

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ペ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。

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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは 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。ペ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、ペバシズマブ投与後 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。ペ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. Kawasaki, 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 Psychiatry. 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, Alagu 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ベバシズマブ+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 gliodendroglial 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 堺田司 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 堺田司 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 堺田司 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，堺田司，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 堺田司 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，堺田司，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，堺田司，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 堺田司 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 堺田司 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、堺田司、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) 堺田司 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 堺田司 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 堺田司
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 堺田司 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) 堺田司 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、
堺田司 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 堺田司 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、
堺田司 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) 堺田司 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