

研究課題：悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究

課題番号：H17-がん臨床-一般-005

主任研究者：国立がんセンター中央病院 脳神経科医長

渋井壮一郎

1. 本年度の研究成果

悪性神経膠腫に対し広く用いられている nitrosourea 系抗癌剤に対する耐性機構のひとつとされている O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) を procarbazine (PCZ) により枯渇化させ、抗腫瘍効果を高めるという理論での PCZ+ACNU を併用した放射線治療と標準治療としての ACNU のみを併用した放射線治療とのランダム化第 II/III 相試験を行い、第 II 相レベルでの解析を行った。

悪性神経膠腫は現在なお治療困難な疾患であり、星細胞腫 grade3（退形成性星細胞腫）および grade 4（膠芽腫）の 5 年生存率はそれぞれ 30%、10%に満たないというのが現状である。これらの疾患に対し、国内では nitrosourea 系抗癌剤 ACNU が、放射線併用化学療法あるいは維持化学療法として広く用いられているが、必ずしも期待すべき治療効果が得られていない。その要因のひとつに、ACNU に対する薬剤耐性が挙げられ、MGMT がその主因と考えられている。この酵素は、ACNU により guanine と結合したメチル基を除去することで薬剤耐性を発揮するが、PCZ も alkylguanine を形成することから、PCZ を前投与することにより、MGMT が消費され、ACNU の治療効果を高められることが期待できる。そこで、PCZ+ACNU による治療法と、従来の標準的治療というべき ACNU による治療との比較試験の計画を立て、2002 年に設立した JCOG 脳腫瘍グループとして最初のプロトコールを作成し登録を行った。

対象は星細胞腫 grade 3 および grade 4 で、手術により可及的に腫瘍を摘出後、ランダム化により ACNU 単独群 (A 群) と ACNU+PCZ 併用群 (B 群) とに分け、放射線化学療法を行う。A 群では放射線照射第 1 日目および第 36 日目に ACNU 80mg/m² を静脈内投与し、B 群では、放射線治療第 1 日目より 10 日間 PCZ 80mg/m² の経口投与を行い、8 日目に ACNU 80mg/m² を静脈内投与する。同様に 36 日目から PCZ を 10 日間経口し、43 日目に ACNU を静脈内投与する。維持療法として前者は ACNU のみ、後者については PCZ+ACNU による化学療法を 8 週ごとに再発まで最大 12 コース行う。後者について 56 例集積した時点で 6 ヶ月生存率を算出し、期待値以上であれば、そのまま第 III 相試験に移行するという第 II/III 相試験の形をとった。プロトコールのタイトルは「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 相試験(JCOG 0305)」である。

一方、2005 年に EORTC/NCIC 共同プロコールとして、星細胞腫 grade4 (膠芽腫) に対して temozolomide (TMZ) を用いた第 III 相試験結果が発表され、術後単純放射線照射に比べ、TMZ を併用した放射線治療群で有意に生存期間の延長をみたことから、世界的には TMZ が悪性神経膠腫に対する標準治療薬となり、これを含めない形の臨床試験は倫理的に問題があると考えられるようになった。2007 年 8 月にわれわれの JCOG 0305 の B 群が第 II 相終了レベルに達し、さらに、9 月より国内でも TMZ の使用が可能となったのを契機に JCOG 0305 の登録を中止し、6 ヶ月の経過観察後、治療成績および有害事象について解析を行った。この時点での登録症例数は全体で 111 例であり、過去に脳腫瘍関係で行われたいかなる臨床試験より多くの登録症例数となっている。111 例中、膠芽腫 81 例のみについての生存期間中央値が A 群 16.2 ヶ月、B 群 18.7 ヶ月であり、本来、別個の試験であり比較はできないが、EORTC/NCIC の RT+TMZ 群 14.6 ヶ月に比べ良好であった。一方、無増悪再発中央値については、A 群 6.0 ヶ月、B 群 6.3 ヶ月であり、RT+TMZ 群の 6.9 ヶ月に比べ劣っていた。無増悪生存期間が延長せず、生存期間の延長が見られたことは、再発後の治療、患者管理によるところが大きいと考えられ、欧米に比べ日本では再発後も手術、化学療法等が積極的に行われているという事実を反映しているものと考えられる。一方、NCI-CTC grade3/4 の血液毒性は JCOG 0305 において A 群で 40%、B 群で 50%以上に認められ、ACNU を主体とする化学放射線治療を第 1 選択とすることは不適切と考えられた。本来の第 III 相レベルに達してはいないが、第 II 相レベルでの今回の結果を踏まえ、次期プロトコールについて検討を進めている。候補としては、TMZ を標準治療とし、それと比較する治療薬として、ACNU、TMZ+PCZ、TMZ+interferon- β などを考えている。

2. 前年度までの研究成果

悪性神経膠腫に対する標準治療を確立するための臨床研究の基盤を作る目的で、JCOG 内に脳腫瘍グループを設立した。これまで、国内においては多施設共同による臨床試験を行う基盤がなく、臨床研究の多くは 1 施設あるいは数施設共同の試験のみで、大半が国際的に認められるエビデンスを確立するまでに至らなかった。JCOG 脳腫瘍グループが組織されたことにより、今後の脳腫瘍治療

における臨床研究の方向づけができたものと考えられる。グループとして最初のプロトコールとして、JCOG 0305 を作成し、登録を行ってきた。TMZ の出現により、初期の計画である第 III 相試験に進むことはでなかったが、国内で行われた臨床試験としては最大の 111 例の登録が行われた。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

悪性神経膠腫は希少疾患であり、単一施設で多くの症例を集積して臨床研究を行うことは極めて困難である。また、その場合、データ管理も担当医自身によって行われることから、データの質の信頼性も問題である。今回、JCOG 内に脳腫瘍グループを組織し、JCOG 試験として第 II 相試験が完了した。登録された 111 例の評価結果によれば、ACNU は悪性神経膠腫に対し TMZ と同程度に有効な薬剤であるが、有害事象が強いことが明らかにされ、国内の標準治療もこれ以降 TMZ を標準治療薬とすべきであるという結論に至った。今後は、TMZ の効果をさらに増強させる治療法の開発が主体となり、JCOG 脳腫瘍グループとして新規の第 III 相試験を組む体制が構築されたことになり、将来的にも極めて意義深いと考えられる。

4. 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言 (1964 年) およびその改訂版、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) 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) 渋井壮一郎, JCOG脳腫瘍グループ: 星細胞腫grade3/4 に対するACNU vs ACNU+PCZによる第II/III相試験 (JCOG0305 臨床試験) *Neuro-Oncology* 15:50-53, 2005.
- 2) Shibui S: A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG). *Neurol med chirur* 44:220-221, 2004.
- 3) Sakurada K, Kayama T, et al: Surgical resection of tumors located in subcortex of language area.

Acta Neurochir (Wien).149:123-129, 2007

- 4) 渡辺茂樹, 嘉山孝正, 他: 補足運動野症候群を呈した神経膠腫手術例の検討. Brain Nerve 59: 793-6, 2007
- 5) Tsuiki H, Kuratsu J, et al: Single nucleotide polymorphism 309 affects murin-double-minute 2 protein expression but not glioma tumorigenesis. Neurol Med Chir 47: 203-209, 2007
- 6) Obara S, Kuratsu J, et al: Clinical significance of ABCA2, a possible molecular marker for Oligodendrogliomas. Neurosurgery 60: 707-714, 2007
- 7) Sawamura Y, et al: Role of surgery for optic pathway / hypothalamic astrocytomas in children. Neuro-Oncology 10, 2007 (in press)
- 8) Kamada K, Sawamura Y, et al: Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. Neurosurgery 60: 296-306, 2007
- 8) Aoki T, Takahashi JA, et al: Phase II study of nimusitne, carboplatin, vincristine, and interferon- β with radiotherapy for glioblastoma multiforme: experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group, J Neurosurg. 105: 385-391, 2006
- 9) Nagane M, et al: Prognostic significance of O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide. Jpn J Clin Oncol (in press)
- 10) Nagane M, et al: Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing irradiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. J Neurosurg 106: 407-416, 2007
- 11) Aoki T, Nishikawa R, 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 12:241-249, 2007
- 12) Jarzynka MJ, Nishikawa R, et al: ELM01 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion. Cancer Res 67:7203-7211, 2007
- 13) Fujimaki T, et al: Effectiveness of interferon-beta and temozolomide combination therapy against temozolomide-refractory recurrent anaplastic astrocytoma. World J Surg Oncol 5:89, 2007
- 14) Beppu T, et al: Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion recovery images in high-field magnetic resonance

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	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立に関する研究の統括	東京大学・昭和49 年卒・医学博士	国立がんセンター中央病 院脳神経科（東京都）	医長
嘉山 孝正	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東北大学・昭和50 年卒・医学博士	山形大学脳神経外科 （山形県）	教授
隈部 俊宏	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東北大学・昭和61年卒 ・医学博士	東北大学脳神経外科 （宮城県）	准教授
倉津 純一	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	熊本大学大学院・昭和 54年卒・医学博士	熊本大学脳神経外科 （熊本県）	教授
澤村 豊	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	北海道大学・昭和54年 卒・医学博士	北海道大学脳神経外 科（北海道）	講師
高橋 潤	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	京都大学・平成4年卒 ・医学博士	京都大学脳神経外科 （京都府）	講師
田中 克之	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	聖マリアンナ医科大学・昭 和63年卒・医学博士	聖マリアンナ医科大学脳神 経外科（神奈川県）	准教授
藤堂 具紀	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東京大学・昭和60年卒 ・医学博士	東京大学脳神経外科 （東京都）	講師
永根 基雄	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東京大学・昭和59年卒 ・医学博士	杏林大学脳神経外科 （東京都）	准教授
西川 亮	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東京大学・昭和55年卒 ・医学博士	埼玉医科大学脳神経 外科	教授
藤巻 高光	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	東京大学・昭和56 年卒・医学博士	帝京大学脳神経外科 （東京都）	准教授
南田 善弘	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	札幌医科大学・昭和61 年卒	札幌医科大学脳神経 外科（北海道）	助手
別府 高明	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	岩手医科大学大学院・平成 5年卒・医学博士	岩手医科大学脳神経 外科（岩手県）	講師
村垣 善浩	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	神戸大学・昭和61年卒 ・医学博士	東京女子医科大学脳 神経外科	助手
矢崎 貴仁	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	慶応義塾大学・昭和60 年卒・医学博士	慶応義塾大学脳神経 外科（東京都）	講師
角 美奈子	悪性脳腫瘍の標準的治療法 確立のための臨床研究	熊本大学・平成5年卒 ・医学博士	国立がんセンター中 央病院放射線治療部	医長