

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hidefumi Aoyama, Shunsuke Onodera, Norihito Takeichi, Rikiya Onimaru, Shunsuke Terasaka, Yutaka Sawamura, Hiroki Shirato : Symptomatic outcomes in relation to tumor expansion after fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas: Single institutional long-term experience. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 85(2):329-34, 2012
2. Shigeru Yamaguchi, Hiroyuki Kobayashi, Shunsuke Terasaka, Nobuaki Ishii, Jun Ikeda, Hiromi Kanno, Hiroshi Nishihara, Shinya Tanaka, Kiyohiro Houkin: The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas. Jpn J Clin Oncol, 42(4):270-7, 2012
3. Hiromi Kanno, Hiroshi Nishihara, Takuhito Narita, Shigeru Yamaguchi, Hiroyuki Kobayashi, Mishie Tanino, Taichi Kimura, Shunsuke Terasaka, and Shinya Tanaka: Prognostic implication of histological oligodendroglial tumor component: Clinicopathological analysis of 111 cases of malignant gliomas. PLoS One 7(7): e41669, 2012
4. Hiroaki Motegi, Yuuta Kamoshima, Shunsuke Terasaka, Hiroyuki Kobayashi, Shigeru Yamaguchi, Mishie Tanino, Junichi Murata, Kiyohiro Houkin: IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. Brain Tumor Pathol Jul. 3, 2012
5. Yasutaka Kato, Hiroshi Nishihara, Hiromi Mohri, Hiromi Kanno, Hiroyuki

Kobayashi, Taichi Kimura, Mishie Tanino, Shunsuke Terasaka, Shinya Tanaka: The clinicopathological evaluation of cyclooxygenase-2 expression in meningioma: immunohistochemical analysis of 76 cases of low- and high-grade meningioma. Brain Tumor Pathol Dec.19, 2012

6. 学会発表

1. Shunsuke Terasaka, Hiroyuki Kobayashi, Yuuta Kamoshima, Hiroaki Motegi, Shogo Endoh, Sadahiro Kaneko, Kiyohiro Houkin: Surgical approach for pontine cavernous malformation 6th International congress of the World Federation of Skull Base Societies Brighton UK, 16-19 May, 2012
2. 寺坂俊介、浅岡克行、小林浩之、鴨嶋雄大、茂木洋晃、遠藤将吾、金子貞洋、宝金清博：巨大内側蝶形骨縁髄膜腫の手術における血管合併症と術前画像診断 第71回 日本脳神経外科学術総会 大阪 2012/10/19

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 井内俊彦 千葉県がんセンター・脳神経外科 部長

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは千葉県がんセンターの倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は新たな症例の登録はなく、前年度に登録した症例のフォローアップを行った。

D. 考察

投与終了後1年を経過しても、神経学的にも画像的にも良好な状態を維持できていることを確認した。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma. Sci Rep. 2013;3:1160, Epub 2013 Jan 29

2. 学会発表

(国際学会)

1. Iuchi T, et al: Sox8 as a molecular marker of gliodendroglial tumors. American Association of Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2012: 2012年3月31日-4月4日 : Chicago, USA
2. Iuchi T, et al: Tyrosine kinase inhibitors without radiation therapy for brain metastases from EGFR-mutant adenocarcinoma of lung. 37th. European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress: 2012年9月28日-10月2日: Vienna, Austria
3. Iuchi T, et al: Hypo-fractionated IMRT With TMZ For GBMs -tailor-made Setting Of Treatment Doses Owing To MGMT-methylation Status-. American Society of Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) 54th Annual Meeting: 2012年10月28日-31日: Boston, USA
4. Hasegawa Y, Iuchi T, et al: Antiepileptic and Antitumoral effects of Levetiracetam in Patients With Malignant Tumors. European Conference of Oncology Pharmacy (ECOP) 2012: 2012年9月27日-29日: Budapest, Hungary

(国内学会)

1. 井内俊彦 他: 神経膠腫症例の正常脳におけるメチオニン集積: 第52回日本核医学会総会: 2012年10月11日-13日: ロイトン札幌 (北海道)
2. 井内俊彦 他: 放射線壊死診断におけるメチオニンPETの意義: 第70回日本脳神経外科学会総会: 2012年10月17日-19日: 大阪国際会議場 (大阪府)
3. 井内俊彦 他: 悪性星状膠細胞腫のメチオニン集積と放射線制御: 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会: 2012年11月23日: 東京国際フォーラム (東京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 別府高明 岩手医科大学附属病院・脳神経外科 准教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは岩手医科大学附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は1名の登録ができた。登録症例は、62歳女性。2011年に診断された悪性神経膠腫の患者。手術で全摘後、経過観察していたが、再発認めため、2012年9月エックスナイフ照射施行した。その3カ月後、照射部に症候性放射線壊死が生じた（Methionin-PETにより判定）。その後保存的内科治療施行したが効果なく、本臨床試験登録し、2013.2月からプロトコル通りにベバシズマブ投与施行中である。

D. 考察

本症例では現時点まで有害事象なく経過しているが、ベバシズマブ投与後は慎重な経過観察を要すると考えた。

E. 結論

プロトコルを遵守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

<p>G. 研究発表</p> <p>1. 論文発表</p> <p>1. Beppu T: The role of MR imaging in assessing brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. AJNR Am J Neuroradiol, in press</p> <p>2. Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, Koeda A, Narumi S, Mori K, Ogasawara K, Sasaki M: Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. J Neurool 259(8): 1698-705, 2012</p> <p>3. Fujiwara S, Beppu T, Nishimoto H, Sanjo K, Koeda A, Mori K, Kudo K, Sasaki S, Ogasawara K: Detecting damaged regions of cerebral white matter in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using voxel-based analysis with diffusion tensor imaging. Neuro radiology 54:681-689, 2012</p> <p>2. 学会発表 (国際学会)</p> <p>1. Beppu Takaaki: Assessment of intratumoral vasculature using computed tomography perfusion imaging in supratentorial nonenhancing gliomas. The Third Russian-Japanese Neurosurgical Symposium, Novosibirsk, Russia. 2012.6.18 (国内学会)</p> <p>1. 別府高明. 悪性グリオーマにおける¹⁸F-FRP170 PETによる腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. 第72回日本脳神経外科学会総会; 2012; 大阪</p> <p>2. 別府高明. 悪性グリオーマにおける¹⁸F-FRP170 PETによる腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. 第30回日本脳主要学会; 2012; 広島</p>	<p>H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)</p> <p>1. 特許取得 なし</p> <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他 特記事項なし</p>
---	---

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 荒川芳輝 京都大学医学部附属病院・脳神経外科 助教

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医科大学脳神経外科を中心とした多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度に登録症例は無かった。平成23年度に登録した2症例の経過観察を行った。治療後経過で1例に転移性脳腫瘍再発、一例に脳梗塞を経験した。

D. 考察

投与後の経過で腫瘍再発、脳梗塞に至った患者があった。ベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察を要すると考えられる。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Takeshi Funaki, Yasuhide Makino, Yoshiaki Arakawa, Masato Hojo, Takaharu Kunieda, Yasushi Takagi, Jun C. Takahashi, Susumu Miyamoto. Arachnoid cyst of the velum interpositum originating from tela choroidea. *Surgical Neurology International* 3:120, 2012
- ② Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Masakazu Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Yoshiaki Arakawa, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors. *Journal of Neuro-Oncology*, 109(2):425-32, 2012
- ③ Eishu Hirata, Hiroko Yukinaga, Yui Kamioka, Yoshiaki Arakawa, Susumu Miyamoto, Takaharu Okada, Erik Sahai, and Michiyuki Matsuda. In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion. *Journal of Cell Science*, 125:858-68, 2012.

2. 学会発表

(国際学会)

- ① Yoshiaki Arakawa, Tomokazu Aoki, Takashi Mizowaki, Masato Hojo, Jun Takahashi, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. Salvage effect of bevacizumab combination in patients with relapsing glioblastoma resistant to low-dose ICE The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2012/4/22 Taiwan

(国内学会)

- ① 荒川芳輝、村田大樹、溝脇尚志、坂中克行、北条雅人、國枝武治、高橋淳、高木康志、平岡眞寛、宮本享 治療困難な下垂体腺腫に対するNovalisを用いた通常分割定位放射線治療 第22回日本間脳下垂体腫瘍学会 シンポジウム 2012/2/24 東京
- ② 荒川芳輝 姜裕 舟木健史 荒木芳生 村田大樹 藤本浩一 山尾幸広 國枝武治 北条雅人 宮本享 脳室内・近傍腫瘍に対する内視鏡下腫瘍摘出術 第19回日本神経内視鏡学会 シンポジウム 2012/11/2 東京

- ③ 荒川芳輝、青木友和、國枝武治、北条雅人、高橋淳、高木康志、宮本享 低用量ICE抵抗性膠芽腫に対する少数回bevacizumab併用療法 第30回日本脳腫瘍学会学術集会 2012/11/25 広島

- ④ 荒川芳輝、森吉弘毅 三上芳喜 中嶋安彬 羽賀博典 北条雅人、高橋淳、高木康志、宮本享 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation5例の病理組織学的検討 第30回日本脳腫瘍病理学会 2012/5/25 名古屋

- ⑤ 荒川芳輝 姜裕 舟木健史 國枝武治 北条雅人 高木康志 高橋淳 宮本享 脳室内・近傍腫瘍に対する内視鏡下単独腫瘍摘出術 第17回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム 2012/9/7 横浜

- ⑥ 荒川芳輝 三國信啓 松本理器 菊池隆幸 山尾幸広 國枝武治 北条雅人 高木康志 高橋淳 宮本享 運動野グリオーマに対する硬膜下電極留置で術前マッピングを行ったstaged resection 第17回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム 2012/9/7 横浜

- ⑦ 荒川芳輝 姜裕 村田大樹 藤本浩一 舟木健史 國枝武治 北条雅人 高木康志 高橋淳 宮本享 脳室内・近傍腫瘍に対する内視鏡下腫瘍摘出術 日本脳神経外科学会第71回学術総会 2012/10/17 大阪

- ⑧ 荒川芳輝、平田英周、藤本浩一、村田大樹、高橋淳、高木康志、宮本享 バイポーラピンセット止血凝固操作に伴う脳実質熱損傷におけるJNKシグナルの解析 第13回日本分子脳神経外科学会 キーノートセッション 2012/9/21 熊本

- ⑨ 荒川芳輝、溝脇尚志、國枝武治、北条雅人、高橋淳、高木康志、平岡眞寛、宮本享 高齢者膠芽腫に対する集学的治療成績と戦略の再考 第25回日本老年脳神経外科学会2012/3/16 松本

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

研究分担者 成田善孝 国立がん研究センター・脳脊髄腫瘍科

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に放射線壊死の診断となった患者は6人であった。全例が組織学的に放射線壊死の診断となった。MET-PETによるL/Nが5/6人で、1.3以上であった。患者はいずれも無症候性で、ベバシズマブ投与の対象とはならなかった。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死と診断された患者に対して、大阪医大を中心とする多施設間共同研究を行い、策定されたプロトコールに基づき同意を得た患者にベバシズマブによる治療を行い、その効果を検討する。

B. 研究方法

放射線壊死の診断は、MRIや神経学的所見に基づき、MET-PETを行った。さらに患者の同意を得た上でBPA-PET/FEG-PETも行った。PET検査で、放射線壊死が疑われた患者は、再発との鑑別のために確定診断を行う。放射線壊死と診断され、さらに症候性の場合には、内科的治療ののちにベバシズマブ療法を行うこととする

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは国立がん研究センターの研究倫理審査委員会によって審議され承認済みである。BPA-PET・ベバシズマブの投与にあたっては患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度（H24.3-H25.3）までに放射線壊死が疑われて手術を行った患者は6人であった。初回診断はGlioblastoma (GBM) 1, Anaplastic Astrocytoma (AA) 2, Oligodendroglioma (OL) 1, Adenoid cystic carcinoma (ACC) 2であった。GBM/AA/OLのグリオーマ患者はいずれも60Gyの局所照射を受けていたが、ACCの2名は48.0-52.8GyE/12frの重粒子線治療を受けていた。治療開始年齢中央値は36.5、放射線壊死を疑い手術を行った時の年齢中央値は43.5歳で、治療開始から中央値11.5年を経過していた。

いずれも無症候性であったが、治療経過が長いことから手術的に組織診断を行ったが、すべて放射線壊死（腫瘍細胞がみられない）の診断であった。

術前に全例でMET-PETを施行し、さらに2人はFDG-PETならびにBPA-PETを行った。病変におけるMET-PETのSuv maxは0.9-4.5で、平均値・中央値とも2.6であった。またL/N比は0.8-2.8で、平均値1.7・中央値1.5であった。BPA-PETを施行した患者は、GBM/AAの初発診断で、60Gy照射後それぞれ、3.4年・8.4年が経過していた。

今回放射線壊死と診断された患者はいずれも、神経学的にはてんかん発作以外には明らかな症状を認めず、ベバシズマブ療法の適応とならなかった。

D. 考察

6例の病理学的に放射線壊死と診断された患者についてまとめた。

本プロトコールの対象とする放射線壊死は症候性であり、治療対象とならなかった。

本プロトコールでは放射線壊死の診断を「F-BPAを使用する場合、病変/正常脳（L/N）比2.0以下なら絶対適応、2.5以下でも相対適応と考える。トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N比1.25以下で絶対適応、1.8以下で相対適応と考える」と定めたが、6例中5例がMET-PETでL/N比が相対適応である1.25を超えていた。またBPA-PETは2例のみであるが、この2例のMET/BPA-PETのL/N比はそれぞれ、(2.0/1.5)・(1.4/1.0)であった。

今回のプロトコールでは安全性を優先したL/N比が放射線壊死の診断に用いられたが、今後放射線壊死の診断には比較的L/Nの高い症例もあることが明かとなった。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2013 Feb;71(2):511-21.
2. Arita H, Narita Y, Ohno M, et al. Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst*. 2013 Feb;29(2):341-5.
3. Sato A, Sunayama J, Okada M, et al. Glioma-initiating cell elimination by metformin activation of FOXO3 via AMPK. *Stem cells translational medicine*. 2012 Nov;1(11):811-24.
4. Okita Y, Narita Y, Yoshida A, et al. The late recurrence of ganglioglioma 21 years after initial presentation with neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Oct;29(7):647-51.
5. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Management of cytomegalovirus infection in a patient with malignant glioma treated with temozolomide and steroids. *Intern Med*. 2012;51(20):2967-71.
6. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas concomitantly treated with radiation therapy. *Int J Oncol*. 2012 Jul 20.
7. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Long-term follow-up of vanishing tumors in the brain: How should a lesion mimicking primary CNS lymphoma be managed? *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Mar 22. PubMed PMID: 22445618. Epub 2012/03/27. Eng.
8. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Feb 14.
9. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Reactivation of cytomegalovirus following treatment of malignant glioma with temozolomide: A case report. *Int Canc Conf J*. 2012 Mar 22;1(1):53-7.
10. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Histopathological malignant progression of grade II and III gliomas correlated with IDH1/2 mutation status. *Brain Tumor Pathol*. 2012 Oct;29(4):183-91.
11. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Development of secondary skull sarcoma after treatment for childhood acute myeloid leukemia. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012 Jun 15.
12. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Oct;42(10):887-95.
13. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Intravascular lymphoma of the central nervous system presenting as multiple cerebral infarctions. *Nagoya J Med Sci*. 2012 Aug;74(3-4):353-8.
14. McCarthy BJ, Shibui S, Kayama T, Narita Y, et al. Primary CNS germ cell tumors in Japan and the United States: an analysis of 4 tumor registries. *Neuro Oncol*. 2012 Sep;14(9):1194-200.
15. Matsuda K, Sato A, Okada M, Narita Y, et al. Targeting JNK for the therapeutic depletion of stem-like glioblastoma cells. *Sci Rep*. 2012;2:516. PubMed
16. Hashimoto K, Narita Y, Matsushita Y, et al. Methylation status of O6-methylguanine-DNA-methyltransferase promoter region in non-small-cell lung cancer patients with brain metastasis. *Clin Transl Oncol*. 2012 Jan;14(1):31-5.
17. Fukushima S, Narita Y, Shinomiya A, et al. A case of unclassified high-grade glioma with polar spongioblastoma pattern. *Neuropathology*. 2012 Mar 7.
18. Arita H, Narita Y, Ohno M, et al. Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst*. 2012 Oct 30.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 田部井勇助 日本赤十字社医療センター・脳神経外科
（-2012年10月東京都立駒込病院・脳神経外科）

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは東京都立駒込病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は1名の登録ができた。症例は、40歳女性。1994年に診断された神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、2005年再発を認めたため、摘出術施行し退形成性星細胞腫の診断。2011年12月再発病変増大に対してサイバーナイフによる定位放射線照射を施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたためMethionin-PETによる判定後に2012年7月に本臨床試験登録し、プロトコール通りにベバシズマブ投与施行した。投与後に脳浮腫は著明に縮小しステロイド減量。2013年3月現在も再増悪なく経過良好。

D. 考察

投与による有害事象は認めず、経過良好であった。有効性および安全性の評価のため今後も経過観察を要すると考えた。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinoura N, Midorikawa A, Onodera T, Yamada R, Tabei Y, Onda Y, Itoi C, Saito S. The left superior longitudinal fasciculus within the primary sensory area of inferior parietal lobe plays a role in dysgraphia of kana omission within sentences. Behav Neurol. 2012; 25(4):363-8.

2. 学会発表
(国内学会)

1. 田部井 勇助, 塩出 健人, 山田 良治, 篠浦 伸禎: 中枢原発悪性リンパ腫に対する全脳照射先行後の大量MTX療法: 日本脳神経外科学会 第71回学術総会: 2012年10月17日: 大阪国際会議場 (大阪府)
2. 田部井 勇助, 矢内 啓, 山田 良治, 篠浦 伸禎, 鈴木 一郎: 非小細胞肺癌の癌性髄膜炎に対するEGFR-TKIによる治療成績の検討: 第53回日本肺癌学会総会: 2012年11月8日: 岡山コンベンションセンター (岡山県)
3. 田部井 勇助, 矢内 啓, 山田 良治, 篠浦 伸禎, 鈴木 一郎: 非小細胞肺癌の髄膜癌腫症に対するEGFR-TKIによる治療成績の改善: 第30回日本脳腫瘍学会: 2012年11月26日: グランドプリンスホテル広島 (広島県)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 中村英夫 熊本大学・脳神経外科 講師

研究要旨

放射線照射を施行した脳腫瘍患者において、治療の副作用として放射線壊死が生じることがある。この放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

放射線治療を脳腫瘍患者に施行し、治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対してベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは熊本大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

1例の症例を登録できた。
熊本大学登録症例 70歳女性
2007年10月乳癌手術施行（九州がんセンター）。AdenocarcinomaでHer-2陽性、エンドキサンを含む3剤併用療法のあと、放射線療法、ハーセプチン療法施行。16回目施行時に右手の書字障害の精査の結果、左中心溝の転移性腫瘍と診断され、2009/6/30に福岡和白病院でガンマナイフ施行（辺縁23Gy）。その後は福岡東医療センターで2ヶ月毎のMRIで経過観察されていたが、2011/4/5のMRIで増大傾向を認めた。この時点で再発と診断し、放射線障害のリスクはあるが定位照射にて再治療を行った（辺縁35Gy）。2012年春ごろより麻痺が強くなり、MRIにて左前頭葉の放射線壊死が疑われ、熊本大学を受診した。MET-PETなどを施行し、放射線壊死を疑い、ベバシズマブ投与を3コース行ったところ、MRI上造影される病変の縮小、周囲の脳浮腫の軽減が認められた。

D. 考察

今回の症例に限っては、ベバシズマブの放射線壊死に対する有効性が十分に証明された。実際の評価に関しては放射線学的な画像評価しかできていないが、今後何らかの形で病理学的な評価などもできればと考えている。

E. 結論

脳腫瘍患者において放射線治療後に生じた放射線壊死に対して、ベバシズマブの効果は十分に期待できる。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: a voxel-wise statistical analysis. Hamasaki T, Yamada K, Yano S, Nakamura H, Makino K, Hide T, Hasegawa Y, Kuroda J, Hirai T, Kuratsu J. Acta Neurochir (Wien). 2012 Dec;154(12):2241-9.

2. Induction of autophagic cell death of glioma-initiating cells by cell-penetrating D-isomer peptides consisting of Pas and the p53 C-terminus. Ueda Y, Wei FY, Hide T, Michiue H, Takayama K, Kaitsuka T, Nakamura H, Makino K, Kuratsu J, Futaki S, Tomizawa K. Biomaterials. 2012 Dec;33(35):9061-9.

3. Importance of direct macrophage-tumor cell interaction on progression of human glioma. Komohara Y, Horlad H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Bai B, Nakagawa T, Suzu S, Nakamura H, Kuratsu J, Takeya M. Cancer Sci. 2012 Dec;103(12):2165-72.

4. Fatty acid synthase is a predictive marker for aggressiveness in meningiomas. Makino K, Nakamura H, Hide T, Yano S, Kuroda J, Iyama K, Kuratsu J. J Neurooncol. 2012 Sep;109(2):399-404.

5. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. Kawahara Y, Nakada M, Hayashi Y, Kai Y, Hayashi Y, Uchiyama N, Nakamura H, Kuratsu J, Hamada J. J Neurooncol. 2012 May;108(1):147-52.

2. 学会発表
(国際学会)

1. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (Tronto, Canada) June 24-27, 2012. Evaluation of the therapeutic outcome and QOL in the patients with intracranial germinoma. - a single institution study- Hideo Nakamura, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Jun-ichi Kuratsu

2. European Association of Neurooncology 10th Meeting (Marseille, France) September 6-9, 2012 Genetic alterations in glioma by using SNIP-Microarray Hideo Nakamura, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu

(国内学会)

1. 第30回日本脳腫瘍学会(名古屋)2012年5月24~25日 MRI画像でgrade 2相当の病変であるが、病理学的にはgrade 3 gliomaが疑われる1症例 中村英夫、牧野敬史、秀拓一郎、倉津純一

2. 第71回日本脳神経外科学術総会(大阪)2012年10月17~19日 全摘出不可能な神経膠芽腫における部分摘出術の意義 中村英夫、牧野敬史、秀拓一郎、矢野茂敏、倉津純一

3. 第30回日本脳腫瘍学会(広島)2012年11月25日~27 Grade IIIグリオーマにおける遺伝子変化と臨床的予後との関係 中村英夫、牧野敬史、秀拓一郎、篠島直樹、黒田順一郎、倉津純一

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 坪井康次 筑波大学・放射線腫瘍科 教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは筑波大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は7名の登録ができた。
一人目は、52歳男性。左側脳室三角部周囲の腫瘍に対して2006年10月に手術を施行しAnaplastic astrocytomaと診断。術後54Gyの術後照射を施行も再発。2011年2月に同部位に定位放射線治療施行。定位放射線治療施行後に造影病変が再増大するためメチオンinPETを施行したところ放射線脳壊死と診断し本臨床試験登録した。プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。6コース投与後のMRIでは浮腫範囲・造影病変の縮小を認めた。

二人目は、72歳女性。2005年8月に肺癌に対して右肺中葉切除を施行。2006年7月に右運動野に転移性脳腫瘍が指摘され、開頭腫瘍摘出術＋術後照20Gy施行。その後脳転移再発に対して2007年12月5日と2009年3月4日に2度のガンマ(γ)ナイフを施行。その後、症候性放射線壊死による左麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。

投与3回終了時点ではアバスチンの治療効果は認められず、原病による全身状態低下を認めたため臨床試験を中止した。

三人目は、56歳男性。左側頭葉のGlioblastoma。2010年2月に開頭腫瘍摘出術施行。術後60Gy/30回の術後照射を施行したが、再発病変に対して中性子捕捉療法を施行。その後、症候性放射線壊死による右麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与6回終了1ヶ月後には浮腫体積の縮小を認めた。

四人目は、22歳女性。Monro孔近傍に11mm大の腫瘍が指摘され切除術を施行（病理；Diffuse astrocytoma）。2009年9月に術後のサイバーナイフ治療を施行した。2011年7月にMRIで腫瘍の再増大が認められ、症候性放射線壊死による記憶障害が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与6回終了後には浮腫体積の縮小を認めた。

五人目は、51歳女性。右側頭葉のGlioblastoma。2007年10月23日に開頭腫瘍摘出術施行。術後陽子線治療96.6GyE/56回を施行。2009年8月31日腫瘍再増大に対して切除術施行し放射線脳壊死と診断。術後、脳壊死病変が再増大を認めたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与6回終了1ヶ月後には浮腫体積の縮小を認めた。

六人目は、38歳男性。右側頭葉のGliosarcoma。2005年12月に開頭腫瘍摘出術を施行。術後陽子線治療96.6GyE/56回を施行。2011年12月に腫瘍が再増大。症候性放射線壊死による左不全麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与3回終了後には浮腫体積の縮小を認めた。

七人目は、62歳女性。左前頭葉のGlioblastoma。2010年12月27日に開頭腫瘍摘出術を施行。術後陽子線治療96.6GyE/56回を施行。2012年7月に局所の造影病変が増大し、症候性放射線壊死による右不全麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコール通りにベバシズマブ投与施行した。投与6回終了後には浮腫体積の縮小を認めた。

D. 考察

ベバシズマブ投与に伴う重篤な有害事象は認められず、7例中6例で予定の投与が可能であった。投与後の治療効果も概ね良好であるが、脳壊死病変が再増大する症例も認められており、再増大後の対応を検討する必要があると思われる。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakamoto N, Ishikawa E, Nakai Y, Akutsu H, Yamamoto T, Nakai K, Shiigai M, Tsurushima H, Isobe T, Takano S, Tsuboi K, Matsumura A. Preoperative endovascular embolization for hemangioblastoma in the posterior fossa. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(12):878-84.
2. Nakai Y, Ito Y, Sato M, Nakamura K, Shiigai M, Takigawa T, Suzuki K, Ikeda G, Ihara S, Okumura T, Mizumoto M, Tsuboi K, Matsumura A. Multimodality treatment for cerebral arteriovenous malformations: complementary role of proton beam radiotherapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(12):859-64.
3. Sun L, Moritake T, Zheng YW, Suzuki K, Gerelchuluun A, Hong Z, Zenkoh J, Taniguchi H, Tsuboi K. In vitro stemness characterization of radio-resistant clones isolated from a medulloblastoma cell line ONS-76. *J Radiat Res*. 2012 Sep 5.
4. Ishikawa E, Takano S, Ohno T, Tsuboi K. Adoptive cell transfer therapy for malignant gliomas. *Adv Exp Med Biol*. 2012;746:109-20.
5. Takano S, Kato Y, Yamamoto T, Kaneko MK, Ishikawa E, Tsujimoto Y, Matsuda M, Nakai K, Yanagiya R, Morita S, Tsuboi K, Matsumura A. Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internexin as prognostic factors of glial tumors. *J Neurooncol*. 2012 Jul;108(3):361-73. Epub 2012 Mar 7.

2. 学会発表

(国際学会)

1. Koji Tsuboi: BIOCHEMICAL PROPERTIES OF CLINICAL HIGH-ENERGY PROTON BEAMS; COMPARISON WITH X-RAYS AND CARBON IONS: 第3回国際放射線神経生物学会大会 万国津梁館 沖縄 2012.1.26 (2012.1.25-26)
2. Koji Tsuboi: Cell Inactivation Ability of High-Energy Proton Beams: 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. つくば国際会議場 2012.9.13 (2012.9.10-14)

3. Koji Tsuboi: Panel Discussion-1
"Carbon vs. Proton for Innovative
Applications of Particle Beam Therapy"
Do physical and biological differences
between protons and carbon ions
influence clinical results?: PTCOG51
Scientific Meeting, Coex, Seoul, Korea,
2012.5.17 (2012.5.17-19)

4. Koji Tsuboi: Cell Inactivation Ability
and Mechanism of Clinical High-Energy
Proton Beams: The 31st Sapporo
International Cancer Symposium 北海
道大学医学部学友会館フラテ
2012.7.23-24

(国内学会)

1. 林 靖孝、水本斉志、奥村敏之、阿久
津博義、山本哲哉、高野晋吾、松村
明、櫻井英幸、坪井康次: 頭蓋底脊索
腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療
の長期成績: 日本脳神経外科学会第
71 回学術総会 大阪国際会議場
2012.10.17-19

2. Kenshi Suzuki, Takashi Moritake,
Koji Tsuboi: Selective COX-2
inhibitor Celecoxib shows
Radiosensitization by inducing ER
stress: 第 71 回日本癌学会学術集会
札幌 2012.9.19-21 (2012.9.20)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 永根基雄 杏林大学・医学部・脳神経外科 教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成24年度は新規登録症例はいなかった。平成23年度に登録された1症例（登録日：平成24年3月29日）に対し、平成24年4月2日より6月28日まで計6コースのベバシズマブ治療を治療プロトコールに従い施行した。治療により、放射線壊死病巣と周囲脳浮腫の軽減を認めた。

D. 考察

当科での治療症例では、ベバシズマブ投与により有意な有害事象の発現は認められなかったが、症例数も少なく、今後も引き続きベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察が必要と考えられる。

E. 結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tonari A, Kobayashi K, Nagane M, Takayama M. Effects of artificial structures on postoperative irradiation therapy. –Skull reconstruction case–. J Kyorin Med Soc 43 (2): 11-16, 2012
2. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, Aoki T, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y, Sawamura Y, Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. Jpn J Clin Oncol 42(10): 887-95, 2012
3. Shibui, Soichiro; Narita, Yoshitaka; Mizusawa, Junki; Beppu, Takaaki; Ogasawara, Kuniaki; Sawamura, Yutaka; Kobayashi, Hiroyuki; Nishikawa, Ryo; Mishima, Kazuhiko; Muragaki, Yoshihiro; Maruyama, Takashi; Kuratsu, Junichi; Nakamura, Hideo; Kochi, Masato; Minamida, Yoshihiro; Yamaki, Toshiaki; Kumabe, Toshihiro; Tominaga, Teiji; Kayama, Takamasa; Sakurada, Kaori; Nagane, Motoo; Kobayashi, Keiichi; Nakamura, Hirohiko; Ito, Tamio; Yazaki, Toshiaki; Sasaki, Hikaru; Tanaka, Katsuyuki; Takahashi, Hideaki; Asai, Akio; Todo, Tomoki. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Cancer Chemother Pharmacol 71 (2): 511-521, 2013. 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]

4. Nagane M, Kobayashi K, Hayashi M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive value of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab. *Int J Clin Oncol* DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013
5. 永根基雄：神経膠腫の遺伝子異常とバイオマーカー. *BRAIN and NERVE* 64 (5): 537-548, 2012
6. 永根基雄：中枢神経系腫瘍. In *デヴィータがんの分子生物学 (Cancer Principles & Practice of Oncology. Primer of the Molecular Biology of Cancer.)*. DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (編), 宮園浩平, 石川冬木, 間野博行 (監訳), メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. Pp421-432, 2012
7. 永根基雄：中枢神経系悪性腫瘍. 第50回日本癌治療学会学術集会 Educational Book. *J Jpn S Clin Oncol* 47 (2): 355-357, 2012
8. 永根基雄：脳腫瘍の治療 化学療法. In *癌診療指針のための病理診断プラクティス 脳腫瘍*. 青笹克之, 中里洋一 (編), 中山書店, 東京. Pp 75-85, 2012
9. 永根基雄：神経膠腫と中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する化学療法. *杏林医学会誌* 43 (4): 151-168, 2012
10. 田中雅樹, 永根基雄：脳腫瘍 Brain tumor. In *今日の治療と看護 改訂第3版*. 永井良三, 大田健 (総編), 南江堂, 東京. In press
11. 小林啓一, 永根基雄：髄芽腫. In *インフォームドコンセントのための図説シリーズ. 脳腫瘍*. 寺本明 (編), 医歯薬ジャーナル社, 大阪. In press
12. 永根基雄：ニムスチン. In *プロフェッショナルがんナーシング 2013 別冊*. 古瀬純司 (編), メディカ出版, 大阪. In press

2. 学会発表
1. Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Masaki Tanaka, Kazuhiro Tsuchiya, Yukiko Shishido-Hara, Yoshiaki Shiokawa: Bevacizumab monotherapy for recurrent malignant glioma ---Efficacy and prediction of response ---. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, Taiwan, 2012. 4.22
2. 永根基雄, 田中雅樹, 小林啓一, 土屋一洋, 塩川芳昭: CT及びMR perfusion imagesを用いた中枢神経系悪性リンパ腫と悪性神経膠腫の術前鑑別. 第17回多摩脳腫瘍研究会, 三鷹, 2012. 5.19
3. 永根基雄 (教育セミナー). Low grade gliomaの遺伝子異常と治療. 第30回日本脳腫瘍病理学会, 名古屋, 2012. 5.25
4. Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Masaki Tanaka, Kazuhiro Tsuchiya, Yukiko Shishido-Hara, Yoshiaki Shiokawa: Antiangiogenic therapy for recurrent malignant glioma by bevacizumab monotherapy: Efficacy and prediction of response. The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference, Niagara Falls, Canada, 2012. 6.21
5. 永根基雄 (講演): がんの基礎知識: 悪性脳腫瘍を例に. 杏林大学医学部附属病院がん看護研修会. 三鷹市, 東京都. 2012. 9. 7.
6. 永根基雄 (講演): 悪性脳腫瘍の集学的治療について. 東レ・メディカル勉強会. 浦安市, 千葉県. 2012. 10. 4.
7. 永根基雄 (招待講演: ランチョンセミナー). Treatment strategy for malignant glioma and PCNSL. 第71回日本脳神経外科学会総会, 大阪, 2012. 10.17
8. 永根基雄, 小林啓一, 塩川芳昭 (シンポジウム): 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量 methotrexate 基盤初期治療の成績と展望. 第71回日本脳神経外科学会総会, 大阪, 2012. 10.19.
9. 永根基雄 (講演: 教育セッション). 中枢神経系悪性腫瘍 悪性神経膠腫の治療: 最近の知見から. 第50回日本癌治療学会, 横浜, 2012. 10. 26
10. 永根基雄 (講演): 悪性神経膠腫に対する化学療法の進歩. MSD 社内学術講演会. 新宿区, 東京都. 2012. 10. 30.

11. 永根基雄（講演）：悪性神経膠腫の診断と治療. Eisai Lecture Meeting. 府中市, 東京都. 2012. 11. 8.
12. 永根基雄, 小林啓一, 塩川芳昭：再発悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 単独療法：再発後の予後解析. 第 30 回日本脳腫瘍学会, 広島, 2012. 11.25
13. 永根基雄, 小林啓一, 塩川芳昭：中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量 methotrexate 基盤初期治療の成績と展望. 第 30 回 日本脳腫瘍学会, 広島, 2012. 11.26
14. 永根基雄（講演）：転移性脳腫瘍の病態と治療について. Lung Cancer Symposium in Ochanomizu. 文京区, 東京都. 2012. 12. 6.
15. 永根基雄（講演）：悪性神経膠腫に対する化学療法. 最近の話題から. 第 14 回新潟脳腫瘍研究会. 新潟市, 新潟県. 2012. 12. 7.
16. 永根基雄（講演）：Neuro-Oncology における化学療法. 第 1 回 Neuro-Oncology West. 大阪市, 大阪府. 2012. 12. 8.
17. 永根基雄（講演）：転移性脳腫瘍の治療エビデンスとアバスチン治療. 杏林大学病院 Cancer Board 勉強会. 三鷹市, 東京都. 2013. 3.4.
18. 永根基雄（講演）：悪性脳腫瘍治療の現状と展望. 第 3 回昭和大学脳神経外科ミーティング. 品川区, 東京都. 2013. 3. 7.
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療

研究分担者 三輪和弘 木沢記念病院・脳神経外科 副部長

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A. 研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B. 研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは木沢記念病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

平成 24 年度は 9 名登録できた。

内訳は男性 3 名、女性 6 名。

原疾患別には、膠芽腫 5 名、退形成性神経膠腫 2 名、退形成性稀突起膠腫 1 名、転移性脳腫瘍 1 名(原発巣不明)。

術後放射線療法として、定位放射線治療 7 名、通常 X 線照射 2 名。

8 例で投与後(6 回終了後または終了 1 ヶ月後評価)に画像上、奏功状態を得た。

10%以上 KPS が改善したのは 4 例で、KPS が変化なしか、または増悪したのが 5 例。

アバスチン投与終了 1 ヶ月後までに認められた有害事象としては、**grade3** の高度貧血を 1 例(経過にて自然回復)認めた。その他、好中球減少 1 例、AST 上昇 1 例、ALT 上昇 2 例、血小板減少 4 例、フィブリノーゲン減少 2 例、FDP 上昇 2 例、D ダイマー上昇 3 例、PT-INR 延長 2 例、APTT 延長 1 例、高血圧 2 例、下痢 2 例、悪心 1 例、嘔吐 1 例、食欲不振 1 例、疲労 1 例、発熱 1 例、頭痛 2 例、尿蛋白 1 例など認めた。いずれも **grade2** 以下のアバスチン投与とは直接因果関係はないと考えられる有害

事象であり、それらの有害事象が原因で先進医療中止や恒久的な障害を呈する副作用は認めていない。原疾患が転移性脳腫瘍の 1 例は原発巣がはっきりせず、全身画像検査および腫瘍マーカーの検査にて、原発巣の活動性が示唆されたため、3クール投与後に中止となったが、その後も原発巣は不明で、かつ頭蓋内病変並びに全身状態も安定している。その他、治療後の経過としては、2例で脳腫瘍再発あり、内1例は腫瘍死、内1例は腫瘍自体著変なかったものの脳梗塞併発が見られた。また3例で脳放射線壊死再発を認めている。

D. 考察

投与により **grade3** の貧血・脳梗塞を認めた症例があった。ベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察を要すると考えた。

E. 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照