討

瀬野敏孝、沼義博、李一、山原崇弘、川口琢也、矢山和宏、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司

第34回日本脳神経C I 学会総会2011年2月
頭蓋内hemangiopericytomaの画像とWHO gradingの比較検討

瀬野敏孝、沼 義博、李 一、山原崇弘、川口琢也、矢山和宏、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司

多発性脳塞栓症で発症した転移性脳腫瘍の一例

川口琢也、山内康雄、沼 義博、櫻井靖夫、山原崇弘、瀬野敏孝、四方伸明、浅井昭雄、河本圭司

第21回日本サイトメトリー学会学術集会
2011.6月

抗グリオーマ薬インターフェロンβ、テモゾロマイド、それぞれのフローサイトメトリーによる作用機序の解析

大重英行、沼義博、浅井昭雄

ガンマ線に誘導されたU251細胞に対するMiR-21 inhibitorによる細胞周期の解析 李一、瀬野敏孝、川口卓也、矢山和宏、大重英行、浅井昭雄、河本圭司

第29回日本脳腫瘍病理学会 2011年5月
頭蓋内 hemangiopericytoma の WHO grading
と回顧的にみる MRI 画像の比較検討 瀬
野敏孝 沼義博 李一 山原崇弘 川口
琢也 矢山和宏 山内康雄 浅井昭雄
河本圭司

頭蓋並び頭蓋内悪性リンパ腫の腫瘍細胞
の大きさと免疫染色、DNA-ploidy 解析
李一、李強、川口琢也、山原崇弘、瀬野
敏孝、沼義博、浅井昭雄、河本圭司

第23回日本頭蓋底外科学会 2011年6月
若年者前頭蓋底 diploic meningioma の一例
瀬野敏孝、沼義博、川口琢也、櫻井靖夫、
山原崇弘、山内康雄、浅井昭雄、河本圭司

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

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

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 近畿大学脳神経外科 教授 加藤天美

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成23年度は1名の登録ができた。
72歳女性

左上肢感覚障害 右前頭葉弁蓋部膠芽腫
開頭腫瘍摘出術施行、肉眼的全摘出となる。
病理診断確定後、本臨床試験登録し、BNCT
施行した。その後、プロトコール通りにテ
モダール内服、追加放射線治療を行った。
現在まで、テモダール維持化学療法を継続
し、再発や放射線性壊死所見は認めない。。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

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

1) Okuda T, Yoshioka H, Kato A:
Fluorescence-guided surgery for glioblastoma
multiforme using high-dose fluorescein
sodium with excitation and barrier filters. J
Clin Neurosci 2012 in press

2) Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Morii E, Kishima H, Maruno M, Kato A, Yoshimine T: Slower growth of skull base meningiomas compared with non?skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. J Neurosurg epub ahead/ DOI: 10.3171/2011.11.JNS11999 2012 in press

2. 学会発表

1) 奥田武司、加藤天美：内視鏡下経鼻的瘻孔充填法が奏功した下垂体腺腫術後髄液漏の1例 第21回日本間脳下垂体腫瘍学会

2) 奥田武司、加藤天美：転移性脳腫瘍治療における脳神経外科医の役割 ?152例の外科的治療より考察- 第70回日本脳神経外科学会シンポジウム

3) 吉岡宏真、奥田武司、加藤天美：膠芽腫に対するHigh-dose fluorescein sodiumと励起フィルターを併用した蛍光ガイド下手術 第70回日本脳神経外科学会

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

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

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 伊達 勲 岡山大学脳神経外科 教授

研究要旨

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にあたって、多施設共同研究の一員として参加すること

A. 研究目的

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にあたって、多施設共同研究の一員として参加すること。

B. 研究方法

失書・失算・発語障害、中枢性顔面神経麻痺にて発症し、画像にて左前頭葉（一部縁上回に広がる）にring enhancementの造影効果を受ける腫瘍性病変を有する患者（52歳・女性）が、岡山大学病院脳神経外科に入院。平成23年6月2日ナビゲーション併用による覚醒下脳腫瘍摘出術を行った。病理診断にて、膠芽腫(WHO grade IV)であり、本研究の適応基準を満たしていたため、患者本人および家族に対して本研究に対する説明と同意を行い、本臨床研究への同意を得た。

（倫理面への配慮）

臨床研究にあたって、岡山大学倫理委員会（平成21年11月24日、受付番号756）より承認を得た。
岡山大学病院内でのホウ素製剤（BPA/BSH）の使用に当たっては岡山大学病院薬事委員会（平成23年6月15日開催）にて承認。

C. 研究結果

平成23年6月23日午前1時（原子炉での中性子照射13時間前）より1時間かけてホウ素製剤（BSH）の点滴を行う。その後、午前7時に岡山大学病院出発し、午前11時頃京都大学原子炉に到着。午後12時よりホウ素製剤（BPA）の投与開始。午後2時16分より3時9分まで5MWにて53分間の仰臥位にて中性子照射を行った。
ホウ素濃度評価： ^{10}B 濃度は、BSHは皮膚、粘膜、神経、腫瘍27ppm、BPAは血液、皮膚、粘膜、神経30.5ppm、腫瘍107.8ppm(T/B比=3.5と仮定)と推定された。

照射時間・線量：正常神経13 Gy-Eq程度より、照射時間は53分。腫瘍線量はピーク(2.58 cm深部)で89.3 Gy-eq、6 cm深部で42 Gy-eq、皮膚線量は8.2 Gy-eqと推定。照射後、明らかな副作用及び症状出現なく、7月4日より7月20日まで1回線量2 Gy・12回の計24 Gyの放射線外照射をTMZ 75 mg/m²/day併用にて行った。7月15日よりMRIにて腫瘍周囲の浮腫の拡大による右上肢軽度麻痺、右下肢の軽度脱力を

認めたが、グリセオールにて徐々に改善傾向。7月22日退院。また、退院後、外来にてTMZ 150 mg/m²/day(5投23休)を継続中。平成24年3月現在、軽度腫瘍部位のring-enhancement lesionが拡大し、腫瘍周囲の浮腫が増大傾向にあり。

D. 考察

事後評価においては、照射時間中の平均血中 ^{10}B 濃度をBSH 27 ppm、BPA 28 ppmと補正した。表面皮膚については7.6 Gy-Eq、正常神経線量はピーク(2.6 cm深部)で12 Gy-Eq、腫瘍線量はピーク(2.6 cm深部)で77.4 Gy-Eq、6 cm深部で33 Gy-Eq程度と推定された。

E. 結論

今回我々は、岡山大学より初めての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へ参加し、患者に対して臨床研究を行った。

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

Inoue S, Ichikawa T, Kurozumi K, Maruo T, Onishi M, Yoshida K, Fujii K, Kambara H, Chiocca EA, Date I. Novel Animal Glioma Models that Separately Exhibit Two Different Invasive and Angiogenic Phenotypes of Human Glioblastomas. World Neurosurgery 2011, Nov 7 (Epub ahead print)

2. 学会発表

第28回日本脳腫瘍学会学術集会 2010.11, 浸潤性グリオーマ動物モデルを用いた浸潤規定因子の検討. 大西ら

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
現在のところ特になし。
2. 実用新案登録
現在のところ特になし。
3. その他
特記事項なし

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

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 福井大学医学部脳脊髄神経外科 教授 菊田健一郎

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。
（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度は1名の登録ができたが、平成23年度は登録がゼロであった。2名の候補があったが、1名は脳梁を介した対側進展が認められ、1名は脳室壁が造影され髄液は腫が疑われ、プロトコールから登録までには至らなかった。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

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

1. Tetsuya Hosoda, Hiroaki Takeuchi, Norichika Hashimoto, Ryuhei Kitai, Hidetaka Arishima, Toshiaki Kodera., Yoshifumi Higashino, Kazufumi Sato, Ken-ichiro Kikuta.: Contribution of Intraoperative CT in Surgery for Low-grade Gliomas: a comparative study between two series without and with intraoperative CT. Neurologia medico-chirurgica 51:218-224, 2011

2. Ken Matsuda, Hiroaki Takeuchi, Yoshikazu Arai, Ryuhei Kitai, Tetsuya Hosoda, Kenzo Tsunetoshi, M.D., Hidetaka Arishima, Kazufumi Sato, Ken-ichiro Kikuta: Atypical and ischemic features in embolized meningiomas. Brain Tumor Pathology 29:17-24, 2012

2. 学会発表

（国際学会）

Hiroaki Takeuchi: Proliferation of vascular smooth muscle cells in glioblastoma: pathological review. The 13th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgeons (13th AACNS) 2011.12.1 台北 台湾 Taipei international convention center 国内学会)

1. 竹内 浩明、細田 哲也、東野 芳史、山内 貴寛、常俊 顕三、有島 英孝、小寺俊昭、北井 隆平、菊田 健一郎 佐藤 一史 今村好章 伊藤浩史：Oligodendrogliomaとdiffuse astrocytomaの再発時の臨床病理組織学的検討 2011.5.20 第29回日本脳腫瘍病理学会 東京 タワーホール船堀
2. 竹内 浩明、細田 哲也、東野 芳史、山内 貴寛、常俊 顕三、有島 英孝、小寺俊昭、北井 隆平、菊田 健一郎 佐藤 一史 今村好章 伊藤浩史：Glioblastoma with oligodendroglioma componentの問題点 2011.5.20 第29回日本脳腫瘍病理学会 東京 タワーホール船堀
3. 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊顕三、細田哲也、小寺俊昭、有島英孝、北井隆平、新井良和、佐藤一史、菊田健一郎：グリオーマ手術における術中CTの有用性 2011.9.1 第16回日本脳腫瘍の外科学会 横浜 パシフィコ横浜

4. 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊
顕三、細田哲也、小寺俊昭、有島英孝、
北井隆平、新井良和、佐藤一史、菊田
健一郎：術中 CT を用いた low grade
glioma 手術 2011.10.13 社団法人日
本脳神経外科学会第 70 回学術集会
横浜 パシフィコ横浜
5. 竹内浩明 松田謙 根石拓行 山内貴
寛 常俊顕三 有島英孝 小寺俊昭
北井隆平 新井良和 菊田健一郎 佐
藤一史：腫瘍栄養動脈塞栓術後の髄膜
腫の組織変化と Ki-67 に関する考察
2011.10.29 第 46 回北陸脳腫瘍懇話会
福井 福井大学医学部附属病院臨床教
育研修センター白翁会ホール

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

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

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 大阪市立大学脳神経外科 教授 大畑建治

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは大阪市立大学医学部の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成23年度は1名の登録ができた。

71歳女性

左上下肢運動障害 右頭頂葉島回部膠芽腫開頭腫瘍摘出術施行、肉眼的全摘出となる。病理診断確定後、本臨床試験登録し、BNCT施行した。その後、プロトコール通りにテモダール内服、追加放射線治療を行った。現在まで、テモダール維持化学療法を継続し、再発や放射線性壊死所見は認めない。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

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

1) Nagata T, Goto T, Ichinose T, Tsuyuguchi N, Ohata K. Tentorial schwannoma mimicking meningioma. *Neurol Med Chir.* 51(5):382-5. 2011

2) Nagata T, Tsuyuguchi N, Uda T, Terakawa Y, Takami T, Ohata K. Examination of

¹¹C-methionine metabolism by the standardized uptake value in the normal brain of children. *J Nucl Med.* 52(2):201-5. 2011

3) Terakawa Y, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Three-dimensional video presentation of microsurgery by the cross-eyed viewing method using a high-definition video system. *Neurol Med Chir.* 51(6):467-71. 2011

4) Kunihiro N, Takami T, Yamagata T, Tsuyuguchi N, Ohata K. Spinal hemangioblastoma of cauda equina origin not associated with von Hippel-Lindau syndrome--case report. *Neurol Med Chir.* 51(10):732-5. 2011

5) Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Takami T, Ohata K. Medulloblastoma manifesting as sudden sensorineural hearing loss. *J Korean Neurosurg Soc.* 50(1):51-3. 2011

6) Chokyu I, Goto T, Ishibashi K, Nagata T, Ohata K. Bilateral subfrontal approach for tuberculum sellae meningiomas in long-term postoperative visual outcome. *J Neurosurg.* 115(4):802-10. 2011

2. 学会発表

1) 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治：メチオニンPETでのMRI Fusion画像の有用性について。第70回日本脳神経外科学会

2) 露口尚弘、石橋謙一、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、大畑建治：Low grade gliomaの治療予後とMethionine-PETでの評価について。第29回日本脳腫瘍学会

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

現在のところ特になし。

2. 実用新案登録

現在のところ特になし。

3. その他

特記事項なし

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

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 市立泉佐野病院脳神経外科 部長 森内秀祐

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは福井大学医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成22年度は1名の登録ができたが、平成23年度は登録がゼロであった。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

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

1. Ozaki T, Ueda T, Wakabayashi T, Kakunaga S, Iwasa Y, Konishi E, Mano M, Moriuchi S "Intramedullary spinal cord metastasis following spontaneous malignant transformation from giant cell tumor of bone 16 years after pulmonary metastasis" J Orthop Sci 16;119-124, 2011
2. Moriuchi S, Yamada K, Dehara M, Teramoto Y, Soda T, Imakita M, Taneda M "Use of 5-aminolevulinic acid for confirmation of deep-seated brain tumors during stereotactic biopsy (Case reports)." J Neurosurg. 115; 278-280, 2011

2. 学会発表

1. 森内秀祐他（8）；
膠芽腫の新規集学的治療 免疫療法とホウ素中性子補足療法併用治療
日本脳神経外科学会総会、2011、横浜
2. 森内秀祐他（10）；
膠芽腫に対する細胞免疫療法とホウ素中性子補足療法併用療法の有効性について
日本脳腫瘍学会学術集会、2011 下呂

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

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

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 兵庫医科大学脳神経外科 教授 有田憲生

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子補足療法（BNCT）、X線の分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、これまでのX線とTMZとの併用治療群と比較することにより、BNCTの有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

腫瘍のみに選択的に放射線治療を行うBNCTの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にBNCTによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

C. 研究結果

平成23年度は登録がゼロであった。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

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

なし

2. 学会発表

（国際学会）

1. Mori K, Arita N, et al: Expression analysis of Aurora kinase B in meningiomas.

The 16th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology in Collaboration with the Section on Tumors of the AANS/CNS (SNO) 2011.11 Orange County

（国内学会）

1. 有田憲生. 悪性リンパ腫治療の進歩. (教育セミナー) 第29回日本脳腫瘍病理学会 2011.5 東京

2. 森鑑二、有田憲生、他：Real time PCR法を用いた悪性神経膠腫におけるMGMT 遺伝子promoter 領域メチル化の定量的評価の試み. 第12回日本分子脳神経外科学会 2011.10 横浜

3. 森鑑二、有田憲生、他：膠芽腫におけるMGMT遺伝子promoter領域メチル化の定量的評価の試み. 第29回日本脳腫瘍学会学術集会 2011.11 岐阜

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

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

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 川端信司 大阪医科大学・脳神経外科 講師

研究要旨

大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療成績を解析し、多施設共同研究プロトコールに関する背景因子を整理した。我々の治療が以前に行われてきた BNCT と異なる点は主に、ホウ素化合物の投与方法と X 線分割外照射の併用にあり、これらを主軸とした BNCT の有効性を検討する必要がある。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコールに関する背景因子の整理。

B. 研究方法

大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療成績を解析し、多施設共同研究プロトコールに関する背景因子を整理した。

（倫理面への配慮）

当該治療は大阪医科大学および京都大学原子炉実験所両倫理委員会において承認を受け、実施した。

C. 研究結果

初発膠芽腫に対してBNCTにより治療を行った例（n=21）の生存期間中央値（MST）は15.6か月であり、同一施設での手術＋X線分割外照射（+/- 化学療法（ACNU））での治療例（n=27）のMST=10.3か月を有意に上回った。またBNCT治療例には長期生存例が含まれ、その2年生存率は25%である。BNCT治療例のうち11例においてBNCT後X線分割外照射を併用しているが、これによる治療成績はMST=23.5か月となり、通常治療とのハザード比は0.32であった。BNCTの特徴としては、2種類のホウ素化合物（BSHとBPA）の併用、空気置換法導入による深部線量の改善が挙げられる。

D. 考察

これまでの大阪医科大学におけるBNCTの治療成績は、以前に国内・外で実施されてきた成績を上回る。これにはホウ素化合物の投与方法の改良、中性子深達性の工夫およびX線分割外照射の併用といった要因が考えられる。近年標準治療法として確立したテモゾロミド併用・維持化学療法の成績は、これらの治療成績を約2.5か月改善していることが分かっており、またBNCT治療においても同様の上乘せ効果が報告されている。このことから、治療成績に2.5か月の生存期間延長が期待できると仮定し、コントロールとなる手術＋X線分割外照射＋化学

療法（テモゾロミド）に対する手術＋BNCT＋X線分割外照射＋化学療法（テモゾロミド）のハザード比はおおむね0.4程度と概算できる。このことから治療成績を解析し得る治療実施症例は約20例ほどになるが、さらに条件を厳しく見積もり、登録目標症例数が45例に設定されている。今回の再解析では、生存期間中央値が18か月を達成した段階で有意な差を持って本研究で提唱した新規プロトコール“BNCT＋X線分割外照射＋化学療法”の有効性を示し得る。BNCTが原子炉中性子源に頼らざるを得ない現状では、目標症例数への予定期間内での到達困難も予想されたが、今回の解析結果から改めて計画の妥当性が見いだせた。

E. 結論

本研究で提唱した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は、実施計画に無理がなく、十分にその有効性を示し得る計画立案である。

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

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.

Kawabata S, Miyatake S, Hiramatsu R, Hirota Y, Miyata S, Takekita Y, Kuroiwa T, Kirihata M, Sakurai Y, Maruhashi A, Ono K.

Appl Radiat Isot. 2011 Dec;69(12):1796-9. Epub 2011 Mar 21. PubMed PMID: 21459588.

Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors.

Kawabata S, Yang W, Barth RF, Wu G, Huo T, Binns PJ, Riley KJ, Ongayi O, Gottumukkala V, Vicente MG.

J Neurooncol. 2011 Jun;103(2):175-85. Epub 2010 Sep 17. PubMed PMID: 20848301; PubMed Central PMCID: PMC3005081.

2. 学会発表

悪性脳腫瘍に対するBNCT施行症例の解析.
川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 切畑光統, 丸橋晃, 小野公二.
第8回 日本中性子捕捉療法学会 ~徳島
2011/09/16-17

ホウ素中性子捕捉療法を用いた悪性髄膜腫克服への挑戦.

川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 田村陽史, 黒岩敏彦, 切畑光統, 小野公二.

第29回日本脳腫瘍学会学術集会
2011/11/27-29

悪性脳腫瘍とBNCT. (シンポジウム4「腫瘍選択的ホウ素中性子捕捉療法(BNCT) - 現在地からの挑戦 -」)

川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩俊彦, 切畑光統, 丸橋 晃, 小野公二.

第24回 日本放射線腫瘍学会
2011/11/17-19

ホウ素中性子捕捉療法を中心とした多施設共同第2相臨床試験の背景と進捗状況.

川端信司, 宮武伸一, 古瀬元雅, 松下葉子, 平松 亮, 黒岩敏彦, 切畑光統, 小野公二.
第49回 日本癌治療学会学術集会
2011/10/27-29

ホウ素中性子捕捉療法は悪性神経膠腫に対する集学的治療の一角を担えるか?

川端信司, 宮武伸一, 平松 亮, 宮田至朗, 松下葉子, 古瀬元雅, 黒岩敏彦, 切畑光統, 丸橋 晃, 小野公二.

(社)日本脳神経外科学会 第70回学術総会
2011/10/12-14

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

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 道上宏之 岡山大学・生理学 助教

研究要旨

大阪医科大学におけるこれまでの初発膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の治療成績は、同施設のテモゾロミド導入以前の標準的な治療法と比較し有意な延長が得られている。今回の多施設共同研究プロトコルの治療成績を解析するにあたり、登録施設内・多施設標準治療群を設定するよう立案した。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコルによるBNCT治療成績解析のための、登録施設内・多施設標準治療群の設定。

B. 研究方法

該当する症例は、本臨床研究での適格基準を満たす症例のうち、現在一般に行われている標準的な治療法である、手術＋テモゾロミド化学療法併用X線分割外照射＋維持化学療法により治療が行われた症例で、同治療法導入以後の症例および本臨床試験実施中に原子炉稼働の問題等によりエントリされなかった症例を含め、可及的全例調査を実施するよう各施設に提案した。

。（倫理面への配慮）

治療に関する介入は行わず、標準的に治療された例の後ろ向き調査であり、倫理面での問題は各施設の解釈に従う。

C. 研究結果

初発膠芽腫の各施設での年間発生数は多くはないが、上記期間中の症例を当該研究に協力可能な複数の試験登録施設からの症例を合わせて解析することにより、十分な標準治療（コントロール）群として成立することが分かった。

D. 考察

一般的に、初発膠芽腫の臨床試験は国内外で多数存在し、その治療成績は既知である。そのため、既存の報告と比較検討を行うことが可能であるが、実際には適格基準に若干の相違があるばかりでなく、再発時の治療・ケアの程度などに差が生じ、とくに本邦ではこれらの例に対しより積極的な治療介入がなされることが多いため、全生存期間を評価する今回の臨床試験との比較対象としては不適切ならざるを得ない。

そこで、試験登録施設での標準治療群をコントロールとして設定する試みを提案し、多くの施設で賛同が得られたため、試験に並行して症例を収集し、最終的にこれらの結果と本研究でのBNCTを主軸とした

初発膠芽腫に対する治療成績の比較検討を行うことが重要と考えられる。

E. 結論

多施設共同研究プロトコルの治療成績を解析するにあたり、登録施設内・多施設標準治療群を設定するよう立案し、治療症例の収集・症例報告書の作成など継続して実施していく。

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

Soda Y. et al., Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 15;108(11):4274-80

2. 学会発表

第8回日本中性子捕捉療法学会学術大会
「イムノリポソームを用いた悪性脳腫瘍に対するホウ素DDSの挑戦」

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

細胞導入ペプチドと皮膚導入促進剤とを組み合わせた皮膚導入システムおよび美白剤
（出願日 H. 23. 8. 31, 特願2011-189687）

新規ペプチド複合体、そのハイブリッド複合体およびその用途

（出願日 H23. 10. 25, 特願2011-233812）

細胞膜透過型ホウ素ペプチド

（出願日 H23. 10. 19, 特願2011-230059）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nonoguchi N, Miyatake S-I, et al.	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	423-431	2011
Kawabata S, Miyatake S-I, et al	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	1796-1799	2011
Takahashi K, Miyatake S-I, et al	Enhanced expression of coproporphyrinogen oxidase in malignant brain tumors: CPOX expression and 5-ALA-induced fluorescence.	Neuro-Oncol	13	1234-1243	2011
川端信司、宮武伸一、他	硼素中性子捕捉療法について	PET journal	15	9-12	2011
宮武伸一	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
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Application of a novel boronated porphyrin (H ₂ OCP) as a dual sensitizer for both PDT and BNCT	Lasers in Surgery & Medicine	43	52-58	2011
Miyata S, Miyatake S-I, et al.	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	1380-1387	2011
Esaki S, Miyatake S-I, et al	Hepatocyte growth factor incorporated into herpes simplex virus vector accelerates facial nerve regeneration after crush injury	Gene Therapy	18	1063-1069	2011
Furuse M, Miyatake S-I, et al	Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases	J Neuro-Oncol	102	471-475	2011
Ando T, Miyatake S-I, et al	Boron neutron capture therapy for clear cell sarcoma (CCS): Biodistribution study of p-boron-l-phenylalanine in CCS-bearing animal models.	Appl Radiat Isot.	69	1721-1724	2011
Hashimoto N,, Kato A et al	Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies	J Neurosurg	116	574-580	2012