

**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 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線分割外照射、Temozolomide（TMZ）による化学療法の併用療法を行い、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。期間総計 17 例の症例登録、16 例に対し BNCT を含むプロトコール治療を実施した。

**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共同研究の体制を整え、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、書面での同意を得た後に、適格審査を実施したうえで研究参加していただくこととした。

**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。24年度は7名の新規患者登録を行った。今年度は医療用原子炉稼働状況から、1例の登録にとどまり、期間総計17例の症例登録、16例に対しBNCTを含むプロトコール治療を実施した。

他に期間中数例の初発膠芽腫があったが、適格基準を逸脱（対側進展や造影病変の多発、髄腔内播種、高齢・若齢等）していたため、本臨床試験への登録条件を満たさなかった。これらの症例に対しては、主に標準治療とされるテモゾロミド（TMZ）併用X線分割外照射が実施された。

**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。

本事象は登録症例全体でも高率に認め、注意深く観察しているが、これに関連した臨床症状は経験せず、経過観察のみで軽快が得られている。

また、長期の経過観察で脳主幹動脈閉塞に伴う無症候性脳梗塞を経験したため、他施設に対しても観察期間中の脳血管評価に関し注意喚起を行った。

なお、登録後にプロトコール治療を行わなかった1例は、登録から治療までの間に病状（感覚性失語症）の進行があり、治療中の姿勢保持が困難と判断したことによる（医師判断）。

**E．結論**

国内で初めて計画・実施された原子炉中性子源を用いた悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法（BNCT）の多施設共同研究に参加した。

これまでに大阪医科大学・単一施設で良好な成績を示してきた原子炉を中性子源とする本治療法であるが、本研究では統一プロトコールを用いて多施設での第2相試験として実施した。

医療用原子炉は年間の稼働期間が制限され、診断から治療まで急を要する悪性神経膠腫では計画通りのエントリーが難しい。しかしながら、試験期間内には多くの医師が本治療法に携わることができ、今後期待し得る加速器中性子源によるBNCTの人材育成という面でも本研究の意義は大きいと考える。

**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) Kuroiwa T, Miyatake S et al. A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Dec; 10(4):379-81.
- 2) 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.* 2013 Oct; 119(4):845-52.
- 3) Masubuchi T, Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Experimental study to understand nonspecific protoporphyrin IX fluorescence in brain tissues near tumors after 5-aminolevulinic acid administration. *Photomed Laser Surg.* 2013 Sep; 31(9):428-33.
- 4) Sun W, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Gefitinib enhances the efficacy of photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid in malignant brain tumor cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013 Feb; 10(1):42-50.
- 5) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Role of Nrf2 in cancer photodynamic therapy: regulation of human ABC transporter ABCG2. *J Pharm Sci.* 2013 Sep; 102(9):3058-69.
- 6) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Endoscopic surgery for hemorrhagic pineal cyst following antiplatelet therapy: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013; 53(9):625-9.
- 7) Tamura Y, Kuroiwa T et al. Hemorrhagic colloid cyst with intraventricular extension. *J Neurosurg.* 2013 Mar; 118(3):498-501.
- 8) Tamura Y, Kuroiwa T et al. The use of intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography in the microscopic resection of hemangioblastomas. *Acta Neurochir (Wien).* 2012 Aug; 154(8): 1407-12; discussion 1412.

- 9) Ishikawa T, Miyatake S, Kuroiwa T et al. Transporter-Mediated Drug Interaction Strategy for 5-Aminolevulinic Acid (ALA)-Based Photodynamic Diagnosis of Malignant Brain Tumor: Molecular Design of ABCG2 Inhibitors. *Pharmaceutics.* 2011 Sep 14;3(3):615-35.

### 2. 学会発表

- 1) 脳腫瘍における<sup>18</sup>F-BPA PET画像の標準化を目指した解釈. 松下葉子、川端信司、黒岩敏彦、宮武伸一ほか、**第51回日本癌治療学会学術総会** 京都 2013/10/26
- 2) アミノ酸付加 BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての有用性および最適な投与条件の検討. 二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦、切畑光統ほか、**日本脳神経外科学会第72回学術大会** 横浜 2013/10/16
- 3) アミノ酸付加 BSHのBNCT用新規ホウ素化合物としての至適投与プロトコール検討. 二村元、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか、**第10回日本中性子捕捉療法学会** 岡山 2013/9/8
- 4) <sup>18</sup>F-BPA-PETを用いたグリオーマの悪性度診断(シンポジウム). 松下葉子、川端信司、宮武伸一、黒岩敏彦ほか、**第32回日本脳神経CI学会総会** 広島 2013/2/22
- 5) Fluorescence-guided neurosurgery for gliomas. T Kuroiwa, M Furuse, Y Kajimoto . **Joint Neurosurgical Convention The 6th International Mt.BANDAI Symposium for Neuroscience The 7th Pan - Pacific Neurosurgery Congress, Hawaii, USA.** 2013/1/29
- 6) 出血により急性水頭症をきたした脳室内良性嚢胞の2例. タッカー アダム, 黒岩敏彦ほか、第17回 日本脳神経外科救急学会, 2012/1/27
- 7) Hemangioblastomaに対する術中ICG血管撮影の有用性. 田村陽史、梶本宜永、黒岩敏彦、第12回 日本術中画像情報学会, 2012/7/7
- 8) <sup>18</sup>F-BPA-PETを用いた再発悪性脳腫瘍の確実な診断. 松下葉子、黒岩敏彦ほか、第71回 日本癌学会学術総会, 2012/9/19
- 9) 5-アミノレブリン酸を用いた悪性脳腫瘍の光線力学診断: ABCG2阻害剤の分子デザイン. 石川智久、黒岩敏彦、第71回 日本癌学会学術総会, 2012/9/19

- 10)悪性神経膠腫における分光蛍光輝度  
(スペクトラルラジアンズ)と病理組織  
学的因子との相関性について ~5-ALA  
蛍光診断能の向上を目指して~. 米田  
隆、黒岩敏彦ほか、第2回 ポルフィリン  
-ALA学会年会, 2012/4/28
- 11)当施設における悪性脳腫瘍治療の取  
り組み. 黒岩敏彦、第49回 愛媛脳神経  
外科懇話会, 2012/2/3 (特別講演)
- 12)悪性脳腫瘍治療における本学での取  
り組み. 黒岩敏彦、第19回 仙台脳神経  
外科セミナー, 2012/7/4 (特別講演)

(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