

**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24～26年度 総合研究報告書

研究代表者 宮武 伸一

平成27(2015)年3月

研究報告書目次

. 総合研究報告

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 (4 部)、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 122

本臨床研究への患者登録、加療、およびフォローアップ 127

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、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 185

. 研究成果の刊行物・別刷 194

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

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テ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/N1.8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: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41例が登録を完了している。各年度登録数の報告は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

数例で静脈血栓症や元病の増悪による死亡が確認されたが、独立モニタリング委員会からは臨床試験の継続が支持された。

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。

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

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 . 研究発表

1. 論文発表

- 1.宮武伸一、他：高度医療（第3項先進医療）制度を用いた症候性脳j放射線壊死の診断と治療 PET journal 18号 11-13,2012.
- 2.宮武伸一、他：脳放射線壊死の成因と治療 - 高度医療（第3項先進医療）の申請 脳神経外科ジャーナル vol21:No.6:472-479, 2012.
3. 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.
4. 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.
5. 古瀬元雅、宮武伸一：脳放射線壊死に対するベバシズマブ（アバスタチン）療法 Annual Review 神経 2013 pp150-155, 2013.
- 6.Kawabata S, Miyatake S, et al.: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. *J Neurosurg.* 2013 119(4):837-44.
- 7.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.
8. 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.
- 9.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.
10. 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
11. 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

12. 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.
13. 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.
14. 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]
15. 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.
16. Miyatake S, et al.: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain. *Neurologia medico-chirurgica* 55:50-59, 2015.
17. 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.
18. 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.
19. 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：腫瘍細胞選択的粒子線治療「ホウ素中性子捕捉療法」第32回日本脳神経外科コンgres総会 2012年5月13日、パシフィコ横浜

2. 宮武伸一：PET Imaging, Using Amino-acid Tracer for the Analysis of Tumor and Brain Molecular Metabolism. 第30回日本脳腫瘍病理学会, ランチョンセミナー。2012年5月25日、名古屋国際会議場
3. Miyatake S: Effects of boron neutron capture therapy for malignant meningiomas. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference. 2012年6月24日, Niagara Falls, Ontario, Canada.
4. Miyatake S: Bevacizumab for progressive radiation necrosis: Preliminary results and ongoing clinical trial. 2012年9月13日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba
5. Miyatake S.: BNCT can significantly prolong the survival of recurrent malignant glioma cases. 2012年9月14日, 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba
6. 宮武伸一：アミノ酸トレーサーPETによる放射線壊死と腫瘍再発の鑑別の重要性（薬事申請を目指して）。第71回日本脳神経外科学会学術集会シンポジウム。2012年10月17日、大阪国際会議場
7. 宮武伸一, 他：悪性髄膜腫20例に対するBNCTの効果 第30回日本脳腫瘍学会学術集会。2012年11月25日、グランドプリンスホテル広島
8. Miyatake S: Boron neutron capture therapy for malignant brain tumors, current status and future prospects. The 7th Pan-pacific Neurosurgery Congress. 2013年2月2日, Hilton Waikoloa Village, Waikoloa, Hawaii
9. 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
10. 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
11. Miyatake S: Boron neutron capture therapy for recurrent high-grade meningiomas. 10th ASNO meeting, Mumbai, 2013年3月23日

12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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 とアバスタ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
18. 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
19. Miyatake S-I: Development of BNCT in 12 years at Osaka Medical College, 16th International congress of Neutron Capture Therapy, Helsinki, 2014年6月15日
20. 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
21. 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 とアバスタチンによる症候性脳放射線壊死とPsPDの治療 神戸大学がんブローセミナー 2014年9月9日、神戸

22.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

23.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

24.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

25.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

G . 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 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）
総合研究報告書（分担）

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 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。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24-26年度を通しての研究により下記の成果を得た。

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行ない、計測機器、計測法、画像再構成法などが統一されている場合は異なった施設においても極めて再現性の良いデータが得られることが明らかとなった。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。

ベ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）の比較対象研究も行った。

メチオニンPETによる 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、それに対してのベ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ありその情報に基づいた局所放射線療法とベ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. Nariai T, Ishiwata K. Analysis and Imaging - PET. In: Sauerwein W, Wittig A, Moss R, Nakagawa Y, editors. Neutron Capture Therapy. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 201-12.
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. International

- Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 2013 Jan 1;85(1):53-60.
- 3 . 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
 - 4 . 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
 - 5 . 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
 - 6 . 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 ^{11}C methionine PET imaging as a planning modality for radiosurgery of previously irradiated recurrent brain metastases. **Clin Nucl Med** 39:939-943, 2014
 - 7 . 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
 - 8 . 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
 - 9 . Nariai T, Inaji M, Sakata M, Toyohara J: Use of $(^{11}\text{C})\text{-4DST-PET}$ for Imaging Human Brain Tumors., in Hayat M (ed): Tumors of the central nervous system. Amsterdam: Springer, Vol 11, pp 41-48, 2014
 10. 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
 11. 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, Inaji M, Tanaka Y, Aoyagi M, Yamamoto T, Miyatake S, Matsumura A, Ishiwata K. Clinical use of PET amino acid imaging in boron neutron capture therapy for malignant brain tumor. 15th International Congress on Neutron Capture Therapy. Sept 10-14, 2012. Tsukuba.
 - 2 . Nariai T, Inaji M, Toyohara J, Ishiwata K, Tanaka Y, Aoyagi M, Ohno K. clinical use of ^{4}DST as a new PET molecular imaging probe to measure DNA synthesis of brain tumor. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology. May 24, 2012. Nagoya.
 - 3 . Inaji M, Nariai T, Tanaka Y, Aoyagi M, Maehara T, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Imaging of DNA synthesis rate of malignant brain tumor with newly developed PET molecular imaging probe $^{11}\text{C-4DST}$. Joint Neurosurgical Convention. Jan 29-Feb 3, 2013. Hawaii.
 - 4 . 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
 - 5 . 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
 - 6 . 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 $^{11}\text{C-4DST}$. 15th WFNS World Congress of Neurosurgery, Seoul, 2013.9.8-13

- 7 . 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.
- 8 . Nariai T, Yamamoto M, Momose T, Inaji M, Tanaka Y, Kawabe T, Nagatomo Y, Barford B, Ishiwata K, Ishii K. Roles of Methionine PET in Gamma Knife Radiosurgery for Malignant Glioma. 17th Leksell GK Society Meeting, New York, USA. 2014.5.11-15.

(国内学会)

- 1 . 成相直. 悪性脳腫瘍の治療におけるPETイメージングの臨床的有用性. 第28回Brain functional Imaging conference. 2012年9月8日. 神戸.
- 2 . 成相直, 稲次基希, 豊原潤, 石渡喜一, 坂田宗之, 石井賢二, 織田圭一, 田中洋次, 青柳傑. 11C-4DSTを用いた悪性脳腫瘍のDNA合成能評価法の検討. 第52回日本核医学会学術総会. 2012年10月11-13日.
- 3 . 成相直, 百瀬俊也, 川辺拓也, 稲次基希, 田中洋次, 石井賢二, 石渡喜一, 佐藤泰憲, 山本昌昭. 転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後局所再発の再治療に対するメチオニンPETの有用性. 第30回日本脳腫瘍学会. 2012年11月25-27日. 広島.
- 4 . 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
- 5 . 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
- 6 . 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
- 7 . 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

- 8 . 稲次基希, 成相直, 他 ¹¹C-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
- 9 . 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
- 10 . 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
- 11 . 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glioblastoma2例の検討. 第43回日本神経放射線学会, 米子, 2014.3.21-23
- 12 . 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
- 13 . 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, 石渡喜一, 石井賢二, 前原健寿.: Malignant glioma adjuvant therapyにおけるPET clinical useの有用性. 第54回日本核医学会学術総会, 大阪, 2014.11.6-8
- 14 . 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γ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 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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコールは大阪市立大学大学院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

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

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E . 結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Sakamoto S, Morino M, Nagata T, Ikeda H, Kunihiro N, Takami T, Ohata: sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: comparison of location and quantity with equivalent dipole estimation. Clin Neurophysiol 123(8):1496-1501, 2012
2. Ozaki I, Shiraishi H, Kamada K, Kameyama S, Tsuyuguchi N, Yumoto M, Watanabe Y, Hirata M, Ishii R, Iguchi Y, Kimura T, Takino R, Hashimoto I: Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal. Clin Neurophysiol 123(11):2116-21, 2012
3. Uda T, Tsuyuguchi N, Okumura E, Shigihara Y, Nagata T, Terakawa Y, Sakamoto S, Ohata K: Extension of Quantifiable Modification of sLORETA for Induced Oscillatory Changes in Magnetoencephalograph. Open Neuroimag J 6:37-43, 2012
4. 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
5. 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. Ikeda H., Tsuyuguchi N., Kunihiro N., Uda T., Goto T., Takami T, Ishibashi K, Ohata K: Analysis for the recurrence of meningioma using 11C-methionine PET. The 6th International Congress of the World Federation of Skull Base Societies and the 10th European Skull Base Society Congress 2012 2012.5.17 Brighton, UK
2. Ohata K, Ikeda H, Tsuyuguchi N., Kunihiro N Uda T, Goto T: Prediction of proliferative activity in meningiomas. Skull Base 2012 Conference 2012.9.24 Mumbai, India
3. 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
4. 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
5. 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, 宇田武弘, 池田英敏, 國廣誉世, 石橋謙一, 大畑建治: メチオニンPETでのMRIfusion画像の有用性について. 第69回日本脳神経外科学会学術総会 2011.10.12 横浜
2. 露口尚弘, 宇田武弘, 池田英敏, 國廣誉世, 石橋謙一, 大畑建治: Low grade gliomaの治療予後とMethionine-PETでの評価. 第29回日本脳腫瘍学会 2011.11.27 岐阜
3. Tsuyuguchi N., Ikeda H, Terakawa Y, Ohata K: Reconsideration of 11C-methionine Positron Emission Tomography for Differentiation between Recurrent Brain Tumor and Radiation Necrosis after

- Radiotherapy. 日本脳神経外科学会 第71回学術総会 2012.10.20 大阪
4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 露口尚弘, 東山滋明, 佐藤英俊, 塩見進, 大畑建治 脳腫瘍おける奇異性Methionine集積 第54回日本核医学会学術大会 2014/11/06-08 大阪

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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った。

（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

合計 2 名の患者を登録した。以下にその症例の簡単な経過を示す。

61 歳 男性

原疾患は肺癌。右前頭葉の転移巣に対して放射線治療を施行。放射線一年後より両側前頭葉に放射線壊死の所見を認め対麻痺となった。ステロイドや高気圧酸素等の保存的治療を行うも効果はなし。またステロイドによる両側大腿骨頭壊死を併発した。本試験に参加し画像、臨床症状ともに著明に改善した。

50 歳 男性

原疾患は食道癌。左前頭葉に転移巣に対し放射線治療を施行。放射線半年後より左前頭葉に放射線壊死の所見を認め失語、右片麻痺となった。ステロイドや高気圧酸素等の保存的治療を行うも効果はなく照射 2 年後に壊死巣の摘出術を追加した。本試験に参加し画像は改善したものの、臨床症状の改善には乏しかった。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

Hirata K, Terasaka S, Shiga T, Hattori N, Magota K, Kobayashi H, Yamaguchi S, Houkin K, Tanaka S, Kuge Y, Tamaki N: F-18 fluoromisonidazole may differentiate glioblastoma multiforme from less malignant gliomas. Eur J Nucl Med Mol Imaging 39(5): 760-770, 2012

Aoyama H, Onodera S, Takeichi N, Onimaru R, Terasaka S, Sawamura Y, Shirato H: Symptomatic outcomes in relation to tumor expansion after fractionated stereotactic radiation therapy for vestibular schwannomas: Single institutional long-term experience. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 85(2): 329-334, 2013

Lau C, Wang L, Yamaguchi S, Burstein M, Terashima K, Chang K, H.K. Ng, Nakamura H, He Z, Doddapaneni H, Lewis L, Wang M, Suzuki T, Nishikawa R, Natsume A, Terasaka S, Dauser R, Whitehead W, Adekunle A, Sun J, Qiao Y, Marth M, Muzny D, Gibbs R, Leal S, Wheeler D: Novel somatic and germline mutations in intracranial germ cell tumors. Nature 511(7508): 241-245, 2014

2. 学会発表

Terasaka S, Kobayashi H, Kamoshima Y, Motegi H, Endoh S, Kaneko S, Houkin K: Surgical approach for pontine cavernous malformation 6th International congress of the World Federation of Skull Base Societies Brighton UK, 16-19 May, 2012

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

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 11th ASNO, Istanbul Turkey, 13 Sep. 2014

G . 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記事項なし

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 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った。

（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

合計 2 名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

症例 1 神経膠芽腫に対する放射線治療後放射線壊死による左半身麻痺をきたし登録した。ペバシズマブ投与により、造影病変・FLAIR高信号領域ともに縮小を認めしたが、左半身麻痺が後遺した。治療は安全に終了したが、治療終了 3 ヶ月後に肺塞栓をきたし死亡された。肺塞栓発症は、ペバシズマブ投与後 3 ヶ月以上経過した後であり、左半身麻痺がその原因と診断した。

症例 2 上顎癌に対する放射線治療後、右側頭葉に放射線壊死をきたし登録した。ペバシズマブ投与により、造影病変・FLAIR高信号領域ともに縮小を認め、認知機能の改善により復職ができた。

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、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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

3) 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.

4) 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

5) 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 tumors: A phase II, prospective, randomized study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Epub Ahead

6) Shingyoji M, Kageyama H, Sakaida T, Nakajima T, Matsui Y, Itakura M, Iuchi T, Yokoi S, Kimura H, Iizasa T.: Detection of epithelial growth factor receptor mutations in cerebrospinal fluid from patients with lung adenocarcinoma suspected of neoplastic meningitis. J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1215-20.

7) 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

8) 井内俊彦 幡野和男: 悪性グリーマに対する高精度放射線治療: 脳神経外科ジャーナル 21(3), 207-215, 2012: 総説

9) 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

10) 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ベバシズマブ+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

11) 桑原清人, 浅子恵利, 石原優, 松本美奈子, 近藤芳弘, 井内俊彦. 院内製剤レベチラセタ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) Toshihiko Iuchi, Sana Yokoi, Miki Ohira, Hajime Kageyama, Makiko Itami, Yuzo Hasegawa, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida, Akira Nakagawara.: Sox8 as a molecular marker of gliodendroglial tumors. : AACR (American Association for Cancer Research) Annual Meeting 2012 : 3/31/2012-4/4/2012 : Chicago, IL, USA : Poster

2) T. Iuchi, M. Shingyoji, T. Sakaida, S. Yokoi, M. Itakura, K. Kawasaki, Y. Hasegawa, H. Kageyama, T. Iizasa.: Tyrosine kinase inhibitors with out radiation therapy for brain metastases from EGFR-mutant adenocarcinoma of lung. : 37th. ESMO (European Society for Medical Oncology) Congress: 9/28/2012-10/2/2012: Vienna, Austria : Oral presentation

3) T. Iuchi, K. Hatano, H. Kageyama, T. Imagunbai, T. Kodama, Y. Tohyama, S. Yokoi, T. Sakaida, K. Kawasaki, Y. Hasegawa.: Hypo-fractionated IMRT with TMZ for GBMs. -Tailor-made setting of treatment doses owing to MGMT-methylation status-. : ASTRO (American Society for Therapeutic Radiation Oncology) 54th. Annual Meeting : 10/28-10-31, 2012 : Boston, MA, USA : Oral presentation

4) 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

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) Yuzo Hasegawa, Toshihiko Iuchi, Koichiro Kawasaki, Tsukasa Sakaida. Antiepileptic and Antitumoral Effects of Levetiracetam in Patients With Malignant Tumors. ECOP (European Conference of Oncology Pharmacy) 2012: 9/27-9/29/2012: Budapest, Hungary: Poster

10) Koichi Ichimura, Shintaro Fukushima, Yasushi Totoki, Toshihiko Iuchi et al., Exome sequencing of intracranial germ cell tumors. 3rd. International CNS Germ Cell Tumour Conference: 4/17-4/20/2013: Cambridge, UK: Oral

11) 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

12) Koichi Ichimura, Shintaro Fukushima, Yasushi Totoki, Toshihiko Iuchi et al., Genomic analysis of intracranial germ cell tumors. 2013 Pediatric Neuro-Oncology Basic and Translational Research Conference: 5/16-5/17/2013: Fort Lauderdale, Florida: Oral

13) 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

14) 井内俊彦 横井佐奈 幡野和男 影山肇 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治療プロトコールと治療成績: 第23回東京脳腫瘍治療懇話会: 2012.01.13.: 東京: 口演

15) 井内俊彦 内野福生 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三 岡信男: 神経膠腫症例の正常脳におけるメチオニン集積: 第52回日本核医学会学術総会: 2012.10.11.-13.: 札幌: 口演

16) 井内俊彦 内野福生 幡野和男 横井佐奈 影山肇 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司: 放射線壊死診断におけるメチオニンPETの意義: 日本脳神経外科学会第71回学術総会: 2012.10.17.-19.: 大阪: 口演

17) 井内俊彦 幡野和男 内野福生 今葦倍敏行 小玉卓史 遠山尚起 小島徹 長谷川祐三 川崎宏一郎 堺田司: 悪性星状膠細胞腫のメチオニン集積と放射線制御: 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会: 2012.11.23.-25.: 東京: 口演

18) 井内俊彦 横井佐奈 大平美紀 影山肇 八巻智洋 川崎宏一郎 長谷川祐三 堺田司 中川原章: Slit-1: 予後良好な乏突起膠腫の新たな分子マーカー: 日本脳腫瘍学会第30回学術集会: 2012.11.25.-27.: 広島: ポスター

19) 井内俊彦 幡野和男 影山肇 小玉貴史 横井佐奈 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三: 神経膠芽腫に対するT M Z併用小分割IMRT ~ MGMTメチル化による治療線量の変更 ~ : 第44回ニューロオンコロジーの会: 2012.12.01.: 東京: 口演

20) 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

21) 井内俊彦 悪性神経膠腫に対する
カルムスチンウェハーの使用経験～腫
瘍摘出腔変化と髄液漏を中心に～ 第1
8回脳腫瘍の外科学会：9/19/2013-9/20/
2013：大津：スポンサードシンポジウ
ム

22) 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 Multid
isciplinary 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

23) 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

24) 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

25) 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

26) 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 2014.05.23-2
4．徳島 シンポジウム

27) 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 IMR
T ～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 2014.0
6.27．大阪 口演

28) 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 20
14/08/28-08/30 横浜 シンポジウム

29) 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

30) 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

31) 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

32) 長谷川祐三，岩立康男，喜納宏昭，
上田泰次，長谷川護，青木伊知男，井内
俊彦，米満吉和，佐伯直勝：グリオブラ
ストーマに対するインターフェロンベータ
搭載腫瘍融解型センダイウイルスベク
ター BioKnife-IFNb の効果：第43回ニ
ューロオンコロジ の会：2012.04.07.：
東京：口演

33) 長谷川祐三、井内俊彦、杉山孝弘、
川崎宏一郎、堺田司、伊丹真紀子、幡野
和男：悪性星状細胞腫治療における宿主
の免疫機構が放射線壊死の発生に与える
影響の検討：日本脳神経外科学会第71回
学術総会：2012.10.17.-19.：大阪：口演

34) 堺田司 川崎宏一郎 長谷川祐三
井内俊彦：中枢性悪性リンパ腫の治療成
績と課題～高齢者の治療を中心に～日本
脳神経外科学会第71回学術総会：2012.1
0.17.-19.：大阪：ポスター

35) 川崎宏一郎 堺田司 長谷川祐三
井内俊彦：消化器腺癌からの転移性脳腫
瘍に対する術後放射線治療：日本脳神経
外科学会第71回学術総会：2012.10.17.-
19.：大阪：ポスター

36) 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：

37) 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

38) 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

39) 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

40) 市村幸一 福島慎太郎 十時泰
松下裕子 井内俊彦 他 頭蓋内胚
細胞種の網羅的ゲノム解析 第31回
日本脳腫瘍学会学術集会: 宮崎: 12/8/2
013-12/10/2013: 口演

41) 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

42) 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

43) 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

44) 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

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
特記事項なし

**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った。

（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年度に計1症例の患者を登録した。以下にその症例の簡単な経過を示す。

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。ベバシズマブが著効し病変縮小、周囲浮腫軽減。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

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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-FR P170 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. Uzuka T, Asano K, Sasajima T, Sakurada K, Kumabe T, Beppu T, Ichikawa M, Kitahara 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
4. 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-FR P170 in glioblastomas include regions retaining proliferative activity under hypoxia *Annals of Nuclear Medicine*, in press.
5. Kohshi K, Beppu T, Tanaka K, Ogawa K, Inoue O, Kukita I, Clarke RE: Potential roles of hyperbaric oxygenation in the treatments of brain tumors. *Undersea & hyperbaric medicine* 40(4):351-62, 2013.

2. 学会発表

- 1.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
- 2.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
- 3.別府高明、寺崎一典、佐々木敏秋、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、2013.12.8-12.10 宮崎
- 4.Beppu T, Fujiwara S, 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. The 37th annual meeting of European Society of Neuroradiology, 9.28-10.1, 2012, Frankfurt, Germany
- 5.別府高明. 悪性グリオーマにおける¹⁸F-FRP170 PETによる腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. 第30回日本脳腫瘍学会 2012; 広島
- 6.別府高明. 悪性グリオーマにおける¹⁸F-FRP170 PETによる腫瘍内低酸素細胞検出-酸素電極による腫瘍内酸素分圧との相関-. 第72回日本脳神経外科学会総会; 2012; 大阪
- 7.Beppu T: Assessment of intratumoral vasculature using computed tomography perfusion imaging in supratentorial nonenhancing gliomas. The Third Russian-Japanese Neurosurgical Symposium, Novosibirsk, Russia. 6.18, 2012

G . 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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 23 年度に登録した 2 症例の経過観察を行った。以下にその症例の経過を示す。

症例 1 は 60 歳男性であった。右顎下腺癌脳転移に対し全脳及び局所照射後 10 年で放射線壊死を発症した。約 2 年ステロイド治療を実施したが、症状の改善が得られなかったため、本試験登録となった。試験治療を実施し、症状の軽快を得た。治療後 3 か月後にラクナ梗塞を発症された。治療後一年で壊死再発を来し、已む得ず病変摘出を実施した。

症例 2 は 69 歳男性であった。食道癌脳転移に対して定位局所照射後 3 か月で放射線性脳壊死を発症した。ステロイド治療に抵抗性であったため、本試験登録となった。試験治療を実施し、症状の軽快を得た。しかし、治療後約 4 か月で転移性腫瘍再発を認め、腫瘍摘出を実施した。

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

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1.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

2.Rika Inano, Naoya Oishi, Takeharu Kunieda, Yoshiki Arakawa, Yukihiko 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

3.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

4. subasa 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. Yoshiki Arakawa, Takashi Mizowaki, Dai-ki 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
10. 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
11. 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
12. Yasuhide Takeuchi, Yoshiki Arakawa, Yoshiki Mikami, Riki Matsumoto, Susumu Miyamoto. Dysembryoplastic neuroepithelial tumor with rapid recurrence of pilocytic astrocytoma component. *Brain Tumor Pathology*, 2013
13. 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
14. 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
15. 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
16. Takeshi Funaki, Yasuhide Makino, Yoshiki Arakawa, Masato Hojo, Takeharu Kunieda, Yasushi Takagi, Jun C. Takahashi, Susumu Miyamoto. Arachnoid cyst of the velum interpositum originating from tela choroidea. *Surgical Neurology International*. 3:120, 2012
17. Kengo Ogura, Takashi Mizowaki, Masakazu Ogura, Katsuyuki Sakanaka, Yoshiki Arakawa, Susumu Miyamoto, Masahiro Hiraoka. Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors. *Journal of Neuro-Oncology*, 109(2):425-32, 2012

18. Eishu Hirata, Hiroko Yukinaga, Yuji Kamioka, Yoshiki Arakawa, Susumu Miyamoto, Takaharu Okada, Erik Sahai, and Michiyuki Matsuda. In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion. *Journal of Cell Science*, 125:858-68, 2012.

2. 学会発表 (国際学会)

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. Daiki Murata, Yoshiki Arakawa, Yukihiro 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 「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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 荒川芳輝 「Endoscopic port surgeryの実際と今後の展開」 第1回 Wet fieldの会 2014年6月6日 名古屋
6. 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
7. 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
8. 荒川芳輝、溝脇尚志、國枝武治、高橋淳、高木康志、平岡真寛、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
9. 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

10. 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
11. 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
12. 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
13. 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 2
013/12/8
14. 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

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

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。

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

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、倫理審査委員会の承認ならびに先進医療制度を取得して患者登録を準備したが、研究期間内に適応となる患者はいなかった。
多施設臨床試験の登録期間が終了後に、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。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコール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されたが、登録期間内に症例がいなかったため、当院での研究は終了となった。後ろ向きの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・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。2例ともベバシズマブ投与により大きな副作用は認めなかった。

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、ベ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. 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.
8. Narita Y. Current knowledge and treatment strategies for grade II gliomas. *Neurologia medico-chirurgica*. 2013;53(7):429-37.
9. Narita Y. Drug review: Safety and efficacy of bevacizumab for glioblastoma and other brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43(6):587-95.
10. 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;126(6):939-41.
11. 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;29(2):341-5.
12. 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;126(2):267-76.
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. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(6):995-1001.
14. 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;30(4):224-32.
15. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol*. 2013.
16. Nomura M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Clinical presentation of anaplastic large-cell lymphoma in the central nervous system. *Mol Clin Oncol*. 2013;1(4):655-60.
17. Fukushima S, Narita Y, Yonezawa M, et al. Short communication: sclerosing meningioma in the deep sylvian fissure. *Brain Tumor Pathol*. 2013.
18. 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;33(5):576-81.

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 tumo registry of Japan. 第73回日本脳神経外科学会学術総会. 2014:横浜市.
4. 成田善孝. 渋井壮一郎. 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.
5. 成田善孝. 渋井壮一郎. 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.
6. 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.
7. 成田善孝. 脳腫瘍全国集計調査2001-2004 にみる悪性脳腫瘍治療成績. 第31回日本脳腫瘍学会学術集会. 2013:宮崎市.
8. 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.
9. 成田善孝. Central Nervous System Tumors. Best of ASCO 2013 in Japan. 2013.7.6:横浜市.
10. NARITA Y. Clinical Study in Grade 2 Gliomas. 15th World Congress of Neurosurgery, Education Program "How to Begin a Research in Neuro-oncology". 2013.

G . 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）
（総合）研究報告書（分担）

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 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った。

（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

合計2名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

症例1 37歳女性 星細胞腫

2004年、左前頭葉星細胞腫に対して、手術放射線治療60グレイ、化学療法(ACNU)を施行。2006年8月脳梁再発に対し20Gy追加照射を施行。2011年9月左前頭葉に造影病変が出現。再発疑いにて、大阪医大にBNCTの適応についてコンサルト2012年1月26日BPA PETにてL/N 1.9で放射線壊死の診断となる。

2012年2月20日に本試験登録し、プロトコル通りにベバシズマブ投与を施行。投与後に運動性失語の改善、脳浮腫の改善を認め、2013年6月別部位に原病の増悪が認められるまで脳浮腫の再増悪なく経過した。

症例2 40歳女性 退形成性星細胞腫

1994年に診断された神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、2005年再発を認めたため、摘出術施行し退形成性星細胞腫の診断。2011年12月再発病変増大に対してサイバーナイフによる定位放射線照射を

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2012年7月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。投与後に脳浮腫は著明に縮小しステロイド減量。2013年6月別部位に原病の増悪が認められるまで脳浮腫の再増悪なく経過した。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. (5番目、他10名): Cancer Sci. 2012 Mar;103(3):587-92.

2. Shinoura N, Midorikawa A, Onodera T, Yamada R, Tabei Y, Onda Y, Itoi C, Saito S, Yagi K. (5番目、他8名) The left superior longitudinal fasciculus within the primary sensory area of inferior parietal lobe plays a role in dysgraphia of kana omission with in sentences. Behav Neurol. 2012;25(4):363-8.

3. 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.

4. 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.
 5. 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). 54, 272- 279, 2014
 6. Shinoura N, Yamada R, Tabei Y, Shio de 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
1. 田部井 勇助, 塩出 健人, 山田 良治, 篠浦 伸禎: 中枢原発悪性リンパ腫に対する全脳照射先行後の大量MTX療法. 日本脳神経外科学会 第71回学術総会. 2012年10月17日. 大阪国際会議場(大阪府)
 2. 田部井 勇助, 矢内 啓, 山田 良治, 篠浦 伸禎, 鈴木 一郎: 非小細胞肺癌の癌性髄膜炎に対するEGFR-TKIによる治療成績の検討. 第53回日本肺癌学会総会. 2012年11月8日. 岡山コンベンションセンター(岡山県)
 3. 田部井 勇助, 矢内 啓, 山田 良治, 篠浦 伸禎, 鈴木 一郎: 非小細胞肺癌の髄膜癌腫症に対するEGFR-TKIによる治療成績の改善. 第30回日本脳腫瘍学会. 2012年11月26日. グランドプリンスホテル広島(広島県)
 4. 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)
 5. 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)
 6. 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: ベ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)

7. 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)
 8. 田部井 勇助, 野村 竜太郎, 佐藤 健吾, 鈴木 一郎: 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)
 9. 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)
 10. 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: 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)
 11. 加藤 淳平, 立田 真也, 遠藤 巖, 田部井 勇助, 鈴木 一郎: 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)
 12. 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: 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)
 13. 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: ベバ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)
- G. 知的所得権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特記事項なし

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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 中村英夫・熊本大学の神経外科・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った。

（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

合計1例の症例を登録できた。
以下にその症例の簡単な経過を示す。
熊本大学登録症例 70 歳女性
2007 年 10 月乳癌手術施行（九州がんセンター）。Adenocarcinoma で Her-2 陽性、エンドキサンを含む 3 剤併用療法のあと、放射線療法、ハーセプチン療法施行。16 回目施行時に右手の書字障害の精査の結果、左中心溝の転移性腫瘍と診断され、2009/6/30 に福岡和白病院でガンナイフ施行(辺縁 23Gy)。その後は福岡東医療センターで 2 ヶ月毎の MRI で経過観察されていたが、2011/4/5 の MRI で増大傾向を認めた。この時点で再発と診断し、放射線障害のリスクはあるが定位照射にて再治療を行った（辺縁 35Gy）。2012 年春ごろより麻痺が強くなり、MRI にて左前頭葉の放射線壊死が疑われ、熊本大学を受診した。MET-PET などを施行し、放射線壊死を疑い、ベバシズマブ投与を 3 コース行ったところ、MRI 上造影される病変の縮小、周囲の脳浮腫の軽減が認められた。

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、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 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 Dec;154(12):2241-9.
2. Induction of autophagic cell death of glioma-initiating cells by cell-penetrating D-isomer peptides consisting of Pas and the p53 C-terminus. Ueda Y, Wei FY, Hide T, Michiue H, Takayama K, Kaitsuka T, **Nakamura H**, Makino K, Kuratsu J, Futaki S, Tomizawa K. Biomaterials. 2012 Dec;33(35):9061-9.
3. Importance of direct macrophage-tumor cell interaction on progression of human glioma. Komohara Y, Horlad H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Bai B, Nakagawa T, Suzu S, **Nakamura H**, Kuratsu J, Takeya M. Cancer Sci. 2012 Dec;103(12):2165-72.
4. Fatty acid synthase is a predictive marker for aggressiveness in meningiomas. Makino K, **Nakamura H**, Hide T, Yano S, Kuroda J, Iyama K, Kuratsu J. J Neurooncol. 2012 Sep;109(2):399-404.

5. Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment. Kawahara Y, Nakada M, Hayashi Y, Kai Y, Hayashi Y, Uchiyama N, **Nakamura H**, Kuratsu J, Hamada J. *J Neurooncol*. 2012 May;108(1):147-52.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin αV . 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.
10. 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.
11. 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.

12. 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.
13. 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 (国際学会)

1. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (Tronto, Canada) June 24-27, 2012. Evaluation of the therapeutic outcome and QOL in the patients with intracranial germinoma. - a single institution study- **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Jun-ichi Kuratsu
2. European Association of Neurooncology 10th Meeting (Marseille, France) September 6-9, 2012 Genetic alterations in glioma by using SNIP-Microarray **Hideo Nakamura**, Keishi Makino, Takuichiro Hide, Shigetoshi Yano, Jun-ichi Kuratsu
3. 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
4. 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
5. 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

(国内学会)

1. 第 30 回日本脳腫瘍学会 (名古屋) 2012 年 5 月 24~25 日 MRI 画像で grade 2 相当の病変であるが、病理学的には grade 3 glioma が疑われる 1 症例 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、倉津純一
2. 第 71 回日本脳神経外科学術総会(大阪) 2012 年 10 月 17~19 日 全摘出不可能な神経膠芽腫における部分摘出術の意義 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、矢野茂敏、倉津純一
3. 第 30 回日本脳腫瘍学会 (広島) 2012 年 11 月 25 日~27 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 **中村英夫**、牧野敬史、秀拓一郎、篠島直樹、黒田順一郎、倉津純一
4. 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
5. 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
6. 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チンの使用経験 **中村英夫**、牧野敬史、矢野茂敏、倉津純一
7. 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
8. 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

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

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

研究要旨

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

合計7名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

症例1：

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

症例2：

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

症例3：

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

症例4：

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

症例5：

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

症例6：

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

症例7：

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

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

2. 学会発表

1. 第23回 定位放射線治療学会

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

2. 第23回 定位放射線治療学会

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

3. 第57回 神経化学学会

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

4. 第57回 日本放射線影響学会

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

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

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

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 永根基雄 杏林大学医学部脳神経外科・教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C. 研究結果

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

D. 考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E. 結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F. 研究発表

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~. がんと抗血管新生療法, メディカルレビュー社, 東京, p17, 2014
- 10.永根基雄:悪性脳腫瘍の治療効果判定の画像診断. CI研究 36 (2): in press, 2014
- 11.永根基雄:ベバシズマブによる初発膠芽腫治療. 腫瘍内科 13 (2): 278-288, 2014
- 12.永根基雄:膠芽腫. In 神経症候群III—その他の神経疾患を含めて— [第2版]. 水澤英洋 (編), 日本臨牀社, 東京, 日本臨牀2014年6月別冊: pp47-52, 2014
- 13.永根基雄:脳神経外科医が解説する血液腫瘍:悪性リンパ腫. 脳神経外科速報 24 (6): 658-668, 2014
- 14.Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. Int J Clin Oncol 19: 16-23, 2014; DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013
- 15.Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, Beppu T, Ogasawara K, Sawamura Y, Kobayashi H, Nishikawa R, Mishima K, Muragaki Y, Maruyama T, Kuratsu J, Nakamura H, Kochi M, Minamida Y, Yamaki T, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Sakurada K, Nagane M, Kobayashi K, Nakamura H, Ito T, Yazaki T, Sasaki H, Tanaka K, Takahashi H, Asai A, Todo T: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). Cancer Chemother Pharmacol 71 (2): 511-521, 2013
- 16.Nagane M, Kobayashi K, Tanaka M, Sato K, Tsuchiya K, Shishido-Hara Y, Shiokawa Y. Predictive value of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab. Int J Clin Oncol DOI 10.1007/s10147-013-0517-x, 2013

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G.知的所得権の取得状況

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

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った。

（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

合計9名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

KAV01（65歳、男性、転移性脳腫瘍（肺癌）（ガンナイフH23/9/2））

H24/3/5よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好。その後も放射線壊死、腫瘍ともに再発認めない。H26年6月の時点で経過良好。その後他院で加療継続。以後経過不明。

KAV02（72歳、女性、OD（手術H13/12月））

H24/3/26よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好なるも、H25年6月の画像で遠隔部再発を認む。その後他院で加療継続。以後経過不明。

KAV03（65歳、男性、GBM（手術H23/3/22））

H24/4/2よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好なるも、その後、腫瘍再発。再発腫瘍により同年10/31死亡。

KAV04（38歳、女性、GBM（手術H22/2/23））

H24/4/16よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好なるも、H26年8月の画像で局所再発を認む。同年9月の時点で経過良好。その後他院で加療継続。以後経過不明。

KAV05（66歳、女性、GBM（手術H22/11/26））

H24/5/21よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好なるも、同年8月の画像で遠隔部再発を認む。その後再発腫瘍により状態悪化。同年12月の時点で他院入院加療中。その後の経過不明。

KAV06（54歳、男性、AA（手術H21/4/15））

H24/5/28よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好。その後も放射線壊死、腫瘍ともに再発認めず。外来にて経過観察中。

KAV07（44歳、女性、GBM（手術H23/10/26））

H24/6/4よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好なるも、H26年4月に腫瘍再発。再発腫瘍により同年8/4死亡。

KAV08（41歳、女性、AO（手術H22/4/6））

H24/7/2よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好。その後も放射線壊死、腫瘍ともに再発認めず。外来にて経過観察中。

KAV09（73歳、女性、GBM（手術H24/3/28））

H24/12/10よりベバシズマブ治療開始。放射線壊死に対する効果良好。その後も放射線壊死、腫瘍ともに再発認めないが、脳浮腫は軽減せず。H26年4月の時点で他院入院加療中。その後の経過不明。

D . 考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、大きな副作用は認めなかった。

E . 結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F . 研究発表

I. 論文発表

- 1.三輪和弘, 篠田 淳, 米澤慎悟, 秋 達樹, 浅野好孝, 横山和弘, 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マシズマブの使用経験. CI 研究 34: 31-38, 2012
- 2.Matsuo M, Miwa K, Tanaka O, Shinoda J, Nishibori H, Tsuge Y, Yano H, Iwama T, Hayashi S, Hoshi H, Yamada J, Kanematsu M, Aoyama H: Impact of [¹¹C] methionine positron emission tomography for target definition of glioblastoma multiforme in radiation therapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 82: 83-89, 2012
- 3.Miwa K, Matsuo M, Shinoda J, Aki T, Yonezawa S, Ito T, Asano Y, Yamada M, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T: Clinical value of [(11)C] methionine PET for stereotactic radiation therapy with intensity modulated radiation therapy to metastatic brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 84: 1139-1144, 2012
- 4.Aki T, Nakayama N, Yonezawa S, Takenaka S, Miwa K, Asano Y, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Evaluation of brain tumors using dynamic (11)C-methionine-PET. J Neurooncol 109: 115-122, 2012
- 5.矢野大仁, 中山則之, 大江直行, 三輪和弘, 篠田 淳, 岩間 亨: 脳腫瘍関連てんかんに関するレビュー - レベチラセタムの有用性について - . てんかん研究 31: 2-7, 2013
- 6.松久 卓, 新川修司, 三輪和弘, 篠田淳, 松尾政之: 転移性脳腫瘍に対する Tomotherapy を用いた IMRT の有効性について - 14 例の検討 - . 岐阜県医師会医学雑誌 26: 65-68, 2013
- 7.Yano H, Saigoh C, Nakayama N, Hirose Y, Abe M, Ohe N, Ozeki M, Shinoda J, Iwama T.: Mixed neuronal-glioma tumor in the temporal lobe of an infant: a case report. Diagn Pathol 8:164, 2013

- 8.Yano H, Nakayama N, Ohe N, Takagi T, Shinoda J, Iwama T: Surgical strategy in case with co-existence of malignant oligodendroglioma and arteriovenous malformation: A case report. Case Rep in Clin Med 2: 473-478, 2013
- 9.Saito T, Maruyama T, Muragaki Y, Tanaka M, Nitta M, Shinoda J, Aki T, Iseki H, Kurisu K, Okada Y: ¹¹C-methionine uptake correlates with combined 1p and 19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors. AJNR Am J Neuroradiol 34: 85-91, 2013
- 10.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
- 11.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 (Tokyo) 54: 280-289, 2014
- 12.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
- 13.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
- 14.Miwa K, Matsuo M, Ogawa S, Shinoda J, Yokoyama K, Yamada J, Yano H, Iwama T: 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, 2014 Aug 14; 9:181. doi: 10.1186/1748-717X-9-181
- 15.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

16. Shinoda J: Editorial. Carmustine wafer 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, Aki T, Miwa K, Asano Y, Shinoda J: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain by using positron emission tomography with L-methyl 11C-methionine. The 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Taipei, 2012.4.20-22
2. Yano H, Ohe N, Nakayama N, Shinoda J, Iwama T: Clinical usefulness of intraoperative intravenous administration of fluorescein sodium in pediatric patients with brain tumors. The 15th International symposium on Pediatric Neuro-Oncology, Toronto, 2012.6.23-27
3. Shinoda J, Miwa K, Yonezawa S, Aki T, Asano Y, Ito T, Yokoyama K, Yamada M, Yamada J: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. The 10th Congress of European Association of NeuroOncology, Marseille, 2012.9.6-9
4. Miwa K, Shinoda J, Ito T, Yokoyama K, Yamada M, Yamada J, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using amino acid PET image for helical tomotherapy-based image guided intensity modulated radiation therapy. The 10th Congress of European Association of NeuroOncology, Marseille, 2012.9.6-9
5. Miwa K, Shinoda J, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using amino acid PET/CT/MRI image fusion for helical Tomotherapy-based image guided intensity modulated radiation therapy. The 54th Annual Meeting of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO), Boston, 2012.10.28-31
6. 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

7. Miwa K, Matsuo M, Shinoda J, Ogawa S, Yano H, Iwama T: Re-irradiation of recurrent glioblastoma multiforme using Methionin PET/CT/MRI image fusion for hypofractionated stereotactic radiotherapy. The 81th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons (AANS), New Orleans, 2013.4.25-5.1

8. 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

9. 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

10. 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 11th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology. Istanbul, 2014.9.11-14

(国内学会)

1. 田野倉 亮, 篠田 淳, 松尾政之, 浅野好孝, 古川晋司, 山元直也, 浅野宏文, 毛利知花, 矢島孝彦, 庄司力哉: TomoTherapyのMonthly QA - 5年間の経験より -. 第3回日本放射線外科学会. 大阪市, 2012.1.15
2. 米澤慎悟, 三輪和弘, 篠田 淳, 秋 達樹, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊. 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: メチオニンPETを用いて診断した脳放射線壊死に対するベバシズマブの使用経験. 第3回日本放射線外科学会. 大阪市, 2012.1.15
3. 三輪和弘, 米澤慎悟, 篠田 淳, 秋 達樹, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊. 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: メチオニンPETを用いて診断した脳放射線壊死に対するベバシズマブの使用経験. 平成 24 年第 1 回東海脳腫瘍セミナー, 名古屋市, 2012.1.21

- 4.秋 達樹: ダイナミック・メチオニンPETを用いた脳腫瘍診断. 平成 24 年岐阜大学脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2012.1.22
- 5.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 山田實紘, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 当院における脳放射線壊死に対するペバシズマブの使用経験. 平成 24 年岐阜大学脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2012.1.22
- 6.三輪和弘, 篠田 淳, 横山和弘, 伊藤 毅, 小川心一, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 再発神経膠芽腫に対する Tomotherapy を用いた IMRT 治療 - メチオニン PET 併用による線量計画 -. 第 82 回日本脳神経外科学会中部支部会学術集会. 岐阜市, 2012.4.21
- 7.矢野大仁, 齊藤智恵子, 中山則之, 広瀬善信, 安倍雅人, 大江直行, 小関道夫, 篠田 淳, 岩間 亨: 乳児の側頭葉に発生した mixed neuronal-glioma の 1 例. 第 30 回日本脳腫瘍病理学会. 名古屋市, 2012.5.24-26
- 8.矢野大仁, 中山則之, 広瀬善信, 安倍雅人, 大江直行, 篠田 淳, 岩間 亨: 側頭葉に発生した cystic high grade glioma の 1 例. 第 30 回日本脳腫瘍病理学会. 名古屋市, 2012.5.24-26
- 9.米澤慎悟, 篠田 淳, 秋 達樹, 浅野好孝, 丸山隆志, 村垣善浩, 岩間 亨: Mismatch between preoperative diagnosis and pathological diagnosis of glioma. 第 30 回日本脳腫瘍病理学会. 名古屋市, 2012.5.24-26
- 10.米澤慎悟, 三輪和弘, 篠田 淳 (指定発表): 症例経過報告. TRIBRAIN1114 臨床試験「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」Kick-off Meeting. 名古屋市, 2012.5.25
- 11.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 伊藤 毅, 横山和俊, 山田實紘, 宮武伸一, 岩間 亨 (シンポジウム): メチオニン PET を用いて診断した脳放射線壊死に対するペバシズマブの使用経験. 第 21 回日本定位放射線治療学会. 前橋市, 2012.6.1

- 12.三輪和弘, 篠田 淳, 米澤慎悟, 秋 達樹, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊, 小川心一, 矢野大仁, 岩間 亨: 転移性脳腫瘍に対する定位的保車線治療効果判定におけるメチオニン PET の有用性. 第 21 回日本定位放射線治療学会. 前橋市, 2012.6.1
- 13.矢野大仁, 中山則之, 大江直行, 篠田 淳, 岩間 亨: Glioneural tumor の臨床病理学的検討. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 14.米澤慎悟, 篠田 淳, 秋 達樹, 三輪和弘, 浅野好孝, 伊藤 毅, 横山和俊, 山田實紘, 宮武伸一, 岩間 亨: メチオニン PET を用いて診断した脳放射線壊死に対するペバシズマブの使用経験. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 15.秋 達樹, 米澤慎悟, 浅野好孝, 篠田 淳: 定量 FDG-PET 測定を用いた頭部外傷後遺症・遷延性意識障害患者の局所脳糖代謝の評価. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 16.齋藤太一, 村垣善浩, 丸山隆志, 田村学, 田中雅彦, 新田雅之, 生田聡子, 小森隆司, 篠田 淳, 秋 達樹, 伊関 洋, 栗栖 薫, 岡田芳和 (シンポジウム): [11C]-メチオニンの取り込みは oligodendroglial tumor において 1p19qLOH の有無と関連する. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 17.三輪和弘, 篠田 淳, 横山和俊, 伊藤 毅, 小川心一, 矢野大仁, 岩間 亨: 再発神経膠芽腫に対する Tomotherapy を用いた IMRT 治療 - メチオニン PET 併用による線量計画 -. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 18.中山則之, 矢野大仁, 篠田 淳, 大江直行, 岩間 亨: 中枢神経原発リンパ腫診断における delayed および extra-delayed 123I-IMP SPECT の有用性について. 第 71 回日本脳神経外科学会総会. 大阪市, 2012.10.17-19
- 19.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 伊藤 毅, 横山和俊, 大江直行, 矢野大仁, 岩間 亨: 症候性脳放射線壊死に対するペバシズマブの使用経験. 第 7 回岐阜脳腫瘍研究会. 岐阜市, 2012.11.10

- 20.三輪和弘, 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: 再発神経膠芽腫に対する Tomotherapy IMRT 治療 - PET/CT/MRI fusion 画像による線量計画 -. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 21.齋藤太一, 村垣善浩, 丸山隆志, 田村学, 田中雅彦, 新田雅之, 生田聡子, 小森隆司, 篠田 淳, 秋 達樹, 伊関 洋, 岡田芳和: [11C]-メチオニンの集積は oligodendroglial tumor において 1p19/q LOH の有無と相関する. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 22.山田裕一, 篠田 淳, 浅野好孝, 福山誠介, 米澤慎悟, 秋 達樹: 異なる 2 台の PET 装置における脳腫瘍 MET-PET の SUV と T/N 比の比較検討. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 23.松久 卓, 新川修司, 三輪和弘, 横山和俊, 篠田 淳, 松尾政之: Cerebellar glioblastoma の 2 例. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 24.矢野大仁, 中山則之, 大江直行, 三輪和弘, 篠田 淳, 岩間 亨: 深部に存在する膠芽腫の治療成績と問題点. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 25.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 伊藤毅, 横山和俊. 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使用経験と臨床症状及び画像変化の検討. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 26.古瀬元雅, 宮武伸一, 米澤慎悟, 三輪和弘, 篠田 淳, 荒川芳輝, 宮本 享, 水本育志, 坪井康次, 井内俊彦, 小林浩之, 寺坂俊介, 寶金清博, 田部井勇助, 中村英夫, 小林啓一, 永根基雄, 山崎文之, 杉山一彦: ベバシズマブによる症候性脳放射線壊死の治療 - 臨床試験経過報告 -. 第 30 回日本脳腫瘍学会. 広島市, 2012.11.25-27
- 27.三輪和弘, 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: PET/CT/MRI fusion 画像を用いた再発神経膠芽腫に対する Tomotherapy - IMRT 治療. 第 4 回日本放射線外科学会. 名古屋市, 2013.1.19

- 28.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 伊藤毅, 横山和俊. 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使用経験と臨床症状および画像変化の検討. 第 4 回日本放射線外科学会. 名古屋市, 2013.1.19
- 29.武井啓晃, 伊藤毅, 横山和俊, 米澤慎悟, 秋 達樹, 三輪和弘, 浅野好孝, 篠田淳: 頭部外傷後の経過により診断が遅れた悪性神経膠腫の一例. 平成 25 年岐阜大学脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2013.1.27
- 30.米澤慎悟, 三輪和弘, 秋 達樹, 浅野好孝, 篠田 淳, 伊藤毅, 横山和俊. 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使用経験と臨床症状および画像変化の検討. 平成 25 年岐阜大学脳神経外科カンファランス. 岐阜市, 2013.1.27
- 31.篠田 淳 (教育講演): 悪性神経膠腫の診断と治療. 美濃加茂脳腫瘍研修会. 美濃加茂市, 2013.2.26
- 32.三輪和弘, 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
- 33.矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 秋 達樹, 米澤慎悟, 三輪和弘, 篠田 淳, 岩間亨: Methionine 及び Choline PET の集積面積と膠芽腫増殖能の関係について. 第 31 回日本脳腫瘍病理学会. 東京, 2013.5.24-25
- 34.三輪和弘 (指定講演・ランチョンセミナー): Tomotherapy とメチオニン PET の臨床. 第 22 回日本定位放射線治療学会. 三重県長島町, 2013.5.24-25
- 35.三輪和弘: 再発神経膠芽腫に対する Tomotherapy IMRT 治療 - PET/CT/MRI fusion 画像による線量計画 -. 第 45 回ニューヨーク・オンコロジーの会. 東京, 2013.7.28
- 36.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

37.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

38.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

39.三輪和弘, 篠田 淳, 小川心一, 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. 日本放射線腫瘍学会第 26 回学術大会. 青森市, 2013.10.18-20

40.横山和俊, 山田実貴人, 伊藤 毅, 山田實紘, 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. 第 8 回岐阜脳腫瘍研究会. 岐阜市, 2013.11.9

41.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

42.三輪和弘, 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

43.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

44.山田裕一, 野村悠一, 米澤慎悟, 浅野好孝, 篠田 淳: 異なる 2 台の PET 装置による MET、FDG の SUV 値と脳腫瘍 T/N 比の比較検討. 第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会. 宮崎市, 2013.12.8-10

45.篠田 淳, 横山和俊, 三輪和弘, 伊藤毅, 浅野好孝, 矢野大仁: 神経画像と生理学的検査を組み合わせた手術支援を用いた DNT 患者のてんかん手術. 第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会. 宮崎市, 2013.12.8-10

46.三輪和弘, 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

47.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

48.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

49.横山和俊, 山田実貴人, 伊藤 毅, 山田實紘, 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

50.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

51.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

52.三輪和弘, 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

53.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

54.岡田 誠, 伊藤 毅, 横山和俊, 山田實紘, 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

55.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

56.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

57.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

G . 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 古瀬 元雅 大阪医科大学脳神経外科・講師（准）

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対してアミノ酸 PET にて適応を決定し、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの投与を行った。その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究を主導した。

A．研究目的

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

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

B．研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制をとった。策定されたプロトコルに乗っ取り、アミノ酸PET所見が適格基準を満たす症候性放射線壊死の患者で、内科的治療を行うも効果が認められない患者に対して、同意を得た後にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは大阪医科大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を口頭および文書にて行い、同意を書面で行った後に研究参加していただいた。

C．研究結果

合計 8 名の患者を登録した。

以下にその症例の簡単な経過を示す。

症例 1：神経膠芽腫に対して強度変調放射線治療施行後の症例。ベバシズマブの投与後、浮腫の改善とともに Karnofsky Performance Status (KPS) の改善を認めた。しかし、投与終了後 9 カ月に放射線壊死の再発を認め、壊死巣除去術を行った。

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

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

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

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

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

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

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

D．考察

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

少ないため、比較的安全に投与できる印象である。

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表 (国際学会)

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

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

(国内学会)

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

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

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

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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24年度に候補症例が2例あった。1例は43歳女性で、平成18年卵巣腫瘍にて加療、平成21年7月に転移性腫瘍にたいし開頭手術、同年12月以降4回のガンマナイフとのパリスによるIMRTを施行。左前頭葉の病変が左前頭葉の病変が症候性放射線壊死と診断。メチオニンPETで条件が合致したが、血小板が10万未満で経過しており、登録には到らなかった。もう1例は58歳男性で、平成13年に肺癌の加療を行い、平成18年に脳転移が出現しサイバーナイフ治療を受けた。平成20年から放射線壊死で投薬加療。本人の希望あり、登録条件を満たしたため登録に至った。平成25年1月に同例の治療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、進行を認めため、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

本研究プロトコールに従って、慎重な経過観察をしていく。

E．結論

プロトコールを順守し、症例登録に協力してし、1例の症例登録を行い、治療を完遂した。追跡期間中に外科介入を行ったが、病巣コントロールは良好で、平成27年1月現在、存命中である。

F．研究発表

1．論文発表

1. Ishizawa K, Hirose T, Sugiyama K, Kageji T, Nobusawa S, Homma T, Komori T, Sasaki A. Pathologic diversity of glioneuronal tumor with neuropil-like islands: a histological and immunohistochemical study with a special reference to isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) in 5 cases. Clin Neuropathol. 2012; 31(2): 67-76.
2. Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, Kobayashi H, Takano S, Shinoura N, Aoki T, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y, Sawamura Y, Matsutani M. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. Jpn J Clin Oncol. 2012; 42(10): 887-95.
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. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. Qual Life Res. 22(1):185-201, 2013

4. 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]
5. Kagawa K, Sugiyama K, et al. Electrocorticographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Neurol Med Chir (Tokyo). 53:676-687, 2013.
6. 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.
7. Kinoshita Y, Sugiyama K, et al. Postoperative fever specific to neuroendoscopic procedures. Neurosurg Rev. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
8. 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.
9. 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.
10. 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. Sugiyama K: Neuronal and glioneuronal tumors. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, Educational Seminar of Neuropathology: 平成24年4月21日: 台北(台湾)
2. Sugiyama K: Medulloblastoma. Current Status and Future Problems in Japan. 4th International Symposium of Brain Tumor Pathology: 平成24年5月24日: 名古屋

3. 杉山一彦: 都道府県がん診療連携拠点病院による都道府県のがん対策との連携について 広島県の取り組み: 第5回都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会: 平成24年7月23日: 国立がん研究センター中央病院(東京都)
4. 杉山一彦: 日本脳神経外科学会と利益相反: 第70回日本脳神経外科学会総会: 平成24年10月18日: 大阪国際会議場(大阪府)
5. 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: 平成25年5月11日: 大阪国際会議場(大阪府)
6. 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: 平成25年12月8日: 宮崎シーガイア(宮崎県)
7. 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: 平成25年12月10日: 宮崎シーガイア(宮崎県)
8. 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
9. 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gres モーニングセミナーMS 2-1: 平成26年5月17日: 大阪
10. 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

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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った。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコー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いた。

C．研究結果

合計 2 名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

1例目

脳悪性リンパ腫にて放射線治療後の左前頭葉壊死。投与後1年以上の経過で著変なし。造影範囲の顕著な縮小はみられなかったが、悪化もなく経過した。

2例目

悪性脳腫瘍に対して行った放射線治療による壊死。ベバシズマブ投与後造影範囲は縮小し1年以上状態を保った。しかしながら廃用性障害に加え誤嚥性肺炎により死亡した。有害事象報告を行ったが、投与より1年以上経過しており、また状況から今試験との因果関係はみとめられない。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。また、今試験による大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Motomura K, Natsume A, Watanabe R, Ito I, Kato Y, Momota H, Nishikawa R, Mishima K, Nakasu Y, **Abe T**, Namba H, Nakazato Y, Tashiro H, Takeuchi I, Mori T, Wakabayashi T. Cancer Science 103:1871-1879. 2012
2. Ooba H, **Abe T**, Momii Y, Fujiki M. World Neurosurgery 79:207.e1-5. 2013
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 46:154-159.2014
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 121:543-553, 2014
6. 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. 初井泰朋 阿部竜也 札幌博貴 大場寛 杉田憲司 藤木 稔:再発髄芽腫に対する治療法の検討:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
2. 阿部竜也 初井泰朋 大場寛 杉田憲司 上田徹、下村剛 藤木稔:脳腫瘍摘出術における神経可塑性、reorganizationの評価に基づいた治療戦略:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
3. 初井泰朋、阿部竜也、渡辺淳子、森崎郁子、福吉由起、藤木稔、夏目 敦至、若林 俊彦:膠芽腫細胞におけるTemozolomideのIFN- γ 及びLevetiracetam併用下での相乗効果の検討:第30回日本脳腫瘍学会:2012年11月26日:グランドプリンスホテル広島(広島県)

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

**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ルに乗っ取り、同意を得た患者にベバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行った。

倫理面への配慮)

臨床研究プロトコルは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

合計 2 名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

一人目は、22歳男性。2004年に診断された悪性神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2010年と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、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与 1 週間後に脳出血を認めしたが、入院経過観察にて軽快退院した。

二人目は、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、プロトコル通りにベ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。

投与施行した患者は、それぞれ1年間の経過観察を行い、適宜、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。しかし、投与により脳出血を認めた患者があった。また、投与後、症状改善するも、その後、再増悪する患者を認めた。ベバシズマブ投与後は、MRIも含めた慎重な経過観察を要すると考えた。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. *Cancer Sci.* 103(3):587-92, 2012.
2. Fukushima Y, Ota T, Mukasa A, Uozaki H, Kawai K, Saito N. *World Neurosurg.* 78(5):553, 2012.
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. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 22(1):185-201, 2013.
4. 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.* 33(17):2236-44, 2014.
5. 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.
6. 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).* 54(4):272-9, 2014.
7. 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.
8. 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.* 16(3):429-33, 2014.
9. Johnson BE, Mazor 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.
10. 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.* 444(1):13-8, 2014.
11. 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.* 127(6):911-25, 2014.
12. 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 Nurs.* 37(6):E1-E14, 2014.
13. 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.
14. 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.

15. 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. Mukasa A, et al: Genetic and Molecular Profiling of Malignant Gliomas. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology: 2012年4月22日:台北(台湾)
2. Mukasa A, et al: Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference: 2012年6月22日: Niagara Falls (Canada)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)

7. 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) : 20th 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、高柳俊作、齊藤邦昭、相原光輝、大谷亮平、柴原純二、成田善孝、西川亮、植木敬介、齊藤延人:組織型、悪性度、随伴する遺伝子異常により異なる悪性神経膠腫におけるIDH変異の意義:第71回日本癌学会学術総会:2012年9月19日:ロイトン札幌(北海道)
2. 武笠晃丈:がんゲノムプロジェクト進行とともに急拡大する脳腫瘍の遺伝子異常の新知見とその臨床的意義:第18回多摩脳腫瘍研究会:2012年10月6日:三鷹産業プラザ(東京都)
3. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第70回日本脳神経外科学会総会:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
4. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第30回日本脳腫瘍学会:2012年11月26日:グランドプリンスホテル広島(広島県)
5. 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)
6. 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)

7. 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）
8. 武笠晃丈：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）武笠晃丈：第46回 ニューロ・オンコロジーの会：2014年1月25日：新宿区 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設（TWIns）（新宿区・東京）
9. 武笠晃丈：悪性脳腫瘍診療における画像技術の臨床応用（特別講演）：第13回TNR倶楽部：2014年3月15日：アルカディア市ヶ谷（東京）
10. 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）
11. 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、洪井 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)
12. 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）
13. 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）
14. 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）

15. 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）
16. 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）
17. 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）
18. 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）
19. 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T(秋葉原・東京)

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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

1名の患者を登録した。

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年の追跡期間は終了しており、大きな副作用は認められなかった。

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 . 研究発表

1. 論文発表

- 1.Terasaki M, Bouffet E, Maeda M, Sugita Y, Sawamura Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy. *The Neurologist*. 2012;18(1):32-35
- 2.Terazaki Y, Yoshiyama K, Matsueda S, Watanabe N, Kawahara A, Naito Y, Suekane S, Komatsu N, Ioji T, Yamada A, Mine T, Terasaki M, Itoh K, Takamori S, Sasada T: Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer. *Cancer Science*. 2012;103(4):638-644
- 3.Abe H, Kawahara A, Sugita Y, Yamaguchi T, Terasaki M, Kage M: Follow-up evaluation of radiation-induced DNA damage in CSF disseminated high-grade glioma using phospho-histone H2AX antibody. *Diagnostic Cytopathology*. 2012; 40(5): 435-439
- 4.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
- 5.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
- 6.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
- 7.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
- 8.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.
- 9.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*. 2013: [Epub ahead of print]
- 10.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
- 11.Sugita Y, Terasaki M, Morioka M, Nakashima S, Nakamura Y, Ohshima K: Ependymosarcoma with eosinophilic granular cells. *Neuropathology*. 2014;34(2):201-209
- 12.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
- 13.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 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 [eub ahead of print]

14. 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. 寺崎瑞彦: 「悪性脳腫瘍治療」～メタルから吸収性～.(ラウンドテーブルディスカッション) Kyushu in Kyusyu 2012.4 (福岡)
2. 寺崎瑞彦: 個別化ワクチン治療を中心とした新規脳腫瘍治療開発における Breakthrough. (特別講演)第6回佐賀脳腫瘍研究会 2012.6 (佐賀)
3. 坂田清彦、末松慶子、寺崎瑞彦、宮城知也、森岡基浩: 脳腫瘍手術における術中 VEP モニタリングの有用性.(シンポジウム) 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
4. 寺崎瑞彦: 個別医療相談.(協力医)小児脳腫瘍の会富士サマーキャンプ 2012 2012.7 (富士)
5. 山本真文、寺崎瑞彦、杉田保雄、牧野敬史、倉津純一、森岡基浩: 7年の経過で悪性転化を来した Choroid Plexus Carcinoma の成人例. 第110回日本脳神経外科学会九州支部会 2012.2 (福岡大学)
6. 中村普彦、中島慎治、山本真文、寺崎瑞彦、杉田保雄、森岡基浩、牧野敬史、倉津純一: 悪性転化を来した Choroid plexus tumor の成人例.(国際臨床病理検討会)第30回日本脳腫瘍病理学会 第4回国際脳腫瘍病理シンポジウム 2012.5 (名古屋)
7. Terasaki M, Maeda M, Nakashima S, Eto T, Sugita Y, Morioka M: Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed to front-line chemotherapy: A case study. 15th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology 2012.6 (Tronto)

8. 末松慶子、服部剛典、宮原孝寛、坂田清彦、寺崎瑞彦、宮城知也、森岡基浩: 脳腫瘍摘出術における経頭蓋 motor evoked potential (MEP) モニタリングの有用性についての検討. 第18回日本脳神経モニタリング学会 2012.7 (東京)
9. 寺崎瑞彦、中島慎治、岡田洋介、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、杉田保雄、森岡基浩: 再発小児星細胞系腫瘍の長期治療成績. 第71回日本脳神経外科学会総会 2012.10 (大阪)
10. 寺崎瑞彦、中島慎治、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、笹田哲郎、山田 亮、伊東恭悟、森岡基浩: 悪性脳腫瘍に対するがんワクチン臨床試験の問題点. 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11 (広島)
11. 寺崎瑞彦、中島慎治、野口 慶、永瀬聡士、坂本六大、伊藤隆浩、笹田哲郎、山田 亮、伊東恭悟、森岡基浩: 膠芽腫のがんワクチン臨床試験における理想的な新たな増大基準. 第30回日本脳腫瘍学会 2012.11 (広島)
12. 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)
13. 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)
14. 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)
15. 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)
16. 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ペバズマブの静脈内投与による治療」:(シンポジウム):第72回日点.第30回日本脳腫瘍学会 2012.11(広島)
施設共同無作為第 相比較試験(医師主導治療).第32回日本脳腫瘍学会 2014.11.30-12.2(幕張)
 17. 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)
 18. 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)
 19. 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)
 20. 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)
 21. 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)
 22. 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)

23. 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)
24. 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)
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
25. 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)

G. 知的財産所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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。

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）

臨床研究プロトコー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

合計1名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

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。また、大きな副作用は認めなかった。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F．研究発表

1.論文発表

1.Sugiyama SI, Saito R, Nakamura T, Yamashita Y, Yokosawa M, Sonoda Y, Kumabe T, Watanabe M, Tominaga T: Safety and feasibility of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride co-infused with free gadolinium for real-time monitoring in the primate brain. *Neurol Res* 34:581-587, 2012

2.Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, Garzia L, Morrissy AS, Zichner T, Stütz AM, Korshunov A, Reimand J, Schumacher SE, Beroukhim R, Ellison DW, Marshall CR, Lionel AC, Mack S, Dubuc A, Yao Y, Ramaswamy V, Luu B, Rolider A, Cavalli FM, Wang X, Remke M, Wu X, Chiu RY, Chu A, Chuah E, Corbett RD, Hoad GR, Jackman SD, Li Y, Lo A, Mungall KL, Nip KM, Qian JQ, Raymond AG, Thiessen NT, Varhol RJ, Birol I, Moore RA, Mungall AJ, Holt R, Kawachi D, Roussel MF, Kool M, Jones DT, Witt H, Fernandez-L A, Kenney AM, Wechsler-Reya RJ, Dirks P, Aviv T, Grajkowska WA, Perek-Polnik M, Haberler CC, Delattre O, Reynaud SS, Doz FF, Pernet-Fattet SS, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Scheurlen W, Eberhart CG, Fèvre-Montange M, Jouvet A, Pollack IF, Fan X, Muraszko KM, Gillespie GY, Di Rocco C, Massimi L, Michiels EM, Kloosterhof NK, French PJ, Kros JM, Olson JM, Ellenbogen RG, Zitterbart K, Kren L, Thompson RC, Cooper MK, Lach B,

McLendon RE, Bigner DD, Fontebasso A, Albrecht S, Jabado N, Lindsey JC, Bailey S, Gupta N, Weiss WA, Bognár L, Klekner A, Van Meter TE, Kumabe T, Tominaga T, Elbabaa SK, Leonard JR, Rubin JB, Liau LM, Van Meir EG, Fouladi M, Nakamura H, Cinalli G, Garami M, Hauser P, Saad AG, Iolascon A, Jung S, Carlotti CG, Vibhakar R, Ra YS, Robinson S, Zollo M, Faria CC, Chan JA, Levy ML, Sorensen PH, Meyerson M, Pomeroy SL, Cho YJ, Bader GD, Tabori U, Hawkins CE, Bouffet E, Scherer SW, Rutka JT, Malkin D, Clifford SC, Jones SJ, Korbel JO, Pfister SM, Marra MA, Taylor MD:

Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488:49-56, 2012

3. 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: 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
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: Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 22(1):185-201, 2013
5. 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

16. 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

7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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

13. 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
14. Fauchon F, Hasselblatt M, Jouvét A, Champier J, Popovic M, Kirolos 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
15. 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
16. 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
17. 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, Fèvre-Montange M, Fouladi M, French PJ, Kros M, Grajkowska WA, Gupta N, Weiss WA, Hauser P, Jabado N, Jouvét 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
18. 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
19. 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, Vibhakkar 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, Jouvét A, Fèvre-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
20. 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
21. 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

22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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

27. 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, Morrissey 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 IF, Weiss WA, Lee JY, Cho BK, Kim SK, Wang KC, Leonard JR, Rubin JB, de Torres C, Lavarino C, Mora J, Cho YJ, Tabori U, Olson JM, Gajjar A, Packer RJ, Rutkowski S, Pomeroy SL, French PJ, Kloosterhof NK, Krös 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):886-96, 2014
28. 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
29. 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
30. Nakahara K, Ikemoto S, Shimizu S, Yamada M, Kumabe T: Relaxed pericranial flap for distraction osteogenesis to treat craniosynostosis: a technique for wound reinforcement-technical note. *Childs Nerv Syst* 30(7):1283-86, 2014

31. 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]
32. 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]
33. 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
34. 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: 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: 島弁蓋部神経膠腫摘出術: 茨城ニューロオンコロジー研究会: 2013年6月13日: オークラフロンティアホテルつくば(つくば)
3. 隈部俊宏: 神経膠腫の外科治療: 第16回日本病院脳神経外科学会: 2013年7月21日: 福山ニューキャッスルホテル(広島)
4. 隈部俊宏: 悪性脳腫瘍に対する手術療法の意義: 第45回ニューロ・オンコロジーの会: 2013年7月28日: 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設(TWIns)(東京)

5. 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)
6. 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)
7. 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)
8. 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)
9. 隈部俊宏: 神経膠腫の局所コントロール: ギリアデル講演会: 2013年10月25日: ホテルグランヴィア岡山(岡山)
10. 隈部俊宏: ギリアデルの課題～初発例と再発例～: 悪性神経膠腫の診断と治療 Up to date: 2013年11月14日: 大手町サンケイプラザ(東京)
11. 隈部俊宏: 悪性神経膠腫の治療戦略について: 中外製薬株式会社社内研究会: 2014年11月15日: 中外製薬株式会社本社会議室(東京)
12. 隈部俊宏: 神経膠腫手術: 第62回千葉神経外科研究会: 2013年11月29日: 京成ホテルミラマーレ(千葉)
13. 隈部俊宏: 脈絡叢動脈の解剖と血管支配領域に関して: 第397回神奈川神経談話会: 2013年12月19日: ホテルキャメロットジャパン(横浜)
14. 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)
15. 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)
16. 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)
17. 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)
18. 隈部俊宏: 神経膠腫の局所コントロール: 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(東京)
19. 近藤竜史、中原邦晶、隈部俊宏、松本康史: 経動脈的塞栓術で治療した硬膜動静脈瘻症例: 神奈川県中央西部脳神経外科セミナー: 2014年5月9日: レンブラントホテル厚木(厚木)

20.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)

21.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)

22.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)

23.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:

24.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)

25.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)

26.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:橿原ロイヤルホテル(奈良)

27.隈部俊宏:神経膠腫に対する再摘出術の意義:8th Neurosurgery Forum in Tokushima:2014年7月16日:ホテルクレメント徳島(徳島)

28.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)

29.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)

30.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)

31.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)

32.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)

33.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)

34.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)

35.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)

36.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)

37.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)

38.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)

39.隈部俊宏:解剖にもとづいた神経膠腫手術:定型の手術はあり得るのか?:第34回宮崎脳腫瘍研究会:2014年12月19日:MRT mi cc(宮崎)

G. 知的所得権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

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
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 Psychiatry			Epub ahead of print
Takami H, Mukasa A, et al.	Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma.	Brain Tumor Pathol.			Epub ahead of print
Miyatake-S, et al.	Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain.	Neurologia medico-chirurgica	55	50-59	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
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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
Yamamoto T, Nakamura H, et al.	Characteristics of brain metastases from esophageal carcinoma.	Surg Neurol Int	5	137	2014
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
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
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	54(4)	280-289	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
Aihara K, Mukasa A, et al.	H3F3A K27M mutations in thalamic 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	54(4)	272-279	2014
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
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
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
Motegi H, Terashima 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 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 Radiat Oncol Biol Phys,	85	53-60	2013

Ikeda H, Tsuyuguchi N, et al.	Analysis of progression and recurrence of meningioma using 11C-D-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 18F-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 Clin (Tokyo)	53	779-785	2013
Yoshitaka Narita, et al.	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
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
Nagane M, et al.	Bevacizumab for Glioblastoma—A Promising Drug or Not?	Cancers	5	1456-1468	2013
Shinoda J, Miwa K, et al.	Epilepsy surgery of dysembryoplastic neuroepithelial tumors using advanced multitechnologies with combined neuroimaging and electrophysiological examinations.	Epilepsy & Behavior Case Report	1	97-105	2013
古瀬元雅、宮武伸一	放射線脳壊死の病態と治療法	Clinical Neuroscience	31	1177-1178	2013

Kuroiwa T, Furu se 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
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
Terasaki M, et al.	Controversies in Clinical Trials of Cancer Vaccines for Glioblastoma	J Vaccines Vaccin	4	1	2013
Zhukova N, Kum abe T, et al.	Subgroup-Specific Prognostic Implications of TP53 Mutation in Medulloblastoma	J Clin Oncol	31	2927-2935.	2013
Fauchon F, Kum abe T	Role of surgery, radiotherapy and chemotherapy in papillary tumors of the pineal region: a multicenter study	J Neurooncol	112	223-231	2013
Remke M, Kuma be T, et al.	TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma	Acta Neuropathol	126	917-929	2013
宮武伸一、古瀬元 雅	高度医療（第3項先進医療）制度を用いた症候性脳放射線壊死の診断と治療	PET journal	18	11-13	2012
宮武伸一、古瀬元 雅	脳放射線壊死の成因と治療 - 高度医療（第3項先進医療）の申請	脳神経外科ジャーナル	21(6)	472-480	2012

Yamaguchi S, Terasaka S, et al.	The impact of extent of resection and histological subtype on the outcome of adult patients with high-grade gliomas.	Jpn J Clin Oncol	42(4)	270-277	2012
Kanno H, Terasaka S, et al.	Prognostic implication of histological oligodendroglial tumor component: Clinicopathological analysis of 111 cases of malignant gliomas.	PLoS One	7(7)	e41669	2012
Suzuki Y, Nariai T, et al.	Increased Adenosine A1 Receptor Levels in Hemianopia Patients After Cerebral Injury: An Application of PET Using ¹¹ C-8-Dicyclopropylmethyl-1-Methyl-3-Propylxanthine.	Clinical Nuclear Medicine	37(12)	1146-1151	2012

Uda T, Tsuyuguchi N, et al.	sLORETA-qm for interictal MEG epileptic spike analysis: Comparison of localization and quantity with equivalent dipole estimation	Clin Neurophysiol	123(11)	2116-21	2012
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 the concentration of myelin basic protein in cerebrospinal fluid.	J Neurol	259(8)	1698-1705	2012
Fujiwara S, Beppu T, et al.	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
Hirata E, Arakawa Y, et al.	In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion.	Journal of Cell Science	125	858-868	2012
Ogura K, Arakawa Y, et al.	Outcomes of hypofractionated stereotactic radiotherapy for metastatic brain tumors with high risk factors.	J Neuro-Oncol	109(2)	425-432	2012
Okita Y, Narita Y, et al.	IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas concomitantly treated with radiation therapy.	Int J Oncol	41	1325-1336	2012
Okita Y, Narita Y, et al.	Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas.	Brain Tumor Pathol	29(4)	192-200	2012

Ohno M, Narita Y, et al.	Histopathological malignant progression of grade II and III gliomas correlated with IDH1/2 mutation status.	Brain Tumor Pathol	29(4)	183-191	2012
Komohara Y, Nakamura H, et al.	Importance of direct macrophage-tumor cell interaction on progression of human glioma.	Cancer Sci	103(12)	2165-2172	2012
Makino K, Nakamura H, et al.	Fatty acid synthase is a predictive marker for aggressiveness in meningiomas.	J Neurooncol	109(2)	399-404	2012
Kawahara Y, Nakamura H, et al.	Prediction of high-grade meningioma by preoperative MRI assessment.	J Neurooncol	108(1)	147-152	2012
Takano S, Tsuboi K, et al.	Immunohistochemical detection of IDH1 mutation, p53, and internerve as prognostic factors of glioma tumors.	J Neurooncol.	108(3)	361-373	2012
Nagane M, et al.	Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma.	Jpn J Clin Oncol	42(10)	887-895	2012
Miwa K, Shinoda J, et al.	Clinical value of [(11)C] methionine PET for stereotactic radiation therapy with intensity modulated radiation therapy to metastatic brain tumors.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	84	1139-1144	2012
Matsuo M, Miwa K, Shonoda J, et al.	Impact of [11C] methionine positron emission tomography for target definition of glioblastoma multiforme in radiation therapy planning.	Int J Radiat Oncol Biol Phys	82	83-89	2012
Motomura K, Abe T, et al.	Immunohistochemical analysis-based proteomic subclassification of newly diagnosed glioblastomas	Cancer Science	103	1871-1879	2012
Mukasa A et al.	Significance of IDH mutations varies with tumor histology, grade, and genetics in Japanese glioma patients	Cancer Science	103	587-592	2012
Terasaki M, et al.	Successful treatment of leptomeningeal gliomatosis of pilomyxoid astrocytoma after failed frontline chemotherapy.	The Neurologist	18(1)	32-35	2012
Terazaki Y, Terasaki M, et al.	Immunological evaluation of personalized peptide vaccination in refractory small cell lung cancer.	Cancer Science	103(4)	638-644	2012

Shibahara I, Kumabe T, et al.	IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas.	Int J Clin Oncol	17(6)	551-561	2012
Sugiyama SI, Kumabe T, et al.	Safety and feasibility of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride co-infused with free gadolinium for real-time monitoring in the primate brain.	Neurol Res	34	581-587	2012