

200824078A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した
標準治療確立に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 渋井 壮一郎

平成21 (2009) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した
標準治療確立に関する研究

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 渋井 壮一郎

平成21 (2009) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究
波井壮一郎

1

II. 分担研究報告

悪性神経膠腫に対するTemozolomideの治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

8

嘉山孝正, 隈部俊宏, 倉津純一, 澤村豊, 杉山一彦, 高橋潤, 田中克之, 藤堂具紀, 永根基雄,
西川亮, 別府高明, 南田善弘, 村垣善浩, 若林俊彦, 角美奈子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

9

IV. 研究成果の刊行物・別刷

15

悪性神経腫瘍に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

研究代表者 渡井壮一郎 国立がんセンター中央病院脳神経外科医長

研究要旨

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる膠芽腫に対し標準治療となった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループを組織し、TMZ に Interferon- β (INF- β) を併用する化学放射線療法を評価するランダム化第 II 相臨床試験を計画しプロトコールの作成を行った。

研究分担者 嘉山孝正（山形大学脳神経外科教授）、隈部俊宏（東北大学脳神経外科准教授）、倉津純一（熊本大学脳神経外科教授）、澤村豊（北海道大学神経科講師）、杉山一彦（広島大学脳神経外科准教授）、高橋潤（北野病院脳神経外科部長）、田中克之（聖マリアンナ医科大学脳神経外科准教授）、藤堂具紀（東京大学脳神経外科特任教授）、永根基雄（杏林大学脳神経外科准教授）、西川亮（埼玉医科大学脳神経外科教授）、別府高明（岩手医科大学脳神経外科講師）、南田善弘（札幌医科大学脳神経外科助教）、村垣善浩（東京女子医科大学脳神経外科講師）、若林俊彦（名古屋大学脳神経外科教授）、角美奈子（国立がんセンター中央病院放射線治療部医長）

研究協力者 野村和弘（東京労災病院病院長）、

浅井昭雄（関西医科大学脳神経外科教授）、河内正人（三愛病院脳神経外科部長）、佐々木光（慶應大学脳神経外科助教）、寺崎瑞彦（久留米大学脳神経外科講師）、中村博彦（中村記念病院理事長病院長）、橋本直哉（大阪大学脳神経外科講師）、藤巻高光（埼玉医科大学脳神経外科教授）、松村明（筑波大学脳神経外科教授）

A. 研究目的

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる悪性神経腫瘍に対し、近年広く用いられるようになった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の臨床試験を行い、より効果的な標準治療を確立することを目的とする。

B. 研究方法

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる悪性神経膠腫に対し、標準治療となつた Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (INF- β) を併用する化学放射線療法を評価する臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループとして計画した。Interferon- β は p53 を介して TMZ の作用抑制機構である O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により顕著な縮小効果を示した。既に、国内で 23 例の悪性神経膠腫患者に対して安全性試験が行われており、JCOG 脳腫瘍グループとしては、放射線治療 (RT)+TMZ を標準治療とする第 III 相比較試験の試験治療候補として RT+TMZ+INF β がもっとも有望と考え、まずランダム化第 II 相試験を計画した。対象は 20 歳以上 75 歳以下の膠芽腫患者とし、試験治療は初期治療として、膠芽腫に対する手術後、放射線治療開始とともに TMZ 75mg/m²/day の服用を開始、同時に週 3 回 INF- β の静脈内投与を開始する。放射線治療終了後、28 日間の休薬期間を設け、その後、28 日ごとに、5 日間の TMZ 投与に、INF- β の 1 回静脈内投与を併用し、これを 2 年間繰り返す。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象とし、有効性を確認できれば、RT+TMZ との第 III 相試験を行う。本研究については、平成 20 年 6 月に JCOG 委員会よりプロトコールコンセプトの承

認を受け、フルプロトコールの案の作成を行った。概要は、以下の通りである。

【目的】膠芽腫初発例に対し、TMZ および INF- β を併用した化学放射線療法の有効性・安全性を検討する。

【対象】膠芽腫初発例 136 症例

【期間】登録期間 2 年、追跡期間 2 年

【エンドポイント】

Primary endpoint: 生存期間

Secondary endpoint: 無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象

【適格基準】

- ① 直近の手術摘出標本または生検の永久標本にて、組織学的に膠芽腫が証明されている。
- ② 治療前 MRI にて、腫瘍体積の 50% 以上がテント上に存在すると判断される。
- ③ 治療前 MRI にて、視神経、嗅神経、下垂体のいずれにも腫瘤を認めない。
- ④ 治療前 MRI にて播種を認めない。
- ⑤ 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- ⑥ PS (Performance Status) が 0、1、2、もしくは腫瘍による神経症状のみに起因する PS3 のいずれかである。
- ⑦ 他のがん腫に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれの既往もない。
- ⑧ 適切な臓器機能を有する。
- ⑨ 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

【除外基準】

- ① 活動性の重複がん (同時性重複がんお

よび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない。

- ② 治療が必要な髄膜炎または肺炎を合併。
- ③ 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
- ④ 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- ⑤ インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
- ⑥ 3ヵ月以内の心筋梗塞の既往、もしくは不安狭心症を有する。
- ⑦ 肺線維症、または間質性肺炎の既往を有する。

【プロトコール治療】

初期治療:

IFN- β 300万単位 iv: day 1, 3, 5, 8, 10, 12,

15, 17, 19, 22, 24, 26, 29, 31, 33, 36, 38, 40

TMZ 75mg/m² po: day 1-42

RT 60Gy/30fr: day 1-5, 8-12, 15-19, 22-26,

29-33, 36-40

(その後4週間の休薬後、維持療法を開始)

維持療法:

IFN- β 300万単位 iv: day 1

TMZ 150mg/m² po: day 2-6 (第1コース)

TMZ 200mg/m² po: day 2-6 (第2コース

以降、2年間継続)

【効果判定】

本登録に先立つ手術により、登録時に測定可能病変が画像上確認出来ない症例は、経過

観察による画像診断で新たな測定可能病変描出の出現を持って無増悪生存期間とする。一方、腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみを対象とし、全摘出を実施された症例は対象外とする。測定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) により行う。

【目標症例数】

本試験の対象に相当する JCOG0305 の grade4 星細胞腫での RT+ACNU 群(標準治療群)の1年生存割合は 67.3%(95%信頼区間 49.4%-80.1%)であった。RT+TMZ で同様の生存期間が得られると仮定し、標準治療群である RT+TMZ 群の1年生存割合を65%と仮定する。RT+TMZ に IFN β を加えることによって毒性の増強が予想されることから、RT+TMZ+IFN β 群は1年無増悪生存割合で RT+TMZ 群 10%以上、上回る必要があると考えた。本試験は検証目的の第 III 相試験ではなく、ランダム化スクリーニングデザインとして実施することから、有意水準は $\alpha=0.3$ (片側) とすることとした。そこで、1年生存割合を RT+TMZ 群 65%、RT+TMZ+IFN β 群 75%とし、 $\alpha=0.3$ (片側)、 $\beta=0.1$ 、登録期間 2 年、追跡期間 2 年として Shoenfeld & Richter の方法を用いて必要症例数を求めると、両群計 132 例 (イベント数両群計 81) となった。若干の不適合例を見込んで、両群計 136 例を目標症例数とした。

【主たる解析】

136 例の登録終了 2 年後にすべてのエンドポイントに関するその時点でのデータを固定して解析を行う。Primary endpoint である全生存期間は、Kaplan-Meier 法にて推定し、ロ

グランク検定により比較する。ログランク p 値が有意水準 0.3 を下回った場合 (30%統計的有意)、RT+TMZ+INF を有望と判断して、第Ⅲ相試験に進める。有意でない場合に第Ⅲ相試験に進むかどうかは、RT+TMZ+INF と RT+TMZ との毒性の比較からリスク/ベネフィットバランスを JCOG 脳腫瘍グループ内で十分に検討し、JCOG の他のグループの意見も踏まえて決定する。RT+TMZ+INF が有効性で劣っているか同等の場合、当然第Ⅲ相試験は行わない。

(倫理面への配慮)

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成 16 年厚生労働省告示第 459 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>) に従って本試験を実施する。

本プロトコルで JCOG 試験として用いる「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会 (IRB) は、治験実施計画書、症例報告書、同意文書およびその他の説明文の記載内容、治験担当医の適格性、治験実施の適否およびその他審議の必要があると認める事項について審査する。症例報告書、治験実施に使われる原資料の閲覧、治験参加同意書の取り扱いにあたって、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

C. 研究結果

本年度は、上記プロトコルコンセプトに基づき、フルプロトコルを完成し、登録を開始する。その後 2 年で登録を終了し、2 年

間の観察期間を経て解析を行う。有効性、安全性を確認の上、RT+TMZ+INF と RT+TMZ の治療効果を検証する第Ⅲ相試験を開始する。

D. 考察

希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる悪性神経膠腫に対し、標準治療となった Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (INF β) を併用する化学放射線療法を評価する臨床試験を JCOG 脳腫瘍グループとして行うことを決定した。まずランダム化第Ⅱ相試験を行い、INF β を併用する有効性と安全性を評価したのち、有望と判断されれば RT+TMZ を標準治療群とする第Ⅲ相試験を実施する。

国内での標準治療を確立する臨床試験を恒常的に行うため、平成 14 年に JCOG 脳腫瘍グループを組織し、「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)」を行った。これは、それまで国内で比較的広く用いられてきた ACNU を併用した化学放射線療法+維持化学療法と、それに Procarbazine を加えた化学放射線療法+維持療法とを比較するものであるが、第Ⅱ相部分の登録中に、EORTC/NCIC (European Organization for Research and Treatment of Cancer/National Cancer Institute Canada) の共同研究により、膠芽腫 (星細胞腫 grade4 : glioblastoma) に対する RT+TMZ の有用性を示す第Ⅲ相試験結果が発表された (放射線治療単独に対して RT+TMZ が生存期間にて優越性を示した)。

TMZ 併用は他の抗がん剤併用よりも毒性が軽く有効性で勝ることから、欧州とカナダ以外でも、既に RT+TMZ が標準治療とみなされており、また、18 年 9 月に TMZ が我が国でも販売承認が得られた（商品名：テモダールカプセル）ことから広く使われるようになっていく。そのため、TMZ を含まない臨床試験の継続は困難と考え、JCOG0305 の登録を第 II 相部分の集積完了をもって中止し、有効性・安全性の解析を行った。その結果、ACNU を主体とした化学放射線治療の有効性は確認されたが、RT+ACNU、RT+ACNU+PCZ ともに有害事象の発生頻度が高く、JCOG 脳腫瘍グループでは、毒性の軽い RT+TMZ を標準治療とすべきという結論に至った。しかしながら、EORTC/NCIC の報告によれば、TMZ 併用の放射線治療を行っても膠芽腫の生存期間中央値は 14.6 ヶ月に過ぎず、より有効な治療法の開発が望まれている。

一方、 O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) は、ACNU などの nitrosourea 系抗癌剤の他、TMZ に対するに耐性に関連する酵素として知られている。INF- β は p53 を介して MGMT の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により顕著な腫瘍縮小効果を示した。既に、国内で 23 例の悪性神経膠腫患者に対して安全性試験が行われていることから、JCOG 脳腫瘍グループとして、RT+TMZ を標準治療とする第 III 相比較試験の試験治療候補として RT+TMZ+INF β が最も有望と考え、RT+TMZ+INF β の第 II 相試験を実施するに至った。

この試験の結果、RT+TMZ+INF β が有望であることが確認された場合、同じく RT+TMZ を標準治療とし、RT+TMZ+INF β を試験治療とする優越性デザインの第 III 相試験を行うこととする。

E. 結論

JCOG 脳腫瘍グループとして、膠芽腫に対する術後放射線治療および維持療法として、RT+TMZ と RT+TMZ+INF β とのランダム化第 II 相試験を開始する。同グループでは国内の 25 施設が登録施設となっており、20 年度にフルプロトコールを完成し、21 年度には登録を開始する。2 年で登録を終了し、2 年間の観察期間を経て解析を行う。有効性、安全性を確認できれば、RT+TMZ+INF と RT+TMZ の治療効果を検証する第 III 相試験を開始する。これにより、日本から世界へと今後の膠芽腫の標準治療になるプロトコールの発信が出来るものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Miyakita Y, Shibui S: Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head, Jpn J Clin Oncol

- protrusion of the head, *Jpn J Clin Oncol* 38 : 323, 2008
- 3) Yonemori K, Shibui S: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast. *J Neurooncol* 90: 223-228, 2008
- 4) 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: 496-503, 2008
- 5) 成田善孝, 渋井壮一郎: 脳神経脊髄症状に対する緊急処置, *癌と科学療法* 35 :2301-2306, 2008
- 6) Wakabayashi T: A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy. *J Gene Med*; 10(4):329-39, 2008
- 7) Wakabayashi T: A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study) *Jpn J Clin Oncol*; 38: 715-18, 2008
2. 学会発表
- 1) 渋井壮一郎: 星細胞腫 grade 3・4 に対するランダム化第 II 相試験 (JCOG 0305) 結果. 第 26 回日本脳腫瘍学会 (松山) 2008. 12
- 2) 若林俊彦: INTEGRA study 安全性試験中間報告. 第 26 回日本脳腫瘍学会 (松山) 2008. 12
- 3) 成田善孝, 渋井壮一郎: 悪性神経膠腫に対してテモダールはいつまで投与するべきか -長期投与例の検討- 第 26 回日本脳腫瘍学会 (松山) 2008. 12
- 4) 宮北康二, 渋井壮一郎: 脳腫瘍患者における深部静脈血栓症について. 第 26 回日本脳腫瘍学会 (松山) 2008. 12
- 5) 若林俊彦: 悪性神経膠腫に対する手術及び放射線化学療法の集学的治療の最近の変化. 第 13 回日本脳腫瘍の外科学会 (大阪) 2008. 10
- 6) 成田善孝, 渋井壮一郎: 再発膠芽腫に対する手術治療の役割について. 第 13 回日本脳腫瘍の外科学会 (大阪) 2008. 10
- 7) 渋井壮一郎: 星細胞腫 grade 3/4 に対するランダム化第 II 相試験 (JCOG 0305) 結果. 第 67 回日本脳神経外科学会総会 (盛岡) 2008. 10
- 8) 若林俊彦: 悪性神経膠腫に対するインターフェロンベータ+テモゾロミド併用療法 (INTEGRA study) 安全性試験中間報告. 第 67 回日本脳神経外科学会 (盛岡) 2008. 10
- 9) 若林俊彦: Temozolomide の出現による脳腫瘍治療への新たな挑戦; 名古屋大学脳神経外科の取り組み. 第 67 回日本脳神経外科学会 (盛岡) 2008. 10
- 10) Shibui S: A clinical trials for malignant gliomas by JCOG Brain Tumor Study Group. The 17th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (Haokodate) 2008. 6
- 11) Narita Y, Shibui S: MGMT promoter methylation status is a strong predictive factor for response of ACNU (nitrosourea) based radiation therapy in newly diagnosed glioblastomas. The 17th International Conference on Brain

Tumor Research and Therapy (Haakodate)

2008. 6

- 12) 若林俊彦：インターフェロンベータを用いた悪性脳腫瘍に対する新戦略. 第26回日本脳腫瘍病理学会（東京）2008. 5
- 13) Wakabayashi T: A Japanese multicenter clinical trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas: from bench to bedside. The 17th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy (Haakodate) 2008. 6

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究報告書

悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究

| | |
|-------|---------------------------|
| 研究分担者 | 嘉山孝正 山形大学脳神経外科教授 |
| | 隈部俊宏 東北大学脳神経外科准教授 |
| | 倉津純一 熊本大学脳神経外科教授 |
| | 澤村 豊 北海道大学神経外科講師 |
| | 杉山一彦 広島大学脳神経外科准教授 |
| | 高橋 潤 北野病院脳神経外科部長 |
| | 田中克之 聖マリアンナ医科大学脳神経外科准教授 |
| | 藤堂具紀 東京大学脳神経外科講師 |
| | 永根基雄 杏林大学脳神経外科准教授 |
| | 西川 亮 埼玉医科大学脳神経外科教授 |
| | 別府高明 岩手医科大学脳神経外科講師 |
| | 南田善弘 札幌医科大学脳神経外科助教 |
| | 村垣善浩 東京女子医科大学脳神経外科講師 |
| | 若林俊彦 名古屋大学脳神経外科教授 |
| | 角美奈子 国立がんセンター中央病院放射線治療部医長 |

研究協力者

野村和弘（東京労災病院病院長）、浅井昭雄（関西医科大学脳神経外科教授）、岸陽（京都大学脳神経外科助教）、河内正人（三愛病院脳神経外科部長）、佐々木光（慶應大学脳神経外科助教）、寺崎瑞彦（久留米大学脳神経外科）、中村博彦（中村記念病院理事長病院長）、橋本直哉（大阪大学脳神経外科講師）、藤巻高光（埼玉医科大学脳神経外科教授）、松村 明（筑波大学脳神経外科教授）

研究要旨

研究代表者の指導のもとに、希少悪性腫瘍の中でも最も予後不良の疾患とされる悪性神経膠腫に対し、標準治療となった Temozolomide(TMZ)併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (INF- β)を併用する化学放射線療法を評価する臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG)脳腫瘍グループとして計画した。

A. ~H. の報告内容は研究代表者と同一であるため、省略する。

研究成果の刊行に関する一覧

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 |
|-------|-------------|-----------|------------------------|-------|-----|------|--------|
| 渋井壮一郎 | 悪性神経膠腫の化学療法 | 伊達勲 | 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 | 163-58 |

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 |
|-------------------------|--|--------------------|----|---------|------|
| 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 | 557-62 | 2009 |
| Miyakita Y, Shibui S | Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head | Jpn J Clin Oncol | 38 | 323 | 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 | 496-503 | 2008 |
| 渋井壮一郎 | 脳腫瘍に対する新しい治療 | 医学のあゆみ | 22 | 953-54 | 2007 |
| Sakurada K, Kayama T | A rare case of extra-ventricular neurocytoma | Brain Tumor Pathol | 24 | 19-23 | 2007 |
| Matsuda K, Kayama T | An operative case of isomorphic astrocytoma | Brain Nerve | 59 | 881-86 | 2007 |
| Watanabe S, Kayama T | Supplementary motor area syndrome with frontal glioma | Brain Nerve | 59 | 793-96 | 2007 |
| Sugiyama S, Kumabe T | Enhanced antitumor effect of combined modality treatment using convection enhanced delivery of hydrophilic nitrosourea with irradiation or systemic administration of temozolomide in intracranial brain tumor xenografts. | Neurol Res | 30 | 960-67 | 2008 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--------------------------------|--|-----------------|-----|----------|------|
| Nomiya T, <u>Kumabe T</u> | Prognostic significance of surgery and radiation therapy in cases of anaplastic-astrocytoma: retrospective analysis of 170 cases | J Neurosurg | 106 | 575-81 | 2007 |
| Sugiyama S, <u>Kumabe T</u> | Safety and efficacy of convection-enhanced delivery of ACNU, a hydrophilic nitrosourea, in intracranial brain tumor models | J Neurooncol | 82 | 41-47 | 2007 |
| Maeda T, <u>Kuratsu J</u> | Deficits in Japanese word spelling as an initial language symptom of malignant glioma in the left hemisphere | Surg Neurol | | in press | 2008 |
| Tsuiki H, <u>Kuratsu J</u> | Single nucleotide polymorphism 309 affects murin-double-minute 2 protein expression but not glioma tumorigenesis | Neurol Med Chir | 47 | 203-08 | 2007 |
| <u>Sawamura Y</u> | Role of surgery for optic pathway/hypothalamic astrocytomas in children | Neuro Oncol | 10 | 725-33 | 2008 |
| Kamada K, <u>Sawamura Y</u> | Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography | Neurosurgery | 60 | 296-306 | 2007 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---------------------------|---|-----------------------------|-----|---------|------|
| Saito T, Sugiyama K | Familial occurrence of dysembryoplastic neuroepithelial tumor-like neoplasm of the septum pellucidum: case report | Neurosurgery | 63 | E370-72 | 2008 |
| Saito T, Sugiyama K | Survivin subcellular localization in high-grade astrocytomas: simultaneous expression in both nucleus and cytoplasm is negative prognostic marker | J Neuro-oncol | 82 | 193-98 | 2007 |
| Shrestha P, Sugiyama K | Geminin: A good prognostic factor in high-grade astrocytic brain tumors | Cancer | 109 | 949-56 | 2007 |
| Mikuni N, Takahashi J | Clinical significance of preoperative fiber-tracking to preserve the affected pyramidal tracts during the resection of brain tumors in patients | Neurol Neurosurg Psychiatry | 78 | 716-21 | 2007 |
| Mikuni N, Takahashi J | Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during the resection of brain tumors | J Neurosurg | 106 | 593-98 | 2007 |
| Suzuki Y, Tanaka K | Increased distribution of carboplatin, an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation | Xenobiotica | 38 | 1471-75 | 2008 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------------------------|--|---------------------------|-----|----------|------|
| Yamazaki H, Tanaka K | Increased transendothelial permeability of anti-cancer agent carboplatin with aid of hyperbaric oxygentation | Xenobiotica | 38 | 1298-304 | 2008 |
| Okaji Y, Todo T | Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy | Eur J Cancer | 44 | 383-90 | 2008 |
| Todo T | Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses | Frontiers in Bioscience | 13 | 2060-64 | 2008 |
| Todo T | "Armed" oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy | Cell Adhesion & Migration | 2 | 208-13 | 2008 |
| 永根基雄 | 悪性グリオーマ治療における薬剤耐性機構の最近の知見—temozolomide 耐性・分子標的薬・脳腫瘍幹細胞— | Jpn J Cancer chemother | 35 | 918-25 | 2008 |
| Nagane M | Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing irradiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand | J Neurosurg | 106 | 407-16 | 2007 |
| Nagane M | Prognostic significance of O ⁶ -methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma | Jpn J Clin Oncol | 37 | 897-906 | 2007 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|-------------------------|--|--------------------------|-----|---------|------|
| Aoki T, Nishikawa R | Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians | Int J Clin Oncol | 12 | 241-49 | 2007 |
| 西川亮 | 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 | 1279-85 | 2006 |
| 西川亮 | 悪性神経膠腫の治療戦略 2006 | 脳神経外科ジャーナル | 15 | 694-99 | 2006 |
| Beppu T | Desmoplastic infantile astrocytoma: Report and review of characteristics of the accompanying cyst - Case report | J Neurosurg, Pediatrics | 1 | 148-51 | 2008 |
| Kashimura H, Beppu T | Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy- Three case reports | Clin Neurol Neurosurg | 109 | 106-10 | 2007 |
| Beppu T | Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion recovery images in high-field magnetic resonance imaging | Clin Neurol Neurosurg | 109 | 327-34 | 2007 |
| Muragaki Y | Low-grade glioma on stereotactic biopsy: How often is the diagnosis accurate? | Minim Invasive Neurosurg | 51 | 275-79 | 2008 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|------------------------------------|---|----------------------|-----|----------|------|
| Kato T, <u>Muragaki Y</u> | Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F] fluorodeoxyglucose, and 11C-choline | Am J Neuroradiol | 29 | 1176-82 | 2008 |
| <u>Muragaki Y</u> | Usefulness of intra-operative magnetic resonance imaging for glioma surgery | Acta Neurochir Suppl | 98 | 67-75 | 2006 |
| <u>Wakabayashi T</u> | A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy | J Gene Med | 10 | 329-39 | 2008 |
| Natsume A, <u>Wakabayashi T</u> | The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 antigenicity in orthotopic human glioma | Int J Cancer | 122 | 2542-553 | 2008 |
| <u>Wakabayashi T</u> | A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study) | Jpn J Clin Oncol | 38 | 715-18 | 2008 |
| <u>角美奈子</u> | 知っておきたいがん放射線治療の知識 | 外科治療 | 99 | 395-402 | 2008 |
| Uno T, <u>Sumi M</u> | Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer: results of the 1999-2001 patterns of care study nationwide process survey in Japan | Lung Cancer | 56 | 357-62 | 2007 |

B 悪性神経膠腫の化学療法

神経膠腫は、浸潤性の発育をするため手術的に全摘することは不可能であり、術後の補助療法が不可欠である。しかしながら、膠芽腫 (GBM) や退形成性星細胞腫 (AA) などの悪性神経膠腫は、今なおきわめて予後不良な疾患であり、脳腫瘍全国統計による5年生存率は、それぞれ7%、23%にすぎない¹⁾。放射線治療の効果は認められるものの、それによる治癒は望めず、化学療法に至っては、nitrosourea以外に明らかな有効性を示すものがないといえ、その治療は困難をきわめている。新規経口アルキル化剤 Temozolomide (TMZ) の出現は、悪性神経膠腫の治療においては画期的なことであり、膠芽腫に対し、単剤として初めて統計的有意差をもって放射線単剤治療の成績を上回り、当面、TMZを中心とした補助療法の開発が進むものと考えられる。

① 悪性神経膠腫に対する化学療法の歴史

悪性神経膠腫に対する大規模な化学療法の臨床試験が始められたのは1970年代であり Walker らの Brain Tumor Study Group がその先駆けとなっている²⁾。血液脳関門の存在により、分子量が小さく、脂溶性薬剤を中心に臨床試験が行われ、静注用の BCNU (Carmustine, 分子量 214)、経口投与の CCNU (Lomustine, 分子量 234)、methyl CCNU (Semustine, 分子量 248) などが用いられた。いずれも単剤の効果が低いことから、放射線治療と併用した化学放射線治療としての効果が調べられた。放射線単独での治療効果については、Walker らの報告があり、45Gy から 50、55、60Gy と照射量をあげるに従って、生存期間中央値も 13.5 週、28.0 週、36 週、42 週と延長するため、当時は全脳照射 60Gy が標準治療とされており、それに BCNU、methyl CCNU を加える形での治療が行われた。その結果、放射線単独治療、methyl CCNU 併用放射線治療に比べ、有意差はないものの BCNU 併用放射線治療の悪性神経膠腫の1年生存率は 50.0%、2年生存率が 15.2% と最も良好であり、さらに Chang らは、70Gy の放射線単独での生存期間の延長はなく、BCNU 併用放射線 60Gy 照射において、40歳から60歳に限っていえば、有意に生存期間の延長があったことを報告し、欧米での標準治療は BCNU + 60Gy 全脳照射となった (表 6-1)^{3,4)}。その後、放射線治療については、90%の膠芽腫症例において、原発病巣の周辺 2cm 以内から再発がみられたという Hochberg らの報告に基づき、放射線による高次脳機能障害の強い全脳照射から局所照射に変更された⁵⁾。

一方、国内においては臨床試験の行える基盤が不十分で、大規模な臨床試験が行えない状況が続いた。唯一ともいえるのが、Takakura らの報告である⁶⁾。これは、GBM および AA を対象とした術後放射線単独治療と ACNU (nimustine hydrochloride) を併用した放射線治療との第 III 相ランダム化比較試験である。放射線照射は局所に 50Gy ないし 60Gy 行われ、併用群については、照射期間中に ACNU 100mg/m² が 1~2 回静脈内投与された。その結果、奏効率については併用群が 47.5% で、放射線単独群の 13.5% に比べ有意に優っていたが、生存率については、併用群が優っていたものの有意差を得るに至らなかった (表 6-2)。

表 6-1 悪性神経膠腫 626 例の生存期間中央値 (Chang 1983)⁴⁾

| | age (years) | | | |
|-------------------------|-------------|------|---------|------|
| | all | < 40 | 40 ~ 60 | > 60 |
| RT 60Gy | 9.9 mo | 30.4 | 9.3 | 5.4 |
| RT 70Gy | 8.4 | 23.7 | 8.7 | 6.2 |
| RT 60Gy + BCNU | 10.0 | 25.4 | 11.3 | 6.3 |
| RT 60Gy + MeCCNU + DTIC | 9.8 | 26.2 | 9.9 | 4.8 |

RT: radiotherapy, BCNU: carmustine, MeCCNU: semustine
DTIC: dacarbazine

表 6-2 悪性神経膠腫に対する ACNU および放射線治療の効果 (Takakura 1986)⁴⁾

| | Response rate | 3-yr survival | |
|--------------------|---------------|---------------|--------|
| | | AA | GBM |
| RT (n = 37) | 13.5 % | 48.9 % | 0 % |
| RT + ACNU (n = 40) | 47.5 % | 59.0 % | 16.3 % |

AA: anaplastic astrocytoma, GBM: glioblastoma

② 悪性神経膠腫治療のスタンダード

2005年 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) および National Cancer Institute of Canada (NCIC) から画期的な論文が発表された⁷⁾。これは、GBM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 2 Gy で週 5 日、総線量 60 Gy の分割照射) または放射線および TMZ 併用療法 (1 日 75 mg/m² を放射線治療期間中最長 49 日服用) さらに 6 コースの化学療法 (28 日ごとに 150 ~ 200 mg/m² 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 6-8)⁷⁾。照射は肉眼的腫瘍体積に 2 ~ 3 cm のマージンを加えた部分を臨床標的体積とし、治療計画は CT を用い、3 次元計画システムを用いた。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoint は無増悪生存期間、安全性、QOL とした。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) であり、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 $p < 0.001$) であり、これは、併用群が放射線単独群に比べ、37% 死亡の危険性が減少したことを示している。また、無増悪生存期間は併用群 6.9 カ月 (95%信頼区間 5.8 ~ 8.2)、放射線単独群

図 6-8 EORTC/NCIC による TMZ 併用放射線治療のプロトコール



5.0 カ月 (95%信頼区間 4.2 ~ 5.5) であり、ハザード比 0.54 (95%信頼区間 0.45 ~ 0.64) log-rank test $p < 0.001$ であった。放射線単独群では、grade 3 または 4 の血液毒性は認められなかったが、併用群では 12 例 (4%) に grade 3 または 4 の好中球減少、9 例 (3%) に血小板減少が観察された。最も高頻度に見られた非血液毒性は易疲労性であり、単独群で 26%、併用群で 33% に出現した。さらにその後の経過観察が報告され、単独放射線治療群の 2 年、3 年、4 年生存率が 11.2、4.3、3.8% であったのに対し、併用群では 27.3、16.7、12.9% であり、有意に併用群の生存率が優っていた⁹⁾。

一方、国内でも AA 再発例に対し第 II 相試験が行われた。これは、初回再発のテント上 AA に対し、28 日ごとに 5 日間、初回 150 mg/m² の TMZ を経口投与し、その後は増量、減量基準に従い、100 ~ 200 mg/m² の TMZ を 5 日間投与するもので、32 例の登録症例において画像上 complete response 9%、partial response 25% で、奏効割合 34% を示した。また、ステロイド使用、神経症状などを考慮した総合的腫瘍縮小効果では CR 3%、PR 28% であった。有害事象も欧米の報告と同様であったという結果に基づき、2006 年 9 月に国内でも使用が可能となった⁹⁾。

③国内における多施設共同試験

国内における臨床試験の基盤を作るため、2002 年 浜井らは日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group, JCOG) 内に脳腫瘍グループを立ち上げ、多施設共同試験を開始した。「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)」というタイトルで登録が開始され、2006 年 8 月までに 111 例 (ACNU 群 55 例、Procarbazine + ACNU 群 55 例) を集積した (図 6-9)¹⁰⁾。この間、EORTC/NCIC の TMZ に関する前述のデータが発表され、世界的に標準治療が TMZ を併用した放射線治療に推移したことから、本試験を中止し、データ解析を進めている。この解析結果を待って、次の臨床試験としては TMZ を中心とした併用療法を計画している。

④分子生物学的知見による化学療法

a) 1p, 19q 欠失と退形成性乏突起腫瘍の PCV 療法感受性

近年の分子生物学的手法の発達に伴い、治療法の選択にもその知見が応用されるようになった。