

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 λ 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 $52.7 \pm 11.4 \mu\text{g Boron/mL}$ 、照射3時間前 (BSH投薬から9時間) は $45.1 \pm 14.2 \mu\text{g Boron/mL}$ 、照射2時間前 (BSH投薬から10時間) は $39.5 \pm 8.1 \mu\text{g Boron/mL}$ (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、 $\lambda=10$) 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、 $\lambda=2$ 、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か月改善しうる事が分かっており、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。このことからは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。

- 2) 本研究では今回臨床試験で得られた薬物動態を解析し、照射中のホウ素濃度は非常に良好に保たれていることが示された。また、本研究ではこれまでの大阪医科大プロトコルを踏襲し、ホウ素化合物としてBSHとBPAを併用しているが、2剤併用の際に問題となる個々の薬物由来の腫瘍・組織内硼素濃度の推定に関してはおおむね良好に算出できていたといえる。すなわち、BPA 400 mg/kg/2hr + 100 mg/kg/hの単剤プロトコルから得られたBPA由来血中ホウ素濃度は、照射中にほぼ減衰することなく一定値を示し、その値は以前に実施されてきたBPA 250 mg/kgの治療プロトコルで得られるより高い値をとることが示されている。

BSHを併用することで、照射後のホウ素濃度は照射前より緩やかに減衰しているが、BSH由来のホウ素に関してはBPA投薬までの採血で得られる値(血中ホウ素濃度)から算出可能であり、照射中の各々の由来ホウ素濃度が算出可能となっており、これらは

事後評価の値と良好に相関し、照射前の採血のみでBNCTにより付与される腫瘍・正常組織の線量がシミュレーション可能であった。

- 3) 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

- 1) 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。
- 2) これまでに実施してきた同プロトコル(BPA、BSHの併用投与方法とBPA照射中静注)と本研究での薬物動態はほぼ一致し、照射中の血中濃度を各薬物由来の濃度として算出する手法の妥当性が見いだせた。
- 3) 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

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) 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.* 8: 192. 2013

- 3) Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. Kawabata Sほか、*J Neurosurg.* 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、切畑光統、小野公二、宮武伸一ほか、*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、粟飯原輝人 *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
- 10) Boron neutron capture therapy (BNCT) selectively destroys human clear cell sarcoma in mouse model. Fujimoto T, Kawabata S, Kirihata M, Ono Kほか、*Appl Radiat Isot.* 2013 Mar;73:96-100.
- 11) Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer. Barth RF, Kawabata Sほか、*Radiat Oncol.* 2012 Aug 29;7:146.
- 12) Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Meningiomas. S Kawabata and S-I Miyatake. Pp399 - 406. In *Neutron Capture Therapy; Principles and Applications*, Sauerwein, W.A.G.; Wittig, A.; Moss, R.; Nakagawa, Y. (Eds.), (Springer Heidelberg New York Dordrecht London, 2012). ISBN 978-3-642-31334-9, 978-3-642-313, 34-9 (eBook)

- 13) Boron Neutron Capture Therapy as a Treatment Modality for High-Grade Gliomas. Rolf F. Barth, M. Graca H. Vicente, Otto K. Harling, Kent J. Riley, Peter J. Binns, W. S. Kiger III, and Shinji Kawabata. Pp209 - 226. In *Malignant Gliomas: RMR V3 I2; Series: Radiation Me*
 - 14) *dicine Rounds Volume 3 Issue 2*. Arnab Chakravarti, Martin Fuss, Charles Thomas, Jr. (Eds.), (demosmedical publishing, New York, 2012), ISBN 978-1-936287-76-5, 978-1-61705-148-7 (eBook)
 - 15) BNCTとPETによる脳腫瘍の治療. 川端信司、松下葉子、平松亮、*PET journal* (18): 28-30, 2012.
 - 16) 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, Kuroiwa T, Kirihata M, Ono Kほか、*Appl Radiat Isot.* 2011 Dec;69(12):1796-9.
 - 17) Convection enhanced delivery of carboranylporphyrins for neutron capture therapy of brain tumors. Kawabata S ほか、*J Neurooncol.* 2011 Jun;103(2):175-85.
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 2013/12/13
 - 4) 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** 2013/12/11

- 5)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 2013/12/11
- 6)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
- 7)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
- 8)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
- 9)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
- 10)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
- 11)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
- 12)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
- 13)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 2013/2/15
- 14)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 2013/2/15

- 15)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 2013/2/15
- 16)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、川端信司ほか、第36回 日本脳神経CI学会総会、2013/2/22-23
- 17)加速器中性子源に向けた原子炉BNCTの臨床経験の解析、川端信司ほか、第30回日本脳腫瘍学会学術集会、2012/11/25
- 18)悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法 10年の経験と近未来像、川端信司ほか、第50回 日本癌治療学会学術集会、2012/10/25-27
- 19)Convection Enhanced Delivery (CED) が切り開く高分子ホウ素化合物のBNCTへの応用、川端信司ほか、第50回 日本癌治療学会学術集会、2012/10/25-27
- 20)放射線治療後の再発悪性神経膠腫に対するホウ素中性子捕捉療法、川端信司ほか、第71回 日本癌学会学術総会、2012/9/19-21
- 21)Background and trial design of the Phase I, open label, dose escalation study for safety and tolerability of boron neutron capture therapy (BNCT) using boronophenylalanine (SPM-011) / accelerator BNCT system (BNCT30) for the patients with recurrent malignant glioma. S. Kawabata, et al. The 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012/9/10-14
- 22)Boron neutron capture therapy for the patients with malignant meningioma. S. Kawabata, et al. The 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, 2012/9/10-14
- 23)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(教育講演)、第113回 放射線治療かたろう会、2012/9/8
- 24)High grade gliomaに対するホウ素中性子捕捉療法(BNCT) ~10年のまとめと加速器中性子源に向けて~、川端信司ほか、日本脳神経外科学会 第71回学術総会、2012/10/17
- 25)ホウ素中性子捕捉療法について、川端信司(特別講演)、第3回 Japan Brain Tumor Alliance (JBTA) 関西地区セミナー、2012/11/3

- 26) Recent progress of boron neutron capture therapy (BNCT) for malignant glioma. S. Kawabata, et al. **Union for International Cancer Control. (UICC) 2012 World Cancer Congress, 2012/8/27-30**
- 27) ホウ素中性子捕捉療法による悪性髄膜腫の治療成績、川端信司ほか、**第21回 日本定位放射線治療学会**, 2012/6/1
- 28) Re-irradiation for recurrent malignant glioma by boron neutron capture therapy.
S Kawabata, et al. **103rd American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, 2012/3/31-4/4**
- 29) 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**
- 29) 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
- 30) 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, 黒岩敏彦, 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
- 31) 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
- 32) 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