

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 1 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20390379

研究課題名（和文） 悪性脳腫瘍に対する細胞選択的粒子線治療の高度化

研究課題名（英文） Cell selective particle therapy for malignant brain tumor

研究代表者

松村 明 (MATSUMURA AKIRA)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90241819

研究成果の概要（和文）：神経膠芽腫に対するホウ素中性子捕捉療法 of 臨床的有用性を証明するための臨床研究を行った。初発神経膠腫例では、無病再発期間 14 か月、生存期間 21 か月を得た。再発悪性脳腫瘍、膠芽腫 1 例、悪性髄膜腫 1 例の治療を行った。再発膠芽腫は BNCT 治療後 2 年を経て放射線壊死、皮膚壊死あるも腫瘍再発なく生存、家庭内軽介助。髄膜腫症例は再発の兆候なく KPS90%を維持し 2 年経過と良好な結果を得ているが、原子炉の利用が制限され、症例の蓄積による分析は中断された。

研究成果の概要（英文）：We started BNCT for newly diagnosed glioblastoma and recurrent malignant brain tumor with the new protocol. In Newly diagnosed glioblastoma case, progression free survival was 13 month, and overall survival was 21month. In recurrent malignant brain tumor case, we perform BNCT for 2cases. Recurrent glioblastoma case revealed radiation necrosis and skin necrosis but tumor was stable during 2 years of follow up period. Malignant meningioma case is recurrence free during 2 years of follow up period.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2009 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2011 年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：脳神経外科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：中性子捕捉療法

1. 研究開始当初の背景

ホウ素中性子捕捉療法は、浸潤性腫瘍に対して、細胞選択性を有するため、悪性脳腫瘍などの治療に有用性の証明が得られれば、広い治療対象について、有効な治療法となりえる放射線療法である。これまでに我々の行った悪性神経膠腫 (Glioblastoma, WHO Grade4)

を対象とした臨床研究について、治療効果、有害事象の発生頻度について分析し、本治療法の治療効果・安全性を報告した (Radiotherapy and Oncology, 2009)。15 例は年齢平均 57 歳、(32-76 歳)の男性 4 名、女性 11 名で、全例病理組織学的に膠芽腫と診断された。無増悪期間 time to progression (TTP) は 11.9 カ月、全生存期間の中央値は 4 名が

生存している時点(平均観察期間 23 カ月)で 25.7 カ月であった。外照射 BNCT に X 線照射を加えた 8 例の生存期間中央値は 27.1 カ月であった。12 例が 1 年以上生存し、うち 10 例(83.3%)がパフォーマンス値(KPS90:8 例、KPS100:2 例)を維持できな。1 年生存率は 80%、2 年生存率は 53.3%であった。4 例にグレード 2、1 例にグレード 4 の有害事象を認めた。これらのことから、BNCT の安全性が確認され、令後は治療効果が高く、グレード 3 以上の有害事象を認めない外照射 BNCT に関し、多数例での治療研究を行う方向で検討を開始した。

2. 研究の目的

新規プロトコルでの前向き臨床研究により、悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の有用性を証明する。

3. 研究の方法

従来の照射で得られた結果より、ホウ素化合物の限量および外照射の線量増加を行い、非劣性を生存期間および無病再発期間などで証明する。あわせて再発悪性脳腫瘍に対する治療プロトコルを整備し、倫理委員会の承認を得て、治療を行う。

4. 研究成果

(1) 臨床研究総括

研究期間中に、平成 20 年度から、日本原子力研究開発機構の実験原子炉 JRR-4 の修理のためマシンタイムが制限された。これまでの臨床研究を分析した先行研究の結果をもとに、初発悪性神経膠腫を対象としたホウ素化合物(Boronophenylalanine:BPA)を用いた非開頭 1 回照射のプロトコルを作成し、筑波大学での倫理審査での承認を受けた。平成 22 年 4 月より原子炉の修理が終了し再稼働を得られたため、延期していた臨床、研究を開始した。再発悪性神経膠腫、その他の悪性脳腫瘍についてもそれぞれプロトコルを作成し、新規プロトコルによる臨床研究を開始した。

初発神経膠腫例では、初めてメチオニン PET から BPA の腫瘍内取り込みを推定し、治療を行った。有害事象についてはグレード 2 の皮膚反応が見られたが、重篤な合併症は認めなかった。無病再発期間は、14 か月、生存期間 19 か月を得た。

再発悪性脳腫瘍においてもプロトコルを整備し、倫理委員会の審査を経て、膠芽腫 1 例、悪性髄膜腫 1 例の治療を行った。有害事象については膠芽腫症例において手術創

のし開があり、形成外科の治療を要したが、腫瘍のコントロールは良好であり、放射線照射中に再発する早期再発例であったが、BNCT 治療後 2 年を経て生存、家庭内軽介助。髄膜腫症例は再発の兆候なく KPS90%を維持したまま 2 年が経過した。

いずれの症例も臨床経過は良好であり、更なる症例の蓄積による解析を目標としていたが、平成 23 年 3 月、震災により原子炉は停止し、研究期間中に再稼働は得られなかった。このため臨床研究の登録を中止せざるを得なかった。現在建造をすすめている加速器中性子源の完成ないしは実験原子炉の再稼働にあわせて再度臨床研究を予定する。

(2)

フェニルアラニンの磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)による定量評価の研究を行ったフェニルアラニンは約 7ppm の chemical shift peak を認めた。ファントム実験を行い、水を錬準物質としてフェニルアラニン濃度を計算すると、計算値と実際値がほぼ比例することを確認し、phantom study において測定限界 1.5mM として BPA の定量化に成功した。ホウ素の測定は 19F-BPA-PET 検査でも可能であるが、PET の普及率は MRI 装置より相当に低く(1/20 程度)、さらに 19F-BPA の合成のために専用の特殊な装置が必要であり、高額の費用を要するという問題点がある。本研究をすすめることにより、中性子捕捉療法放射線治療計画に求められている正確な病巣への BPA 集積量の測定と分布がより低コストで正確に行える可能性がある。脳腫瘍の代謝診断に使用されている磁気共鳴スペクトロスコピー(magnetic resonance spectroscopy:MRS)の手法を応用し、腫瘍内ホウ素濃度の直接測定を目指して研究を進めた。これまで、BPA の MRS の取得に成功したという報告はないが、本研究では BPA の MRS を取得し、そのピークを同定することに成功した。BPA のスペクトルは、7.1ppm~7.6ppm にかけて 4 つに分裂したピークとして捉えられ、N/4J ms(N は整数)のサイクルで位相変化していることが明らかとなった。さらに、1.5mmol という低濃度の BPA の定量に成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

- ① Kumada H, Saito K, Nakamura T, Sakae T, Sakurai H, Matsumura A, Ono K. Multistep Lattice-Voxel method utilizing lattice function for Monte-Carlo treatment planning with

- pixel based voxel model. Appl Radiat Isot、査読有、69、2011、1866-1869 DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.023
- ② Nakai K, Yamamoto T, Aiyama H, Takada T, Yoshida F, Kageji T, Kumada H, Isobe T, Endo K, Matsuda M, Tsurubuchi T, Shibata Y, Takano S, Mizumoto M, Tsuboi K, Matsumura A, Boron neutron capture therapy combined with fractionated photon irradiation for glioblastoma: a recursive partitioning analysis of BNCT patients, Appl Radiat Isot、査読有、69、2011、1790-1792 DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.03.049
- ③ Aiyama H, Nakai K, Yamamoto T, Nariai T, Kumada H, Ishikawa E, Isobe T, Endo K, Takada T, Yoshida F, Shibata Y, Matsumura A, A clinical trial protocol for second line treatment of malignant brain tumors with BNCT at University of Tsukuba. Appl Radiat Isot、査読有、69、2011、1819-1822 DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.04.031
- ④ Yamamoto T, Nakai K, Nariai T, Kumada H, Okumura T, Mizumoto M, Tsuboi K, Zaboronok A, Ishikawa E, Aiyama H, Endo K, Takada T, Yoshida F, Shibata Y, Matsumura A: the status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation. Appl Radiat Isot、査読有、69、2011、1817-1818 DOI: 10.1016/j.apradiso.2011.02.013
- ⑤ Matsuda M, Yamamoto T, Ishikawa E, Nakai K, Zaboronok A, Takano S, Matsumura A: Prognostic factors in glioblastoma multiforme patients receiving high-dose particle radiotherapy or conventional radiotherapy. Br J Radiol. 査読有、2011 54-60 DOI: 10.1259/bjr/29022270
- ⑥ Kumada H, Sakae T, Saito K, Isobe T, Hashimoto T, Sakurai H: Application of the multi-model Monte-Carlo treatment planning system combined with PHITS to proton radiotherapy. Prog Nucl Sci Technol、査読有、2、2011、213-218
- ⑦ Nakai K, Kumada H, Yamamoto T, Tsurubuchi T, Zaboronok A, Matsumura A: "Feasibility of Boron Neutron Capture Therapy for malignant spinal tumors" Appl Radiat Isot 査読有、67. 2009、43-46
- ⑧ Matsumura A, et al.: "Current practices and future directions of therapeutic strategy in glioblastoma: survival benefit and indication of BNCT" Appl Radiat Isot 査読有、67. 2009、12-14
- ⑨ Yamamoto T, Nakai K, Kageji T, Kumada H, Endo K, Matsuda M, Shibata Y, Matsumura A: "Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma" Radiother Oncol 査読有、91. 2009、80-84
- ⑩ 山本哲哉, 中井啓, 松村明: "膠芽腫に対する中性子捕捉療法" No Shinkei Geka 査読有、36. 2008、293-302
- [学会発表] (計 12 件)
- ① Yamamoto T, Boron Neutron Capture Therapy for Glioblastoma, 6th Young Researchers BNCT meeting 2011/12/5 Hsunchu, Taiwan
- ② Kumada H, Matsumura A, Sakurai H, Sakae T, Yoshioka M, Kobayashi H, Matsumoto H, Kiyonagi Y, Shibata T, Nakashima H, New Challenge for Advanced BNCT in university of Tsukuba. 6th Young Researchers BNCT meeting 2011/12/5 Hsunchu, Taiwan
- ③ 松村 明, 山本哲哉, 中井 啓, 熊田博明, 松田真秀, 遠藤 聖, 石川栄一, 高野晋吾, 坪井康次, 櫻井英幸, 村垣善浩, Glioblastoma に対する高線量粒子線治療 (BNCT, Proton) を含む新規集学的治療の取り組み。-QOL の維持と治療成績の改善を目指して-。第 70 回日本脳神経外科学会, 2011.10.13, 横浜
- ④ 中井啓, 山本哲哉, 高田智也, 熊田博明, 松田真秀, 吉田文代, 遠藤聖, 相山仁, 高野晋吾, 松村明, 悪性脳腫瘍 BNCT における最大皮膚線量と術後創傷治癒について, 第 8 日本中性子捕捉療法学会, 2011/9/16, 徳島
- ⑤ Matsumura A, Yamamoto T, Nakai k, Takano S, Kumada H, Tsuboi K, Sakurai H, High Dose Boron Neutron Capture Therapy (Alpha Particle Therapy) For Newly Diagnosed Glioblastoma. Brain Tumor, 2011.6/16, Berlin
- ⑥ Matsumura A, et al. BNCT and other emerging treatments for malignant glioma, 14th International congress on neutron capture therapy、2010/10/30. Buenos Aires, Argentina

- ⑦ Yamamoto T, Nakai K, Nariai T, Kumada H, Okumura T, Miszumoto M, Tuboi K, Zaboronok A, Ishikawa E, Aiyama H, Endo K, Takada T, Yoshida F, Shibata Y, Matsumura A: The status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation. 14th International congress on neutron capture therapy, 2010. 10.26 (Buenos Aires, Argentina)
- ⑧ Nakai K, Yamamoto T, Kageji T, Kumada H, Endo K, Matsuda M, Tsurubuchi T, Shibata Y, Takano S, Matsumura A: Boron neutron capture therapy combined with fractionated photon irradiation for glioblastoma. 14th International congress on neutron capture therapy, 2010. 10.28 Buenos Aires, Argentina
- ⑨ Aiyama, H. K. Nakai, T. Yamamoto, T. Nariai, H. Kumada, E. Ishikawa, K. Endo, T. Takada, F. Yoshida, Y. Shibata, A. Matsumura: The status of Tsukuba BNCT trial: boron neutron capture therapy for recurrent glioma and malignant brain tumor, 14th International congress on neutron capture therapy, 2010/10/27. Buenos Aires, Argentina
- ⑩ 中井啓、山本哲哉、遠藤聖、柴田靖、鶴淵隆夫、松田真秀、高野晋吾、松村明、熊田博明、影治照喜、初発神経膠芽腫に対する中性子捕捉療法: 再開に向けて 第6回日本ホウ素中性子捕捉療法学会 2009.9.19 大阪
- ⑪ Nakai K, Yamaoto T, Tsurubuchi T, Matsuda M, Shirakawa M, Endo K, Alexander Zabornok, Matsumura A, Kageji T, Clinical result and adjuvant therapy for glioblastoma with BNCT treated patients. Young researchers BNCT meeting 2009. 9. 30, Mainz
- ⑫ Yamamoto T, Nakai K, Tsurubuchi T, Matsuda M, Shirakawa M, Endo K, Matsumura A: "Boron neutron capture therapy for newly-diagnosed glioblastoma: a pilot study in Tsukuba" 13th International Congress of Neutron Capture Therapy. (20081103). Florence, Italy

[図書] (計1件)

- ① Yamamoto T, Nakai K, Kumada H: Springer, Tumors of the Central Nervous System, Volume 2 Gliomas:

Glioblastoma (Part 2) Series: Tumors of the Central Nervous System, Vol. 2 1st Edition., Chapter 25. GLIOBLASTOMA: BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY 2011, pp229-239

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松村 明 (MATSUMURA AKIRA)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号: 20390379

(2) 研究分担者

山本 哲哉 (YAMAMOTO TETSUYA)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 30375505

熊田 博明 (KUMADA HIROAKI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 30354913

中井 啓 (NAKAI KEI)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 50436284

磯部 智範 (ISOBE TOMONORI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 70383643

成相 直 (NARIAI TADASHI)
東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 00228090

(3) 連携研究者

なし