

総 説

悪性神経膠腫に対する中性子捕捉療法

- 混合ビーム(熱中性子と熱外中性子ビーム)を用いた新しい治療戦略 -

影 治 照 喜, 溝 淵 佳 史, 永 廣 信 治¹⁾, 中 川 義 信²⁾

¹⁾ 徳島大学医学部情報統合医学講座脳神経外科学分野, ²⁾ 香川小児病院脳神経外科

(平成15年10月17日受付)

(平成15年11月6日受理)

はじめに

神経膠芽腫(glioblastoma: GBM)を代表とする悪性神経膠腫は、脳腫瘍の中でも発育速度が非常に速く、かつ正常組織内に浸潤性に発育するために、正常組織との境界は不明瞭であり、手術技術が進歩した現代においても外科的に全摘出することは困難である。したがって、現在の標準的な治療として、可及的摘出を行った後に、残存腫瘍に対して放射線治療や抗癌剤による化学治療や免疫治療が集学的に行われている。しかしながら、コバルトやリニウム放射線に対して腫瘍細胞は低い感受性を示し、一時的に増殖抑制効果は期待できるものの治癒せしめることはできない。また、抗癌剤による化学療法や

免疫療法、あるいは最近注目された遺伝子治療についても同様に、その効果は一時的であり再発は免れない。神経膠芽腫の治療成績は非常に悪く、平均生存期間は10-12ヵ月でほとんど改善がみられない。この原因として、種々の治療に対する腫瘍細胞が抵抗性を示すことと、正常組織内に腫瘍細胞が浸潤していることが挙げられる。

中性子捕捉療法(boron neutron capture therapy: BNCT)は、細胞内に取り込まれた硼素化合物の硼素(^{10}B)と外部から照射された熱中性子(thermal neutron beam)が細胞内で核反応を生じ、これから生じるアルファ線をj用いて細胞を傷害させる治療である。このアルファ線の飛星は約細胞一個分(約 $10\mu\text{m}$)と非常に短く、かつ生物効果が大きい高エネルギー粒子線である(図1)。ま

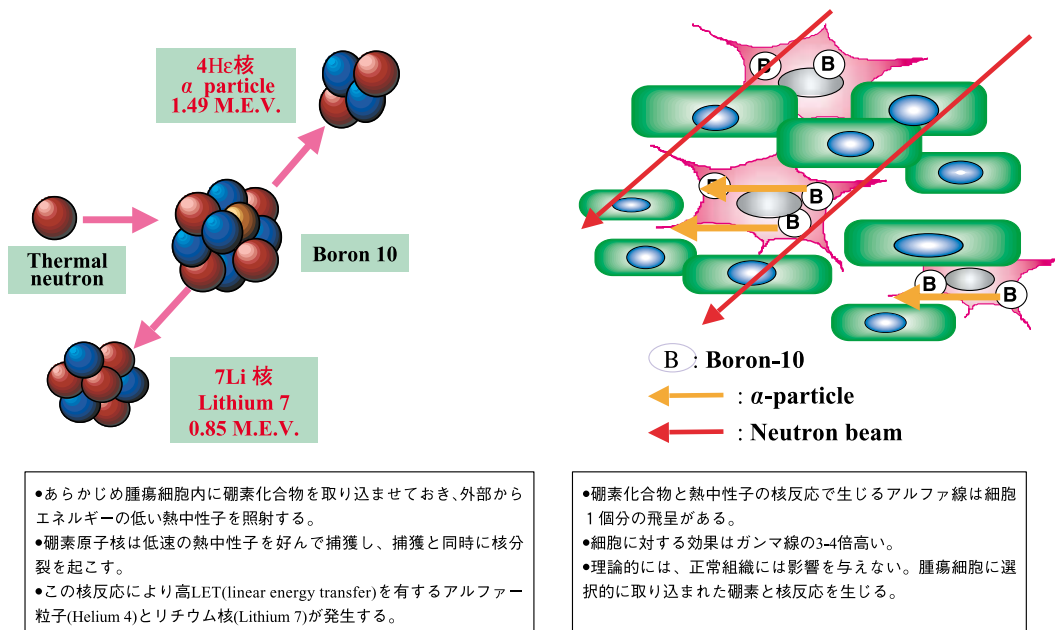


図1 中性子捕捉療法の基本原

た我々が用いている硼素化合物の BSH (Na₂B₁₂H₁₁SH) は、正常組織に取り込まれず腫瘍細胞のみに取り込まれる、細胞選択性が高い化合物である。すなわち、細胞選択性が高い硼素化合物を用いた BNCT は、正常組織を傷害することなく、腫瘍細胞のみに高い治療効果を有する。浸潤性に発育し、種々の従来の治療に対して抵抗性を示す神経膠芽腫に対して BNCT は理想的な治療法である。

BNCTの歴史は古く、1951年には米国ですでに臨床試験が開始されている。しかし期待された治療成績は惨憺たるもので、1年以内に、急性脳腫脹のために全例が死亡した。これは、使用した硼素化合物に問題があり、細胞選択性が低く、正常脳組織に硼素化合物が取り込まれたことが原因と考えられている。このために、一時、BNCT は中断されていたが、新たな化合物として BSH が開発され、これを利用した畠中らが1968年から本邦で BNCT を開始した。1994年からは畠中の後を引き継いで中川が中心となり本治療を継続し、現在に至っている。

臨床治療研究

本邦では、畠中らにより1968年から BSH と熱中性子を用いて BNCT の臨床治療が開始された。熱中性子は正常組織に対する影響はほとんどないが、組織透過性が悪いという欠点を有する。このために1998年からは熱外中性子 (epithermal neutron beam) と熱中性子が混在した混合ビーム (mixed neutron beam) が臨床応用された (図 2)。この混合ビームを使って1998年から2003年まで16名の患者に対して本治療を行った。今回は、こ

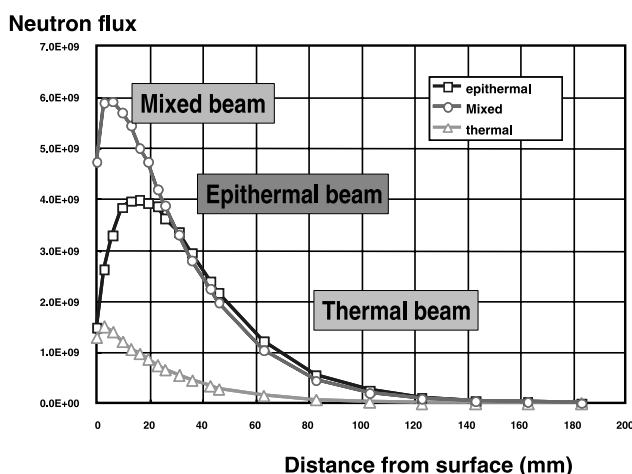


図 2 ファントムにおける中性子束分布

の混合ビームを用いた臨床経過と治療結果について報告する。

1. 患者対象

BNCT の一般的適格条件として、原則として80歳以下であること。脳腫瘍以外に呼吸・循環器系および消化器系に重篤な基礎疾患がないこと。病巣に関する適格条件として 頭蓋原発の悪性神経膠腫 (grade もしくは)。手術で3分の1以上が摘出されていること。不適格条件としては以下のごとくである。当該治療部位に既に50Gy 以上の放射線療法が施行されている。深在性病変あるいは多発性病変。1998年から混合ビームを用いて治療を行った16例は、glioblastoma 14例、anaplastic astrocytoma 1例、PNET 1例であった。うち14例は初期治療として、2例は再発時に本治療を行った。

2. 治療方法

可及的摘出を目指す開頭腫瘍摘出術の後、患者および家族のインフォームド・コンセントを行う。BNCT は初期集学的治療の一環として行うためにできるだけ早期に BNCT を予定する。

(1)治療計画

治療計画の作成には、照射直前の MRI を用いる。Gd-MRI で造影される領域を腫瘍線量 (tumor volume dose), 造影される最外側から 2 cm 深部の部分を目標線量 (target volume dose) と定める。また、脳表での血管線量を vascular dose と定め物理線量を用いた。目標とする照射線量は、1968年以降、少しずつプロトコールは変更され、線量の増加が試みられてきた。照射線量は、核反応で生じるアルファ線とリチウム核を合わせた物理線量 (Gy) で表している。9例は京都大学原子炉実験所 (KUR) で7例は日本原子力研究所4号炉 (JRR4) を利用した。

1998年から2000年までの8例は target dose の上限を15Gy に定めた (プロトコール A)。2001年の4例は vascular dose の上限15Gy の範囲で行った (プロトコール B)。また2002年以降の4例はプロトコール B より線量を約15 - 20%減じた (プロトコール C)。BNCT の経過観察は原則的に MRI, MRS, Tl-SPECT で行い再発と放射線障害の有無を検討した。

(2)照射前処置

BSH の投与は中性子照射前12 - 15時間前に末梢静脈から静脈内投与された。投与量は80 - 100mg / kg で、

生理食塩水500mlに溶解して約1時間で投与する。その後、医療用原子炉を有する施設に患者を搬送する。

(3)中性子照射

原子炉内にある施療室で全身麻酔をかけ、患部を開頭し、直接照射を行う。BSH投与後、経時的に採血を行い血中硼素濃度を測定する。実際には、骨弁をはずし、硬膜を切開した後に、残存腫瘍を摘出し腫瘍内硼素濃度を測定する。腫瘍摘出腔に熱中性子の透過性の改善のために空気を満たしたシリコンボールを留置する。また術中に患部の中性子束の測定のために、数本の金線を腫瘍周囲に3 - 5 cmの深さまで挿入する。硬膜を閉鎖後に、清潔なドレープで患部を厳重に覆い、全身麻酔下に照射室まで移動して体位を定める。照射中はベッドサイドでの監視ができないためにリモートコントロールでモニターの監視と麻酔を行う。照射が終了したら再度、施療室に戻り閉頭を行い、通常の手順で麻酔を覚醒させ、原子炉から後方支援病院に患者を移送する。

結 果

A群の8例中7例で死亡した(髄腔内播種3例,脳幹への腫瘍浸潤1例,局所再発+髄腔内播種1例,髄膜炎1例,不明1例)。B群では,4例中2例で死亡した(肺炎1例,局所再発もしくは放射線障害1例)。C群は全例生存している。

16例全体の診断からの平均生存期間は16.7ヵ月で,1年生存率は77.4%,2年生存率は26.1%であった。A群8例の生存期間は16.0ヵ月で,1年生存率は75.0%,2年生存率は12.5%であった。一方,B・C群8例の平均生存期間は15.5ヵ月,1年生存率は80.0%,2年生存率は53.3%であった。B群の中で,2例のGBMは2年以上生存しており,最長は診断後30ヶ月である(2003年8月1日現在)。

次に代表例を提示する。

患者,18歳,男性。右頭頂葉膠芽腫(プロコールA)(図3)

1998年1月25日に突然の頭痛,嘔吐で発症した。来院時,意識状態は傾眠状態で,左完全片麻痺を認めた。CTでは,右頭頂葉皮質下に高吸収域を認めた。同日,緊急で

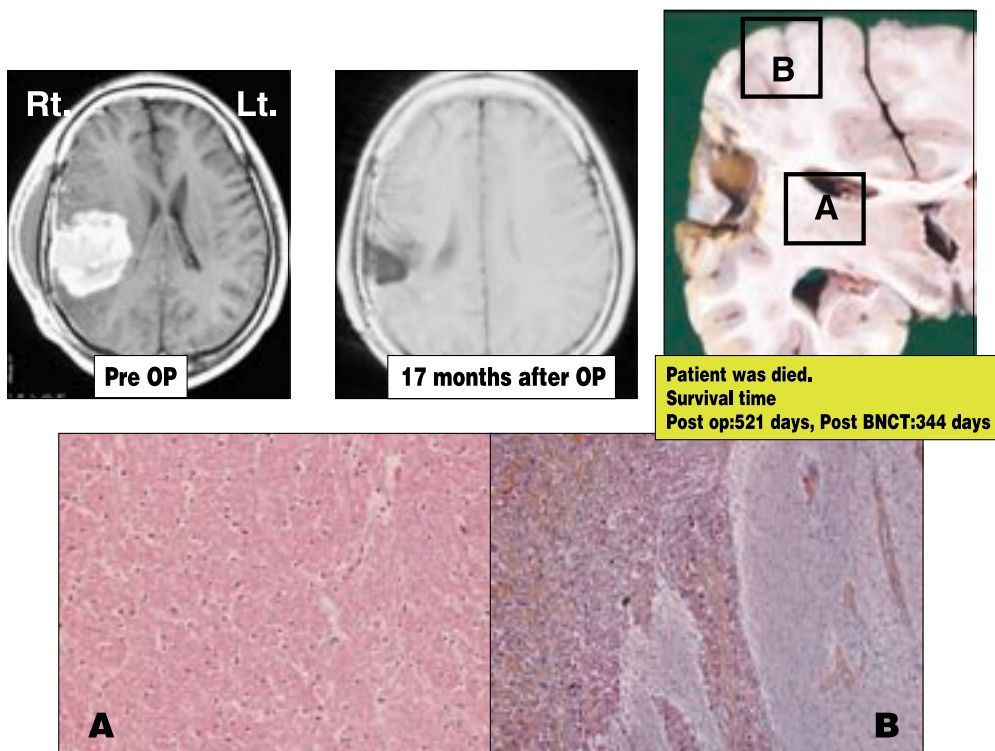


図3 18 y. o. GBM (Protocol A)

開頭血腫除去術を行った。術中、血腫の外側に異常な組織を認め、病理診断に提出したところ膠芽腫と診断された。1998年2月21日にKURでBNCTを行った。Maximum vascular doseは9.7Gyで、minimum tumor doseとtarget doseはそれぞれ15.3Gyおよび7.5Gyであった。術後神経学的には脱落症状はなく経過は良好であったが、BNCT7ヵ月目に背部痛と頭痛を訴えた。頭部MRIでは、腫瘍原発部位には明らかな異常所見を認めなかったが、脊髄MRIで腰仙骨部の硬膜内に腫瘍を認めた。髄腔内播種を疑い、放射線・化学療法を行ったが治療の効果なく、1999年6月30日に永眠した。生存期間は、初回手術から521日およびBNCTから344日であった。

病理解剖では、原発部位である右頭頂葉の脳実質には明らかな腫瘍細胞はなく、壊死と線維性変化が主体であった。しかし、頭蓋内から脊髄にかけてのくも膜下腔に非常に多形性に富む、多くの分裂像を有する細胞密度の高い腫瘍細胞の充満があり、延髄部分で実質内への浸潤を認めた。以上の所見から、原発巣の再発ではなく、髄腔内播種から脳幹に腫瘍が浸潤したために死亡したと考えられた。

患者、46歳、男性。左頭頂葉膠芽腫(プロコールB)(図4)

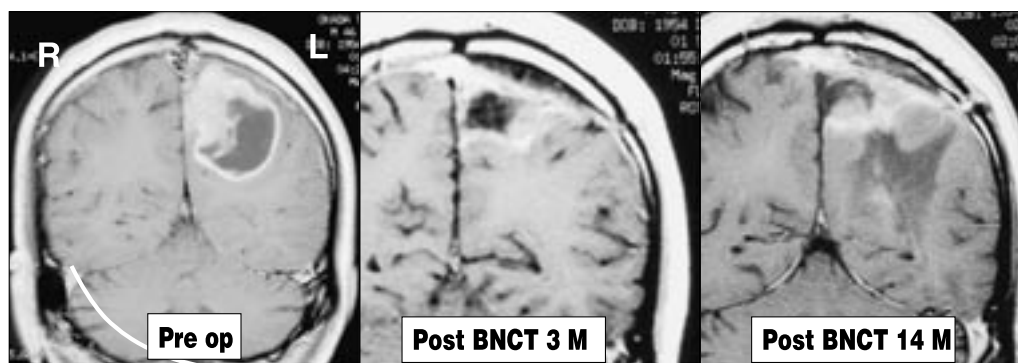
2001年5月23日、頭痛を主訴に近医の脳神経外科を受診した。初診時、神経学的に異常所見はなかった。頭部MRIで左頭頂葉にリング状に造影される腫瘍陰影を認めた。2001年5月23日、開頭腫瘍摘出術を行い腫瘍は亜全摘出した。組織は膠芽腫であった。2001年5月29日にJRR4でBNCTを施行した。Maximum vascular doseは17.4Gyで、minimum tumor doseとtarget doseはそれ

ぞれ31.7Gyおよび15.0Gyであった。術後神経学的には軽度の記名力障害と右片麻痺を認めるものの経過は良好である。初回手術から794日、BNCTから766日経過しているが、follow-up造影MRIでは腫瘍原発巣に明らかな腫瘍再発は認めていない(2003年8月1日現在)。

考 察

中性子捕捉療法の歴史は古く1936年にLocherらにより中性子の核反応を利用した癌治療が提唱されている¹⁾。悪性脳腫瘍に対する臨床応用は、1951年から米国ブルックヘブン国立研究所にてFarrらにより初めて行われ、19例の脳腫瘍患者が治療された²⁾。その後、マサチューセッツ総合病院脳神経外科医Sweetにより行われたが、その平均生存期間は5.7ヵ月と期待していたほどではなかった。この原因として、使用した硼素化合物の腫瘍細胞選択性と、中性子の質に問題があり、急性期の脳腫脹が原因と言われている³⁾。このために米国では1961年を最後に臨床応用は中止されたが、本邦では1968年から畠中らによって本治療法が精力的に行われた。畠中らは硼素化合物としてBSH($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$)を用いることで合併症が少なくかつ優れた治療効果を報告してきた。中川は149症例の悪性脳腫瘍に対して行われたBNCTの治療成績と予後因子を分析し報告した。これでは、glioblastomaの平均生存期間は640日(21ヵ月)でanaplastic astrocytomaでは1811日(60ヵ月)と報告し、60例のglioblastomaのうちで7例(12%)が2年以上生存していた⁴⁾。

このように、本邦での臨床成績が米国よりも優れた理



Patient is alive.
Survival time; Post op: 794 days, Post BNCT: 766 days

図4 46 y. o. GBM (Protocol B)

由の一つには硼素化合物として BSH を用いた事が大きい。この BSH は正常の脳血液関門を通過せず、かつ脂溶性でもあることから組織親和性が高い事が示されている。また、我々は、BSH の薬物動態の検討から、血中から組織への移行が非常に速やかに排泄が非常に遅く長時間組織内に停滞する性質があることを報告した⁵⁾。また BSH の投与から中性子照射までの至適時間の検討では、静脈内投与後、12 - 19時間目が最も腫瘍内濃度と血中濃度の差が大きくなり、腫瘍細胞内に選択的に取り込まれた効果的な治療が行える時間帯であることが判明した⁶⁾。またラットと抗 BSH 抗体を用いた動物実験から、BSH の硼素は細胞質や核に局在することが明らかになった⁷⁾。硼素と熱中性子から生じるアルファ線は、従来の放射線治療で用いられているガンマ線や電子線と比べるとより大きな相対的生物学的効果 (RBE: relative biological effectiveness) を有しており、腫瘍細胞に対する死滅効果はガンマ線に比べてより顕著であることが知られている。脳腫瘍に対する中性子の RBE は3.0 - 3.9 で、BSH の RBE は2.5と言われている。我々は、今回、物理線量 (Gy) で表記したが、生物学的等価線量 (Gy-Eq) で表記した場合、BNCT では1回照射で脳腫瘍には equivalent dose で40 - 65Gy-Eq 程度に相当する。すなわち、ガンマ線やリニアックを用いた場合の約40 - 65 Gy の1回照射に相当する。

1968年から1997年までは熱中性子を用いてきた。熱中性子は組織内、特に水分の存在で減衰が著しく、6 cmの深部では脳表の12.5%程度になるために、脳腫瘍の底部では中性子束が到達しにくかった。これに対して、熱外中性子は、組織内で熱中性子になり硼素と反応するが、脳表から2 - 3 cmの深さで中性子束がピークになる。現在、1998年から臨床応用されている混合ビームは、この熱外中性子と熱中性子が混在したもので、脳表から1 cmの深さでピークとなる。組織内での減衰も、熱中性子ほど著明でなく、深さ2 cmで80%、5 cmで35%程度にとどまっており熱中性子に比べて、より深部まで中性子束が到達可能になった。

従来のプロトコールでは、腫瘍底部の tumor volume が物理線量で15Gy を目標に治療してきた (プロトコール A)。プロトコール A で治療を行った8例の治療成績であるが、anaplastic ependymoma の小児例を除いて7例で死亡した。死亡原因は、1例は海外からの紹介で追跡が困難であったために不明であるが、4例で髄液播種、1例で局所再発と髄液播種、1例で創部感染であっ

た。16例全体での Kaplan-Meier 法による平均生存期間は、開頭術後の平均生存期間が約16.7カ月、BNCT 後の平均生存期間が約14.6カ月であった。このように、混合ビームを用いることで腫瘍の局所コントロールは十分に可能となり、生存期間も従来の放射線治療に比べて延長してきた。

しかし、現在では腫瘍細胞の髄腔内播種が問題となってきた。これを克服するために2001年からは脳表での血管線量を物理線量で15Gy と上限を定め、この範囲内で照射を行った (プロトコール B)。これにより、プロトコール A と B を比べた場合、約1.2 - 1.4倍の線量がかかっていることになる。合併症を照射後1週間以内の急性期障害と、3ヵ月目以降に生じる遅発性障害に分けた場合、プロトコール A 群では前者は0%、後者は13%であった。これに対して、プロトコール B 群では前者・後者ともに75%と高率であった。しかし、治療成績は向上し、プロトコール B 群4例中2例で2年以上生存している。この結果をふまえて、2002年からはプロコール B の線量を15 - 20%減じた方法で治療を行っている (プロトコール C)。これにより、急性期障害の発生頻度は減少した。

混合ビームの臨床応用により、悪性神経膠腫の局所コントロールは十分に可能になった。しかし、生存期間はまだ満足すべき結果ではない。今後、更に治療成績を向上させるためには、局所コントロールと共に髄液播種に対する対策が必要である。また、再発例では、照射後の脳浮腫が出現するおそれがありため BNCT で十分に照射ができない。このために、本治療法を、初回手術に引き続いて、初期治療として行うことでその効果が期待できる。また、2003年からは熱外中性子のみを用いた BNTC が徳島大学、筑波大学、東京大学の共同研究で開始される。更に大規模臨床試験が行われ、本治療法の有効性が広く認識されれば世界の標準的治療になる日もそう遠くないと思われる。更に、現在、原子炉を用いずに加速器から中性子を取り出すことも可能になっており実用化される日も近い。そうなれば病院内に加速器を併設し、より多くの悪性神経膠腫の患者に対して本治療を行うことが可能になる。

文 献

- 1) Locher, G. L.: Biological effects and therapeutic possibilities of neutron. Am. J. Roentgenol. Radium

- Therapy 36 : 1 13 ,1936
- 2) Farr, L. E., Sweet, W. H., Robertson, J. S., Foster, C. G., *et al.* : Neutron capture therapy with boron in the treatment of glioblastoma multiforme. *Am. J. Roentgenol.*, 71 : 279 293 ,1954
- 3) Hatanaka, H. : Chapter I. Introduction. In : Hatanaka H, editor. Boron-neutron capture therapy for tumors. Nishimura-shoten, Niigata ,1986 ,pp1 28
- 4) Nakagawa, Y., Hatanaka, H. : Boron neutron capture therapy-clinical brain tumor study-. *J. Neuro-Oncology* , 33 : 105 115 ,1997
- 5) Kageji, T., Nakagawa, Y., Kitamura, K., Matsumoto, K., *et al.* : Pharmacokinetics and boron uptake of BSH ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in patients with intracranial tumors. *J. Neuro-Oncology* ,33 : 117 130 ,1997
- 6) Kageji, T., Nagahiro, S., Kitamura, K., Nakagawa, Y., *et al.* : Optimal timing of neutron irradiation for boron neutron capture therapy after intravenous infusion of sodium borocaptate in patients with glioblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51 : 102 130 ,2001
- 7) Kageji, T., Nagahiro, S., Otersen, B., *et al.* : Subcellular biodistribution of sodium borocaptate (BSH : $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$) in a rat glioma model in boron neutron capture therapy. *J. Neuro-Oncology* ,59 : 135 142 ,2002

Boron neutron capture therapy using mixed neutron beam in patients with malignant glioma

Teruyoshi Kageji, Yoshifumi Mizobuchi, Shinji Nagahiro¹⁾, and Yoshinobu Nakagawa²⁾

¹⁾*Department of Neurosurgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan ; and* ²⁾*Department of Neurosurgery, National Kagawa Children's Hospital, Kagawa, Japan*

SUMMARY

The purpose of this study was to clarify the clinical interim results of boron neutron capture therapy (BNCT) using mixed epithermal-and thermal neutron beams in patients with malignant glioma. The mixed neutron beam for BNCT has been used clinically since 1998. Its great advantage consists of its greater ability than the pure thermal neutron beam to reach sites deep from the brain surface.

Sixteen patients with malignant glioma (glioblastoma n=14, anaplastic ependymoma n=1, PNET n=1) underwent mixed epithermal-and thermal neutron beam treatment between 1998 and 2003. They included 2 children younger than 3 years. Sodium borocaptate ($\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$, BSH ; 80-100 mg/kg) was administered intravenously at 12-15 hr before neutron irradiation. The radiation dose (i.e. physical dose of boron n-alpha reaction) in the he protocol used between 1997 and 2000 (Protocol A) prescribed a maximum tumor volume dose of 15 Gy. In 2001, a new dose-escalated protocol was introduced (Protocol B) ; it prescribes a minimum tumor volume dose of 18 Gy or, alternatively, a minimum target volume dose of 15 Gy. In both protocols, the maximum vascular radiation dose to the brain surface is not to exceed 15 Gy. Of the 12 patients, 8 were treated according to Protocols A and 4 according to Protocol B. Since 2002, the radiation dose was reduced to 80-90% dose of Protocol B because of acute

radiation injury. A new Protocol was applied to four glioblastoma patients (Protocol C).

Of the 8 patients treated under Protocol A, 7 died (dissemination n=4, local recurrence, infection, unknown causes, n=1 each). Of the 4 patients treated under Protocol B, 2 died. Concerning the adverse effects of BNCT, Protocol B resulted in higher complication rates with respect to both acute and delayed radiation injury. The estimated median survival time after diagnosis and after BNCT in all patients were 16.7 and 14.6 months, respectively. In 8 patients of Protocol A, the estimated median survival time after diagnosis was 16.0 months; 1-year and 2-year survival rate were 75.0% and 12.5%, respectively. On the other hand, in 8 patients in Protocol B and C, the estimated median survival time after diagnosis was 15.5 months; 1-year and 2-year survival rate were 80.0% and 53.3%, respectively.

Our limited clinical evaluation suggests that BNCT could achieve local control of glioblastomas at the primary site and that possible dose escalation is limited. While the dose escalation can contribute to the improvement of survival rate, it results in the radiation injury. We conclude that not only the radiation dose at the target point, but also the distribution of neutron flux in the radiation field may contribute to the cure of glioblastoma by BNCT. Computation-assisted dose planning can contribute to improved clinical results following BNCT and to the prevention of cerebrospinal fluid dissemination. We will introduce pure epithermal neutron beam instead of mixed neutron beam in the near future. It has greater advantage than mixed neutron beam to deep-seated glioma because it has a peak in neutron flux at 2-3 cm depth from the brain surface. The dose-planning system and pure epithermal neutron beam can lead to further improvements in the clinical outcomes and the avoidance of adverse effects in brain tumor patients subjected to BNCT.

Key words : BNCT, BSH, epithermal neutron beam, glioblastoma