

参考文献

1. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA (1978) Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49: 333-343
2. Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP (1993) Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597
3. Stewart LA (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011-1018
4. Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB (1990) Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 321-324
5. The Medical Research Council Brain Tumor Working Party (2001) Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol* 19: 509-518
6. Cairncross JG, Macdonald DR (1988) Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 23: 360-364
7. Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, Louis DN, Smith D, Rattner B (1992) The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. *J Neurosurg* 76: 741-745
8. Kim L, Hochberg FH, Thornton AF, Harsh GR, Patel H, Finkelstein D, Louis DN (1996) Procarbazine, lomustine, and vincristine (PCV) chemotherapy for grade III and grade IV oligoastrocytomas. *J Neurosurg* 85: 602-607
9. Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM (1996) Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46: 203-207
10. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN (1998) Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479
11. Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN (2001) Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845
12. Eyre HJ, Crowley JJ, Townsend JJ, Eltringham JR, Morantz RA, Schulman SF, Quagliana JM, al-Sarraf M (1993) A randomized trial of radiotherapy versus radiotherapy plus CCNU for incompletely resected low-grade gliomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurosurg* 78: 909-914
13. Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker RG, VanGilder JC, Robertson JT, Mealey J Jr, Ransohff J, Mahaley MS Jr (1992) A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 76: 772-781
14. Kochii M, Kitamura I, Goto T, Nishi T, Takeshima H, Saito Y, Yamamoto K, Kimura T, Kino T, Tada K, Shiraishi S, Uemura S, Iwasaki T, Kuratsu J, Ushio Y (2000) Randomized comparison of intra-arterial versus intravenous infusion of ACNU for newly diagnosed patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 49: 63-70
15. Kochi M, Kuratsu J, Mihara Y, Takaki S, Seto H, Uemura S, Ushio Y (1993) Ventriculolumbar perfusion of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride. *Neurosurgery* 33: 817-823
16. Ushio Y, Kochi M, Kitamura I, Kuratsu J (1998) Ventriculolumbar perfusion of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride for subarachnoid dissemination of gliomas. *J Neurooncol* 38: 207-212

17. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA (1999) Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 17: 2762-2771
18. Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA (2000) A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 83: 588-593
19. Brandes AA, Ermani M, Basso U, Amista P, Berti F, Scienza R, Rotilio A, Pinna G, Gardiman M, Monfardini S (2001) Temozolomide as a second-line systemic regimen in recurrent high-grade glioma: a phase II study. *Ann Oncol* 12: 255-257
20. 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 (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996
21. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, Parry M, Houghton PJ, Lovell S, Rasheed K, Cloughsey T, Stewart ES, Colvin OM, Provenzale JM, McLendon RE, Bigner DD, Cokgor I, Haglund M, Rich J, Ashley D, Malczyn J, Elfring GL, Miller LL (1999) Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 17: 1516-1525
22. Quinn JA, Pluda J, Dolan ME, Delaney S, Kaplan R, Rich JN, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Colvin OM, Haglund MM, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Tourt-Uhlig S, Herndon JE 2nd, Bigner DD, Friedman HS (2002) Phase II trial of carmustine plus O(6)-benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 20: 2277-2283



悪性グリオーマに対する化学療法 —大規模臨床試験とテーラーメイド治療—

渋井 壮一郎

Chemotherapy for Malignant Gliomas : Randomized Controlled Study and Taylor-made Therapy

by

Soichiro Shibui, M.D.

from

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital

In order to establish the standard therapy for malignant gliomas, the JCOG-Brain Tumor Study Group was organized in 2002 and started a phase II/III study. It is investigating the efficacy of procarbazine + ACNU + radiation compared to ACNU + radiation which is considered to be the standard therapy for malignant gliomas. Patients with astrocytoma grade 3 or 4 are randomized into two groups postoperatively. Patients in Arm A receive intravenous injection of ACNU on day 1 and day 36 of radiotherapy. Those in Arm B receive oral procarbazine for 10 days before injection of ACNU. Procarbazine is reported to reduce O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) activity and enhance the anti-cancer effect of nitrosoureas.

Recently many studies have been started to overcome chemo-resistance. A trial of the individualization of the treatment, the so-called taylor-made therapy, is one of the challenges for treatment. Loss of chromosome 1p and 19q is considered to be closely related to chemo-sensitivity in anaplastic oligodendrogliomas. Procarbazine + CCNU + vincristine (PCV) therapy is very effective in tumors with 1p and 19q losses compared to those without these losses. This is one of the epoch making findings in the field of chemotherapy for malignant brain tumors. MGMT is a DNA repair enzyme which reduces the anti-cancer effect of nitrosourea. In order to overcome this chemo-resistance nitrosourea or drugs which reduce the MGMT activity such as procarbazine or O⁶-benzylguanine are used for those tumors expressing MGMT. However, even in Taylor-made therapy prospective randomized studies under good quality control and quality assurance are essential to establish an evidence-based treatment.

(Received July 27, 2005 ; accepted September 20, 2005)

Key words : malignant glioma, chemotherapy, randomized controlled study, tailor-made therapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 15 : 3-9, 2006

はじめに

悪性グリオーマはきわめて治療の困難な疾患であり、他臓器の悪性腫瘍の治療成績が向上している中で、30年来生存率の改善がみられていないというのが現状である。浸潤性発育を示すため、その境界が不明瞭であり、

手術的に全摘することが困難であることや、放射線治療および化学療法に抵抗性を示すことなどがその原因の一つになっている。放射線治療は線量を増やすことでその効果は高まるが、同時に放射線による脳障害や二次発癌の危険性が増加する。化学療法においては、血液脳関門の存在による薬剤到達性の障害、化学療法剤に対する各

国立がんセンター中央病院脳神経外科 / 〒104-0045 中央区築地 5-1-1 (連絡先: 渋井壮一郎)

Address reprint requests to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Table 1 Levels of evidences and grade of recommendation⁹⁾

Level	Type of evidence
I	Evidence obtained from meta-analysis of multiple, well-designed, controlled studies; or from randomized trials with low false-positive and low false-negative errors (high power).
II	Evidence is obtained from at least one well-designed experimental study. Randomized trials have high false-positive and/or false-negative errors (low power).
III	Evidence is obtained from well-designed, quasi-experimental studies such as nonrandomized, controlled, single-group, pre-post, cohort, time, or matched case-control series.
IV	Evidence is obtained from well-designed, nonexperimental studies, such as comparative and correlational descriptive and case studies.
V	Evidence is obtained from case reports and clinical examples.
Grade	Grade for recommendation
A	There is evidence of type I or consistent findings from multiple studies of types II, III, or IV.
B	There is evidence of types II, III, or IV, and the findings are generally consistent.
C	There is evidence of types II, III, or IV, but the findings are inconsistent.
D	There is little or no systematic empirical evidence.

種耐性遺伝子や O⁶-methylguanine-DNA methyl transferase (MGMT) 酵素などの耐性機構の存在などが問題となっている。

本稿では、このように多くの問題点を持つ悪性グリオーマに対する治療法を開発していくための臨床試験のあり方と近年注目されているテーラーメイド治療について概説する。

悪性グリオーマの標準治療とは

悪性グリオーマの治療を考えるうえで、まず必要なことは、現時点での標準治療は何かということである。標準治療とは、「科学的証拠 (エビデンス) によって裏付けされたデータに基づく現時点で最も良好な治療成績を期待できる治療法」といえる。つまり、生存期間が最も長いというだけでなく、治療に伴う有害事象が少なく、良好な quality of life (QOL) を保てなくてはならない。

このような標準治療が確立されていくためには、最もエビデンスレベルの高い臨床試験である第Ⅲ相試験を経て、その有効性・安全性が証明されていかなければならない。臨床試験は、通常、薬剤の忍容性・薬物動態・薬力学などを調べる第Ⅰ相試験、比較的少数例を対象とした初期臨床試験である第Ⅱ相試験、多数の症例を対象とした無作為 (ランダム) 化比較試験の第Ⅲ相試験に分けられる。第Ⅲ相臨床試験は、American Society of Clinical Oncology (ASCO) によるエビデンスレベルの評価によれば、最も推奨度の高いレベル 1 に属し、第Ⅲ相試験により、統計学的に生存期間の長い、あるいはより有害事象の少ない治療法が標準治療として確立されていく⁹⁾ (Table 1)。

悪性グリオーマ治療におけるエビデンス

現在までに行われた臨床試験で悪性グリオーマ治療上エビデンスとなりうるものは何か。これについては本誌において篠田ら¹⁵⁾が詳細に報告しており、代表的なもののみを紹介する。

開頭手術においてランダム化による前向き (prospective) 試験は不可能である。巨大な悪性グリオーマによる頭蓋内圧亢進症状を呈する患者に対し、生検にと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²¹⁾は、悪性グリオーマ患者の予後改善因子として、年齢・治療開始までの期間・術前 performance status (PS)・組織診断・放射線治療・先行する分化型グリオーマの他に手術摘出度を挙げている。さらに、全摘手術は亜全摘や部分摘出よりも予後がよく、いかなる程度の摘出でも生検に比べ予後がよいと述べている。他の多くの報告も開頭手術の優位性を指摘しており、脳腫瘍全国統計においても同様な結果が得られており、最も悪性度の高い glioblastoma においても手術的摘出度に応じて生存率の向上がみられている⁵⁾ (Fig. 1, Table 2)。しかしながら、手術に対して否定的な報告もあり、推奨グレードとしては C に属するものといえる。

放射線治療について、Anderson²¹⁾は 108 例の glioblastoma に対する比較試験を行い、手術単独では 1 年生存割合が 0%であったものが、45 Gy の照射を加えることにより 28% に上昇したと報告している。さらに Walker

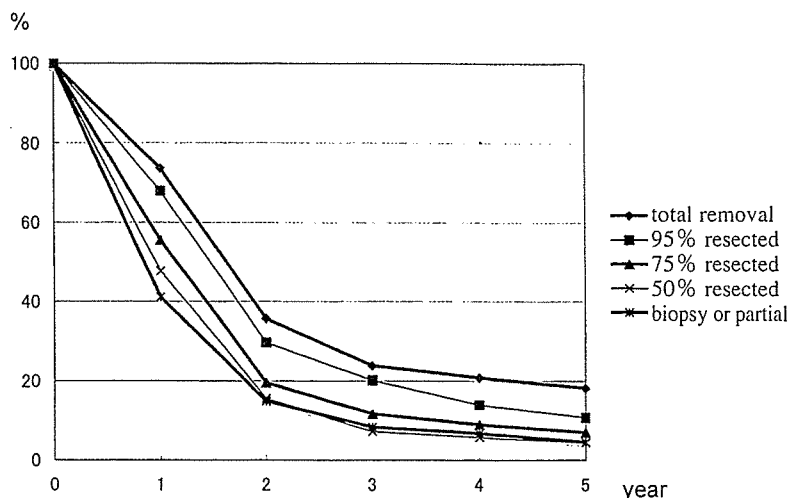


Fig. 1 Survival curves of glioblastoma by surgery

Table 2 Results of Mantel chi-square test

	biopsy or partial	50% resected	75% resected	95% resected	total removal
biopsy or partial		ns	***	***	***
50% resected	ns		***	***	***
75% resected	***	***		***	***
95% resected	***	***	***		**
total removal	***	***	***	**	

***; $P < 0.01$ **; $P < 0.05$ ns; not significant

Better survivals are obtained by total or 95% removal of the tumors compared to less than 75% removal. ($P < 0.001$)

ら¹⁹⁾は、照射量を 45 Gy から 50 Gy, 55 Gy, 60 Gy と高め、それに伴い生存期間中央値が、18 週, 13.5 週, 28 週, 36 週, 42 週と有意に延長したと述べている。化学療法との併用については、悪性グリオーマの術後補助療法として、「methyl CCNU 単独経口投与」、「放射線単独照射」、「放射線および BCNU 静脈内投与」、「放射線および methyl CCNU 経口投与」などに分けたランダム化試験を行い、BCNU 併用療法による放射線照射の生存が最も優っていたことから、米国での標準治療として今日まで用いられることになった⁴⁾⁸⁾²⁰⁾。

国内でのランダム化試験としては大規模なものが少なく、Takakura ら¹⁷⁾の「放射線単独」と「ACNU 併用放射線照射」の 2 群による第 III 相試験が唯一といえるものである。この試験結果では、奏効率に有意差があったものの生存割合での有意差がなかったが、欧米での BCNU を用いた治療成績を参考に、国内での標準治療とされている。また、BCNU や ACNU などの nitrosourea 系抗癌剤を併用した放射線治療と単純放射線治療との 12 のランダム化試験のメタアナリシスでも化学療法併用群の 1 年生存が 46%で、放射線単独の 40%に比べ有意に高く、2 年生存も 15%に対し 20%であったことから、現時点で

の悪性グリオーマに対する標準治療は開頭手術による可及的摘出および術後 nitrosourea 系抗癌剤を併用した 60 Gy の放射線治療といえよう。

悪性グリオーマに対する JCOG 臨床試験

国内における標準治療確立のための動きとして、現在、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group; JCOG) による臨床試験が始まっている。多施設共同臨床試験においては、各施設から集められる臨床データの信頼性が問題になる。一定の基準を満たし客観性を持った信頼できるデータを集めるためには、データの質を保ち、監視していく機構が必要である。JCOG は、欧米の Southwest Oncology Group (SWOG), Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) などの悪性腫瘍に対する多施設共同試験グループによる臨床試験の方法論を参考に作られた国内最大の臨床試験グループである。中央機構は、JCOG 代表者、データセンター、各種委員会および臓器別研究グループから成り、2002 年に第 13 番目の臓器グループとして脳腫瘍研究グループが

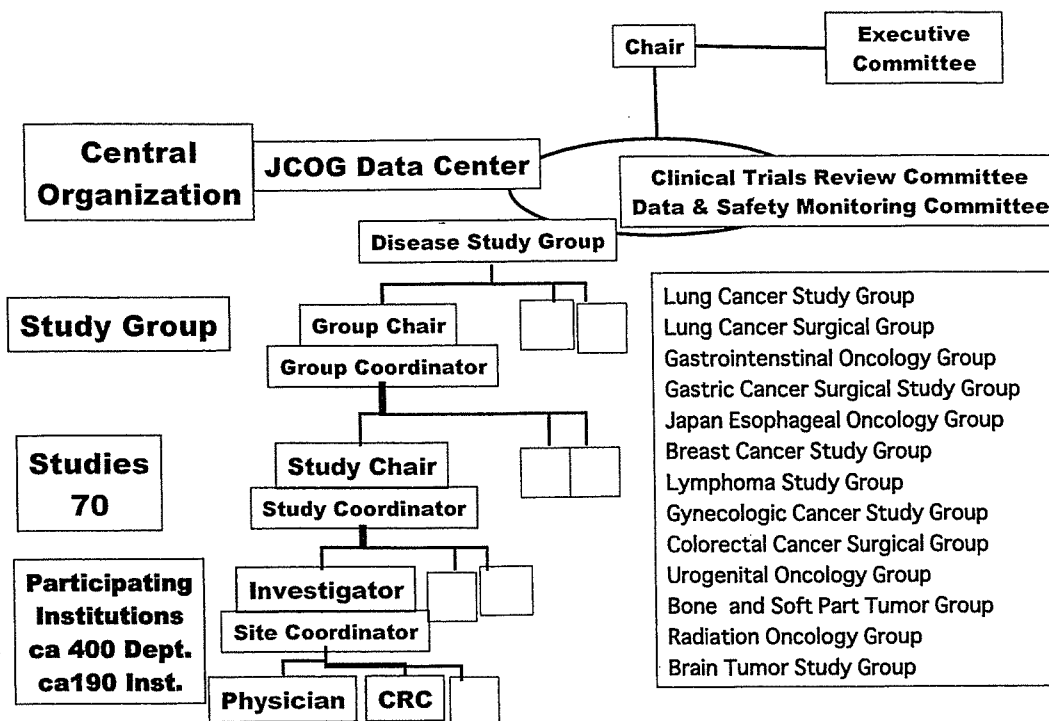


Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

参入した (Fig. 2)。データセンターはプロトコル作成の段階から臓器グループを支援するとともに、研究が開始された際には、登録、臨床データの回収、モニタリング、監査、統計解析などの実務を行う。一方、運営委員会に所属する臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会、監査委員会や各種専門委員会により、試験の監査、監視が行われ、試験事務局と協力しながら、試験の品質管理 (quality control) および品質保証 (quality assurance) を行っている。

JCOG 脳腫瘍研究グループによる臨床試験

JCOG 脳腫瘍研究グループは、厚生労働科学研究費補助金により平成 14 年度「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」の一環として設立され、平成 15 年度からは「がん臨床研究事業」と名称を変え、17 年度には継続第 2 期目の研究助成を受けている。グループとしては悪性神経膠腫に対する第 II/III 相試験を開始しており、現在、転移性脳腫瘍に対する第 III 相試験を計画中である¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。悪性神経膠腫に対する臨床試験は「星細胞腫 grade 3・4 に対する化学放射線治療としての ACNU 単独療法と procarbazine + ACNU 併用療法とのランダム化比較試験 (Phase II/III 試験)」というタイトルで、国内

における標準治療を確立することを目的としている。前述のように、国内においては悪性神経膠腫に対し、術後に ACNU を併用した化学放射線治療が広く用いられているが、全国統計による 5 年生存率は、星細胞腫 grade 3 (退形成性星細胞腫) で 23%、grade 4 (膠芽腫) では 7% に過ぎない。その原因の一つが、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 O⁶-methylguanine を形成することから、procarbazine で前処置をすることにより、それによって形成された O⁶-methylguanine の methyl 基に作用することで MGMT が消費され、その結果 nitrosourea 系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanis ら¹⁸⁾ の行ったラットでの実験でも procarbazine を投与することで、肝臓、骨髄、リンパ節、白血球中の O⁶-methylguanine の上昇がみられ、同時に MGMT の低下を確認している。これを受けて Brandes ら²⁾ は、再発 glioblastoma 58 例に対し、day 1~5 に procarbazine 100 mg/m² 5 日間経口投与、day 3 および 5 に BCNU 80 mg/m² 静脈内投与、day 3 に vincristine 1.4 mg/m² 静脈内投与という治療法を 8 週ごとに繰り返し、complete response 6 例 (10.3%)、partial

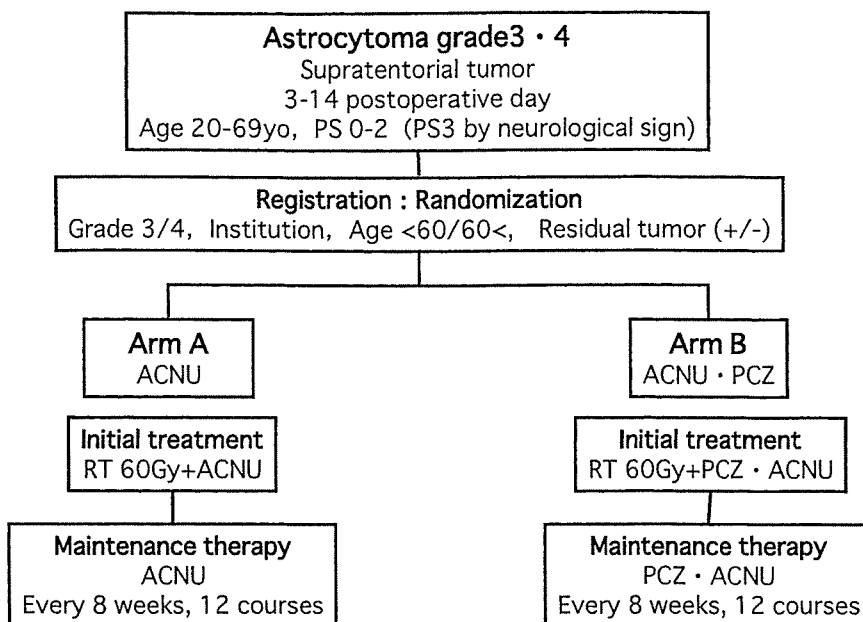


Fig. 3 Scheme of the JCOG 0305 protocol entitled “A randomized phase II / III study of ACNU versus procarbazine plus ACNU as a postoperative chemoradiotherapy for astrocytoma grade 3 and 4.” The purpose of this study is to establish a standard therapy for malignant gliomas in Japan.

response 11 例 (19.0%) という治療効果を得ている。

平成 14 年度厚生労働科学研究費の助成を受け、「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班が結成され、JCOG 脳腫瘍研究グループとして多施設共同試験を開始するにあたり、悪性グリオーマの標準治療としては ACNU を併用した放射線治療とし、これと比較する新治療として procarbazine を先行投与した ACNU 静注および局所放射線照射として第 II/III 相試験を計画した (Fig. 3)。対象は 20~69 歳までのテント上星細胞腫 grade 3 および 4 (退形成性星細胞腫および膠芽腫) で、手術により組織診断が確定された ECOG performance status (PS) 0, 1, 2, および腫瘍による神経症状に起因する PS 3 症例で、術後 14 日以内に登録し、ランダム化する。A 群としては、放射線照射第 1 日目および 36 日目に ACNU 80 mg/m² を静脈内投与し、さらに 8 週ごとに同様の化学療法を 12 コース行う。B 群では、放射線照射第 1 日目および第 36 日目より 10 日間 procarbazine 80 mg/m² を経口投与し、服用 8 日目に ACNU 80 mg/m² を静脈内投与する。これもその後 8 週ごとに 12 コース繰り返す。放射線治療は CT による 3 次元治療計画に基づいて行い、摘出腔および残存腫瘍に 2 cm のマージンをつけた領域に 60 Gy, MRI の T2 強調画像+2 cm の領域に 50 Gy の照射を行う。本臨床試験は、B 群の安全性有効性が確立していないため、第 II/III 相試験として計画されている。

すなわち、ランダム化して試験を開始するが、B 群症例が 56 例集積した段階で、安全性有効性を評価し、従来の他の報告に比べ著しく劣っていなければ、そのまま第 III 相試験に移行し、5 年間で 310 例の症例を集積し、2 年間の経過観察期間を設けた後、primary endpoint を生存期間、secondary endpoint を無増悪生存期間、奏効割合、有害事象として評価される。

従来国内で行われていた多施設共同試験では、エビデンスとなりうるデータを獲得するための条件が揃っていないとはいえなかった。エビデンスレベルの高い臨床試験を行うためには、①治療計画コンセプトが科学的な根拠に基づくものであり、②そのコンセプトに基づいたプロトコルを作成し、③施設内の治験審査委員会 (institutional review board; IRB) の承認を取得する。さらに、④患者本人に病状、治療法、効果などについて十分な説明を行ったうえでの同意 (IC) を得て、⑤プロトコルに沿った治療を実施する。⑥集められたデータについては、その信頼性を確認するための監査機関を設け、⑦結果に対して何ら先入観を持たない第三者による統計解析を行い、⑧その結果を学会誌等に発表するというプロセスが必要である。

Table 3 Taylor-made chemotherapy for malignant gliomas

1. Selection of drugs unrelated to chemoresistant genes	
Gene	Related drugs
MDR-1	adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate
MRP-1	adriamycin, etoposide
MRP-2	etoposide, cisplatin
TOPO II α	etoposide, adriamycin
MGMT	nitrosourea
GST- π	cisplatin
2. Pretreatment with drugs with anti-chemoresistance	
O ⁶ -benzylguanine or procarbazine against MGMT	
3. Selection of drugs with high sensitivity	
PCV (PAV) therapy for anaplastic oligodendroglioma with 1p/19q loss	

テーラーメイド治療

大規模臨床試験が、多くの症例に同一の治療をして、より有効な治療法を探索していこうという方法をとっているのに対し、テーラーメイド治療とは、個々の腫瘍に対して、薬剤感受性・耐性に関連する情報に基づいた薬剤を選択し、至適な治療を行っていくものであり、相反する治療法といえる。現時点では、ある形質を持つ腫瘍に対して、この治療法を選択すれば治癒できるというものがないため、厳密な意味でのテーラーメイド治療は存在しない。しかしながら、わずかでも有効な治療法を選択して治療効果を高めようという努力がなされている。その方法としてはまず、耐性のない薬剤の選択ということで、いわば消極的なテーラーメイド治療である。これは、薬剤耐性の遺伝子や酵素の有無を各腫瘍について調べ、例えば、多剤耐性遺伝子 multidrug resistance (MDR)-1 が発現していれば、adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate などを選択しない、MGMT が高値の場合は ACNU 等の nitrosourea 系薬剤を用いないという方法である⁶⁾⁷⁾¹²⁾¹⁶⁾ (Table 3)。この場合、それ以外の薬剤が感受性を示すという保証はないばかりでなく、国内で使用できる薬剤の制約により、臨床応用が困難であるという問題がある。次に、MGMT を消費し枯渇させて nitrosourea 系薬剤の感受性を高める方法で、O⁶-benzylguanine や procarbazine などを nitrosourea に先立って投与する方法であるが、これについてはまだ十分なエビデンスはなく、前述した procarbazine+ACNU による臨床試験の結果が俟たれる。悪性脳腫瘍に対して、比較的実用化の進んでいるテーラーメイド治療は、退形成性乏突

起膠腫に対する procarbazine+CCNU+vincristine (PCV) 療法 (国内では CCNU の代わりに ACNU が用いられるため PAV 療法と呼ばれることが多い) である。これは多くの退形成性乏突起膠腫に染色体 1p および 19q の欠失があり、その大半が PCV 療法に反応するという報告に基づくものである。遺伝子異常と治療法が密接に結びついた貴重な報告であり、今後このような発見が多く出てくることが期待される³⁾¹⁰⁾。しかしながら、この治療法自体は臨床研究としては前期第 II 相レベルであり、これによって退形成性乏突起膠腫の治療法が決定した訳ではなく、特に国内で行われている PAV 療法は PCV 療法と同様な効果が得られるという保証はない。臨床的には広く実施され、多くの有効例があるとされているが、本来は第 III 相試験まで行い、その有効性を確認することが望ましい。

おわりに

—臨床試験とテーラーメイド療法の接点—

ある一定の形質を持った腫瘍に対し、特定の治療法がきわめて有効な場合、テーラーメイド治療は必須なものである。しかしながら、現時点では標的とされている形質が存在し、その形質に対する特定の治療を行っても、いかなる種類の悪性グリオーマも治癒は困難である。治療成績を改善するためには、一つひとつ有効と思われる治療法の効果を検証していく必要があり、その判断材料が臨床試験ということになる。そのような検証の中から、単に「MGMT 陽性」とか「1p 欠失」とか狭い範囲の形質に対して有効な治療というものではなく、「膠芽腫」あるいは「悪性グリオーマ」という形質に対して有効な治療法が確立されていくことが望まれる。

文 献

- 1) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastomas. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 17: 475-484, 1978.
- 2) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkslesstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998.
- 4) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salezer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Takeda Y: Comparison of postoperative radiotherapy and combined

- postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- 5) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med chir* 43: 1-111, 2003.
 - 6) Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplack DG, Gottesman MM, Pastan I: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 265-269, 1987.
 - 7) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MRP) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
 - 8) Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Maeley J Jr, Odom GL, Paoletti P, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Selker RG, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
 - 9) Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, 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.
 - 10) Ino Y, Betensky RB, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001.
 - 11) 嘉山孝正: 転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.42-45.
 - 12) Pegg AE: Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.
 - 13) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) -Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chir* 44: 220-221, 2004.
 - 14) 渋井壮一郎: 悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究. 平成 16 年度厚生労働科学研究 がん臨床研究成果発表会抄録集. 長寿科学振興財団, 2005, pp.34-36.
 - 15) 篠田 淳, 矢野大仁, 坂井 昇: 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス. *脳外誌* 13: 3-19, 2004.
 - 16) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS: O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas: Relation to patient and tumor characteristics. *Cancer Res* 58: 1068-1073, 1998.
 - 17) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
 - 18) Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA: Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994.
 - 19) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
 - 20) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
 - 21) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493, 1989.

要 旨

悪性グリオーマに対する化学療法 —大規模臨床試験とテーラーメイド治療—

渋井壮一郎

国内における悪性グリオーマの標準治療を確立する目的で、厚生労働科学研究費の助成を受けて、2002年にJCOG脳腫瘍研究グループが設立され、国内で一般的に行われているACNU+放射線治療に対し、procarbazine+ACNU+放射線照射の治療効果を検証する第II/III相試験が開始された。エビデンスとなりうる臨床試験を実施するためには、信頼できるデータ管理機構を持つ多施設共同試験が必須である。薬剤耐性や感受性など、個々の腫瘍の持つ形質を考慮したテーラーメイド治療も各種試みられているが、それらがエビデンスレベルの高い治療法として確立されるためには、臨床試験の積み重ねが必要となる。

脳外誌 15: 3-9, 2006

Image of the Month

Cases with Carcinomatous Meningitis and Cerebral Infarction

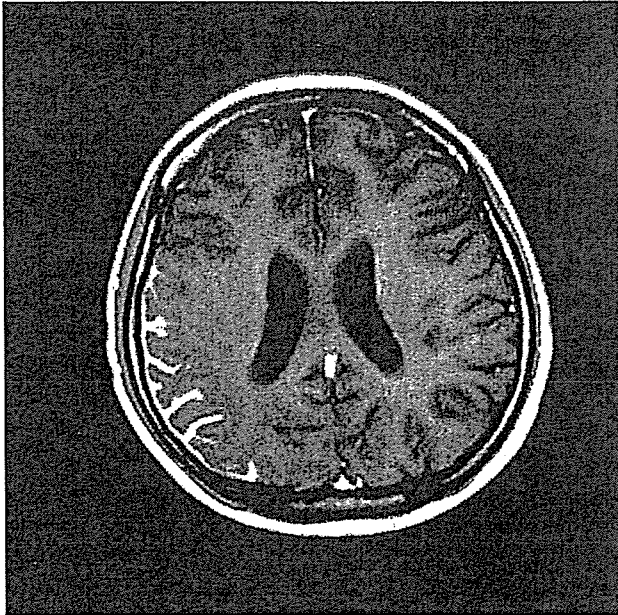


Figure 1.

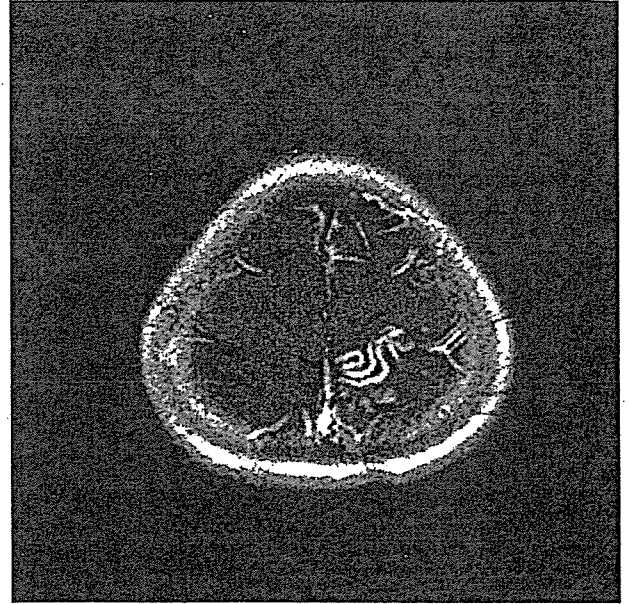


Figure 2.

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/hy1131

化学療法の新展開

渋井壮一郎*

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

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

Summary

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

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

はじめに

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

I. 悪性神経膠腫治療のエビデンス

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

悪性神経膠腫の治療法としては、手術・放射線・化学

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

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

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

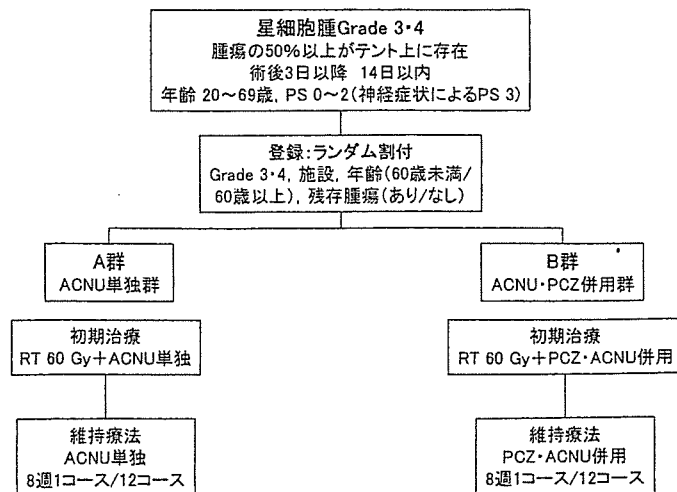


図1 JCOG 脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験プロトコルシエーマ

mg/m²の1~2回の同時併用の有無で比較試験を行ったところ、奏効割合（CT上の計測にて腫瘍が50%以上縮小した割合）が前者では13.5%であったのに対し、後者は47.5%と有意に向上したが、生存に関しては各群40例程度の症例の集積ということもあり、ACNU併用群におけるAAの3年生存割合は59.0%、GBMで16.3%と、放射線単独群の3年生存割合48.9, 0%と比べ有意に良好とはならなかった。しかし、ACNU併用群が点推定値では生存で上回っていることと、同様の薬剤であるBCNUが米国での標準となっていることから、現在わが国においては、局所照射60 Gy+ACNU同時併用療法を第一選択として用いている施設が多い⁸⁾。

II. JCOG脳腫瘍研究グループによるランダム化試験

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

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

III. 新薬の開発

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

表 1 癌治療における分子標的薬

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

(国立がんセンターHPより)

1. 新しいアルキル化剤

1) Temozolomide

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

2) Gliadel

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

2. 分子標的治療薬

分子生物学の発展により、個々の腫瘍の生物学的特性

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、テーラーメイド治療

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、テーラーメイ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イ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イ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 1p, 19q 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イド治療を開発し、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

- 1) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th ed. *Neurol Med Chir* 40(suppl), 2003.
- 2) 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.
- 3) Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17: 475-484, 1978.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
- 9) 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.
- 10) Valanvanis C, Souliotis VL and Kyrtopoulos SA: Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanidine and the depletion and recovery of O⁶-alkylguanidine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994.
- 11) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Cancer* 82: 355-361, 1998.
- 12) 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.
- 13) 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
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-142, 2004.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, et al: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR1) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
- 24) Pegg AE: Mammalian O⁶-alkylguanidine-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**

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度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。そのためには第三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 渋井壮一郎)」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。

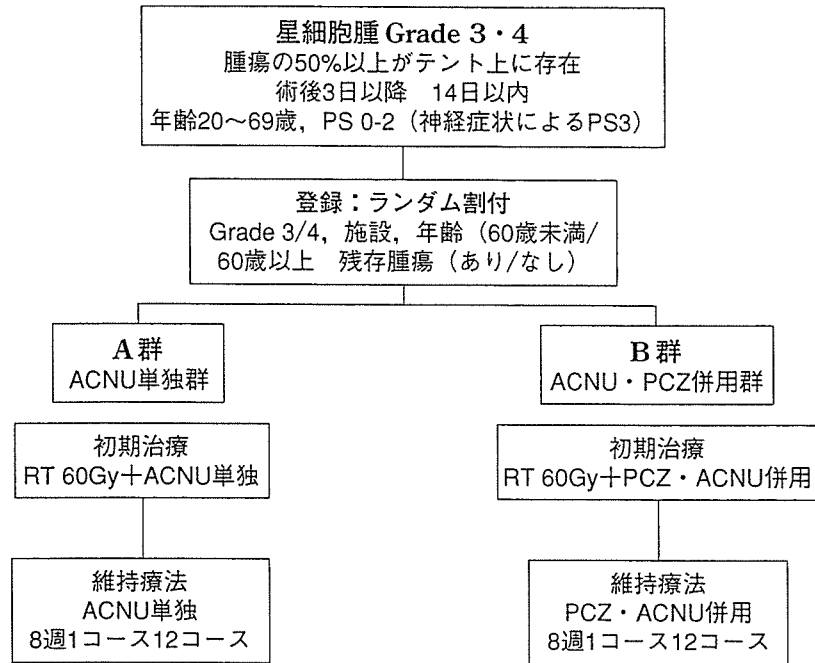


図1 JCOG 0305 臨床試験シエーマ

〈JCOG 0305 プロトコール〉

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、抗腫瘍効果が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日目より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的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、腫瘍免疫など多種にわたるが、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⁾。