

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 永根基雄 杏林大学医学部脳神経外科・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杏林大学医学部臨床疫学研究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。

C. 研究結果

合計1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。患者は25歳男性、松果体部絨毛癌治療にて定位放射線治療後に生じた放射線壊死に対し、平成23年度に登録された（登録日：平成24年3月29日）。平成24年4月2日より6月28日まで計6コースのベバシズマブ治療を治療プロトコルに従い施行した。治療により、放射線壊死病巣と周囲脳浮腫の軽減を認めた。その後、平成26年度まで壊死・浮腫の再燃は認めない。

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

- 論文発表
1. Nagane M: Dose-dense temozolomide - Is it still promising? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 55: 38-49, 2015
2. Keino H, Okada AA, Watanabe T, Echizen N, Inoue M, Takayama N, Nagane M: Spectral-domain optical coherence tomography patterns in intraocular lymphoma. *Ocular Immunology and Inflammation*, in press
3. 小林啓一, 永根基雄, 河合拓也, 野口明男, 塩川芳昭: 高齢者中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量 methotrexate 基盤初期治療の成績と展望. *Geriatric Neurosurgery* 26, 63-70, 2014
4. 横矢重臣, 小林啓一, 阿部泰明, 野口明男, 塩川芳昭, 永根基雄: 再発膠芽腫における再摘出術の役割と有用性. *Neuro-Oncology (Tokyo)* in press
5. Feng H, Lopez GY, Kim CK, Alvarez A, Duncan CG, Nishikawa R, Nagane M, Su A-J, Auron PE, Hedberg ML, Wang L, Raizer JJ, Kessler JA, Parsa AT, Gao W, Kim S, Jashi K, Nakano I, Grandis JR, McLendon RE, Bigner DD, Lin H-K, Furnari FB, Cavene WK, Hu B, Yan H, Cheng S-Y: EGFR Phosphorylation of DCBLD2 Recruits TRAF6 and Stimulates Akt-promoted Tumorigenesis. *J Clin Invest.* 2014 Sep 2;124(9):3741-56. PubMed PMID: 25061874. Pubmed Central PMCID: 4151226.
6. 永根基雄: 神経膠腫の化学療法トピックス. 治療の最前線「第20回」. *BRAIN* 114: 6-7, 2014
7. 永根基雄: 再発膠芽腫. *脳21* 17 (1): 20-28, 2014

- 8.永根基雄:悪性神経膠腫に対する抗血管新生療法と課題. 癌と化学療法 41 (2): 141-147, 2014
- 9.永根基雄:Key Note Lectureベバシズマブが治療イノベーションを起こした意義と初期治療での意義~膠芽腫~. がん抗血管新生療法, メディカルレビュー社, 東京, p17, 2014
- 10.永根基雄:悪性脳腫瘍の治療効果判定の画像診断. CI研究 36 (2): in press, 2014
- 11.永根基雄:ベバシズマブによる初発膠芽腫治療. 腫瘍内科 13 (2): 278-288, 2014
- 12.永根基雄:膠芽腫. In 神経症候群III—その他の神経疾患を含めて— [第2版]. 水澤英洋 (編), 日本臨牀社, 東京, 日本臨牀2014年6月別冊: pp47-52, 2014
- 13.永根基雄:脳神経外科医が解説する血液腫瘍:悪性リンパ腫. 脳神経外科速報 24 (6): 658-668, 2014
- 14.Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. Int J Clin Oncol 19: 16-23, 2014; DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013
- 15.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: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Cancer Chemother Pharmacol 71 (2): 511-521, 2013
- 16.Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive value of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab. Int J Clin Oncol DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013

- 17.小林啓一, 永根基雄:悪性神経膠腫. 腫瘍内科 11 (2): 145-154, 2013
- 18.田中雅樹, 永根基雄:脳腫瘍 Brain tumor. In 今日の治療と看護 改訂第3版. 永井良三, 大田健(総編), 南江堂, 東京. Pp739-743, 2013
- 19.小林啓一, 永根基雄:髄芽腫. In インフォームドコンセントのための図説シリーズ. 脳腫瘍. 寺本明 (編), 医歯薬ジャーナル社, 大阪. Pp 92-99, 2013
- 20.永根基雄:ニムスチン. In プロフェッショナルがんナースング2013別冊. これだけは押さえておきたいがん化学療法の薬. 古瀬純司 (編), メディカ出版, 大阪. pp100-101, 2013
- 21.永根基雄:グリオーマのアバスチン療法. Clinical Neuroscience 31 (10): 1182-1184, 2013
- 22.永根基雄:転移性脳腫瘍. In 神経・精神疾患診療マニュアル. 飯森眞喜雄, 内山真一郎, 片山容一, 岸本年史, 水澤英洋 (編), 日本医師会雑誌 142 (特2): S181-182, 2013
- 23.Nagane M, Nishikawa R: Bevacizumab for glioblastoma - a promising drug or not? Cancers 5(4): 1456-1468, 2013
- 24.永根基雄:悪性神経膠腫(Malignant glioma). 希少疾患ライブラリー・ケアネット, on line, 2013. 12. 12公開, <http://www.carenet.com/report/library/general/rare/mg2.html>
- 25.Tonari A, Kobayashi K, Nagane M, Takayama M. Effects of artificial structures on postoperative irradiation therapy. -Skull reconstruction case-. J Kyorin Med Soc 43 (2): 11-16, 2012
- 26.Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, Aoki T, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y, Sawamura Y, Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. Jpn J Clin Oncol 42(10): 887-95, 2012
- 27.永根基雄:神経膠腫の遺伝子異常とバイオマーカー. BRAIN and NERVE 64 (5): 537-548, 2012
- 28.永根基雄:中枢神経系腫瘍. In デヴィータがんの分子生物学(Cancer Principles & Practice of Oncology. Primer of the Molecular Biology of Cancer.). DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (編), 宮園浩平, 石川冬木, 間野博行(監訳), メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京. Pp421-432, 2012
- 29.永根基雄:中枢神経系悪性腫瘍. 第50回日本癌治療学会学術集会 Educational Book. J Jpn S Clin Oncol 47 (2): 355-357, 2012

- 30.永根基雄:脳腫瘍の治療 化学療法. In 癌診療指針のための病理診断プラクティス 脳腫瘍. 青笹克之, 中里洋一(編), 中山書店, 東京. Pp 75-85, 2012
- 31.永根基雄:神経膠腫と中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する化学療法. 杏林医学雑誌 43 (4): 151-168, 2012
2. 学会発表
- 1.永根基雄 (特別講演): 悪性脳腫瘍治療における Bevacizumab. アバスチン適応拡大記念講演会. 津市, 三重県. 2014. 1. 17.
- 2.永根基雄 (特別講演): 転移性脳腫瘍の病態と治療. 肺癌セミナーin 渋谷. 渋谷区, 東京都. 2014. 1. 22.
- 3.永根基雄 (講演): 悪性神経膠腫の薬物療法. Eisai Lecture Meeting. 新宿区, 東京都. 2014. 1. 23.
- 4.永根基雄 (特別講演): 悪性脳腫瘍治療における Bevacizumab～有効性と課題～. 第47回 東北脳腫瘍研究会. 仙台市, 宮城県. 2014. 3. 29.
- 5.永根基雄 (基調講演)(シンポジウム): 神経膠腫の標準治療と多施設共同臨床試験. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2014. 5.23
- 6.永根基雄 (教育セミナー). Glioma の遺伝子異常と治療成績. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2013. 5.23
- 7.永根基雄 (基調講演)(シンポジウム): 膠芽腫に対するベバシズマブ治療と効果判定. 第32回 日本脳腫瘍病理学会, 徳島, 2014. 5.24
- 8.永根基雄:再発膠芽腫に対する標準治療: ベバシズマブ単独療法の再発形態解析とベバシズマブ基盤療法の展望. 第21回 多摩脳腫瘍研究会, 三鷹, 2014. 6.21
- 9.永根基雄, 小林啓一, 齊藤邦昭, 岡田啓, 塩川芳昭: Temozolomide-refractory 再発膠芽腫に対する bevacizumab 基盤療法. 第27回東京脳腫瘍治療懇話会, 新宿区, 東京都, 2014. 7. 4
- 10.Motoo Nagane, Jeunghun Lee, Yukiko Shishido-Hara, Kaori Suzuki, Saki Shimizu, Michiru Umino, Keiichi Kobayashi, Yoshiaki Shiokawa (Lecture): Prognostic factors for primary central nervous system lymphomas treated with high-dose methotrexate-based chemo-radiotherapy. The 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy, Lake Tahoe, Nevada, U.S., 2014. 7.23

- 11.永根基雄 (教育講演). 悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 治療: Arms or Foe?第52回 春秋コンgres, 文京区, 東京都, 2014. 8. 2
- 12.永根基雄 (特別講演): 中枢神経系原発悪性リンパ腫: 治療の進歩と展望. PCNSL - 頭蓋内悪性リンパ腫 -. 広島市, 広島県. 2014. 9. 26.
- 13.永根基雄:再発膠芽腫に対する標準治療: ベバシズマブ単独療法の再発形態解析とベバシズマブ基盤療法の展望. 日本脳神経外科学会 第73回学術総会, 品川, 2014. 10.10.
- 14.永根基雄 (特別講演): 悪性脳腫瘍の化学療法: Current Trends and Challenges. 鹿児島市, 鹿児島県. 2014. 11. 7.
- 15.Nagane M, Kobayashi K, Saito K, Shiokawa Y: Recurrent patterns of bevacizumab monotherapy for recurrent primary glioblastoma. The19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. Miami, FL, U.S.A. 2014. 11. 13-16.
- 16.永根基雄, 福村知隆, 上野敏秀, 李 政勲, 原由紀子, 三島一彦, 市村幸一, 武笠晃丈, 成田善孝, 西川亮, 間野博行: 中枢神経系原発悪性リンパ腫における全エクソソームによる遺伝子異常解析. 第32回 日本脳腫瘍学会学術集会, 舞浜市, 千葉県. 2014. 12. 1.
- 17.永根基雄, 小林啓一, 齊藤邦昭, 塩川芳昭: ベバシズマブ単独療法の再発形態と予後解析. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会, 舞浜市, 千葉県. 2014. 12. 1.
18. 永根基雄 (講演): 転移性脳腫瘍の治療エビデンスとアバスチン治療. 杏林大学病院 Cancer Board 勉強会. 三鷹市, 東京都. 2013. 3.4.
19. 永根基雄 (講演): 悪性脳腫瘍治療の現状と展望. 第3回昭和大学脳神経外科ミーティング. 品川区, 東京都. 2013. 3. 7.
20. 永根基雄 (講演): 転移性脳腫瘍の病態と治療について. 南多摩肺癌分子標的研究会. 多摩市, 東京都. 2013. 3.15.
- 21.Nagane M, Nitta Y, Shimizu S, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Combination treatment with the anti-EGFR monoclonal antibody, nimotuzumab, and temozolomide causes synergistic growth suppression of mutant EGFR expressing glioma xenografts. 104th Annual Meeting of American Association for Cancer Research 2013, Washington D.C., U.S.A., 2013. 4. 10

22.永根基雄 (講演):悪性脳腫瘍の化学療法 up-to-date. 第3回長崎脳腫瘍研究会. 長崎市,長崎県. 2013. 4. 22.

23.永根基雄 (講演):転移性脳腫瘍の病態と治療について. 城北肺癌治療セミナー. 文京区,東京都. 2013. 4. 24.

24.永根基雄 (講演):転移性脳腫瘍の病態と治療. がん研有明病院化学療法カンファレンス. 江東区,東京都. 2013. 5. 8.

25.永根基雄 (教育セミナー). Glioma の遺伝子異常と治療成績. 第31回 日本脳腫瘍病理学会,東京, 2013. 5.24

26.永根基雄:Glioma に対する治療-初発膠芽腫に対する Upfront Bevacizumab のランダム化比較試験結果. 第26回東京脳腫瘍治療懇話会,新宿区,東京都,2013. 6. 28

27.永根基雄 (講演):転移性脳腫瘍の病態と治療について. 肺がん治療カンファレンス. 千代田区,東京都. 2013. 7. 2.

28.永根基雄,小林啓一,宍戸-原由紀子,河合拓也,吉田裕毅,福島慎太郎,野口明男,市村幸一,菅間博,塩川芳昭:左頭頂葉 oligodendroglioma と診断された若年例の病理遺伝子学的特徴. 第19回文京脳腫瘍研究会. 文京区,東京都. 2013. 7. 8

29.永根基雄 (講演):悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 療法. Tokyo Oncology Seminar 2013. 千代田区,東京都. 2013. 7. 11.

30.永根基雄 (講演):悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 療法~臨床試験レビュー~. 中外 e セミナー on Brain Tumor. 千代田区,東京都. 2013. 7. 18.

31.永根基雄 (講演):悪性神経膠腫に対する治療の最前線. 福島脳腫瘍学術講演会. 福島市,福島県. 2013. 9. 5.

32.永根基雄 (講演):悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 療法. アバスチン適応拡大講演会-悪性神経膠腫の今後の治療を考える-. 横浜市,神奈川県. 2013. 9. 25.

33.永根基雄 (特別講演):悪性神経膠腫における Bevacizumab 療法 ~有効性と課題~. HANSHIN Neuro-Oncology Seminar. 大阪市,大阪府. 2013. 9. 27.

34. 永根基雄 (特別講演):転移性脳腫瘍に対する治療戦略. 脳腫瘍アップデート. 松山市,愛媛県. 2013. 10. 2.

35.永根基雄:新規抗がん剤の適正使用. 第20回 多摩脳腫瘍研究会,三鷹,2013. 10.5.

36.永根基雄,小林啓一,横矢重臣,塩川芳昭 (シンポジウム):膠芽腫に対するベバシズマブ・テモゾロミドによる免疫化学療法の効果と問題点. 日本脳神経外科学会 第72回学術総会,横浜,2013. 10.16.

37.永根基雄,JCOG 脳腫瘍グループ(特別セミナー):神経膠腫に対する標準治療とJCOG 脳腫瘍グループによる多施設共同臨床試験. 日本脳神経外科学会 第72回学術総会,横浜,2013. 10.17.

38.永根基雄,小林啓一,高山信之,塩川芳昭:初発中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する多剤併用免疫化学療法(R-MPV-A)の治療効果. 第51回 日本癌治療学会,京都, 2013. 10. 26

39.永根基雄 (特別講演):悪性脳腫瘍治療の現状と展望. 第8回岐阜脳腫瘍研究会. 岐阜市,岐阜県. 2013. 11. 9.

40.永根基雄,小林啓一 (パネルディスカッション): 5-ALA を用いた術中蛍光診断の限界と対策. 悪性神経膠腫の診断と治療 Up to date. 千代田区,東京都. 2013. 11. 14.

41.Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Nobuyuki Takayama, Yoshiaki Shiokawa: Multidrug immunochemotherapy (R-MPV-A) for newly diagnosed and recurrent primary central nervous system lymphomas. 2013 The 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology /The18th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology. San Francisco, CA, U.S.A. 2013. 11. 22

42.永根基雄(ランチョンセミナー): 5-ALA による光線力学診断と適正使用. 第31回日本脳腫瘍学会学術集会,宮崎市,宮崎県. 2013. 12. 8.

43.永根基雄,小林啓一,横矢重臣,塩川芳昭:膠芽腫に対するベバシズマブ・テモゾロミドによる免疫化学療法の効果と問題点. 第31回 日本脳腫瘍学会,宮崎市,宮崎,2013. 12.9

44.永根基雄(特別講演):悪性脳腫瘍に対する化学療法:最近の動向. 東海脳腫瘍セミナー,名古屋,2012. 1. 21

45.Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Masaki Tanaka, Kazuhiro Tsuchiya, Yukiko Shishido-Hara, Yoshiaki Shiokawa: Bevacizumab monotherapy for recurrent malignant glioma --- Efficacy and prediction of response ---. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, Taiwan, 2012. 4.22

- 46.永根基雄,田中雅樹,小林啓一,土屋一洋,塩川芳昭:CT及びMR perfusion imagesを用いた中枢神経系悪性リンパ腫と悪性神経膠腫の術前鑑別.第17回多摩脳腫瘍研究会,三鷹,2012.5.19
- 47.永根基雄(教育セミナー).Low grade gliomaの遺伝子異常と治療.第30回日本脳腫瘍病理学会,名古屋,2012.5.25
- 48.Motoo Nagane, Keiichi Kobayashi, Masaki Tanaka, Kazuhiro Tsuchiya, Yukiko Shishido-Hara, Yoshiaki Shiokawa: Antiangiogenic therapy for recurrent malignant glioma by bevacizumab monotherapy: Efficacy and prediction of response. The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference, Niagara Falls, Canada, 2012. 6.21
- 49.永根基雄(講演):がんの基礎知識:悪性脳腫瘍を例に.杏林大学医学部附属病院がん看護研修会.三鷹市,東京都.2012.9.7.
- 50.永根基雄(講演):悪性脳腫瘍の集学的治療について.東レ・メディカル勉強会.浦安市,千葉県.2012.10.4.
- 51.永根基雄(招待講演:ランチョンセミナー).Treatment strategy for malignant glioma and PCNSL.第71回日本脳神経外科学会総会,大阪,2012.10.17
- 52.永根基雄,小林啓一,塩川芳昭(シンポジウム):中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量methotrexate基盤初期治療の成績と展望.第71回日本脳神経外科学会総会,大阪,2012.10.19.
- 53.永根基雄(講演:教育セッション).中枢神経系悪性腫瘍 悪性神経膠腫の治療:最近の知見から.第50回日本癌治療学会,横浜,2012.10.26
- 54.永根基雄(講演):悪性神経膠腫に対する化学療法の進歩.MSD社内学術講演会.新宿区,東京都.2012.10.30.
- 55.永根基雄(講演):悪性神経膠腫の診断と治療.Eisai Lecture Meeting.府中市,東京都.2012.11.8.
- 56.永根基雄,小林啓一,塩川芳昭:再発悪性神経膠腫に対するBevacizumab単独療法:再発後の予後解析.第30回日本脳腫瘍学会,広島,2012.11.25
- 57.永根基雄,小林啓一,塩川芳昭:中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する大量methotrexate基盤初期治療の成績と展望.第30回日本脳腫瘍学会,広島,2012.11.26

- 58.永根基雄(講演):転移性脳腫瘍の病態と治療について.Lung Cancer Symposium in Ochanomizu.文京区,東京都.2012.12.6.
- 59.永根基雄(講演):悪性神経膠腫に対する化学療法.最近の話題から.第14回新潟脳腫瘍研究会.新潟市,新潟県.2012.12.7.
- 60.永根基雄(講演):Neuro-Oncologyにおける化学療法.第1回Neuro-Oncology West.大阪市,大阪府.2012.12.8.

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