

ISSN 1341-1993

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

1994. vol 4. No 2

主題

” 悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法”

第8回 ニューロ・オンコロジーの会 (1994,12)

# 第8回ニューロ・オンコロジーの会

第8回世話人：日本医科大学  
脳神経外科 高橋 弘  
TEL 03-3822-2131  
FAX 03-5685-0986

## 主題 悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法

1. 日時：平成6年12月10日（土） 2:00pm～7:00pm
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町1-11-2  
TEL：03-3237-5346
3. プログラム
  - I. 一般演題 第1部：（発表6分、討論3分） 14:00～15:40 座長 高橋 弘
    - 1) 悪性グリオーマに対する $\beta$ -IFNの臨床効果 -52症例の Randomized Study-  
順天堂大学医学部 新田泰三、佐藤 潔
    - 2) 脳腫瘍に対するインターフェロンの使用経験  
東京女子医科大学 厚地正子、田鹿安彦、久保長生、嶋田幸恵  
日山博文、高倉公朋
    - 3) HuIFN- $\beta$ による悪性グリオーマの維持療法  
帝京大学市原病院 田中 聡、岡田真明、西原哲浩、長島 正
    - 4) 維持療法としてのIFN- $\beta$ の経験（悪性グリオーマの再発患者に対するADL維持）  
自治医科大学 草鹿 元、永井 睦、横田英典、篠田宗次、増沢紀男
    - 5) 悪性グリオーマに対するインターフェロン併用療法  
～維持療法の評価と導入療法の問題点～  
杏林大学 前田達浩、子安英樹、奈良一成、富田泰彦、塩川芳昭、斎藤 勇
    - 6) 悪性グリオーマに対する交互動注とインターフェロンの維持療法  
横浜市立大学 鈴木範行、菅野 洋、山本勇夫、  
西村 敏\*（\*神奈川県総合リハビリテーションセンター）
    - 7) IFN- $\beta$ およびVP-16による神経膠腫寛解維持療法  
群馬大学 田村 勝、坐間 朗、栗原秀行、小野伸夫、大江千廣
    - 8) 悪性神経膠腫短期再発例の検討 IAR、ECR療法施行例を中心に  
東京医科大学 鈴木信宏、伊東 洋、中西尚史、河合秀彦、鬼塚俊朗
    - 9) 悪性神経膠腫におけるTNF $\cdot$ SAM<sub>2</sub>療法  
聖マリアンナ医科大学 田中克之、田口芳雄、山口由太郎、酒井晃治、関野宏明
    - 10) グリオーマに対するヒトモノクローナル抗体の治療効果と  
抗-抗イディオタイプ抗体の発現  
兵庫県立成人病センター 埴本勝司、伊地智昭浩、巽祥太郎、石原洋右
    - 11) Malignant gliomaに対するCopper chelate therapyの試み  
日本医科大学 吉田大蔵、中沢省三
  - II. 教育講演-1 15:40～16:25 座長 久保長生  
「フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍の cell kinetics と免疫」  
関西医科大学 脳神経外科 教授 河本圭司 先生

【Coffee Break】16:25～16:40



III. 一般演題 第2部：(発表6分、討論3分) 16:40~18:05 座長 野村和弘

- 1) ACNU 動注維持療法の検討  
神奈川県立がんセンター 林 明宗、久間祥多
- 2) 悪性グリオーマにおける維持療法 - MCNU を中心に -  
慶應義塾大学 大谷光弘、吉田一成、左合正周、戸田正博、  
若本寛起、佐々木光、戸谷重雄
- 3) 悪性神経膠腫に対する CDDP/VP16 の少量頻回投与による維持療法  
東京医科歯科大学 青柳 傑、山本信二、脇本浩明、玉置正史、  
長島悟郎、高田義章、大野喜久郎、平川公義
- 4) 悪性脳腫瘍における外来通院化学療法について  
東京慈恵会医科大学 安江正治、池内 聡、中原成浩、橋本卓雄、  
坂井春男、阿部俊昭
- 5) 当院における悪性脳腫瘍に対する後療法から維持療法への現況  
昭和大学医学部 泉山 仁、北原功雄、池田尚人、阿部琢己、松本 清
- 6) 当院における高齢者・悪性脳腫瘍に対する治療の現況  
千葉大学 大里克信、山浦 晶、峯 清一郎、久保田基夫
- 7) 再発を繰り返した germ cell tumor に対する化学療法の一有効例  
日本大学 渋谷 肇、広田 均、山本隆充、宮上光祐、坪川孝志
- 8) 8箇所播種再発病巣に SMART を行い得た anaplastic astrocytoma の1例  
国立がんセンター中央病院 永根基雄、小山博史、渋井壮一郎、野村和弘
- 9) Active immunotherapy のための動物モデルの開発  
日本医科大学 足立好司、高橋 弘、中沢省三

【休憩】 18:05~18:15

IV. 教育講演-2 18:15~19:00 座長 中沢省三

「遺伝子治療の現状」

日本医科大学 第2生化学 教授 島田 隆 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。

## 【目次】

はじめに	世話人 日本医科大学 高橋 弘	1
教育講演-1		
フローサイトメトリーによる脳腫瘍の cell kinetics と免疫		2
関西医科大学 脳神経外科 河本圭司		
教育講演-2		
遺伝子治療の現状と将来		13
日本医科大学 第二生化学 島田 隆		
一般演題 第1部		
悪性グリオーマに対する $\beta$ -IFNの臨床効果		15
順天堂大学医学部 新田泰三ほか		
悪性脳腫瘍に対するインターフェロンの臨床効果について		25
東京女子医科大学脳神経センター 厚地正子ほか		
悪性脳腫瘍に対するインターフェロン $\beta$ による外来維持療法		28
帝京大学医学部附属市原病院 田中 聡ほか		
維持療法としてのIFN- $\beta$ の経験(悪性グリオーマの再発患者に対するADL維持)		34
自治医科大学 草鹿 元ほか		
悪性グリオーマに対する維持療法としてのインターフェロン併用療法の評価		40
杏林大学 前田達浩ほか		
悪性グリオーマに対する交互動注とインターフェロンの維持療法		41
横浜市立大学 鈴木範行ほか		
Interferon- $\beta$ およびVP-16による神経膠腫寛解維持療法		45
群馬大学 田村 勝ほか		
悪性神経膠腫短期再発例の検討 IAR、ECR療法を中心に		47
東京医科大学 鈴木信宏ほか		
悪性神経膠腫におけるTNF-SAM <sub>2</sub> 療法		49
聖マリアンナ医科大学 田中克之ほか		
ヒトモノクローナル抗体(CLN-IgG)によるヒトグリオーマの治療と Anti-anti-idiotypic CLN-IgGの発現		50
兵庫県立成人病センター 埴本勝司ほか		
実験脳腫瘍モデルにおける銅キレート療法の腫瘍成長抑制と腫瘍血管増生抑制について		60
日本医科大学 吉田大蔵ほか		
一般演題 第2部		
ACNU、ACNU+CBPDA 動注維持化学療法の検討		61
神奈川県立がんセンター 林 明宗ほか		
悪性神経膠腫におけるCDDP/VP16の少量頻回投与による維持療法		66
東京医科歯科大学 青柳 傑ほか		
悪性脳腫瘍に対する外来通院化学療法について		67
東京慈恵会医科大学青戸病院 安江正治ほか		
当院におけるグリオーマに対する後療法から維持療法への現況		71
昭和大学医学部 泉山 仁ほか		
千葉大脳神経外科におけるmalignant gliomaの維持療法の実体について		72
千葉大学医学部 大里克信ほか		
8箇所の播種再発病巣にSMARTを行い得たanaplastic astrocytomaの1例		75
国立がんセンター中央病院 永根基雄ほか		
Active immunotherapyのための動物モデルの開発		77
日本医科大学 足立好司ほか		



はじめに

ニューロ・オンコロジーの会も8回目を迎え、一般に興味があると思われる悪性脳腫瘍の主要なテーマについてはこの会でもすでに討議つくされた感があります。そこで、今回は通常の学会ではなかなか踏み込みにくい悪性脳腫瘍の維持療法について各施設での具体的な方針やプロトコルを発表していただいて、今自分の抱えている患者さんの治療に少しでも役立てることが出来たらという願いを込めて主題を設定いたしました。しかしながら、主題の言葉の選び方が適切ではなく皆様に少しばかり誤解を与えたようで、当初やや演題の集まりが悪かったことを今回の世話人としては強く反省いたしました。最終的には、各世話人の先生方の多大なる御協力により20題という多くの演題を頂き、前半11題をBRM関連演題、後半9題を化学療法・放射線療法を中心とした演題として会を構成いたしました。発表演題はどれも現在行っている維持療法に深い示唆を与えるものであり、また本会の設立趣旨を損なわないために、あえてできるだけ討論を制限しないような司会を私自身がいたしました。結果として、会の進行が大幅に遅れて多くの皆様に御迷惑をおかけしたことをこの場を借りて心からお詫びいたします。しかし、できればもう少し時間をかけて本来私の意図した各施設の具体的なphilosophyをお伺いしたかったと思うのはちょっと贅沢に過ぎますでしょうか。やはり半日の研究会としてはこの辺の演題数がそろそろ限度で、寝巻での討論をするには今後何らかの一工夫が必要ではないかと痛感しております。

教育講演としましては、遠路はるばるお忙しい中を関西医科大学の河本圭司教授に、深く関わっておられるフローサイトメトリーとの出会いから現況までをわかりやすく明解に御教授頂きました。日本医科大学の島田隆教授からは、他領域を含めた遺伝子療法の世界的現状と日本での現況について詳細に解説して頂き、脳外科医としてのあらたな挑戦欲をわきたたせてもらいました。両教授には、この紙面を借りてあらためて心から御礼申し上げます。

国立がんセンター中央病院の野村和弘先生からは最新のCancer Netの脳腫瘍情報を提供して頂き、会員は皆脳腫瘍の知識を整理し直すことが出来たことと思います、本当にありがとうございました。1994年の終わりにあたって、半日ですがこのような有意義な勉強会を会員の皆様の暖かい御協力により催すことができたことを心から感謝申し上げますとともに、今後の本会の発展を心から祈っております。

1995年2月20日

第8回 世話人 高橋 弘 (日本医科大学 脳神経外科)

# フローサイトメトリーによる脳腫瘍の cell kineticsと免疫

関西医科大学 脳神経外科  
河本圭司

## I フローサイトメトリーの歴史

フローサイトメトリーとは、単一の細胞を流すことにより、細胞を自動的に解析するという意味である。細胞を測定するのにフローサイトメーターがあり、細胞自動解析装置ともいわれている。

この装置は、1960年の後半にアメリカ及び西ドイツで同時期に開発された。アメリカではNIHの協力のもとに、Los Alamos 科学研究所とStanford大学で“Cytofluorograf”と“FACS”が作られ、西ドイツでは“ICP-VI”が作られた。

現在“FACS”シリーズの装置が普及しているが、日本でも日本分光から製品化されている。

## II 原理

単離された細胞をシース液と共に1秒間に数百～数千の細胞を落下させ、これにレーザー光線をあて、蛍光染色された細胞をコンピューターにより解析する。細胞が出て来るノズルの開発に多額の費用が費やされた。

新しい装置では、細胞を十と一にチャージして、選択的に細胞を分取出来る。

## III 蛍光染色法

細胞を蛍光色素で染色する必要がある。一般に、propidium iodide (PI)の蛍光色素で核染色し、DNA量を測定し、細胞回転などが解析できる。

一方免疫関係では、必要なモノクローナル抗体にfluorescein isothyanate (FITC)の蛍光色素を標識し、特定の物質や、細胞を識別出来る。

更に、PIとFITCを同時染色し、細胞をより多角的に解析する方法が行なわれている。

## IV DNA-histogramの解析

核のDNA量が分裂時には2倍になることから細胞回転と



DNA量の関係が測定できる。図1は両者の関係を示しており、癌細胞は正常細胞と異なりこの細胞回転が継続することに大きな特徴がある。

PIによりDNA-histogramが得られる。横軸が蛍光量 (fluorescence intensity)、縦軸が細胞数を示す。最初のピークは2C (2倍体) を示し、細胞周期から見るとG<sub>0</sub>期とG<sub>1</sub>期細胞 (G<sub>0</sub>+G<sub>1</sub>期) の細胞群に相当する。次のピークは細胞が分裂する時期で蛍光量が2倍になるため、4C (4倍体) を示し、細胞周期からみるとG<sub>2</sub>期とM期 (G<sub>2</sub>+M期) の細胞群に相当する。しかし、DNA-histogramから細胞周期を推定しても、その分画割合を明確にすることは、現在でも画一的ではない。各機種にはソフトを特別に装着して、独自の分画割合を算出している。その基本的な数学的モデルより解析した方法はいくつか報告されている。

① Dean & Jettの方法

1974年に発表され、スタンダードの算出法としてよく用いられ、多くの機種のソフトに利用されている。

② 河本の方法

2Cと4Cピークを3等分しその中央をS期細胞と推定する3等分法である。薬剤によるブロックした時の解析や、固形腫瘍でややCV値が悪くても簡単に算定できる。(図2)

V 増殖指数

PI染色によるDNAヒストグラムから細胞周期の割合を算出し、cell kineticsから判定する方法である。この方法では、S期、G<sub>2</sub>M期のそれぞれの割合が高い場合を悪性として考えられる。更に、S+G<sub>2</sub>+M期の割合を全細胞周期の細胞数に対して増殖指数として表現し、悪性度の指標としている。脳腫瘍の例を見ると、良性と悪性腫瘍では悪性腫瘍の方が増殖指数が高い。

## VI DNA-IndexとDNA-ploidy

### (1) DNA-Index

腫瘍細胞の2倍体のDNA量は、正常な対象細胞の2倍体のそれよりもDNA量が異なり（多くは増加している）、異数倍数体（aneuploidy）とよばれる。染色体の確認がないので、DNA-aneuploidyとして表現される。

DNA-aneuploidyの判定には、検体に正常の2倍体細胞を内部標準として、同一ヒストグラムに複数のG<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期ピークを描かせ、比較検討する必要がある。内部標準としてヒトのリンパ球を混入させる。あるいは検体中にリンパ球が混在していればそのピークを利用し、DNA Indexを算出す。

$$\text{DNA-Index} = \frac{\text{腫瘍細胞のG}_0/\text{G}_1\text{期細胞のpeak channel}}{\text{2倍体細胞のG}_0/\text{G}_1\text{期細胞のpeak channel}}$$

### (2) DNA-aneuploidy

臨床例について、DNA-aneuploidyの報告は増加しており、aneuploidyがみられた場合には悪性度、予後、悪性進行度と相関することが多い。たとえば、頭頸部腫瘍では41～86%、固形腫瘍では約80%に悪性という報告がなされている。一方、Hedeleyらが始めたパラフィン包埋材料からのDNA-aneuploidyの報告は増加している。この場合、内部標準としてリンパ球が検体中に混在していれば、悪性度の判定が正確となる。

我々はDNA-ploidyを3型に分類した。I型 diploidy、II型 monomodal aneuploidy、III型 multimodal aneuploidyとした。またII、III型は正常2Cの位置にpeakを有するものをそれぞれII-A、III-Aとし、有しないものをII-B、III-Bとした。（図3）我々の今回のDNA-ploidy分類から、良性腫瘍ではdiploidyパターンを示すことが多く、悪性腫瘍ではaneuploidyパターンを示し、組織学的悪性度と相関する



ことが判明した。(表1) またtypeIIIのmultimodal aneuploidyの症例では、全てmalignant gliomaの症例で、予後不良であり、臨床的に予後判定において我々のploidy分類は有意義と考えられる。(表2)

#### VII DNA/BrdU二重染色によるcell kinetics

Bromodeoxyuridine (BrdU, Brdurd, またはBUdr)は、thymidineと同様DNAに取り込まれることが解っている。1982年にGratzlerにより、BrdUを認識する単クローン抗体が開発されてから、BrdUを用いて成長解析が可能となり様々の方面に応用されている。BrdUはthymidineと同様に、DNA合成期(S期)の細胞核内に取り込まれるが、抗BrdU抗体によりこれらの細胞を蛍光標識することにより、S期細胞を染色し識別することが可能になった。(図4)

S期細胞を時間ごとにlabellingすることにより、サインカーブが得られる。これよりS期時間、細胞回転時間が測定できる。(図5)

#### VIII 抗癌剤の作用機序

DNA/BrdU二重染色し、経時的にヒストグラムを解析する。ACNUの場合5mg、10mg、40mg/mlを接触させると二日目には、G<sub>2</sub>M期の細胞が蓄積し、細胞回転障害を起こしている。

(図6) 従って、ACNUは、G<sub>2</sub>M期ブロックにより殺細胞効果があると考えられる。

その他CDDPは、S+G<sub>2</sub>M期、PGはG<sub>0</sub>, G<sub>1</sub>期の細胞回転障害がみられた。このように抗癌剤の作用機序の解析にFCMは有用である。

#### IX 癌遺伝子の発現

グリオーマ株化細胞を用いて、抗c-mycモノクローナル抗体により、DNA/c-myc染色を行なった。c-myc遺伝子産物の発現を示すFITC-histogram (図7、下左)では、陰性細胞のpeakに続いて陽性細胞のpeakがみられる。two-color

counter graph (図7、下右) では、c-myc遺伝子産物陽性のG<sub>0</sub>G<sub>1</sub>期の細胞が最も多く、続いて同陽性のG<sub>2</sub>M期が分布していることがわかる。

種々の脳腫瘍について検索すると、悪性腫瘍にc-myc発現の陽性率が高い。(表3)

## X 脳腫瘍の免疫

### 1) NK細胞の分類と抗腫瘍効果

モノクローナル抗体Leu1とHLADR を用いて無菌的にNK細胞を分取しえた。このNK細胞のみの抗腫瘍効果と、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  IFNを追加することにより相乗効果がみられた。(表4)

### 2) 脳腫瘍患者の免疫能

glioblastomaの患者でLeu12/Leu13 (HelperT/SuppressorT) をみると、死亡例は全例1・0以下に降下しており、免疫能の低下がみられた。(図8)

## XI 今後の動向

FCMは、cell kineticsと免疫の研究と臨床に応用され、治療にも貢献するようになってきた。

新しい装置では、dual laser (レーザー2本) を装備しており、染色体の解析など分子生物学的応用も可能になりつつある。更に、sorting (分取) により、個々の細胞学的特性をより多角的に解析することも可能になっている。まだ未知の分野を開拓しえるpotentialityを持っており、今後更に医学の発展に貢献すると考えられる。



## 図、表の説明

- 図 1 cell cycleとDNA量  
2 cell cycleの解析 (河本法)  
3 DNA-ploidyの分類  
4 DNA/BrdU二重染色によるS期解析  
5 S期時間、細胞回転時間の解析  
6 ACNUのG<sub>2</sub>M期ブロック  
7 DNA/c-myc二重染色によるヒストグラム  
8 glioblastomaの患者の免疫能
- 表 1 脳腫瘍のDNA-aneuploidy率  
2 gliomaのDNA-aneuploidy分類  
3 c-myc産物陽性率  
4 NK細胞とIFN- $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の抗腫瘍効果

## 文献

- ① Kawamoto K Herz F Wolley RC et al.  
Flow cytometric analysis of the DNA distribution in human brain  
tumors  
Acta Neuropath 46:39-45 1979
  
- ② “フローサイトメトリー入門”  
編集代表 河本圭司 医学書院 1989
  
- ③ “フローサイトメトリー（二重染色法とcell kinetics）”  
河本圭司編 第2回日本サイトメトリー会技術講習会  
三共社 1992



图 1

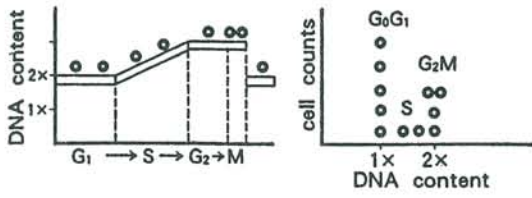


图 4

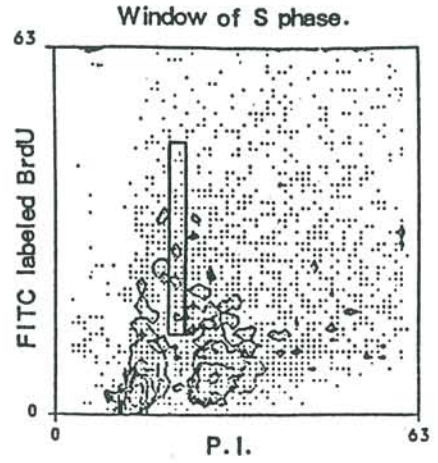


图 2

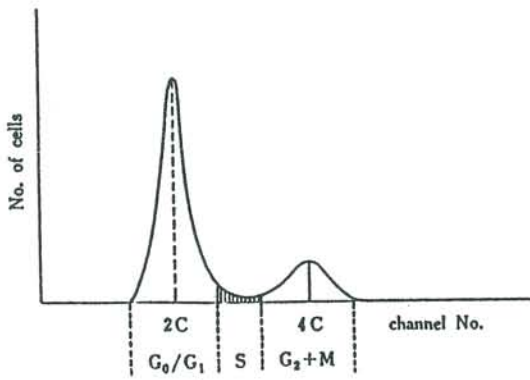


图 3

Classification of DNA-ploidy

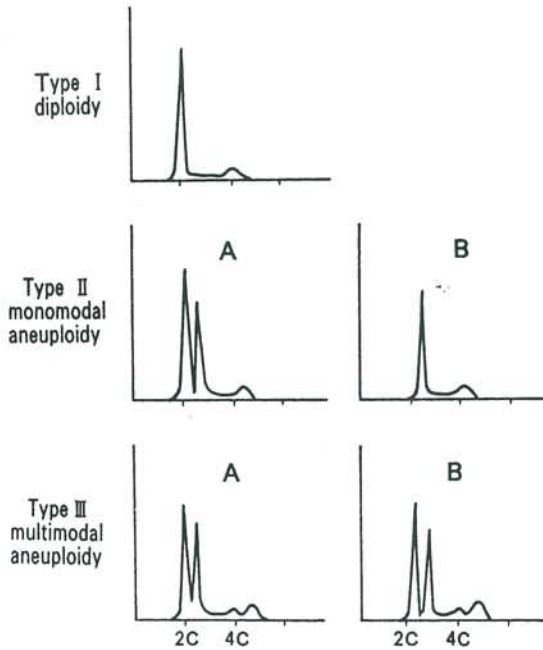


图 5

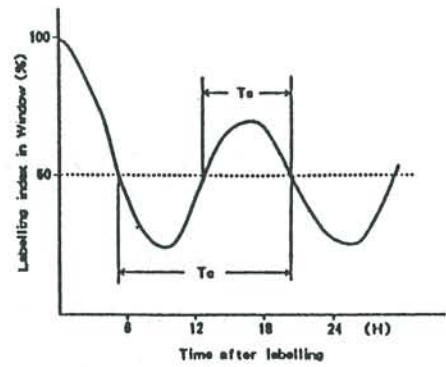


表 1

	No. of cases	DNA aneuploidy
benign astrocytoma	8	3 (37.5%)
malignant astrocytoma	26	17 (65.4%)
mixed glioma	1	0
ependymoma	2	0
PNET	2	0
neurinoma	2	2 (100%)
meningioma	21	5 (23.8%)
metastatic tumor	18	14 (77.8%)
small cell carcinoma	4	4 (100%)
adenocarcinoma	12	9 (75%)
squamous cell carcinoma	2	1 (50%)

表 2

## DNA – ANEUPLOIDY IN GLIOMA

	classification					cases
	I	II – A	II – B	III – A	III – B	
Astrocytoma						
Grade II	6	2	1			9
Grade III	1	7	7	1	1	17
Grade IV	1	6	7	2		16
	8	15	15	3	1	42

表 3

*c-myc* products expression positive%

benign astrocytoma	46.0±14.0	(8)
malignant astrocytoma	53.1±12.7	(26)
mixed glioma	58.2	(1)
ependymoma	20.5	(2)
PNET	70.2	(2)
neurinoma	3.6	(2)
meningioma	7.6±12.0	(21)
metastatic tumor	40.9±14.8	(18)

mean±standard deviation (number of cases)

表 4

	U 251 MG			U 373 MG		KMU100		U 87 MG	
	Leu 7+, Leu 11a+,	Leu 1+ HLADR -		Leu 7+, Leu 11a+		Leu 7+, Leu 11a+		Leu 7+, Leu 11a+	
NK	54.8	57.6	65.5	16.7	6.5	43.8	40.2	25.2	3.8
NK + $\beta$ -IFN	48.0	58.2		13.9	6.2	49.2	44.2	20.5	9.1
+ $\alpha$ -IFN	45.8	57.5		9.9	5.8	43.5	45.1	29.3	10.2
+ $\gamma$ -IFN	57.7	59.6		23.2	13.8	47.9		15.9	

% cytotoxicity

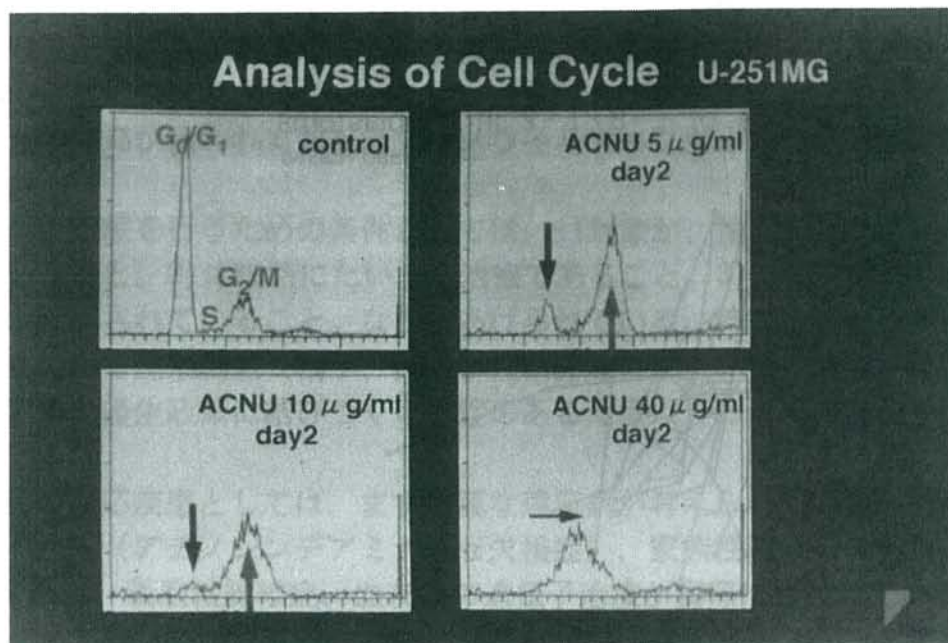
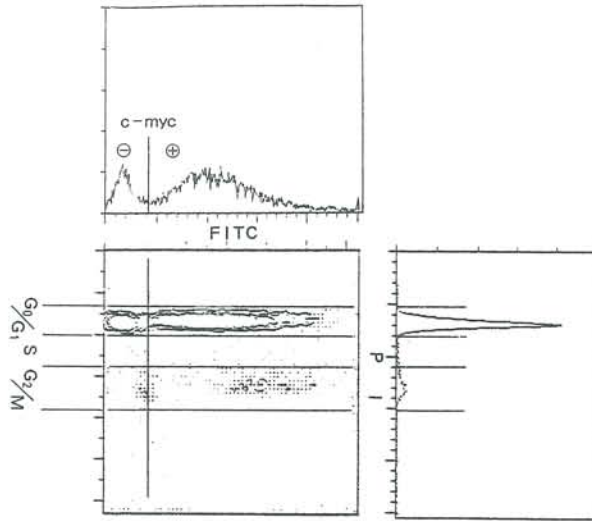


図 6

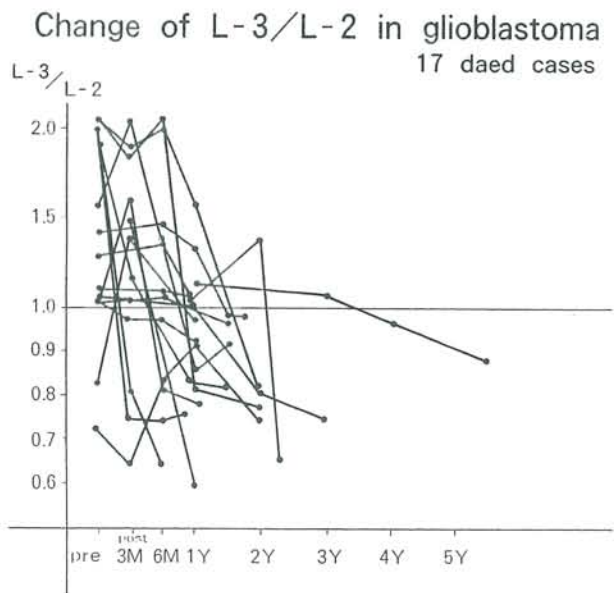


☒ 7

Double staining of DNA and c-myc products  
(U251MG glioma cell)



☒ 8



## 遺伝子治療の現状と将来

日本医科大学第二生化学 島田隆

遺伝子治療とは、遺伝子或いは遺伝子を導入した細胞を患者に投与し、疾患を治療しようとするものである。元来、遺伝病の治療として考え出されたものであるが、最近では、がん、AIDS等の後天性の疾患の治療法としても期待されている。米国では、1989年から遺伝子治療の臨床試験が開始され、これまでに50以上の臨床プロトコールが正式に認可され、既に200人以上の患者にたいする治療が行われている。

遺伝子治療のために細胞に遺伝子を導入する方法としては、患者から標的細胞を取りだし、目的とする遺伝子を導入した後、自家移植により再び患者に戻す、*ex vivo* 遺伝子治療が一般的に行われている。又、遺伝子或いはベクターを直接生体に投与する *in vivo* 遺伝子治療も一部で開始されている。

遺伝子治療のための遺伝子導入法としては、導入効率とともに、安全性が大きな問題となる。従来物理化学的な方法はいずれも細胞傷害性が強く導入効率も低い事から治療法としては適していない。現在、最も一般的に用いられているのは、ウイルスの感染力を利用した組換えウイルスベクターを使う方法である。特にレトロウイルスに属するマウスの白血病ウイルス (Moloney Murine Leukemia Virus) を使ったベクターの研究が進んでおり、その有用性及び安全性が多く動物実験により確認されている。現在、実施されているヒトへの遺伝子治療プロトコールではほとんどこのレトロウイルスベクターが使われている。その他、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、アデノ随伴ウイルス等を使った新しいベクターの開発が行われており、アデノウイルスベクターについては臨床試験が開始されている。

現在、遺伝子治療を行うための条件としては、1)対象が、他に有効な治療法がない重篤な疾患であること。2)体細胞にたいする治療であること。3)動物実験等によって安全性や有効性が確認されていること。などがあげられている。特に患者の子孫にまで影響を及ぼす可能性のある生殖細胞(精子、卵子や授精卵等)にたいする遺伝子操作(生殖細胞遺伝子治療)や、優生政策に結びつく可能性のある治療以外の目的の遺伝子操作は厳重に禁止されている。

遺伝子治療の適応疾患としては、まず重篤な遺伝病が考えられている。そのうち、先天性重症免疫不全症(アデノシンデアミナーゼ欠損症)、家族性高コレステロール血症(LDLレセプター)、嚢胞性線維症、血友病の遺伝子治療が実際に行われている。アデノシンデアミナーゼ欠損症については、患者のリンパ球に正常なアデノシンデアミナーゼ遺伝子を導入するという方法で開始されており、検査データのみならず、著明な臨床症状の改善が認められている。その他、家族性高コレステロール血症や血友病についても部分的な効果があったことが報告されている。

がんに対する遺伝子治療についても大きな期待が持たれている。理想的ながんの治療法としては突然変異により活性化されたがん遺伝子の発現を、アンチセンスやリボザイムにより抑制したり、正常のがん抑制遺伝子を導入してがん細胞を正常化(脱がん化)しよう



とする方法が考えられている。しかし現時点では、全てのがん細胞に遺伝子を導入できる技術がないため、実用化はされていない。

現在、実際にヒトへの臨床試験が行われているのは、免疫遺伝子療法と呼ばれるもので、サイトカイン遺伝子をリンパ球、或いはがん細胞に導入し、がん細胞にたいする生体の免疫力を高めようとする方法である。サイトカイン以外にもMHC抗原、腫瘍接着因子等の遺伝子が使われており、動物実験では効果が認められているが、臨床試験ではまだ結論が出ていない。

新しい方法としては、脳腫瘍の細胞に単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ(HSTK)遺伝子を導入し、その後、抗ウイルス薬であるganciclovirを投与してがん細胞を特異的に殺してしまおうとする方法が行われ、腫瘍の縮小効果が認められたと言われている。

このように米国では既に数多くの遺伝子治療が開始されている。結果が出ているものは少ないが、これまでの臨床研究から安全性はほぼ確認されており、今後更に多くの臨床試験が行われると考えられる。

一方、我国でも、厚生省と文部省が中心になって、遺伝子治療臨床研究ガイドライン及び遺伝子治療の中央の審査委員会が作られ、臨床試験を行うための体制が整いつつある。今後、十分な技術的及び倫理的な議論を行い、社会的に受け入れられるかたちで、遺伝子治療が始められることを期待したい。

#### <参考文献>

島田隆：遺伝子治療の現状と展望. 臨床医のための実験医学シリーズ 1 遺伝子工学の最前線(村松正実、矢崎義雄編) p136-147 羊土社(1992)

島田隆：遺伝子治療とは何か. 日本医事新報 3630:18-21(1993)

島田隆：遺伝子治療-最近の進歩/特集：遺伝子治療-最近の展開. 実験医学 12:303-307(1994)



悪性グリオーマに対する $\beta$ -IFNの臨床効果

新田泰三、佐藤 潔  
順天堂大学医学部脳神経外科

連絡先 〒113 東京都文京区本郷2-1-1  
順天堂大学医学部脳神経外科  
TEL (内線) 03-3813-3111 (3740)  
FAX 03-5802-1085

## I. はじめに

頭蓋内に発生する悪性グリオーマは、悪性新生物の中で、治療抵抗性を示す悪性腫瘍であることはよく知られている。現在悪性グリオーマの分類は、その組織学的悪性度からNelsonらのastrocytoma、anaplastic astrocytoma、glioblastoma が用いられている<sup>20</sup>。この中で、特に、予後が不良であるglioblastomaに於ける平均生存率は10-11箇月にすぎない<sup>18</sup>。しかし、肉眼的に腫瘍を全摘出した後に化学、放射線治療を行うことで、腫瘍の再発までの期間を延長し、且つ生存率を延長しうることは事実であり、有効な補助療法を施行することが重要であると考えられる<sup>22</sup>。悪性グリオーマに対する第3の補助療法としてBRM療法 (Biological Response Modifier) が近年注目されている。つまり、サイトカイン、単クローン抗体等を用いて担癌患者の抗腫瘍免疫活性を特異的、非特異的に増強せしめる方法である。このBRM療法の中でも、 $\beta$ -Interferon (IFN) は悪性グリオーマに対して最も用いられている。この理由としては、まず単クローン抗体療法やLAK (lymphokine activated killer) 細胞を用いる養子免疫療法が、実験室レベルの人為的操作が多く、且つ安全性のコンセンサスを得ることが容易でないことからである。それに比し、 $\beta$ -IFNは遺伝子工学の進歩によって組み替え型 (recombinant type) が開発され、力価の安定した $\beta$ -IFNが容易に得られるからである。また、本邦に於いては悪性グリオーマに対して保険適応が認められており、社会経済的観点からも広く普及した理由と言える。IFNは1957年、ウイルス感染、二重鎖DNA、その他のマイトゲンの刺激によって真核細胞より合成分泌されるタンパクとして同定された<sup>7</sup>。IFNは、多様な生物活性を示し、中でも特に免疫制御、抗ウイルス活性、抗腫瘍活性を有することから注目を浴びてきた<sup>7, 24, 25</sup>。その後、塩基配列が決定し、IFN- $\alpha, \beta, \gamma$ の3タイプに分類されている。さらにこれらIFNの合成に関与する inducer, repressor であるIRF (interferon regulatory factor) I, II 遺伝子もクローニングされた<sup>29</sup>。

臨床面では悪性神経膠腫を対象とした第I相、第II相臨床試験が1980年から始められ、この結果、評価症例57例中8例 (14%) に有効であること (完全寛解および部分寛解) が認められた。さらに1986年より2年間にわたり、34の脳神経外科施設で共同研究が行われ、120例についての成績が得られた。これを前回の成績と合わせて示すと、19.2%という有効率が示された<sup>17</sup>。さらにIFN- $\beta$ とACNUおよび放射線との併用の有効性が示唆され、IAR療法と呼び、全国各施設で行われている。

そこで今回私達は、悪性グリオーマ52症例を対象にIAR療法 ( $\beta$ -IFN, ニトロソウレア, 放射線外照射) の臨床効果を検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

1989年4月より現在までに当教室並びに関連施設に於て、腫瘍が天幕上に位置し、組織学的に悪性グリオーマ (anaplastic astrocytoma, glioblastoma) と診断された52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、補助療法施行前に、血液生化学的に異常を認めない症例を対象とし、さらに、年齢及び外科的摘出度がほぼ一致するコントロール；A群（放射線、化学療法）26症例 (Table 1), IAR治療；B群（ $\beta$ -IFN, ニトロソウレア、放射線）(B) 26症例 (Table 2) とで比較検討した。

## 2. 治療計画

両群とも開頭手術後、全身状態が安定する2週間後より補助療法を開始した。B群に於ては厚生省班研究の第IV相試験のプロトコールに則ってday 1、36にニトロソウレア80mg/m<sup>2</sup> (ACNU：ニドラン<sup>R</sup>、三共製薬、MCNU：サイメリン<sup>R</sup>、東京田辺製薬)を静脈もしくは動脈投与、同時にday 1から50-70Gyの局所もしくは全脳外照射を行った<sup>16, 31</sup>。さらに、ヒト天然型 $\beta$ -インターフェロン (HuIFN- $\beta$ ) 2 $\times$ 10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> (フェロン<sup>R</sup>、東レ/第一製薬) をday 1より1週に5回、8週間に亘り静脈投与を行った。一方、A群に於てはB群と同じ放射線、化学療法のみを施行した。

## 3. 評価方法

A, B両群の生存率はKaplan-Meier法に則って算出した。統計学的優位性に関してはCox-Mantel testによって行った。生存率の算出にあたって、腫瘍の病理学的差異 (glioblastoma、anaplastic astrocytoma)、腫瘍の局在 (Frontal, Temporal, Parietal, Occipital lobes)、腫瘍の外科的切除の程度をindependent variableとして検討を加えた。なお、腫瘍切除の程度に関しては手術後1週間目の造影CTスキャンで、殆ど残存腫瘍を認めない場合を全摘出 (total resection)、75%以下を亜全摘出 (subtotal resection)、75%以上残存する場合を部分摘出 (partial resection) とした。

## III. 結果

### 1. 背景因子

Table 1 に検討を行ったA, B両群の臨床背景を総括したが、両群に性差、発症年齢、組織学的分類に偏位は認められない。腫瘍の局在性でみるとB群では頭頂葉グリオーマが6例でA群より多かった。また、再発症例がB群では8例とA群 (6例) より若干多いため生存率に関してはA群にやや有利と考えられる。外科的摘出度でみるとA群、B群とで大きな差異は認めなかった。臨床治療開始後5年以上が経過してA群では半数の13例が生存しているが、B群ではわずか3例にすぎなかった。治療継続中に $\beta$ -IFN投与による血小板減少症を認めた症例は多かったが、この副作用で死亡した症例は存在していない。

### 2. IARの臨床効果

Fig. 1にA, B両群のKaplan-Meier法による生存率を示す。中間値はA群13ヶ月、B群14ヶ月と差異はない。両群の生存率の結果からは、IAR治療群がコントロール群よ



り優っている結果は得られなかった (N.S.=0.7372)。つまり $\beta$ -IFNに悪性グリオーマ患者に対する延命効果は認められなかった。悪性グリオーマの予後には種々の因子が関与していることは明らかで、今回、腫瘍の悪性度、局在、外科的切除の程度をindependent variableとして比較検討した。まず、組織学的にglioblastoma (38例)とanaplastic astrocytoma (14例)とに分類し、生存率を算出した。結果は、glioblastoma (N.S.=0.078), anaplastic astrocytoma (N.S.=0.874)と、AB両群間に生存率の統計学的優位性を認めなかった。次に腫瘍の局在をFrontal, Temporal, Parietal, Occipital lobeとに分類して生存率を比較検討した。ただし、今回の対象症例にはParietal gliomaが9例、Occipital gliomaが7例と10例以下であったためFrontal, Temporal gliomaのみで統計処理を行った。結果はFrontal (N.S.=0.301), Temporal (N.S.=0.904)と、ともに $\beta$ -IFNの治療効果は認められなかった。次にこれまでの報告より外科手術時の切除秩序は、補助療法に及ぼす影響が明らかであることから、75%以上切除の亜全摘群 (25例) と75%以下の部分摘出、生検群 (23例) とに分類し、生存率を検討した。結果は亜全摘群 (N.S.=1.492), 部分摘出群 (N.S.=0.987) と腫瘍切除程度に拘わらず、 $\beta$ -IFNの効果は得られなかった。以上の当施設に於ける52症例のrandomized studyの結果より、 $\beta$ -IFNを用いたIAR療法は、従来の放射線、化学療法と比較して悪性グリオーマ患者の生存率を延長しうる効果は明らかではなかった。

## V. 考察

本来、ウイルス感染した細胞から合成、分泌されるペプチドの中で、他のウイルス感染を阻止するいわゆる干渉作用 (Interference) から命名されたインターフェロンに抗ウイルス活性のみならず、癌細胞に対する抗腫瘍活性が存在することが1970年代より明らかになってきた<sup>5,7</sup>。その後、主に $\alpha$ -IFNを用いて種々の癌に対する作用が検討されてきている。中でも多数の症例で検討がなされているのは慢性骨髄性白血病 (CML) および多発性骨髄腫である<sup>14,28</sup>。CMLに対するINF- $\alpha$ 療法の臨床試験はTalpaらにより1981年スタートした。この治療法が注目されるようになったのは、従来の化学療法と異なり、Ph<sup>1</sup>染色体陽性細胞の減少ないし消失と正常造血の回復が多くの症例で認められ、さらに骨髄性の急性転化が生じにくくなり、その結果生存期間の有意の延長がみられるようになったためである<sup>26</sup>。彼等のデータによると51例中36例 (71%) に血液学的完全寛解が認められ、その36例中20例でPh<sup>1</sup>染色体陽性細胞の減少が確認された<sup>27</sup>。従来の治療ではほとんどの症例でPh<sup>1</sup>クロソンの抑制が認められなかったのに対し、INF- $\alpha$ の場合は正常造血と比べてPh<sup>1</sup>クロソンの方により強く作用し、急性転化も抑制される傾向がみられる点に大きな関心が持たれている<sup>23</sup>。多発性骨髄腫に対してIFNを単独で初回緩解導入療法に用いた成績はMellstedtの最初の報告以来多数認められる。Ahreらはmelphalan, prednisolone (MP) 療法との対比で、またLudwigらはVincristin, melphalan, cyclophosphamide,



prednisolone (VMCP)療法との比較でIFN単独療法の結果を述べている<sup>1, 11, 14</sup>。いずれも化学療法の成績に劣り、MP療法の寛解率44%に対しIFN14%, VMCP療法57%に対しIFNでは14%であった。全体として良い成績とは言い難い。さらに固型性腫瘍に関しての検討は腎癌に於てなされている。腎細胞癌に対してIFN- $\beta$ を用いた場合の奏効率は10%前後と考えられている<sup>6</sup>。腎細胞癌に対するIFN- $\gamma$ 単独による奏効率は欧米の報告では10%以下のものが多く、本邦でも800万~1,200万単位の連日点滴静注では6.3%と低い値であった。このため奏効率を上昇させる目的にて種々の化学療法剤や他のサイトカインとの併用療法の試みが成されている。化学療法剤との併用療法ではIFN- $\alpha$ とVinblastinの併用の報告が最も多い。その結果、奏効率は16~43%とされ、併用効果を認めたという報告から奏効率は変わらず副作用のみ増加したとの報告まで様々であった。これらの報告の大半はnon-randomized studyであったため、併用効果の有無については明らかではなかったが、最近になって165例という多くの患者によるrandomized studyの結果が報告され、IFN- $\alpha$ 単独群とVinblastinとの併用群において奏効率に差がないという考え方が一般的になってきた<sup>6, 19</sup>。

悪性グリオーマに対しては本邦に於て1979年から厚生省班研究として本格的な臨床応用がなされている。文献的にはBoethiusが<sup>12</sup>例、吉田らが<sup>9</sup>例、Mahaleyが再発グリオーマ7例を対象にして臨床上の有用性を報告している<sup>4, 13, 31</sup>。しかし、 $\beta$ -IFNの悪性グリオーマに対する抗腫瘍活性の検討に関する基礎研究は $\alpha$ -IFNに比較して少ない<sup>12, 30</sup>。唯、他の薬剤や他の補助療法とくに温熱療法との併用に関してはいくつかの報告がある<sup>5, 8, 9, 10</sup>。永井らは悪性グリオーマに対する $\beta$ -IFNの効果について詳述しているが、有効例も散見されるものの、従来の放射線、化学療法に比較して $\beta$ -IFN単独投与による治療効果は必ずしも満足すべき結果は得られていないのが現状のようである<sup>15-17</sup>。そこで放射線、化学療法との併用療法(IAR)が $\beta$ -IFNの有用性が全国レベルで施行されてきた。その中間発表からCT上の奏効率はA群(ACNU+放射線)が19.6%、一方B群(ACNU+放射線+IFN)が41.2%であり、 $\beta$ -IFNの悪性グリオーマ治療の有用性を示している<sup>17</sup>。しかし、長期予後観察による悪性グリオーマに対する $\beta$ -IFNの効果のデータはない。今回の私達の施設における52症例のRandomized studyでは残念ながらIAR療法の効果は認められなかった。一方で、IFNの免疫活性物質としての性質から、その反応性には個人差が存在するものと考えられる<sup>2, 3, 21</sup>。これに対し、IFNの性質や体内での作用についてさらに研究を進め、個々に適した投与量や投与スケジュールを決定するための指標をみつけることも今後の重要な課題となるものと考えられる。

## VII. 文献

1. Ahre A : Human leukocyte interferon and intermittent high-dose melphalan prednisone administration in the treatment of multiple myeloma ; A randomized clinical trial from the myeloma group of central Sweden. *Cancer Treat Rep* 68 : 1331-1338, 1984
2. Balkwill FR, Moodie EM, Freedman V, Fantes KH : Human interferon inhibits the growth of established human breast tumours in the nude mouse. *Int. J. Cancer* 30 : 231-235, 1982
3. Balkwill FR, Lee A, Aldam G, Moodie E, Thomas JA, Tavernier J, Fiers W : Human tumor xenografts treated with recombinant human tumor necrosis factor alone or in combination with interferons. *Cancer Res* 46 : 3990-3993, 1986
4. Boethius J, Blomgren H, Collins VP, Greitz T, Strander H : The effect of systemic human interferon-alpha administration to patients with glioblastoma mutiforme. *Acta Nourisher* 68 : 239-251, 1983
5. Fleischmann Jr WR, Fleischmann CM, Gindhart TD : Effect of hyperthermia on the antiproliferative activities of murine  $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -interferon : Differential enhancement of murine  $\gamma$ -interferon. *Cancer Res* 46 : 8-13, 1986
6. Horoszewicz JS, Murphy GP : An assessment of the current use of human interferons in therapy of urological cancers. *J Urol* 142 : 1173, 1989
7. Isaacs A, Lindenmann J : Virus interference I. The interferon. *Proc Royal Soc B* 147 : 258-267, 1957
8. 黒木瑞雄、田中隆一、本道洋昭、恩田 清、鈴木康夫、森山雅美 : 実験脳腫瘍に対するインターフェロンと温熱併用療法における抗腫瘍効果の検討. *日本ハイパーサーミア誌* 2 : 199-204, 1986
9. Kuroki M, Tanaka R, Hondo H : Antitumour effect of interferon combined with hyperthermia against experimental brain tumour. *Int J Hyperthermia* 3 : 527-534, 1987
10. 頃末和良、玉木紀彦、松本 悟、竹下岩男、福井仁士 : 脳腫瘍治療におけるインターフェロンと放射線照射併用療法に関する基礎的研究. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24 : 233-239, 1984
11. Ludwig H : Recombinant interferon alfa-2c versus polychemotherapy ( VMCP ) for treatment of multiple myeloma ; a prospective randomized trial. *Eur J Cancer & Clin Oncology* 22 : 1111-1116, 1986
12. Lundblad D, Lundgren E : Block of a glioma cell line in S by interferon. *Int J Cancer* 27 : 749-754, 1981
13. Mahaley Jr MS, Urso MB, Whaley RA, Williams TE, Guappari A : Interferon as adjuvant therapy with initial radiotherapy of patients with anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 61 : 1069-1071, 1984



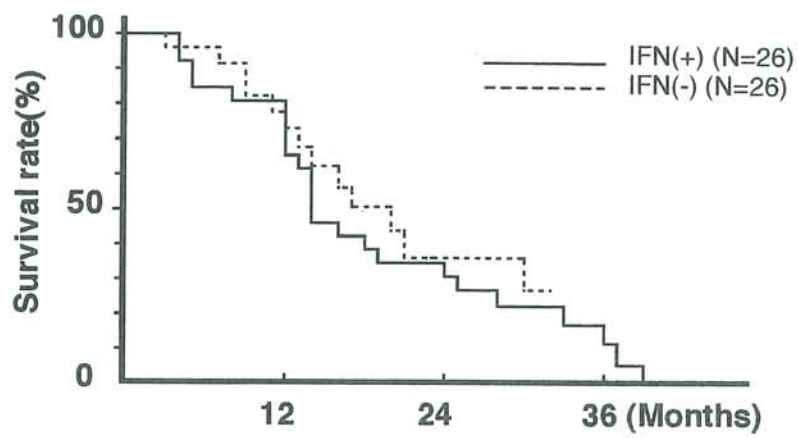
14. Mellstedt H : Interferon therapy in myelomatosis. *Lancet* 1 : 245-247, 1979
15. 永井政勝、新井紀元：悪性脳腫瘍に対するインターフェロン治療の現状と将来. *脳神経外科* 10 : 463-476, 1982
16. 永井政勝：悪性脳腫瘍に対するHuman Fibroblast Interferon. *J Jpn Soc Cancer Ther* 18 : 60-68, 1983
17. 永井政勝：悪性脳腫瘍に対するBRM療法の進歩. *癌と化学療法* 18 : 188-194, 1991
18. 脳腫瘍全国統計委員会、日本脳神経外科学会：脳腫瘍の治療効果判定基準. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 28 : 517-518, 1988
19. Neidhart JA : Vinblastin fails to improve response of renal cancer to interferon alfa-n 1 ; High response rate in patients with pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 9 : 832, 1991
20. Nelson JS, Tsukada Y, Schoenfeld D : Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial, astrocytic gliomas. *Cancer* 52 : 550-554, 1983
21. Sergiescu D, Gerfaux J, Joret AM, Chany C : Persistent expression of v-mos oncogene in transformed cells that revert to nonmalignancy after prolonged treatment with interferon. *Proc Natl Acad Sci* 83 : 5764-5768, 1986
22. Shapiro WR, Green SB, Burger PC : Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. *Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. J Neurosurg* 71 : 1-9, 1989
23. 下山正徳：インターフェロンの臨床効果. *治療* 69 : 521-529, 1987
24. Strander H, Cantell K, Carlstrom G, Jakobsson PA : Clinical and laboratory investigations on man ; Systemic administration of potent interferon to man. *J Natl. Cancer Inst.* 51 : 733-742, 1973
25. Strander H, Cantell K, Jakobsson PA, Nilsonne U, Soderberg G : Exogenous interferon therapy of osteogenic sarcoma. *Acta Orthop Scand* 45 : 958-959, 1974
26. Talpaz M : Leukocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 62 : 689-692, 1983
27. Talpaz M : Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha-a in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 314 : 1065-1069, 1986
28. Talpaz M : Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 69 : 1280-1288, 1987
29. Tanaka N, Taniguchi T : Cytokine gene regulation ; Regulatory cis-elements and DNA binding factors involved in the interferon system. *Adv Immunol* : 263-284, 1992
30. 吉田 純、若林俊彦、井上 達、影山直樹：悪性脳腫瘍に対するHu IFN-βとACNU併用療法の有効性. *癌と化学療法* 12 : 99-104, 1985

31. 吉田 純、若林俊彦、加藤恭三、榎本一己、鬼頭 晃、影山直樹：悪性脳腫瘍に対するHu IFN- $\beta$ とACNUとRadiation併用療法 ( IAR療法 ) 治療成績. 癌と化学療法  
13 : 520-524, 1986

**Table 1 Clinical background in IAR study**

<u>Group</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	
<u>Case No.</u>	<u>26</u>	<u>26</u>	
(Recurrent Cases)	(6)	(8)	
M	17	16	
F	9	10	
<u>Age(Ave; yr)</u>	<u>54.3</u>	<u>52.7</u>	
<u>KPS(Ave;points)</u>	<u>80.4</u>	<u>80.0</u>	
<u>Pathology</u>			
AA	7	7	
G	19	19	
<u>Location</u>			
F	10	9	
T	9	8	
P	3	6	
O	4	3	
<u>Operation</u>			
T	2	2	
ST	13	12	
B	11	12	
<u>Prognosis</u>	A	13	3
	D	13	23





**Fig. 1** Kaplan-Meier plot of the overall survival of patients with malignant glioma

## 悪性脳腫瘍に対するインターフェロンの臨床効果について

厚地正子、田鹿安彦、久保長生、高倉公朋

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

Syoko ATSUCHI, Yasuhiko TAJIKA, Osami KUBO, Kintomo TAKAKURA Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College, 8-1 Kawada-Cho, Shinjuku, Tokyo, Japan.

### Clinical effects of Interferon Therapy for Malignant Glioma

Clinical and radiological effects were studied in eleven cases with malignant glioma treated by intravenous injection of interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) between 1992 and 1994. Six patients were females and the other five were men, aged from 18 to 73 years. After the operation the treatment of four cases was the combined therapy with IFN- $\beta$ , ACNU and radiation (IAR therapy), and three cases received following maintenance therapy of IFN- $\beta$  ( $300 \times 10^4$  IU, 3 times / week). The treatment of the other seven cases was combined chemotherapy with ACNU and vincristine and radiotherapy after the operation, and continued with the maintenance therapy of IFN- $\beta$  ( $300 \times 10^4$  IU, 1 to 3 times / week). The results were PR; 3 cases, NC; 3 cases and PD; 5 cases. The relationship could not be found between clinical effects and total doses and duration of IFN- $\beta$  administration.

Key words: Interferon- $\beta$ , radiation, malignant glioma

### はじめに

今回我々は 11 症例の悪性神経膠腫に対してインターフェロン $\beta$  (IFN- $\beta$ ) を使用し、臨床像、PS (Performance state)、CT、MRI にて効果を判定し、その有用性について検討したのでここに報告する。

### 対象と方法

1992 年から 1994 年にかけて初期治療として放射線照射 50 から 70 Gy、ACNU 100 mg、IFN- $\beta$  300 万単位週 3 回を使用した IAR 療法と、初期治療として放射線照射 30 から 70 Gy、ACNU 50 から 100 mg 使用後、維持量として IFN- $\beta$  300 万単位 週 1 から 3 回使用した症例を対象とした。年齢は 18 歳から 73 歳、平均 43 歳で、男性 5 例、女性 6 例である。組織診断では、glioblastoma 4 例、anaplastic astrocytoma 4 例、mixed glioma 1 例、gliosarcoma 1 例、medulloblastoma 1 例である。medulloblastoma の 1 例は 7 年前に初期治療が施行され、1992 年から 1994 年にかけて維持治療として IFN- $\beta$  が使用された症例である。全症例に対し手術が施行され、IAR 療法とその後、維持治療をおこなったものが 3 例で、IAR のみ行ったものが 1 例であった。放射線・化学療法施行後、維持治療として IFN- $\beta$  を使用したのは 7 例であった。

### 結果

Table に 11 症例の一覧を示す。IAR 施行し、その後維持治療を施行した 3 症例では画像上 NC 1 例、PD 2 例で、PD の 2 例はいずれも若年者で原発部腫瘍は縮小、消失を認めるもののどちらも 5~6 ヶ月で延髄・脊髄に播種を認めた。NC の 1 症例は glioblastoma であるが、経過 8 ヶ月においても、画像上腫瘍の増大は認めず、PS においても 80% と良好な経過をとっている。IAR のみ施行した症例は NC であった。放射線・化学療法施行後、維持治療として IFN- $\beta$  を使用したのは 7 例で、11 ヶ月から 7 年の経過にて PR 3 例、NC 1 例 PD 3 例が認められた。PR であった 1 例は 46 才女性で、右視床の腫瘍にて biopsy 施行された。glioblastoma と診断され、放射線・化学療法施行後、

Table Summary of 11 cases

case	age	sex	histology	location	treatment	performance status (%)	prognosis(duration)
1	35	F	GB	rt thalmus	IAR + M	80 → 80	NC (8M)
2	47	M	MG	rt T-P-O	IAR	90 → 90	NC (6M)
3	23	M	AA	rt thalmus	IAR + M	20 → 20	PD (6M,dead)
4	33	F	GB	lt T	IAR + M	60 → 20	PD (6M,dead)
5	60	M	GB	rt O	RT,ACNU + M	80 → 80	PR (11M)
6	46	F	GB	rt thalmus	RT,ACNU + M	70 → 40	PR (11M)
7	71	F	GB	lt T-O	RT,ACNU + M	60 → 60	PR (1Y3M,dead)
8	24	M	AA	lt T	RT,ACNU + M	80 → 80	NC (2Y)
9	44	M	AA	rt F-T	RT,ACNU + M	80 → 60	PD (1Y10M)
10	73	F	AA	rt thalmus	RT,ACNU + M	60 → 30	PD (4Y8M)
11	18	F	MB	cerebellum	RT,ACNU + M	80 → 80	PD (7Y)

GB;glioblastoma, AA;anaplastic astrocytoma MG;mixed glioma  
 MB;medulloblastoma, IAR;IFN-  $\beta$ , ACNU,radiation  
 RT;radiation therapy,+M;maintenance



維持治療として IFN- $\beta$  を使用し、IFN 投与約 4 ヶ月にて腫瘍の嚢胞化が認められた。別の PR の例で、経過 1 年 3 ヶ月で肺炎のため死亡しているが、画像上の改善が認められ、剖検においても腫瘍の増大は認めなかった。

今回 11 症例での IFN 投与期間は 6 週から 65 週で、IFN 投与量は 6,300 万単位から 24,900 万単位で、平均 10,425 万単位であった。IFN 投与期間及び、投与量における結果について、各々の症例にて検討してみたが明らかな差はなかった。PS については、PS 80 % 以上で不変だったものは 5 例、PS 80 % 以下であるが不変だったものは 1 例で、計 6 例は臨床症状の変化は見られなかった。副作用として軽度の発熱が 1 例、白血球減少が 3 例に認められたが G-CSF の使用にて重篤にはならなかった。

#### 結論

初期治療として IAR では原発巣は比較的コントロールされている。しかし、維持治療中に播種を起こす例が 2 例見られた。このうちの 1 例は副作用で白血球低下や皮下膿瘍が見られたので、約 6 週間で IFN 投与が中止されている。これら PG の 2 例とも若年者であり若年者の治療の困難さが示唆された。

放射線・化学療法後、維持治療として IFN を投与した症例で約半数に腫瘍増殖抑制効果が見られた。臨床効果としては不変または改善したものが 11 例中 6 例に見られ効果が期待できた。しかしその投与期間、投与量については明らかな差は見られなかった。これらの点からも、IFN による悪性腫瘍の維持治療についてはさらに検討を要すると考える。

#### 文献

- 1) 永井政勝、新井紀元；悪性脳腫瘍に対するインターフェロン治療の現状と将来 脳神経外科 10(5): 463-476,1982
- 2) 高倉公朋；インターフェロン- $\beta$  の悪性脳腫瘍に対する臨床効果の検討 日癌治 22(4):801-808,1987
- 3) 永井政勝；悪性脳腫瘍に対する BRM 療法の進歩 癌と化学療法 18(2):188-194,1991
- 4) 久保長生、高倉公朋；インターフェロン療法 脳腫瘍 Biotherapy 8(4):507-511,1994

# 悪性脳腫瘍に対する インターフェロン $\beta$ による外来維持療法

田中 聡、西原哲浩、岡田真明、村上峰子、平川 誠、  
小出貢二、長島 正

帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科

## はじめに

悪性神経膠腫の補助療法において、ヒト線維芽細胞由来の Interferon  $\beta$  (IFN- $\beta$ ) は化学療法剤や放射線照射との併用で、近年広く用いられている<sup>1,2)</sup>。われわれは、外来における寛解維持療法の目的で11例の悪性脳腫瘍患者に IFN- $\beta$  を投与した。それらの症例群について、本療法の有効性および安全性に関して検討した。

## 対象および方法

**症例背景** 1992年9月14日から1994年12月14日までの間に当科外来にて治療を行った神経外胚葉起源の悪性脳腫瘍11例を対象とした (Table 1)。うち、10例は手術にて病理組織学的診断が確定しており、残りの1例は脳幹部腫瘍であり、手術は施行していないが、MRI所見などより悪性グリオーマと診断した症例である (Case 7)。男性9例、女性2例であった。年齢は0歳から79歳 (40.0 $\pm$ 7.5歳、平均 $\pm$ 標準誤差) であった。われわれは、悪性グリオーマに対しては手術療法に続く初期補助療法として IFN- $\beta$ 、3- [(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride

(ACNU)、放射線照射の併用（IAR療法）を原則として行っているが<sup>34)</sup>、これらの初期治療に引き続いて外来にてIFN- $\beta$ を投与したものが8例、再発が認められた症例に初めて外来にて投与を開始したものが3例であった。尚、1例（Case 3）は高齢のため術後照射を行わなかった。

**Table 1** *Cases of Malignant Brain Tumors Treated with IFN- $\beta$  as Outpatient*

Case No.	Age	Sex	Diagnosis*	Operation (% Resection)	Radiation (Gy)	Initial Adjuvant Therapy#	Total Amount of IFN- $\beta$ (x10 <sup>6</sup> IU)	Effect at 4M $\pounds$	TTP $\star$ (M)	SP $\star$ (M)
1	44	M	AA	70	40	R	294	PD	27	37
2	47	M	AA	50	50	IAR	156	CR	8	14
3	79	M	AO	70	0	IA	66	PD	4	7
4	69	M	GM	70	60	IAR	132<	NC	22<	22<
5	33	M	GM	90	60	IAR	90<	NC	25<	25<
6	49	M	GM	90	60	IAR	102<	NC	16<	16<
7	21	M	BG	0	50	IAR	108<	PR	9<	9<
8	35	M	AA	90	60	IAR	96<	NC	30<	30<
9	62	F	AA	90	50	IAR	42<	NC	4<	4<
10	3	F	PNET	95	50	R	228<	PR	38<	43<
11	0	M	PNET	95	40	R	58<	CR	32<	32<

\*:AA= Anaplastic astrocytoma, AO=Anaplastic Oligodendroglioma, GM=Glioblastoma Multiforme, BG=Brain Stem Glioma, PNET=Primitive Neuroectodermal Tumor, #: I= IFN- $\beta$ , A= ACNU, R=radiation,  $\pounds$ : CR= Complete Response, PR= Partial Response, NC=No Change, PD= Progressive Disease,  $\star$ :TTP= Time to Progression,  $\star$ :SP= Survival Period

**方法** IFN- $\beta$  (IFN- $\beta$ モチダ) はすべて点滴静注にて投与した。外来維持療法として1回600万IU（国際単位）を、画像上残存腫瘍があるものは週に1回、評価可能病変を認めないものは2週に1回点滴静注を原則とした。小児においては1回投与量を100から300万IUに減量して投与した。1994年12月14日までに総投与回数は7から74回、総投与量は42から294x10<sup>6</sup>IUに及んでいる。併用療法として1例（Case 1）でACNU 170mg の外来での静注を観察期間内に1回おこなっている。



1988年4月より1992年8月までの間に退院後、当科に外来通院を行った連続10例の悪性グリオーマ患者を control とし、IFN- $\beta$  外来投与を行った11例と統計学的に比較検討を行った(**Table 2**)。Control 10例の年齢の平均は、IFN- $\beta$  外来投与群と有意差はなかった。男性6例、女性4例で、組織学的分類ではGM 3、AA 6、AO 1例であった。これらの control 群では外来通院中に悪性グリオーマに対する維持療法は何も行っていない。

**Table 2** *Progression Free and Overall Survival Period (Time to Progression)*

	Age*	Operation* (% Resection)	Radiation* (Gy)	Progression Free Rate (%)		MTP# (M)	Survival Rate (%)		Median Survival (M)
				1 Year	3 Years		1 Year	3 Years	
Historical Controls	45.8 $\pm$ 4.2	76.5 $\pm$ 4.5	51.4 $\pm$ 2.2	40	10	7	70	10	17
Cases Treated with IFN- $\beta$	40.0 $\pm$ 7.5	73.6 $\pm$ 8.2	47.3 $\pm$ 5.2	80.8	60.6	22	90	78.8	22
Significance	p=0.2459 §	p=0.3854 §	p=0.2438 §	p < 0.05 (2.0673)★			p < 0.05 (2.2978)★		

\*: Mean  $\pm$  Standard Error, #MTP = Median Time to Progression, §: Student's t-test, ★: Cox-Mantel test

初回手術（または診断）日より再発（再入院）までの期間および初回手術（診断）日からの生存期間についてIFN- $\beta$  外来投与群と control 群の間で比較検討した。Kaplan-Meier法により生存曲線を作成し、Cox-Mantel test にて有意差検定を行った。

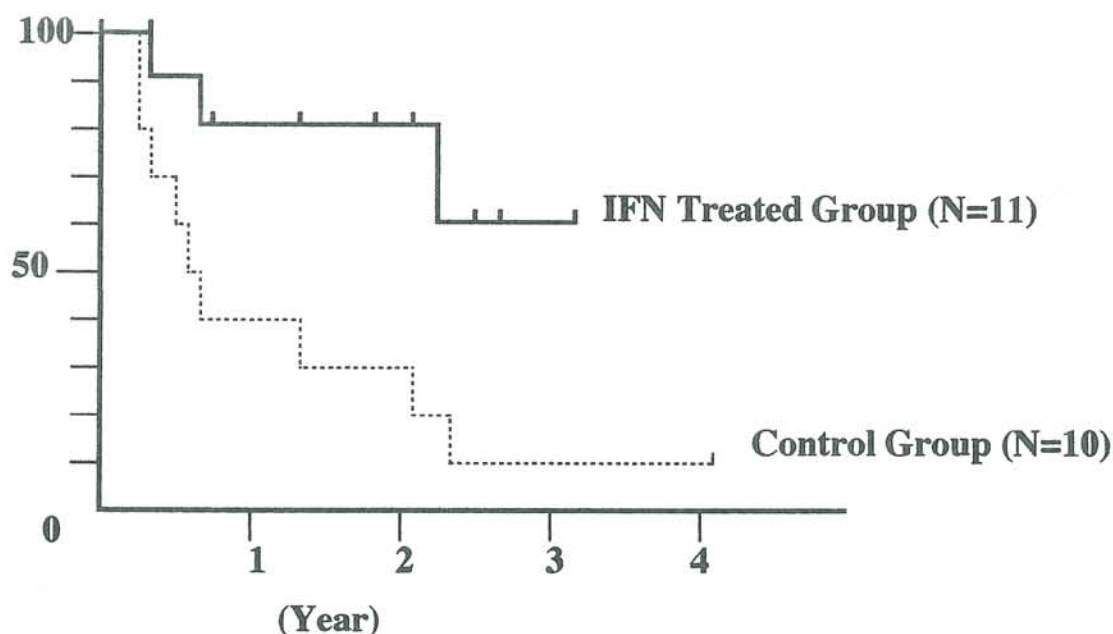
## 結果

各症例の初回手術日（または診断日）より再発による再入院日までの月数を time to progression (TTP) として算定した。このTTPおよび、初回手術日（または診断日）からの生存月数、すなわち survival period (SP)、およびIFN- $\beta$  外来投与開始より4ヶ月後に固形癌化学療法直接効果判定基準<sup>2)</sup>により判定した腫瘍縮小効果を **Table 1** に示した。

**抗腫瘍効果**                      本療法は悪性脳腫瘍の寛解維持を目的として外来通院患者に対して行ったものであるが、個々の症例についてIFN- $\beta$  外来投与開始

より4ヵ月後に腫瘍縮小効果の判定をおこなった結果、評価可能病変が残存していた6症例中、小児PNETの2例においてcomplete response (CR) と partial response (PR) が得られたほか、AAの2例にCRとPRを認め、67%の奏効率であった。また、IFN- $\beta$ 投与開始時に評価可能病変を認めなかった5例はいずれもNo Change (NC) であり、現在まで画像診断上も再発を認めていない (Table 1)。

**再発までの期間** IFN- $\beta$ 外来投与群と control 群の両者について初回手術日 (または診断日) より再発による再入院日までの月数に関して Kaplan-Meier 法による解析を行った (Fig.1 および Table 2)。再発までの期間の中央値は22ヶ月であり、control群の7ヶ月を大きく上回っている。また、1年および3年間の progression free rate も80.8%および60.6%と control 群の40%および10%を大きく上回っている。それらの再発までの期間についてCox-Mantel test にて有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

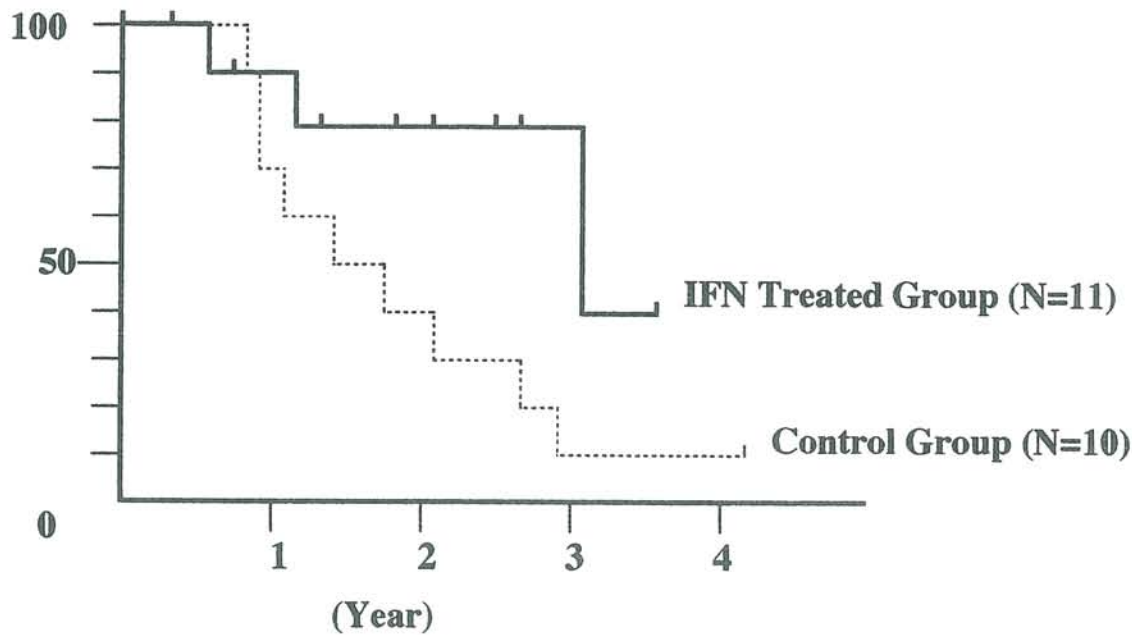


**Fig. 1** Kaplan-Meier analysis of progression free survival periods of patients with malignant brain tumors treated intravenously with IFN- $\beta$  and control patients without any maintenance therapy as outpatients. Progression free survival periods represents the time since the day of initial operation or diagnosis to the day of readmission due to relapse.

**生存期間** 初回手術日 (または診断日) より死亡までの生存期間についても同様にKaplan-Meier 法による解析を行った (Fig.2 および Table 2)。生存期間の中央値はIFN- $\beta$ 外来投与群が22ヶ月に対して、control 群が17ヶ月であった。IFN- $\beta$ 外来投与群の1年生存率90%、3年生存率78.8%に対して control群では、70%および10%であり、これら両群の生存期間に関しても、



Cox-Mantel test で有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。



**Fig. 2** Kaplan-Meier analysis of overall survival periods of patients with malignant brain tumors treated intravenously with IFN- $\beta$  as maintenance therapy and control patients without any maintenance therapy as outpatients. Overall survival periods represents the time since the day of initial operation or diagnosis to the day of death.

**副作用** 発熱に関して、当初は原則として外来におけるIFN- $\beta$ の投与約2時間前に解熱剤を内服で予防投与していたが、11例中8例が初期治療にIFN- $\beta$ を用いた後に外来にて投与を継続した症例であり、それらの症例では外来維持療法中に発熱はほとんど認められなくなるために、ほとんどの症例で解熱剤の予防投与を必要としなくなった。残りの3例では、初回投与時に38℃を上回る発熱が認められIFN- $\beta$ 投与後にも内服の解熱剤を必要とした。

### 考察

脳腫瘍全国集計調査報告によれば1984年から1987年に治療した悪性グリオーマの相対生存率は1年60.3%、3年24.5%、5年17.4%である<sup>3)</sup>。われわれのIFN- $\beta$ 外来維持療法はGMより生存期間の短いとされるPNETを2例含んでいるにも関わらず、1年および3年生存率は、全国集計を大きく上回っている。本療法はまだ開始後3年に満たないものであるが、今後IFN- $\beta$ の投与を続ける8例の中には5年以上の生存例も期待される。

IFN- $\beta$ の副作用として最もよく知られたものとして発熱がある。一般に



IFN- $\beta$ による体温の上昇には慣れの現象が認められ、また解熱剤の予防投与も有効であり、われわれの結果が示すように、発熱がIFN- $\beta$ の特に長期投与の障害因子になることは稀である。また、IFN- $\beta$ により白血球の減少をきたすこともある。一方、ACNUによる遅発性の骨髄抑制はよく知られたことであり、われわれの症例に見られた血球減少は明らかにACNUによるものである。外来でのIFN- $\beta$ 間歇単剤投与による、臨床上問題となるような白血球数の減少は今までに経験していない。

悪性神経膠腫の初期治療としてIAR療法は目下のところ第一選択の治療法として広く行われており、前述のごとく比較的良好な結果を得ている。一方再発例に対する治療法や寛解期の継続的な治療については、あまり有効なものがなく、悪性神経膠腫の治療成績の低下の主因となっている。悪性脳腫瘍に対する維持療法として、ACNUやEtoposideのような化学療法剤の間欠的投与も行われているが、維持療法としては化学療法剤による免疫能の低下や骨髄抑制を避けるため、どうしても低用量の投与にとどまらざるを得ず、そのことによりかえって腫瘍に薬剤耐性を誘導することが危惧される。IFN- $\beta$ の長期投与は宿主の細胞障害活性を高めることが報告されており、また、われわれもIFN- $\beta$ の全身投与により脳腫瘍内にサイトカインが誘導されることを認めている<sup>4)</sup>。

われわれの今回の検討は症例数も少なく、また、観察期間もまだ短いものである。しかし、われわれのIFN- $\beta$ 外来維持療法においては、維持療法を行わなかったcontrol群に比べて再発までの期間および生存期間の有意な延長を現在すでに認めており、IFN- $\beta$ の悪性脳腫瘍の維持療法における有用性が認められた。われわれは外来におけるIFN- $\beta$ による維持療法を今後も継続し、さらに長期的な効果を検討したいと考えている。

## 文献

- 1) 高倉公朋：インターフェロン- $\beta$  (MR-21)の悪性脳腫瘍に対する臨床効果の検討。日本癌治療学会誌 **22**: 801-808, 1987
- 2) Nagai M, Arai T: Clinical Effect of interferon in malignant brain tumors. **Neurosurg Rev** **7**: 55-64, 1984
- 3) 脳腫瘍全国集計調査報告 VOL.8 (1969-1987): 脳腫瘍全国統計委員会 1993, pp 72-73.
- 4) 田中 聡、紙谷秀規、堀 智勝・他：Glioma組織中および髄液中のInterleukin 1の検出ならびに定量。 **Biotherapy** **3**: 706-711, 1989

# 維持療法としての I N F - $\beta$ の経験

(悪性グリオーマの再発患者に対する A D L 維持)

自治医科大学脳神経外科

草鹿 元、永井 睦、横田英典、篠田宗次、増沢紀男

## I はじめに

悪性グリオーマの治療成績は、手術手技、放射線療法、化学療法、免疫療法などの進歩により近年著しく向上しているが、いまだ十分に満足しうるに至っていない。特に glioblastoma の生存率のみについて比較しても、どの治療法も 2 年以上経過した時点で急激に減少<sup>1)</sup>、さらに Q O L を考慮すると特に維持療法の難しさを痛感することがしばしばある。当施設ではシスプラチン・A C N U・ビンブラスチンの化学療法を使用し、維持療法としても同じ化学療法を行っていたが、治療期間は入院を必要とし、また薬剤投与後 3~4 週目に副作用が出現するなどの問題点があるため、Q O L を考慮し、初期寛解導入療法には今までどうりの化学療法を用いるが、維持療法として I F N を用いた悪性グリオーマを経験し、比較的効果を認めたため報告し考察を加える。

## II 当施設の化学療法と現況

当施設の悪性グリオーマに対する化学療法のプロトコールを Fig. 1 に示す。シスプラチン、ビンブラスチン、A C N U の併用を、我々は便宜上 P V A 療法と呼んでいる。シスプラチンを体表面積あたり 20mg 静注を 5 日間、ビンブラスチンを体表面積あたり 7mg 静注を第 1 日、A C N U を体重あたり 2mg 内頸動脈より動注を第 1 日に行い、副作用軽減のため、ベータメサゾンとその投与期間中使用、また腎機能保護のため hydration を行う。最近の 5 年間はこのプロトコールに従い化学療法を行っている。次に 5 年より以前のプロトコールを Fig. 2 に示す。ビクリスチンを体重あたり 0.01mg 静注を 2 日間、また A C N U を体重あたり 1mg 静注を 2 日間行うもので、我々は V A 療法と呼んでいる。この両プロトコールはいずれも初期導入および維持療法として用いるものである。次に過去 5 年間に手術放射線療法に P V A 療法を行った astrocytoma Gr. III 及び Gr. IV の 24 例と、さらに 5 年より以前の V A 療法を行った 21 例を対照とし E C O G 分類で 2 以上であった良好な状態の平均奏功期間を比較した (Table 1)。astrocytoma Gr. IV では P V A 群で 15.3ヶ月と V A 群の 5.6ヶ月と比べ有意に長く、P V A 療法群では V A 療法群より Q O L 充実の期間がより長い症例が存在する事がわかる。しかしながら Kaplan-Meier 法にて astrocytoma Gr. III, IV の症例に対し両群の生存率を比較すると明かな有意差を認めず、いずれの群も 1 年半位を境に生存期間が急激に落ち込んでいる (Fig. 3)。個々の症例については P V A 療法が極めて有効な症例もあり、維持療法により長期寛解を認める astrocytoma Gr. III の症例も経験している。しかしながら



全体としては、初期寛解導入療法はうまくいっても、維持療法は初期寛解導入療法ほど効果的でないと言わざるを得ない。

### Ⅲ 症例及び経過

維持療法にIFN療法を試みた症例を経過とともに報告する。

症例1はglioblastomaの50歳男性で、左頭頂葉に腫瘍を認める。入院時画像と治療経過をFig.4に示す。平成3年8月にpartial removalを行い、引き続き放射線療法とPVA療法を2クール施行した。この時点でのCTをFig.5に示す。術後に比べ腫瘍の著明な増大は認めなかったが、もともと比較的重篤な糖尿病により全身状態も悪く、またPVA療法により著しい骨髄抑制を認めるため、これを中止せざるを得なかった。このため、PVA療法の代わりにINF-βの点滴静注を行うこととなった。初回投与は1日300万単位を週6日間、合計4週間行った。IFN療法後、腫瘍の大きさは不変かむしろ縮小傾向であり頭蓋内圧亢進症状も軽快し独歩退院した。その後外来にて引き続き週1回300万単位の点滴静注を行った。平成4年9月のCTでは若干の腫瘍増大を認めるが、患者は独歩にて外来通院していた。平成5年4月頃より次第に歩行困難となり、再入院となった。6月のCT (Fig.6)では腫瘍は増大しているものの著しい頭蓋内圧亢進の所見は認めなかったが、糖尿病による腎不全が増悪し、2ヶ月後に死亡した。手術から死亡までの全経過はおよそ3年であった。

症例2はastrocytoma Gr.Ⅲの37歳女性で、MRIにて左前頭葉中心に腫瘍を認める。入院時画像と治療経過をFig.7に示す。平成4年5月にpartial removalを行い、引き続き放射線療法、PVA療法を行った。この時のMRIをFig.8に示す。腫瘍は明らかに縮小傾向である。独歩にて退院し、4ヶ月毎にPVA療法を行っており、その後も頭蓋内圧亢進症状や巣症状もなくADL100%の状態である。画像上も、再発は認めなかった。患者が入院によるPVA療法を望まないため、平成6年5月のPVA療法を最後とし、9月より外来にてINF-βの週1回300万単位静注を4週間行い、今後3ヶ月毎に同様の方法でIFN療法を行っていく予定である。Fig.9は11月のMRIであるが明かな再発は認めていない。

### Ⅳ 考察

悪性グリオーマの複合療法において、化学療法は初期寛解導入療法及び維持療法として手術や放射線療法同様に極めて重要な立場にあることは言うまでもない。しかし、維持療法として頻回の化学療法は正常な生体防御機構を低下させるだけでなく、放射線療法の晩期合併症である痴呆・情動障害等を増幅させ、かえって患者のQOL充実につながらなかったり、さらには生存期間を短縮させることも考えられる。以前よりグリオーマに対するIFN療法のある程度の効果は報告されており<sup>2)3)4)5)</sup>、今回我々もINF-βによる維持療法に切り替え、比較的良好な結果替えられた症例を経験した。しかしながら、症例数も少なく、また有用な免疫学的動態の検査<sup>7)8)</sup>をしておらず、具体的な結論を出すには至っ



ていない。悪性グリオーマに対し、当施設のプロトコルでは基本的には手術・放射線療法とともにシスプラチン、ビンブラスチン、ACNUによるPVA療法による初期寛解導入療法、さらにPVA療法による維持療法を4ヶ月毎に行っている。今後これらの複合療法に加え、IFN- $\beta$ 療法や免疫パラメーターのcheck等を検討しつつ、悪性グリオーマ患者のさらなるQOL充実に努めて行きたいと考えている。

## V 文献

- 1) Yoshimasa Miki : ヒト悪性グリオーマに対するヒト線維芽球インターフェロンの抗腫瘍効果 *Neurol.Med.Chir* 22 : 785-796, 1982
- 2) 柴田尚武、森 和夫 : グリオーマに対するインターフェロン $\beta$ の長期維持療法の1例 小児の脳神経 14 : 167-169, 1989
- 3) 木矢克造、魚住 徹、栗栖 薫、その他 : 悪性グリオーマに対する放射線・MCNU・Interferon- $\beta$ 療法 癌と化学療法 17 : 221-226, 1990
- 4) 設楽信行、中村博彦、源河 茂、高倉公明 : 悪性脳腫瘍のCytokines療法 癌と化学療法 14 : 3235-3244, 1987
- 5) 柴田尚武 : グリオーマに対するインターフェロン $\beta$ の長期維持療法の有用性 基礎と臨床 21 : 5879-5882, 1987
- 6) 須田良孝 : グリオーマ例の健常脳に対する放射線化学療法の早期および晩期の影響 秋田医学 14 : 491-500, 1987
- 7) 沼 義博、河本圭司、松村 浩 : 悪性グリオーマに対するインターフェロンを用いた集学的療法と患者免疫能の変動 脳神経外科 19 : 121-128, 1991
- 8) 永井政勝、新井紀元、渡辺邦彦 : 悪性グリオーマ患者の免疫動態とインターフェロン治療によるその変動 *BIO THERAPY* 2 : 242-247, 1988

## PVAプロトコール

## VA療法プロトコール

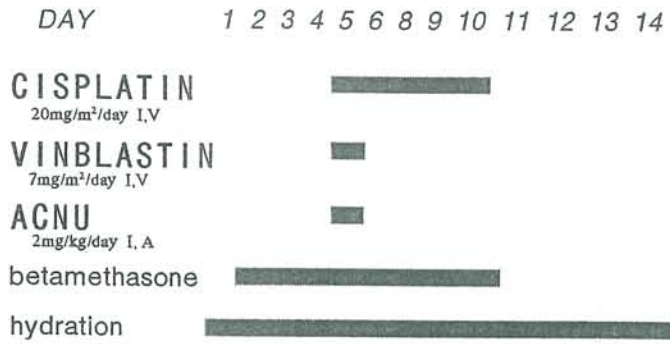


Fig.1



Fig.2

### 対象症例

	病理	症例数	化学療法回数	
PVA群	III	10	2.7	1989年2月から1994年9月までにPVAを施行した悪性グリオーマ24症例と、それ以前にVAを施行した21症例を対象とした。なお手術、放射線療法は全例に施行されている。
	IV	14	2.7	
VA群	III	11	3.3	
	IV	10	2.8	

### 平均奏効期間 (月)

	全症例	Gr.III	Gr.IV
PVA群	14.2	12.6	15.3
VA群	9.6	12.2	6.3
P値	0.305	0.952	0.092

(t検定、両側検定)

奏効期間：ECOG分類で2以上の良好なADLの期間

Table 1

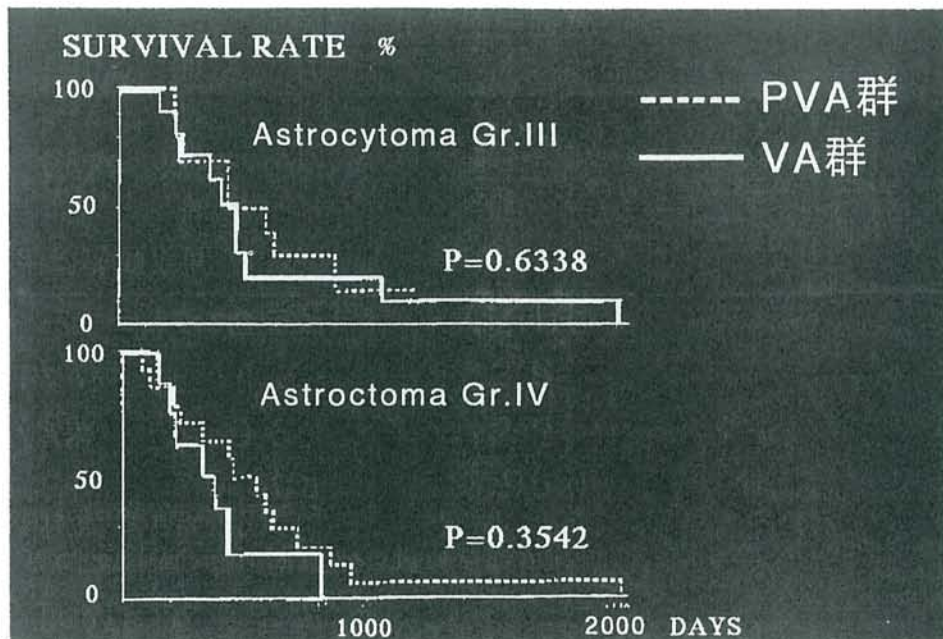
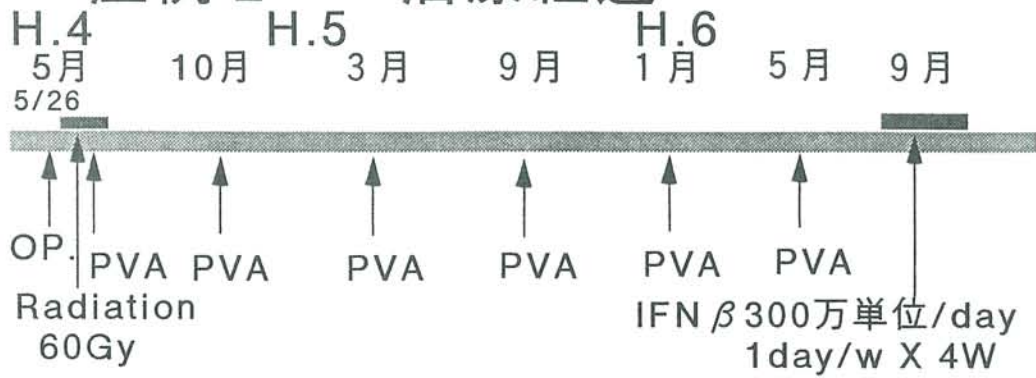


Fig.3





## 症例 2 治療経過



入院時 (H.4.5)

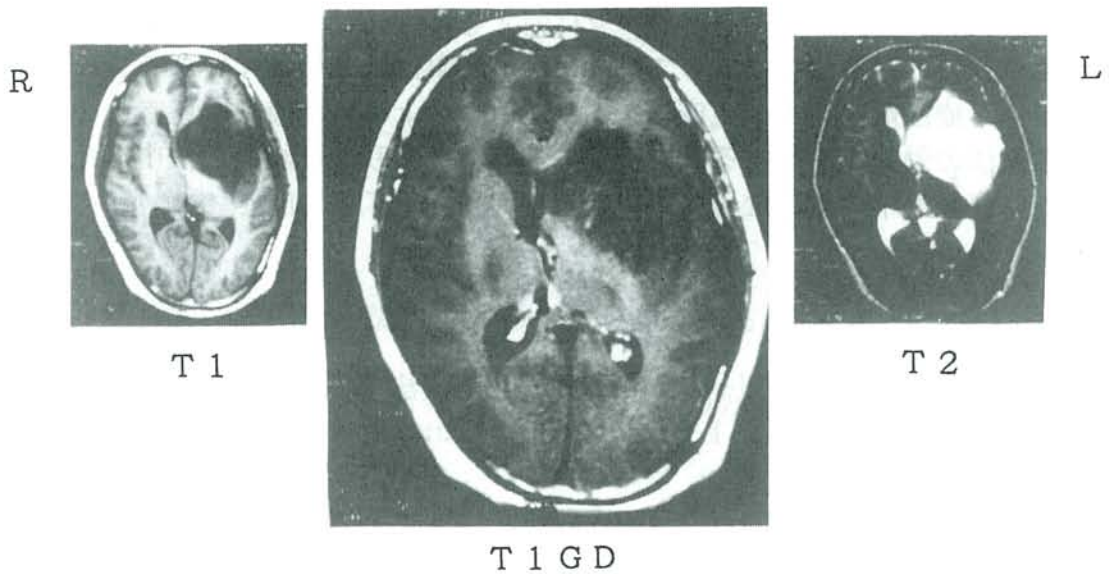


Fig.7 症例2の入院時画像及び治療経過



Fig.8 MRI T1GD  
(H.4.7)



Fig.9 MRI T1GD  
(H.6.11)

## 悪性グリオーマに対する維持療法としてのインターフェロン併用療法の評価

杏林大学脳神経外科

前田達浩 奈良一成 子安英樹

富田泰彦 塩川芳昭 斎藤 勇

### (はじめに)

現在インターフェロン併用療法はグリオーマに対する後療法において放射線治療とともに主体となっており、特に維持療法に関してはその治療効果は周知の如くである。一方維持療法を考える上で化学療法剤が宿主の免疫能を抑制することより、治療中の患者の免疫能を把握することは本療法の効果を評価する際に重要である。今回我々は維持療法中の免疫パラメーターを測定し治療経過中の変化ならびに再発までの期間 (TTP: time to progression) を検討した。

### (症例と方法)

開頭手術後放射線治療同調ACNU+Vincristine+ IFN療法を施行した15例 (AVI群)、またACNU+Vincristineを施行した12例 (AV群) のanaplastic astrocytoma, glioblastoma を対象とし、両群の初発時、再発時の免疫学的パラメーターをCD4/8減少率、PHA減少率を検討し、また両群とTTPとの関連を検討した。

### (結果と考察)

初発時と再発時に比較したCD4/8値の変化の割合をCD4/8減少率とし、AV群及びAVI群において減少率の差を検討してみるとAV群ではAVI群に比べ有意に減少率の増大が認められた( $p < 0.05$ )。同様に両群でPHA減少率を比較したがAV群に比し有意差は認められなかった。また両群でTTPを比較すると有意差は認められなかったがインターフェロン併用群にTTPの延長が認められた。したがってインターフェロンの併用は治療経過中のCD4/8値を低下を抑制している可能性が示唆されるとともに臨床経過中のCD4/8値の減少とTTPとの関連が示唆された。これらのデータが直接細胞性免疫のすべてを代弁しているわけではないがこのようにインターフェロン併用化学療法を施行する際に以上のような免疫学的パラメーターに示される免疫能の維持を図りながら行い、そして評価することが重要と考えられた。

## 第8回ニューロ・オンコロジーの会

### 悪性グリオーマに対する交互動注とインターフェロンの維持療法

横浜市立大学 鈴木範行、菅野 洋、山本勇夫

西村 敏\* (\*神奈川県総合リハビリテーションセンター)

(はじめに)

我々は悪性神経膠腫術後に、ACNUとCisplatinの動注、interferon、放射線を組み合わせた治療を行っているので、今回の主題である維持療法を中心に報告する。

(プロトコール)

治療のプロトコールは、前回のニューロオンコロジーの会で発表した内容と同じである。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、治療は(1) EtoposideとACNU、EtoposideとCisplatinの交互動注、(2) Interferon- $\beta$ 、(3) 放射線療法を行なう。

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、Cisplatin75mg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-β 200万単位/m<sup>2</sup>、実際には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回の点滴静注を目標とした。

放射線療法は外照射50-65Gyを行った。

(結果)

治療対象は1992年9月以降の悪性神経膠腫術後の患者、男8名、女4名の計12名、年齢は23～76才、病理診断は、Astrocytoma grade 3 7例、Glioblastoma 5例で、Astrocytomaの1例とGlioblastomaの1例は再発例であった。腫瘍の発生部位はfrontal 3、temporal 5、parietal 1、splenium 1、pineal 2であった。手術の摘出度はtotal removal 3 subtotal removal 5、partial removal 4であった。

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。

初期療法による腫瘍の縮小効果は、complete response 1、partial response 1、no change 4、progressive disease 3で、complete responseとpartial responseを加えた有効率は2/9 22.2%であった。total removalは3例であった。

初期療法12例中、progressive diseaseの2例を除く10例に維持療法を行った。維持動注の回数は現在まで1～5回、フェロン維持投与総量は300～

2400万単位、平均1400万単位、投与期間は最長322日であった。

維持療法中の再発は7例にみられた。再発までの期間はpartial responseの症例では治療開始77週、no changeの症例では24、28、30、31週、total removalの症例では20、52週で、平均37.4週であった。死亡は4例で、生存期間は43、57、74、96週、平均58週、1.29年であった。

(症例)

症例、50才女性。左frontalのglioblastoma。Total removalの症例であったが、初期療法中に血小板減少が続き、初期療法に手間取り、初期療法終了2カ月で局所と遠隔部に再発。維持動注を4回行うも、再発から1年半で死亡。glioblastomaの再発に対し、維持療法で1年半良くもったという印象がある反面、維持療法を有効にするには、初期療法をいかにうまく完遂するかがポイントと考えられた。

症例、56才男性。再発gliomaでastrocytoma grade 3。Partial removalし、初期療法に対してpartial response。Performance statusが悪く、維持動注は1年間に3回で終了。その時点で再発はなかったが、半年後に硬膜下腔に播種巣が出現した。維持療法をどのような内容でいつまで続ける必要があるか、考えさせられた。

症例、46才男性。右temporal glioblastoma。Subtotal removalしたが、初期療法終了後4カ月で局所再発。再手術を勧めるも同意が得られず、維持動注を計5回行ったが1年5カ月で死亡。維持療法中に再発した時に再手術のタイミングを逸してはならないと反省させられた。

(結語)

症例数、観察期間とも不十分であるが、

(1) 初期療法を12例に行い、有効率(CR+PR)は22.2%(2/9)、TRを含めて41.7%(5/12)であった。

(2) 維持療法を10例に行い、維持動注は1～5回、フェロン維持投与は平均1400万単位(最大2400万単位、最長322日)であった。

(3) 維持療法症例の4例が死亡し、生存期間は43～96週、平均生存期間は68週(1.29年)であった。

(4) 維持療法症例の6例が現在継続中で、継続期間は17～106週、平均56週(1.07年)である。



## Interferon- $\beta$ およびVP-16による神経膠腫寛解維持療法

群馬大学脳神経外科

田村 勝、坐間 郎、栗原秀行、小野伸夫、大江千廣

はじめに当施設におけるグリオーマ治療の一般的寛解導入および維持療法について述べる。High-grade gliomaにおいては腫瘍摘出術を行い、引き続き1クール目の化学療法をCDDP,MCNUの組み合わせで行い、その後照射療法を開始する。IFN- $\beta$ を照射期間中連日併用する。照射療法についてはglioblastomaでは拡大局所で1日2 Gyで40 Gyまでを行い、以降照射野を絞って1日5 Gyを朝夕に分割し、週2回法で20 Gyまで、計60 Gyの照射を行う。Anaplastic astrocytomaでは1日2 Gyで60 Gyの照射を行う。照射終了時2クール目の化学療法をCDDP,MCNU,IFN- $\beta$ の組み合わせでおこない、以降寛解維持療法として6-8週間隔で計3-5クルールの化学療法を繰り返し行う。画像上腫瘍がほぼ認められない場合はその後の治療を行わない群と、IFN- $\beta$ を2-4週間隔で投与する群に分かれる。画像上腫瘍の残存がみられる場合はIFN- $\beta$ に加えVP-16を経口で連日少量投与する。

low-grade gliomaにおいては腫瘍摘出術を行い、pilocytic astrocytomaやpleomorphic xanthastrocytomaなどではそのまま経過観察となり、通常diffuse astrocytomaでは50 Gyないしそれ以下の照射を行い、画像上腫瘍が認められない場合は追加治療は行わず経過観察を行う。腫瘍の残存が認められるか疑わしい場合はIFN- $\beta$ を2-4週間隔で継続投与する。

### 【代表症例の呈示】

症例1. 30才、女性。頭痛で発症。来院時、鬱血乳頭、左同名性半盲。1987年2月2日、左側頭葉腫瘍の亜全摘術を施行した。組織はanaplastic astrocytomaであった。術後ACNU 100 mgを静注し、IFN- $\beta$ 併用のもと60 Gyの照射を行い、以降IFN- $\beta$ の局注を2-4週間隔で4年間、その後静注で4-8週間隔で投与し続け、現在8年経過しKPS 100%で腫瘍の再発を認めない。

症例2. 28才、男性。全身痙攣発作で発症。1990年2月22日左頭頂葉腫瘍を亜全摘。組織はanaplastic astrocytomaであった。術後CDDP,NCNU,IFN- $\beta$ で3クール、54 Gyの照射を行い、その後はIFN- $\beta$ の局注および静注を2-4週間隔で継続し、5年経過し、KPS 100%で再発を認めない。

症例3. 44才、男性。意識消失発作で発症。1993年4月5日右前頭葉腫瘍の部分摘出術。

組織はanaplastic astrocytomaであった。術後CDDP, MCNU, IFN- $\beta$ による化学療法5クール、60 Gyの照射を行い、以降IFN- $\beta$  静注2週間隔で継続し、KPS 90%で社会復帰し、画像上も腫瘍縮小傾向が見られている。

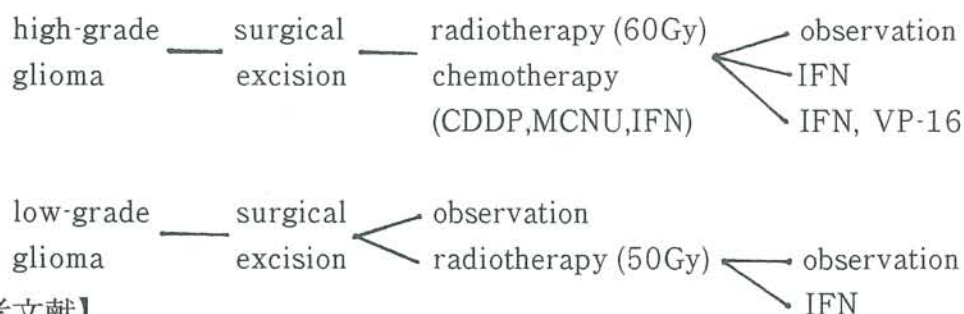
症例4. 29才、男性。頭痛、左顔面のシビレで発症。MRI上橋左優位のlow intensity lesionが見られ、組織診は行ってないがpontine gliomaと診断しCDDP, MCNUによる化学療法と60 Gy照射およびIFN- $\beta$ の併用、その後CBDCA, VP-16で3クール。以降VP-16 25 mg 連日2週内服、1週休薬。3週毎にIFN- $\beta$  静注をし、KPS 90%、画像上も改善が見られている。

症例5. 40才、女性。頭痛、動揺感、口唇のシビレを主訴に来院。MRIで橋左側から随外に及ぶGd-enhancementを示すmass lesionがみられ、1991年5月27日腫瘍部分摘出術を行った。組織はfibrillary astrocytomaであった。48 Gyの照射とその後IFN- $\beta$ を2週ごとに静注し、3.5年経過し、KPS 90%、画像上も腫瘍縮小効果が見られている。

症例6. 49才、男性。胃部不快感、頭がボートする発作で発症。MRIで右島葉に腫瘍を認め、1993年4月26日亜全摘術を行った。組織はmixed oligoastrocytomaであった。術後40 Gyの照射とIFN- $\beta$ を2-5週間隔で静注し、KPS 100%で画像上再発を認めない。

【まとめおよび考察】 グリオーマの寛解維持療法としてCDDP, MCNU, IFN- $\beta$ の定期的化学療法に引き続きIFN- $\beta$  単独ないしIFN- $\beta$ , VP-16による維持療法について代表的症例を挙げて報告した。High-grade gliomaにおいてはanaplastic astrocytomaで寛解導入療法でCRになった症例はその後の維持療法で長期にわたり再発を認めないものが多いが、glioblastomaでは寛解維持療法中にも再発してくる場合がほとんどである。Low-grade gliomaにおいては寛解導入療法でPR以上の症例はIFN- $\beta$ での維持療法は有効と思われた。

#### Treatment schema for gliomas



#### 【参考文献】

1. 田村 勝、卯木次郎、半田一郎：膠芽腫に対する術後照射および化学療法(CDDP-MCNU-IFN)の検討。脳外速報2：317-321,1992



## 悪性神経膠腫短期再発例の検討

IAR、ECR療法を中心に

東京医科大学 脳神経外科

鈴木信宏、伊東洋、中西尚史、河合秀彦、鬼塚俊朗

anaplastic astrocytoma、glioblastomaに対して行なわれる術後補助療法では、治療効果は概して不良であり効果は一定ではない。我々は、これらの悪性神経膠腫に対してIAR或いはECR療法を行なってきたが、その効果は様々であった。これらの治療を行ない6ヵ月以内の短期間に再増殖を来した症例を中心に検討した。

対象及び方法>IAR療法、ECR療法のプロトコルをFig.1に示す。IAR療法は脳腫瘍インターフェロン療法研究会に従い、ECR療法はシスプラチン60mg/mlの点滴静注後、経口エトポシド50mgを3週間連日経口投与し1週間休薬、以上を1クールとし3クール行なう。更にIFN- $\beta$ 100万単位/mlを3週間隔日投与し、その後維持療法として2週間に1回の投与を継続する。Table-1はそれぞれの初期導入療法がなされ3ヵ月以上のfollow upがなされた19症例の背景である。IAR6例、ECR13例がなされ、それぞれの治療法で男女比、年齢、組織型に差は認められない。

結果及び考察>19例の3ヵ月後の効果判定ではCRにPRを加えた奏効率は、anaplastic astrocytomaではIARが高いが、初期治療終了後より再増殖迄の期間(TTP)に差は認められ無かった。glioblastomaに関しては、奏効率、TTP共にECR療法が勝っていた(Table-2)。

Fig.2にTTPのまとめを示す。各期間の左はIAR療法、右はECR療法である。6ヵ月以内の再発は19例中7例あり、5例がglioblastomaであった。IARが行なわれたglioblastomaは全例短期間に再発した。anaplastic astrocytomaは短期間の再発と、6ヵ月以上の再発でIARとECR療法で差は認められ無かった。

6ヵ月以内の短期再発をまとめると、組織型ではglioblastomaが高く、補助療法ではIAR療法を行なった症例が多かった。手術摘出率と短期再発率の関係では、全摘出した症例に短期再発が多かったが、これは肉眼的全摘出された症例中5例がglioblastomaであったためであろう。

IAR療法に関して渉猟し得た報告と我々の結果を比較では、anaplastic astrocytomaに関しては、他報告ではTTP 9.1ヵ月、TTP 6ヵ月以内の比率は36%であり、我々の症例ではそれぞれ8.7ヵ月、33.3%と差は無かった。glioblastomaでは他報告がTTP 6.6ヵ月に対して、我々の症例では2ヵ月と極めて不良であったが原因は不明である。ECRに関しては他報告症例は認められなかった。

まとめ>以上の様に、anaplastic astrocytomaに関しては何れの補助療法でも短期再発症例に差は認められず、他施設における治療成績との差も認められ無かった。glioblastomaに関してはIAR療法を行なった全ての症例が6ヵ月以内に再発したのに対し、ECR療法では7例中2例のみに短期間の再発をみた。この結果より、glioblastomaに関しては、何れの補助療法でも平均生存期間には差が認められなかったが、TTPの延長はperformance statusの改善につながると考えられた。

症例が少なく正確な比較はできなかつたが、今後は症例数を増やし検討を行なう予定で



ある。又、自然耐性の存在等を考え、個々の症例にあった補助療法を行なうことで予後の改善を考えていく必要もあると思われた。

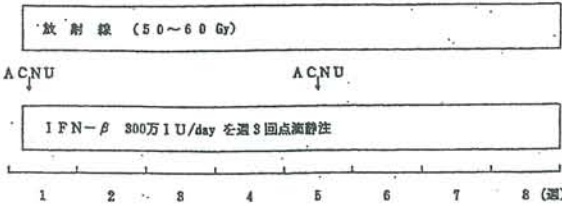
### IAR療法

#### 剤および投与方法

放射線、ACNU、IFN-β併用による初期療法（原則として8週間）とそれに引き続く維持療法（ACNU+IFN-β）を実施する。

#### ① 初期療法

全登録例に対して下記のRegimenに従って寛解導入療法を実施する。



- 1) 放射線をday 1より50~60 Gy照射する。
- 2) ACNU 80mg/m<sup>2</sup> (成人では120 mg/bodyで可)をday 1およびday 5に静注する。(計2回)
- 3) IFN-β (フェロン®) 200万IU/m<sup>2</sup> (成人では300万IU/bodyで可)をday 3より週3回8週間点滴静注する。

#### ② 維持療法

- 1) ACNUは原則として80mg/m<sup>2</sup>を6~8週おきに静注する。
- 2) IFN-β (フェロン®) 200万IU/m<sup>2</sup>を1~2週に1回投与する。

### ECR療法

#### 薬剤および投与方法

- A: Cisplatin(CDDP) 60mg/m<sup>2</sup> i.v. day 1  
 B: Etoposide(Etop) 50mg/body p.o. day 1 to 21

以上を1コースとし、4週間毎に繰り返す。(3コース実施する)  
 Etopは原則として21日間毎日経口投与する。(最低14日間は毎日経口投与する。)

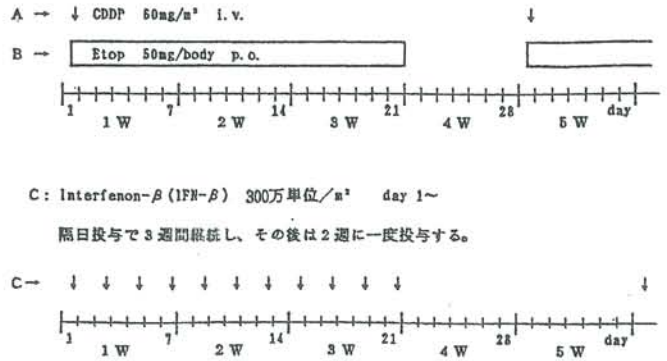


Fig.1

	IAR	ECR
number of case	6	13
(M/F)	(4/2)	(9/4)
age (mean)	15~70 (50.2)	26~70 (49.3)
path. AA	3	6
GB	3	7

AA: anaplastic astrocytoma  
 GB: glioblastoma

Table.1

Response & Effect	IAR		ECR	
	AA	GB	AA	GB
CR				1
PR	2		2	3
NC	2	1	4	2
PD		2		1
TTP (month)	8.7	2	10.2	9.6

TTP: time to tumor progression

Table.2

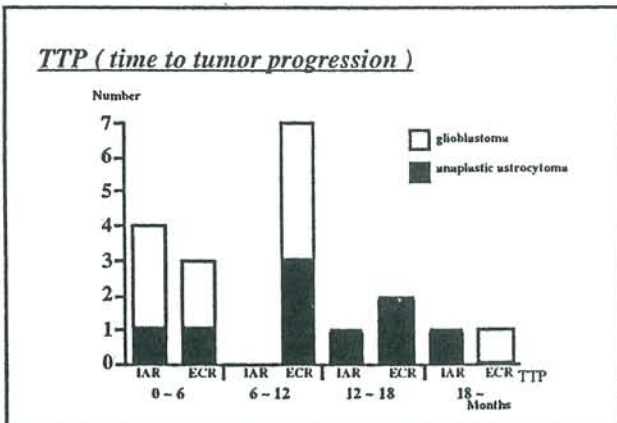


Fig.2

# 悪性神経膠腫における TNF・SAM2 療法

聖マリアンナ医科大学第2外科脳神経外科

田中克之、田口芳雄、山口由太郎、酒井晃治、関野宏明

腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor) は、腫瘍に壊死を生じる蛋白質として報告され、recombinant tumor necrosis factor が開発されてからは、すでに基礎的にも臨床的にも数多くの報告がなされている。

今回我々は、TNF・SAM2 を用いた悪性神経膠腫に対する維持療法を試みているので幾つかの問題点ならびに今後の展開を含めて報告する。

今回用いている TNF・SAM2 は、N 末端の10番目のアミノ酸が Arginine であり、抗がんスペクトラムも広く、さらに毒性が低いことが1987年杣らにより報告がされた。さらにこの中から、recombinant TNF を作成、もっとも抗がんスペクトラムが広く、毒性とカケクチン活性が低く、生産量も大量に得られたものを TNF・SAM2 と名付けている。現在までに約20施設200症例に投与され、著しい効果が報告されているが、脳腫瘍症例ではわずかに1例が臨床報告されたのみである。

当科においては、当院生命倫理委員会の定めるところに基づき、再発症例であり、すでに放射線療法、一部の化学療法が施行され効果の乏しい症例で、患者ならびに家族の同意の得られた2例に投与中である。

投与方法を示す。まず、化学療法を3日間施行。ACNUは80mg/m<sup>2</sup> (Day1)、VP-16を80mg/m<sup>2</sup> (Day2および3) にそれぞれ投与。4日目にTNF・SAM2を100万単位を30分にて静脈内投与。副作用としての発熱、血圧の変動、悪寒は認めるものの十分にコントロールできると判断される。約半日の臥床で十分であり、外来通院での投与も可能であるが、個々の症例で若干の時間差があるため、入院中にコントロールしておくことが望ましいと考える。

症例は44才女性。側頭葉てんかんにて発症。腫瘍摘出術施行後、化学療法および放射線療法50Gy施行するも再増殖を認め、再度側頭葉切除。化学療法施行後、同意を得た上で、TNF・SAM2の投与を開始した。投与開始後3週目から、KPS (Karnofsky performance score) が低下したため、ステロイドを投与。現在6ヶ月が経過しているが、画像上明らかに腫瘍の縮小を認めている。

TNF・SAM2においては、その副作用は臨床上十分にコントロール可能であり、その効果は著しく期待できるものと考えている。今後は、症例を重ねることにより、投与間隔、投与量を十分に検討していきたいと考えている。また、今後の発展として、EET療法 (内因性・外因性TNF療法: Endogenous/Exogenous TNF) の導入も考えている。

和文題名：

ヒトモノクローナル抗体 (CLN-IgG)によるヒトグリオーマの治療と  
Anti-anti-idiotypic CLN-IgGの発現

著者名：

埜本勝司<sup>1)</sup>、伊地智昭浩<sup>1)</sup>、巽 祥太郎<sup>1)</sup>、松本 悟<sup>2)</sup>、  
永尾純三<sup>3)</sup>、萩原秀昭<sup>3)</sup>

所属：

兵庫県立成人病センター脳神経外科<sup>1)</sup>、新須磨病院<sup>2)</sup>、萩原健康科学研究所<sup>3)</sup>



## 1. 【はじめに】

グリオーマの補助療法は現在まで放射線療法と化学療法が中心で、ある程度の腫瘍縮小効果が期待できる反面、副作用の問題で継続が困難な場合や、化学療法に対する耐性の問題もあって、いまだ満足すべき治療効果があがっていない現状であり、我々はグリオーマに対してより安全で長期用いる事の出来る新しい治療戦略の一つとしてヒトモノクローナル抗体を用いる維持療法の検討を行ってきた。我々の用いているヒトモノクローナル抗体CLN-IgGは1983年萩原らによってヒト子宮頸癌の局所リンパ節細胞と、親株のヒトリンパ芽球UC-729-6の細胞融合により作成されたヒトxヒトハイブリドーマCLNH11から産生され、分子量15万でsubclassがIgG1、 $\kappa$ であり、非還元状態で226K、還元状態で61K/53KのSubunitの抗原を認識している。初期の検討において、いくつかのヒト腫瘍に特異性があり免疫組織学的にヒト悪性グリオーマ細胞と強く反応することが明らかとなった。培養細胞での反応、ヌードマウス、ヌードラット移植ヒト悪性グリオーマに対する抗腫瘍効果を確認した上で、1989年2月から、院内倫理委員会の承認と、本人及び家族の文書によるinformed consentを得て臨床応用を開始し、これまで約5年10ヵ月グリオーマの補助療法として検討を行ってきたので報告する。

## 2. 【対象と方法】

対象はGlioblastoma 33例、Anaplastic glioma 4例、Astrocytoma grade II 2例、Pontine glioma 3例の計44例でそのうち再発例が28例（64%）である。男性31例、女性13例で年齢は7~77才、平均45.6才。投与方法は原則として週1~2回、1mgCLN-IgGを生食水に溶解して静注または腫瘍内に1mg/回Ommaya's reservoirから27Gの注射針を用いて投与した。2例に関しては、途中から投与量を1回4mgと5mgに増量し週一回の静注を行った。投与患者は毎回体温を注射直前と当日の夜測定し、毎月一回血液検査と肝機能、腎機能を測定した。末梢血リンパ球のサブセット解析をEPICS PROFILE フローサイトメーターを用い、T, B, CD4, CD8, NK細胞をCYTO-STAT/COULTER CLONEモノ

クローナル抗体 (T11-RD1/B1-FITC, T4-RD1/T8-FITC, NKH-1-RD1/T8-FITC,)により2カラー解析した。

更に血清中及び腫瘍シスト液中のAnti-anti-idiotypic CLN-IgGをELISA法で測定した。

### 3. 【結果】

1989年2月から治療を開始し本年11月30日まで5年10カ月の期間に44例の患者に投与した。Follow upは最短2カ月最長55カ月(4年7カ月)であり、抗体の総投与量は静脈内投与が2から769mg,平均78.7mgであった(Table 1)。組織診断の確定していない2例を除き、全てgliomaの症例で、5例は手術時、残存腫瘍腔内にシリコンカテーテルを挿入し、頭皮下に留置したOmmaya's reservoirに接続して術後頭皮下より、CLN-IgGを10から155mg,平均49mg局注した。治療開始初期の症例は悪性グリオーマの進行、末期症例が多く十分な効果は得られなかった。画像上Partial Response(PR)2例+Minor Response (MR)1例で7%であり、少なくとも3カ月以上の増大を認めないNo Change( NC)が33例(74%)で大部分を占めた。8例は進行性の増大を認めた(PD)。現在までに死亡が25例、生存が19例であり、生存期間に関しては平均15.3カ月で生存期間はKaplan-Meier法で全国脳腫瘍統計のGlioblastomaと比較したが抗体治療群で2年まではやや良好な傾向を認めるものの有意差は認めなかった(Figure.1)。

#### 【Anti-anti-idiotypic CLN-IgGのBinding Assay】

Anti-anti-idiotypic 抗体の発現を見るためELISA法により抹消血血清で検索した症例は36例で、そのうち15例に10マイクログラム以上の抗-抗イデオタイプ抗体の発現が認められた(Figure2)。経時的に測定しえた13例では4例が持続的に比較的高値を維持し長期投与例では抗体値は変動を認めるものの著明に上昇していた(Figure3)。腫瘍シスト内のAnti-anti idiotypic 抗体は5例中4例で極めて高値を示した。



### 3. 【考察】

1978年Koprowskiらが人の癌細胞に特異的な抗体を作成し癌の診断に応用して以来<sup>1)</sup>、多くのモノクローナル抗体がヒトの癌診断に利用されマウスモノクローナル抗体のヒト腫瘍の治療に対する応用も試みられている<sup>2, 3)</sup>。最近Leeらは抗Tenascinモノクローナル抗体に<sup>131</sup>Iをつけてグリオーマの治療を行い腫瘍発育抑制と退縮を認めているが<sup>4)</sup>、この81C6モノクローナル抗体自体は抗腫瘍作用を示さないことから、抗体を担体として利用した方法である。これまでヒトモノクローナル抗体を悪性脳腫瘍の治療に用いた報告はなく我々のものが最初と考えられる。このCLN-IgGは抗原解析で非還元状態では226kd、還元状態では60kdと53kdのsubunitの糖蛋白を認識している<sup>5)</sup>。このヒトモノクローナル抗体は免疫組織学的に悪性グリオーマ細胞と強い反応を示し、ADCCを介した抗腫瘍作用が認められている<sup>6)</sup>。正常細胞とは反応しない点からグリオーマに対する特異的な治療効果が期待された。抗体投与による生体の反応として、患者抹消血中への中和抗体の出現や、抗イデオタイプ抗体の出現が考えられるが、ELISA法による検索では中和抗体の出現は認められず、抗イデオタイプ抗体No.33によるbinding assayで抗抗イデオタイプ抗体の発現が15/36例において認められた。特に長期投与例で高値を示したことは、この抗体の投与によるイデオタイプネットワークの形成を示唆する所見として興味深い。従って、この抹消血中への抗抗イデオタイプ抗体の検索は患者の免疫能の評価と共に、治療効果の予知に有用な一つの方法となる可能性がある。

これまで5年10カ月の抗体治療において、問題となるような副作用は全く認めず投与も簡単であることから、CLN-IgGによる抗体治療はグリオーマの維持療法の一つとして期待出来ると考えられる。



## 【文献】

- 1) Koprowski H, Steplewski Z, Herlyn D, et al. Study of antibodies against human melanoma produced by somatic cell hybrids. Proc Natl Acad Sci USA 75: 3405-3409,1978
- 2) Bullard DE, Adams CJ, Coleman RE, et al. In vivo imaging of intracranial human glioma xenografts comparing specific with nonspecific radio labeled monoclonal antibodies. J Neurosurgery 64:257-262, 1986
- 3) Chiou RK, Vessella RL, Limas C, et al. Monoclonal antibody targeted radiotherapy of renal cell carcinoma using a nude mouse mode. Cancer 61: 1766-1775,1988
- 4) Mach JP, Buchegger F, Fornai M, et al. Use of radio labeled monoclonal anti-CEA antibodies for detection of the human carcinomas by external photo scanning and tomocintigraphy. Immuno Today 2: 239-249,1981
- 5) Aotsuka Y, Hagiwara H. Identification of a malignant cell Associated Antigen Recognized by a human monoclonal antibody. Eur J Cancer Clin Oncol 24(5):829-838, 1988
- 6) Kokunai T, Tamaki N, and Matsumoto S. Antigen related to cell proliferation in malignant glioma recognized by a human monoclonal antibody. J Neurosurg 73: 901-908,1990.

ニューロンコグラー の会原稿 Table 1

**Characteristics of the patients**

Sex	Male	31 Cases
	Female	13 Cases

Age		7-77 y.o.
	Mean	45.6 y.o.
	Median	46 y.o.

**Pathology**

Glioma	Grade IV	33 Cases
	Grade III	4 Cases
	Grade II	3 Cases
	Pontine glioma	4 Cases
	(Unknown histology)	

**Administration of CLN-IgG**

for primary tumor	GIV	10/33 (30.3%)
	GIII	4/4 (100%)
	GII	4/3 (33.3%)
	Pontine G	3/4 (75%)
	for recurrent tumor	GIV
	GIII	0/4 (0%)
	GII	2/3 (66.7%)
	Pontine G	1/4 (25%)

**Intravenous injection**

1mg x 1/week	2 Cases
1mg x 2/week	39 Cases
4mg x 1/week	2 Cases
5mg x 1/week	1 Cases

**intratumoral injection**

1mg x 1/week	5 Cases
5mg x 1/week	1 Case

**Total volume of CLN-IgG**

Intravenous injection	2-801 mg (Mean=78.7mg)
intratumoral injection	10-155 mg (Mean=49.mg)

<b>Follow up period</b>	<b>Mean</b>	<b>2months-53months 13.2 months</b>
<b>Outcome</b>	<b>Alive</b>	<b>19 Cases</b>
	<b>Dead</b>	<b>25 Cases</b>
<b>Response</b>	<b>Complete response</b>	<b>0 (0%)</b>
	<b>Partial response</b>	<b>2 (4.8%)</b>
	<b>Minor response</b>	<b>1 (2.4%)</b>
	<b>No change</b>	<b>33 (73.8%)</b>
	<b>Progressive dis.</b>	<b>8 (19%)</b>
<b>Preceding tretements</b>	<b>Surgery+Radiation+Chemotherapy</b>	<b>25 Cases</b>
	<b>Surgery+Radiation</b>	<b>15 Cases</b>
	<b>Surgery only</b>	<b>1 Case</b>
	<b>Radiation+Chemotherapy</b>	<b>2 Cases</b>
<b>Surgery</b>	<b>Subtotal removal</b>	<b>5 Cases</b>
	<b>Partial removal</b>	<b>29 Cases</b>
	<b>Biopsy</b>	<b>7 Cases</b>
<b>Radiation doses</b>		<b>30-72 Gy</b>
	<b>Median</b>	<b>60 Gy</b>
<b>Chemotherapy</b>	<b>Nitrosourea</b>	<b>20 Cases</b>
	<b>CDDP+VP-16</b>	<b>4 Cases</b>
	<b>Others</b>	<b>3 Cases</b>

Table 1 続き



# 生存期間 (Kaplan-Meier method)

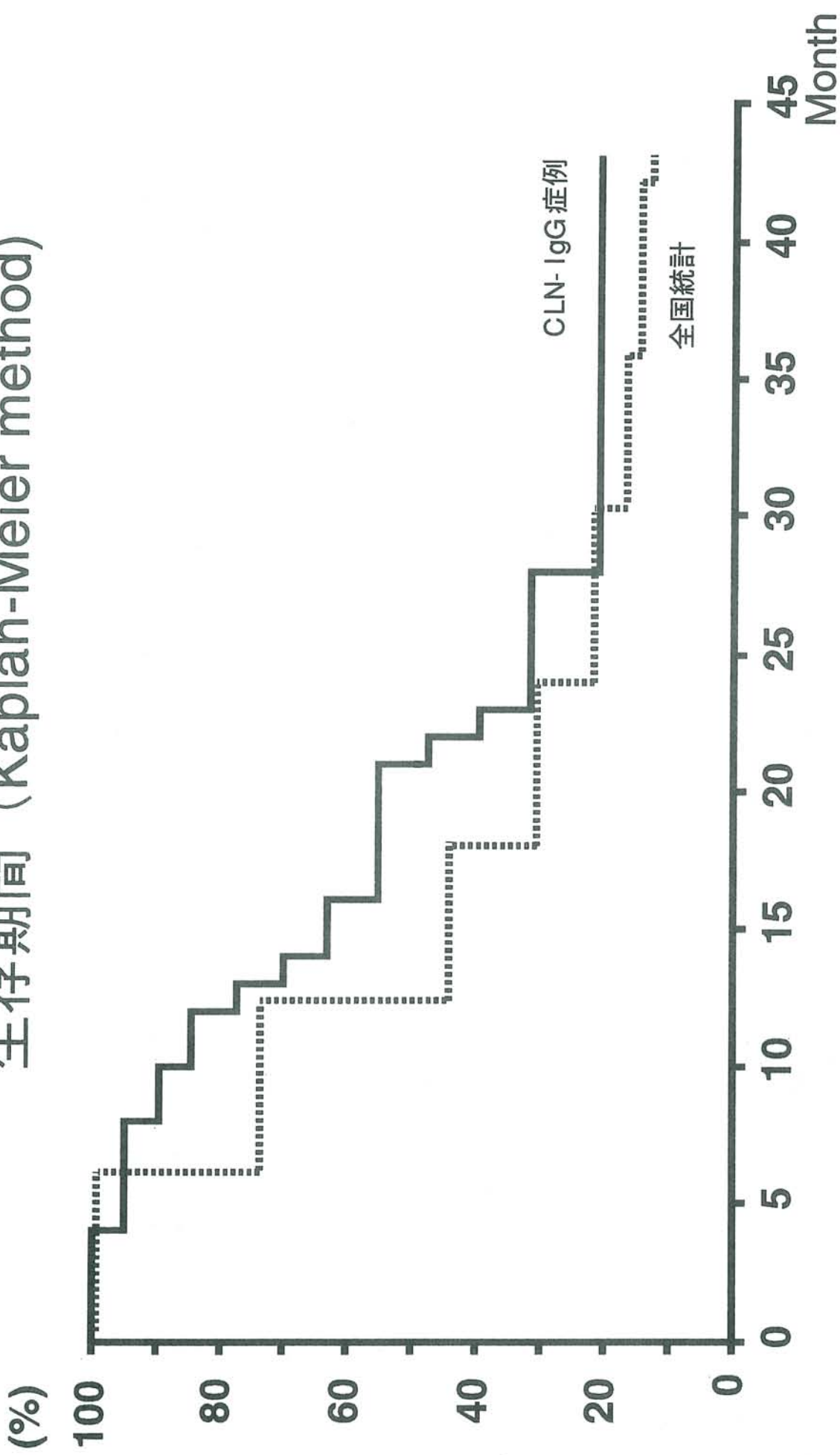


Fig 1

# Anti-anti-idiotypic IgG

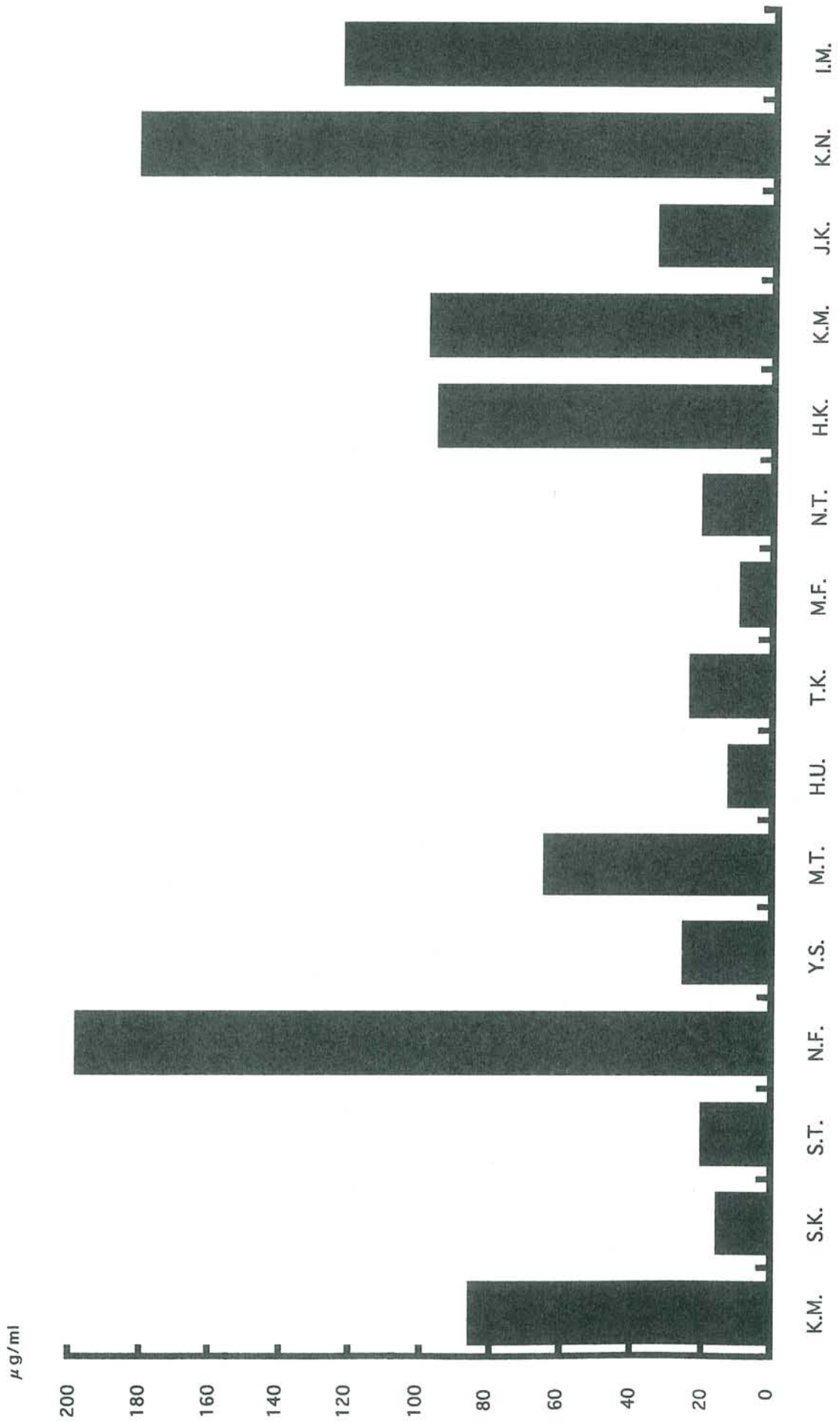


Fig 2

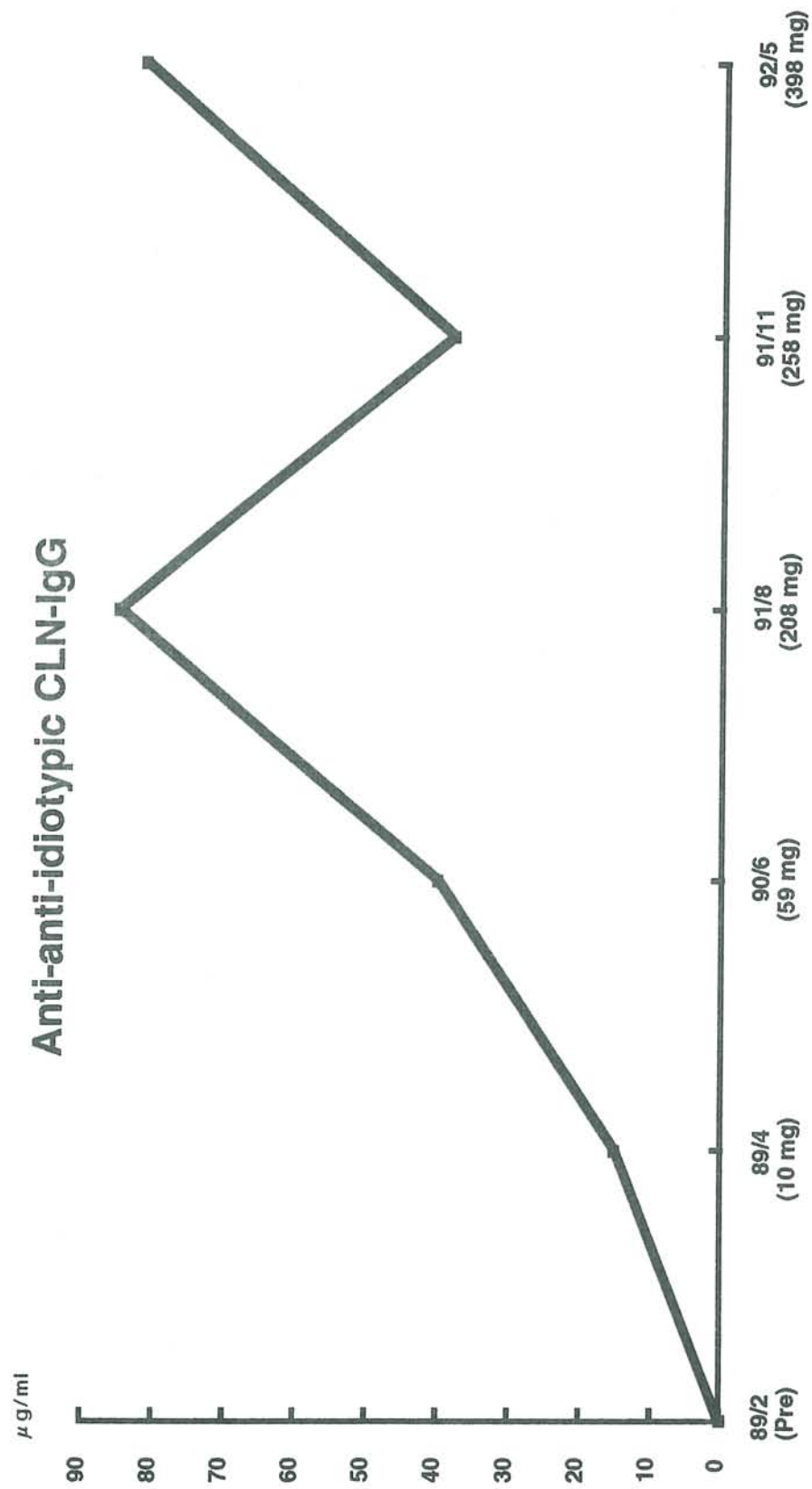


Fig 3



## 実験脳腫瘍モデルにおける銅キレート療法の腫瘍成長抑制と腫瘍血管増生抑制について

日本医科大学脳神経外科

0吉田大蔵、池田幸穂、高橋弘、中沢省三

(目的) 我々は銅をはじめとする微量金属のグリオーマの成長に果たす役割について研究、発表を行ってきた。今回、銅が腫瘍血管増生に関連する諸蛋白に密接な関係を有す点に着目し、脳腫瘍モデルを作製し、銅キレート効果を検討した。(方法) Fischer rat を用い背部皮下に9L gliosarcoma cell を  $10^5$  個移植した。正常食を与えた群を対象群とし、移植前後3日間D-Penicillamineを2mg経口投与して移植3週間前より無銅食を開始した群を治療群とした。移植後、1週、2週、3週後に5頭ずつ、脳と皮下腫瘍を摘出して腫瘍重量を測定した後、原子吸光法で組織銅濃度を定量した。別にそれぞれ1頭ずつ作製し、移植3週後、腫瘍を摘出し、病理学的検討を行ない、顕微鏡200倍率で微小血管の数を数えた(H&E, Kluver-Barrera, 第8因子抗体染色)。(結果) 治療群は対象群と比して有意に腫瘍重量の低下を見た(3週後  $p < 0.001$ )。治療群の腫瘍銅濃度は徐々に低下し、対象群より有意に低下(3週後  $p < 0.005$ )して、銅のキレート効果をうらづけた。一方、両群の脳の組織銅濃度の経時的变化に有意差はなく、銅キレート療法は脳の組織銅濃度には影響をもたらさなかった。病理切片の比較検討では、治療群に脱髄や壊死変性はなく、腫瘍血管の狭小化が見られ、200倍率での血管数の算定で治療群(mean 14.5, S.E. 2.8)は有意に対象群(mean 57.8, S.E. 3.9)より低値をとった。(結論) 我々の銅キレート療法は実験グリオーマモデルでは主として血管増生抑制により腫瘍成長を阻害したと思われ、同時に臨床応用の可能性が高いと考えられる。

Suppressive effect of tumor growth and inhibition of tumor angiogenesis by copper chelation in experimental 9L gliosarcoma model

Daizo Yoshida, Yukio Ikeda, Hiroshi Takahashi, Shozo Nakazawa

Dept. of Neurosurgery, Nippon Medical School

angiogenesis, copper, gliosarcoma

# ACNU, ACNU + CBPDA 動注維持化学療法 of 検討

神奈川県立がんセンター脳神経外科

林明宗, 久間祥多

## I. はじめに

悪性神経膠腫の寛解導入・維持療法における化学療法に対して、われわれは1986年から長期的かつ定期的な動注療法を採用してきた。前回ACNU+CBPDA併用動注療法について報告したので、今回は前半でおもにACNU単剤による動注療法の治療成績を検討するとともに、後半では合併症、とくに長期生存例における合併症について報告する。

## II. 対象と方法

寛解導入は、手術後に60Gyを基準線量としたリニアック照射を行ない、その前後に2回の動注化学療法を施行する。免疫療法剤は86-90年にはおもにOK-432を、91-94年にはinterferon  $\beta$ を採用した。最近では十全大補湯を中心とした漢方薬製剤の併用も積極的に行なっている。動注は頸動脈領域では直接穿刺法で、また椎骨動脈領域に対しては上腕動脈経由のカテーテル法で行なった。動注薬剤は86年からはACNU単独で、91年からはACNUにCBPDAを併用した。動注薬剤量は原則としてACNUは100 mg, CBPDA 250 mgとし、20% Mmannitolによる血液脳関門の開放処置を併用した。

維持療法も上記の動注化学療法を定期的に繰り返して行なう方針を採用してきた。動注薬剤の変遷は寛解導入と同様である。動注手技も寛解導入法と同様である。維持療法としての動注は原則として8週間毎に行ない、2年間、約10回の治療を目標とした。動注間隔を8週間毎にした理由はACNUによる骨髄抑制の副作用の出現時期である4-6週に2週間の余裕をもたせて定期治療を安定して継続することを念頭に置いたものである。またACNUの二次発癌作用が2000mgを



越えると出現しやすくなると言われており、その半量である1000 mg,すなはち約10回の動注を上限とした。免疫療法剤は寛解導入時と同様である。

対象症例は下記のとおりである：（平均値）

#### I. ACNU単独群

悪性神経膠腫	20例	15-75(49.7)才	経過観察	6.7-86.0(36.7)ヶ月
膠芽腫	9例	28-69(50.6)才	経過観察	8.7-74.2(21.2)ヶ月

#### II. ACNU+CBPDA群

悪性神経膠腫	11例	26-71(48.4)才	経過観察	3.6-39.1(24.8)ヶ月
膠芽腫	4例	52-68(58.3)才	経過観察	12.3-27.3(22.4)ヶ月

#### III. 結果

寛解および維持療法として行ない得た動注回数の総数はACNU単独群では1-13回、平均6回であった。6回以上の動注治療を受けた症例は13例、10回以上の動注治療を予定通り終了した症例は8例、約3割のみであった。ACNU+CBPDA群では1-10回、平均5回、6回以上の症例は7例、10回以上は1例のみであった。

ACNU単独群の治療成績を生存率曲線（fig.1）でみる。悪性神経膠腫では1年、2年ならびに3年以降での生存率はそれぞれ85%、48%、37%であった。ACNU+CBPDA群とACNU単独群との間に有意差は認められなかった。膠芽腫では、ACNU単独群の1年ならびに2年以降の生存率はそれぞれ33%、11%であった。ACNU+CBPDA群とACNU単独群との間に有意差は認められなかった。

おもな合併症を表1に示す。骨髄抑制症例のうち、動注治療間隔の延長や薬剤量の減量を要した症例数を（）内に示したが、両群間における頻度に差は認められなかった。巣症状はごく軽度の一過性の失語症が1例認められたのみであった。眼症状はACNU動注群で3例の訴えがあったが、眼科的に因果関係が示されたものは2例であり、ともに軽度の視力低下であり失明はしていない。ACNU+CBPDA群の1例では視力を失っているが、眼科的には薬剤との因果関係が立証されていない。本例は眼動脈を越えて選択的に動注を行った翌日に、眼球の著明な突出をみたもので眼科的には眼窩炎と診断された。

\*\*\*\*\*

上述の二種類の動注化学療法に起因した可能性のある晩期の変化について検討してみる。



症例は43才男性．左前頭葉悪性星細胞腫である．subtotal resection, 60Gyのlinac 照射と13回のACNU動注ならびに OK-432の免疫療法を受けている．56カ月までは通常の職業に就いていたが，徐々に軽度の右片麻痺，知的レベルの低下を認めていった．画像診断上動注側である左大脳半球全体の構造が次第に不鮮明化して行くとともに，点状の造影像が散発し，出現と消退を繰り返していった．このような状態が2年以上継続しているが，家庭内生活が可能な状態で現在独歩通院中である．この症例におけるTc-99m HMPAOによる SPECT検査では左大脳半球で約40 %弱の血流低下が認められ，動注および放射線による晩期の脳障害像が強く示唆された．

放射線壊死の発生は5例に認められた．うち3例は腫瘍局所に，2例は遠隔部位に放射線壊死を生じている．照射線量は60Gy，動注回数は7回から12回であった．放射線壊死が確認された時期は治療開始後15カ月－36カ月である．動注療法が放射線壊死の発生を促進させる可能性が示唆された．

腫瘍摘出腔内出血が生じたものの，摘出腔壁の生検では明らかな再発腫瘍が認められなかった症例が2例認められた：①症例は57才男性．左前頭葉の悪性星細胞腫である．ACNU動注11回を受けている．49箇月目に腫瘍摘出腔内に出血し，一時意識レベルの低下をみた．現在75箇月で車椅子生活を送り，腫瘍再発の兆しは認められていない．②症例は43才女性．両側前頭葉の悪性星細胞腫である．ACNU+CBPDA動注療法8回を終了した15箇月目に腫瘍摘出腔内に出血し，一時痲呆状態となった．その後13カ月が経過した現在，緩徐ながら改善の方向に進んでおり，腫瘍再発の兆しはやはり認められてはいる．ともに動注化学療法による血管障害の可能性を否定しえなかった．

#### IV. 結 論

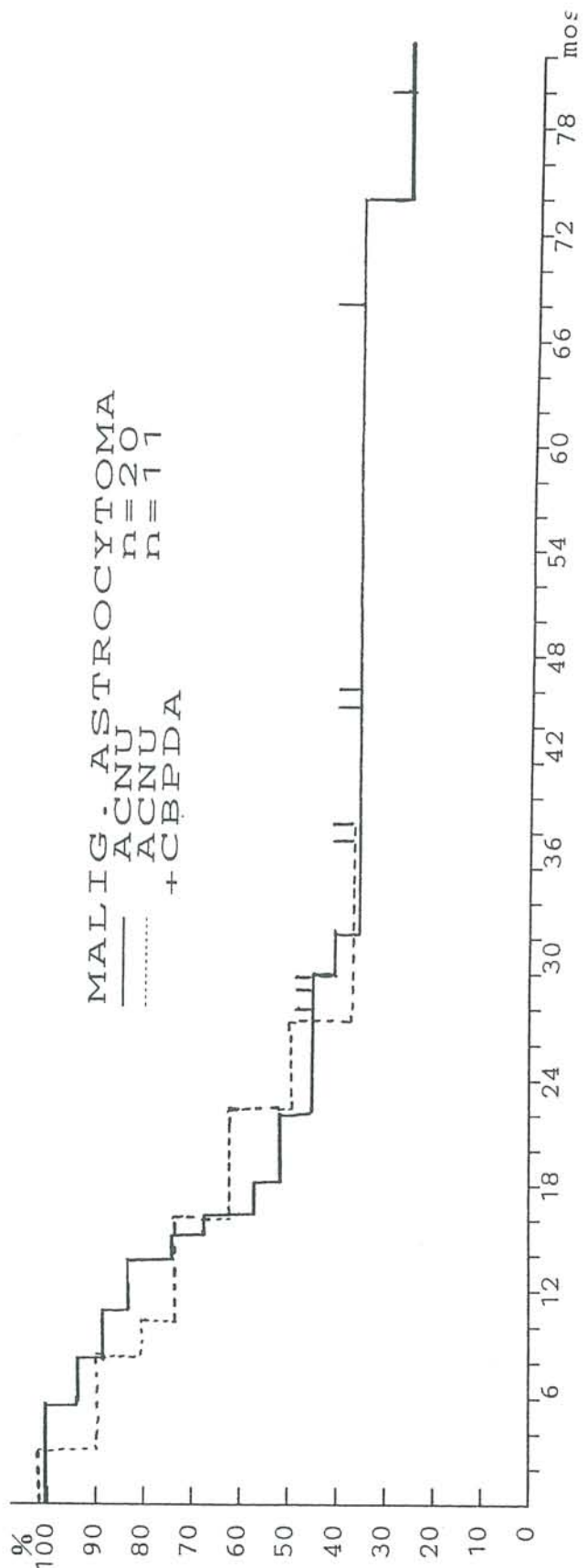
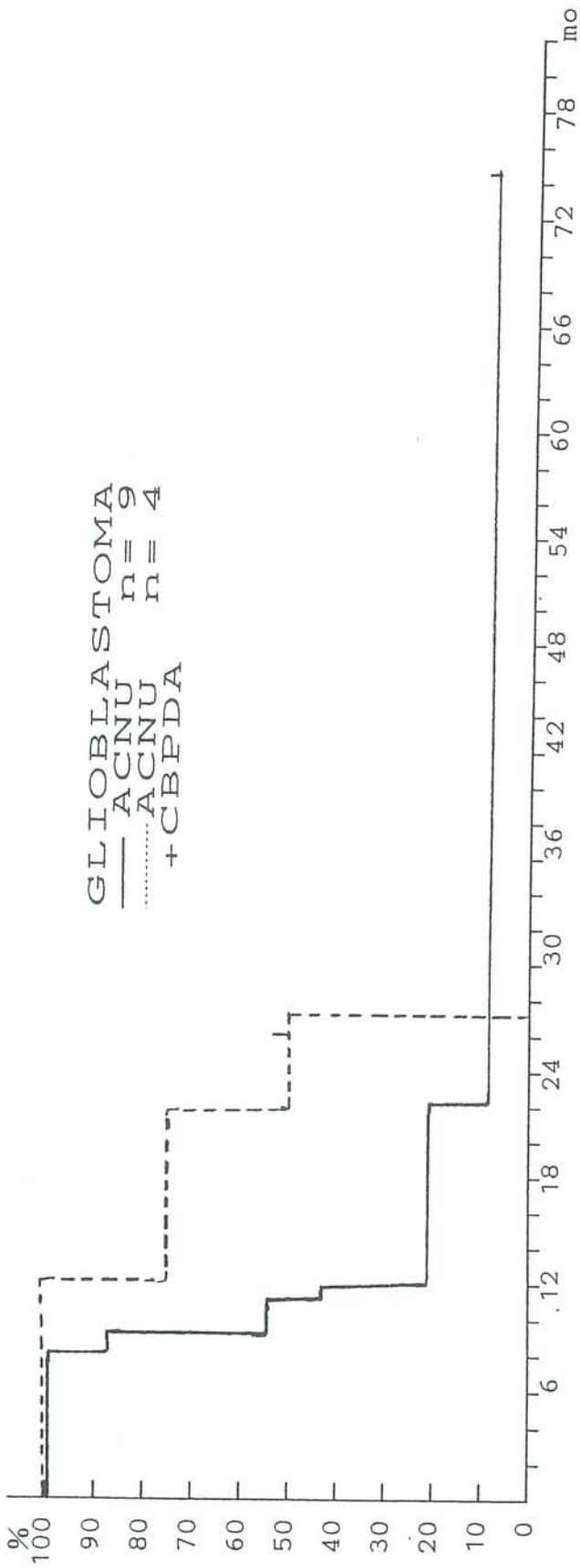
20 % Mmannitolによる血液脳関門の開放処置を併用したACNU動注化学療法を，長期的かつ定期的に継続した場合の治療成績は，脳腫瘍全国統計の成績と比較してみれば良好な成績を残してはいるものの，いまだ満足すべき成績とは言えない．また，CBPDAの併用による抗腫瘍効果の増強効果は認めるには至らなかった．

今回，動注化学療法に起因する可能性がある晩期の合併症－脳組織変化・放射線性壊死・腫瘍摘出腔内出血－について言及した．本化学療法が，すでに放

射線によって損傷を受けている血管壁や神経組織をさらに障害してしまう可能性が考えられ、この動注療法の適正な運用に関していっそうの研究が必要とされる。

合 併 症

	ACNU (n = 29)	ACNU+CBPDA (n = 15)
骨 髓 抑 制	14 (4)	3 (2)
巢 症 状	1	0
眼 症 状	3	1
放 射 線 壊 死	4	1





## 悪性神経膠腫におけるCDDP/VP16の少量頻回投与による維持療法

東京医科歯科大学脳神経外科

青柳 傑、山本信二、脇本浩明、玉置正史、長島悟郎、高田義章、大野喜久郎、平川公義

成人悪性神経膠腫11例に対し、CDDP/VP16の強化、維持療法を施行しその効果を検討した。初発例では、放射線療法1カ月後より、再発例では、診断後直ちに化学療法を施行した。原則として、1年目はCDDP 20 mg/body, VP16 130 mg/bodyを5日間、計9回、2年目はCDDP 10 mg/body, VP16 130 mg/bodyを5日間、計6回を目標とした。症例の内訳は、grade 2: 2例(再発)、grade 3: 2例(初発、再発各1)、grade 4: 7例(初発4, 再発3)であった。grade 2の再発例、grade 3の2例では、腫瘍は比較的良好にcontrolされている(継続期間4, 5, 11, 20カ月)。grade 4では、いずれも、比較的短期間にprogressionし、median time to tumor progressionは、 $3.7 \pm 1.8$ カ月であった。また、この間、PRは1例であった。化学療法に伴う副作用は、2例でgradeIVの白血球減少が認められたが、対症的にcontrolされた。また、抗serotonin薬の使用により、嘔吐は殆ど認められなかった。以上の結果は、本治療法がgrade 3以下の症例に対しては有効であること、また、grade 4にはほぼ無効であり、他の作用機序を有する薬剤、あるいは治療法の開発が必要であることを示唆している。

## 悪性脳腫瘍に対する外来通院化学療法について

安江正治、沼本知彦、坂井春男\*、池内聡\*\*、小山勉\*\*、  
橋本卓雄\*\*、菊池哲郎\*\*\*、中原成浩\*\*\*、阿部俊昭\*\*\*

東京慈恵会医科大学 青戸病院、第3病院\*、柏病院\*\*、  
附属病院\*\*\* 脳神経外科

はじめに

胚細胞種に対する化学療法としてcisplatinとetoposideの組合わせによるPE療法があるが短期間にも入院の必要があり患者の社会生活を妨げる原因になる。一方carboplatinと内服薬のetoposideの組合わせであるJET療法は外来通院にて治療することが出来、PE療法に代る胚細胞性腫瘍の治療として既に安全性、有効性が確認されている。我々はJET療法の対象疾患を拡げ、安全性、有効性調査すると共に化学療法中のQOL(Quality of Life)の調査を行ったので報告する。

### 対象および方法

対象疾患は慈恵医大付属病院および3分院にて経験した神経膠細胞腫瘍19例、胚細胞腫9例、髄芽腫3例、松果体芽腫4例、悪性髄膜腫2例、合計37例である。年齢分布は3歳から64歳、平均年齢32歳であり、男性27、女性10例である。胚細胞腫は1991年より化学療法を開始したが他の腫瘍に関しては1993年7月より開始した。

JET療法の用法用量はcarboplatin $300\text{mg}/\text{m}^2$ を外来受診時、点滴静注しetoposideの錠剤を $120\text{mg}/\text{m}^2$ で連続5日間内服させ1クールとし4週毎に繰り返し10クールを目標とした。毎週1回、通院にて採血し白血球が $4000/\mu\text{l}$ あるいは血小板 $125000/\mu\text{l}$ 以下、白血球が $3500/\mu\text{l}$ あるいは血小板 $100000/\mu\text{l}$ 以下の場合は投与量を各々75%、50%に減量した。また白血球が $2500/\mu\text{l}$ あるいは血小板 $75000/\mu\text{l}$ 以下の場合は投与を延期した。

効果判定は直接効果判定としてCTあるいはMRIより腫瘍の大きさよりCR(complete response), PR(partial response), SD(stable disease), PD(progressive disease)に分類した。またPS(performance status)の変化も調べた。投与期間中の副作用については癌治療学会の副作用記載様式に従い分類した。QOL調査は消化器癌に用いられている栗原班の質問票を使用し、化学療法中の状態を調査した。(Fig 1)

### 結果

#### ①JET療法の効果について(Table 1)

各種悪性脳腫瘍におけるJET療法の直接効果は神経膠細胞腫瘍ではCR、PRは無かった。grade別にみるとgradeIIは嘔気が強く継続出来なかった1例を除き、残り4例はSDであり投与回数は2回から8回であった。gradeIIIではSDとPDを4例ずつ認めた。PDの症例は2例が再手



術が行われ、その後 Interferon  $\beta$  の投与に変更となった。他の2例は状態の悪化もあり抗腫瘍剤の投与は中止となった。症例8は大量の下血のため中止となった。投与回数は1回から8回で最多投与回数の症例10は脳幹に浸潤し小脳に残存しているが大きさに変化を認めていない。GradeIVは2回から10回まで投与が行われ4例にPDを認め、その内3例は中止となった。症例17は初期治療からJET療法の期間が長く、回数も2回のため判定不能とした。症例14は再発時にGrade IVと診断されたが2クール目にMRの縮小効果を得た。その後大きさに変化無く9クール目に再増大をきたしInterferon $\beta$ に変更した。症例15は亜全摘出後、初期治療により画像上腫瘍陰影は消失し10クール終了した時点においても腫瘍陰影は認められない。神経膠細胞腫瘍においてPSの改善した症例はなかった。一方胚細胞種では全例CRあるいはPRで有効率100%であった。しかしながら症例1は再発例であるが10クール終了しCRの状態であったが再々発をきたし更に4クールを追加し、現在のところまた腫瘍は消失している。症例5は幼児でありJET療法を先行させ10クール終了時点でCRであったが再発をきたし放射線療法を追加した。この2症例はHCG値が僅かに上昇していた。松果体芽腫、悪性髄膜腫は1例を除きSDであった。

#### ② 副作用について (Table 2)

副作用発現率の高い症状には悪心、嘔吐、脱毛、食思不振、全身倦怠感などがあったがアレルギー反応、末梢神経障害、感覚器障害などは認められなかった。副作用の程度として嘔吐が強く補液が必要となった1例を認めているが他の症状は中等度以下であった。検査値の異常出現率としては白血球数、ヘモグロビン値、血小板数の順に高かった。その他、肝機能障害を2例、腎機能障害を1例に認めた。検査値異常の程度としては1000未満の白血球減少を2例に認めG-CSFの投与が必要であった。また3万未満の血小板減少が3例にみられ血小板輸血にて回復した。

#### ③ QOLの調査について

QOLアンケート調査は16例、延べ20回の調査が行われた。PS 0からPS 3がそれぞれ10, 4, 1, 1例ずつあり、合計平均点は77.6でPSによって平均点をみるとPS 0が81.1でPS 1~3が71.0とPSが良い方に若干高かった。各質問に対する平均点は Q1 3.8, Q2 3.8, Q3 3.7, Q4 3.5, Q5 3.8, Q6 4.1, Q7 3.6, Q8 3.6, Q9 3.8, Q10 4.3, Q11 4.3, Q12 4.3, Q13 3.5, Q14 3.5, Q15 3.2, Q16 2.8, Q17 4.2, Q18 2.6, Q19 2.3, Q20 3.2, Q21 4.1, Q22 3.3 であり、質問15以降が低く、特に16、18、19が低値であり化学療法の身体的苦痛よりも家族への配慮、社会生活への不安など精神面における問題点が浮き彫りとなった。

#### 考察

JET療法の効果に関しては胚細胞性腫瘍に有効性が高いとの報告があるが我々の直接効果判定においても100%の奏効率を認めている。しかしながらHCG値の上昇がみられる症例に於いては再発がみられており慎重な経過観察が必要である。一方、神経膠細胞腫瘍はCR,



PRはなく奏効率0%であった。各grade別にみるとgradeIIにおいては腫瘍径に変化は無かったが、増殖能を考えると効果に関しては長期的な観察が必要である。gradeIII,IVにおいてはMRを1例に認めたが直接効果があるとは言えなかった。しかしながら投与間隔がプロトコールどおり正確で、多数回JET療法を行っている症例に長期寛解例があり症例を増やして検討する必要があると思われた。髄芽腫は初期治療により腫瘍陰影が画像上認められないためJET療法の効果判定には今後の経過観察が必要であり松果体芽腫も1例を除き同様である。悪性髄膜腫については全例腫瘍径に変化無く直接効果は認めなかった。副作用についてはcarboplatin, etoposideの従来から言われている悪心、嘔吐、白血球、血小板減少などが認められたが重篤な副作用に陥った症例は下血があり中止になった1例位であとは十分に通院で対応出来安全性が確認できた。また患者のQOL調査により、JET療法による身体的苦痛は軽度であることが確認でき、病気に対する不安など精神的な問題点をサポートすることにより治療が遂行できると考えられた。以上、JET療法は安全で外来通院治療が可能であることが今回の調査で判明した。一方、有効性に関して胚細胞種は十分な効果を認めたが他の腫瘍に関しては満足な結果が得られていない。症例数を増やすと共に、用法用量などの検討が必要と考えられた。

## 文献

Castello MA, et al: High-dose carboplatin in combination with etoposide (JET regimen) for childhood brain tumors. Am J Pediatr Hematol Oncol 12:297-300, 1990

Table 1 JET 療法の効果

(a) 神経膠細胞腫瘍				放治	JET	効果	(b) 胚細胞性腫瘍				HCG	放治	JET	効果			
1.	43	♀	GII 右側頭葉	初発	亜全摘出	+ 10	SD	1.	14	♂	基底核	再発	+	+	10+4	CR	
2.	62	♀	GII 右前頭葉	初発	亜全摘出	+ 6	SD	2.	6	♂	基底核	初発	+	-	8	PR	
3.	52	♀	GII 左前頭葉	初発	亜全摘出	+ 1	NJ 中止 (副作用)	3.	26	♂	松果体	初発	-	-	10	CR	
4.	48	♂	GII 右前頭葉	初発	亜全摘出	+ 5	SD	4.	17	♂	松果体	再発	+	+	10	CR	
5.	41	♂	GII 脊髄	初発	生検	+ 2	SD	5.	7	♂	鞍上部	初発	+	+	10	CR	
6.	40	♂	GIII 左前頭葉	初発	亜全摘出	+ 4	SD	6.	10	♀	鞍上部	初発	-	-	2	CR	
7.	40	♂	GIII 右側頭葉	初発	亜全摘出	+ 3	PD 再手術	7.	6	♂	鞍上部	初発	-	-	6	CR	
8.	43	♂	GIII 左前頭葉	初発	部分摘出	+ 3	SD 中止 (副作用)	8.	9	♀	鞍上部	初発	-	-	4	CR	
9.	12	♂	GIII 多発	初発	部分摘出	+ 4	PD 再手術	9.	16	♀	基底核	再発	+	+	10	CR	
10.	16	♀	GIII 小脳	初発	亜全摘出	+ 8	SD	(c) 髄芽腫				放治	JET	効果			
11.	55	♂	GIII 小脳	初発	全摘出	+ 5	PD 中止	1.	5	♂	小脳	初発	全摘出	+	5	SD	
12.	50	♂	GIII 右視床	再発	生検	+ 1	PD 中止	2.	8	♀	小脳	初発	亜全摘出	+	9	SD	
13.	18	♂	GIII 左視床	初発	部分摘出	+ 6	SD	3.	3	♂	小脳	初発	全摘出	+	9	SD	
14.	32	♀	GIV 右側頭葉	再発	部分摘出	+ 9	PD(MR)中止	(d) 松果体芽腫				放治	JET	効果			
15.	51	♀	GIV 右前頭葉	初発	亜全摘出	+ 10	SD	1.	38	♂	松果体	初発	生検	+	4	SD 中止 (副作用)	
16.	60	♀	GIV 多発	初発	生検	+ 4	PD 中止	2.	42	♂	松果体	初発	全摘出	+	3	SD	
17.	44	♂	GIV 左視床	初発	部分摘出	+ 2	NJ	3.	15	♂	松果体	初発	全摘出	+	4	SD	
18.	49	♂	GIV 右前頭葉	初発	全摘出	+ 3	SD 中止	4.	42	♂	小脳	再発	全摘出	+	6	PD	
19.	58	♂	GIV 右側頭葉	初発	部分摘出	+ 3	SD	(e) 悪性髄膜腫				放治	JET	効果			
(b) 胚細胞性腫瘍				HCG	放治	JET	効果	1.	64	♂	脊髄	再発	部分摘出	-	1	NJ	
1.	14	♂	基底核	再発	+	+	10+4	CR	2.	38	♂	小脳	再発	亜全摘出	+	10	SD
2.	6	♂	基底核	初発	+	-	8	PR	NJ: no judgement								
3.	26	♂	松果体	初発	-	-	10	CR									
4.	17	♂	松果体	再発	+	+	10	CR									
5.	7	♂	鞍上部	初発	+	+	10	CR									
6.	10	♀	鞍上部	初発	-	-	2	CR									
7.	6	♂	鞍上部	初発	-	-	6	CR									
8.	9	♀	鞍上部	初発	-	-	4	CR									
9.	16	♀	基底核	再発	+	+	10	CR									

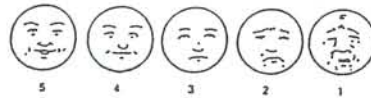
Fig. 1 QOL 調査票

氏名： \_\_\_\_\_ 平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日  
 年齢： \_\_\_\_ 歳 性別： 1. 男 2. 女 体重： \_\_\_\_ kg

この調査票は、あなたの現在の状態を正しく理解するために用いるものです。  
 ここ数日間のあなたの状態にあてはまると思われる番号に○をつけてください。  
 ＊入院中の方は、歩行、外出、入浴などが制限されている場合があります。その様な場合は、質問のようなことができそうな状態であるか否かで判断してお答えください。  
 (個人のプライバシーが外部にもれたり、治療のうえで不利益になることは決してありませんので、感じたありのままをお答えください)

- (この数日の間)
1. 日常生活 (活動) ができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった 十分できた
  2. ひとりで外出することができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった 十分できた
  3. 30分くらいの散歩をすることができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった 十分できた
  4. ちよつと歩くのもつらく感じましたか。  5  4  3  2  1  
全く問題なかった 非常につらかった
  5. 階段の上り降りができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった 十分できた
  6. ひとりで風呂にはいることができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった 十分できた
  7. 体の調子はいかがでしたか。  1  2  3  4  5  
非常に悪かった 非常によかったです
  8. 食欲はありましたか。  1  2  3  4  5  
全くなかった 非常にあった
  9. 食事をおいしく感じられましたか。  1  2  3  4  5  
全くまずかった 非常においしかったです
  10. 吐くことがありましたか。  5  4  3  2  1  
全く吐けなかった よく吐いた
  11. 嘔せましたか。  5  4  3  2  1  
全くやせなかった 非常にやせた
  12. よく眠れましたか。  1  2  3  4  5  
全く眠れなかった よく眠れた

- (この数日の間)
13. 何かに没頭 (集中) することができましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった よくできた
  14. 日中のストレス (いろいろな) の解消はうまくいきましたか。  1  2  3  4  5  
全くできなかった うまくできた
  15. 集中力が落ちたと感じましたか。  5  4  3  2  1  
全く感じなかった 強く感じた
  16. あなたの病状に不安を感じましたか。  5  4  3  2  1  
全く感じなかった 強く感じた
  17. 家族以外の人と接するのが苦痛でしたか。  5  4  3  2  1  
全く問題なかった 非常に苦痛だった
  18. あなたが治療を受けていることで家族や知人に迷惑をかけているように感じますか。  5  4  3  2  1  
全く感じない 強く感じる
  19. あなたの将来の社会生活について不安を感じますか。  5  4  3  2  1  
全く感じない 強く感じる
  20. 病気による経済的な負担が気になりましたか。  5  4  3  2  1  
全く感じない 強く感じる
  21. 何か心の変化になるもので病気づらわれていますか。 (家族、知人、宗教、趣味など)  1  2  3  4  5  
全く感じない 強く病気づらわれています
  22. ここ数日間の状態に該当する顔の番号に○印をつけてください。



＊ 最後に、もう一度、つけ忘れがないか確認してください。  
 ご苦労さまでした。

【医師・看護婦 記入欄】

- a. 1. 入院 2. 外来 e. 備考  
 b. P S \_\_\_\_\_  
 c. 体重 \_\_\_\_\_ Kg  
 d. 記載日 平成 \_\_\_\_ 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

栗原より引用

Table 2 JET療法副作用の出現率

白血球数	4000以上	3999~3000	2900~2000	1900~1000	999以下	出現率
(/μl)	15	4	11	7	2	61.5%
血小板数	10以上	9.9~7.0	6.9~5.0	4.9~3.0	2.9以下	
(10 <sup>4</sup> /μl)	29	3	3	1	3	25.6%
H B 値	11以上	10.9~9.5	9.4~8.0	7.9~6.0	5.9以下	
(g/dl)	28	6	4	1	0	28.2%

悪心・嘔吐	無	悪心	時に嘔吐	嘔吐 (要治療)	出現率
	15	11	12	1	61.5%
食思不振	無	1/2以上	1/2以下	摂食しない	
	19	14	6	0	51.3%
脱毛	無	軽度	中等度	高度	
	17	19	3	0	56.4%
全身倦怠感	無	軽度	中等度	高度	
	26	17	2	0	33.3%

## 当院におけるグリオーマに対する後療法から維持療法への現況

昭和大学医学部脳神経外科

泉山 仁、北原功雄、池田尚人、阿部琢巳、岩田隆信、松本 清

### 【はじめに】

悪性脳腫瘍の治療は未だに満足のものではない。約10年前と比べて大きく進歩したとは言えない。今回は後療法から維持療法への現況として、前回の第7回ニューロオンコロジーの会で発表した約5年間の症例のその後として追跡検討をしてみた。

### 【対象】

1990年1月より現在までに当院に於て治療した初発グリオーマ44例（GradeⅣ21例、GradeⅢ10例、GradeⅡ13例）を対象にした。

### 【維持療法のプロトコール】

- 1) IFN-β 600万/IU IV or 局注
- 2) ACNU1-2mg/kg IA or IV, 局注

理想的には、IFN-βはIVで、ACNUはIAだが、全身状態及び年齢等を考慮して多少変更した。

### 【結果】

#### GradeⅣ

- |           |            |       |
|-----------|------------|-------|
| 1) + 2) ⇒ | 3例 (14.3%) | 24.3M |
| 1) のみ ⇒   | 4例 (19.0%) | 7.3M  |
| F-IFNのみ ⇒ | 5例 (23.8%) | 17.0M |

#### GradeⅢ

- |           |            |       |
|-----------|------------|-------|
| 1) + 2) ⇒ | 5例 (50.0%) | 29.0M |
| 1) のみ ⇒   | 3例 (30.0%) | 16.3M |

#### GradeⅡ

- |           |            |       |
|-----------|------------|-------|
| 1) + 2) ⇒ | 7例 (53.4%) | 43.0M |
|-----------|------------|-------|

### 【考察及びまとめ】

維持療法での統一性を見出すことは極めて困難であり、腫瘍の残存度、再発の状況、年齢、全身状態等様々なファクターにより全く異なってくる。維持療法を継続し得た症例は当然のごとく生存率は高い。最近では維持療法を全く施行しない症例も増えており、その成績もGradeⅣに関しては決して悪くないという結果が出てきている。前回の抄録集を参照にさせていただきたいが、F-IFNのみの5例は最近の症例で、様々な理由で後療法のみで維持療法を施行しなかったもので、決して悪くない数字がでていいる。F-IFNの有効性と維持療法の難しさを表わした今回の中で最も興味深いデータとなっていると思われる。今後さらに追跡検討を加えていきたい。



千葉大脳神経外科におけるmalignant gliomaの維持療法の実体について

千葉大学医学部脳神経外科 大里克信 山浦 晶

はじめに：悪性グリオーマの維持療法には抗癌剤の有効性や副作用について多くの問題点が指摘されている。抗癌剤の効果が少なく、あるいはその重篤な副作用の結果維持療法を断念せざるをえない等である。しかし維持療法から脱落していく原因はそれらばかりでなく転院等治療体制の不備に求められる症例も少なくない。悪性グリオーマの治療成績を向上させるため維持療法からの脱落原因を検討した。

対象：千葉大脳神経外科にて治療した1984年から1995年までの54例 (glioblastoma 28例、anaplastic astrocytoma 26例) について検討した。組織診断はWHOの診断基準<sup>1)</sup>に則って行った。術後はFig 1 に示すプロトールに従って治療を行った。放射線照射は全脳40Gy、局所20Gyを、50回に分割し、週5回照射している。化学療法は照射開始時にACNU 100mg/m<sup>2</sup>, CDDP 60mg/m<sup>2</sup> 静注し、その後は週の始めにCDDP 60mg/m<sup>2</sup>を静注し初回導入とした。維持療法は4カ月に一度の割りで入院させACNU 100mg/m<sup>2</sup> とCDDP 60mg/m<sup>2</sup> を静注し、2年間施行し続けた。2年の間に計6から7クルの化学療法を行うことになるが、これに満たない症例につきその原因を分析した。

結果：手術後プロトールに則って治療を開始できた症例数をTable 1 に示す。glioblastoma (以下GMと略す。) 23例、anaplastic astrocytoma (以下AAと略す。) 19例、計42例が初回導入を完了した。初回導入を施行しえなかった例は各々5例、7例、計12例存在した。この12例のプロトール不遂行の原因をTable 2 に示す。家族の賛同を得られなかった例が6例(50%)と最も多かった。患者の年齢が高く、化学療法に伴う苦痛を嫌ったものが4例、在宅治療を望んだもの1例、宗教上の理由1例が具体的理由である。次に異種治療を選択した例が4例あったが、これは他施設との協同研究でインターフェロンを用いたものが3例、重粒子照射1例であった。腎機能障害のためCDDPを使えなかった例が1例、術後精神症状が悪化し精神病院へ転院せざるを得なかった例が1例あった。初回導入を完了した42例の治療結果はFig 2 に示すが、1984年から1987年までの全国腫瘍統計<sup>2)</sup>と比較して統計的優位は認めなかった。維持療法の施行状況をFig 3 に示す。初回治療の1クルのみしか施行してないものは25例である。4例は現在1クル施行中あるいは2クルにまでの期間が経過してないものであるが、11例は化学療法の効果がなく死亡に至っている。10例は2クルめの治療に耐えられると判断されたが種々の理由でそれ以上の化学療法を施行しえなかった脱落例である。2クル施行後脱落

したものは2例、3クール後の脱落1、4クール後の脱落は3例に認められた。結局プロトコルを遂行したいと考えても遂行しえなかった脱落例は16例存在した。この16例の脱落原因をTable 3に示す。原因のうち最も多かったのは転院であり10例、63%であった。失見当識や麻痺のため家庭では看護しきれなくなり入院を希望してくるが、大学病院では長期の入院は不可能な場合が多く、やむを得ず他院を紹介し転院となってしまったケースである。腫瘍の急速な増悪が脱落原因となったものが2例ある。プロトコルの抗癌剤が有効でなかったと判断され中止している。骨髄機能の障害からプロトコルを中断した例は2例であった。嘔吐などの副作用を理由に家族が維持療法を望まなかった例は2例であった。

結論：我々の悪性グリオーマの治療成績は決して満足のいくものではない。副作用の発現頻度とその苦痛に比して必ずしも快適な治療予後が約束されてはいないのが現状である。このため患者家族は化学療法から遠ざかる傾向があるといえる。また核家族化の結果、家庭での看護に耐えられない状況が数多く発生し、長期入院型の病院が望まれている。大学病院はいわゆる後方病院を獲得し、綿密な協力のもと悪性グリオーマの治療を行なう必要性が求められている。

#### 参考文献

- 1) K.J.Zulch:Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System.  
World Health Organization,Geneva,1979
- 2) 脳腫瘍全国集計調査報告。Vol.8

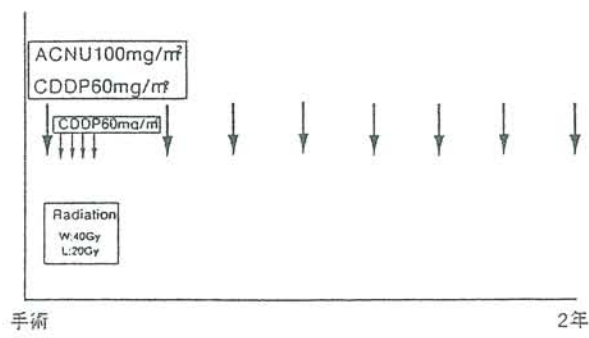


Fig 1 悪性グリオーマに対する千葉大のプロトコール

	症例数	施行例	不施行例
Glioblastoma multiforme	28	23	5
Anaplastic astrocytoma	26	19	7
計	54	42	12

Table 1 プロトコール施行症例数

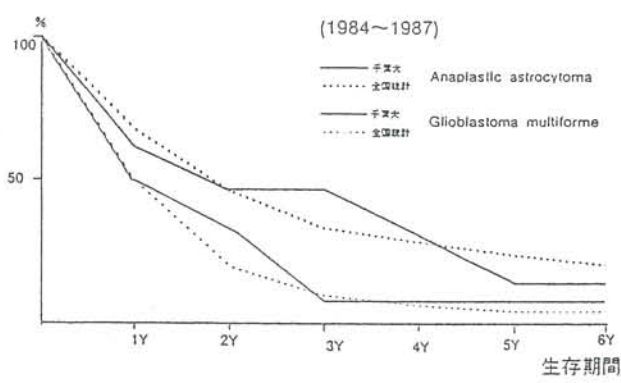


Fig 2 相対生存率の脳腫瘍全国統計との比較

- 1. 家族の不賛同 6 (50%)
- 2. 異種治療選択 4 (33%)
- 3. 腎機能障害 1 (8%)
- 4. 精神症状 1 (8%)

Table 2 プロトコールを不遂行の原因

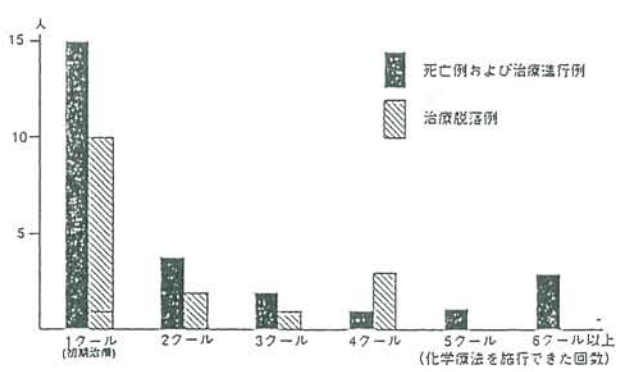


Fig 3 維持療法の施行状況

- 1. 転院 10例 (63%)
- 2. 腫瘍急速増悪 2例 (13%)
- 3. 骨髄機能障害 2例 (13%)
- 4. 家族の希望 2例 (13%)

Table 3 維持療法脱落原因



## 8箇所播種再発病巣にSMARTを行い得たanaplastic astrocytomaの1例

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

永根基雄, 渋谷壮一郎, 小山博史, 野村和弘

再発悪性神経膠腫の治療は依然困難である。初発時或いは前回の再発時に集学的治療が施されている場合が多く、再度これらの治療を施行するには制約があり、更に、治療が無効の場合や、逆に副作用・合併症を来すことで患者のADLの低下を招くことも考えられる。近年、優れた線量分布での照射が可能なLinacを用いたstereotactic radiotherapy (SMART: stereotactic multiple arc radiotherapy)が開発され、脳腫瘍に対する放射線療法に応用されてきた。今回、我々は、再発・播種を繰り返した悪性神経膠腫に対し、8箇所計10回のSMARTを施行し、腫瘍の増殖抑制効果及びADLの維持を得られた症例を経験したので報告する。

【症例】患者は右後頭葉悪性神経膠腫に対し治療されてきた24才女性である。この腫瘍は、13歳の時に初発し、手術及び45Gyの局所放射線照射が施行された。1991年、21歳の時、再発し、同年に計3回摘出術が施行された。LAK局所療法が術後行われたが、再発し、1992年2月、再度5回目の手術が施行された。術後、30Gyの局所γ線外照射及び21.6Gy電子線照射が追加され、総量96.6Gyの放射線照射がなされた。更に、ACNU, VP-16併用化学療法を施行し、MRI上腫瘍は消失し、左同名半盲以外の神経学的異常を認めず退院した。

【SMART】1992年11月に、右側脳室前角に1 cm大の腫瘍再発を認め、48Gy (8 fractions (Fx), 18 days)のSMARTを施行し、PRが得られた。以降、ACNU, VCR, PCZによる併用化学維持療法を施行したが、1993年10月に、右視床(側脳室外側壁)及び右視床下部に腫瘍再発を認め、SMART各42Gy (7 Fx, 15 days)が施行され、視床下部の腫瘍はMRI上消失した。しかし、引き続き3箇所(右側頭葉内側, 右後頭葉, 右小脳半球)に再発巣が出現し、1993年11月より12月に亘り、各々42Gy (7 Fx, 15 days)のSMARTが施行された。しかし、右側頭葉内側部腫瘍は更に増大したため、1994年2月に摘出術(6回目の手術)が施行され、astrocytoma, grade 3と診断された。同腫瘍には殆ど壊死巣が含まれていなかったため、術後同部位に42Gy (7 Fx, 15 days)のSMART追加照射を行い、以降7ヵ月間腫瘍増殖が抑制された。この間、ACNU髄注維持療法を施行したにも拘わらず、1994年5月に左視床及び左海馬に新たな再発巣が出現した。再度SMART(各42Gy, 7 Fx, 15 days)を施行し、増殖抑制効果が認められた。1994年11月、視力・視野障害、記憶・記銘力障害、生理不順をきたし、右視床下部腫瘍の再発及び視神経への進展が認められた。同部にSMART(2回目, 総計10回目)30Gy (15 Fx, 22 days)が施行され、神経学的改善は認められなかったものの、腫瘍は軽度縮小したため、自宅退院し外来通院中である。

【治療結果】異時性及び多部位性に再発をきたした本症例の再発悪性神経膠腫に対して、今回、8病巣・計10回にわたりSMARTを用いた放射線治療を行った。いずれの照射においても、急性脳障害や嘔吐・脱毛等の副作用は認められなかった。殆どの腫瘍に対し、一回線量6Gy, 7回分割の計42Gyを15日間で照射した。腫瘍径は0.5~2.2cm, 平均



1.25cm, 80%の線量分布を示す照射野は $1.5 \times 1.5 \sim 2.5 \times 2.5 \text{cm}^2$ で, 平均 $1.75 \times 1.75 \text{cm}^2$ であった。腫瘍の縮小効果は30% (3/10)でみられ, 計80% (8/10)の腫瘍で6ヶ月以上の腫瘍増殖抑制効果が認められた。残る20% (2/10)の腫瘍では, SMART後も腫瘍増大がみられた。67% (6/9)で, 最終的に病巣の拡大が認められ, 右側頭葉内側腫瘍では再手術を必要とした。再増大に至る期間は1~20ヶ月, 平均7ヶ月であった。37.5% (3/8)の腫瘍でSMART後のMRIにて不規則な造影効果が出現し, 放射線壊死の可能性も示唆された。

【考察】コバルト60を用いたガンマナイフによる定位放射線療法は, 極めて限局した領域に大量の放射線を単回照射することで, AVM等の脳血管病変や聴神経腫瘍等の良性脳腫瘍の治療に使用されてきた。悪性脳腫瘍の放射線治療に際しては, 周辺の正常脳に対する放射線障害と腫瘍細胞の放射線生物学的特徴を考慮して, 単回照射より多数回の分割照射が有利とされている。我々は, 熱可塑性樹脂を利用した非侵襲的な頭部固定枠を使用することで, 高精度の再現性をもった分割照射可能とし, 悪性脳腫瘍の治療に応用してきた。本症例では, 既に幾度も再発を繰り返し, 多数回の手術, 放射線照射, 化学療法及び免疫療法が施行されてきており, 深在性のもも含めた今回の一連の多部位にわたる再発病巣に対しては, 非侵襲的で限局した病巣のみを照準としたSMARTがよい適応と考えられた。8病巣, 計10回に及ぶSMARTにより, 80%の病巣にて6ヶ月以上の腫瘍増殖抑制効果が得られ, その結果, SMART開始時より2年間にわたり, 本患者のADLを比較的短期間の入院期間で維持することが可能であった。即ち, 比較的限局した深在性, 或いはeloquent areaの悪性脳腫瘍, 特に放射線療法を含む既治療がなされている再発腫瘍に対して, 本療法の有用性が示唆されたと考えられる。

一方, 今回の一連のSMARTにより, 一部放射線壊死が遅発性に惹起された可能性が考えられる。既照射の部位にSMARTを追加する場合や, 腫瘍への致死効果を期待する場合, 腫瘍自体は壊死に陥ることが予想され, 周囲の正常脳へ壊死の影響が波及する可能性は否定できない。本症例においても, 神経学的異常所見は呈さなかったものの, 37.5%の病巣にて放射線壊死を疑わせるMRI所見が認められた。今後, このような影響を最小限とするよう, 最も適切な照射計画 (一回線量, 分割回数, 総線量, 照射範囲等) を検討していくことで, 再発悪性神経膠腫の治療におけるSMARTの有用性がより一層向上することが期待される。



# Active immunotherapy のための動物モデルの開発

日本医科大学脳神経外科

足立好司、高橋弘、中沢省三

## 1、はじめに

悪性腫瘍術後の維持療法は、理論的には大別して、残存腫瘍の増大抑制に対するものと、腫瘍の再発防止に対するものとの2つが考えられる。現在のところ、前者の残存腫瘍に対する維持療法に関して、主に研究・臨床応用が進められ、irradiation, chemotherapy, passive immunotherapy などにより、脳腫瘍の分野でもある程度の治療成績の向上がみられてきている。しかし同時に、これだけでは治癒に至らない症例が大部分であり、これらの治療法のみでは限界があることもまた周知の事実である。後者の腫瘍の再発防止は、将来的には腫瘍発生に予防 prophylaxis の可能性にもつながる重要な部分であり、発展に期待が持たれている。Gene therapy や active immunotherapy などが有力な治療法と考えられているが、今のところ臨床応用にはかなりの距離がある。この中で、gene therapy はまだ研究の端緒にすぎたばかりであり、また制約も多いと予想されるが、active immunotherapy に関しては、既に感染症領域で多くの知見が集積されており、今後の発展が期待できると思われる。実際の active immunization には、ワクチン療法として Table 1 のものが基礎実験で有望と考えられているが、ヒトのシステムで実験可能な動物モデルは、今のところ適当なものがないために、臨床的にはまだ実施できない状態である。そこで、今回我々は、免疫不全動物である SCID マウスに glioma 患者末梢血より分離したリンパ球を移入することにより SCID-hu マウスを確立し、ここへ autologous brain tumor を移植して、ヒト担癌状態に相当する動物モデルを作製する実験を行った。

Table 1

### Active immunotherapy candidates —vaccination

- 1) altered tumor tissue
- 2) tumor specific surface antigen
- 3) anti-idiotypic antibody
- 4) tumor associated peptide

## 2、材料及び方法

### 1) 動物

SCID マウスはアメリカ Wistar Institute にて germ free condition で継代培養されているものを使用した。この中で特に、生後2週齢時の採血で、ELISA法にて0.1 µg/dl以下の低マウス IgM動物のみを用いた。

### 2) モデル作製法

ヒト末梢血リンパ球(PBL)は Ficoll-Hypaque gradient separation にて全血より収集し、5% fetal calf serum 加 RPMI-1640 培地に  $5 \times 10^7$ /ml の濃度で浮遊させた。無菌的に SCID マウス腹腔内にこのヒト PBL を投与した。投与前及び投与後 2, 4, 6, 8 週で静脈採血した。PBL donor は、ステロイド及び化学療法剤の使用歴のない astrocytoma grade 3 の術後患者及び正常 volunteer である (何れも Epstein-Barr virus (EBV) 抗体価陽性)。

### 3) 破傷風トキソイド免疫法

破傷風トキソイド (100 µg) を complete Freund adjuvant に混じ、背部皮下数カ所に投与した。投与前及び投与後 1, 2, 3 週に静脈採血し、RIA法にて抗体価を測定した。

### 4) 脳腫瘍移植法

脳腫瘍株は  $1 \times 10^7$ /ml で PBS に浮遊させ、これを 25G 針でマウス後頸部皮下に 1ml 接種した。用いた腫瘍株は U87MG, U373MG, A1207, F39 の 4 種であり、いずれも high grade astrocytoma line である。

### 5) アッセイ

a) ELISA : 免疫グロブリン測定に使用。96-well plate (Dynatech Laboratories, Inc., Chantilly, VA)



を使用した。Target には anti-human IgG/IgM を、sample には normal human IgG/IgM 及び serum dilution を 50 $\mu$ l、indicator には POD-anti-human IgG/IgM を 50 $\mu$ l 用いアッセイした（抗体は何れも Organon Teknika Corp., West Chester, PA 製）。

b) RIA：破傷風抗体価測定に使用。Plate は上記と同様。Target には  $10^{-2}$  (0.1LfU/ml) の tetanus toxoid を、sample には standard human anti-tetanus immunoglobulin 及び serum dilution を 50 $\mu$ l、indicator には 300kcpm の  $^{125}$ I-anti-human IgG を 50 $\mu$ l 用いアッセイした。（Organon Teknika Corp. 製）

c) FACS：リンパ球 subset 検索に使用。浮遊細胞に FITC-CD5 (anti-Leu-1) 及び FITC-CD20 (B1-FITC) を incubate し、cytofluorograph (Ortho Diagnostics, Raritan, NJ) で測定した。Anti-Leu-1 (CD5) は Becton Dickinson Immunocytometry Systems, Mountain View, CA 製、B1-FITC (CD20) は Coulter Immunology, Hialeah, FL 製。

### 3、結果

脳腫瘍患者PBLを  $1-4 \times 10^7$  個用いた実験では、PBL移入後2から8週で最高百数十  $\mu$ g/ml の IgG 及び IgM が確認された (Fig. 1)。マウスのうち特に高レベルのヒト免疫グロブリン濃度を示すものは、PBL移入後約8から10週で腹腔内に human B cell lymphoma を形成し、著しい羸瘵を示したため、ここで euthanize した。更に、SCIDマウスに予め放射線照射を 200rad 行った後に、正常ヒトPBLを  $5 \times 10^7$  個移入すると、更に高い濃度のヒト免疫グロブリンが検出され、ヒトIgGで最高4.5mg/ml、IgMで0.21mg/mlの産生がみられた (Fig. 2)。SCID-huマウスでの末梢血リンパ球の subset はFACSで見ると、CD20陽性のヒトB細胞、CD5陽性のヒトT細胞共検出され、両者の比はB細胞優位を示した (Fig. 3)。末梢血中のヒトIgG、IgMが高値であったマウスを選んで、破傷風トキソイドに対する抗体価を経時的に観察したところ、Fig. 4 のような二次応答が観察された。

脳腫瘍株をSCIDマウス及び nude マウスの皮下に移植する試みでは、4種の脳腫瘍細胞株何れも、移植後3週の段階で高率に生着・増殖がみられた (Fig. 5)。これは2カ月以上にわたり、徐々に成長をみせた。SCIDマウスでの移植の成功率は nude マウスと同様に高率であると思われた。

### 4、考察

SCIDマウスはC.B-17マウスをバックグラウンドとする免疫不全 mutant であり、T cell 系、B cell 系共に成熟せず、V(D)J

recombination の障害と考えられている<sup>1)</sup>。遺伝子は第16染色体上に乗っていることが判明しており、lymphoid stem cell での異常が想像されている<sup>2)</sup> (Table 2)。このマウスは種々の移植片を拒絶しないことより、いくつかの試みが行われて

Table 2

SCID mouse = severe combined immune deficiency

- 1) linked to chromosome 16
- 2) defective V(D)J recombinase system
- 3) serum immunoglobulin <0.2  $\mu$ g/ml
- 4) immature T cell (abnormal TCR)

きている。中でも注目に値するのは、このマウスにヒト免疫担当細胞を移植する実験であり、当初は胎児肝臓や胸腺によるSCID-huマウスの作製であった<sup>3)</sup>が、その後、末梢血リ

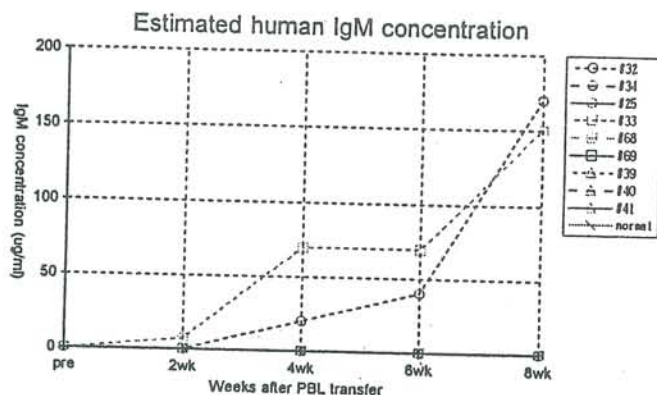
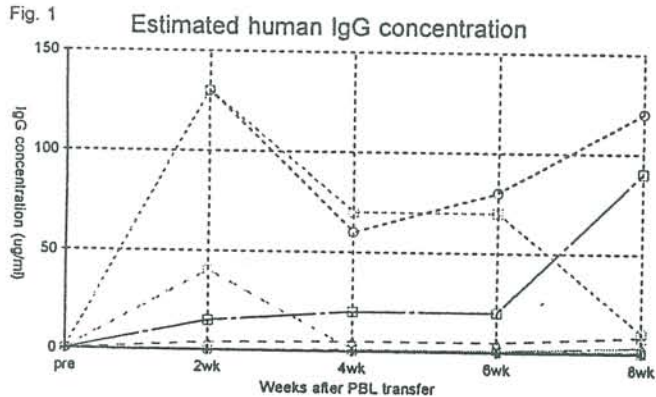
Table 3

Leaky phenomenon (SCID Ig<sup>+</sup>)

- 1) low frequency of productive Ig gene & TCR gene
- 2) 60% of the leaky mice expressed IgM only
- 3) leaky mice for B cells may also be leaky for T cells
- 4) generation of leaky T cells from precursors with normal VDJ recombinase activity
- 5) increases with age
- 6) tends to occur at a non-germfree environment

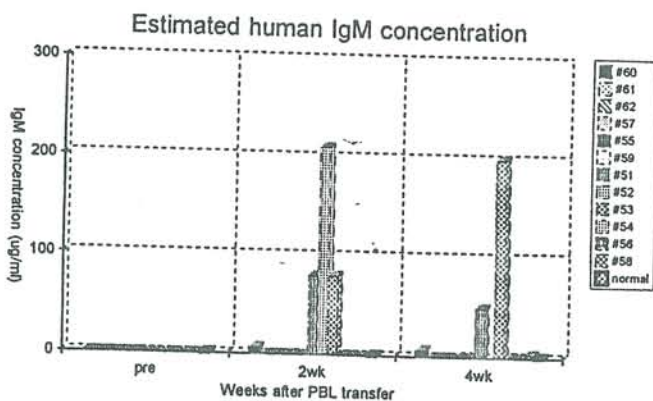
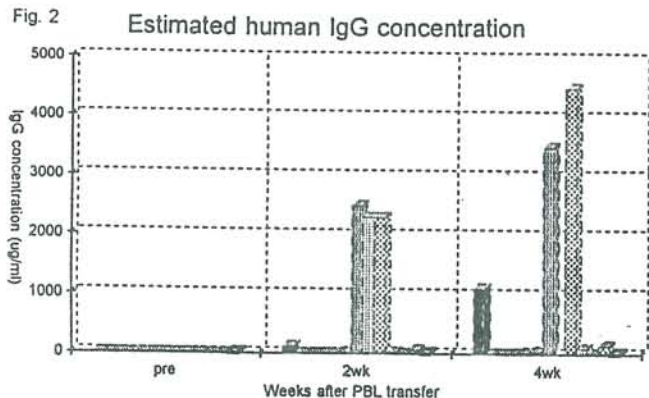
ンパ球の移入によってもSCID-huマウス確立に成功する報告がなされている<sup>4)</sup>。末梢血に僅かに含まれるが、形態学的に成熟リンパ球と区別できない lymphoid-restricted stem cell による reconstitution によるものと考えられている。SCIDマウスには leaky phenotype という免疫グロブ

Fig. 1



#32,34,25: pt #1,  $1 \times 10^7$ ; #33,68,69: pt #1,  $4 \times 10^7$ ; #39,40,41: pt #2,  $1 \times 10^7$

Fig. 2



#60,61,62: 0 rad,  $5 \times 10^7$ ; #57,55,59: 0 rad,  $1 \times 10^7$ ; #51,52,53: 200 rad,  $5 \times 10^7$ ; #54,56,58: 200 rad,  $1 \times 10^7$



Fig. 3

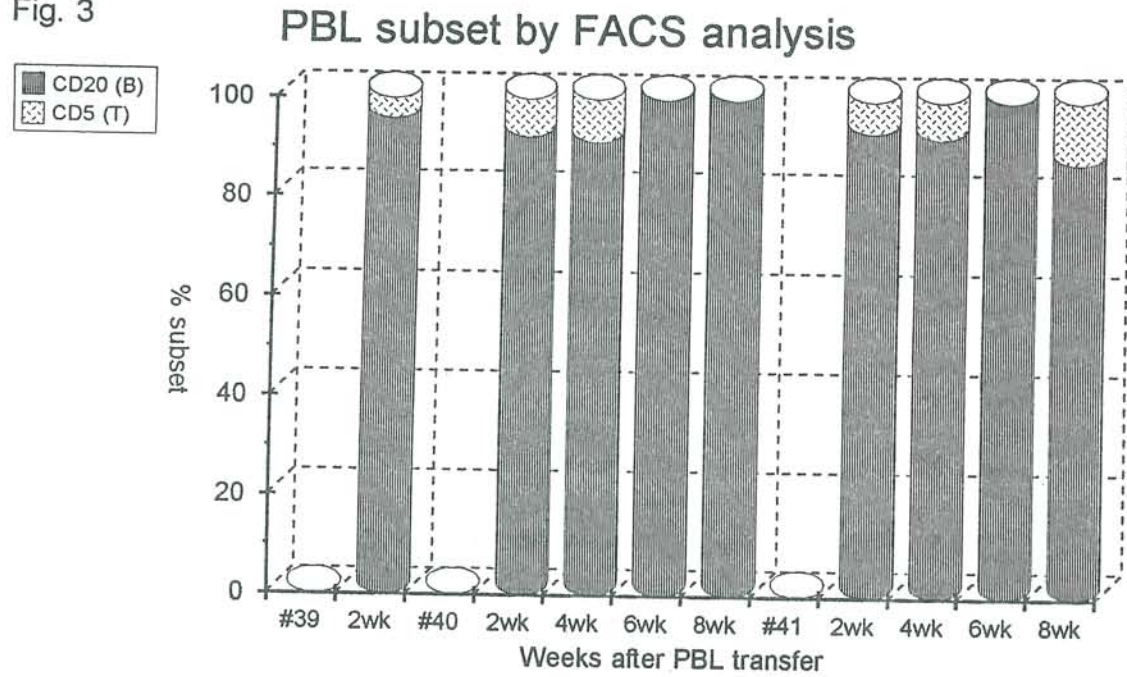


Fig. 4

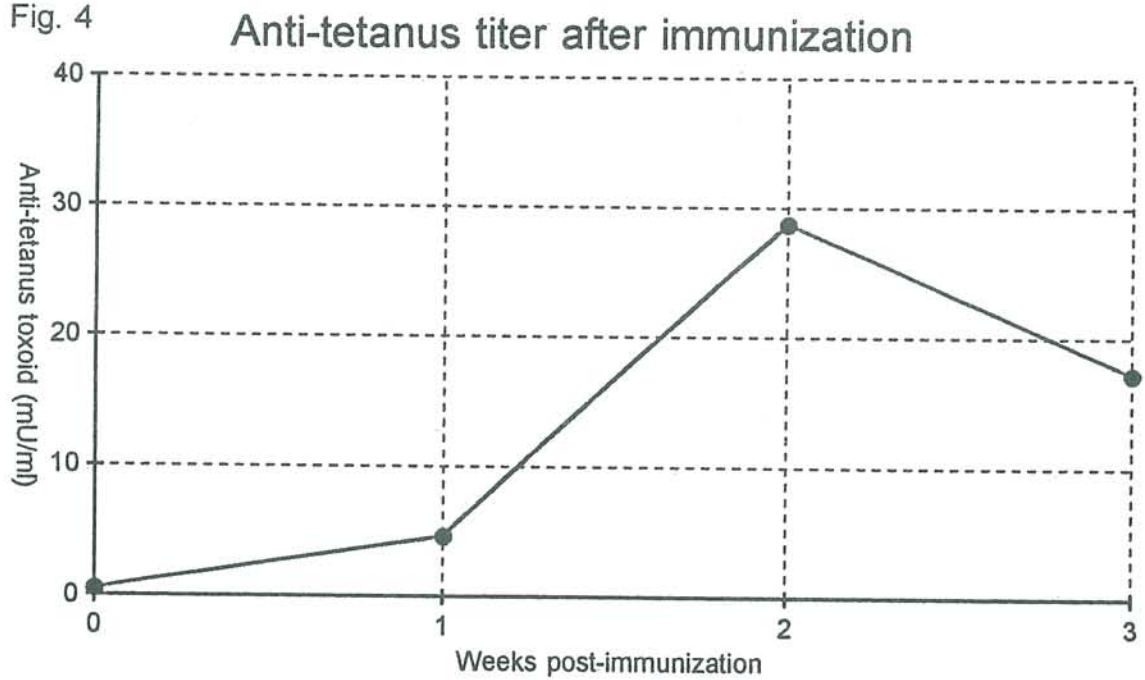


Fig. 5

Subcutaneous growth of human gliomas

cell line	SCID # grow	nude # grow
A1207	2/2	7/8
F39	2/2	5/5
U87MG	3/3	9/9
U373MG	2/2	7/9



リンやT細胞出現を見る場合があり<sup>5)</sup> (Table 3)、leaky mice は移植細胞の生着・増殖率が悪いので、これを排除するために低マウスIgMの個体のみを実験に供した。我々の場合は、assay の detection level (background level) の約3倍の0.1 $\mu$ g/dlを一応の基準値とした。

今回の実験では脳腫瘍患者PBLによっても Mosier ら<sup>4)</sup>と同様のSCID-huマウスを作成することが可能であった。マウス末梢血中に、ヒト免疫グロブリン(IgG,IgM)及びヒトリンパ球(CD20陽性細胞、CD5陽性細胞)が確認された。しかも、このリンパ球は破傷風トキソイドに対する良好な二次応答を示しており、移入後も functional であると推察された。今回の実験でも実施したように、比較的投与が容易である腹腔内投与法が静脈内投与よりも優れているとされており<sup>6)</sup>、我々も同様に良好な成績が得られた。また、検出された免疫グロブリン濃度は、最高値を示したものでは、ほぼヒト血清中の濃度に匹敵している。しかし、この濃度を得るために今回移入したPBLの量は比較的多い。回収率を加味すると、ヒト末梢血1mlから得られるPBLは1-3 $\times 10^6$ 個であるので、十分な量のPBLを得るために、末梢血を比較的多量に必要とするのが、担癌患者を対象とする場合、問題となる可能性がある。必要採血量を減らす一つの解決策は、今回の実験でも用いたように、irradiation を sublethally に併用する試み<sup>7)</sup>で、種々の dose を検討する余地があると考えられる。Irradiation の効果は、SCIDマウスに比較的高くみられるNK活性<sup>8)</sup>を抑制することにあると考えられている。同様にNK活性を抑制する目的で estrogen の使用も検討中である。今回の実験によればヒト免疫系の確立はPBL移入後2から8週でみられており、短期間の実験であれば十分な期間といえよう。しかし、これ以上の長期間にわたる実験系が必要な場合には、別に検討が必要である。今回用いたヒトPBLの donor は、何れもEBV抗体価が高く、いくつかのSCIDマウス腹腔内に B cell lymphoma を作ったが、これを避けるためには、PBL donor をEBV抗体価陰性の症例に限るか、EBV陽性例の場合には移入するPBL数を減らすなどの考慮が必要と考えられた。更に、SCID-huマウス中のヒトリンパ球は subset でみると、ヒト末梢血とは異なり、B/T細胞比はB細胞優位を示している。この理由はEBV感染と関係する可能性があるが、詳細は不明であり、今後の検討を要する部分である。SCID-huマウスを active immunotherapy の動物モデルとして用いる場合には、ConAやPHAなどの T cell mitogen の使用を考慮に入れる必要があるかもしれないと考えている。

SCIDマウス皮下に高い確率で脳腫瘍株の生着・増殖を確認でき、SCID-huマウスを作成しても腫瘍細胞の移植ができる可能性が高いと思われた。我々の nude mouse での経験では、悪性脳腫瘍株化細胞はマウスでの生着が比較的良好で、(特に悪性度の高いものでは)細胞株でなく腫瘍組織を用いた場合でもほぼ全例に移植可能であり、SCIDマウスの場合でも同様のことが期待できよう。今回の実験では、後頸部皮下に接種したが、現在、脳内移植の orthotopic model の開発も進行中である。

以上を総合すると、autologous なリンパ球移入と腫瘍移植により、SCIDマウスにミニチュア担癌患者を作製できると思われる。この model により active immunotherapy の臨床応用への道が開けてくるものと期待される。

## 文献

- 1) Bosma GC, Custer RP, Bosma MJ: Nature 301: 527-530, 1983
- 2) Bosma GC, Davison MT, Ruetsch NR, et al.: Immunogenetics 29: 54-57, 1989
- 3) McCune, J M, Namikawa R, Kaneshima H, et al.: Science 241: 1632-1639, 1988
- 4) Mosier DE, Gulizia RJ, Baird SM, et al.: Nature 335: 256-259, 1988
- 5) Bosma GC, Fried M, Custer RP, et al.: J Exp Med 167: 1016-1033, 1988
- 6) Dorshkind K, Phillips RA: J Immunol 131: 2240-2245, 1983
- 7) Fulop GM, Phillips RA: J Immunol 136: 4438-4443, 1986
- 8) Tutt MM, Schuler W, Kuziel WA, et al.: J Immunol 138: 2338-2344, 1987



## ニューロ・オンコロジーの会（第1回～第7回）

第1回	開催日	H3. 4. 13（土）
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療（熊本大脳神経外科・生塩之敬）
	特別講演	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・口野嘉幸）
第2回	開催日	H3. 12. 14（土）
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断－脳放射線壊死との鑑別に於いて－ （筑波大脳神経外科・吉井与志彦）
	特別講演	癌化学療法の進歩－基礎から臨床（国立がんセンター・西條長宏）
第3回	開催日	H4. 4. 11（土）
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する $\beta$ -Interferon療法（獨協医大脳神経外科・永井政勝）
	教育講演	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・橋本嘉幸）
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況（名古屋大脳神経外科・吉田純）
第4回	開催日	H4. 12. 12（土）
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery （国立がんセンター放射線治療部・秋根康之）
	特別講演	悪性髄膜腫瘍（九州大脳神経外科・福井仁士）
第5回	開催日	H5. 4. 10（土）
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子（国立がんセンター生物部長・横田 純）
第6回	開催日	H5. 12. 11（土）
	世話人	群馬大脳神経外科・田村勝
	テーマ	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理（群馬大第一病理・中里洋一）
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法（東京女子医大血液内科・押味和夫）
第7回	開催日	H6. 4. 9（土）
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院・脳神経外科 長島 正
	テーマ	悪性グリオーマの治療
	教育講演	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 口野嘉幸）
	教育講演	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）

# ニューロ・オンコロジーの会会則

(Neuro-Oncology Conference)

## 第一章 総則

- 第1条 本会は、ニューロ・オンコロジーの会 (Neuro-Oncology Conference) と称する。  
第2条 本会は、事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

## 第二章 目的および事業

- 第3条 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。  
第4条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。  
(1) 研究会の開催  
(2) 研究会発表記録等の出版、発行  
(3) 関連学術団体との連絡及び協力  
(4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

## 第三章 会員及び幹事

- 第5条 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師及び医療従事者とする。  
第6条 会員の中から数人の幹事を置き、本会の運営を行う。また、原則として幹事が各回の世話人となる。  
第7条 幹事の中から若干名の庶務幹事を置く。  
第8条 幹事会は随時開催される。

## 第四章 研究会の開催

- 第9条 年2会の開催とし4月、12月の土曜日の午後行う。  
第10条 会場は原則として日本化薬（株）会議室とする。  
第11条 研究会は以下の内容にて行う  
(1) 症例検討として各回毎”テーマ”を決めて討論する。  
(2) 教育講演または特別講演  
第12条 研究会を開催するにあたり会費を徴収する。

## 第五章 細則

- 第13条 本会は日本化薬株式会社との共催とする。  
第14条 本会の運営費は会員からの会費と共催者からの分担運営金をもって、これにあてる。  
第15条 本会は日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会で5点が認められている。  
第16条 本会則を変更する場合には、幹事会の議決を経て、会員に報告される。

幹事：久保 長生 (東京女子医科大学)  
高橋 弘 (日本医科大学)  
田村 勝 (群馬大学)  
長島 正 (帝京大学)  
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 (埼玉医科大学)  
宮上 光祐 (日本大学)  
(五十音順)

### ニューロ・オンコロジーの会事務局

庶務幹事 久保長生  
〒162 東京都新宿区河田町8-1  
東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内  
TEL 03-3353-8111  
FAX 03-5269-7438



### 編 集 後 記

第八回ニューロ・オンコロジーの会の講演集ができましたのでお届けいたします。第八回は悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法を主題として開催いたしました。多数の演題が発表され有意義な討論がなされました。脳腫瘍の診断と治療は脳神経外科では重要な日常診療および研究における大きな課題です。本会の抄録集も今回から充実させたいと考え機関誌のように変えて見ました。また、会則を一部変えさせていただきまして日本化薬株式会社との共催となりましたのでご了承ください。本会の運営などいろいろと不備が御座います。皆様の忌憚ないご意見をお待ち致しております。国際標準逐次刊行物登録も致しました。第九回は順天堂大学脳神経外科新田泰三先生のお世話で平成7年4月15日(土)に“悪性グリオーマの手術に関する問題点”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)

### NEURO-ONCOLOGY

(Vol. 4, No. 2, 1994)

1995年3月20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