

## 難治性悪性神経膠腫に対する teozolomide 治療

田 中 俊 英<sup>1</sup>      荒 井 隆 雄<sup>1</sup>      加 藤 直 樹<sup>1</sup>  
長谷川            譲<sup>1</sup>            阿 部 俊 昭<sup>2</sup>

<sup>1</sup>東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科

<sup>2</sup>東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

(受付 平成 20 年 10 月 14 日)

## A NOVEL AND EFFECTIVE TREATMENT FOR REFRACTORY MALIGNANT BRAIN TUMORS-TEMOZOLOMIDE FOR GLIOMAS

Toshihide TANAKA<sup>1</sup>, Takao ARAI<sup>1</sup>, Naoki KATO<sup>1</sup>,  
Yuzuru HASEGAWA<sup>1</sup>, and Toshiaki ABE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Kashiwa Hospital, The Jikei University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine

Recently TMZ (Temozolomide) has shown a favorable therapeutic efficacy with prolonged overall survival and progression-free survival for patients in malignant gliomas. This agent is an oral alkylating agent, which can be used simply and safely, and has fewer adverse effects.

TMZ has become the first choice for adjuvant chemotherapy for malignant gliomas. In our department 11 patients (7 with glioblastoma, 3 with anaplastic oligoastrocytoma, and 1 with anaplastic astrocytoma) in malignant gliomas have been treated with TMZ since February of 2007. Therapeutic response of TMZ was as follows: complete response, 36.4%; partial response, 27.3%; no change, 18.2%; and progressive disease; 18.2%. There were no adverse effects such as bone marrow suppression and pneumocystis.

The present study demonstrates that TMZ is safe and efficacious for the treatment of patients with malignant glioma, and is superior to previous chemotherapeutic agents.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009 ; 124 : 1-9)

Key words: glioma, methylguanine methyltransferase, quality of life, temozolomide

### I. は じ め に

Temozolomide (TMZ: 商品名: テモダール, 以下 TMZ) は悪性神経膠腫に対する化学療法薬として 2006 年 7 月 26 日に承認され, 9 月 15 日薬価記載されたことにより, 保険診療で使用できるようになった. 本薬は, 骨髄抑制, 悪心, 嘔吐などといった副作用が従来に比べて少ない経口アルキル化薬であり, 簡便で安全に治療を行うことができることから, 悪性神経膠腫に対する化学療法

の第 1 選択薬として使用されつつある.

従来のアルキル化薬と同様薬剤耐性機構も知られており, MGMT (O<sup>6</sup> methylguanine methyltransferase) により DNA 側鎖のメチル基が外れ DNA 複製が促進され細胞増殖が生じることにより薬剤耐性に関与していることが報告されており, MGMT の発現と TMZ による治療効果の関連について報告されている<sup>7)8)</sup>.

当科では 2007 年 2 月から治療導入開始しておりこれまで 11 例に使用している. これらの症例に

における TMZ の安全性、効果について検討した。

## II. 対象と方法

**対象患者：**2007 年 2 月から 2008 年 3 月までに当院で悪性神経膠腫に対して TMZ を投与した 11 例である。その内訳は男性 5 例、女性 6 例で、年齢は 21-76 歳（平均：62 歳）であった。病理組織診断の内訳は、神経膠芽腫 (glioblastoma 以下 GBM) 7 例、退形成性乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma 以下 AOA) 3 例、退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma 以下 AA) 1 例であった。

全例開頭または穿頭術により病理組織診断がなされており、多発病変の 1 例を含めて全摘亜全摘 5 例、部分摘出 3 例、生検術 4 例であった。放射線治療を併用したものが 6 例であり、また TMZ 導入前に先行する化学療法 (プロカルバジン 塩酸塩 (PCZ)/ラニムスチン (MCNU)/ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)) 施行例が 3 例であった。

**投与スケジュール：**TMZ 投与は従来報告されている方法<sup>14)</sup>と同様に放射線治療を併用した場合、42 日間投与 (75 mg/m<sup>2</sup>) し、28 日間の休薬期間をおく方法で行った。放射線治療を併用しない場合には、5 日間 (200 mg/m<sup>2</sup>) し、23 日間の休薬を含め全 28 日間を 1 サイクルとして繰り返した。他剤による化学療法を行った場合には投与量を 150 mg/m<sup>2</sup> として 5 日間投与、23 日間の休薬を 1 サイクルとして繰り返した。ニューモシスチス肺炎予防のため ST 合剤 (sulfamethoxazole trimethoprim) を併用した。1 サイクルごとに MRI による画像検査 (T1 強調像ガドリニウム造影、T2 強調像) を行い、簡易計測法 ((長径) × (短径) × (高さ) × 0.52) により縮小率を計測し治療効果を検討した。

**有効性の評価<sup>3)4)11)12)</sup>：**以下の如く有効度とした。

- 著効 (complete response; CR) 測定可能病変が消失し、かつその状態が 4 週間以上継続したもの
- 有効 (partial response; PR) 測定可能病変の総和が全体の 50% 以上縮小し、その状態が 4 週間以上継続したもの

● 不変 (no change; NC) 測定可能病変が全体の 50% 未満の縮小、または 25% 未満の増大があるが、腫瘍による 2 次性病変 (浮腫、虚血性変化) の増悪がなく、その状態が 4 週間以上継続したもの

● 進行 (progressive disease; PD) 測定可能病変が全体の 25% 以上に増大したもの、新病巣が出現したもの

Overall survival を Kaplan-Meier 法で検討した。また TMZ 導入以前に施行していたラニムスチン (MCNU)/ビンクリスチン硫酸塩 (VCR) の併用療法で治療した 13 例 (GBM 7 例、AA 6 例) の治療成績と比較検討した。

また治療開始前後の患者において KPS (Karnofsky performance scale) を用いて QOL (quality of life) を比較検討した。

**免疫組織染色：**パラフィン包埋した手術摘出標本をクエン酸緩衝液 (pH; 6.0) 下で加熱処理を行った後、抗 MGMT (O<sup>6</sup> methylguanine methyltransferase) 抗体 (マウスモノクローナル抗体: Santa Cruz 社) を 100 倍希釈下で ABC 法により免疫染色を行った。

MGMT の染色性については、100 倍、200 倍下に観察し、その染色性により - : 陰性、+ : 陽性 (陽性率 < 50%)、++ : 強陽性 (陽性率 > 50%) に分類した。

## III. 結 果

**安全性・副作用について：**11 例の治療の内訳を Table 1 に示す。治療サイクル数は最短 4 サイクルから最長 20 サイクルまでであった。初日に軽度の嘔気、嘔吐を 3 例で呈していたが、全症例を通じて骨髄抑制やニューモシスチス肺炎などの有害事象は認められなかった。

導入期は入院加療を行ったが、維持療法では全例外来で行った。先行する化学療法が 3 例で行われていたが、TMZ 治療に影響は認めなかった。

1 例で先行する化学療法中 (プロカルバジン 塩酸塩 (PCZ)/ラニムスチン (MCNU)/ビンクリスチン硫酸塩 (VCR)) に白血球減少 (1,800/mm<sup>3</sup>) が併発し G-CSF を使用したものの、TMZ に変更後には白血球減少を呈することなく G-CSF 未

Table 1. The summary of malignant glioma patients who have received TMZ (temozolomide) treatment.

age	sex	diagnosis	location	surgical removal	radiation	previous chemotherapy	no. of cycles	response
59	M	AOA	frontotemporal	biopsy	none	none	20	CR
72	F	GBM	frontal	total	WBRT (60 Gy)	MCNU/VCR	6	PD
73	M	GBM	frontal	biopsy	none	none	8	CR
21	F	AA	frontotemporal/sylvian	partial	WBRT (60 Gy)	MCNU/VCR	11	CR
68	M	GBM	frontal	biopsy	none	none	4	PR
46	F	OLG/AOA	parietal	subtotal	WBRT (60 Gy)	PCZ/MCNU/VCR	11	PD
76	F	GBM	temporal	subtotal	none	none	5	NC
65	F	GBM	frontal/occipital	partial/total	WBRT (60 Gy)	none	11	PR
74	M	GBM	temporal/parietal	partial	none	none	7	CR
63	F	AOA	frontal	total	WBRT (60 Gy)	none	7	PR
65	M	GBM	pineal region	biopsy	focal (60 Gy)	none	7	NC

AA ; anaplastic astrocytoma, AOA ; anaplastic oligoastrocytoma, GBM ; glioblastoma, OLG ; oligodendroglioma, WBRT ; whole brain radiation therapy, PCZ ; procarbazine, VCR ; vincristine, CR ; complete response, PR ; partial response, PD ; progressive disease, NC ; no change

使用で経過している。  
代表例を図に示す。

#### 症例 1 (Fig. 1)

74 歳男性。痴呆症状にて発症した右頭頂側頭葉に多発病変を認め、2007 年 10 月に右側頭葉の腫

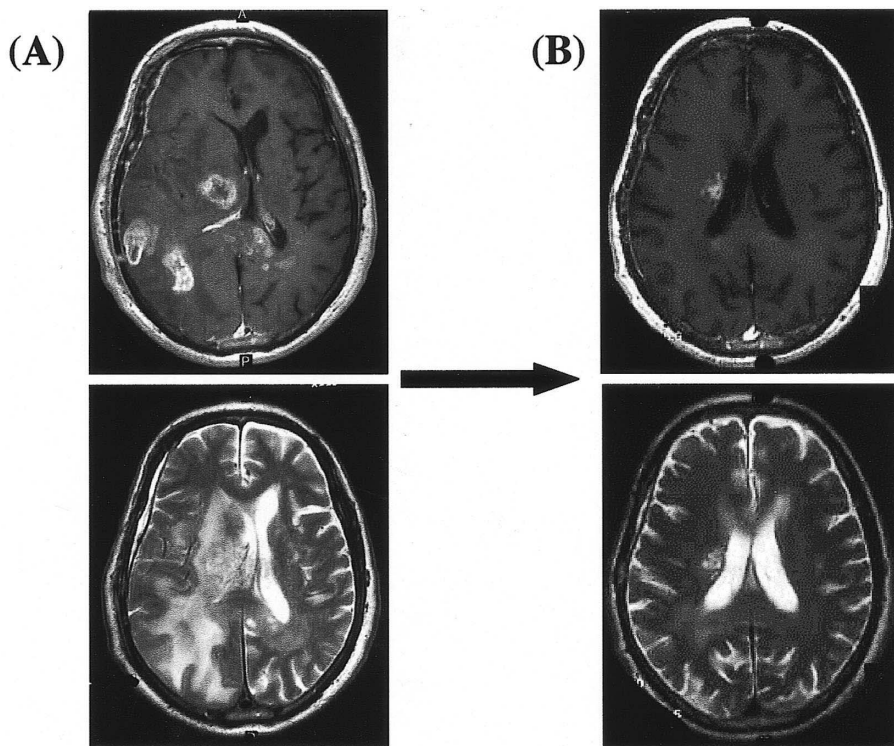


Fig. 1. 74 year-old man with GBM (glioblastoma) in the right temporal and thalamus. T1 weighted contrast enhanced (upper) and T2 weighted MRI (lower) before (A) and after 6 cycles of TMZ (temozolomide) (B) revealed disappearance of the tumor.

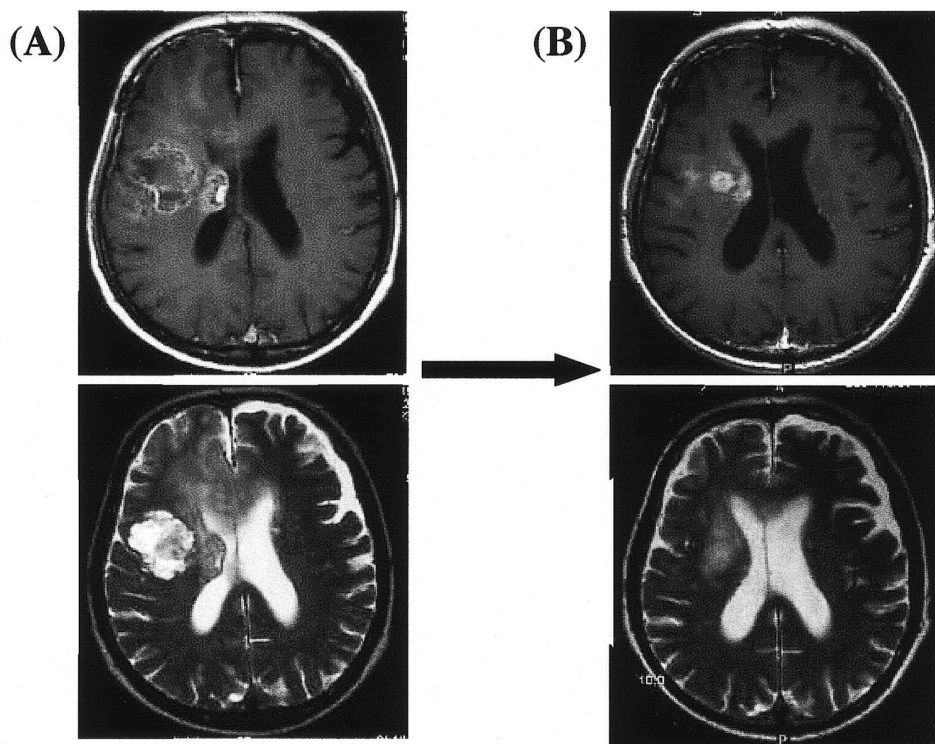


Fig. 2. 73 year-old man with GBM (glioblastoma) in the right coronal radiata. T1 weighted contrast enhanced (upper) and T2 weighted MRI (lower) before (A) and after 20 cycles of TMZ (temozolomide) (B) revealed disappearance of the tumor.

瘍部分摘出術を施行した。診断はGBMであった。TMZ 200 mg/m<sup>2</sup>を開始し、6サイクル後に画像上CRとなった。KPSは60で要介助だが、経過安定している。

#### 症例2 (Fig. 2)

73歳男性。左片麻痺で発症した。右前頭葉に腫瘍を認め、腫瘍部分摘出術を施行した。診断はGBMであった。TMZ 200 mg/m<sup>2</sup>を開始。左片麻痺は軽度残存しているが、自立歩行は可能となった。8サイクルまで進行したがCRにて経過安定している。

#### 症例3 (Fig. 3)

68歳男性。痙攣で発症した。右側脳室近傍に腫瘍を認め、2007年6月生検術を施行した。診断はGBMであった。TMZ 200 mg/m<sup>2</sup>を開始したが、4サイクルですでに腫瘍は進行性に増大を認めた。TMZ治療開始5ヵ月後に死亡した。

#### 腫瘍縮小度・QOL改善度 (Fig. 4)

腫瘍縮小度については、CR: 36.4%, PR:

27.3%, NC: 18.2%, PD: 18.2%であった。特記すべきはQOLの改善度であり、治療前後で変化がみられなかった症例も含まれていたが、全例治療導入後に悪化した例はなかった。症例によっては治療開始時には経口摂取が不可能であったためリンゴジュースに溶解したTMZを経鼻胃管より投与していた患者がサイクルを経過するについて経口投与が可能になったり、片麻痺や失語症などの神経脱落徴候、巣症状が著明に改善した症例もみられた。

#### MGMT発現と腫瘍縮小度 (Fig. 5, 6, 7, Table 2)

MGMT発現の免疫組織染色所見とTMZの抗腫瘍効果の比較を示す。MGMT強陽性の症例ではTMZによる抗腫瘍効果はPDであり、この症例ではTMZ導入後、再手術により摘出術を施行した。(Fig. 5) MGMT弱陽性の症例ではTMZによる効果はPDを呈した。(Fig. 6) またTMZによりCRを得た症例ではMGMTは陰性であっ

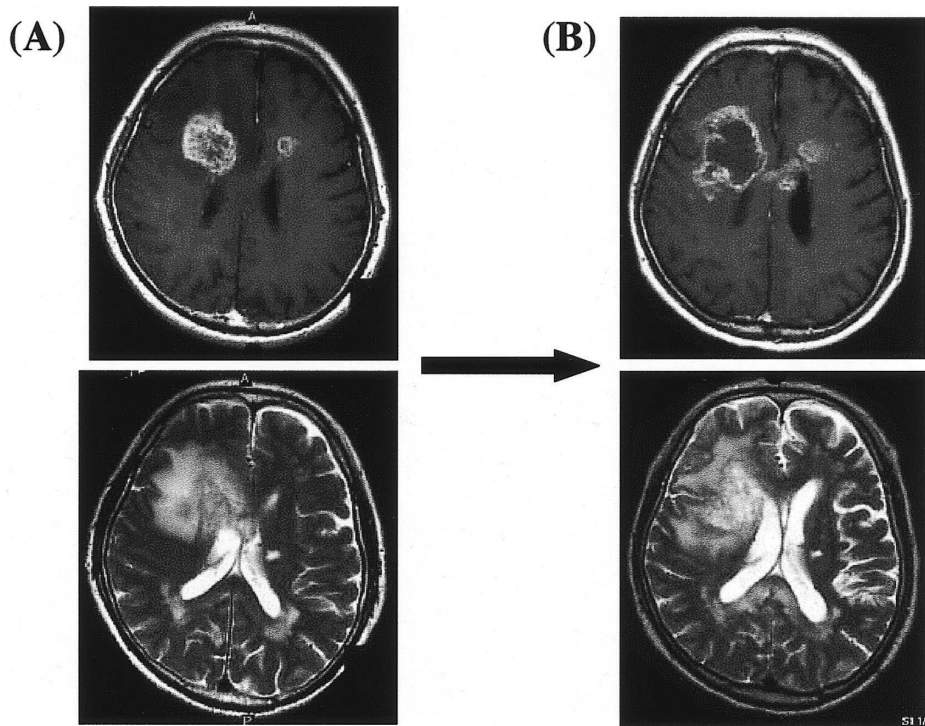


Fig. 3. 68 year-old man with GBM (glioblastoma) in the right frontal lobe. T1 weighted contrast enhanced (upper) and T2 weighted MRI (lower) before (A) and after 4 cycles of TMZ (temozolomide) (B) revealed progression of the tumor.

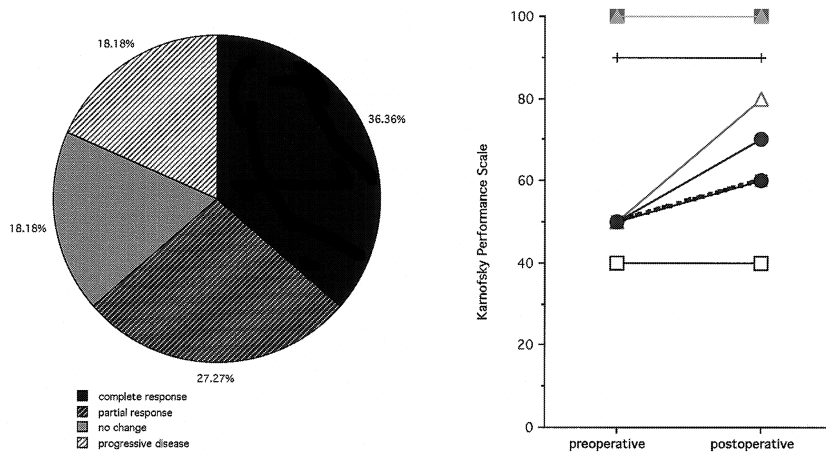


Fig. 4. Response rate (A) and Karnofsky Performance Scale (B) after TMZ (temozolomide) treatment.

た。(Fig. 7) 症例数が少ないため統計学的な有意差は得られていないものの MGMT の発現レベルと TMZ による抗腫瘍効果には負の相関の傾向が認められた。(Table 2)

#### Overall survival (Fig. 8)

TMZ 導入前に使用していたラニムスチン (MCNU)/ビンクリスチン硫酸塩 (VCR) の併用療法を行った 13 症例 (GBM 7 例, AA 6 例) と比較すると TMZ 治療群では有意に生存期間の延長



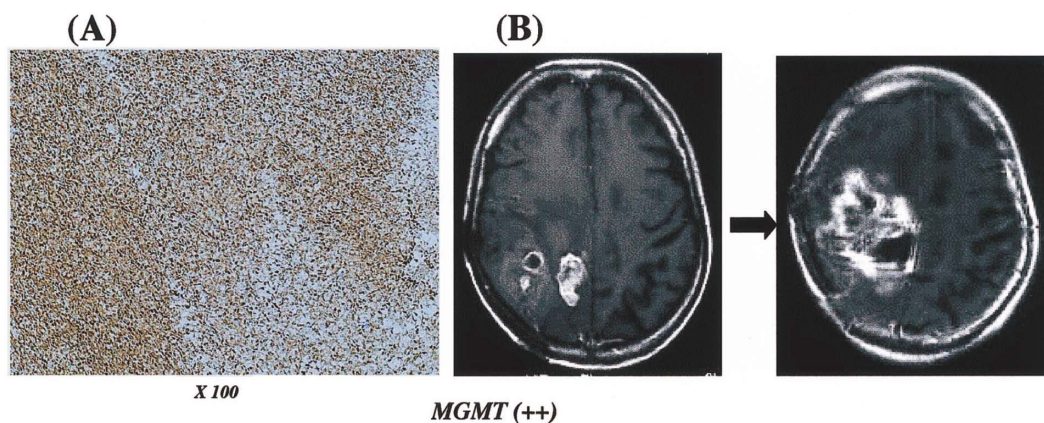


Fig. 5. Photomicrograph revealing strong positive of immunohistochemistry by MGMT (O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase) ( $\times 100$ ) (A). T1 weighted contrast enhanced MRI showed progression of the tumor (B).

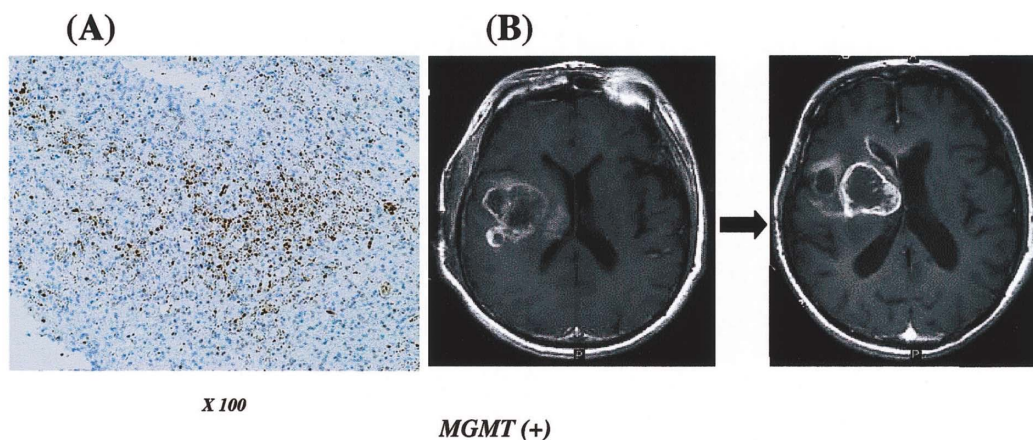


Fig. 6. Photomicrograph revealing weak positive of immunohistochemistry by MGMT (O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase) ( $\times 100$ ) (A). T1 weighted contrast enhanced MRI showed progression of the tumor (B).

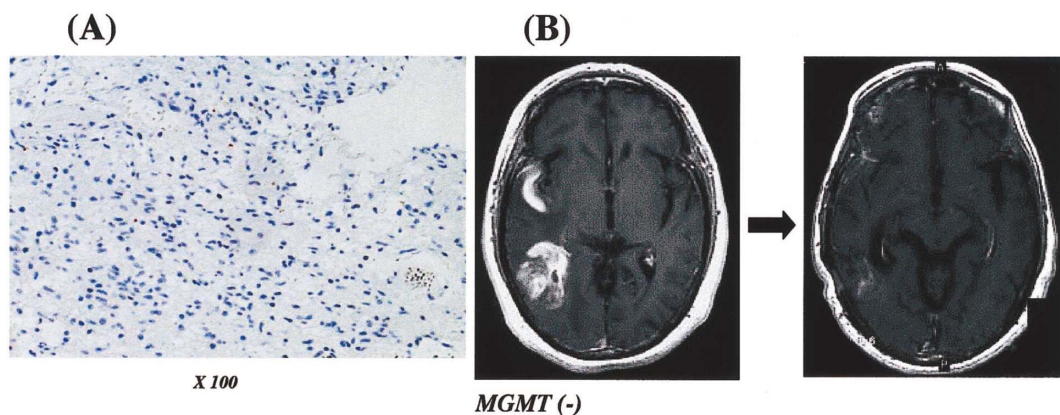


Fig. 7. Photomicrograph revealing negative of immunohistochemistry by MGMT (O<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase) ( $\times 100$ ) (A). T1 weighted contrast enhanced MRI showed disappearance of the tumor (B). Immunohistochemical staining by MGMT corresponded to response of TMZ.

Table 2. Correlation between expression of MGMT ( $O^6$ -methylguanine DNA methyltransferase) by immunohistochemistry and response of TMZ treatment.

MGMT expression \ response	CR	PR	NC	PD
—	1	0	2	0
+	2	3	0	1
++	0	0	0	2

MGMT;  $O^6$  methylguanine methyltransferase

MGMT immunohistochemistry: —; negative, +; weak positive (less than 50% for labeling index), ++; strong positive (more than 50% for labeling index)

CR; complete response, NC; no change PR; partial response, PD; progressive disease

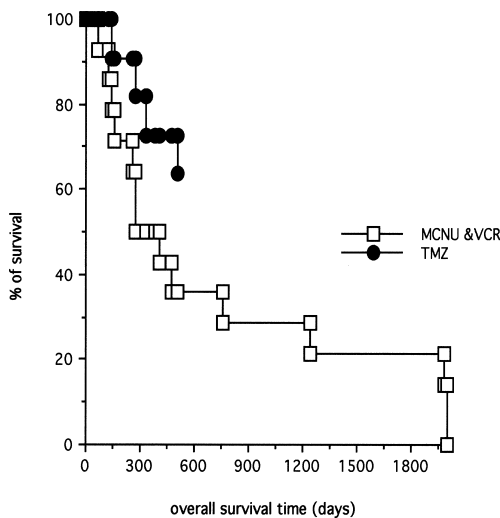


Fig. 8. Overall survival of patients with malignant glioma treated with MCNU/VCR and TMZ (temozolomide).

がみられた ( $p < 0.001$ ).

#### IV. 考 察

悪性グリオーマに対する TMZ の臨床効果についてはすでに種々の報告がある<sup>1)4)6)12)</sup>. Stupp らの報告では TMZ は GBM の治療において放射線治療単独群 (60 Gy) の median survival 12.1 カ月に対して併用群 (60 Gy+TMZ) で 14.6 カ月と有意に生存期間が延長していた<sup>1)</sup>. その後も TMZ の有効性に関する報告が加えられ、現在ではグリ

オーマ治療の第一選択薬となった。

TMZ はこれまで用いられてきた化学療法薬よりも明らかに有害事象が少ない. ACNU などのニトロソウレア製剤では骨髓機能抑制が遷延するが, TMZ は長期投与しても骨髓機能を抑制せず血液毒性が低い薬剤と考えられる. しかし重篤なものとしてニューモシスチス肺炎があげられる. これは TMZ により CD4 が選択的な減少をきたすことが原因とされており<sup>2)</sup>, 本邦や海外において死亡例が報告されている<sup>3)</sup>. この予防法として ST 合剤予防投与が推奨されており, 当科でも常に併用しており, 現時点では合併症は 1 例も経験していない.

TMZ の治療効果に関する Yung らの最初の報告では, 再発悪性グリオーマに対する 6 カ月間の TMZ の奏効率が 61% (CR: 8%, PR: 27%, NC: 26%) であったが<sup>4)</sup>, 当科における治療成績は CR: 36.4%, PR: 27.7%, NC: 18.8% であり, 症例数は少ないものの他の報告より良好な結果であった<sup>4)</sup>.

長期にわたって効果は持続しなかったものの, 片麻痺や失語症といった単症状が著明に改善したり, 嚥下障害が合併していたため経鼻胃管を留置し, TMZ の安定性を考慮して酸性溶媒としてリンゴジュースに溶解したカプセル製剤を投与した<sup>5)</sup> 結果, 治療経過とともに経口摂取が可能となり経鼻胃管が不要となった症例もある.

興味深いことに新病変が出現しつつもその周囲の浮腫の増大が制御されており, 造影範囲が不変であっても中心部は壊死巣を呈している症例もみられた. また T2 強調画像にて腫瘍病変周囲の浮腫が消失し, 正中偏位が改善することも従来の化学療法薬の治療経過中にはみられない治療効果であった. このことから画像上 NC (no change) であったとしても QOL が著明に改善する要因となっていると考えられた. まだ症例数が少ないため今後の動向について追跡調査する必要があるが, 少なくとも従来のニトロソウレア製剤を基本としたグリオーマ治療と比較するとかなりの改善が期待できる薬剤といえる.

TMZ に対する感受性には  $O^6$ -methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) が重要であることが広く知られている<sup>7)</sup>. 本研究では症例数は

少ないものの、免疫組織学的所見と画像所見による治療効果との関連について調べると、MGMT 強陽性を呈した症例では TMZ による治療に対して腫瘍は治療に最初から抵抗性を示し短期間に急速な増大傾向を示したのに対し、弱陽性、陰性例では TMZ により著明に縮小効果を示した。MGMT の活性状態が TMZ への抵抗性に関係していることはすでに知られているが、TMZ が効果を示すには p53 が wild type の機能を保持している必要があるといわれている。p53 を介したインターフェロン (IFN- $\beta$ ) による MGMT の抑制効果も報告されており<sup>8)</sup>、現在 IFN- $\beta$  と TMZ の併用療法に関する臨床試験が進行中である。

TMZ の治療継続期間に関して明らかにした報告はない。TMZ の長期投与の報告例もあり、平野らは AA, GBM に対してそれぞれ 41 サイクル、39 サイクルまで投与した 2 症例を含め、長期投与の効果と安全性について記載している<sup>9)</sup>。自験例でも最長 20 サイクルまで投与継続中の症例があるが、現時点では明らかな副作用もなく画像上も CR の状態で経過している。骨髄機能抑制は弱いとはいえ長期的な影響には注意が必要である。しかし TMZ 投与中止後の急激な腫瘍増大が報告されており、少なくとも画像上残存腫瘍が認められる場合、治療は継続するべきであると考えられる。

また TMZ の投与量を増やして 1 週間ごとに投与する方法 (one week on/off)、3 週間の継続投与と 1 週間休薬 (3 weeks on/one week off)、あるいは連日投与などの効果が報告されており<sup>9)10)</sup>、今後、他薬との併用療法<sup>11)12)</sup>や低用量で長期にわたり投与継続を行う metronomic chemotherapy<sup>13)</sup>など、投与方法やスケジュールの改善が必要と考えられる。

本内容は第 38 回成医会柏支部会 (2008 年 7 月 5 日)で発表した。

病理組織免疫染色に御助力いただきました東京慈恵会医科大学附属柏病院病理部に深謝いたします。

## 文 献

1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller K, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiother-

apy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-96.

- 2) Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchock JD, Quinn C, et al. Selective CD<sup>4+</sup> lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2004; 22: 610-6.
- 3) 赤崎安晴, 土橋久士, 田母神令, 宮崎芳彰, 坂田昭彦, 金網友木子 ほか. 低用量 temozolomide および放射線併用療法後に pneumocystis carini 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: 1090-5.
- 4) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfold SS, Brada M, Friedman HS, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse: Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2762-71.
- 5) 山口文雄, 漆原美穂, 城戸法子, 寺本 明. テモゾロミド胃管投与方法. *脳神経外科速報* 2007; 17: 487-90.
- 6) 平野宏文, 湯之上俊二, 有田和徳. テモゾロミド長期投与 2 例の報告. *脳神経外科速報* 2008; 18: 886-92.
- 7) Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from Temozolomide in glioblastoma. *N Eng J Med* 2005; 352: 997-1003.
- 8) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Hatano H, Mizuno M, et al. INF-beta downregulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res* 2005; 65: 7573-9.
- 9) Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, Herrlinger U, Platten M, Blaschke B, et al. Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3357-61.
- 10) Brandes AA, Tosoni A, Cavallo G, Bertorelle R, Gioia V, Franceschini E, et al. Temozolomide 3 weeks on and 1 week off as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperativo di neuro-oncologia (GICNO). *Br J Cancer* 2006; 95: 1155-69.
- 11) Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi



- MA, Kleinberg L. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro-Oncology* 2007 ; 9 : 47-52.
- 12) Barrie M, Couprie C, Dufour H, Figarella-Branger D, Muracciole X, Hoang-Xuan K, et al. Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Annals of Oncology* 2005 ; 16 : 1177-84.
- 13) Kong D-S, Lee J-I, Kim WS, Son MJ, Lim DH, Kim ST, et al. A pilot study of metronomic temozolomide treatment in patients with recurrent temozolomide-refractory glioblastoma. *Oncology Report* 2006 ; 16 : 1177-21.