

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 浅井 昭雄 関西医科大学脳神経外科・教授

研究用紙

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関西医科大学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

Case1 74歳女性。

歩行障害、見当識障害で来院。CTにて右頭頂葉に4cm弱のring enhancementされる嚢胞性腫瘍を認め手術摘出した。全摘できPS2程度の状態でBNCT protocolを施行。その後、TMZ維持療法を施行。BNCT後20週のMRIで造影部分の増大から左半身麻痺、認知機能の低下を認めPSは増悪した。30週で痙攣を生じPS4で終末期管理となる。

Case2 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。外来で経過観察を行い現在SDで生存中

D. 考察

Case2で関連性を否定できない脳梗塞

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

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) Management of CNS tumors Brain tumor InTech 2011. 分担執筆. Research the Mechanism of Various Antineoplastic Agents With Use of Flow Cytometry in Vitro glioma cells Page 287-310. Hideyuki Oshige, Yoshihiro Numa, Takuya Kawaguchi, Kunikazu Yoshimura, Akio Asai, Keiji Kawamoto.

2) 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 Kawamoto.

3) 脳腫瘍外科の歴史 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 2-3 医学書院 2011

4) 脳腫瘍の分類と発生頻度一分類 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 4-5 医学書院 2011

5) グリオーマと類似疾患 泉山 仁、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 18-23 医学書院 2011

- 6)術中迅速病理診断、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 34-37 医学書院 2011
- 7)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
- 8)鞍結節部髄膜腫 沼 義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 148-151 医学書院 2011
- 9)頭蓋顔面領域の線維性骨異形成症 久徳茂雄、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 226-229 医学書院 2011
- 10)日本における穿頭・開頭術の歴史 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 28 医学書院 2011
- 11)ダンディの脳腫瘍用指剥離術 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 46 医学書院 2011
- 12)先史時代の穿頭、西ヨーロッパでの発見 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 111 医学書院 2011
- 13)先史時代の穿頭、アンデスでの発見 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 171 医学書院 2011
- 14)先史時代の穿頭、穿頭の方法 河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 236 医学書院 2011
- 15)2007年WHO新分類について 河本圭司 病気の分子形態学 150-153 学際企画 2011.
- 16)星細胞腫 河本圭司 病気の分子形態学 154-156 学際企画 2011
- 17)A case of metastatic brain tumor causing multifocal cerebral embolism Brain Tumor Pathology vol29p63-67 2012. Takuya Kawaguchi, Yasuo Yamanouchi, Yoshihiro Numa, Yasuo Sakurai, Takahiro Yamahara, Toshitaka Seno, Nobuaki Shikata, Akio Asai, Keiji Kawamoto.
- 18)稀な頭蓋骨 plasmacytoma の2例, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p54-57、大重英行、櫻井靖夫、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄
- 19)血管系脳腫瘍の画像と病理鑑別診断, Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p40-45 河本圭司
- 20)INI-1 陽性を来した AT-RT の一例 Neuro-Oncology の進歩 2013 vol18-1 p60-61 瀬野敏孝、河本圭司、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

- 21)小脳血管芽腫 沼義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 206-209 医学書院 2011
- 22)嗅神経芽腫 沼 義博、河本圭司 イラストレイテッド 脳腫瘍外科学 217-219 医学書院 2011

2. 学会発表

- 1)9th Asian Neuro-Oncology Conference (Educational Course for Brain Tumor Pathology) 2011年5月. Clinico-pathological Angiomatous tumor in Central Nervous System. Keiji Kawamoto.
- 2)第2回広州国際脳腫瘍会議 2011年12月. Morphological and flow cytometric analysis of glioblastoma, comparison of neuroimaging and autopsy. Keiji Kawamoto
- 3)Dendritic cell therapy against recurrent malignant gliomas. Results of phase I/II study and future prospects. Akio Asai. The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. Canada 2012. June.
- 4)A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G2-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells. Yi Li, Keiji Kawamoto, Shiguang Zhao, Yunbo Zhen, Qiang Li, Lei Teng, Akio Asai. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012. July
- 5)The analysis of the GBM cell invasion with FCM & intraoperative immediate pathology. Toshitaka Seno, Keiji Kawamoto, Yi Li, Kazuhiro Yayama, Shiguang Zhao, Akio Asai. The 5th Harbin International Neurosurgical Conference China 2012, July
- 6)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
- 7)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

- 8) 神経根に移行していた脊髄血管芽腫に対して外科的治療を行った一例. 川口琢也、瀬野敏孝、山原崇弘、櫻井靖夫、沼義博、山内康雄、河本圭司
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 第29回日本脳腫瘍病理学会回日本脳腫瘍学会 2011年11月. ダンベル型副神経鞘腫の1例. 吉村晋一、浅井昭雄
- 17) 第17回日本脳神経外科救急学会 2012.1月. 脳腫瘍による閉塞性水頭症にて神経原性肺水腫を来した1例. 岩田亮一、吉村晋一、藤田洋子、永井泰輝、高橋慧、川口琢也、大重英行、櫻井靖夫、浅井昭雄

- 18) 第30回日本脳腫瘍病理学会 2012.5月. Glioblastomaにおける術中迅速病理診断およびFCMによる腫瘍細胞浸潤検討. 瀬野敏孝、李一、矢山和宏、川口琢也、大重英行、河本圭司、浅井昭雄
- 19) 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11月. グリオーマ再発時におけるACNU使用に関する検討. 大重英行、岩田亮一、亀井孝昌、新村学、川口琢也、津田快、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
- 20) 第64回日本脳神経外科学会近畿支部学術総会 2012.9月. 成人発症悪性視神経膠腫. 亀井孝昌、岩田亮一、辻優一郎、新村学、津田快、川口琢也、大重英行、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
- 21) 第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀 2013.9.19-20. 前頭洞内発生髄膜腫の1例. 岩田亮一、大重英行、亀井孝昌、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄
- 22) 第18回日本脳腫瘍の外科学会 滋賀 2013.9.19-20. 広範囲骨貫通性悪性脳腫瘍摘出後、チタンメッシュとアクリル樹脂を用いた一次的骨形成法の有用性. 大重英行、櫻井靖夫、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、吉村晋一、浅井昭雄
- 23) 第72回日本脳神経外科学術総会 横浜 2013.10.16-18緩徐な腫瘍内出血増大を来した非小細胞性肺腺癌脳転移例(NSC)の特徴. 大重英行、小原健太、永井泰輝、岩田亮一、川口琢也、櫻井靖夫、吉村晋一、浅井昭雄

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）（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 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

これまでに近畿大学より4例の症例登録を行った。この中で2例はすでに死亡されたが生存期間は18ヶ月以上であり、これまでの報告を上回る成績であった。他2例は生存、経過観察中であり、1例は現在までに照射後42ヶ月以上経過しており、長期生存が得られている。

D. 考察

4例中1例に血液検査での異常を認め、プロトコル離脱となった。そのほか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、登録症例のフォローアップを行っていく。

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) 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)*

3) 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. 19: 1719-1722 (2012)*

4) Okuda T, Kato A. Surgical technique for metastatic brain tumors. *Diagnostic Techniques and Surgical Management of Brain Tumors. 423-432, InTech (2011)*

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

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

- 3) 田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 海綿静脈洞經由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**
- 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**
- 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**
- 6) 奥田武司, 吉岡宏真, 加藤天美. 悪性脳腫瘍手術に対するFluorescein sodiumを使用した術中染色の有用性. **第17回日本脳腫瘍の外科学会**
- 7) 奥田武司, 吉岡宏真, 加藤天美. 転移性脳腫瘍に対するテーラーメイド的治療戦略-自験140例の摘出術より考察-. **第71回日本脳神経外科学会総会**
- 8) 吉岡宏真, 奥田武司, 中野直樹, 加藤天美. 悪性脳腫瘍におけるレベチラセタムの使用経験. **第71回日本脳神経外科学会総会**
- 9) 吉岡宏真, 藤田貢, 奥田武司, 加藤天美. ABC輸送体タンパクによるグリオーマ幹細胞薬剤耐性化機序の解明. **第30回日本脳腫瘍学会**
- 10) 田崎貴之, 奥田武司, 吉岡宏真, 藤田貢, 加藤天美. 悪性脳腫瘍における術前FDG-PETの有用性-不必要な手術を回避するために-. **第30回日本脳腫瘍学会**
- 11) 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総会**
- 12) 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総会**

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）（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 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。また、他の癌腫では、分子標的薬の登場により生命予後の改善が報告されているが、神経膠腫の発生する脳は、血液脳関門を有しており、多くの分子標的薬の適応が困難である。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している。BNCTはホウ素を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。今回我々は、岡山大学にて治療を行っている初発膠芽腫患者に対するBNCTの臨床研究を行い、他施設共同研究の分担研究者として、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

【倫理面・薬事への配慮】

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）承認。

【臨床研究】

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4名（平成23年度1名・平成24年度3名・平成25年度0名）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。調剤に関しては、調剤部の複数の薬剤師が担当し、今後、岡山大学での調剤が可能な、体制

を構築した。

また、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。岡山大学病院から京大原子炉の往復に関しては、安全にかつ照射に合わせた、最適な経路を考慮し、事故や治療に影響なく遂行できる体制を確立した。

臨床研究登録に関しては、神戸の臨床研究情報センター（TRI）へ登録した。いずれも患者の同意を得て、患者の権利を最大限尊重する形で行われた。

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）合計4症例に対して、分担研究者所属の岡山大学よりホウ素中性子捕捉療法（BNCT）を施行

【1例目】53歳・女性・左前頭葉膠芽腫

平成23年6月23日 BNCT施行

【2例目】45歳・女性・右側頭葉膠芽腫

平成24年9月27日 BNCT施行

【3例目】63歳・女性・右側頭葉膠芽腫

平成24年9月27日 BNCT施行

【4例目】63歳・男性・右側頭葉膠芽腫

平成24年12月20日 BNCT施行

BNCT終了後、追加の24Gy（2G y X12回）の放射線治療及びTMZ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薬疹等が副作用として認められた。

D. 考察

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。

E. 結論

岡山大学脳神経外科より、本臨床研究期間中に、計4症例（平成23年度1症例、平成24年度3症例）のBNCT臨床研究を行った。この症例数は、本研究の主管である大阪医科大学脳神経外科17症例に次ぐ症例数であり、多施設共同研究者の分担者として、十分に責務を全うしたと思われる。また、臨床研究を中止するほどの臨床事故も経験せず、BNCT後の後療法を行うことにも成功した。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。

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) Mixed germ cell tumor and hemangioblastoma in the cerebellum: report of a rare coexistence. Ichikawa T, Hamazaki S, Sakai N, Otsuki Y, Wataya T, Kambara H, Shuin T, Date I. Brain Tumor Pathol. 2011 Jul;28(3):279-84.
- 2) Proteomics-based analysis of invasion-related proteins in malignant gliomas. Maruo T, Ichikawa T, Kanzaki H, Inoue S, Kurozumi K, Onishi M, Yoshida K, Kambara H, Ouchida M, Shimizu K, Tamaru S, Chiocca EA, Date I. Neuropathology. 2012 Nov 1. 1440-1789.
- 3) 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. 1440-1789
- 4) Cilengitide treatment for malignant glioma: current status and future direction. Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Fujii K, Date I. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(8):539-47

- 5) Therapeutic effect of suicide gene-transferred mesenchymal stem cells in a rat model of glioma. Kosaka H, Ichikawa T, Kurozumi K, Kambara H, Inoue S, Maruo T, Nakamura K, Hamada H, Date I. Cancer Gene Ther. 2012 ;19(8):572-8.
- 6) Mechanisms of tumor development and anti-angiogenic therapy in glioblastoma multiforme. Onishi M, Kurozumi K, Ichikawa T, Date I. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(11):755-63.
- 7) 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.
- 8) The integrin inhibitor cilengitide enhances the anti-glioma efficacy of vasculostatin-expressing oncolytic virus. Fujii K, Kurozumi K, Ichikawa T, Onishi M, Shimazu Y, Ishida J, Chiocca EA, Kaur B, Date I. Cancer Gene Ther. 2013 Aug;20(8):437-44.

2. 学会発表

- 1) The 4th International Neurosurgical Winter Congress joint convention with Hakuba Seminar and Korean Brain Tumor Society Winter Meeting, Hokkaido, 2011.02. Antiangiogenic and anti-invasive effect of cilengitide on experimental glioma model. Date I et al.
- 2) 日本脳神経外科学会第70回学術総会, 横浜, 2011.10, 浸潤性動物脳腫瘍モデルを用いたグリオーマ浸潤形態規定因子 Protein Xの検討, 伊達勲ら
- 3) The 9th meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei in Taiwan 2012.04, Multiple mechanisms of cilengitide treatment for malignant glioma, Date I et al.
- 4) 第30回日本脳腫瘍病理学会 名古屋2012年5月「小児テント上悪性グリオーマにおける予後因子の分子生物学的検討」伊達勲ら

- 5) 第18回日本遺伝子治療学会年次学術集会
熊本、2012年6月、Integrin inhibitor
cilengitide enhances anti-glioma
efficacy of Oncolytic viral therapy、
Date I et al. 6) The Integrin antagonist
cilengitide enhances anti-tumor effect
of vasculostatin-expressing oncolytic
virus. Date I et al.
- 7) 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, in oncolytic
viral therapy for malignant gliomas,
Date I et al.
- 8) XV WFNS World Congress of Neurosurgery
(WFNS 2013), Omics analysis of the
anti-glioma effect by vasculostatin
expressing oncolytic viral therapy
combined with cilengitide, Date I et
al.

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）（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 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22年度症例に関しては、BNCT後96週においても生存中であることを報告した。平成24年度は1名の登録ができ、現在、プロトコルにしたがい報告し、経過観察中である。以上、問題なく治療プロトコルが遂行できた。

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、無事遂行された。

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) 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) 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.

- 11) 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.
- 12) 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
- 13) Hiroaki Takeuchi, Tetsuya Hosoda, Ryuhei Kitai, Toshiaki Kodera, Hidetaka Arishima, Kenzo Tsunetoshi, Hiroyuki Neishi, Takahiro Yamauchi, Kazufumi Sato, Yoshiyuki Imamura, Hiroshi Itoh, Toshihiko Kubota, Ken-ichiro Kikuta.
Clinicopathological features in the recurrence of oligodendroglioma and diffuse astrocytoma. *Brain Tumor Pathol* 2012 29:140-147
- 14) Takeuchi H, Hosoda T, Kitai R, Kodera T, Arishima H, Tsunetoshi K, Neishi H, Yamauchi T, Sato K, Imamura Y, Itoh H, Kubota T, Kikuta K. Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma or anaplastic oligodendroglial tumors. *Brain Tumor Pathol.* 2012 Jul;29(3):154-9
- 15) Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, Ikawa M, Yoneda M, Nakajima T, Arishima H, Takeuchi H, Sato K, Kikuta K: Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. *Brain Tumor Pathol.* 2012 Jan;29(1):47-53
- 16) 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
- 17) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 正常脳細胞編. *脳神経外科速報* 21(5) : 510-514、2011
- 18) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 グリオブラストーマ編. *脳神経外科速報* 21(6) : 631-637
- 19) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 アストロサイトーマ編. *脳神経外科速報* 21(7) : 749-753、2011
- 20) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 オリゴデンドログリオーマ編. *脳神経外科速報* 21(8) : 872-879、2011
- 21) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 髄膜腫基本型編. *脳神経外科速報* 21(9) : 510-514、2011
- 22) 竹内浩明:基礎からよくわかる脳腫瘍病理診断 髄膜腫亜型編. *脳神経外科速報* 21(10) : 1122-1127、2011
- 23) 竹内浩明: IV-6 胎児性腫瘍 病気の分子形態学 日本臨床分子形態学会【編】 165-167、2011
2. 学会発表
(国際学会)
- 1) Kitai R, Yamada S, Tada A, Arai H, Neishi H, Tsunetoshi K, Isozaki M, Arishima H, Kodera T, Takeuchi H, Kikuta K, Miyoshi N. : The cellular density and fluorescent intensity of 5-ALA PDD in glioma: experimental analysis and clinical evaluation. The 4th China-Japan-Korea PDT Symposium 2012. 09 Beijing (China)
- 2) 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、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) 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. 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
- 3) 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
- 4) 竹内浩明、山内貴寛、根石拓行、常俊頭三、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：Pilocytic astrocytoma と反応性アストロサイト：脳内海綿状血管腫周囲グリオーシスとの比較 2012. 5. 24 第4回国際脳腫瘍病理シンポジウム名古屋 名古屋国際会議場
- 5) 竹内浩明、山内貴寛、根石拓行、常俊頭三、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：小児アストロサイトーマに関する問題点：pilomyxoid astrocytoma と悪性度分類に関して 2012. 5. 26 第30回日本脳腫瘍病理学会 名古屋 名古屋国際会議場
- 6) 北井隆平、竹内浩明、根石拓行、常俊頭三、山内貴寛、三好憲雄、菊田健一郎：病理組織から見た膠芽腫浸潤境界および再発GBMにおける5-ALA 蛍光手術の限界第30回日本脳腫瘍病理学会。2012. 05
- 7) 竹内浩明、根石拓行、常俊頭三、磯崎誠、荒井大志、山田真輔、多田愛弓、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、佐藤一史、菊田健一郎：術中画像(i-CT)を用いたグリオーマ手術摘出の検証 2012. 9. 7 第17回日本脳腫瘍の外科学会 横浜 ホテルニューグランド
- 8) 竹内浩明、根石拓行、常俊頭三、磯崎誠、荒井大志、山田真輔、多田愛弓、有島英孝、小寺俊昭、北井隆平、佐藤一史、菊田健一郎：術中イメージ(i-CT)を用いた low grade glioma の手術治療戦略 2012. 10. 17 第71回日本脳神経外科学会学術総会 大阪 大阪国際会議場
- 9) 竹内浩明、細田哲也、東野芳史、山内貴寛、常俊頭三、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
- 10) 竹内浩明、細田哲也、東野芳史、山内貴寛、常俊頭三、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
- 11) 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊頭三、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
- 12) 竹内浩明、北井隆平、常俊頭三、根石拓行、山内貴寛、小寺俊昭、有島英孝、菊田健一郎：診断に苦慮した松果体部腫瘍の2例 2011. 8. 7. 第41回ニューロオンコロジーの会 東京 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医学研究教育施設
- 13) 竹内浩明、山内貴寛、東野芳史、常俊頭三、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
- 14) 竹内浩明、松田謙、根石拓行、山内貴寛、常俊頭三、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
- 15) 北井隆平、常俊頭三、竹内浩明、菊田健一郎、三好憲雄：5ALA-PDDの限界と注意点、特に再発グリオブラストーマ症例での無効例について。第21回日本光線力学学会 2011. 07

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）（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 大畑 建治 大阪市立大学脳神経外科・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

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歳男性。左上下肢運動障害 右頭頂葉島回部膠芽腫の患者。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。

平成24年度は1名の登録ができた。67歳女性。2012年10月に開頭腫瘍摘出術を施行した左側頭葉腫瘍の患者。組織診断は神経膠芽腫であった。Methionine-PETにて腫瘍の浸潤範囲を確かめた。2012年11月にBNCTを施行。施行途中、体動のため中止となっている。BNCT後の放射線照射と化学療法を施行し、腫瘍の増大は抑制されている。

平成25年度はプロトコルを満たした症例がなく登録ができなかった。

D. 考察

有害事象は認められなかった。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

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) 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
- 7) Chokyu I, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Oncogenic osteomalacia associated with mesenchymal tumor in the middle cranial fossa: a case report. J Med Case Rep. 1:2;6(1):181, 2012
- 8) 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. 27:772-80, 2013
- 9) 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
- 10) 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
(国内学会)

- 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MRIfusion画像の有用性について. 第69回日本脳神経外科学会学術総会 2011. 10. 12 横浜
- 2) 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: Low grade gliomaの治療予後とMethionine-PETでの評価. 第29回日本脳腫瘍学会 2011. 11. 27 岐阜
- 3) Tsuyuguchi N, Ikeda H, Terakawa Y, Ohata K: Reconsideration of 11C-methionine Positron Emission Tomography for Differentiation between Recurrent Brain Tumor and Radiation Necrosis after Radiotherapy. 日本脳神経外科学会第71回学術総会 2012. 10. 20 大阪

- 4) 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

(国際学会)

- 1) Ohata K, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T: Surgery of Recurrent Craniopharyngioma. 14th Interim Meeting Of The World Federation Of Neurosurgical Societies 2011/09/13-17 Recife, Brazil
- 2) Ohata K: Surgical management of craniopharyngiomas with outcomes (招待講演). 13th Annual Conference of the Skull Base Surgery Society of India 2011/10/20-22 Vellore, India
- 3) Ohata K: Orbitozygomatic Surgery for Meningioma (教育講演). Advanced Skull Base Microanatomy and Hands-On Dissection Workshop. 2011/09/18-09/20 Florida, USA
- 4) Ohata K: Surgery of Recurrent Craniopharyngiomas. The 11th Asian-Oceania International Congress on Skull Base Surgery 2012/10/27-28 Baijing, China
- 5) Ohata K: Venous consideration in petroclival meningiomas. 8th International Congress on Meningiomas and Cerebral Venous System & 3rd International Symposium on the Cavernous Sinus 2012/11/4-7 Arkansas, USA
- 6) Ikeda H., Tsuyuguchi N., Kunihiro N., Uda T., Goto T., Takami T, Ishibashi K, Ohata K: Analysis for the recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. The 6th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies and the 10th European Skull Base Society 2012/10/27-28 Beijing, China
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Ohata K, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N Uda T, Goto T: Prediction of proliferative activity in meningiomas. Skull Base 2012 Conference 2012. 9. 24 Mumbai, India

- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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

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）（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 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

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年度以降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、無事遂行された。

F. 健康危険情報

特に有害事象は認められなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森内秀祐、他7名（8）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) 森内秀祐、他6名（1）Use of 5-aminolevulinic acid for confirmation of deep-seated brain tumors during stereotactic biopsy (Case reports).

- 3) 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8名（1）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 Nov 横浜
- 2) 森内秀祐、他10名（1）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 2011Nov 岐阜
- 3) 森内秀祐、他5名（1）髄膜腫手術における5-aminolevulinic acidを用いた術中蛍光顕微鏡手術：摘出率向上と神経障害回避を目指して. 日本脳神経外科手術と機器学会 2012 Mar 大阪
- 4) 森内秀祐、他6名（1）Cellular immunotherapy and boron neutron capture therapy for glioblastoma. 2012 ANNS Annual Scientific Meeting. 2012 Apr Miami, FL, USA
- 5) 森内秀祐、他6名（1）髄膜腫手術における5-ALAを用いた術中蛍光診断の応用：摘出率向上と神経障害回避のために. 日本脳神経外科学会総会 2012 Oct 大阪

- 6) 森内秀祐、他5名(1) 髄膜腫における5-ALAを用いた術中蛍光顕微鏡手術: 摘出率向上と神経障害回避のために. 日本脳腫瘍学会学術集会 2012 Nov 広島
- 7) 森内秀祐、他5名(6) 5-ALAによる術中蛍光観察が摘出範囲の決定に有用であったSFTの1例. 日本脳腫瘍学会学術集会 2012 Nov 広島
- 8) 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
- 9) 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 2013Nov 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）
総合（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 有田 憲生 兵庫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

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

研究期間を通じて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

分担研究者の有田が平成25年3月を持って定年退官したので、平成25年度は参加できていない。

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

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）（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 川端信司 大阪医科大学 脳神経外科・講師

研究要旨

1. 多施設共同研究プロトコールに関する背景因子の整理。
2. 多施設共同研究プロトコールにおける血中ホウ素濃度（特にBPA, BSHの併用投与方法とBPA照射中静注）測定結果の解析。
3. 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を行い、本プロトコール治療の有用性を示した。

A. 研究目的

- 1) 多施設共同研究プロトコールに関する背景因子の整理。
- 2) 多施設共同研究プロトコールにおける血中ホウ素濃度（特にBPA, BSHの併用投与方法とBPA照射中静注）測定結果の解析。
- 3) 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

- 1) 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。
- 2) 大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）における血中ホウ素動態を解析し、多施設共同研究プロトコールでの薬物動態と比較検討した。

採血に関しては以下に示すプロトコール規定および実施マニュアル・ワークシートに則り実施した。

最初に、ホウ素化合物BSH 100mg/kgを照射13時間前から1時間かけて点滴静注する。ついで照射2時間前からBPA 500 mg/kgの静脈内投与を行う。投与速度は200 mg/kg/hr、2時間終了時より原子炉（KUR）にて熱外中性子の照射を開始し、照射中は100 mg/kg/hrで持続投与を行う。

実施マニュアルには以下の記載を行い、採血スケジュールはワークシートとして別に配布し実施している。

患者担当医は、プロトコールで規定されたスケジュールに則り、BSH・BPAの投与を行う。投薬後の採血は血中ホウ素濃度の測定用であり、指定した時間の採血をBNCT当日にKURへ持参のこと。（実施マニュアル）
採血ポイント：BSH投与終了、BSH投与終了から7, 8, 9, 10時間後、BPA投与開始の1時間後、照射直前・直後（ワークシート）

- 3) 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 α/β 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)

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

1) 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。

2) 大阪医科大学においてこれまでに実施してきた、膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法 (BNCT)における血中ホウ素動態を解析した結果、照射5時間前 (BSH投薬から7時間)は $70.5 \pm 21.8 \mu\text{g }^{10}\text{Boron/mL}$ 、照射4時間前 (BSH投薬から8時間)は $52.7 \pm 11.4 \mu\text{gBoron/mL}$ 、照射3時間前 (BSH投薬から9時間)は $45.1 \pm 14.2 \mu\text{gBoron/mL}$ 、照射2時間前 (BSH投薬から10時間)は $39.5 \pm 8.1 \mu\text{gBoron/mL}$ (n=29)であったのに対し、本研究における多施設共同臨床試験 (n=29)ではそれぞれ、照射5時間前 56.8 ± 13.2 、照射4時間前 50.7 ± 12.3 、照射3時間前 45.7 ± 12.6 および照射2時間前 41.3 ± 11.6 とほぼ一致した。

照射中静注としたBPA 400 mg/kg/2hrs + 100 mg/kg/hrに関しては、既にBPA単剤での同一プロトコールの結果があり、照射前のホウ素濃度は $28.9 \pm 5.3 \mu\text{g }^{10}\text{Boron/mL}$ に対して照射直後 (投薬から3時間後)の濃度は

28.1 ± 4.6 であり、照射中のBPA由来ホウ素濃度はほぼ一定 (照射前に対し 0.98 ± 0.06)に保たれている。本試験では、照射前 62.5 ± 13.5 、照射直後 (投薬から3時間後) 58.1 ± 14.9 (93%)であり、この間のBSH由来ホウ素濃度の減衰から単剤使用同様に血中濃度は良好に維持されている。

BSH由来血中ホウ素濃度の算出値は、照射前 33.6 、照射後 $30.2 \mu\text{g/mL}$ となり、これをもとに計算したBPA由来ホウ素濃度は照射前 28.9 、照射後 $27.9 \mu\text{g/mL}$ (照射前に対し 0.97)となった。

3) 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

1) 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か月改善しう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