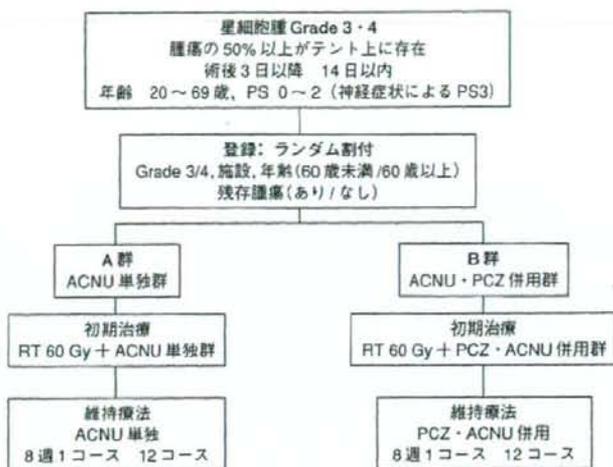


図 6-9 JCOG 0305 の study design (ランダム化第 II/III 相試験)



脳腫瘍領域では染色体 1 番短腕 (1p) および 19 番長腕 (19q) の欠失と退形成性乏突起膠腫に対する procarbazine + CCNU + vincristine (PCV 療法) の効果との関連性が指摘され、国内では CCNU の代わりに ACNU を用いた PAV 療法が多用されている¹¹⁾。しかしながら、CCNU と ACNU は同じ nitrosourea 系抗がん剤とはいっても別の薬剤であり、CCNU の効果をそのまま ACNU に当てはめることはできず、本来であれば PAV 療法について国内での臨床試験により、その効果を実証する必要がある。一方、2006 年に EORTC および RTOG から同時に PCV 療法の効果を疑問視する論文が発表された。これは退形成性乏突起膠腫に対する術後治療として、放射線治療単独群と PCV 併用放射線治療群との効果を 1p, 19q 欠失の有無により比較したもので、いずれの発表でも無増悪生存率に差を認めたものの全生存期間で差がなかったというものである (図 6-10)。すなわち、1p, 19q 欠失は PCV 療法に対する感受性を示すものではなく、放射線治療にも同様に反応するという治療感受性を示す因子であることが証明されたことになる^{12,13)}。

b) MGMT と TMZ の治療効果

Nitrosourea 系抗がん剤の耐性機構の一つである O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子の存在と抗腫瘍効果は、以前より注目されており、前述の JCOG 0305 の臨床試験もこの理論に基づいたもので、procarbazine 投与により MGMT が低下し ACNU の治療効果が高まることを期待した治療法である¹⁴⁾。EORTC の臨床試験での TMZ による治療においても同様な治療効果の差が報告されている。MGMT promoter がメチル化されている (MGMT が発現していない) GBM 症例に対し TMZ 併用放射線治療を行った場合の生存期間中央値は 21.7 カ月であり、メチル化されていない (MGMT が発現している) GBM 症例に対し同じ治療の場合の 12.7 カ月に比べ有意に延長している¹⁵⁾。すなわち、腫瘍を摘出した段階で、この治療による効果を予測でき

図 6-10 EORTC による 1p, 19q 欠失と PCV 療法の効果との関連性

左: 無増悪生存期間, 右: 全生存期間 (Van den Bent, 2006)¹²⁾

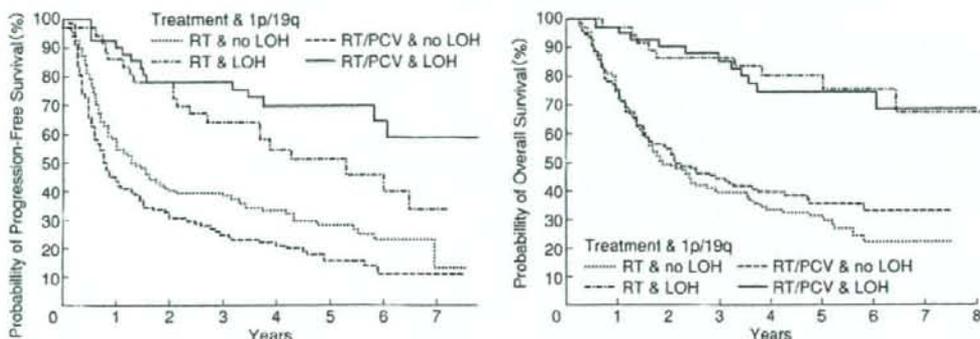
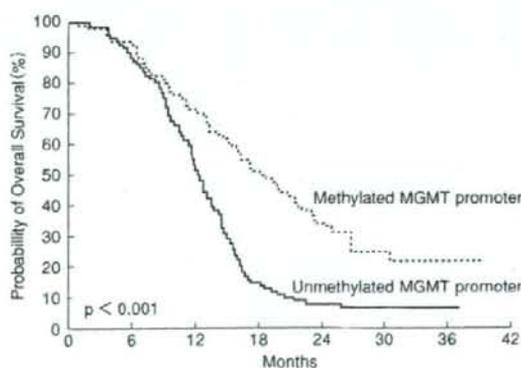


図 6-11 MGMT メチル化の有無による GBM 生存率

(Hegi, 2005)⁵⁾



ることになる。GBM に対する標準治療が TMZ 併用放射線治療となっている現時点で、MGMT のメチル化が認められないからといって、他の治療法を第 1 選択とすることはできないが、初期治療および維持療法初期の反応性をみて、十分な治療効果が認められない場合には、早期に他の治療法への移行を考える材料となり得る。

おわりに

ここ数十年、全くといっていいほど進歩のみられなかった悪性神経膠腫の治療成績も TMZ の出現により、新しいエビデンスが生まれ、確実に一歩前進したといえる。しかしながら、TMZ を用いても GBM の生存期間中央値は 14.6 カ月にすぎず、他臓器の悪性腫瘍と比べ遙かに短いといえ

る。当面、TMZを中心した治療法の開発が進められると考えられるが、その際も分子生物学的知見を十分に取り入れ、より有効な症例の選択をするとともに、TMZ抵抗性の腫瘍に対する治療法の開発も同時に進めていかなければならない。そのためにも国内にも世界に発信できるエビデンスを構築するに足る臨床試験の体制を整備していくことが重要である。

■文献

- 1) Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). 11th ed. *Neurol Med - Chir.* 40(suppl), 2003.
- 2) Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose - effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 1979; 5: 1725 - 31.
- 3) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980; 303: 1323 - 29.
- 4) Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer.* 1983; 52: 997 - 1007.
- 5) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980; 30: 907 - 11.
- 6) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al. Effect of ACNU and radiotherapy on malignant gliomas. *J Neurosurg.* 1986; 64: 53 - 7.
- 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) Mirimanoff R, Mason W, Van den Bent M, et al. Is long - term survival in glioblastoma possible ? Updated results of the EORTC / NCIC phase III randomized trial on radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) versus RT alone. *Int J Radiat Oncol Biol Physics.* 2007; 69: Plenary -3, S2.
- 9) 西川 亮, 渋谷 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 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. 2006; 33: 1279 - 85.
- 10) Shibui S. A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG) - Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol Med Chir.* 2004; 44: 220 - 1.
- 11) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1988; 90: 1473 - 9.
- 12) Van den Bent ML, 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.
- 13) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiation compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2707 - 14.
- 14) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al. A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology.* 2002; 58: 1759 - 64.
- 15) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997 - 1003.

< 渋谷 一郎 >

XI. 各臓器癌に対する薬物療法

脳腫瘍

Chemotherapy for malignant brain tumors

渋井壮一郎

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

はじめに

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

1. 悪性星細胞腫

a. 退形成性星細胞腫および膠芽腫の治療の歴史

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

部分より数cm先まで腫瘍細胞があるとされている(図1)。そのため、手術による治癒切除(全摘)は不可能であり、後治療が必須であるが、放射線治療のみでは効果が不十分であり、化学療法剤を併用することで、その効果を高める工夫がされてきた。米国を中心に1970年代後半より、幾つかの大規模臨床試験が行われ、第III相試験の結果が報告されている¹⁻⁴⁾。それらの報告によれば、照射量については、線量を上げることで生存期間の延長を得られたが、過度の照射は放射線壊死の発生を高め、必ずしも生存期間を延長させないため、60Gyというのが、ほぼ一致した見解になっている。多分割照射や定位放射線治療の併用で腫瘍線量を上げる試みもなされているが、現在のところ腫瘍本体に2cm程度のマージンをつけた領域を計画標的体積(planning target volume)として60Gyの照射計画を立てる施設が多い。更に60Gyの照射にBCNUを併用することで、放射線単独に比べ、若干の生存期間の延長をもたらす、それが標準治療として扱われてきた。一方、国内においては、欧米のBCNUの有効性を参考にしてACNUを併用した化学放射線治療が広く行われてきたが、ACNUを併用した群と併用しない群との間で行われた第III相試験では、症例数の蓄積が不十分だったことも相俟って、奏効率で差は出たものの、生存率では有意差が出るに至らな

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

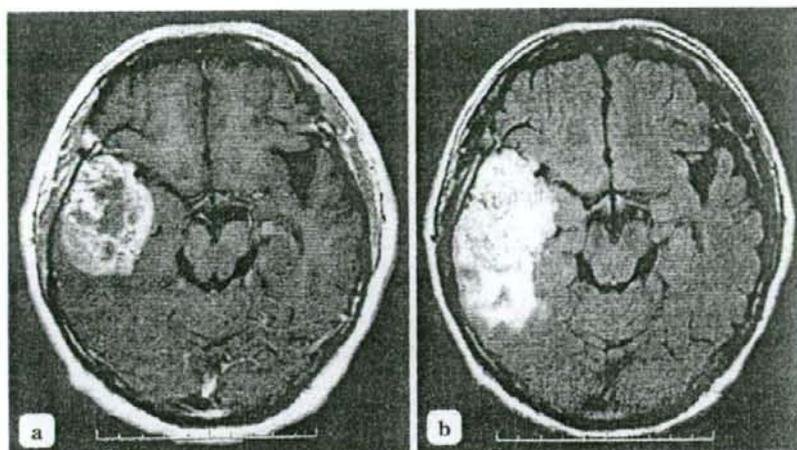


図1 膠芽腫 (glioblastoma) の MRI 画像

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⁹⁾。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 年生存率でわずかに 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¹⁰⁾。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⁷⁾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 2 Gy で週 5 日、総線量 60 Gy の分割照射) または放射線 + TMZ 併用療法 (1 日 75 mg/m² を放射線治療期間中最長 49 日服用し、その後更に 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 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⁸⁾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

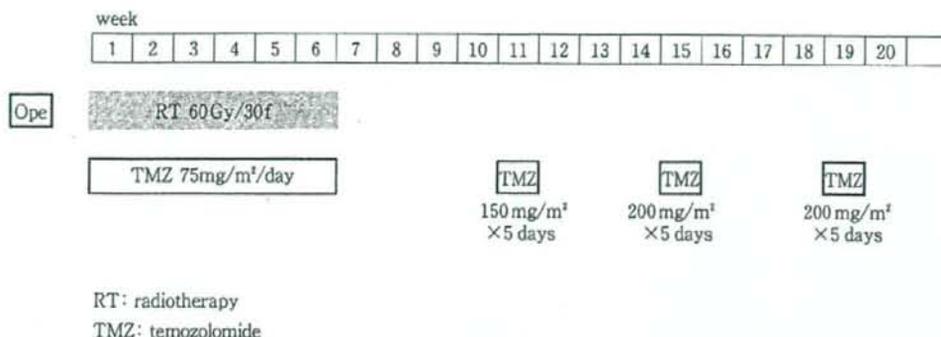


図2 悪性神経腫に対する temozolomide 併用放射線治療スケジュール (Stupp ら⁹⁾より引用)

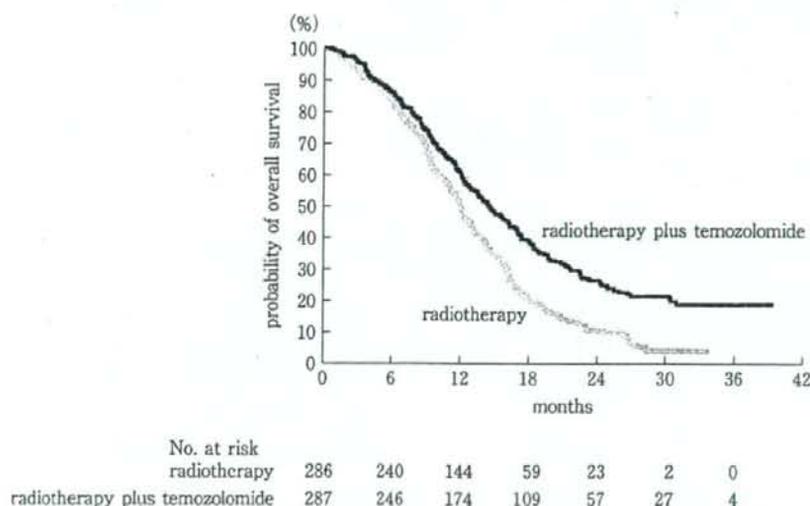


図3 膠芽腫に対する放射線単独治療と temozolomide 併用放射線治療との比較試験結果 (Stupp ら⁹⁾より引用)

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 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の影響を受けることが知られている。Hegi ら⁹⁾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

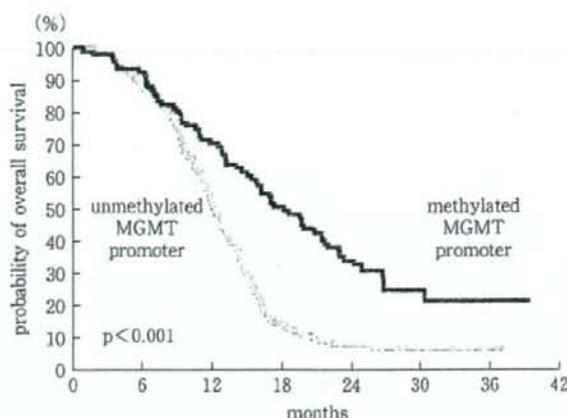


図4 MGMT promoterのメチル化の有無による膠芽腫生存率 (Hegiら¹⁰⁾より引用)

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[®], バクトラミン[®]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治療としての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¹⁰⁾。脳腫瘍全国統

計¹¹⁾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¹²⁾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/m²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/m²を経口投

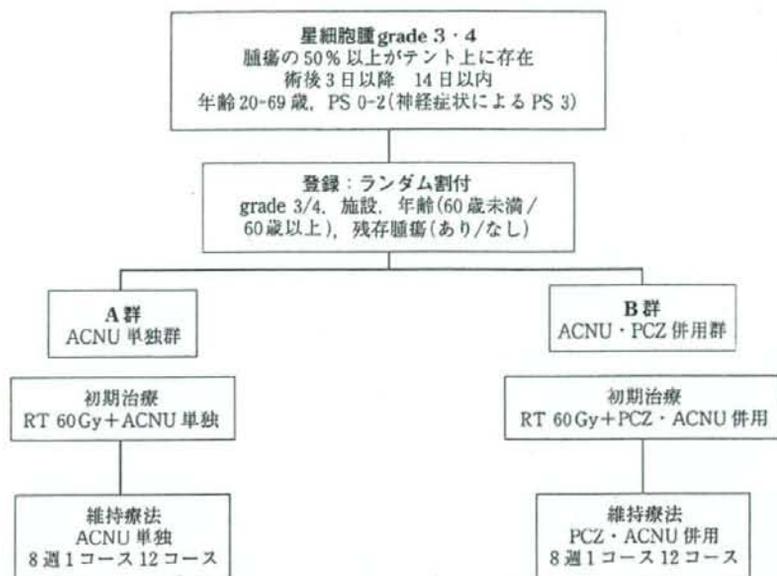


図5 JCOG 0305 星細胞腫 grade 3 および 4 に対するランダム化比較試験シエマ

与し、第8日目に ACNU 80 mg/m² 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/m² 経口投与、day 8-21にprocarbazine 60 mg/m²/day 14

日間経口投与、day 8および28にvincristine 1.4 mg/m² 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¹³⁾。しかしながら、2006年にEORTC¹⁴⁾およびRTOG¹⁵⁾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。

参考文献

- 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.

Image of the Month

Three Cases of Sub-scalp Tumor Presenting with Protrusion of the Head

Case 1 was an 81-year-old male who underwent right nephrectomy for renal cell carcinoma 5 years ago. When he fell down and hit his back of the head, he noticed an occipital lump (Fig. 1). The bulging was growing gradually within several months. He underwent an excisional biopsy and pathological findings showed a metastatic tumor from renal cell carcinoma. Irradiation was administered. Case 2 was a 58-year-old female who suffered head trauma 3 years ago. She noticed a protrusion on her parietal cranium while grooming her own hair (Fig. 2). She received a needle biopsy and the pathological diagnosis was meningioma. She underwent surgical resection of the tumor and cranioplastic surgery. Case 3 was an 81-year-old male who had tingling- numb on his forehead for 6 months. Because of the persistent dysesthesia accompanied by progressive swelling (Fig. 3), he consulted our hospital and was operated on for histological confirmation. Obtained tissues were composed of poorly differentiated carcinoma. He subsequently received irradiation on the frontal lesion.



Figure 1.



Figure 2.

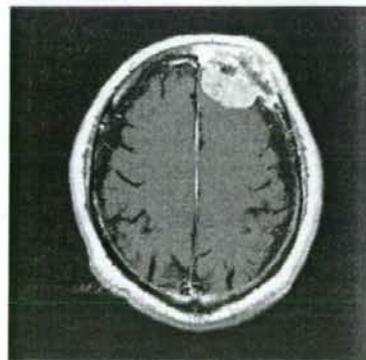


Figure 3.

Yasuji Miyakita and Seichiro Shibui
Neurosurgery Division
National Cancer Center Hospital
Tokyo, Japan
doi:10.1093/jco/hyn023

悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討

成田善孝¹⁾ 宮北康二¹⁾ 百田洋之¹⁾ 渋井仕一郎¹⁾

"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 NARITA¹⁾, Yasuji MIYAKITA¹⁾, Hiroyuki MOMOTA¹⁾, Soichiro SHIBUI¹⁾

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[®]) 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/m²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/m²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/m²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

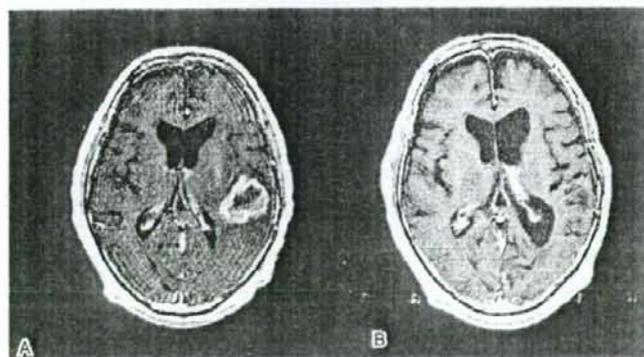


Fig.1 59M, AA grade III. A, B: MRI before (A) and 3 years after (B) TMZ was given for a patient.

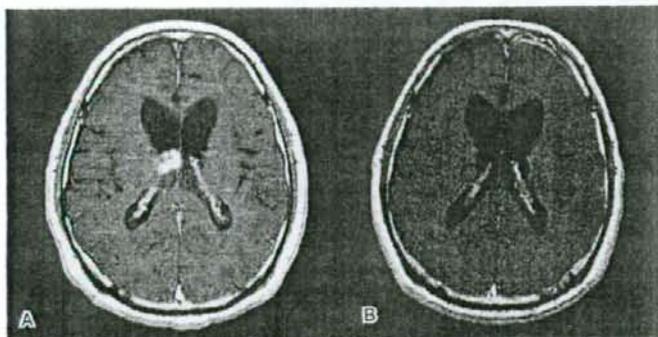


Fig.2 57M, AA grade III. A: MRI at recurrence. B: 6 cycles of TMZ distinguished a tumor. No tumor was seen for 3 years.

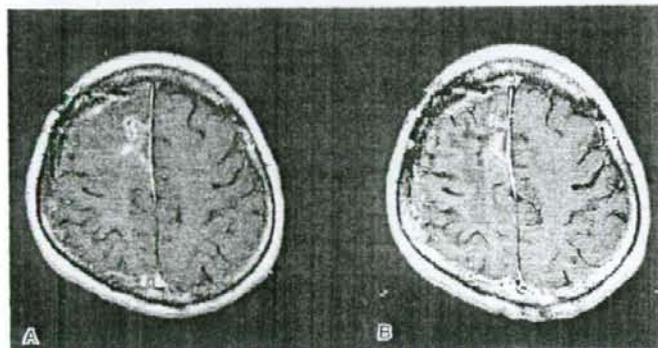


Fig.3 43F, AA grade III. MRI before (A) and 4 years after (B) TMZ was given for a patient. No tumor progression was seen.

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/m² 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/m² 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®)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

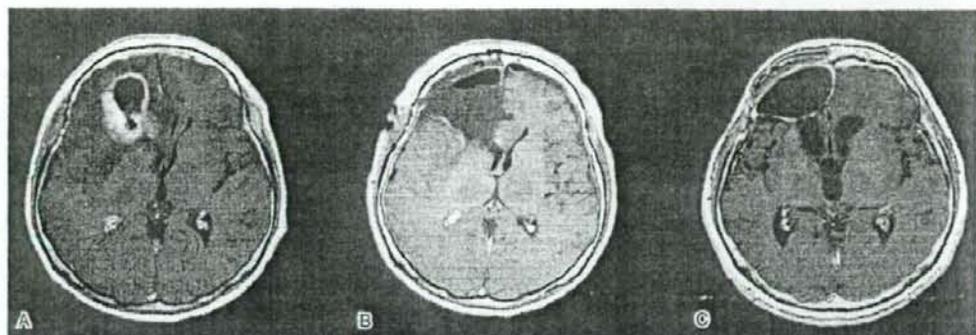


Fig.4 67F. GBM. A: MRI at recurrence. B: MRI at tumor removal. C: 24 cycles of TMZ was given for a patient and no new lesion was seen.

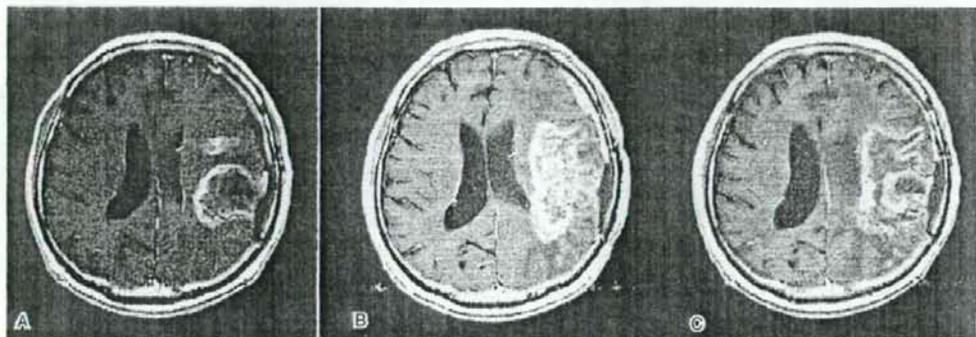


Fig.5 64M. GBM. A: MRI at recurrence. B: A tumor gradually increased until a patient had 6 cycles of TMZ. C: The tumor did not increase 8 months after he had 17 cycles of TMZ and stopped TMZ.

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摘出術を行い、診断はGBM。ACNUによる放射線化学療法(局所照射60Gy)および維持療法を施行したが、2005年12月に腫瘍の増大を認め、当院へ転院となった。

TMZを開始し、投与6ヵ月までに造影病変は漸増したが、その後大きさに変化がなくTMZを200mg/m²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、

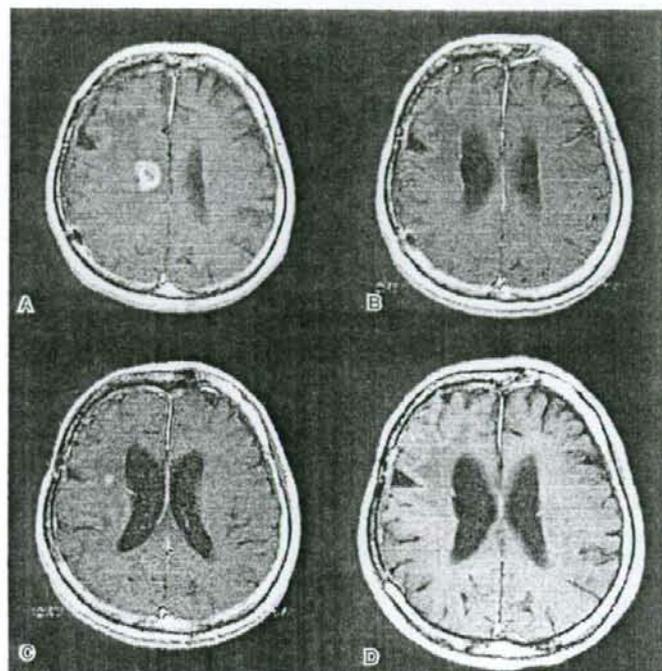


Fig.6 52F, AO grade III. A: MRI at recurrence. B: A tumor disappeared after 24 cycles of TMZ was given to a patient. C: A new lesion appeared within T2-high intensity area 5 months after she stopped TMZ. D: CR was obtained after 6 cycles of TMZ.

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、脊髄腫瘍生検術施行し、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/m²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。

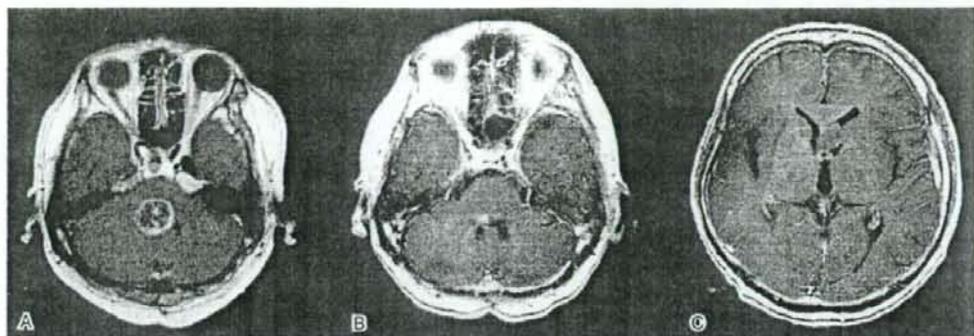


Fig.7 50M, DA grade 2. A: MRI at recurrence. B: A pontine lesion decreased after 24 cycles of TMZ. C: However, a new lesion appeared in the anterior horn of left lateral ventricle.

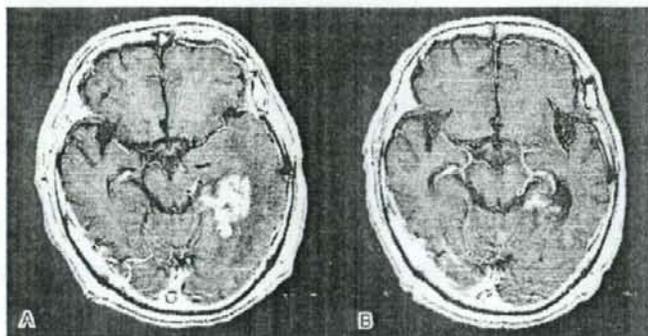


Fig.8 58M, DA grade 2. A: MRI at recurrence. B: 24 cycles of TMZ decreased the tumor markedly.

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/m²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の治療プロトコルに代表されるように⁸⁾、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のである。

TMZはこれまで用いられてきた抗悪性腫瘍薬よりはるかに有害事象が少ないものの、後述するように二次性発痛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^{3, 7)}。

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^{7, 10)}、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例の悪性神経腫瘍についてその安全性を検証した³⁾。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⁸⁾、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[®])を投与しニューモシスチス肺炎を予防している⁹⁾。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⁹⁾。

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^{6, 9)}。実際われわれもanaplastic oligastrocytoma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¹⁾、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, Hundsberger 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, 浅井壮一郎: 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.

1998.
 2) Calvillo, L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**: 4802-4806, 2003.
 3) Namiuchi, S. et al.: *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45**: 1406-1412, 2005.
 4) Suzuki, N. et al.: *Blood*, **100**: 2279-2288, 2002.
 5) Tada, H. et al.: *Cardiovasc. Res.*, **71**: 466-477, 2006.
 6) Asaumi, Y. et al.: *Circulation*, **115**: 2022-2032, 2007.

7) Druke, T. B. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **355**: 2071-2084, 2006.
 8) Singh, A. K. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **355**: 2085-2098, 2006.

加賀谷 豊, 下川宏明 / Yutaka KAGAYA and Hiroaki SHIMOKAWA
 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野

めに、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)内の脳腫瘍グループが第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施している。これは術後の化学放射線治療としてACNU併用治療とprocarbazineおよびACNUを併用する治療を比較するものである。後者はprocarbazineをACNUに先行して投与し、ACNUに対する薬剤耐性を発揮するO⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT)という酵素を阻害して、その効果を高めようという治療法である³⁾。現在、第Ⅱ相段階が終了し、その有効性、安全性について検討中である。

脳神経外科学

悪性脳腫瘍に対する新しい治療

Current advances in treatment for malignant brain tumors

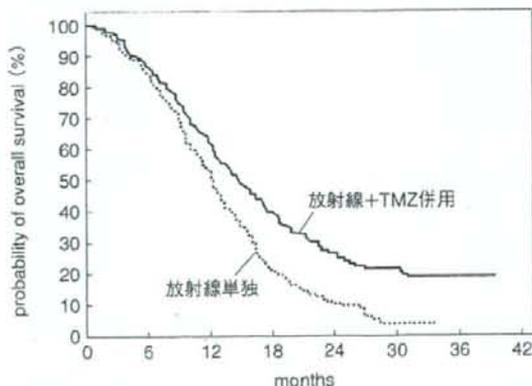
悪性脳腫瘍の代表ともいえる悪性神経膠腫(グリオーマ)は、いまなお治療困難な疾患のひとつであり、治療のスタンダードも確立していない。1970年代から欧米では第Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、その結果、予後を改善する因子として手術による摘出、放射線治療などがあげられてきた。化学療法については有意に予後の改善につながる薬剤はなく、BCNU(carmustine)などのnitrosourea系薬剤が、そのなかでも生存期間延長の傾向があり、20年来補助療法の薬剤として用いられてきた。2002年に発表されたメタアナリシスでは、悪性神経膠腫に対しnitrosourea系抗癌剤を併用した放射線治療群と放射線単独療法の比較を、過去に発表された12の無作為化試験に登録された3,004例の症例について行った¹⁾。その結果、抗癌剤併用群の1年生存率が46%、放射線単独群が40%であり、有意に前者の生存率が勝っているという結果であり、nitrosourea併用の有効性が証明された。

nitrosourea系抗癌剤であるACNU(nimustine hydrochloride)を併用した放射線治療群と放射線単独群の効果を比較した第Ⅲ相比較試験で、その結果、生存率では両者の差は認められなかったが、奏効率で前者が勝っているというものであり、これらの結果を踏まえ、国内ではACNU+放射線治療が悪性神経膠腫治療のスタンダードとして用いられるようになった²⁾。しかし、その効果は不十分であり、実際には各脳神経外科施設が独自の治療を行ってきたというのが実情である。

国内でのスタンダード確立のた

Temozolomide(TMZ)併用放射線治療

2005年、European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC)から悪性神経膠腫の治療について画期的な報告がなされた。これは悪性神経膠腫のなかでもっとも悪性度の高い膠芽腫を対象とし、手術後にtemozolomide(TMZ)併用放射線治療を行い、さらに6コースの同剤による化学療法を行う群と放射線単独群とを比較した第Ⅲ相試験であり、両群とも280例を超える登録がなされ



放射線単独	286	240	144	59	23	2	0
放射線+TMZ併用	287	246	174	109	57	27	4

図1 膠芽腫に対する放射線単独照射と放射線+Temozolomide(TMZ)の比較試験結果⁴⁾

生存期間中央値は前者が12.1カ月に対し、後者は14.6カ月で、有意に生存期間の延長がみられた。

日本の現状

一方、国内で確立されたエビデンスはほとんどなく、前述のメタアナリシスに加えられた論文もTakakuraらの1編のみであった。これは、国内で開発されたnitro-

た⁴⁾。その結果、併用群の生存期間中央値が14.6カ月、放射線単独群が12.1カ月であり、有意に前者の生存期間の延長がみられた。2年生存率も前者が26.5%、後者が10.4%であり、膠芽腫を対象とした臨床試験ではじめて有意な差をもって、放射線単独治療に対し、より有効な治療法として証明された(図1)。TMZは経口投与で髄液移行もよく、他の抗癌剤と比べ骨髄抑制も軽微であり、欧米ですでに標準治療薬として用いられている。これらの試験結果を受け、国内でも第Ⅱ相試験が行われ、2006年9月保険治療薬として認可された。

治療法は、放射線治療開始時より6週間、75 mg/m²を連日服用し、放射線終了後は28日ごとに最初の5日間に150 mg/m²、減量基準に該当しなければ、2回目より200 mg/m²を6コース服用するというものである。国内でも認可後6カ月で2,000例あまりに使用されているといわれ、有効例も数

多く報告されている。有害事象として嘔気、嘔吐、便秘などがめだつほか、リンパ球減少との関連性も考えられるニューモシスチス肺炎(カリニ肺炎)による死亡が3例報告されており、ST(sulfamethoxazole/trimethoprim)合剤の使用が推奨されている。

■ おわりに

国内でも今後、TMZが悪性神経膠腫に対する標準治療薬として使用されると考えられるが、本剤の膠芽腫に対する効果も平均生存がたかだか14カ月であり、まだまだ十分なものとはいえない。とくに前述のMGMTの発現がみられる腫瘍については発現のない腫瘍に比べ、その効果が半減する(生存期間中央値12.7カ月 vs. 21.7カ月)といわれ、併用薬の工夫などが必要である。

TMZの出現により、30年来変化のなかった悪性神経膠腫の治療成績も若干向上することが期待できる。しかし、その治療成績はま

だまだ満足できるものではなく、今後さらなる治療薬・治療法の開発が望まれる。

- 1) Stewart, L. A. and 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.
- 2) Takakura, K. et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J. Neurosurg.*, 64: 53-57, 1986.
- 3) Shibui, S. and Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group: Randomized controlled trial on malignant brain tumors—activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group. *Neurol. Med. Chir (Tokyo)*, 44: 220-221, 2004.
- 4) Stupp, R. et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 352: 987-996, 2005.

浅井壮一郎/Soichiro SHIBUI
国立がんセンター中央病院第二領域外来
脳神経科

次号の特集予告(222巻13号)***

◆がん外来化学療法コンセプトシート

(企画: 畠 清彦/癌研究会癌研有明病院化学療法科・血液腫瘍科, 外来治療センター)

がんに対する副作用の少ない新規分子標的薬などの抗腫瘍薬剤の進歩、副作用に対する支持サポート療法の進歩などによる抗がん剤の安全な使用法の確立に伴い、がん治療も外来で行われる時代が到来している。各地の基幹病院には外来治療センターが新設され、専任スタッフも置かれるようになってきているが、その運営マネジメントにはまだ課題も多いという声が聞かれる。本特集では、各癌腫別の最新治療エビデンス項目も多く紹介するとともに、有害事象と対策、大学・一般病院施設別の特色、各職種役割、各コメディカルごとの役割、サポート・医療環境など、今後のわが国がん外来化学療法の方向性を示す“コンセプトシート”としての構成による最新情報を提供する。