

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

課題番号：H20ーがん臨床ー一般ー019

研究代表者：国立がんセンター中央病院 第二領域外来部 脳神経科 渋井壮一郎

1. 本年度の研究成果

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

IFN- β は p53 を介して TMZ の作用抑制機構である O⁶-methylguanine- DNA methyltransferase (MGMT) の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により相乗効果を示した。既に、国内で 23 例の悪性神経膠腫患者に対して安全性試験が行われており、JCOG 脳腫瘍グループとしては、放射線治療 (RT)+TMZ を標準治療とする第 III 相比較試験の試験治療候補として RT+TMZ+IFN β がもっとも有望と考え、ランダム化第 II 相試験を計画した。対象は 20 歳以上 75 歳以下の膠芽腫患者とし、試験治療は初期治療として、膠芽腫に対する手術後、放射線治療開始とともに TMZ 75mg/m²/day の服用を開始、同時に週 3 回 300 万単位の IFN- β の静脈内投与を開始する。放射線治療終了後、28 日間の休薬期間を設け、その後、28 日ごとに、5 日間の TMZ 投与に、IFN- β の 1 回静脈内投与を繰り返す。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象とし、有効性を確認できれば、RT+TMZ との第 III 相試験を行う。平成 20 年 6 月に、JCOG プロトコール審査委員会にてコンセプトが承認され、平成 21 年 12 月にプロトコールが完成すると同時に IRB の承認を受け、本年度中には登録を開始する。目標症例 140 例を 1 年 6 カ月で登録し、2 年間の追跡期間を設けて評価する予定である。

2. 前年度までの研究成果

現在なお極めて予後不良である悪性神経膠腫 (星細胞腫 grade3 および grade4) に対する標準治療を開発する目的で、JCOG 脳腫瘍グループを組織し、ACNU に対する耐性機構のひとつとなっている酵素 MGMT を procarbazine により低下させた後に ACNU を投与し放射線化学療法を行う方法と従来の ACNU 単剤を併用した放射線化学療法との第 II/III 相比較試験を実施した。本試験のタイトルは「星細胞腫 grade3・4 に対する放射線化学療法としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ ACNU 併用療法とのランダム化第 II/III 試験 (JCOG 0305)」であり、平成 18 年 9 月に第 II 相段階である 111 例の登録が

終了し、2年間の経過観察期間を経て、治療成績、有害事象について解析を行った。その結果、ACNUを基調とした化学放射線治療は有効であるが、有害事象も高率に発生することが判明し、国内での標準治療もRT+TMZにすべきという結論に至り、今後はこれを標準治療とし、さらに有効な治療法の開発が望まれている。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

悪性神経膠腫の発生頻度は低く、しかも国内では施設によりまちまちな治療が行われ、標準治療と言える治療法が存在しなかった。EORTC/NCICからの報告で世界標準はRT+TMZと考えられるようになったものの、TMZを用いても膠芽腫の生存期間中央値は14.6ヵ月に過ぎない。JCOG脳腫瘍グループが組織されたことにより、国内でもエビデンスレベルの高い臨床試験ができる体制ができ、この体制のもとに、独自の悪性神経膠腫に対するより有効な治療法が開発されることは国民にとって極めて有益と考える。

4. 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）を遵守して実施する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会（IRB）は、治験実施計画書、症例報告書、同意文書およびその他の説明文の記載内容、治験担当医の適格性、治験実施の適否およびその他審議の必要があると認める事項について審査する。症例報告書、治験実施に使われる原資料の閲覧、治験参加同意書の取り扱いにあたって、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

5. 発表論文

- ① 成田善孝, 渋井壮一郎: 悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討
脳神経外科速報 18: 496-503, 2008
- ② Sawamura Y: Chemotherapy with cisplatin and vincristine for optic pathway /hypothalamic astrocytoma in young children. Jpn J Clin Oncol 39: 277-283, 2009
- ③ Nakajima T, Kumabe T: Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. Neurol Med Chir 49:394-401, 2009
- ④ Sonoda Y, Kumabe T: Analysis of the IDH1 codon 132 mutations in Japanese glioma patients. Cancer Sci 100:1996-1998, 2009
- ⑤ Beppu T: Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion recovery images in high-field magnetic resonance imaging. Clin Neurol Neurosurg 109: 327-334, 2007

- ⑥ Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R: A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA study). *Jpn J Clin Oncology* 38: 715-718, 2008
- ⑦ Chernov MF, Muragaki Y: Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 527-535, 2009
- ⑧ Ozawa N, Muragaki Y: Shift of the pyramidal tract during resection of the intraaxial brain tumors estimated by intraoperative diffusion-weighted imaging. *Neurol Med Chir* 49:51-56. 2009
- ⑨ Nagane M: Prognostic significance of O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide. *Jpn J Clin Oncol* 37: 897-906, 2007
- ⑩ Nagane M: Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly-diagnosed glioblastoma---analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neuro-Oncol* 92: 227-232, 2009
- ⑪ Suzuki Y, Tanaka K: Pharmacokinetic Investigation of Increased Efficacy Against Malignant Gliomas of Carboplatin Combined With Hyperbaric Oxygenation. *Neurol Med Chir* 49 :193-197 , 2009
- ⑫ Kamada K, Todo T: The motor-evoked potential threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg* 111: 785-795, 2009
- ⑬ Maeda T, Kuratsu J: Deficits in Japanese word spelling as an initial language symptom of malignant glioma in the left hemisphere. *Surg Neurol* 71:451-456 , 2009
- ⑭ Yamasaki F, Sugiyama K: Glioblastoma treated with postoperative radio-chemotherapy: Prognostic value of apparent diffusion coefficient at MR imaging. *Eur J Radiol*, 2009 [Epub ahead of print]
- ⑮ Natsume A, Wakabayashi T: A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation. *Cancer Chemother Pharmacol* 61, 635-639, 2008

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所属機関における職名
渋井壮一郎	悪性神経膠腫に対するTemozolomideの効果を増強した標準治療確立に関する研究の統括	東京大学・昭和49年卒・医学博士・脳外科	国立がんセンター中央病院 脳神経外科	医長
嘉山 孝正	悪性神経膠腫に対するTemozolomideの効果を増強した標準治療確立に関する研究	山形大学・昭和50年卒・医学博士・脳外科	山形大学脳神経外科	教授
隈部 俊宏	同上	東北大学・昭和61年卒・医学博士・脳外科	東北大学脳神経外科	准教授
倉津 純一	同上	熊本大学大学院・昭和54年卒・医学博士・脳外科	熊本大学脳神経外科	教授
澤村 豊	同上	北海道大学・昭和54年卒・医学博士・脳外科	北海道大学脳神経外科	講師
杉山 一彦	同上	広島大学・昭和59年卒・医学博士・脳外科	広島大学脳神経外科	准教授
高橋 潤	同上	京都大学・平成4年卒・医学博士・脳外科	財団法人田附興風会医学研究所	主幹
田中 克之	同上	聖マリアンナ医科大学・昭和63年卒・医学博士・脳外科	聖マリアンナ医科大学脳神経外科	准教授
藤堂 具紀	同上	東京大学・昭和60年卒・医学博士・脳外科	東京大学脳神経外科	特任教授
永根 基雄	同上	東京大学・昭和59年卒・医学博士・脳外科	杏林大学脳神経外科	准教授
西川 亮	同上	東京大学・昭和55年卒・医学博士・脳外科	埼玉医科大学脳神経外科	教授
南田 善弘	同上	札幌医科大学・昭和61年卒・脳外科	札幌医科大学脳神経外科	助教
別府 高明	同上	岩手医科大学大学院・平成5年卒・医学博士・脳外科	岩手医科大学脳神経外科	准教授
村垣 善浩	同上	神戸大学・昭和61年卒・医学博士・脳外科	東京女子医科大学脳神経外科	講師
若林 俊彦	同上	名古屋大学大学院・昭和59年卒・医学博士・脳外科	名古屋大学脳神経外科	教授
角 美奈子	同上	熊本大学・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治療部	医長