

**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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授 成相 直

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、本治療に必須であるアミノ酸標識薬剤を用いた PET 検査の実用化に向けての研究を行った。

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。本治療に必須であるアミノ酸標識PETによる計測の妥当性の検証を行っている。

（倫理面への配慮）

本施設はベバシズマブによる治療には参加していない。アミノ酸標識PETを含む保険診療以外の研究的PETの使用においては計測実施場所である東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会で承認済みのプロトコルに基づき患者の同意を書面で得た上で計測を行っている。また臨床データの解析においては東京医科歯科大学倫理委員会において臨床研究として承認を得ている。

C . 研究結果

平成25年度は下記の成果を得た。

メチオニンPETによる活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に関する計測法判定法にかんしての検証を手術採取標本の病理と対比しながら検証した。本年度は、ベバシズマブ投与後のメチオニンPETの経時変化に関してもデータを集積した。また複数のPET放射線標識薬剤（メチオニン、FBPA, 4DST）の比較対象研究を継続した。

D . 考察

PET計測においては、適切な薬剤選択、計測法管理と統一により活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に極めて有用であると考えている。ベバシズマブはもともと非造影である部位のメチオニン取り込みへの影響はもたらさないことが明らかになった。

E . 結論

今後も複数の診断薬剤を用いたPETによる悪性脳腫瘍病態の解析の応用が悪性脳腫瘍の新規医療の開発に必要と考えた。アミノ酸PETは放射線壊死と活動性腫瘍の鑑別のみで無く、ベバシズマブの薬剤効果の評価にも有用であると考えている。

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) Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Nariai T, Ishiwata K: Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. *Ann Nucl Med* 27:285-296, 2013
- 2) Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y: Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:53-60, 2013

3) Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y: A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. **J Neurosurg** **118**:1258-1268, 2013

4) 成相直: 特集 PETによる悪性腫瘍の治療戦略 1. 脳腫瘍. **PET Journal** **24**:12-14, 2013

5) Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of $(11)\text{C}$ -4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): **Tumors of the central nervous system**. Amsterdam: Springer, 2014, Vol 11, pp 41-48

2. 学会発表

(国際学会)

1) Nariai, T., et al.: Clinical benefit of PET Metabolic Image for the second Gamma Knife radiosurgery against focally recurred metastatic brain tumor after the initial treatment. 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20

2) Inaji, M., Yamamoto, M., Nariai, T., et al.: Validation of MRI T1/T2 mismatch method for accurate differentiation between radiation injury and recurrence of metastatic brain tumor after gamma knife radiosurgery. - Comparison with methionine PET - 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20

3) Hayashi, S., Inaji, M., Nariai, T., et al. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with a newly developed PET molecular imaging probe ^{11}C -4DST. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013.9.8-13

4) Nariai T, et al. Improved treatment of malignant glioma with clinical use of a newly developed PET molecular imaging probe 4DST to measure DNS synthesis rate. 2013 Annual Meeting of Congress of Neurosurgeons. 2013/10/19-23. San Francisco, CA, USA.

(国内学会)

1) 成相直. 悪性脳腫瘍の集学的治療におけるPETの臨床利用 - 現状と未来-. 第40回新潟核医学懇話会. 2013年4月20日、新潟

2) 成相直. シンポジウム. グリオーマ研究の最先端. グリオーマの診断と治療に有用な放射線診断学の進歩. 第33回日本脳神経外科コンgres総会. 2013年5月12日

3) 成相直. 合同シンポジウム: 「分子イメージング」脳腫瘍に対するPET分子イメージングの開発と臨床応用. 第14回日本分子脳神経外科学会および第72回日本脳神経外科学会. 2013年10月18日、横浜

4) 稲次基希、成相直、他: PET multi-tracerによるGlioma診断・治療の有用性. 日本脳神経外科学会 第72回学術総会, 2013.10.16-18, 201. 横浜

5) 稲次基希、成相直、他 ^{11}C -4DST PETのGlioma悪性度診断における有用性と妥当性の検証. 第53回日本核医学会学術総会, 2013.11.8-10. 福岡

6) 成相直、他. PET DNA合成能診断薬剤4DSTの脳腫瘍に対する臨床研究の現状報告. 第31回日本脳腫瘍学会学術総会. 2013年12月8-10日. 宮崎

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