

20030415

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

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究

(H15-効果（がん）-035)

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 嘉山孝正

平成16年（2004）年4月

## 目次

### I. 総括研究報告

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究 ————— 1

嘉山孝正

### II. 分担研究報告

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する臨床研究 ————— 7

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 8

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ————— 9

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）  
総括研究報告書

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究

主任研究者 嘉山孝正 山形大学医学部脳神経外科教授

研究要旨

ガンマナイフをはじめとする定位的放射線治療の出現は、転移性脳腫瘍治療に新たな可能性をもたらしたが、未だその適応とする腫瘍の大きさや個数、従来の放射線療法や摘出術との併用基準などは、未だ施設ごとにまちまちの基準で行われているのが現状である。定位的放射線治療は、高い有効性を持つ反面、脳浮腫等の副作用も大きく、治療の標準化が不可欠である。

本研究は、転移性脳腫瘍の治療において、定位的放射線治療が腫瘍摘出術と比較して真に有効であるか否かをランダム化比較検討試験によって明らかにすることを目的としている。今年度は、上述のランダム化比較検討試験にあたり、転移性脳腫瘍治療の実態調査を行った。このデータに基づき現在、定位的放射線治療と腫瘍摘出術の比較検討試験のためのプロトコールの作成を行っている。

分担研究者 山浦 晶（千葉大学医学部脳神経外科教授）、吉田 純（名古屋大学医学部脳神経外科教授）、橋本 信夫（京都大学医学部脳神経外科教授）、渋井壯一郎（国立がんセンター中央病院脳神経外科医長）、小川 彰（岩手医科大学脳神経外科教授）、大西丘倫（愛媛大学脳神経外科教授）、澤村 豊（北海道大学医学部脳神経外科講師）、西川 亮（埼玉医科大学脳神経外科助教授）、白土博樹（北海道大学医学部放射線科助教授）、富永悌二（東北大学医学部脳神経外科教授）、城倉英史（鈴木二郎記念ガンマハウス脳神経外科）、藤堂具紀（東京大学医

学部脳神経外科講師）、中川恵一（東京大学医学部放射線科助教授）、角美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）。

A. 研究目的

近年、患者数が増加している転移性脳腫瘍に関して、現在有効とされている治療法を高いエビデンスレベルでの比較検討を行い、転移性脳腫瘍の標準的治療法を確立することを目的とする。

## B. 研究方法

転移性脳腫瘍に対する治療法に関して、全脳照射の有効性、定位的放射線治療の有用性、摘出術における全脳照射併用の優位性などにかんする検討はすでに数多くなされているものの、定位的放射線治療と摘出術の間での高いエビデンスレベルでの比較検討はこれまで行われておらず、今回は、この定位放射線治療と摘出術を対象とした多施設共同研究を計画した。

### <研究計画>

1) 研究対象は、原発巣・組織型の証明されている転移性脳腫瘍／造影MRIにより確認された転移巣が1個／最大直径2cm以上3.5cm以下／RTOG 予後分類 Class1 (予後良好群：KPS $\geq$ 70、年齢 $<$ 65歳、原発巣が制御されていること、遠隔転移が脳以外にみられないこと)とした。特に今回対象をRTOGのrecursive partitioning analysis (RPA)によるClass1 (予後良好群)に絞ったのは、脳転移に対する治療の目的を、①脳転移そのものが死因にならないように、②頭蓋内圧亢進症状や神経症状の改善によって患者のQOLを維持あるいは向上させるために脳転移巣を制御することと規定しうる集団に対象を設定することにより、生存率および脳転移巣の局所制御や脳自体の局所制御をエンドポイントとすること可能にするためである。

2) 治療方法：

○Treatment arms : Arm1:摘出術+全脳照射, Arm2:脳定位手術的照射+全脳照射, Arm3:脳定位手術的照射

○脳定位手術的照射治療：投与線量は辺縁線量で24Gy (<20mm)、18Gy (21-30mm)、15Gy (31-40mm)

○全脳照射治療：全脳照射のスケジュールは各施設にて一定とする。(原則：30Gy/10fr)。

3) 検討項目：Primary endpoint: overall survival / Secondary: local control and brain control.

4) 評価予定：目標患者数300例。150例の時点で中間報告を行う。

5) 倫理面での配慮

本臨床研究への参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設け、試験参加による不利益は最小化する。また、ヘルシンキ宣言(1964年)およびその改訂版などの国際的倫理原則、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基準に関する省令」(GCP)の基づく倫理原則に従い以下を遵守する。(1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設からのみ登録。(2) 登録前の十分な説明と理解に基づく文章による自発的同意。(3) データの取り扱い上、直接個人識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、プライバシー保護を厳守。

(4) 研究の第三者的監視：本研究班および賛同の得られた他の主任研究

者と協力して、臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

以上の研究を行うため、今年度はまず、主任研究者、分担研究者の施設およびその関連施設における転移性脳腫瘍治療に関する実態調査を行った。調査は、過去一年間に治療を行った内容について診療録をもとに行った。

1) 実態調査1 (3.5cm以下の単発性転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査) : RTOG分類Class 1で2cm~3.5cmの単発例、RTOG分類Class 1で転移巣が2個の症例、RTOG分類Class 1で2cm未満の症例について治療法ごとに症例数を調査した。

2) 実態調査2 (3.5cm以上の転移病巣を有する症例の治療法に関する実態調査) : 3.5cm以上の転移巣を有する患者を対象に、RTOG分類毎に、転移巣の数と治療法に関する調査を行った。

## C.研究結果

### <実態調査結果>

(1) 3.5cm以下の単発性転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査 :

本調査は、近年、転移性脳腫瘍の治療法として手術に代わるものとして普及してきた定位放射線療法についての実態調査である。前述のごとく調査対象は、定位放射線療法の適応とさ

れる3.5cm以下のもので、手術との比較のため転移巣は2個までの症例に限った。この結果、単発症例358例、転移巣2個の症例173例のデータが得られた。単発例では、56.7%が定位放射線療法、31.2%が摘出術、7.0%が局所照射、5.1%が全脳照射を受け、転移巣2個の場合は、58.0%が定位放射線療法、19.6%が摘出術、16.1%が局所照射、6.3%が全脳照射を受けていた。この結果から、定位放射線療法の適応とされる3.5cm以下、かつ2個以下の転移巣を持つ患者においては、6割弱が定位放射線療法で治療されていることが明らかとなった。

(2) 3.5cm以上の転移病巣を有する症例の治療法に関する実態調査 :

一方、定位放射線療法の限界とされる3.5cm以上の病変の治療法に関する調査を行った。その結果、単発例は51例で17.6%が手術のみ、19.6%が手術+全脳照射、31.4%が手術+局所照射、3.9%は手術+定位放射線照射が行われ、合計すると72.4%に対して手術が行われている。一方、21.6%が定位放射線照射単独、3.9%が定位放射線照射+全脳照射を受けていた。このことは、適応限界とされる3.5cm以上の症例についても定位放射線療法が行われていることを示している。定位放射線照射単独症例は、転移巣が2個になると25.8%となるが、3個になると5.3%に減少し全脳照射の割合が3.2%から42.1%増加する。転移巣が2個の場

合と3個の場合において、手術を受けた症例はそれぞれ71.2%と52.7%であり、定位放射線照射単独治療と摘出術からそれぞれ20%弱が減少、その減少分が全脳照射を受けたことになる。このことは、転移巣が2個から3個になっただけで局所的な治療法を断念している場合が多いことを示しているが、この治療法選択の根拠と成るstudyは無く、今後の検討が必要である。

#### D. 考察

3.5cm以下の単発性転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査の結果は、定位放射線療法の適応とされる3.5cm以下、かつ2個以下の転移巣を持つ患者においては、6割弱が定位放射線療法で治療されていることが明らかとなった。このことは、治療効果に関する高いエビデンスレベルを得るためのランダム化比較検討試験がなされていないとしても、定位放射線療法に“身体を切らなくても良い”というメリットがある以上、この大きさの転移巣を持つ患者から我々の臨床研究への参加についてのインフォームドコンセントを得るには困難が伴うことが予想され、研究期間内に結論を得るためには研究計画を変更せざるを得ないと考えられた。ただし、当初計画した定位放射線療法と摘出術に関する比較検討は、極めて重要なものと考えられるため、主任研究者および分担研究者の所属施設での、非ランダム化

縦断的比較臨床試験として、登録を行うこととした（平成16年5月までの登録）。

一方、上述の実態調査の際に得た情報から、これまで3.5cmを超える大きな腫瘍に関しては照射後の放射線障害を危惧し定位放射線療法の適応は無く摘出術が選択されることが多いと考えられてきたが、実際には4.0cm程度までは定位放射線療法が行われる場合もあり、脳外科医、放射線治療医が治療法の選択に迷うのはこの大きさと考えられる。定位放射線療法が普及しつつある現在、この大きさの転移巣に対して定位放射線療法を行うか、腫瘍摘出術を選択すべきかは、今後の転移性脳腫瘍治療を考える上で重要であると考えられる。

そこで行われた3.5cm以上の転移病巣を有する症例の治療法に関する実態調査の結果からは、3.5cm前後の転移性腫瘍の治療方針が、多岐にわたり、標準的治療法が特に確立されていないことが明らかとなった。また、日本以外では広く行われている定位的放射線治療と全脳照射の併用療法は、本邦ではほとんど行われていないなど、我が国の転移性脳腫瘍治療の特殊性も明らかとなった。

今年度の研究成果により、転移性脳腫瘍の治療に関しては、転移巣の大きさが3.5cm前後の症例に対する標準的治療法の確立が急務であると考えられる。また、この大きさは脳外科医・

放射線治療医が治療法の選択に実際に迷う大きさであり、治療効果も不確定であることから、逆に患者からのインフォームドコンセントを得やすいものと推察される。以上から、この大きさの転移性腫瘍に対する摘出術と定位放射線治療の効果に関するランダム化比較臨床試験を行うための研究プロトコルを作成中である。以下にその概略を示す。

#### 臨床試験名：

3. 0cm～4. 0cmの転移性脳腫瘍に対する定位放射線療法および腫瘍摘出術のランダム化二群間比較試験

#### 対象症例：

1. 原発巣、組織型の証明されている転移性脳腫瘍
2. 造影MRIにより確認された転移巣が4個以下
3. 最大直径3. 0cm以上4. 0cm以下の転移巣
4. KPS $\geq$ 70

#### 治療法：

1. 摘出術
2. 定位放射線療法

#### Endpoints：

Primary: local control

Secondary: Median duration of functional independence (KPS70以上)

#### E. 結語

ある報告ではがん患者の剖検による脳転移の発見率は2割～3割にのぼ

り、原発性脳腫瘍を凌駕するとも言われている。そのため、転移性脳腫瘍の治療は、実際に治療にあたる脳神経外科・放射線科はもちろん、それぞれのがん患者を治療する診療科にとって大きな問題である。これまでにも転移性脳腫瘍の治療に関して、全脳照射、摘出術、そしてガンマナイフ・Xナイフといった定位放射線照射療法の有用性が報告されているものの、現時点で転移性脳腫瘍の標準的治療法は確立されていない。従って各治療法間の randomized controlled studyを行ない、転移性脳腫瘍に対する標準的治療を確立することは、脳転移によって引き起こされる生命予後の危険因子の除去、QOLの改善を目指すために最重要課題である。本研究班は、転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射療法と摘出術の意義を検討し、それぞれの療法の適応と有効性を明確化し、QOLを保ちつつ最大限の生存期間を得るための標準的治療法の確立を目的としている。本研究の成果は、進行がん患者の治癒率の向上、自宅復帰、家庭介護の可能性を高め、国民の健康維持、福利向上に著しく寄与するものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Ohki M, Sakurada K, sonoda Y, Sato S  
Saito S, Kayama T: Analysis of the extent  
of astrocytic tumour resection evaluated  
by magnetic resonance images: Neurosurg  
Rev 26:262~265, 2003

嘉山孝正、佐藤慎哉：切除率向上の  
ための新技術。新技術の展望。高倉公  
朋 監修：先端医療シリーズ18・脳神  
経外科 脳腫瘍の最新医療。東京、最  
先端医療研究所、252~258, 2003.

佐藤慎哉、嘉山孝正、毛利涉、園田  
順彦、黒木亮：言語野近傍病変に対す  
るTrans-sylvian approach。坂井昇  
編：脳腫瘍の外科 手術による根治性  
と神経機能。大阪、メディカ出版、192  
~199, 2003.

### 2. 学会発表

嘉山孝正：脳腫瘍治療における脳機  
能再建・温存。第26回日本医学会総  
会（福岡）2003. 4.

佐藤慎哉、嘉山孝正、黒木亮、齋野  
真、城倉英史：下垂体腺腫に対するガ  
ンナイフの治療成績。第12回日本  
定位放射線治療学会（京都）2003. 6.

齋野真、嘉山孝正、園田順彦、佐藤  
慎哉、城倉英史、中里洋一：  
Hemangiopericytomaに対するガンマ

ナイフ治療。第12回日本定位放射線  
治療学会（京都）2003. 6.

片倉康喜、嘉山孝正、齋藤伸二郎、  
近藤礼、園田順彦、桜田香：運動野近  
傍腫瘍摘出の際の運動誘発電位モニ  
タリングの有用性。第8回日本脳腫瘍  
の外科学会（宜野湾市）2003. 11

佐藤慎哉、嘉山孝正、桜田香、齋野  
真、園田順彦：転移性脳腫瘍の標準的  
治療法の確立。第21回日本脳腫瘍学  
会（淡路）2003. 11.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（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

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究のための臨床試験

分担研究者 山浦 晶（千葉大学医学部脳神経外科教授）、吉田 純（名古屋大学医学部脳神経外科教授）、橋本信夫（京都大学医学部脳神経外科教授）、渋谷壮一郎（国立がんセンター中央病院脳神経外科医長）、小川 彰（岩手医科大学脳神経外科教授）、大西丘倫（愛媛大学脳神経外科教授）、澤村 豊（北海道大学医学部脳神経外科講師）、西川 亮（埼玉医科大学脳神経外科助教授）、白土博樹（北海道大学医学部放射線科助教授）、富永悌二（東北大学医学部脳神経外科教授）、城倉英史（鈴木二郎記念ガンマハウス脳神経外科）、藤堂具紀（東京大学医学部脳神経外科講師）、中川恵一（東京大学医学部放射線科助教授）、角 美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）。

研究要旨

主任研究者の指導のもとに、転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究のための臨床試験という課題で、転移性脳腫瘍に対する定位放射線療法および腫瘍摘出術のランダム化二群間比較試験開始の準備を行った。

A. よりH. までの報告は、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

### 書籍

著者氏名	論文タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
嘉山孝正、 佐藤慎哉	切除率向上のための新技術 1. 新技術の展望	高倉公朋 監修	先端医療シリーズ18 脳神経外科 脳腫瘍の最新医療	先端医療 技術研究所	東京	2003	252-258
佐藤慎哉、 嘉山孝正、 毛利 渉、 桜田 香、 園田順彦、 黒木 亮	言語野近傍病変に対する Trans-sylvian approach	坂井 昇 編集	脳腫瘍の外科手術による根治性と神経機能	メディカ 出版	大阪	2003	192-199

### 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
Ohki M, Sakurada K, Sonoda Y, Sato S, Saito S, Kayama T	Analysis of the extent of astrocytic tumour resection evaluated by magnetic resonance images	Neurosurg Rev	26	262-265	2003
Takahashi J, Uebe T, Hashimoto N, Nakashima Y, Katsuki N.	The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas.	Surgical Neurology	61	149-156	2004
<u>Shibui S</u>	Randomized controlled trial on malignant brain tumors. -Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain tumor Study Group-	Neurol Med Chir (Tokyo)	44	1-2	2004
Endo H, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, <u>Tominaga T</u>	Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma.	Acta Neurochir (Wien)	146	291-298	2004

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
Beppu T, Kamada K, Nakamura R, Oikawa H, Takeda M, Fukuda T, Arai H, Ogasawara K, Ogawa A	A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant glioma	J Neuro-Oncology	61	161-170	2003
Harada H, Nakagawa K, Saito M, Kohno S, Nagato S, Furukawa K, Kumon Y, Hamada K, Ohnishi T	Introduction of wild-type p53 enhances thrombospondin-1 expression in human glioma cells	Cancer Letters	191	109-119	2003
Onimaru R, Shirato H, Shimizu S, Kitamura K, Xu B, Fukumoto S, Chang T, Fujita K, Oita M, Miyasaka K, Nishimura M, Dosaka-Akita H	Tolerance of organs at risk in small-volume, hypofractionated, image-guided radiotherapy for primary and metastatic lung cancers	Int. Radiation Oncology Biol. Phys.	56	126-135	2003
Aoyama H, Shirato H, Onimura R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, Sawamura Y, Miyasaka Y	Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the Skull	Int. Radiation Oncology Biol. Phys	56	793-800	2003

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
Sawamura Y, Shirato H, Sakamoto T, Aoyama H, Suzuki K, Onimura R, Isu T, Fukuda S, Miyasaka K	Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption	J Neurosurg	99	685-692	2003

20030415

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