

成人膠芽腫診療ガイドライン（改訂案）

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

平成 30 年 9 月

成人膠芽腫診療ガイドライン（改訂案）

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

平成 30 年 9 月

目 次

■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 成人膠芽腫の概括
 - 1. 膠芽腫の定義
 - 2. 膠芽腫の予後因子
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQ と推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 成人膠芽腫ガイドライン改訂 working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

■Clinical Question

- CQ1 成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？
- CQ2 成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？
- CQ3 成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？
- CQ4 悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザを用いた光線力学的療法は有効か？
- CQ5 膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？
- CQ6 成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？
- CQ7 高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？

総論

1-1 本ガイドラインの目的

膠芽腫（glioblastoma）に罹患している個々の成人症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床事項を臨床的疑問（clinical question：CQ）として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

1-2 対象患者

膠芽腫に罹患した成人患者。

1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

1-4 成人膠芽腫の概括

1. 膠芽腫の定義

神経膠腫は神経細胞の支持組織であるグリア細胞から発生すると考えられている原発性脳腫瘍であり、神経膠腫の内訳としては星細胞腫が神経膠腫の約80%を占める¹⁾。

WHO分類においては、原発性脳腫瘍はその病理組織学的な悪性度と予後の組合せによって良い方から悪い方へgrade I～grade IVに細分類されるが、膠芽腫はgrade IVの星細胞腫に相当する。膠芽腫は、1931年にPenfieldによって命名された。Grade IおよびIIの星細胞腫はあわせて分化型星細胞腫と呼ばれるのに対し、歴史的にはgrade III（退形成性星細胞腫）およびIV（膠芽腫）をあわせて悪性神経膠腫（malignant glioma）と呼ばれることもある。過去の多くの臨床研究においてこのgrade IV（膠芽腫）およびIII（退形成性星細胞腫）、退形成性乏突起膠腫や退形成性乏突起星細胞腫が悪性神経膠腫（malignant glioma）という用語のもとに同時に扱われている²⁾。

膠芽腫単独では頭蓋内腫瘍の約10%を占め、多くは成人に発生する。年代別では50～60歳に多く発生し、やや男性に多い。好発部位は大脳半球で、前頭葉に最も発生しやすい。脳実質への強い浸潤性格を有し、脳梁を介して反対側の大脳白質への進展もある。組織学的には、細胞密度が高く、円形、紡錘形などさまざまな形態を示す細胞がみられる。腫瘍細胞の核には、クロマチンの増量、大小不同、多核、巨核があり、核分裂像も多数認められる。大小の壊死像があり、壊死巣周囲の核の偽柵状配列（pseudopalisading）は特徴的な構造である²⁾。その臨床経過によって、前病変なく発生する原発性膠芽腫（primary glioblastoma）とgrade IIやIIIの神経膠腫から悪性転化する形で膠芽腫と診断される続発性膠芽腫（secondary glioblastoma）に区別され、前者はやや高齢者に多い傾向がある²⁾。病理形態学的に両者の鑑別は困難であるが、遺伝子異常のパターンをみるとかなり明確な違いがあり、特にクエン酸回路に関与する酵素であるisocitrate dehydrogenase 1/2（IDH1/2）をコードするIDH1/2遺伝子の変異は

原発性膠芽腫では稀で、続発性膠芽腫の多くで見られることが近年明らかになっている^{3,4)}。

膠芽腫は標準治療が可能な患者においてさえ、生存期間中央値が 14.6 カ月であり、ほぼ治療不能な疾患である¹⁾。長い間、術後放射線治療が生存期間を有意に延長させる唯一の治療方法であり、化学療法は生存期間延長に寄与しない、あるいはわずかに延長させるだけであるとされてきた⁵⁾。しかし 2005 年に発表されたランダム化比較試験において、テモゾロミド (temozolomide) の放射線治療との併用とその後の維持療法の有効性が認められ、テモゾロミド化学療法が広く行われるようになった⁶⁾。

2. 膠芽腫の予後因子

Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001-2004) によれば、膠芽腫の 5 年生存割合は 10%程度である¹⁾。Curran らは、米国 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の臨床試験に登録された 1578 例の悪性神経膠腫の背景因子と治療因子を recursive partitioning analysis (RPA) によって分析した。予後に影響する因子として、組織型 (grade)、年齢、手術摘出度 (亜全摘 vs 部分摘出)、術前の全身状態 (Karnofsky performance status : KPS, mental status, symptomatic time)、照射線量、術後の全身状態を挙げている⁷⁾。RTOG はさらに膠芽腫に絞って症例を追跡し、1,672 例について解析した結果を 2011 年に発表した⁸⁾。この解析では original の RPA クラス V と VI を新しいクラス V にまとめて単純化した結果、①年齢、②術前の全身状態 (KPS)、③手術摘出度、④術後の全身状態、の 4 項目のみでの分類となっている (図 1)。RPA クラス III, IV, V の各群における生存期間中央値は、それぞれ 17.1 カ月、11.2 カ月、7.5 カ月であり、各群間で生存期間は統計学的有意差がある⁸⁾。

近年は腫瘍の遺伝子解析による予後因子に関する報告も多く、その代表的なものとしては DNA 修復酵素 O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) をコードする MGMT 遺伝子のプロモーター領域メチル化と予後との相関が挙げられる。MGMT は DNA アルキル化薬 (ニトロソウレア系薬剤, DNA メチル化薬) による DNA 修飾を修復する酵素であるが、その遺伝子のプロモーター領域に CpG-island があり、ここがメチル化されるとタンパク発現が抑制される。Esteller らはカルムスチン (carmustine : BCNU) の治療を受けた神経膠腫患者において腫瘍 DNA を解析し、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が化学療法後の腫瘍の縮小と、全生存期間および無増悪生存期間の延長に相関していることを報告し、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が他の影響を受けない独立した予後因子であり、かつ年齢や一般状態 (performance status : PS) よりも強い予後因子であることを報告した⁹⁾。現在、膠芽腫治療において広く使用されているテモゾロミドもアルキル化薬であることから、Hegi らは、Stupp らが行った臨床試験において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を検索した。全登録症例 573 例中 307 例で検体が集められ、うち 206 例でメチル化の有無が検出された (全体の 36%の症例)。206 例中 45%の腫瘍において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が確認された。メチル化症例のうちテモゾロミド治療群の生存期間中央値は、21.7 カ月であり、放射線治療単独群の同中央値 15.3 カ月に比べて統計学的な有意差が証明された¹⁰⁾。

一方、非メチル化症例群では、テモゾロミドの有無による全生存期間の差は小さく、有意差はなかった。

また、Riveraらは、後方視的なデータ解析ではあるが、初発膠芽腫 225 例の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を解析した。DNA アルキル化薬以外による治療を受けた症例、つまり、放射線単独治療においても MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無が生命予後と関係することを示した¹¹⁾。その後も数多くの研究において MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無が予後と相関することは示されているが、その機構が本当に MGMT 遺伝子発現の抑制を介するものなのかどうかなど、その詳細は今後の研究結果を待たなければならない。神経膠腫における MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化は、ニムスチン (nimustine : ACNU) やテモゾロミドを含むアルキル化薬に対する腫瘍の治療効果の有用な予測因子のみならず、放射線治療も含めた予測因子もしくは予後因子の一つである可能性も議論となっている。ただし MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を判定する方法はさまざまなものが提唱されており、標準化された手段はないことも記憶に留める必要がある。

成人膠芽腫 22 例について、2 万個以上の遺伝子が網羅的に解析された結果、先に述べた IDH1 遺伝子変異が膠芽腫の 12% に認められることが発見された。詳細にみると、この遺伝子異常は続発性膠芽腫の大多数に認められるが、原発性膠芽腫にはこの変異はほとんど観察されないことが判明した。また、IDH1 遺伝子変異のある膠芽腫は変異のない膠芽腫に比べて生存期間が有意に長く、IDH1 遺伝子変異も有用な予後因子であることが判明している^{3,4)}。

米国で推進されている The Cancer Genome Atlas (TCGA) project の一つとして Phillipsらは、260 例の初発膠芽腫について遺伝子発現のプロファイリング解析を施行し、4 つのパターン proneural, neuronal, classical, mesenchymal に分類できることを提唱している。この中で、神経細胞の発生に関わる遺伝子の発現が亢進しているタイプ (proneural) が、より長い生存期間を示すことを報告した¹²⁾。

Noushmehrらは、やはり TCGA project の一環として 272 例の膠芽腫について、全ゲノムのメチル化の状態を解析し、多数の遺伝子のプロモーター領域においてメチル化が認められる一群があることを示し、これを glioma-CpG island methylator phenotype (G-CIMP) と名付けた。G-CIMP は、遺伝子発現における proneural タイプと臨床的な続発性膠芽腫にかなり重複することが見出されており、さらに IDH1 遺伝子変異とも密接に相関していることが示唆されている¹³⁾。

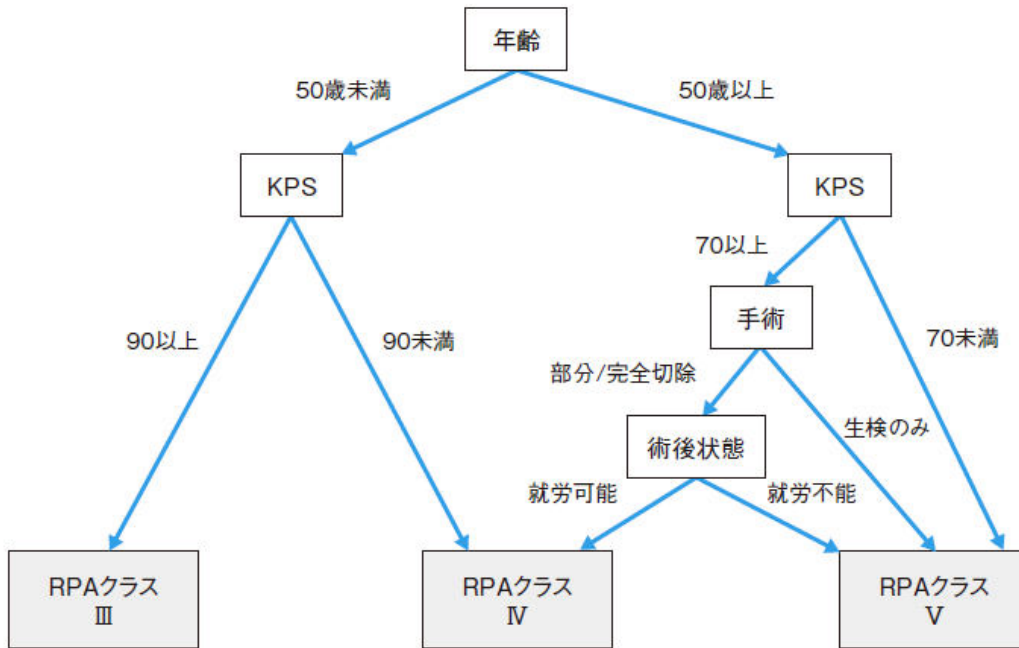
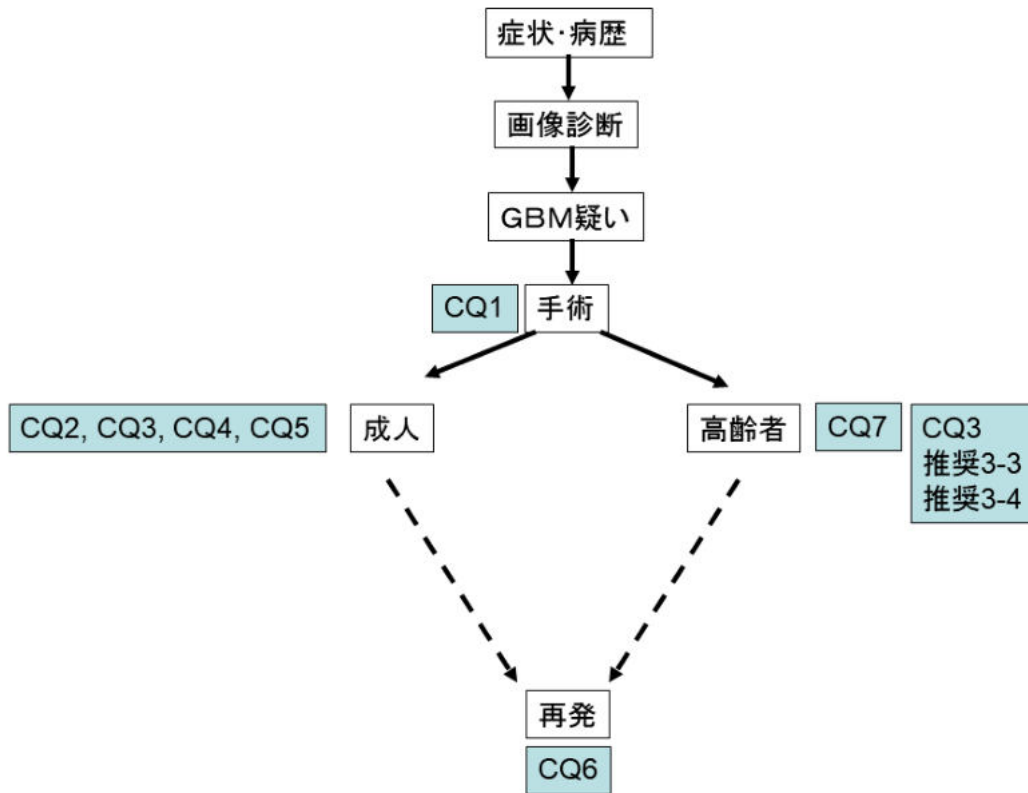


図1 膠芽腫に対する Recursive Partitioning Analysis（文献5より改変）

1-5 フローチャート



1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question	推奨	推奨 グレード
CQ1	成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？	C1
CQ2	成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？	A C2
CQ3	成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？	A C1 C1 C1 C1 C2 C1 C1
CQ4	悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法は有効か？	C1
CQ5	膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？	B

CQ6	成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？	推奨 1 症例によっては、再発膠芽腫に対して再手術を考慮してもよい。	C1
		推奨 2 成人再発膠芽腫に対して全身・局所化学療法を考慮してもよい。	C1
		推奨 3 成人再発膠芽腫治療において局在した病変の制御を目的として、定位放射線照射を考慮してもよい。	C1
CQ7	高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？	推奨 1 高齢者においても、 <u>テモゾロミドを併用した化学放射線療法を考慮する。</u>	B
		推奨 2 高齢者における放射線治療では、 <u>線量の減量と照射期間の短縮を考慮する。</u>	B
		推奨 3 高齢者において、MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例はテモゾロミド単独療法を考慮してもよい。	C1
		推奨 4 高齢者において、 <u>化学療法が困難な場合、放射線単独療法を考慮する。</u>	C1

1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

1-8 成人膠芽腫ガイドライン改訂working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青木 友和	京都医療センター 脳神経外科/脳神経外科	委員
荒川 芳輝	京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学/脳神経外科	委員
上羽 哲也	高知大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
唐澤 克之	都立駒込病院 放射線診療科/放射線治療科	委員
田宮 隆	香川大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員
中洲 敏	社会医療法人誠光会草津総合病院 脳腫瘍治療科/脳神経外科	委員
宮武 伸一	大阪医科大学附属病院がんセンター 脳神経外科/脳神経外科	委員
武笠 晃丈	熊本大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長

1-9 利益相反

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

1-10 改訂予定

2021年3月に改訂を行う予定である。

1-11 文献検索

2017年4月の時点までのMEDLINEにて、glioma あるいは glioblastoma を含むキーワードに文献検索を行った。これら機械的文献検索以外に委員によるハンドサーチでの重要文献の追加も適宜行った。そこから、各CQに対して、エビデンスのあるまたは臨床上重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出した。

◆文献

- 1) Report of Brain Tumor Registry of Japan (2001–2004) . 13th Edition. Neurol Med Chir (Tokyo). 2014; 54(Suppl): 1–102
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4740110/>.
- 2) Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, et al. Glioblastoma. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK(eds.) : Pathology & Genetics of Tumours of the Central Nervous System. Lyon, IARC, 2007, pp33–49
- 3) Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multi-forme. Science. 2008;321(5897):1807–1812
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18772396>.
- 4) Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. N Engl J Med. 2009;360(8):765–773
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228619>.
- 5) Stewart LA. Chemotherapy in adult high grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet. 2002;359(9311):1011–1018
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11937180>.
- 6) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987–996
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 7) Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst. 1993;85(9):704–710
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478956>.
- 8) Li J, Wang M, Won M, et al. Validation and simplification of the Radiation Therapy Oncology Group recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(3):623–630

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888136>.
- 9) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070098>.
 - 10) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>.
 - 11) Rivera AL, Pelloski CE, Gilbert MR, et al. MGMT promoter methylation is predictive of response to radiotherapy and prognostic in the absence of adjuvant alkylating chemotherapy for glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2010;12(2):116-121
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20150378>.
 - 12) Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157-173
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530701>.
 - 13) Nounshmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell*. 2010;17(5):510-522
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399149>.

CQ1 成人初発膠芽腫に対する手術療法はどのような意義があるか？

推奨

膠芽腫では、手術後の一般状態が良い場合において、手術による摘出度が高いほど、無増悪生存期間と全生存期間の改善がみられる（推奨グレード C1）。

解説

膠芽腫に対する手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係に関しては、古くは術者の感覚によって手術摘出度が決定されていたこともあり、学問的信頼度は低いものであった。

手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係を前方視的試験にて解析した研究は、フィンランドにおいて 2003 年に報告された 30 例の 65 歳以上の悪性神経膠腫症例を、生検と開頭摘出術の 2 群に振り分けたものしか存在しない¹⁾（レベル II b）。生存期間中央値は生検群が 85 日〔95%信頼区間（confident interval : CI）: 55-157〕、開頭摘出群が 171 日（95%CI : 146-278）で、有意差が確認された〔ハザード比（hazaed ratio : HR）= 2.757, 95%CI : 1.004-7.568, p=0.049〕が、無増悪生存期間の有意差は認められなかった（p=0.057）。このような手術摘出度をランダムに振り分ける前方視的試験は、倫理的問題から将来的にも行われる可能性はないと考えられている。したがって、膠芽腫に対する手術摘出度あるいは残存腫瘍量と予後の関係解析は、後方視的検討およびそのメタアナリシスか、さまざまな予後に関する要因をできるだけ均等にした非ランダム化前方視的試験のなかで検討するしかない。

2001 年に Lacroix ら²⁾（レベル III）が、416 例の初発（233 例）および再発膠芽腫を用いて、MRI（magnetic resonance imaging）を用いた術前後の腫瘍容量解析を行い、98%以上の腫瘍摘出が行われた場合に有意に予後改善が得られると報告した。この論文の与えたインパクトは大きく、MRI 画像上の造影領域を全摘出することが膠芽腫を手術する脳神経外科医の目標となった。初発 233 例に限ると、98%以上摘出された 107 例の生存期間中央値は 13 カ月、それ未満の 126 例では 10.1 カ月であり、単変量および多変量解析でも危険率 0.02 をもって有意と検定されている。ただし、この報告は単一施設の後方視的検討結果であることに留意する必要がある。

Stummer らによる、5-アミノレブリン酸（5-ALA）蛍光診断を併用した膠芽腫摘出に関する前方視的臨床試験とその追跡報告^{3,4)}（それぞれレベル II b, I b）は、当初の目的であった蛍光診断を用いることにより摘出度が上昇し、生命予後が改善するという結果は得られなかったものの、副次的に膠芽腫に対する MRI 画像上の造影領域の全摘出の意義を明らかにした。243 例の膠芽腫に対する摘出度と生命予後の検討から、全摘出した場合とそうでない場合の生存期間中央値はそれぞれ 16.7 カ月（95%CI : 11.4-14.6）と 11.8 カ月（95%CI : 7.2-10.2）であり、全摘出により 4.9 カ月の生存期間延長が得られると報告された（HR=1.752, 95%CI : 1.258-2.438, p=0.0004）。しかし、年齢（p=0.0123）、KPS（p=0.1714）、重要な部位（p=0.0231）、浸潤度（p=0.1375）と両群の背景に相違があり、結果の解釈には注意が必要であ

る。

2011年にSanaiら⁵⁾（レベルⅢ）によって、UCSFにおいて摘出術と標準的放射線化学療法が行われた連続500例の初発膠芽腫における、手術摘出度と予後との検討が報告された。手術摘出度が78%以上であれば生命予後は改善し、95~100%といった高い摘出度になっても摘出度に応じて段階的に予後は良好となるという結果であった⁵⁾（レベルⅢ）。単一施設での後方視的試験という問題は避けられないが、比較的均一な治療が行われ、慎重な統計解析により評価されたこの報告より、膠芽腫では手術摘出度が高いほど良好な治療予後が得られると考えられる。

以上より、膠芽腫に対しては可能であれば腫瘍容量をできる限り少なくすることを目的とした摘出術が推奨される。しかしながら、これは全症例に対して全摘出を目指すべきかどうかの方向性を決定するものではない。前述のLacroixらの検討では、MRI画像上の壊死の有無・年齢・KPSの各項目にポイントをつけて4群に分類し、MRI画像上で壊死がなく、より若年で、KPSの高い群において98%以上の摘出の意義が有意であったと報告されている²⁾（レベルⅡb）。さらに脳のどの領域にどのような浸潤形式で腫瘍が存在するかによって、手術適応は大きく異なり、この点に関する議論は未だ不十分であり、コンセンサスが得られていないことに注意すべきである。また手術によって生ずる神経脱落症状は決して無視できないことも常に留意しなくてはならない。目標とすべきことは、最小限の手術合併症と最大限の摘出率を達成することにある。

◆文献

- 1) Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people— a randomised study. *Acta Neurochir(Wien)*. 2003;145(1):5-10(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12545256>.
- 2) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg*. 2001;95(2):190-198(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11780887>.
- 3) Pichlmeier U, Bink A, Schackert G, et al. ALA Glioma Study Group. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008;10(6):1025-1034(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667747>.
- 4) Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, et al. ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008;62(3):564-576; discussion 564-576(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425006>.
- 5) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, et al. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417701>.

CQ2 成人初発膠芽腫に対する放射線治療はどのような意義があるか？

推奨 1

70 歳以下の成人初発膠芽腫に対し、放射線治療を行う。照射方法は総線量 60 Gy を 6 週間かけて行う（1 日 1 回 2 Gy, 5 日間/1 週間）。（推奨グレード A）

推奨 2

成人初発膠芽腫に対する放射線治療として追加および単独での定位放射線照射を行わない。（推奨グレード C2）

解説

Anderson らは、1963～1967 年の間に治療された膠芽腫 108 例に対して術後放射線治療施行群（51 例、平均照射量 45 Gy）と未施行群（57 例）の 2 群でランダム化比較試験を行った。その結果、放射線治療未施行群では 1 年生存割合が 0%であったが、放射線治療施行群では 19%であった（ $p < 0.05$ ）¹⁾（レベル Ib）。Walker らは、悪性神経膠腫 303 例に対して、手術のみ（42 例）、カルムスチン（carmustine : BCNU）化学療法のみ（68 例）、放射線治療のみ（93 例）、放射線治療とカルムスチン化学療法併用（100 例）の 4 群のランダム化比較試験を施行した。照射に対するカルムスチンの上乗せ効果は統計学的には示されなかったものの、前述の順に生存割合が改善することを報告した（表 1）²⁾（レベル Ib）。

表 1 Walker らの悪性神経膠腫 303 例に対する比較試験（文献 2）の p 値

試験治療 \ 対象治療	BSC 42 例 MST 17.0 Ws	BCNU 68 例 MST 25.0 Ws	Radiation 93 例 MST 37.5 Ws	Radiation + BCNU 100 例 40.5 Ws
BSC	(-)	0.02	0.01	0.01
BCNU	(-)	(-)	0.13	0.06
Radiation	(-)	(-)	(-)	0.26

MST : median survival time (生存期間中央値), Ws : weeks, BSC : best supportive care, BCNU : carmustine
青字 : 有意差を認める

いずれも Cox の log-lank model による

さらに、Walker らは退形成性星細胞腫または膠芽腫の計 467 例に対する術後補助療法として、放射線治療（全脳照射 60 Gy）+カルムスチン群、放射線治療（全脳照射 60 Gy）+セムスチン（semustine : methyl-CCNU）群、放射線治療（全脳照射 60 Gy）単独群、セムスチン化学療法単独群の 4 群でのランダム化比較試験を行い、セムスチン化学療法単独群に対して他の放射線治療を含む 3 群が生存割合にて統計学的に有意差をもって上回っていることを報告

した（表 2）³⁾（レベル Ib）。

表 2 Walker らの悪性神経膠腫 467 例に対する比較試験（文献 3）の p 値

試験治療 対象治療	m-CCNU 81 例 MST 24.0 Ws	Radiation 94 例 MST 36.0 Ws	Radiation+BCNU 92 例 MST 51.0 Ws	Radiation+m-CCNU 91 例 MST 42.0 Ws
m-CCNU	(-)	0.016	<0.001	0.006
Radiation	(-)	(-)	0.108	0.668
Radiation + BCNU	(-)	(-)	(-)	0.244

MST : median survival time（生存期間中央値）, Ws : weeks, m-CCNU : semustine, BCNU : carmustine
青字 : 有意差を認める

いずれも Cox の log-lank model による

さらに 1981 年にはスカンジナビアのグループから興味ある報告がなされている。118 例のテント上星細胞腫 grade III/IV を第 1 群（放射線治療 45 Gy+プラセボ, 45 例）、第 2 群（放射線治療 45 Gy+ブレオマイシン, 45 例）、第 3 群（best supportive care, 38 例）の 3 群にランダム化し生存期間を比較した。ブレオマイシン投与が生存期間延長に寄与することはなかったが、グループ 1, 2 の放射線治療群（生存期間中央値 10.8 カ月）はグループ 3（生存期間中央値 5.2 カ月）に比較して有意に生存期間が延長した⁴⁾（レベル Ib）。

これらの臨床研究は照射方法や統計学的デザインが古いものであるため、単純に現在の臨床の場にそのまま外挿できるものではないが、best supportive care に比較して放射線治療の有効性を示す証左と考えることができる。

上述の Walker らの臨床研究やスカンジナビアでの臨床試験では全脳照射が採用されていたが、現在は全脳照射ではなく局所照射が一般的に行われている。局所照射と全脳照射の比較試験は存在しないため、局所照射が優れているとの明確なエビデンスはないが、以下の研究報告から局所照射が標準治療であると総合的に勘案されている。

Hochberg らは、膠芽腫での再発は原発巣から 2 cm 以内の局所再発が 90% を占めると報告しており⁵⁾（レベル III）、他にも膠芽腫の再発は多くが局所再発であるとするいくつかの同様の研究報告がある⁶⁻⁸⁾（いずれもレベル III）。これらの研究報告は、全脳照射が必須ではないことを示唆すると思われる。また、1973 年には、60 例の膠芽腫治療解析から、43.98~52.72 Gy の幅の照射線量において局所照射された症例の生命予後が良い可能性を示唆する後方視的研究報告⁹⁾（レベル III）や、571 例の悪性神経膠腫に対する臨床試験 Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001 の副次解析において、60.2 Gy（35 回/7 週間）の全脳照射群（406 例）と全脳照射 43 Gy（25 回/5 週間）に 17.2 Gy（10 回/2 週間）の局所照射併用群（155 例）両群間で両群間の生存割合に有意差を認めなかった（ $p=0.30$ ）¹⁰⁾（レベル Ib）とする報告から、

全脳照射は回避される傾向にある。

照射線量に関して東京大学のグループは、初発悪性神経膠腫（gradeⅢ／Ⅳ）に対して高線量（80～90 Gy）放射線治療の観察研究の結果から生命予後延長の可能性を示唆しているが、同時高線量群では通常照射群に比べて白質障害が高頻度に観察されたとも報告している¹¹⁾（レベルⅢ）。一方で、1983年、Changらは、悪性神経膠腫626例を登録した第Ⅲ相ランダム化比較試験〔Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)ならびに Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)〕において、60 Gy／6～7週から70 Gy／8～9週へ総線量の増加に伴い、性格変化（24% vs 31%）、言語障害（10% vs 17%）、高次機能障害（25% vs 48%）の発症頻度が上昇し、QOLが低下する傾向を示し、かつ生存割合においては、有意な改善はみられなかった¹²⁾（レベルⅡb）。2005年にStuppらの報告^{12,13)}（いずれもレベルⅡb）において、第Ⅲ相試験としては初めて局所照射単独治療（60 Gy，6週間）が成人膠芽腫に対する標準治療群（control arm）に採用され、さらにこの標準治療群に対してテモゾロミドの上乗せ効果が示された。よって、現在のところ高齢者と小児を除く初発成人膠芽腫は、1日1回照射、1日線量2 Gy，6週間で総線量60 Gyの局所照射が世界的に行われている¹³⁾（レベルⅡb）。

膠芽腫に関する定位放射線照射に関してRTOGは、長径40 mm以下のテント上初発膠芽腫203例に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery：SRS）の追加の有用性を検証する多施設共同ランダム化比較試験を行っている。BCNU化学療法（80 mg／m² 3日間，8週間ごと，6サイクル）に通常放射線治療（60 Gy）を施行する群と同様の治療に加えてSRS（15～21 Gy）を追加する2群を比較検討した。生存期間中央値はそれぞれ13.6カ月（95%CI：11.0-14.8）と13.5カ月（95%CI：11.2-15.2）であり、両群間に統計学的な有意差はなく、通常放射線治療にSRSの上乗せ効果は証明できなかった（p=0.5711）。以上の結果より、初発膠芽腫の治療においては、通常放射線治療にSRSを追加することの有効性がないことが示された¹⁴⁾（レベルⅡb）。

現状では成人初発膠芽腫に対する放射線治療として、追加および単独での定位放射線照射を推奨する積極的なエビデンスは乏しい。

<注意>

カルムスチン（carmustine：BCNU）：注射薬は国内未承認，徐放性ポリマーは悪性神経セムスチン（semustine：methyl-CCNU）：国内未承認

◆文献

- 1) Andersen AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol.* 1978;17(6):475-484(レベルⅠa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/216238>.
- 2) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg.* 1978;49(3):333-343(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/355604>.

- 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(23):1323-1329(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001230>.
- 4) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time: a prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer.* 1981;47(4):649-652(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6164465>.
- 5) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology.* 1980;30(9):907-911(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6252514>.
- 6) Garden AS, Maor MH, Yung WK, et al. Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. *Radiother Oncol.* 1991;20(2):99-110(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1851573>.
- 7) Liang BC, Thornton AF, Jr., Sandler HM, et al. Malignant astrocytomas: focal tumor recurrence after focal external beam radiation therapy. *J Neurosurg.* 1991;75(4):559-563(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1653309>.
- 8) Levin VA, Maor MH, Thall PF, et al. Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by vincristine chemotherapy for the treatment of glioblastoma multi-forme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):357-364(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7673023>.
- 9) Ramsey RG, Brand WN. Radiotherapy of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1973;39(2):197-202(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4352589>.
- 10) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg.* 1989;71(1):1-9(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661738>.
- 11) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison. *Lancet Oncol.* 2005;6(12):953-960(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321763>.
- 12) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer.* 1983;52(6):997-1007(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6349785>.
- 13) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352(10):987-996(レベル

Ib)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.

- 14) Souhami L, Seiferheld W, Brachman D, et al. Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmus-tine for patients with glioblastoma multiforme: report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(3):853-860(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15465203>.

CQ3 成人初発膠芽腫に対する化学療法の種類と意義はどのようなものがあるか？

A テモゾロミド

推奨 1

18 歳以上 70 歳以下の成人初発膠芽腫患者に対して、手術後、経口内服薬テモゾロミドを放射線治療期間中、ならびに放射線終了後投与する（Stupp プロトコール）。（推奨グレード A）

解説

テモゾロミド（temozolomide）は経口薬として腸管吸収性にすぐれた第 2 世代のアルキル化薬で、さらに血液脳関門を通過しやすいという利点を持つ。2005 年に発表された成人初発膠芽腫に対するランダム化比較試験の結果により、その有効性が証明され、膠芽腫に対する標準治療薬と位置づけられた¹⁾（レベル Ib）。

上記試験は European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）と National Cancer Institute of Canada（NCIC）両グループを中心とした多施設共同試験であり、18 歳以上 70 歳以下の成人初発膠芽腫 573 例に対して手術後、放射線単独治療（60 Gy）を標準治療（control arm）とし、放射線治療（60 Gy）+テモゾロミド併用化学療法とそれに続くテモゾロミド補助化学療法を試験治療とするランダム化比較試験である。

テモゾロミドの具体的な投与方法は、

① 放射線治療期間中、テモゾロミド 75 mg/m²を放射線治療終了日まで 49 日間を上限として連日内服（併用化学療法）。

②放射線治療終了日から 4 週間の休薬期間を設け、以下の維持化学療法を開始する。

③ テモゾロミド 150~200 mg/m²を 5 日間内服・23 日間休薬（5-day on/23-day off）とし、28 日を 1 サイクルとした維持化学療法を 6 サイクル行う。

維持化学療法中のテモゾロミド投与量は、1 サイクル時は 150 mg/m²/日とし、1 サイクル中に血液毒性を認めなかった場合、2 サイクル以降は 200 mg/m²/日に増量を行うこととした（Stupp プロトコール）。この結果、放射線単独治療群（286 例）と Stupp プロトコール群（287 例）の生存期間中央値はそれぞれ、12.1 カ月（95%CI：11.3-13.0）と 14.6 カ月（95%CI：13.2-16.8）であり、有意差をもって Stupp プロトコール群の全生存期間延長を認めた（HR = 0.63, 95%CI：0.52-0.75, p<0.001）。血液毒性は標準治療群と比べると、試験治療群において有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events：CTCAE）でグレード 3 以上の血液毒性の頻度が数%増える程度であった。非血液毒性のなかでは倦怠感が最も多く観察されたが、その出現頻度は標準治療群 26%、試験治療群 33%と両群で有意差はなかった。その他の非血液毒性においても大きな差を認めなかった。有害事象については両群で特記すべき差異はなく、Stupp プロトコールは安全性の高い治療方法であると考えられた。

この臨床試験に関しては、最近長期経過観察の結果が報告された²⁾（レベル Ib）。放射線単

単独治療群と Stupp プロトコール群の生存割合はそれぞれ、2年：10.9% vs 27.2%，3年：4.4% vs 16.0%，4年：3.0% vs 12.1%。5年：1.9% vs 9.8%であり，Stupp プロトコール群で有意差をもって生存割合が高値であった（HR=0.6, 95%CI：0.5-0.7, $p<0.0001$ ）。5年という長期生存割合においても，初発膠芽腫に対して Stupp プロトコール群が放射線単独治療群に比較して有効であることが示された。

その後，日本人においても，テモゾロミドの薬物動態や副作用，治療有効性に人種差がないことが証明されている^{3,4)}（いずれもレベルⅡa）。

2005年に発表された Stupp プロトコールでは，テモゾロミド補助化学療法は最高6サイクルまでの施行が計画された¹⁾（レベルⅡb）。その後の膠芽腫に対する前方視的な臨床研究では補助化学療法を何サイクル行うべきか，サイクル数を規定するような試みはなされておらず，補助化学療法施行サイクル数の標準化に関する論理的根拠は得られていない。以下に補助化学療法施行サイクル数に参考となる臨床研究を掲げる^{5,6)}（いずれもレベルⅢ）。

1997～2003年においてドイツの50施設で，悪性神経膠腫患者（gradeⅢ/Ⅳ）を12サイクル以上のテモゾロミド5-day on/23-day offでの治療（施行サイクル数中間値：13サイクル）を行った結果を解析した。その結果，無増悪生存期間中央値は，15.5カ月であり，グレード3以上の有害事象は，約10%であった⁵⁾。Stupp プロトコールにおいて，補助化学療法を13サイクル前後まで延長することは毒性の観点から容認できる治療法であることが示唆された。

Urgitiらは，後方視的研究において52例の初発膠芽腫を，テモゾロミド（5-day on/23-day off）による補助化学療法を6サイクルで中止した23例と7サイクル以上続けた29例を比較した。両群間で年齢，KPSや手術摘出度，MGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化などの予後因子は大きな偏りは認められなかったが，生存期間中央値は，それぞれ16.5カ月と24.6カ月（ $p=0.031$ ）であり，6サイクル以上行った群において，生命予後が延長することを報告した⁶⁾（レベルⅢ）。

テモゾロミドの薬理作用はDNAにメチル基を付加することに基づくが，その抗腫瘍活性はDNAのグアニン塩基のO6位をメチル化することによるものが最も大きい。MGMTはメチル化グアニン塩基からメチル基を除去しDNAのメチル化を修復し，自身はメチル化され不活性体となる。不活性体であるメチル化MGMTは細胞内で分解される。この修復過程は不可逆的であるため，メチル化DNAの部分が多ければ，MGMTにより修復反応を促進させれば理論上，MGMT活性を著明に低下させることが可能になる⁷⁾（レベルⅡb）。即ちテモゾロミドを早急に腫瘍細胞に曝露させ，DNAのメチル化を促進し，MGMTによるDNA修復過程を活性化させ，MGMTを枯渇化することにより，テモゾロミド耐性を克服できる可能性が提示されてきた^{8,9)}（いずれもレベルⅡa）。

テモゾロミドの曝露期間を増加させる治療法の代表はテモゾロミド増量療法であるが^{10,11)}（いずれもレベルⅡa），初発膠芽腫における Stupp プロトコールの維持化学療法部分のテモゾロミドを増量する治療法は以下の臨床試験の結果，その効果を否定された。

RTOG, EORTC と North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) によって初発膠芽腫を対象に行われた第Ⅲ相試験(RTOG0525)は, Stupp プロトコルを標準治療として, Stupp プロトコル維持化学療法部分を 3-week on/1-week off (75–100 mg/m²/日) とする試験治療を採用した。1,173 例の登録があり, 833 例がランダム化割り付けされた。その結果, 生存期間中央値(標準治療 16.6 カ月, 試験治療 14.9 カ月, $p=0.63$, HR=1.03, 95%CI : 0.88–1.20) と無増悪生存期間中央値(それぞれ 5.5 カ月, 6.7 カ月, $p=0.06$, HR=0.87, 95%CI : 0.75–1.00) とともに 2 群間で有意差を示すことができなかった。MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化群は非メチル化群に比べ有意差をもって全生存期間(それぞれ 21.2 カ月, 14.0 カ月, $p<0.01$, HR=0.58, 95%CI : 0.48–0.69), 無増悪生存期間(それぞれ 8.7 カ月, 5.7 カ月, $p<0.01$, HR=0.61, 95%CI : 0.52–0.73) の延長が示され, 治療反応性 ($p=0.021$) も良好であった。放射線併用期の代表的な有害事象はリンパ球減少症(全症例の 12%), 好中球減少症(全症例の 3.6%), 血小板減少症(全症例の 6.8%) であり, 好中球減少症での治療関連死 1 例が発生したが, 日和見感染症は観察されなかった。維持化学療法期では試験治療群にグレード 3 以上の有害事象が有意差をもって高率に認められ(それぞれ 34%, 53%, $p<0.001$), 多くはリンパ球減少症と疲労であった¹²⁾(レベル Ib)。

<注意>

テモゾロミドの 3-week on/1-week off : 添付文書に記載されていない投与方法で, 国内では承認されていない。

◆文献

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–996(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 2) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC–NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459–466(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>.
- 3) Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, et al. 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*. 2007;12(5):341–349(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17929115>.
- 4) 西川 亮, 渋谷壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する 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;3(9):1279-1285(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16969025>.
 Nishikawa R, Shibui S, Maruno M, et al. [Efficacy and safety of monotherapy with temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse--a phase II clinical study]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006; 33(9): 1279-1285. Japanese
- 5) Hau P, Koch D, Hundesberger T, et al. Safety and feasibility of long-term temozolomide treatment in patients with high-grade glioma. *Neurology*. 2007;68(9):688-690(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325277>.
 - 6) Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. 2012;108(1):173-177(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22382781>.
 - 7) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1004-1011(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671695>.
 - 8) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000;343(19):1350-1354(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11070098>.
 - 9) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):997-1003(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758010>.
 - 10) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia(GICNO). *Br J Cancer*. 2006;95(9):1155-1160(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024124>.
 - 11) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3357-3361(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664483>.
 - 12) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(32):4085-4091(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101040>.

推奨 2

Stupp プロトコール治療を遂行中、放射線治療終了後に偽増悪（pseudoprogression）が示唆される場合はテモゾロミド維持化学療法を継続する。（推奨グレード C1）

解説

Chamberlain らは成人初発膠芽腫に対して、Stupp プロトコールを施行した 51 例中、26

例（51%）で6カ月以内に臨床症状および画像上の増悪を認め、そのうち15例（29%）に腫瘍の再摘出術が行われ、7例の病理所見において壊死像が大部分であったと報告した。この事実より、初期治療早期での画像上の造影病変の増大のみで病勢進行と判断し治療法を変更してしまうと、Stupp プロトコールの治療効果を正確に判定できなくなる可能性を指摘している¹⁾（レベルⅢ）。本論文以降、治療早期に造影病変の増大にもかかわらず、臨床症状の悪化に乏しく、摘出組織での組織所見が壊死像主体である病態を偽増悪（pseudoprogression）と呼称することが定着した。

一方、Brandes らは、成人初発膠芽腫に対して Stupp プロトコールを行った症例で、MRI 所見の経過から判断した pseudoprogression の有無と、初回摘出組織の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化状態との関係について前方視的に検討した。Pseudoprogression の出現と無増悪生存期間・全生存期間の相関についても解析している。103 例中、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を認めた 36 例、非メチル化症例は 67 例であった。維持化学療法直前に、MRI 上造影病変の増大が観察されたのは 103 例中 50 例であり、この 50 例におけるテモゾロミド（temozolomide）維持化学療法 2 サイクル後の MRI 所見は、pseudoprogression（病変縮小または不変）状態 32 例、true progression（症状増悪の認められた評価病変増大）状態 18 例であった。本 50 例のなかで MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化 23 例のうち pseudoprogression が観察されたものは 21 例（91%）、非メチル化 27 例のうち pseudoprogression が観察されたものは 11 例（41%）であった。以上の結果より、腫瘍の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化と pseudoprogression の発現に有意な相関が示された（ $p=0.0002$ ）。また、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化と pseudoprogression の出現は、生存期間延長とそれぞれに有意に相関していることが判明した（それぞれ $p=0.001$, $p=0.045$ ）²⁾（レベルⅡb）。

Pseudoprogression の場合は化学放射線治療後 3 カ月以降に腫瘍縮小が観察される傾向が強くなり、真の増悪との鑑別が可能になってくる。逆に 3 カ月以内では真の増悪例との鑑別が特に問題となってくる³⁾（レベルⅣ）。造影部分の増大にもかかわらず神経症状の悪化のない場合は、pseudoprogression の可能性も考え、さらに数サイクルのテモゾロミドの維持化学療法を追加するのが望ましい。両者の鑑別が困難な場合は、積極的に手術を行い、組織診断を行うことも重要である。今後、さらなる経験の蓄積により、pseudoprogression のより正確な頻度や病態への理解を深めていかなければならない。

◆文献

- 1) Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 2007;82(1):81-83(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16944309>.
- 2) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol.*

2008;26(13):2192-2197(レベルⅡb)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445844>.

- 3) Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol.* 2008;9(5):453-461(レベルⅣ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452856>.

推奨 3

初発または再発悪性神経膠腫に対するテモゾロミド治療において、適宜ニューモシスチス肺炎に対する予防処置を行う。(推奨グレード C1)

解説

初発膠芽腫を対象としたテモゾロミド (temozolomide) 治療の第Ⅱ相試験の中間解析において 15 例中 2 例にニューモシスチス (pneumocystis jirovecii) 肺炎が報告され、その予防処置を講じる必要が緊急に発生した¹⁾ (レベルⅢ)。この際に参考とされたのは human immunodeficiency virus (HIV) 感染者に対するニューモシスチス肺炎予防策であり²⁾ (レベルⅡb)、具体的にはスルファメトキサゾール・トリメトプリム (sulfamethoxazole・trimethoprim) 合剤 (ST 合剤：国内承認薬の倍量力価を含有) の内服、またはペンタミジン (pentamidine) の噴霧吸入であった³⁾ (レベルⅡa)。この企業主導治験においては、放射線治療時とそれに続く休業期間 4 週間の計 10 週間に、このいずれかの処置が義務づけられ、以降、第Ⅱ相試験¹⁾ (レベルⅢ)、続く第Ⅲ相試験⁴⁾ (レベルⅡb) においていずれもテモゾロミド併用群にニューモシスチス肺炎は観察されなかった。

ニューモシスチス肺炎の罹患はテモゾロミド使用時のリンパ球減少症や CD4 陽性細胞の減少と関連している可能性が示唆されており、テモゾロミド使用にあたっては適宜その予防策を講じる必要がある⁵⁾ (レベルⅢ)。

上記報告に従って、我が国でのニューモシスチス肺炎の予防対策として

①ST 合剤 1 錠を隔日あるいは連日内服 (4 週間継続を 1 サイクルとする)

②ペンタミジン 300 mg を 1 回噴霧吸引 (4 週間を 1 サイクルとする)

が推奨される。

ST 合剤は安価で、ニューモシスチス肺炎予防の第一選択であるが、皮膚そう痒感、皮疹等の発現頻度が高く、これら症状発現時には速やかに②に変更する。アトバコン (atovaquone) は、2012 年 4 月にニューモシスチス肺炎の予防措置として我が国で保険承認されたが、テモゾロミド使用時のニューモシスチス肺炎予防の第一選択薬ではなく、HIV 感染者やニューモシスチス肺炎のリスクを有する患者 (目安として CD4 陽性細胞数が 200/mm³ 未満、ニューモシスチス肺炎の既往歴がある等) における予防薬という位置づけで使用されている。

そのほかにテモゾロミド使用時に発生しうる感染症としてサイトメガロウイルス (cytomegalovirus) 感染症があげられる。特にサイトメガロウイルス肺炎は、ST 合剤等によ

るニューモシスチス肺炎予防措置を行っている患者で間質性肺炎様所見が観察された場合には第一に疑う必要がある。ニューモシスチス肺炎患者では血清 β -D グルカンが高値であるが、サイトメガロウイルス肺炎・感染症では、血清 β -D グルカン正常・pp65 抗原（C7-HRP）の高値が診断の補助となる。サイトメガロウイルス感染症にはガンシクロビル（ganciclovir）の投与が有効である⁵⁾（レベルV）。

<注意>

ペンタミジン（pentamidine）：ニューモシスチス肺炎の予防目的で使用する場合は適応外使用

アトバコン（atovaquone）：ニューモシスチス肺炎の予防目的で使用する場合は、ニューモシスチス肺炎のリスク（CD4 陽性細胞数が目安として 200/mm³ 未満，ニューモシスチス肺炎の既往歴がある等）を有する患者を対象とする。

◆文献

- 1) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diag-nosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. J Clin Oncol. 2002;20(5):1375-1382(レベルIII)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870182>.
- 2) Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunode-ficiency virus infection. N Engl J Med. 2000;342(19):1416-1429(レベルIII)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805828>.
- 3) 西川 亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する 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(9):1279-1285(レベルII a)
- 4) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996(レベルII b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 5) 大野 誠, 沖田典子, 成田善孝. テモゾロミドと日和見感染—ニューモシスチス肺炎とサイトメガロウイルス・B型肝炎ウイルスの活性化について—脳神経外科速報 2013;23(3):316-323(レベルV)

推奨 4

初発または再発悪性神経膠腫に対するテモゾロミド治療を行う場合、血清中の HBs 抗原, HBc 抗体, HBs 抗体を測定し、肝臓専門医や内科医と相談して、その患者の B 型肝炎状態に応じた対応を適切に行う。(推奨グレード C1)

解説

以前より HBs 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) キャリアに合併した造血器腫瘍や固形がんの患者において、がん薬物療法による HBV の急激な増殖、すなわち HBV の再活性化により致死的な重症肝炎が発症することが知られていた。このような HBV 再活性化は、がん薬物療法を受ける HBV キャリアの 24~53% に発症すると報告されており、劇症化する割合が高く、抗ウイルス薬を投与しても予後不良である¹⁾ (レベル V)。したがって、がん薬物療法を受ける HBV キャリアでは、肝炎が発症する前から抗ウイルス薬の投与を開始することが重要である¹⁾ (レベル V)。一方、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の HBV 既往感染例では、従来は臨床的には疾病の治癒状態と考えられてきたが、肝臓や末梢血単核球内では低レベルながら HBV-DNA の複製が長時間持続し、リツキシマブ (retuximab) などの免疫抑制作用のある薬剤の投与により、HBV の再活性化と重症肝炎が発生することも明らかになっている¹⁾ (レベル III)。このような既往感染例からの HBV 再活性化を de novo B 型肝炎と呼び、その頻度は移植後やリツキシマブを含む併用化学療法などを受けた高リスク群で 10~20%、通常の全身化学療法では 1.0~2.7% と報告されている¹⁾ (レベル V)。HBV 再活性化には不明な点も多いものの、がん化学療法薬や免疫抑制薬の投与により HBV が免疫系のサーベイランスから逃れ肝細胞内で増殖し、主には治療終了後に生じる cytotoxic T cell の rebound immune response により、広範な感染肝細胞の破壊を伴う重症肝炎が惹起されるものと考えられている。また HBV 遺伝子には glucocorticoid enhancement element が存在し、ステロイドにより直接的にウイルス複製が助長されることも要因の一つとされている¹⁾ (レベル V)。

初発膠芽腫において Stupp プロトコールの放射線化学療法後早期に、HBV の再活性化を来たし、重症肝炎を呈した症例が 4 例報告されている²⁵⁾ (いずれもレベル IV)。4 例中 3 例で初期治療前の HBs 抗原が陽性、1 例は不明であり、ステロイド使用・不使用、使用状況の詳細も記載されていない。そのためテモゾロミド (temozolomide) によるリンパ球減少、特に CD4 陽性細胞の細胞数低下・機能低下が直接 HBV 再活性化に関連しているとは断定できないが、4 例中 1 例は重症肝炎により死亡していることや、HBV 再活性化による重症肝炎は致死率が高いことは衆知の事実であるため、テモゾロミド使用に際しては HBV 再活性化について十分な注意喚起が必要である。

我が国における HBV 感染者は総人口の 0.8%、約 100 万人程度存在すると推定されており、厚生労働省「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究班」および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の合同ワーキンググループは、「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」を策定している¹⁾ (レベル III)。それによれば、免疫抑制・化学療法を受ける全患者に対して HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のスクリーニング検査を行い、HBs 抗原陽性例すなわち HBV キャリアでは肝臓専門医と十分な連携を取りながら抗ウイルス薬の投与を行うよう推奨されている。一方、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の HBV 既往感染例については、HBV-DNA 定量の定期的なモニタリングを行

うこととしている。すなわち、de novo B型肝炎ではその発症に先立ってHBV-DNA量が上昇するため、HBV-DNA量が検出感度以上になった時点で直ちに抗ウイルス薬投与を開始するとされている。また、de novo B型肝炎の多くががん薬物療法の終了後に発症しているため、HBV-DNAのモニタリングは治療期間中および終了後も少なくとも12カ月まで継続すべきとしている。これら記載は臨床試験からの知見の裏打ちには乏しいが、HBV再活性化による重症肝炎は致死率が高いことから、上記「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に沿った対応が望ましい¹⁾。

◆文献

- 1) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 他. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 肝臓. 2009;50(1):38-42(レベルV)
- 2) Chheda MG, Drappatz J, Greenberger NJ, et al. Hepatitis B reactivation during glioblastoma treatment with temozolomide: a cautionary note. Neurology. 2007;68(12):955-956(レベルIV)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17372135>.
- 3) Grewal J, Dellinger CA, Yung WK. Fatal reactivation of hepatitis B with temozolomide. N Engl J Med. 2007;356(15):1591-1592(レベルIV)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429098>.
- 4) Fujimoto Y, Hashimoto N, Kinoshita M, et al. Hepatitis B virus reactivation associated with temozolomide for malignant glioma: a case report and recommendation for prophylaxis. Int J Clin Oncol. 2012;17(3):290-293(レベルIV)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21809177>.
- 5) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after glioblastoma treatment with temozolomide—case report. Neurol Med Chir(Tokyo). 2011;51(10):728-731(レベルIV)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027252>.

B ニトロソウレア系薬剤

推奨 5

初発成人膠芽腫に対してニムスチン単剤あるいはニムスチンを含む化学療法を用いる。(推奨グレード C1)

解説

1980年のWalkerらの報告で、悪性神経膠腫に対してニトロソウレア系薬剤と放射線治療を含む治療法の予後が良好な傾向にあったことから、米国を中心に、神経膠腫に対してはニトロソウレア系薬剤 [カルムスチン (carmustine : BCNU), セムスチン (semustine : methyl-CCNU), ロムスチン (lomustine : CCNU)] が中心的な治療薬となった¹⁾ (レベルIII)。1993年、初発退形成星細胞腫 (2,362例)、膠芽腫 (3,004例) を対象とした大規模なメタアナリシ

スが行われ、放射線治療にニトロソウレア系薬剤を併用することにより、1年生存割合が10.1%上昇した（95%CI：6.8-13.3%）という報告がなされた²⁾（レベルIa）。以降、ニトロソウレア系薬剤を併用する化学放射線療法が世界的に初発退形成星細胞腫および膠芽腫に対する標準治療であると考えられるようになった。日本では、2006年にテモゾロミド（temozolomide）が保険適用となるまで放射線治療と国内承認薬であるニムスチン（nimustine：ACNU）の併用療法が膠芽腫において、第Ⅲ相試験はなされていないものの、いわばみなし標準治療として広く行われていた³⁻⁵⁾（いずれもレベルⅢ）。

ニムスチンを含む化学療法は膠芽腫に対して一定の効果は示しているものの、テモゾロミドとの抗腫瘍効果を比較する第Ⅲ相試験や放射線治療への上乗せ効果を検証する第Ⅲ相試験は行われていない。またニムスチンを含む化学療法はテモゾロミドに比べ有害事象が強い傾向があるという側面もある。以下に、成人初発膠芽腫に対して放射線治療とニムスチン単独、あるいはニムスチンを含む化学療法の効果を評価した臨床研究を紹介する。

京都脳腫瘍グループは、97例の初発膠芽腫に対して、放射線治療（60 Gy）とニムスチン（60 mg/m² 第1治療日）、カルボプラチン（carboplatine）（110 mg/m² 第1治療日）、ビンクリスチン（vincristine）（0.6 mg/m² 第1・8・15治療日）、インターフェロン-β（interferon-β）（10 μg/日、週3回、第1週から第7週まで）併用化学療法の効果と安全性を第Ⅱ相試験で検討した。グレード3以上の毒性は10~20%を示した。無増悪生存期間中央値は10カ月（95%CI：8-12）であり、生存期間中央値は16カ月（95%CI：13-20）であった⁶⁾（レベルⅡa）。

ドイツのNeuro-Oncology Workingグループ（NOA）は、初発悪性神経膠腫患者に対して標準的放射線療法に併用する化学療法をニムスチン+シタラビン（cytarabine：Ara-C）群とニムスチン+テニポシド（teniposide：VM26）群の2群にランダム化割り付けする第Ⅲ相試験を計画した（NOA-01）。1994~2000年まで、375例の患者が登録され、初発膠芽腫おける生存期間中央値はそれぞれ15.7カ月と17.3カ月、2年生存割合はそれぞれ29%と25%であり、両群間に有意差を認めなかった（HR=1.02, p=0.889）⁷⁾（レベルⅡb）。

また、英国では1988~1997年の間に15施設で悪性神経膠腫674例の患者を対象にランダム化比較試験が行われた。放射線治療単独群と放射線治療に併用してPCV療法（プロカルバジン（procarbazine）100 mg/m² 第1~10治療日、ロムスチン100 mg/m² 第1治療日、ビンクリスチン1.5 mg/m²（最大2 mg）第1・8・15治療日）を6週間ごとに施行する2群を設定し、PCV療法の上乗せ効果を検証した。放射線単独治療群310例、PCV療法併用群307例が登録され、生存期間中央値は放射線単独治療群9.5カ月に対してPCV療法併用群10カ月であり、両者の間に有意差はなかった（HR=0.95, 95%CI：0.81-1.11, p=0.50）。よって、悪性神経膠腫に対してPCV療法は有意な上乗せ効果を示すことはできなかった⁸⁾（レベルⅡb）。

Japan Clinical Oncology Group（JCOG）は、悪性神経膠腫（星細胞腫 gradeⅢ/Ⅳ）に対して放射線治療に加えてニムスチン80 mg/m²を第1および第36治療日に投与する対象治療群（A群）とプロカルバジン80 mg/m²（第1~10治療日および第36~45治療日連日投与）

＋ニムスチン 80 mg/m²（第 8 および第 43 治療日）を投与する試験治療群（B 群）の 2 群を比較検討した（JCOG0305）。維持療法として、それぞれの化学療法を 56 日ごとに 12 サイクル繰り返す予定とした。19 施設より 111 例が登録された。膠芽腫に限れば生存期間中央値は A 群（40 例）16.2 カ月、B 群（41 例）18.7 カ月、無増悪生存期間中央値は A 群 6.0 カ月、B 群 6.3 カ月であった。全生存期間では両群間に有意差は認められなかった。有害事象として、グレード 3 以上の白血球減少は、A 群 38.9%、B 群 73.2%、血小板減少は A 群 5.6%、B 群 50.0% に観察された⁹⁾（レベル II a）。

<注意>

カルムスチン（carmustine：BCNU）：注射薬は国内未承認、徐放性ポリマーは悪性神経膠腫に対して承認

セムスチン（semustine：methyl-CCNU）：国内未承認

ロムスチン（lomustine：CCNU）：国内未承認

カルボプラチン（carboplatin）：膠芽腫に対しては適応外使用

シタラビン（cytarabin：Ara-C）：膠芽腫に対しては適応外使用

テニポシド（teniposide：VM26）：国内未承認

◆文献

- 1) 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(23):1323-1329(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7001230>.
- 2) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, et al. Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer.* 1993;71(8):2585-2597(レベル Ia)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8453582>.
- 3) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg.* 1986;64(1):53-57(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3455717>.
- 4) Matsutani M, Nakamura O, Nakamura M, et al. Radiation therapy combined with radiosensitizing agents for cerebral glioblastoma in adults. *J Neurooncol.* 1994;19(3):227-237(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7807173>.
- 5) Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, et al. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir (Wien)* . 1994;127(1-2):55-59(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942182>.
- 6) Aoki T, Takahashi JA, Ueba T, et al. Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group. *J Neurosurg.* 2006;105(3):385-391(レ

ベル II a)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16961130>.

- 7) Weller M, Muller B, Koch R, et al. Neuro-Oncology Working Group 01 trial of nimustine plus teniposide versus nimustine plus cytarabine chemotherapy in addition to involved-field radiotherapy in the first-line treatment of malignant glioma. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3276-3284(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12947063>.
- 8) Medical Research Council Brain Tumor Working P. Randomized trial of procarbazine, lomustine, and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: a Medical Research Council trial. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):509-518(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208845>.
- 9) Shibui S, Narita Y, Mizusawa J, et al. Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(2):511-521(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228988>.

C インターフェロン-β

推奨 6

成人初発膠芽腫患者に対して、Stupp プロトコールへのインターフェロン-β の併用投与を行わない。(推奨グレード C2)

解説

強い抗ウイルス作用を有する生理活性物質として同定された I 型インターフェロン(interferon α/β) は、抗腫瘍作用を含めた様々な作用を示し、1980 年頃より、国内外で膠芽腫・悪性神経膠腫治療に使用されてきた¹⁾(レベル II a)。1994 年、Yoshida らは過去 20 年間において放射線とニムスチンとインターフェロン-β の併用で治療を行った悪性神経膠腫 175 例(110 例の膠芽腫と 65 例の退形成星状細胞腫)の長期成績を後方視的に解析し報告した。完全寛解例(全摘出例と治療による完全反応例を含む)は 23%であり、完全寛解例の 3 年および 5 年生存割合はそれぞれ 42%と 24%であった。問題となる有害事象は観察されなかった²⁾(レベル III)。2006 年には Colman らが初発膠芽腫 109 例に対するインターフェロン-β の補助療法の第 II 相試験の結果を報告した。初発膠芽腫に対して手術後放射線治療を行い、その後インターフェロン-β (600 万単位/body, 筋肉内投与)を週 3 回投与した。生存期間中央値は 13.4 カ月であり、同施設での historical control に比較して有意差はないものの生存期間が延長する傾向を認めた(HR=1.27, 95%CI:0.94-1.63, p=0.19)³⁾(レベル II a)。

一方、Natsume らは、ヒトグリオーマ細胞株に於いて、インターフェロン-β が p53 の誘導を介して O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)の発現を抑制し、グリオーマ細胞のテモゾロミド感受性を高めることを示した⁴⁾。また、in vivo モデルにおいてもインターフェロン-β はテモゾロミドの治療効果を高めることを示した⁵⁾。

これらの臨床研究結果や基礎実験のデータから、現在の標準治療である **Stupp** プロトコールにインターフェロン-β を併用することで、さらなる治療効果が得られる可能性が仮説として提唱され、本邦でインターフェロン-β とテモゾロミド併用療法の第 I 相試験 (**INTEGRA study**) が行われた⁶⁾。初発および再発悪性神経膠腫(膠芽腫, 退形成性星細胞腫, または, 退形成性乏突起膠細胞系腫瘍)を対象とし、**Stupp** プロトコールの放射線・テモゾロミド併用療法期にインターフェロン-β (300 万単位/回, 隔日週 3 回点滴静注)を併用, 維持治療期にはテモゾロミド(5 日間投与, 28 日間隔)にインターフェロン-β(300 万単位/回/日, 28 日間隔)を併用し, 6 サイクル以上施行することとした。初発例には導入・維持治療両方が, 再発例には維持治療が行われた。その結果, 有害事象は, 初回再発退形成性星細胞腫に対するテモゾロミド単独療法の国内第 II 相試験と比べて大きな違いはなく, 同治療の安全性は認容できると考えられた⁶⁾ (レベル II b)。さらに, **Motomura** らによる, 初発成人膠芽腫連続 68 症例の後方視的解析では, 対照群(**Stupp**プロトコール)の生存期間中央値 12.7 カ月に対しインターフェロン-β 併用群は 19.9 カ月であった⁷⁾(レベル III)。特に予後不良と考えられる **MGMT** プロモーター非メチル化症例に限定した解析でも, 生存期間中央値は対照群 12.5 カ月に対し, インターフェロン-β 併用群は 17.2 カ月で生存期間延長効果を認めた。多変量解析では, インターフェロン-β の併用は, 独立した予後予測因子であった。

これらの結果を踏まえ, 2010 年 4 月より, 初発成人膠芽腫(20~75 歳)に対する, インターフェロン-β +テモゾロミド併用化学放射線療法の **Stupp**プロトコールに対する優越性を探索する多施設共同ランダム化第 II 相試験 (**JCOG0911**) が行われた⁸⁾ (レベル Ib)。122 名が登録され, 試験治療群には導入治療部分の **Stupp** プロトコールにインターフェロン-β (300 万単位/回, 隔日週 3 回点滴静注)を併用, 維持治療は **Stupp** プロトコールの維持化学療法部分にインターフェロン-β (300 万単位/回/日, 28 日間隔)を併用し, 2 年間継続することとした。対照群は **Stupp** プロトコールを 2 年間継続することとした。生存期間中央値は対照群 20.3 カ月に対してインターフェロン-β 群 24 カ月で, 試験治療の優越性は示されなかった(HR 1.00, 95% CI 0.65–1.55; one-sided log rank p = 0.51)。無増悪生存期間中央値は, 対照群 10.1 カ月に対してインターフェロン-β 群 8.5 カ月であった(HR 1.25, 95% CI 0.85–1.84; two-sided p = 0.25)。サブグループ解析にて, 男性, 若年(49 歳以下), **ECOG PS0** の患者において, 試験治療群で生存期間が延長されたが有意差は認めなかった。好中球減少やリンパ球減少などの有害事象が試験治療群で多く観察された⁸⁾ (レベル Ib)。

◆文献

- 1) 永井政勝. 悪性脳腫瘍に対する BRM 療法の進歩. 癌と化学療法. 1991;18(2):188-94(レベル II a)
- 2) Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, et al. Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. Acta Neurochir(Wien). 1994;127(1-2):55-59(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7942182>.
- 3) Colman H, Berkey BA, Maor MH, et al. Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant

- interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(3):818-824(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16887285>.
- 4) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, et al. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res.* 2005;65(17):7573-7579
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140920>.
- 5) Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, et al. A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(4):653-659
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564708>.
- 6) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study) : the final report. *J Neurooncol.* 2011;104(2):573-577(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327711>.
- 7) Motomura K, Natsume A, Kishida Y, et al. Benefits of interferon-β and temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: A multicenter study. *Cancer.* 2011;117(8):1721-1730
 (レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472719>.
- 8) JCOG0911 : <http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html> (レベル Ib)

D カルムスチン徐放性ポリマー

推奨 7

成人初発膠芽腫手術においてカルムスチン徐放性ポリマーを留置する。(推奨グレード C1)

解説

悪性神経膠腫の化学療法は、全身毒性などの限界より高濃度薬剤を腫瘍へ十分に到達させることが困難である。Sipos らのグループは、生物分解性ポリマーにがん化学療法薬を包み込んで局所的に徐放する方法を開発した¹⁾ (レベル II b)。

続いて同薬が初発悪性神経膠腫 (grade III/IV) 患者においても有効なことを検証するためのランダム化比較試験が施行された。同意取得後、手術前にカルムスチン (carmustine: BCNU) 徐放性ポリマー処置群とプラセボ群にランダム化割り付けされた患者において、摘出術中の迅速病理診断で悪性神経膠腫の疑いと診断された場合、カルムスチン徐放性ポリマーまたはプラセボが腫瘍摘出腔に留置された。両群で 244 例が登録され、全例に手術後 60 Gy の放射線治療が行われた。生存期間中央値はカルムスチン徐放性ポリマー群で 13.9 カ月、プラセボ群 11.6 カ月であり、有意差をもってカルムスチン徐放性ポリマー群が優れていた (HR=0.71, 95% CI : 0.52-0.96, p=0.03)。また、有害事象に大きな差は観察されなかった²⁾ (レベル Ib)。ただし、膠芽腫に限っての解析 (カルムスチン徐放性ポリマー群 101 例、プラセボ群 106 例) では全生存期間に有意差は認められなかった (HR=0.76, 95% CI : 0.55-1.05, p=0.10)。

上記以外の成人初発膠芽腫に対するカルムスチン徐放性ポリマー留置を含めた治療成績の

検討は後方視的なものである。Johns Hopkins Hospital からの報告では初発膠芽腫に対しカルムスチン徐放性ポリマー留置後放射線治療を行った 78 例の生存期間中央値 12.4 カ月、カルムスチン徐放性ポリマー留置後 Stupp プロトコールを施行した 30 例の生存期間中央値 20.7 カ月であった³⁾（レベルⅢ）。Göttingen University からの報告では 44 例の成人初発膠芽腫に対し、カルムスチン徐放性ポリマー留置後 Stupp プロトコールを施行した場合、無病生存期間中央値 7.0 カ月、生存期間中央値 12.7 カ月であった⁴⁾（レベルⅢ）。さらにこれらを含めた臨床研究を総括した報告によれば、成人膠芽腫新規診断例に対してカルムスチン徐放性ポリマー留置を含む化学放射線治療成績は概ね良好であるが、予後因子にばらつきが有り、Stupp プロトコールと前方視的な比較検証はなされておらず、あくまで後方視的研究という制限をもって評価すべき結果となっている⁵⁾（レベルⅢ）。

一方で徐放性ポリマー製剤留置後の本剤の CT/MRI 上の特徴的な経時的変化や air 形成^{6,7)}（いずれもレベルⅢ）、摘出腔の進行性増大⁸⁾（レベルⅢ）といった諸現象、本剤留置後、周囲脳実質の浮腫増強、手術創治癒遷延、髄液漏、頭蓋内感染、BCNU 成分の脳室系への拡散等も留意すべき項目である^{5,8,9)}（いずれもレベルⅢ）。

◆文献

- 1) Sipos EP, Tyler B, Piantadosi S, et al. Optimizing interstitial delivery of BCNU from controlled release polymers for the treatment of brain tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;39(5):383-389(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9054951>.
- 2) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable car-mustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003;5(2):79-88(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12672279>.
- 3) McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 2009;110(3):583-588(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19046047>.
- 4) Bock HC, Puchner MJ, Lohmann F, et al. First-line treatment of malignant glioma with carmustine implants followed by concomitant radiochemotherapy: a multicenter experience. *Neurosurg Rev.* 2010;33(4):441-449(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20706757>.
- 5) Gutenberg A, Lumenta CB, Braunsdorf WE, et al. The combination of carmustine wafers and temozolomide for the treatment of malignant gliomas. A comprehensive review of the rationale and clinical experience. *J Neurooncol.* 2013;113(2):163-174(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23535992>.
- 6) Hammoud DA, Belden CJ, Ho AC, et al. The surgical bed after BCNU polymer wafer placement for recurrent glioma: serial assessment on CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1469-1475(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12704070>.
- 7) Prager JM, Grenier Y, Cozzens JW, et al. Serial CT and MR imaging of carmustine

wafers. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(1):119-123(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10669235>.

- 8) Della Puppa A, Rossetto M, Ciccarino P, et al. The first 3 months after BCNU wafers implantation in high-grade glioma patients: clinical and radiological considerations on a clinical series. Acta Neuro-chir(Wien). 2010;152(11):1923-1931(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20703889>.
- 9) De Bonis P, Anile C, Pompucci A, et al. Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. Acta Neurochir(Wien). 2012;154(8):1371-1378(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718138>.

E 血管新生阻害薬

推奨 8

成人初発膠芽腫患者に対して、Stupp プロトコールにベバシズマブの併用を考慮してもよい。
 (推奨グレード C1)

解説

ベバシズマブ (bevacizumab) は血管上皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体であり、我が国では初発および再発の悪性神経膠腫の他、大腸がん、肺がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がんに対する治療薬として承認を得ている薬剤である。成人初発膠芽腫に対するベバシズマブの Stupp プロトコールへの上乗せ効果を二重盲検法で検証したランダム化第Ⅲ相試験は AVAglio 試験と RTOG0825 試験の 2 つであり、いずれもその結果が 2014 年に発表された^{1,2)}。

AVAglio 試験では、co-primary endpoints の 1 つである無増悪生存期間は、中央値でプラセボ群 6.2 カ月、ベバシズマブ群 10.6 カ月であり、HR 0.64 (95%CI : 0.55-0.74, $p < 0.0001$) とベバシズマブ群において有意な延長を認めた¹⁾ (レベル Ib)。このベバシズマブ群での無増悪生存期間の延長は、サブグループ横断的に認めていた。もう 1 つの primary endpoint である全生存期間は、中央値でプラセボ群 16.7 カ月、ベバシズマブ群 16.8 カ月、HR 0.88 (95% CI : 0.76-1.02, $p = 0.010$) と両群に有意差を認めなかった。

RTOG0825 試験では、主要評価項目の 1 つである無増悪生存期間は、中央値でプラセボ群 7.3 カ月、ベバシズマブ群 10.3 カ月であり、HR 0.79 (95%CI : 0.66-0.94, $p = 0.007$) という AVAglio 試験と同様の結果であった²⁾ (レベル Ib)。しかし、RTOG0825 試験では無増悪生存期間に関してあらかじめ有意水準を両側検定で $p < 0.004$ と設定しているため、この結果は統計学的に有意水準には達していないと判定された。もう 1 つの主要評価項目である全生存期間は、中央値でプラセボ群 16.1 カ月、ベバシズマブ群 15.7 カ月、HR 1.13 (95%CI : 0.97-1.37, $p = 0.21$) と有意差を認めなかった。

このように 2 つの試験において、無増悪生存期間と全生存期間は数値としてはほぼ一致した結果が得られ、主要評価項目のうち無増悪生存期間はベバシズマブ群で一定の延長を認めた。

しかしながら、両試験の画像上の無増悪生存期間が、特に血管新生阻害療法の画像評価による病変の真の増悪の判定での弱点が指摘されている MacDonald 基準により測定されていることから、結果の解釈には注意が必要である。実際、より厳密なエンドポイントとされる全生存期間は、いずれの試験でも上乗せ効果を確認できなかった。なお、クロスオーバーの比率、すなわちプラセボ群において再発時にベバシズマブを使用している症例の割合は、AVAglio 試験では約 30%、RTOG0825 試験では約 50% ではないため、これらの試験から再発時にベバシズマブを初めて投与することの全生存期間への影響を判断することは難しい。

QOL の検討においては、2 つの試験での評価結果が一致しなかった。AVAglio 試験では、secondary endpoint の 1 つとして QOL 解析を掲げ、health-related QOL に関する EORTC QLQ-C30 と脳腫瘍特異的な指標である BN20 を評価の指標とした。主な解析項目として QLQ-C30 では全般的健康状態、身体機能、社会生活機能を、BN20 では運動機能、コミュニケーション能力の 5 項目と事前に設定し経時的に測定したのに加え、その他の 21 項目についても評価を行った³⁾ (レベル III)。質問票のスコア (100 点満点換算) が試験前のベースラインから、10 点以上低下した場合を悪化と定めた。悪化までの期間をプラセボ群とベバシズマブ群で比較したところ、上記 5 つの項目すべてにおいてベバシズマブ群で悪化までの期間が延長しており ($p < 0.001$)、その他 21 項目についても、ベバシズマブで有意に悪化までの期間が延長していた ($p < 0.05$)。ただし、ほとんどの項目でベースラインからの低下は 10 点未満で、両群ともに臨床的に意味のあるほどの変化を認めなかった。Health-related QOL の低下は再発進行時に認めており、無増悪の間はベバシズマブ上乗せが health-related QOL に与える影響は特になかった。屋内生活の自立が可能な目安とされる KPS 70 以上の状態が、中央値でプラセボ群 6 カ月に対してベバシズマブ群 9 カ月と 3 カ月延長した。ベバシズマブ群の方が、ステロイドを必要とする患者が少なかった。

一方、RTOG0825 試験では、附随研究として臨床症状評価に MD Anderson 症状評価表-脳腫瘍版 (MDASI-BT) を、認知機能評価に HVLTR、TMT、COWA を、QOL の評価に EORTC QLQ-C30/BN20 を用い、これらの指標を同一症例で経時的に追跡評価した。事前に定めたプロトコルに従い PD となった症例はその時点からこの解析から除外されている。その結果、ベバシズマブ群において経時的にこれらいずれのスコアも悪化する傾向が認められた。

このように両試験とも無増悪生存期間はベバシズマブ投与によって延長しているにもかかわらず、health-related QOL 評価、認知機能評価の結果は、2 つの試験で一致しなかった。その原因には、QOL 解析方法の違いが挙げられているが、その他に調査票回収率など調査のコンプライアンスの関与も考えられる。AVAglio 試験では QOL 検査が副次評価項目であったため、試験開始後 1 年の時点ではほぼ 8 割の患者で施行されているが、RTOG0825 試験では QOL 解析は附随研究に位置づけられており、試験開始から 34~46 週の時点での検査結果回収率が約 5 割に留まっている。ただし、health-related QOL に関しては、再発進行に伴い増悪した患者を除けば、両試験ともベバシズマブ上乗せによる改善は認めないという点で、共通した結果であった。

有害事象について AVAglio 試験では、重篤な有害事象は、プラセボ群 (25.6%) よりベバシズマブ群 (38.8%) で有意に多く認め (p < 0.001)、同様に、グレード 3 以上の有害事象は、プラセボ群 (51.3%) よりベバシズマブ群 (66.8%) で有意に多く認めた (p < 0.001)。ベバシズマブ群において高血圧 (グレード 3 以上: 11.3%) や蛋白尿 (同: 5.4%) がプラセボ群に比べて多く観察された。また動脈塞栓血栓症もグレード 3 以上の症例が 5.0%とプラセボ群の 1.3%より多かった (p = 0.003)。その他のベバシズマブ群でより多く観察された重篤な有害事象は、出血、創傷治癒合併症、消化管穿孔、うっ血性心不全であった。RTOG0825 試験では、ベバシズマブ群で多くみられた化学放射線療法時の重篤な有害事象は、好中球減少 (7.3% vs. 3.7%) と血栓塞栓症 (10.2% vs. 7.7%) であり、維持療法中の重篤な有害事象もベバシズマブ群で多く、高血圧 (4.2% vs. 0.9%)、血栓塞栓症 (7.7% vs. 4.7%)、創傷治癒障害 (1.5% vs. 0.9%)、疲労 (13.1% vs. 9.0%)、消化管穿孔 (1.2% vs. 0.4%)、出血 (1.5% vs. 0.9%)、好中球減少 (10.0% vs. 5.1%) であった。このように、両試験の有害事象プロファイルは類似した結果であり、ベバシズマブ群では重篤な有害事象が多く観察された。ただし、AVAglio 試験データの有害事象を中心とした解析では、これら有害事象は、標準治療や再手術の施行の障害になるほどのものではないとの結果も報告されている⁴⁾ (レベル III)。

このように、両試験ともに全生存期間の延長が認められないため、ベバシズマブ投与により効果を認めるサブグループを同定することが重要と考えられる。AVAglio 試験で増悪時に治療が行われなかった症例を解析すると、ベバシズマブ投与群での全生存期間の延長を認めるため、増悪時に治療ができそうもない初発膠芽腫患者に対しては、Stupp プロトコールへの上乗せ効果が期待できる可能性があると考えられた⁵⁾ (レベル III)。また、AVAglio 試験にて収集した腫瘍検体の遺伝子発現解析から proneural, mesenchymal, proliferative, unclassified 群に分けて予後との関連を検証したところ、IDH1 wild-type の proneural type でベバシズマブ上乗せ効果が認められた (全生存期間 12.8 カ月 vs. 17.1 カ月, p = 0.002)⁶⁾ (レベル III)。これにより、初発膠芽腫では IDH1 wild-type の proneural type がベバシズマブの治療効果予測因子であることが示唆されたが、この結果が実臨床に反映されるためには、proneural type を同定しうる比較的容易な検査法の開発が必要であり、また他のコホートにおける validation も望ましく、現時点での臨床的な有用性は限定的である。

◆文献

- 1) Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370: 709-722(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24552318>.
- 2) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370: 699-708(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24552317>.
- 3) Taphoorn MJ, Henriksson R, Bottomley A, et al. Health-Related Quality of Life in a Randomized Phase III Study of Bevacizumab, Temozolomide, and Radiotherapy in Newly Diagnosed Glioblastoma. J Clin Oncol. 2015; 33: 2166-2175(レベル III)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014298>.

- 4) Saran F, Chinot OL, Henriksson R, et al. Bevacizumab, temozolomide, and radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma: comprehensive safety results during and after first-line therapy. Neuro Oncol. 2016; 18: 991-1001(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809751>.
- 5) Chinot OL, Nishikawa R, Mason W, et al. Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. Neuro Oncol. 2016; 18: 1313-1318(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006178>.
- 6) Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, et al. Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. J Clin Oncol. 2015; 33: 2735-2744(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26124478>.

CQ4 悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法は有効か？

推奨

悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対して、開頭腫瘍摘出術の際のタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

解説

光線力学的治療（photodynamic therapy）は、光感受性物質（photosensitizer）と低出力レーザーの光線力学的反応で発生する一重項酸素の細胞障害を用いる治療である。光線力学的治療は、我が国では、肺癌、食道癌、胃癌、子宮頸癌／異形成、加齢黄斑変性症、悪性脳腫瘍に対する治療として承認を得ている。悪性神経膠腫（初発・再発）を含めた悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的療法の効果を検証した臨床試験は以下に記載する 2 報告^{1,2)}のみであり、ランダム化第Ⅲ相試験による有効性の検討は実施されていない。

Akimoto らは、2006 年から 2008 年まで単施設で腫瘍摘出術と腫瘍浸潤脳領域に対するタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療の安全性と有効性を検討した¹⁾（レベルⅡb）。Eloquent area への浸潤を認め、全摘出不能である初発悪性神経膠腫 6 例、再発悪性神経膠腫 8 例を対象とした。初発悪性神経膠腫においては奏効率 80%であり、無増悪生存期間中央値 23 カ月であった。初発膠芽腫 4 例では無増悪生存期間中央値 18 カ月、全生存期間中央値 31 カ月であった。再発悪性神経膠腫では奏効率 25%、無増悪生存期間中央値 3 カ月、全生存期間中央値 9 カ月であった。光線力学的治療に伴う有害事象を認めなかった。

Muragaki らは、2 施設において初発悪性神経膠腫 21 例、再発悪性神経膠腫 1 例を対象にタラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療の安全性と有効性を治験にて検討した²⁾（レベルⅡa）。全症例においては全生存期間中央値 27.9 カ月、無増悪生存期間中央値 20 カ月、局所無増悪生存期間中央値 22.5 カ月であった。初発膠芽腫 13 例においては、全生存期間中央値 24.8 カ月、無増悪生存期間中央値 12 カ月、局所無増悪生存期間中央値 20 カ月であった。タラポルフィンナトリウムを投与された 27 例で関連の可能性が低い有害事象が 22.2%に認められた。皮膚の有害事象は 7.4%で認められた。これらの臨床試験結果から、タラポルフィンナトリウムと半導体レーザーを用いた光線力学的治療に大きな有害事象は生じることなく安全性が認められた。特に初発膠芽腫に対する有効性が示唆される。本試験結果に基づいて 2013 年に悪性脳腫瘍に対するタラポルフィンナトリウムを用いた光線力学的療法が我が国で承認された。

◆文献

- 1) Akimoto J, Haraoka J, Aizawa K: Preliminary clinical report on safety and efficacy of photodynamic therapy using talaporfin sodium for malignant gliomas. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 9:91-99, 2012(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22594978>.
- 2) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, et al: Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg* 119:845-852, 2013(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23952800>.

CQ5 膠芽腫に対する、交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用は有効か？

推奨

初発テント上膠芽腫に対して手術と化学放射線療法の初期治療後、化学療法の維持療法時に交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）の使用追加を考慮する。（推奨グレード B）

解説

交流電場療法は有糸分裂中の細胞を標的とした 2 方向の腫瘍治療電場（Tumor Treatment Fields : TTF）を順次印加する治療法である。この交流電場が有糸分裂中期の核分裂停止を誘発し、有糸分裂後期～終期に、高分子／細胞小器官を細胞分裂溝に押しやり構造的破壊を誘発するという。交流電場療法の効果は方向性や強度および周波数に依存し、基礎実験では膠芽腫の適正周波数は 200kHz で強度は $\geq 1\text{V/cm}$ であった。臨床的に最低 4 週間効果的な治療を継続する必要があると考えられている。

初発膠芽腫患者において、NovoTTF-100A システム + テモゾロミド治療をテモゾロミド単独治療と比較する第 III 相試験（EF-14）が実施された。標準治療であるテモゾロミド併用化学放射線療法の初期治療の 4～7 週間後 2:1 にランダム化され、NovoTTF-100A システム+ テモゾロミド維持治療 6 クール群（試験群）とテモゾロミド維持治療 6 クール群（対照群）の治療を行った。初回再発後、試験群は NovoTTF-100A システム + セカンドライン治療（化学療法±手術±SRS）、対照群はセカンドライン治療を 24 カ月後あるいは 2 度目の増悪まで施行した¹⁾。

試験は 315 例（210 例 vs. 105 例）を対象とした中間解析の結果、FDA から早期の有効中止を勧告された。最終的に 695 例（466 例 vs. 229 例）が解析対象となり、主要評価項目であるランダム化からの無増悪生存期間中央値が、試験群 7.2 カ月 が対照群 4.0 カ月と比較し有意に長かった（HR = 0.621, p = 0.0013）。また副次評価項目である生存期間中央値も試験群が 20.5 カ月 で、対照群の 15.6 カ月と比較し有意に長く（HR = 0.666, p = 0.0042）、2 年生存率も有意に高かった（48% vs 32%; p = 0.0058）。また、試験群は対照群と比較し重篤な有害事象発生の有意な増加はなく、最も一般的（ $\geq 10\%$ ）な有害事象は、血小板減少症、貧血、便秘、嘔吐、疲労、医療機器装着部位の反応、頭痛、痙攣、鬱状態であり、NovoTTF-100A システムに関連した最も一般的な有害事象は、軽度から中等度の皮膚有害事象だった¹⁾（レベル Ib）。

これらの結果より、オープン試験という批判はあるものの前向きランダム化試験によって無増悪生存期間中央値、生存期間中央値共に有意な延長を示した治療法であり、米国の NCCN® ガイドラインで初発膠芽腫の標準的治療の選択肢として推奨されている（カテゴリー 2A）。本邦での臨床経験は少ないものの物理力を使用した本治療法であるため薬剤のような人種特有の有害事象は考えにくい。医療経済の議論はあるが、初発膠芽腫患者での使用が推奨される。

EF-14 試験に先立ち、237 例の再発膠芽腫患者に対してランダム化第 III 相試験（EF-11 試験）が施行された。NovoTTF-100A システム単独群（120 例）と医師選択の化学療法群（117 例）を多施設でランダム化比較したところ、生存期間中央値が試験群 6.6 カ月、対照群が 6.0 カ月と有意差を認めなかった（ $p = 0.27$ ）²⁾（レベル Ib）。NovoTTF-100A システムの優越性は証明できなかったものの、効果が同等であった化学療法と比較して有害事象が軽度であり、日米両国で再発膠芽腫を適応に薬事承認された。

この米国承認後に NovoTTF-100A システムを使用した 457 人の再発膠芽腫患者に関する市販後調査（PRiDe 試験）報告がある。交流電場腫瘍治療システムによる生存の明確な予後予測因子はコンプライアンスであり、1 日あたり 18 時間以上の使用群が 18 時間未満群と比較し生存期間が長かった。また、初回再発群が 2 回目や 3 回目以上再発群と比較し成績が良好であった³⁾（レベル III）。

以上から、再発膠芽腫患者については、治療選択肢の一つと考えられる。

<注意>

交流電場腫瘍治療システム（NovoTTF-100A システム）：薬事承認されているが、再発膠芽腫への保険適応なし(自費)

◆文献

- 1) Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;314(23):2535-2543(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26670971>.
- 2) Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. Eur J Cancer. 2012;48(14):2192-2202(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608262>.
- 3) Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). Semin Oncol. 2014;41(5)(suppl 6):S4-S13(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213869>.

CQ6 成人再発膠芽腫に対する治療はどのように行うか？

A 手術

推奨 1

症例によっては、再発膠芽腫に対して再手術を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

解説

再発膠芽腫に対する再摘出術は、腫瘍塊によって生じている症状軽減のみならず、ステロイド投与量の減量や併用する追加療法の効果を高める意義が指摘されている。高い術前 PS (KPS 70 以上)・全摘出・若年者 (50 歳未満)・初発から再発までの期間が長いこと (6 カ月以上), 等を満たす症例が、再手術により生存期間が延長されると報告されてきた^{1,2)} (いずれもレベル III)。しかし、いずれも初発膠芽腫に比較してさらに不均一な症例群を対象とした後方視的検討であり、再発膠芽腫に対する再手術の意義は確立していない。

Park らは NIH recurrent GBM scale を用いて、再発膠芽腫に対する手術適応を検討した。NIH recurrent GBM scale とは、KPS score が 80% 以下・腫瘍容積が 50 cm³ 以上・MSM (motor-speech-middle cerebral artery) score (推定される運動・言語領域及び M1-M2 segment を含むかどうか) が 2 以上という 3 項目について、それぞれ 1 point を与え、0~3 points まで 4 段階に分類する方法である。まず National Institutes of Health (NIH) における 34 例の連続再発膠芽腫症例に関して、この NIH recurrent GBM scale と再発後の生存期間を検討後、Brigham and Women's Hospital (BWH) における 109 例の連続再発膠芽腫症例を用いて検証した³⁾ (レベル III)。その結果、予後良好群 (0 point)・予後中間群 (1~2 points)・予後不良群 (3 points) の間で有意に生命予後が異なり (生存期間中央値はそれぞれ 10.8・4.5・1.0 カ月)、これは BWH における検証結果でも証明された (生存期間中央値はそれぞれ 9.2・6.3・1.9 カ月)。

このように、予後良好群と中間群では再摘出後に比較的長期間生存可能であったという結果から、これらの群に対しては再手術を考慮すべきであると結論づけている³⁾ (レベル III)。しかし、この解析結果に関しては、予後不良群が NIH, BWH とともに 3 例ずつでしかないこと、術後に化学療法を含めた追加治療を行っていないことが問題点として指摘されている。すなわち、化学療法の併用により、再発膠芽腫に対する手術療法はより有意義になり得る可能性が示唆されている。実際に、再発膠芽腫に可及的再摘出術と併用してカルムスチン徐放性ポリマー留置や IL13-PE38QQR の convection-enhanced delivery が用いられた第 II, III 相試験では、生存期間中央値は 35.3~50.3 週と比較的良好な結果が得られており、再発膠芽腫に対する手術療法の意義を高める上で総合的な治療の有用性が示唆される^{4,5)} (それぞれレベル II b, I b)。

North American Brain Tumor Consortium にて行われた再発膠芽腫に対する様々な薬剤を用いた 19 の第 II 相試験に対してメタアナリシスが行われ、再発時に再摘出を行った 181 例と

行わなかった 412 例の 6 カ月無増悪生存割合と全生存割合が検討された⁶⁾（レベル Ia）。その結果、両群間には有意差は認められず、再発膠芽腫に対しての新規治療方法を模索するうえで、再摘出の有無により層別化する必要はないと結論づけている。しかし、今回の結果は再摘出術のすべて必要性を否定するものではなく、再発時の頭蓋内圧亢進症状や局所症状を緩和し、追加治療に十分耐えられるようにするために再摘出術は重要である、と考察に記載されている点は注目すべきである。彼らは、再摘出術の意義を、再発時に手術を必要とせず治療可能な症例と、塊として存在する腫瘍により状態が悪化している症例を手術により均衡化（“balance the scales”）することにあると表現している。

再発膠芽腫に対する再摘出術の適応を個々の症例において明確に決定することは困難であるが、再摘出がその予後改善に重要な意義を有する症例は存在し、さらに追加治療を行うことにより膠芽腫全体の予後改善の可能性が示唆されているといえよう。

◆文献

- 1) Barbagallo GM, Jenkinson MD, Brodbelt AR. ‘Recurrent’ glioblastoma multiforme, when should we reoperate? *Br J Neurosurg.* 2008;22(3):452-455(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568742>.
- 2) Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, et al. Overall survival, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. *Acta Neurol Scand.* 2010;122(3):159-167(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20298491>.
- 3) Park JK, Hodges T, Arko L, et al. Scale to predict survival after surgery for recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2010;28(24):3838-3843(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644085>.
- 4) Quinn JA, Jiang SX, Carter J, et al. Phase II trial of Gliadel plus O6-benzylguanine in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res.* 2009;15(3):1064-1068(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19188181>.
- 5) Kunwar S, Chang S, Westphal M, et al. Phase III randomized trial of CED of IL13-PE38QQR vs Gliadel wafers for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010;12(8):871-881(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511192>.
- 6) Clarke JL, Ennis MM, Yung WK, et al. Is surgery at progression a prognostic marker for improved 6-month progression-free survival or overall survival for patients with recurrent glioblastoma? *Neuro Oncol.* 2011;13(10):1118-1124(レベル Ia)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21813511>.

B 化学療法

推奨 2

成人再発膠芽腫に対して全身・局所化学療法を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

1. 通常量テモゾロミド

欧米での多施設共同臨床試験として、テモゾロミド (temozolomide) 未治療の再発膠芽腫に対するテモゾロミドの有効性を検討する比較化第Ⅱ相試験が施行された。1995～1997 年にかけて、225 例の初回再発（前治療としてテモゾロミドは未使用）の膠芽腫に対して、テモゾロミド投与群とプロカルバジン投与群を比較した。テモゾロミドは、一日 150～200mg/m² を 5 日間連続投与し、28 日を 1 サイクルとして繰り返し施行した（5-day on/23-day off）。プロカルバジンは一日あたり 125～150 mg/m² の同薬を 28 日間連続内服し、28 日休薬する（56 日を 1 サイクル）投与法を繰り返し行った。6 カ月無増悪生存割合は、テモゾロミドは 21%（95%CI：13-29）であり、プロカルバジンは 8%（95%CI：3-14）であり（HR=1.54, p=0.08）、無病生存期間中央値はそれぞれ 12.4 週と 8.32 週であった（HR=1.47, 95%CI：1.11-1.95, p=0.0063）。毒性は許容範囲であった。この結果をもって欧米では再発悪性神経膠腫に対してテモゾロミドの保険適応が認められた¹⁾（レベルⅡb）。続いて我が国において同薬の有効性を検討するためテモゾロミド未治療の成人退形成性星細胞腫（星細胞腫 gradeⅢ）初回再発患者 32 例に対して上記投与方法による国内第Ⅱ相試験が行われた。6 カ月での無増悪生存割合は 40.6%、無増悪生存期間中央値は 4.1 カ月であった。テモゾロミド未治療の再発悪性神経膠腫に対して 5-day on/23-day off 投与方法は我が国においても安全に遂行可能であり、優れた忍容性を持つことが判明した²⁾（レベルⅡa）。

2. ニトロソウレア系薬剤

ドイツの研究グループが 2003～2008 年における前治療としてテモゾロミド (temozolo-mide) を使用した再発膠芽腫 32 例に対して、ニムスチン (nimustine : ACNU) を含むプロトコルで治療した結果を報告している。単独ニムスチン投与は 14 例でテニポシド (teniposide : VM26) との併用は 17 例であった。6 カ月無増悪生存期間は、20%であった。グレード 3 以上の有害事象を 50%に認めた。再発膠芽腫に対してのテモゾロミドの成績と比較して副作用は強いが、6 カ月無増悪生存期間は同等であった³⁾（レベルⅢ）。

海外においては、再発膠芽腫に対して、ロムスチン (lomustine : CCNU) が第Ⅲ相試験のコントロール群として投与され、やはり 20%程度の 6 カ月無増悪生存割合が報告されている⁴⁾（レベルⅡb）。

<注意>

テニポシド (teniposide : VM26) : 国内未承認

ロムスチン (lomustine : CCNU) : 国内未承認

3. インターフェロン-β

再発膠芽腫・退形成性星状細胞腫患者に対するインターフェロン-β (interferon-β) の多施設共同第Ⅰ/Ⅱ試験が、1986～1988 年に米国の 6 つの施設で行なわれた。インターフェロ

ン-β（90-540万単位）が1週間に3回点滴静注された。すべての患者は初期治療として放射線療法がなされており、多くの患者は一種類以上の化学療法を受けていた。登録72例の患者のうち、65例（膠芽腫41例、退形成性星細胞腫24例）が評価可能であり、15例（23%）は病変が縮小、18例（28%）は変化を認めず、無増悪生存期間中央値は23週であった⁵⁾（レベルⅡa）。

我が国では再発膠芽腫・退形成性星細胞腫に対するテモゾロミド（temozolomide）（5-day on / 23-day off 投与）とインターフェロン-β 300万単位（28日ごと投与）の併用化学療法の安全性を検討する第Ⅰ相試験が行われ、有害事象は認容できるものであることが確認された⁶⁾（レベルⅡb）。

4. カルムスチン徐放性ポリマー

再発悪性神経膠腫に対するカルムスチン（carmustine : BCNU）徐放性ポリマーの効果を評価するために、ランダム化比較試験を施行した。Primary endpoint は試験薬留置後の全生存期間とされた。27施設において222人の再発悪性脳腫瘍患者が登録され、カルムスチン徐放性ポリマー留置群110例、プラセボ留置群112例にランダム化割り付けされた。カルムスチン徐放性ポリマー留置群の生存期間中央値は31週、プラセボ留置群のそれは23週であり、primary endpoint の全生存期間は単変量解析では有意差を認めなかった（HR=0.83, 95% CI : 0.63-1.10, p=0.19）。しかし、post-hoc に多変量解析を用いて年齢、人種、摘出量、照射法、化学療法の有無、組織診断の因子で調整すると、カルムスチン徐放性ポリマー留置群はプラセボ留置群に比べて全生存期間は有意に延長した（HR=0.67, 95%CL : 0.51-0.90, p=0.006）⁷⁾（レベルⅡb）。同試験において、膠芽腫のみを選択し、同様に post-hoc に多変量解析を用いて因子調整すると、カルムスチン徐放性ポリマー留置群（72例）はプラセボ留置群（73例）に比べて有意にHRが低下した（HR=0.67, 95%CL : 0.48-0.95, p=0.02）⁷⁾（レベルⅡb）。

再発膠芽腫に対する本剤の有効性・安全性については成人初発膠芽腫と同様に今後の厳密な検討が必要である⁸⁾（レベルⅢ）（初発膠芽腫に対するカルムスチン徐放性ポリマーの項：CQ3の推奨7, p33参照）。

5. ベバシズマブ

膠芽腫は大部分が血管内皮成長因子を発現しているため、血管内皮成長因子に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブ（bevacizumab）は腫瘍血管増殖を選択的に阻害し、膠芽腫の治療薬となる可能性が示されていた^{9,10)}（いずれもレベルⅡa）。引き続き計画された臨床試験では、再発膠芽腫患者（初回再発患者89%、第2回再発11%）を対象としてベバシズマブの単独投与群とベバシズマブとイリノテカン（irinotecan）併用群の2群に分け、6カ月間無増悪生存割合をprimary endpointとして比較、検討している。ベバシズマブ単独群では36%（85例中31例）、併用群では51%（82例中42例）が6カ月間、腫瘍の増大を認めな

かった。**Historical control**において6カ月間無増悪生存割合は15%程度と考えられるため、ベバシズマブは、再発膠芽腫の有効な治療薬となる可能性が示された¹¹⁾（レベルIIa）。米国では、これらの結果を受けて再発膠芽腫患者に対するベバシズマブの使用が米国食品医薬品局（FDA）により暫定的に認可された。

我が国では再発悪性神経膠腫に対するベバシズマブ単独療法の有効性・安全性を検討することを目的として、多施設共同第II相試験が開始された。**Stupp**プロトコールでの治療後の初回再発を中心とした悪性神経膠腫を対象として、ベバシズマブ10 mg/kgを2週間隔で病勢進行まで投与した。**Primary endpoint**は再発膠芽腫での6カ月無増悪生存割合、**secondary endpoint**は再発膠芽腫および全症例に対する6カ月無増悪生存割合、奏効割合、全生存期間、安全性とした。病変評価はMacdonald基準を用いた。2009年8月から2010年7月に31例（初回病理診断膠芽腫29例、gradeIII神経膠腫2例）が登録された。膠芽腫患者中初回再発17例、再々発12例であった。膠芽腫再発患者29例の6カ月無増悪生存割合は33.9%（90%CI：19.2–48.5）、無増悪生存期間中央値3.3カ月（95%CI：2.8–6.0）、奏効割合27.6%、1年生存割合34.5%（90%CI：20.0–49.0）、全生存期間10.5カ月（95%CI：8.2–12.4）であった。全32例中7例（24.1%）で6カ月以上の奏効が確認された。ベバシズマブ投与回数中央値は6回であった。主な有害事象は尿蛋白（41.9%）、高血圧（32.3%）、下痢（25.8%）であり、グレード3以上のものは41.9%に発現した。治療を要した高血圧は6例（19.4%）に観察され、ベバシズマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は4例（12.9%、虫垂炎、深部静脈血栓症、心不全、痙攣）に認められた。投与中止に至った有害事象は脳出血（グレード1）と好中球減少（グレード2）の2例（6.5%）であった。これらの結果より、ベバシズマブ単独療法は、我が国においても忍容性が高く、膠芽腫再発例を含めた再発悪性神経膠腫に対する有望な治療法の一つであると思われる¹²⁾（レベルIIa）。

ただし、ベバシズマブ投与時には画像検査上の造影剤増強域の縮小、脳浮腫の縮小といった効果、およびこれらに対応する臨床症状の改善は比較的早期に現れるが、画像上の病巣の縮小と病勢の制御が相関しない症例が存在すること、投与後の再発・再増大の際には腫瘍の浸潤域（T2高信号域）の拡大が著明な傾向があること、造影剤増強域の増大を示さずに臨床症状の悪化がみられること等の問題点が指摘されている^{13,14)}（いずれもレベルIII）。

<注意>

イリノテカン（irinotecan）：適応外使用

6. テモゾロミド増量法

悪性神経膠腫のテモゾロミド（temozolomide）耐性に関係するDNA修復酵素O6-methyl-guanine-DNA methyltransferase（MGMT）は修復反応に伴って不活化された後、再び活性型に戻ることなく分解される。DNAがメチル化されている箇所が多ければ多いほどMGMTがDNAの修復に費やされ、分解・枯渇化することが想定されていた¹⁵⁾（レベルIIb）。

すなわち腫瘍に対するテモゾロミド露出を増加させることにより MGMT が発現している腫瘍に対してもテモゾロミドの抗腫瘍効果を上げることが理論上可能であり、この仮説に基づいていくつかの、テモゾロミド増量プロトコールが試されている。代表的なプロトコールは、1-week on/1-week off 投与、3-week on/1-week off 投与、連日投与の3種類である¹⁶⁻¹⁸⁾（それぞれレベル II a, I b, II a or III）。

ドイツの脳腫瘍グループでは、90例の再発悪性神経膠腫患者を対象として、一日投与量 150 mg/m²とし、1-week on/1-week off 投与で増量化学療法の第II相試験を実施した。通常用量の 5-day on/23-day off 投与より強い毒性は認められなかった。グレード4以上の血液毒性は、2.6%であり、11例（12%）にグレード4以上のリンパ球減少症を認めたが、遷延性リンパ球減少も日和見感染も観察されなかった。6カ月の無増悪生存割合は、43.8%、無増悪生存期間中央値は24週（95%CI: 17-26）であった。生存期間中央値は38週（95%CI: 30-46）、1年生存割合は23%であり、一定の安全性と有効性が示唆された¹⁶⁾（レベル II a）。

英国脳腫瘍グループでは、447例の化学療法の前治療歴のない再発悪性神経膠腫に対して PCV [プロカルバジン (procarbazine), ロムスチン (lomustine : CCNU), ビンクリスチン (vincristine)], テモゾロミド 5-day on/23-day off 投与とテモゾロミド 3-week on/1-week off 投与の3群間で比較試験を行っている¹⁷⁾（レベル Ib）。9カ月時点での治療完遂率はそれぞれ17%、26%、13%であった。主な有害事象は3群間で大きな差がなかった。PCVをテモゾロミド全体の治療と比較すると、12カ月の生存割合において PCV 群とテモゾロミド群には、有意差は認めなかった（HR=0.91, 95%CI : 0.74-1.11, p=0.350）。テモゾロミド投与群では 5-day on/23-day off 治療群と 3-week on/1-week off 治療群における12週無増悪生存割合はそれぞれ63.6%と65.7%と同程度であった（p=0.745）が、無増悪生存期間（HR=1.38, 95%CI : 1.05-1.82, p=0.023）、生存割合（HR=1.32, 95%CI : 0.99-1.75, p=0.056）、QOL（6カ月間 QOL を10ポイント改善した割合：それぞれ49%と19%, p=0.005）と、5-day on/23-day off 投与において良い傾向が示唆された。腫瘍制御、QOL改善の点で 3-week on/1-week off 投与群は 5-day on/23-day off 投与群に比べて高い有効性を示すことができなかった。

RESCUE Study と命名されたカナダでの臨床研究では Stupp プロトコールで治療された後に再発を認めた膠芽腫 91例に対して、再増大が観察されるまでテモゾロミド 50 mg/m²を毎日連続投与する治療法の有効性が検討された¹⁸⁾（レベル II a or III）。

この91例はまず再発様式から

B1 : 維持治療 6 サイクル未満で再発

B2 : 6 サイクル以上で再発（サイクルの中断なし）

B3 : 6 サイクル以上施行し、かつ 2 カ月以上のテモゾロミド無治療期間の後に再発

の3群に分類されている。91例全体の6カ月の無増悪生存割合は、23.9%であった（B1:27.3%, B2 : 7.4%, B3 : 35.7%）。1年生存割合は B1, B2, B3 グループそれぞれ 27.3%, 14.8%と 28.6%であった。グレード3以上の有害事象は悪心・嘔吐（6.7%）、疲労感（5.8%）が観察さ

れた。この結果より再発膠芽腫に対するテモゾロミド $50 \text{ mg/m}^2/\text{日}$ の連続投与は、有害事象も限定的であり、維持療法早期の再発例や、テモゾロミドが一度有効性を示し、かつテモゾロミド無治療期間を有する症例では、治療選択肢の一つとなる可能性が示唆された¹⁸⁾（レベルⅡa）。

以上より、テモゾロミドの総投与量を増量する治療法が再発膠芽腫において生存期間を延長させる可能性を期待した臨床研究は現時点では肯定的なもの、否定的なもの、いずれも存在しており、今後の研究の展開が注目される。

<注意>

テモゾロミド 1-week on/1-week off 投与, 3-week on/1-week off 投与, 連日投与: 添付文書に記載された投与方法・投与量以外の投与方法

7. プラチナ製剤

Yung らは、1991 年に再発悪性神経膠腫に対してカルボプラチン (carboplatin) 単剤の治療の有効性を報告した。30 例の再発悪性神経膠腫患者に対して、カルボプラチン $400\sim 450 \text{ mg/m}^2$ を 4 週おきに投与した。奏効割合は 14%、無増悪生存期間中央値は 26 週であった。軽微な血小板減少と顆粒球減少は観察されたが、重篤な合併症はなかった。グレード 3 以上の骨髄抑制は約 10%程度であった¹⁹⁾（レベルⅡa）。

再発悪性神経膠腫に対するカルボプラチンとエトポシド (etoposide) による併用化学療法を使用した第Ⅱ相試験には 2 つの報告がある。Jeremic らは 38 例の再発悪性神経膠腫患者に対してカルボプラチン 300 mg/m^2 (3 日間), エトポシド 100 mg/m^2 (5 日間) を 4 週間ごとに投与した。奏効割合 21%、無増悪生存期間中央値は 42.5 週であった。グレード 3 以上の白血球減少は 37%、血小板減少は 42%に観察された²⁰⁾（レベルⅡa）。また、France-schi らは再発膠芽腫 25 例と再発退形成性星細胞腫 5 例, 計 30 例に対して、放射線治療後に 4 週ごとに、3 日間連続して一日あたりカルボプラチン 100 mg/m^2 とエトポシド 120 mg/m^2 を投与した。6 カ月無増悪生存割合が 33.3%、無増悪生存期間中央値は 4 カ月、生存期間中央値は 10 カ月であった。グレード 3/4 の好中球減少を 30 例中 13 例 (32.5%) に認めた²¹⁾（レベルⅡa）。

我が国でも Aoki らにより、低用量のイホスファミド (ifosfamide), カルボプラチン, エトポシド (ICE) 療法の第Ⅱ相試験が行われている。1999 年 7 月～2005 年 3 月までの 39 例の再発膠芽腫が登録された。イホスファミド ($1000 \text{ g/m}^2/\text{日}$, 第 1, 2, 3 治療日), カルボプラチン ($110 \text{ mg/m}^2/\text{日}$, 第 1 治療日), エトポシド ($100 \text{ mg/m}^2/\text{日}$, 第 1, 2, 3 治療日) を 6 週間ごとに投与する化学療法を行った。グレード 3/4 の血液学的毒性は 8%。臨床検査値の異常は 12%に出現した。奏効割合 25%、無増悪生存期間中央値は 17 週, 6 カ月, 12 カ月無増悪生存割合はそれぞれ 39%と 11%であった²²⁾（レベルⅡa）。

プラチナ製剤を含んだ化学療法は再発悪性膠芽腫, 再発悪性神経膠腫に一定の治療効果を示しているが、プロトコール構成薬剤が我が国では神経膠腫に対して適応がないこと, 入院治療

が必要になる場合が稀ならず存在すること等が、今後の対応課題である。

<注意>

- カルボプラチン (carboplatin) : 適応外使用
- エトポシド (etoposide) : 適応外使用
- イホスファミド (ifosphamide) : 適応外使用

◆文献

- 1) Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer*. 2000;83(5):588-593(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944597>.
- 2) 西川 亮, 渋井壮一郎, 丸野元彦, 他. 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する 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(9):1279-1285(レベル II a)
- 3) Huppold C, Roth P, Wick W, et al. ACNU-based chemotherapy for recurrent glioma in the temozolomide era. *J Neurooncol*. 2009;92(1):45-48(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18987781>.
- 4) Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1168-1174(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124186>.
- 5) Yung WK, Prados M, Levin VA, et al. Intravenous recombinant interferon beta in patients with recurrent malignant gliomas: a phase I / II study. *J Clin Oncol*. 1991;9(11):1945-1949(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1658242>.
- 6) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multicenter phase I trial of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study) : the final report. *J Neurooncol*. 2011;104(2):573-577(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21327711>.
- 7) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet*. 1995;345(8956):1008-1012(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7723496>.
- 8) De Bonis P, Anile C, Pompucci A, et al. Safety and efficacy of Gliadel wafers for newly diagnosed and recurrent glioblastoma. *Acta Neurochir(Wien)*. 2012;154(8):1371-1378(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22718138>.
- 9) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4722-4729(レベル II a)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947719>.
- 10) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(4):1253-

- 1259(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17317837>.
- 11) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4733-4740(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19720927>.
 - 12) Nagane M, Nishikawa R, Narita Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(10):887-895(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22844129>.
 - 13) Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2009;73(15):1200-1206(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19822869>.
 - 14) Yamasaki F, Kurisu K, Aoki T, et al. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging to diagnose pseudo-responses in patients with recurrent glioma after bevacizumab treatment. *Eur J Radiol*. 2012;81(10):2805-2810(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22100373>.
 - 15) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer*. 2003;88(7):1004-1011(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671695>.
 - 16) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3357-3361(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17664483>.
 - 17) Brada M, Stenning S, Gabe R, et al. Temozolomide versus procarbazine, lomustine, and vincristine in recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4601-4608(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855843>.
 - 18) Perry JR, Bélanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2051-2057(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20308655>.
 - 19) Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ. Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1991;9(5):860-864(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1849986>.
 - 20) Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, et al. Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1074-1077(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1318951>.
 - 21) Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *Br J Cancer*. 2004;91(6):1038-1044(レベルⅡa)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15305187>.
 - 22) Aoki T, Mizutani T, Nojima K, et al. Phase II study of ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with a first recurrence of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg*.

2010;112(1):50-56(レベルⅡa)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19538050>.

C 定位放射線照射

推奨 3

成人再発膠芽腫治療において局在した病変の制御を目的として、定位放射線照射を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

解説

Combs らは、再発膠芽腫患者に対して定位放射線照射を行った結果を報告した¹⁾ (レベルⅡb)。初期診断時 32 例の患者の年齢中央値は 56 歳 (33~76 歳) であった。初回照射と定位放射線照射までの期間中央値は 10 カ月で、定位放射線照射として行われた線量中央値は、80% の等線量で 15 Gy (10~20 Gy) であった。化学療法の併用はなかった。グレード 2 以上の急性毒性はなく、放射線壊死を含む重篤な晩期毒性は、観察されなかった。定位放射線照射後の生存期間中央値は 10 カ月、無増悪生存期間中央値は 7 カ月であった¹⁾ (レベルⅡb)。

膠芽腫患者において、標準的放射線治療 (60 Gy) が過去に施行されていたとしても、再発時には種々の放射線照射装置を用いた追加照射は可能である。しかし、再発膠芽腫に対する定位手術的照射あるいは定位放射線治療の前方視的なランダム化比較試験はこれまでに施行されておらず、大多数のデータは後方視的研究であり、さらにその適応が全身状態の良い患者、かつ小さな腫瘍径である場合に限定されているため²⁾ (レベルⅢ)、今後のランダム化比較試験を含めた詳細な検討が待たれるところである。

◆文献

- 1) Combs SE, Widmer V, Thilmann C, et al. Stereotactic radiosurgery(SRS): treatment option for recurrent glioblastoma multiforme(GBM). *Cancer*. 2005;104(10):2168-2173(レベルⅡb)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16220556>.
- 2) Romanelli P, Conti A, Pontoriero A, et al. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereo-tactic radiotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurg Focus*. 2009;27(6):E8(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951061>.

CQ.7 高齢者初発膠芽腫に対して手術後どのような治療が推奨されるか？

推奨 1

高齢者においても、テモゾロミドを併用した化学放射線療法を考慮する。（推奨グレード B）

推奨 2

高齢者における放射線治療では、線量の減量と照射期間の短縮を考慮する。（推奨グレード B）

推奨 3

高齢者において、MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例はテモゾロミド単独療法を考慮してもよい。（推奨グレード C1）

推奨 4

高齢者において、化学療法が困難な場合、放射線単独療法を考慮する。（推奨グレード C1）

解説

膠芽腫において単独で最も検出力の高い予後因子は年齢である。米国 Surveillance, Epidemiology, and End Results データベースを用いた 1993～2007 年の膠芽腫患者 19,674 例の検討では、膠芽腫患者の生存期間中央値は高齢になるにつれて著しく低下し、特にテモゾロミド使用開始前後での生存期間中央値の変化の検討では 20～44 歳群：13.5 カ月→18.5 カ月に延長が認められたのに対し、65～79 歳群：5.5 カ月→6.5 カ月に留まった。さらに 80 歳以上の群では 3.5 カ月で生存期間の延長を認めなかった¹⁾（レベル III）。加えて、70 歳以下の成人膠芽腫に対する標準治療を確立した Stupp らの第 III 相試験における副次的解析においても、患者が高齢になるほどハザード比が上昇、すなわちテモゾロミドの上乗せ効果が薄れることが示されている^{2,3)}（いずれもレベル Ib）。

これらの状況を踏まえ、高齢者初発膠芽腫・悪性神経膠腫の治療を考えるうえで示唆に富む臨床研究がなされている。

70 歳以上の初発退形成性星細胞腫または膠芽腫で KPS スコア 70 以上の 85 例の患者において放射線治療（50 Gy, 1.8 Gy/日）と best supportive care を比較する第 III 相試験が行われている。85 例の対象者の年齢中央値は 73 歳（70～85 歳）であった。中間解析において放射線治療群の優越性が明らかとなったため、試験が中止となった。生存期間中央値はそれぞれ best supportive care 群が 16.9 週、放射線治療群が 29.1 週であった（HR=0.47, 95%CI: 0.29-0.76, p=0.002）⁴⁾（レベル Ib）。また、60 歳以上の初発膠芽腫患者 100 例を対象とした標準照射法 60 Gy/30 fr に対する短期照射法 40 Gy/15 fr の非劣性を検討するランダム化比較試験では、6 カ月生存割合、全生存期間ともに短期照射法の標準照射法に対する非劣性が証明された（HR=0.89, 95%CI: 0.59-1.36, p=0.57）。生存期間中央値はそれぞれ 5.1 カ月と 5.6 カ

月、6カ月生存割合はそれぞれ44.7%、41.7%であった⁵⁾（レベルIb）。後年、限られた医療資源の中で、高齢者・フレイル患者への放射線照射期間のさらなる短縮が有力な治療選択肢となり得るかを示すため、50歳以上かつKPS 50~70の例および65歳以上かつKPS 50以上の膠芽腫患者98例を対象にした国際多施設共同ランダム化比較試験が行われた。生存期間中央値は25 Gy/5 frで7.9カ月（95% CI: 6.3-9.6）に対し、40 Gy/15 frで6.4カ月（95% CI: 5.1-7.6）で同等の結果（ $p=0.988$ ）で、無増悪生存期間・QOLについても有意差を認めず、標準照射40 Gy/15 frに対する短期照射25 Gy/5 frの非劣性が示された⁶⁾（レベルIb）。本研究の副次的解析として、65歳以上の高齢者61例を対象を絞った検討が行われている。対象となった患者の約70%がECOG PS 2, 3に相当（25 Gy/5 fr群の69%、40 Gy/15 fr群の63%がKPS 50~70）し、両群ともにテモゾロミド投与は行われていない。結果は母研究と同様であり、生存期間中央値は25 Gy/5 fr: 6.8カ月（95% CI: 4.5-9.1）および40 Gy/15 fr: 6.2カ月（95% CI: 4.7-7.7）で明らかな差を認めなかった。KPS低値（50~70）の群においても、生存期間・QOLについて両群に明らかな差を認めなかった。高齢者において、超短期照射25 Gy/5 frは標準照射40 Gy/15 frに対して非劣性であることが示され、65歳以上の高齢者、とりわけ全身状態不良やテモゾロミド投与が困難な患者において、さらなる照射期間の短縮が治療選択肢となり得ることが示された⁷⁾（レベルIII）。

Brandesらは、65歳以上の初発膠芽腫患者79例に対して放射線単独治療（59.4 Gy/33 fr, 1.8 Gy/日）（1993~1995年）、同放射線治療後PCV〔プロカルバジン（procarbazine）、ロムスチン（lomustine: CCNU）、ビンクリスチン（vincristine）〕維持化学療法（1995~1997年）、および同放射線治療後テモゾロミド維持化学療法（150 mg/m²/日, 5-day on/23-day off）（1997~2000年）の3群を行い、3群の治療成績を比較する第II相試験を行っている⁸⁾（レベルIIb）。この研究の結果、3群の生存期間中央値はそれぞれ11.2カ月（95% CI: 9.43-13.35）、12.7カ月（95% CI: 11.2-18.74）そして14.9カ月（95% CI: 13.37-24.35）となり、放射線治療後テモゾロミド維持化学療法群は放射線単独治療群と比較して有意な優越性が認められた。通常放射線治療後にテモゾロミド維持化学療法を行うことが高齢者において有効である可能性が示された。

ドイツのNeuro-oncology Working GroupによるNOA-08試験は、2005~2009年の期間において、KPSスコアが60以上で、65歳以上の退形成性星細胞腫または膠芽腫患者412例（膠芽腫患者が約9割を占める）に対して、放射線治療（54~60 Gy）群に対する増量テモゾロミド（1日投与量100 mg/m², 1-week on/1-week off）群の非劣勢を検証する第III相ランダム化比較試験である。主要評価項目は全生存期間とし、非劣勢マージンは25%とした。生存期間中央値は、放射線治療群9.6カ月（95% CI: 8.2-10.8）、テモゾロミド群8.6カ月（95% CI: 7.3-10.2）（HR=1.09, 95% CI: 0.84-1.41, $p=0.033$ ）で、有害事象も容認できる範囲であったため、テモゾロミド単独投与治療の非劣勢が示された⁹⁾（レベルIb）。さらにはMGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化症例においてテモゾロミド単独投与治療は選択肢の一つとなり得ることが示された。しかし、逆にMGMT遺伝子プロモーター領域非メチル化症例にお

いてテモゾロミド単独投与治療は放射線単独治療より全生存期間、無増悪生存期間が有意に短縮する傾向になることも判明し、採取組織の MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化測定を行わない場合には、テモゾロミド単独投与をすべきではない⁹⁾（レベル Ib）。

Nordic 研究は、60 歳以上の初発膠芽腫 342 例に対して、放射線治療（60 Gy, 1 回 2 Gy, 6 週間）群（100 例）を標準治療とし、短期照射（34 Gy, 1 回 3.4 Gy, 2 週間）群（123 例）、テモゾロミド（200 mg/m²/日, 5-day on/23-day off）による 6 サイクルの化学療法群（119 例）の試験治療、それぞれの優越性を検証するランダム化第Ⅲ相試験である¹⁰⁾（レベル Ib）。全生存期間を主要評価項目とした。3 群の生存期間中央値は、それぞれ 6 カ月（95%CI: 5.1-6.8）、7.5 カ月（95%CI: 6.5-8.6）、8.3 カ月（95%CI: 7.1-9.5）であり、テモゾロミド群は標準放射線治療群に対して有意な生存期間の延長を示したが（HR=0.70, 95%CI: 0.52-0.93, p=0.01）、短期照射群は標準的放射線治療群に比較して有意な生存期間延長を示すことはできなかった（HR=0.85, 95%CI: 0.64-1.12, p=0.24）。70 歳以上の患者に限定すれば標準放射線治療群に比べて短期照射群、テモゾロミド群はそれぞれ有意に生存期間の延長が認められた（短期照射群 HR=0.59, 95%CI: 0.37-0.93, p=0.02, テモゾロミド群 HR=0.35, 95%CI: 0.21-0.56, p<0.0001）。また 70 歳以上の患者において短期照射群とテモゾロミド群の間には全生存割合において有意差は観察されなかった（HR=0.72, 95%CI: 0.50-1.05, p=0.09）。テモゾロミド群において MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化症例は非メチル化症例に比べて生存期間の延長が観察されたが（HR=0.56, 95%CI: 0.34-0.93, p=0.02）、標準あるいは短期照射群全体の中では MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化は生命予後に影響を与えなかった。テモゾロミド群ではグレード 3/4 の好中球減少（12 例）、血小板減少（18 例）が観察されており、高齢者ではよりきめ細かい治療管理が要求されることを示唆している。

NCIC と EORTC の共同研究で、短期照射を標準治療群とし短期照射時にテモゾロミド連日併用投与に加えて終了後 6 サイクルのテモゾロミド維持化学療法を行う治療群のランダム化第Ⅲ相試験が行われた。年齢 65 歳以上の膠芽腫 562 例について、放射線単独療法（40 Gy/15 fr）と放射線療法+テモゾロミド併用投与（40 Gy/15 fr, 75 mg/m²）を各々 281 例ずつ割付けた。全生存期間を主要評価項目とした。生存期間中央値はテモゾロミド併用群 9.3 カ月・放射線単独群 7.6 カ月（HR=0.67, 95%CI: 0.56-0.80, p<0.001）で、短期照射にテモゾロミドを併用する化学放射線療法の有効性が確認された。また年齢層別の平均生存期間については、65～70 歳：テモゾロミド併用群 8.7 カ月・放射線単独群 8.3 カ月（HR=0.93, 95%CI: 0.48-0.83）であるのに対し、71～75 歳：テモゾロミド併用群 9.3 カ月・放射線単独群 7.6 カ月（HR=0.63, 95%CI: 0.48-0.83）、76 歳以上：テモゾロミド併用群 10.0 カ月・放射線単独群 7.1 カ月（HR=0.53, 95%CI: 0.38-0.73）で、より高齢の群での短期照射・テモゾロミド併用療法の有益性が見出された。本研究の結果からは、70 歳が短期照射+テモゾロミド併用療法の恩恵を受ける一つの線引きであるように推察された。特に MGMT 遺伝子プロモーター領域メチル化を示す例では、テモゾロミド併用群 13.5 カ月・放射線単独群 7.7 カ月（HR=0.53, 95%CI: 0.38-0.73, p<0.001）で、生存期間の延長が顕著であった。一方、MGMT 遺伝子プロモーター領域非メチ

ル化例でも生存期間中央値はテモゾロミド併用群:10.0 カ月・放射線単独群 7.9 カ月 (HR 0.75, 95%CI : 0.56-1.01, $p<0.055$) で統計学的有意差は認められないながらも、臨床的には意義深い生存予後延長が観察された。ただし本研究は神経症状が比較的軽い群が対象であり、状態不良例に対する治療については課題として残されている¹¹⁾ (レベル Ib)。

以上の試験を総括すると、高齢者の初発膠芽腫患者においては、生存期間延長の観点からは術後放射線治療を考慮することが重要であり、状態の良い患者では放射線治療および化学療法が考慮される。放射線治療は 60 Gy/30 fr/6 週間の通常の照射法に比べて、高齢者においては短期照射(34 Gy/10 fr/2 週間, 40 Gy/15 fr/3 週間など)が有望である。手術後、採取組織のMGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化を検討し、メチル化症例では、短期照射・テモゾロミド併用療法が有効な治療選択肢である。メチル化症例では、テモゾロミド単独治療も選択肢となり得るが、短期照射・テモゾロミド併用療法とテモゾロミド単独治療のランダム化第Ⅲ相試験による比較はなされていない。非メチル化症例でも併用療法が有効である可能性があるが、テモゾロミド単独療法の有効性は乏しい。化学療法が困難な場合、放射線単独療法は選択肢の一つである。

<注意>

テモゾロミド 1-week on/1-week off 投与：添付文書に記載された投与方法・投与量以外の投与方法

MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化測定：保険承認、保険償還されていない検査法

◆文献

- 1) Darefsky AS, King JT Jr, Dubrow R. Adult glioblastoma multiforme survival in the temozolomide era: a population-based analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results registries. *Cancer*. 2012; 118(8):2163-2172(レベルⅢ)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882183>.
- 2) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987-996(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15758009>.
- 3) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-466(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19269895>.
- 4) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1527-1535(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17429084>.

- 5) Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1583-1588(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051755>.
- 6) Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2015; 33(35):4145-4150(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26392096>.
- 7) Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, et al. Survival outcomes with short-course radiation therapy in elderly patients with glioblastoma: Data from a randomized phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98(4):931-938(レベル III)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28602417>.
- 8) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer.* 2003;97(3):657-662(レベル II b)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12548608>.
- 9) Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(7):707-715(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22578793>.
- 10) Malmström A, Grnberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):916-926(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877848>.
- 11) Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-1037(レベル Ib)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296618>.