

## Image of the Month

### Cases with Carcinomatous Meningitis and Cerebral Infarction

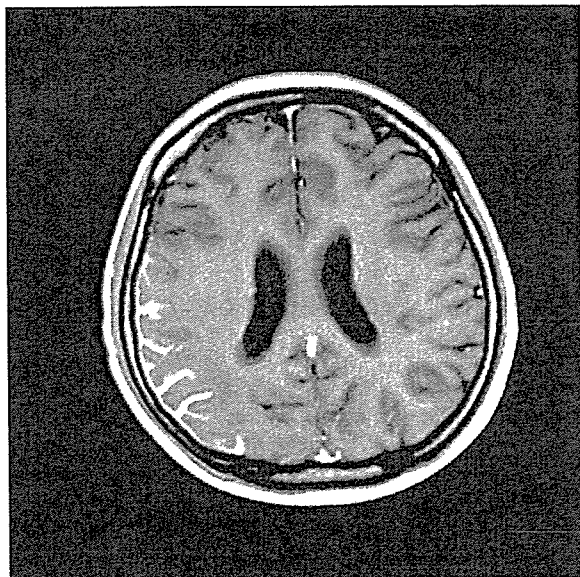


Figure 1.

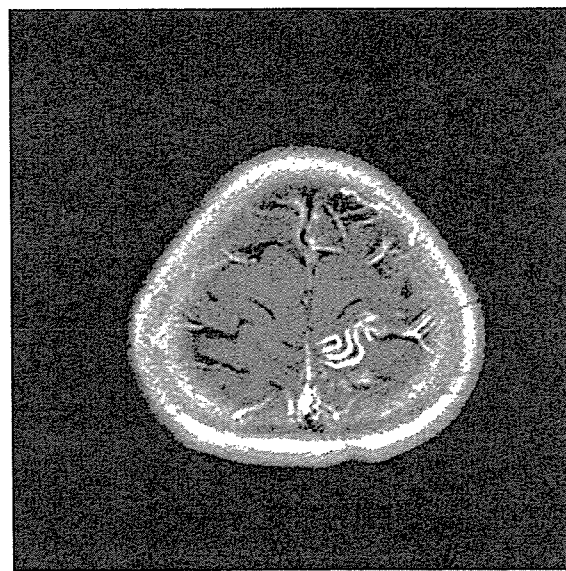


Figure 2.

A 34-year-old female with a history of breast cancer complained of headache, nausea and left hemiparesis. Magnetic resonance imaging (MRI) with Gd-DTPA showed an enhancement of the cerebral sulci (Fig. 1). Lumbar-puncture examination revealed that the number of atypical cells (779/3) and the protein concentration (776 mg/dl) increased in the cerebral spinal fluid (CSF). She was diagnosed as carcinomatous meningitis and the treatment with intrathecal application of methotrexate was performed.

A 49-year-old female with a history of ovarian cancer complained of sudden onset of weakness of the right lower limb. MRI with Gd-DTPA a few days after attack showed the enhancement of the limited area in the cerebral gyrus (Fig. 2). The results of CSF examination were normal (cells < 3/3, protein < 30 mg/dl) even with three times of the examinations. She was diagnosed as cerebral infarction and the right hemiparesis was improved without any specific treatment about two weeks after the onset of the symptom.

The differential diagnoses among cerebral infarction, carcinomatous meningitis and brain tumor are sometimes difficult in cancer patients. The cerebellar cortices and sulci are more enhanced on MRI with Gd-DTPA compared to the cerebral sulci in patients with carcinomatous meningitis. The infarct area is also enhanced with Gd-DTPA on MRI ~24 h after the onset and it is sometimes misdiagnosed as a brain tumor. The history of neurological symptoms and the results of CSF are very important for the differential diagnosis of these diseases.

Yoshitaka Narita and Soichiro Shibui  
Neurosurgery Division,  
National Cancer Center Hospital,  
Tokyo, Japan  
doi:10.1093/jjco/hyl131

## 脳腫瘍

## 脳腫瘍に対する抗腫瘍薬の基礎

成田善孝<sup>1)</sup> Yoshitaka NARITA

1) 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

## I. はじめに

Glioma Meta-analysis Tralists Groupによる12臨床試験(3,004症例)のメタアナリシス(過去のさまざまな臨床試験をまとめて解析する手法)の結果, RT(放射線治療)単独群に比べニトロソウレアを中心としたRT+chemotherapy群では1年生存率が40%から46%に延長し, 平均の生存期間MST (median survival time) が2ヵ月延長することが報告され<sup>1)</sup>, gliomaにおいても化学療法の有用性が立証された. Hazard ratioは0.85であり, BCNU/CCNU/ACNUを中心としたニトロソウレア剤による化学療法による腫瘍死の危険性が15%低下することが示された. Malignant glioma以外にも, germ cell tumorに対するCE・ICE療法や, primary CNS lymphoma (PCNSL) に対するhigh dose MTX療法により悪性脳腫瘍の治療成績は改善した.

抗癌剤を有効的に投与し, 有害事象を減らすためには, 骨髄抑制による感染や出血傾向などの副作用やその対策にも精通する必要がある. 表1に悪性脳腫瘍に用いられる抗癌剤を示す. 本稿では各抗癌剤の作用機序(図1)<sup>8, 13)</sup>, 治療上の注意点について解説するが, プロトコルの詳細な内容については国立がんセンター脳神経外科まで問い合わせさせていただきたい.

## II. アルキル化剤

## 1. 作用メカニズムとMGMT

ACNU・TMZ・IFOに代表されるアルキル化剤はその構造式にアルキル基をもち(アルキル基とは $C_nH_{2n+1}$ の総称であり, メチル基は $CH_3$ -), DNA塩基内のグアニンのO<sup>6</sup>位・N<sup>7</sup>位, アデニンのN<sup>3</sup>位をアルキル化する. DNA塩基のアルキル基置換やO<sup>6</sup>-methylguanine (O<sup>6</sup>-MG) 付加が行われると(図2), DNA二本鎖の架橋形成が起こり, DNAの複製障害による殺細胞効果をもたらす<sup>8)</sup>. アルキル化剤は核酸との電子親和性が高く, 細胞周期非依存性の作用を示す.

O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) はメチル化DNAを修復するため, MGMT活性が高い腫瘍細胞ではDNAメチル化が速やかに修復され, 抗癌剤に対して耐性をもつ(図2). MGMT遺伝子自身もメチル化されることにより発現が低くなり, MGMTの発現・活性が低い腫瘍細胞では抗癌剤感受性が高いことになる.

実際RT vs RT+TMZのphase III studyのなかで治療成績をMGMT遺伝子のメチル化をもとに検討したところ, MSTはRT+TMZ (Met-) 群が12.7ヵ月なのに対して, RT+TMZ (Met+) 群では21.7ヵ月と有意に延長しており, Met+群

表1 悪性脳腫瘍に使用される抗癌剤

① Glioma	TMZ, ACNU, VCR, PCZ, IFN, CDDP, CBDCA, VP-16, IFO
② Germ cell tumor	CDDP, CBDCA, VP-16, IFO
③ PCNSL	MTX, Ara-C

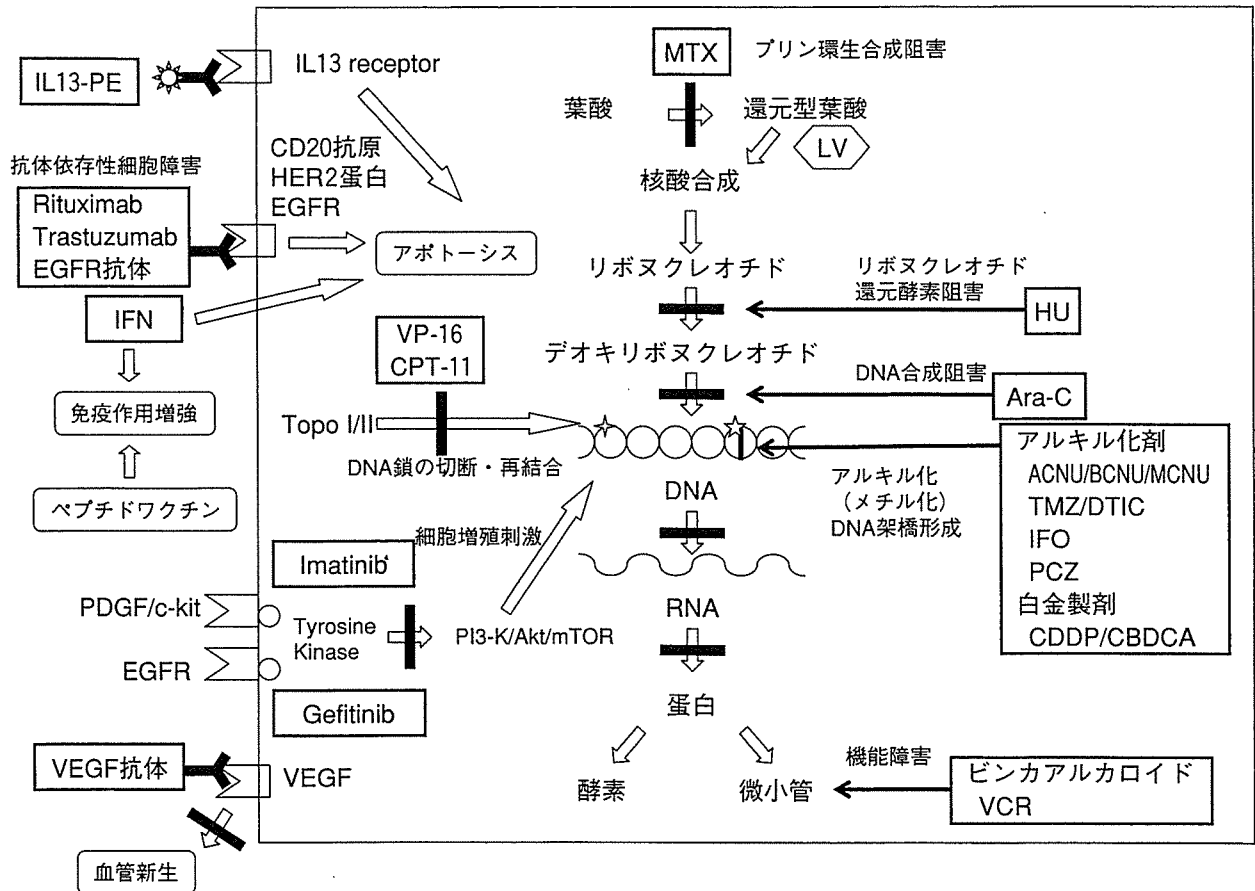


図1 脳腫瘍で使用される抗癌剤の作用機序 (文献<sup>8, 13)</sup>より改変)

ではMGMT活性が低いためにTMZの効果が高いと考えられた<sup>4)</sup>。

## 2. Nimustine (ACNU)

ニドラン®は1980年より国内における glioma に対する標準薬として使用されてきた。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 脳腫瘍グループでは malignant glioma (AA, GBM) に対する

標準治療の確立を目指し、ACNUとPCZを併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準療法であるACNU単独での放射線化学療法とのランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験を行い検証している。前述のように抗癌剤の感受性とMGMT活性が関連しているが、この試験ではPCZを前投与することにより細胞内のMGMT

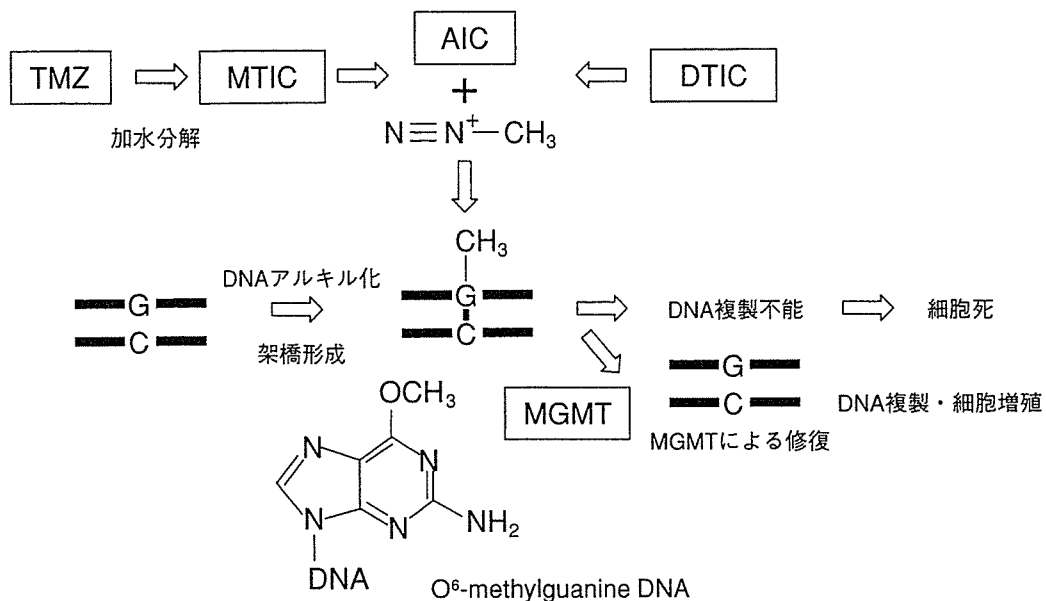


図2 アルキル化剤 (TMZ) の作用機序とMGMT活性 (文献<sup>6, 12)</sup>より改変)

を枯渇させ、ACNUの感受性を高めることが根拠となっている。

ニドラン®の半減期はわずか30分であり、点滴投与ではなく、静注する必要がある。骨髄抑制は2ヵ月以上続くこともあり、間質性肺炎・日和見感染などに注意する必要がある。

### 3. Temozolomide (TMZ)

テモダール®はAA/GBMに対して1999年より米国・欧州で使用され、日本では2006年に認可予定の経口アルキル化剤である。573名の患者を対象としたRT vs RT+TMZのphase IIIの治療成績は、MST/2年生存率がRT単独群では12.1ヵ月/10.4%であったのに対し、RT+TMZ群は14.6ヵ月/26.5%であった<sup>12)</sup>。Hazard ratioは0.63であり、優れた成績が報告され、欧米ではmalignant gliomaに対する標準治療薬となりつつある。

TMZは経口投与後血漿中で速やかに加水分解されてメチルトリアゼン誘導体であるMTICに変換される。さらに生体内物質であるAICと、活性本体であるメチルジアゾニウムイオンに

分解され、O<sup>6</sup>-MG付加により抗腫瘍作用を示す<sup>6, 12)</sup> (図2)。

メラノーマに使用されるダカルバジン (DTIC) は肝臓で代謝されてMTICに変換され、同様の作用をもつ。血中半減期は約1.8時間であり、通常のTMZ投与量である200mg/m<sup>2</sup>を経口投与した際のMTIC濃度は、DTICの通常の2~4倍である250mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した際に比べて約2倍であると報告されている。国内では個人輸入によりglioma再発例に対して多数例で使用されてきたが、経口抗癌剤であるものの、これまでの薬剤に比べて骨髄抑制が軽いのが特徴である。欧米での有害事象報告ではGrade 3/4の白血球減少・血小板減少は20%以下である。

主な副作用は悪心・嘔気・便秘などの消化器症状であるが、これらの副作用に対しては酸化マグネシウムやナボパン®・カイトリル®の予防的な内服が有効である。

### 4. Procarbazine (PCZ)

PCZはアルコールに対する耐性を低下させる

ため、治療中は禁酒させる必要がある。MAO阻害作用があり、クロロプロマジン・フェノパール<sup>®</sup>・三環系抗うつ剤などの作用を増強することがあり、注意が必要である。バナナ・チーズ・ヨーグルトなどはPCZのMAO阻害作用を増強させるため、大量摂取を避ける。

#### 5. Ifosfamide (IFO)

出血性膀胱炎は、十分な点滴と、メスナ（ウロミテキサン<sup>®</sup>）を投与することにより予防可能であるが、投与時には尿中の潜血反応を調べることがある。

### Ⅲ. 白金製 Cisplatin/Carboplatin (CDDP/CBDCA)

CDDPやCBDCAなどの白金製剤は、DNA塩基のグアニンと結合することにより二本鎖DNAの架橋形成を誘導し、DNA複製障害を起こし殺細胞効果を示す<sup>8)</sup>。腎機能障害や骨髄抑制に加え、難聴・球後視神経炎に注意する必要がある。

### Ⅳ. ビンカルカロイド Vincristine (VCR)

細胞分裂のためには $\alpha\beta$ チューブリンの重合と微小管関連蛋白(MAP)の付加が必要である。ビンカルカロイドは微小管の重合を阻害し、細胞周期をM期に停止させ、細胞のアポトーシスを誘導する<sup>8)</sup>。VCR投与時には手足の末梢のしびれや、便秘・イレウス・消化管穿孔に注意する必要がある。

### Ⅴ. トポイソメラーゼ阻害剤 Etoposide (VP-16)

トポイソメラーゼはDNAの複製と転写時にDNA鎖の切断と再結合を触媒して立体構造を変化させる酵素であり、I型(Topto I)とII型

(Topto II)がある。イリノテカン(CPT-11)およびVP-16はそれぞれTopto I阻害剤、Topto II阻害剤であり、細胞周期のS期後半からG2期にある細胞に対して殺細胞作用を示す<sup>8)</sup>。

VP-16の総投与量が2,000mg/m<sup>2</sup>を超えると二次性白血病の危険性が4%程度になるという報告があり<sup>9)</sup>、小児のgerm cell tumorやhigh grade gliomaに対する治療後は注意を要する。VP-16は生食などに溶解すると粘性をもち、また高濃度では結晶が析出するため、溶解後は速やかに投与する必要がある。

### Ⅵ. Interferon $\beta$ (IFN)

インターフェロンはアポトーシス増強による抗腫瘍作用や免疫調節作用をもつが、その詳細な作用機序は不明である。国内では脳腫瘍に対してIFN- $\beta$ が用いられている。

投与にあたっては発熱が高頻度でみられるため、投与前にボルタレン<sup>®</sup>などの解熱剤を同時に投与する。また、鬱作用がみられることがある。ワーファリンやテオフィリンの作用を増強することがあるため、併用時には注意する必要がある。

### Ⅶ. 代謝拮抗剤 Methotrexate (MTX)

葉酸は生体内で吸収されてdihydrofolateとなり、dihydrofolate reductase (DHFR)により活性型葉酸(還元型葉酸)に変換され、DNA塩基のもととなるプリン合成に利用される。MTXはこのDHFRを阻害しDNA合成を抑制することにより抗腫瘍効果をもつ<sup>8)</sup>。MTXは還元型葉酸と同様のcarrierにより正常細胞内に能動的に輸送されるが、固形腫瘍においてはこのcarrierが欠損しており、細胞内に取り込まれない。MTXを大量投与することにより濃度勾配的に細胞内に取り込まれるが、長時間にわたり

細胞内に残留することになり、正常細胞における葉酸代謝・核酸合成が阻害される。固形腫瘍においては還元型葉酸のcarrierが欠損しているため、還元型葉酸であるロイコボリン®(N5-formyl-tetrahydrofolate)を投与することにより正常細胞にのみ還元型葉酸が取り込まれ、正常細胞の救援が可能となる。

MTXの大量投与にあたっては、ロイコボリン®による葉酸救援を行うと同時に、腎毒性を予防するために尿量を確保してメソトレキセート®の溶解度を高める必要があり、100～150mL/h/m<sup>2</sup>の水分補給を行う。MTXは肝臓で不活性型の7-OH-MTXに変換されて腎尿管細胞より能動的に排泄されるが、酸性側で溶解度が低下するため、定期的に尿中pHを測定し、尿が酸性になった場合にはメイロン®を投与し、腎尿管での血漿析出による腎毒性を予防する。

フルイトラン®・ラシックス®は尿を酸性化させるため、尿量確保のためにはダイアモックス®を投与する。また、NSAIDs・ST合剤などは血漿蛋白と結合しているMTXを競合的に解離させて、血中遊離MTXを増加させる。また、腎尿管細胞からMTXと競合して排泄され、これらの薬剤の投与によりMTX排泄が遅れて毒性を増強させるため、禁忌である。

PCNSLの患者は脳浮腫が強く、しばしば神経症状が悪化することもあるため、high dose MTX治療時には排尿ごとに尿量・pH・water balanceを測定する必要がある。

## VIII. 抗体療法

全身のmalignant lymphomaに対してはCD20抗原に対する抗体rituximabが治療に用いられ効果をあげているが、残念ながらprimary CNS lymphoma (PCNSL)に対してはrituximabの分子量が大きいため、単独で効果があったという

報告はない。今後mannitolやRMP-7などのBBB (blood brain barrier)を広げる薬剤の併用や、TMZとのコンビネーションにより治療に応用されることが期待される<sup>2)</sup>。

ほかの抗体療法として、gliomaに対してVEGF抗体 (bevacizumab) やEGFR抗体 (cetuximab)を用いた臨床試験が海外で行われている。

## IX. ワクチン療法

悪性腫瘍で発現の高いWT1抗原ペプチドを用いたり<sup>7)</sup>、glioblastomaに発現している腫瘍抗原ペプチドを数種類選択して接種するワクチン療法<sup>14)</sup>が国内で臨床試験として行われている。

## X. 分子標的薬

GliomaにおいてはEGFR (epidermal growth factor receptor) やPDGFR (platelet-derived growth factor receptor)が高発現している。Gefitinib (Iressa)はEGFRのATP binding siteに結合することによりEGFRのtyrosine kinaseを阻害し、肺癌などで抗腫瘍効果を示す<sup>10)</sup>。またimatinib (Gleevec)は、PDGFRやc-kitなどのtyrosine kinaseを阻害することにより抗腫瘍効果をもつ<sup>11)</sup>。

しかし、これまでのところgliomaに対しては単独では効果があったという報告はなく、今後これらをはじめとした分子標的薬がほかの抗癌剤との組み合わせで悪性脳腫瘍に対して用いられることが期待される。

## XI. Convection Enhanced Delivery (CED)

Gliomaは正常細胞とは異なり、特異的に細胞表面にIL13 receptorを高発現しており、IL13 (ligand) とpseudomonas toxinからなるキメラ蛋白 (IL13-PE38QQR)は腫瘍細胞に特異的に

**表2 CYP活性に影響を与える薬物**  
(文献<sup>3)</sup>より引用)

- ① CYP活性亢進 (抗癌剤血中濃度低下)
  - フェニトイン (EIAED)
  - フェノバルビタール (EIAED)
  - カルバマゼピン (EIAED)
  - プリミドン (EIAED)
  - ステロイド
  - 喫煙・飲酒
  - オメプラゾール
  - 抗結核薬 (リファンピシン・イソニアジド)
- ② CYP活性変化なし
  - ゾニサミド (non-EIAED)
- ③ CYP活性低下
  - バルプロ酸 (non-EIAED)

結合する。腫瘍周囲に2～4本のカテーテルを挿入してCED (陽圧持続投与) によるIL13-PE38QQRによる臨床試験が米国で進行している<sup>5)</sup>。

## XII. 抗癌剤と抗てんかん薬の相互作用

抗癌剤の多くは肝臓内の酵素cytochrome P-450 (CYP) で代謝分解される。薬剤を常用することによりCYPの発現が多くなるが、抗てんかん薬の服用によりニトロソウレアなどのアルキル化剤・ビンカルカロイド・白金製剤などの抗癌剤やGefitinib・Imatinibなどの分子表皮的薬の代謝が亢進するため、これらの血中濃度が下がり、治療上問題になることがある。

フェニトイン・フェノバルビタール・カルバマゼピン・プリミドンなどはEIAED (enzyme-inducing anti-epileptic drug) と分類され、CYP活性に影響を与えない抗てんかん薬はnon-EIAEDと分類されている (表2)<sup>3)</sup>。

バルプロ酸は抗癌剤代謝を遅らせ、血中濃度を増加させるため、バルプロ酸を服用している

患者では、ほかの抗てんかん薬を服用している患者に比較して骨髄抑制が強くなり、遷延することがある。TMZは肝臓で代謝されないため、抗てんかん薬を服用しても血中濃度が変化しないとされている。

デキサメサゾンやプレドニンなどのコルチコステロイドもCYP活性を上昇させ、抗癌剤血中濃度を低下させる。脳浮腫の強い患者ではEIAEDとステロイドを服用していることが多いが、いずれもCYP活性を上昇させるため、相互の薬剤の効果が弱まることがある。ステロイドを服用し、増量していくときには、抗てんかん薬の血中濃度をモニタリングすることが必要である。

ACNUやCDDPなどの抗癌剤は肝臓で代謝され、また抗癌剤投与時には水負荷を行うために抗てんかん薬の血中濃度が下がり、治療中に痙攣発作を起こすことがあり、注意が必要である。

## XIII. 間質性肺炎・カリニ肺炎

ACNU・MTX・IFNなどの抗癌剤、抗生物質、小紫胡湯などの漢方薬、またアガリクスなどの健康食品も間質性肺炎の原因として報告されている。悪性脳腫瘍患者では長期にわたってステロイドを投与する必要がある、免疫抑制によるカリニ肺炎 (間質性肺炎) もみられる。カリニ肺炎の予防にはST合剤 (バクタ<sup>®</sup>) の投与 (4T 2×, 週2回) が有用である。

国立がんセンター脳神経外科で2000～2004年にACNUによる治療を行った88例のうち3例 (3.4%) に間質性肺炎を認めた (1例はカリニ肺炎)。これら3例の症例はいずれも60歳以上の高齢であり、PSL換算で15mg以上のステロイドが投与されており、ACNU投与より2ヵ月以内に発症していた。いずれも非特異的ではあるが、治療開始時の2倍以上のLDH値の上昇

が認められた。これらの肺炎は発症時には明らかな呼吸器症状が認められず、注意を要する。

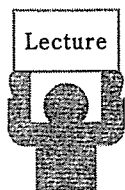
#### XIV. まとめ

悪性脳腫瘍の治療成績を改善するためには、抗癌剤による骨髄抑制やステロイドによる免疫抑制などが原因となる肺炎を減少させ、有害事象・治療関連死を少なくすることが重要であり、手術・腫瘍組織の遺伝子解析・放射線治療・化学療法を連続的に行う必要がある。

#### 文 献

- 1) Dresemann G: Imatinib (STI 571)/ plus hydroxyurea: Safety and efficacy in pre-treated, progressive Glioblastoma Multiforme (GBM) patients (pts): An update on the initial 30 pts. *Journal of Clinical Oncology* 23: 1516, 2005
- 2) Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, et al: Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology* 63: 901-903, 2004
- 3) Fink KL: Chemotherapy and Anti-Epileptic Drug Interactions. *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy*, Elsevier, 2006, 44-57
- 4) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003, 2005
- 5) Kunwar S, Chang SM, Prados MD, et al: Safety of intraparenchymal convection-enhanced delivery of cintredekin besudotox in early-phase studies. *Neurosurg Focus* 20: e15, 2006
- 6) Matheson SL, McNamee J, Jean-Claude BJ, et al: Design of a chimeric 3-methyl-1,2,3-triazene with mixed receptor tyrosine kinase and DNA damaging properties: a novel tumor targeting strategy. *J Pharmacol Exp Ther* 296: 832-840, 2001
- 7) Morita S, Oka Y, Tsuboi A, et al: A Phase I / II Trial of a WT1 (Wilms' Tumor Gene) Peptide Vaccine in Patients with Solid Malignancy: Safety Assessment Based on the Phase I Data. *Jpn J Clin Oncol* 36: 231-236, 2006
- 8) 西條長宏, 上田龍三, 峠 哲哉, 他 編集: 臨床腫瘍学18, 抗悪性腫瘍薬の薬理学 4. 殺細胞効果の分類と作用機序. 臨床腫瘍学, 癌と化学療法社, 東京, 2003, 212-260
- 9) Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, et al: Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 338: 359-363, 1991
- 10) Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-142, 2004
- 11) Stewart LA: 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
- 12) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005
- 13) 渡辺 亨, 勝俣範之, 安藤正志, 他 編集: 抗がん剤の種類. がん診療レジデントマニュアル, 医学書院, 東京, 2003, 341
- 14) Yajima N, Yamanaka R, Mine T, et al: Immunologic evaluation of personalized peptide vaccination for patients with advanced malignant glioma. *Clin Cancer Res* 11: 5900-5911, 2005





## 解説

# 肺がんの脳転移に対する治療\*

成田善孝\*\*

**Key Words :** brain metastases, lung cancer, surgery, whole brain radiation therapy, stereotactic radiosurgery

### はじめに

がんに対する手術・放射線・化学療法の進歩により、がん患者の生存期間は延びているが、それに伴い転移性脳腫瘍を合併する患者も増加している。厚生統計要覧によると2004年のがんによる死亡者は32万人で、そのうち58,582人(男性4.3万人, 女性1.5万人)が肺がんで命を落としている。死亡したがん患者の20~40%に転移性脳腫瘍が認められることから<sup>1)</sup>, 年間2万人以上の肺がん患者が新たに転移性脳腫瘍を合併することになると考えられる。転移性脳腫瘍を合併したがん患者の死亡原因は、原発巣の悪化によるものが50%, 転移性脳腫瘍およびがん性髄膜炎による神経死は30%と報告されている<sup>2)</sup>。

転移性脳腫瘍はいまだ予後不良であり、ステロイドを投与し脳浮腫を軽減させ症状緩和を行っても、平均生存期間(median survival time ; MST)は1~2か月であり、全脳照射を追加してもMSTは約6か月程度と報告されている<sup>3)</sup>。脳腫瘍全国統計第11版<sup>4)</sup>では、1984~1996年に登録された5,115症例(手術例が多い)の肺がん脳転移の1年生存率は41.0%で、5年生存率は8.8%であった。これまで手術や定位放射線照射などさまざまな治療を組み合わせた臨床試験が行われてきたが、MSTは1年前後である。現在、国内にはガンマナイフをもつ施設が51以上あり容易に定位放射線照射ができる一方、本来全脳照射をするべき多数の転移巣のある症例や、がん性髄膜炎を合

併している症例に対しても安易にガンマナイフが施行されていることもある。転移性脳腫瘍患者の生存率・QOLを向上させるためには、これまでに積み重ねられてきたevidence based medicine (EBM)をもとに、それぞれの患者に適した手術・放射線治療の内容を選択する必要がある<sup>5)6)</sup>。

### 転移性脳腫瘍の診断

がん患者は化学療法中に限らず、しばしば頭痛、嘔気、ふらつきを訴えることが多い。頭蓋内圧亢進症状との鑑別は容易ではなく、これらの症状を患者が外来診察中に訴えたときには、少なくとも片麻痺や小脳症状の有無をみるために、上肢挙上試験(Barre sign), 指鼻試験(finger to nose test)を行うとよい。閉眼して片足で立てるかどうかをみることはもっとも容易な検査で、脳転移の早期神経診断にはもっとも有用である。神経症状が急速に起きたのか、緩徐に進行したのかを問診することは、脳梗塞・脳出血などの脳血管障害を鑑別するための重要なポイントである。神経症状が認められた場合、即日に単純CTと造影CTを行うべきである。造影CTだけでなく、脳梗塞や脳出血と鑑別するためには単純CTも必要である。手術やステロイド投与が必要な病変を見つけるためにはCTで十分であり、MRIの予約のために時間を費やすのは無益である。小脳・脳幹病変はCTでは描出が悪く、小さな病変を含む病変の個数や広がり判断し、治療方針を決めるためにはMRIが必要となる。

\* The strategy for brain metastases from lung cancer.

\*\* Yoshitaka NARITA, M.D., Ph.D.: 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]; Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

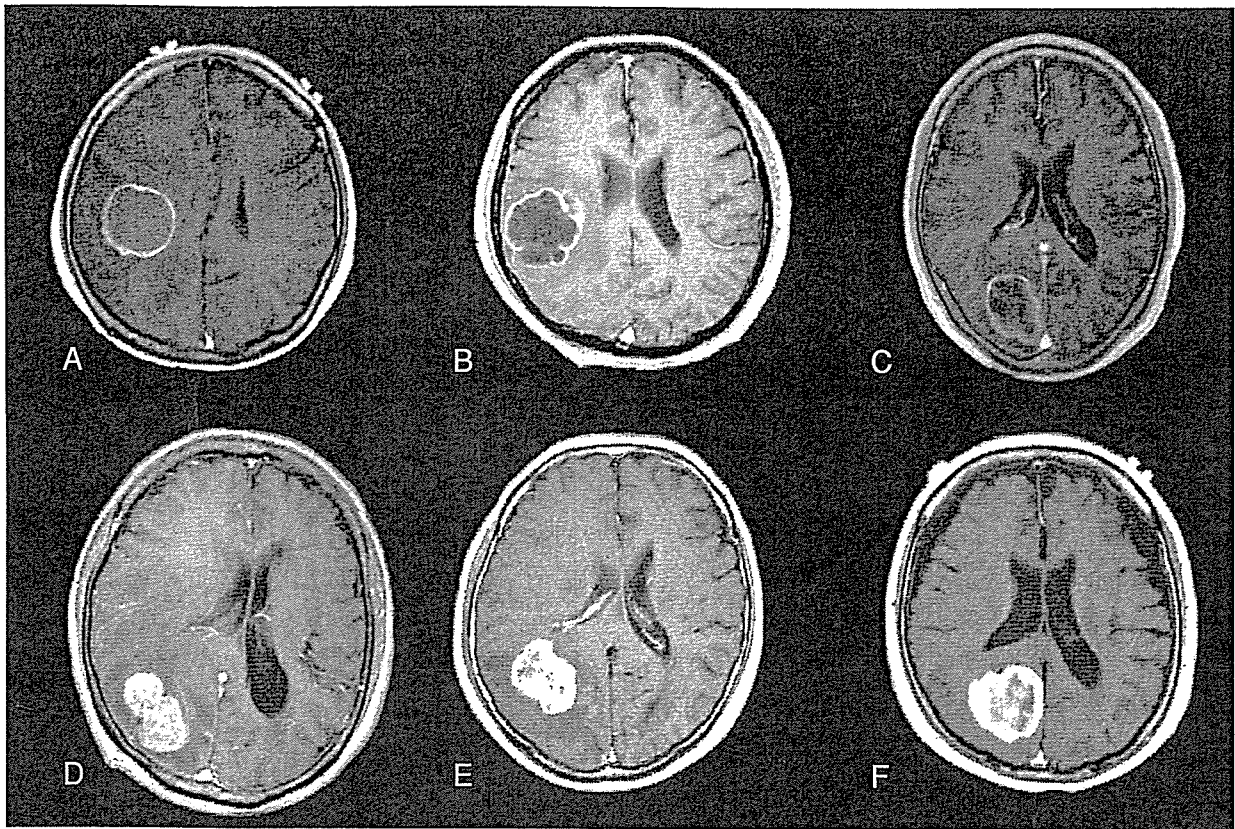


図1 肺がんのMRI画像

A: 腺がん. B: 扁平上皮がん. C: 大細胞がん. D: 腺がん. E: 扁平上皮がん. F: 小細胞がん.

転移性脳腫瘍のほとんどは、CT/MRIいずれの造影剤でも明瞭に造影されるが、多くは嚢胞状の腫瘍でありring enhancementが特徴である。手術の適応となる3 cm以上の腫瘍で均一に造影されるsolidな腫瘍は少ない。図1に肺がんのさまざまなMRI画像を示すが、MRI画像から組織はもちろん、他の部位の転移性脳腫瘍と鑑別することは困難である。

肺がんの経過が長い場合には、多発性の腫瘍であっても、脳転移と脳膿瘍・脳炎や神経膠腫・中枢性悪性リンパ腫などの原発性脳腫瘍との鑑別が困難なことがある。発熱の有無、各種腫瘍マーカーや悪性リンパ腫のマーカーであるIL2-receptorなどの血清マーカーを調べることも重要である。

がん性髄膜炎の診断のためには髄液検査が必須であるが、多くは両側大脳半球、とくに小脳半球のくも膜腔の造影が特徴的であるが(図2-A)、脳梗塞は時間がたつと梗塞領域に一致してくも膜腔が造影されるため、時としてがん性髄膜炎との鑑別が困難なことがある(図2-C)。脳梗塞以

外にも脳内出血も時間がたつと腫瘍性病変があるかのような造影像を示すことがある(図2-B)。転移性脳腫瘍の確信がもてない場合には2週から1か月後にMRI検査を再施行し、生検術を検討することも必要である。

### 治療方針

転移性脳腫瘍の患者は神経症状が急速に進行することも多く、すみやかに治療方針を決定する必要がある。図3に国立がんセンターの治療方針を示す。単発で3 cm以上の腫瘍や、多発であっても神経症状が進行し、手術により神経症状がすみやかに回復することが期待される症例では、診断後1週間以内に開頭腫瘍摘出術を行い、術後8日目から全脳照射を施行している。転移性脳腫瘍の患者のMSTが1年前後であることを考えると、手術を行う場合、神経症状・performance status(PS)を悪化させないことも重要である。

PSの悪い症例や、予後が悪く全身麻酔下の開頭腫瘍摘出術が困難な症例では、嚢胞性腫瘍に

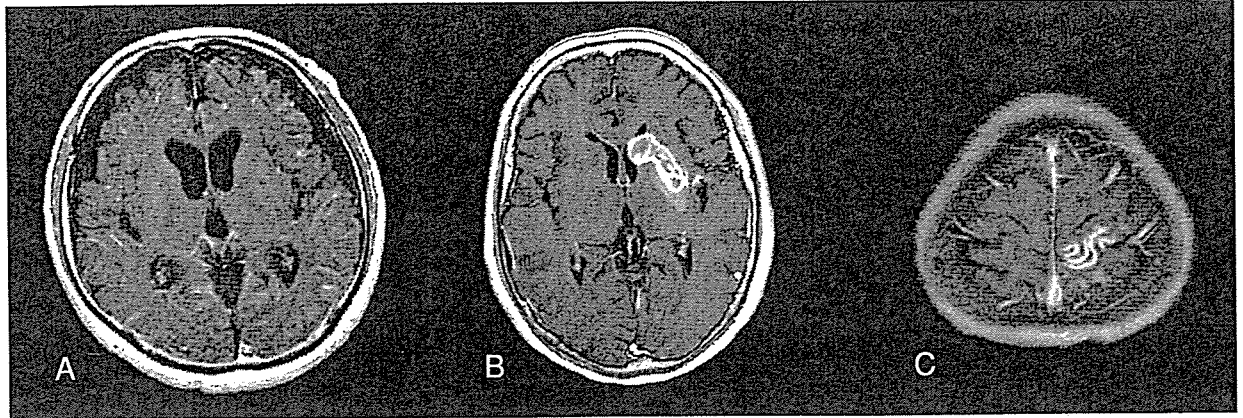


図2 転移性脳腫瘍と鑑別すべき疾患  
A：がん性髄膜炎．B：被殻出血後．C：脳梗塞．

対して姑息的にOmmaya reservoirを挿入することも行われる．Ommaya reservoirより内容液をタップし、嚢胞を小さくし放射線治療を行うことが、神経症状の回復に有効なことがある(図4-C, D)．また、中脳水道や脳幹・小脳への転移や、がん性髄膜炎により髄液吸収障害をきたした症例では急性水頭症を発症することがあり、意識障害改善のために脳室腹腔シャント術を行うこともある．

### 外科手術＋全脳照射

腫瘍径が3 cmを越えるものは定位放射線治療による放射線壊死の危険性が高くなり、全脳照射だけでは腫瘍の増殖をコントロールすることが困難なため、単発の症例では手術の対象となる．手術可能な部位では、腫瘍の摘出によって頭蓋内圧が下がり神経症状がすみやかに回復する．小脳病変や脳浮腫が強く神経症状が進行している場合には、3 cm以下であっても手術を行うこともある(図4-A, B)．また多発性腫瘍の場合、手術により神経症状が改善する可能性が高い症例では最大病変に対して手術を行うが、多発性腫瘍の場合には原発巣がコントロールされていないことも多く、治療は全脳照射が原則である．

国立がんセンター脳神経外科(当科)における1990～2005年に開頭腫瘍摘出術を行った開頭症例180例の治療成績は、MSTが12.3か月であった(図5)．肺腺がん47例のMSTは15.1か月で、5年生存率は15.0%であった．肺扁平上皮がん18例のMSTは14.9か月で5年生存率は23.2%であった．

また、乳がん29例ではMSTが13.8か月であった．

Patchellらは、単発の腫瘍に対して、手術＋全脳照射(36Gy/12回)群と全脳照射群によるランダム化比較試験を行った<sup>7)</sup>．MSTが手術＋全脳照射群が10か月であるのに対し、全脳照射単独群では3.75か月であった．さらに、局所再発率はそれぞれ20%、52%であり、治療後のKarnofsky performance status (KPS)も手術＋全脳照射群が勝っていると報告した．Vechtらも、同様に手術＋全脳照射が生存を延長させることを報告した<sup>8)</sup>．一方、手術＋全脳照射(50.4Gy)群と手術単独群によるランダム化試験の結果は、MSTには差が認められなかったものの、手術＋全脳照射群では局所再発率(10% vs. 46%)やその他の部位での再発率(14% vs. 37%)も有意に低かった<sup>9)</sup>．これらのランダム化比較試験より、単発の脳転移に対しては手術＋全脳照射が国際的に標準治療とされている．

### 全脳照射＋定位放射線照射

腫瘍径が3 cm以下の病変に対しては、ガンマナイフなどの定位放射線照射(stereotactic radiosurgery; SRS)による治療が有用であり、脳幹・基底核・深部白質など手術が困難な部位に対しても治療が行われている．

RTOG 9508によるランダム化試験では、最大径が4 cm以下で転移数が3個以下の症例に対して、全脳照射(37.5Gy/15回)＋定位照射群(164例、単発例92例)と全脳照射単独群(167例、単発例94例)を比較した<sup>2)</sup>．単発の腫瘍に対する治療成績

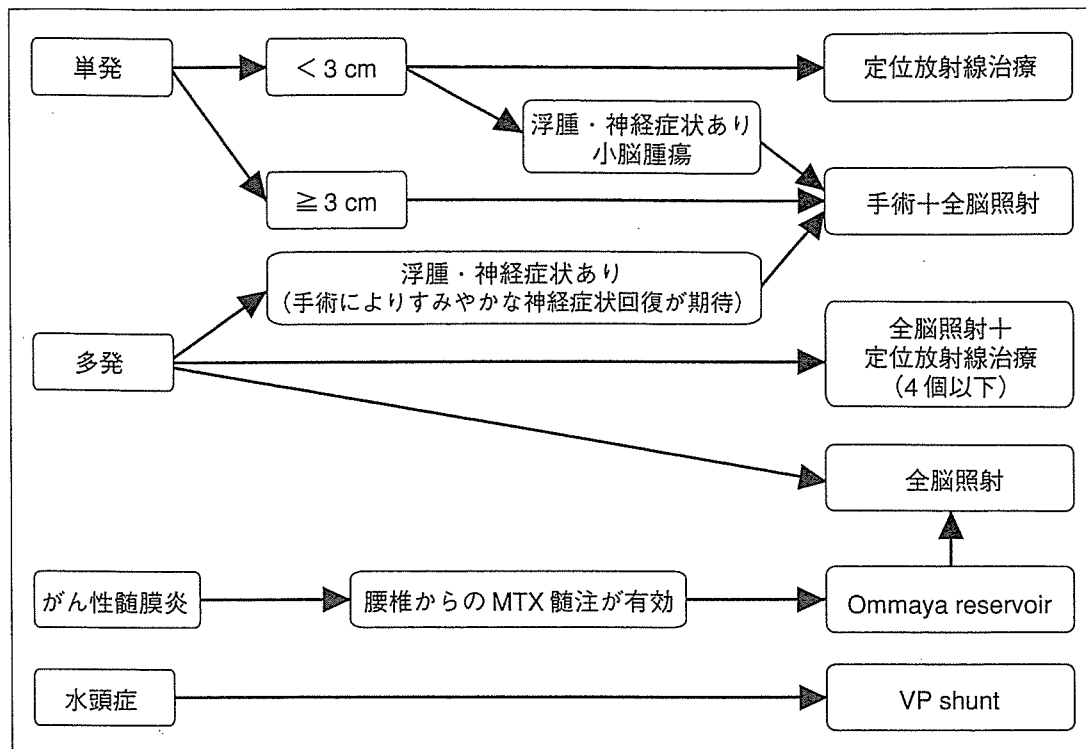


図3 国立がんセンターにおける転移性脳腫瘍の治療方針

は、MSTがそれぞれ6.5か月、4.9か月 ( $p=0.039$ ) と有意差があり、6か月のKPSが維持・改善できた症例もそれぞれ43%、27%と、全脳照射+定位照射群が有意に優れていた。3か月の奏効率、1年間の局所制御率とも優れており、単発例に対しては定位放射線照射の追加の有用性が報告された。転移数が2~3個の多発腫瘍については、MSTがそれぞれ5.8か月、6.7か月であったが有意差は認められなかった。

日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)は、腫瘍径が3cm以下で転移数が4個以下の症例に対して、65例の全脳照射+定位照射群と67例の定位照射単独群とのランダム化比較試験を行った<sup>10)</sup>。1年生存率およびMSTは、それぞれ38.5%・28.4%、7.5か月・8.0か月であったが、明らかな有意差は認められなかった。転移性脳腫瘍による神経死はそれぞれ19.3%、22.8%であった。1年後の新規病変の出現率および、局所再発を含む脳転移再発率はそれぞれ41.5%・63.7%、46.8%・76.4%と、全脳照射+定位照射群では有意に低かった。追加の定位照射が必要になったのはそれぞれ10例、29例であったが、実際に行ったのは9例、19例と、必ずしも再発した患者に

salvage治療ができたわけではなかった。1年以上生存した患者のmini mental state examination (MMSE)による記銘力テスト(満点30)の平均結果は、それぞれ27.0(23~30)、28.0(18~30)と差はみられなかった。

これまでのさまざまな臨床試験の結果、少なくとも単発性腫瘍に対しては全脳照射+定位放射線照射が標準治療になりうると考えられている<sup>11)</sup>。

### 肺小細胞がんに対する予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation ; PCI)

肺小細胞がんは高率に脳転移を起こすため、限局型小細胞がんではcomplete response (CR)になった症例に対してはPCIが有用である。987例のmeta-analysisの結果、PCIにより、死亡のリスクが有意に減少した(relative risk 0.84)と報告された<sup>12)</sup>。3年生存率はPCI群が20.7%であり、対照群(PCI未施行)は15.3%であった。また、3年後の脳転移出現率もPCI群では対照群に比べて25.3%も減少した(33.3%、58.6%)。1990~2004年までに国立がんセンターでPCIを行った71例(照射量24~36Gy; 52例は25Gy)の新規脳転移出現率は26.8%

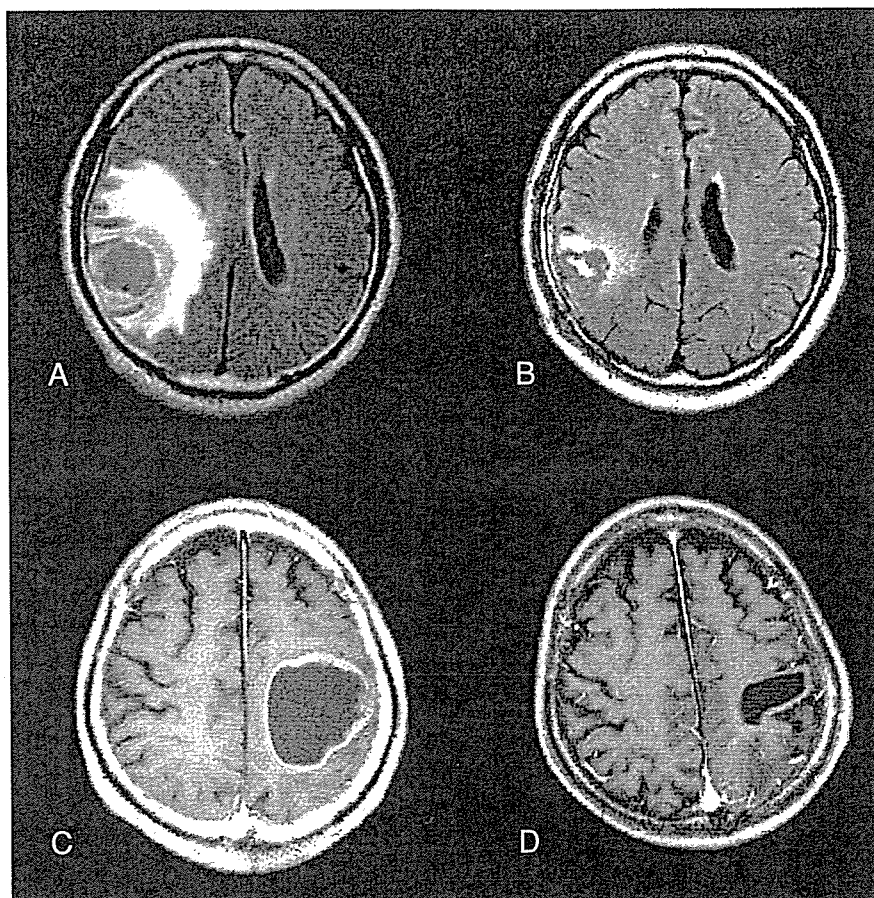


図4 肺がんの手術例

A: 腺がん術前(フレアー画像)(症例1). B: 腺がん術後(症例1). C: 腺がん術前(症例2). D: Ommaya reservoir挿入・全脳照射後(症例2).

(median 8.4か月)で、MSTは21.8か月であった<sup>13)</sup>。現在、国立がんセンターでは限局型肺がんではCRになった症例に対して、25Gy(10×)の全脳照射を行っている。

肺小細胞がんは放射線感受性も高く、多数の転移を起こすことから、PCIを行っていない症例で、転移性脳腫瘍が見つかった場合、腫瘍径が通常の手術適応である3 cm以上の症例であっても全脳照射が有効なことがある。手術は全脳照射後に再発した症例に対して行われることが多く、過去15年間に当科で腫瘍摘出術を行った小細胞がんは5/180例であったが、いずれも全脳照射後の再発・再増大であった。

#### 転移性脳腫瘍に対する国内の臨床試験

全脳照射による副作用として、白質脳症や放射線壊死による進行性の痴呆・失調・失禁が10%程度報告されている<sup>14)15)</sup>。Japan Clinical Oncol-

ogy Group(JCOG)脳腫瘍グループでは、4個以下の転移性脳腫瘍に対して、全生存期間・痴呆の発生(MMSE非悪化割合)・QOLの維持(PS非悪化割合)をエンドポイントとし、手術+全脳照射群と手術+残存腫瘍に対する定位放射線追加照射群によるランダム化臨床試験を2006年から開始した。多発性の転移性腫瘍をはじめ定位放射線照射が可能な症例に対しては、前述のように全脳照射+定位放射線照射が標準治療と考えられているが、全脳照射による副作用を心配するあまり、ガンマナイフなどの定位放射線照射のみの治療が安易に行われているのが現状である。放射線照射の有害事象を減らし、効果をあげるためにJCOGをはじめとしてさまざまな臨床試験が行われている。

#### 手術・放射線治療後の再発

手術+全脳照射あるいは、全脳照射後に再発

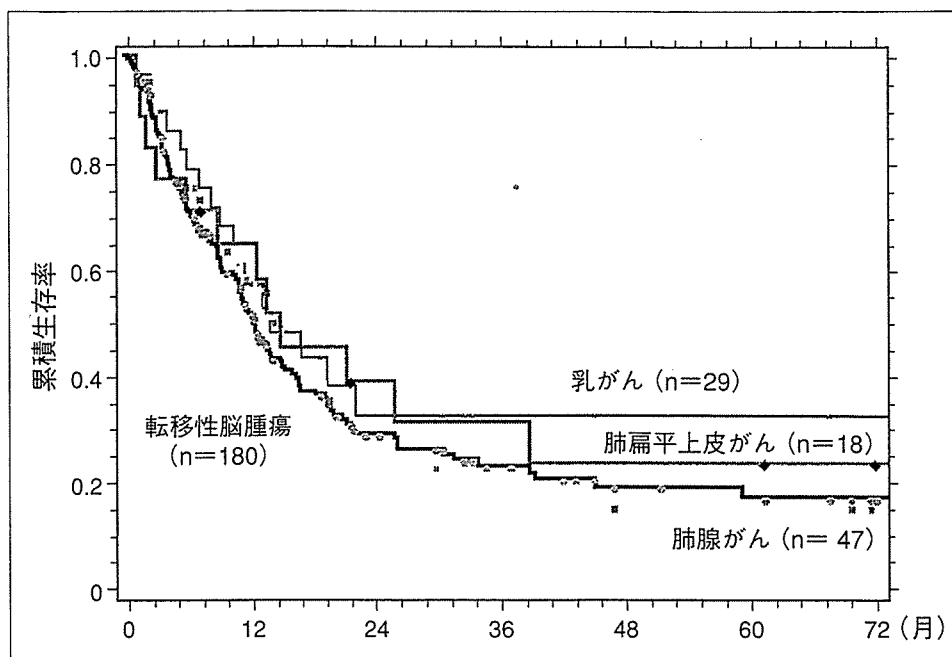


図5 国立がんセンターにおける開頭腫瘍摘出術後の治療成績

した症例の治療は標準的なものがなく、転移性脳腫瘍の初期治療後にはMRIを2~3か月おきに施行し、再発が認められた場合、ガンマナイフなどの定位放射線治療が行われている。それでも再発した場合には、手術を行うこともあるが、これらの後治療が生存期間・QOLを改善するかどうかは明らかではなく、患者の全身状態・予後などを考えて治療を選択するべきである。

### がん性髄膜炎

がん性髄膜炎と診断された症例のMSTは3~6か月である<sup>16)</sup>。Methotrexate (MTX)やcytarabineによる髄腔内投与がよく用いられる。腰椎穿刺時の患者の負担を減らし脳室内から薬剤を投与するために、局所麻酔でOmmaya reservoir挿入術がしばしば行われるが、この手術の合併症として、脳室外への挿入が3~12%、術後感染が2~9%、術後出血が1~3%と報告されている<sup>17)</sup>。術後死亡例も報告されており、安易な手術は避けるべきである。当院においては、がん性髄膜炎が疑われた場合、腰椎穿刺を行い、髄液細胞診を行う。確定診断後に腰椎穿刺によりMTXの髄注を行い、髄液の細胞数が減少しMTXが有効と思われる症例にはOmmaya reservoirを挿入し、脳室へのMTX投与を行っている。しかしながら、

当院においてMTXで治療した肺がんを含むがん性髄膜炎患者のMST(n=22)は4か月であり、いまだ予後不良である。

### ステロイドと抗癌薬の使用

転移性脳腫瘍の患者が、脳浮腫により麻痺などの神経症状を呈したり、頭蓋内圧が高く頭痛・嘔吐を訴える患者には、転移性脳腫瘍の患者の脳浮腫改善のために、dexamethasoneの16mgが一般的に使用されているが<sup>18)</sup>、通常はプレドニン®20~30mgまたは、デカドロン®・リンデロン®4~6mgの2回投与で脳浮腫および神経症状はすみやかに改善する。ステロイド投与時には胃潰瘍予防のためにH<sub>2</sub>ブロッカーを併用する。ステロイドを使用する際には、高血糖・末梢性浮腫・抑うつ状態・不眠などの精神症状・口腔内カンジダ症をはじめとする感染症などに注意する必要がある<sup>18)</sup>。

ステロイドによる免疫能の低下から、カリニ肺炎などを合併することがあり、ステロイドの投与が長期にわたる患者や、高齢者では注意を要する。当科において悪性神経膠腫に対する長期ステロイドが原因と思われるカリニ肺炎を合併した患者は、いずれもリンデロン®が3mg以上投与されていた。カリニ肺炎予防のためには、

バクタ® 4錠 2回の週2回(土・日)投与が有効である。

脳腫瘍患者の約20~40%で痙攣発作がみられるが、抗てんかん薬の予防的投与が痙攣発作を予防するという報告はこれまでのところない。痙攣発作の既往のない脳腫瘍患者(90%が転移性脳腫瘍)に対するバルプロ酸とプラセボによる投与試験では<sup>19)</sup>、平均7か月の観察期間の間に、バルプロ酸投与群では35%に、プラセボ群では24%で痙攣がみられ、バルプロ酸による予防的効果がないと報告された。American Academy of Neurology(AAN)ではこれまでに行われた12の試験を分析し、痙攣発作に対する抗てんかん薬の明らかな予防効果はないと結論し、痙攣発作の既往のない患者には抗てんかん薬を日常的に投与することは勧められないとしている<sup>20)</sup>。

また、フェニトイン・フェノバルビタール・カルバマゼピンは肝臓の酵素cytochrome P450を活性化することにより、併用されるACNU(nitrosourea)・MTX・CPT(irinotecan)・ADM(adriamycin)など多数の抗がん剤の代謝が亢進し血中濃度が下がるため、全身の化学療法を継続する上で注意する必要がある<sup>21)</sup>。痙攣発作を起こした症例や、多発性病変など痙攣発作のリスクの高い症例に対して、バルプロ酸(デバケン®)などP450を活性化させない薬剤から投与するべきであるが、抗痙攣薬そのものによる骨髄抑制にも注意する必要がある。

## おわりに

転移性脳腫瘍の患者のmedian survival time(MST)はわずか1年程度である。転移性脳腫瘍の増大により、患者のQOL・ADLを低下させないために、転移性脳腫瘍の治療にあたっては、病歴・全身状態(performance status; PS)・神経学的所見・腫瘍の大きさ・病変の個数・原発巣のコントロール・予後を考慮して、内科・外科・放射線科医・脳外科医による緊密な連携を行い、治療方針を決定する必要がある。

## 文 献

1) Soffietti R, Ruda R, Mutani R. Management of brain metastases. *J Neurol* 2002 ; 249 : 1357.

- 2) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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* 2004 ; 363 : 1665.
- 3) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases : final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980 ; 6 : 1.
- 4) Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003 ; 43 Suppl : i, 1.
- 5) 成田善孝. EBMに基づいた転移性脳腫瘍の治療. 癌と化学療法 2005 ; 32 : 463.
- 6) 成田善孝. 転移性脳腫瘍に対する化学療法. 日本臨床 2005 ; 63 : 639.
- 7) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 494.
- 8) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis : radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 583.
- 9) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : a randomized trial. *JAMA* 1998 ; 280 : 1485.
- 10) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : a randomized controlled trial. *JAMA* 2006 ; 295 : 2483.
- 11) Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, et al. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases : a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2006 ; 32 : 203.
- 12) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic

- Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 476.
- 13) Yonemori K, Sumi M, Fujimoto N, et al. Pro-gastrin-releasing peptide as a factor predicting the incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2005 ; 104 : 811.
  - 14) Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, et al. Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery* 1981 ; 8 : 329.
  - 15) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 1989 ; 39 : 789.
  - 16) Demopoulos A. Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004 ; 4 : 196.
  - 17) Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 2000 ; 47 : 49 ; discussion 54.
  - 18) Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors : do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 322.
  - 19) Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996 ; 46 : 985.
  - 20) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter : anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000 ; 54 : 1886.
  - 21) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 404.

\* \* \*





## 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 O<sup>6</sup>-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 O<sup>6</sup>-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 recommendation<sup>9)</sup>

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 O<sup>6</sup>-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<sup>9)</sup> (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<sup>15)</sup>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、生検にとど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<sup>21)</sup>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、全摘手術は垂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<sup>5)</sup> (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、Anderson<sup>1)</sup>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

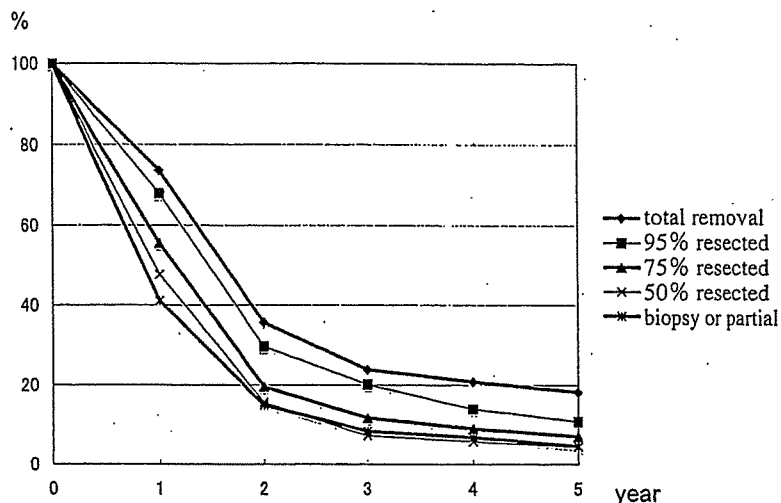


Fig. 1 Survival curves of glioblastoma by surgery

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<sup>19)</sup>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<sup>4)8)20)</sup>。

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<sup>17)</sup>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 年生存率が 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

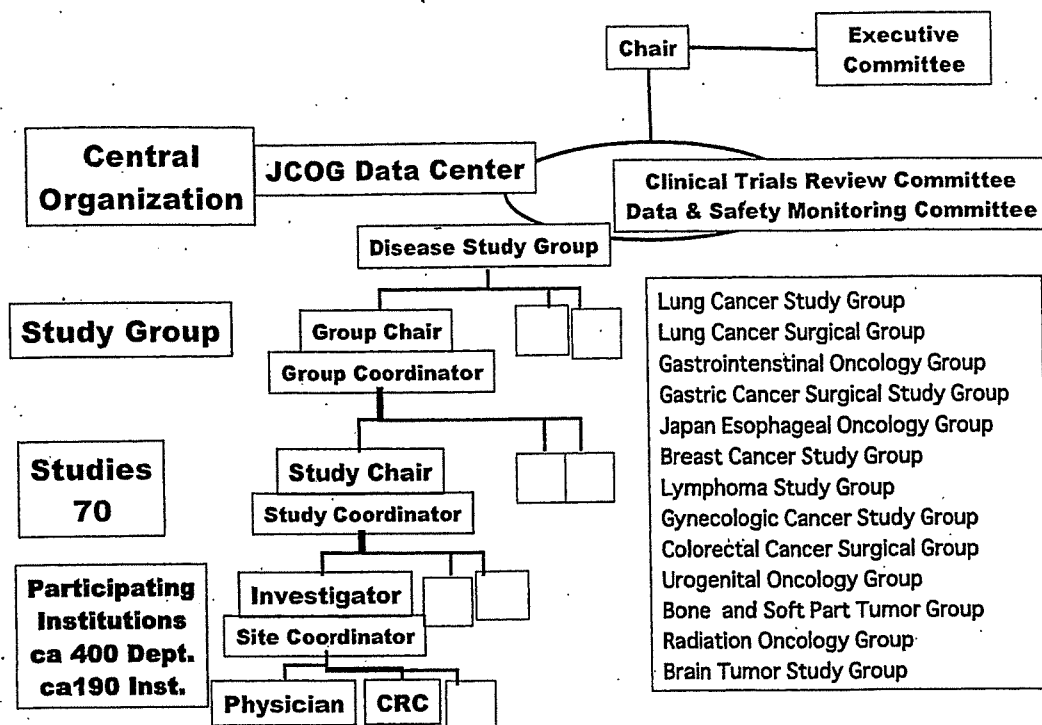


Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

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<sup>11)13)14)</sup>。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、nitrosourea 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 O<sup>6</sup>-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 O<sup>6</sup>-methylguanine の methyl 基に作用することで MGMT が消費され、その結果 nitrosourea 系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanis ら<sup>18)</sup> 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 O<sup>6</sup>-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<sup>2)</sup> は、再発 glioblastoma 58 例に対し、day 1~5 に procarbazine 100 mg/m<sup>2</sup> 5 日間経口投与、day 3 および 5 に BCNU 80 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与、day 3 に vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与という治療法を 8 週ごとに繰り返す、complete response 6 例 (10.3%)、partial