

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
研究代表者 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い、全脳照射を行わない新たな治療レジメを開発し、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為、昨年度は本臨床試験の対象がん種に関するプロトコル改訂を8月に行い、その後は2.7倍の登録ペースを確保、2007年11月末時点で30例を登録した事を報告した。更に、2008年2月に残存病変の規定および照射線量の規定に関するプロトコル改訂、2008年7月には登録前の手術施設に関する規定の明確化を行い、その後の4ヶ月では18例(4.5例/月)と登録ペースが上向いており、2008年11月末現在の登録数は77例となった。現在のペースでは、年度末までに何とか100例(必要症例数の37%)の登録達成にとどまる為、JCOGとも相談の上、登録施設の入替えなど更なる登録症例増加の為の対策をとりながら、臨床試験期間の延長を検討中である。

2008年7月末、登録症例数59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27例、乳癌が9例、大腸癌が12例、その他が11例であった。転移個数は単発:38例、2個:9例、3個:10例、4個:2例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、29例がA群(全脳照射群)、30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27例、B群で14例であった。B群に割りつけられた30例中、13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、grade4の非血液毒性がA群で2例、B群で2例、定型項目以外のgrade3がA群で6例、B群で1に認められた。登録後6ヶ月後のMMSEは24例で報告され、30点中24点以上の正常例は20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、0-9点の高度知能低下は1例と報告されている。登録後6ヶ月後のPSは、0, 1, 2, 3, 4がそれぞれ14例、10例、3例、0例、2例と、比較的PSは保たれていた。生存追跡調査が行われた53例の生存期間中央値(MST)は348日で、無増悪生存期間中央値(PFS)は158日と、昨年度の報告時よりは延長している。

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、臨床試験継続中である。

更に、昨年度、分担研究者の白土ら(Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 68(5): 1388-1395, 2007)および佐伯ら(Jpn J Neurosurg(Tokyo)16: 833-839, 2007)は、現在我々が継続中の新しい治療レジメの正当性の傍証となる研究報告を行った。

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。

最近になり、以前は定位放射線治療のアームのなかった米国のNational Comprehensive Cancer Network (NCCN)の転移性脳腫瘍治療のガイドラインにも定位放射線治療がRCTはなされていないとの注釈付きで追加されており、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ー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

<発表論文>

① Yonemori K, Tsuta K, Shimizu C, Hatanaka Y, Hashizume K, Ono M, Nakanishi Y, Hasegawa T, Miyakita Y, Narita T, Shibui S, Fujiwara Y: Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer. J Neurocol 90:223-228, 2008

② Hiroshi Igaki, Keiichi Nakagawa, Hideomi Yamashita, Atsuro Terahara, Akihiro Haga, Kenshiro Shiraishi, Nakashi Sasano, Kentaro Yamamoto, Kuni Ohtomo, Kiyoshi Yoda: CONTRAST MEDIA-ASSISTED VISUALIZATION OF BRAIN METASTASES BY KILOVOLTAGE CONE-BEAM CT. Acta Oncol. 29:1-4, 2008

③ Keiichi Nakagawa, Hideomi Yamashita, Hiroshi Igaki, turo Terahara, Kenshiro Shiraishi, Kiyoshi Yoda: Contrast medium-assisted stereotactic image-guided radiotherapy using kilovoltage cone-beam computed tomography. Radiat Med (in press)

④ Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. Clin Canc Res 14:3746-3753, 2008

⑤ 田中実、藤堂具紀：脳実質内脳腫瘍の化学治療—最近の薬物治療の動向—。画像診断 28(4)：430-437, 2008.

<学会発表>

① 佐藤慎哉, 嘉山孝正, 櫻田香：転移性脳腫瘍の放射線治療の問題点. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会. 2008年10月(於：盛岡).

② 青山英史：転移性脳腫瘍における全脳照射療法：JROSG99-1の結果をふまえた今後の展望. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会. 2008年10月(於：盛岡).

③ 成田善孝, 宮北康二, 百田洋之, 四宮あや, 渋井壮一郎：転移性脳腫瘍の再発後の治療方針について. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会. 2008年10月(於：盛岡).

④ 芹澤徹, 永野修, 小野純一, 樋口佳則, 佐伯直勝, 平井達夫：頭蓋底転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会. 2008年10月(於：盛岡).

⑤ 永野修, 芹澤徹, 樋口佳則, 田島洋佑, 藤川厚, 町田利生, 沖山幸一, 小野純一, 佐伯直勝：転移性脳腫瘍におけるSWI (Susceptibility-weighted imaging) の有用性. 社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会. 2008年10月(於：盛岡).

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	高次脳機能を温存する 転移性脳腫瘍の治療法 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
若林俊彦	転移性脳腫瘍に対する 治療の標準化に関する 研究	名古屋大学大学院・昭和60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
三国信啓	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・平成9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	准教授
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	学長 教授
佐伯直勝	転移性脳腫瘍に対する 定位放射線照射の効果 および有害事象に関す 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 放射線化学療法の効果 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・高次 神経機能への影響に関 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	教授
富永悌二	摘出術後高次神経機能 障害に関する研究	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ナイフ療法の効果お よび放射線障害に関す 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	副院長 ガンマハウス 施設長
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	特任教授
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