

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ベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 中村英夫・熊本大学の神経外科・講師

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熊本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1例の症例を登録できた。
以下にその症例の簡単な経過を示す。
熊本大学登録症例 70 歳女性
2007 年 10 月乳癌手術施行（九州がんセンター）。Adenocarcinoma で Her-2 陽性、エンドキサンを含む 3 剤併用療法のあと、放射線療法、ハーセプチン療法施行。16 回目施行時に右手の書字障害の精査の結果、左中心溝の転移性腫瘍と診断され、2009/6/30 に福岡和白病院でガンナイフ施行(辺縁 23Gy)。その後は福岡東医療センターで 2 ヶ月毎の MRI で経過観察されていたが、2011/4/5 の MRI で増大傾向を認めた。この時点で再発と診断し、放射線障害のリスクはあるが定位照射にて再治療を行った（辺縁 35Gy）。2012 年春ごろより麻痺が強くなり、MRI にて左前頭葉の放射線壊死が疑われ、熊本大学を受診した。MET-PET などを施行し、放射線壊死を疑い、ベバシズマブ投与を 3 コース行ったところ、MRI 上造影される病変の縮小、周囲の脳浮腫の軽減が認められた。

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. Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: a voxel-wise statistical analysis. Hamasaki T, Yamada K, Yano S, **Nakamura H**, Makino K, Hide T, Hasegawa Y, Kuroda J, Hirai T, Kuratsu J. Acta Neurochir (Wien). 2012 Dec;154(12):2241-9.
2. Induction of autophagic cell death of glioma-initiating cells by cell-penetrating D-isomer peptides consisting of Pas and the p53 C-terminus. Ueda Y, Wei FY, Hide T, Michiue H, Takayama K, Kaitsuka T, **Nakamura H**, Makino K, Kuratsu J, Futaki S, Tomizawa K. Biomaterials. 2012 Dec;33(35):9061-9.
3. Importance of direct macrophage-tumor cell interaction on progression of human glioma. Komohara Y, Horlad H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Bai B, Nakagawa T, Suzu S, **Nakamura H**, Kuratsu J, Takeya M. Cancer Sci. 2012 Dec;103(12):2165-72.
4. Fatty acid synthase is a predictive marker for aggressiveness in meningiomas. Makino K, **Nakamura H**, Hide T, Yano S, Kuroda J, Iyama K, Kuratsu J. J Neurooncol. 2012 Sep;109(2):399-404.

5. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. Kawahara Y, Nakada M, Hayashi Y, Kai Y, Hayashi Y, Uchiyama N, **Nakamura H**, Kuratsu J, Hamada J. *J Neurooncol*. 2012 May;108(1):147-52.
6. New and future treatments for neurological disorders--knowledge essential to daily clinics and future prospects. Topics: 6. Malignant brain tumor. **Nakamura H**, Kuratsu J. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2013;102(8):1952-7.
7. Prognostic value of isocitrate dehydrogenase 1, O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation, and 1p19q co-deletion in Japanese malignant glioma patients. Takahashi Y, **Nakamura H**, Makino K, Hide T, Muta D, Kamada H, Kuratsu J. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):284.
8. New treatment strategies to eradicate cancer stem cells and niches in glioblastoma. Hide T, Makino K, **Nakamura H**, Yano S, Anai S, Takezaki T, Kuroda J, Shinojima N, Ueda Y, Kuratsu J. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2013;53(11):764-72.
9. Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin αV . Niibori-Nambu A, Midorikawa U, Mizuguchi S, Hide T, Nagai M, Komohara Y, Nagayama M, Hirayama M, Kobayashi D, Tsubota N, Takezaki T, Makino K, **Nakamura H**, Takeya M, Kuratsu J, Araki N. *PLoS One*. 2013;8(5):e59558.
10. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, Beppu T, Ogasawara K, Sawamura Y, Kobayashi H, Nishikawa R, Mishima K, Muragaki Y, Maruyama T, Kuratsu J, **Nakamura H**, Kochi M, Minamida Y, Yamaki T, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Sakurada K, Nagane M, Kobayashi K, Nakamura H, Ito T, Yazaki T, Sasaki H, Tanaka K, Takahashi H, Asai A, Todo T, Wakabayashi T, Takahashi J, Takano S, Fujimaki T, Sumi M, Miyakita Y, Nakazato Y, Sato A, Fukuda H, Nomura K. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):511-21.
11. Higher incidence of epilepsy in meningiomas located on the premotor cortex: a voxel-wise statistical analysis. Hamasaki T, Yamada K, Yano S, **Nakamura H**, Makino K, Hide T, Hasegawa Y, Kuroda J, Hirai T, Kuratsu J. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(12):2241-9.

12. Usefulness of immunohistochemical expression analysis of metabolic-related molecules to differentiate between intracranial neoplastic and non-neoplastic lesions. Makino K, **Nakamura H**, Hide T, Yano S, Kuroda J, Takahashi Y, Iyama K, Kuratsu J. *Brain Tumor Pathol*. 2013;30(3):144-50.
13. Characteristics of brain metastases from esophageal carcinoma. Yamamoto T, Kuroda J, Takezaki T, Shinojima N, Hide T, Makino K, **Nakamura H**, Yano S, Nishi T, Kuratsu J. *Surg Neurol Int*. 2014;5:137.

2. 学会発表 (国際学会)

1. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (Tronto, Canada) June 24-27, 2012. Evaluation of the therapeutic outcome and QOL in the patients with intracranial germinoma. - a single institution study- **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Jun-ichi Kuratsu
2. European Association of Neurooncology 10th Meeting (Marseille, France) September 6-9, 2012 Genetic alterations in glioma by using SNIP-Microarray **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu
3. 10th Annual Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology (Mumbai, India) Mar.21~24, 2013 Evaluation of genetic alterations in grade III glioma **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu
4. 3rd International CNS Germ Cell Tumour Conference (Cambridge, UK) Apr. 17 ~20, 2013 Evaluation of the characteristics and treatment outcome of the patients with recurrent intracranial germinoma: A single-institution experience. **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu
5. 15th World Federation of Neurosurgical Society Meeting (Seoul, Korea) Sep. 8~13 Analysis of the correlation between genetic alterations and clinical prognosis in malignant gliomas **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu

(国内学会)

1. 第 30 回日本脳腫瘍学会 (名古屋) 2012 年 5 月 24~25 日 MRI 画像で grade 2 相当の病変であるが、病理学的には grade 3 glioma が疑われる 1 症例 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、倉津純一
2. 第 71 回日本脳神経外科学術総会(大阪) 2012 年 10 月 17~19 日 全摘出不可能な神経膠芽腫における部分摘出術の意義 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、矢野茂敏、倉津純一
3. 第 30 回日本脳腫瘍学会 (広島) 2012 年 11 月 25 日~27 Grade III グリオーマにおける遺伝子変化と臨床的予後との関係 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、篠島直樹、黒田順一郎、倉津純一
4. 第 31 回日本脳腫瘍病理学会 (東京) 2013 年 5 月 24~25 日 Grade III グリオーマにおける遺伝子変化と臨床的予後との関係の解析 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、矢野茂敏、倉津純一
5. 第 72 回日本脳神経外科学術総会(横浜) 2013 年 10 月 16~18 日悪性神経膠腫の遺伝子染色体異常と臨床的予後との相関解析 **中村英夫** 牧野敬史 秀拓一郎 篠島直樹 黒田順一郎 矢野茂敏 小川誠司 倉津純一
6. 第 18 回日本脳腫瘍の外科学会 (大津) 悪性神経膠腫に対するアバスチンの使用経験 **中村英夫**、牧野敬史、矢野茂敏、倉津純一
7. 第 31 回日本脳腫瘍学会 (宮崎) 2013 年 12 月 8-10 日 ベバシズマブ国際共同第 相臨床試験 (AVAglio 試験) における日本人症例の成績 **中村英夫**、中井 啓、西川 亮、成田 善孝、篠浦 伸禎、永根 基雄、青木 友和、杉山 一彦、倉津 純一
8. 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 2014 年 5 月 23-24 日 ヒストン H3.3 の変異をもつ小児膠芽腫の遺伝子染色体異常と臨床的予後との関係 **中村英夫**、牧野敬史、黒田順一郎、篠島直樹、竹崎達也、矢野茂敏、倉津純一

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