

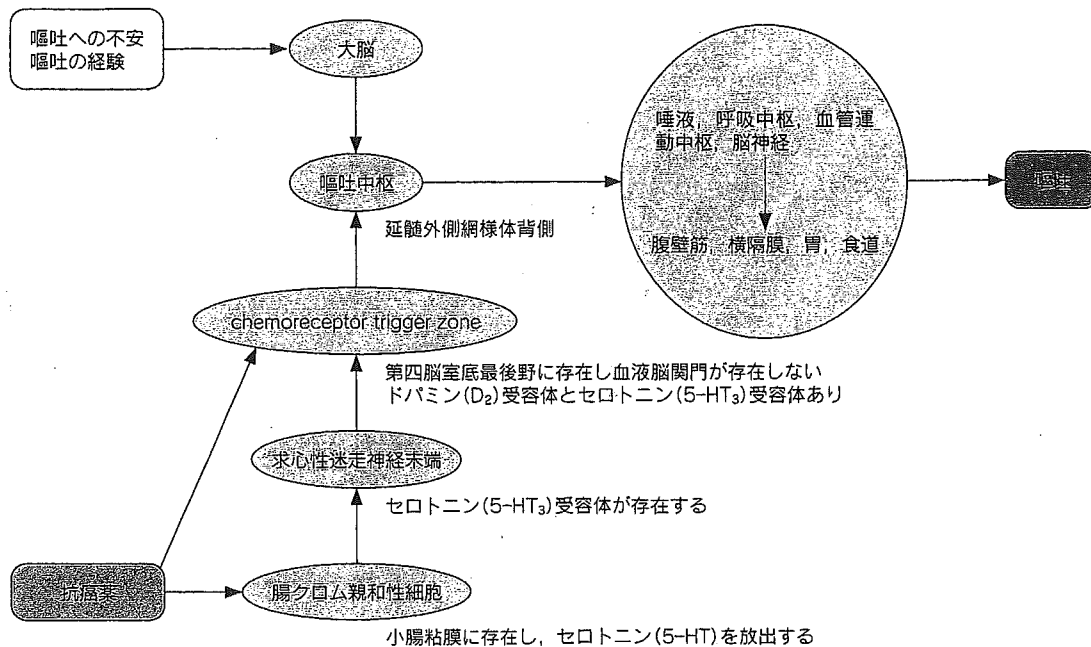


図1 抗癌薬による悪心・嘔吐の発現機序

腸管における5-HT₃受容体のほか、chemoreceptor trigger zoneにおける5-HT₃にも作用して嘔吐を惹起する。5-HT₃受容体拮抗薬はその両方をブロックする。

(American Society of Health-System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 729-64⁸⁾, Gralla RJ, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-94⁹⁾より改変)

嘔吐

嘔吐の機序・種類

嘔吐は、延髄外側網様体背側に想定されている嘔吐中枢の指令によって起こるとされている。抗癌薬によって惹起される嘔吐は患者にとって大きな苦痛で、化学療法の遂行に支障をきたすことさえまれでなかった。近年、抗癌薬による嘔吐にはセロトニン受容体のうち5-HT₃受容体が関与することが示され(図1)、種々の5-HT₃受容体拮抗薬が開発された⁷⁾。5-HT₃受容体拮抗薬は強力な制吐作用を発揮し、化学療法を遂行するうえで重要な役割を果たしているが、すべての抗癌薬が嘔吐を惹起するわけではないこと(表1)、また、セロトニンが関与していない中枢性嘔吐などに対しては効果がないことも忘れてはならない。

5-HT₃受容体拮抗薬使用法に関するガイドライン

国内で販売されている5-HT₃受容体拮抗薬は、

塩酸グラニセトロン(カイトリル[®])、塩酸オンダンセトロン(ゾフラン[®])、塩酸アザセトロン(セロトーン[®])、塩酸ラモセトロン(ナゼア[®])、塩酸トロピセトロン(ナボバン[®])の5種類である。5-HT₃受容体拮抗薬の使用法に関するガイドラインはいくつか発表されているが⁸⁻¹⁰⁾、要約して解説する。

①表1でLevel 2以上に分類されている抗癌薬を投与する場合は、予防的に制吐薬を投与すべきである^{8,9)}。

②Level 2の抗癌薬を投与する場合の制吐薬は、副腎皮質ステロイドあるいはプロクロルペラジン(抗精神病薬ノバミン[®])でよい^{8,9)}。

③Level 3以上の抗癌薬を投与する場合は副腎皮質ステロイドに加えて5-HT₃受容体拮抗薬を用いるべきである^{8,9)}。

④5-HT₃受容体拮抗薬は経口でも静脈内投与でも効果は同じである^{8,9)}。

⑤異なる5-HT₃受容体拮抗薬の効果には差は認められない⁸⁻¹⁰⁾。

⑥初回の化学療法で嘔吐を経験してしまうと、患者は次回からまた嘔吐してしまうのではないかと不安になり、嘔吐することを予測し、そのため

表1 脳神経外科において使用される主な抗癌薬の嘔吐を引き起こす頻度

嘔吐の頻度	抗癌薬	抗癌薬投与から嘔吐発生までの時間と持続時間(h)
Level 1: 10%未満	ハイドロキシウレア	6-12/NA
	インターフェロン	NA/NA
	メトトレキサート($\leq 50\text{mg/m}^2$)	4-12/3-12
	ビンクリスチン	4-8/NA
Level 2: 10~30%	エトポシド	3-6/6-12
	メトトレキサート($50 \sim 250\text{mg/m}^2$)	4-12/3-12
	ニムスチン(ACNU)*	NA/NA
	ラニムスチン(MCNU)*	NA/NA
Level 3: 30~60%	イホスファミド	3-6/6-12
	メトトレキサート($250 \sim 1,000\text{mg/m}^2$)	4-12/3-12
	テモゾロマイド	NA/NA
Level 4: 60~90%	カルムスチン(BCNU, $< 250\text{mg/m}^2$)	2-6/4-24
	カルボプラチン	2-6/1-48
	シスプラチン($< 50\text{mg/m}^2$)	1-6/ > 24
	メトトレキサート($\geq 1,000\text{mg/m}^2$)	4-12/3-12
	プロカルバジン	24-27/variable
Level 5: 90%以上	カルムスチン(BCNU, $> 250\text{mg/m}^2$)	2-6/4-24
	シスプラチン($\geq 50\text{mg/m}^2$)	1-6/ > 24
	ロムスチン(CCNU, $> 60\text{mg/m}^2$)	3-6/6-12

多剤併用を行うときは、①Level 1の薬剤の追加は無視する、②Level 2の薬剤を1剤または複数追加する場合は、併用薬のなかで最もLevelの高い薬剤のLevel + 1とする、③Level 3以上の薬剤を追加する場合は、その1剤についてLevelを1上げる。

*ニムスチン(ACNU)とラニムスチン(MCNU)の嘔吐頻度は添付文書によった。

NA: data not available.

(American Society of Health-System Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 1999; 56: 729-64⁸⁾より改変)

に嘔吐のコントロールが困難になることがある。したがって、初回から適切な制吐薬投与を行うべきで、初回は軽い制吐薬でまず様子を見て、などということをしてはならない⁹⁾。

腎障害

シスプラチン、メトトレキサート、イホスファミドが腎障害を惹起する可能性のある代表的な抗癌薬である。いずれも脳腫瘍の治療に用いられる薬剤であることから、脳腫瘍の化学療法に携わる医師には、腎障害に関する十分な知識が要求される。

シスプラチン、カルボプラチン

シスプラチン 50mg/m^2 1回投与での腎障害発生頻度は25~30%であるが、輸液に利尿薬を使用して十分な対策を行えば10%程度に軽減できるといわれている¹¹⁾。2,000~3,000 mL/日の輸液と

マンニトールを併用し、シスプラチン投与前後の尿量として100~200 mL/時を確保する。Clイオンを十分に混合して投与するとシスプラチンの腎毒性の頻度が低くなることが知られていて、通常は生理食塩水に溶解し、1 mg/kg/時以下の速度で投与する。

カルボプラチンは通常腎障害の頻度は低いと考えられているが、 400mg/m^2 を4週間に1回投与する方法で、2コース目以降に糸球体濾過率や有効腎血漿流量が下がることが報告されているので注意を要する¹²⁾。

メトトレキサート

メトトレキサートはとくに大量投与を行った場合、90%以上が48時間以内にそのまま尿中に排泄され、尿中の濃度が1 mMを超えた場合、尿のpHが5.0レベルでは溶解しない¹¹⁾。その結果、尿細管や集合管で結晶化し、急性腎不全を起こす可能性がある。したがって、腎機能の評価、輸液量の確保、尿のアルカリ化、血中濃度の確認とロイコボリン救済といった点が重要である。

メトトレキサート療法開始前には、まずクレアチニンクリアランス(Ccr)を確認する必要がある。NCCN(National Comprehensive Cancer Network)のガイドラインでは、 $Ccr \geq 50$ mL/分以上の症例を対象とするように明記されている¹³⁾。メトトレキサート投与前日より輸液を開始し、輸液量100～150 mL/時を確保し、メイロン®を投与して尿のpH ≥ 7.0 を確認する。ロイコポリン救済は、通常メトトレキサート投与24時間後から開始し6時間ごとに3日間続けるが、48時間目のメトトレキサート血中濃度が0.5 μ M以上の場合は追加投与を考慮する必要がある¹³⁾。

メトトレキサートには多数の併用禁忌薬が知られていて注意を要する。フロセミド(ラシックス®)は尿のpHを下げるので使ってはならない。利尿にはアセタゾラミド(ダイアモックス®)を用いる。非ステロイド性抗炎症薬(インドメタシン<インダシン®>, ジクロフェナク<ボルタレン®>, ロキソプロフェン<ロキソニン®>などのほか、OTC(over the counter)の風邪薬や鎮痛薬も含む)は、腎臓でのメトトレキサートの排泄を阻害するためメトトレキサートの血中濃度が高くなるため禁忌である。プロトンポンプ阻害薬もメトトレキサートの腎臓での排泄を抑制するといわれている。また、スルホンアミド系血糖降下薬、フェニトイン、バルビツール酸誘導体(ラボナ®, イソミタール®など)は、メトトレキサートと競合して血漿蛋白と結合してメトトレキサートを遊離させ血中濃度を上げる可能性があるため、慎重に投与する必要がある。そのほかの併用注意薬については添付文書を参照されたい。

イホスファミド

イホスファミドによる腎障害は、Fanconi症候群を含む尿管障害と出血性膀胱炎である。尿管障害は累積投与量が60 g/m²以上、また2歳半以下で起こりやすいといわれている¹¹⁾。尿量のチェックや定期的な尿定性試験が必要である。また、出血性膀胱炎の頻度は40～50%といわれているが¹¹⁾、十分な輸液とメスナによる予防が可能である。メスナはイホスファミド投与量の30%量をイホスファミド投与前あるいは直後から4時間ごとに3回投与する方法が普通である。メスナは血中では不活性型二量体の状態で存在し、イホスファミドの効果を阻害しないが、腎尿管で再吸収される際に活性型の単量体還元型に戻り、出血性

表2 脳神経外科において使用される抗癌薬の腎機能による投与量の修正の目安

抗癌薬	クレアチニンクリアランス(mL/分)		
	>60	60～30	<30
シスプラチン	100%	75～50%	<50%
メトトレキサート	100%	75～50%	<50%
エトロンウレア	100%	75%	<50%
イホスファミド	100%	100%	<75%
エトポシド	100%	100%	<75%
ビンクリスチン	100%	100%	100%

これはあくまで目安であって、併用薬の種類や年齢によっても修正が必要であり、また成書によって数値には違いがある。

(谷脇雅史. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 1993. p.144-56¹¹⁾より改変)

膀胱炎の原因であるイホスファミド活性型代謝産物と結合し不活化する。表2にクレアチニンクリアランスによる抗癌薬投与量修正の目安を示した。ただし、これはあくまで目安なので、実際には併用薬や年齢によっても修正が必要である。クレアチニンクリアランスを測定し、もし低値であった場合には経験豊富なオンコロジスト(oncologist)に相談することが望ましい。

神経障害、高次機能障害、精神障害

抗癌薬による中枢・末梢神経障害は、いうまでもなく、脳腫瘍そのものによる症状と鑑別する必要がある。表3に脳腫瘍の分野で使用される抗癌薬と神経障害の種類を示した。

イホスファミドは代謝性脳症を発症し、霧視、痙攣、無言症、意識障害をきたしうることが知られている¹⁴⁾。

メトトレキサートも脳症が有名である。髄腔内投与を行った場合の60%以上に髄膜刺激症状を生じるが、これは2～5日程度で軽快する。ステロイドの併用で軽減することができる。白質脳症は35～1,131 mgの髄腔内投与後7日～4年で発症し、2/3は死亡するといわれている¹⁴⁾。MRIやCTで大脳白質にびまん性の病変を認めるが、メトトレキサートによる葉酸代謝拮抗作用や乏突起膠細胞への直接作用により、ミエリンの産生・維持を障害することが原因と考えられている。放射線照射の併用あるいは先行は、血液脳関門を破壊することにより脳症発現の誘因となるとされている。白質脳症と思われる症状がまれに可逆的に改善し

表3 脳神経外科において使用される抗癌薬によって発生する可能性のある神経障害の種類と血液脳関門透過性

抗癌薬	脳症	小脳失調	末梢ニューロパチー	ニューロパチー	聴覚障害	味・嗅覚障害	視覚障害	その他	血液脳関門透過性
シスプラチン	IA, IV		HDIV	IV	IV		IA, IV	SIADH	-/+
カルボプラチン				IV	IV				-/+
プロカルバジン	IV, PO			PO					++
メトトレキサート	IT, HDIV		IT, HDIV				IT		++
エドロキシレグ	IA, HDIV, PO			IA, IV	IA		IA		++
イホスファミド	IV	IV		IA, HDIV			IV	SIADH	++
ニトボシト	HDIV			IV					-/+
ビンクリスチン	IT, HDIV			IV		IV	IV	SIADH	-

IV：静注，IA：動注，IT：髄注，PO：経口，HD：大量投与，SIADH：抗利尿ホルモン分泌異常症候群。

(早川 誠，真野和夫，がん化学療法の副作用対策ハンドブック，1993，p.185-96¹⁴⁾より改変)

たという報告もみられるので，精神障害などが発現した場合には，葉酸またはロイコボリンの投与を考慮する可能性があるかもしれない¹⁴⁾。メトトレキサートにはほかに結膜炎から失明などの眼障害の報告もある¹⁴⁾が，中枢神経悪性リンパ腫の症例の場合，ぶどう膜炎による眼症状が5～20%にみられるので，いずれにせよ眼科医の診察を早期に受ける必要がある。

シスプラチンは頭痛，痙攣，意識障害といった症状をきたすことがある。腫瘍あるいは放射線照射によって血液脳関門あるいは血液髄液関門が破壊されている場合には注意を要する。また，シスプラチン投与時の水分の過剰投与が浸透圧や電解質異常をきたして脳浮腫から頭蓋内圧亢進症状を起こすことにも注意が必要である。シスプラチンにはニューロパチーも知られている。これは投与量依存性で，300 mg/m²くらいから深部腱反射の低下を伴う下肢優位の振動覚低下が出現するといわれている¹⁴⁾。運動神経は障害されないことが多い。シスプラチンによる聴覚障害は，総投与量200 mg以上で50%の症例に4,000～8,000 Hzの高音域難聴が生じる。定期的な聴力検査を行うが，4,000～8,000 Hzで40 dB未満の軽度聴力低下時には，ステロイド薬やATP製剤を投与し，とくにシスプラチンの減量を要さない。4,000～8,000 Hzで40 dB以上の低下をみても会話域50～2,000 Hzで異常を認めない場合は，シスプラチンの投与量を75%に減量する。会話域で20 dB未満の低下がみられた場合，シスプラチンの投与量を50%に減量する。会話域で20 dB以上の低下がみられた場合は，シスプラチン投与を中止する(澤村 豊，personal communication)。カルボプラチン

による聴力障害は問題とされていないが，高齢者の場合には起こりうるとの報告もある¹⁵⁾。

ビンクリスチンによる末梢・自律神経障害も高頻度である。薬剤投与2～3週間後に振動覚の低下に始まり，指先の痺れ，深部反射の低下，便秘，頻尿，インポテンツ，起立性低血圧などが生じる。まれに，運動麻痺や，眼瞼下垂，顔面神経麻痺，味覚障害，嚥下障害，腸閉塞なども起こりうる。多くは薬剤の中止とともに改善するが，恒久的な障害となることもありうるので注意を要する。

プロカルバジンにも頻度は低いが無気力，うつ状態，倦怠感などの精神症状が報告されている。ただ，これらの症状は癌患者のほとんどすべてにみられうるものなので¹⁶⁾，癌に精通した精神科医の診察を仰ぐ必要もある。

抗癌薬漏出性皮膚障害

抗癌薬の点滴が漏れた場合は，たとえ少量の漏れでも直ちに対処することが肝要である。抗癌薬には少量の漏出でも潰瘍を形成しやすいものがあるからである。表4¹⁷⁾に脳神経外科で使用される抗癌薬のうち，漏出性皮膚障害に注意すべき薬剤をまとめた。

抗癌薬の注入は，癌化学療法の経験のある人，できれば処方した医師が行うことが望ましい。これは，責任の所在をはっきりさせるためだけでなく，漏出が起こった場合の処置が適切に行われるためである。注射部位としては，手背や手関節部は避けるべきである。これらの部位は皮下組織に

乏しく直下に手の筋腱群があるため、わずかな漏出でも重篤な後遺症をもたらす可能性があるからである。静注時に常に逆流を確認しつつ行うとか、過剰な圧をかけないなどの注意は当然のことである。

一度漏出が起こった場合に注意しなければならない点は、漏出直後には軽い違和感程度の症状でも、数時間あるいは数日後になって痛みが増し、発赤腫脹水疱形成から壊死を形成することがあることである。したがって、初期の対応、説明と処置が不十分であると、重篤化するのみならず不信感のもとになりかねない。

漏出時の処置は、患部の冷却、安静挙上、ステロイドの投与が基本である。たとえば、

①ソル・コーテフ® 100mgあるいはデキサメタゾン4～8mgと1%キシロカイン® 1mLを生理食塩水に混合し4～8mLとし、患部を取り囲むように、また薬剤を希釈するような感じでたっぷり皮下注射する。

②ステロイド軟膏(デルモベート®など)を塗布する。

③0.1%リバノール湿布で消炎と拡散の防止を図る。

といった処置が勧められるが、可能であれば直ちに皮膚科医に診せるべきである。

脱毛

脳腫瘍においては、頭部への放射線照射も併用して行われることが多く、放射線照射による脱毛の陰に隠れがちであるが、抗癌薬による脱毛にも一定の理解は必要である。頭皮の毛母細胞機能が障害され脱毛をきたすが、抗癌薬による脱毛は一過性・可逆性で、半年もすれば新しい毛が再生してくるといわれている。しかし照射部位は、とくに手術創がある場合には永久脱毛に陥ることが多く、また年齢や個人差もあるようである。表5¹⁸⁾に主な抗癌薬の脱毛発現率を示した。患者には脱毛の可能性があること、手術創部や高線量の照射部位以外は可逆性であること、少しでも脱毛を防止するためには、頭髪の保清のみならず、全身の栄養状態の維持、精神的な安定も重要であることを説明する必要がある。

表4 脳神経外科において使用される抗癌薬のうち、漏出性皮膚障害に注意すべき薬剤

壊死性抗癌薬	炎症性抗癌薬	非炎症性抗癌薬
ビンクリスチン	シスプラチン	メトトレキサート
アドリアマイシン	エトポシド	ニムスチン
		インターフェロン

壊死性抗癌薬は少量の漏出でも水疱性皮膚壊死を生じ難治性潰瘍を形成しやすい。非炎症性抗癌薬は多少漏出しても炎症や壊死を起こすことは少ない。炎症性抗癌薬はその中で、局所での炎症は起こすが潰瘍形成に至ることは少ない。
(柳川 茂. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 1993. p.225-32¹⁷⁾より改変)

表5 脳神経外科において使用される可能性のある抗癌薬の脱毛発現率

抗癌薬	脱毛発現率(%)
エトポシド	67.5～75.7*
アドリアマイシン	61.6
イホスファミド	51.2
ビンクリスチン	41.9
メトトレキサート	14.0
プロカルバジン	11.1
シスプラチン	3.6
ニムスチン	1.0
インターフェロンβ	0.7
カルボプラチン	0.5

*ラステット®が75.7%、ヘプシド®が67.5%。

(滝沢 憲. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 1993. p.197-205¹⁸⁾より改変)

肺障害(間質性肺炎)

最後に、致死的な障害となりうる肺障害について言及する。抗癌薬による肺障害には透過性肺水腫、アレルギー性胞隔炎といった病態も知られているが、実際ほとんどは間質性肺炎である¹⁹⁾。間質性肺炎は乾性咳嗽と呼吸困難で発症する。典型的なX線像は両側肺底部のreticulo-nodular patternであるが、画像診断のみで確定診断をつけることは困難である場合も多く、心原性肺水腫、感染症などの除外診断が重要である。抗癌薬としては、特定の薬剤が間質性肺炎を起こしやすいということはないようで、ほとんどすべての抗癌薬に間質性肺炎の危険があると考えべきである。一度発症すると致死率も高く、データの豊富なカルムスチン(carmustine; BCNU)では半数以上が死亡するといわれている¹⁹⁾。薬剤性間質性肺炎が疑われたら被疑薬を直ちに中止すべきであるが、薬剤の中止にもかかわらず病態が進行することも多い。アレルギー性胞隔炎の病態が関与していればステ

ロイドが有効であるとされているが、間質性肺炎におけるステロイドの有効性は疑問視されている。結局のところ、抗癌薬による間質性肺炎は、頻度はそう高くないとしても一度発症すると致命的になることも多く、有効な治療法もないことが

ら、われわれにできることは、予防すること、すなわち漫然とした化学療法は避けるということ、および呼吸器症状が出現したら早期に間質性肺炎を疑うこと、の2点に尽きる。

(西川 亮)

文 献

- 1) Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. *Blood* 1993; 81: 2844-53.
- 2) 別所正美. 抗癌剤とG-CSF製剤を同時投与してはいけない! 治療(増刊号)2003; 86: 796-8.
- 3) Ozer H, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
- 4) 日本癌治療学会臨床試験委員会. G-CSF適正使用ガイドライン. *Int J Clin Oncol* 2001; 6 (Suppl): 1-24.
- 5) 澤 文博. 支持療法. 月本一郎編. 小児血液・腫瘍疾患治療プロトコル集. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2003. p.327-36.
- 6) National Comprehensive Cancer Network. Cancer and treatment-related anemia, ver.2. 2004. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#care
- 7) 岩橋 誠, 谷村 弘. 悪心・嘔吐—5-HT₃, 5-HT₄に関連する薬; アザセトロン, グラニセトロンなど. *医薬ジャーナル* 2000; 36: 1407-13.
- 8) American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on the pharmacologic management of nausea and vomiting in adult and pediatric patients receiving chemotherapy or radiation therapy or undergoing surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 729-64.
- 9) Gralla RJ, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-94.
- 10) Systemic Treatment Disease Site Group, Cancer Care Ontario. Use of 5-HT₃ receptor antagonists in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy. Practice guideline #12-3. 2003 Jan [online update]. http://www.cancercare.on.ca/access_1108.htm よりdownload可能.
- 11) 谷脇雅史. 腎障害とその対策. 吉田清一監修. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 東京: 先端医学社; 1993. p.144-56.
- 12) Sleijfer DT, et al. Acute and cumulative effects of carboplatin on renal function. *Br J Cancer* 1989; 60: 116-20.
- 13) National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers, ver.1. 2003. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree#site
- 14) 早川 誠, 真野和夫. 神経障害とその対策. 吉田清一監修. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 東京: 先端医学社; 1993. p.185-96.
- 15) Kennedy IC, et al. Carboplatin is ototoxic. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26: 232-4.
- 16) National Cancer Institute, Physician Data Query (PDQ®). Depression. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/depression/HealthProfessional/page1>
- 17) 柳川 茂. 抗がん剤漏出性皮膚障害とその対策. 吉田清一監修. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 東京: 先端医学社; 1993. p.225-32.
- 18) 滝沢 憲. 脱毛とその対策. 吉田清一監修. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 東京: 先端医学社; 1993. p.197-205.
- 19) 伊藤邦彦. 肺障害とその対策. 吉田清一監修. がん化学療法の副作用対策ハンドブック. 東京: 先端医学社; 1993. p.176-84.

脳腫瘍の外科

—Biological behaviorにのっとった新しい治療戦略—

金沢大学脳神経外科 名誉教授 山下 純宏 編

MC メディカ出版

悪性神経膠腫に対する 高気圧酸素療法併用化学療法の有用性

Efficacy of chemotherapy combined with hyperbaric oxygenation for malignant gliomas

田中克之*, 吉田泰之*, 橋本卓雄*, 須賀万智*², 吉田勝美*²
 聖マリアンナ医科大学脳神経外科*, 予防医学*²
 Katsuyuki Tanaka*, Yasuyuki Yoshida*, Takuo Hashimoto*,
 Machi Suga*², Katsumi Yoshida*²
 Department of Neurosurgery*, Dept of Preventive Medicine*²,
 St.Marianna University School of medicine. Kawasaki, Kanagawa, Japan.

抄 録

【はじめに】悪性神経膠腫における高気圧酸素療法 hyperbaric oxygenation (HBO) 併用化学療法の有用性について、統計学的に検討した。

【対象・方法】対象症例は17例である。治療効果の判定は治療開始前に全例で、画像検査を行ない判定した。治療方法は、第1日目：carboplatin (CBDCA) 300～400mg/m² 静脈内投与後、HBO (2.0絶対気圧下1時間100%酸素吸入) を施行、第2日目：HBOのみ施行した。休業期間は原則6週間とした。まず予後影響因子の検討を行い、予後因子の影響を取り除くため、マッチドペア法を用い治療効果判定を行なった。

【結 果】①単変量解析では、年齢、入院時KPS、化学療法の有無で、有意差がみられた。②マッチドペア法による検討では、明らかにHBO併用群で、治療効果が認められた (Wilcoxon: $p<0.05$)。

【考 察】今回の検討により、悪性神経膠腫の治療におけるHBO併用化学療法の有用性が明らかにできた。

Abstract

The purpose of this study was applied to evaluate the efficacy of chemotherapy with hyperbaric oxygenation (HBO) in patients with malignant gliomas. Seventeen patients in whom magnetic resonance imaging (MRI) scans showed marked tumor progression were included. They received carboplatin (CBDCA) (300-400mg/m²i.v.) on Day 1 consecutively combined with HBO on Day 1 and 2 of each 6-week cycle.

Cumulative survival curves were estimated the mode of chemotherapy with or without HBO in consideration of prognostic factors. Multivariate analysis was used to investigate prognostic variables for patient survival. And matched pair comparison was made to evaluate the efficacy of chemotherapy with HBO and without HBO. Control patients were randomly selected from all patients who underwent surgical resection followed by irradiation in combination with chemotherapy without HBO in our hospital. Each control patient was randomly selected under adjusting had age, Karnofsky performance status (KPS) on admission, and pathological diagnosis as the matched case patients with HBO.

Univariate analysis demonstrated that age of onset (Wilcoxon test: $p<0.01$), KPS on admission (Wilcoxon test:

$p<0.01$), and chemotherapy (Wilcoxon test: $p<0.001$) were significantly correlated with survival. Multivariate analysis showed chemotherapy with HBO only a trend for to extend a survival rate and was not correlated with outcome significantly. Cumulative survival plots using matched pair method revealed that the chemotherapy with HBO significantly extended a survival rate (Wilcoxon test: $p<0.05$).

In conclusion, the present results suggested that chemotherapy with HBO was an effective treatment for malignant gliomas.

Key words: hyperbaric oxygenation, chemotherapy, malignant gliomas

はじめに

これまでに本学では、悪性神経膠腫に対する化学療法として、1994年まではIAR療法を行い、その後nimustine hydrochloride (ACNU)/etoposide (VP16) 併用療法を行ってきた。予後影響因子を考慮した多変量解析により、初期導入治療としてのその有用性を報告した¹²⁾。また予後影響因子の検討から、60歳以上の高齢者においてはいかなる治療でも予後不良であると報告してきた¹³⁾。一方で、再発悪性神経膠腫では白金製剤を中心とした治療も行ってきたが、一時的な腫瘍縮小効果があるも生存期間の延長はみられなかった。そこで2000年より、合志らの報告^{3,4)}に基づき高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygenation: HBO) 下に化学療法を行ってきた。これにより、再発例でも腫瘍縮小やCR例を認めるようになった。しかし、これまでの一般的な統計学的解析では推定生存期間の延長の傾向は示されるも、多変量解析では予後影響因子として有意な関連は示されなかった。

そこで、今回悪性神経膠腫におけるHBO併用化学療法の治療効果について統計学的解析を行い、予後影響因子を考慮した上でその有効性を検証したので報告する。

対象・方法

対象は、本学もしくは他施設にて手術を施行し、病理組織学的に悪性神経膠腫 (退形成性神

経膠腫もしくは神経膠芽腫) と診断され、経過中に画像上残存腫瘍の増大や新たな再発病変を認めた症例である。治療実施基準は、年齢15歳以上70歳以下で、以下の条件を満たすものとした。①治療開始後、効果判定可能な2ヶ月の観察期間が期待できる全身状態であること、②治療前Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance scaleがGrade0～3であること、③肝機能・腎機能が基準範囲内であること、④白血球数 $2,000/\mu\text{L}$ 以上、血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上であること、⑤抗けいれん剤による全身けいれんのコントロールが十分であり、患者およびその家族の理解が十分に得られていること、とした。

これまでに本治療が施行されたのは17例である。女性10例、男性7例で、発症時年齢は18～74歳であった。全例で、術後化学療法と放射線治療を受けており、ステロイドの投与については本治療開始時に受けていないかもしくは一定量の投与を受けていた。治療観察期間は5ヶ月から68ヶ月である。

治療方法は、合志らの報告に基づき、第1日目にcarboplatine (CBDCA) を体表面積当たり $300\sim400\text{mg}$ を1時間で静脈内投与後、HBO療法を行った。第2日目はHBO療法のみを行った。HBO療法は、化学療法1時間後から2.0絶対気圧下で60分間の100%酸素投与を行った。加圧・減圧はそれぞれ15分間かけた。治療は、6～8週間毎に実施した。

全症例において、治療前に頭部MRIもしくは

MRSによる画像評価と臨床症状さらには血液生化学的検査を行い、前述の治療基準を満たすことを確認して実施した。CBDCA投与量は副作用の治療効果の判定は治療開始前に全例で、画像検査を行い日本脳腫瘍学会治療効果判定に基づいて判定した。なお、本治療は当院生命倫理委員会の承諾を得た後、患者および家族への十分な説明と同意を得た後に実施した。

統計学的手法

①Kaplan-Meier法による生存率を計算して生存曲線を描いた。予後影響因子として性別、年齢、入院時KPS、手術摘出率、病理組織学診断、化学療法の有無を取り上げ、Log-rank検定、一般化Wilcoxon検定にて各群の有意差を検定した。②①で有意差を認めたものを独立変数としてCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。さらに③交絡因子の影響をより少なく直接的に治療群間の比較検討を行うため、選択された予後影響因子が同一となる症例を選択してペアマッチング（マッチドペア法）による検討を行った。比較検討する症例として、これまで本学で診断および治療され治療観察期間も明確な悪性神経膠腫例78例を用いた。そのうちHBO施行例は11例、HBO非施行例は67例であった。さらにこの78例のうち、入院時KPSと診断名を一致させた1:2のペア（HBO施行例:11例、HBO非施行例:21例）を選択し、解析を行った。

結 果

①予後影響因子の検討：まず、単変量解析により予後影響因子から年齢（Log-rank : $p < 0.01$, Wilcoxon : $p < 0.01$ ）、入院時KPS（Log-rank : $p < 0.05$, Wilcoxon : $p < 0.01$ ）、化学療法の有無（Log-rank : $p < 0.001$, Wilcoxon : $p < 0.001$ ）で、有意差がみられた（Fig. 1）。

②多変量解析による検討：HBO療法併用化学療法群では推定生存期間の延長の傾向を認め

られたが、比例ハザードモデルでは予後影響因子として有意な関連は示されなかった。

③マッチドペア法を用いた検討：HBO併用群でマッチングされたコントロール群に比較して治療効果が認められた（Wilcoxon : $p < 0.05$ ）（Fig. 2）。

症 例

64歳の女性。右側頭後頭葉部の神経膠芽腫で、外科的治療後、ACNU/VP16併用療法と放射線治療を施行した。その後本治療を施行した。治療開始後12ヶ月後でmid line shiftは軽減し、腫瘍サイズも縮小傾向を認めた。その後約2年の経過であった（Fig. 3）。

考 察

脳腫瘍のように予後影響因子の多い疾患では、治療法の効果判定には、単変量解析を用いる場合、予め母集団に重症度の有意差がないという大前提が必要である¹⁾。そのため多くの場合、統計学的調整が施され、対象患者のランダム化や収集したデータの層別化がなされることが多い。我々は以前、悪性神経膠腫においては年齢が非常に大きな予後影響因子となるため、この層別化を用いて検討し報告している。その中で発症年齢60歳以上では退形成性神経膠腫も神経膠芽腫も予後は不良であることを述べた¹³⁾。

このように臨床データの解析には、予後影響因子ごとの重み付けが必要で、標準化つまり多変量補正が行われることが望まれる。以前に多変量解析のCoxの比例ハザードモデルを用いて、ACNU/VP16併用療法の化学療法としての有用性を報告¹²⁾したが、このように比較しようとする治療群において予後影響因子を平均化させて、治療効果の検討を行うことが臨床上有用である。この他にも、我々は、臨床データを解析する上で、多変量解析を用いて様々な予後影響因子の補正を加えることで、真の治療法の影響やその効果を導き出すことが可能となること

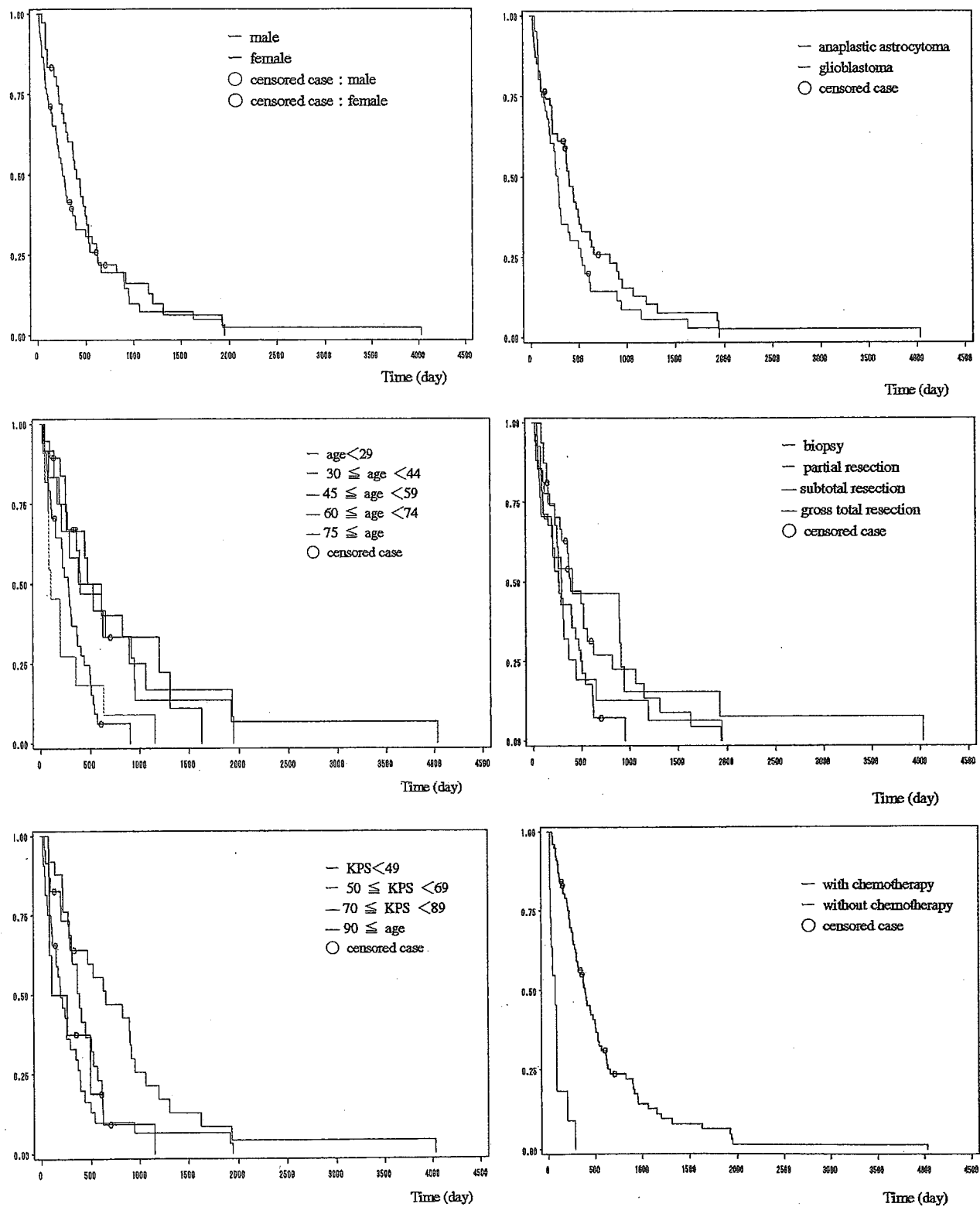


Fig. 1 予後影響因子別の累積生存率曲線

- (1) 性別
 - (2) 年齢
 - (3) 入院時KPS
 - (4) 組織診断
 - (5) 摘出率
 - (6) 化学療法の有無
- Log-rank: $p < 0.01$ Wilcoxon: $p < 0.01$
 Log-rank: $p < 0.05$ Wilcoxon: $p < 0.01$
 Log-rank: $p < 0.001$ Wilcoxon: $p < 0.001$

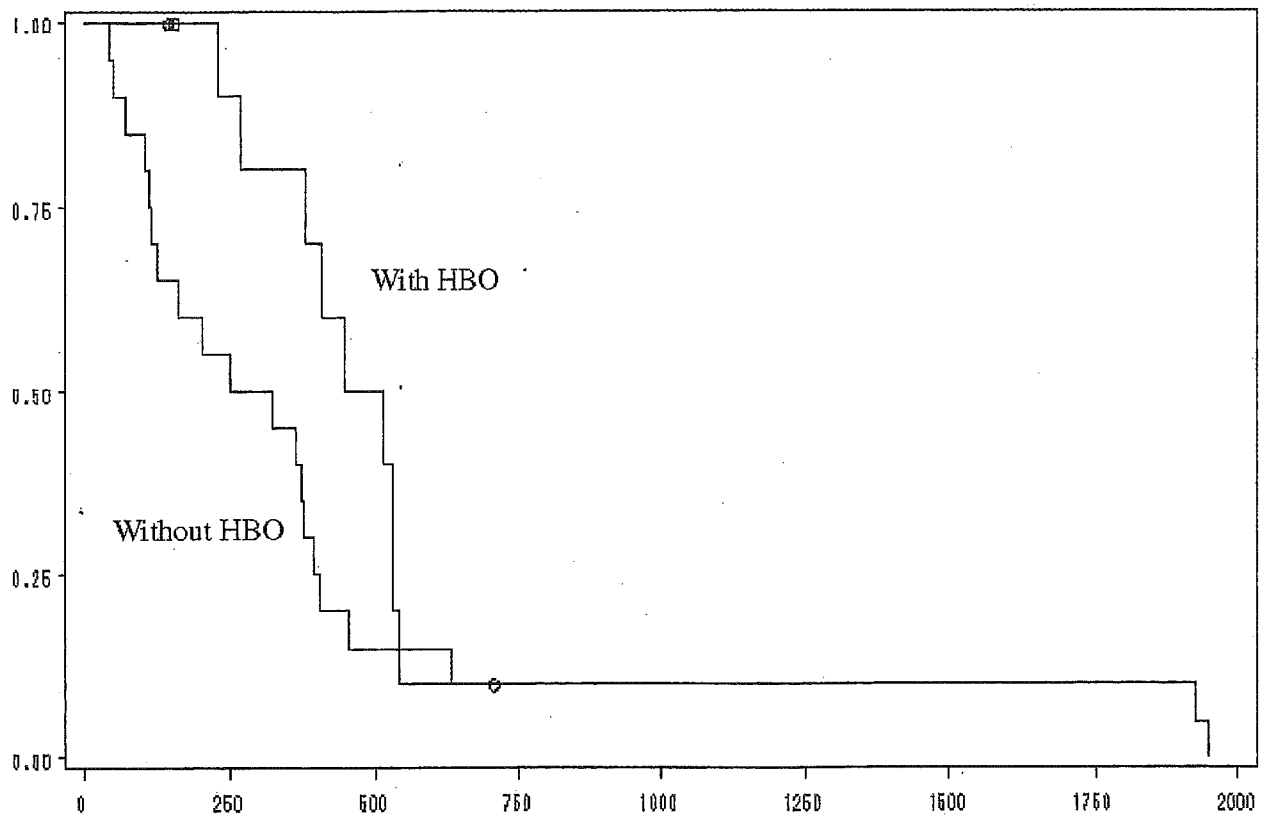


Fig. 2 マッチング法によるHBO療法併用化学療法群と非HBO施行群の累積生存率曲線
(Wilcoxon: $p < 0.05$)

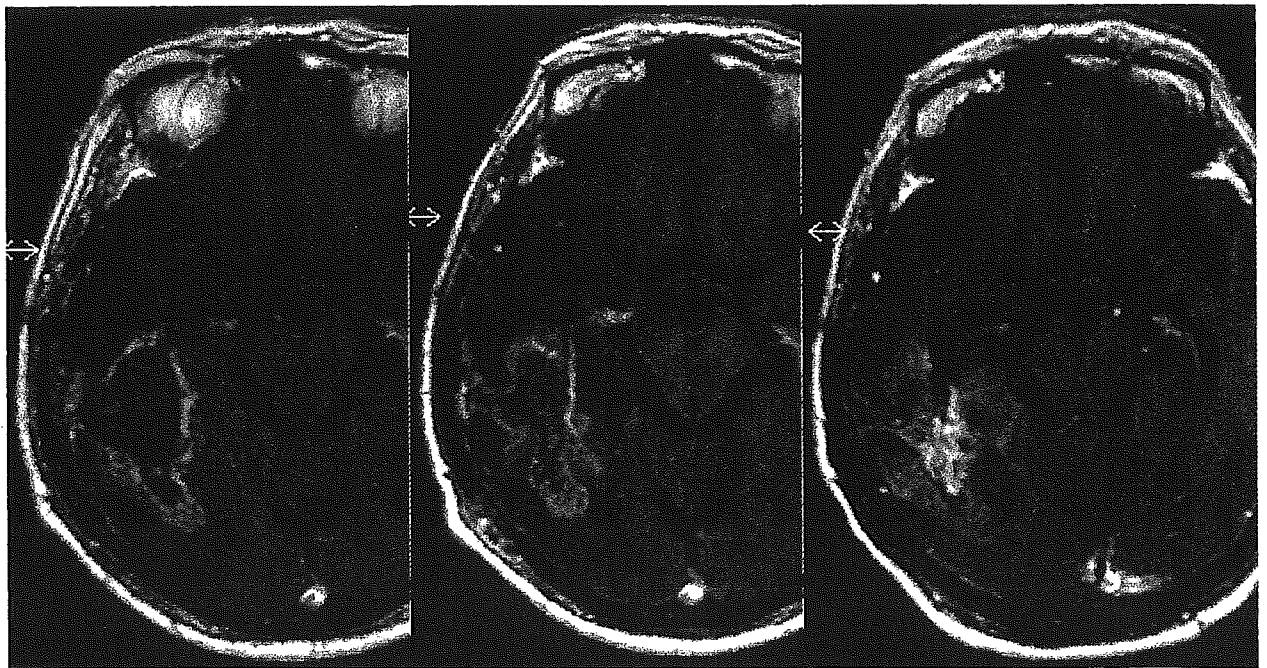


Fig. 3 症例 64歳女性. 右側頭葉神経膠芽腫
初期治療後HBO開始時 (a), HBO療法中 (b), 12ヵ月後 (c) を示す. 著明な腫瘍縮小効果を認める.

から、本学における脳腫瘍の化学療法の治療成績を報告してきた¹²⁻¹⁴⁾。ただ、多変量解析はすべてにおいて万能ではなくその結果を注意深く検討することも大切であり、臨床医はそのデータ解析結果を注意して取り扱う必要があることも強調したい。

まず、このモデルが成立するということは、すでに選択された因子と生存期間との関連が強過ぎて、期待している治療法が何ら影響を与えず、臨床的な治療効果が少ないことを意味してしまう場合があるという点である¹⁾。また、多変量解析において選択された予後影響因子が多ければよい解析結果ではないという parsimony の原則である。統計学的にはより少ない予後影響因子によってより高い予後予測性が望まれるのである。そのためには、尤度比検定などによって十分に検定を行い、できるだけ予後影響因子の取捨選択が望まれる。近年、脳腫瘍の予後影響因子について分子生物学的な報告も散見されるが、この場合も従来の予後影響因子よりも高い予後予測性なければならないはずである。さらに多変量解析は交絡因子を考慮した統計学的手法として有用であるが、あくまで推定から推定して交絡因子の影響を減じていることを理解しておくことも重要である。

そこで、今回は統計学的には古くから用いられているマッチング (matching) を解析法として選択した⁹⁾。この手法は、比較しようとする治療群間で予後影響因子が同一となるように患者同士をマッチングさせて選択し、バイアスをコントロールするもので、とくに症例数が少ない場合に有効とされる。多変量解析は、選択した予後影響因子が互いに影響が少ない前提のもとに互いがどれだけ予後に影響しているかによって数式的に導き出した結果であるのに対して、このマッチングは比較したいものだけに着目して直接的に治療効果を比較検討できることが利点と言える。今回は HBO 施行症例において個々の患者に対して同一の条件を満たす症例を非 HBO 施行症例から 1:2 で選び解析した。その結果、明らかに HBO 併用群で治療効果が

認められた (Wilcoxon : $p < 0.05$) のである (Fig. 2)。つまり、統計学的にも HBO 併用化学療法施行群の方が有意に生存期間を延長させていたと直接的に治療効果を証明できたと言える。

すでに放射線治療と HBO 療法の併用においては、悪性神経膠腫における有用性が本邦でも多く報告されている^{2-5, 8)}。他臓器腫瘍の放射線治療においても、HBO 療法併用によりその放射線感受性を増強しているとして期待されている。

一方で、高気圧酸素療法と化学療法の併用については、アルキル化剤 nitrosourea 系の ACNU と白金製剤の cisplatin (CDDP) での HBO 療法併用下における抗腫瘍効果の増強作用が報告されている⁶⁾。合志らによれば、HBO 療法併用下における化学療法においては、薬剤投与と HBO 併用の時間が問題であると述べている⁴⁾。通常の化学療法では、脳血液関門の存在などにより、腫瘍内での抗腫瘍剤濃度を高めることは困難である。しかし、高気圧環境下で、高濃度の酸素濃度が保たれた状態においては、様々な薬物動態学的変化を招き、腫瘍内濃度の上昇や抗腫瘍効果の修飾を来すものと思われる。実際、ACNU を用いた場合には、ACNU の血中薬物動態モデルの検討から、HBO 療法下では腫瘍組織への移行性に較差が生じていたと報告されている⁷⁾。HBO 療法における循環動態への影響も考えられるが、多くの薬剤で HBO 下であっても薬物動態学的には影響が少ないとの報告もあり、おそらく組織間の移行性の差が示唆される¹⁰⁾。

我々はこれまでの報告同様に CBDCA を用いて本治療を行なっているが、HBO 下では CDDP よりも CBDCA の方がより強い抗腫瘍効果が得られたとする報告¹⁵⁾があること、本学での初期導入療法が ACNU を含むものであることから薬剤耐性を考えて CBDCA を選択している。

治療期間は短期間であり副作用も少ないことはすでに報告している¹¹⁾。高齢者や抗腫瘍剤の副作用で制限を受けている症例でも治療が可能である。施設によっては外来での通院治療も可能であろう。また本学では頭部 MRS を治療前

に実施して抗腫瘍効果の経過観察を行っており、病巣側の choline や creatine peak, NAA の peak を経時的に観察し、早期の腫瘍増大や抗腫瘍効果を評価し、治療の継続・中断の判断を行ない、その臨床上的有用性も学会で報告している。

これまで、HBO 併用化学療法において、非常に興味深い治療効果を得ていたが、治療効果の検討において多変量解析を行い、推定生存期間の延長は傾向としてとらえられても、強い予後影響因子として導かれなかった。おそらく症例数も限られる脳腫瘍においては、比較したい治療法以外の交絡因子の影響が強く反映するため、結果、抗腫瘍効果が埋もれてしまうものと思われる。しかし、今回の統計学的な検討により、悪性神経膠腫の治療における高気圧酸素療法併用化学療法の有用性が明らかにできたと考

える。今後、悪性神経膠腫において临床上十分選択されるべき治療法であると思われた。

まとめ

- ①統計学的にペアマッチング（マッチドペア法）を用いて悪性神経膠腫の高気圧酸素療法併用化学療法の有用性を検討した。
- ②交絡因子の影響をより少なくし、直接的に少ない症例数における治療群間の比較検討を行なうことにより、明らかに HBO 療法併用化学療法の有用性が証明された（Wilcoxon : $p < 0.05$ ）。
- ③今後、悪性神経膠腫において临床上十分選択されるべき治療法であると思われた。

参考文献

- 1) 高橋善弥太：医者のためのロジスティック・Cox 回帰入門。日本医学館，東京，1995年，pp1-16.
- 2) Beppu T, Kamada K, Nakamura R, et al.: Change of oxygen pressure in glioblastoma tissue under various conditions. *J Neurooncol* 58: 47-52, 2002.
- 3) 合志清隆，植村正三郎：悪性神経膠腫の高気圧酸素放射線併用療法。脳神経外科速報 7: 479-483, 1997.
- 4) 合志清隆：悪性脳腫瘍の治療と高気圧療法。脳神経外科 28 (9): 763-771, 2000.
- 5) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H., et al.: Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 80: 236-240, 1999.
- 6) 平川 亘，門田紘輝，朝倉哲彦ほか：高気圧酸素併用による抗癌剤の効果増強に関する実験的研究。日高圧医誌 28: 127-133, 1993.
- 7) 森 照明 峯浦一喜，片倉隆一：水溶性 nitrosourea 系制癌剤 ACNU の脳腫瘍患者における pharmacokinetics に関する一考察。脳神経 31: 601-606, 1979.
- 8) Ogawa K, Yoshii Y, Inoue O., et al.: Prospective trial of radiotherapy after hyperbaric oxygenation with chemotherapy for high-grade gliomas. *Radiother Oncol* 67: 63-67, 2003.
- 9) Robert HF, Suzne WF, Edward HW: Clinical Epidemiology: The Essentials. (邦訳 福井次矢：臨床疫学。EBM 実践のための必須知識。メディカル・サイエンス・インターナショナル，東京，pp132-136)
- 10) Rump A. F. E., Siekmann U., Kalff G.: Effect of hyperbaric and hyperoxic conditions on the disposition of drugs: Theoretical considerations and a review of the literature. *Gen. Pharmac.* 32(1), 127-133, 1999.
- 11) 田中克之，榊原陽太郎，古屋 優ほか：再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法。Neuro-Oncology 12(1): 43-46, 2002.
- 12) 田中克之，関野宏明：悪性神経膠腫に対する ACNU/VP16 併用化学療法の治療成績－第1報 Cox's Proportional Hazard Model を用いた統計学的検討－*Jpn J Neurosurg* 8(9): 583-590, 1990.
- 13) 田中克之，山口由太郎，鈴木理恵ほか：当院における anaplastic astrocytoma の治療成績－統計学的検討による考察－*Neuro-Oncology* 8(2): 56-60, 1998.
- 14) 田中克之，吉田泰之，橋本卓雄ほか：統計学的にみた悪性神経膠腫の治療成績。Neuro-Oncology. (掲載予定)
- 15) Tonetti M., Giovine M., Gasparini A., et al.: Enhanced formation of reactive species from cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylate)-platinum(0) (carboplatin) in the presence of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol* 46: 1377-1383, 1993.

連絡先：田中克之

聖マリアンナ医科大学脳神経外科

〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

Phone: 044-977-8111

Fax : 044-977-2313

E-mail: katsuns@marianna-u.ac.jp