

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 隈部俊宏 北里大学医学部脳神経外科・主任教授

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。

なお研究分担者は平成25年4月より東北大学医学部脳神経外科・准教授の立場から現職に異動した。本研究の登録症例は東北大学における症例となる。

(倫理面への配慮)

臨床研究プロトコルは東北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いた。

C. 研究結果

平成26年度は登録を行わず、前年度までに投与施行した患者の経過観察を行った。

症例は2005年5月(27歳)より治療歴のある右前頭葉の退形成性乏突起星細胞腫の再発症例である。2009年11月に再発症例に対して再摘出術後追加化学療法を行っていたが、さらに摘出腔壁の造影領域と両側大脳半球に浸潤するT2/FLAIR高信号領域に対して2012年1月中性子捕捉療法を大阪医大にて行った。その一ヶ月後から急速に造影領域と浮腫の拡大を認め、bevacizumab投与を行った。これにより著しく病態は改善し、通常の生活に戻ることが可能となった。2012.12.31までこの状態を維持することを確認後、前述のように北

里大学へ異動となった。

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。

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

- Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K, Adachi JI, Kurisu K, Yamasaki F, Tominaga T, Kumabe T, Ueki K, Higuchi F, Yamamoto T, Ishikawa E, Takeshima H, Yamashita S, Arita K, Hirano H, Yamada S, Matsutani M.: A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel® Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54(4):290-301, 2014
- Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K.: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 23(4):1059-68, 2014
- Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, Kumabe T, Uenohara H, Tominaga T: The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54(4):302-09, 2014

4. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T: Tohoku Brain Tumor Study Group: treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol* 116(2): 299-306, 2014
5. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Watanabe M, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Early response to chemotherapy as an indicator for the management of germinoma-like tumors of the pineal and/or suprasellar regions. *J Clin Neurosci* 21(1): 124-30, 2014
6. Zhang R, Saito R, Mano Y, Kanamori M, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T: Concentration rather than dose defines the local brain toxicity of agents that are effectively distributed by convection-enhanced delivery. *J Neurosci Methods* 30:131-7, 2014
7. Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K: Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 127(6):911-25, 2014
8. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, Luu B, Yao Y, Wang X, Dubuc AM, Garzia L, Peacock J, Mack SC, Wu X, Rolider A, Morrissy AS, Cavalli FM, Jones DT, Zitterbart K, Faria CC, Schüller U, Kren L, Kumabe T, Tominaga T, Shin Ra Y, Garami M, Hauser P, Chan JA, Robinson S, Bognár L, Klekner A, Saad AG, Liao LM, Albrecht S, Fontebasso A, Cinalli G, De Antonellis P, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Bailey S, Lindsey JC, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Scherer SW, Phillips JJ, Gupta N, Fan X, Muraszko KM, Vibhakar R, Eberhart CG, Fouladi M, Lach B, Jung S, Wechsler-Reya RJ, Fèvre-Montange M, Jouvet A, Jabado N, Pollack I F, Weiss WA, Lee JY, Cho BK,

- Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin J B, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhooft NK, Kros JM, Van Meir EG, Clifford SC, Bourdeaut F, Delattre O, Doz FF, Hawkins CE, Malkin D, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Bouffet E, Rutka JT, Pfister SM, Taylor MD: Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol*. 32(9):86-96, 2014
9. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nurs*. 37(6):E1-E14, 2014
10. Kanamori M, Kikuchi A, Watanabe M, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Kumabe T, Kure S, Tominaga T: Rapid and sensitive intraoperative detection of mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes during surgery for glioma. *J Neurosurg* 120(6):1288-97, 2014
11. Yang X, Saito R, Nakamura T, Zhang R, Sonoda Y, Kumabe T, Forsayeth J, Bankiewicz K, Tominaga T: Peri-tumoral leakage during intra-tumoral convection-enhanced delivery has implications for efficacy of peri-tumoral infusion before removal of tumor. *Drug Deliv*. 2014 May 28:1-6. [Epub ahead of print]
12. Shibahara I, Sonoda Y, Shoji T, Kanamori M, Saito R, Inoue T, Kawaguchi T, Yamashita Y, Watanabe T, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Tominaga T: Malignant clinical features of anaplastic gliomas without IDH mutation. *Neuro Oncol*. 2014 Jun 23. pii: nou112. [Epub ahead of print]
13. Kawaguchi T, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Iwasaki M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T: Practical surgical indicators to identify candidates for radical resection of insulo-opercular gliomas. *J Neurosurg*, 121(5):1124-32, 2014

14. Kanamori M, Higa T, Sonoda Y, Murakami S, Dodo M, Kitamura H, Taguchi K, Shibata T, Watanabe M, Suzuki H, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Yamamoto M, Motohashi H, Tominaga T: Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. Neuro Oncol. 2014 Oct 10. pii: nou282. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 隈部俊宏: 穿通枝と脳腫瘍手術: 第 20 回文京脳腫瘍研究会: 2014 年 2 月 3 日: 東京ガーデンパレス(東京)
2. 近藤竜史、湯澤 泉、中原邦晶、佐藤公俊、小泉寛之、今野慎吾、佐藤澄人、久須美真理、宮島良輝、関口朋子、犬飼円、隈部俊宏: アテローム硬化性頭頸部動脈狭窄症に対する血管内治療: ATIS 学術講演会: 2014 年 2 月 21 日: 北里大学医学部(相模原)
3. 隈部俊宏: 神経膠腫の治療と経過に関して: 相模原神経膠腫画像セミナー: 2014 年 3 月 19 日: 北里大学医学部(相模原)
4. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する再手術の有用性: 第 27 回神奈川脳腫瘍フォーラム: 2014 年 3 月 28 日: 横浜崎陽軒本店(横浜)
5. 隈部俊宏: 悪性脳腫瘍手術と穿通枝: Neurosurgery Kinki 2014 Spring Meeting (第 67 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、第 69 回近畿脊髄外科研究会): 2014 年 4 月 5 日: 千里ライフサイエンスセンター(大阪)
6. 隈部俊宏: 悪性神経膠腫における画像診断: 第 32 回日本脳腫瘍病理学会: 2014 年 5 月 23 日: あわぎんホール(徳島)
7. 隈部俊宏: 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の治療戦略: 第 42 回日本小児神経外科学会: 2014 年 5 月 29 日: 江陽グランドホテル(仙台)
8. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術と穿通枝: 第 5 回北のまほろば脳神経外科手術手技研究会: 2014 年 6 月 6 日: ホテルクラウンパレス青森(青森)
9. 隈部俊宏: 神経膠腫摘出の基本手技(右中心前回星細胞腫を題材として): 第 1 回グリオーマ手術手技インターネットライブセミナー: 2014 年 6 月 11 日:

10. 隈部俊宏: 脈絡叢乳頭腫の治療: 第 38 回栃木脳腫瘍懇談会: 2014 年 6 月 20 日: ホテル東日本宇都宮(宇都宮)
11. 隈部俊宏: 悪性脳腫瘍摘出と穿通枝(脳内微小血管)障害に関して: 第 91 回北里循環器セミナー: 2014 年 6 月 26 日: 小田急ホテルセンチュリー相模大野(相模原)
12. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術と化学療法: 奈良県脳腫瘍カンファレンス 2014: 2014 年 7 月 5 日: 檀原ロイヤルホテル(奈良)
13. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する再摘出術の意義: 8<sup>th</sup> Neurosurgery Forum in Tokushima: 2014 年 7 月 16 日: ホテルクレメント徳島(徳島)
14. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する長期 follow up: 脳腫瘍セミナー in 仙台: 2014 年 9 月 13 日: トランスシティカンファレンス仙台(仙台)
15. 隈部俊宏: 悪性神経膠腫に対する化学療法: 山梨脳腫瘍フォーラム: 2014 年 9 月 22 日: 古名家ホテル(山梨)
16. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する手術と化学療法: 東北ギリアデル使用経験研究会: 2014 年 10 月 4 日: TKP ガーデンシティ仙台勾当台(仙台)
17. 隈部俊宏: 門外漢である脳腫瘍治療専門医が考える脳血管障害治療: 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会: 2014 年 10 月 10 日: グランドプリンスホテル高輪(東京)
18. 隈部俊宏: BCNU wafers の使用経験: GILIADEL MEET THE EXPERT: 2014 年 10 月 22 日: 京王プラザホテル(東京)
19. 隈部俊宏: 後頭蓋窩神経膠腫摘出の pitfall: 仙台脳神経外科フォーラム: 2014 年 11 月 5 日: 長陵会館(仙台)
20. 隈部俊宏: 神経膠腫手術: 第 77 回福島脳神経外科懇話会: 2014 年 11 月 8 日: 小名浜オーシャンホテル(福島)
21. 隈部俊宏: ギリアデル留置の実際: 特異的な症例提示について: ギリアデルを考える会: 2014 年 11 月 14 日: Ritz Carlton South Beach (Miami)
22. 隈部俊宏: : 相模原地区結節性硬化症診療連携講演会: 2014 年 11 月 21 日: 相模原市民会館(相模原)
23. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術: 第 7 回秋田脳腫瘍セミナー: 2014 年 12 月 12 日: にぎわい交流会館(秋田)

24. 隈部俊宏:悪性神経膠腫における最新知見:第4回山口県脳腫瘍研究会:2014年12月18日:ANAクラウンプラザホテル宇部(山口)
25. 隈部俊宏:解剖にもとづいた神経膠腫手術:定型的手術はあり得るのか?:第32回宮崎脳腫瘍研究会:2014年12月19日:MRT micc(宮崎)

(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  
なし