

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究
(H14-効果 (がん) -032)

平成14年度 総括研究報告書

主任研究者 渋井 壮一郎

平成15 (2003) 年4月

目 次

I.	総括研究報告	
	悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究	1
	渋井 壮一郎	
II.	分担研究報告	
	悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験	6
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	7
IV.	研究成果の刊行物・別刷	9

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括研究報告書

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

主任研究者 渋井壮一郎 国立がんセンター中央病院脳神経外科医長

研究要旨

悪性脳腫瘍に対する標準的治療のひとつとして、分子標的治療の可能性を検討する目的で、ソマトスタチン誘導体を用いた診断・治療について検討した。放射性同位元素で標識した¹¹¹In-Pentetreotide を脳腫瘍患者の静脈内に投与し、SPECT を行ってその取り込みを調べ、実際に手術により摘出された組織でのソマトスタチン受容体の免疫組織化学的染色結果と比較し、その一致率を調べる。本法の信頼性・安全性が確認できた時点で、より高線量の放射性同位元素で標識した Pentetreotide により治療を試みる計画である。今年度は、本法の診断面でのプロトコル案を作成した。また、標準的治療としての化学療法を確立する目的で、procarbazine により ACNU に対する耐性機構のひとつとなっている酵素 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)を枯渇化した後に ACNU を投与し放射線治療・維持化学療法を行う方法と従来の ACNU 単剤を併用した放射線治療・維持療法との比較試験のためのプロコルの作成を行っている。

分担研究者 浅井昭雄（埼玉医科大学脳神経外科講師）、矢崎貴仁（慶応大学脳神経外科講師）、澤村 豊（北海道大学脳神経外科講師）、隈部俊宏（東北大学脳神経外科講師）、嘉山孝正（山形大学脳神経外科教授）、高橋英明（新潟大学脳神経外科講師）、西川 亮（埼玉医科大学脳神経外科助教授）、永根基雄（杏林大学脳神経外科講師）、田中克之（聖マリアンナ医科大学脳神経外科講師）、藤巻高光（帝京大学脳神経外科講師）、河内正人（熊本大学脳神経外科助教授）、村垣善浩（東京女子医科大学脳神経外科助手）、角 美奈子

（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）、神田善伸（東京大学無菌治療部助手）

A. 研究目的

現在なお治療困難な悪性脳腫瘍に対し、新しい観点からの有効な治療法を開発し、標準的治療として確立することを目的とする。

B. 研究方法

1) ¹¹¹In-Pentetreotide による脳腫瘍の診断・治療について：

視床下部および膵から分泌されるペプチド

であるソマトスタチン誘導体による脳腫瘍の診断および治療への応用の可能性を調べるため、各種脳腫瘍においてソマトスタチン受容体の発現を免疫組織化学的染色によって確認するとともに、放射性同位元素標識のソマトスタチン誘導体(¹¹¹In-Pentetreotide)の腫瘍への取り込みを調べる目的で SPECT(single photon emission tomography)を行った。まず、どのような種類の脳腫瘍にソマトスタチン受容体が陽性であるかを調べるため、免疫組織化学的手法により受容体の染色を試みた。受容体は I 型 から V 型まで存在すると言われ、その中でも脳腫瘍では II 型の発現が多いと言われている。受容体に対する抗体として、SSTR2(A-20) および SSTR2a(C-15)(Santa Cruz Biotech, USA)、SS-860 および SS-870(Gramsche Lab, Germany)の 4 種類を準備し、各種脳腫瘍に対し染色性を比較し、82 例のパラフィン包埋された未染色プレパラートを免疫組織化学的に染色した。

次に、上記染色結果をもとに、¹¹¹In-Pentetreotide による診断のプロトコール案を作成した。対象は、神経膠腫、悪性リンパ種、髄膜腫、下垂体腺腫、神経線維腫、胚細胞腫、転移性脳腫瘍症例とし、年齢は 20 歳から 75 歳、初発例では MRI または CT にて上記脳腫瘍と診断され手術予定患者、再発例では、初発時の手術で組織学的診断が確定し、ソマトスタチン受容体の染色用に組織標本があり、CT、MRI で再発の認められた症例とする。これらの対象症例に、¹¹¹In-Pentetreotide (111MBq)を静脈内投与し、24 時間後に SPECT を行う。SPECT の結果に

ついては、全例について国立がんセンター中央病院放射線診断部にて、再確認をする。病理診断は群馬大学病理学教室内脳腫瘍レファレンスセンターにて行い、ソマトスタチン受容体の免疫組織化学的染色は、国立がんセンター中央病院脳神経外科にて行う。

SPECT および免疫組織化学的染色の結果に基づき、両者陽性を真陽性、両者陰性を真陰性、前者陰性・後者陽性を偽陰性、前者陽性・後者陰性を偽陽性として、統計的解析を行い、本法の信頼性を評価する。信頼性が確認できた段階で、より高線量の放射性同位元素で標識した Pentetreotide を用いた治療について検討を行う予定である。

2) Procarbazine による O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法について:

Nitrosourea 系抗癌剤 ACNU は星細胞腫 grade 3 および grade 4 (膠芽腫)の治療薬として国内で広く使用されているが、これに耐性を示す腫瘍が存在し、その耐性機構の主要な部分を占めるのが MGMT と考えられている。この耐性を克服する目的で、procarbazine を前投与し MGMT を枯渇化した後 ACNU を投与する治療計画を立て、ACNU 単剤による治療との比較試験のためのプロトコール作成を行った。試験デザインは第 II-III 相試験とし、プロトコールの概要は次の通りである。

対象は、星細胞腫 grade3、および grade 4 で、年齢は 20 歳から 70 歳。手術または生検により、組織診断確定後、症例の割り付け

を行う。A 群としては、放射線開始時および 36 日目に ACNU 80mg/m² を静脈内投与し、60Gy の局所照射を行い、さらに 8 週ごとに同量の ACNU を再発まで、最長 2 年間投与する。B 群としては、同様に ACNU の投与および放射線治療を行うが、ACNU 投与の 7 日前より 10 日間 procarbazine 80mg/m² の経口投与を行う。照射後の維持療法時も同様に ACNU 投与前 7 日より 10 日間 procarbazine の投与を行う。安全性の評価は十分に行い、重大な有害事象発生時には試験停止の条項を設ける。50 例の B 群が集積された時点で、B 群のみの安全性、有効性を評価し、期待値を上回れば、第 III 相試験として継続するというコンセプトである。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (1964 年) およびその改訂版、および平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) に基づく倫理原則を遵守して実施する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会 (IRB) は、治験実施計画書、症例報告書、同意文書およびその他の説明文の記載内容、治験担当医の適格性、治験実施の適否およびその他審議の必要があると認める事項について審査する。症例報告書、治験実施に使われる原資料の閲覧、治験参加同意書の取り扱いにあたって、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

C. 研究結果

1) ¹¹¹In-Pentetreotide による脳腫瘍の診断・治療について：

82 例のパラフィン包埋された未染色プレパラートを免疫組織化学的染色を行った。腫瘍の内訳は、下垂体腺腫 25 例、星細胞腫 grade 3 20 例、膠芽腫 22 例、悪性リンパ腫 10 例、奇形種 3 例、髄膜腫 2 例である。その結果、神経膠腫での陽性率は 2/44(4.5%) と低かったが、下垂体腺腫では 9/25(36%)、悪性リンパ腫 5/10(50%)、奇形種 3/3、髄膜腫 2/2 という陽性率を示し、¹¹¹In-Pentetreotide による診断・治療の可能性を示唆した。神経膠腫においては、血液脳関門の破綻があるため、受容体とは無関係に ¹¹¹In-Pentetreotide が腫瘍内に移行し、とどまるという報告もあるため、上記のように神経膠腫を含めた各種脳腫瘍で、¹¹¹In-Pentetreotide による診断のプロトコル案を作成した。

2) Procarbazine による MGMT 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法について：

本臨床研究は、JCOG 内に新たに脳腫瘍グループを作り、JCOG 脳腫瘍グループによる試験として行われる。国内には、脳腫瘍の臨床研究として科学的論拠に基づいた大規模な試験がほとんどないと言える。1986 年に高倉らが ACNU 併用化学放射線治療の第 III 相試験結果を発表しているが、ACNU 併用群の奏効率が単純放射線群を上回ったものの、生存率の差をもたらすまでに至らなかったという結果であった。米国では BCNU を併用した化学放射線治療が標準治療とされていることも踏まえ、また、国内では悪性神経膠腫に対し ACNU が唯一保険適応になっていることもあり、ACNU 併用放射線治療が広く

行われている。これを標準治療として、今回の procarbazine+ACNU との比較試験を行うプロトコールを作成中である。

D. 考察

腫瘍細胞に特異的に発現しているソマトスタチン受容体を利用することにより、新しい手法での脳腫瘍の診断・治療が可能である。¹¹¹In-Pentetreotide は放射性同位元素で標識されたソマトスタチン誘導体であり、特異的に腫瘍細胞と結合し、さらに SPECT による画像化が可能であれば、より高線量を発する放射性同位元素を標識することにより、特異的治療が可能となる。神経膠腫においては、陽性率が低かったが、血液脳関門の破綻があるため、受容体とは無関係に ¹¹¹In-Pentetreotide が腫瘍内に移行し、とどまるという報告もあるため、神経膠腫を含めた各種脳腫瘍で、¹¹¹In-Pentetreotide による診断のプロトコール案を作成した。その他の脳腫瘍においては 30～50%で受容体が陽性であることが予想され、本法による画像化さらには治療への応用に期待が持てる。悪性リンパ腫や胚細胞腫などの浸潤性の発育をする腫瘍では、手術な全摘が困難である。通常、化学療法や放射線治療が奏効するため、両者の併用療法が行われているが、外照射と異なり本法を用いることで、腫瘍細胞に対し特異的に放射線照射が可能になる。また、髄膜腫や下垂体腺腫など本来は良性であるが、時に残存腫瘍が頭蓋底部に再発増殖した場合にも十分に応用可能と考えられ、分子標的治療のひとつとして期待されるものとする。

Procarbazine による MGMT 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法については、脳腫瘍グループとして初めての JCOG study である。我が国で標準治療として行われている ACNU 併用の放射線治療ですら、放射線単独照射に比べ、生存期間を延長したというデータはなく、改めて客観的な統計解析に基づいた標準治療を確立する必要がある。今回、JCOG のデータ管理下で臨床試験を行うことは、脳腫瘍治療の今後の方向性を考える上で、極めて意義深く、そこからもたらされる結果は、国内の標準治療として広く用いられる可能性があると考えられる。

E. 結論

ソマトスタチン受容体を標的として、放射性同位元素を用いて診断し、さらに治療する方法は、分子標的治療のひとつとして、脳腫瘍に対する特異的治療となり得るものであり、従来の治療法とは全く異なる治療法であるためその効果が期待される。また、procarbazine の前処置を行った後に ACNU を投与する方法は、単なる併用療法ではなく、ACNU に対する耐性機構を克服するという理論に裏付けされた治療法であり、その効果が期待できるばかりではなく、JCOG 管理の試験であるため、その解析結果は、国内では数少ない無作為比較試験として、国際的にも評価されるものとなることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1.論文発表

渋井壮一郎, 野村和弘: 全国統計からみた最近のわが国のグリオーマの治療成績.

Jpn J Neurosurg 11: 355-361, 2002

2.学会発表

宮北康二, 渋井壮一郎, 野村和弘: 再発悪性神経膠腫に対する cisplatin (CDDP)/carboplatin(CBDCA)+etoposide(VP-16)による化学療法の治療成績.
第 61 回日本脳神経外科学会総会(松本)
2002.10

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験

分担研究者 浅井昭雄（埼玉医科大学脳神経外科講師），矢崎貴仁（慶応大学脳神経外科講師），澤村 豊（北海道大学脳神経外科講師），隈部俊宏（東北大学脳神経外科講師），嘉山孝正（山形大学脳神経外科教授），高橋英明（新潟大学脳神経外科講師），西川 亮（埼玉医科大学脳神経外科助教授），永根基雄（杏林大学脳神経外科講師），田中克之（聖マリアンナ医科大学脳神経外科講師），藤巻高光（帝京大学脳神経外科講師），河内正人（熊本大学脳神経外科助教授），村垣善浩（東京女子医科大学脳神経外科助手），角 美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長），神田善伸（東京大学無菌治療部助手）

研究要旨

主任研究者の指導のもとに、悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験という課題で、1)¹¹¹In-Pentetreotide による脳腫瘍の診断・治療および 2)Procarbazine による MGMT 枯渇化を利用した悪性神経膠腫に対する化学療法の 2 者についての臨床試験開始の準備を行った。

A.より H.までの報告内容は主任研究者と同一であるため、省略する。

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
渡井壮一郎, 野村和弘	全国統計からみた最近のわが国のグリオーマの治療成績	Jpn J Neurosurg (Tokyo)	11(5)	355-361	2002
Shinoura N, Sakurai S, Shibasaki F, <u>Asai A</u> , Kirino T, Hamada H	Co-transduction of Apaf-1 and caspase-9 highly enhances p53-mediated apoptosis in gliomas	British Journal of Cancer	86	587-595	2002
Nishihori T, Shirato H, Aoyama H, Onimaru R, Komae T, Ishii N, Ikeda J, Miyasaka K, <u>Sawamura Y</u> , Iwasaki Y	Three-dimensional conformal radiotherapy for astrocytic tumors involving the eloquent area in children and young adults	Journal of Neuro-Oncology	60	177-183	2002
Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, Fujieda K, Miyasaka K, <u>Sawamura Y</u>	Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors	Journal of Clinical Oncology	20(3)	857-865	2002
隈部俊宏, 中里信和, 岩崎真樹, 永松謙一, 清水宏明, 吉本高志	中心前回に存在する神経膠腫の手術	脳神経外科ジャーナル (脳外誌)	11(4)	271-277	2002
Morita K, Tanaka R, Kakinuma H, <u>Takahashi H</u> , Motoyama H	Combination therapy of rat brain tumors using localized interstitial hyperthermia and intra-arterial chemotherapy	Int J Hyperthermia		1-8	2002
Mukasa A, Ueki K, Matsumoto S, Tsutsumi S, <u>Nishikawa R</u> , Fujimaki T, Asai A, Kirino T, Aburatani H	Distinction in gene expression profiles of oligodendrogliomas with and without allelic loss of 1p	Oncogene	21	3961-3968	2002
永根基雄, 齋藤勇	悪性神経膠腫に対する death receptor pathwayによる治療 (Treatment of malignant glioma by activation of death receptor pathways)	Neuro-Oncology	12(1)	33-42	2002

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中克之, 榊原陽太郎, 古屋優, 酒井晃治, 内田一好, 池田律子, 小 野寺英孝, 関野宏明	再発悪性神経膠腫に対 する高気圧酸素併用化 学療法 (Chemotherapy comined with hyperbaric oxygenation for recurrent malignant gliomas)	Neuro-Oncology	12(1)	43-46	2002
Shiraishi S, Tada K, Nakamura H, Makino K, <u>Kochi M</u> , Saya H, Kuratsu J, Ushio Y	Influence of p53 mutations on prognosis of patients with glioblastoma	Cancer	95	249-257	2002

20020514

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので
P7-P8「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください