

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—

渋谷 壮一郎



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ー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

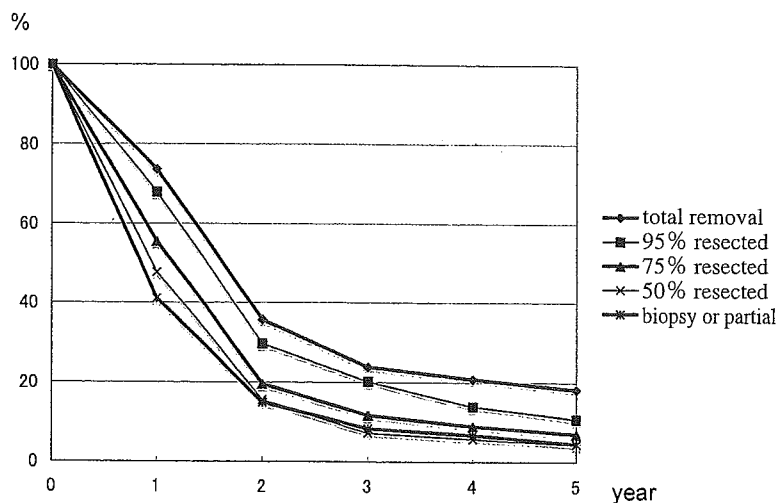


Table 2 Results of Mantel chi-square test

	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

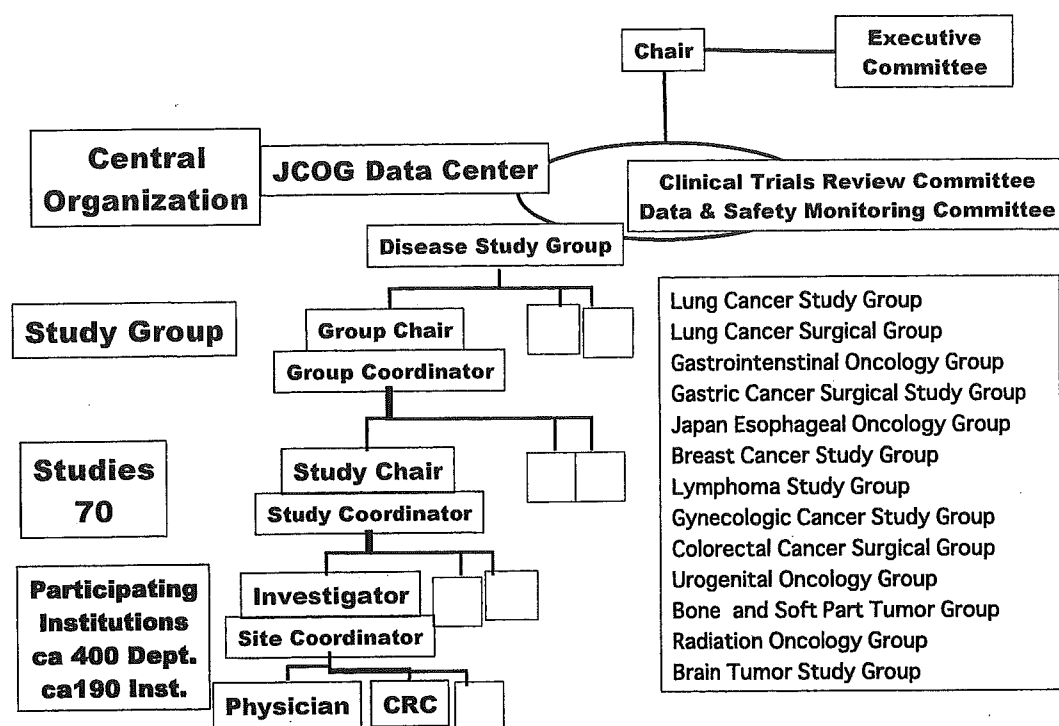


Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

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、nitorosourea 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 nitorosourea 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

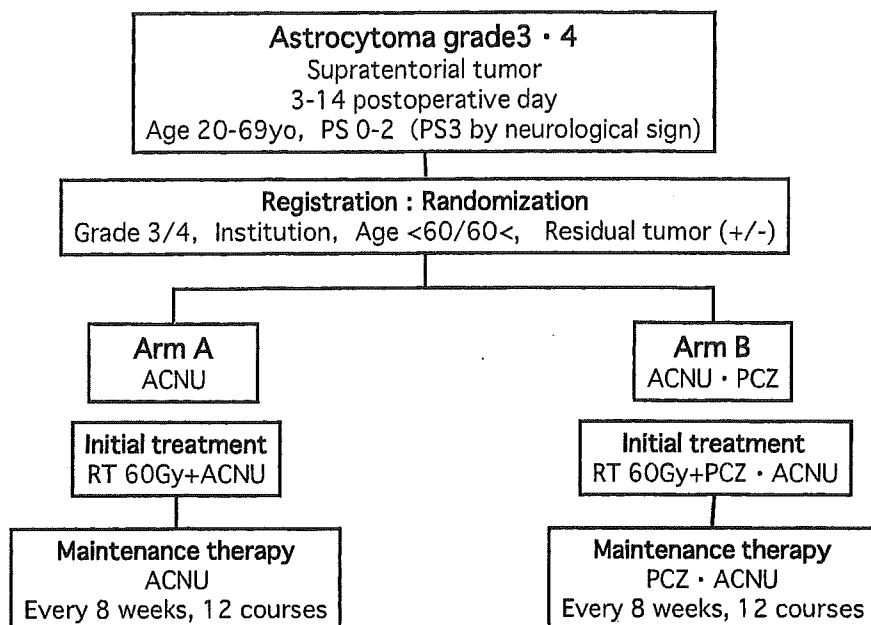


Fig. 3 Scheme of the JCOG 0305 protocol entitled “A randomized phase II / III study of ACNU versus procarbazine plus ACNU as a postoperative chemoradiotherapy for astrocytoma grade 3 and 4.” The purpose of this study is to establish a standard therapy for malignant gliomas in Japan.

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 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、比較的実用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ろう。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ものではなく、「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, Takeda 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, Sztatowski 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

日本臨牀 63 卷 増刊号 9 (2005 年 9 月 28 日発行) 別刷

脳腫瘍の診断と治療

—最新の研究動向—

VIII. 転移性脳腫瘍

肺癌脳転移の診断と治療

渋井壮一郎

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ということが証明され, 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出てきた。

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 で分類され, 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, 腫瘤を形成するか, 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。癌性髄膜炎は腫瘤を形成せず、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, 膵癌, 腎癌, 前立腺癌, 卵巣癌, 肺癌
CA125	35 U/ml	卵巣癌, 肝癌, 膵癌
CA15-3	28 U/ml	乳癌, 卵巣癌, 肺癌
CA19-9	37 U/ml	膵癌, 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, 膵癌, 肺癌, 甲状腺髄様癌, 乳癌, 胚細胞腫瘍
Dupan-2	150 U/ml	膵癌
IAP	500 μ /ml	膵癌, 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), 膵癌, 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, 膵癌, 肺癌, 膀胱癌, 前立腺癌
γ -Sm	4.0 ng/ml	前立腺癌

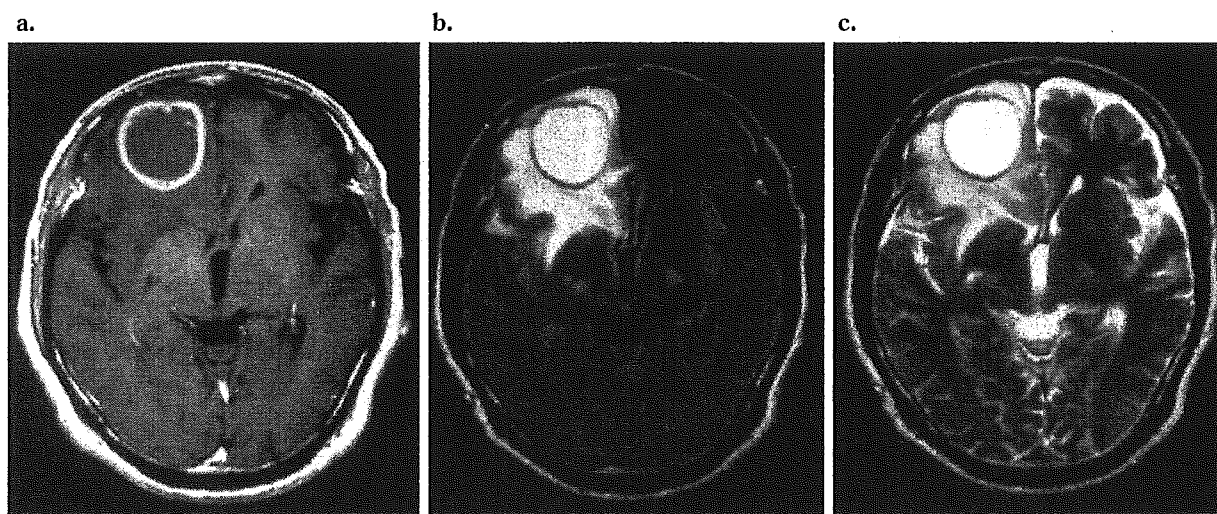


図1 肺腺癌脳転移のMRI像

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

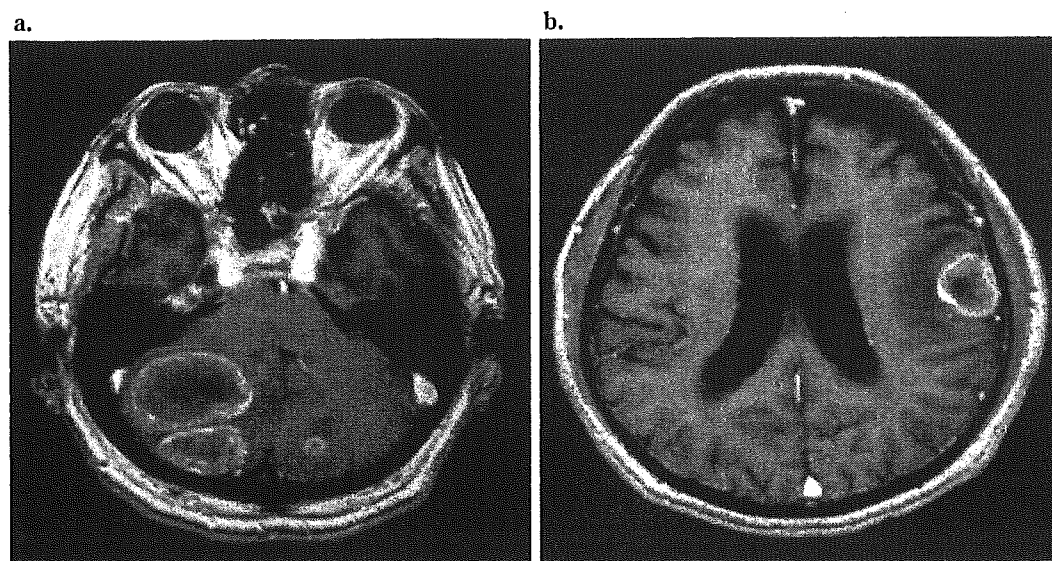


図2 肺癌原発の多発性脳転移 MRI 像

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。

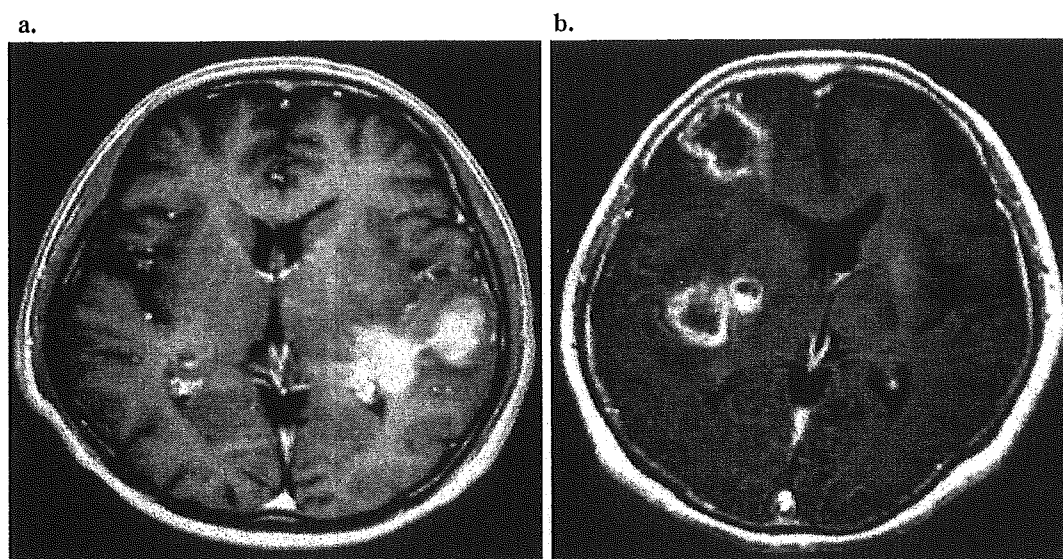


図3 脳転移と鑑別の困難な多発性病変の MRI 像

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ることから^{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。

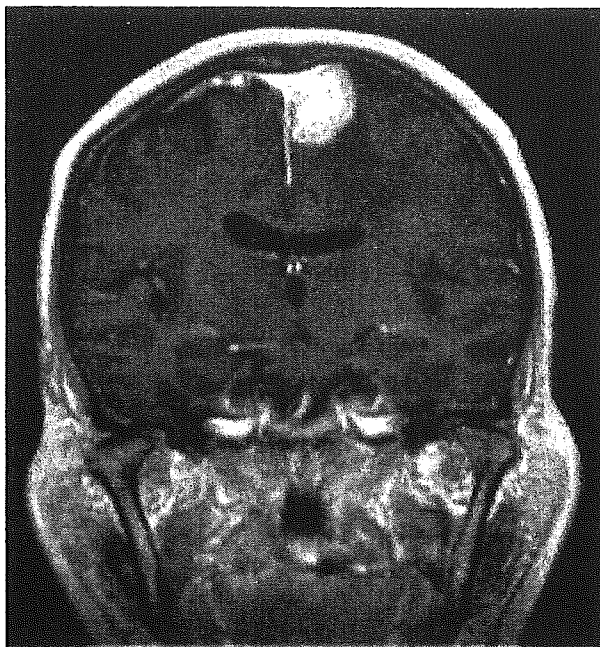


図4 肺癌の硬膜転移
髄膜腫との鑑別が困難な症例。

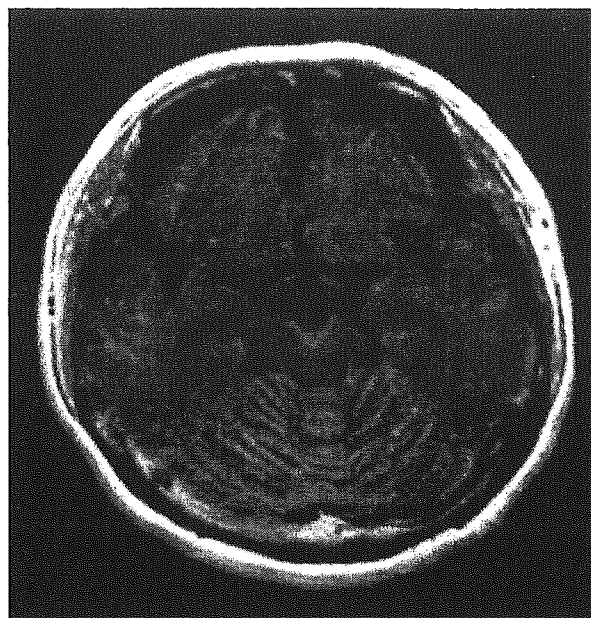


図5 癌性髄膜炎のMRI像
脳表、特に小脳表面に線状のGdによる増強
病変が認められる。

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

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

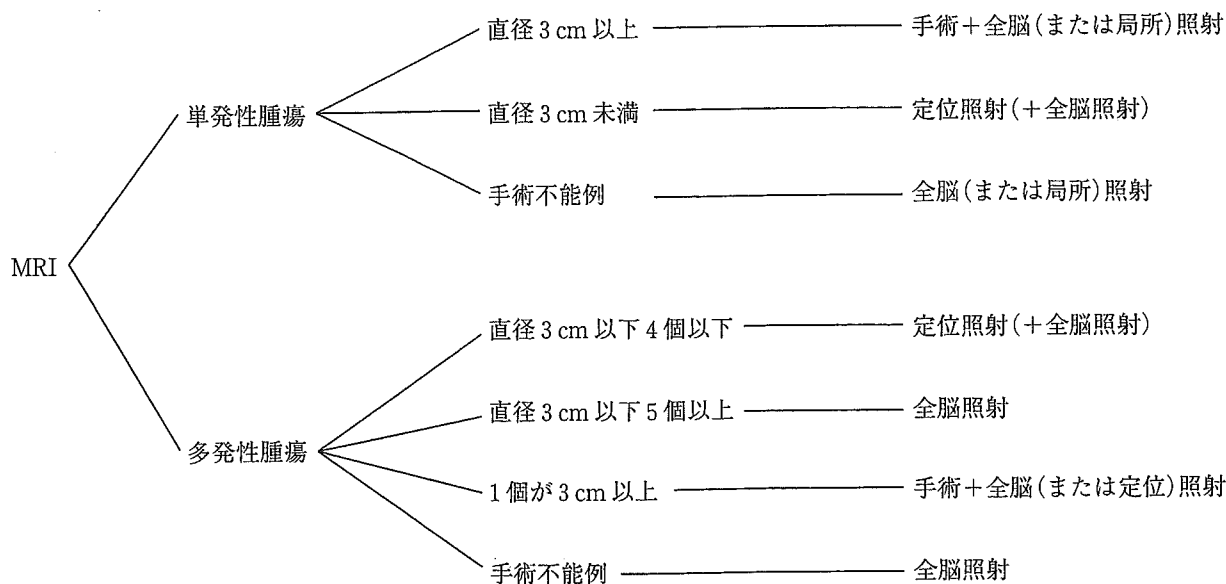


図 6 脳転移治療のフローチャート

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

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3 cm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。

■ 文 献

- 1) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl i–vii): 1–111, 2003.
- 2) 川 茂幸: XI. 腫瘍マーカーの検査. 臨床検査法提要, 第6章 臨床化学検査 (金井 泉原著), p 668–682, 金原出版, 1998.
- 3) Patchell RA, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494–500, 1990.
- 4) Noordijk EM, et al: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29: 711–717, 1994.
- 5) Zimm S, et al: Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 48: 384–394, 1981.
- 6) Lagerwaard FJ, et al: Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 795–803, 1999.
- 7) DeAngelis LM, et al: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789–796, 1989.
- 8) Johnson BE, et al: Neurologic, neuropsychologic, and computed cranial tomography scan abnormalities in 2- to 10-year survivors of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 3: 1659–1667, 1985.
- 9) Sheehan JP, et al: Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J Neurosurg* 97: 1276–1281, 2002.
- 10) Andrews DW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665–1672, 2004.
- 11) Kondziolka D, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 427–434, 1999.
- 12) Li B, et al: Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 90: 37–45, 2000.
- 13) Aoyama H, et al: Interim report of the JROSG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radiosurgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1–4 brain metastases. *Proceedings of 40th annual meeting of American society of clinical oncology. J Clin Oncol* 22: 108, 2004.
- 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15年度厚生労働科学研究がん分野研究成果発表会 (研究者向け) 報告書, p 13–15, 2004.

別刷

癌と化学療法

VOL.32(2005)

癌と化学療法社

Printed in Japan © 禁無断転載・複写複製

化学療法の新展開

渋井壮一郎*

[*Jpn J Cancer Chemother* 32(4): 442-447, April, 2005]

Recent Advances in Chemotherapy for Malignant Brain Tumors: Soichiro Shibui (Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital)

Summary

Most malignant brain tumors are resistant to the chemotherapeutic agents because of the existence of several mechanisms or substances such as the blood-brain barrier, genes and proteins. Recently many studies have been started to overcome the chemoresistance. Especially recent advances in the field of molecular biology have contributed to examination of the chemosensitivities of tumor cells. Trials for the individualization of the treatment, so-called Taylor-made therapy, is one of these challenges. Loss of chromosome 1 p and 19 q is considered to be closely related to chemosensitivity in anaplastic oligodendrogliomas. This is one of the breakthroughs in the field of chemotherapy for malignant brain tumors. O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) is a DNA repair enzyme which reduces the cytotoxic effect of nitrosourea. In order to overcome the chemoresistance, drugs except nitrosourea or some drugs which reduce the MGMT activity are used for tumors expressing MGMT. New technology targeting growth factor receptor such as EGFR or VEGFR is also applied to cancer chemotherapy. On the other hand, multi-institutional cooperative studies have been started to obtain evidence in cancer treatment. Phase II study for a small number of patients is not sufficient to demonstrate the efficacy of the treatment and to establish the standard therapy. Multi-institutional randomized controlled study by JCOG Brain Tumor Study Group is the first trial for the treatment of malignant astrocytomas under well-established quality control and quality assurance systems. It can be a model of clinical trials for malignant brain tumors in Japan. **Key words:** Malignant glioma, Randomized controlled study, Molecular target therapy, Taylor-made chemotherapy, Drug resistance, **Corresponding author:** Dr. Soichiro Shibui, Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

要旨 悪性脳腫瘍は一部を除いて、化学療法に抵抗性を示す疾患である。血液脳関門の存在による薬物到達性の問題、各種耐性機構の存在などがその原因とされているが、近年それらを克服し効果を高めようという工夫がなされてきた。分子生物学的手法を用いて薬剤感受性の有無の検索、さらに耐性機構の克服が徐々に進みつつあり、個々の腫瘍の特質に合わせた個別化治療（テーラーメイド治療）も試みられている。退形成性乏突起膠腫における染色体 1 p, 19 q 欠失と薬剤感受性の関係は、脳腫瘍の化学療法の歴史のなかでも極めて意義深いものである。薬剤耐性面では、悪性神経膠腫に対して最も広く用いられている nitrosourea 系薬剤に対する耐性機構として O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の存在が知られており、MGMT が高値の腫瘍では nitrosourea 系薬剤以外を第一選択として用いたり、MGMT 活性を低下させる工夫もなされている。このような治療の個別化の試みが進む一方、多施設共同試験によるエビデンスの蓄積の動きもある。ある治療法の有効性を確認し、標準治療を作り上げていくためには、少数の第II相試験では不十分であり、大規模な第III相臨床試験が必要である。JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験は、国内初の JCOG 管理下の脳腫瘍に対する臨床試験であり、今後の臨床試験の方向性を示すものとして期待できる。

はじめに

悪性神経膠腫は、従来より化学療法に抵抗性を示す疾患とされ、他臓器の悪性腫瘍と比較しても極めて予後不良といえる。脳腫瘍全国集計調査報告によれば、退形成性星細胞腫（anaplastic astrocytoma: AA）の5年生存率は23%、膠芽腫（glioblastoma: GBM）に至ってははまだ7%にすぎない¹⁾。悪性脳腫瘍に対する化学療法の動向としては二つの方向性があるといえる。一つは個々の腫瘍の特性を調べ、感受性の高い薬剤を使用したり、耐性機構を克服していくという個別化治療（テーラーメード治療）であり、もう一つはエビデンスに基づいた治療法の確立のための大規模な無作為化臨床試験（第III相試験）の実施である。個別化治療と大規模試験という一見相反するコンセプトであるが、両者は相補的な役割を演じて、化学療法の発展に寄与している。

I. 悪性神経膠腫治療のエビデンス

臨床試験は、対象となっている薬剤の安全性や薬物動態を調べる第I相試験、有効性を比較的少数の症例を対象として調べる第II相試験、そして従来の標準治療との比較を多数の症例を対象に無作為に割り振って行う第III相試験に大別される。ここでいう標準治療とは、科学的証拠（エビデンス）に裏付けられ、現時点で最も有効で有害事象の少ない治療のことであるが、希少疾患の一つである悪性神経膠腫に対しては、国内では今まで大規模な臨床試験が十分に行われているとはいえず、標準治療といえる治療法が存在しないというのが現状である。一方、欧米では1970年代後半より無作為化試験が行われ、エビデンスの蓄積が行われてきた。

悪性神経膠腫の治療法としては、手術・放射線・化学

療法が三本柱になっているが、手術摘出度についての無作為化比較試験は困難であり、retrospectiveな検索により、全摘に近いほど生存率が高いことが知られている^{1,2)}。Andersonらは、glioblastoma 108例に対して術後の放射線の有無での比較試験を行った結果、手術単独では1年生存率が0%であったが、45 Gyの照射で19%に上昇したと報告し、術後の放射線治療の有効性を報告している³⁾。さらに、Walkerらは悪性神経膠腫 467例に対する術後補助療法として、化学療法の効果を調べる目的で、「BCNU+全脳照射 60 Gy」、「MeCCNU（semustine）+全脳照射 60 Gy」、「放射線治療（全脳照射 60 Gy）単独」、「MeCCNU 単独」の4群での比較試験を行い、化学療法単独に対して他の放射線照射を含む治療法が生存において有意に優っていることを報告した⁴⁾。その他、Changら、Greenらの報告でも「BCNU+全脳照射 60 Gy」群が生存で最も優っており、これらの結果からBCNU+同時併用放射線照射が米国での標準治療とされるようになった^{5,6)}。

放射線の総線量に関しては、Walkerらの比較試験で、照射線量を45, 50, 55, 60 Gyと増量するにつれて、生存期間中央値が13.5, 28, 36, 42週と延長し、前述のAndersonらの45 Gy照射群での28週と比較しても明らかに延長しているため、60 Gyが術後放射線照射の標準線量と考えられている^{3,7)}。

一方、国内における無作為化試験については、十分な体制が整っていないこともあり、欧米に比べ立ち遅れているといわざるを得ない。BCNUが欧米で用いられているのに対し、わが国では国内で開発されたACNUが用いられているが、十分なエビデンスの下での治療とはいえない。すなわち高倉らの報告によれば、星細胞腫 grade 3・4 に対し、術後局所照射 50~60 Gy に ACNU 100

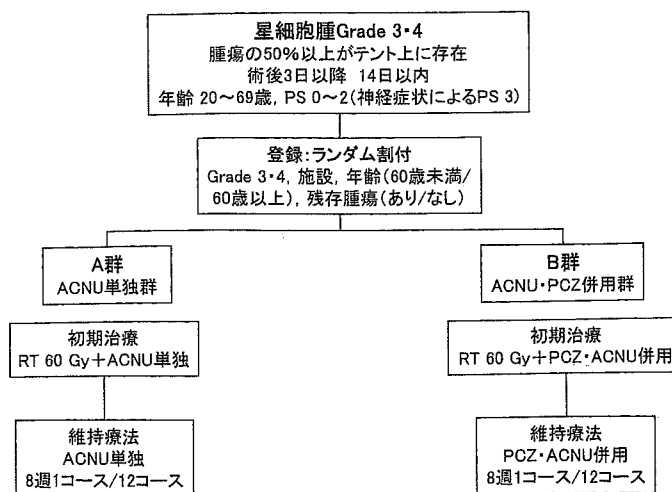


図1 JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験プロトコルシェーマ

mg/m²の1~2回の同時併用の有無で比較試験を行ったところ、奏効割合（CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合）が前者では13.5%であったのに対し、後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40例程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群におけるAAの3年生存割合は59.0%、GBMで16.3%と、放射線単独群の3年生存割合48.9, 0%と比べ有意に良好とはならなかった。しかし、ACNU併用群が点推定値では生存で上回っていることと、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることから、現在わが国においては、局所照射60 Gy+ACNU同時併用療法を第一選択として用いている施設が多い⁹⁾。

II. JCOG脳腫瘍研究グループによるランダム化試験

これに対し、国内においての標準治療を確立するための新しい動きもみられるようになった。日本臨床腫瘍研究グループ（Japan Clinical Oncology Group: JCOG）内に設立されたJCOG脳腫瘍研究グループでは、国内での現時点での標準治療ともいえるべきACNU+放射線治療に対し、procarbazine+ACNU+放射線治療の2群において第II/III相試験を開始した。これは、JCOGによるデータの品質管理（quality control: QC）および品質保証（quality assurance: QA）の下での臨床試験ということで、完遂された後には日本から世界に発信されるエビデンスとなることが期待されている⁹⁾。

ここでの標準治療に対する新治療は、procarbazineを先行投与した後のACNU投与である（図1）。ProcarbazineはO⁶-methyguanineを形成し、その結果、ACNUに対する耐性機構の主体をなしているとされているO⁶-methylguanine-DNA methyltransferaseが消費され、ACNUの効果を高めることが期待される¹⁰⁾。臨床的にも、再発glioblastomaに対し、BUNUおよびvincristineに先行してprocarbazineを投与する方法で29%の奏効率があったとする報告もあり、今回の臨床研究の治療成績の結果が待たれる¹¹⁾。

III. 新薬の開発

従来より、悪性神経膠腫は化学療法に抵抗性を示し、手術・放射線治療に比べると、化学療法の予後への影響は小さいと考えられてきた。血液脳関門の存在、腫瘍への血流分布の問題、mdr-1, glutathione-S-transferase- π (GST- π), O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) など薬剤耐性遺伝子や蛋白の存在などがその要因と考えられてきた。このような状況のなかで、耐性を克服し、少しでも奏効率が高く、有害事象の少ない薬剤の開発が続けられている。

表1 癌治療における分子標的薬

血管新生阻害剤・転移抑制剤
MMP阻害剤, VEGF阻害剤, 抗VEGF抗体, PDGF阻害剤, angiostatin, エンドスタチン, Thalidomide
シグナル伝達阻害剤
ハーセプチン, イレッサ, グルベック, ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤
細胞周期調節剤
サイクリン依存キナーゼ阻害剤
protein kinase C (PKC) 阻害剤
遺伝子治療
ワクチン, 免疫療法

（国立がんセンターHPより）

1. 新しいアルキル化剤

1) Temozolomide

temozolomideは、現在最も期待されている悪性神経膠腫に対する治療薬の一種である。経口アルキル化剤で投与方法が簡便であり、悪心・嘔吐、骨髄抑制などの副作用も比較的軽微でありながら、悪性神経膠腫、特にAAに有効であるという報告が多く、現在、多くの臨床研究が進んでいる。国内でもAA再発例に対し第II相試験が進行中であり、早ければ平成17年度中にも厚生労働省の認可を受ける可能性がでてくる。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AAで奏効率は34%, median survival 23.5か月、36例のGBMについてはそれぞれ45%, 13.2か月という結果を得ている¹²⁾。また、EORTC Brain & RT Groups and Clinical NCIC Clinical Trial Groupは、GBMに対し放射線単独治療とtemozolomide併用放射線治療との第III相試験を行い、前者のmedian survival 12か月に対し、後者は15か月と生存期間の有意な延長をみている¹³⁾。しかしながら、いずれもこれまでの多くの報告と比べ飛躍的な改善とはいえず、現在までのところ、AAに対する若干の生存期間の延長と経口という利便性において優れているといえる程度である。

2) Gliadel

gliadelはBCNUを包埋したポリマーで、手術時に腫瘍摘出腔に投与することにより徐放性にBCNUが放出される。手術時にGliadel注入後、放射線治療を行うという方法での臨床研究が進められており、現在までの報告では、GBMのmedian survivalは13か月前後とされ、placebo群に比べ2か月程度の生存延長がみられている^{14,15)}。

2. 分子標的治療薬

分子生物学の発展により、個々の腫瘍の生物学的特性