

ていると考える。

FISH 画像の解析では、表 1 に示すように欠損画像が多いこと、1 画像に含まれる細胞の個数が少ないため直接的に一連の解析の中に組み込むことは困難であった。また 1p 19q などで、トリソノミなどの報告がない中、明確に orange のスポットが 5 個といった細胞が多々あったこと、Green がスポットにならず核に広がった状態あるいは観測できない細胞核が多々あり、結果として Orange のスポットが Green のスポットより多い症例が多く出ている。しかし EGFR のように無数のコピーが存在する場合(図 4)



図 4 EGFR FISH 画像

細胞の自動計測は意味がある。しかし、細胞の重なりの分離が困難な画像も多く、液状細胞診のようなスライド作成方法からの検討も必要かも知れない。また今回特に green のスポットについて問題があり、染色プロトコルの見直しなども必要かと考える。今回提供された画像では 20 個程度の細胞しか分離できなかった。一般として最低でも 400 個以上の細胞を計測して判断するべきと考えるので、スライド全体の撮影などのプロセスを加えることも必要であると考え。

#### E. 結論

今回蓄積された情報についての部分的解析を試みると同時にその方法論について検討を行った。今後欠損値を極力埋めていくと同時に、臨床情報を加えることで最終的なフェノタイプを充実させ、さまざまな角度からの解析を実施していくことが重要である。この場合、特に臨床家が持っている感覚としての治療の感受性・長期生存性などの根拠を解析によって裏づけしていくことと、そこに含まれる新たな特徴をどう説明するかにより、解析するべき項目が新規に生み出されることを示唆している。

#### F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 社内技術報告書

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
波井 壮一郎	悪性神経膠腫の化学療法	伊達編	脳神経外科エキスパート 前頭葉・側頭葉	中外医学社	東京	2008	163-158
西川亮	グリオーマにおけるテモゾロミド療法	柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田誠, 清水輝夫, 寺本明 編集	Annual Review w 神経2008	中外医学社	東京	2008	96-100
西川亮	新しい化学療法	寺本明他編	グリオーマ その最新知見	メジカルビュー社	東京	2009	74-79

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yonemori K., Narita Y., Shibui S., et al.	Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer.	J Neurooncol	Nov;90(2)	223-228	2008
Miyakita Y., Shibui S.	Three cases of subscalp tumor presenting with protrusion of the head.	Jpn J Clin Oncol	38	323	2008
Yonemori K., Shibui S.	Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast.	J Neurooncol	90	223-228	2008
Iwakawa R, Nishikawa R, et al.	Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma.	Clin Cancer Res	14	3746-3753	2008

Wakabayashi, Nishikawa R. et al.	A multicenter phase I trial of interferon- $\beta$ and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study).	Jpn J Clin Oncology	38	715-718	2008
Hayatsu N, Nishikawa R. et al.	Podocalyxin expression in malignant astrocytic tumors.	Biochem Biophys Res Commun	374	394-398	2008
Kato Y, Nishikawa R. et al.	Increased expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in malignant astrocytic tumors.	Biochem Biophys Res Commun	369	1041-1046	2008
Maeshima AM. et al.	Histological evaluation of the effect of smoking on peripheral small adenocarcinomas of the lung.	J Thorac Oncol	3	698-703	2008
Maeshima AM. et al.	Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses.	Cancer Sci	99	1760-1768	2008
Maeshima AM. et al.	Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after rituximab therapy.	Cancer Sci	100	54-61	2009
Sentani K., Maeshima AM. et al.	Follicular lymphoma of the duodenum: a clinicopathologic analysis of 26 cases.	Jpn J Clin Oncol	38	547-552	2008
Ando M., Maeshima AM. et al.	Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland showing marked ciliation suggestive of its pathogenesis.	Pathol Int	58	741-744	2008
Kawamura, T. Takahashi, H. et al.	Proposal of newly gene filtering method, BagPART, for gene expression analysis with small samples.	J. Biosci. Bioeng.	105(1)	81-84	2008

Takahashi, H., Kobayashi, T. et al.	Knowledge-based Fuzzy Adaptive Resonance Theory and Its Application to the Analysis of Gene Expression in Plants.	J.Biosci. Bioeng.	106(6)	587-593	2008
成田善孝, 渋井壮一郎	脳神経脊髄症状に対する緊急処置	癌と化学療法	35(13)	2301-2306	2008
成田善孝, 渋井壮一郎	悪性脳腫瘍のTRIシステムの構築	日本コンピュータ外科学会誌	10(3)	449	2008
成田善孝, 渋井壮一郎	悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討	脳神経外科速報	18(4)	496-503	2008
渋井壮一郎	がん薬物療法学, -基礎・臨床研究のアップデート- XI. 各臓器癌に対する薬物療法 脳腫瘍	日本臨牀	67	557-562	2009
西川亮	Temozolomide(TMZ)を長期間投与することの有効性と危険性	脳2 1	12	44-49	2009
浅井昭雄, 河本圭司	放射線照射による脳障害	Brain and Nerve	60	123-129	2008



## 08(XVI)-110 悪性脳腫瘍の TRI (Translational Research Informatics) システムの構築

○成田善孝<sup>a</sup>, 秋葉幸範<sup>b</sup>, 奥泉盛司<sup>c</sup>, 齋藤彰<sup>b</sup>, 西川亮<sup>d</sup>, 永根基雄<sup>e</sup>, 三島一彦<sup>d</sup>, 村垣善浩<sup>f</sup>, 宮北康二<sup>g</sup>, 渋井壮一郎<sup>h</sup>

<sup>a</sup>国立がんセンター 脳神経外科, <sup>b</sup>NEC 日本電気(株), <sup>c</sup>NEC ソフト株式会社 医療ソリューション事業部, <sup>d</sup>埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄科, <sup>e</sup>杏林大学 脳神経外科, <sup>f</sup>東京女子医科大学 脳神経外科

### Clinical and molecular-biological analyses of malignant brain tumors by the TRI (Translational Research Informatics) System

Y. Narita<sup>a</sup>, Y. Akiba<sup>b</sup>, S. Okuizumi<sup>c</sup>, A. Saito<sup>b</sup>, R. Nishikawa<sup>d</sup>, M. Nagane<sup>e</sup>, K. Mishima<sup>d</sup>, Y. Muragaki<sup>f</sup>, K. Miyakita<sup>g</sup>, S. Shibui<sup>h</sup>.

<sup>a</sup>Neurosurgery Division, National Cancer Center, Tokyo, Japan, <sup>b</sup>NEC, Tokyo, Japan, <sup>c</sup>NEC software, Tokyo, Japan, <sup>d</sup>Department of Neuro-Oncology, International Medical Center, Saitama Medical University, Saitama, Japan, <sup>e</sup>Department of Neurosurgery, Kyorin University, Tokyo, Japan, <sup>f</sup>Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan. , Tokyo, Japan

**Abstract:** Glioblastoma is one of cancers with the worst prognosis. Because malignant brain tumors including glioblastoma are relatively rare cancers, it is difficult to do a large-scale clinical trial and develop a new treatment in a single institute. To improve the prognosis of malignant brain tumors, clinical and biological information of an individual case should be accumulated and analyzed in detail. We accumulated many cases of malignant brain tumors in multi institutions and developed the TRI (Translational Research Informatics) system based on data bases of clinical information, radiological and pathological findings and the gene (microarray) and proteome information, etc. This system is expected to analyze and forecast the therapeutic effect of an individual patient.

**Key words:** Glioma, Microarray, Bioinformatics

悪性脳腫瘍(神経膠腫)はあらゆる癌の中で最も治療が困難であるものの、症例が少なく単施設での症例集積や臨床試験は困難である。治療成績向上のためには個々の症例の臨床情報・遺伝子情報を統括して詳細に解析する、いわば“症例集”のような統合型データベースを構築し、これを参考に新規症例の治療効果・治療上の問題点を予測したうえで治療をすすめる必要がある。我々は国立がんセンターをはじめ多施設で集められた悪

性脳腫瘍の匿名化臨床情報、画像情報、病情報、腫瘍検体の遺伝子(マイクロアレイ)・プロテオーム情報などのデータベースをもとに、治療効果の予測・治療上の問題点を明らかにする TRI システムを開発した。TRI システムにより、治療を行った過去の症例や遺伝子・蛋白研究を無駄にすることなく、網羅的に収集・蓄積された臨床および遺伝子・病理などのバイオ情報をもとに個々の患者に最適化された治療法の開発が期待される。

## 脳神経髄症状に対する緊急処置

—転移性脳腫瘍・脊椎腫瘍・脊髄腫瘍に対する診断・治療—

成田 善孝 渋井壮一郎\*

[Jpn J Cancer Chemother 35(13):2301-2306, December, 2008]

Diagnosis and Treatment for Brain and Spinal Metastases: Yoshitaka Narita and Soichiro Shibui (Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital)

## Summary

Brain and spinal metastases are common complications of cancer and have the major impact on the prognosis of those patients. Survival time of such patients is still less than one year. Surgery with whole-brain radiation therapy (WBRT) has been used in the treatment of single-brain metastasis with a diameter of more than 3 cm. Stereotactic radiosurgery (SRS) including gamma knife is widely used for treatment for small and multiple brain metastases, however, recent clinical studies revealed that SRS+WBRT is superior to WBRT or SRS alone in survival time and local tumor control rates. Radiotherapy (RT) has also been a standard therapy for metastatic spinal cord compression and intramedullary metastasis, but recent studies revealed the effectiveness of surgery+RT for spinal metastasis. To improve QOL and survival of patients with brain and spinal metastasis, optimum and immediate management based on evidence-based medicine (EBM) is necessary. Key words: Brain metastasis, Spinal metastasis, Spinal compression, Corresponding author: Yoshitaka Narita, Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

**要旨** 転移性脳腫瘍・脊椎転移による脊髄圧迫(脊髄硬膜外腫瘍)・脊髄内転移は癌患者の予後に影響を与え、神経症状出現によるQOLの低下を招く。神経症状は急速に進行することが多く、迅速な診断と治療が必要である。直径が3 cm以上の単発の転移性脳腫瘍や神経症状の進行している症例に対しては、手術+全脳照射が標準治療として行われる。直径が3 cm以下で3~4個までの腫瘍に対しては、ガンマナイフなどの定位放射線照射単独による治療が広く行われているが、これまでの臨床研究から定位放射線照射+全脳照射が標準治療になり得ると考えられる。5個以上の多発性脳腫瘍に対しては全脳照射が行われる。

脊椎転移による脊髄圧迫や脊髄内腫瘍に対しては、局所放射線治療が標準治療であるが、手術+放射線治療の有効性も報告されている。

転移性脳腫瘍・脊椎腫瘍の治療に当たっては内科・外科・放射線科・脳神経外科・整形外科などが緊密な連携を行い、EBMに基づいた治療法を選択する必要がある。

## I. 転移性脳腫瘍・脊椎・脊髄腫瘍の診断

癌患者は手術後や化学療法中にしばしば頭痛、嘔気、ふらつきを訴えることが多く、これらの症状と転移性脳腫瘍による症状との鑑別は必ずしも容易ではない。外来診察中に患者がふらつきや頭痛を訴えた時には、運動麻痺や小脳症状の有無をみるために上肢挙上試験(barre sign)、指鼻試験(finger to nose test)を行う。閉眼して

片足で立てるかどうかをみることは最も容易な検査で、脳脊髄転移の早期神経診断に有用である。

脊椎転移(脊椎転移による脊髄圧迫・硬膜外転移)や脊髄内転移の患者では90%が背部痛や腰痛で発症することが多く<sup>1)</sup>、脳転移と異なり両側性のしびれ・運動麻痺を訴えることも多い。また膀胱直腸障害による排尿困難が特徴的である。脊髄内腫瘍では麻痺側以下の深部感覚障害と反対側の温痛覚障害を示すBrown-Se-

\* 国立がんセンター中央病院・脳神経外科



guard 症候群が約半数の症例で見られる<sup>3)</sup>。脳転移と脊椎・脊髄髄内転移を鑑別するためには、麻痺が片側なのか両側なのか、膀胱直腸障害の有無、脊髄の神経支配を意識して感覚障害がないかどうか診察する必要がある。

脳転移を疑った場合には、緊急に単純CTと造影CTを施行する。単純CTは脳梗塞や脳出血を診断するために必要である。脳転移の診断のためにはCTで十分であり、MRIの予約のために時間を費やすのは無益である。ただし小さな病変や小脳・脳幹病変はCTでは描出が悪いので、治療方針を決めるためにはMRIが必要となる。脳腫瘍が見つかったも、髄膜腫や悪性神経膠腫・中枢神経系悪性リンパ腫・下垂体腺腫との合併の可能性も考えて、癌治療の経過や画像診断を詳細に検討し、生検術が必要になることもある。

髄膜播種・癌性髄膜炎の患者は、頭痛とともに顔面神経麻痺・外転神経麻痺などの脳神経症状で発症するが、造影MRI上の両側大脳および小脳半球のクモ膜腔の造影が特徴的であり、診断のためには髄液細胞診が必須である。

脊椎・脊髄病変の診断のためには、単純写真やCTでは診断が難しいこともありMRIが必須である。スクリーニングのためには全脊髄MRI(頸髄・上部胸髄と下部胸髄・腰仙髄)を行うが、診断のためにはT1/T2/Gdの矢状断検査のみで十分である。

脳転移・脊椎転移・脊髄硬膜外転移・脊髄髄内転移とも急速に症状が進行することが多いため、緊急検査と迅速な治療が必要である。

## II. 転移性脳腫瘍に対する治療

脳腫瘍全国統計第11版によると、1991~1996年に登録された転移性脳腫瘍患者4,839例の1年生存率は43.8%で、5年生存率は13.6%である。転移性脳腫瘍は癌のStage IVの状態であり、予後は原発巣の状態に大きく左右されるため生存期間中央値(median survival time: MST)は1年程度である。ガンマナイフやサイバーナイフを導入する施設が増えて容易に定位放射線照射ができる一方、本来全脳照射が望ましいと考えられる多数の転移巣のある症例や、癌性髄膜炎を合併している症例に対しても定位照射が施行されていることもある。転移性脳腫瘍患者の生存率・QOLを向上させるために、EBM (evidence-based medicine) をもとに、それぞれの患者に適した手術・放射線治療の内容を選択する必要がある<sup>3,4)</sup>。

### 1. 頭蓋内圧亢進・麻痺・痙攣発作に対する急性期治療

転移性脳腫瘍や脳浮腫による運動麻痺や頭蓋内圧が高

く頭痛・嘔吐・意識障害に対しては入院の上、脳浮腫改善のために dexamethasone の 16 mg 投与が一般的である<sup>5)</sup>。glyceol 200 + prednisolone 20 mg あるいは dexamethasone/betamethasone 4~6 mg を 1日 2~3 回投与することにより、数日で脳浮腫および神経症状は一時的に改善する。これらの治療により頭蓋内圧亢進症状が改善しない症例は外科的手術の対象である。glyceol とステロイドを投与する際には高血糖・胃潰瘍・ニューモシスチス肺炎の合併にも注意する。

痙攣発作に対しては diazepam の静注を行い、重複発作に対しては phenytoin 250 mg/生食 20 mL を約 5 分かけて静注する。呼吸抑制や不整脈に注意して、心電図や酸素飽和度をモニターする。脳腫瘍患者の約 20~40% で痙攣発作がみられるが、抗てんかん薬の予防的投与が痙攣発作を抑えるという報告はこれまでのところない。痙攣発作の既往のない脳腫瘍患者(90%が転移性脳腫瘍)に対する valproic acid とプラセボによる投与試験の結果は、valproic acid 投与群では 35% に、プラセボ群では 24% で痙攣がみられ、バルプロ酸による予防的効果がないと報告されていた<sup>6)</sup>。また phenytoin・phenobarbital・carbamazepine は肝臓の酵素 chryochrome P450 を活性化することにより、併用される抗痙攣剤によっては、薬物の代謝亢進による抗痙攣剤血中濃度が下がるため、全身の化学療法を継続する上で問題になることがある<sup>7)</sup>。American Academy of Neurology (AAN) ではこれまでに行われた 12 の試験を分析し、痙攣発作に対する抗てんかん薬の明らかな予防効果はないと結論し、痙攣発作の既往のない患者には抗てんかん薬を日常的に投与することは勧められないとしている<sup>8)</sup>。

### 2. 手術適応

国立がんセンターでは、単発で 3 cm 以上の腫瘍や、多発であっても神経症状が進行し、手術により神経症状が速やかに回復することが期待される症例では、可能な限り診断後 1 週間以内に開頭腫瘍摘出術を行い、術後 8 日目より全脳照射を施行している。腫瘍径が 3 cm を超えるものでもガンマナイフによる分割定位放射線治療が試みられているが、3 cm を超える大きな腫瘍では放射線壊死の危険性が高くなるため手術が推奨される。

腫瘍の摘出によって頭蓋内圧が下がり神経症状が速やかに回復するため、小脳病変や脳浮腫が強く神経症状が進行している場合には 3 cm 以下であっても手術を行うこともある。また多発性腫瘍の場合、手術により神経症状が改善する可能性が高い症例では最大病変に対して手術を行うが、多発性腫瘍の場合には原発巣がコントロールされていないことも多く、治療は全脳照射が原則である。

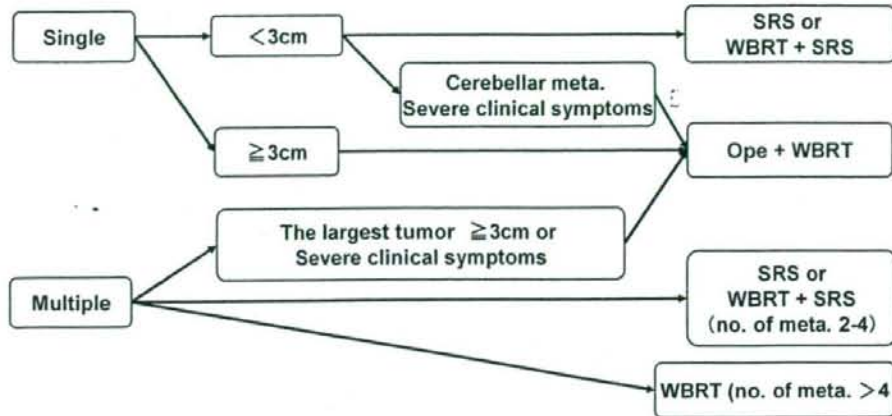


図1 国立がんセンターにおける転移性脳腫瘍の治療方針

Patchellらは単発の腫瘍に対して、手術＋全脳照射(36 Gy/12回)群と全脳照射群によるランダム化比較試験を行った<sup>9)</sup>。MSTが手術＋全脳照射群が10か月であるのに対し、全脳照射単独群では3.75か月であった。さらに局所再発率はそれぞれ、20、52%であり、治療後のKPSも手術＋全脳照射群が勝っていると報告した。Vechtらの臨床試験でも同様の報告がなされ<sup>10)</sup>、単発の脳転移に対しては手術＋全脳照射が標準治療と考えられ広く実行されている。

全身状態の悪い症例や予後が悪く全身麻酔下の開頭腫瘍摘出術が困難な症例では、嚢胞性腫瘍に対して姑息的にOmmaya reservoirを挿入することが行われている。内容を定期的に吸引した上で嚢胞を小さくして放射線治療が行われる。

### 3. 手術適応のない症例に対する放射線治療

手術の適応とならない症例に対する放射線治療は、全脳照射が標準治療とされ、照射量としては30 Gy(10分割)が用いられることが多い。これは40 Gy(2 Gy×20回)の全脳照射と同様の治療効果があると報告されている<sup>11)</sup>。照射による副作用を軽減させるために1回照射量を下げた37.5 Gy(15分割)の照射法もRTOG9508以降の臨床試験で行われるようになった。国立がんセンターでは原則全脳照射37.5 Gyで治療を行っているが、KPS<70や原発巣・全身転移巣がコントロールできていない症例では、放射線治療期間を短くするために全脳照射30 Gyによる治療を行っている。一方で全脳照射による副作用として、白質脳症や放射線壊死による進行性の痴呆・失調・失禁が10%程度報告されており<sup>12,13)</sup>、腫瘍径が3 cm以下の病変に対しては、ガンマナイフ・サイバーナイフ・Xナイフ・ライナックなどの定位放射線照射が日本国内では汎用されている。Serizawaら<sup>14)</sup>の521例のガンマナイフによる治療成績はMSTが9.0か

月と報告されている。

定位放射線照射と全脳照射による治療を比較したランダム化比較試験はないが、日本放射線腫瘍学グループ(JROSG)は、腫瘍径が3 cm以下で転移数が4個以下の症例に対して、65例の全脳照射＋定位照射群と67例の定位照射単独群とのランダム化比較試験を行った<sup>15)</sup>。1年生存率およびMSTは、それぞれ38.5、28.4%、7.5、8.0か月で、明らかな有意差は認められなかったが、局所再発を含む脳転移再発率はそれぞれ46.8、76.4%で、全脳照射＋定位照射群では新規病変・再発率が有意に低かった。1年以上生存した患者のMini Mental State Examination(MMSE)による記憶力テスト(満点30)の平均結果は、それぞれ27.0(23~30)・28.0(18~30)と両群に有意差はなく、全脳照射を併用した治療が、定位照射単独群に比べて痴呆の発生を増加させることにはならなかった。RTOG9508では、最大径が4 cm以下で転移数が3個以下の症例に対して、全脳照射＋定位照射群(164例、単発例92例)と全脳照射単独群(167例、単発例94例)を比較したが、単発の腫瘍に対するMSTはそれぞれ6.5、4.9か月(p=0.039)と有意差があり、6か月のKPSが維持・改善できた症例もそれぞれ43、27%と全脳照射＋定位照射群が有意に優れていると報告された<sup>16)</sup>。これまでの様々な臨床試験の結果、少なくとも単発性腫瘍に対しては全脳照射＋定位放射線照射が標準治療になり得ると考えられるが<sup>17,18)</sup>、国内では腫瘍径が3 cm以下の3~4個の病変に対しては、ガンマナイフのみで治療されることも多い。

多数(5個以上)の病変のある症例や癌性髄膜炎を併発している症例に対しては、定位照射単独による治療のエビデンスは認められず、全脳照射による治療が標準治療である。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療は全脳照射と定位照



射のどちらが有効な治療なのか議論が続いているが、今後生存期間や再発率だけでなく神経認知機能をエンドポイントとした臨床試験を行う必要がある。今後の試験結果によっては標準治療が変化する可能性がある。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループでは、4個以下の転移性脳腫瘍に対して、全生存期間・痴呆の発生 (MMSE 非悪化割合)・QOLの維持 (PS 非悪化割合) をエンドポイントとし、手術+全脳照射群と手術+残存腫瘍に対する定位放射線追加照射群によるランダム化臨床試験を2006年より開始した。

#### 4. 髄膜播種・水頭症に対する治療

中脳水道や脳幹・小脳への転移や、髄膜播種 (癌性髄膜炎) により髄液吸収障害を来した症例では急性水頭症を呈することがあり、意識障害改善のために第三脳室開窓術や脳室腹腔シャント術を行うこともある。

顔面神経麻痺や外転神経麻痺などの脳神経症状を呈する症例に対しては全脳照射を行う。methotrexate (MTX) や cytarabine による髄腔内投与がよく用いられる。腰椎穿刺時の患者の負担を減らし脳室内から薬剤を投与するために、局所麻酔で Ommaya reservoir 挿入術がしばしば行われるが、この手術の合併症として脳室外への挿入が3~12%、術後感染が2~9%、術後出血が1~3%と報告されている<sup>19)</sup>。当院においては癌性髄膜炎が疑われた場合、腰椎穿刺を行い、髄液細胞診を行う。確定診断後に腰椎穿刺により MTX の髄注を行い、髄液の細胞数が減少し、MTX が有効と思われる症例には Ommaya reservoir を挿入し、脳室への MTX 投与を行っている。髄膜播種 (癌性髄膜炎) と診断された症例の MST は3~6か月といまだ予後不良であるが<sup>20)</sup>、gefitinib/erlotinib/trastuzumab などの分子標的薬による治療の有効性も報告されている<sup>21,22)</sup>。

### Ⅲ. 転移性脊椎・脊髄腫瘍に対する治療

転移性脊椎硬膜外腫瘍は癌患者の5~10%にみられる<sup>23)</sup>。胸椎60%、腰椎30%、頸椎が10%と報告されている<sup>1)</sup>。カナダの癌統計によると前立腺癌・乳癌・小細胞肺癌・非小細胞肺癌の脊椎硬膜外腫瘍は7.2, 5.5, 3.3, 2.5%と報告されているが<sup>24)</sup>、悪性リンパ腫や多発性骨髄腫、大腸癌など多くの癌でみられる。予後は悪く MST は治療例で3~11か月と報告されているが<sup>25)</sup>、カナダの癌統計によると、前立腺癌・乳癌・肺癌の脊椎硬膜外腫瘍の MST はそれぞれ4.0, 5.0, 1.5か月であった<sup>24)</sup>。麻痺などの症状発現から放射線治療開始までの期間が麻痺の回復率だけでなく、予後にも相関するため、迅速に治療を開始する必要がある<sup>26)</sup>。

脊髄内転移の頻度は癌患者の0.9~2.1%と報告さ

れており、肺癌 (小細胞癌)・乳癌・腎癌に多いと報告されている<sup>26)</sup>。脳転移の合併が41~58%でみられ、髄膜播種も15~55%で合併しており、MSTは3~7か月と脊椎腫瘍よりもさらに予後が悪い<sup>2,26)</sup>。

#### 1. 運動麻痺・疼痛に対する治療

転移性脊椎腫瘍の患者では、腫瘍が硬膜外に進展し脊髄を圧迫し急速に神経症状が進行するため、脊髄内転移の患者と同様に緊急に治療を開始する必要がある。進行性の麻痺などの神経症状に対してはステロイドの大量投与が有効である<sup>27)</sup>。診断後 dexamethasone 96 mg を静注後、6 mg×4 を3日間投与し10日間で漸減する方法が通常用いられる。

強い疼痛に対しては抗うつ薬・gabapentin・鎮痛薬・オピオイドの投与が有効で緩和ケア医との連携が必要である<sup>28)</sup>。脊椎転移による骨痛に対してビスホスホネート製剤の投与が有効である。

尿閉に対しては尿道カテーテルの挿入が、便秘に対しては緩下剤やグリセロール洗腸などを行い、尿路感染症にも注意する。

#### 2. 放射線治療

脊椎転移に対しては30 Gy (10分割) による照射が一般的であるが、37.5 Gy (15分割)、40 Gy (20分割) などの治療の他に、治療期間を短くするために20 Gy (4分割)、28 Gy (7分割) などによる短期間の照射が行われている<sup>29)</sup>。

Rades らによると比較的予後のよい521例の3椎体以下の転移に対する治療成績は、麻痺の改善率が40%、悪化した例は7%であった<sup>30)</sup>。1年および3年後の生存率は71.68%で、局所制御率は92.78%であった。腫瘍の増大が遅く放射線感受性の高い乳癌や前立腺癌の麻痺の改善率はそれぞれ44.42%であったが、肺癌では33%と悪かった。治療開始1年後の生存率も乳癌・前立腺癌・肺癌でそれぞれ81, 71, 52%と肺癌では予後が悪い。

運動麻痺を呈した脊椎腫瘍に対する長期間の照射群 (3 Gy×10日/2.5 Gy×15日/2 Gy×20日) と短期間の照射群 (8 Gy×1日+4 Gy×5日) を比較したランダム化臨床試験では、神経機能改善率はそれぞれ30, 28%, 12か月後の生存率はそれぞれ32, 25%と両群で差がなかったものの (p=0.37)、12か月後のPFSは72, 55%と長期間照射群で有意に高いことが報告されている<sup>30)</sup>。

#### 3. 外科的治療

急速な神経症状が進行する例や、脊椎不安定性を呈する症例、肺癌・腎癌などの放射線感受性の低い腫瘍に対しては椎弓切除術、前方・後方除圧術とともに脊椎固定術を行い、術後に放射線治療を行うことが有効である<sup>31)</sup>。Klimo らは脊椎・硬膜外転移に対して999例の手術 (脊



髄除圧術) + 放射線治療群と543例の放射線治療群のメタアナリシスを行い、それぞれの治療後の歩行可能な患者は85, 64%であり、手術+放射線治療群での優位性を報告した<sup>32)</sup>。Patchellらは脊椎硬膜外転移症例に対して手術+放射線治療群と放射線治療群のランダム化比較試験を行ったが、歩行可能な患者の割合はそれぞれ84, 57%で、歩行可能な日数も122, 13日と手術+放射線治療群で有意に成績がよかったと報告している<sup>33)</sup>。脊椎転移による脊髄圧迫に対する手術適応を決めるために全身状態や転移巣などを評価したTokuhashi scoreが一般に使われている<sup>34)</sup>。

脊髄内転移に対しても手術+放射線治療が有効である可能性が報告されている<sup>35)</sup>。

## 結 語

転移性脳腫瘍・脊椎腫瘍・脊髄内腫瘍は神経症状が急速に進行するため、内科・外科・放射線科・脳神経外科・整形外科の迅速な連携を行って、診断・治療を進めていく必要がある。

## 文 献

- Schiff D: Spinal cord compression. *Neurol Clin* 21(1): 67-86, viii, 2003.
- Schiff D and O'Neill BP: Intramedullary spinal cord metastases: clinical features and treatment outcome. *Neurology* 47(4): 906-912, 1996.
- 成田善孝: EBMに基づいた転移性脳腫瘍の治療、癌と化学療法 32(4): 463-467, 2005.
- 成田善孝: 転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応. *脳神経外ジャーナル* 16(11): 820-827, 2007.
- Hempen C, Weiss E and Hess CF: Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 10(4): 322-328, 2002.
- Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46(4): 985-991, 1996.
- Vecht CJ, Wagner GL and Wilms EB: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2(7): 404-409, 2003.
- Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al: Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 54(10): 1886-1893, 2000.
- Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322(8): 494-500, 1990.
- Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33(6): 583-590, 1993.
- Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6(1): 1-9, 1980.
- Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, et al: Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases.

- Neurosurgery* 8(3): 329-333, 1981.
- DeAngelis LM, Delattre JY and Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39(6): 789-796, 1989.
- Serizawa T, Saeiki N, Higuchi Y, et al: Gamma knife surgery for brain metastases: indications for and limitations of a local treatment protocol. *Acta Neurochir (Wien)* 147(7): 721-726, 2005.
- Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295(21): 2483-2491, 2006.
- Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. *Lancet* 363(9422): 1665-1672, 2004.
- Patchell RA and Regine WF: The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2(2): 111-115, 2003.
- Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, et al: Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 32(3): 203-213, 2006.
- Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al: Omaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 47(1): 49-54; discussion-5, 2000.
- Demopoulos A: Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4(3): 196-204, 2004.
- Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, et al: Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol* 24(27): 4517-4520, 2006.
- Shigekawa T, Takeuchi H, Misumi M, et al: Successful treatment of leptomeningeal metastases from breast cancer using the combination of trastuzumab and capecitabine: a case report. *Breast Cancer* 2008 May 14.
- Rades D, Stalpers LJ, Venning T, et al: Evaluation of five radiation schedules and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 23(15): 3366-3375, 2005.
- Loblaw DA, Laperriere NJ and Mackillop WJ: A population-based study of malignant spinal cord compression in Ontario. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15(4): 211-217, 2003.
- Mut M, Schiff D and Shaffrey ME: Metastasis to nervous system: spinal epidural and intramedullary metastases. *J Neurooncol* 75(1): 43-56, 2005.
- Kalayci M, Cagavi F, Gul S, et al: Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment—an illustrated review. *Acta Neurochir (Wien)* 146(12): 1347-1354; discussion 54, 2004.
- Prasad D and Schiff D: Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 6(1): 15-24, 2005.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 132(3): 237-251, 2007.
- Rades D, Venning T, Stalpers LJ, et al: Outcome after radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression in patients with oligometastases. *J Clin Oncol* 25(1): 50-56, 2007.

- 30) Rades D, Lange M, Veninga T, *et al*: Preliminary results of spinal cord compression recurrence evaluation (Score-1) study comparing short-course versus long-course radiotherapy for local control of malignant epidural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 Jun 6.
- 31) Abraham JL, Banffy MB and Harris MB: Spinal cord compression in patients with advanced metastatic cancer: "all I care about is walking and living my life". *JAMA* 299(8): 937-946, 2008.
- 32) Klimo P Jr, Thompson CJ, Kestle JR, *et al*: A meta-analysis of surgery versus conventional radiotherapy for the treatment of metastatic spinal epidural disease. *Neuro Oncol* 7(1): 64-76, 2005.
- 33) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, *et al*: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 366(9486): 643-648, 2005.
- 34) Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, *et al*: A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine* 30(19): 2186-2191, 2005.
-



# 悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討

成田善孝<sup>1)</sup> 宮北康二<sup>1)</sup> 百田洋之<sup>1)</sup> 波井杜一郎<sup>1)</sup>

“How Long Should We Give Temozolomide for Malignant Glioma Patients?” Long Time Follow Up of Malignant Glioma Patients Who Had Temozolomide for 24 Cycles.

Yoshitaka NARITA<sup>1)</sup>, Yasuji MIYAKITA<sup>1)</sup>, Hiroyuki MOMOTA<sup>1)</sup>, Soichiro SHIBUI<sup>1)</sup>

1) Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital

More than 100 patients with malignant glioma were given temozolomide (TMZ) in our hospital from December 2003. Eight patients with recurrent malignant gliomas (2 glioblastoma (GBM), 3 anaplastic astrocytoma (AA), 1 anaplastic oligodendroglioma (AO), 2 diffuse astrocytoma (DA)) have survived more than two years since they started TMZ. 7 patients had 24 cycles of TMZ for 24 months but they did not have any side effect. Six patients (2 GBM, 3 AA, 1 DA) do not have a new lesion even after they stopped TMZ. TMZ became a standard therapy for malignant glioma patients, however, the duration and quantity of TMZ for them are often discussed. We report these 8 cases with malignant gliomas and discuss the safety, efficacy and problems of the patients who had TMZ for a long time.

**Key Words:** glioma, glioblastoma, temozolomide, long term follow-up

1) 国立がんセンター中央病院脳神経外科 〒104-0045 中央区築地5-1-1

2008.1.21. 受稿

## I. はじめに

Temozolomide (TMZ) は2006年9月より国内でも発売になり、悪性神経膠腫に対する標準薬として広く使用され、優れた効果が認められている。

当院では2003年12月から、治験および個人輸入により、再発悪性神経膠腫に対するTMZ療法を開始した。2007年12月の時点で初発・再発悪性神経膠腫に対してTMZを投与した症例が100例となったが、TMZによりCR (complete response) を得て、TMZの投与を2年間行い経過観察している症例も経験している。TMZ投与後、画像上変化の見られない症例も多数あり、いつまでTMZを投与するかがしばしば問題となる。これまでTMZ開始後2年間経過した症例

は8例となったが、これらの症例について報告し、TMZ長期投与の安全性と効果について検討を行った(表)。

## II. 症例報告

### 症例1 (Fig.1)

59歳、男性。2003年10月にけいれん発作・失語にて発症。左側頭葉の腫瘍生検術を行い、診断はanaplastic astrocytoma (AA) grade III。MIB-1 index 26%、MGMT met (+)。ACNU (ニドラン<sup>®</sup>) による放射線化学療法(局所照射60Gy)および維持療法を行ったが、2004年4月のMRIで腫瘍の増大を認め、失語も悪化した。

TMZを150mg/m<sup>2</sup>で開始し、ほぼ4週間おきに

Table The summary of malignant glioma patients who have survived more than two years since they started TMZ

Case	Age	Initial diagnosis	Time to start TMZ	Number of TMZ	Effect of TMZ	Outcome after stopping TMZ	OS
1	59M	Lt. temporal AA	4 mo	24 x/24 mo	CR	CR (22 mo)	50 mo
2	57M	Rt. thalamic AA	4 mo	24 x/24 mo	CR	CR (20 mo)	48 mo
3	43F	Rt. frontal AA	20 mo	23 x/24 mo	SD	SD (24 mo)	68 mo
4	67F	Rt. frontal GBM	4 mo	24 x/24 mo	CR	CR (4 mo)	32 mo
5	64M	Lt. fronto-temporal GBM	5 mo	17 x/15 mo	SD	SD (8 mo)	28 mo
6	52F	Lt. frontal AO	26 mo	25 x/24 mo	Rec. after CR	Rec. 6 mo after stopping TMZ	63 mo
7	50M	Pontine DA 再発	6 mo	24 x/24 mo	Rec. after PR	Rec. just after stopping TMZ	34 mo
8	58M	Lt. temporal DA 再発	5 mo	24 x/24 mo	PR	PR (1 mo)	30 mo

200mg/m<sup>2</sup>で治療した。徐々に腫瘍は縮小して失語も改善し、TMZ開始12サイクル(1年間)後に画像上CRとなった。TMZはさらに1年間継続し、2006年3月まで24サイクル(2年間)の投与を行ったが有害事象はまったく見られなかった。TMZを終了して約1年8ヵ月たったが再発はなく、初期治療より4年2ヵ月が経過し、KPS 80を維持している。

#### 症例2 (Fig.2)

57歳、男性。2003年12月に頭痛で発症。右視床腫瘍に対して第三脳室より内視鏡的生検術を行い、診断はAA grade III。初期治療としてACNUによる放射線化学療法(局所照射60Gy)および維持療法を施行

したが、2004年3月のMRIで腫瘍の増大を認めた。

2004年5月よりTMZを150または200mg/m<sup>2</sup>で投与し、TMZ開始5サイクル目で画像上CRとなった。2006年2月まで24サイクル(2年間)のTMZを投与したが、grade Iを含む有害事象はまったく見られなかった。けいれん等も見られず、KPSは100で職場復帰もしている。TMZ終了後1年10ヵ月たったが再発は認めず、初期治療から4年が経過している。

#### 症例3 (Fig.3)

43歳、女性。2002年3月にけいれん発作にて発症。右前頭葉腫瘍摘出術を行い、診断はAA grade III。ACNUによる放射線化学療法(局所照射60Gy)およ

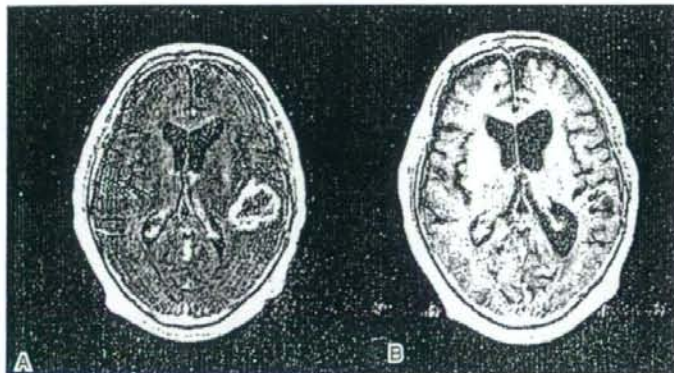


Fig.1 59M, AA grade III. A, B: MRI before (A) and 3 years after (B) TMZ was given for a patient.



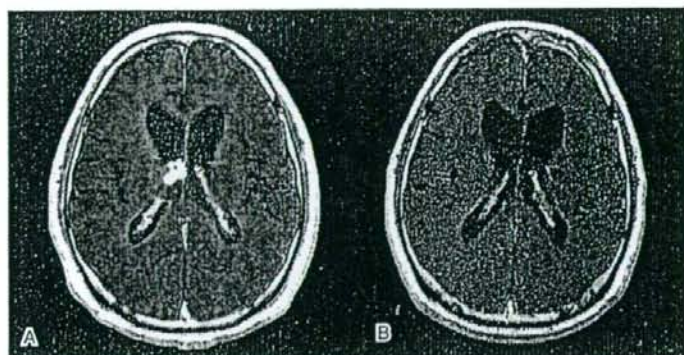


Fig.2 57M, AA grade III. A: MRI at recurrence. B: 6 cycles of TMZ distinguished a tumor. No tumor was seen for 3 years.

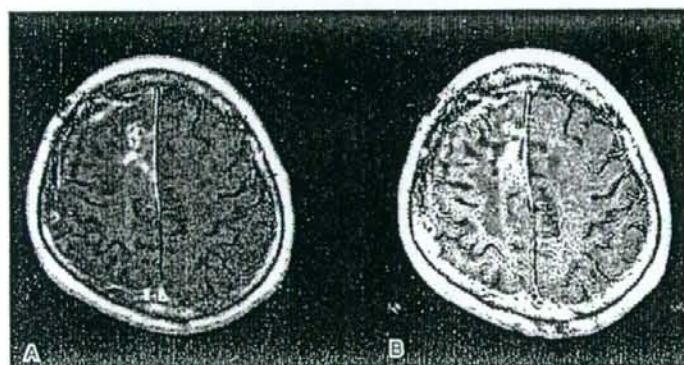


Fig.3 43F, AA grade III. MRI before (A) and 4 years after (B) TMZ was given for a patient. No tumor progression was seen.

び維持療法を行ったが、2003年11月に左片麻痺の悪化を認め局所再発となった。

その後 TMZ を 150 または 200mg/m<sup>2</sup> で投与し、2005年11月まで23サイクル(2年間)の TMZ を投与した。grade III/IVの有害事象は見られなかったが、TMZ内服中は食欲低下・全身倦怠感をしばしば訴えた。画像上は TMZ 開始時と比べ造形病変の縮小を認めたが SD (stable disease) の範囲であった。TMZ 投与は2年間で終了したが、造形病変の拡大はない。TMZ 終了後2年1ヵ月、初期治療より5年10ヵ月が経過し、KPSは70で独歩可能な状態である。

#### 症例4 (Fig.4)

67歳、女性。2005年5月にけいれん発作にて発症。

右前頭葉腫瘍摘出術を行い、診断は glioblastoma (GBM)。MIB-1 index 20%、MGMT met (+)、ACNU による放射線化学療法(局所照射 60Gy)を施行したが、2005年9月に局所再発となり再手術を行った。

その後 TMZ を 150 または 200mg/m<sup>2</sup> で投与し、2006年8月まで24サイクル(2年間)の TMZ を投与した。TMZ 開始1年後に grade III のリンパ球減少を認めたため、ニューモシスチス肺炎予防のために ST 合剤(バクタ<sup>®</sup>)を併用した。他の grade III/IV の有害事象は見られなかったが、TMZ 内服中は食欲低下・全身倦怠感をしばしば訴えた。TMZ 終了後4ヵ月経過して、リンパ球減少も回復し、再発も認められない。初期治療より2年8ヵ月となり、独歩可能で



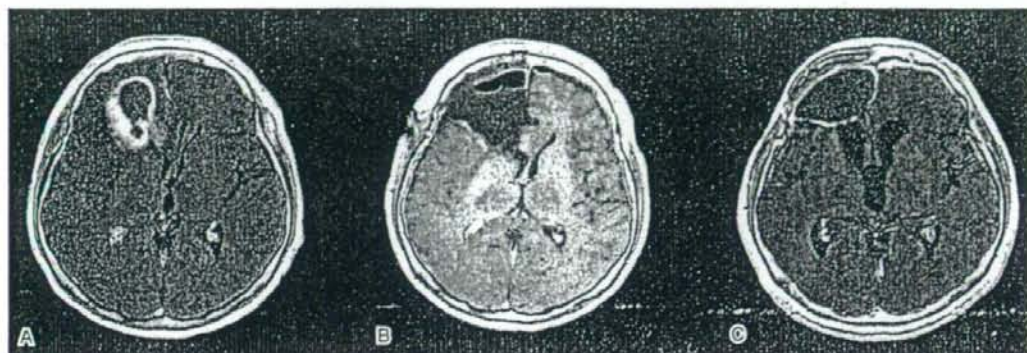


Fig.4 67F. GBM. A: MRI at recurrence. B: MRI at tumor removal. C: 24 cycles of TMZ was given for a patient and no new lesion was seen.

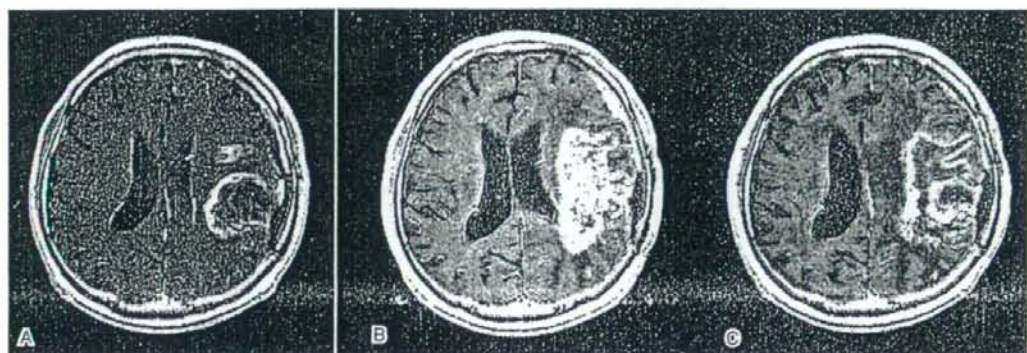


Fig.5 64M. GBM. A: MRI at recurrence. B: A tumor gradually increased until a patient had 6 cycles of TMZ. C: The tumor did not increase 8 months after he had 17 cycles of TMZ and stopped TMZ.

KPSは70を維持している。

#### 症例5 (Fig.5)

64歳、男性。2005年8月に失語で発症し、他院で左側前頭葉腫瘍生検術を行い、診断はGBM。ACNUによる放射線化学療法(局所照射60Gy)および維持療法を施行したが、2005年12月に腫瘍の増大を認め、当院へ転院となった。

TMZを開始し、投与6ヵ月までに造影病変は漸増したが、その後大きさに変化がなくTMZを200mg/m<sup>2</sup>で維持した。経過中、失語・右麻痺が悪化したため、

家族と相談のうえ2007年3月にTMZを17サイクル(1年3ヵ月間)投与したところでTMZを中止した。その後も神経学的には変化なく、在宅療養を行っている。2007年11月にTMZ中止8ヵ月を経過した時点のMRI上も腫瘍の増大は認められていない。

#### 症例6 (Fig.6)

52歳、女性。2002年10月に頭痛・左片麻痺で発症し、右前頭葉腫瘍摘出術。診断はanaplastic oligodendroglioma (AO) grade III。ACNU + VCR (Vincristine) による放射線化学療法(局所照射60Gy)を施行し、

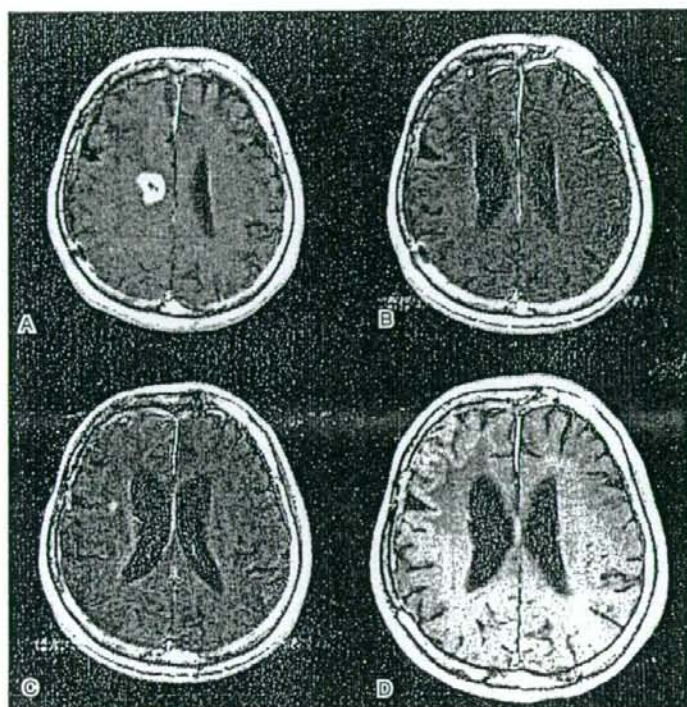


Fig.6 52F, AO grade III. A: MRI at recurrence. B: A tumor disappeared after 24 cycles of TMZ was given to a patient. C: A new lesion appeared within T2-high intensity area 6 months after she stopped TMZ. D: CR was obtained after 6 cycles of TMZ.

PAV (Procarbazine, ACNU, VCR) 療法を2ヵ月おきに行った。Grade IVの骨髄抑制により輸血やG-CSFを投与しながら2003年12月までPAV療法を6回行った。

2005年1月に腫瘍の再発を認め、CBDCA+VP-16 (Carboplatin+Etoposide) を投与したが、grade IVの骨髄抑制を認め、さらに腫瘍が大きくなったため、2005年2月よりTMZを開始した。2006年7月、TMZ開始1年半後に造影病変はほぼ消失し、2007年1月までTMZを24サイクル(2年間)投与し治療を終了した。TMZ投与中、grade III/IVの有害事象は見られなかったが、TMZ内服中は食欲低下・悪心・全身倦怠感をしばしば訴えた。しかし2007年7月、TMZ投与終了6ヵ月後にT2高信号域内に再び造影病変出現し再々発の診断。再びTMZを開始した。

TMZを6サイクルまで投与し、再々発病変は縮小し、現在もTMZ継続中。

#### 症例7 (Fig.7)

50歳、男性。2005年2月に歩行障害で発症し、橋背側部腫瘍生検術施行し、診断はdiffuse astrocytoma (DA) grade II。MIB-1 index 4.1%。ACNUによる放射線化学療法(局所照射56Gy)および維持療法を施行した。

2005年8月に局所再発となり、その後TMZを150/200mg/m<sup>2</sup>で投与し腫瘍は縮小した。2006年8月まで24サイクル(2年間)の投与を行ったところで、左脳室に新規病変を認めた。

#### 症例8 (Fig.8)

58歳、男性。2005年9月にけいれんで発症し、左側頭葉腫瘍生検術施行し、診断はDA grade II。





Fig.7 50M. DA grade 2. A: MRI at recurrence. B: A pontine lesion decreased after 24 cycles of TMZ. C: However, a new lesion appeared in the anterior horn of left lateral ventricle.

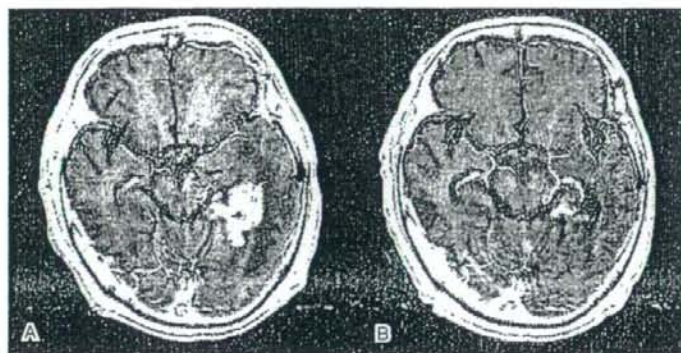


Fig.8 58M. DA grade 2. A: MRI at recurrence. B: 24 cycles of TMZ decreased the tumor markedly.

MIB-1 index 0.6%. MGMT met (+). ACNUによる放射線化学療法(局所照射54Gy)および維持療法を施行した。

2006年2月に局所再発となり、その後TMZを150/200mg/m<sup>2</sup>を投与し、2008年1月まで24サイクル(2年間)の投与を行い、腫瘍は著明に縮小した。有害事象は認められず、2年間28日おきにTMZを投与した。今後残存病変はあるが経過観察とする。

### Ⅲ. 結果・考察

EORTC/NCICの治療プロトコールに代表されるように<sup>3)</sup>、欧米では悪性神経膠腫に対してTMZによる

放射線化学療法併用後に、維持療法としてTMZを6サイクル(6ヵ月間)投与することが標準治療となっている。しかし実際には欧米でもTMZを6サイクル投与した後も、効果のある症例に対しては患者と相談しながらTMZを継続していることが多いようである。

TMZはこれまで用いられてきた抗悪性腫瘍薬よりはるかに有害事象が少ないものの、後述するように二次性発癌などの重篤な副作用も報告されていること、またTMZ投与中はgrade I/II程度であっても悪心・全身倦怠感などを訴える患者も少なくないことから、われわれはGBMの生存期間中央値(MST:



median survival time) が1年半, AAのMSTが2年半程度であることを考え、CR/PR/SDの症例はTMZ開始2年を経過した時点で一度投与を終了し、少なくとも2ヵ月おきのMRIを撮りながら、経過観察することとしている。

今回提示した8例中4例(AA 3例, GBM 1例, AO 1例)はCRが得られたが、AOの症例6は6ヵ月後に再発し、TMZを再投与し、再々発病変は縮小した。残存病変がある4例中、AAの症例3はTMZ終了後2年を経過しても腫瘍の増大を認めていない。症例5は、広範に腫瘍が残存しているにもかかわらず、TMZ投与中に腫瘍は漸増したが、その後変化を認めなかった。ただし右片麻痺・失語によるPSが悪いため、TMZ投与17回(1年3ヵ月)で投与を中止したが、これまでのところ腫瘍の大きさに変化はない。延髄DA再発例の症例7はTMZ開始後ちょうど2年目に遠隔部再発をきたしている。症例8は24サイクル目が終了したところで、今後経過観察予定である。

症例3と5のように、TMZを中止しても腫瘍の大きさに変化が認められない例があることから、一定期間TMZを投与して経過観察可能な症例も今後多数増えてくると考えられる。実際TMZを一旦終了して腫瘍が再発増大しても、また同じ治療プロトコルを用いて腫瘍が縮小することも報告されている<sup>3, 7)</sup>。

TMZによる治療後再発した場合、われわれはTMZの効果を上げるためにPCZを併用したり、CB-DCA + VP-16による化学療法を行っているが、現在その効果を検証中である。通常の5日間投与/28日サイクルで投与した症例が再発した場合、TMZの投与量を増やして、1週間おきにTMZを投与する方法(one week on/off)、3週間の継続投与・1週間休薬(3 weeks on/one week off)、あるいは連日継続投与などの効果が報告されており<sup>7, 10)</sup>、今後日本でも臨床試験を行っていく必要がある。

Hau等はTMZを開始し1年以上経過した128例の悪性神経膠腫についてその安全性を検証した<sup>2)</sup>。初期放射線化学療法を含むTMZの平均投与回数は13サイクル(9~40サイクル)であった。Grade III/IV以上の血小板減少が10%、白血球減少が7%、消化器症状が5%、感染症が4%と報告し、TMZ投与の長期投与は安全であると報告している。Stupp等の膠芽腫に対する初期治療を含む6サイクルまでのTMZ投与例の有害事象の報告は、好中球減少が4%で、血小板減少が3%であったが<sup>8)</sup>、TMZの長期投与により骨髄抑制の頻度が高くなると考えられる。

今回提示した症例では、症例5を除く7例のTMZを2年間投与した症例中、1例でgrade IIIのリンパ球減少を認めたのみで、他のgrade III/IVの有害事象は認められなかった。

われわれはgrade III以上のリンパ球減少に対しては、週2回のST合剤(バクタ<sup>®</sup>)を投与しニューモシスチス肺炎を予防している<sup>5)</sup>。TMZによる嘔吐は、制吐剤(セロトニン拮抗薬)を併用することにより抑えることが可能であったが、8例中3例は、TMZ服用期間はgrade II程度の食欲低下・悪心・全身倦怠感をしばしば訴えており、TMZによる有害事象がまったく見られないわけではなかった。便秘に対しては投与前より酸化マグネシウムなどの緩下剤を使用することにより予防することができた<sup>4)</sup>。

TMZを含むアルキル化剤(ACNU, BCNU, CCNU, PCZ)により、MDS/AML(melodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia)などの二次性発癌リスクが高まることが知られており、注意が必要である。Su等はAA症例にACNU/Interferon投与し、再発後にTMZ開始4ヵ月目にMDSを発症した例を報告している<sup>6, 9)</sup>。実際われわれもanaplastic oligoastrocytomaの再発例で、PAV療法4サイクル・TMZ6サイクル・PCZ + TMZ4サイクル後にMDS/AMLを発

症した症例を経験した。

ACNUやPCZなどのアルキル化剤は、無月経や無精子症などの性腺機能障害を高率に発症することが知られており<sup>1)</sup>、今後TMZを長期投与していくうえで注意を要する。

#### IV. 結 語

再発悪性神経膠腫に対してTMZを開始し、2年以上経過した8症例について報告したが、これらの長期投与可能例では重篤な有害事象は認められなかった。今後TMZの長期投与例を経験するにつれて、MDS/AMLなどの2次性発癌例や重篤な骨髄抑制などの報告も増えたと考えられる。CRが得られた症例では、TMZ投与を終了して経過観察していくことも検討する必要がある。

一方、残存病変がある症例では、悪性神経膠腫のMSTが2年半未満であり、われわれの治療方針のように少なくとも2年間はTMZを継続投与する必要があると考える。一定期間の服用後に残存病変が画像上変化しない場合、服用中の悪心や全身倦怠感、経済的負担を考慮して、TMZを終了し経過を観察していくことも可能と考えられる。

2006年9月に国内でTMZが発売されて、初期放射線治療からTMZを使えるようになってまだ1年あまりであり、今後CRになった症例を集積してTMZの投与期間について検討していく必要がある。

#### 文 献

- 1) Clayton PE, Shalet SM, Price DA, et al: Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. *Med Pediatr Oncol* 17: 92-96, 1989.
- 2) Hau P, Koch D, Hundsdorfer T, et al: Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology* 68: 688-690, 2007.
- 3) Jauch T, Hau P, Bogdahn U: Re-challenge with temozolomide (TMZ) at recurrence in high-grade gliomas (HGG). *J Clin Oncol. ASCO Meeting Abstracts* 25: 2034, 2007.
- 4) 成田善孝: 脳腫瘍に対する抗腫瘍薬の基礎. *脳外速報* 16: 642-648, 2006.
- 5) 成田善孝, 泷井壮一郎: 新しい神経疾患治療薬の動き: グリオーマ. *Clinical Neuro Science* 25: 1242-1248, 2007.
- 6) Noronha V, Berliner N, Ballen KK, et al: Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro Oncol* 8: 280-283, 2006.
- 7) Strik HM, Buhk JH, Bock HC, et al: Rechallenge of malignant gliomas with temozolomide: Can it be effective?. *J Clin Oncol. ASCO Meeting Abstracts* 25: 2072, 2007.
- 8) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 9) Su YW, Chang MC, Chiang MF, et al: Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol* 71: 315-318, 2005.
- 10) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al: Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 25: 3357-3361, 2007.



## XI. 各臓器癌に対する薬物療法

### 脳腫瘍

Chemotherapy for malignant brain tumors

渋井壮一郎

**Key words** : glioblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma, ACNU, temozolomide

#### はじめに

従来、悪性神経膠腫(グリオーマ)に代表される悪性脳腫瘍は化学療法の効果が期待できない疾患とされてきた。1970年代から行われている欧米での臨床試験では、BCNU, CCNUなどのnitrosourea系抗癌剤の有用性が指摘され、それ以来20年以上にわたって、これらの薬剤を中心に治療が行われてきた。2005年にEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)から発表されたtemozolomideによる臨床試験結果は、その点、画期的なものであり、初めて薬剤の有効性が統計的有意差をもって証明されたもので、これにより悪性グリオーマ治療の新しいスタンダードが作られたといっても過言ではない。当面、この薬剤を中心に悪性グリオーマの治療開発が行われていくものと考えられる。

#### 1. 悪性星細胞腫

##### a. 退形成性星細胞腫および膠芽腫の治療の歴史

悪性星細胞腫は、グリオーマの半数以上を占め、通常、WHO分類の退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma)および膠芽腫(glioblastoma)のことを示す。いずれも浸潤性発育をするため、MRIにより造影病変として描出される

部分より数cm先まで腫瘍細胞があるとされている(図1)。そのため、手術による治癒切除(全摘)は不可能であり、後治療が必須であるが、放射線治療のみでは効果が不十分であり、化学療法剤を併用することで、その効果を高める工夫がされてきた。米国を中心に1970年代後半より、幾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<sup>1)</sup>。それらの報告によれば、照射量については、線量を上げることで生存期間の延長を得られたが、過度の照射は放射線壊死の発生を高め、必ずしも生存期間を延長させないため、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。更に60Gyの照射にBCNUを併用することで、放射線単独に比べ、若干の生存期間の延長をもたらす、それが標準治療として扱われてきた。一方、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広く行われてきたが、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

Soichiro Shibui: Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital 国立がんセンター中央病院 脳神経外科