

中性子捕捉療法の臨床的研究

Clinical study on neutron capture therapy

宮武 伸一¹⁾ 川端 信司¹⁾ 平松 亮¹⁾ 高橋 賢吉¹⁾ 黒岩 敏彦¹⁾
小野 公二²⁾ 熊田 博明³⁾

Shin-Ichi MIYATAKE Shinji KAWABATA Ryo HIRAMATSU Kenkichi TAKAHASHI Toshihiko KUROIWA
Koji ONO Hiroaki KUMADA

¹⁾大阪医科大学 脳神経外科 ²⁾京都大学原子炉実験所 ³⁾日本原子力研究開発機構

膠芽腫および退形性神経膠腫、悪性髄膜腫に対する硼素中性子捕捉療法 (BNCT) の有効性および最適なプロトコルの確立に向けた臨床研究を行う。新規診断膠芽腫に対しては、原子炉 BNCT による多施設共同第 2 相臨床試験の立ち上げを行い、1 例目の治療を行った。

キーワード：悪性神経膠腫、悪性髄膜腫、中性子捕捉療法、

1. 目的

悪性脳腫瘍、なかんずく膠芽腫の予後は悪い。手術、X 線外照射、化学療法を加えた集学的治療を行っても、平均生存期間は約1年である。われわれは以前より細胞選択的粒子線治療として、硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を膠芽腫の治療に適応しており、化学療法抜きでの生存期間中央値が23.5ヶ月と良好な治療成績を示してきた。そこで、既存の標準的治療と、BNCTを中心としたわれわれの治療法の成績を多施設ランダム化比較試験により検討することが本研究の骨子である。あわせて、本治療の良好な適応と思われる退形性神経膠腫、悪性髄膜腫に対しても本治療法を行う。

2. 方法

悪性神経膠腫の患者に対して腫瘍摘出術を施行し、約1週間後に硼素中性子捕捉療法 (BNCT) を実施する。まず、硼素化合物 BSH5g/body または BPA500-700mg/kg を、あるいは BSH と BPA の両者を投与し、非開頭で中性子照射を行う。照射条件の概略は次のようである。中性子の腫瘍、脳および皮膚に対する RBE を 3.0、BPA のそれらに対する CBE factor を各々 3.8、1.35、2.5 とする。BSH のそれらを各々 2.5、0.37、0.8 とする。脳および皮膚の線量はともに 15Gy-Eq 程度におさえる。新規診断例に対しては BNCT 後に 2Gy 分割で 12 回照射、計 24Gy を X 線で追加照射する。この際は 3 層の gradient をかけ、表層より 8、16、24Gy の追加照射を half-field technique を用いて照射する。その後 TMZ を用いた化学療法を併用する。悪性髄膜腫に対しては、BSH5g/body または BPA500mg/kg を、あるいは BSH と BPA の両者を投与し、非開頭で中性子照射を行う。中性子フラックスは皮膚金線の 30 分中性子照射による放射化量で測定する。腫瘍や血中の硼素濃度の測定は BNCT 中に中性子導管を利用した即発ガンマ線分析により行う。照射効果は磁気共鳴画像法にて評価する。腫瘍の最終制御、正常脳に対する影響は長期観察によって明らかにする。

3. 研究成果

2010年3月に再稼働以後、年度内に3例の医療照射を行った。内訳は、2例の再発悪性神経膠腫および1例の新規診断膠芽腫である。いずれの症例も照射前後に重篤な合併症は生じておらず、経

過は良好である。また、新規診断膠芽腫例に対しては BNCT 後も入院を継続し、前述プロトコールにのっとり X 線外照射・化学療法との併用を行っているが、これによる特別な有害事象は生じていない。

4. 結論・考察

再発悪性神経膠腫の再発後の生存期間は約 6 ヶ月で、有効な治療手段は無い。BNCT は細胞選択的治療が可能で、既放射線治療例においても安全に施行可能であるため有望と考える。

将来的な展望として、BNCT がさらなる発展を遂げるためには、より腫瘍選択性を有する強力な硼素化合物の開発が重要な課題と指摘される。しかしながら、そもそも原子炉を用いて治療を行う限り、BNCT は臨床研究の域を脱することはできず、試薬開発にとどまる現状では、薬剤開発という創薬シーズを刺激することは困難である。そこで BNCT が医療として認知されるには、まず原子炉から脱却しなければならない。最近、脳腫瘍での成績の向上や他臓器への応用など多方面からの注目もあり、加速器中性子源の開発研究に拍車がかかっている。医療用中性子源としての加速器が実現すれば、医療機器としての申請が可能となり、BNCT が医療承認を目指す“治験”という枠組みに参入できるようになる。現在、世界中で医療用加速器が開発研究されているが、国内では京都大学原子炉実験所内に設置されており、2010 年秋の治験開始を目指し準備が進められている。我々は加速器 BNCT の医療承認後に備え、これまでの臨床経験をふまえた新規治療プロトコールを立案し、原子炉 BNCT による多施設共同第 2 相臨床試験 (UMIN000002385、NCT00974987) を立ち上げ、2009 年秋から施設・症例登録を開始している。本試験は、新規診断の膠芽腫を対象とし、プロトコールにはこれまでの我々の経験が集約されている。今回の症例が、本臨床試験の 1 例目となった。

5. 引用(参照)文献等

- 1) Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. Kawabata S, Miyatake S et al., *J Rad Res (Tokyo)*, 50, 2009, 51-60.
- 2) Pseudoprogression in boron neutron capture therapy for malignant gliomas and meningiomas. Miyatake S, Kawabata S et al. *Neuro-Oncology*, 11, 2009, 430-436.
- 3) Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Miyatake S, Kawabata S et al., *J Neuro-Oncol*, 91, 2009, 199-206.
- 4) Survival benefit of boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Miyatake S, Kawabata S et al., *Appl Radiat Isot.*, 67, 2009, S22-24.
- 5) Survival benefit from boron neutron capture therapy for the newly diagnosed glioblastoma patients. Kawabata S, Miyatake S et al., *Appl Radiat Isot.*, 67, 2009, S15-18.