

Fig. 5 Successfully treated case of radiation necrosis by bevacizumab. Radiation necrosis was derived from metastatic brain tumor from uterine corpus cancer, caused by repetitive SRS. A: Pre-treatment T1-Gd MRI, B: Pre-treatment FLAIR MRI, C: Post-treatment T1-Gd MRI, D: Post-treatment FLAIR MRI, E: F-BPA-PET for the diagnosis of radiation necrosis. Drastic decrease of Gd-enhancement and brain edema was observed under the influence of bevacizumab treatment. Lesion/normal brain ratio was 2.1. Circles show the region of interest.

PETはFDG-PETと同等もしくはそれ以上の描出力を示した。われわれはこのPETを用いて、組織学的に診断の明らかな膠芽腫と放射線壊死、もしくはほとんどが放射線壊死であるが若干の腫瘍細胞の混入がある群との間で明らかなL/N比のカットオフラインが引けることを報告している¹⁴⁾。より一般的なC-MET-PETを用いた腫瘍と壊死との鑑別に関する論文はさらに多く存在する^{22,25)}。

V. 症候性脳放射線壊死に対するベバシズマブの治療効果

2007年 Gonzalezらは、「再発悪性脳腫瘍に対す

る化学療法として、ベバシズマブ投与を行った症例において、画像上顕著な浮腫および造影域の減少を認めた症例を見直すと、脳放射線壊死が疑われた症例が多かった」と報告しており⁵⁾、脳放射線壊死に対してベバシズマブが有効である可能性を初めて示唆した。しかしながら、脳放射線壊死における浮腫の成因やその原因分子の報告はなく、あるいはなぜ、放射線壊死に対してベバシズマブを投与すれば効果が期待されるのかはまったく不明であった。われわれはGonzalezらの報告前後に上述のような組織学的所見を得ており、この論文発表直後より本治療法が有効であるとの確信をもとに、大阪医科大学倫理委員会に倫理申請を行い、「症候性脳放射線壊死に対するベバシズ

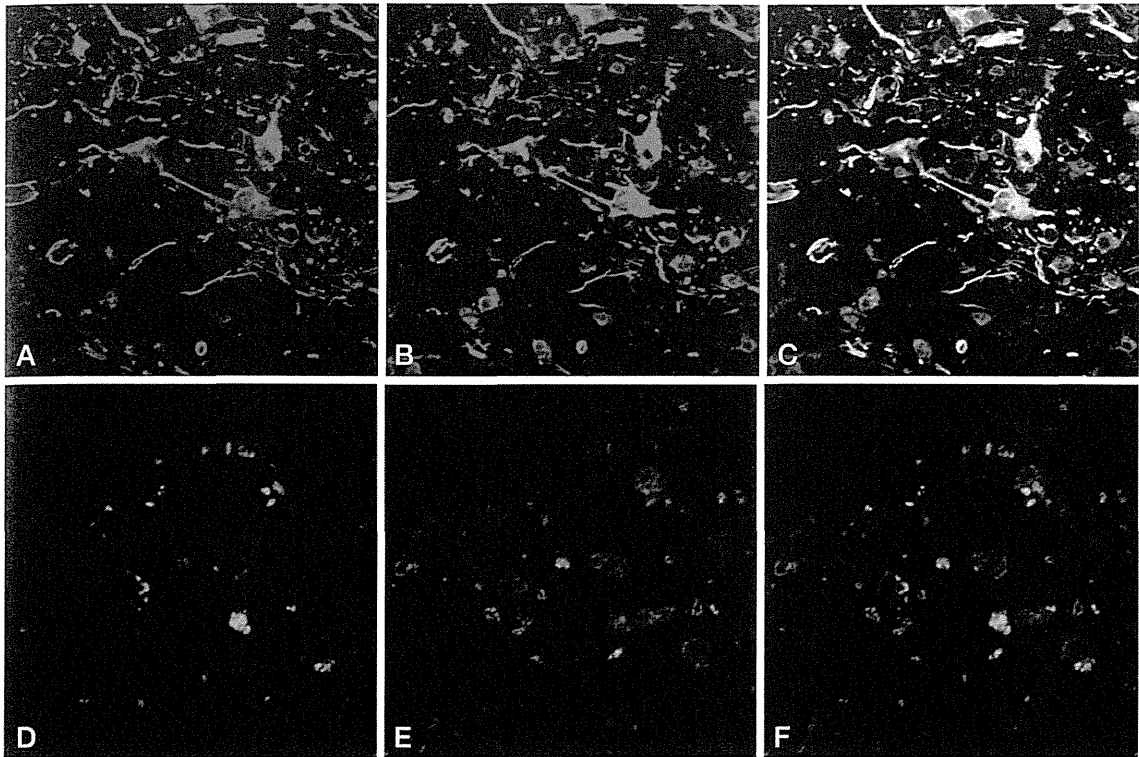


Fig. 6 Double immunofluorescence analysis of the radiation necrosis. This radiation necrosis was caused at the temporal lobe by repetitive BNCT for recurrent head and neck cancer. A: GFAP staining. B: VEGF detection. C: Merged image. D: CD68 staining. E: HIF-1 α detection. F: Merged image.

マブの投与」というタイトルでの臨床研究を行った。12例の患者にF-BPA-PETで診断を確定し、ペバシズマブ5 mg/kgをbiweeklyで6回投与を行うというプロトコルにより、MRIおよび臨床症状の改善をエンドポイントとした。その結果、全例で画像上の改善と一部の患者においては症状の改善を認めた⁴⁾。この臨床研究の成果をもととして、厚生労働省に高度医療（第3項先進医療）として「症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療」を申請し、2011年4月1日より40症例を登録予定数として多施設共同臨床研究を展開している¹⁹⁾。本臨床試験ではより多くの施設の参画を期待して、その診断にはF-BPA-PETのほか、C-MET-PETも利用可としており、その詳細は拙著を参照していただきたい。

自験例をFig. 5に紹介する。53歳女性で、子宮

体癌に対して全摘出術を受けた。その直後より脳内に多発性転移巣を認め、複数回の定位放射線治療を受けている。左前頭葉の病変には2度の定位照射が施行され、2度目の照射の2カ月後より、頭痛、失語症を発症し、ステロイドホルモンの投与によっても軽快せず、当科に紹介された。多発性の転移巣はいずれもF-BPA-PETで活動性を認めず、ことに左前頭葉の病変はL/N比2.1と算出され、われわれの基準値を満たし、ペバシズマブの投与を行った。数回の投与により症状は改善し、6回投与後のMRIでは造影域、浮腫とも顕著に軽快している。

ここで本治療に関する報告をいくつか挙げておく。Gonzalezらの報告の後、われわれ以外からの報告として、Torcuatorらも本治療の有効性を報告している²⁶⁾。このほか、最近本治療の有効性を報告した論文が多く発表されており、最近の報告を

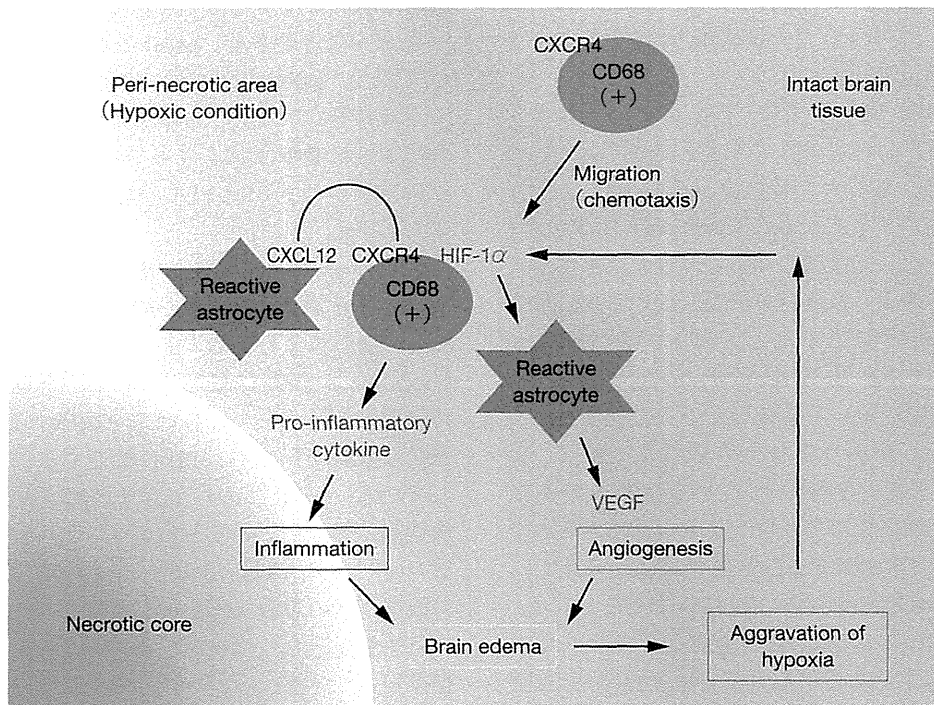


Fig. 7 Hypothesis of the patho-physiology of brain radiation necrosis. Vascular damage around the irradiated tumor tissue caused tissue ischemia. This hypoxia leads CD68 positive cells to express HIF-1 α around the necrotic core. Under the regulation of HIF-1 α , VEGF is expressed by reactive astrocytes, causing leaky and fragile angiogenesis. CXCL12/CXCR4 signaling is also regulated by HIF-1 α . CXCL12-expressing reactive astrocytes might draw CXCR4-expressing macrophages by chemotaxis into the peri-necrotic area. These accumulated CD68 positive cells producing pro-inflammatory cytokines seemed to cause aggravation of radiation necrosis.

5 編, 参考文献として挙げておく^{1, 7, 12, 13, 27)}. また Levin らは文献 5 の続報として, 少数例の報告ではあるが, ランダム化試験の結果も報告しており, 本治療法の有効性が明らかとなってきている¹¹⁾.

しかしながら, Levin らの報告を詳読すると, その対象は grade 2, 3 のグリオーマに対して放射線治療を行った後に生じた放射線壊死のみを対象としている. Inclusion criteria の詳細は不明であるが, 膠芽腫や転移性脳腫瘍などもともと造影を受ける腫瘍の場合, やはり MRI 画像からは放射線壊死と腫瘍再発の鑑別が難しいので, その対象を grade 2, 3 に絞ったのではないであろうか? 今までの筆者の限られた経験からは, 実際の症候性脳放射線壊死の母集団としては, 転移性腫瘍に対して定位放射線治療を行った症例および膠芽腫に

対して高線量放射線治療を行った症例が最多であり, 特に何らかの再照射を行った場合には高頻度に脳放射線壊死が発症している. これが正しければ, これら原因疾患はもともと強い造影を受ける腫瘍であり, MRI 上での壊死と再発の鑑別は困難である. やはり客観的な診断基準の確立が強く求められるところである.

VI. 脳放射線壊死の病態 (炎症を中心に)

これまで紹介してきたように, 脳放射線壊死の主たる病態は VEGF の過剰産生による脆弱な血管新生で間違いはないと思われ, 実際に抗 VEGF 抗体であるベバシズマブがほぼ例外なく奏功することもこの事実を裏づけている.

放射線治療により腫瘍周囲の微小血管の損傷に

より虚血が生じ、そのシグナルから VEGF が産生されるというストーリーは文献 19 に報告したとおりである。

この VEGF 産生細胞は、Fig. 3 で示したように、形態学的には反応性のアストロサイトと思われた。一方、以前われわれは peri-necrotic area にはアストロサイトとともに CD68 陽性の細胞（マクロファージ）の集簇も報告してきた。そこでこの両者がどのような蛋白を発現しているか、蛍光二重染色法で確認すると、GFAP 陽性細胞が VEGF を、CD68 陽性細胞が hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) を発現していることがわかった (Fig. 6)。紙面の都合上詳細は省くが、この HIF-1 α の下流に制御されるケモカインである CXCL12 を反応性アストロサイトが、またその受容体である CXCR4 を CD68 陽性細胞が産生し、さらには pro-inflammatory cytokine である、IL-1 α , TNF- α , IL-6 などを CD68 陽性細胞が産生していることも解明できている（データ未提示）。以上より血管新生以外にもおそらく炎症が脳放射線壊死における浮腫の広がりに関与していることが予想される。以上の観察に基づくわれわれの仮説を Fig. 7 に示す。この仮説に従えば、抗血管新生薬以外にも抗炎症剤なども治療に結びつく可能性が広がるが、実験的脳放射線壊死モデルの作製などで実証していく必要がある。

VII. 核医学的診断とベバシズマブによる治療は symptomatic pseudoprogression にも有効か？

放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブによる治療の有用性は前述したとおりであるが、われわれ臨床医がしばしば遭遇し、判断に迷う病態として、pseudoprogression (psPD) が挙げられる。TMZ の開発・発売以来、世界的にも X 線による放射線治療と TMZ の併用治療が悪性グリオーマの標準治療として行われている。Brandsma らの総説によれば²⁾、このレジメンで治療した悪性グリオーマのうち、治療開始後 3 カ月の間に 40% の症例で画像上の増悪を認めたが、このうちの半数は組織学的には壊死が主体であり、新たな

治療を行わなくても、その病変は不変もしくは縮小を来すことが多く、psPD という概念が紹介されており、psPD 自体が強力な治療後に観察される予後良好なサインとも解釈されている。われわれは前述の BNCT により多くの psPD を経験し、その診断には F-BPA-PET が有用であることも報告している¹⁸⁾。

多くの psPD は画像上の増悪と臨床症状の悪化とは一致せず、経過観察や少量のステロイドホルモンの投与により消退することが多いが、時には symptomatic psPD に遭遇することもある。ことに再発悪性グリオーマに BNCT を適応すると、時に重篤な症状を呈する psPD に遭遇することを経験している。psPD においてもその組織像が脳放射線壊死に類似していることから、われわれは再発グリオーマにおける BNCT 後の画像上の悪化時に臨床症状の急激な悪化を認めれば、PET で腫瘍の増悪を否定し、ベバシズマブによる積極的な治療を行っている。

典型例を Fig. 8 に示す。56 歳男性で、失語症により退職を余儀なくされた。生検術で grade 2 の (gemistocytic) astrocytoma と診断され、TMZ と X 線による放射線治療の施行後再発し、glioblastoma multiforme との診断を得て、BNCT を目的に紹介を受けた。当初造影域も小さく、経過観察を行ったが、徐々に症状が進行し、造影病変より広範囲で強い BPA のとり込みを認めたため、BNCT を適応した。BNCT 後徐々に失語症の進行と片麻痺も出現した。BNCT 4 カ月後の MRI と PET 所見を示す。MRI 上造影域、脳浮腫ともに増悪しているが PET ではトレーサのとり込みは減少し、少なくとも腫瘍の増悪は考えられなかった。しかしながらステロイドホルモンの増量によっても症状の進行を認めたため、患者の了解を得て、紹介医の協力のもと、ベバシズマブ 5 mg/kg を biweekly に 3 回投与すると、MRI 上および臨床症状の改善を認めた。BNCT 8 カ月後の PET でもトレーサのとり込みを認めず、MRI でも再発を認めていない。Symptomatic psPD に対するベバシズマブの投与は文献上での提唱はあるが¹⁰⁾、画像の提示はなく、本例以外でも数例同様な症例を経験しており、現在論文投稿中である。再発悪性グリオーマ

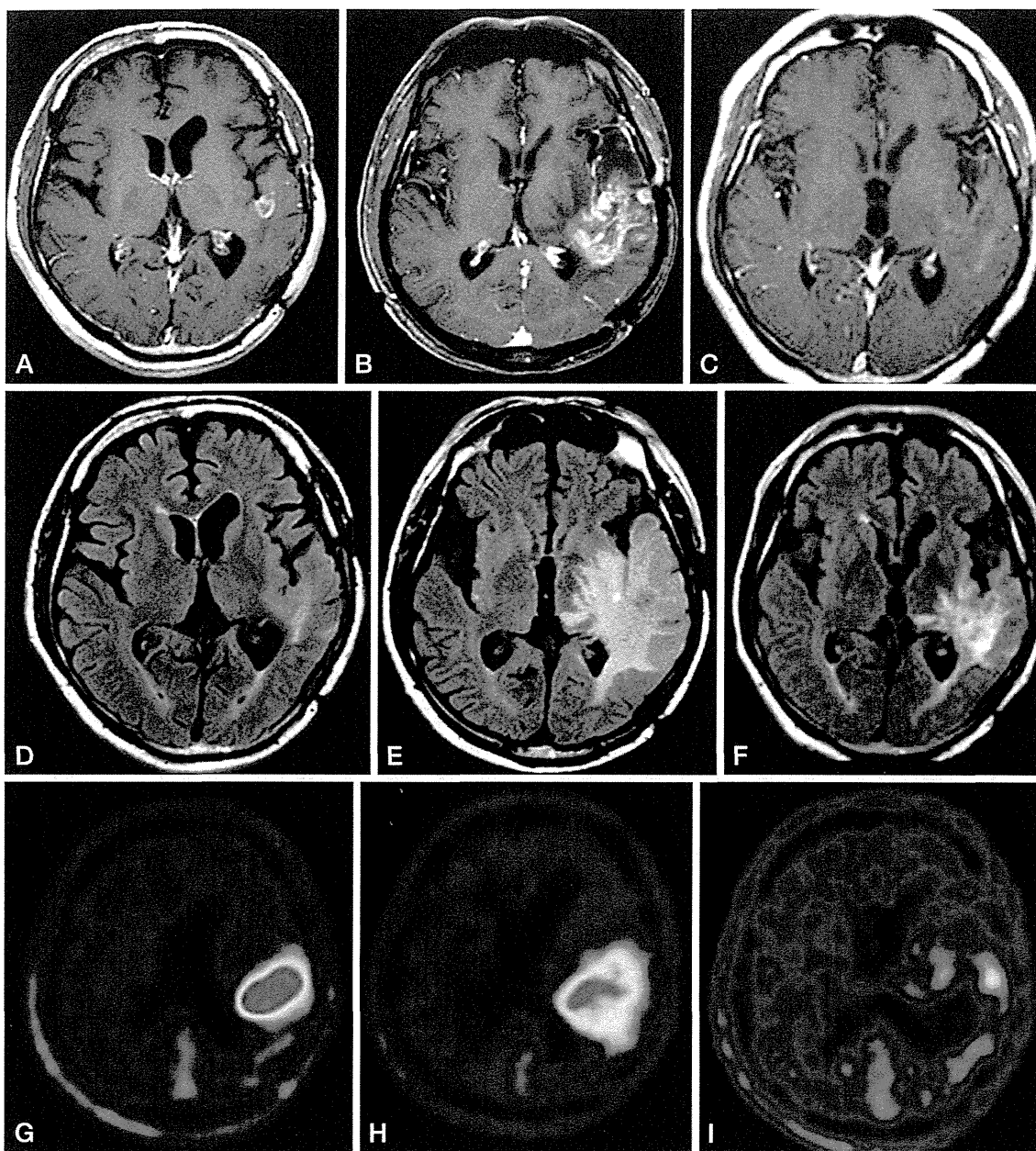


Fig. 8 Periodic MRI and PET imaging changes in symptomatic pseudoprogression. The patient had recurrent GBM treated by BNCT. A-C: Gd-enhanced T1-weighted MRI. D-F: FLAIR MRI. G-I: F-BPA-PET imaging. A, D, G: Just prior to BNCT. B, E, H: 4 months after BNCT. C, F, I: 7 months after BNCT (3 cycles after initial bevacizumab treatment).

に対して BNCT は有効な治療法であることを既に報告しているが¹⁷⁾, BNCT を行った際に, psPD もしくは放射線壊死に対してベバシズマブが使用できれば, さらにその成績は向上するものと見込まれる.

VIII. おわりに

脳放射線壊死の病態、診断、治療についてわれわれの知見をもとに、他の文献も交えて紹介した。われわれの限られた経験では、診断さえ正しければ、ベバシズマブは症候性脳放射線壊死にはほぼ全例で効果を示している。本法が比較的容易にかつ安価に患者さんに提供できれば、悪性脳腫瘍に対する放射線治療における処方線量も変更され、かつ再照射の垣根が低くなることが予想される。

ただし、本原稿執筆時において、ベバシズマブはわが国では肺癌、大腸癌などの限られた癌腫にのみその保険適応が認められ、未だ悪性グリオーマに対してもその適応は承認されていない。この総説に読者の皆様が目を通していただく頃には、ここで紹介した高度医療（第3項先進医療）の登録は終了していることが予想されるが、さらにベバシズマブの脳放射線壊死に対する薬事承認を得るには、おそらくは公知申請というプロセスが必要になるものと思われる¹⁹⁾。

また、診断面ではアミノ酸トレーサを用いたPETが未だ薬事承認されておらず、これもベバシズマブ同様、薬事承認を目指す努力を続けていく必要がある。アミノ酸PETならびに脳放射線壊死に対するベバシズマブの薬事承認は、われわれ脳神経外科医だけの力では越えられない壁が存在する。日本核医学会、日本放射線腫瘍学会のご支援、ご協力を得て、できるだけ早く、多くの患者さんに健康保険下での本治療を提供するために、進んでいかなければならない。

謝辞

本研究の推進にあたり、高度医療副主任研究者として支えていただいた古瀬元雅先生、免疫組織染色を担ってくれた野々口直助先生、頼経英倫那先生に深く感謝する。

また、黒岩敏彦教授はじめ大阪医科大学脳神経外科学教室の先生方のご協力により、本研究を進めることができた。あわせて、本高度医療に参加協力いただいている分担研究者の皆様にも、心よりお礼を申し上げる。

文 献

1) Benoit A, Ducray F, Cartalat-Carel S, Psimaras D,

Ricard D, Honnorat J : Favorable outcome with bevacizumab after poor outcome with steroids in a patient with temporal lobe and brainstem radiation necrosis. *J Neuro* **258** : 328-329, 2011

2) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, van den Bent MJ : Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* **9** : 453-461, 2008

3) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussièrè M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th : Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme : results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* **91** : 251-260, 1999

4) Furuse M, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake S : Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors : a report of 2 cases. *J Neurooncol* **102** : 471-475, 2011

5) Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA : Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **67** : 323-326, 2007

6) Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K : Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **64** : 1317-1324, 2006

7) Jeyaretna DS, Curry WT Jr, Batchelor TT, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR : Exacerbation of cerebral radiation necrosis by bevacizumab. *J Clin Oncol* **29** : e159-e162, 2011

8) Kahn D, Follett KA, Bushnell DL, Nathan MA, Piper JG, Madsen M, Kirchner PT : Diagnosis of recurrent brain tumor : value of ²⁰¹Tl SPECT VS ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET. *AJR Am J Roentgenol* **163** : 1459-1465, 1994

9) Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, Yokoyama K, Doi A, Iida K, Miyata S, Nonoguchi N, Michiue H, Takahashi M, Inomata T, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Maruhashi A, Kumada H, Ono K : Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Radiat Res (Tokyo)* **50** : 51-60, 2009

10) Khasraw M, Simeonovic M, Grommes C : Bevacizumab for the treatment of high-grade glioma. *Expert Opin Biol Ther* **12** : 1101-1111, 2012

11) Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, Grewal J, Prabhu S, Loghin M, Gilbert MR, Jackson EF : Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **79** : 1487-1495, 2011

12) Liu AK, Macy ME, Foreman NK : Bevacizumab as therapy for radiation necrosis in four children with pontine gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **75** : 1148-

- 1154, 2009
- 13) Matuschek C, Bölke E, Nawatny J, Hoffmann TK, Peiper M, Orth K, Gerber PA, Rusnak E, Lammering G, Budach W : Bevacizumab as a treatment option for radiation-induced cerebral necrosis. *Strahlenther Onkol* 87 : 135-139, 2011
 - 14) Miyashita M, Miyatake S, Imahori Y, Yokoyama K, Kawabata S, Kajimoto Y, Shibata MA, Otsuki Y, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T : Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas. *J Neurooncol* 89 : 239-246, 2008
 - 15) Miyatake SI, Tamura Y, Kawabata S, Iida K, Kuroiwa T, Ono K : Boron neutron capture therapy for malignant tumors related to meningiomas. *Neurosurgery* 61 : 82-91, 2007
 - 16) Miyatake S, Kuroiwa T, Kajimoto Y, Miyashita M, Tanaka H, Tsuji M : Fluorescence of non-neoplastic, magnetic resonance imaging-enhancing tissue by 5-aminolevulinic acid : case report. *Neurosurgery* 61 : E1101-1103 ; discussion E1103-1104, 2007
 - 17) Miyatake SI, Kawabata S, Yokoyama K, Kuroiwa T, Michiue H, Sakurai Y, Kumada H, Suzuki M, Maruhashi A, Kirihata M, Ono K : Survival benefit of Boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. *J Neurooncol* 91 : 199-206, 2009
 - 18) Miyatake S-I, Kawabata S, Nonoguchi N, Yokoyama K, Kuroiwa T, Matsui H, Ono K : Pseudoprogression in boron neutron capture therapy for malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol* 11 : 430-436, 2009
 - 19) 宮武伸一, 古瀬元雅 : 脳放射線壊死の成因と治療—高度医療 (第3項先進医療) の申請—。 *脳外誌* 21 : 472-479, 2012
 - 20) Nonoguchi N, Miyatake SI, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, Kuroiwa T, Tsuji M, Fukumoto M, Ono K : The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain : pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol* 105 : 423-431, 2011
 - 21) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, Kakeda S, Ohnari N, Morioka T, Nakano K, Konda N, Korogi Y : Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67 : 248-255, 2007
 - 22) Okamoto S, Shiga T, Hattori N, Kubo N, Takei T, Katoh N, Sawamura Y, Nishijima K, Kuge Y, Tamaki N : Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. *Ann Nucl Med* 25 : 213-220, 2011
 - 23) Rock JP, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum M, Mikkelsen T : Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery* 54 : 1111-1117, 2004
 - 24) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T : High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma : a historical comparison. *Lancet Oncol* 6 : 953-960, 2005
 - 25) Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, Ohata K : Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 49 : 694-699, 2008
 - 26) Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, Rock J, Doyle T, Anderson J, Gutierrez J, Ryu S, Jain R, Rosenblum M, Mikkelsen T : Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 94 : 423-431, 2009
 - 27) Wong ET, Huberman M, Lu XQ, Mahadevan A : Bevacizumab reverses cerebral radiation necrosis. *J Clin Oncol* 26 : 5649-5650, 2008

医学書院発行雑誌のバックナンバーについて

過去2年分の発行雑誌は、医学書院販売部にてお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは：

TEL : 03-3817-5657 FAX : 03-3815-7804

E-mail : sd@igaku-shoin.co.jp URL : <http://www.igaku-shoin.co.jp/>

それ以前の雑誌は、(株)東亜ブックがお取り扱いしております。ご注文、在庫のご照会などは：

(株)東亜ブック ☎ 171-0014 東京都豊島区池袋4-13-4

TEL : 03-3985-4701 FAX : 03-3985-4703

URL : <http://www.toabook.com> E-mail : st@toabook.com

医学書院販売部



高度医療(第3項先進医療)制度を用いた 症候性脳放射線壊死の診断と治療

大阪医科大学医学部脳神経外科 宮武伸一、古瀬元雅

1. はじめに

高線量放射線治療は膠芽腫を中心とする悪性脳腫瘍の生命予後を確実に延長している。一方で、これら高線量放射線治療の適応により、症候性脳放射線壊死が問題となっている。しかしながら、この症候性脳放射線壊死に対してはステロイドホルモン等が経験的に投与されているが、有効な治療法は確立されていない。

また、そもそもこの放射線壊死の病態が明らかではなく、MRI を中心とする画像では腫瘍進展(再発)と脳放射線壊死の鑑別すら困難であり、腫瘍の治療にも、壊死の治療にも踏み切れない臨床医はかなりの数に上るものと思われる。われわれは本誌のテーマである PET を用いて、腫瘍伸展と脳放射線壊死の鑑別を行ってきた。またその病態解析から抗血管新生薬であるベバシズマブ(商品名アバスタ)が脳放射線壊死に効果を示すものとの推論により臨床研究を行い、著効を得てきた。そこでこの核医学的診断とベバシズマブを用いた症候性脳放射線壊死に対する治療を厚生労働省に高度医療(第3項先進医療)として申請し承認を得て、現在臨床試験を実施中である。本稿ではその病態、アバスタの効果、高度医療のあらまし、今後の展望を概説する。

2. 脳放射線壊死とは

悪性脳腫瘍や頭頸部癌に対して放射線治療を行うと一定の確率で脳壊死が起こることは広く知られている。本誌の特集テーマであるホウ素中性子捕捉療法(BNCT)や強度変調放射線治療(IMRT)、粒子線治療や定位照射(SRS)等の高線量放射線治療により、患者の生命予後が改善するとともに、脳放射線壊死の発生頻度が増加し、大きな問題となっている。図1に膠芽腫に対して陽子線とX線で合計90Gy相当線量の照射を受け、6ヵ月後に画像上の増悪を来した症例を提示する。このMRIのみからでは多くの臨床医は腫瘍再発と診断されるのではないだろうか? 私たちはアミノ酸トレーサによるPETで放射線壊死と診断し、手術による壊死巣除去を行った。

3. 脳放射線壊死の病態

実際にこの患者さんに対して摘出したのはMRI上で造影される部分のみであるが、術1ヵ月後のMRIでは造影域のみならず、周囲の浮腫が著減していることをご理解いただけるものと思われる。なぜ造影域近傍を摘出すればその周囲の脳浮腫も軽快するのか? われわれ脳外科医も明快な解答は持ち合わせていなかった。その答えを図2に提示する。この症例は頭頸部癌の再発(60GyのX線照射後)後にBNCTを2度行い、腫瘍制御には成功したが、1年後に脳壊死を発症した方であり、壊死巣除去の組織像を図2として提示している。H&E染色では壊死巣周囲に脆弱な新生血

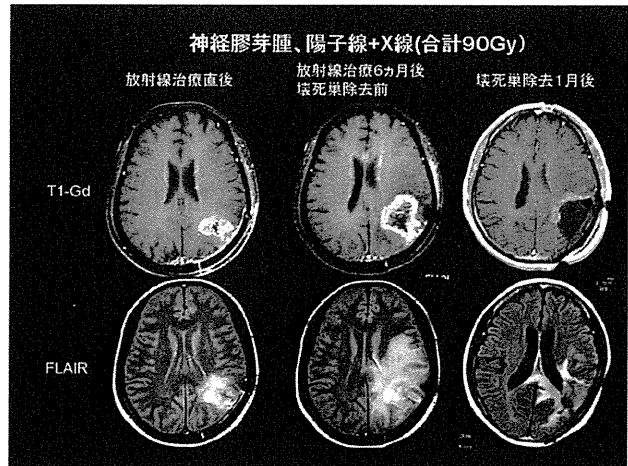


図1 神経膠芽腫に対して陽子線とX線(合計90Gy相当)で治療後放射線壊死を呈した症例

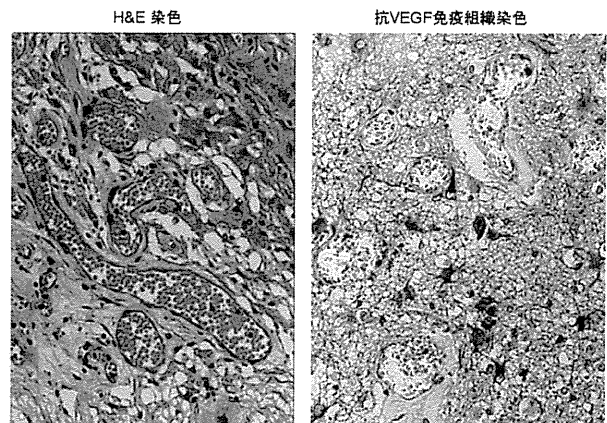


図2 頭頸部癌再発(既に60GyのX線照射済)に対して2度のホウ素中性子捕捉療法後に側頭葉に放射線壊死を呈した症例

管を多数認め、そこから漏出した血漿成分による浮腫を認めている。当然血管内皮増殖因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)の関与が示唆されたので、その免疫組織染色を追加すると、新生血管周囲にVEGF陽性のアストロサイトの増生を認め、これが血管新生の原因と考えられた。手術の効果はこの部分を摘出することで血管新生を抑えることができたためと推察できる。われわれが経験し検索した18例の放射線壊死手術摘出標本のすべての病理組織では元々の腫瘍の組織形の違いや用いられた放射線治療法の違いに関わらず、共通してこの組織像を呈し、かつVEGFの発現も共通して認められた¹⁾。この事象よりわれわれが提唱する脳放射線壊死の病態の仮説を図3に示す。

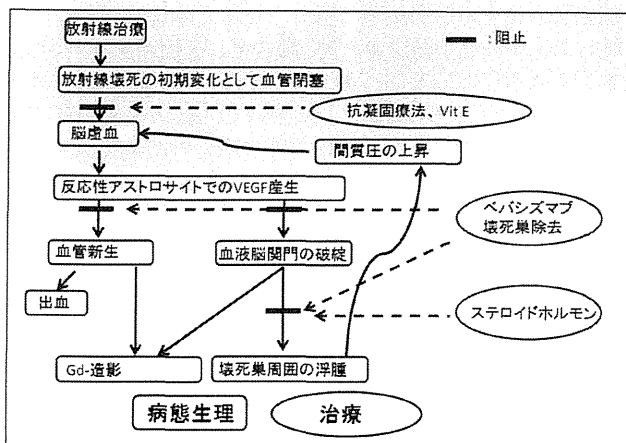


図3 脳放射線壊死の成因と治療の仮説
四角は病態を示し、楕円は治療を示す。

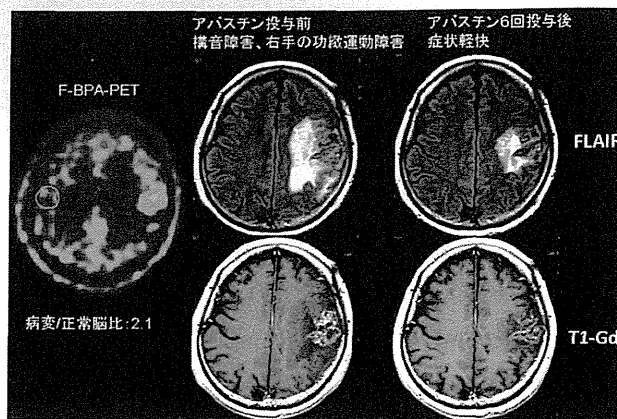


図5 大阪医科大学での臨床研究におけるアバステンによる症候性脳放射線壊死の治療例

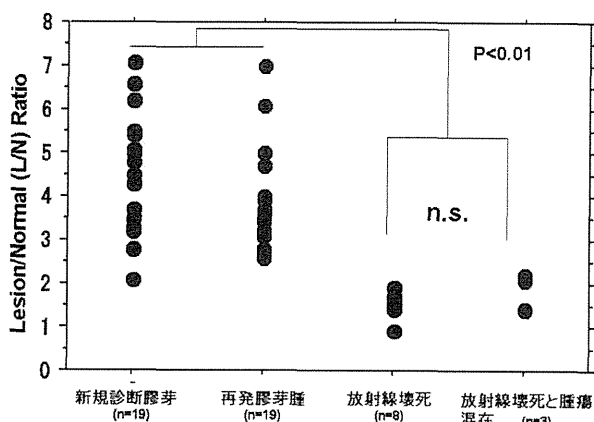


図4 F-BPA-PET の病変/正常脳比による神経膠芽腫と放射線壊死の鑑別

放射線治療により腫瘍はダメージを受けるが、それに伴い照射野内、腫瘍近傍の血管も損傷を受け、血流障害が生じる。これにより虚血が生じ、壊死巣周囲で反応性アストロサイトより VEGF が産生される。この VEGF により脆弱で漏れやすい新生血管が増生し、そこから血漿成分が漏出することで脳浮腫が助長される。この浮腫が更に組織間隙の圧を亢進し、益々血流障害を進行させ、悪循環となる。これがわれわれの仮説である。この仮説に基づいた治療が本稿のメインテーマであるが、それは項をあらためて述べることにし、次項でその診断について紹介する。

4. 脳放射線壊死の診断

図1に示したように、放射線治療後に造影域や浮腫の増大を来した際、MRI では腫瘍の進展(再発)と放射線壊死の鑑別は不可能である。最も信頼の置ける鑑別診断は生検による組織の確認であることは論を待たない。しかしながら、手術困難な部位の腫瘍にこそ放射線治療が適応され、生検はリスクの高さゆえ困難なことが多い。また生検で得られる組織量に限りがあること、前述の反応性アストロサイトと神経膠腫再発の鑑別が難しいこと等問題点も多い。また、生検による組織診断で腫瘍が確認できても、その腫瘍がこれから増殖し、あるいは浮腫の原因となっているのか判断に困ることも多く経験する。

そこで、放射線治療後に浮腫が増大したとき、その浮腫の原因が腫瘍進展にあるのかそれとも放射線壊死にあるのかを判断するため、われわれはアミノ酸トレーサである boronophenylalanine にフッ素標識した F-BPA-PET を用いてきた。図4に神経膠芽腫と放射線壊死症例での同PETによる鑑別のデータ(病変/正常脳比)を挙げる²⁾。両者の間にカットオフラインが引けることをご理解いただけると思われる。ただし、このアミノ酸PETで浮腫の原因が放射線壊死と診断できても、腫瘍細胞の存在を否定しているものではない。

以下に述べるように、大阪医科大学単独で行なってきた臨床研究では放射線壊死の診断にはこの BPA-PET を使用してきたが、全国規模で行なっている高度医療では、より多くの施設で行われているメチオニンをトレーサとしたPETも inclusion criteria に使用している。

5. ペバシズマブによる治療

ここで再度放射線壊死の治療について紹介する。図3で紹介した仮説に基づき、壊死巣周囲の VEGF を減少させることが浮腫の軽減、ひいては症状の改善や使用するステロイドホルモンの減量につながる。手術可能な壊死は摘出術を優先しているが、手術不能と判断した症例には抗 VEGF 抗体製剤であるペバシズマブ(商品名アバステン)を使用している。図5に大阪医科大学単独で行なってきた臨床研究症例の1例を提示する。BPA-PET で浮腫の原因を放射線壊死と診断し、ペバシズマブ 5mg/kg を2週ごと6回投与した結果を示す。浮腫、臨床症状とも著明に改善している。現在のところ、原因疾患や放射線治療の種類の如何によらず、この効果を観察出来ている³⁾。われわれはこの結果に基づき、「脳放射線壊死に対する核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療」を高度医療(第3項先進医療)として厚生労働省に申請し2011年4月1日に認可され、現在実施中である。

6. 高度医療評価制度とは

高度医療評価制度とは、諸事情で治験を組めないものの、有用と思われる医療を将来の保険認可に向けて、当該医療を自費診療とし、これに関連する諸医療を保健医療下に行うものである。厚生労働省に申請し、認可されれば当該医

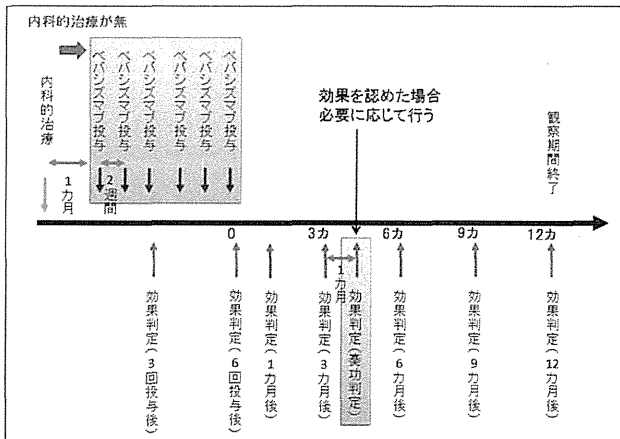


図6 高度医療(第3項先進医療)「脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」の治療計画

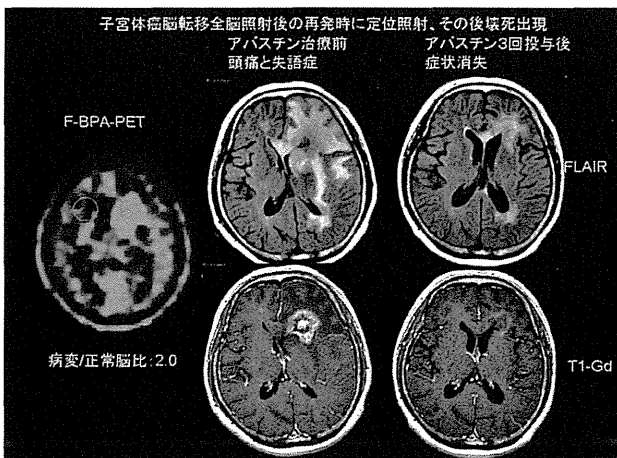


図7 高度医療下でのアバシチンによる症候性脳放射線壊死の治療途中経過

療とそれ以外の医療の「混合診療」を公的認可のもとに臨床試験として行い、最終的には薬事承認を目指す制度である。

本臨床試験の概要を述べる。図6に示すように、症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブ 5mg/kg を2週ごとに6回投与し、浮腫の軽減を主要評価項目として、2年間に40例の症例を登録する予定である。本原稿作成時(2012年1月1日現在)は9施設(大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学、杏林大学、熊本大学、千葉県がんセンター、筑波大学、東京都立駒込病院、北海道大学、五十音順)がこの臨床試験に参加中であり、そのほか数施設が追

加施設申請を厚生労働省に行っている。本臨床試験中に経験した症例の途中経過を一例、図7として提示する。なお、本高度医療においては、上述のごとく、用いるアミノ酸トレーサは、われわれが主として用いているフッ素標識BPAのほか、より広い施設で利用可能な炭素の同位元素(11C)標式のメチオニン(C-Met)も利用可能としている⁴⁾。放射線壊死と腫瘍進展(再発)の鑑別に用いるPETにおけるカットオフ値に関しては別著を参照いただきたい⁵⁾。

7. 最後に

我が国の厚生労働行政下では、いまだアミノ酸トレーサを用いたPETは認可されていない。薬事承認ではあるがアミノ酸PETを厚生労働省に高度医療として認可頂いた意義は大きく、将来の薬事承認への道を切り開いたものと考えている。しかしながら、高度医療評価制度からの公知申請により「ベバシズマブによる症候性脳放射線壊死の治療」の薬事承認が得られたとしても、アミノ酸PET自体の薬事承認が別途必要になることが予想され、現在関連諸学会の御指導を頂きながら、アミノ酸PETの薬事承認への戦略を別途構築中である。

文献

- 1) Nonoguchi N, Miyatake S, et al : The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain. - Pathological consideration of their potential roles -. J Neurooncol, in press.
- 2) Miyashita M, Miyatake S, et al : Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas. J Neurooncol 89:239-246, 2008.
- 3) Furuse M, Miyatake S, et al : Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: a report of 2 cases. J Neurooncol 102:471-475, 2011.
- 4) Terakawa Y, Tsuyuguchi N, et al : Diagnostic accuracy of 11C-Methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. J Nucl Med 49: 694-699, 2008.
- 5) 宮武伸一、他：脳放射線壊死の成因と治療 高度医療（第3項先進医療）の申請。脳神経外科ジャーナル、印刷中

PET ニュース1

フィリップス、PET と MRI の融合で画像診断の新世界を切り拓く 初のPET/MR装置「Ingenuity TF PET/MR」を発売

(株) フィリップス エレクトロニクス ジャパンは4月13日より、PET/MR装置「Ingenuity TF PET/MR」の販売を開始した。本装置はグローバルで開発した、フィリップス初のPET/MR装置。

この「Ingenuity TF PET/MR」は、PET装置とMR装置双方の最高水準の性能と画質を損なうことなく融合させた、新しいハイブリッドシステム。PET部分はAstonish TF Time-of-Flight technologyを搭載し、高速スキャン、ポジトロン核種投与量低減/低被曝、高画質を実現し、MRI部分は、フィリップス独自のMultiTransmit技術で3.0T高磁場の不均一さを向上させた高性能MRI装置「Achieva 3.0T TX」をベースとしている。

「Ingenuity TF PET/MR」は、すでに欧米で全身を対象にNeurology, Cardiology, Oncology分野での臨床を開始している。また、従来のPET/CTに比べ低被曝を実現しながら、MRIによる形態画像と機能画像が可能な新しい分子イメージングシステムとして、より高い診断能を引き出す研究も行われている。

脳放射線壊死の成因と治療

—高度医療（第3項先進医療）の申請—

宮武 伸一¹⁾, 古瀬 元雅¹⁾

1) 大阪医科大学医学部脳神経外科

Pathogenesis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain : Application of Investigational Medical Care System approved by Ministry of Health, Welfare and Labor

Shin-Ichi Miyatake, M.D., Ph.D.¹⁾ and Motomasa Furuse, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Osaka Medical College

Symptomatic radiation necrosis is a serious problem after high-dose irradiation for brain tumors. We studied the pathogenesis of radiation necrosis in 18 surgically excised specimens obtained at Osaka Medical College by Hematoxylin and Eosin (H&E) staining and immunohistochemistry. H&E staining showed marked angiogenesis, telangiectasia at the boundary between the necrotic core and normal brain tissue, the so-called peri-necrotic area. Reactive astrocytosis at the peri-necrotic area produced Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) abundantly. These findings are irrespective of original tumor types and radiation modalities. Therefore, we demonstrated the crucial role of VEGF in the pathogenesis of radiation necrosis.

Thereafter, we reported the potent effects of bevacizumab, an anti-VEGF antibody, for the treatment of symptomatic radiation necrosis. In a single-institute clinical trial, we applied intravenous administration of bevacizumab to 12 consecutive cases of symptomatic radiation necrosis in the brain. All cases responded well to this treatment, with marked shrinkage of peri-lesional edema. These treatments were effective irrespective of the original tumor types and radiation modalities.

Based on these observations, we applied for an Investigational Medical Care System Grant from the Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) to study "Intravenous administration of bevacizumab for the treatment of symptomatic radiation necrosis in the brain with the diagnosis based on amino acid PET". MHLW approved the grant on April 1, 2011, and the clinical trial is ongoing. Five institutes are now included in the study, and other several institutes will join it this year for a nationwide multi-institutional clinical trial. The final goal of this clinical trial is to determine the on-label use of bevacizumab for the treatment of symptomatic radiation necrosis in the brain.

(Received October 31, 2011 ; accepted November 16, 2011)

Key words : angiogenesis, bevacizumab, positron emission tomography (PET), radiation necrosis, vascular endothelial growth factor (VEGF)

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 472-480, 2012

連絡先: 宮武伸一, 〒569-8686 高槻市大学町 2-7 大阪医科大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Shin-Ichi Miyatake, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Osaka Medical College, 2-7 Daigaku-machi, Takatsuki-shi, Osaka 569-8686, Japan

はじめに

高線量放射線治療は膠芽腫を中心とする悪性脳腫瘍の生命予後を確実に延長している²⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹⁵⁾。一方で、これら高線量放射線治療の適応により、症候性脳放射線壊死が問題となっている。また、転移性脳腫瘍に対しては積極的な定位放射線治療が適応され、良好な成績を上げているが、これも症候性脳放射線壊死の原因となっている¹⁴⁾。この症候性脳放射線壊死に対してはステロイドホルモン等が経験的に投与されているが、有効な治療法は確立されていない。

2007年 Gonzalez ら⁵⁾は、「再発悪性脳腫瘍の化学療法として、血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する抗体製剤であるベバシズマブ投与を行った症例で画像上顕著な浮腫および造影域の減少を認めた症例を見直すと、脳放射線壊死が疑われた症例が多かった」と報告しており、脳放射線壊死に対するベバシズマブの有効性の可能性を初めて示唆した。しかしながら、脳放射線壊死における浮腫の成因やその原因分子の報告はなく、あるいはなぜ、放射線壊死に対してベバシズマブを投与すれば効果が期待されるのかはまったく不明であった。

そこでわれわれは、過去5年間に著者らが大阪医科大学で壊死巣除去を行った放射線壊死の18症例の病理組織像を検討し、その病態生理を解析した。次いでこれら検討により放射線壊死の成因が過剰な VEGF の産生にあることを解明し、その所見を基に12例の症候性脳放射線壊死の症例にベバシズマブを投与し、全例で浮腫の軽減を認めた。この経験をもとに、「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」を高度医療(第3項先進医療)として厚生労働省に申請し、2011年4月1日に認可され、薬事承認を目指した多施設臨床試験として現在実施中である。

本稿では、脳放射線壊死の病理、免疫組織学的な検索とアミノ酸 PET を用いた脳放射線壊死の診断、臨床研究で行ってきたベバシズマブの静脈内投与による症候性脳放射線壊死の治療ならびに、われわれが厚生労働省に提出している高度医療(第3項先進医療)の概要を紹介し、今後の展望を述べることとする。

脳放射線壊死の病態病理

過去5年間に大阪医科大学で壊死巣除去を行った18例の病理組織を検討した。放射線治療を受ける原因となった腫瘍は、悪性神経膠腫、悪性髄膜腫、転移性脳腫瘍、頭頸部癌などさまざまであり、また用いた放射線治

療も通常の X 線分割照射、ガンマナイフ等の定位放射線治療、陽子線、ホウ素中性子捕捉療法 (boron neutron capture therapy: BNCT) 等である。組織学的検索は通常の hematoxylin and eosin (H&E) 染色、抗 VEGF 抗体、抗 hypoxia inducible factor 1- α (HIF-1 α) 抗体、抗 glial fibrillary acidic protein (GFAP) 抗体を用いた免疫組織染色を行った。

もとの腫瘍型や用いた放射線治療法の異なる壊死巣の手術標本の H&E 染色を Fig. 1 に示す。どの標本にも壊死巣周囲の壊死巣辺縁領域に、拡張した毛細血管様の新生血管 (telangiectasia) を認め、共通した組織像を示していた。この拡張した telangiectasia 周囲間質には血漿成分の漏出によると思われる浮腫を認め、これが脳放射線壊死における脳浮腫の原因と考えられた。Fig. 2 に同じ標本での抗 VEGF 抗体による免疫組織染色像を示す。壊死巣辺縁領域では形態的に反応性アストロサイトと思われる細胞が VEGF を産生し、その周囲に血管新生を認めている。これらの変化は18例全例で認め、もともとの腫瘍型や放射線治療の種類を問わなかった。さらには、虚血性転写因子 HIF-1 α の発現も壊死巣辺縁領域で亢進していた (Fig. 3)¹³⁾。VEGF 産生細胞は抗 GFAP 抗体との二重染色でも陽性を呈し、やはり反応性アストロサイトが VEGF を産生していることが確認できた(データ未提示)。

以上の所見より、われわれの考えている、脳放射線壊死の病態とそれに応じた治療の仮説を Fig. 4 に示す。放射線治療により腫瘍はダメージを受けるが、それに伴い照射野内、腫瘍近傍の血管も損傷を受け、血流障害が生じる。これにより虚血が生じ、壊死巣周囲の壊死巣辺縁領域で反応性アストロサイトより VEGF が産生される。この VEGF により脆弱で漏れやすい新生血管が増生し、そこから血漿成分が漏出することで脳浮腫が助長される。この浮腫がさらに組織間隙の圧を亢進し、ますます血流障害を進行させ、悪循環となる。これがわれわれの仮説である。この仮説に基づき、各ステップで有効な治療法が異なると考える。虚血が誘導される前なら、抗凝固療法や、ビタミン E による血流の確保が虚血の予防につながるが⁴⁾⁽¹²⁾、いったん虚血が誘導され、VEGF が産生されれば、このような治療では十分な効果はえられず、VEGF を産生する反応性アストロサイトを手術により除去するか、ベバシズマブにより直接 VEGF の効果を打ち消すことが効果の発現に寄与するものと考えられる。ステロイドは治療初期には効果を示すことも経験するが、副作用のため長期にわたる投与は難しい⁶⁾⁽⁷⁾。

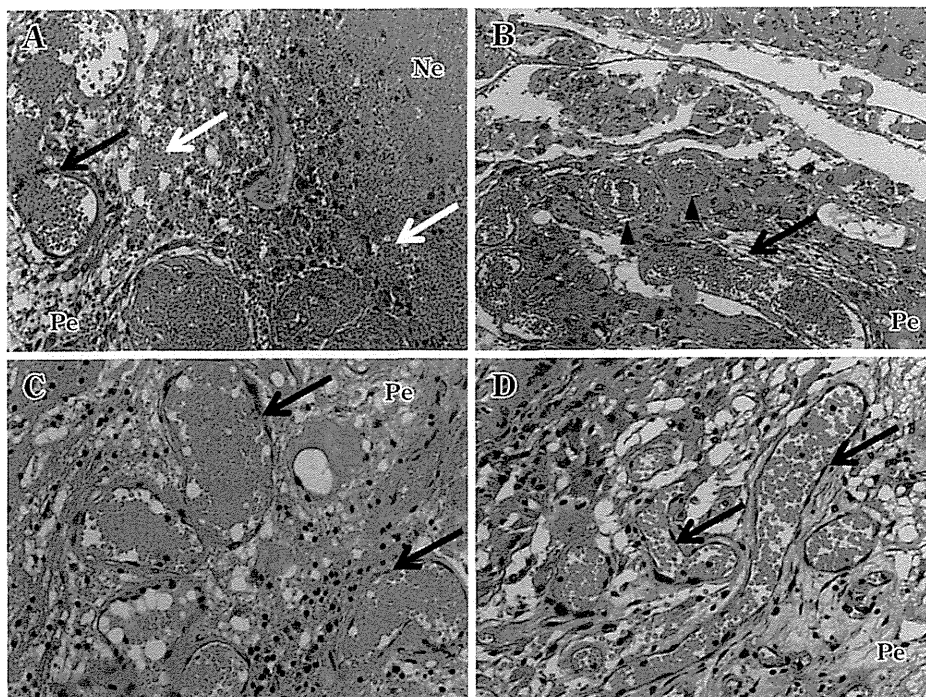


Fig. 1 Typical H&E staining of the surgical specimens from cases 1, 2, 3, and 4

A : Case 1, Radiation necrosis (RN) derived from glioblastoma (GB) caused by X-ray treatment (XRT) and boron neutron capture therapy (BNCT).

B : Case 2, RN derived from GB caused by proton beam and XRT. Proliferation of arterioles is observed as well as telangiectasia.

C : Case 3, RN derived from metastatic brain tumor caused by stereotactic radiosurgery (SRS).

D : Case 4, RN derived from adenocarcinoma in temporal bone, caused by XRT and repetitive BNCT.

In A, B, C, and D: Black arrows show telangiectasia. White arrows show bleeding in the interstitial space. Black arrowheads show the proliferation of arterioles.

Ne : necrotic center, Pe : peri-necrotic area, Int : intact brain.

In A, B, C, and D: The original objective magnification is $\times 20$, $\times 20$, $\times 40$, and $\times 40$, respectively.

ベバシズマブの静脈内投与による 症候性脳放射線壊死の治療 (大阪医科大学単一施設での臨床試験)

以上の仮説と Gonzalez らの文献⁵⁾に基づき、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブによる脳放射線壊死の治療を大阪医科大学倫理委員会に申請し、単一施設による臨床研究を開始した。なお、ベバシズマブは、わが国では大腸癌、肺癌の一部にしか保険適応はなく、全例私費による治療を行った。代表症例を Fig. 5 に示す。この症例は肺癌からの転移性脳腫瘍が原因疾患であり、定位放射線治療 1 年後に症候性脳放射線壊死を発症した症例である。症状は左下肢に強い片麻痺であり、F-BPA-PET により

放射線壊死と診断し (Fig. 6)¹⁰⁾、ベバシズマブ 5 mg/kg を 2 週に 1 度 6 回投与を行った。この F-BPA-PET とは BNCT 用化合物 boronophenylalanine をフッ素の同位元素 (¹⁸F) で標式した F-BPA をトレーサとして用いた PET である。投与 3 回目より、下肢有意の片麻痺は改善した。われわれの経験した 12 例では若干の程度の差は認められたものの、全例で壊死巣周囲の脳浮腫は改善し、その臨床効果に驚かされた³⁾。

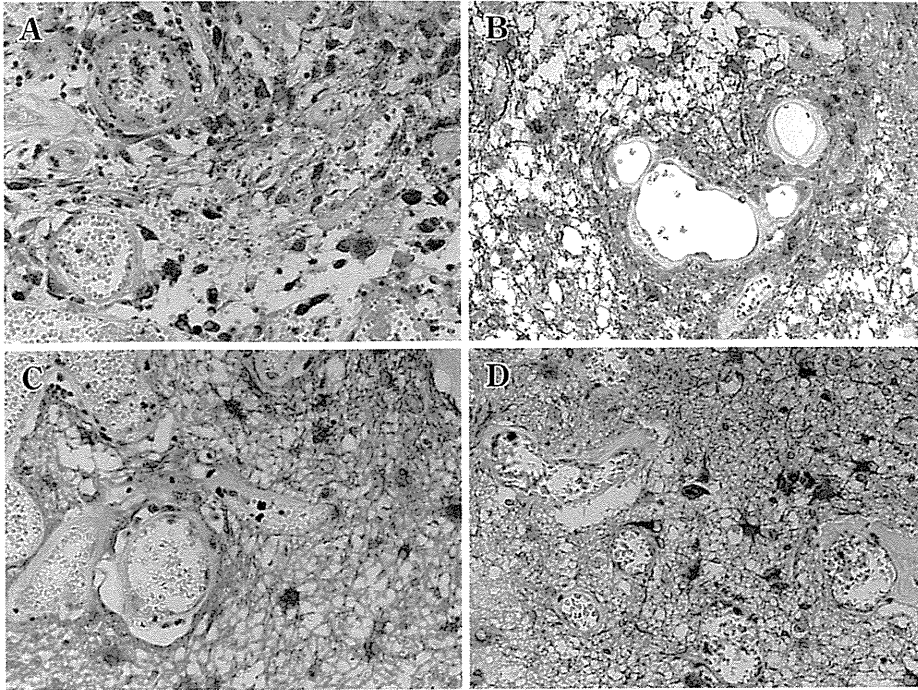


Fig. 2 Immunohistochemistry for VEGF of the peri-necrotic area from cases 1, 2, 3, and 4

A, B, C, and D are the same specimens depicted in Fig. 1.

Strong immunoreactivity to VEGF and angiogenesis was observed in the peri-necrotic area in A to D. In A to D, the original objective magnification is $\times 40$.

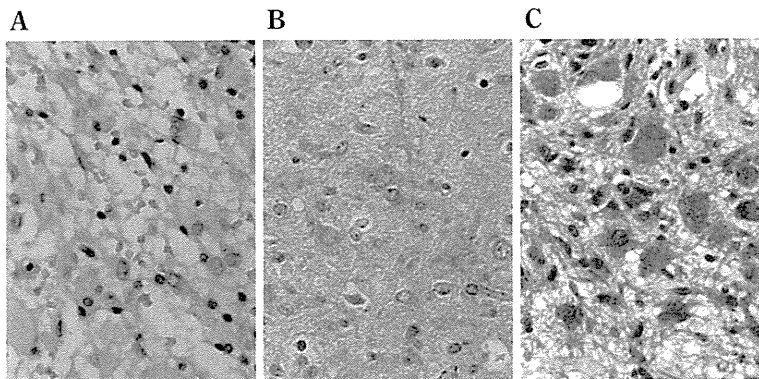


Fig. 3 Immunohistochemistry (IHC) for HIF-1 α in a typical radiation necrosis (Case 1)

We applied IHC for HIF-1 α , for the detectoin of hypoxia at the peri-necrotic area.

A : Negative control of IHC in peri-necrotic area. Normal mouse serum was used instead of primary mouse monoclonal antibody for human HIF-1 α .

B : IHC of HIF-1 α in intact brain tissue.

C : IHC of HIF-1 α in peri-necrotic area.

In A to C, the original objective magnification is $\times 40$.

Abundant expression of HIF-1 α is observed not in normal brain tissue, but in peri-necrotic area.

Hypothesis of radiation necrosis and its treatments

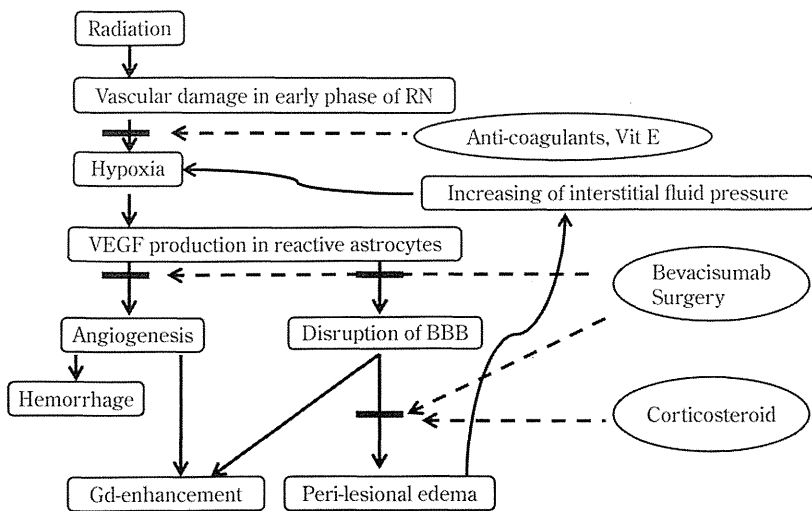


Fig. 4 Hypothesis of the patho-physiology and proposed treatments in radiation necrosis in the brain

Rectangulars and ovals include some patho-physiology and treatments, respectively. Bold lines show inhibition.

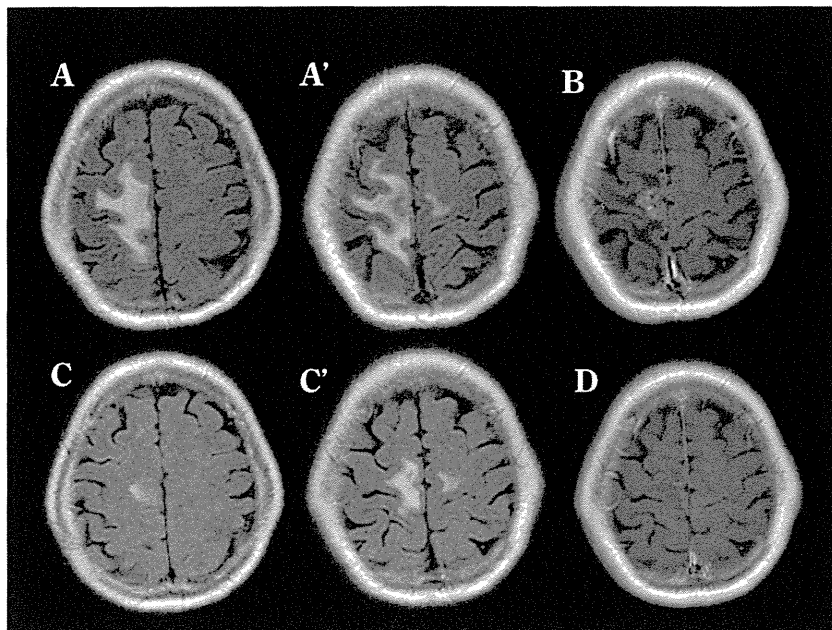


Fig. 5 One of the RN cases treated with bevacizumab

The original tumor was lung cancer and treated by SRS.

A, A' : Pre-treatment, FLAIR MR images.

B : Pre-treatment, T1-weighted gadolinium-enhanced MRI.

C, C' : Post-treatment, FLAIR MR images.

D : Post-treatment, T1-weighted gadolinium-enhanced MRI.

高度医療（第3項先進医療）

「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」

前項で述べた単一施設での臨床研究をもとに、厚生労働省と2年にわたる交渉を行い、表記臨床試験が高度医療（第3項先進医療）として平成23年4月1日付けで承認され、多施設共同試験として開始している。高度医療評価制度とは、諸事情で治験を組めないものの、有用と思われる医療を、将来の保険認可に向けて、当該医療を自費診療とし、これに関連する諸医療を保険医療下に

行うものである。厚生労働省に申請し、認可されれば当該医療とそれ以外の医療の「混合診療」を公的認可のもとに臨床試験として行い、最終的には薬事承認を目指す制度である。

本臨床試験の概要を述べる。Fig. 7に示すように、症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブ5mg/kgを2週ごとに6回投与し、浮腫の軽減を主要評価項目として、2年間に40例の症例を登録する予定である。本稿作成時（2011年11月1日現在）は5施設（大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学、千葉県がんセンター、筑波大学、五十音順）がこの臨床試験に参加中であり、そのほか数

施設が追加施設申請を厚生労働省に行っている。本臨床試験の主な特徴を2つ紹介する。第一は本臨床試験での放射線壊死の診断および試験への参加基準 (inclusion criteria) は、生検による組織診断ではなく、アミノ酸トレーサによる PET を用いることである。微小な組織片を用いた生検では反応性のアストロサイトの増殖とグリオーマの腫瘍伸展の鑑別が困難であり、また、たとえ腫瘍細胞が壊死巣周囲に存在したとしても、活動性が低く脳浮腫の原因でないと判断されれば、積極的に放射線壊死を治療するべくこの診断基準を採用した。用いるアミノ酸トレーサはわれわれが主として用いている F-BPA のほか、より広い施設で利用可能な炭素の同位元素 (^{11}C) 標式の methionine (C-Met) も利用可能としている。放射線壊死と腫瘍進展 (再発) の鑑別に用いる PET におけるカットオフ値に関しては次のように定めている。F-BPA-PET に関しては、当施設の研究からのデータに基づいている¹⁰⁾。われわれは 38 例の神経膠芽腫に対して F-BPA-PET を行った。F-BPA-PET における正常組織と病変部の関心領域におけるトレーサの取り込み値の比 (lesion/normal tissue ratio: L/N 比) は、組織診断と相関を示した。ここでいうトレーサの取り込み値は関心領域での平均値を用いている。組織所見が壊死のみの場合、L/N 比の平均値は 1.5、腫瘍細胞を含むも主体が壊死である場合は 2.5 以下であった。一方、腫瘍組織の場合は平均値 4.2 であった。放射線壊死の場合はほとんどが L/

N 比が 2.0 以下であり、腫瘍再発の場合は 3.0 以上であることから、本試験の適応として、L/N 比が 2.0 以下のものは絶対適応、2.0~2.5 のものは相対適応とした。C-Met PET に関しては、Terakawa ら¹⁶⁾の報告を引用した。彼らは組織診断および臨床経過にて診断のついた転移性

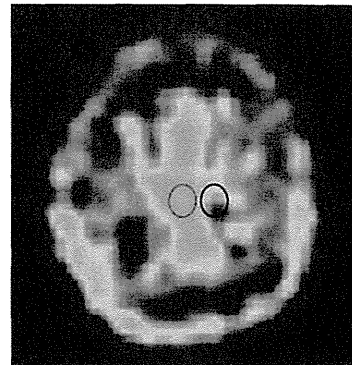


Fig. 6 BPA-PET image of the same patient in Fig. 4, just prior to bevacizumab treatment

The red oval shows the region of interest for radiation necrosis.

The black oval shows the region of interest for contralateral normal brain.

The mean value of the tracer accumulation (standardized uptake value mean, SUV mean) in the red oval and the black oval were 4,745 and 2,775, respectively. Therefore, L/N ratio was calculated as 1.7 in this case.

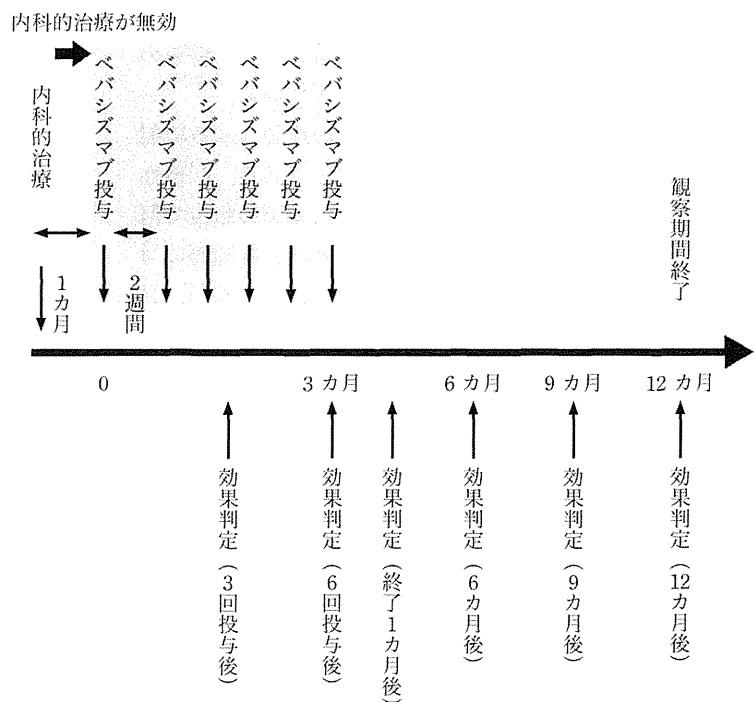


Fig. 7 Scheme of the clinical trial, "Intravenous administration of bevacizumab for the treatment of radiation necrosis in the brain", as an Investigational Medical Care System approved by the Ministry of Health, Labor, and Welfare

薬事承認申請までのロードマップ（公知申請）

試験薬または試験機器：ベバシズマブ（製品名：アバスチン）
 高度医療での適応疾患：症候性脳放射線壊死

臨床研究
 試験名：放射線治療後の中枢神経系放射線壊死に対するベバシズマブによる治療効果に関する研究
 ・試験デザイン：1群臨床試験
 ・期間：2009年～2010年
 ・被験者数：12人
 ・結果の概要：全例にて画像上の効果を認める



高度医療
 ・試験名：脳放射線壊死に対するベバシズマブの静脈内投与
 ・試験デザイン：1群臨床試験
 ・期間：2011年～2012年
 ・被験者数：40人
 ・評価項目：壊死に伴う浮腫の軽減効果

学会
要
望

公知
申
請
検
討

欧米での現状

*米国にて14例の無作為二重盲検プラセボ対照試験にて有効性が証明されたのみである
 薬事承認：米国 欧州ともに無
 ガイドライン記載，進行中の臨床試験ともに無

当該高度医療における
選択基準：内科的治療に不応性の症候性脳放射線壊死患者，アミノ酸 PET で診断，転移性脳腫瘍の壊死症例を含む，施設内経験必要
除外基準：重篤な合併症や出血疾患の合併例，手術治療可能例など
予想される有害事象：血栓塞栓症，頭蓋内出血など

高度医療承認後は治療費半額補助

混合診療可能

Fig. 8 Roadmap to obtain permission of on-label use of bevacizumab for symptomatic radiation necrosis in the brain

脳腫瘍の再発 24 例，放射線壊死 16 例および神経膠腫の再発 32 例と放射線壊死 16 例に対して PET を行った。放射線壊死の L/N 比の平均値は転移性脳腫瘍で 1.25，神経膠腫で 1.44 であった。これらのデータをもとに，本試験では，L/N 比 1.25 以下を絶対適応，1.25～1.8 を相対適応とした。

いまだ薬事承認ではあるが，アミノ酸 PET を厚生労働省が高度医療として認可した意義は大きく，将来の薬事承認への道を切り開いたものと考えている。

今一つの特徴は，転移性脳腫瘍を原因疾患とする放射線壊死も本臨床試験の対象に含めたことである。転移性脳腫瘍に対してベバシズマブを使用した米国の報告で何例かの脳内出血をきたしたことより，転移性脳腫瘍に対するベバシズマブの投与は米国では慎重投与，欧州，日本では禁忌とされてきた。最近の論文でこの危険性が否定されたため¹⁾，欧州での禁忌もはずれた。また，実臨床の場で症候性脳放射線壊死のうち，転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療後に生じる症例が最多であると予想されることより，厚生労働省と折衝を繰り返し，本病態をもこの臨床試験の対象とすることが認められた。ただし，転移性脳腫瘍そのものも含め，全身での活動性病変の否定等，その適応には十分な注意と配慮を要求されている。

また，参加施設基準として，脳腫瘍もしくは症候性脳

放射線壊死に対する同薬剤の使用経験を厚生労働省からは要求を受けた。本薬剤は必ずしも安全と言い切れるのではなく，脳内出血や血栓塞栓性の合併症の報告も多い。われわれも，おそらくは脳底動脈の塞栓によると思われる死亡例を 1 例経験しており，ある程度の使用経験を要求されることはやむをえないものと考えている。

本臨床試験にかかる経費のうち，薬剤購入の費用のおよそ半額はわれわれが負担することとしている。体重 60 kg の方で 6 回使用するとして，90～100 万円の薬剤費が必要であるが，そのうちの半額を個人負担いただくことになる。いままでの経験では 6 回投与で半年～1 年くらいは有効であり，その後放射線壊死による浮腫の再燃をきたすこともあるが，ベバシズマブの再投与で軽快をすることが多い。

この臨床試験の成績をもとにした，われわれの描いている薬事承認を目指したロードマップを Fig. 8 に示す。症候性脳放射線壊死は重篤な機能予後および生命予後をきたす疾患ではあるが，母集団となる患者総数はそれほど多くなく，薬事承認を目指した企業主導の臨床試験，すなわち治験は組まれにくい。そこで治験というプロセスを踏まずに薬事承認を目指すシステムとして，高度医療に思い至った次第である。本臨床試験にて万人が認めうる優れた成績を治めることができれば，各種学会からの学会要望を添えて，「公知申請」を行い，厚生労働省に

薬事申請を認可していただくという戦略を厚生労働省の担当官との間で相談し構築した。よっておよそ2年後に、日本定位放射線治療学会、日本脳神経外科学会、日本放射線腫瘍学会、日本核医学会からの学会要望がいただけるよう、臨床試験を行っている次第である。ただし、このシステムにより「ベバシズマブによる症候性脳放射線壊死の治療」の薬事承認がえられたとしても、アミノ酸 PET 自体の薬事承認が別途必要になることが予想され、現在日本核医学会とも相談、ご指導をいただきながら、アミノ酸 PET の薬事承認への戦略を別途構築中である。

おわりに

症候性脳放射線壊死は中長期にわたり、重篤な神経脱落症状をきたし、治療の方法の確立されていない難治性疾患である。是非皆様のご支援をいただき、本臨床試験で有効性を示し、薬事承認を目指していきたいと考えている。

謝 辞

本稿作成時における、本臨床試験参加施設は上記5施設であるが、さらなる参加施設拡大、拡充をお願いしている。本臨床試験の申請書作成や厚生労働省との折衝は時間がかかり、肉体的にも精神的にも実にストレスの多い作業である。それらの労を惜しまず、参加いただける施設の研究分担者および協力者の諸先生方ならびに事務担当の方に心よりお礼を申し上げる。

文 献

- 1) Besse B, Lasserre SF, Compton P, Huang J, Augustus S, Rohr UP: Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. *Clin Cancer Res* 16: 269-278, 2010.
- 2) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussière M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: Results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 91: 251-260, 1999.
- 3) Furuse M, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake S: Repeated treatments with bevacizumab for recurrent radiation necrosis in patients with malignant brain tumors: A report of 2 cases. *J Neurooncol* 102: 471-475, 2011.
- 4) Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, Radtke RA, Massey EW, Schold SC, Jr: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44: 2020-2027, 1994.
- 5) Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 323-326, 2007.
- 6) Greenberg MS: "Steroids". *Handbook of Neurosurgery*, Sixth edition. New York, Thieme, 2006, pp8-11.
- 7) Greenberg MS: "Cranial radiation". *Handbook of Neurosurgery*, Sixth edition. New York, Thieme, 2006, pp535-536.
- 8) Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K: Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1317-1324, 2006.
- 9) Kawabata S, Miyatake S, Kuroiwa T, Yokoyama K, Doi A, Iida K, Miyata S, Nonoguchi N, Michiue, Takahashi M, Inomata T, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Maruhashi A, Kumada H, Ono K: Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma. *J Radiat Res (Tokyo)* 50: 51-60, 2009.
- 10) Miyashita M, Miyatake S, Imahori Y, Yokoyama K, Kawabata S, Kajimoto Y, Shibata MA, Otsuki Y, Kirihata M, Ono K, Kuroiwa T: Evaluation of fluoride-labeled boronophenylalanine-PET imaging for the study of radiation effects in patients with glioblastomas. *J Neurooncol* 89: 239-246, 2008.
- 11) Miyatake S, Kawabata S, Kajimoto Y, Aoki A, Yokoyama K, Yamada M, Kuroiwa T, Tsuji M, Imahori Y, Kirihata M, Sakurai Y, Masunaga S, Nagata K, Maruhashi A, Ono K: Modified boron neutron capture therapy for malignant gliomas performed using epithermal neutron and two boron compounds with different accumulation mechanisms: An efficacy study based on findings on neuroimages. *J Neurosurg* 103: 1000-1009, 2005.
- 12) 宮武伸一: 悪性脳腫瘍に対する最新放射線治療とその成績—放射線治療における外科治療の役割—, 脳外誌 19: 899-906, 2010.
- 13) Nonoguchi N, Miyatake SI, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, Kuroiwa T, Tsuji M, Fukumoto M, Ono K: The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain. —Pathological consideration of their potential roles— *J Neurooncol*, in press.
- 14) Ohguri T, Imada H, Kohshi K, Kakeda S, Ohnari N, Morioka T, Nakano K, Konda N, Korogi Y: Effect of prophylactic hyperbaric oxygen treatment for radiation-induced brain injury after stereotactic radiosurgery of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 248-255, 2007.
- 15) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T: High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: A historical comparison. *Lancet Oncol* 6: 953-960, 2005.
- 16) Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y, Yamanaka K, Higashiyama S, Takami T, Ohata K: Diagnostic accuracy of ¹¹C-Methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 49: 694-699, 2008.

要 旨

脳放射線壊死の成因と治療 —高度医療（第3項先進医療）の申請—

宮武 伸一 古瀬 元雅

当施設で経験した18例の脳放射線壊死病理組織を検討し、壊死巣周囲に反応性アストロサイトが集簇し、血管内皮増殖因子（VEGF）を産生し、これが脆弱な血管新生を惹起し、そこからの血漿成分の漏出が脳浮腫の原因であることを解明した。そこで、12名の症候性脳放射線壊死の症例に抗VEGF抗体であるベバシズマブの静脈内投与を単一施設の臨床研究として行ったところ、全例で脳浮腫の軽減を認めた。以上の結果に基づき、「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」を高度医療（第3項先進医療）として厚生労働省に申請し、2011年4月1日に認可され、薬事承認を目指した多施設臨床試験として現在実施中である。

脳外誌 21: 472-480, 2012

Editorial Comment

臨床研究から薬事申請へ向けて

東北大学大学院神経外科学分野 隈部俊宏

臨床の現場で経験する事象に疑問を持ち、その病態の共通点を見出し、発生原因に対して仮説を立て、それを治療する方法を考案し、実行に移す。少数例の明快な結果から、仮説の信憑性を確信し、厚生労働省の高度医療としての認定を受けるための莫大な努力をする。さらに多施設共同試験を開始する。将来的には公知申請を進め、最終段階として薬事申請を許可してもらう。この行動は文章にするとたかだか数行にしかならないが、気が遠くなるような仕事量になる。多施設共同試験を行うまでの段階でも、日々の臨床と書類仕事等に忙殺される中で、特に厚生労働省との折衝においては並々ならぬご努力をなされたものと思われる。今回の一連の仕事は、今後、後に続く人間に大きな指標となることは間違いない。また、こういったノウハウは経験した人間にしかならない部分があるが、数限りなく存在するはずで、講演等でさらに詳しくご教授いただきたいと願って

いる。

考察にも記載されているように、今回のアバスタンの高度医療認定に伴って、アミノ酸 PET を厚生労働省が高度医療として認可した意義はきわめて大きい。これまで必要な検査だと現場の人間に理解され要望されていたにもかかわらず、使用頻度が少ないというのが一番大きな理由だと推測されるが、アミノ酸 PET は薬事承認されてこなかった。炭素に標識する¹¹C-メチオニン PET は、20分というきわめて短い半減期ゆえに、現実的にはサイクロトロンを有する施設以外で使用することは難しいが、フッ素に標識する場合、半減期は110分と炭素の5.5倍となる。筆者らが用いている¹⁸F-ボロンフェニルアラニン PET は、標識物質の生成効率がより向上すれば、商業ベースで実用化することが十分期待される。この薬事申請に向けての戦略のさらなる進行を祈念するとともに、支援していきたい。

Stereotactic Biopsy with Electrical Monitoring for Deep-Seated Brain Tumors

Hiroshi Ooba, Tatsuya Abe, Yasutomo Momii, Minoru Fujiki

Key words

- Deep brain stimulation
- Deep-seated lesion
- Monitoring
- Stereotactic biopsy

Abbreviations and Acronyms

IC: Internal capsule
 MRI: Magnetic resonance imaging
 SNr: substantia nigra, pars reticulata
 STN: Subthalamic nucleus
 VIM: Ventralis intermedius
 ZI: Zona incerta



Department of Neurosurgery, Oita University,
 Faculty of Medicine, Oita, Japan

To whom correspondence should be addressed:

Hiroshi Ooba, M.D. [E-mail: ohba@med.oita-u.ac.jp]

Citation: *World Neurosurg.* (2013) 79, 1:207.e1-207.e5.

DOI: 10.1016/j.wneu.2010.05.028

Journal homepage: www.WORLDNEUROSURGERY.org

Available online: www.sciencedirect.com

1878-8750/\$ - see front matter © 2013 Elsevier Inc.

All rights reserved.

INTRODUCTION

Stereotactic biopsy of a brain tumor is widely integrated into clinical practice as an efficient and safe procedure for obtaining a histologic diagnosis. The diagnostic accuracy is reported to be greater than 90%, with a morbidity rate of approximately 4% and a mortality rate of less than 1% (1, 2, 6, 10, 14, 16). However, the surgical risk is known to increase when lesions are located in the deep brain, such as the basal ganglia, thalamus, and brain stem (9, 14, 16, 18). Careful procedures were required for a stereotactic biopsy of a deep-seated lesion, although several reports have shown low mortality and morbidity rates (4, 11).

The current report describes two patients with deep-seated brain tumors who underwent stereotactic biopsies. The patients were monitored with electrical recording and stimulation, and the biopsies were successfully performed without any resulting neurologic deficits. Electrical monitoring enabled identification of the precise location where the electrode was passing onto the trajectory and target. This report dem-

OBJECTIVE: The stereotactic biopsy is widely integrated into clinical practice as an efficient and safe procedure for histologic diagnoses. However, the surgical risk increases when the lesions are close to the eloquence of the adjacent brain. The present report describes two patients with deep-seated brain tumors who underwent a stereotactic biopsy with electrical monitoring and demonstrates the importance of this technique.

METHODS: The tentative target and trajectory were determined on a stereotactic map from the *Schaltenbrand and Wahren* atlas. A Cosman–Roberts–Wells stereotactic frame was applied to the patient. Electrical recording along a single trajectory was used to identify the circumscribed neuronal structures, and electrical stimulation was administered to the target. The biopsy point was decided when no adverse events were observed with a low electric current level.

RESULTS: A 34-year-old male patient with anaplastic astrocytoma in the putamen and thalamus and an 81-year-old female patient with malignant lymphoma in the midbrain underwent stereotactic biopsies with electrical monitoring. The biopsies were successfully performed without any resulting neurologic deficits.

CONCLUSIONS: This report describes two patients with deep-seated brain tumors who underwent stereotactic biopsies with electrical recording and stimulation. The electrical monitoring appears to be a useful technique to complement the ordinary image-guided biopsy.

onstrates the advantages of this useful monitoring technique for performing biopsies of deep-seated lesions.

SURGICAL TECHNIQUE

Magnetic resonance imaging (MRI) was performed for the stereotactic procedure with 1-mm-slice thickness Gadolinium (Gd)-enhanced T1-weighted MRI. The procedure was planned by a surgeon (H.O.) using the iPlan Stereotaxy 2.6 software program (BrainLAB, Feldkirchen, Germany), and the tentative target and the trajectory were determined (**Figure 1**). The trajectory was planned so that the biopsy needle would not penetrate the cortical vein, the brain sulci, or the lateral ventricle. The anterior commissure and posterior commissure were also identified, and these data were transcribed onto a stereotactic map

from the *Schaltenbrand and Wahren* atlas. The atlas map could be stretched or shrunk in accordance with the length of the patient's intercommissural line. These processes provided the location of the tentative target and where the trajectory passed on a stereotactic map. A Cosman–Roberts–Wells stereotactic frame (Radionics, Massachusetts, USA) was applied to the patient, and 1-mm slice thickness computed tomography was performed. The computed tomography data were combined with the previous MRI data.

The patient was administered local anesthesia. A 4-cm skin incision and a 1.5-cm burr hole were made on the skull. The dura mater was opened, and the brain surface was carefully coagulated. A Digital Probe MicroDrive (Radionics, Massachusetts, USA) was set on the arc of the Cosman–Roberts–Wells frame. The Semi Micro Elec-