

クラスターで分割された群間でのMIB割合の分布と比較

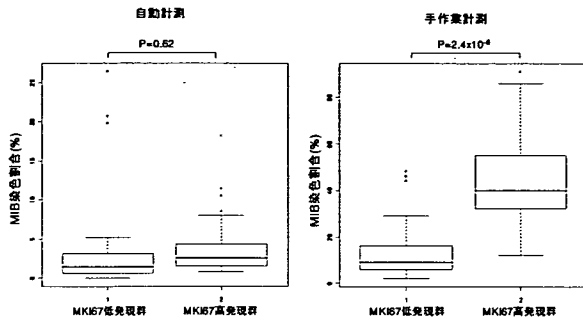


図 3. MIB-1 染色割合の比較

(2) 画像計測データからみた遺伝子発現

(1)とは逆に、MIB-1 画像計測データの平均値による群分けから遺伝子発現の比較を行った。MKI67(MIB-1)についての t 検定結果と症例群間のパスウェイ解析結果は下記のとおり。

MKI67発現値の比較

- それぞれ平均値で分割されたサンプル群間で検定実施
 - 自動計測: MIB少47症例 対 多17症例
 - 手作業計測: MIB少37症例 対 多27症例
- 自動計測でのサンプル分割では、MKI67発現差がp<0.05のプロープが一つだけ、これに対し、手作業計測でのサンプル分割では、MKI67発現差が全てのプロープでp<0.01となった

自動計測			手作業計測		
Probe Set	ttest p value	diff	Probe Set	ttest p value	diff
212020_s.at	0.04299941	0.769061	212020_s.at	8.02E-05	0.739885
212021_s.at	0.1003733	0.722927	212021_s.at	4.58E-07	1.17392
212022_s.at	0.1169649	0.837254	212022_s.at	3.63E-08	1.630538
212023_s.at	0.07753484	0.831538	212023_s.at	4.63E-06	1.064118

図 4. MKI67 発現の比較

表 2. sigPathway 解析上位 30 パスウェイ

IndexG	Gene Set Category	Pathway	Set Size	Percent Up	NTK Stat	NTK q-value	NTK Rank	NEK* Stat	NEK* q-value	NEK* Rank	
1	3371	GO:0007288	synaptic transmission	496	78	-13.11	0	8	-6.15	0	7
2	5674	GO:0005281	cation channel activity	479	78	-12.31	0	14	-6.61	0	1
3	1917	GO:0045202	synapse	287	86	-12.04	0	18	-6.25	0	4
4	1812	GO:0045211	postsynaptic membrane	181	89	-11.12	0	18	-6.17	0	5
5	3013	GO:0000070	mitotic sister chromatid segregation	28	18	10.29	0	24	6.57	0	2
6	3909	GO:0015278	ligand-gated ion channel activity	206	84	-9.92	0	31	-6.92	0	3
7	5284	GO:000813	potassium ion transport	306	83	-10.74	0	21	-5.91	0	16
8	3478	GO:0031420	alkali metal ion binding	358	79	-9.95	0	29	-6.11	0	9
9	5614	GO:0000819	sister chromatid segregation	31	28	9.88	0	34	6.15	0	6
10	5820	GO:0005230	extracellular ligand-gated ion channel activity	131	89	-9.38	0	36	-6.04	0	10
11	5682	GO:0005267	potassium channel activity	235	81	-10.05	0	27	-5.8	0	21
12	5799	GO:0005244	voltage-gated ion channel activity	320	80	-10.68	0	22	-5.71	0	27
13	6338	BioCyc	de novo biosynthesis of pyrimidines	28	16	7.94	0	64	6.15	0	8
14	237	GO:0008065	glutamate receptor activity	103	91	-8.64	0	49	-5.76	0	24
15	1049	GO:0007087	mitosis	347	34	15.96	0	1	4.97	0	78
16	5801	GO:0005245	voltage-gated calcium channel	62	94	-7.92	0	65	-5.83	0	20
17	2991	GO:0000087	M phase of mitotic cell cycle	354	35	15.81	0	2	4.86	0	88
18	5280	GO:000816	calcium ion transport	224	78	-7.72	0	67	-5.77	0	23
19	5822	GO:0005231	secretory extracellular ligand-gated ion channel activity	98	86	-7.25	0	91	-5.94	0	14
20	5090	GO:0000279	M phase	445	38	15.47	0	3	4.69	0	104
21	5678	GO:0005282	calcium channel activity	152	81	-7.07	0	105	-6.03	0	11
22	3318	GO:0051301	cell division	361	40	12.22	0	15	4.59	0	110
23	3170	GO:0051325	interphase	208	38	11.03	0	19	4.93	0	107
24	3173	GO:0051329	interphase of mitotic cell cycle	208	38	11.03	0	19	4.83	0	107
25	5731	GO:0005275	secretory transporter activity	132	80	-6.47	0	135	-5.95	0	12
26	6564	KEGG	Cell cycle	280	32	12.75	0	9	4.3	0	145
27	824	GO:0017153	sodium:dicarboxylate symporter	28	93	-6.39	0	143	-5.94	0	13
28	8624	humanagps	G Protein-Coupled Receptor	402	68	-6.4	0	141	-5.9	0	17
29	3613	GO:0015171	amino acid transporter activity	105	84	-6.44	0	139	-5.85	0	19
30	468	GO:000813	nucleocytoplasmic transport	320	34	10.74	0	20	4.27	0	149

(3) MKI67 と共発現している遺伝子の探索

MKI67のマイクロアレイ4プロープの発現値と他のプロープの相関解析を行い、Pearsonの相関係数Rの6乗を重みとしてその和の大きな30遺伝子を今日発現遺伝子として抽出した。

表 3. MKI67(MIB-1)共発現遺伝子

Probe Set	Gene Symbol	Gene Title	Entrez Gene	Chromosomal	Weight
212022_s.at	MKI67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	42881	10q25-qter	2.172932
212023_s.at	MKI67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	42881	10q25-qter	2.07797
212021_s.at	MKI67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	42881	10q25-qter	1.982155
202142_s.at	CDC2	cell division cycle 2, G1 to S and G2 to M	983	10q21.1	1.888069
209642_s.at	BUB1	BUB1 budding uninhibited by benzimidazoles 1 h	699	2q14	1.852965
38158_s.at	ESPL1	extra spindle pole bodies homolog 1 (S. cerevisiae)	9700	12q	1.852196
212020_s.at	MKI67	antigen identified by monoclonal antibody Ki-67	42881	10q25-qter	1.847915
204962_s.at	CENPA	centromere protein A	1058	2p24-p21	1.828353
202954_s.at	UBE2C	ubiquitin-conjugating enzyme E2C	11065	20q13.12	1.817647
202705_s.at	CCNB2	cyclin B2	9133	15q22.2	1.808724
210559_s.at	CDC2	cell division cycle 2, G1 to S and G2 to M	983	10q21.1	1.807789
210052_s.at	TPX2	TPX2, microtubule-associated, homolog (Xenopus)	22974	20q11.2	1.792792
219918_s.at	ASPM	asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly as	259266	1q31	1.785824
207828_s.at	CENPF	centromere protein F, 350/400ka (mitosin)	10631	q32-q41	1.775883
202580_s.at	FOXM1	forkhead box M1	23051	2p13	1.772839
218662_s.at	NGAPG	non-SMC condensin I complex subunit G	64151	4p15.33	1.769505
202095_s.at	BIRC5	baculoviral IAP repeat-containing 5 (survivin)	3321	17q25	1.762931
204092_s.at	AURKA	aurora kinase A	6790	20q13.2-q13.3	1.757533
206364_s.at	KIF14	kinesin family member 14	9928	1q32.1	1.752066
238641_s.at	KIF14	kinesin family member 14	9928	1q32.1	1.73675
232738_s.at	ASPM	asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly as	259266	1q31	1.726287
222680_s.at	DTL	denticlesless homolog (Drosophila)	51514	1q32.1-q32.2	1.714953
228610_s.at	CNAP2L	cytoskeleton associated protein 2-like	150468	2q13	1.714766
218542_s.at	CEP55	centrosomal protein 55kDa	55165	10q23.33	1.703827
204822_s.at	ITTK	ITK protein kinase	97221	8q13-q21	1.701347
204817_s.at	ESPL1	extra spindle pole bodies homolog 1 (S. cerevisiae)	9700	12q	1.700715
204315_s.at	GTSE1	G-2 and S-phase expressed 1	51512	22q13.2-q13.3	1.694272
211875_s.at	KIF20A	kinesin family member 20A	10112	5q31	1.693371
208079_s.at	AURKA	aurora kinase A	6790	20q13.2-q13.3	1.686547
218726_s.at	DKFZp762E1312	hypothetical protein DKFZp762E1312	55355	2q37.1	1.673971

3. 遺伝子 MGMT と生存時間

前年度に引き続き、Glioblastoma の予後因子として知られる遺伝子 MGMT について、生存期間と発現データから典型例を取り出し、長期生存群と短期生存群での遺伝子発現の違いを解析した。生存期間12ヶ月、MGMT 発現値 6 を閾値として、下図の左上(水色)部分に属するのが長期生存かつ MGMT 低発現の Control 群 7 症例、右下(ベージュ)部分が短期生存かつ MGMT 高発現の Case 群 8 症例である。

GBM生存時間・MGMT発現

- 生存期間12ヶ月以上、MGMT発現6未満をCaseとして
- 生存期間12ヶ月未満、MGMT発現6以上の群間比較

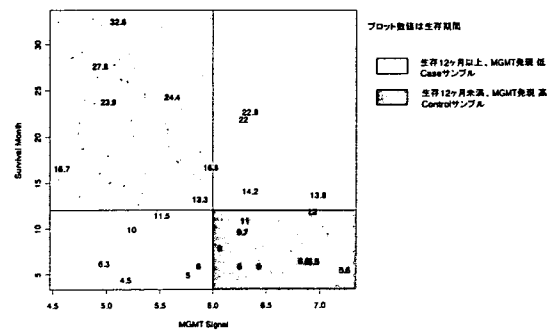


図 5. GBM 生存時間と MGMT 発現のプロット

二群間の SAM 解析上位 30 遺伝子(表 4)と、相関解析結果(表 5)を次に載せる。

表 4. 生存期間長短比較の SAM 上位 30 遺伝子

Probe Set	Gene Symbol	Entrez Gene ID	Chromosomal Location	rawp	qvalue	Rfold
224559_at	MALAT1	378938	11q13.1	3.66E-07	0.001246	14.57803
201465_s_at	JUN	3725	1p32-p31	1.10E-06	0.00187	7.361007
242911_at	MED13L	23389	12q24.21	3.66E-07	0.001246	4.953892
201996_s_at	SPEN	23013	1p36.33-p36.11	3.66E-07	0.001246	4.830599
204863_s_at	IL6ST	3572	5q11	3.66E-07	0.001246	4.65373
211000_s_at	IL6ST	3572	5q11	1.28E-06	0.00187	4.38486
241955_at	HECTD1	25831	14q12	3.66E-07	0.001246	4.142543
223888_s_at	LACS	51520	5q32	7.32E-07	0.001385	3.467667
201392_s_at	IGF2R	3492	6q26	5.49E-07	0.001385	3.339822
222367_at	VFS35	55737	18q12	7.32E-07	0.001385	3.135874
203426_s_at	IGFBP5	3488	2q33-q36	3.66E-07	0.001246	3.03423
233877_s_at	SLP116H	11198	14q11.2	5.49E-07	0.001385	2.678766
238326_at	LOC440836	440836	22q13.33	3.66E-07	0.001246	2.621634
224631_at	ZFP91 /// ZFP91-CNTF	386607 /// 80829	11q12 /// 11q12.2	7.32E-07	0.001385	2.321585
202206_at	VASP	7408	19q13.2-q13.3	1.28E-06	0.00187	2.314879
212007_at	UBXD2	23190	2q21.3	3.66E-07	0.001246	2.318276
209661_at	KIFC3	3801	16q13-q21	1.28E-06	0.00187	1.714235
244491_at	---	---	---	1.65E-06	0.00187	1.682885
201452_at	RHEB	6009	7q36	7.32E-07	0.001385	1.523603
243889_at	---	---	---	1.48E-06	0.00187	1.486126
203141_s_at	AP3B1	8546	5q14.1	1.65E-06	0.00187	1.464198
235671_at	---	---	---	1.65E-06	0.00187	1.453695
235499_at	ZNF775	285971	7q36.1	1.48E-06	0.00187	1.438347
241021_at	---	---	---	3.66E-07	0.001246	1.408151
241472_at	DMXL1	1657	5q22	1.10E-06	0.00187	0.83509
241887_at	---	---	---	7.32E-07	0.001385	0.507737
221899_at	PFAAP5	10443	13q12-q13	1.65E-06	0.00187	0.470911
231252_at	FLJ23861	151050	2q34	1.65E-06	0.00187	0.435477
236235_at	TTC1	83737	20q11.22-q11.23	5.49E-07	0.001385	0.356697
235008_at	---	---	---	3.66E-07	0.001246	0.095038

表 5. MGMT 発現との相関係数上位 30 遺伝子

Probe Set	Gene Symbol	R
1 204880_at	MGMT	1
2 217730_at	TMBIM1	0.62769061
3 206200_s_at	ANXA11	0.627472514
4 223824_at	C10orf59	0.619287499
5 224707_at	C5orf32	0.5971141015
6 208454_s_at	PGCP	0.59688386
7 225245_x_at	H2AFJ	0.593928534
8 219561_at	COPZ2	0.593484533
9 242293_at	ING3	-0.590179329
10 218341_at	PPCS	0.58842253
11 229231_at	LRRC37B	-0.586739594
12 218450_at	HEBP1	0.585225254
13 244050_at	PTPLAD2	0.583902797
14 231361_at	NLGN1	-0.582559497
15 224301_x_at	H2AFJ	0.581941339
16 204929_s_at	VAMP5	0.58178779
17 201336_at	VAMP3	0.58121296
18 223402_at	DUSP23	0.580325591
19 1557545_s_at	RNF165	-0.579627369
20 205893_at	NLGN1	-0.573624375
21 205126_at	VRK2	0.573202313
22 228726_at	---	0.572787877
23 205794_s_at	NOVA1	-0.572621474
24 229464_at	MYEF2	-0.568741391
25 212268_at	SERPINB1	0.567889697
26 52940_at	SIGIRR	0.567581357
27 225838_at	EPC2	-0.566696585
28 218610_s_at	FLJ11151	0.56459879
29 202201_at	BLVRB	0.561373663
30 224720_at	MIB1	-0.561096725
31 212586_at	CAST	0.560364594

D. 考察

1. Cellularity, Pleomorphism データ

因子負荷量の上位二つが Cellularity の中央値と最大値であることから、病理分類と Cellularity, Pleomorphism データの因子分析結果から、

(イ) グレード(悪性度)が高いほど Cellularity が高く
 (ロ) 同一グレードではオリゴ細胞を多く含む症例ほど Cellularity が高い

(ハ) また Glioblastoma(GBM)はその名のとおりに multiforma であり分布がばらついているということが言えるであろう。

これは病理組織の観察結果と傾向が一致しており、また、因子負荷量が Cellularity 最大値データでも

とも高いことから、病理学的には悪性度の高そうな部位で判断することの裏づけとなっている。さらに、オリゴ細胞に関するデータを与えていないにもかかわらず、同一グレード内ではオリゴ細胞の割合が高い組織ほど Cellularity も高くなるという傾向が因子スコアに現れている。

2. MIB-1 免疫染色データ

(1) MKI67 発現での分類での解析結果について

- (イ) パスウェイ解析で mitosis 関連が上位にランクしているという極めて妥当な結果となった。
- (ロ) 手作業計測による MIB-1 染色細胞の割合比較が有意となったのも妥当であろう。
- (ハ) 自動計測では 5%有意とならなかった。これは画像計測ソフトウェアの課題として解決しなければならない。

(2) MIB-1 染色画像計測データ分類による解析結果について

- (イ) 手作業計測の群分けで MKI67 発現差が有意となった。

上記から、手作業による MIB-1 染色割合の計測値と MKI67 発現値の散布図を描いてみると、相関係数 R=0.73 でよい相関を示していることがわかった。

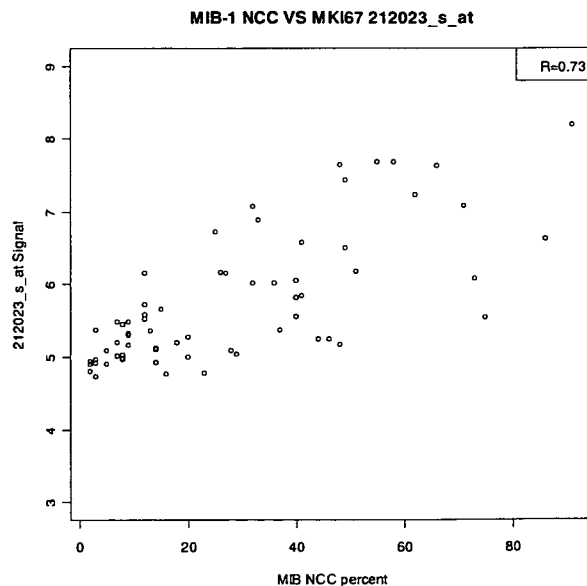


図 6. MIB-1 染色%対 MKI67 発現値

(3) MKI67 と共発現している遺伝子の探索

BUB1 やや CEMPA, CyclinB2 等の Cellcycle, G2/M 期に関連する遺伝子が共発現しており、

MKI67 の発現パターンが細胞分裂と深く関連していることを示唆している。

3. 遺伝子 MGMT と生存時間

短期生存期間かつ MGMT 高発現の群で、Oncogene JUNや血管新生関連の遺伝子 IL6STが亢進している。MGMT 発現の相関解析では相関係数の絶対値が最大で $R=6.3$ 程度と強い相関を示す遺伝子なかった。

薬剤奏効・予後因子は MGMT プロモータ領域の Hypermethylation 有無という Epigenetic な仕組みによる作用であり、それが直接発現と関連しているかどうかは未知であり、この解析は今後の課題となろう。

E. 結論

HE 染色画像計測による Cellularity および Pleomorphism データ解析では、悪性度が高く、オリゴ細胞の割合が多いほど Cellularity が高くなる傾向が見られ、これは観察結果とよく一致していることが分かった。

MIB-1 染色画像計測データと MKI67 発現データの関連性の解析では、第一に MKI67 発現高低群の比較では Mitosis パスウェイが上位を占めること、第二に MKI67 高発現ならば MIB-1 染色細胞の割合が高くなること、最後に MKI67 と共発現しているのは Cell cycle や細胞分裂関連遺伝子であることという妥当な結果が得られた。また、MIB-1 染色細胞の割合が MKI67 発現とよく相関していることも分かった。

MGMT 発現と生存期間の解析では、MGMT 高発現かつ短生存期間群で Oncogene や血管新生関連遺伝子が亢進していることが分かった。ただし、薬剤奏効・予後因子としての Hypermethylation との関連は不明であった。

(発現解析における今後の課題)

HE 染色画像の計測データでは妥当な結果となったが、免疫染色画像計測データでは手作業による計測と大きく異なっている。ソフトウェアアルゴリズムの改良が必要である。

本年度は HE 染色および MIB-1 免疫染色のみを扱ったが、他の免疫染色および FISH 画像の計測とデータ解析が課題である。

最後に、症例の診療データを整備し、画像計測データ、発現データ、プロテオーム解析データ等との多面的な解析により、予後因子を探索することが本研究の目標となろう。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 社内技術報告書

「画像計測と発現データ解析～因子分析～」

「画像計測と発現データ解析～MIB-1(MKI67)～」

「MGMT 発現データ解析～相関解析、多変量解析～」

「Glioblastoma 症例における EGFR の発現について」

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渋井壯一郎	疫学からみた脳腫瘍の実態	渋井壯一郎	脳腫瘍 がん看護 実践シリーズ1	メヂカルフレンド社	東京	2007	4-12
西川亮	グリオーマにおけるテモゾロミド療法	柳澤信夫 篠原幸人 岩田誠 清水輝夫 寺本明	Annual Review 神経2008.	中外医学社	東京	2008	96-100

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aoki, T. Nishikawa, R. et al.	Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians.	Int J Clin Oncol	12	241-249	2007
Hu, B. Nishikawa, R. et al.	Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway.	Oncogene	26	557-5586	2007
Jarzynka M.J. Nishikawa, R. et al.	ELM01 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion.	Cancer Res.	67	7203-7211	2007
Izumi T Nakanishi Y et al.	Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: Special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression.	Am J Surg Pathol	31(1)	85-94	2007
Nobeyama Y Nakanishi Y et al.	Silencing of tissue factor pathway inhibitor-2 gene in malignant melanomas.	Int J Cancer	121	301-307	2007
Batistatou A Nakanishi Y et al.	In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin.	Br J Cancer	96(9)	1404-1408	2007

Nakayama R. Takahashi H. et al.	Gene expression analysis of soft tissue sarcomas: characterization and reclassification of malignant fibrous histiocytoma.	Mod. Pathol.	20	749-759	2007
Takahashi H. Honda H. et al.	New cancer diagnosis modeling using boosting and projective adaptive resonance theory with improved reliable index.	Biochem. Eng. J.	33	100-109	2007
成田善孝	新しい神経疾患治療薬の動き グリオーマ	Clinical Neuroscience	25(1)	1242-1246	2007
成田善孝	転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応	脳神経外科ジャーナル	16(11)	820-827	2007
渋井壮一郎	悪性脳腫瘍に対する新しい治療	医学のあゆみ	222	953-954	2007

グリオーマ

成田 善孝 渋谷 壮一郎

2006年秋よりグリオーマ(悪性神経膠腫)に対してテモダール® (Temozolomide; TMZ)が国内でも認可された。これまでのグリオーマに対する抗癌剤にくらべて、経口抗癌剤でありながら有効性が高く有害事象が少ないことが特徴であり、多くのグリオーマ患者に朗報をもたらした。一方で、グリオブラストーマ(膠芽腫:GBM)の5年生存率は未だに10%以下であらゆる癌腫の中で最も治療成績の悪い疾患である。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)による放射線治療(RT)+TMZとRT単独の第III相試験の結果は、RT+TMZ群で平均の生存期間(MST; median survival time)が14.6ヵ月であり、RT単独群の12.1ヵ月に対して有意差が認められた¹⁾。1年生存率はそれぞれ61.1%、50.6%、2年生存率は26.5%、10.4%とRT+TMZ群で優れているものの、GBMの治療としてはまだまだ不十分である。

グリオーマの治療を改善させるために海外では様々な臨床試験が行われており、本稿ではそれらの臨床試験の内容と結果について解説する。臨床試験結果は表に示す。

グリオーマに対する化学療法のエビデンス

グリオーマに対しては長い間BCNU(Carmustine), CCNU(Lomustine), ACNU(Nimustine, ニドラン®)のニトロソウレア剤が標準治療薬とされてきた。Glioma Meta-analysis Trialists Groupは過去に行われた12の臨床試験(3004症例)についてメタアナリシスを行い、グリオーマに対しては、RT単独群に比べニトロソウレアを中心としたRT+化学療法群で、1年生存率が40%から46%に延長することが判明した。MSTは2ヵ月程度延長し(Hazard ratioは0.85)²⁾。グリオーマに対する化学療法の有用性が立証された。冒頭のEORTCによるRT+TMZ vs RTの第III相試験の生存のHazard ratioは0.63であり¹⁾、TMZによる化学療法により腫瘍死の危険性が37%も低下することが示された。

1. アルキル化剤

A. 作用メカニズムとMGMT

ACNU, BCNU, TMZに代表されるアルキル化剤は髄液移行性が高く、腫瘍細胞のDNA塩基内のグアニンのO⁶位・N⁷位、アデニンのN³位をアルキル化する。DNA塩基のアルキル基置換やO⁶-methylguanine(O⁶-MG)付加が行われるとDNA二本鎖の架橋形成がおり、DNAの複製障害により細胞死がおきる。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。O⁶-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。正常細胞や腫瘍細胞のMGMTの蛋白発現は、MGMT遺伝子そのもののメチル化により調節されているため、MGMTがメチル化されている細胞ではその発現が低くなり、アルキル化剤によりメチル化・架橋形成された腫瘍細胞のDNA修復が働かず、抗癌剤感受性が高くなる³⁾。実際RT vs RT+TMZの第III相試験の中で治療成績を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、MGMT(Met+)群ではMGMT活性が低いためにTMZの効果が高いと考えられた⁴⁾。

B. Temozolomide(TMZ)

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、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、O⁶-MG付加により抗腫瘍作用を示す⁵⁾。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200 mg/m²を経口投与した際のMTIC濃度は、DTICの通常の2~4倍である250 mg/m²を静脈内投与した時の約2倍であると報告されている。

なりた よしたか 国立がんセンター中央病院/脳神経外科
しおい そういちろう 同 医長

GBM に対する治療成績

初発 GBM

Author	List	Year	phase III	Therapy	n	MST (mo)	1-y-survival	2-y-survival
Stupp	1	2005	phase III	RT	286	12.1	50.6%	10.4%
				RT + TMZ	287	14.6	61.1%	26.5%
Buttolo	46	2006		TMZ 200-300 5/28 days	48	11.9		21.0%
				TMZ 150 7/15 days	35	15.7		30.0%
				TMZ 75 everyday	34	29.5		51.0%
Buckner	10	2001	phase III	BCNU	137(110)	11.7		
				BCNU vs BCNU + IFN- α	138(111)	9.9		
Blumenthal	14	2006	phase III	RT + BCNU	178	9		
Buckner	9	2006	phase III	RT + 0 ⁶ -BG + BCNU		11		
				BCNU	201	10.4		12.9%
Grossman	11	2003	phase III	BCNU + CDDP	200	11.9		17.9%
				BiCNU + RT	111	11.2	45.0%	
Westphal	12	2006	phase III	BiCNU + CDDP → RT	112	11.0	44.0%	
				BCNU wafer	120(101)	13.8	59.2%	15.8%
Rich	13	2007		Placebo	120(106)	11.6	49.2%	8.3%
				TMZ	49	16.7	67.0%	27.0%
Affronti	24	2007		BCNU wafer + TMZ	36	20.6	78.0%	
				RT + TMZ/TMZ + CCNU + CPT-11	80	15	59.0%	31.0%
Riva	39	2007		TMZ	23	12.0		
				TMZ + Thalidomide	23	13.0		
Lieberman	25	2006		RT + TMZ	154	PFS 6.5		
				RT + TMZ + CPT-11		PFS 9.8		
Kochii	8	2000		ACNU iv	40	12.9		
				ACNU ia	42	13.6		
Watanabe	26	2005		IAR (ACNU + IFN + RT)	36	13		
Aoki	27	2006		VAC-feron	97	16	68.0%	24.0%
Choi	48	2002		ACNU + CDDP	30	14.8		
Levin	17	2000	phase III	PCV	138	14.2		
				DFMO-PCV	134	13.3		
Krishnan	30	2006		RT + Erlotinib	20	12.7		
Liau	43	2005		DCVax [®] -Brain	12	23.4		
Celldex	42	2006		CDX-110 EGFRv III vaccine	23	> 18.0		

再発 GBM

Author	List	Year	phase III	Therapy	n	PFS (mo)	PFS-6	MST (mo)
Yung	47	2000	phase III	TMZ	112	2.6	21%	7.3
				PCB	113	1.9	8%	5.7
Prados	22	2006	phase II	CPT-11	38		15.7%	
Raymond	23	2003	phase II	CPT-11	25	3.3	46%	
Brandes		2004	phase II	BCNU + CPT-11	42	3.9	30%	
Raval	36	2007		CPT-11 + Bevacizumab	22	3.0		
Batchelor	37	2007		AZD 2171	18	3.7		
国立がんセンター		2006	phase II	CBDC + VP-16	16	4.3	31.3%	6.4
De Groot	29	2007		CBDC + Erlotinib	20	3.5		
Aoki	18	2007		ICE	42	3.9	37%	
Fulton	19	1996		oral VP-16	21	1.7		
Kesari	21	2006		oral VP-16 + CPA + Thalidomide + Celecoxib	28	2.5	9%	
Reardon	38	2007		Cilengitide	81		16%	
Riva	39	2007		TMZ + Thalidomide	44	3.5	24%	
Galanis	35	2005		Temsirolimus (CCI-779)	65	2.3	8%	
Dresemann	34	2005		Imatinib + HU	33	3.3	27%	
Galanis	49	2007		Vorinostat (HDAC inhibitor)	22		23%	
Rich	28	2004		Gefitinib	57	1.9	13%	
Kunwar	44	2006		IL 13-PE	46	3.4		9.8

C. Nimustine(ACNU), Carmustine(BCNU), Lomustine(CCNU)

ニドラン[®]は1980年より、国内におけるグリオーマに対する標準薬として使用されてきた⁶⁾。JCOG(Japan Clinical Oncology Group)脳腫瘍グループでは、悪性星細胞腫(AA, GBM)に対する標準治療の確立を目指し、ACNUとProcarbazine(PCB)を併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準治療であるACNU単独による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⁷⁾。2007年中には、第II相試験の結果を公表予定である。前述のように抗癌剤の感受性とMGMT活性が相関しているが、この試験ではPCBを前投与することにより細胞内のMGMTを枯渇させ、ACNUの感受性を高めることを仮説として検証している。

GBMに対するACNU+RTの治療成績として、河内らはACNUの経静脈的投与と経内頸動脈的投与でも有意差はみられず、MSTがそれぞれ12.9ヵ月、13.6ヵ月であると報告した⁸⁾。

BCNUは欧米でTMZ以前の標準治療薬として使用されてきた。GBMに対する第III相試験のRT+BCNUのMSTは10.4~11.7ヵ月である⁹⁻¹¹⁾。

BCNUは静注剤の他に、シート上のBCNUを含むポリマー(BCNU wafer; Gliadel[®])があり、グリオーマ摘出腔に留置し、局所抗癌剤として欧米で使用されている。悪性神経膠腫を対象として術野にプラセボまたはGliadel[®]を留置した第III相試験の結果(n=240, 85%以上がGBM)、MSTはそれぞれ11.6ヵ月、13.8ヵ月であり、Gliadel[®]の効果が示された¹²⁾。またGliadel[®]を術中に留置し、その後RT+TMZによる治療法の効果が期待されており、これまでのところMSTが20.6ヵ月という好成績が報告されている¹³⁾。

BCNUにより損傷された腫瘍細胞DNAは、O⁶-alkyl-guanine DNA alkyltransferase(AGT)に修復される。BCNUの効果を高めるために、AGTの阻害剤であるO⁶-benzylguanine(O⁶-BG)投与によりBCNUの効果が高まると考えられたが、GBMに対してBCNU+RT vs O⁶-BG+BCNU+RTによる第III相試験(n=178)の結果は、MSTがそれぞれ9ヵ月、11ヵ月であり、再発までの平均期間(PFS)もいずれも4ヵ月で有意差はみられなかった¹⁴⁾。

D. Procarbazine(PCB)

退形成性乏突起神経膠腫(AO)、退形成性乏突起星細胞腫(AOA)に対して国内ではPAV療法(PCB/ACNU/VCR)、欧米ではPCV療法(PCB/CCNU/VCR)が行われ

ている。EORTCではPCV療法を放射線治療後に行うRT vs RT+PCVによる第III相試験を行ったが、PFSは13.2ヵ月、23ヵ月と有意差はあったが、生存期間ではMSTが30.6ヵ月、40.3ヵ月で統計学的には有意差はみられなかった(p=0.23)¹⁵⁾。RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)では、PCVによる治療をまず4サイクル行い、その後放射線治療を行うRT vs PCV+RTによる第III相試験を行ったが、EORTC同様に再発までの期間には有意差がみられたが(PFS: 20.4ヵ月, 31.2ヵ月), 生存期間では差がみられなかった(MST: 56.4ヵ月, 58.8ヵ月 p=0.26)¹⁶⁾。これらの試験から、1p/19qのLOHがAO/AOAの予後因子であることが明らかとなった。RTOG試験では、1p/19q両方のLOHのない症例ではMSTが2.8年であるが、両方のLOHのある群ではMSTが7年以上である。両方のLOHがある群とない群で、RTとPCV+RTの効果をみても、生存期間では変化がないものの、PFSでは有意差が認められた: PFSはRT+PCV/LOH(+)>RT/LOH(+)>RT+PCV/LOH(-)>RT/LOH(-)の順で大きく、それぞれ7年以上、2.6年、1.4年、1.0年であった¹⁶⁾。

初発のGBMに対するPCVの治療成績はMSTが14.2ヵ月と報告されている¹⁷⁾。

2. 白金製剤 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複製障害をおこし殺細胞効果を示す。

初発のGBMに対するBCNU vs BCNU+CDDPに1.8×36=64.8 Gy vs 1.6×2×15=48 Gy(1日2回)の放射線治療を組み合わせた4 arm(n=401)の臨床試験が行われたが、BCNU vs BCNU+CDDPのMSTはそれぞれ10.4、11.4ヵ月とCDDPによる明らかな生存延長は認められなかった¹⁸⁾。また1日1回の照射法と2回の照射法では、MSTがそれぞれ11.2、10.7ヵ月と照射による明らかな差は認められなかった。

ACNUやTMZにより再発したグリオーマに対しては、CE療法(CBDCA+VP-16)やアルキル化剤のIfosmide(IFO)と組み合わせたICE療法(IFO+CDDP+VP-16)が行われている。国立がんセンターにおける再発GBMに対するCE療法の治療成績は、PFSが4.3ヵ月で、PFS-6(6ヵ月後の無増悪率)が31%である。青木らは再発GBMに対するICE療法のPFSが3.5ヵ月だったと報告している¹⁸⁾。

3. トポイソメラーゼ阻害剤 Etoposide (VP-16)・Irinotecan (CPT-11)

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、I型(Topo I)とII型(Topo II)がありそれぞれDNAの一本鎖、二本鎖の切断を行う。CPT-11およびVP-16は、それぞれTopo I阻害剤、Topo 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もつ。

前述のCE療法やICE療法の他に、再発神経腫瘍に対して経口のエトポシド単独療法¹⁹⁾や、TMZとの組み合わせ²⁰⁾、経口のCPA(Cyclophosphamide)、Celecoxib、Thalidomideと組み合わせた²¹⁾治療報告がある。

CPT-11はTMZで治療を行った患者に対する2nd lineの治療薬として期待されている^{22,23)}。初発のGBMに対して、RT+TMZ後、TMZ/CCNU/CPT-11による治療でMSTが15ヵ月、2年生存率が31%と報告されている²⁴⁾。またRTOG 0420ではGBMに対してRT+TMZ vs RT+TMZ/CPT-11の臨床試験を行ったが、PFSは6.5ヵ月、9.8ヵ月と報告されており、現在生存期間などの最終解析を待っている²⁵⁾。

4. Interferon (IFN- β , IFN- α)

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。米国でのBCNU vs BCNU+IFN- α による第III相試験の結果は、MSTがそれぞれ11.7ヵ月、9.9ヵ月でIFN- α 追加による有意な効果は認められなかった¹⁰⁾。

国内ではIFN- β が用いられており、渡邊らはGBMに対するIAR(ACNU/IFN/RT)療法の成績としてMSTが13ヵ月であったと報告している²⁶⁾。また青木らはGBMに対してVAC feron(VCR/ACNU/CDDP/IFN)を行い、MSTが16ヵ月という好成績を報告している²⁷⁾。

5. 分子標的薬・抗体療法

GBM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しているが、GBMに対しては単独の治療効果はみられなかった²⁸⁾。同様に、EGFRの阻害剤であるErlotinib(Tarceva[®])²⁹⁾の臨床試験も行われており、初発GBMに対するMSTは12.7ヵ月であった³⁰⁾。EGFRに対するモノクローナル抗体として、Cetuximab(Erbitux[®])³¹⁾、Nimo-

tuzumab³²⁾による試験が進行中である。抗体は分子量が大きいためBBB(blood brain barrier)を通りにくいと考えられているが、今後MannitolやRMP-7などのBBB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³³⁾。

グリオーマではPDGFRの発現が亢進しているが、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ち、TMZやHydroxyurea(HU)と組み合わせた試験が行われている³⁴⁾。再発GBMに対してHU vs HU+Imatinibによる第III相試験が行われたが、PFS/MSTとも差はみられなかった。

EGFR・PDGFRの下流では、PI3K-AKT-mTORとシグナルが伝達されるが、mTORの阻害剤であるTemsir-olimus(CCI-779)を用いた試験も行われている³⁵⁾。

GBMは血管新生の亢進が特徴的であり、VEGF(vascular endothelial growth factor)の発現亢進がみとめられる。VEGF抗体のBevacizumab(Avastin[®])とTMZやCPT-11³⁶⁾などと組み合わせた試験が行われ、その効果に期待されている。AZD 2171は広くVEGFのtyrosine kinaseを阻害し、現在試験が行われている³⁷⁾。

EORTCではインテグリンの阻害剤であるCilengitide(RGDペプチド)を用いた第I/II相試験がGBMに対して進行中である³⁸⁾。

Thalidomideも血管新生を抑制するが、TMZとTMZ+Thalidomideによるランダム化第II相試験のMSTは、12ヵ月および13ヵ月であった³⁹⁾。

グリオーマに対して様々な臨床試験が行われているが、分子標的薬単独では効果が弱く、今後は他の抗癌剤との組み合わせで治療に用いられることが期待される。

6. ワクチン療法

グリオーマで発現の高いWT1抗原ペプチドに対するワクチン療法⁴⁰⁾や、GBM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テラーメード型ワクチン療法による臨床試験が国内で行われている⁴¹⁾。

現在米国ではEGFRv IIIを抗原としたペプチドワクチンの臨床試験が進行中である。GBMにおいてはEGFRの増幅が特徴的であり、その約半数以上にEGFRv III(delta EGFR)というvariant EGFRの発現がみられる。このEGFRv IIIワクチン(CDX-110)による第I/II相試験の結果は、PFSが12.8ヵ月、MSTが18ヵ月以上と極めて良好な治療成績が報告されている⁴²⁾。現在RT+TMZと比較した、RT+TMZ+CDX-110による第III相試験が行われてい

るが、選択基準は亜全摘例(腫瘍残存体積が1 cm³以下)のみを対象としていることも治療成績が優れている要因と考えられる。

樹上細胞ワクチン DCVax[®] は、手術組織のペプチドで刺激した樹状細胞をもちいるワクチン療法で、MSTが23ヵ月という好成績が報告されている⁴³⁾。2007年7月にスイスで認可をうけ、米国でも第II相試験が始まった。

7. Convection Enhanced Delivery (CED)

GBM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-PE38 QQR・Cintredekin Besudotox[®])は腫瘍細胞に特異的に結合する。腫瘍周囲に2~4本のカテーテルを挿入して、Cintredekin[®]のCED(陽圧持続投与)による臨床試験が米国で行われ、好成績が報告された⁴⁴⁾。しかしCintredekin[®]と Gliadel[®]による第III相試験の結果は、PFSは有意差が認められたものの、生存期間では有意差がなかった。

8. 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、ビンカアルカロイド、白金製剤などの抗癌剤や Gefitinib, Imatinib などの分子標的薬の代謝が亢進するために、これらの薬剤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⁴⁵⁾。バルプロ酸はnon-EIAEDであるが抗癌剤代謝を遅らせ他の抗癌剤の血中濃度を増加させる。バルプロ酸を服用している患者では、他の抗てんかん薬を服用している患者に比較し、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。

むすび

日本国内でグリオーマに対して保険上認可されている薬剤は、TMZ, ACNU, VCR, PCB, IFN- β のみである。欧米では分子標的薬など様々な薬剤の治療が行われているが、日本での経験は極めて乏しい状態である。悪性神経膠腫の予後を改善するためには、今後様々な臨床試験を行う必要

がある。例えばMD Anderson Cancer Center などでは、TMZ+Thalidomide, Isotretinoin, Celecoxibによる8通りの組合せをそれぞれ20症例ずつ行いその効果を確認する臨床試験が行われている。GBMはあらゆる癌の中で最も治療成績が悪く、予後改善のために日本でも様々な薬剤の効果を検証する臨床試験センターの設立が急務である。

文 献

- 1) Stupp R, et al. N Engl J Med. 2005; 352: 987-96.
- 2) Stewart I.A. Lancet. 2002; 359: 1011-8.
- 3) 成田善孝. 脳神経外科連報. 2006; 16: 642-8.
- 4) Hegi ME, et al. N Engl J Med. 2005; 352: 997-1003.
- 5) Matheson SL, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001; 296: 832-40.
- 6) Takakura K, et al. J Neurosurg. 1986; 64: 53-7.
- 7) 洪井社一郎. JCOG 脳腫瘍グループ. Neuro-Oncology. 2006; 15: 50-3.
- 8) Kochii M, et al. J Neurooncol. 2000; 49: 63-70.
- 9) Buckner JC, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 3871-9.
- 10) Buckner JC, et al. Cancer. 2001; 92: 420-33.
- 11) Grossman SA, et al. J Clin Oncol. 2003; 21: 1485-91.
- 12) Westphal M, et al. Acta Neurochir (Wien). 2006; 148: 269-75; discussion 275.
- 13) Rich JN, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2070.
- 14) Blumenthal DT, et al. Neuro Oncol, SNO abstracts 438, Abstract TA-404, 2006.
- 15) van den Bent MJ, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 2715-22.
- 16) Cairncross G, et al. J Clin Oncol. 2006; 24: 2707-14.
- 17) Levin VA, et al. Clin Cancer Res. 2000; 6: 3878-84.
- 18) Aoki T, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2066.
- 19) Fulton D, et al. J Neurooncol. 1996; 27: 149-55.
- 20) Korones DN, et al. Pediatr Blood Cancer. 2006; 47: 37-41.
- 21) Kesari S, et al. Neuro Oncol. 2007; 9: 354-63.
- 22) Prados MD, et al. Neuro Oncol. 2006; 8: 189-93.
- 23) Raymond E, et al. Ann Oncol. 2003; 14: 603-14.
- 24) Affronti ML, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2068.
- 25) Lieberman FS, et al. J Clin Oncol, 2006 ASCO abstract. 2006; 24: 1510.
- 26) Watanabe T, et al. J Neurooncol. 2005; 72: 57-62.
- 27) Aoki T, et al. J Neurosurg. 2006; 105: 385-91.
- 28) Rich JN, et al. J Clin Oncol. 2004; 22: 133-42.
- 29) De Groot JF, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2024.
- 30) Krishnan S, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 65: 1192-9.
- 31) Sadones J, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2006; 24: 2066.
- 32) Bode U, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2078.
- 33) Enting RH, et al. Neurology. 2004; 63: 901-3.
- 34) Dresmann G. J Clin Oncol. 2005; 23: 1516.
- 35) Galanis E, et al. J Clin Oncol. 2005; 23: 5294-304.
- 36) Raval S, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2078.
- 37) Batchelor TT, et al. Cancer Cell. 2007; 11: 83-95.
- 38) Reardon DA, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2002.
- 39) Riva M, et al. Anticancer Res. 2007; 27: 1067-71.
- 40) Morita S, et al. Jpn J Clin Oncol. 2006; 36: 231-6.
- 41) Yajima N, et al. Clin Cancer Res. 2005; 11: 5900-11.
- 42) Celldex: CDX-110. http://www.celldextherapeutics.com/wt/page/cdx_110
- 43) Liao LM, et al. Clin Cancer Res. 2005; 11: 5515-25.
- 44) Kunwar S, et al. Neurosurg Focus. 2006; 20: e15.
- 45) Fink KL. Chemotherapy and anti-epileptic drug interactions. Handbook of brain tumor chemotherapy. San Diego: Academic Press (Elsevier Inc); 2006. p. 44-57.
- 46) Buttolo L, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2006; 24: 2066.
- 47) Yung WK, et al. Br J Cancer. 2000; 83: 588-93.
- 48) Choi IS, et al. J Neurooncol. 2002; 60: 171-6.
- 49) Galanis E, et al. J Clin Oncol. ASCO Annu Meet Proc. 2007; 25: 2004.

転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応

成田善孝

Surgical Treatment for Brain Metastases

by

Yoshitaka Narita, M.D.

from

Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital

Last year, some three hundred and twenty thousand patients died of cancers and at least 50,000 patients were newly diagnosed with brain metastases in Japan. Surgery with whole-brain radiation therapy (WBRT) has been used in the treatment of single brain metastasis with a diameter of more than 3 cm and the mean survival time of those patients is approximately 12 months. Stereotactic radiosurgery (SRS) including gamma knife is widely used for treatment of small and multiple brain metastases, however, recent clinical studies revealed that SRS+WBRT is superior to WBRT or SRS alone in survival time and local tumor control rates. To improve QOL, neurocognitive function and survival, treatments for patients with brain metastases should be selected with an accurate knowledge of EBM.

(Received July 23, 2007; accepted August 16, 2007)

Key words : brain metastases, surgery, WBRT, SRS

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 820-827, 2007

はじめに

癌治療の進歩により癌患者の生存期間は延びており、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。脳腫瘍全国統計第11版²⁵⁾によると、1991~1996年に登録された転移性脳腫瘍患者4,839例の1年生存率は43.8%で、5年生存率は13.6%であるが、膠芽腫の1年生存率は55.9%で、5年生存率は7.2%である。転移性脳腫瘍と膠芽腫は同等の治療成績であり、まだまだ予後不良である。これまでに手術や全脳照射・定位放射線照射などを組み合わせたさまざまな治療法が試みられているが、転移性脳腫瘍は癌のStage IVの状態であり、予後は原発巣の状態に大きく左右されるため、生存期間中央

値 (median survival time; MST) は1年程度である。現在、国内にはガンマナイフを持つ施設が51以上あり、容易に定位放射線照射ができる一方、本来全脳照射が望ましいと考えられる多数の転移巣のある症例や、癌性髄膜炎を合併している症例に対してもガンマナイフが施行されることもある。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EBM (evidence based medicine) を基に、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¹⁴⁾¹⁵⁾。

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: 成田善孝]

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

転移性脳腫瘍患者の頻度

MDCSS (Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System) によると、1973～2001年までに癌と診断された約17万人の患者の転移性脳腫瘍の発症率は9.6%であった³⁾。臓器ごとの転移性脳腫瘍発症率は、肺癌が19.9%、メラノーマが6.9%、腎癌が6.5%、乳癌が5.1%、大腸癌が1.8%と報告されている。オランダからも同様のコホート研究(2,700例)が報告され、5年間の転移性脳腫瘍発症率は8.5%で、肺癌は16.3%、メラノーマが7.4%、腎癌が9.8%、乳癌が5.0%、大腸癌が1.2%であった²⁰⁾。すなわち癌になった患者の約10%が転移性脳腫瘍を発症すると報告されているが、厚生統計要覧によると2001年に本邦で悪性新生物に罹患した患者は56万9千人であり¹³⁾、年間5万人以上の患者が転移性脳腫瘍を発症すると推定される。剖検例の検討ではさらに転移性脳腫瘍の頻度は高く、癌患者の20～40%に転移性脳腫瘍が認められており²²⁾、2005年の悪性新生物による死亡者は32万6千人であることから¹³⁾、転移性脳腫瘍の患者数は6～12万人と推定される。転移性脳腫瘍を合併した癌患者の死亡原因は、原発巣の悪化によるものが50%、転移性脳腫瘍および癌性髄膜炎による神経死は30%と報告されており¹⁾、国内における転移性脳腫瘍による神経死は2万人以上と推定される。グリオーマなどの原発性悪性脳腫瘍による年間の死亡数は統計上2,000人程度であり、転移性脳腫瘍をコントロールすることは脳神経外科医にとっては重要な責務である。

脳神経外科施設が中心になって集計している脳腫瘍全国統計第11版²⁵⁾によると、1984～1996年に登録された10,071症例の原発巣の頻度は、肺癌(52.3%)・乳癌(8.9%)・腎癌(5.4%)・直腸癌(5.2%)・胃癌(5.2%)・大腸癌(4.1%)・頭頸部癌(3.5%)・肝癌(2.1%)・子宮癌(1.7%)・甲状腺癌(1.4%)であった。大腸および直腸の流出静脈は、それぞれ門脈系、下大静脈であり、大腸癌では肝転移が多く、直腸癌では肺転移および脳転移が多いため、大腸癌と直腸癌を区別している。病理学的には腺癌が58.5%と最も多く、扁平上皮癌は13.5%であった。

予後因子

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、全脳照射を用いた臨床試験に登録された1,200人の患者を分析し、recursive-partitioning analysis (RPA) による予後因子の解析を行い、RPA class I～IIIに分類した⁹⁾。転移

Table 1 RPA classification

RPA		MST
class I	KPS \geq 70, Age $<$ 65 controlled primary tumor no extracranial metastases	7.1
class II	KPS \geq 70 but other than class I	4.2
class III	KPS $<$ 70	2.3

性脳腫瘍患者の予後良好因子としては、①KPS (Karnofsky performance status) \geq 70、②脳以外に遠隔転移がないこと、③原発巣が制御されていること、④65歳以下であることが挙げられ、RPA class I (全体の20%)に分類された。KPS $<$ 70は予後が悪く、RPA class III (全体の15%)に、それ以外のグループはRPA class II (全体の65%)に分類された。RPA class I～IIIのMSTはそれぞれ7.1カ月・4.2カ月・2.3カ月であった(Table 1)。転移性脳腫瘍の治療成績を議論する際には、このRPA分類がよく用いられる。

手術適応

転移性脳腫瘍の患者は神経症状が急速に進行することが多く、速やかに治療方針を決定する必要がある。Fig. 1に国立がんセンターの治療方針を示す。

単発で3cm以上の腫瘍や小脳腫瘍のように腫瘍が小さくても脳浮腫による神経症状が強い症例、また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速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、可能なかぎり術後8日目より全脳照射を施行している。全脳照射のみによる治療のMSTが6カ月程度であることから、生命予後が少なくとも6カ月は期待される症例が手術対象となる。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・PS (performance status) を悪化させないことが最も重要である。

Eloquent areaに存在する大きな嚢胞性病変や、PSおよび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。また中脳水道や脳幹・小脳への転移や、癌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。

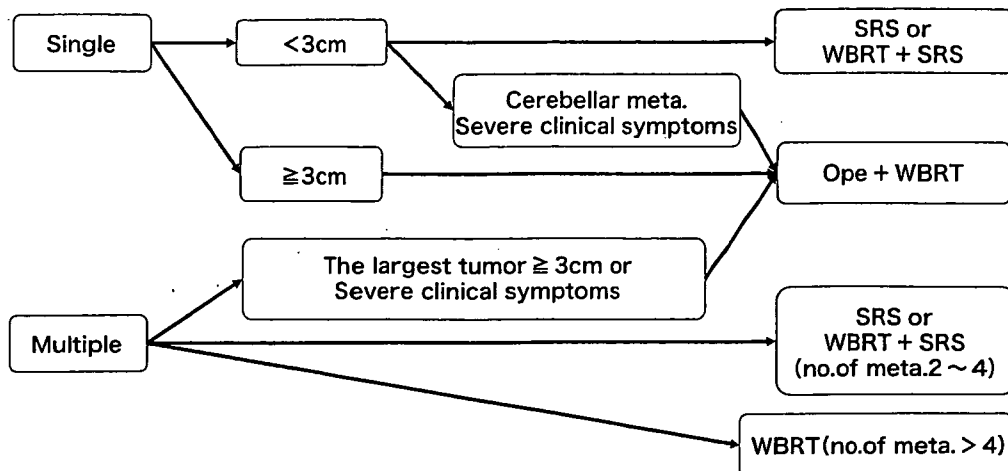


Fig. 1 Treatment of brain metastases

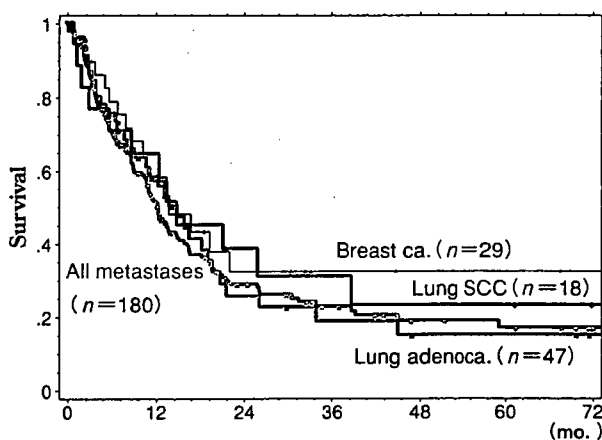


Fig. 2 Survival of brain metastases with surgery plus radiation therapy

手術後の放射線治療

脳腫瘍全国統計によると、1981～1996年までの間に手術を行った肺癌 3,793 症例のうち、放射線治療を追加した症例は 41.5% で、手術単独で治療した症例は 58.5% と、国内では手術単独で治療を行っている症例も多いが、それぞれの 1 年生存率は 50.9%・38.7% と放射線治療併用群の予後がよい。手術単独では約半数が再発するため¹⁷⁾、放射線治療を追加する必要がある。転移性脳腫瘍に対しては手術+放射線治療（全脳照射）が標準治療とされている。その根拠として Patchell ら¹⁸⁾は、単発の腫瘍に対して手術+全脳照射（36 Gy/12 回）群と全脳照射群によるランダム化比較試験（RCT）を行ったが、MST が手術+全脳照射群が 10 カ月であるのに対し、全脳照射単独群では 3.75 カ月であった。さらに局所再発率はそれぞれ 20%・52% であり、治療後の KPS も手術+全脳照射群が勝っていた。Vecht ら²⁶⁾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。一方、手術+全脳照射（50.4 Gy）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+全脳照射群では手術単独群に対して、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。これらの RCT の結果、単発の脳転移に対しては手術+全脳照射が標準治療とされている。

国内では術後に腫瘍摘出部に対する局所照射を行う施設が多く、実際、国立がんセンターにおいても、2002 年までは単発の症例に対して局所照射 50 Gy を行ってきたが、これまでのところ、術後の照射法として局所照射と全脳照射を比較した RCT はない。放射線科医・腫瘍内科医と術後の放射線治療のあり方について検討し、前述の RCT などの evidence を基に、国際的には転移性脳腫瘍に対する治療の原則は全脳照射であることから、現在は術後に全脳照射 37.5 Gy（15 回/3 週）を行っている。全身状態などにより予後不良の症例に対しては少しでも早く自宅に帰すために 30 Gy（10 回/2 週）による治療を行っている。国立がんセンターで術後に局所照射 50 Gy（ $n=58$ ）、または全脳照射 30 Gy（ $n=51$ ）を行った 109 例の再発形式について検討したところ、再発のみられない症例はそれぞれ 43%・59% と全脳照射群で再発が少なかった。手術部位の再発率はそれぞれ 12%・14% と差はないものの、手術部位以外での再発は当然局所照射群で高く、それぞれ 33%・12% であった。脊髄への転移はそれぞれ 3%・4% で、癌性髄膜炎の発症率は 9%・12% と差は認められなかった。

国立がんセンター脳神経外科における 1990～2005 年に開頭腫瘍摘出術+放射線治療を行った 180 例の MST は 12.3 カ月であった（Fig. 2）。肺腺癌 47 例の MST は 15.1 カ月で 5 年生存率は 15.0% であった。肺扁平上皮癌

18例のMSTは14.9カ月で5年生存率は23.2%であった。また乳癌29例ではMSTが13.8カ月であったが、5年生存率は32.5%であった。

外科手術の合併症

転移性脳腫瘍の外科治療で最も重要なことは、PSを落とさないことである。たとえリハビリテーションにより麻痺が回復する可能性があっても、全摘出により麻痺を悪化させるよりは部分摘出を行い、残存腫瘍に対しては放射線治療の効果を期待すべきである。

Paekら¹⁶⁾の208例の手術例の検討によると、30日以内の死亡例は1.9%で、術後に神経学的に悪化した症例は6%と報告されている。肺炎・尿路感染・静脈血栓症などの全身合併症は13.9%と報告されている。

2000～2006年までに国立がんセンターで行われた連続152例の開頭腫瘍摘出術の合併症は6例(3.9%)であった。術後出血による麻痺の悪化は2例(1.3%)、腫瘍摘出による麻痺の悪化が1例(0.7%)で、術後の片麻痺の増悪例は3例(2%)であった。創部感染は1例(0.7%)、髄液漏は1例(0.7%)であった。肺癌小脳腫瘍例で、後頭下開頭中に突然心肺停止がみられた症例があったが、術前に頭蓋内圧亢進症状が強くグリセオール®などにより脱水になっていたところに、開頭時のマンニトール使用で循環虚血になり心肺停止になったものと考えられた。幸いにもスキンステプラーで皮膚を開創後、仰臥位に戻して心臓マッサージを行うことにより蘇生することができ、1週間後に再び腫瘍摘出を行い、神経学的に異常なく退院することができた。脱水症例のマンニトール使用について考えさせられる症例であった。術後30日以内の死亡例は1例(0.7%)であったが、80歳と高齢であり剖検により癌性髄膜炎を合併していることが判明した。

手術適応のない症例に対する放射線治療

手術の適応とならない症例に対する放射線治療は、全脳照射が標準治療とされ、照射量としては30 Gy (3 Gy×10回/2週間)が用いられることが多い。これは40 Gy (2 Gy×20回)の全脳照射と同様の治療効果があると報告されている⁵⁾。30 Gy (2週間)という全脳照射は短期間で行われるため広く採用されてきたが、照射による副作用を軽減させるために1回照射量を下げた37.5 Gy (2.5 Gy×15回/3週間)の照射法も、RTOG9508以降の臨床試験で用いられるようになった。一方で全脳照射に

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%程度報告されており⁷⁾²⁴⁾、腫瘍径が3 cm以下の病変に対しては、ガンマナイフ・サイバーナイフ・Xナイフ・ライナックなどの定位放射線照射(SRS; stereotactic radiosurgery)による治療も有用であり、日本国内では病変のみに対する定位放射線照射が汎用されている。全脳照射単独による転移性脳腫瘍の治療成績は6カ月程度であるが、Serizawaら²¹⁾の521例のガンマナイフによる治療成績は、MSTが9.0カ月と報告されている。

定位放射線照射と全脳照射による治療を比較したRCTはないが、日本放射線腫瘍学研究グループ(JROSG)は、腫瘍径が3 cm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RCTを行った²⁾。1年生存率およびMSTは、それぞれ38.5%・28.4%、7.5カ月・8.0カ月で、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%で、全脳照射+定位照射群では新規病変・再発率が有意に低かった。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MMSE (mini mental state examination)による記憶力テスト(満点30)の平均結果は、それぞれ27.0 (23～30)・28.0 (18～30)と有意差はなく、全脳照射を併用した治療が定位照射単独群に比べて痴呆の発生を増加させることにはならなかった。RTOG9508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(37.5 Gy/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¹⁾。単発の腫瘍に対する治療成績は、MSTがそれぞれ6.5カ月・4.9カ月($p=0.039$)と有意差があり、6カ月の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カ月の奏効率・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カ月・6.7カ月と有意差は認められなかった。

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るが¹⁸⁾²³⁾、国内では、腫瘍径が3 cm以下の3～4個の病変に対してはガンマナイフのみ

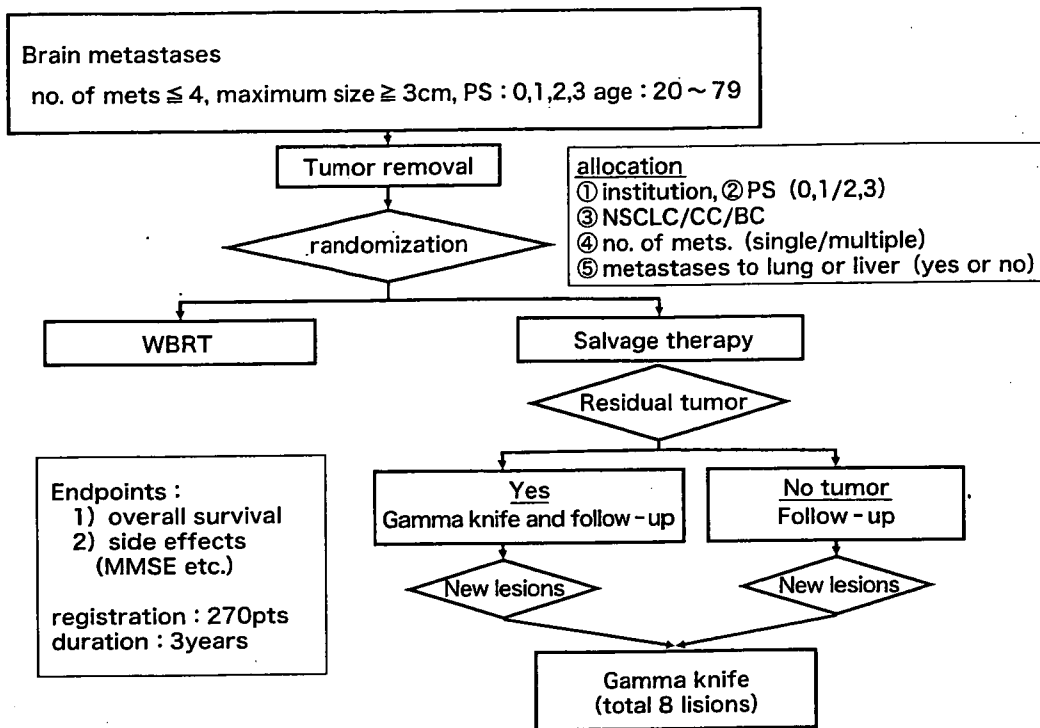


Fig. 3 JCOG 0504 Protocols

で治療されることも多い。一方で腫瘍内科医が上記のようなEBMを患者に説明することにより、全脳照射後に定位放射線照射を選択する患者も増えてきた。

多数(5個以上)の病変のある症例や癌性髄膜炎を併発している症例に対しては、定位放射線照射単独による治療のエビデンスは認められず、全脳照射による治療を行う必要がある。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療方法については、生存期間や再発率だけでなくQOLや神経認知機能(neurocognitive function)をエンドポイントとした臨床試験を行う必要があり、今後も標準治療が変化する可能性がある。

転移性脳腫瘍に対する国内の臨床試験

全脳照射に比較し、定位放射線照射は治療部位以外の再発率が高いものの、短期間で治療が済み、また全脳照射中や直後にみられる食欲低下・全身倦怠感などが軽いなどのメリットがあるが、その有効性については全脳照射に比較してエビデンスがないことは前述した。一方で多くの患者が正常脳にも放射線治療が行われることを懸念し痴呆が進行すると信じていることから、JCOG(Japan Clinical Oncology Group)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年より開始した(Fig.3)。この試験は非劣性試験であり、試験治療(手術+定位放射線照射追加)が標準治療(手術+全脳照射)に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する。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、効果を上げるために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、放射線治療後に再発した症例の治療は標準的なものがなく、治療後にはMRIを2~3カ月おきに施行し、再発が認められた場合、手術やガンマナイフなどによる定位放射線治療が行われている。手術可能な症例の治療成績は必ずしも悪くなく、再発例に対する2回目の手術後のMSTは11.5カ月⁴⁾、ガンマナイフ後に再発した腫瘍に対する手術後のMSTは11.1

カ月²⁸⁾などの報告もある。ガンマナイフによる追加治療が可能になる1990年以前の報告で、全脳照射30 Gy後に再発した症例に対してさらに全脳照射25 Gyを行った治療報告によると、42%で治療効果がみられMSTは5カ月と報告されているが、安全性については詳細に検討されていない⁶⁾。

これらの後治療により生存期間・QOLがいかに改善するかどうかは明らかではないが、再発例に対しては患者の全身状態・神経症状・予後などを考えて、治療を選択すべきである。

癌性髄膜炎

癌性髄膜炎と診断された症例のMSTは3~6カ月である⁹⁾。Methotrexate (MTX) や cytarabine (Ara-C) 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¹⁹⁾。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、癌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。神経症状があり、放射線治療を行っていない症例では、全脳照射を追加する。しかしながら、当科において Ommaya reservoir を挿入してMTXで治療した癌性髄膜炎患者のMST (n=22) は4カ月であり、いまだ予後不良である。

ステロイドと抗痙攣薬の使用

転移性脳腫瘍による脳浮腫に対するステロイドの副作用として、消化管出血・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¹²⁾。麻痺のある患者では深部静脈血栓症による肺塞栓にも注意するべきで、下肢の浮腫が増強したり、健側にも浮腫がみられた場合には、骨盤内CTや超音波検査を行い、下大静脈フィルターなどの予防的処置を行う。

ステロイド免疫能の低下が引き起こす肺炎はしばしばみられるが、ステロイドの投与が長期にわたる患者や高齢者ではカリニ肺炎を合併することがある。当科におい

て悪性神経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3 mg以上投与されていたことから、カリニ肺炎予防のためには、ST合剤(バクタ[®])の4錠2×を週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、意外にも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evidence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¹⁰⁾、平均7カ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。AAN (American Academy of Neurology) 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¹¹⁾。

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・MTX・CPT・ADMなど多数の抗癌剤・分子標的薬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うえで注意する必要がある²⁷⁾。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、デパケン[®]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MSTはわずか1年程度である。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・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・脳神経外科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) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: Phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 363: 1665-1672, 2004.
- 2) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T,

- Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : A randomized controlled trial. *JAMA* 295 : 2483-2491, 2006.
- 3) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE : Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22 : 2865-2872, 2004.
 - 4) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH : Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 83 : 600-604, 1995.
 - 5) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR : The palliation of brain metastases : Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6 : 1-9, 1980.
 - 6) Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA : Cerebral metastases : Value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 174 : 883-885, 1990.
 - 7) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB : Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39 : 789-796, 1989.
 - 8) Demopoulos A : Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4 : 196-204, 2004.
 - 9) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R : Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 : 745-751, 1997.
 - 10) Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S : A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46 : 985-991, 1996.
 - 11) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG : Practice parameter : Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54 : 1886-1893, 2000.
 - 12) 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* 10 : 322-328, 2002.
 - 13) 国立がんセンターがん対策情報センター : がんの統計. <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>
 - 14) 成田善孝 : EBM に基づいた転移性脳腫瘍の治療. 癌と治療 32 : 463-467, 2005.
 - 15) 成田善孝 : 肺がんの脳転移に対する治療. 呼吸器科 10 : 320-327, 2006.
 - 16) Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW : Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases : Review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 56 : 1021-1034, 2005.
 - 17) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B : Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain : A randomized trial. *JAMA* 280 : 1485-1489, 1998.
 - 18) Patchell RA, Regine WF : The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2 : 111-115, 2003.
 - 19) Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH : Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 47 : 49-54, 2000.
 - 20) Schouten LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A : Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94 : 2698-2705, 2002.
 - 21) Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, Nagano O, Yamaura A : Gamma knife surgery for brain metastases : Indications for and limitations of a local treatment protocol. *Acta Neurochir (Wien)* 147 : 721-726, 2005.
 - 22) Soffietti R, Rudà R, Mutani R : Management of brain metastases. *J Neurol* 249 : 1357-1369, 2002.
 - 23) Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D : 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* 32 : 203-213, 2006.
 - 24) Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, Tomita T : Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery* 8 : 329-333, 1981.
 - 25) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl) : i-vii, 1-111, 2003.
 - 26) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaers JA, Wattendorff AR : Treatment of single brain metastasis : Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33 : 583-590, 1993.
 - 27) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB : Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2 : 404-409, 2003.
 - 28) Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, Lang FF, Sawaya R : Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 102 : 209-215, 2005.

転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応

成田 善孝

癌患者の死亡者数は年間 32 万人にも上り、年間少なくとも 5 万人以上の癌患者が転移性脳腫瘍を合併すると考えられる。転移性脳腫瘍は癌患者の予後に影響を与え、神経症状出現による QOL の低下を招く。直径が 3 cm 以上の単発の転移性脳腫瘍や神経症状が進行している症例に対しては、手術＋全脳照射が標準治療として行われる。直径が 3 cm 以下で 3～4 個までの腫瘍に対しては、ガンマナイフなどの定位放射線照射単独による治療が広く行われているが、これまでの臨床研究から定位放射線照射＋全脳照射が標準治療になりえると考えられる。一方、全脳照射による痴呆などの神経障害などの有害事象を考慮し生存率・QOL を検討する臨床研究が、日本臨床腫瘍グループ (JCOG) など国内外で進行中である。転移性脳腫瘍の治療にあたっては EBM に基づいた治療法を選択する必要がある。

脳外誌 16 : 820-827, 2007

1998.
 2) Calvillo, L. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100 : 4802-4806, 2003.
 3) Namiuchi, S. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, 45 : 1406-1412, 2005.
 4) Suzuki, N. et al. : *Blood*, 100 : 2279-2288, 2002.
 5) Tada, H. et al. : *Cardiovasc. Res.*, 71 : 466-477, 2006.
 6) Asami, Y. et al. : *Circulation*, 115 : 2022-2032, 2007.

7) Druke, T. B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 355 : 2071-2084, 2006.
 8) Singh, A. K. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 355 : 2085-2098, 2006.

加賀谷 豊, 下川宏明 / Yutaka KAGAYA and Hiroaki SHIMOKAWA
 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野

めに、日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)内の脳腫瘍グループが第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施している。これは術後の化学放射線治療として ACNU 併用治療と procarbazine および ACNU を併用する治療を比較するものである。後者は procarbazine を ACNU に先行して投与し、ACNU に対する薬剤耐性を発揮する O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) という酵素を阻害して、その効果を高めようという治療法である³⁾。現在、第Ⅱ相段階が終了し、その有効性、安全性について検討中である。

脳神経外科学

悪性脳腫瘍に対する新しい治療

Current advances in treatment for malignant brain tumors

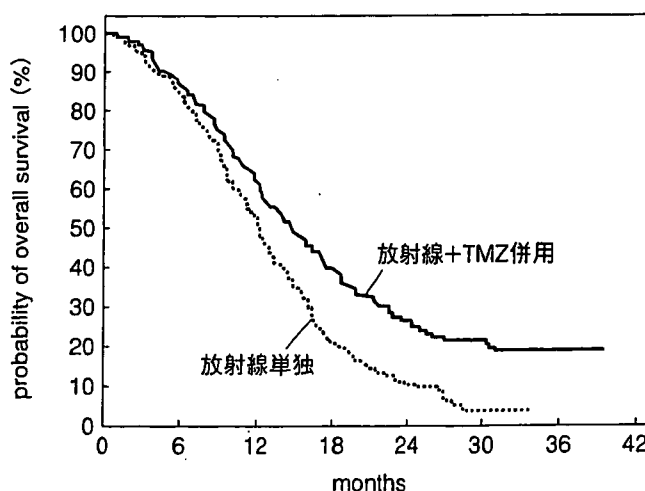
悪性脳腫瘍の代表ともいえる悪性神経膠腫(グリオーマ)は、いまなお治療困難な疾患のひとつであり、治療のスタンダードも確立していない。1970年代から欧米では第Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、その結果、予後を改善する因子として手術による摘出、放射線治療などがあげられてきた。化学療法については有意に予後の改善につながる薬剤はなく、BCNU (carmustine)などの nitrosourea 系薬剤が、そのなかでも生存期間延長の傾向があり、20年来補助療法の薬剤として用いられてきた。2002年に発表されたメタアナリシスでは、悪性神経膠腫に対し nitrosourea 系抗癌剤を併用した放射線治療群と放射線単独療法群の比較を、過去に発表された12の無作為化試験に登録された3,004例の症例について行った¹⁾。その結果、抗癌剤併用群の1年生存率が46%、放射線単独群が40%であり、有意に前者の生存率が勝っているという結果であり、nitrosourea 併用の有効性が証明された。

nitrosourea 系抗癌剤である ACNU (nimustine hydrochloride)を併用した放射線治療群と放射線単独群の効果を比較した第Ⅲ相比較試験で、その結果、生存率では両者の差は認められなかったが、奏効率で前者が勝っているというものであり、これらの結果を踏まえ、国内では ACNU+放射線治療が悪性神経膠腫治療のスタンダードとして用いられるようになった²⁾。しかし、その効果は不十分であり、実際には各脳神経外科施設が独自の治療を行ってきたというのが実情である。

国内でのスタンダード確立のため

Temozolomide(TMZ) 併用放射線治療

2005年、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)から悪性神経膠腫の治療について画期的な報告がなされた。これは悪性神経膠腫のなかでもっとも悪性度の高い膠芽腫を対象とし、手術後に temozolomide (TMZ)併用放射線治療を行い、さらに6コースの同剤による化学療法を行う群と放射線単独群とを比較した第Ⅲ相試験であり、両群とも280例を超える登録がなされ



放射線単独	286	240	144	59	23	2	0
放射線+TMZ併用	287	246	174	109	57	27	4

図1 膠芽腫に対する放射線単独照射と放射線+Temozolomide (TMZ)の比較試験結果⁴⁾

生存期間中央値は前者が12.1カ月に対し、後者は14.6カ月で、有意に生存期間の延長がみられた。

日本の現状

一方、国内で確立されたエビデンスはほとんどなく、前述のメタアナリシスに加えられた論文も Takakura らの1編のみであった。これは、国内で開発された nitro-

た⁴⁾。その結果、併用群の生存期間中央値が14.6カ月、放射線単独群が12.1カ月であり、有意に前者の生存期間の延長がみられた。2年生存率も前者が26.5%、後者が10.4%であり、膠芽腫を対象とした臨床試験ではじめて有意な差をもって、放射線単独治療に対し、より有効な治療法として証明された(図1)。TMZは経口投与で髄液移行もよく、他の抗癌剤と比べ骨髄抑制も軽微であり、欧米ではすでに標準治療薬として用いられている。これらの試験結果を受け、国内でも第Ⅱ相試験が行われ、2006年9月保険治療薬として認可された。

治療法は、放射線治療開始時より6週間、75 mg/m²を連日服用し、放射線終了後は28日ごとに最初の5日間に150 mg/m²、減量基準に該当しなければ、2回目より200 mg/m²を6コース服用するというものである。国内でも認可後6カ月で2,000例あまりに使用されているといわれ、有効例も数

多く報告されている。有害事象として嘔気、嘔吐、便秘などがめだつほか、リンパ球減少との関連性も考えられるニューモシスチス肺炎(カリニ肺炎)による死亡が3例報告されており、ST(sulfamethoxazole/trimethoprim)合剤の使用が推奨されている。

III おわりに

国内でも今後、TMZが悪性神経膠腫に対する標準治療薬として使用されると考えられるが、本剤の膠芽腫に対する効果も平均生存がたかだか14カ月であり、まだまだ十分なものとはいえない。とくに前述のMGMTの発現がみられる腫瘍については発現のない腫瘍に比べ、その効果が半減する(生存期間中央値12.7カ月 vs. 21.7カ月)といわれ、併用薬の工夫などが必要である。

TMZの出現により、30年来変化のなかった悪性神経膠腫の治療成績も若干向上することが期待できる。しかし、その治療成績はま

だまだ満足できるものではなく、今後さらなる治療薬・治療法の開発が望まれる。

- 1) Stewart, L. A. and Meta-analysis Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359: 1011-1018, 2002.
- 2) Takakura, K. et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J. Neurosurg.*, 64: 53-57, 1986.
- 3) Shibui, S. and Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group: Randomized controlled trial on malignant brain tumors—activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 44: 220-221, 2004.
- 4) Stupp, R. et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 352: 987-996, 2005.

渋井壮一郎/Soichiro SHIBUI
国立がんセンター中央病院第二領域外来部脳神経科

次号の特集予告(222巻13号)**

◆がん外来化学療法コンセプトシート

(企画: 畠 清彦/癌研究会癌研有明病院化学療法科・血液腫瘍科, 外来治療センター)

がんに対する副作用の少ない新規分子標的薬などの抗腫瘍薬剤の進歩、副作用に対する支持サポート療法の進歩などによる抗がん剤の安全な使用法の確立に伴い、がん治療も外来で行われる時代が到来している。各地の基幹病院には外来治療センターが新設され、専任スタッフも置かれるようになってきているが、その運営マネジメントにはまだ課題も多いという声が聞かれる。本特集では、各癌腫別の最新治療エビデンス項目も多く紹介するとともに、有害事象と対策、大学・一般病院施設別の特色、各職種での役割、各コメディカルごとの役割、サポート・医療環境など、今後のわが国がん外来化学療法の方向性を示す“コンセプトシート”としての構成による最新情報を提供する。