膠芽腫はなぜ難治なのか？—克服への可能性—

植木 敬介

獨協医科大学脳神経外科・総合がん診療センター

Untying the Gordian Knot: Why Glioblastomas are Still Incurable, and How Can We overcome the Hurdles

Keisuke Ueki, M.D.

Department of Neurologic Surgery, Dokkyo Medical University, Dokkyo Medical University Hospital Comprehensive Cancer Center

We are currently observing a plethora of new anti-cancer drugs which represent the fruits of extensive cancer research conducted over the past several decades. Some of these novel drugs can help achieve practical cure in hitherto deadly cancers. On the other hand, the prognosis of glioblastoma still remains one of the worst. This may be a good time to reflect on the reasons and the underlying mechanisms of such poor prognoses in glioblastomas. Some of the obvious reasons include the location, the highly invasive nature, and resistance to radiation, chemotherapy, and immunotherapy. Several novel therapeutic strategies are being developed to overcome these obstacles. Here we analytically summarize this topic.

(Received November 27, 2019; accepted December 26, 2019)

Key words: glioblastoma, treatment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29: 198–203, 2020

はじめに

すべての悪性腫瘍の中でも、膠芽腫 (glioblastoma) は最も難治で予後の悪い“脳の癌 (brain cancer)”として一般にも知られている。他の癌に比べれば頻度は少ないものの、米国の John McCain 上院議員や Edward Kennedy 上院議員などの著名人が、“brain cancer-glioblastoma”のために短い闘病生活の末に亡くなったことでも最近また注目を浴びた。髄芽腫や胚細胞腫などの他の悪性脳腫瘍においては、過去 30 年ほどの間で予後が著明に改善してきたものもあるが、膠芽腫の治療と予後はそれに比べると改善が乏しい。ここでは、膠芽腫がなぜ難治なのか、その克服への展望はどうなっているのかの現状を分析、

提示してみる。

「治癒」が難しいのは膠芽腫だけではない

「難治」という言葉は文字どおり治癒が難しいということであるが、冷静に考えればこれは膠芽腫だけでなく、びまん性神経膠腫全体にいえることである。2016 年に更新された WHO 分類では、びまん性神経膠腫の診断に遺伝子変異の情報が取り入れられたが、この分類において最も予後がよい IDH 変異 (+)・1p/19q 共欠失を示す乏突起膠腫でさえ、10 年生存率は 50% に届いておらず、「治癒」できているわけではない¹⁾。一方、IDH 変異 (-) の膠芽腫の 5 年生存率は数%、10 年生存率はほぼゼロ

連絡先: 植木敬介, 〒321-0293 下都賀郡壬生町大字北小林 880 獨協医科大学脳神経外科

Address reprint requests to: Keisuke Ueki, M.D., Department of Neurologic Surgery, Dokkyo Medical University, 880 Kitakobayashi, Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293, Japan

で、あらゆる癌の中でも確かに最も予後が悪い。開き直るようだが、現時点でそのような悪性腫瘍に「治癒」という言葉はほぼ現実的ではない目標に見える。では、現実的な目標はというと、診断、治療にさまざまなイノベーションを導入することで、生存率を少しずつ、しかし明確に改善していくことであろうと思われる。

治癒に至る道とは？

「治癒」と宣言できる状態とは、2つのパターンがある。1つは腫瘍細胞がすべて体内からなくなることで、早期癌の完全摘出や強力な化学療法、あるいは免疫系の働きを通じて達成される可能性がある。もう1つは、腫瘍の増殖がきわめて長い間にわたって抑制される場合である。腫瘍細胞が残っていても構わないが、それが人の自然な寿命に相当する時間、何も症状を出さない程度に増殖抑制されれば、実用的な意味では「治癒」と同じことである。このようなパターンの典型例は慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia: CML）である。BCR-ABL チロシンキナーゼを選択的に阻害するイマチニブ（Gleevec）を投与し続けることで、9割以上の確率でほぼ完全に腫瘍の増殖を抑えることができるようになった。薬を中止すれば再燃するので、腫瘍細胞はなくなったわけではないが、投与を続けていけば、治癒しているのと同じである。

膠芽腫においても「治癒」を目指すのであればこの2つのうちどちらかの目標を達成しなければならない。それを困難にしている理由を整理してみることは大事である。

外科治療の挑戦

膠芽腫がきわめて浸潤性の高い腫瘍であること、さらには肉眼的に異常と思われる領域の摘出では再発を免れないことは早くから知られていた。現在の標準的手術は“可及的最大摘出（maximal safe resection）”であるが、過去にはもっと積極的な摘出が試みられている。Dandy³⁾は1923年に、すでに左片麻痺を呈している膠芽腫と思われる患者5例に対して半球切除（hemispherectomy）を施行した報告をしているが、すべて3年以内に再発で死亡し、外科手術での治癒が難しいことを示している。1933年にはGardner⁵⁾がgliomaに対してhemispherectomyを行い、長期再発を防いだことを報告しているが、この腫瘍の組織は典型的なoligodendrogliomaで、おそらく1p/19q co-deletionを有するものと思われる。

もともと長期生存が期待できるこの腫瘍にhemispherectomyを行うことは、現在の医療としては許されない。1961年には後に熊本大学の学長になられた松角先生がMayo Clinicにおいてgrade III, IVのastrocytoma 100例の剖検脳を検討し、16例で脳幹や視床の主座、32例で反対側の大脳半球に浸潤、さらに16例では脳幹や視床に浸潤が認められ、拡大手術の適応はない患者であったと報告している。優位半球の手術は不可能であることを考えると、半球切除の意味がありそうなのは20%以下で、それも重大な神経症状を覚悟しなければならないという結論を述べている⁷⁾。このような歴史を経て、膠芽腫に対する究極の積極手術である半球切除は適応がない、というコンセンサスに至っている。

一方で、ナビゲーション、術中MRI、覚醒下手術などのさまざまな技術によって、膠芽腫の摘出を安全な範囲で最大化する試みが過去20年ほどの間に進められた。2011年にはMRIで造影される部分（contrast-enhancing lesion）を摘出できた割合と生命予後の相関をみると、摘出率90%、95%、98%、100%と徐々に予後がよくなっているというSanaiら¹¹⁾の論文が発表された。手術摘出と予後の相関をみたこのような研究はランダム化された試験ではないので、常にバイアスの問題はあるが、このような結果に基づいて、手術の目標は、「可能ならば造影病変の100%摘出」というのがコンセンサスになっている。一方、100%摘出できた症例でも3年生存率は10%で、治癒するわけではないことは明らかである。近年では、造影病変を超えた“supra-total resection”を追求するというグループがみられるようになり、再びaggressive surgical resectionの方向へ向かっている感もあるが、一定の予後改善に寄与する可能性はあるが、「治癒摘出」という点からは先に述べたように「いつか来た道」であり、外科治療の積極化のみで「治癒」を目指すのは不可能といわざるを得ない。

術後療法に対する抵抗性のメカニズム

外科的な摘出で治癒が望めない以上、術後の残存腫瘍に対する治療で治癒を追求するしかない。現在は放射線治療と化学療法がその術後治療の主体になっている。しかし、膠芽腫はこれらにも抵抗性が高く、腫瘍細胞をゼロにすることはできていない。

「抵抗性」には2つのタイミングがある。1つは最初から完全には効かないという初期抵抗性（primary resistance）で、もう1つは、最初は効果があるが新たな抵抗性のメカニズムを獲得して再発する、獲得抵抗性

(acquired resistance) である。

膠芽腫における primary resistance のメカニズムとして提唱されているのはグリオーマ幹細胞の存在と、それを支える微小環境 (niche) の存在である。グリオーマ幹細胞についてはここでは詳細に述べないが、要するに膠芽腫を構成している腫瘍細胞の一部に、①神経幹細胞に類似したような未分化な状態を維持し、②ゆっくりと分裂し、③さまざまな薬物の作用に抵抗性を示す性質をもち、④1 個の細胞から多彩な組織形態を有する腫瘍を形成し得る、という細胞が一定数存在し、これが再発の原因になるという理論である。このような細胞が維持されるための環境が niche と呼ばれる環境で、低酸素状態や TGF β の活性などが条件として提唱されている¹³⁾。

放射線治療の挑戦

術後初期治療で腫瘍細胞をゼロに近づけるためには、治療強度を上げるとするのが最も明快なやり方である。当然、正常脳に対する障害を防ぎながら、ということになり、多分割照射や高精度照射などさまざまな照射法が試みられてきたが有効な結果は出ていない。さらに東京大学のグループは 80~90 Gy の強力な照射を試みたが、結果は生命予後の改善はなく、副作用のみが強くなって、この方法も頓挫した¹⁶⁾。広く浸潤する腫瘍をすべて高線量で治療することは、通常の照射ではやはり限界がある。1951 年に初めて脳腫瘍に行われたホウ素中性子補足療法 (boron neutron capture therapy: BNCT) は、正常細胞にはほとんど影響がない、という理論の下に行われたが、やはり副作用は大きく、いったん諦められていたが、投与するホウ素化合物の改良などを経て、近年再び日本を中心に臨床試験が行われている⁸⁾。どこまで理論どおりに腫瘍細胞を選択的に殺傷できるか、どの程度深部の病変に到達できるかがポイントで、その成否はここにかかっていると思われる。

化学療法の挑戦

悪性腫瘍の化学療法・薬物療法は、近年急速に進歩がみられている分野であるが、膠芽腫に関していえば、その生命予後に関する効果が明確に示されているのは 2006 年に保険収載されたテモゾロミドだけである。血管新生阻害剤のベバシズマブは腫瘍血管を正常化させることによって浮腫の減少、症状緩和には有効であるが、おそらく腫瘍細胞を殺傷する効果はなく、生命予後は改善しないことが知られている。したがって、現時点で「化

学療法抵抗性」という場合は、「テモゾロミド抵抗性」とほぼ同義であるといってもいい。

Primary resistance の克服を目指すには、白血病の治療のように、腫瘍細胞を絶滅させるために初期治療を強化するという手法が考えられる。膠芽腫では有効な薬剤が 1 つしかないので、多剤併用療法が適用できず、テモゾロミドの作用をいかに強くするか、という方向に行かざるを得ない。この方向性に沿って、テモゾロミドの増量療法や、その作用を増強させるという実験結果に基づいたインターフェロン併用療法が試みられたが、いずれも効果はなく、この路線は行き詰まっている⁶⁾¹⁷⁾。

もう 1 つの方向性は、腫瘍幹細胞に特異的に作用する治療を開発しようという試みで、北中らは JNK 阻害剤を使用することでグリオーマ幹細胞を制御する方法を提唱している。効果はどうか、期待される場所である⁹⁾。

テモゾロミドに対する抵抗性の獲得を理解するには、腫瘍の不均一性 (heterogeneity) と、テモゾロミドの薬効メカニズム、という 2 つの観点が重要である。

膠芽腫に限らず、多くの癌は数多くの異なる遺伝子異常をもった腫瘍細胞の集合体であって、その多くは薬剤に感受性があっても、ごく少数の細胞は、薬剤の効果を妨げる遺伝子異常をもっている可能性があり、それが結果的に生き残って、再発の原因になる。ただ、この heterogeneity は現象としては理解できても、それを直接克服する手段は今のところみえない。

一方、テモゾロミドの薬効からは克服の糸口が垣間みえる。テモゾロミドはアルキル化剤で、グアニン塩基をメチル化し、これがミスマッチと認識されるために修復酵素が働くが、メチル基のため修復ができず、結果的に細胞死をもたらす。しかし、ミスマッチ修復遺伝子が不活化されれば細胞は生き残ることになり、テモゾロミド耐性を獲得する¹²⁾。この現象は実際に再発神経膠腫で起こっていることが確認されている。すなわち、テモゾロミドを投与し続けることは、ミスマッチ修復遺伝子の機能欠失細胞がより有利になる環境を与え続けていることになる。再発腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子の不活化は、ゲノム全体で遺伝子複製の際のミスが修復されないという状況を作り出し、その結果遺伝子変異の数が異常に多い hypermutator の出現につながる事が判明している²⁾。このようなメカニズムで出現した再発腫瘍は免疫原性が高くなっていることは他の癌種では知られており、膠芽腫においてもそのような性質がある可能性もある。

細胞がテモゾロミドによるアルキル化を修復するもう 1 つの経路はアルキル化された塩基を切除して修復する

メカニズムで、これには PARP [poly (ADP-ribose) polymerase] という酵素の作用が必要である¹²⁾。この酵素が阻害されればテモゾロミドによる細胞障害性を強化することになるので、再発腫瘍の治療の1つの方向性として検討がなされている。

増殖抑制は可能か？

膠芽腫がきわめて悪性である理由の1つは増殖の速さにある。多くの膠芽腫は、発見されればすぐに治療されるので、自然経過をみることはほとんどなくなったが、まれにその経過がつかまることがある。われわれも悪性転化して膠芽腫になったと思われる腫瘍が、1カ月の間にほとんど目に見えない状態から直径数 cm の腫瘍になったのを経験したことがある。このように速い増殖は、凄まじい勢いで heterogeneity の獲得にもつながり、治療をいっそう困難にもする。近年癌の薬物療法で目覚ましい成果を挙げているチロシンキナーゼ阻害剤をはじめとするさまざまな分子標的薬は、増殖シグナルを抑えることにより腫瘍の発育速度を抑え、腫瘍の消退を誘導するものである。膠芽腫に対して同様な効果を示す薬剤があれば有効な治療となるはずである。The Cancer Genome Atlas で示された包括的な遺伝子解析からは、膠芽腫においては PIK3K の活性亢進が必須の現象であることが示されたが、そのメカニズムにはさまざまなパターンがあり、これまで行われた分子標的薬の治療では、その活性を抑えて腫瘍の増殖を抑制し生命予後を改善する、という結果は得られていない。その原因の1つは、おそらくすでに腫瘍内の不均一性が著明で、単一の分子を標的にした治療が全体に効果を及ぼせないか、新たな遺伝子異常が次々に生まれるためにすぐに耐性を付与する遺伝子異常が出現する、という状況だろう。もし増殖抑制が可能になるとすれば、個々の腫瘍において増殖に必須となっている、いわゆるドライバー遺伝子異常が同定できて、それを制御するか、あるいは多数の分子を一斉に複数の薬剤で標的とすることを狙うか、という方法になると思われる。いずれの場合も、個々の腫瘍においてどのような分子メカニズムが腫瘍を成立させているかを判定しなくてはならず、これは現在推し進められている癌ゲノム医療の方向性と一致する。

免疫療法の可能性

本庶 佑先生のノーベル医学生理学賞もあり、その重要性が脚光を浴びたのが、癌免疫を操作する免疫療法で

ある。Nivolumab や pembrolizumab などの免疫チェックポイント阻害剤は、癌細胞が獲得した免疫抑制機構を阻害する薬剤で、さまざまな癌で有効性が示され、保険適応になる癌種も拡大されてきた。しかし、再発や初発の膠芽腫を対象とした臨床試験 (CheckMate 試験) においては、効果は認められず、今のところ残念な結果になっている¹⁰⁾。脳では免疫担当細胞が他の組織に比べて到達しにくい組織であることがその原因なのか、あるいは膠芽腫においては免疫原性の提示が著明でないのか、はっきりとした理由はまだわかっていない。一方で、免疫チェックポイント阻害剤は、遺伝子変異の数が多い腫瘍、すなわち tumor mutation burden の高い (TMB-high) 腫瘍においてより有効性が認められることがわかっており、膠芽腫の中でもそのような腫瘍に絞った場合の有効性の可能性は残っているかもしれない。

もう1つの可能性はウイルスを用いた免疫療法である。Duke 大学の Bigner らのグループは、再発の膠芽腫に対して改変型ポリオウイルスを局所注入して CD155 を強制発現させることによって免疫を活性化させるという、一種のワクチン療法を行った結果、有望な結果が得られたという報告を行った⁴⁾。また、東京大学医科学研究所の藤堂らは、腫瘍細胞の中だけで増殖して腫瘍細胞を破壊するという改変型のヘルペスウイルス (G47Δ) を、やはり局所投与方法で再発膠芽腫の治療研究を行っている。これも、破壊された腫瘍細胞が惹起する免疫賦活作用が治療効果の重要な部分を担っており、“oncolytic immunotherapy”ということもできる。真の効果は、これからまだ証明されていかなければならないが、治癒へ向かう可能性は示されている¹⁵⁾。

新たなパラダイムとしての TTF

Tumor Treating Field (TTF) による電場療法は、まったく新たな治療パラダイムの治療機器で、第Ⅲ相比較試験で生命予後改善効果がみられたとして近年保険収載された¹⁴⁾。現在は phase IV の市販後調査が行われているが、少なくとも治癒を期待させるような効果は得られていないようである。治療強度が十分でないのかもしれない。これを強化できるのか、特に効果を示すようなサブグループがあるのかどうか、など、今後の経験の蓄積を元に何らかの改善を期待したい。

まとめ—「ゴルディアスの結び目」は解けるか?—

膠芽腫が難治である理由は、浸潤性の腫瘍で、脳という特殊性からも完全摘出が不可能であること、残存腫瘍に対する術後治療の手段である放射線、化学療法に対する抵抗性があり、完全に腫瘍を殺すことができないこと、が2つの大きな理由である。加えて、高い増殖性と腫瘍内の不均一性は、課題をさらに困難にしている。やはり外科手術の限界は明らかで、治癒を目指すには、もっと有効な術後の治療を開発するしかない。

「ゴルディアスの結び目」の伝説をご存知だろうか? 古代アナトリア (現在のトルコの辺り) にあったフリギアという王国の都の神殿には、かつての王ゴルディアスが残した、柱と牛車^{なぐさ}の轡をくくりつけた複雑な結び目があって、「この結び目を解くことができた者はアジアの王になる」という予言があった。何百年も解くことができずにいたところに、遠征中のアレクサンドロス大王が訪れ、これを解こうとしたが、やはりあれこれやってもうまくいかない。すると大王はおもむろに自分の剣を持ち出して、一刀両断、結び目を断ち切ってしまった。その途端に雷鳴が轟いて、予言どおり、アレクサンドロスがアジアの王になった、という話である。以来、「ゴルディアスの結び目」は解けない難問、の意味で用いられている。膠芽腫の治癒も今のところなかなか解けそうな問題にはみえないが、これを解くためには、やはり地道にいろいろ引っ張ってはほどこうとする努力を続ける、という方向と、誰も思いつかなかったような新たなパラダイムの治療法で一刀両断、という方向があるのかもしれない。ただ、いつかは解ける、というのが信念であり、希望でもある。

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。
本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M, Morozova O, Robertson AG, Nouchmeh H, Laird PW, Cherniack AD, Akbani R, Huse JT, Ciriello G, Poisson LM, Barnholtz-Sloan JS, Berger MS, Brennan C, Colen RR, Colman H, Flanders AE, Giannini C, Grifford M, Iavarone A, Jain R, Joseph I, Kim J, Kasaian K, Mikkelsen T, Murray BA, O'Neill BP, Pachter L, Parsons DW, Sougnez C, Sulman EP, Vandenberg SR, Van Meir EG, von Deimling A, Zhang H, Crain D, Lau K, Mallery D, Morris S, Paulauskis J, Penny R, Shelton T, Sherman M, Yena P, Black A, Bowen J, Dicostanzo K, Gastier-Foster J, Leraas KM, Lichtenberg TM, Pierson CR, Ramirez NC, Taylor C, Weaver S, Wise L, Zmuda E, Davidsen T, Demchok JA, Eley G, Ferguson ML, Hutter CM, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, Sheth M, Sofia HJ, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Ayala B, Baboud J, Chudamani S, Jensen MA, Liu J, Pihl T, Raman R, Wan Y, Wu Y, Ally A, Auman JT, Balasundaram M, Balu S, Baylin SB, Beroukhir R, Bootwalla MS, Bowlby R, Bristow CA, Brooks D, Butterfield Y, Carlsen R, Carter S, Chin L, Chu A, Chuah E, Cibulskis K, Clarke A, Coetzee SG, Dhalla N, Fennell T, Fisher S, Gabriel S, Getz G, Gibbs R, Guin R, Hadjipanayis A, Hayes DN, Hinoue T, Hoadley K, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones S, Jones CD, Kucherlapati R, Lai PH, Lander E, Lee S, Lichtenstein L, Ma Y, Maglinte DT, Mahadeshwar HS, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson ML, Mieczkowski PA, Moore RA, Mose LE, Mungall AJ, Pantazi A, Parfenov M, Park PJ, Parker JS, Perou CM, Protopopov A, Ren X, Roach J, Sabetdot TS, Schein J, Schumacher SE, Seidman JG, Seth S, Shen H, Simons JV, Sipahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatozzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, McLendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, Scarpacci L, Schilero C, Senecal K, Shimmel K, Shurkhay V, Sifri S, Singh R, Sloan AE, Smolenski K, Staugaitis SM, Steele R, Thorne L, Tirapelli DP, Unterberg A, Vallurupalli M, Wang Y, Warnick R, Williams F, Wolinsky Y, Bell S, Rosenberg M, Stewart C, Huang F, Grimsby JL, Radenbaugh AJ, Zhang J : Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med* 372 : 2481-2498, 2015.
- 2) Choi S, Yu Y, Grimmer MR, Wahl M, Chang SM, Costello JF : Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro Oncol* 20 : 1300-1309, 2018.
- 3) Dandy WE : Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia : Preliminary report. *JAMA* 90 : 823-825, 1925.
- 4) Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE 2nd, Beaubier N, Bolognesi DP, Friedman AH, Friedman HS, McSherry F, Muscat AM, Nair S, Peters KB, Randazzo D, Sampson JH,

- Vlahovic G, Harrison WT, McLendon RE, Ashley D, Bigner DD : Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med* **379** : 150-161, 2018.
- 5) Gardner WJ : Removal of the right cerebral hemisphere for infiltrating glioma—report of a case. *JAMA* **101** : 823-826, 1933.
 - 6) Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, Armstrong TS, Wefel JS, Won M, Blumenthal DT, Mahajan A, Schultz CJ, Erridge S, Baumert B, Hopkins KI, Tzuk-Shina T, Brown PD, Chakravarti A, Curran WJ Jr, Mehta MP : Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma : a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* **31** : 4085-4091, 2013.
 - 7) Matsukado Y, Maccarty CS, Kernohan JW : The growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. *J Neurosurg* **18** : 636-644, 1961.
 - 8) Miyatake SI, Kawabata S, Hiramatsu R, Kuroiwa T, Suzuki M, Ono K : Boron neutron capture therapy of malignant gliomas. *Prog Neurol Surg* **32** : 48-56, 2018.
 - 9) Okada M, Kuramoto K, Takeda H, Watarai H, Sakaki H, Seino S, Seino M, Suzuki S, Kitanaka C : The novel JNK inhibitor AS602801 inhibits cancer stem cells in vitro and in vivo. *Oncotarget* **7** : 27021-27032, 2016.
 - 10) Omuro A, Vlahovic G, Lim M, Sahebjam S, Baehring J, Cloughesy T, Voloschin A, Ramkissoon SH, Ligon KL, Latek R, Zwirter R, Strauss L, Paliwal P, Harbison CT, Reardon DA, Sampson JH : Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma : results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro Oncol* **20** : 674-686, 2018.
 - 11) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS : An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* **115** : 3-8, 2011.
 - 12) Sarkaria JN, Kitange GJ, James CD, Plummer R, Calvert H, Weller M, Wick W : Mechanisms of chemoresistance to alkylating agents in malignant glioma. *Clin Cancer Res* **14** : 2900-2908, 2008.
 - 13) Schiffer D, Annovazzi L, Casalone C, Corona C, Mellai M : Glioblastoma : Microenvironment and niche concept. *Cancers (Basel)* **11**, 2018.
 - 14) Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idhah A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z : Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma : A randomized clinical trial. *JAMA* **318** : 2306-2316, 2017.
 - 15) Taguchi S, Fukuhara H, Todo T : Oncolytic virus therapy in Japan : progress in clinical trials and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* **49** : 201-209, 2019.
 - 16) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, Tago M, Todo T : High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma : a historical comparison. *Lancet Oncol* **6** : 953-960, 2005.
 - 17) Wakabayashi T, Natsume A, Mizusawa J, Katayama H, Fukuda H, Sumi M, Nishikawa R, Narita Y, Muragaki Y, Maruyama T, Ito T, Beppu T, Nakamura H, Kayama T, Sato S, Nagane M, Mishima K, Nakasu Y, Kurisu K, Yamasaki F, Sugiyama K, Onishi T, Iwadate Y, Terasaki M, Kobayashi H, Matsumura A, Ishikawa E, Sasaki H, Mukasa A, Matsuo T, Hirano H, Kumabe T, Shinoura N, Hashimoto N, Aoki T, Asai A, Abe T, Yoshino A, Arakawa Y, Asano K, Yoshimoto K, Shibui S ; Members of Japan Clinical Oncology Group Brain Tumor Study Group (JCOG-BTSG) : JCOG0911 INTEGRA study : a randomized screening phase II trial of interferonbeta plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* **138** : 627-636, 2018.

要 旨

膠芽腫はなぜ難治なのか？—克服への可能性—

植木 敬介

過去数十年にわたる癌研究の成果は、近年やっとその成果をもたらしつつあり、さまざまな癌の生存期間が延び、中には治癒が期待できるものも出てきた。一方、脳腫瘍の中でも頻度の高い膠芽腫の予後はあまり昔と変わっていない、という辛い指摘がある。それはなぜなのかをもう一度腰を落着けて、分析的に考察し、これからの取り組みに反映させることは意味がありそうである。あらゆる癌の中で膠芽腫の死亡率が最も高い理由は、脳にあること、浸潤性が高いこと、放射線治療や化学療法に対する抵抗性が高いこと、増殖が速いこと、免疫系の活動が乏しいこと、などが挙げられよう。これらを解決する糸口としては、地道な研究の継続と、まったく新たな治療パラダイムの開発という2つの側面からのアプローチが続けられることが必要だろう。

脳外誌 29 : 198-203, 2020