

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 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。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコー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, Yukihiko 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 Wafer) 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 「中間型松果体実質腫瘍 (PPTID) 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、平岡真寛、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

10. 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史  
國枝武治 高木康志 高橋淳 宮本  
享 脳室近傍腫瘍に対する内視鏡単独  
手術の適応と限界 第18回日本脳腫瘍  
の外科学会 シンポジウム 2013/9/19  
大津
11. 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史  
國枝武治 高橋淳 高木康志 宮本  
享 脳室・脳室近傍腫瘍に対する内視鏡  
単独腫瘍摘出術 第20回日本神経内視  
鏡学会 シンポジウム 2013/11/7山梨
12. 荒川芳輝、溝脇尚志、小倉健吾、杉野  
寿哉、國枝武治、高木康志、平岡眞寛、  
宮本享 高齢者膠芽腫に対する低分割定  
位放射線治療を用いた治療の検討 老年  
脳神経外科学会 シンポジウム 2013/  
3/1 東京
13. 荒川芳輝、青木友和、國枝武治、北条  
雅人、高橋淳、高木康志、宮本享 再々  
発膠芽腫に対するbevacizumab併用ICE  
療法の治療経験と多施設共同試験の提  
案 第31回日本脳腫瘍学会学術集会 2  
013/12/8
14. 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史  
國枝武治 高橋淳 高木康志 宮本  
享 脳室・脳室近傍腫瘍に対する内視鏡  
単独腫瘍摘出術 日本脳神経外科学会  
第72回学術総会 ビデオシンポジウム  
横浜 2013/10/18

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