

# ニューロ・オンコロジー

1994 Vol. 4. No. 1

## 第七回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

Abstracts of Neurooncology conference, Tokyo(1994, 4, 9)

### 主題

“悪性グリオーマの治療”



第七回 世話人 長島 正 (帝京大医学部市原病院脳神経外科)

日時 1994-4-9

場所 日本化薬 富士見本社会議室

# 第7回ニューロ・オンコロジーの会

第7回世話人：帝京大学医学部附属市原病院  
脳神経外科 長島 正  
TEL 0436-62-1211  
FAX 0436-61-4773

## 主題 悪性グリオーマの治療

1. 日時：平成6年4月9日（土） 2：00pm～6：45pm

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町1-11-2  
TEL：03-3237-5111

### 3. プログラム

I. 一般演題 第一部：（発表6分、討論3分）14：00～15：30 座長 長島 正

1) 造血因子併用悪性神経膠腫補助療法

帝京大学市原病院 田中 聡、長島 正、西原哲浩、村上峰子  
平川 誠、小出貢二、堀 智勝\*（\*鳥取大学）

2) 再発グリオーマに対する外科的治療の検討

日本大学 渡辺学郎、木村重吉、梅沢武彦、吉野篤緒、片山容一、坪川孝志

3) 予後不良な経過をとった慢性神経膠腫の2症例

東京女子医科大学 田鹿安彦、久保長生、遠山 隆、日山博文、下田仁恵、  
嶋田幸恵、丸山隆志、高倉公朋

4) 抗癌剤治療に奏効した神経膠腫例

国立がんセンター 渋谷壮一郎、小山博史、永根基雄、野村和弘

5) 悪性神経膠腫に対する ACNU 動注による維持療法

都立駒込病院 中村博彦、岡本幸一郎、金子雅俊、中村 治、設楽信行

6) 当科における ECR 療法 施行上の問題点について

東京医科大学 鈴木信宏、中西尚史、秋元治朗、三木 保、原岡 襄、伊東 洋

7) 当院における悪性グリオーマに対する治療の現況

昭和大学 泉山 仁、池田尚人、阿部琢己、岩田隆信、松本 清

8) ependymoma の放射線治療について

千葉大学 大里克信、山浦 晶

9) 髄芽腫に対する維持化学療法

筑波大学 坪井康次、吉井與志彦、榎本貴夫、竹内貞之、能勢忠男

II. 教育講演-1 15：30～16：15

座長 桐野高明

「癌遺伝子治療の現況と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-」

国立がんセンター研究所 生物物理部部長 口野嘉幸 先生

【Coffee Break】16：15～16：30

Ⅲ. 一般演題 第2部：(発表7分、討論4分) 16:30～18:00

座長 松谷雅生

- 1) 悪性グリオーマの治療－放射線療法と化学療法の併用療法－  
東邦大学 清木義勝、黒木貴夫、大塚隆嗣、大石仁志、柴田家門、寺尾栄夫
- 2) 成人大脳半球悪性グリオーマに対する ACNU 動注、放射線療法  
日本大学 宮上光祐、坪川孝志、田副 誠、木戸悟郎
- 3) 悪性神経膠腫に対するニドラン・パラプラチン動注化学療法の治療成績  
神奈川県立がんセンター 林 明宗、久間祥多、千葉康洋\* (\*神奈川県リハビリテーション病院)
- 4) 悪性グリオーマに対する術後大線量照射療法と  
プラチナ化合物を主とした化学療法の治療成績  
群馬大学 田村 勝、小野伸夫、坐間 朗、栗原秀行、大江千廣  
早川和重\*、長谷川正俊\*、新部英男\* (\*放射線科)
- 5) 悪性グリオーマに対する ACNU と Cisplatin の交互動注とインターフェロン療法  
横浜市立大学 鈴木範行、西村 敏、菅野 洋、山本勇夫
- 6) 悪性グリオーマに対する ICER療法  
日本医科大学 高橋 弘、吉田大造、足立好司、山口文雄、草薨博昭、太組一朗、中沢省三
- 7) Biodegradable polymer を用いた徐放性抗腫瘍剤による悪性脳腫瘍の局所療法の試み  
東京女子医科大学 久保長生、田鹿安彦、遠山 隆、日山博文、下田仁恵、  
嶋田幸恵、丸山隆志、高倉公朋
- 8) 悪性グリオーマに対する PVM 療法 －臨床効果と問題点－  
順天堂大学 新田泰三、菱井誠人、黒須昭博、佐藤 潔

Ⅳ. 教育講演－2 18:00～18:45

座長 長島 正

「悪性グリオーマに対する放射線治療の実際」

日本大学医学部 放射線科教授 田中良明 先生

- 1) 会費として、受付で1,000円頂きます。
- 2) 懇親会の代りに、Coffee Break で軽食をお出します。
- 3) 大変演題が多くなり、上記のような時間割になってしまい申し訳ありません。御容赦下さい。
- 4) 会場の駐車場は手狭なため、お車での来場はご遠慮下さい。

# 悪性グリオーマに対する放射線治療の実際

日本大学医学部放射線科 田中良明

Glioblastomaおよびanaplastic astrocytomaで代表される悪性グリオーマは、放射線照射に対して抵抗性であり、神経組織の放射線耐容性が低いために、放射線治療側からは治療に難渋する腫瘍である。その上、本腫瘍は脳実質内で周囲組織に浸潤する傾向が強く、照射計画の際のtreatment volumeの採り方や線量の投与方法によっては治療指針が変わってくる性格を帯びている。しかしCT、MRIをはじめとする画像診断の進歩により、腫瘍の局在診断ならびに質的診断の精度が向上してきており、治療ビームを病巣部に集束させる件については都合の良い状況が整ってきたと言える。

## I. 放射線治療の基本方針

放射線治療は可及的な腫瘍切除後に行うのが一般的であるが、悪性グリオーマにおいては腫瘍の完全摘出は望めず、病巣の占居部位によっては腫瘍残存量が多くなり、放射線治療の果たす役割は大きい。腫瘍は浸潤傾向が強いため、最初の照射野はCT所見で見られる造影増強の範囲から2~3cm外側までをとるのを原則としている。照射はリニアック4~10MVX線による外部照射で、まず広めの照射野で40~50Gy照射した後、照射野を主病巣部に縮小して20Gy前後の追加照射を行う。この際の照射は、可能であれば多門照射、回転照射、原体照射などを適用し、できるだけ線量の集中性をよくするように配慮する。これによって放射線照射による容積効果が生かされ、正常組織の放射線耐容性が高まり、

therapeutic gain factor(TGF)の向上が期待できる。

線量分割様式は1回1.8~2Gy、週5回の単純分割法が一般的であるが、これ以外に1回1.2Gy程度の1日2回、4~6時間の間隔をあけて照射する多分割照射の方法がある。このねらいは、放射線抵抗性腫瘍に対して、腫瘍細胞と正常組織の放射線照射後の回復能力の差を利用して抗腫瘍効果を高めようとするもので、これによって病巣線量を2割程度増大することができると考えられている。

## II. 特殊な照射法

### 1. 原体照射

外部照射において病巣領域に線量を集中させる方法として、回転照射と同期させて線束の形状を調整して照射する方法が考案され、現在は多分割絞り治療計画装置とを組み合わせたシステム化された装置が一般臨床に使用されている。この方法によって正常組織の線量を相対的に減らすことができ、悪性グリオーマの局所制御率の向上と障害発生の低減が期待できる。

### 2. 術中照射

開頭時に腫瘍病巣を可及的に摘除し、その後の残存病巣に対して手術中に1回大線量を照射する方法で、主として通常脳表近くのastrocytomaなどの局在性腫瘍や、孤立性脳転移巣などに対して適用される。高エネルギー電子線が用いられ、線量は腫瘍残存量にもよるが20Gy前後が多い。術中照射のような1回大線量照射は組織壊死や血管障害による晩期障害に結びつく可能性のあることから、外部照射と組み合わせた局所へのboost照射といったとらえ方が主流となっている。

### 3. 組織内照射

脳組織内に密封小線源挿入用のチューブを挿入、留置して、病巣部に大線量を照射する方法である。線源としては、 $^{192}\text{Ir}$ ワイヤ、 $^{125}\text{I}$ シード、 $^{198}\text{Au}$ グレインなどを用いるが、線源強度により低線量率と高線量率の方法がある。治療線量は腫瘍辺縁部で一般に50~80Gyで、線量率や線源配置方法によって異なってくる。本治療法の適応は、術中照射と同じく病巣が比較的限局していることであるが、大脳深部に対しても脳定位術の技術を応用すれば比較的軽い侵襲度で線源留置ができるため、腫瘍が機能的にみて摘出不能な部位にあっても適用できる利点がある。

### III. 放射線増感剤との併用療法

放射線治療と組み合わせてその増感効果を期待する方法として、以前、BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine)と代謝拮抗剤を放射線照射時に併用するBAR療法や、低酸素増感剤であるmisonidazoleを用いた臨床治験が行われたが、その有効性や神経毒性などの副作用の点で中断の憂き目にあった。代わりに細胞周期を利用して増感効果を期待する同調化学放射線療法が行われている。これはG2, M期にある細胞の放射線感受性の高いことから、薬剤としてvincristineを投与して腫瘍細胞集団をG2, M期で停止させて、これに放射線増感効果のあるACNUの投与と放射線照射を同期させて治療効果を高めようとするものである。このほかにBCNUの動注や、インターフェロン併用の試みが行われているが、現時点では臨床レベルにおいて有効性を積極的に支持する報告は見られない。

### IV. 治療成績

#### 1. 多形性神経膠芽腫:glioblastoma multiforme

本腫瘍の治療成績はもっとも悪く、生存期間中央値で12～14カ月、2年生存率で22%前後であり、照射とBCNUの併用で20週前後の延長をみたとする報告がある。原体照射、術中照射、組織内照射などの併用により、生存期間の若干の延長をみるものの、一般に予後不良である。

## 2. 星細胞腫:astrocytoma

Grade IIIのastrocytomaはanaplastic astrocytomaとして扱われ、その治療成績はglioblastomaについて不良で、生存期間中央値は20～28カ月、2年生存率50%前後である。Grade II以下に属するastrocytomaは発育が緩徐で周囲組織への浸潤傾向も低く、外科的切除と術後50～60Gy程度の照射により60%程度の5年生存率、生存期間中央値では6.5年といった値が得られている。

## V. おわりに

このほかに速中性子線、重イオン線などの高LET放射線を用いた放射線治療や、温熱療法（RF誘電加温による外部加温、マイクロ波による組織内加温、インプラントヒーティングシステムによる電磁誘導加温）などの特殊な治療法があるが、いずれも臨床応用研究の段階である。現時点においては、glioblastomaで代表される悪性グリオーマに対して、これらの新しい治療法が試みられているにもかかわらず、満足のいく治療成績は得られていない。本腫瘍本来の持つ放射線抵抗性因子のほか、正常脳組織の放射線耐容量が低いといった宿主側因子も加わるだけに、今後も手術、化学療法、免疫療法、遺伝子療法などの治療法をも組み合わせた集学的治療が試みられていくであろう。

# 造血因子併用悪性神経膠腫補助療法

帝京大学市原病院脳神経外科 田中 聡 長島 正 西原哲浩  
村上峰子 平川 誠 小出貢二  
鳥取大学脳神経外科 堀 智勝

## はじめに

われわれは、1989年11月より悪性グリオーマに対する3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidynyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride(ACNU)を中心とする補助療法による骨髄抑制に対して recombinant human interleukin 1(IL-1) $\beta$  誘導体の予防投与を開始し<sup>1)</sup>、また、最近では、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)を治療的投与している<sup>2)</sup>。そこで、それらの症例群について、ACNUを中心とする骨髄抑制に対する造血因子製剤の有効性を検討するとともに、造血因子の併用によるACNU投与量の増量の可能性を検討した。

## 対象および方法

ACNUを静注で用いた悪性グリオーマ19例、ACNUの合計投与回数30回を対象にした。初発例、再発例は約半数ずつである。我々は初期治療はIAR療法を原則としており、過半数の症例でインターフェロン- $\beta$ 、放射線療法を併用した。また、ACNUを静注で用いた10例をhistorical controlとして、統計学的解析を行った。造血因子製剤の投与方法は、IL-1 $\beta$ についてはACNU投与直後から週2回の予防投与を原則に、G-CSFについては予防的投与はせずに、好中球数が1000以下に減少した時点での治療的投与とた。IL-1のさまざまな生物学的作用の中で、造血に関しては、体内からG-CSFをはじめとするさまざまな造血因子の産生誘導を行うと同時に幹細胞を直接に刺激することが知られており<sup>3)</sup>、特に造血前駆細胞を選択的に障害することによると考えられるACNUの骨髄抑制に予防効果を有するものと考えられる。また、IL-1 とG-CSFの併用で幹細胞に対する刺激作用が高まるという報告



があり<sup>4)</sup>、再発例中心に5例に対し、やや大量のACNUと併用で、IL-1 $\beta$ とG-CSFの同時併用予防投与を行った。

### 結果および考察

表1に19例の一覧を示す。No.15は1回目のACNU後はG-CSFの治療的投与、2回目のACNU投与後にIL-1とG-CSFの同時併用投与を行った症例である。ACNU1回投与量は2.31mg/kgから再発例で最高10.8mg/kgに及んだ。4週間未満の間に2回以上投与した例では合計量を1回と数えた。

表1 症例一覧

No.	AGE	SEX	診断	初発 /再発	PS	補助 療法	造血因子	ACNU 初回(mg/kg)	ACNU 追加(mg/kg)	腫瘍縮小 効果
1	48	M	AA	初	90	IA	IL-1 $\beta$	2.68	3.04	CR
2	63	M	AA	再	40	IA	IL-1 $\beta$	2.63	3.07, 6.06	PR
3	33	M	AA	再	20	IA	IL-1 $\beta$	3.00	3.00	NC
4	63	F	GM	再	10	A	IL-1 $\beta$	2.50		NC
5	65	F	GM	初	20	IAR	IL-1 $\beta$	3.00		NC
6	64	F	GM	初	50	AR	IL-1 $\beta$	2.54		PD
7	40	M	AA	再	70	A	IL-1 $\beta$	2.86		NC
8	45	M	AA	再	90	IA	G-CSF	2.47		PR
9	47	M	AA	初	50	IAR	G-CSF	2.77	2.38,	PR
10	33	M	GM	初	100	IAR	G-CSF	2.98		CR
11	69	M	GM	初	40	IAR	G-CSF	3.13	3.13	PR
12	54	M	AA	初	60	IAR	G-CSF	2.86	2.14, 2.50	PD
13	49	M	GM	初	90	IAR	G-CSF	2.31		NC
14	67	F	GM	初	20	IAR	G-CSF	3.63		PD
15	45	F	AA	再	50	IA	G, IL-1+G	3.57	3.75	NC
16	17	F	AA	再	80	AR	IL-1+G	2.46	10.80	PR
17	58	F	AA	再	20	IA	IL-1+G	3.18	4.09	PR
18	85	F	GM	初	40	AR	IL-1+G	3.57		NC
19	44	F	AA	再	60	IA	IL-1+G	3.36		PR

AA = anaplastic astrocytoma; GM = glioblastoma multiforme; I = human interferon  $\beta$ ; A = ACNU; R = radiation; G = G-CSF; PS = Kernofsky's performance status.

全19例のACNU初回静注後の好中球および血小板減少について、年齢、Kernofsky's performance status (PS)およびACNU投与量に有意差のない10例のhistorical controlと比較した結果を表2に示す。好中球および血小板の最低値、好中球 $1000/mm^3$ 以下および血小板 $10万/mm^3$ 以下の日数の4項目のすべてにおいて有意差を認めた。また、造血因子併用群のうち、放射線を併用したものとしなかったもの、インターフェロン- $\beta$ を併用したものとしなかったもの間で同様の検定を行うと、いずれも有意差はなかった。

**表 2 造血因子併用群 VS Historical Control**

	造血因子併用群	Historical Controls	p (t-test) *
症例数	19 (再発例9)	10 (再発例5)	
年齢	52.1±3.6	50.8±4.4	0.3798
PS	3±6	45±8	0.1913
ACNU初回静注量 (mg/kg)	2.91±0.10	2.75±0.23	0.2655
併用療法	放射線 10例 IFN-β 14例	放射線 2例 VCR 2例	
好中球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	1777±294	1085±191	0.0043
好中球数1000/mm <sup>3</sup> 以下の日数	0.7±0.3	7.4±3.8	0.0093
血小板数最低値 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	9.24±1.7	4.81±0.84	0.0027
血小板 10万/mm <sup>3</sup> 以下の日数	7.9±2.4	23.1±4.9	0.0002
腫瘍縮小率(CR+PR, %)	47.4	20.0	

\* = Students' t-test; VCR = vincristine.

IL-1βの予防投与を行った7例と historical control の間で同様な検定を行うと、やはり4項目すべてに有意差を認めた(表3)。

**表 3 IL-1β併用群 VS Historical Controls**

	IL-1β併用群 (予防投与)	Historical Controls	p (t-test)*
症例数	7 (再発例4)	10 (再発例5)	
年齢	53.7±5.0	50.8±4.4	0.308
PS	43±11	45±8	0.433
ACNU初回静注量 (mg/kg)	2.74±0.08	2.75±0.23	0.484
併用療法	放射線 2例 IFN-β 4例	放射線 2例 VCR 2例	
好中球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	1980±340	1085±191	0.0052
好中球数1000/mm <sup>3</sup> 以下の日数	0	7.4±3.8	0.0007
血小板数最低値 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	12.03±2.96	4.81±0.84	0.0066
血小板 10万/mm <sup>3</sup> 以下の日数	2.9±1.6	23.1±4.9	0.0005
腫瘍縮小率(CR+PR, %)	28.6	20.0	

\* = Students' t-test; VCR = vincristine.

表4はG-CSFを投与した8例についての検定結果である。G-CSFは予防的投与は行わず、原則として好中球数1000/mm<sup>3</sup>以下になってから投与開始しているため、好中球数の最低値の平均は1000を切るが、有意な回復促進効果が認められた。また、G-CSFは造血前駆細胞に対する刺激を目的に、5日間の連続投与を原則としており、血小板減少期間の有意な短縮には、幹細胞が刺激された可能性が考えられる。

表4 G-CSF併用群 VS Historical Controls

	G-CSF併用群 (治療投与)	Historical Controls	p (t-test)*
症例数	8 (再発例2)	10 (再発例5)	
年齢	51.1±4.2	50.8±4.4	0.4777
PS	63±10	45±8	0.0812
ACNU初回静注量 (mg/kg)	2.93±0.18	2.75±0.23	0.2247
併用療法	放射線 6例 IFN-β 8例	放射線 2例 VCR 2例	
好中球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	979±174	1085±191	0.3169
好中球数1000/mm <sup>3</sup> 以下の日数	1.1±0.5	7.4±3.8	0.0029
血小板数最低値 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	5.38±1.23	4.81±0.84	0.3373
血小板 10万/mm <sup>3</sup> 以下の日数	10.1±2.9	23.1±4.9	0.0154
腫瘍縮小率(CR+PR, %)	50.0	20.0	

\* = Students' t-test; VCR = vincristine.

IL-1とG-CSFの同時予防投与群の検定結果を表5に示す。症例はほとんど再発または末期の症例である。症例が5例のみであるため、ACNUの全投与回数について計算した。ACNU静注量が平均4.91mg/kgとコントロールを大きく上回るにもかかわらず、好中球および血小板減少に有意差がなく、腫瘍は70%以上に縮小がみられた。しかし、IL-1とG-CSFの同時投与では好中球数数万といった過剰な増加を招くこと、およびあまりに大量のACNUの静注にはやはり耐えられないことがわかり、現在この方法は行っていない。

表5 IL-1+G-CSF併用群

	IL-1+G-CSF併用群 (予防投与)	Historical Controls	p (t-test)*
症例数(ACNU投与回数)	5 (7)	10 (10)	
年齢	46.3±9.1	50.8±4.4	0.3012
PS	43±10	45±8	0.4312
ACNU静注量 (mg/kg)	4.91±1.14	2.75±0.23	0.0194
併用療法	放射線 3回 IFN-β 4回	放射線 2回 VCR 2回	
好中球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	1767±787	1085±191	0.1590
好中球数1000/mm <sup>3</sup> 以下の日数	7.7±3.3	7.4±3.8	0.4627
血小板数最低値 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.74±3.50	4.81±0.84	0.1712
血小板 10万/mm <sup>3</sup> 以下の日数	15.3±5.8	23.1±4.9	0.1352
腫瘍縮小率(CR+PR, %)	71.4	20.0	

\* = Students' t-test; VCR = vincristine.

造血因子の併用によるACNU投与量の増量の可能性について検討した。前述のように、4週間未満の間に投与した量は合計して1回と計算し、全19例それぞれの1回最大投与量が3.6mg/kgを越える場合とそれ以下の場合に分けて検定を行うと、表6のような血液学的所見の有意差を認め、3.6 mg/kg

ぐらいが一応の上限ではないかと考えられた。しかし、これらはIL-1およびIL-1 + G-CSF の併用予防投与を含んだ結果であり、現在は通常のIAR療法においてはACNU静注量は3 mg/kg程度にとどめている。

表6 ACNU最大投与量

	4週間未満のACNU最大静注量		p (t-test)*
	< 3.6 mg/kg	> 3.6 mg/kg	
症例数	13 (再発例4)	6 (再発例5)	
年齢	54.3±3.9	47.2±7.9	0.1598
PS	52±9	32±9	0.0139
ACNU最大静注量 (mg/kg)	2.85±0.11	6.25±1.08	0.0002
併用療法	放射線 8例 IFN-β 9例	放射線 2例 IFN-β 4例	
好中球数最低値 (/mm <sup>3</sup> )	1590±278	325±188	0.0007
好中球数1000/mm <sup>3</sup> 以下の日数	0.7±0.3	9.2±3.5	0.0016
血小板数最低値 (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	9.11±1.88	1.91±0.74	0.0040
血小板 10万/mm <sup>3</sup> 以下の日数	9.9±3.3	14.2±4.1	0.1389
腫瘍縮小率(CR+PR, %)	46.2	50.0	

\* = Students' t-test; VCR = vincristine.

## 結語

我々は、悪性グリオーマの補助療法における骨髄抑制の予防および回復促進における造血因子の有効性を示すと同時に、造血因子の併用による若干のACNUの増量の可能性を示した。造血因子製剤は、限界はあるものの、悪性グリオーマに対するACNUを中心とする補助療法のdose intensityをある程度安全に高めることが可能であり、治療成績の向上が期待される。

## 文献

- 1) Tanaka S, Tabuchi S, Watanabe K, Takigawa H, Akatsuka K, Numata H, Hokama Y, Hori T: Preventive effects of interleukin 1β for ACNU-induced myelosuppression in malignant brain tumors: the experimental and preliminary clinical studies. **J Neuro-Oncology** **14**: 159-168, 1992
- 2) 田中 聡、間中信也、紙谷秀樹、堀 智勝：造血因子を併用した悪性脳腫瘍補助療法 **Biotherapy** **7**:248-249, 1993
- 3) Nakai S and Hirai Y: The Therapeutic potential of interleukin-1β in the treatment of chemotherapy- or radiation-induced myelosuppression and in tumor therapy. **Biotherapy (Netherlands)** **1**: 339-354, 1989
- 4) Moore MAS and Warren DJ: Synergy of interleukin 1 and granulocyte colony-stimulating factor: *In vivo* stimulation of stem-cell recovery and hematopoietic regeneration following 5-fluorouracil treatment of mice. **Proc Natl Acad Sci USA** **84**: 7134-7138, 1987

# 再発悪性神経膠腫に対する外科的治療の意義

渡邊学郎 吉野篤緒 木村重吉 片山容一 坪川孝志

日本大学医学部脳神経外科

The Value of Surgical Treatment for Recurrent Malignant Glioma

Takao Watanabe, Atsuo Yoshino, Sigeyoshi Kimura, Yoichi Katayama,  
and Takashi Tsubokawa

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

key ward *Malignant glioma, Reoperation, Performance status*

## はじめに

悪性神経膠腫は初回治療として手術、放射線、化学療法を併用しても、8—11ヶ月にて再発し、再発後の median survivalは30週前後と非常に予後不良なものと認識されている。また再手術は延命、quality of surviveからも満足すべきものではないと考えられ、限られた症例のみに適応があり、十分な検討がなされていないのが現状である。当施設では、初回治療時、可及的な腫瘍広範切除と同調化学放射線療法や免疫療法などの補助療法を付加した集学的治療を行っており、再発時でも適応症例に対しては、初回手術と同様の可及的大量切除を行っている。この治療成績より、再発悪性神経膠腫の予後を左右する因子について検討を行なうとともに、再手術の意義について考察した。

## 対象と方法

1982年1月より1993年12月までに当施設にて経験した成人大脳半球の再発悪性神経膠腫68例のうち、再手術を行なったのは、22例の32%であった。このうち、1994年4月の時点まで follow upできた18例を検討の対象とした。

初回手術は、全例において可及的に全摘することを目標として行なわれた。当施設では腫瘍が運動領野に存在する症例でも、MEP ( Motor Evoked Potential ) などを用いて積極的に腫瘍摘出を行っている。具体的には、まず術中超音波にて腫瘍の広がり、位置を確認する。腫瘍が運動領域に存在する症例では、MEPにて運動領野を同定し、MEPが検出されない脳回に皮質切開を行なう。MEPをモニターしつつ、切開を深部に進め、適時超音波診断器を使用しながら腫瘍摘出を行なう。摘出は顕微鏡下にCUSAを使用しながら進め、肉眼的には正常白質を確認するまで行なう。さらに surgical margin における腫瘍細胞残存の有無を迅速病理にて確認し、残存が認められた場合、可能であればさらに切除を進めている。今回の18例も、初回手術では同様の腫瘍摘出が行なわれており、全摘出14例(78%)、亜全摘出4例(22%)であった。

術後は患者の全身状態に応じて、ACNU 2mg/kg、VCR 0.02mg/kg の投与と50—60 Gy の局所照射よりなる同調化学放射線療法を行ない、退院後も futraful 800—1200mg/day、8週間に一度のACNU 2mg/kg、VCR 0.02mg/kgに

よる維持化学療法を行った。このうち4例においてACNU(2mg/kg)動注が行なわれ、3例においてはIFN- $\beta$  300万単位を初期療法として週3回、8週間にわたり投与し、維持療法として2-4週間に一度の投与を行った。

再発は神経症状の悪化と画像上の増強領域の拡大あるいは新しい増強領域の出現をもって診断した。比較的限局して腫瘤を形成し摘出可能と判断された場合では、全身状態を考慮したうえで、初回手術と同様、可及的大量切除の方針で行った。再手術後はIFNを加えたACNU+VCR療法を行ったが、3例においては、皮下にOmmayaリザーバーを設置し、MTX 5mgの腫瘍摘出腔内投与を行った。

以上のように治療を行った再発悪性神経膠腫の治療成績と予後を左右する因子について検討を行った。

## 結果

### 1.患者背景

再手術施行時の年齢は、平均51歳、中央値52歳で、男13例、女5例であった。病理組織はglioblastoma14例、malignant astrocytoma 4例で、これは初回、再手術とも同様の病理診断であった。初回手術から再手術までの期間は、平均103週、中央値54週であった。腫瘍部位は左大脳半球10例、右大脳半球8例であった。再発様式は group1が8例(44%)、group2が5例(28%)、group3が5例(28%)であった。再発時のKarnofsky performance scale(K.P.S)は、平均65.6、中央値65であり、再手術後は44%に改善がみられ、不変44%、悪化12%であった。再手術後1ヶ月の時点でのK.P.Sの平均は71.1、中央値は80であった。再手術での腫瘍摘出度は全摘出7例(39%)、亜全摘出7例(39%)、部分摘出4例(22%)であり、3例においては3回目の手術が行なわれた。Kaplan-Meier法による再手術後の中間生存期間 median survival time (MST)は43週であり、そのうち K.P.S 80以上の high quality survival time は30週であった。

### 2.予後因子について

予後を左右すると考えられる因子を8項目（年齢、性別、腫瘍部位、病理

組織、再発期間、再発時K.P.S、再手術後K.P.S、腫瘍摘出度) 設定し、これらの因子をそれぞれ2群に分類した。各群における生存期間の差をMann—Whitney法にて調べたところ、病理組織、再発時K.P.S、再手術後K.P.S、腫瘍摘出度の4つの因子において両群間に有意差を認めた。

#### (1) 病理組織

glioblastoma14例の再手術後のMSTは42週であるのに対して、malignant astrocytoma4例では129週であり、両群間に有意差を認めた( $p < 0.05$ )。

#### (2) 術前・術後のperformance status

再発時K.P.Sが80以上の症例ではMSTは113週、K.P.S80未満の症例では35週であり、再発時K.P.S80以上の症例では有意に長期の生存を呈した( $p < 0.01$ )。また、再発時K.P.S80未満の11症例のうち、55%の6例が再手術後K.P.S80以上に改善しているが、この6症例を含め術後K.P.S80以上の症例はそれ未満の症例と比べ有意に長期の生存を呈した( $p < 0.05$ )。

#### (3) 腫瘍摘出度(Fig.5)

再手術後のMSTは全摘出群113週、亜全摘出・部分摘出群36週であり、有意差を認めた( $p < 0.01$ )。また、high quality survival timeも全摘群99週、亜全摘・部分摘出群22週であり(Fig.6)、全摘群では有意に延長していた( $p < 0.05$ )。

### 考察

最近のAmmiratiらの報告をはじめ、悪性神経膠腫の初回治療における積極的外科治療は術後の神経症状の改善と延命につながるものと考えられるようになってきた。再発腫瘍に対する外科的治療に関しては、その適応や効果など意見の一致をみていないが、可及的大量切除により良質な延命効果が得られたとする報告も散見される。Ammiratiらによると、再手術後のMSTは、glioblastomaでは29週、malignant astrocytomaでは61週であり、46%の症例でperformance statusの改善が認められたと報告されている。Harshらによれば、再手術後のMSTは、glioblastomaでは36週、malignant astrocytomaでは88週であり、high quality survival timeも、glioblastomaでは10週、malignant astrocytomaでは83週に得られたと報告されている。当施設での再手術後のMST43週は、これらと比べて優れた治療成績であった。予後に関与する因子として、Youngらは再発時K.P.S、Salcmanらは年齢、Dirksらは



再発期間、Ammiratiらは再発時K.P.Sと腫瘍摘出度をあげている。当施設の症例では、再発時K.P.S、腫瘍摘出度、再手術後K.P.Sが予後を左右していた。特に全摘群では再手術後のMSTは113週であり、亜全摘・部分摘出群の36週と比べ、有意に生存期間の延長を認めた。またhigh quality survival timeも、全摘群では99週、亜全摘・部分摘出群では22週であり、可及的大量切除により良質な延命をはかることができた。再発悪性神経膠腫の治療では、多くの場合、初回治療と比較し外科的治療、放射線療法ともより制約を受けるために、化学療法が主体となるが、その治療成績は、延命効果が得られているとはいえ、いまだ満足に行くものではない。過去の報告と今回の検討から手術により残存腫瘍量をできるだけ減じることが良質な延命につながることは明かであり、化学療法単独での効果には限界があることから、神経症状を悪化させずに可及的大量に腫瘍組織を切除することは、最も重要な治療法であると考えられる。

## 予後不良な経過をとった慢性神経膠腫の2症例

東京女子医科大学脳神経外科

田鹿安彦, 久保長生, 遠山 隆, 日山博文,  
下田仁恵, 嶋田幸恵, 丸山隆志, 高倉公朋

### I はじめに

びまん性神経膠腫は、脳組織に広範囲に広がった膠細胞の増殖を来す神経膠腫の稀な一型と考えられているが、その診断は難しく剖検によることが多い。今回このような例を2例経験したので報告した。

### II 症例

(1) 症例1: M. Y. 23歳 女性

主訴: 頭痛。 既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1991年3月頃から頭痛があり, その後増悪したため5月27日某院受診, CTにて異常を指摘され5月30日当科入院した。

神経学的所見: 意識 JCS 1-1, 右上下肢不全麻痺 (MMT 4/5)

検査所見: 血液生化学検査では異常は認めなかった。

CTでは左前頭, 側頭葉と Insula にかけて広範囲な mass effect を伴う低吸収域がみられた。造影剤にては増強されなかった。MRIではT1強調像で左側頭頭頂葉の皮質下と前頭葉内側部が低信号で, 側脳室は右に圧排されていた。Gd-DTPA造影では増強されなかった。T2強調像では同部位を含め左大脳半球に広範囲に高信号域がみられた(Fig. 1)。

左前頭側頭開頭にてエコー下に側頭葉の腫瘍を摘出した。前頭葉の皮質部には生検で腫瘍はみられなかった。組織学的にはcellularityが高く, pleomorphisumも強い腫瘍であった。壊死はみられなかった。PCNA index は17%で anaplastic astrocytoma と診断された。

経過: 1991年6月12日腫瘍部分摘出術を行い, 5Fuペレット(20mg)3本挿入した。術後意識は変わらず麻痺は改善した。術後放射線照射, 局所56Gy, 化学療法 ACNU 75mg x 1, VCR 1mg x 2を施行し, 8月21日独歩退院した。

その後は近医にて加療を受けていたが, 1992年7月腫瘍の増大のため死亡した。退院前のCTではペレット周囲は低吸収域となっていてその壁が増強されていたが, mass effectは強くみられていた。

Fig. 1



(2) 症例2：T. T. 67歳 男性

主訴：右上下肢不全麻痺。 既往歴， 家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1992年4月中旬頃より右足の脱力感があり， 5月には右上下肢の不全麻痺， 構音障害が生じたため近医受診した。 脳梗塞を疑われ点滴加療され， 症状は軽快した。 10月になり再び症状の増悪をみたため， 某院に入院した。 CT， MRIなどの検査にて脳腫瘍を疑われ， 1993年1月7日当院に入院した。

神経学的所見：意識は清明， 右上下肢不全麻痺（MMT 4/5）

検査所見：血液生化学検査では異常は認めなかった。 血中AFP， CEAなどの腫瘍マーカーは正常値内であった。 腰椎穿刺では初圧140mm水柱， 水様透明髄液が得られた。

1992年10月のMRIでT1強調像では所見は乏しかったが， T2強調像で左側頭頭頂部の脳溝は狭く， 第3脳室は軽度右側へ偏位していた。 左基底核後半部から視床にかけてと左頭頂葉深部と後頭葉の一部はT2強調像で高信号域であった。 1993年1月当科入院時のMRIでもほぼ同様の所見で， T1強調像では左大脳半球の脳溝の狭小化と， 側脳室と第3脳室の右方への圧排偏位がみられるのみであった。 またGd-DTPA造影剤にては異常な増強効果はみられなかった。 T2強調像では左基底核後半部から視床， 頭頂葉， 後頭葉の一部とさらには脳梁膝部が高信号域となっていた(Fig.2)。 当院入院時のCTスキャンでは左大脳半球の脳溝は全体的に狭く， 左側脳室はやや小さく右方に圧排され， 第3脳室も軽度右方に偏位していた。 左頭頂葉深部と後頭葉の一部にやや低吸収域の小病変がみられた。 造影剤にては増強されなかった。

開頭術にて頭頂後頭葉の病変を定位的に生検した。 得られた標本の組織像は多数のGFAP陽性の細胞が主体を占め， 異型性に乏しく核分裂像はみられず， fibrillary astrocytomaと診断された。 術後のMRI T2強調像では変化はみられなかった。 術後56Grの放射線照射とvincristineとACNUによる化学療法を行なった。 神経症状はその後悪化し見当識障害が出現し， 右上下肢の麻痺も増強， 心不全も合併したが， 4月中旬には軽快し転院した。 転院先にて維持化学療法を行っていたが， 腫瘍の浸潤が進み1994年1月死亡した。

Fig. 2



### Ⅲ 考察

中枢神経系に広範囲にglia細胞からなる腫瘍のび慢性の浸潤を来す病態をgliomatosis cerebriと1938年Nevinが提唱しているが、報告例は未だ少ない。病理学的には腫瘍形成がなく、正常の肉眼的構築が保たれたまま、腫瘍がび慢性に広範囲に浸潤し増殖してゆくものと考えられている。従来は剖検により診断されていたが、近年はCTやMRIなどの画像診断技術の進歩により臨床的にも診断可能となってきた。1990年に植木らが4例を、1991年にはRossらが10例についてCTやMRI所見を含めて検討している。これによればCT所見には乏しく、部分的に腫大がみられるものもあるが、多くは正常ととらえられている。造影剤にても増強されない。一方MRIでは、特にT2強調像で腫瘍の浸潤部位が高信号域としてとらえられ診断に有用である。一般的には2-3カ月から1年で症状は進み死亡するものが多く、予後は不良であるとされている。本例でも放射線照射や化学療法は効果があまりみられず、短期間に症状の進行をきたし不幸な転帰をとり、治療の困難さを考えさせられた。

### Ⅳ 文献

- 1) 植木敬介, 松谷雅生, 中村 治, 長島 正, 中村正直: 画像診断と生検による Gliomatosis Cerebri の臨床診断. 脳神経外科 18: 89-93, 1990.
- 2) Ross IB, Robitaille Y, Villemure JG, Tampieri D: Diagnosis and management of gliomatosis cerebri: Recent Trends. Surg Neurol 36:431-440, 1991.

## 抗癌剤治療が奏効した神経膠芽腫の1例

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

永根基雄, 渋井壮一郎, 小山博史, 野村和弘

神経膠芽腫は、手術に加え放射線・化学療法を交えた集学的治療によっても未だ予後の極めて不良な疾患で、全国統計によれば5年生存率は僅かに7%に過ぎない。その一因として、化学療法の無効な症例が多く存在することが挙げられる。脳に臓器特異性に存在する血液脳関門のため、腫瘍局所への各種抗癌剤の十分な集積が妨げられることに加え、腫瘍細胞内の様々な薬剤耐性機構が作用し、腫瘍に到達した抗癌剤の殺腫瘍効果を抑制する点も重要であると考えられている。今回、我々は、脳幹・小脳に再発した神経膠芽腫に対し、切除腫瘍での各種薬剤耐性関連分子のmRNA発現を解析し、抗癌剤選択に応用することで、化学療法が奏効を示した症例を経験したので報告する。

【症例】患者は45才女性で、歩行障害、体幹失調、複視、構音障害、顔面神経麻痺を主訴とし、1993年3月に当科に紹介・車椅子入院した。この患者は、1990年7月に小脳失調で初発し、1991年2月にV-P shunt後、同3月に小脳虫部神経膠芽腫部分摘出、同時に両側小脳テント髄膜腫全摘術が施行された。術後、放射線照射56 Gy (後頭蓋窩)及び化学療法 (ACNU 100mg, VCR 2mg) が施行され、自宅退院した。翌1992年9月、右外側注視障害出現し、10月に左前頭葉悪性髄膜腫が全摘出された。術後、放射線照射50 Gy (左前頭葉)が施行された。1993年2月、体幹失調、眼振、複視、外転神経麻痺が急激に悪化し、MRIにて小脳腫瘍増大指摘され、当科紹介となった。入院時、意識レベルI-1°、両側外転神経・動眼神経麻痺、眼振(+), 左顔面神経麻痺(+), 小脳失調著明、下肢感覚障害、病的反射(+)を認めた。shunt reservoirより採取した髄液は、細胞数5/3, 蛋白43 mg/dl, 細胞診:negativeであった。1993年4月、小脳腫瘍部分摘出術施行し、多形性神経膠芽腫と診断された。

【Northern blot解析】摘出腫瘍標本よりmRNAを抽出し、各種薬剤耐性関連分子の発現を各特異的cDNA probeを用い検討した。その結果、ACNU耐性と相関を示すMGMTの発現が認められた。VP-16等に対する多剤耐性の主因となるmdr1及び、解毒酵素glutathione S-transferase  $\pi$  (GST- $\pi$ )の発現量は低レベルであった。thiol化合物で、金属をキレート化する作用をもち、cisplatin (CDDP)耐性への関与が示唆されているmetallothionein (MT)の発現は、殆ど検出されなかった。

【経過】術後、化学療法を以下の如く施行した。1) 1993年4月、ACNU 110mg, VP-16 220mg DIV。同年6月のMRI上、残存腫瘍は化学療法に対しmoderate response (MR)を示した。上記のNorthern blot解析の結果により、化学療法のprotocolを変更し、2) 6月、CDDP 145mg, VP-16 425mg DIV施行し、7月、MRI上partial response (PR)を認めた。3) 9月、CDDP 145mg, VP-16 425mg DIV施行。10月、PR。12月には更にPRとなり、4) CDDP 150mg, VP-16 450mg DIVを投与した。

【考察】今回、術後補助化学療法が奏効した再発小脳脳幹神経膠芽腫の1例を報告した。本症例では、化学療法に使用する抗癌剤の選択に際し、摘出腫瘍標本を用いた

Northern blot法による薬剤耐性関連分子の発現の検討が、重要な役割を演じたと考えられる。現在までに、各種の薬剤耐性機構が提唱され、各臓器腫瘍における関与が検討されてきている。

MGMTの発現は、悪性脳腫瘍に対する抗癌剤の第1選択剤として頻用されているニトロソウレア剤のACNUに対する薬剤耐性と良好な相関関係が認められると報告されている。本症例ではMGMT mRNAの発現が認められ、ACNU耐性の可能性が考えられた。初回のACNU+VP16の併用による化学療法で軽度の反応が認められたが、化学療法の効果をより高めるため、以降の維持療法では、ACNUをCDDPに変更した。

P-glycoproteinはmdr1遺伝子産物の膜糖蛋白で、natural toxinより抽出された抗癌剤に対し、ATP依存性に薬剤を細胞外に排出し、多剤耐性を来すことが知られている。本例では、mdr1 mRNAはNorthern blot法では殆ど検出されず、VP16に対し、感受性を示す可能性が示唆された。事実、VP16を含む今回の化学療法により、著明な抗腫瘍効果が認められた。

金属化合物を含む薬物に対する解毒酵素として、thiol基をもつGST- $\pi$ 及びMTの関与が指摘されてきた。特にMTは、生殖細胞系悪性腫瘍や肺癌等において、CDDP耐性との相関性が示されてきている。本症例では、GST- $\pi$ ・MTともにmRNA発現は低レベルで、CDDPを投与したところ著明な腫瘍縮小効果が認められた。

今回検討した分子の他にも、他の薬剤耐性関連分子（例えばVP16耐性への関与が考えられているtopoisomerase II等）が、関与している可能性は考えられるが、本症例の経過は、本法による抗癌剤選択法の、腫瘍の薬剤耐性を考慮した化学療法における有用性を示唆するものと考えられる。今後、更に十分なcase control studyが行っていくことが必要であろう。

## 悪性神経膠腫に対する ACNU 動注による維持療法

中村博彦, 岡本幸一郎, 金子雅俊, 中村治, 設楽信行, 青木茂樹\*

都立駒込病院脳神経外科, \*同放射線科

悪性神経膠腫の治療として、当施設では ACNU (動注) + VCR + nicardipine を用いた同調化化学放射線療法を行った後、維持療法として約半年おきに眼動脈遠位部 (supraophthalmic) から ACNU (100mg) の動注を行っている。(腫瘍が側頭葉や後頭葉に存在し PCA 領域からも血流がきている場合は、血管撮影をみながら適宜眼動脈遠位部と PCA で ACNU の量を比例配分する。) 悪性神経膠腫に対する抗癌剤の有効性については必ずしも確立されていないが、その理由として眼動脈に薬剤が分布することによる網膜障害と<sup>1)</sup>、層流による薬剤の不均一な分布による脳障害が指摘されている<sup>2)</sup>。しかしながら、動注は静注に比して腫瘍組織に高濃度の抗癌剤が達し治療効果が高いと考えられるため、副作用を軽減するために以下のように手技を工夫している。

最初に動注法では抗癌剤をどのような方法で投与すれば層流にならず薬剤が均一に分布するかという問題である。従来は、薬剤を生理食塩水 100ml に溶解して 5ml/min 程度の slow continuous injection で投与する方法が行われてきたが、その場合にしばしば層流の問題点が指摘された。薬剤を均一に分布させるために pulsatile injection が試みられているため<sup>3)</sup>、injection の違いによりどのように分布が異なるかを調べることを目的として、Tc-99m HMPAO を用いて SPECT により脳内分布を検討した (Table 1)。Tc-99m HMPAO は、slow continuous injection では 5ml/min で、pulsatile injection では 30 秒おきに 2.5ml/2 sec every 30sec で注入している。この結果より、カテーテルの先端が眼動脈遠位部に位置していても pulsatile injection を行えば全症例 diffuse に Tc-99m HMPAO が分布することが明らかになった。抗癌剤と Tc-99m HMPAO の分布が完全に一致するかという問題は残るが、pulsatile injection を行えば層流による副作用はかなり軽減されると考えている。当院では 2 年前より ACNU を 100ml の生

理食塩水に溶解し、10 秒おきに 1cc ずつ注入し約 20 分で操作が終了する方法で動注を行っている。

Injection site	Injection mode	Case Number	Distribution Type
Infraorbital	slow continuous	5; 100%	diffuse
supraorbital	slow continuous	10	
		(2; 20%)	diffuse
		(2; 20%)	tumor-spot
		(6; 60%)	laminar flow spot
supraorbital	pulsatile	5; 100%	diffuse

Table 1. Assessment of cerebral distribution of intracarotid chemotherapy for malignant gliomas by use of Tc-99m HMPAO with brain SPECT.

次にカテーテルの問題であるが、繰り返し pulsatile injection を行う際に注入速度が 1cc/sec と速いためにカテーテルの先端が移動する可能性がある。実際に通常の AVM の塞栓術に用いる Tracker 18 や Magic カテーテルでは、しばしば操作中に先端が眼動脈近位部に落下することを経験している。その場合には網膜障害を生じる可能性があるため、4.5F のサイズで、先端が 2.4F に先細の動注のための特殊なカテーテルを使用し、先端の落下を予防している<sup>4)</sup>。

ACNU 100mg 動注の副作用としては、約半数の患者で一過性に気分不快、嘔吐がみられるため、治療後に Glyceol, Steroid, Primperan(metoclopramide) を必ず投与するようにしている。約 20 例の神経膠腫患者にこの治療法を行っているが、CDDP(20-30mg) + VP-16(60mg) の動注時に時折みられるような神経症状の悪化はみられていない。また、カテーテルが太いために通常の脳血管撮影よりは安静時間を長めにしている。



悪性神経膠腫の維持療法としては、ACNU, VCR, インターフェロン-βなどの定期的な静注が行われているが、再発予防効果については明かではない。現在われわれが行っている定期的な ACNU 100mg の動注は、治療期間が短く症例数が多くないために有効性は明かではないが、これまでの印象は良好である。今後症例数が増え治療期間が延びることにより、本治療法の有用性が明らかになることを期待している。

#### 参考文献

- 1)Greenberg, H. S. et al.:J. Neurosurg. 61:423-429, 1984.
- 2)Mahaley, M. S. Jr et al.:J. Neurooncol. 3:297-314, 1986.
- 3)Bradac, G. B. et al.:Neuroradiology 34:73-76, 1992.
- 4)Aoki, S.:Radiology 188:347-350, 1993.



# 当院における悪性グリオーマに対する治療の現況

## — 1988年以降の症例を中心に —

昭和大学医学部脳神経外科

泉山 仁, 池田尚人, 阿部琢巳, 岩田隆信, 松本 清

悪性神経膠腫の治療は未だに満足のものではありません。当施設でも5-FU, ACNU, IFNなど各々の時代に合った様々な治療法を施行してきましたが、不満足な結果が多く、後療法にも統一性に欠けていることなどを踏み台にして、1990年以降IARを基本とした基本的な治療方針に戻りそれを徹底させることに努めて5年目に入りました。

決して際立った特徴をもった治療方針ではありませんが、本報告ではその治療成績を振り返り、死因を中心に検討し現状での治療の問題点と今後治療方針に対し考察を加えて報告させていただきます。

当施設のグリオーマの基本的治療方針を下記に示します。

### 昭和大学病院脳神経外科におけるgliomaに対する後療法

原則として, virgin caseに施行する。

#### 1) operation

原則として, 神経学的症状を悪化させない程度にできるかぎりremoval, 不可能な場合はbiopsyでも術中にINF-β(600万単位)+テシールを病変部位に貼布する。  
脳室が開放した場合, テシールにてバック後施行。

#### 2) 術後2週間より(抜糸後, 皮膚の状態を見ながら)同調化学放射線療法を開始する。

	(放射線量)
1st day ベルジピン60mg p.o.(VCR投与1hr前)VCR 0.02mg/kg+ソリタT <sub>2</sub> 200ml	2.0 Gy
2nd day ベルジピン60mg p.o.(VCR投与1hr前)VCR 0.02mg/kg+ソリタT <sub>2</sub> 200ml	2.0 Gy
20%マンニトール100ml 動脈内投与 ACNU 1mg/kg 動脈内投与(生食20mlにて溶解)	3.0 Gy
3rd day 20%マンニトール100ml 動脈内投与 ACNU 1mg/kg 動脈内投与(生食20mlにて溶解)	3.0 Gy
4th day	3.0 Gy
5th day以降	2.0 Gy

4weeksを1クールとし, 原則的に2クール施行。

#### 放射線療法

照射線源: Total 60 Gy liniac

照射野: 局所

照射範囲: CTでの腫瘍周囲低吸収域, およびMRI-T2画像での高信号域を完全に囲む

照射量および期間: 2 Gy/dose 10 Gy/week, 60 Gy/6 weeks

#### 3) INF-βの投与 1week=1クールとして, 6クール施行する

1. 術中投与: 前述

2. 術後投与: 術後, 2週間目より5 day/week, 600万単位/dayで静脈内投与する。

当施設ではグリオーマは全て臨床的には悪性と考えており, virgin caseには神経学的症状を悪化させない程度に出来る限り積極的に広範にremovalし, さらに術中にβ-IFN600万単位をフィブリン糊(Tissel)に封入したフィブリン塊(F-IFN)を摘出部位に貼付しています。術後, 傷の状態を診ながら約2週間後より, ほぼ一般的なsynchronized chemotherapyを約60GYの放射線照射時に施行する方法を基本にしています。詳細はスライドの如くですが, 動注は1Wと5Wに施行し計6Wとし, IFNも1Wに600万×5日間で6W続けます。尚, IFN-β封入フィブリン塊による悪性脳腫瘍に対する局所療法及び臨床的検討は, 1990年脳外総会発表以来昨年のコンgres発表までその安全性や組織浸透性については数回にわたり報告してきました。少なくとも術後約2週間の治療空白期間を利用できるIFNの最も有用な方法と考えており, その応用偏を現在検討中です。

さて本題に入りますが, 1990年1月以降現在までのグリオーマの治療成績のまとめを下記に呈示します。成績は数字的にはごく標準的なものとなっていますが, 最近はGlioblastomaの症例が予想以上に多く, survival timeは9.1ヵ月ですが, 1年以上2年に近づく症例も出てきています。

astrocytomaは逆にかなり少なく成績もよくありません。

1990年1月以降の当院におけるGliomaの  
治療成績 (1994.4 現在)

	症例数 (人)	平均生存月数 (ヵ月)	alive (人)
grade I	0	—	—
grade II	4	24.5	2 (2)
grade III	7	21.7	2 (2)
grade IV	18	9.1	4 (3)

次に目立った副作用について下記の如く調べてみました。

Gliomaにおける後療法後の副障害に  
ついて (1990年以降)

	症例数 (人)	発生率 (%)
WBC ↓	9	32.2
radiation necrosis	1	3.6
visual disturbance	1	3.6
hydrocephallus	4	14.3

GCSFの開発以来WBCの減少はcontrorableであります。最近astrocytomaの症例で radiation necrosisを生じ失うcaseを経験しました。さらにhydrocephalusもよくみられることです。これは、手術が第一選択治療法ではあるが絶対的非治療切除に終わることが多く、ほとんどの症例に放射線治療が適応されるという現在の脳腫瘍の宿命的課題のひとつであり、radiation necrosisやmeninxの障害などの報告も散見されるようになってきているものと思われま。

それでは、GRADE別に症例供覧しその死因を中心に検討してみたいと思います。1988年以降リサーチ可能な症例としました。先ずGlioblastomaについての症例のsummaryを下記に呈示します。平均年齢57.1才、男女比11:10。survival timeは平均9.2ヵ月です。さらに、その死亡原因について検討しました。

Glioblastoma multiforme

case	Age/Sex	Primary site	surgical treatment	interval of recurrence after ope (M)	survival time (M)	F-IFN
1	21/M	rt-frontal	ST	3	5 dissemination	
2	61/F	rt-frontal	T	3	5 dissemination	
3	35/F	rt-frontal	ST	19	24 dissemination	
4	49/M	lt-parietal	ST	6	9 dissemination	+
5	68/M	lt-temporal	T		1 術後合併症 (M.I.)	+
6	42/F	lt-frontal	T	4	5	
7	46/F	lt-parietal	ST	12	26 dissemination	+
8	55/M	lt-temporal	ST		3 術後合併症 abscess	
9	57/M	lt-occipital	T		1 術後合併症 (DIC)	+
10	68/F	rt-parietal	T		1 術後出血	+
11	68/M	lt-temporal	ST	7	10	+
12	74/F	rt-occipital	T		7 chemo. side action	+
13	61/F	lt-parietal	ST	4	5 術後出血	
14	54/M	lt-occipital	ST	5	6 術後合併症 (ulcer)	+
15	72/M	lt-temporal	ST		1 術後合併症 (DIC)	+
16	62/M	lt-temporal	ST	13	23 dissemination	+
17	71/M	lt-temporal	P		11	+
18	60/F	rt-frontal	ST	3	11	+
19	61/F	rt-parietal	T		10	+
20	53/F	rt-frontal	T		5	
21	62/M	rt-occipital	T		24 dissemination	+
mean	57.1				9.2 (11.6)	14

死亡原因の検討  
(glioblastoma)

	Number of cases	Survival time (M)
complication	8 (38.1%)	3.1
local recurrence	2 ( 9.5%)	7.5
dissemination	7 (33.3%)	16.5

local recurrenceによる死亡例は少なく良好であるが、とにかくcomplicationが多く、その原因もさることながらそのsurvival timeも有意に低く、さらに65才以上の高齢者が8例中4例も占めています。先ず、Glioblastomaに対してはcomplicationの発生を低率にし、さらに高齢者に対する後療法の再検討が必要と思われます。

次にMalignant astrocytomaの症例のsummaryを下記に呈示します。  
平均年齢43.7才。男女比は4:1。さらに、その死亡原因について検討しました。

### Malignant astrocytoma

case	Age/Sex	Primary site	surgical treatment	interval of recurrence after ope (M)	survival time (M)	F-IFN
1	40/M	rt-frontal	T	7	20 dissemination	
2	39/M	rt-parietal	ST			
3	30/M	lt-temporal	ST	13	24	+
4	72/F	lt-frontal	ST		12 dissemination	+
5	57/M	lt-frontal	T		13 dissemination	+
6	48/M	midbrain	P	17	22 dissemination	
7	31/M	rt-frontal	T		42	+
8	45/M	rt-thalamus	P	12	15	
9	66/M	rt-frontal	T	21	27	+
10	9/F	rt-parietal	ST	17	23 dissemination	
mean	43.7				22.0	5

#### 死亡原因の検討 (malignant astrocytoma)

	Number of cases	Survival time (M)
complication	0	—
local recurrence	2 (22.2%)	19.5
dissemination	5 (55.5%)	18.0

disseminationか悪性転化のパターンがほとんどで、complicationは1例もありませんでした。subtotalやpartial removalでもまあまあの成績であり、局所療法にプラスした慢性期のdisseminationを含む更に新しい治療法の導入検討を要するものと思われました。

最後にastrocytomaの症例のsummaryを呈示します。  
平均年齢44.3才。男女比は5:8。さらに、その死亡原因について検討しました。aliveの症例も多いため少ない症例数となっていますが、complicationが残念ながら多く、この発生率を先ず下げることが肝要と思われました。

### astrocytoma

case	Age/Sex	Primary site	surgical treatment	interval of recurrence after ope (M)	survival time (M)	F-IFN
1	60/F	rt-frontal	T	24	26 MRSA infection	
2	43/F	rt-frontal	ST		69	
3	36/F	lt-temporal	T		1 手術合併症	
4	13/M	lt-parietal	ST		62	
5	45/M	rt-frontal	T	26	43 radiation necrosis	
6	73/F	lt-parietal	ST		24	
7	59/F	rt-frontal	T		1 術後合併症	
8	30/F	rt-frontal	P		49	+
9	64/M	lt-frontal	ST	12	22	
10	61/F	lt-frontal	T	13	15	+
11	20/M	rt-temporal	T		12	
12	13/F	cerebellum	T	33	83	
13	59/M	rt-frontal	T		60	
mean	44.3				35.9 (42.3)	2

#### 死亡原因の検討 (astrocytoma)

	Number of cases	Survival time (M)
complication	4 (30.1%)	17.8
local recurrence	3 (23.1%)	20.3
dissemination	0	—

少し駆け足で報告してきましたが、その他様々な検討項目が残っていて全てを供覧できませんでした。プロトコル通り後療法を全例に施行できたわけではなく、次回にはもう少し煮詰めた御報告をさせていただきたいと思っています。さらに、当施設の治療方針が一般病院でも十分施行可能な方法となっており、色々な面で比較検討していただければ幸いです。

### 結 語

1. astrocytomaのcomplicationをさらに低率にしたい。
2. malignant astrocytomaのdissemination及びlocal recurrence(悪性転化)に対する新しい治療方法の検討が必要と思われる。
3. glioblastomaのcomplicationの発生を低率にし、さらに高齢者に対する後療法の再検討が必要と思われる。
4. 高齢者に対する治療は、complicationの発生を低率にするような治療法にするべきである。

上衣腫に対する放射線療法、特に全脳照射の意義について

千葉大学医学部脳神経外科 大里克信 山浦 晶

松戸市立病院脳神経外科 魚住顕正

上衣腫は播種を生じることがあるため、全脳への放射線照射の必要性が主張されてきた。しかし一方上衣腫そのものの放射線感受性が低いことから全脳照射の有効性に疑問も持たれてきた。この為我々は術後の全脳照射が播種の抑制に有効か否かについて検討を加えてみた。

方法；過去20年間に千葉大学に於いて治療された16例(1-46才、平均15.2才)を対象とした。(table 1) 腫瘍部位はテント上12、テント下4。男性9、女性7である。症例1は右頭頂葉に発生し、脳室壁とのつながりがみられなかったが、他の例はすべて脳室壁に連続していた。手術が腫瘍部分摘出に終わった例は8例、肉眼的に全摘しえたのは8例であった。組織学的には症例2と症例8で腫瘍細胞の核に軽度の異形性がみられた。腫瘍部分摘出例(table 2)では5例に全脳+局所照射、3例に局所照射。腫瘍照射線量は48-60 Gy, 平均55 Gy。全脳へは20-54 Gy, 平均39 Gy照射。腫瘍全摘例(table 3)では5例に全脳+局所照射、3例に局所照射施行。摘出した跡の部分への照射線量は40-60 Gy, 平均51 Gy。全脳へは28-40 Gy, 平均32 Gy照射。照射は全例Lineacで対抗2門照射を行っている。

結果；腫瘍部分摘出例の生存期間は0.3-8.3年、平均2.8年で全例死亡している。長期生存例は平均1.4年以内に全て再手術を施行している。再手術は症例2で2回、症例16で6回施行している。局所照射の1例は播種により、他の7例は原発部位の腫瘍増大で死亡している。腫瘍全摘例は観察期間は0.4-12年、平均5.8年であるが、6例が生存、2例が死亡している。。生存例は全て有為な社会生活を送っている。死亡例の症例7は昭和54年6月に右側脳室上衣腫を肉眼的に全摘出し、局所50 Gy照射。58年9月に小脳半球に腫瘍の再発がみられ、これも肉眼的に全摘出。その後局所に20 Gy, 全脳に30 Gy, 脊髄に30 Gy照射施行。59年12月にsubarachnoidに播種し死亡。全経過6年であった。症例13は57年4月に第IV脳室壁発生上衣腫を全摘し、局所10 Gy, 全脳30 Gy, 脊髄30 Gy照射。58年9月にsubarachnoidに播種。全脳に40 Gy照射。一時的に小康を得たものの60年10月に再びsubarachnoidの播種巣が顕著となり61年3月に死亡。全経過約4年であった。

考察；上衣腫の手術後全脳へ放射線を照射するのは腫瘍細胞が播種していることを想定しているからに外ならない。しかし上衣腫の播種の頻度は報告者によりかなりの違いがみられる。(table 4) Krichiff はその頻度はsymptomatic のもの1/70, autopsy で0/12と報告し、播種は極めて稀なものと結論している。一方Sagermanは髄液細胞診などからclinical に9/14に播種がみられたと報告し、全脳照射の必要性を主張している。我々の例では16例中3例に播種がみられており、播種はそう稀な現象ではないと推定される。播種巣をコントロールする為には全脳照射が必要となってくるが、我々の例では腫瘍全摘後、全脳照射したにもかかわらず8例中2例に播種が生じていた。このことから既に生じてしまった播種巣は30 Gy以下の放射線照射で治療するのは困難であると判断された。

結論；上衣腫は全脳照射でその播種を抑制することは困難であり、また手術での残存腫瘍に対しての放射線照射も治療効果は期待できないものと判断される。

table 1 Ependymomaの 症例一覧 (千葉大)

症例	年	性	腫瘍部位
1	9	F	頭頂葉
2	17	F	側脳室前角部
3	17	F	同
4	22	M	側脳室三角部
5	18	F	同
6	6	F	同
7	14	M	同
8	46	M	同
9	23	M	側脳室下角部
10	13	F	同
11	22	M	同
12	1	F	第三脳室
13	9	M	第四脳室
14	6	M	同
15	17	M	同
16	3	M	同

table 2 腫瘍部分摘出例

症例	放射線照射			再手術までの 期間	治療後生存期間	播種
	F	W	S			
2	20Gy	40Gy	40Gy	9M	5Y	
5	15	45			7M	
6	48			1Y	1Y 4M	(+)
8	40	20			4M	
9		54		1Y	2Y 6M	
12	50				1Y 2M	
15	20	36	36	1Y 3M	1Y 4M	
16	50			3Y 1M	8Y 4M	

F;局所 W;全脳 S;脊髄

table 3 肉眼的腫瘍全摘出例

症例	放射線照射			治療後生存期間	播種
	F	W	S		
1	56Gy			3Y (生存)	
3	18	28		2Y (不明)	
4	60			12Y (生存)	
7	50			6Y	(+)
10	56			4Y (生存)	
11	14	40		7M (生存)	
13	10	30	30	4Y	(+)
14	15	30	30	9Y (生存)	



	Frequency of Seeding of Ependymoma		
	symptomatic	clinical	autopsy
Tarlov (1946)	2/8	3/8	
Svie (1953)	0/19		6/19
Krichiff(1964)	1/70		0/12
Phillip (1964)	2/42		
Sagerman(1965)		9/14	
Fokes (1969)	1/33		16/62
Barone (1970)	0/47		
Kim (1979)	7/32		11/32
Enzman (1978)		4/5	

## 髄芽腫に対する維持化学療法

筑波大学臨床医学系脳神経外科

坪井康次、吉井與志彦、榎本貴夫、竹内貞之、能勢忠男

【はじめに】 これまで当施設においては髄芽腫に対して、手術、放射線治療後、再発または髄液腔内の転移が認められたときにsalvage chemotherapyとして以下のプロトコールに沿って治療を行ってきた。

ACNU: 2mq/kg, Vincristine: 2mq/m<sup>2</sup> (i.v. day 1)

Procarbazine: 100mq/m<sup>2</sup> (p.o. day 1-10)

MTX 12mq/m<sup>2</sup>, Hydrocortisone 30mq/m<sup>2</sup> (i.t. day 1)

しかし、必ずしも良好な治療効果が得られなかったために、3年前よりvincristine, cisplatinによるscheduled chemotherapyを行っており、良好な結果を得ているので報告する。

【対象】 対象は髄芽腫10例で上記のsalvage chemotherapyを行った例が5例、以下のごときscheduled chemotherapyを行った例が5例である。

年齢性別は以下の通りである。

年齢：10.4 歳（1.5歳～24歳）、性別：男5例、女5例

【維持療法のプロトコール】 Prone position で腫瘍のtotal removalを行ない、全脳25～35 Gy (後頭蓋窩：45～55 Gy), 全脊髄25～35Gyの放射線療法を行った後、1カ月以内に以下の維持化学療法を開始している。

1 course：cDDP: 20mq/m<sup>2</sup>を5日間連続投与、VBL: 0.5 mq/kgを第一日目のみ投与し、MRIにて再発が認められない限り6ヶ月おきに1 courseずつ最低4 courses（2年）行う。

【結果】 Salvageを行った5例はすでに全例死亡しており、診断から死亡までの平均は34.4カ月(22-65カ月)、また、治療後のevent freeの期間の平均は13カ月(6-23カ月)であった。この中には初診時転移、播種がなく、tumor stagingも低かった例も含まれていた。一方、維持療法群の5例においては全例再発、転移を認めず、event freeの期間は現在平均で24カ月(12-33カ月)となっている。

【考察】 以上、現在当施設において髄芽腫に対し行っている維持化学療法の概略につき述べた。小児に対する化学維持療法では成長障害などの副作用が考えられる。EvansらはChanqのtumor stagingに基づき、233症例につきrandomized studyを行っているが(J Neurosurg 72:572, 1990)、その中で、T1, T2では最初の2年間で生存率の落ち込みが著しいのに対し、T3, T4では生存率の減少は4年まで続くことが示されている。そこで我々は頭蓋内播種の認められないM0で、T1,2の症例には2年間、T3,4には最低3年間の維持療法を行う予定である。

## 成人大脳半球悪性グリオーマに対するACNU動注・放射線療法

日本大学脳神経外科

宮上 光祐、坪川 孝志、田副 誠、木戸 悟郎

### 1. はじめに

悪性グリオーマは境界不鮮明に浸潤することやその腫瘍増殖度などにより、たとえ肉眼的に全摘したようにみえてもいずれは再発し予後は不良である。したがって手術だけで治癒は望めないことから放射線療法や化学療法免疫療法などの補助療法が必要となるが、まだそれらの予後は全国脳腫瘍集計調査<sup>1)</sup>などにみるごとく不良である。

今回、1980年以降に経験した成人大脳半球悪性グリオーマを対象とし、手術とともに術後の放射線療法、化学療法としてニトロソウレア剤の一種であるACNUの動注療法を中心として検討した。

### 2. 対象ならびに方法

1980年以降日本大学脳神経外科で経験した成人（16歳以上）で、大脳半球部に局在する悪性グリオーマを対象とした。手術後1ヶ月以上生存し、2年以上追跡調査できた64例を対象としretrospectivelyに検討したので報告する。

治療は全例手術的に腫瘍摘出術と放射線療法を施行し、放射線療法はすべて術後照射を行ない、照射法は基本的には全脳照射30-40Gyに局所照射は20-30Gyを追加する外部照射を行なった。化学療法は4群に分類して検討した。Group Iは、20% マンニトール200mlにACNU併用動注群、Group IIはACNU単独動注群、Group IIIはACNU静注群、Group IVは化学療法非施行群である。ACNUの投与方法は、原則として手術後放射線照射開始時期に施行し、動注の投与量はACNU100mg/body/5min(1.7~2.2mg/kg)で8週ごとに投与した。動注はfemoral arteryからのseldinger法、または総頸動脈からの穿刺により内頸動脈に選択的にカテーテルを挿入し、ACNUの単独動注、または20%マンニトール200ml/2-3分の動注に引き続きACNU100mg/5分のスピードで内頸動脈に注入した。静注によるACNU投与量は基本的に80mg/m<sup>2</sup>とした。

対象とした64例の背景因子は、年齢は40~60歳が33例(52%)で大部分を占め各群間で差がなかった。性別では男性41例、女性23例であった。組織学的には、多形性膠芽腫が48例(75%)と大部分を占め、悪性星細胞腫は16例で、各群間の多形性膠芽腫の占める割合はほぼ類似していた。腫瘍局在は基底核部、脳梁など脳深部にわたるものが18例(28%)であったが、Group Iは22例中8例を占め比較的深部腫瘍が多かった。腫瘍摘出術は、腫瘍肉眼的全摘出術、亜全摘出術はともに16例、部分摘出術32例であった。動注群のGroup I、IIは腫瘍全摘出術、または亜全摘出術が多かったが両群間の差はなかった。Group III、IVでは比較的的部分摘出術が多かった。

### 3. 結果

悪性グリオーマの手術後生存期間をFig. に示した。Group I の20%マンニトール、ACNU併用動注群では、2年生存23例中11例(48%)、3年8例(35%)、5年6例(26%)であった。ACNU単独動注のGroup II、および静注群のGroup IIIの生存率は比較的low値で、2年生存はそれぞれ23%、27%で5年生存は0%、13%であった。各群間の比較ではGroup Iにおいて比較的良好的な傾向であった。

glioblastoma multiformeに限ってみると2年生存はGroup I ; 17例中5例(29%)、Group II ; 10例中1例(10%)、Group III ; 12例中2例(17%)、Group IV ; 0%でGroup Iで良好であったが、各Groupの5年生存で比較すると12%、0%、8%、0%と有意の差を示さなかった。glioblastoma multiformeのCTで追跡調査できた14例では術後4例にCT上腫瘍残存を認めず、他の10例が腫瘍残存を認め、これらに対しいずれもGroup Iの補助療法が行われた。腫瘍残存像を認めた10例のCT追跡調査ではCR 1例、PR 3例、ST 3例、PG 3例であり、CT上はCRとPRを示したものが10例中4例で、有効率40%であった。

腫瘍摘出率と生存率との関連性では、2年生存率の比較で腫瘍全摘出例が16例中8例(50%)、亜全摘出術16例中5例(31%)、部分摘出術32例中8例(25%)で各Group全体としては腫瘍全摘出術で2年生存率は良好であった。しかし、glioblastoma multiformeで腫瘍全摘出術が行なわれた症例で比較するとGroup Iでは5例中3例が2年生存であったが、他のGroupでは1例を除き2年生存はみられず、Group Iの化学療法の併用効果が考慮された。

### 4. 考察

近年、画像解析の進歩、microsurgeryの導入などにより脳神経外科領域の治療成績の向上がみられるが、悪性グリオーマに関してはいまだ不良である。悪性グリオーマの予後を左右する因子としては1)年齢、2)組織型、3)治療前の臨床悪性度(Karnovsky performance state)、4)手術による腫瘍摘出率、5)放射線治療、6)化学療法などの併用などが報告されている<sup>2, 3, 4)</sup>。

化学療法の併用に関しては、Walkerら<sup>3)</sup>が悪性神経膠腫の術後にBCNUを併用した放射線治療が、単純放射線治療よりも有意に治療成績を向上したと報告し、Takakura<sup>5)</sup>らも悪性グリオーマの術後放射線治療に際しACNUを併用すると、放射線単独治療に比較してCT上の腫瘍縮小率は約3倍に改善したという。悪性グリオーマの化学療法の治療効果に影響する因子の1つとして薬剤がどの程度腫瘍内に移行するかが重要である。このような観点から近年、化学療法剤の投与方法として動注法が見直され<sup>6, 7, 8)</sup>、さらにマンニトールなどの高張浸透圧剤の併用動注により一時的に可逆的血液脳関門の破綻をおこし、薬剤の腫瘍組織内移行促進をはかる試みがなされている<sup>9, 10, 11)</sup>。著者らはすでに報告したごとく悪性グリオーマにおいて20%マンニトールとACNU併用動注によるACNUの腫瘍組織内濃度を測定しているが血中濃度の5~9倍と高い腫瘍内ACNU濃度を示した<sup>12)</sup>。さらに移植実験脳腫瘍を用いた治療実験においてもACNUの同一投与量の腹腔内投与群、単独動注群、20%マ

ンニットール併用動注群の3群の比較では、20%マンニットール併用動注でもっとも抗腫瘍効果が得られ、生存期間の延長が示された<sup>11)</sup>。

自験例での悪性グリオーマに対するACNU、放射線療法では、静注群(Group III)とACNU単独動注群(Group II)の間で明らかな差異を認めなかった。しかし、20%マンニットールとACNU併用動注した治療群(Group I)では、他の治療群(Group II, III)に比較しやや良好であった。すなわち、悪性グリオーマの2年生存率は、それぞれ Group I 48%, Group II 23%, Group III 27% であり、5年生存率は、Group I 26%, Group II 0%, Group III 13% で、Group I で良好の傾向であった。これらをglioblastoma multiformeに限ってみると2年生存では Group I がやや良好であったが、それ以降の長期の追跡調査では症例も少ないが明らかな差異は得られなかった。

悪性グリオーマに対する補助療法には種々の治療法が試みられているが、未だ満足すべき治療成績が得られていないのが現状である。現在、BRM薬剤一つとしてinterferon- $\beta$ をACNU単独治療より有効性が高いかどうか検討されている。悪性グリオーマの化学療法としては、新たな有効な化学療法剤の開発、多剤併用、化学療法、放射線照射の効果を高めるためのchemical modifier、各種薬剤の投与方法などの検討が重要である。

## 5. まとめ

- 1) 成人大脳半球の悪性グリオーマで、手術後2年以上追跡調査できた64例を対象とし、その治療成績について検討した。
- 2) 治療は手術、放射線照射とともに化学療法をACNUの投与方法から4群に分類して検討した。  
Group I ; 20%マンニットール・ACNU併用動注群、 Group II ; ACNU単独動注群、 Group III ; ACNU静注群、 Group IV ; 化学療法非併用群の4群である。
- 3) 悪性グリオーマの予後は、Group Iにおいて他の群に比較し良好で、2年生存48%、5年生存26%であった。glioblastoma multiformeに限ると2年生存は29%で他群よりやや良好であったが、3年以降では差異を認めなかった。

## 6. 文献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告第6号，1987.
- 2) Byar, D. P., Green, S. B., Strike, T. A. et al: Prognostic factors for malignant glioma. In Oncology of the Nervous System (ed. Walker MD), Martinus Nihjoff Publishers, 1983, pp. 379-395.
- 3) Walker, M. D., Alexander, E., Hunt, W. E. et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. J. Neurosurg. 48:333-343. 1978.
- 4) 宮上光祐, 坪川孝志: 成人大脳半球グリオーマの予後に関する因子. 日大医誌48:475-479, 1987.
- 5) Takakura, K., Abe, H., Tanaka, R. et al: Effects of ACNU and radiotherapy on glioma. J. Neurosurg. 64:53-57, 1986.

- 6) Levin VA, Kabra PM and Freeman-Dove MA: Pharmacokinetics of intracarotid artery  $^{14}\text{C}$ -BCNU in the squirrel monkey. J Neurosurg, 48:587-593 (1978)
- 7) Yamashita J, Handa H, Tokuriki Y, et al: Intraarterial ACNU therapy for malignant brain tumors; Experimental Studies and preliminary clinical results. J Neurosurg 59:424-430 (1983)
- 8) Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, et al: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. J Neurosurg 61:423-429 (1984)
- 9) Neuwelt EA, Frenkel EP, Diehl j, et al: Reversible osmotic blood-brain barrier disruption in humans; implications for the chemotherapy of malignant brain tumors. Neurosurgery, 7:44-52 (1980)
- 10) Bonstelle CT, Kori SH and ReKate H: Intracarotid chemotherapy of glioblastoma after induced blood-brain-barrier disruption. AJNR, 4:810-812 (1983)
- 11) 宮上光祐, 田副 誠, 笠原英司, 他: 9L gliosarcoma 実験脳腫瘍に対する20%マンニトール ACNU 動注化学療法. 癌と化学療法, 16:2059-2065 (1989)
- 12) 宮上光祐, 賀川幸英, 坪川孝志: Osmotic blood brain barrier modification による ACNU の悪性脳腫瘍組織内への移行. 脳神経外科 13:955-963 (1985)

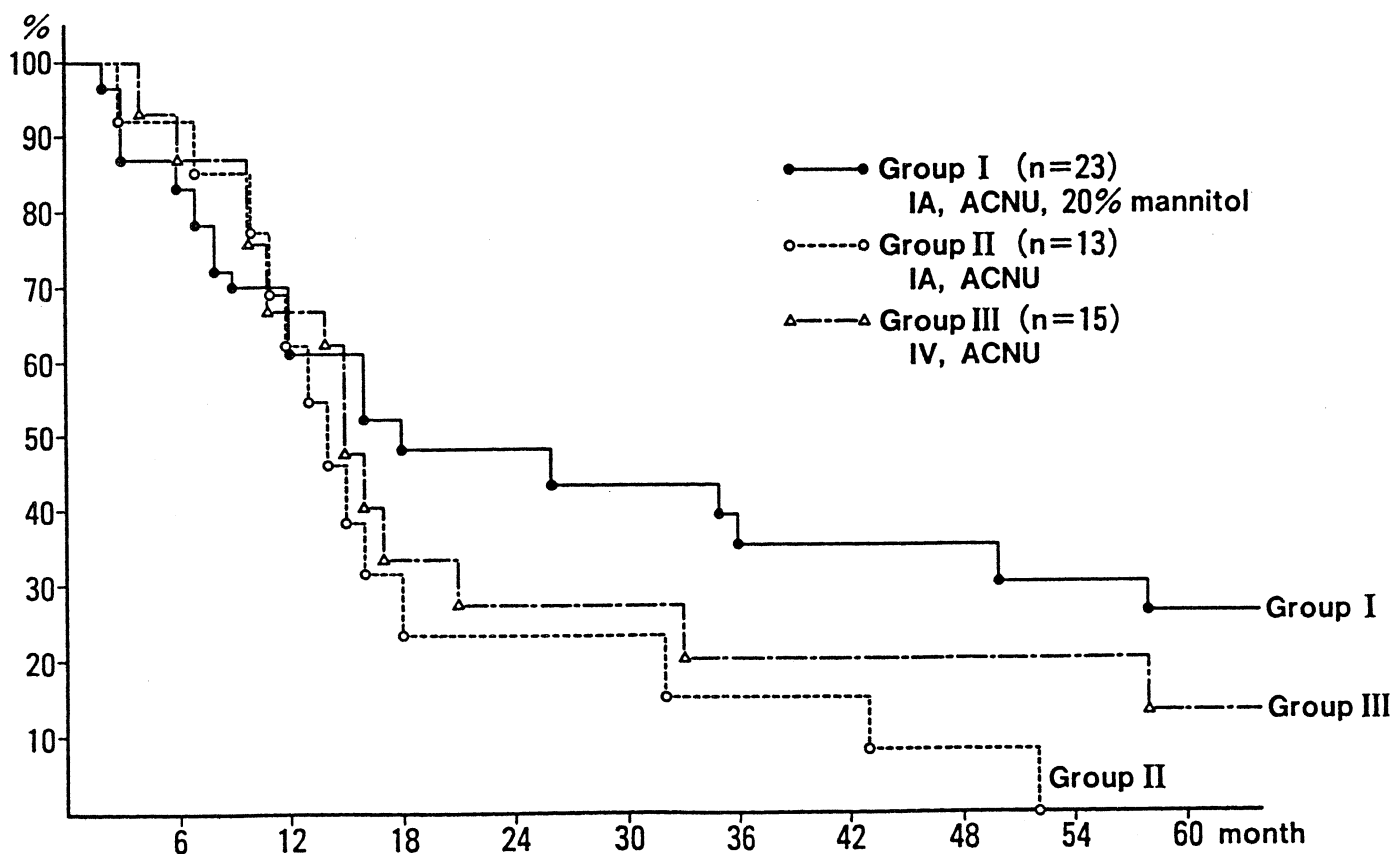


Fig. Survival curves of malignant gliomas treated by the chemotherapy of each group.

# 十のニドラン化学療法に対する動注併用腫瘍神経膠腫に対するニドラン化学療法 の成績

神奈川県立がんセンター 脳神経外科 林 明宗, 久間祥多  
神奈川リハビリテーション病院脳神経外科 千葉康洋

## 1. はじめに

1986年 4月から91年 1月の約 5年間にわたって、われわれは悪性神経膠腫に対してニドラン単独による長期・定期的な動注化学療法を行ってきた。その 1年, 2年, 3年, 4年以上の生存率は、悪性神経膠腫でおのおの84.7%, 47.6%, 37.0%, 37.0%, 膠芽腫でおのおの 50.0%, 20.0%, 10.0%, 10.0%であった。この成績をふまえて、91年 2月以降はニドランにパラプラチンを併用し、治療成績向上に寄与するかどうか検討を進めてきた。

## 2. 寛解導入法と寛解維持治療

寛解導入は、基本的にはニドラン単独のものと同様である。まず原則として手術による病理診断の確定と腫瘍の可及的切除を行い、50から60Gyのリニアック放射線治療を行う。膠芽腫については可能な場合さらに25Gyの術中照射を追加する。動注化学療法はすべて高浸透圧液による血液脳関門開放処置を併用し、放射線治療期間の前後に 2回行う。併用する免疫療法剤は、ニドラン単独の頃は、ピシバニールが主体であったが、現在ではおもにフェロン 300万単位を用い、これが困難な症例には十全大補湯、補中益気湯、人参養栄湯などの漢方薬の補剤を投与した。

寛解維持療法としては原則として 8週間ごとに動注化学療法施行する。動注目標は10回とした。免疫療法としては 2週間毎にフェロン 300万単位を静注し、これが困難な症例にはさきにのべた漢方製剤を投与した。最近ではおもに十全大補湯を使用している。

動注経路は頸動脈系では直接穿刺法で、椎骨動脈系では右上腕動脈経由のセルジンガー法で確保した。血液脳関門を20%マンニトール動注によって開放した後、ニドラン、パラプラチンの順で、10分間の投与間隔をおいて、各々 5分間かけて動注した。投与量はニドラン 100mg, パラプラチン 250mgを基本量とした。治療効果は、画像上、腫瘍面積の測定が困難なことが多く、生存率で判定した。

## 3. 対象

これまでに経験した悪性星細胞腫は11例である(表1)。約 2/3

が亜全摘以上の手術をうけ、平均56.5Gyの照射を受けている。動注回数は1-10回、6例が5回以上の動注をうけた。

これまでに経験した膠芽腫は4例である(表2)。3例が亜全摘以上の手術をうけ、1例が生検のみで終わっている。平均57.8Gyの放射線照射を受け、3例が25Gyの術中照射も受けている。動注回数は1-8回、2例が5回以上の動注をうけている。

#### 4. 結 果

悪性星細胞腫の累積生存率を示す(図1)。実線はニドラン単独による化学療法群、破線はニドラン、パラプラチン併用の化学療法群を示す。パラプラチン併用群は、18ヵ月まではニドラン単独群との間に差は認め難いが、18ヵ月以降ではニドラン単独群の成績を上回っているように思われた。しかし、経過観察途上にある例がまだ多く、今後の推移を慎重に見守るべきで、現段階ではパラプラチン併用の効果判定は困難である。

膠芽腫の累積生存率を示す(図2)。実線はニドラン単独群を示し、破線はパラプラチン併用群を示した。パラプラチン併用群は、12ヵ月以降においてニドラン単独群の成績を上回っているが、生存例3例中2例が術中照射をうけており、この術中照射の治療効果を強く考慮すべきである。したがって、この生存例3例の今後を慎重に見守るべきであり、膠芽腫症例においてもまだパラプラチン併用群の成績を評価する段階にはない。

パラプラチン併用群の合併症としては、眼底出血による視力障害が1例認められたが、失明には至らず、仕事が継続可能なレベルには保たれている。骨髄抑制は白血球数 $2000/\text{mm}^3$ 以下、血小板数 $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下が3例に認められたが、経過観察のみで重篤な問題は生じなかった。もっとも問題と思われた合併症は2年ほどで認められてきたPerformance statusの低下現象で2例に発生した。これらの症例では動注側の脳血流が低下していることがSPECT( $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{-HMPAO}$ )によって判明した。ニドラン単独の群では4-5年以上経過した頃に発生しており、パラプラチン併用群では発生時期が早い印象をもった。これらの症例に対しては、現在、脳血流・代謝改善剤などで対症療法を行い、1例ではSPECTの所見が回復している。しかし2症例とも完全な回復には至っていない。

#### 5. 考 察

パラプラチンはシスプラチンと比較するとその抗腫瘍効果はやや劣り、骨髄抑制作用も強いにもかかわらず、腎毒性ならびに神経毒性が低いため、長期にわたって化学療法を繰り返すことに適しているプラチナ製剤と考えられた。しかし、今回の初期的な検討では、



治療開始後 1-2年の短期間に限局してみると、まだ有意な生存率の向上を認めることはできず。最終的な評価は今後の長期 follow upを待たねばならないのが現状である。さらにパラプラチンの神経・血管毒性についても、投与量・投与回数などの面で検討すべき問題が多いと考える。

悪性星細胞腫症例(表 1)

---

11	例：男／女 = 6 / 5
	26 - 71才 (平均 48.4才)
手術	全摘出 4 亜全摘 4
	部分摘出 2 生検 1
放射線	50 - 60 Gy (平均 56.5 Gy)
動注	1 - 10 回 (平均 4.1回)
	(5回以上が6例)

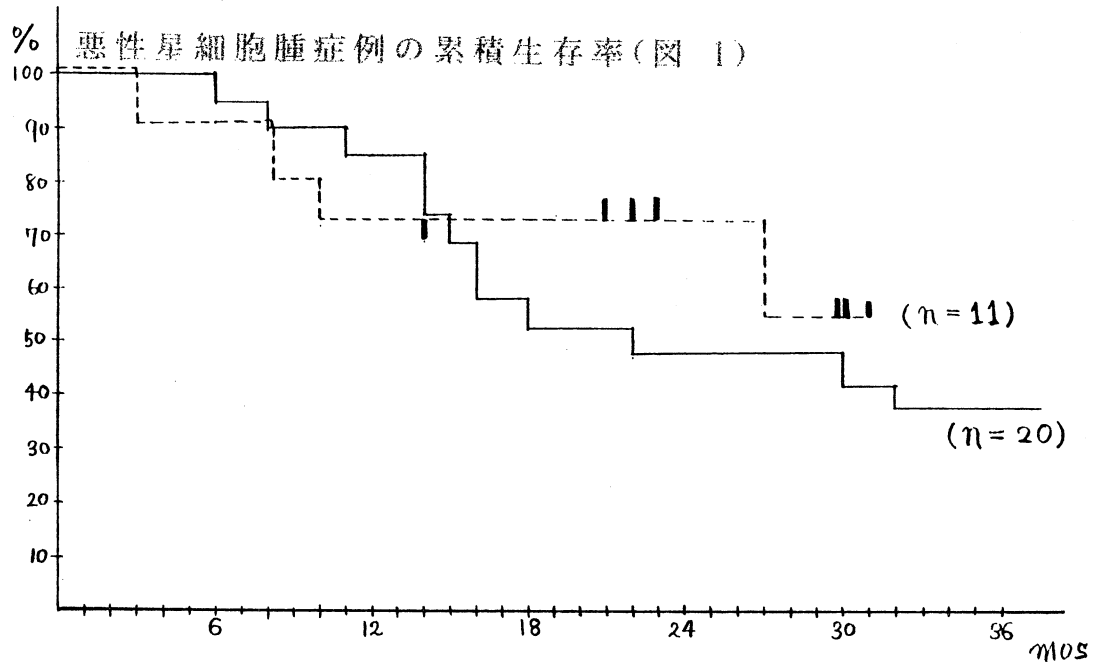
---

膠芽腫症例(表 2)

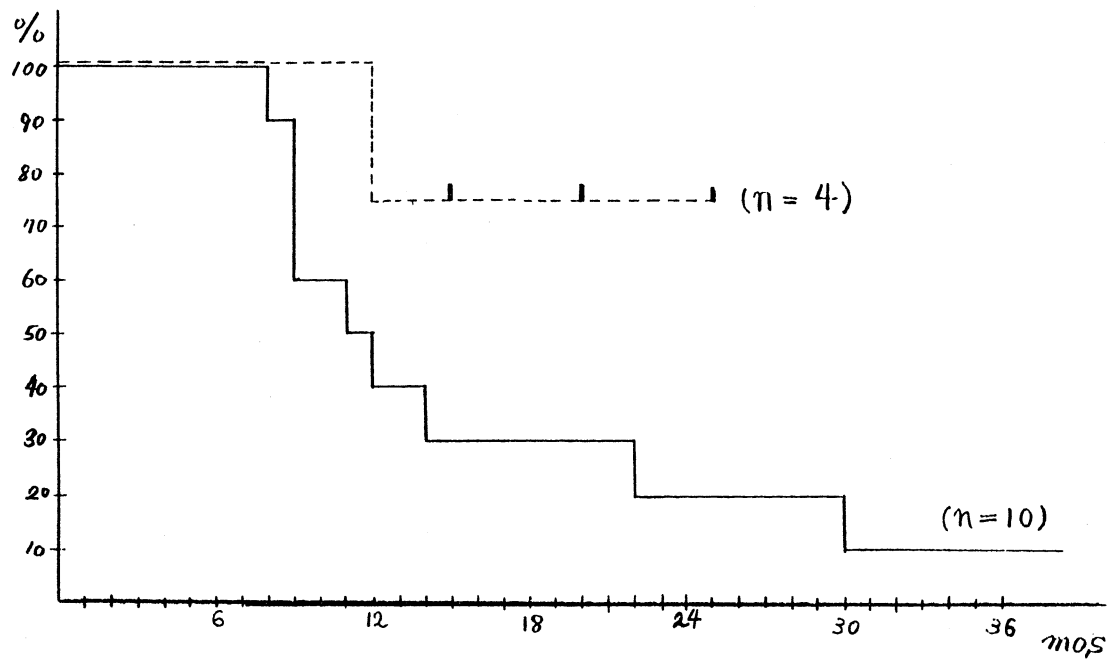
---

4	例：男／女 = 2 / 2
	52 - 68才 (平均 58.3才)
手術	全摘出 2 亜全摘 1 生検 1
放射線	51 - 60 Gy (平均 57.8 Gy)
and/or	術中照射 25 Gy (3例に併用)
動注	1 - 8回 (平均 5.3回)

---



膠芽腫症例の累積生存率(図 2)



## 膠芽腫に対する術後大線量照射療法とプラチナ化合物を 主とした化学療法の治療成績

田村 勝<sup>1)</sup>、小野伸夫<sup>1)</sup>、坐間 朗<sup>1)</sup>、栗原秀行<sup>1)</sup>、大江千廣<sup>1)</sup>、早川和重<sup>2)</sup>、  
長谷川正俊<sup>2)</sup>、新部英男<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>群馬大学脳神経外科、<sup>2)</sup>同放射線科

【目的】膠芽腫に対しては腫瘍摘出術に引き続き放射線療法を行っているが、1977年以降1回または1日5 Gyのいわゆる大線量照射療法を加味して行っている<sup>1)</sup>。今回は大線量照射療法を行った群と1988年以降、大線量照射療法にcisplatin, MCNU, IFNの組合せによる化学療法を行った群についてその有効性を比較検討した。さらに膠芽腫の予後に相関する因子についても検討した。

【方法】放射線療法は拡大局所で1日2 Gy、週5回法で40 Gyの照射を行い、引き続きboost照射として腫瘍部位に限局して1回2.5 Gyを朝夕を週2回の大線量で20 Gyの照射を行った。化学療法1コース目は術後早期の照射前に、腎障害を予防する目的で次硝酸ビスマスを5日間内服した後、cisplatin 100 mg, MCNU 100 mgを1日法で投与し、その後照射を開始し、同時にIFN  $3 \times 10^6$  IUを連日投与する。照射終了後、2コース目の化学療法を行う。その後、6-8週間隔で化学療法を繰り返し、5コースまで行う。寛快維持療法としてはIFN  $3 \times 10^6$  IUを2-4週間隔で投与、あるいは最近の症例ではエトポシドの連日内服を行ったりしている。

【症例】Group Aは1977-1984年にかけて術後照射のみを行った26例で、group Bは照射療法に加え化学療法を行った26例である。両群間の背景因子にはほとんど違いがみられない(表1)。

【結果】評価可能な病変を有する症例について初期効果を表2に示す。A群は照射終了の時点で、B群は照射終了後の2コース目の化学療法が終了した時点で評価した。A群のcomplete response (CR)とpartial response (PR)を足した有効率は38%、B群のそれは44%で両群間には統計学的に有意差はみられなかった。

Kaplan-Mayer法による生存率を図1に示す。照射単独のA群のmedian survival time (MST)は13カ月、照射と化学療法のB群は16カ月で統計学的有意差はみられなかった( $p=0.845$ )。

次に膠芽腫の予後の相関する因子について検討した。

年齢を50才以下と以上でみると、50才以下のMSTは17カ月、50才以上は12カ月で年齢が若いほど予後良好の傾向がみられるが有意差はない( $p=0.2783$ )。性別では女性のMSTは14カ月、男性は13カ月で有意差なく( $p=0.9910$ )、腫瘍の発生部位では前頭葉のMSTは12カ月、他の部位は14カ月で有意差は見られなかった( $p=0.6696$ )。患者の術前のperformance status でみると、ADLが独立してい群のMSTは17カ月、介助が必要ないし臥床の群のMSTは12カ月で両群間には有意差がみられる( $p=0.0118$ )。手術の関与については亜全摘以上の群のMSTは16カ月、部分摘出の群のMSTは12カ月で両群間には有意差がみられた( $p=0.0393$ )。

化学療法の副作用として、腎障害でCCrが50以下になった1例があるが腎不全にはならなかった。骨髄抑制では1例DICとなったが回復した。聴力障害は耳鳴や高音での障害がみられた時点で薬の減量ないし中止とすれば、重篤な障害は発生しなかった。

【考察】術後の評価可能病変に対する初期効果は照射単独で38%、照射化学療法で44%で、後者の方がわずかに良い傾向を示したが有意差はなかった。Kaplan-Mayer法による生存率曲線でもMSTは照射単独で13カ月、照射化学療法で16カ月で後者の方が良い傾向を示したが有意差はみられなかった。遅発性放射線障害は後半の大線量放射線療法(5 Gy 週2回法)で生じ易いが<sup>2)</sup>、1日5 Gyを朝、夕の2回に分割、多門で照射したり、linac radiosurgeryの手法を用い、限局した部位に照射するようにしてからは障害の発生を見ていない。

#### 【文献】

1. Tamura M, Nakamura M, Kunimine H, Ono N, Zama A, Hayakawa k, Niibe H: Large dose fraction radiotherapy in the treatment of glioblastoma. J Neuro-oncol 7: 113-119, 1989
2. 田村 勝、大江千廣、早川和重、新部英男、石田陽一：膠芽腫剖検症例と照射野、線量、CTスキャンとの対応。癌の臨床 35: 1339-1346, 1989

Table 1. Clinical characteristics

	Group A	Group B
Number	26	26
Age <50	11	12
≥50	15	14
Sex male	14	16
female	12	10
Location of tumor		
frontal	12	9
temporal	6	8
parieto-occipital	8	7
basal ganglia	0	2
Resection		
partial	12	11
subtotal	14	15

Group A: Radiotherapy alone

Group B: Radio- and chemotherapy (CDDP-MCNU-IFN)

Table 2. Tumor reduction rate by treatment group

Group	Response				Total	Response rate(%)	$\chi^2$ test
	CR	PR	NC	PD			
A	1	7	5	8	21	38	NS*
B	6	5	8	6	25	44	

Group A: Radiotherapy alone; Group B: Radio- and chemotherapy; CR: complete response; PR: partial response;

NC: no change; PD: progressive disease.

Response rate: (CR+PR)/total cases×100

\*NS: not significant

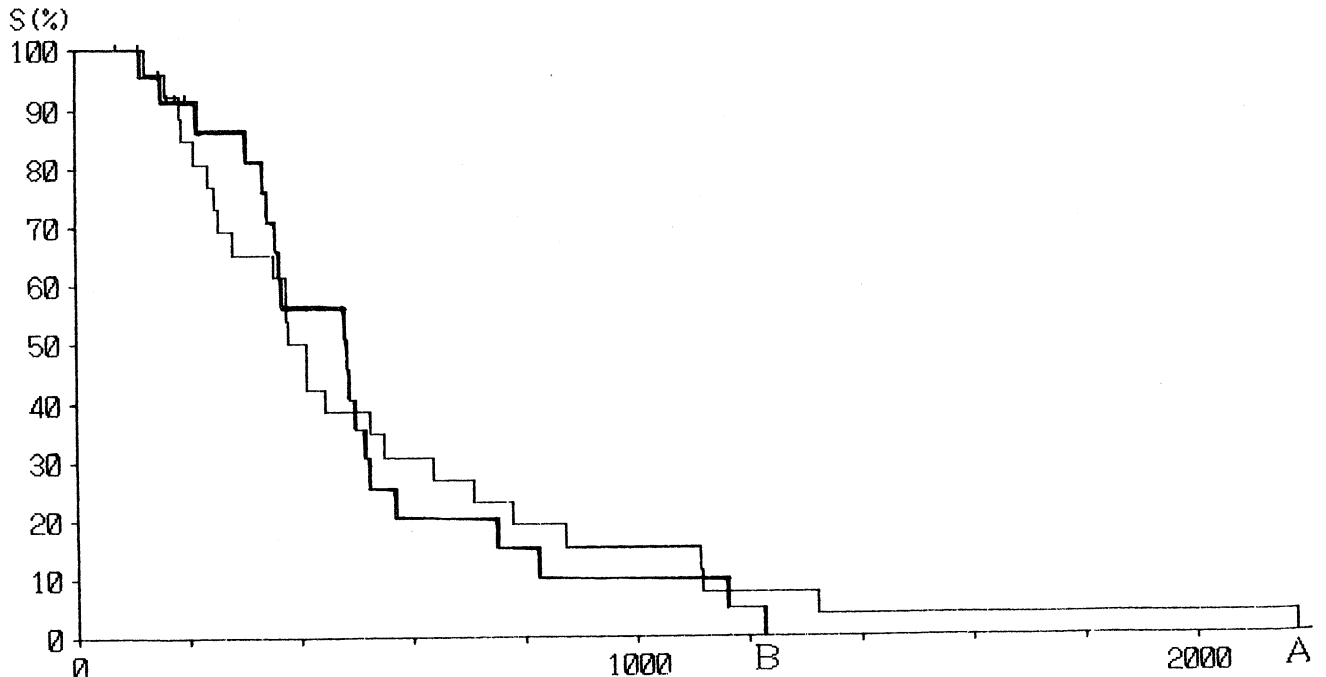


Fig. 1. Kaplan-Mayer survival curves.

A: Radiotherapy alone (n=26)

B: Radio- and Chemotherapy with CDDP-MCNU-IFN (n=26)

# 悪性グリオーマに対するACNUとCisplatinの交互動注とインターフェロン療法

横浜市立大学脳神経外科 鈴木範行、西村 敏、菅野 洋、山本勇夫

(はじめに)

我々は悪性神経膠腫術後に、ACNUとCisplatinの交互動注とinterferon療法、放射線療法を行っているので、現在までの成績を報告する。

(対象と方法)

## Protocol

### 1 交互動注

(1) Etoposide(総頸 30mg) — ACNU(総頸 100mg)

(2) Etoposide(総頸 30mg) — Cisplatin(総頸 75mg)

初期療法：(1)投与、4—6週後に(2)を投与

維持療法：4—6週間隔で(1)と(2)を交互に計6回投与(1年)

### 2 インターフェロン

フェロン 300万単位/body

初期療法：週3回 8週間

維持療法：隔週1回

### 3 放射線療法

外照射 60—65 Gy

治療のプロトコールは、病理組織学的に診断が確定している悪性神経膠腫初発例および本療法を行っていない再発例を対象とし、(1) Etoposideと

ACNU、EtoposideとCisplatinの交互動注、(2) Interferon- $\beta$ 、(3) 放射線療法を組み合わせて行った。

交互動注は、1回目にEtoposideとACNUを動注、2回目はEtoposideとCisplatinを動注、3回目はEtoposideとACNU、4回目はEtoposideとCisplatinというようにACNUとCisplatinを交互に動注した。薬剤の投与は内頸動脈にEtoposideは20mg/m<sup>2</sup>、ACNUは60mg/m<sup>2</sup>、Ciplatinは40mg/m<sup>2</sup>としたが、実際には総頸動脈からEtoposide30mg、ACNU100mg、Ciplatin75mgを一律に投与した。投与間隔は4から6週間毎とした。初期療法として動注2回、維持療法としてさらに動注6回、約1年を目標とした。

InterferonはInterferon- $\beta$  200万単位/m<sup>2</sup> すなわち300万単位/bodyを初期療法として週3回8週間、維持療法として隔週1回点滴静注した。

放射線療法は外照射50-65Gyを行った。

治療対象は1992年9月以降の悪性神経膠腫術後の患者、男6名、女3名の計9名、年齢は27~65才、病理診断は、Astrocytoma grade 3 5例、Glioblastoma 4例で、Astrocytomaの1例は再発例であった。腫瘍の発生部位はfrontal 2、temporal 4、splenium 1、pineal 2であった。手術の摘出度はtotal removal 2、subtotal removal 4、partial removal 3であった。

現在のプロトコールの実施状況は、放射線55.8Gyから70.2Gy、動注は2から7回である。

#### (結果)

副作用は白血球減少が3例、動注による悪心が3例みられた。これらのうち血小板減少の回復が悪く動注がプロトコールどおりできなかった1例と、悪心が高度で動注に耐えられなかった1例の計2例は脱落例とし以後の検討からはずした。

初期療法による腫瘍の縮小効果は、CR 0、PR 1、MR 1、NC 2、PD 2でCRとPRを加えた有効率は1/6 16.7%であった。TRは1例

であった。

初期療法後の再発は3/5 60%で、治療開始24、29、30週にみられた。いずれもNCの症例であった。死亡は2例で、生存期間は34、43週であった。現在まで再発していない症例は2例で、治療開始からの期間は48、71週である。

(考案)

1) ACNUとCisplatinを交互に動注することとしたが、ACNUの多数回投与による耐性発現を遅らせるためと、Cisplatinの効果を期待したためである。

2) Etoposideは単剤での効果は期待できないが、Cisplatinと併用効果が認められていること、BBBをopenする効果が実験でみられることより使用した。しかしBBB openの目的としては、量的に問題がありマニトールの使用も含めて今後の検討が必要である。

3) 副作用として白血球減少と動注による悪心があったが、GCSFの使用、薬剤の減量で高度の白血球減少はなく、カイトリル、ナウゼリンの使用でかなり軽減できた。Cisplatinによる腎障害はBUN, Cr, Ccrにおいて問題となるような障害はなかった。

4) 腫瘍の進行の形式を 1 原発巣の進行、2 原発巣の進行とdissemination、3 disseminationのみに分けて検討すると、原発巣の進行2例、原発巣とdissemination 1例、disseminationのみ2例であった。Disseminationをおこした3例は、2例がglioblastomaで、2例がspleniumとpinealというdisseminationを起こしやすい組織学的、解剖学的側面があったが、dissemination防止のためには髄注の併用、照射野の検討など今後行う必要がある。



## 悪性グリオーマに対する ICER 療法

日本医科大学 脳神経外科 高橋 弘、吉田大蔵、足立好司、山口文雄、  
草薨博昭、太組一郎、中沢省三

我々は、1888年より grade 3,4 の悪性グリオーマに対しては、手術摘出後可及的早期に放射線照射を行い、同時に Cisplatin(CDDP), Etoposide(ET)の化学療法剤に Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) を加えた放射線・免疫・化学療法を施行してきたが、それ以前に行っていた Vincristine, Nimustine の細胞周期同調化学療法に比較して有意な生存率延長効果( Kaplan-Meier法 )が得られたので代表例を示しながら報告する。なお、この免疫・化学療法( ICE法 )は、培養悪性グリオーマ細胞に対する殺細胞性を in vitro で MTT assay を用いて観察した結果に基づいて選択した。

症例 48才、男性。

第二回の本会で報告した症例と同一症例であるが、その後も良好な状態を継続しているのであらためて紹介する。患者は、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 60Gy 行い、同時に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療法を行い ICER療法とした。その後、さらに同様の免疫化学療法(ICE)を3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3年を経過した現在、右不全片麻痺と軽度の失語症が残存しているが元気で社会生活を営んでいる。なお、腫瘍は一時増大傾向を示したが、IFN- $\beta$ 連投薬を挟んだICE療法の追加により小康状態を保っている。

以上、最近当科で行っている放射線・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、免疫療法の一つとしてモノクローナル抗体の臨床応用も行っている。

Biodegradable polymer を用いた徐放性抗腫瘍剤による悪性脳腫瘍の局所療法の試み

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、下田仁恵、片平真佐子

丸山隆志、高倉公朋

従来から drug delivery system を応用した脳腫瘍の局所療法を行なっているが、現在までの徐放性剤は non-biodegradable polymer を用いていた。今回は無触媒系で直接脱水縮合により合成したワックス状のラクトン共重合体を作成した。これを担体として 5-Fu 20mg 含有の針状の徐放性剤を作成、従来の方法で悪性脳腫瘍の治療に応用した。

基礎的実験として CDDP 含有ラクトン共重合体を作成しラット正常脳内に投与、経時的に組織学的検索を行った。

ラクトン担体は約 80% が生体内で吸収される。

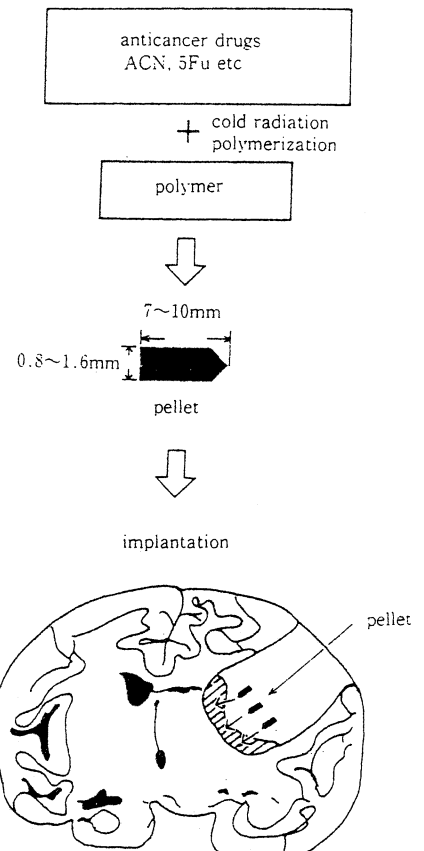
組織学的には右図のごとく、CDDP 含有徐放性剤では著明な壊死が見られた。

本方法の 1) 利点は局所に投与することにより副作用を軽減することができる。

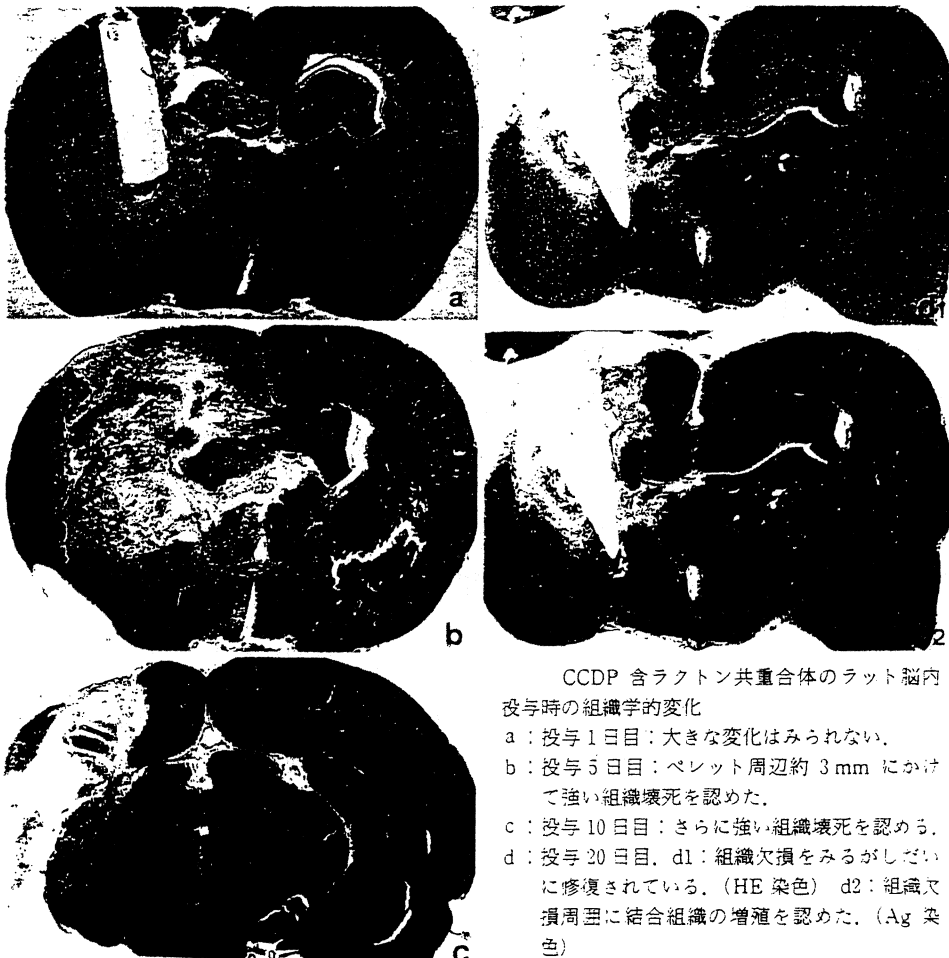
2) 従来の方法よりも高濃度に薬剤が腫瘍巣にはいる。

3) 針状のため定位的に深部腫瘍や再発腫瘍に投与可能である。

今後の問題点は至適薬剤とその至適濃度の決定にある。



徐放性抗腫瘍剤の脳腫瘍への局所投与方法



CCDP 含ラクトン共重合体のラット脳内投与時の組織学的変化

- a: 投与 1 日目: 大きな変化はみられない。
- b: 投与 5 日目: ペレット周辺約 3 mm にかけて強い組織壊死を認めた。
- c: 投与 10 日目: さらに強い組織壊死を認める。
- d: 投与 20 日目, d1: 組織欠損をみるがすでに修復されている。(HE 染色) d2: 組織欠損周囲に結合組織の増殖を認めた。(Ag 染色)

# 悪性グリオーマに対するMulti-Agent chemotherapy —50症例のRandomized study—

新田泰三、佐藤 潔  
順天堂大学医学部脳神経外科

## I. はじめに

悪性グリオーマは、治療抵抗性を示す悪性腫瘍として知られている。その組織学的悪性度からNelsonらのastrocytoma、anaplastic astrocytoma、glioblastomaに分類される。この中で、特に予後が不良であるglioblastomaの平均生存率は10-11箇月にすぎない。しかし、腫瘍全摘出後、化学・放射線治療を行うことで、腫瘍の再発までの期間及び生存率を延長しうることは事実であり、有効な化学療法の計画、実行が重要である。in vitroの実験で十分効果を示すはずの抗癌剤が、臨床上不満足な結果に終る理由として、1) 薬剤の腫瘍細胞到達度が不十分であること 2) S期の細胞分布が低いこと 3) 腫瘍細胞の免疫原性が低いこと 4) 薬剤耐性株の出現 5) 腫瘍組織がヘテロの細胞集団であることが挙げられる。

これまで本邦に於てはニトロソウレアの単剤動注療法が繁用されてきたが、上記の理由より細胞周期非特異的 (CCNS) 薬剤のみならず、細胞周期特異的 (CCS) 薬剤を組み合わせた多剤併用療法が有用と考えられる。化学療法の効果を判定する上で、Randomized studyの報告は意外に少ない。今回私達は、悪性グリオーマ50症例PVM療法のrandomized studyを施行し、臨床効果を検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

1992年4月より現在までに当教室並びに関連施設に於て、悪性グリオーマと診断された50症例を対象とした。条件としては75歳未満、Karnofsky指数が60以上で、化学療法施行前に、血液生化学的に異常を認めない症例とした。さらに、年齢及び外科的摘出度がほぼ一致するPVM治療群 (A) 25症例、ACNUもしくはMCNU単独投与群 (B) 25症例とで比較検討した。

### 2. 治療計画

両群とも開頭手術2週間後より化学療法を開始。A群に於てはFig.1に示すようにLevinらのPCV療法に則ってday 1にMCNU (サイメリン)75mg/m<sup>2</sup>を静脈投与、同時にday 1からday 14までPCZ (ナツラン) の連日経口投与を行った。次いでday 8, 15にVCR (オンコビン) の静脈投与を行った。一方、B群に於てはday 1にACNUもしくはMCNUの動脈カテーテル法もしくは静脈投与を行った。両群とも化学療法施行後、放射線外照射 (50-65 Gy) を行った。

### 3. 評価方法

1) CTスキャンによる腫瘍縮小効果判定 2) 再発までの期間によって行った。腫瘍縮小効果は、脳腫瘍治療効果判定基準に従い、奏功率は (CT+PR) 症例数/評価可能

症例数で求めた。なお統計処理はt検定および $\chi^2$ 検定を用いた。

### III. 結果

#### 1. PVMの臨床効果

化学療法開始後、経時的CTスキャンでの追跡結果、A群のMTPは11.1月であり、B群では6.8月であった。このことよりPVM療法はニトロソウレア単独投与に較べて再発までの期間を延長しうることが明らかであった。また経追観察期間が不十分であるが、A群では未だ19症例が生存しているのに対し、B群では7症例であり、PVMの有効性を裏付けると考えられた。次に、腫瘍縮小効果について検討した。両群ともに化学療法、放射線療法で完全寛解した症例は存在しなかった。しかし、A群では25例中7例で部分寛解が認められた。一方、B群ではわずか2例にすぎなかった。さらに増悪した症例はA群では6例(24%)であったのに対し、B群では半数近くの12例(48%)で、治療抵抗性を示した。奏功率はA群では28.0%、B群では8.0%と統計学的に優位な結果が得られた。

#### 2. 副作用

多剤併用療法を行ったA群では全症例で、白血球減少症(4,000 $\text{mm}^3$ 以下)を示した。また9症例では白血球数が1,000以下を示したが、rG-CSF(ノイトロジン)の投与によって致死的感染症を来すことはなかった(Table 1)。一方、B群でも軽度の白血球減少症を示す症例が多かったが、rG-CSFの投与を必要とすることはなかった。

### IV. 考察

本研究結果より、手術後に多剤併用化学療法を施行することで、ニトロソウレア単独投与に比して腫瘍の増殖を抑止しうることが明らかとなった。前述の如く、グリオーマ組織が種々の異なった細胞からなる不均一集団であること、また細胞レベルで、化学療法剤に対する感受性が一様ではないことから多剤併用療法の有効性が示唆されてきた。これまでの報告では、多剤併用療法としてはBUNUと5-FUとの組み合わせと、私達の化学療法の基盤となったPCVとが施行されてきた。前者に関してはphase IIで有効性が示されたものの大量のBCNUを要し、又、回復不可能な骨髄抑制や目、脳に対する毒性のため、最近ではあまり施行されなくなった。PCV療法は、Levinらのphase III studyで、Glioblastomaに対しては有意な結果は得られないものの、Anaplastic astrocytomaに対して、BCNU単独療法では平均生存率が77週であるのが、PCV治療群では123週と有用性を明らかにした。これは、私達のMTPと比較した結果でも同様である。

ニトロソウレア系化合物の研究は1959年NCIに於てMNNGの抗腫瘍活性に関する研究がなされたことに端を発する。その後、腫瘍性のBCNU, CCNU, methyl CCNUが次々に開発され、臨床的にも最も有効性のある薬剤として注目されてきた。その後、水溶性のACNU、およびMCNUが本邦で開発された。このニトロソウレアの作用機序は、生体内で、分解され、chloroethyl diazohydroxideとisocyanateとになった後に前者がDNAをアルキル化し、二重鎖を切断する。またニトロソウレアの抗癌作用は細胞周期に非依存性(CCNS)であることから、G<sub>0</sub>期が70%以上をしめるグリオーマに対し

て効果的であり、且つ血液脳関内 (BBB) を容易に追過する利点がある。培養細胞を用いた *in vitro* の実験でニトロソウレアが最も感受性の高いのは、細胞周期上 G<sub>1</sub> 期から、S 早期、次いで M 期、G<sub>2</sub> 期であり、最も感受性の低いのは S 期である (3)。欠点としては耐性グリオーマ株が容易に出現することであるが、MCNU は ACNU よりも耐性を獲得しにくいことが報告されており、悪性グリオーマに対する制癌剤としての効果は期待しうる。

Procarbazine も、CCNS 薬剤で BBB を容易に追過することで、グリオーマ、リンパ腫に対する有効性が報告されている。作用機序としてはモノアミン酸化抑制作用を有するといわれているが不明な点も多い。Vincristine は CCS 薬剤で、グリオーマの少数の分画ではあるが増殖期、M 期の細胞に対する抗腫瘍効果が期待できる。

次に多剤併用化学療法を行う場合、骨髄抑制の強い副作用が問題となる。本研究に於いても、A 群では白血球減少症が全例で生じている。しかし、rG-CSF 製剤投与によって克服できることより、大きな問題とはならないように思われる。また cis-platinum, VP-16 等の新しい薬剤の性質を理解し、症例毎に患者の症状や悪性グリオーマの生物性状を十分に把握し、適合したきめの細かい治療を行うことで、MTP を延長し、生存率を高めることが可能であると考えられる。

## VI. 結語

悪性グリオーマ 50 症例を対象として PVM 療法の randomized study を行った。その結果、PVM 治療群では CT スキャン上の抗腫瘍効果並びに再発期間の延長が認められた。このことより悪性グリオーマに対する補助化学療法としての有用性が示唆された。

## Schedule of PVM chemotherapy

Drug	Dose	Schedule
		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 (days)
MCNU (iv)	75 mg/m <sup>2</sup>	▼
Vincristine (iv)	1.4 mg/m <sup>2</sup>	▼
Procarbazine (po)	100 mg/m <sup>2</sup>	▼-----▼

## 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

新田泰三(順天堂大学)  
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)  
長島正(帝京大学)  
高橋弘(日本医大)  
田村勝(群馬大学)  
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  
☎ 03-3353-8111  
FAX 03-5269-7438

### 編 集 後 記

第七回ニューロ・オンコロジーの会の抄録集ができましたのでお届けいたします。第七回は悪性グリオーマの治療に関して多数の演題をいただき、討論されました。各施設で困難な症例に対して多数の先生方が様々な工夫をなさって治療されている様子が良くわかりました。わが国での neurooncology の確立が待たれます。我々脳神経外科医がさらに努力する必要があることを痛感致しました。今回の教育講演はがんセンター口野嘉幸先生に“癌遺伝子療法”について、日大田中良明教授に“放射線治療”について貴重なご講演を頂き大変勉強になりました。第八回は日本医大高橋弘先生をお世話で平成6年12月10日(土)に“悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法”を主題に行なわれます。多数の先生方のご出席をお願い申し上げます。

(久保長生)

第七回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

(Vol. 4, No. 1, 1994)

1994年11月12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

☎162 東京都新宿区河田町8-1

Tel 03-3353-8111

Fax 03-5269-7438