

1. 目的

「星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験」(以下、本研究)の病理中央診断は、被験者について病理診断の評価を適正に行い、病理組織学的適格性の確定を目的として実施される。その実施にあたっては、本実施手順書に則って行われる。

2. 病理中央診断委員会

- 1) 上記目的を実現するため、病理中央診断委員会(以下、本委員会)をおく。
- 2) 本委員会は、中枢神経系腫瘍の病理診断を専門とする下記の病理専門医 3 名(委員)から構成される。

中里 洋一 (群馬大学大学院医学系研究科病態病理学 教授) [委員長]
岩城 徹 (九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設病理部門 教授)
船田 信頭 (東京都立駒込病院病理科 部長)

- 3) 本委員会事務局(以下、事務局)は、本研究の病理事務局内に置く。

事務局住所 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22
群馬大学大学院医学系研究科病態病理学教室内
脳腫瘍レファランスセンター
代表 中里洋一

3. 病理分類・診断基準

本研究における病理診断は、WHO 分類に基づいた「脳腫瘍取扱い規約 2002 年 7 月(第 2 版)(脳腫瘍全国統計委員会、日本病理学会編)(金原出版)」の記載に従って行われる。

4. 標本の提出

4-1. 提出すべき標本

- 1) 症例登録施設は、登録根拠となる病理診断が下された代表的な組織標本の HE 染色標本 1 枚および未染色標本 10 枚(ホルマリン固定パラフィン切片、シランコートスライドガラス使用)を提出する。
- 2) 本パネルが診断上必要と判断した症例については未染色標本の追加提出が依頼される場合がある。
- 3) 未染色標本 10 枚の提出が困難な場合は、以下の様に対応する事とするが、未染色標本・染色済み標本の提出/貸与が不可能な場合は、当該症例の本試験への登録は不可とする。
 - a) 作成可能な最大限の枚数の未染色標本を提出することで可とする。なお、病理診断パネルより、必要に応じ染色済み標本の追加提出を求める場合がある。
 - b) 未染色標本がない場合には、試験実施施設で保管されている染色済み標本を提出する。なお、必ず HE 染色 1 枚は含めることとする。

4-2. 標本提出時期

症例本登録後速やかに、本研究事務局(国立がんセンター中央病院脳神経外科)に提出する。
送付先住所

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院脳神経外科
渋谷壮一郎

5. 標本の搬送手順

試験実施施設やパネル病理医との間の標本の搬送は、以下の通り行う。

標本を搬送する場合は、検体紛失及び取り違えを防ぐため、所定の用紙(付表)を使用すること。ただし、参加施設によって標本の院外提供に関する院内規程が定められている場合は、原則としてその規程に準ずることが優先される。

- 1) 試験実施施設の担当医師は、当該症例の未染色標本 10 枚のプレパラートに鉛筆で施設病理番号および症例登録番号を併記する。症例の個人名は記載しない。
- 2) 試験実施施設の担当医師は、所定の病理中央診断依頼書、組織標本等送付書を添えて未染色標本を研究事務局へ宅配便あるいは郵送にて送付する。(付随研究用のサンプルも同時に送付することが望ましい。)
- 3) 研究事務局は組織標本を受領したことを FAX あるいは電子メールにて試験実施施設あてに送付する。
- 4) 研究事務局は病理中央診断依頼書、組織標本等送付書とともに組織標本を病理事務局へ送付する。
- 5) 病理事務局は、必要な染色を行い個別診断を行った後、病理中央診断依頼書のコピーを添えて病理パネル医の一人に送付する。
- 6) 標本を受領した病理パネル医は、その旨を病理事務局へ FAX または電子メールにて連絡後、個別診断を行い、もう一人のパネル医に送付する。
- 7) 標本を受領したパネル医は、その旨を送付元のパネル医に FAX または電子メールにて連絡後、個別診断を行い、標本を病理事務局へ送付する。
- 8) 病理事務局は、標本受領を送付元のパネル医に FAX または電子メールにて連絡する。
- 9) 組織標本および付随研究用サンプルの送付にあたっての費用は、研究事務局が負担する。この際、各施設から研究事務局へは着払いで送付し、病理パネル医間の送付は、あらかじめ研究事務局が送付用切手を準備し、各パネル医に配布しておくものとする。

6. 標本の染色

- 1) 標本の染色は、研究事務局が本パネル代表者である中里病理事務局代表に依頼して行う。
- 2) 提出された未染色標本を用い、HE 染色のほか免疫染色として下記を行う。
GFAP, S-100P, OLIG2, NFP, EMA, P53, MIB-1

※ 病理事務局は、本臨床試験用に色付の標本ラベルを用意し、これに症例登録番号を記載しておく。染色終了後、施設病理番号を覆い隠すようにして、標本にラベルを貼付する。

※ 病理事務局は、施設病理番号と症例登録番号の対応表を作成し、厳重管理する。

※ 尚、免疫染色に用いた抗体、反応実施条件などについて、記録に残す。

7. 事前診断

登録前の病型相談については、本試験にて規定しない。病型相談先、及び病型相談方法などに関しては、すべて試験実施施設の方針に委ねる。

※ 尚、病理中央診断の趣旨から、事前相談先と病理中央診断との独立性を確保すべきであるが、現状における日本国内の神経病理専門家が不足していることから、これを厳守することは困難である。又、病理中央診断は 8-2 に示すように、病理パネル 3 名の意見の一致性から判断されるため、このうちの 1 名が事前相談を担当した場合でも、最終的な病理中央診断(コンセンサス)に大きな影響を及ぼさないと判断される。以上から、病理パネル 3 名のうち、いずれか 1 名に事前相談を行うことは許容される。尚、試験実施施設で個別に事前相談を行った場合でも、最終的には試験実施施設の病理医の意見を施設評価として採用することとする。

8. 病理中央診断の手順

8-1. 個別診断

- 1) 各パネル病理医は全登録症例の標本について個別診断を行い、個別診断表(付表を参考)に記録する。個別診断に際しては以下に示す臨床情報が提供される。
 - a) 年齢
 - b) 性別
 - c) 臨床診断
 - d) 臨床経過の概要
 - e) 画像所見
 - f) 治療内容の概要

- g) 病変存在部位
- h) 標本採取部位
- 2) 個別診断実施の時期や期限は、研究事務局とパネル代表者が協議して決定する。
- 3) 個別診断の順番は、中里（群馬大学）→ 岩城（九州大学）→ 船田（駒込病院）とする。

8-2. 病理中央診断

- 1) 事務局は各パネル病理医の個別診断を集計し、3名のパネル病理医の個別診断のうち、いずれかの2名以上の診断が一致したものを病理中央診断(コンセンサス)とする。
- 2) 病理中央診断(コンセンサス)が得られない(2名以上の合意が得られない)症例に関しては、中央病理担当者と事務局が協議してその取扱いを決定する。また、必要に応じて追加染色の施行や追加情報としての施設病理診断や臨床情報を提示し、病理中央診断会議で判定する。
- 3) 病理中央診断会議には、パネル病理医3名全員が参加する。実施時期については、研究事務局と病理中央診断委員会委員長が協議して決定する。
- 4) 病理中央診断結果(コンセンサス)は、各パネル病理医が書面で確認のうえ、これを承認し確定する。

9. 病理中央診断の固定

全登録症例の病理中央診断の確定をまち、パネル代表者は病理中央診断の固定(署名、又は記名捺印を要する)を行う。

10. 試験実施施設への結果通知

事務局は病理中央診断(コンセンサス)決定後、判定結果を各症例の試験実施施設へ通知する。その際、施設判定と異なった症例について、判定の根拠を文書で添付することが望ましい。

11. 提出又は貸与された標本の保管に関する事項

- 1) 提出された標本については、運営事務局の定めた保管責任者(原則として病理パネル代表者)が適切に保管する。
- 2) 返却の必要がある場合には、病理中央診断確定後に「5.標本の搬送手順」に準じ、標本搬送担当者を通じて、事務局から試験実施施設へ返却する。

13. 本手順書の履歴

平成16年7月29日 第01版作成
平成16年9月7日 第1.1版作成
平成16年9月10日 第1.2版作成

**附表
病理個別診断票**

症例登録番号	
パネル病理医	Ⓜ
診断年月日	20 年 月 日

病理診断	
<input type="checkbox"/> astrocytoma grade 4 (glioblastoma) <input type="checkbox"/> astrocytoma grade 3 (anaplastic astrocytoma) <input type="checkbox"/> astrocytoma grade 2 (diffuse astrocytoma) <input type="checkbox"/> pilocytic astrocytoma <input type="checkbox"/> oligoastrocytoma grade 3 (anaplastic oligoastrocytoma) <input type="checkbox"/> oligoastrocytoma grade 2 (oligoastrocytoma) <input type="checkbox"/> oligodendroglioma grade 3 (anaplastic oligodendroglioma) <input type="checkbox"/> oligodendroglioma grade 2 (oligodendroglioma) <input type="checkbox"/> other ()	コメント

厚生労働科学研究費補助金「悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」班
「星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独
療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」

—JCOG 脳腫瘍研究グループ—

病理中央診断依頼書

依頼年月日： 年 月 日

依頼者

氏名：

所属：

住所：〒

連絡先TEL：

FAX：

E-mail

症例

症例登録番号： (歳、男/女) 施設病理番号：

組織検体採取日： 年 月 日

臨床的診断：

臨床経過の概要：

画像所見：

治療内容の概要：

病変存在部位

標本採取部位

厚生労働科学研究費補助金「悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」班
「星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独
療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験」
—JCOG 脳腫瘍研究グループ—

組 織 標 本 等 送 付 書

送付年月日： 年 月 日

送付先

住所： 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
所属： 国立がんセンター中央病院脳神経外科
氏名： 渋井壮一郎 行

送付元

住所： 〒
所属：
氏名：

症例

症例登録番号：

施設病理番号：

当該症例につき、中央病理診断に必要な以下の資料を送付いたします。

- ・組織標本 H.E. 染色組織標本 _____ 枚
- 未染色組織切片 _____ 枚
- ・中央病理診断依頼書
- ・その他：

厚生労働科学研究費補助金「悪性脳腫瘍の標準的治療の確立に関する研究」班

「星細胞腫 Grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 相試験」

—JCOG 脳腫瘍研究グループ—

組 織 標 本 等 受 領 書

受領年月日： 年 月 日

送付者

住所： 〒

所属：

氏名：

受領者

住所：

所属：

氏名：

症例

症例登録番号：

施設病理番号：

当該症例につき、中央病理診断に使用するため以下の資料を受領いたしました。

- ・ 組織標本 H. E. 染色組織標本 _____ 枚
 未染色組織切片 _____ 枚
- ・ 中央病理診断依頼書
- ・ その他：

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
渋井壯一郎	EBMに基づく悪性神経膠腫の化学療法	脳神経外科速報	14	777-782	2004
嘉山孝正, 渋井壯一郎 他	テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針	Jpn J Neurosurg	13	448-453	2004
Shibui S, et al	Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors—Activities of The Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG)—	Neurol med chirur	44	220-221	2004
渋井壯一郎	悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究	平成15年度 厚生労働科学研究 効果的医療技術の確立推進臨床研究 がん分野研究成果発表会報告書		9-12	2004
Mukasa A, Asai A, et al	Selective expression of a subset of neuronal genes in oligodendroglioma with chromosome 1p loss	Brain Pathol	14	34-42	2004
近藤礼, 嘉山孝正 他	一次運動野近傍病変の手術における運動誘発電位モニタリングの意義について	脳と神経	56(6)	496-502	2004
Fujimura M, Kumabe T, et al	Routine clinical adoption of magnetic resonance imaging was associated with better outcome after surgery in elderly patients with a malignant astrocytic tumour : a retrospective review	Acta Neurochir (Wien)	146	251-255	2004
Kumabe T, et al	Intraoperative localization of the lip sensory area by somatosensory evoked potentials-technical note-	J Clin Neurosciece	12(1)	66-70	2004
Shinojima N, Kochi M, et al	The influence of sex and the presence of giant cells on postoperative long-term survival in adult patients with supratentorial glioblastoma multiforme	J Neurosurg	101	219-226	2004

Kamiryo T, <u>Kochi M</u> , et al	Correlation between promoter hypermethylation of the O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase gene and prognosis in patients with high-grade astrocytic tumors treated with surgery, radiotherapy, and 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea-based chemotherapy	Neurosurgery	54(2)	349-357	2004
Kamada K, <u>Sawamura Y</u> , et al	Gradual recovery from dyslexia and related serial magnetoencephalographic changes in the lexico-semantic centers after resection of a mesial temporal astrocytoma	J Neurosurg	100	1101-1106	2004
Uzuka T, <u>Takahashi H</u> , et al	Intra-arterial chemotherapy during interstitial hyperthermia for malignant glioma : Two case reports	Jpn J Hyperthermic Oncology	20(2)	87-94	2004
高橋 英明 他	悪性脳腫瘍に対する stereotactic biopsy—合併症と診断率について—	脳神経外科	32(2)	135-140	2004
Yoshida Y, <u>Tanaka K</u> , et al	The significance of lipid resonances in proton MR spectroscopy of brain tumors	聖マリアンナ医科大学雑誌	32(4)	329-338	2004
田中克之 他	悪性脳腫瘍における在宅療養の問題点	Neuro-Oncology	14(1)	69-73	2004
Todo T, et al	Development of oncolytic replication-competent Herpes simplex virus vectors: The G207 paradigm	Humana Press		199-210	2004
Mukasa A, <u>Nishikawa R</u> , et al	Selective Expression of a Subset of Neuronal Genes in Oligodendroglioma with chromosome 1p loss	Brain Pathology	14	34-42	2004
<u>Nishikawa R</u> , et al	Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor Δ EGFR, in glioblastoma	Brain Tumor Pathology	21	53-56	2004
<u>Fujimaki T</u>	Cell biology of brain tumor : with special emphasis on tumor cell invasion	Neurosurgery Update 2004, Update in Spine surgery and Neuro-Oncology Jung H-W (ed). JMC (Seoul)		157-160	2004

雑誌

Hata N, <u>Muragaki Y</u> , et al	Intraoperative tumor segmentation and volume measurement in MRI-guided glioma surgery for tumor resection rate control	Acad Radiol	12	116-122	2004
<u>Muragaki Y</u> , et al	Advanced information-guided surgery by integration of data from different modality	Computer Assisted Radiology and Surgery 2004: International Congress Series	1268	693-696	2004
<u>村垣善浩</u> 他	神経膠種摘出のための覚醒下手術	脳神経外科速報	14(12)	1187-1197	2004
Shibamoto Y, <u>Sumi M</u> , et al	Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999 : changes from the preceding 10 years	J Cancer Res Clin Oncol	130(6)	351-356	2004
<u>角美奈子</u>	固形腫瘍の新しい治療 小児固形腫瘍・脳腫瘍 の放射線治療	小児科診療	67(4)	543-549	2004

脳腫瘍

EBMに基づく悪性神経膠腫の化学療法

渋井壮一郎¹⁾ Soichiro SHIBUI1) 国立がんセンター中央病院脳神経外科
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

I. はじめに

Evidence-based medicine (EBM) とは科学的証拠に基づいた医療であり、その疾患に対し現在考えられる最適の医療といえよう。EBMの基礎となるのは信頼のおける臨床的データであり、そのデータは科学的手法による臨床試験を行うことによって初めてもたらされる。過去に行われた信頼すべき臨床試験結果を基につくられてきた標準治療と、安全性の確認できた新治療との間で比較試験を行い、統計的解析を行って有意に治療効果が勝っているものが新たに標準治療として確立されていく。

以下、悪性神経膠腫に対してエビデンスとなった過去の臨床試験が今日の標準治療を構築してきた過程を述べ、今後の臨床研究の進め方について概説する。

II. 現在までの化学療法のエビデンス

悪性神経膠腫は、手術のみによっては治癒不可能な疾患である。腫瘍細胞は Gadolinium-DTPA を用いた MRI T1 強調画像で描出される部分のみでなく、さらに数 cm 離れた領域にまで認められ、少なくとも T2 強調画像での高輝度領域までを治療の対象としなければならないと考えられている。また、この疾患は腫瘍周辺に広範な脳浮腫を伴うため、T2 高輝度領域を

すべて手術により摘出することは不可能であり、腫瘍塊の一部あるいは浸潤部は残存することになる。

一方、最も悪性度の高い膠芽腫でさえも広汎に腫瘍を切除することによって予後が改善することが知られており、悪性神経膠腫の初期治療としては切除可能な範囲で開頭により最大限に切除することが望ましいと考えられている^{13,17)}。

しかしながら、実際には悪性神経膠腫を手術により全摘することは困難であり、画像上全摘されたと考えられる場合でも腫瘍細胞が残存していることは周知されているため、ほぼ全例に対して術後補助療法が行われることになる。

術後補助療法では米国を中心として放射線療法と化学療法を用いた集学的治療の開発が行われ、現時点において米国では nitrosourea 系のアルキル化剤である BCNU (carmustine) と局所照射 60Gy を用いた化学放射線療法が標準治療として行われている。

Anderson は glioblastoma 108 例に対して術後の放射線の有無での比較試験を行い、手術単独では 1 年生存率が 0% であったものが、45Gy の照射で 19% に上昇したと報告した¹⁾。さらに、Walker らは悪性神経膠腫 467 例に対する術後補助療法として「BCNU + 全脳照射 60Gy」、 「MeCCNU (semustine) + 全脳照射 60Gy」、 「放射線治療 (全脳照射 60Gy) 単独」、

「MeCCNU単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対してほかの放射線照射を含む3レジメンが生存にて有意に勝っていることを報告した¹⁵⁾。そのほか、Changら、Greenらの報告でも「BCNU+全脳照射60Gy」群が生存で最も勝っており、これらの結果からBCNU+同時併用放射線照射が米国での標準治療レジメンとされるようになった^{3, 6)}。

放射線の総線量に関しては、Walkerらの比較試験で照射線量を45Gy, 50Gy, 55Gy, 60Gyと増量するにつれて、生存期間中央値が13.5週, 28週, 36週, 42週と延長し、前述のAndersonの45Gy照射群での28週と比較しても明らかに延長しているため、60Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている^{1, 16)}。

また、照射野についてはWalkerらをはじめとする米国での試験においては全脳照射が行われているが、現在は通常、局所照射が行われている。局所照射と全脳照射の比較試験は行われていないが、Hochbergらの報告によればglioblastomaでの再発は原発巣から2cm以内の局所再発が90%を占め、実際に悪性神経膠腫では局所再発がほとんどであることから、全脳照射を行う意味が少ないと考えられている⁸⁾。

また、全脳照射を行うことによって記憶力障害や見当識障害など高次脳機能の低下が高頻度に出現し、さらに照射部位の放射線壊死の可能性が高くなることなどからも、局所照射による治療が広く行われている。

これに対しわが国では米国において標準的に用いられているBCNUが併用化学療法剤として認可されていないため、国内で開発されたACNU (nimustine hydrochloride) が用いられている。ACNUはBCNUと同じnitrosourea系薬剤で、化学式もBCNUとほぼ同様の構造であり、効果についてもほぼ同様であると考えら

れている。Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Groupによるmeta-analysisによる結果も悪性神経膠腫に対してnitrosourea系化学療法剤の併用が生存率の向上に寄与していることを示していることから、ACNUの選択は妥当であると考えられる⁴⁾。

ACNUを用いた第Ⅲ相臨床試験として、高倉らはanaplastic astrocytomaおよびglioblastomaに対し術後局所照射50~60Gyと、1~2回のACNU 100mg/m²同時併用の有無の比較試験を行った¹²⁾。その結果、奏効率(CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合)が前者では13.5%であったのに対し後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40例程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群におけるanaplastic astrocytomaおよびglioblastomaの3年生存率は59.0%, 16.3%と、放射線単独群の3年生存率48.9%, 0%と比べ有意な差は得られなかった。

しかし、ACNU併用群が生存で上回っていること、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることなどから、現在、わが国においては局所照射60Gy+ACNU同時併用療法が悪性神経膠腫に対する標準治療と見なされるようになった。

このような結果を踏まえ、野村らは局所照射+ACNU同時併用を行った後に2年間のACNUの維持化学療法の有無の比較試験を行った⁹⁾。高倉らの試験において血液毒性が強く出現したため、この試験においてはACNUを80mg/m²に減量して行われた。その結果、登録症例数は77例と少数での結果であるが、維持化学療法群にて再発までの期間が6.1ヵ月から9.2ヵ月へと延長し、統計学的に有意であったと報告された。

高倉らおよび野村らの報告はいずれも少数

例での比較試験の結果であり、比較試験として最も客観的事実として評価される生存率の差の有意な向上が認められないため、本来の意味では放射線単独に比べACNU併用群が勝っている、あるいは維持化学療法を行った群が勝っているとはいえないが、現時点では国内における悪性神経腫瘍に対する標準治療は開頭手術後にACNUを併用した60Gyの放射線局所照射およびACNUによる維持化学療法であるとするのがevidence basedという点では妥当と考えられる。

Ⅲ. エビデンスレベル

どのような臨床試験により得られた結果であるのかによりエビデンスの信頼性は異なる。大規模な無作為化比較試験と単なる症例報告とはその信頼性、普遍性から判断してまったく質の異なったものである。

米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology : ASCO) ではエビデンスのレベルを5段階で提示している⁷⁾。すなわち、最もエビデンスレベルの高いレベルⅠは良質比較試験のメタアナリシス (大規模無作為化比較試験)、レベルⅡは複数個の良質研究 (小規模無作為化比較試験)、レベルⅢは準実験的研究 (コホート、症例対照)、レベルⅣは良いデザインの観察研究、レベルⅤは症例報告である。さらにそれを基にした推奨グレードとして、Grade A : レベルⅠまたは複数のレベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が一致、Grade B : レベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が一致、Grade C : レベルⅡ、Ⅲ、Ⅳの結果が不一致、Grade D : エビデンスなし、としている。

最もエビデンスレベルの高いものは大規模無作為化試験であり、通常、第Ⅲ相臨床試験として行われる。その際、対照となるのはその疾患に対する現時点での標準治療であり、新治療が

これと比較され、統計的解析が行われ、新しいエビデンスとなり得る。

Ⅳ. 多施設共同試験

悪性神経腫瘍のような希少疾患に対し単一施設で大規模無作為化試験を行うことは不可能である。

原発性脳腫瘍の発生頻度は10万人に対し年間11~12人程度とされており、単純計算によれば国内では年間13,000~14,000人の脳腫瘍が発生することになる²⁾。これは脳外科専門医1人あたり1年間に2人程度ということになる。

また、脳腫瘍全国集計調査報告には国内300施設から年間約5,000人の脳腫瘍患者の登録があり、そのうち神経腫瘍の占める割合は28%であるため、たかだか1,400人であり、平均すると1施設あたり4人、悪性神経腫瘍に限れば2~3人程度となってしまう¹³⁾。標準治療と比較して10%程度の優位性を証明するためには各群100例を超える登録が必要であることから、同程度の治療設備が整った施設群での多施設共同試験が必須であることがわかる¹⁴⁾ (表1)。

Ⅴ. プロトコール作成

多施設共同試験では異なった施設で異なった担当医が統一された判断をもとに同様の治療を行わなければならない。そのためには、症例の選択、治療の割り付け、治療方法、評価方法などを網羅したプロトコールが必要である。悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、最善の治療法や標準的治療法を確立することを目的に、1990年に厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班 (主任研究者 : 末舛恵一) が結成され、それより発展設立された日本臨床腫瘍グループJapan Clinical Oncology Group

表1 臨床試験において統計学的に有意な結果を得るために必要なサンプルサイズ¹⁴⁾
 [One-sided test:対立仮説: (P2>P1)]

小さい割合	大きい割合—小さい割合 (P2-P1)						
(P1)	0.10	0.20	0.30	0.40	0.50	0.60	0.70
0.10	155	47	30	19	13	11	8
	390	120	60	41	28	20	16
0.20	230	63	36	23	15	10	8
	590	160	76	44	30	22	16
0.30	280	73	37	23	15	10	—
	720	185	85	47	32	20	—
0.40	310	76	37	23	13	—	—
	780	195	84	44	28	—	—
0.50	310	73	36	19	—	—	—
	780	185	76	39	—	—	—

上段の数字は $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ (検出力 Power=0.80)

下段の数字は $\alpha=0.01$, $\beta=0.05$ (検出力 Power=0.95)

(JCOG) ではプロトコルの標準化を図るため
 以下のような章構成を提案している^{5, 11)}.

0) 概要

1) 目的 Objectives

2) 背景 Background

3) 診断基準 Staging criteria

4) 症例選択基準 Patient selection criteria

5) 登録・割付 Registration / randomization

6) 治療計画 Treatment plan

7) 予想される有害反応と変更基準

Expected adverse reaction and treatment
 modification

8) 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

Required clinical evaluation, laboratory
 tests and schedule

9) データ収集 Data collection

10) 有害事象の報告 Adverse event reporting

11) 効果判定とエンドポイントの定義

Response evaluation criteria and endpoint
 definition

12) 倫理的事項 Ethical consideration

13) 統計的事項 Statistical consideration

14) モニターリングと監査

Monitoring and quality assurance audit

15) 特記事項

Discipline review and special instruction

16) 研究組織 Administration responsibilities

17) 研究結果の発表 Publication policy

18) 参考文献 References

19) 付表 Appendix

VI. データ管理および解析

作成されたプロトコルを用いて、被験者の不利益にならず、エビデンスとなり得る客観的なデータを集積するためには、その運用がきわめて重要である。常に蓄積されたデータを監視し、プロトコルからの逸脱がないようにしなければならない。そして何よりも有害事象をいち早く察知し、被験者の安全性が守られなければならない。また蓄積された

データを必要に応じて中間解析を行い、その結果によってはその臨床試験の中断あるいは中止も考慮する必要がある。

これらの判断の裏づけとして客観的な統計解析は必須であり、専門の生物統計家の介入が望ましい。治療担当医の判断は主観が入りがちとなるため、このようなデータ管理は第三者機関が行う必要がある。

欧米では多施設共同試験グループとして European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), Southwest Oncology Group (SWOG) などがあるが、国内では前述のJCOGがこれに相当する。平成14年には脳腫瘍研究グループがJCOG内に設立され、現在13の臓器グループが互いに監視しながら臨床試験を実施している。

その運営委員会のもとには臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会、病理委員会などの各種委員会が設けられ、定期的な会合をもって、データセンターからの報告を受け、データの管理評価を行っていくとともにプロトコル自体の見直しを行っている。

VII. おわりに

悪性脳腫瘍の治療領域でのエビデンスは、きわめて少ないといえる。特に国内では標準治療といえる治療法も確立しておらず、各施設でまちまちな治療が行われているのが現状である。

従来、脳腫瘍治療領域においてはJCOGなどを利用した臨床試験が行われていなかったが、平成14年度に厚生労働科学研究費の助成を受けJCOG脳腫瘍研究グループが編成され、国内でも本格的な多施設共同試験が開始された悪性神経膠腫に対しては「悪性脳腫瘍の標準的治療

法の確立に関する研究」という研究課題のもと、渋井らにより「星細胞腫Grade3・4に対する放射線化学療法としてのACNU単独療法とProcarbazine+ACNU併用療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験」の登録が開始された。

さらに、平成15年度からは「転移性脳腫瘍に対する標準的治療法の確立に関する研究」(嘉山班)が加わり、国内での脳腫瘍治療における本格的な多施設共同臨床試験の第一歩が踏み出されたことになる¹⁰⁾。

悪性神経膠腫のような希少疾患では単一施設でエビデンスとなり得るデータを取得するのは不可能といえるため、同じ目的意識をもつ多数の施設での共同試験をしっかりとしたデータ管理機構のなかで行っていくことが必要である。JCOGでの試みを足がかりとして、今後、全国レベルでの臨床試験が行われていくことが望まれる。

文 献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta radiol* 17: 475-484, 1978
- 2) Central Brain Tumor Registry of the United States: Statistical report: Primary brain tumors in the United States, Chicago, 2002, 1995-1999
- 3) Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983
- 4) Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 359: 1011-1018, 2002
- 5) 福田治彦: JCOGの役割と現状. *臨床研究・生物統計研誌* 20: 11-20, 2000
- 6) Green SB, Byar DP, Walker MD, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methyl-

- prednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treatment Reports* 67: 121-133, 1983
- 7) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al: American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17: 3333-3355, 1999
 - 8) Hochberg FH, Pruitt AA: Assumptions in the radiotherapy of glioblastomas. *Neurology* 30: 907-911, 1980
 - 9) 野村和弘：神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究。厚生労働省がん研究助成金による研究報告集，平成14年度，2002，p650-653
 - 10) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) -Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chirur* 44: 220-221, 2004
 - 11) Simoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al: Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
 - 12) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
 - 13) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996) 11th edition. *Neurol med chirur* 41(suppl), 2003
 - 14) 富永佑民：治療効果判定のための実用統計学，生命表法の解説，蟹書房，東京，1983
 - 15) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 303: 1323-1329, 1980
 - 16) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979
 - 17) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults: The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493, 1989



テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針

嘉山孝正 園田順彦 佐藤慎哉
藤巻高光* 渋井壮一郎** 野村和弘**

A Proposed Staging System for Glioma Surgery

by

Takamasa Kayama, M.D., Yukihiko Sonoda, M.D., Shinya Sato, M.D.,
Takamitsu Fujimaki, M.D. *, Soichiro Shibui, M.D. **, and Kazuhiro Nomura, M.D. **

from

Department Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine,
*Department Neurosurgery, Teikyo University School of medicine, and
**Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital

Among the significant prognostic factors such as the patient's age, performance status, or tumor histopathology, the most important prognosticator for glioma patients is the degree of tumor removal. On the other hand, surgical removal should not induce aggravation of the patient's performance status. As a result, surgical planning for glioma should be carefully considered. However, there is no standard guide for preoperative planning at present. In this study, we tried to divide 390 gliomas into 5 stages according to the difficulty of surgery and then analyzed the relation between removal rate and each stage. The results demonstrated that the stage correlates with both the removal rate and the patient's survival. This grouping can be useful to discuss the feasibility of surgical planning among multiple neurosurgical institutions.

(Received August 11, 2003; accepted October 10, 2003)

Key words : glioma, surgery, MRI, stage, removal rate

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 448-453, 2004

はじめに

グリオーマの予後因子に関する報告は以前より多数あるが、そのうち摘出度が予後に関係するか否かにおいては、賛否両論があった¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。しかしながら、近年MRIの普及により、摘出度の判定がより正確になり、それらを見るかぎりにおいては、摘出度は予後に有意に関係すると思われる¹⁾⁷⁾¹⁰⁾。実際にLacroixら¹⁰⁾により、グリオーマの摘出率が98%以上であれば、有意に生存期間が延長するとの報告がなされている。したがって手術

の目的は、可能なかぎり、最大限の摘出を目指すということになるが、摘出により患者のADLが明らかに低下すると予想される場合は、全摘出の適応にはならない。このことから、現時点でグリオーマの手術治療方針を検討するうえで問題になるのは、症状を増悪させないで腫瘍を摘出し得るかどうか判断することにある。しかしながら、それらの判断は各施設が独自に行っており、基準となるグローバルスタンダードは存在していない。そこで今回、厚生労働省「野村班、悪性神経膠腫の予後を改善するための標準的治療法の確立」における班員、班長

山形大学医学部脳神経外科 / 〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2 (連絡先: 嘉山孝正)

Address reprint requests to: Takamasa Kayama, M.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iidanishi, Yamagata-shi, Yamagata 990-9585, Japan

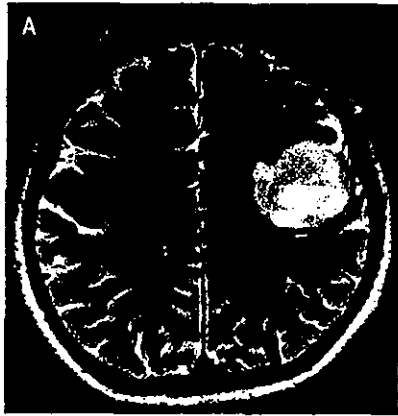


Fig. 1 A : A preoperative T2-weighted MR image showed a tumor that seemed to be motor glioma.



B : A magnified image showed that the motor gyrus located between the tumor and the central sulcus (CS). This tumor is a premotor glioma.

C : A preoperative diffusion tensor MR image displayed that the corticospinal tracts (arrow) were intact.

D : A postoperative diffusion tensor MR image displayed that corticospinal tracts (arrow) were preserved.

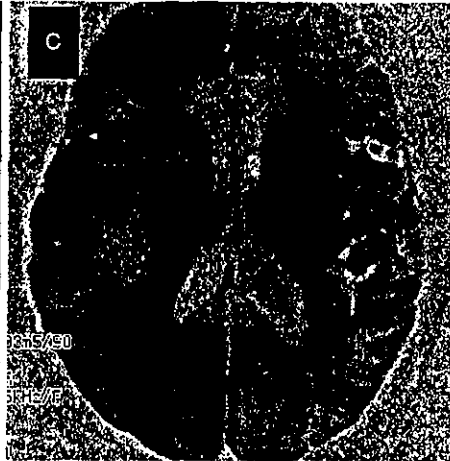


Table 1 Eloquent area

Motor and sensory cortex
Visual center
Speech center
Internal capsule
Basal ganglia
Hypothalamus or thalamus
Brain stem
Dentate nucleus

協力者に依頼し、各施設におけるグリオーマの術前の大きさ、存在部位、摘出度を検討することで共通のグリオーマの手術ステージ分類を作成することを試みた。

方法

① 手術ステージ分類における問題点

ポイントは以下の3点である。

- 1) Tumor bulk の定義
- 2) Eloquent area の定義
- 3) Removal rate の定義

原則的には、腫瘍が T1 強調画像で造影される場合は、造影される領域を bulk と定義する。造影されない場合は T1 強調画像で、低信号の領域を bulk とする。最後に T2 強調画像でのみ所見がある場合は、T2 強調画像の高信号領域を bulk と定義する¹⁰⁾。

2) Eloquent area の定義

さまざまな考え方があり、一定の見解がないが、基本的には手術前、手術後で患者の ADL を明らかに低下するものが eloquent area という考え方をすることができる。一般的には Table 1 のような領域が eloquent area として知られている¹⁰⁾。しかしながら eloquent と思われる領域を摘出しても、術後症状の悪化しない症例等もあり、真の意味での eloquent area の定義は慎重でなくてはならない。eloquent area と鑑別すべき事例を提示する。

症例：31 歳、男性、left frontal diffuse astrocytoma。

画像上腫瘍は central sulcus (CS) に接し、motor area 上に存在しているように見える (Fig. 1A)。しかしながら MRI を詳細に検討してみると、腫瘍と CS の間には 1 つの gyrus が存在しており、premotor area の astrocytoma と考えられた (Fig. 1B)。結果的に腫瘍は全摘出され、術後の麻痺は認められなかった。自験例 30 例の検討で

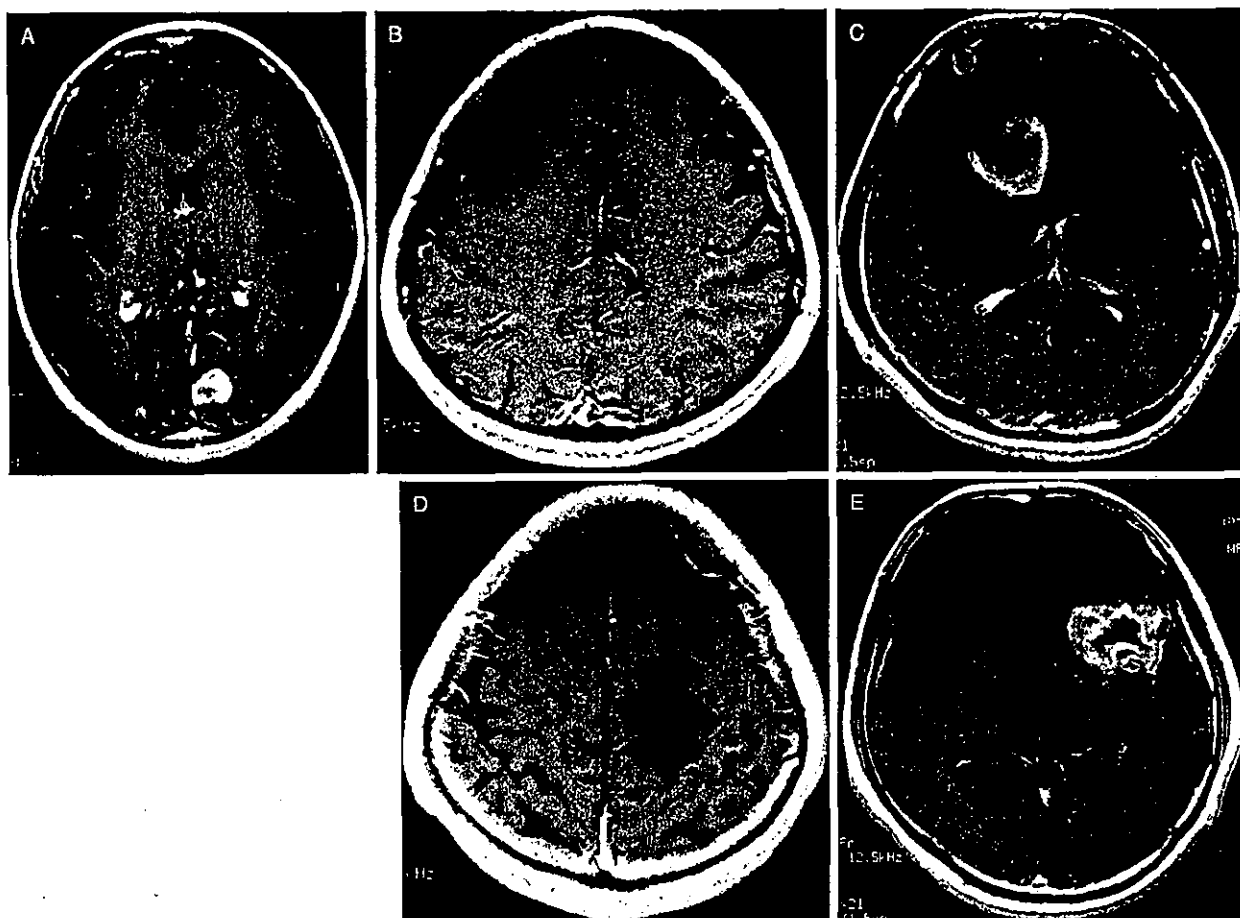


Fig. 2 A : Stage 1 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor was located within one gyrus in the non-eloquent area.
 B : Stage 2 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (2 cm) was located in the right frontal lobe.
 C : Stage 3 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (5 cm) was located in the right frontal lobe.
 D : Stage 4 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (3 cm) was located in the right fronto-parietal lobe. The tumor was beyond the eloquent area.
 E : Stage 5 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (4 cm) was located in the left fronto-temporal lobe. The tumor was beyond the sylvian fissure and extended to the basal ganglia.

Table 2 Surgical staging for glioma

Stage 1: T size (≤ 1 cm) or within one gyrus
Stage 2: Stage 1 (+1) or T size ($1 < T < 3$ cm)
Stage 3: Stage 2 (+1) or T size (> 3 cm)
Stage 4: Stage 3 (+1) or Stage 2 (+1+1)
Stage 5: Stage 3 (+1+1) or Stage 2 (+1+1+1) or Multiple lesions, Disseminated lesions, Extra CNS lesions
+1: Eloquent area (motor, speech, visual) Thalamus, Basal ganglia, Bilateral lesions Sylvian fissure (insular cortex)
T: tumor, CNS: central nervous system

は、CT上 motor area 近傍に腫瘍が存在するように見えても、MRIあるいはmagnetoencephalography (MEG)よ

り、実際に motor area に存在していた症例は 9 例 (30%) であった。次に深部白質の錐体路に関しても同様のことがいえる。腫瘍が錐体路にかかっているように見える症例でも、diffusion tensor MR image で、錐体路が intact に描出されることがある (Fig. 1C)。実際このような症例では麻痺の程度も軽いことが多く、本症例もほぼ全摘出し、麻痺の改善を認め、術後の tensor image でも錐体路は保たれていた (Fig. 1D)。このように詳細な検討を行い、eloquent area を同定することが必要である。

3) Removal rate の定義

問題になるのは、術後、摘出率を検討するためのその評価法である。MRI は必須の検査であり、かつ benign enhancement を除外するために、術後 72 時間以内に撮像

することが望ましい¹⁾。

② 手術ステージ分類の作成

前述の問題点をふまえながらステージ分類を作成した。まず腫瘍の大きさから、Stage 1~3 に分類した (Table 2)。eloquent area (motor, speech, visual)、視床、基底核に存在する病変、sylvian fissure を超え (insular cortex を含み) 進展する病変、corpus callosum を超え対側に進展した病変に関しては Stage を 1 段階上げることとした。また多発病変、髄腔内播種、頭蓋外転移があるものは例外とし、大きさに関係なく Stage 5 とした。以上をまとめると Table 2 のようになった。

実際のステージ分類の例を紹介する。

症例 1: 12 歳, 女性, left occipital pleomorphic xantho-astrocytoma,

tumor size は 1 つの gyrus に限局しており, non-eloquent area に存在していた (Fig. 2A)。Stage 1 と判断し, 腫瘍は全摘出された。

症例 2: 24 歳, 女性, right frontal astrocytoma,

tumor size は 1~3 cm で, non-eloquent area に存在していた (Fig. 2B)。Stage 2 と判断し, 腫瘍は全摘出された。

症例 3: 45 歳, 男性, right frontal glioblastoma,

tumor size は 3 cm 以上で, non-eloquent area に存在していた (Fig. 2C)。Stage 3 と判断し, 腫瘍は全摘出された。

症例 4: 51 歳, 女性, left fronto-parietal astrocytoma,

tumor size は 3 cm 以上であるが, eloquent area (motor area) に存在していた (Fig. 2D)。Stage 4 と判定し, 部分摘出にとどまった。

症例 5: 58 歳, 男性, left fronto-temporal glioblastoma

tumor size は 3 cm 以上で, eloquent area かつ sylvian fissure を超えており Stage 5 と判定, biopsy を行い, 診断を確定した。(Fig. 2E)

このような判定基準のつとりに, 厚生労働省「野村班, 悪性神経膠腫の予後を改善するための標準的治療法の確立」における班員, 班長協力者を通じて 22 施設にステージ分類を依頼し, 各施設において手術の施行された 390 例のグリオーマに関して, 手術ステージ分類と摘出率の関係を検討した。同時に各症例の overall survival から他の因子とステージ分類の多変量解析を行い, Hazard ratio を計算した。

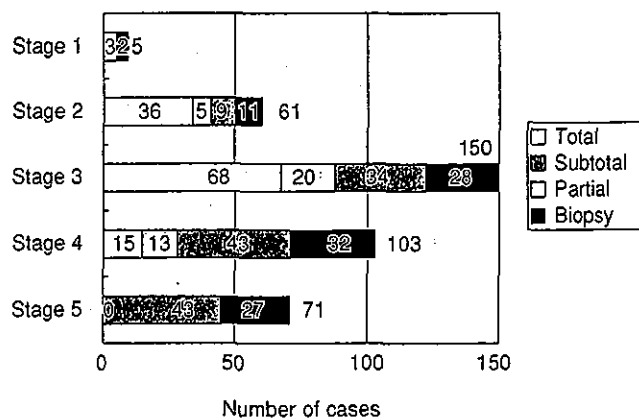


Fig. 3 Bar graph showing the number of cases for each stage

Table 3 Survival (multivariate analysis)

	p-value	Hazard ratio	
Sex	p=0.3173	0.859	
Age	p<0.0001	1.025	
AA	p=0.0462	1.760	
GBM	p<0.0001	4.500	
Partial	p=0.0185	0.629	
Subtotal	p=0.0153	0.492	
Total	p=0.0004	0.446	
Stage	p=0.0003	1.424	

AA: anaplastic astrocytoma

GBM: glioblastoma multiforme

結果

各 Stage における症例数と摘出率の関係を Fig. 3 に示す。Stage 3 が最も多く, 150 例 (38%) を占めた。以下 Stage 4 が 103 例 (26%), Stage 5 が 71 例 (18%), Stage 2 が 61 例 (16%) の順であり, Stage 1 は 5 例ときわめて稀であった。おおむね各施設間において摘出率に明らかな差はなかった (Fig. 3)。各 Stage での摘出率は Stage 1~3 までは, 約 60% の症例で subtotal removal 以上が可能であった。一方で, Stage 4 では subtotal removal 以上の摘出率は 28%, Stage 5 では全例 partial removal 以下の摘出率であった。また多変量解析の結果では年齢, 組織学的悪性度, 摘出率などの従来から報告されている予後不良因子に加え, 手術ステージ分類の Stage の高いものほど, 予後不良である結果が示された (Table 3)。

考察

脳腫瘍の病期分類に関しては, 他臓器腫瘍と同様に UICC (International Union Against Cancer) による TMN 分類が提案された¹⁶⁾。しかしながら N 因子がないことや脳の臓器としての特殊性から, 一般的に普及しなかった。