

- 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*

渋谷 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3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 末外恵一)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。

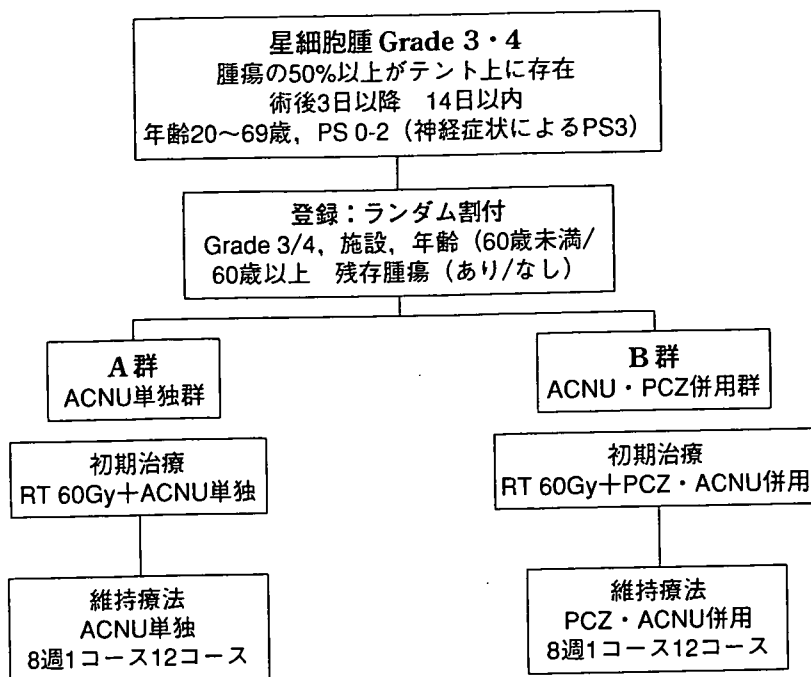


図1 JCOG 0305 臨床試験シエマ'

〈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、抗腫瘍効果を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grade3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なことから、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⁾。

表2 悪性グリオーマに対するテーラーメイド化学療法

1. 耐性のない薬剤の選択 (薬剤耐性遺伝子の検索)

遺伝子名	耐性を示す薬剤
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. 耐性機構の克服

MGMT に対する O⁶-benzylguanine, procarbazine

3. 感受性の高い形質を持つ腫瘍の選択

1p, 19q 欠失 anaplastic oligodendroglioma に対する PCV(PAV)療法

3) 毒素

弱毒化した毒素を直接腫瘍あるいはその周辺に注入して抗腫瘍効果を得ようという治療法である。腫瘍周辺まで十分に毒素が浸透するように、陽圧をかけて持続的に注入する方法 (convection-enhanced delivery system) がとられている。さらに腫瘍との親和性を高めるため、グリオーマの大半に発現しているとされる Interleukin-13 (IL-13) 受容体を標的とし、IL-13 に緑膿菌毒素 PE38 を結合させた IL-13-PE38 や transferrin とジフテリア毒素を結合させた transferrin-CRM107 による臨床応用が開始されている^{18,32)}。

3. テーラーメイド治療

同一疾患に対して、同一のプロトコールによる治療を行い、その効果を判定し、治療の標準化をはかるといふ臨床研究の方法論に対し、個々の腫瘍の特殊性を見出し、それに適合した治療法を選択していこうというのが、テーラーメイド治療である。化学療法におけるテーラーメイド治療法としては、主に感受性の高い薬剤の選択という形で研究が進められている(表2)。しかしながら、現在のところ、グリオーマにおいては、胚細胞腫瘍に対する cisplatin や carboplatin などのプラチナ系抗癌剤を主体とした治療のような極めて有効な薬剤がなく、テーラーメイド治療が実施できてもその効果はまだ不十分である。

1) 薬剤耐性遺伝子の検索

脳腫瘍に限らず、多くの悪性腫瘍に薬剤耐性機構の存在が知られている。代表的なものとしては、multi-drug resistance (MDR)-1 の遺伝子産物である p-glycoprotein があり、細胞外に薬剤を排出する働きにより、

adriamycin, vincristine, cyclophosphamide, methotrexate など多くの薬剤に同時に耐性を示す⁸⁾。Multi-drug resistance-associated protein (MRP)-1 も同様に、etoposide や adriamycin に耐性を示すことが知られている¹⁰⁾。その他、悪性グリオーマに対する標準治療薬として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、MGMT であると考えられている^{21,25)}。これらの耐性機構に関係する遺伝子や蛋白の発現を調べ、発現の高い耐性機構と無関係の薬剤を選択して使用するという方法も、消極的な方法ではあるがテーラーメイド治療の1つと言える。

2) 薬剤耐性の克服

薬剤耐性を積極的に克服して治療効果を高めようとする試みで、nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構となっている MGMT を低下させた後に、ACNU や BCNU を投与するという治療法である。前述の JCOG 臨床試験もこの理論を用いたものであり、摘出した腫瘍細胞での MGMT を mRNA レベルあるいは蛋白レベルで測定し、その発現が認められれば、それを低下させる作用を持つ procarbazine や O⁶-benzylguanine を投与した上で、nitrosourea 系抗癌剤を投与するという形をとればテーラーメイド治療の1つとして挙げることができる。

3) 染色体 1p, 19q 欠失を示す乏突起膠腫に対する PCV(PAV)療法

分子生物学知見と治療とが明確なつながりをもった数少ない事象の1つである。悪性グリオーマの中でも退形成性乏突起膠腫は、化学療法に反応する疾患とされていたが、その中でも染色体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 procar-

bazine, 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きた^{3,13)}。手術によって採取された腫瘍での1p, 19qの欠失を調べ、それが認められる症例において積極的にPCV療法を行っていくのは、テーラーメイド化学療法といえる。国内においてはCCNUの代わりに同じnitrosourea系抗癌剤のACNUが用いられ、PAV療法として行われている。しかしながら、1p, 19qの欠失が認められなかった場合にそれに代わる治療法がないというのが現状である。

おわりに

膠芽腫をはじめとする悪性グリオーマの治療成績は、残念ながら30年前と比べほとんど改善していないといえる。手術方法がいかに進歩しても手術侵襲を加えることのできない領域があり、将来的にも手術のみによって予後を改善させることは期待できない。BCNUやACNUが主な治療薬として用いられていた時代から考えると、近年その有効性が統計的に証明されている薬剤が出現してきたが、その効果も数カ月の生存期間延長を示すのみである。個々の腫瘍の性質に合わせたテーラーメイド治療も工夫されているが、現在までのところ画期的な効果を示す方法は出現していない。このような状況下で今しなければならないことは、将来に向けて、より良い治療法を求めてのエビデンスの蓄積であり、しっかりとしたデータ管理システムのもとに臨床研究を進め、わずかでも治療成績の優れた治療法を一つひとつ積み重ねていくことであるといえる。

文 献

- Anderson AP : Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta Radiol* 17 : 475-484, 1978
- 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
- 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
- Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52 : 997-1007, 1983
- Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, Rabbitt J, Page M, Nicholas MK, Prados MD : Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60 : 353-357, 2004
- Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996), 11th Ed, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40 (suppl), 2003
- Fine HA, Wen PY, Maher EA, Viscosi E, Batchelor T, Lakhani N, Figg WD, Purow BW, Borkowf CB : Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol* 21 : 2299-2304, 2003
- Fojo AT, Ueda K, Slamon DJ, Poplscck DG, Gottesman MM, Pastan I : Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 84 : 265-269, 1987
- Gilbert MR, Friedman HS, Kuttlesch JF, Prados MD, Olson JJ, Reaman GH, Zaknoen SL : A phase II study of temozolomide in patients with newly diagnosed supratentorial malignant glioma before radiation therapy. *Neuro-oncol* 4 : 261-267, 2002
- Grant CE, Valdimarsson G, Hipfner DR, Almquist KC, Cole SP, Deeley RG : Overexpression of multidrug resistance-associated protein (MDR) increases resistance to natural product drug. *Cancer Res* 54 : 357-361, 1994
- Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, Mealey 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 Rev* 67 : 121-133, 1983
- 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
- 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
- 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. pp42-45, (長寿科学振興財団) 2005
- Kilic T, Alberta JA, Zdunek PR, Acar M, Iannarelli P, O'Reilly T, Buchdunger E, Black PM, Stiles CD : 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
- 16) Kleihues P, Ohgaki H : Primary and secondary glioblastomas : from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol* 1 : 44-51, 1999
 - 17) Kleinberg LR, Weingart J, Burger P, Carson K, Grossman SA, Li K, Olivi A, Wharam MD, Brem H : Clinical course and pathologic findings after Gliadel and radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma : implications for patient management. *Cancer Invest* 22 : 1-9, 2004
 - 18) Kunwar S : Convection enhanced delivery of IL13-PE38QQR for treatment of recurrent malignant glioma: presentation of interim findings from ongoing phase 1 studies. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 88 : 105-111, 2003
 - 19) Morabito A, Fanelli M, Carillio G, Gattuso D, Sarmiento R, Gasparini G: Thalidomide prolongs disease stabilization after conventional therapy in patients with recurrent glioblastoma. *Oncol Rep* 11 : 93-95, 2004
 - 20) 野村和弘 : 神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究. 平成14年度厚生労働省がん研究助成金による研究報告集, pp114-118, 2002
 - 21) Pegg AE : Mammalian O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase : regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50 : 6119-6129, 1990
 - 22) Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, Wikstrand CJ, Van Duyn LB, Dancey JE, McLendon RE, Kao JC, Stenzel TT, Ahmed Rasheed BK, Tourt-Uhlig SE, Herndon JE 2nd, Vredenburgh JJ, Sampson JH, Friedman AH, Binger DD, Friedman HS : Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22 : 133-142, 2004
 - 23) 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, pp34-36, (長寿科学振興財団) 2005
 - 24) 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 (Tokyo)* 44 : 220-221, 2004
 - 25) 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
 - 26) Stewart LA, 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
 - 27) 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 ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005
 - 28) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64 : 53-57, 1986
 - 29) Valanvanis 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
 - 30) 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
 - 31) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 5 : 1725-1731, 1979
 - 32) Weaver M, Laske DW : Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol* 65 : 3-13, 2003
 - 33) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J, Ram Z : A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5 : 79-88, 2003
 - 34) 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

星細胞腫grade3/4に対するACNU vs ACNU+PCZ による第II/III相試験 (JCOG 0305臨床試験)

A phase II/III study for astrocytoma grade 3 and 4 using
ACNU versus procarbazine and ACNU : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0305)

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

渋井 壮一郎、宮北 康二、大西 晶子、成田 善孝、野村 和弘

JCOG脳腫瘍グループ*

【はじめに】

1970年代より欧米では、悪性グリオーマに対する多施設共同試験が行われ、この疾患に対するエビデンスの蓄積がなされてきたのに対し、国内ではそのような基盤が構築されておらず、世界に発信できるエビデンスが存在しないと言っても過言ではない¹⁻⁴⁾。悪性グリオーマに対する化学療法剤として、国内でひろく用いられているnimustine hydrochloride (ACNU) さえもTakakuraら⁵⁾の第III相試験の結果があるのみで、その結果としては術後の放射線単独治療群に比べ、ACNU併用の放射線治療が生存率において有意な差をもって優れているというものではなかった。すなわち、国内においては、悪性グリオーマに対する標準治療が存在しているとは言えず、community standardとしてACNUが用いられているに過ぎない。このような状況下で、平成14年、厚生労働科学研究費の補助により、国内における標準的治療を確立する目的

でJCOG脳腫瘍グループが結成され、星細胞腫grade 3および4に対する多施設共同試験が開始された。

【日本臨床腫瘍研究グループ

(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG)とは]

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。その目的は、当時、国内の各施設、各グループで個別に実施され、その解析方法も曖昧であった臨床研究をエビデンスとなり得る科学的研究にするための支援であり、国立がんセンターに置かれた統計センターがその基礎となった。現在、約190の医療機関、400の診療科が参画し、主に第II相・第III相臨床試験を行って新治療の効果の評価や標準治療の確立に努めている (Fig.1)。

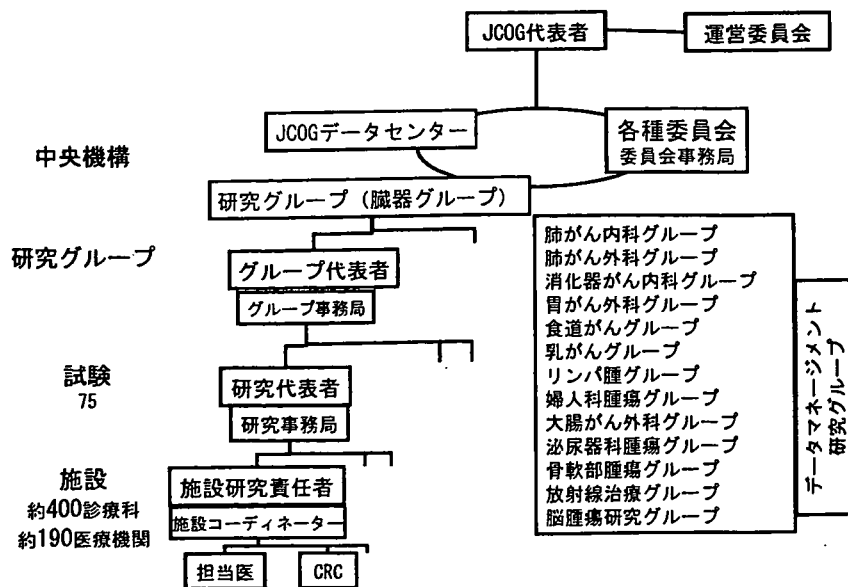


Fig.1
JCOGの機構

JCOG脳腫瘍グループについては、2002年度に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）」班が母体となり、JCOG内13番目の臓器グループとして組織された。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、国立がんセンター中央病院に事務局を置き、悪性グリオーマおよび転移性脳腫瘍に関するJCOG臨床研究を実施している。今回は、現在登録進行中である星細胞腫grade 3/4に対する臨床研究について紹介する。

【JCOG脳腫瘍グループによる臨床試験】

JCOG 0305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、国内における悪性神経膠腫の標準治療を確立することを目的としている⁶⁾。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、脳腫瘍全国統計による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⁷⁾。その原因のひとつが、nitrosourea系抗癌剤に対する耐性機構O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (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-alkylguanine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⁸⁾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⁹⁾は再発glioblastoma 58例に対し、day 1-5にprocarbazine 100mg/m² 5日間経口投与、day 3および5にBCNU 80mg/m² 静脈内投与、day 3にvincristine 1.4mg/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 response 11例（19.0%）という治療効果を得ている。これらの事実をもとにprocarbazineをACNUに先立って投与する方法を新治療とし、従来のACNU単独療法との効果を比較し、国内での標準的治療法を確立する臨床試験を開始するに至った。

【JCOG 0305プロトコール】

JCOG 0305臨床試験の概要は下記のとおりである。

1. 適格基準

- 1) 手術または生検により、組織診断が星細胞腫 grade 3または4と証明されている。
- 2) 術前の画像診断により、腫瘍体積の50%以上がテント上に存在すると考えられる。
- 3) 術前MRIにて、視神経・嗅神経・下垂体に腫瘍を認めない。
- 4) 術前MRIにて、多発病変・播種のいずれも認めない。
- 5) 60Gyまで照射される計画照射体積が脳の1/3未満と考えられる。
- 6) 星細胞腫手術（摘出またはもしくは生検）後、3日以降14日以内である。
- 7) 登録時年齢が20歳以上69歳以下である。
- 8) ECOGによるperformance status (PS) 0, 1, 2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS 3のいずれかである。
- 9) 星細胞腫Grade 3・4に対して初回治療例である。
- 10) 他のがん種に対する治療も含め、放射線治療・化学療法いずれの既往もない。
- 11) 下記のすべての条件を満たす。

白血球	≥3,000/mm ³
ヘモグロビン	≥8.0g/dl
血小板数	≥100,000/mm ³
GOT	≤100 IU
GPT	≤100 IU
クレアチニン	≤1.5mg/dl
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、同意の確認を患者本人の定める代筆者の署名によって行ってもよい。

2. 除外基準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断されるcarcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
 - 2) 治療が必要な髄膜炎および肺炎を合併。
 - 3) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
 - 4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
 - 5) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
 - 6) 3ヶ月以内の心筋梗塞の既往、もしくは不安定狭心症を有する。
 - 7) 肺線維症もしくは間質性肺炎の既往を有する。
- 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、データセンターに連絡する。連絡を受けたデータセンターでは、

施設、組織診断 (grade3かgrade4か)、年齢 (60歳未満か60歳以上か)、術後3日以内に撮影されたMRIで残存腫瘍があるかないかの4点を割付調整因子としてランダム割付を行う。

3. プロトコル治療 (Fig.2)

JCOGデータセンターに登録された症例はランダム割付され、A群としては、放射線照射第1日目および36日目にACNU 80mg/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 80mg/m²を経口投与し、服用8日目にACNU 80mg/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2cmのマージンをつけた領域に60Gy、MRIのT2強調画像+2cmの領域に50Gyの照射を行う。ただしマージンについては、脳幹、視神経、網膜の耐容線量を優先し、縮小可としている。

4. エンドポイント

本試験は、ランダム化第II/III相試験として実施される。即ち、procarbazineを先行投与しACNUを静脈内投与する治療法について、第II相試験が行われていないため、ランダム割付後、B群56例について6ヶ月生存割合をprimary endpoint、有害事象発生割合をsecondary endpointとして解析する。この際、6ヶ月生存の閾値80%、期待値は90%と設定し、 $\alpha=0.1, \beta=0.2$ として予定症例数を算出した。

第II相レベルを通過した場合、そのまま第III相試験に移行する。第III相でのprimary endpointは生存期間、secondary endpointは無増悪生存期間、奏効割合、

完全奏効割合、有害事象とした。ここでは、第II相段階対象集団におけるgrade3とgrade4の症例数比を2:3と仮定し、ACNU群の2年生存割合をgrade3,4でそれぞれ50%, 20%と予想する。期待されるACNU・procarbazine併用群の生存期間がハザード比で1/1.35以下(2年生存割合で星細胞腫grade3およびgrade4でそれぞれ59.8%, 30.4%以上)であるかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録5年、追跡2年、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力75%とすると必要症例数は合計284例、10%程度の不適格例を想定して、両群合計310例を予定登録数とした。

本試験プロトコルは、2004年3月にJCOG委員会の承認を受け、倫理審査委員会を通過した施設より順次登録が開始された。同年6月に第1例目の登録がなされ、その後若干予想を下回るペースであるが、2005年12月には70症例を突破した。

【おわりに】

原発性脳腫瘍の発生率は、10万人に11~12人とされ、その内、今回対象とした星細胞腫grade3およびgrade4は14%を占めるに過ぎない。このような希少疾患に対する臨床研究では、多施設共同試験が必須であるが、今まで国内の脳腫瘍治療分野では、そのような基盤が構築されておらず、エビデンスとなり得る研究結果に乏しかった。今回、JCOG脳腫瘍グループでの臨床試験が開始されたことにより、質の高いデータ管理のもとでの臨床研究が実施されることになり、今後の脳神経外科領域で臨床研究の方向づけとなるものと期待される。

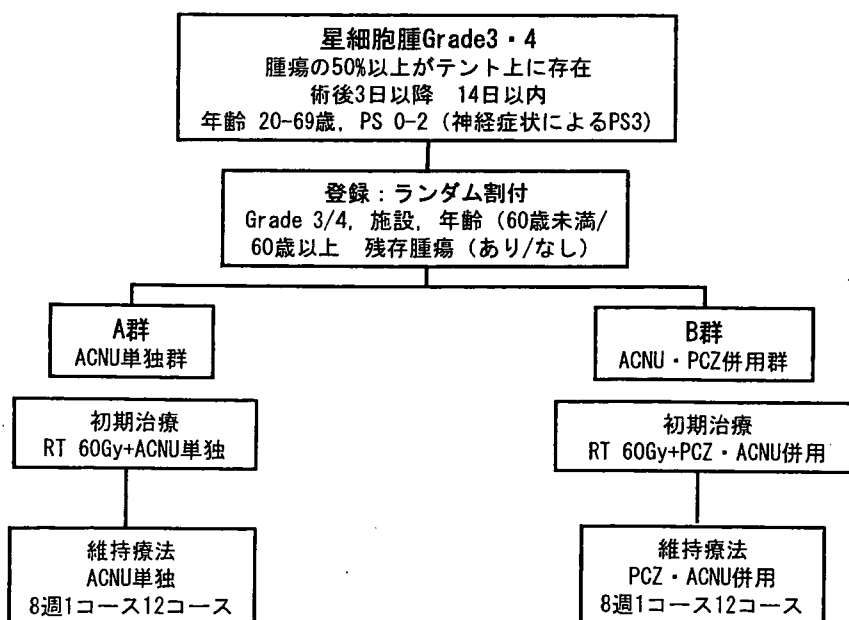


Fig.2

JCOG 0305プロトコルシェーマ

【文献】

- 1) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Eng J Med 303 : 1323-1329, 1980
- 2) 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
- 3) 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 Treatment Reports 67 : 121-133, 1983
- 4) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 5 : 1725-1731, 1979
- 5) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 64 : 53-7, 1986
- 6) 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 chirur 44 : 220-221, 2004
- 7) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11TH Ed. Neurol Med-chirur 40(suppl), 2003
- 8) Valanvanis C, Souliotis VL, Kyrtpoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-alkylguanine-DNA arkytransferase in rat tissues. Carcinogenesis 15 : 1681-1688, 1994
- 9) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al : A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. Cancer 82 : 355-361, 1998

* JCOG脳腫瘍グループ

代表 野村 和弘(国立がんセンター中央病院)

事務局 渋井 壮一郎(国立がんセンター中央病院)

JCOG 0305研究グループメンバー(順不同)

澤村 豊(北海道大学)、隈部俊宏(東北大学)、嘉山孝正(山形大学)、高橋英明(新潟大学)、
浅井昭雄(埼玉医科大学)、西川 亮(埼玉医科大学)、藤巻高光(帝京大学)、
村垣善浩(東京女子医科大学)、矢崎貴仁(慶応義塾大学)、永根基雄(杏林大学)、
田中克之(聖マリアンナ医科大学)、藤堂具紀(東京大学)、倉津純一(熊本大学)、
角美奈子(国立がんセンター中央病院)、中村博彦(中村記念病院)、南田善弘(札幌医科大学)、
河内正人(三愛病院)、別府高明(岩手医科大学)、吉田 純(名古屋大学)、橋本信夫(京都大学)、
松村 明(筑波大学)

Randomized Controlled Trial on Malignant Brain Tumors

—Activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group—

Soichiro SHIBUI, M.D.

Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo

Abstract

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group was organized with the support of the Health and Labour Sciences Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare. The group is now preparing a multi-institutional randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4. The overall survival and response rates will be compared between the patients treated with ACNU and those treated with ACNU plus procarbazine. This study, under the surveillance of the JCOG, aims to set a standard protocol for treating patients with malignant glioma. Moreover, the study will establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

Key words: Japan Clinical Oncology Group, randomized controlled trial, malignant glioma, ACNU, procarbazine, O⁶-methylguanine deoxyribonucleic acid-methyltransferase

Introduction

The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) is a multi-institutional cooperative oncology group conducting clinical research for cancer and related problems.²⁾ JCOG consists of 13 oncology groups as of 2003. The Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) was organized in April 2002 with support from the Health and Labour Research Grants of the Ministry of Health, Labour and Welfare in order to establish a standard therapy for malignant brain tumors.

This study describes a randomized controlled phase II/III study of chemoradiotherapy using ACNU versus procarbazine and ACNU for astrocytoma grades 3 and 4.

Materials and Methods

Patients with newly diagnosed supratentorial astrocytoma grade 3 or 4 will be enrolled and randomly divided into two groups. Patients in Group A will be treated with ACNU (80 mg/m² iv) during the postoperative radiotherapy (60 Gy local), whereas patients in Group B with procarbazine (80 mg/m² for 10 days per os) preceding and in addition to the administration of ACNU. Each regimen will be repeated every 8 weeks for 2 years if tolerated by the patients. The primary endpoint is the overall survival rate and the secondary endpoints are the response rate on magnetic resonance imaging and the frequency of adverse events. This study starts as a randomized phase II trial and proceeds to the phase III study if the efficacy of the Group B regimen in phase II warrants a study continuation.

The study protocol was developed under guidance of the JCOG and approved by the institutional review board of the institution to which each JCOG-BTSG member belongs. The study will be performed under surveillance by the JCOG.

Results

This study starts at the beginning of 2004. The expected number of patient enrollments is 310 in 5 years. The collected data will be monitored and statistical analyses carried out by the JCOG Data Center. The results will be evaluated by the Steering Committee.

Discussion

A standard therapy for malignant gliomas has not been established and various trials have been carried out. In most neurosurgical institutes in Japan, nimustine hydrochloride (ACNU) is administered in conjunction with conventional radiotherapy after surgical removal of the tumor. However, this common treatment regimen has never been scientifically justified by a randomized controlled study, and so should be considered "community standard."

The efficacy of ACNU in malignant glioma patients was evaluated in a group who received post-operative administration of ACNU in conjunction with radiation therapy and another group was received only radiation therapy.⁴⁾ This controlled study revealed an improved response rate for the patients treated with ACNU, however, no significant difference in overall survival was observed between the two groups.

ACNU is one of the most effective chemotherapeutic agents to date for malignant gliomas. ACNU passes through the intact blood-brain barrier and alkylates deoxyribonucleic acid (DNA) causing the anti-tumor effect. Most malignant gliomas nevertheless recur after ACNU chemotherapy and radiotherapy. Malignant gliomas frequently express high activities of O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT), a DNA repair enzyme, which is considered to be one of the causes of the chemoresistance to ACNU. Procarbazine is another alkylating agent that yields O⁶-alkylguanine.³⁾ If procarbazine is administered prior to ACNU as in our current

Correspondence to: Soichiro Shibui, M.D., Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. Tel: +81-3-3542-2511, Fax: +81-3-3542-3815, e-mail: sshibui@ncc.go.jp

protocol, we expect the abundant O⁶-alkylguanine to deprive MGMT, leading to increased efficacy of ANCU.⁵⁾ A similar treatment protocol was applied using BCNU, procarbazine, and vincristine to 58 patients with recurrent glioblastoma and reported a high response rate of 29% (complete response 10.3%, partial response 19%).¹⁾

In order to establish a standard therapy for a certain clinical entity, strict randomized controlled studies are essential. Few such studies in the neuro-oncological field have been carried out in Japan. Brain tumor is one of the so-called orphan diseases. Hence, multi-institutional cooperation is essential to accomplish randomized trials that require a large number of patient enrollment. JCOG is a group of oncologists that conduct cooperative studies on various cancers in Japan. The BTSG was newly organized in JCOG and is now preparing this randomized trial in an unprecedented organized manner. Upon completion, this study should provide a scientific basis for the standard therapy for malignant gliomas. Moreover, we hope to establish a proper methodology for performing randomized studies in the field of neuro-oncology.

References

- 1) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Passetto 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
- 2) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, Yamaguchi N, members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG): Japan Clinical Oncology Group (JCOG). *Jpn J Clin Oncol* 28: 158-162, 1998
- 3) Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, Pancqalis GA, Kytopoulos SA: Accumulation of O⁶-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationship with dose and repair. *Cancer Res* 50: 2759-2764, 1990
- 4) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 5) Valavanis C, Souliotis VL, Kytopoulos SA: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O⁶-methylguanine and the depletion and recovery of O⁶-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15: 1681-1688, 1994

Appendix: Members of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group

Akio Asai (Saitama Medical School, Saitama), Takamitsu Fujimaki (Teikyo University, Tokyo), Takamasa Kayama (Yamagata University, Yamagata), Masato Kochi (Kumamoto University, Kumamoto), Toshihiro Kumabe (Tohoku University, Sendai, Miyagi), Yoshihiro Muragaki (Tokyo Women's Medical University, Tokyo), Motoo Nagane (Kyorin University, Mitaka, Tokyo), Hirohiko Nakamura (Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido), Ryo Nishikawa (Saitama Medical School, Saitama), Kazuhiro Nomura (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Yutaka Sawamura (Hokkaido University, Sapporo, Hokkaido), Soichiro Shibui (National Cancer Center Hospital, Tokyo), Hideaki Takahashi (Niigata University, Niigata), Katsuyuki Tanaka (St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa), Tomoki Todo (University of Tokyo, Tokyo), Toshiaki Yamaki (Sapporo Medical University, Sapporo, Hokkaido), Takahito Yazaki (Keio University, Tokyo), Minako Sumi (National Cancer Center Hospital, Tokyo)

原著

補足運動野症候群を呈した神経膠腫手術例の検討

渡辺茂樹* 櫻田香* 毛利渉*
佐藤慎哉* 嘉山孝正*

Supplementary Motor Area Syndrome with Frontal Glioma

Shigeki Watanabe*, Kaori Sakurada*, Wataru Mori*,
Shinya Sato*, Takamasa Kayama*

Abstract

The supplementary motor area (SMA) is a region located within each cerebral hemisphere at the posterior medial border of the frontal lobe. It is considered to play an important role in planning, initiating and maintaining sequential motor actions. In this report, we aimed to confirm or invalidate the somatotopic organization of the SMA, correlates the pattern of clinical symptoms observed after SMA removal with the extent of resection. Although there was no apparent change shown in the monitoring of intraoperative motor evoked potential (MEP), four patients displayed postoperative SMA syndrome on the side of the body contralateral to the SMA resection. All patients developed postoperative severe hemiplegia. One dominant frontal glioma patient was followed by transient mutism and motor aphasia. In this study, there is no correlation between extent of SMA resection and postoperative clinical pattern of deficits.

(Received: January 15, 2007, Accepted: March 14, 2007)

Key words : supplementary motor area syndrome, glioma, MEP

はじめに

補足運動野 (supplementary motor area: SMA) は、前頭葉内側部に存在し、前交連 (anterior commissure: AC) を通り、前交連 (AC) - 後交連 (posterior commissure: PC) line に垂直な VCA (vertical commissure anterior) line により、前方の pre SMA と後方の SMA proper とに区別される¹⁾。SMA proper は運動の企画、開始、維持を担っているとされ、前方から顔面、上肢、下肢という体部位局在がある²⁾との報告もなされている。

SMA の障害により、対側の麻痺と、優位半球病変では mutism が生じるが、それらは比較的急速に回復するこ

とが特徴とされ、補足運動野症候群 (SMA 症候群) と呼ばれている。今回われわれは、当科で開頭術を行った前頭葉 glioma のうち SMA 症候群を呈した 4 例において、SMA の摘出範囲と従来報告されている SMA の体部位局在との関係についての検証をしたので報告する。

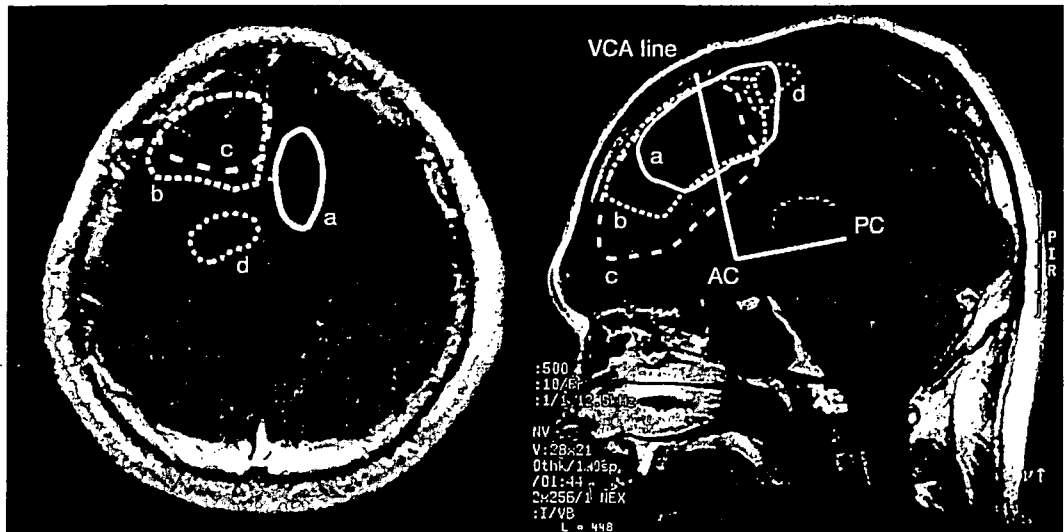
I. 対象と方法

当科にて、1994 年から現在まで開頭術を行った 44 例の前頭葉 glioma のうち、術後 SMA 症候群を呈した症例は 4 例 (9.1%) であった (Table 1)。この 4 症例において、①術前後の MRI における SMA 領域と腫瘍局在、切除範囲の関係を比較し、②運動障害および言語障害の経過と、SMA の切除範囲との関係について検討した。

* 山形大学医学部脳神経外科 Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine
[連絡先] 嘉山孝正 = 山形大学医学部脳神経外科 (〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2) Address reprint requests to: Takamasa Kayama,
Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

Table 1 Summary of the 4 patients.

Case	Age/Sex	Lesion side	Dominant or non-dominant	Pathology	MIB-1 L.I.	MEP D-wave
1	49/F	left	dominant	oligodendroglioma	5.0	no change
2	35/M	right	non-dominant	oligodendroglioma	10.6	no change
3	51/F	right	non-dominant	oligodendroglioma	3.2	no change
4	18/M	right	non-dominant	oligoastrocytoma	7.4	no change

Fig. 1 Resection area in the 4 patients on T₁ weighted magnetic resonance image (MRI)

年齢は18～51歳(平均38.2歳), 男性2例, 女性2例であった。病変は左側が1例, 右側が3例であり, 左側の1例のみが優位側病変で, 他3例は非優位側病変であった。病理診断は, oligodendroglioma 3例, oligoastrocytoma 1例である。MIB-1 labeling indexは3.2～10.6%(平均6.6%)であった。全例で術中MEPモニタリングを施行したが, D-waveのamplitudeの低下や消失は認めなかった。

II. 代表症例

〈症例1〉 49歳 女性

診断 左前頭葉 oligodendroglioma

経過 全身痙攣にて発症した。頭部MRIでは左前頭葉に径4cmのT₁ low, T₂ high, Gdにて淡く造影される病変を認めた。Low grade gliomaの診断で, 開頭腫瘍摘出術を施行した。術中MEPモニタリングでD-responseの変化なく腫瘍を全摘出した。術直後よりDejong 1の右片麻痺とmuteを認めた。術後1日目より麻痺は徐々に改善, 術後1週間では上下肢ともにDejong 3まで回復した。また, 術後2週間より発語も可能となり,

その後, 術後1カ月ほどで運動障害, 言語障害ともほぼ完全に消失した。病理診断は oligodendrogliomaであった。放射線化学療法を施行し, 術後2年が経過した現在も再発はみられていない。

III. 結果

1. 術前後のMRIの比較 (Fig. 2)

症例1は優位半球, 症例2, 3, 4は非優位半球に腫瘍が存在していた。全例で切除範囲がVCA line後方にとり及んでおり, SMA properの領域が部分摘出されていた。症例1, 2, 3はSMA proper前方が主体であり, 症例4ではSMA proper後方に局限していた。全例で切除範囲は, 一次運動野や言語野には及んでいなかった。

2. 臨床症状の経過 (Fig. 3)

優位半球病変を切除した症例1においてのみ一過性のmutismを認め, 非優位半球病変の症例2, 3, 4では言語障害は認めなかった。また, 全例で反対側に上下肢の運動麻痺を認め, 上肢のみあるいは下肢のみに局限した運動麻痺は認めなかった。また, 症状の経過としては,

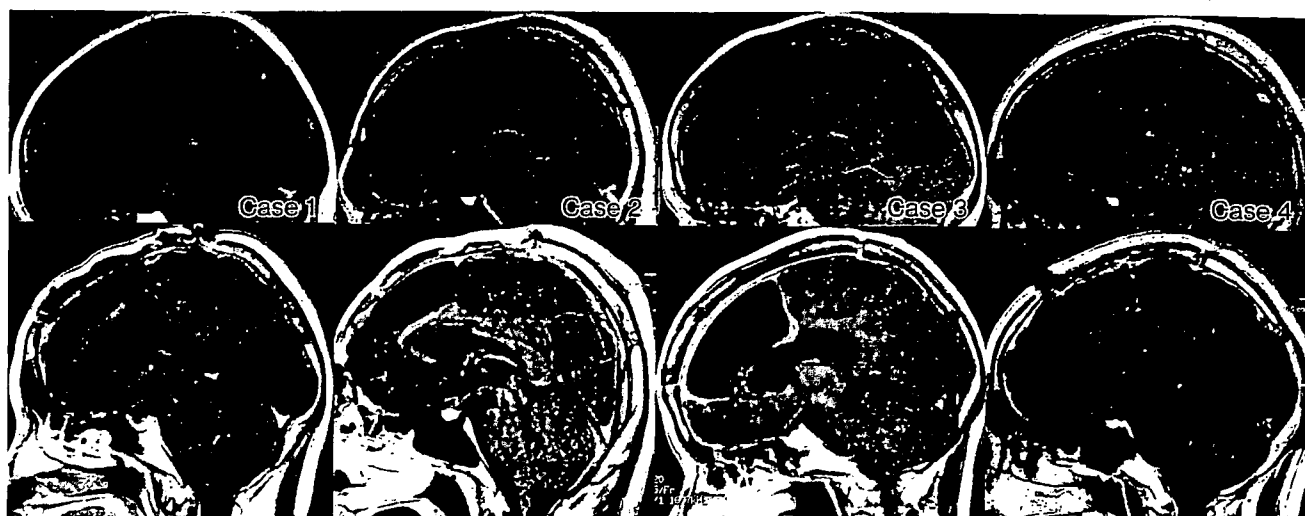


Fig. 2 Pre(upper line)-and post(lower line)-operative Gd-enhanced, T1 weighted magnetic resonance images obtained on the 4 patients

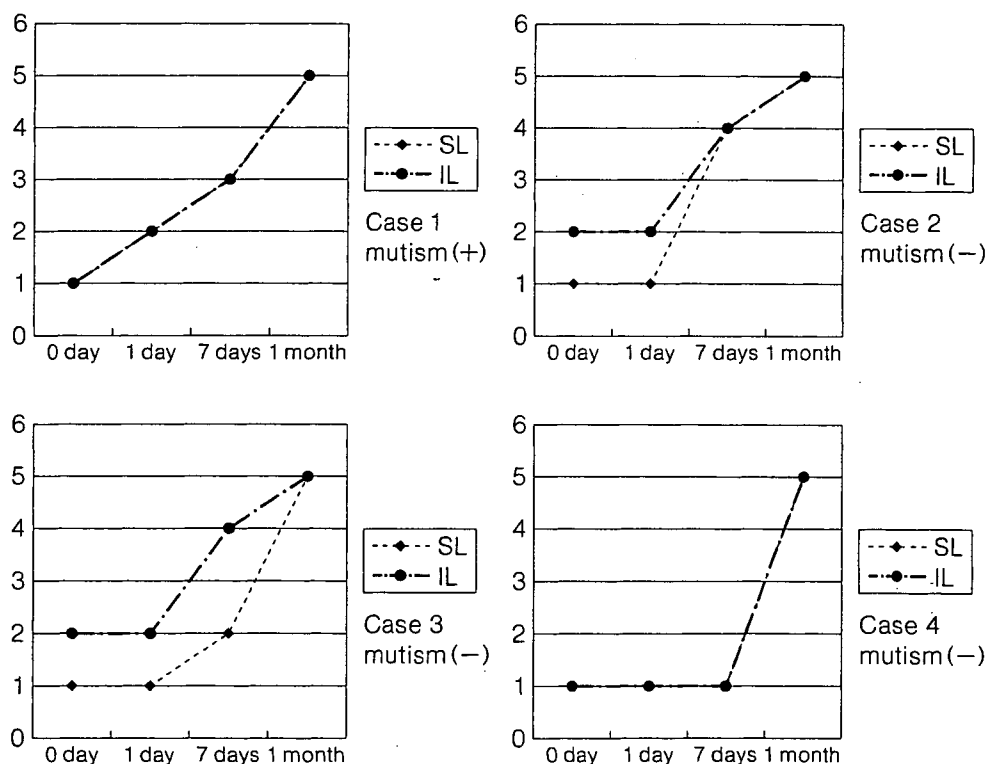


Fig. 3 Postoperative course

Y-axis: Dejong grade, X-axis: Time course, SL: Superior Limb, IL: Inferior Limb

Rostomily らの報告³⁾と同様に術後数日から回復し始め、術後1カ月後にはほぼ完全に回復した。

IV. 考 察

SMA は、解剖学的には一次運動野の前方内側に存在

し、前交連から AC-PC line に垂直に引いた VCA line によって前方の preSMA と後方の SMA proper とに組織学的に区別される¹⁾。従来より報告されている SMA の高次の運動調節に関する働きは、SMA proper が担っていると考えられている。

今回の検討では、術中の MEP モニタリングでも異常

を認めず、術後 MRI で一次運動野の障害が認められないにもかかわらず、術後一過性の対側の運動障害や優位半球病変では mutism を認めた。これまでの報告^{4,5)}でも、MEP モニタリングでは術後の SMA 症候群を予測できないと報告しており、当科の症例もこれに矛盾しないものであった。これは MEP モニタリングの限界と考えられるが、逆に MEP モニタリングが保たれた例では SMA 切除後麻痺が生じたとしても一過性である可能性が高いことから、モニタリングとして大変有用であると考えられる。Krainik らは fMRI を用いて術前に SMA を同定し、fMRI で同定される SMA の摘出範囲と術後の症状の重症度、回復までの期間に相関がある¹⁾と報告しているが、fMRI で同定された SMA が前下方のみ摘出された場合でも術後に mutism と片麻痺を呈した⁶⁾と報告しており、今回のわれわれの検討と同様に、SMA の体部位局在には一致していなかった。症状の回復過程はこれまで Rostomily ら³⁾が報告しているのと同様であり、今回の 4 症例では、摘出された解剖学的 SMA の容量と症状の程度、回復までの時間に相関はないと思われた。SMA の体部位局在については、Fotaine らが SMA にも一次運動野同様に体部位局在があり、SMA の切除部位によって出現する症状が異なる²⁾と報告しているが、症例 3 のように SMA 前方のみが摘出された場合でも、症例 4 のように SMA 後方のみ摘出の場合でも上下肢ともに麻痺が出現し、従来報告されているような SMA の体部位局在に相応する症例は認められなかった。SMA の体部位局在については、Zentner らのように疑問視する報告⁵⁾もあり、今後 fiber tracking や awake surgery 等の知見から、SMA の機能が解明されてくることが期待される。SMA 症候群は、low grade glioma で発生しやすいといわれている^{7,8)}が、われわれの症例も 4 例全例 oligo 系の low grade glioma であった。これは腫瘍がゆっくりと成長し、正常神経細胞と共存してられるためと考えられる。摘出後比較的速やかに症状が回復する機序としては、Krainik らのように対側の SMA が賦活化され機能が補われる⁹⁾との報告がみられ、今後検討が必要と考えている。

今回のわれわれの検討では明らかな SMA の体部位局在を見出すことができなかったが、それはこれまで報告されているような体部位局在がそもそも存在しないのか、一次運動野や運動のプログラミングに関わるその他の部位との皮質下の線維連絡の離断範囲の違いによるものなのか、その他の原因によるものなのか、今後症例を

重ねて検討していく必要があると考えられる。

V. 結 語

SMA 症候群を呈した前頭葉 glioma の開頭術後症例の検討を行った。SMA の切除範囲にかかわらず、全症例において一過性の上下肢の運動障害を認め、一次運動野のような体部位局在は明らかではなかった。SMA そのものの機能、また SMA とその他部位との線維連絡など、今後の検討が必要であると考えている。

文 献

- 1) Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Vlaicu M, Poupon F, et al: Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology* 57: 871-878, 2001
- 2) Fotaine D, Capelle L, Duffau H: Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery* 50: 297-305, 2002
- 3) Rostomily RC, Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Postoperative deficits and functional removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. *J Neurosurg* 75: 62-68, 1991
- 4) 橋口公章, 森岡隆人, 福井公子, 河村忠雄, 庄野禎久, 他: 前頭葉内側部腫瘍摘出後に補足運動野障害による一過性片麻痺を来した 2 症例. *No Shinkei Geka* 32: 947-953, 2004
- 5) Zentner J, Hufnagel A, Pechstein U, Wolf HK, Schramm J: Functional results after resective procedures involving the supplementary motor area. *J Neurosurg* 85: 542-549, 1996
- 6) Krainik A, Lehericy S, Duffau H, Capelle L, Chainay H, et al: Postoperative speech disorder after medial frontal surgery: Role of the supplementary motor area. *Neurology* 60: 587-594, 2003
- 7) Peraud A, Meschede M, Eisner W, Ilmberger J, Reulen H: Surgical resection of Grade II astrocytomas in the superior frontal gyrus. *Neurosurgery* 50: 966-977, 2002
- 8) Russell SM, Kelly PJ: Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. *Neurosurgery* 52: 506-516, 2003
- 9) Krainik A, Duffau H, Capelle L, Cornu P, Boach AL, et al: Role of the healthy hemisphere in recovery after resection of the supplementary motor area. *Neurology* 62: 1323-1332, 2004

Clinical Article

Surgical resection of tumors located in subcortex of language area

K. Sakurada, S. Sato, Y. Sonoda, Y. Kokubo, S. Saito, and T. Kayama

Department of Neurosurgery, Yamagata University, School of Medicine, Yamagata, Japan

Received December 6, 2004; accepted July 26, 2006; published online September 29, 2006
© Springer-Verlag 2006

Summary

Object. Although functional mapping facilitates the planning of surgery in and around eloquent areas, the resection of tumors adjacent to language areas remains challenging. In this report, we took notice that the language areas (Broca's and Wernicke's) present at the perisylvian fissure. We posit that if there is non-essential language area on the inner surface of the Sylvian fissure, safe tumor resection may be possible even if the tumor is located under the language cortex.

Methods. The study population consisted of 5 patients with intrinsic brain tumors (frontal glioma, $n = 3$; temporal cavernous angioma, $n = 1$; primary malignant central nervous system lymphoma, $n = 1$) located in the perisylvian subcortex, in the language-dominant hemisphere. All patients underwent awake surgery and we performed intra-operative bipolar cortical functional language mapping. When the tumor was located under the language area, the Sylvian fissure was opened and the inner surface of the opercular cortex was exposed with the patient asleep, and additional functional mapping of that cortex was performed. This enabled us to remove the tumor from the non-functioning cortex.

In our series, 4 of 5 patients had language function on the inner surface of the operculum. Only one patient, a 52-year-old man with frontal glioblastoma (Case 3) had language function on the inner surface of the frontal operculum.

Conclusion. We suggest that even perisylvian tumors located in the subcortex of the language area may be resectable via the nonfunctioning intrasylvian cortex by

a transopercular approach without resultant language dysfunction.

Keywords: Functional mapping; language area; operculum; brain tumor.

Introduction

To minimize the risk of postoperative language deficits in patients scheduled for surgery near the perisylvian cortex in the dominant hemisphere, knowing the localization of language function is important for planning the cortical trajectory and the resection area. While reports on language cortical and subcortical mapping using awake craniotomy and/or a sub-dural grid are available [13, 14, 19], surgical resection under the eloquent cortices continues to present a high risk of neurological sequelae. Neuro-imaging functional techniques are in development and are beginning to be efficient for cortical sensorimotor mapping, but still lack sensitivity and specificity for language mapping, and remain difficult to give real-time data during surgery [16].

The supratemporal plane is divided into the three parts (planum polare, Heschl gyrus, planum temporale), and contains the primary and association auditory system and a part of Wernicke's area. However, the language function of the inner surface of the operculum, and the clinical presentation and treatment of patients with lesions in these areas have rarely been described.

Here we present the results of functional mapping and surgery undergone by 5 patients with tumors located in and around the subcortex of the language area. These

Table 1a. Summary of the 5 patients

Case	Age (yr), sex	Diagnosis	Tumor localization	Handedness	Language dominance	Initial symptom
1	49 F	malignant lymphoma	lt. temporal	Rt.	Lt.	epilepsy
2	31 F	astrocytoma	lt. frontal	Rt.	Lt.	incidental
3	52 M	glioblastoma	lt. frontal	Rt.	Lt.	hemiparesis
4	55 M	oligodendroglioma	lt. frontal	Rt.	Lt.	epilepsy
5	44 F	cavernous angioma	lt. temporal	Rt.	Lt.	transient paraphasia

Table 1b. Summary of the severity of aphasia in the 5 patients

Case	Overall SLTA severity		Auditory comprehension		Naming		Sentence repetition		Sentence reading aloud		Reading comprehension		Kana letter dictation		Sentence dictation	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
1	10	10	7	9	16	18	3	5	4	5	7	9	10	8	5	5
2	10	10	10	10	20	20	5	4	5	5	10	10	10	10	5	5
3	5	9	1	1	14	14	3	4	5	5	1	1	6	8	1	1
4	10	10	9	8	18	18	4	4	5	5	10	10	10	10	5	5
5	10	10	10	10	20	20	4	4	5	5	8	8	10	10	5	5

lesions can be resected safely using functional mapping in patients undergoing awake surgery.

Methods

Subjects

There were 5 patients with intrinsic brain tumors (frontal glioma, $n = 3$; temporal cavernous angioma, $n = 1$; temporal primary central nervous system malignant lymphoma, $n = 1$) located in the perisylvian sub-cortex in the language-dominant hemisphere. They were 2 men and 3 women; their median age was 46 years (range 31–55 years) (Table 1a).

Language evaluation

The Standard Language Test of Aphasia (SLTA) was used to evaluate language functions. The SLTA is the standardized test battery most commonly used to evaluate Japanese aphasic patients [20]. The aphasia severity ratings (0 = most severe, 10 = normal) are based on the 19 SLTA sub-scores; these were used as the primary language measure in the present study [8, 11]. The following seven subscores of the SLTA were also included in the analysis: auditory comprehension (to obey verbal commands) (out of 10); naming (out of 20); sentence repetition (out of 5); reading aloud short sentences (out of 10); dictation of Kana letters (out of 10); and dictation of short sentences (out of 5). Each patient was given the

SLTA twice; the aphasia severity ratings before and after the operation (approximately 1 to 3 months after the surgery) are shown in Table 1b.

Intra-operative cortical functional mapping

To determine whether the lesions were located in the dominant hemisphere, patients underwent pre-operative functional MRI and/or intracarotid amygdala testing (Wada test). During awake surgery, intra-operative cortical mapping for language was performed in all patients following the previous reports [1, 10, 14]. Intravenous anesthesia (propofol) was used during craniotomy. After creating a cranial opening large enough to expose most of the lateral temporal and inferior frontal lobe, propofol administration was discontinued and the patient was allowed to awaken. Silver-tip bipolar electrodes spaced approximately 5 mm from each other were placed on the exposed cortical surface. Stimulation parameters are set at 60 Hz, biphasic square wave pulses (1 msec/phase), with variable peak-to-peak current amplitude between 2 to 12 mA (peak-peak amplitude). To avoid eliciting local seizure phenomena or false negative or false positive results, a current below the after-discharge threshold was used so that depolarization was not propagated to the nearby cortex. Before mapping, 10 to 20 sites were selected and marked with small tags. Sites for stimulation mapping were randomly selected to cover all of the exposed frontal or temporal lobe cortex, including areas thought to contain sites essential for language function