

同意書

医療機関名 _____ 病院長 殿

カルテ番号 _____

患者氏名 _____

臨床研究名: 「 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」

説明内容:

- この試験は臨床試験であること
- この臨床試験への参加について: 参加は自由であり、参加しない場合でも不利益を受けないこと、試験参加に同意した後でもいつでもこれを取りやめられること
- あなたの病名、病状、予後
- この臨床試験の背景、目的、内容
- 治療法が「ランダムに決める方法」で決まること
- 試験治療の中止について
- 他の治療法
- 試験参加に伴って期待される利益
- 試験参加に伴う不利益と副作用
- 予想される副作用や合併症と、それへの対応
- 費用について
- 補償について
- JCOG という組織について: この試験の倫理審査について
- プライバシーの保護について
- データの二次利用について
- この試験に参加している間のお願い
- 質問の自由
- 担当医師の連絡先、研究代表者、事務局

上記の試験について、私が説明しました。

説明担当医署名: _____

説明年月日: _____ 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

上記の臨床試験について担当医師から説明を受けよく理解しましたので、試験に参加します。

患者本人署名: _____

(代筆の場合) 患者本人の試験参加の意思を確認し、代わりに代筆者が署名します

代筆者署名: _____

患者本人との関係: _____

施設 IRB 承認日: [各施設 IRB 承認の日付を記入]

JCOG0504 モデル説明文書同意書 JCOG 臨床試験審査委員会承認日: 2005/1/14

22ページ目/22ページ中

同意年月日: 西暦 年 月 日

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

分担研究報告書

転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する臨床研究

分担研究者	吉田 純	名古屋大学医学部脳神経外科教授
	橋本 信夫	京都大学医学部脳神経外科教授
	渋井壮一郎	国立がんセンター中央病院脳神経外科医長
	小川 彰	岩手医科大学脳神経外科教授
	佐伯 直勝	千葉大学医学部脳神経外科教授
	大西 丘倫	愛媛大学脳神経外科教授
	澤村 豊	北海道大学医学部脳神経外科講師
	西川 亮	埼玉医科大学脳神経外科助教授
	白土 博樹	北海道大学医学部放射線科助教授
	富永 悌二	東北大学医学部脳神経外科教授
	城倉 英史	鈴木二郎記念ガンマハウス脳神経外科
	藤堂 具紀	東京大学医学部脳神経外科講師
	中川 恵一	東京大学医学部放射線科助教授
	角 美奈子	国立がんセンター中央病院放射線治療部医長
班長協力者	庄野 禎久	九州大学医学部脳神経外科助手講師
	佐藤 英治	山梨大学医学部脳神経外科助手

研究要旨

主任研究者の指導のもとに、転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する臨床研究という課題で、「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験」のプロトコール作成を行い、また臨床試験参加施設として本臨床試験に参加した。

A.よりH.までの報告は、主任研究者と同一であるため、省略する。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル	編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
嘉山孝正、 佐藤慎哉	切除率向上のための 新技術 1. 新技術の展望	高倉公朋 監修	先端医療シリーズ 18 脳神経外科 脳腫瘍の最新医療	先端医療技 術研究所	東京	2003	252-258
佐藤慎哉、 嘉山孝正、 毛利 涉、 桜田 香、 園田順彦、 黒木 亮	言語野近傍病変に 対する Trans-sylvian approach	坂井 昇	脳腫瘍の外科 手術による根治性 と神経機能	メディカ出 版	大阪	2003	192-199
嘉山孝正、 園田順彦	脳機能野神経膠腫 の手術	吉井與志彦	脳腫瘍の外科 脳腫瘍外科のコン セプトと治療予後 向上の工夫	メディカ出 版	大阪	2004	64-68
嘉山孝正 園田順彦	上衣系腫瘍	山浦晶 吉田純	脳神経外科学体系	中山書店	東京	2004	340-353
嘉山孝正 櫻田香 毛利涉 齋野真 佐藤慎哉	優位半球頭頂葉腫 瘍の手術	山下純宏	脳腫瘍の外科 Biological behavior にとつ つた新しい治療戦 略	メディカ出 版	大坂	2005	24-29
Wakabayashi T Yoshida J	Germ cell tumors in children	Michael D. Prados	Textbook of Neuro-Oncology	Elsevier Saunders	Pennsy lvania	2005	720-728
Todo T, Rabkin SD	Development of oncolytic replication-comp etement herpes simplex virus vectors	Curiel DT, Douglas JT	Cancer gene therapy	Humana press	Totowa	2004	199-210

<u>渋井壮一郎</u> 野村和弘	脳腫瘍の疫学	田淵和雄	グリオーマ - 病態と治療-	シュプリン ガー・フェ アラーク東 京	東京	2006	7-20
<u>Ohnishi T</u> Harada H	Analysis of tumor cell invasion in organotypic brain slices using cofocal laser-scanning microscopy	Celis JE	Cell Biology	Elsevier Science	USA	2005	pp367-372
<u>大西丘倫</u> 大上史朗	グリオーマ手術の進歩：手術支援としてのナビゲーションの役割	山下純宏	脳腫瘍の外科	メディカ出 版	大坂	2005	104-109
<u>西川亮</u>	中枢神経系悪性リンパ腫	柳沢信夫	Annual Review 神経 2005	中外医学社	東京	2005	179-184

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Saino M, Maruyama T, Sekiya T, Kayama T, Murakami Y	Inhibition of angiogenesis in human glioma cell lines by antisense RNA from the soluble guanylate cyclase genes, GUCY1A3 and GUCY1B3	Oncology Report	12	47-52	2004
Sonoda Y, Sakurada K, Saino M, Kondo R, Sato S, Kayama T	Multimodal strategy for managing meningiomas in the elderly	Acta Neurochir (Wien)	147	131-136	2005
嘉山孝正、 園田順彦、 佐藤慎哉、 藤巻高光、 渋谷壮一郎、 野村和弘	テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針	脳神経外科ジャーナル	13(6)	448-453	2004
寺本明、 嘉山孝正、 倉津純一、 有田憲生	無症候性脳腫瘍	脳と神経	56(1)	29-32	2004
嘉山孝正 毛利 涉 櫻田 香 佐藤 慎哉	悪性脳腫瘍に対する最近の治療 Low Grade Glioma	脳と神経	57(12)	1035-1042.	2005

佐藤篤 櫻田香 小久保安昭 佐藤慎哉 <u>嘉山孝正</u>	急速な視力視野障害を呈した80歳の頭蓋咽頭腫に対して可及的摘出術と放射線療法が奏効した一例	脳神経外科	33(12)	1183-1189	2005
齋藤伸二郎 <u>嘉山孝正</u>	脳腫瘍の診断と治療 頭蓋底外科における術中モニタリング	日本臨床	63	347-352	2005
園田順彦 <u>嘉山孝正</u>	脳腫瘍の診断と治療 上衣腫	日本臨床	63	116-121	2005
Higuchi Y, Iwadata Y, <u>Yamaura A</u>	Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy	Neurol	63	2384-2386	2004
Kubota M, Saeki N, <u>Yamaura A</u> , Iuchi T, Ohga M, Osato K	A rare case of metastatic renal cell carcinoma resembling a nerve sheath tumor of the cauda equina	J Clin Neurosci	11	530-532	2004
Serizawa T Saeki N Higuchi Y Ono J Iuchi T Nagano O <u>Yamaura A</u>	Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol	Acta Neurochir (Wien)	147	721-726	2005
<u>Serizawa T</u> <u>Saeki N</u> <u>Higuchi Y</u> <u>Ono J</u> <u>Matsuda S</u> <u>Sato M</u> <u>Yanagisawa M</u> <u>Iuchi T</u> <u>Nagano O</u> <u>Yamaura A</u>	Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computerized tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors	J Neurosurg	102	226-271	2005

Inoue M Saegusa T Tokusumi Y Kinoh H Hasegawa M Tagawa M <u>Yamaura A</u> Shimada H	Recombinant Sendai virus vector induces complete remission of established brain tumors through efficient interleukin-2 gene transfer in vaccinated rats	<u>Clin Cancer Res.</u>	11 (10)	3821-3827	2005
<u>Yoshida J.</u> Mizuno M, Wakabayashi T	Interferon- β gene therapy for cancer: Basic research to clinical application	Cancer Science	95(11)	858-865	2004
Wakabayashi T, <u>Yoshida J</u>	Practice of interferon therapy - Brain tumor -	JMAJ	47(1)	18-23	2004
J.Y.K.Lee, Wakabayashi T <u>Yoshida J</u>	Management and survival of pineoblastoma: an analysis of 34 adults from the brain tumor registry of Japan	Neurologia Medico-chirurgica	45 (3)	133-142	2005
Arima T Natsume A Hatano H Nakahara N Fujita M Ishii D Wakabayashi T Doyu M Nagasaka T <u>Yoshida J</u>	Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6	J Neurosurg	102	733-737	2005
Natsume A Ishii D Wakabayashi T Tsuno T Hatano H, Mizuno M <u>Yoshida J</u>	IFN- β down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide	Cancer Res	65 (18)	7573-7579	2005

Fujita M Sato M Nakamura M Amano E Kudo k Nagasaka T Mizuno M Nakahara N Okamoto Y, Hotta Y, Hatano H, Wakabayashi T, <u>Yoshida J</u>	Multicentric Atypical teratoid/Rhabdoid tumors occurring in the Eye and fourth ventricle of an infant case reports	J Neurosurg	102	299-302	2005
Takahashi J, Uebe T, <u>Hashimoto N</u> , Nakashima Y, Katsuki N.	The combination of mitotic and Ki-67 indices as a useful method for predicting short-term recurrence of meningiomas.	Surgical Neurology	61	149-156	2004
Kanagaki M, Miki Y, Takahashi J, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, <u>Hashimoto N</u> , Konishi J	MRI and CT findings of neurohypophyseal germinoma	Eur J Radiol	49	204-211	2004

<u>Shibui S</u>	Randomized controlled trial on malignant brain tumors. -Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain tumor Study Group-	Neurol Med Chir (Tokyo)	44	220-221	2004
<u>渋井壮一郎</u>	EBMに基づく悪性神経膠腫の化学療法.	脳神経外科速報	14	777-782	2004
<u>渋井壮一郎</u>	悪性脳腫瘍治療の新しい展開 化学療法の新展開	Jpn J Cancer Chemother	32	442-447	2005
<u>渋井壮一郎</u>	悪性脳腫瘍に対する最近の治療. 1. 悪性グリオーマ	脳と神経	57	1027-1055	2005
<u>渋井壮一郎</u>	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 -	脳神経外科ジャーナル	15	3-9	2006
Beppu T, Kamada K, Nakamura R, Oikawa H, Takeda M, Fukuda T, Arai H, Ogasawara K, <u>Ogawa A</u>	A phase II study of radiotherapy after hyperbaric oxygenation combined with interferon-beta and nimustine hydrochloride to treat supratentorial malignant glioma	J Neuro-Oncology	61	161-170	2003

Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, <u>Ogawa A</u>	Three-dimensional anisotropy contrast imaging of gliomatosis cerebri: two case reports	Surg Neurol	62	151-155	2004
Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, <u>Ogawa A.</u> Kabasawa H	Fractional anisotropy value by diffusion tensor MRI as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas	Surgical Neurology	63	56-61	2005
Beppu T, Inoue T, Kuzu Y, Ogasawara K, <u>Ogawa A.</u> Sasaki M.	Utility of three-dimensional anisotropy contrast magnetic resonance axonography for determining condition of the pyramidal tract in glioblastoma patients with hemiparesis.	J Neuro-Oncol	72 (2)	137-144	2005
Inoue T, Ogasawara K, Beppu T, <u>Ogawa A.</u> Kabasawa H	Diffusion tensor imaging for preoperative evaluation of tumor grade in gliomas.	Clin Neurol Neurosurg	107 (3)	174-180	2005

Harada H, Nakagawa K, Saito M, Kohno S, Nagato S, Furukawa K, Kumon Y, Hamada K, <u>Ohnishi T</u>	Introduction of wild-type p53 enhances thrombospondin-1 expression in human glioma cells	Cancer Letters	191	109-119	2003
Kohno S, Nakagawa K, Hamada K, Harada H, Yamasaki K, Hashimoto K, Tagawa M, Nagato S, Furukawa K, <u>Ohnishi T</u>	Midkine promotor-based conditionally replicative adenovirus for malignant glioma therapy.	Oncol Rep	12	73-78	2004
三島一彦 <u>西川亮</u> 廣瀬隆則 松谷雅生	頭蓋内胚細胞性腫瘍における増殖因子受容体 c-Met 発現の検討	日本内分泌学会雑誌	80	87-91	2004
<u>Nishikawa R</u> , Sugiyama T, Narita Y, Furnari F, Cavenee WK	Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor receptor, Δ EGFR, in glioblastoma	Brain Tumor Pathology	21	53-56	2004
Endo H, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, <u>Tominaga T</u>	Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma.	Acta Neurochir (Wien)	146	291-298	2004

Noshita N, Fujimura M, Kumabe T, Shirane R, Watanabe M, <u>Tominaga T</u>	A case of cellular blue nevus with intracranial invasion and malignant transformation	Acta Neurochir (Wien)	147	211-213	2005
隈部俊宏、 <u>富永悌二</u>	血管温存に留意した神経膠腫摘出術	脳神経外科	33	19-27	2005
野下展生、 隈部俊宏、 嘉山孝正、 <u>富永悌二</u>	脈絡叢乳頭腫/乳頭癌 7 例の検討	脳神経外科	34	73-81	2006
Aoyama H, <u>Shirato H</u> , Onimura R, Kagei K, Ikeda J, Ishii N, <u>Sawamura Y</u> , Miyasaka Y	Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the Skull	Int. Radiation Oncology Biol. Phys	56	793-800	2003
<u>Sawamura Y</u> , <u>Shirato H</u> , Sakamoto T, Aoyama H, Suzuki K, Onimura R, Isu T, Fukuda S, Miyasaka K	Management of vestibular schwannoma by fractionated stereotactic radiotherapy and associated cerebrospinal fluid malabsorption	J Neurosurg	99	685-692	2003

<u>Shirato H,</u> Aoyama H, Ikeda J, Fujieda K, Kato N, Ishii N, Miyasaka K, Iwasaki Y, <u>Sawamura Y</u>	Impact of margin for target volume in low-dose involved field radiotherapy after induction chemotherapy for intracranial germinoma	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	60	214-217	2004
<u>Shirato H,</u> Oita M, Fujita K, Watanabe Y, Miyasaka K	Feasibility of synchronization of real-time tumor-tracking radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy from viewpoint of excessive dose from fluoroscopy	Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.	60(1)	335-341	2004
Endo H, Kumage T, <u>Jokura H,</u> Shirane R, <u>Tominaga T</u>	Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma	Acta Neurochir (Wien)	146	291-298	2004
Fujimura M, Kumabe T, <u>Tominaga T,</u> <u>Jokura H,</u> Shirane R, Yoshimoto T	Routine clinical adoption of magnetic resonance imaging was associated with better outcome after surgery in elderly patients with a malignant astrocytic tumour: a retrospective review	Acta Neurochir(Wien)	146	251-255	2004

Tago M, Terahara A, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Nakagawa K, Ohtomo K	Gamma Knife surgery for hemangioblastomas	J Neurosurg	102(su pple)	171-174	2005
Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T.	High-Dose Conformal Radiotherapy for Supratentorial Malignant Glioma	Lancet Oncology Dec	6(12)	953-60	2005
Yamashita H, Nakagawa K, Tago M, Nakamura N, Shiraishi K, Yamauchi N, Ohtomo K.	Pathological changes after radiotherapy for primary pituitary carcinoma: a case report	Journal of Neuro-Ongology	75(2)	209-14	2005
中川恵一	C アーム型ライナックを用いた3次元 歳差集光原体照射法と治療計画システ ムの開発	Intervision	19(7)	24	2004
Shibamoto Y, Sumi M,	Primary central nervous system lymphoma in Japan 1995-1999: changes from the preceding 10 years.	J Cancer Res Clin Oncol.	130(6)	351-356	2004
Yonemori k, Sumi M, Fujimoto N, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Ikeda H.	Pro-gastrin-releasing peptide as afactor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small xell ling carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation	cancer	104 (4)	811-816	2005
角 美奈子	小児固形腫瘍・脳腫瘍の放射線治療	小児科診療	67(4)	543-549	2004

Heimberger, A. B Wang, E. McGary, E. C. Hess, K. R. Henry, V. K. <u>Shono, T</u> Cohen, Z, Gumin, J, Sawaya, R, Conrad, C. A,	Mechanisms of action of rapamycin in gliomas	. Neuro-oncol	7	1-11	2005
Hata N Yoshimoto K Yokoyama N Mizoguchi M <u>Shono T</u> Guan Y Tahira T Kukita Y Higasa K Nagata S Iwaki T <u>Sasaki T</u> Hayashi K	Allelic losses of chromosome 10 in glioma tissues detected by quantitative single-strand conformation polymorphism analysis	Clin Chem	52	370-378	2006

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

第8章 切除率向上のための新技術

1. 新技術の展望

1.1 脳腫瘍手術における切除率向上の意義

脳腫瘍手術における切除率向上の意義は、以下のよ
うな理由で、切除率が予後に直結することにある。大
まかに言うと、脳腫瘍、特にグリオーマでは、腫瘍が
細胞数にして 10^{10} を超えると症状が出現、 10^{11} になる
と致死的であると考えられている。つまり、我々は、
通常 10^{10} 程度の腫瘍を治療していることになる。一方、
生体は自己の免疫機能で腫瘍細胞が 10^4 以下であれば、
腫瘍細胞を排除し得る可能性がある。従って、手術・
補助療法で腫瘍を100万分の1にできれば治癒する可
能性が出てくるわけであるが、現在の放射線化学療法
のグリオーマに対する有効性を考えると、手術で
99%近くの切除がなされなければ治癒は難しいこと
になる。このことは、Brain tumor registry of Japan
(1969～1993) 10th Edition¹⁾のデータや Sawaya R.ら²⁾
の腫瘍切除率と生存期間に関する検討からも証明され
ており、腫瘍切除率の向上は脳腫瘍、特にグリオーマ
の手術において、予後に直結する重要な因子である。

1.2 切除率向上のためのキーポイント

高い腫瘍切除率を得るためには、腫瘍の存在部位と
存在様式が強く影響する。前者は、所謂 eloquent area
との関係であり、後者は脳腫瘍の浸潤性発育の程度で
ある。グリオーマ、特に悪性グリオーマでは、腫瘍細胞
の浸潤がCTスキャンで同定される腫瘍辺縁部より
3cmに及ぶとされており、機能温存の立場からは絶対
的な意味での全摘出はしばしば困難である。切除率の
向上には、eloquent area あるいはその近傍に浸潤して
いる腫瘍を如何に同定し、切除するかが切除率向上の
鍵を握っている。本稿は、この浸潤性に発育している
腫瘍を如何に同定し、切除し、残存部分に対する処置
を如何に行うかについて、最新の技術を紹介すると共
に、その将来を展望したい。

前述のごとく、脳腫瘍切除率向上のためには以下の
4つのポイントがある。

- ① eloquent area の同定
- ② 切除法の工夫
- ③ 残存腫瘍の同定
- ④ 意図的残存腫瘍に対する術中補助療法

これら4つのポイントにつき、現在行われている最
新技術を紹介する。ただし、それぞれの技術の多くは、
本書の中で取り上げられており、詳細はその稿を参照
されたい。

1.2.1 eloquent area の同定

1.2.1.1 術前の eloquent area 同定法

術前に脳腫瘍の存在部位を同定、腫瘍との関係を把
握することは、手術アプローチを選択し、また術中の
マッピング・モニタリング計画をたてる上で極めて重
要である。術前の eloquent area 同定法としては、
functional MRI (図 8.1.1)、Magnetoencephalography
(MEG) (図 8.1.2) が1990年代半ば頃より行われるよ
うになり、これまで、我々もその有効性を強調してき
た。運動野、体性感覚野、聴覚野といった eloquent

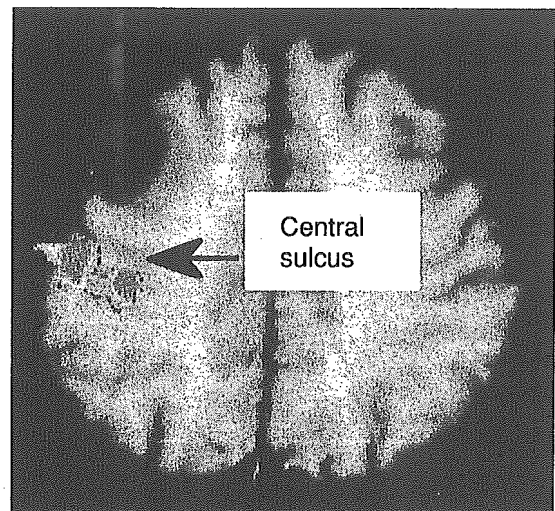


図 8.1.1 運動負荷（離握手）Functional MRI の一例
(口絵 22 参照)
rt. frontal glioma 症例。

areaの同定に関しては、大脳皮質における神経活動を直接捉えるMEGが優っているが、言語機能といった高次神経機能をMEGで捉えるのは現時点で困難であり、functional MRIの有用性は現在でも色褪せてはいない。また、MEGを有する施設が限られるのに対して、現在functional MRIは広く普及している点からも、functional MRIは今後も重要な検査法として更に普及するものと考えられる⁹⁾。

近年、術前の検査法として、主として錐体路や視放線と腫瘍との関係性を評価する目的でMRI diffusion imageを用いたThree Dimensional Anisotropy Contrast法(3DAC法)(図8.1.3)も行われている⁹⁾。この方法は、腫瘍と近接する重要な神経伝導路の関係を明らかとし、術中に、後述する皮質下電気刺激によるfiber mapping、monitoringが必要であるか否かを

検討するために重要な検査法である。

1.2.1.2 術中の脳機能マッピング・モニタリング法 (硬膜下電極法も含む)

Brodmannの脳磁図で示されるように、脳機能と大脳の形態は大まかには一致するものの、実際にマイクロサージェリーで腫瘍切除を行う際の境界を形態だけで決定するのは困難であり、手術には後遺症出現の危険が伴う。そのため、実際の手術に際しては患者個人の機能野を個別に評価・決定する必要がある。そのために用いられるのが脳機能マッピング法であり、マッピングした神経機能が温存されていることを確認するのがモニタリングである。脳機能マッピング法としては、硬膜下電極を挿入して腫瘍切除の前にマッピングを行う方法と、覚醒手術(awake surgery、wake up surgery)で腫瘍切除と同時に行う方法がある⁹⁾(図

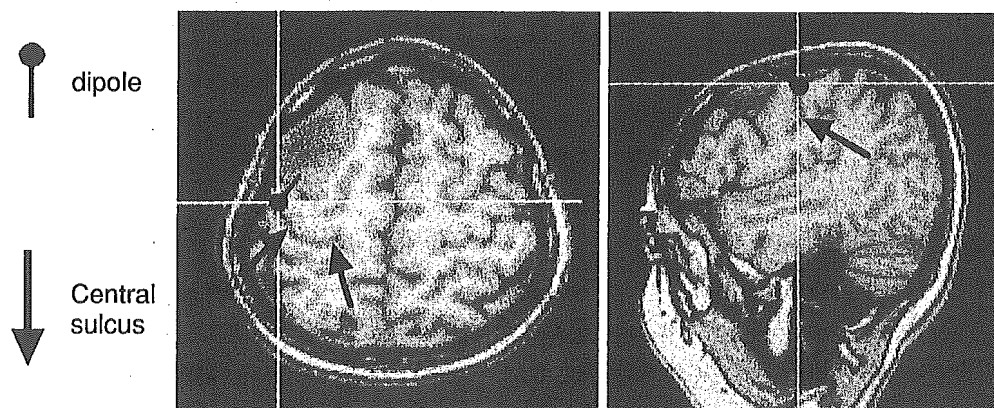


図8.1.2 Magnetoencephalography (MEG) の一例
図8.1.1と同一症例における sensory evoked field.

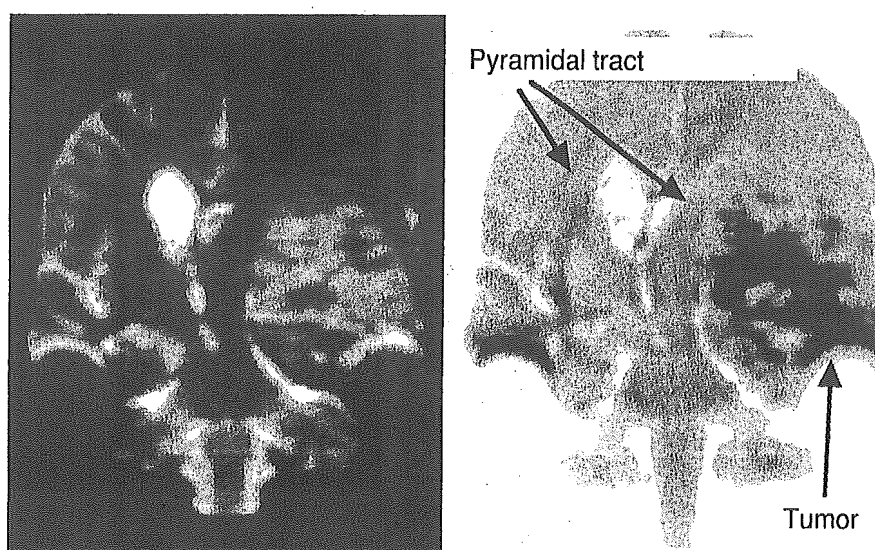


図8.1.3 MRIによるFiber mapping(3DAC)法(口絵23参照)
腫瘍により錐体路が圧迫変位していることがわかる。