

特 集

最近の癌治療

— 遺伝子治療, 分子標的治療, ロボット手術などを含む —

悪性脳腫瘍の治療

— State-of-the-art と近未来の展望 —

獨協医科大学 脳神経外科学・総合がん診療センター

植木 敬介

頭蓋内に発生する原発性脳腫瘍において「悪性」であることのはっきりした定義はないが、手術摘出のみでは治療が望めないものを一般的に「悪性脳腫瘍」と呼んでいる。脳腫瘍の分類の世界的標準である WHO Classification においては、それぞれの脳腫瘍に I から IV の組織学的悪性度を付与しているが、これは手術のみで治療した場合の予後がおおよそどれくらい期待できるによって決められている (表 1)。このうち、「悪性脳腫瘍」と呼ばれるのは多くの場合 Grade III~IV の腫瘍であるが、手術だけでは治療しない、という定義を厳格に当てはめると Grade II も悪性脳腫瘍ということになる。また、他の部位の悪性腫瘍が脳に転移してできる転移性脳腫瘍も悪性ではあるが、通常は原発性悪性脳腫瘍とは別に扱われる。ここでは、悪性脳腫瘍で最も頻度が高く、脳腫瘍全体の約 1/4 を占める神経膠腫 (グリオーマ: glioma) についての最新の治療を概説する。

### 1. 神経膠腫 (グリオーマ) の分類

最も頻度が高いのは大脳半球に発生し、浸潤性に増大するびまん性浸潤性グリオーマであるが、これは星細胞腫 (Grade II と III)、乏突起膠腫 (Grade II と III)、膠芽腫 (Grade IV) に分類されると考えて良い。診断は組織診断に加えて、遺伝子異常のパターンを調べることで確定する。星細胞腫と乏突起膠腫は IDH 遺伝子 (*IDH1* または *IDH2*) の変異があるが、膠芽腫は *IDH* 遺伝子変異がない (*IDH* wild type) ものがほとんどである。また星細胞腫は *TP53* 遺伝子変異と *ATRX* 遺伝子変異、乏突起膠腫は染色体 1 番短腕 (1p) と 19 番長腕 (19q) の共欠失 (1p/19q co-deletion) と *TERT* 遺伝子の promoter 部位 (*pTERT*) の変異がある。膠芽腫も *pTERT* 変異が認められる<sup>1)</sup>。

いずれの腫瘍も程度の差はあるが脳実質に浸潤性に発育するため、脳を全摘出しない限り完全摘出は不可能で

あると考えられている。したがって、ほぼ確実に残存する腫瘍に対して、放射線治療や薬物療法を加えて腫瘍の制御を行うのが治療の目標である。

### 2. 外科治療の進歩

— “Safe and maximum resection” を目指して

完全摘出が不可能である一方で、これまでの臨床データの蓄積からは、残存腫瘍が少ない程生存期間が長くなることは共通の認識となっており、手術においては可及的に摘出することが目標になる。一方、脳そのものに浸潤する腫瘍であるため腫瘍細胞のみを摘出することは不可能で、手術においては必ず脳の一部を摘出することになるが、除去すると明らかな神経症状が出現する部位は摘出できない。従って、安全かつ最大限度の摘出 (Safe, maximum resection) という二つのやや背反する原則を守りつつ、どこまで摘出できるかを決めることが、グリオーマの手術において大事な作業になる。このための方法としては 1) 解剖学的位置によって決める、2) 生理学的モニタリングによって機能をリアルタイムに評価しながら安全な摘出範囲を決定する、という方法が取られる。1) のためのツールとしては MRI・CT 画像を用いた術中ナビゲーションシステムが飛躍的に進歩し、ほぼ一般化した。画像診断においては tensor image という MRI 画像処理によって神経線維の走行を描出することもできるようになり、例えば錐体路の線維が腫瘍との相対関係でどの辺りを走行するのかを描出し、それをナビゲーションに用いることにより、より安全な腫瘍摘出範囲決定ができるようになった。2) の生理学的モニタリングは、実際に脳の機能を手術中に継続的にモニタリングすることによって「摘出できない場所」を知ることで逆のそこの摘出を可能にする。運動性誘発 (MEP) 電位や感覚性誘発電位 (SEP) は、運動野の確定にも有用だが、MEP は継続的に測定することで、運動機能の

表1 中枢神経系腫瘍のWHO分類における組織学的グレードの意味

組織学的グレード	組織所見	手術摘出のみで治療した場合想定される予後
I	増殖能が低く、境界が鮮明	治癒が期待できる
II	細胞の異型性と周囲への浸潤性が見られる。増殖能は高くない。	再発の可能性があるが通常5年以上の生存は期待できる。
III	核の異型性、増殖能の亢進が見られ周辺組織への浸潤能が認められる	さらに悪性化する可能性が高く、2-3年の生存期間
IV	核の異形成、高い増殖能、壊死、血管新生などの悪性所見がある。	急速に進行し、死に至る。

障害を避けることができる。また、言語野の近傍の腫瘍に対しては、実際に開頭して大脳が露出した状態で患者さんを麻酔から覚醒させ、会話をさせながら摘出を行う覚醒下手術 (awake surgery) が用いられるようになった。局所麻酔のみの状態にして、物の名前を言う (naming)、指示に従う、計算をするなど、様々な負荷 (タスク) を与えてその反応を観察し、更に皮質や白質の電気刺激による変化を見ることで、どの部分が発語や理解に関わっているかを判断し、摘出できない部分を決定し、安全な最大限の手術摘出を目指す<sup>2)</sup>。

### 3. 薬物療法の進歩

#### 一局所制御の向上や分子標的薬の可能性

グリオーマの中でも膠芽腫に対して明らかな生命予後改善効果を示した薬剤は、2006年に日本でも認可された経口アルキル化剤のテモゾロミド (temozolomide) が初めてと言っても良く、放射線療法 (60 Gy) に併用してこれを用いた放射線化学療法が標準治療となった<sup>3)</sup>。残念なことに、それ以後、生命予後改善を示した薬剤は出現しておらず、現在でもこれが標準治療薬となっている。

一方、先に大腸ガンや乳ガンなどで効果が確認されていた抗 VEGF 阻害剤のベバシツマブ (bevacizumab; Avastin<sup>®</sup>) は再発グリオブラストーマに対する PFS の改善が認められるとして膠芽腫と退形成性星細胞腫への保険診療での使用が2013年に認可された。日本では初発再発を問わず使用が認められているが、初発に使用した場合、生存期間については延長作用はないことは示されており、基本的には再発時の神経症状の改善が臨床の現場における使用の主目的である<sup>4)</sup>。一方、この薬剤は、腫瘍の浸潤による浮腫の軽減、それによる神経症状の改善には劇的な作用を示すため、初発であっても、麻痺や失語などの神経症状の改善が治療にとって必須な場合は使用されることが多くなってきた<sup>5)</sup>。

もう一つの新たな薬剤は、腫瘍摘出後の摘出腔の壁に

留置するカルムスチン (BCNU) を徐放するベレットで、欧米では Gliadel<sup>®</sup>、日本ではギリアデル<sup>®</sup> という名前で商品となっている。この薬剤はドイツで開発と治験が行われて、Grade III/IV グリオーマを対象とした治験でわずかではあるが生命予後改善効果が見られたことを受けて、日本でも臨床試験が追加され、2012年に保険収載された<sup>6)</sup>。これは、再発の80-90%が局所再発であることから、これを制御することを目標にした薬剤であるが、亜全摘以上の摘出が条件であること、脳室が解放された場合は使用できないこと、周囲の浮腫が増強する場合があること、など、使用に際しては適切な症例選択が必要になる。

### 4. 放射線治療の新たな戦略

放射線治療の分野では照射方法の最適化と、新たなパラダイムでの放射線治療という二つの展開がある。

膠芽腫の放射線治療は拡大局所照射 60 Gy/30 回分割が標準治療であるが、特に予後が悪い高齢者においては1.5ヶ月に及ぶ照射期間はQOLに不利益であるという観点から、25Gr/5回とか34Gy/10回など、短期間での照射を行う方法が採られることもある。

近年の新たな放射線治療のパラダイムの一つは、ホウ素中性子捕捉療法 (Boron-neutron capture therapy: BNCT) である。これは、腫瘍細胞が選択的にホウ素化合物を取り込むこと、さらに、中性子線を照射すると、通常組織はただ通過するが、中性子線がホウ素に当たるとこれに捕捉され、短飛程のアルファ線を出すことを利用して、腫瘍細胞だけを殺傷しようとするもので、現在いくつかの施設で治験が行われている。もうしばらくすると標準的な治療になる可能性はある<sup>7)</sup>。

### 5. 新たな治療パラダイム—「交流電場腫瘍治療システム (tumor treatment field: TTF)」

2017年に日本でも保険収載された、全く新たな膠芽腫の治療方法として交流電場腫瘍治療システム (Nov-



図1

交流電場腫瘍治療システム (tumor treatment field : TTF) を装着した患者さん。背中に背負っているのが電場発生器。これを1日18時間以上装着することになっている。

TTF<sup>®</sup>)がある。この治療法は、頭部全体に貼り付けた電極を通じて、腫瘍を含む脳の広い領域に向きの異なる電場をかけ続けることによって、有糸分裂をしている細胞を選択的にアポトーシスに導くというメカニズムに基づいた治療法である。効果を疑問視する意見もあったが、米国で行われた比較試験において生命予後の改善が優位に認められたため、治療法として認められ、日本でも2018年に保険収載となった<sup>8)</sup>。適応は初発の膠芽腫で、放射線療法終了後使用が開始される。患者さんは数日に一度剃毛して新しい電極を頭全体に貼り付け、これに繋いだ電場発生装置を、常時携帯し、一日18時間以上電場をかけ続ける必要がある(図1)。治療を受ける側の心理的、肉体的、社会的負担がやや大きいことから、高齢者や女性においてはやや使いにくく、これも全例で施行されてはいないのが現状ではあるが、ガイドラインにおいては推薦される治療という記述になっている。

## 6. ウイルス療法の挑戦

1990年代の治療研究の花形であった遺伝子治療、ウイルス治療は、その後実用化の可能性が遠のいた感があったが、ここ数年の間に再び臨床応用が現実になんて近付いてきた。

東大医科学研究所で開発が続けられていた改変型ヘルペスウイルスを用いた治療法は、分裂する細胞のみで増殖するような遺伝子操作が加えられており、これを術中に局所注射することで、ウイルスが腫瘍細胞を選択的に殺傷することを利用している。phase IIの臨床試験を経て製造承認が待たれている<sup>9)</sup>。この治療がどのような患者さんと、どのような腫瘍に、どの程度効果があるのかは

まだ多くの患者さんに試されなければ確定しないと思われるが、新たな治療のパラダイムとして期待されている。

## 7. 正確な診断と適正治療の模索

最後に遺伝子レベルでの診断の重要性についての現状を記載する。過去30年近くにわたって、脳腫瘍、とくに悪性腫瘍について、どのような遺伝子異常が認められ、それがどのように臨床経過に影響するかが検討された結果、2016年のWHO分類においては多くの腫瘍で遺伝子異常の情報が診断基準に取り入れられた(図2)<sup>1)</sup>。これは、組織学的形態診断では区別が難しい腫瘍を明確に区別し、それが予後に明らかに相関することを勘案したものである。例えば同じGrade IIIのグリオーマであっても、退形成性星細胞腫の5年生存は5-7年程度であるのに、退形成性乏突起膠腫は10年を超える。そのため、治療にあったって、前者ではとにかく再発を遅らせることが何より重要になるため、初期治療において放射線・化学療法を最大限に導入するのが標準治療となっている。一方、退形成性乏突起膠腫においては、初期治療で放射線治療を最大限に行うと、再発は遅らせられるが、10年以上という長期の経過においては高次機能障害が出現する可能性が高く、QOLを著しく障害する。このため、どのような治療が最も有益であるかを探索するための様々な臨床試験が行われている。他の悪性脳腫瘍においても遺伝子以上のパターンで予後が全く異なることが特に小児の脳腫瘍(髄芽腫、上衣腫など)で明らかになっており、今後の脳腫瘍診療においては遺伝子レベルでの診断は必須となっている。

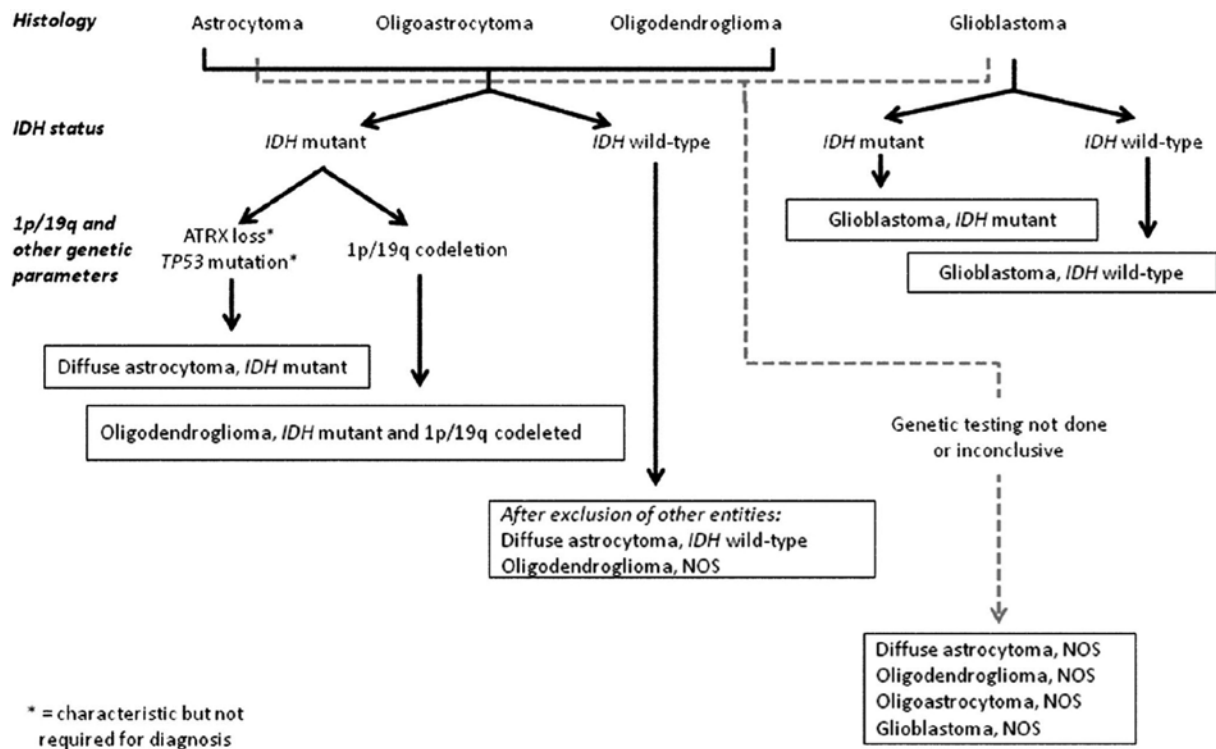


図 2

成人びまん性神経膠腫の診断のアルゴリズム。IDH1/2 遺伝子異常の有無と、1p/19q co-deletion (共欠失)の有無が重要なポイントになる<sup>1)</sup>。

以上、グリオーマを中心に、悪性脳腫瘍の最新の治療の現場と近未来の展望を概説した。

## 文 献

- 1) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al : The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. *Acta Neuropathol* **131** : 803-820, 2016.
- 2) Hervey-Jumper SL, Li J, Lau D, et al : Awake craniotomy to maximize glioma resection : methods and technical nuances over a 27-year period. *J Neurosurg* **123** : 325-339, 2015.
- 3) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352** : 987-996, 2005.
- 4) Chinot OL, de La Motte Rouge T, Moore N, et al : AVAglio : Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv Ther* **28** : 334-340, 2011.
- 5) Chinot OL, Nishikawa R, Mason W, et al : Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy : an exploratory analysis of AVAglio. *Neuro Oncol* **18** : 1313-1318, 2016.
- 6) Westphal M, Ram Z, Riddle V, et al : Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma : long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien)* **148** : 269-275, discussion 75, 2006.
- 7) Miyatake SI, Kawabata S, Fuwa N : [Difference between BNCT and other particle radiation] . *Nihon Rinsho* **74 Suppl 7** : 615-621, 2016.
- 8) Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al : Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma : A randomized clinical trial. *JAMA* **318** : 2306-2316, 2017.
- 9) Fukuhara H, Ino Y, Todo T : Oncolytic virus therapy : A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* **107** : 1373-1379, 2016.