

200400485A

厚生労働科学研究費補助金
がん臨床研究事業

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究

(H16-がん臨床-015)

平成16年度 総括研究報告書

主任研究者 嘉山孝正

平成17年(2005)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	14
----------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別冊	21
-----------------	----

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

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、平成15年度におこなった転移性脳腫瘍治療の実態調査にもとづき定位的放射線照射と腫瘍摘出術、放射線全脳照射に関するランダム化比較検討試験のプロトコールの作成を行った。また、このプロトコール作成のため、昨年度に引き続き転移性脳腫瘍治療における定位的放射線照射と腫瘍摘出術に関する実態調査を追加して行った。

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）。

班長協力者 長沼博文（山梨大学脳神経外科助教授）

A. 研究目的

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の有用性が報告されているものの、個別の評価が多く、各々の有効性を比較検討する randomized controlled studyは少なく、近年になってようやく行われるようになったのが現状である。その為、多くの患者が発生するにもかかわらず一貫した治療法が確立されておらず、各施設でまちまちの治療が実施されているのが実情である。

本研究は、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

1) 今回申請する研究は、3cm以上の転移巣を有する転移性脳腫瘍に対して最大病変には摘出術を行い、欧米では術後の併用が推奨されている全脳照射の代わりに定位放射線照射を行うことで、全脳照射によって危惧される放射障害(特に痴呆)を予防しうるかを多施設共同 randomized controlled studyで検討するものである。研究のプロトコルの詳細は、C.研究結果の項目において述べる。

2) 転移性脳腫瘍治療に於ける定位放射線照射の意義についての検討

主任研究者および分担研究者が属する11施設に於いて、平成15年6月から平成16年5月までの一年間に治療した転移性脳腫瘍症例を対象とした実態調査を行った。

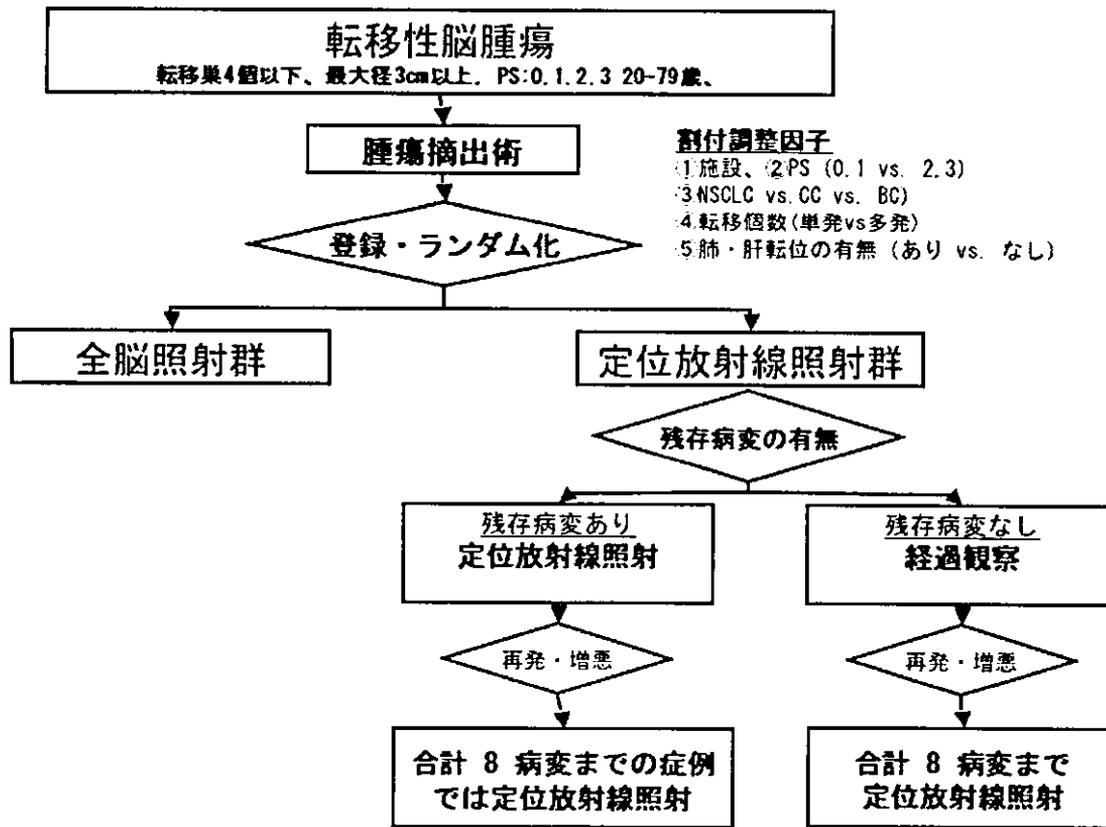
H15年度に行った実態調査により、転移性脳腫瘍の治療法として、近年は定位放射線照射が特に多用されている実態が明らかとなったことから、今年度は、主として、定位放射線照射の適応と照射線量、摘出術後の放射線照射、各治療法における入院期間・医療費等医療経済学的側面から、さらに詳細に検討することとした。摘出術と定位放射線照射の比較検討を行うため、単発転移症例を対象とし、前年度の調査結果から定位放射線照射の限界と考えられる4cm以下のものに関して調査を行った。

C.研究結果

1) 比較臨床試験プロトコルの作成

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の臨床試験として、JCOGPC40X「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験」実施計画書を完成させ、平成16年8月26日のJCOG PRC(プロトコルコンセプト)委員会、9月11日のJCOG運営委員会で承認を受けた。現在、JCOG臨床試験としての最終プロトコル作成中であり、来年度早々の承認を目指している。

研究成果の具体的内容として、本プロトコルの概要を以下に述べる。



(1) 目的：頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cm以上の転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術+全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う。Primary endpoint：全生存期間／Secondary endpoints：有害事象、神経機能(ECOG)・MMSE 非悪化割合。

(2) 対象：以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象。
術前の転移巣が4個以下、最大径の病変が3cm以上。最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。すべての病変が脳もしくは小脳に存在。
原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺がん、乳がん、大腸がん。

登録時の年齢が、20歳以上80歳未満。術後21日以内である。PS(ECOG)が0, 1, 2, もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれか。

(3) 治療：腫瘍摘出術後21日以内にプロトコル治療を開始する。プロトコル治療は以下である。

A群：全脳照射群

残存病変の有り無しを問わず、全脳照射(37.5Gy /15fr)を行う。照射終了後、無治療で経過観察を行う。

B群：定位放射線群

<残存病変がある場合>残存病変に対して、定位放射線照射(γナイフもしくはlinac)を行う。再発を認めた場合に、再発病変に対して定位放射線照射を行う。

<残存病変が無い場合>再発を認めるまで無治療で経過観察を行い。再発を認め

た場合に、再発病変に対して定位放射線照射を行う。

3) 予定登録数と研究期間: 予定登録数: 196 例。

登録期間: 3 年。追跡期間: 登録終了後 1 年。総研究期間: 4 年

2) 転移性脳腫瘍治療に於ける定位放射線照射の意義についての検討

主任および分担研究者が属する 11 施設に於いて、平成 15 年 6 月から平成 16 年 5 月までの一年間に治療した転移性脳腫瘍症例を対象とした。

【選択基準: 詳細】

- 原発巣、組織像の証明されている転移性脳腫瘍
- 造影MRIで確認されている脳転移巣が 1 個
- 最大径 4 cm 以下
- 放射線感受性の高い以下の組織像を除く (肺小細胞がん、悪性リンパ腫、白血病、メラノーマ)

【評価項目】

- 治療前の脳転移巣の最大直径
- 治療方法
- KPSの変化
- 入院期間および治療費

【結果】登録症例・治療手段 (表 1)

登録総数75例。摘出術が16例 (21%) に定位放射線照射が59例 (79%) に行われていた。平均年齢は、摘出術群が56.6歳、定位放射線照射群が63.6歳と摘出術群の年齢が7歳低いが統計学的には有意ではなかった。原発巣別頻度に両群間の差は無く、存在部位も定位放射線照射群に脳幹病変が5%含まれているが、それ以外は差がなかった。治療前KPSに関しては摘出術群がほぼ1ランク高く、術前のPerformanceの良い症例が摘出術を選択された可能性があるが、この件に関しては、更なる検討が必要である。

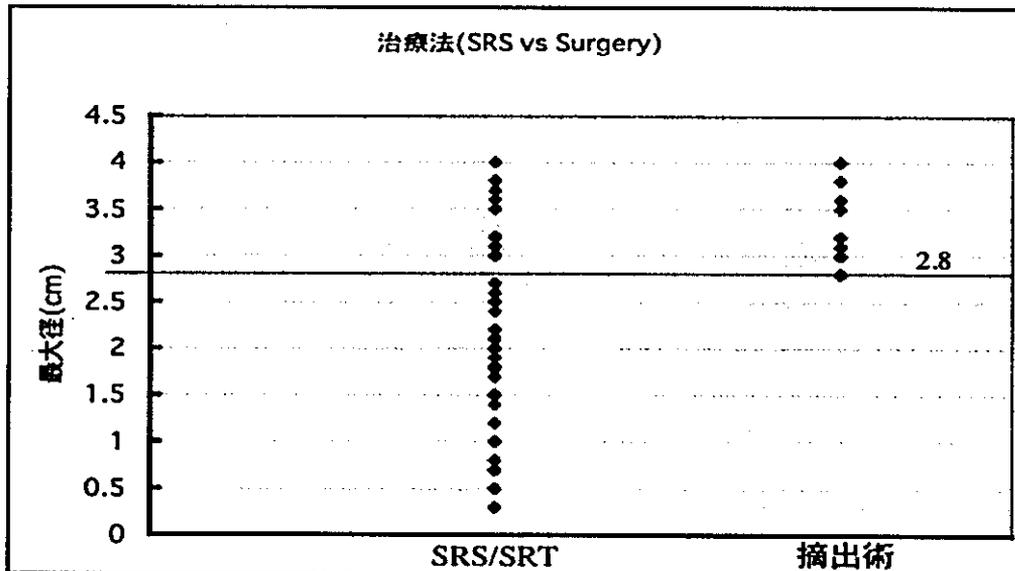
摘出術群と定位放射線照射群の2群間で最も大きな違いは、転移巣の最大径であった。この最大径について、更に細かく見たのが図1である。このグラフは、定位放射線照射群と摘出術群の腫瘍最大径の分布を見ているが、摘出術は最大径が2.8cm以上の症例に限って行われていることがわかる。これは、一般に定位放射線照射の限界とされる3cmにほぼ一致する。一方、定位放射線照射群では、上述の定位放射線照射の限界とされる3cmを越えても定位放射線照射が選択されている症例があることが明らかとなった。

(注 SRS (Stereotactic Radiosurgery), SRT (Stereotactic Radiotherapy) とも定位放射線照射法である。

表 1 : 登録総数 (7 5 例)

	摘出術(N=16)	SRS/SRT(N=59)
M/F	9/7	39/20
年齢(Mean +/- SD)	56.6 (+/-18.2)	63.6 (+/-11.4)
原発巣(%)		
非小細胞性肺がん	50	56
乳がん	13	17
大腸がん	13	14
その他	24	23
存在部位(%)		
大脳	81	81
小脳	19	14
脳幹	0	5
治療前KPS (*P=0.026)	88.2 (+/-11.7)*	78.0 (+/-13.9)*
最大径(cm) (*P<0.001)	3.25 (+/-0.40)*	2.07 (+/-0.94)*

図 1 : 腫瘍最大径と治療法の選択



術後照射（表2）

摘出術群の術後照射に関しては、62%の症例で放射線照射が行われていたが、海外での標準とされる術後の全脳照射は25%の症例でのみ行われているにすぎなかった。

表2：摘出術群 (N=16): with/without Radiation Therapy

摘出術のみ	38% (6/16 cases)	
+全脳照射	25% (4/16 cases)	} 62%
+局所照射	31% (5/16 cases)	
+定位照射	6% (1/16 cases)	

治療後のKPS（表3）

治療前後のKPSの変化を、治療前と治療3ヶ月後で比較すると、両群とも一例の死亡例があったが、それ以外の症例では有意な変化はなかった。

表3：KPSの変化（術前と治療後3ヶ月）

	治療前KPS	治療3ヶ月後KPS
摘出術群 (N=11)	88.2 (+/- 11.7)	84.4 (+/- 15.9)
SRS/SRT群 (N=55)	78.0 (+/- 13.9)	77.6 (+/- 13.8)

両群とも、死亡例一例が存在したが、その他の症例ではKPSに有意差なし

入院期間および治療費（表4）

摘出術+放射線照射の標準治療で、平均入院期間38.3日、医療費255万円。摘出術のみだと、入院期間17.7日、医療費211万円、SRS/SRTのみだと入院期間3.3日、医療費61万円であった。

参考) 登録された症例の中に、他臓器に対して化学療法が行われた症例があったが、このような症例は平均で61.8日の入院で医療費は765万円であった。)

表4：入院期間および治療費

	入院期間(day)	入院医療費(万円)
摘出術+ Radiation Therapy	38.3 (27~58)	255 (190~343)
摘出術のみ	17.7 (10~27)	211 (196~227)
SRS/SRT	3.3 (3~6)	61 (21~81)
摘出術+ Radiation Therapy + 化学療法 (脳以外)	61.8 (32~110)	765 (650~870)
SRS/SRT+ 化学療法 (脳以外)	85.0 (50~118)	312 (250~384)

D. 考察

日本に於ける転移性脳腫瘍の標準的治療法を考える上での問題点として、以下の3点が挙げられる：

1) 摘出術後に放射線照射特に全脳照射を行っているか？

文献的には、摘出術に全脳照射を併用するのが標準とされているが、日本では、全脳照射による慢性期の放射線障害とくに痴呆の発生を危惧し、全脳照射を行わないという意見があるが、その実態は不明であった。

2) 定位放射線照射は、手術に替わりうるものなのか？

3) 定位放射線照射の限界の大きさは？

近年、単発の転移性脳腫瘍に対しては定位放射線照射が行われることが多いと思われるが、その適応はどのように考えられているのであろうか？

今回は、転移性脳腫瘍の標準的治療確立の為の前段階として、特にこの3点について考察する。

術後の放射線照射

単発の転移性脳腫瘍に対しては、腫瘍摘出術や放射線治療、摘出術+放射線照射などの検討が行われてきた。1990年にPatchellらは、単発の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射単独(36Gy 12fr)と腫瘍摘出術+全脳照射の48例のランダム化比較試験を行った。その結果、MST(平均

生存期間)は手術+全脳照射群の40週に対して、全脳照射群では15週と、手術+全脳照射群で統計学的に有意にMSTの延長を認め、局所再発割合(20% vs 52%)、治療後のKarnofsky performance status (KPS)などでも手術+全脳照射群で優っていたと報告した。⁷⁾ また、手術を加えることによる生存期間の延長には、原疾患がコントロールされていること、脳転移出現までの期間が長いこと、若年であることなどが相関していたと報告している。それに引き続いて、Vechtらも1993年に、全脳照射 vs 手術+全脳照射の63例のランダム化比較試験の結果を報告した。¹²⁾ その結果、全脳照射群のMST6ヶ月に対して、手術+全脳照射群のMST10ヶ月と生存期間で有意に手術+全脳照射群が優っていた。また、特に原疾患がコントロールされている場合の手術+全脳照射群のMSTが12ヶ月と、手術を加えることのベネフィットは原疾患がコントロールされている場合に顕著であったと報告している。それに対して、Mintzらは同じ対象に対して84例のランダム化比較試験を1998年に報告した。MSTは全脳照射群5.6ヶ月、手術+全脳照射群6.3ヶ月であり、生存期間での優位性を示すことが出来なかった⁶⁾。しかし、この試験では、対象集団のKPSが低かったことや、原疾患がコントロールされていない症例が多く含まれていたために、生存期間の延長が認められなかったと考えられている。また、Patchellらは、単発の転移性脳腫瘍症例に対して、手術単独と手術+全脳照射(50.4Gy)のランダム

化比較試験の結果を1998年に報告している⁸⁾。この結果、全生存期間に有意差は見られず、手術+全脳照射群で脳内のfailureが18%に対して、手術単独群では70%と多かった。それぞれの試験での症例数は少ないものの、上記の4つのランダム化比較試験の結果より、原疾患がコントロールされている場合、単発の脳腫瘍に対する欧米での標準治療は腫瘍摘出術+全脳照射と考えられている。

しかしながら、一方、全脳照射では、特に遅発性の有害事象が問題となることがある。遅発性の有害事象としては、白質脳症や脳萎縮とそれに伴う痴呆や認知障害、放射線壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などがあげられる。特に、近年、痴呆と認知障害が問題とされ、DeAngelisら³⁾の報告では、総線量30Gy以上の全脳照射を受けた患者では、3-36ヶ月の間に、約11%に知的障害の進行を認めたとしている。またUeki¹¹⁾らの単発性転移性脳腫瘍に対して全脳照射を行った28例中7例(18.4%)に痴呆が認められたと報告している。さらにSundaresa¹⁰⁾らは、腫瘍摘出術後全脳照射を受けた61例中7例(11.5%)に放射線壊死3例を含む神経障害、認知障害が生じたとしている。National Cancer Instituteで脳転移に対する放射線治療を受け2.4年以上生存した患者20例を対象として放射線障害を検討したJohnson⁹⁾らの報告では、13例(65%)に神経障害があり、知的障害も13例(65%)に認められたとしている。このように、治療が功を奏し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性有害事象

は無視できない問題である。今回の調査では、62%の症例で摘出術後に放射線照射が行われていたが、全脳照射は25%の症例でのみ行われているにすぎなかったことは、この遅発性放射線障害を危惧した結果と考えられる。

定位放射線照射の適応と線量

定位放射線照射は、手術に比べて侵襲が少ない、繰り返し施行可能である、手術が不可能な部位でも施行可能であるといったメリットがあり、手術に代わりうる局所治療と考えられ、定位放射線照射は、現在急速に普及しつつある。これまで局所治療としての定位放射線照射と手術のランダム化比較は存在しないが、3cm以下の単発の転移性脳腫瘍では、利用可能である施設では多くの場合は定位放射線照射が第一選択とされているのが現状である。Kondziolkaら⁵⁾は、25mm以下、2-4個の多発性転移性脳腫瘍に対して、全脳照射単独(30Gy 12fr)と全脳照射+定位放射線照射のランダム化比較試験を行った。27例登録された段階で、1年時点のlocal failureが全脳単独群100%に対して全脳+定位群8%であったため、中間解析の段階で試験が中止された。しかし、MSTは全脳照射単独群7ヶ月、全脳+定位群11ヶ月で有意差を認めなかった。現在、同じ対象に対して、全脳照射 vs 定位放射線照射(γ ナイフ) vs 全脳+定位の3群の比較試験が進行中である²⁾。また、RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、手術適応とならない1-3個の転移性脳腫瘍に対して、全脳照射 vs

全脳照射+定位放射線照射の333例のランダム化比較試験を行った¹⁾。その結果、全体のMSTでは(全脳単独5.7ヶ月 vs 全脳+定位6.5ヶ月と)有意差を認めなかった。しかし、転移個数が1個の場合ではMSTが全脳単独4.9ヶ月に対して、全脳+定位6.5ヶ月と有意に優っており(転移個数が2-3ではMSTが全脳6.7ヶ月に対して全脳+定位5.8ヶ月)、全体での6ヶ月時点でのKPS改善・維持割合が(全脳単独27% vs 全脳+定位43%)と有意に優っていたため、手術適応とならない単発の転移性脳腫瘍に対しては全脳照射+定位放射線照射が標準治療であると結論している。

また、Sneedら⁹⁾は、単発+多発転移性脳腫瘍で、定位放射線照射単独62例と定位放射線照射+全脳照射43例のretrospectiveな比較を行った結果、治療後1年の段階では、定位単独群の28%に対して、定位+全脳群の69%と、有意に定位単独群で再発が多かったが、salvage therapyを行うことによって、MSTは定位単独群11.3ヶ月、定位+全脳群11.1ヶ月と差がなかったと報告している。この結果を受けて、Sneedらは、salvage therapyを行えば全脳照射を行わず定位放射線照射のみで治療が可能と結論している。

但し、定位放射線照射を行った場合には、約15%以上の症例で嘔気や頭痛、軽度の痙攣などの急性合併症が認められ、また、5-10%の患者で放射線壊死を生じる可能性があり、この頻度は、腫瘍が大きく、線量が増加するに従い高くなると考

えられることから、文献的には、概ね限界の大きさを直径3cmとしているが、今回の調査では、3cmを越えた症例が11例存在した。これらの多くは、アメリカの腫瘍放射線治療グループRTOGの3-4cmの腫瘍に対する定位放射線照射の最大耐用線量である15Gy以下であったが、3例は2-3cmの耐用線量とされている18Gyが照射されていた。3cmを越えるものに対する定位放射線照射は、施設毎に様々な照射法の工夫が行われ照射されているが、大きな腫瘍に無理をして定位放射線照射を行っても、照射線量を下げることによって、腫瘍制御効果が低下し、また放射線障害の危険が増すことが危惧されることから、特にこの3cm~4cmに対する治療法の検証が必要であろう。

入院期間・費用

入院期間および治療費は、欧米での標準とされる摘出術+放射線照射で、平均入院期間38.3日、医療費255万円、摘出術のみだと、入院期間17.7日、医療費211万円であった。一方、定位放射線照射のみだと入院期間3.3日、医療費61万円であった。医療経済的にみると、定位放射線照射は極めて経済効率の良い治療法であると考えられる。少なくとも3cm以下の腫瘍に関して、手術と同等の腫瘍制御が得られるのであれば、定位放射線照射は摘出術に替わりうる治療法であると考えられる。問題は、手術と同等の治療効果が得られる腫瘍の大きさ、照射線量の決定にある。標準的治療法決定には、その点に関する検討が未だ不十分である。

【参考文献】

- 1) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patient with one to three brain metastases: phase III result of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1665-72.
- 2) Chougule, PB, Burton-Williams, M, Saris, S, et al. Randomized treatment of brain metastasis with gamma knife radiosurgery, whole brain radiotherapy or both (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 38 (suppl):114.
- 3) DeAngelis, LM, Delattre, JY, Posner, JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989; 39:789.
- 4) Johnson BE, Becker B, Goff WB 2d, et al. Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to 10-year survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3; 1659-1667.
- 5) Kondziolka, D, Patel, A, Lunsford, LD, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases [In Process Citation]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45:427.
- 6) Mintz, AP, Cairncross, JG. Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection

[editorial; comment]. JAMA 1998; 280:1527.

- 7) Patchell, RA, Tibbs, PA, Walsh, JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322:494.
- 8) Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. JAMA 1998; 280:1485.
- 9) Sneed, PK, Lamborn, KR, Forstner, JM, et al. Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:549.
- 10) Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, et al. Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. Neurosurgery. 1981; 8 (3); 329-333.
- 11) Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, et al. Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. Neurol Med Chir (Tokyo). 1996; 36(6); 364-369.
- 12) Vecht, CJ, Haaxma-Reiche, H, Noordijk, EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery?. Ann Neurol 1993; 33:583.

E. 結語

これまで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。

我が国において、転移性脳腫瘍の治療法として期待され、近年、広く普及してきている定位放射線照射は、今回の検討でも、転移性脳腫瘍治療に於いて、その効果そして医療経済学的にも極めて有効な治療モダリティと考えられる。従って、転移性脳腫瘍の標準的な治療法の確立には、この定位放射線照射を既存の摘出術・全脳照射・局所照射といった他のモダリティといかに有効に組み合わせられるかが問題である。

今年度の研究で、ほぼ完成しつつある本研究班の多施設共同研究プロトコールは、転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射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

<書籍>

1) 嘉山孝正、園田順彦：脳機能野神経腫瘍の手術。吉井與志彦編：脳腫瘍の外科。脳腫瘍外科のコンセプトと治療予後向上の工夫、メディカ出版、大阪、2004、64-68

2) 嘉山孝正、園田順彦：上衣系腫瘍。山浦晶、吉田純編：脳神経外科学体系、中山書店、東京、2004、340-353

<雑誌>

1) Saino M, Maruyama T, Sekiya T, Kayama T, Murakami Y: Inhibition of angiogenesis in human glioma cell lines by antisense RNA from the soluble guanylate cyclase genes, GUCY1A3 and GUCY1B3. Oncology Report 12: 47-52, 2004

2) Sonoda Y, Sakurada K, Saino M, Kondo R, Sato S, Kayama T: Multi-modal strategy for managing meningiomas in the elderly. Acta Neurochir (Wien) 147: 131-136, 2005

3) 嘉山孝正、園田順彦、佐藤慎哉、藤巻高光、渋井壯一郎、野村和弘：テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針。脳神経外科ジャーナル 13(6)：448-453, 2004

4) 寺本明、嘉山孝正、倉津純一、有田憲生：無症候性脳腫瘍。脳と神経 56(1)：29-32, 2004

2. 学会発表

1) Takamasa Kayama: Awake Surgery (Live presentation by ISDN) : The 5th Asian Conference of Neurological Surgeons. Indonesia, 2004年1月.

2) Christopher M Loftus, Takamasa Kayama: Intraoperative functional monitoring. The 2nd American-Japanese Neurosurgical Frindship Conference. Nagoya. 2004年10月.

3) Yukihiro Sonoda, Kaori Sakurada, Makoto Saino, Takamasa Kayama: Fluorescence-guided resection of malignant brain tumors by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins. The 3rd Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. Shanghai. 2004年11月.

4) Kaori Sakurada, Shinya Sato, Yukihiro Sonoda, Yasuaki Kokubo, Shinjiro Saito, Takamasa Kayama: Application of Awake Surgery for resection of tumors located in subcortex of language area. The 3rd Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology. Shanghai. 2004年11月.

5) Yukihiro Sonoda, Takamasa Kavama: Minimum invasive surgery for patients with malignant gliomas. The 6th International Congress on Minimally Invasive Neurosurgery. Nagoya. 2005年3月.

6) 櫻田 香、園田順彦、齋藤伸二郎、中里洋一、嘉山孝正: 神経腫瘍の診断におけるIH-MRSの有用性と限界. 第22回日本脳腫瘍病理学会. 新潟. 2004年5月.

7) 嘉山孝正: 脳腫瘍医療の問題点と展望. 第63回財団法人日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004年10月.

8) 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍. 第63回財団法人日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004年10月.

9) 毛利 渉、嘉山孝正、横田 淳、北中千史: Ras依存性non-apoptoticプログラム細胞死抑制におけるJNKの役割. 第22回日本脳腫瘍学会. 松島. 2004年10月.

10) 齊野 真、嘉山孝正、櫻田 香、園田順彦、佐藤慎哉: 転移性脳腫瘍治療におけるRadiosurgeryの意義. 第9回日本脳腫瘍の外科学会. 金沢. 2004年11月.

11) 嘉山孝正: Advanced Technologyを使った脳腫瘍の手術. 第7回 Kyoto Clinical Neuroscience Forum. 京都. 2004年11月.

12) 佐藤慎哉、櫻田 香、園田順彦、齋藤伸二郎、嘉山孝正: 言語野近傍腫瘍における脳機能マッピングー脳腫瘍摘出時の覚醒下手術の重要性ー. 第44回日本定位・機能脳神経外科学会. 大阪. 2005年1月.

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（がん臨床研究事業）

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）、渋井壮一郎（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）。

班長協力者 長沼博文（山梨大学医学部脳神経外科助教授）

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、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験」のプロトコール作成を行った。またあわせて、我が国における転移性脳腫瘍治療に関する実態調査を昨年度に追加して行った。

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

著作氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
嘉山孝正、 園田順彦	脳機能野神経膠腫の手術	吉井與志彦	脳腫瘍の外科 脳腫瘍外科のコンセプトと治療予後 向上の工夫	メディカ 出版	大阪	2004	64-68
嘉山孝正 園田順彦	上衣系腫瘍	山浦晶 吉田純	脳神経外科学体系	中山書店	東京	2004	340-353
Todo T, Rabkin SD	Development of oncolytic replication-competent herpes simplex virus vectors	Curriel DT, Douglas JT	Cancer gene therapy	Humana press	Totowa	2004	199-210

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
Saino M, Maruyama T, Sekiya T, Kayama T, Murakami Y	Inhibition of angiogenesis in human glioma cell lines by antisense RNA from the soluble guanylate cyclase genes, GUCY1A3 and GUCY1B3	Oncology Report	12	47-52	2004
Sonoda Y, Sakurada K, Saino M, Kondo R, Sato S, Kayama T	Multimodal strategy for managing meningiomas in the elderly	Acta Neurochir (Wien)	147	131-136	2005
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	テント上グリオーマの手術ステージ分 類と手術方針	脳神経外科ジャーナル	13 (6)	448-453	2004
寺本明、 嘉山孝正、 倉津純一、 有田憲生	無症候性脳腫瘍	脳と神経	56 (1)	29-32	2004

Higuchi Y, Iwadate Y, <u>Yamaura A</u>	Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy	Neurol	63	2384-2386	2004
Kubota M, Saeki N, <u>Yamaura A</u> , Iuchi T, Ohga M, Osato K	A rare case of metastatic renal cell carcinoma resembling a nerve sheath tumor of the cauda equina	J Clin Neurosci	11	530-532	2004
<u>Yoshida J</u> , Mizuno M, Wakabayashi T	Interferon- β gene therapy for cancer: Basic research to clinical application	Cancer Science	95 (11)	858-865	2004
Wakabayashi T, <u>Yoshida J</u>	Practice of interferon therapy - Brain tumor -	JMAJ	47 (1)	18-23	2004
Takahashi J, Ueba T, <u>Hashimoto N</u> , Nakashima Y, Katsuki N	The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas	Surg Neurol	61	149-156	2004
Kanagaki M, Miki Y, Takahashi J, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, <u>Hashimoto N</u> , Konishi J	MRI and CT findings of neurohypophyseal germinoma	Eur J Radiol	49	204-211	2004
<u>Shibui S</u>	Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors D Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group -	Neurol med chir (Tokyo)	44	220-221	2004
<u>渋井壮一郎</u>	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
Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, <u>Ogawa A</u>	Three-dimensional anisotropy contrast imaging of gliomatosis cerebri: two case reports	Surg Neurol	62	151-155	2004
Beppu T, Inoue T, Shibata Y,	Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor	Surg Neurol	63	56-61	2005

Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, <u>Ogawa A</u> , Kabasawa H	of cell density and proliferation activity of glioblastomas				
Kamada K, <u>Sawamura Y</u> , Takeuchi F, Houkin K, Kawaguchi H, Iwasaki Y, Kuriki S	Gradual recovery from dyslexia and related serial magnetoencephalographic changes in the lexicosemantic centers after resection of a mesial temporal astrocytoma	J Neurosurg	100	1101-1106	2004
Kohno S, Nakagawa K, Hamada K, Harada H, Yamasaki K, Hashimoto K, Tagawa M, Nagato S, Furukawa K, <u>Ohnishi T</u>	Midkine promotor-based conditionally replicative adenovirus for malignant glioma therapy.	Oncol Rep	12	73-78	2004
三島一彦 <u>西川亮</u> 廣瀬隆則 松谷雅生	頭蓋内胚細胞性腫瘍における増殖因子受容体 c-Met 発現の検討	日本内分泌学会雑誌	80	87-91	2004
<u>Nishikawa R</u> , Sugiyama T, Narita Y, Furnari F, Cavenee WK	Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor receptor, Δ EGFR, in glioblastoma	Brain Tumor Pathology	21	53-56	2004
<u>Shirato H</u> , Aoyama H, Ikeda J, Fujieda K, Kato N, Ishii N, Miyasaka K, Iwasaki Y, <u>Sawamura Y</u>	Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	60	214-217	2004

Shirato H, Oita M, Fujita K, Watanabe Y, Miyasaka K	Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	60 (1)	335-341	2004
Aoyama H, Kamade K, Shirato H, Takeuchi F, Kuriki S, Iwasaki Y, Miyasaka K	Integration of functional brain information into stereotactic irradiation treatment planning using magnetoencephalography and magnetic resonance axonography	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	58 (4)	1177-1183	2004
Endo H, Kumage T, Jokura H, Shirane R, Tominaga T	Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma	Acta Neurochir (Wien)	146	291-298	2004
Fujimura M, Kumabe T, Tominaga T, Jokura H, Shirane R, Yoshimoto T	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
Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, Ohtomo K	Gamma Knife surgery for hemangioblastomas	J Neurosurg	102 (supple)	171-174	2005
中川恵一	C アーム型ライナックを用いた3次元 歳差集光原体照射法と治療計画システ ムの開発	Intervision	19 (7)	24	2004
Shibamoto Y, Sumi M, 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
角 美奈子	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