

研究課題 高次脳機能を温存する転移性脳腫瘍の治療法確立に関する研究

課題番号 H18-がん臨床-009

主任研究者 山形大学大学院医学系研究科

嘉山 孝正

1. 本年度の研究成果

転移性脳腫瘍の治療に於いて、治療が奏功し生存期間が延長するに従い、全脳照射後の遅発性高次神経障害が問題視されている。本研究は、全脳照射後の遅発性高次神経障害の前方視的解析を行うとともに、全脳照射を行わない新たな転移性脳腫瘍治療レジメを評価する臨床試験を行ない、転移性脳腫瘍を持つがん患者のQOLの向上に資することが目的である。この目的のため計画した「転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験(JCOG0504)」は2006年1月から登録を開始したが、2006年末時点で10例と登録が低迷していた。その為、今年度は、各登録施設における登録の障害となる事由の調査とそれに基づくプロトコル改訂を行った。

アンケート調査の結果、登録参加施設20施設の年間転移性脳腫瘍手術件数は99例であり、内登録された症例数は10例であった。残り89例の登録できなかった理由は、組織型38.2%、病巣数11.2%、腫瘍径22.5%、年齢3.4%、Performance Status5.6%、治療歴あり21.3%(重複あり)であった。この結果を踏まえ、本臨床試験の対象がん種に、腎がん、子宮体がん、子宮頸部がん、卵巣がん、胃がん、食道がんを加えるプロトコル改訂を8月に行った。プロトコル改定後は、去年の2.7倍の登録ペースとなった。2007年11月末時点で30例を登録した。

2007年8月末、登録症例数22例でのJCOGデータセンターによるモニタリングでは、非小細胞肺癌が13例、乳癌が5例、大腸癌が4例であった。転移個数は単発例14例、2個の症例7例、3個の症例1例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、10例がA群(全脳照射群)、12例がB群(定位放射線照射群)に割りつけられた。プロトコル治療が終了または中止した症例はA群で9例、B群で6例であった。B群に割りつけられた22例中、5例は再発や全身状態悪化によりプロトコル治療無効と判断された。治療中および最終治療日から30日以内の治療関連死はなかった。有害事象として、原病の悪化による呼吸不全によりgrade4の傾眠がA群で最終照射日より255日目に認められた。またけいれん発作後のGrade3の心筋虚血が1例報告されている。登録後6ヶ月後のMMSEは9例で報告され、30点中24点以上の正常例は6例であったが、20-23点の軽度知能低下は2例、10-19点の中程度知能低下は1例と報告されている。登録後6ヶ月後のPSが0,1,2,3/4はそれぞれ4例、4例、1例、0例と、比較的PSは保たれていた。生存追跡調査が行われた19例の生存期間中央値(MST)は311日で、無増悪生存期間中央値(PFS)は113日であった。

2. 前年度までの研究成果

H15年～H17年度の3年間、厚生労働科学研究費補助金「転移性脳腫瘍に対する標準的治療法確立に関する研究」により、転移性脳腫瘍の治療法に関する実態調査を行い、我が国では、小さなもので転移数が少ない場合は定位放射線照射、多発例に対しては全脳照射、3-3.5cmを

越え緊急に減圧の必要な腫瘍に対しては摘出術が選択されていることがわかった。さらに、術後の全脳照射が欧米では推奨されているが、全脳照射による遅発性高次神経機能障害の発生を危惧し、全脳照射を行わない施設が多数存在することが明らかとなった。

この結果を踏まえ、本研究班では臨床の場で経験することの多い少数の転移巣を持つ症例で、定位放射線照射の適応外とされる3cm以上の病巣を有する症例に対して、摘出術を行い、残存病変に対しては高次神経機能障害が危惧される全脳照射を避け、定位放射線照射で治療する方法の是非を検討することを目的とした臨床試験「転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験(JCOG0504)」を2006年1月より開始した。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

我が国では、3cm以下の小さなもので、転移数が少ない場合は定位放射線照射、多発例に対しては全脳照射、3cmを越え緊急に減圧の必要な腫瘍に対しては摘出術が選択される。この場合、術後の全脳照射が欧米では推奨されている。しかし、我が国では上述の理由により、全脳照射を行わない施設が多数存在する。本研究は、この摘出術後の全脳照射を行わず、定位放射線照射を利用することで、生命予後を保ちつつ、放射線障害を抑制しQOLの改善、維持が可能であるかを検討するものである。これまで、このようなランダム化比較試験は行われておらず、独創的である。本治療法の有効性が示されれば、全脳照射に係る入院期間の短縮と放射線障害によって引き起こされるADLの低下を抑制でき、転移性脳腫瘍患者の自宅復帰・家庭介護の可能性を高め、国民に計り知れない福利を提供するものと期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究の遂行に際して、臨床研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言等の倫理原則を遵守している。特に、比較臨床試験は、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の脳腫瘍グループの試験として行っており、人権擁護上の配慮、研究者および研究対象者への危険性の排除、個人情報保護に関してはJCOGの規定に従って行った。その概略は以下のとおりである。

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコル治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化されている。また、ヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守している。

- 1) 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。具体的には、以下の項目に関して本比較試験の内容を充分説明し、同意を得る。
 - (a) 比較試験の目的および方法
 - (b) 予想される効果および危険性
 - (c) 当該疾患に対する他の治療法の有無および内容
 - (d) 患者が比較試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
 - (e) 患者が比較試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
 - (f) その他、患者の人権の保護に関し必要な事項。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースの

セキュリティを確保し、個人情報(プライバシー)保護を厳守する。

4)研究の第三者的監視:本研究班により、もしくは賛同の得られた他の主任研究者と協力して、プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会を組織し、研究開始前および研究実施中の第三者的監視を行う。

5. 発表論文集

①Sakurada K, Sato S, Sonoda Y, Kokubo Y, Saito S, Kayama T: Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. Acta Neurochir (Wien) 149: 123-129: 2007.

②Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, Shioura H, Inomata T, Kunieda E, Hayakawa K, Nakagawara K, Kobashi G, Shirato H: Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 68(5): 1388-1395: 2007.

③ 芹澤徹、永野修、樋口佳則、町田利生、沖山幸一、小野純一、岩立康男、佐伯直勝: 転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績—予防的全脳照射を併用しない局所治療プロトコルの適応と限界—。Jpn J Neurosurgery (Tokyo) 16:833-839: 2007.

④Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Nagano O, Iwadata Y, Saeki N:
Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors without prophylactic whole-brain radiotherapy: result in 1000 consecutive cases. J Neurosurgery (Suppl) 105: 86-90: 2006

⑤Narita Y, Shibui S: Cases with carcinomatous Meningitis and cerebral infarction. Jpn J Clin Oncol 36:676: 2006

学会発表

①佐藤慎哉、嘉山孝正、JCOG脳腫瘍グループ: 転移性脳腫瘍に対する治療法の選択と問題点—多施設共同臨床研究 JCOG0504. 第25回日本脳腫瘍学会。(東京. 2007年12月)

②佐藤慎哉、嘉山孝正: 転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応. 第27回日本脳神経外科コンgres。(仙台. 2007年5月)

6. 研究組織

① 研究者名	② 分担する研究項目	③ 最終卒業学校・卒業年次 ・学位及び専攻科目	④ 所属機関及び現在の専門 (研究実施場所)	⑤ 所属施設 における 職名
嘉山孝正	転移性脳腫瘍の標準的治療法確立の研究(総括)	東北大学医学部・昭和50年卒・医学博士・脳神経外科	山形大学医学部附属病院・脳神経外科	医学部長 教授
吉田 純	転移性脳腫瘍に対する新たな治療法に関する研究	名古屋大学医学部・昭和44年卒・医学博士・脳神経外科	名古屋大学医学部附属病院・脳神経外科	教授
橋本信夫	転移性脳腫瘍に対する手術適応に関する研究	京都大学大学院・昭和55年卒・医学博士・脳神経外科	京都大学医学部附属病院・脳神経外科	教授
渋井壮一郎	原発巣の違いによる治療効果の差違に関する研究	東京大学医学部・昭和49年卒・医学博士・脳神経外科	国立がんセンター中央病院・脳神経外科	医長
小川 彰	手術手技の向上による低侵襲手術法の開発	岩手医科大学・昭和49年卒・医学博士・脳神経外科	岩手医科大学附属病院・脳神経外科	医学部長 教授
佐伯直勝	転移性脳腫瘍に対する手術適応に関する研究	千葉大学医学部・昭和50年卒・医学博士・脳神経外科	千葉大学医学部附属病院・脳神経外科	教授
大西丘倫	原発巣の違いによる治療効果の差違に関する研究	大阪大学医学部・昭和54年卒・医学博士・脳神経外科	愛媛大学医学部附属病院・脳神経外科	教授
澤村 豊	転移性脳腫瘍に対する放射線療法の効果に関する研究	北海道大学医学部・昭和54年卒・医学博士・脳神経外科	北海道大学医学部附属病院・脳神経外科	講師
西川 亮	原発巣別術後再発症例に関する組織学的研究	東京大学医学部・昭和55年卒・医学博士・脳神経外科	埼玉医科大学国際医療センター・脳脊髄腫瘍科	教授
白土博樹	転移性脳腫瘍に対する放射線療法の効果に関する研究	北海道大学医学部・昭和56年卒・医学博士・放射線科	北海道大学医学部附属病院・放射線部	准教授
富永悌二	転移性脳腫瘍に対する手術適応に関する研究	東北大学医学部・昭和57年卒・医学博士・脳神経外科	東北大学医学部附属病院・脳神経外科	教授
城倉英史	転移性脳腫瘍に対するγナイフ療法の効果に関する研究	東北大学医学部・昭和59年卒・医学博士・脳神経外科	鈴木二郎記念ガンマハウス・脳神経外科	医長
藤堂具紀	原発巣別術後再発症例に関する組織学的研究	東京大学医学部・昭和60年卒・医学博士・脳神経外科	東京大学医学部附属病院・脳神経外科	講師
中川恵一	転移性脳腫瘍に対する定位的放射線療法の効果に関する研究	東京大学医学部・昭和60年卒・医学博士・放射線科	東京大学医学部附属病院・放射線科	准教授
角 美奈子	転移性脳腫瘍の組織別放射線感受性に関する研究	熊本大学大学院・平成5年卒・医学博士・放射線科	国立がんセンター中央病院・放射線科	医長

