

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 加藤 天美 近畿大学医学部・教授

研究要旨

初発膠芽腫に対してホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)、X線の分割照射、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近畿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25年度は1名の登録を行った。左後頭葉膠芽腫に対して5月に開頭腫瘍摘出術施行。術後本臨床試験に参加し、現在、経過観察中である。

D. 考察

新たな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, Hayashi H, Fujita M, Yoshioka H, Tasaki T, Nakagawa K, Kato A. Administration of gefitinib via nasogastric tube effectively improved the performance status of a patient with lung adenocarcinoma-derived meningeal carcinomatosis. *International Cancer Conference Journal* 2013

2) Okuda T, Kato A. Surgical Treatment for Multiple Brain Metastases. *Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors*. 183-192, Intech 2013

2. 学会発表

1) 奥田武司, 金田裕靖, 吉岡宏真, 田崎貴之, 藤田貢, 中川和彦, 加藤天美. 非小細胞肺癌の転移性脳腫瘍に対する治療戦略-driver oncogeneを標的とした個別化治療への展望-  
第31回日本脳腫瘍学会学術集会 (宮崎)  
2013. 12月

2) 吉岡宏真, 藤田貢, 奥田武司, 田崎貴之, 加藤天美. グリオーマ幹細胞薬剤耐性化機序の解明とテモゾロミドの治療効果の向上  
第31回日本脳腫瘍学会学術集会 (宮崎)  
2013. 12月

3) 田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 海綿静脈洞経路にて胸膜転移を生じた膠芽腫の一例  
第31回日本脳腫瘍学会学術集会 (宮崎)  
2013. 12月

4) 奥田武司, 吉岡宏真, 田崎貴之, 藤田  
貢, 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-162例の外科  
的治療より考察-

**第51回日本癌治療学会総会 (京都)**

2013. 10月

5) 奥田武司, 吉岡宏真, 田崎貴之, 藤田  
貢, 加藤天美. 転移性脳腫瘍の摘出術に  
おける手術工夫

**第18回日本脳腫瘍の外科学会 (滋賀)**

2013. 9月

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・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参加の多施設共同研究」  
岡山大学より初発神経膠芽腫に対する BNCT 臨床研究及び追加放射線療法・化学療法の有効治療法確立プロジェクトへ多施設共同研究者の一員として臨床研究へ参加。

A. 研究目的

現在、悪性神経膠腫に対する治療法は、手術療法・放射線療法・化学療法による集学的治療法であるが、予後は極めて悪い。その中で、大阪医科大学脳神経外科単施設で行われていたホウ素中性子捕捉療法（BNCT）は、初発神経膠芽腫の中央生存期間が23.5ヶ月という結果を報告をしている。BNCTはホウ素の取り込んだ細胞に対して中性子線の照射を行うと、ホウ素製剤を取り込んだ腫瘍細胞内部で、核反応を引き起こし、腫瘍選択的な細胞障害を引き起こす。今回我々は、岡山大学にて治療を行っている初発神経膠芽腫患者に対するBNCTの臨床研究を行い、他施設共同研究として、BNCT臨床研究へ参加し、その結果を臨床研究情報センター（TRI）へと登録を行う。

B. 研究方法

臨床研究を開始するにあたり、岡山大学臨床研究倫理委員会にて、承認を得た。その後、岡山大学病院脳神経外科にて、外科的手術を行い、組織学的に初発神経膠芽腫と診断した患者より、臨床研究へ同意を得た患者に対してBNCT臨床研究を行った。BNCTで用いるホウ素製剤は、主任研究者である大阪医科大学脳神経外科宮武伸一氏より提供を受けた。提供を受けたホウ素製剤を投与するにあたり、岡山大学病院薬剤部調剤部にて、特殊調剤を行い、点滴製剤とした。また、ホウ素製剤投与後の中性子照射は、大阪府熊取町にある京都大学原子炉実験所にて、岡山大学脳神経外科医師が同行し、中性子照射日にJR等を使い、岡山大学病院より同行した。

臨床研究への岡山大学病院の患者参加決定後、患者を臨床研究情報センター（TRI）へ登録し、研究を行った。原子炉の点検のため、中性子照射が行えないため、平成25年度の臨床研究は、行えなかった。これまでの、臨床研究を行った症例について、外来にて治療継続を行った。

C. 研究結果

平成24年度、計3回（試験全期間中計4回、平成23年度1回、平成24年度3回）平成25年度（原子炉休止中のために症例なし）により岡山大学よりホウ素中性子捕捉療法を施行。

平成25年度は、中性子源である京都大学原子炉実験所の原子炉の点検等により、ホウ素中性子捕捉療法は行うことが出来なかった。

D. 考察

BNCT終了後、追加の24Gyの放射線治療及び化学療法を施行した。BNCT後の有害事象としては、BNCTとの関連性については不明であるが、全身けいれん発作や重症薬疹等が認められた。標準治療群では、術後の放射線治療法が約1.5～2ヶ月程度必要であるが、BNCT後は2～3週間程度の追加放射線治療で終了するため、入院期間の短縮につながった。平成25年度は、原子炉の都合上臨床研究を行えなかった。ホウ素中性子捕捉療法は、粒子線治療の1つの分野であるが、ホウ素の投与方法並びに中性子照射等の幾つかの治療に関わる要素が存在し、数多く中性子捕捉療法を行っている施設と、比較的少ない症例の施設間で、技術的な差が生まれるかどうかは、不安視されていたが、岡山大学では、主管の大阪医大と同等の成績及び安全性の確保は出来たと考えられる。

E. 結論

岡山大学脳神経外科より計4症例（平成23年度1症例、平成24年度3症例）のBNCT臨床研究の多施設共同研究者の分担者として、臨床研究を行った。計4名の患者に対してBNCT臨床研究を行ったが、重篤な副作用なく、BNCT後の後療法を行うことにも成功した。

平成25年度は、京都大学原子炉実験所の中性子源の点検等による、不可避な事情により、臨床研究は出来なかったが、岡山大学にて、

ホウ素中性子捕捉療法を完遂できる十分な体制は出来たと思われる。  
大学倫理委員会・ホウ素薬剤の調剤、原子炉への患者輸送等、岡山大学でのBNCT推進にあたっての組織的な取り組みに関しても着実に推進出来た。今後の臨床研究の発展および治験への展開を含め十分な成果を収めたと思われる。多施設共同研究における、分担研究者として、岡山という、中性子源のある京都大学原子炉実験所（大阪府泉南郡熊取町）遠方の地ではあるが、十分に臨床研究が行えることを証明した。

#### 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

- 1) Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Fujii K, Yoshida K, Inoue S, Michiue H, Chiocca EA, Kaur B, Date I Neuropathology, 2013, 33(2), 162-174
- 2) Gene expression profiling of the anti-glioma effect of Cilengitide. Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, Michiue H, Fujii K, Ishida J, Shimazu Y, Chiocca EA, Kaur B, Date I. Springerplus. 2013 Apr 15;2(1):160.
- 3) Proximal vertebral body fracture after 4-level fusion using l1 as the upper instrumented vertebra for lumbar degenerative disease: report of 2 cases with literature review. Yasuhara T, Takahashi Y, Kumamoto S, Nakahara M, Yoneda K, Niimura T, Tanoue T, Kusumegi A, Sennari T, Hijikata Y, Manabe H, Miyoshi Y, Date I, Ogawa K, Nishida K. Acta Med Okayama. 2013 Jun;67(3):197-202.
- 4) Assessment of the difference in posterior circulation involvement between pediatric and adult patients with moyamoya disease. Hishikawa T, Tokunaga K, Sugiu K, Date I. J Neurosurg. 2013 Oct;119(4):961-5. 4

- 5) Cognitive functions in Parkinson's disease: Relation to disease severity and hallucination. Wakamori T, Agari T, Yasuhara T, Kameda M, Kondo A, Shinko A, Sasada S, Sasaki T, Furuta T, Date I. Parkinsonism Relat Disord. 2014 Jan 13. pii: S1353-8020
  - 6) Anti-HMGB1 antibody therapy for traumatic brain injury and neuropathic pain]. Okuma Y, Date I, Nishibori M. Nihon Yakurigaku Zasshi. 2014 ;143(1):5-9
  - 7) Epidemiology of Dural Arteriovenous Fistula in Japan: Analysis of Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET2). Hiramatsu M, Sugiu K, Hishikawa T, Haruma J, Tokunaga K, Date I, Kuwayama N, Sakai N. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014;54(1):63-71.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy), 岡山, 2013.07 Induction of an angiogenic factor, CYR61, oncolytic viral therapy for malignant gliomas, Date I et al.
  - 2) 第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy), 岡山, 2013.07 Analysis of combination therapy of the adenovirus vector carrying REIC/DKK-3 (AD-REIC) and the integrin antagonist cilengitide, Date I et al.
  - 3) 第19回日本遺伝子治療学会年次学術集会 (The 19th Annual Meeting of Japan Society of Gene Therapy) 岡山, 2013.07 The integrin antagonist cilengitide increases anti-tumor effects of vasculostatin-expressing oncolytic virus, Date I et al.
  - 4) 第11回日本Awake Surgery研究会 東京, 2013.08 腫瘍摘出術中に言語機能の低下がみられる症例に対するマッピング・モニタリングの工夫, 伊達勲ら

5) XV WFNS World Congress of Neurosurgery  
(WFNS 2013) Seoul, Korea, 2013.09  
Omics analysis of the anti-glioma  
effect by vasculostatin expressing  
oncolytic viral therapy combined with  
cilengtide, Date I et al.

6) XV WFNS World Congress of Neurosurgery  
(WFNS 2013) Seoul, Korea, 2013.09.  
CYR61 as a prognostic factor in  
glioblastoma: the multivariate  
analysis of its immunohistochemical  
expression, Date I et al.

7) 第14回日本分子脳神経外科学会  
横浜, 2013.10  
C末端ペプチドによるオートファジー細  
胞死の誘導とクロロキン併用による抗腫  
瘍効果の増強, 伊達 勲ら

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 菊田 健一郎 福井大学医学部脳脊髄神経外科・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24年度は一例の登録を行い、25年度はプロトコールにしたがい経過観察中である。

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) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第7回 神経鞘腫編. 脳神経外科速報  
23(4) : 410-414、2013
- 2) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第8回 頭蓋咽頭腫編. 脳神経外科速報  
23(5) : 514-520、2013

- 3) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第9回 トルコ鞍近傍部腫瘍: 上皮系編.  
脳神経外科速報 23(6) : 642-648、2013
- 4) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第10回 トルコ鞍近傍部腫瘍: グリオーマ編. 脳神経外科速報 23(7) :  
758-764、2013
- 5) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第11回 髄芽腫: ロゼット構造の鑑別編.  
脳神経外科速報 23(8) : 872-878、  
2013
- 6) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第12回 髄膜性腫瘍の鑑別編. 脳神経外科速報 23(9) : 1000-1007、2013
- 7) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第13回 脳室内腫瘍編. 脳神経外科速報 23(10) : 1112-1019、2013
- 8) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第14回 悪性リンパ腫編. 脳神経外科速報 23(11) : 1232-1239、2013
- 9) 基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断  
第15回 グリオースとグリオーマ編.  
脳神経外科速報 23(12) : 1350-1357、  
2013
- 10) Yoshida K, Sato K, Kitai R, Hashimoto N, Kubota T, Kikuta K : Coincident choroid plexus carcinoma and adrenocortical tumor in an infant. Brain Tumor Pathol. 2013 Apr;30(2) : 104-8.
- 11) Kitai R, Sasaki H, Matsuda K, Tsunetoshi K, Yamauchi T, Neishi H, Matsumura K, Tsunoda A, Takeuchi H, Sato K, Kikuta K : Measurement and cellular sources of the soluble interleukin-2 receptor in primary central nervous system lymphoma. Brain Tumor Pathol. 2013 Jan;30(1) : 34-9.

## 2. 学会発表

- 1) 竹内浩明、細田哲也、北井隆平、根石  
 拓行、常俊顕三、有島英孝、山田真輔、  
 荒井大志、多田愛弓、菊田健一郎、佐  
 藤一史、今村好章、伊藤浩史. Pilocytic  
 astrocytoma と pilomyxoid  
 astrocytoma の上衣性分化と超微細構  
 造の検討 2013. 5. 25 第 31 回日本脳  
 腫瘍病理学会 東京 KFC ホール国際  
 ファッションセンター
- 2) 竹内浩明、細田哲也、根石拓行 橋本  
 智哉、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、  
 菊田健一郎. Pilocytic astrocytoma の  
 起源と発生についての新たな知見：  
 Piloid gliosis と pilomyxoid  
 astrocytoma との関連 2013. 10. 18  
 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会  
 横浜 パシフィコ横浜
- 3) 北井隆平、根石拓行、有島英孝、竹内  
 浩明、菊田健一郎、佐藤一史：DNA 修復  
 および放射線感受性関連遺伝子  
 NBS1, RAD50 タンパクの脳腫瘍における  
 発現 2013. 05 第 31 回日本脳腫瘍病  
 理学会

## 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 大畑 建治 大阪市立大学大学院医学研究科 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

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25年度は症例の登録ができなかった。神経膠芽腫の症例は数例あったが、いずれもプロトコールに会わなかった。

D. 考察

プロトコール対象症例がなかった。

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) Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Ann Nuc Med. 2013 27:772-80, 2013
- 2) Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. Spine (Phila Pa 1976) 38:407-14, 2013
- 3) Kunihiro N, Goto T, Ishibashi K, Ohata K. Surgical outcomes of the minimum anterior and posterior combined transpetrosal approach for resection of retrochiasmatic craniopharyngiomas with complicated conditions. J Neurosurg 120:1-11. 2014
- 4) Takami T, Yamagata T, Ohata K. Posterolateral sulcus approach for spinal intramedullary tumor of lateral location: technical note. Neurol Med Chir(Tokyo). 53:920-7. 2013

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Naohiro Tsuyuguchi, Kenichi Ishibashi, Hidetoshi Ikeda, Takehiro Uda, Kenji Ohata: The evaluation of Methionine PET and tumor proliferation for the prognosis of low grade glioma. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/09/08-13, Seoul, Korea



2) Yuzo Terakawa, Naohiro Tsuyuguchi, Junya Abe, Hidetoshi Ikeda, Takeo Goto, and Kenji Ohata: The role of 11C-methionine positron emission tomography in prediction of meningioma recurrence and progression. EANM' 13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

3) Junya Abe, Naohiro Tsuyuguchi, Yuzo Terakawa, Kenichi Ishibashi, Takashi Nagata, Kenji Ohata: Evaluation of pituitary adenoma and craniopharyngioma by Methionine positron emission tomography. EANM' 13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

4) Ohata K, Kunihiro N, Morisako H, Ishibashi K, Goto T: Surgery of Craniopharyngioma-Transcranial Approach. WFNS2013 XV WFNS World Congress of Neurosurgery 2013/9/8-13, Seoul, Korea

(国内学会)

1) 露口尚弘、永田 崇、石橋謙一、大畑建治: 下垂体腫瘍および頭蓋咽頭腫におけるMethionine (MET) PETについて. 第23回日本間脳下垂体腫瘍学会 2013/03/15-16 鹿児島

2) 大畑建治: 髄外腫瘍医学部脳神経外科. 第22回脳神経外科手術と機器学会 (CNTT) 2013/4/11-13 福岡

3) 大畑建治: Master the Skull Base Surgery - Tumors 日本脳神経外科学会 第72回学術総会-2013/10/16-18 横浜

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 森内 秀祐 りんくう総合医療センター脳神経外科・部長

研究要旨

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りんくう総合医療センター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25年度は原子炉の稼働時間が限られたこともあり、症例登録がゼロであった。

D. 考察

考察できる材料はない。

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) 森内秀祐、他6名（1） Use of 5-aminolevulinic acid to detect residual meningioma and ensure total removal while avoiding neurological deficits. J Neurology Neurophysiology, 4:159-162, 2013

2. 学会発表

1) 森内秀祐、他3名（1） MGMTプロモーター非メチル化膠芽腫に対する免疫細胞治療およびベバシズマブ療法有効例. 日本脳腫瘍学会学術集会 2013Dec宮崎  
2) 森内秀祐、他5名（1） Use of 5-aminolevulinic acid for detection of residual meningioma for total removal and avoidance of neurological deficits 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology. 2013 Nov. San Francisco, CA, USA

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 氏名 川端信司 機関名・職名 大阪医科大学・脳神経外科 講師

研究要旨

本臨床研究プロトコール“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”において発案した3層X線分割外照射（XRT）を解析し、通常のXRTを併用する場合と比較検討した。本研究で用いた8-, 16-, 24Gyの3層分割XRTでは、従来のBNCT併用XRTと同等の腫瘍線量を保ち、かつ正常脳の最大線量を減じた治療法となっていることが示された。

A. 研究目的

多施設共同研究プロトコールによりBNCTに併用した3層X線分割外照射（XRT）について解析を加え、線量分布の妥当性に関する検討。

B. 研究方法

多施設共同研究プロトコールによりBNCTに併用した3層X線分割外照射（XRT）の治療法は以下の如くである。

BNCT後にX線の外照射を2Gy×12回施行する。但し土曜日、日曜日、休日は照射を中止する。24GyのX線追加照射はBNCT後2週間前後に開始する。

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、追加する。

24Gyを3層に分けて、脳表より、8, 16, 24Gyのgradientをかける。すなわち、照射はコプラナーにて行い、BNCTの中性子照射方向に可能な限り直交する対向2門照射とする。また、GTV（術前の造影MRIにおける造影陽性病巣）+2.0cmを臨床標的体積（CTV: clinical target volume）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、上記線量をhalf-field techniqueを用いて照射する。

但し、BNCT前の手術により造影域が全摘出された場合は、摘出腔プラス2.5cmをCTVとして設定する。また、CTV最深部の正常脳peak doseが8.7Gy-Eqを超える場合はXRT boost doseを減じ、total dose（分割換算、換算係数を3とする）として、50Gyを超えないようにXRT総線量を計算し、その1/3ずつのgradientを与えるものとする。本照射法において付与された腫瘍線量ならびに正常脳線量を、BNCTによる付与線

量と合算した。

BNCTの際の中心軸上線量分布に各臓器の $\alpha/\beta$ 値を元にしたLQモデルでの計算値との総和として評価した。

（倫理面への配慮）

治療に関する介入は行わず、治療後に後ろ向きとして追加評価のみを実施した。

C. 研究結果

最初に腫瘍線量であるが、腫瘍塊の最深部を8cm、浸潤部を+2cmと想定した場合、BNCT単独での照射線量は12.9Gy（頭皮から10cm深部、 $\alpha/\beta=10$ ）にとどまる。本プロトコール治療では36.9Gyとなり、従来の追加照射（+30Gy（2Gy x 15fr））を実施した場合には42.9Gyであった。治療線量を60Gy-Eqと考えた場合、新旧両プロトコールではほぼ同等の約8.5cm深部に到達した。その際、BNCT単独では7.5cm（BPA単独では6.7cm）にとどまる。

また正常脳線量であるが、上記と同様に腫瘍最深部を8cmとすれば、BNCT単独での最大線量は、X線2Gy分割換算で43.9Gy（12.3Gy、 $\alpha/\beta=2$ 、プロトコール規定の正常脳線量は13Gy）となり、+30Gyの従来プロトコールで73.9Gy、新プロトコールでは51.9Gyにとどまり、十分に耐用線量内に収まっている。また追加線量を20Gy均質照射に軽減しても正常脳の最大線量は63.9Gy、24Gyでも67.9Gyとなる。腫瘍最深部を5.5cm程度と比較的浅在性の場合を想定した場合、従来法で73.9Gy、新法で58.2Gyとなった。

D. 考察

本試験で新たに用いた3層分割X線分割外照射法（8, 16, 24Gyのgradient）は、BNCTから寄与される比較的浅い部位での高線量を考慮した照射法であり、従来の20~30Gyの均一なX線分割外照射の追加で得られた

良好な抗腫瘍効果を維持しつつ、長期生存で危惧された浅部での照射線量を低減できている。

また個々の患者毎で異なる腫瘍深度を鑑みても、あらゆる状況で正常脳の線量低減と深部腫瘍の線量向上が可能であり、プロトコル規定によって、いずれの施設・症例においても均質な治療計画が実施できると考えられた。

#### E. 結論

本研究で用いた8-, 16-, 24Gyの3層分割XRTでは、従来のBNCT併用XRTと同等の腫瘍線量を保ち、かつ正常脳の最大線量を減じた治療法となっていることが示された。

#### 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

- 1) 悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績. 川端信司、黒岩敏彦、小野公二、宮武伸一ほか**定位放射線治療** 18: 147-152. 2014
- 2) Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Hiramatsu R, Kawabata Sほか**Radiat Oncol.** (査読有) 8: 192. 2013
- 3) Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake Sほか**J Neurosurg.** (査読有) 119: 837-844. 2013
- 4) シリーズ 硼素中性子捕捉療法による治療症例 (1) 熱外中性子と2種類の硼素化合物併用による本邦初の脳腫瘍治療例. 川端信司、小野公二. **PET journal** 24: 10-11. 2013
- 5) 悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法とPETのかかわり. 川端信司、黒岩敏彦、松下葉子、宮田至朗、平松亮、切畑光統、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **CI 研究** 34: 119-125. 2012
- 6) ホウ素中性子捕捉療法による悪性髄膜腫の治療成績. 川端信司、平松亮ほか (10人中1番) **定位放射線治療** 17: 75-81. 2013

- 7) 放射線治療の進歩・硼素中性子捕捉療法の現状と今後. 川端信司、栗飯原輝人. **PET journal** 22: 16-19. 2013
- 8) ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) について～難治性脳腫瘍治療への取り組み～. 川端信司. **放射線治療かたろう会誌** 18: 126-135. 2013
- 9) 悪性脳腫瘍の治療. 放射線治療のトピックス. ホウ素中性子捕捉療法. 川端信司、平松亮、宮武伸一. **Clinical Neuroscience** 31: 1174-1176, 2013

#### 2. 学会発表

- 1) Boron neutron capture therapy as a treatment modality for malignant brain tumors. S. Kawabata. **5th Trilateral Meeting on BNCT Research among KURRI, Taipei VGH and Tsing Hua University.** Clock Tower of Kyoto University 2013/04/06
- 2) Boron neutron capture therapy as a treatment modality for brain malignancies. S. Kawabata. **6th Trilateral BNCT meeting between Taiwan and Japan.** Medical Science & Technical Building, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan 2013/12/13
- 3) 大阪医科大学における脳腫瘍治療例の報告 (悪性神経膠腫). 川端信司. **平成25年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/12/11
- 4) 大阪医科大学における脳腫瘍治療例の報告 (悪性髄膜腫). 川端信司. **平成25年度京都大学原子炉実験所専門研究会** 熊取・大阪 2013/12/11
- 5) ホウ素中性子捕捉療法による悪性神経膠腫の予後不良因子打開の可能性. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、黒岩敏彦、近藤夏子、櫻井良憲、田中浩基、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **第31回日本脳腫瘍学会学術集会** 宮崎 2013/12/8
- 6) 悪性脳腫瘍に対する原子炉中性子源によるBNCTの治療成績. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、黒岩敏彦、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **第51回日本癌治療学会学術総会** 京都 2013/10/24
- 7) 新規診断膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法を用いた多施設共同試験. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、黒岩敏彦、近藤夏子、鈴木実、小野公二、宮武伸一. **日本脳神経外科学会第72回学術大会** 横浜 2013/10/18

- 8) 悪性脳腫瘍克服へ向けたホウ素中性子捕捉療法の試み. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、松下葉子、宮武伸一、黒岩敏彦、鈴木実、増永慎一郎、近藤夏子、小野公二. 第72回日本癌学会学術総会 横浜 2013/10/03
- 9) 新規診断悪性神経膠腫に対するBNCTの治療成績と多施設共同研究の近況報告. 川端信司、平松亮、二村元、弘田祐己、古瀬元雅、松下葉子、黒岩敏彦、宮武伸一、近藤夏子、鈴木実、小野公二、田中浩基、櫻井良憲、切畑光統. 第10回日本中性子捕捉療法学会 岡山 2013/9/7
- 10) 悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績. 川端信司、平松亮、古瀬元雅、二村元、大西宏之、黒岩敏彦、宮武伸一、近藤夏子、鈴木実、小野公二. 第22回日本定位放射線治療学会 長島・三重 2013/5/25
- 11) 病態診断にもとづいたホウ素中性子捕捉療法の適応と治療. 川端信司、平松亮、松下葉子、古瀬元雅、宮武伸一、黒岩敏彦、鈴木実、小野公二. 第32回日本脳神経CI学会総会 広島 2013/2/22
- 12) 初発膠芽腫の医療照射症例報告. 川端信司. 平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究会 熊取・大阪 2013/2/15
- 13) 初発膠芽腫多施設共同研究のプロトコールについて. 川端信司. 平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究会 熊取・大阪 2013/2/15
- 14) これまでに実施した医療照射の工夫. 川端信司. 平成24年度京都大学原子炉実験所専門研究会 熊取・大阪 2013/2/15

(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・助教

研究要旨

「新規ホウ素製剤の開発による BNCT の発展を目指した研究」  
現在の臨床研究において、BNCTによる脳腫瘍患者の生存期間の延長が期待される。しかし、腫瘍組織でのホウ素濃度の上昇は認められるが、腫瘍細胞内部までの取り込みが認められないことが多い。ホウ素中性子捕捉反応の効果を十分に生かすために、細胞内導入型のホウ素製剤の開発を目指す。

A. 研究目的

現在、悪性神経膠腫に対する治療法は、手術療法・放射線療法・化学療法による集学的治療法であるが、その予後は極めて悪い。その理由として、血液脳関門に囲まれた脳という特殊な環境に発生した腫瘍であるため、他の癌腫で使用可能な分子標的薬等の多くの抗がん作用を有する薬剤の使用が非常に困難である。その中で、大阪医科大学脳神経外科を中心とするBPAとBSHの2種類のホウ素製剤を併用した中性子捕捉療法が、非常に高い効果をあげている。BNCTはホウ素の取り込んだ細胞に対して中性子線の照射を行うと、核反応を引き起こし、細胞障害を引き起こす。しかしながら、細胞内にホウ素を取り込んでいない腫瘍細胞に対しては効果が非常に少ない。この弱点を克服し、さらなるホウ素中性子捕捉療法を発展させるためには、新規のさらなる効果をもたらすホウ素製剤の開発が急務である。今回は、初発膠芽腫患者に対するBNCTの臨床研究をするのと同時に、その臨床研究から出た知見を研究へと盛り込み、新規ホウ素製剤開発の基礎研究も行う。

B. 研究方法

2種類のホウ素製剤のうちBPA(ホウ素フェニルアラニン)は、ホウ素一個に対してアミノ酸のフェニルアラニンが結合した化合物であり、アミノ酸の取り込みの高い増殖スピードの速い腫瘍細胞に多く取り込まれる。一方、BSHと呼ばれるホウ素12個からなるクラスター分子であり、非常に多くのホウ素を効率よく運ぶ長所はあるものの、細胞内への導入が出来ないため、ホウ素中性子捕捉療法による効果が低いといわれている。今回我々は、世界で初めて、ホウ素の細胞内局在を変化させ、中性子を照射した時の核へのダメージをシミュレーションすることにより、細胞内にホウ素を導入することが重要であるかの検討を行った。また、BSHに細胞膜を通過させることが可能なペプチドを細胞膜通過ペプチドを結合させ、細胞内への取り込みを検討した。本研究では、BSH-peptideと呼ばれる

新規ホウ素製剤の開発に取り組む。

(倫理面への配慮)

動物実験棟に関しては、岡山大学動物実験の規約に従い、委員会の承認を得て行う。

C. 研究結果

ホウ素化合物の細胞内局在による中性子照射後の核へのダメージのシミュレーションは、京都大学原子炉実験所にて共同研究に手行われた。細胞内導入効果のない細胞外膜に付着しただけのホウ素は、核へと局在するホウ素と比較して効果が60倍程度違うことが判明した。

細胞膜通過ペプチド(11R)は分解によりアミノ酸へと変化するため、非常に安全な新規ホウ素製剤であることが確認された。また、BSHを多数搭載したmulti-BSH-peptideを作製することに成功し、ペプチドによるホウ素製剤開発の分野の開発に成功した。腫瘍細胞に対しての投与で、投与2時間目よりホウ素の細胞内導入及び核への局在を確認した。さらに、担癌モデル動物を用いて、腫瘍のある腫瘍部位へ特異的にBSH-peptideが局在することを証明した。このホウ素製剤は、細胞内及び核へと導入されていることを動物実験レベルにて確認した。中性子照射により、従来のBSHと比較して1/100以下の低濃度にて効果を呈することを証明した。

D. 考察

腫瘍部におけるホウ素濃度が高い方が中性子捕捉療法により効果をもたらすことは周知の事実であるが、シミュレーションにより効果を定量したのは世界で初めてである。今回作製したBSH-peptideは、「細胞透過型ホウ素ペプチド」(2011年10月19日出願)特願2011-230059として、承認された。今後、このようなBSH-peptideが臨床応用される日も遠くないと思われる。げんざい、新規ホウ素製剤に関する論文を作製、投稿直前である。

E. 結論

ペプチドを用いた新規ホウ素製剤の開発に成功し、特許取得、今後の発展が期待される。

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

- 1) Surgical and endovascular treatment for superior cerebellar artery aneurysms: report of two cases. Haruma J, Sugiu K, Shimazu Y, Michiue H, Tokunaga K, Date I. No Shinkei Geka. 2013 Jan;41(1):45-51.
- 2) Theranostic Protein Targeting ErbB2 for Bioluminescence Imaging and Therapy for Cancer. Han XJ, Sun LF, Nishiyama Y, Feng B, Michiue H, Seno M, Matsui H, Tomizawa K. Plos One 2013 17 ; 8(9):e75288
- 3) Cyclin G2 Promotes Hypoxia-Driven Local Invasion of Glioblastoma by Orchestrating Cytoskeletal Dynamics. Fujimura A, Michiue H, Cheng Y, Uneda A, Tani Y, Nishiki T, Ichikawa T, Wei FY, Tomizawa K, Matusi H. Neoplasia (2013) 15, 1272-1281
- 4) Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models. Onishi M, Ichikawa T, Kurozumi K, Fujii K, Yoshida K, Inoue S, Michiue H, Chiocca EA, Kaur B, Date I. Neuropathology. 2012 Sep 19. doi: 10.1111/j.1440-1789
- 5) Combining poly-arginine with the hydrophobic counter-anion 4-(1-pyrenyl)-butyric acid for protein transduction in transdermal delivery. Candan G, Michiue H, Ishikawa S, Fujimura A, Hayashi K, Uneda A, Mori A, Ohmori I, Nishiki T, Matsui H, Tomizawa K. Biomaterials. 2012 ;33(27):6468-75.
- 6) A protein transduction method using oligo-arginine (3R) for the delivery of transcription factors into cell nuclei. Hitsuda T, Michiue H, Kitamatsu M, Fujimura A, Wang F, Yamamoto T, Han XJ, Tazawa H, Uneda A, Ohmori I, Nishiki T, Tomizawa K, Matsui H. Biomaterials. 2012 ;33(18):4665-72.

7) Antidepressant-like effect of sildenafil through oxytocin-dependent cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation. Matsushita H, Matsuzaki M, Han XJ, Nishiki TI, Ohmori I, Michiue H, Matsui H, Tomizawa K. Neuroscience. 2012 3;200:13-8.

2. 学会発表

- 1) 2012.9.10-14 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. 「Multi-linked BSH fused cell-penetrating peptide (multi-BSH-peptide) accelerated Boron Neutron Capture Therapy」 H. Michiue et al.
- 2) 第30回日本脳腫瘍学会学術集会 「低酸素誘導による膠芽腫新規浸潤規定因子の発見とその機能解析」 道上宏之ら

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

- 1) 「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及び美白剤」 (2011年8月31日) (特願2011-189687)
- 2) 「細胞透過型ホウ素ペプチド」 (2011年10月19日出願) (特願2011-230059)
- 3) 「ペプチドタグによるタンパク質の細胞内運搬」 (2011年10月25日) 特願2011-233812
- 4) 「アクチン重合定量測定法を利用した抗浸潤薬新規スクリーニング法」 (2012年6月19日出願) (特願2012-137489)
- 5) 「抗がん剤」 (フルボキサミンを配合することを特徴とする抗脳腫瘍治療薬剤 第二医薬用途) (出願日2012年11月30日) (特願2012-263317)

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
Miyatake S-I, et al.	Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases.	Neuro Oncol.	15(6)	650-655	2013
Furuse M, Miyatake S-I, et al	Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET	Jpn J Clin Oncol	43(3)	337-341	2013
Kawabata S, Miyatake S-I, et al	Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas	J Neurosurg	119	837-844	2013
宮武伸一	腫瘍細胞選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療	脳神経外科ジャーナル	22	605-612	2013
Miyatake S-I, et al.	Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases	Radiation Oncology	9	6-	2014
Hirota Y, Miyatake S-I, et al	High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation	Journal of Radiation Research	55	75-83	2014
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map	Radiation Oncology	8	192-	2013
Miyata T, Miyatake S-I, et al	The roles of platelet-derived growth factors and their receptors in brain radiation necrosis	Radiation Oncology	9	51-	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績	定位放射線治療	18	43-49	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	ホウ素中性子捕捉療法(Boron neutron capture therapy; BNCT)	Clinical Neuroscience	31	1174-1176	2013
Kuroiwa T, Furuse M, et al.	A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid.	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	10	379-381	2013



Muragaki Y, Kuroiwa T, et al.	Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors	J Neurosurg	119	845-52.	2013
Tanaka H, Ono K, et al.	Development of a simple and rapid method of precisely identifying the position of <sup>10</sup> B atoms in tissue: an improvement in standard alpha autoradiography	Journal of Radiation Research			in press doi: 10.1093/jrr/rrt110
Okuda T, Kato A, et al.	Administration of gefitinib via nasogastric tube effectively improved the performance status of a patient with lung adenocarcinoma-derived meningeal carcinomatosis	International Cancer Conference Journal 2013			DOI 10.1007/s13691-013-0148-0
Okuda T, Kato A.	Surgical Treatment for Multiple Brain Metastases.	Intech 2013		183-192	2013
Onishi M, Date I, et al.	Bimodal anti-glioma mechanisms of cilengitide demonstrated by novel invasive glioma models	Neuropathology	33	162-174	2013
Onishi M, Date I, et al	Gene expression profiling of the anti-glioma effect of Cilengitide.	Springerplus	2	160	2013
Kitai R, Kikuta K, et al	Measurement and cellular sources of the soluble interleukin-2 receptor in primary central nervous system lymphoma.	Brain Tumor Pathol	30	34-39	2013
Yoshida K, Kikuta K, et al	Coincident choroid plexus carcinoma and adrenocortical tumor in an infant.	Brain Tumor Pathol	30	104-108	2013
Ikeda H, Tsuyuguchi N, Ohata K, et al.	Analysis of progression and recurrence of meningioma using <sup>11</sup> C-methionine PET	Ann Nucl Med	27	772-780	2013
Kunihiro N, Ohata K, et al	Surgical outcomes of the minimum anterior and posterior combined transpetrosal approach for resection of retrochiasmatic craniopharyngiomas with complicated conditions	J Neurosurg	120	1-11	2014
Hang XJ, Michiue H, et al.	Theranostic Protein Targeting ErbB2 for Bioluminescence Imaging and Therapy for Cancer.	Plos One	17	e75288	2013

Fujimura A, Michiue H, et al.	Cyclin G2 Promotes Hypoxia-Driven Local Invasion of Glioblastoma by Orchestrating Cytoskeletal Dynamics.	Neoplasia	15	1272–1281	2013
Moriuchi S, et al	Use of 5-aminolevulinic acid to detect residual meningioma and ensure total removal while avoiding neurological deficits	J Neurology Neurophysiology	4	159-162	2013

# Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases

Shin-Ichi Miyatake, Motomasa Furuse, Shinji Kawabata, Takashi Maruyama, Toshihiro Kumabe, Toshihiko Kuroiwa, and Koji Ono

Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan (S.-I.M., M.F., S.K., T.K.); Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical College, Shinjuku, Tokyo, Japan (T.M.); Department of Neurosurgery, Tohoku University, Sendai, Miyagi, Japan (T.K.); Radiation Oncology and Particle Radiation Oncology Research Center, Research Reactor Institute, Kyoto University, Kumatori, Osaka, Japan (K.O.)

**Background.** Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, has been used for the treatment of radiation necrosis. Thus far, however, there has been no definitive report on its use for the treatment of symptomatic pseudoprogression. Here we report 2 cases of successful treatment with bevacizumab for symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy (BNCT) was applied for recurrent malignant gliomas.

**Methods.** Two recurrent malignant gliomas received BNCT. Both cases were treated with intravenous administration of bevacizumab at the deterioration that seemed to be symptomatic pseudoprogression.

**Results.** The first case was recurrent glioblastoma multiforme and the second was recurrent anaplastic oligoastrocytoma. Both cases recurred after standard chemoradiotherapy and were referred to our institute for BNCT, which is tumor-selective particle radiation. Just prior to neutron irradiation, PET with an amino acid tracer was applied in each case to confirm tumor recurrence. Both cases showed deterioration in symptoms, as well as on MRI, at intervals of 4 months and 2 months, respectively, after BNCT. For the first case, a second PET was applied in order to confirm no increase in tracer uptake. We diagnosed both cases as symptomatic pseudoprogression and started the intravenous administration of 5 mg/kg bevacizumab biweekly with 6

cycles. Both cases responded well to this, showing rapid and dramatic improvement in neuroimaging and clinical symptoms. No tumor progression was observed 8 months after BNCT.

**Conclusions.** Bevacizumab showed marked effects on symptomatic pseudoprogression after BNCT. BNCT combined with bevacizumab may prolong the survival of patients with recurrent malignant gliomas.

**Keywords:** bevacizumab, boron neutron capture therapy, malignant gliomas, pseudoprogression.

With the advent of temozolomide (TMZ), concomitant chemoradiation and maintenance chemotherapy with TMZ have become the worldwide standard treatment for malignant gliomas (MGs), especially glioblastoma multiforme (GBM).<sup>1</sup> In GBM treatments, pseudoprogression (psPD) can be encountered with a relatively high frequency, especially in O<sup>6</sup>-DNA methylguanine-methyltransferase (MGMT) promoter methylated cases,<sup>2</sup> and intensive treatment might be the primary factor in psPD, as Brandsma et al reported.<sup>3</sup> Boron neutron capture therapy (BNCT) is biochemically targeted radiation based on the nuclear capture and fission reactions that occur when nonradioactive boron-10, which is a constituent of natural elemental boron, is irradiated with low-energy thermal neutrons to yield high linear energy transfer alpha particles and recoiling lithium-7 nuclei. Because these particles are released within a very short range, such as 9 μm, the cytotoxic effects are confined within boron-10-containing cells.<sup>4</sup> Boron-10-containing compounds can be accumulated selectively into tumor cells by several mechanisms. For example,

Received October 8, 2012; accepted January 25, 2013.

Corresponding Author: Shin-Ichi Miyatake, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki City, Osaka 569-8686, Japan (neu070@poh.osaka-med.ac.jp).

© The Author(s) 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Neuro-Oncology. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

boronophenylalanine (BPA) is selectively and preferentially accumulated into tumor cells via the augmented metabolism of amino acids in comparison with normal cells. We applied BNCT aggressively to newly diagnosed and recurrent MGs.<sup>5-7</sup> We previously reported a high incidence of psPD after BNCT, not only in MGs but also in malignant meningiomas.<sup>8</sup> However, it is difficult for us to estimate precisely the psPD occurrence rate after BNCT, because many cases were followed up after BNCT by physicians in charge in many towns in Japan. Nevertheless, we have the impression that psPD might occur more frequently by BNCT than by X-ray treatment and that the rate of psPD after BNCT might be higher in recurrent cases than in newly diagnosed cases.

Bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) antibody, has been used for the treatment of symptomatic radiation necrosis (RN).<sup>9,10</sup> It is difficult to definitively distinguish RN from psPD. We therefore applied intravenous administration of bevacizumab to cases we highly suspected to be symptomatic psPD encountered after BNCT for recurrent MGs. Here we report 2 successfully treated cases of symptomatic psPD after BNCT with bevacizumab.

### Case Presentation

#### Case 1

A 56-year-old male experienced speech disturbance and consequently retired from his job. First he received a craniotomy in April 2008 with a diagnosis of gemistocytic

astrocytoma followed by fractionated X-ray treatment (total 50 Gy) and repetitive chemotherapy with nitrosourea. In April 2011, a recurrent lesion appeared with gadolinium (Gd) enhancement on MRI. Re-craniotomy revealed GBM histologically. After surgery, the enhanced lesion gradually grew, and sensory aphasia was aggravated despite the repeated administration of TMZ. Also, carbon 11-labeled methionine PET (C-Met-PET) showed high uptake of the tracer beyond the Gd-enhanced lesion. The patient was then referred to our institute for BNCT. Upon referral, MRI showed a small ringlike enhanced lesion having satellite-enhanced dots in the left temporal lobe, with a relatively large volume of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) at high intensity, as shown in Fig. 1A and D. A simultaneous fluorine 18-labeled (F)-BPA-PET image showed marked tracer uptake in the left temporo-parietal region, as shown in Fig. 2A, with a 5.5 lesion/normal (L/N) brain ratio of the tracer, indicating that the lesion was a highly malignant tumor.

We administered BNCT to our patient according to our recent protocol for recurrent MGs and malignant meningiomas. Briefly, only BPA was administered in the 2 h (200 mg/kg/h) just prior to neutron irradiation and then during neutron irradiation (100 mg/kg/h). The irradiation time was decided by simulation not to exceed 12.0 Gy-Eq (Gray-equivalent) for the peak brain dose. Using BNCT, we estimated maximum brain dose, maximum tumor dose, and minimum tumor dose as 10.8, 110, and 82.3 Gy-Eq, respectively. Here, Gy-Eq corresponds to the biologically equivalent X-ray dose that would have equivalent effects on

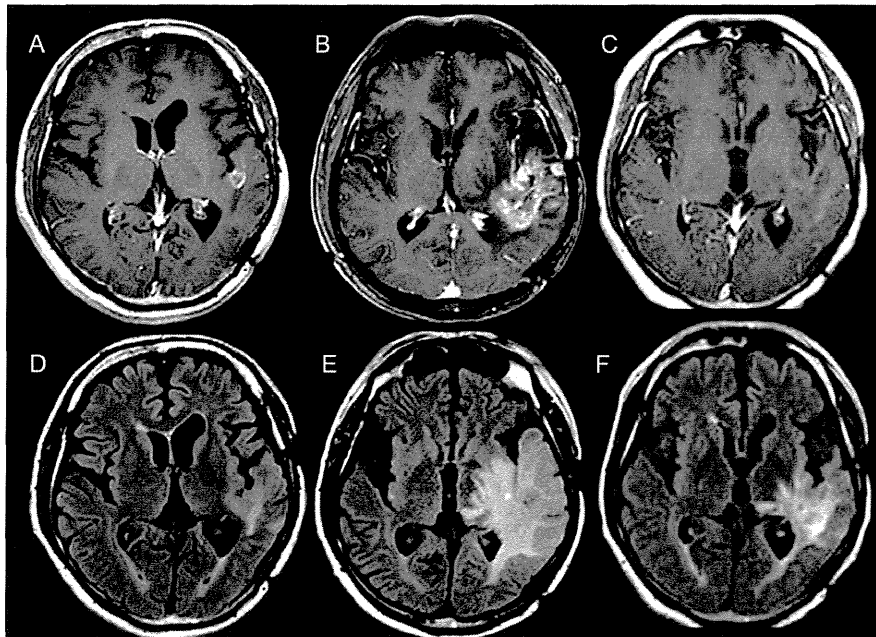


Fig. 1. Periodic MRI changes in case 1. (A–C) Gd-enhanced T1-weighted MRI. (D–F) FLAIR MRI. (A and D) Just prior to BNCT; (B and E) 4 months after BNCT; (C and F) 7 months after BNCT (3 cycles after initial bevacizumab treatment).