

悪性グリオーマに対する術後放射線化学免疫療法

51例 3年間の randomized controlled study

柴田 尚武・森 和夫・森山 忠良*・田中 敬生**・萬木 二郎***

Randomized Controlled Study on the Effect of Adjuvant Immunotherapy with OK-432 on Malignant Gliomas

Shobu SHIBATA, Kazuo MORI, Tadayoshi MORIYAMA*, Keisei TANAKA** and Jiro MOROKI***

*Department of Neurosurgery, Nagasaki University, Nagasaki; *Department of Neurosurgery, National Nagasaki Central Hospital, Ohmura, Nagasaki; **Department of Neurosurgery, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu, Shizuoka; ***Department of Neurosurgery, Yamaguchi Prefectural Central Hospital, Hofu, Yamaguchi*

Abstract

During periods from January, 1981 to December, 1983, 51 patients (31 malignant astrocytomas, 17 glioblastomas, and others 3) were treated with radiochemotherapy using Nimustine hydrochloride, ACNU (group B) and radiochemoimmunotherapy with Picibanil®, OK-432 (group A) by randomized controlled study. Group A consisted of 24 patients and group B of 27 patients. The differences in the background of the two groups were not statistically significant. Survival curves of both groups were shown by the Kaplan-Meier method. The postoperative survival rate at 1 year and 2 years were 70% and 30%, respectively, equal in both groups, and the differences between groups A and B were not statistically significant by the Cox-Mantel test. The side effects by group B therapy were most prominent in the bone marrow, and severe leukopenia occurred. However, group A therapy suppressed leukopenia after 2 months. Immunological parameters, such as purified protein derivative skin reaction test did not change, but streptococcal Su-polysaccharide skin reaction test became positive after group A therapy.

Key words: malignant glioma, radiochemoimmunotherapy, randomized controlled study

I はじめに

悪性グリオーマに対する術後放射線治療に化学療法剤として ACNU, 免疫療法剤として OK-432 を併用した場合の有効性を厳密な比較試験法により正しく評価することを目的とした。1981年1月より関連3施設(浜松医療センター, 山口県立中央病院, 国立長崎中央病院)の脳神経外科と共同で, 悪性グリオーマ症例を手術後ただちに封筒法に

より A 群と B 群に無作為に振り分け, 該当する治療を行って多施設群間比較試験による検討を行い, 1983年12月までに51例を集計したので報告する。

II 方 法

天幕上の glioblastoma および malignant astrocytoma で初めて放射線治療を受ける症例を対象とし, 封筒法により2群に分別した。A 群は放射線計5,000~6,000 rad を局所

長崎大学脳神経外科 *国立長崎中央病院脳神経外科 **浜松医療センター脳神経外科 ***山口県立中央病院脳神経外科

Address reprint requests to: S. Shibata, M.D., Department of Neurosurgery, Nagasaki University, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852.

受稿 1984年6月13日 受理 1985年1月7日

照射, ACNU 2 mg/kg を第1週に one shot 静注後, 4週間の休止をおいて次のクールを繰り返し, OK-432を第2週より0.5 KEで3日間, ついで1.0 KEで3日間, さらに2.0 KEで連日皮内注射した. B群は放射線化学療法のみとした. 効果判定はB群を対照群とし, A群の成績を生存期間で評価した.

Table 1 Backgrounds of both groups*

Parameter	No. of cases		χ^2 -test
	Group A	Group B	
Age (year)			
-39	5	3	1.432 (DF=4) (NS)
-49	4	7	
-59	7	7	
-69	6	8	
70-	2	2	
Sex			
Male	12	14	0.017 (DF=1) (NS)
Female	12	13	
Histology			
Astrocytoma	14	17	0.508 (DF=2) (NS)
Glioblastoma	8	9	
Others	2	1	
Location			
Right	7	12	6.127 (DF=5) (NS)
Left	11	13	
Bilateral	4	1	
Central	0	1	
Others	2	0	
Clinical grade			
Subj. symptom only	1	2	3.551 (DF=4) (NS)
Focal signs	9	6	
Increased ICP	10	12	
Consciousness dist.	3	7	
Others	1	0	
Surgery			
Biopsy	4	5	4.533 (DF=4) (NS)
50% removal	4	11	
75% removal	12	7	
>95% removal	3	3	
Total removal	1	1	
Characteristics			
Diffuse	16	20	1.559 (DF=2) (NS)
Circumscribed	8	6	
Others	0	1	
Diameter (cm)			
0-	2	0	2.639 (DF=3) (NS)
3-	7	8	
5-	10	11	
7-	5	8	

*Group A: radiotherapy with Nimustine hydrochloride (ACNU) and Picibanil® (OK-432), group B: radiotherapy with ACNU. Subj. indicates subjective; ICP, intracranial pressure; dist., disturbance; DF, degree of freedom; NS, not significant.

III 結 果

1. 評価可能症例

1981年1月より1983年12月までの3年間に長崎大学で20例, 国立長崎中央病院で16例, 山口県立中央病院で3例, 浜松医療センターで12例, 計51例を集計し, A群24例, B群27例であった.

これら解析対象例の背景因子が均等に分布しているかを年齢, 性別, 病理診断, 腫瘍占拠部位, 臨床悪性度, 切除程度, 腫瘍の性状および大きさの8項目について検定したところ, Table 1に示すごとく全項目で有意差は認められず, 両群の背景因子が均等に分布していることが確かめられた. 各項目についてみると, 年齢は40, 50, 60才台が多く, 男女差はなく, malignant astrocytoma が glioblastoma の1.8倍を占め, 左大脳半球にやや多く分布した. 臨床的には巣症状, 頭蓋内圧亢進症状を示すものが多く, 手術はほとんどの症例で50%以上切除であり, 腫瘍は diffuse で直径5 cm前後のものが多かった.

2. 放射線, ACNU, OK-432による治療状況

放射線総照射量, ACNU 1回投与量, OK-432総投与量については両群間に差はなかった (Table 2). OK-432はほとんど入院中のみの使用で, 外来使用を実施した症例は少数であった. 放射線は総照射量5,000~6,000 rad, ACNUは1回投与量100 mg以上, OK-432は総投与量40 KE以上の症例が多く, またACNUは1~3回投与した

Table 2 Doses of radiation (total), ACNU (one shot), and OK-432 (total)

Treatment	No. of cases	
	Group A	Group B
Radiation (rad)		
0-3,999	0	0
4,000-4,999	3	3
5,000-5,999	11	17
6,000-	9	7
ACNU (mg)		
0-59	2	1
60-99	5	5
100-	17	21
OK-432 (KE)		
0-19.9	4	0
20.0-39.9	2	0
40.0-59.9	5	0
60.0-79.9	4	0
80.0-99.9	4	0
100.0-	5	0

KE stands for 'Klinische Einheit' (clinical unit).

症例が多かった。

3. 生存曲線

両群の生存率を Kaplan-Meier 法で算出し、生存曲線を示したものが Fig. 1 である。3 年までの両群の生存率 (overall survival) を Cox-Mantel test で検定したところ統計学的に有意差を認めず、両群とも 1 年生存率は 70%、2 年生存率は 30% であった。

Astrocytoma と glioblastoma に分けて両群の生存曲線を示したものが Fig. 2 である。いずれも両群の間に統計学的に有意差を認めず、astrocytoma では 1 年生存率 75%、3 年生存率 40% であり、glioblastoma では 1 年生存率 50% であった。

4. 宿主反応性

赤血球、白血球、リンパ球、単球、血小板数と TP, LDH, SGOT, SGPT 値の変動を調べた。両群間に有意差

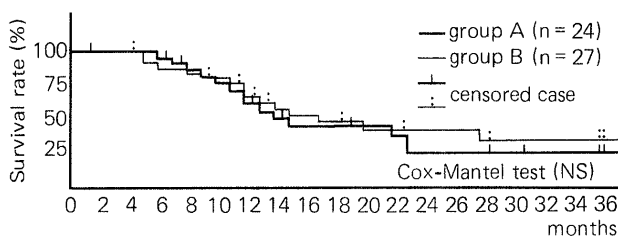


Fig. 1 Survival curves of malignant glioma (Kaplan-Meier method). For definition of groups A and B, see Table 1. Censored cases are those either alive halfway to the observation period or those lost to follow-up. Each vertical line, solid or dotted, represents one case. NS indicates not significant.

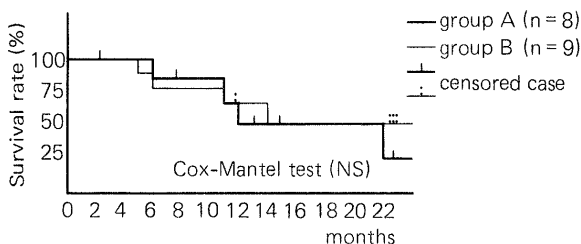
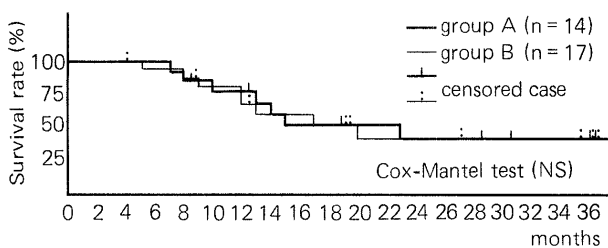


Fig. 2 Survival curves of malignant astrocytoma (upper) and glioblastoma (lower).

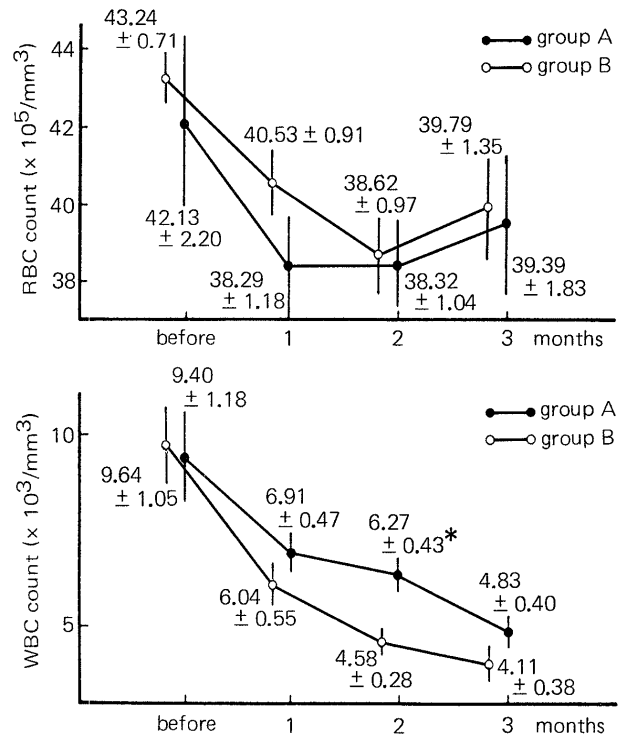


Fig. 3 Effect on red blood cells (RBC, upper) and white blood cells (WBC, lower) counts. * $P < 0.01$.

を認めたのは白血球数で、A 群では 2 カ月後の値が B 群に比し有意に高く、減少予防効果が認められた (Fig. 3)。しかし、他の値については両群間に有意差はなかった。

5. 皮膚反応

PPD 反応はディスポ PPD 液 0.05 μ g/0.1 ml を前腕屈側部皮内に接種し、48 時間後に発赤を測定した。本反応では両群とも変動に一定の傾向はみられなかった (Fig. 4)。

Su-PS 反応は溶連菌 Su 株より Slade の方法に準じて抽出した polysaccharide (Su-PS) 液を用い、その 20 μ g/0.1 ml を前腕屈側部皮内に接種し、24 時間後に発赤を測定した。本反応は溶連菌感染状態を把握するのに適している。A 群では上昇する症例がほとんどで、B 群と比較し有意差を認めた (Fig. 5)。

IV 考 察

1982 年の第 4 回脳腫瘍全国集計調査報告³⁾には 1969, 1970, 1971, 1972, 1974, 1975, 1976, 1977 年度入院患者の 5 年生存率がまとめられており、このなかで全グリオーマの術後放射線治療の 1 年および 5 年生存率はそれぞれ 67.6%, 23.8% である。一方、14 施設の脳神経外科による第一次 (1980 年 6 月 ~ 1982 年 5 月) 脳腫瘍併用療法 (放射線 + ACNU) 共同研究報告¹⁾によれば、評価可能 82 例 (放射線

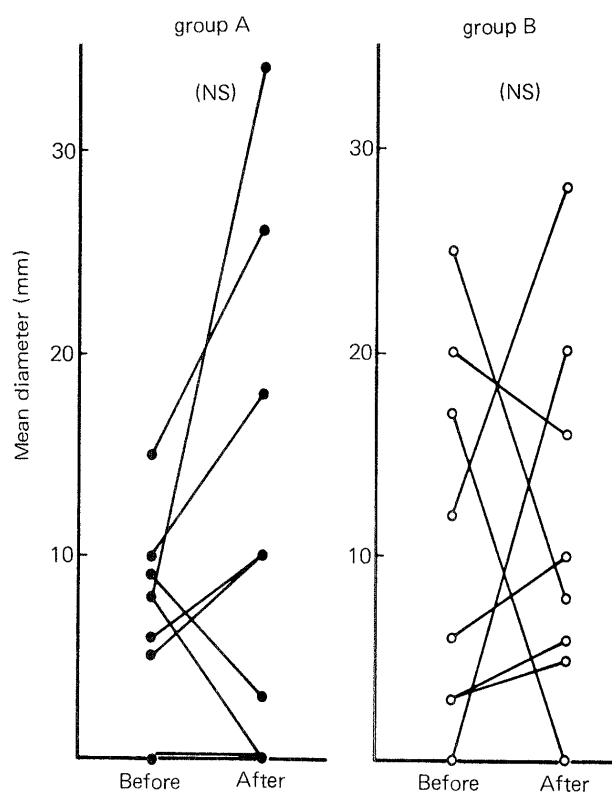


Fig. 4 Changes in purified protein derivative skin reaction test.

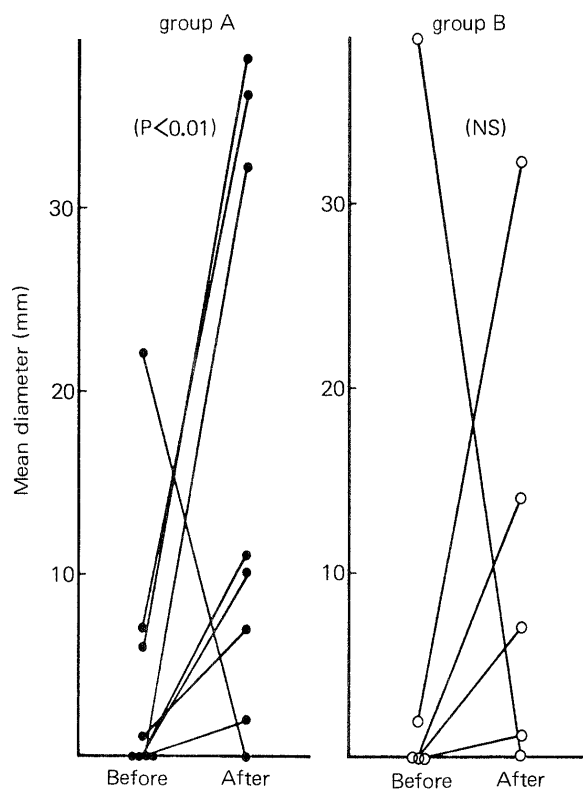


Fig. 5 Changes in streptococcal Su-polysaccharide skin reaction test.

のみ40例, 放射線+ACNU 42例)において抗腫瘍効果ならびに神経症状, performance statusの改善はACNU併用群で著明であり, また副作用, 特に白血球および血小板減少もACNU併用群で著明であったとされている. さらに, 21施設の脳神経外科による第一次(1978年6月~1980年7月)脳腫瘍免疫合併療法(放射線+ACNU, vincristine+OK-432)共同研究中間報告²⁾によれば, 術後放射線化学療法に加えてOK-432を併用した34例と放射線化学療法のみ28例の18ヵ月までの生存率はそれぞれ60%, 43%で, Cox-Mantel testで検定したところ5%の危険率で推計学的に有意差が認められている.

当教室でも1973年3月より1980年7月までに29例の天幕上グリオーマに術後放射線治療を行い, 1980年12月に調査したところ, 1年生存率は50%であった^{4,5)}. 今回の共同研究でも全グリオーマの1年および2年生存率は両群ともそれぞれ70%, 30%であり, 有意差を認めなかった. また, astrocytomaとglioblastomaに分けて両群の生存曲線を調べてみても両群間に統計学的に有意差を認めなかった. ただ, A群でリンパ球の増加は認められなかったが, 放射線化学療法の副作用としてもっとも顕著である白血球減少が2ヵ月後の時点でB群に比べ有意に抑制されていたのは望ましいことであった.

V ま と め

悪性グリオーマに対する術後放射線化学免疫療法の有効性を厳密な比較試験法により正しく評価するために, 症例を封筒法によりA群(放射線+ACNU+OK-432)とB群(放射線+ACNU)に分別し, B群を対照群としてA群の成績を生存期間で評価した. 1981年1月より1983年12月までに集計したA群24例, B群27例の計51例において1・2・3年生存率では両群間に有意差は認めなかった. ただし, A群では白血球減少に対しB群と比べ有意な予防効果が認められた.

本論文の要旨は, 第25回日本神経学会総会(1984年5月, 札幌)において発表した.

文 献

- 1) 阿部 弘: 第一次共同研究報告. 第3回脳腫瘍懇話会記録集. 1982, pp 87-95
- 2) 脳腫瘍免疫療法研究会: 第一次脳腫瘍免疫合併療法共同研究中間報告. 東京, 中外製薬, 1980, 5 pp
- 3) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告 Vol. 4 (1969, 1970, 1971, 1972, 1974, 1975, 1976, 1977). 東京, 厚生省, 1982, 84 pp
- 4) 柴田尚武: グリオーマに対する術後放射線, 同調化放射線化

学, 放射線化学免疫療法の検討 —ACNU を中心として—.

Progress in Medicine 2: 1237-1246, 1982

- 5) 柴田尚武, 酒井 淳, 福嶋政昭, 森 和夫: 神経膠腫の治療成績 —術後放射線療法と同調化化学放射線療法—. 長崎医学会誌 56: 1-6, 1981

[別刷請求先: 〒852 長崎市坂本町7-1, 長崎大学脳神経外科, 柴田尚武]