

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 (INF- 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。

Interferon- 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+INF β がもっとも有望と考え、まずランダム化第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 INF- 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、INF- β の 1 回静脈内投与を併用し、これを 2 年間繰り返す。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。本研究については、現在 JCOG 委員会においてプロトコールコンセプトの承認を受け、フルプロトコール作成を行っており、来年度実施開始予定である。

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）に対する標準的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 TMZ 併用、放射線治療にすべきという結論に至った。

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 ヶ月に過ぎない。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) 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
- 2) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R: A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study). *Jpn J Clin Oncol* 38(10):715-8, 2008
- 3) Sawamura Y: Role of surgery for optic pathway / Hypothalamic astrocytomas in children. *Neuro Oncol* 10: 725-733, 2008
- 4) Sugiyama S, Kumabe T: Enhanced antitumor effect of combined modality treatment using convection, enhanced delivery of hydrophilic nitrosourea with irradiation or systemic administration of temozolomide in intracranial brain tumor xenografts. *Neurol Res* 30(9): 960-7, 2008
- 5) Beppu T: Desmoplastic infantile astrocytoma: Report and review of characteristics of the accompanying cyst - Case report. *J Neurosurg, Pediatrics* 1(2):148-51, 2008
- 6) Maruyama T, Muragaki Y: Metabolic assessment of gliomas using 11C-methionine, [18F]

fluorodeoxyglucose, and 11C-choline positron-emission tomography. AJNR Am J Neuroradiol 29(6):1176-82, 2008

- 7) Kobayashi K, Nagane M: Enhanced tumor growth elicited by L-type amino acid transporter 1 in human malignant glioma cells. Neurosurgery 62 (2): 493-504, 2008
- 8) Suzuki Y, Tanaka K : Increased distribution of carboplatin, an anti-cancer agent, to rat brains with the aid of hyperbaric oxygenation. Xenobiotica 38(10) : 1-5 , 2008
- 9) Todo T: “Armed” oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy. Cell Adhesion & Migration 2 (3): 208-213, 2008
- 10) Wakabayashi T: A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy. J Gene Med 10(4): 329-39, 2008
- 11) 杉山一彦: Anaplastic oligodendroglioma、脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第3版(川本、吉田、中里編) 医学書院、東京、in press
- 12) Maeda T, Kuratsu J: Deficits in Japanese word spelling as an initial language symptom of malignant glioma in the left hemisphere. Surg Neurol, 2008 (Epub ahead of print)
- 13) Uno T, Sumi M : Changes in patterns of care for limited-stage small-cell lung cancer: results of the 99-01 patterns of care study-a nationwide survey in Japan. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71:414-419, 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	東北大学・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	北野病院脳神経外科	部長

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
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