

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 古瀬 元雅 大阪医科大学脳神経外科・講師（准）

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アミノ酸 PET にて適応を決定し、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行った。その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究を主導した。

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。

画像上、進行する脳浮腫を呈し、症候性となった症例をアミノ酸PETにて放射線壊死主体性変化であることを決定し、内科的治療による効果が得られなかった場合、その症例に対して抗血管新生薬であるベバシズマブの治療効果を評価することが本研究の目的である。

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をとった。策定されたプロトコルに乗っ取り、アミノ酸PET所見が適格基準を満たす症候性放射線壊死の患者で、内科的治療を行うも効果が認められない患者に対して、同意を得た後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大阪医科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口頭および文書にて行い、同意を書面で行った後に研究参加していただいた。

C．研究結果

合計 8 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：神経膠芽腫に対して強度変調放射線治療施行後の症例。ベバシズマブの投与後、浮腫の改善とともに Karnofsky Performance Status (KPS) の改善を認めた。しかし、投与終了後 9 カ月に放射線壊死の再発を認め、壊死巣除去術を行った。

症例 2：肺癌の転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療施行後の症例。ベバシズマブ投与にて脳浮腫の著明な改善を認めたが KPS は改善しなかった。下肢の麻痺が固定しているためと思われた。

症例 3：神経膠芽腫に対して放射線治療（外照射）施行後の症例。一度 30% の浮腫減少を認めたが、継続しなかった。KPS も不変であった。投与終了 12 カ月に腫瘍の再発を認めた。

症例 4：子宮癌の転移性脳腫瘍に対し定位放射線治療施行後の症例。ベバシズマブ治療が奏功し、劇的に脳浮腫が改善した。KPS も改善を認めた。しかし、投与終了後 6 カ月に脳浮腫の増悪を認め、アミノ酸 PET にて放射線壊死の増悪と診断した。試験から逸脱後、再度ベバシズマブを投与して良好な経過を得た。

症例 5：中枢神経原性悪性リンパ腫に対して定位放射線治療および全脳照射施行後の症例。ベバシズマブ投与にて脳浮腫は軽減し、KPS は改善した。しかし、投与終了後 6 カ月に脳浮腫の増悪を認めた。アミノ酸 PET を施行し、脳放射線壊死の増悪と診断した。

症例 6：肺癌の転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を施後の症例。ベバシズマブ 3 回投与終了後、脳浮腫の改善を認めたが、壊死巣に無症候の出血を認め、プロトコル治療を中止した。

症例 7：退形成性乏突起膠腫に対して強度変調放射線治療を施行した症例。ベバシズマブ投与にて脳浮腫は半減した。しかし、KPS は改善しなかった。ステロイドによる体重増加が強いため、脳浮腫が改善したにも関わらず、筋力低下の進行とともに KPS は低下していった。

症例 8：胃癌の転移性脳腫瘍の症例。強度変調放射線治療および定位放射線治療施行後の症例。ベバシズマブ投与後、脳浮腫の改善とともに KPS の改善を認めた。投与終了後 8 カ月に腫瘍の再発を認めた。

D．考察

本臨床試験の適格基準に合致した症候性脳放射線壊死に対して、ベバシズマブの治療は有効であり、脳浮腫の軽減が得られた。また、例にて KPS の改善も認められた。また、1 例にて頭蓋内出血を認め、治療を中止したが、無症候であり、病変部の出血であった。放射線壊死自体は出血し易い病態であるため、注意は必要であるが、腫瘍に対する投与量よりも

少ないため、比較的安全に投与できる印象である。

E . 結論

現在、本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行っている。良好な結果であれば、本臨床試験結果を英文論文として投稿し、薬事承認について企業側に打診する予定である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Furuse M, Nonoguchi N, Kawabata S, Yoritsune E, Takahashi M, Inomata T, Kuroiwa T, Miyatake SI: Bevacizumab treatment for symptomatic radiation necrosis diagnosed by amino acid PET. Jpn J Clin Oncol 43(3): 337-341, 2013
2. 古瀬 元雅、宮武 伸一: III. 各種疾患 3. 脳腫瘍 1) 脳放射線壊死に対するベバシズマブ(アバステン)療法. 鈴木則宏ら(編)Annual Review 神経 2013. 東京: 中外医学社: 2013年. Pp 150-155
3. 古瀬 元雅、宮武 伸一: PET/CT をどう使いこなすか? 経験豊富な施設からの報告 3) 脳神経 アミノ酸 PET を中心に 月間 INNERVISION 27 (12): 15-18, 2012年
4. 古瀬 元雅、宮武 伸一: III. 各種疾患 3. 脳腫瘍 1) 脳放射線壊死に対するベバシズマブ(アバステン)療法. 鈴木則宏ら(編)Annual Review 神経 2013. 東京: 中外医学社: 2013年. Pp 150-155
5. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Furuse M, Miyatake S: A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. Photodiagnosis Photodyn Ther 2013 10(4): 379-381
6. Miyatake SI, Kawabata S, Hiramatsu R, Furuse M, Kuroiwa T, Suzuki M: Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol 9(1): 6, 2014
7. 古瀬 元雅、川端 信司、黒岩 敏彦、宮武 伸一
進行性放射線壊死に対するベバシズマブ治療 自験例および臨床試験の経過報告 定位放射線治療18: 147-152, 2014
8. Miyatake SI, Kawabata S, Hiramatsu R, Furuse M, Kuroiwa T, Suzuki M: Boron neutron capture therapy with

bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol 9(1): 6, 2014

9. Miyata T, Toho T, Nonoguchi N, Furuse M, Kuwabara H, Yoritsune E, Kawabata S, Kuroiwa T, Miyatake SI. The roles of platelet-derived growth factors and their receptors in brain radiation necrosis. Radiat Oncol 2014: 9: 51
10. Yoritsune E, Furuse M, Kuwabara H, Miyata T, Nonoguchi N, Kawabata S, Hayasaki H, Kuroiwa T, Ono K, Shibayama Y, Miyatake SI. Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. J Radiat Res 2014: 55(4): 803-811
11. Furuse M, Hiramatsu R, Ikeda N, Tamura Y, Kuroiwa T:
Usefulness of fast imaging employing steady-state acquisition magnetic resonance images for appropriate fenestration in a recurrent convexity arachnoid cyst. Interdisciplinary Neurosurgery 2014: 1; 50-52
12. 宮武 伸一、古瀬 元雅、野々口 直助、黒岩 敏彦: V XIII 脳放射線壊死の成因、診断、治療別冊日本臨床 神経症候群 (第2版) - その他の神経疾患を含めて - I II 日本臨床社 大阪 p873-876, 2014年

2. 学会発表 (国際学会)

1. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial.
10th meeting of the European Association of NeuroOncology. 2012年9月6-9日PARC CHANOT - Marseille Exhibition and Convention centre. Marseille
2. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial
17th annual scientific meeting of the Society for Neuro-Oncology. 2012年11月15-18日 Hilton Hotel. Washington, D.C.
3. Furuse M, Miyatake SI et al. Bevacizumab for progressive radiation necrosis. Joint Neurosurgical Convention 2013. 2013年1月29-2月3日 Hilton Waikoloa Village. Waikoloa, Hawaii.

4. Furuse M, Miyatake SI, Kawabata S, Kuroiwa T. Bevacizumab for radiation injury in metastatic brain tumors and meningiomas. 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology in conjunction with the 18th Annual Meeting of the Society for Neuro-Oncology 2013年11月21-24日 Marriott Marquis Hotel San Francisco, CA

(国内学会)

1. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦: 症候性放射線壊死に対するアバスチン療法 - preliminary results-. 第71回日本癌学会学術総会 2012年9月19-21日ロイトン札幌. 札幌
2. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦: 進行性放射線壊死に対するアバスチンの治療効果 自験例および臨床試験の経過報告. 第50回日本癌治療学会学術集会. 2012年10月25-27日パシフィコ横浜. 横浜
3. 古瀬 元雅、宮武 伸一、米澤 慎悟、三輪 和弘、篠田 淳、荒川 芳輝、宮本 亨、水本 斉志、坪井 康次、井内 俊彦、小林 浩之、寺坂 俊介、宝金 清博、田部井 勇助、中村 英夫、小林 啓一、永根 基雄、山崎 文之、杉山 一彦: ベバシズマブによる症候性脳放射線壊死の治療 臨床試験経過報告. 第30回日本脳腫瘍学会学術集会. 2012年11月25-27日グランドプリンスホテル広島、広島
4. 古瀬 元雅、川端 信司、黒岩 敏彦、宮武 伸一 進行性放射線壊死に対するアバスチン治療. 自験例および臨床試験の経過報告 第22回日本定位放射線治療学会 2013年5月24-25日 長嶋温泉 ホテル花水木 桑名
5. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦 転移性脳腫瘍の放射線障害に対するベバシズマブの効果 第72回日本癌学会学術総会 2013年10月3-5日 パシフィコ横浜 横浜
6. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦 転移性脳腫瘍の放射線障害に対するベバシズマブ療法 日本脳神経外科学会第72回学術総会 2013年10月16-18日 パシフィコ横浜 横浜

7. 古瀬 元雅、川端 信司、宮武 伸一、黒岩 敏彦 放射線壊死に対するベバシズマブの治療効果 第14回日本分子脳神経外科学会 2013年10月18-19日パシフィコ横浜 横浜
8. 古瀬 元雅、宮武 伸一、川端 信司、黒岩 敏彦 放射線障害に対するベバシズマブ療法 転移性脳腫瘍と髄膜腫の比較 第31回日本脳腫瘍学会学術集会 2013年12月8-10日 フェニックス・シーガイア・リゾート 宮崎
9. 古瀬 元雅、黒岩 敏彦 開頭血腫除去術を要した脳内出血例での術前後の血糖値評価 第19回日本脳神経外科救急学会 2014年1月11-12日 富山国際会議場 富山
10. 古瀬 元雅、平松 亮、朴 陽太、大西 宏之、黒岩 敏彦 遅発性放射線壊死を認めた硬膜動静脈瘻の一例 第39回日本脳卒中学会総会 2014年3月13-15日 大阪国際会議場 大阪
11. 古瀬 元雅 放射線壊死 -診断と治療- 2014年7月4日 第27回関西脳神経外科セミナー 新阪急ホテル 大阪
12. 古瀬 元雅、矢木 亮吉、藤城 高広、木村 誠吾、大村 直己、梶本 宜永、黒岩 敏彦 転移性脳腫瘍手術での5-ALAを用いた蛍光診断 自験例報告 第19回日本脳腫瘍の外科学会 2014年9月12-13日 東京ドームホテル 東京
13. Furuse M, Kawabata S, Miyatake SI, Kuroiwa T Bevacizumab for malignant glioma. A single-institution experience 第73回日本癌学会学術総会 2014年9月25-27日 パシフィコ横浜 神奈川

14. 古瀬 元雅、野々口 直助、川端 信司、
田村 陽史、梶本 宜永、宮武 伸一、
黒岩 敏彦
悪性神経膠腫に対するベバシズマブ治療
自験例の検討
日本脳神経外科学会 第73回学術総会
2014年10月9-11日
グランドプリンスホテル新高輪
東京

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