

特集/悪性脳腫瘍に対する最近の治療

1. 悪性グリオーマ*

渋井 壮一郎**

Key words : malignant glioma, chemotherapy, clinical trial, JCOG, tailor-made therapy

はじめに

悪性グリオーマをはじめとする各種悪性脳腫瘍は、化学療法が奏効しない疾患として扱われており、その原因として、血液脳関門や薬剤耐性機構の存在などが指摘されている。これに対し多剤併用療法、骨髄移植あるいは幹細胞移植を併用した大量化学療法、血液脳関門破壊を応用した化学療法などが試みられてきたが、従来までの治療成績と比較して必ずしも良好な結果は得られてはいないのが現状である。しかし、2002年に発表されたメタアナリシスの結果、nitrosourea系化学療法剤を併用した放射線治療が、使用しない群に比べ統計的に有意な生存期間の延長がみられたとされ、さらに、大規模な臨床試験により有望視される薬剤の出現もあり、グリオーマに対する化学療法の重要性が再確認されてきている。本稿では、悪性グリオーマに対する治療の現状と展望について概説する。

I. 悪性脳腫瘍に対する標準治療

標準治療とは、高いエビデンスレベルの臨床試験結果により裏付けされた現状で最も良好な治療成績が期待できる治療法といえる。American Society of Clinical Oncology (ASCO)によるエビデンスレベルと推奨レベルを表1に示すが、本来、標準治療となるためには、最もエビデンスレベルの高い大規模臨床試験による第III相試験により、それまでの標準治療とされてきた治療法に比べ、統計的に有意な差をもって生存期間の延長、有効率の上昇、有害事象の減少などが確認されなければならない¹²⁾。

それでは、現在の悪性グリオーマに対する標準治療とは何か。米国を中心に1970年代後半より、いくつ

かの大規模臨床試験が行われ、第III相試験の結果が報告されている。手術については、前もって生検にするか全摘にするかをランダム化することは不可能であるため、過去の臨床例のまとめという形にならざるを得ないが、多くの報告が可及的最大限度の摘出が生存率の向上に寄与していると報告しており、膠芽腫 (glioblastoma) のように極めて臨床悪性度の高い腫瘍であっても、摘出することが望ましいという結論を出している^{6,34)}。最近では、各種モニタリングやナビゲーションシステムの発達により、その摘出率が向上していると考えられるが、運動野や言語野などの機能領域に浸潤した腫瘍に対しては、摘出が不可能であることに変わりない。放射線照射が予後を改善することは、推奨レベルではBに相当し、多くの臨床試験でその治療効果が認められている¹⁾。しかも、照射量については60Gyというのが、ほぼ一致した見解になっている。多分割照射や定位放射線治療の併用で腫瘍線量を上げる試みもなされているが、現在のところ腫瘍本体に2cm程度のマージンをつけた領域を計画標的体積 (planning target volume) として60Gyの照射計画を立てる施設が多い。

従来、悪性グリオーマに対しては化学療法があまり有効でないとされてきた。欧米の第III相試験で、BCNU併用による化学放射線治療が放射線単独に比べ若干の優位性を示し、現在までのところ、それが標準治療として扱われてきたが、必ずしもすべての試験で統計的有意差をもって証明されていない^{4,11,30,31)}。さらに、国内においては、欧米のBCNUの有効性を参考にしてACNUを併用した化学放射線治療が行われることが多いが、ACNUを併用した群と併用しない群との間で行われた第III相試験では、症例数の蓄積

* Treatment for Malignant Glioma

** 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) Soichiro Shibui : Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

表1 American Society of Clinical Oncology (ASCO)によるエビデンスレベルと推奨グレード(Hensley¹²⁾より改変)

エビデンスレベル	
I.	多数の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
II.	1つ以上の良質の実験的研究, 小規模無作為化比較試験
III.	良質の準実験的研究(非無作為化, コホートなど)
IV.	良いデザインの非実験的比較試験, 症例研究
V.	症例報告
推奨グレード	
A.	Level I, または複数の Level II, III, IV の結果が一致
B.	Level II, III, IV の結果が一致
C.	Level II, III, IV の結果が不一致
D.	Evidence なし

が不十分だったことも相俟って、奏効率で差は出たものの、生存率では有意差が出るに至らなかった²⁸⁾。しかしながら、欧米でのBCNUによる治療成績および国内でのACNUを用いた臨床試験結果から、現状の標準治療は、手術による可及的摘出後、nitrosourea系抗癌剤を併用した放射線治療と言えよう。これを裏付ける形で、メタアナリシスの結果が報告された²⁶⁾。これは、high grade gliomaに対し、nitrosourea系抗癌剤を併用した治療を行った群と併用しなかった群との12のランダム化臨床試験結果のメタアナリシスであり、その結果、2年生存率でわずか2%ではあるが、有意に併用群の治療成績が優ったというものである。ただし、薬剤の使用量、使用期間などについては一定のものがなく、維持療法の効果についても厚生労働がん研究助成金による野村班により解析中である²⁰⁾。

II. 悪性グリオーマに対する新しい治療

1. 国内における標準治療の確立

従来の標準治療とされてきたものに対し、統計的な有意差をもって生存期間の延長をみたり、有害事象が少なければ、それが新しい標準治療として認められることになる。そのためには、もっともエビデンスレベルの高い第III相試験の実施が必要となる。第III相試験は、検証的試験ともいわれ、通常、多数の症例を対象としたランダム化試験として実施される。臨床試験の実施のためには、まずプロトコルの作成から始まる。エビデンスとなり得る結果を導き出すために、プロトコルにはまず、過去に行われた非臨床試験および臨床試験の結果を評価し、必要情報が反映されていなければならない。また、理論的に優れていても実施可能でなければ症例の集積は困難であるため、逸脱症例の少ない試験計画を立て、集められたデータを統

計的に処理して、客観的な評価ができなければならない。データの解析とともに重要なのは、客観性を持ち信頼できるデータの集積である。そのためには第3者によるデータ管理が必須となる。欧米では、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Southwest Oncology Group (SWOG)などの臨床腫瘍グループが存在し、データの質の管理・監視を行っている。これらの機構を参考に国内に作られたのが日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)である。JCOGは1978年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)を前身とし、1987年「固形がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 下山正徳)を経て、1990年設立された。2002年度からは、厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床事業(現 がん臨床研究事業)」の「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)」班としてJCOG内に13番目の臓器グループとして脳腫瘍研究グループが組織された。現在、国立がんセンターを中心に全国18の大学病院を中心とした脳神経外科施設が参加し、JCOG臨床研究を実施している。また、2003年には同研究事業「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)」班も加わり、22施設によってJCOG脳腫瘍研究グループを構築している^{14, 23)}。

JCOG臨床研究の目的は、医療におけるエビデンスを創るための臨床研究の実施であり、現在、約190の医療機関、400の診療科が参画している。主に第II相、第III相臨床試験を行い、新治療の効果の評価や標準治療の確立に努めている。

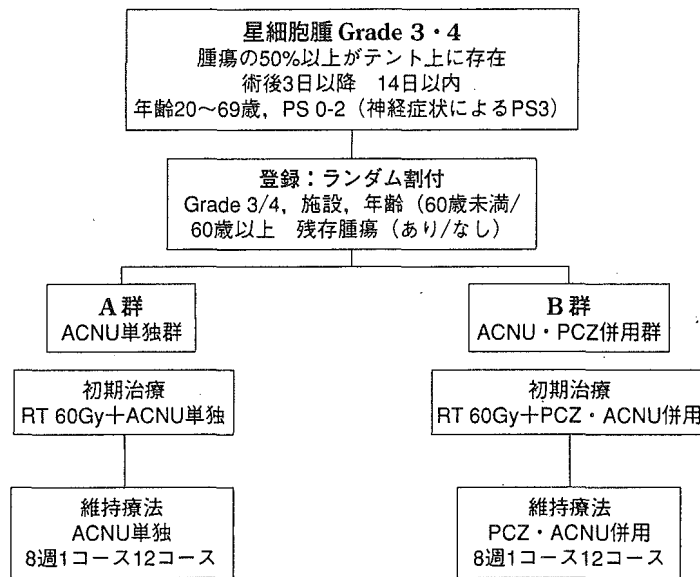


図1 JCOG 0305 臨床試験シエーマ

〈JCOG 0305 プロトコール〉

悪性グリオーマに対する標準治療を確立するため、JCOG 脳腫瘍研究グループでは、2004年より第II/III相試験を開始している²⁴⁾。脳腫瘍全国統計によれば、膠芽腫および退形成性星細胞腫の5年生存率は、それぞれ7%、23%に過ぎず、その原因の1つが有効な化学療法が存在しないことにあると考えられている⁶⁾。前述のごとく、欧米ではBCNU、国内ではACNUなどのnitrosourea系抗癌剤が標準治療薬として用いられることが多く、これらの薬剤に対する耐性機構であるO⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT)の存在が問題になっている。この酵素は、nitrosoureaによって腫瘍のDNAのguanine内に組み込まれたメチル基を奪い、DNA二重鎖間架橋の形成を防ぐことでその耐性を発揮する。Procarbazineは、腫瘍内のMGMTを消費し低下させる作用を持っていることが証明されており、これをnitrosourea系抗癌剤に先行して投与することにより、耐性を克服し、抗腫瘍効果を高めることが期待できる^{25,29)}。実際に、BrandesらはBCNUに先行してprocarbazineを投与する方法での治療を試行しており、58例の再発膠芽腫においてcomplete response 10%、partial response 19%という優れた成績を発表している²⁾。

JCOG 脳腫瘍研究グループでは、これらの報告をもとにACNUに先立ってprocarbazineを投与する方法と、従来のACNU単独投与を併用して放射線照射を行う方法の二者を比較するランダム化試験を開始し、

国内における悪性神経膠腫に対する標準治療の確立を目指している。対象は20～69歳の初発星細胞腫grade3および4で、手術による組織診断後2週間以内にランダム化し、3週以内に治療を開始する。A群としては、放射線治療第1日目および第36日目にACNU 80 mg/m²を静脈内投与し、60Gyの局所照射を行う。それ以降は56日ごとに同様にACNU投与を12コース行う(図1)。B群では放射線治療第1日目より10日間procarbazine 80 mg/m²を経口投与し、第8日目にACNU 80 mg/m²を静脈内投与する。第36日目から再びprocarbazineを10日間経口投与し、第42日目ACNUを静脈内投与する。この治療も56日ごとに12コース繰り返す。本臨床試験は、B群の安全性有効性が確立していないため、第II/III相試験として計画されている。すなわち、ランダム化して試験を開始するが、B群症例が56例集積した段階で安全性有効性を評価し、従来の他の報告に比ベ著しく劣っていなければそのまま第III相試験に移行し、5年間で310例の症例を集積し、2年間の経過観察期間を設けた後、primary endpointを生存期間、secondary endpointを無増悪生存期間、奏効割合、有害事象として評価する。この臨床試験により、B群が統計的に有意な差をもってA群に優っていれば、B群の治療法が新しい標準治療とされるが、劣っている場合、あるいは同等の場合は、従来の標準治療であるA群の治療法が、以前と同様に標準治療として存続することになる。

2. 新しい抗癌剤の開発

悪性グリオーマの化学療法剤としては、30年来 nitrosourea 系抗癌剤が用いられてきた。脳腫瘍に対して化学療法が有効でない大きな理由の1つが、血液脳関門の存在であるが、分子量が比較的小さく、脂溶性の性質を持つ nitrosourea 系薬剤は血液脳関門を通過しやすいことから、脳腫瘍の治療に用いられるようになった。近年、臨床試験が行われたり、実際の臨床応用が始まっている新薬についても nitrosourea を基調とするものが多い。

1) アルキル化剤

a) Temozolomide

悪性グリオーマに対する治療薬として、最も注目されている薬剤の1つである。経口的に服用するアルキル化剤で、従来の nitrosourea 系抗癌剤と同様な効果を持ちながら、悪心・嘔吐や骨髄抑制などの副作用が軽微で、外来での治療が可能なことから、利便性という点でも優れている。欧米では第 III 相試験も行われており、悪性グリオーマの標準治療薬候補となりつつある。しかしながら、単剤での効果は十分とは言えず、BCNU や後述する Gliadel との併用も行われている。MD Anderson Cancer Center での第 II 相試験では、28 日ごとに最大 4 コース 200 mg/m² の temozolomide を 5 日間連続経口投与した後、放射線治療を行ったところ、22 例の退形成性星細胞腫で奏効率 (complete response および partial response の割合) は 34%、生存期間中央値 23.5 カ月、36 例の膠芽腫についてはそれぞれ 45%、13.2 カ月という結果を得ている⁹⁾。また、EORTC Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group は、膠芽腫に対し、放射線単独治療と放射線 + temozolomide との第 III 相試験を行い、生存期間中央値は前者が 12.1 カ月だったのに対し、後者は 14.6 カ月と有意な延長を示した²⁷⁾。国内においても第 II 相試験が進行中であり、近々、悪性グリオーマの治療薬として厚生労働省の認可を受けるものと考えられる。

b) BCNU 徐放剤 (Gliadel)

BCNU を包埋したポリマーで、手術時に摘出腔に設置することにより、徐放性に BCNU が放出される。Kleinberg らによる 46 例の膠芽腫に対する第 II 相試験では、手術時に Gliadel 設置後、放射線治療を行い、生存期間中央値 12.8 カ月、55 歳以下の症例に限れば 15.9 カ月という成績を示した¹⁷⁾。さらに Westphal らによる第 III 相試験では、214 例の膠芽腫患者が Gliadel 群と placebo 群にランダム化され、手術後にこれ

らを併用して放射線照射を受けた。その結果、placebo 群の生存期間中央値が 11.0 カ月だったのに対し、Gliadel 群は 13.9 カ月を示し、有意な生存期間の延長をみた³³⁾。

2) 分子標的治療薬

近年の分子生物学の進歩はめざましいものがあり、前駆細胞から膠芽腫に悪性化していく過程の遺伝子変化についても解明されつつある¹⁶⁾。また、個々の腫瘍においても遺伝子的変化やそれに伴う遺伝子産物が検索され、それを標的とした治療が考案され、実際に用いられるようになって来ている。分子標的として考えられているものとしては、癌遺伝子産物、増殖因子・受容体、転写因子、細胞周期、転移・浸潤・血管新生、耐性・感受性因子、分化誘導、アポトーシス、腫瘍免疫など多種にわたるが、悪性グリオーマの治療においては、比較的発現の高いといわれている epidermal growth factor receptor (EGFR)、vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) などが標的の候補とされている。

a) Thalidomide

膠芽腫などの悪性グリオーマは血管新生を伴って増殖していくため、VEGF 受容体に作用し、血管新生を抑制する thalidomide による増殖抑制効果が期待できる。しかしながら、単剤では再発膠芽腫に対する治療効果が不十分であり、BCNU や temozolomide との併用による第 II 相試験が行われている^{5,7,19)}。現在までに報告されている初発例での生存期間中央値は 70 ~ 100 週と報告されている。

b) Imatinib mesilate (Glivec)

増殖因子に作用する薬剤としての imatinib mesilate (STI 571, Glivec) は、Bcr-Abl 蛋白および platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体を含むチロジンキナーゼレセプターに作用し、癌細胞の増殖抑制作用を持つ。慢性骨髄性白血病に有効であるという報告があり、脳腫瘍に対しての効果も期待され臨床研究が始まっている¹⁵⁾。

c) Gefitinib (Iressa)

Gefitinib (Iressa) は、epidermal growth factor receptor (EGFR) に作用することにより細胞増殖抑制作用を発揮する薬剤である。一部の肺癌においてその効果が証明されているが、悪性グリオーマでは特に EGFR 発現率が高いため、その効果が期待されている。Rich らは、再発膠芽腫に対して event-free survival 8.1 週、overall survival 39.4 週で、副作用は grade 1 または 2 の皮膚反応あるいは下痢であったと報告している²²⁾。

表2 悪性グリオーマに対するテーラーメイド化学療法

1. 耐性のない薬剤の選択 (薬剤耐性遺伝子の検索)	
遺伝子名	耐性を示す薬剤
MDR-1	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate
MRP-1	adriamycin, etoposide
MRP-2	etoposide, cisplatin
TOPO II α	etoposide, adriamycin
MGMT	nitrosourea
GST- π	cisplatin

2. 耐性機構の克服
MGMT に対する O⁶-benzylguanine, procarbazine

3. 感受性の高い形質を持つ腫瘍の選択
1p, 19q 欠失 anaplastic oligodendroglioma に対する PCV(PAV)療法

3) 毒素

弱毒化した毒素を直接腫瘍あるいはその周辺に注入して抗腫瘍効果を得ようという治療法である。腫瘍周辺まで十分に毒素が浸透するように、陽圧をかけて持続的に注入する方法 (convection-enhanced delivery system) がとられている。さらに腫瘍との親和性を高めるため、グリオーマの大半に発現しているとされる Interleukin-13 (IL-13) 受容体を標的とし、IL-13 に緑膿菌毒素 PE38 を結合させた IL-13-PE38 や transferrin とジフテリア毒素を結合させた transferrin-CRM107 による臨床応用が開始されている^{18,32)}。

3. テーラーメイド治療

同一疾患に対して、同一のプロトコールによる治療を行い、その効果を判定し、治療の標準化をはかるといふ臨床研究の方法論に対し、個々の腫瘍の特殊性を見出し、それに適合した治療法を選択していこうというのが、テーラーメイド治療である。化学療法におけるテーラーメイド治療法としては、主に感受性の高い薬剤の選択という形で研究が進められている(表2)。しかしながら、現在のところ、グリオーマにおいては、胚細胞腫瘍に対する cisplatin や carboplatin などのプラチナ系抗癌剤を主体とした治療のような極めて有効な薬剤がなく、テーラーメイド治療が実施できてもその効果はまだ不十分である。

1) 薬剤耐性遺伝子の検索

脳腫瘍に限らず、多くの悪性腫瘍に薬剤耐性機構の存在が知られている。代表的なものとしては、multi-drug resistance (MDR)-1 の遺伝子産物である p-glycoprotein があり、細胞外に薬剤を排出する働きにより、

adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate など多くの薬剤に同時に耐性を示す⁸⁾。Multi-drug resistance-associated protein (MRP)-1 も同様に、etoposide や adriamycin に耐性を示すことが知られている¹⁰⁾。その他、悪性グリオーマに対する標準治療薬として最も広く使われている nitrosourea 系薬剤に対する耐性に関与しているのが、MGMT であると考えられている^{21,25)}。これらの耐性機構に係る遺伝子や蛋白の発現を調べ、発現の高い耐性機構と無関係の薬剤を選択して使用するという方法も、消極的な方法ではあるがテーラーメイド治療の1つと言える。

2) 薬剤耐性の克服

薬剤耐性を積極的に克服して治療効果を高めようとする試みで、nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構となっている MGMT を低下させた後に、ACNU や BCNU を投与するという治療法である。前述の JCOG 臨床試験もこの理論を用いたものであり、摘出した腫瘍細胞での MGMT を mRNA レベルあるいは蛋白レベルで測定し、その発現が認められれば、それを低下させる作用を持つ procarbazine や O⁶-benzylguanine を投与した上で、nitrosourea 系抗癌剤を投与するという形をとればテーラーメイド治療の1つとして挙げることができる。

3) 染色体 1p, 19q 欠失を示す乏突起膠腫に対する PCV(PAV)療法

分子生物学知見と治療とが明確なつながりをもった数少ない事象の1つである。悪性グリオーマの中でも退形成性乏突起膠腫は、化学療法に反応する疾患とされていたが、その中でも染色体1番の短腕(1p)および19番長腕(19q)の欠失を認める症例において procar-

bazine, CCNU, vincristine による化学療法(PCV療法)が極めて有効であることが示されてきた^{3,13)}。手術によって採取された腫瘍での1p, 19qの欠失を調べ、それが認められる症例において積極的にPCV療法を行っているのは、テーラーメイド化学療法といえる。国内においてはCCNUの代わりに同じnitrosourea系抗癌剤のACNUが用いられ、PAV療法として行われている。しかしながら、1p, 19qの欠失が認められなかった場合にそれに代わる治療法がないというのが現状である。

おわりに

膠芽腫をはじめとする悪性グリオーマの治療成績は、残念ながら30年前と比べほとんど改善していないといえる。手術方法がいかに進歩しても手術侵襲を加えることのできない領域があり、将来的にも手術のみによって予後を改善させることは期待できない。BCNUやACNUが主な治療薬として用いられていた時代から考えると、近年その有効性が統計的に証明されている薬剤が出現してきたが、その効果も数カ月の生存期間延長を示すのみである。個々の腫瘍の性質に合わせたテーラーメイド治療も工夫されているが、現在までのところ画期的な効果を示す方法は出現していない。このような状況下で今しなければならぬことは、将来に向けて、より良い治療法を求めてのエビデンスの蓄積であり、しっかりとデータ管理システムのもとに臨床研究を進め、わずかでも治療成績の優れた治療法を一つひとつ積み重ねていくことであるといえる。

文 献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17: 475-484, 1978
- 2) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkslesstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ransay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998
- 4) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983
- 5) Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, Rabbitt J, Page M, Nicholas MK, Prados MD: Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 353-357, 2004
- 6) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996), 11th Ed, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40 (suppl), 2003
- 7) Fine HA, Wen PY, Maher EA, Viscosi E, Batchelor T, Lakhani N, Figg WD, Purow BW, Borkowf CB: Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 21: 2299-2304, 2003
- 8) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplscck DG, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84: 265-269, 1987
- 9) Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, Zaknoen SL: A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro-oncol* 4: 261-267, 2002
- 10) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR1) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994
- 11) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Mealey J Jr, Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 67: 121-133, 1983
- 12) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Sztatrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17: 3333-3355, 1999
- 13) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001
- 14) 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究。平成16年度厚生労働科学研究がん臨床研究成果発表会抄録集。pp42-45, (長寿科学振興財団) 2005
- 15) Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, Acar M, Iannarelli P, O'Reilly T, Buchdunger E, Black PM, Stiles CD: Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active

- kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 60 : 5143-5150, 2000
- 16) Kleihues P, Ohgaki H : Primary and secondary glioblastomas : from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol* 1 : 44-51, 1999
 - 17) Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, Carson K, Grossman SA, Li K, Olivi A, Wharam MD, Brem H : Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma : implications for patient management. *Cancer Invest* 22 : 1-9, 2004
 - 18) Kunwar S : Convection enhanced delivery of IL13-PE38QQR for treatment of recurrent malignant glioma: presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 88 : 105-111, 2003
 - 19) Morabito A, Fanelli M, Carillio G, Gattuso D, Sarmiento R, Gasparini G: Thalidomide prolongs disease stabilization after conventional therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Oncol Rep* 11 : 93-95, 2004
 - 20) 野村和弘 : 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 平成14年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, pp114-118, 2002
 - 21) Pegg AE : Mammalian O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase : regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50 : 6119-6129, 1990
 - 22) Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, Wikstrand CJ, Van Duyn LB, Dancy JE, McLendon RE, Kao JC, Stenzel TT, Ahmed Rasheed BK, Tourt-Uhlig SE, Herndon JE 2nd, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Friedman AH, Binger DD, Friedman HS : Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22 : 133-142, 2004
 - 23) 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16年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集, pp34-36, (長寿科学振興財団) 2005
 - 24) 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 Chir (Tokyo)* 44 : 220-221, 2004
 - 25) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS : O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas : relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58 : 1068-1073, 1998
 - 26) Stewart LA, Meta-analysis Group : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359 : 1011-1018, 2002
 - 27) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005
 - 28) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64 : 53-57, 1986
 - 29) Valanvanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O6-methylguanine and the depletion and recovery of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15 : 1681-1688, 1994
 - 30) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303 : 1323-1329, 1980
 - 31) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 5 : 1725-1731, 1979
 - 32) Weaver M, Laske DW : Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol* 65 : 3-13, 2003
 - 33) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z : A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5 : 79-88, 2003
 - 34) 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



悪性グリオーマに対する化学療法 —大規模臨床試験とテーラーメイド治療—

渋井 壮一郎

Chemotherapy for Malignant Gliomas : Randomized Controlled Study and Taylor-made Therapy

by

Soichiro Shibui, M.D.

from

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital

In order to establish the standard therapy for malignant gliomas, the JCOG-Brain Tumor Study Group was organized in 2002 and started a phase II/III study. It is investigating the efficacy of procarbazine + ACNU + radiation compared to ACNU + radiation which is considered to be the standard therapy for malignant gliomas. Patients with astrocytoma grade 3 or 4 are randomized into two groups postoperatively. Patients in Arm A receive intravenous injection of ACNU on day 1 and day 36 of radiotherapy. Those in Arm B receive oral procarbazine for 10 days before injection of ACNU. Procarbazine is reported to reduce O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) activity and enhance the anti-cancer effect of nitrosoureas.

Recently many studies have been started to overcome chemo-resistance. A trial of the individualization of the treatment, the so-called taylor-made therapy, is one of the challenges for treatment. Loss of chromosome 1p and 19q is considered to be closely related to chemo-sensitivity in anaplastic oligodendrogliomas. Procarbazine + CCNU + vincristine (PCV) therapy is very effective in tumors with 1p and 19q losses compared to those without these losses. This is one of the epoch making findings in the field of chemotherapy for malignant brain tumors. MGMT is a DNA repair enzyme which reduces the anti-cancer effect of nitrosourea. In order to overcome this chemo-resistance nitrosourea or drugs which reduce the MGMT activity such as procarbazine or O⁶-benzylguanine are used for those tumors expressing MGMT. However, even in Taylor-made therapy prospective randomized studies under good quality control and quality assurance are essential to establish an evidence-based treatment.

(Received July 27, 2005 ; accepted September 20, 2005)

Key words : malignant glioma, chemotherapy, randomized controlled study, tailor-made therapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 3-9, 2006

はじめに

悪性グリオーマはきわめて治療の困難な疾患であり、他臓器の悪性腫瘍の治療成績が向上している中で、30年来生存率の改善がみられていないというのが現状である。浸潤性発育を示すため、その境界が不明瞭であり、

手術的に全摘することが困難であることや、放射線治療および化学療法に抵抗性を示すことなどがその原因の一つになっている。放射線治療は線量を増やすことでその効果は高まるが、同時に放射線による脳障害や二次発癌の危険性が増加する。化学療法においては、血液脳関門の存在による薬剤到達性の障害、化学療法剤に対する各

国立がんセンター中央病院脳神経外科 / 〒104-0045 中央区築地 5-1-1 (連絡先: 渋井壮一郎)

Address reprint requests to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Table 1 Levels of evidences and grade of recommendation⁹⁾

Level	Type of evidence
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies; or from randomized trials with low false-positive and low false-negative errors (high power).
II	Evidence is obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials have high false-positive and/or false-negative errors (low power).
III	Evidence is obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled, single-group, pre-post, cohort, time, or matched case-control series.
IV	Evidence is obtained from well-designed, nonexperimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies.
V	Evidence is obtained from case reports and clinical examples.
Grade	Grade for recommendation
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of types II, III, or IV.
B	There is evidence of types II, III, or IV, and the findings are generally consistent.
C	There is evidence of types II, III, or IV, but the findings are inconsistent.
D	There is little or no systematic empirical evidence.

種耐性遺伝子や O⁶-methylguanine-DNA methyl transferase (MGMT) 酵素などの耐性機構の存在などが問題となっている。

本稿では、このように多くの問題点を持つ悪性グリオーマに対する治療法を開発していくための臨床試験のあり方と近年注目されているテララーメイド治療について概説する。

悪性グリオーマの標準治療とは

悪性グリオーマの治療を考えるうえで、まず必要なことは、現時点での標準治療は何かということである。標準治療とは、「科学的証拠 (エビデンス) によって裏付けされたデータに基づく現時点で最も良好な治療成績を期待できる治療法」といえる。つまり、生存期間が最も長いというだけでなく、治療に伴う有害事象が少なく、良好な quality of life (QOL) を保てなくてはならない。

このような標準治療が確立されていくためには、最もエビデンスレベルの高い臨床試験である第III相試験を経て、その有効性・安全性が証明されていかなければならない。臨床試験は、通常、薬剤の忍容性・薬物動態・薬力学などを調べる第I相試験、比較的少数例を対象とした初期臨床試験である第II相試験、多数の症例を対象とした無作為 (ランダム) 化比較試験の第III相試験に分けられる。第III相臨床試験は、American Society of Clinical Oncology (ASCO) によるエビデンスレベルの評価によれば、最も推奨度の高いレベル1に属し、第III相試験により、統計学的に生存期間の長い、あるいはより有害事象の少ない治療法が標準治療として確立されていく⁹⁾ (Table 1)。

悪性グリオーマ治療におけるエビデンス

現在までに行われた臨床試験で悪性グリオーマ治療上エビデンスとなりうるものは何か。これについては本誌において篠田ら¹⁵⁾が詳細に報告しており、代表的なもののみを紹介する。

開頭手術においてランダム化による前向き (prospective) 試験は不可能である。巨大な悪性グリオーマによる頭蓋内圧亢進症状を呈する患者に対し、生検にとどめるか全摘を目指すかという informed consent (IC) をとることは事実上できないからである。また、全摘群に入っても実際の手術現場では不測の事態により部分摘出に終わることも少なくない。そのため、開頭手術については後ろ向き (retrospective) 試験にならざるをえない。Winger ら²¹⁾は、悪性グリオーマ患者の予後改善因子として、年齢・治療開始までの期間・術前 performance status (PS)・組織診断・放射線治療・先行する分化型グリオーマの他に手術摘出度を挙げている。さらに、全摘手術は亜全摘や部分摘出よりも予後がよく、いかなる程度の摘出でも生検に比べ予後がよいと述べている。他の多くの報告も開頭手術の優位性を指摘しており、脳腫瘍全国統計においても同様な結果が得られており、最も悪性度の高い glioblastoma においても手術的摘出度に応じて生存率の向上がみられている⁵⁾ (Fig. 1, Table 2)。しかしながら、手術に対して否定的な報告もあり、推奨グレードとしてはCに属するものといえる。

放射線治療について、Anderson¹⁾は108例の glioblastoma に対する比較試験を行い、手術単独では1年生存割合が0%であったものが、45 Gy の照射を加えることにより28%に上昇したと報告している。さらに Walker

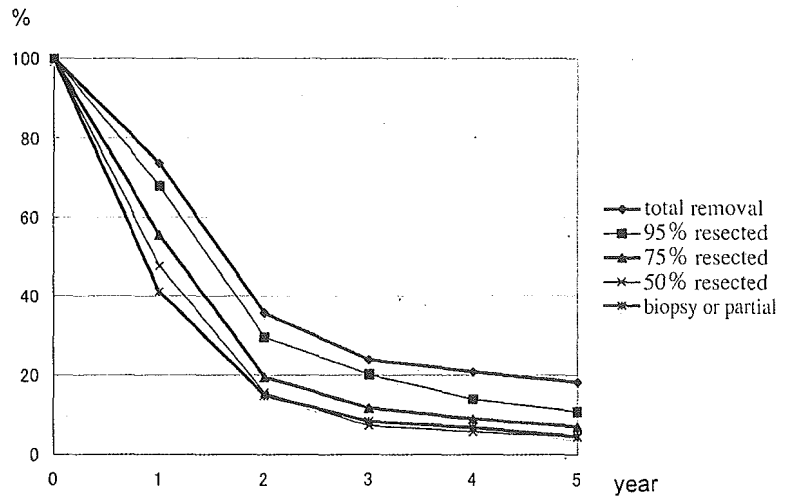


Fig. 1 Survival curves of glioblastoma by surgery

Table 2 Results of Mantel chi-square test

	biopsy or partial	50% resected	75% resected	95% resected	total removal
biopsy or partial		ns	***	***	***
50% resected	ns		***	***	***
75% resected	***	***		***	***
95% resected	***	***	***		**
total removal	***	***	***	**	

***; $P < 0.01$ **; $P < 0.05$ ns; not significant

Better survivals are obtained by total or 95% removal of the tumors compared to less than 75% removal. ($P < 0.001$)

ら¹⁹⁾は、照射量を 45 Gy から 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy と高め、それに伴い生存期間中央値が、18 週, 13.5 週, 28 週, 36 週, 42 週と有意に延長したと述べている。化学療法との併用については、悪性グリオーマの術後補助療法として、「methyl CCNU 単独経口投与」、「放射線単独照射」、「放射線および BCNU 静脈内投与」、「放射線および methyl CCNU 経口投与」などに分けたランダム化試験を行い、BCNU 併用療法による放射線照射の生存が最も優っていたことから、米国での標準治療として今日まで用いられることになった⁴⁾⁸⁾²⁰⁾。

国内でのランダム化試験としては大規模なものが少なく、Takakura ら¹⁷⁾の「放射線単独」と「ACNU 併用放射線照射」の 2 群による第 III 相試験が唯一といえるものである。この試験結果では、奏効率に有意差があったものの生存割合での有意差がなかったが、欧米での BCNU を用いた治療成績を参考に、国内での標準治療とされている。また、BCNU や ACNU などの nitrosourea 系抗癌剤を併用した放射線治療と単純放射線治療との 12 のランダム化試験のメタアナリシスでも化学療法併用群の 1 年生存が 46% で、放射線単独の 40% に比べ有意に高く、2 年生存も 15% に対し 20% であったことから、現時点で

の悪性グリオーマに対する標準治療は開頭手術による可及的摘出および術後 nitrosourea 系抗癌剤を併用した 60 Gy の放射線治療といえよう。

悪性グリオーマに対する JCOG 臨床試験

国内における標準治療確立のための動きとして、現在、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) による臨床試験が始まっている。多施設共同臨床試験においては、各施設から集められる臨床データの信頼性が問題になる。一定の基準を満たし客観性を持った信頼できるデータを集めるためには、データの質を保ち、監視していく機構が必要である。JCOG は、欧米の Southwest Oncology Group (SWOG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) などの悪性腫瘍に対する多施設共同試験グループによる臨床試験の方法論を参考に作られた国内最大の臨床試験グループである。中央機構は、JCOG 代表者、データセンター、各種委員会および臓器別研究グループから成り、2002 年に第 13 番目の臓器グループとして脳腫瘍研究グループが

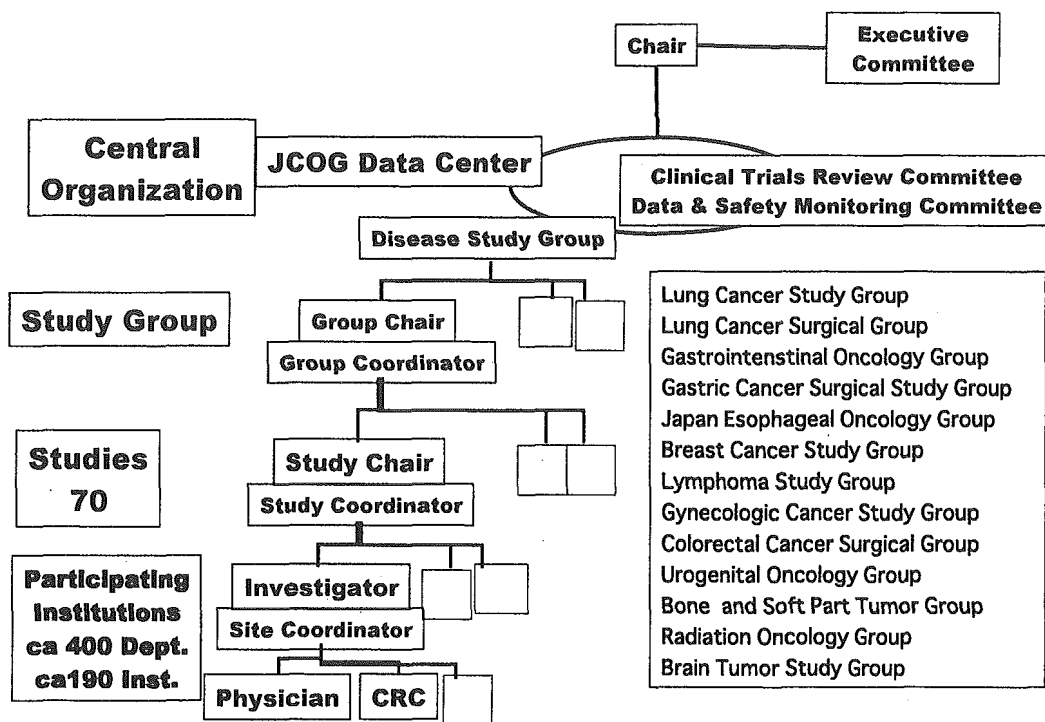


Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

参入した (Fig. 2). データセンターはプロトコル作成の段階から臓器グループを支援するとともに、研究が開始された際には、登録、臨床データの回収、モニタリング、監査、統計解析などの実務を行う。一方、運営委員会に所属する臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会や各種専門委員会により、試験の監査、監視が行われ、試験事務局と協力しながら、試験の品質管理 (quality control) および品質保証 (quality assurance) を行っている。

JCOG 脳腫瘍研究グループによる臨床試験

JCOG 脳腫瘍研究グループは、厚生労働科学研究費補助金により平成 14 年度「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」の一環として設立され、平成 15 年度からは「がん臨床研究事業」と名称を変え、17 年度には継続第 2 期目の研究助成を受けている。グループとしては悪性神経膠腫に対する第 II/III 相試験を開始しており、現在、転移性脳腫瘍に対する第 III 相試験を計画中等である¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。悪性神経膠腫に対する臨床試験は「星細胞腫 grade 3・4 に対する化学放射線治療としての ACNU 単独療法と procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化比較試験 (Phase II/III 試験)」というタイトルで、国内

における標準治療を確立することを目的としている。前述のように、国内においては悪性神経膠腫に対し、術後に ACNU を併用した化学放射線治療が広く用いられているが、全国統計による 5 年生存率は、星細胞腫 grade 3 (退形成性星細胞腫) で 23%, grade 4 (膠芽腫) では 7% に過ぎない。その原因の一つが、nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構 MGMT であるとされている。MGMT は nitrosourea 系薬剤によって methyl 化された guanine からその methyl 基を奪い、DNA 二重らせん間架橋形成を防ぐことにより耐性を発揮する。Procarbazine も O⁶-methylguanine を形成することから、procarbazine で前処置をすることにより、それによって形成された O⁶-methylguanine の methyl 基に作用することで MGMT が消費され、その結果 nitrosourea 系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanis ら¹⁸⁾ の行ったラットでの実験でも procarbazine を投与することで、肝臓、骨髄、リンパ節、白血球中の O⁶-methylguanine の上昇がみられ、同時に MGMT の低下を確認している。これを受けて Brandes ら²⁾ は、再発 glioblastoma 58 例に対し、day 1~5 に procarbazine 100 mg/m² 5 日間経口投与、day 3 および 5 に BCNU 80 mg/m² 静脈内投与、day 3 に vincristine 1.4 mg/m² 静脈内投与という治療法を 8 週ごとに繰り返し、complete response 6 例 (10.3%), partial

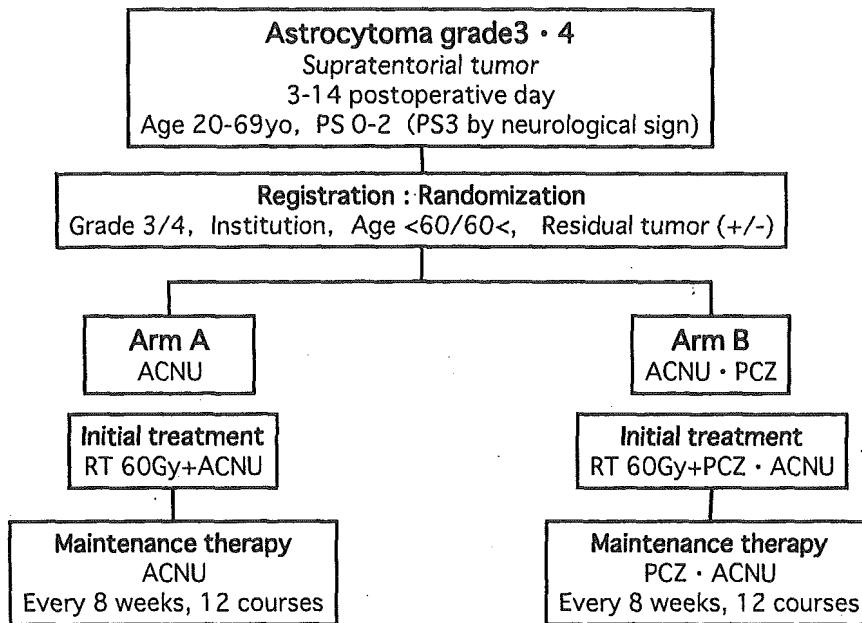


Fig. 3 Scheme of the JCOG 0305 protocol entitled “A randomized phase II / III study of ACNU versus procarbazine plus ACNU as a postoperative chemoradiotherapy for astrocytoma grade 3 and 4.” The purpose of this study is to establish a standard therapy for malignant gliomas in Japan.

response 11 例 (19.0%) という治療効果を得ている。

平成 14 年度厚生労働科学研究費の助成を受け、「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班が結成され、JCOG 脳腫瘍研究グループとして多施設共同試験を開始するにあたり、悪性グリオーマの標準治療としては ACNU を併用した放射線治療とし、これと比較する新治療として procarbazine を先行投与した ACNU 静注および局所放射線照射として第 II/III 相試験を計画した (Fig. 3)。対象は 20~69 歳までのテント上星細胞腫 grade 3 および 4 (退形成性星細胞腫および膠芽腫) で、手術により組織診断が確定された ECOG performance status (PS) 0, 1, 2, および腫瘍による神経症状に起因する PS 3 症例で、術後 14 日以内に登録し、ランダム化する。A 群としては、放射線照射第 1 日目および 36 日目に ACNU 80 mg/m² を静脈内投与し、さらに 8 週ごとに同様の化学療法を 12 コース行う。B 群では、放射線照射第 1 日目および第 36 日目より 10 日間 procarbazine 80 mg/m² を経口投与し、服用 8 日目に ACNU 80 mg/m² を静脈内投与する。これもその後 8 週ごとに 12 コース繰り返す。放射線治療は CT による 3 次元治療計画に基づいて行い、摘出腔および残存腫瘍に 2 cm のマージンをつけた領域に 60 Gy, MRI の T2 強調画像+2 cm の領域に 50 Gy の照射を行う。本臨床試験は、B 群の安全性有効性が確立していないため、第 II/III 相試験として計画されている。

すなわち、ランダム化して試験を開始するが、B 群症例が 56 例集積した段階で、安全性有効性を評価し、従来の他の報告に比べ著しく劣っていなければ、そのまま第 III 相試験に移行し、5 年間で 310 例の症例を集積し、2 年間の経過観察期間を設けた後、primary endpoint を生存期間、secondary endpoint を無増悪生存期間、奏効割合、有害事象として評価される。

従来国内で行われていた多施設共同試験では、エビデンスとなりうるデータを獲得するための条件が揃っていないとはいえなかった。エビデンスレベルの高い臨床試験を行うためには、①治療計画コンセプトが科学的な根拠に基づくものであり、②そのコンセプトに基づいたプロトコルを作成し、③施設内の治験審査委員会 (institutional review board; IRB) の承認を取得する。さらに、④患者本人に病状、治療法、効果などについて十分な説明を行ったうえでの同意 (IC) を得て、⑤プロトコルに沿った治療を実施する。⑥集められたデータについては、その信頼性を確認するための監査機関を設け、⑦結果に対して何ら先入観を持たない第三者による統計解析を行い、⑧その結果を学会誌等に発表するというプロセスが必要である。

Table 3 Taylor-made chemotherapy for malignant gliomas

1. Selection of drugs unrelated to chemoresistant genes	
Gene	Related drugs
MDR-1	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate
MRP-1	adriamycin, etoposide
MRP-2	etoposide, cisplatin
TOPO II α	etoposide, adriamycin
MGMT	nitrosourea
GST- π	cisplatin
2. Pretreatment with drugs with anti-chemoresistance	
O ⁶ -benzylguanine or procarbazine against MGMT	
3. Selection of drugs with high sensitivity	
PCV (PAV) therapy for anaplastic oligodendroglioma with 1p/19q loss	

テーラーメイド治療

大規模臨床試験が、多くの症例に同一の治療をして、より有効な治療法を探索していこうという方法をとっているのに対し、テーラーメイド治療とは、個々の腫瘍に対して、薬剤感受性・耐性に関連する情報に基づいた薬剤を選択し、至適な治療を行っていくものであり、相反する治療法といえる。現時点では、ある形質を持つ腫瘍に対して、この治療法を選択すれば治癒できるというものがないため、厳密な意味でのテーラーメイド治療は存在しない。しかしながら、わずかでも有効な治療法を選択して治療効果を高めようという努力がなされている。その方法としてはまず、耐性のない薬剤の選択ということで、いわば消極的なテーラーメイド治療である。これは、薬剤耐性の遺伝子や酵素の有無を各腫瘍について調べ、例えば、多剤耐性遺伝子 multidrug resistance (MDR)-1 が発現していれば、adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate などを選択しない、MGMT が高値の場合は ACNU 等の nitrosourea 系薬剤を用いないという方法である⁶⁾⁷⁾¹²⁾¹⁶⁾ (Table 3)。この場合、それ以外の薬剤が感受性を示すという保証はないばかりでなく、国内で使用できる薬剤の制約により、臨床応用が困難であるという問題がある。次に、MGMT を消費し枯渇させて nitrosourea 系薬剤の感受性を高める方法で、O⁶-benzylguanine や procarbazine などを nitrosourea に先立って投与する方法であるが、これについてはまだ十分なエビデンスはなく、前述した procarbazine+ACNU による臨床試験の結果が俟たれる。悪性脳腫瘍に対して、比較的实践化の進んでいるテーラーメイド治療は、退形成性乏突

起膠腫に対する procarbazine+CCNU+vincristine (PCV) 療法 (国内では CCNU の代わりに ACNU が用いられるため PAV 療法と呼ばれることが多い) である。これは多くの退形成性乏突起膠腫に染色体 1p および 19q の欠失があり、その大半が PCV 療法に反応するという報告に基づくものである。遺伝子異常と治療法が密接に結びついた貴重な報告であり、今後このような発見が多く出てくることが期待される³⁾¹⁰⁾。しかしながら、この治療法自体は臨床研究としては前期第 II 相レベルであり、これによって退形成性乏突起膠腫の治療法が決定した訳ではなく、特に国内で行われている PAV 療法は PCV 療法と同様な効果が得られるという保証はない。臨床的には広く実施され、多くの有効例があるとされているが、本来は第 III 相試験まで行い、その有効性を確認することが望ましい。

おわりに

—臨床試験とテーラーメイド療法の接点—

ある一定の形質を持った腫瘍に対し、特定の治療法がきわめて有効な場合、テーラーメイド治療は必須なものである。しかしながら、現時点では標的とされている形質が存在し、その形質に対する特定の治療を行っても、いかなる種類の悪性グリオーマも治癒は困難である。治療成績を改善するためには、一つひとつ有効と思われる治療法の効果を検証していく必要があり、その判断材料が臨床試験ということになる。そのような検証の中から、単に「MGMT 陽性」とか「1p 欠失」とか狭い範囲の形質に対して有効な治療というのではなく、「膠芽腫」あるいは「悪性グリオーマ」という形質に対して有効な治療法が確立されていくことが望まれる。

文献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastomas. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17: 475-484, 1978.
- 2) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelshtein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 4) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salezer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tukada Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined

- postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- 5) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med chir* 43: 1-111, 2003.
 - 6) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 265-269, 1987.
 - 7) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MRP) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
 - 8) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Maeley J Jr, Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
 - 9) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Szatrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 17: 3333-3355, 1999.
 - 10) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001.
 - 11) 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.42-45.
 - 12) Pegg AE: Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.
 - 13) 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 chir* 44: 220-221, 2004.
 - 14) 渋井壮一郎: 悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.34-36.
 - 15) 篠田 淳, 矢野大仁, 坂井 昇: 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス. *脳外誌* 13: 3-19, 2004.
 - 16) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS: O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: Relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58: 1068-1073, 1998.
 - 17) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
 - 18) Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA: Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994.
 - 19) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
 - 20) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
 - 21) 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.

要 旨

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ーメイド治療—

渋井壮一郎

国内における悪性グリオーマの標準治療を確立する目的で、厚生労働科学研究費の助成を受けて、2002年にJCOG 脳腫瘍研究グループが設立され、国内で一般的に行われているACNU+放射線治療に対し、procarbazine+ACNU+放射線照射の治療効果を検証する第Ⅱ/Ⅲ相試験が開始された。エビデンスとなりうる臨床試験を実施するためには、信頼できるデータ管理機構を持つ多施設共同試験が必須である。薬剤耐性や感受性など、個々の腫瘍の持つ形質を考慮したテラーメイド治療も各種試みられているが、それらがエビデンスレベルの高い治療法として確立されるためには、臨床試験の積み重ねが必要となる。

脳外誌 15: 3-9, 2006

VIII. 転移性脳腫瘍

肺癌脳転移の診断と治療

Diagnosis and treatment for metastatic brain tumors from lung cancer

渋井壮一郎

Key words

肺癌, 脳転移, 手術, 放射線治療, 予後

はじめに

近年の手術療法, 薬物療法, 放射線治療などの進歩により, がんの生存率は着実に向上しつつある. 原発巣の悪化による生存期間の延長に伴い, 転移性腫瘍が発見されることが多くなっている. 特に, 脳転移は他の臓器への転移に比べ, 症状の進行が速く, 直接生命の危機をもたらすものであり, その早期発見, 早期治療は極めて重要である. 従来, 脳転移は極めて予後不良とされ, がん患者に脳転移が発見された時点で, 積極的な治療が中断され, 放射線全脳照射が行われることが多かった. しかしながら, 近年の脳神経外科手術の進歩に伴い, 開頭手術により脳転移を摘出することが予後の改善につながることを証明され, 積極的な手術が行われるようになったが, 多発性病変を作ることが多い脳転移すべてに手術が可能であるわけではなく, 十分に症例を選択する必要がある. また, 最近では全脳照射や手術療法に代わる治療法として定位放射線治療が行われており, 低侵襲で高い治療効果が報告されており, これらを含め, 総合的に治療方法を選択する必要がある.

1. 概念, 定義

脳腫瘍は, 脳実質およびその付属器官から発

生する原発性脳腫瘍と他臓器の悪性腫瘍から腫瘍細胞が移動して起こる転移性脳腫瘍に分けられる. 脳にはリンパ組織が存在しないため, 脳転移の大半は血行性転移であり, そのほか, 脳脊髄液を介するもの, 頭頸部領域など近接臓器の悪性腫瘍からの直接浸潤などによる転移がある. 原発性脳腫瘍の発生率は10万人に対して11-12人程度と考えられている. 一方, 転移性脳腫瘍についてはそれ以上の発生が予想されるが, 病変が脳以外の多臓器にわたることも多く, 幾つもの診療科が関与するため, 正確な発生頻度の把握は困難である. おおよそ, がん患者の25-40%に脳転移が認められるという.

2. 分類

転移性脳腫瘍はまず単発か多発かということから分類され, 治療方針の決定に大いにかかわってくる. 治療法の詳細については後述するが, 単発の場合は局所治療が主体となり, 多発の場合は全脳照射が選択されることが多い. 形態学的には, 腫瘍を形成するか, 癌性髄膜炎のように髄腔内に細胞レベルで播種を起こすかということでも分類され, 後者の予後は極めて悪い. もう一つは原発巣による分類である. 脳腫瘍全国統計¹⁾によれば, 脳転移の原発巣として52.3%は肺癌であり, 乳癌(8.9%), 腎癌(5.4%),

Soichiro Shibui: Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 脳神経外科

直腸癌(5.2%)、胃癌(5.2%)などが続いている。また、脳転移の診断時に原発巣のわかっていない場合もあり、原発不明の脳転移として分類される。転移巣についても原発癌と同様に、腺癌、扁平上皮癌、未分化癌などの組織分類が可能である。原発臓器により、また組織診断により、脳転移の発生形態、治療方針、予後は若干異なっている。肺癌の場合は、化学療法や放射線治療に感受性の高い小細胞癌の脳転移は、非小細胞癌と異なりほとんどの場合、開頭手術の対象とならない。

3. 病 因

脳転移の病因は他臓器の悪性腫瘍であり、通常血行性に癌細胞が脳内に移行して発生する。原発巣としては肺癌が最も多く、約半数を占めるが、その他の癌の場合も肺に転移を起こした後に脳転移を起こすことが少なくない。通常は動脈性に転移を来し、脳内の毛細血管に癌細胞が捕捉され増殖するため、脳表よりも皮質下を発生母地とすることが多い。一方、後頭蓋窩の病変は静脈系を介して逆行性に転移するものもあると考えられている。

4. 病態(症候論と検査成績)

転移性脳腫瘍の症状は、通常の脳腫瘍と同様に頭蓋内圧亢進症状と腫瘍の局在による巣症状に分けられる。脳転移の多くは増大の速度が速く、しかも周囲に広範な脳浮腫を伴うため、腫瘍本体が比較的小さなうちから頭蓋内圧亢進症状としての頭痛、嘔気、嘔吐を呈する。巣症状は腫瘍の部位により、前頭葉の中心溝の前であれば反対側の運動麻痺を、中心溝の後ろであれば感覚障害を来す。後頭葉では同名半盲、優位半球側頭葉では記銘力障害、失語症などを呈する。通常、これらの症状が徐々に強くなっていくが、ときにけいれん発作や腫瘍内出血で突然発症することがあり、血管障害と区別のつきにくいこともある。多くの場合、原発病巣の診断がついており、それに引き続いて発症する神経症状ということで脳転移を疑うが、神経症状にて発症し、全身検索を行って初めて原発病巣が

発見できることも珍しくはない。

脳転移に特徴的な血液検査所見はない。肺癌の場合、原発巣の病理組織により、腺癌であればCEA、扁平上皮癌であればSCCが特異的に上昇することが多く、原発巣の再発がないにもかかわらずこれらの腫瘍マーカーが上昇する場合は、脳を含む転移病巣の存在を疑う必要がある。表1に肺癌を含む各種悪性腫瘍で上昇する腫瘍マーカーを列挙した。

5. 診断と鑑別診断

転移性脳腫瘍の診断にMRIは必須である。造影剤を用いたCTスキャンでも大半の脳転移の診断は可能であるが、数mm以下の腫瘍や癌性髄膜炎のように脳表がわずかに造影される程度の変化はMRIを用いることで診断が可能になる。腫瘍の存在部位や個数は治療方針にも大いにかかわってくるものであるだけに正確な診断を要する。脳転移病巣の多くはMRI上で円形あるいはリング状に造影される病変として描出される(図1)。周囲に広範な脳浮腫を伴い、多発性であれば、かなりの確率で脳転移といえる(図2)。しかしながら、原発病巣が見つからない場合には、悪性リンパ腫、ときに悪性神経膠腫なども頭蓋内に多発性病変を形成するため注意を要する(図3)。また、硬膜への転移は髄膜腫との鑑別が必要になる。髄膜腫でも脳との癒着が強く、腫瘍周囲に広範な脳浮腫を伴ったり、逆に硬膜転移であっても脳浮腫を伴わないこともあり、必ずしも鑑別が容易でない(図4)。脳膿瘍も脳転移と鑑別が困難なこともあり、う歯や頸部の感染症、細菌性心内膜炎などの既往は確認する必要がある。癌性髄膜炎は腫瘍を形成せず、脳溝や小脳の小葉に沿って線状の造影病変がみられる(図5)。

6. 治療と予後

a. 転移性脳腫瘍に対する標準的治療

従来、転移性脳腫瘍を来した時点でがんの病態としてはstage 4であるため、予後不良として一律に全脳照射が行われていた。しかしながら、脳転移に対し積極的な開頭手術が行われる

表1 各種腫瘍マーカーと関連する悪性腫瘍(臨床検査法提要より²⁾)

腫瘍マーカー	カットオフ値	対象となる悪性疾患
AFP	20 ng/ml	肝細胞癌, 卵黄嚢腫瘍, 転移性肝癌
BFP	75 ng/ml	肝癌, 胆道癌, 子宮癌, 膀胱癌, 腎癌, 前立腺癌, 卵巣癌, 肺癌
CA125	35 U/ml	卵巣癌, 肝癌, 膀胱癌
CA15-3	28 U/ml	乳癌, 卵巣癌, 肺癌
CA19-9	37 U/ml	膀胱癌, 胆道癌, 消化器癌, 卵巣癌
CA50	35 U/ml	肝癌, 胆道癌, 消化器癌, 卵巣癌
CA72-4	4.0 U/ml	大腸癌, 卵巣癌, 胃癌
CEA	5.0 ng/ml	結腸癌, 直腸癌, 膀胱癌, 肺癌, 甲状腺髄様癌, 乳癌, 胚細胞腫瘍
Dupan-2	150 U/ml	膀胱癌
IAP	500 μ /ml	膀胱癌, 肺癌, 卵巣癌, 食道癌, 胆道癌, 白血病
NSE	5 ng/ml	神経内分泌腫瘍, 神経芽細胞腫, 肺小細胞癌
PAP	3.0 ng/ml	前立腺癌
PIVKA-(II)	40 mAU/ml	肝細胞癌
ProGRP	46.0 pg/ml	肺小細胞癌
PSA	3.6 ng/ml	前立腺癌
SCC	1.5 ng/ml	肺扁平上皮癌, 子宮頸癌, 食道癌, 皮膚癌
SLX	38 U/ml	肺癌(特に腺癌), 膀胱癌, 胆道癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌
Span-1	30 U/ml	肝癌, 胆道癌, 消化器癌, 卵巣癌
SYFRA21-1	3.5 ng/ml	肺扁平上皮癌
TPA	100 ng/ml	肝癌, 胆道癌, 膀胱癌, 肺癌, 膀胱癌, 前立腺癌
γ -Sm	4.0 ng/ml	前立腺癌

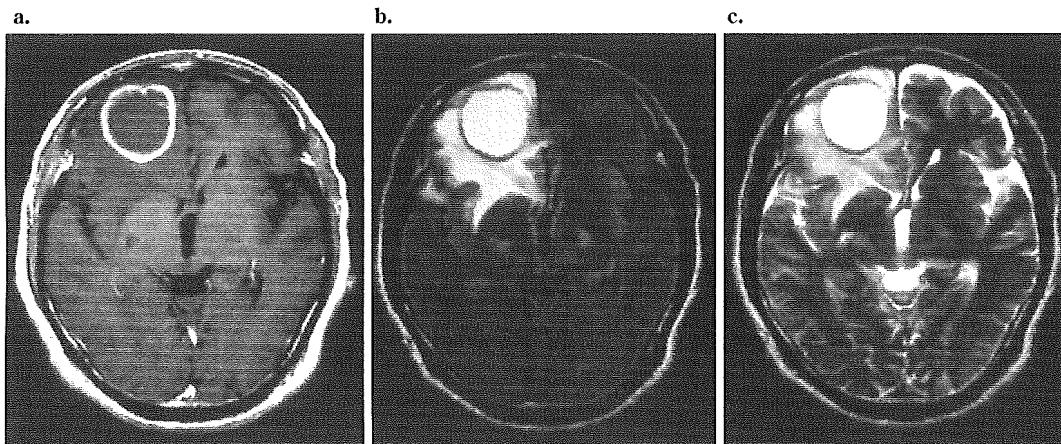


図1 肺腺癌脳転移のMRI像

前頭葉にリング状の病巣あり, 周囲に広範な脳浮腫を伴っている.

a: Gd 静注 T1 強調画像, b: FLAIR 画像, c: T2 強調画像.

ようになり, 特に肺癌での手術可能例については, 死因の70%以上が肺癌の再発やそれに伴う肺炎などの肺疾患であるといわれ, 手術可能例については積極的に手術を行っていく方針が受け入れられるようになった. 多くの報告が,

転移性脳腫瘍に対して放射線治療のみの治療では生存期間中央値4カ月程度, 手術+放射線(全脳)10カ月程度と報告し, 手術の有用性を示しているが, 特に Patchell ら³⁾は, 単発性脳転移患者に対し, 全脳照射のみで治療を行った群

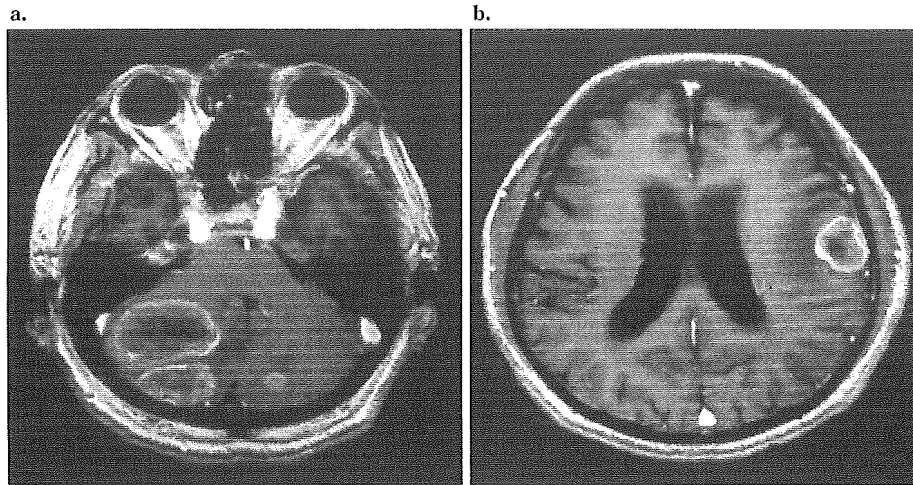


図2 肺癌原発の多発性脳転移 MRI 像

小脳(a)および大脳(b)にGd-DTPAによりリング状に増強される病変が多数認められる。

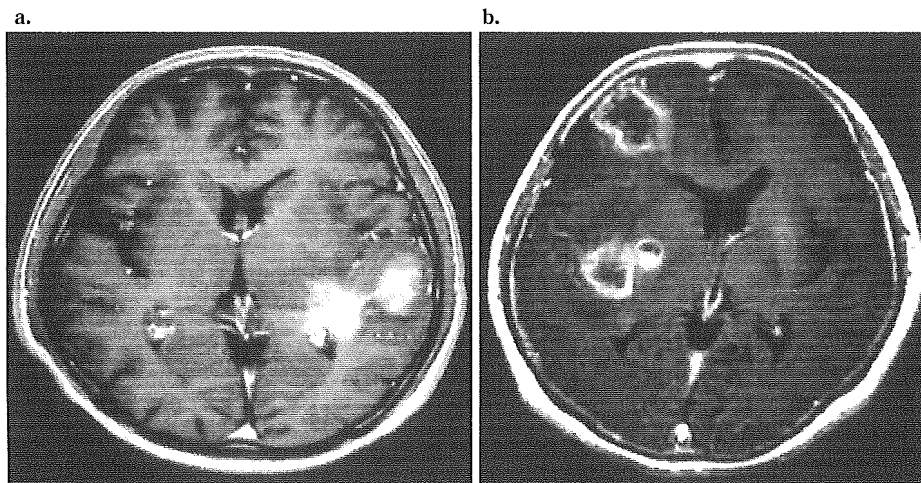


図3 脳転移と鑑別の困難な多発性病変のMRI像

a: 脳原発悪性リンパ腫, b: 悪性神経膠腫。

と開頭手術後に照射を行った群での第3相試験を行い、手術+放射線群の生存期間中央値が40週であったのに対し、放射線単独群では15週であり、局所再発率も手術併用群の20%に対し、放射線単独群では52%であったと報告し、開頭手術を推奨している。これらの報告⁴⁻⁶⁾により、転移性脳腫瘍の標準治療は開頭手術+全脳放射線治療であるとされるようになった。しかしながら、第3相試験の対象となったのは

単発の脳転移であり、大きさ、数量のまちまちなすべての脳転移に当てはまるものではない。全脳照射は極めて高率に記憶力障害などの高位脳機能障害を来すことから^{7,8)}、実際に国内の多くの脳神経外科施設では、開頭術後には局所照射が行われていることが多く、更にガンマナイフの普及がその治療法の多様性に拍車をかけることになった。

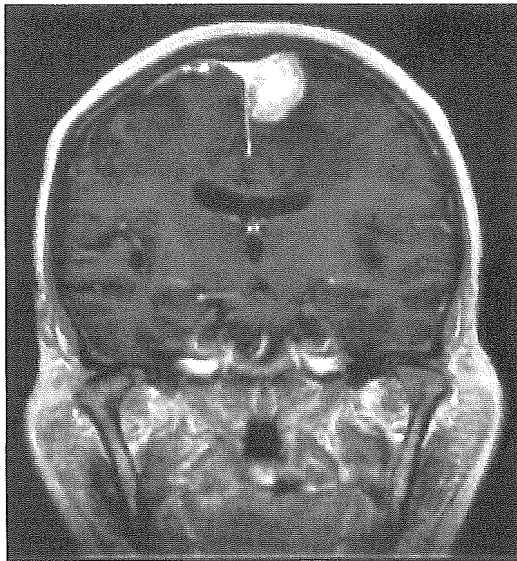


図4 肺癌の硬膜転移
髄膜腫との鑑別が困難な症例。

b. 転移性脳腫瘍の手術適応

直径3cm以下の脳転移は放射線治療による治療効果が高いといわれている。また、ガンマナイフ治療においては腫瘍が3cmを超えると脳の放射線壊死の可能性が高まることから、開頭手術の適応基準としては直径3cm以上というのが一つの目安となっている。更に脳転移の半数以上は多発性といわれているだけに、開頭手術の適応となるのは一部の脳転移のみとなる。

脳転移の手術適応を考える場合、その侵襲の大きさから考え、患者の生命予後がある程度長期に見込まれることが必要である。脳転移がない場合の生命予後として6カ月以上というのが必要であろう。そして対象となる腫瘍は直径が3cm以上で、しかも単発性であり、大脳の運動野や言語野、脳幹部などを除いた領域に存在するものである。多発性腫瘍であっても術中に体位を変えることなく、1つの開頭でできるもの、あるいは多発性腫瘍のうちの1個が極めて大きく、患者の生命予後に影響を与えるものなどが考えられる。

c. 定位放射線治療

ガンマナイフは脳動静脈奇形の治療法の一つとして開発されてきたが、聴神経腫瘍や髄膜腫

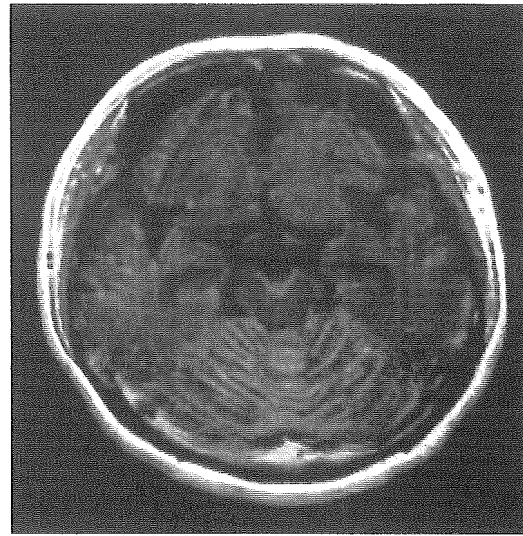


図5 癌性髄膜炎のMRI像
脳表、特に小脳表面に線状のGdによる増強病変が認められる。

などの良性腫瘍の治療にも応用され、更に転移性脳腫瘍や神経膠腫にまで用いられるようになった。侵襲が少なく、短期間の入院で治療が可能であることから、PSの悪い癌患者は治療の対象として適しているといえる。ガンマナイフ単独での治療でも有効率80%前後で、治療後10カ月の生存期間があるとの報告もあり、ガンマナイフによる治療効果が高いだけに、大規模な臨床試験によりエビデンスが確立する前に、転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療が普及してしまったというのが、国内における現状である⁹⁾。

全脳照射との組み合わせでは、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)をはじめとする臨床研究が行われている。1-3個までの脳転移に対して、全脳照射群と全脳照射+定位放射線治療群を比較したものであるが、単発性脳転移においては、生存期間中央値が前者4.9カ月、後者6.5カ月、多発例を含めた治療後6カ月でのPSも有意に併用群が優れていたと報告され、手術の対象とならない脳転移については、全脳照射+定位照射が標準治療とされている¹⁰⁻¹²⁾。国内でも日本放射線腫瘍研究グループ(JROSG)¹³⁾が定位放射線治療単独と全脳照射+定位照射の

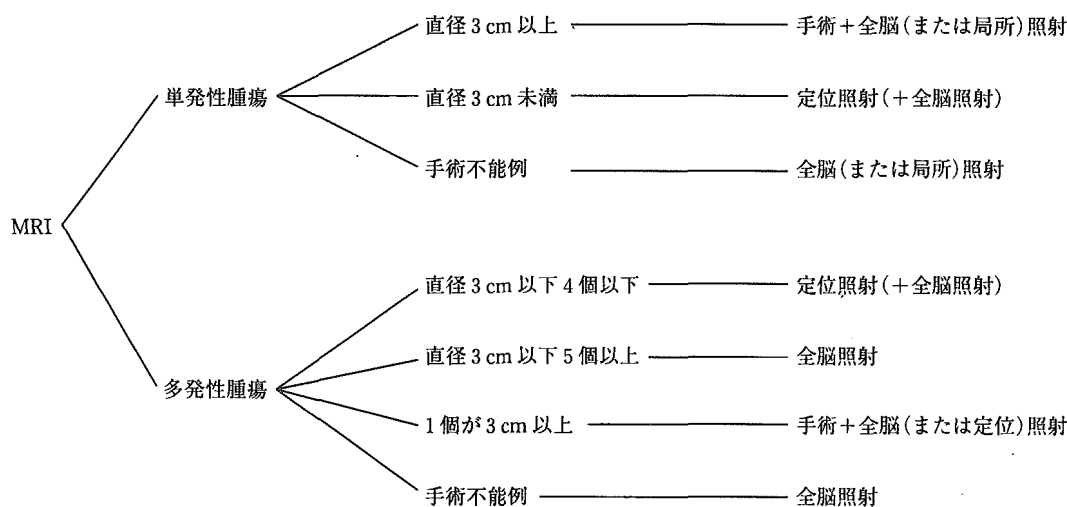


図 6 脳転移治療のフローチャート

間でランダム化比較試験を行い、その中間報告によれば、定位照射単独では頭蓋内腫瘍の再発率が高いとしている。しかしながら、全脳照射に伴う知能障害が避けられないため、嘉山ら¹⁴⁾は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の臨床試験として、手術後全脳照射を行う群と、残存腫瘍に定位放射線照射を再発の都度行うという群で第3相比較試験を計画しており、全脳照射の必要性を再検討している。

d. 現状での転移性脳腫瘍に対する治療の流れ(図6)

今までに蓄積されてきたエビデンスから考えると、手術+放射線全脳照射の治療成績が最も優れているということになる。そこで転移性脳腫瘍患者の治療方針を決める際は、まず手術適応の有無を考える必要がある。MRI検査を行い、前述の条件に適合した症例はまず開頭手術による摘出を考える。その後の放射線治療は原則として全脳照射を行う。原発巣が治癒しており、長期生存が期待できる場合は、照射による知能障害の出現を低下させるために、局所照射も考慮してよいと考えられるが、本来これもしっか

りとした臨床試験を行って結論を出す必要がある。数個までの直径3cm以下の多発性転移では、定位放射線治療+全脳照射を第1選択とする。国内では定位照射装置が普及してきているため、定位照射後にすぐ全脳照射を行わず、再発の度に定位照射を続けていくという治療も実際に行われており、これについては現在計画されている多施設共同試験により結論が出されるものと考えられる。

おわりに

転移性脳腫瘍の病態は極めて複雑である。原発巣のコントロール状態、他臓器への転移の有無、脳転移の数、部位、更に治療選択肢の多様性など、いろいろな因子を考えながら治療方針を決定する必要がある。現在、エビデンスと考えられている事柄は、決してすべての脳転移の治療に当てはまるものではなく、いろいろな病態に合わせて一つ一つエビデンスを積み上げて行き、転移性脳腫瘍の治療法を確立していかなければならない。