

## Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial

Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO

Lancet Oncol 10 : 459-466, 2009

30年以上の間、初発神経膠芽腫の患者に対して、術後の放射線療法が標準的に行われてきた。術後の放射線療法は、有意に生存期間を延長させたが、その期間は短いままである。ニトロソウレアを基剤とした化学療法を追加しても、効果はわずかなものであった。2004年にEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)とNational Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC)が、神経膠芽腫において、放射線療法にtemozolomide (TMZ)を併用することで、放射線単独療法と比較し、生存期間が延長し、2年後の生存率が上昇することを報告した。本論文はこの報告の5年以上の長期フォローアップの結果をまとめたものである。

2000年8月17日から2002年3月22日までに、573名の初発神経膠芽腫の患者を登録し、286名を放射線単独療法群、287名をTMZ併用放射線療法群に割り当てた。206名の患者から腫瘍組織を得て、methyl-guanine methyl transferase gene (MGMT)のプロモーター領域のメチル化をmethylation specific PCRを用いて特定した。

フォローアップの5年間に、放射線単独群で97%の患者が亡くなり、TMZ併用放射線療法群で89%の患者が亡くなった。非再発率については、放射線単独療法群で、2年後1.8%、3年後1.3%、4年後1.3%、5年後1.3%、TMZ併用放射線療法群で、2年後11.2%、3年後6.0%、4年後5.6%、5年後4.1%であった。生存率については、放射線単独療法群で、2年後10.9%、3年後4.4%、4年後3.0%、5年後1.9%、TMZ併用放射線療法群で、2年後27.2%、3年後16.0%、4年後12.1%、5年後9.8%であった。5年間のフォローアップにおいて、TMZ併用放射線療法群は、放射線単独療法群と比較して有意に生存期間の延長を認めた。MGMTのプロモーター領域のメチル化は、放射線療法にTMZを併用することで得られる効果を予測するための、最も強い予測因子であった。

【コメント】2004年のEORTCとNCICからの報告以降、神経膠芽腫に対する術後治療は、TMZを併用した放射線療法が標準的な治療となっている。本論文はTMZを併用した放射線療法の長期フォローアップの結果をまとめたものである。現在の神経膠芽腫に対する標準治療の長期成績を知ることができる。

(荻野暁義 日本大学医学部脳神経外科)

## Combination therapy with normobaric oxygen (NBO) plus thrombolysis in experimental ischemic stroke

Fujiwara N, Murata Y, Arai K, Egi Y, Lu J, Wu O, Singhal AB, Lo EH

BMC Neuroscience 10 : 79, 2009

ラット中大脳動脈塞栓モデルを用いて、正常圧酸素(Normobaric Oxygen : NBO)療法がtPA治療に及ぼす影響を検討している。高血圧自然発症ラットを用い、自家血による塞栓子を中大脳動脈に注入し、塞栓子注入1時間後に、①30%酸素+生理食塩水(Air+Saline)、②100%酸素+生理食塩水(NBO+Saline)、③30%酸素+tPA(Air+tPA)、④100%酸素+tPA(NBO+tPA)を投与する4群に分け、脳梗塞体積、出血量および脳浮腫の程度を検討している。tPAを投与した群(Air+tPA :  $201 \pm 78 \text{ mm}^3$ 、NBO+tPA :  $138 \pm 30 \text{ mm}^3$ )では、Air+Saline ( $379 \pm 57 \text{ mm}^3$ )と比較して有意に脳梗塞体積が縮小していた( $p < 0.05$ )。NBOを施行した群と30%酸素投与群を比較すると(NBO+Saline :  $309 \pm 58 \text{ mm}^3$  vs Air+Saline、NBO+tPA vs Air+

tPA) NBO施行群で、脳梗塞体積は縮小する傾向がみられたが有意ではなかった。出血量では、各群に有意な差はみられなかったが、tPAを投与した群で出血量が増加する傾向がみられた。脳浮腫に関しても各群で明らかな差を認めなかった。本研究において著者は、NBO療法で脳梗塞体積、出血量および脳浮腫の有意な変化は認められないものの、脳梗塞に対するtPA治療において悪影響は及ぼさないであろうと述べている。

【コメント】脳卒中に対する酸素療法は確固たるエビデンスがなく、「脳卒中治療ガイドライン2009」でも、脳卒中に対する酸素投与は明らかな低酸素血症がある場合を除きルーチンで投与すべきでないと述べられている。しかし、Henningerら(*J Cereb Blood Flow Metab*, 2009)は、ラット塞栓モデルを用いてtPA投与前から酸素投与を開始することにより、酸素を投与しない群と比較して有意に脳梗塞体積が縮小することを報告している。その他、ヒトの脳卒中における酸素療法の効果も散見される。正常圧酸素療法は簡便で安全性も高いと考えられる。また、病院到着前より開始可能という利点が存在する。今後、投与時期などの検討を行うことにより、正常圧酸素療法の有益性が見出されるかもしれない。

(村田佳宏 日本大学医学部脳神経外科)