

平成22年11月10日

高度医療評価会議
座長 猿田享男 殿

技術委員 寺本 明

「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」

に関する意見書

脳放射線壊死、正確には晩発性脳放射線壊死（以下、本症）は、脳腫瘍（悪性、良性を問わず）やその他の頭頸部疾患に対して脳に放射線治療を行った後、6か月から3年（多くは1-2年）で照射野内に生ずる非可逆的な正常脳組織の壊死とされている。一般的に線量が60 Gy/30回を超えると発生率が高いとされるが、それ以下の線量でも生じうる。

問題の第1は、原疾患が悪性脳腫瘍の場合、腫瘍の再発なのか本症なのかの診断が困難な事例が多いことである。通常CTやMRIでは鑑別が難しく、本申請にもある通り、PET（やSPECT）を種種工夫して診断を行っている。特に、メチオニンPETは既に多くの施設で実施されている。

問題の第2は、本症が発生すると、ある段階までは病態が進行してしまい、これを防止する決定的な手段を欠くことである。一般的には、ステロイドの投与を行うが、その効果は普遍的ではない。一方、申請者は内科的治療の奏効率を20%と述べているが、それよりは高いと考えられる。減圧を目的とした手術を行う場合もあるが、脳の機能により壊死自体を来している部位を切除できない場合も多く、術後も壊死を中心とした浮腫が進行することが知られている。

最近、本症に伴う高度な浮腫が、壊死部の血管新生とそこに過剰発現するVEGFが原因であるとする説が有力になってきた。VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは、論理的にも本症に有効であることは推論でき、実際探索的な臨床研究では効果を呈しているようである。

本治療法の対象を、1か月以上の保存的加療を行っても効果がなく、かつ手術適応も無い重症例としている点は、適応条件として適切であると思われる。しかし、ベバシズマブには血管性イベントが副作用として数多く報告されており、特に転移性脳腫瘍では症候性の脳出血を来している。申請者は、転移性脳腫瘍例でも厳重な監視下に治療すれば良いとしているが、添付文書にも「警告」として取り上げられている事項であるので、少なくとも今回の高度医療の対象としては転移性脳腫瘍例を除いておいたほうが適切であると判断する。

追加意見（平成 22 年 11 月 11 日）

村上構成員の質問5に対する申請医療機関からの回答に、転移性脳腫瘍例を対象とする要望が示されている。近年、転移性脳腫瘍に対して定位的放射線治療の件数が大きく増えていることは事実である。しかも、以前は転移性脳腫瘍例では殆ど考慮しなくて良かった遅発性放射線脳壊死は、最近では生命予後がかなり良くなったため問題になる場合も少しずつ増えてきている。さらに遅発性放射線脳壊死の中には、ステロイドも手術も無効の症例があるため、患者が個人的に購入してベバシズマブを使用することもあると仄聞している。

従って、本音では、私も転移性脳腫瘍を対象とすることを望んではいないが、添付文書の‘警告’が大きな障壁である。申請医療機関は、ベバシズマブ投与に伴う脳出血は症例報告レベルであり、一部の転移性脳腫瘍では通常の経過中にも脳出血は起こりうるとしている。それもおそらく事実であると思われる。また、厳重な管理の下に、という文言を用いているが、管理をしても脳出血の発症を予防できるわけではない。発症後の処置などが適切にできるということの意味していると予想される。

ただし、本治療に関連して、もし、転移性脳腫瘍例に脳出血が生じた場合（特に数例でも続いた場合）、添付文書の‘警告’の存在が大きな医療問題、更には社会問題になることが危惧される。まず、原発性脳腫瘍で症例数を重ねて、本治療法の効果と安全性を確認した上で転移性脳腫瘍へと適応を広げたほうが、各方面の理解が得られやすいのではないかと考える。そもそも遅発性放射線脳壊死は原発性脳腫瘍や頭頸部腫瘍の中で、数年以上の生命予後を有する症例に関して臨床的課題であったわけである。もちろん原発性脳腫瘍と転移性のそれでは病態が異なるので、前者の治療経験がそのまま当てはまらないわけであるが、現時点の状況よりはるかに説得力があると思われる。

以上