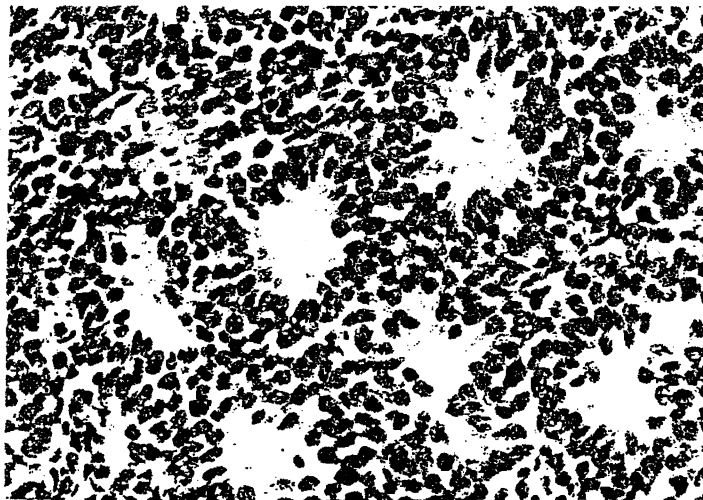


ニューロオンコロジー

第一回 ニューロオンコロジーの会 抄録集
(Neurooncology conference)

主題 “再発髄芽腫の診断と治療”



第一回 世話人 松谷雅生 (東大脳神経外科)

日時 1991-4-13

場所 東大山上会館

ニューロオンコロジーの会について

東京地区で肩を張らずに脳腫瘍の勉強できる会がほしいという気持ちが第一回の会となりました。とりあえず6人の世話人が集まり相談をした結果、臨床の場で困っている題材を討論する。同時に一般腫瘍学を勉強する。というある意味では欲張った目的を掲げました。脳腫瘍にとらわれずに腫瘍を学ぶという意味でオンコロジーの名をつけたわけです。

時が経つにつれ、診断や治療の考えが変わっていきます。同じ趣旨の回を何年もつづけると、そのうちにマンネリズムに陥ります。そこでこの会は6人の世話人が1年に2回の回を1回ずつお世話して6回をもって終了する事も決めました。

今回より3年間、計6回の会で脳腫瘍治療上の苦勞を分かち合い、また、一般腫瘍学の進歩に乗り遅れないよう努力致しましょう

第一回 世話人代表

東京大学脳神経外科

松谷雅生

第一回 ニューロオンコロジイの会

1991年4月13日

----- プログラム -----

I 再発髄芽腫の治療 (14:00-15:40)

1. 症例報告
- 1、 東京女子医科大学
- 2、 順天堂大学
- 3、 東京医科歯科大学
- 4、 日本大学駿河台
- 5、 国立がんセンター

2. 髄芽腫の成長解析

杏林大学 星野孝夫教授

3. 特別講演

“再発髄芽腫の治療”

熊本大学 生塩之敬教授

コーヒー・ブレイク (20分)

II 特別講演 (16:00-17:00)

『最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開』

国立がんセンター研究所

生物物理部 口野嘉幸部長

「最近の癌遺伝子と癌制御遺伝子研究の展開」

国立がんセンター研究所 生物物理部

□野 嘉幸 部長

s - m y c による神経系腫瘍細胞のがん抑制

細胞内に多数存在する遺伝子の中には、構造的に高い共通性を有し、ファミリーを構成するものがある。がん遺伝子の場合も例外ではなく、m y c 遺伝子や r a s, s r c, j u n といったような遺伝子がそれぞれファミリーを構成している。しかし、これらファミリーを構成する遺伝子の中には、構造面での類似性とは裏腹に、機能面において他の遺伝子のものと拮抗するような作用をもつものが時として存在する。われわれがラット遺伝子ライブラリーから単離した s - m y c 遺伝子もこれに属するもので、構造的にはがん遺伝子 N - m y c に類似しているものの、機能面においてはラット schwannom RT4-AC 細胞のもつ造腫瘍性を抑制するといったように、発がんとは逆のがん抑制の機能を発揮する遺伝子である。

ヒトの神経系の細胞のがん化には、N - m y c 遺伝子の異常発現が深く関わっており、それが原因して神経芽細胞腫や網膜芽細胞腫などが惹き起こされる。一方、N - m y c 遺伝子は、胚発生の時期に、特に脳で高い発現が認められることから、生理的にも神経系の細胞の分化や増殖の制御に重要な役割をなしていると考えられている。これらの事実に基づいて、ヒトの脳腫瘍、特に神経膠腫に対しても s - m y c ががん抑制能を発揮するのではないかと考えられた。s - m y c 遺伝子の腫瘍細胞への導入実験の結果はこの推測を裏付けるものとなり、s - m y c がヒトの神経系腫瘍細胞に対しても、その増殖を抑制する能力をもっていることが明らかとなった。今後は、s - m y c による神経系腫瘍細胞に対するがん抑制の仕組みを解明するとともに、s - m y c を用いた脳腫瘍に対する遺伝子治療の可能性についても検討を加えていきたい。

4	週	毎	の	2	剤	併	用	を	選	択	す	る。	髓	腔	内	播	腫	に	対					
し	て	は、	全	身	化	学	療	法	に	加	え	て、	最	近	で	は	A	C						
N	U	の	髓	腔	灌	流	を	検	討	し	て	い	る。											
	こ	れ	ら	の	化	学	療	法	に	対	し	て、	腫	瘍	は	良	く	反						
応	し、	ほ	ぼ	全	例	に	部	分	な	い	し	完	全	寛	解	が	得	ら						
れ	る。	し	か	し	多	く	の	症	例	で	効	果	は	一	時	的	で	あ						
り、	再	発	な	い	し	再	燃	と	化	学	療	法	に	よ	る	寛	解	を						
繰	り	返	す。	維	持	療	法	を	含	め、	さ	ら	に	有	効	な								
r	e	g	i	m	e	n	の	開	発	が	今	後	の	課	題	で	あ	る。						
	A	C	N	U	の	髓	腔	内	灌	流	は	犬	を	用	い	た	実	験	的	研	究			
に	よ	り、	副	作	用	が	少	な	く、	髓	腔	内	に	有	効	濃	度							
の	薬	剤	分	布	が	得	ら	れ	る	こ	と	が	証	明	さ	れ	た。	こ						
れ	を	踏	ま	え	た	p	h	a	s	e	I	s	t	u	d	y	お	よ	び	e	a	r	l	y
p	h	a	s	e	I	I	s	t	u	d	y	に	よ	り、	臨	床	的	に	も	副	作	用	は	
軽	微	で	あ	り、	効	果	も	期	待	し	得	る	こ	と	が	判	明	し						
て	い	る。	な	を	解	決	さ	れ	な	く	て	は	な	ら	な	い	問	題						
が	残	さ	れ	て	お	り、	検	討	を	続	け	る	予	定	で	あ	る。							

髄芽腫の成長解析

杏林大学 星野 孝夫

(第1回ニューロオンコロジーの会) 1991. 4. 13

32例の髄芽腫(原発例22, 再発例10)について成長解析を試みた。3H-thymidine及びBUdRによるin situ標識法を用いてS期細胞率は平均11.7%($\pm 1.3\%$, S.E)であり, 他のグリオームに比べて高い増殖能を示唆する結果となった。小脳半球に浸潤が及ぶものは虫部に限局する群に比べて標識率はやや高く, また年齢の若い患者からの腫瘍に, 高い標識率を示す傾向を認めた。しかし, 男女差や髄腔内播腫の有無で有意さは認められなかった。6症例においてBUdR及びIUdRによる二重標識法を応用し, S期時間及び理論的倍化時間を測定した。S期時間は6.1~11.3時間(平均 8.0 ± 0.8 時間)と算出され, ほぼ一定の値をとったが, 理論的倍化時間は25時間より82時間と計算された。NMRより計測した結果実質的な腫瘍倍化時間は11日から23日と著しく延長しており, 細胞喪失率(cell loss factor)は0.85前後であることが予想された。これらの結果から, 髄芽腫においては, 高い標識率によって示される如く, 増殖能の旺盛な腫瘍であることが明らかであるが, 他のグリオームのように予後は悪くない。32例の生存率中間値は5年6ヶ月であり, 標識率との相関はない。髄芽腫の予後は増殖能よりも, 各腫瘍の放射線治療に対する感受性に依存しており, その感受性はこれまでのところ標識率によっては予見出来ない。

髄膜播種を呈した小児髄芽腫に対するACNU髄腔内投与の一例

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

田鹿安彦、久保長生

症例：6才 女児 既往歴：熱性痙攣、気管支喘息

現病歴及び経過：1984年夏頃より頭痛を時々訴えていた。1985年1月、頭痛、嘔吐頻回となり、2月28日、当科受診した。意識は清明で、軽度の小脳症状のみ認めた。CTにて小脳虫部に円形の腫瘍と水頭症を認めた。意識傾眠状態となりV-P shunt 施行し、3月13日、腫瘍全摘術施行した。病理組織学的診断は髄芽腫であった。術後全脳に30Gy、局所に48.6Gy照射したが、骨髄抑制のため脊髄照射は中止し、7月独歩退院した。1986年3月、頭痛、右下肢の痛みを訴え再入院。髄液細胞診で腫瘍細胞を認めた。脊髄照射7.2Gy施行、MTX 5mg, Betamethasone 2mg 腰椎穿刺にて髄腔内注入を10回行った。髄液細胞診は陰性となった。5月、V-P shunt 再建術施行し、6月独歩退院した。11月、頭痛、頸部痛、対麻痺を認め再入院。頭部CTにてbasal cisterns, sylvian fissure が増強され腫瘍の播種を認めた。MTX 5mg, Betamethasone 2mg 髄腔内注入を5回行い12月退院した。1987年1月、頻回の嘔吐、対麻痺の増悪のため再入院したが、入院後は四肢麻痺となった。1月28日より腰椎穿刺にてACNU 5-10mg, flushing valve より5mg 髄腔内注入を開始し、1回/週で6月25日まで計22回行い、総量280mg投与した。3月よりは麻痺は徐々に改善し、座位可能となり自宅退院した。頭部CTにては髄膜播種は軽減していた。1988年5月、頸部痛増強、傾眠状態となり再び入院。呼吸不全、出血傾向生じ、7月23日死亡した。剖検は行なわれなかった。

最近悪性Gliomaに対して殺細胞効果の高いACNUの髄腔内投与が行なわれ有効性が報告されている。今回我々は小児髄芽腫の例で術後2年後に髄膜播種を起こしたがACNUの髄腔内投与を5カ月間1回/週行い、一時的ではあるが寛解がみられた例を経験したので報告した。投与期間、投与方法については今後尚検討を要すると思われた。

再発medulloblastomaの一治療例

順天堂大学脳神経外科

新井 一、門田静明、佐藤 潔

再発medulloblastoma症例の治療は化学療法を中心に行われるが、現時点においてその治療成績は決して満足のいくものとはいえない。今回私達は、Cisplatin, Vincristine併用療法により治療を行った再発medulloblastomaの一症例を経験したので報告する。〔症例〕6才、男児。1988年11月頭蓋内圧亢進症状を主訴に来院、頭部CT上後頭蓋窩小脳虫部に3.5X3.5cm大の腫瘍と水頭症の併発をみた。水頭症に対して脳室腹腔短絡術を施行後、同年12月後頭下開頭にて腫瘍全摘を行った。病理組織学的診断はmedulloblastomaであり、Chang Stagingに従うと本症例のStageはT3a, M0であった。術後、局所29Gy、全脳26Gy、脊髄25Gyの放射線療法を行った。その後経過順調であったが、1990年5月軽度の右不全麻痺出現、頭部CT上左前頭葉に嚢胞性の腫瘍を認め、再入院となった。MRIではGd増強効果を有する実質性の腫瘍をolfactory grooveに認め、それに連続する左前頭葉内の嚢胞性腫瘍の壁自体もGd増強効果を有していた。再入院後、直ちに左前頭開頭にて腫瘍を可及的に摘出した。病理組織学的には初回入院時と同様のmedulloblastomaであった。術後Cisplatin(100mg/sq m)を3週間毎に3回、Vincristine(1.5 mg/sq m)を1週間毎に9回静脈内投与した。左前頭蓋底に一部残存した腫瘍は化学療法後消失し、所謂CR(complete response)といえる状態であった。その後良好な経過をたどったが、1991年2月軀幹失調が出現、MRIにて両側小脳半球に多発性の小病巣を認めた。medulloblastomaの再々発の診断で、前述と同様のCisplatin, Vincristine併用療法を行った。臨床症状の改善とMRI上多発性病巣の減少をみた。〔結語〕再発medulloblastomaに対して、Cisplatinの有効性を指摘する報告は多い。今回私達が用いたCisplatin, Vincristine併用療法は、Kretschmar et al.(J Neurosurg 1989)の初発medulloblastomaに対するregimenに準じたものであったが、このregimenは再発medulloblastoma症例に対しても有効と考えられた。

再発 medulloblastoma の 1 男児例

東京医科歯科大学 脳神経外科 玉置正史

脊柱管内転移巣に対する放射線治療の後、頭蓋内転移巣に対してシスプラチンとVP-16による化学療法を開始し、現在治療中の18歳の男児例を報告する。

14歳時に、頭痛 嘔気 嘔吐を主訴として発症し、CT上第四脳室および視交叉周辺に腫瘍を認めた。1987年9月7日、第四脳室部腫瘍を全摘出し病理診断が、medulloblastomaであったため術後放射線療法を開始した。照射量は、whole brain 40Gy, posterior fossa 10Gy, suprasellar 20Gy, frontal base 16 Gy, whole spine 30Gyであったが、第四脳室部腫瘍の消失と視交叉周辺部腫瘍の縮小をみて、以後外来でvincristineとcyclophosphamideによる維持療法を続けた。1990年7月13日、MRIで脊柱管内転移巣(S1～S2)を、さらに同年10月には脊髄転移巣(C5～C6)も見られたが、これらは放射線追加照射(それぞれ50Gy、30Gy)によって、ほぼ完全消失が得られた。しかし1991年3月MRIにて頭蓋内に多発性転移巣を認め、シスプラチンとVP-16による化学療法を開始することとなり、2クール終了時の現在、腫瘍は縮小傾向にある。術後の補助療法としての放射線療法の発達によってmedulloblastomaの治療成績は、進歩し、特に腫瘍全摘出に続く全脳・全脊髄にlow dose、局所にhigh doseなどの放射線療法により局所の再発は、ほとんど抑えられた。現在の問題点は、髄液播種とそれによる転移巣の予防および治療と言える。しかし同時に、放射線量の限界と若年者に対する放射線療法の悪影響に直面すると、化学療法への我々の期待も大きくなる。再発medulloblastomaに対する化学療法は、抗腫瘍剤や投与方法について、いまだに定まったものがなく、また一度は寛解期を得たとしてもそれを維持する方法も確立されていないのが、現状である。今後、症例を積み重ね検討しなければならない。

症例報告－4

再発髄芽腫の治療

日本大学駿河台病院 脳神経外科 宮上光祐

2例の再発髄芽腫の治療経験、とくに化学療法の治療効果について報告する。

症例1 9才、男児の髄芽腫

頭痛、小脳症状にて発症し、第4脳室を充満し中脳水道に及ぶ大きな腫瘍でChanらのT3aに分類された。初回治療は肉眼的全摘出、術後照射（全脳30Gy，局所20Gy，脊髄24Cy）を行った。術後1年2か月にて脊髄転移が脊髄局所照射、ACNU、VCR静注およびACNUの髄注を行い改善した。再発後9か月後には頭蓋腔内くも膜下腔広範転移と水頭症を認めた。Shunt手術と共にCDDP 20mg/m²、VP-16 60mg/m² 5日間投与によりCT上転移巣は完全消失した。しかし、約2か月後には再発広範くも膜下腔転移像がみられ、再度CDDP、VP-16を1クール行ったがPRに止まり、その後腫瘍は再増殖し死亡した。本例においてCDDP、VP-16療法は治療効果を認めたが、短期間で再発を繰り返す本化学療法の限界が考えられた。

症例2 12才、男児。頭蓋内圧亢進症候、歩行障害にて入院。小脳虫部より第4脳室内を充満し著明な水頭症を伴う髄芽腫であった初回治療は腫瘍全摘出、術後照射（全脳30Gy，局所50Gy）を行った。初回手術後7年後に視交叉部に転移、13年後には原発巣の局所再発が見られ、いずれも腫瘍摘出術を行い、術後照射、化学療法により腫瘍消失をみた。初回手術後15年後には3回目の再発が小脳広範囲、および脊髄への転移が見られた。これに対しACNU 120-150mg、VCR 4mgの静注を2回、MTXの髄注3回により、腫瘍像の消失をみ、治療前に見られた歩行障害、下肢痛なども消失し臨床的に著明に改善した。それ以降外来通院により、ACNU、VCRを3-4か月ごとに投与をおこない、現在まったく再発を認めず通常の社会生活を送っている。

以上、2例の再発髄芽腫の化学療法を主体とした治療経験について報告した。

症例報告

FP(5FU+CDDP)療法が奏効した再発 Medullo-
blastoma の 1 例

国立がんセンター 脳神経外科

渡井 壮一郎

永根 基雄

小山 博史

野村 和弘

東京大学 脳神経外科

西川 亮

FP(5FU+CDDP)療法が奏効した再発 medulloblastoma の 1 例について報告した。症例は 12 歳女児で、1988 年 1 月頭痛、嘔吐にて発症した。3 月 1 日他院にて後頭下開頭により、腫瘍を重全摘した後、ACNU および VCR を併用して、全脳 36Gy、局所 18Gy、脊髄 36Gy を照射した。さらに VCR、IFN- β による維持療法が行われ、一時的に腫瘍は完全寛解したが、12 月の CT で局所再発を認め、その後も悪化の傾向を示したため、1989 年 5 月 30 日国立がんセンター脳神経外科に入院した。入院時神経学的には、右顔面神経麻痺と右小脳失調を認め、CT 上、小脳虫部腫瘍の局所再発および脳室内播種が確認されたため、FP 療法が施行された。これは 1 日量 $800\text{mg}/\text{m}^2$ の 5FU を 5 日間持続点滴し、これに 1 日 1 回 $20\text{mg}/\text{m}^2$ の CDDP の点滴静注を併用するという治療法であり、胃癌や頭頸科領域の悪性腫瘍に 40~80% の奏効率を示すと言われている。6 月 13 日より 1 コース目の FP 療法を開始したところ、すぐに腫瘍の縮小効果を認め、2 コースで部分寛解 (PR)、3 コースで完全寛解 (CR) を得た。しかし 4 ヶ月後に再発し、再び 3 コースの FP 療法を行い PR を得、さらにこの時点で 30Gy の全脳照射を追加して完全治癒を期待したが、5 ヶ月後にはまた局所再発と脳室内播種が出現した。その後は、約 2 ヶ月ごとに 1 コースの FP 療法を行い、部分寛解と再発を繰返しながら、神経学的には変わりなく現在に至っている。10 コースを終了した時点で明らかな副作用は認められていない。

再発 medulloblastoma は現在なお治療困難な疾患のひとつである。従来 ACNU を中心とする治療にも反応するが、骨髄抑制等の副作用により、長期にわたり繰返し用いることが困難であった。これに対し FP 療法は、抗腫瘍効果にもすぐれ、副作用も軽微であることから、本疾患の治療に適していると考えられる。しかし、数 ヶ月以内に再発を来す傾向が強いため、寛解期間を延長させる工夫が必要である。

ニューロオンコロジーの会

(Neurooncology conference)

- 1) 本会は脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の治療成績の向上とわが国におけるneuro-oncologyの発展を目的とする。
- 2) 当分は年2回の開催とする。
時期は原則として4月、11月の土曜日の午後とする。
カンファレンスの内容は
1: 症例検討 : 各会毎"テーマ"を決めて討論する。
症例は5~6例で各症例20分程度とする。
2: 教育講演(1~2題)
とする。
- 3) 幹事: 数人の幹事を置き、原則として幹事が各会の世話人となる。
- 4) 本会の事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科に置く。
- 5) 幹事
佐藤 潔 (順天堂大学)
星野孝夫 (杏林大学)
野村和弘 (国立ガンセンター)
松谷雅生 (東京大学)
宮上光祐 (日本大学)
久保長生 (東京女子医科大学)

庶務幹事 久保長生 (東京女子医科大学)

連絡先: 〒162 新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

TEL 03-3353-8111

編集後記

CT、MRIの導入による画像診断の進歩により脳腫瘍の診断は向上したが、治療に関しては多くの問題点を残している。とくに悪性脳腫瘍の治療成績は他の分野の悪性腫瘍に比べて大変遅れていると感じます。脳神経外科領域において、多数の学会、研究会が開かれているが日常診療における悪性脳腫瘍の診断と治療に関してフランクに意見を交換する機会が少ないと思っていました。本会をNeurooncologyとしたのはわが国におけるNeurooncologyという言葉の普及と脳腫瘍学の進歩、さらには一人でも多くの脳腫瘍患者さんが有意義な生活送れるように我々が努力すべきであると考えなずけました。

第一回は松谷雅生先生のご努力で“再発髄芽腫の治療”を主題とし、星野孝夫教授、生塩之敬教授には髄芽腫に対する病態と治療にかんする教育講演をお願いし、口野嘉幸部長には神経系腫瘍細胞の癌抑制に関する最近の知見を特別講演していただきました。

さらに症例報告として治療困難な髄芽腫に対していかにご苦勞をして治療されているかの発表と討論が成されました。皆様のご協力によりこの抄録集が出来ました。

手作りの抄録集ですのでいろいろと不備がありますがお許してください。

この会は最初の世話人会で6回で一応終了することとされましたが、3年後さらに充実した形でつづけられるよう1回1回を実りある会にしたいと努力するつもりです。

第二回は“再発神経膠腫の診断と治療”を主題として討論をしたいとおもいます。皆様のご発表お待ち致しております。

期日は12月14日(土)です。

1991-6-1

事務局：東京女子医科大学脳神経センター

脳神経外科：久保長生

Tel 03-3353-8111 (内線, 26215, 26216)

Fax 03-3341-0613