

**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 坪井康次 筑波大学医学医療系・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筑波大学附属病院の倫理審査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7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：**

Anaplastic Astrocytoma治療後脳壊死。  
ベバシズマブ3コース終了後の評価でPR。  
予定通りベバシズマブ6コースを完遂。

**症例 2：**

転移性脳腫瘍、放射線治療後脳壊死  
ベバシズマブ3コース後に病変が増大  
脳転移の再発か脳壊死の増悪かの判別は困難であった。

**症例 3：**

Glioblastoma治療後脳壊死。  
ベバシズマブ3コース終了後の評価でPR。  
予定通りベバシズマブ6コースを完遂。

**症例 4：**

Pilocytic astrocytoma治療後脳壊死。  
ベバシズマブ3コース終了後の評価でPR。  
予定通りベバシズマブ6コースを完遂。

**症例 5：**

Glioblastoma治療後脳壊死。  
ベバシズマブ3コース終了後の評価でPR。  
予定通りベバシズマブ6コースを完遂。

**症例 6：**

Glioblastoma治療後脳壊死。  
ベバシズマブ3コース終了後の評価でPR。  
予定通りベバシズマブ6コースを完遂。

**症例 7：**

転移性脳腫瘍、放射線治療後脳壊死  
臨床試験登録も不適格基準を認めたため、  
ベバシズマブ投与は施行せず。

**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. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, et al. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. Pract Radiat Oncol in press.
2. Mizumoto M, Okumura T, Ishikawa E, Yamamoto T, Takano S, Matsumura A, Oshiro Y, Ishikawa H, Sakurai H, Tsuboi K. Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy: Technical considerations based on experience at a single institution. Strahlenther Onkol. 2013 Aug;189(8):656-663.
3. Suzuki K, Gerelchuluun A, Hong Z, Sun L, Zenkoh J, Moritake T, Tsuboi K. Celecoxib enhances radiosensitivity of hypoxic glioblastoma cells through endoplasmic reticulum stress. Neuro Oncol. 2013 Sep;15(9):1186-99.
4. Yamamoto T, Tsuboi K, Nakai K, Kumada H, Sakurai H, Matsumura A. Boron neutron capture therapy for brain tumors. Transl Cancer Res 2013;2(2):80-86
5. Mizumoto M, Oshiro Y, Tsuboi K. Proton beam therapy for intracranial and skull base tumors. Transl Cancer Res 2013;2(2):87-96
6. Sakamoto N, Ishikawa E, Nakai Y, Akutsu H, Yamamoto T, Nakai K, Shiigai M, Tsurushima H, Isobe T, Takano S, Tsuboi K, Matsumura A. Preoperative endovascular embolization for hemangioblastoma in the posterior fossa. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(12):878-84.
7. Nakai Y, Ito Y, Sato M, Nakamura K, Shiigai M, Takigawa T, Suzuki K, Ikeda G, Ihara S, Okumura T, Mizumoto M, Tsuboi K, Matsumura A. Multimodality treatment for cerebral arteriovenous malformations: complementary role of proton beam radiotherapy. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(12):859-64.

8. Sun L, Moritake T, Zheng YW, Suzuki K, Gerelchuluun A, Hong Z, Zenkoh J, Taniguchi H, Tsuboi K. In vitro stemness characterization of radio-resistant clones isolated from a medulloblastoma cell line ONS-76. J Radiat Res. 2012 Sep 5.
9. Ishikawa E, Takano S, Ohno T, Tsuboi K. Adoptive cell transfer therapy for malignant gliomas. Adv Exp Med Biol. 2012;746:109-20.
10. Takano S, Kato Y, Yamamoto T, Kaneko MK, Ishikawa E, Tsujimoto Y, Matsuda M, Nakai K, Yanagiya R, Morita S, Tsuboi K, Matsumura A. Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internexin as prognostic factors of glial tumors. J Neurooncol. 2012 Jul;108(3):361-73. Epub 2012 Mar 7.

### 2. 学会発表

#### 1. 第23回 定位放射線治療学会

「膠芽腫に対するX線と陽子線による高線量放射線治療後の長期生存例の解析」  
坪井康次、水本斉志、山本哲哉、宮武伸一、  
奥村敏之、櫻井英幸、石川栄一、中井啓、  
高野晋吾、松村 明  
2014年6月28日 大阪

#### 2. 第23回 定位放射線治療学会

「頭蓋底脊索腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療の長期成績」  
頭蓋底脊索腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療成績  
林 靖孝、水本斉志、奥村敏之、阿久津博義、  
山本哲哉、石川 仁、櫻井 英幸、高野 晋吾、  
松村 明、坪井 康次  
2014年6月28日 大阪

#### 3. 第57回 神経化学学会

シンポジウム 放射線神経生物学の夜明け  
「多形性膠芽腫に対する陽子線治療」  
坪井康次  
2014年9月30日 奈良

#### 4. 第57回 日本放射線影響学会

シンポジウム 放射線による細胞死研究の新展開～細胞死につながる初期過程を考察する～  
「放射線誘発アポトーシスとオートファジー」  
坪井康次、鈴木健之、Gerelchuluun Ariungerel  
2014年10月2日 鹿児島

5. 第73回 日本脳神経外科学会総会  
「多形性膠芽腫、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療 -現状と長期予後-」  
坪井康次、水本斉志、林 靖孝、奥村敏之、櫻井英幸、松田真秀、石川栄一、山本哲哉、高野晋吾、松村 明  
2014年10月9日 東京
6. 東北大学、光・量子ビーム科学連携推進室  
第4回ワークショップ 量子ビーム施設に対する大学の役割：中性子と放射光の相補利用の可能性  
「加速器中性子源を利用したBNCT への取り組み」  
坪井康次  
2014年10月27日 仙台
7. 第23回 日本放射線腫瘍学会  
シンポジウム 脳腫瘍治療の新展開 - 膠芽腫を主体に -  
「粒子線治療の現状と将来への期待」  
坪井康次、水本斉志、奥村敏之、櫻井英幸  
2014年12月12日 横浜
8. 第23回 日本放射線腫瘍学会  
「脳腫瘍、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療」  
水本斉志、坪井康次、奥村敏之、林靖孝、室伏景子、大西かよ子、福光延吉、栗飯原輝人、石川仁、櫻井英幸  
2014年12月12日 横浜
9. 第19回癌治療増感研究会、  
鈴木 健之、ゲレルチュルンアリウンゲレル、洪正善、孫略、盛武敬、坪井康次：  
セレコキシブは、小胞体ストレスを負荷して低酸素下の膠芽腫細胞の放射線感受性を上げる、  
東京医科歯科大学、2013年6月8日
10. 第72回学術総会、  
佐藤弘茂、林靖孝、水本斉志、石川仁、奥村敏之、櫻井英幸、山本哲哉、高野晋吾、松村明、坪井康次：摘出困難な髄膜腫症例に対する陽子線治療の有用性、日本脳神経外科学会2013年10月16日～18日、パシフィコ横浜（神奈川県）
11. 第4回国際放射線神経生物学会、  
善光純子、ゲレルチュルン・アリウンゲレル、洪正善、鈴木健之、孫略、伊東一也、三輪佳宏、坪井康次：エックス線照射による腫瘍免疫応答的細胞死が脳内へ及ぼす影響、2014年1月17日、高崎シティーギャラリー（群馬県）

12. 日本脳神経外科学会第71回学術総会  
林 靖孝、水本斉志、奥村敏之、阿久津博義、山本哲哉、高野晋吾、松村 明、櫻井英幸、坪井康次：頭蓋底脊索腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療の長期成績：大阪国際会議場 2012.10.17-19
13. 第71回日本癌学会学術集会  
Kenshi Suzuki, Takashi Moritake, Koji Tsuboi: Selective COX-2 inhibitor Celecoxib shows Radiosensitization by inducing ER stress: 札幌  
2012.9.19-21 (2012.9.20)

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