

(様式 甲5)

氏 名	竹 内 孝 治
(ふりがな)	(たけうち こうじ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月16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 for High-Grade Skull-Base Meningioma (高悪性度頭蓋底髄膜腫に対するホウ素中性子捕捉 療法の有用性検討)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 梶 本 宣 永 教授 荒 若 繁 樹

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景》

悪性髄膜腫は付着部硬膜のみならず、腫瘍周囲に近接する脳実質にも浸潤性に発育し、全摘出が困難なうえ、近隣の局所のみならず遠隔部新規再発率も非常に高い。患者は生涯開頭手術や放射線治療を繰り返し受けることになり、徐々に病状が悪化する難治性腫瘍である。中でも脳深部に発生する頭蓋底髄膜腫は脳神経、主要血管を巻き込み腫瘍周囲の脳実質に浸潤性発育するため手術による安全な摘出が特に困難である。病理組織学的に悪性度の高い髄膜腫 (WHO grade 2、3) に対する有効とされる化学療法は無く、放射線治療による制御効果が最も高いとされるが、標準的治療の確立には至っていない。ホウ素中性子捕捉療法: Boron neutron capture therapy (BNCT) は、殺細胞効果の高い α 粒子を用いた腫瘍選択的粒子線治療であり、浸潤性発育を特徴とする外科的治癒切除が不能な腫瘍に対する治療効果が期待されている。我々は Fluorobronophenylalanine(FBPA)-PET 検査

の導入により、高悪性度髄膜腫に対しても治療を開始し、これまで多数の治療経験を蓄積してきた。しかし、我々の以前の研究では早期の腫瘍縮小および有害事象に焦点を置いたため長期予後を主要評価項目としていなかった。本研究では2年以上の長期観察期間における全生存期間を指標として頭蓋底高悪性度髄膜腫（High-Grade Skull-base meningiomas: SBMs）に対するBNCTの治療成績を再評価し、その有用性について検討した。

《方法》

2005年6月から2014年5月までに再発性高悪性度髄膜腫33例に対してBNCTを行った。これらを頭蓋底髄膜腫（SBMs）9例、非頭蓋底髄膜腫（non-SBMs）24例にわけ、造影MRIによる腫瘍体積縮小効果、診断、治療後の全生存期間、有害事象に関して評価した。BNCTは、熱外中性子による非開頭照射で行い、中性子照射前にFBPA-PETにより腫瘍および正常脳におけるホウ素化合物の集積を評価した。FBPA-PETによるホウ素化合物の集積および治療当日の血中ホウ素濃度から、個々の患者の線量計画を行った。また、中性子照射は正常脳に対して15Gy-Eqを超えないように線量計画を行った。

《結果》

治療時のKarnofsky Performance Status (KPS)は中央値で90であった。照射前のFBPA-PETでは、病変/正常脳(L/N)比はSBMsで平均3.8であった。最小腫瘍線量はSBMsで平均24Gy-Eqであり、non-SBMsで42Gy-Eq、病変の深さはSBMsで平均77mm、それ以外では51mmであった。SBMsにおけるBNCT後の生存期間中央値は24.6ヶ月、高悪性度髄膜腫の診断から67.5ヶ月であった。腫瘍体積縮小効果はSBMsに関してその他の症例と同等の良好な結果であった。照射後一過性に増大する例を経験したが大部分は1~2か月で縮小傾向を示した。

《考察》

SBMs に対する BNCT で認められた高い早期腫瘍体積縮小効果は、制御困難な SBMs に対する BNCT の利点であると考えられる。頭蓋底髄膜腫は深部の腫瘍であり、中性子束が著しく減衰するにもかかわらず高い治療効果を示した。BNCT の線量計画には compound biological effectiveness (CBE) と呼ばれる $^{10}\text{B}(\text{n}, \alpha)^7\text{Li}$ 反応による線量の生物学的効果を数値化したものが必要であり、CBE はホウ素化合物および細胞毎に異なる。高悪性度髄膜腫における CBE 値は報告されておらず、これまで悪性神経膠腫における CBE 値を用いて線量計画を行ってきたが、実際には高悪性度髄膜腫における CBE 値は悪性神経膠腫より高いと考えられ、計算値より高線量が照射されている可能性がある。従って、髄膜腫の制御には悪性神経膠腫より低い線量で可能とも考えられる。しかし、深部腫瘍である SBMs を一回の照射で局所制御することは難しく、全身への転移および髄腔内播腫も生じるために生命予後の改善には多くの課題が残っている。これらを解決するには、早期の治療介入、分割照射が必要である。例えば、加速器ベース BNCT の導入により分割照射や複数回照射、多門照射が容易となる。さらに、線量分布改善やホウ素化合物の投与方法の見直しによる最適化の可能性もある。また、BNCT は複数回の手術、放射線治療後に再発を繰り返している状況下においても比較的安全に行える利点もある。高悪性度髄膜腫は希少腫瘍であり、大規模な臨床研究、報告が少なく治療成績の比較が難しい。今後は、国際的な多施設共同研究により症例の蓄積を行い、さらなる有効性、安全性の検討が必要であると考えられる。

《結論》

BNCT は高悪性度頭蓋底髄膜腫に対して安全で高い治療効果を示す可能性が示され、有望な新規治療となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

高悪性度髄膜腫は浸潤性の脳実質外腫瘍であり、摘出術後に X 線分割照射、定位放射線治療などが行われている。しかし、再発率は非常に高く難治性の腫瘍である。その要因は悪性神経膠腫と同様に腫瘍細胞の浸潤性発育による。特に、深部腫瘍である頭蓋底髄膜腫においては脳神経や主要血管を巻き込み浸潤性に進展するため治療困難である。そのため、浸潤部細胞を含めた局所制御能力の高い安全な治療法が求められる。ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は腫瘍選択的粒子線治療であり、申請者らはこれまでに悪性神経膠腫の治療に BNCT を適用し、従来の放射線・化学治療を上回る治療成績を示してきた。近年、高悪性度髄膜腫に対して治療を開始し、これまで多数の治療経験を蓄積している。2005 年から 2014 年に BNCT を行った高悪性度髄膜腫 33 例を頭蓋底髄膜腫および非頭蓋底髄膜腫にわけて解析したところ、頭蓋底髄膜腫において平均腫瘍線量は有意に低かったが、腫瘍体積縮小効果および全生存期間は非頭蓋底髄膜腫と同等の良好な結果が示された。BNCT は、深部に発生した高悪性度髄膜腫に対しても有用である可能性が示唆された。また、多くの治療例で再発を繰り返し、複数回の外科手術、放射線治療を受け、有効な化学療法もない状況下でも BNCT は安全に行われることを示していた。

以上の結果から、申請者らは未だ標準治療の確立していない高悪性度頭蓋底髄膜腫に対する BNCT の有用性を示している。また、早期の治療介入や加速器ベースの BNCT 導入による分割照射や多門照射が容易となることで、さらなる生命予後の改善が期待できるとしており、治癒困難な悪性脳腫瘍に対する有望な新規療法へ向け本研究の結果は極めて重要な意味を有するものである。

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。

(主論文公表誌)

Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base
79(Suppl4): S322-S327, 2018