

**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  
核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療**

平成26年度 総括研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成27(2015)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TRI進捗状況報告書(2014年度) 統計解析報告書

### . 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

成相 直、露口 尚弘 . . . . . 96

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ . . . . . 99

寺坂 俊介、井内 俊彦、別府 高明、荒川 芳樹、成田 善孝、田部井 勇  
助、中村 英夫、坪井 康次、永根 基雄、篠田 淳、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 . . . . . 130

. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . . 133

**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 がんセンター 特務教授）

**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（BV）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。2013 年 2 月に 41 例の登録を終了し、2014 年 4 月に follow-up を完了した。現在までの観察では、BV は脳放射線壊死の浮腫を軽減し、かつ大きな副作用もなく、患者の生活の質の向上に役立っている。今後はこのデータを論文として公表し、公知申請から薬事承認を目指したい。

- 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 講師）  
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 准教授）  
研究分担者 荒川 芳輝（京都大学 助教）  
研究分担者 成田 善孝（独立行政法人国立がん研究センター中央病院 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 篠田 淳（木沢記念病院 副院長）  
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（佐賀大学 教授）  
研究分担者 武笠 晃丈（東京大学 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應され、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以下で適應とする。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:投与前と比較して浮腫が30%以上縮小した状態が1月以上持続すること)、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った。

参加施設は大阪医科大学、木沢記念病院、京都大学筑波大学、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ー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)に業務委託した。

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、現在成績の解析中であり、平成27年に成果を公表し、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ている。

#### 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。

##### 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

本年度は独立モニタリング委員会に諮問を要する有害事象の報告は認めなかった。

##### 3) 現在までに解析が終了している試験結果

A) 主要評価項目である BV による浮腫の軽減効果：有効性解析集団 (FAS) 38 例、プロトコルに適合した対象集団 (PPS) 21 例において、上記「奏功」と判定できた患者は FAS で 78.9%、PPS で 90.5% であり、いずれもプロトコルで規定した 20% を大きく上回り、本治療の有効性を示す結果であった。

B) 副次評価項目である、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について述べる。

本試験を遂行する妨げとなり、中止を余儀なくされるような SAE は認めなかった。多くの症例で、ステロイドの減量、臨床症状の改善を認めた。残念ながら FAS で 78.9%、PPS で 90.5% の患者が脳放射線壊死の再発 (最良時の response より 25% 以上の浮腫の増大を再発と定義) を観察期間内に認めた。このことは治療の継続もしくは再開が必要になる可能性を示している。

C) Fisher's exact test では用いた放射線治療の modality あるいは対象とな

った脳腫瘍が原発性であれ、転移性であれ、奏功率に影響は認めず、本治療がさまざまな脳放射線壊死に対して、等しく有効であることが示された。

#### 4) 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。

C) 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

研究結果欄に示した如く、プロトコルに規定した予想成績を凌駕する結果が主要、副次評価項目双方で得られ、本治療の有用性を示すことができた。今後は論文の公表、各種学会要望を添えて、公知申請から薬事承認を目指したい。

#### 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. 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. Michiue H, Miyatake SI, et al.: The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide. *Biomaterials.* 2014 Jan 20. pii: S0142-9612(13)01539-1. doi: 10.1016/j.biomaterials.

3. Kawaji H, Miyatake SI, et al.: Effect of boron neutron capture therapy for recurrent anaplastic meningioma: an autopsy case report. Brain Tumor Pathol. 2014 May 8. [Epub ahead of print]
4. Futamura G, Miyatake S, et al.: A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy. Radiat Oncol. 2014 Nov 4;9(1):237.
5. Miyatake S, et al.: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain. Neurologia medico-chirurgica 55:50-59, 2015.
6. 宮武伸一、他：症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブによる治療（先進医療 B からの薬事承認に向けて）：脳神経外科ジャーナル（invited）in press.
7. Mizumoto M, Miyatake S, et al.: Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. Pract Radiat Oncol. 2015 Jan-Feb;5(1):e9-e16. doi: 10.1016/j.prro.
8. Hramatsu R, Miyatake-S, et al: Tetrakis(p-Carboranylthio-Tetrafluorophenyl)Chlorin (TPFC):Application for Photodynamic Therapy and Boron Neutron Capture Therapy. Journal of Pharmaceutical Science 2014 Dec 26 doi: 10.1002/jps.24317. [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

1. 宮武伸一：悪性脳腫瘍に対する放射線化学療法の進歩 腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスチンによる症候性脳放射線壊死と PsPD の治療 第 67 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会 教育セミナー 2014 年 4 月 5 日、大阪
2. 宮武伸一、他：症候性脳放射線壊死の核医学的診断とベバシズマブによる治療（先進医療 B からの薬事承認に向けて）第 34 回日本脳神経外科コンgres総会 2014 年 5 月 17 日、大阪

3. Miyatake S-I: Development of BNCT in 12 years at Osaka Medical College, 16<sup>th</sup> International congress of Neutron Capture Therapy, Helsinki, 2014 年 6 月 15 日
4. 宮武伸一：膠芽腫のベバシズマブ併用放射線治療と症候性脳放射線壊死の治療 日本放射線腫瘍学会 第 43 回制癌シンポジウム 2014 年 7 月 11 日、京都
5. 宮武伸一：悪性脳腫瘍に対する放射線化学療法の進歩 腫瘍選択的粒子線治療 BNCT とアバスチンによる症候性脳放射線壊死と PsPD の治療 神戸大学がんプロセミナー 2014 年 9 月 9 日、神戸
6. 宮武伸一、他：再発悪性神経膠腫に対する BNCT と bevacizumab の同時併用療法は新規治療法になりうるか？日本脳神経外科学会 第 73 回学術総会シンポジウム 2014 年 10 月 10 日、東京
7. Miyatake-S: Tumor-selective particle radiation, boron neutron capture therapy (BNCT) 第 13 回アジア核医学会教育講演 2014 年 11 月 6 日、大阪
8. 宮武伸一、他：再発悪性神経膠腫に対する BNCT と bevacizumab の同時併用療法は新規治療法になりうるか？第 32 回日本脳腫瘍学会 2014 年 12 月 1 日、東京
9. 宮武伸一：症候性脳放射線壊死の診断とベバシズマブの静脈内投与による治療 第 27 回日本放射線腫瘍学会 プレジデンシャルシンポジウム 2014 年 12 月 12 日、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

**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 成相 直 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 准教授

**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。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、特に ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 ナイフ治療に応用するための臨床研究を積極的に行った。

**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。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）

本施設はペ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26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、ペバシズマブ投与後のメチオニンPETの経時変化に関するデータを集積した。

また複数のPET放射線標識薬剤（メチオニン、4DST）の比較対象研究を継続した。

また特に ナイフ治療後の再発と壊死の鑑別法を再 ナイフ治療に応用するための臨床研究を積極的に行い、その鑑別が有効にできることと、PETに基づいた治療によりグリオーマ、転移性脳腫瘍ともに生命予後改善効果があることを示した。

**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。

ナイフ治療のような高線量放射線療法では高率に壊死が発生するが、それに対してのペバシズマブ治療が可能となれば、PETを用いて活動性腫瘍部位と壊死部を鑑別し活動性腫瘍のみにさらに局所放射線療法を加えるという治療が可能となる。そして、これまでの我々の研究からそのような方針での治療が生命予後の改善に寄与することを示すことができたものと考えている。

**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に有効で有りその情報に基づいた局所放射線療法とペバシズマブの併用が悪性神経膠腫においても転移性脳腫瘍において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. Momose T, Nariai T, Kawabe T, Inaji M, Tanaka Y, Watanabe S, Maehara T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K, Yamamoto M: Clinical benefit of 11C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. Clin Nucl Med 39:939-943, 2014
2. Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Watanabe S, Barfod BE, Kasuya H: Validity of Prognostic Grading Indices for Brain Metastasis Patients Undergoing Repeat Radiosurgery. World Neurosurg 82:1242-1249, 2014

- 3 . Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Watanabe S, Kasuya H: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors. J Neurosurg 121 Suppl:16-25, 2014
- 4 . Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of (11)C-4DST-PET for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): Tumors of the central nervous system. Amsterdam: Springer, Vol 11, pp 41-48, 2014
- 5 . 成相直: グリオーマの診断と治療に有効な放射線診断学の進歩. 脳神経外科ジャーナル 23:559-568, 2014
- 6 . 田中洋次, 成相直, 前原健寿: 脳神経外科領域における3D ASL撮影の有用性. GE today 45:12-15, 2014

## 2. 学会発表 (国際学会)

1. Nariai T, Yamamoto M, Momose T, Inaji M, Tanaka Y, Kawabe T, Nagatomo Y, Barfod B, Ishiwata K, Ishii K. Roles of Methionine PET in Gamma Knife Radiosurgery for Malignant Glioma. 17<sup>th</sup> Leksell GK Society Meeting, New York, USA. 2014.5.11-15.

## (国内学会)

1. 稲次基希、成相直、林志保里、田中洋次、織田圭一、坂田宗之、豊原潤、石井賢二、石渡喜一、前原健寿 : Methionine-PET、4DST-PET を用いた悪性脳腫瘍診断・治療成績の検討. 第 37 回日本脳神経 CI 学会, 大宮, 2014.2.28-3.1
2. 川並麗奈、稲次基希、成相直、林志保里、田村郁、田中洋次、織田圭一、石渡喜一、石井賢二、前原健寿 : Methionine-PET による、アバスチンが著効した glioblastoma 2 例の検討. 第 43 回日本神経放射線学会, 米子, 2014.3.21-23
3. 玉置正史, 原睦也, 佐藤洋平, 橋本秀子, 渡邊顕弘, 原祥子, 金子聡, 橋本聡華, 戸根修, 稲次基希, 成相直. oligodendroglial tumor の集学的治療. 日本脳神経外科学会第73回学術総会, 東京, 2014.10.9-11

4. 稲次基希、成相直、林志保里、田中洋次、圭一、坂田宗之、豊原潤、石渡喜一、石井前原健寿,: Malignant glioma adjuvant th におけるPET clinical useの有用性. 第54回核医学会学術総会, 大阪, 2014.11.6-8
- 5 . 成相直、稲次基希、百瀬俊也、林志保里、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、山本昌昭 : メチオニンPETガイドによる悪性脳腫瘍の $\gamma$ ナイフ治療の有効性. 第54回日本核医学会学術総会, 大阪, 2014.11.6-8

## 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 露口尚弘 大阪市立大学大学院医学研究科 脳神経外科 准教授

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ールに乗っ取り、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）

臨床研究プロトコールは大阪市立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

プロトコールを順守し、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

なし

2. 学会発表

（国内学会）

1. 露口尚弘、寺川雄三、佐藤英俊、宇田武弘、阿部純也、石橋謙一、永田 崇、大畑建治

我々の施設におけるawake surgeryの経験と問題点にたいする検討  
第12回Awake Surgery学会  
2014/9/10 東京

2. 露口尚弘、寺川雄三、佐藤英俊、宇田武弘、阿部純也、石橋謙一、永田 崇、大畑建治

我々の施設におけるawake surgeryの経験と問題点にたいする検討  
第73回日本脳神経外科学会学術総会  
2014/10/09-11 東京

3. 露口尚弘

頭蓋内疾患の核医学における最近の話題  
-PETを中心に- 第58回群馬県核医学研究会  
2014/11/01 群馬

4. 露口尚弘、東山滋明、佐藤英俊、塩見進、大畑建治

脳腫瘍における奇異性Methionine集積  
第54回日本核医学会学術大会  
2014/11/06-08 大阪

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 寺坂俊介 北海道大学大学院医学研究科 准教授

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ールに則り、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）

臨床研究プロトコールは北海道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いた。

C．研究結果

平成26年度は登録を行わず、本試験に参加した患者の経過観察を行った。経過観察を行った患者は2名で遅発性の合併症等は起こしていない。

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。

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．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi S, Terasaka S, Kobayashi H, Asaoka K, Motegi H, Kanno H, Onimaru R, Ito Y, Shirato H, Houkin K: Prognostic Factors for Survival in Patients with High-Grade Meningioma and Recurrence-Risk

Stratification for Application of Radiotherapy PLoS One 12; 9(5): e97108, 2014

Yamaguchi S, Hirata K, Kaneko S, Kobayashi H, Shiga T, Kobayashi K, Onimaru R, Shirato H, Tamaki N, Terasaka S, Houkin K: Combined use of 18 F-FDG PET and corticosteroid for diagnosis of deep-seated primary central nervous system lymphoma without histopathological confirmation Acta Neurochir 157(2): 187-194, 2014

Asaoka K, Terasaka S: Combined petrosal approach for resection of petroclival meningioma Neurosurg Focus. Jan; 36(1 Suppl):1, 2014

2. 学会発表

Terasaka S, Yamaguchi S, Kobayashi H, Nishihara H, Shirato H, Houkin K: Prognostic factors for survival in patients with high-grade meningioma and recurrence-risk stratification for application of radiotherapy 11<sup>th</sup> ASNO, Istanbul Turkey, 13 Sep. 2014

寺坂俊介、浅岡克行、小林浩之、茂木洋晃、山口秀、宝金清博：“True” Petroclival meningioma の手術戦略 第73回 日本脳神経外科学術総会（高輪、東京）2014/10/10

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

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 大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただいた。

C. 研究結果

平成26年度は登録は行わず、それより前に登録した症例も、経過観察機関を既に終了したため、新たな臨床情報の登録も無かった。

D. 考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。

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. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Iuchi, K. Hatano, T. Kodama, T. Sakaida, S. Yokoi, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, R. Hara. Phase II 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; 88: 793-800
- 2) Toshihiko Iuchi, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 87-91.
- 3) Toshihiko Iuchi, Masato Syngyoji, Meiji Itakura, Sana Yokoi, Yasumitsu Moriya, Hajime Tamura, Yasushi Yoshida, Hironori Ashinuma, Koichiro Kawasaki, Yuzo Hasegawa, Tsukasa Sakaida. Frequency of brain metastases in non-small-cell lung cancer and their association with epidermal growth factor receptor mutations. *Int J Clin Oncol.* 2015 Epub Ahead
- 4) Toshihiko Iuchi, Kiyoto Kuwabara, Minako Natsumoto, Koichiro Kawasaki, Yuzo Hasegawa, Tsukasa Sakaida. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: A phase II, prospective, randomised study. *J Neurol Neurosurg Psychiat.* 2015 Epub Ahead
- 5) 桑原清人, 浅子恵利, 石原優, 松本美奈子, 近藤芳弘, 井内俊彦. 院内製剤レベチラム坐剤の製剤学的検討と臨床応用. *医療薬学* 2014; 40: 753-758.

## 2. 学会発表

- 1) T. Iuchi, K. Hatano, T. Kawachi, T. Kodama, T. Sakaida, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, R. Hara. Risk and Benefit of Irradiation for Subventricular Zone in the Treatment of Patients With Glioblastoma. ASTRO (American Society of Radiation Oncology) 56th. Annual Meeting. San Francisco, USA, 2014.09.14.-09.17. Poster
- 2) T. Iuchi, S. Yokoi, M. Ohira, R. Shimada, Y. Hasegawa, K. Kawasaki, T. Sakaida. Prognostic value of pyrosequencing of MGMT promoter methylation in patients with glioblastoma treated by temozolomide and hypofractionated high-dose IMRT. ESMO(European Society for Medical Oncology) Congress. 2014.09.26-09.30. Madrid, Spain. Poster
- 3) 井内俊彦, 長谷川祐三, 伊丹真紀子, 川崎宏一郎, 堺田司. BCNU wafer 留置後の悪性神経膠腫症例の画像的考察. 日本脳腫瘍病理学会 2014.05.23-24. 徳島シンポジウム
- 4) 井内俊彦 原竜介 幡野和男 河内徹 小玉卓史 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司. 神経膠芽腫に対する IMRT ~脳室下帯被曝のリスクと抗腫瘍効果~. 日本定位放射線治療学会 2014.06.27. 大阪 口演
- 5) 井内俊彦, 新行内雅人, 板倉明司, 横井左奈, 守屋康充, 吉田泰司, 芦沼宏典, 松井由紀子, 田村創, 石橋文博, 長谷川祐三, 川崎宏一郎, 堺田司, 飯笹俊彦. EGFR-TKI 時代における非小細胞肺癌脳転移治療~非照射TKI 単独治療の効果と安全性~ 日本癌治療学会 2014/08/28-08/30 横浜 シンポジウム
- 6) 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 その効果と課題 日本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京 シンポジウム
- 7) 井内俊彦 横井左奈 大平美紀 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司. 神経膠芽腫のMGMTメチル化解析に於けるパイロシーケンシング法の意義 第32回日本脳腫瘍学会学術集会 2014/11/30-12/2 舞浜ポスター

- 8) 井内俊彦 原竜介 幡野和男 伊丹真紀子 大平美紀 横井左奈 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司 悪性神経膠腫の分子生物学的特徴とその臨床応用:現状と今後の治療戦略 日本放射線腫瘍学会学術大会 2014/12/11-12/13 横浜 シンポジウム
- 9) Y. Hasegawa, T. Iuchi, T. Sugiyama, K. Kawasaki, T. Sakaida, M. Itami, R. Hara. The influence of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages on radiation necrosis in the patients with malignant astrocytoma. ASNO 2014, 2014.9.11-14. Istanbul, Turkey, Poster
- 10) 長谷川祐三、井内俊彦、川崎宏一郎、堺田司 BCNUウエハー留置後髄膜炎 日本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京 ポスター
- 11) 川崎宏一郎 井内俊彦 長谷川祐三 堺田司 腰椎穿刺後の安静保持に関するランダム化試験 日本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京 口演
- 12) 堺田司 長谷川祐三 川崎宏一郎 井内俊彦 当院におけるペバシズマブ治療経験と成績 日本脳神経外科学会総会, 2014/10/9-10/11 東京 ポスター

## 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 別府高明 岩手医科大学脳神経外科・高気圧環境医学科・特任教授

**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う。

**(倫理面への配慮)**

臨床研究プロトコルは 大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただいた。

**C. 研究結果**

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。現在は追跡期間を終了している。患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

**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。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

**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. 健康危険情報**

総括研究報告書を参照

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

1. 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 Biol*16:127-135, 2014
2. Saura H, Beppu T, Matsuura H, Asahi S, Uesugi N, Sasaki M, Ogasawara K. Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum. *J Neurosurg* 121:387-389, 2014
3. Beppu T, Sasaki T, Terasaki K, Saura H, Matsuura H, Ogasawara K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y: High-uptake areas on positron emission tomography with the hypoxic radiotracer 18F-FRP170 in glioblastomas include regions retaining proliferative activity under hypoxia *Annals of Nuclear Medicine*, in press.

## 2. 学会発表

1. 別府高明、寺崎一典、佐々木敏秋、他：  
再発膠芽腫に対するbevacizumab/weekly temozolomide(BEV/wTMZ)における治療早期の画像効果判定 第73回日本脳神経外科総会 2014.10.9-10.11 東京
2. 別府高明、佐々木敏秋、寺崎一典、他  
再発膠芽腫に対するbevacizumab/weekly temozolomide(BEV/wTMZ)における治療早期の画像効果判定 第32回日本脳腫瘍学会、2014.12.1 千葉

## 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 荒川芳輝 京都大学医学部附属病院 脳神経外科 助教

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いた。

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。

治療後観察を行った患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

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

Manabu Kanemoto, Mitsuaki Shirahata, Akiyo Nakauma, Katsumi Nakanishi, Kazuya Taniguchi, Yoji Kukita, Yoshiki Arakawa, Susumu Miyamoto and Kikuya Kato. Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region. **BMC Cancer** 14:641, 2014

Rika Inano, Naoya Oishi, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Yukihiro Yamao, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Hidenao Fukuyama, Susumu Miyamoto. Voxel-based clustered imaging by multiparameter diffusion tensor images for glioma grading. **NeuroImage: Clinical** 5:396–407, 2014

Takashi Nakano, Katsuhiko Yoshikawa, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Takayuki Kikuchi, Satoko Yamawaki, Motoko Naitoh, Katsuya Kawai, Shigehiko Suzuki. Treatment for Infection of Artificial Dura Mater Using Free Fascia Lata. **J Craniofac Surg.** 25(4):1252-5, 2014

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** 2(2):197-202, 2014

Yukihiro Yamao, Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Katsuya Kobayashi, Kiyohide Usami, Sumiya Shibata, Takayuki Kikuchi, Nobukatsu Sawamoto, Nobuhiro Mikuni, Akio Ikeda, Hidenao Fukuyama, Susumu Miyamoto. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. **Hum Brain Mapp.** 35(9):4345-61, 2014

Takahide Kakigi, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Yasutaka Fushimi, Ryo Sakamoto, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Taro Shimono, Jun C. Takahashi, Kaori Togashi. Quantitative imaging values of CT, MR, and FDG-PET to differentiate pineal parenchymal tumors and germinomas: are they useful? **Neuroradiology** 56(4):297-303, 2014

Ryo Sakamoto, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Yasutaka Fushimi, Takahide Kakigi, Yoshiki Arakawa, Jun C Takahashi, Yoshiki Mikami, Kaori Togashi. Estimation of proliferative potentiality of central neurocytoma: correlational analysis of minimum ADC and maximum SUV with MIB-1 labeling index. **Acta Radiologica.** 2014

(国内学会)

荒川芳輝 「術中3T-MRI によるアップデートナビゲーションシステムの使用経験」 第14回日本術中画像情報学会 シンポジウム 2014年7月12日 東京

荒川芳輝 「Endoscopic port surgeryにおける合併症回避の工夫」 第19回日本脳腫瘍の外科学会 シンポジウム 2014年9月13日 東京

荒川芳輝 「「悪性グリオーマ治療における Carmustine wafers(Gliadel Wafer)の実際」」 Gliadel Meet The Expert 特別講演 2014年5月2日 草津

荒川芳輝 「高齢者膠芽腫に対する低分割定位放射線治療」第27回日本老年脳神経外科学会 シンポジウム 2014年4月25日 新潟

荒川芳輝 「Endoscopic port surgeryの実際と今後の展開」第1回 We t fieldの会 2014年6月6日 名古屋

荒川芳輝 森吉弘毅 三上芳喜 中嶋安彬 羽賀博典 宮本享 「中間型松果体実質腫瘍 (PPTID) 11 例の病理組織学的検討」第32回日本脳腫瘍病理学会 2014年5月23日 徳島

荒川芳輝 寺田行範 福井伸行 村田大樹 藤本浩一 中本裕士 岡田知久 國枝武治 高木康志 宮本享 「松果体実質性腫瘍に対する分子イメージング」 第15回日本分子脳神経外科学会 2014年9月28日 山形

荒川芳輝、溝脇尚志、國枝武治、高橋淳、高木康志、平岡眞寛、宮本享 「高齢者膠芽腫に対する治療を考える」 第45回 ニューロ・オンコロジーの会 平成25年7月28日 東京

2. 学会発表  
(国際学会)

Yoshiki Arakawa, Katsutsugu Umeda, Ken-ichiro Watanabe, Takashi Mizowaki, Masahiro Hiraoka, Hidefumi Hiramatsu, Souichi Adachi, Takeharu Kunieda, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto “ Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent or progressive malignant glioma” 16th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (ISPNO), June 29 (28 June – 02 July 2014), 2014 Singapore

Yoshiki Arakawa, Yoo Kang, Daiki Murata, Ko-ichi Fujimoto, Susumu Miyamoto “ Endoscopic surgery for intraventricular and paraventricular tumors” The 4th Quadrennial World Federation of Neuro-Oncology (WFNO) meeting and 18th Annual Scientific Meeting of the Society for Neuro-Oncology, November 22(21-24), 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
特記事項無
2. 実用新案登録  
特記事項無
3. その他

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 成田善孝 国立がん研究センター 中央病院 脳脊髄腫瘍科科長

研究要旨

転移性脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた再発性肺がんまたは症候性脳放射線壊死が抗 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。当院では症例登録期間内に登録可能な症例がみられず、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）または放射線壊死が疑われる症例に対してベバシズマブを投与し、その有効性・安全性について検証した。

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。

当施設も多施設共同研究に参加したが、症例登録期間内に登録症例が見られなかったため、当院で再発または放射線壊死が疑われてベバシズマブを投与した患者について、その経過を報告し考察を行う。

B．研究方法

平成26年4月1日以降に、当院で転移性脳腫瘍に対する照射後に再発または放射線壊死を行った患者について、その臨床経過を検討した。

（倫理面への配慮）

後ろ向き観察研究に当たっては国立がん研究センターの倫理審査委員会によって審議され承認済みである。

C．研究結果

[症例1]ベバシズマブ開始時51歳

2012.4 肺腺癌の手術施行し、化学療法。  
2013.1 右前頭葉転移性脳腫瘍に対して手術を行い、局所照射40Gy施行。  
2013.7 再発をみとめ、再手術  
2013.9 再再発をみとめ、定位放射線照射施行。  
2014.1 けいれん発作・記憶力障害をみとめ、MRI上も造影病変の拡大を認めた。MetPET：T/N比 2.3 脳浮腫も強く、再発と放射線壊死の鑑別がつかず、再発性肺がんとしてベバシズマブを開始。ベバシズマブを開始後、浮腫の縮小をみとめ、記憶力障害も改善し職場に復帰。2014.5のMet PETではT/N比1.4と低下していた。2015.2までに、19回のベバシズマブ投与を行うが、造影病変の拡大大・神経所見の悪化はなし。

[症例2]ベバシズマブ開始時66歳

1996 肺癌手術し寛解。  
2000 左運動野に転移性脳腫瘍を認め手術後局所照射50Gy施行。右麻痺・失語あり。  
2004 FLAIRの増大をみとめ、その後徐々に拡大。  
2014.7 造影病変とFLAIRの増大があり、Met PETの取り込みはなし。右麻痺・失語が悪化し、再発または放射線壊死が考えられた。生検術をすすめたが、治療の同意を得られず、再発性肺がんの診断のもとにベバシズマブを3回投与した。造影病変・FLAIRの縮小がみられず、神経学的にも変化がないことからベバシズマブ投与を中止し経過観察となる。2015.1までに病変の縮小・拡大は認められず、神経学的にも変化は認められなかった。

D．考察

症例1・2とも、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）の可能性がありベバシズマブを投与したが、6か月以上の経過観察で腫瘍の増大が認められないことを考えると、放射線壊死の可能性もあると考えられる。

症例1ではベバシズマブ投与によりMRI上造影病変・浮腫の縮小もみとめ、神経学的にも改善して長期にわたってベバシズマブを投与することができた。

症例2も、再発性肺がん（転移性脳腫瘍）の可能性があり、ベバシズマブを投与したが、治療効果が見られずベバシズマブを中止したが、その後も病変の拡大は認められないため放射線障害（壊死）の可能性は否定できない。画像上・神経学的に10年経過してからのベバシズマブ投与であり、放射線壊死発生後長期間経過した患者では不可逆的な放射線壊死が完成している可能性がありベバシズマブの効果が見られなかったと考えられた。

## E . 結論

当院では臨床試験参加の手続きは倫理審査委員会・先進医療制度も含めてすべて行ったが、試験期間に症例登録を行えなかった。しかし、再発性肺がん(転移性脳腫瘍)または放射線壊死が疑われた症例に対して、ペバシズマブが有効であった症例を経験した。

多施設共同試験結果を踏まえて、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 . 健康危険情報

総括研究報告書を参照

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Narita Y, Tsukagoshi S, Suzuki M, et al. Usefulness of a glass-free medical three-dimensional autostereoscopic display in neurosurgery. International journal of computer assisted radiology and surgery. 2014.
2. 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;116(1):145-52.
3. Arita H, Narita Y, Matsushita Y, et al. Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas. Brain Tumor Pathol. 2014.
4. Fukushima S, Narita Y, Yonezawa M, et al. Short communication: sclerosing meningioma in the deep sylvian fissure. Brain Tumor Pathol. 2014;31(4):289-92.
5. Takami H, Yoshida A, Narita Y, et al. Revisiting TP53 mutations and immunohistochemistry - a comparative study in 157 diffuse gliomas. Brain pathology. 2014.
6. Sato A, Okada M, Narita Y, et al. Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells. Stem cell research. 2014;12(1):119-31.
7. Saito K, Mukasa A, Narita Y, et al. Toxicity and outcome of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma: a retrospective study. Neurologia medico-chirurgica. 2014;54(4):272-9.

## 2. 学会発表

1. 成田善孝. 脳腫瘍の治療結果を可視化する大規模データの収集・臨床試験の必要性. 第34回日本脳神経外科コンgres. 2014:大阪市.
2. 成田善孝. 残存腫瘍のあるびまん性星細胞腫に対する照射単独治療とテモゾロミド併用放射線療法を比較するランダム化第 相試験( JCOG1303). 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
3. 成田善孝. Brain tumor registry of Japan. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.

## 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 田部井 勇助 日本赤十字社医療センター 脳神経外科

**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いた。

**C. 研究結果**

平成26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平成25年度に試験登録1年後のフォローアップを終了している。平成26年度は、フォローアップ症例のSDV(Source Data Verification)を行った。

**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. 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  
なし

2. 学会発表  
(国内学会)

- 西川 亮、青木 茂樹、増本 智彦、隈部 俊宏、平野 宏文、田部井 勇助(ミニレクチャー); 悪性神経膠腫治療における画像所見読影のポイント. 2014年4月23日ステーションコンファレンス東京(東京都).
- 田部井 勇助、野村 竜太郎、佐藤 健吾、鈴木 一郎(口演); 浸潤性再発神経膠腫に対するサイバーナイフ治療. 第4回 千駄木脳腫瘍研究会. 2014年6月6日 東京ガーデンパレス(東京都).
- 田部井勇助、野村竜太郎、佐藤健吾、鈴木一郎 (シンポジウム); ベバシズマブ治療後の浸潤性再発神経膠腫に対するサイバーナイフ治療. 第23回日本定位放射線治療学会. 2014年6月27日ナレッジキャピタル(大阪府).
- 田部井勇助、蠣崎昭太、細野篤、安達忍、佐口隆之、伊地俊介、野村竜太郎、佐藤健吾、鈴木一郎(示説) 再発悪性神経膠腫に対するNovoTTFの使用経験. 一般社団法人 日本脳神経外科学会 第73回学術総会. 2014年10月10日 グランドプリンスホテル新高輪(東京都).
- 加藤淳平、立田真也、遠藤 巖、田部井勇助、鈴木一郎(口演); テモゾロミド、放射線治療併用療法に伴う嘔気・嘔吐に対する六君子湯の有効性. 第23回日本脳神経外科漢方医学会学術集会. 2014年11月8日秋葉原UDX (東京都).

6. 田部井勇助、蠣崎昭太、細野篤、安達忍、佐口隆之、伊地俊介、野村竜太郎、佐藤健吾、鈴木一郎(示説);NovoTTFにて治療した再発悪性神経膠腫の2例. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会. 2014年11月30日シェラトングランデ・トウキョウ・ベイ(千葉県).
7. 田部井勇助、蠣崎昭太、細野篤、安達忍、佐口隆之、伊地俊介、野村竜太郎、佐藤健吾、鈴木一郎(示説);ペパシズマブ治療後の再発神経膠腫に対するサイバーナイフ. 第32回日本脳腫瘍学会学術集会. 2014年12月01日シェラトングランデ・トウキョウ・ベイ(千葉県).

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 中村英夫・熊本大学脳神経外科・講師

**研究要旨**

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した

**A. 研究目的**

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

**B. 研究方法**

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

**(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いた。

**C. 研究結果**

平成26年度は登録を行わず、前年度に投与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、現在も生存しており、放射線壊死もコントロールされているとの連絡は受けている。

**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。

**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. 健康危険情報**

総括研究報告書を参照

**G. 研究発表**

1. 論文発表

1. Characteristics of brain metastases from esophageal carcinoma. Yamamoto T, Kuroda J, Takezaki T, Shinojima N, Hide T, Makino K, **Nakamura H**, Yano S, Nishi T, Kuratsu J. Surg Neurol Int. 2014;5:137.

2. 学会発表

1. 第32回日本脳腫瘍病理学会 2014年5月23-24日 ヒストンH3.3の変異をもつ小児膠芽腫の遺伝子染色体異常と臨床的予後との関係 **中村英夫**、牧野敬史、黒田順一郎、篠島直樹、竹崎達也、矢野茂敏、倉津純一

**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

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療  
研究分担者 坪井康次 筑波大学医学医療系・教授

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A．研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B．研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（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審査委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただいた。

C．研究結果

平成26年度は登録を行わず、全症例の経過観察期間も終了していた。  
follow-upした患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。

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．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 論文発表

1. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, et al. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. Pract Radiat Oncol in press.

2. 学会発表

1. 第23回 定位放射線治療学会

「膠芽腫に対するX線と陽子線による高線量放射線治療後の長期生存例の解析」  
坪井康次、水本斉志、山本哲哉、宮武伸一、奥村敏之、櫻井英幸、石川栄一、中井啓、高野晋吾、松村 明  
平成14年6月28日 大阪

2. 第23回 定位放射線治療学会

「頭蓋底脊索腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療の長期成績」  
頭蓋底脊索腫及び軟骨肉腫に対する陽子線治療成績

林 靖孝、水本斉志、奥村敏之、阿久津博義、山本哲哉、石川 仁、櫻井 英幸、高野晋吾、松村 明、坪井 康次  
平成14年6月28日 大阪

3. 第 57 回 神経化学会

シンポジウム 放射線神経生物学の夜明け  
「多形性膠芽腫に対する陽子線治療」  
坪井康次  
平成 14 年 9 月 30 日 奈良

4. 第 57 回 日本放射線影響学会

シンポジウム 放射線による細胞死研究の新展開～細胞死につながる初期過程を考察する～  
「放射線誘発アポトーシスとオートファジー」  
坪井康次、鈴木健之、Gerelchuluun Ariungerel  
平成 14 年 10 月 2 日 鹿児島

5. 第73回 日本脳神経外科学会総会  
「多形性膠芽腫、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療 -現状と長期予後-」  
坪井康次、水本斉志、林 靖孝、奥村敏之、櫻井英幸、松田真秀、石川栄一、山本哲哉、高野晋吾、松村 明  
平成14年10月9日 東京
6. 東北大学、光・量子ビーム科学連携推進室  
第4回ワークショップ 量子ビーム施設に対する大学の役割:中性子と放射光の相補利用の可能性  
「加速器中性子源を利用したBNCT への取り組み」  
坪井康次  
平成14年10月27日 仙台
7. 第23回 日本放射線腫瘍学会  
シンポジウム 脳腫瘍治療の新展開 - 膠芽腫を主体に-  
「粒子線治療の現状と将来への期待」  
坪井康次、水本斉志、奥村敏之、櫻井英幸  
平成14年12月12日 横浜
8. 第23回 日本放射線腫瘍学会  
「脳腫瘍、頭蓋底腫瘍に対する陽子線治療」  
水本 斉志、坪井 康次、奥村 敏之、林 靖孝、室伏 景子、大西 かよ子、福光 延吉、栗飯原 輝人、石川 仁、櫻井 英幸  
平成14年12月12日 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  
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 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26年度は新規登録症例はいなかった。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。平成26年度中も、放射線壊死巣と周囲脳浮腫の再燃は認めなかった。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。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

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．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 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

## 2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. 永根基雄 (教育講演). 悪性神経膠腫に対するBevacizumab治療: Arms or Force? 第52回 春秋コンgres, 文京区, 東京都, 2014. 8. 2
8. 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. P CNSL - 頭蓋内悪性リンパ腫 -. 広島市, 広島県. 2014. 9. 26.
9. 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.
10. 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.
11. Nagane M, Kobayashi K, Saito K, Shiokawa Y: Recurrent patterns of bevacizumab monotherapy for recurrent primary glioblastoma. The 19th Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. Miami, FL, U.S.A. 2014. 11. 13-16.
12. 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ンシーケンス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.
13. 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.

## 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 篠田 淳 木沢記念病院脳神経外科 副院長

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いた。

C. 研究結果

平成26年度は登録を行わず、前年度に投与施行した患者の経過観察を行った。

D. 考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、経過観察中の患者において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

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. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, Nomura Y, Yonezawa S, Miwa K, Yano H, Iwama T: Comparison of  $^{11}\text{C}$ -methionine,  $^{11}\text{C}$ -choline, and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54: 280-289, 2014
2. Yonezawa S, Miwa K, Shinoda J, Nomura Y, Asano Y, Nakayama N, Ohe N, Yano H, Iwama T: Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis. *J Neurooncol* 119: 101-109, 2014
3. Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Asano Y, Ito T, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T: Hypo-fractionated high-dose irradiation with positron emission tomography data for the treatment of glioblastoma multiforme. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:407026. doi: 10.1155/2014/407026. Epub 2014 May 22
4. Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using  $^{11}\text{C}$ -methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol*, 2014 Aug 14; 9:181. doi: 10.1186/1748-717X-9-181

5. Yano H, Nakayama N, Morimitsu K, Futamura M, Ohe N, Miwa K, Shinoda J, Iwama T: Changes in Protein Level in the Cerebrospinal Fluid of a Patient with Cerebral Radiation Necrosis Treated with Bevacizumab. Clin Med Insights: Oncology 8: 153-157, 2014
6. Shinoda J: Editorial. Carmustine wafers and intraoperative pathological diagnosis of malignant gliomas: Viewpoint of a neurosurgeon. Austin J Pathol Lab Med 1 (2): 1, 2014

## II. 学会発表

### (国際学会)

1. Yonezawa S, Shinoda J, Nomura Y, Ikegame Y, Asano Y, Nakayama N, Ohe N, Yano H, Iwama T: Does the uptake of 11C-choline on PET correspond to gadolinium enhancement on MRI in glioma? The 11<sup>th</sup> Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology. Istanbul, 2014.9.11-14

### (国内学会)

1. 三輪和弘, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 小川心一, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 悪性脳腫瘍に対する Tomotherapy による全脊髄照射. 平成 26 年岐阜脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2014.1.26
2. 米澤慎悟, 三輪和弘, 野村悠一, 浅野好孝, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 脳放射線壊死に対するベバシズマブの画像変化および経過・予後に対する研究結果. 平成 26 年岐阜脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2014.1.26
3. 野村悠一, 米澤慎悟, 浅野好孝, 篠田 淳: 3D PET による Methionine 4D dynamic study の検討. 平成 26 年岐阜脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2014.1.26
4. 横山和俊, 山田実貴人, 伊藤 毅, 山田実紘, 野村悠一, 米澤慎悟, 三輪和弘, 浅野好孝, 篠田 淳: 悪性神経膠腫に対する BCNU ウエハーの使用経験. 平成 26 年岐阜グリオーマ講演会. 岐阜市, 2014.3.7

5. 矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 野村悠一, 篠田 淳, 岩間 亨: Pathology and PET study in patients with glioblastoma including oligodendroglial components. 第 32 回日本脳腫瘍病理学会. 徳島市, 2014.5.23-24
6. 米澤慎悟, 三輪和弘, 篠田 淳, 野村悠一, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊, 宮武伸一, 岩間 亨: 脳放射線壊死に対する Bevacizumab 治療後の臨床経過. 第 23 回日本定位放射線治療学会. 大阪市, 2014.6.27
7. 三輪和弘, 篠田 淳, 松尾政之, 矢野大仁, 岩間 亨(シンポジウム): Glioblastoma multiforme に対する低分割大量放射線療法の治療成績. 第 73 回日本脳神経外科学会総会. 東京, 2014.10.9-11
8. 野村悠一, 池亀由香, 岡田 誠, 伊藤 毅, 浅野好孝, 横山和俊, 篠田 淳: 3D-PET による glioma に対する methionine 4D dynamic study の検討. 第 9 回岐阜脳腫瘍研究会. 岐阜市, 2014.10.25
9. 岡田 誠, 伊藤 毅, 横山和俊, 山田実紘, 篠田 淳: 悪性神経膠腫に対する BCNU ウエハーを使用後の画像変化の検討. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 浦安, 2014.11.30-12.2
10. 野村悠一, 池亀由香, 浅野好孝, 篠田 淳, 矢野大仁, 岩間 亨: 3D-PET による glioma に対する methionine 4D dynamic study の検討. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 浦安, 2014.11.30-12.2
11. 松尾雅之, 三輪和弘, 芝本雄太, 西堀弘記, 小川心一, 篠田 淳: 再発膠芽腫に対するメチオニン PET による Target Definition. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 浦安, 2014.11.30-12.2
12. 山田裕一, 福山誠介, 米澤慎悟, 野村悠一, 池亀由香, 浅野好孝, 篠田 淳: 異なる 2 台の PET 装置における MET, FDG の正常脳実質 SUV 値の比較検討. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会. 浦安, 2014.11.30-12.2

## 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 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抗体であるベ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による診断およびベ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**

当院から登録した8例目の症例報告書を提出し、Source Data Verificationを行った。

**D．考察**

自験例において、高率に治療の奏功例を認めた。データセンターの最終解析においても良好な奏効率が報告された。

**E．結論**

今後の本データを論文化し、薬事承認の取得について企業側と相談していく予定である。

**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. 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
2. 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
3. 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
4. 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 Radiate Res 2014: 55(4): 803-811
5. 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
6. 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 - III 日本臨床社 大阪 p873-876, 2014年

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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

7. 古瀬 元雅

- 当院におけるグリオーマの化学療法  
第 28 回関西脳神経外科セミナー  
2014 年 11 月 7 日  
ガーデンシティクラブ大阪  
大阪
8. 古瀬 元雅、田村 陽史、梶本 宜永、黒岩 敏彦  
無月経を合併した水頭症の一例  
第 21 回日本神経内視鏡学会  
2014 年 11 月 28-29 日  
浅草ビューホテル  
東京
  9. 古瀬 元雅、野々口 直助、川端 信司、黒岩 敏彦、宮武 伸一  
ベバシズマブは髄膜腫には有効か？  
第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会  
2014 年 11 月 30 日 - 12 月 2 日  
シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル  
千葉
- 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 杉山一彦 広島大学病院がん化学療法科 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、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、平成26年5月、外科的介入を行い、病巣を摘出した。病理診断は広汎な壊死巣を背景にしたごく少数の異型細胞の散在性増殖を認めた。片麻痺は改善、原発巣の肺癌も制御良好で、平成27年1月現在、存命中である。

D. 考察

本研究プロトコルに従って、慎重な経過観察をした。

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) Saito T, Muragaki Y, Sugiyama K, et al. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. J Neurosurg. 2014; 121: 827-38.
- (2) Aoki T, Sugiyama K, et al. NPC-08 study group. A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel® Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014; 54: 290-301.
- (3) 山崎文之、杉山一彦、他. 中枢神経悪性腫瘍への放射線照射に伴う悪心・嘔吐に対するグラニセトロンの効果 脳神経外科. 2014; 42: 27-34.

2. 学会発表

- (1) 杉山一彦: 脳腫瘍治療医が脳腫瘍病理診断に望むこと: 第103回日本病理学会 コンパニオンミーティング3: グリオーマの病理診断とgrading: 平成26年4月24日: 広島
- (2) 杉山一彦: 脳腫瘍のガイドライン 第1版の概要: 第34回日本脳神経外科コングレス モーニングセミナーMS 2-1: 平成26年5月17日: 大阪
- (3) 杉山一彦: 悪性神経膠腫における bevacizumab治療, 第19回日本脳腫瘍の外科学会 イブニングセミナー: 平成26年9月12日: 東京

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  
特記事項無し

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 阿部竜也 大分大学 準教授

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う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは 大学医学部 附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただいた。

C．研究結果

平成26年度は登録を行わず、前年度に投与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、浮腫、造影域体積の計測を行った結果、1年以上増大なく経過した。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。

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．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 論文発表

1. 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 46:154-159.2014

2. Ooba H, **Abe T**, Momii Y, Fujiki M. Venous air embolism (VAE) associated with stereotactic biopsies. Acta Neurochirurgica 156: 433-437, 2014.
3. 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 121:543-553, 2014
4. Fudaba H, Shimomura, T, **Abe T**, Matsuta, H, Momii Y, Sugita Y, 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. American J of Neuroradiology 35:2091-8, 2014

2. 学会発表

1. 悪性脳腫瘍の低酸素PET検査と遺伝子解析  
初井泰朋 阿部竜也 森崎郁子 藤木稔 松本俊郎、森 宣、菓子野元朗、林和孝 別府高明、小笠原邦明、岩田錬、寺崎一典  
第32回日本脳腫瘍学会 千葉  
2014年11月30日(日) - 12月2日(火)

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 武笠晃丈 東京大学医学部附属病院脳神経外科 講師

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A．研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるベバシズマブの臨床効果を検証する。

B．研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコールに乗っ取り、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）

臨床研究プロトコー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いた。

C．研究結果

平成26年度は登録を行わず、follow-upした患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。

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．健康危険情報

総括研究報告書を参照

G．研究発表

1. 論文発表

1. Igaki H, Sakumi A, Mukasa A, Saito K, Kunimatsu A, Masutani Y, Hanakita S, Ino K, Haga A, Nakagawa K, Ohtomo K. Corticospinal tract-sparing intensity-modulated radiotherapy treatment planning. Rep Pract Oncol Radiother. 19(5):310-6, 2014.
2. Takai H, Masuda K, Sato T, Sakaguchi Y, Suzuki T, Suzuki T, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Katou Y, Ogawa H, Morishita Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T: 5-Hydroxymethylcytosine Plays a Critical Role in Glioblastomagenesis by Recruiting the CHTOP-Methylosome Complex. Cell Rep. 9(1):48-60, 2014.
3. Takami H, Mukasa A, Ikemura M, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Saito N. Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma. Brain Tumor Pathol. 2014 Dec 20. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国際学会)

1. Akitake Mukasa, Koki Aihara, Kengo Gotoh, Kuniaki Saito, Genta Nagae, Shingo Tsuji, Kenji Tatuno, Shogo Yamamoto, Shunsaku Takayanagi, Yoshitaka Narita, Soichiro Shibui, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito : H3F3A K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients (poster) : American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting 2014 : 2014年4月7日(5-9) : San Diego Convention Center, San Diego (USA)

2. Akitake Mukasa, Koki Aihara, Kengo, Gotoh, Kuniaki Saito, Genta Nagae, Shingo Tsuji, Kenji Tatuno, Shogo Yamamoto, Shunsaku Takayanagi, Yoshitaka Narita, Soichiro Shibui, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito : Frequent *H3F3A* K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients (oral) : 20<sup>th</sup> International Conference on Brain Tumor Research and Therapy : 2014 年 7 月 21 日 (20-23) : Ritz-Carlton Lake Tahoe Truckee (USA)

(国内学会)

1. 武笠晃丈 : ゲノム解析により明らかとなる神経膠腫の多様性と、その治療・悪性化にかかわる問題点 (特別講演) : 第 9 回脳腫瘍の基礎シンポジウム : 2014 年 4 月 26 日 : 大手町サンケイプラザ (千代田区・東京)
2. 武笠晃丈、相原功輝、後藤健吾、柴原純二、齊藤邦昭、永江玄太、成田善孝、渋谷 壮一郎、油谷浩幸、齊藤延人 : 成人視床グリオーマにおけるヒストン遺伝子 *H3F3A* K27M 変異 (口演) : 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 : 2014 年 5 月 23 日(23-24) : あわぎんホール(徳島)
3. 武笠晃丈 : 化学療法がもたらすがんゲノム不安定性の加速 (シンポジウム・指定演者) : 第 18 回日本がん分子標的治療学会 : 2014 年 6 月 26 日(26-7) : 仙台 (宮城県)
4. 武笠晃丈 : グリオーマゲノム解析がもたらす治療戦略構築へのヒント (招待講演) : 第 19 回 北海道脳腫瘍治療研究会 : 2014 年 7 月 5 日 : 札幌 アステイ 45 (北海道)
5. 武笠晃丈 : Clonal evolution of glioma induced by anti-cancer therapy (グリオーマにおける治療誘導性のクローン進化) (コアシンポジウム・指定演者) : 第 73 回日本癌学会 : 2014 年 9 月 25 日 (25-7) : パシフィコ横浜 (神奈川県)

6. 武笠晃丈、相原功輝、齊藤邦昭、Brett E. Johnson、Tali Mazor、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、柳澤俊介、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 : 化学療法剤による神経膠腫ゲノム不安定性の加速の可能性 (シンポジウム) : 第 73 回日本脳神経外科学会 2014 年 10 月 9 日 (9-11) : グランドプリンスホテル新高輪(東京)
7. 武笠晃丈 : グリオーマの腫瘍内多様性に及ぼす抗がん治療の影響 (シンポジウム・指定演者) : 第 87 回日本生化学大会 : 2014 年 10 月 17 日 (15-8) : 京都国際会館 (京都)
8. 武笠晃丈 : グリオーマの発生・進展にかかわるエピゲノム異常 (シンポジウム・指定演者) : 第 37 回 日本分子生物学会 2014 年 11 月 27 日(25-7) : パシフィコ横浜 (神奈川県)
9. 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原功輝、永江玄太、Brett E. Johnson、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、柳澤俊介、上田宏生、山本尚吾、辰野健二、Joseph F. Costello、西川亮、永根基雄、成田善孝、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人 : 神経膠腫悪性転化症例のオミクス解析から考える個別化治療戦略 (ポスター) 第 32 回日本脳腫瘍学会 学術集会 2014.11.30 (11.30-12.2) : 千葉 浦安 シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル (浦安・千葉)
10. 武笠晃丈 : がんゲノム進化、進展と治療に伴う変化の視点から (招待講演) : 日経バイオテク / 日経バイオテク ONLINE プロフェッショナルセミナー 創薬におけるゲノム情報の活用法 : 2014 年 12 月 10 日 : UDX ギャラリーネクス (秋葉原・東京)

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

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

平成 26 年度は登録を行わず、前年度に投与した患者の経過観察を行った。

2015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もプロトコル治療終了後1年の追跡期間終了している。

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たと評価している。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. 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: Central Nervous System Tumor: Glioma 脳腫瘍: グリオーマ . 膠芽腫に対するペプチドワクチン療法 . 癌と化学療法 2014:41(6):725-729
2. Sugita Y, Terasaki M, Morioka M, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K: Ependymosarcoma with eosinophilic granular cells. Neuropathology. 2014:34(2):201-209
3. 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. Quality of Life Research. 2014:23(4):1059-1068
4. Sugita Y, Terasaki M, Morioka M, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K: Intraoperative rapid diagnosis of primary central nervous system lymphomas: advantages and pitfalls. Neuropathology. 2014:34(5):438-445
5. Sugita Y, Terasaki M, Nakashima S, Ohshima K, Morioka M, Abe H: The perivascular microenvironment in primary central nervous system lymphomas: the role of chemokines and the endothelin B receptor Brain Tumor Pathol. 2014:30 [equb ahead of print]
6. 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: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. Cancer Nurs. 2014:37(6):E1-E14

### 2. 学会発表

1. 杉田保雄、寺崎瑞彦、中島慎治、大島孝一、森岡基浩: 中枢神経系原発悪性リンパ腫における免疫回避機構: ケモカイン CXCL12, CXCL13 と腫瘍浸潤 T リンパ球の役割 . 第 32 回日本脳腫瘍病理学会 2014.5.23-24(徳島)
2. 中島慎治、杉田保雄、寺崎瑞彦、江藤朋子、森岡基浩: 76 歳男性の右楔状部皮質に生じた嚢胞性腫瘍 . 第 55 回日本神経病理学会 2014.6.5-7(東京)
3. 杉田保雄、中島慎治、坂田清彦、三好淳子、森岡基浩: 臨床病理学的に下垂体腺腫に類似した melanocytoma の 1 例 . 第 55 回日本神経病理学会 2014.6.5-7(東京)
4. 寺崎瑞彦: ギリアデル脳内留置用剤 - 画像診断と手技の工夫 - . Gliadel Expert Meeting in Hiroshima 2014 2014.7.3(広島)
5. 末松慶子、服部剛典、中島慎治、江藤朋子、寺崎瑞彦、森岡基浩: グリオーマ摘出術における経頭蓋 motor evoked potential (MEP) モニタリング有用性についての検討 . 第 20 回日本脳神経モニタリング学会 2014.7.12(東京)
6. 寺崎瑞彦: 脳腫瘍に対するがんワクチン療法 . 「がんを制する」~ 新しい医療 ~ 久留米大学市民公開講座 2014.7.13(長崎)
7. 坂田清彦、竹重暢之、寺崎瑞彦、森岡基浩: Atypical/Anaplastic meningioma の長期治療成績と予後予測因子 . 第 73 回日本脳神経外科学会総会 2014.10.9-11(東京)
8. 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、山崎文之、青木友和、出口 誠、安部 洋、井上 亨、竹島秀雄、富永悌二、園田順彦、小林浩之、田宮 隆、三宅啓介、永根基雄、小林啓一、廣瀬雄一、伊達 勲、市川智継、黒住和彦、上羽哲也、隈部俊宏、荒川芳輝、角間辰之、杉田保雄、伊東恭悟: 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 Ⅱ 相比較試験 (医師主導試験) . 第 32 回日本脳腫瘍学会 2014.11.30-12.2(幕張)

9. 佐藤伊織、樋口明子、柳澤隆明、武笠晃丈、井田孔明、澤村 豊、杉山一彦、斉藤延人、隈部俊宏、寺崎瑞彦、西川亮、石田也寸志、上別府圭子:脳腫瘍をもつ子どもに対する病気についての説明の程度 . 第 32 回日本脳腫瘍学会 2014.11.30-12.2(幕張)

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 隈部俊宏 北里大学医学部脳神経外科・主任教授

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う。

なお研究分担者は平成25年4月より東北大学医学部脳神経外科・准教授の立場から現職に異動した。本研究の登録症例は東北大学における症例となる。

（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いた。

C. 研究結果

平成26年度は登録を行わず、前年度までに投与施行した患者の経過観察を行った。

症例は2005年5月（27歳）より治療歴のある右前頭葉の退形成性乏突起星細胞腫の再発症例である。2009年11月に再発症例に対して再摘出術後追加化学療法を行っていたが、さらに摘出腔壁の造影領域と両側大脳半球に浸潤するT2/FLAIR高信号領域に対して2012年1月中性子捕捉療法を大阪医大にて行った。その一ヶ月後から急速に造影領域と浮腫の拡大を認め、bevacizumab投与を行った。これにより著しく病態は改善し、通常の生活に戻ることが可能となった。2012.12.31までこの状態を維持することを確認後、前述のように北

里大学へ異動となった。

D. 考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。

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. 健康危険情報

総括研究報告書を参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)* 54(4):290-301, 2014
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.: Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 23(4):1059-68, 2014
3. 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)* 54(4):302-09, 2014

4. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitanaka C, Aoki H, Saito K, Ogasawara K, Tominaga T, Mizoi K, Ohkuma H, Fujii Y, Kayama T: Tohoku Brain Tumor Study Group: treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol* 116(2): 299-306, 2014
5. Saito R, Kumabe T, Kanamori M, Sonoda Y, Watanabe M, Mugikura S, Takahashi S, Tominaga T: Early response to chemotherapy as an indicator for the management of germinoma-like tumors of the pineal and/or suprasellar regions. *J Clin Neurosci* 21(1): 124-30, 2014
6. Zhang R, Saito R, Mano Y, Kanamori M, Sonoda Y, Kumabe T, Tominaga T: Concentration rather than dose defines the local brain toxicity of agents that are effectively distributed by convection-enhanced delivery. *J Neurosci Methods* 30:131-7, 2014
7. 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: Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol* 127(6):911-25, 2014
8. Shih DJ, Northcott PA, Remke M, Korshunov A, Ramaswamy V, Kool M, Luu B, Yao Y, Wang X, Dubuc AM, Garzia L, Peacock J, Mack SC, Wu X, Rolider A, Morrissy AS, Cavalli FM, Jones DT, Zitterbart K, Faria CC, Schüller U, Kren L, Kumabe T, Tominaga T, Shin Ra Y, Garami M, Hauser P, Chan JA, Robinson S, Bognár L, Klekner A, Saad AG, Liau LM, Albrecht S, Fontebasso A, Cinalli G, De Antonellis P, Zollo M, Cooper MK, Thompson RC, Bailey S, Lindsey JC, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Scherer SW, Phillips JJ, Gupta N, Fan X, Muraszko KM, Vibhakar R, Eberhart CG, Fouladi M, Lach B, Jung S, Wechsler-Reya RJ, Fèvre-Montange M, Jouvet A, Jabado N, Pollack I F, Weiss WA, Lee JY, Cho BK,

- Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin J B, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhooft NK, Kros JM, Van Meir EG, Clifford SC, Bourdeaut F, Delattre O, Doz FF, Hawkins CE, Malkin D, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Bouffet E, Rutka JT, Pfister SM, Taylor MD: Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol*. 32(9):86-96, 2014
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: motility disturbance of limb(s), seizure, ocular/visual impairment, endocrine abnormality, and higher brain dysfunction. *Cancer Nurs*. 37(6):E1-E14, 2014
10. Kanamori M, Kikuchi A, Watanabe M, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Sonoda Y, Kumabe T, Kure S, Tominaga T: Rapid and sensitive intraoperative detection of mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes during surgery for glioma. *J Neurosurg* 120(6):1288-97, 2014
11. Yang X, Saito R, Nakamura T, Zhang R, Sonoda Y, Kumabe T, Forsayeth J, Bankiewicz K, Tominaga T: Peri-tumoral leakage during intra-tumoral convection-enhanced delivery has implications for efficacy of peri-tumoral infusion before removal of tumor. *Drug Deliv*. 2014 May 28:1-6. [Epub ahead of print]
12. Shibahara I, Sonoda Y, Shoji T, Kanamori M, Saito R, Inoue T, Kawaguchi T, Yamashita Y, Watanabe T, Kumabe T, Watanabe M, Suzuki H, Tominaga T: Malignant clinical features of anaplastic gliomas without IDH mutation. *Neuro Oncol*. 2014 Jun 23. pii: nou112. [Epub ahead of print]
13. Kawaguchi T, Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Iwasaki M, Yamashita Y, Sonoda Y, Tominaga T: Practical surgical indicators to identify candidates for radical resection of insulo-opercular gliomas. *J Neurosurg*, 121(5):1124-32, 2014

14. Kanamori M, Higa T, Sonoda Y, Murakami S, Dodo M, Kitamura H, Taguchi K, Shibata T, Watanabe M, Suzuki H, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Yamamoto M, Motohashi H, Tominaga T: Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. Neuro Oncol. 2014 Oct 10. pii: nou282. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 隈部俊宏: 穿通枝と脳腫瘍手術: 第 20 回文京脳腫瘍研究会: 2014 年 2 月 3 日: 東京ガーデンパレス(東京)
2. 近藤竜史、湯澤 泉、中原邦晶、佐藤公俊、小泉寛之、今野慎吾、佐藤澄人、久須美真理、宮島良輝、関口朋子、犬飼円、隈部俊宏: アテローム硬化性頭頸部動脈狭窄症に対する血管内治療: ATIS 学術講演会: 2014 年 2 月 21 日: 北里大学医学部(相模原)
3. 隈部俊宏: 神経膠腫の治療と経過に関して: 相模原神経膠腫画像セミナー: 2014 年 3 月 19 日: 北里大学医学部(相模原)
4. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する再手術の有用性: 第 27 回神奈川脳腫瘍フォーラム: 2014 年 3 月 28 日: 横浜崎陽軒本店(横浜)
5. 隈部俊宏: 悪性脳腫瘍手術と穿通枝: Neurosurgery Kinki 2014 Spring Meeting (第 67 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、第 69 回近畿脊髄外科研究会): 2014 年 4 月 5 日: 千里ライフサイエンスセンター(大阪)
6. 隈部俊宏: 悪性神経膠腫における画像診断: 第 32 回日本脳腫瘍病理学会: 2014 年 5 月 23 日: あわぎんホール(徳島)
7. 隈部俊宏: 結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫の治療戦略: 第 42 回日本小児神経外科学会: 2014 年 5 月 29 日: 江陽グランドホテル(仙台)
8. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術と穿通枝: 第 5 回北のまほろば脳神経外科手術手技研究会: 2014 年 6 月 6 日: ホテルクラウンパレス青森(青森)
9. 隈部俊宏: 神経膠腫摘出の基本手技(右中心前回星細胞腫を題材として): 第 1 回グリオーマ手術手技インターネットライブセミナー: 2014 年 6 月 11 日:

10. 隈部俊宏: 脈絡叢乳頭腫の治療: 第 38 回栃木脳腫瘍懇談会: 2014 年 6 月 20 日: ホテル東日本宇都宮(宇都宮)
11. 隈部俊宏: 悪性脳腫瘍摘出と穿通枝(脳内微小血管)障害に関して: 第 91 回北里循環器セミナー: 2014 年 6 月 26 日: 小田急ホテルセンチュリー相模大野(相模原)
12. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術と化学療法: 奈良県脳腫瘍カンファレンス 2014: 2014 年 7 月 5 日: 檀原ロイヤルホテル(奈良)
13. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する再摘出術の意義: 8<sup>th</sup> Neurosurgery Forum in Tokushima: 2014 年 7 月 16 日: ホテルクレメント徳島(徳島)
14. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する長期 follow up: 脳腫瘍セミナー in 仙台: 2014 年 9 月 13 日: トランスシティカンファレンス仙台(仙台)
15. 隈部俊宏: 悪性神経膠腫に対する化学療法: 山梨脳腫瘍フォーラム: 2014 年 9 月 22 日: 古名家ホテル(山梨)
16. 隈部俊宏: 神経膠腫に対する手術と化学療法: 東北ギリアデル使用経験研究会: 2014 年 10 月 4 日: TKP ガーデンシティ仙台勾当台(仙台)
17. 隈部俊宏: 門外漢である脳腫瘍治療専門医が考える脳血管障害治療: 日本脳神経外科学会第 73 回学術総会: 2014 年 10 月 10 日: グランドプリンスホテル高輪(東京)
18. 隈部俊宏: BCNU wafers の使用経験: GILIADEL MEET THE EXPERT: 2014 年 10 月 22 日: 京王プラザホテル(東京)
19. 隈部俊宏: 後頭蓋窩神経膠腫摘出の pitfall: 仙台脳神経外科フォーラム: 2014 年 11 月 5 日: 長陵会館(仙台)
20. 隈部俊宏: 神経膠腫手術: 第 77 回福島脳神経外科懇話会: 2014 年 11 月 8 日: 小名浜オーシャンホテル(福島)
21. 隈部俊宏: ギリアデル留置の実際: 特異的な症例提示について: ギリアデルを考える会: 2014 年 11 月 14 日: Ritz Carlton South Beach (Miami)
22. 隈部俊宏: : 相模原地区結節性硬化症診療連携講演会: 2014 年 11 月 21 日: 相模原市民会館(相模原)
23. 隈部俊宏: 神経膠腫の手術: 第 7 回秋田脳腫瘍セミナー: 2014 年 12 月 12 日: にぎわい交流会館(秋田)

24. 隈部俊宏:悪性神経膠腫における最新知見:第4回山口県脳腫瘍研究会:2014年12月18日:ANAクラウンプラザホテル宇部(山口)
25. 隈部俊宏:解剖にもとづいた神経膠腫手術:定型的手術はあり得るのか?:第32回宮崎脳腫瘍研究会:2014年12月19日:MRT micc(宮崎)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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, et al.	Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain.	Neurologia medico-chirurgica	55	50-59	2015
Hiramatsu R, Miyatake S-I, et al.	Tetrakis(p-Carboranylthio-Tetrafluorophenyl) Chlorin (TPFC): Application for Photodynamic Therapy and Boron Neutron Capture Therapy	Therapy Journal of Pharmaceutical Science	104	962-970	2015
Kawaji H, Miyatake SI, et al.	Effect of boron neutron capture therapy for recurrent anaplastic meningioma: an autopsy case report.	Brain Tumor Pathol	32	61-65	2015
Mizumoto M, Miyatake S, Tsuboi K, et al.	Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy.	Pract Radiat Oncol.	5(1)	e9-e16	2015
Yoritsune E, Miyatake S, et al.	Inflammation as well as angiogenesis may participate in the pathophysiology of brain radiation necrosis.	J Radiat Res.	55(4)	803-811	2014
Michiue H, Miyatake SI, et al.	The acceleration of boron neutron capture therapy using multi-linked mercaptoundecahydrododecaborate (BSH) fused cell-penetrating peptide.	Biomaterials.	35(10)	3396-3405	2014
Futamura G, Miyatake-SI, et al.	A case of radiation-induced osteosarcoma treated effectively by boron neutron capture therapy.	Radiat Oncol.	9(1)	237	2014
Yamaguchi S, Terasaka S, et al.	Prognostic Factors for Survival in Patients with High-Grade Meningioma and Recurrence-Risk Stratification for Application of Radiotherapy	PLoS One	12; 9(5):	e97108	2014
Yamaguchi S, Terasaka S, et al.	Combined use of 18 F-FDG PET and corticosteroid for diagnosis of deep-seated primary central nervous system lymphoma without histopathological confirmation.	Acta Neurochir	157(2)	187-194	2014
Iuchi T, et al.	Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: a phase II prospective, randomized study	J Neurol Neurosurg Psychiatr			Epub ahead of print

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 Radiat Oncol Biol Phys	88(4)	793-800	2014
Momose T, Nariai T, et al.	Clinical benefit of 11C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases.	Clin Nucl Med	39	939-943	2014
Yamamoto M, Nariai T, et al.	Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors.	J Neurosurg	121	16-25	2014
Saura H, Beppu T, et al.	Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum	J Neurosurg	121	387-389	2014
Kanemoto M, Arakawa Y, et al.	Prognostic prediction of glioblastoma by quantitative assessment of the methylation status of the entire MGMT promoter region	BMC Cancer	14	641	2014
Kakigi T, Arakawa Y, et al.	Quantitative imaging values of CT, MR, and FDG-PET to differentiate pineal parenchymal tumors and germinomas: are they useful?	Neuroradiology	56	297-303	2014
Arita H, Narita Y, et al.	Development of a robust and sensitive pyrosequencing assay for the detection of IDH1/2 mutations in gliomas.	Brain Tumor Pathol.	32(1)	22-30	2015
Arita H, Narita Y, et al.	Risk factors for early death after surgery in patients with brain metastases: reevaluation of the indications for and role of surgery.	J Neurooncol	116(1)	145-52	2014
Yamamoto T, Nakamura H, et al.	Characteristics of brain metastases from esophageal carcinoma.	Surg Neurol Int	5	137	2014
Feng H, Nagane M, et al.	EGFR Phosphorylation of DCBLD2 Recruits TRAF6 and Stimulates Akt-promoted Tumorigenesis.	J Clin Invest.	124(9)	3741-3756	2014
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	16-23	2014

Miwa K, Shinoda J, et al.	Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using 11C-methionine PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy by intensity modulated radiation therapy.	Radiat Oncol.	9	181	2014
Yonezawa S, Shinoda J, et al.	Bevacizumab treatment leads to observable morphological and metabolic changes in brain radiation necrosis.	J Neurooncol	119	101-109	2014
Saito T, Sugiyama K, et al.	Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases.	J Neurosurg.	121	827-838	2014
Aoki T, Sugiyama K, et al.	A multicenter phase I/II study of the BCNU implant (Gliadel® Wafer) for Japanese patients with malignant gliomas.	Neurol Med Chir (Tokyo).	54	290-301	2014
Fudaba H, Abe T	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.	J of Neuroradiology	35	2091-2098	2014
Takami H, Mukasa A, et al.	Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma.	Brain Tumor Pathol.			Epub ahead of print
Sato I, Terasaki M, et al.	Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors.	Quality of Life Research.	23(4)	1059-1068	2014
Sugita Y, Terasaki M	Intraoperative rapid diagnosis of primary central nervous system lymphomas: advantages and pitfalls.	Neuropathology	34(5)	438-445	2014
Sonoda Y, Kumabe T, et al.	The association of subventricular zone involvement at recurrence with survival after repeat surgery in patients with recurrent glioblastoma.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54(4)	302-309	2014
Shih DJ, Kumabe T, et al.	Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups.	J Clin Oncol.	32(9)	886-896	2014
Kanamori M, Kumabe T, et al.	Rapid and sensitive intraoperative detection of mutations in the isocitrate dehydrogenase 1 and 2 genes during surgery for glioma.	J Neurosurg	120(6)	1288-1297	2014