

表6.1.4. 有害事象の一覧
解析対象集団：SAS

No.	登録番号	登録日	初回投与日	事象名	MedDRA 読み替え SOC	MedDRA 読み替え PT	発現時期	発現日	初回投与から 発現までの 期間(日)	Grade	ペバシズマブ との因果関係	転帰日	転帰	発現日から 転記日までの 期間(日)
145	009-001	2012/3/29	2012/4/2	末梢性感覚ニューロパチー	神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー	2回目投与開始 ～3回目投与前	2012/5/1	29	1	無関係	2012/8/8	後遺症あり	99
146	010-001	2012/10/24	2012/10/30	下痢	胃腸障害	下痢	5回目投与開始 ～6回目投与前	2012/12/31	62	1	無関係	.	.	.
147	010-001	2012/10/24	2012/10/30	頭痛	神経系障害	頭痛	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/11/13	14	1	無関係	2013/2/5	回復	84
148	010-001	2012/10/24	2012/10/30	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	3回目投与開始 ～4回目投与前	2012/11/27	28	1	不明	2013/2/5	未回復	70
149	011-001	2012/8/31	2012/9/5	APTT	臨床検査	活性化部分トロンボプラステン時間異常	4回目投与開始 ～5回目投与前	2012/11/5	61	1	無関係	.	.	.
150	011-001	2012/8/31	2012/9/5	Dダイマー	臨床検査	フィブリンドダイマー増加	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/9/19	14	2	無関係	2013/1/30	未回復	133
151	011-001	2012/8/31	2012/9/5	FDP	臨床検査	フィブリン分解産物増加	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/9/19	14	2	無関係	2013/1/30	未回復	133
152	011-001	2012/8/31	2012/9/5	PT-INR	臨床検査	プロトロンビン時間異常	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/9/19	14	1	無関係	.	.	.
153	011-001	2012/8/31	2012/9/5	フィブリノーゲン	臨床検査	血中フィブリノーゲン異常	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/9/19	14	2	無関係	2013/1/30	未回復	133
154	011-001	2012/8/31	2012/9/5	血小板数	臨床検査	血小板数異常	5回目投与開始 ～6回目投与前	2012/12/17	103	1	無関係	.	.	.
155	011-001	2012/8/31	2012/9/5	好中球数	臨床検査	好中球数異常	5回目投与開始 ～6回目投与前	2012/12/17	103	1	無関係	.	.	.
156	011-001	2012/8/31	2012/9/5	高血圧	血管障害	高血圧	1回目投与開始 ～2回目投与前	2012/9/19	14	3	無関係	2013/1/30	未回復	133
157	011-001	2012/8/31	2012/9/5	左殿部蜂窩織炎疑い	感染症および寄生虫症	蜂巣炎	2回目投与開始 ～3回目投与前	2012/10/1	26	3	無関係	.	.	.
158	011-001	2012/8/31	2012/9/5	尿道炎	感染症および寄生虫症	尿道炎	5回目投与開始 ～6回目投与前	2012/12/12	98	3	無関係	2013/1/30	軽快	49
159	011-001	2012/8/31	2012/9/5	白血球数	臨床検査	白血球数異常	4回目投与開始 ～5回目投与前	2012/11/5	61	1	無関係	.	.	.
160	011-001	2012/8/31	2012/9/5	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	2回目投与開始 ～3回目投与前	2012/10/1	26	2	無関係	.	.	.
161	011-001	2012/8/31	2012/9/5	鼻出血	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	4回目投与開始 ～5回目投与前	2012/10/31	56	2	直接的	2013/1/30	回復	91
162	011-001	2012/8/31	2012/9/5	貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	4回目投与開始 ～5回目投与前	2012/11/5	61	1	無関係	2013/1/30	未回復	86
163	012-002	2013/2/8	2013/2/14	Dダイマー	臨床検査	フィブリンドダイマー増加	3回目投与開始 ～4回目投与前	2013/3/28	42	1	無関係	.	.	.
164	012-002	2013/2/8	2013/2/14	血小板数	臨床検査	血小板数異常	3回目投与開始 ～4回目投与前	2013/2/7	-7	2	無関係	.	.	.
165	012-002	2013/2/8	2013/2/14	大腿部内出血	血管障害	皮下出血	2回目投与開始 ～3回目投与前	2013/2/28	14	1	不明	.	.	.
166	012-002	2013/2/8	2013/2/14	白血球数	臨床検査	白血球数異常	2回目投与開始 ～3回目投与前	2013/3/14	28	2	無関係	.	.	.
167	012-002	2013/2/8	2013/2/14	貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	4回目投与開始 ～5回目投与前	2013/2/7	-7	2	無関係	.	.	.
168	014-001	2012/11/2	2012/11/9	ALT (GPT)	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	最終投与時～投与終了後30日	2012/12/3	24	1	不明	2012/12/9	未回復	6

表6.1.4. 有害事象の一覧
解析対象集団：SAS

No.	登録番号	登録日	初回投与日	事象名	MedDRA 読み替え SOC	MedDRA 読み替え PT	発現時期	発現日	初回投与から 発現までの 期間(日)	Grade	ペバシズマブ との因果関係	転帰日	転帰	発現日から 転帰日までの 期間(日)
169	014-001	2012/11/2	2012/11/9	Dダイマー	臨床検査	フィブリンDダイマー増加	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/21	12	1	無関係	2012/12/9	未回復	18
170	014-001	2012/11/2	2012/11/9	FDP	臨床検査	フィブリン分解産物増加	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/21	12	1	無関係	2012/12/9	未回復	18
171	014-001	2012/11/2	2012/11/9	PT-INR	臨床検査	プロトロンビン時間異常	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/21	12	1	無関係	2012/12/9	未回復	18
172	014-001	2012/11/2	2012/11/9	フィブリノーゲン	臨床検査	血中フィブリノーゲン異常	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/21	12	1	無関係	2012/12/9	回復	18
173	014-001	2012/11/2	2012/11/9	悪心	胃腸障害	悪心	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/16	7	2	不明	2012/11/22	回復	6
174	014-001	2012/11/2	2012/11/9	高血圧	血管障害	高血圧	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/17	8	1	不明	2012/12/6	未回復	19
175	014-001	2012/11/2	2012/11/9	食欲不振	代謝および栄養障害	食欲減退	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/16	7	2	不明	2012/11/22	回復	6
176	014-001	2012/11/2	2012/11/9	頭蓋内出血	神経系障害	頭蓋内出血	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/16	7	2	不明	2012/11/28	未回復	12
177	014-001	2012/11/2	2012/11/9	頭痛	神経系障害	頭痛	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/16	7	2	不明	2012/11/22	軽快	6
178	014-001	2012/11/2	2012/11/9	発熱	一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/23	14	1	無関係	2012/11/24	回復	1
179	014-001	2012/11/2	2012/11/9	疲労	一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/16	7	1	無関係	2012/12/9	未回復	23
180	014-001	2012/11/2	2012/11/9	貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	最終投与時～投与終了後30日	2012/11/24	15	1	無関係	2012/12/3	回復	9
181	014-002	2012/12/7	2012/12/12	高血圧	血管障害	高血圧	4回目投与開始～5回目投与前	2013/2/6	56	1	直接的	.	.	.
182	014-002	2012/12/7	2012/12/12	頭痛	神経系障害	頭痛	1回目投与開始～2回目投与前	2012/12/25	13	1	無関係	.	.	.

*全期間を通して、1症例においてPTが同じ有害事象が2件以上起こった場合は1件として集計した。
 その際、発現時期・発現日は初回時、Gradeは最悪時、因果関係・転帰確認日・転帰は最終時のデータを用いた。
 *基本的にペバシズマブの初回投与後に生じた有害事象のみを集計したが、投与前に生じた事象であっても途中でGrade増加（増悪）の場合は有害事象に含めた。
 003-003の貧血の増悪日は2012/5/21、012-002の血小板数の増悪日は2013/3/28、012-002の貧血の増悪日は不明であった。
 *期間によらない重篤な有害事象と考えられた「死亡」は、有害事象の集計には含めず、別途表6.2.1.にて死亡原因と共に表示した。
 *発現した年月は入力されているが、日が不明であったものは、有害事象の評価に関して保守的になるよう「01」を代入し集計した。
 *重篤な有害事象として、001-008の十二指腸潰瘍、003-005の脳梗塞（投与後1ヵ月以降の発現のためCRF未記載）が報告されている。

表6.2.3. 死亡症例の一覧
解析対象集団：全症例

No.	登録番号	登録日	死亡日	登録日から 死亡まで の期間(月)	死亡理由(詳細)
1	002-002	2011/12/16	2012/10/12	9.9	その他(他院にて死亡であり詳細不明)
2	003-003	2012/3/26	2012/10/31	7.2	脳腫瘍
3	004-003	2011/11/2	2012/6/20	7.6	その他(放射線壊死と脳腫瘍のどちらか鑑別困難)
4	005-001	2011/11/28	2012/5/30	6.1	静脈塞栓症(肺塞栓症)
5	012-002	2013/2/8	2014/3/25	13.5	その他(低栄養、肺炎にて他院入院。その後死亡。)
6	014-001	2012/11/2	2013/2/1	3.0	その他(敗血症)

*002-002以外の症例は重篤な有害事象として報告されている(投与後1ヵ月以降であるためCRF未記載)。

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 成相 直 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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。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、特に γ ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 γ ナイフ治療に応用するための臨床研究を積極的に行った。

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。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ー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24-26年度を通しての研究により下記の成果を得た。

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しての計測法判定法にかんしての検証を行ない、計測機器、計測法、画像再構成法などが統一されている場合は異なった施設においても極めて再現性の良いデータが得られることが明らかとなった。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しての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。

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、4DST）の比較対象研究も行った。

メチオニンPETによる γ ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 γ ナイフ治療に応用するための臨床研究を積極的に行い、その鑑別が有効にできることと、PETに基づいた治療によりグリオーマ、転移性脳腫瘍ともに生命

予後改善効果があることを示した。

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。

γ ナイフ治療のような高線量放射線療法では高率に壊死が発生するが、それに対してのベバシズマブ治療が可能となれば、PETを用いて活動性腫瘍部位と壊死部を鑑別し活動性腫瘍のみにさらに局所放射線療法を加えるという治療が可能となる。そして、これまでの我々の研究からそのような方針での治療が生命予後の改善に寄与することを示すことができたものと考えている。

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に有効で有りその情報に基づいた局所放射線療法とベバシズマブの併用が悪性神経膠腫においても転移性脳腫瘍において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. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging - PET. In: Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, editors. Neutron Capture Therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 201-12.
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. International

- Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013 Jan 1;85(1):53-60.
3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. Momose T, Nariai T, Kawabe T, Inaji M, Tanaka Y, Watanabe S, Maehara T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Yamamoto M: Clinical benefit of ^{11}C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. *Clin Nucl Med* 39:939-943, 2014
 7. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Watanabe S, Barfod BE, Kasuya H: Validity of Prognostic Grading Indices for Brain Metastasis Patients Undergoing Repeat Radiosurgery. *World Neurosurg* 82:1242-1249, 2014
 8. Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Watanabe S, Kasuya H: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. *J Neurosurg* 121 Suppl:16-25, 2014
 9. Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of $(^{11}\text{C})\text{-4DST-PET}$ for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): Tumors of the central nervous system. Amsterdam: Springer, Vol 11, pp 41-48, 2014
 10. 成相直: グリオーマの診断と治療に有効な放射線診断学の進歩. *脳神経外科ジャーナル* 23:559-568, 2014
 11. 田中洋次, 成相直, 前原健寿: 脳神経外科領域における3D ASL撮影の有用性. *GE today* 45:12-15, 2014
2. 学会発表 (国際学会)
 1. Nariai T, Inaji M, Tanaka Y, Aoyagi M, Yamamoto T, Miyatake S, Matsumura A, Ishiwata K. Clinical use of PET amino acid imaging in boron neutron capture therapy for malignant brain tumor. 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. Sept 10-14, 2012. Tsukuba.
 2. Nariai T, Inaji M, Toyohara J, Ishiwata K, Tanaka Y, Aoyagi M, Ohno K. clinical use of ^{4}DST as a new PET molecular imaging probe to measure DNA synthesis of brain tumor. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology. May 24, 2012. Nagoya.
 3. Inaji M, Nariai T, Tanaka Y, Aoyagi M, Maehara T, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with newly developed PET molecular imaging probe $^{11}\text{C}\text{-4DST}$. Joint Neurosurgical Convention. Jan 29-Feb 3, 2013. Hawaii.
 4. 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
 5. 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
 6. 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 $^{11}\text{C}\text{-4DST}$. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013. 9.8-13

7. 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.
8. Nariai T, Yamamoto M, Momose T, Inaji M, Tanaka Y, Kawabe T, Nagatomo Y, Barfod B, Ishiwata K, Ishii K. Roles of Methionine PET in Gamma Knife Radiosurgery for Malignant Glioma. 17th Leksell GK Society Meeting, New York, USA. 2014. 5. 11-15.

(国内学会)

1. 成相直。悪性脳腫瘍の治療におけるPETイメージングの臨床的有用性。第28回Brain functional Imaging conference. 2012年9月8日。神戸。
2. 成相直、稲次基希、豊原潤、石渡喜一、坂田宗之、石井賢二、織田圭一、田中洋次、青柳傑。11C-4DSTを用いた悪性脳腫瘍のDNA合成能評価法の検討。第52回日本核医学会学術総会。2012年10月11-13日。
3. 成相直、百瀬俊也、川辺拓也、稲次基希、田中洋次、石井賢二、石渡喜一、佐藤泰憲、山本昌昭。転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後局所再発の再治療に対するメチオニンPETの有用性。第30回日本脳腫瘍学会。2012年11月25-27日。広島。
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

8. 稲次基希、成相直、他 ¹¹C-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
9. 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
10. 稲次基希、成相直、林志保里、田中洋次、織田圭一、坂田宗之、豊原潤、石井賢二、石渡喜一、前原健寿：Methionine-PET、4DST-PETを用いた悪性脳腫瘍診断・治療成績の検討。第37回日本脳神経CI学会、大宮、2014.2.28-3.1
11. 川並麗奈、稲次基希、成相直、林志保里、田村郁、田中洋次、織田圭一、石渡喜一、石井賢二、前原健寿：Methionine-PETによる、アバスタチンが著効したglioblastoma2例の検討。第43回日本神経放射線学会、米子、2014.3.21-23
12. 玉置正史、原睦也、佐藤洋平、橋本秀子、渡邊顕弘、原祥子、金子聡、橋本聡華、戸根修、稲次基希、成相直。oligodendroglial tumorの集学的治療。日本脳神経外科学会第73回学術総会、東京、2014.10.9-11
13. 稲次基希、成相直、林志保里、田中洋次、織田圭一、坂田宗之、豊原潤、石渡喜一、石井賢二、前原健寿、Malignant glioma adjuvant therapyにおけるPET clinical useの有用性。第54回日本核医学会学術総会、大阪、2014.11.6-8
14. 成相直、稲次基希、百瀬俊也、林志保里、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、山本昌昭：メチオニンPETガイドによる悪性脳腫瘍のγナイフ治療の有効性。第54回日本核医学会学術総会、大阪、2014.11.6-8

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

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 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経外科 准教授 露口尚弘

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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは大阪市立大学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

適当な症例がなく登録出来なかった。診断の一方法であるMethionine-PETでの新しい知見を得た。異なるPET装置においても腫瘍と放射線壊死の診断基準に差はないことが判明した。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Sakamoto S, Morino M, Nagata T, Ikeda H, Kunihiro N, Takami T, Ohata K: sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. Clin Neurophysiol 123(8):1496-1501, 2012
2. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I: Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. Clin Neurophysiol 123(11):2116-21, 2012
3. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K: Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalograph. Open Neuroimag J 6:37-43, 2012
4. Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Ann Nuc Med. 2013 27:772-80, 2013
5. Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. Spine (Phila Pa 1976) 38:407-14, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

1. Ikeda H., Tsuyuguchi N., Kunihiro N., Uda T., Goto T., Takami T, Ishibashi K, Ohata K: Analysis for the recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. The 6th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies and the 10th European Skull Base Society Congress 2012 2012. 5. 17 Brighton, UK
2. Ohata K, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N Uda T, Goto T: Prediction of proliferative activity in meningiomas. Skull Base 2012 Conference 2012. 9. 24 Mumbai, India
3. Naohiro Tsuyuguchi, Kenichi Ishibashi, Hidetoshi Ikeda, Takehiro Uda, Kenji Ohata: The evaluation of Methionine PET and tumor proliferation for the prognosis of low grade glioma. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/09/08-13 Seoul, Korea
4. Yuzo Terakawa, Naohiro Tsuyuguchi, Junya Abe, Hidetoshi Ikeda, Takeo Goto, and Kenji Ohata: The role of 11C-methionine positron emission tomography in prediction of meningioma recurrence and progression. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE
5. Junya Abe, Naohiro Tsuyuguchi, Yuzo Terakawa, Kenichi Ishibashi, Takashi Nagata, Kenji Ohata: Evaluation of pituitary adenoma and craniopharyngioma by Methionine positron emission tomography. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

(国内学会)

1. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: メチオニンPETでのMRIfusion画像の有用性について。第69回日本脳神経外科学会学術総会 2011. 10. 12 横浜
2. 露口尚弘、宇田武弘、池田英敏、國廣誉世、石橋謙一、大畑建治: Low grade glioma の治療予後と Methionine-PET での評価。第 29 回日本脳腫瘍学会 2011. 11. 27 岐阜
3. Tsuyuguchi N, Ikeda H, Terakawa Y, Ohata K: Reconsideration of 11C-methionine Positron Emission Tomography for Differentiation between Recurrent Brain Tumor and Radiation Necrosis after

Radiotherapy. 日本脳神経外科学会
第71回学術総会 2012. 10. 20 大阪

4. 露口尚弘、永田 崇、石橋謙一、大畑建治 下垂体腫瘍および頭蓋咽頭腫におけるMethionine (MET) PETについて。第23回日本間脳下垂体腫瘍学会 2013/03/15-16 鹿児島
5. 露口尚弘、寺川雄三、佐藤英俊、宇田武弘、阿部純也、石橋謙一、永田 崇、大畑建治 我々の施設におけるawake surgeryの経験と問題点にたいする検討 第12回Awake Surgery学会 2014/9/10 東京
6. 露口尚弘、寺川雄三、佐藤英俊、宇田武弘、阿部純也、石橋謙一、永田 崇、大畑建治 我々の施設におけるawake surgeryの経験と問題点にたいする検討 第73回日本脳神経外科学会学術総会 2014/10/09-11 東京
7. 露口尚弘 頭蓋内疾患の核医学における最近の話題 -PETを中心に-。第58回群馬県核医学研究会 2014/11/01 群馬
8. 露口尚弘、東山滋明、佐藤英俊、塩見進、大畑建治 脳腫瘍における奇異性Methionine集積 第54回日本核医学会学術大会 2014/11/06-08 大阪

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所得権の取得状況

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

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 寺坂俊介 北海道大学大学院医学研究科 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ールに則り、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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは北海道大学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

合計 2 名の患者を登録した。以下にその症例の簡単な経過を示す。

61 歳 男性

原疾患は肺癌。右前頭葉の転移巣に対して放射線治療を施行。放射線一年後より両側前頭葉に放射線壊死の所見を認め対麻痺となった。ステロイドや高気圧酸素等の保存的治療を行うも効果はなし。またステロイドによる両側大腿骨頭壊死を併発した。本試験に参加し画像、臨床症状ともに著明に改善した。

50 歳 男性

原疾患は食道癌。左前頭葉に転移巣に対し放射線治療を施行。放射線半年後より左前頭葉に放射線壊死の所見を認め失語、右片麻痺となった。ステロイドや高気圧酸素等の保存的治療を行うも効果はなく照射 2 年後に壊死巣の摘出術を追加した。本試験に参加し画像は改善したものの、臨床症状の改善には乏しかった。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

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. 研究発表

1. 論文発表

- ① Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, Yamaguchi S, Houkin K, Tanaka S, Kuge Y, Tamaki N: F-18 fluoromisonidazole may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39(5): 760-770, 2012
- ② Aoyama H, Onodera S, Takeichi N, Onimaru R, Terasaka S, Sawamura Y, Shirato H: 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): 329-334, 2013

③ Lau C, Wang L, Yamaguchi S, Burstein M, Terashima K, Chang K, H.K. Ng, Nakamura H, He Z, Doddapaneni H, Lewis L, Wang M, Suzuki T, Nishikawa R, Natsume A, Terasaka S, Dauser R, Whitehead W, Adekunle A, Sun J, Qiao Y, Marth M, Muzny D, Gibbs R, Leal S, Wheeler D: Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumors. Nature 511(7508): 241-245, 2014

2. 学会発表

- ① Terasaka S, Kobayashi H, Kamoshima Y, Motegi H, Endoh S, Kaneko S, Houkin K: Surgical approach for pontine cavernous malformation 6th International congress of the World Federation of Skull Base Societies Brighton UK, 16-19 May, 2012
- ② Terasaka S, Asaoka K, Kobayashi H, Kamoshima Y, Motegi H, Endo S, Kaneko S, Houkin K: Anterior interhemispheric approach for tuberculum sellae meningioma XV World Congress of Neurosurgery, Seoul Korea, 9 Sep, 2013
- ③ Terasaka S, Yamaguchi S, Kobayashi H, Nishihara H, Shirato H, Houkin K: Prognostic factors for survival in patients with high-grade meningioma and recurrence-risk stratification for application of radiotherapy 11th ASNO, Istanbul Turkey, 13 Sep. 2014

G. 知的所得権の取得状況

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

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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは〇〇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

合計 2 名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

症例 1 神経膠芽腫に対する放射線治療後放射線壊死による左半身麻痺をきたし登録した。ベバシズマブ投与により、造影病変・FLAIR 高信号領域ともに縮小を認めしたが、左半身麻痺が後遺した。治療は安全に終了したが、治療終了 3 ヶ月後に肺塞栓をきたし死亡された。肺塞栓発症は、ベバシズマブ投与後 3 ヶ月以上経過した後であり、左半身麻痺がその原因と診断した。

症例 2 上顎癌に対する放射線治療後、右側頭葉に放射線壊死をきたし登録した。ベバシズマブ投与により、造影病変・FLAIR 高信号領域ともに縮小を認め、認知機能の改善により復職ができた。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

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. 研究発表

1. 論文発表

1) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, K. Hatano, O. Nagano, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 82: 282-287

2) T. Iuchi, K. Hatano, T. Kodama, T. Sakaida, S. Yokoi, K. Kawasaka, Y. Hasegawa, R. Hara. Phase II trial of hypofractionated high-dose intensity-modulated radiation therapy with concurrent and adjuvant temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 88: 793-800

3) Toshihiko Iuchi, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 87-91.

4) Toshihiko Iuchi, Masato Syngyoji, Meiji Itakura, Sana Yokoi, Yasumitsu Moriya, Hajime Tamura, Yasushi Yoshida, Hironori Ashinuma, Koichiro Kawasaki, Yuzo Hasegawa, Tsukasa Sakaida. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol.* 2015 Epub Ahead

5) Toshihiko Iuchi, Kiyoto Kuwabara, Minako Natsumoto, Koichiro Kawasaki, Yuzo Hasegawa, Tsukasa Sakaida. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumors: A phase II, prospective, randomized study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2015 Epub Ahead

6) Shingyoji M, Kageyama H, Sakaida T, Nakajima T, Matsui Y, Itakura M, Iuchi T, Yokoi S, Kimura H, Iizasa T. :Detection of epithelial growth factor receptor mutations in cerebrospinal fluid from patients with lung adenocarcinoma suspected of neoplastic meningitis. *J Thorac Oncol*. 2011 Jul;6(7):1215-20.

7) Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Aizawa 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

8) 井内俊彦 幡野和男：悪性グリーマに対する高精度放射線治療：脳神経外科ジャーナル 21(3), 207-215, 2012：総説

9) 井内俊彦 強度変調放射線治療 (Intensity-modulated radiation therapy: IMRT) *Clinical Neuroscience* 2013; 31(10): 1166-1168

10) 羽山昌子, 中村力也, 山本尚人, 三好哲太郎, 岡田淑, 井内俊彦, 伊丹真紀子, 宮崎勝. HER2陽性乳癌脳転移症例に対してペバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した1例. *乳癌の臨床* 2013; 28: 213-218

11) 桑原清人, 浅子恵利, 石原優, 松本美奈子, 近藤芳弘, 井内俊彦. 院内製剤レベチラセタム坐剤の製剤学的検討と臨床応用. *医療薬学* 2014; 40: 753-758.

2. 学会発表

1) Toshihiko Iuchi, Sana Yokoi, Miki Ohira, Hajime Kageyama, Makiko Itami, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida, Akira Nakagawara. : Sox8 as a molecular marker of oligodendroglial tumors. : AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2012 : 3/31/2012-4/4/2012 : Chicago, IL, USA : Poster

2) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, S. Yokoi, M. Itakura, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, H. Kageyama, T. Iizasa. : Tyrosine kinase inhibitors without radiation therapy for brain metastases from EGFR-mutant adenocarcinoma of lung. : 37th. ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress: 9/28/2012-10/2/2012: Vienna, Austria : Oral presentation

3) T. Iuchi, K. Hatano, H. Kageyama, T. Imagunbai, T. Kodama, Y. Tohyama, S. Yokoi, T. Sakaida, K. Kawasaki, Y. Hasegawa. : Hypo-fractionated IMRT with TMZ for GBMs. -Tailor-made setting of treatment doses owing to MGMT-methylation status-. : ASTRO (American Society for Therapeutic Radiation Oncology) 54th. Annual Meeting : 10/28-10-31, 2012 : Boston, MA, USA : Oral presentation

4) Toshihiko Iuchi, Miki Ohira, Sana Yokoi, Hajime Kageyama, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida, Akira Nakagawara. Gene expression signature of malignant astrocytomas and its association with MGMT promoter methylation status. AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2013 : 4/6/2013-4/10/2013 : Washington, DC, USA : Poster

5) T. Iuchi, K. Hatano, Y. Uchino, T. Kodama, N. Toyama, T. Kawachi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Sakaida. Methionine-uptake, delivered dose and control of the lesion in the treatment of malignant astrocytomas. 2nd. ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation Oncology) Forum: 4/19/2013-4/23/2013: Geneva, Switzerland: Poster

6) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. The incidence and clinical feature of brain metastasis from non-small cell lung cancer, and their associations with EGFR mutation. 17th. ECCO - 38th ESMO - 32nd ESTRO European Cancer Congress: 9/28/2013-10/1/2013: Amsterdam, Holland: Poster

7) T. Iuchi, K. Hatano, T. Kawachi, T. Kodama, T. Sakaida, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, R. Hara. Risk and Benefit of Irradiation for Subventricular Zone in the Treatment of Patients With Glioblastoma. ASTRO (American Society of Radiation Oncology) 56th. Annual Meeting. San Francisco, USA, 2014. 09. 14. -09. 17. Poster

8) T. Iuchi, S. Yokoi, M. Ohira, R. Shimada, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Sakaida. Prognostic value of pyrosequencing of MGMT promoter methylation in patients with glioblastoma treated by temozolomide and hypofractionated high-dose IMRT. ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress. 2014. 09. 26-09. 30. Madrid, Spain. Poster

9) Yuzo Hasegawa, Toshihiko Iuchi, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. Antiepileptic and Antitumoral Effects of Levetiracetam in Patients With Malignant Tumors. ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy) 2012: 9/27-9/29/2012: Budapest, Hungary: Poster

10) Koichi Ichimura, Shintaro Fukushima, Yasushi Totoki, Toshihiko Iuchi et al., Exome sequencing of intracranial germ cell tumors. 3rd. International CNS Germ Cell Tumour Conference: 4/17-4/20/2013: Cambridge, UK: Oral

11) H Hasegawa, T Iuchi, T Sugiyama, K Kawasaki, M Itami, K Hatano. The influence of tumor-infiltrating lymphocytes on radiation necrosis in the patient with malignant astrocytoma of the brain. 2nd. ESTRO (European Society for Therapeutic Radiation Oncology) Forum: 4/19/2013-4/23/2013: Geneva, Switzerland: Poster

12) Koichi Ichimura, Shintaro Fukushima, Yasushi Totoki, Toshihiko Iuchi et al., Genomic analysis of intracranial germ cell tumors. 2013 Pediatric Neuro-Oncology Basic and Translational Research Conference: 5/16-5/17/2013: Fort Lauderdale, Florida: Oral

13) Y. Hasegawa, T. Iuchi, T. Sugiyama, K. Kawasaki, T. Sakaida, M. Itami, R. Hara. The influence of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages on radiation necrosis in the patients with malignant astrocytoma. ASNO 2014, 2014. 9. 11-14. Istanbul, Turkey, Poster

14) 井内俊彦 横井佐奈 幡野和男 影山肇 川崎宏一郎 長谷川祐三 堺田司: 遺伝子診断に基づいた神経膠腫治療プロトコールと治療成績: 第23回東京脳腫瘍治療懇話会: 2012. 01. 13. : 東京: 口演

15) 井内俊彦 内野福生 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三 岡信男: 神経膠腫症例の正常脳におけるメチオニン集積: 第52回日本核医学会学術総会: 2012. 10. 11.-13. : 札幌: 口演

16) 井内俊彦 内野福生 幡野和男 横井佐奈 影山肇 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司: 放射線壊死診断におけるメチオニンPETの意義: 日本脳神経外科学会第71回学術総会: 2012. 10. 17.-19. : 大阪: 口演

17) 井内俊彦 幡野和男 内野福生 今葦倍敏行 小玉卓史 遠山尚起 小島徹 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司: 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. 11. 23.-25. : 東京: 口演

18) 井内俊彦 横井佐奈 大平美紀 影山肇 八巻智洋 川崎宏一郎 長谷川祐三 堺田司 中川原章: Slit-1: 予後良好な乏突起膠腫の新たな分子マーカー: 日本脳腫瘍学会第30回学術集会: 2012. 11. 25.-27. : 広島: ポスター

19) 井内俊彦 幡野和男 影山肇 小玉貴史 横井佐奈 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三: 神経膠芽腫に対するTMZ併用小分割IMRT~MGMTメチル化による治療線量の変更~: 第44回ニューロオンコロジーの会: 2012. 12. 01. : 東京: 口演

20) 井内俊彦 塚田司 川崎宏一郎
長谷川祐三 神経膠芽腫手術の生命予
後に対する効果～患者PSと摘出率の観
点から～ 第18回脳腫瘍の外科学会：9/
19/2013-9/20/2013： 大津：口演

21) 井内俊彦 悪性神経膠腫に対する
カルムスチンウェハーの使用経験～腫
瘍摘出腔変化と髄液漏を中心に～ 第1
8回脳腫瘍の外科学会：9/19/2013-9/20/
2013： 大津：スポンサードシンポジウ
ム

22) 井内俊彦 幡野和男 横井左奈
川崎宏一郎 長谷川祐三 塚田司 遺
伝子診断に基づいた神経膠腫の Multid
isciplinary Treatment 日本脳神経外
科学会第72回学術総会：10/16/2013-10/
18/2013： 横浜：シンポジウム

23) 井内俊彦 幡野和男 原竜介 長
谷川祐三 川崎宏一郎 塚田司 神経
膠芽腫に対する寡分割大線量IMRT 日
本放射線腫瘍学会第26回学術大会：10/
18/2013-10/20/2013：青森：口演

24) 井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田
泰司 芦沼宏典 飯笹俊彦 非小細
胞肺癌におけるEGFR変異の有無と脳転
移 第54回日本肺癌学会総会：東京：口
演

25) 井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田
泰司 芦沼宏典 飯笹俊彦 EGFR変
異を伴う非小細胞肺癌脳転移例に対す
る化学療法単独治療 第54回日本肺癌
学会総会：東京：口演

26) 井内俊彦, 長谷川祐三, 伊丹真紀
子, 川崎宏一郎, 塚田司. BCNU wafer
留置後の悪性神経膠腫症例の画像的考
察. 日本脳腫瘍病理学会 2014. 05. 23-2
4. 徳島 シンポジウム

27) 井内俊彦 原竜介 幡野和男 河
内徹 小玉卓史 長谷川祐三 川崎宏
一郎 塚田司. 神経膠芽腫に対する IMR
T ～脳室下帯被曝のリスクと抗腫瘍効
果～. 日本定位放射線治療学会 2014. 0
6. 27. 大阪 口演

28) 井内俊彦, 新行内雅人, 板倉明司,
横井左奈, 守屋康充, 吉田泰司, 芦沼
宏典, 松井由紀子, 田村創, 石橋文博,
長谷川祐三, 川崎宏一郎, 塚田司, 飯
笹俊彦. EGFR-TKI 時代における非小細
胞肺癌脳転移治療～非照射TKI 単独治
療の効果と安全性～日本癌治療学会 20
14/08/28-08/30 横浜 シンポジウム

29) 井内俊彦, 幡野和男, 原竜介,
長谷川祐三, 川崎宏一郎, 塚田司. 神
経膠芽腫に対する寡分割大線量IMRT ~
その効果と課題～日本脳神経外科学会総
会, 2014/10/9-10/11 東京 シンポジウ
ム

30) 井内俊彦 横井左奈 大平美紀 長
谷川祐三 川崎宏一郎 塚田司. 神経
膠芽腫のMGMTメチル化解析に於けるパイ
ロシーケンシング法の意義 第32回日本
脳腫瘍学会学術集会 2014/11/30-12/2
舞浜 ポスター

31) 井内俊彦 原竜介 幡野和男 伊丹
真紀子 大平美紀 横井左奈 長谷川祐
三 川崎宏一郎 塚田司 悪性神経膠腫
の分子生物学的特徴とその臨床応用：現
状と今後の治療戦略 日本放射線腫瘍学
会学術大会 2014/12/11-12/13 横浜 シ
ンポジウム

32) 長谷川祐三, 岩立康男, 喜納宏昭,
上田泰次, 長谷川護, 青木伊知男, 井内
俊彦, 米満吉和, 佐伯直勝：グリオブラ
ストーマに対するインターフェロンベ
ータ搭載腫瘍融解型センダイウイルスベク
ター BioKnife-IFNb の効果：：第43回ニ
ューロオンコロジーの会：2012. 04. 07. :
東京：口演

33) 長谷川祐三、井内俊彦、杉山孝弘、
川崎宏一郎、塚田司、伊丹真紀子、幡野
和男：悪性星状細胞腫治療における宿主
の免疫機構が放射線壊死の発生に与える
影響の検討：日本脳神経外科学会第71回
学術総会：2012. 10. 17. -19. : 大阪：口演

34) 塚田司 川崎宏一郎 長谷川祐三
井内俊彦：中枢性悪性リンパ腫の治療成
績と課題～高齢者の治療を中心に～日本
脳神経外科学会第71回学術総会：2012. 1
0. 17. -19. : 大阪：ポスター

35) 川崎宏一郎 塚田司 長谷川祐三
井内俊彦：消化器腺癌からの転移性脳腫
瘍に対する術後放射線治療：日本脳神経
外科学会第71回学術総会：2012. 10. 17. -
19. : 大阪：ポスター

36) 武者愛美, 丸宗孝, 桑原清人, 石原
優, 浅子恵利, 松本美奈子, 井内俊彦,
櫻田大也, 佐藤信範 レベチラセタム坐
剤の院内製剤化と製剤学的評価 第23回
日本医療薬学会：9/21/2013-9/22-2013:
仙台：

37) 川崎宏一郎 井内俊彦 横井左奈
伊丹真紀子 長谷川祐三 塚田司
乏突起膠腫における IDH-1 遺伝子変異
解析の臨床的意義 日本脳神経外科学
会第72回学術総会: 10/16/2013-10/18/
2013: 横浜: ポスター

38) 長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一
郎 塚田司 腫瘍倍加時間に着目した
診断時MRIによる神経膠芽腫患者の予後
予測 日本脳神経外科学会第72回学術
総会: 10/16/2013-10/18/2013: 横浜:
ポスター

39) 塚田司 長谷川祐三 川崎宏一郎
井内俊彦 脳腫瘍患者に対するペバ
シズマブ使用時の血栓塞 栓症発症のリ
スクファクターの検討 日本脳神経外
科学会第72回学術総会: 10/16/2013-10
/18/2013: 横浜: ポスター

40) 市村幸一 福島慎太郎 十時泰
松下裕子 井内俊彦 他 頭蓋内胚
細胞種の網羅的ゲノム解析 第31回
日本脳腫瘍学会学術集会: 宮崎: 12/8/2
013-12/10/2013: 口演

41) 長谷川祐三、井内俊彦、川崎宏一郎、
塚田司 ギリアデル留置後の髄液循
環障害を伴う遅発性髄膜炎 第46回
ニューロオンコロジーの会: 東京: 1/25
/2014

42) 川崎宏一郎 井内俊彦 長谷川祐
三 塚田司 腰椎穿刺後の安静保持に
関するランダム化試験 日本脳神経外
科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京
口演

43) 長谷川祐三、井内俊彦、川崎宏一郎、
塚田司 BCNUウエハー留置後髄膜炎 日
本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/
11 東京 ポスター

44) 塚田司 長谷川祐三 川崎宏一郎
井内俊彦 当院におけるペバシズマ
ブ治療経験と成績 日本脳神経外科学
会総会, 2014/10/9-10/11 東京 ポス
ター

G. 知的所得権の取得状況

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

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 岩手医科大学脳神経外科・高気圧環境医学科・特任教授

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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは岩手医科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24年度に計1症例の患者を登録した。以下にその症例の簡単な経過を示す。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、再発認めたため、2012年9月エックスナイフによる定位放射線照射を施行した。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し完遂した。ベバシズマブが著効し病変縮小、周囲浮腫軽減。現在は追跡期間を終了している。患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

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. 研究発表

1. 論文発表

- 1.Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with ¹⁸F-FR P170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. *Mol Imag Biol*16:127-135, 2014
- 2.Saura H, Beppu T, Matsuura H, Asahi S, Uesugi N, Sasaki M, Ogasawara K. Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum. *J Neurosurg* 121:387-389, 2014
- 3.Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaoka 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
- 4.Beppu T, Sasaki T, Terasaki K, Saura H, Matsuura H, Ogasawara K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: High-uptake areas on positron emission tomography with the hypoxic radiotracer ¹⁸F-FR170 in glioblastomas include regions retaining proliferative activity under hypoxia *Annals of Nuclear Medicine*, in press.
- 5.Kohshi K, Beppu T, Tanaka K, Ogawa K, Inoue O, Kukita I, Clarke RE: Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. *Undersea & hyperbaric medicine* 40(4):351-62, 2013.

2. 学会発表

1. 別府高明、佐々木敏秋、寺崎一典、他 再発膠芽腫に対する bevacizumab/weekly temozolomide (BEV/wTMZ) における治療早期の画像効果判定 第32回日本脳腫瘍学会、2014.12.1 千葉
2. **別府高明、寺崎一典、佐々木敏秋、他**:再発膠芽腫に対する bevacizumab/weekly temozolomide (BEV/wTMZ) における治療早期の画像効果判定 第73回日本脳神経外科総会 2014.10.9-10.11 東京
3. **別府高明、寺崎一典、佐々木敏秋、他** ¹⁸F-FRP170 PETにおける膠芽腫内トレーサ高集積部と低集積部の組織学的特性の比較 第31回日本脳腫瘍学会、2013.12.8-12.10宮崎
4. Beppu T, Fujiwara S, 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. The 37th annual meeting of European Society of Neuroradiology, 9.28-10.1, 2012, Frankfurt, Germany
5. 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一酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関一. 第30回日本脳腫瘍学会 2012; 広島
6. 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一酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関一. 第72回日本脳神経外科学会総会; 2012; 大阪
7. Beppu T: Assessment of intratumoral vasculature using computed tomography perfusion imaging in supratentorial nonenhancing gliomas. The Third Russian-Japanese Neurosurgical Symposium, Novosibirsk, Russia. 6.18, 2012

G. 知的所得権の取得状況

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

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 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 助教 荒川芳輝

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いた。

C. 研究結果

平成 23 年度に登録した 2 症例の経過観察を行った。以下にその症例の経過を示す。

症例 1 は 60 歳男性であった。右顎下腺癌脳転移に対し全脳及び局所照射後 10 年で放射線壊死を発症した。約 2 年ステロイド治療を実施したが、症状の改善が得られなかったため、本試験登録となった。試験治療を実施し、症状の軽快を得た。治療後 3 か月後にラクナ梗塞を発症された。治療後一年で壊死再発を来し、已む得ず病変摘出を実施した。

症例 2 は 69 歳男性であった。食道癌脳転移に対して定位局所照射後 3 か月で放射線性脳壊死を発症した。ステロイド治療に抵抗性であったため、本試験登録となった。試験治療を実施し、症状の軽快を得た。しかし、治療後約 4 か月で転移性腫瘍再発を認め、腫瘍摘出を実施した。

治療後観察を行った患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

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. 研究発表

1. 論文発表

1. Manabu Kanemoto, Mitsuaki Shirahata, Akiyo Nakauma, Katsumi Nakanishi, Kazuya Taniguchi, Yoji Kukita, Yoshiki Arakawa, Susumu Miyamoto and Kikuya Kato. Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region. BMC Cancer 14:641, 2014
2. Rika Inano, Naoya Oishi, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Yukihiro Yamao, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Hidenao Fukuyama, Susumu Miyamoto. Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading. NeuroImage: Clinical 5:396-407, 2014
3. Takashi Nakano, Katsuhiko Yoshikawa, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Takayuki Kikuchi, Satoko Yamawaki, Motoko Naitoh, Katsuya Kawai, Shigehiko Suzuki. Treatment for Infection of Artificial Dura Mater Using Free Fascia Lata. J Craniofac Surg. 25(4):1252-5, 2014

4. subasa Watanabe, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Yusuke Iizuka, Kengo Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: Treatment outcomes of five cases. *Molecular and Clinical Oncology* 2(2):197-202, 2014
5. Yukihiro Yamao, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Nobukatsu Sawamoto, Nobuhiro Mikuni, Akio Ikeda, Hidenao Fukuyama, Susumu Miyamoto. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 35(9):4345-61, 2014
6. Takahide Kakigi, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Yasutaka Fushimi, Ryo Sakamoto, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Taro Shimono, Jun C. Takahashi, Kaori Togashi. Quantitative imaging values of CT, MR, and FDG-PET to differentiate pineal parenchymal tumors and germinomas: are they useful? *Neuroradiology* 56(4):297-303, 2014
7. Ryo Sakamoto, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Yasutaka Fushimi, Takahide Kakigi, Yoshiki Arakawa, Jun C Takahashi, Yoshiki Mikami, Kaori Togashi. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. *Acta Radiologica.* 2014
8. Tsubasa Watanabe, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Yusuke Iizuka, Kengo Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: Treatment outcomes of five cases. *Molecular and Clinical Oncology*, 2013
9. Yoshiki Arakawa, Takashi Mizowaki, Dai ki Murata, Koichi Fujimoto, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Jun C. Takahashi, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. Retrospective Analysis of Bevacizumab in Combination with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Patients with Second Recurrence of Glioblastoma. *Neurologia medico-chirurgica* 53(11):779-85, 2013
10. Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Efficacy of salvage stereotactic radiotherapy for recurrent glioma: impact of tumor morphology and method of target delineation on local control. *Cancer Medicine*, 2(6):942-949, 2013
11. Yasushi Takagi, Tomohiro Aoki, Jun C. Takahashi, Kazumichi Yoshida, Akira Ishii, Yoshiki Arakawa, Takayuki Kikuchi, Takeshi Funaki, Susumu Miyamoto. Differential Gene Expression in Relation to the Clinical Characteristics of Human Brain Arteriovenous Malformations. *Neurologia medico-chirurgica*, 2013
12. Yasuhide Takeuchi, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with rapid recurrence of pilocytic astrocytoma component. *Brain Tumor Pathology*, 2013
13. Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Masakazu Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto and Masahiro Hiraoka. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. *Radiation Oncology*, 2013
14. Satoshi Nakajima, Tomohisa Okada, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Kaori Togashi. Organizing Intracerebral Hematoma Mimicking a Recurrent Brain Tumor on FDG-PET. *Clinical Nuclear Medicine*, Nov;38(11):e411-3, 2013
15. Masato Hojo, Yoshiki Arakawa, Takeshi Funaki, Kazumichi Yoshida, Takayuki Kikuchi, Yasushi Takagi, Yoshio Araki, Akira Ishii, Takharu Kunieda, Jun Takahashi, Susumu Miyamoto. Usefulness of tumor blood flow imaging by intraoperative ICG videoangiography in hemangioblastoma surgery. *World Neurosurgery*, 2013
16. Takeshi Funaki, Yasuhide Makino, Yoshiki Arakawa, Masato Hojo, Takeharu Kunieda, Yasushi Takagi, Jun C. Takahashi, Susumu Miyamoto. Arachnoid cyst of the velum interpositum originating from tela choroidea. *Surgical Neurology International.* 3:120, 2012
17. Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Masakazu Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Yoshiki 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

18. Eishu Hirata, Hiroko Yukinaga, Yuji Kamioka, Yoshiki 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. Yoshiki Arakawa, Katsutsugu Umeda, Ken-ichiro Watanabe, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Hidefumi Hiramatsu, Souichi Adachi, Takeharu Kunieda, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto "Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent or progressive malignant glioma" 16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), June 29 (28 June - 02 July 2014), 2014 Singapore
2. Yoshiki Arakawa, Yoo Kang, Daiki Murata, Ko-ichi Fujimoto, Susumu Miyamoto "Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors" The 4th Quadrennial World Federation of Neuro-Oncology (WFNO) meeting and 18th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology, November 22(21-24), 2013
3. Yoshiki Arakawa, Yoo Kang, Daiki Murata, Ko-ichi Fujimoto, Susumu Miyamoto. Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors. The Society for Neuro-Oncology's 18th Annual Scientific Meeting The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2013/11/22 San Francisco
4. Ko-ichi Fujimoto, Yoshiki Arakawa, Daiki Murata, Yuji Nakamoto, Tomohisa Okada, Susumu Miyamoto. MRI changes associated with bevacizumab differ between tumor recurrence and cerebral radiation necrosis. The Society for Neuro-Oncology's 18th Annual Scientific Meeting The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2013/11/23 San Francisco

5. Yoshiki Arakawa, Tomokazu Aoki, Takashi Mizowaki, Jun Takahashi, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. Salvage effect of bevacizumab combination in patients with relapsing glioblastoma resistant to low-dose ICE. The 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2013/3/21 Mumbai
6. Daiki Murata, Yoshiki Arakawa, Yukihiro Yamao, Junya Shibata, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Masato Hojo, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. SLF tractography in surgery of glioma near the language system. The 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2013/3/21 Mumbai

(国内学会)

1. 荒川芳輝 「術中3T-MRIによるアップデートナビゲーションシステムの使用経験」 第14回日本術中画像情報学会シンポジウム 2014年7月12日 東京
2. 荒川芳輝 「Endoscopic port surgeryにおける合併症回避の工夫」 第19回日本脳腫瘍の外科学会シンポジウム 2014年9月13日 東京
3. 荒川芳輝 「「悪性グリオーマ治療における Carmustine wafers (Gliadel Wafers) の実際」 Gliadel Meet The Expert 特別講演 2014年5月2日 草津
4. 荒川芳輝 「高齢者膠芽腫に対する低分割定位放射線治療」 第27回日本老年脳神経外科学会シンポジウム 2014年4月25日 新潟
5. 荒川芳輝 「Endoscopic port surgeryの実際と今後の展開」 第1回 Wet fieldの会 2014年6月6日 名古屋
6. 荒川芳輝 森吉弘毅 三上芳喜 中嶋安彬 羽賀博典 宮本享 「中間型松果体実質性腫瘍 (PTID) 11例の病理組織学的検討」 第32回日本脳腫瘍病理学会 2014年5月23日 徳島
7. 荒川芳輝 寺田行範 福井伸行 村田大樹 藤本浩一 中本裕士 岡田知久 國枝武治 高木康志 宮本享 「松果体実質性腫瘍に対する分子イメージング」 第15回日本分子脳神経外科学会 2014年9月28日 山形
8. 荒川芳輝 溝脇尚志、國枝武治、高橋淳、高木康志、平岡眞寛、宮本享 「高齢者膠芽腫に対する治療を考える」 第45回ニューロ・オンコロジーの会 平成25年7月28日 東
9. 荒川芳輝 森吉弘毅 三上芳喜 中嶋安彬 羽賀博典 宮本享 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation 7例の病理組織学的検討 第31回日本脳腫瘍病理学会 2013/5/25 東京