

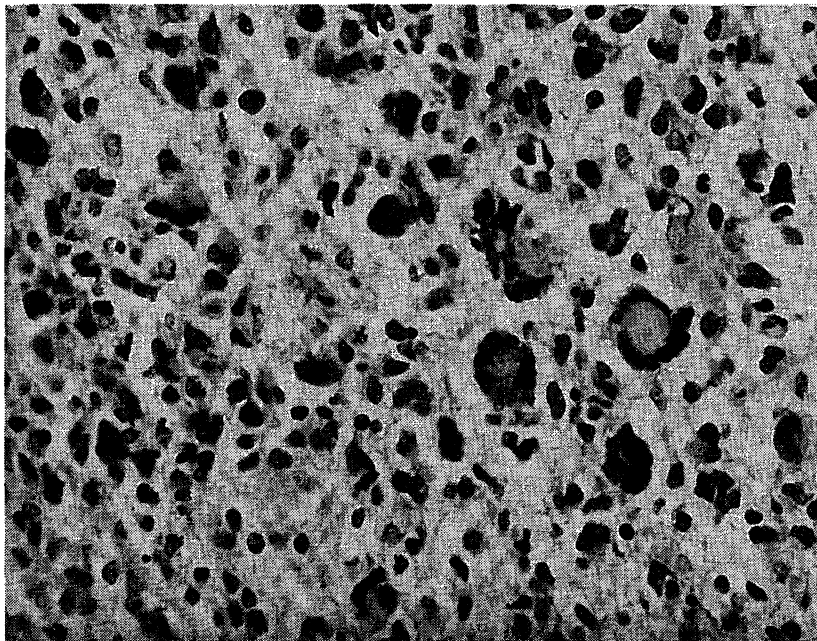
# ニューロ・オンコロジー

1991 Vol. 1 No. 2

第二回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

Abstracts of Neurooncology conference, Tokyo(1991)

主題 “再発神経膠腫の診断と治療”



第二回 世話人 久保長生 (東京女子医科大学脳神経外科)

日時 1991-12-14

場所 日本化薬 富士見本社会議室

# 第2回 ニューロ・オンコロジーの会

日時：1991年12月14日 土曜日

場所：日本化薬 富士見本社 2階ABC会議室

〒102 千代田区富士見1-11-2

Tel 03 (3237) 5051

## 主題 再発神経膠腫の診断と治療 プログラム

### I 再発神経膠腫の診断と治療

#### 1. 一般演題 14:00～

##### 1) 再発神経膠腫 — 当科における治療成績

慶應義塾大学 脳神経外科 大谷光弘、杜子威、吉田一成、左合正周、  
池田圭郎、岩本寛起、戸谷重雄

##### 2) 悪性神経膠腫の再発症例

国立がんセンター 脳神経外科 永根基雄、野村和弘

##### 3) 治療に難渋した再発 glioma の一例

東邦大学 脳神経外科 清木義勝、寺尾栄夫

##### 4) 当科における再発神経膠腫治療と展望

日本医科大学 脳神経外科 高橋 弘、中沢省三

##### 5) 悪性グリオーマに対するSTTの現状

順天堂大学 脳神経外科 新田泰三、江波戸通昌、菱井誠人、佐藤 潔

##### 6) 再発脳腫瘍との鑑別が難しかった中性子捕捉療法後の放射線壊死

東京労災病院 脳神経外科 國本健太、杉浦和朗

帝京大学 脳神経外科 畠中 担

##### 7) 再発悪性神経膠腫に類似した放射線壊死の一例検例

日本大学 脳神経外科 渋谷 肇、宮上光祐、坪川孝志

##### 8) 神経膠腫の腫瘍再発と放射線壊死との鑑別は可能か？

— 最近の3例の手術例からの検討 —

東京女子医科大学 脳神経外科

村垣善浩、久保長生、田鹿安彦、内布英昭、日山博文、森下克也

【 Coffee Break 】

#### 2. 講演 16:00～

座長 東京女子医科大学 久保長生

“再発神経膠腫の診断 — 脳放射線壊死との鑑別に於いて — ”

筑波大学 脳神経外科 助教授 吉井与志彦先生

### II 特別講演 17:00～

座長 国立がんセンター 野村和弘

『癌化学療法法の進歩 — 基礎から臨床』

国立がんセンター研究所 薬効試験部部長 西條長宏先生

会終了後簡単な懇親会の準備をいたしております。

第2回世話人 東京女子医科大学 脳神経センター

脳神経外科 久保長生

目次

はじめに	世話人 久保長生	1
<b>特別講演</b>		
癌化学療法の展望—その基礎と臨床		2
国立がんセンター研究所・薬効試験部部長・西條長宏		
<b>教育講演</b>		
再発神経膠腫の診断—脳放射線壊死との鑑別において		4
筑波大学・脳神経外科・吉井与志彦		
<b>一般演題</b>		
再発神経膠腫—当科における治療成績		5
慶応義塾大学・脳神経外科・大谷光弘ほか		
悪性神経膠腫の再発症例		6
国立がんセンター・脳神経外科・永根基雄ほか		
治療に難渋した再発gliomaの1例		7
東邦大学・脳神経外科・清木義勝ほか		
当科における再発神経膠腫の治療と展望		8
日本医科大・脳神経外科・高橋弘ほか		
悪性グリオーマに対するSTTの現状		9
順天堂大学・脳神経外科・新田泰三ほか		
再発脳腫瘍との鑑別が難しかった中性子捕捉療法後の放射線壊死		19
東京労災病院・脳神経外科・國本健太ほか		
再発神経膠腫に類似した放射線壊死の一例		20
日本大学・脳神経外科・渋谷肇ほか		
神経膠腫の腫瘍再発と放射線壊死との鑑別は可能か		21
東京女子医科大学・脳神経外科・村垣善浩ほか		

第2回ニューロ・オンコロジーの会は1991年12月14日に行われた。

脳神経外科関連領域の学会および研究会が多数あるが、東京地区で脳腫瘍の実際を肩を張らずに自由に討論し且つ勉強する会を行おうと考えました。第一回の東大松谷雅生先生のお世話で発足致しました。

第二回も同様の趣旨のもと再発神経膠腫の診断と治療を主題に行われました。

この日は暮れも押し迫っており、且つ他の研究会と重なったにもかかわらず、多数のニューロ・オンコロジーに興味をもたれた先生方のお集まりをいただきました。

特別講演の西條長宏先生は癌化学療法の展望のなかでoncologyの重要性と真のmedical oncologistの数の少なさを述べられました。脳腫瘍分野に関してはさらに少ないと痛感した次第です。筑波大学脳神経外科吉井助教授は大変難しい問題である放射線壊死に関して明解にまとめられ我々は臨床の上で大変参考になりました。一般演題は8題でありそれぞれ日常の臨床で悪性脳腫瘍に対してのそれぞれの治療上の姿勢や問題のある症例であり、悪性脳腫瘍の問題点が良くわかりました。この事は我々がまだまだ脳腫瘍の患者さんたちにしなければならない事が多数あることもわかりました。通常の学会では著名な先生のありきたりな事しか発表されませんがこの会の趣旨が良く出たとお世話をさせていただいた者として満足しています。

次回もさらに多数の先生方のお集まりをいただき実りある会にしたいと思いますのでよろしくお願い申し上げます。

久保長生

## 癌化学療法の展望—その基礎と臨床

国立がんセンター研究所・薬効試験部部長・西條長宏

### 癌化学療法の展望—その基礎と臨床

癌化学療法の臨床研究で正確な結論をうるためには、rationale, purpose, endpointを明確にした科学的な臨床試験計画をたてる必要がある。最近10年間、わが国では国際的に評価されうる臨床研究を行うための様々な方法論に関する研究が行われてきた。「対がん10カ年総合戦略」, 「厚生省がん研究助成金」 「文部省がん特別研究」などによる研究の援助の成果として ①国際的客観的効果判定規準の導入 ②Oncology biostatisticsの重要性の認識にもとづく登録センター, 統計センターの具体的導入 ③研究開始に先立つプロトコルの相互審査の開始・効果安全性評価委員会の設置, などを挙げる事ができる。1991年2月には「抗悪性腫瘍薬の臨床評価法に関するガイドライン」が公表され、新抗癌剤開発の治療研究の方法論についても整備されている。しかし各施設において個別に行われているチェック機構のない治療研究の問題点

が浮き彫りになりつつある。今後これらのsporadicな研究体制を如何に組織化していくかは重要な課題と思われる。癌化学療法の基本研究は新しい生化学、分子生物学の実験手法をとり入れつつ急速に進歩している。抗癌剤の新しい標的が明確になり、抗癌剤開発の動向も様変わりしつつある。薬剤耐性の研究はその克服法開発への路を開くものと思われる。国立がんセンターでは固型がん化学療法に最も広く使用され抗腫瘍活性の強い、シスプラチン耐性機構解明の研究を展開し、大半の細胞では、細胞内へのシスプラチンのとり込みの低下のみられる事、細胞毎にメタロチオネイン、グルタチオンおよび、グルタチオンSトランスフェラーゼが耐性の原因となる事などを報告している。しかも誘導体のテトラプラチンや抗真菌剤のアンホテリシンBを克服できる事を認めている。さらにシスプラチンの作用過程におけるシグナル伝達系の関与も明らかにされ始めている。今後抗癌剤による細胞死の過程の解明によってより効果的化学療法の臨床導入が可能になるとと思われる。

## 再発神経膠腫の診断—脳放射線壊死との鑑別に於て—

筑波大学脳神経外科 吉井與志彦

再発神経膠腫の診断において特に、補助治療中、或いは治療后では、放射線や化学療法による二次的な変化（例えば放射線壊死や二次的腫瘍）との鑑別がkey pointとなる。日常的な診療機器を用いて鑑別するならば、1. 発生部位（腫瘍部及び周辺部に発生しているのか又は、照射野内遠隔部位に発生しているのか）、2. 臨床症状（局所症状やけいれん等のfocal signが主体かそれとも、全般的知的機能低下か）、3. 画像所見（増強部や非増強部の新たな出現なのか、又は増大なのか）を見極める必要がある。殊に放射線壊死との鑑別は残存腫瘍部に関連した部位に、増強域等の出現の場合には苦慮する所である。このような場合にはenhanced CTやMRによるdynamic studyを行ない造影剤の注入直後の強い増強効果とそれに続いて30分～60分以内でのwash outの速さ等が認められ、そのうえ上記の所見を加味すれば再発神経膠腫診断の可能性は高い。しかしながらそれでも鑑別困難なcaseもある。その際はTI-SPECTによる増強部のuptakeのstatic, dynamicなstudyやPAO-SPECTによる脳血流の全般的な低下、EEGによる全般的徐波化がその鑑別に有力な情報を与えてくれる。TI-SPECTは脳腫瘍の診断核種として、本邦では使用に制限があったり、その他種々のstudyで診断に時間がかかりすぎるようであれば観血的診断法として、stereotactic biopsyも有効である。この際注意すべき点は、放射線、化学療法後の残存腫瘍部はviable&necrotic組織の混在があるので、種々の areaからのsamplingが必要である。将来的には、PETやMRSが質的診断の上で有力となろう。治療に於ては、再発やradiation induced tumorであれば腫瘍摘出術、再治療となる。radiation induced changeの場合にはmass effectが強く、周辺にedemaが波及している場合にはnecrotomyを考えるべきである。もしdiffuseに白質内に非増強域があればsteroid-osmotherapy、或いは抗凝固療法の適応となる。

## 再発神経膠腫 — 当科における治療成績 —

慶応義塾大学 脳神経外科

○大谷光弘、杜子威、吉田一成、左合正周、池田圭郎、若本寛起、戸谷重雄

再発神経膠腫の治療は極めて困難であるが、今回、1970年以降の当科における再発gliomaの治療成績について、とくにre-op.の意義とcisplatinを中心にした化学療法について検討した。なお、原則として初期治療は可及的摘出と1980年以降、悪性gliomaに対してはACNU、VCR併用放射線療法を、また、1982年以降はいわゆるlocalized gliomaに対しては術中腫瘍摘出断端の迅速病理検査を行い全摘を試みてきた。再発時の治療は手術より化学療法が中心となるが、薬剤耐性を考慮しcisplatinを含む多剤併用療法を行ってきた。

対象は1970年以降、当科で扱ったglioma 311例で、内訳はpilocytic astrocytoma 15例(再摘出2例)、astrocytoma 92例(同15例)、anaplastic astrocytoma 62例(同9例)、glioblastoma 72例(同13例)、oligodendroglioma 14例(同3例)、ependymoma 11例(同3例)、medulloblastoma 27例(同1例)、others 18例である。

悪性gliomaの再手術例の生存期間は、anaplasticでは平均36か月で、再摘出後は14か月の延命が得られたが、glioblastomaでは平均20か月で、re-op後の平均延命は6か月であった。やや生存期間が良好の理由はre-opができる条件にあったためと考えられ、化学療法併用例もあり、非再手術例との生存率の比較は困難であった。再発例に対する化学療法では、cisplatinとvinblastin(またはvindesine)、VP-16などの多剤併用療法を中心に行っており、その結果glioblastoma 11例では1例のCRとPR 3例の4例(36%)に有効であったが、time to tumor progression(T.T.P.)はPR例では3~8か月、平均6か月で、anaplastic 12例ではPRが5例(42%)でNCが5例で、T.T.P.は3~6か月、平均は4か月と短期間であった。なお、左parietalのglioblastomaの1例は、亜全摘、ACNU、VCR、放射線療法により、原発巣の再発は認めなかったが、9か月後にtemporalに播種をきたし、biopsyにて腫瘍を確認後、cisplatin 105mg 6クール投与にてCRが得られ、3年間再発をみず、初回治療より5年を経過している。しかし、全体では悪性gliomaの再発に対して、手術、化学療法とも一時的な効果にとどまっているといわざるを得ない結果である。なお、再発medulloblastomaでは5例中4例(80%)に有効で、現在維持療法として使用中である。

一方、astrocytomaの再発について、CT導入以降の症例についてみると、73例のうち29例が再発し、うち22例が悪性化して再発、その期間は、3年以内の比較的早期が17例(59%)であり、5年以上のsilent後でも7例(24%)に再発を認める例もあり、時期に関係なく悪性化があるといえる。再発のtypeとしては3 typeに分けて検討したが、type 1は長期に悪性化はないgrade 1に近いtypeで7例あり、type 2はsilent期間後突然悪性化して再発するもので、12例認めている。type 3は初回CTで軽度enhanceがあるなど、すでに悪性化の傾向があったと考えられ早期に再発する、むしろanaplasticに近いと考えられるtypeで12例認めた。生存率はtotalでは、5年が75%で中央値は約9年で、再発例では非悪性化群で5年生存率は80%に対し、悪性化群では40%であった。さらに、再発後の生存率では悪性化群は極めて不良で再発後3年生存は、わずか15%であった。しかしながら、悪性化例でも非手術例は適応がない症例が多いためと考えられるが、1年以内にはほぼ全例が死亡しているのに対し、再手術例は3年生存も35%に期待された。

さて、1982年以降のいわゆるlocalized gliomaと診断した症例に対して術中腫瘍摘出断端の検査を行い全摘を試みた52例では、悪性glioma 28例中断端negativeはわずか7例、low grade gliomaでは24例中11例の計18例が全摘と考えられ、とくにastrocytomaでは7例には放射線療法なしでfollow-up中であるが、いずれも再発を認めていない。しかし、MRIでT2 high intensity以外にも腫瘍細胞の浸潤は否定できないとの報告もあり、どこまでとるかは今後の課題である。

以上、当科の再発gliomaの治療経験から、現時点では摘出がもっとも確実とはいえ、実際には社会復帰した直後や症状の増悪がない場合、再手術に踏み切ることが困難であり、再手術は殆どが進行した状態での手術で全摘は困難で、再摘出の意義は延命効果のみといえる現状である。従って、今後、摘出時期、方法など外科的治療の再検討と、化学療法についても、dose dependentで有効な例もあり、G-CSF併用等による投与方法の改善が必要と考えられる。



### 悪性神経膠腫の再発症例（3例）

国立がんセンター 脳神経外科 永根基雄、小山博史、渋井壮一郎、野村和弘

再発悪性神経膠腫の内、特に放射線壊死との鑑別及び治療の点で困難であった3例について報告した。<症例1>46才男性。1986年に左前頭葉にastrocytoma Gr.3きたし、部分摘出術施行後、全脳50Gy、局所10Gy計60Gyの放射線照射及び化学療法施行した。4年後、反対側の右前頭葉に再発。亜全摘の病理診断はgliosis及び壊死であった。2カ月後に再々発し部分摘出にてastrocytoma Gr.3と診断され、以降PD。<症例2>36才男性。1981年に左前頭葉のastrocytoma Gr.2にて亜全摘施行後、60Gyの放射線照射及び化学療法施行。4年後に同部位に再発。亜全摘にてastrocytoma Gr.3と診断され、after loading: 40Gy施行。直後に著明な脳浮腫を伴うenhanced lesion出現したが2カ月で改善した。その1カ月後に再々発し減圧開頭部分摘出にてastrocytoma Gr.3を認めた。以降PDで半年後に死亡。<症例3>35才男性。1980年に痙攣発作にて発症しfollow後、1989年に右前頭葉運動領の腫瘍をbiopsy施行。astrocytoma Gr.3と診断され、放射線療法60Gy及び化学療法施行。1年後にCT、MRI上再発したが、神経症状なく化学療法にてfollow。翌年病巣が更に拡大したためbiopsy施行したが、gliosis及び壊死と診断された。以降FP療法にて維持しているが画像上はNCで、PET (FDG) 上は2カ所の小さなhigh spot以外は殆どcoldを示した。<考察>従来より、放射線壊死と神経膠腫の再発との鑑別は困難とされている。症例1は全脳及び対向2門照射後に反対側に出現した病巣で、広範に摘出して壊死と診断された場合にも再発を否定できないことが示された。症例2はafter loading後急速に出現した浮腫を伴う病巣で、壊死とその影響が主であっても再発巣も含まれた例である。症例3は無症状なeloquent areaの病巣に対する手術適応の問題と、PET (FDG) 所見と壊死、残存腫瘍の有無の問題を提起している。これらの症例を通じて再発と壊死の問題点を検討した。

## 治療に難渋した Mixed glioma の一例

東邦大学 脳神経外科

清水 義勝

大塚 隆嗣

寺尾 栄夫

治療に難渋した再発 Mixed glioma の一例を報告し、その治療の問題点について検討した。〔症例〕38才、男性1984年12月頃から左手の痙攣、頭痛、嘔気が出現、その後左同名半盲も自覚し、1985年2月1日に当科入院。CT上、右頭頂部に石灰化を伴う腫瘍を認めた。2月21日初回手術（部分摘出）を施行。病理所見：Oligo-astrocytoma, necrosis, pleomorphism を認めた。3月4日～4月8日コバルト50Gy外照射しCTで経過観察するも一部の腫瘍が残存した為、4月26日20Gyの Iridium 腫瘍内照射を追加した。その後のCTで石灰部のみ残して腫瘍陰影は消失し、6月19日退院。1年5ヶ月後の1986年11月再発し、2回目の手術を施行。病理所見では necrosis 中に前回と同様の腫瘍細胞が認められたが glioblastoma と診断する所見には乏しかった。12月23日退院。1987年11月2日再び腫瘍が増大、mass effect を示し、3回目の手術を施行。

病理所見：oligo 成分の優位な mixed glioma の再発であった。そこで、再度 Iridium による60Gyの腫瘍内照射が行われた。同時 INF- $\beta$  300万単位を8週連続静脈注射した。CT上、腫瘍陰影は消失したため1988年3月下旬退院し、以後、1989年3月まで外来にて INF- $\beta$  300万単位/W の静注と MCNU: 110mg の動注療法を3回行った。しかし患者では3月下旬に左不全麻痺による歩行障害と失語症を訴えて入院した。CT、MRI上、腫瘍の再発はハッキリしないものの brain atrophy が出現し、この所見はその後さらに進行した。患者は5月頃より著明なボケ症状を呈し、寝たきり状態となり、呼吸障害を起こして10月23日に死亡した。

### 〔問題点〕

1. 化学療法は初回手術後の放射線療法を施行時に行うべきではなかったか。薬剤は何を選ぶべきであったか。
2. 放射線量はオーバーであったと考えられるが、脳萎縮の原因が腫瘍内照射によって生じたかは判断できなかった。

## 当科における再発神経膠腫の治療と展望

日本医科大学 脳神経外科 高橋 弘、中沢省三

最近、当科においては再発神経膠腫に対しては可能な限り追加放射線照射を行い、さらにCisplatin(CDDP), Etoposide(ET)の化学療法剤にInterferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ )を加えた免疫化学療法を施行しているが、比較的良好な成績をあげているので代表例を報告し、併せて将来の展望も踏まえて現在さらに試みている新しい治療法を紹介する。

**症例** 46才、男性。

運動性失語症、右不全片麻痺で発症し、左頭頂葉に巨大な腫瘍が認められた。ただちに肉眼的全摘出術を施行し、組織診断はanaplastic astrocytomaであった。そこで、術後照射を60Gy行い、続いて免疫化学療法としてCDDP 60mg/m<sup>2</sup>(day 1), ET 60mg/m<sup>2</sup>(day 2-4), IFN- $\beta$  300×10<sup>4</sup> IU(day 5)のICE療法を2クール施行した。その後、さらに同様の免疫化学療法(ICE)を2クール追加し元気に社会復帰していたが、6か月後にいったん軽快した右不全片麻痺が再び増悪した。腫瘍の再発が認められたために再度肉眼的全摘出術を施行し、術後5度目のICE療法を施行した。さらに、外来にてIFN- $\beta$ による維持免疫療法を施行し、再手術後1年を経過した現在も腫瘍の再増大は全く見られず、右不全片麻痺が残存しているが元気で職場復帰を果している。

以上、最近当科で行っている免疫化学療法が有効であった症例を報告したが、当科ではさらに上記療法に抵抗性の場合にはACNUあるいはMCNUの動注療法も併用している。また、免疫療法の一つとして我々が独自に開発した悪性神経膠腫に対するモノクローナル抗体の臨床応用もすでに開始した。現在は、さらにこのモノクローナル抗体を利用して抗癌剤のtargeting療法を施行すべく準備中である。

今後は、再発神経膠腫の治療に関しては通常の放射線および化学療法にとどまらず、モノクローナル抗体などの新しい手段を用いた化学療法やLAK療法、そして様々なBRM製剤を利用したBRM療法が必要になるものと考えられる。そして、さらなるステップとして遺伝子療法がこの難治の脳腫瘍に対して必ずや福音をもたらしてくれるものと思われる。

## 悪性グリオーマ患者に対するS T T

順天堂大学 医学部 脳神経外科

新田泰三、菱井誠人、江波戸通昌、佐藤 潔

はじめに

悪性腫瘍に対する特異的免疫療法として担がん患者末梢血より採取したリンパ球を、腫瘍細胞による抗原刺激あるいは組換え型インターロイキン2(rIL-2)で活性化させ再度生体内に注入する、いわゆる養子免疫療法(Adoptive Immunotherapy)が注目されてきた。従来より行われているPSK、OK-432、BCGといった、担がん宿主の免疫力を高めることにより"異物"である腫瘍細胞を排除しようとする非特異的免疫療法とは異なり、宿主のリンパ球の抗原特異性およびキラー活性を高め、能動的に治療するという意味で注目を浴びてきた(1-3)。しかし、in vitroのデータに比し臨床投与の結果種々の問題が浮上してきた。この問題に対して、あらゆる角度から努力がなされてきたが、我々の考案したバイスベシフィック抗体(bispecific antibody；以下BS抗体)もその一つといえよう(3)。

### 1. LAK療法

LAK(lymphokine activated killer)活性とは、ヒト末梢血単核細胞がrIL-2の存在下で、MHC(major histocompatibility complex：主要組織適合性遺伝子複合体)の拘束を受けず悪性腫瘍細胞のみを傷害する殺細胞活性である。LAK

細胞を用いた養子免疫療法は、1985年Rosenbergらが157例の悪性腫瘍に試みたのが最初である。その結果、33例(腎がん、悪性黒色腫など)で有用性が証明された(4, 5)。一方、本邦でも臨床各施設で試みられたが、十分満足すべき結果は得られてない。彼らのプロトコールに基づくとLAK細胞( $10^{10}$  ~  $10^{11}$ 個)、rIL-2( $18 \times 10^5$  U)と膨大であり。本邦での投与量はこれをはるかに下回っているため十分な効果が得られなかったものと考える。しかし大量のリンパ球を、特に末期がん患者から培養することは容易ではなく、また大量のrIL-2のbolus injectionに伴って、ほぼ全例に"capillary leak syndrome"が出現している。これはrIL-2の直接的作用である血管透過性の亢進に伴い、全身浮腫、肺水腫、低血圧を示すものである(6)。上記のごとく大量のリンパ球、rIL-2を必要とする原因としてLAK細胞1個当たりのキラー活性が十分でないこと、またLAK細胞に腫瘍特異性(target specificity)が欠けることが挙げられる。結果として大量のリンパ球注入に基づく水頭症の合併すら報告されている(7)。

## 2. バイスペシフィック抗体

BS抗体は、2つの異なる抗原決定基を認識する、化学的方法または細胞融合法(hybrid hybridoma : Quadroma)によって作製された合成抗体であ

る。1985年Staerzらが、T細胞においてCD3抗原やT細胞抗原(TCR)が細胞障害活性のトリガー分子であることに注目し、抗CD3もしくは抗TCRモノクローナル抗体(mAb)と抗標的細胞mAbとを化学的に結合したBS抗体をT細胞に添加することによりin vitroでの殺細胞効果が増強されることを明らかにした(8-14)。化学的作製法については図1のように両方のF(ab')<sub>2</sub>をDTT(dithiothreitol)で還元しFab-SHとする。この状態ではきわめて不安定で酸化しやすく、自身の抗体内で他のSH基と容易にS-S結合を生じてしまう。そこで一方のFab-SHにDTNBを加えると安定的なFab-S-NBとなる。そこでFab-SHとFab-S-NBとを等量モル数反応せしめると、-S-NBとS-Hの反応が安定かつ速やかに生じるわけである。このDTNB法によりHPLC gel chromatographyで70~80%の合成効率、しかもスラブ電流泳動(SDS-PAGE)で100~110kDaのF(ab')<sub>2</sub>モノマーであることが明らかであった(図2)(15)。

### 3. LAK活性に及ぼす影響

BS抗体の臨床投与を考えるうえで、最も強力なキラー活性を惹起するためにエフェクター細胞の基礎的検討を行った。つまりエフェクターとしてLAK細胞を用いる場合の、培養時期、トリガー分子の比較である。末梢リンパ球よりLAK活性を誘導する際のIL-2濃度であるが、図3のように、今

までLAK活性は100～1000U/mlでdose dependentにキラー活性が得られると考えられてきたが、1000U/ml以上ではむしろ低下し、100U/mlまで、BS抗体依存性のキラー活性はIL-2濃度依存性に増加してくることがわかった。次いで、LAK活性は培養3～7日でピークになりその後は低下すると言われてきた(14)。そこで、5週まで長期培養死、1週毎のLAK活性とBS抗体存在下でのキラー活性を比較検討した。図4のように従来の報告通り1週間目で活性は最大となりその後一度低下するも3週間以降回復してきた。いずれの時期においても、LAK活性に平行して、バイスペシフィック抗体を用いれば、キラー活性を増強し得るが、培養1週間目のLAK細胞を用いるのが最も効果的と考えられた。またトリガー分子の違いにより抗CD3 mAbとCD16 mAbとに大きな違いはないようである(17)。

#### 4. BS抗体の臨床応用

BS抗体の臨床投与に関する報告は、現在のところ、我々の施設を除いてみられない。1991年Seillac(France)での第3回Specific Targeting Meetingでも、本邦のほかは、イタリア、オランダで試み初められたばかりのようである。そこで、順天堂大学医学部脳神経外科教室における、悪性グリオーマ患者に用いられた臨床治験を報告する(18)。悪性グリオーマと組織学的に診断

された患者の開頭手術後に、頭皮下に腫瘍腔と交通するオンマヤー管 (Ommaya Reservoir)を留置し、患者の術後回復を待って、ベットサイドで23~25Gの翼状針を用いLAK細胞+BS抗体を注入する方法を取っている(図5)

期間についてはRosenbergらのプロトコールに従うもLAK細胞を彼らの1/1000の $1 \times 10^8$ 個BS抗体(抗CD3X抗グリオーマ)100 $\mu$ gを1回の注入量とし週2回、3週間を1クールとしている。LAK細胞の誘導には治療1週間前に患者より100ml末梢血を採取しリンパ球を分離、その後rIL-2 100U/mlを加えた無血清倍地(AIM-V ; Gibco)で培養刺激している。1989年より、National Cancer InstituteのDavid M. Segalとともに我々は、BS抗体を用いた養子免疫療法をSpecific targeting therapy(STT)とし、当教室にて手術、治療をした20例あまりの悪性グリオーマ患者に投与を行った。結果をみると、まず私達は初発例の悪性グリオーマ10例においては、加療後1年以内に1例を除き腫瘍再発を認めなかった(18)。この点は従来のLAK療法単独とは大きく異なるものであった。現在までに25症例にこのSTTを試みたが、3年が経過した現在約45%に生存を認めており、LAK療法群が10%前後であることよりSTTの有用性が示唆された。図6は61歳の男性で左側頭葉切除並びに腫瘍摘出術を施行した後に50Gyの全脳照射を行った。その後、手術時に設置したオンマヤー管よりLAK細胞 $1 \times 10^8$ 個を10回に亘り投与した。しかし半年後、



局所再発のため、初診より2年後に死の転帰となった。一方図7は56歳の男性で右前頭葉より基底核に広がる多発性膠芽腫と診断された。手術、放射線療法を行った後にSTTを行なったところ、1ヵ月後の造影CTで正中深部の残存腫瘍と思われる高吸収域は消失した。加療後2年を経過するが、再発の兆候はない。しかし25例中4例の再発悪性グリオーマ症例に於ては3例がSTT無効であり、腫瘍抗原の抗原性の変化、全脳へのグリオーマ細胞の浸潤による、局所養子免疫療法の限界が推察された。

#### 5. STTの問題点

STTを行った25症例のうち5例に中枢神経系の感染が認められた、培養結果より2例で真菌、3例でグラム陰性菌が固定された。これは、RosenbergらのLAK療法に於ても、やはり真菌症を合併した例が報告されており今後の研究が待たれるところである(5)。

おわりに

当初期待されたほどの治療効果が得られず疑問視されつつあった養子免疫法であるが、BS抗体を用いることによりキラー活性を高め、かつ腫瘍細胞に対する特異性を亢進しうることより新しい治療法として期待が待たれるところである。

参考文献

- 1) 新田泰三:腫瘍と免疫in Annual Review免疫、菊池浩吉他編、  
pp.301-309,中外医学社(1990)
- 2)Jung,G.& Eberhard,H.J.M.: Immunol. Today 9,257-260(1988)
- 3)新田泰三:臨床医 15,1772-1775(1989)
- 4)Rosenberg,S.A.,Lotze,M.T.&Muul,L.M: N.Engl.J.Med.  
313,1485-1492(1985)
- 5)Rosenberg,S.A.,Lotze,M.T. & Muul,L.M: N.Engl.J.Med. 316,889-897(1987)
- 6)Ettinghausen,S.E.,Puri,R.K.&Rosenberg,S.A.:J.Natl.Cancer Inst.80,  
177-180(1988)
- 7)Kitahara,T.,Takakura,K. & Okumura,K: J.Neurooncol. 4,329-336(1987)
- 8)Liu,M.A.,Kranz,D.M.&Kurnick,J.T.:Proc.Natl.Acad.Sci.USA 82,  
8648-8652(1985)
- 9)Staerz, U.D., Kanagawa,O.& Bevan, M.J.: Nature 314, 628-631(1985)
- 10)Perez, P.,Hoffman,R.W.& Show, S.: Nature 316, 354-356(1985)
- 11)Schwab, R., Crow, M.K. & Russo, C.: J. Immunol. 139, 2873-2879(1987)
- 12)Jung, G., Martin, D.E. & Eberhard, H.J.M.:J. Immunol. 139, 639-644(1987)
- 13)Staerz,U.D.&Bevan, M.J.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1453-1457(1986)

- 14) Crisson, J., Drevin, H. & Axen, R.: *Biochem. J.* 173, 723-737(1978)
- 15) Nitta T., Yagita, H., Azuma T., Sato, K. & Okumura, K: *Eur. J. Immunol.*  
19, 1437-1441(1989)
- 16) Nitta, T., Sato, K., Okumura, K. & Ishii, S.: *J. Neurosurg.* 72, 476-481(1990)
- 17) Nitta T, Sato K & Okumura K: *Immunol Letters*:28:31-38, 1991
- 18) Nitta, T., Sato, K., Tagita, H., Okumura, K & Ishii, S.: *The Lancet* 335,  
368-371(1990)

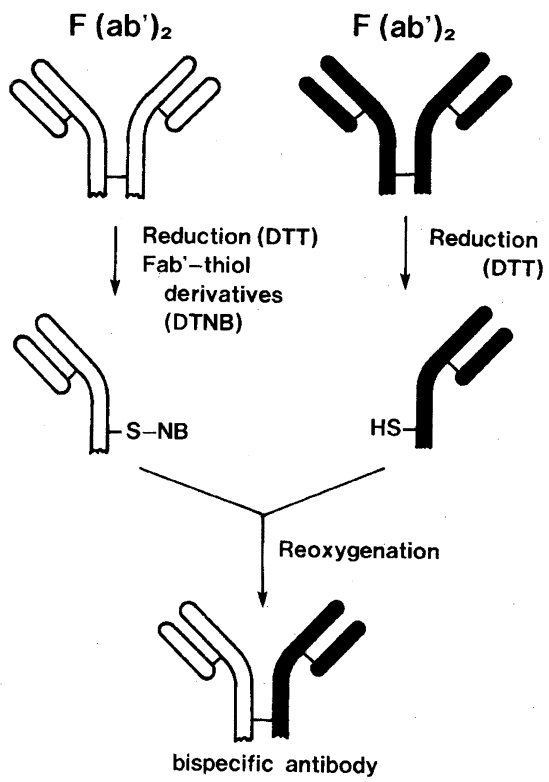


图 1

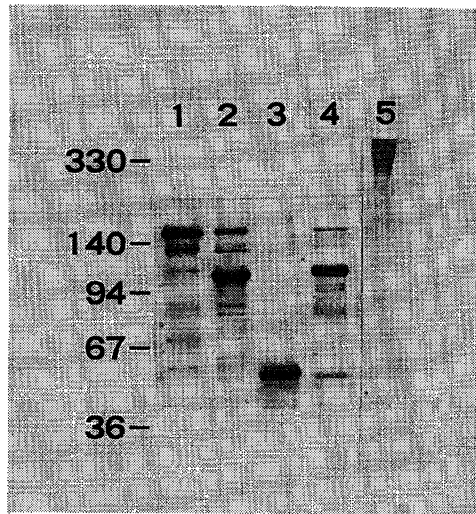


图 2

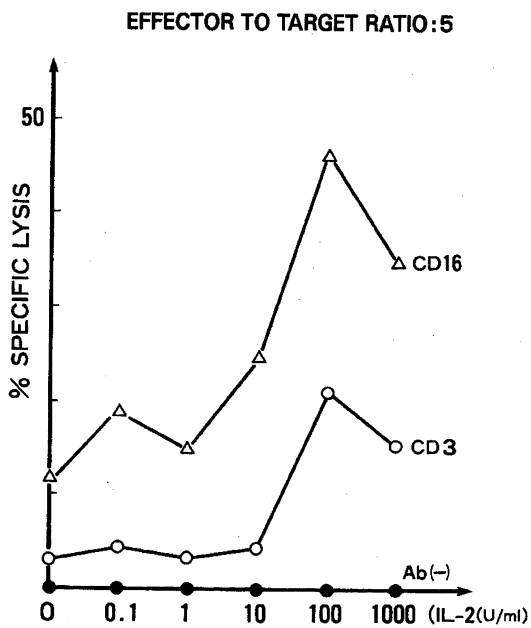
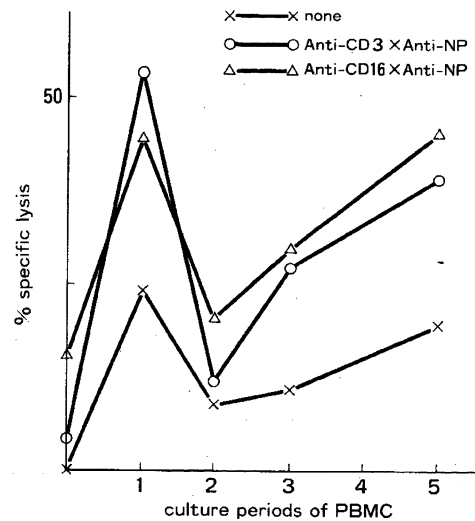


图 3



Heteroconjugate dependent cytotoxicity in LAK cells at various periods

图 4

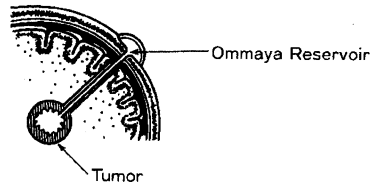
## Adoptive Immunotherapy For Malignant Glioma

LAK cells  $1 \times 10^8$  cells

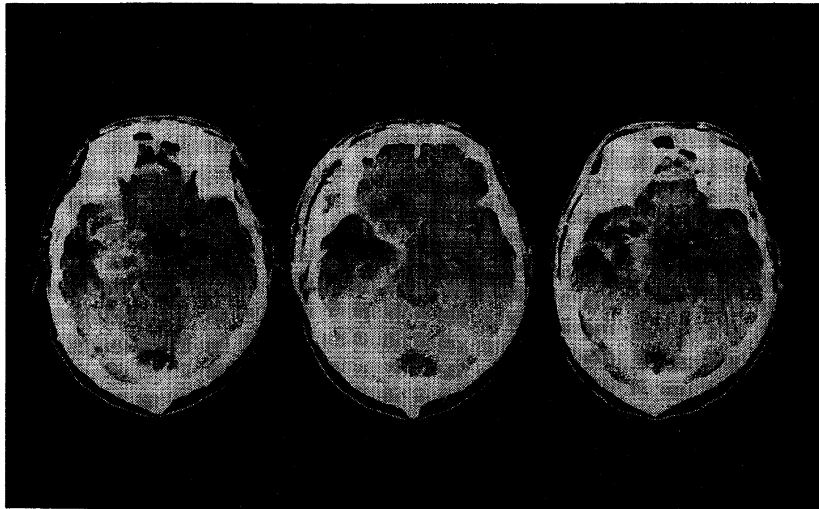
In Vitro 7 days culture with  
rIL-2 100U/ml

Bispecific Antibody 100 $\mu$ g

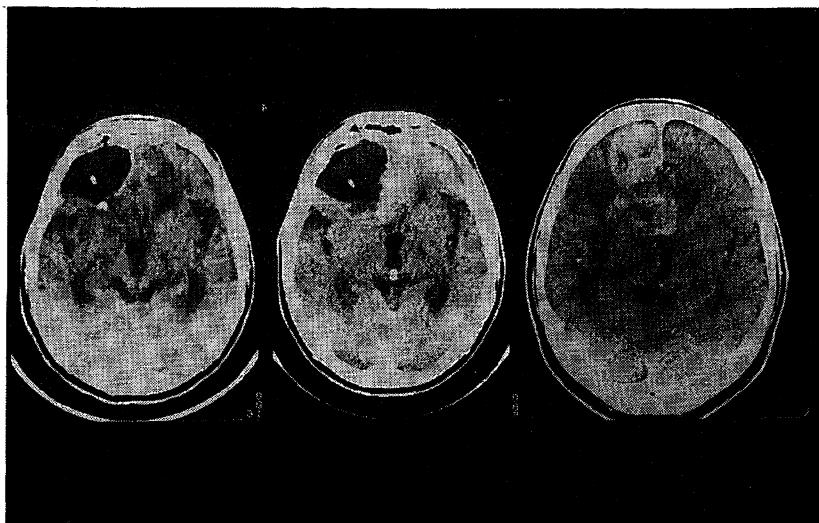
Anti-CD3  $\times$  Anti-Glioma F(ab')<sub>2</sub>  
coupled by DTNB



☒ 5



☒ 6



☒ 7



## 再発悪性神経膠腫に類似した放射線壊死の一部検例

日本大学 脳神経外科

渋谷 肇、宮上 光祐、佐藤 公典、坪川 孝志

近年、脳腫瘍に対する診断治療法の進歩に伴い、脳腫瘍に対する放射線療法が、その副作用ともいえる晩発性放射線障害の点から見直されてきている。とくに放射線壊死は、再発神経膠腫との鑑別診断上、重要であり、ステロイド投与のみでの軽快例の報告や外科的切除を要した例の報告などその治療法にも直結する問題である。今回我々は、再発悪性神経膠腫と臨床経過およびCT画像上の所見が類似した放射線壊死の一部検例を経験したので報告した。症例は、60歳、男性。悪性神経膠腫に対する放射線治療10カ月後より意識障害、右不全片麻痺増悪を主訴として、CT上腫瘍再発と思われる異常陰影を認めた。ACNU動注、ステロイド投与を行うも症状軽快せず、徐々に意識障害が進行し、呼吸障害がみられ、治療開始より全経過4年4カ月で死亡する。我々の症例での問題点は、①臨床症状およびCT上の変化の出現時、放射線皮膚炎のため再手術が不可能であり、そのため組織学的検討がおこなえなかった。②腫瘍線量は50Gyであったが周囲の脳組織に1.2~1.4倍近くの照射がおこなわれた。③ステロイドが無効であった。④造影CT上増強効果は初期には腫瘍摘出部近くにみられ、末期には対側までみられたため、あたかも再発腫瘍が脳室上衣を介して浸潤しているような像を呈した。⑤剖検では肉眼的には多形性の腫瘍が左前頭葉を占め、脳梁を介して対側まで浸潤しているようであったが、組織学的には、全て凝固壊死であり、腫瘍細胞の残存は認められなかった。⑥放射線壊死との診断困難で再手術不能のためACNUの動注を追加し、化学療法による脳障害をさらに惹起した可能性があるなどが挙げられる。以上の点を踏まえて、今後は、診断に関しては $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ によるSPECT等の代謝、循環面での検討をおこなう必要があり、また、予防方法として放射線照射量や照射方法の検討、ACNU動注療法の併用に際しては、超選択的動注法などを考慮する必要があると考えられた。

## 神経膠腫の腫瘍再発と放射線壊死との鑑別は可能か

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科  
村垣善浩、久保長生、田鹿安彦、日山博文、  
内布英昭、片平真佐子、森下克也、仁田仁恵

(はじめに) 神経膠腫の治療後に出現した ring enhance される mass について腫瘍再発と放射線壊死の術前鑑別は困難である。しかし再手術した症例の中には病理組織学的に両者が混在する例も認められる。今回はこのような混在例の MRI と抗 PCNA 抗体を含めた病理像を提示し、両者の鑑別は可能かとの問題を検討した。

(症例 1) 35 歳女性。左前頭葉 anaplastic astrocytoma。亜全摘出後 5Fu<sup>125</sup>I 挿入し術後一日 1.8Gy x 2 回で 64.8Gy の照射を施行。2 年半後に再入院。MRI では周囲に複数の T1 で low T2 で high intensity の cyst をもつ不定形の T1 で high, T2 で low intensity の部分があり、Gd では cyst 周囲が enhance された。病理学的には enhance されない T1 で high の所は小血管の硝子化変性が多数認められる放射線壊死が主体の部分であった。Gd で enhance される cyst 周囲部分は fibrillary, gemistocytic astrocyte の増生が認められ再発の部分と思われた。

PCNA でも同部位は陽性。(症例 2) 23 歳女性。右視床 pilocytic astrocytoma。10 歳の時に部分摘出と 55Gy の外照射を受け 18 歳再発時に 60Gy の brachytherapy を施行。約 5 年後に再入院。MRI で内部が T1, T2 とも不均一な high intensity mass で周囲に著明な edema を認めた。内容は hematoma が主体で組織学的にも放射線壊死で構成され、一部に細胞密度の高い所を認めたが PCNA 陽性細胞は低率。(症例 3) 56 歳男性。右側頭葉 glioblastoma。腫瘍摘出後<sup>125</sup>I 挿入し一日 360cGy で 6480cGy の外照射を受け、半年後に再入院。MRI で摘出腔周囲に T1 で iso から low, T2 で high の不均一に enhance される領域があり周囲に edema を伴った。組織では massive necrosis の中に腫瘍細胞を多数認め、PCNA は陽性。

(考察) 両者の混在例は存在するが診断治療上大切なのはどちらが主体であるかである。たとえば症例 2 は壊死、3 は再発で、1 は両者である。この診断に抗 PCNA 抗体は有用であった。MRI 上では T1 で high の部分とその周囲は壊死の可能性が高いと示唆された。混在例は高線量照射、局所投与例に多い傾向があり今後も増加すると思われた。



## 編集後記

第2回ニューロ・オンコロジーの会の抄録集をお届けいたします。

1991年から始まりましたこの会は第2回目も約60人の先生方のお集まりを頂き実りある会ができたと考えています。抄録集は第1会と同じ形式で発行させていただきましたが、前回よりも内容を増やしています。また、原稿ではfull paperとしていただいた先生もおられ、次回はできる限りfull paper形式にしたいと考えます。

年2回では脳腫瘍の日常診療の問題点は解決されませんがこの会を通じて、各施設間での交流がなされ、診断および治療に役にたてればと考えます。

第3回は順天堂大学脳神経外科佐藤潔教授のお世話で1992年4月11日(土)に開催されます。多数の先生方のご参加、ご発表をお願い申し上げます。

1992年2月1日

久保長生

第2回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集  
(Vol 1. No 2.)

1992年2月1日

発行 : ニューロ・オンコロジーの会

庶務幹事 : 久保長生

事務局 : 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経外科内

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、12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”をきめて討論する。  
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: 会場は原則として日本化薬富士見本社会議室とする。
- 3) 幹事: 数人の幹事を置き、原則として幹事が各回の世話人となる。
- 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 (国立がんセンター)  
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

☎ 3353-8111

FAX 3341-0613

第3回ニューロ・オンコロジーの会（予告）

第3回世話人：順天堂大学 医学部  
脳神経外科 佐藤 潔  
TEL 03-3813-3111  
FAX 03-5689-8343

1. 日 時：平成4年4月11日（土） 2:00pm～6:00pm

2. 場 所：東京富士見ビル（九段下） 日本化薬 2階会議室  
住所：東京都千代田区富士見1-11-2  
TEL：03-3237-5111

3. プログラム

テーマ「悪性脳腫瘍に対する免疫、生物療法の現状及び展望」

1) 一般演題

コーヒープレイク

2) 教育講演Ⅰ：「悪性グリオーマに対する $\beta$ -Interferon療法」  
獨協医科大学 脳神経外科 教授 永井 政勝 先生

3) 教育講演Ⅱ：「癌免疫療法の基礎と臨床－今後の展開」  
東北大学 薬学部衛生化学 教授 橋本 嘉幸 先生

会場の駐車場は手狭なためお車でのご来場はご遠慮ください。

会終了後簡単な懇親会の準備をしております。

お問い合わせは 順天堂大学医学部脳神経外科 本研究会庶務窓口：新田 泰三  
まで。