

表1 中枢神経系悪性リンパ腫に放射線照射をするべきかどうかの論争

Reni M and Ferreri AJMの主張 <sup>12)</sup>	Hoang-Xuan K and Delattre JYの反論 <sup>12)</sup>	筆者のコメント
High-dose MTX (HDMTX) に照射を加えた治療の成績はCR率82～89%, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値32～40カ月, 生存期間 (OS) 中央値33カ月と報告されているのに対して, HDMTX単独による治療ではCR率30～65%, PFS 13～17カ月であるから, 治療効果という観点では放射線の必要性は明らかである。		化学療法のみの場合PFSは短いかもしれないが, 再発後照射を行うことによってOSは概して遜色なく, Reni Mらによって引用されている文献でもPFS中央値は13カ月であるがOS中央値は23+カ月で, 遜色ない <sup>6)</sup> 。
60歳以上についてみても, 放射線照射を加えた場合の奏効率90%, OS中央値22～32カ月は, 化学療法単独の場合の奏効率48%, OS中央値14カ月より優れている。	高齢者で化学療法単独の場合のOS中央値の報告は14～34カ月で, 照射を併用した場合の18～32カ月と違いはない。	引用論文の食い違いがある。
最近の phase III study によればHDMTXを含む多剤併用療法に照射を加えて治療された症例の神経毒性発生率は23%で, 同じ化学療法のみで照射を加えなかった場合の発生率21%と同じであった。また治療後2年間に神経毒性が発生する率は, 多剤併用化学療法の報告でも8～14%で, これはHDMTX単独治療に照射を加えた場合の6～10%と同等である (したがって化学療法特にMTX以外の薬剤も神経毒性に関与しているはずである)。	化学療法単独の場合の遅発性神経毒性の発生率は0～8%である。	
化学療法単独治療における神経毒性の発生率の報告はCRであった症例に限って述べられていることが多い。放射線照射を併用した場合でも全体の神経毒性発生率は15%であるが, CR症例に限れば3.7%である <sup>5)</sup> 。		確かに, 残存腫瘍による神経症状の悪化を区別しなければならぬという点は, データの解釈に注意を要する。
照射による神経毒性が高齢者に起こりやすいというが, 元来高齢者には認知機能障害が存在する可能性が高いから, その評価は十分に慎重であるべきである。事実, 神経毒性の発生率は年齢とは関係しないという報告もある。	60歳以上の症例に化学療法+照射を行った場合の痴呆の発生率の高いことは明らかで, 発生率は19～62%, あるいはそれ以上に及ぶ <sup>5,11)</sup> 。	
結論 照射を施行しないという選択は, たとえ高齢者においても, あくまで, 無作為化比較試験の結果を待つべきである。	高齢者において無作為化比較試験を行うことは, わかり切った神経毒性の発生を招来することになり, 倫理的に許されない。	

-4まで total 10mg/kg), cyclophosphamide (day-3と-2の2日間60mg/kgずつ) という3剤によるものであった。治療の結果22人中12人がCRを維持して3年生存率は63.7%であった<sup>15)</sup>。経過中7人が神経毒性を発症し2人がそのために死亡しているが、再発あるいは治療抵抗性の中枢神経系悪性リンパ腫の治療成績としてはきわめて優れたものと考えられる。

初発症例に対してはMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerからの報告がある<sup>16)</sup>。まずMTX 3.5g/m<sup>2</sup>を2週間毎に4回投与して効果を評価しCRまたはPRの症例のみをピックアップした。続いて5回目を投与した後、cytarabine 3g/m<sup>2</sup>を2日間投与してからperipheral-blood stem cellを採取、1カ月後に2クール目のcytarabineを同様に投与した後、intensified chemotherapyを開始した。Carmustine (BCNU) 300mg/m<sup>2</sup>をday-7に、etoposide 100mg/m<sup>2</sup>とcytarabine 200mg/m<sup>2</sup>を12時間ごとにday-6から-3までそれぞれ8回、melphalan 140mg/m<sup>2</sup>をday-2に投与した(BEAM regimen)。28症例が登録され、16例がはじめの4回のMTXによってPR以上となり14例がBEAM regimenに進んだ。中央値28カ月の追跡の時点では全体の生存率は55%、無増悪生存期間中央値は5.6カ月、BEAM regimenを行った症例の生存率は60%、無増悪生存期間中央値は9.3カ月であった。治療死を1例認めているが有意の高次機能障害は出現していない。放射線照射を行わずに強力な化学療法で治療していこうという考え方が基本的なコンセプトであるが、まだまだ試みは始まったばかりである。

### 3. 予後スコア

中枢神経系悪性リンパ腫の予後を予測するスコアの提案がなされている<sup>17)</sup>。ヨーロッパのThe International Extranodal Lymphoma Study Groupは378例の中枢神経系悪性リンパ腫を渉猟

し、まず予後因子を抽出した。単変量解析による検定の後、多変量解析で独立な予後因子であることが確認されたのは、年齢、The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) によるperformance status (PS)、血清LDH値、髄液蛋白濃度、および腫瘍占拠部位の5つであった。これらから表2のようなスコアを算出し、105例の

表2 The International Extranodal Lymphoma Study Groupによる中枢神経系悪性リンパ腫の予後スコア (文献17)

項目	基準	スコア
年齢	60歳以下	0
	61歳以上	1
ECOG * PS	0, 1	0
	2, 3, 4	1
血清LDH	正常	0
	上昇	1
髄液蛋白濃度	正常 60歳以下の場合 45mg/dl 以下	0
	61歳以上の場合 60mg/dl 以下	
	上昇	1
腫瘍占拠部位	脳深部に及ばない	0
	脳深部に及ぶ 脳室周囲, 基底核, 脳梁, 脳幹, 小脳	1

\*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

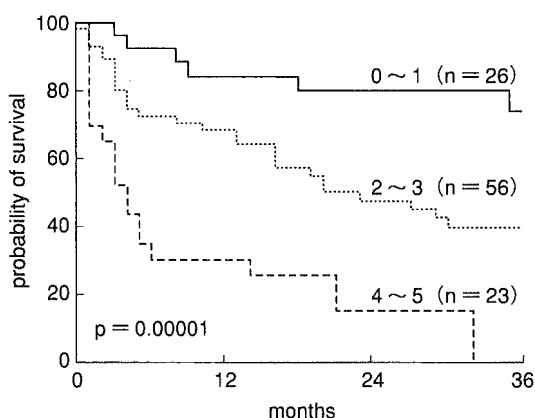


図2 The International Extranodal Lymphoma Study Groupのprognostic scoreによって層別された中枢神経系悪性リンパ腫の生存曲線 Score 0~1, score 2~3, score 4~5の症例の2年生存率はそれぞれ80%, 48%, 15%で、このscoreは有意に生存率を予測する (p = 0.00001) (文献17)。

症例で検討した結果、有意な予後予測が可能であることが示された (図2)。腰椎穿刺による髄液採取は侵襲的であり、また全例に可能なわけではないという問題点がある。

## 文献

- 1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ver. 1. 2003. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)
- 2) Fine HA. Primary central nervous system lymphoma: Time to ask the question. *J Clin Oncol* 2002; 24: 4615-7.
- 3) Primary CNS Lymphoma (PDQ®). <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/primary-CNS-lymphoma/HealthProfessional/page1>
- 4) Abrey LE, Yohalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: The next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50.
- 5) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4643-8.
- 6) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1044-9.
- 7) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4489-95.
- 8) Fliessbach K, Urbach H, Helmstaedter C, et al. Cognitive performance and magnetic resonance imaging findings after high-dose systemic and intraventricular chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2003; 60: 563-8.
- 9) Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2726-31.
- 10) Herrlinger U, Schaber M, Brugger W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2000; 51: 247-52.
- 11) Bessell EM, López-Guillermo A, Villa S, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2001; 20: 231-6.
- 12) Reni M, Ferreri AJM. Is withdrawal of consolidation radiotherapy an evidence-based strategy in primary central nervous system lymphomas? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1165-7.
- 13) Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000; 88: 637-47.
- 14) Tyson RM, Siegal T, Doolittle ND, et al. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 627-33.
- 15) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 742-9.
- 16) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4151-6.
- 17) Ferreri AJM, Blay J-Y, Reni M, et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 266-72.

特集/悪性脳腫瘍に対する最近の治療

## 2. Low Grade Glioma\*

嘉山孝正\*\* 毛利 涉 櫻田 香 佐藤 慎哉

Key words : low grade glioma, surgery, radiation, therapy

### はじめに

Low grade glioma (LGG) は一般的には, high grade glioma が malignant glioma という感覚から, 'low' ゆえに benign glioma という印象がある。しかし, WHO の悪性度分類では LGG に grade I, II glioma が含まれる<sup>1)</sup>。基本的に手術により治癒可能な grade I は benign glioma といってよいものであるが, 50~70% が最終的に腫瘍死し<sup>7)</sup>, 平均生存期間も 5~10 年程度である grade II glioma は悪性脳腫瘍のカテゴリーに入るべき疾患である<sup>7,18,28,37)</sup>。本稿では誌面の都合で grade II glioma の治療に限定し紹介することとする。LGG の予後因子に関して, さまざまなもの(年齢, 神経症状, 腫瘍体積, 組織型, 手術のタイミング, 手術における摘出率, 放射線治療の有無など)が検討されているが, 明らかな予後因子として受け入れられているものは現時点では年齢と組織型だけである<sup>12,27,40,41)</sup>。

治療法も, 生検術の後の経過観察から手術, 放射線治療まで様々な報告があるが, randomized controlled trial (RCT) が行われていないため明確な治療法は確立してしない。

したがって, 現時点での治療法は Class III evidence に基づくものであるが, 比較的最新の文献をレビューし, 最近の治療法に関してわれわれの治療の考え方を併せて紹介する。

### I. LGG 治療の現状

成人テント上 LGG が画像上疑われる場合, 「組織診断をまず確定させるべきである」ことに関してはコンセンサスが得られている<sup>7,12)</sup>。この理由としては, 1) 非腫瘍病変, 腫瘍病変の鑑別, 2) 悪性腫瘍の早期診断

(MRI で Gd 造影されない glioma の 1/3 は malignant), 3) LGG 中の subtype を確定させるといったことが挙げられる<sup>6)</sup>。しかし, 1) 手術をどのタイミングで行うか, 2) 腫瘍をどこまで摘出するか, 3) 放射線治療をどのタイミングで行うか, 4) 化学療法を併用するかということに関してはコンセンサスが得られていない。

### II. 手術のタイミング

LGG の手術のタイミングに関しては, いくつかの論文が早期手術に対して疑問を投げかけている<sup>5,30,31,41)</sup>。早期に手術を行ったほうが予後がいいということに関する十分なエビデンスがないというのが彼らの主張であるが, 逆に待機手術のほうが予後良好であるというエビデンスもまた存在しない。一方で, 待機手術には以下のリスクが存在する。1) 悪性変化, 2) 腫瘍の増大にともなう不可逆的な神経脱落症状の出現, 3) 難治性のもんかん発作の出現。特に悪性変化に関してはいくつかの報告がある。LGG が再発時に悪性化する頻度は 13~86% であり, その期間は, およそ 28~60 カ月と報告されている<sup>2,18,31,33,43,44)</sup>。治療の影響に関しては controversial であるが, Recht らは LGG が疑われた症例に関し, biopsy を行わず, 経過観察を行ったが, 平均 29 カ月で手術が必要となり, 50% の患者が anaplastic change をきたしたと報告している<sup>31)</sup>。また, 発症年齢が高いほうがより悪性で予後が悪いとの報告から, 現時点では 35 歳以上の患者には診断時に摘出術を行うべきであるとの意見が多い<sup>42)</sup>。一方, 35 歳未満の患者にも, 1) 頭蓋内圧亢進症状を呈するもの, 2) mass effect により神経脱落症状を認めるもの, 3) コントロール不良のもんかん発作

\*\* Treatment for Low Grade Glioma Focusing on Grade II Glioma

\*\* 山形大学医学部情報構造統御学講座神経機能再生外科学分野 (〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2) Takamasa Kayama, Wataru Mouri, Kaori Sakurada, Shinya Sato : Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan

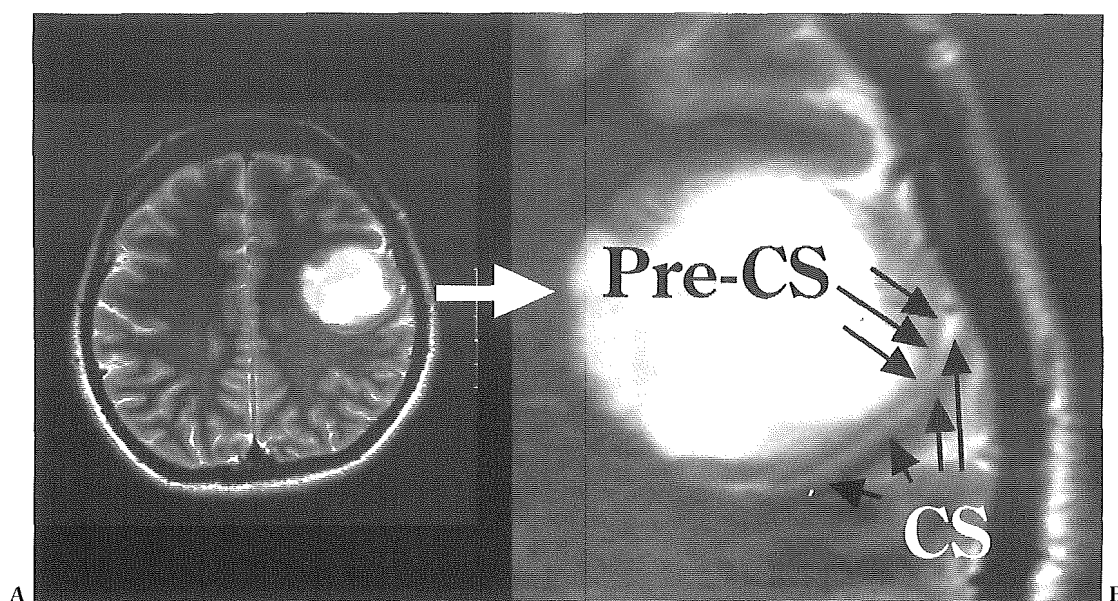


図1 Diffuse astrocytoma 患者のMRI T2強調画像

A: 腫瘍は左前頭葉に存在し、境界は比較的明瞭である。B: 拡大して検討すると腫瘍は前頭葉の中心溝(CS)のすぐ前方の中心前回(一次運動野)には存在せず、中心前溝(pre-CS)の前方の運動前野に存在する。結果的に運動機能を悪化させることなく腫瘍は全摘出可能であった。

を認めるものには積極的な治療が推奨されている<sup>12)</sup>。

われわれの施設では、年齢にかかわらず、診断時に腫瘍摘出術を行うことを原則としている。

その理由として、1)若年者でも、高齢者同様に腫瘍が将来悪性化する可能性が否定できないこと(すなわち、LGGを多臓器の新生物(がん)と同様に考える)、2)若年者の場合、てんかんが初発症状であることが多く、適切な治療を行うことで発作は消失し、抗てんかん薬の服用を中止できる利点があることが挙げられる。

### III. 手術による摘出率

手術による摘出率の向上が、LGGの患者の生存期間を延長させるか否かという問題も未だ controversial である。これはRCTが行われていないためであり、現在のところ手術の摘出率に関するエビデンスは、すべてClass III evidence である。Kelesらのレビューによれば、CT時代以降の30の論文を検討すると、1990年以前は摘出率は全生存期間に影響しないという結論が優勢であったが、1996年以降は、radical resectionは全生存期間を延長させるとの意見が優勢になってきている<sup>12)</sup>。手術摘出を論ずる場合の問題点は、腫瘍塊(tumor bulk)の範囲を決定することであるが、現時点ではMRIを用いるしか方法がなく、それも施設により相違がある。したがって、摘出率の評価が術者に

よって一定でないなど問題点が多い。現時点では症状を改善させる目的で腫瘍の最大限の摘出を目指すという点は、おおむね受け入れられており、いかに症状を悪化させないで手術を行うかということに主眼が置かれつつある。そのためには、最新の医療診断技術、手術支援装置を用いることが必須になってきている。以下、われわれの morbidity を最小限にするための術前評価法、摘出法を紹介する。

### IV. 術前評価法

症状を悪化させることなく、腫瘍をどこまで摘出可能であるかを術前に検討することは極めて重要である。そのためには、まず腫瘍の広がり、周囲脳との関係(境界が明瞭であるか、機能野と接しているかなど)を詳細に検討する必要がある。現在、行われている検査に関してその有用性を簡単に解説する。

#### 1. MRI

造影される頻度の低いLGGにおいては、腫瘍の存在部位を正確に描出するMRIは最も有用な検査の1つである。MRIを検討すると、diffuseに浸潤するLGGといえどもある程度の腫瘍塊(tumor bulk)が存在する症例が多いことが明らかになった<sup>26)</sup>。また、図1に示すような症例では、腫瘍は中心前回には存在せず、その1つ前方の脳回に存在していることが

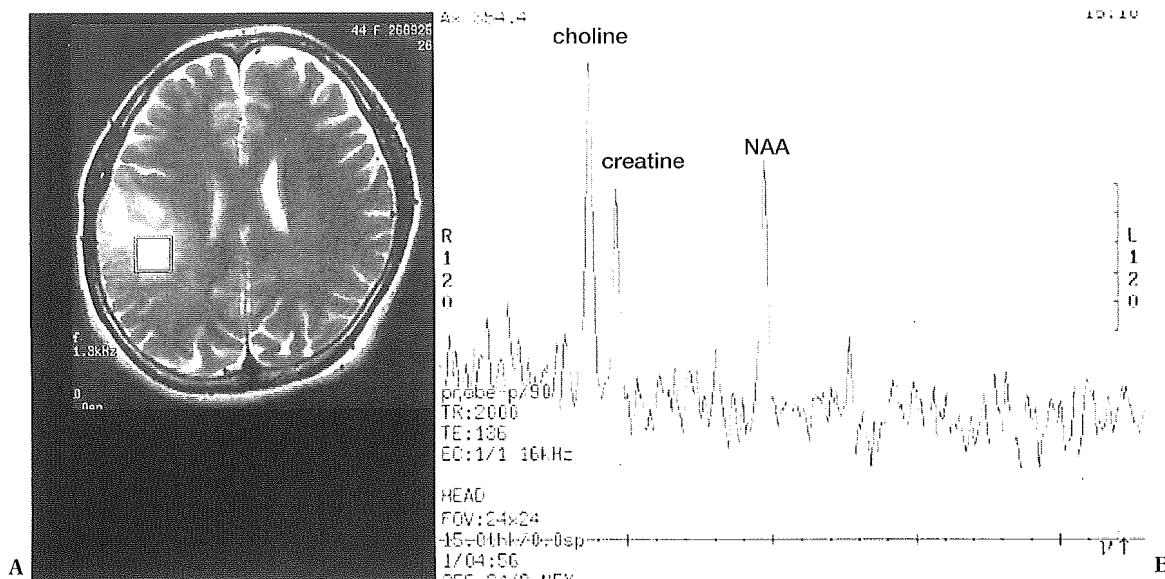


図2 Diffuse astrocytoma 患者の MRI T2 強調画像と MRS 像

A: 腫瘍の中心部に region of interest (ROI) (図□)を設定し撮像する。B: Choline の creatine に対する相対的なピークは上昇し、NAA の相対的なピークは低下している。

MRI から判断可能である。したがって、CT 時代と比較すると手術の可否あるいはプランニングを術前に十分行うことが可能となった。

## 2. MR spectroscopy (MRS)

病変部の神経伝達物質、脂質、乳酸などの化学物質の MR スペクトルを解析し、特定の化学物質の相対量的変化をとらえ、病変の性質診断、腫瘍の悪性度診断を行うものである<sup>20)</sup>。通常、脳腫瘍の診断で行われる <sup>1</sup>H-MRS で検出される代表的代謝物質は N-acetyl aspartate (NAA) (1.4 ppm), choline (3.20 ppm), creatine (3.04 ppm) である。LGG においては通常、NAA のピークが低下し、相対的に choline が creatine よりも高くなる(図2)。

## 3. functional MRI (f-MRI)

一般的な方法は T2\* コントラストを利用する BOLD (blood oxygenation level development) 法である<sup>17)</sup>。functional MRI の現時点での臨床応用は運動野、言語野の同定といった目的に用いられている(図3)。

## 4. Diffusion tensor imaging (DTI), Diffusion tensor tractography (DTT)

従来は画像で描出が不可能であった脳内の線維連絡も、近年の画像診断の進歩により描出が可能となった。現時点で臨床的に普及しているものは DTT, DTI といった手法による錐体路の線維の描出である<sup>45)</sup>。これにより腫瘍と深部白質線維の走行の関係が術前に把

握できるようになった(図4)。

## 5. Magnetoencephalography (MEG)

臨床利用可能な施設は限られているが、脳磁図 (MEG) も有用な運動野同定法の1つである<sup>38)</sup>。特に運動野から発生した腫瘍なのか、運動前野あるいは第一次感覚野から発生したもののなのは、症例によっては同定が難しいこともあり、その場合 MEG は有用な検査となる。自験例 30 例の検討では、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 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。

## V. 術中手技

### 1. 手術摘出法 (Sulcus opening 法)

術前検査にて摘出範囲を脳回のレベルで決定しておけば、摘出時は脳溝を底部まで開放し (Sulcus opening 法)、腫瘍への栄養血管を同定、処理することにより安全な摘出が可能である<sup>26)</sup>。

### 2. SSEPs MEP

Somatosensory evoked potentials (SSEPs) は中心溝同定に有用な方法であり、運動野近傍腫瘍においてはルーチンに準備すべきである。中心溝を同定し、一次運動野を確認した後は、そこに電極をセットし motor evoked potentials (MEP) をモニターし摘出を行う。術前の麻痺の強い患者では MEP のモニターは原則とし

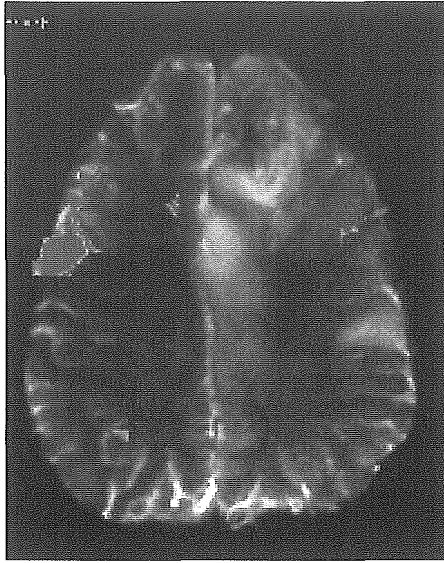


図3 BOLD法を用いて撮像したf-MRI 利き手は左手であり、言語優位半球は右と推定された。

て不可能であるが、それ以外の患者ではモニタリングが可能であり、摘出前のMEPをコントロールとし振幅変化を観察することで術後運動機能の予測が可能である<sup>15)</sup>。

### 3. Intraoperative subcortical stimulation

腫瘍が錐体路に深部で近接する場合、術中に錐体路

を同定するのに有用な手法である。Bergerらは、この手法を用いることにより術後の運動機能の悪化を5%以内に抑えることができたと報告している<sup>11)</sup>。

### 4. ナビゲーションシステム

近年、急速に普及してきているナビゲーションシステムは術中支援装置として脳腫瘍の摘出術には欠かせないものとなってきている<sup>13)</sup>。

### 5. Awake craniotomyを用いた術中脳機能マッピング

言語に関係した優位側シルビウス裂周辺に腫瘍が存在する場合、術中脳機能マッピングは有用な手法である。特に、言語機能が侵されていることが多いhigh grade gliomaに比較し、LGGは症状が軽度であることが多く、この手法を用いることにより言語機能が温存できる場合が多い<sup>3, 10, 13)</sup>。

### 6. 術中MRI

まだ限られた施設のみで導入されているだけであるが、今後脳腫瘍摘出術において極めて有用なツールとして用いられると予想される<sup>22)</sup>。

## VI. 術後評価

摘出率の評価は術後のMRIで客観的に評価されるべきである。それも術後benign enhancementの生ずる72時間以内の撮像が望ましい<sup>1)</sup>。また、並行して摘出標本の詳細な病理組織学的、分子生物学検討も行う。

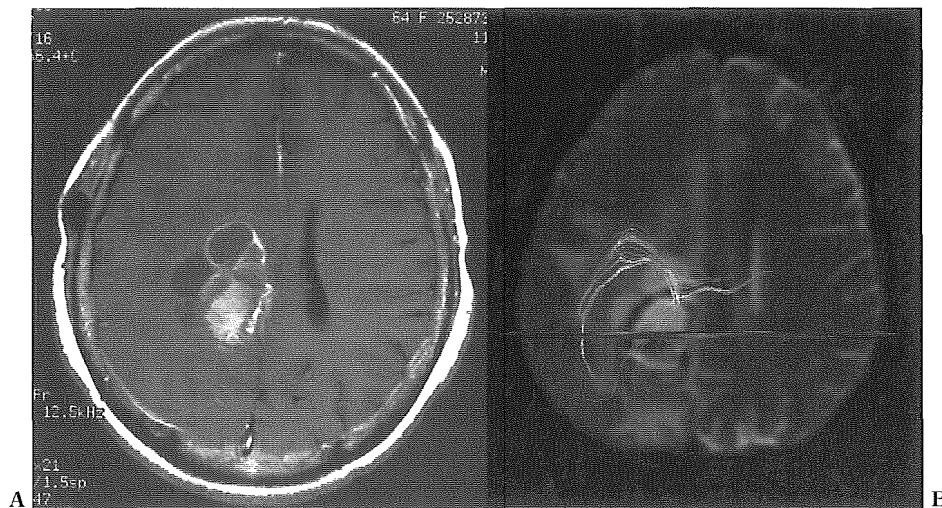


図4 Diffusion tensor tractography(DTT)による錐体路の描出

A: MRI Gd 造影 T1 強調画像では腫瘍は中心後より運動野、錐体路を前方に圧排していると考えられる。B: DTTより錐体路は腫瘍の前方から内側に投射していることが明らかとなった(東京大学医学部附属病院放射線科画像情報処理・解析研究室において開発されたMR拡散テンソル解析ソフトウェア「dTV」を使用)。



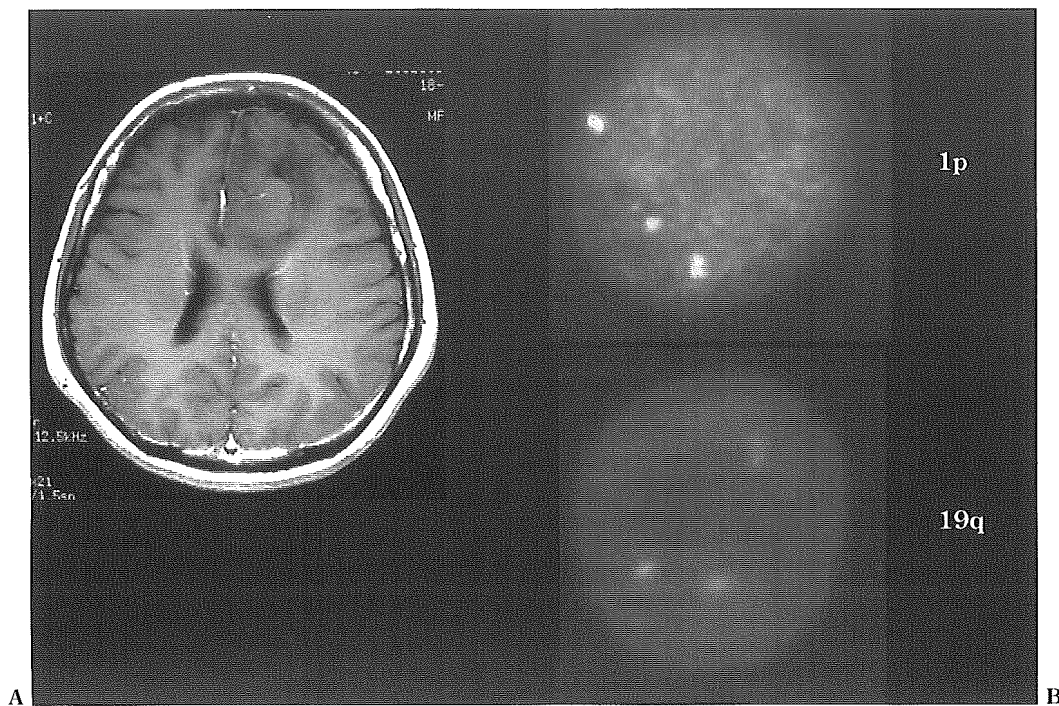


図5 Oligodendroglioma 患者の摘出標本における、FISH 法による 1p, 19q 欠失の同定

A: 48 歳女性 Lt. frontal oligodendroglioma の術前 MRI。B: 摘出標本より FISH 法にて解析を行った。コントロールの 1q signal (green) は 2 つであるのに対し 1p signal (red) が 1 つであり欠失が疑われる。同様に 19p signal (green) は 2 つ認められるのに対し、19q signal (red) は 1 つであり、これも欠失が疑われる。この結果より本症例に対し PAV 療法を施行した。

## VII. 組織型

WHO 分類 grade II を LGG と考えた場合、いくつかの subtype を考えなくてはならない。特に近年、治療反応性、生命予後の点で重要視されているのは diffuse astrocytoma, oligoastrocytoma, oligodendroglioma の診断である。2003 年の全国脳腫瘍統計によれば 1984 ~ 1996 年までの astrocytoma の登録数は 3,908 例、oligodendroglioma は 490 例、oligoastrocytoma (mixed glioma) は 272 例であり、grade II glioma のほとんどは astrocytoma であったが、近年は病理側の診断基準の変化により oligodendroglioma の頻度が著しく上昇している<sup>25)</sup>。治療、特に化学療法への反応性は oligodendroglioma のほうが良好であり、全生存期間も長い<sup>4)</sup>ため、治療成績を議論する上で大きなファクターになっている<sup>4)</sup>。

## VIII. 放射線治療

LGG に対する放射線治療は広く行われているが、その有用性についても十分に証明されているわけでは

ない。これは LGG はいくつかの組織型に分かれており、その subtype により生存期間が異なることが近年明らかになり、そのバイアスが無視できないためである<sup>33,34,36,43)</sup>。数少ない prospective randomized trial の結果では、手術後の放射線療法群と経過観察群との間に全生存期間において差は認めず、再発までの期間も統計学的にわずかながら有意差を認める程度のものであった<sup>9)</sup>。また、放射線の dose に関しては 59.4 Gy vs 45 Gy と 64.8 Gy vs 50.4 Gy の 2 つの RCT が行われたが、いずれも生存期間に有意な差は認めていない<sup>8,36)</sup>。現時点での治療に関するコンセンサスは、放射線治療は有効な治療法であるが線量は 60 Gy 以下とし、照射のタイミングは、1) 残存腫瘍の有無にかかわらず速やかに、2) 残存腫瘍のある場合のみ速やかに、全摘出の場合は再発時、3) 再増大、再発時とという 3 つの選択肢があるが、現時点ではいずれの方針でも治療成績に明らかな差はないとされている<sup>12,21,43)</sup>。われわれの施設では、小児例を除き 1) の方針で放射線治療を行っている。



表1 摘出率と予後の関係

Author & Year	No. of patients	Extent of resection (no. of patients)	Estimated 5-year survival rate(%)	UV p value	MV p value
Laws Jr et al 1984 <sup>16)</sup>	461	GTR(57) RST(48) STR/Bx(356)	61 44 32	<0.0001	
Philippon et al 1993 <sup>27)</sup>	179	GTR(45) STR(95) Bx(39)	80 50 45	0.00022	<0.01
Scerrati et al 1996 <sup>32)</sup>	131	GTR(76) STR(31) PR(24)	100 93.7 91.7	0.0005	0.001
Soffiatti et al 1989 <sup>39)</sup>	81	GTR(19) STR(49) PR<50%(13)	51 24 0	0.0009	<0.01
Rajan et al 1994 <sup>30)</sup>	82	GTR(11) STR(30) PR(22) Bx(19)	90 52 50 42	<0.05	NS
North et al 1990 <sup>24)</sup>	77	GTR(8) STR(43) Bx(26)	85 64 26	NS 0.013	0.002
Nicolato et al 1995 <sup>23)</sup>	74	GTR(16) PR(58)	87 26	0.0001	S
Shaw et al 1994 <sup>35)</sup>	71	GTR(10) STR/Bx(61)	80 55	NS?	0.0065
Piepmeyer et al 1996 <sup>28)</sup>	55	GTR(31) STR/Bx(24)	100 77	0.0013	S
Medbery et al 1988 <sup>19)</sup>	50	GTR(8) <GTR(42)	57 43	NS	NS
BTRJ 2003	5488	GTR(930) STR(1094) PR75%(1022) PR50%(504) Bx, PR<50%(1524) Decompression(120) None(294)	88.5 75.4 64.7 60.7 54.9 58.9 49.2		

Keles et al<sup>12)</sup>より一部引用。GTR: gross total resection, RST: radical subtotal resection, STR: subtotal resection, PR: partial resection, Bx: biopsy, UV: univariate, MV: multivariate, NS: not significant, S: significant, ? : possibly, BTRJ: brain tumor registry of Japan

## IX. 化学療法

LGGに対する化学療法の有用性を証明するエビデンスの高い論文は存在しない。しかしながら近年、oligodendrogliomaに対して procarbazine, CCNU, vincristine を用いた PCV療法 の有用性が報告されている<sup>4)</sup>。わが国では、diffuse astrocytoma に対しては明確なエビデンスは存在しないが、従来から用いられ

ている ACNU が community standard として使用されている。一方 oligo 系, 特に LOH1p,19q の認められた症例に対しては PCV療法 の変法である PAV療法 (CCNU の代わりに ACNU を用いる) が近年, 普及している。われわれも LOH1p,19q の検査をルーチンに行い, それに基づいた治療を選択している(図5)。

## X. 治療成績

近年のLGGの治療成績に関して、手術の摘出率による差を検討した論文を表1に示す<sup>16, 19, 23~25, 28~30, 32, 35, 39</sup>。摘出率が向上するにつれ、治療成績もおおむね向上するのは明らかである。全摘出術+放射線治療を併用して、5年生存率90%程度が一般的な治療成績である。

### おわりに

LGGに対する最近の治療のレビューをわれわれの治療方針と併せて紹介した。LGGの治療は5年生存率を議論する時代から根治、さらには患者さんのQOLを考えた治療に変わりつつあると思われる。われわれは、現時点では症状を悪化させないで最大限の摘出を行い、その後放射線治療を追加することで良好な成績を得ている。

### 文 献

- 1) Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S : Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma : objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34 : 45-60, 1994
- 2) Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE : The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74 : 1784-1791, 1994
- 3) Berger MS, Rostomily RC : Low grade gliomas : functional mapping resection strategies, extent of resection, and outcome. *J Neurooncol* 34 : 85-101, 1997
- 4) Buckner JC, Gesme D Jr, O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R : Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma : efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol* 21 : 251-255, 2003
- 5) Cairncross JG, Laperriere NJ : Low-grade glioma : to treat or not to treat? *Arch Neurol* 46 : 1238-1239, 1989
- 6) Dropcho EJ : Low-grade gliomas in adults. *Curr Treat Options Neurol* 6 : 265-271, 2004
- 7) Guidelines and Outcomes Committee of the AANS : Practice parameters in adults with suspected and known supratentorial nonoptic pathway low grade glioma. *Neurosurg Focus* 4 : Article 10, 1998
- 8) Karim AB, Maat B, Hatlevoll R, Menten J, Rutten EH, Thomas DG, Mascarenhas F, Horiot JC, Parvinen LM, van Reijn M, Jager JJ, Fabrini MG, van Alphen AM, Hamers HP, Gaspar L, Noordman E, Pierart M, van Glabbeke M : A randomized trial on dose-response in radiation therapy of low-grade cerebral glioma : European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Study 22844. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36 : 549-556, 1996
- 9) Karim AB, Afra D, Cornu P, Bleehan N, Schraub S, De Witte O, Darcel F, Stenning S, Pierart M, Van Glabbeke M : Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult : European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4 : an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 316-324, 2002
- 10) 嘉山孝正, 佐藤慎哉 : Awake surgery による言語野の決定. *脳神経* 53 : 151-160, 2004
- 11) Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS : Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical perirolandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways : evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg* 100 : 369-375, 2004
- 12) Keles GE, Lamborn KR, Berger MS : Low-grade hemispheric gliomas in adults : a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. *J Neurosurg* 95 : 735-745, 2001
- 13) Keles GE, Berger MS : Advances in neurosurgical technique in the current management of brain tumors. *Semin Oncol* 31 : 659-665, 2004
- 14) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW et al. International agency for research on cancer. WHO classification of Tumours : Pathology and Genetics : Tumours of the Nervous System, 2nd ed, Oxford University Press, Oxford, 2000
- 15) 近藤 礼, 斎藤伸二郎, 黒木 亮, 佐藤慎哉, 片倉康喜, 嘉山孝正 : 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. *脳神経* 56 : 496-502, 2004
- 16) Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H : Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61 : 665-673, 1984
- 17) Lurito JT, Dziedzic M : Determination of cerebral hemisphere language dominance with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 11 : 355-363, 2001
- 18) McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J : Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults—1977-1988. *Neurosurgery* 31 : 636-642, 1992
- 19) Medbery CA 3rd, Straus KL, Steinberg SM, Cotelingam JD, Fisher WS : Low-grade astrocytomas : treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 837-841, 1988
- 20) Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF : Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 20 : 117-123, 1999

- 21) Mirimanoff RO, Stupp R : Radiotherapy in low-grade gliomas. *Cons Semin Oncol* 19 : 34-38, 2003
- 22) 村垣善浩, 丸山隆志, 伊関 洋, 堀 智勝, 高倉公朋 : 術中MRI・ナビゲーション: 3D 画像医学の臨床 脳外科領域の診断と治療(脳腫瘍). *日本臨牀* 62 : 697-706, 2004
- 23) Nicolato A, Gerosa MA, Fina P, Iuzzolino P, Giorgiutti F, Bricolo A : Prognostic factors in low-grade supratentorial astrocytomas : a uni-multivariate statistical analysis in 76 surgically treated adult patients. *Surg Neurol* 44 : 208-221, 1995
- 24) North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD : Low-grade cerebral astrocytomas : survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66 : 6-14, 1990
- 25) 脳腫瘍全国統計委員会 : 脳腫瘍全国集計調査報告. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl) : 2003
- 26) 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
- 27) Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF : Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32 : 554-559, 1993
- 28) Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R : Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 38 : 872-878, 1996
- 29) Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, Afra D, Cornu P, Bolla M, Vecht C, Karim AB ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Cooperative Group ; European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy Cooperative Group : Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20 : 2076-2084, 2002
- 30) Rajan B, Pickuth D, Ashley S, Traish D, Monro P, Elyan S, Brada M : The management of histologically unverified presumed cerebral gliomas with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 405-413, 1994
- 31) Recht LD, Lew R, Smith TW : Suspected low-grade glioma : is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 31 : 431-436, 1992
- 32) Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF : Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres : the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61 : 291-296, 1996
- 33) Shafqat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW : Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. *Neurology* 52 : 867-869, 1999
- 34) Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, Laws ER Jr, Okazaki H : Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70 : 853-861, 1989
- 35) Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Davis DH : Mixed oligoastrocytomas : a survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery* 34 : 577-582, 1994
- 36) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, Nelson D, Earle J, Jones C, Cascino T, Nichols D, Ivnik R, Hellman R, Curran W, Abrams R : Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma : initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20 : 2267-2276, 2002
- 37) Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, Abe M : Supratentorial low-grade astrocytoma : correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72 : 190-195, 1993
- 38) Shimizu H, Nakasato N, Mizoi K, Yoshimoto T : Localizing the central sulcus by functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Clin Neurol Neurosurg* 99 : 235-238, 1997
- 39) Soffietti R, Chio A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D : Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 24 : 686-692, 1989
- 40) Stupp R, Janzer RC, Hegi ME, Villemure JG, Mirimanoff RO : Prognostic factors for low-grade gliomas. *Semin Oncol Suppl* 19 : 23-28, 2003
- 41) van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C : Supratentorial low grade astrocytoma : prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 : 581-587, 1998
- 42) Vecht CJ : Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56 : 1259-1264, 1993
- 43) Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC : Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28 : 496-501, 1991
- 44) Wessels PH, Weber WE, Raven G, Ramaekers FC, Hopman AH, Twijnstra A : Supratentorial grade II astrocytoma : biological features and clinical course. *Lancet Neurol* 2 : 395-403, 2003
- 45) Yamada K, Kizu O, Mori S, Ito H, Nakamura H, Yuen S, Kubota T, Tanaka O, Akada W, Sasajima H, Mineura K, Nishimura T : Brain fiber tracking with clinically feasible diffusion-tensor MR imaging : initial experience. *Radiology* 227 : 295-301, 2003

## 標準医療の意義と解釈—外科の立場から

嘉山孝正 佐藤慎哉

## The Significance of Medical de dure Standard

by

Takamasa Kayama, M.D., and Shinya Sato, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine.

By the fiduciary relationship between patient and doctor, medical treatments were originally carried out and the treatments selected under the autonomy of the doctor. However, there is currently far greater interest in EBM and standard medical treatment not only amongst medical professionals but also amongst the general public, due to both a mass media inspired mistrust of the medical practice in general and recent politically mandated health expenditure reductions.

In comparison with medical treatment which uses a homogeneous object to be the material used by a homogeneous method (medicine), the preparation of the standard treatment in the surgical field is very difficult because the operation is the art and the materials are heterogeneous.

In this paper, the difficulty of standard medical treatment preparation in the surgical field is described, while the definition and the significance of EBM, de dure standard, and standard medical guidelines, which are often misunderstood, are explained.

(Received July 7, 2005 ; accepted July 28, 2005)

**Key words** : clinical trial, community standard, de dure standard, de fact standard, EBM

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 749-755, 2005

## はじめに

医療は本来、医師と患者の信頼関係により、治療内容の選択は医師の裁量によって行われていた。しかし、近代医学において、特に国民皆保険制度のような制度下では、治療の質の保証と説明義務が要求されるようになったのである。わが国において、それがなぜ今なのかといえば、マスコミによる情報の氾濫とその流布による医療不信の形成、さらに医療費減額という政治的目的が一致した結果が現在の状態と考える。

以上の背景から要求される標準医療の中身は当然 best treatment ではなく、日本国で一般に行われている医

療水準になるであろうことは明白である。一般的な医療水準とは、10人の医師がいた場合、その7~8人から得られる医療結果が妥当と考えられる。なぜなら、厚生労働省の考える「医師の裁量に求められる質」の保証レベルがこのレベルだからである。また、外科領域での標準医療の作成は、均質な方法で均質な対象を相手とする内科医療と比較すると、一例一例が異なる症例を相手に、アートである手術を用いるため、困難といわざるをえない。本稿では、標準的医療の存在意義と外科標準医療作成の困難性について述べる。

なお、本稿の内容は、第25回日本脳神経外科コンgres総会(山口)におけるプレナリーセッション「ガイ

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 Iida-nishi, Yamagata-shi, Yamagata 990-9585, Japan

ドラインの意義と解釈: EBM と賢くつきあう方法のすべて」の発表内容をまとめたものである。

## 標準治療とは

標準となる治療法を考えるうえで、その根拠のレベルには、①公的標準 (de dure standard), ②事実上の標準治療 (de facto standard), ③参考資料の3つがある。このうち、公的標準となるのは、すでに標準的治療法が存在する場合に、この既存の標準治療との間で randomized controlled trial (RCT) を行い新しい標準治療を作成する、あるいは複数の evidence を基に作成する (evidence-based medicine; EBM), 一般的に行われている community standard との間で RCT を行い検証した治療法である。一方、事実上の標準治療というのは専門家の意見等であり、参考資料とは平均的手術死亡率など治療法の妥当性を判断する材料のことである。

## EBM とは

標準治療の確立と EBM は密接に関連しているが、しばしばその意味が誤解されているため、ここでその定義を明確にしたい。EBM すなわち科学的根拠に基づく医療とは、「科学的な根拠を基に最適な医療を選択し、実践するための考え方・方法論」と定義され、具体的手法として、①患者の問題を明確化する、②情報収集を行う、③得られた情報を吟味する、④患者に最適な情報を適用する、⑤①～④が適切だったか評価する、ことである<sup>7)</sup>。

## わが国における過去の臨床試験の問題点

標準治療の確立のためには臨床試験が不可欠であるが、過去の日本における臨床試験は必ずしも適切に行われてきたわけではない。ここで、過去の臨床試験の問題点を、脳代謝改善薬臨床試験を例に考えてみる。

1990年代には40種類近くの脳代謝改善薬が広く用いられていたのは記憶に新しいが、これらのほとんどの製剤が再評価により姿を消した。このことは、これらの製剤を認可させた臨床試験の不備が原因とあって過言ではないであろう。今回、われわれが当時のこれらの薬剤の薬効データを再検討してみたところ、臨床試験としての研究デザインの非科学性が問題の中心ではなかったかと考えられた。その非科学性とは、統計学的手法の誤りと、結果の検証制度の欠落が主たる原因である。この2つの点に関して、さらに細かくみてみると以下ようになる。

### 1. 統計学的手法の誤り

#### 1) 多すぎる endpoint の設定<sup>3)</sup>

本来期待される主たる効果以外にも多くの endpoint を設定することで、何らかの項目で有意差がでるように研究デザインを組んでいるため、本来の期待された効果がないにもかかわらず、あたかも有効性があると錯覚することがある。

#### 2) 評価の不明瞭性<sup>3)</sup>

曖昧な評価基準: 効果判定基準が「著明改善」、「かなり改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」といった曖昧なものが用いられ、きわめて非科学的であった。

動物実験データからの安易な外挿入: ラットやマウスの動物実験データをそのままヒトに安易に外挿することも無批判に行われていた。

#### 3) 多すぎる対象群<sup>3)</sup>

「必要症例数」に関する無配慮: 認可時に多くの適応疾患を得たい、一度の臨床試験で済ませたいとの理由から、対象疾患を、脳出血、脳梗塞、脳動脈硬化症、鑑別不能の脳卒中後遺症とする等、多くの対象群を持つものが多かった。しかしながら、統計学的に必要な症例数の検討がなされておらず、本来有意差を判定できるほど症例の集積がなされていないにもかかわらず、有意差ありと判定されることもあった。

### 2. 結果の検証制度の欠落

#### 1) データの品質管理の不徹底

#### 2) 不十分な倫理性・患者の安全性の確保

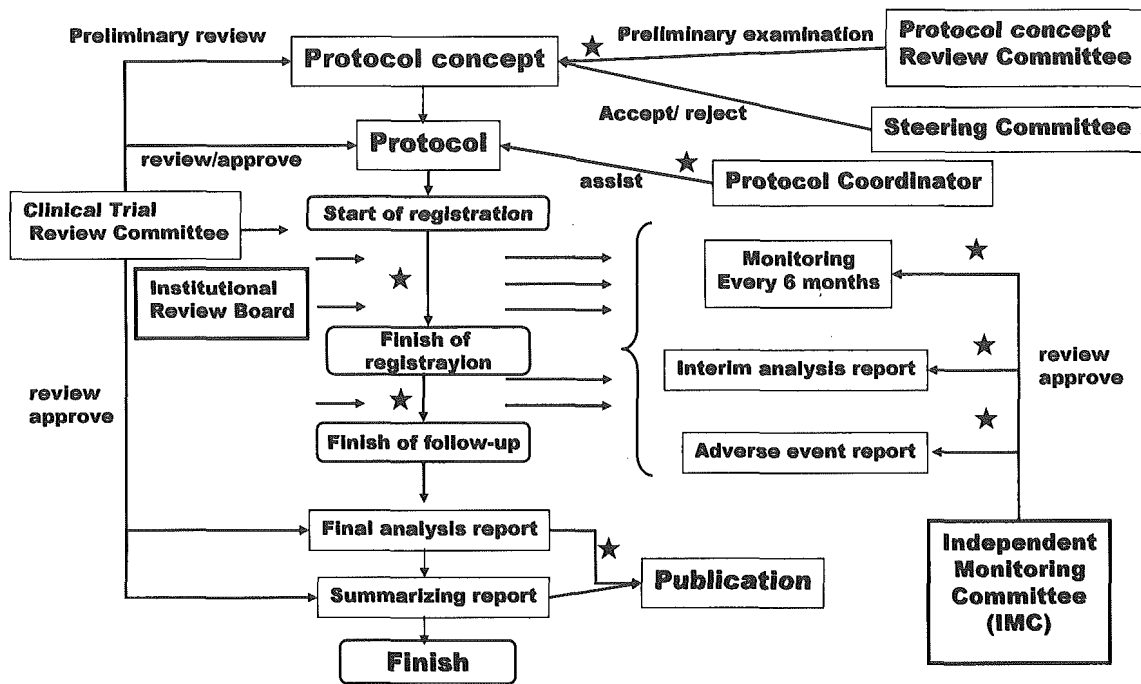
第三者評価制度や倫理性の維持のためのモニタリング制度の必要性の理解に乏しく、制度が未確立であった。

今回は脳代謝改善剤の臨床試験を例にとったが、これまでのわが国の臨床試験は、他の領域においても不備であったと認めざるをえない。今後は、このような問題点を踏まえ科学的な臨床試験を行うことが、標準治療の確立のためにも重要である。

## 医師主導の臨床試験の新たな試み

これまで、臨床試験は製薬会社を中心となり行われてきたが、薬事法の改正等により医師主導の臨床試験も可能となってきた。医師主導の臨床試験は、特に癌治療の分野で進んでいる。ここでは、現在進められている国際的評価に耐えうる臨床試験への取り組みとして、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) の臨床試験を紹介する。

JCOG とは、厚生労働省がん研究助成金指定研究班(14指-1~4)を中心とする多施設共同臨床研究グループ(+)



★ By JCOG Data Center

**Fig. 1 The process of the JCOG Cooperative Clinical Study and the JCOG Committees**  
 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a cooperative oncology group with the aim of conducting, developing, coordinating and stimulating clinical research in Japan.

がん研究助成金計画研究 2 班 + 効果的医療技術の確立推進臨床研究 19 班)で、法人格を有さない任意団体である。JCOG の目的は、「各種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、患者に対する最善の治療法や標準の治療法を確立することにある。Fig. 1 に、JCOG における臨床試験のプロセスを示すが、第三者評価と倫理性の確保による試験の品質保証に力を入れている。

脳腫瘍に関しては、厚生労働省科学研究費補助金の事業として「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)、「転移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: 嘉山孝正)が、JCOG 脳腫瘍グループ (グループリーダー: 野村和弘) として活動している。

## EBM とガイドラインの意義と解釈

それでは、科学的にデザインされた RCT がイコール標準治療なのであろうか? ここで、『Nikkei Medical』(2005 年 2 月)<sup>7)</sup>の特集「EBM が遺したもの」の中で取り上げられている EBM に関する医師の意識調査の結果を紹介する。

まず、「EBM という言葉から、先生がまず思い浮かべ

るのは何ですか?」との問いに対して、7 割近くの医師が「治療ガイドラインに基づく医療」、「臨床試験などのデータ重視の医療」と答え、本来の意味に近い「臨床試験などのデータ、医師の経験、患者の情報を統合した医療」と答えたのは 3 割強であった。同じ対象に発した「診療レベルを向上させるために最も重視する情報は?」との問いには、「学会誌などの専門誌」、「専門家の意見」が上位を占めていた。さらに、「RCT などから得られた結果をそのまま当てはめることのできる患者は何割程度か?」との問いには、8 割が「50% 未満」と考えていることが明らかとなった。以上のように、一般の医師は、EBM に関してかなり批判的な立場を取っていることがうかがい知れる。

EBM の対象となる症例が実際には限られてしまうという事実は、前述の JCOG 脳腫瘍グループ (渋井班・嘉山班/グループ代表: 野村和弘) の調査でも明らかになっている。Fig. 2 は、米国の National Comprehensive Cancer Network の 1~3 個までの少数脳転移に対する治療ガイドライン<sup>5)</sup>であるが、わが国と異なり定位放射線照射がなく、放射線感受性の強い一部の腫瘍を除き、摘出術と全脳照射併用が標準とされている。この全脳照射併用の有効性は、有名な Patchell らの論文<sup>8)</sup>に示されている。しかしながら、この臨床研究は 1 アーム 50 例足らずの

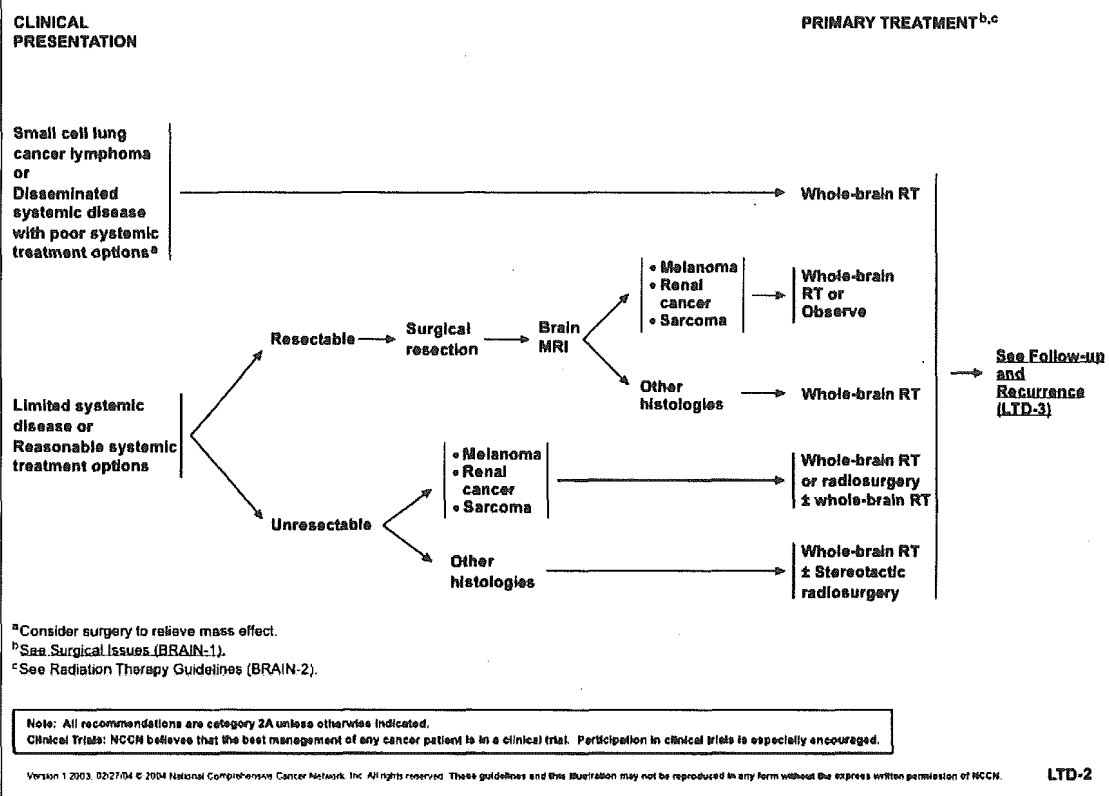


Fig. 2 The practice guideline for limited (1~3) metastatic lesions from the NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

Tumor resection followed by whole brain irradiation is the standard treatment. Adopted from reference 5).

RCTで、局所制御に有効性が認められたが、生存率に有為差は認めていない。さらに、対象とされた症例は、18歳以上、組織型が明らか、転移巣1個、他の悪性腫瘍の合併なし、KPS70以上、放射線感受性の高い腫瘍を除く (small cell lung cancer, germ-cell tumors, lymphoma, leukemia, multiple myeloma)、手術で転移巣が全摘出されていること、というものであるが、前述のJCOG脳腫瘍グループ参加施設の過去1年間の該当症例は、わずか18%に過ぎなかった。

このように、RCTのデータは、限られた症例から導き出された結果であるにもかかわらず、あたかも普遍的に適応可能であるような錯覚を受ける場合があり、注意が必要である。

また、RCTから導き出されたデータを解釈するにあたり、Number Needed to Treat (NNT) という指標に注意すべきである。これは、何人治療すると1人のイベント発生が防げるかという指標である。具体的に説明すると、ある薬剤が「あるイベントリスクを25%減らした」とす

る。この場合、1,000人中200人のイベントが発生する疾患と20人しか発生しない疾患では、同じ25%のリスク低下でもNNTは、前者が20、後者は200となり、医療全体としてみた際の効果がまったく異なることに注意が必要である<sup>7)</sup>。

さらに、しっかりとデザインされたRCTの結果であっても、海外のRCTを基にそのまま日本の標準治療の根拠とできない場合がある。例えば、わが国における根治を目的とした胃癌の定型手術は、胃癌治療ガイドライン<sup>6)</sup>によると、胃2/3以上切除+D2廓清とされている。しかしながら、欧米ではリンパ節廓清に関するRCTでD1廓清とD2廓清に差がなかったことからD1廓清が標準とされているが、日本ではD2、D3廓清まで行っても手術死亡率が0.8%であったのに対して、欧米のRCTの症例においてはD1廓清の症例でも死亡率5%前後、D2廓清だと10%前後ときわめて高率で、欧米のRCTデータをそのままわが国標準治療作成の根拠とはできないとの判断で、D2廓清が標準とされた経緯がある。なお、わ



**Table 1 Mean lifespan in Japan, Germany, and U. S. A. (Data in 2002)**

Country	Mean lifespan (yr)	Ranking in the world
Japan	81.9	1
Germany	78.7	14
U. S. A.	77.3	20

Japan has the longest mean lifespan in the world.

が国における RCT は、前述の JCOG study として現在進行中で、2006 年には結果が明らかとなる予定である。

また、診療ガイドラインには医療費抑制効果を期待する意見も時に述べられるが、必ずしもそうはうまくいかないようである。Table 1 および Table 2 は、わが国と診療ガイドライン先進国の平均寿命と国民医療費を比較したものであるが、診療ガイドラインに基づく医療が最大の効果と医療費の節減に多に貢献するわけではないようである。

### 標準的治療ガイドラインとは？

まず診療ガイドラインとは何かを考えてみたい。診療ガイドラインとは、「個別の診療場面での適切な治療方針の決定を補助することを目的として、臨床家と患者のために系統的に作成された指針<sup>4)</sup>と定義され、「臨床家の診療行動をよりよくするために、明示的な推奨をすること<sup>2)</sup>が目的であるとされている。

それでは、標準的治療ガイドラインとはどのようなものであろうか。われわれは、Table 3 に示すごとく、標準的治療ガイドラインには2つの考え方があると考えている。すなわち、内科的治療のように比較的均一な対象に対するものと、外科的治療のように不均一な対象に手術というアートの要素を加えざるをえない治療では当然異なり、今回のテーマである外科の立場から考える標準的治療ガイドラインとは、「現在のところしてはいけない治療法・手技を明示した実践的マニュアル」ではないかと考えている。

吉野肇一氏<sup>9)</sup>は、外科における標準的治療ガイドラインとは以下のようなものであると述べている。

#### 1. 標準的治療ガイドラインの目的

- 1) 適正な治療法を示す
- 2) 施設間格差を少なくする
- 3) 治療の安全性と向上を図る
- 4) 無駄な治療を排して、人的・経済的負担の軽減
- 5) ガイドライン公開による医療者・患者の相互理解

**Table 2 Medical cost in Japan, Germany, and U. S. A.**

Country	Cost (yen/person/year)
U. S. A.	360,000
Germany	230,000
Japan	210,000

The Medical cost in U. S. A. is higher than that in Japan even though treatment guidelines are more common in U. S. A. than in Japan. Therefore, treatment guidelines may not reduce medical costs.

**Table 3 Two types of Guideline on the standard treatment**

- <1> Practical manual for the present best treatment.
- <2> Practical manual for avoiding unrecommended treatments.

	treatment	materials	Type of Guideline
Medical treatment	Drug (constant)	homogenous	<1>
Surgical treatment	Surgery (Variable)	heterogenous	<2>

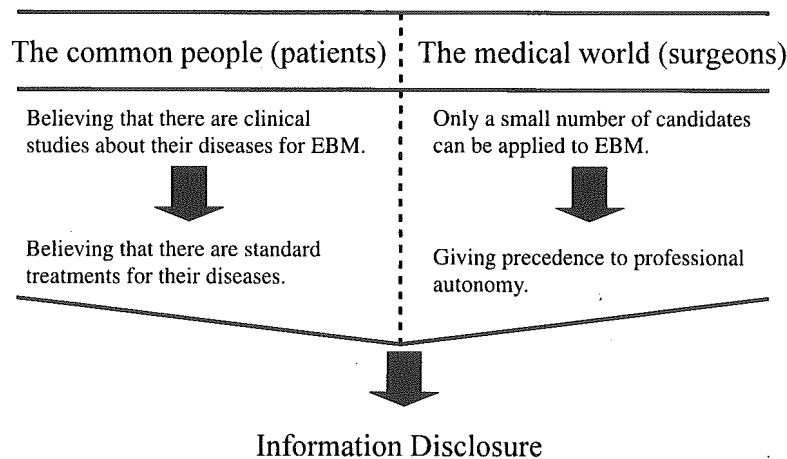
The features of guidelines on standard treatment are different between medical treatments and surgical treatments.

#### 2. 標準的治療ガイドラインの基本方針（治療法の技術的問題には立ち入らない）

- 1) 病期に応じた過不足のない治療の提示
- 2) 治療効果の尺度は EBM による
- 3) 2) は生存期間だけでなく、症状の寛解、腫瘍の縮小、QOL (quality of life) の改善も評価する

### 標準的治療ガイドラインの評価

本プレナリーセッションの中で、東海大学の篠原幸人教授のご指摘にもあったが、ここ数年のガイドラインブームで、わが国だけでも100以上の診療ガイドラインが作成されたものの、その内容は千差万別である。ガイドラインブームの次のステップとしては、作成されたガイドラインの評価が必要である。ガイドライン評価システムとして有名なものに、Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) instrument がある<sup>1)</sup>。この AGREE は、1998 年に European Union によって設立されたものであるが、現在各国の診療ガイドライン評価のよりどころとなっている。AGREE の評価のポイントを提示するが、わが国のガイドラインも今後、このようなシステムに基づいて評価されるべきである。



**Fig. 3 Understanding of the standard treatment**

There is a large difference in the understanding of the standard treatment between common people and surgeons. The disclosure of the information is necessary to solve this problem.

#### AGREE 評価ポイント

- 1) 対象と目的：(取り扱う臨床上的問題, 対象患者)
- 2) 利害関係者の参加：(ガイドライン利用者の意向反映度)
- 3) 作成の厳密さ：(エビデンスの統合手順, 推奨の導き方)
- 4) 明確さと提示の仕方：(記載方法)
- 5) 適用可能性：(制度面・組織面・行動面・費用面)
- 6) 編集の独立性：(ガイドライン作成グループの利害の衝突に関する記載)

#### おわりに：世間が考えている標準治療

これまでは医療者側からみた標準治療に関して述べてきたが、最後に、世間の人々は標準治療というものをどのように考えているのであろうか (Fig. 3)。本稿で述べてきたように、実際の臨床場面では、治療に関する EBM が適応できる患者さんはむしろ少数で、多くは医師の経験に基づく最適な医療が提供されているものと考えられる。しかし、その一方で、世間 (患者さん) は、「自分の疾患に適した EBM が存在するとの思い」を持ち、「自分の疾患の標準治療が存在するとの期待」をしているわけである。この世間と医療側の溝を埋めるためには、情報開示が不可欠であり、また情報開示をすることで、医療

を受ける側の誤解を防ぐことができるものと思われる。

#### 文献

- 1) AGREE Collaboration: Appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. in The AGREE Collaboration (ed), London, St George's Hospital Medical School, 2001.
- 2) Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G: User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid? *JAMA* 274: 570-574, 1995.
- 3) 川村 孝: エビデンスをつくる—陥りやすい臨床研究のピットフォール. 東京, 医学書院, 2003.
- 4) Lohr KN, Field MJ: A provisional instrument for assessing clinical practice guidelines. in Field MJ, Lohr KN (eds): *Guidelines for clinical practice. From development to use.* Washington D. C., National Academy Press, 1992.
- 5) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 1, Jenkintown (PA), National Comprehensive Cancer Network Inc, 2003. <http://www.nccn.org/>
- 6) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン第2版. 日本胃癌学会編: 東京, 金原出版, 2004.
- 7) 野村和博: 特集 EBM が遺したもの. *Nikkei Medical* 2: 42-51, 2005.
- 8) Patchell, RA, Tibbs, PA, Regine, WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio R, Markesbery WR, Foon KA, Young B: Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
- 9) 吉野肇一: 疾病治療のガイドラインと医師の裁量権. SFC フォーラム・ニュース 55: 1-3, 2002.

## 要 旨

### 標準医療の意義と解釈—外科の立場から

嘉山 孝正 佐藤 慎哉

医療は本来、医師と患者の信頼関係により、治療内容の選択は医師の裁量によって行われていた。しかし、近年、マスコミによる情報の氾濫とその流布による医療不信の形成、さらに医療費減額という政治的目的が一致した結果、医療界のみならず世間では EBM や標準医療に多くの関心が持たれている。外科領域での標準医療の作成は、均質な方法で均質な対象を相手とする内科医療と比較すると、一例一例が異なる症例を相手にアートである手術を用いるため、困難といわざるをえない。本稿では、しばしば誤解されている EBM および標準医療の定義とその意義を解説するとともに、外科における標準医療作成の困難性について述べた。

脳外誌 14: 749-755, 2005

## 脳神経外科ジャーナル

## 次号予告

第 15 巻 第 1 号 2006 年 1 月

### 総 説

#### 悪性グリオーマに対する化学療法

—大規模臨床試験とテララーメイド治療—……………国立がんセンター中央病院 渋井 壮一郎

悪性脳腫瘍に対する放射線治療（標準治療と最先端）……………大阪医科大学 宮武 伸一

側頭葉てんかんに対する切除手術—求められる手術成績とその向上のために—……………東京大学 川合 謙介

頭蓋頸椎移行部の外科の現状と未来……………岡崎市民病院 高安 正和

ES 細胞移植によるパーキンソン病治療……………京都大学大学院 高橋 淳

### 原 著

脳ドック・検診によって発見された未破裂脳動脈瘤に関する考察……………総合南東北病院 小泉 仁一, 他

### 手術手技・周術期管理

海馬多切術の手術手技……………東京都立神経病院 清水 弘之

### 症例報告

症状が急速に進行した特発性正常圧水頭症の 2 例……………長岡中央総合病院 北澤 圭子, 他

編集の都合上内容が若干異なる場合がありますのでご了承ください。

## 脳腫瘍

## 転移性脳腫瘍に対する臨床試験

佐藤慎哉<sup>1)</sup> 嘉山孝正<sup>1)</sup> Shinya SATO, Takamasa KAYAMA

1) 山形大学医学部脳神経外科 〒990-9585 山形市飯田西2-2-2

## I. 転移性脳腫瘍に対する臨床試験の必要性

わ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10~30%に脳転移が生ずると考えられており、2002年のわが国における悪性新生物の死者数が約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、計算上は毎年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ともに、脳の圧迫による神経障害が発生することにより、がん患者のQOLを著しく低下させる原因の一つとなる。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摘出術、全脳照射、そしてガンマナイフや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ランダム化比較臨床試験は少なく、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。例えば、近年転移性脳腫瘍治療の第一選択のように考えられるようになった定位放射線照射についても摘出術との間での

ランダム化比較試験は未だ行われていない。また、定位放射線照射と全脳照射併用の有効性に関してもエビデンスが得られていない。

そのため、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未だ確立されておらず、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。

したがって、各治療法間のランダム化比較臨床試験を行い、転移性脳腫瘍に対する治療法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の最重要課題である。

## II. 現時点における転移性脳腫瘍の標準治療

転移性脳腫瘍の治療戦略は転移個数（単発or多発）や腫瘍の大きさ（3cm未満or3cm以上）で大きく異なるため、単発と多発の場合を分けて標準治療を記載する。

## 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。

## ①全脳照射 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の三つの比較試験

1990年に Patchell<sup>4)</sup> 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 (Mean survival time: 平均生存期間) 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) などでも腫瘍摘出術+全脳照射群で優っていたと報告した。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<sup>6)</sup>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。その結果、全脳照射群のMST6ヵ月に対して腫瘍摘出術+全脳照射群のMST10ヵ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腫瘍摘出術+全脳照射群のMSTは12ヵ月と、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より顕著であったと報告している。

それに対してMintzら<sup>2)</sup>は同じ対象に対して84例のランダム化比較試験を1998年に報告したが、MSTは全脳照射群5.6ヵ月、腫瘍摘出術+全脳照射群6.3ヵ月であり、生存期間の延長を示すことができなかった。ただしこの理由として、Mintzら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ことが考えられている。

## ②腫瘍摘出術単独 vs 腫瘍摘出術+全脳照射の 一つの比較試験

また前出のPatchellら<sup>4)</sup>は、単発の転移性脳

転移に対する腫瘍摘出術単独と腫瘍摘出術+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。この結果、全生存期間に有意差はみられなかったが、腫瘍摘出術+全脳照射群で脳内のfailureが18%に対して腫瘍摘出術単独群では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、上記四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。

ただし、最大径が3cm未満の病変に対してはガンマナイフをはじめとする定位放射線照射が急速に普及しつつある。

O'Neillら<sup>3)</sup>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、腫瘍摘出術群での58%に対して定位放射線照射群で0%と腫瘍摘出術群で有意に多かったと報告している。

しかし前向きの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のが現状である。

## 2) わが国での標準治療

わが国では欧米と異なり腫瘍摘出術単独や腫瘍摘出術+局所照射、腫瘍摘出後再発時に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