

が詳細にわかるようになってきた。細胞障害性をもつ薬剤のなかから、臨床研究でのスクリーニングによって選択された抗腫瘍薬と異なり、分子レベルでの標的の機能を修飾することで治療を行うのが分子標的治療である。主な分子標的を表1に示すが、それぞれが関連性をもっているため、ある標的分子を修飾することにより、その下流の複数の分子に影響が現れることもある。悪性神経膠腫の治療においては、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(表1)。新しい治療法として期待がもたれるが、悪性神経膠腫に対しては、現在までのところ画期的な治療効果はみられていない。

1) Thalidomide

GBM は血管新生を伴って増大する腫瘍であるため、Thalidomide のように VEGF 受容体に作用し血管新生を抑制する薬剤には抗腫瘍効果が期待できる。Thalidomide 単剤あるいは BCNU や temozolomide などのアルキル化剤との併用での臨床研究が始まっており、若干の生存延長が報告されている^{16,17)}。

2) Imatinib mesylate (Gleevec)

imatinib mesylate (STI 571, Gleevec) は Bcr-Abl 蛋白および platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体を含むチロシ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もつ。すでに慢性骨髄性白血病に有効であるという報告があり、脳腫瘍に対しても臨床研究が始まっている¹⁸⁾。

3) Gefitinib (Iressa)

gefitinib (Iressa) は epidermal growth factor receptor (EGFR) に作用し、細胞増殖抑制作用を発揮し、一部の肺癌においてその効果が証明されているが、EGFR 発現率の高い悪性神経膠腫に対しても効果が期待されている。Rich らは、再発 GBM 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¹⁹⁾。

3. 毒 素

弱毒化した緑膿菌毒素 PE 38 を腫瘍に直接あるいは腫瘍周辺に陽圧で注入する (convection-enhanced delivery system) ことにより、深部にまで毒素を浸透させて腫瘍効果を高めようとする試みも行われている。interleukin-13 (IL-13) 受容体は神経膠腫に高率に発現しているが、正常脳にはほとんど発現していないといわれている。これと PE 38 を結合させた IL 13-PE 38 を陽圧で注入する臨床研究が始まっている²⁰⁾。同様に Transferrin とジフテリア毒素を結合させた Transferrin-CRM 107

も臨床応用が開始された²¹⁾。

IV. 個別化治療, テーラーメード治療

従来の化学療法は、それまでに蓄積されたエビデンスに基づき、最も治療効果の期待できる薬剤を使用するという形をとってきた。それに対し、最近では、同一の病理学的診断の腫瘍でもそれぞれ薬剤に対する感受性が異なるという観点から、個々の患者ごとに最も適した治療法を選択するという手法もとられるようになってきた。これが個別化治療であり、テーラーメード治療とも呼ばれる治療法である。薬剤感受性を調べる手法として、従来は腫瘍細胞を培養系に移してのコロニー形成能試験や MTT assay などが主体であったが、近年では、分子生物学的手法の発達により、遺伝子解析に基づいた治療法の選択がなされるようになった。悪性神経膠腫の化学療法においては、耐性の克服という点を主体にテーラーメード治療が工夫されている。化学療法剤に対する耐性機構として代表的なものは、multidrug resistance (MDR)-1 の遺伝子産物である p-glycoprotein であり、細胞外に薬剤を排出する働きにより, adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate などに同時に耐性を示す²²⁾。multidrug resistance-associated protein (MRP)-1 も同様に, etoposide や adriamycin に耐性を示すといわれている²³⁾。その他、悪性神経膠腫に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 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) であり、その耐性を克服する試みが実際に臨床的に開始されている^{24,25)}。

1. MGMT による nitrosourea 系薬剤耐性の克服

nitrosourea 系抗癌剤に対する MGMT による薬剤耐性機構を克服するため、MGMT の mRNA 発現や MGMT 蛋白自体の検出が行われ、MGMT の発現の強い腫瘍に対しては、nitrosourea 系以外のプラチナ系薬剤などを第一選択として用いるという工夫が始まっている。しかしながら、国内で脳腫瘍に対して保険適応となっている薬剤が余りにも少ないため、実際の運用が困難であるだけでなく、MGMT 測定だけでは積極的に他の薬剤に感受性が高いという証拠になり得ていない。前述の procarbazine による MGMT 低下作用を利用した治療は、その意味でテーラーメード治療の一つとなり得る。腫瘍細胞での MGMT を測定し、高値を示す例に対しては、ACNU 投与前に procarbazine による前処置をすることで耐性を克服できる可能性がある⁹⁾。

2. 染色体 1 p, 19 q 欠失を示す乏突起膠腫の治療

分子生物学的知見が脳腫瘍の治療に直接的に役立っている唯一の事象である。星細胞腫に比べ、乏突起膠腫は

化学療法に感受性の高い腫瘍と考えられてきた。特に染色体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 procarbazine, 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いる^{26,27)}。手術検体において染色体欠失を調べ、1p, 19q欠失のある例については、積極的にPCV療法を行っていくのが望ましい。国内ではCCNUの代わりにACNUを用いるPAV療法が代替療法として用いられている。

おわりに

悪性神経膠腫は化学療法に抵抗性を示し、化学療法併用による有益性は余り重要視されていなかった。しかしながら、従来からのエビデンスによれば、nitrosourea系薬剤が一定の効果を示し、現在では、放射線との併用が標準治療となっている。さらに有効で有害事象の少ない治療法を開発するため、しっかりとしたquality control/quality assuranceの下での大規模臨床試験は必須であるとともに、一方では個々の腫瘍の特殊性を考慮したテーラーメード治療を開発し、悪性神経膠腫の治療成績の向上を図ることは極めて重要である。

文 献

- Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th ed. *Neurol Med Chir* 40(suppl), 2003.
- Winger MJ, Macdonald DR and 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.
- Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17: 475-484, 1978.
- Walker MD, Green SB, Byar DP, *et al*: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
- Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, *et al*: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- Green SB, Byar DP, Walker MD, *et al*: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 67: 121-133, 1983.
- Walker MD, Strike TA and Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
- Takakura K, Abe H, Tanaka R, *et al*: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
- 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.
- Valanvanis C, Souliotis VL and 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.
- Brandes AA, Turazzi S, Basso U, *et al*: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. *Cancer* 82: 355-361, 1998.
- Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, *et al*: A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neurooncol* 4: 261-267, 2002.
- Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, *et al*: Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Consecutive results of a randomized phase III trial by EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14 S (July 15 Supplement), 2004: 2
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, *et al*: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neurooncol* 5: 79-88, 2003.
- Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, *et al*: Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patient management. *Cancer Invest* 22: 1-9, 2004.
- Morabito A, Fanelli M, Carillio G, *et al*: Thalidomide prolongs disease stabilization after conventional therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Oncol Rep* 11: 93-95, 2004.
- Fine HA, Wen PY, Maher EA, *et al*: Phase II trial of thalidomide and Carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 21: 2299-2304, 2003.
- Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, *et al*: 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.
- Rich JN, Reardon DA, Peery T, *et al*: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-142, 2004.
- Kunwar S: Convection enhanced delivery of IL 13-PE 38 QQR for treatment of recurrent malignant glioma: presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies. *Acta Neurochir Suppl* 88: 105-111, 2003.
- Weaver M and Laske DW: Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM 107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol* 65: 3-13, 2003.
- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, *et al*: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 265-269, 1987.
- Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, *et al*: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
- Pegg AE: Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.

- 25) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, *et al*: O⁶-methyl-guanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58: 1068-1073, 1998.
- 26) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, *et al*: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 27) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, *et al*: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001.
-

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

脳 と 神 経

第57巻 第12号 別刷

2005年12月1日 発行

医学書院

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、血液脳関門破綻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 渋谷壮一郎)」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。

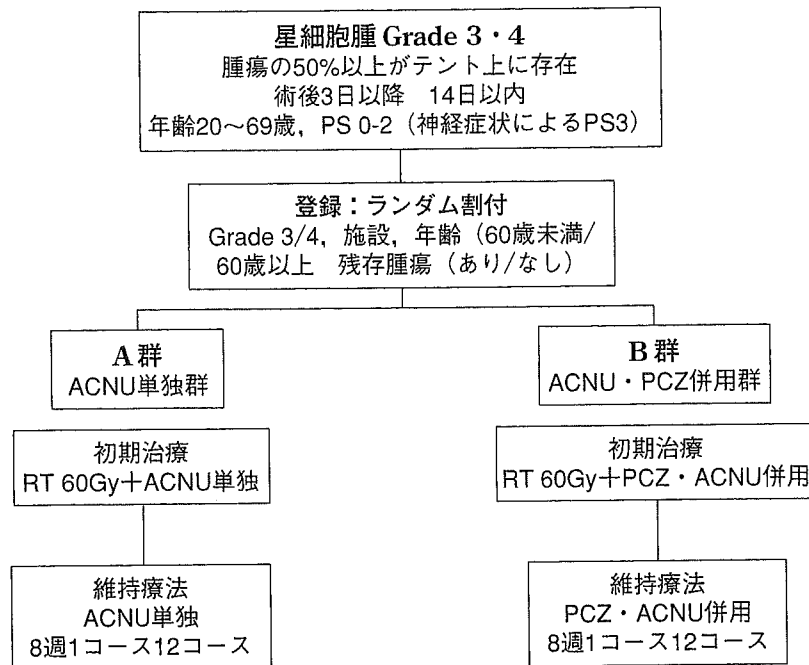


図1 JCOG 0305 臨床試験シエマ

〈JCOG 0305 プロトコル〉

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grade 3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の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、腫瘍免疫など多様にわたるが、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) 受容体を含むチロシ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関係す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療法を行っていくのは、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、しっかりとした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1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, Finksles-stein 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, 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 (MDR) 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, 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
- 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, Dancey 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, 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

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

国立がんセンター中央病院脳神経外科 医長 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という課題について、ご報告させていただきます。我々の研究班では2つのテーマで研究を進めています。ひとつは Somatostatin 誘導体を用いた悪性脳腫瘍の診断及び治療、もうひとつは JCOG 臨床研究としての悪性神経膠腫に対する初期治療および維持療法であります。

研究班の構成員を図1に示します。まず、Somatostatin 誘導体を用いた脳腫瘍の診断・治療についての報告いたします。多くの脳腫瘍に Somatostatin 誘導体 Type 2 の存在が指摘されています。Indium-111 によって標識された Somatostatin 誘導体 (^{111}In -Pentetreotide) はこの受容体と結合し、腫瘍の局在診断に使用可能であるばかりでなく、治療への応用も期待されております。

今回、初発時に脳腫瘍と診断され、手術および放射線治療等の標準的治療を受けた後に再発あるいは増悪した症例、および画像的に上記腫瘍が疑われ、今後生検あるいは手術が予定されている症例を対象として、 ^{111}In -Pentetreotide を静脈内投与し、24時間後に SPECT を撮影して、SPECT 結果と実際に摘出された腫瘍での免疫組織化学的染色法での結果の一致率を調べ、本法の信頼性有用性を検討する計画を立てました。

脳腫瘍の局在診断について、まず 40 例についてこの免疫組織化学染色と SPECT の一致率を調べるというプロトコールを作成し、研究協力施設で IRB を通過いたしました。現在、この薬剤は内科診断薬としての認可を申請中であり、その認可を待って、本研究を開始する体制を整えております。

もうひとつの研究テーマは悪性神経膠腫に対する初期治療および維持療法で、「星細胞腫 grade 3・4 に対する放射線化学治療としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第Ⅱ／Ⅲ相試験」というタイトルの JCOG 0305 プロトコールによる臨床試験です。国内では十分なエビデンスが存在しない悪性神経膠腫の診療分野において多施設共同試験の基盤を確立し、標準的治療法を確立するための臨床試験を実施することを目的とした研究であります。

国内においては、悪性神経膠腫に対して Nitrosourea 系抗癌剤の ACNU が広く使われています。しかしながら、これが十分な効果を上げられておらず、5年生存率は星細胞腫 grade 3 で 30%、grade 4 では 7 % 程度であります。この原因の1つが O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase いわゆる MGMT の存在と言われています。

Procarbazine は、この MGMT を低下させる作用を持っているために、その作用を利用して ACNU による治療効果が高められるか否かを検証するのが今回のプロトコールであり

ます。手術によって診断が確定された星細胞腫 grade 3、4 をランダム化して、A 群としては従来の標準治療、すなわち ACNU を用いた化学放射線治療を行った後に、さらに ACNU による維持療法を 8 週間に 1 回、12 コースを行います。B 群が今回の新治療法でありまして、procarbazine を 1 週間先行投与した後に、ACNU を静注して 60Gy の放射線治療を行い、更に同様な方法で procarbazine および ACNU を投与する維持療法を 12 コース行います(図 2)。

適格基準としては、手術あるいは生検によって組織診断が確立していること、腫瘍の 50% 以上がテンド上にあること。視神経、嗅神経、下垂体に腫瘍を認めないこと、多発変や播種性病変がないこと、60 グレイまで照射される範囲が脳の 3 分の 1 以下であること、術後 3 日から 14 日までの間に登録されること、年齢は 20 歳から 69 歳まで、ECOG による performance status が 0、1、2、あるいは神経症状による PS 3 まで、脳腫瘍に対して初回治療であること、他のがん種も含めて、放射線治療、化学療法のいずれも既往がないこと、生化学血液データが正常であること、本人の同意が得られていることとしました。

除外基準としては、重複がん、髄膜炎、肺炎、妊娠、精神疾患、糖尿病、心筋梗塞、肺線維症としました。更に予後に強い影響を及ぼす組織診断が grade 3 か 4 か、年齢が 60 歳以上か未満か、MRI で術後残存があるかないかを割り付け調整因子としました。Procarbazine を先行投与して ACNU を静注する B 群の治療法について、第Ⅱ相試験が行われていないため、本試験は、第Ⅱ／Ⅲ相試験の形をとりました。第Ⅱ相段階として、まず B 群、いわゆる併用群の 56 例について 6 カ月生存割合を primary endpoint として評価します。閾値 80%、期待値 90% として、これを上回る成績が得られれば、そのまま第Ⅲ相試験に移行するという試験計画であります(図 3)。第Ⅲ相試験での primary endpoint は生存期間、secondary endpoint は無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象としました(図 4)。B 群の有効性が 10% 以上優っていなければ、臨床的に意義がないとすると、必要症例数は 284 例で、10% 程度の不適格例を想定し、5 年間で両群合わせて 310 例の登録を予定しています。昨年 6 月から登録が開始され、昨年末に全施設で IRB を追加いたしましたので、今年になり登録が増えております。1 月の時点で 23 例、更に今月すでに 5 例が登録されております。

従来、悪性脳腫瘍の治療についてはエビデンスとなりうる臨床研究が乏しかったといえます。今回、その JCOG 脳腫瘍研究グループが設立できたということで、今後エビデンスレベルの高い臨床研究が脳腫瘍治療分野でも行えるものと思っております。

研究班構成員

主任研究者	渋井壮一郎 (国立がんセンター)	
分担研究者	澤村 豊 (北海道大学)	磯部 俊宏 (東北大学)
	嘉山 孝正 (山形大学)	高橋 英明 (新潟大学)
	浅井 昭雄 (埼玉医科大学)	西川 亮 (埼玉医科大学)
	藤巻 高光 (帝京大学)	矢崎 貴仁 (慶応大学)
	村垣 善浩 (東京女子医科大学)	永根 基雄 (杏林大学)
	藤堂 具紀 (東京大学)	河内 正人 (三愛病院)
	田中 克之 (聖マリアンナ医科大学)	角 美奈子 (国立がんセンター)
	神田 善伸 (東京大学)	
研究協力者	野村 和弘 (国立がんセンター)	倉津 純一 (熊本大学)
	八巻 徳明 (札幌医科大学)	中村 博彦 (中村記念病院)

図 1

JCOG 0305 プロトコル

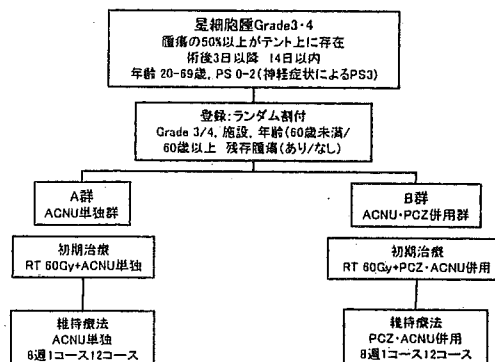


図 2

エンドポイント

第II相段階

Primary endpoint: 6カ月生存割合
Secondary endpoint: 有害事象発現割合

第II相段階の目的は、B群の有効性を短期効果(6カ月生存割合)から判断すること。脳腫瘍全国統計の6カ月生存割合がGrade 3で89.4%、Grade 4で83.9%であることから、B群の6カ月生存割合が80%を下回る場合、PCZ・ACNU併用療法は第III相試験を実施するだけの有効性が期待できないと判断し、臨床仮説は「80%を下回らない」であり、閾値80%、期待値90%と設定。α=0.1、β=0.2を確保するための必要例数から、予定登録数をB群56例とした。

図 3

エンドポイント

第III相段階

Primary endpoint: 生存期間
Secondary endpoint: 無増悪生存期間, 奏効割合
完全奏効割合, 有害事象

第II相段階対象集団におけるGrade 3とGrade 4の症例数比を2:3と仮定し、ACNU群の2年生存割合をGrade 3, 4でそれぞれ50%, 20%と予想する。PCZ・ACNU併用群の有効性が約10%に相当する差より勝っていないければ臨床的に意義がないと判断。登録期間5年(第II相部分を含む)、追跡期間2年として、必要症例数は合計284例、10%程度の不適格例を想定して、両群合計310例を予定登録数とする。

図 4

Neurologia medico-chirurgica

Vol. 44, No. 4, April, 2004

Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors

—Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group—

Soichiro SHIBUI, M.D.

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors

—Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group—

Soichiro SHIBUI, M.D.

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Abstract

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group was organized with the support of the Health and Labour Sciences Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The group is now preparing a multi-institutional randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4. The overall survival and response rates will be compared between the patients treated with ACNU and those treated with ACNU plus procarbazine. This study, under the surveillance of the JCOG, aims to set a standard protocol for treating patients with malignant glioma. Moreover, the study will establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

Key words: Japan Clinical Oncology Group, randomized controlled trial, malignant glioma, ACNU, procarbazine, O⁶-methylguanine deoxyribonucleic acid-methyltransferase

Introduction

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a multi-institutional cooperative oncology group conducting clinical research for cancer and related problems.²⁾ JCOG consists of 13 oncology groups as of 2003. The Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) was organized in April 2002 with support from the Health and Labour Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare in order to establish a standard therapy for malignant brain tumors.

This study describes a randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4.

Materials and Methods

Patients with newly diagnosed supratentorial astrocytoma grade 3 or 4 will be enrolled and randomly divided into two groups. Patients in Group A will be treated with ACNU (80 mg/m² iv) during the postoperative radiotherapy (60 Gy local), whereas patients in Group B with procarbazine (80 mg/m² for 10 days per os) preceding and in addition to the administration of ACNU. Each regimen will be repeated every 8 weeks for 2 years if tolerated by the patients. The primary endpoint is the overall survival rate and the secondary endpoints are the response rate on magnetic resonance imaging and the frequency of adverse events. This study starts as a randomized phase II trial and proceeds to the phase III study if the efficacy of the Group B regimen in phase II warrants a study continuation.

The study protocol was developed under guidance of the JCOG and approved by the institutional review board of the institution to which each JCOG-BTSG member belongs. The study will be performed under surveillance by the JCOG.

Results

This study starts at the beginning of 2004. The expected number of patient enrollments is 310 in 5 years. The collected data will be monitored and statistical analyses carried out by the JCOG Data Center. The results will be evaluated by the Steering Committee.

Discussion

A standard therapy for malignant gliomas has not been established and various trials have been carried out. In most neurosurgical institutes in Japan, nimustine hydrochloride (ACNU) is administered in conjunction with conventional radiotherapy after surgical removal of the tumor. However, this common treatment regimen has never been scientifically justified by a randomized controlled study, and so should be considered "community standard."

The efficacy of ACNU in malignant glioma patients was evaluated in a group who received post-operative administration of ACNU in conjunction with radiation therapy and another group was received only radiation therapy.⁴⁾ This controlled study revealed an improved response rate for the patients treated with ACNU, however, no significant difference in overall survival was observed between the two groups.

ACNU is one of the most effective chemotherapeutic agents to date for malignant gliomas. ACNU passes through the intact blood-brain barrier and alkylates deoxyribonucleic acid (DNA) causing the anti-tumor effect. Most malignant gliomas nevertheless recur after ACNU chemotherapy and radiotherapy. Malignant gliomas frequently express high activities of O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT), a DNA repair enzyme, which is considered to be one of the causes of the chemoresistance to ACNU. Procarbazine is another alkylating agent that yields O⁶-alkylguanine.³⁾ If procarbazine is administered prior to ACNU as in our current

Correspondence to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511, Fax: +81-3-3542-3815, e-mail: sshibui@ncc.go.jp

protocol, we expect the abundant O⁶-alkylguanine to deprive MGMT, leading to increased efficacy of ANCU.⁵⁾ A similar treatment protocol was applied using BCNU, procarbazine, and vincristine to 58 patients with recurrent glioblastoma and reported a high response rate of 29% (complete response 10.3%, partial response 19%).¹⁾

In order to establish a standard therapy for a certain clinical entity, strict randomized controlled studies are essential. Few such studies in the neuro-oncological field have been carried out in Japan. Brain tumor is one of the so-called orphan diseases. Hence, multi-institutional cooperation is essential to accomplish randomized trials that require a large number of patient enrollment. JCOG is a group of oncologists that conduct cooperative studies on various cancers in Japan. The BTSG was newly organized in JCOG and is now preparing this randomized trial in an unprecedented organized manner. Upon completion, this study should provide a scientific basis for the standard therapy for malignant gliomas. Moreover, we hope to establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

References

- 1) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Passetto 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
- 2) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, Yamaguchi N, members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 3) Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, Pancqalis GA, Kyrtopoulos SA: Accumulation of O⁶-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationship with dose and repair. *Cancer Res* 50: 2759-2764, 1990
- 4) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 5) Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994

Appendix: Members of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group

Akio Asai (Saitama Medical School, Saitama), Takamitsu Fujimaki (Teikyo University, Tokyo), Takamasa Kayama (Yamagata University, Yamagata), Masato Kochi (Kumamoto University, Kumamoto), Toshihiro Kumabe (Tohoku University, Sendai, Miyagi), Yoshihiro Muragaki (Tokyo Women's Medical University, Tokyo), Motoo Nagane (Kyorin University, Mitaka, Tokyo), Hirohiko Nakamura (Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido), Ryo Nishikawa (Saitama Medical School, Saitama), Kazuhiro Nomura (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Yutaka Sawamura (Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido), Soichiro Shibui (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Hideaki Takahashi (Niigata University, Niigata), Katsuyuki Tanaka (St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa), Tomoki Todo (University of Tokyo, Tokyo), Toshiaki Yamaki (Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Takahito Yazaki (Keio University, Tokyo), Minako Sumi (National Cancer Center Hospital, Tokyo)

V. 脳腫瘍の診断 画像診断

SPECT

阿部 敦¹町田喜久雄¹本田 憲 業¹百瀬 敏 光²松居 徹³浅井 昭 雄³

Key words

SPECT, brain tumor, diagnosis, ²⁰¹Tl, ⁶⁷Ga

1. シンチグラムによる脳腫瘍の描出

a. SPECTによるイメージング

核医学では放射性核種で標識した放射性医薬品を人体に投与し、体内から放出された γ 線を体外より測定装置(ガンマカメラなど)で検出し、画像化する。CT・MRIなどの形態画像より空間分解能は劣るが、形態画像では得られない生体の機能情報を得ることができるのが特徴である。

single photon emission computed tomography (SPECT)はシンチグラムを断面像として描出する方法であり、体内から放射される γ 線を患者の周りで多方向から収集し、再構成計算により断面像を得る。通常の前後面像などのplanar像(単一平面像)では不明瞭な径3cmほどの集積もSPECT像により明らかとなることがあるほか、planar像では不明確な位置情報を、SPECT像では得ることができ、CT・MRIとの対比が可能となる(図1)。ただし、²⁰¹Tl・⁶⁷Gaいずれの核種についても、径1cm以下のごく小さい病変では画像の解像度(空間分解能)の点からSPECT像にても検出不可能なことが少なくない。頭部MRIで用いられ得る512×512のmatrixに対し、頭部SPECTでは、測定原理から最

高でもmatrixは64×64あるいは128×128であり、画像のpixelが大きく空間解像度が低い。

b. SPECTによる腫瘍のイメージング

シンチグラムでは、腫瘍は集積増加域としてのみでなく、集積欠損領域としても描出される。集積増加域として描出される場合は腫瘍がある特定の放射性物質(腫瘍親和性放射性物質)を取り込むことを利用しており、集積欠損域として描出される場合は正常の細胞には放射性物質が摂取されるが、腫瘍には摂取されないことを利用している。

c. 脳腫瘍SPECTに用いられるtracer:

脳腫瘍製剤と脳血流製剤

脳腫瘍では、腫瘍製剤では集積増加域として描出され、脳血流製剤では集積欠損領域として描出されることが多い。腫瘍製剤は²⁰¹TlCl(²⁰¹Tl: タリウム)と⁶⁷Ga-citrate(⁶⁷Ga: ガリウム)が使用され、健康保険適応がある。以下では、腫瘍製剤については、日本で臨床的に用いられている²⁰¹Tlと⁶⁷Gaを中心に述べる。

一方、脳血流製剤はN-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine(¹²³I-IMP: アイエムピー)、^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxine(^{99m}Tc-HM-PAO: エイチエムパオ)と^{99m}Tc-ethyl cysteinat dimer(^{99m}Tc-ECD: イーシーディー)であるが、

¹Atsushi Abe, Kikuo Machida, Norinari Honda: Department of Radiology, Saitama Medical Center 埼玉医科大学総合医療センター 放射線科 ²Toshimitsu Momose: Department of Radiology, The University of Tokyo Hospital 東京大学医学部附属病院 放射線科 ³Toru Matsui, Akio Asai: Department of Neurosurgery, Saitama Medical Center 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経外科

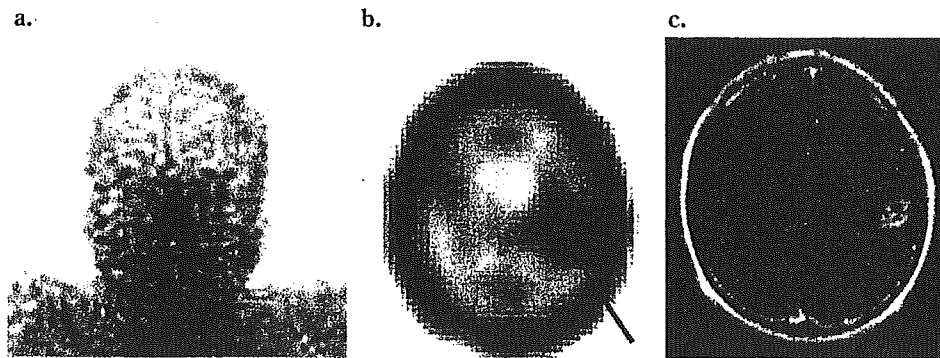


図1 ^{201}Tl planar像と SPECT 像

a: 頭部前面 planar 像, b: 頭部 SPECT 早期像, c: Gd 造影後 MRI T1 強調像軸位断像.
通常の頭部前面の planar 像では不明瞭な脳腫瘍への集積が SPECT 像により明瞭となる. planar 像では不明確な位置情報を, SPECT 像では得ることができ, CT・MRI との対比が可能となる. (ER=6.3)

これら脳血流製剤の腫瘍性病変への健康保険適応は 2005 年 2 月の時点ではない。

2. 腫瘍製剤による脳腫瘍 SPECT

a. 検査方法・検査施行上の注意点

1) 検査の実際

既に CT・MRI で病変が認められており、その精査として行われることがほとんどである。放射性医薬品の投与は一般に 1-2 ml の静脈注射で行う。1 回の撮像は通常 30 分以内である。副作用は極めてまれであり、最近の報告では、上記 5 製剤では最も頻度が高い ^{67}Ga で 0.003 % である¹⁾。副作用により撮像・測定の中断に至った事例は報告されていない¹⁾。

撮像は頭部の SPECT 像のみでなく、転移性脳腫瘍の可能性も考慮し、原発巣検索のため全身の前後面像も撮像する。撮像時間は ^{201}Tl と ^{67}Ga いずれも、頭部 SPECT 撮像と全身像で 30 分以内である。

^{201}Tl では経時的に静注 15 分後の早期像と 3 時間後の遅延像の 2 回の撮像を行う。前処置は不要である。 ^{201}Tl では、脈絡叢に淡い生理的集積を認めることがある。1 日で終わる点で ^{67}Ga と比較して外来患者の負担は少ない。

一方、 ^{67}Ga では静注 3 日後に撮像する。頭部領域には関係しないが、前処置として、腹部の評価のために撮像前日に下剤を投与する。静注時に核医学検査室で下剤を渡すのが一般的と考

えられる。 ^{67}Ga 投与前に Gd (gadolinium) 造影剤を用いた MRI を行うと体内分布に影響が出る。検査が重ならないように日程を組む必要がある。また、キレート剤の投与、輸血、溶血、鉄欠乏性貧血、化学療法で全身分布が変化するため、注意が必要である。

2) 複数の検査の施行順序

複数の核医学検査を実施する場合、得られる臨床情報が重要な検査から行うべきであるが、その他の要素として、有効半減期の短い放射性核種から先に、また、放出する γ 線エネルギーの低い放射性核種から先に行うことが望ましい。具体的には、 ^{201}Tl 製剤を先に用いた場合は、同日に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤、あるいは ^{123}I 製剤を用いることができるが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤を先に用いた場合、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤を用いた他の検査、 ^{201}Tl 製剤、 ^{123}I 製剤を用いた検査は少なくとも 1 日空けて翌日に施行しなければならない。また、 ^{123}I 製剤を先に用いた場合、その他の核医学検査は翌々日に施行すべきである。最も注意すべきこととして、 ^{67}Ga 製剤、および脳槽シンチグラフィで使用する ^{111}In 製剤を先に用いた場合には、他の核医学検査は 2 週間空けて施行する必要がある²⁾。

b. 検査により得られる情報

1) 脳腫瘍の悪性度などの質的診断

後述する脳腫瘍部と対側正常脳部との集積比は、grade の高い glioma は grade の低いものより高集積を示す傾向がある。しかし、髄膜腫の

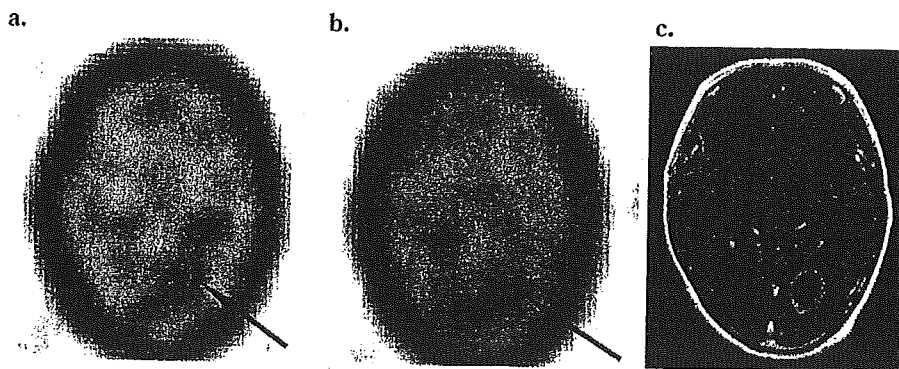


図2 脳腫瘍の残存・再発の診断

a: ^{201}Tl 早期像, b: ^{201}Tl 遅延像, c: Gd 造影後 MRI T1 強調像軸位断像.

転移性脳腫瘍切除後かつ放射線治療後. 早期像・遅延像ともに ^{201}Tl の集積がみられ, MRI での造影効果に一致している. 腫瘍の再発と考えられた. ^{201}Tl 集積像は viable な細胞を示すと考えられ, 腫瘍と放射線壊死との鑑別に用いられる.

ような良性腫瘍にも集積するため, 早期像集積比から腫瘍の良悪性を鑑別するのには限界がある³⁾. PET 製剤である, FDG や MET との比較で glioma の悪性度の評価には ^{201}Tl が勝るとの報告もされている⁴⁾.

2) 脳腫瘍の広がりの評価

^{201}Tl は生きた腫瘍細胞に集積し, 炎症巣への集積は相対的には乏しいとされている.

3) 脳腫瘍の残存・再発の診断

治療中の grade III と IV の悪性膠腫への ^{201}Tl 集積像は viable な細胞を示すと考えられ, 脳腫瘍切除後の腫瘍と壊死の鑑別に用いられる(図2). また, ^{201}Tl SPECT 像で, 脳腫瘍の再発と放射線壊死の鑑別が可能だが, 小さなものでは限界がある.

4) 脳腫瘍の治療効果判定

治療前後に撮像を行い, 比較することが必要である. ^{67}Ga は壊死部にも集積するのに対し, ^{201}Tl はほとんど集積しないので, 放射線治療後の効果判定には ^{201}Tl が有用と考えられている.

いずれについても, 形態画像, シンチグラムの方のみでの評価には限界があり, 脳腫瘍の診断における役割は相補的である.

c. 腫瘍製剤の個々の特徴

1) $^{201}\text{TlCl}$

a) 集積機序

Tl の一価の陽イオンはイオン半径が K と似ているため, K と類似の生体内挙動を示す. ^{201}Tl

は腫瘍細胞内に豊富な Na と入れ替えに Na-K ポンプにより細胞内に取り込まれる. また, 血流量に依存して細胞内分布を示すことが明らかとなっている.

^{201}Tl 早期像は腫瘍血流と充実性細胞成分の割合を反映し, 3 時間後の遅延像は腫瘍の活動性や悪性度を反映するとされる. 血液脳関門を通過しないため, 正常脳には集積しない.

b) 適応疾患

頭部では glioma の悪性度評価・腫瘍切除後の再発の評価・放射線治療・化学療法後の効果判定に用いられることが多い. ^{67}Ga は特に消化管の腺癌には集積しない傾向があることから, 転移性脳腫瘍の原発検索には ^{201}Tl が有利と考えられる.

評価は SPECT 横断像で, 病変部と対側の正常脳部(background)に同じ大きさの関心領域(region of interest: ROI)をとり, 平均カウントの比を求めて行う.

評価基準となる 3 つの parameter は, early ratio (ER: 早期像での腫瘍集積度) = (早期像での病変部の平均カウント/早期像での正常脳部の平均カウント), delayed ratio (DR: 遅延像での腫瘍集積度) = (遅延像での病変部の平均カウント/遅延像での正常脳部の平均カウント), retention index (RI: 腫瘍集積残存率) = DR/ER で計算される.

悪性腫瘍では, $\text{ER} > 3$ と $\text{RI} > 0.7$ と, ともに