

---

## 総 説

---

# グリオーマの標準治療と免疫療法

橋 本 直 哉\*

京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学 (脳神経外科学)

## Standard Therapeutic Approach Against Gliomas with an Implication for Cancer Immunotherapy

Naoya Hashimoto

*Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

グリオーマの治療成績は悲観的と言わざるを得ず、代表的なグリオーマである膠芽腫の全生存期間は14.6ヶ月とされる。このことは標準治療とされている手術による最大摘出・放射線・化学療法に加えうる何らかの治療法が必要であることを示している。本総説では、まず「標準治療とは何か」について考えることから始め、改訂が間近であるWHO新分類の意義と実際を念頭におきながら、2016年初頭におけるグリオーマの世界標準および国内標準の治療について述べた。特に光線力学的診断を駆使した蛍光誘導手術とその成績、テモゾロミド以外に国内で使用できる薬物や治療について、その適応と問題点を明らかにした。また、筆者のこれまでの臨床経験を踏まえて、次世代の標準治療として期待されるグリオーマの免疫療法についても総論的にまとめた。

キーワード：グリオーマ，標準治療，免疫療法，膠芽腫，乏突起膠細胞系腫瘍。

### Abstract

The standard treatment for glioma is surgery, followed by extended local irradiation and chemotherapy. In patients with newly diagnosed glioblastoma (GBM), however, combined radiotherapy (RT) and temozolomide (TMZ) treatment followed by adjuvant TMZ for at least 6 months offers a modest benefit, with a median survival of 14.6 months. Currently, therapeutic options with evidence confirming their efficacy in glioma patients are limited, although some new approaches, such as carmustine wafers and bevacizumab, are available for clinical use in many countries. Thus, surgical maximal resection followed by combined RT and TMZ is still recognized as the standard therapy for newly diagnosed GBM. In this review, focusing on surgery with photodynamic diagnosis, carmustine wafers, bevacizumab and talaporfin sodium, the world and domestic standard approach against gliomas were

---

平成28年1月14日受付

\*連絡先 橋本直哉 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町465  
hashimotonaoya@me.com

extensively reviewed with an implication for new WHO classification emerging in this year. In addition, cancer immunotherapy against gliomas, which is expected as a next generation of standard care, would be thoroughly introduced and reviewed.

**Key Words:** Glioma, Standard treatment, Immunotherapy, Glioblastoma, Oligodendroglial tumor.

## はじめに

グリオーマの治療は他臓器のがんと同様に、手術による摘出、放射線療法、化学療法を柱とした集学的治療が行われる。しかしながらその治療成績は悲観的と言わざるを得ず、最も悪性度の高い膠芽腫の2年生存率は20%以下とされる<sup>1)</sup>。筆者の前所属であった大学附属病院の脳神経外科における1991年から2002年の悪性グリオーマの治療成績を後方視的にみると、可及的摘出に放射線・化学療法を加えた膠芽腫患者の生存期間中央値は14.8ヶ月であり、2年生存率は20.9%であった<sup>2)</sup>。2006年になって日本でも認可された化学療法剤、テモゾロミド (temozolomide) が標準的治療の一部として普及しているが、その欧米での膠芽腫の治療成績を見る限り、放射線治療単独群に比してテモゾロミド併用群では2.6ヶ月程度の生存期間の延長をみるのみである<sup>3)</sup>。

このことは、膠芽腫をはじめとするグリオーマは、人体に発生しうるがんのうち最も悪性の腫瘍のひとつであることを意味し、その治療には標準治療とされている手術による最大摘出・放射線・化学療法に加える何らかの治療法が必要であることを示している。以前から biological response modifier (BRM)、温熱療法、遺伝子治療などが試行され、最近では粒子線治療、中性子補足療法、分子標的薬、免疫療法などの新たなモダリティによる治療において、それぞれの基礎的な研究はもとより数多くの臨床試験が進行している。

さて、本総説の主題に「グリオーマの標準治療」と冠したが、標準治療の定義は何であろうか。がん情報サイト (<http://cancerinfo.tri-kobe.org>) によれば、標準治療とは「科学的根拠に基づい

た観点で、現在利用できる最良の治療であることが示され、ある状態の一般的な患者さんに行われることが推奨される治療」である。この「科学的根拠」を Randomized controlled trial (RCT), すなわち大規模な臨床試験と仮定すれば、数あるグリオーマの種類の中에서도標準治療とみなされうるものが存在するのは、わずかに膠芽腫 (WHO grade IV) と退形成性乏突起膠細胞系腫瘍 (grade III) のみである。すなわち、他の代表的なグリオーマである退形成性星細胞腫 (grade III), びまん性星細胞腫 (grade II), 乏突起膠細胞系腫瘍 (grade II) などでは、RCTさえ行われておらず、標準治療とみなしうる治療法が存在しない。言い換えれば、医師や施設によって異なる治療が行われているのが現状であり、グリオーマは稀少がんであるとはいえ世界には一定の患者数が存在するため、これらに対する RCT の実施は急務であると言わなければならない。

先ほどからの用語の使用、特に「乏突起膠細胞系」という分類名に疑義が生じている読者もおられるだろう。日本では WHO 分類に基づいて脳腫瘍の診療を行っているが、現在の WHO 分類は 2007 年に改定された第 4 版であり<sup>4)</sup>、本年 2016 年には新たな版が公刊されることが決定している<sup>5)</sup>。その改訂の大きな特色は、第 4 版までの、あるいは他のがん腫で伝統的に取り入れられている形態学的分類のみならず、分子遺伝学的分類をあらゆるがん腫に先駆けて診断名に取り入れるということにある。これには種々の理由が挙げられるため詳細は省くとして、例えば、後述する退形成性乏突起膠細胞系腫瘍において第 1 番染色体短腕と第 19 番染色体長腕の共欠失 (1p/19q codeletion) は、予後良好のバイオマーカーであることだけでなく、PCV

(procarbazine, CCNU, vincristine) 療法に対する治療反応性の予測因子であることがわかっている<sup>6)</sup>。そのため、改訂される新 WHO 分類では、従来の乏突起膠腫は「乏突起膠腫, 1p/19q 欠失あり」, 「乏突起膠腫, 1p/19q 欠失なし」, 「乏突起膠腫, 1p/19q 欠失不明」の3つに診断名が分かれることになる。このこと自体が実臨床に与える影響は誠に大きいと考えられるが、本総説では改訂が間近であることから、新分類も念頭におき時折触れながら、グリオーマの標準治療について述べることにする。

また、冒頭に「最大摘出・放射線・化学療法に加える何らかの治療法が必要である」と記したが、そう遠くない将来にグリオーマに対する標準治療が変わる可能性が高いと考えられる。本総説では、他のがん腫ですでに2013年頃から標準治療となっており、筆者らがここ10年間実際にグリオーマに臨床応用し、現在も治療を含む臨床試験が精力的に行われている免疫療法について、次世代の標準治療の候補として後半で述べる。

## グリオーマの標準治療

前項でも述べたように、数あるグリオーマのなかでも標準治療とみなしうるものが存在するのは、わずかに膠芽腫 (WHO grade IV) と退形成性乏突起膠腫系腫瘍 (grade III) のみである。ここでは、この2つの標準治療について記述し、それらの問題点を洗い出す。

### 1. 膠芽腫

国内では2013年に複数の薬剤がグリオーマに対しての保険適応を取得するまでは、2005年に発表されたいわゆる Stupp regimen<sup>3)</sup> が膠芽腫に対する標準治療であった。手術による摘出後に、従来の放射線治療 (拡大局所照射 60 グレイの30分割照射) に同期して経口のアルキル化剤であるテモゾロミド、75 mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を投与する。その後、維持テモゾロミドとして100~200 mg/m<sup>2</sup> を5日間投与、23日間休薬を1クールとして、最大6クール行うというものである。これは前出の臨床第Ⅲ相試験 (RCT)<sup>3)</sup> において、放射線治療単独群の全生存期間中央値

12.1 ヶ月に対し、本治療群のそれは14.6 ヶ月となり、2.5 ヶ月の生存期間の上乗せが確認された。また、日本や海外で使用されていたほかのアルキル化剤である ACNU などに比して、有害事象が格段に軽微であることが多くの患者で示されている。テモゾロミドの有害事象としては、便秘を中心とする消化器症状に加え、リンパ球減少が主なものである。

2013年、国内では術中光線力学的 (蛍光) 診断薬である5-aminolevulinic acid (5-ALA)、アルキル化剤の脳内留置剤である carmustine (BCNU) wafer, 抗 VEGF-R (Vascular endothelial growth factor receptor) 抗体である bevacizumab, 術中光線力学的治療薬としての talaporfin sodium が薬事承認され、保険適応を取得した。このうち5-ALAについては、筆者の前所属先を含めた複数の医療機関では、2004年頃から臨床研究として導入されていた。また2008年にはドイツから RCT の結果が報告されており<sup>7)</sup>、5-ALA の術中蛍光診断による最大摘出プラス Stupp regimen (テモゾロミド同調放射線療法と維持テモゾロミド) が世界的な標準治療であり、2013年になって国内でも世界での標準治療が可能になったと言うべきである。すなわち、2016年の現時点では「5-ALAによる最大摘出に続くテモゾロミド同調放射線療法と維持テモゾロミド」が、国内における膠芽腫の標準治療であることを明記しておく (図1)。ここで留意すべきは、Stuppらの原著に依れば、維持テモゾロミドは最大6クールということになっている。これはおそらく欧米の医療事情を反映したものであり、国民皆保険のある日本では最大24から36クールを行うことが許容されており、日本でのコミュニティ・スタンダードは維持テモゾロミドを有害事象が許す限り使用することになる。6クールを超えてのテモゾロミドが有効であるか、36クールを超えてのテモゾロミドが有効かつ安全であるかについては不明である。ただし、テモゾロミドには用量依存性に2次発がんの危険性があることが指摘されており、その盲目的な継続使用には注意を要する<sup>8)</sup>。

ここでの標準治療とは、あくまでRCTにおい

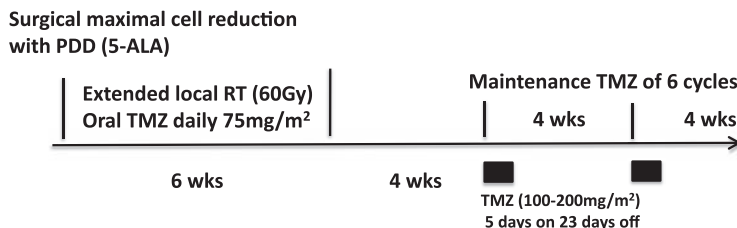


図1 膠芽腫の標準治療

2016年初頭の時点で世界的な標準治療は「5-ALAを使用した光線力学的診断 (PDD) による最大摘出」と、それに続く「テモゾロミド同調 (75 mg/m<sup>2</sup>/day) の拡大局所放射線療法 (60 Gy)」、さらに「テモゾロミド維持療法 (100~200 mg/m<sup>2</sup>/day, 5 days on, 23 days off)」である。

て生存期間を延長したという確固たるエビデンスがあるという意味であり、言い換えると、保険認可された carmustine wafer, bevacizumab, talaporfin sodium についてはそのエビデンスがないにもかかわらず国内の保険適応のみ取得できている、ということである。このことは私どもグリオーマの治療者らに若干の混乱を与えているのも事実であり、ここでは、これら4つの新規薬剤についての基本的事項を示しておく。

#### (1) 5-ALAによる最大摘出(光線力学的一蛍光誘導手術)

5-ALAは生体内物質であるが、薬剤として投与されると腫瘍細胞のみに選択的に取り込まれ、細胞内でヘムの合成経路に入り、プロトポルフィリンIXが生成される。これは古くから知られた光感受性物質であり、特定波長(405 nm)の励起光を照射すると赤色蛍光を発する。この赤色蛍光を肉眼的にはフィルターを通して、現在では手術用顕微鏡にフィルターが標準装備されており、赤色蛍光を発する腫瘍細胞を蛍光誘導下に摘出すると、摘出率が増加し生存期間も延長することが示された<sup>7)</sup>。本薬剤は、光過敏症以外の患者で、その安全性が確立している。繰り返すが、「本薬剤(5-ALA)による最大摘出に続くテモゾロミド同調放射線療法」が、国内における膠芽腫の標準治療である。

#### (2) carmustine (BCNU) wafer

本薬剤は欧米では2000年代からすでに使用実績があったが、諸般の理由により2013年に

なつて初めて国内で使用が可能になった。これは、アルキル化剤である carmustine (BCNU) を合成ポリマーの基剤に溶け込ませた留置型の抗がん剤で、主に脳内に浸潤したグリオーマ細胞を標的として、手術の摘出腔に留置する。2003年に欧州のグループから臨床第Ⅲ相のRCT結果が発表されたが<sup>9)</sup>、その報告によればgradeⅢとⅣを含んだ悪性グリオーマにおいて、本剤留置群とプラセボ留置群では、その全生存期間に統計的有意差が認められた。しかしながら、膠芽腫 (gradeⅣ) のみを抽出しサブ解析を行うと有意差が認められず、世界的にもこれを膠芽腫の標準治療とするかについては賛否両論がある。有害事象については、創傷治癒遅延、脳浮腫、留置剤によるガス発生などが報告されているが、一般的には重篤なものは少ないと考えられる。国内では、日本人での本剤の有効性と再手術—再留置の安全性を検討する単アームの第Ⅱ相試験が開始された。

#### (3) bevacizumab

グリオーマは血管新生が盛んながんであることがわかっており、VEGF-Rに対する抗体である本薬剤は、作用機序的にその有効性が期待されていた。古くは再発膠芽腫に対する臨床試験(BRAIN試験)<sup>10)</sup>で bevacizumab単剤での有効性が示唆されたものの、2013年に発表された初発膠芽腫に対する2つの国際RCTでは<sup>11)12)</sup>、無増悪生存期間(PFS)が本剤治療群で延長することが示されたが、全生存期間(OS)では統計学的

有意差を検証できず、議論の対象になっている。本薬剤の特徴としてMRI上pseudo-response(偽性反応)を示し、脳浮腫を大幅に軽減することが挙げられる。後者はスーパーステロイド作用としても知られ、患者のperformance status(PS)を改善する。日本は本薬剤を初発膠芽腫に対して承認した唯一の国であり、市販後調査においても初発膠芽腫に対する使用頻度は低くない。ひとつには、初発膠芽腫の30~40%においてPSが悪く、そのステロイド様効果を期待する臨床家が少なくないこと、さらには、バイオマーカーは知られていないが本薬剤に真に反応する患者群が存在する可能性があることから、臨床的には汎用されているものと考えられる。厳密にはOSを延長しない以上、現時点で標準治療薬のひとつに位置付けることは不能であるが、今後のさらなる臨床試験結果が待たれる。国内では前述のバイオマーカーの探索を含め、bevacizumabによる初期治療後に再度本剤を使用することの有効性の検討(beyond bevacizumab)を行う臨床試験が開始された。

#### (4) talaporfin sodium

(1)における光線力学的(蛍光)診断がphotodynamic diagnosis(PDD)とよばれるのに対し、本剤を代表とする光感受性物質を腫瘍細胞に取り込ませて高エネルギーの励起光を照射し、生じる活性酸素、フリーラジカルにより細胞死を誘導する治療はphotodynamic therapy(PDT)と称される。本剤は日本で開発されて、肺癌の一部などで保険承認となったあと、グリオーマにも保険適応が認められた。励起光を発生する装置が高価であることなどの実際上の制約もあるが、大規模な臨床試験の結果はなく、今後の研究成果を待たなければならない<sup>13)</sup>。

## 2. 退形成性乏突起膠腫

乏突起膠細胞系腫瘍のうち、現行のWHO分類2007におけるgrade III、すなわち退形成性乏突起膠腫と退形成性乏突起星細胞腫(混合性腫瘍)については、RCTとその長期成績から標準治療が確立していると考えられる。乏突起膠細胞系の腫瘍群は、これまでの分子細胞遺伝学的研究から、正常細胞ないしは腫瘍前駆細胞にIDH

mutationをきたし、さらに1p/19q codeletionが加わって発生すると考えられている(図2)<sup>14)</sup>。一方でIDH mutationののちにp53やATRX mutationが加わると、いわゆる星細胞系腫瘍が発生する。さらに最近の研究によれば、形態学的にこれらの混合性腫瘍と考えられている乏突起星細胞腫瘍は、全細胞を通じてどちらかの異常しか有さないことがわかっており、乏突起星細胞腫瘍(混合性腫瘍)という腫瘍名はWHO新分類では使用されなくなる見通しである。

1p/19q codeletionについては、1990年代半ばか退形成性乏突起膠腫と退形成性乏突起星細胞腫(混合性腫瘍)に特異的に見られることがわかっており、特異的診断マーカーを有さなかった本腫瘍群の診断マーカーとして期待されていた<sup>15)</sup>。最近のRCTにより本異常を有する群(1p/19q codeletion)と有さない群(1p/19q non-codeletion)では予後に有意の差があり、本異常は乏突起膠細胞系腫瘍のバイオマーカーであることが明らかになった<sup>6)</sup>。さらに本異常を有する群(1p/19q codeletion)ではPCV(procarbazine, CCNU, vincristine)療法の放射線単独治療群に比して有意な生存期間をもたらすことが判明しており、本腫瘍(乏突起膠細胞系腫瘍, 1p/19q codeletion)の標準治療と考えられている(図3)。

課題として、日本ではCCNUの使用が認可されておらず、これをACNU/MCNUで代用できるかという点や、標準化されていない1p/19q codeletionの検出方法の検討が残されている。さらには1p/19q non-codeletion群の標準治療は未定のみであり、今後の臨床試験結果が望まれる。

## グリオーマに対する免疫療法

グリオーマに対する標準治療について述べてきたが、近い将来に標準治療に加わる可能性が最も高いと考えられる、免疫療法についてもその概略に触れる。グリオーマでは1970年代から様々な免疫療法が試験的に行われてきた。近年では細胞障害性(キラー)T細胞(cytotoxic T cell; CTL)が抗腫瘍効果を示すことが明らかになり、CTLに認識されるがん関連抗原が多数

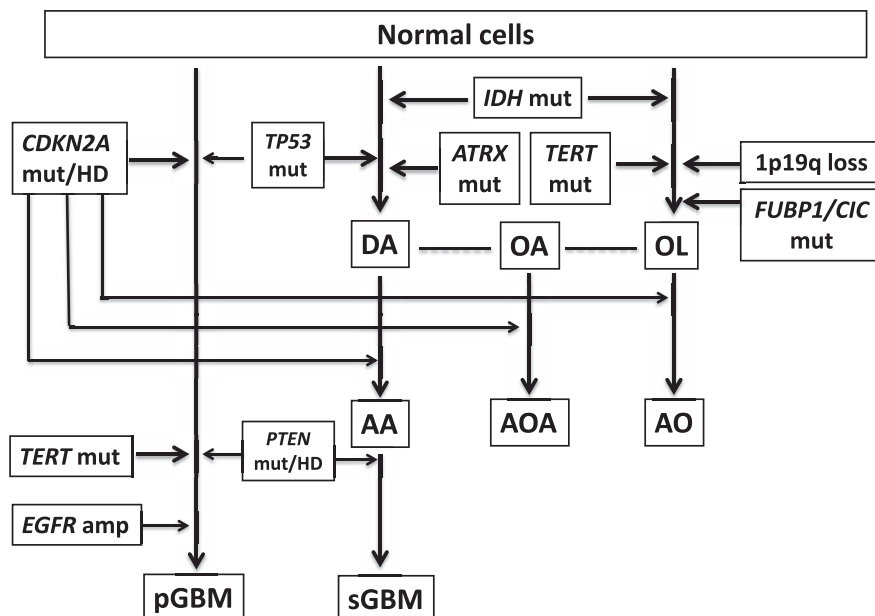


図2 グリオーマの分子細胞遺伝学的発生 (文献14より改変)

現在までにわかっており、2016年に改訂予定の新WHO分類にも部分的に採用されると考えられるグリオーマの発生に関わる遺伝子異常を模式的に示した。斜体はそれぞれの遺伝子名。mut; mutation, amp; amplification, pGBM; primary glioblastoma, sGBM; secondary glioblastoma, DA; diffuse astrocytoma, AA; anaplastic astrocytoma, OA; oligoastrocytoma, AOA; anaplastic oligoastrocytoma, OL; oligodendroglioma, AO; anaplastic oligodendroglioma

### Modified PCV (PCZ + ACNU + VCR) Treatment (1 course 42 days)

Day 1: ACNU 100mg/m<sup>2</sup> div

Day 8: VCR 1.2mg/m<sup>2</sup> iv

Day 8 - 21: PCZ 60mg/m<sup>2</sup>/day  
oral in 2 divided doses

Day 29: VCR 1.2mg/m<sup>2</sup> iv

図3 日本で使用されている改変PCV療法のプロトコル例 (PAV療法)

日本では本来のプロトコルにあるCCNUが認可されておらず使用できないため、ACNUを代用したプロトコルを使用する施設が多いものと考えられる。

PCV; procarbazine, VCR; vincristine

同定されたことなどから<sup>16)17)</sup>、グリオーマに対する免疫療法は再度、その有効性と副作用の少ない点から標準的治療に組み込み得るものとして期待されている(図4)。CTLの標的となるがん関連抗原のうち、グリオーマに発現が認められ

るものが多数明らかになり、MAGE-1, EGFR variant III (EGFRv III) がよく知られ、他にも、WT1, IL13Ra2などが含まれる。NCI (National Cancer Institute)が75種類のがん関連抗原について、その有用性のランキングを行い、WT1とEGFRv IIIが上位に位置づけられた<sup>18)</sup>。一方、グリオーマ細胞は免疫抑制因子を分泌し、腫瘍局所と全身性の免疫を抑制している。また、免疫担当細胞とがん細胞の間で直接的に免疫を抑制する機構が解明され、免疫チェックポイントと呼ばれる<sup>19)</sup>。これを阻害するチェックポイント阻害剤は有意にがんに対する免疫を増強することがあきらかとなり、ほかのがん腫では標準治療になっているものもあり、グリオーマに対しても治験が行われている。

### 1. グリオーマに対する免疫療法

ここでは臨床応用がすすんでいる能動的免疫療法、すなわち腫瘍ワクチン療法(1)を中心

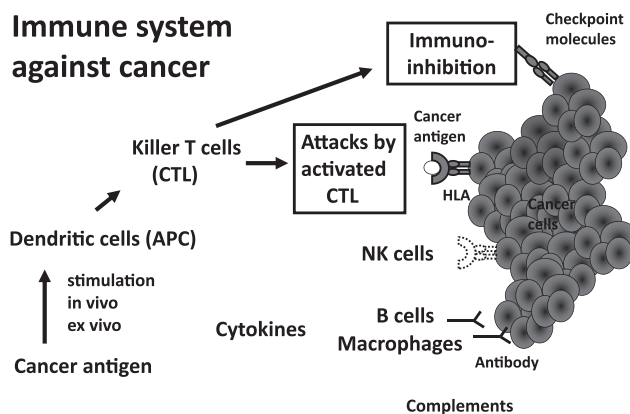


図4 がんに対する免疫（腫瘍免疫）と作用機序

腫瘍免疫には様々な細胞や液性因子が関与する。その中心は細胞障害性（キラー）T細胞（CTL）であり、がん細胞がHLA分子上に提示するがん関連抗原を標的にCTLががん細胞を攻撃する。がん関連抗原を樹状細胞ワクチンやペプチドワクチンとして刺激投与し、CTLを活性化することが、免疫療法の主な原理である。また、免疫担当細胞とがん細胞の間で直接的に免疫を抑制する機構があり、関与する免疫チェックポイント分子を阻害する治療も開発されている。

CTL; cytotoxic T lymphocytes, HLA; human leukocyte antigen, NK; natural killer

に、今後臨床応用がすすむと考えられるエフェクター細胞療法・免疫抑制阻害療法（2）にも触れる。

#### （1）がん関連抗原を用いた免疫療法（腫瘍ワクチン療法）

がん関連抗原を標的とした免疫療法には、樹状細胞を用いた免疫療法、自家腫瘍ワクチン、ペプチドワクチン療法に大別される。樹状細胞（dendritic cell; DC）を用いた免疫療法では、患者の末梢血から培養下にDCを誘導し、腫瘍細胞由来の抗原に暴露（パルス）する<sup>20</sup>。腫瘍ワクチンとして投与されたDCはリンパ節に移動して、CTLを活性化、腫瘍免疫を誘導する。グリオーマでのDCワクチンの臨床第I/II相試験では、その安全性のみが確認された<sup>21</sup>。自家腫瘍ワクチンでは、組織標本から抽出した腫瘍とアジュバントを投与する自家腫瘍ワクチン療法が開発され、膠芽腫12例を対象とした研究では、有効例はCR（complete response）1例、PR（partial response）1例であった<sup>22</sup>。

また、ペプチドワクチン療法のうちいくつかのもので、グリオーマでの有効性が確認されつつある。変異型EGFRv III産物を標的としたEGFRv IIIペプチドワクチン療法は、第I/II相を経て安全性と有効性が示された。その結果施行された多施設第II相試験では、初発膠芽腫21例に対し標準治療である放射線/テモゾロミド療法後にEGFRv IIIとKLH（keyhole limpet hemocyanin）アジュバントが投与され、有効性が認められた<sup>23</sup>。筆者らはWT1遺伝子産物を標的としたWT1ペプチドワクチン療法を開発し、再発膠芽腫21例に単独で投与する第II相試験を行い、PRが2例、再発からの無増悪生存期間の中央値は5ヶ月で、臨床的有効性を示した<sup>24</sup>。テモゾロミド標準治療と複合した第I相試験では、その安全性と免疫学的応答が確認された<sup>25</sup>。

その他に国内では、テーラーメイド型ペプチドカクテルワクチンとして、複数の抗原を標的にしたペプチドを、カクテル化して投与する試みが行われている。再発悪性グリオーマ12例

に対して、14種類のペプチドから患者毎に選択されたカクテルワクチンの第I相試験が行われ、PR2例、生存期間中央値は10.6ヶ月で、臨床的有効性が示された<sup>26)</sup>。

## (2) エフェクター細胞療法と免疫抑制阻害療法

エフェクター細胞療法として、T細胞輸注療法<sup>27)</sup>、T細胞受容体(TCR)遺伝子導入T細胞療法<sup>28)29)</sup>などが考案されている。また、免疫の抑制機構を阻害する免疫チェックポイント阻害療法では、CTLA-4やPD-1/PD-L1に対する抗体がすでに薬剤として開発されている<sup>19)</sup>。有害事象の点で、ほかの免疫療法には劣るが、グリオーマにおいて治験が進行中であり、その結果が期待されている。

## 2. 免疫療法における臨床的課題

免疫療法の効果判定は、放射線/化学療法とは異なり、即効性に乏しいため、新たな判定基準が模索されている<sup>30)</sup>。臨床試験の生物統計解析や試験デザインそのものも免疫療法に特化する必要があり、免疫学的モニタリングの確立、

バイオマーカーの検索や強力なアジュバントの開発など、免疫学的に残された課題も多い。

## 最 後 に

本総説では、2016年初頭の時点で、グリオーマに対する標準治療と考えられている治療法について述べ、その実際と問題点につき、本年にも改訂されるWHO新分類を念頭に置きながら詳述した。2015年には新たに導入された電場療法<sup>31)</sup>や陽子線治療、中性子捕捉療法(BNCT)などの放射線治療については、薬事承認や保険収載が未だであるなど諸問題があり、グリオーマでのデータが極めて少ないことから、ここでは割愛した。近い将来に標準治療として認められる可能性が高い免疫療法については原理および問題点などを総論的に述べた。グリオーマの標準治療はこれからもますます進化していくものと考えられるが、時代に応じた臨床試験の着実な遂行を、一臨床家として切に望むものである。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; Suppl., 43.
- 2) 橋本直哉, 加藤天美, 泉本修一, 吉峰俊樹. 脳神経外科領域における光線力学的診断, 治療の進歩. *レーザー研究* 2007; 35: 514-518.
- 3) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996.
- 4) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* Springer-Verlag; 2007; 114: 97-109.
- 5) Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society Of Neuropathology-Haarlem. International Society Of Neuropathology - Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 2014; 24: 429-435.
- 6) Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, Fink K, Souhami L, Laperriere N, Curran W, Mehta M. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31: 337-343.
- 7) Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, Rohde V, Oppel F, Turowski



- B, Woiciechowsky C, Franz K, Pietsch T; ALA-Glioma Study Group. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery* 2008; 62: 564-576.
- 8) Momota S, Narita Y, Miyakita Y, Shibui S. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2013; 15: 1445-1450.
- 9) Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jääskeläinen J, Ram Z. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol* 2003; 5: 79-88.
- 10) Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-4740.
- 11) Addeo R, Perri F, Parlato C, Della Vittoria G. ASCO 2013: bevacizumab and glioblastoma-a marriage dissolution? *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1871-1873.
- 12) Weller M, Yung WK. Angiogenesis inhibition for glioblastoma at the edge: beyond AVAGlio and RTOG 0825. *Neuro Oncol* 2013; 15(8): 971.
- 13) Muragaki Y, Akimoto J, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Nitta M, Maebayashi K, Saito T, Okada Y, Kaneko S, Matsumura A, Kuroiwa T, Karasawa K, Nakazato Y, Kayama T. Phase II clinical study on intraoperative photodynamic therapy with talaporfin sodium and semiconductor laser in patients with malignant brain tumors. *J Neurosurg* 2013; 119: 845-852.
- 14) Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, Miyakita Y, Ohno M, Collins VP, Kawahara N, Shibui S, Ichimura K. Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 267-276.
- 15) Hashimoto N, Ichikawa D, Arakawa Y, Date K, Ueda S, Nakagawa Y, Horii A, Nakamura Y, Abe T, Inazawa J. Frequent deletions of material from chromosome arm 1p in oligodendroglial tumors revealed by double-target fluorescence in situ hybridization and microsatellite analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 14: 295-300.
- 16) Oka Y, Tsuboi A, Taguchi T, Osaki T, Kyo T, Nakajima H, Elisseeva OA, Oji Y, Kawakami M, Ikegame K, Hosen N, Yoshihara S, Wu F, Fujiki F, Murakami M, Masuda T, Nishida S, Shirakata T, Nakatsuka S, Sasaki A, Udaka K, Dohy H, Aozasa K, Noguchi S, Kawase I, Sugiyama H. Induction of WT1 (Wilms' tumor gene)-specific cytotoxic T lymphocytes by WT1 peptide vaccine and the resultant cancer regression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13885-13890.
- 17) Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pagès F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- 18) Cheever MA, Allison JP, Ferris AS, Finn OJ, Hastings BM, Hecht TT, Mellman I, Prindiville SA, Viner JL, Weiner LM, Matrisian LM. The prioritization of cancer antigens: a national cancer institute pilot project for the acceleration of translational research. 2009; *Clin Cancer Res* 15: 5323-5337.
- 19) Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*; 331: 1565-1570.
- 20) Steinman RM and Banchereau J. Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 2007; 449: 419-426.
- 21) Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2004; 64: 4973-4979.
- 22) Ishikawa E, Tsuboi K, Yamamoto T, Muroi A, Takano S, Enomoto T, Matsumura A, Ohno T. Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. *Cancer Sci* 2007; 98: 1226-33.
- 23) Sampson JH, Heimberger AB, Archer GE, Aldape KD, Friedman AH, Friedman HS, Gilbert MR, Herndon JE 2nd, McLendon RE, Mitchell DA, Reardon DA, Sawaya R, Schmittling RJ, Shi W, Vredenburgh JJ, Bigner DD. Immunologic escape after prolonged progression-free survival with epidermal growth factor receptor variant III peptide vaccination in patients with newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4722-4729.
- 24) Isumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T,

- Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Nakatsuka S, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T. Phase II clinical trial of WT1 (Wilms tumor gene) peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma. *J Neurosurg* 2008; 108: 963-971.
- 25) Hashimoto N, Tsuboi A, Kagawa N, Chiba Y, Izumoto S, Kinoshita M, Kijima N, Oka Y, Morimoto S, Nakajima H, Morita S, Sakamoto J, Nishida S, Hosen N, Oji Y, Arita N, Yoshimine T, Sugiyama H. Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 707-716.
- 26) Terasaki M, Shibui S, Narita Y, Fujimaki T, Aoki T, Kajiwara K, Sawamura Y, Kurisu K, Mineta T, Yamada A, Itoh K. Phase I trial of a personalized peptide vaccine for patients positive for human leukocyte antigen-A24 with recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2011; 29: 337-344.
- 27) Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 269-281.
- 28) Gattinoni L, Powell DJ Jr, Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 383-393.
- 29) Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, Topalian SL, Kammula US, Restifo NP, Zheng Z, Nahvi A, de Vries CR, Rogers-Freezer LJ, Mavroukakis SA, Rosenberg SA. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006; 314: 126-129.
- 30) Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, Ellingson BM, Hashimoto N, Pollack IF, Brandes AA, Franceschi E, Herold-Mende C, Nayak L, Panigrahy A, Pope WB, Prins R, Sampson JH, Wen PY, Reardon DA. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e534-542.
- 31) Stupp R, Wong ET, Kanner AA, Steinberg D, Engelhard H, Heidecke V, Kirson ED, Taillibert S, Liebermann F, Dbal'ý V, Ram Z, Villano JL, Rainov N, Weinberg U, Schiff D, Kunschner L, Raizer J, Honnorat J, Sloan A, Malkin M, Landolfi JC, Payer F, Mehdorn M, Weil RJ, Pannullo SC, Westphal M, Smrcka M, Chin L, Kostron H, Hofer S, Bruce J, Cosgrove R, Paleologous N, Palti Y, Gutin PH. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomized phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2192-2202.

## 著者プロフィール



橋本 直哉 Naoya Hashimoto

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科 脳神経機能再生外科学（脳神経外科）・教授  
Professor and chairman, Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University Graduate School of Medicine

略 歴：1990年3月 京都府立医科大学卒業  
1990年5月 京都府立医科大学附属病院研修医  
1991年1月 済生会滋賀県病院などで臨床研修  
1996年3月 医学博士（京都府立医科大学）  
1996年7月 テキサス大学ヒューストン校（Clinical Fellow）  
1999年4月 京都府立医科大学助手  
2002年9月 財大阪脳神経外科病院医員  
2003年11月 大阪大学大学院医学系研究科助手  
2010年4月 大阪大学大学院医学系研究科講師  
2010年11月 大阪大学大学院医学系研究科准教授  
2015年7月 京都府立医科大学大学院医学研究科教授

専門分野：脳腫瘍外科（画像誘導手術）、脳卒中外科、脳腫瘍の免疫療法、てんかん外科

学会役員等：日本脳神経外科学会代議員、日本脳腫瘍学会理事、日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン作成委員会委員

ECFMG certificate (No. 0-444-496-4)

主な業績（2015年）：1. Okada H, Hashimoto N, Reardon DA et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol* 2015; 16: e534-42.  
2. Hashimoto N et al. Wilms tumor 1 peptide vaccination combined with temozolomide against newly diagnosed glioblastoma: safety and impact on immunological response. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64: 707-716.  
3. Hino A, Hashimoto N et al. Direct microsurgical embolectomy for acute occlusion of the internal carotid artery and middle cerebral artery. *World Neurosurg* 2015 [Epub ahead of print]  
4. Takano K, Kinoshita M, Hashimoto N et al. Different spatial distributions of brain metastases from lung cancer by histological subtype and mutation status of epidermal growth factor receptor. *Neuro Oncol* 2015 [Epub ahead of print]  
5. Kinoshita M, Hashimoto N et al. Development of a non-tissue adherent neurosurgical patty and an ex vivo testing system to evaluate adherent characteristics. *J Neurosurg* 2015; 122(5): 1180-4.  
6. Tamari K, Hashimoto N et al. Treatment outcomes using CyberKnife for brain metastases from lung cancer. *J Radiat Res* 2015; 56(1): 151-8.  
7. Arita H, Hashimoto N, Ichimura K et al. IDH1/2 mutation detection in gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2015; 32(2): 79-89.