

悪性神経膠腫に対する分割中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy:BNCT)の臨床研究

影治 照喜

Teruyoshi KAGEJI

徳島大学医学部脳神経外科

悪性神経膠腫に対して、開頭 BNCT と非開頭 BNCT を組み合わせて分割照射を行い、生存期間の延長を図る。

キーワード : BNCT、malignant glioma, glioblastoma, radiation

1. 目的

本研究は、悪性神経膠腫、特に膠芽腫に対して、遅発性放射線障害をできうる限り予防し、かつ生存期間を現状以上に改善させる目的で、世界で初めて1回の照射でなく複数回照射する、分割中性子捕捉療法 (fractionated-BNCT) を行い治療成績の改善を図る。初発悪性神経膠腫の場合、初回治療は従来のようにBSHによる開頭BNCTを行う。2回目・3回目の分割照射それぞれ初回治療から6ヶ月、1年目にBSHとBPA併用による非開頭BNCTを行う。また、過去に従来の γ 線による外照射治療が行われた症例の再発悪性神経膠腫例では、患者侵襲を考慮して非開頭BNCTを行う。2年間で初発10例、再発10例の臨床治験を行い分割BNCTの安全性と有効性を評価する。

2. 方法

研究期間は2年間で、初発悪性神経膠腫10例、再発悪性神経膠腫10例の合計20例を目標に臨床治験を行う。

初発悪性神経膠腫に対するBNCT

BNCTの適応条件として①組織学的に悪性神経膠腫(WHO grade IIIもしくはIV)と診断されている。②重篤な全身合併症がない。③年齢は70歳未満。④多発病変でない。⑤頭蓋内に限局している。⑥Karnofski performance statusが50%以上。

初回手術から1ヶ月以内の早期の実施を目的とする。上記の条件に合致した場合、患者および家族にインフォームド・コンセントを行い同意が得られた場合、徳島大学医学部倫理委員会に申請をする。ここで許可が得られれば日本原子力研究所に申請を行う。日本原子力研究所医療部会で許可が得られれば実施を決定する。照射の1週間前にCTとMRIを行い、これを元にJCDSを用いて事前線量評価を行う。これにより、適正照射角度、線量分布を解析し、規定線量(脳表の最大血管線量)から照射時間を算出する。

開頭BNCT (初回BNCT)

投与BSHは150 mg/kgを照射の10時間前に静脈内投与する。照射当日に日本原子力研究所4号炉に移動する。そこで、全身麻酔下に開頭術を行い、硬膜を翻転し、患部を露出させる。血中硼素濃度および腫瘍内硼素濃度をprompt-gamma spectroscopyを用いて測定する。患部周囲の組織内に中性子束の測定のために金線を留置する。そして照射室で中性子照射を行う。照射時間は、JCDSにて計算する。照射後、再び手術室に戻り閉頭を行う。

非開頭BNCT (2回目、3回目BNCT)

2回目(6ヶ月後)、3回目(1年後)のBNCTは非開頭下に局所麻酔下に行う。事前評価は初回と同様にJCDSを用いて行う。硼素化合物はBSHとBPAを併用する。投与BSHは100 mg/kgを照射の10時間前に静脈内投与する。BPAは照射の1時間前から250mg/kgで静脈内投与を開始する。照射は、非開頭で行う。照射線量は、硼素と窒素反応の物理線量(physical dose)を用いる。

再発悪性神経膠腫に対するBNCT

BNCTの適格条件は、先に述べた初発例と同様である。再発例は、初発例と同様に分割照射を行うが、患者侵襲を軽減させるために3回すべての照射を非開頭で行う。このため、腫瘍内硼素濃度を高めるために、2種類の硼素化合物(BSHとBPA)を用いる。BSHは照射の10時間前から100 mg/kgで静脈内投与する。BPAは照射の6時間前から250 mg/kgで静脈内投与を開始する。また、非開頭BNCTであるために腫瘍内硼素濃度は直接に測定できないので、直前の血中濃度を参考にし、腫瘍内濃度を血中濃度の3倍として計算する。照射は、非開頭で行う。線量計画・評価は初発悪性神経膠腫に治療と同様に、日本原子力研究所の熊田博明氏の協力でJCDSを用いて行う。照射線量は、硼素と窒素反応の物理線量(physical dose)を用いる。

BNCTの臨床評価

BNCTの臨床評価は、徳島大学脳神経外科が中心になって行う。徳島県内の患者は外来で直接に診療する。遠隔地からの紹介患者は担当病院と電子メール用いてデータの交換を行う。神経学的所見のチェックは1ヶ月毎、MRIは2ヶ月毎、SPECT/PETは6ヶ月毎に行う。また、放射線障害が早期(照射後6ヶ月以内)に出現し、KPSが30%以下に低下した場合、研究代表医師の判断で2回目以降の照射線量の減量もしくは中止を決定する。

治療効果の判定は、生存期間中央値、1年・2年生存率で判定する。また、死亡時は、死因の究明のために病理解剖を原則的に行う。

3. 研究成果

2005年以降、5例の新規膠芽腫患者に対して上記プロトコールでBNCTを行った。1例のみ多発性病変であり分割照射を行った。他の4例はいずれも1回照射になった。腫瘍の局在、患者ADL、腫瘍の大きさから事前にJCDSで評価を行い、開頭BNCTよりは非開頭BNCTで十分量の線量を確保でき、かつ合併症併発の恐れが低いと判断し、非開頭BNCTで治療を行った。腫瘍部線量(GTV dose)は最大GTVが 65.0 ± 13.7 Gy-Eq、最小GTVが 29.3 ± 9.9 Gy-Eq、平均GTVで 51.0 ± 15.2 Gy-Eqであった。また腫瘍浸潤部線量(CTV dose)は最大CTVが 65.9 ± 12.3 Gy-Eq、最小GTVが 15.4 ± 5.3 Gy-Eq、平均GTVで 43.0 ± 10.9 Gy-Eqであった。全例で照射後に急性あるいは遅発性の放射線障害は認めていない。

5例中、1例で照射後6ヶ月で腫瘍の再発のために死亡した。1例で腫瘍再発を認めているが照射後1年8ヶ月経過し生存している。3例で生存中である。

4. 結論・考察

2006年11月28日現在、BNCT治療後のfollow-up期間は最長で1年8ヶ月、最短で4ヶ月である。生存期間から治療効果の判定はfollow-up期間が短いために困難である。しかし、治療後の放射線障害は全例で出現していない。1998年から2004年までに行ったBSH単独使用での開頭BNCTにおいて、治癒線量を病理学的にあるいは生存期間から算出した。これでは膠芽腫の治癒線量(optimal curable dose)はGTV線量で60 Gy-Eq以上、CTV線量で40 Gy-Eq以上は必要と算出した。このoptimal curable doseと非開頭BNCTのGTV・CTV線量を比較したところ、後者は前者に比べて最低GTV・CTV線量で42-48%程度であり、必要線量には達していないことが判明した。

すなわち、現行の非開頭BNCTの場合、安全性は高いが膠芽腫を治癒せしめる線量には到達していないと思われた。今後、線量の不足を補うために、不足線量を補うために追加のBNCTあるいは追加の通常外照射が必要と考えた。

5. 引用(参照)文献等

T. Kageji et al. Boron Neutron Capture Therapy using mixed epithermal and thermal neutron beams in patients with malignant glioma—correlation between radiation dose and radistion injury and clinical outcome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2006; 65: 1446-1455
T. Kageji et al. Correlation between BNCT radiation dose and histopathological findings in BSH-based intra-operative BNCT for malignant glioma. *Advances in Neutron Capture Therapy* 2006: 35-36