

brachial plegia. Patients were given the following tasks in the following order and up to four points were given, depending on the severity of the language disturbance: 0, no response; 1, meaningless utterance; 2, incorrect repetition or paraphasia; 3, self-correction; and 4, unimpaired.

The tasks were as follows:

- 1) Spontaneous counting. Patients were instructed to count, starting immediately before the amobarbital administration and continuously until the next task was given. If the patient could continue to count even after brachial plegia appeared, obvious speech arrest and no impairment indicate 0 and 4 points, respectively.
- 2) Letter reading. Patients were instructed to read aloud seven words consisting of three or four *Kann* letters. The maximum score was 28 points (seven items \times four points).
- 3) Naming. Patients were asked to name aloud the five objects presented pictorially. The maximum score was 20 points (five items \times four points).
- 4) Auditory comprehension. Patients were asked to carry out three simple tasks such as blinking eyes, opening the mouth, and raising the unparalyzed arm. The maximum score was 12 points (three items \times four points).
- 5) Pointing objects. Patients were shown a picture with a set of four objects and were instructed to point to one chosen by the investigator (e.g., "Point to the cat."). The maximum score was 16 points (four items \times four points).

Performance in Tasks 1 and 3 were considered to reflect the expressive language capabilities (maximum score, 24 points); performance in Tasks 2, 4, and 5 reflected receptive language functions (maximum score, 56 points).

RESULTS

Handedness and the Wada Test

Ninety-one patients (80 right-, eight left-, and three bilateral-handers) successfully underwent the Wada test. Language dominance was left, right, and bilateral hemispheres in 81, six, and four patients, respectively. The language dominance of the right-handed patients was left in 75 patients (93.8%), right in two patients (2.5%), and bilateral in three patients (including one patient with dissociated expression and receptive functions [3.8%]), respectively. For left-handed patients, four patients showed left and four showed right dominance. For both-handed patients, two showed left dominance and one bilateral (dissociated). These results were similar to those of previous reports on language dominance (3, 4).

For further analysis, we subdivided the subjects into groups with chronic epilepsy and with non-epilepsy. In the epilepsy group ($n = 29$), left, right, and bilateral dominance was 24 (82.8%), three (10.3%), and two (6.9%), respectively. In the non-epilepsy group ($n = 62$), left, right, and bilateral dominance was 57 (91.6%), four (6.4%), and one (1.6%), respectively.

fMRI with the Verb Generation Task

The verb generation task was designed to locate the expressive language area by fMRI. Among 117 patients who under-

went the verb generation task, 100 patients (84.6%) completed the task and provided useful fMRI data. The results showed that the dominant hemisphere for the expressive language function was left, right, and bilateral in 90, eight, and two patients, respectively. In the epilepsy group ($n = 34$), left, right, and bilateral dominance was 29 (85.2%), three (8.8%), and two (8.5%), respectively. In the non-epilepsy group ($n = 66$), left, right, and bilateral dominance was 61 (92.4%), five (7.6%), and zero (0%), respectively. The activated regions on fMRI mainly involved the IFG and MFG, the lateral precG, AG, and the supplementary motor area (SMA) (Figs. 1 and 2).

In some patients, activations were observed in bilateral hemispheres. Except for two patients who showed bilateral dominance, the activations in the non-dominant hemisphere were restricted to MFG and precG and smaller in size, so the pixels did not reach a cluster significance (maximum values of Z -score, <2.2 or <10 pixels).

Compared with successful results of the Wada test, the successful rate of fMRI with the verb generation task was 90.1%. Seven patients with aphasia or dementia failed to complete the task. Three glioma patients with marked surrounding, four patients with brain ischemia and three patients with large arteriovenous malformations failed to exhibit significant activations in the frontal lobe (Fig. 3). These incomplete results are accounted for by the reported disadvantage of fMRI that data may be affected by the pathological changes of cerebral circulation (7, 10, 15).

fMRI with the A/C Categorization Task

The A/C categorization task was designed to locate the receptive language area by fMRI. Among 106 patients who performed the A/C categorization task, 71 (67.0%) completed the task and provided useful fMRI data. Compared with the verb generation task, the A/C categorization task more often activated wider areas in bilateral hemispheres (Fig. 2). Activations generally involved the bilateral frontal lobes, including the IFG, MFG, and precG, with laterality. The superior temporal regions, such as the STG and SmG, demonstrated activation spots in only 45% ($n = 32$) of the investigated patients, and the side predominance was not apparent in most cases. The fMRI data of the A/C categorization task were considered unsuitable to determine the receptive language areas and were not used for the final analyses.

Language MEG Profiles and Dipole Locations

The *Kann* reading task was designed to locate the receptive language area by MEG. The language MEG was performed in 117 patients, of whom 99 (85.4%) completed the task and provided useful data (Figs. 1 and 2). Results showed that the dominant hemisphere for the receptive language function was left, right, and bilateral in 85, 11, and three patients, respectively. In the epilepsy group ($n = 31$), left, right, and bilateral dominance was 26 (83.9%), three (9.7%), and two (6.5%), respectively. In the non-epilepsy group ($n = 68$), left, right, and bilateral dominance was 59 (86.8%), eight (11.8%), and one (1.5%), respectively.

Dipole clusters of late deflections localized mainly in the superior temporal region (STG, MFG, and SmG), and 60% of investigated patients also showed dipoles in the inferior tempo-

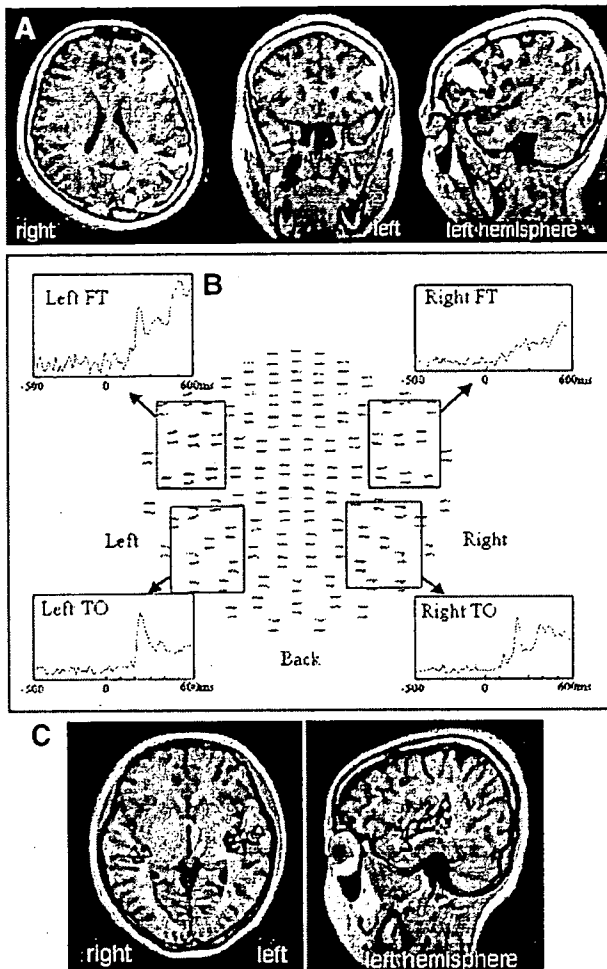


FIGURE 1. A 24-year-old, right-handed man with epilepsy. **A**, fMRI with the verb generation task showing activations predominantly in the left IFG, MFG, PrecG, and parieto-occipital regions. **B**, square root mean field profiles of language MEG responses in the bilateral FT and TO regions. The left FT responses, peaking at 450 milliseconds, were markedly greater in amplitude than the right FT. **C**, source localization of the late deflections showing predominant dipole clusters (arrowheads) in the left superior temporal region. The left and right hemispheres contained 97 and 37 dipoles, respectively.

ral region (FuG and inferior temporal gyrus). In 96 patients who showed unilateral language dominance, the total number of dipoles in the dominant versus non-dominant hemispheres was 124.1 ± 62.1 and 58 ± 30.9 (mean \pm standard deviation), respectively. The ratio of the dipole number in the dominant hemisphere to the non-dominant hemisphere in each individual was 2.4 ± 1.7 (range, 1.43–14.4).

A typical result with all channels of MEG with the *Kama*-reading task is illustrated in Figure 1. Later deflections peaking at approximately 400 milliseconds were predominantly observed in the left FT. Bilateral TO regions demonstrated early

deflections at approximately 200 milliseconds with short durations and little laterality. Estimated dipoles of the FT regions were densely accumulated in the left STG, MTC, and SmG (102 dipoles), whereas the right hemisphere showed fewer dipoles (54 dipoles) in the superior temporal region. This patient was thus determined to have receptive language dominance in the left temporal lobe.

The successful rate of language-MEG was 82.4%. Nine out of 39 epilepsy patients (23.1%) could not provide useful MEG data owing to artifacts from constant eye movements; the *Kama*-reading task was more difficult to complete than the verb generation task for patients with mental dysfunction. On the other hand, only one out of 18 AVM patients, owing to severe dyslexia, failed to provide useful MEG data, indicating that, in contrast to fMRI, MEG was not frequently affected by cerebral blood flow abnormalities (Fig. 3).

Combination of fMRI and MEG with Wada Test Verification

The verb generation task fMRI data depict expressive language areas well, but may be affected by cerebral blood flow abnormalities. The MEG results indicate receptive language areas well, but the task is rather complicated and may not be suited for patients with mental disorders. We sought to establish a non-invasive and reliable method to determine the laterality of language dominance by combining the advantages of these approaches. Furthermore, in terms of language functions, the results from fMRI and MEG can be integrated to locate expressive and receptive language areas and to provide reliable evidence whether or not there is dissociation. To verify the reliability of our method, 97 patients also underwent the Wada test.

Useful data from the method co-utilizing fMRI and MEG could be obtained from 87 out of 91 patients (95.6%). Remarkably, regarding language dominance, the results from the combination method matched the results of the Wada test in all 87 patients. Worth noting is that two patients (one with left temporal lobe epilepsy and the other with right insular astrocytoma) showed dissociated language areas using the combined method. The expressive language area was depicted in the left frontal lobe by fMRI, but the receptive language area was demonstrated in the right temporal lobe by MEG (Fig. 4). The Wada test results confirmed that both patients have language functions dissociated in the bilateral hemispheres. Among the 91 patients who underwent the Wada test, these were the only two patients in whom the Wada test detected dissociation of language functions.

In 12 epilepsy patients, the expressive and/or receptive language areas were electrophysiologically investigated via a subdural electrode implantation and the results were compared with those determined via the combined fMRI plus MEG method (Fig. 5). Out of eight patients who underwent cortical mapping for the expressive language area, all showed a speech arrest by electrical stimulation to the IFG and four to the MFG. All of the physiologically determined locations were confined within the areas depicted by the combined method. Out of six patients who received electrical stimuli to the temporal lobe,

four showed responses interpretable as impaired speech comprehension. In all such cases, the electrophysiologically determined location matched the area depicted by the combined method, although MEG-depicted receptive language areas covered relatively broad areas of the temporal lobe. The regions

determined by the combined method were always broader, but had the border within the adjacent gyri of those determined by electrophysiological mapping.

ILLUSTRATIVE CASES

Patient 1

A 16-year-old, right-handed female patient had experienced transient numbness in her left upper extremity with a 2-month history. T1-weighted MRI scans demonstrated an extra-axial cystic lesion in the left frontal region. Although the lesion markedly compressed the frontal lobe, she had no impairment of language and motor functions. fMRI with the verb generation task demonstrated obvious activation in the left IFG and MFG that shifted inferiorly by the lesion (Fig. 2A). The A/C categorization task activated a small area of the left IFG, but mainly the bilateral occipital lobes. Concerning MEG with the *Kana* reading task, RMS of the left FT was much higher than that of the right, and numbers of semantic dipoles were 117 and 30 in left and right hemispheres, respectively. The main dipole clusters were located in the left IFG and STG. The tumor was totally removed and histopathological diagnosis was meningioma.

Patient 2

A 24-year-old, right-handed male patient had a large AVM in the left frontal lobe. fMRI detected little activation in the IFG or MFG, although a part of the left angular gyrus was activated by the verb generation task (Fig. 3A). MEG, however, disclosed numerous dipole accumulations in the left superior temporal region. In the MEG examination, the left and right hemispheres contained 130 and 45 dipoles, respectively, suggesting left language dominance (Fig. 3B). Auditory comprehension and letter-reading were suppressed by administration of amobarbital into the left carotid artery, although motor language function was preserved. These findings suggested that the steal effect caused by the AVM partly interfered with functional brain mapping of fMRI and the Wada test. In this case, MEG was helpful to decide language dominance (Fig. 3).

Patient 3

A 32-year-old, right-handed man experienced amnesia for several minutes. T1-weighted MRI scans and brain computed tomographic scans disclosed a hypointense and hypodense mass in the right insular cortex involving the surrounding white matter. Computed tomographic scans performed 6 years earlier, however, revealed no abnormality. These findings suggested that a low-grade astrocytoma might

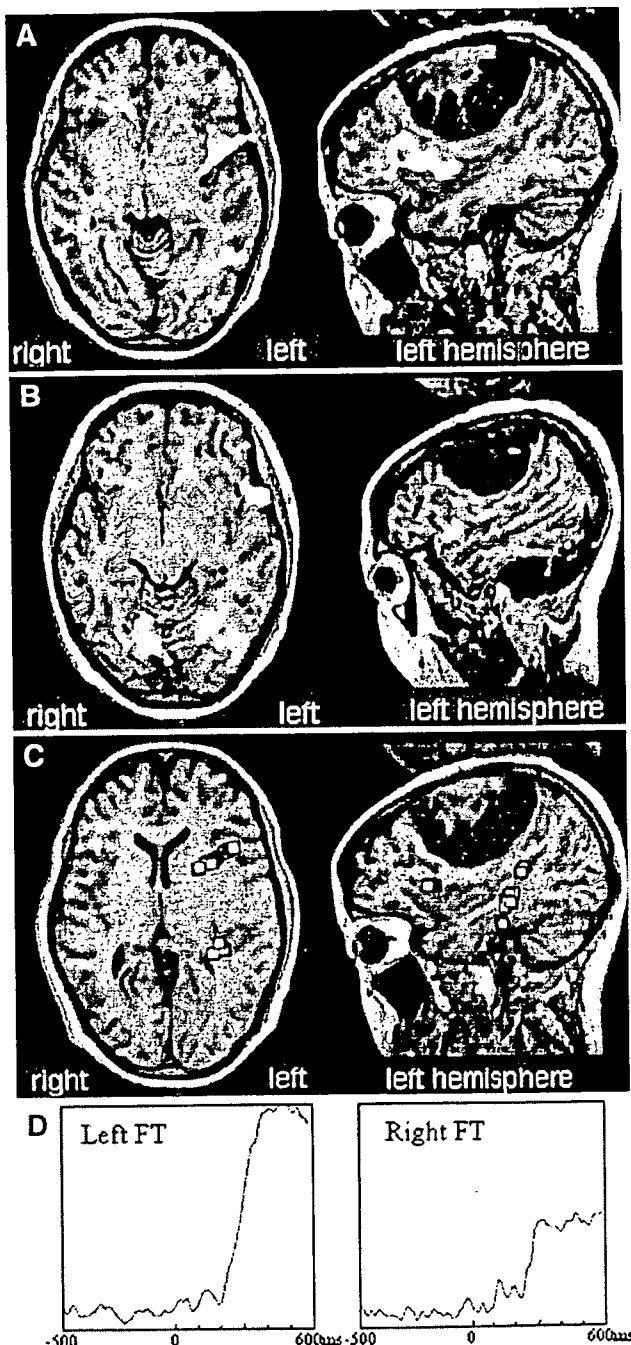


FIGURE 2. A 16-year-old, right-handed female patient with a large meningioma in the left frontal region. The patient had no impairment of language or motor functions. A, fMRI with the verb generation task showed activations mainly in the left IFG and MFG that shifted inferiorly by the tumor. B, fMRI with the abstract/concrete categorization task demonstrated activations in the bilateral occipital regions in addition to small active spots in the left IFG. C, square root mean field profiles of language-MEG responses demonstrated that the left FT responses, peaking at 400 milliseconds, were markedly larger in amplitude than the right FT. D, source localization of the late deflections showed predominant dipole clusters in the left posterior temporal region. The left and right hemispheres contained 117 and 30 dipoles, respectively. The combined fMRI plus MEG method indicated left language dominance, which was confirmed by Wada test.

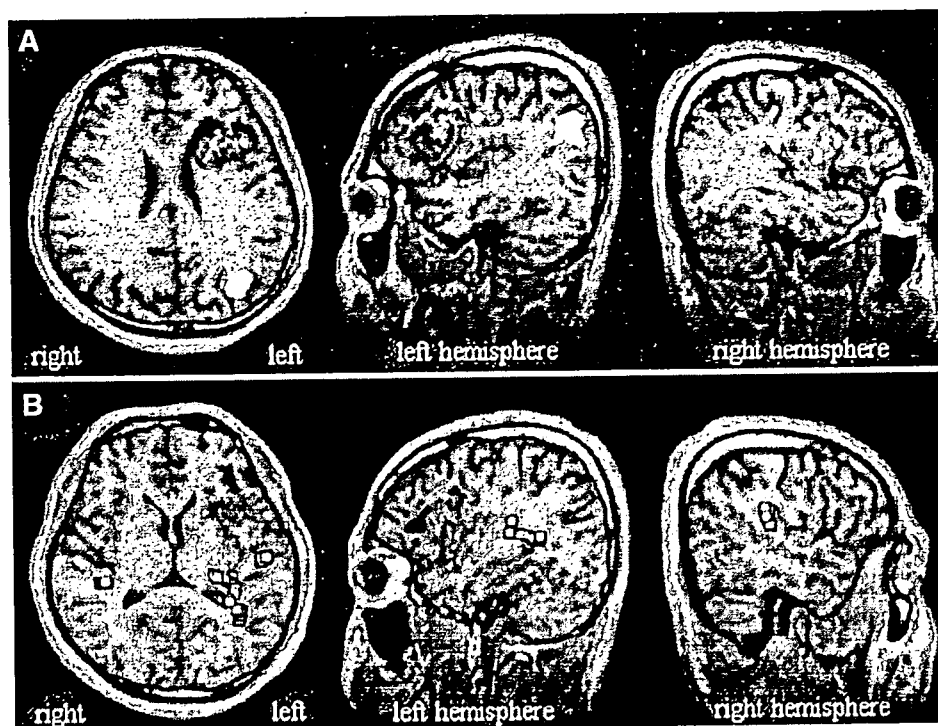


FIGURE 3. A 24-year-old, right-handed man with a large AVM in the left frontal lobe. **A**, fMRI with the verb generation task showed little activation in the left frontal lobe where the AVM was located. **B**, source localization of the late FT and TO deflections on MEG showed predominant dipole clusters in the left posterior STG. The left and right hemispheres contained 123 and 51 dipoles, respectively.

have slowly developed during the past 6 years. In the results of the verb generation task, the left hemisphere had obvious activations in the IFG, MFG, precG, and the angular gyrus, indicating that this patient had left dominance of motor-language functions (Fig. 4A). In contrast, estimated dipoles of the FT responses were concentrated in the posterior part of the right STG and MTC (138 dipoles) and another dipole cluster (64 dipoles) of the TO region was localized in the right FuG. The total dipole number of the left hemisphere (48 dipoles) did not reach even a quarter of that of the right hemisphere, suggesting right-sided dominance of temporal language functions (Fig. 4).

During the Wada test, he stopped counting (0 out of 4 points; 0%) and failed to name objects (6 out of 20 points; 30%) after left intracarotid injection, whereas letter-reading (21 out of 28 points; 75%), auditory comprehension (12 out of 12 points, 100%), and pointing objects tasks (16 out of 16 points; 100%) were well preserved. In contrast, after right intracarotid injection, letter reading (13 out of 28 points; 45%), auditory comprehension (3 out of 12 point; 25%), and pointing objects (4 out of 16 points; 25%) tasks were markedly suppressed, although he continued to count correctly without speech blockade (4 out of 4 points; 100%) and could perform naming (17 out of 20 points; 85%). These findings suggested that language functions were distributed separately over the bilateral hemispheres, and the expressive and receptive language functions were dissociated in the left frontal and right temporal lobes, respectively. A striking fact was that the combination of fMRI and MEG predicted the special profiles of language functions non-invasively.

DISCUSSION

We demonstrated that our method using both fMRI with the verb generation task and MEG with the *Kana* reading task is highly reliable in determining the language dominance in patients with brain lesions. The accuracy of the dominance laterality was confirmed by a 100% match with the results from the Wada test. fMRI and MEG compensated each other's disadvantages. The tasks of fMRI were rather simple and could be accomplished even by patients with mental dysfunctions, whereas MEG results were seldom affected by cerebral blood flow abnormalities. Reliable data on language functions were also obtained by combining the advantageous features of fMRI and MEG. fMRI with the verb generation task well depicted the expressive language area as activations in the frontal lobe, most commonly in the IFG. MEG, on the other hand, showed dipole clusters pre-

dominantly in the superior temporal regions representing the receptive language area. In the epilepsy group, left and bilateral dominance were approximately 85% and more than 6%, respectively, whereas, in the non-epilepsy group, left and bilateral dominance were more than 90% and less than 2%, respectively. The combined method, including the Wada test, fMRI, and MEG, clearly demonstrated bilateral dominance is more often observed in the epilepsy group than in the non-epilepsy group.

In our study, two out of 87 patients analyzed (2.3%) were found to have dissociation of the expressive and receptive language functions by co-utilization of fMRI and MEG, verified by the Wada test, which best described the usefulness of our method in identifying the areas of the two language functions separately. In both cases, neither modality alone demonstrated the dissociation. Although several cases have been reported that dissociated language functions were found by fMRI, none of those was proven by the Wada test (2, 8, 21, 23). Our results show that neither fMRI nor MEG alone is sufficient to accurately locate the expressive and receptive language areas, and the combined use is the key to obtaining high reliability.

The results from electrophysiological investigation via a subdural electrode implantation in 12 patients further confirmed the accuracy of the present method. Pouratian et al. (22) reported that the sensitivity and specificity of language-fMRI

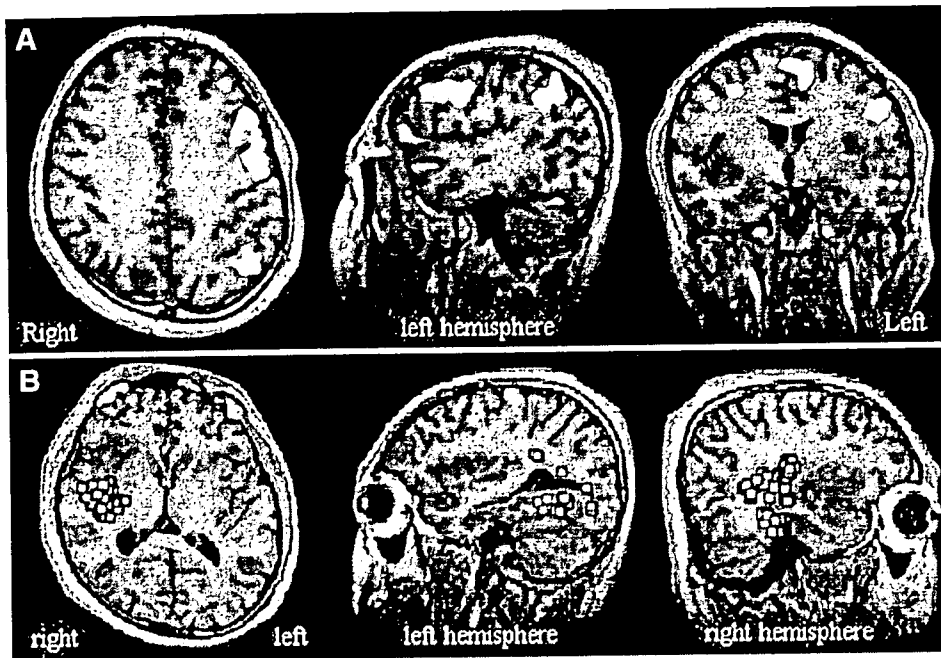


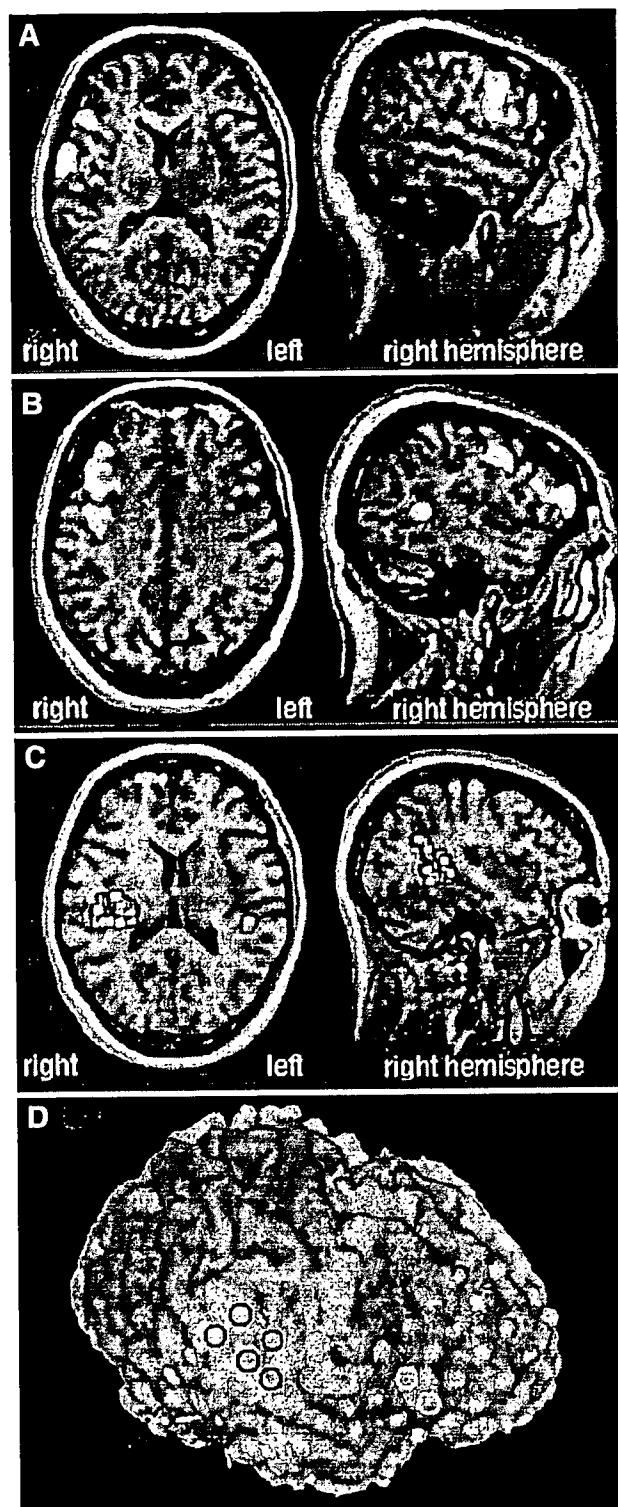
FIGURE 4. A 32-year-old, right-handed man with astrocytoma in the right insular cortex and the surrounding white matter. **A,** fMRI with the verb generation task showed main activations in the IFG, MFG, precG, and AG, indicating left dominance of the expressive language function. **B,** in contrast to the fMRI results, source localization of the late FT deflections on MEG showed predominant dipole clusters in the right temporal lobe. The left and right hemispheres contained 48 and 202 dipoles, respectively. The combined fMRI plus MEG method thus indicated dissociated frontal motor and temporal receptive language functions. This result was confirmed by the Wada test. The patient showed impaired counting and object naming after amobarbital injection into the left carotid artery. In contrast, letter reading, auditory comprehension and object pointing tasks were markedly suppressed, without counting impairment and speech blockade, after amobarbital injection into the right carotid artery.

were dependent on the task, lobe, and matching criterion. The sensitivity and specificity of fMRI activations during expressive linguistic tasks in the frontal lobe were found to be up to 100 and 66.7%, respectively, in the frontal lobe. FitzGerald et al. (6) reported that sensitivity and specificity for all multiple language tasks ranged from 81 to 53% (6). On the other hand, several groups have reported that the language map obtained from fMRI poorly matched the intraoperative electrical stimulation mapping (6, 25). In our study of language-fMRI, every electrical stimuli to the IFG, where the fMRI-activation was observed, caused speech arrest. However, the stimulation to MFG caused language-related symptoms in only half of patients. Although the sensitivity of fMRI might be high, there are still several issues of individual variability of fMRI activation and semantic tasks. The discrepancy can be partly accounted for by the fundamental differences in methodology such that the electrical stimulation directly blocks the specific language functions, whereas fMRI picks up all activated areas involved in the language tasks. Therefore, fMRI-based mapping largely depends on the design of the performing task. We tested two different tasks for fMRI and found the verb generation task better suited for language mapping than the A/C categorization task. The signifi-

cance of activations depicted on fMRI is still under debate. Language-fMRI activations may be related to various semantic components of the task, including the will to retrieve verbal materials and the memory related to articulations. Despite that the A/C categorization task was designed to detect the receptive language area, activations in the temporoparietal region was less frequently observed than in the frontal region. Neural activities in the temporoparietal area are considered relatively scarce (25), and the discrepant activities of the frontal and temporoparietal regions may be owing to physiological variations of brain regions. Alternatively, the frontal and temporal lobes may have different oscillations (brain rhythms) of brain activity in response to verbal tasks, which are reflected in changes in neuronal currents and cerebral blood flow.

Our study demonstrated that dominance of the receptive language function could be accurately determined by

MEG. For that purpose, we originally designed the task of three-letter word reading and silent categorization and used the dipoles calculated from late deflections to process the MEG results. It has been reported that cortical evoked potentials recorded by subdural electrodes showed responses at approximately 200 (early) and 400 (late) milliseconds in the left temporal lobe cortex after letter presentation (1, 17). The late potentials have been noted especially in tasks involving decisions based on visually presented words (13, 14). In this study, the sources of late responses (250–600 ms) were located mostly in the posterior temporal region, and the laterality of dipole clusters accurately reflected the receptive language dominance. It has been reported that dipoles in the superior temporal region showed an excellent agreement with an intraoperative electrical mapping (27). We also included dipoles in the FuG for language dominance determination based on our experience with a case in which an injury of FuG resulted in pure dyslexia (12). These contrivances in our method may have led to improvement in accuracy on language dominance determination over previous reports (20). Basic technical issues of the MEG investigation still remain. Eye movement artifacts were strong enough to distort the baseline of the MEG data. In our study,



we asked patients to keep gazing at the center of the screen during the semantic decision without blinking. As a result, artifacts were observed at later than 600 milliseconds after letter presentation and usually did not affect the early and late semantic responses. It is, however, important to prevent artifacts by monitoring eye movements and using rejection thresholds.

In conclusion, by co-utilizing fMRI and MEG, we established a method to determine language dominance with a high reliability. The fMRI activations with the verb generation task identified the expressive language area, whereas the language MEG dipoles located the receptive language areas. Our institution is now routinely using the combined technique to identify the language dominance. If it does not produce data on cerebral dominance, we additionally perform the Wada test before surgery. This non-invasive and repeatable method may be an effective alternative to the Wada test and may be useful in the management of patients with brain lesions.

Disclosure

This work was supported in part by the Japan Epilepsy Research Foundation, Takeda Promotion of Science Foundation, a grant-in-aid No.17591502 for scientific research from MEXT, a Research Grant of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Terumo Promotion of Science Foundation, Brain Science foundation, and Grant-in-Aid No. 18020010 for Scientific Research on Priority Areas Integrative Brain Research from MEXT.

REFERENCES

1. Allison T, McCarthy G, Nobre A, Puce A, Belger A: Human extrastriate visual cortex and the perception of faces, words, numbers, and colors. *Cereb Cortex* 4:544-554, 1994.
2. Bacia MV, Watson JM, McDermott KB, Wetzel RD, Attarian H, Moran CJ, Ojemann JC: Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 4:776-780, 2003.
3. Branch C, Milner B, Rasmussen T: Intracarotid sodium amyltal for the lateralization of cerebral speech dominance: Observations in 123 patients. *J Neurosurg* 21:399-405, 1964.
4. Brazdil M, Zakopcan J, Kuba R, Fanrdlova Z, Rektor I: Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy Behav* 4:414-419, 2003.
5. Chen HM, Varshney PK: Mutual information-based CT-MR brain image registration using generalized partial volume joint histogram estimation. *IEEE Trans Med Imaging* 22:1111-1119, 2003.

FIGURE 5. A 40-year-old, left-handed woman with epilepsy. A, fMRI with the verb generation task showed activations predominantly in the right IFC and MFG. B, fMRI with the A/C categorization task demonstrated activations in the right MFG and the posterior STG. C, source localization of the late deflections on MEG showed predominant dipole clusters (white squares) in the right posterior temporal region. The left and right hemispheres showed 44 and 144 dipoles, respectively. D, three-dimensionally reconstructed MRI scans fused with activation of the verb generation-fMRI (orange) and dipoles of language-MEG (blue). After implantation of subdural electrodes (gold), cortical mapping was performed with 50Hz bipolar electrical stimulation. Stimulation with intensity of 7mA to the right IFC caused speech arrest (white circles), whereas stimulation to the posterior STG caused impairment of auditory comprehension and reading capability (black circles).

FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING AND MAGNETOENCEPHALOGRAPHY FOR LANGUAGE DOMINANCE

6. FitzGerald DB, Cosgrove GR, Ronner S, Jiang H, Buchbinder BR, Belliveau JW, Rosen BR, Benson RR: Location of language in the cortex: A comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1529-1539, 1997.
7. Holodny AI, Schulder M, Liu WC, Maldjian JA, Kalnin AJ: Decreased BOLD functional MR activation of the motor and sensory cortices adjacent to a glioblastoma multiforme: Implications for image-guided neurosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:609-612, 1999.
8. Holodny AI, Schulder M, Ybasco A, Liu WC: Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere as the result of the growth of a left inferior frontal glioma. *J Comput Assist Tomogr* 26:941-943, 2002.
9. Janszky J, Ollech I, Jokeit H, Kontopoulou K, Mertens M, Pohlmann-Eden B, Ebner A, Woermann FG: Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal (MRI) activity. *Neurology* 63:1813-1817, 2004.
10. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Takeuchi F, Kuriki S, Mitsumori K, Sawamura Y: Rapid identification of the primary motor area by using magnetic resonance axonography. *J Neurosurg* 97:558-567, 2002.
11. Kamada K, Kober H, Sauer M, Moller M, Kaltenhauser M, Vieth J: Responses to silent Kanji reading of the native Japanese and German in task subtraction magnetoencephalography. *Brain Res Cogn Brain Res* 7:89-98, 1998.
12. Kamada K, Sawamura Y, Takeuchi F, Houkin K, Kawaguchi H, Iwasaki Y, Kuriki S: Gradual recovery from dyslexia and related serial magnetoencephalographic changes in the lexicosemantic centers after resection of a mesial temporal astrocytoma. Case report. *J Neurosurg* 100:1101-1106, 2004.
13. Kutas M, Hillyard SA: Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 207:203-205, 1980.
14. Kutas M, Hillyard SA: Brain potentials during reading reflect word expectancy and semantic association. *Nature* 307:161-163, 1984.
15. Lehericy S, Biondi A, Sourour N, Vlaicu M, du Montcel ST, Cohen L, Vivas E, Capelle L, Faillot T, Casasco A, Le Bihan D, Marsault C: Arteriovenous brain malformations: Is functional MR imaging reliable for studying language reorganization in patients? Initial observations. *Radiology* 223:672-682, 2002.
16. Lehericy S, Cohen L, Bazin B, Samson S, Giacomini E, Rougetet R, Hertz-Pannier L, Le Bihan D, Marsault C, Baulac M: Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. *Neurology* 54:1625-1633, 2000.
17. Nobre AC, Allison T, McCarthy G: Word recognition in the human inferior temporal lobe. *Nature* 372:260-263, 1994.
18. Oldfield RC: The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97-113, 1971.
19. Papanicolaou AC, Simos PG, Breier JI, Zouridakis G, Willmore LJ, Wheless JW, Constantinou JE, Maggio WW, Gormley WB: Magnetoencephalographic mapping of the language-specific cortex. *J Neurosurg* 90:85-93, 1999.
20. Papanicolaou AC, Simos PG, Castillo EM, Breier JI, Sarkari S, Pataraja E, Billingsley RL, Buchanan S, Wheless J, Maggio V, Maggio WW: Magnetoencephalography: A noninvasive alternative to the Wada procedure. *J Neurosurg* 100:867-876, 2004.
21. Petrovich NM, Holodny AI, Brennan CW, Gutin PH: Isolated translocation of Wernicke's area to the right hemisphere in a 62-year-old man with a temporoparietal glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:130-133, 2004.
22. Pouratian N, Bookheimer SY, Rex DE, Martin NA, Toga AW: Utility of preoperative functional magnetic resonance imaging for identifying language cortices in patients with vascular malformations. *Neurosurg Focus* 13:E4, 2002.
23. Ries ML, Boop FA, Griebel ML, Zou F, Phillips NS, Johnson SC, Williams JP, Helton KJ, Ogg RJ: Functional MRI and Wada determination of language lateralization: A case of crossed dominance. *Epilepsia* 45:85-89, 2004.
24. Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, Mejdoubi M, LeSage JP, Berry I: Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: Correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 52:1335-1345, 2003.
25. Rutten GJ, Ramsey NE, van Rijen PC, Noordmans HJ, van Veelen CW: Development of a functional magnetic resonance imaging protocol for intraoperative localization of critical temporoparietal language areas. *Ann Neurol* 51:350-360, 2002.
26. Rutten GJ, Ramsey NE, van Rijen PC, van Veelen CW: Reproducibility of fMRI-determined language lateralization in individual subjects. *Brain Lang* 80:421-437, 2002.
27. Simos PG, Papanicolaou AC, Breier JI, Wheless JW, Constantinou JE, Gormley WB, Maggio WW: Localization of language-specific cortex by using magnetic source imaging and electrical stimulation mapping. *J Neurosurg* 91:787-796, 1999.
28. Woermann FG, Jokeit H, Luerding R, Freitag H, Schulz R, Guentler S, Okujava M, Wolf P, Tuxhorn I, Ebner A: Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology* 61:699-701, 2003.
29. Yetkin FZ, Mueller WM, Morris GL, McAuliffe TL, Ulmer JL, Cox RW, Daniels DL, Haughton VM: Functional MR activation correlated with intraoperative cortical mapping. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:1311-1315, 1997.

COMMENTS

This is an interesting article evaluating the complementary features of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) to assess language lateralization in 87 patients. Whereas any test of language lateralization is suspect if 100% correlation is found, the authors have carefully described their techniques and the analysis of results. It is quite apparent that fMRI with verb generation tasks is best at activating anterior language areas, whereas abstract versus concrete naming tasks can be less robust. This is a good article and a large experience worthy of publication.

G. Rees Cosgrove
Burlington, Massachusetts

The authors have applied fMRI and MEG techniques to localize speech function in a large number of patients with different brain lesions. They were able to supplement the two noninvasive tests with the Wada test in 80% of the patients. They were able to obtain useful data with the co-utilization of fMRI and MEG in 95.6% of the patients and found a somewhat surprisingly good match with the results of the Wada test in 100% of those. In the results section, the authors discuss a few differences to the localization of language areas by electrophysiological means. They point out the fact that atypical language dominance or bilateral language representation is more frequent in patients with chronic epilepsy than in those without epilepsy. This is an important fact not known to many neurosurgeons who are not ordinarily involved with epilepsy cases. The results of this study make it more likely that, in the future, the invasive Wada test procedure might be abolished in those institutions at which MEG is available. This constitutes a notable limitation of this noninvasive technique. If fMRI is used alone, the success rate for obtaining useful data is 84.6% for word generation tasks and only 67% for the abstract/concrete categorization task. This is quite an interesting study and the results are very promising; however, the limitations are not economical. A number of patients cannot complete all the tasks necessary for fMRI study, and MEG studies can be disturbed by eye movement artifacts. We look forward to other reports confirming these promising results.

Johannes Schramm
Bonn, Germany

The authors present some very interesting data in the realm of functional imaging to determine cerebral dominance for language. Currently, the standard modality for determining cerebral dominance is the venerable Wada test. In this study, the authors use both MEG and fMRI to determine language dominance based on activation in the inferior frontal gyrus and middle frontal gyrus using fMRI and dipole moments reflecting or indicating receptive language fields in the temporal lobe. As expected, they had some difficulty with the fMRI data owing to the underlying deficit in the patient, which suggests that fMRI is not always as good as one might expect in terms of determin-

ing cerebral dominance using a verb generation silent language task. We know that fMRI is not a good choice for defining receptive language fields that correspond to intraoperative stimulation mapping. However, when fMRI was used together with MEG, the authors were able to demonstrate 100% concordance with data from the Wada test. Thus, this is a very important study indicating that, in the near future, it may be possible to bypass the Wada test with these two powerful functional imaging modalities. That being said, not every institution is

going to be able to obtain both of these functional tests. Therefore, it is unlikely that this strategy is going to replace Wada tests completely. Yet, this is a very important line of investigation and a novel observation that points out the frailties of functional imaging for cerebral dominance localization and the potential power when the different functional tests are combined.

Mitchel S. Berger
San Francisco, California



Portrait of James Figg (1695–1734), by William Hogarth, (1697–1764). Acknowledged in Britain as the “Father of Boxing,” Figg popularized the sport with teaching and exhibitions and, following victories over all the other British contenders, declared himself “heavyweight champion of England” in 1719.

悪性神経膠腫の化学療法*

永根 基雄**

Key words glioma, chemotherapy, temozolomide, MGMT, drug resistance, clinical trial

No Shinkei Geka 35(5): 433 - 450, 2007

I. はじめに

神経膠腫を主とする悪性脳腫瘍は、胚芽腫など一部の腫瘍を除き癌薬物療法（化学療法）の有効性が一般に低く、延命効果も不十分な群に属すると考えられている。Melanoma, 肺癌, 肝癌などと同様に、この群の悪性腫瘍に対しての抗悪性腫瘍薬の使用に際しては、臨床試験における実施が望ましく、実地医療の場ではその適応を慎重に検討する必要がある。しかし、現実には悪性脳腫瘍の発生頻度は低く、希少腫瘍の群に含められ、多くの症例を短期間に蓄積して医学的エビデンスレベルの高い臨床試験の結果を出していくのは容易なことではない。特に本邦では、2005年初頭までは神経膠腫に対して保険適応が認可されていた薬剤は、ACNU (nimustine hydrochloride), MCNU, bleomycin, interferon- β に限られていたため、大学病院などの一部の施設を除き多剤併用療法を行うことも困難であった。また、これらの薬剤も有効性のエビデンスには乏しく、各大学などで様々な併用化学療法が小規模に実施されていたのが実情である。

一方、近年の基礎・臨床研究から、悪性神経膠腫の中でも乏突起膠腫系腫瘍など化学療法に感受性の比較的高い腫瘍グループが存在し、治療反応性や予後を規定する特異的な遺伝子変異・マーカーの存在が明らかにされ、また O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) を中心とした薬剤耐性機序の解明と予後との関連が示されるなど、臨床的に意義深い知見が蓄積されてきている。2005年2月にPCV療法に使用される procarbazine (PCZ), vincristine (VCR) が神経膠腫に対して適用拡大されたのに続き、2006年7月には世界的に悪性神経膠腫治療の主流となりつつある temozolomide (TMZ) が、本邦での神経膠腫への新規治療薬としては約20年ぶりの承認がなされたことなど、脳腫瘍に対する化学療法は大きな転換期を迎えたといえよう。

神経膠腫以外にも、髄芽腫・胚細胞腫瘍・リンパ腫など放射線治療や化学療法に感受性を示す腫瘍群では、標準的治療法の確立に伴い、飛躍的に治療成績の向上が認められ、悪性脳腫瘍治療における化学療法の果たす役割の重要性が増してきているのも事実である。特に癌薬物療法に対する関

*Chemotherapy for Malignant Gliomas

**杏林大学医学部脳神経外科, Motoo NAGANE, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine [連絡先] 永根基雄=杏林大学医学部脳神経外科 (〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2)

Address reprint requests to : Motoo NAGANE, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, JAPAN

心は高く、学会的にも専門医制度の導入が検討・実施されており、今後悪性脳腫瘍の化学療法を施行する際にも、より専門的知識と経験が要求される時代の到来が予想される。本稿では、特に神経膠腫治療成績のこれまでに得られているエビデンスと現状、耐性の機序と今後の方向性につき述べる。

II. 脳腫瘍化学療法の特徴

悪性脳腫瘍に対する化学療法は、他臓器腫瘍の際と異なる特徴を有している。まず、中枢神経系に特異な血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) が存在し、BBB を透過しうる薬剤が限られている点がある。腫瘍本体の中心部では BBB は破壊しており、薬剤の腫瘍内への到達は認められるが、摘出が困難となる腫瘍辺縁の正常脳への浸潤部では BBB は比較的保たれていると考えられ、残存腫瘍への薬剤到達能が制限されることとなる。この1例として、全身のリンパ腫に対して有効な CHOP 療法は、BBB 透過性の低い薬剤が使用されており、原発性中枢神経系リンパ腫 (PCNSL) に対しては生存期間の延長効果がほとんど認められないことが挙げられよう²⁾。次に、特に悪性の神経膠腫では腫瘍内の組織・細胞の不均一性 (heterogeneity) が高度であり、薬剤に対する感受性の異なる細胞が存在する可能性がある。そのため、一時的に効果が認められても、比較的早期に耐性を示す腫瘍細胞による再燃が生じやすい。原発性悪性脳腫瘍は脳実質内への強い浸潤性を示す一方で、硬膜外への遠隔転移がほとんど認められない特徴を有し、局所制御が治療上の主体と考えられてきた。そのため、全身投与による化学療法の適用よりも、手術・放射線治療が優先されてきたという歴史がある。他方、中枢神経系内では髄液播種の存在があり、特に進行腫瘍で播種が出現するといまだ有効な治療法が確立しておらず、末期的病状を呈する。最後に、脳実質内腫瘍が中心であるため、他臓器癌のように切除端に安全域を含めた絶対治癒切除がほとんど不可能であることから、放射線治療とともに化学療法に期待される役割は極めて高い。

III. 神経膠腫に対する化学療法の臨床試験結果

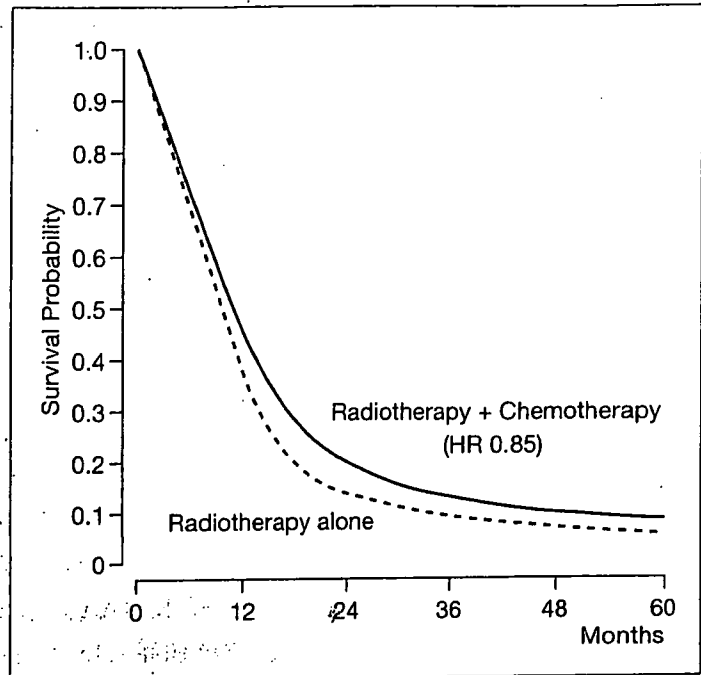
1. 退形成星細胞腫 (anaplastic astrocytoma: AA)・膠芽腫 (glioblastoma: GBM) の化学療法治療成績

1) ニトロソウレア系薬剤

悪性脳腫瘍の代表である退形成星細胞腫 (AA) および膠芽腫 (GBM) は、世界保健機関 (WHO) による脳腫瘍分類のそれぞれ grade III および IV に分類され、1970年代より米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) を中心とした Brain Tumor Study Group (BTSG) による臨床試験が開始された。神経膠腫に対する化学療法としては、BCNU, CCNU, methyl-CCNU (MeCCNU), ACNU (本邦で開発), MCNU などの BBB 透過性が比較的良好とされるニトロソウレア (chloroethylnitrosourea: CENU) 系抗癌剤が主として使用され、その効果について検討されてきた。

Walker らは、222例の anaplastic glioma (GBM 90%, AA 9%) に対して、術後療法を4群にランダム化した臨床試験 (randomized clinical trial: RCT) (BTSG 69-01) を1978年に報告した⁷⁾。この報告では、治療群はいずれも対症療法群に比し有意に生存期間の延長が認められたが、BCNUの放射線療法への上乗せ効果は示されなかった。1980年にWalkerらから報告されたBTSG 72-01 RCTでは、358例の悪性神経膠腫 (GBM 84%, AA 11%) に対し術後療法をランダム化した結果、放射線照射を行った群で有意に生存期間の延長が認められた。ニトロソウレア剤の併用では生存期間の延長を認めたが、有意差は示されなかった。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) と Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) は、535例の悪性神経膠腫術後の症例 (GBM 68%, AA 14%) に対しての共同臨床試験 (RTOG 7401/ECOG 1374) を施行し、放射線療法へのBCNUの有意な上乗せ効果が40~60歳の年齢群でのみではあるものの示された¹⁵⁾。Greenらが1983年に報告したBTSG 75-01 RCTでは、527例の悪性神経膠腫 (GBM 87%, AA 11%) に対して60 Gyの通常放射線療法に加えて、①BCNU単独、②大量methylprednisolone (MP) 単独、③PCZ単独、

Fig. 1 Kaplan-Meier curve for survival of patients with malignant glioma. Significant increase of survival period with a hazard ratio of 0.85 in the combined radiotherapy and chemotherapy group (reprinted from the Lancet, "Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. 359: 1011-1018, 2002", with permission from Elsevier).



④ BCNU + 大量 MP, の 4 群を比較検討した. その結果, ①群と③群はともに, ②群に比べ有意に生存期間の延長が認められた³⁰⁾. これらの 1980 年代前半までに施行された RCT の結果は, 悪性神経膠腫に対する CENU 系薬剤や PCZ が生存率の向上に寄与していることを示したものと見える (level I evidence).

1990 年代以降, 複数の RCT の結果を比較検討する meta-analysis による解析が報告された. Fine らは 1993 年に, それ以前に発表された 16 の悪性神経膠腫に対する化学療法の RCT について検討した²¹⁾. 成人 2,362 例が含まれる解析で, 1 年生存率が, 放射線療法単独群で 43.1%, 化学療法併用群で 53.2%, 2 年生存率はそれぞれ 16.4% と 25.0% となり, 化学療法併用群で有意に生存率が增加することが示された (level I evidence). これらの RCT のうち, 14 の RCT では CENU を含む化学療法が施行されている. さらに 2002 年には, 英国の Medical Research Council (MRC) が構成する Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group による meta-analysis が報告された⁶³⁾. 1976 年から 2001 年までに施行された悪性神経膠腫に対する放射線療法単独群と化学療法併用群を比較した RCT の中から 12 の試験を厳選し, 各試験におけ

る個々の症例データを収集し, 再分析することにより精度の高い解析を行った. これらすべての試験で CENU が使用されている. 対象は総数 3,004 例の悪性神経膠腫 (GBM 63%, AA 23%) で, 化学療法併用群では放射線療法単独群に比べ死亡の危険率が 15% 減少 (95% CI 0.78 ~ 0.92) し, 1 年生存率は放射線療法単独で 40% に対し化学療法併用群では 46%, 2 年生存率はそれぞれ 15% と 20%, MST では化学療法併用群で 2 カ月の延長が認められた (Fig. 1). 無再発生存期間 (progression free survival: PFS) でも同様に化学療法併用群で危険率が 17% 減少し, 2 年 PFS が約 5% 増加し, 中間 PFS も 1.5 カ月の延長が認められ, いずれも有意に化学療法併用による生存期間の延長効果が示された (level I evidence). この結果は悪性度別の解析でも同様で, AA, GBM いずれでも化学療法の寄与が認められている.

これらの結果から, high grade の神経膠腫に対する CENU 系薬剤による化学療法は, 僅かではあるものの有意に生存期間を延長させるエビデンスのある治療法として推奨される.

2) 多剤併用化学療法

化学療法の効果を高めることを目的に, CENU

系の単剤投与以外に多剤併用による化学療法も検討されている。Levinらは悪性神経膠腫に対する術後60 Gy放射線照射+hydroxyurea (HU)療法施行後のPCV療法とBCNU療法の比較試験(NCOG 6G61)を行い、GBM以外のanaplastic gliomaに対してはPCV療法群がBCNU群に比べ有意に生存期間と無再発期間の延長が認められたと報告した³⁹⁾。しかし、RTOGは複数のRCT(RTOG 70-18, 83-02, 90-06, 94-04)におけるdatabaseを用いて、AAに対するPCV療法(175例)とBCNU療法(257例)の効果をretrospectiveに解析し、両治療群間に生存期間の有意差が認められないと報告した³⁷⁾。また、MRCのBrain Tumor Working Partyは、674例の悪性神経膠腫(AA 17%, GBM 67%)に対し、放射線治療単独群(45~60 Gy)とPCV療法併用群を比較するRCTを施行したが、両群間に有意差は認められなかった(level I evidence)。またAA、GBM別の解析でも有意差を認めていない⁴³⁾。LevinらやRTOG databaseの報告では、grade III神経膠腫の中にanaplastic oligodendroglioma (AO)やanaplastic oligoastrocytoma (AOA)といった化学療法感受性や予後の良好な腫瘍も含まれているが、Brandesらは、2000年のWHO分類のAAとして厳密に該当する症例のみを対象(109例)としたretrospectiveな解析を行い、初発AAの術後放射線治療後の補助化学療法としてPCV療法(49例)とTMZ療法(60例)の比較検討を行った⁹⁾。その結果、両群間に生存期間・再発までの期間ともに有意な差は認められなかった。ところが、毒性の点からは投与量の減量や治療の延期・中止を要した率がPCV療法群で高く、TMZ療法に利があるとの判断が得られた。

以上の結果から、AAやGBMに対する多剤併用化学療法の生存延長への貢献はいまだ明らかとはいえず、今後さらなる臨床試験による検討が必要である。

3) Temozolomide (TMZ)

2006年7月下旬に本邦でも認可されたtemozolomide (TMZ)は、内服可能な第2世代のアルキル化剤で、速やかに腸管から吸収された後、

血漿中などの生理的pH下で自然に加水分解され、脱炭酸を受けてdacarbazine (DTIC)と同様にmethyl-triazene誘導体である5-[(1Z)-3-methyltriaz-1-en-1-yl]-1H-imidazole-4-carboxamide (MTIC)に変換される³⁰⁾。このMTICがグアニンの主としてO⁶位を、またN⁷位もメチル化することでDNA損傷を引き起こし、細胞周期の停止やアポトーシスを誘導し殺細胞効果を発揮する。TMZはBBBを透過し、血漿中の約40%近い濃度が脳内や脳腫瘍内に達することが報告されている。肝臓での代謝を必要としないため、dacarbazineとは異なり症例間での吸収率に差が少ないと考えられる。副作用の発現頻度、程度も他の抗腫瘍薬剤に比して一般に軽度で、PSを維持しながらの治療を期待しうる利点がある。

このような薬理動態から、TMZは悪性神経膠腫に対する効果が期待され、欧米を中心に臨床試験が施行された。Yungらは初回再発悪性神経膠腫162例(AA 97例, AOA 14例, GBM 19例)に対してTMZによる化学療法のphase II試験を行い、6カ月のPFSが46% (95% CI 38~54%)、中間PFSが5.4カ月、MSTが13.6カ月、奏効率(CR+PR)は35%、SDを加えると計61%の症例でdisease stabilizationが得られた。QOLの改善も伴い、毒性も比較的軽度で、血液毒性の発生も10%未満に限られるという良好な成績を発表し、同年に米国ではFDAによりAAに対して認可された⁷⁶⁾。Yungらは、次に初回再発GBMに対するTMZ療法(112例)とPCZ療法(113例)を比較するphase II試験を施行した⁷⁷⁾。中間PFS、腫瘍制御率いずれもTMZ群が上回り、TMZの有効性が示された。Bradaらは、初回再発GBM症例(138例)に対するTMZ療法の多施設共同phase II試験を施行した⁶⁾。奏効率は8%、腫瘍制御率は51.3%、中間PFSは2.1カ月、MSTは5.4カ月であった。毒性は軽く、全治療コース中9%で血小板減少による減量を要したのみであり、再発時でも安全に投与が可能であった。また、Brandesらは初期治療にPCV療法を施行した後の初回再発GBM 42例に対し、second lineとしてTMZ療法を投与するphase II試験を行い、PCV療法無効症例に対してもTMZが一定の治療効果

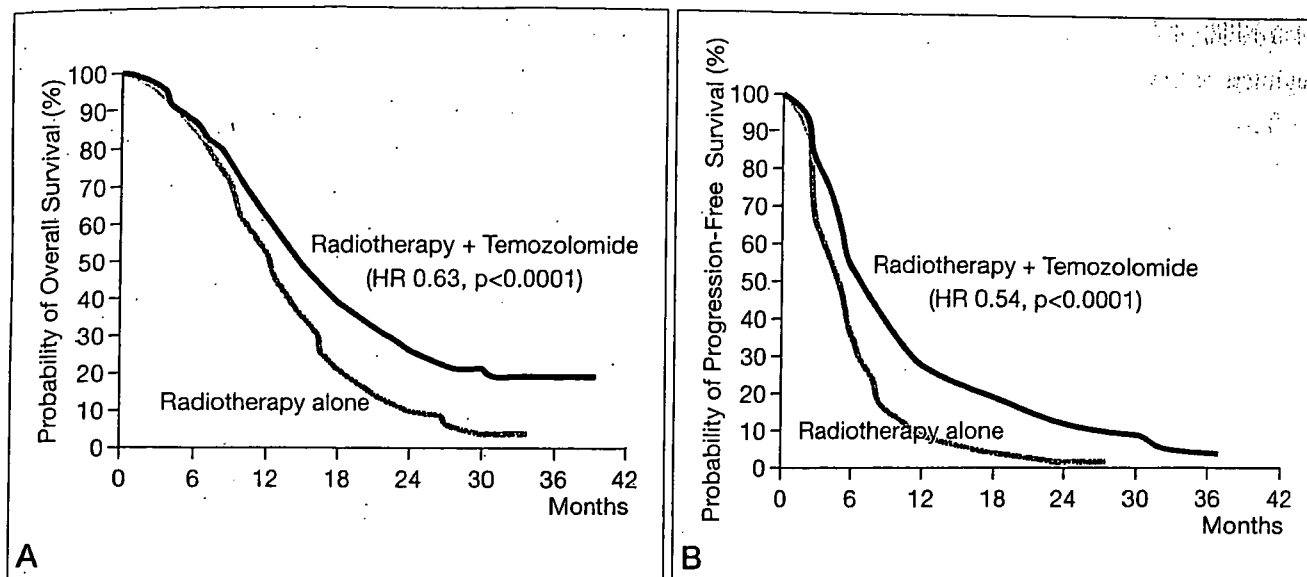


Fig. 2 Kaplan-Meier curves for survival of patients with glioblastoma [Stupp R, Mason WR, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005 (items covered by grant of permission with The New England Journal of Medicine)]. **A:** Overall survival (OS). **B:** Progression-free survival (PFS). Statistically significant elongation of survival (OS: hazard ratio 0.63, PFS: hazard ratio 0.54) in patients treated with radiotherapy and temozolomide compared with those with radiotherapy alone.

を有することを示した⁷⁾。

再発腫瘍に対しての効果が認められたことから、初発GBMに対する放射線療法+TMZ療法のphase II試験が行われ⁶⁴⁾、64例に対しMST 16カ月、grade 3~4の血液毒性の出現は6%以下という良好な結果が得られた。この結果を受け、European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)とNational Cancer Institute of Canadaにより多施設共同phase III RCTが施行された⁶⁵⁾。573例の初発GBMに対し術後初期治療として60 Gyの放射線治療に75 mg/m²/日のTMZを照射期間中連日計6週間投与し、照射終了4週間後から150~200 mg/m²/日を5日間、28日周期で計6コースの維持TMZ療法を行う併用療法群(287例)と放射線治療単独群(286例)を比較した。MSTはTMZ併用群で14.6カ月に対し放射線単独群で12.1カ月(+2.5カ月)、2年生存率ではTMZ併用群で26.5%、放射線単独群で10.4%(2.6倍)、中間PFSは前者で6.9カ月、後者で5.0カ月(+1.9カ月)といずれもTMZ併用群で有意に延長が認められた(Fig. 2A, B)。死亡の危険率(HR)

でも38%の有意な減少であった(level I evidence)。Grade 3~4の血液毒性の出現率は7%のみと安全性においても優れたprofileであり、この試験の結果をもって、欧米ではTMZをGBMに対する標準初期治療薬とする方向にある。しかし、この試験では標準治療を放射線治療単独として比較しているため、上述のmeta-analysisでエビデンスが示されたBCNUをはじめとするCENU系薬剤に対する優越性は証明されていないことになる。現在、RTOGでは初発AAに対する術後放射線療法+BCNU併用群とTMZ併用群とのphase III RCTを進行中であり(RTOG 9813)、その結果が待たれる。

また、この試験で示されたTMZのGBMに対する治療効果は、いまだMSTで2.5カ月の上乗せ効果に過ぎず、TMZのみで膠芽腫の治療が十分であるという状況には至っていないことも明らかである。したがって、さらにその効果を高めることを目的に、様々な他剤との併用療法(CPT-11, Tarceva, 抗VEGF阻害剤など)が試みられている。また初期治療後の維持療法の際に100 mg/m²を連

日3週間投与し1週間休薬する dose intensified regimen を用いた phase III RCT も現在開始されている。

本邦においても、諸外国に遅れて2003年よりTMZの臨床治験が開始された。再発悪性神経膠腫6例に対して phase I 試験が行われ、海外でのデータと同様の薬物動態・安全性が検証されたのに引き続き(青木ら、第24回日本脳腫瘍学会抄録)、初回再発悪性神経膠腫を対象として多施設共同 phase II 治験が行われた。全32例(AA 22例、GBM 2例、AOA 6例、その他2例)に対し、奏効率31.2% (CR 3.1% +PR 28.1%) で、SD 59.4%を加えると増大抑制率は90.6%に達した。有害事象としては便秘が50%、悪心が25%とやや頻度が高かったもののほとんどが grade 2 以下で、grade 3 以上の血液毒性はリンパ球減少25%、好中球減少6%、血小板減少9%のみであり、全般に軽度で低頻度であった(西川ら、第24回日本脳腫瘍学会抄録)。この結果を受けて、本邦でも2006年7月にTMZが神経膠腫を対象に正式に認可された。

われわれの施設でも、学内倫理委員会での承認の下、2003年から再発悪性神経膠腫に対するTMZ単独療法を開始し、2006年9月現在で計56例に施行している。TMZは上記治験に準じ、5日間連日経口服用後23日間の休薬を1コースとし、150 mg/m²/日から開始し、最大200 mg/m²/日にて投与した。再発AA(20例)、再発GBM(27例)で、中間投与コース数は各6(1~22)および4(1~12)、奏効率は25%および11%、増殖抑制効果(CR+PR+SD)は95%および57.7%、中間TTPは5.1カ月および2.2カ月、MSTはAAで11.4カ月、GBMで10.6カ月であった。Primary GBMであった22症例での初発時からの全生存期間は18.5カ月であった。Grade 3以上の有害事象の発生頻度は骨髄抑制・消化器症状含めいずれも10%未満で、grade 4は1例も認めていない。この中には3rd line以降での使用症例も多く含まれており、再発時の化学療法としての安全性・有用性が示唆された(unpublished data)。

TMZの承認は本邦では約20年ぶりの神経膠腫に対する新薬の登場であり、本疾患の治療上、大

きなインパクトをもつと考えられる。さらに経口投与のため、注射や入院治療の必要がないことから、ある意味で誰でも簡単に投薬できる可能性があるともいえる。しかし、後述するがん薬物療法専門医の誕生など、近年の化学療法に対する専門性を求める動向を考慮すると、経口抗癌剤といえども安全かつ確実な管理と集学的治療を行う必要があり、一定の治療体制の下での使用に留意すべきであろう。

4) 本邦における臨床試験

ところで、本邦においては、欧米で施行されてきたような十分な症例数と的確なデザインをもつRCTはこれまでにほとんど行われていないものの、CENU系薬剤として日本で開発されたACNU (nimustine hydrochloride) が悪性神経膠腫の治療薬として広く使用されてきている。その根拠としては、grade III/IVの星細胞腫に対し術後放射線(局所照射50~60 Gy)単独療法(40例)とACNU(100 mg/m²)の併用療法(40例)を比較したTakakuraらの1986年の報告がある⁶⁰⁾。奏効率は放射線単独群で13.5%に対し、ACNU併用群で47.5%と有意に増加したが、grade IIIとIVの3年生存率はACNU併用群のほうが高いものの有意差は認められず、また血液毒性の程度はより強かった。この試験の結果は、上述のCENUの有効性を検証したMRCのmeta-analysisでは残念ながら除外されており、その理由は各症例のデータが収集不可であったことにある。すなわち、さらに質の高い臨床試験の実施が必要なが示唆される。

野村らは術後局所放射線局所照射+ACNU同時併用療法後、2年間のACNU維持療法の有無での比較試験を行った⁵²⁾。ACNU投与量は、Takakuraらの試験の結果を踏まえ80 mg/m²に減量された。77例の悪性神経膠腫において、ACNU維持療法群で中間TTPが6.1カ月から9.2カ月へ有意に延長した。これらの結果から、本邦では悪性神経膠腫に対して術後補助療法として、ACNU併用放射線療法とそれに引き続くACNU維持療法がcommunity standardとして施行される機会が多い。

しかし、野村らの臨床試験では症例数が少な

ったため、維持療法なしの群と ACNU 維持療法群間の MST に有意差は得られず、科学統計学的には ACNU 併用・維持療法に高いエビデンスがあるとはいえない状況にある。そこで、Shibui らは Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループを設立し、2004 年より多施設共同 phase II/III RCT: JCOG0305 を施行した。初発星細胞腫 WHO grade III/IV (膠芽腫) を対象に、術後放射線治療 60 Gy との併用化学療法と照射後の維持化学療法として、ACNU 80 mg/m² の単独投与群と、PCZ と ACNU の併用投与群 (PCZ 100 mg/m² を 10 日間連日投与、ACNU 80 mg/m² を 8 日目に投与) の 2 群を比較した⁶⁰⁾。2006 年 9 月までに phase II 試験の 111 症例が登録され、現在追跡調査中であり、2007 年にはその解析結果が明らかになる予定である。

Aoki らは、初発 GBM に対する ACNU を含む多剤併用放射線化学療法の多施設共同 phase II 試験を行った¹⁾。97 例の GBM に対し、術後放射線療法 (63 Gy, 7 週間) 施行中に、ACNU (60 mg/m²), CBDCA (110 mg/m²) (day 1), VCR (0.6 mg/m²) (day 1, 7, 15), interferon- β (300 万単位) (週 3 回) を投与する初期療法後、維持療法として ACNU, CBDCA, VCR, IFN- β を 2 カ月ごとに投与した。中間 TTP は 10 カ月、MST は 16 カ月、grade 3 の好中球減少、血小板減少は 10% 前後であり、海外の BCNU 併用放射線療法と遜色ない結果を報告している。

以上から、GBM に対する化学療法として、TMZ の術後放射線照射との併用および維持療法での投与が高いエビデンスとして推奨されると考えられる。しかし、本邦で開発され長年使用されてきた CENU である ACNU の有効性は、phase III RCT のレベルでは示されておらず、また TMZ との優越性についても未解決な状況にある。今後、上述した RTOG 9813 (初発 AA に対する TMZ と BCNU の比較) のように、本邦でも TMZ と ACNU の比較試験を施行すべきか、あるいは TMZ を標準治療とみなし、その他の新規治療との試験を遂行すべきか (ACNU を今後 GBM の初期治療薬とはみなさないという判断のもとで)、十分な検討が必要であろう。

2. 退形成乏突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma: AO)・退形成乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma: AOA) の化学療法治療成績

1) PCV 療法

Cairncross らが 1988 年に PCV 療法が再発退形成乏突起膠腫 (AO) に対し有効であることを報告して以来¹²⁾、PCV 療法は乏突起星細胞腫 (AOA) や^{25,38)}、grade II 乏突起膠腫 (OD) にも効果があること⁴¹⁾、そして、その感受性は腫瘍細胞の特異的な遺伝子欠失、すなわち染色体 1 番短腕 (1p) と 19 番長腕 (19q) の欠失 (loss of heterozygosity, LOH) の有無と相関することが示され^{13,62)}、神経膠腫治療において大きなインパクトを与えた。

EORTC と RTOG は、PCV 療法の併用による予後改善を予想して、それぞれ初発 AO および AOA に対して術後放射線治療単独 (RT) 群と PCV 療法併用 (RT/PCV) 群の 2 群間で phase III RCT を施行した。EORTC の試験 (EORTC 26951, 368 症例) の試験群では放射線治療 (59.4 Gy) 後に 6 コースの標準的 PCV 療法 (CCNU 110 mg/m², Day 1; PCZ 60 mg/m², Day 8 ~ 21; VCR 1.4 mg/m², max 2.0 mg, Day 8, 29) を施行し⁷⁴⁾、RTOG の試験 (RTOG 9402, 289 症例) では術後放射線治療 (59.4 Gy) 施行前に最大 4 コースの intensified PCV 療法 (CCNU 130 mg/m², Day 1; PCZ 75 mg/m², Day 8 ~ 21; VCR 1.4 mg/m², 上限なし, Day 8, 29) を行った¹¹⁾。いずれの試験においても、予想に反して全生存期間では PCV 併用の試験群と放射線治療単独群に有意差が認められず、MST は EORTC 試験では RT/PCV 群で 40.3 カ月、RT 群で 30.6 カ月 (p=0.23) (Fig. 3A)、RTOG 試験ではそれぞれ 4.9 年、4.7 年 (HR 0.90, P=0.26) であった。一方、PFS はいずれも RT/PCV 療法で有意に延長し、EORTC 試験で RT/PCV 群 23 カ月、RT 群 13.2 カ月 (p=0.0018)、RTOG 試験でもそれぞれ 2.6 年、1.7 年 (HR 0.69, p=0.004) であった (level I evidence) (Fig. 3B)。しかし PCV 療法では毒性も強く、EORTC 試験では 46%、RTOG 試験では 56% で grade 3/4 の血液毒性が認められている。再発時には RT 群で約 80% の症例で PCV を主とした化学療法が施行されたが、RT/PCV 群では 4 ~ 5 割程度で、PCV の再投与は

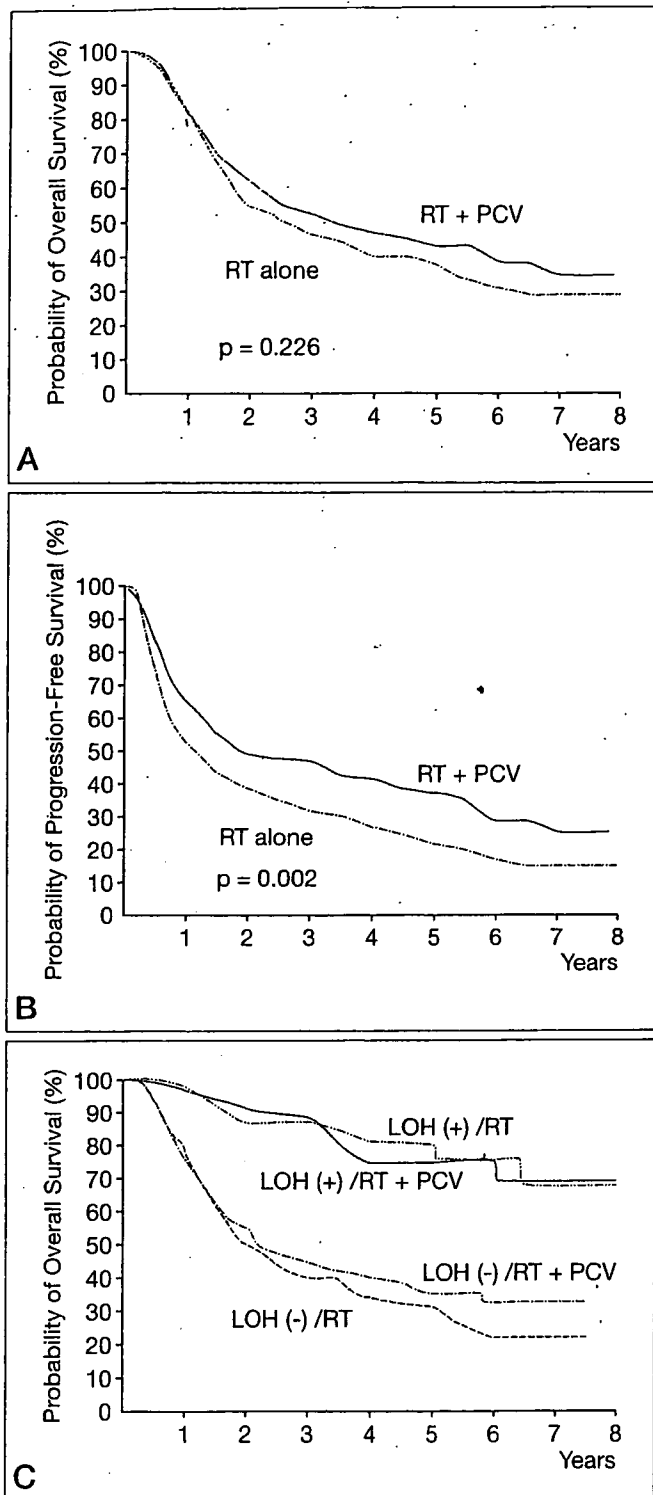


Fig. 3 Kaplan-Meier curves for survival of patients with anaplastic oligodendroglioma (AO) or anaplastic oligoastrocytoma (AOA) treated with either radiotherapy (RT) alone or RT followed by PCV chemotherapy [modified from van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T: Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24:2715-2722, 2006 (reprinted with permission from the American Society of Clinical Oncology)]. **A**: No statistically significant difference in overall survival between the two treatment arms. **B**: Statistically significant elongation of progression-free survival by the combined treatment with RT and PCV over RT alone (p=0.002). **C**: Patients with AO/AOA having chromosome 1p/19q co-deletions survive significantly longer than those with either single deletion or no deletion, regardless of the treatment method. [Abbreviation] LOH: loss of heterozygosity. LOH(+): 1p/19q co-deletions. LOH(-): either single 1p or 19q deletion, or no deletion.

は認められなかった (Fig. 3C)。

これらの結果は、PCV療法は再発までの期間を延長する効果があるが、初発時にPCV療法を併用しても、初発時は放射線治療のみとして再発時に化学療法を行う場合と、最終的な生存期間には差が認められないことを示している。PCV療法は血液毒性等の副作用を高頻度で伴うため、再発抑制効果のための使用には慎重である必要があろう。一方で、染色体1p/19qの共欠失の存在は治療法にかかわらずAO/AOAでは良好な予後因子であることが明らかとなった。この欠失部に存在し、このような腫瘍生物学的機能を担う遺伝子はいまだ同定されていないが、1p/19q共欠失は予後良好な腫瘍群の予後マーカーとして重要と考えられる。この2つのRCTの結果では、1p/19q共欠失のみられない症例のMSTがPCVの有無にかかわらず2~3年弱であり、1p/19q LOHを通常伴わないAAの生存期間と類似していることから、病理組織学的には異なるAO/AOA/AAを一括して退形成神経膠腫としてまとめ、その中で予後の比較的良好な1p/19q共欠失のある群と共欠失のない群の2群に再分類したほうが、より臨床像に

10%強程度であった。また、いずれの試験においても、染色体1p/19q欠失がともに存在する症例でそれ以外の症例に比べ有意に生存期間の延長が認められたが、1p/19q共欠失あり、なしの両群ともに郡内でのPCV併用による生存期間延長効果

則しているとの考えもでてきている。現在、RTOGではこのような概念のもとにRCTが進行中である (CATNON trial)。

2) TMZ 療法

乏突起膠腫系腫瘍に対して、PCV療法の他にTMZの有効性についても報告されている。PCV療法後の再発AO/AOAに対し、TMZ療法により43.8%で反応が認められ (CR 16.7%, PR 27.1%), SDも39.6%と有効な腫瘍抑制効果が報告された¹⁶⁾。悪性度の低いOD/OAに対しても、再発時に、化学療法としては初回あるいはsecond lineとしてTMZ療法を行うphase II試験の結果がEORTCから報告された^{71,72)}。First lineの場合は52.6%⁷²⁾、second lineでも25%のRRが認められ⁷¹⁾、いずれの試験においても星細胞腫系での試験と同様に、TMZ投与による有害事象は稀かつ軽度であり、TMZの安全性と有効性が示された。Brandesらは再発AO/AOAに対するTMZ療法での予後因子を解析し、1p/19q共欠失 (47.8%の症例で陽性)の存在は有意に治療反応性、無再発期間、生存期間との相関が認められ、MGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無では有意差には至らなかったと報告した (p=0.09)¹⁰⁾。2006年には初発AOに対してのTMZ療法の効果が報告され、20症例において臨床的改善が60%、objective response (OR)が75%にみられ、中間TTPが24カ月とこれまでのPCV療法での成績に劣らない結果が示された⁶⁷⁾。これらの結果を踏まえ、現在RTOGでは初発AO/AOAに対して術後TMZ療法の有効性についてphase II RCT (RTOG 0131)を施行中であり、今後TMZが乏突起膠腫群に対しても1st lineの薬剤として使用されることが十分に予想される。

3. 星細胞腫 (diffuse astrocytoma : DA)

WHO grade IIである星細胞腫 (DA) に対して化学療法の効果を示すエビデンスは、これまでのところないといってよい¹⁹⁾。低悪性度神経膠腫 (low-grade glioma : LGG) に対する術後放射線治療の意義に関するphase III RCTはEORTCにより報告され、術後の放射線治療 (54 Gy) は再発ま

での期間は延長するものの、再発時に放射線治療を行った場合と生存期間には差がないことが示された⁷³⁾。この試験の付随研究としてLGGの予後因子解析が行われ、①40歳以上、②星細胞腫、③術前の神経症状の存在、④腫瘍最大径が6cm以上、⑤反対側への進展の5項目が有意な予後不良因子として抽出された⁵⁵⁾。これらのうち3項目以上を有する場合をhigh-risk、2項目以下の場合low-riskと分類すると予後との有意な相関が認められた。High-risk群ではMSTが3.2~3.7年と短く、よりAAに近い病態であると考えられ、このような悪性な性質をもつ腫瘍群に対しては、今後化学療法の意義が検討されるべきである。

4. 毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma : PA)

WHO grade Iである毛様細胞性星細胞腫 (PA) は小児の小脳および視神経-視床下部領域に好発し、浸潤性が低く、進行が緩徐で、時に自然寛解も認められ、手術により肉眼的に全摘出されれば補助療法なく長期の生存が期待される。しかし視神経-視床下部領域に発生するものなどは手術的全摘出に伴う神経脱落合併症のリスクが高いことから、補助療法の可能性が検討されてきた。Packerらは、56例の間脳腫瘍を含む78例の小児初発進行性LGGに対してcarboplatin (CBDCA)+VCRの併用療法を施行し、56%の症例で有意な反応がみられ、2年PFSが75%、腫瘍の病理組織像や局在による有効性の違いは認められなかったことを報告し⁵³⁾、PAを含む小児間脳腫瘍が化学療法感受性であることが示唆された。またGnekowらは、小児LGGに対する臨床試験 (HIT-LGG 1996) において123症例でCBDCA+VCR療法を施行し、腫瘍増殖抑制 (CR+PR+SD) が85.4%で得られ、再増大は35.8%の症例で中間22.5カ月後に認められたと、その有用性を報告している²⁶⁾。本邦でもKatoらは4例の視神経-視床下部領域のPAに対しcisplatin (CDDP)+VCRの併用療法を施行し、3例で腫瘍縮小がみられ、1例で内部の壊死を認めたことを報告した³⁷⁾。この部位のPAは小児に多く、緩徐進行性であることから、放射線照射による長期的影響として遅発

性高次脳機能・発達障害・内分泌障害のリスクを避けるべく、化学療法の適応を積極的に検討する意義があると考えられる。また化学療法の反応がすぐには現れないことも多いため、効果判定には慎重であるべきであろう。

5. 上衣腫 (ependymoma)

上衣腫は WHO 2000 分類では anaplasia の病理像の有無により grade II と III (anaplastic ependymoma: AE) に細分類されるが、これまでの臨床試験では、この悪性度は予後と必ずしも相関しないことが多い。そのため、Ho らは核分裂像 (MIB-1 染色率)、細胞密度、血管内皮増殖、壊死の 4 項目に注目し、これらの 2 項目以上がみられた場合を high-grade、1 項目以下の場合を low-grade として分類すると、予後との相関が良好であることを報告し、今後の臨床試験ではこのような分類は考慮に値すると考えられる³³⁾。

一般に上衣腫は化学療法に抵抗性を示し、化学療法の有用性についてはいまだ確立した報告はなく、通常、術後腫瘍局所に 54 Gy 程度の分割放射線照射が行われる⁵⁴⁾。Bouffet らの報告によると、頭蓋内上衣腫に対して最も活性のみられる薬剤は cisplatin で、単剤での RR が 33%、CR 率は 18% であった。Phase II 試験の結果をまとめると、単剤による化学療法の効果は、OR 11%、CR 5% と考えられる。しかし、多剤を併用しても OR 26%、CR 12% にとどまった⁵⁾。Gornet らの進行性上衣腫に対する化学療法の retrospective な解析では、cisplatin を含むレジメンでは RR 67% であるのに対し、CENU 基調の治療では RR 25% であり、その他の薬剤では、11% に効果がみられたに過ぎない²⁸⁾。Children's Cancer Group (CCG) による prospective な術後化学療法の解析では、CCNU、VCR、predonisolone による化学療法は非使用群との有意差が認められなかった¹⁸⁾。ドイツでは ifosfamide (IFOS)、VP16、methotrexate (MTX)、cisplatin、AraC を 2 コース施行後全脳全脊髄照射を行う HIT88/89 試験と、術後 VCR 併用全脳全脊髄照射後に、MTX、cisplatin、VCR による維持療法を 8 コース施行する群を比較した HIT 91 試験が行われ、いずれも化学療法による効果は明らかで

なかった⁷⁰⁾。Philadelphia の Children's Hospital からの報告では、術後放射線治療後に CBDCA、VCR、IFOS、VP16 の併用療法を 4 コース施行した 19 症例で 5 年間の PFS が 74% という良好な結果が示されたが、放射線治療として 72 Gy までの多分割照射が施行されており、化学療法単独の効果とは断定できない⁵⁰⁾。再発上衣腫に対して大量化学療法の効果を検討した試験が報告されたが、フランスの試験、CCG の試験ともに治療反応率および生存期間への効果は認められなかった^{31,42)}。また Finlay らによる大量化学療法を用いた Head Start 試験でも、毒性による mortality が 14% にも上る反面、通常量の治療を上回る治療効果はみられていない⁴⁹⁾。

3 歳以下の若年小児症例において放射線治療を遅延させる目的で化学療法を先行することはしばしば行われている。また、再発時には化学療法が施行される頻度は増えるが、Kieran らは、上衣腫における化学療法の意義として治癒的効果の期待は薄い、僅かな残存腫瘍の治療には有効である可能性 (75% 以上の反応性) を指摘している (ISPNO 2006 抄録より)。SIOP の臨床試験では VCR、cyclophosphamide (CPM)、VP16 を併用するレジメンを、また HIT2000 の試験では cisplatin+VCR および CBDCA+VP16 が使用されており、その結果解析が俟たれる。本邦では AE に ICE (IFOS、cisplatin、VP16) 療法が施行されることも多いが、その効果は明らかでない。再発時には休眠療法 (dormancy therapy) として低容量経口 VP16 療法 (50 mg/m²/day × 21 日 /cycle) が試みられており、Chamberlain は 12 例の再発上衣腫に対し PR 2 例、SD 4 例の腫瘍増殖抑制効果が半数の症例で認められ、その効果は 7 カ月持続したと報告している¹⁴⁾。

IV. 薬剤耐性機構

1. 耐性の機構

薬剤耐性の存在は、悪性神経膠腫の治療予後が依然極めて不良である一因として重要であり、細胞レベルのみならず、組織内低酸素や低 pH 状態などの腫瘍レベルや薬剤の体内での代謝、排泄や腫瘍への到達性などの宿主レベルでも生じると考

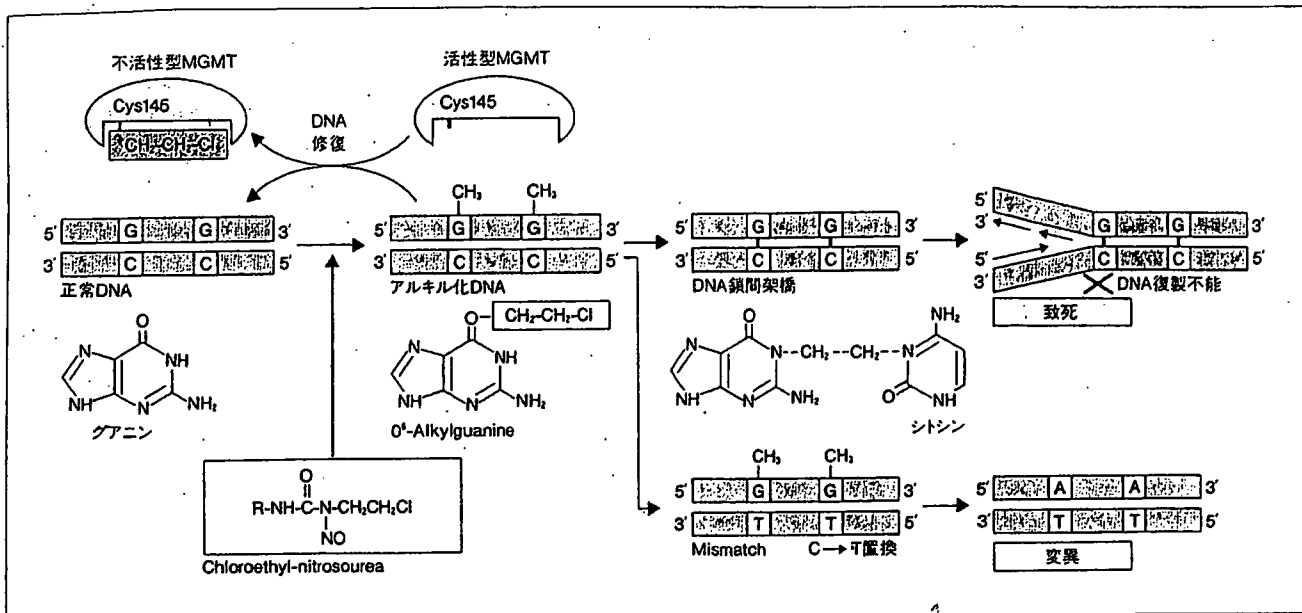


Fig. 4 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) confers resistance to chloroethylnitrosoureas (CENUs) and temozolomide (TMZ). CENUs exert antitumor effects by alkylating guanine residues at their O⁶ position. MGMT stoichiometrically removes the alkyl adducts from alkylated guanines, thereby directly repairs O⁶-alkylguanine to normal DNA (quoted from Nagane M, et al: *Mebio*, 1993, pp107-113) (Ref⁴⁵).

えられる。ここでは、特に悪性脳腫瘍において関連性の高い耐性機構について述べる。

1) 薬剤の細胞外への排出亢進

細胞外への薬剤排泄機構は、1980年代からのABCトランスポーター・ファミリー蛋白の同定により解明が進み、P-glycoprotein (P-gp) や multidrug resistance proteins (MRPs) などが主体となっている。これらの蛋白はATP結合部と複数の細胞膜貫通部位を持つ膜蛋白で、特にVCR, VP16等の植物アルカロイドなど天然産物中の抗癌剤を排泄するATP依存性のポンプ機能を発揮し、多剤耐性 (multidrug resistance: MDR) の主因と考えられている²⁹⁾。P-gpの発現は脳毛細血管の内皮細胞にも認められ、BBBの主たる構成因子をなしている。

P-gpは悪性神経膠腫を含め白血病や固形腫瘍でも発現が検出されている²⁷⁾。しかし、悪性神経膠腫の臨床例において、P-gpの発現と多剤耐性の相関性を疑問視する報告もあり、その意義については今後の検討が必要である³⁾。MRP蛋白には計9つのisoformが存在する^{34,35)}。多剤耐性に関与が示唆されているMRP1は、悪性神経膠腫

では通常低発現と報告されている²⁰⁾。有機アニオンのトランスポーターであるMRP2はVCRやcisplatinの、またMRP3はVP16やmethotrexate (MTX)の排泄にも関与していると考えられている。

2) DNA修復機構の亢進

癌細胞におけるDNA修復能力は、DNA傷害を誘導する抗癌剤に対する耐性度を規定する重要な因子である。DNA修復機構にはMGMTによるもの、DNAミスマッチ修復 (DNA mismatch repair, MMR) 機構、ヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair, NER) 機構などがあるが、悪性神経膠腫に対して使用されるCENUやTMZの感受性に特に関与が強いのはMGMTとMMRである。

O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT/AGT) CENUやPCZ, TMZなどは、主として核内DNAのguanine残基のO⁶部位を標的に、CENUはアルキル基を、PCZやTMZはメチル基を付加し、O⁶-alkylguanine (AG)あるいはO⁶-methylguanine (MG)を形成する。O⁶-AGはさらに相補的なDNA鎖のcytosineと不可逆的で致

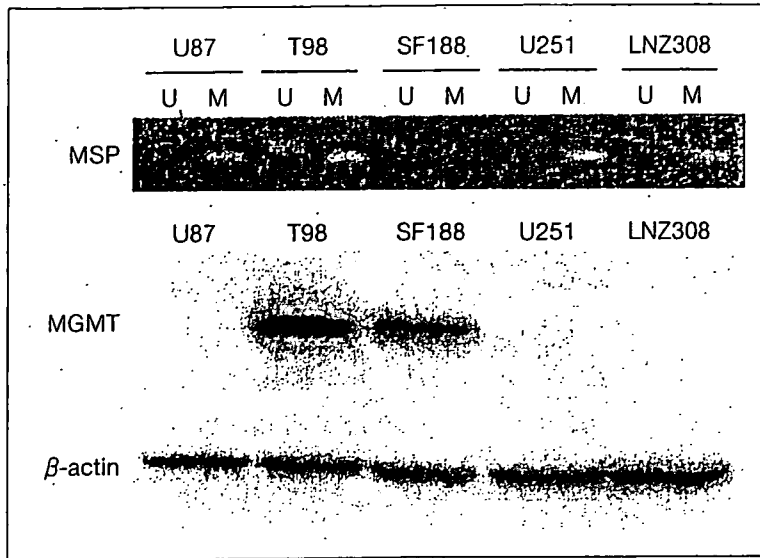


Fig. 5 Correlation between promoter methylation status and protein expression of the MGMT gene in human glioma cell lines. Methylation-specific PCR (MSP) analysis showing a positive unmethylated MGMT promoter PCR band in T98 and SF188 cells which express MGMT protein. β -actin blot is shown as an internal control of protein expression. [Abbreviation] U: unmethylated, M: methylated.

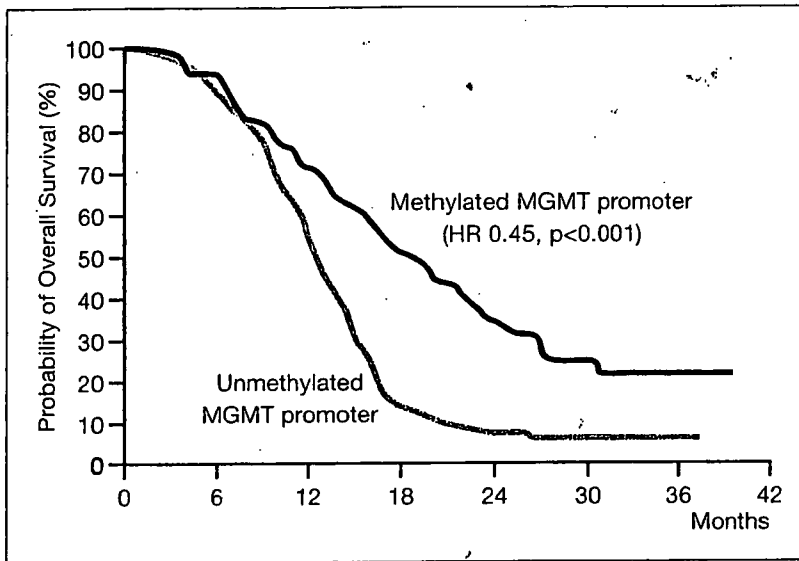


Fig. 6 Kaplan-Meier curve for survival of patients with glioblastoma stratified by the MGMT promoter status (modified from Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997-1003, 2005 (items covered by grant of permission with The New England Journal of Medicine)). Significant increase of survival period with a hazard ratio of 0.45 in the methylated MGMT promoter group.

死的なDNA鎖間架橋を形成する。 O^6 -MGはDNA複製の際にthymineとミスマッチを生じ、DNAの変異が誘導される。MGMTは単独で O^6 部位のアルキル基を除去し、DNAを正常に復すと同時にMGMT自身は不活化される自殺酵素であり、他のDNA修復機構とは異なる特徴を有している (Fig. 4)^{24,45)}。

このような作用から、MGMT活性が高ければCENUやTMZへの耐性が生じると考えられる。神経膠腫を含め、各臓器由来癌細胞株のMGMT活性あるいは発現量がACNU耐性度とよく相関することが報告されている⁴⁴⁾。また神経膠腫手術標本では70%以上にMGMTの発現が検出されて

おり⁶¹⁾、MGMTを高発現している神経膠腫症例では、有意に早期の腫瘍再発が認められることが示された⁴⁾。Estellerらは、MGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化がBCNUへの反応性と相関し、独立した予後因子となることを報告したが¹⁷⁾、これは、一般に遺伝子プロモーター領域の高度メチル化がその遺伝子の発現を抑制するepigeneticな遺伝子発現制御機構であることから、MGMT蛋白の低発現に由来する可能性が考えられている (Fig. 5)。メチル化の検出には通常methylation specific PCR (MSP) 法が使用されており、TMZの初発GBMに対するphase III試験⁶⁵⁾での付随研究として、MGMT遺伝子プロモーター