

悪性神経膠腫治療の最近のエビデンス

(文責:脳神経外科 杉野 寿哉 荒川 芳輝 宮本 享)

悪性神経膠腫治療の第一段階は腫瘍の可及的切除であるが、脳という臓器における機能温存と神経膠腫による強い浸潤性の観点から、手術による根治は困難である。したがって悪性神経膠腫は外科療法に引き続いて化学療法、放射線療法を中心とした補助療法を行うことが不可欠と考えられ、治療効果改善の試みが続けられてきた。脳腫瘍全国集計調査報告によると、1997～2000 年の 5 年生存率は、WHO GradeⅢの星細胞腫は 33.9%、乏突起膠腫は 63.0%、GradeⅣの膠芽腫は 6.9%であり、この 40 年間に神経膠腫を含む悪性脳腫瘍の治療成績は改善したが、膠芽腫はいまだあらゆる癌の中で最も予後不良である。

2005 年に初発膠芽腫に対して temozolomide(Temodal®)併用放射線療法と放射線単独療法の第Ⅲ相比較試験成績が報告された。temozolomide 併用放射線療法群で全生存期間中央値が 14.6 カ月、放射線単独療法群の 12.1 カ月に対して有意差が認められ、以後わが国でも temozolomide 併用放射線療法が標準治療となった。

temozolomide の臨床導入は悪性神経膠腫治療に進歩をもたらしたといえるが、根治にまで至ることが期待できない。その原因として薬剤耐性機序となる DNA 修復酵素 O6-methyl-guanine-DNA-methyltransferase (MGMT) の発現が指摘される。腫瘍細胞で MGMT のタンパク発現は epigenetic に発現調節が行われており、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化により MGMT の発現が低下すると、MGMT が働かず、temozolomide に対して感受性が高いことになる。一方、MGMT 遺伝子のプロモーター領域のメチル化のない症例では、MGMT が発現して、DNA メチル化が速やかに修復されてアルキル化剤に対して耐性をもつことになる。

temozolomide 併用放射線療法と放射線単独療法の第Ⅲ相比較試験において、MGMT 遺伝子のプロモーター領域のメチル化をもとに検討したところ、全生存期間中央値は temozolomide 併用放射線療法群において MGMT プロモーター領域にメチル化のない群が 12.7 カ月であったのに対して、MGMT プロモーター領域にメチル化のある群では 21.7 カ月と有意に延長していた。MGMT プロモーター領域にメチル化がある群では MGMT 活性が低いために、temozolomide の効果が高いと考えられ、膠芽腫においては MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化が治療効果予後因子であることが明らかとなった。放射線治療単独群、テモゾロミド併用群両群において MGMT プロモーター領域のメチル化がある群はない群と比較して生存期間の延長を認めたため、MGMT 遺伝子プロモーター領域のメチル化は膠芽腫における予後因子でもある。

乏突起膠腫系に多く認められる遺伝子異常として、染色体 1 番短腕(1p)、19 番長腕(19q)の同時欠失(1p/19q codeletion)があり、予後因子として重要である。RTOG9402 では、WHO GradeⅢの退形成性乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫を対象として、放射線単独療法と PCV (Procarbazine+CCNU+Vincristine)療法先行の放射線併用療法を比較した第Ⅲ相試験が行われた。無増悪生存期間は放射線治療単独群で 20.4 カ月、PCV 併用放射線療法群では 31.2 カ月と

有意に PCV 併用放射線療法群で延長していたが、全生存期間中央値では放射線治療単独群では 56.4 カ月、PCV 併用放射線療法群では 58.8 カ月で差がみられなかった。さらに 1p/19q codeletion をもとに検討したところ、全生存期間中央値は 1p/19q codeletion のない群で 2.8 年であるが、codeletion 群では 7 年以上であり、1p/19q codeletion が退形成性乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫の予後因子であることがこの試験で示された。

EORTC26951 では退形成性乏突起膠腫および退形成性乏突起星細胞腫を対象として放射線単独療法と放射線療先行の PCV 併用療法を比較した第Ⅲ相試験が行われた。無増悪生存期間は放射線単独療法群で 13.2 カ月、PCV 併用放射線療法群で 23 カ月と有意差があったが、全生存期間中央値は放射線単独療法群で 30.6 カ月、PCV 併用放射線療法群で 40.3 カ月と明らかな差はみられなかった。この試験では IDH1/2 遺伝子の変異、MGMT プロモーターのメチル化、1p/19 codeletion が予後良好因子であることが示された。

近年膠芽腫における網羅的解析の結果、IDH1 遺伝子の変異が予後予測因子として注目されている。IDH1 遺伝子はイソクエン酸脱水素酵素をコードする遺伝子であり、その機能はイソクエン酸からアルファケトグルタル酸を触媒する働きを持つ。一次性膠芽腫における異常の頻度はおよそ 5%程度であったが、二次性膠芽腫における異常の頻度は 70%以上であることが明らかになった。IDH1 遺伝子の発見により、神経膠腫の発生には IDH1 非依存性、IDH1 依存性の大きく 2 つの経路が存在すると考えられるようになり、IDH1 遺伝子変異は早い段階に起こり、その異常に TP53 異常が加わると星細胞腫系、1p19q codeletion が起こると乏突起膠腫系に分化すると考えられている。WHO Grade III の神経膠腫、IV の膠芽腫において IDH1 遺伝子異常が認められる症例は、明らかに予後良好であるとされており、全生存期間中央値は退形成神経膠腫の IDH1 変異がある群で 65 カ月、IDH1 変異がない群で 20 カ月、膠芽腫の IDH1 変異がある群で 31 カ月、IDH1 変異がない群で 15 カ月であった。

膠芽腫は血管新生の亢進が特徴的であり、vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現亢進が認められ、近年では VEGF 抗体の bevacizumab (Avastin®) が治療に用いられている。再発膠芽腫に対する bevacizumab 単独あるいは bevacizumab+irinotecan (CPT-11) 併用による BRAIN 試験の結果、6 カ月無増悪生存期間は bevacizumab 群 42.6%、bevacizumab+CPT-11 群 53.0%で、奏効率は bevacizumab 群 27.1%、bevacizumab+CPT-11 群 35.4%、再発後の生存期間中央値は bevacizumab 群 9.2 カ月、bevacizumab+CPT-11 群 8.7 カ月と報告された。これまでの薬物療法に比べて優れた治療成績が示され、bevacizumab 単独でも CPT-11 併用と遜色ない成績であった。これを元に bevacizumab は再発膠芽腫に対して米国 FDA により承認され、現在まで世界約 40 か国で承認され、再発膠芽腫に対する標準治療となっている。2013 年に初発膠芽腫に対して、Temozolomide 併用放射線療法とさらに bevacizumab 併用療法の第Ⅲ相比較試験成績 (AVAGlio study) が発表された。無増悪生存期間中央値は、bevacizumab+temozolomide 併用放射線療法群 10.6 カ月、temozolomide 併用放射線療法群 6.2 カ月であり、bevacizumab+temozolomide 併用放射線療法群で有意な延長が認められた。しかし、全生存期間中央値は bevacizumab+temozolomide 併用放射線療法群 16.8 カ月、temozolomide 併用放射線

療法群 16.7 カ月であり、bevacizumab もこれまでの治療と比べ有意な生存延長効果は示すことができなかった。ただし、一時的なものではあっても画像検査上の造影剤増強域や脳浮腫の縮小と患者 QOL の改善をもたらすという点では bevacizumab は有用な薬剤であり、使用状況によってはグリオーマ患者にとって大きな助けになりうると期待されている。

Bevacizumab と同様に腫瘍血管に作用する薬剤として cilentitide という integrin $\alpha v \beta 3$ 阻害薬がある。integrin $\alpha v \beta 3$ はグリオーマで発現しており細胞外マトリックスから刺激を受けて細胞遊走能などに関わる情報を仲介するとされている。したがって本来 cilentitide にはグリオーマ細胞を殺傷する能力はないものと考えられるが、興味深いことに cilentitide と temozolomide の併用は temozolomide 単独治療と比べて有意に再発までの期間を延長することが報告された。ところが同時にこの効果は MGMT プロモーターのメチル化と関連していたことも示され、化学療法が有効でない症例では分子標的治療の効果の上乗せが期待できないことを示唆している。

他の癌と同様に悪性神経膠腫においても分子標的薬が新規治療として注目されている。今後は臨床において可能な遺伝子解析の確立と、個々の症例における腫瘍の遺伝子異常に即した分子標的薬の選択が重要となる。