

初発悪性神経膠腫に対する放射線療法併用による Temozolomideの治療効果

佐藤憲市、伊東民雄、尾崎義丸、及川光照、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Newly Diagnosed Malignant Glioma

Ken-ichi SATO, M.D., Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo

Abstract:

Temozolomide is an alkylating agent that has demonstrated clinical antitumor activity and a relatively well-tolerated safety profile in patients with malignant gliomas. We report the antitumor efficacy and safety profile of radiotherapy plus temozolomide in patients with malignant glioma at newly diagnosed.

Twelve patients with astrocytic tumors (glioblastoma [GB]: 5, anaplastic oligoastrocytoma [AOA]: 6, anaplastic astrocytoma [AA]: 1) were treated. Patients with newly diagnosed malignant glioma received radiotherapy (fractionated focal irradiation daily fractions of 2 Gy given 5 days per week for 6 weeks, for a total of 54 Gy to 60 Gy) plus continuous daily temozolomide (75 mg per square meter of body-surface area per day, 7 days per week from the first to the last day of radiotherapy), followed by adjuvant temozolomide (150 to 200 mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle).

Median age was 56.2 years, and 92 percent of patients had undergone debulking surgery. At a median follow-up of 8 months, the median progression-free survival (PFS) was 10 months. Progression-free survival (PFS) at 6 months was 55%. The median overall survival was 11.9 months. The objective response rate was 50% (33% complete response [CR], 17% partial response [PR]), with an additional 17% of patients with stable disease (SD). Concomitant treatment with radiotherapy plus temozolomide resulted in lymphocytopenia (Common Toxicity Criteria: CTC < Grade 2) in 100% of patients. Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis was required until recovery of lymphocytopenia (CTC < Grade 1).

The addition of temozolomide to radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma resulted in a clinically meaningful with minimal additional toxicity.

Key words: temozolomide, radiotherapy, malignant glioma

はじめに

悪性グリオーマは外科的手術による根治は困難であることが多く、その治療のうえでは化学療法と放射線療法(RT)を中心とした補助療法の併用が多くの場合行われている。しかし現状では、同腫瘍の根治に向けた有効な補助療法が確立しているとは言えない。従来、グリオーマに対する化学療法の中心的薬剤はニトロソウレア製剤であったが、その効果は決して満足できるものではなかった。これに対して、1990年代後半に新世代DNAメチル化剤temozolomide (TMZ) が再発グリオーマに対する治療に導入されて好成績を挙げたことが欧米から報告されたことは、近年におけるグリオーマ治療のうえで大きな進歩の1つと考える。本邦においても2006年9月より処方箋医薬品として発売された。

我々もStuppら¹⁾のレジメンに基づき、初発悪性神経膠腫に対して放射線療法と併用によるtemozolomideの治療を導入してきた。その治療効果について報告する。

対象と方法

対象は2006年9月から2007年11月までの初発悪性神経膠腫12例で、性別は男性8例、女性4例で、年齢は19～80歳(平均56.2歳)である。病理組織は膠芽腫(glioblastoma:

GB) 5例、退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma: AA) 1例、退形成性乏突起細胞腫(anaplastic oligoastrocytoma: AOA) 6例、である。いずれも初発の症例で、手術による腫瘍摘出または生検により病理診断が確定した症例である(Table 1)。

Temozolomideの薬剤耐性に関する因子の一つであるMGMT (O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase) は、PCR法にてその発現レベルを半定量的に解析した。MGMTの発現レベルを0=negative; 1+=low; 2+=middle; 3+=high levelと4段階で評価した。

放射線照射(54～60Gy)と併用にて、temozolomideとして1回75mg/m²(体表面積)を1日1回連続42日間経口投与し4週間休薬。その後、1回150mg/m²を1日1回連続5日間経口投与し23日間休薬。第2クール以降は用量調整基準に従い、可能であれば1回200mg/m²へ増量した。放射線照射との併用期間中は、リンパ球数にかかわらず、ニューモシスチス肺炎の予防としてST合剤であるパクタ錠[®](3錠/週)を投与した。

治療効果の判定は、2方向測定病変の腫瘍縮小率にて評価した。Temozolomide投与開始6ヶ月目における無増悪生存(PFS: progression free survival)期間の中央値と投与開始後6ヶ月目における無増悪生存率、および、全生存期間(OS: overall survival)をKaplan-Meier法にて解析した。有害事象についても検討した。

結 果

12例中4例が死亡した。生存している8例中、temozolomide投与後の平均観察期間は8.0ヶ月(3～13ヶ月)であった。治療効果は、膠芽腫ではCR; 2例、NC; 1例、PD; 2例で奏効率は40%であった。退形成性星細胞腫ではPD; 1例。退形成性乏突起細胞腫ではCR; 2例、PR; 2例、NC; 1例、PD; 1例で奏効率は66%であった。全患者における奏効率は50%であった(Fig. 1)。

CR・PRと判断された症例においても4例に再発がみられ、ガンマナイフや再手術などのsalvage therapyを必要とした。6ヶ月目の無増悪生存率は、膠芽腫では50%、退形成性星細胞腫+退形成性乏突起細胞腫では71%であった。全患者では55%であった(Fig. 2)。無増悪生存(PFS)期間の中央値は、膠芽腫では6.0ヶ月、全患者では10.0ヶ月であった(Fig. 3)。全生存期間の中央値は11.9ヶ月であった(Fig. 4)。

Summary of 12 patients with malignant gliomas treated by Temozolomide plus Radiotherapy

No.	case	diag.	surgery	RT (Gy)	MIB-1 (%)	MGMT	resp.	rec. (m)	salv.	f/u (m)	result
1	80/M	GB	C	54	8	2+	CR	10	GK	11	alive
2	76/F	GB	P	58	15	2+	PD			9	dead
3	68/F	GB	P	60	30		PD	11	GK	13	alive
4	61/M	GB	C	60	15	3+	CR	6	GK	7	alive
5	38/M	GB	P	60	20		NC			3	alive
6	51/M	AA	P	54	10		PD			10	dead
7	68/F	AOA	B	60	20		CR			13	dead
8	66/M	AOA	P	56	10	2+	PR			8	alive
9	53/M	AOA	P	60	60		PR			4	alive
10	49/F	AOA	C	60	7	3+	PD	3	surg. GK	12	dead
11	48/M	AOA	P	60	15	3+	NC			8	alive
12	19/M	AOA	C	56	5		CR			11	alive

diag.: diagnosis, RT: radiotherapy, resp.: response, salv.: salvage therapy, C: complete resection, P: partial resection, B: biopsy, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, f/u: follow-up, m: month, Surg.: surgery, GK: gamma knife radiosurgery, GB: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma

Table 1 Summary of 12 patients with malignant gliomas treated by Temozolomide plus Radiotherapy
diag.: diagnosis, RT: radiotherapy, resp.: response, salv.: salvage therapy, C: complete resection, P: partial resection, B: biopsy, CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, f/u: follow-up, m: month, Surg.: surgery, GK: gamma knife radiosurgery, GB: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma

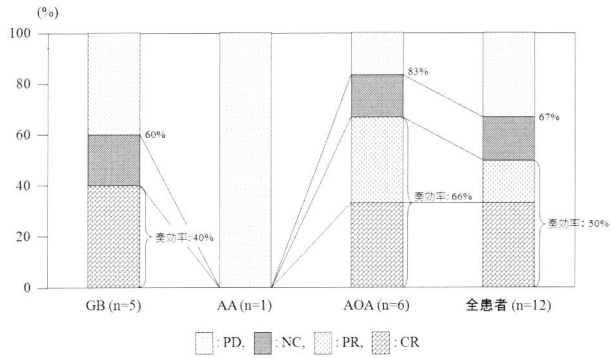


Fig. 1 Temozolomideによる腫瘍縮小効果
GB: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma

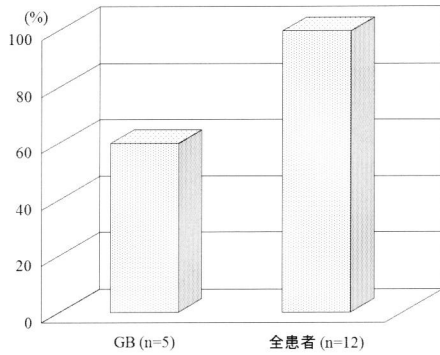


Fig. 2 無増悪期間 (PFS) の中央値
GB: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma

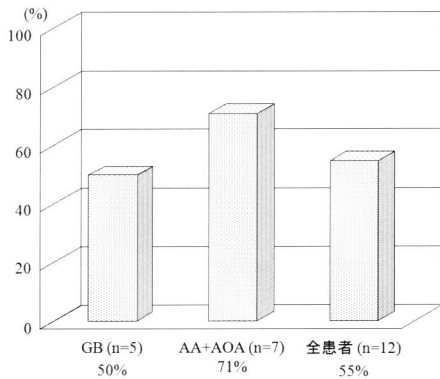


Fig. 3 6ヶ月目の無増悪生存率 (Kaplan-Meier method)

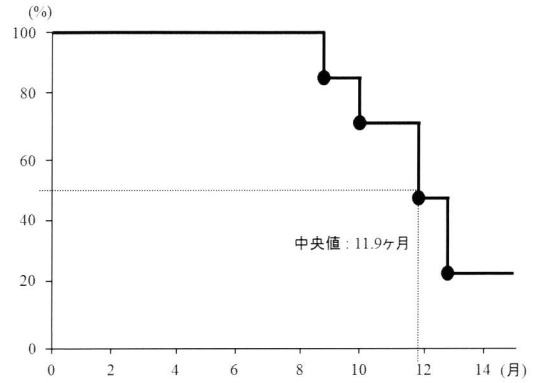


Fig. 4 全生存期間 (OS: overall survival) の生存曲線 (Kaplan-Meier method)

有害事象については、白血球数の低下を5例に認めた (NCI-CTC Grade 1: 2例、Grade 2: 2例、Grade 3: 1例)。リンパ球数の低下を全例に認めた (NCI-CTC Grade 2: 5例、NCI-CTC Grade 3: 5例)。リンパ球数の低下は治療開始からの1ヶ月頃より低下する傾向があり、平均28.5日目に低下を認めた (4~52日)。血小板数の低下は認めなかった。発疹 (NCI-CTC Grade 2) を1例に認めた。

代表症例

【症例1】 (Fig. 5)
患者: 80歳、男性。

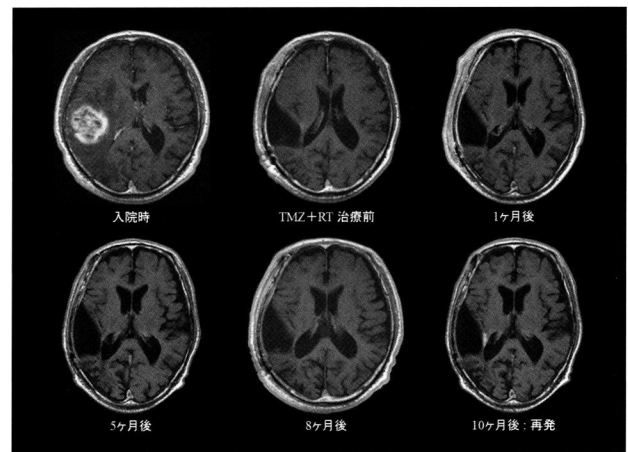


Fig. 5 症例1 (80歳、男性) のGd-MRI
上段左から: 入院時、TMZ+RT前、1ヶ月後
下段左から: 5ヶ月後、8ヶ月後、10ヶ月後

右側頭・頭頂葉の腫瘍に対して2006年12月に摘出術を施行した。Glioblastomaと診断し、54 Gy/27Fの放射線治療の併用によるtemozolomideの治療を行った。CRであったが、治療から10ヶ月後に再発を来した。再発病変に対してはガンマナイフによる治療を行った。

【症例2】 (Fig. 6)

患者: 66歳、女性。

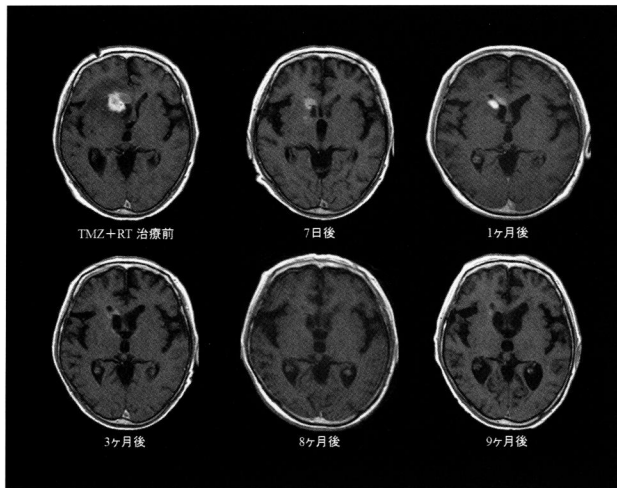


Fig. 6 症例2 (66歳、女性) のGd-MRI
上段左から: TMZ+RT前、7日後、1ヶ月後
下段左から: 3ヶ月後、8ヶ月後、9ヶ月後

右尾状核と脳梁に進展する病変に対して2006年10月にCTガイド下に生検術を施行した。Anaplastic oligoastrocytomaと診断し、60Gy/30Fの放射線治療の併用によるtemozolomideの治療を行った。Temozolomideの投与から7日後よりMRIで造影される病変の縮小を認め、投与から3ヶ月後にはCRとなった。投与から9ヶ月後に全身状態の悪化を来し、13ヶ月後の2007年11月に脳梗塞を合併し永眠した。

考 察

1. Temozolomideについて

Temozolomideはイミダゾテトラジン誘導体であり、は第2世代のアルキル化剤に分類される新規の抗腫瘍薬で、経口投与された後、速やかにかつほぼ完全に吸収される。肝臓での代謝を必要とせず血漿中など生理的条pHで容易に加水分解され、5-[1Z]-3-methyltriazen-1-

yl]-1H-imidazole-4-carbox-amide (MTIC) に変換されて効果を示す²⁾。この反応は酵素反応ではないために人種差がないと考えられておおり、わが国において行われた薬物動態試験においても、血中濃度の動態は欧米における報告と同様であった³⁾。

変換されたMTICが加水分解される過程において生成されるメチルジアゾニウムイオンが、DNAのグアニン6位の酸素原子をメチル化する。6位の酸素原子がメチル化されたグアニンは、次回のDNA複製の際に本来の相補的塩基対であるべきシトシンではなくチミンとミスペアを形成し、これをmismatch repair systemが感知して、チミンを含むDNA鎖が切断される。その後、再び複製が試みられるが、6位の酸素原子がメチル化されたグアニンはそのまま存在するため、チミンが再び取り込まれてミスペアを作ることがくり返されてアポトーシスが誘導され、脳内での細胞増殖抑制効果を発揮するものと考えられている。Temozolomideは未変化体のまま血液脳関門を通過することが確認されている⁴⁾。そのため、temozolomideの脳腫瘍に対する効果は、血中で生成され循環するMITCによる抗腫瘍作用に加えて、未変化体のtemozolomideが血液脳関門を通過し標的部位に移行した後に局所で生成されるMITCによる抗腫瘍作用の両者への寄与が考えられている。

Temozolomide の特性としては、①ACU、C maxは用量依存性である、②患者間での血中濃度に差異があまり認められない、③半減期が比較的短い (2時間以下、C maxが30~90分)、④連続投与しても蓄積が認められない、⑤経口投与でのバイオアベイラビリティがほぼ100%、⑥食事によってバイオアベイラビリティが約9%低下するので、空腹時投与が望ましい、⑦脳脊髄液への移行性は30~40%、⑧デキサメタゾンなどの薬物と併用しても相互作用が少ない、⑨薬の効果は年齢などの影響を受けず、腎・肝臓への影響も少ない、⑩重篤な副作用の発現も少なく、主な副作用は悪心・嘔吐、便秘、倦怠感、頭痛などであるという特徴を有している。

2. 海外データとの当院での治療効果との比較

海外では、2004年に悪性度神経膠腫に対するファーストライン治療薬としての temozolomide: 第II相試験が行われた⁵⁾。初発の膠芽腫・退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫と診断された患者42例を対象とし、全生存(OS)、無増悪生存 (PFS) ならびに健康関連QOL

(HQL) の向上を指標として、temozolomideの抗腫瘍活性と安全性の評価が行われた。全組織型における全奏効率（奏効例のみ）は40%、安定（SD）は10例（24%）で認められ、PFS中央値およびOS中央値はそれぞれ8.35ヶ月、14.1ヶ月、無増悪期間（TTP）中央値は34週であった。temozolomideによる治療で、Karnofsky scoreでは6ヶ月時点で最低10、中央値で20の向上が認められた。副作用による治療中止例はなく、重篤な副作用も認められなかった。以上のことから、temozolomideは良好な安全性プロファイルを有し、悪性度神経膠腫患者におけるHQL向上のベネフィットが示された、理想的なファーストライン単独療法剤であると結論付けられた。

2005年にStuppらのEORTC（The European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups）/NCIC（The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group）が、初発の膠芽腫患者を対象として大規模な第III相試験を実施した¹⁾。初発の膠芽腫患者に対し、temozolomideと放射線との併用療法群（287例）は、放射線単独療法群（286例）に比べ、全生存期間を有意に延長させ、その中央値はtemozolomide併用療法群で14.6ヶ月、放射線単独群で12.1ヶ月であった。また2年生存率はtemozolomide併用療法群で26%、放射線単独群で10%であった。無増悪生存期間の中央値はtemozolomide併用療法群で6.9ヶ月、放射線単独群で5.0ヶ月であった。投与開始からの6ヶ月目の全生存率は83.6%であり、無増悪生存期間の中央値は6.9ヶ月、投与開始からの6ヶ月目の無増悪生存率は53.9%であった。

初発のglioblastoma (GB) に対する臨床効果の比較

	Present cases (n=5)	Stupp, et al (n=287)
Median overall survival (month)	11.9	14.6
Overall survival (%) at 6 months	100	83.6
Median progression-free survival (month)	6.0	6.9
Progression-free survival (%) at 6 months	50.0	53.9

Table 2 初発のglioblastoma (GB) に対する臨床効果の比較

当院での治療効果を海外データと比較すると、膠芽腫に関しては、当院では奏効率は40%・無増悪生存期間の中央値は6.0ヶ月・投与開始からの6ヶ月目の無増悪生存率は50%であり、海外データと同様な傾向であるが、症例数が少なく、観察期間も短いために単純に比較することはできない（Table 2）。今後、症例数を重ねての検討が必要である。

3. 有害事象について

有害事象については、国内承認時までの臨床試験38例（単剤投与）において、副作用は37例（97%）に認められた。主な副作用はリンパ球減少16例（42%）、好中球減少16例（42%）、便秘16例（42%）、白血球減少13例（34%）、悪心12例（32%）、血小板減少10例（26%）、ALT（GPT）上昇10例（26%）であった。海外の臨床試験400例（単剤投与）において認められた主な副作用は悪心158例（40%）、嘔吐136例（34%）、疲労89例（22%）であった。

当院の症例では、temozolomideの内服開始時に悪心、嘔吐が殆どの症例で認められたが、temozolomideの投与前に制吐剤として5-HT₃受容体拮抗薬を投与することによりコントロールが可能であった。悪心、嘔吐は患者の負担が大きいこと、嘔吐により薬剤が吐き出され、QOLとともにコンプライアンスの低下を招き、正しく服用できない可能性があることから、悪心、嘔吐が見られる場合には制吐剤の投与が必要と考えられる。

Temozolomideの投与にあたり最も注意を要し、かつ高い頻度で認められる副作用は骨髄機能抑制であり、白血球数、血小板数の血液検査のモニタリングが必要である。特に、高齢者（70歳超）では、好中球減少及び血小板減少の発現が増大すると報告されており、70歳を超える高齢者に投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与し、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置が必要と考えられる。

海外で実施された初発膠芽腫に対する放射線照射との併用パイロット試験⁶⁾において15名中2名にニューモシスチス肺炎が発症したことから、その後にEORTCで実施されたtemozolomideと局所放射線照射との併用試験¹⁾では、リンパ球数に関係なく放射線との併用療法を受けた症例全てにおいて、ニューモシスチス肺炎に対する予防措置が実施されている。わが国でも、重大な副作用としてニューモシスチス肺炎により死亡した症例が報告さ

れている⁷⁾。当院でも初発悪性神経膠腫で放射線療法と併用期間中は、リンパ球数に関わらず、ニューモシスチス肺炎の予防としてST合剤: バクタ錠[®] (3錠/週) の投与を行っている。今回検討した当院の12症例では全例でリンパ球数の低下を認めた。特に、50%にあたる12例中6例では、NCI-CTC Grade 3 (リンパ球数<500-200/mm³) であり、高度の有害事象であった。NCI-CTC Grade 1以上のリンパ球数の低下はtemozolomide の内服開始から1ヶ月頃より認められる傾向があり (平均28.5日)、定期的な血液検査を行い、リンパ球数をモニターすることにより、ニューモシスチス肺炎等の日和見感染や敗血症等、重篤な感染症の予防に努めることが必要である。

4. Temozolomideの治療効果と薬剤耐性

Temozolomide は、今後の悪性グリオーマ治療において重要な位置を占める薬剤であるが、薬剤耐性は治療効果に直結する大きな問題である。Temozolomide の薬剤耐性に大きく関与する因子の一つにMGMTが挙げられる。MGMTは、temozolomide によって形成される6位の酸素原子がメチル化されたグアニンから、そのメチル基を除去することでDNAを修復する。このため、MGMTが高発現している腫瘍に対してはtemozolomide の治療効果は期待できないとされている。我々はPCR法を用いて6例についてMGMTの発現を半定量的に測定し、MGMTの発現レベルを0-3+までの4段階で評価した。MGMTの発現が3+(=high level) の症例は3例中2例で再発を来し、MGMTの発現が2+(=middle) の症例は3例中1例で再発を来しており、MGMTの発現とtemozolomide の治療効果との関係が示唆された。

MGMTプロモーターのメチル化という観点からHegiら⁸⁾ は、初発 glioblastoma における放射線療法とtemozolomide との併用治療群と、放射線療法のみを行った群との間でのtemozolomide の治療効果を解析し、その情報とMGMTプロモーターのメチル化との関連性を検討した。その結果、MGMTプロモーターのメチル化のある症例では生存期間の中央値が27.1ヶ月で、MGMTプロモーターのメチル化のない症例では生存期間の中央値が15.3ヶ月であり、MGMTプロモーターのメチル化のある症例では治療反応性が良好であることを報告した。また、Ishiiら⁹⁾ はMGMTプロモーターのメチル化と染色体1番の短腕 (1p) および19番の長腕 (19q)

の欠失 (LOH: loss of heterozygosity) がtemozolomide の治療反応性に有意に相関し、1pのLOHとMGMTプロモーターのメチル化が長期無増悪生存に関係していることを報告した。現在、temozolomide の投与スケジュールを工夫することによって薬剤耐性を防ぐことも検討されている。また、インターフェロン-β は、MGMTの発現を抑える作用を有することが知られており、わが国でも研究が進められている。

結 語

初発悪性神経膠腫に対する放射線療法と併用によるtemozolomide の治療では一定の治療効果が確認された。Temozolomide をグリオーマ治療の中心的薬剤として使用する場合には薬剤耐性の克服が必須であり、症例数を重ねた検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005; 352: 987-996.
- 2) Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, et al: Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev*, 1997; 23: 35-61.
- 3) Aoki T, Nishikawa T, Mizutani T, 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*, 2007; 12: 341-349.
- 4) Ostermann S, Csajka C, Buclin T, et al: Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res*, 2004; 10: 3728-3736.
- 5) Chibbaro S, Benvenuti L, Caprio A, et al: Temozolomide as first-line agent in treating high-grade glioma: phase II study. *J Neurooncol*, 2004; 67: 77-81.
- 6) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al: Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant

temozolomide. J Clin Oncol, 2002; 20: 1375-1382.

- 7) 赤崎安晴, 土橋久士, 田母神令ほか: 低容量temozolomideおよび放射線併用療法後にpneumocystis carinii肺炎を合併した神経膠芽腫の1剖検例. 脳神経外科速報, 2007; 17: 1090-1095.
- 8) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med, 2005; 352: 997-1003.
- 9) Ishii D, Natsume A, Wakabayashi T, et al: Efficacy of temozolomide is correlated with 1p loss and methylation of the deoxyribonucleic acid repair gene MGMT in malignant gliomas. Neurol Med Chir (Tokyo) , 2007; 47: 341-350.