

図1 膠芽腫 (glioblastoma) のMRI画像

a: gadolinium-DTPA造影T1強調画像。b: FLAIR法。FLAIR法にて高輝度領域には腫瘍の浸潤があるとされている。

った<sup>5)</sup>。しかしながら、欧米でのBCNUによる治療成績および国内でのACNUを用いた臨床試験結果から、手術による可及的摘出後、nitrosourea系抗癌剤を併用した放射線治療が悪性グリオーマに対する標準治療とされてきた。これを裏づける形で、high grade glioma (退形成性星細胞腫および膠芽腫) に対し、nitrosourea系抗癌剤を併用した放射線治療を行った群と併用しなかった群との12のランダム化臨床試験結果のメタアナリシスでは、1年生存率がわずかに6%ではあるが、有意に併用群の治療成績が優っていたという結果であった<sup>6)</sup>。ただし、薬剤の使用量、使用期間などについては、一定のものがなく、維持療法の効果についてもその効果は証明されていない。

#### b. Temozolomide 併用放射線治療

temozolomide (TMZ) は Stupp ら<sup>7)</sup>による EORTC 臨床試験結果の発表以来、悪性グリオーマに対する治療薬として、最も注目されている薬剤の一つである。経口的に服用するアルキル化剤で、従来の nitrosourea 系抗癌剤と同様あるいはそれ以上の効果をもちながら、悪心・嘔吐や骨髄抑制などの副作用が軽微で、外来での治療が可能なことから、利便性という点でも優れている。Stupp らの臨床試験は、膠芽腫を対象とした第

III 相試験であり、組織診断確定後6週間以内に、無作為に放射線単独治療(1回2Gyで週5日、総線量60Gyの分割照射)または放射線+TMZ併用療法(1日75mg/m<sup>2</sup>を放射線治療期間中最長49日服用し、その後更に6コースの化学療法(28日ごとに150-200mg/m<sup>2</sup>を5日間))に割り付け、1週以内に治療を開始するというものである(図2)。15カ国85施設から573例(放射線単独群286例、放射線+TMZ併用群287例)が登録され、その結果、28カ月の平均観察期間で、生存期間中央値は併用群14.6カ月(95%信頼区間13.2-16.8)、放射線単独群12.1カ月(95%信頼区間11.2-13.0)、2年生存率は併用群26.5%(95%信頼区間21.2-31.7%)、単独群10.4%(95%信頼区間6.8-14.1%)であり、無増悪生存期間中央値は併用群6.9カ月、放射線単独群5.0カ月であった。併用群において死亡についてのハザード比0.63(95%信頼区間0.52-0.75, log-rank test p<0.001)であった(図3)。国内でも退形成性星細胞腫再発例に対し、28日ごとに5日間のTMZ治療の第II相試験<sup>8)</sup>が行われ、2006年9月より使用可能となったことから広く用いられるようになり、世界標準としての地位を築いたといつて過言ではない。

TMZはかなり有望な薬剤ではあるが、まだ

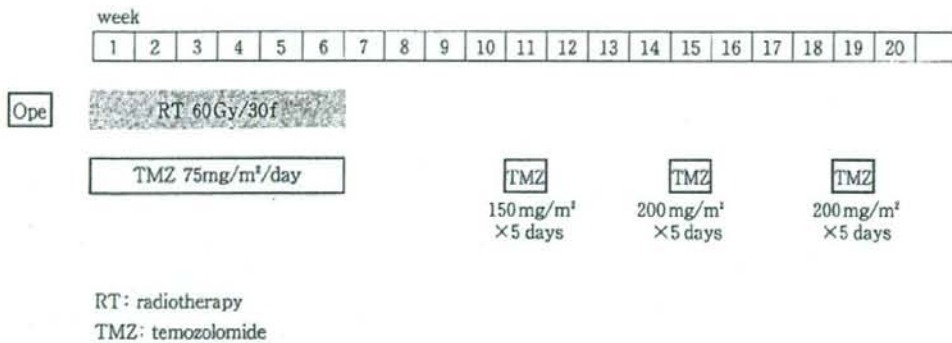


図2 悪性神経膠腫に対する temozolomide 併用放射線治療スケジュール (Stupp ら<sup>7)</sup>より引用)

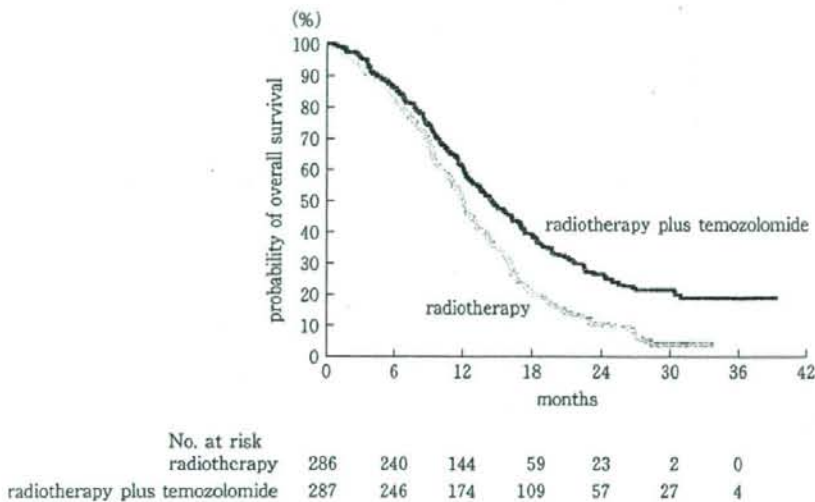


図3 膠芽腫に対する放射線単独治療と temozolomide 併用放射線治療との比較試験結果 (Stupp ら<sup>7)</sup>より引用)

まだ治療効果としては不十分である。特にアルキル化剤に対する薬剤耐性機構と考えられている O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の影響を受けることが知られている。Hegi ら<sup>8)</sup>によれば、TMZ 併用の放射線治療を行った膠芽腫患者で、MGMT promoter がメチル化されていない (MGMT が発現している) 症例の生存期間中央値は 12.7 カ月であったのに対し、メチル化されている (MGMT が発現していない) 症例は 21.7 カ月と有意に延長しており、無増悪生存期間もそれぞれ 5.3 カ月、10.3 カ月であり、MGMT が TMZ 治療に及ぼす影響を指

摘している (図4)。MGMT による耐性を克服する意味でも、現在、多くの化学療法剤との組み合わせによる臨床試験が実施されているが、TMZ を 7 日間投与/7 日休薬を繰り返す方法や 21 日間投与/7 日間休薬を繰り返す方法など、TMZ の投与量を増加する治療も試みられており、今後しばらくは、TMZ を主体とする治療法の開発が続けられるものと考えられる。

一方、TMZ は血液毒性を含む有害事象が少ないことも特徴の一つであるが、ニューモシスチス肺炎の合併が国内でも数件報告されている。特に、TMZ に特有な有害事象の一つであるリ



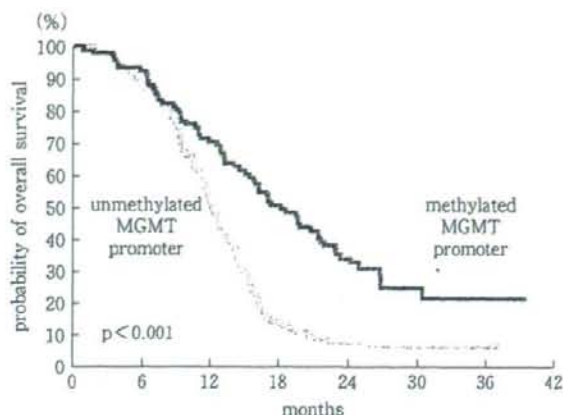


図4 MGMT promoter のメチル化の有無による膠芽腫生存率 (Hegi ら<sup>11</sup>より引用)

ンパ球減少時、ステロイド併用時、放射線治療期間中などに発生する可能性があるため、血液状態に十分注意を払いながらST(sulfamethoxazole/trimethoprim)合剤(バクタ<sup>®</sup>, バクトラミン<sup>®</sup>1日1錠)の併用が推奨されている。

#### c. JCOG 脳腫瘍グループによる臨床試験

国内においても質の高い臨床試験を実施するためには、信頼できるデータ管理機構が必要であるが、脳腫瘍の分野においてはそのような組織が構築されてこなかった。2002年に厚生労働科学研究費‘効果的医療技術の確立推進臨床事業(現がん臨床研究事業)’の一つとして、‘悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者 洪井壮一郎)’班が組織され、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)の13番目の臓器グループとして認可された。2003年には同研究事業‘転移性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者 嘉山孝正)’班も加わり、国立がんセンター中央病院に事務局を置き、全国の大学病院脳神経外科を中心とした31施設によってJCOG 脳腫瘍グループを構築している。

グループとして最初の臨床試験は、2004年に開始した‘星細胞腫 grade 3・4 に対する放射線化学療法としてのACNU単独療法と procarbazine+ACNU 併用療法とのランダム化第II/III相試験(JCOG 0305)である<sup>10)</sup>。脳腫瘍全国統

計<sup>11)</sup>によれば、膠芽腫および退形成性星細胞腫の5年生存率は、それぞれ7%、23%にすぎず、その原因の一つが有効な化学療法が存在しないことにあると考えられている。従来、nitrosourea系抗癌剤が悪性神経膠腫に対する標準治療薬として用いられてきたが、これらの薬剤に対する耐性機構も前述のMGMTである。一方、procarbazineは、腫瘍内のMGMTを消費し低下させる作用をもっていることが知られており、これを nitrosourea系抗癌剤に先行して投与することにより、MGMTによる耐性を克服し、抗腫瘍効果を高める可能性がある。臨床的には、Brandes ら<sup>12)</sup>がBCNUに先行して procarbazine を投与する方法での治療を行っており、58例の再発膠芽腫において complete response 10%、partial response 19%、奏効率29%という優れた成績を発表している。

JCOG 0305 臨床試験の対象は、20-69歳までの初発星細胞腫 grade 3(退形成性星細胞腫)および grade 4(膠芽腫)で、手術による組織診断後2週間以内にランダム化し、3週以内に治療を開始する。A群としては、放射線治療第1日目および第36日目にACNU 80 mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、60 Gyの局所照射を行う。それ以降は56日ごとに同様にACNUの静脈内投与を12コース行う(図5)。B群では放射線治療第1日目より10日間 procarbazine 80 mg/m<sup>2</sup>を経口投

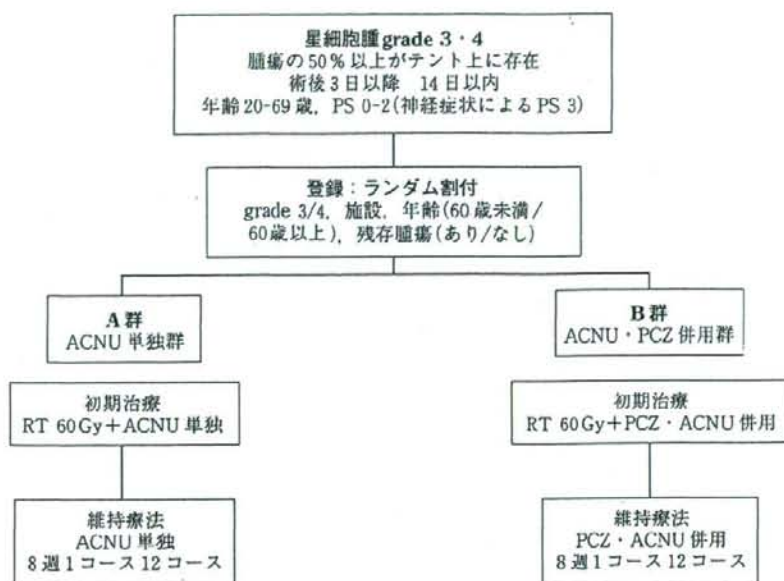


図5 JCOG 0305 星細胞腫 grade 3 および 4 に対するランダム化比較試験シエマ

与し、第8日目に ACNU 80 mg/m<sup>2</sup> を静脈内投与する。第36日目から再び procarbazine を10日間経口投与し、第42日目 ACNU を静脈内投与する。この治療も56日ごとに12コース繰り返す。本臨床試験は、B群の安全性有効性が確立していないため、第II/III相試験として計画され、登録を開始したが、2005年に Stupp らにより EORTC の TMZ を用いた臨床試験結果の発表があり、2006年9月には、国内での TMZ 使用も認可されたため、第II相終了条件である B群 56例が登録された2006年9月に登録を中止し、現在、経過観察を行っている。

## 2. 退形成性乏突起膠腫

退形成性乏突起膠腫(anaplastic oligodendroglioma)は、星細胞腫に比べ化学療法に反応する脳腫瘍とされていたが、分子生物学的知見と治療効果の関連性を示した最初の悪性神経膠腫ということで注目されている。特に procarbazine, CCNU, vincristine による化学療法(PCV療法)が有効とされ、次のような投与方法が用いられている。day 1に CCNU 110 mg/m<sup>2</sup> 経口投与、day 8-21に procarbazine 60 mg/m<sup>2</sup>/day 14

日間経口投与、day 8および28に vincristine 1.4 mg/m<sup>2</sup> 静注が欧米での治療法であるが、国内では、CCNUが使用できないため、ACNU 静注をこれに代用する治療法(PAV療法)が行われている。その後、退形成性乏突起膠腫の中でも染色体1番の短腕(1p)および19番長腕(19q)の欠失を認める症例において、この治療法が有効であることが指摘され、手術によって採取された腫瘍での1p, 19qの欠失を調べ、それが認められる症例においては積極的にPCV療法を行っていくテーラーメイド治療ともいえる治療が可能となった<sup>13)</sup>。しかしながら、2006年に EORTC<sup>14)</sup>および RTOG<sup>15)</sup>の2つのグループから、PCV療法は無増悪生存期間を延長するものの、全生存期間を改善しなかったという趣旨の発表があり、染色体1p, 19q欠失を示す腫瘍はPCV療法が有効であるだけでなく、放射線治療にも同様に反応するいわゆる予後良好群の形質であることが示された。PCV療法に特異的に反応を示す形質ではないにせよ、分子生物学的知見が治療との関連性を示すという意味では、TMZ治療におけるMGMT promoterのメチル化同様に極めて有用な情報といえる。



## おわりに

TMZの出現により、30年来変わらなかった悪性グリオーマの治療が一步前進したといえる。5年生存率が10%以下というあらゆる臓器の悪性腫瘍の中でも最も予後の悪い膠芽腫の一部に、長期間再発のみられない症例も時に経験されるようになったのは事実である。しかしなが

ら、TMZについてはまだまだ使用経験も浅く、長期使用時の血液毒性、ニューモシスチス肺炎の合併、二次がん発生の危険性、更には高額な医療費など、今後解決すべき問題も少なくない。これらを一つずつ解決するとともに、国内においてもエビデンスレベルの高い臨床試験を実施し、更に有効な治療法が開発されていくことが望まれる。

## ■ 文 献

- 1) Walker MD, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980.
- 2) Chang CH, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007, 1983.
- 3) Green SB, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
- 4) Walker MD, et al: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
- 5) Takakura K, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
- 6) Stewart LA, Meta-analysis Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359: 1011-1018, 2002.
- 7) Stupp R, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 8) 西川 亮ほか: 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討 多施設共同第II相試験. *癌と化学療法* 33: 1279-1285, 2006.
- 9) Hegi M, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003, 2005.
- 10) Shibui S: Randomized controlled trial on malignant brain tumors—activities of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG)—Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 220-221, 2004.
- 11) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43(Suppl): 1-111, 2003.
- 12) Brandes AA, et al: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 13) Ino Y, et al: Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: Implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 7: 839-845, 2001.
- 14) van den Bent MJ, et al: 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.
- 15) Cairncross G, et al: Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24: 2707-2714, 2006.

# 特集2

## グリオーマの新しい治療薬 temozolomide (TMZ, テモダール®) の最近の話題

### temozolomide (TMZ) を長期間投与 することの有効性と危険性

にしかわ りょう | 埼玉医科大学国際医療センター脳・脊髄腫瘍科 (〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1)  
西川 亮 | E-mail: rnishika@saitama-med.ac.jp

#### SUMMARY

膠芽腫においては術後放射線照射に加えて temozolomide を投与することが標準治療となったが、報告されたランダム化第III相比較試験における temozolomide の維持療法としての投与期間は6ヵ月である。6コースを越える長期間投与の安全性と有効性について我が国における再発退形成性星細胞腫に対する治験のデータを解析した。6コースを越えての投与により初めてCRに到達する症例が認められ、temozolomide がゆっくりと効果を発揮することが示され、長期投与の有用性が示唆された。一方、有害事象の蓄積は認められなかったが、文献的には二次癌、とくに myelodysplastic syndrome の報告が散見され今後注意を要するものと考えられた。

#### KEY WORDS

temozolomide  
グリオーマ  
化学療法  
二次癌  
骨髄異形成症候群

#### はじめに

2005年に発表されたEORTC/NCICのrandomized phase 3 studyによって、膠芽腫に対する標準治療は、手術後放射線照射に temozolomide を併用・維持療法として使用する方法となった<sup>1)</sup>。この臨床試験で注意しなければならないのは年齢上限が70歳であることと、維持療法が6コースまでに制限されていることである。前者については、すなわち高齢者膠芽腫における temozolomide の有効性と安全性はまだ証明されていないということであり現在複数の臨床試験が行われている。本稿では後者の問題を取り上げてみたい。temozolomide の高い安全性と有効性から考えると、6コースよりも更に長期間に渡って投与したいというのは、脳腫瘍を治療しているもの誰もが考えることであろう。しかし投与期間に関する高いレベルのエビデンスは未だ存在しない。

#### I. 我が国における治験による temozolomide 長期投与のデータ

我が国における temozolomide 承認のためのデータパッケージの一つとなった初回再発退形成性星細胞腫患者における治験では、6コースまでをSTEP 1として密に経過を観察したが<sup>2)</sup>、CR/PR/SDである患者においては6コース以降の投与もSTEP 2としてこれを許可



した。STEP 1におけるMRIは1コース毎であるのに対してSTEP 2では2コース毎、血液検査もSTEP 1においては1週間毎であるがSTEP 2では2週間毎である。また治験薬投与は初回から2年間継続できるが、治験責任医師がこれを有益であると認めた場合は最長3年までの投与も可とした。

まず本試験に登録された32症例の背景は表1の通りである。登録された32症例中14例はSTEP 1で投与を終了し、18例が7コース以降のSTEP 2に移行した。STEP 2に移行した症例の投与コース数中間値は12.5、最多投与数は35コースであった。6コースまでに投与が中止となった症例の中止理由の11/14は原疾患の悪化によるものであった。同様にSTEP 2において18コース以前に投与を中止した主たる理由も原疾患の悪化であったが、一方19コース以上投与された症例においては、2年間が経過したため、あるいはtemozolomide市販のためといった、原病の状態とは無関係な理由により投与が中止された(表2)。

有害事象に関するデータは表3の通りである。6コ

ース以降に新たに重度の有害事象が出現したことはほとんどなかった。中等度以上の有害事象に関しても、臨床的に問題となる事象は観察されていない(表4)。文献上も、128例の12コース以上投与症例で観察された有害事象は、grade 3以上の血小板減少10%、白血球減少7%、消化器症状5%、感染4%と報告されている<sup>3)</sup>。

一方腫瘍縮小効果をみると、6コース以降にCRになった症例が3例存在する(表5)。MRI上で測定した腫瘍の大きさの推移を図1に示す。3例は6コース終了時点ではPRであるが、その後もゆっくりと腫瘍が縮小し最終的にはCRに至っていることが分かる。

また一時的には腫瘍が増大し、しかしその後も臨床的判断により薬剤投与を継続した結果、徐々に腫瘍縮小に転じた症例が5例みられた(図2)。これらはtemozolomideの効果が6コース以降も徐々に継続的に発現していくという特徴を示している。典型例を図3に示す。

表1 我が国における治験、初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験一、の患者背景

年齢	中央値	52.5 歳
性別	男性	18 (56%)
	女性	14 (44%)
中央病理判定	退形成性星細胞腫	22 (69%)
	退形成性乏突起星細胞腫	6 (19%)
	膠芽腫	2 (6%)
	乏突起膠腫	1 (3%)
	Rosette glioneuronal tumor	1 (3%)
治験薬投与前のKPS	中央値	90
初発時の手術内容	全摘出	8 (25%)
	部分摘出	15 (47%)
	生検	9 (28%)
	無し	27 (84%)
初回再発時の手術内容	全摘出	0 (0%)
	部分摘出	4 (13%)
	生検	1 (3%)

表2 我が国における治験，初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験—，における temozolomide 投与の中止時期とその理由

投与中止理由	投与中止時期 (投与コース数)				
	≤ 6	7-12	13-18	19-24	≥ 25
有害事象の発現	2	0	0	0	0
原疾患の悪化	11	7	2	0	0
Temozolomide 市販のため	0	0	0	1	2
治療開始から2年経過	0	0	0	3	0
その他*	1	2	1	0	0
合計	14	9	3	4	2

\*その他とは転居，プロトコール遵守困難，パートナーの妊娠，残存腫瘍摘出手術を理由とする。

表3 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験—，において6コース以前と6コース以降を含む全治験期間においてみられた重度の有害事象の頻度の比較

有害事象	6コース以前	全サイクル
リンパ球数減少	8 (25%)	10 (31%)
好中球数減少	1 (3%)	1 (3%)
白血球数減少	0 (0%)	1 (3%)
血小板数減少	2 (6%)	2 (6%)
ALT 増加	1 (3%)	1 (3%)
便秘	1 (3%)	1 (3%)
食欲不振	0 (0%)	1 (3%)

表4 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験—，において7コース以降に新たに発現した中等度以上の有害事象

7-8コース	9-10コース	11-12コース	13コース以降
眼乾燥	舌炎	毛包炎	季節アレルギー
変色便	麦粒腫		白癬感染
季節アレルギー	インフルエンザ		
高血糖	蛋白尿		
不規則月経			
嚥下性肺炎			



表5 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験—, において6コース以前における腫瘍縮小効果と, 6コース以降も含む全期間における腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果と奏効割合	6コースまで	全期間
CR	3/32 (9%)	6/32 (19%)
PR	8/32 (25%)	8/32 (25%)
SD	18/32 (56%)	15/32 (47%)
PD	2/32 (6%)	2/32 (6%)
判定不能	1/32 (3%)	1/32 (3%)
奏効割合	11/32 (34%)	14/32 (44%)

表6 Temozolomide が関与していると考えられる二次癌 (myelodysplastic syndrome and leukemia) の報告の一覧

文献	年齢	性別	脳腫瘍	Temozolomide サイクル数
Noronha V, et al.	66	F	AO	25
Dufour C, et al.	11	M	O	3
Su Y-W, et al.	44	F	AA	6
Chamberlain MC, et al.	44	F	LGA	12
	69	F	AA	6
	38	M	AA	6
	34	M	LGA	24
	34	F	AOA	28
	59	F	AO	6

AO : anaplastic oligodendroglioma, O : oligodendroglioma, AA : anaplastic astrocytoma, LGA : low-grade astrocytoma, AOA : anaplastic oligoastrocytoma.

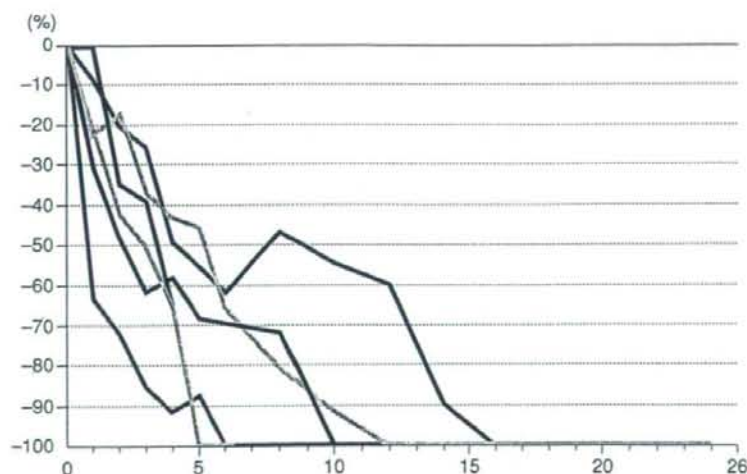


図1 CR 6例の腫瘍サイズの推移

横軸は治療コース数, 縦軸は腫瘍縮小割合 (%), 6例のうち3例は6コース終了の時点ではPRであるが, その後も腫瘍縮小効果が進行してCRに至っている。

特集2 グリオーマの新しい治療薬 temozolomide (TMZ, テモダール®) の最近の話題

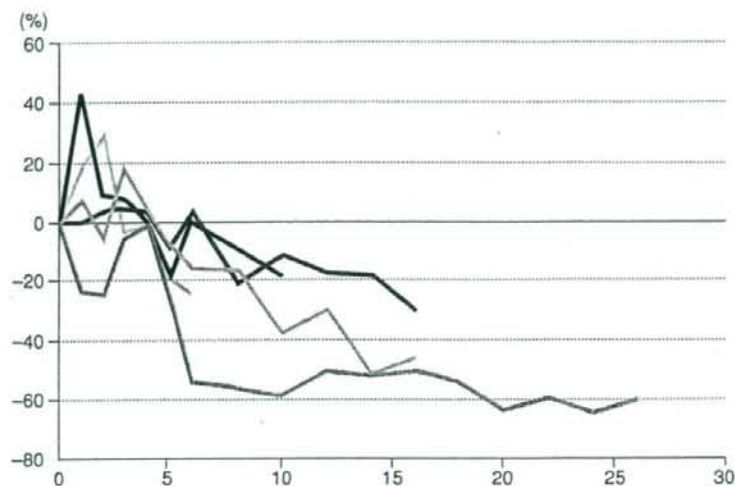


図2 一時的に腫瘍が増大し、その後腫瘍縮小に転じた5症例の腫瘍縮小率の推移  
横軸は治療コース数、縦軸は腫瘍増大・縮小割合(%)。

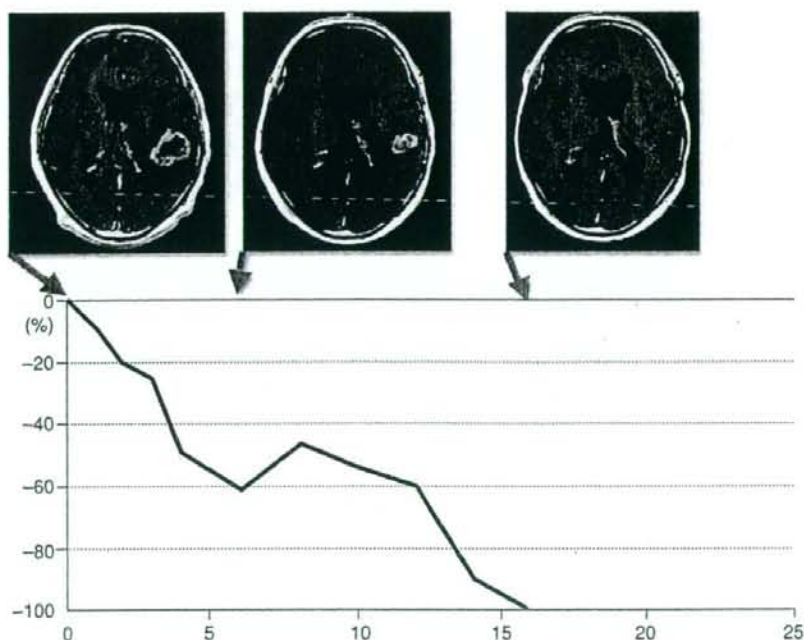


図3 ゆっくりと腫瘍が縮小し16コース後にCRとなった症例  
横軸は治療コース数、縦軸は腫瘍縮小割合(%)。



## II. 二次癌

temozolomide の長期投与において有害事象の有意の蓄積がみられないことは上記の通りであるが、実は問題となるのは二次癌である。これまでに報告された二次癌の一覧は表6の通りである。従来のニトロソウレア製剤による myelodysplasia/AML よりも薬剤投与からの経過が短い傾向が指摘されているが、今後の症例の蓄積と解析が必要である<sup>4,7)</sup>。

### 謝辞

治験データの解析はシェリング・プラウ株式会社臨床開発第二部辻丈人、池田菜穂子両氏に多大なる御指導を頂いた。本論文の前半部分は第25回日本脳腫瘍学会(東京, 2007年)において発表した。

### 参考文献

1) Stupp R, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant

temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352 : 987-996, 2005.

- 2) 西川 亮, 他 : 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験—. 癌と化学療法 33 : 1279-1285, 2006.
- 3) Hau P, et al : Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. Neurology 68 : 688-690, 2007.
- 4) Noronha V, 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-Oncology 8 : 280-283, 2006.
- 5) Dufour C, et al : Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide use in a child. J Pediatr Hematol Oncol 30 : 857-859, 2008.
- 6) Su Y-W, et al : Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade gliomas. J Neurooncol 71 : 315-318, 2005.
- 7) Chamberlain MC, Raizer J : Extended exposure to alkylator chemotherapy: delayed appearance of myelodysplasia. J Neurooncol Dec 20, 2008. [Epub ahead of print]

## 脳神経外科医・脳神経外科専門医受験者必携の書!!

NEUROSURGEY

# 脳神経外科学

改訂10版

編集 太田富雄/松谷雅生

脳神経外科学の分野は、各手術式の高度化さらに新しい技術の導入と進歩が益々加速するなか、今回の改訂はそれに対応すべく、各領域の専門家の執筆陣を配し内容を充実させた。また、これまで触れることがなかった新たな専門領域についても加筆し、さらなる内容の充実をはかった。二分冊として、使いやすさを堅持した、脳神経外科医・脳神経外科専門医受験前の先生方に必携の書。

A5変型・2分冊・2,300頁 定価 31,500円(本体30,000円+税5%)

NEUROSURGERY  
脳神経外科学

改訂10版

編集  
太田富雄  
松谷雅生

金芳堂

☎606-8425 京都市左京区廣ヶ谷西寺ノ前町34番地 TEL (075)751-1111・FAX(075)751-6858  
http://www.kinodo-pub.co.jp/

## 4. グリオーマにおけるテモゾロミド療法

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター脳・脊髄腫瘍科教授 西川 亮

**key words** glioma, chemotherapy, temozolomide, myelodysplastic syndrome, O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA transferase

### 要 旨

テモゾロミドは膠芽腫以外にも anaplastic glioma や low-grade glioma における効果が次々と示されている。欧米においては新しい臨床試験が続々と始まって今後の動向が注目される。また種々の薬剤との併用の効果も試されている。耐性克服の観点からニトロソウレア製剤との併用の効果が模索されたが、BCNU と CCNU において相反する結果が報告された。新しい投与スケジュールとしては three weeks on and one week off 法や one-week on/one-week off 法が提唱され、優れた治療効果が示されている。一方で二次癌、特に骨髄異形成症候群や白血病の報告が散見されるようになり、長期投与に対する危惧も生じている。

### 動 向

テモゾロミドは膠芽腫に対して人類が初めて手にした有効な化学療法薬である。放射線照射単独とテモゾロミド併用放射線照射を比較する第3相試験において有意の生存期間延長効果が得られた。近年は、膠芽腫以外の腫瘍への応用の可能性も探られている。

またテモゾロミドは副作用が軽度であることも

利点であり、他の薬剤との併用や、テモゾロミド自身の dose intensity を高める試みが報告されてきている。テモゾロミドに対する感受性の一部が O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase に依存していることが知られ、感受性を向上させるために他のニトロソウレア製剤と併用する試みや、テモゾロミド低用量持続投与の試みも行われている。

一方で、テモゾロミドはアルキル化剤であることから二次癌の発生が危惧される。実際ここ2～3年、骨髄異形成症候群や白血病の報告が散見されるようになってきた。長期間にわたってテモゾロミドを投与する場合には、二次癌発生の危険について十分に認識する必要がある。

テモゾロミドは膠芽腫において人類が初めて手にした有効な化学療法薬である。膠芽腫におけるテモゾロミドの位置づけについては複数の総説が書かれているので<sup>1)</sup>、本稿ではA. 膠芽腫以外のグリオーマにおけるテモゾロミド、B. ニトロソウレアとの併用療法、C. 新しい投与スケジュール、D. 二次癌の報告について概説する。



## A. 膠芽腫以外のグリオーマにおけるテモゾロミド

### 1. 退形成性乏突起膠腫

退形成性乏突起膠腫が塩酸プロカルバジン+CCNU+ビンクリスチンによる化学療法(PCV療法)に高い感受性を示すこと、さらにその感受性が染色体1pと19qの欠失の有無と関連していることは20世紀末の大きなトピックであった<sup>2)</sup>。しかしEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)とRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)がそれぞれ行った第III相試験の結果、予想に反して、放射線照射にPCV療法を加えることによる生存期間延長効果はいずれの試験によっても否定された<sup>3,4)</sup>。無増悪生存期間においてはPCV療法を加えた群が有意に延長していたので、PCV療法に再発を遅らせる効果があることは認められた。一方で、PCV療法群においてはgrade 3/4の有害事象が65%の症例でみられたことから、PCV療法が初回から行うべき治療であるかどうかは慎重な検討を要すると考えられた。

これに対してテモゾロミドは、第II相試験で再発乏突起膠腫に対しては約50%の奏効率が報告され<sup>5)</sup>、またgrade 3/4の有害事象の頻度がたかだか10%であることから<sup>6)</sup>、PCV療法にかわる化学療法として最も有望視されている。退形成性乏突起膠腫の初期治療におけるテモゾロミドの有効性については、放射線照射との併用効果を検討する第III相試験がEORTC、RTOGその他のグループ共同のintergroup studyとして準備中である。

### 2. 退形成性星細胞腫

退形成性星細胞腫は膠芽腫よりも化学療法に対する感受性が優れていると考えられている。したがってより感受性が劣っていると考えられる膠芽

腫においてテモゾロミドの有意の生存期間延長効果が示されたことから<sup>7)</sup>、退形成性星細胞腫においては当然テモゾロミドが有効であると推測されているが、これはまだ確固たるエビデンスが確立していない。

過去Levinらはランダム化比較試験において、放射線照射と併用する化学療法としてのBCNUとPCV療法を比較した<sup>8)</sup>。退形成性星細胞腫においてPCV療法群で有意の生存期間延長効果が認められた。一方、英国のMedical Research Councilによるランダム化比較試験においてはPCV療法併用群と放射線照射単独群との間に生存期間の差は認められなかった<sup>9)</sup>。したがって現時点における退形成性星細胞腫の標準治療は放射線照射にPCV療法を併用するともいえるし、あるいは化学療法を併用しない放射線照射単独であるともいえる。

再発退形成性星細胞腫に対してテモゾロミドを投与した成績では、腫瘍縮小率30~40%、6カ月無増悪生存率40~50%であった<sup>6,10)</sup>。現在RTOGによって退形成性星細胞腫を対象とし、初期治療として放射線照射にBCNUを併用する群とテモゾロミドを併用する群を比較する第III相試験が進行中である。

### 3. Low grade glioma

星細胞腫あるいは乏突起膠腫の149例に対してテモゾロミドを投与した成績が報告されている<sup>11)</sup>。CRはなくPR 22/149(15%)、MR 57/149(38%)、SD 55/149(37%)、PD 14/149(10%)で、最大効果に達するまでの期間の中央値は12カ月と記載されている。無増悪生存期間中央値は28カ月である。画像上の腫瘍縮小効果がみられなかった症例においても痙攣の頻度が減少したりhealth-related quality of lifeが改善するなどの臨床的効果が認められた。この結果は次のステップとして、テモゾロミド単独治療と放射線照射と

の比較試験を行う根拠となり得るものと考えられ、第III相試験がEORTCによって進行中である。

染色体1pと19qの欠失の有無とテモゾロミドの効果を関係づけた興味深い報告がある<sup>12)</sup>。107例のlow-grade gliomaの腫瘍径の変化を解析した結果、(1)無治療の段階では1p/19qの欠失のある腫瘍の方が生育速度が遅いこと、(2)テモゾロミド投与によって92%の症例において腫瘍径がいったんは小さくなる。そして再び腫瘍が増大を始めるまでの時間が1p/19qの欠失のある腫瘍において長いこと、(3)腫瘍径はstableであるが、充分な期間にわたって(12~30 cycles)投与されたと判断されテモゾロミドが中止された症例では、中央値200日後に腫瘍は再び増大を始めた。これらの結果はlow-grade gliomaにおいて1p/19qの欠失のある腫瘍とない腫瘍は生物学的に別個の腫瘍として扱うべきであることを示しているとともに、腫瘍がPDにならない限りはテモゾロミド投与を継続すべきではないかということを示唆している。後述するテモゾロミドによる二次癌の問題とも関係する今後の課題である。

## B. ニトロソウレアとの併用

O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)は腫瘍のニトロソウレア製剤に対する感受性に関与していることが知られている。膠芽腫に対してテモゾロミドを用いた初期治療においてもMGMTの活性が予後予測因子であることが示されている<sup>13)</sup>。BCNUやCCNU等とテモゾロミドを併用すると一方の投与によってMGMTが消費され、結果として感受性が改善されるという仮説がある。この仮説に従えばBCNUあるいはCCNUとテモゾロミドを併用することによって、MGMTの活性が保たれている(promotorがunmethylated)腫瘍、すなわちニトロソウレア製

表1 MGMT promotor methylationの有無による無増悪再生存期間(カ月)

	methylated	unmethylated
CCNU + TMZ <sup>14)</sup>	19	6
BCNU + TMZ <sup>15)</sup>	10.7	9.4
TMZ <sup>16)</sup>	10.3	5.9

膠芽腫の初期治療として放射線照射にそれぞれの化学療法を併用した成績、CCNU + TMZの場合はTMZ単独に比べてMGMT promotor methylatedの群において生存期間が延長している。一方BCNU + TMZの場合、TMZ単独に比べて無増悪生存期間が延長しているのはMGMT promotor methylationのない群である。

剤に感受性の低い群の治療成績が改善するはずである。ドイツのグループは膠芽腫初期治療において放射線照射との併用下に、CCNUをday 1に、テモゾロミドをday 2~6に投与する方法を評価した<sup>14)</sup>。しかし、放射線照射+テモゾロミド治療に比べて生存期間が改善したのはMGMT promotor methylatedの群においてのみであった(表1)。一方BCNUとの併用においてはMGMT promotor unmethylatedの群において生存期間の延長が認められたという報告があり<sup>15)</sup>、今後の課題である。

## C. 新しい投与スケジュール

テモゾロミドの利点の一つは副作用が少ないことである。標準的な投与方法である200mg/m<sup>2</sup>を4週間毎に5日間投与する方法において、CTCAE grade 3以上の有害事象を認める頻度はリンパ球数減少を除いてたかだか10%である<sup>6)</sup>。したがって用量を増やす投与方法が試みられている。

一つは75mg/m<sup>2</sup>のテモゾロミドを3週間投与し1週間休薬するthree weeks on and one week offとよばれる方法である<sup>16)</sup>。少量を持続的に投与することによってMGMTを枯渇化させようというコンセプトであるが、6カ月無増悪生存率



表2 テモゾロミドによる骨髄異形成症候群・白血病の報告

腫瘍	前治療	テモゾロミド回数	テモゾロミド開始から発病までの期間	病型	生存期間	文献
AA	RT, ACNU(400mg), IFN- $\beta$	4コース	8カ月	MDS	2カ月後死亡	20
GBM	RT	照射併用+維持1コース	4カ月	ALL	5カ月生存	21
AO	RT, PCV(4コース), BCNU wafer	25コース	41カ月	MDS→AML	5カ月後死亡	22

AA: anaplastic astrocytoma, GBM: glioblastoma, AO: anaplastic oligodendroglioma, RT: radiotherapy, MDS: myelodysplastic syndrome, ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloblastic leukemia.

30.3%という成績であった。これはテモゾロミド以前の成績の15%<sup>17)</sup>、テモゾロミド単独による成績21%<sup>18)</sup>と比べて優れたものであったが、grade 3以上のリンパ球数減少が24%の頻度で出現し、ニューモシスティス肺炎を1例に認めた他に約15%の症例で何らかの感染症 (herpes zoster, 尿路感染, 上気道感染) を認めた。

他の方法はalternating weekly regimenあるいは1-week-on/1-week-offとよばれる方法で、150mg/m<sup>2</sup>という用量を用いるものである<sup>19)</sup>。64例の再発膠芽腫において6カ月無増悪生存率43.8%と報告され、リンパ球数減少の頻度は高いものの持続時間がthree weeks on and one week off法よりも短い傾向にあるとも報告されている。

#### D. 二次癌

テモゾロミドはアルキル化剤である。長期の暴露は二次癌、特に骨髄異形成症候群や白血病のリスクを高めることが知られている。テモゾロミドによると推測される骨髄異形成症候群・白血病は現在までに3例報告されている(表2)。テモゾロミドは開発・発売されてから日が浅いこと、また特に膠芽腫の場合は原病の生存期間中央値が1年でしかないことから、このような二次癌の報告はまだまだ少ないようであるが、今後、より生存

期間の長い腫瘍型にも長期間投与される症例が増えてくると、二次癌の報告も増加していく可能性がある。

#### 文献

- 1) 西川 亮. 新しい化学療法—テモゾロミド. 脳と神経. 2006; 58: 1035-41.
- 2) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendroglioma. J Natl Cancer Inst. 1998; 90: 1473-9.
- 3) Cairncross G, Berkey B, Show E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group trial 9402. J Clin Oncol. 2006; 24: 2707-14.
- 4) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. 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. 2006; 24: 2715-22.
- 5) van den Bent MJ, Taphoorn MJB, Brandes AA, et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. J Clin Oncol. 2003; 21: 2525-8.
- 6) 西川 亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退

- 形成性星細胞腫患者に対するテモゾロミド単剤投与の有効性および安全性の検討—多施設共同第II相試験. 癌と化学療法. 2006; 33: 1279-85.
- 7) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-96.
  - 8) Levin VA, Silver P, Hannigan J, et al. Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 18: 321-4.
  - 9) The Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 509-18.
  - 10) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal brain tumor group.* *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2762-71.
  - 11) Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas. Predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 2007; 68: 1831-6.
  - 12) Ricard D, Kaloshi G, Amil-Benouaich A, et al. Dynamic history of low-grade gliomas before and after temozolomide treatment. *Ann Neurol.* 2007; 61: 484-90.
  - 13) Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 1352: 997-1003.
  - 14) Herrlinger U, Rieger J, Koch D, et al. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 4412-7.
  - 15) Chinot O. Schering-Plough Oncology Temodal® International Research Update Meeting; 2006 Dec 1-2; Barcelona, Spain.
  - 16) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo din euro-oncologia (GICNO). *Brit J Cancer.* 2006; 95: 1155-60.
  - 17) Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2572-8.
  - 18) Yung WKA, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000; 83: 588-93.
  - 19) 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.* 2007; 25: 3357-61.
  - 20) Su Y-W, Chang M-C, Chiang M-F, et al. Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neuro-Oncol.* 2005; 71: 315-8.
  - 21) De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, et al. Secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Ann Hematol.* 2005; 84: 760-2.
  - 22) 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-Oncology.* 2006; 8: 280-3.



# 新しい化学療法

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター監・腎臓腫瘍科 西川 亮

20世紀も終わらんとする頃に、染色体1番短腕と19番長腕が欠失している退形成性乏突起膠腫にはPCV療法が効果的であることが報告され<sup>1)</sup>、私たちは、グリオーマにも化学療法が有効なのかもしれないという可能性を知るに至った。2005年にNew England Journal of Medicineに発表されたEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups (EORTC) とNational Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC) によるテモゾロミド (temozolomide ; TMZ) と放射線照射併用による治療成績によって、人類は史上初めてglioblastoma (GBM) に有効な薬剤を手に入れた<sup>2)</sup>。21世紀はグリオーマに対する化学療法の幕開けであり、その後もさらに新たな薬剤が登場しつつある。本項では2008年の現時点における知見をまとめてみたい。

## 標準治療

標準治療とは、簡単にいえば、その時点で最も効果が高いと科学的に証明された治療法のことである。米国National Cancer Institute (NCI) のホームページに掲載されている「がん用語辞書」(<http://cancernet.nci.nih.gov/dictionary/>) には次のように定義されている。

Standard therapy : In medicine, treatment that experts agree is appropriate, accepted, and widely used. Health care providers are obligated to provide patients with standard therapy. Also called standard of care or best practice. すなわち、ただ単に広く用いられていると意味ではなく、専門家の誰もがその時点において最良であると認めている治療法であり、その効果が臨床試験によって、生存期間の有意差として科学的に証明されている必要がある。

通常、標準治療は第Ⅲ相試験によりその有効性が証明される。第Ⅲ相試験は大規模なランダム化比較試験の体裁をとることが専らである。第Ⅲ相試験は、一方の治療アームにその時点における標準治療をおき、もう一方の有効性を検証する試験アームとして新しい治療法を選択する。前述のEORTC/NCICによるGBMに対する術後TMZ併用照射の第Ⅲ相試験において標準治療として選ばれたのは術後放射線照射単独治療である。では、それまでGBMに対して専ら使われていたニトロソウレアは、標準治療ではなかったのだろうか。

TMZ出現以前には、グリオーマに対する化学療法としては、特に米国やわが国においては専らニトロソウレアが用いられていた。しかし、1980年前後からランダム化比較試験が複数行われたにもかかわらず、術後放射線照射単独治療と比較して術後放射線照射にニトロソウレアを併用することによる生存期間延長効果はついに示されなかった。わが国においてもGBMおよびanaplastic astrocytomaを対象としたランダム化比較試験が行われている<sup>3)</sup>。しかし、ニムスチン (ACNU) を併用した群において奏効割合は勝っていたものの、生存率においては統計学的な有意差は検出されなかった (表1)。したがって、厳密な意味で、すなわち科学的に証明された最良の治療という意味での標準治療は、従来はあ

くまで術後放射線照射単独治療であったといえる。ただ複数の臨床試験を統合して解析するメタアナリシスにおいては、GBMに対して術後放射線照射にニトロソウレアを併用することの有効性が示唆されていた<sup>4)</sup>。この解析における放射線照射単独群とニトロソウレア併用群との生存割合の差のp値は0.0001未満で、hazard ratio (HR) は0.85であった (図1a)。

このメタアナリシスはいわば後追いのデータであるが、広くニトロソウレアが使用されていたもう一つの理由は、GBMの悲惨な治療成績にもある。GBMに対する術後放射線照射の有効性は明らかではあったが、それでも生存期間中央値は高々1年でしかない。したがって、少しでも生存期間を延ばしたいという臨床の現場における切実な願いが、ニトロソウレアがcommunity standardとして広く用いられることとなったもう一つの要因と考えられる。

表1 わが国におけるACNU併用放射線照射の成績

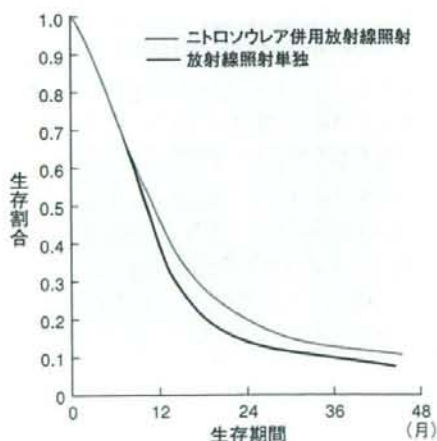
	奏効割合 (%)	3年生存率 (%)	
		anaplastic astrocytoma	glioblastoma
放射線照射単独 (n=37)	13.5	48.9	0
ACNU併用放射線照射 (n=40)	47.5	59.0	16.3

文献3) より引用

#### 図1 悪性神経膠腫に対する治療成績

##### a: ニトロソウレア併用放射線照射による治療成績のメタアナリシス

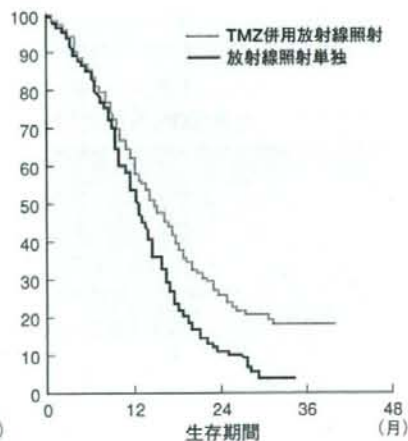
ニトロソウレア併用放射線照射のほうが放射線照射単独に比べて統計学的に有意に ( $p < 0.0001$ , HR=0.85) 生存期間が延長している。



文献4) より改変引用

##### b: TMZ併用放射線照射の成績

やはり統計学的有意にTMZ併用群の生存期間延長効果が示されているが ( $p < 0.001$ )、aのニトロソウレアの場合と比べて生存曲線の開きが大きい (HR=0.64)。



文献2) より改変引用



## ニトロソウレアとTMZはどちらが優れているのか？

前述のEORTC/NCICによるGBM初期治療における放射線照射との併用ならびに維持療法としてのTMZの成績は、放射線照射単独群と比較において、その生存割合における差はp値0.001未満で有意であった。統計学的に有意の差があるという点では前述のメタアナリシスも同じであるが、HRに大きな相違がありTMZ試験においては0.64であった<sup>2)</sup>。前述のメタアナリシスにおけるHRは0.85で、HRはいわば2つの生存曲線の開き加減を表すと考えられるから、TMZ併用治療の放射線照射単独群に対する優位性はニトロソウレア治療群における優位性より遥かに勝っていると解釈された(図1)。

さて、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)の脳腫瘍グループは2004年から、わが国では初といってよいGood Clinical Practice (GCP) 準拠の、すなわち国際的な基準を満たす医師主導型臨床試験を行った。その詳細は別稿に譲るとして、膠芽腫における術後放射線照射にACNUを併用した群のprogression-free survival (PFS)は6.0カ月、overall survival (OS)は16.2カ月であった(JCOG脳腫瘍グループ、未発表データ)。前述のEORTC/NCICによるTMZ併用放射線照射におけるPFS中央値は6.9カ月であり、OS中央値は14.6カ月である(表2)。

もちろん個別に施行された臨床試験の成績を比較するには注意が必要であるが、OSではEORTC/NCICによるTMZの成績よりもJCOGによるACNUの成績のほうが勝っていた。その違いは1.6カ月である。しかし、この結果からACNUのほうが優れている、とは即断できない。特にわが国においては再発後の治療が手厚く行われる傾向にあり、実際、再手術、定位照射などによる再照射、化学療法などの効果のみならず、肺炎治療や全身管理などのsupportive careの充実によって、生存期間の1~2カ月の違いは十分にありうると考えられる。OSの違いが、ACNUとTMZの効果の違いを反映しているとは限らない。一方、再発までの期間PFSで比較すると両治療はまったく同等か、あるいはACNUのほうがむしろやや劣っているという成績である。したがって初期治療における薬剤による効果は、ほぼ同等かTMZがやや優れているかであろうと推測される。

有害事象の面からはどうであろうか。ニトロソウレアもTMZも主たる副作用は骨髄抑制である。TMZ併用治療におけるNCICTC grade 3以上の血液学的有害事象の頻度は16%と報告されている<sup>2)</sup>。一方、わが国における前述のJCOG studyにおけるACNU併用放射線照射群におけるgrade 3以上の有害事象発現頻度はおよそ40%であった(JCOG脳腫瘍グループ、未発表データ)。したがって、両者を比較整理すると表3のようになる。ACNUとTMZの直接対決ランダム化比較試験の必要性においては議論が進行中である。

**表2** EORTC/NCICによるGBM術後放射線照射にTMZを併用する治療法とJCOGによる術後放射線照射にACNUを併用する治療法の成績の比較

	PFS	OS	重篤な有害事象の頻度
EORTC/NCIC	6.9カ月	14.6カ月	10%程度
JCOG	6.0カ月	16.2カ月	40%程度

文献2) およびJCOG脳腫瘍グループによる未発表データ

**表3** GBMにおける術後ACNU併用放射線照射とTMZ併用放射線照射の比較

	有効性	重篤な有害事象	費用
TMZ	おそらく優れている*	少ない	高価
ACNU	おそらく劣っている	多い	安価

\*PFSではACNUよりやや優れている。放射線照射単独との比較におけるHRで大きく優っている。しかしOSにおいてはむしろACNUより劣っているというデータがあり、直接対決がない以上断定はできない。

文献2) およびJCOG脳腫瘍グループによる未発表データ



## TMZを使って治療した後、再発したらどうすれば良いのか？

ニトロソウレアとTMZを直接対決させる第Ⅲ相試験は、米国でanaplastic astrocytomaを対象に行われているが完遂の見込みは立っていない。わが国においてもACNUとTMZを比較する試験を開始する予定はない。しかし上述のように、史上初めて術後放射線照射単独治療と比較する第Ⅲ相試験において有意性が証明されたということから、TMZが世界中のGBM治療を席巻した。ではこの治療を行った後に腫瘍が再発した場合のsecond lineとしては、現時点において、どのような治療が推奨されるのであろうか。

がんの世界における2大ガイドラインといえばNCIによるPhysician Data Query (PDQ, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>、日本語版[http://cancerinfo.tri-kobe.org/for\\_patient/pdq/index.html](http://cancerinfo.tri-kobe.org/for_patient/pdq/index.html))とNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)によるNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ (<http://www.nccn.org/international/disclaimer.asp>)である。このうちNCCN Clinical Practice GuidelineにはGBMが再発した場合の治療として外科手術や再照射の他に、化学療法として表4にあげた5つのオプションがあげられている。

第一にあげられているTMZは一見奇妙に聞こえるかもしれない。TMZを投与したにもかかわらず再発した腫瘍に対して再度TMZを使用するrechallengeであるが、初期治療における投与方法を踏襲するのではなく、少量持続的に投与するというのがみそである(表5)。少量持続投与が有効であるという根拠が3つ指摘されている。まずはTMZの持続投与によって、自分自身の耐性因子であるO<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA alkyltransferase (MGMT)が枯渇していくというデータである<sup>9)</sup>。また少量投与でも血管新生抑制作用が示されている<sup>10)</sup>。そして、少量持続投与によって有害事象を増加させることなく総投与量を増やすことができる(表5)。連日投与の成績によればGBMの初回再発において6カ月無増悪生存割合が57%であったとのことである<sup>11)</sup>。

表4 再発GBMに対する化学療法のオプション

Temozolomide
Bevacizumab with irinotecan
Nitrosoureas
Combination PCV
Platinum-based regimens

NCCN Clinical Practice Guidelineから引用

表5 TMZの少量持続的投与の方法と総投与量

投与方法	1日投与量	28日間の総投与量
5日投与/23日休薬	200mg/m <sup>2</sup>	1,000mg/m <sup>2</sup>
7日投与/7日休薬	150mg/m <sup>2</sup>	2,100mg/m <sup>2</sup>
21日投与/7日休薬	75mg/m <sup>2</sup>	1,600mg/m <sup>2</sup>
連日投与	50mg/m <sup>2</sup>	1,400mg/m <sup>2</sup>

2番目に記載されているbevacizumab with irinotecanは新規注目の治療法である。Bevacizumabはvascular endothelial growth factor (VEGF)の抗体であり、分子標的薬である。2007年に発表された治療成績においてGBMの初回再発における6カ月無増悪生存割合46%と報告された<sup>9)</sup>。ちなみにTMZを使わずに初回治療を行ったGBM症例に対するTMZによる再発治療の成績は6カ月無増悪生存割合21%である<sup>9)</sup>。わが国においてもbevacizumabによる治験が準備されているが、個人輸入による自験例を示す(図2)。両側前頭葉および脳梁の再発腫瘍が消失しているようにみえる。また患者の症状も改善した。しかし注意すべきはこれが投与3日後の画像であることである。わずか3日間でGBMが消失するとは考えにくい。事実、投与10日後の追跡画像では治療前に比べてわずかに縮小した腫瘍が再び現れていた。VEGFは血管新生だけではなく血管透過性を制御していることも知られていて、別名をvascular permeability factorともいう。Bevacizumabが血管透過性を低下させたためにMRIの造影剤であるgadoliniumが一時的に取り込まれなくなり、単に見かけ上腫瘍陰影が消失したに過ぎないという可能性が指摘されている。Bevacizumab