

## 臨床トピックス

# 神経膠腫に対する広範囲薬剤局所送達技術を用いた新規治療法の開発

齋藤 竜太\*

## 内容紹介

脳原発の悪性腫瘍である神経膠腫は、予後不良ながんのひとつである。手術、放射線治療、化学療法など集学的治療がなされるが、治癒は難しく、再発を繰り返し、機能予後、生命予後が悪化していくことが一般的である。特に化学療法の効果は低く、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) の存在により、全身に投与された薬剤が腫瘍局所で腫瘍治療濃度を達成することが難しいことが一因と考えられている。

がんの治療に大きな変化をもたらした分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬も、有効性が証明されたものはない。局所投薬は BBB をバイパスする投与方法であるが、脳内広範囲への投薬が難しいため、これまで実施されていなかった。

対流強化薬剤送達法 (convection-enhanced delivery: CED) は、従来の局所投与と違い、局所に広範囲な薬剤拡散を達成する方法として注目されており、我々は CED を用いた新たな脳腫瘍化学療法の開発を進めてきた。今回は、動物実験から臨床応用までのトランスレーションの経験を要約する。

## はじめに

難治性疾患の新規治療開発は、アカデミアの責務である。脳神経外科においては、手術を主業務とする傍らで、手術だけでは制御できない疾患に対しては、放射線治療、化学療法など集学的な治療を提供することが求められる。特に中枢神経系悪性腫瘍のように頻度が稀とされる疾患に関しては、収益を重視する企業が治療開発に参入することは期待できない。現行の治療で、十分な治療成績を達成できない疾患も多く、新規治療開発を脳神経外科で進める必要が必然的に高くなる。

筆者は、これまで脳原発の悪性腫瘍である神経膠腫に対する新規治療開発を進めてきたので、紙面を頂いて紹介する。

## I. 神経膠腫とは

神経膠腫は中枢神経系原発の腫瘍であり、神経膠細胞もしくはその前駆細胞を起源とする。浸潤性に増殖する性質が強く、脳神経ネットワークを破壊せずに“しみこむ”性質がある一方、悪性度が増すとともに、急な増殖を示し、脳組織を破壊しながら増殖する場合もある。てんかん発作で発症する場合や、腫瘍部位に応じた神経症状 (麻痺や言語障害など) で発症する場合がある。確定診断には組織検査を要するが、詳細な腫瘍型判定には分子遺伝学的検査が導入されている。IDH 遺伝子変異の有無、染色体 1p/19q 共欠失の有無で星細胞腫系統、乏突起膠腫系統に分類される。その

— Key words —  
神経膠腫, 薬剤送達, 新規治療

\* Ryuta Saito: 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

上で、組織学的に悪性度が WHO Grade I～IV に分類される。Grade I は特殊な腫瘍型とされ、毛様細胞性星細胞腫などを含む。一般的な星細胞腫は Grade II～IV、乏突起膠腫は Grade II～III に分類される。星細胞腫の Grade II は乳がん相当、Grade III は肺がん相当、Grade IV はすい臓がん相当の 5 年生存率とされるが、神経膠腫の半数近くを占めるのが、星細胞腫系統の Grade IV (膠芽腫) であり、予後不良疾患である。

また、小児に多く見られるびまん性内在性橋神経膠腫、いわゆる脳幹グリオマ (diffuse intrinsic pontine glioma : DIPG) は、稀少かつ難治疾患であり、有効な治療手段に限られる。本邦での発症数は年 60～100 例程度とされ、3～10 歳の小児に好発する。ほとんどの症例は MRI による画像のみで診断可能である。多くの場合、ある日ふらつき、転倒するようになった小児が小児科を介して脳神経外科に紹介になり、MRI で診断される。その時点で、1 年生存率は 40% 程度であり、2 年生存する例は稀であること、放射線治療のみが唯一の治療手段で、一時的に症状は緩和することが多いものの再発はほぼ必発で、上記の生命予後となることを患者家族に説明しなくてはならない。

## II. 神経膠腫に対する化学療法

膠芽腫 (Grade IV) に対する標準治療は、術後の化学放射線治療である。しかし、これらのうち、化学療法の効果は低いことが知られている。アルキル化剤テモゾロミドが使用されるが、その有効性を示したランダム化第 III 相試験<sup>1)</sup>でも全生存期間中央値は対照となった放射線治療群 (12.1 カ月) に対して放射線 + テモゾロミド化学療法群 (14.5 カ月) と 2 カ月程度の延長にとどまっている。

また、多くの癌種で治療に変革をもたらした分子標的治療薬も、神経膠腫において全生存期間延長という有効性を示したものはない。この原因のひとつとして、BBB の存在があげられている。血管内皮細胞が強固な tight junction を形成し、そこに周囲の星状膠細胞が足突起を伸ばして裏打ちしており、多くの薬剤の透過性を低下させている。現行で市販の薬剤の 9 割超が BBB を透過し

ないとされ、BBB 透過性の良い薬剤であっても脳内での有効濃度に達する前に全身毒性が問題になってしまう。一過性の BBB 透過性亢進、薬剤担体の使用など、この BBB を克服する努力が続けられているが、現状で実臨床まで到達したものはない。

## III. 広範囲薬剤局所送達技術

局所に広範囲で薬剤を送達する技術開発は、古くから進められてきた。特に遺伝子治療が臨床研究に入っていく中で、局所投与後にいかに疾患部位に広く導入遺伝子を発現させるかが課題となった。このような中、CED は 1994 年に米国で開発・報告された技術である (図 1)<sup>2)</sup>。脳内に留置したカテーテルの先端に持続的に陽圧を維持することで、脳組織間質に存在する対流を強化して薬剤を広く拡散させる技術である。脳内任意の部位へ、BBB を介さずに直接、高濃度の薬剤を投与できることから、欧米を中心に脳腫瘍、パーキンソン病、てんかんなどに対する臨床研究が進められている。通常の注入では、脳内への分布は単純拡散に依存するのに対して、CED では陽圧注入による拡散に加えて注入終了後の単純拡散も期待できるので、脳内広範囲への薬剤送達が可能となる。筆者は、米国カルフォルニア大学サンフランシスコ校留学時にこの投薬技術の基礎研究に携わり、薬剤による脳内分布の違いを示し、さらには薬剤送達の可視化によるリアルタイムモニタリング法の開発を行った<sup>3, 4)</sup>。

## IV. 治療開発

米国留学から帰国後、脳腫瘍に対して抗がん剤を CED で投与する新規治療開発を進めてきた。ラット脳腫瘍モデルで治療効果を証明し、サルでの安全性試験と薬剤送達を MRI を用いてリアルタイムモニタリングする技術開発を行い、2008 年より臨床応用を開始した。東北大学での単施設臨床試験であったが、当初は大脳悪性神経膠腫を対象として開発を進めた。大脳悪性神経膠腫は浸潤性の腫瘍であり、実際の手術では脳という部位的問題から拡大切除は不可能であるため、術後

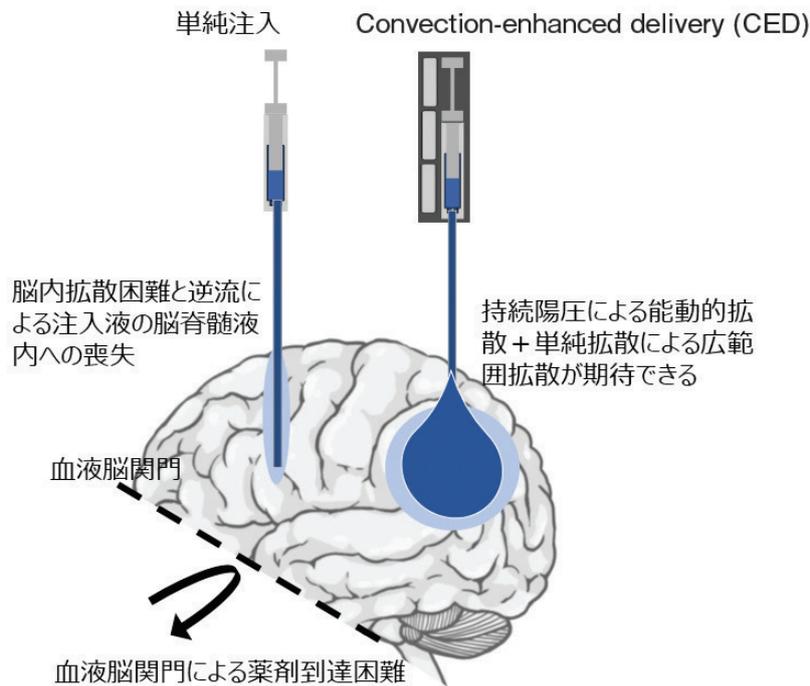


図1 脳への薬剤送達

脳への薬剤送達は、全身投与の場合、血液脳関門により障害される。局所投与では単純注入では、薬剤分布が限られる。CEDは広範囲な薬剤分布が期待できる局所投与薬法である。

(筆者作成)

の局所再発率が7~8割になる。そのため、摘出周囲に残存してしまう浸潤性の腫瘍を標的として臨床研究を開始した。その中で有効性が確認される症例が多数あり、さらに先へと開発を進める計画であった。しかし、治療開発を目指してPMDA相談を進めると300例程度を動員する無作為ランダム化比較試験(片群150症例の2群比較)を実施せよとの指示を受けた。カテーテル留置という手術を伴う本治療において、300例を動員する医師主導試験は、資金面から不可能であり、一時開発断念に追い込まれた。しかし、地道に単施設臨床研究を進める中で、脳幹部に再発した悪性神経膠腫に対する有効例も経験され<sup>5)</sup>、同疾患を対象とした第I相試験を終了することができたことから<sup>6)</sup>、小児脳幹グリオーマを主対象とした治療へとつながった。小児脳幹部神経膠腫は、予後が極めて厳しく、予後のばらつきも少ないため、治療対象例が少ないということから試験が可能と判断された。

試験にも越えねばならない課題が山積した。まず、本邦には脳内に薬剤を注入する医療機器が存在しないこと、また使用する化学療法剤(塩酸ニムスチン)も脳内直接投与の薬事承認は得られておらず、薬剤承認に向けては両者の承認を目指した形式にせざるを得ないことであった。前者に関しては、米国にはFDA承認を受けたカテーテルが存在するため、それを使用することを検討したが、研究資金をAMEDから獲得するため、国産の機器にこだわる必要が生じた。幸いにも脳血管内治療用カテーテルを製造する国内メーカーからの協力を得ることができ、この点はクリアされた。続いて、試験に向けてのハードルはPMDAとの交渉であった。PMDAからは対照群を設置した2群間比較試験を実施するようとの指導を受けた。この試験において、対照群は標準治療とされる放射線治療単独群になる。ただし、上述したように標準治療では、ほぼ全例が予後不良な転帰をたどる。試験において放射線治療単独群に割り付

けになると、自由にその他の治療を受けることができなくなり、これは「放射線治療しかしてはいけない群」と同義になる。希少疾患のため、遠隔地から本治験を求めて治験施設へ患者が来ることが予想されるが、治験で対照群に振り分けられた場合、地元でも実施可能な放射線治療しか受けることができないのに治験施設まで通院することが要求されてしまう。対照群に割付けられた場合、患者のメリットはなく、離脱してしまうことが自明であり、治験が成立しなくなる可能性は明白であった。しかし、度重なる説明も理解は得られず、見切り発車のような形で治療群単独での治験を開始した。

医師主導治験は、小児脳幹グリオーマ初発例を対象として東北大学を含む 5 施設による多施設共同第 II 相試験として、2018 年 4 月より開始した。2 年間の症例集積を予定したが、順調に 2020 年 3 月に予定症例集積を達し、経過観察期間を経て、間もなくデータ固定を迎える予定である。

## おわりに

中枢神経系疾患には、脳腫瘍と同様にアンメットメディカルニーズの高い疾患が多く存在する。BBB により、薬剤送達に問題のあることが大きな要因であるが、本稿で述べた広範囲薬剤局所送

達技術は、この問題を克服する可能性を持つ。脳腫瘍を皮切りに多くの疾患の治療への応用を目指し、研究開発を進めたい。

## 利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Stupp R, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-996.
- 2) Bobo RH, et al : Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 2076-2080.
- 3) Saito R, et al : Distribution of liposomes into brain and rat brain tumor models by convection-enhanced delivery monitored with magnetic resonance imaging. *Cancer Res* 2004 ; 64 : 2572-2579.
- 4) Saito R, et al : Gadolinium-loaded liposomes allow for real-time magnetic resonance imaging of convection-enhanced delivery in the primate brain. *Exp Neurol* 2005 ; 196 : 381-389.
- 5) Saito R, et al : Regression of recurrent glioblastoma infiltrating the brainstem after convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride. *J Neurosurg Pediatr* 2011 ; 7 : 522-526.
- 6) Saito R, et al : Phase I trial of convection-enhanced delivery of nimustine hydrochloride (ACNU) for brainstem recurrent glioma. *Neurooncol Adv* 2020 ; 2 : vdaa033.