

い⁶⁾。年次別の発生頻度は上昇傾向にあるが、その理由として、1970年代のCTスキャンや1980年代のMRIなどの非侵襲的検査の普及が考えられる。軽度の頭痛や神経症状のみでこれらの検査が実施されることで、偶発的に脳腫瘍が発見されることも珍しくない。近年、特に増加傾向の著しいのは悪性リンパ腫であり、そのほかには、神経鞘腫、下垂体腺腫などの良性腫瘍の増加が指摘されている。また、小児および高齢者の脳腫瘍が増加しているのも近年の傾向の一つである。

2 脳腫瘍全国統計

1) 組織別頻度

脳腫瘍全国統計 (brain tumor registry of Japan)⁷⁾は、日本脳神経外科学会のもとで400あまりの脳神経外科施設からのデータを集積し解析したものである。1969 (昭和44) 年以來、年間おおよそ4000~5000症例、合計9万8000例あまりが登録されており、発生頻度、生存率など各種解析がなされている。

1984 (昭和59)~1996 (平成8) 年の症例5万1818例について、最も頻度の高いものは神経膠腫の27.3%で、髄膜腫26.2%、下垂体腺腫15.2%、神経鞘腫10.4%がそれに続いている(表1-1)。年齢別でみると、15歳未満の小児では、神経膠腫が57.5%と半数以上を占め、続いて胚細胞腫15.4%、頭蓋咽頭腫9.0%、髄膜腫2.0%となっており、成人とはかなり頻度が異なっている。また、70歳以上の高齢者で最も頻度の高いものは髄膜腫42.3%で、続いて神経膠腫26.9%、下垂体腺腫10.1%、神経鞘腫

表1-1 ●脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の頻度 (1984~1996年登録症例)

	全例	年齢 (歳)		
		<15	15~69	>70
神経膠腫	27.3%	57.7%	24.3%	26.9%
髄膜腫	26.2	2.0	26.2	42.3
下垂体腺腫	15.2	1.9	17.2	10.1
神経鞘腫	10.4	1.1	11.8	7.1
頭蓋咽頭腫	3.5	9.0	3.3	1.6
悪性リンパ腫	2.9	0.4	2.6	6.7
血管芽腫	1.7	0.4	2.0	1.0
類表皮嚢胞・類皮嚢胞	1.6	1.6	1.7	0.5
胚細胞腫瘍	2.8	15.4	2.0	0.0
その他	8.4	10.5	8.9	3.8
合計	100.0 (n=51,818)	100.0 (n=4,070)	100.0 (n=41,653)	100.0 (n=6,095)

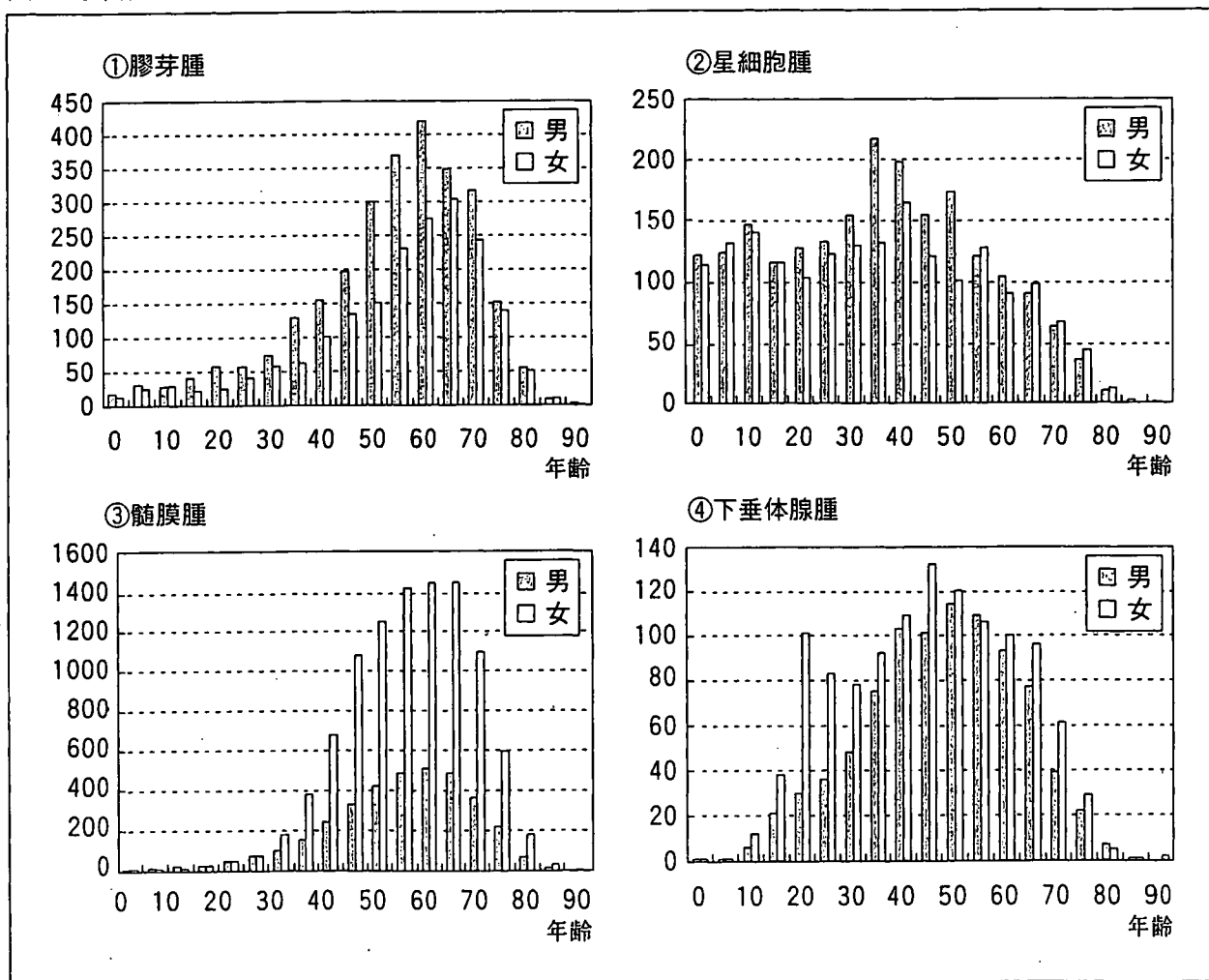
7.1%であり、これに悪性リンパ腫6.7%が続いている。

神経膠腫のなかでの頻度は、膠芽腫（星細胞腫 grade 4）が32.4%と最も多く、続いて星細胞腫（grade 2）27.0%，退形成性星細胞腫（星細胞腫 grade 3）17.2%，乏突起膠腫5.5%となっているが、これも年齢によってその頻度は大きく異なっている。15歳未満の小児では星細胞腫が29.2%，膠芽腫5.4%であるのに対し、70歳以上の高齢者では、59.9%が膠芽腫であり、組織診断上も高齢者の神経膠腫は予後が悪いことが予想される。

2) 年齢分布

代表的な原発性脳腫瘍の年齢分布を図1-2に示す。膠芽腫は60歳代をピークとする高齢者に多い腫瘍であり、男女比は1.4：1で男性に多い（図1-2①）。これに対し星細胞腫では男女ほぼ同数であり、30歳代後半から40歳代に多く、10歳前後にもう1つのピークがある（図1-2②）。退形成性星細胞腫は、この二者の中間的存在である。

図1-2●代表的脳腫瘍の年齢分布



髄膜腫は男女比1:2.8と女性に多い疾患で、好発年齢は50歳代から70歳代まで広く分布する(図1-2③)。神経鞘腫の男女比も1:1.3と女性に若干多く、50歳代から60歳代にピークがある。

下垂体腺腫は、全体では二峰性になっているが、ホルモン非分泌性下垂体腺腫は50歳代から60歳代に1つのピークを示すのみであり、20歳代から30歳代にかけてのピークは女性を主体としたプロラクチン産生性下垂体腺腫である(図1-2④)。最近頻度の増加している悪性リンパ腫は60歳をピークとした高齢者の男性に多く、男女比は1.3:1である。

3) 予後関連因子

脳腫瘍では、組織診断が決定された時点で予後の推察が可能なことが多い。巨大な腫瘍でも髄膜腫であれば、症状は軽微であることもまれではなく、摘出によって治癒することも多い。それに対し、膠芽腫の場合は、かなり早期に発見されたとしても予後はかなり厳しく、ほかの臓器のようなTNM分類があてはまらない。

表1-2に代表的な脳腫瘍の累積生存率を示す。髄膜腫の5年生存率が93.7%であるのに対し、神経膠腫(グリオーマ)全体では38.1%であり、このうち、星細胞腫は66.5%、退形成星細胞腫は23.4%、膠芽腫は7.0%である。

髄膜腫などの良性腫瘍では、基本的に手術的に摘出することで治癒させることができる。これに対し、神経膠腫の予後に影響を与える因子として、手術、放射線、年齢、術前の活動レベル(performance status)があるといわれている。さらに放射線療法にニトロソウレア(ニトロソ尿素)系の化学療法薬を併用することで、予後の改善がみられることが確認された⁸⁾。脳腫瘍全国統計による生存率でも同様の傾向がみられる。

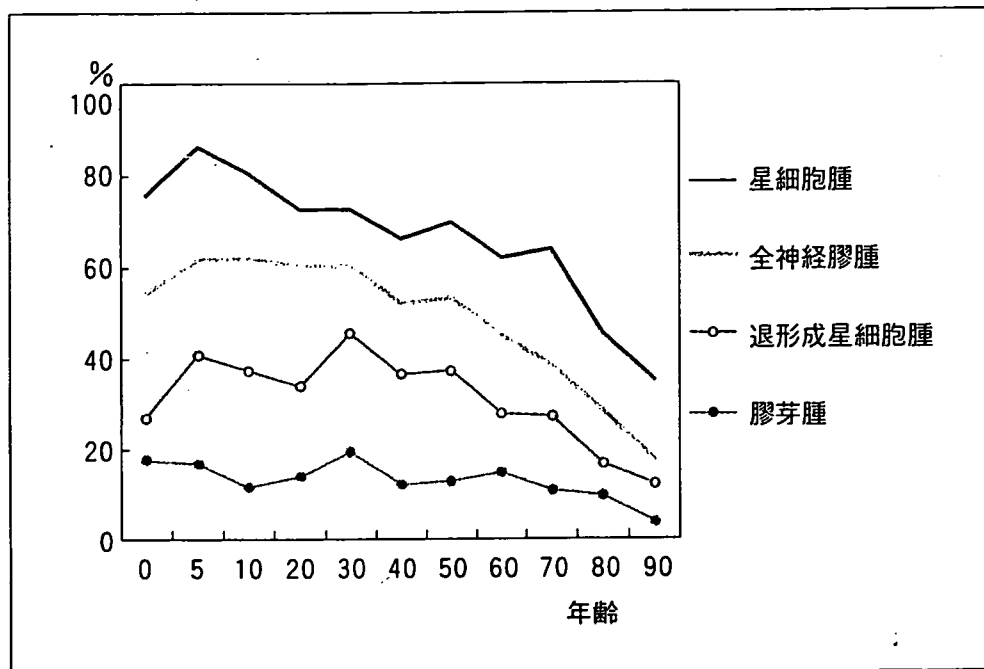
a) 年 齢

神経膠腫の生存率は50歳を過ぎると急激に低下する傾向をもっている。若年者の平均生存率は60%程度であるが、70歳代では40%、80歳代では

表1-2●脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の5年累積生存率(1991~1996年登録症例)

	症例数	1年	2年	3年	4年	5年
星細胞腫	1573	89.6%	79.7%	73.8%	70.9%	66.5%
退形成星細胞腫	1066	67.6	43.0	32.2	26.4	23.4
膠芽腫	2125	55.2	19.6	11.4	8.8	7.0
乏突起膠腫	152	95.3	91.8	87.1	83.8	82.0
退形成乏突起膠腫	43	87.5	84.7	75.0	71.7	68.2
髄膜腫	6367	97.9	96.6	95.7	94.8	93.7
全グリオーマ	5757	73.3	51.9	44.4	40.9	38.1

図1-3 ●疾患別、年齢別5年生存率



30%以下に低下する。高齢者では10歳進むごとに統計的な有意差をもって生存率の低下がみられる(図1-3)。これは、星細胞腫、退形成星細胞腫、膠芽腫のすべてに共通する傾向であり、高齢者のグリオーマは組織診断に関係なく予後不良であるといえる。

b) 術前の活動レベル (performance status)

脳腫瘍患者の performance status を現す表現法として、karnofsky scale と eastern cooperative oncology group (ECOG) が繁用されているが、脳腫瘍全国統計では臨床悪性度を無症状、自覚症状のみ、巣症状、頭蓋内圧亢進、意識障害、昏睡、呼吸中枢障害の7段階に分けて評価している。

呼吸障害例および昏睡例はいずれも1%以下の症例であるため、これらを除いた5段階での生存曲線を(図1-4)に示す。星細胞腫では、無症状と自覚症状の間に有意差がみられなかったが、膠芽腫では、その差は大きく、悪性腫瘍での早期発見の重要性を示している。

c) 手術摘出度

悪性神経膠腫をはじめとする悪性脳腫瘍は、浸潤性に発育するため、手術的に全摘出をすることは不可能である。膠芽腫などでは、CTやMRIにより造影剤で増強を受ける領域から数cm先まで腫瘍の浸潤がみられ、周辺の脳の機能を温存したまま摘出することは困難である。最近では、各種モニタリングやナビゲーションの発達により、安全にしかも最大限に腫瘍を摘出する試みがなされているが、すでに運動や言語の機能をもつ領域に浸潤した腫瘍には外科的侵襲を加えることができない。

図1-5に膠芽腫と星細胞腫の摘出度別の生存曲線を示す。膠芽腫では

図1-4●臨床悪性度別生存率（5段階）

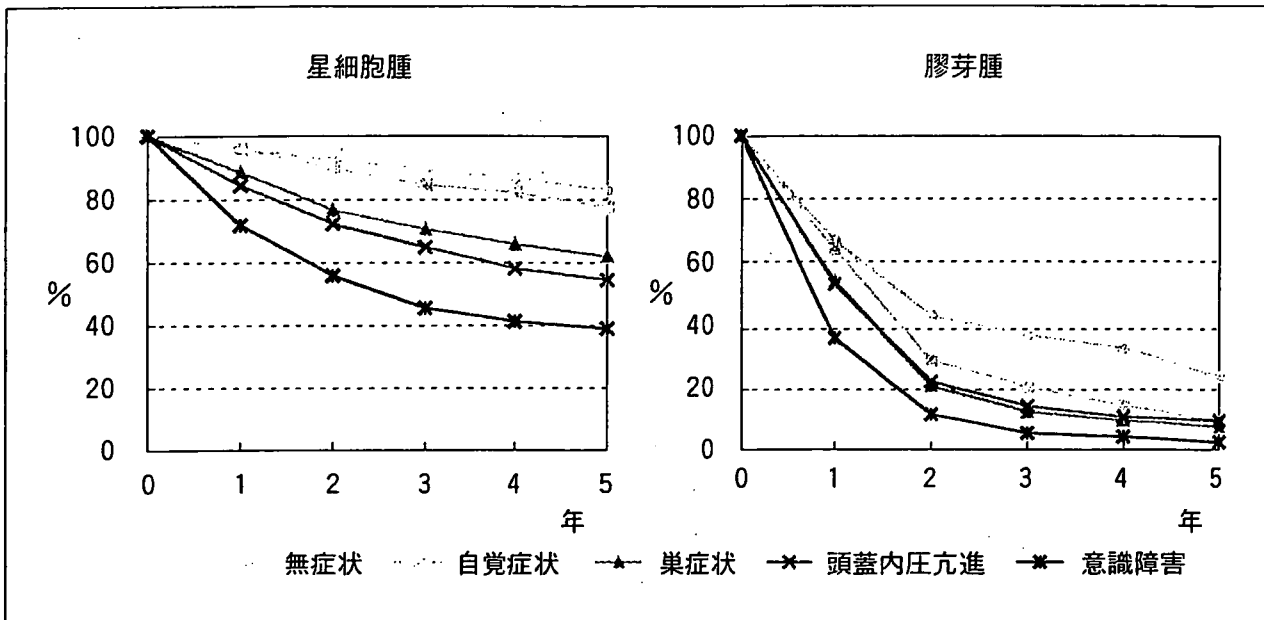
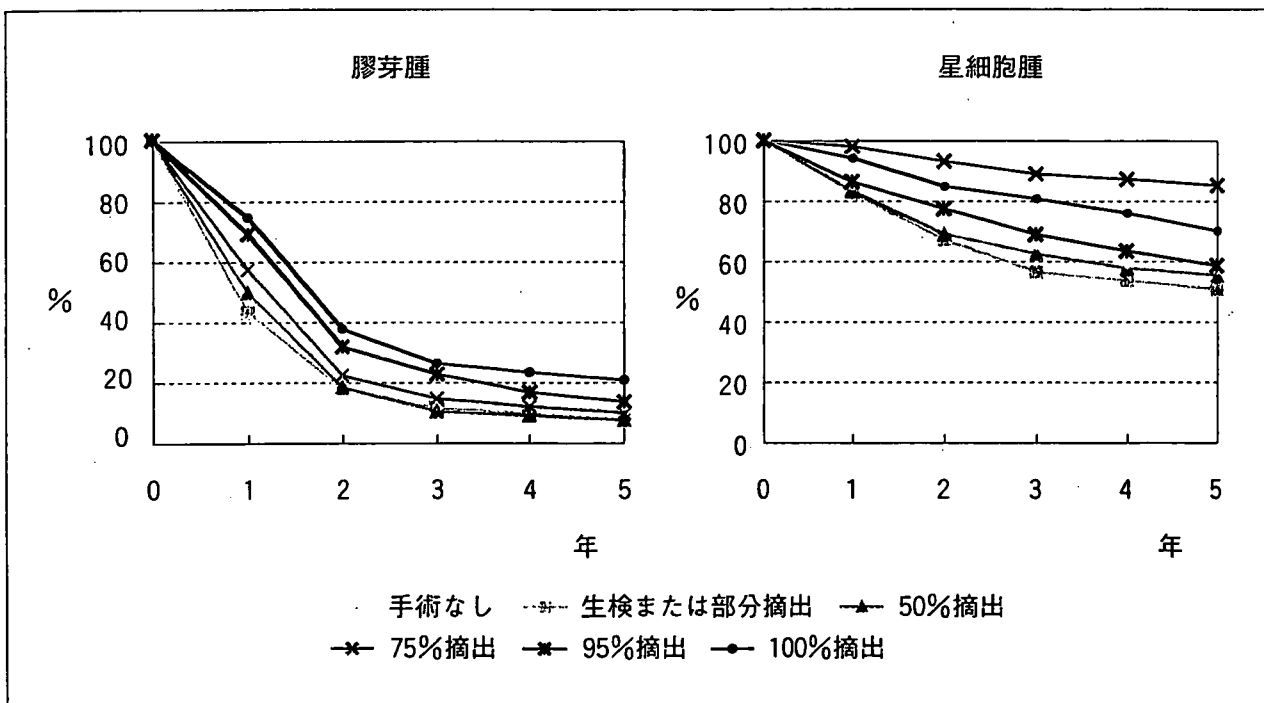


図1-5●手術摘出率別生存率



50%摘出と生検との間に有意差がないが、75%摘出により50%以下の摘出と有意差が出る。さらに摘出度が進むにつれ、それぞれ有意差をもって生存率の上昇がみられる。

そのため最も悪性度の高い膠芽腫でも手術が予後に及ぼす可能性を示すことがわかる。

星細胞腫では、75%までの摘出ではそれ以下と有意差がなく、95%の摘出により75%以下の摘出と有意差をもつようになる。このように本来

全摘出術のできない神経膠腫でも可及的最大の摘出を図ることが予後の改善につながり、外科手術の重要性を示している。

d) 放射線療法と化学療法

悪性神経膠腫に対し、術後の放射線療法は予後を改善する。さらにニトロソウレア系抗がん薬の併用でさらに生存率が改善することが確認された。化学療法薬としては、従来 BCNU や ACNU などが用いられていたが、2005年にテモゾロマイド (temozolomide) を用いた大規模臨床試験結果が発表され、統計的な有意差をもって放射線療法単独に比べ、生存期間の延長をみた⁹⁾。最近になって、従来、化学療法にほとんど期待がもてなかった悪性神経膠腫に対し、このほかにも有望な薬剤が出現し始めている。30年来改善されなかった悪性神経膠腫の生存率も徐々に改善することが期待されている。

疫学や統計は、過去の臨床例のデータの解析から、その疾患の特性を知り、有効な治療法をみつけ出し、さらにはその環境を改善することで、疾患の予防にもつながる重要な情報を提供してくれるものである。ある環境条件が腫瘍の発生に影響をもつという事実を証明するには、大規模な調査が必要となり、各臓器の学会と地域がん登録のシステムなどとの密接な連携が必要である。

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) Asaumi, Y. et al. : *Circulation*, **115** : 2022-2032, 2007.

7) Drueke, 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

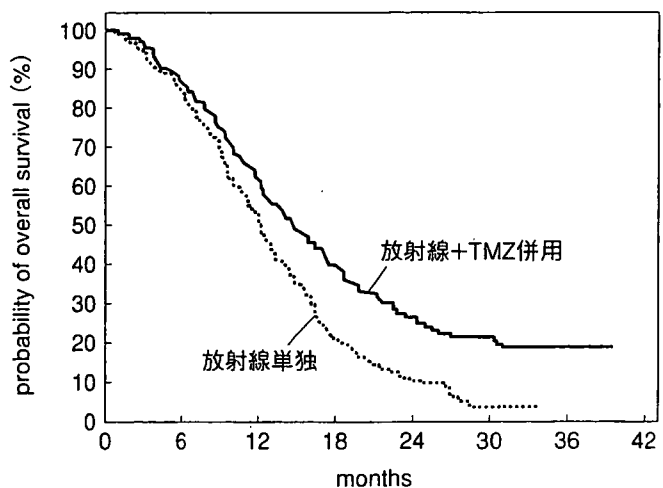
悪性脳腫瘍の代表ともいえる悪性神経膠腫(グリオーマ)は, いまなお治療困難な疾患のひとつであり, 治療のスタンダードも確立していない。1970年代から欧米では第Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され, その結果, 予後を改善する因子として手術による摘出, 放射線治療などがあげられてきた。化学療法については有意に予後の改善につながる薬剤はなく, BCNU (carmustine) などの nitrosourea 系薬剤が, そのなかでも生存期間延長の傾向があり, 20年来補助療法薬剤として用いられてきた。2002年に発表されたメタアナリシスでは, 悪性神経膠腫に対し nitrosourea 系抗癌剤を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。

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.

洪井壮一郎/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。

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、Anderson¹⁾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

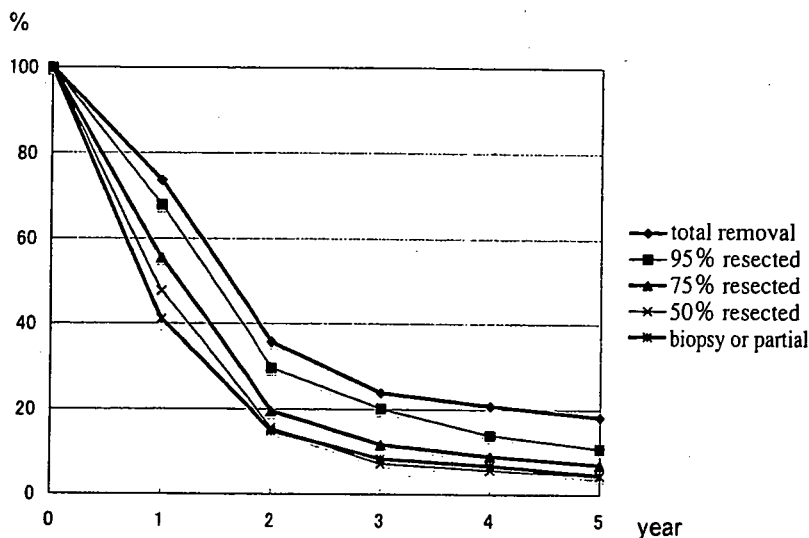


Fig. 1 Survival curves of glioblastoma by surgery

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

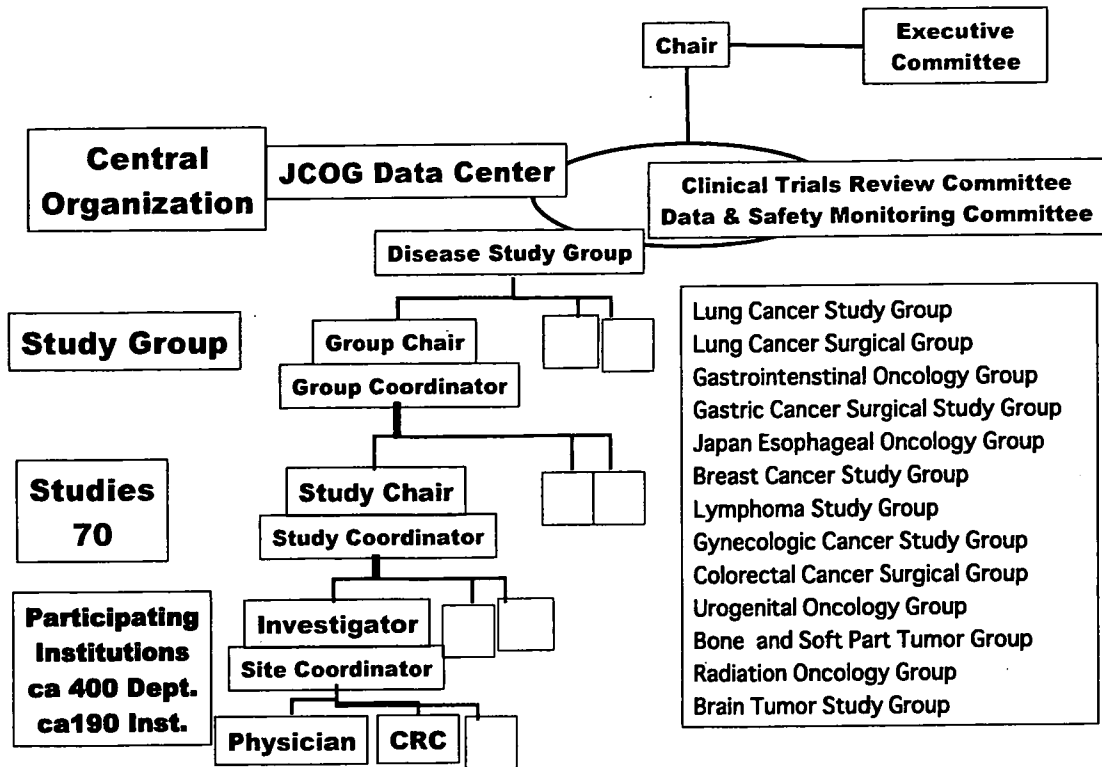


Fig. 2 The Organization of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). The Brain Tumor Study Group was organized in 2002 supported by Health, Labour Science Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare.

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 相試験を計画中等である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 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

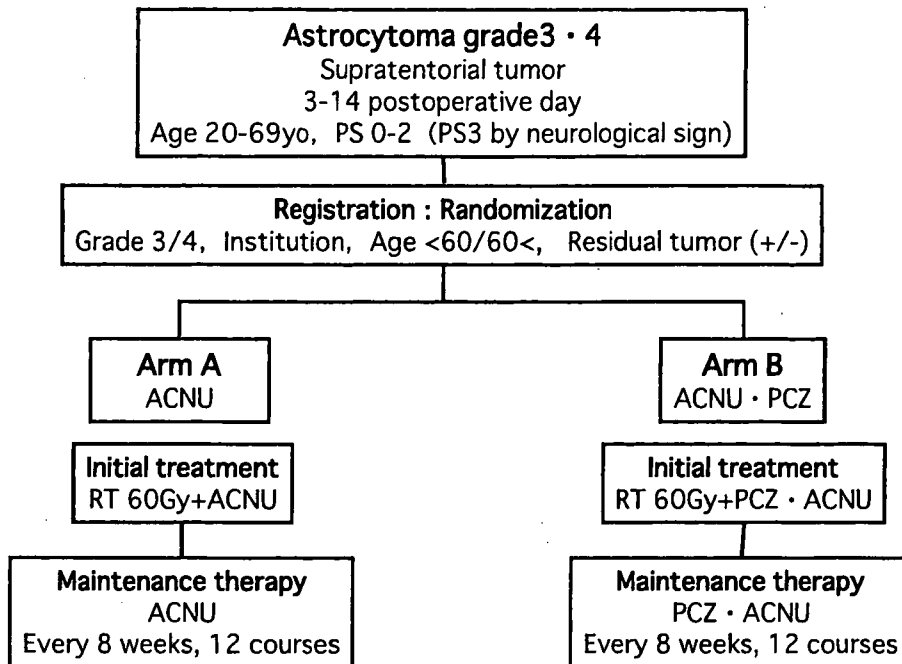


Fig. 3 Scheme of the JCOG 0305 protocol entitled “A randomized phase II / III study of ACNU versus procarbazine plus ACNU as a postoperative chemoradiotherapy for astrocytoma grade 3 and 4.” The purpose of this study is to establish a standard therapy for malignant gliomas in Japan.

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ールを作成し、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プロトコー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 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 multiform. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 3) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finksles-tein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdavid 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, Odum 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, Sztatowski 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 nitrosourea 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

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1p, 19q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

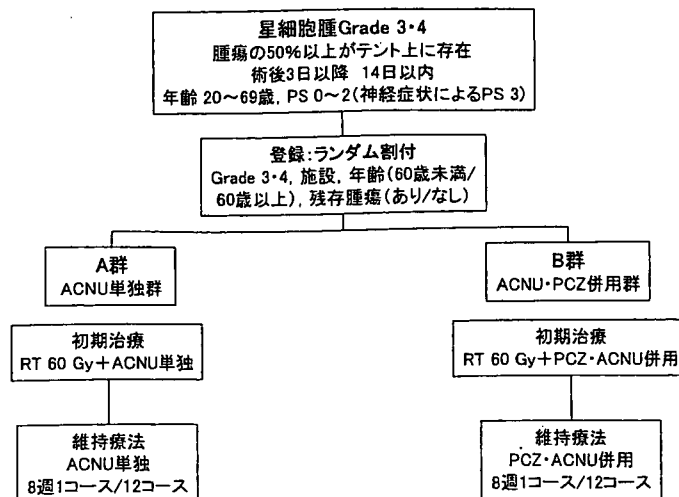


図1 JCOG脳腫瘍研究グループによる多施設共同試験プロトコールシエマ

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%の奏効率があつ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、いづ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っていると見える程度である。

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、テーラーメード治療

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

1. MGMT による nitrosourea 系薬剤耐性の克服

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

2. 染色体 1 p, 19 q 欠失を示す乏突起膠腫の治療

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

化学療法に感受性の高い腫瘍と考えられてきた。特に染色体1番の短腕(1p)および19番長腕(19q)の欠失を認める症例において procarbazine, CCNU, vincristine による化学療法(PCV療法)が極めて有効であることが示されている^{26,27)}。手術検体において染色体欠失を調べ、1p, 19q欠失のある例については、積極的にPCV療法を行っていくのが望ましい。国内ではCCNUの代わりにACNUを用いるPAV療法が代替療法として用いられている。

おわりに

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

文 献

- Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11th ed. *Neurol Med Chir* 40(suppl), 2003.
- Winger MJ, Macdonald DR and Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults: The prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493, 1989.
- Anderson AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17: 475-484, 1978.
- Walker MD, Green SB, Byar DP, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
- Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- Green SB, Byar DP, Walker MD, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 67: 121-133, 1983.
- Walker MD, Strike TA and Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
- Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
- Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol Med Chir* 44: 220-221, 2004.
- Valanvanis C, Souliotis VL and Kyrtopoulos SA: Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994.
- Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Cancer* 82: 355-361, 1998.
- Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, et al: A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neurooncol* 4: 261-267, 2002.
- Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, et al: Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM). Consecutive results of a randomized phase III trial by EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trial Group. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14 S (July 15 Supplement), 2004: 2
- Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neurooncol* 5: 79-88, 2003.
- Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, et al: Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma: implications for patient management. *Cancer Invest* 22: 1-9, 2004.
- Morabito A, Fanelli M, Carillio G, et al: Thalidomide prolongs disease stabilization after conventional therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Oncol Rep* 11: 93-95, 2004.
- Fine HA, Wen PY, Maher EA, et al: Phase II trial of thalidomide and Carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 21: 2299-2304, 2003.
- Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, et al: Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 60: 5143-5150, 2000.
- Rich JN, Reardon DA, Peery T, et al: Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-142, 2004.
- Kunwar S: Convection enhanced delivery of IL 13-PE 38 QQR for treatment of recurrent malignant glioma: presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies. *Acta Neurochir Suppl* 88: 105-111, 2003.
- Weaver M and Laske DW: Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM 107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol* 65: 3-13, 2003.
- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, et al: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci* 84: 265-269, 1987.
- Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, et al: Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR1) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54: 357-361, 1994.
- Pegg AE: Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: Regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50: 6119-6129, 1990.