

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）
総合研究報告書（分担）

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
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 抗体であるペ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 ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 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ペ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、同意を得た患者にペ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）

本施設はペ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する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。

ペバシズマブ投与後のメチオニンPETの経時変化に関するデータを集積した。

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 ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 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。

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、それに対してのペ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ペ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 $^{11}\text{C-4DST}$. 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 $^{11}\text{C-4DST}$. 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, Barford 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