

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、化学療法が多施設第II相臨床試験”において提案した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を使用して、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 / 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、 / =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×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、 / =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** 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