

# 膠芽腫に対する中性子捕捉療法

山 本 哲 哉

横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学

**要 旨**：ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy: BNCT) は腫瘍細胞・組織に選択性を有する粒子線治療で、ホウ素<sup>10</sup>Bを結合した化合物を腫瘍に取り込ませたのち、低エネルギー中性子を照射して反応させ、発生した高LET粒子線 (アルファ粒子, リチウム粒子) により抗腫瘍効果を得る。これらの粒子線はホウ素<sup>10</sup>Bから飛び出し、周囲10 μmに満たないごく限られた範囲内で停止することで選択的粒子線照射をもたらす。BNCTの生物効果には他にも複数の非選択性高LET粒子線とガンマ線が関与する。選択性は中性子分布とホウ素キャリアーの生物学的特性に依存することから、中性子源とホウ素キャリアーの開発研究は重要な課題となっている。これまで実験用原子炉をつかった基礎実験や悪性グリオーマ・再発頭頸部癌での臨床研究が行われてきた。近年病院併設型の加速器中性子源の治験が始まったことから、近い将来、基礎および臨床データの蓄積が急速に進むものと期待される。

**Key words**: グリオーマ (glioma), 放射線治療 (radiation), 中性子捕捉療法 (BNCT)

## はじめに

ホウ素中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy: BNCT) は腫瘍細胞・組織に選択性を有する粒子線治療である。BNCTでは、ホウ素<sup>10</sup>Bを結合した化合物を腫瘍に取り込ませたのち、低エネルギー中性子を照射してホウ素<sup>10</sup>Bと反応させ、発生した高LET (Linear energy transfer) 粒子線により抗腫瘍効果を得る。1951年に初期の臨床研究が行われてから60年余り実験用原子炉を使って研究されてきたが、2012年に世界で初となる加速器中性子源を使ったBNCTの治験が日本で開始され、BNCT研究は大きく変わろうとしている。本稿では、BNCT研究の変遷と今後の方向性について概説する。

## BNCTの原理

BNCTでは、あらかじめ患者に投与したホウ素化合物中の<sup>10</sup>Bに外部から照射した中性子が衝突すると、核分裂で粒子線 (アルファ粒子=ヘリウム原子核<sup>4</sup>Heとリチウム粒子<sup>7</sup>Li) が発生し細胞殺傷効果をもたらす (図1)。

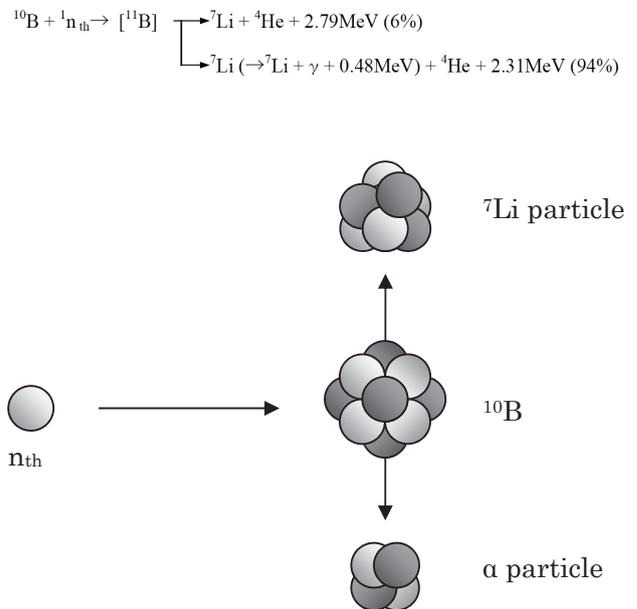


図1

BNCTでは熱中性子 ( $n_{\text{th}}$ ) とホウ素 ( $^{10}\text{B}$ ) の $^{10}\text{B} (n, \alpha) {}^7\text{Li}$  反応によって発生するアルファ粒子とリチウム粒子により抗腫瘍効果を得る。

山本哲哉, 横浜市金沢区福浦3-9 (〒236-0004) 横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学  
新任教授の御研究を紹介する総説です。

表1 生体・非生体元素の熱中性子に対する反応断面積( $\sigma$ )

Nuclide	Cross section ( $\sigma$ )	Elements in tissue	Cross section ( $\sigma$ )
$^{10}\text{B}$	3837	$^1\text{H}$	0.332
$^{11}\text{B}$	$5.5 \times 10^{-3}$	$^{23}\text{Na}$	$930 \times 10^{-3}$
$^6\text{Li}$	940	$^{39}\text{K}$	1.96
$^{155}\text{Gd}$	61000	$^{24}\text{Mg}$	0.052
$^{157}\text{Gd}$	254000	$^{12}\text{C}$	$3.4 \times 10^{-3}$
$^{113}\text{Cd}$	19910	$^{14}\text{N}$	0.0750*
		$^{31}\text{P}$	0.180
		$^{16}\text{O}$	$0.178 \times 10^{-3}$

単位は barn at  $2200\text{ms}^{-1}$  (1 barn =  $10^{-24}\text{cm}^2$ ) ; \* ( $n, \gamma$ ) での  $\sigma$  を示す。生体内の腫瘍構成要素である H や N と比較して、 $^{10}\text{B}$  の反応断面積は大きく、低エネルギー中性子と効率的に反応する。

炭素線や陽子線は、停止直前の狭い範囲で多くのエネルギーを周囲組織に付与してピークを形成し (Bragg peak), これにより良好な線量分布が得られる。BNCTで利用する粒子線は、体外から直接照射して用いる炭素線や陽子線とは異なり、ホウ素 $^{10}\text{B}$  から $^{10}\text{B} (n, \alpha)^7\text{Li}$  反応によって2次的に発生する。これらの粒子線はホウ素 $^{10}\text{B}$  から飛び出したのち、周囲 $10\mu\text{m}$  に満たないごく限られた範囲内で停止することで選択的粒子線照射をもたらす。ホウ素 $^{10}\text{B}$  は自然界のホウ素の約20%を構成する非放射性同位体で、ホウ素キャリアの合成ではこれを100%近くまで濃縮して使用する。治療に用いる条件下で、ホウ素 $^{10}\text{B}$  は体内の主要構成原子 (N, H 等) と比較して極めて効率的に中性子を捕捉する性質があり (反応断面積  $\sigma$  が大きいと表現される, 表1), またエネルギーの低い中性子 (熱中性子) と効率的に反応することから、組織内でのホウ素 $^{10}\text{B}$  以外の原子による影響は相対的に低い。従来の放射線治療では、隣り合う細胞・組織に照射される放射線量は同等であった。これに対しBNCTでは、ホウ素キャリアの腫瘍細胞 (組織) 親和性に依存した選択性が得られる。これらのことから、BNCTの研究はホウ素キャリアの改良と、良好な中性子分布を得るための線源開発を中心として行われてきている。

## 研究の変遷

1936年 Locher が浸潤域のがん細胞に対して選択的に高線量を用いることのできる方法として、アルファ線を利用した癌治療を提唱した<sup>1)</sup>。初期の悪性グリオーマに対するBNCT臨床研究は1951年にSweet教授を中心とした研究グループによりBrookhaven National Laboratory (BNL) とMassachusetts Institute of Technology (MIT) で行われたものである<sup>2)</sup>。本臨床試験では期待された成績が得られなかったが、その理由として当時のホウ素キャリア (Borax) の腫瘍親和性が低く、さらに使用された中性子ビームにエネルギーの高い速中性子成分が多く含まれていたことが挙げられる。

ホウ素キャリアBSHを用いた開頭照射で200例もの

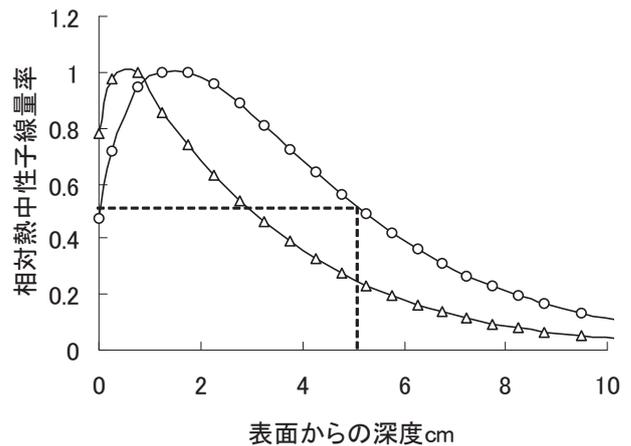


図2

熱中性子ビーム ( $\Delta$ ) と熱外中性子ビーム ( $\circ$ ) を水ファントムに照射したときの深部方向に対する熱中性子分布。熱外中性子ビームでは熱中性子分布のピークは約20mmの位置にみられる。これは、熱外中性子がファントム表面での衝突と散乱によりエネルギーを失い、熱中性子帯に移ったことによる。熱外中性子ビームでは、約50mmより深い位置では熱中性子量が表面より低値となる。

経験を蓄積し、一回照射BNCTによる効果を明らかにし、各国の研究モチベーションを賦活したのが本邦で行われた島中らによる臨床研究である<sup>3)</sup>。熱中性子はホウ素 $^{10}\text{B}$  との反応効率が良い反面、低エネルギーであるため組織内での減衰が問題となる。開頭照射は骨・頭皮での減衰を避ける目的で行われてきており、京都大学原子炉実験所での小野らの研究においても脳脊より4 cm以内の浅い膠芽腫で良好な成績が報告されている<sup>4)</sup>。

1990年代以降のBNLをはじめとした国外のBNCT臨床研究では、初めて旧来の熱中性子ビームに代えてよりエネルギーの高い熱外中性子ビームが取り入れられ (図2), 非開頭の外照射によるBNCTが実現した<sup>5)</sup>。この時期にはBPAが米国FDAで承認を受けたほか、実用的な線量体系や治療シミュレーションが可能となり、従来の悪性新生物に対する放射線治療と同様、線量分布に基づいた臨床効果が判定できるようになった。

2000年以降、加速器中性子源によるBNCTの実現に向けた研究開発が精力的に行われてきた。そして2012年、国内で世界に先駆けて悪性神経膠腫、次いで2014年再発頭頸部癌を対象とし薬機承認に向けた治験が始まった。これらの研究で成果が得られれば、実験用原子炉での基礎および臨床研究の諸問題、すなわち原子力・核関連法規による制限、研究者および患者の利便性、病院外での治療に関係した安全性の問題、マシンタイムの確保の問題等が解決でき、さらに側方1方向ビームに制限されていた照射に代えて、多方向の照射や分割照射が導入される可能性が高い。

表 2

主要線量成分	発生要因
ホウ素線量	$^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$
速中性子線量	$^1\text{H} (n, n') p$
窒素線量	$^{14}\text{N} (n, p) ^{14}\text{C}$
ガンマ線量	Core gamma, 即発ガンマ線, $^1\text{H} (n, \gamma) ^2\text{H}$

BNCTで発生する主要な放射線成分。ホウ素線量を除く3つの成分は中性子が照射された組織全体に発生する。ホウ素線量はホウ素 $^{10}\text{B}$ を取り込んだ組織(細胞)のみで発生する。ガンマ線を除く3つの成分は高LET粒子線である。

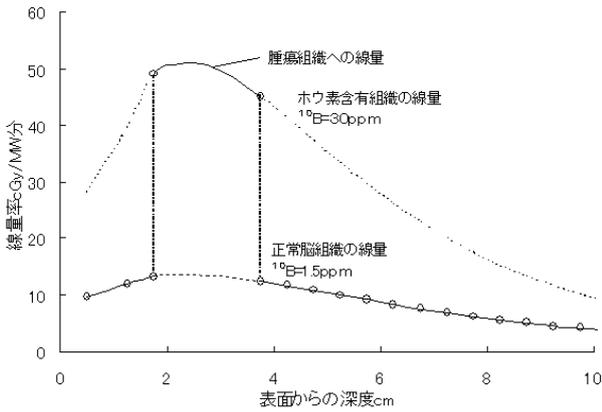


図 3

ホウ素含有率を正常組織1.5ppm, 腫瘍組織30ppmと仮定した場合のBNCT線量と深度の関係。正常組織と腫瘍組織でホウ素線量, 窒素線量, ガンマ線量は共通しており, 線量の違いはホウ素線量の差異によって起きてくる。

放射線治療としての特殊性

前述のように, BNCTの選択的高LET粒子線治療の理論的根拠は $^{10}\text{B} (n, \alpha) ^7\text{Li}$ 反応である。いっぽうで, 中性子が照射された組織内では, NやHとの反応により陽子線やガンマ線といった別の放射線が, ホウ素 $^{10}\text{B}$ とは無関係に腫瘍にも正常組織にも非選択的に発生する。したがってBNCTは混合照射場であり, 基礎実験やヒトでの臨床研究において通常の放射線治療とは異なる線量体系が必要になる(表2, 図3)。実際のBNCTの線量は, ホウ素線量, 窒素線量, 速中性子線量, ガンマ線量の4つの線量成分の和として計算され, 窒素線量, 速中性子線量の二者については生物学的効果比(Relative Biological Effectiveness: RBE)を用いてエックス線等価線量に換算する<sup>6)</sup>。ホウ素線量についてもその本体は粒子線(アルファ粒子 $^4\text{He}$ とリチウム粒子 $^7\text{Li}$ )であるが, 陽子線(RBE=1.1)や炭素線(RBE=3)に準じた方法でのエックス線等価線量の算出は行えない。これは, ホウ素 $^{10}\text{B}$ の微小分布によって細胞核やDNAといった抗腫瘍効果のターゲットとの距離が異なるためで, 2つの異なる薬剤

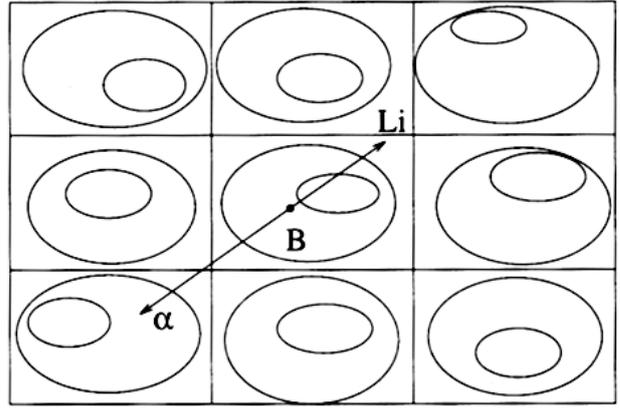


図 4

ホウ素 $^{10}\text{B}$ の微小分布によって細胞核, DNAとの距離が異なるため, ホウ素線量の生物効果はホウ素キャリアーの微小分布特性に依存する。

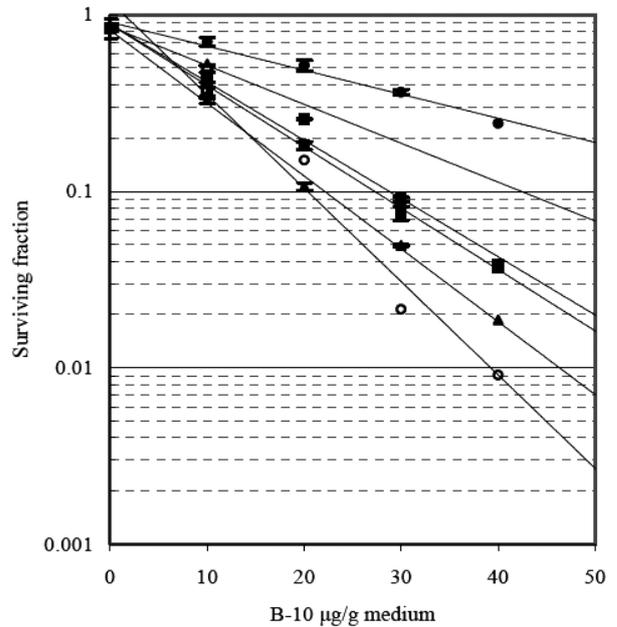


図 5

一定の熱中性子照射条件で, 異なるホウ素キャリアー (Boric acid ■, BSH ●, BPA ▲, STA-BX900 □, STA-BX909 ○, STA-BX929 △) によるV79細胞の生存曲線を比較。40 μg/gの条件下での生存率の違いは最大2 log killとなっている。この違いは薬剤の微小分布による。

が同等の腫瘍組織内ホウ素 $^{10}\text{B}$ 濃度を示した場合でも, ホウ素 $^{10}\text{B}$ の微小分布が違えば生物学的効果には差が生じる(図4, 5)<sup>7)</sup>。したがって, ホウ素線量をエックス線等価線量として用いる場合には, 粒子線の生物学的効果比と薬剤のホウ素 $^{10}\text{B}$ 微小分布特性を加味した(Compound Biological Effectiveness: CBE)を用いる(表3)<sup>6)</sup>。

表 3

	BA	BSH	BPA	STA-BX900	STA-BX909	STA-BX929
$D_0$ 値*	106	248	94	111	63	181
$CBE_{boron}$	1.41	0.61	1.6	1.35	2.38	0.83
CF	1	0.41	1.25	0.97	1.21	0.52

図5で使用した各ホウ素キャリアーにおける $D_0$ 値、CBE、CFの比較。CF(compound factor)はBA(boric acid)を1とした場合のCBEの比である。  
\*cGy

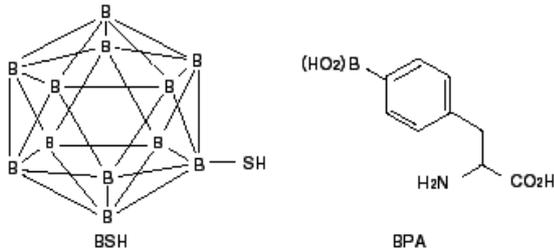


図 6

現在臨床研究で利用可能なホウ素キャリアーとしては、Sodium borocaptate (BSH) と Boronophenylalanine (BPA) の2剤である。

## BNCTで使用する薬剤と開発

現在臨床研究で使用可能なホウ素化合物はSodium borocaptate (BSH) と Boronophenylalanine (BPA) の2剤で、それぞれ腫瘍組織への移行機序が異なる(図6)。BSHは12個のホウ素に-SH基が結合した化合物で、ナトリウム塩として静脈内投与する(100mg/kg)。脳血流関門の破綻部から腫瘍組織に拡散し、正常脳組織への分布は僅かである。腫瘍/血液比0.9-1.2、腫瘍/正常脳比0.7-3.6、腫瘍内濃度0.7-84.2  $\mu\text{g}^{10}\text{B/g}$ と報告されている<sup>8)</sup>。BPAは、メラニンの基質であるチロシンのanalogでフェニルアラニン類似の構造を有する。水に溶けにくいいためフルクトース錯体として静脈内投与する(250-900mgBPA/kg)。もともと皮膚悪性黒色腫のBNCTのために開発され神経膠腫に応用された化合物で、アミノ酸トランスポーターを介して増殖細胞に取り込まれるため分布に不均一が生じ易い半面、高い腫瘍内ホウ素濃度を得ることができるのが特徴である。光学異性体が存在しL体が腫瘍により高集積である<sup>9)</sup>。実際の治療で正常脳への線量を一定条件として、それぞれのホウ素化合物を単独で使用した場合、一般にBPAでは高い最大腫瘍線量を得られる一方で腫瘍線量全体としてみると不均一である。BSHでは均一な線量分布が得られやすい半面、腫瘍線量はBPAに比べて低値を示す。BPAをフッ素<sup>18</sup>Fでラベルした<sup>18</sup>F-BPA-PETを用いると、治療前にホウ素の腫瘍内移行を評価し、治療計画を行うことができる<sup>10)</sup>(図7)。ホウ素キャリアーの特性はBNCTの効果に直結することから、核酸、人工アミノ酸、ポルフィリン、モノクローナ

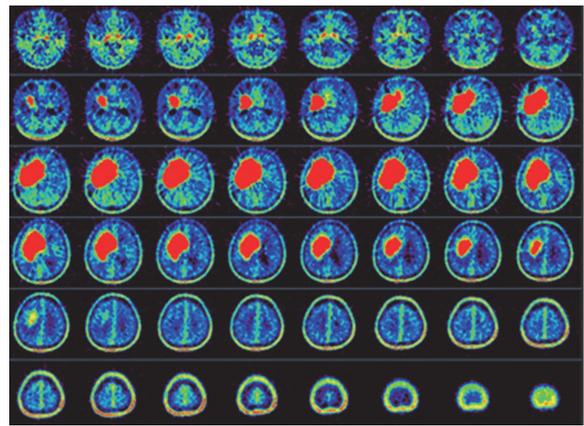


図7 右前頭葉に発生した悪性グリオーマのF-BPA-PET画像

ル抗体、リポソーム、膜貫通型ペプチド、Nanoparticle等を応用した開発研究が行われているが、ヒトでの臨床試験に進んだものはない<sup>11, 12)</sup>。BNCTで十分な効果を得るためのホウ素キャリアーの条件として、腫瘍親和性や速やかな血中クリアランスとともに腫瘍内絶対濃度が30  $\mu\text{g}^{10}\text{B/g}$ 程度必要とされており、グラムオーダーでの投与となるため高い安全性が求められる<sup>12)</sup>。

## BNCTの臨床研究

初発膠芽腫に対して行われてきたBNCT臨床試験を全体として見ると、無増悪生存期間PFSは6から12か月、全生存期間OSは12から27か月と報告されている(表4)<sup>13, 14, 15, 16, 17, 18)</sup>。国内で行われた初発膠芽腫に対するBNCTでは比較的良好な成績が得られている。大阪医科大学では、BPA大量持続投与700mg/kgの6時間静脈内という方法を用いている。2008年の報告では2つの治療プロトコルが検討され、10例がBSH 100mg/kgとBPA 250mg/kgのホウ素化合物を投与(Protocol 1)、11例の患者がBSH 100mg/kgとBPAを700mg/kgに増量のうえ持続投与(Protocol 2)して治療が行われた。Protocol 2では20-30Gyのエックス線照射も合わせて行われ、生存期間中央値は全体で15.6ヶ月、Protocol 2で23.5ヶ月であった<sup>16)</sup>。筑波大学と徳島大学および日本原子力研究所(現在の日本原子力機構)のJRR-4でおこなった臨床試験では、15例の膠芽腫患者が治療され、後半の8例で低用量BPA(250mg/kg)が5g BSH/kgと併用で用いられた。この8例では、標準放射線治療で用いられる領域(拡大局所)に30GyのX線分割照射が併用された。この群のOSは27.1ヶ月、PFSは11.9ヶ月、また1年および2年生存率は87.5と62.5%であり、BNCTの臨床試験としては最も良好な結果となっている。15例中4例で放射線壊死を認めたが、これら4例の生存期間の中央値は43.4ヶ月(15.1-76.0)である。1名は現在も生存し通常の生活を

表 4 熱外中性子ビームを用いた初発膠芽腫の臨床試験の概要

Trial	Number of evaluated patients (years), median age of patients	Boron drug: Dose, infusion time	Normal brain dose Peak/ Ave. (Gy)	Minimum tumor dose in GTV (Gy)	Median overall/ progression free survival (Months)	Neutron irradiation, (Photon radiation)	Reactor, Institute, Country
BNL, Phase I/II	53 (1994-1999), (56.5 yrs for 1 field)	BPA: 250-330 mg/kg, 2h	8.4-14.8/ 1.8-8.5	18-55 (data from 38 of 53 subjects)	12.8/4.9 (1 field: 14.8, 2 fields: 12.6, 3 fields: 11.9)	Single fraction (No)	BMRR, BNL, USA,
Harvard/ MIT, Phase I	20 (1997-1999), 56yrs	BPA: 250-350mg/kg, 1-2h	8.7-16.4/ 2.7-7.4	7.3-24.8	12	1 or 2 fractions (No)	MITR-II, M-67, MIT, USA
EORTC 11961, Phase I	26 (1997-2002), 58yrs	BSH: 100 mg/kg	8.6-11.4 Gy (physical boron dose) / ND	ND	13.2 for 10.4Gy cohort**	4 fractions (No)	HFR, Petten, the Netherlands
University of Helsinki and VTT, Phase I/II	30 (1999-2005), 55.5 yrs for 18pts	BPA: 290-500mg/kg, 2h	8.1-13.5/ 3-6 Gy	ND	21.9 for 450 mg/kg cohort	Single fraction (No)	Fir1, Helsinki, Finland
Studsvik, Phase II	29 (2001-2003), 53yrs	BPA: 900mg/kg, 6h	7.0-15.5/ 3.3-6.1 Gy	15.5-54.3	17.7/5.8	Single fraction (No)	Studsvik AB Sweden
NRI Rez, Phase I	5 < (2001-)	BSH:100 mg/kg, 1h	14.2 >/ 2 Gy	ND	ND	Single fraction (No)	LVR-15, NRI Rez, Czech Republic
Osaka Medical College, Phase II	10 (Protocol 1: 2002-2004), 59 yrs	BPA:250 mg/kg,1h BSH:100 mg/kg,1h	prescribed peak dose 13Gy >	16.3-63.0	14.1/	Single fraction (No)	KUR, KURRI and JRR-4, JAEA, Japan,
	11 (Protocol 2: 2004-2006), 47.5 yrs	BPA:700mg/kg,6h BSH:100 mg/kg,1h	prescribed peak dose 15 Gy >	26.9-65.4	23.5/	Single fraction (20-30Gy/ 10-20 fraction)	
University of Tsukuba and JAEA, Phase I/II	8 (1998-2007), 65yrs	BPA:250mg/kg,1h BSH:5g/body,1h	8.4-14.1/ 2.5-3.4	15.5-42.5	27.1/11.9	Single fraction (30 Gy/ 15fr)	JRR-4, JAEA, Japan,

しているが、限局性の放射線壊死に対する再手術が必要であった<sup>18)</sup>。

### 適応の拡大と今後の課題

実験用原子炉で行われてきたBNCT研究にとって、中性子源の確保は長らく重要課題であった。このような状況から病院併設型の小型加速器中性子源の開発は急ピッチで進んでおり、すでに治験に進んでいる。

加速器中性子源は陽子ビームを加速する加速器部分と、陽子線をターゲット（ベリリウムやリチウム）に入射させて中性子を発生させる中性子発生装置、発生した中性子を減速調整するモデレータ部分、治療に用いる熱外中性子をビーム孔部に集中させるコリメータ部分、放射線を遮へいし患者の被ばくを抑制するシールド部分な

どから構成される。これが実用化されればマシンタイムの確保が容易になり、また悪性髄膜腫、転移性悪性黒色腫などの頭蓋内適応疾患、頭頸部癌など既に報告されているものばかりでなく、腹部臓器腫瘍、骨・軟部腫瘍、肺癌、縦隔腫瘍などへの応用も期待される。さらに病院に近接した施設や病院内でのBNCTが可能となり、専門の医療スタッフや医療資源の投入が容易となり、患者の移動や治療後の経過観察に関連した安全性の確保がしやすくなる。また、原子炉では不可能であった医療機器としての承認が現実的となり、マシンタイムが確保できればより多くの疾患に適応が可能となることから、新しい治療法としての展開が期待できるであろう。

BNCTは様々な制約のなかで、現在の治療成績を改善する可能性を示し、また、有効な治療法がなかった再発がんにも治療の機会をもたらすものである<sup>19)</sup>。一方で、

その効果はまだ十分に証明されたわけではなく、高いレベルのエビデンス構築に向けた慎重な姿勢が必要である。次世代型加速器BNCTシステムは照射技術の自由度、安全性、利便性に優れ、将来的な先進医療や保険収載を目指した臨床試験の動きが加速されるものと考えられる。多くの難治性がんや再発がん患者にとって、次世代型加速器BNCTシステムの開発が福音となることを期待する。

## 文 献

- 1) Locher GL: Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons. *Am J Roentgenol/Radium Ther*, **36**: 1 – 13, 1936.
- 2) Sweet WH, Soloway AH, Brownell GL: Boron-slow neutron capture therapy of gliomas. *Acta Radiol*, **1**: 114 – 121, 1963.
- 3) Nakagawa Y, Hatanaka H: Boron neutron capture therapy. *Clinical brain tumor studies. J Neurooncol*, **33**: 105 – 115, 1997.
- 4) 小野公二：悪性神経膠腫の硼素中性子捕捉療法（原子炉医療），*脳神経外科速報*, **6**: 429–434, 1996.
- 5) Yamamoto T, Matsumura A, Yamamoto K, Kumada H, Shibata Y, Nose T: In-phantom two-dimensional thermal neutron distribution for intraoperative boron neutron capture therapy of brain tumours. *Phys. Med. Biol*, **47**: 2387 – 2396, 2002.
- 6) Yamamoto T, Matsumura A, Yamamoto K, Kumada H, Hori N, Torii Y, Shibata Y, Nose T. Characterization of neutron beams for boron neutron capture therapy: In-air radiobiological dosimetry. *Radiat Res*, **160**: 70 – 76, 2003.
- 7) Kobayashi T, Kanda K: Analytical calculation of boron-10 dosage in cell nucleus for neutron capture therapy. *Radiat Res*, **91**: 77 – 94, 1982.
- 8) Kageji T, Nagahiro S, Matsuzaki K, Mizobuchi Y, Toi H, Nakagawa Y, Kumada H: Boron neutron capture therapy using mixed epithermal and thermal neutron beams in patients with malignant glioma-correlation between radiation dose and radiation injury and clinical outcome. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **65**: 1446 – 1455, 2006.
- 9) Yoshida F, Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto T, Nakauchi H, Okumura M, Nose T: Cell cycle dependence of boron uptake from two boron compounds used for clinical neutron capture therapy. *Cancer Lett*, **187**: 135 – 141, 2002.
- 10) Nariai T, Ishiwata K, Kimura Y, Inaji M, Momose T, Yamamoto T, Matsumura A, Ishii K, Ohno K: PET pharmacokinetic analysis to estimate boron concentration in tumor and brain as a guide to plan BNCT for malignant cerebral glioma. *Appl Radiat Isot*, **67** (7 – 8 Suppl) : S348 – 350, 2009.
- 11) Luderer MJ, de la Puente P, Azab AK: Advancements in Tumor Targeting Strategies for Boron Neutron Capture Therapy. *Pharm Res*, **32**: 2824 – 2836, 2015.
- 12) Yamamoto T, Nakai K, Matsumura A: Boron neutron capture therapy for glioblastoma. *Cancer letters*, **262**: 143 – 152, 2008.
- 13) Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Liu HB, Ma R, Pendzick N, Peress NS, Shady MS, Slatkin DN, Tyson GW, Wielopolski L: Boron neutron capture therapy for glioblastoma multiforme: Interim results from the phase I/II dose-escalation studies. *Neurosurgery*, **44**: 1182 – 1193, 1999.
- 14) Henriksson R, Capala J, Michanek A, et al.: Boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme: A phase II study evaluating a prolonged high-dose of boronophenylalanine (BPA). *Radiotherapy and Oncology*, **88**: 183 – 191, 2008.
- 15) Joensuu H, Kankaanranta L, Seppälä T, et al.: Boron neutron capture therapy of brain tumors: clinical trials at the Finnish Facility using boronophenylalanine. *J Neurooncol*, **62**: 123 – 134, 2003.
- 16) Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, et al.: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Radiat Res (Tokyo)* **50**: 51 – 60, 2008.
- 17) Sköld K, H-Stenstam B, Diaz AZ, Giusti V, Pellettieri L, Hopewell JW. Boron Neutron Capture Therapy for glioblastoma multiforme: advantage of prolonged infusion of BPA-f. *Acta Neurol Scand*, **122**: 58 – 62, 2010.
- 18) Yamamoto T, Nakai K, Kageji T, et al.: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *Radiother Oncol*, **91**: 80 – 84, 2009.
- 19) Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, Saarilahti K, Atula T, Collan J, Salli E, Korttesniemi M, Uusi-Simola J, Mäkitie A, Seppänen M, Minn H, Kotiluoto P, Auterinen I, Savolainen S, Kouri M, Joensuu H: Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **69**: 475 – 482, 2007.

**Abstract**

BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY FOR GLIOBLASTOMA

Tetsuya YAMAMOTO

*Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences  
and School of Medicine, Yokohama City University*

Boron neutron capture therapy (BNCT) is a unique method that can deliver tumor cell-selective high-linear energy transfer (LET) particle radiotherapy to a tumor mass and microscopic invasion while avoiding radiation damage to the surrounding normal brain tissue. The rationale of BNCT is based on the nuclear interaction of  $^{10}\text{B}$  with thermal neutrons with the release of high LET  $\alpha$  and  $^7\text{Li}$  particles through the boron neutron capture reaction,  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ . The very short path length ( $< 9 \mu\text{m}$ ) of  $\alpha$ -particles and  $^7\text{Li}$  enables high-LET irradiation of tumor cells without undesirable damage to  $^{10}\text{B}$ -unloaded normal cells.

Eight non-randomized prospective external beam BNCT trials for glioblastoma (GBM) have been performed over the past years using two available boron drugs and neutron beams at the nuclear reactor. The reported median time to progression and the median survival time (MST) were 6-12 months and 12-27 months, respectively. In the Tsukuba BNCT trial, clinical results of BNCT for newly diagnosed GBM including 7 patients who received intraoperative BNCT (protocol-1) and 8 patients who received external beam BNCT (protocol-2) were reported. BSH (5 g/body) was administered intravenously. Additionally, BPA (250 mg/kg) was given in protocol-2. The external beam BNCT was combined with fractionated photon irradiation. Four of 15 patients were alive at analysis with a mean follow-up time of 23.0 months from diagnosis. Twelve of the 15 patients were followed up for more than one year, and 10 (83.3%) of the 12 patients maintained their Karnofsky Performance Status (KPS; 90 in 8 and 100 in 2) at 12 months. The median overall survival and time to progression (TTP) for all patients were 25.7 months and 11.9 months, respectively. There was no difference in TTP between protocol-1 (12.0 months) and protocol-2 (11.9 months). The 1- and 2-year survival rates were 80.0% and 53.3%, respectively. Three protocol-1 patients and one protocol-2 patient suffered transient orbital swelling accompanied by double vision (Grade 2); 1 of the 3 protocol-1 patients developed post-epileptic brain swelling (Grade 4) requiring surgical intervention.

Although reactor-based BNCT has limitations, such as legal control, machine time, medical safety, and transportation of patients, development of accelerator-based neutron sources has begun to solve the problems. Clinical trials using the accelerator-based neutron sources, role in multidisciplinary treatments, fundamental aspects in radiation biology for BNCT, and requirements for a new boron compound will be discussed.

