

研究課題： 放射線による認知機能障害を回避する転移性脳腫瘍の治療法に関する研究
課題番号： H21-がん臨床-012
研究代表者： 山形大学医学部附属病院脳神経外科学教授 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。この目的のために平成18年1月よりJCOG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)」を行っている。本臨床試験は、当初、平成20年度で終了の予定であったが、年度内に登録症例が確保できず、今年度から新たな研究費を受け臨床試験を継続中である。下記に述べるこれまでの種々の登録症例増加対策が功を奏し、直近の6か月では4.8例/月の登録が得られ、平成21年11月末現在124例の登録が得られ、年度内には中間解析の症例数135例を確保できる見込みである。

平成21年7月末、登録症例数103例でのJCOGデータセンターによる定期モニタリングでは、非小細胞肺癌が48例、乳癌が18例、大腸癌が17例、その他が20例であった。転移個数は単発：70例、2個：19例、3個：11例、4個：3例であった。これらの症例は割り付け調整因子に基づき、53例がA群（全脳照射群）、50例がB群（定位放射線照射群）に割りつけられた。プロトコール治療が終了または中止した症例はA群で40例、B群で19例であった。B群に割りつけられた50例中、18例は再発や全身状態悪化によりプロトコー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3例、B群で3例、定型項目以外のgrade3がA群で7例、B群で1に認められた。登録後6ヶ月後のMMSEは68例で報告され、30点中24点以上の正常例は44例であったが、20-23点の軽度知能低下は3例、10-19点の中程度知能低下は2例、0-9点の高度知能低下は3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31例、18例、5例、3例、3例と、比較的PSは保たれていた。生存追跡調査が行われた89例の生存期間中央値(MST)は1.12年で、無増悪生存期間中央値(PFS)は0.51年であった。今回の臨床研究の二次endpointである、認知機能障害については、有害事象共通用規準v3.0のGrade3,4の出現割合をみると、B群では治療直後から90日以内に多いのに対して、A群では90日以降に急速に増加しており、両群における傾向が全く異なっており興味深い。

2. 前年までの研究成果

平成15年～平成17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、小さなもので転移個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、平成 18 年～平成 20 年には、厚生労働科学研究費補助金「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」により、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)」を開始した。本臨床試験は、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ものである。本臨床試験は、平成 18 年 1 月から登録を開始したが、平成 18 年末で 10 例と登録が低迷していた。しかしながら、その後、1) 対象がん種に関するプロトコル改訂、2) 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、3) 登録前の手術施設に関する規定の明確化、4) 登録施設の入替え等が功を奏し、登録ペースが向上、目標症例確保の見通しがついたため、平成 21 年度新たな研究費経費の新規申請を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

前述のごとく、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。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 2009 年最新版にも、RCT はなされていないとの注釈付きで定位放射線治療が追加されており、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。
- 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

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

(1) Sakurada K, Saino M, Mouri W, Sato A, Kitanaka C, Kayama T: Nestin expression in central nervous system germ cell tumors. *Neurosurg Rev* 31:173-177, 2008.

(2) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, Takahashi R, Yoshimine T, Hashimoto N, Aoki T, Kurisu K, Natsume A, Ogura M, Yoshida J: A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study). *Jpn J Clin Oncol* 38:715-718, 2008.

(3) S Maesawa, M Fujii, N Nakahara, T Watanabe, K Saito, Y Kajita, TNagatani, T Wakabayashi, J Yoshida: Clinical indication for high-field 1.5T intraoperative magnetic resonance imaging and neuro-navigation for neurosurgical procedures -review of initial 100 cases-. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 49:340-350, 2009.

(4) Shibui S: Treatment of metastatic brain tumors. *Int J Clin Oncol* 14:273-274, 2009.

(5) Narita Y, Shibui S: Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases. *Int J Clin Oncol*:275-80, 2009.

(6) Nishioka K, Abo D, Aoyama H, Furuta Y, Onimaru R, Onodera S, Sawamura Y, Ishikawa M, Fukuda S, Shirato H: Stereotactic Radiotherapy for Intracranial Nonacoustic Schwannomas Including Facial Nerve Schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*:2009. (in press)

(7) Nakajima T, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Tashiro M, Watanabe M, Tominaga T: Differential diagnosis between radiation necrosis and glioma progression using sequential proton magnetic resonance spectroscopy and methionine positron emission tomography. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49:394-401, 2009.

(8) Akamatsu Y, Sugawara T, Mikawa S, Saito A, Ono S, Takayama K, Jokura H, Seki H: Ruptured pseudoaneurysm following Gamma Knife surgery for a vestibular schwannoma. *J Neurosurg.* 110(3):543-6, 2009.

(9) Koga T, Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T: Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. *Neuro-Oncology* 11(4):446-451, 2009.

(10) Haga A, Nakagawa K, Shiraishi K, Itoh S, Terahara A, Yamashita H, Ohtomo K, Saegusa S, Imae T, Yoda K, Pellegrini R: Quality assurance of volumetric modulated arc therapy using Elekta Synergy. *Acta Oncol* 29:1-5, 2009.

(11) Fujimoto N, Sumi M, et al.: Relation between elective nodal failure and Irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiotherapy and Oncology* 91:433-437, 2009.

(12) 三國信啓, 菊池隆幸, 松本敦仁, 横山洋平, 高橋 潤, 橋本信夫: Multimodality 画像を用いた脳腫瘍の手術戦略—脳腫瘍手術における解剖学的・生理学的脳機能評価法の臨床的意義 CI 研究 30:115-121, 2008.

(13) 西川亮. Low-grade glioma の治療における諸問題. *脳神経外科ジャーナル* 18:418-422, 2009.

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
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