

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 成田善孝 国立がん研究センター 中央病院 脳脊髄腫瘍科科長

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。

当院では症例登録期間内に登録可能な症例がみられず、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）または放射線壊死が疑われる症例に対してベバシズマブを投与し、その有効性・安全性について検証した。

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。  
当施設も多施設共同研究に参加したが、症例登録期間内に登録症例が見られなかったため、当院で再発または放射線壊死が疑われてベバシズマブを投与した患者について、その経過を報告し考察を行う。

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、倫理審査委員会の承認ならびに先進医療制度を取得して患者登録を準備したが、研究期間内に適応となる患者はいなかった。  
多施設臨床試験の登録期間が終了後に、当院で再発または放射線壊死が疑われてベバシズマブを投与した患者について、その経過を報告し考察を行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは国立がん研究センターの倫理審査委員会によって審議され承認されたが、登録期間内に症例がいなかったため、当院での研究は終了となった。後ろ向きの観察研究に当たっては国立がん研究センターの倫理審査委員会によって審議され承認済みである。

C．研究結果

[症例1]ベバシズマブ開始時51歳  
2012.4 肺腺癌の手術施行し、化学療法。  
2013.1 右前頭葉転移性脳腫瘍に対して手術を行い、局所照射40Gy施行。  
2013.7 再発をみとめ、再手術  
2013.9 再再発をみとめ、定位放射線照射施行。  
2014.1 けいれん発作・記憶力障害をみとめ、MRI上も造影病変の拡大を認めた。MetPET：T/N比 2.3  
脳浮腫も強く、再発と放射線壊死の鑑別がつかず、再発性肺がんとしてベバシズマブを開始。

ベバシズマブを開始後、浮腫の縮小をみとめ、記憶力障害も改善し職場に復帰。2014.5のMet PETではT/N比1.4と低下していた。

2015.2までに、19回のベバシズマブ投与を行うが、造影病変の拡大・神経所見の悪化はなし。

[症例2]ベバシズマブ開始時66歳

1996 肺癌手術し寛解。

2000 左運動野に転移性脳腫瘍を認め手術後局所照射50Gy施行。右麻痺・失語あり。

2004 FLAIRの増大をみとめ、その後徐々に拡大。

2014.7 造影病変とFLAIRの増大があり、Met PETの取り込みはなし。右麻痺・失語が悪化し、再発または放射線壊死が考えられた。生検術をすすめたが、治療の同意を得られず、再発性肺がんの診断のもとにベバシズマブを3回投与した。造影病変・FLAIRの縮小がみられず、神経学的にも変化がないことからベバシズマブ投与を中止し経過観察となる。2015.1までに病変の縮小・拡大は認められず、神経学的にも変化は認められなかった。

D．考察

症例1・2とも、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）の可能性がありベバシズマブを投与したが、6か月以上の経過観察で腫瘍の増大が認められないことを考えると、放射線壊死の可能性もあると考えられる。

症例1ではベバシズマブ投与によりMRI上造影病変・浮腫の縮小もみとめ、神経学的にも改善して長期にわたってベバシズマブを投与することができた。

症例2も、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）の可能性があり、ベバシズマブを投与したが、治療効果が見られずベバシズマブを中止したが、その後も病変の拡大は認められないため放射線障害（壊死）の可能性は否定できない。画像上・神経学的に10年経過してからのベバシズマブ投与であり、放射線壊死発生後長期間経過した患者では不可逆的な放射

線壊死が完成している可能性がありベバシズマブの効果が見られなかったと考えられた。2例ともベバシズマブ投与により大きな副作用は認めなかった。

#### E. 結論

当院では臨床試験参加の手続きは倫理審査委員会・先進医療制度も含めてすべて行ったが、試験期間に症例登録を行えなかった。しかし、再発性肺がん(転移性脳腫瘍)または放射線壊死が疑われた症例に対して、ベバシズマブが有効であった症例を経験した。  
多施設共同試験結果を踏まえて、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. Narita Y, Tsukagoshi S, Suzuki M, et al. Usefulness of a glass-free medical three-dimensional autostereoscopic display in neurosurgery. In *International journal of computer assisted radiology and surgery*. 2014.
2. Arita H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery. *Journal of neuro-oncology*. 2014;116(1):145-52.
3. Arita H, Narita Y, Matsushita Y, et al. Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2014.
4. Fukushima S, Narita Y, Yonezawa M, et al. Short communication: sclerosing meningioma in the deep sylvian fissure. *Brain Tumor Pathol*. 2014;31(4):289-92.
5. Takami H, Yoshida A, Narita Y, et al. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry - a comparative study in 157 diffuse gliomas. *Brain pathology*. 2014.
6. Sato A, Okada M, Narita Y, et al. Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells. *Stem cell research*. 2014;12(1):119-31.
7. Saito K, Mukasa A, Narita Y, et al. Toxicity and outcome of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a retrospective study. *Neurologia medico-chirurgica*. 2014;54(4):272-9.

8. Narita Y. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. *Neurologia medico-chirurgica*. 2013;53(7):429-37.
9. Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(6):587-95.
10. Arita H, Narita Y, Takami H, et al. TERT promoter mutations rather than methylation are the main mechanism for TERT upregulation in adult gliomas. *Acta neuropathologica*. 2013;126(6):939-41.
11. Arita H, Narita Y, Ohno M, et al. Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst*. 2013;29(2):341-5.
12. Arita H, Narita Y, Fukushima S, et al. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta neuropathologica*. 2013;126(2):267-76.
13. Okita Y, Narita Y, Suzuki T, et al. Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(6):995-1001.
14. Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary glioblastomas with IDH1/2 mutations have longer glioma history from preceding lower-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2013;30(4):224-32.
15. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol*. 2013.
16. Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):655-60.
17. Fukushima S, Narita Y, Yonezawa M, et al. Short communication: sclerosing meningioma in the deep sylvian fissure. *Brain Tumor Pathol*. 2013.
18. Fukushima S, Narita Y, Miyakita Y, et al. A case of more than 20 years survival with glioblastoma, and development of cavernous angioma as a delayed complication of radiotherapy. *Neuropathology*. 2013;33(5):576-81.

2. 学会発表

1. 成田善孝. 脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性. 第34回日本脳神経外科コンgres. 2014:大阪市.
2. 成田善孝. 残存腫瘍のあるびまん性星細胞腫に対する照射単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第 相試験 ( JCOG1303 ). 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
3. 成田善孝. Brain tumor registry of Japan. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
4. 成田善孝. 渋井壮一郎. 脳腫瘍全国集計調査報告2001 - 2004. 日本脳神経外科学会第72回学術総会 シンポジウム「本邦における脳腫瘍に対する多施設共同試験」. 2013:横浜市.
5. 成田善孝. 渋井壮一郎. 脳腫瘍全国集計調査報告2001 - 2004にみるグリオーマの治療成績と治療上の問題点について. 日本脳神経外科学会第72回学術総会. 2013:横浜市.
6. 成田善孝. 術中MRI手術室とは - 導入にあたって - . 日本脳神経外科学会第72回学術総会 特別シンポジウム「術中MRIガイドライン - 安全な運用と普及を目指して - 」. 2013:横浜市.
7. 成田善孝. 脳腫瘍全国集計調査2001-2004 にみる悪性脳腫瘍治療成績. 第31回日本脳腫瘍学会学術集会. 2013:宮崎市.
8. 成田善孝. 脳腫瘍外科手術に必要な画像情報の記録について. 第18回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム「脳腫瘍外科に必要な手術セットアップ・アイテム」. 2013:大津市.
9. 成田善孝. Central Nervous System Tumors. Best of ASCO 2013 in Japan. 2013.7.6:横浜市.
10. NARITA Y. Clinical Study in Grade 2 Gliomas. 15th World Congress of Neurosurgery, Education Program "How to Begin a Research in Neuro-oncology". 2013.

G . 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