

氏 名	斯波 宏行
(ふりがな)	(しば ひろゆき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1126 号
学位審査年月日	令和2年1月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Boron Neutron Capture Therapy Combined with Early Successive Bevacizumab Treatments for Recurrent Malignant Gliomas – A Pilot Study (再発悪性グリオーマに対してホウ素中性子捕捉療法後、早期にベバシズマブを続けて投与する試み-パイロットスタディ)
論文審査委員	(主) 教授 二瓶 圭二 教授 大須賀 慶悟 教授 荒若 繁樹

学位論文内容の要旨

《背景》

再発悪性グリオーマ(Recurrent Malignant Glioma; RMG) に対して再手術および放射線の追加照射が行われている。しかし、再治療後の生存期間は約6ヶ月と予後不良であり、標準治療は確立されていない。我々はRMGに対してホウ素中性子捕捉療法(Boron Neutron Capture Therapy; BNCT)を行い、その優れた治療効果を報告してきた。BNCTは、ホウ素同位体である ^{10}B 原子核が効率よく中性子を捕捉し、極めて線エネルギー付与の高いHe原子核(α 粒子)とLi反跳核が、それぞれ $9\mu\text{m}$ と $4\mu\text{m}$ という細胞1個に相当する距離で放出されることによって細胞を破壊する。殺細胞効果はこの捕捉反応の生じた細胞に限局し、近隣の細胞には影響を及ぼさないため、理論上、BNCTは腫瘍細胞に対する選択的照射が可能な粒子線治療である。しかし、RMGのほとんどは初発時に60Gy程度の

X線照射が行われているため、腫瘍選択的な BNCT といえども、脳放射線壊死 (Brain Radiation Necrosis; BRN) の発生が問題となる。BRN は、腫瘍近傍での循環障害による組織の低酸素状態を起因として増生した反応性アストロサイトの血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) の過剰産生によって引き起こされると考えられている。この VEGF の過剰産生が脆弱な血管の新生および血液脳関門の破綻を惹起し病変周囲の浮腫を引き起こす。この脳浮腫が様々な神経学的合併症を生じ、時には致命的な結果をもたらす。我々は、BRN の治療手段として VEGF に対する抗体製剤ベバシズマブ (Bevacizumab; BV) が有効であることを明らかにしてきた。本研究では、RMG に対し BNCT の施行直後から BV を併用することによって、BRN の発生を抑制し RMG の予後を改善できるか検討した。

《方 法》

2013年6月から2014年5月までに RMG 症例 7 例に対して原子炉 BNCT を施行した。BNCT 施行後 2 週間目以降 6 週間以内に BV10mg/kg の投与を開始した。BV は有害事象が発現するか、または本人が中断を望むまで原則的に 2 週に 1 度の頻度で投与を継続した。評価項目は BRN を含む有害事象の発生、全生存期間 (OS)、無増悪生存期間 (PFS) とした。OS については、RMG の JCO-RPA 分類 (Carson, et al: J Clin Oncol 25:2601-, 2007) と比較した。本研究は、本学の倫理委員会による承認を得て行われた (承認番号 1386)。

この RMG の JCO-RPA 分類は初発診断時の病理型、Karnofsky Performance Status (KPS)、腫瘍の部位、ステロイドの有無等の予後因子により予後を予測するものである。最も予後不良な class 3 は「初発病理組織は非膠芽腫だが、再発時 KPS が 70% 以下」であり、再発後の OS 中央値は 3.8 ヶ月である。次いで予後不良な class 7 は「再発時年齢 50 歳以上、初回組織診断が膠芽腫で、再発時に日常生活動作維持のためステロイド投与が必須」であり、OS の中央値は 4.9 ヶ月である。

《結 果》

2017年12月まで経過観察をおこなった。全7例のうち4例は腫瘍進行により、1例は制御不能の脳浮腫により死亡した。2例は存命であった。OSの中央値は15.1ヶ月であった。1例において、髄膜炎の発症によりBVの投与が2回しか行えず、脳浮腫の制御が困難であった。この症例はJCO-RPAのclass 7に分類され、JCOのOS中央値は4.9ヶ月であることが示されているが、BNCT後4.4ヶ月で死亡した。それ以外の症例では、JCOのOS中央値と比べOSの延長が示された。JCO-RPA class 3および7といった予後不良群に限定すると、今回検討した5例のOS中央値は11.0ヶ月であり、OSの延長が示唆された。その中の2例は、本報告作成時において腫瘍の再発を認めていない。脳浮腫については、1例にて、BNCT施行後1ヶ月でpseudoprogressionに起因すると考えられる脳浮腫が生じたが、BVの投与で脳浮腫は軽快し、その後の経過でBRNの発症を認めなかった。BVの投与を継続できた症例ではBRNを認めなかった。BVの投与による有害事象としては、4例で蛋白尿を認め、その中の2例では蛋白尿の程度や患者の経済的理由により、BVの減量または休薬を行った。髄膜炎、蛋白尿、経済的理由によりBVの投与を中断した前述の3例では、BV中断後にBRNと思われる脳浮腫が出現した。

《考 察》

今回検討した症例の中で1例が、JCO-RPAの各classで報告されているOS中央値より短いOSであった。この理由として、BNCT後に感染症を併発され全身状態が悪化し、BVの継続投与ができなかったことが原因と推測された。その他の症例の検討では、BNCT施行直後からBVの投与を続けることにより、RMGの患者においてBRNの発生抑制およびOSの延長効果が得られる可能性が示唆された。BVの早期併用の有効性、有害事象を検討するためには、BNCT単独治療と比較しなくてはならない。今後、中性子照射装置として病院内設置型の加速器を用いることによって、BNCTとBVの併用療法の効果解析が期待される。

論文審査結果の要旨

悪性腫瘍に対する治療は目覚しく進歩している。しかし、頭蓋内悪性腫瘍では治療法が確立しておらず、予後不良なものが多数存在する。再発悪性グリオーマ (Recurrent Malignant Glioma; RMG) は、そのような腫瘍の 1 つである。申請者らは、RMG に対して積極的に BNCT を行い、BNCT の予後改善効果を示してきた。BNCT は理論上、腫瘍細胞に対する選択的照射が可能な粒子線治療である。BNCT の腫瘍選択性が治療効果に寄与していると考えられている。

BNCT の問題として、BNCT 施行後に発生する脳放射線壊死 (Brain Radiation Necrosis; BRN) がある。申請者らは想定される BRN の発症機序を踏まえ、BRN や pseudoprogression 発症時に血管内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) に対する抗体製剤ベバシズマブ (Bevacizumab; BV) の投与が有効であることを過去に報告している。この結果に基づき本研究では、RMG において BNCT 施行直後の早期から BV 投与を行うことによって、BRN 発症の抑制および RMG 予後の改善効果が得られるかを検討した。実施した症例は 7 例と少数ではあったが、BV の投与を継続できた症例では BRN の発生を認めなかった。また、RMG の JCO-RPA 分類ごとに得られている既知の生存率と比較したところ、BNCT 施行直後の早期からの BV 投与は生存率を改善させる可能性が示唆された。BV の投与による有害事象として、4 例で蛋白尿を認められ、2 例では BV の減量または休薬を必要とした。

本研究結果は、BNCT と BV 早期投与による BRN の発症抑制および RMG の予後改善効果を示唆するものと考えられた。本効果を検証するためには、BRN の診断基準や BV の投与規準を規定した前向き臨床試験による更なる検討が必要である。これらの解析を通して、本学の BNCT 治療の発展に繋がることが期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

Neurologia medico-chirurgica 58(12): 487-494, 2018 Dec

doi: 10.2176/nmc.oa.2018-0111.