

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461929

研究課題名(和文) 悪性神経膠腫の治癒向上を目指した照射法探索のための基礎と臨床の融合型研究

研究課題名(英文) The study to develop the irradiation method to improve the curability for high-grade malignant glioma

研究代表者

前林 勝也 (MAEBAYASHI, Katsuya)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60332350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：予後不良な高悪性度神経膠腫(HGG)の治癒率向上のため、“最適な照射法を決める因子を導くこと”を目的とした。再発パターンを治療計画装置で正確に評価し投与線量との関連を調べたが、Grade4の多数例で50-60Gy内から再発したため、追加解析したが有用な因子はなかった。Grade3は観察期間が不十分のため結論は延期した。一方、分子生物学的予後因子と再発部位/パターンとの関連では、Grade3の1p/19qLOHとGrade4のIDH-1で治療成績に差を認めしたが、特徴的な再発パターンは認めなかった。この結果から、HGGへの術後療法は別の視点から開発が必要だろう。

研究成果の概要(英文)：For the cure rate improvement of the poor-prognosis high-grade glioma "leading a factor to decide the most suitable irradiation method" of this study was intended. I evaluated the recurrence part and pattern with the treatment planning systems / analytical devices exactly and checked the relationships with the administrated dose. In Grade 4, the recurrence occurred from the range where 50 to 60 Gy were administered in most cases, and various investigations were performed, although factors considered to be useful could not be derived. In Grade3, I thought that a follow-up period was insufficient, I postponed that I gave a conclusion. On the other hand, I examined the relationship of the molecular biologic prognostic factors and the recurrence part/pattern, and as a result, I recognized a difference for a treatment result in 1p/19qLOH of Grade3 and in IDH-1 of Grade4. For this result, the postoperative treatment methods will need the examination from a different viewpoint.

研究分野：放射線医学

キーワード：高悪性度神経膠腫 膠芽腫 放射線治療 強度変調放射線治療 分子生物学的予後因子

## 1. 研究開始当初の背景

現在、高悪性度神経膠腫に対する最も有効な治療法は、可及的な腫瘍摘出術に続き、後療法として化学放射線治療を行うことである。しかし、このような集学的治療の結果も、奏効率などの初期治療効果や患者の社会復帰率などの治療後早期の Endpoint では改善してきているものの、生存期間に関しては顕著な延長を認めるには至っていない。手術（摘出術）、放射線療法、化学療法、等の各治療法が各々進歩をみせているが、決定的に予後を改善する break through は見出せないでいる。

ここで、放射線治療の問題点を考えてみると、2003年から2005年による自件例で、再発形式の多くが残存腫瘍の増大を含む照射野内再発であり、その割合は77%

(Grade3:80%、Grade4:83%)と高率であった。ただ、髄液を介した播種や脳内転移の形で再発する症例も少ないがあり、局所再発のうち照射野辺縁からの再発も13%だが存在した。もし、再発パターンが推測できれば、主腫瘍およびその近傍からの腫瘍増大をしてくる症例であれば、IMRTやSRT等の高精度放射線治療を用いて主腫瘍と摘出腔近傍に照射範囲を狭くして処方線量を増加させる、照射野辺縁から再発する症例であれば処方線量を抑えて広めの照射範囲とする、照射野外から再発する症例については、後療法として放射線治療は施行せずに化学療法を中心として進めていく、あるいは、主腫瘍と摘出腔近傍に照射範囲を狭くして無理のない処方線量で放射線治療を行い、その後の脳内転移や髄液播種を早期発見する。等、より良い治療戦略を検討する余地があり、照射スケジュール（処方線量や照射野）の加減も、より臨床に適切な選択をすることができることになるであろう。

## 2. 研究の目的

予後不良な高悪性度神経膠腫の治療率を向上させるために“高悪性度神経膠腫に対する最適な照射スケジュール（処方線量や照射範囲等）を決定するための因子を解明すること”を最終的な目標とし、放射線腫瘍学、画像診断学、原発性脳腫瘍の生物学の3点から総合的な検討を行い、基礎研究と臨床研究をバランス良く融合させ、実地臨床に応用していくことを目指すことにした。

## 3. 研究の方法

2003年から2013年の期間に、摘出術後に標準的な術後化学放射線療法を施行した高悪性度神経膠腫247例（Grade4膠芽腫152例、Grade3退形成性神経膠腫は95例で退形成性星細胞腫（AA）63例、退形成性傍突起膠腫/傍突起星細胞腫（AO/AOA）30例）のうち、臨床的に再発と診断し、その時に頭部画像診断を行っていた症例について検討した。臨床的な評価としては、治療成績、再発部位、再発部位の投与線量、MET-PETなどの画像所見、について再度解析を実施した。分子生物学的検討では、予後因子として知られる1p/19qLOH、MGMT遺伝子のメチル化、IDH-1遺伝子変異を中心にくつかの因子を解析した。再発部位や再発パターンなどとの臨床的評価との関連を検討した。

最終的に、全データを統合し、画像や分子生物学的所見によって、高悪性度神経膠腫に対して、個別化した最適な放射線治療を事前に決めることが可能かを考えることにした。

## 4. 研究成果

再発パターンと放射線治療の照射範囲との関連を確認するため、再発部位が照射野内、照射野辺縁、照射野外かどうか、再発パターンが腫瘍型、びまん浸潤型、播種型かどうか、について評価を行った。照射野内、照射野辺縁、照射野外か判断が難しい症例については、放射線治療時の治療計画に再発時MRIをFusionして判断した。まずは、この時の治療成績を解析すると、Grade4の2年生存率が54.0%、Grade3の3年生存率が82.8%であり、標準的な後療法が可能な症例であるとはいえ、良好な成績であった。また、再発例のうち、照射野内からの再発と考えられる症例は53.3%（Grade3で24.0%、Grade4で72.0%）であった。Grade4では、治療成績が比較的良好にも関わらず、再発の多くが照射野内ということで、照射範囲の不足や照射範囲内の線量不足などの現在の標準的な放射線治療と再発の原因因子を見出すことはできなかった。一方、Grade3は照射野内の再発症例が半分強であり、検討をするにはバランスが良い群ではあったが、あまりにも治療成績が良好であるため、再発部位と標準的放射線治療による再発関連因子を評価するのに十分な経過観察期間ではないと判断した。つぎに、照射範囲のみではなく、他の画像モダリティ（治療前MRI、治療前MET-PETなど）に関して、腫瘍の再発を示唆する特徴的な所見がない

か検討したが、腫瘍サイズ、浸潤性所見、MET 集積の多寡、などの可能性のある所見が挙がってはきたが、統計学的な有意差を導くには至らず、また、新たな所見を見出すこともできなかった。

さらに、この期間には、照射したい範囲により適切に放射線治療ができる強度変調放射線治療 (IMRT) が保険適応された。過去の症例にて IMRT と従来施行してきた 3次元原体照射 (3D-CRT) による線量分布図を比較検討したところ、線量制約臓器 (視交叉/視神経、眼球、脳幹、脊髄など) が腫瘍近傍にない症例では、線量分布上 3D-CRT でも IMRT でも大きな差異を見出すことはできなかったが、視交叉/視神経などの近傍の範囲まで照射が必要な症例では、明らかに IMRT による線量分布が良好であった。そこで、2008 年以後は、病変の近傍に線量制約臓器がある症例には IMRT で、線量制約臓器がない症例は 3D-CRT で実施した。そのため、線量分布が改善した 2008 年~2013 年の治療成績について、2003 年~2006 年の成績と比較した。膠芽腫では生存期間中央値で 16 か月から 25.6 か月、Grade3 も 3 年生存率で 75.4% から 82.8% に改善していた。膠芽腫の治療成績も改善はしてきているがいまだ満足いく結果ではなかったが、Grade3 は予後改善が見えてきた。しかし、照射法による比較では、Grade4 に関しては、IMRT で 2 年生存率 59.0%、生存期間中央値 27.4 か月と、3D-CRT で 50.8%、24.1 か月、Grade3 に関しては、IMRT で 3 年生存率 89.1%、3D-CRT で 80.7% と明らかな差異は認めなかった。つまり、照射したい範囲により適切に線量を投与しても十分な予後改善に結びつくことはできず、標準的な放射線治療の投与線量 (60Gy/30 回/6 週) や照射範囲のなかでは、照射範囲や投与線量の不足が再発原因の可能性は乏しいと考えた。

一方、これまでの臨床結果のサブ解析として、予後因子と考えられている 1p/19qLOH の有無、免疫染色による MGMT のメチル化の有無、IDH-1 の変異の有無を中心に分子生物学的マーカーの検索を行い、再発部位や再発パターンとの関連を検討した。

Grade4 での 1p/19qLOH はほとんど認めず、Grade3 での IDH-1 の wild-type は少数例であったが、Grade3 の 1p/19qLOH を有無と Grade4 の IDH-1 変異の有無で治療成績に差異を生じた。しかし、分子生物学的予後因子の違いによる再発部位や再発パターンの特徴を見出すことはできなかった。

これまでの結果から、Grade4 の治療成績が最も問題であり、今までの報告では再発抑制効果のみしか示されなかったベバシズマブの併用について、ベバシズマブ併用が生存成績に寄与する可能性のある症例を見出すことを目的に、ベバシズマブ併用で化学放射線治療を施行した Grade4 の症例に、その再発例の特徴、再発部分の線量評価、腫瘍の 1p/19qLOH、IHCS による MGMT プロモータ領域のメチル化、IDH-1 の変異などの分子生物学的マーカーの検索、などの研究を開始した。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 6 件)

- 1) Nitta M. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for glioma removal: prognostic value in motor function recovery from postsurgical neurological deficits. *J Neurosurg.* 6:1-15, 2017( 査読有 )
- 2) Nitta M. et al. Volumetric Analysis Using Low-Field Intraoperative Magnetic Resonance Imaging for 168 Newly Diagnosed Supratentorial Glioblastomas: Effects of Extent of Resection and Residual Tumor Volume on Survival and Recurrence. *World Neurosurg.* 98, 73-80, 2017 ( 査読有 )
- 3) Nitta M., Maebayashi K. et al. Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurologia medico-chirurgica.* 53(7), 447-54, 2013 ( 査読有 )
- 4) Nitta M., Maebayashi K., Saito T, Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *Journal of neurosurgery.* 119(4), 845-52, 2013 ( 査読有 )
- 5) Nitta M. et al. 11C-Methionine uptake correlates with combined 1p and 19q loss of heterozygosity in oligodendroglial Tumors. *AJNR.* 34, 85-91, 2013 ( 査読有 )
- 6) Nitta M., Maebayashi K. et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. *Neurosurg Focus.* 38(1), E7, 2015 ( 査読有 )

〔学会発表〕 (計 7 件)

- 1) 前林勝也. 悪性神経膠腫の放射線治療 - IMRT, 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 (招待講演), 横浜, 2014/12/11

- 2) 前林勝也、脳腫瘍 . 日本放射線腫瘍学会  
夏季セミナー (招待講演)、日光、  
2014/08/30 - 31
- 3) 前林勝也、シンポジウム「多様化する悪  
性脳腫瘍治療戦略」. 第 74 回日本医学  
放射線学会総会 (招待講演)、横浜、  
2015/04/16 - 19
- 4) 前林勝也、脳腫瘍の放射線治療 . 日本放  
射線腫瘍学会第 28 回学術大会 (招待講  
演)、前橋市、2015/11/19 - 21
- 5) 前林勝也、専門医として知っておきたい  
神経膠腫の診断と治療 JCR ミッドサマ  
ーセミナー2016 (招待講演)、神戸、  
2016/07/15 - 16
- 6) 前林勝也、脳腫瘍の放射線治療 . 日本放  
射線腫瘍学会第 18 回放射線腫瘍学夏季  
セミナー (招待講演)、名古屋、  
2016/08/06 - 07
- 7) 前林勝也、有害事象：脳 . 日本放射線腫  
瘍学会第 29 回学術大会 (招待講演)、  
京都、2016/11/25 - 27

〔図書〕 (計 1 件)

- 1) 前林勝也、放射線治療計画ガイドライン  
2016 年版 - 中枢神経 . 金原出版、57-81、  
2016

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

前林 勝也 (MAEBAYASHI Katsuya )  
日本医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：60332350

### (2) 研究分担者

新田 雅之 (NITTA Masayuki )  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：70588269

中村 香織 (NAKAMURA Kaori )  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80645820

河野 佐和 (KONO Sawa )  
東京女子医科大学・医学部・医療練士  
研究者番号：80645820