

# 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> 渋井杜一郎<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. 受理

## 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

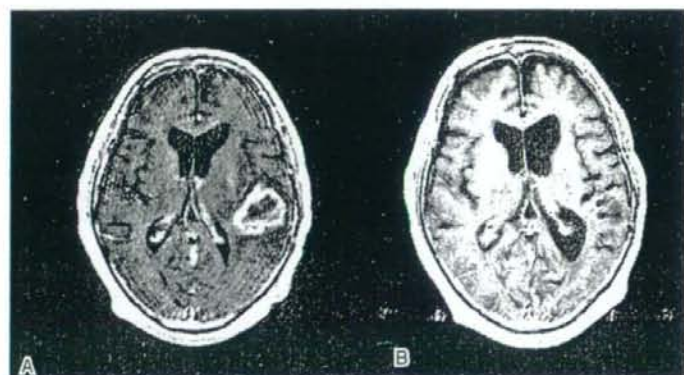


Fig.1 59M, AA grade III. A, B: MRI before (A) and 3 years after (B) TMZ was given for a patient.

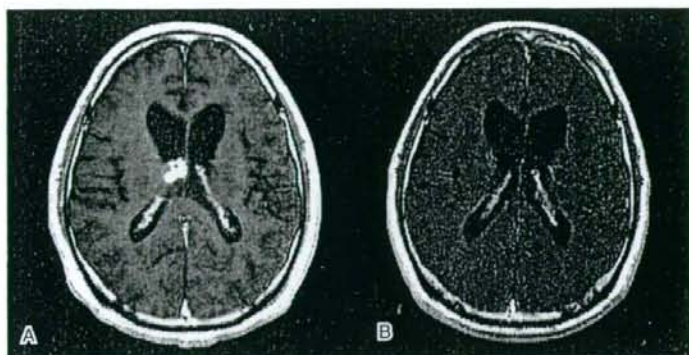


Fig.2 57M. AA grade III. A: MRI at recurrence. B: 6 cycles of TMZ distinguished a tumor. No tumor was seen for 3 years.

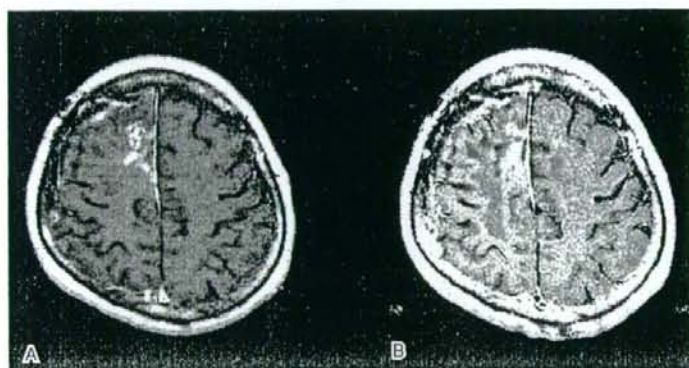


Fig.3 43F. AA grade III. MRI before (A) and 4 years after (B) TMZ was given for a patient. No tumor progression was seen.

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 開始時と比べ造影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、造影病変の拡大はない。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.

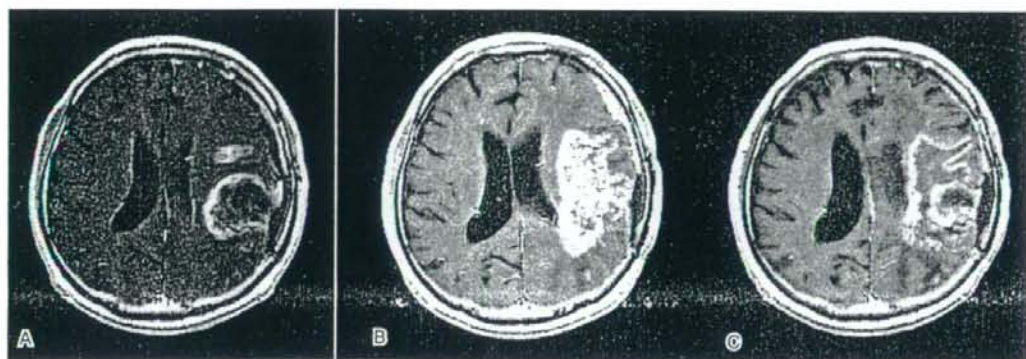


Fig.5 64M, GBM. A: MRI at recurrence. B: A tumor gradually increased until a patient had 6 cycles of TMZ. C: The tumor did not increase 8 months after he had 17 cycles of TMZ and stopped TMZ.

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 $200\text{mg}/\text{m}^2$ 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、

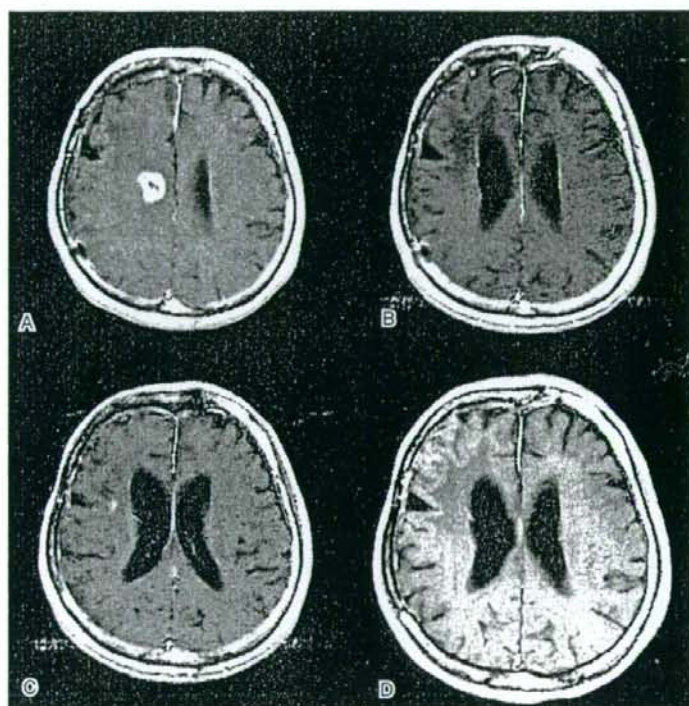


Fig.6 52F, AO grade III. A: MRI at recurrence. B: A tumor disappeared after 24 cycles of TMZ was given to a patient. C: A new lesion appeared within T2-high intensity area 6 months after she stopped TMZ. D: CR was obtained after 6 cycles of TMZ.

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、横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.

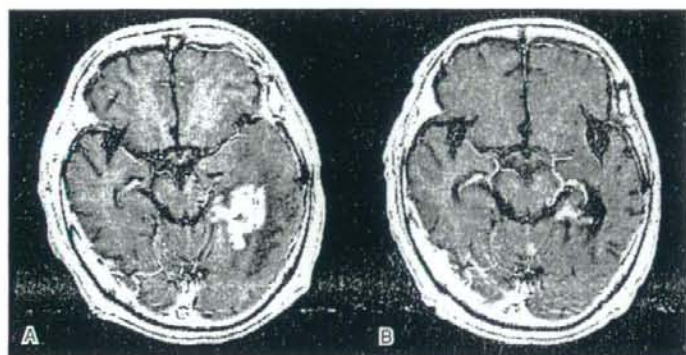


Fig.8 58M, DA grade 2. A: MRI at recurrence. B: 24 cycles of TMZ decreased the tumor markedly.

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>5)</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も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 oligodendroglioma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ると考えられる。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, Hunsberger 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, 洗井壮一郎: 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.



# グリオーマ

成田 善孝 浜井 壮一郎

2006年秋よりグリオーマ(悪性神経膠腫)に対してテモゾール®(Temozolomide: TMZ)が国内でも認可された。これまでのグリオーマに対する抗癌剤にくらべて、経口抗癌剤でありながら有効性が高く有害事象が少ないことが特徴であり、多くのグリオーマ患者に朗報をもたらした。一方で、グリオブラストーマ(膠芽腫: GBM)の5年生存率は未だに10%以下であらゆる癌腫の中で最も治療成績の悪い疾患である。EORTC(European Organization for Research and Treatment of Cancer)による放射線治療(RT)+TMZとRT単独の第III相試験の結果は、RT+TMZ群で平均の生存期間(MST: median survival time)が14.6ヵ月であり、RT単独群の12.1ヵ月に対して有意差が認められた<sup>1)</sup>。1年生存率はそれぞれ61.1%、50.6%、2年生存率は26.5%、10.4%とRT+TMZ群で優れているものの、GBMの治療としてはまだまだ不十分である。

グリオーマの治療を改善させるために海外では様々な臨床試験が行われており、本稿ではそれらの臨床試験の内容と結果について解説する。臨床試験結果は表に示す。

## グリオーマに対する化学療法のエビデンス

グリオーマに対しては長い間BCNU(Carmustine)、CCNU(Lomustine)、ACNU(Nimustine、ニドラン®)のニトロソウレア剤が標準治療薬とされてきた。Glioma Meta-analysis Trialists Groupは過去に行われた12の臨床試験(3004症例)についてメタアナリシスを行い、グリオーマに対しては、RT単独群に比べニトロソウレアを中心としたRT+化学療法群で、1年生存率が40%から46%に延長することが判明した。MSTは2ヵ月程度延長し(Hazard ratioは0.85)<sup>2)</sup>。グリオーマに対する化学療法の有用性が立証された。冒頭のEORTCによるRT+TMZ vs RTの第III相試験の生存のHazard ratioは0.63であり<sup>1)</sup>、TMZによる化学療法により腫瘍死の危険性が37%も低下することが示された。

## 1. アルキル化剤

### A. 作用メカニズムとMGMT

ACNU、BCNU、TMZに代表されるアルキル化剤は髄液移行性が高く、腫瘍細胞のDNA塩基内のグアニンのO<sup>6</sup>位・N<sup>7</sup>位、アデニンのN<sup>3</sup>位をアルキル化する。DNA塩基のアルキル基置換やO<sup>6</sup>-methylguanine(O<sup>6</sup>-MG)付加が行われるとDNA二本鎖の架橋形成がおり、DNAの複製障害により細胞死がおきる。アルキル化剤は核酸との電子親和性が高く、細胞周期非依存性の作用を示す。O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase(MGMT)は、メチル化DNAを修復するため、MGMT活性が高い腫瘍細胞では、DNAメチル化が速やかに修復され抗癌剤に対して耐性をもつ。正常細胞や腫瘍細胞のMGMTの蛋白発現は、MGMT遺伝子そのもののメチル化により調節されているため、MGMTがメチル化されている細胞ではその発現が低くなり、アルキル化剤によりメチル化・架橋形成された腫瘍細胞のDNA修復が働かず、抗癌剤感受性が高くなる<sup>3)</sup>。実際RT vs RT+TMZの第III相試験の中で治療成績をMGMT遺伝子のメチル化をもとに検討したところ、MSTはRT+TMZ(Met-)群が12.7ヵ月なのに対して、RT+TMZ(Met+)群では21.7ヵ月と有意に延長しており、MGMT(Met+)群ではMGMT活性が低いためにTMZの効果が高いと考えられた<sup>4)</sup>。

### B. Temozolomide (TMZ)

TMZは経口投与後血漿中で速やかに加水分解されてメチルトリアゼン誘導体であるMTICに変換され、さらに生体内物質であるAICと活性本体であるメチルジアゾニウムイオンに分解され、O<sup>6</sup>-MG付加により抗腫瘍作用を示す<sup>5)</sup>。メラノーマに使用されるダカルバジン(DTIC)は肝臓で代謝されてMTICに変換され同様の作用をもつ。血中半減期は約1.8時間であり、通常のTMZ投与量である200mg/m<sup>2</sup>を経口投与した際のMTIC濃度は、DTICの通常の2~4倍である250mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与した時の約2倍であると報告されている。

なりた よしたか 国立がんセンター中央病院/脳神経外科  
しおい そういちろう 同 医長

## GBM に対する治療成績

| 初発 GBM     |      |      |           |  |          |          |              |              |       |
|------------|------|------|-----------|--|----------|----------|--------------|--------------|-------|
| Author     | List | Year | phase III | Therapy                                    | n        | MST (mo) | 1-y-survival | 2-y-survival |       |
| Stupp      | 1    | 2005 | phase III | RT   | 286      | 12.1     | 50.6%        | 10.4%        |       |
|            |      |      |           | RT + TMZ                                   | 287      | 14.6     | 61.1%        | 26.5%        |       |
| Buttolo    | 46   | 2006 |           | TMZ 200-300 5/28 days                      | 48       | 11.9     |              | 21.0%        |       |
|            |      |      |           | TMZ 150 7/15 days                          | 35       | 15.7     |              | 30.0%        |       |
|            |      |      |           | TMZ 75 everyday                            | 34       | 29.5     |              | 51.0%        |       |
| Buckner    | 10   | 2001 | phase III | BCNU                                       | 137(110) | 11.7     |              |              |       |
|            |      |      |           | BCNU vs BCNU + IFN- $\alpha$               | 138(111) | 9.9      |              |              |       |
| Blumenthal | 14   | 2006 | phase III | RT + BCNU                                  | 178      | 9        |              |              |       |
|            |      |      |           | RT + O <sup>6</sup> -BG + BCNU             |          | 11       |              |              |       |
| Buckner    | 9    | 2006 | phase III | BCNU                                       | 201      | 10.4     |              |              | 12.9% |
|            |      |      |           | BCNU + CDDP                                | 200      | 11.9     |              |              | 17.9% |
| Grossman   | 11   | 2003 | phase III | BICNU + RT                                 | 111      | 11.2     | 45.0%        |              |       |
|            |      |      |           | BICNU + CDDP → RT                          | 112      | 11.0     | 44.0%        |              |       |
| Westphal   | 12   | 2006 | phase III | BCNU wafer                                 | 120(101) | 13.8     | 59.2%        | 15.8%        |       |
|            |      |      |           | Placebo                                    | 120(106) | 11.6     | 45.2%        | 8.3%         |       |
| Rich       | 13   | 2007 |           | TMZ  | 49       | 16.7     | 67.0%        | 27.0%        |       |
|            |      |      |           | BCNU wafer + TMZ                           | 36       | 20.6     | 78.0%        |              |       |
| Affronti   | 24   | 2007 |           | RT + TMZ/TMZ + CCNU + CPT-11               | 80       | 15       | 59.0%        | 31.0%        |       |
| Riva       | 39   | 2007 |           | TMZ  | 23       | 12.0     |              |              |       |
|            |      |      |           | TMZ + Thalidomide                          | 23       | 13.0     |              |              |       |
| Lieberman  | 25   | 2006 |           | RT + TMZ                                   | 154      | PFS 6.5  |              |              |       |
|            |      |      |           | RT + TMZ + CPT-11                          |          | PFS 9.8  |              |              |       |
| Kochii     | 8    | 2000 |           | ACNU iv                                    | 40       | 12.9     |              |              |       |
|            |      |      |           | ACNU ia                                    | 42       | 13.6     |              |              |       |
| Watanabe   | 26   | 2005 |           | IAR (ACNU + IFN + RT)                      | 36       | 13       |              |              |       |
| Aoki       | 27   | 2006 |           | VAC-feron                                  | 97       | 16       | 68.0%        | 24.0%        |       |
| Choi       | 48   | 2002 |           | ACNU + CDDP                                | 30       | 14.8     |              |              |       |
| Levin      | 17   | 2000 | phase III | PCV  | 138      | 14.2     |              |              |       |
|            |      |      |           | DFMO-PCV                                   | 134      | 13.3     |              |              |       |
| Krishnan   | 30   | 2006 |           | RT + Erlotinib                             | 20       | 12.7     |              |              |       |
| Liau       | 43   | 2005 |           | DCVax <sup>®</sup> -Brain                  | 12       | 23.4     |              |              |       |
| Celldex    | 42   | 2006 |           | CDX-110 EGFRv III vaccine                  | 23       | > 18.0   |              |              |       |
| 再発 GBM     |      |      |           |  |          |          |              |              |       |
| Author     | List | Year | phase III | Therapy                                    | n        | PFS (mo) | PFS-6        | MST (mo)     |       |
| Yung       | 47   | 2000 | phase III | TMZ  | 112      | 2.6      | 21%          | 7.3          |       |
|            |      |      |           | PCB  | 113      | 1.9      | 8%           | 5.7          |       |
| Prados     | 22   | 2006 | phase II  | CPT-11                                     | 38       |          | 15.7%        |              |       |
| Raymond    | 23   | 2003 | phase II  | CPT-11                                     | 25       | 3.3      | 46%          |              |       |
| Brandes    |      | 2004 | phase II  | BCNU + CPT-11                              | 42       | 3.9      | 30%          |              |       |
| Raval      | 36   | 2007 |           | CPT-11 + Bevacizumab                       | 22       | 3.0      |              |              |       |
| Batchelor  | 37   | 2007 |           | AZD 2171                                   | 18       | 3.7      |              |              |       |
| 国立がんセンター   |      | 2006 | phase II  | CBDCa + VP-16                              | 16       | 4.3      | 31.3%        | 6.4          |       |
| De Groot   | 29   | 2007 |           | CBDCa + Erlotinib                          | 20       | 3.5      |              |              |       |
| Aoki       | 18   | 2007 |           | ICE  | 42       | 3.9      | 37%          |              |       |
| Fulton     | 19   | 1996 |           | oral VP-16                                 | 21       | 1.7      |              |              |       |
| Kesari     | 21   | 2006 |           | oral VP-16 + CPA + Thalidomide + Celecoxib | 28       | 2.5      | 9%           |              |       |
| Reardon    | 38   | 2007 |           | Cilengitide                                | 81       |          | 16%          |              |       |
| Riva       | 39   | 2007 |           | TMZ + Thalidomide                          | 44       | 3.5      | 24%          |              |       |
| Galanis    | 35   | 2005 |           | Temsirolimus (CCI-779)                     | 65       | 2.3      | 8%           |              |       |
| Dresemann  | 34   | 2005 |           | Imatinib + HU                              | 33       | 3.3      | 27%          |              |       |
| Galanis    | 49   | 2007 |           | Vorinostat (HDAC inhibitor)                | 22       |          | 23%          |              |       |
| Rich       | 28   | 2004 |           | Gefitinib                                  | 57       | 1.9      | 13%          |              |       |
| Kunwar     | 44   | 2006 |           | IL 13-PE                                   | 46       | 3.4      |              | 9.8          |       |

### C. Nimustine (ACNU), Carmustine (BCNU), Lomustine (CCNU)

ニドラン® は1980年より、国内におけるグリオーマに対する標準薬として使用されてきた<sup>6)</sup>。JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 脳腫瘍グループでは、悪性星細胞腫 (AA, GBM) に対する標準治療の確立を目指し、ACNU と Procarbazine (PCB) を併用した放射線化学療法の有効性と安全性を、国内での標準治療である ACNU 単独による放射線化学療法とのランダム化第II/III相試験を行い検証している<sup>7)</sup>。2007年中には、第II相試験の結果を公表予定である。前述のように抗癌剤の感受性と MGMT 活性が関連しているが、この試験では PCB を前投与することにより細胞内の MGMT を枯渇させ、ACNU の感受性を高めることを仮説として検証している。

GBM に対する ACNU+RT の治療成績として、河内らは ACNU の経静脈的投与と経内頸動脈的投与でも有意差はみられず、MST がそれぞれ 12.9ヵ月、13.6ヵ月であると報告した<sup>8)</sup>。

BCNU は欧米で TMZ 以前の標準治療薬として使用されてきた。GBM に対する第III相試験の RT+BCNU の MST は 10.4~11.7ヵ月である<sup>9~11)</sup>。

BCNU は静注剤の他に、シート上の BCNU を含むポリマー (BCNU wafer; Gliadel®) があり、グリオーマ摘出腔に留置し、局所抗癌剤として欧米で使用されている。悪性神経膠腫を対象として術野にプラセボまたは Gliadel® を留置した第III相試験の結果 (n=240, 85%以上が GBM), MST はそれぞれ 11.6ヵ月、13.8ヵ月であり、Gliadel® の効果が示された<sup>12)</sup>。また Gliadel® を術中に留置し、その後 RT+TMZ による治療法の効果が期待されており、これまでのところ MST が 20.6ヵ月という好成績が報告されている<sup>13)</sup>。

BCNU により損傷された腫瘍細胞 DNA は、O<sup>6</sup>-alkyl-guanine DNA alkyltransferase (AGT) に修復される。BCNU の効果を高めるために、AGT の阻害剤である O<sup>6</sup>-benzylguanine (O<sup>6</sup>-BG) 投与により BCNU の効果が高まると考えられたが、GBM に対して BCNU+RT vs O<sup>6</sup>-BG+BCNU+RT による第III相試験 (n=178) の結果は、MST がそれぞれ 9ヵ月、11ヵ月であり、再発までの平均期間 (PFS) もいずれも 4ヵ月で有意差はみられなかった<sup>14)</sup>。

### D. Procarbazine (PCB)

退形成性乏突起神経膠腫 (AO), 退形成性乏突起星細胞腫 (AOA) に対して国内では PAV 療法 (PCB/ACNU/VCR), 欧米では PCV 療法 (PCB/CCNU/VCR) が行われ

ている。EORTC では PCV 療法を放射線治療後に行う RT vs RT+PCV による第III相試験を行ったが、PFS は 13.2ヵ月、23ヵ月と有意差はあったが、生存期間では MST が 30.6ヵ月、40.3ヵ月で統計学的には有意差はみられなかった (p=0.23)<sup>15)</sup>。RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、PCV による治療をまず 4 サイクル行い、その後放射線治療を行う RT vs PCV+RT による第III相試験を行ったが、EORTC 同様に再発までの期間には有意差がみられたが (PFS: 20.4ヵ月、31.2ヵ月)、生存期間では差がみられなかった (MST: 56.4ヵ月、58.8ヵ月 p=0.26)<sup>16)</sup>。これらの試験から、1p/19q の LOH が AO/AOA の予後因子であることが明らかとなった。RTOG 試験では、1p/19q 両方の LOH のない症例では MST が 2.8年であるが、両方の LOH のある群では MST が 7年以上である。両方の LOH がある群とない群で、RT と PCV+RT の効果をみても、生存期間では変化がないものの、PFS では有意差が認められた。PFS は RT+PCV/LOH (+) > RT/LOH (+) > RT+PCV/LOH (-) > RT/LOH (-) の順で大きく、それぞれ 7年以上、2.6年、1.4年、1.0年であった<sup>16)</sup>。

初発の GBM に対する PCV の治療成績は MST が 14.2ヵ月と報告されている<sup>17)</sup>。

### 2. 白金製剤 Cisplatin/Carboplatin (CDDP/CBDCA)

CDDP や CBDCA などの白金製剤は、DNA 塩基のグアニンと結合することにより二本鎖 DNA の架橋形成を誘導し、DNA 複製障害をおこし殺細胞効果を示す。

初発の GBM に対する BCNU vs BCNU+CDDP に 1.8×36=64.8 Gy vs 1.6×2×15=48 Gy (1日2回) の放射線治療を組み合わせた 4 arm (n=401) の臨床試験が行われたが、BCNU vs BCNU+CDDP の MST はそれぞれ 10.4、11.4ヵ月と CDDP による明らかな生存延長は認められなかった<sup>9)</sup>。また 1日1回の照射法と 2回の照射法では、MST がそれぞれ 11.2、10.7ヵ月と照射による明らかな差は認められなかった。

ACNU や TMZ により再発したグリオーマに対しては、CE 療法 (CBDCA+VP-16) やアルキル化剤の Ifosfide (IFO) と組み合わせた ICE 療法 (IFO+CDDP+VP-16) が行われている。国立がんセンターにおける再発 GBM に対する CE 療法の治療成績は、PFS が 4.3ヵ月で、PFS-6 (6ヵ月後の無増悪率) が 31% である。青木らは再発 GBM に対する ICE 療法の PFS が 3.5ヵ月だったと報告している<sup>18)</sup>。

### 3. トポイソメラーゼ阻害剤 Etoposide (VP-16)・Irinotecan (CPT-11)

トポイソメラーゼは、DNA の複製と転写時に、DNA 鎖の切断と再結合を触媒して立体構造を変化させる酵素で、I 型 (Topo I) と II 型 (Topo II) がありそれぞれ DNA の一本鎖、二本鎖の切断を行う。CPT-11 および VP-16 は、それぞれ Topo I 阻害剤、Topo II 阻害剤であり、細胞周期の S 期後半から G2 期にある細胞に対して殺細胞作用をもつ。

前述の CE 療法や ICE 療法の他に、再発神経腫瘍に対して経口のエトポシド単独療法<sup>19)</sup>や、TMZ との組み合わせ<sup>20)</sup>、経口の CPA (Cyclophosphamide)、Celecoxib、Thalidomide と組み合わせた<sup>21)</sup>治療報告がある。

CPT-11 は TMZ で治療を行った患者に対する 2nd line の治療薬として期待されている<sup>22,23)</sup>。初発の GBM に対して、RT+TMZ 後、TMZ/CCNU/CPT-11 による治療で MST が 15 ヶ月、2 年生存率が 31% と報告されている<sup>24)</sup>。また RTOG 0420 では GBM に対して RT+TMZ vs RT+TMZ/CPT-11 の臨床試験を行ったが、PFS は 6.5 ヶ月、9.8 ヶ月と報告されており、現在生存期間などの最終解析を待っている<sup>25)</sup>。

### 4. Interferon (IFN- $\beta$ , IFN- $\alpha$ )

インターフェロンはアポトーシス増強による抗腫瘍作用や免疫調節作用をもつ。米国での BCNU vs BCNU+IFN- $\alpha$  による第 III 相試験の結果は、MST がそれぞれ 11.7 ヶ月、9.9 ヶ月で IFN- $\alpha$  追加による有意な効果は認められなかった<sup>19)</sup>。

国内では IFN- $\beta$  が用いられており、渡邊らは GBM に対する IAR (ACNU/IFN/RT) 療法の成績として MST が 13 ヶ月であったと報告している<sup>26)</sup>。また青木らは GBM に対して VAC feron (VCR/ACNU/CDDP/IFN) を行い、MST が 16 ヶ月という好成績を報告している<sup>27)</sup>。

### 5. 分子標的薬・抗体療法

GBM においては EGFR (epidermal growth factor receptor) や PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) が高発現している。Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) は EGFR の ATP binding site に結合することにより、EGFR の tyrosine kinase を阻害し、肺癌などで抗腫瘍効果を示しているが、GBM に対しては単独の治療効果はみられなかった<sup>28)</sup>。同様に、EGFR の阻害剤である Erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>)<sup>29)</sup> の臨床試験も行われており、初発 GBM に対する MST は 12.7 ヶ月であった<sup>30)</sup>。EGFR に対するモノクローナル抗体として、Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)<sup>31)</sup>、Nimo-

tuzumab<sup>32)</sup> による試験が進行中である。抗体は分子量が大きいため BBB (blood brain barrier) を通りにくいと考えられているが、今後 Mannitol や RMP-7 などの BBB を広げる薬剤の併用や、TMZ とのコンビネーションにより治療に応用されることが期待される<sup>33)</sup>。

グリオーマでは PDGFR の発現が亢進しているが、Imatinib (Gleevec<sup>®</sup>) は、PDGFR や c-kit などの tyrosine kinase を阻害することにより抗腫瘍効果をもち、TMZ や Hydroxyurea (HU) と組み合わせた試験が行われている<sup>34)</sup>。再発 GBM に対して HU vs HU+Imatinib による第 III 相試験が行われたが、PFS/MST とは差はみられなかった。

EGFR・PDGFR の下流では、PI3K-AKT-mTOR とシグナルが伝達されるが、mTOR の阻害剤である Temsirolimus (CCI-779) を用いた試験も行われている<sup>35)</sup>。

GBM は血管新生の亢進が特徴的であり、VEGF (vascular endothelial growth factor) の発現亢進がみとめられる。VEGF 抗体の Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) と TMZ や CPT-11<sup>36)</sup> などと組み合わせた試験が行われ、その効果に期待されている。AZD 2171 は広く VEGF の tyrosine kinase を阻害し、現在試験が行われている<sup>37)</sup>。

EORTC ではインテグリンの阻害剤である Cilengitide (RGD ペプチド) を用いた第 I/II 相試験が GBM に対して進行中である<sup>38)</sup>。

Thalidomide も血管新生を抑制するが、TMZ と TMZ + Thalidomide によるランダム化第 II 相試験の MST は、12 ヶ月および 13 ヶ月であった<sup>39)</sup>。

グリオーマに対して様々な臨床試験が行われているが、分子標的薬単独では効果が弱く、今後は他の抗腫瘍剤との組み合わせで治療に用いられることが期待される。

### 6. ワクチン療法

グリオーマで発現の高い WT1 抗原ペプチドに対するワクチン療法<sup>40)</sup>や、GBM に発現している腫瘍抗原ペプチドを数種類選択して接種するテラーメード型ワクチン療法による臨床試験が国内で行われている<sup>41)</sup>。

現在米国では EGFRv III を抗原としたペプチドワクチンの臨床試験が進行中である。GBM においては EGFR の増幅が特徴的であり、その約半数以上に EGFRv III (delta EGFR) という variant EGFR の発現がみられる。この EGFRv III ワクチン (CDX-110) による第 I/II 相試験の結果は、PFS が 12.8 ヶ月、MST が 18 ヶ月以上と極めて良好な治療成績が報告されている<sup>42)</sup>。現在 RT+TMZ と比較した、RT+TMZ+CDX-110 による第 III 相試験が行われてい

るが、選択基準は垂全摘除(腫瘍残存体積が1cm<sup>3</sup>以下)のみを対象としていることも治療成績が優れている要因と考えられる。

樹上細胞ワクチン DCVax<sup>®</sup> は、手術組織のペプチドで刺激した樹状細胞をもちいるワクチン療法で、MSTが23ヵ月という好成績が報告されている<sup>43)</sup>。2007年7月にスイスで認可をうけ、米国でも第II相試験が始まった。

### 7. Convection Enhanced Delivery (CED)

GBMは正常細胞とは異なり、特異的に細胞表面にIL13 receptorを高発現しており、IL13(ligand)と pseudomonas toxin からなるキメラ蛋白(IL13-PE38 QQR・Cintredekin Besudotox<sup>®</sup>)は腫瘍細胞に特異的に結合する。腫瘍周囲に2~4本のカテーテルを挿入して、Cintredekin<sup>®</sup>のCED(陽圧持続投与)による臨床試験が米国で行われ、好成績が報告された<sup>44)</sup>。しかしCintredekin<sup>®</sup>と Gliadel<sup>®</sup>による第III相試験の結果は、PFSは有意差が認められたものの、生存期間では有意差がなかった。

### 8. 抗癌剤と抗てんかん薬の相互作用

抗癌剤の多くは肝臓内の酵素 cytochrome P-450(CYP)で代謝分解される。薬剤を常用することによりCYPの発現が多くなるが、抗てんかん薬の服用により、ニトロソウレアなどのアルキル化剤、ビンカルカロイド、白金製剤などの抗癌剤や Gefitinib, Imatinib などの分子標的薬の代謝が亢進するために、これらの薬剤の血中濃度が下がり治療上問題になることがある。フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、プリミドンなどはEIAED(enzyme-inducing anti-epileptic drug)と分類され、CYP活性に影響を与えない抗てんかん薬はnon-EIAEDと分類されている<sup>45)</sup>。バルプロ酸はnon-EIAEDであるが抗癌剤代謝を遅らせ他の抗癌剤の血中濃度を増加させる。バルプロ酸を服用している患者では、他の抗てんかん薬を服用している患者に比較し、骨髄抑制が強くなり遷延することがある。TMZは肝臓で代謝されないため、抗てんかん薬を服用しても血中濃度が変化しないとされている。デキサメサゾンやプレドニンなどのコルチコステロイドもCYP活性を上昇させ抗癌剤血中濃度を低下させる。

### むすび

日本国内でグリオーマに対して保険上認可されている薬剤は、TMZ, ACNU, VCR, PCB, IFN- $\beta$ のみである。欧米では分子標的薬など様々な薬剤の治療が行われているが、日本での経験は極めて乏しい状態である。悪性神経膠腫の予後を改善するためには、今後様々な臨床試験を行う必要

がある。例えばMD Anderson Cancer Center などでは、TMZ+Thalidomide, Isotretinoin, Celecoxib による8通りの組合せをそれぞれ20症例ずつ行いその効果を確認する臨床試験が行われている。GBMはあらゆる癌の中で最も治療成績が悪く、予後改善のために日本でも様々な薬剤の効果を検証する臨床試験センターの設立が急務である。

### 文献

- 1) Stupp R, et al. *N Engl J Med*. 2005; 352: 987-96.
- 2) Stewart LA. *Lancet*. 2002; 359: 1011-8.
- 3) 成田善孝. *脳神経外科連報*. 2006; 16: 642-8.
- 4) Hegi ME, et al. *N Engl J Med*. 2005; 352: 997-1003.
- 5) Matheson SL, et al. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296: 832-40.
- 6) Takakura K, et al. *J Neurosurg*. 1988; 64: 53-7.
- 7) 横井壮一郎. JCOG 脳腫瘍グループ. *Neuro-Oncology*. 2006; 15: 50-3.
- 8) Kochi M, et al. *J Neurooncol*. 2000; 49: 63-70.
- 9) Buckner JC, et al. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3871-9.
- 10) Buckner JC, et al. *Cancer*. 2001; 92: 420-33.
- 11) Grossman SA, et al. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1485-91.
- 12) Westphal M, et al. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; 148: 269-75; discussion 275.
- 13) Rich JN, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2070.
- 14) Blumenthal DT, et al. *Neuro Oncol, SNO abstracts 438, Abstract TA-404*, 2006.
- 15) van den Bent MJ, et al. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2715-22.
- 16) Cairncross G, et al. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2707-14.
- 17) Levin VA, et al. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: 3878-84.
- 18) Aoki T, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2066.
- 19) Fulton D, et al. *J Neurooncol*. 1996; 27: 149-55.
- 20) Korones DN, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47: 37-41.
- 21) Kesari S, et al. *Neuro Oncol*. 2007; 9: 354-63.
- 22) Prados MD, et al. *Neuro Oncol*. 2006; 8: 189-93.
- 23) Raymond E, et al. *Ann Oncol*. 2003; 14: 603-14.
- 24) Afroniti ML, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2068.
- 25) Lieberman FS, et al. *J Clin Oncol, 2006 ASCO abstract*. 2006; 24: 1510.
- 26) Watanabe T, et al. *J Neurooncol*. 2005; 72: 57-62.
- 27) Aoki T, et al. *J Neurosurg*. 2006; 105: 385-91.
- 28) Rich JN, et al. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 133-42.
- 29) De Groot JF, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2024.
- 30) Krishnan S, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 1192-9.
- 31) Sadounis J, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2006; 24: 2078.
- 32) Bude U, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2006.
- 33) Enting RH, et al. *Neurology*. 2004; 63: 901-3.
- 34) Dresemann G. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 1516.
- 35) Galanis E, et al. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5294-304.
- 36) Raval S, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2078.
- 37) Batchelor TT, et al. *Cancer Cell*. 2007; 11: 83-95.
- 38) Reardon DA, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2002.
- 39) Riva M, et al. *Anticancer Res*. 2007; 27: 1067-71.
- 40) Murita S, et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36: 231-6.
- 41) Yajima N, et al. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5900-11.
- 42) Celldex: CDX-110. [http://www.celldextherapeutics.com/wt/page/cdx\\_110](http://www.celldextherapeutics.com/wt/page/cdx_110)
- 43) Liu LM, et al. *Clin Cancer Res*. 2005; 11: 5515-25.
- 44) Kunwar S, et al. *Neurosurg Focus*. 2006; 20: e15.
- 45) Fink KL. *Chemotherapy and anti-epileptic drug interactions*. Handbook of brain tumor chemotherapy. San Diego: Academic Press(Elsevier Inc); 2006. p. 44-57.
- 46) Buttolo L, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2006; 24: 2078.
- 47) Yung WK, et al. *Br J Cancer*. 2000; 83: 588-93.
- 48) Choi JS, et al. *J Neurooncol*. 2002; 60: 171-6.
- 49) Galanis E, et al. *J Clin Oncol, ASCO Annu Meet Proc*. 2007; 25: 2004.

## 転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応

成田善孝

## Surgical Treatment for Brain Metastases

by

Yoshitaka Narita, M.D.

from

Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital

Last year, some three hundred and twenty thousand patients died of cancers and at least 50,000 patients were newly diagnosed with brain metastases in Japan. 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 and the mean survival time of those patients is approximately 12 months. Stereotactic radiosurgery (SRS) including gamma knife is widely used for treatment of 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. To improve QOL, neurocognitive function and survival, treatments for patients with brain metastases should be selected with an accurate knowledge of EBM.

(Received July 23, 2007; accepted August 16, 2007)

**Key words** : brain metastases, surgery, WBRT, SRS

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 820-827, 2007

## はじめに

癌治療の進歩により癌患者の生存期間は延びており、それに伴い転移性脳腫瘍を合併する患者も増加している。脳腫瘍全国統計第11版<sup>25)</sup>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%であるが、膠芽腫の1年生存率は55.9%で、5年生存率は7.2%である。転移性脳腫瘍と膠芽腫は同等の治療成績であり、まだまだ予後不良である。これまでに手術や全脳照射・定位放射線照射などを組み合わせたさまざまな治療法が試みられているが、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。現在、国内にはガンマナイフを持つ施設が51以上あり、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ガンマナイフが施行されることもある。転移性脳腫瘍患者の生存率・QOLを向上させるためには、これまでに積み重ねられてきたEBM (evidence based medicine) を基に、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>14)15)</sup>。

国立がんセンター中央病院脳神経外科/〒104-0045 中央区築地5-1-1 (連絡先: 成田善孝)

Address reprint requests to: Yoshitaka Narita, M.D., Division of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

## 転移性脳腫瘍患者の頻度

MDCSS (Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System) によると、1973～2001年までに癌と診断された約17万人の患者の転移性脳腫瘍の発症率は9.6%であった<sup>3)</sup>。臓器ごとの転移性脳腫瘍発症率は、肺癌が19.9%、メラノーマが6.9%、腎癌が6.5%、乳癌が5.1%、大腸癌が1.8%と報告されている。オランダからも同様のコホート研究(2,700例)が報告され、5年間の転移性脳腫瘍発症率は8.5%で、肺癌は16.3%、メラノーマが7.4%、腎癌が9.8%、乳癌が5.0%、大腸癌が1.2%であった<sup>20)</sup>。すなわち癌になった患者の約10%が転移性脳腫瘍を発症すると報告されているが、厚生統計要覧によると2001年に本邦で悪性新生物に罹患した患者は56万9千人であり<sup>13)</sup>、年間5万人以上の患者が転移性脳腫瘍を発症すると推定される。剖検例の検討ではさらに転移性脳腫瘍の頻度は高く、癌患者の20～40%に転移性脳腫瘍が認められており<sup>22)</sup>、2005年の悪性新生物による死亡者は32万6千人であることから<sup>13)</sup>、転移性脳腫瘍の患者数は6～12万人と推定される。転移性脳腫瘍を合併した癌患者の死亡原因は、原発巣の悪化によるものが50%、転移性脳腫瘍および癌性髄膜炎による神経死は30%と報告されており<sup>1)</sup>、国内における転移性脳腫瘍による神経死は2万人以上と推定される。グリオーマなどの原発性悪性脳腫瘍による年間の死亡数は統計上2,000人程度であり、転移性脳腫瘍をコントロールすることは脳神経外科医にとっては重要な責務である。

脳神経外科施設が中心になって集計している脳腫瘍全国統計第11版<sup>25)</sup>によると、1984～1996年に登録された10,071症例の原発巣の頻度は、肺癌(52.3%)・乳癌(8.9%)・腎癌(5.4%)・直腸癌(5.2%)・胃癌(5.2%)・大腸癌(4.1%)・頭頸部癌(3.5%)・肝癌(2.1%)・子宮癌(1.7%)・甲状腺癌(1.4%)であった。大腸および直腸の流出静脈は、それぞれ門脈系、下大静脈であり、大腸癌では肝転移が多く、直腸癌では肺転移および脳転移が多いため、大腸癌と直腸癌を区別している。病理学的には腺癌が58.5%と最も多く、扁平上皮癌は13.5%であった。

## 予後因子

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、全脳照射を用いた臨床試験に登録された1,200人の患者を分析し、recursive-partitioning analysis (RPA) による予後因子の解析を行い、RPA class I～IIIに分類した<sup>9)</sup>。転移

Table 1 RPA classification

| RPA       |  | MST |
|-----------|--|-----|
| class I   | KPS ≥ 70, Age < 65<br>controlled primary tumor<br>no extracranial metastases | 7.1 |
| class II  | KPS ≥ 70 but other than class I  | 4.2 |
| class III | KPS < 70   | 2.3 |

性脳腫瘍患者の予後良好因子としては、①KPS (Karnofsky performance status) ≥ 70、②脳以外に遠隔転移がないこと、③原発巣が制御されていること、④65歳以下であることが挙げられ、RPA class I (全体の20%)に分類された。KPS < 70は予後が悪く、RPA class III (全体の15%)に、それ以外のグループはRPA class II (全体の65%)に分類された。RPA class I～IIIのMSTはそれぞれ7.1カ月・4.2カ月・2.3カ月であった(Table 1)。転移性脳腫瘍の治療成績を議論する際には、このRPA分類がよく用いられる。

## 手術適応

転移性脳腫瘍の患者は神経症状が急速に進行することが多く、速やかに治療方針を決定する必要がある。Fig. 1に国立がんセンターの治療方針を示す。

単発で3 cm以上の腫瘍や小脳腫瘍のように腫瘍が小さくても脳浮腫による神経症状が強い症例、また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、診断後1週間以内に開頭腫瘍摘出術を行い、可能なかぎり術後8日目より全脳照射を施行している。全脳照射のみによる治療のMSTが6カ月程度であることから、生命予後が少なくとも6カ月は期待される症例が手術対象となる。転移性脳腫瘍の患者のMSTが1年前後であることを考えると、手術を行う場合、神経症状・PS (performance status) を悪化させないことが最も重要である。

Eloquent areaに存在する大きな嚢胞性病変や、PSおよび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を挿入することも行われる。Ommaya reservoirより内容液をタップし、嚢胞を小さくし放射線治療を行うことが、神経症状の回復に有効なことがある。また中脳水道や脳幹・小脳への転移や、癌性髄膜炎により髄液吸収障害をきたした症例では、急性水頭症を発症することがあり、意識障害改善のために脳室腹腔シャント術を行うこともある。

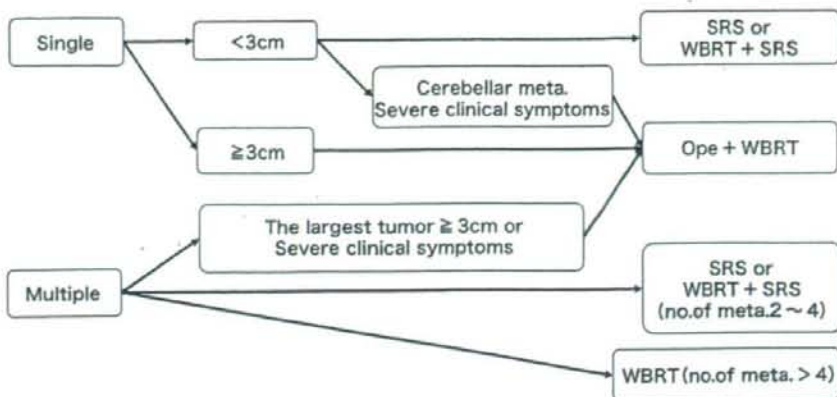


Fig. 1 Treatment of brain metastases

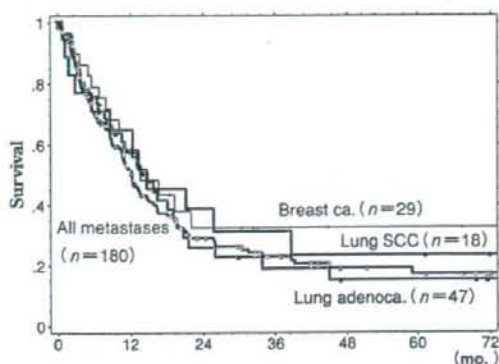


Fig. 2 Survival of brain metastases with surgery plus radiation therapy

### 手術後の放射線治療

脳腫瘍全国統計によると、1981～1996年までの間に手術を行った肺癌3,793症例のうち、放射線治療を追加した症例は41.5%で、手術単独で治療した症例は58.5%と、国内では手術単独で治療を行っている症例も多いが、それぞれの1年生存率は50.9%・38.7%と放射線治療併用群の予後がよい。手術単独では約半数が再発するため<sup>17)</sup>、放射線治療を追加する必要があり、転移性脳腫瘍に対しては手術+放射線治療(全脳照射)が標準治療とされている。その根拠として Patchell ら<sup>18)</sup>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(RCT)を行ったが、MSTが手術+全脳照射群が10カ月であるのに対し、全脳照射単独群では3.75カ月であった。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た。Vecht ら<sup>26)</sup>も同様に手術+全脳照

射が生存を延長させることを報告した。一方、手術+全脳照射(50.4 Gy)群と手術単独群によるランダム化試験の結果は、MSTには差が認められなかったものの、手術+全脳照射群では手術単独群に対して、局所再発率(10% vs 46%)やその他の部位での再発率(14% vs 37%)も有意に低かった。これらのRCTの結果、単発の脳転移に対しては手術+全脳照射が標準治療とされている。

国内では術後に腫瘍摘出部に対する局所照射を行う施設が多く、実際、国立がんセンターにおいても、2002年までは単発の症例に対して局所照射50 Gyを行ってきたが、これまでのところ、術後の照射法として局所照射と全脳照射を比較したRCTはない。放射線科医・腫瘍内科医と術後の放射線治療のあり方について検討し、前述のRCTなどのevidenceを基に、国際的には転移性脳腫瘍に対する治療の原則は全脳照射であることから、現在は術後に全脳照射37.5 Gy(15回/3週)を行っている。全身状態などにより予後不良の症例に対しては少しでも早く自宅に帰すために30 Gy(10回/2週)による治療を行っている。国立がんセンターで術後に局所照射50 Gy(n=58)、または全脳照射30 Gy(n=51)を行った109例の再発形式について検討したところ、再発のみられない症例はそれぞれ43%・59%と全脳照射群で再発が少なかった。手術部位の再発率はそれぞれ12%・14%と差はないものの、手術部位以外での再発は当然局所照射群で高く、それぞれ33%・12%であった。脊髄への転移はそれぞれ3%・4%で、癌性髄膜炎の発症率は9%・12%と差は認められなかった。

国立がんセンター脳神経外科における1990～2005年に開頭腫瘍摘出術+放射線治療を行った180例のMSTは12.3カ月であった(Fig. 2)。肺癌47例のMSTは15.1カ月で5年生存率は15.0%であった。肺扁平上皮癌



18例のMSTは14.9カ月で5年生存率は23.2%であった。また乳癌29例ではMSTが13.8カ月であったが、5年生存率は32.5%であった。

## 外科手術の合併症

転移性脳腫瘍の外科治療で最も重要なことは、PSを落とさないことである。たとえリハビリテーションにより麻痺が回復する可能性があっても、全摘出により麻痺を悪化させるよりは部分摘出を行い、残存腫瘍に対しては放射線治療の効果を期待すべきである。

Paekら<sup>16)</sup>の208例の手術例の検討によると、30日以内の死亡例は1.9%で、術後に神経学的に悪化した症例は6%と報告されている。肺炎・尿路感染・静脈血栓症などの全身合併症は13.9%と報告されている。

2000～2006年までに国立がんセンターで行われた連続152例の開頭腫瘍摘出術の合併症は6例(3.9%)であった。術後出血による麻痺の悪化は2例(1.3%)、腫瘍摘出による麻痺の悪化が1例(0.7%)で、術後の片麻痺の増悪例は3例(2%)であった。創部感染は1例(0.7%)、髄液漏は1例(0.7%)であった。肺癌小脳腫瘍例で、後頭下開頭中に突然心臓停止がみられた症例があったが、術前に頭蓋内圧亢進症状が強くグリセオール<sup>®</sup>などにより脱水になっていたところに、開頭時のマンニトール使用で循環虚血になり心臓停止になったものと考えられた。幸いにもスキンステッパーで皮膚を開創後、仰臥位に戻して心臓マッサージを行うことにより蘇生することができ、1週間後に再び腫瘍摘出を行い、神経学的に異常なく退院することができた。脱水症例のマンニトール使用について考えさせられる症例であった。術後30日以内の死亡例は1例(0.7%)であったが、80歳と高齢であり剖検により癌性髄膜炎を合併していることが判明した。

## 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 (3 Gy×10回/2週間)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>5)</sup>。30 Gy (2週間)という全脳照射は短期間で行われるため広く採用されてきたが、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 (2.5 Gy×15回/3週間)の照射法も、RTOG9508以降の臨床試験で用いられるようになった。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>7)24)</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(SRS; stereotactic radiosurgery)による治療も有用であり、日本国内では病変のみに対する定位放射線照射が汎用されている。全脳照射単独による転移性脳腫瘍の治療成績は6カ月程度であるが、Serizawaら<sup>21)</sup>の521例のガンマナイフによる治療成績は、MSTが9.0カ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RCTはないが、日本放射線腫瘍学研究グループ(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RCTを行った<sup>2)</sup>。1年生存率およびMSTは、それぞれ38.5%・28.4%、7.5カ月・8.0カ月で、明らかな有意差は認められなかった。転移性脳腫瘍による神経死は、それぞれ19.3%・22.8%であった。1年後の新規病変の出現率および局所再発を含む脳転移再発率は、それぞれ41.5%・63.7%、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。追加の定位照射が必要になったのはそれぞれ10例・29例であったが、実際に行ったのは9例・19例と、必ずしも再発した患者にsalvage治療ができたわけではなかった。1年以上生存した患者のMMSE (mini mental state examination)による記銘力テスト(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によるランダム化試験では、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(37.5 Gy/15回)+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<sup>1)</sup>。単発の腫瘍に対する治療成績は、MSTがそれぞれ6.5カ月・4.9カ月( $p=0.039$ )と有意差があり、6カ月の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た。3カ月の奏効率・1年間の局所制御率とも優れており、単発例に対しては定位放射線照射の追加の有用性が報告された。転移数が2～3個の多発腫瘍については、MSTがそれぞれ5.8カ月・6.7カ月と有意差は認められなかった。

これまでのさまざまな臨床試験の結果、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うると思えられるが<sup>18)23)</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

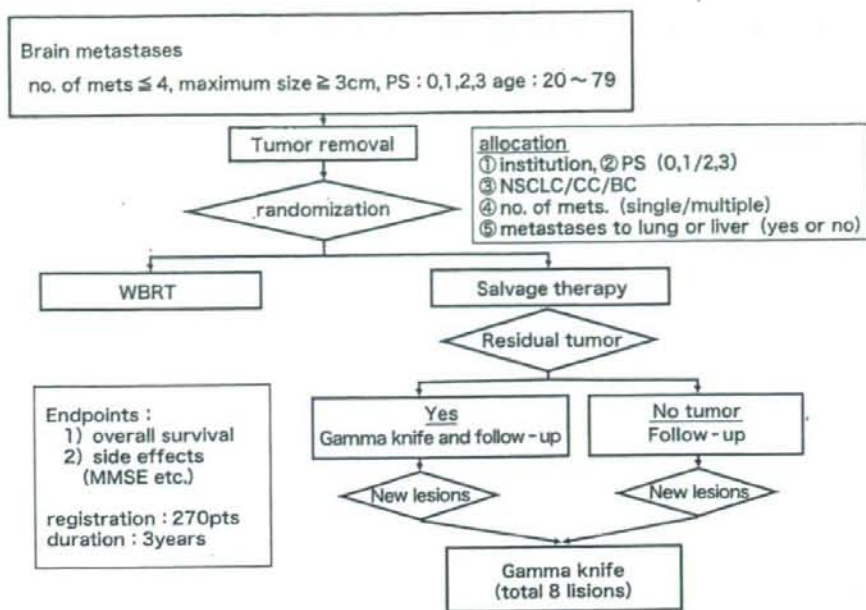


Fig. 3 JCOG 0504 Protocols

で治療されることも多い。一方で腫瘍内科医が上記のようなEBMを患者に説明することにより、全脳照射後に定位放射線照射を選択する患者も増えてきた。

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、定位放射線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を行う必要がある。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療方法については、生存期間や再発率だけでなくQOLや神経認知機能（neurocognitive function）をエンドポイントとした臨床試験を行う必要があり、今後も標準治療が変化する可能性がある。

### 転移性脳腫瘍に対する国内の臨床試験

全脳照射に比較し、定位放射線照射は治療部位以外の再発率が高いものの、短期間で治療が済み、また全脳照射中や直後にみられる食欲低下・全身倦怠感などが軽いなどのメリットがあるが、その有効性については全脳照射に比較してエビデンスがないことは前述した。一方で多くの患者が正常脳にも放射線治療が行われることを懸念し痴呆が進行すると信じていることから、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) 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（Fig. 3）。この試験は非劣性試験であり、試験治療（手術＋定位放射線照射追加）が標準治療（手術＋全脳照射）に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する。多発性の転移性腫瘍をはじめ定位放射線照射が可能な症例に対しては、前述のように全脳照射＋定位放射線照射が標準治療と考えられているが、全脳照射による副作用を心配するあまり、ガンマナイフなどの定位放射線照射のみの治療が安易に行われているのが現状である。放射線照射の有害事象を減らし、効果を上げるためにJCOGをはじめとしてさまざまな臨床試験が行われている。

### 手術・放射線治療後の再発

手術＋全脳照射あるいは、放射線治療後に再発した症例の治療は標準的なものがなく、治療後にはMRIを2～3か月おきに施行し、再発が認められた場合、手術やガンマナイフなどによる定位放射線治療が行われている。手術可能な症例の治療成績は必ずしも悪くなく、再発例に対する2回目の手術後のMSTは11.5か月<sup>4)</sup>、ガンマナイフ後に再発した腫瘍に対する手術後のMSTは11.1

カ月<sup>26)</sup>などの報告もある。ガンマナイフによる追加治療が可能になる1990年以前の報告で、全脳照射30 Gy後に再発した症例に対してさらに全脳照射25 Gyを行った治療報告によると、42%で治療効果がみられMSTは5カ月と報告されているが、安全性については詳細に検討されていない<sup>6)</sup>。

これらの後治療により生存期間・QOLがいかにか改善するかどうかは明らかではないが、再発例に対しては患者の全身状態・神経症状・予後などを考えて、治療を選択するべきである。

## 癌性髄膜炎

癌性髄膜炎と診断された症例のMSTは3~6カ月である<sup>8)</sup>。Methotrexate (MTX) や cytarabine (Ara-C) 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>。術後死亡例も報告されており、安易な手術は避けるべきである。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。神経症状があり、放射線治療を行っていない症例では、全脳照射を追加する。しかしながら、当科において Ommaya reservoir を挿入してMTXで治療した癌性髄膜炎患者のMST (n=22) は4カ月であり、いまだ予後不良である。

## ステロイドと抗痙攣薬の使用

転移性脳腫瘍による脳浮腫に対するステロイドの副作用として、消化管出血・高血糖・末梢性浮腫・抑うつ状態・不眠などの精神症状・口腔内カンジダ症をはじめとする感染症などに注意する必要がある<sup>12)</sup>。麻痺のある患者では深部静脈血栓症による肺塞栓にも注意するべきで、下肢の浮腫が増強したり、健側にも浮腫がみられた場合には、骨盤内CTや超音波検査を行い、下大静脈フィルターなどの予防的処置を行う。

ステロイド免疫能の低下が引き起こす肺炎はしばしばみられるが、ステロイドの投与が長期にわたる患者や高齢者ではカリニ肺炎を合併することがある。当科におい

て悪性神経膠腫に対する長期ステロイドが原因と思われるカリニ肺炎を合併した患者は、いずれもリンデロン<sup>®</sup>が3mg以上投与されていたことから、カリニ肺炎予防のためには、ST合剤(バクタ<sup>®</sup>)の4錠2×を週2回(土・日)投与が有効である。

脳腫瘍患者の約20~40%で痙攣発作がみられるが、意外にも抗てんかん薬の予防的投与が痙攣発作を予防するというevidence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)に対するバルプロ酸とプラセボによる投与試験では<sup>10)</sup>、平均7カ月の観察期間の間に、バルプロ酸投与群では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た。AAN (American Academy of Neurology) 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>11)</sup>。

またフェニトイン・フェノバルビタール・カルバマゼピンは肝臓の酵素 chlochrome P450 を活性化することにより、併用されるACNU・MTX・CPT・ADMなど多数の抗癌剤・分子標的薬の代謝が亢進し血中濃度が下がるため、全身の化学療法を継続するうえで注意する必要がある<sup>27)</sup>。痙攣発作を起こした症例や、多発性病変など痙攣発作のリスクの高い症例に対して、デバケン<sup>®</sup>などP450を活性化させない薬剤から投与するべきであるが、抗痙攣薬そのものによる骨髄抑制にも注意する必要がある。

## おわりに

転移性脳腫瘍の患者のMSTはわずか1年程度である。患者のQOL・ADLを低下させないために、転移性脳腫瘍の治療にあたっては、病歴・PS・神経学的所見・腫瘍の大きさ・病変の個数・原発巣のコントロール・予後を考慮して、内科・外科・放射線科・脳神経外科による緊密な連携を行い、治療方針を決定する必要がある。

## 文 献

- 1) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr: 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: 1665-1672, 2004.
- 2) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T,

- Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Kato N, Kobashi G: Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483-2491, 2006.
- 3) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE: Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 22: 2865-2872, 2004.
  - 4) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH: Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg* 83: 600-604, 1995.
  - 5) Borgelt B, Gelber B, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, Perez CA, Hendrickson FR: 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: 1-9, 1980.
  - 6) Cooper JS, Steinfield AD, Lerch IA: Cerebral metastases: Value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 174: 883-885, 1990.
  - 7) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789-796, 1989.
  - 8) Demopoulos A: Leptomeningeal metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4: 196-204, 2004.
  - 9) Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, McKenna WG, Byhardt R: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 745-751, 1997.
  - 10) Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, Akerley W, Wahlberg L, Lekos A, Louis S: A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 46: 985-991, 1996.
  - 11) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, Grossman SA, Cairncross JG: 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: 1886-1893, 2000.
  - 12) Hempen C, Weiss E, Hess CF: Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: Do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer* 10: 322-328, 2002.
  - 13) 国立がんセンターがん対策情報センター: がんの統計. <http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/index.html>
  - 14) 成田善孝: EBMに基づいた転移性脳腫瘍の治療. 癌と治療 32: 463-467, 2005.
  - 15) 成田善孝: 肺がんの脳転移に対する治療. 呼吸器科 10: 320-327, 2006.
  - 16) Paek SH, Audu PB, Sperling MR, Cho J, Andrews DW: Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: Review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery* 56: 1021-1034, 2005.
  - 17) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA, Young B: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: A randomized trial. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998.
  - 18) Patchell RA, Regine WF: The rationale for adjuvant whole brain radiation therapy with radiosurgery in the treatment of single brain metastases. *Technol Cancer Res Treat* 2: 111-115, 2003.
  - 19) Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH: Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery* 47: 49-54, 2000.
  - 20) Schouten LJ, Rutten J, Huvener HA, Twijnstra A: Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 94: 2698-2705, 2002.
  - 21) Serizawa T, Sasaki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, Nagano O, Yamaura A: Gamma knife surgery for brain metastases: Indications for and limitations of a local treatment protocol. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 721-726, 2005.
  - 22) Soffietti R, Rudà R, Mutani R: Management of brain metastases. *J Neurol* 249: 1357-1369, 2002.
  - 23) Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D: 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: 203-213, 2006.
  - 24) Sundaresan N, Galicich JH, Deck MD, Tomita T: Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. *Neurosurgery* 8: 329-333, 1981.
  - 25) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (Suppl): i-vii, 1-111, 2003.
  - 26) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, Tans JT, Lambooi N, Metsaers JA, Wattendorff AR: Treatment of single brain metastasis: Radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-590, 1993.
  - 27) Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB: Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2: 404-409, 2003.
  - 28) Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, Lang FF, Sawaya R: Resection of brain metastases previously treated with stereotactic radiosurgery. *J Neurosurg* 102: 209-215, 2005.