

200500489B

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15年度～平成17年度 総合研究報告書

主任研究者 嘉山孝正

平成18年(2006)年4月

目 次

I. 総合研究報告

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究————— 1

嘉山孝正

II. 研究成果の刊行に関する一覧表————— 101

III. 研究成果の刊行物・別冊————— 115

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)

総合研究報告書

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

現在、転移性脳腫瘍の治療に関して、国際的には、多発病変に対して全脳照射、少数転移症例には摘出術＋全脳照射が標準治療とされてきた。しかし、我が国では、欧米と異なり転移性脳腫瘍の治療に定位放射線照射が頻用されるという特徴があり、摘出術＋全脳照射が標準的治療という認識に乏しい。さらに、国際標準とされる全脳照射の単独および併用療法に関しても、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。一方、定位的放射線照射も高い有効性を持つ反面、脳浮腫等の副作用も大きく、治療の標準化が不可欠である。本研究は、我が国における転移性脳腫瘍治療の実態を調査するとともに、我が国の実態に則した新たな標準的治療をランダム化比較臨床試験によって確立することを目的としている。平成15年度～平成16年度は、ランダム化比較臨床試験のプロトコール作成のため、転移性脳腫瘍治療に対して実際に選択されている治療法の実態調査を行い、その結果にもとづきランダム化比較臨床試験のプロトコールの作成した。その成果として「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」が完成、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 JCOG0504 として平成17年11月4日に承認され、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)、山浦晶(千葉大学医学部脳神経外科教授:平成15年度～平成16年度)、佐伯直勝(千葉大学医学部脳神経外科教授:平成17年度)、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（九州大学脳神経外科助手講師）、佐藤英治（山梨大学脳神経外科助手）。

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、転移性脳腫瘍の治療に関して、国際的には、多発病変に対して全脳照射、少数転移症例には摘出術＋全脳照射が標準治療とされてきた。しかしながら、我が国においては、転移性脳腫瘍の治療に関して、欧米と異なり、定位放射線照射が頻用されているという特徴があり、摘出術＋全脳照射が標準的治療という認識に乏しい。さらに、国際標準とされる全脳照射の単独および併用療法に関しても、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、新たな転移性脳腫瘍に対する標準的治療法の開拓は、多発性転移がん患者治療における緊急の課題である。

本研究は、我が国における転移性脳腫瘍治療の実態を明らかにするとともに、新たな標準的治療法をランダム化比較臨床試験により確立することを目的としている。

B. 研究方法

1) 我が国における転移性脳腫瘍治療法選択に関する実態調査:

平成15年度はまず、主任研究者、分担研究者の施設およびその関連施設における転移性脳腫瘍治療に関する実態調査を行った。調査は、過去一年間に治療を行った内容について診療録をもとに行った。

①実態調査1 (3.5cm以下の単発性転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査): RTOG分類Class 1で2cm～3.5cmの単発例、RTOG分類Class 1で転移巣が2個の症例、RTOG分類Class 1で2cm未満の症例について治療法ごとに症例数を調査した。

②実態調査2 (3.5cm以上の転移病巣を有する症例の治療法に関する実態調査): 3.5cm以上の転移巣を有する患者を対象に、RTOG分類毎に、転移巣の数と治療法に関する調査を行った。

③転移性脳腫瘍治療に於ける定位放射線照射の意義についての検討

平成15年度に行った実態調査結果(後述)をふまえ、平成16年度は、定位放射線照射の適応と照射線量、摘出術後の放射線照射、各治療法における入院期間・医療費等医療経済学的側面から検討した。摘出術とRSの比較検討を行うため、単発転移症例を対象とし、前年度の調査結果から定位放射線照射の限界と考えられる4cm以下のものに関して調査を行った。調査は、主任研究者および分担研究者が属する11施設に於いて、平成15年6月から平成16年5月までの一年間に治療した転移性脳腫瘍症例を対象とした。

2) 転移性脳腫瘍に対する新たな標準的治療法確立のためのランダム化比較臨床試験:

上述の実態調査結果を解析し、選択される治療法とその選択理由、治療効果を解析し、我が国の転移性脳腫瘍治療の実態則した標準的治療法確立のためのランダム化比較試験プロトコルを作成する。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の臨床試験として行うこととした。

C. 研究結果

1) 我が国における転移性脳腫瘍治療法選択に関する実態調査:

①3.5cm 以下の単発性転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査:

本調査は、近年、転移性脳腫瘍の治療法として手術に代わるものとして普及してきた定位放射線照射についての実態調査である。前述のごとく調査対象は、定位放射線照射の適応とされる 3.5cm 以下のもので、手術との比較のため転移巣は 2 個までの症例に限った。この結果、単発症例 358 例、転移巣 2 個の症例 173 例のデータが得られた。単発例では、56.7%が定位放射線照射、31.2%が摘出術、7.0%が局所照射、5.1%が全脳照射を受け、転移巣 2 個の場合は、58.0%が定位放射線照射、19.6%が摘出術、16.1%が局所照射、6.3%が全脳照射を受けていた。この結果から、定位放射線照射の適応とされる 3.5cm 以下、かつ 2 個以下の転移巣を持

つ患者においては、6 割弱が定位放射線照射で治療されていることが明らかとなった。

②3.5cm 以上の転移病巣を有する症例の治療法に関する実態調査:

一方、定位放射線照射の限界とされる 3.5cm 以上の病変の治療法に関する調査を行った。その結果、単発例は 51 例で 17.6%が手術のみ、19.6%が手術+全脳照射、31.4%が手術+局所照射、3.9%は手術+定位放射線照射が行われ、合計すると 72.4%に対して手術が行われている。一方、21.6%が定位放射線照射単独、3.9%が定位放射線照射+全脳照射を受けていた。このことは、適応限界とされる 3.5cm 以上の症例についても定位放射線療法が行われていることを示している。定位放射線照射単独症例は、転移巣が 2 個になると 25.8%となるが、3 個になると 5.3%に減少し全脳照射の割合が 3.2%から 42.1%増加する。転移巣が 2 個の場合と 3 個の場合において、手術を受けた症例はそれぞれ 71.2%と 52.7%であり、定位放射線照射単独治療と摘出術からそれぞれ 20%弱が減少、その減少分が全脳照射を受けたことになる。このことは、転移巣が 2 個から 3 個になっただけで局所的な治療法を断念している場合が多いことを示しているが、この治療法選択の根拠と成る study は無く、今後の検討が必要である。

③転移性脳腫瘍治療に於ける定位放射線照射の意義についての検討

<登録症例・治療手段(表1)>

登録総数 75 例。摘出術が 16 例(21%)

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

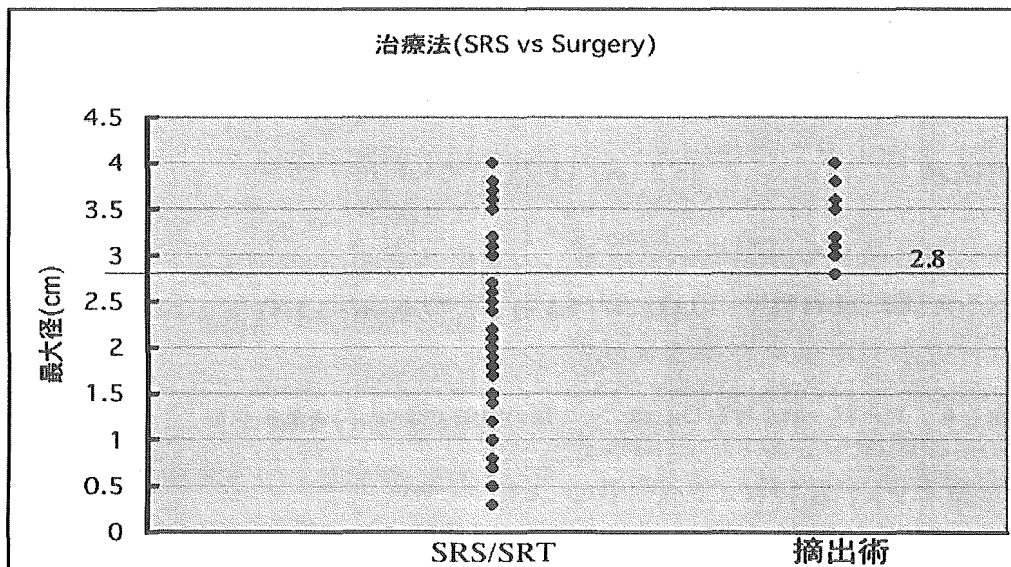
討が必要である。

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

表 1 : 登録総数 (75例)

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

図 1 : 腫瘍最大径と治療法の選択



<術後照射 (表 2) >

摘出術群の術後照射に関しては、62%の症例で放射線照射が行われていたが、

海外での標準とされる術後の全脳照射は25%の症例でのみ行われているにすぎなかった。

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

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

<治療後の KPS (表 3) >

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

表 3 : KPS の変化 (術前と治療後 3 ヶ月)

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

両群とも、死亡例一例が存在したが、その他の症例では KPS に有意差なし

<入院期間および治療費 (表 4) >

摘出術+放射線照射の標準治療で、平均入院期間 38.3 日、医療費 255 万円。摘出術のみだと、入院期間 17.7 日、医療費 211 万円、SRS/SRT のみだと入院期間 3.3 日、医療費 61 万円であった。参考) 登録された症例の中に、他臓器に対して化学療法が行われた症例があったが、このような症例は平均で 61.8 日

の入院で医療費も765万円であった。)

表 4 : 入院期間および治療費

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

2) 転移性脳腫瘍に対する新たな標準的治療法確立のためのランダム化比較臨床試験:

実態調査の結果、予想通り我が国においては欧米と異なり、転移性脳腫瘍の治療に定位放射線照射が多用されていることが明らかとなった。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、ランダム化比較臨床試験を計画した。

本臨床研究は、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、多くの報告で定位放射線照射の適応外とされている3cm以上の病巣を有する症例に対して、摘出術を行い、残存・再発病変に対し

ては標準とされる全脳照射は行わず定位放射線照射で治療し、生存期間と有害事象の発生頻度を評価するもので、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」として平成17年11月4日に承認され、登録を開始した。研究のプロトコールの詳細は、項目 G の後に添付するが、JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)でも閲覧可能である。

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。前述のごとく本研究は、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試験は行われておらず、独創的な研究である。

E. 結論

今後症例が集積され、本治療法の有効性が示されれば、新たな標準的治療として、全脳照射にかかわ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. 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。

<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 15:9 37-942, 2005。

2. 学会発表

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。

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。

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

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

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

嘉山孝正: 脳腫瘍治療における脳機能再建・温存。第26回日本医学会総会(福岡) 2003.4.

佐藤慎哉、嘉山孝正、桜田香、齋野真、
園田順彦：転移性脳腫瘍の標準的治療法
の確立。第21回日本脳腫瘍学会(淡路)
2003.11.

G. 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 Phase III」
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

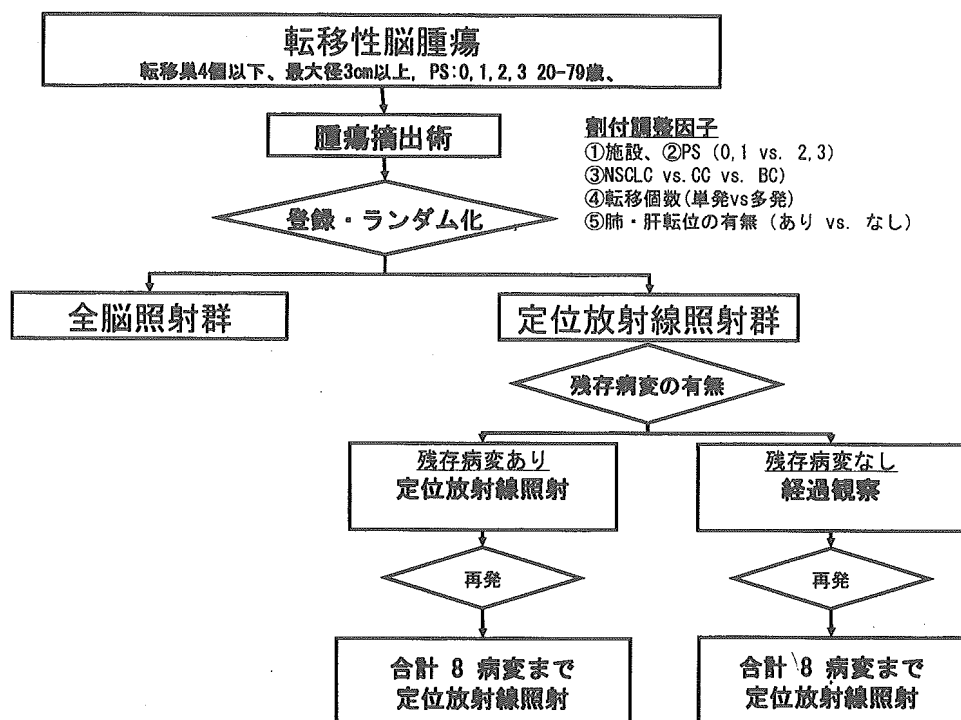
研究代表者
嘉山孝正
山形大学医学部 医学部長
〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2
Tel: 023-628-5349
Fax: 023-628-5351
E-mail: tkayama@med.id.yamagata-u.ac.jp

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^{*1}にて、転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRI^{*1}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、すべての病変が大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 (CTCAEver3.0 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 or 3cm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)放置すると致命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