

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 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26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、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ルに従い施行）は、本治療により、放射線壊死病巣と周囲脳浮腫の軽減を認めており、その後の追跡観察を行った。平成26年度中も、放射線壊死巣と周囲脳浮腫の再燃は認めなかった。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。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

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 論文発表

1. Nagane M: Dose-dense temozolomide - Is it still promising? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 38-49, 2015
2. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Echizen N, Inoue M, Takayama N, Nagane M: Spectral-domain optical coherence tomography patterns in intraocular lymphoma. *Ocular Immunology and Inflammation*, in press
3. 小林啓一, 永根基雄, 河合拓也, 野口明男, 塩川芳昭: 高齢者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. *Geriatric Neurosurgery* 26, 63-70, 2014
4. 横矢重臣, 小林啓一, 阿部泰明, 野口明男, 塩川芳昭, 永根基雄: 再発膠芽腫における再摘出術の役割と有用性. *Neuro-Oncology (Tokyo)* in press
5. Feng H, Lopez GY, Kim CK, Alvarez A, Duncan CG, Nishikawa R, Nagane M, Su A-J, Auron PE, Hedberg ML, Wang L, Raizer JJ, Kessler JA, Parsa AT, Gao W, Kim S, Jashi K, Nakano I, Grandis JR, McLendon RE, Bigner DD, Lin H-K, Furnari FB, Cavene WK, Hu B, Yan H, Cheng S-Y: EGFR Phosphorylation of DCBLD2 Recruits TRAF6 and Stimulates Akt-promoted Tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2014 Sep 2;124(9):3741-56.

PubMed PMID: 25061874. Pubmed Central
PMCID: 4151226.

6. 永根基雄: 神経膠腫の化学療法トピックス. 治療の最前線「第20回」. BRAIN 114: 6-7, 2014
7. 永根基雄: 再発膠芽腫. 脳21 17 (1): 20-28, 2014
8. 永根基雄: 悪性神経膠腫に対する抗血管新生療法と課題. 癌と化学療法 41 (2): 141-147, 2014
9. 永根基雄: Key Note Lectureベバシズマブが治療イノベーションを起こした意義と初期治療での意義～膠芽腫～. がん抗血管新生療法, メディカルレビュー社, 東京, p17, 2014
10. 永根基雄: 悪性脳腫瘍の治療効果判定の画像診断. CI研究 36 (2): in press, 2014
11. 永根基雄: ベバシズマブによる初発膠芽腫治療. 腫瘍内科 13 (2): 278-288, 2014
12. 永根基雄: 膠芽腫. In 神経症候群III - その他の神経疾患を含めて- [第2版]. 水澤英洋(編), 日本臨牀社, 東京, 日本臨牀 2014年6月別冊: pp47-52, 2014
13. 永根基雄: 脳神経外科医が解説する血液腫瘍: 悪性リンパ腫. 脳神経外科速報 24 (6): 658-668, 2014
14. Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. Int J Clin Oncol 19: 16-23, 2014; DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013

2. 学会発表

1. 永根基雄 (基調講演) (シンポジウム): 神経膠腫の標準治療と多施設共同臨床試験. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2014. 5.23
2. 永根基雄 (教育セミナー). Gliomaの遺伝子異常と治療成績. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2013. 5.23
3. 永根基雄 (基調講演) (シンポジウム): 膠芽腫に対するベバシズマブ治療と効果判定. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2014. 5.24
4. 永根基雄: 再発膠芽腫に対する標準治療: ベバシズマブ単独療法の再発形態解析とベバシズマブ基盤療法の展望. 第21回 多摩脳腫瘍研究会, 三鷹, 2014. 6.21

5. 永根基雄, 小林啓一, 齊藤邦昭, 岡田啓, 塩川芳昭: Temozolomide-refractory再発膠芽腫に対するbevacizumab基盤療法. 第27回東京脳腫瘍治療懇話会, 新宿区, 東京都, 2014. 7. 4
6. Motoo Nagane, Jeunghun Lee, Yukiko Shishido-Hara, Kaori Suzuki, Saki Shimizu, Michiru Umino, Keiichi Kobayashi, Yoshiaki Shiokawa (Lecture): Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, Nevada, U.S., 2014. 7.23
7. 永根基雄 (教育講演). 悪性神経膠腫に対するBevacizumab治療: Arms or Force? 第52回 春秋コンgres, 文京区, 東京都, 2014. 8. 2
8. 永根基雄 (特別講演): 中枢神経系原発悪性リンパ腫: 治療の進歩と展望. P CNSL - 頭蓋内悪性リンパ腫 -. 広島市, 広島県. 2014. 9. 26.
9. 永根基雄: 再発膠芽腫に対する標準治療: ベバシズマブ単独療法の再発形態解析とベバシズマブ基盤療法の展望. 日本脳神経外科学会 第73回学術総会, 品川, 2014. 10.10.
10. 永根基雄 (特別講演): 悪性脳腫瘍の化学療法: Current Trends and Challenges. 鹿児島市, 鹿児島県. 2014. 11. 7.
11. Nagane M, Kobayashi K, Saito K, Shiokawa Y: Recurrent patterns of bevacizumab monotherapy for recurrent primary glioblastoma. The 19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. Miami, FL, U.S.A. 2014. 11. 13-16.
12. 永根基雄, 福村知隆, 上野敏秀, 李政勲, 原由紀子, 三島一彦, 市村幸一, 武笠晃丈, 成田善孝, 西川亮, 間野博行: 中枢神経系原発悪性リンパ腫における全エクソンシーケンスによる遺伝子異常解析. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会, 舞浜市, 千葉県. 2014. 12. 1.
13. 永根基雄, 小林啓一, 齊藤邦昭, 塩川芳昭: ベバシズマブ単独療法の再発形態と予後解析. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会, 舞浜市, 千葉県. 2014. 12. 1.

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