

---

原 著

---

悪性グリオーマに対する中性子捕捉療法における硼素化合物 (BSH:  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) の薬物動態と腫瘍内移行

影 治 照 喜, 松 本 圭 蔵

徳島大学医学部脳神経外科学教室 (主任: 松本圭蔵 教授)

中 川 義 信

国立療養所香川小児病院 脳神経外科

畠 中 坦

帝京大学 脳神経外科

(平成7年5月23日受付)

*Boron uptake and pharmacokinetics of BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) in patients with malignant glioma*

*Teruyoshi Kageji and Keizo Matsumoto*

*Department of Neurological Surgery, School of Medicine, The University of Tokushima, Tokushima*

*(Director: Prof. Keizo Matsumoto)*

*Yoshinobu Nakagawa*

*Department of Neurological Surgery, National Kagawa Children's Hospital, Kagawa*

*Hiroshi Hatanaka*

*Department of Neurosurgery, Teikyo University, Tokyo*

SUMMARY

BNCT (boron neutron capture therapy) is based on the intracellular nuclear reaction that occurs between the boron-10 nucleus and a thermal neutron. Upon capture, the boron nucleus disintegrates into highly energetic alpha ( $^4\text{He}$ ) and lithium ( $^7\text{Li}$ ) particles. Because of the short pathways of these heavy particles and  $^{10}\text{B}$  accumulation in target tissues, the great potential advantage of BNCT is a selective tumor destruction without significant damage to normal brain tissue.

Since 1968, we have treated 146 patients with malignant brain tumors by BNCT. The 5-year survival rate of malignant glioma was 29%. Important factors which improve the results of BNCT are boron concentration in the tumor and neutron sources.

We have used BSH (mercaptoundecahydrododecaborate,  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) as a boron compound in all patients. BSH is characterized by the absence of toxic side effects and represents the only promising boron carrier applied for the therapy of malignant glioma. However, data on the biodistribution and pharmacokinetics of BSH are few and lack in standardization. We retrospectively analyzed the biodistribution and pharmacokinetics of BSH in 146 patients treated by BNCT from 1968 to 1994.

1) Pharmacokinetic parameters and standard expression of blood boron content of BSH were calculated by the two-compartment model theory in intra-arterial and intra-venous infusion groups. The parameters revealed that BSH could move easily from blood to the peripheral organs with sustained retention and that elimination was very slow. (CL=3.43 L/hr, Vss=181.8 L, MRT=53.0 hrs)

2) Pharmacokinetic parameters were calculated in each case. The patients were divided into two groups: the intra-arterial (56 patients) and the intra-venous (31 patients) groups. BSH was administered into cervical brain arteries in the intra-arterial group, and peripheral veins in the intra-venous group. BSH in the intra-arterial infusion group was found to move from blood into the peripheral organs more easily than that of the intra-venous infusion group.

3) In patients with malignant glioma, the average values of boron concentration in the tumor and the tumor to blood ratio (T/B ratio) after intra-arterial infusion (44 patients with 53 samples) were 26.8  $\mu\text{g/g}$  and 1.77 respectively. On the other hand, after intra-venous infusion (13 patients with 13 samples) the values were 20.9  $\mu\text{g/g}$  and 1.33 respectively. There were no statistical significant differences in the average values of boron concentration in the tumor and the T/B ratio between the intra-arterial and the intra-venous groups.

4) Both the average values of boron concentration in the tumor and the T/B ratio in patients with malignant glioma showed about 2.7 and 3.0 times higher than those of low grade glioma. However, there were no statistical significant differences in the tumoral boron concentration and the T/B ratio between cases of anaplastic astrocytoma and glioblastoma.

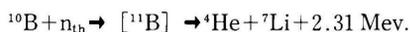
(received May 23, 1995)

Key words: BNCT, malignant glioma, BSH, BSH pharmacokinetics, boron uptake

Anaplastic astrocytoma や Glioblastoma を代表とする悪性グリオーマは細胞増殖が非常に早く、しかも周囲の正常脳組織の中に浸潤性に発育するため、顕微鏡下の手術手技が進歩した現在においても腫瘍の全摘出は不可能である。したがって外科的治療に加え化学療法や全脳照射などの放射線治療、免疫療法などの集学的な術後療法が行われている。ところがコバルトあるいはリニアックを用いた従来の全脳照射では治療効果は芳しくない。近年の phase III study の結果では全脳照射の有効性は証明されなかった(喜多ら, 1989; Shapiro ら, 1989)。また化学療法においても腫瘍の薬物感受性は期待されていたほどではなく、腫瘍再発をコントロールするに至っていない。従って悪性グリオーマ、特に glioblastoma の予後は悪く、Takakura ら

(1986)によれば median survival は12—14 カ月で、2年生存率は30%にすぎない。また Matsutani ら(1994)の最近の報告では、生存期間は69週と若干の延長がみられるものの治療成績はあまり向上していない。

中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy; BNCT) の作用機序は、従来の放射線治療に用いられるガンマー線ではなくアルファ線を照射し、細胞内に取り込まれた硼素の核 ( $^{10}\text{B}$ ) と熱中性子 ( $n_{th}$ ) の間の核反応を起こさせ、細胞内の内部照射を用いるものである。すなわち熱中性子 ( $n_{th}$ ) は硼素の核 ( $^{10}\text{B}$ ) に捕獲され、高エネルギーのアルファ粒子 ( $^4\text{He}$ ) とリチウム核 ( $^7\text{Li}$ ) を生じる。



これらアルファ粒子 ( $^4\text{He}$ ) とリチウム核 ( $^7\text{Li}$ ) の飛程は約  $10\ \mu\text{m}$  と短く、腫瘍細胞1個の大きさにほぼ匹敵する。またアルファ線は腫瘍細胞に対する生物学的な効果がガンマ線に比べて非常に大きいことも特徴である。この利点を生かし正常の神経細胞を傷つけることなく腫瘍細胞のみを細胞レベルで選択的に破壊することが可能となる。こういった点より正常神経細胞の間に浸潤性に発育している悪性グリオーマの治療法として、中性子捕捉療法は理想的な治療法と考えられる (Hatanaka, 1986)。

中性子捕捉療法の歴史は古く、脳腫瘍に対する臨床応用は1951年に Sweet により開始されている (Sweet, 1951)。その後1951年から1962年まで米国で本治療法が試みられたが、その臨床成績が意外に思わしくないため中断された。本邦では1968年以降、畠中坦を中心としたグループが臨床および基礎研究を続け、1994年5月に逝去するまでに100例以上の中性子捕捉療法が行われている (Hatanaka, Nakagawa, 1994)。その後、中川により本治療が継続され現在に至っている。

今日、本邦で畠中らにより初めて行われた中性子捕捉療法は、彼の症例も含めて1968年以来146名の患者に対し161回の治療が行われている。1994年の第6回国際中性子捕捉療法学会で報告されたように、悪性グリオーマの5年生存率は29%であり、その臨床成績は従来の集学的な術後療法よりも優れている (Nakagawa, Hatanaka, 1994)。

我が国で行われている中性子捕捉療法が良好な結果を得ることができた理由の一つは、米国では borates や p-dihydroxyboryl benzoic acid などの硼素化合物を使用したのに対して、われわれは BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ )

SH: mercaptoundecahydrododecaborate) を使用したことである。臨床例での BSH の使用経験は1968年以来27年間にも及び、その有効性と安全性は証明されているが (Hatanaka ら, 1986; Sweet ら, 1986), BSH の静脈内と動脈内投与による血中濃度の推移ならびに腫瘍内濃度の差について詳細に検討された報告はない。

今回我々は、畠中らの症例も含め1968年以来、本邦で行われた中性子捕捉療法例について、retrospective に BSH の薬物動態パラメーターを求め、投与方法として動注群と静注群でその薬物動態に差があるかどうか比較検討した。また、両群間で硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度や腫瘍/血中濃度比についても比較検討したので文献の考察を加え報告する。

**対象, 方法および結果**

1968年から1994年までの26年間に本邦の諸施設 (武蔵工業大学, 東海村日本原子力研究所, 京都大学原子炉実験所) で悪性脳腫瘍に対して、中性子捕捉療法が施行された146名161回を対象とした。

そして、以下の BSH の薬物動態と腫瘍内移行の2項目に分け検討を行った。

**1 BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) の薬物動態**

全症例のうち、照射の前に BSH を注入し経時的な血中濃度の測定が可能であった87症例を対象にした (Table 1)。なお1症例中の測定検体が5個未満の症例は対象から除外した。採血と同時に検体を凍結保存し硼素濃度を測定した。

**1・1 対象**

**(1) 動注群 56 症例**

動脈内注入は、腫瘍の局在により天幕上であれば総頸動脈あるいは内頸動脈から、天幕下であれば椎骨動

Table 1 Summary of BSH pharmacokinetics

	Age (y. o.)	Total dose (mg)	$^{10}\text{B}$ dose (mg/kg)*	Infusion time (hr)
Intra-arterial infusion group (N=56)	44.4±14.7	4795.7± 554.8	48.9±12.7	1.45±0.57
Intra-venous infusion group (N=31)	38.5±21.5	4031.6±1450.9	42.2±13.9	1.14±0.54
Total (N=87)	42.3±17.5	4523.4±1032.8	46.5±13.5	1.34±0.58

\* $^{10}\text{B}$  dose (mg/kg) = Total dose (mg) ×  $120^{\text{b}}$  /  $210^{\text{a}}$  × 1/body weight (kg) mean ± S. D.

a) : Molecular weight of BSH

b) :  $^{10}\text{B}$  content in a molecule of BSH

脈から選択的に持続注入した。大多数は1979年から1988年までに施行した症例で、硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の平均投与量は  $48.9 \text{ mg/kg}$  で平均注入時間は  $1.45$  時間であった。

#### (2) 静注群 31 症例

静脈内注入は末梢血管から持続的に点滴した。大多数は1988年から1994年にかけて施行した症例で、硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の平均投与量は  $42.2 \text{ mg/kg}$  で平均注入時間は  $1.14$  時間であった。

いずれの群でも、BSH は  $500 \text{ ml}$  生理食塩水および蒸留水に溶解し、浸透圧を  $370 \text{ Osm}$  に調整して使用した。なお経過時間は BSH の投与開始からの時間と定めた。

#### 1・2 測定方法

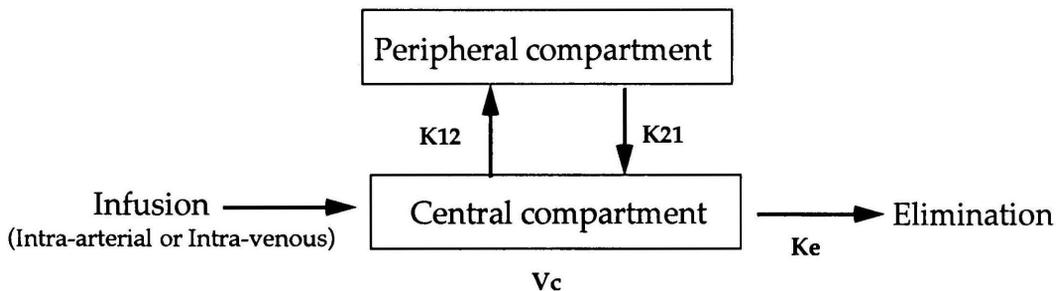
生体試料中の硼素濃度はフローインジェクション注入方式を用いた誘導結合プラズマ発光法 (ICP-AES) により測定した。血液や腫瘍組織およびその他の生体試料 ( $0.05\text{--}0.2 \text{ g}$ , 湿重量) の重量を正確に測定し、 $70\%$  過塩素酸  $0.3 \text{ ml}$  および  $30\%$  過酸化水素  $0.6 \text{ ml}$  を加えて  $100^\circ\text{C}$ ,  $1$  時間で分解させた。無色透明となった分解液を水で  $10 \text{ ml}$  に希釈し Ekicrodisc 13 CR フィルターで濾過した後、濾液  $0.2 \text{ ml}$  を蒸留水をキャリアーとして ICP-AES 装置に導入した。硼素の発光強度は分析線  $249.678 \text{ nm}$  で測定した。硼素標準溶液は  $1000 \mu\text{l/ml}$  の標準原液を蒸留水で希釈して調整した。検量線は  $0.1\text{--}20 \mu\text{l/ml}$  の範囲で直線性を示した。硼素化合物 ( $\text{Cs}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) を添加したラット血液および肝臓試料では定量下限は  $0.5 \mu\text{g/g}$  であった (相

対標準偏差  $20\%$  以下)。

ICP-AES 法と比色法を  $\text{Na}_2^{10}\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  を投与した脳腫瘍患者の血液および尿試料中の硼素濃度測定に適用した。ICP-AES 法による測定値は比色法による測定値と高度な相関関係を示した (血液  $63$  検体について相関関数  $r=0.997$ , 尿  $30$  検体については  $r=0.998$ )。

#### 1・3 解析方法

循環血中に投与された薬物は、生体中の各組織に分布した後、肝・腎などの処理臓器に到達して消失する。このような生体中の生理・解剖学的な仕組みに基づいて薬物の体内動態を説明しようとする速度論モデルがあり、生理学的モデルと呼ばれている。通常は血液中濃度の経時変化を説明するために生体を  $1\text{--}3$  個程度の仮想的な部位 (コンパートメント) に分別した簡単なモデルが使用される。これがコンパートメントモデルである (Gibaldi, Perrier, 1982; 伊賀・斎藤ら, 1993)。2-コンパートメントモデル (Fig. 1) では、血液からの分布が非常に早く血液と区別できない部位と、分布にある程度の時間を有する部位の2つのコンパートメントに分けて考える。血液側のコンパートメントを中心コンパートメント、他方を末梢コンパートメントという。通常、薬物は中心コンパートメントに投与され、末梢コンパートメントに分布した後再び中心コンパートメントに戻ってから消失する。そして中心コンパートメントから末梢コンパートメントへ、あるいはその反対向きの薬物の移動は一次速度過程に従い、その一時速度定数を  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  とする。血中濃度は次式で表される。



$K_{12}$ , $K_{21}$ (/hr)	First order intercompartmental transfer rate constant
$K_e$ (/hr)	Elimination rate constant
$V_c$ (L)	Distribution volume for central compartment
AUC ( $\text{mg} \cdot \text{hr/L}$ )	Total area under the concentration in plasma vs time curve
CL (L/hr)	Total body clearance
$V_{ss}$ (L)	Distribution volume in steady state
MRT (hr)	Mean residence time

Fig. 1 Two-compartment model

$$\text{血中濃度 (Cp)} = A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

今回、我々は以下の検討項目について、経時的な血中濃度の変化を MULTI の非線形最小二乗法プログラムを用いて薬物動態パラメーターを算出しモデル式を求めた。

1・4 検討項目

(1)血中濃度モデル式の作成

まず、動注群、静注群および全体において、全ての検体の血中濃度を経時的な順序にならびかえ、相加平均を求めた。このようにして求めた相加平均値を代表値として MULTI の非線形最小二乗法プログラムを用いて解析し、動注群、静注群および全体における血中濃度のモデル式を求めた。

(2)動注群と静注群の2群間で各パラメーターの平均値の比較検討

次に各症例ごとに解析プログラムを用いて、個々の薬物動態パラメーターを算出し、動注群と静注群の2群間でこれらのパラメーターの平均値の比較検討を行った。

なお有意差検定には Macintosh の Statview を用いた。正規性が確認できた変数には Unpaired t-test を、

正規性が確認できなかった変数には Mann-Whitney U-test を使用した。

1.5 結果

(1)血中濃度モデル式の作成 (Table 2)

動注群、静注群、全体に分け、各群において血中濃度のモデル式を算出し各パラメーターを求めた。総クリアランス (CL) は動注群が 3.38 (L/hr)、静注群が 3.33 (L/hr) で、定常状態分布容積 (Vss) は動注群が 185.3 (L)、静注群が 124.8 (L) であった。また平均滞留時間 (MRT) は動注群で 54.83 (hrs)、静注群で 37.51 (hrs) であった。

BSH を 5000 mg 投与した場合の硼素 (<sup>10</sup>B) の血中濃度のモデル式は次式で表された。

動注群は Boron content =  $6.29 \cdot e^{-0.0091 \cdot t} + 116.1 \cdot e^{-0.147 \cdot t}$  で静注群は Boron content =  $12.21 \cdot e^{-0.0154 \cdot t} + 98.65 \cdot e^{-0.139 \cdot t}$  であった。なお t は BSH の投与開始から採血までの時間 (hr) で、e は自然対数を表す。

(2)動注群と静注群の2群間で各パラメーターの平均値の比較検討 (Table 3)

末梢コンパートメントから中心コンパートメントに

Table 2 Pharmacokinetic parameters of BSH

	Total (87 patients)	Intra-arterial infusion (56 patients)	Intra-venous infusion (31 patients)
P1	5.86	6.79	12.21
P2	0.0091	0.0091	0.0154
P3	103.6	116.1	98.65
P4	0.135	0.147	0.139
K12 (/hr)	0.050	0.057	0.051
K21 (/hr)	0.015	0.016	0.029
Ke (/hr)	0.079	0.083	0.074
Vc (L)	43.30	40.84	45.10
AUC (mg · hr/L)	1456.8	1481.3	1501.7
CL (L/hr)	3.43	3.38	3.33
Vss (L)	181.8	185.3	124.8
MRT (hr)	53.00	54.83	37.51

$$\text{Boron content in blood (Cp)} = P_1 \cdot e^{-P_2 \cdot t} + P_3 \cdot e^{-P_4 \cdot t}$$

Intra-arterial infusion : $Cp = 6.79 \cdot e^{-0.0091 \cdot t} + 116.1 \cdot e^{-0.147 \cdot t}$ Intra-venous infusion : $Cp = 12.21 \cdot e^{-0.0154 \cdot t} + 98.65 \cdot e^{-0.139 \cdot t}$
---

Table 3 Comparison of pharmacokinetic parameters of BSH between intra-arterial and intra-venous infusion groups

	K12 (/hr)	K21 (/hr)	Ke (/hr)	Vc (L)	AUC (mg·hr/L)	CL (L/hr)	Vss (L)	MRT (hr)
Intra-arterial infusion (n=56)	*0.056±0.034	*0.043±0.051	*0.096±0.046	*45.4±17.5	*1524.1±1038.2	*3.94±1.66	*185.4±149.8	*76.13±125.7
Intra-venous infusion (n=31)	*0.083±0.105	*0.070±0.063	*0.120±0.060	*33.5±19.8	*1551.4±1767.4	*3.41±1.65	*97.6±103.5	*38.99±51.09
Total (n=87)	0.066±0.069	0.052±0.057	0.110±0.050	41.2±19.1	1533.8±1333.8	3.75±1.66	154.1±141.0	62.89±106.4
Mann-Whitney U-test	*N. S. (P=0.7767)	*P=0.0137	*N. S. (P=0.0778)	*P=0.0020	*N. S. (P=0.3803)	*N. S. (P=0.2180)	*P=0.0004	*P=0.0233

N. S.: Not Significant

mean±S. D.

向かう移行速度定数 (K21) は 5% の危険率で静注群が動注群より有意に高値を示した (P=0.0137). また中心コンパートメントの分布容積 (Vc) は 1% の危険率 (P=0.0020) で, 定常状態分布容積 (Vss) は 1% の危険率 (P=0.0004) で, 平均滞留時間 (MRT) は 5% の危険率 (P=0.0233) で動注群が静注群より有意に高値を示した. しかし中心コンパートメントから末梢コンパートメントに向かう移行速度定数 (K12) (P=0.7767), 消失速度定数 (Ke) (p=0.0778), 血中濃度-時間関係下面積 (AUC) (P=0.3803), 総クリアランス (CL) (P=0.2180) は 5% の危険率で 2 群間には有意差を認めなかった.

## 2 硼素の腫瘍内移行

我々が行っている中性子捕捉療法では, 照射に先立ち数週間前に, 腫瘍の組織像の確認と内減圧を兼ねて開頭により腫瘍摘出術を行っている (Hatanaka ら, 1986; Hatanaka, Nakagawa, 1994). これにより腫瘍の壊死の部分はそのほとんどが摘出されるが, 周囲の細胞密度が高い部分では腫瘍細胞が正常脳組織の中に浸潤性に発育しているために, 外科的に摘出することは困難である. したがって照射の直前に腫瘍組織を採取することは困難な症例もある. このため, 照射直前に腫瘍組織が摘出できた症例は, BSH の注入から組織採取までの時間が 10 時間未満の症例は除外した上で, 全体で 73 症例 156 検体であった (Table 4). また腫瘍組織は原則として照射直前に採取し, 同時期に採血を行った.

同一時間に複数の検体が採取されている場合はその最大値のみを代表値として採用した (動注・静注群あわせて 73 症例 88 検体). これは, 悪性グリオーマでは腫瘍組織を採取した場所により細胞密度が高い部分すなわち腫瘍本体や, 壊死組織あるいは脳浮腫成分などが混在しており, 術中の肉眼所見だけでは必ずしも正確な鑑別が困難であることが多いからである. したがって硼素の腫瘍内濃度の決定に際して各症例で検体の平均値を用いず, 最大値に統一した (Nakagawa, 1994).

### 2・1 対象および検討項目

(1) 動注群と静注群の悪性グリオーマにおける硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度, 腫瘍内濃度/血中濃度比 (T/B ratio), Adjusted T/B ratio の平均値の比較検討

対象は, 動注群が 44 症例 (53 検体) で, 内訳は glioblastoma 29 症例 (32 検体), anaplastic astrocytoma 15 症例 (21 検体) であった. 静注群は 13 症例 (13 検体) で glioblastoma 9 症例 (9 検体),

anaplastic astrocytoma は4症例(4検体)であった。この場合の T/B ratio は照射直前に同時に採取した血中濃度と腫瘍内濃度の比を表す。実際の照射は腫瘍組織の採取より1-2時間程度遅れる。また照射中の血中濃度は直接に測定することが物理的に不可能である。したがって実際の照射中の血中濃度は、照射前後の血中濃度の平均値で代用した(=Blood boron during BNCT)。照射中の腫瘍濃度と血中濃度の比は Adjusted T/B ratio で表し、Tumor (T)/Blood boron during BNCT から求めた。これは BSH を注入後に10時間以上が経過している場合、腫瘍内濃度の減衰は非常に少ないために照射中はほぼ一定と仮定することが可能であるからである(Fankhauser ら, 1992)。したがって T/B ratio に比べてこの Adjusted T/B ratio はより実際の照射中の数値に近いと考えられる。

(2)組織型 (low grade astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma) による硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度, T/B ratio, Adjusted T/B ratio の比較検討対象は、投与方法に関係なく、glioblastoma 38症例(41検体), anaplastic astrocytoma 19症例(25検体), low grade astrocytoma 5症例(7検体)の3群である。硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度, T/B ratio, Adjusted T/B ratio の各項目で3群間の比較検討を行った。

なお有意差検定には Macintosh の Statview を用いた。2群間の比較において正規性が確認できた変数には Unpaired t-test を、正規性が確認できなかった変数には Mann-Whitney U-test を用いた。また3群間の比較には ANOVA Fisher's PLSD 法を用いた。

2・2 結果

(1)動注群と静注群の悪性グリオーマにおける硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度, 腫瘍内濃度/血中濃度比 (T/B

Table 4 Histological classification on boron uptake study

A : Intra-arterial infusion group

60 patients 131 samples (\*75 samples)

	patients	samples (*)
Glioblastoma (grade IV)	29	55 (32)
Anaplastic astrocytoma (grade III)	15	38 (21)
Low grade astrocytoma (grade I・II)	5	14 (7)
Meningioma	3	4 (3)
Rhabdomyosarcoma	1	3 (2)
Chondrosarcoma	1	3 (2)
Ependymoma	1	2 (1)
Metastasis	1	2 (1)
Neurofibroma (skin)	1	1 (1)
Glioblastoma (post-op clot)	1	3 (3)
Gliosarcoma	1	3 (1)
Medulloblastoma	1	3 (1)
Total	60	131 (75)

B : Intra-venous infusion group

13 patients 25 samples (\*13 samples)

	patients	samples (*)
Glioblastoma (grade IV)	9	20 (9)
Anaplastic astrocytoma (grade III)	4	5 (4)
Total	13	25 (13)

\* means the number of the samples which showed the highest level of boron content in each case.

Table 5 Boron concentration of malignant glioma after intra-arterial and intra-venous infusion

a)

	Age (y. o.)	<sup>10</sup> B dose (mg/kg)	Hours after infusion (hrs.)	Tumor (T) ( $\mu$ g/g)	Blood (B) ( $\mu$ g/g)	T/B	Blood boron during BNCT ( $\mu$ g/g)	Adjusted T/B
Intra-arterial infusion (n=53)	46.5 $\pm$ 13.1	46.0 $\pm$ 11.4	14.6 $\pm$ 3.0	*26.8 $\pm$ 19.5	16.8 $\pm$ 7.2	**1.77 $\pm$ 1.30	11.6 $\pm$ 4.2	***2.48 $\pm$ 1.84
Intra-venous infusion (n=13)	44.6 $\pm$ 18.7	43.7 $\pm$ 9.9	16.7 $\pm$ 4.1	*20.9 $\pm$ 12.5	15.7 $\pm$ 7.7	**1.33 $\pm$ 0.62	11.5 $\pm$ 4.4	***1.89 $\pm$ 1.06
Total (n=66)	46.2 $\pm$ 14.2	45.6 $\pm$ 11.1	14.9 $\pm$ 3.3	25.7 $\pm$ 18.4	16.6 $\pm$ 7.3	1.69 $\pm$ 1.21	11.6 $\pm$ 4.2	2.39 $\pm$ 1.74

Mann-Whitney U-test \*N. S. (P=0.4295) \*\*N. S. (P=0.4632) \*\*\*N. S. (P=0.4806)  
T/B = Tumor (T)/Blood (B), Adjusted T/B = Tumor (T)/Blood boron during BNCT

b)

	log (Tumor (T))	log (T/B)	log (Adjusted T/B)
Intra-arterial infusion (n=53)	1.34 $\pm$ 0.27#	0.15 $\pm$ 0.29##	0.30 $\pm$ 0.28###
Intra-venous infusion (n=13)	1.24 $\pm$ 0.30#	0.09 $\pm$ 0.19##	0.22 $\pm$ 0.22###
Unpaired t-test	#N. S. (P=0.2093)	##N. S. (P=0.4293)	###N. S. (P=0.3864)

mean $\pm$ S. D. N. S. : Not Significant

Table 6 Boron concentration of tumor in three groups  
(Low grade astrocytoma vs Anaplastic astrocytoma vs Glioblastoma)

	Age (y. o.)	<sup>10</sup> B dose (mg/kg)	Hours after infusion (hrs.)	Tumor (T) (μg/g)	Blood (B) (μg/g)	T/B	Blood boron during BNCT (μg/g)	Adjusted T/B
Low grade astrocytoma (grade I • II) (n=7)	42.4±10.5	52.3±6.6	14.9±1.3	9.7±3.7	16.9±3.6	0.56±0.20	11.1±2.6	0.84±0.23
Anaplastic astrocytoma (grade III) (n=25)	39.0±13.5	45.6±6.9	14.6±3.1	25.8±20.1	16.3±8.0	1.69±1.04	11.1±4.2	2.44±1.46
Glioblastoma (grade IV) (n=41)	50.5±13.0	45.6±13.1	15.2±3.4	25.6±17.5	16.8±6.8	1.68±1.31	12.0±4.2	2.35±1.94

	log (Tumor (T))	log (T/B)	log (Adjusted T/B)
Low grade astrocytoma (grade I • II) (n=7)	0.93±0.27	-0.29±0.20	-0.10±0.15
Anaplastic astrocytoma (grade III) (n=25)	1.33±0.24	0.17±0.23	0.32±0.22
Glioblastoma (grade IV) (n=41)	1.31±0.30	0.12±0.29	0.26±0.31
ANOVA Fisher's PLSD	AS-I • II vs AS-III AS-I • II vs GB F(2, 70) = 6.304, P=0.0030	AS-I • II vs AS-III AS-I • II vs GB F(2, 70) = 8.442, P=0.0005	AS-I • II vs AS-III AS-I • II vs GB F(2, 60) = 6.982, P=0.0019

AS-I • II : Low grade astrocytoma (grade I • II), AS-III : Anaplastic astrocytoma (grade III), GB : Glioblastoma (grade IV)  
mean ± S. D.

Table 7 Boron uptake except astrocytic tumor

	Tumor (T) ( $\mu\text{g/g}$ )	T/B	Adjusted T/B
Meningioma (n=4)	43.9 $\pm$ 31.1	5.37 $\pm$ 5.10	8.17 $\pm$ 8.42
Medulloblastoma (n=3)	21.8 $\pm$ 3.40	0.80 $\pm$ 0.13	—
Metastasis (n=2)	17.9 $\pm$ 9.50	1.14 $\pm$ 0.60	1.39 $\pm$ 0.74
Ependymoma (n=2)	35.2 $\pm$ 16.3	1.15 $\pm$ 0.52	2.12 $\pm$ 0.98

mean $\pm$ S. D.

ratio), Adjusted T/B ratio の平均値の比較検討 (Table 5a, b)

硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) は動注群で平均 46.0 mg/kg 投与され, 投与開始から平均 14.6 時間後に腫瘍組織が採取された。また静注群では硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) は平均 43.7 mg/kg が投与され平均 16.7 時間後に腫瘍組織が採取された。腫瘍内濃度は動注群で平均 26.8  $\mu\text{g/g}$  (6.1—104.7  $\mu\text{g/g}$ ), 静注群で平均 20.9  $\mu\text{g/g}$  (7.0—39.7  $\mu\text{g/g}$ ) であり動注群は静注群に比べ約 1.3 倍の高値を示した。しかし 2 群間には 5% の危険率で統計学上は有意差を認めなかった ( $P=0.4295$ )。また T/B ratio は動注群が平均 1.77 (0.47—6.65), 静注群で平均 1.33 (0.61—2.94) と動注群で約 1.3 倍の高値を示したが 5% の危険率で有意差を認めなかった ( $P=0.4632$ )。Adjusted T/B ratio は T/B ratio に比し, 両群とも約 1.4 倍の高値を示し, 動注群で平均 2.48 (0.60—9.16), 静注群で平均 1.89 (0.81—4.09) であり両群間には 5% の危険率で有意差を認めなかった ( $P=0.4806$ ) (Table 5a)。また各項目の対数変換値についても, 動注群と静注群の 2 群間で 5% の危険率で有意差を認めなかった (Table 5b)。

以上の結果から, 動注群の方が静注群に比べて腫瘍組織の硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の取り込みは約 1.3—1.4 倍の高値を示す傾向がみられたが, 両群間には統計学上は有意差は認めなかった。

(2)組織型 (low grade astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma) による硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度, T/B ratio, Adjusted T/B ratio の比較検討

腫瘍内濃度は low grade astrocytoma (grade I・II) で平均 9.7  $\mu\text{g/g}$ , anaplastic astrocytoma (grade III) で平均 25.8  $\mu\text{g/g}$ , glioblastoma (grade IV) は, 平均 25.6  $\mu\text{g/g}$  であった。Malignant glioma (anaplastic astrocytoma, glioblastoma) は low grade

astrocytoma に比べて腫瘍内濃度は約 2.7 倍高く, その対数変換値は 1% の危険率で有意差を認めた ( $F(2, 70)=6.304, P=0.0030$ )。また T/B ratio は low grade astrocytoma が平均 0.56, anaplastic astrocytoma が平均 1.69, glioblastoma が平均 1.68 であった。すなわち malignant glioma は low grade astrocytoma に比べて T/B ratio は約 3 倍高く, この対数変換値も 1% の危険率で有意差を示した ( $F(2, 70)=8.442, P=0.0005$ )。Adjusted T/B ratio では anaplastic astrocytoma と glioblastoma はそれぞれ 2.44, 2.35 で, low grade astrocytoma の約 2.9 倍高値を示し, この対数変換値は 5% の危険率で有意差を認めた ( $F(2, 43)=5.076, P=0.0105$ )。しかし, anaplastic astrocytoma と glioblastoma の間には腫瘍内濃度, T/B ratio, Adjusted T/B ratio のいずれも有意差を認めなかった (Table 6)。

なおグリオーマ以外の脳腫瘍では, 検体数が少ないため有意差検定はできず, 今回の検討からは除外したが, 組織学的に良性の meningioma (3 症例 4 検体) では腫瘍内濃度が平均 43.9  $\mu\text{g/g}$ , T/B ratio が平均 5.37 で, anaplastic astrocytoma と glioblastoma より高値を示し硼素の高い取り込みを認めた。また medulloblastoma (1 症例 3 検体), metastatic brain tumor (1 症例 2 検体), ependymoma (1 症例 2 検体) では悪性グリオーマとほぼ同程度の硼素の取り込みを示した (Table 7)。

## 考 察

### 1 BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) の薬物動態

硼素化合物としての BSH は, 我が国における中性子捕捉療法で 20 年間以上にわたり臨床使用され, この有効性と安全性については広く認められている (Hatanaka ら, 1986)。しかし BSH の薬物動態につ

いての報告は散見されるものの十分ではない (Fankhauser ら, 1992; Haritz ら, 1992 a, b; Haritz ら, 1994; Stragliotto ら, 1992). 薬物動態パラメーターを求めることにより薬剤の特徴が判明し, また他の薬剤との比較が可能となる. 一般的には他剤との比較に用いられる代表的なパラメーターとして総クリアランス (CL), 定常状態分布容積 (Vss), 平均滞留時間 (MRT) があるが, 今回我々はこの3つのパラメーターを用いて検討を行った. CL (L/hr) は薬物の体内からの消失の速さを表す指標の1つである. Vss (L), MRT (hr) は組織への分布のしやすさを表す指標である. 全体のモデル式から求めた BSH のパラメーターは CL (L/hr)=3.43, Vss (L)=181.8, MRT (hr)=53.0 であった. これより, この BSH の特徴的な点として判明したことは, Vss (L) が他剤に比べて非常に大きい, すなわち BSH が脂溶性であり組織に高濃度に移行しやすいことを示している. また MRT (hr) も 53.0 時間と非常に大きく, 体内に長時間留まり消失が非常に遅い薬剤であるといえる. 今回の検討から得られた値と同様のパラメーターを持つ薬剤として, Diazepam (MRT=39.1 hrs, CL=3.16 L/hr, Vss=123.4 L) がある (Kaplan ら, 1973). その他に比較的類似した薬剤として, Carbamazepine, Clonazepam, Lorazepam, Nitrazepam 等が挙げられる (Gilman ら, 1985). これらの薬剤はすべて神経系に関する薬剤であることは非常に興味深い. このことは BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) の体内動態に何らかの示唆を与えるものと考えられる.

BSH が 2 相性の血中動態を示すことは過去に報告されている (Haritz ら, 1992 c; Haritz ら, 1994). 今回の検討から BSH を 5000 mg を投与した場合の硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の血中濃度を求めるモデル式が決定された. すなわち

$$\text{動注群: 血中濃度} = 6.29 \cdot e^{-0.0091 \cdot t} + 116.1 \cdot e^{-0.147 \cdot t}$$

$$\text{静注群: 血中濃度} = 12.21 \cdot e^{-0.0154 \cdot t} + 98.65 \cdot e^{-0.139 \cdot t}$$

(なお  $t$  は BSH の投与開始から採血までの時間 (hr) で,  $e$  は自然対数を表す.)

すなわち, BSH の投与総量が 5000 mg の時, 注入開始からの経過時間が明らかであれば硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の血中濃度は計算で推定できる. ちなみに 12 時間後には血中濃度は動注群で  $25.53 \mu\text{g/g}$ , 静注群で  $28.76 \mu\text{g/g}$ , 18 時間後にはそれぞれ  $13.58 \mu\text{g/g}$ ,  $17.33 \mu\text{g/g}$ , 24 時間後には  $8.47 \mu\text{g/g}$ ,  $11.95 \mu\text{g/g}$  と計算上求めることが可能になった. 過去の報告では BSH は投与後 24 時間までは血中から速やかに消失し, 24 時間以後は緩や

かな消失を示すと報告されている (Haritz ら, 1992 c; Haritz ら, 1994). しかし今回の我々の検討では, BSH の血中濃度は投与後 10 時間までの時間内では低下は  $4-5 \mu\text{g/g/hr}$  と急激であるが, 15-18 時間頃には減少率は  $1.2-1.8 \mu\text{g/g/hr}$  程度に減少し, 18 時間以降は非常に緩やかな減衰を示すことが判明した. このことは中性子捕捉療法を行う際の至適時間を示唆している.

次に, 各症例ごとで個々のパラメーターを求め動注群と静注群で比較した. 中心コンパートメントの分布容積 (Vc), 定常状態分布容積 (Vss), 平均滞留時間 (MRT) は動注群が静注群より有意に高値を示したが, この結果より, 薬物動態パラメーターの上では, BSH は動注群の方が静注群に比べて循環血中から組織に約 1.8-1.9 倍移行しやすいことが予想された.

Rat を用いた動物実験で BSH の  $\text{LD}_{50}$  は  $800 \text{ mg/kg}$  以上と報告され, 臨床では  $100 \text{ mg/kg}$  以下なら問題ないと言われている (Hatanaka ら, 1986). 今回の我々の検討での  $^{10}\text{B}$  投与量は  $10.0-85.7 \text{ mg/kg}$  ( $46.5 \pm 13.5 \text{ mg/kg}$ ) で, 他の報告に比べて多い注入量となっている. しかし, 注入時間が平均 1.34 時間と非常に緩徐に持続点滴するため副作用はほとんど認めていない. 悪心や嘔気を訴えた例も例外的に認められたが, 注入を一時中断し, 更に緩徐に投与することでこれらの症状は対処できた.

## 2 硼素の腫瘍内移行

Glioblastoma や anaplastic astrocytoma の組織像は多様であり, 部位により硼素の腫瘍内濃度が異なることが報告されている (Fankhauser ら, 1992; Haritz ら, 1992 a, b; Haritz ら, 1993; Haritz ら, 1994; Stragliotto, Fankhauser, 1992; Stragliotto ら, 1993 b). すなわち, 腫瘍中心部では腫瘍細胞の増殖に異常血管からの血液供給が追いつかないために壊死に陥っており, この部分の腫瘍細胞の硼素の取り込みは当然低いことが予想される. 逆に周囲の腫瘍細胞が盛んに分裂し細胞密度が高い部分では硼素の取り込みは最も高くなると推定される. 周囲の浮腫の部分は, 腫瘍細胞が浸潤していること, また脳血液関門が障害されているため, その影響を受けた正常脳組織においても若干の硼素の取り込みを認めると報告されている (Haselsberger ら, 1994 a). 一方 Gabel (1994) や Hantz ら (1994) の検討では, T/B ratio は最高で 8-10 を示し壊死巣や正常脳組織中には硼素が取り込まれないと報告している. このように正常脳組織に硼素の取り込みが認められないことは多くの報告者によ

り動物実験 (Gabel ら, 1987; Kraft ら, 1992) や臨床例 (Fankhauser ら, 1992; Haselsberger ら, 1994 b; Stragliotto, Fankhauser, 1992) でも認められている。これは BSH が脳血管閉門を通過しにくいことに起因すると考えられている (Kraft ら, 1992; Nakagawa ら, 1993)。また脳組織以外の硼素の取り込みは、皮膚と筋肉では取り込みが高く血中濃度と同程度と考えられ、逆に骨組織ではほとんど取り込みはないと言われている (Gabel, 1994; Haritz ら, 1992 c; Stragliotto, Fankhauser, 1992)。

硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) の腫瘍内濃度に影響を及ぼす因子として、投与量、注入から検体採取までの時間、そして腫瘍の組織型が挙げられる。今回の検討では動注群と静注群の2群間で比較を行ったが、2群間の条件をできるだけ一定にするために、組織型は悪性グリオーマに限定し、また腫瘍組織内への硼素の取り込みの時間差を考え、注入から液体採取までの時間が10時間未満の症例は除外した。しかし硼素投与量 ( $^{10}\text{B}$ ) は動注群で平均  $2.3\text{ mg/kg}$  多く、投与から採取までの時間は平均  $2.1$  時間ほど動注群が静注群より短かった。この条件下で、腫瘍内濃度、T/B ratio, Adjusted T/B ratio は動注群が静注群より約  $1.3$  倍ほど高い数値を示したが2群間には統計学上は有意差を認めなかった。すなわち投与法の違いにより腫瘍組織の硼素の取り込みには差を示さないことが判明した。

BSH は注入後早期に腫瘍細胞に取り込まれ、2-3時間後には最大濃度を示し、血中に比べて非常に緩やかに腫瘍から消失する。そのため、注入後15-18時間までは腫瘍内濃度より血中濃度の方が高値を示すが、これ以降は逆転し腫瘍内濃度が高値となる。すなわち15-18時間以降に T/B ratio が1以上を示すと報告されている (Stragliotto ら, 1992; Stragliotto ら, 1993 b)。過去の報告例では BSH の投与量、検体採取までの時間は同一でないため、腫瘍内濃度だけでは他の報告例との比較は困難である。したがって T/B ratio で比較した場合、 $75\text{ mg/kg}$  を静注し24時間後に検体を採取した Haselsberger ら (1994 a) は T/B ratio =  $1.1-1.3$  で、正常脳組織の  $10.5-13.4$  倍の取り込みを示したと報告している。また Stragliotto ら (1992) は注入後15-18時間には T/B ratio が1以上になるが、3以上を示す症例は認めなかったと報告している。一方 Haritz ら (1994) の検討では、最大で T/B ratio =  $8-10$  を示し平均では T/B ratio =  $2-5$  と高値であったと報告している。

悪性グリオーマのみを対象とした今回の我々の検討

では、硼素を平均  $45.6\text{ mg/kg}$  投与し、投与から平均  $14.9$  時間後に腫瘍組織を採取した。この条件下では、全体で腫瘍内濃度は平均  $25.7\text{ }\mu\text{g/g}$  ( $6.1-104.7\text{ }\mu\text{g/g}$ )、T/B ratio は平均  $1.69$  ( $0.47-6.65$ ) を示したが、この比は他の報告と大きな相違はない。

今回の我々の検討では、BSH は薬物動態パラメーターの上では動注群の方が静注群より循環血中から組織に移行しやすいという結果を得た。実際に採取した腫瘍細胞の硼素の取り込みでも、動注群が平均値で約  $1.3$  倍ほど静注群より高値を示したが、2群間には統計学的な有意差を認めなかった。動注法は静注法に比べて侵襲的であり、頻度は低いが合併症の危険もある。今回の検討で、BSH は静注法でも動注法にほぼ匹敵する腫瘍内濃度が得られることから、我々は臨床では安全かつ効果的な静注法のほうを推奨する。

次に腫瘍組織別に腫瘍内濃度と T/B ratio を比較検討した。Low grade glioma (grade I・II) で硼素の取り込みが低いことは Hatanaka ら (1986) により既に報告されているが、今回の我々の検討でも low grade glioma (grade I・II) の腫瘍内濃度、T/B ratio とともにその対数変換値は悪性グリオーマに比べて統計学的に有意に低値であった。これは low grade glioma では細胞密度が低い点、さらに異常な腫瘍血管が少ないため硼素が腫瘍細胞に取り込まれにくい等が原因であると考えられる。また CT scan での腫瘍に対する造影剤による造影効果は、T/B ratio と有意な相関を示し、low grade astrocytoma は造影効果が少なく硼素の取り込みも低いという報告もあり、こういった機序の関係も考えられる (Stragliotto ら, 1993 a)。しかし、anaplastic astrocytoma と glioblastoma の腫瘍内濃度がそれぞれ平均  $25.8\text{ }\mu\text{g/g}$  と  $25.6\text{ }\mu\text{g/g}$  を示し、両者間で有意差はなく硼素の取り込みは同程度であった。これは 5-bromodeoxyuridine (BrdU) を用いたグリオーマの成長解析で、glioblastoma の labeling index (LI) は  $5-15\%$  で、anaplastic astrocytoma の  $3-5\%$  に比べて高値を示し増殖能に差が認められていること (長島・星野ら, 1985)、また腫瘍倍加時間 (tumor doubling time) でも、glioblastoma で  $31.2\pm 7.7$  日、anaplastic astrocytoma では  $43.8\pm 7.6$  日と差を認めたと報告 (Tsuboi ら, 1986) されていることと合致しない。また、グリオーマ以外の脳腫瘍では、組織学的に良性の meningioma で平均  $43.9\text{ }\mu\text{g/g}$  と非常に高い硼素の取り込みを示した点、medulloblastoma, metastatic brain tumor, ependymoma においては悪性グリオーマと同程度の

取り込みを示したことなどから、腫瘍細胞への硼素の取り込みは組織学的悪性度、すなわち細胞増殖能を反映するのではなく、むしろ腫瘍の細胞密度や vascularity に影響されると考えた。

硼素 ( $^{10}\text{B}$ ) が悪性グリオーマの腫瘍細胞に特異的に取り込まれることは既知の事実であるが、しかしその取り込みの機序や細胞内の硼素の局在については未だ不明な点が多い。最近の Haselsberger ら (1994 b) の知見では、細胞核に限局して存在したとする説が報告されたがまだ確定していない。

米国で 1951 年に開始された中性子捕捉療法は、1962 年に降中断されていたが、本邦での臨床成績が優れていたことおよび動物実験での有効性が確認されたため、1994 年に再開された。またヨーロッパ共同体でも 1995 年にはドイツやスイスを中心に開始される予定であり、現在、世界の注目を浴びている治療法の一つである (Gabel, 1994 ; Gabel, 1992)。

今後、本治療法の成績をより一層向上させるためには、硼素化合物の細胞膜の透過の機序や、細胞内局在について解明が必要であり、更に腫瘍細胞への選択性の高い新しい硼素化合物の開発が期待される。

## 結 語

1 本邦で 1968 年から 1994 年までの 26 年間に行った中性子捕捉療法施行例 (146 症例, 161 回) において、BSH ( $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ ) の投与方法 (動注群・静注群) について血中濃度のモデル式を算出した。そしてこれから薬物動態パラメーターを求めた。これより BSH は血中から組織に高濃度に移行しやすく、体内に長時間留まり、消失が非常に遅い薬剤であることが判明した。 ( $\text{CL}=3.43 \text{ L/hr}$ ,  $\text{V}_{\text{ss}}=181.8 \text{ L}$ ,  $\text{MRT}=53.0 \text{ hrs}$ )

2 BSH の投与方法により頸部脳動脈から選択的に投与した動注群 (56 例) と末梢静脈から投与した静注群 (31 例) の 2 群分け、各症例ごとに薬物動態パラメーターを求め比較検討した。薬物動態パラメーターの上では動注群のほうが静注群に比べ循環血中から組織に移行しやすい傾向であった。

3 悪性グリオーマにおいて腫瘍内濃度と腫瘍内濃度/血中濃度比は動注群 (53 例) で平均  $26.8 \mu\text{g/g}$ , 1.77 であり静注群 (13 例) では平均  $20.9 \mu\text{g/g}$ , 1.33 であった。2 群間には統計学上有意差を認めなかった。したがって、BSH の投与方法により硼素の腫瘍組織への取り込みには差がないことが判明した。

4 Anaplastic astrocytoma と glioblastoma は low grade astrocytoma に比べて、腫瘍内濃度は約 2.7 倍、

T/B ratio は約 3 倍あり有意に高値を示した。しかし anaplastic astrocytoma と glioblastoma の間には有意差を認めなかった。

## 謝 辞

中性子捕捉療法の研究と発展に御尽力された帝京大学脳神経外科教室の畠中坦教授が 2 度にわたる脳内出血のため 1994 年 5 月 14 日に御逝去されました。ここに謹んで御冥福をお祈りいたします。

本研究を行うにあたり貴重な御助言、論文の御校閲を賜った徳島大学脳神経外科教室の松本圭蔵教授に深謝いたします。

BSH の供給および測定に御協力いただいた塩野義製薬株式会社中央研究所の池内勲、戸谷徹志両先生、そして薬物動態について御助言いただいた本学薬剤部の土屋浩一郎先生に感謝いたします。

## 文 献

- 1 Fankhauser, H., Stragliotto, G. and Zbinden, P. (1992): Borocaptate sodium (BSH) pharmacokinetics in glioma patients. *Boron Neutron Capture Therapy: Toward Clinical Trials of Glioma* (Gabel, D. and Moss, R., editor), Plenum Press, N. Y., 155-162
- 2 Gabel, D. (1992): Safety and efficacy in boron neutron capture therapy. *Boron Neutron Capture Therapy: Toward Clinical Trials of Glioma* (Gabel, D. and Moss, R., editor), Plenum Press, N. Y., 7-14
- 3 Gabel, D. (1994): Present status and perspectives of boron neutron capture therapy. *Radiother. Oncol.*, 30, 199-205
- 4 Gabel, D., Holstein, H., Larsson, B., Gille, L., Ericson, G., Sacker, D., Som, P. and Fairchild, R. (1987): Quantitative neutron capture radiography for studying the biodistribution of tumor-seeking boron containing compounds. *Cancer Res.*, 47, 5451-5454
- 5 Gibaldi, M. and Perrier, D. (1982): *Pharmacokinetics*, ed. 2, revised and expanded, Marcel Dekker, N. Y. and Basel, 45-112
- 6 Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W. and Murad, F. (1985): *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. 7, Macmillan publishing company,

- N. Y., 1668-1733
- 7 Haritz, D., Pisco, K. and Gabel, D., (1992a) : The distribution of BSH in patients with malignant glioma. *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer* (Allen, B. J., Moore, D. E. and Harrington, B. V., editor), Plenum Press, N. Y., 557-560
  - 8 Haritz, D., Gabel, D., Klein, H. and Pisco, K. (1992b) : Clinical investigations in boron neutron capture therapy (BNCT) : Pharmacokinetics, biodistribution, and toxicity of  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  (BSH) in patients with malignant glioma. *Advances in Neurosurgery* (Pisco, K., Klingler, M. and Brock, M., editor), vol. 20, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 247-252
  - 9 Haritz, D., Gabel, D., Klein, H., Huiskamp, R. and Pettersson, O. (1992c) : BSH in patients with malignant glioma : distribution in tissues, comparison between BSH concentration and histology. *Boron Neutron Capture Therapy : Toward Clinical Trials of Glioma* (Gabel, D. and Moss, R., editor), Plenum Press, N. Y., 163-174
  - 10 Haritz, D., Gabel, D., Klein, H. and Huiskamp, R. (1993) : Results of continued clinical investigations of BSH in patients with malignant glioma. *Advances in Neutron Capture Therapy* (Soloway, A. H., Barth, R. F. and Carpenter, D. E., editor), Plenum Press, N. Y., 727-730
  - 11 Haritz, D., Gabel, D. and Huiskamp, R. (1994) : Clinical phase-I study of  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  (BSH) in patients with malignant glioma as precondition for boron neutron capture therapy (BNCT). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 1175-1181
  - 12 Haselsberger, K., Radner, H. and Pendl, G. (1994a) : Boron neutron capture therapy : boron biodistribution and pharmacokinetics of  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  in patients with glioblastoma. *Cancer Res.*, 54, 6318-6320
  - 13 Haselsberger, K., Radner, H., Gössler, W., Schlagenhafen, C. and Pendl, G. (1994b) : Subcellular boron-10 localization in glioblastoma for boron neutron capture therapy with  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$ . *J. Neurosurg.*, 81, 741-744
  - 14 Hatanaka, H., Amano, K., Kanemitsu, H., Ikeuchi, I. and Yoshizaki, T. (1986) : Chapter V. Boron uptake by human brain tumors and quality control of boron Compounds. *Boron-neutron Capture Therapy for Tumors* (Hatanaka, H., editor), Nishimura, Niigata, 77-106
  - 15 Hatanaka, H. (1986) : Chapter I. Introduction. *Boron neutron Capture Therapy for Tumors* (Hatanaka, H., editor), Nishimura, Niigata, 1-28
  - 16 Hatanaka, H. and Nakagawa, Y. (1994) : Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 1061-1066
  - 17 伊賀立二・斎藤侑也 (1993) : 薬物投与設計のための TDM の実際, 薬業時報社, 東京, 13-21
  - 18 Kaplan, S. A., Jack, M. L., Alexander, K. and Weinfeld, R. E. (1973) : Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J. Pharmaceutical Sciences*, 62, 1789-1796
  - 19 喜多みどり・大川智彦・田中真喜子・池田道雄 (1989) : 悪性グリオーマに対する放射線治療—照射野因子に関する Prospective randomized clinical study. *癌の臨床*, 35, 1289-1294
  - 20 Kraft, S. L., Gavin, P. R., DeHaan, C. E., Leathers, C. W., Bauer, W. F. and Dorn III, R. V. (1992) : The biodistribution of boron in canine spontaneous intracranial tumors following borocaptate sodium infusion. *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer* (Allen, B. J., Moore, D. E. and Harrington, B. V., editor), Plenum Press, N. Y., 537-540
  - 21 Matsutani, M., Nakamura, O., Nakamura, M., Nagashima, T., Asai, A., Fujimaki, T., Tanaka, H., Ueki, K. and Tanaka, Y. (1994) : Radiation therapy combined with radiosensitizing agents for cerebral gliob-

- lastomas in adults. *J. Neuro-Oncol.*, 19, 227-237
- 22 長島正・星野孝夫 (1985) : 5-Bromodeoxyuridine (BrdU)を用いたヒト中枢神経系腫瘍の成長解析. *脳神経*, 37, 1195-1201
- 23 Nakagawa, Y. (1994) : Boron neutron capture therapy: the past to the present. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 28, 1217
- 24 Nakagawa, Y., Kageji, T., Hatanaka, H., Moritani, M., Kitamura, K., Matsumoto, K. and Kobayashi, M. (1993) : Blood-brain barrier permeability in partially deuterated rat brain. *Advances in Neutron Capture Therapy (Soloway, A. H., Barth, R. F. and Carpenter, D. E., editor)*, Plenum Press, N. Y., 509-512
- 25 Nakagawa, Y. and Hatanaka, H. (1994) : Recent study of boron neutron capture therapy for malignant brain tumors in Japan. *Proceedings of the 6th International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer (Mishima, Y., editor)*, Plenum Press, N. Y. (in press)
- 26 Shapiro, W. R., Green, S. B., Burger, P. C., Mahaley, Jr. M. S., Selker, R. G., VanGilder, J. C., Robertson, J. T., Ransohoff, J., Mealey, Jr. J., Strike, T. A. and Pistenmaa, D. A. (1989) : Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiation regimens in postoperative treatment of malignant gliomas. *Brain tumor cooperative group trial 8001. J. Neurosurg.*, 71, 1-9
- 27 Stragliotto, G., Munafò, A., Biollaz, J. and Fankhauser, H. (1992) : Pharmacokinetics of boron sulfhydryl (BSH) in patients with intracranial tumors. *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer (Allen, B. J., Moore, D. E. and Harrington, B. V., editor)*, Plenum Press, N. Y., 549-550
- 28 Stragliotto, G. and Fankhauser, H. (1992) : Biodistribution of boron sulfhydryl (BSH) in patients with intracranial tumors. *Progress in Neutron Capture Therapy for Cancer (Allen, B. J., Moore, D. E. and Harrington, B. V., editor)*, Plenum Press, N. Y., 551-556
- 29 Stragliotto, G., Fankhauser, H., Gavin, P. R. and Meuli, R. A. (1993a) : Correlation of BSH uptake with CT-scan contrast enhancement in patients with intracranial tumors. *Advances in Neutron Capture Therapy (Soloway, A. H., Barth, R. F. and Carpenter, D. E., editor)*, Plenum Press, N. Y., 715-717
- 30 Stragliotto, G., Schüpbach, D., Gavin, P. R. and Fankhauser, H. (1993b) : Update on biodistribution of borocaptate sodium (BSH) in patients with intracranial tumors. *Advances in Neutron Capture Therapy (Soloway, A. H., Barth, R. F. and Carpenter, D. E., editor)*, Plenum Press, N. Y., 719-726
- 31 Sweet, W. H. (1951) : The use of nuclear disintegration in the diagnosis and treatment of brain tumor. *N. Engl. J. Med.*, 245, 875-878
- 32 Sweet, W. H., Messer, J. R. and Hatanaka, H. (1986) : Chapter IV. Supplementary pharmacological study between 1972 and 1977 on purified mercaptoundecahydrododecaborate. *Boron-neutron Capture Therapy for Tumors (Hatanaka, H., editor)*, Nishimura, Niigata, 59-76
- 33 Takakura, K., Abe, H., Tanaka, R., Kitamura, K., Miwa, T., Takeuchi, K., Yamamoto, S., Kageyama, N., Handa, H., Mogami, H., Nishimoto, A., Uozumi, T., Matsutani, M. and Nomura, K. (1986) : Effect of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J. Neurosurg.*, 64, 53-57
- 34 Tsuboi, K., Yoshii, Y., Nakagawa, K. and Maki, Y. (1986) : Regrowth pattern of supratentorial gliomas: estimation from computed tomographic scans. *Neurosurgery*, 19, 946-951