

200500489A

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 嘉山孝正

平成18年(2006)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 嘉山孝正 ————— 1

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 ————— 95

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 96

IV. 研究成果の刊行物・別冊 ————— 105

I. 總括研究報告

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

近年、転移性脳腫瘍の治療法として定位放射線照射が、全脳照射および摘出術に勝る有効性を持つのではないかとの期待が持たれている。しかしながらその適応は、直径が3 cm以下の症例に限られ、それ以上の症例に対しては、全脳照射単独または摘出術+全脳照射が選択される。一方、全脳照射には認知症(痴呆)をはじめとする高次神経機能障害が生じる可能性が危惧される。そこで、本研究班では臨床の場で経験することの多い少数の転移巣を持つ症例で、定位放射線照射の適応外とされる3 cm以上の病巣を有する症例に対して、摘出術を行い、残存病変に対しては高次神経機能障害が危惧される全脳照射を避け、定位放射線照射で治療する方法の是非を検討することを目的とした臨床試験を計画し、本年度は、日本で最大のがん臨床研究グループであるJCOGの脳腫瘍研究グループ臨床試験を計画し、臨床試験JCOG0504として平成17年11月4日に臨床試験プロトコールが承認され、登録を開始した。

分担研究者 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)、佐伯直勝(千葉大学医学部脳神経外科教授)、大西丘倫(愛媛大学脳神経外科教授)、富永悌二(東北大学医学部脳神経外科教授)、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)、中川恵一(東京大学医学部放射線科助教授)、澤村 豊(北海道大学医学部脳神経外科講師)、藤堂具紀(東京大学医学部脳神経外科講

師)、角 美奈子(国立がんセンター中央病院放射線治療部医長)、城倉英史(鈴木二郎記念ガンマハウス脳神経外科)。

班長協力者 庄野禎久(九州大学医学部脳神経外科助手講師)、佐藤英治(山梨大学医学部脳神経外科助手)。

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。現在、国際的には転移性脳腫瘍の治療に関して、多発病変に対して全脳照射単独治療が選択される以外は、摘出術＋全脳照射が標準治療とされてきた。しかしながら脳以外の臓器転移のコントロール率の改善に伴い、全脳照射による遅発性高次神経機能障害すなわち、認知症(痴ほう)の発生が、がん患者のQOLを著しく低下させる原因として問題視されている。この高次神経機能障害は、高齢者ほど発症しやすく、がん患者の高齢化に伴い今後益々問題となることが予想される。従って、術後の全脳照射に代わりうる治療法の開拓は、多発性転移がん患者の治療における緊急の課題である。

我が国においては、未だその有効性を比較検討するランダム化比較試験が十分に行われていないが、近年、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ・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。定位放射線照射は、病巣に選択的に放射線照射を行うため、全脳照射と異なり新病巣の発生予防効果はないが、病変周囲の正常脳への影響を抑えることが可能である。我々は、この定位放射線照射を必要に応じ摘出術後に繰り返し使うことで、術後の全脳照射と比較しても、生命予後を悪化させることなく、がん患者のQOLを保つことが可能ではないかとの仮説にたち、本治療法の有効性を明らかとすることを目的とした研究を計画した。

B. 研究方法

臨床の場で経験することの多い少数の転移巣を持つ症例で、定位放射線照射の適応外とされる3cm以上の病巣を有する症例に対して、摘出術を行い、残存病変

に対しては高次神経機能障害が危惧される全脳照射を避け、定位放射線照射で治療する方法の是非を検討することを目的とした臨床試験を計画し、国際標準の質の高い臨床試験とするため、日本で最大のがん臨床研究グループであるJCOGの脳腫瘍研究グループ（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」（平成15年）、厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業-がん臨床研究事業」（平成16年）、「転移性脳腫瘍に対する標準的治療確立に関する研究」班、厚生労働省がん研究助成金指定研究17指-4、「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班、厚生労働省がん研究助成金指定研究17指-5、「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班）の臨床試験JCOG0504として、研究を行った。研究のプロトコルの詳細は、C. 研究結果の項目に記載する。

なお、研究プロトコルの詳細は、JCOGホームページ (<http://www.jcog.jp/>)でも閲覧可能である。

C. 研究結果(今年度完成したプロトコルを項目Hの後に添付した。)

D. 考察

我が国では、3cm以下の小さなもので、転移数が少ない場合は定位放射線照射、多発例に対しては全脳照射、3cmを越え緊急に減圧の必要な腫瘍に対しては摘出術が選択される。この場合、術後の全脳照射が欧米では推奨されている。しかし、我が

国では全脳照射による神経障害(特に認知症/痴呆)の発生を危惧し、全脳照射を行わない施設が多数存在する。本研究は、この摘出術後の全脳照射を行わず、定位放射線照射を利用することで、生命予後を保ちつつ、放射線障害を抑制しQOLの改善、維持が可能であるかを検討するものである。これまで、このようなランダム化比較臨床試験は行われておらず、独創的な研究である。

E. 結論

本治療法の有効性が示されれば、全脳照射に係る入院期間の短縮と放射線障害によって引き起こされるADLの低下を抑制でき、転移性脳腫瘍患者の自宅復帰・家庭介護の可能性を高め、国民に計り知れない福利を提供するものと期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1.論文発表

<書籍>

嘉山孝正: 転移性脳腫瘍の治療戦略。吉田純、斎藤清編、脳神経外科の治療戦略と成績—前方視的調査2003-2004、医学書院、東京、2005。

嘉山孝正、櫻田香、毛利涉、齋野真、佐藤慎哉: 優位半球頭頂葉腫瘍の手術。(山下純宏編)脳腫瘍の外科—Biological behaviorにのつとった新しい治療戦略—、メディカ出版、大坂、pp24-29、2005

<雑誌>

佐藤慎哉、嘉山孝正: 転移性脳腫瘍に対する臨床試験。脳神経外科速報15: 937-942, 2005.

齋藤伸二郎、嘉山孝正: 脳腫瘍の診断と治療—頭蓋底外科における術中モニタリング—. 日本臨床63:347-352, 2005

佐藤篤、櫻田香、小久保安昭、佐藤慎哉、嘉山孝正: 急速な視力視野障害を呈した80歳の頭蓋咽頭腫に対して可及的摘出術と放射線療法が奏効した一例。脳神経外科33(12):1183-1189, 2005

2.学会発表

Takamasa Kayama: Advances in surgical management. Second quadreminal meeting of the World Federation of NeuroOncology. Edinburgh, 2005.5.

嘉山孝正: 安全な脳腫瘍の手術。第10回北里脳神経外科微小解剖セミナー。相模原市、2005年2月

嘉山孝正: 脳腫瘍。厚生労働省科学研究・がん医療均てん講演会。山形市、2005年3月。

嘉山孝正: 標準医療の意義と解釈—外科の立場から。第25回日本脳神経外科コンgres、北九州市、2005年5月。

竹村直、園田順彦、櫻田香、齋野真、齋藤伸二郎、城倉英史、嘉山孝正:

頭蓋底腫瘍に対する手術療法後の
Radiosurgery の役割. 第 17 回 日本頭蓋
底外科学会、千里市、2005 年 7 月.

嘉山孝正：脳腫瘍の治療-multimodality
を用いて— 第 64 回日本脳神経外科学
会総会、横浜市、2005 年 10 月

嘉山孝正：転移性脳腫瘍治療のスタンダ
ード：JCOG study を踏まえて—共同研究
報告— 第 64 回日本脳神経外科学会総会、
横浜市、2005 年 10 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

脳腫瘍研究グループ

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」(平成 15 年)
厚生労働科学研究費補助金「第 3 次対がん総合戦略研究事業-がん臨床研究事業」(平成 16 年)
「転移性脳腫瘍に対する標準的治療確立に関する研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-4
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」班
厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-5
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班

JCOG0504

**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(案)
「Ope+WBRT vs Ope+Salvage Radiation Therapy PhaseIII」**

略称: OPE+WBRT-OPE+SRS-P3

JCOG 脳腫瘍研究グループ代表者

野村 和弘

国立がんセンター中央病院 院長

研究代表者

嘉山孝正

山形大学医学部 医学部長

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

Fax: 023-628-5351

E-mail: tkayama@med.id.yamagata-u.ac.jp

研究事務局

佐藤慎哉 櫻田香

山形大学医学部 脳神経外科

〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5349

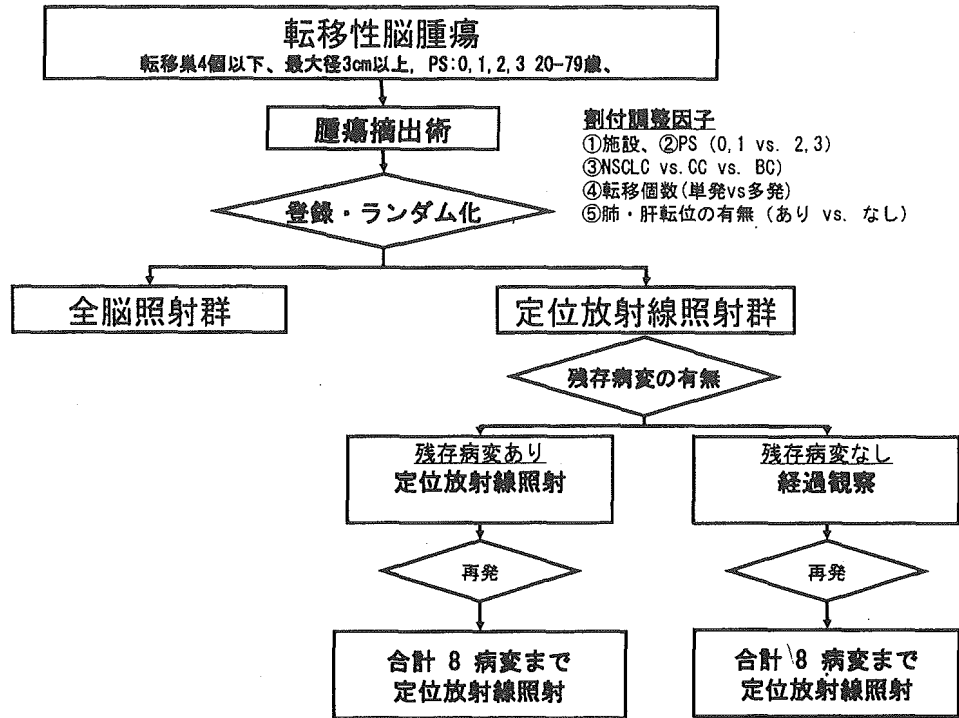
Fax: 023-628-5351

E-mail: sinsato@med.id.yamagata-u.ac.jp

コンセプト承認: 2004 年 9 月 11 日
一次審査提出: 2005 年 5 月 30 日
二次審査提出: 2005 年 9 月 14 日
プロトコール承認: 2005 年 11 月 4 日 登録開始: 2005 年 11 月 21 日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 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以上の転移巣が1つのみ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、PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化割合

0.3. 対象

以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRIにて、最大径の病変が3cm以上、かつその他の病変が3cm未満。
- 3) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 4) 術前のGd造影MRIにて、すべての病変が脳もしくは小脳に存在する。
- 5) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌のいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下
- 7) 腫瘍摘出術後21日以内である。
- 8) 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のいずれかである。
- 9) 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

0.4. 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/19日以上22日以内)を行う。
照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B 群: 定位放射線照射群

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。

① 登録時、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、リニアック、サイバーナイフのいずれか)を行う。

② 登録時残存病変*が無い場合

再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。

③ 再発時

a) 「定位放射線照射が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が8個以下

a) 最大径が3cm以下 → 定位放射線照射(γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか)を行う。

b) 最大径が3cmを超える、もしくは脳幹への進展・再発 → プロトコール治療中止

b) 「定位放射線照射が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が9個以上
→ プロトコール治療中止

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数:270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

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

目次

0. 概要.....	2
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	2
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
1. 目的.....	7
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	10
2.3. 治療計画設定の根拠.....	12
2.4. 試験デザイン.....	15
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	16
2.6. 本試験の意義.....	16
2.7. 附随研究.....	16
2.8. 特記事項.....	16
3. 本試験で用いる規準・定義.....	17
3.1. 脳の解剖.....	17
3.2. 組織型.....	17
4. 患者選択規準.....	19
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	19
4.2. 除外規準.....	20
5. 登録・割付.....	21
5.1. 登録の手順.....	21
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	21
6. 治療計画と治療変更規準.....	22
6.1. プロトコール治療.....	22
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	26
6.3. 治療変更規準.....	28
6.4. 併用療法・支持療法.....	29
6.5. 後治療.....	29
7. 予期される有害反応.....	30
7.1. 予期される有害反応.....	30
7.2. 有害事象/有害反応の評価.....	33
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	34
8.1. 登録前評価項目(A群・B群共通).....	34
8.2. 登録後の検査と評価.....	34
8.3. スタディカレンダー.....	37
9. データ収集.....	38

9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	38
9.2.	放射線治療品質管理・保証に関するもの	38
10.	有害事象の報告	41
10.1.	報告義務のある有害事象	41
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	41
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	42
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	42
11.	効果判定とエンドポイントの定義	44
11.1.	効果判定	44
11.2.	解析対象集団の定義	44
11.3.	エンドポイントの定義	44
12.	統計的事項	46
12.1.	主たる解析と判断規準	46
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	46
12.3.	中間解析と試験の早期中止	47
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	48
12.5.	最終解析	49
13.	倫理的事項	50
13.1.	患者の保護	50
13.2.	インフォームドコンセント	50
13.3.	プライバシーの保護と患者識別	51
13.4.	プロトコルの遵守	51
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	51
13.6.	プロトコルの内容変更について	51
14.	モニタリングと監査	53
14.1.	定期モニタリング	53
14.2.	施設訪問監査	55
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	55
15.	特記事項	56
15.1.	登録施設外での放射線照射を許容することについて	56
15.2.	附随研究	56
16.	研究組織	57
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)	57
16.2.	指定研究以外の研究班	57
16.3.	JCOG 代表者	57
16.4.	研究グループとグループ代表者	57
16.5.	研究代表者	57
16.6.	研究事務局	58
16.7.	放射線治療研究事務局	58
16.8.	参加施設	59
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会	60
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会	60
16.11.	データセンター	61
16.12.	特定非営利活動法人 放射線治療支援センター	62

16.13.	プロトコール作成	62
17.	研究結果の発表	63
18.	参考文献	64
19.	付表 APPENDIX	65

添付資料

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)

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以上の転移巣が1つのみ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、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

我が国における転移性脳腫瘍の頻度についての正確な統計は存在しない。しかし、がんで死亡する患者の約10～30%に脳転移が生じると考えられており¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、2002年の我が国における悪性新生物の死亡者数が約30万人(厚生労働省統計表データベースシステム:厚生統計要覧)であることから、計算上は我が国では毎年約3～9万人程度の患者で転移性脳腫瘍が生じていると考えられる。転移性脳腫瘍はがんによる死亡の主な原因の一つであると共に、脳の圧迫による神経障害が発生することより、がん患者のQOLを著しく低下させる原因の一つとなる。

転移性脳腫瘍の原発巣となるがん種の頻度は、日本脳腫瘍統計では肺がんが約60.1%、消化器系腫瘍が15.7%、乳がんが10.6%、腎泌尿器系の腫瘍が6.4%、婦人科系腫瘍が2.2%であった。

また、転移の発生部位は、ほぼ脳の体積と一致しており、大脳半球が約80%で、小脳が約15%、脳幹が5%程度である。

転移性脳腫瘍には、発見された時点で単発転移の場合と多発転移の場合がある。脳腫瘍研究グループのアンケート結果によると、単発・多発の比は約6:4(単発:多発)であった。

また、転移性脳腫瘍の予後は原疾患の状態に大きく影響されるが、転移性脳腫瘍を無治療で経過観察した場合の生存期間中央値(MST)は約1ヶ月、ステロイドを用いた場合のMSTは約2ヶ月、全脳照射を行った場合のMSTは3～6ヶ月程度と非常に予後が不良である。⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾しかし、転移個数が1個で原発巣がコントロールされている場合に限ると、腫瘍摘出術+全脳照射を行った場合のMSTは10～16ヶ月¹¹⁾¹²⁾¹³⁾と比較的予後が良いと考えられる。脳腫瘍研究グループのアンケート結果によると、参加施設の脳神経外科に紹介された患者のうち、原疾患がコントロール(2.1.2.3.a)参照)されていたのは約33%であった。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

1. 転移個数および腫瘍の大きさ

本試験の対象は、転移個数が4個以下で、最大病変の最大径が3cm以上の転移性脳腫瘍である。転移性脳腫瘍の治療戦略は、転移個数(単発or多発)、腫瘍の大きさ(3cm未満or3cm以上)で大きく異なる。そのため、単発・多発それぞれについて対象集団選定の根拠を以下に示す。

a) 単発の場合

単発の場合は、手術や放射線治療の良い適応となる。2.2および2.3で後述するが、単発の転移性脳腫瘍に対する文献的な標準治療は腫瘍摘出術+全脳照射と言わざるを得ない。しかし、全脳照射を行うことによって、白質脳症や脳萎縮とそれに伴う痴呆や、放射線性壊死、正常圧水頭症、下垂体機能低下症など様々な合併症が生じ得る。単発の場合は、原発巣がコントロールされていれば比較的予後が良い場合もあるため選発性の有害事象が特に問題となり、より低侵襲な治療開発が必要と考えられるために本試験の対象とした。しかし、腫瘍径が3cm未満の場合、2.3に後述する定位放射線照射が、より低侵襲であることに加えて効果が期待できるとして急速に普及しつつあり、手術とのランダム化比較試験が存在しないままではあるが施行可能な施設では第一選択とされている場合も多い。そのため、3cm未満の場合は本試験の対象とはせず、通常では定位放射線照射が適応とならない3cm以上(2.3.2-2)参照)のものを本試験の対象とした。

b) 多発の場合

多発性の場合には単発に比べて予後が不良であり、緩和治療の対象と考えられるために手術適応とならない場合が多い。しかし、腫瘍径が大きく(3cm以上)放置すると致死的と考えられる場合や、神経症状がある場合などでは手術が適応となる。

多発例でも、比較的転移個数が少なく手術適応になる患者に対しては、単発の場合と同じく腫瘍摘出術+全脳照射が標準治療として行われるが、単発の場合と同様に、より低侵襲の治療の開発が必要と考えられる。

上記の理由により、転移個数が少ない場合(4個以下)多発でも、単発と同じく本試験の対象とした。本試験の対象を4個以下とした理由は、1) 2.3.3. ii)で述べる本試験の試験治療「残存・再発病変に対して、全脳照射を行わず残存病変および再発病変に対する定位放射線を行う」の根拠となったSneedらの報告¹⁴⁾が転移個数4個以下を対象としており、5個以上の転移に対しては試験治療のエビデンスが存在しない

こと、2)臨床においても5個以上など病変数が多い場合は予後が悪いと考えられており、手術適応とならないことが多いことからである。また、神経症状を有する場合でも、最大病変の腫瘍径が3cm未満の場合、定位放射線照射が行われることが多いために本試験の対象とはしない。

3cm以上の病変が2つ以上ある場合は、i)全身状態が悪い場合が多い、ii)脳転移巣に対する手術が複数またはより広範囲の開頭を必要とする場合が多いために手術侵襲が大きい、などの理由により本試験の対象とすることは不適切と考えられる為に本試験では対象としないこととした。

2. 原発巣の組織型

原発巣の組織型については、非小細胞肺癌、乳癌、大腸癌のみを対象とすることとした。脳腫瘍研究グループで行ったアンケートでは、参加施設の脳神経外科に紹介された患者のうち、これら3つのがん種で全体のほぼ7割が占められていた。また、これらのがん種の転移性脳腫瘍に対しては、「2.2.対象に対する標準治療」で後述する同じ標準治療が選択されるために、本試験でもこの3つのがん種を対象とすることとした。他の転移性脳腫瘍に対する試験においても同様に、複数のがん種を同じ集団として試験対象としている場合が多い。

15,16,17,18)

その他の組織型を対象としない理由を以下に述べる。小細胞肺癌は、限局期・進展期を問わず初回治療で有効な治療効果が得られた場合には予防的な全脳照射が標準治療となっており転移性脳腫瘍が発見された段階では既に予防的な全脳照射が行われている可能性が高く、また多発転移を起こすために定位放射線照射の対象とはなりにくい。また、腎癌などの泌尿器系の腫瘍は放射線感受性が低いと考えられ、胃癌の転移形式としては腹膜転移が多く、食道癌では局所や肺・縦隔への転移・再発が多い。これらの転移を起こした場合にはその後の進行が早く、脳転移はこれらの転移が起こった後に起こる場合が多いため、脳転移が起こった時点での全身状態は極めて悪い可能性が高い。その為、脳転移の治療に対するベネフィットが得られる可能性が少ないと考えられるために、これらを対象とはしないこととした。

3. その他

a) 原発巣のコントロール

転移性脳腫瘍の脳転移以外の病変のコントロール状態としては以下の状況がある。

- i) 脳転移以外の病変が無い。
- ii) 脳転移以外の病変があるが増悪していない。
- iii) 脳転移以外の病変があり増悪している。

i)ii)に対して、頭蓋内病変に対しては同じ治療戦略が取られること、これまで行われた転移性脳腫瘍を対象とした臨床試験でも¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾i)ii)を対象としている場合が多いことから、本試験では上記のi)ii)を対象とする。

しかし、原発巣のコントロールの状態を詳細に規定することは難しい。その為、本試験では適格規準として、「脳転移以外の病変の急激な増悪傾向を認めない」と規定するのに加えて、頭蓋内病変に対する手術を目的として脳神経外科に紹介されたことと、間接的な指標ではあるが原発巣のコントロール状態をもっとも反映すると考えられる転移性脳腫瘍に対する手術を行う前のPerformance Status(ECOG)によって原発巣のコントロール状態を規定することとした。すなわち、術前のPSが0,1,2もしくは神経症状のみに起因するPS3のいずれかの場合は、原発巣のコントロール状態は上記のi)ii)と考えられるため本試験の対象とした。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

転移性脳腫瘍の合併症は、原発巣による合併症と、頭蓋内転移(=転移性脳腫瘍)による合併症、頭蓋内以外の他臓器転移による合併症に分けられる。

1) 転移性脳腫瘍による合併症

頭蓋内の転移病変による合併症は、大きく頭蓋内圧亢進によるものと局所症状(巣症状)に分けられる。

頭蓋内圧亢進は、転移性脳腫瘍自体の容積増加や周囲の脳浮腫の増大や、腫瘍による脳脊髄液の流出経路の圧迫などに起因する水頭症などによって引き起こされる。頭蓋内圧亢進による症状は、頭痛、悪心・嘔吐、意識障害などがあり、頭蓋内圧亢進が高度もしくは急激に起こった場合には脳ヘルニアを起こし死亡の原因となる。

局所症状(巣症状)は、腫瘍による圧迫や浸潤によって脳の機能が障害される事によって生じる神経症状である。そのため、どのような症状が生じるかは腫瘍の存在・浸潤部位によって多彩であり、運動麻痺、感覚障害、

視野障害、失語、痙攣発作、記憶力障害あるいはホルモン分泌障害などが挙げられる。例えば、大脳の前頭葉と頭頂葉の境界をなしている中心溝のすぐ前には運動野があり、その部位に腫瘍が存在した場合には反対側(腫瘍が右の脳にあれば体の左側)の運動麻痺が出現する。

その他に、抗癌剤の投与に伴う薬疹・肝機能障害、頭蓋内圧亢進時に脳浮腫の改善目的で用いられるステロイド投与による消化管出血・糖尿病などの合併症にも注意を要する。

2) 原発巣による合併症

a) 大腸癌

結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血や、腫瘍による腸閉塞が発生することがある。また、下部直腸癌においては、希ではあるが腫瘍による直腸穿孔がみられる場合がある。

b) 乳癌

乳癌の合併症としては、疼痛、異常乳頭分泌物、浮腫、発赤、変形などがある。

c) 非小細胞肺癌

非小細胞肺癌の主な症状は咳、痰、血痰、呼吸困難、胸痛などがあるが、その他に縦隔リンパ節腫大による反回神経麻痺、上大静脈症候群などを呈することがある。また、合併症としては閉塞性肺炎・腫瘍内部の壊死に伴う膿瘍形成、気管(気管支)食道瘻などがあるが、さらに進行した場合は胸水貯留、心嚢液貯留、遠隔転移による症状や腫瘍随伴症候群を呈する場合がある。

3) 頭蓋内以外の他臓器転移による合併症

頭蓋内以外の転移による合併症は、転移先の臓器によって多岐にわたる。主な転移先としては、肝臓、肺、骨などがある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発には、摘出腔からの局所再発および脳内他部位の新病変出現がある。増悪形式としては、残存病変の増大、放射線照射後の病変の増大、周囲脳浮腫の増悪がある。

2.1.5. 予後因子/予測因子

転移性脳腫瘍の予後因子としては、転移巣の数(単発 or 多発)・大きさ(3cm未満 or 3cm以上)¹⁹⁾、転移部位(テント下 or テント上)、原発巣のコントロール状態、原発巣の組織型などがある。

オランダで、1981年から1990年の脳転移患者1292例に対する予後因子の検討を行った、Frankらの報告した予後因子の主な項目を表2.1.5に示す。²⁰⁾

表 2.1.5.

項目		Hazard ratio	p-Value
PS	0 vs 1	1.24	0.02
	0 vs 2	1.74	<0.001
	0 vs 3	2.53	<0.001
転移個数	1-2 vs ≥ 3	1.33	<0.001
原発巣	乳がん vs. 肺がん	1.43	<0.001
	その他 vs. 肺がん	1.08	0.21
原発巣の状態	原発無し vs. 原発あるが増悪なし	1.35	0.01
	原発無し vs. 原発の増悪あり	1.60	<0.001

2.2. 対象に対する標準治療

2.1.2で述べたように、転移性脳腫瘍の治療戦略は転移個数(単発 or 多発)、腫瘍の大きさ(3cm未満 or 3cm以上)によって異なるため、単発と多発の場合を分けて、標準治療について以下に記載する。

2.2.1. 単発の場合

1) 欧米での標準治療

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、腫瘍摘出術+放射線治療などの検討が行われてきた。

a) 全脳照射 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の3つの比較試験

1990年に米国の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は腫瘍摘出術+全脳照射群の40週に対して、全脳照射群で15週と、腫瘍摘出術+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。¹⁵⁾ 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、欧州(オランダ)の Vecht らも 1993 年に、全脳照射 vs 腫瘍摘出術+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。¹⁶⁾ その結果、全脳照射群の MST6 ヶ月に対して、腫瘍摘出術+全脳照射群の MST10 ヶ月と生存期間で有意に腫瘍摘出術+全脳照射群が上回っていた。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、米国の 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¹⁷⁾。MST は全脳照射群 5.6 ヶ月、腫瘍摘出術+全脳照射群 6.3 ヶ月であり、生存期間の延長を示すことが出来なかった。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患者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。

b) 腫瘍摘出術単独 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の 1 つの比較試験、

また、Patchell らは、単発の転移性脳転移に対して、摘出術単独と摘出術+全脳照射(50.4Gy)の 95 例のランダム化比較試験の結果を 1998 年に報告している¹⁸⁾。この結果、全生存期間に有意差は見られなかったが、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。

c) 標準治療

それぞれの試験でのサンプルサイズは少ないものの、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る。

ただし、最大径が 3cm 未満の病変に対しては、γナイフを初めとする定位放射線照射が急速に普及しつつある。O'Neill²¹⁾らは、Mayo Clinic の 35mm 以下、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍摘出術+全脳照射(全脳照射は 82%で施行)を行った 74 例と、定位放射線照射+全脳照射(全脳照射は 96%で施行)24 例の retrospective な解析を行い、頭蓋内の再発(30% vs 29%)、1 年生存割合に差がなかったと報告している。しかし、腫瘍が存在した部位での再発に関しては、手術群での 58%に対して、定位放射線照射で 0%と手術群で有意に多かったと報告している。しかし、前向きなランダム化比較試験は行われておらず、定位放射線照射+全脳照射を標準治療とするエビデンスは存在しない。そのため、定位放射線照射の対象となる 3cm 未満の病変に対して、手術を行うか定位放射線照射を行うかは、施設の方針や設備によって決定されている。

2) 我が国での標準治療

我が国では腫瘍摘出術単独や、腫瘍摘出術+局所照射(全脳照射と同じ照射装置を用い、全脳照射よりも照射範囲を狭めた照射方法、2.3.2.-2)に述べる放射線を多方向より集中させる定位放射線とは使用する照射機器や方法が異なる)、腫瘍摘出後に再発したら定位放射線照射を行う、などの治療が各施設の方針に基づいて行われており、標準治療についての統一したコンセンサスは存在しない。JCOG 脳腫瘍研究グループ 16 施設から得られた昨年一年間の実態調査によると、単発の転移性脳腫瘍に対して摘出術後全脳照射が行われていたのは約 25%にすぎなかった。残りは摘出術のみ 38%、摘出術+局所照射 31%、摘出術+定位照射 6%であった。また、腫瘍径 3cm 未満の場合には、利用可能であれば定位放射線照射が第一選択とされている場合も多い。

それに対して JCOG 脳腫瘍研究グループでは、欧米のエビデンスに基づき、単発の転移性脳腫瘍に関して、腫瘍径が 3cm 未満の場合には定位放射線照射もしくは腫瘍摘出術+全脳照射、腫瘍径が 3cm 以上の場合には、腫瘍摘出術+全脳照射を標準治療とするとのコンセンサスを得た。ただし、腫瘍径 3cm 未満の場合には、その施設で利用可能であれば定位放射線照射を第一選択とすべきと考える施設が多い。

2.2.2. 多発の場合

多発性の転移性脳腫瘍では、画像上明らかではない他の転移巣があると考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、多発性であってもその中の一つ以上の腫瘍の径が大きい場合(3cm 以上)や、放置すると致死的と考えられる場合、症状がある場合などでは大きな病変に対して手術が適応となる場合がある。また、転移巣の最大の腫瘍径が 3cm 未満の場合には、数個程度であれば単発の場合と同様に定位放射線照射が選択される場合もある。

上記より、十分なエビデンスは存在しないが、少なくとも 3cm 以上の大きな腫瘍がある場合には、単発の場合

と同様に摘出術＋全脳照射が現時点での標準治療と考えられる。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 外科切除術

3cm 以上の転移性脳腫瘍が頭蓋内に存在する場合、腫瘍および周囲の浮腫に伴う頭蓋内圧亢進および正常脳組織の圧迫による神経症状が発生するため、手術による腫瘍摘出術が行われる。

転移部位は大脳と小脳のみが手術適応となる。脳幹などの転移性脳腫瘍は手術手技が難しく、また腫瘍摘出術によって正常脳組織を損傷した場合に致命的となる可能性が高いため手術適応とならない。多発病変が存在する場合は、その最大病変のみが腫瘍摘出術の対象となる。腫瘍摘出術では、可能な限り正常脳組織を損傷せず腫瘍のみを摘出する。

2.3.2. 放射線治療

1) 全脳照射

本試験の対象に対しては、手術摘出術＋全脳照射が標準治療として行われる。全脳照射の線量に関しては、現在の所コンセンサスは存在しないが、総線量 30–50Gy、1 回線量は 1.5–4Gy の範囲で報告があり、我が国では総線量 30Gy、1 回線量 3Gy が用いられることが多い。

全脳照射では、特に遅発性の有害事象が問題となる。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、放射線性壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などがある。特に、痴呆と認知障害が問題となり、DeAngelis²²⁾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 Ueki²³⁾らは、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 Sundaresa²⁴⁾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 Johnson²⁵⁾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。このため、最近では転移性脳腫瘍といえども、1 回線量を 3Gy から 2.5Gy に下げた全脳照射のほうが臨床現場では増えてきている。現在の最も標準的な全脳照射の線量としては、Andrews らの全脳照射±定位照射の第 III 相試験で用いられた 37.5Gy/15 回/3 週間という分割照射が挙げられる²⁶⁾。

上記の理由により、本試験では全脳照射の線量を Andrews らと同じ、総線量 37.5Gy(1 回線量 2.5Gy)/15 回/3 週間(5 回/週×3)とする。

2) 定位放射線照射

定位放射線照射は、多方向よりのγ線を一点に集中させ局所に高線量を照射するγナイフと、特殊なリニアック装置を用いて多方向より照射を行い局所に高線量を照射する方法に大別される。また、特殊な定位放射線照射としてサイバーナイフがある。サイバーナイフは、小型リニアック装置、ロボットアーム、X線透視位置認識システムよりなる定位放射線照射装置である。約 50–100 方向程度のX線を病巣に 1mm 以下の精度で集中して照射するため、他のリニアック装置を用いた定位照射やγナイフとほぼ同等の線量分布を得ることができる。

本試験では、上記のリニアックを用いた照射法、同じリニアックを用いるが上記の特殊な装置を用いたサイバーナイフ、γ線を用いたγナイフの総称を定位放射線照射と定義する。これらはほぼ同等の効果をもつと考えられることから、本試験ではこれら 3 つの方法をおなじ定位放射線照射として試験治療に用いることとした。

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言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ているが、照射対象が一定の大きさを超えると照射線量の均一性が保てなくなる特性があり、3cm 以上の大きな病変の治療には技術上の限界がある。

定位放射線照射は、現在急速に普及しつつある。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 未満の単発の転移性脳腫瘍では、定位放射線照射が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。

多発病変に対しても、定位放射線照射の検討が行われている。Kondziolka²⁷⁾らは、25mm 以下、2–4 個の多発性転移性脳腫瘍に対して、(腫瘍摘出術を行わず)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²⁸。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²⁶。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、サブグループ解析ではあるが転移個数が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ヶ月と上回っており(多重性の調整を行わず、 $p=0.039$) (転移個数が2-3個では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、日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)も4個以下3cm以下の多発病変での定位放射線照射単独と全脳照射+定位放射線照射の比較試験を行っており、両群で120例(予定登録数170例)を登録した段階の中間解析を報告している(median follow up time=6ヶ月)。1年生存割合は定位単独群 26%に対して全脳+定位群 36%($P=0.58$)であり全脳+定位群で生存が良い傾向があるが、統計的有意差を認めず生存に関するベネフィットについては確認できないと結論されている。²⁹ また、Sneedらは、初発の脳転移に対して手術を行わず、定位照射単独(268例)と全脳照射+定位放射線(301例)のretrospectiveな検討を行ったが、定位照射単独に対する全脳+定位照射のハザード比が1.09であった。この結果から、最初から定位照射に全脳照射を併用することは推奨されないとされている。³⁰

ただし、上記の試験の結果は標準治療である腫瘍摘出術が行われておらず、この結果を本試験の対象である腫瘍摘出術が行われた患者に適用することは難しい。

定位放射線照射を行った場合には、約15%以上で嘔気や頭痛、軽度の痙攣などの急性合併症が認められる。また、5-10%の患者で放射線性壊死を生じる可能性がある。

2.3.3. 本試験の治療レジメン

本試験の対象は、多発病変を有する場合と単発である場合に分けられる。以下にそれぞれの場合について述べる。

1) 単発病変の場合

単発の転移性脳腫瘍に対しては、ランダム化比較試験の結果、手術+全脳照射が標準治療である。手術+全脳照射 vs 手術単独の比較試験が行われた80年代~90年代前半は、転移巣の診断には主に造影CTが用いられていたが、造影CTは現在多く用いられているガドリニウム造影MRIと比較して小さい病変に対する診断能力が低いとされている。Davisら³¹の報告では、転移性脳腫瘍患者23人で造影MRIにて67病変を発見できたのに対して、診断能力を上げるために2倍量の造影剤を用いた造影CTにても37病変しか診断できなかったとされている。このように、手術 vs 手術+全脳照射の比較試験が行われた時期には、CTで単発と診断されていても微少な多発転移を見逃しており、その微小病変に対して治療が行われなかったために手術群で再発が多かったのではないかと可能性が指摘されている。それに対して、現在は微小転移をより発見しやすいガドリニウム造影MRIを用いており、造影MRIでも単発と診断される場合には、予防的な全脳照射を行わず、再発を発見した際に定位放射線照射を行えばよいとの考え方がある。

以上より、3cm以上の病変が手術で画像上全摘された対象に対して、予防的な全脳照射を行わずに経過観察し再発時にsalvage radiation therapy(救済的放射線治療 再発病変に対しての定位放射線照射)を行うことによって、生存に関して全脳照射を行った場合と同等の有効性が得られる可能性がある。実際に、脳腫瘍研究グループで行ったアンケート調査によると、単発性脳腫瘍に対しては手術単独が選択される場合が9/21(43%)あり、その際には再発時に定位放射線照射が選択される場合が多い。また、手術+全脳照射に比べて、1)患者のQOLを著しく損なう可能性のある痴呆や認知障害などの晩期有害事象が少ない、2)治療・入院期間が短い、などの理由からより低侵襲の治療であると考えられる。

上記より、標準治療に比べて、同等の有効性とより低侵襲であることが期待できると考えられたために、手術+(残存病変がある場合)定位放射線照射+Salvage Radiation Therapyを試験治療として採用した。

2) 多発病変が存在する場合

多発転移が存在する場合には、明らかではない微小転移があると考えられるため、理論的には全脳照射が必要となると考えられる。しかし、Sneedら¹⁴)は、単発+多発転移性(4個以下)脳腫瘍で、定位放射線照射単独