

**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**

**症候性脳放射線壊死に対する
核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療**

平成25年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成26(2014)年3月

研究報告書目次

. 総括研究報告

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 1

宮武 伸一

含む T R I 進捗状況報告書

. 分担研究報告

核医学的診断による放射線壊死診断の精度確立に関する研究 13
成相 直、露口 尚弘

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ 17
寺坂 俊介、井内 俊彦、別府 高明、荒川 芳輝、成田 善孝、
田部井 勇助、中村 英夫、坪井 康次、永根 基雄、三輪 和弘、
古瀬 元雅、杉山 一彦、阿部 竜也、武笠 晃丈、寺崎 瑞彦、
隈部 俊宏

. 研究成果の刊行に関する一覧表 56

. 研究成果の刊行物・別刷 60

**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）
統括研究報告書**

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
研究代表者 宮武 伸一 大阪医科大学医学部 脳神経外科学・特任教授

研究要旨

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察を基に実際にベバシズマブ(商品名アバステン)を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。

以上の知見をもとに、アミノ酸トレーサーによる PET 診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成 23 年 1 月 17 日に高度医療に申請し、同 25 日「適」の評価を得た。第 3 項先進医療として 2011 年 4 月 1 日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験としてすでに開始した。2012 年 4 月より本研究資金の援助をえて、研究を遂行してきた。厚労省への届出時には 2 年間で 40 例の登録を予定していたが、2013 年 2 月に登録終了し、今後は経過観察の上、臨床試験各項目の評価を行う。

研究分担者	寺坂 俊介	(北海道大学)	准教授)
研究分担者	井内 俊彦	(千葉県がんセンター)	部長)
研究分担者	成相 直	(東京医科歯科大学)	准教授)
研究分担者	露口 尚弘	(大阪市立大学)	准教授)
研究分担者	別府 高明	(岩手医科大学)	特任教授)
研究分担者	荒川 芳輝	(京都大学)	助教)
研究分担者	成田 善孝	(国立がん研究センター中央病院)	副科長)
研究分担者	田部井 勇助	(日赤医療センター)	医員)
研究分担者	中村 英夫	(熊本大学)	講師)
研究分担者	坪井 康次	(筑波大学)	教授)
研究分担者	永根 基雄	(杏林大学)	教授)
研究分担者	三輪 和弘	(木沢記念病院)	副部長)
研究分担者	古瀬 元雅	(大阪医科大学)	講師)
研究分担者	杉山 一彦	(広島大学)	教授)
研究分担者	阿部 竜也	(大分大学)	准教授)
研究分担者	武笠 晃丈	(東京大学)	特任講師)
研究分担者	寺崎 瑞彦	(久留米大学)	准教授)
研究分担者	隈部 俊宏	(北里大学)	教授)

A . 研究目的

近年、強度変調放射線治療、各種粒子線等の高線量放射線治療が悪性グリオーマをはじめとする頭蓋内悪性腫瘍に適応され、また転移性脳腫瘍に対しては定位放射線治療による積極的加療により、これら腫瘍に対して優れた成績を残している。一方で高線量放射線治療により生存期間が延長し、その後の経過をみる期間も延長されてきたため、脳放射線壊死に遭遇する機会が増加してきた。脳放射線壊死は周囲に強い脳浮腫を呈し、症候性となり、患者の機能予後や、時には生命予後も悪化させることも多い。脳放射線壊死に対してはステロイドが慣習的に使用されてきたが、十分な効果はなく、明らかなエビデンスもない。また試験的に抗凝固薬、ビタミンE、高圧酸素療法なども試されてきたが、患者が満足を得るような効果は得られていない。

われわれは放射線壊死による浮腫の発生機序が脆弱な血管新生にあり、血管内皮増殖因子(VEGF)が大きく関与していることを自験例より明らかとし、抗VEGF抗体であるベバシズマブの効果が期待できることを報告してきた。これらの観察を基に実際にベバシズマブ(商品名アバスチン)を症候性脳放射線壊死に投与するという臨床研究を行ったところ、全例で著効を得た。

以上の知見をもとに、アミノ酸トレーサーによるPET診断をも含めて、「神経症状を呈する脳放射線壊死に対する核医学診断及びベバシズマブ静脈内投与療法」を平成23年1月17日に高度医療に申請し、同25日「適」の評価を得た。第3項先進医療として2011年4月1日付けの官報で公示され、最終的には薬事承認を目指した多施設臨床試験としてすでに開始している。本臨床試験を遂行する上での問題点はアバスチンの薬剤費が高額であり、我々の研究費では不十分であること。また、治験に準じた高品質の臨床試験を行うには、信頼のおけるデータマネジメントが可能なデータセンターの支援が必要であり、そのために本厚生労働科学研究費を活用し、質の高い臨床試験を行い、良好な結果を得られれば、各種学会より学会要望を提出し、治験を経ずして、公知申請により本治療の薬事承認を目指すことがこの臨床試験の概略である。

B . 研究方法

本臨床研究の骨子は、既存の内科的治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死に対し、ベバシズマブの静脈内投与の有用性を検討するものである。対象は原発性および転移性脳腫瘍もしくは隣接組織の腫瘍に対する放射線治療後3ヵ月以上経過した後に脳放射線壊死を生じた症候性脳放射線壊死であり壊死巣除去術が困難な症例とする。アミノ酸PET(F-BPAもしくはC-Met)にて進行する脳浮腫の原因が放射線壊死と診断され、症候の原因として活動性の原因疾患(腫瘍再発)が否定されていることが条件であり、トレーサーとしてF-BPAを使用する場合、病変/正常脳(L/N)比2.5以下、トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N 1.8以下で適応とする。転移性脳腫瘍が原因疾患である場合は、諸検査で原発巣も含めて全身に活動性病変のない事の確認も必要としている。

治療は、ベバシズマブとして1回5mg/kgを2週ごとに6回投与し、主要評価項目として画像上の浮腫の改善(奏効)、副次評価項目として、安全性、ステロイドの減量、臨床症状の改善、放射線壊死の再発、画像上の造影域の縮小を検討する。

症例数は40症例の登録を目標としていたが、最終症例がほぼ同時期に2例の登録があり、41例が登録された。各症例は1年間の経過観察を行う。

参加施設は2011年4月1日開始時は大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学の3施設であったが、随時、筑波大学、千葉県がんセンター、北海道大学、熊本大学、杏林大学、広島大学、都立駒込病院、国立がんセンター中央病院、岩手医科大学、東京大学、大分大学、久留米大学、東北大学の計16施設が施設登録済である。症例の登録等のデータマネジメントや臨床試験の進捗案内、統計解析等は臨床研究情報センター(TRI)に業務委託している。

本臨床試験に係る費用は、患者に使用するベバシズマブ原末購入費用の半分を当研究代表者を中心とした研究会組織が本科学研究費を持って負担している。

以上の施設拡大に伴い、症例登録は順調に進行し、平成25年2月を持って目標症例数を越える41例が登録を終え、今後経過観察を行い、平成26年度に成果を公表し、論文化の予定である。

(倫理面への配慮)

本試験の関係者は「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月ソウル改訂)」及び「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」を遵守する。

本研究申請者は、試験実施計画書(プロトコル)、説明文書・同意書を作成し、大阪医科大学および臨床研究情報センターの各倫理委員会での承認と高度医療評価会議、先進医療専門家会議での認可を受けている。これらのプロトコル、説明文書・同意書は試験開始前に参加各施設の倫理審査委員会に提出し、その承認を得ることが必要である。説明文書には、少なくとも「臨床研究に関する倫理指針」に定められた事項について記載しなければならない

C. 研究結果

1) 臨床試験の登録数

平成25年2月には予定症例が登録を完了している。各年度各月別の症例数の推移はTRIよりの別添資料を参照いただきたい。

2) 登録症例の臨床経過と独立モニタリング委員会への諮問事項

臨床試験の性格上、いまだ各登録症例の経過は公表することはできない

ここでは独立モニタリング委員会に諮問した以下の4項目を挙げ、その結果を公表するととどめる。

A) 試験治療終了後3ヶ月経過後深部静脈血栓症からの肺塞栓による死亡例の発生

B) プロトコル治療中に全身状態が悪化し、プロトコル治療を中止、その後安定していたが、治療中断7ヵ月後に脳造影病変の増悪により死亡。

C) 神経膠芽腫を原因疾患とする脳放射線治療例に対して、本試験治療を行い、画像上の改善を認めた。その4ヵ月後に病変の増大により死亡。

D) プロトコル治療終了1年半経過後脳梗塞を発症し、片麻痺を後遺している。

以下に独立モニタリング委員会からの見解を記載する。

A) については治療終了後長期間経過後の深部静脈血栓症の発症によるものであり、当該治療との因果関係は考えにくい。本臨床試験の継続が妥当

である。

B) 死因が原病(腫瘍)の増悪か、脳放射線壊死の増悪かの判定は困難であるが、有効例が多数蓄積され、また本薬剤の死亡への直接関与は考えにくく、試験の中止は必要ない。

C) 原病(神経膠芽腫)の増悪によるものとする。

D) 本臨床試験とは無関係の有害事象である。

以上の判断をえて、いずれも臨床試験の継続を勧告され、試験を継続している。

3) 分担研究者の研究

A) 成相、露口は本臨床試験におけるアミノ酸 PET による脳放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の有用性、妥当性について検討を行った。

B) 寺坂、井内、別府、荒川、田部井、中村、坪井、永根、三輪、杉山、阿部、武笠、阿部、寺崎、古瀬は「本臨床研究への患者登録、加療およびフォローアップ」を行い、その成果についてはそれぞれの分担研究報告書に詳述している。

D) 成田、隈部は症例登録に備えていたが、適当な症例に遭遇せず、症例登録はなしであった。

D. 考察およびE. 結論

本臨床試験は3年計画であり、その2年が経過した段階であるので、その臨床成績に関してコメントできる段階ではない。しかしながら、当初の予測を凌駕する速度で症例登録が終了し、本治療のニーズの高さを物語るものと思われた。

現在までの登録症例においては前述の様な副作用を経験しているのみであり、独立モニタリング委員会からは臨床試験の中止を勧告されるような事象は生じていない。

F. 健康危険情報

主任研究者および分担研究者にはなんら健康被害は認めていない。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)宮武伸一、宮武伸一：症候性能照射線壊死の診断と治療 脳神経外科 41(3):197-208, 2013.
- 2)Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. J Neurosurg. 2013 119(4):837-44.
- 3)宮武伸一：腫瘍選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療 脳神経外科ジャーナル vol22:605-612, 2013.
- 4)Miyatake S, et al.: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. Neuro Oncol. 2013 15(6):650-55.
- 5)Hirota Y, Miyatake S et al.: High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation. J Radiat Res. 2014;55(1):75-83.
- 6)Hiramatsu R, Miyatake S, et al.: Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map. Radiat Oncol. 2013 8(1):192.
- 7)Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases. Radiat Oncol. 2014 ;9(1):6
- 8)Miyata T, Miyatake S, et al.: The roles of Platelet-Derived Growth Factors and their receptors in brain radiation necrosis. Radiat Oncol. 2014 ;9(1):51
- 9)Yoritsune E, Miyatake S, et al.: Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis. J Radiat Res in press.

2. 学会発表

- 1)宮武伸一：アミノ酸 PET による脳腫瘍の診断と治療への応用：腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスタチンによる症候性脳放射線壊死の治療 第6回関西脳核医学研究会 特別講演, 2013年3月4日
- 2)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Institutional results and ongoing nation-wide clinical trial. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013年3月22日
- 3)Miyatake S: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. 10th ASNO meeting , Mumbai, 2013年3月23日
- 4)宮武伸一：症候性脳放射線壊死に対する診断と治療 第72回日本医学放射線学会総会 教育講演、2013年4月12日、横浜
- 5)宮武伸一、他16名：薬事承認を目指した多施設共同研究、第3項先進医療、「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」日本脳神経外科学会 第72回学術総会 シンポジウム 2013年10月18日、横浜
- 6)宮武伸一、他16名：「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」薬事承認を目指した多施設共同研究、第3項先進医療 JASTRO 2013 2013年10月20日、青森
- 7)Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis with the nuclear medicine diagnosis: institutional results and ongoing nation-wide clinical trial, SNO meeting 2013年11月23日, San Francisco
- 8)宮武伸一：悪性脳腫瘍に対するホウ素中性子捕捉療法の現状と未来第31回日本脳腫瘍学会 2013年12月9日、宮崎

H . 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
なし

**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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授 成相 直

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、本治療に必須であるアミノ酸標識薬剤を用いた PET 検査の実用化に向けての研究を行った。

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う。本治療に必須であるアミノ酸標識PETによる計測の妥当性の検証を行っている。

（倫理面への配慮）

本施設はベバシズマブによる治療には参加していない。アミノ酸標識PETを含む保険診療以外の研究的PETの使用においては計測実施場所である東京都健康長寿医療センター研究所の倫理委員会で承認済みのプロトコルに基づき患者の同意を書面で得た上で計測を行っている。また臨床データの解析においては東京医科歯科大学倫理委員会において臨床研究として承認を得ている。

C . 研究結果

平成25年度は下記の成果を得た。

メチオニンPETによる活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に関する計測法判定法にかんしての検証を手術採取標本の病理と対比しながら検証した。本年度は、ベバシズマブ投与後のメチオニンPETの経時変化に関してもデータを集積した。また複数のPET放射線標識薬剤（メチオニン、FBPA, 4DST）の比較対象研究を継続した。

D . 考察

PET計測においては、適切な薬剤選択、計測法管理と統一により活動性腫瘍と放射線壊死の鑑別に極めて有用であると考えている。ベバシズマブはもともと非造影である部位のメチオニン取り込みへの影響はもたらさないことが明らかになった。

E . 結論

今後も複数の診断薬剤を用いたPETによる悪性脳腫瘍病態の解析の応用が悪性脳腫瘍の新規医療の開発に必要と考えた。アミノ酸PETは放射線壊死と活動性腫瘍の鑑別のみで無く、ベバシズマブの薬剤効果の評価にも有用であると考えている。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Nariai T, Ishiwata K: Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies. *Ann Nucl Med* 27:285-296, 2013
- 2) Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y: Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:53-60, 2013

3) Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y: A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors: clinical article. **J Neurosurg** **118**:1258-1268, 2013

4) 成相直: 特集 PETによる悪性腫瘍の治療戦略 1. 脳腫瘍. **PET Journal** **24**:12-14, 2013

5) Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of $(11)\text{C}$ -4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): **Tumors of the central nervous system**. Amsterdam: Springer, 2014, Vol 11, pp 41-48

2. 学会発表

(国際学会)

1) Nariai, T., et al.: Clinical benefit of PET Metabolic Image for the second Gamma Knife radiosurgery against focally recurred metastatic brain tumor after the initial treatment. 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20

2) Inaji, M., Yamamoto, M., Nariai, T., et al.: Validation of MRI T1/T2 mismatch method for accurate differentiation between radiation injury and recurrence of metastatic brain tumor after gamma knife radiosurgery. - Comparison with methionine PET - 11th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress, Toronto, 2013.6.16-20

3) Hayashi, S., Inaji, M., Nariai, T., et al. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with a newly developed PET molecular imaging probe ^{11}C -4DST. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013.9.8-13

4) Nariai T, et al. Improved treatment of malignant glioma with clinical use of a newly developed PET molecular imaging probe 4DST to measure DNS synthesis rate. 2013 Annual Meeting of Congress of Neurosurgeons. 2013/10/19-23. San Francisco, CA, USA.

(国内学会)

1) 成相直. 悪性脳腫瘍の集学的治療におけるPETの臨床利用 - 現状と未来-. 第40回新潟核医学懇話会. 2013年4月20日、新潟

2) 成相直. シンポジウム. グリオーマ研究の最先端. グリオーマの診断と治療に有用な放射線診断学の進歩. 第33回日本脳神経外科コンgres総会. 2013年5月12日

3) 成相直. 合同シンポジウム: 「分子イメージング」脳腫瘍に対するPET分子イメージングの開発と臨床応用. 第14回日本分子脳神経外科学会および第72回日本脳神経外科学会. 2013年10月18日、横浜

4) 稲次基希、成相直、他: PET multi-tracerによるGlioma診断・治療の有用性. 日本脳神経外科学会 第72回学術総会, 2013.10.16-18, 201. 横浜

5) 稲次基希、成相直、他 ^{11}C -4DST PETのGlioma悪性度診断における有用性と妥当性の検証. 第53回日本核医学会学術総会, 2013.11.8-10. 福岡

6) 成相直、他. PET DNA合成能診断薬剤4DSTの脳腫瘍に対する臨床研究の現状報告. 第31回日本脳腫瘍学会学術総会. 2013年12月8-10日. 宮崎

H. 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

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 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経外科 准教授 露口 尚弘

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東京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く。

C . 研究結果

適当な症例がなく登録出来なかった。診断の一方法であるMethionine-PETでの新しい知見を得た。異なるPET装置においても腫瘍と放射線壊死の診断基準に差はないことが判明した。

D . 考察

各施設間でのPET検査の信頼性が確かめられた。

E . 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikeda H, Tsuyuguchi N, Kunihiro N, Ishibashi K, Goto T, Ohata K. Analysis of progression and recurrence of meningioma using (11)C-methionine PET. Ann Nuc Med. 2013 27:772-80, 2013
- 2) Uda T, Takami T, Tsuyuguchi N, Sakamoto S, Yamagata T, Ikeda H, Nagata T, Ohata K. Assessment of cervical spondylotic myelopathy using diffusion tensor magnetic resonance imaging parameter at 3.0 tesla. Spine (Phila Pa 1976) 38:407-14, 2013

2. 学会発表

（国際学会）

- 1) Naohiro Tsuyuguchi, Kenichi Ishibashi, Hidetoshi Ikeda, Takehiro Uda, Kenji Ohata: The evaluation of Methionine PET and tumor proliferation for the prognosis of low grade glioma. 15th World Congress of Neurosurgery 2013/09/08-13 , Seoul, Korea
- 2) Yuzo Terakawa, Naohiro Tsuyuguchi, Junya Abe, Hidetoshi Ikeda, Takeo Goto, and Kenji Ohata: The role of 11C-methionine positron emission tomography in prediction of meningioma recurrence and progression. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

3)Junya Abe, Naohiro Tsuyuguchi, Yuzo Terakawa, Kenichi Ishibashi, Takashi Nagata, Kenji Ohata: Evaluation of pituitary adenoma and craniopharyngioma by Methionine positron emission tomography. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine 2013/10/19-23 Lyon FRANCE

(国内学会)

1)露口尚弘、永田 崇、石橋謙一、大畑建治: 下垂体腫瘍および頭蓋咽頭腫におけるMethionine (MET) PETについて. 第23回日本間脳下垂体腫瘍学会 2013/03/15-16 鹿児島

H . 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

**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 北海道大学大学院・医学研究科 講師 寺坂 俊介

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則り、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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは北海道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く。

C . 研究結果

平成25年度には登録症例はなかった。平成23年度、平成24年度に登録した2名の患者の慎重な経過観察を行った。

D . 考察

ベバシズマブ投与後の遅発性の副作用は現れなかった。

E . 結論

今後も慎重な経過観察を行う。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kobayashi H, Hirata K, Yamaguchi S, Terasaka S, Shiga T, Houkin K: Usefulness of FMISO-PET for glioma analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013
- 2) Kanno H, Nishihara H, Wang L, Yuzawa S, Kobayashi H, Tsuda M, Kimura T, Tanino M, Terasaka S, Tanaka S: Expression of CD163 prevents apoptosis through the production of granulocyte colony-stimulating factor in meningioma. *Neuro Oncol*. Jul; 15(7): 853-64, 2013
- 3) Motegi H, Kamoshima Y, Terasaka S, Kobayashi K, Yamaguchi S, Tanino M, Murata J, Houkin K: IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy. *Brain Tumor Pathol* 30(2): 67-72, 2013
- 4) Kato Y, Nishihara H, Mohri H, Kanno H, Kobayashi H, Kimura T, Tanino M, Terasaka S, Tanaka S: The clinicopathological evaluation of cyclooxygenase-2 expression in meningioma: immunohistochemical analysis of 76 cases of low- and high-grade meningioma *Brain Tumor Pathol* Jan; 31(1): 23-30, 2014

5) Miyazaki M, Nishihara H, Terasaka S, Kobayashi H, Yamaguchi S, Ito T, Kamoshima Y, Fujimoto S, Kaneko S, Katoh M, Ishii N, Mohri M, Tanino M, Kimura K, Tanaka S.

Immunohistochemical evaluation of O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression in 117 cases of glioblastoma
Neuropathology 2014 Jan 72. 学会発表

(国際学会)

1) Terasaka S, Asaoka K, Kobayashi H, Kamoshima Y, Motegi H, Endo S, Kaneko S, Houkin K: Anterior interhemispheric approach for tuberculum sellae meningioma XV World Congress of Neurosurgery, Seoul Korea, 9 Sep, 2013

(国内学会)

1) 寺坂俊介、山口秀、小林浩之、浅岡克行、茂木洋晃、西原広史、菅野宏美、鬼丸力也、白土博樹、宝金清博: High grade meningiomaの予後因子層別解析: 放射線治療をいつ行うのか? 第72回 日本脳神経外科学術総会 2013/10/16-18

H. 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

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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 千葉県がんセンター・脳神経外科 部長 井内 俊彦

研究要旨

本研究では、神経症状を呈する脳放射線壊死に対する治療法確立を最終目的として、既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの静脈投与の有効性を検討する単相第相多施設共同研究に参加した。2013年度は症例登録は無かった。

A．研究目的

本研究目的は神経症状を呈する脳放射線壊死に対する新規の治療法確立である。具体的には既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの有効性と安全性を検証する第 相単相臨床試験に参加した。近年、治療技術の発達に伴う生存期間の延長から増加している脳放射線壊死は現時点での標準治療が確立されておらず、欧米においてもペバシズマブに着眼した試験は行われておらず当該研究によりペバシズマブの有効性がみとめられれば多くのがん患者の福音となると思われる。

B．研究方法

原発もしくは転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後3か月以上経過したのちに症候性の脳放射線壊死を呈した症例を対象として、PETにて活動性病巣が否定され、かつ、全身状態や主要臓器評価において選択規準を満たした症例に対してペバシズマブとして1回5mg/kgに相当する用量を二週間ごとに点滴静注する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした介入試験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。臨床試験実施計画書及び患者同意説明文書は千葉県がんセンターの倫理委員会においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、高度医療届出後に試験が開始された。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコンセント）。

C．研究結果

症例登録無し
登録症例の経過観察中

D．考察

なし

E．結論

なし

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaki T, Suenaga Y, Iuchi T, Alagu J, Takatori A, Itami M, Araki A, Ohira M, Inoue M, Kageyama H, Yokoi S, Saeki N, Nakagawara A. Temozolomide suppresses MYC via activation of TAp63 to inhibit progression of human glioblastoma. *Sci Rep.* 2013;3:1160
- 2) 羽山昌子, 中村力也, 山本尚人, 三好哲太郎, 岡田淑, 井内俊彦, 伊丹真紀子, 宮崎勝. HER2陽性乳癌脳転移症例に対してペバシズマブ+パクリタキセル治療が奏効した1例. *乳癌の臨床* 2013; 28: 213-218
- 3) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, K. Hatano, O. Nagano, M. Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 82: 282-287

- 4)井内俊彦 強度変調放射線治療
(Intensity-modulated radiation
therapy: IMRT) Clinical
Neuroscience 2013; 31(10):
1166-1168 2013: [Epub ahead of print]
- 5)Iuchi T, Hatano K, Kodama T, Sakaida
T, Yokoi S, Kawasaki K, Hasegawa Y,
Hara R. Phase 2 Trial of
Hypofractionated High-Dose
Intensity Modulated Radiation
Therapy With Concurrent and Adjuvant
Temozolomide for Newly Diagnosed
Glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol
Phys. 2014 in press

2. 学会発表

(国際学会)

- 1)Toshihiko Iuchi, Miki Ohira, Sana
Yokoi, Hajime Kageyama, Yuzo
Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa
Sakaida, Akira Nakagawara. Gene
expression signature of malignant
astrocytomas and its association
with MGMT promoter methylation
status. AACR (American Association
for Cancer Research) Annual Meeting
2013:4/6/2013-4/10/2013:Washington,
DC, USA: Poster
- 2)T Iuchi, K Hatano, Y Uchino, T Kodama,
N Toyama, T Kawachi, Y Hasegawa, K
Kawasaki, T Sakaida.
Methionine-uptake, delivered dose
and control of the lesion in the
treatment of malignant astrocytomas.
2nd. ESTRO (European Society for
Therapeutic Radiation Oncology)
Forum: 4/19/2013-4/23/2013: Geneva,
Switzerland: Poster
- 3)H Hasegawa, T Iuchi, T Sugiyama, K
Kawasaki, M Itami, K Hatano. The
influence of tumor-infiltrating
lymphocytes on radiation necrosis in
the patient with malignant
astrocytoma of the brain. 2nd. ESTRO
(European Society for Therapeutic
Radiation Oncology) Forum:
4/19/2013-4/23/2013: Geneva,
Switzerland: Poster

- 4)T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, M.
Itakura, H. Kageyama, S. Yokoi, Y.
Hasegawa, K. Kawasaki, T. Iizasa.
The incidence and clinical feature of
brain metastasis from non-small cell
lung cancer, and their associations
with EGFR mutation. 17th. ECCO - 38th
ESMO - 32nd ESTRO European Cancer
Congress: 9/28/2013-10/1/2013:
Amsterdam, Holland: Poster

(国内学会)

- 1)武者愛美, 丸宗孝, 桑原清人, 石原優,
浅子恵利, 松本美奈子, 井内俊彦, 櫻田
大也, 佐藤信範 レベチラセタム坐剤の
院内製剤化と製剤学的評価 第23回日本
医療薬学会: 9/21/2013-9/22-2013: 仙
台:
- 2)井内俊彦 堺田司 川崎宏一郎 長谷
川祐三 神経膠芽腫手術の生命予後に
対する効果～患者PSと摘出率の観点か
ら～ 第18回脳腫瘍の外科学会:
9/19/2013-9/20/2013: 大津: 口演年10
月16-18日: パシフィコ横浜(横浜)
- 3)長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎
堺田司 脳内留置剤カルムスチンウエ
ハーが摘出腔及び周囲浮腫に与える影
響の検討 第18回脳腫瘍の外科学会:
9/19/2013-9/20/2013: 大津: 口演
- 4)井内俊彦 悪性神経膠腫に対するカル
ムスチンウエハーの使用経験～腫瘍摘
出腔変化と髄液漏を中心に～ 第18回
脳腫瘍の外科学会:
9/19/2013-9/20/2013: 大津: スポンサー
ードシンポジウム
- 5)井内俊彦 幡野和男 横井左奈 川崎
宏一郎 長谷川祐三 堺田司 遺伝子
診断に基づいた神経膠腫の
Multidisciplinary Treatment 日本脳
神経外科学会第72回学術総
会:10/16/2013-10/18/2013: 横浜: シン
ポジウム
- 6)川崎宏一郎 井内俊彦 横井左奈 伊
丹真紀子 長谷川祐三 堺田司 乏突
起膠腫における IDH-1 遺伝子変異解析
の臨床的意義 日本脳神経外科学会第
72回学術総会: 10/16/2013-10/18/2013:
横浜: ポスター

- 7)長谷川祐三 井内俊彦 川崎宏一郎
堺田司 腫瘍倍加時間に着目した診断
時MRIによる神経膠芽腫患者の予後予
測 日本脳神経外科学会第72回学術総
会：10/16/2013-10/18/2013：横浜：ポ
スター
- 8)堺田司 長谷川祐三 川崎宏一郎 井
内俊彦 脳腫瘍患者に対するペバシズ
マブ使用時の血栓塞 栓症発症のリス
クファクターの検討 日本脳神経外科
学会第72回学術総会：
10/16/2013-10/18/2013：横浜：ポスタ
ー
- 9)宮武伸一、荒川芳輝、三輪和弘、隈部
俊宏、坪井康次、井内俊彦、寺坂俊介、
田部井勇助、中村英夫、永根基雄、杉
山一彦、寺崎瑞彦、阿部竜也、成田善
孝、武笠晃丈、別府高明：薬事承認を
目指した多施設共同研究、第3I項先進医
療「症候性脳放射線壊死の核医学的診
断とペバシズマブの静脈内投与による
治療」:(シンポジウム):第72回日本脳
神経外科学会総会：2013年10月16-18
日：パシフィコ横浜(横浜)
- 10)井内俊彦 幡野和男 原竜介 長谷
川祐三 川崎宏一郎 堺田司 神経膠
芽腫に対する寡分割大線量IMRT 日本
放射線腫瘍学会第26回学術大会：
10/18/2013-10/20/2013：青森：口演
- 11)井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田泰
司 芦沼宏典 飯笹俊彦 非小細胞
肺癌におけるEGFR変異の有無と脳転移
第54回日本肺癌学会総会：東京：口演
- 12)井内俊彦 新行内雅人 板倉明司
横井左奈 守屋康充 田村創 吉田泰
司 芦沼宏典 飯笹俊彦 EGFR変異
を伴う非小細胞肺癌脳転移例に対する
化学療法単独治療 第54回日本肺癌学
会総会：東京：口演
- 13)長谷川祐三、井内俊彦、川崎宏一郎、
堺田司 ギリアデル留置後の髄液循
環障害を伴う遅発性髄膜炎 第46回
ニューロオンコロジーの会：東京：
1/25/2014

H. 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

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 岩手医科大学脳神経外科・高気圧環境医学科・特任教授 別府 高明

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

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは岩手医科大学医学部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く。

C．研究結果

平成24年度に登録を行った1症例のフォローアップを行っている。

登録症例は、62歳女性。2011年に診断された悪性神経膠腫の患者。手術で全摘後、経過観察していたが、再発認めため、2012年9月エックスナイフによる定位放射線照射を施行した。その3カ月後、照射部に症候性放射線壊死が生じた（Methionin-PETにより判定）。その後保存的内科治療施行したが効果なく、本臨床試験登録し、2013.2月からプロトコル通りにベバシズマブ投与し完遂した。現在もフォローアップを継続している。

D．考察

本院から登録した症例は安全にプロトコルを完遂しえた。しかし、ベバシズマブ投与後は慎重に経過観察が必要であると考えられた。

E．結論

プロトコルを順守し、今後も症例登録に協力していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

1)Beppu T, Fujiwara S, Nishimoto H, Koeda A, Narumi S, Mori K, Ogasawara K, Sasaki M: Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. J Neurol 259(8): 1698-705, 2012

2)Fujiwara S, Beppu T, Nishimoto H, Sanjo K, Koeda A, Mori K, Kudo K, Sasaki S, Ogasawara K: Detecting damaged regions of cerebral white matter in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using voxel-based analysis with diffusion tensor imaging. Neuroradiology 54:681-689, 2012

3)Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with ¹⁸F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. Mol Imag Biol16:127-135, 2014

4)Beppu T: The role of MR imaging in assessing brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. AJNR Am J Neuroradiol, in press

2. 学会発表

(国際学会)

1)Beppu T, et al. Fractional anisotropy in the centrum semiovale as a quantitative indicator of cerebral white matter damage in the subacute phase in patients with carbon monoxide poisoning: correlation with concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid. The 37th annual meeting of European Society of Neuroradiology, 2013年9月30日, Frankfurt, Germany

(国内学会)

1)別府高明、他 ¹⁸F-FRP170 PETにおける膠芽腫内トレーサ高集積部と低集積部の組織学的特性の比較 第31回日本脳腫瘍学会、2013年12月11日 宮崎

H. 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

**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 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 助教 荒川 芳輝

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

大阪医科大学脳神経外科を中心とした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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医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く。

C . 研究結果

平成25年度に登録症例は無かった。平成23年度に登録した2症例の経過観察を行った。治療後経過で1例に転移性脳腫瘍再発、一例に脳梗塞を経験した。

D . 考察

投与後の経過で腫瘍再発、脳梗塞に至った患者があった。ベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察を要すると考えられる。

E . 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

1) Tsubasa Watanabe, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Yusuke Iizuka, Kengo Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: Treatment outcomes of five cases. *Molecular and Clinical Oncology*, 2013

2) Yoshiki Arakawa, Takashi Mizowaki, Daiki Murata, Koichi Fujimoto, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Jun C. Takahashi, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. Retrospective Analysis of Bevacizumab in Combination with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Patients with Second Recurrence of Glioblastoma. *Neurologia medico-chirurgica* 53(11):779-85, 2013

3) Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Efficacy of salvage stereotactic radiotherapy for recurrent glioma: impact of tumor morphology and method of target delineation on local control. *Cancer Medicine*, 2(6):942-949, 2013

4) Yasushi Takagi, Tomohiro Aoki, Jun C. Takahashi, Kazumichi Yoshida, Akira Ishii, Yoshiki Arakawa, Takayuki Kikuchi, Takeshi Funaki, Susumu Miyamoto. Differential Gene Expression in Relation to the Clinical Characteristics of Human Brain Arteriovenous Malformations. *Neurologia medico-chirurgica*, 2013

- 5) Yasuhide Takeuchi, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with rapid recurrence of pilocytic astrocytoma component. Brain Tumor Pathology, 2013
- 6) Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Yoshiki Arakawa, Masakazu Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Susumu Miyamoto and Masahiro Hiraoka. Initial and cumulative recurrence patterns of glioblastoma after temozolomide-based chemoradiotherapy and salvage treatment: a retrospective cohort study in a single institution. Radiation Oncology, 2013
- 7) Satoshi Nakajima, Tomohisa Okada, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Kaori Togashi Organizing Intracerebral Hematoma Mimicking a Recurrent Brain Tumor on FDG-PET. Clinical Nuclear Medicine, Nov;38(11):e411-3, 2013
- 8) Masato Hojo, Yoshiki Arakawa, Takeshi Funaki, Kazumichi Yoshida K, Takayuki Kikuchi, Yasushi Takagi, Yoshio Araki, Akira Ishii, Takharu Kunieda, Jun Takahashi, Susumu Miyamoto. Usefulness of tumor blood flow imaging by intraoperative ICG videoangiography in hemangioblastoma surgery. World Neurosurgery, 2013

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Yoshiki Arakawa, Yoo Kang, Daiki Murata, Ko-ichi Fujimoto, Susumu Miyamoto. Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors. The Society for Neuro-Oncology's 18th Annual Scientific Meeting The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2013/11/22 San Francisco

- 2) Ko-ichi Fujimoto, Yoshiki Arakawa, Daiki Murata, Yuji Nakamoto, Tomohisa Okada, Susumu Miyamoto. MRI changes associated with bevacizumab differ between tumor recurrence and cerebral radiation necrosis. The Society for Neuro-Oncology's 18th Annual Scientific Meeting The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2013/11/23 San Francisco
- 3) Yoshiki Arakawa, Tomokazu Aoki, Takashi Mizowaki, Jun Takahashi, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. Salvage effect of bevacizumab combination in patients with relapsing glioblastoma resistant to low-dose ICE. The 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2013/3/21 Mumbai
- 4) Daiki Murata, Yoshiki Arakawa, Yukihiko Yamao, Junya Shibata, Takayuki Kikuchi, Takeharu Kunieda, Masato Hojo, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto. SLF tractography in surgery of glioma near the language system. The 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2013/3/21 Mumbai

(国内学会)

- 1) 荒川芳輝 森吉弘毅 三上芳喜 中嶋安彬 羽賀博典 宮本享 Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation 7例の病理組織学的検討 第31回日本脳腫瘍病理学会 2013/5/25 東京
- 2) 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史 國枝武治 高木康志 高橋淳 宮本享 脳室近傍腫瘍に対する内視鏡単独手術の適応と限界 第18回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム 2013/9/19 大津
- 3) 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史 國枝武治 高橋淳 高木康志 宮本享 脳室・脳室近傍腫瘍に対する内視鏡単独腫瘍摘出術 第20回日本神経内視鏡学会 シンポジウム 2013/11/7 山梨
- 4) 荒川芳輝、溝脇尚志、小倉健吾、杉野寿哉、國枝武治、高木康志、平岡眞寛、宮本享 高齢者膠芽腫に対する低分割定位放射線治療を用いた治療の検討 老年脳神経外科学会 シンポジウム 2013/3/1 東京

5) 荒川芳輝、青木友和、國枝武治、北条雅人、高橋淳、高木康志、宮本享 再々発
膠芽腫に対するbevacizumab併用ICE療
法の治療経験と多施設共同試験の提案
第31回日本脳腫瘍学会学術集会
2013/12/8

6) 荒川芳輝 姜裕 荒木芳生 舟木健史
國枝武治 高橋淳 高木康志 宮本享
脳室・脳室近傍腫瘍に対する内視鏡単独
腫瘍摘出術 日本脳神経外科学会 第72
回学術総会 ビデオシンポジウム 横
浜 2013/10/18

H . 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

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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 国立がん研究センター 脳脊髄腫瘍科 副科長 成田 善孝

研究要旨

悪性脳腫瘍患者に対する放射線治療後に、MRI 上造影病変をみとめ組織学的に放射線壊死・放射線障害の診断となった患者7人について術前のPET画像を検討した。MET-PETによるL/Nが6/7人で、プロトコルの相対適応である1.8以下であり、本プロトコル設定が妥当と考えられた。患者はいずれも無症候性あるいは手術により症状が改善したため、ペバシズマブ投与の対象とはならなかった。

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と診断された患者に対して、大阪医大を中心とする多施設間共同研究を行い、策定されたプロトコルに基づき同意を得た患者にペバシズマブによる治療を行い、その効果を検討する。

B．研究方法

放射線壊死の診断は、MRIや神経学的所見に基づき、MET-PETを行った。さらに患者の同意を得た上で一部の患者にはBPA-PET/FEG-PETも行った。PET検査で、放射線壊死が疑われた患者は、再発との鑑別のために確定診断を行う。放射線壊死と診断され、さらに症候性の場合には、内科的治療ののちにペバシズマブ療法を行うこととする

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは国立がん研究センターの研究倫理審査委員会によって審議され承認済みである。BPA-PET・ペバシズマブの投与にあたっては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く。

C．研究結果

平成24・25年度（H24.3-H25.12）までに放射線壊死が疑われて手術を行った患者は7人であった。初回診断はGlioblastoma (GBM) 1, Anaplastic Astrocytoma (AA) 2, Oligodendroglioma (OL) 1, Adenoid cystic carcinoma (ACC) 2, 上咽頭扁平上皮がんであった。GBM/AA/OLのグリオーマ患者はいずれも60Gyの局所照射を受けていたが、ACCの2名は48.0-52.8GyE/12frの重粒子線治療をうけていた。扁平上皮がん患者は全頸部40Gy+局所14Gy照射後に、陽子線を22Gy追加

されていた。治療開始年齢中央値は32.0、放射線壊死を疑い手術を行った時の年齢中央値は43.0歳で、治療開始から診断まで中央値11.7年を経過していた。

1例をのぞき無症候性であった。症候性の1例は上咽頭がんに対する陽子線追加例であり、左側頭葉に出血を繰り返し、てんかん発作を頻回に認めた。いずれも治療経過が長く再発との鑑別のために手術的に組織診断を行ったが、すべて腫瘍細胞がみられず、放射線壊死や出血、反応性の組織であった。

術前に全例でMET-PETを施行し、さらに2人はFDG-PETならびにBPA-PETを行った。病変におけるMET-PETのSuv maxは0.5-4.5で、平均値2.3・中央値2.6であった。またL/N比は0.4-2.8で、平均値1.5・中央値1.4であった。BPA-PETを施行した患者は、GBM/AAの初発診断で、60Gy照射後それぞれ、3.4年・8.4年が経過していた。

今回放射線壊死・放射線障害と診断された患者はいずれも、神経学的にはてんかん発作以外には明らかな症状を認めず、また手術により症状が改善したために、ペバシズマブ療法の適応とならなかった。

D．考察

7例の病理学的に放射線壊死・放射線障害と診断された患者について術前のPETの結果を検討し、プロトコルで設定したMET-PETのL/N比が妥当かどうかを検討した。

本プロトコルでは放射線壊死の診断を「F-BPAを使用する場合、病変/正常脳(L/N)比2.0以下なら絶対適応、2.5以下でも相対適応と考える。トレーサーとしてC-Metを使用する場合、L/N比1.25以下で絶対適応、1.8以下で相対適応と考える」と定めたが、7例中6例がMET-PETでL/N比が相対適応である1.8以下であり、プロトコルは妥当と考

えられた。一方で1例はL/N比が2.8と高値であった。またBPA-PETは2例のみであるが、この2例のMET/BPA-PETのL/N比はそれぞれ、(2.0/1.5)・(1.4/1.0)であった。

今回のプロトコールでは安全性を優先したL/N比が放射線壊死の診断に用いられたが、今後放射線壊死の診断には比較的L/Nの高い症例もあることが明かとなった。

本プロトコールの対象とする放射線壊死は症候性であり、治療対象とならなかった。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2013 Jun;43(6):587-95. PubMed PMID: 23585688.
- 2) Narita Y. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. *Neurologia medico-chirurgica.* 2013;53(7):429-37. PubMed PMID: 23883553.
- 3) Narita Y, Tsukagoshi S, Suzuki M, et al. Usefulness of a Glasses-Free Medical Three-Dimensional Autostereoscopic Display in Neurosurgery. *International journal of computer assisted radiology and surgery.* 2014:in press.
- 4) Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Narita Y, et al. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro Oncol.* 2014 Jan;16(1):140-6. PubMed PMID: 24285547.
- 5) 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 Aug;126(2):267-76.

- 6) 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 Jan;116(1):145-52. PubMed PMID: 24158669.
- 7) 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 Feb;29(2):341-5. PubMed PMID: 23108917.
- 8) 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 Dec;126(6):939-41.
- 9) 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 Feb 13.
- 10) Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol.* 2013 Mar 21.
- 11) Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1(4):655-60.
- 12) 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 Mar 14.
- 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. *Molecular and Clinical Oncology.* 2013;1:995-1001.

14)Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Cancer chemotherapy and pharmacology. 2013 Feb;71(2):511-21.

2. 学会発表

(国内学会)

- 1)成田善孝. 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.
- 2)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.
- 3)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.
4. 成田善孝. 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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 日本赤十字社医療センター 脳神経外科 医師 田部井 勇助

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東京都立駒込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く。

C．研究結果

平成25年度は、登録症例なし（平成25年2月8日試験登録終了）。平成23年度、24年度に登録した2症例は、治療関連有害事象なく試験登録1年後のフォローアップを終了した。

D．考察

試験登録した2症例は、いずれも著効し、投与による有害事象は認めず、経過良好であった。

E．結論

今年度の新規登録なし。症例のフォローアップも終了した。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Tabei Y, Miyamoto S, Suzuki I. (1番目、他2名) Multidisciplinary approach to management of patients with brain metastases. Gan To Kagaku Ryoho. 40(10):1288-94, 2013. Japanese.
- 2) 田部井 勇助, 鈴木 一郎. (1番目、他1名) 転移性脳腫瘍治療update. Clinical neuroscience 31(10):1201-1204, 2013.
- 3) Saito K, Mukasa A, Narita Y, Tabei Y, Shinoura N, Shibui S, Saito N. (4番目、他6名) Toxicity and Outcome of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013 Nov 20. [Epub ahead of print]
- 4) Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, Shiode T, Itoi C, Saito S, Midorikawa A. (3番目、他6名) The right dorsal anterior cingulate cortex may play a role in anxiety disorder and visual function. Neurol Res. 35(1):65-70, 2013.

2. 学会発表

（国内学会）

- 1) 田部井 勇助, 野村 竜太郎, 佐藤 健吾, 青木 建, 高橋 慧, 近藤 祐史, 安達 忍, 佐口 隆之, 伊地 俊介, 鈴木 一郎: 再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ療法併用でのサイバーナイフ治療: 日本脳神経外科学会 第72回学術総会: 2013年10月18日: パシフィコ横浜(神奈川県)

2)田部井 勇助, 野村 竜太郎, 佐藤 健吾, 鈴木一郎, 村井太郎:手術不能の大きな転移性脳腫瘍に対する寡分割定位照射第2相試験:2013年10月26日:国立京都国際会館(京都府)

3)田部井 勇助, 野村 竜太郎, 佐藤 健吾, 青木 建, 高橋 慧, 近藤 祐史, 安達 忍, 佐口 隆之, 伊地 俊介, 鈴木 一郎:ペバシズマブで治療した悪性神経膠腫の浸潤性再発に対するサイバーナイフ治療:第31回日本脳腫瘍学会学術集会:2013年12月8日:フェニックス・シーガイア・リゾート(宮崎県)

H. 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

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 熊本大学 脳神経外科 講師 中村 英夫

研究要旨

放射線照射を施行した脳腫瘍患者において、治療の副作用として放射線壊死が生じることがある。この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

放射線治療を脳腫瘍患者に施行し、治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して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う。

（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く。

C．研究結果

2012年に登録した症例のフォローアップを行い、生存、ADLなどを確認した。

D．考察

アバスチンによる重篤な有害事象などがないことを確認でき、放射線壊死に対しては有効な治療法と考えられた。

E．結論

脳腫瘍患者において放射線治療後に生じた放射線壊死に対して、ベバシズマブの効果は十分に期待できる。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

1)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.

2)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.

3)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.

4)Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin V. 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.

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) 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
- 2) 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

- 3) 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タチンの使用経験 中村英夫、牧野敬史、矢野茂敏、倉津純一
- 4) 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

(国際学会)

- 1) 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.
- 2) 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
- 3) 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

H. 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

**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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 筑波大学附属病院 放射線腫瘍科 教授 坪井康次

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 抗体であるペ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ペ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、同意を得た患者にペ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う。

（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頂いた。

C . 研究結果

平成25年度に新規登録患者はなかった。これまでに臨床試験に登録した患者の追跡調査をプロトコルに従って施行した。

D . 考察

登録患者の効果判定・有害事象の評価を引き続き慎重に継続する必要があると考えられる。

E . 結論

登録患者の経過観察をプロトコルを遵守して継続する。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) H, Sakurai H, Matsumura A. Boron neutron capture therapy for brain tumors. *Transl Cancer Res* 2013;2(2):80-86
- 4) Yamamoto T, Tsuboi K, Nakai K, Kumada Mizumoto M, Oshiro Y, Tsuboi K. Proton beam therapy for intracranial and skull base tumors. *Transl Cancer Res* 2013;2(2):87-96

2. 学会発表

（国内学会）

- 1) 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、第19回癌治療増感研究会、東京医科歯科大学、2013年6月8日

2)佐藤弘茂、林靖孝、水本齊志、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第72回学術総会、2013年10月16日～18日、パシフィコ横浜(神奈川県)

3)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、第4回国際放射線神経生物学学会、2014年1月17日、高崎シティーギャラリー(群馬県)

H. 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

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

初発膠芽腫に対する新規放射線化学療法による有効治療法確立のための臨床研究
研究分担者 杏林大学 医学部脳神経外科 教授 永根 基雄

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う。

（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だく。

C . 研究結果

平成25年度は新規登録症例はなかった。平成23年度に登録された1症例（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）は、本治療により、放射線壊死病巣と周囲脳浮腫の軽減を認めており、その後の追跡観察を行った。

D . 考察

当科での治療症例では、ベバシズマブ投与により有意な有害事象の発現は認められなかったが、症例数も少なく、今後も引き続きベバシズマブ投与後は、慎重な経過観察が必要と考えられる。

E . 結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 小林啓一, 永根基雄: 悪性神経膠腫. 腫瘍内科 11 (2): 145-154, 2013
- 4) 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

- 5) 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
- 6) 永根基雄: ニムスチン. In プロフェッショナルがんナーシング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
- 7) 永根基雄: グリオーマのアバスチン療法. Clinical Neuroscience 31 (10): 1182-1184, 2013
- 8) 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
- 9) Nagane M, Nishikawa R: Bevacizumab for glioblastoma - a promising drug or not? Cancers 5(4): 1456-1468, 2013
- 10) 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>
- 11) 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
- 12) 永根基雄: 再発膠芽腫. 脳21 17 (1): 20-28, 2014
- 13) 永根基雄: 悪性神経膠腫に対する抗血管新生療法と課題 (Anti-angiogenic therapy for malignant glioma). 癌と化学療法 41 (2) in press
- 14) 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, in press
- 15) 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
- 16) 永根基雄: ベバシズマブによる初発膠芽腫治療 (Bevacizumab therapy for newly diagnosed glioblastoma). 腫瘍内科 13 (2): in press
- 17) 永根基雄: 膠芽腫 (Glioblastoma). In 神経症候群III- その他の神経疾患を含めて- [第2版]. ** (編), 日本臨牀社, 東京, 日本臨牀 2014年6月別冊: in press

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) 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

(国内学会)

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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.
- 9) 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
- 10) 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.

- 11)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.
- 12)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.
- 13)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.
- 14)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.
- 15)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.
- 16)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.
- 17)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
- 18)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.
- 19)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.
- 20)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.
- 21)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
- 22)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.

23)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.

H. 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

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 木沢記念病院脳神経外科 副部長 三輪 和弘

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは木沢記念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く。

C．研究結果

平成 25 年度は新規登録なし。
前年度までに 9 名の登録症例あり、平成 25 年度はそのフォローアップを行った。

D．考察

平成25年度は、フォローアップにおいて、明らかなベバシズマブの副作用と考えられる有害事象などは認めていない。

E．結論

プロトコルを順守し、症例登録に協力していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1)Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, Nomura Y, Yonezawa S, Miwa K, Yano H, Iwama T: Comparison of 11C-methionine, 11C-choline, and 18F-fluorodeoxyglucose PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir* (in press), 2013
- 2)Shinoda J, Yokoyama K, Miwa K, Ito T, Asano Y, Yonezawa S, Yano H: epilepsy surgery of dysembryoplastic neuroepithelial tumors using advanced multitechnologies with combined neuroimaging and electrophysiological examinations. *Epi Behav Case Rep* 1: 97-105, 2013

2. 学会発表

（国際学会）

- 1)Yonezawa S, Nomura Y, Miwa K, Asano Y, Ito T, Yokoyama K, Shinoda J, Ohe N, Yano H, Iwama T: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain by using positron emission tomography with L-methyl 11C-methionine and magnetic resonance spectroscopy. The 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Mumbai, 2013.3.21-24
- 2)Miwa K, Matsuo M, Shinoda J, Ogawa S, YanoH, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiform using Methionin PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy. The 81th Annual Meeting of the American Assciation of Neurologocal Surgeons (AANS), New Orleans, 2013.4.25-5.1

- 3) Miwa K, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Metabolically positive lesion before hypofractionated radiation therapy and impact on outcome for patients with glioblastoma multiforme. The 55th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Atlanta, 2013.9.22-25
- 4) Miwa K, Yonezawa S, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Efficacy of bevacizumab on radiation necrosis of the brain diagnosed by positron emission tomography with 11C-methionine. 2013 European Cancer Congress. Amsterdam, 2013.9.27-10.1

(国内学会)

- 1) 三輪和弘, 篠田 淳, 小川心一, 伊藤毅, 横山和俊, 矢野大仁, 岩間 亨: 悪性脳腫瘍に対する Tomotherapy-IMRT による全脊髄照射の治療経験. 第 22 回日本定位放射線治療学会. 三重県長島町, 2013.5.24-25
- 2) 野村悠一, 米澤慎悟, 浅野好孝, 三輪和弘, 伊藤 毅, 横山和俊, 篠田 淳: PET, MRI による神経膠腫の術前悪性度評価-ROC 解析を用いて-. 第 72 回日本脳神経外科学会総会. 横浜市, 2013.10.16-18
- 3) 米澤慎悟, 篠田 淳, 野村悠一, 三輪和弘, 浅野好孝, 丸山隆志, 村垣善浩, 岩間 亨: CHO-.PET を用いた初発 glioma の解析と gadolinium 造影効果の関係. 第 72 回日本脳神経外科学会総会. 横浜市, 2013.10.16-18
- 4) 米澤慎悟, 三輪和弘, 野村悠一, 浅野好孝, 篠田 淳, 岩間 亨: 当施設における脳放射線壊死に対する Bevacizumab の使用成績. 第 8 回岐阜脳腫瘍研究会. 岐阜市, 2013.11.9
- 5) 三輪和弘, 篠田 淳, 小川心一, 伊藤毅, 横山和俊, 矢野大仁, 岩間 亨: Malignant brain tumor 対する Tomotherapy-IMRT による全脊髄照射. 第 31 回日本脳腫瘍学会. 宮崎市, 2013.12.8-10

- 6) 米澤慎悟, 篠田 淳, 野村悠一, 三輪和弘, 浅野好孝, 丸山隆志, 村垣善浩, 岩間 亨: CHO-.PET を用いた初発 glioma の解析と gadolinium 造影効果の関係. 第 31 回日本脳腫瘍学会. 宮崎市, 2013.12.8-10

H. 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

**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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 大阪医科大学脳神経外科 講師（准） 古瀬 元雅

研究要旨

脳腫瘍および近隣臓器腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の PET を用いた新規診断法および抗 VEGF 抗体であるペバシズマブの治療の有効性と安全性を検証する多施設間共同研究を大阪医科大学が主導で行った。

A．研究目的

脳腫瘍および近隣臓器腫瘍に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死のPETによる診断およびペバシズマブを用いた治療の有効性と安全性を検証する。

B．研究方法

大阪医科大学をはじめ計16施設にて他施設共同臨床試験を行う。同一のプロトコルにて計40症例の診断、治療を行い、データを集積する。

（倫理面への配慮）

大阪医科大学附属病院倫理委員会にて承認されたプロトコルを厚生労働省で承認を得た。承認を得た説明同意書を用いて口頭および文書にて患者に十分な説明を行った上で、同意いただいた場合に臨床研究に参加いただいた。

C．研究結果

平成24年度に登録した1例の経過観察を行った。ペバシズマブの投与にて浮腫は縮小し、症状の改善が得られた。しかし、投与後5カ月にて腫瘍の再発を認めた。追跡期間を終了した7例は、データセンターおよび当院CRCにて逐次SDVを行った。

D．考察

上記症例は当初は放射線壊死であり、ペバシズマブが有効であったが、早期に腫瘍の再発を来した。アミノ酸PETの値と再発までの期間などが明らかになれば、放射線壊死と腫瘍細胞が混在した病態の予後予測が成され、それは組織所見からは判断できない有用なデータと成りうる可能性がある。

E．結論

本臨床研究を完結させ、データ解析を行うことにより、放射線壊死に対する新規診断および新規治療の可能性を明らかにする。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

1)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ペバシズマブ(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

2)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 Dec 10(4): 379-381

3)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

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) 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、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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

H. 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

**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 広島大学病院 がん化学療法科 教授 杉山 一彦

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは広島大学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く。

C．研究結果

平成25年1月に58歳男性例の治験薬の投与が終了した。その後、平成25年度には同患者の追跡を行った。神経症状の改善は乏しかったものの、腫瘍造影効果の低下、周辺T2高信号域の縮小が観察された。同年秋より嚢胞成分の増大が徐々に観察されはじめ、右片麻痺の増悪、進行を認めたために、現在外科的介入を検討している。

新規登録例、候補はなかった。

D．考察

本研究プロトコルに従って、慎重な経過観察をしていく。

E．結論

プロトコルを順守し、登録症例の追跡に協力していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato I, Mukasa A, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, et al. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print]
- 2) Aoki T, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, et al. A Multicenter Phase I/II Study of the BCNU Implant (Gliadel® Wafer) for Japanese Patients with Malignant Gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013 Nov 29. [Epub ahead of print]
- 3) Kagawa K, Sugiyama K, et al. Electrographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Neurol Med Chir (Tokyo). 53:676-687, 2013.
- 4) Sato I, Mukasa A, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, et al. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res. 22:185-201, 2013.
- 5) Kinoshita Y, Sugiyama K, et al. Postoperative fever specific to neuroendoscopic procedures. Neurosurg Rev. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]

6) Kinoshita Y, Sugiyama K, et al. The arginine and GHRP-2 tests as alternatives to the insulin tolerance test for the diagnosis of adult GH deficiency in Japanese patients: a comparison. Endocr J. 60:97-105, 2013.

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 杉山一彦: carmustine wafer (ギリアデル) 本邦における適正使用 : 第33回日本脳神経外科コンgres: 2013年5月11日: 大阪国際会議場(大阪府)
- 2) 杉山一彦: 再発膠芽腫に対する bevacizumab 単剤投与長期生存者の検討: 第31回日本脳腫瘍学会: 2013年12月8日: 宮崎シーガイア(宮崎県)
- 3) 杉山一彦: 脳腫瘍診療ガイドラインの紹介: 第31回日本脳腫瘍学会: 2013年12月10日: 宮崎シーガイア(宮崎県)

H. 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

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 大分大学医学部附属病院 脳神経外科 准教授 阿部 竜也

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは大分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く。

C．研究結果

平成25年度は1名の登録ができた。

62歳男性。2011年に診断された松果体部悪性神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、脳梁部に再発認めため、2012年にサイバーナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による周囲浮腫の悪化が生じたためMethionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。2013年10月に右頭頂部に再発を疑わせる所見あり。2014年1月のMRIで自然退縮しており、脳梗塞と考えた。現在フォロー中である。

D．考察

投与後フォロー中9ヶ月後に脳梗塞を認めたが、因果関係は不明。ベバシズマブとの投与後は、慎重な経過観察を要すると考えた。

E．結論

プロトコルを順守し、症例登録された症例のフォローアップを継続していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Ooba H, Abe T, Momii Y, Fujiki M. A stereotactic biopsy with electrical monitoring for deep-seated brain tumors: A technical case report World Neurosurgery 9:207.e1-5. 2013
- 2) Ooba H, Abe T, Hisamitsu Y, Anan M, Shimotaka K, Fujiki M The repeated cyst formations in patient with leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts (LCC): the effectiveness of the stereotactic aspiration with setting Ommaya reservoir. J Neurosurg Pediatrics (in press)
- 3) Onishi K, Kamida T, Momii Y, Abe T, Fujiki M The clinical and pathological significance of nitric oxide synthase in human pituitary adenomas: a comparison with MIB-1. Endocrine. (in press).
- 4) Ooba H, Abe T, Momii Y, Fujiki M. Venous air embolism (VAE) associated with stereotactic biopsies. Acta Neurochirurgica 156: 433-437, 2014.

- 5) Ishikawa E, Muragaki Y, Yamamoto T, Maruyama T, Tsuboi K, Ikuta S, Hashimoto K, Uemae Y, Ishihara T, Matsuda M, Matsutani M, Karasawa K, Nakazato Y, **Abe T**, Ohno T, Matsumura A, Phase I/IIa trial of fractionated radiotherapy, temozolomide, and autologous formalin-fixed tumor vaccine for newly diagnosed glioblastoma. Journal of Neurosurgery (in press)
- 6) **阿部竜也** 類皮腫・類上皮腫 今日の神経疾患治療指針 第2版 医学書院 pp357-358, 2013
- 7) **阿部竜也**, 川崎ゆかり, 藤木稔 クモ膜嚢胞 神経症候群III 日本臨床 2014 (印刷中)

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Fudaba H, Shimomura T, Abe T, Matsuta H, Momii Y, Sugita K, Ooba H, Kamida T, Hikawa T, Fujiki M. Comparison of multiple parameters obtained on 3 Tesla pulsed arterial spin-labeling, diffusion-tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy and the Ki-67 labeling index in evaluating glioma grading. WFNS Seoul korea, Sept. 2013
- 2) Shiqi K, Morishige M, Fukuyoshi Y, Momii Y, Sugita K, Kamida T, Fujiki M, Kobayashi H, Ogata M, Abe T. Hypermethylation of the DNA repair gene O^6 -methylguanine DNA methyltransferase in patients with primary central nervous system lymphoma WFNS Seoul korea, Sept. 2013
- 3) Abe T, Momii Y, Watanabe J, Morisaki I, Fukuyoshi Y, Natsume A, Wakabayashi T, Fujiki M. Effect of IFN- α and Levetiracetam on Resistant Glioma Cells to Temozolomide Society of Neuro-Oncology, November 21-24. サンフランシスコ 2013

(国内学会)

- 1) 大場寛, 阿部竜也, 初井泰朋, 藤木稔 脳腫瘍の定位的生検手術におけるvenous air embolism (VAE)の合併について 脳腫瘍の外科学会 大津 2013

- 2) 阿部竜也、他 穿通枝の描出可能な手術支援システムの開発と応用 日本脳神経外科学会 第72回学術総会 東京 2013

H. 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

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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 東京大学医学部附属病院 脳神経外科 特任講師 武笠晃丈

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 抗体であるペ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ペ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、同意を得た患者にペ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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東京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く。

C．研究結果

平成25年度は登録を行わず、前年度に投与と施行した患者の経過観察を行った。

経過観察を行った患者は、47歳男性。2011年開頭腫瘍摘出術を施行した退形成性乏突起星細胞腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めためガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による失語・麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにペバシズマブ投与施行した。その後、症状と画像上の改善を認めていたが、その後、MRI上の浮腫増悪と症状の再増悪を認めた。

D．考察

投与後、症状改善するも、その後、再増悪する患者を認めた。MRIも含めた慎重な経過観察を要すると考えた。

E．結論

プロトコルを順守し、症例報告に協力していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

1) Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro-Oncol.* 16(1):140-6 2014.

2) Johnson BE, Mazon T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* .343(6167):189-93, 2014.

3) Koyama-Nasu R, Haruta R, Nasu-Nishimura Y, Taniue K, Katou Y, Shirahige K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Matsui M, Takahashi R, Hoshino-Okubo A, Sugano H, Manabe E, Funato K, Akiyama T. The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene*. 2013 May 20. Epub

- 4) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 2013 Oct 17. Epub
- 5) Saito K, Mukasa A, Narita Y, Tabei Y, Shinoura N, Shibui S, Saito N. Toxicity and Outcome of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013 Nov 20. Epub
- 6) Hanakita S, Koga T, Shin M, Takayanagi S, Mukasa A, Tago M, Igaki H, Saito N. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol.* 2013 Dec 12. Epub
- 7) Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jan 6. Epub
- 8) Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K; On behalf of the Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (iGCT Consortium). Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan 23. Epub

- 9) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer Nursing. An International Journal for Cancer Care in press*

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Mukasa A: The Identification of Therapeutic Targets for Glioma through Genetic and Epigenetic Profiling (招待講演): The 23rd Annual Meeting of the Korean Brain Tumor Society : 2013年6月29日 : Daegu (Korea)
- 2) Mukasa A: The Epigenetic Profiling of Malignant Gliomas (招待講演) : The XV WFNS World Congress of Neurosurgery (Seoul/Korea) 2013年9月13日 : Seoul (Korea)
- 3) Mukasa A, et al: Tumor suppressive role of DACH1 in glioblastoma stem-like cell : The 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (WFNO)/ the 18th Annual Society for Neuro-Oncology (SNO) Meeting 2013年11月23日 : San Francisco (USA)

(国内学会)

- 1) 武笠晃丈: 脳腫瘍ゲノム解析の新展開 (招待講演): 脳腫瘍レビュー'13: 2013年5月18日: 品川(東京都)
- 2) 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原功輝、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、上田 宏生、山本 尚吾、辰野 健二、永江玄太、島村徹平、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木 敬介、宮野悟、油谷浩幸、齊藤延人: 神経膠腫の悪性化に伴うジェネティック・エピジェネティックな変化(シンポジウム): 第71回日本脳神経外科学会総会: 2013年10月17日: 横浜(神奈川県)

3) 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原光輝、Brett E. Johnson、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、上田 宏生、山本 尚吾、辰野 健二、永江玄太、島村徹平、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木敬介、宮野悟、Joseph F. Costello、油谷浩幸、齊藤延人. 神経膠腫の悪性化に伴うジェネティック・エピジェネティックな進化：第31回日本脳腫瘍学会：2013年12月10日：（宮崎）

H. 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

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ペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 久留米大学 准教授 寺崎 瑞彦

研究要旨

本研究では、神経症状を呈する脳放射線壊死に対する治療法確立を最終目的として、既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの静脈投与の有効性を検討する単相第相多施設共同研究に参加した。2014年2月12日時点の久留米大学における同意取得例は1例であり、**死亡イベント**および重篤な**有害事象**は**当院ではなかった**。

A．研究目的

本研究目的は神経症状を呈する脳放射線壊死に対する新規の治療法確立である。具体的には既存の治療にて効果不十分である症候性脳放射線壊死症例に対してペバシズマブの有効性と安全性を検証する第 相単相臨床試験に参加した。近年、治療技術の発達に伴う生存期間の延長から増加している脳放射線壊死は現時点での標準治療が確立されておらず、欧米においてもペバシズマブに着眼した試験は行われておらず当該研究によりペバシズマブの有効性がみとめられれば多くのがん患者の福音となると思われる。

B．研究方法

原発もしくは転移性脳腫瘍もしくは隣接臓器の腫瘍に対する放射線治療後3か月以上経過したのちに症候性の脳放射線壊死を呈した症例を対象として、PETにて活動性病巣が否定され、かつ、全身状態や主要臓器評価において選択規準を満たした症例に対してペバシズマブとして1回5mg/kgに相当する用量を二週間ごとに点滴静注する。

（倫理面への配慮）

本研究は患者を対象とした介入試験である。「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。臨床試験実施計画書及び患者同意説明文書は久留米大学の倫理委員会 においても科学的及び倫理的な面からの審査・承認を経て、高度医療届出後に試験が開始された。被験者からの同意取得に当たっては同意説明文書を用いて試験の内容、予想される不利益・危険性、同意撤回の自由等を説明する。被験者が説明内容を十分に理解したことを確認した上で、本試験への参加について本人の自由意志による同意を文書にて取得する（インフォームドコ

ンセント）。

C．研究結果

当該分担での研究成果は現時点で以下のごとくである。

同意取得例の内訳等

2014年2月12日時点の久留米大学における同意取得例は1例（登録番号 011-001）であった。

68歳男性。2007年腫瘍摘出術を施行した髄膜腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2009年、2010年、2011年にガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による麻痺が生じたため Methionin-PET による判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにペバシズマブ投与施行した。

予定されていた6回までの継続投与が完遂できており、**死亡イベント**および重篤な**有害事象(SAE)**は**当院ではなかった**。

D．考察

本試験は2013年2月において予定登録症例の40例の登録が終了し、試験終了となっている。久留米大学における登録症例はプロトコル治療終了後1年の追跡期間中であるため今後も引き続き経過観察していく方針である。

E．結論

登録症例も申請時研究計画に沿って概ね順調に経過していると評価している。今後は引き続き1年間の経過観察を行っていく方針である。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1)寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性脳腫瘍の治療 - 最新のトピックス 脳腫瘍の最新治療法 免疫療法（ワクチン）. Clinical Neuroscience 2013;31(10):1190-1193
- 2)Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Factors influencing self-and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. Quality of Life Research. 2013; 22(1): 185-201
- 3)Terasaki M, Murotani K, Narita Y, Nishikawa R, Sasada T, Yamada A, Itoh K, Morioka M: Controversies in clinical trials of cancer vaccines for glioblastoma. J Vaccines Vaccin. 2013; 4(1): 171
- 4)Sugita Y, Nakashima S, Ohshima K, Terasaki M, Morioka M: Anaplastic astrocytomas with abundant Rosenthal fibers in elderly patients: a diagnostic pitfall of high-grade gliomas. Neuropathology. 2013; 33(5): 533-540
- 5)Sugita Y, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K, Terasaki M, Maruiwa H. 12.Recurrent left frontal lobe cystic tumor in a 49-year-old woman. Neuropathology: Jan 16. doi: 10.1111/neup.12011, 2013.
- 6)Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishuda Y, Kamibeppu K: Cancer specific health-related quality of life in children with brain tumors. Quality of Life Research. 2013: [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国内学会)

- 1)中島慎治、杉田保雄、大島孝一、寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性神経膠腫における endothelin B receptor の発現とその意義：第 31 回日本脳腫瘍病理学会：2013 年 5 月 24 - 25 日：KFC Hall 国際ファッションセンター（東京）

- 2)寺崎瑞彦：がんワクチン臨床試験の成績 脳腫瘍：(パネル討論)：久留米大学先端癌治療研究センター市民公開講座：2013 年 7 月 13 日：イムズホール（福岡）
- 3)寺崎瑞彦、森岡基浩、西川 亮、藤巻高光、成田善孝、杉山一彦：再発グリオブラストーマに対する治療 - 新潮流の中におけるテーラーメイドペプチドワクチン療法の意義 - :(シンポジウム)：第 18 回日本脳腫瘍の外科学会：2013 年 9 月 19-20 日：大津プリンスホテル(大津)
- 4)寺崎瑞彦、森岡基浩、西川 亮、藤巻高光、成田善孝、杉山一彦、栗栖 薫、青木友和、永根基雄、廣瀬雄一、井上 亨、竹島秀雄、富永悌二、伊達 勲、隈部俊宏、伊東恭吾：HLA-A24 陽性標準治療抵抗性神経膠芽腫に対するペプチドワクチン多施設共同無作為第 相比較試験（医師主導治験）:(シンポジウム)：第 72 回日本脳神経外科学会総会：2013 年 10 月 16-18 日：パシフィコ横浜（横浜）
- 5)宮武伸一、荒川芳輝、三輪和弘、隈部俊宏、坪井康次、井内俊彦、寺坂俊介、田部井勇助、中村英夫、永根基雄、杉山一彦、寺崎瑞彦、阿部竜也、成田善孝、武笠晃丈、別府高明：薬事承認を目指した多施設共同研究、第 3 項先進医療「症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療」:(シンポジウム)：第 72 回日本脳神経外科学会総会：2013 年 10 月 16-18 日：パシフィコ横浜（横浜）
- 6)中島慎治、杉田保雄、大島孝一、中村普彦、寺崎瑞彦、森岡基浩：悪性神経膠腫の免疫回避機構の検討:特に endothelin B receptor の役割について：第 72 回日本脳神経外科学会総会：2013 年 10 月 16-18 日：パシフィコ横浜（横浜）

H . 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

**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 北里大学 医学部脳神経外科 教授 隈部 俊宏

研究要旨

脳腫瘍に対する放射線治療のにて生じた症候性脳放射線壊死症例に対してアミノ酸 PET による新規診断と抗 VEGF 抗体であるベバシズマブを投与する新規治療を行う臨床試験（多施設間共同研究）に参加した。

A . 研究目的

脳腫瘍に対して行った放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の新規診断と新規治療の有効性と安全性を検証する。

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、PETにて脳放射線壊死と診断した患者より同意を得、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う。（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東北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く。平成25年4月に北里大学に移動時にはすでに本臨床試験の登録が完了していたため、北里大額としては臨床試験に参加していない。

C . 研究結果

臨床試験の目標症例数が予定より早く達成されたため、登録症例はなかった。

D . 考察

登録症例がなかったため、考察する内容を記載できない。

E . 結論

臨床試験の結果を待ち、今後の対応を検討する。

F . 健康危険情報

総括研究報告書参照

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, Takanoto S, Fujimaki T, Sumi M, Miyakita Y, Nakazato Y, Sato A, Fukuda H, Nomura K: 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
- 2) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K: Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 22(1):185-201, 2013
- 3) Aizawa-Kohama M, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Clinicopathological analyses of nine consecutive central nervous system primitive neuroectodermal tumors in a single institute. *Brain Tumor Pathol* 30(1):15-27, 2013

- 4) Ito A, Kumabe T, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Nakazato Y, Tominaga T: Malignant pediatric brain tumor of primitive small round cell proliferation with bland-looking mesenchymal spindle cell elements -case report-. *Brain Tumor Pathol* 30(2):109-116, 2013
- 5) Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Medial posterior choroidal artery territory infarction associated with tumor removal in the pineal/tectum/thalamus region through the occipital transtentorial approach. *Clin Neurol Neurosurg* 115(8):1257-1263, 2013
- 6) Saito R, Kumabe T, Sonoda Y, Kanamori M, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Infarction of the lateral posterior choroidal artery territory after manipulation of the choroid plexus at the atrium: causal association with subependymal artery injury. *J Neurosurg* 119(1): 158-163, 2013
- 7) Kanamori M, Kumabe T, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Suzuki H, Watanabe M, Tominaga T: Clinical and histological characteristics of recurrent oligodendroglial tumors: comparison between primary and recurrent tumors in 18 cases. *Brain Tumor Pathol* 30(3):151-159, 2013
- 8) Kumabe T, Sato K, Iwasaki M, Shibahara I, Kawaguchi T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Iizuka O, Suzuki K, Nagamatsu K, Seki S, Nakasato N, Tominaga T: Summary of 15 years experience of awake surgeries for neuroepithelial tumors in Tohoku University. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53(7):455-466, 2013
- 9) Mano Y, Kumabe T, Shibahara I, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Dynamic changes in magnetic resonance imaging appearance of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with or without malignant transformation. *J Neurosurg Pediatr* 11(5):518-25, 2013

- 10) Kawaguchi T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T: Risk assessment for venous thromboembolism in patients with neuroepithelial tumors: pretreatment score to identify high risk patients. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53(7):467-473, 2013
- 11) Kaneko MK, Morita S, Tsujimoto Y, Yanagiya R, Nasu K, Sasaki H, Hozumi Y, Goto K, Natsume A, Watanabe M, Kumabe T, Takano S, Kato Y: Establishment of novel monoclonal antibodies KMaB-1 and MMaB-1 specific for IDH2 mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 432(1):40-5, 2013
- 12) Fauchon F, Hasselblatt M, Jouvét A, Champier J, Popovic M, Kirollos R, Santarius T, Amemiya S, Kumabe T, Frappaz D, Lonjon M, Fèvre Montange M, Vasiljevic A: Role of surgery, radiotherapy and chemotherapy in papillary tumors of the pineal region: a multicenter study. *J Neurooncol* 112(2):223-31, 2013
- 13) Kawaguchi T, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T: Clinical significance and limitations of repeat resection for pediatric malignant neuroepithelial tumors. *J Neurosurg: Pediatrics* 12:309-316, 2013
- 14) Sugiyama S, Saito R, Funamoto K, Nakayama T, Sonoda Y, Yamashita Y, Inoue T, Kumabe T, Hayase T, Tominaga T: Computational simulation of convection enhanced drug delivery in the non-human primate brainstem: a simple model predicting the drug distribution. *Neurol Res* 35(8):773-781, 2013
- 15) Shibahara I, Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Watanabe T, Ishioka C, Tominaga T: The expression status of CD133 is associated with the pattern and timing of primary glioblastoma recurrence. *Neuro Oncol* 15(9):1151-1159, 2013

- 16) Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, Pfaff E, Shih DJ, Martin DC, Castelo-Branco P, Baskin B, Ray PN, Bouffet E, von Bueren AO, Jones DT, Northcott PA, Kool M, Sturm D, Pugh TJ, Pomeroy SL, Cho YJ, Pietsch T, Gessi M, Rutkowski S, Bognar L, Klekner A, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Eberhart CG, Fevre-Montange M, Fouladi M, French PJ, Kros M, Grajkowska WA, Gupta N, Weiss WA, Hauser P, Jabado N, Jouvet A, Jung S, Kumabe T, Lach B, Leonard JR, Rubin JB, Liau LM, Massimi L, Pollack IF, Shin Ra Y, Van Meir EG, Zitterbart K, Schüller U, Hill RM, Lindsey JC, Schwalbe EC, Bailey S, Ellison DW, Hawkins C, Malkin D, Clifford SC, Korshunov A, Pfister S, Taylor MD, Tabori U: Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 31(23):2927-35, 2013
- 17) Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Chonan M, Mano Y, Shibahara I, Kawaguchi T, Kato H, Yamashita Y, Sonoda Y, Kawagishi J, Jokura H, Watanabe M, Katakura R, Kayama T, Tominaga T: Treatment results of glioblastoma during the last 30 years in a single institute. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53: 786-796, 2013

- 18) Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, Shih DJ, Koelsche C, Northcott PA, Hill N, Cavalli FM, Kool M, Wang X, Mack SC, Barszczyk M, Morrissy AS, Wu X, Agnihotri S, Luu B, Jones DT, Garzia L, Dubuc AM, Zhukova N, Vanner R, Kros JM, French PJ, Van Meir EG, Vibhakar R, Zitterbart K, Chan JA, Bognár L, Klekner A, Lach B, Jung S, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Delattre OO, Bourdeaut F, Doz FF, Garami M, Hauser P, Carlotti CG, Van Meter TE, Massimi L, Fults D, Pomeroy SL, Kumabe T, Ra YS, Leonard JR, Elbabaa SK, Mora J, Rubin JB, Cho YJ, McLendon RE, Bigner DD, Eberhart CG, Fouladi M, Wechsler-Reya RJ, Faria CC, Croul SE, Huang A, Bouffet E, Hawkins CE, Dirks PB, Weiss WA, Schüller U, Pollack IF, Rutkowski S, Meyronet D, Jouvet A, Fevre-Montange M, Jabado N, Perek-Polnik M, Grajkowska WA, Kim SK, Rutka JT, Malkin D, Tabori U, Pfister SM, Korshunov A, von Deimling A, Taylor MD.: TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 126(6):917-29, 2013
- 19) Aoki T, Nishikawa R, Sugiyama K, Nonoguchi N, Kawabata N, Mishima K, Adachi JI, Kurisu K, Yamasaki F, Tominaga T, Kumabe T, Ueki K, Higuchi F, Yamamoto T, Ishikawa E, Takeshima H, Yamashita S, Arita K, Hirano H, Yamada S, Matsutani M.: A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel® Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2013 Nov 29. [Epub ahead of print]
- 20) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K.: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res*, 2013 Oct 17. [Epub ahead of print]

- 21) Sonoda Y, Saito R, Kanamori M, Kumabe T, Uenohara H, Tominaga T: The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma. *Neurol Med Chir* (Tokyo), 2013 Dec 27. [Epub ahead of print]
- 22) Kanoke A, Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Watanabe M, Tominaga T: Metachronous, multicentric glioma of pilocytic astrocytoma with oligodendroglioma-like component and oligodendroglioma through distinct genetic aberrations. *J Neurosurg* 118(4):854-8, 2013
- 23) Miyatake S, Furuse M, Kawabata S, Maruyama T, Kumabe T, Kuroiwa T, Ono K: Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases. *Neuro Oncol* 15(6):650-5, 2013
- 24) Chonan M, Kanamori M, Kumabe T, Saito R, Watanabe M, Tominaga T: Pilomyxoid astrocytoma of the cerebellum with Williams syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst* 29(7):1211-1214, 2013
- 25) Sasaki T, Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Watanabe M, Tominaga T: Transformation of adult cerebellar pilocytic astrocytoma to glioblastoma. *Brain Tumor Pathol*, 2013 Jul 25. [Epub ahead of print]
- 26) Iwasaki M, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T.: Preservation of the long insular artery to prevent postoperative motor deficits after resection of insulo-opercular glioma: technical case reports. *Neurol Med Chir* (Tokyo), 2013 Oct 21. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 隈部俊宏: 本邦における小児脳腫瘍治療の歴史と現況: 第41回日本小児神経外科学会: 2013年6月7日: 大阪国際会議場(大阪)
- 2) 隈部俊宏: Carmustine wafers を併用した悪性神経膠芽腫摘出術: 第18回日本脳腫瘍の外科学会: 2013年9月19日: 大津プリンスホテル(大津)
- 3) 隈部俊宏、富永悌二: 神経膠芽腫における外科の役割と適応: どこまでできるか? どこまですべきか?: 第18回日本脳腫瘍の外科学会: 2013年9月19日: 大津プリンスホテル(大津)
- 4) 隈部俊宏: 神経膠腫摘出における穿通枝: 第18回日本脳腫瘍の外科学会: 2013年9月20日: 大津プリンスホテル(大津)
- 5) 隈部俊宏: 私の考える神経膠腫摘出術: 第71回日本脳神経外科学会北海道支部会: 2013年9月21日: 札幌医科大学記念ホール(札幌)
- 6) 隈部俊宏: BCNU 脳内留置用剤の使用経験: 日本脳神経外科学会第72回学術総会: 2013年10月18日: パシフィコ横浜(横浜)
- 7) 隈部俊宏: 失敗に基づいた私の未知・未踏への挑戦: 日本脳神経外科学会第72回学術総会: 2013年10月18日: パシフィコ横浜(横浜)

H. 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

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyatake S-I, et al.	Bevacizumab treatment of symptomatic pseudoprogression after boron neutron capture therapy for recurrent malignant gliomas. Report of 2 cases.	Neuro Oncol.	15(6)	650-655	2013
Furuse M, Miyatake S-I, et al	Bevacizumab Treatment for Symptomatic Radiation Necrosis Diagnosed by Amino Acid PET	Jpn J Clin Oncol	43(3)	337-341	2013
Kawabata S, Miyatake S-I, et al	Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas.	J Neurosurg	119	837-844	2013
宮武伸一	腫瘍細胞選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法と抗血管新生薬による症候性脳放射線壊死の治療	脳神経外科ジャーナル	22	605-612	2013
Miyatake S-I, et al.	Boron neutron capture therapy with bevacizumab may prolong the survival of recurrent malignant glioma patients: four cases	Radiation Oncology	9	6-	2014
Hirota Y, Miyatake S-I, et al	High linear-energy-transfer radiation can overcome radioresistance of glioma stem-like cells to low linear-energy-transfer radiation	Journal of Radiation Research	55	75-83	2014
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Identification of early and distinct glioblastoma response patterns treated by boron neutron capture therapy not predicted by standard radiographic assessment using functional diffusion map	Radiation Oncology	8	192-	2013
Miyata T, Miyatake S-I, et al	The roles of platelet-derived growth factors and their receptors in brain radiation necrosis	Radiation Oncology	9	51-	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	悪性神経膠腫の放射線治療後再発例に対するホウ素中性子捕捉療法の成績	定位放射線治療	18	43-49	2014
川端信司、 宮武伸一、ほか	ホウ素中性子捕捉療法(Boron neutron capture therapy; BNCT)	Clinical Neuroscience	31	1174-1176	2013
Moetgi H, Terasaka S, et al	IDH1 mutation as a potential novel biomarker for distinguishing pseudoprogression from true progression in patients with glioblastoma treated with temozolomide and radiotherapy	Brain Tumor Pathol	30	67-72	2013

Iuchi T, et al.	Phase 2 Trial of Hypofractionated High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma.	Int J Radiation Oncol Biol Phys,			In press.
Iuchi T, et al.	Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma	Lung Cancer	82	282-287	2013
Yamamoto M, Nariai T, et al.	A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs ≥ 5 tumors.	J Neurosurg	118	1258-1268	2013
Sakata M, Nariai T, et al.	Direct comparison of radiation dosimetry of six PET tracers using human whole-body imaging and murine biodistribution studies.	Ann Nucl Med	27	285-296	2013
Yamamoto M, Nariai T, et al.	Delayed Complications in Patients Surviving at Least 3 Years After Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases.	Int J Radiation Oncol Biol Phys,	85	53-60	2013
Ikeda H, Tsuyuguchi N, et al.	Analysis of progression and recurrence of meningioma using ^{11}C -methionine PET	Ann Nucl Med	27	772-780	2013
Beppu T, et al.	Standardized Uptake Value in High Uptake Area on Positron Emission Tomography with ^{18}F -FRP170 as a Hypoxic Cell Tracer Correlates with Intratumoral Oxygen Pressure in Glioblastoma	Mol Imaging Biol	16	127-135	2013
Arakawa Y, et al.	Retrospective Analysis of Bevacizumab in Combination with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Patients with Second Recurrence of Glioblastoma	Neurol Med Chir (Tokyo)	53	779-785	2013
Ogura K, Arakawa Y, et al.	Efficacy of salvage stereotactic radiotherapy for recurrent glioma: impact of tumor morphology and method of target delineation on local control	Cancer Medicine	2(6)	942-949	2013
Watanabe T, Arakawa Y, et al.	Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation: Treatment outcomes of five cases	MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	2	197-202	2014
Yoshitaka Narita	Safety and Efficacy of Bevacizumab for Glioblastoma and Other Brain Tumors	Jpn J Clin Oncol	43	587-595	2013

田部井勇助、ほか	転移性脳腫瘍の集学的治療	癌と化学療法	40	1288-1294	2013
田部井勇助、鈴木一郎	転移性脳腫瘍治療update	Clinical Neuroscience	31	1201-1205	2013
Takahashi Y, Nakamura H, et al.	Prognostic value of isocitrate dehydrogenase 1, O6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation, and 1p19q co-deletion in Japanese malignant glioma patients	World Journal of Surgical Oncology	11	284	2013
Suzuki K, Tsuboi K, et al.	Celecoxib enhances radiosensitivity of hypoxic glioblastoma cells through endoplasmic reticulum stress.	Neuro-Oncology	15	1186-1199	2013
Mizumoto M, Tsuboi K, et al.	Reirradiation for recurrent malignant brain tumor with radiotherapy or proton beam therapy Technical considerations based on experience at a single institution	Strahlenther Onkol	189	656-663	2013
Yamamoto T, Tsuboi K, et al.	Boron neutron capture therapy for brain tumors	Transl Cancer Res	2	80-86	2013
Mizumoto M, Tsuboi K, et al.	Proton beam therapy for intracranial and skull base tumors	Transl Cancer Res	2	87-96	2013
Nagane M, et al.	Bevacizumab for Glioblastoma—A Promising Drug or Not?	Cancers	5	1456-1468	2013
Nagane M, et al.	Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report	Int J Clin Oncol	19(1)	16-23	2014
Shinida J, Miwa K, et al.	Epilepsy surgery of dysembryoplastic neuroepithelial tumors using advanced multitechnologies with combined neuroimaging and electrophysiological examinations.	Epilepsy & Behavior Case Reports	1	97-105	2013
Takenaka S, Miwa K, et al.	Comparison of 11C-Methionine, 11C-Choline, and 18F-Fluorodeoxyglucose-PET for Distinguishing Glioma Recurrence from Radiation Necrosis	Neurologia medico-chirurgica			doi: 10.2176/nmc.oa.2013-0117
古瀬元雅、宮武伸一	脳放射線壊死の診断と治療法	Clinical Neuroscience	31	1177-1178	2013
Kuroiwa T, Furuse M, et al.	A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid.	Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	10	379-381	2013

Sato I, Sugiyama K, et al.	Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors	Qual Life Res			DOI 10.1007/s11136-013-0555-
Aoki T, Sigiyama K, et al.	A Multicenter Phase I/II Study of the BCNU Implant (Gliadel® Wafer) for Japanese Patients with Malignant Gliomas	Neurologia medico-chirurgica,			doi: 10.2176/nmc.0a2013-0112
Ooba H, Abe T, et al.	Repeated cyst formation in a patient with leukoencephalopathy, cerebral calcifications, and cysts: effectiveness of stereotactic aspiration with Ommaya reservoir placement Case report	J Neurosurg Pediatrics	12	155–159	2013
Onishi K, Abe T, et al.	The clinical and pathological significance of nitric oxide synthase in human pituitary adenomas: a comparison with MIB-1	Endocrine.			DOI 10.1007/s12020-013-0046-4
Aihara K, Mukasa A, et al.	H3F3A K27M mutations in the glial fibrillary acidic protein-positive gliomas from young adult patients	Neuro-Oncology	16(1)	140-146	2014
Saito K, Mukasa A, et al.	Toxicity and Outcome of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study	Neurologia medico-chirurgica			doi: 10.2176/nmc.0a2012-0441
Terasaki M, et al.	Controversies in Clinical Trials of Cancer Vaccines for Glioblastoma	J Vaccines Vaccin	4	1	2013
Sqato I, Terasaki M, et al.	Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors	Qual Life Res	22(1)	185-201	2013
Zhukova N, Kumabe T, et al.	Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma	J Clin Oncol	31	2927-2935	2013
Fauchon F, Kumabe T	Role of surgery, radiotherapy and chemotherapy in papillary tumors of the pineal region: a multicenter study	J Neurooncol	112	223-231	2013
Mano Y, Kumabe T, et al.	Dynamic changes in magnetic resonance imaging appearance of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with or without malignant transformation	J Neurosurg: Pediatrics	11(5)	518-25	2013
Remke M, Kumabe T, et al.	TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma	Acta Neuropathol	126	917-929	2013