

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1995. vol 5. No 2

主題

“悪性グリオーマ”

“グリオーマの治療評価診断と治療法の選択”

第10回 ニューロ・オンコロジーの会 (1995,12)

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1995. vol 5. No 2

主題

“悪性グリオーマ”

“グリオーマの治療評価診断と治療法の選択”

第10回 ニューロ・オンコロジーの会 (1995,12)

第10回ニューロ・オンコロジーの会

第10回世話人：筑波大学
脳神経外科 吉井 與志彦
TEL 0298-53-3157
FAX 0298-53-3214

1. 日時：平成7年12月9日（土） 14:00～19:10
2. 場所：日本化薬（株）東京支社会議室
住所：東京都豊島区高田2-17-22 目白中野ビル5階
TEL：03-5955-1800
3. プログラム
 1. 一般演題 悪性グリオーマ（発表6分、討論3分） 14:00～15:48
座長 筑波大学 坪井康次
 - 1) ヒトグリオーマ再発に伴う ^{201}Tl -SPECT と腫瘍血管の変化
群馬大学脳神経外科 坐間 朗、今井英明、狩野友昭、栗原秀行、小野伸夫、柴崎 尚、田村 勝
 - 2) 脳腫瘍の抗VEGF抗体による免疫組織染色
埼玉医科大学附属病院脳神経外科 長島律子、西川 亮、杉山 聡、松谷雅生
 - 3) グリオーマにおける NCAM(neural cell adhesion molecule) の発現
—その意義と悪性度の指標としての有用性—
慶應義塾大学脳神経外科 佐々木 光、吉田一成、稲葉 真、若本寛起、上口裕之、各務 宏、
星 道生、大谷光弘、戸谷重雄
 - 4) 比較的境界明瞭であった glioblastoma 症例の臨床病理学的検討
豊橋市民病院脳神経外科 加納道久、岡村和彦、渡辺正男、井上憲夫、大野貴也、三井勇喜、
若林健一
 - 5) 全身転移を来たした anaplastic oligo-astrocytoma の2例
国立がんセンター中央病院 稲生 靖、渋井壮一郎、野村和弘
 - 6) DDSを用いて局所療法をおこなった膠芽腫の長期生存例の検討 —症例報告—
東京女子医科大学脳神経外科 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、嶋田幸恵、平沢研一、高倉公朋
 - 7) 当院における悪性グリオーマの予後不良例を振り返って
昭和大学脳神経外科 泉山 仁、池田尚人、岩田隆信、松本 清
 - 8) 悪性グリオーマに対する Induction radiotherapy (video)
国立国際医療センター脳神経外科 羽井佐 利彦、原 徹男、篠浦伸禎、近藤達也
 - 9) 悪性グリオーマの放射線治療 —照射法別の治療成績の解析—
日本大学医学部放射線科 田中良明、河守次郎、齋藤 勉
都立駒込病院放射線科 唐澤克之、古平 毅
 - 10) Mannitol による blood brain barrier(BBB)disruption を併用した超選択的抗癌剤
動注療法：血中薬物動態の解析
関西医科大学脳神経外科 土田高宏、坂井信幸、須山武裕、今堀 巧、小田恭弘、河本圭司
 - 11) グリオーマ手術標本における各種薬剤耐性関連遺伝子発現の検討
自治医科大学脳神経外科 五味 玲、篠田宗次、横田英典、増沢紀男
 - 12) Malignant glioma へ進展した astrocytoma の臨床的検討
東京医科大学脳神経外科 鈴木信宏、秋元治朗、原岡 襄、伊東 洋

II. 教育講演 15:50~16:35

座長 筑波大学 能勢忠男

「TI-201 SPECT による腫瘍診断 –脳腫瘍への応用を含めて–」
金沢大学 核医学科 利波 紀久 先生

【休憩】（15分） –軽食をご用意しております–

III. シンポジウム：グリオーマの治療評価診断と治療法の選択 16:50~18:20

（発表6分、討論4分）

座長 筑波大学 吉井與志彦

1) グリオーマ再発時の当院における治療法とその結果について

千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信、牛久保 修、難波宏樹、末吉完爾
千葉大学脳神経外科 岩立康男

2) 悪性グリオーマの治療評価診断とその後の経過 –自験例からの考察–

杏林大学脳神経外科 前田達浩、伊東聡行、猿田一彦、中村正直、塩川芳昭、斎藤 勇

3) 悪性グリオーマの CI grading system による治療評価診断と ACNU/Cisplatin
動注化学療法

横浜市立大学医学部脳神経外科 菅野 洋、鈴木範行、山本勇夫

4) TI-201, HMPAO SPECT を用いた再発脳腫瘍と放射線脳壊死の評価

日本大学脳神経外科 宮上光祐、加納恒男、渋谷 肇、前島貞裕、中村三郎
杏雲堂病院放射線科 関谷 透

5) ²⁰¹Tl SPECT によるグリオーマ鑑別診断と治療効果の判定

都立駒込病院脳神経外科 中村 治、山田良治、岡本幸一郎、中村博彦、設楽信行
放射線科 小須田 茂、鈴木謙三

6) 悪性グリオーマ治療における Dual-isotope SPECT の有用性

日本医科大学脳神経外科 高橋 弘、金谷幸一、寺本 明

7) 201-Tl SPECT による悪性神経膠腫の放射線照射効果判定

東邦大学附属大森病院脳神経外科 串田 剛、柴田家門、周郷延雄、黒木貴夫、寺尾榮夫

8) 悪性神経膠腫再発時に於ける核医学検査の意義

筑波大学脳神経外科 土田幸広、坪井康次、吉井與志彦、柴田 靖、山本哲哉、能勢忠男

9) 悪性グリオーマの治療評価 –循環代謝の観点から–

秋田大学脳神経外科 峯浦一喜

【休憩】（5分）

IV. 教育講演 18:25~19:10

座長 筑波大学 吉井與志彦

「DNA修復と神経系」

放射線医学総合研究所 科学研究官 佐藤 弘毅 先生

はじめに	世話人 筑波大学 吉井 與志彦	1
I. 一般演題	悪性グリオーマ	
ヒトグリオーマ再発に伴う ²⁰¹ Tl-SPECT及び腫瘍血管の増殖能と超微構造の変化	群馬大学 坐間 朗ほか	2
脳腫瘍におけるVascular endothelial growth factorの発現について	埼玉医科大学 長島律子ほか	8
グリオーマにおけるNCAM(neural cell adhesion molecule)の発現 —その意義と悪性度の指標としての有用性—	慶應義塾大学医学部 佐々木 光ほか	10
Clinico-pathological study of a circumscribed glioblastoma	Toyohashi City Hospital Michihisa Kano et al	17
全身転移を来したanaplastic oligo-astrocytomaの2例	国立がんセンター中央病院 稲生 靖ほか	27
DDSを用いて局所療法を行った膠芽腫の長期生存例の検討	東京女子医科大学脳神経センター 久保長生ほか	29
当院におけるGlioblastomaの予後不良例を振り返って	昭和大学 泉山 仁ほか	34
悪性グリオーマに対するInduction radiotherapy (video)	国立国際医療センター 羽井佐 利彦ほか	37
悪性グリオーマの放射線治療 —照射法別の治療成績の解析—	日本大学医学部 田中良明ほか	38
マンニトールによるblood brain barrier disruptionを併用した 超選択的抗癌剤動注療法 —血中薬物動態の解析—	関西医科大学 土田高宏ほか	42
グリオーマ手術標本における薬剤耐性関連遺伝子発現の検討	自治医科大学 五味 玲ほか	48
Malignant Gliomaへ進展したAstrocytomaの臨床的検討	東京医科大学 鈴木信宏ほか	52
II. シンポジウム	グリオーマの治療評価診断と治療法の選択	
悪性グリオーマに対する当院における治療法とその成績	千葉県がんセンター 大里克信ほか	55
悪性グリオーマに対する治療評価診断とその後の経過 —自験例からの考察—	杏林大学 前田達浩ほか	61
悪性グリオーマのCI grading systemによる治療評価診断とACNU/Cisplatin動注化学療法	横浜市立大学医学部 菅野 洋ほか	63
Tl-201, HMPAO SPECTを用いた再発脳腫瘍と放射線脳壊死の評価	日本大学 宮上光祐ほか	67
グリオーマ鑑別診断、治療評価における ²⁰¹ Thallium 脳SPECTの有用性	都立駒込病院 中村 治ほか	73
悪性グリオーマ治療におけるdual-isotope SPECTの有用性	日本医科大学 高橋 弘ほか	74
²⁰¹ Tl-SPECT による悪性神経膠腫の放射線治療効果判定	東邦大学大森病院 串田 剛ほか	81
悪性神経膠腫再発時における核医学検査の意義	筑波大学臨床医学系 土田幸広ほか	89
PET EVALUATION OF THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIOMAS	Akita University Hospital Katsuyoshi Mineura, M. D.	92
III. 教育講演		
DNA修復と神経系	放射線医学総合研究所 佐藤弘毅	98

はじめに

ニューロオンコロジーの会も10回目を迎えました。また今回から会場も目白に変わり、広く、ゆったりしたスペースの中で、発表、討論が出来る雰囲気となりました。今回は、一般演題、シンポジウム、教育講演の形式にさせていただきました。

現在なお難治性脳腫瘍であるグリオーマを、日常診療の中でどのような治療計画のもとに置くべきか、まだコンセンサスがないと感じておりました。そんな理由もあって、heterogeneity、治療感受性、画像診断をkey wordに、シンポジウムに「グリオーマの治療評価診断と治療法の選択」、一般演題に「悪性グリオーマ」を企画いたしました。

計21演題のご応募をいただきました。当方の不手際で率直かつ納得いくまでの十分な討論の時間がとれず申し訳なく思っております。遠路お忙しい中を本会にご参加いただいた各先生方はじめ、参会の先生方には心より感謝いたします。

教育講演(I)の金沢大学核医学科 利波 紀久教授の「TI-201 SPECTによる腫瘍診断—脳腫瘍への応用を含めて—」のご講演は、我々に201TI-SPECTの脳腫瘍診断の有用性を認識させていただきました。参加者の先生方は、本会の発表、討論も踏まえて201TI-SPECTの臨床への活用を再確認されたのではないかと感じました。また新たな方向としてのMIBI-SPECTの応用も興味あるお話でした。

教育講演(II)の放射線医学総合研究所科学研究官 佐藤 弘毅先生の「DNA修復と神経系」のご講演は、生物系には色々なDNA修復機構が存在していること、人の神経変性疾患はニューロンのこの修復欠損が関与していること、修復欠損が腫瘍発生にも関係していること等を話されました。グリオーマも修復欠損で発生した腫瘍なら、治療抵抗性の因子とDNA修復系とをどう捉えていくべきか、興味深く感じました。

佐藤、利波両先生にはお忙しい中、誠にありがとうございました。この紙面を借りてあらためて心から御礼申し上げます。

近年anaplastic gliomaの延命率の改善に比べ、glioblastoma multiformeのそれが改善していない事が指摘されてきております。ターゲットはglioblastoma multiformeの治療に移りつつある様相です。会員の先生方の更なるご努力、アイデアが期待されているように感じます。今回の企画が少しでも会員の先生方の日常診療にお役に立てば幸いに存じます。

最後に本会の運営にご協力いただいた諸先生、関係各位に感謝いたします。

平成8年2月29日

第10回 世話人 吉井 與志彦 (筑波大学 脳神経外科)

ヒトグリオーマ再発に伴う²⁰¹Tl-SPECT 及び腫瘍血管の増殖能と超微構造の変化

²⁰¹Tl-SPECT and tumor vessels of primary and recurrent human gliomas

坐間 朗、柴崎 尚、狩野 友昭、今井 英明、栗原 秀行、小野 伸夫、
田村 勝、大江 千廣
群馬大学脳神経外科

【はじめに】 ヒトグリオーマ初発摘出時から再発摘出時に至る経過で認められたthallium-201 chloride single photon emission computed tomography(²⁰¹Tl-SPECT)及び腫瘍血管の増殖能と超微構造の変化を報告する。

【対象と方法】 初発時及び再発時に²⁰¹Tl-SPECTの腫瘍部のuptakeと健側対応部との比(対健側uptake)を含む画像診断と、摘出標本の光顕100倍視野平均血管数とendothelial proliferationの有無を調べ、bromodeoxyuridine(BrdU) labeling index(%表示)を腫瘍細胞と腫瘍血管内皮細胞で求め、更に腫瘍血管の透過電顕像を検討した(Table 1)。

Table 1. Methods and check points

Preoperative imagings
²⁰¹ Tl-SPECT (tumor uptake / corresponding opposite brain uptake(%))
Histology
Number of tumor vessels
Endothelial proliferation
Bromodeoxyuridine(BrdU) labeling index(%)
Tumor cells
Endothelial cells
Fine structures of endothelial cells of the tumor vessels
Endothelial width
Surface infolding
Pinocytotic vesicle
Fenestration
Junction
Perivascular space
Number of basal lamina
Perivascular foot of astrocyte

Table 2. Clinical cases.

No.	Name	Age	Sex	Location	Histology	
					The 1st surg.	→the 2nd surg.
Low-grade gliomas, grade 2.						
1.	TO	56Y	f	lt.P.	A2	→A3
2.	YY	40Y	f	lt.F.	A2	→GB
3.	TT	33Y	m	rt.F.	A2	→A3
Anaplastic gliomas, grade 3.						
4.	KF	52Y	f	rt.F.	A3	→OA3
5.	IK	57Y	f	lt.T.	A3	→A3
6.	TH	42Y	f	lt.F.	A3	→O3
7.	KY	38Y	m	lt.F.	A3	→A3
Glioblastomas.						
8.	MW	24Y	m	rt.FP.	GB	→GB
9.	TK	45Y	m	lt.F.	GB	→GB
10.	TW	64Y	f	rt.FTP.	GB	→GB
11.	KA	61Y	m	rt.T.	GB	→GB
12.	MN	35Y	m	lt.P.	GB	→GB

Abbreviations; surg.:surgery, Y:years, f:female, m:male, rt.: right, lt.: left,

F: frontal lobe, T: temporal lobe, FP: fronto-parietal lobe, FTP: fronto-temporo-parietal lobe, A2: astrocytoma grade 2, A3: astrocytoma grade 3, OA3: oligo-astrocytoma grade 3, O3: oligodendroglioma grade 3, GB: glioblastoma.

対象は初回手術標本の組織診断により、low-grade glioma, grade 2, 3例、anaplastic glioma, grade 3, 4例、及びglioblastoma 5例に分類した。Low-grade glioma 3例は再発時に2例がgrade 3に、1例がglioblastomaに進行した。Anaplastic glioma, grade 3, 4例は再発時もたまたまgrade 3に留まった (Table 2)。

【結果】 Low-grade glioma, grade 2 群では、 ^{201}Tl -SPECTの対健側uptakeは初発時111%から再発時151%に上昇し、腫瘍血管数も6本から再発時18本へ増加した。BrdU labeling indexは腫瘍細胞、腫瘍血管内皮細胞とも再発時に増加した。Endothelial proliferationも初発時「なし」から再発時は2例に出現した (Table 3)。

電子顕微鏡所見では、初発時には、血管壁は薄く、surface infolding (内面の襞) も少なく、ほぼ全周がastrocyteのvascular footで囲まれ、perivascular spaceも狭く、basal laminaも1~2層と少なく、

Table 3. Low-grade gliomas, grade 2.

n=3	The first surgery→the second surgery
²⁰¹ Tl-SPECT	111.7±27.8→151.3±19.0(%)
Histology	
Number of tumor vessels	6.0±0.9→18.0±14.5(%)
Endothelial proliferation	0/3→2/3
BrdU labeling index	
Tumor cells	1.33±1.53→2.00±1.73(%)
Endothelial cells	0.90±0.85→3.01±1.85(%)
Fine structures of endothelial cells	
Endothelial width	thin→thick
Surface infolding	a few→many
Pinocytotic vesicle	a few→many
Fenestration	none→a few
Junction	long→short
Perivascular space	narrow→wide
Number of basal lamina	1~2→2~5
Perivascular foot of astrocytes;	
almost completely circumscribing	→incompletely circumscribing

細胞間のjunctionも長めだが、再発時には、血管壁は厚くなり、surface infolding（内面の襞）が増え、周囲のastrocyteのvascular footは不完全となり、内皮細胞間のjunctionも短く断続的となり、perivascular spaceも広くなり、basal laminaも数層に増し、pinocytotic vesicleも大きくなり数も増加した。内皮細胞の一部にはfenestrationも出現した。以上、low-grade astrocytoma, grade 2の再発時の内皮細胞の超微構造の変化には anaplastic astrocytoma, grade 3ないしglioblastomaを模倣する傾向も見られた (Table 3, 4 & 5)。

Anaplastic glioma, grade 3 では、²⁰¹Tl-SPECTの対健側 uptakeは初発時140.0%から、再発時は212.5%に増加し、endothelial proliferationは1例から4例に増加し、腫瘍血管内皮細胞のBrdU labeling indexは0.48%から1.25%に増加したが、腫瘍血管内皮細胞の超微構造には初発時と再発時の間では大きな違いはなかった (Table 4)。

Glioblastomaでは、再発時の²⁰¹Tl-SPECTの対健側 uptakeは初発時と同程度で、BrdU labeling indexは腫瘍細胞、腫瘍血管内皮細胞とも低下したが、腫瘍血管内皮細胞の超微構造には初発時と再発時の間では大きな違いはなかった (Table 5)。

Table 4. Anaplastic gliomas, grade 3.

The first surgery→the second surgery
n=4
$^{201}\text{Tl-SPECT}$:140.0±55.1→212.5±4.9(%)
Histology
Number of tumor vessels:59.4±68.0 →52.5±72.0(%)
Endothelial proliferation:1/4→4/4
BrdU labeling index
Tumor cells: 3.63±4.31→2.90±0.87(%)
Endothelial cells: 0.48±0.95 →1.25±1.32(%)
Fine structures of endothelial cells
Endothelial width: moderately thick →moderately thick
Surface infolding: moderately many →moderately many
Pinocytotic vesicle: moderately many →moderately many
Junction: short or intermittent →short or intermittent
Perivascular space: moderately wide →moderately wide
Number of basal lamina: 2~5→2~5
Perivascular foot of astrocytes: partially circumscribing →partially circumscribing

Table 5. Glioblastomas.

The first surgery→the second surgery
n=5
$^{201}\text{Tl-SPECT}$:181.1±39.5→178.0±64.6(%)
Histology
Number of tumor vessels:20.3±7.0 →18.3±10.2(%)
Endothelial proliferation: 5/5→5/5
BrdU labeling index
Tumor cells:7.40±5.37→4.70±5.45(%)
Endothelial cells: 2.66±0.58 →1.06±1.35(%)
Fine structures of endothelial cells
Endothelial width: thick→thick
Surface infolding: many→many
Pinocytotic vesicle: many→many
Junction: short→short
Perivascular space: wide→wide
Number of basal lamina: 5 or more→5 or more
Perivascular foot of astrocytes: incompletely circumscribing →incompletely circumscribing

【考察】 $^{201}\text{Tl-SPECT}$ の対健側uptakeはgliomaの初発時術前の組織学的悪性度に相関し¹⁾、これまでの我々の症例でも同様であった^{2,3,4)}。 $^{201}\text{Tl-SPECT}$ はgliomaの再発と放射線壊死の鑑別に有用と報告され⁵⁾、今回の結果でも、low-grade gliomaは再発時に組織学的に悪性化し、 $^{201}\text{Tl-SPECT}$ のuptakeは増加し、 $^{201}\text{Tl-SPECT}$ が再発に際し組織学的悪性化の推測に有用であることが示された。

$^{201}\text{Tl-SPECT}$ のuptakeの機序に関し、 $^{201}\text{TlCl}$ は血液脳関門を通過しないため、正常脳組織には取り込まれず、脳腫瘍に関し腫瘍の生存部と正確に相関し⁶⁾、カリウムの代謝機構が集積機序に関係する⁷⁾、などの報告がある。今回は、腫瘍血管内皮細胞の数と増殖能といった定量的な要素と、超微形態において血管透過性に関連すると予想される超微構造など定性的な要素を検討した。

BrdU labeling indexはhuman gliomaの予後に関し組織病理学的診断よりも増殖能を反映し⁸⁾、再発時にも組織学的悪性度を反映する⁹⁾。ヒト

gliomaの腫瘍血管内皮細胞のBrdU labeling indexも腫瘍の組織学的悪性度と増殖能に関係し¹⁰⁾、再発時に腫瘍細胞が組織学的に悪性化し増殖能が上昇するに従い腫瘍血管の本数と内皮細胞の増殖能が増加する¹¹⁾。腫瘍血管数およびBrdU labeling indexで示される腫瘍血管内皮細胞の増殖能が高いことが、組織学的悪性度の高い腫瘍で²⁰¹Tl-SPECTのuptakeの高いことにある程度関連していることは推測されよう。

Gliomaの腫瘍血管の超微構造はTable 3~5の如く、low-grade glioma, anaplastic glioma および glioblastomaで異なる^{10,12,13,14,15)}。まず、low-grade glioma では内皮細胞間のjunctionは比較的長く、pinocytotic vesicleも小さくかつ数も少なく、perivascular spaceも狭く、astrocyteのperivascular footも血管のほぼ全周を囲んでいる。これらは、正常脳の血液脳関門の形成に関与する超微構造が比較的保たれている所見である。一方、glioblastomaではjunctionも短くかつまばらとなり、pinocytotic vesicleも大きくなり数も増し、perivascular spaceも広くなり、astrocyteのperivascular footも血管周囲の一部しか囲んでいない。正常脳の血液脳関門の形成に関与する超微構造が大きく損なわれている所見である。Anaplastic gliomaに関してはlow-grade gliomaとglioblastomaの中間的な所見であった。

²⁰¹Tl-SPECTの対健側uptakeはnon-glial tumorでは必ずしも組織学的悪性度には相関せず²⁾、従来言われている様に、glial tumorの血管が主にnon-fenestrated vesselで、non-glial tumorが主にfenestrated vesselという血管透過性に関する内皮細胞の超微構造が関わっているとも考えられる。

今回の結果では、low-grade gliomaは再発時に、腫瘍血管内皮細胞間のjunctionは短くかつまばらとなり、pinocytotic vesicleは大きくなり数も増し、一部にfenestrationが出現し、perivascular spaceは広くなり、astrocyteのperivascular footも腫瘍血管周囲の一部しか取り囲まなくなった。また、腫瘍血管数およびBrdU labeling indexで示される腫瘍血管内皮細胞の増殖能が高くなった。これらは初発時のanaplastic glioma やglioblastomaを模倣する所見であり、血液脳関門の形成に関与する超微構造が損なわれてきている所見が見られるようになり、²⁰¹Tl-SPECTの対健側uptakeも増加している。腫瘍の再発、組織学的悪性化にともなう腫瘍血管の超微形態の変化、さらには腫瘍血管数と腫瘍血管内皮細胞の増殖能の変化が²⁰¹Tl-SPECTの対健側uptakeも増加につながったと考えた。

再発時のglioblastomaのBrdU labeling indexが腫瘍細胞、腫瘍血管内

皮細胞とも低下したのは初回治療時の照射療法や化学療法の影響と、腫瘍内壊死の影響などが考えられた。さらに、血管数と内皮細胞の増殖能の低下が ^{201}Tl -SPECTの対健側uptakeの減少につながったと考えた。

【結論】 ^{201}Tl -SPECTはgliomaの組織学的悪性度を反映する傾向を示し、再発の推測に有用で、再発と組織学的悪性化に伴う ^{201}Tl -SPECTの対健側uptakeの増加には腫瘍血管内皮細胞の超微構造の再発時の変化が関係すると思われた。

【References】

- 1) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D.: Use of thallium-201 SPECT to quantitative malignancy grade of gliomas. J Neurosurg 71:342-346,1989.
- 2) 坐間 朗、柴崎 尚、田村 勝、堀越 悟、五十嵐 均、織内 昇、遠藤 啓吾、大江 千廣：脳腫瘍術前のdouble-tracer SPECT. In: 第9回 パービューザミン研究会記録集 1994, pp19-22.
- 3) 柴崎 尚、堀越 悟、坐間 朗、田村 勝、養和 章、坂本 和也、大江 千廣、早川 和重、石原 十三夫、井上 登美夫、陳 翰容：定位的脳腫瘍生検におけるRI検査の有用性. CI研究 14:113-122,1992
- 4) Tamura M, Shibasaki T, Horikoshi S, Oriuchi N : Malignancy of glioma estimated by PET- ^{18}F -FDG, PET- ^{11}C -Methionine, and SPECT- ^{201}Tl Thallium. In: Biological aspects of brain tumors. Tabuchi K, eds. Springer-Verlag, 1991, pp148-163.
- 5) Carvalho PA, Schwarts RB, Alexander III E, Garada BM, Zimmerman RE, Loeffler JS, Holman BL: Detection of recurrent gliomas with quantitative thallium-201/ technetium-99m HMPAO single-photon emission computerized tomography. J Neurosurg 77:565-570,1992
- 6) Kaplan WD, Takvorian t, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: Comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med 28:47-52,1987
- 7) Brismer T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. Brain Res 500:30-36,1989
- 8) Hoshino T, Prados M, Wilson CB, Cho KG, Lee K-S, Davis RL: Prognostic implication of the bromodeoxyuridine labeling index of human gliomas. J Neurosurg 71:335-341,1989
- 9) Tamura M, Ono N, Zama A, Kurihara H: Changes of the bromodeoxyuridine labeling index of astrocytic tumors between primary and recurrent lesions. Brain Tumor Pathol 11:173-176,1994
- 10) Zama A, Tamura M, Nakamura M, Inoue HK, Ono N, Kurihara H, Ohye C: Fine structure and growth rate of endothelial cells of human gliomas. Brain Pathology 4:425,1994
- 11) 坐間 朗、栗原 秀行、小野 伸夫、中村 正、井上 洋、田村 勝：ヒトグリオーマ再発に伴う腫瘍血管内皮細胞の増殖能と超微構造の経時的変化—血管透過性に関連して—。Neuropathology 15(Suppl.): 245,1995
- 12) Long DM: Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. J Neurosurg 32:127-144,1970
- 13) Hirano A, Matsui T: Vascular structure in brain tumors. Human Pathol 6:611-621,1975
- 14) Shibata S.: Ultrastructure of capillary walls in human brain tumors. Acta Neuropathol 78:561-571,1989
- 15) 柴田尚武、福島政昭、森 和夫：脳腫瘍血管透過性の超微形態。第2報 グリオーマにおけるCE効果。脳神経外科 13:273-281,1985

脳腫瘍におけるVascular endothelial growth factorの発現について

Expression of Vascular endothelial growth factor in Human Brain Tumors

長島律子、西川 亮、杉山 聡、松谷雅生

埼玉医科大学 脳神経外科

目的) Vascular endothelial growth factor(VEGF)は、Malignant gliomaの angiogenic factorとして発見され、血管内皮細胞に作用し、毛細血管の増生や、創傷治癒などの正常反応に関与するばかりでなく、固形腫瘍の angiogenesis、成長、浸潤、転移にも関与する。Gliomaでは、VEGFの発現は悪性度により異なり、最も低分化の多形膠芽腫で発現が多く、壊死部近傍のpalisading cellに特徴的に発現することより、hypoxic changeにより誘導される血管新生と密接な関連があると考えられている。このVEGFの発現を、脳腫瘍において検討した。

材料と方法) ホルマリン固定パラフィン包埋された手術摘出材料、glioma36例、meningioma17例、pituitary adenoma5例、hemoangioblastoma2例、転移性脳腫瘍4例について検討した。方法は、micro wave賦活法により前処理を行った後、100倍抗VEGFモノクローナル抗体 (Lgwig Institute for Cancer Research, Dr. Chiyanより供与) を一次抗体としてABC法で免疫組織染色を行った。

結果) VEGFはglioblastoma 17 / 21例, anaplastic astrocytoma 1 / 2例, astrocytoma 9 / 13例, meningotheliomatous meningioma 8 / 10例, malignant meningioma 6 / 7例, hemangioblastoma 1 / 2例, 転移性脳腫瘍 3 / 4例で陽性であった。pituitary adenomaは5例全例で陰性であった。

考察) VEGFがmalignant glioma以外のlow grade astrocytoma, meningioma, hemangioblastoma, 転移性脳腫瘍にも発現が見られたことより, malignant glioma以外の脳腫瘍のangiogenic factorでもある可能性があると考えられた。しかし, pituitary adenomaの様な血管豊富な腫瘍にVEGFの発現が見られないことや, 逆に新生血管が多くないmeningotheliomatous meningiomaでも発現が見られることより, angiogenic factor以外の作用がある可能性も示唆された。

文献1)K.H.Plate,G.Breier,B.Millauer,A.Ullrich,and W.Risau:
Up-Regulation of Vasclar Endothlial Growth Factor and Its Cognate
Receptors in a Rat Glioma Model of Tumor Angiogenesis:Cancer Reserch
53,5822-5827

2)K.H.Plate,G,Breier,H.A.Weich,H.D.Mennel,and W.Risau:Vasclar
Endothlial Growth Factor and Glioma Angiogenesis:Int.J.Cancer:
59,520-529

3)S.Wizigmann-Voos,G.Breier,W.Risau,and K.H.Plate:Up-Regulation of
Vasclar Endothlial Growth Factor and its Receptors in von Hippel-Lindau
Disease-associated and Sporadic Hemangioblastomas:Cancer Reseach
55,1358-1364

4)K.Samoto,K.Ikezaki,M.Ono,T.Shono,K.Khono,M.Kuwano:Expression
of Vasclar Endothlial Growth Factor and its possible Relation with
Neavascularization in Human Brain Tumors:Cancer Reseach
55,1189-1193

(Table)

VEGF in Astrocytoma

	VEGF(+)	VEGF(-)
Glioblastoma multiforme	17(81%)	4
Anaplastic astrocytoma	1	1
Astrocytoma grade2	9(69%)	4
Pilocytic astrocytoma	0	2

VEGF in Meningioma

	VEGF(+)	VEGF(-)
Meningotheliomatous meningioma(10)	8(80%)	2
Malignant meningioma(7)	6(85.7%)	1

グリオーマにおけるNCAM(neural cell adhesion molecule)の発現
—その意義と悪性度の指標としての有用性—

Expression of NCAM (neural cell adhesion molecule) in gliomas:
possible index of malignancy

佐々木 光、吉田 一成、稲葉 真、星 道生、若本 寛起、
上口 裕之、各務 宏、大谷 光弘、戸谷 重雄

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

[はじめに]

脳腫瘍の悪性度は増殖能、浸潤能、播種能によって決定される。これらの悪性化因子の獲得、伸展の過程には、多くの因子が関与しているが、接着分子もその1つであり、とくに浸潤、播種の最初の段階である個々の腫瘍細胞の腫瘍本体からの分離、及び腫瘍細胞の宿主組織への接着の段階における関与が示唆されてきた¹。

NCAM (neural cell adhesion molecule) は、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子で、成熟脊椎動物においては、主に神経組織、筋組織に存在する。alternative splicingにより生ずる180 kD (NCAM-A)、140 kD (NCAM-B)、120 kD (NCAM-C)の3つのmajor isoformが知られており、胎生期にはそれぞれにポリシアル酸が結合したpolysialylatedなformとして存在する。近年、NCAM cDNAの利用に伴い、NCAMの発現と培養グリオーマ細胞の遊走能、浸潤能が逆相関することを示唆するデータが散見されるようになった^{2,4}が、実際のヒトグリオーマ標本を用いてNCAM発現量と悪性度の関係を検討した報告は認められない。

今回我々は、Western blotによりグリオーマにおけるNCAM isoformの発現を検索し、そのシアル酸含量を検討した後、各isoform毎に発現量を定量し腫瘍の悪性度とNCAM発現量の関係を解析した。

[方法]

材料は手術時に得られたグリオーマ30例 (astrocytoma 7例、

anaplastic astrocytoma 16例、glioblastoma 7例)の凍結標本である。ホモオゲナイズ、遠心後、上清の蛋白濃度を1mg/mlに調整し、cross reactiveなマウス抗ラットNCAM抗体を用い、Laemmli法にてWestern Blotを行った。シアル酸の含量は、neuraminidase (Sigma, type X) 処理による泳動距離の変化から検討した。neuraminidase処理前のバンドを、ヒト正常脳(主に灰白質からなる)をコントロールとして、image analyzerを用いてisoform毎に定量した。組織型その他、増殖能、浸潤能、播種能の指標としてMIB-1陽性率、MRI T2強調画像における高信号域の広がり方、播種の有無とNCAM発現量との検討を行った。T2強調画像における高信号域の広がり方は、Fig. 1の如くA、B、Cの3群に分類した。

[結果]

1. グリオーマにおけるNCAM isoformの発現とシアル酸含量

ヒト正常脳(主に灰白質からなる)では180 kD、145 kD、120 kD付近にバンドが認められ、120 kD付近のバンドはbroadであった。

neuraminidase処理により、それぞれのバンドの分子量は約5 kD減少した。

グリオーマでは様々な発現パターンが認められたが、astrocytomaでは180 kDの薄いバンドと145 kD及び120 kD付近の比較的濃いバンドが認められることが多く、ほとんどのglioblastoma症例ではNCAMのバンドは認められなかった。neuraminidase処理による泳動距離の変化は180 kD、145 kDのisoformで2-7 kD、120 kD付近のバンドは3-8 kDであり、グリオーマにおいて発現しているNCAMにおけるシアル酸の結合量は正常脳と同程度と思われた。

2. NCAM発現量と腫瘍の悪性度

組織型との比較検討において、組織学的悪性度が増すにつれNCAMはいずれのバンドも発現量が低下する傾向を示した (Fig. 2)。

MRI T2強調画像における高信号域の広がり方との検討では、やはり高信号域がdiffuseになる程NCAMの発現量は低下する傾向を示し (Fig. 3)、播種を認めた症例ではNCAMの発現はほとんど認められなかった (Fig. 4)。

MIB-1陽性率とNCAM発現量とは逆相関を示し、MIB-1陽性率の高い症例ではNCAM発現量が少なく、NCAM発現量の多い症例ではMIB-1陽性率

が低い傾向が明らかであった (Fig. 5)。

[考察]

ポリシアル酸の存在は、NCAM依存性の接着のみならず、広く細胞接着性を阻害することが知られている。今回、neuraminidase処理による分子量の減少の程度を解析することにより、グリオーマにおいて発現しているNCAMにおけるシアル酸の結合量は正常脳と同程度と思われた。すなわち、胎生期に存在するpolysialylatedなembryonic typeのNCAMの再発現は認められなかった。

NCAMの発現量は、増殖、浸潤、播種のいずれの悪性化因子に対しても逆相関を示し、NCAM発現低下のグリオーマ悪性化への関与が示唆された。その関与メカニズムとしては、浸潤能、播種能獲得の過程における最初のプロセス、すなわち個々の腫瘍細胞の腫瘍本体からの分離における関与、及びNCAM発現低下によるNCAM依存性の細胞増殖抑制効果⁵の減少などが考えられる。また、グリア細胞において主に発現されている145 kD及び120 kDのisoform³の発現の程度は、グリオーマにおける生物学的悪性度の指標になりうるものと思われた。

[文献]

1. Denton KJ, Stretch JR, Gatter KC, Harris AL: A study of adhesion molecules as markers of progression in malignant melanoma. *J Pathol* 167:187-191, 1992.
2. Edverdsen K, Brummer N, Spang-Thomsen M, Walsh FS, Bock E: Migratory, invasive and metastatic capacity of NCAM transfected rat glioma cells. *Int J Devl Neuroscience* 11:681-690, 1993.
3. 稲葉 真、吉田一成、阿相皓晃、佐々木光、左合正周、上口裕之、大谷光弘、戸谷重雄：サイトカインによるアストロサイトにおける神経細胞接着分子(NCAM)の発現調節. *神経免疫研究* 8:139-144, 1996.
4. Meyer MB, Bastholm L, Nielsen MH, Elling F, Rygaard J, Chen W, Öbrink B, Bock E, Edvardsen K: Localization of NCAM on NCAM-B-expressing cells with inhibited migration in collagen. *APMIS* 103:197-208, 1995.
5. Sporns O, Edelman GM, Crossin KL: The neural cell adhesion molecule (N-CAM) inhibites proliferation in primary cultures of rat astrocytes. *Proc Natn Acad Sci USA* 92:542-546, 1995.

Fig. 1

Extent of hyperintense area on T2 weighted MR image

Grade A: < 3 cm (localized)

Grade B: > 3 cm

Grade C: > 3 cm
finger-like extension



Grade A



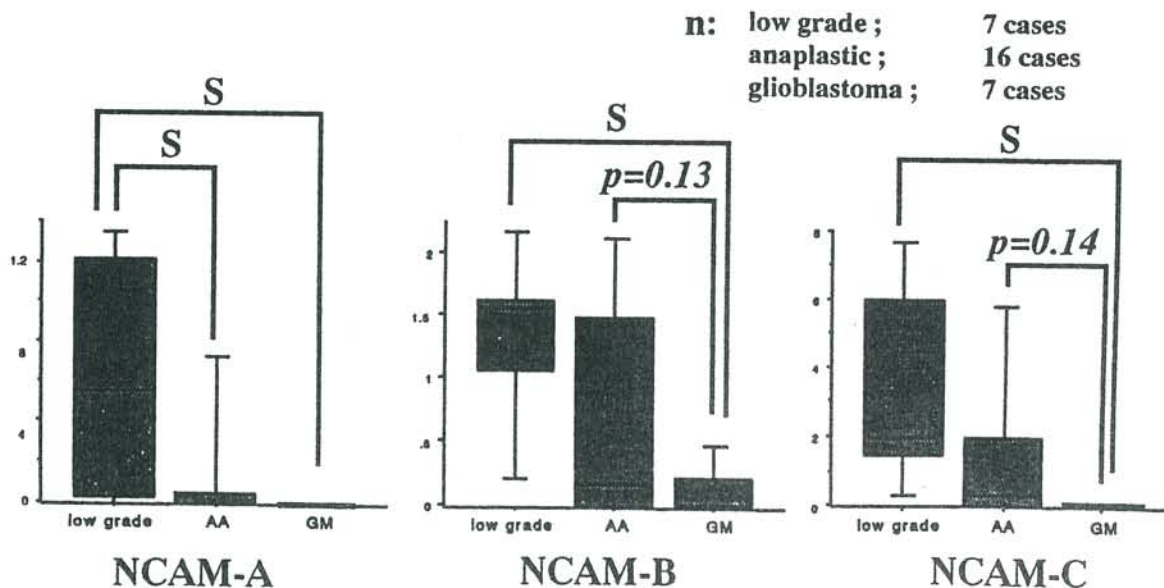
Grade B



Grade C

Fig. 2

Expression of NCAM and Histology



*The vertical scale indicates the amount of each NCAM isoform detected by Western blotting represented as a relative ratio to the amount of each corresponding isoform detected in the normal human brain.

Fig. 3

Expression of NCAM and Extent of hyperintensity on T2

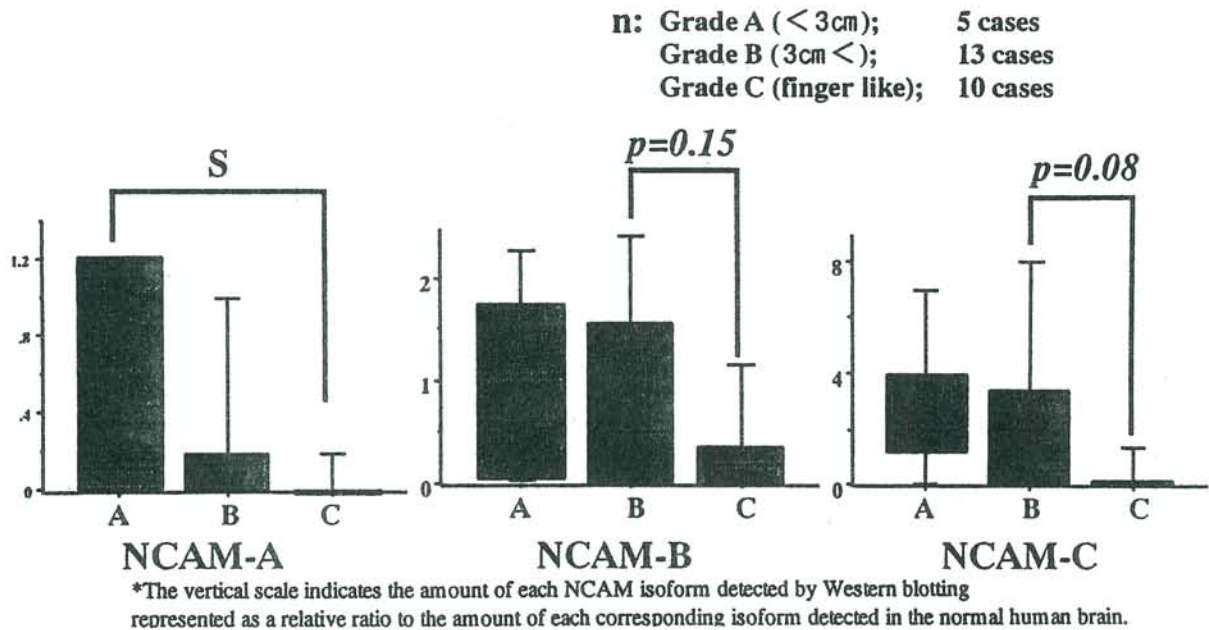


Fig. 4

Expression of NCAM and Dissemination

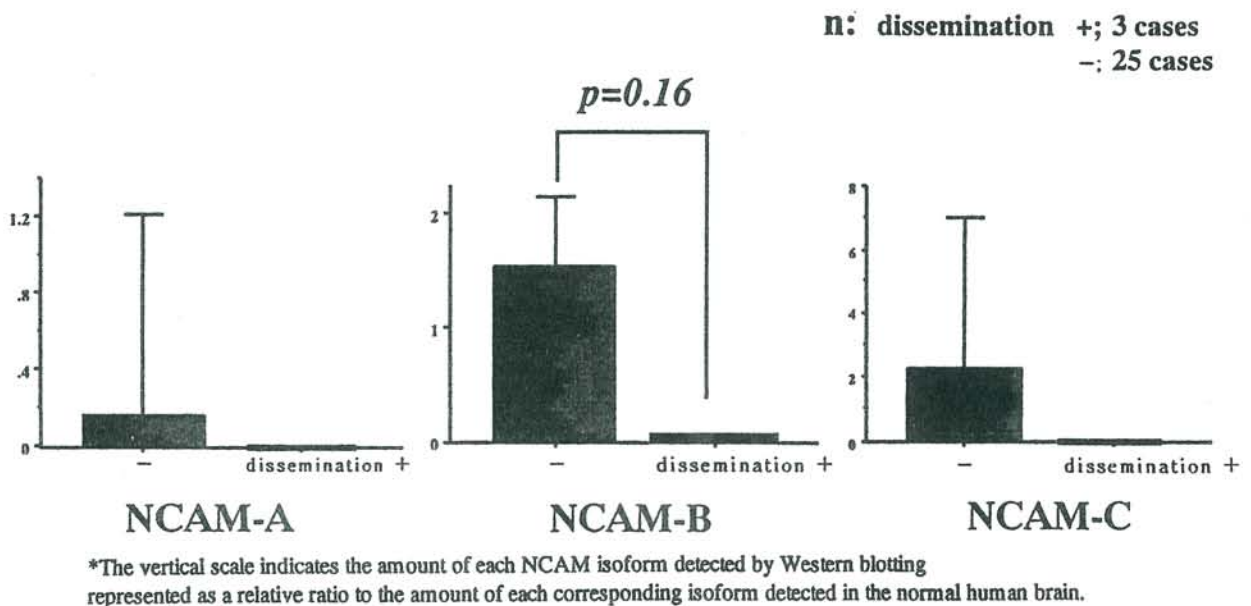
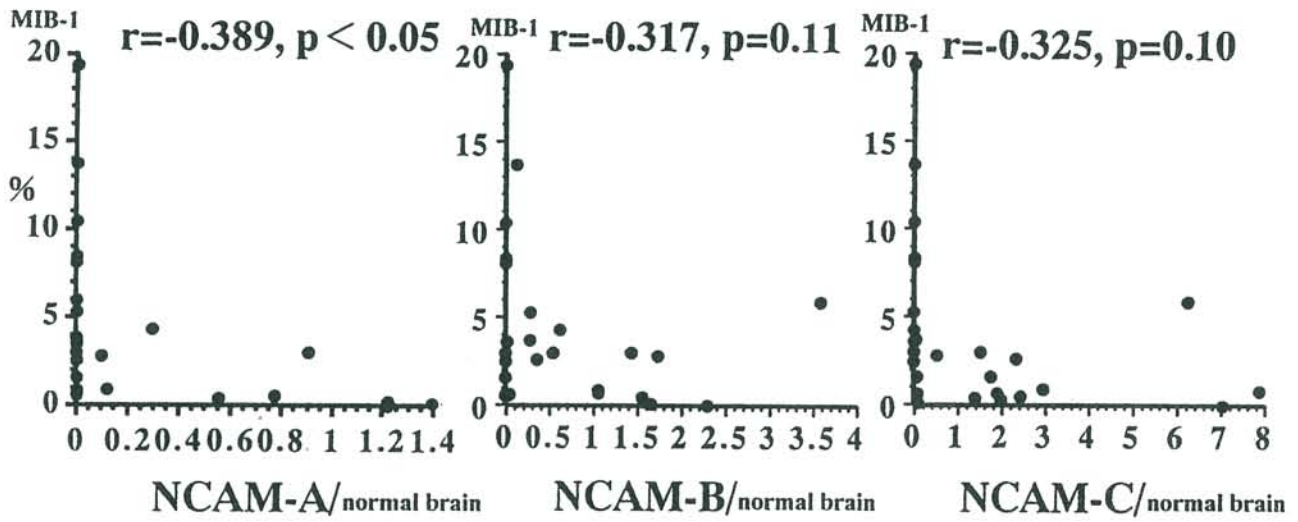


Fig. 5

***Expression of NCAM and
Proliferating cell indices***



Clinico-pathological study of a circumscribed glioblastoma

Michihisa Kano, Kazuhiko Okamura, Masao Watanabe, Norio Inoue,
Takanari Ohno, Yuuki Mitsui, Kenichi Wakabayashi

Department of Neurosurgery, Toyohashi City Hospital, Toyohashi,
Japan.

Abstract

A 68-year-old patient long afflicted with tuberculosis died of respiratory failure without surgical resection of a glioblastoma. Autopsy macroscopically disclosed a well circumscribed glioblastoma. However, microscopic examination revealed destruction of the ventricular walls and infiltration of many anaplastic cells with high proliferative ability into subependymal areas. This study concluded that anaplastic cells outside of a defined glioblastoma might have a strong tendency to spread towards ventricular or ependymal/subependymal areas.

Introduction

Although the goal of treating malignant gliomas is to surgically resect the tumor to the extent possible without creating new neuro-deficits, problems arise as to which direction those small anaplastic cells are moving or are being drawn outside the peripheral zone of the tumor. Many studies have investigated the molecular adhesion of malignant glioma cells in vitro¹⁻⁵.

The authors tried to examine in detail the peripheral areas of the

brain in a patient with glioblastoma who died following 11 months of an almost completely natural course without surgical resection.

Presentation of Case

A 68-year-old company executive suffering respiratory dyspnea due to long-standing tuberculosis came to the Department of Neurosurgery in Toyohashi City Hospital on July 1, 1994. The patient had a long history of headaches, dizziness and diminished energy level. A computed tomographic (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) revealed a tumor mass in the right basal ganglia with a relatively small volume of edema. MR angiography showed a tumor stain fed by the middle cerebral arteries. Refusing at first to be hospitalized, he was eventually admitted on October 20, 1994 because of left hemiparesis (3/5) and sensory disturbance. A stereotactic CT-guided biopsy performed on October 21 showed a normal brain free of any tumor tissue. Following a second CT-guided biopsy on November 22, a histopathological diagnosis was made of a glioblastoma with positive GFA protein and marked infiltration of UCHL-1 immunopositive T lymphocytes.

The patient did not undergo a surgical resection of the tumor for fear of respiratory failure associated with a reactivation of tuberculosis (positive tuberculin skin test: vacuolated, 10x10/23x20 on Nov. 10). On December 13, a CT scan disclosed an intratumoral hemorrhage. The size of the tumor did not subsequently increase. The patient received irradiation of the whole brain (40 Gy and focal 20 Gy) from January to February, 1995. He gradually lost consciousness, and died on May 7, 1995.

Lab data showed nothing specific other than Hb: 8.9; CEA: 3.2; EBV VCA IgG:x160; MRSA from sputum.

Autopsy findings

Although the lungs showed a lobular scar and central alveolar ectasia, nothing was found specific for tuberculosis. No other organs, including bone marrow, liver, spleen, and gastrointestinal tract had lesions related to the tumorigenesis of glioblastoma or to immunocompromised states. The brain tumor was 4 x 4.5 x 5 cm in size and well confined to the basal ganglia and temporal lobe (Fig.2A). An old hemorrhage was observed within the tumor. Dissemination of the tumor was seen locally in front of the brain stem. The arachnoid membrane was not abnormally thick over the brain surface.

Microscopic examination and immunohistochemistry (Fig.1,2)

The brain was sectioned and histologically examined. Immunohistochemistry was performed by the ABC methods to detect the proliferating ability of the tumor cells (Ki67) using monoclonal MIB-1 antibody after an autoclave pretreatment in pH 6.0 citrate buffer.

Microscopic examination of the tumor revealed a typical glioblastoma multiforme, including pseudopalisading with central necrosis, perivascular cuffing and endothelial proliferations. Large bizarrely shaped cells with intranuclear inclusions were mixed with anaplastic cells. In the area of the lower temporal lobe there was an oligodendroglioma (Fig. 2B) which, being blocked by a large necrosis with calcification, did not come in touch with the glioblastoma.

The tumor tissue did not invade neighboring normal gyri. The authors found one area where a marked number of macrophages (Fig. 2C)

collected around the glioblastoma as if protecting the normal brain. This glioblastoma extended laterally toward the choroidal fissure. The ependymal layer of the tumor's side was completely destroyed and the tumor itself filled the ventricular space. The opposite side of the ventricle was also altered in appearance at several sites where clusters of proliferated endothelial cells formed new capillaries and ruptured the ependymal layer (Fig. 2H). The glioblastoma seemed to have invaded the ventricular wall through these subependymal neovascularizations. On the other hand, the border between the glioblastoma and white matter was indistinct, unlike the macroscopic findings. The gradient of cellularity decreased from the glioblastoma to normal white matter (Fig. 2G). Anaplastic cells seemingly found it difficult to infiltrate the neural fibers due to the direction of fibers which were running horizontally to the tumor. The medial border of the tumor was altered, and there was a 'front' to the glioblastoma (Fig. 2E). However, a considerable area of dilated Virchow-Robin space filled with glioblastoma cells (Fig. 2F) was also seen beyond the front line. In addition, a few giant cells and small anaplastic cells had independently invaded the thalamus⁶. Many reactive gemistocytic astrocytes were seen surrounding the tumor infiltration. Increased numbers of capillaries were recognized within and outside the front of the tumor.

Immunoreactive Ki67 using monoclonal MIB-1 antibody showed a relatively low positivity (5-6%) in the center of the glioblastoma, while the peripheral front had many more positive cells (10%). The subependymal zone of the right lateral ventricle showed an increased

number of small anaplastic cells (Fig. 2I) that included cells positive for MIB-1 (Fig. 2J). This indicated anaplastic cells with proliferative ability gathering towards the ependyma.

No anaplastic cells were found in the contralateral hemisphere, corpus callosum, venous sinus or skull. The glioblastoma infiltrated the subarachnoid space locally, but there was no invasion of the glioblastoma even though the tumor was in contact with or surrounded the brain stem or cranial nerves (Fig. 2D).

Discussion

Glioblastoma multiforme may sometimes be confined to a restricted area when arising in the basal ganglia or the temporal lobe. However, this observation holds true only under macroscopic examination. Microscopically, many anaplastic cells infiltrate the normal brain as shown in this study.

There are many aspects of this case deserving of further comment when the time comes to consider a circumscribed glioblastoma. First, the patient suffered chronic respiratory failure, resulting in no surgical resection. We have observed a case where the glioblastoma took its natural course. Had the patient survived longer without respiratory failure, the tumor invasion might have progressed more deeply into the normal brain. Secondly, reactivated tuberculosis may have contributed to immunizing the patient as suggested by the infiltration of UCHL-1 positive T lymphocytes in this glioblastoma⁷. Thirdly, an intratumoral hemorrhage may have demarcated the tumor border and/or killed many malignant cells; it may also have determined the direction of anaplastic cells in the brain. However,

it should be emphasized that small anaplastic cells had tended to be drawn toward the ependyma or ventricular wall. Marked destruction of the ependymal wall preceded by neovascularization was observed at the choroidal fissure, and the collection of small proliferative cells was recognized at another part of the ventricle. Ependymal affinity or thorough destruction of this glioblastoma was remarkable when compared with the continuous decrease in cellularity from the center to the normal white matter.

Immunohistochemical study using monoclonal antibody showed less positivity of cells with proliferative activity (Ki67) in the center of the glioblastoma and more positive cells in the peripheral portion⁸. As is well known, anaplastic cells outside the frontal border had much more ability to proliferate.

Burger et al. showed that it is meaningless to define the anaplastic cells as existing only within the contrast enhanced area on a CT or the high intensity area on a T2 image of MRI⁹. Anaplastic cells of glioblastoma can be found outside such radiologically defined areas. The day may come when total extermination of an enhanced area of glioblastoma is possible by surgery or gamma knife¹⁰. However, the next immediate problem is to determine in which direction those anaplastic cells are spreading. One direction we can be sure of is toward the ventricular wall, as shown in this case with a circumscribed border. How to manage anaplastic cells spreading in that direction remains one of the major problems in treating the early stage of glioblastomas.

References

1. Nagasaka S, Tanabe KK, Bruner JM, Saya H, Sawaya RE, Morrison RS: Alternative RNA splicing of the hyaluronic acid receptor CD44 in the normal human brain and in brain tumors. *J Neurosurg.* 1995;82:858-863
2. Shinoura N, paradies NE, Warnick RE, Chen H, Larson JJ, Simon M, Lynch RA, Kanai Y, Hirohashi S, et al: Expression of N-cadherin and alpha-catenin in astrocytomas and glioblastomas. *Br J Cancer* 1995;72:627-633
3. Mohanam S, Sawaya RE, Yamamoto M, Bruner JM, Nicholson GL, Rao JS: Proteolysis and invasiveness of brain tumors: role of urokinase-type plasminogen activator receptor. *J Neuro-oncol.* 1994;22:153-160
4. Okada H, Yoshida J, Sokabe M, Wakabayashi T, Hagiwara M: Suppression of CD44 expression decreases migration and invasion of human glioma cells. *Int J Cancer* 1995 (in print)
5. Chicoine MR, Silbergeld DL: The in vitro motility of human gliomas increases with increasing grade of malignancy. *Cancer* 1995;75:2904-2909
6. Krouwer HG, Prados MD: Infiltrative astrocytomas of the thalamus. *J Neurosurg.* 1995;85:548-557
7. Nishiura Y, Nakamura T, Ichinose K, Nagasato K, Ohishi K, Watanabe H, Shirabe S, Tsujihata M, Nagataki S: Antiproliferative factor against the human glioblastoma cell line T98G identified in culture supernatants CD4+ cells from patients with HTLV-1-associated myelopathy. *J Neurosci.* 1994;122:214-219
8. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T: Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study

with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. Acta Neuropathol. 1994;8:47-54

9. Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. J Neurosurg. 1988;68:698-704

10. Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, Rhode BS: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. J Neurosurg. 1995;82:530-535

Figure 1 increased number of MIB-1-positive small anaplastic cells (I,J)

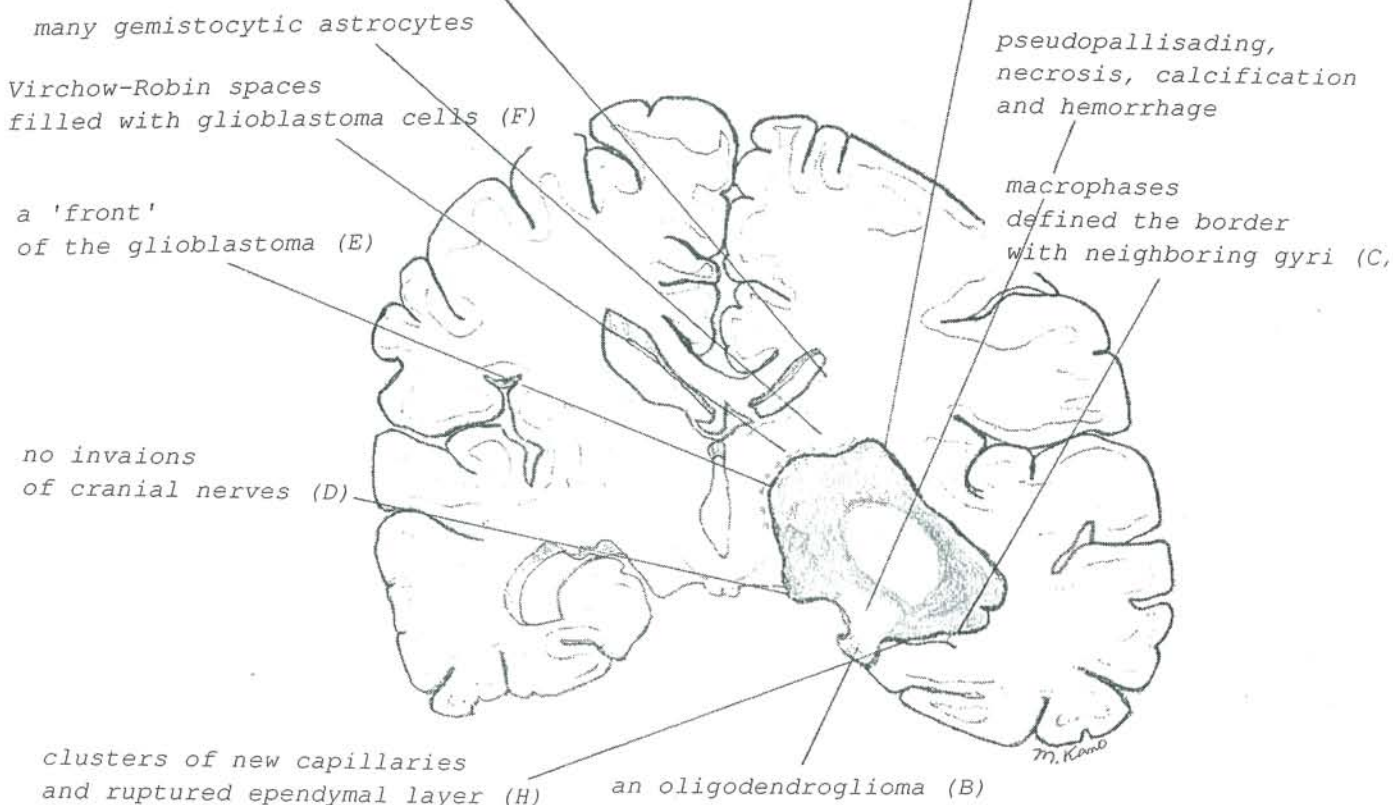


Figure 2

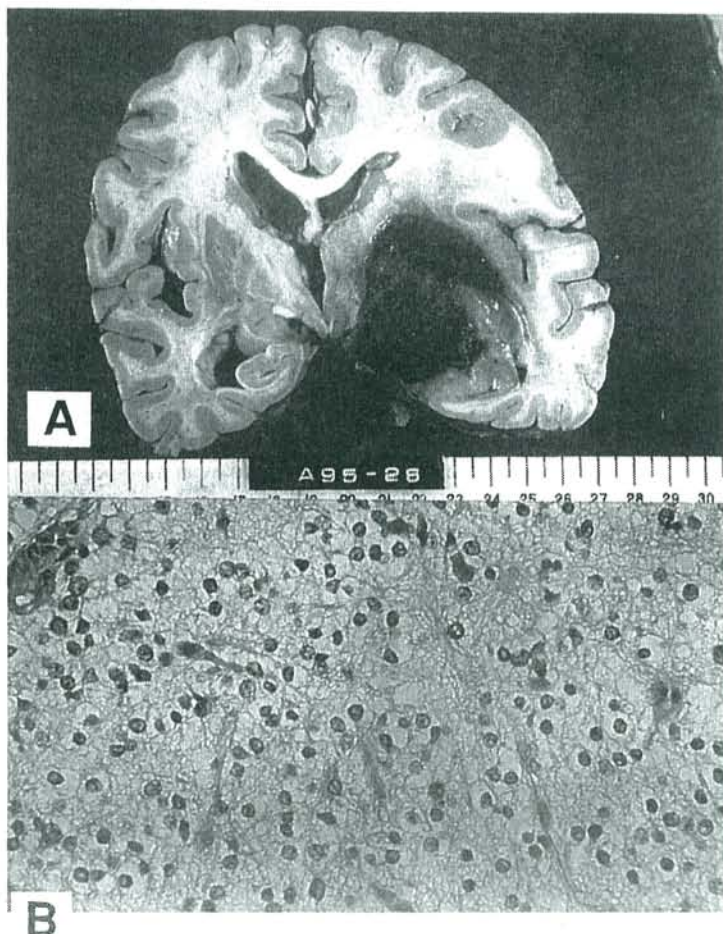
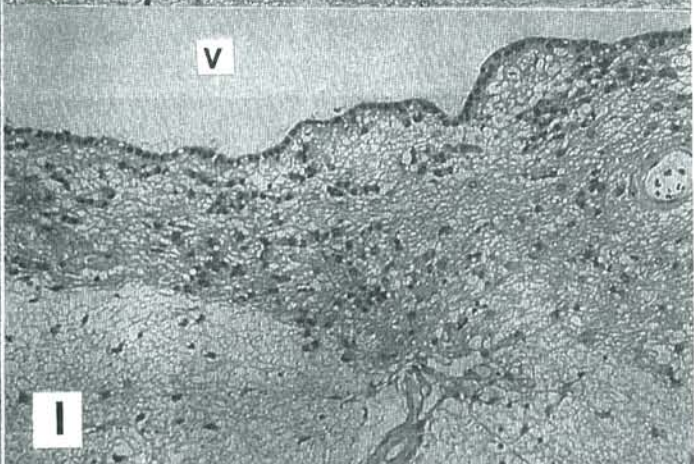
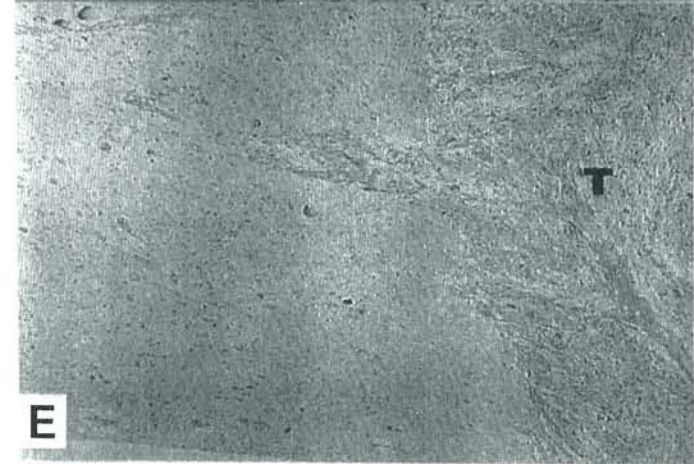
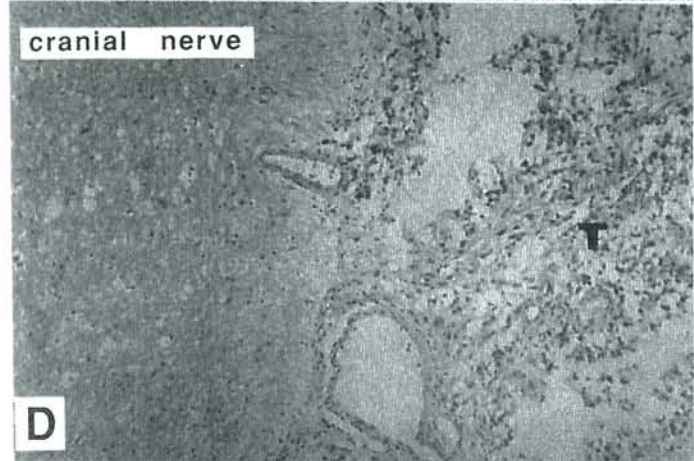
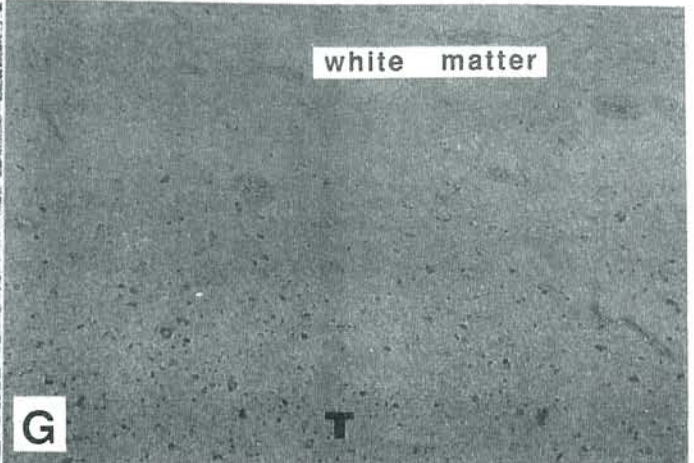
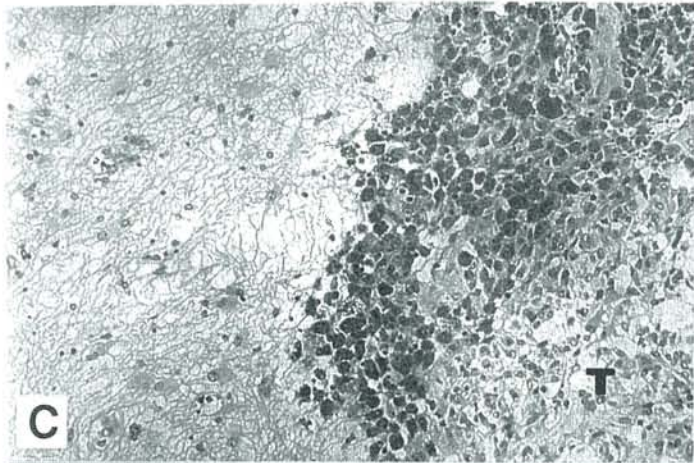


Fig. 1 Schematic illustration of the histological findings in a glioblastoma.

Fig. 2 **A**; The sectioned brain showed a large circumscribed glioblastoma with intratumoral hemorrhage.

B; a component of oligodendroglioma, **C**; the glioblastoma came across with normal gyri bordered by the collection of macrophages. 'T' indicates the tumor., **D**; the glioblastoma adhered but did not infiltrate the cranial nerves., **E**; a 'front' to the glioblastoma, **F**; Virchow-Robin spaces filled with the glioblastoma, **G**; unclear border of the white matter to the glioblastoma, **H**; new capillaries and ruptured ependymal layers, **I**; subependymal layers invaded by many small anaplastic cells, **J**; immunoreaction for MIB-1 (anti-Ki-67 antibody) in the same section as I. Many proliferative tumor cells far away from the glioblastoma infiltrated the subependymal layers.

B-I; hematoxylin eosin stain, x200-400.



全身転移を来したanaplastic oligo-astrocytomaの2例

Extraneural matastasis of anaplastic oligo-astrocytoma;A report of 2 cases

稲生 靖、渋井 壮一郎、野村 和弘

国立がんセンター中央病院脳神経外科

悪性グリオーマの中枢神経外転移は稀とされる。国立がんセンター中央病院脳神経外科にて経験した骨転移および肺転移を来した2例の anaplastic oligo-astrocytomaにつき考察する。

症例1は発症時32才女性。1977年8月、右前頭葉腫瘍を発見され、開頭腫瘍亜全摘術施行、組織はoligo-astrocytomaであった。放射線照射60GyおよびVCRによる化学療法にて軽快退院し、以後VCR,MethylCCNUによる維持化学療法を施行した。1982年2月、局所再発し、再開頭腫瘍亜全摘術。Afterloading法にて60Gy局所照射を行い軽快退院。1983年3月、腰痛出現し、胸椎・肋骨・腸骨に多発病変が発見された。生検にて脳腫瘍の骨転移と診断した。前頭葉腫瘍も再発し、脳室内播種が見られた。1983年12月、全経過6年5カ月で死亡した。

症例2は発症時30才男性。1989年5月、右前頭葉腫瘍を発見され、開頭腫瘍亜全摘術施行、組織はoligo-astrocytomaであった。放射線照射72GyおよびACNUによる化学療法を施行し、軽快退院。以後、ACNUによる維持化学療法を施行。1993年5月、局所再発あり、再開頭腫瘍摘出術。1994年6月、再度局所再発あり、再開頭腫瘍摘出術。定位的放射線治療(SMART) 42Gy施行するも、1994年12月、局所再発あり、再開頭腫瘍摘出術。組織はanaplastic oligo-astrocytomaであった。1995年1月、背部痛あり、胸椎に多発転移が見られた。局所照射39Gy施行。1995年4月、肺転移に伴う無気肺出現、痰細胞診にてGFAP陽性細胞が検出された。1995年5月、全経過6年で死亡。病理解剖にて前述の転移を確認した。

症例1は発症から4年4か月で局所再発、その1年1か月後に骨転移が出現し、同時に脳腫瘍も再発していた。開頭手術は計2回行われていた。症例2は発症から4年で局所再発、その1年8か月・1年11か月後にそれぞれ骨転移・肺転移が発見された。脳腫瘍も再増大を繰り返し、開頭手術は計4回行われた。

脳腫瘍の転移は稀であり、髄腔内播種とシャント経由の腹腔内転移を除いた真

の中樞神経外転移は、文献上0.1-0.5%である。転移を来す要因として、より長い生存期間と多数回の手術があげられることが多いが、2症例とも初発より5年以上経過しており、症例2では4回の開頭手術が行われた。但し、文献上は生存期間の長短と転移は必ずしも相関しないとするものも多い。画像上は特に症例2では腫瘍は上矢状洞を充満し且つ付近の脳表に広範に浸潤しており、転移の一因をうかがわせる。組織学的には2症例ともanaplastic oligo-astrocytomaであった。症例1では初発時の所見で脳表の軟膜下浸潤が目立った。

上記2症例のごとく長期の経過を持つoligo-astrocytomaは中枢神経外転移を来す可能性があることを念頭に置き経過観察をすることが必要であると考えられる。

DDS を用いて局所療法を行った膠芽腫の長期生存例の検討

Long-term follow up of 2 cases of glioblastoma treated with local injection of slow-releasing anticancer drug polymers.

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, 村垣善浩, 嶋田幸恵, 平沢研一, 高倉公朋.

1) はじめに

悪性神経膠腫とくに悪性星細胞性腫瘍の治療はきわめて困難である。この中で膠芽腫はさらにその予後が不良である。我々は, drug delivery system(DDS) を応用した局所抗腫瘍剤投与と放射線治療をおこなった症例で5年間生存した症例を経験したので報告する。

2) 症例

症例1: 41才, 女性, 主婦

1990年7月左上肢の筋力低下, 8月入院, MRIにて右前頭葉に均一に造影される腫瘍をみとめた(写真-1)。腫瘍摘出術及び外減圧術を施行した。この際 5Fu20mg 含有徐放性剤 (pellet)を腫瘍摘出部位に4本挿入した。病理組織像は cell pleomorphism が強く, 多数の巨細胞を認めた。Endothelial proliferation が見られた。しかし, 腫瘍組織壊死はほとんど見られなかった。PCNA 陽性率は30%である(写真-2)。1990年9月8日から10月3日まで65 Gy照射, VCR 1mg, ACNU 10mg 使用した。10月8日にACNU 100mgを投与, 外来にてACNU 75mgを年4回投与した。1995年7月まで年4回で16回上記維持療法が治療できた。1995年7月CTスキャンで嚢胞の拡大が見られた。CT スキャンは嚢胞の拡大が見られたが, 造影される嚢胞壁はほとんど見られなかった(写真-3)。10月24日腫瘍摘出術と頭蓋骨形成術を行った。摘出組織の病理所見はわずかに巨細胞が見られるが腫瘍細胞はきわめてすくない。第2回目術後のCT スキャンは嚢胞内に腫瘍リザーバー先端が見られるが, 造影され

る病変は見られない。現在、軽度左不全麻痺が見られるが、主婦として働いている。

症例2：24歳女性、

1986年2月下旬より頭痛、嘔吐出現した。3月入院、神経学的には意識は清明で、麻痺は見られなかった。計算力障害と鬱血乳頭が見られた。CTにて前頭葉に等吸収域で、比較的均一に造影される腫瘍陰影が見られた（写真-4）。3月12日腫瘍摘出術を行い、残存腫瘍部位に5Fuペレット（20mg）5本挿入した。病理組織学的には定型的な膠芽腫である（写真-5）。

術後56Gy照射、ACNU100mg、静注した。その後外来にて3年間UFTの経口投与を行った。現在、神経症状はみられない。

3、考察；

悪性神経膠腫の予後は極めて悪く、特に膠芽腫の5年生存例は各施設に置いてもその症例は少ない。1990年から5年間の当科の膠芽腫の症例では1年生存率が60%、2年生存率が22%であり、5年生存例は極めて少ない。この2例が他の膠芽腫と異なり、2例に共通する臨床点は比較的年齢が若く、病巣の首座が広範囲摘出可能の部位であったことである。更に補助療法として5Fuの徐放性剤を摘出腔に投与したことである。組織学的には、膠芽腫の定型的な像にgemistocyteの増殖が目立ったことである。増殖能はPCNA30%以上である。このように膠芽腫の補助療法は極めて重要であり、今後局所療法も含めて、様々な方法を試みるべきである。

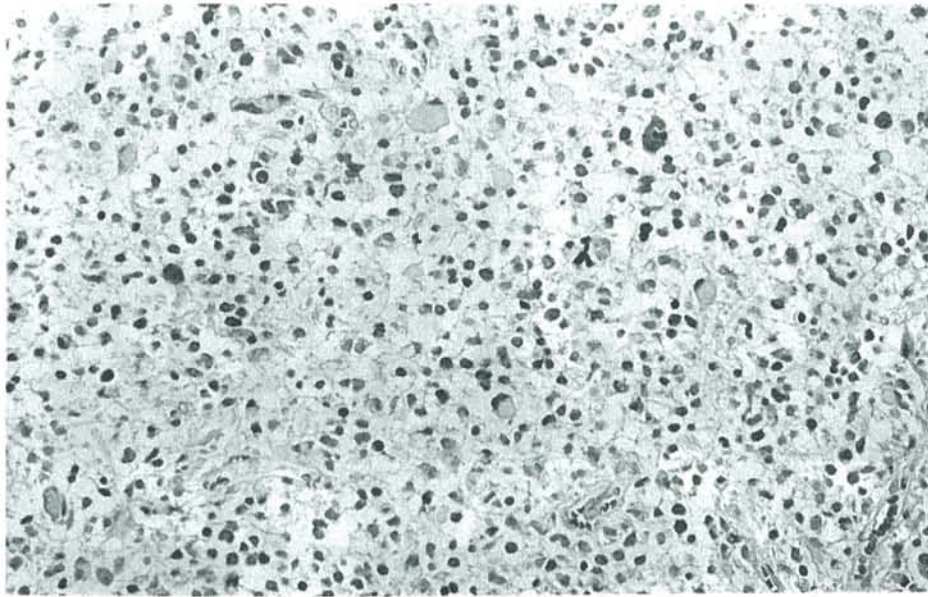
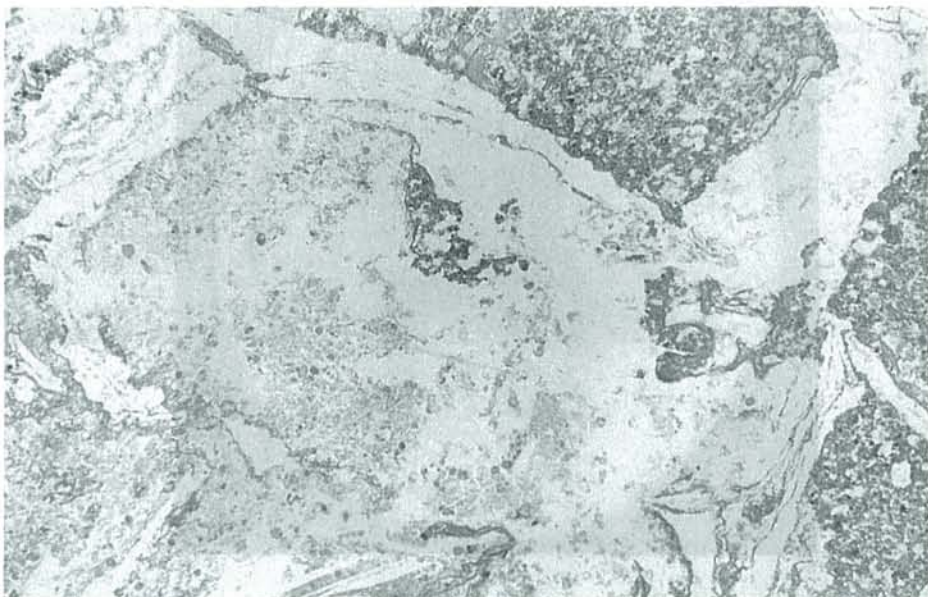
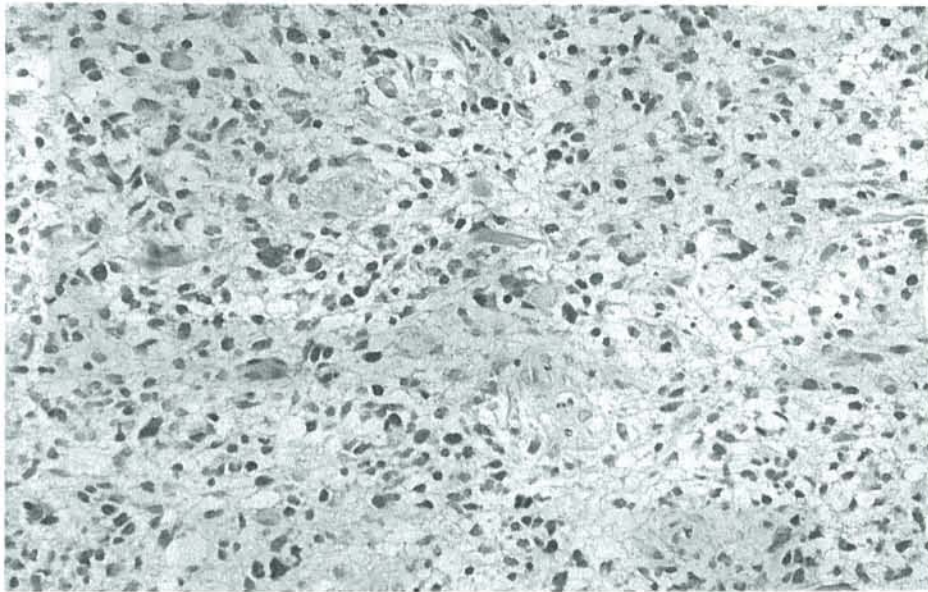
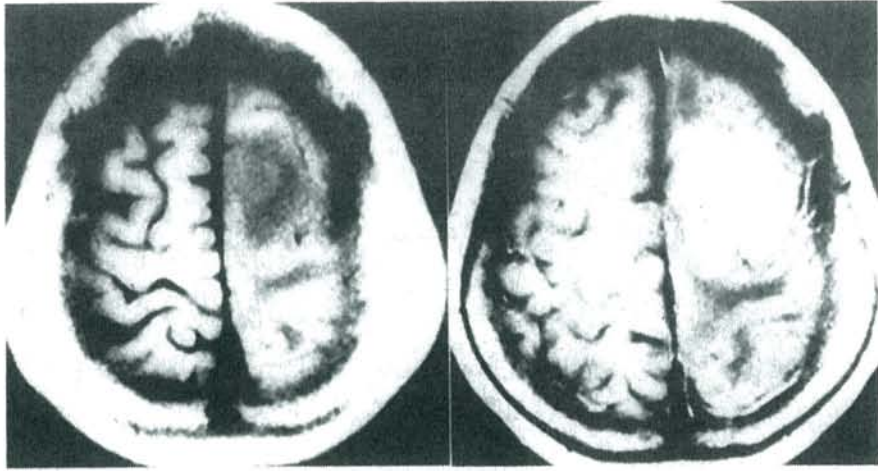


Fig-2 腫瘍組織像



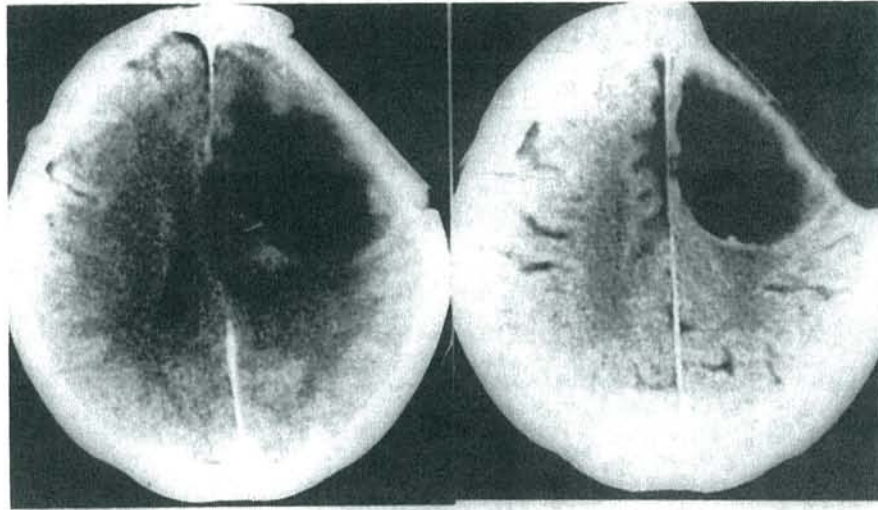
第2回手術時の組織像



O. Y. 1990 8

1990 8

Fig - 1



O. Y. . 1990 9
CE-CT

1995 6
CE-CT

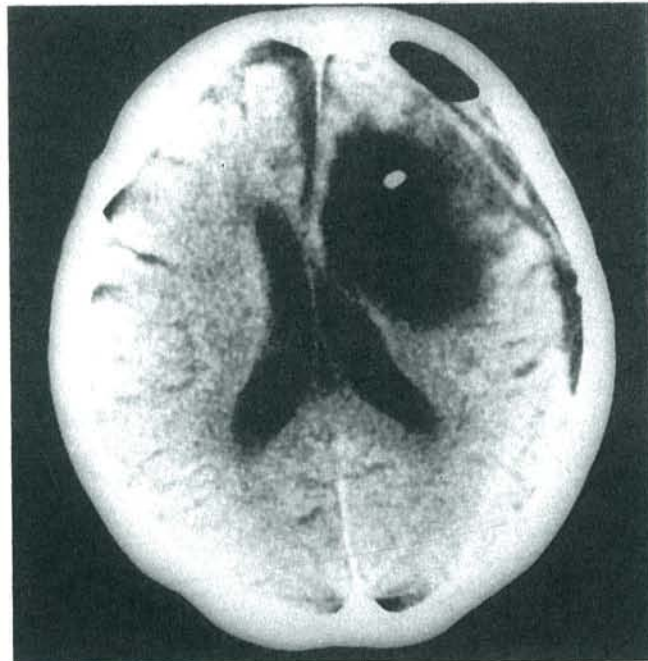


Fig - 3 術後のCT像

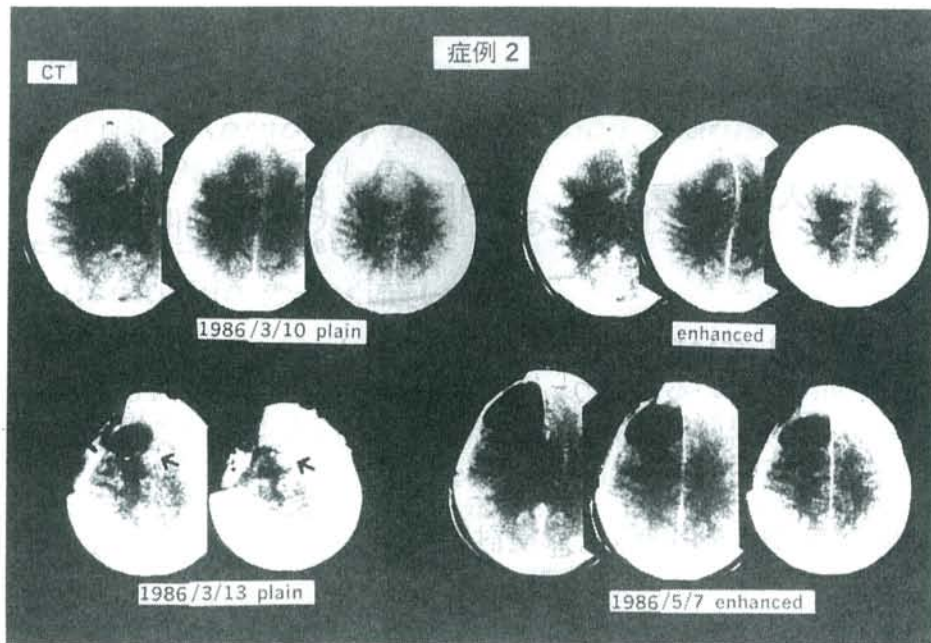


Fig - 4

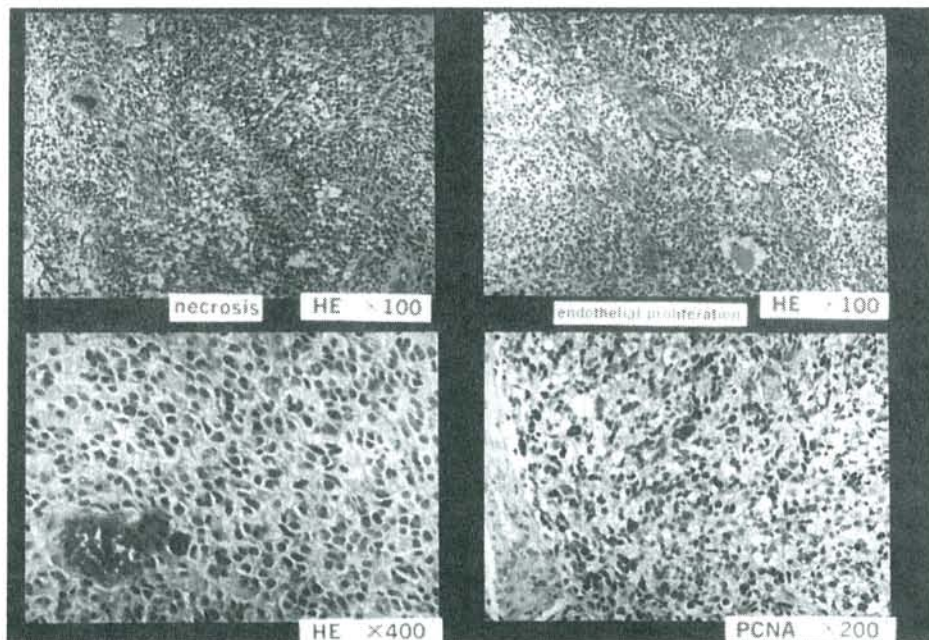


Fig - 5

当院におけるGlioblastomaの予後不良例を振り返って

Follow-up Studies of Poor Prognostic Patients with Glioblastoma.

昭和大学脳神経外科

泉山 仁、池田尚人、古屋 一、岩田隆信、松本 清

9-Dec.1995 第10回ニューロ・オンコロジーの会

悪性グリオーマに対してIARにF-IFNを加えたプロトコルを始めて6年以上になるが、それを振り返る時期にきていると思う。今回は、glioblastomaの症例を改めて詳細にリサーチしてみるうちに、予後良好のファクターではなくいつもと逆の発想で、予後不良の観点から振り返ってみることにした。

Glioblastoma 26症例(1988-)の重点検討項目

年齢 (65歳以上、65歳未満) (70歳以上、70歳未満)

男女差

発生部位 (右左) (左側頭葉、左側頭葉以外)

大きさ

術式

摘出率

術後プロトコルの実行率 (完全、不完全)

放射線線量

放射線療法の有無

生存期間 (6ヵ月未満、6ヵ月以上)

F-IFN療法の有無

初回入院期間

初回退院の有無

cystの有無

Karnofsky performance status (40%以下、50%以上)

useful lifeの有無

直接死因 (腫瘍死、腫瘍死以外)

Glioblastoma (1988- 症例一覧 (26 症例))

年齢 / 性	部位	大きさ	術式	摘出率	chemo.	線量	radio.	生存	F-IFN	初回入院	K.S.	cyst	useful life	直接死因	初回退院
21 / M	R-F	5	P	60%	100%	60Gy	100%	5M	-	3M	60	-	2M	腫瘍死	+
61 / F	R-F	5	P	80	100	60	100	5	-	5	60	+	1	腫瘍死	-
35 / F	R-F	5	ST	95	100	60	100	24	-		80	+	14	腫瘍死	+
49 / M	L-P	4	P	70	100	54.6	100	9	+	7	60	-	0	腫瘍死	+
68 / M	L-T	4	ST	95	0	0	0	1	+	1	0	-	0	腫瘍死	-
42 / F	L-F	3	P	70	100	55.7	100	5	+	4	70	-	2	腫瘍死	+
46 / F	L-P	4	P	70	100	80	130	26	+	19	40	-	0	腫瘍死	+
55 / M	L-T	4	B	5	50	30	50	3	+	3	0	+	0	腫瘍死	-
57 / M	L-O	6	T		10	10	10	1	+	1	0	-	0	DIC,sepsis	-
68 / F	R-P	4	T		0	0	0	1	+	1	0	-	0	肺炎	-
68 / M	L-T	5	P	70	100	60	100	10	+	3	50	-	4	腫瘍死	+
74 / F	R-O	4	ST	95	50	30	50	7	+	7	50	-	0	肺炎	-
61 / F	L-P	5	P	20	100	60	100	5	+	3	40	-	0	肺炎	+
54 / M	L-T	5	ST	95	100	60	100	6	+	6	70	+	0	失血 (IVHより)	-
72 / M	L-T	6	P	70	0	0	0	3	+	3	0	-	0	DIC,sepsis	-
62 / M	L-T	3	P	80	100	80	130	23	+		90	-	21	腫瘍死	+
71 / M	L-T	3	P	30	50	30	50	19	+	5	80	-	13	腫瘍死	+
60 / F	R-F	7	P	90	100	60	100	12	+	2	60	-	2		+
61 / F	R-P	3	P	90	100	60	100	18	-	3.5	70	-	13	腫瘍死	+
53 / F	R-F	5	T		100	50	100	24	-	5	90	+	20	alive	+
53 / F	R-T	4	ST	95	100	60	100	15	-	3	90	-	7	腫瘍死	+
52 / M	L-T	5	P	50	70	40	70	10	-		50	-	0	腫瘍死	-
23 / M	pons	2	B	5	100	60	100	17	-	5	70	-	15	alive	+
66 / F	L-T	4	P	80	100	60	100	7	-		70	-	1	腫瘍死	-
72 / M	R-T	7	P	70	30	10	30	3	-	3	0	-	0	肺炎	-
62 / M	R-T	6	ST	95	100	60	100	24	+	2	70	-	2	dissemination	+
56					71.58	43.5	73.9	11		4.3	51		4.423077		

先ず、予後不良の定義を下記のように決めて分類し、それぞれについてリサーチしてみた。

予後不良例の定義

- A群 : 術後のKarnofsky performance status が40%以下のもの。
- B群 : 生存期間が6ヵ月未満であるもの。
- C群 : useful life の全く無いもの

A群 術後一貫してK.S.40以下

年齢 / 性	部位	大きさ	術式	摘出率	chemo.	線量	実行率	生存	F-IFN	初回入院	K.S.	cyst	直接死因	初回退院
68 / M	L-T	4	ST	95	0%	0Gy	0%	1M	+	1M	0	-	腫瘍死	-
46 / F	L-P	4	P	70	100	80	130	26	+	19	40	-	腫瘍死	+
55 / M	L-T	4	B	5	50	30	50	3	+	3	0	+	腫瘍死	-
57 / M	L-O	6	T		10	10	10	1	+	1	0	-	DIC,sepsis	-
68 / F	R-P	4	T		0	0	0	1	+	1	0	-	肺炎	-
61 / F	L-P	5	P	20	100	60	100	5	+	3	40	-	肺炎	+
72 / M	L-T	6	P	70	0	0	0	3	+	3	0	-	DIC,sepsis	-
72 / M	R-T	7	P	70	30	10	30	3	-	3	0	-	肺炎	-
62					36.25	23.8	40	5.3		4.125	10			

B群 生存期間6ヵ月未満

年齢 / 性	部位	大きさ	術式	摘出率	chemo.	線量	radio.	生存	F-IFN	初回入院	K.S.	cyst	useful life	直接死因	初回退院
21 / M	R-F	5	P	60%	100%	60Gy	100%	5M	-	3M	60	-	2M	腫瘍死	+
61 / F	R-F	5	P	80	100	60	100	5	-	5	60	+	1	腫瘍死	-
68 / M	L-T	4	ST	95	0	0	0	1	+	1	0	-	0	腫瘍死	-
42 / F	L-F	3	P	70	100	55.7	100	5	+	4	70	-	2	腫瘍死	+
55 / M	L-T	4	B	5	50	30	50	3	+	3	0	+	0	腫瘍死	-
57 / M	L-O	6	T		10	10	10	1	+	1	0	-	0	DIC,sepsis	-
68 / F	R-P	4	T		0	0	0	1	+	1	0	-	0	肺炎	-
61 / F	L-P	5	P	20	100	60	100	5	+	3	40	-	0	肺炎	+
72 / M	L-T	6	P	70	0	0	0	3	+	3	0	-	0	DIC,sepsis	-
72 / M	R-T	7	P	70	30	10	30	3	-	3	0	-	0	肺炎	-
58					49	28.6	49	3.2		2.7	23				

C群 useful lifeのないもの

年齢 / 性	部位	大きさ	術式	摘出率	chemo.	線量	radio.	生存	F-IFN	初回入院	K.S.	cyst	useful life	直接死因	初回退院
49 / M	L-P	4	P	70	100%	55	100%	9M	+	7M	60	-	0	腫瘍死	+
68 / M	L-T	4	ST	95	0	0	0	1	+	1	0	-	0	腫瘍死	-
46 / F	L-P	4	P	70	100	80	130	26	+	19	40	-	0	腫瘍死	+
55 / M	L-T	4	B	5	50	30	50	3	+	3	0	+	0	腫瘍死	-
57 / M	L-O	6	T		10	10	10	1	+	1	0	-	0	DIC,sepsis	-
68 / F	R-P	4	T		0	0	0	1	+	1	0	-	0	肺炎	-
74 / F	R-O	4	ST	95	50	30	50	7	+	7	50	-	0	肺炎	-
61 / F	L-P	5	P	20	100	60	100	5	+	3	40	-	0	肺炎	+
54 / M	L-T	5	ST	95	100	60	100	6	+	6	70	+	0	失血 (IVHより)	-
72 / M	L-T	6	P	70	0	0	0	3	+	3	0	-	0	DIC,sepsis	-
52 / M	L-T	5	P	50	70	40	70	10	-		50	-	0	腫瘍死	-
72 / M	R-T	7	P	70	30	10	30	3	-	3	0	-	0	肺炎	-
61					42.5	31	45	5.5		4.5	26		0		

ところで、Glioblastomaの最低限の治療目標とは？

- (1) 1年以上の生存期間
- (2) *useful life*を出来るだけ長く持つこと。
(一度は退院すること)
- (3) *Karnofsky performance status (K.S.)*の80%以上を得る。
(最低でも家庭で療養可能な *K.S.*50%以上を得る)

最後に、A,B,C群の3群に共通で有意差の出た重点検討項目は下記の3つであった。

術後プロトコールの実行率（完全、不完全）
放射線療法の有無
直接死因（腫瘍死、腫瘍死以外）

< 結語 >

- (1) 術後プロトコールは出来る限り完全に実行すべきである。
- (2) 放射線療法は少しでもするべきである。
- (3) 腫瘍死の合併症は最小限度にとどめる。

悪性グリオーマに対する Induction radiotherapy (video)
Induction radiotherapy for malignant glioma (video)

羽井佐利彦、原 徹男、篠浦伸禎、近藤達也

国立国際医療センター 脳神経外科

我々の施設では、1979年10月以来、悪性脳腫瘍に対する治療法として、バイオプシーまたは部分摘出を行った後、放射線治療を行い、それから可能ならば全摘出を施行する、というプロトコルで行ってきた。症例にもよるが、放射線治療により、腫瘍の縮小、腫瘍血管の退縮、腫瘍の変性が認められるので、それで手術が容易になり摘出率が高まる、というのがその目的である。

今回は、グリオブラストーマの症例に関して、初回と放射線治療後の手術の違いをビデオにて供覧した。

<症例> * 51歳女性。

* 1995年6月、歩行時のふらつき、言葉が出づらい、漢字を書けない、頭痛、吐き気といった症状が現れ、その後悪化。7月16日、当院急患室を受診し、入院となった。

入院時所見としては、視野欠損（右同名半盲）、失名詞性の失語、失書（漢字）を認めた。

CT、MRI で、左側頭葉から頭頂葉にかけて ring 状に enhance される mass lesion を認め、7月26日、部分摘出術を施行した。腫瘍は易出血性であり、周囲の脳組織との境界はさほど明らかではなかった。病理診断は glioblastoma であった。

60 Gy の放射線照射を行った後、10月25日、全摘出術を施行した。腫瘍は、変性のためやや黄色っぽく硬くなっており、周囲の脳との境界がはっきりしており剥離は極めて容易で、出血はほとんどなく、摘出できた。手術所見、術後の CT、MRI の所見からは、とりあえず全摘出できたと思われ、現在は経過観察をしている。

悪性グリオーマの放射線治療－照射法別の治療成績の解析－

Radiation therapy of malignant glioma - Analysis of treatment results

by radiation technique

田中良明、河守次郎、齋藤 勉、島田裕司

唐澤克之*、古平 毅*

日本大学医学部放射線科、* 都立駒込病院放射線科

〔はじめに〕

悪性グリオーマの中でも glioblastoma は、放射線低感受性と言われている代表的腫瘍であり、局所制御率、生存率ともに極めて不良である。これまでも治療成績の向上を目指して、外科手術と組み合わせてさまざまな治療法が試みられてきたが、いまだ満足いく結果は得られていない。放射線治療に関しても、多分割照射法や放射線増感剤との併用のほか、重粒子線治療などの方法が試みられている。そこで従来の方法で放射線治療を行った症例の照射法について retrospective に解析し、今後の治療指針の資料とする。

〔対象、方法〕

対象は都立駒込病院で 1975 年 4 月より 1994 年 12 月までに放射線治療を行った astrocytic tumor 337 例で、その内訳は、glioblastoma 182 例、astrocytoma, grade III 以上のいわゆる anaplastic astrocytoma 59 例の計 241 例と、astrocytoma 96 例である。放射線治療はリニアック 4MV- X 線で、照射野は主として CT 像を基にして造影増強域から 2cm 外側を含む範囲に設定し、腫瘍の局在性、進展度によっては多分割絞りの原体照射を適用した。放射線照射は 2Gy / 回、週 5 回の通常分割法で行い、総線量は多形性神経膠芽腫では 60 ~ 66Gy、anaplastic astrocytoma では 54 ~ 60Gy を目標とした。一部の症例には高エネルギー電子線による術中照射を 15 ~ 20Gy 施行した。生存率は Kaplan-Meier 法で求め、2 群間の検定は logrank test で行い、生存期間は放射線治療開始日から算定した。

〔結果〕

glioblastoma 182 例と、astrocytoma, grade III 以上のいわゆる anaplastic

astrocytoma 59 例を併せた悪性グリオーマ 241 例の治療成績は、1 生率 70 %、2 生率 38 %、3 生率 27 %、生存期間中央値 (M.S.) は 1 年 6 カ月であり、一方、星細胞腫 96 例の治療成績は同じく、1 生率 93 %、2 生率 83 %、3 生率 72 %、M.S. は 7 年 7 カ月であった。337 例のうち、術中照射を施行した群 (69 例) と非施行群 (268 例) との比較では、施行群の方が治療後約 2 年までは生存率が上回っていたが、それ以降は逆に下回っていた。そこで悪性グリオーマ 241 例のみについて、術中照射の有無で治療成績を比較した結果、施行群 (57 例) の方が非施行群 (184 例) よりも治療後約 3 年目までは上回っており、平均生存期間では施行群が 97 週、非施行群が 71 週と若干施行群の方が上回っていたが、有意差はなかった (図 1)。これに対して astrocytoma では、術中照射施行の有無において平均生存期間は施行群が 314 週、非施行群が 320 週でほとんど差がみられなかった。

次に、astrocytic tumor のうち術中照射非施行例について解析したが、治療線量別では 60Gy 以上 70Gy 未満の照射群 (83 例) がもっとも成績が良く (平均生存期間: 230 週)、ついで 50Gy 以上 60Gy 未満の照射群 (81 例) が続き (同: 131 週)、50Gy 未満の照射群 (39 例)、70Gy 以上の照射群 (64 例) はそれぞれ 95 週、90 週で下回っていた (図 2)。このうち、60Gy 以上 70Gy 未満の照射群と 50Gy 未満の照射群との間には有意差がみられた ($p < 0.05$)。このうち悪性グリオーマに限っての比較では線量群間において有意な差がなく、50Gy 未満の群 (31 例) がもっとも良く (平均生存期間: 95 週)、ついで 70Gy 以上の群 (50 例、同: 71 週)、50Gy 以上 60Gy 未満の照射群 (47 例、同: 60 週) と 60Gy 以上 70Gy 未満の照射群 (55 例、同: 53 週) が続いた (図 3)。

次に、照射野の大きさ別の比較では、A 群 (36cm^2 未満、33 例)、B 群 (36cm^2 以上 49cm^2 未満、45 例)、C 群 (49cm^2 以上 64cm^2 未満、37 例)、D 群 (64cm^2 以上 81cm^2 未満、43 例)、E 群 (81cm^2 以上 100cm^2 未満、33 例)、F 群 (100cm^2 以上、75 例) についての M.S. は、それぞれ 94.9 週、72.7 週、67.4 週、53.6 週、14.9 週、42.6 週で、照射野の最小群でもっとも成績が良かったものの、有意差はなかった (図 4)。

対象群を原体照射適用群と非適用群に分けて症例の背景因子を調べると、

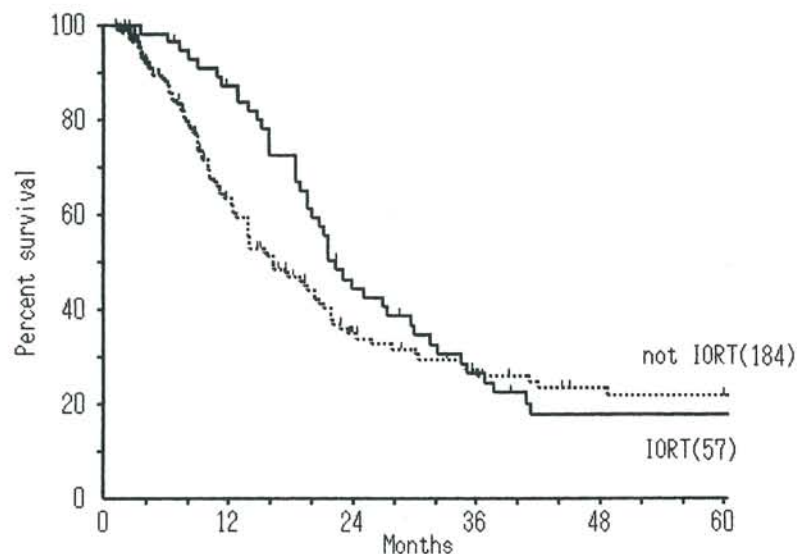
glioblastoma では適用群 85 例、非適用群 99 例の 2 群間で年齢、性別、腫瘍進展度において有意な差がなく、照射野の大きさでは適用群 $95.6 \pm 62.1\text{cm}^2$ 、非適用群 $106.3 \pm 67.1\text{cm}^2$ で適用群の方が小さく、線量の比較では適用群が平均 $58.1 \pm 16.4\text{Gy}$ 、非適用群が平均 $51.9 \pm 15.1\text{Gy}$ で適用群の方が多かったが、累積生存率の比較では両群間に差がみられなかった。

〔考察〕

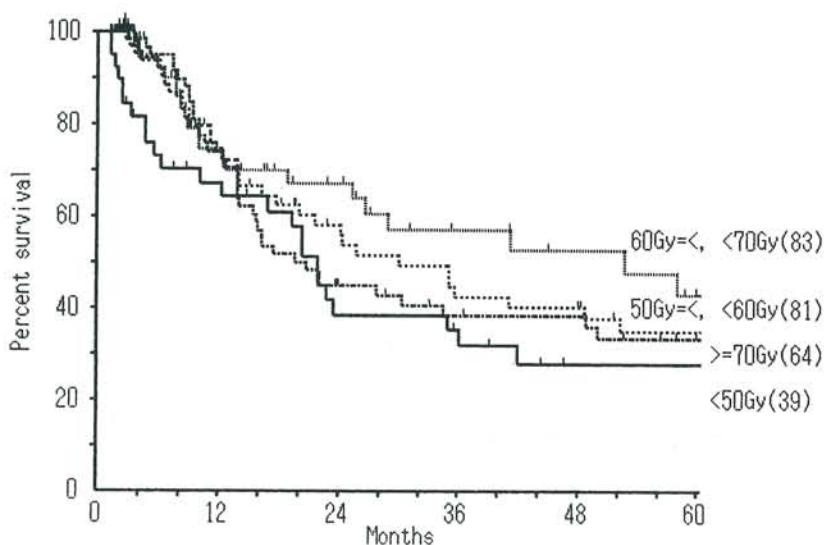
累積生存率でみた治療成績の比較から、glioblastoma では術中照射が可能な症例では適用した方が良かったが、これは術中照射の 1 回大線量の有利さに加えて、病巣の進展度が術中照射の適応となる程度であったことが大きく影響していると思われる。一方、anaplastic astrocytoma では術中照射施行の有無でまったく差がなかったが、腫瘍組織の放射線生物学的作用機序が多形性神経膠芽腫と異なり、1 回大線量照射の適応に添わない可能性があるとも考えられる。

予後因子として重要なのは、従来から言われていたごとく手術による腫瘍摘出の程度や病巣の局在性のほか、放射線治療の側からは、適正な照射野と治療線量の設定、原体照射などの線量集中技術を駆使した高精度の放射線照射技術の施行、術中照射の適応などがあげられよう。多分割照射や不均等分割照射のほか、放射線増感効果を期待した各種薬剤の併用についても臨床治験が試みられているが、これまでのところ明らかな有効性を指摘した報告が少ないのが現状である。

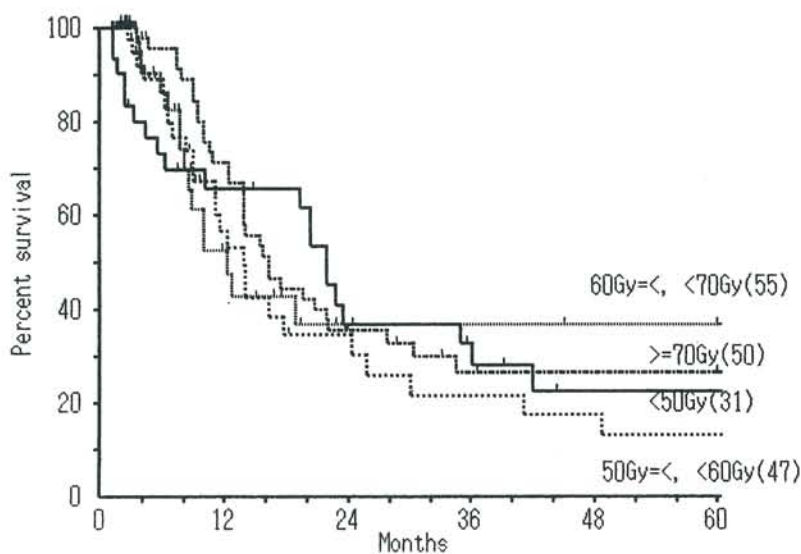
(図 1)
glioblastoma と
astrocytoma, grade III 以上の悪性グリオーマ症例の術中照射施行有無別の累積生存率



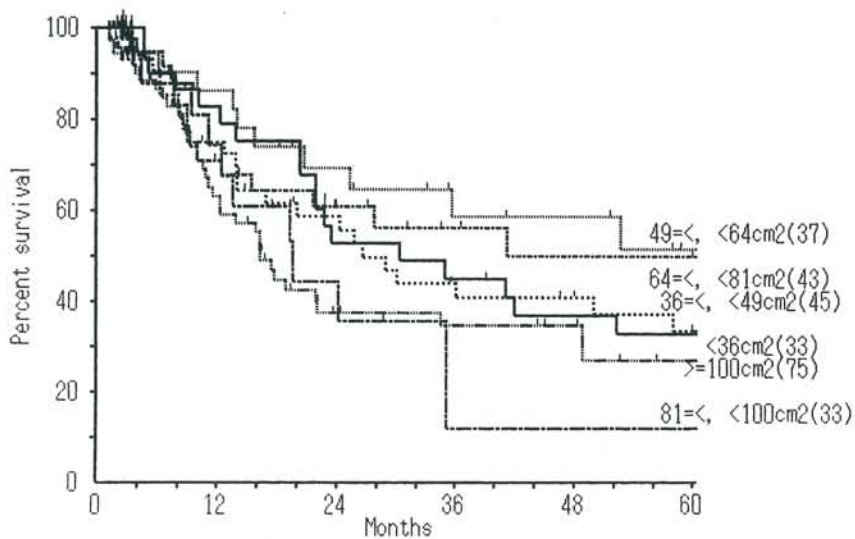
(図2)
astrocytic tumor (術中照射非施行例)の外部照射線量別の累積生存率



(図3)
malignant gliomaの外部照射線量別の累積生存率



(図4)
astrocytic tumorの外部照射施行例(術中照射非施行)の照射容積別の累積生存率



マニトールによるblood brain barrier disruption を併用した超選択的
抗癌剤動注療法—血中薬物動態の解析

Superselective intraarterial chemotherapy with blood brain barrier
disruption using mannitol:pharmacokinetic study

土田高宏、坂井信幸、小田恭弘、須山武裕、河本圭司
関西医科大学脳神経外科

はじめに

脳腫瘍組織においては、血液脳関門（BBB）および血液腫瘍関門（BTB）の存在が腫瘍への抗癌剤移行の障壁となっている。マンニトールによりBBBを一時的に開き、脳腫瘍へ抗癌剤を動注する試みがなされてきたが、正常脳への薬剤移行が副作用をきたす結果となった。我々はマンニトールによるBBB disruptionと超選択的抗癌剤動注療法を併用することにより、脳腫瘍組織への選択的薬剤移行を試みた。今回はその血中薬物動態を解析した。

方法

腫瘍の局在をCTおよびMRIで検討し、さらに血管撮影を行いその栄養血管を確認した。セルジンガー法により栄養血管にマイクロカテーテルを超選択的に誘導し、次に親カテーテルからマンニトール100mlを動注した。直後からマイクロカテーテルよりACNU 60 mg/m^2 、CBDC A 100 mg/m^2 をbolus injectionした。腫瘍近傍の静脈血を採取するため静脈洞交会までマイクロカテーテルを誘導し、また末梢血は大腿静脈に留置したシースより採取した。動注を終了した直後から0分、5分、10分、20分、30分、で採血し血清中の薬剤濃度を測定した。

結果

ACNU（1例、グリオブラストーマ）、CBDC A（3例、転移性脳腫瘍）ともによく類似した血中動態をしめした。すなわち動注後20分までは静脈洞血中薬剤濃度が末梢血濃度を上回りそれ以後は等しくなった（Fig. 1-4）。

考察

マンニトールによるBBB disruptionと頸動脈からの抗癌剤の動注の併用はNewell等により始められたが、彼らの方法では正常脳へも高濃度の薬剤が移行したため副作用を来し一般化しなかった。正常脳

への薬剤移行を最小限に止めるためには抗癌剤の動注領域を選択的にすることが必要となってくる。近年血管内手術の進歩により、腫瘍近傍の栄養血管にカテーテルを挿入することが可能になった。本法とマニトールによるBBB disruptionを併用することにより、理論的には腫瘍およびその周辺に限られた領域への選択的薬剤移行が可能と考えられる。血中薬物動態解析の結果、動注後20分まで腫瘍近傍の静脈洞血中薬剤濃度が末梢血濃度を上回ったことは、脳の血液の循環時間が10秒程度であることを考えると意義深い。すなわち、血中から腫瘍へ移行した薬剤が比較的緩徐に腫瘍から血中へwash outした結果と想定される。脳腫瘍の抗癌剤治療の新しい方法の1つとして今後臨床例を積んでいきたい。

文献

1. Neuwelt EA et al.:Reversible osmotic blood brain barrier disruption in humans:Implications for the chemotherapy of malignant brain tumors. *Neurosurgery* 7:44-52, 1980

2. 中川秀光 他：A C N Uの内頸動脈内動注と静注における動脈、静脈および脳組織内濃度の差。癌と化学療法 16:2667-2669, 1989

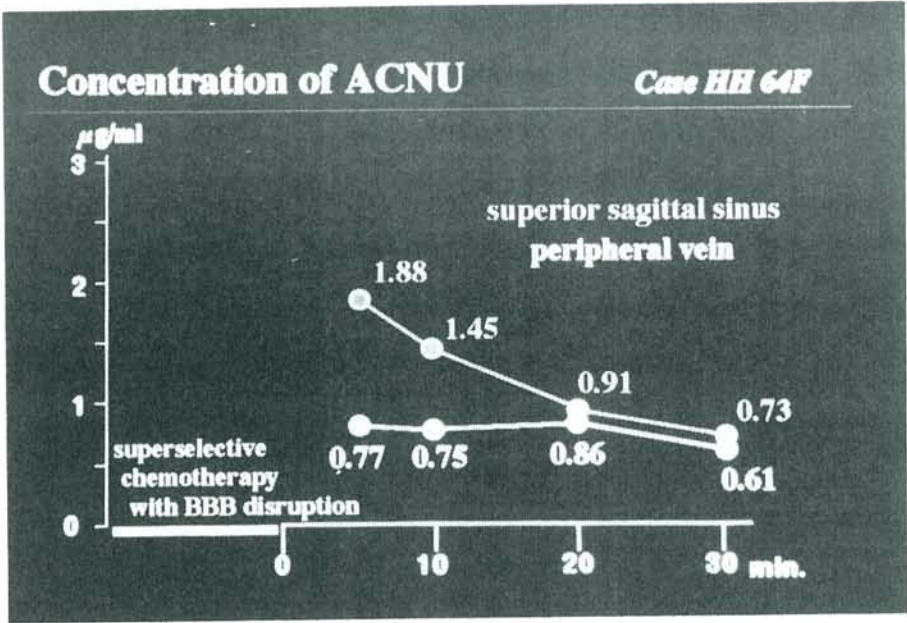


Fig. 1

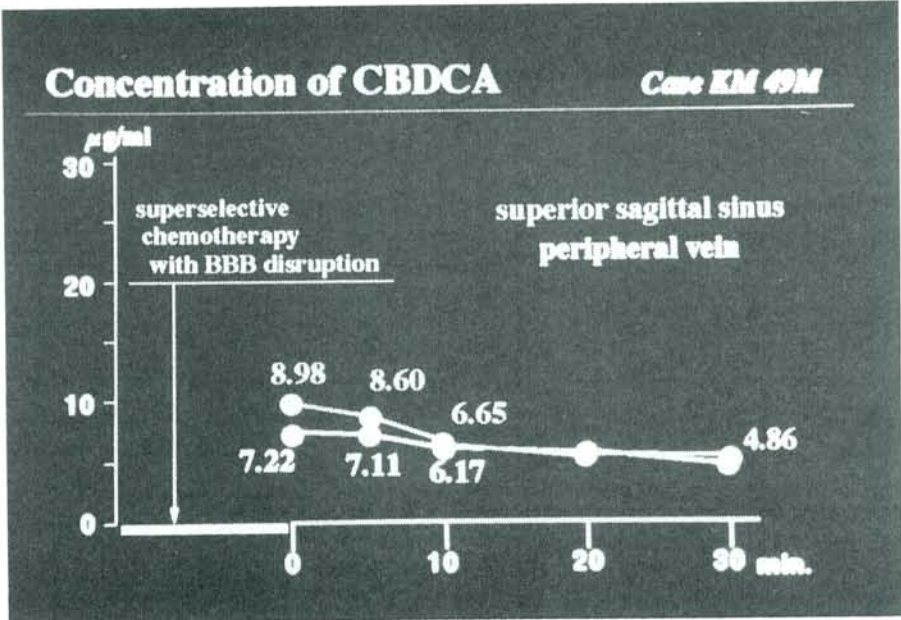


Fig. 2

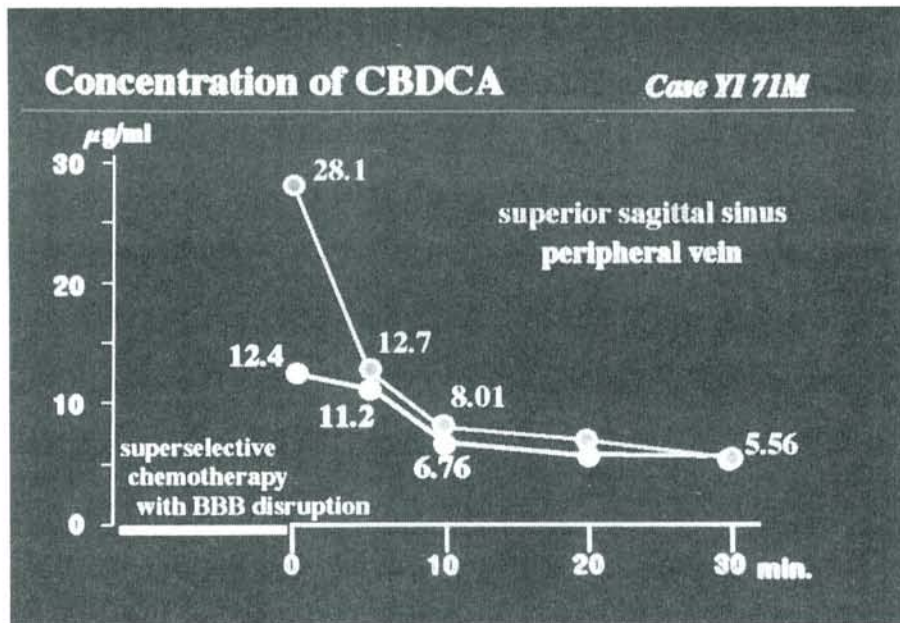


Fig. 3

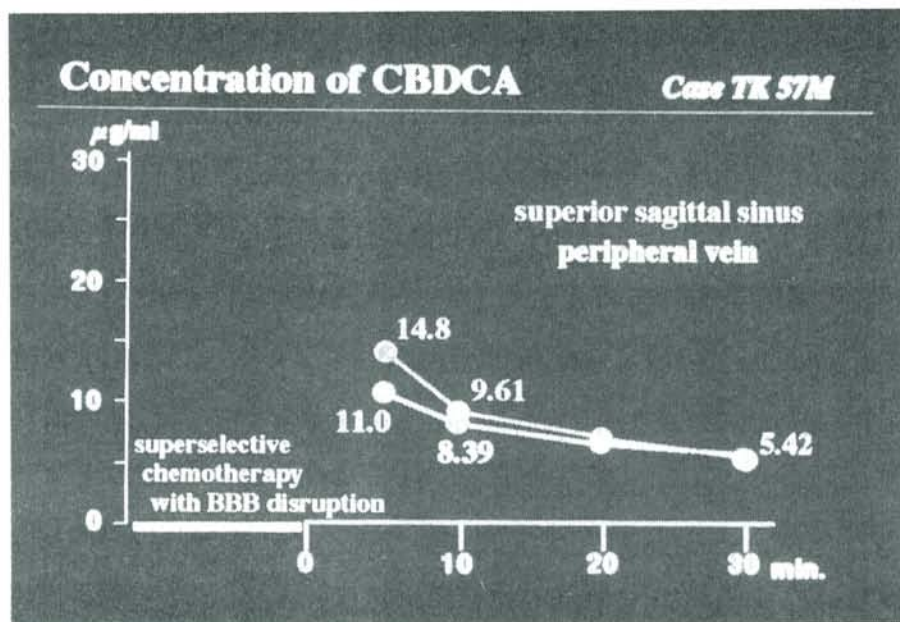


Fig. 4

グリオーマ手術標本における薬剤耐性関連遺伝子発現の検討

Expression of the drug resistance related genes in primary gliomas.

五味 玲、篠田宗次、横田英典、増沢紀男

自治医科大学 脳神経外科

はじめに

グリオーマの化学療法の効果を制限する因子として薬剤耐性は重要であり、治療方針を決定する際に腫瘍の使用薬剤への耐性の有無がわかることは大きな意味がある。今回我々が化学療法剤として使用しているACNU、vincristine、CDDPについてその耐性に関与しているとされる薬剤耐性関連遺伝子の発現を脳腫瘍手術標本において検討し、臨床応用の可能性を考察した。

材料および方法

材料は手術時得られたグリオーマ凍結標本18例（17症例）を用い、対照としてグリオーマ細胞株T98Gを用いた。発現を検討した遺伝子はDNA修復遺伝子でACNU耐性に関与するとされるMGMT（O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase）遺伝子、薬剤排泄膜蛋白P-glycoproteinをコードしvincristine等の耐性に関与するとされるMDR1（multidrug resistance 1）遺伝子である。CDDPの耐性は多因子的であるとされ、その中で最近注目されているCDDP-GSH conjugateを排出する薬剤排泄膜蛋白をコードするMRP/GS-X遺伝子と、DNA修復酵素であるDNA polymerase β遺伝子、細胞内解毒機構に関与するMT2A（metallothionein-2A）遺伝子について検討した。

方法としてはNorthern blot法にて発現量を検討した。各標本からAGPC法により抽出したtotal RNA20μgを1%アガロースゲルにて電気泳動し、これをナイロンメンブレンにtransferし、³²Pにて放射標識したProbeでhybridizationを行いautoradiographyを行った。Internal controlにはβ-actinを用いた。

結果および考察

各症例の各薬剤耐性関連遺伝子発現と年齢、性別、診断、治療および治療効果と合わせまとめたものが表1である。MDR1発現は症例1.4.8.9で高く、MGMT発現は3.14.15.16.17.18で高い。興味深いことはこの両方が高発現している症例がないことで、ACNUなどのNitrosourea系薬剤とVCR等のビンカルカロイド系薬剤であまり交差耐性がなく、その併用が耐性という点から意味があることを示すものかもしれない。またMGMT発現量はastrocytic tumorよりependymomaで明らかに高い傾向にあり、この遺伝子修復機構の障害がastrocytic tumorの発生に関与していることも考えられこの点でも今後注目したい。MRP/GS-Xは今回の標本ではいずれの発現量が低く症例間の差がなかった。MT2Aは6.7.11.で高発現し、DNA poly β は症例間の差があまりなかったが症例10で明らかに高発現していた。

症例が少ないことや、手術内容、放射線治療の有無などいろいろなファクターが関与していることから、薬剤感受性を含めた治療効果と各遺伝子発現量との相関を述べることは容易ではない。しかし、長期フォローが可能でTTPも長く比較的化学療法が有効であった印象を受けた2症例（症例9.12）では、MGMTの発現量が低くACNU感受性があったことがその一因であったと推察できる。一方、MGMT発現量が低いにもかかわらず化学療法に抵抗性であった症例10は、DNA poly β が高発現していた。このDNA修復酵素はCDDP耐性との関与の報告があるが、私たちはACNU耐性株で親株と比較しこのmRNAの高発現を認めており、この症例ではDNA poly β が薬剤耐性に深くかかわっていた可能性があると考えている。MGMTが高発現していた標本のうち15.16は同一症例の再発時であるが、この症例はACNUなどの化学療法剤の使用にも関わらず再発播種を繰り返しており薬剤感受性が低い症例と言え、MGMTがそれに関与していることが予想された。

一方MDR1が高発現していた症例は経過観察期間がまだ短いがむしろ比較的経過の良い症例が多く、また発現が低い症例が治療効果があり良好な予後が得られているとは言い難く、臨床的には薬剤感受性を反映しているとは言い切れない。GS-X/MRPとMT2AはCDDP感受性との関与が報告されており、

細胞株レベルでは我々も確認しているが、今回はCDDPを使用した症例も少なくまたその中でははっきりした治療効果との関係は得られなかった。

手技的な面を考えると、今回は凍結標本からtotal RNAを抽出しNorthern blottingでその発現を検討したわけだが、この方法ではある程度の量の腫瘍が必要であることと、時間がかかるなどの欠点がある。stereotactic biopsy程度の標本量では難しい。定量性には劣るが、quantative RT-PCRなどの方法も考慮検討してもよいと思われた。

結論

手術切除標本からも薬剤耐性関連遺伝子発現の検討が可能で、特にMGMTの発現を検討することは臨床上の薬剤（特にACNU）感受性の判定に有効であると考えられた。今後さらに症例を増やし検討していきたい。

REFERENCES

- 1) Nagane, M. et al.: Expression of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea resistance of human brain tumors. Jpn. J. Clin. Oncol. 22: 143-149, 1992
- 2)西條長宏、他：シスプラチン耐性とその克服 Mebio 10: 80-86, 1992
- 3)福本学、他：MDR発現と臨床 Mebio 10: 15-20, 1992
- 4)石川智久、他：GS-Xポンプ-その生理機能と分子構造 最新医学 50: 127-137, 1995
- 5)Scanlon, K.J., et al.: Differential gene expression in human cancer cells resistant to cisplatin. Cancer Invest., 7,581-587 (1989).

表 1

No.	age	sex	pathology	Gr	ope	radiation (Gy)	chemo.	TTP (Mo)	outcome	follow (Mo)	MDR	MGMT	GS-X	MT2A	DNA pol.
1	29	M	astrocytoma	2	partial	55	-	-	alive	11	++	-	-	±	+
2	36	F	astrocytoma	2	biopsy	55	-	-	alive	17	-	+	-	+	+
3	1	M	astrocytoma	3	subtotal	40	PVA	3	dead	4	-	++	-	-	+
4	33	F	astrocytoma	3	subtotal	60	PVA	-	alive	12	++	-	±	-	+
5	34	M	astrocytoma R	3	subtotal	60	PVA	10	dead	11	-	-	-	+	+
6	39	M	astrocytoma R	3	partial	-	-	-	dead	1	-	-	-	++	+
7	73	F	astrocytoma	3	partial	60	-	?	?	7	-	-	-	++	-
8	14	F	glioblastoma	4	subtotal	-	-	1	?	5	++	-	-	±	+
9	50	F	glioblastoma	4	subtotal	60	PVA	23	alive	37	++	-	-	+	+
10	55	F	glioblastoma	4	partial	60	PVA	8	dead	16	-	-	-	-	++
11	64	M	glioblastoma	4	partial	-	-	-	dead	1	-	+	-	++	+
12	66	F	glioblastoma	4	subtotal	60	PVA	25	dead	31	+	-	-	-	-
13	15	M	ependymoma	2	subtotal	55	-	-	alive	34	-	+	-	-	+
14	35	F	ependymoma R	2	subtotal	40	VA	13	alive	27	+	++	±	-	+
15	36	F	ependymoma R	2	partial	-	-	-	alive	13	+	++	±	-	+
16	52	F	ependymoma	2	total	55	-	7	alive	14	+	++	±	-	+
17	65	M	ependymoma	2	partial	60	-	-	alive	35	-	++	±	-	+
18	53	M	meta (lung ca.)		partial	60	-	?	?	5	-	++	±	-	+

PVA: CDDP+Vinblastine+ACNU VA: Vincristine+ACNU

TTP: time to tumor progression R: recurrent cases

Malignant Gliomaへ進展したAstrocytomaの臨床的検討
Clinical features of astrocytoma with malignant transformation

○鈴木信宏、伊東洋、原岡襄、秋元治朗
東京医科大学脳神経外科学教室

1980年より1990年に初回手術が行われ low grade astrocytomaと診断され、当院にて5年以上 follow upしたテント上 low grade astrocytoma 13例を対象として臨床的検討を加えた。

Fig.1は悪性化症例7例、非悪性化例6例に関してのまとめである。悪性化例は男性に多く、年齢に差は無く、手術摘出率は悪性化症例に全摘が無かった。

Fig.2は手術摘出率と、再増殖までの期間、TTPの関係である。悪性化群で、subtotal removalと otherすなわち partial removal或は proveで TTPが逆転しているが、これは1例で術後146カ月で glioblastomaとして再増殖した症例が有り、平均 TTPが延長しているためであり、他の1例の TTPは46カ月でした。症例数が少なく比較は困難であるが、何れの群でも subtotal removalとそれ以下の摘出で差は無かった。

Fig.3に悪性化群7例に対して行った治療と TTPの関係を示す。今回の結果では、手術だけと、手術に放射線・化学療法が行われた症例に差は認められ無かったが、OK-432、IFN- β 等の BRMを長期投与された例で、TTPは延長する傾向にあった。

初診時腫瘍の伸展範囲に関して、悪性化群と非悪性化群を比較してみると、悪性化群は全例が、1葉に局限していたとしても広範囲に伸展しているか、2葉以上に伸展していたのに対して、非悪性化群は殆どが1或は2脳回に留まるか、脳室内等に局限していた。CT scanの contrast enhancementのパターンでは、白質深部にエンハンスを受ける病変が悪性化群で7例中4例に認められたが、非悪性化群では1例も認めなかった。非悪性化群6例中エンハンスを受けたのは1例だけで、これは脳表皮質に enhanced lesionを認めた症例であった。

astrocytic tumorは astrocytomaより最も悪性な glioblastomaまで、一つの腫瘍系として理解されている。しかしながら、近年 low grade astrocytoma は、時間の経過と共に悪性化する astrocytomaと悪性化しない astrocytomaに大別され考えられるようになってきた。astrocytomaの悪性化に関して、

1980年より1990年に初回手術が行われ low grade astrocytomaと診断され、当院にて5年以上 follow upしたテント上 low grade astrocytoma 13例を対象として臨床的検討を加えた。

Fig.1は悪性化症例7例、非悪性化例6例に関するまとめである。悪性化例は男性に多く、年齢に差は無く、手術摘出率は悪性化症例に全摘が無かった。

Fig.2は手術摘出率と、再増殖までの期間、TTPの関係である。悪性化群で、subtotal removalと otherすなわち partial removal或は proveで TTPが逆転しているが、これは1例で術後146カ月で glioblastomaとして再増殖した症例が有り、平均 TTPが延長しているためであり、他の1例の TTPは46カ月でした。症例数が少なく比較は困難であるが、何れの群でも subtotal removalとそれ以下の摘出で差は無かった。

Fig.3に悪性化群7例に対して行った治療と TTPの関係を示す。今回の結果では、手術だけと、手術に放射線・化学療法が行われた症例に差は認められ無かったが、OK-432、IFN- β 等の BRMを長期投与された例で、TTPは延長する傾向にあった。

初診時腫瘍の伸展範囲に関して、悪性化群と非悪性化群を比較してみると、悪性化群は全例が、1葉に局限していたとしても広範囲に伸展しているか、2葉以上に伸展していたのに対して、非悪性化群は殆どが1或は2脳回に留まるか、脳室内等に局限していた。CT scanの contrast enhancementのパターンでは、白質深部にエンハンスを受ける病変が悪性化群で7例中4例に認められたが、非悪性化群では1例も認めなかった。非悪性化群6例中エンハンスを受けたのは1例だけで、これは脳表皮質に enhanced lesionを認めた症例であった。

astrocytic tumorは astrocytomaより最も悪性な glioblastomaまで、一つの腫瘍系として理解されている。しかしながら、近年 low grade astrocytoma は、時間の経過と共に悪性化する astrocytomaと悪性化しない astrocytomaに大別され考えられるようになってきた。astrocytomaの悪性化に関して、fociの存在が疑われるような astrocytomaでも、1或は2giriに局限しているような初期の astrocytomaであれば gyrus単位での切除により治癒は充分期待できると考えられた。

又、診断時にすでに浸潤性格が強く、発生部位、伸展部位などより全摘不可能な症例では、当然であるが QOLを第一に考え、摘出範囲を十分に考慮すべきであり、BMRの継続使用を考えるべきと思われた。

文献

1)Scherer HJ : Cerebral astrocytomas and derivatives. Amer J Cancer 40 : 159-198,1940

2)Sidransky DM : Clonal expansion of p53 mutant cells is associated with brain tumor progression. Nature355 : 846-847 , 1992

Clinical Charactor

	MC Group(7Cases)	NC Group(6Cases)
Sex(M/F)	6 / 1	1/5
Age (Mean)	12~58(32.6)	13~49(28.3)
Surgery total	0	2
subtotal	5	1
other	2	3
Irradiation (Yes/No)	5/2	4/2
Other Adjuvant Therapy(Yes/No)	5/2	2/4

Mc: Malignant Change, Nc: No Change

Fig.1

Relationship between Surgery and TTP

	Mc Group	Nc Group
Total Removal	-	71Mons. ↑
Subtotal Removal	44Mons.	72Mons. ↑
Other	96Mons.	64.5Mons. ↑

Fig.2

Relationship Between Management and TTP

	Surgery only	Surgery & Rad.	Surgery & Rad. Chmo.	Surgery & Rad. Chem. BMR
MeanTTP (Mons.)	42	-	45.3	96

Fig.3

悪性グリオーマに対する当院における治療法とその成績

Result of our treatment for recurrent malignant glioma

大里克信、末吉完爾、難波宏樹、牛久保修、岩立康男¹

千葉県がんセンター脳神経外科、千葉大脳神経外科¹

はじめに

悪性gliomaは様々の集学的治療にもかかわらず未だ満足のいく治療結果が得られていない。確とした治療法が確立されていない現在、初期治療に抗して再発してきた場合その治療法の選択には難波を迫られている。我々の施設でも再発gliomaに対して幾つかの治療法をとってきたが、その治療成績は従来の治療成績を越えるものではなかった。しかしその治療結果を分析するなかで若干の知見を得たので報告する。

方法と対象

初期治療にて画像上改善がみられたgliomaで、その後再発をきたし、新たな治療を要した症例につきその治療方法と結果を生存率とQOLで解析する。1986年から1995年の10年間に当院で治療したgliomaの症例は男性48例、女性25例で平均年齢は57歳である(fig 1)。初期治療は手術のみのもの4例、手術に放射線療法を加えたもの21例、さらに化学療法を加えたもの47例、手術に化学療法のみを加えたもの1例である。gliomaの悪性度とそれらの治療法をtable 1に示すが、grade 3、4で手術のみの各1例は他院で手術を行い再発後当院に紹介された例である。gliosisの2例はstereotactic biopsyによる病理結果で、臨床的には腫瘍と診断され治療している。初期治療の種類とその症例数はtable 2に示す。手術は新たな神経症状を生じさせない範囲での可及的摘出を行っている。腫瘍摘出度はeroquent area(+)で20から70%、平均50%、(++)の群では75から100%で、平均90%であった。othersはOmmaya's reserver設置等である。放射線療法は9例が40Gyの全脳照射、17例が平均全脳40Gy、局所20Gyの照射、42例が局所のみ平均60Gyの照射である。最近の症例はほとんどが局所のみ照射となっている。化学療法はACNUあるいはcisplatinを動注したものが10例、cis-pelletを置いてきたものが6例、ACNU,cisplatinの全

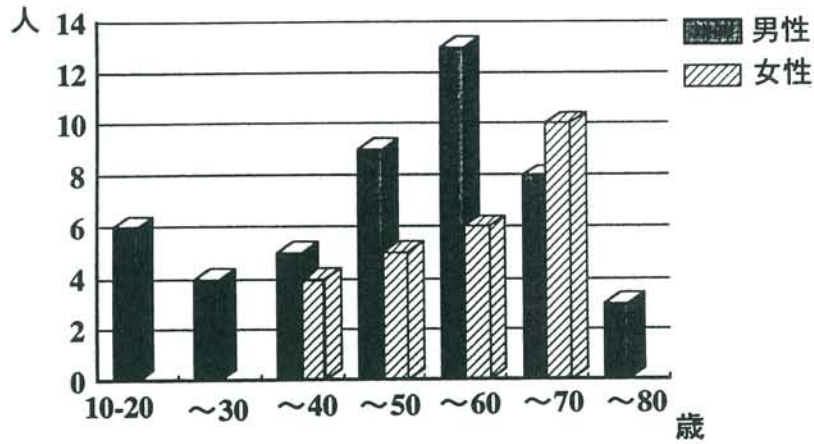


fig 1 千葉県がんセンターに於けるAstrocytic tumorの症例 (1986-1995年)

	Gliosis	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Op only		1	1	1	1
Op + RT	2		13	5	1
Op + RT + Chemo			8	13	26
Op + Chemo				1	
計	2	1	22	20	28

RT : Radiation Therapy, Chemo : Chemotherapy

table 1 腫瘍の悪性度と初期治療の方法

手術	Craniotomy	Stereo.Biopsy	Others
extensive area (++)	1	11	
extensive area (+)	23	2	2
extensive area (-)	30	2	4

放射線療法	全脳照射	全脳+局所照射	局所照射
	9	17	42

化学療法	動注	Cis-pellet	全身投与	Ommaya
	10	6	37	4

table 2 初期治療の種類と症例数

身投与 37 例, Ommaya's reserver からメソトレキセートを注入したものが 4 例である。初期治療の結果を Table 3 に示すが画像上腫瘍が完全に消失した (CR)、50%以上の消失 (PR)、6 か月以上腫瘍の増大が見られなかった (NC) は grade 2, 3, 4 の群で各 13、11、16 例みられた。それらの中で腫瘍が再び出現あるいは増大した再発例は grade 2 の群で 11 例、grade 3 の群で 7 例、grade 4 の群で 10 例認められた。初期治療後の経過観察が 6 か月に満たない例が grade 3, 4 には各 1、3 例含まれている。治療の効なく腫瘍が進行し続けたもの (PD) は各 9、9、12 例であった。再発した 28 例について選択された治療法とその治療結果、再発部位、治療後の QOL を比較検討した。なお我々の glioma に対する治療成績は fig 2 に示すが他家のこれまでの治療成績と同様の結果と判断される。

結果：再発例の治療法とその成績

再発例に対する治療法を table 4 に示す。治療は腫瘍の再切除後化学療法を行ったものが 9 例、これに放射線を再照射したもの 4 例、Ommaya's reserver を設置しこれからメソトレキセートを投与したもの 3 例、感受性抗癌剤の全身投与 3 例などが比較的多い。治療後の平均生存月数は手術+放射線照射+化学療法による治療法が 46 か月、Ommaya's reserver + 化学療法が 21 か月、手術+化学療法が 18 か月であり、他の治療法に比べて良い成績である。しかし治療法は患者の状態により決定されることが多く、その治療成績を比較するには症例数をさらに積んでいかなければならないと思われる。

再発部位による治療予後

腫瘍の再発部位による治療成績を table 5 に示す。初期治療で摘出した部の辺縁に再発が生じた例は 7 例であるが、これらの治療後の平均生存月数は初期治療 CR 群で 61 か月、PR+NC 群で 70 か月と他の群に比して優位に治療成績はよかった。全例とも再手術が行われており、摘出度も平均 82% に達している。これに対して再発が初期手術の摘出部位より深部に生じた例は治療成績は悪かった。再手術での摘出度は平均 35% であったことがその原因と判断される。

深部再発例の予後

深部再発例の治療予後を fig 3 に示す。初期治療で残存腫瘍に対して放射

	Grade 2 (n=22)	Grade 3 (n=20)	Grade 4 (n=28)
CR	8 / 10	1 / 3	2 / 7
PR	1 / 1	2 / 4	3 / 4
NC(>6ヶ月)	2 / 2	4 / 4	5 / 5
計	11 / 13	7 / 11	10 / 16
PD	9	9	12

table 3 再発腫瘍の症例数

	症例数	平均生存月数
Op	2	7
Op+Ommaya+Chemo	2	8
Ommaya+Chemo	3	21
Cyst 開放	1	7
Op+Chemo	9	18
Chemo	3	5
Op+RT+Chemo	4	46
γ-knife	1	15
RT+Chemo	1	8

Op:Operation, RT:Radiation Therapy, Chemo: Chemotherapy

table 4 再発腫瘍に対する治療法

	CR		RP + NC	
	症例数	平均生存月数	症例数	平均生存月数
辺縁	4	61	3	70
深部	2	8	5	6
辺縁 + 深部	4	12	6	8
播種	1	6	3	3

table5 再発部位と再発への治療予後

線、化学療法を行っても効果のみられなかったPD例と比較してみた。Kaplan-Mayerで治療成績を比べてみると両者はよく似た経過をとることが判る。このことは初期治療で放射線化学療法を行った結果、それらに抵抗性のある腫瘍細胞が再発してきており、再発例には初期治療と異なる新たな治療を行わなければならないことを物語っている。

再発例に対する治療後QOL

再発例に対し行った治療後のQOLをfigに示す。治療前後でKarnofsky Performance Scale(KPS)を比較できた症例は26例である。治療後のKPSの判定は治療開始1か月後に判定した。治療後KPSが低下したものが14例とほぼ半数にのぼる。治療後も変わらなかったものが7例、改善したものが5例である。改善した5例の治療内容はOmmaya's reserverを設置し、cystによるmass effectを除いたものが2例、その際cis-pelletを置いてきたものが1例、手術のみのもの1例、手術に動注によるACNUを追加した例が1例である。手術のみの例は辺縁再発例で、動注を加えた例は辺縁+深部再発例である。Ommaya's reserverはcyst形成7例中5例に設置しているが、その内3例に有効であった。cystによるmass effectでPKSが低下していると判断される例には積極的に行うべき治療であると判断される。

結論

1) 初回手術後その摘出領域の辺縁に再発が生じた例は再手術にて優位に生命予後を延ばせることができる。

2) 再発時cystを形成している例はOmmaya's reserverの設置にてQOLを改善できる例がある。

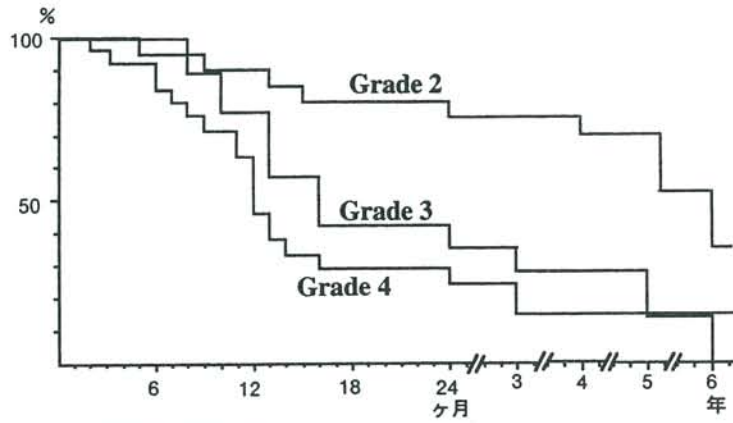


fig 2 腫瘍の悪性度と生存率

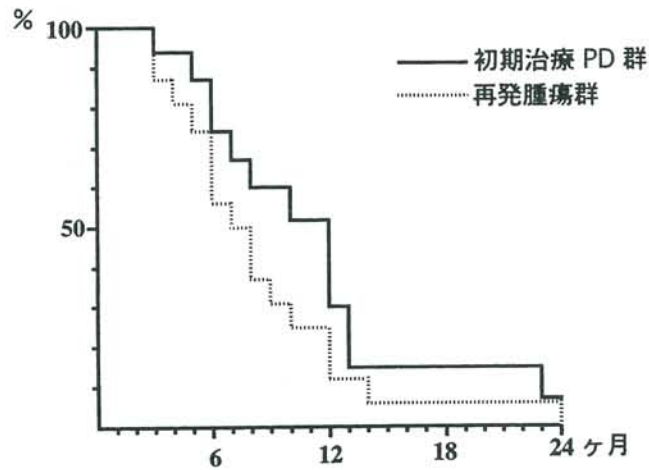


fig 3 深部再発腫瘍の生存率

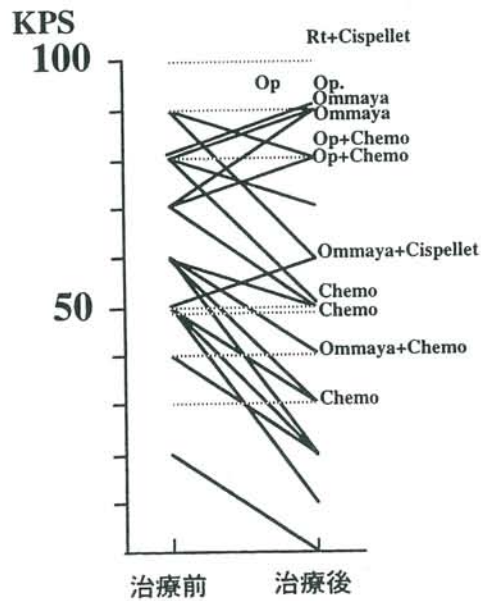


fig4 Karnofsky Performance Scale による治療評価

悪性グリオーマに対する治療評価診断とその後の経過—自験例からの考察—

杏林大学 脳神経外科

前田達浩 中村正直 伊東聡行 猿田一彦 塩川芳昭 斎藤勇

悪性グリオーマに対する治療評価診断には病理組織所見による評価、増殖能による評価、画像診断による評価などが考えられるが、今回我々はBUdRによる腫瘍増殖能と¹¹C-methionine PETを用い、3例のanaplastic gliomaについて検討し治療評価診断ならびに治療支援に関し考察を加えた。

(方法)

1) ¹¹C-methionine PET測定と解析

全身用スキャナーHeadtome IV(島津)を用いComarら(1976)の方法にて合成された¹¹C-methionine約15mCiを患者に静注し5分後に連続スキャンを10分間施行した。¹¹C-methionineの集積度はdifferential absorption ratio(DAR)として定量的に評価した。

$$\text{pixel count} / \text{pixel volume}$$

$$\text{DAR} = \frac{\text{pixel count} / \text{pixel volume}}{\text{injected RI activity} / \text{body weight}}$$

$$\text{injected RI activity} / \text{body weight}$$

そして腫瘍部と正常灰白質に関心領域を設定してDARを算出した。

2) BUdR 標識率の算出

BUdR 400mg を組織摘出1時間前に静注し、腫瘍摘出後免疫組織学的に検索しBUdR陽性細胞の割合を算出した。

(結果)

代表症例を提示し腫瘍増殖能と¹¹C methionine PETとの関連性、ならびにPET scanの治療評価診断に関する臨床的意義を示す。

症例1) 47歳女性、L.temporal anaplastic astrocytoma GIII.

痙攣にて発症、MRIではT1画像でL. temporal lobeにlow intensity,

Gd増強MRIにて周辺部にわずかに増強される。初回手術前の¹¹C-methionine PETでは腫瘍部のup takeは著明でDARは4.54と高値を示した。腫瘍摘出術時のBUdR LIは7.7%。約5ヶ月後活動性の低下が認められ、同時期のCTでは腫瘍の再発は認められないもPET scanにて原発巣は再発ないもL frontal lobeに高いup takeを認めその1ヶ月後MRIにて同部はGdにて著明に増強され、再手術施行glioblastomaであった。このように¹¹C-methionine PETの集積画像は他の画像診断よりも早期に腫瘍の進展を予知することが可能であった。

症例2) 62歳男性、Bifrontal glioblastoma

精神症状にて発症した前頭葉のglioblastoma例。部分摘出術、放射線治療、化学療法施行後MRIにて均一にGdにてリング状に増強される腫瘍の再発を認める。同時期に¹¹C-methionine PETを施行するとGd-MRIでリング状に増強される部分のmethionineの集積像は内側部で高集積像を、外側部で低集積像を示した。再手術時の腫瘍摘出部分のBUdR LIとDAR値とを外側部と内側部で比較するとDAR値が2.61と高い内側部はBUdR LIも7.2%と高く、組織学的にも細胞密度が高い。DAR値が1.28と低い外側部分はBUdR LIも低く組織学的にも壊死が目立った。このように¹¹C-methionine PETはMRI画像よりもより正確に腫瘍の活動性を反映し、更にDAR値は同一腫瘍内での増殖能の程度と相関する事がわかり治療効果の定量的判定に可能である。また、再手術時に腫瘍の切除範囲の決定にも有用と考えられた。本症例はDAR値の高い前頭葉内側腫瘍断端より再々発した。

(結語)

- 1) 悪性グリオーマ患者の治療評価診断上PETによる診断はCTやMRIよりも早期に腫瘍の進展や再発の範囲の同定を正確に予知することが可能である。
- 2) 残存または再発腫瘍内のPETにおける集積像の定量的解析は腫瘍増殖能と相関し治療評価診断をする上で有用である。また再手術時の切除範囲の決定にも有用である。
- 3) PETにおけるup takeのみで腫瘍組織と(放射線)壊死病巣とを明らかに鑑別することは困難な場合があり、MRIや他の治療評価診断法を合わせて検討する事が重要である。

悪性グリオーマのCI grading systemによる治療評価診断とACNU/ Cisplatin動注化学療法

Evaluation of Treatment for Malignant Gliomas with Computed Imaging Grading System and ACNU/CDDP Intra-arterial Infusion Chemotherapy

菅野 洋、鈴木範行、山本勇夫

横浜市立大学医学部脳神経外科

<はじめに>

悪性グリオーマに対する治療は、外科的手術による腫瘍摘出と補助療法としての放射線化学療法の2つに大別される。これらの治療を選択する腫瘍の評価の手段としては、CT、MRIおよびタリウム・シンチグラフィによる画像診断などによってなされている。これらの検査は悪性グリオーマか否かの鑑別、腫瘍の局在などを明らかにするには有用であるが、どの治療法を選択するのが最善であるかは必ずしも明らかではない。ここでは、われわれが試作したcomputed imaging (CI) grading system¹⁾によって分類した悪性グリオーマに対して、どのような治療を行ったかをretrospectiveに検討し、またCI grading systemが治療評価診断に有用か否かについても検討した。

<方法>

対象：当科において手術および動注化学療法をおこなった悪性グリオーマ19例を本研究の対象とした。これらの病理組織診断は、anaplastic astrocytoma 12例、anaplastic oligoastrocytoma 2例、glioblastoma 6例である。

腫瘍の部位：腫瘍の局在は、前頭葉8例、側頭葉5例、松果体部2例、頭頂後頭葉 2例、脳梁1例、側脳室内1例である。

CI grading system：悪性グリオーマのCI gradeは、腫瘍はeloquentな部位にあるかどうか、腫瘍は深部か表在性か、腫瘍は一側だけに留まっているか両側に及んでいるか、腫瘍の大きさはどうかという、4項目により評価し、その合計点数でgrade IからVIまでとした(Table 1)。

悪性グリオーマに対する手術：原則として新たな神経脱落症状を呈さない限り、全摘出に努めた。腫瘍摘出により神経脱落症状を確実に呈することが予想される場合は、神経脱落症状が呈さない範囲での部分摘出に留めた。また、腫瘍が両側に及ん

でいる場合は腫瘍の容積の大きい方の摘出だけを行った。

動注化学療法：成人の場合、ACNU100mgまたはCDDP60mgを8週毎に交互に腫瘍の栄養動脈の近位の総頸動脈動脈または椎骨動脈より動注する。同時にVP16 30mgを上記の血管よりACNUまたはCDDPの動注の直前に動注する。腫瘍の栄養動脈が両側あるいは頸動脈と椎骨脳底動脈系の両者に亘って存在する場合は化学療法剤を分割して投与した。小児例は、動注療法の対象から除外した。化学療法以外の補助療法としては、以下のBRM療法と放射線療法を併用した。

BRM療法：導入療法としてinterferron β 300万単位を週3回、8週間点滴静注した。以後は2週に1回300万または100万単位を外来にて点滴静注した。

放射線療法：Linacにて局所25Gy、全脳40Gy分割照射した。

上記の方法にてCI gradeを決定し、手術による腫瘍の摘出度と化学療法の治療成績との関係を検討した。

Table 1. CI Grading System for Gliomas

Graded Feature	Point Assigned
eloquence of adjacent	non-eloquent 0
	eloquent 0
depth of tumor	superficial 0
	deep 1
laterality of tumor	unilateral 0
	bilateral 1
size of tumor	<3 cm 1
	3-6 cm 2
	>6 cm 3

total points 1~6: CI grade I~VI

<結果>

対象の悪性グリオーマ症例を、CI grading systemによって評価したところ、grade Iはなく、grade IIが7例、grade IIIが4例、grade IVが5例、grade Vが2例、grade VIが1例であった。手術の摘出度とCI gradeの関係を、retrospectiveに検討したところ、low gradeのものほどgrossly total removalとなる可能性が高く、またhigh gradeのものほど、partial removalにおわる可能性が高く、CI gradeは手術の摘出度と関連する傾向が認められた(Table 2)。次に、化学療法の治療成績とCI gradeの関係を検討した結果では、初期の化学療法の治療成績とCI gradeの関係は、grade IIまでは、すべてNCとなったが、これには腫瘍を全摘したのちに動注化学療法を行い、初期治療段階では再発を認めなかった症例を含めた。CI grade III以上では、PDが多くみられたが、CI grade Vの1例ではCRであった(Table 3)。動注療法を実施できた回数とCI gradeとの関係をみると、grade IIまでは、動注療法

を実施できた回数が多くなっていたが、grade III以上では、動注の回数は3回以下が多くなった(Table 4)。

Table 2. CI grade and performed surgery

	grossly total	subtotal	partial
CI grade II	5	2	0
CI grade III	0	3	1
CI grade IV	0	3	2
CI grade V	0	1	1
CI grade VI	0	0	1

Table 3. CI grade and IA chemotherapy effect

therapy effect	CR	PR	NC	PD
CI grade II	0	0	7	0
CI grade III	1	0	0	3
CI grade IV	0	1	2	2
CI grade V	0	1	0	1
CI grade VI	0	0	0	1

Table 4. CI grade and IA chemotherapy

times of IA chemotherapy	1-3	4-6	7-
CI grade II	1	5	1
CI grade III	3	0	1
CI grade IV	4	1	0
CI grade V	1	1	0
CI grade VI	1	0	0

<考察>

悪性グリオーマの治療評価診断は、CT、MRIによるcomputed imagingによってなされているのが一般的である。²⁾ また最近では、タウM・シチグラフィによって評価がなされるようになってきている。腫瘍マーカーとして悪性グリオーマに特異的なものはないが、われわれはかつて尿中の上皮成長因子(EGF)は腫瘍の悪性度、経過を反映すると報告し、³⁾ 尿中のEGFも治療評価診断に有用と考えられる。

今回の研究では、最も一般的に行われているcomputed imaging(CI)に基づいた悪性グリオーマのCI grading systemにより、悪性グリオーマを評価し、CI gradeと実施した治療(手術、化学療法)との関係をretrospectiveに検討した。この結果、手術の摘出度とCI gradeの関係では、low gradeのものほどgrossly total removalとなり、またhigh gradeのものほどpartial removalになり、CI gradeは手術の摘出度と関連する傾向をみとめたが、これは腫瘍の局在、大きさが摘出度を左右し

ていることを示唆していると考えられた。また、化学療法の治療成績とCI gradeの関係を検討した結果からは、化学療法の効果は腫瘍の摘出度に左右されることを示唆していると考えられた。以上の手術および化学療法とCI gradeとの結果から、CI gradeは腫瘍の摘出度と関連し、さらに腫瘍の摘出度は化学療法の治療成績に影響を与えることから、CI gradeは化学療法の治療成績とも関連してくるものと考えられた。言い換えれば、腫瘍の摘出度が高ければ高いほど、化学療法が奏功する可能性が高いということを示唆していると考えられ、悪性グリオーマの一部だけしか化学療法剤に高感受性でない以上、現時点では手術による腫瘍摘出が悪性グリオーマの治療にとって最も重要であると考えられた。⁴⁾

<文献>

- 1)菅野 洋、鈴木範行、西村 敏、藤井 聡、山本勇夫：悪性グリオーマに対する手術療法に関する検討-grading systemによる切除範囲決定の試み-。Neuro-Oncology 5: 38-42, 1995
- 2)Segall HD, Destian S, Nelson Jr. MD, Zee C-S, and Ahmadi J: CT and MR imaging in malignant gliomas. Neurosurgical Topics, Malignant Cerebral Glioma: 63-78, AANS Publication Committee. 1991
- 3)Kanno H, Chiba Y, Kyuma Y, Hayashi A, Abe H, Takada H, Kim I, Yamamoto I: Urinary epidermal growth factor in patients with gliomas: significance of the factor as a glial tumor marker. J Neurosurgery 79: 408-413, 1993
- 4)Cliric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results: gross total resection versus partial resection. Neurosurgery 21: 21-26, 1987

Tl-201, HMPAO SPECTを用いた再発脳腫瘍と
放射線脳壊死の評価

Diagnostic evaluation with Thallium-201 and HMPAO SPECT
for recurrent brain tumor and radiation necrosis

宮上 光祐、加納恒男、渋谷 肇、前島貞裕、中村三郎、
関谷 透*

日本大学 脳神経外科
杏雲堂病院 放射線科*

1、はじめに

201Thallium chloride(Tlと略す)が腫瘍組織に集積しやすい特性を利用したsingle photon emission computed tomography(SPECTと略す)は脳腫瘍を高集積像として描出し、特に生物活性の高い組織に集積しやすい^{2,3)}。Technetium-99m(99mTc)hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO)は正常の血液脳関門を通り超えglioma細胞に取り込まれ、脳血流のtracerとして用いられている。一方、脳腫瘍の再発と放射線脳壊死との鑑別はCT, MRIでも類似した所見を示し必ずしも容易ではない。今回、脳腫瘍再発例と放射線脳壊死例についてTl-201およびHMPAO SPECTを用いて検討したので報告する。

2、方法

対象症例は脳腫瘍再発5例と放射線脳壊死3例の計8例である。脳腫瘍再発はいずれも成人大脳半球腫瘍で、各組織型はanaplastic astrocytoma 2例、glioblastoma multiforme 1例、anaplastic choroid plexus papilloma 1例、meningotheliomatous meningioma 1例であった。放射線脳壊死は上顎癌の放射線照射例2例とanaplastic meningiomaの再発に対する照射例1例である。照射量は基本的には脳腫瘍に対し60GYを、上顎癌に対し耳鼻科にて60-75Gyを行った。

SPECTに用いた機種はToshiba GCA 901Aである。Thallium 74MBq(2mCi)またはHMPAO 680MBq(20mCi)を静注し5分後よりcountし撮像した。異常集積の評価法は病巣部がもっ

とも良く描出しているスライスを選び、腫瘍または病巣部(T), 対側正常脳(C), 対側頭皮(S)の各部位に16ピクセルの関心領域を設定し、T/CおよびT/Sの比の算出による。8例にTl-201 SPECTを行い、6例はTl-201とHMPAO SPECTを併用しdual isotope法を行った。

3、結果

脳腫瘍再発の5例では、CT, MRIにて造影増強されるmassとして認められTl-201 SPECTではいずれも陽性集積像を示した。陽性集積部のT/C比は最大4.35, 最小1.72, 平均2.92であり、T/S比は最大2.05, 最小1.30, 平均1.64といずれも高値であった。HMPAO SPECTは3例に併用検索したが、いずれもcold lesionで血流低下を示した。HMPAO SPECTの陰性像部のT/C比は最大0.94, 最小0.39, 平均0.62であり、T/S比は最大0.52, 最小0.44, 平均0.49といずれも低値であった。

放射線脳壊死の3例では2例が上顎癌に対する放射線照射後の側頭葉壊死であったが、一例は画像上造影増強されるmass effectを示し、他は側頭葉内に大きな嚢胞で周辺脳を圧排し嚢胞壁の一部が造影増強された。他の一例はanaplastic meningiomaで再発をくりかえした症例で照射を行った。本例の画像は広範なlow densityの中に一部造影増強される部が認められた。放射線脳壊死の3例のTl-201, HMPAO SPECTでは、両者のいずれもcold lesionを示した。Tl-201では、T/Cは最大0.15, 最小0.05, 平均0.09であり、T/Sは最大0.09, 最小0.02, 平均0.05と著明な低値であった。HMPAOでも、T/Cは最大0.51, 最小0.38, 平均0.49で、T/Sは最大0.54, 最小0.40, 平均0.49で、Tl-201と同様著明な低値を示した。

症例

症例1、41歳、男性、Anaplastic astrocytoma再発例

左前頭葉腫瘍にて肉眼的全摘出術施行後、放射線照射60Gy, ACNU100mg動注2回およびインターフェロンB300万X30回を行った。初回手術の組織型はanaplastic astrocytomaであった。初回手術後約2年後に初回手術摘出部辺縁部にCT, MR上造影増強される実質性腫瘍陰影を認めた。この時点でのTl-201 SPECTでは、MRI上の造影増強像に一致してThalliumの高い集積像を示し、T/C比は4.35, T/S比は2.05と高く腫瘍再発が示唆された。しかし、HMPAO SPECTでは病巣部はcold lesionであり、T/C比は0.52, T/S比も0.52と血流低下を示した。本例の再手術の結果anaplastic astrocytomaの腫瘍再発であった。更に摘出標本のMIB-1陽性率は約15%と高値であり、viabilityの高い腫瘍であった。免疫染色に

よるp53蛋白の発現では10%以上の腫瘍細胞核が陽性染色を示し強陽性であった。

症例2、54歳、男性、上顎癌照射後の放射線脳壊死

耳鼻科で左上顎癌で術前照射を25Gyを行い手術を施行し、術後照射を対向二門で50Gyを追加した。更にカルボプラチンを主体とした化学療法を併用した。初回治療後5年後より意識障害、言語障害とともにCT,MRIでは左側頭葉に造影増強される異常陰影と周辺浮腫を思わせるlow densityがみられ周辺圧排所見を合併した。Tl-201 SPECTではThalliumの集積は認めず、T/CおよびT/S比はいずれも0.1以下の低値であった。HMPAO SPECTでも病巣部に一致してcold lesionで、T/C比0.51, T/S比0.54と低値であり脳血流低下を示し放射線脳壊死所見に一致した。

進行性に神経学的増悪がみられmass effectが明らかであったことから手術を施行した。術後の病理学的検索では広範な凝固壊死であり、晩発性の放射線壊死による血管病変は認められたが腫瘍性病変はみられなかった。

4、考察

Tl-201 SPECTは、1974年にBonteらが動物実験で正常心筋に集積することを報告して以来、心筋血流用製剤として広く臨床の場で使用されてきた。その後、甲状腺癌、肺癌、脳腫瘍などに高率に集積することが報告された²⁾。

Tl-201の集積機序は、主にK analogであるTlのNa-K-ATPase pump活性による細胞内集積と説明されている。この他、腫瘍の生物活性、悪性度、局所血流量や透過性の関与、血液脳関門の障害などの関与が考慮されている^{1,3,4)}。このことから脳腫瘍のみならず脳梗塞や脳膿瘍にも集積することが知られている。

悪性脳腫瘍の術後照射をした例では、腫瘍再発か、遅発性放射線壊死かの鑑別がしばしば困難である。positron emission tomography(PET)がその鑑別に有用⁶⁾とされたが、これは限られた施設にしか用いられない欠点がある。近年Tl-201 SPECT単独または、Tl-201とHMPAO SPECTの併用検査(dual isotope 法)がそれらの鑑別上有用との報告がある。^{5,7,8)}中村ら⁵⁾は悪性グリオーマの再発と放射線壊死との鑑別についてTl-201 SPECTにおける病巣部の対側正常脳に対する集積率比(L/N)が2.5以上の場合は再発であり、放射線壊死は全例2.5以下であったと述べている。Schwartzら⁸⁾はThalliumの陽性集積が対側頭皮の2倍以上の著明な集積であれば腫瘍再発と考えられるとしている。しかし、それ

以下の中等度または、軽度の陽性集積は照射による脳障害、脳梗塞、脳膿瘍、脳出血などの血液脳関門の破綻により起こりうることを述べている。従ってTl-201 SPECTだけでは放射線脳壊死との鑑別は困難とし、HMPAO SPECTを含めた dual isotope 法を重視している。

^{99m}Tc-HMPAOは血液脳関門を通り越え細胞内にとりこまれる脂溶性物質であり、HMPAOの局所の集積率は局所の脳血流量と相関している。high grade tumorでは代謝亢進と異常血管を持っていることからHMPAO SPECTの明らかな陽性像は腫瘍再発を示唆する。一方、放射線脳壊死は血流低下が特徴的で、HMPAO SPECTは低い集積を示す。著者らの検討では、腫瘍再発の5例ではTl-201 SPECTはいずれも陽性集積を示し、T/Cは平均2.92(1.72-4.35), T/S比は平均1.64(1.30-2.05)と高値であったが、HMPAO SPECTではいずれも cold lesionで血流低下を示した。放射線脳壊死の3例ではTl-201, HMPAO SPECTのT/C比、T/S比のいずれも著明な低値であった。自験例の結果からはHMPAO SPECTでは腫瘍再発と放射線壊死の両方で血流低下を示し鑑別困難であり、両者の鑑別診断上Tl-201 SPECTがより有用であった。自験例の腫瘍再発例の5例中4例でTl-201 SPECTのT/C比が2.5以上であった。Tl-201の異常集積の評価法としてT/S比がT/C比に比較してその値にばらつきが少なかった。しかし、放射線脳壊死のTl-201 SPECTで明らかな陽性集積を示す報告^{4,5,7,8}が散見されるが、本法は分解能に乏しいことと腫瘍再発でも2cm以下の腫瘍ではとらえられない事もあるとされ、今後さらに検討を要するものと思われる。

5、まとめ

1、腫瘍再発の5例では、Tl-201 SPECTはいずれも陽性集積を示し、T/C比は平均2.92(1.72-4.35), T/S比は平均1.64(1.30-2.05)と高値であったが、T/S比の方がばらつきは少なかった。HMPAO SPECTではいずれも cold lesionで血流低下を示し、T/C比平均0.62, T/S比は平均0.49といずれも低値であった。

2、放射線脳壊死の3例ではTl-201, HMPAO SPECTの両方で cold lesionを示し、Tl-201 SPECTのT/C, T/Sはいずれも著明な低値であった。

3、腫瘍再発と放射線脳壊死との鑑別ではTl-201 SPECTがより有用であった。

文献

- 1) Brismar T: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. *Brain Research* 500:30-36,1989
- 2) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al.: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathological correlation. *J Nucl Med* 28:47-52,1987
- 3) Kim KT, Black KL, Marciano D et al.: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: Methods and results. *J Nucl Med* 31: 965-969,1990
- 4) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE et al.: Thallium-201 tumor /cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* 68:705-709,1988
- 5) 中村 治、小須田 茂、岡本幸一郎他: 201TlCl SPECTによるグリオーマ再発と放射線壊死の鑑別診断、*脳神経*46:1051-1057,1994
- 6) Patronas NJ, DiChiro G, Brooks RP, et al: Progress:(18F)fluorodeoxyglucose and positron emission tomography in the evaluation of radiation necrosis of the brain. *Radiology* 144:885-889,1982
- 7) 佐野哲郎、関 要次郎、相羽 正、他: 脳腫瘍再発例におけるTl-201 SPECTの有用性の検討、*CI研究* 16:113-118,1994
- 8) Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander III E, et al: Radiation necrosis vs high grade recurrent glioma: Differentiation by using dual-Isotope SPECT with 201Tl and 99mTc-HMPAO. *AJNR*12:1187-1192,1992

Table T/C and T/S ratio on the Tl-201 and HMPAO for
the recurrent brain tumors and radiation necrosis

Case	Histology	Thallium-201		HMPAO	
		T/C	T/S	T/C	T/S
1, T.I.	Anaplastic astrocytoma	4.35	2.05	0.52	0.52
2, T.S.	Anaplastic astrocytoma	3.38	1.70	0.94	0.44
3, K.T.	Glioblastoma multiforme	2.55	1.48		
4, T.K.	Anaplastic choloid plexus papilloma	2.59	1.30	0.39	0.51
5, M.A.	Meningotheliomatous meningioma	1.72	1.67		
6, I.M.	Anaplastic meningioma Radiation necrosis	0.08	0.03	0.38	0.53
7, S.T.	Radiation necrosis Maxillary carcinoma	0.05	0.02	0.51	0.54
8, N.Y.	Radiation necrosis Maxillary carcinoma	0.15	0.09	0.44	0.40

グリオーマ鑑別診断、治療評価における $^{201}\text{Thallium}$ 脳SPECTの有用性

都立駒込病院脳神経外科 中村 治、山田良治、岡本幸一郎、中村博彦、設楽信行
放射線科 小須田 茂、鈴木謙三

(目的) グリオーマに高率に集積する $^{201}\text{Thallium}$ (Tl)を用いて脳SPECTを行い、グリオーマ鑑別診断における有用性を検討した。

(方法) 当院にて Tl SPECTを行った脳腫瘍症例150例中、悪性グリオーマ60例、分化型グリオーマ17例、放射線壊死12例を対象とし、30例については病態の変化に伴い、2~5回の検査を行った。方法は Tl 3mCiを静注し、15分後(early image)と4時間後(delayed image)にSPECT装置にて撮像、腫瘍部と対側正常部とのカウント比(L/N)および同一病巣部のearly image とdelayed image のカウント比(D/E)を算出した。

(結果)(1)分化型グリオーマではTl集積はみられず、悪性グリオーマとの鑑別は容易であったが、再発時悪性化を示した5症例では early L/N比2.5以上のTl集積を示した。(2)悪性グリオーマではearly L/N比2.5~7.9(平均 4.6)と高Tl集積を示した。手術、放射線による治療効果のみられた症例では、その時点でearly L/N比 0~2.4とTl集積は低下したが、再発に伴い、再びearly L/N比2.5以上の高集積を示した。(3)放射線壊死ではearly L/N比1.5~2.5(平均 2.1)のTl集積を示し、L/N比2.5を境界として、グリオーマ再発との鑑別はある程度可能と考えられた。

(結論)Tl 脳SPECTは、グリオーマの悪性度、グリオーマ再発と放射線壊死の鑑別診断に有用であると同時に、グリオーマ治療後の非増殖期と再発時期の判定など、病態の判定にも有用な検査法と考えられた。

悪性グリオーマ治療におけるdual-isotope SPECTの有用性

Usefulness of dual-isotope SPECT in the treatment of malignant glioma

高橋 弘、金谷幸一、寺本 明

日本医科大学 脳神経外科

はじめに

最近、新たな画像診断法として各種トレーサーを用いたsingle-photon emission computed tomography (SPECT)が注目を浴びてきており、これまで悪性脳腫瘍ではpotassium analogueであるThallium-201 (^{201}Tl)が腫瘍の局在や性格を表す指標としてよく用いられてきている。しかし、悪性脳腫瘍の再発が疑われる場合などには腫瘍への取り込まれ方が必ずしも安定せず、壊死との鑑別を行うためにさらに脳血流トレーサーの一つである $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO)をも用いる報告もみられている¹⁾。今回、我々はこの2種類のisotopeを用いたSPECTが悪性脳腫瘍の治療効果判定に有用かどうかを検討し、興味ある結果が得られたので報告する。

対象と方法

対象は、最近当科において手術または生検で病理組織診断された18例の悪性脳腫瘍患者（男性14例、女性4例、32-72歳）である。その内訳はglioblastoma multiforme 9例、anaplastic astrocytoma 6例、metastatic brain tumor 3例であった。

これらの症例において、手術および放射線、化学療法などの治療前に全例

に ^{201}Tl のSPECTを施行し、その内10例には ^{201}Tl と $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの2種のSPECTを同時に施行した(dual-isotope SPECT)。また、症例によっては治療の進行度にあわせてさらに経時的にこのdual-isotope SPECTを施行した。すなわち、 ^{201}Tl は5-6mCi (185-222MBq)を静注した後に、30分後のearly imageと3時間後のdelayed imageを撮像した。そしてdual-isotope SPECTとしては、 ^{201}Tl 投与15分後にさらに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOを20mCi (740MBq)静注して、その15分後に両トレーサーのimageを撮像した。

上記のような方法にて得られた各症例の結果を、それぞれの治療後の予後と比較して検討を加えた。

結 果

dual-isotope SPECTによる撮像結果は、3群に分類することができた(Table 1)。すなわち、両トレーサー共に陽性となるI群(Fig.1)、両トレーサーのどちらかのみ陽性となるII群(Fig.2)、そして両トレーサー共に陰性となるIII群(Fig.3)である。

この3群中の症例を、それぞれ両SPECTの結果と予後とを比較対照してみると極めて興味ある結果が得られた。すなわちTable 1に示されているように、治療前に ^{201}Tl の集積がみられなかったIII群の症例では、いずれも治療後CRに持ち込むことができた。一方、治療前に ^{201}Tl の集積がみられ、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの集積もみられたI群の症例は、すべて比較的早期に再発がみられ、症例によっては最悪の転帰をむかえた。しかし、治療前に ^{201}Tl の集積がみられても、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの集積がみられなかったII群の症例は、いったんはCRに向かわせることができた。

また、治療経過に従ってdual-isotope SPECTをfollow-upできた症例の中で、治療前に両トレーサーの集積が認められたにも拘わらず、治療経過中に $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの集積度が減弱した症例は、いったんPRになりMRI上も腫瘍の縮小がみられた(Fig.4)。

考 察

potassium analogueである ^{201}Tl が細胞へ取り込まれるメカニズムは正確には判明していないが、神経組織に取り込まれるには少なくともblood-brain barrier (BBB)の破綻がなくてはならないし、いったん組織に取り込まれば、その程度は細胞の代謝活性に比例するものと考えられている^{2,3)}。そして、その取り込みはNa-K ATPaseと密接な関連をもって行われていると思われる³⁾。これまでに、治療前の悪性度の高いグリオーマでは ^{201}Tl の相対的な集積がみられるという臨床的報告が既になされている⁴⁾。一方、脳血流トレーサーの一つである $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOはlipophilicな物質であり、BBBを通過して細胞膜に吸収されて組織に貯留される^{5,6)}。従って、このトレーサーは血流に比例して取り込まれ、悪性度の高い脳腫瘍では、代謝活性が亢進していると同時に異常血管増生がみられるためにこのトレーサーの集積が生じると論じられている⁷⁾。しかし、我々の症例からは、脳血管撮影上明らかな血管増生がみられなくても、この $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの集積がみられることが示唆されており (Fig. 1)、脳腫瘍内の何らかの代謝活性の亢進と深く関連していることが推察された。近年、Schwartzら¹⁾はこの両トレーサーを利用することにより、悪性グリオーマの放射線療法後にみられる局所の変化が、腫瘍の再発であるか単なる放射線壊死であるかの鑑別が可能であることを示唆した。

今回、我々は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOが、必ずしも異常血管増生がみられなくても腫瘍内の代謝活性亢進を反映するかのごとく悪性脳腫瘍に集積を示すという自験例の存在と前述したSchwartzらの論文に接して、 ^{201}Tl と組み合わせることにより、組織学的悪性度が同程度の脳腫瘍の中において生物学的悪性度の相違を判定することを目的として臨床研究を施行した。その結果は、 ^{201}Tl の集積が同様にみられる脳腫瘍においても、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの集積度を比較することにより、その腫瘍の生物学的悪性度をある程度類推できることが示唆され、dual-isotope SPECTを駆使することにより、悪性脳腫瘍の予後判定あるいは治療予後判定が可能であることが判明した。

文 献

- 1) Schwartz RB, Carvaiho PA, Alexander III E, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL: Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *AJNR* 12: 1187-1192, 1991.
- 2) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: a comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* 28: 47-52, 1987.
- 3) Mounts JM, Raymond PA, McKeeven PE, Modell JG, Hood TW, Barthel LK, Stafford-Schuck KA: Specific localization of thallium-201 in human high-grade astrocytoma by microautoradiography. *Cancer Res* 49: 4053-4056, 1989.
- 4) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lermer C, Marciano D: Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 71: 342-346, 1989.
- 5) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowortnik DP, Pickett RA, Holmes RA, Volkert WA, Forster AM, Weisner PS, Marriott JA, Chaplin SB: Technetium-99m d,1-HMPAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* 28: 191-202, 1987.
- 6) Ballinger JR, Reid RH, Gulenchyn KY: Technetium-99m HMPAO stereoisomers: differences in interaction with glutathione. *J Nucl Med* 29: 1998-2000, 1988.
- 7) Rozental JM, Levin RL, Nickles RJ, Dobkin JA: Glucose uptake by gliomas after treatment: a positron emission tomography study. *Arch Neurol* 46: 1302-1307, 1989.

Table 1

Dual-Isotope SPECT of malignant brain tumor

	Name	Age Sex	Histological Diagnosis	²⁰¹ Tl	^{99m} Tc-HMPAO	Recur- rence
I	S.T.	62 F	AA	+	+++	+++(+)
	H.S.	34 M	GM	+++	+	+++(+)
	Y.T.	46 M	GM	++	+	++
	K.M.	37 M	AA	+	+	++
	I.Y.	61 M	AA	+	++	++
	W.K.	68 M	AA	++	+	+
	O.T.	44 M	GM	++	+	+
	K.W.	59 M	GM	++	+	++
	K.M.	69 M	GM	++	+++ → +	++
II	S.K.	66 M	GM	+	—	—
	N.E.	70 F	GM	++	—	—
	N.T.	52 M	GM	+	—	—
	H.T.	61 F	GM	++	—	+
	I.K.	51 F	M(luug)	++	—	+
	U.F.	67 M	M(luug)	+	—	—
	Y.M.	30 F	M(luug)	++	—	—
III	Y.C.	43F	AA	—	—	—
	S.Y.	50M	AA	—	+	±

AA=Anaplastic Astrocytoma GM=Glioblastoma Multiforme,
M = Metastatic Brain Tumor

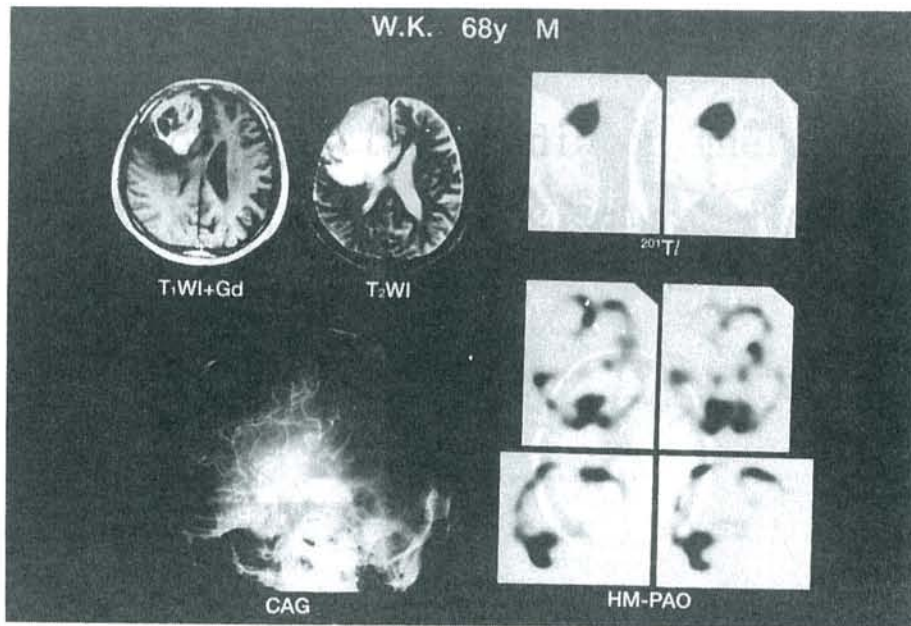


Fig.1

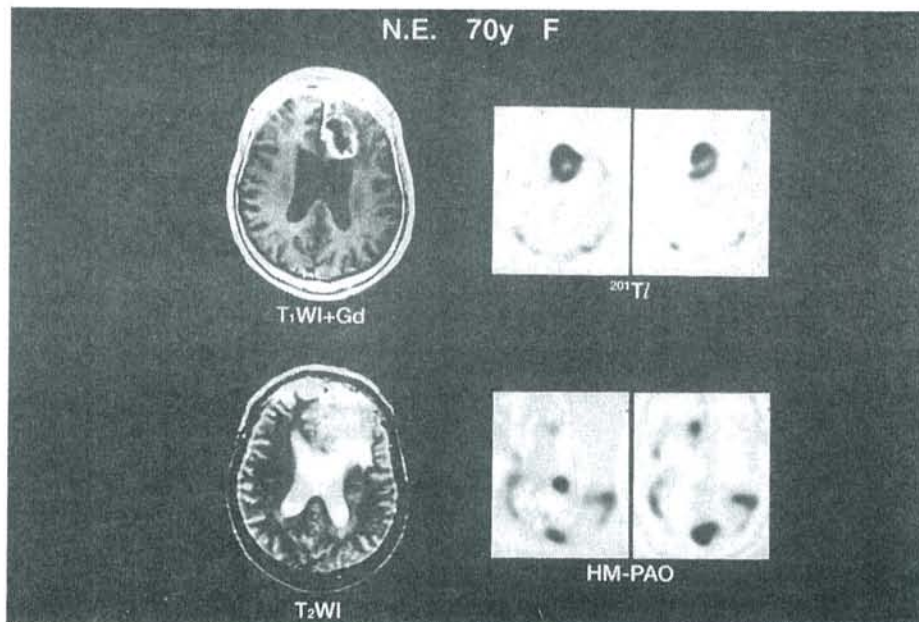


Fig.2

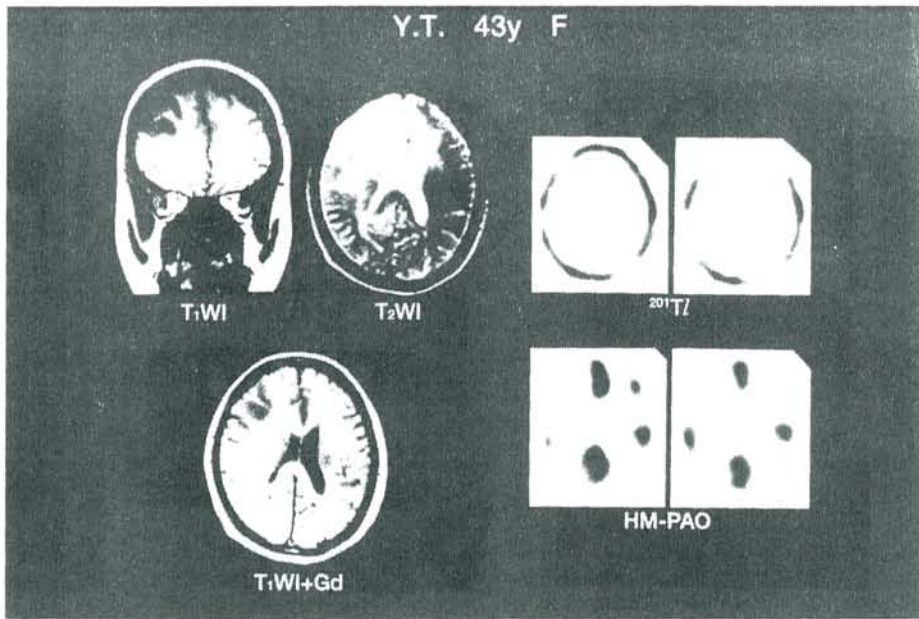


Fig.3

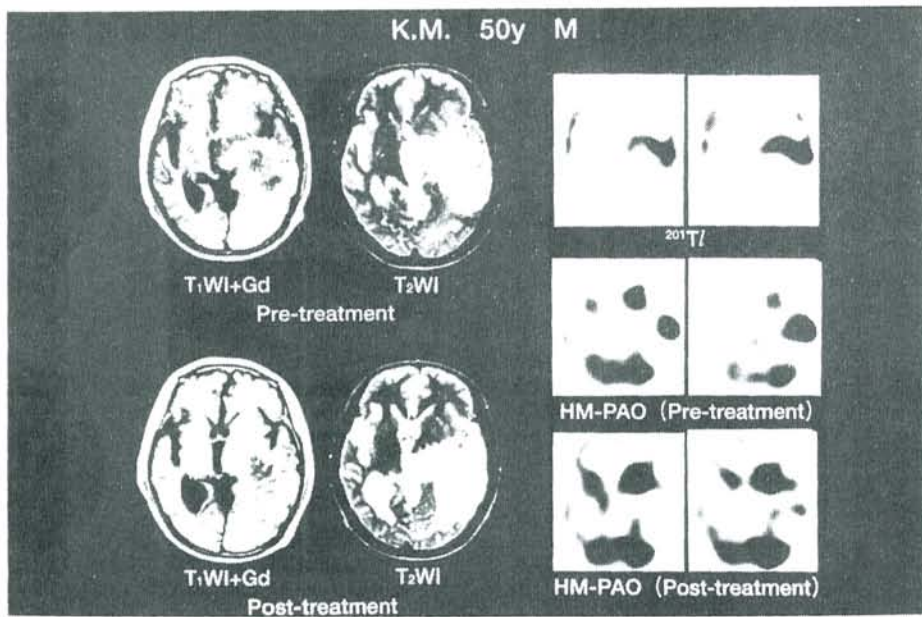


Fig.4

^{201}Tl SPECTによる悪性神経膠腫の放射線治療効果判定

Evaluation of effect of radiation therapy
in patients with malignant gliomas using
 ^{201}Tl SPECT.

串田 剛 柴田家門 周郷延雄 黒木貴夫 寺尾榮夫

東邦大学大森病院脳神経外科

はじめに

近年Radiosurgeryが悪性神経膠腫の放射線治療として試みられるようになり、その適用と治療効果が検討されるようになってきた。今回我々は悪性神経膠腫におけるRadiosurgeryとConventional Radiationの治療効果を ^{201}Tl SPECTを用いて比較検討した。

対象および方法

対象は悪性神経膠腫10例(30才から58才平均年齢46.4才)で放射線治療前に1例を除き手術による部分摘出と化学療法を施行した。内訳は、Conventional Radiation施行例が、Glioblastoma 3例、Anaplastic astrocytoma 2例、Radiosurgery施行例は、Glioblastoma 2例、Anaplastic astrocytoma 3例で、 ^{201}Tl SPECTは放射線治療前と治療後3ヶ月後、6ヶ月後に施行した。尚、Conventional Radiationについては照射終了時より3ヶ月、6ヶ月とした。Conventional Radiationではtotal 50Gyから60Gy、平均58Gyを照射し、RadiosurgeryはLinear Acceleratorを用いた方法で20Gyから35Gy平均28Gy照射した。検査機種は3検出型SPECT装置PRISM3000で、 ^{201}Tl 111MBq静注10分後から1分ごと16分間のデータ収集を行い、

PICKER社製Super computer ODYSSEYにて画像処理をした。腫瘍部と対側正常大脳半球にROI(Region of interest)を囲み、この平均カウントの比をThallium Index(以下T.I.)として、照射前後での変化を検討した。3次元画像構築システムApplication Visualization System Medical View

(A.V.S.-M.V.)を用い、腫瘍部での $^{201}\text{TlCl}$ の集積と、 $^{123}\text{I-IMP}$ による全脳の血流画像を合成3次元表示し視覚的評価もおこなった。

結果

Fig1a, 1bはT.I.の経時的变化を表したグラフである。照射前の値を1.0とし、照射後の変化率を表している。Radiosurgery症例では3ヶ月後に2例でT.I.の増加を認め、3例で減少している(Fig1a)。3ヶ月後では全例造影CT上の腫瘍の変化はなかった。Conventional Radiation例では、3ヶ月後に一例でT.I.が増加傾向を示すが、他の症例では明らかな変化を認めなかった(Fig1b)。またCTでの変化は、3ヶ月後T.I.の増加した症例のみ腫瘍が増大していたが、他の症例ではタリウムインデックスの変化と同様に明らかな変化を認めなかった。

次に具体的に2症例を呈示する。

症例①Radiosurgery後にCT上腫瘍の縮小を認めたGlioblastomaの症例を呈示する。(Fig2a, b)造影CTでの腫瘍形態の変化に比較し、 $^{201}\text{TlCl}$ の集積が早期に低下しているのが認められる。さらにA.V.S.-M.V.を用いての $^{201}\text{TlCl}$ の集積と $^{123}\text{I-IMP}$ による全脳血流の画像を合成3次元画像化した(Fig3a, b)。赤い部分が $^{201}\text{TlCl}$ の集積で黄色い部分が $^{123}\text{I-IMP}$ の集積を示す。 $^{201}\text{TlCl}$ の集積低下とともに腫瘍周囲浮腫での血流の改善が視覚的にもとらえられた。

症例②Conventional Radiation後に腫瘍の増大を認めたGlioblastomaの症例を呈示する(Fig4a, b)。腫瘍部での $^{201}\text{TlCl}$ の集積変化は、CT上の腫瘍増大とほぼ平行した。

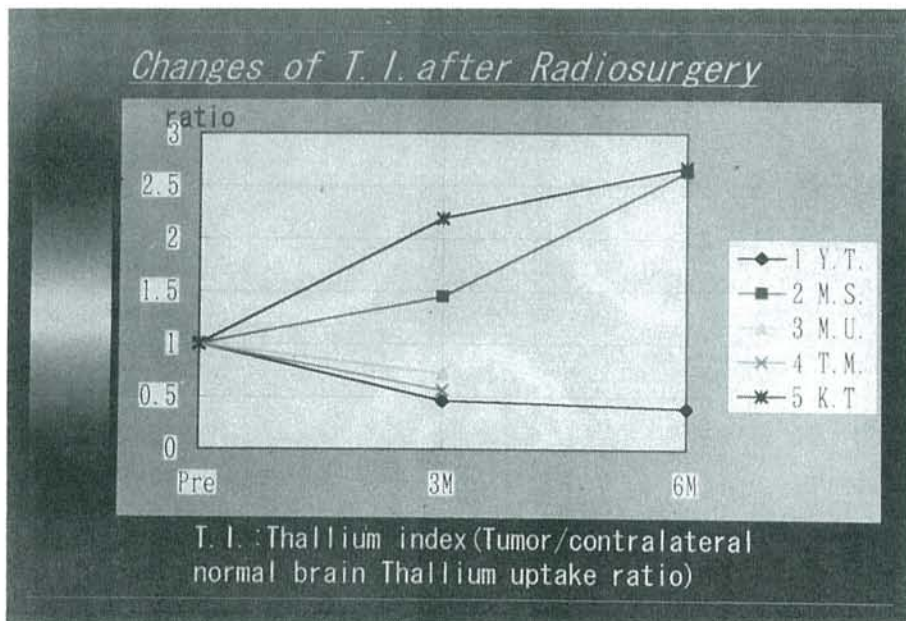
考察

今回の我々の報告では、Radiosurgery後のCTでの腫瘍の形態変化よりも早期に $^{201}\text{TlCl}$ の集積が低下しており、治療効果判定に有用と思われた。また、 $^{201}\text{TlCl}$ の集積画像と $^{123}\text{I-IMP}$ による脳血流画像を合成三次元表示することにより、腫瘍周囲浮腫の変化を同時にとらえ、視覚的評価も得ることができたとともにCT上の形態変化よりも早期にSPECT上で半定量的及び視覚的にとらえられた。一方でConventional RadiationではCT上の経時的形態変化と $^{201}\text{TlCl}$ の経時的集積変化がほぼ一致していた。両者の違いに関してはConventional Radiationの場合照射期間中のSPECT検査とその検査時期を検討することで $^{201}\text{TlCl}$ タリウムの集積変化を早期にとらえられた可能性が残された。また、RadiosurgeryとConventional Radiationでは照射方法と照射期間が全くことなるため、照射中および照射後の腫瘍代謝の面で違いがあると予測される。今後SPECTを含めた諸検査でRadiosurgery後の腫瘍代謝の変化と実際の治療効果との関連が明らかになっていくと思われる。検査時期の検討、また3次元画像化作成の簡素化に伴い $^{201}\text{TlCl}$ SPECTは今後Radiosurgeryの治療効果判定に用いることのできる有益な補助的検査となりうると考えられた。Conventional Radiationに関してはまず検査時期を再検討し、今後治療効果判定の有用性について検討したいと考えている。

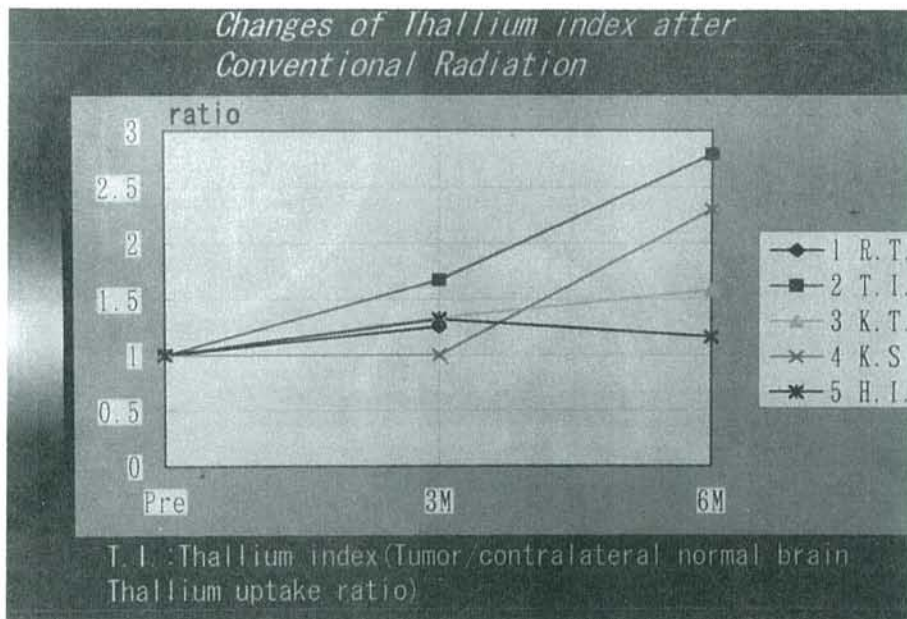
文献

- 1 遠藤啓吾、油井信春、鈴木謙三・他：腫瘍の診断における塩化タリウム注射液の有用性。核医学31:53-61,1994
- 2 荒井正彦、早川和重、高橋健夫・他：脳腫瘍の放射線前後における ^{201}Tl $^{123}\text{I-IMP-SPECT}$ 像の検討 核医学27:279-283,1990
- 3 Vertosick FT Jr, Selker R.G, Grossman S.J, et al: Correlation of thallium-201 single photon emission computed tomograph and survival after treatment failure in patients with glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 34(3):396-401,1994

4 Black KL. Emerick T. Hoh C, et al:Thallium-201 SPECT and positron emission tomography equal predictors of Glioma grade and recurrence. Neurosurgical Research. 16(2):93-96,1994



Figla



Figlb

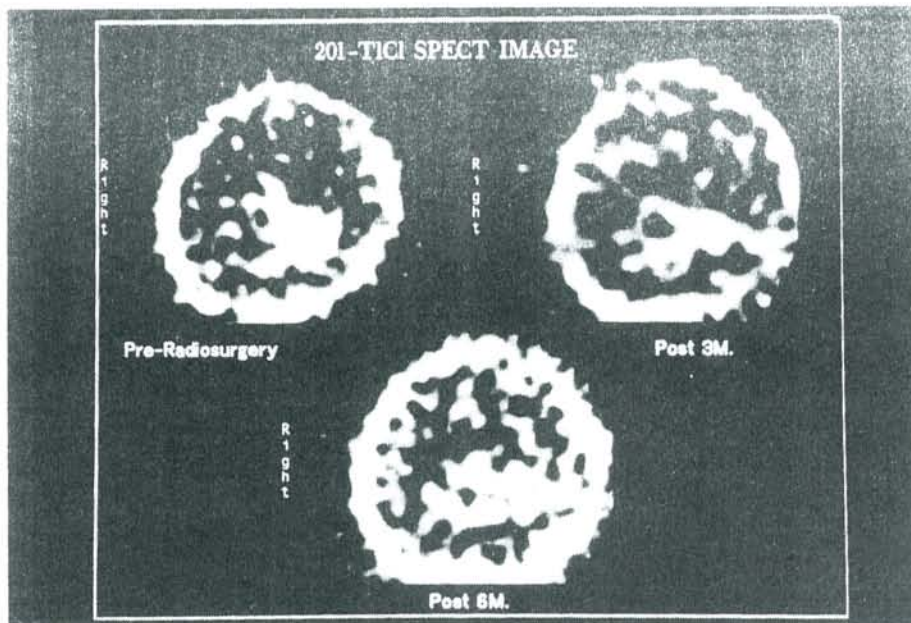


Fig2a

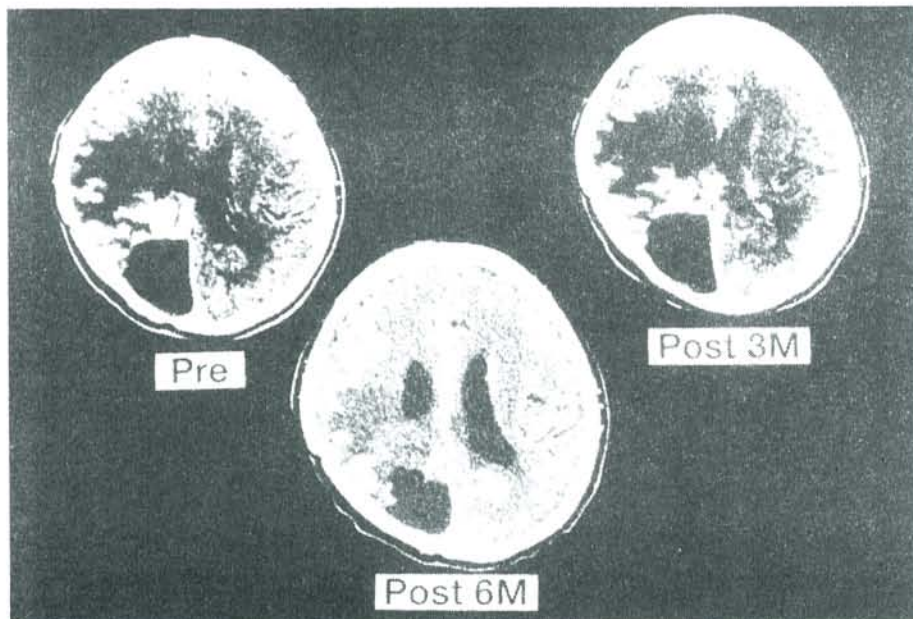


Fig2b

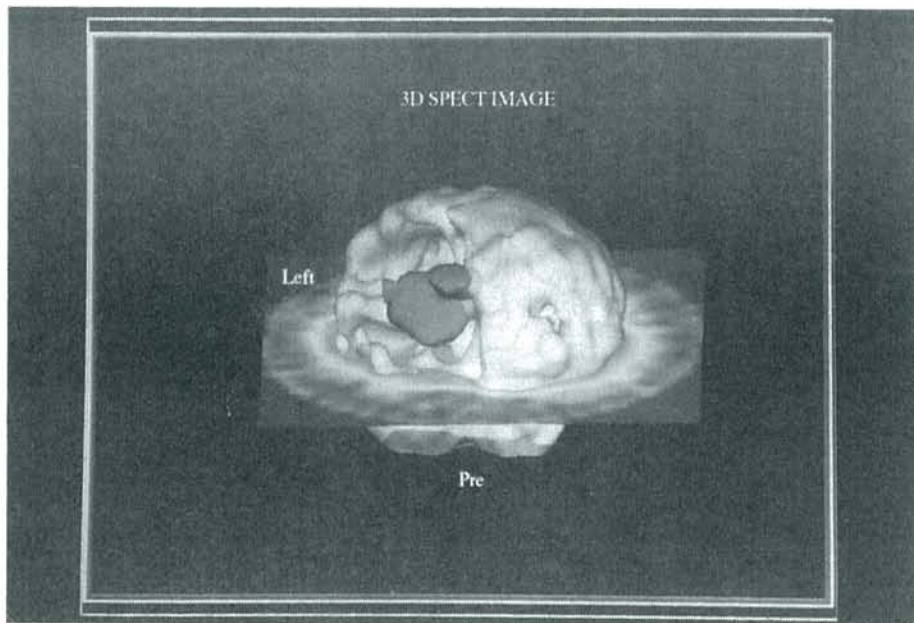


Fig3a

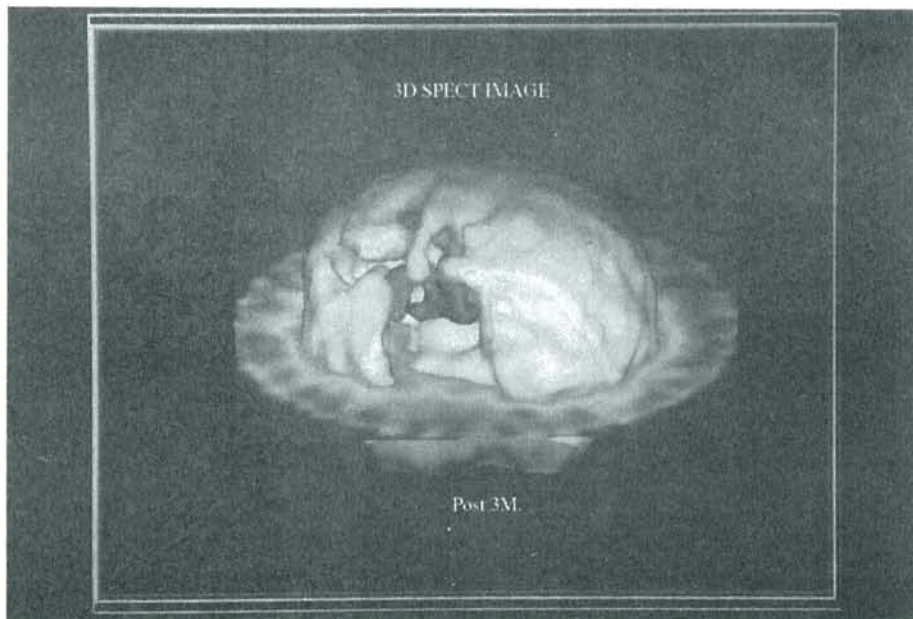


Fig3b

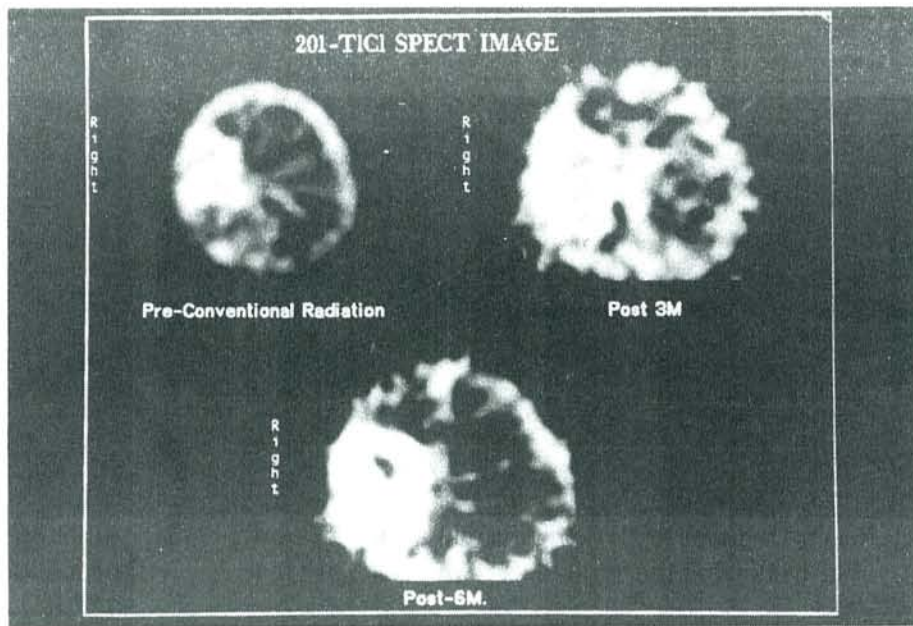


Fig4a

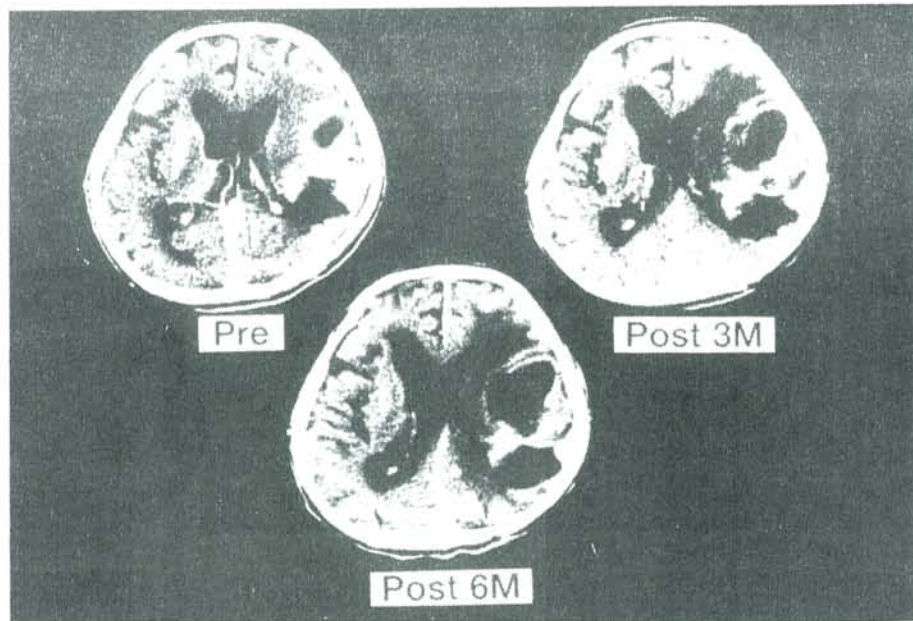


Fig4b

悪性神経膠腫再発時における核医学検査の意義

The usefulness and pitfall of Thallium-201 (^{201}Tl) and Technetium-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) methoxyisobutylisonitrile (MIBI) SPECT at the diagnosis of the recurrence of malignant glioma

筑波大学臨床医学系脳神経外科

土田幸広 坪井康次 吉井與志彦 柴田靖 山本哲哉 能勢忠男

はじめに

悪性神経膠腫に対しては初期治療の段階で外科的切除に加え、放射線治療、化学療法、免疫療法などが集学的に用いられているが依然としてその予後は不良である。初期治療終了後も綿密な経過観察が必要であるが、その多くは再発する。腫瘍の再発はMRI等の画像診断によってなされることが多く、可能であれば再手術が施行されるが、病理組織学的にグリオーススあるいは放射線壊死と診断される症例もありMRI等の画像診断のみでは腫瘍の再発を確定するのはときに困難を要する。

近年、 ^{201}Tl あるいは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIが腫瘍性病変に集積することを利用したSPECTが脳腫瘍に対しても用いられるようになり、腫瘍の悪性度診断の一方法として利用されるようになった。これらは良性の神経膠腫では集積を認めない傾向があり、腫瘍の悪性度を判断する上で非常に有用な検査法ではあるが、まれにfalse-positiveとなる症例があり、その結果の判断には注意を要する。

そこで我々は、悪性神経膠腫再発時におけるTI-SPECT,MIBI-SPECTの有用性とpitfallにつき検討したので報告する。

対象及び方法

対象は頭部MRI上腫瘍の再発が疑われ、その後TI-SPECT及びMIBI-SPECTを施行し得た悪性神経膠腫患者16例で、これらの核医学検査の結果と、MRI所見、病理組織学的所見を比較検討した。

結果

対象症例16例のうち全例でMRI上腫瘍再発が疑われた部位には増強効果が認められた。これらの中で、再手術の結果病理組織学的に腫瘍の再発が認められなかった症例が4例存在した(放射線壊死2例、グリオースス2例)。これら4例のTI-SPECT,MIBI-SPECTの結果は、MIBI-SPECTでは全例に集積が認められ、TI-SPECTでは1例で集積が認められた。なお、これら4例はすべて、初

回手術後放射線療法及び化学療法が施行されている。また、病理組織学的に腫瘍の再発が確定された12例についてはMIBI-SPECTでは11例に集積が認められ、TI-SPECTでは9例に集積が認められた(Table1)。

考察

腫瘍の悪性度を術前にある程度把握することは、その後の治療法の選択や予後を判断する上で非常に重要である。TI-SPECT及びMIBI-SPECTは悪性度の高い腫瘍に集積する傾向があり、近年脳外科領域においても腫瘍の悪性度診断の一助として用いられている。

悪性神経膠腫は初期治療の段階で放射線治療等が行われることが多く、MRI等の画像診断のみでは、腫瘍の再発と放射線壊死等を鑑別することはときに困難である。TI-SPECT及びMIBI-SPECTは、先に述べた理由により、これらを鑑別する上で非常に有用な検査法である。しかし、今回我々が報告したように、放射線壊死、グリオーマ等でも集積が認められる症例が存在し、種々の治療を行った症例の場合には再発かあるいは放射線壊死、グリオーマかの鑑別には総合的に判断が必要であろう。TIあるいはMIBIの集積機序としては、blood-brain barrierの破綻、ミトコンドリアあるいはplasma membraneの膜電位の関与等が考えられているが依然不明な点が多い。今回の我々の症例において、なぜ腫瘍性病変以外に集積が認められたかは不明であるが、今後も更なる検討が必要と思われた。

まとめ

TI-SPECT,MIBI-SPECTは、腫瘍の悪性度診断に有用な検査法ではあるが、放射線壊死等の非腫瘍性病変においても集積を認めることがありその結果の判定には注意が必要である。

参考文献

1. 中村治、小須田茂、岡本幸一郎、金子雅俊、中村博彦、設楽信行、鈴木謙三：²⁰¹Tl SPECTによるグリオーマ再発と放射線壊死の鑑別診断. 脳神経 46(11):1051-1057, 1994
2. O'Tuama LA, Treves ST, Larar JN, Packard AB, Kwan AJ, Barnes PD, Scott RM, Black PM, Madsen JR, Goumnerova LC, Sallan SE, Tarbell NJ : Thallium-201 Versus Technetium-99m-MIBI SPECT in Evaluation of Childhood Brain Tumors: A Within-Subject Comparison. J Nucl Med 34:1045-1051, 1993

3. Bagni B, Tamarozzi R, Calzolari F, Ceruti S, Pinna L, Artioli M : SPECT Imaging of Brain Tumor with ^{99m}Tc-Methoxy-isobutyl-isonitrile:Preliminary Results. *J Nucl Biol Med*: 36(2)74-75, 1992
4. Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander III E, Loeffler JS, Folkerth R, Holman B L :Radiaton Necrosis vs High-Grade Recurrent Glioma: Differentiation by Using Dual-Isotope SPECT with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-HMPAO *AJNR* 12:1187-1192, 1991
5. Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D : Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 71:342-346, 1989
6. Yoshii Y, Satou M, Yamamoto T, Yamada Y, Hyodo A, Nose T, Ishikawa H, Hatakeyama R : The role of thallium-201 single photon emmision tomography in the investigation and characterisation of brain tumours in man and their response to treatment. *Eur J Nucl Med* 20:39-45, 1993
7. Yosii Y, Moritake T, Suzuki K, Fujita K, Nose T, Satou M : Cerebral radionecrosis with high accumulation of ²⁰¹Tl-SPECT: case report. *AJNR* (in press), 1996

Table 1 Summary of pathological and neuro-imaging findings

Image pathology	MRI		MIBI-SPECT		TI-SPECT	
	enhancement +	enhancement -	uptake +	uptake -	uptake +	uptake -
Viable Tumor	12 cases	0	11	1	9	3
Gliosis	2 cases	0	2	0	0	2
Radiation Necrosis	2 cases	0	2	0	1	1
Total	16 cases	0	15	1	10	6

PET EVALUATION OF THERAPY RESPONSE IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIOMAS

Katsuyoshi Mineura, M.D.

Neurosurgical Service, Akita University Hospital, Hondo 1-1-1, Akita 010, Japan

Summary. Our positron emission tomography (PET) group has sought for characteristic landmarks of blood flow and metabolism in the early diagnosis, therapy monitoring, and prognostic implication in patients with malignant gliomas. To increase survival periods and quality of life of patients, we should select an appropriate therapy mode to confer biologic behavior of malignant gliomas. First, we should clarify biologic characteristics, then need decision-making objective criteria which give us early evaluation of therapy responsiveness and side effects. In this regard, the author introduce our PET results as well as those of other reports and describe benefit and limitations of PET in the evaluation of therapy effects in patients with malignant gliomas.

Keywords: malignant gliomas, positron emission tomography, therapy monitoring, ^{18}F -fluorodeoxyglucose

Introduction

Malignant gliomas remain fatal despite aggressive surgery, radiation, chemotherapy, immunotherapy, and in their combinations. Benefit of surgical debulking depends on tumor extent and location. Unfortunately, a considerable fraction of malignant gliomas are infiltrative and extensive when clinical symptoms develop. Malignant gliomas frequently invade the eloquent area of the brain, function of which primarily links to performance status of patients. Radiotherapy is generally accepted as postoperative management of malignant gliomas [Walker *et al.*, 1980]. However, radiotherapy often develops neuroendocrinological dysfunction particularly in younger patients and sometimes yields notorious side effects on the normal brain such as radiation necrosis, which is hardly distinguishable from recurrent tumors. Although chemotherapeutic agents applicable to malignant gliomas are limited in number, chloroethylnitrosoureas (CENUs) such as ACNU, BCNU, CCNU, and MeCCNU have been widely used in the chemotherapy. Only less than 30% of patients with malignant gliomas respond to CENUs [Mahaley, 1991].

At the present time, early and accurate diagnosis is an important strategy in the management of malignant gliomas, together with valuable knowledge of defining the stages of tumors; accurate evaluation of therapeutic response is another key strategy to further optimizes therapy.

CT scans and MRI are usually diagnostic in the detection of morphologic changes of brain tumors and anatomic distortion of the brain assaulted by brain tumors, which are more easily diagnosed with introduction of refined MRI. These interventions, however,

do not always depict early lesions of brain tumors prior to morphologic changes nor differentiate between tumors and non-tumor lesions such as peritumoral edema or post-treatment injury.

Positron emission tomography (PET) has offered circulatory and metabolic points of view using various tracers including receptors. Functional imaging using PET is expected to be more sensitive than CT or MRI in detecting brain tumors and evaluating therapy response. ¹¹C-L-Methionine (Met) tracers accumulate in tumor lesions as hot regions and depict the existence and extent of gliomas more accurately than CT or MRI [Derlon *et al.*, 1989; Ogawa *et al.*, 1993]. In clinical practice, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET technique has been more widely employed in the diagnosis of malignancy of tumors and evaluation of therapy monitoring. FDG-PET assesses the degree of tumor malignancy and even predicts the length of survival for patients with gliomas, because high-grade gliomas are hypermetabolic compared with low-grade gliomas [Mineura *et al.*, 1994]. The effects of various therapies on gliomas have been also investigated using PET, mainly FDG-PET.

In the present study, we describe the results of therapy response determined by FDG-PET before and after treatment and correlate the changes in FDG uptake with prognosis in patients with malignant gliomas.

Early response

Evaluation of early response of malignant gliomas to therapy is determined at acute (24 hours), and intermediate and chronic stages (up to 1 month) (Table 1).

Table 1. PET results of therapy response in brain tumor patients

Treatment mode	Time	Tracers	Results	Author, year
ivBCNU	24 h	FDG	rCMRGI ↗ ∞ short survival	Rozental, 1993
8-drugs	24 h	FDG	rCMRGI ↗ ∞ short survival	Rozental, 1991a
ivBCNU x 2	24 h	FDG	rCMRGI ↗ ∞ long survival	De Witte, 1994
iaACNU	< 1 w	FDG	rCMRGI ↘ ∞ responder	Langen, 1989
ivACNU + Rad	< 1 m	O, FDG	rCMRGI ↘ ∞ responder	Mineura, 1987

iv: intravenous, ia: intraarterial, Rad: radiation, h: hours, w: week, m: month, 8-drugs: methylprednisolone sodium succinate, VCR, CCNU, PCZ, hydroxyurea, CDDP, CA, and DTIC, O: cerebral blood flow and oxygen metabolism determined using ¹⁵O gas tracers.

Early phased PET studies conducted by Rozental *et al.* [1991a, 1991b, 1993] have shown that post-treatment increases in FDG uptake in malignant gliomas treated by intravenous BCNU, polychemotherapy including CCNU, and stereotactic radiotherapy. These constant increases following various treatment modes are early steps of cellular metabolic augmentation in the repair processes from damages induced by the treatments. Increased tumor glucose uptake at 24 hours after treatment suggests a variable and

proliferative tumor and results in short survival. The increased uptake at 24 hours after chemotherapy decreases until at 28 days [Rozental *et al.*, 1989]. Percent changes in the ratio at 24 hours after chemotherapy and 30 days after radiotherapy (control) are of prognostic significance [Rozental *et al.*, 1991a]. They concluded that the capacity of gliomas to increase glucose metabolism within 24 hours after chemotherapy may be an index of response monitoring to therapy.

Interindividual variations in acute metabolic reaction at 24 hours after intravenous BCNU treatment have been also reported by De Witte *et al.* [1994]. However, a significant correlation was noted between a post-treatment hypermetabolic reaction and longer survival. They raised the reasons for discrepancy with the above-mentioned results of Rozental *et al.* as follows: differences in quantification and analysis of the data, time of the PET examinations, the nature and the schedule of chemotherapy, and the time from surgery and radiation. Changes of glucose uptake in response to chemotherapeutic agents may also reflect the complexity of the phenomenon in a certain fraction of containing non-tumor reactive cells in the tumors.

Langen *et al.* [1989] have reported the changes in regional metabolic rate of glucose (rCMRGl) before and within 1 to 7 days following one to three courses of intraarterial ACNU treatment in patients with malignant gliomas. The changes in tumor rCMRGl vary widely and tend to be more pronounced after the first courses than after the later courses. The smaller changes in tumor rCMRGl after the later courses seem to reflect developing drug resistance or remaining resistant cells, instead of loss of sensitive cells, after the chemotherapy. Although there is no clear correlation between the changes of rCMRGl and the clinical outcome, a patient with decreased rCMRGl showed 12 months of tumor remission, whereas a patient with increased rCMRGl showed rapid progression of the tumor. The increase in rCMRGl after intraarterial ACNU may represent proliferative activity plus a capacity of repair process.

The effects of radiation and chemotherapy including ACNU have been studied using $C^{15}O_2$, $C^{15}O$, $^{15}O_2$, and FDG tracers [Mineura *et al.*, 1987]. The post-treatment PET study obtained within one month of therapy was compared to the pre-treatment study in eight patients with gliomas in whom surgery was limited to biopsy. Six patients showing decreased rCMRGl values had 16% to 29% regression in tumor size measured by CT, and had some period of clinical relief. The two remaining patients had unchanged or increased levels of rCMRGl and their diseases progressed within 0 and 1 month, respectively. Percent change was calculated from the following formula: $\text{post-treatment rCMRGl} / (\text{pre-treatment rCMRGl} - 1) \times 100$. This value correlates strongly with the period of clinical remission (month) ($r = -0.824$, $P < 0.05$) (Fig. 1). The changes in rCMRO₂ indicates somewhat depressed. No other obvious patterns of changes were observed in the hemocirculatory variables. The post-treatment changes seem to vary widely according to surgery, residual tumor size, peritumoral edema, or intracranial pressure.

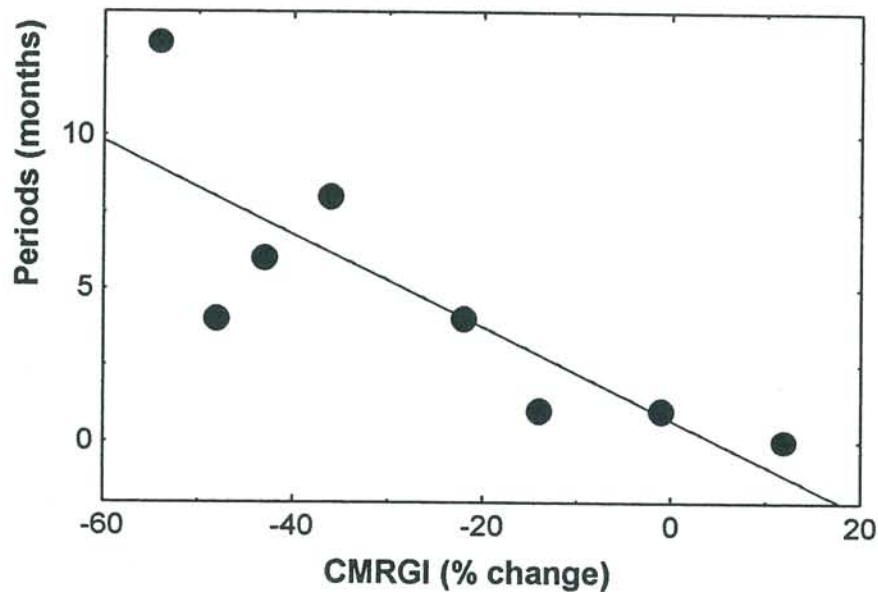


Figure 1.

A scatter plot construction between periods of clinical relief (Y-axis) and percentage changes of rCMRGI following ACNU and radiation treatment. The correlation coefficient is -0.825 ($P = 0.011$).

Long-term evaluation after treatment

Early and accurate detection of residual tumors and tumor recurrence is important in the long-term management of malignant gliomas. CT and MRI findings are often modified by the influence of surgery, steroid treatment, radiation, or chemotherapy; postoperative contrast enhancement unrelated to tumors has been sometimes noted in postoperative patients [Chamberlain *et al.*, 1988; Forsting *et al.*, 1993]. Glantz *et al.* [1991] have reported that FDG-PET accurately diagnoses residual tumors or early recurrence in 31 (97%) out of 32 patients with gliomas, whereas postoperative CT is correct in only 15 (52%) out of 29 patients. FDG-PET results cannot indicate tumor progression in patients with intensive radiotherapy [Janus *et al.*, 1993]. Changes induced by intensive therapy modalities other than conventional treatments may affect uptake of FDG. In our limited study, the postoperative FDG-PET does not reveal abnormal hypermetabolic lesions until the clinical symptoms emerge in long-term follow-up patients [Mineura *et al.*, 1996]. FDG-PET is extremely limited in detecting less malignant tumors and their recurrence, since these tumors are mostly hypometabolic.

Several authors have already reported superiority of Met on tumor delineation and extent in brain tumors [Derlon *et al.*, 1989; Ogawa *et al.*, 1993]. The Met-PET images illustrate the existence of tumor cells as a hot lesion, characterized by marked accumulation, even in a narrow lesion of tumor [Mineura *et al.*, 1991]. This superior depiction of abnormality using Met may be again valuable in detecting narrow and small zones of recurrent gliomas.

The accurate diagnosis of tumor recurrence differently from radiation necrosis or chemonecrosis is mandatory to manage chronic stages of malignant gliomas. Ogawa *et al.* [1991] examined post-treatment patients using FDG and Met tracers. Met-PET clearly imaged the extent of recurrent brain tumors and FDG-hypometabolism was noted in all patients with radiation injury. The combined use of Met- and FDG-PET enhances to accurately diagnose tumor recurrence or radiation necrosis. Thus, multiple metabolic parameters are informative for the differential diagnosis between tumors and radiation necrosis.

Our group has expanded the PET studies on the late effects of radiochemotherapy on the seemingly healthy parts of the brain to predict adverse effects of therapy prior to morphological changes [Mineura *et al.*, 1988]. The post-treatment changes were assessed in late phases between 3 months and 31 months after the treatment. Regional cerebral blood flow and blood volume decrease significantly from that of the early stage study ($P < 0.05$); regional cerebral metabolic rate of oxygen (rCMRO₂) falls; regional oxygen extraction fraction remains unchanged. rCMRGl increases slightly but fails to recover the pretreatment level. Late stage rCMRO₂ and rCMRGl values stay at significantly low levels from those of the healthy persons ($P < 0.001$). Aggressive treatment of gliomas causes marked changes in the hemocirculation and metabolism in even seemingly healthy parts of the brain.

Conclusions

FDG-PET implicates metabolic changes in therapy response at early and chronic stages following treatment. Multidisciplinary and repeated follow-up studies using FDG and Met allow us to establish diagnostic criteria in the accurate diagnosis of tumor recurrence or radiation necrosis. Further work on PET is required to permit firm quantitative index of therapy response and tumor recurrence in malignant gliomas, because the experience is, at present, too restricted as regards the number of patients examined with PET.

Acknowledgments

This work was supported in part by Grant-in-Aid 07457304 for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan. The author is greatly indebted to the staff of the Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita for their cooperation.

References

- Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 38: 1371-1374, 1988
- De Witte O, Hildebrand J, Luxen A, Goldman S: Acute effect of carmustine on glucose metabolism in brain and glioblastoma. *Cancer* 74: 2836-2842, 1994

- Derlon JM, Bourdet C, Bustany P, Chatel M, Theron J, Darcel F, Syrota A: [¹¹C]L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery* 25: 720-728, 1989
- Forsting M, Albert FK, Kunze S, Adams HP, Zenner D, Sartor K: Extirpation of glioblastomas: MR and CT follow-up of residual tumor and regrowth patterns. *AJNR* 14: 77-87, 1993
- Glantz MJ, Hoffman JM, Coleman RE, Friedman AH, Hanson MW, Burger PC, Herndon II JE, Meisler WJ, Schold SC: Identification of early recurrence of primary central nervous system tumors by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 347-355, 1991
- Janus TJ, Kim EE, Tilbury R, Bruner JM, Yung WKY: Use of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with primary malignant brain tumors. *Ann Neurol* 34: 540-548, 1993
- Langen KJ, Roosen N, Kuwert T, Herzog H, Kiwit JCW, Kops ER, Muzik O, Bock WJ, Feinendegen LE: Early effects of intra-arterial chemotherapy in patients with brain tumors studied with PET: preliminary results. *Nucl Med Comm* 10: 779-790, 1989
- Mahaley MS: Neuro-oncology index and review (adult primary brain tumors). *J Neurooncol* 11: 85-147, 1991
- Mineura K, Yasuda T, Kowada M, Ogawa T, Shishido F, Uemura K: Positron emission tomographic evaluation of radiochemotherapeutic effect on regional cerebral hemocirculation in patients with gliomas. *J Neurooncol* 5: 277-285, 1987
- Mineura K, Suda Y, Yasuda T, Kowada M, Ogawa T, Shishido F, Uemura K: Early and late stage positron emission tomography (PET) studies on the hemocirculation and metabolism of seemingly normal brain tissue in patients with gliomas following radiochemotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 93: 110-115, 1988
- Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Uesaka Y, Shishido F: Innovative approach in the diagnosis of gliomatosis cerebri using carbon-11-L-methionine positron emission tomography. *J Nucl Med* 32: 726-728, 1991
- Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Shishido F, Uemura K: Perfusion and metabolism in predicting the survival of patients with cerebral gliomas. *Cancer* 73: 2386-2394, 1994
- Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K: Long-term positron emission tomography evaluation of slowly progressive gliomas. *Eur J Cancer* (in press)
- Ogawa T, Kanno I, Shishido F, Inugami A, Higano S, Fujita H, Murakami M, Uemura K, Yasui N, Mineura K, Kowada M: Clinical value of PET with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose and L-methyl-¹¹C-methionine for diagnosis of recurrent brain tumor and radiation injury. *Acta Radiol* 32: 197-202, 1991
- Ogawa T, Shishido F, Kanno I, Inugami A, Fujita H, Murakami M, Shimosegawa E, Ito H, Hatazawa J, Okudera T, Uemura K, Yasui N, Mineura K: Cerebral glioma: Evaluation with methionine PET. *Radiology* 186: 45-53, 1993
- Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ, Dobkin JA: Glucose uptake by gliomas after treatment. A positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 46: 1302-1307, 1989
- Rozental JM, Levine RL, Nickles RJ: Changes in glucose uptake by malignant gliomas: preliminary study of prognostic significance. *J Neurooncol* 10: 75-83, 1991a
- Rozental JM, Levine RL, Mehta MP, Kinsella TJ, Levin AB, Algan O, Hendoza M, Hanson JM, Schrader DA, Nickles RJ: Early changes in tumor metabolism after treatment: The effects of stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20: 1053-1060, 1991b
- Rozental JM, Cohen JD, Mehta MP, Levine RL, Hanson JM, Nickles RJ: Acute changes in glucose uptake after treatment: the effects of carmustine (BCNU) on human glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 15: 57-66, 1993
- Walker MD, Green SB, Bvar DP, Alexander E, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980

DNA修復と神経系

DNA Repair and Nervous System

佐藤弘毅

放射線医学総合研究所

科学研究官

はじめに

DNA修復については多くの成書や総説がある(1-7)。ここでは神経系との関連を考慮に入れて最近の進歩を紹介する。DNA修復はその機構から考えて7種に分類される(表1)。この他にも、致死効果が環境条件によって修飾される潜在致死損傷回復や液体保持回復、また分割照射によって生存率が増加する亜致死損傷回復があるが、これらは現象からの名称である(4)。また誘導修復ないし適応応答については文献(8)に詳しい。

表1 DNA修復

- | | |
|----|------------|
| 1. | 光回復 |
| 2. | アルキル基転移修復 |
| 3. | 塩基除去修復 |
| 4. | ヌクレオチド除去修復 |
| 5. | ミスマッチ修復 |
| 6. | 架橋修復 |
| 7. | 組換え修復 |

1. 光回復

表2に光回復の特徴を示す。紫外線(太陽紫外線: 290-400 nm)

によってDNAに生じたピリミジン2量体を光のエネルギーを利用して単量体に変える酵素(9)に加えて、(6-4)光産物を元に戻す酵素も報告された(10)。酵素による光回復は効率が良いが、酵素によらない直接光回復や増感光回復も知られている。光回復酵素は細菌、酵母、植物、原生動物、昆虫、甲殻類、魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類有袋目に存在する。しかし胎盤哺乳類やヒトでは検出されない。ラットカンガルー細胞から単離した光回復酵素遺伝子のcDNAはヒトゲノムDNAと分子雑種を形成しない(9)。このことはヒト細胞抽出液には光回復酵素活性がないことと一致する。

表2 光回復

紫外線 (100-400 nm)
損傷：ピリミジン2量体、(6-4)光産物
酵素的な光回復：>300 nm
直接光回復：~240 nm
増感光回復：<200 nm+トリプトファン
光回復酵素：哺乳類有袋目まで

2. アルキル基転移修復

表3にアルキル基転移修復の特徴を示す。O6-メチルグアニンがあるとGC→ATのトランジション変異が誘発される。ヒトのO6-メチルグアニン-DNAメチル転移酵素(MGMT)遺伝子が単離され(11-13)、それは分子量21,700の蛋白質をコードし、ヒト第10染色体上に位置している。この酵素はエチル、n-プロピル、2-クロロエチル、n-ブチル、イソプロピル、イソブチルおよび2-ヒドロキシエチル基も除去する(14)。従って抗癌剤である1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU), 1,3-bis(chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU), 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) などによってグアニンに付加されたクロロエチル基もこの酵素によって除去される。細胞でこの酵素を欠いているものは Mer⁻ (Methyl repair) あるいは Mex⁻

(Methyl excision) と呼ばれ、ACNUに対して高感受性である(15)。腫瘍細胞の20-30%は Mer⁻ であると言われ、この場合には選択的化学療法が可能である。即ち Mer⁻ の悪性グリオーマなどの脳腫瘍に対してACNU投与で高い治癒率が得られる(16)。また Mer⁺ 脳腫瘍に対してはO6-ベンチルグアニンなどの前処理によるMGMT活性の低下に続いてACNU投与が試みられている。

表3 アルキル基転移修復

O6-メチルグアニンDNAメチル転移酵素
クロロエチル基も除去 (ACNU, BCNU, CCNU)
Mer ⁻ あるいは Mex ⁻
選択的化学療法

3. 塩基除去修復

損傷塩基あるいは不適当な塩基とDNAの糖リン酸骨格との結合を切る酵素はDNAグリコシラーゼと呼ばれ、その例を表4に示す。酵素作用の結果、無塩基(AP)部位が生じる。ピリミジン2量体DNAグリコシラーゼはAPエンドヌクレアーゼ活性も合わせ持つ。電離放射線や活性酸素などによって生じる8-オキシグアニンは、シトシン以外にアデニンとも対合しGC→TAトランスバージョンを引き起こす。8-オキシグアニンDNAグリコシラーゼはヒト細胞でも活性が確認されており(17)、大腸菌のMutM蛋白質に相当する。

AP部位を認識して切断する哺乳類のAPエンドヌクレアーゼ遺伝子が単離され、APEX, HAP1, APE, Ref-1などと呼ばれている(18-21)。この酵素はAPエンドヌクレアーゼ活性以外に、3'-5'エキソヌクレアーゼ、DNA 3'ジエステラーゼおよびDNA 3'ホスファターゼ活性も持つ。APEXやHAP1のアンチセンスRNAを発現している細胞はAPエンドヌクレアーゼ活性が低下し、アルキル化剤、過酸化水素、パラコート、低酸素(1%)、酸素過剰(100%)などに対して高感受性になる。従ってこれらの要因は無塩基(AP)部位を作り、その修復にはAPエンドヌクレアーゼが関与していることが分かる。

また塩基除去修復にはDNAポリメラーゼ β も関与しており、その欠損はアルキル化剤感受性になる(22)。

表4 塩基除去修復

DNAグリコシラーゼ
ウラシル、ヒポキサンチン、3-メチルアデニン、 8-オキシグアニン、ピリミジン2量体
APエンドヌクレアーゼ
APEX, HAP1, APE, Ref-1

4. ヌクレオチド除去修復

ERCC (Excision Repair Cross Complementing) 遺伝子が続々と単離されて、ヒトを含む哺乳類におけるヌクレオチド除去修復機構が最近明らかになってきた(23, 24)。DNA上の紫外線損傷を認識してXPA (25)とXPE (26)蛋白質が損傷部位に結合し、それに XPF-ERCC1ヘテロ2量体と一本鎖DNA結合蛋白質HSSB (複製蛋白質RPA)が結合する。XPBとXPDはヘリカーゼ(DNA巻き戻し酵素)活性を持ち、転写因子TFIIHのサブユニットである。この他に6蛋白質がサブユニットである。これらの複合体はXPAによって損傷部位に動員される。XPCおよびXPGもTFIIHと相互作用する。損傷の両側のDNAはXPB(3'→5')とXPD(5'→3')ヘリカーゼによって巻き戻され、5'側21-23塩基でXPF-ERCC1エンドヌクレアーゼが、3'側5塩基でXPGエンドヌクレアーゼ(27)が、損傷鎖に切れ目を入れる。PCNA(増殖細胞核抗原)とRFC複製蛋白質は切除断片(29塩基)とHSSB以外の複合体をDNAから外す。ギャップはDNAポリメラーゼによって埋められ、リガーゼによって連結されて修復が完了する。

この過程の欠損しているのが遺伝病の色素性乾皮症(XP)(表5)とCockayne症候群(CS)(表6)であり、それらの遺伝子、機能、およびヒト染色体上の位置を表7に示す(28, 29)。これらの人は太陽紫外線(290-400 nm)に高い感受性を示す。XPの人は日光によって紅斑、乾燥、角化、色素沈着、潰瘍、皮膚癌などが生じる。XPはA-G

の7群に分類され、それらの内、A, B, D および G群の人には知能低下、難聴、小脳性運動失調などの神経症状を合併する(30)。なぜ損傷認識機能、ヘリカーゼあるいはエンドヌクレアーゼの欠損が神経症状を起こすのか明らかでない。

Cockayne症候群(CS)は発育遅延、日光過敏などを示すが、癌にはならない(31)。XPの B, D および G群の中にはCSを合併するものがある。

日光過敏の疾患として Bloom症候群があり(表8)、その遺伝子(BLM)が単離され、DNAヘリカーゼ(3'→5')配列を持つことが報告された(32, 33)。

修復複合体が転写因子を含むことから、転写と修復は共役しており、XP-C群の細胞では転写領域の修復はあるが、非転写領域の修復はない。CSは共役因子の欠損である(34)。

これらの遺伝子の機能を知る目的で ERCC1、XPAおよびXPC それぞれの欠損マウスが作製されている(35-38)。

表5 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum, XP)

日本では10万人に1人の頻度
日光紅斑、水疱、乾燥、角化、色素沈着、皮膚癌、
角結膜の充血、潰瘍
A, B, D, G群 (De Sanctis-Cacchione症候群)
進行性知能低下、神経性難聴、小脳性運動失調、
脳発育不全、神経細胞脱落、グリア増生

表6 コケイン症候群 (Cockayne syndrome, CS)

身体と精神の発達遅延、小頭症、老人様顔貌、
日光過敏、運動失調、網膜色素変性、皮膚癌はない

表7 ヌクレオチド除去修復遺伝子

遺伝子	機能	ヒト染色体
XPA	損傷DNA認識結合	9q34.1
XPB (ERCC3)	DNAヘリカーゼ、転写因子	2q21
XPC	DNA結合	3p22-26
XPB (ERCC2)	DNAヘリカーゼ、転写因子	19q13.2
XPE	損傷DNA結合	
XPF	エンドヌクレアーゼ (5'方向)	16p13
XPG (ERCC5)	エンドヌクレアーゼ (3'方向)	13q33
CSA	転写共役	
CSB (ERCC6)	DNAヘリカーゼ、転写共役	10q11-21
ERCC1	エンドヌクレアーゼ (5'方向)	19q13.2

表8 ブルーム症候群 (Bloom syndrome, BS)

発育遅延、腫瘍多発、免疫不全、色素沈着、日光過敏、
染色体不安定性、姉妹染色分体交換頻度上昇、
BLM 遺伝子：ヒト染色体 15q26.1
DNAヘリカーゼ活性 (分子量 159k)

5. ミスマッチ修復

ヒトでもミスマッチ修復が重要であることが、非腺性遺伝性大腸癌 (HNPCC, Lynch症候群) の研究から明らかになった (表9) (39, 40)。これには複数の遺伝子が関与しており、ミスペアを認識して結合し、エンドヌクレアーゼで誤った塩基を切除し、その後、DNA修復合成が行なわれると考えられている (表10)。HNPCCの診断は、マイクロサテライト領域 (CAやCTなどの単純な配列が繰り返している領域) の不安定性を繰り返し数の増減の複製エラー (RER) として腫瘍と正常組織を比較して行う。HNPCCの人の非腫瘍組織の細胞は4種類の遺伝子 (hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2) のどれかについて一方の遺伝子は正常であり、対立遺伝子は変異しているが、腫瘍細胞では両方の遺伝子が変異している。この意味で、ミスマッチ

修復はヒトを突然変異や癌などから保護している。

表9 非腺性遺伝性大腸癌

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC
 Lynch 症候群 (1966)
 常染色体優性遺伝
 年に約1万人、全大腸癌の15%
 大腸癌、子宮癌、卵巣癌、胃癌が家族内に集積

表10 ミスマッチ修復

遺伝子	機能	ヒト染色体
hMSH2	ミスペアへの特異的結合	2p21-22
hMLH1	配列特異的エンドヌクレアーゼ	3p21
hPMS1		2q31-33
hPMS2		7p22

7. 架橋修復

DNAの二本鎖間に架橋を起こす要因を表11に示す。架橋は修復されなければ転写や複製を阻害するので致死となる。架橋修復を欠損した遺伝病として Fanconi貧血があり(表12)、その細胞は架橋剤感受性を示し(41)、A-Eの相補性群が知られている。そのうちC群の遺伝子(FAC)が単離され(42)、それを利用した遺伝子治療が試みられ、細胞レベルでは成功している(43)。架橋剤に対しては、

Fanconi細胞以外にXPのA, B, F, Gおよび ERCC1欠損細胞も高感受性を示すので、架橋修復にはこれらの機能、即ち、損傷認識、ヘリカーゼおよびエンドヌクレアーゼも必要としていることが分かる

(表7参照)。また架橋修復には組換え機能も必要であることが変異株の架橋剤感受性から推定される(表13参照)。

表11 架橋修復

DNA二本鎖間架橋： mitomycin C, diepoxybutane, cis-diamminedichloroplatinum (II)(シスプラチン), photoactivated psoralens, ACNU, BCNU, CCNU
高感受性： Fanconi貧血、XP-A, XP-B, XP-F, XP-G, ERCC1

表12 ファンコニ貧血 (Fanconi anemia)

進行性汎血球減少と奇形を伴う常染色体劣性疾患
架橋剤感受性、染色体不安定性、白血病多発、A～E群
FAA 遺伝子： ヒト染色体 16q24.3
FAC 遺伝子： ヒト染色体 9q22.3, 4566bp, 蛋白質 63k
FAD 遺伝子： ヒト染色体 3p22-26

8. 組換え修復

二本鎖切断の再結合は相同的ないし非相同的（非正統的）組換えによると考えられ、微生物で良く研究されている(44)。最近、組換えに関与する大腸菌の *recA* および出芽酵母の *RAD51* に相同な哺乳類の遺伝子が単離された(45)。ヒトの遺伝子のcDNAは2kbpであり、分子量37万の蛋白質をコードし、ヒト第15染色体に位置する。また酵母の *RAD52* に相同なヒト遺伝子も単離され、ヒト第12染色体に位置する(46)。電離放射線はDNA二本鎖切断(dsb)を誘発するので、その修復には組換え修復が係わると考えられる。電離放射線感受性に関連するヒト遺伝子は8種類に分類されている(47)。しかしそれ以外にも未分類の電離放射線感受性変異株が多数ある(48) (表13)。XRCC(X-ray Repair Cross Complementing)1はアルキル化剤感受性株EM9で欠損している遺伝子で、姉妹染色分体交換頻度が極めて高いが、Bloom症候群とは異なる相補性群に属する。XRCC1蛋白質は細胞内ではDNAリガーゼIIIと複合体を作っている(49)。XRCC2の *irs1*株はマイトマイシンC感受性で、dsbの再結合は起こるが、正確さが低下しており、突然変異頻度が高い(50)。XRCC3の *irs1SF*株は一本鎖切断修復欠損で、マイトマイシンC感受性である。XRCC

4 のXR-1株は dsb再結合および V(D)J組換えの欠損である。ヒトの染色体上の位置が同じ(5q13-q14)であるので、M10株(51)もこの相補性群に属すると考えられる(52-55)。XRCC5 のxrs5(xrs6)株は dsb 再結合および V(D)J組換えを欠損しており、Ku86(Ku80)をコードしている(56, 57)。Ku蛋白質は強皮症—多発性筋炎患者の自己抗体によって認識される抗原として見付かった(58)。それは70k と80k のヘテロ2量体から成っており、DNA末端結合能をもつ(59)。

表13 組換え修復

XRCC	変異株	機能	ヒト染色体
1	EM9	一本鎖切断修復	19q13.2
2	irs1	マイトマイシンC感受性	7q36
3	irs1SF	マイトマイシンC感受性	14q32.3
4	XR-1	二本鎖切断修復	5q13-14
5	xrs5/xrs6	Ku86 (Ku80)	2q34-36
6	sxi-1	Ku70	22q13
7	V3/scid	DNA-PKcs	8p11-q11
8	irs2/V-C4	放射線抵抗性DNA合成	
	L5178Y-S	二本鎖切断修復	
	M10	二本鎖切断修復	5q13-14
	LX830	二本鎖切断修復	
	SX9	二本鎖切断修復	
	SX10	二本鎖切断修復	
	SL3-147	二本鎖切断修復	
	AT	PI-3キナーゼ、検問点	11q22-23
	hRAD51	相同的組換え	15q
	hRAD52	相同的組換え	12p12.2-13

KuはヒトDNAヘリカーゼ(3'→5')でもある(60)。XRCC6 (Ku70) 遺伝子も単離され、ロイシンジッパー配列を持つことが分かった(61)。scid (重症複合免疫不全) マウスの細胞は電離放射線に高感

受性であり、dsb 再結合および V(D)J組換えを欠損している(62, 63)。scid細胞は潜在致死損傷修復のうち、高張食塩水感受性修復の速度が対照細胞に比べて遅くなっている(64)。XRCC7 (scid)遺伝子としてDNA依存性蛋白質キナーゼの触媒サブユニット (DNA-PKcs)(p350、より正確にはp460) が同定された(65-67)。DNA二本鎖切断修復については、切断端にXRCC5 とXRCC6 の産物であるKu蛋白質が結合し、それにDNA-PKcs(XRCC7産物) が結合して標的蛋白質をリン酸化することで再結合が起こると考えられる。XRCC4産物の役割は不明であり、他の二本鎖切断再結合関連遺伝子(L5178Y-S, LX830, SX9, SX10, SL3-147) とRAD51 およびRAD52 のヒト相同遺伝子の関与は今後の課題である。

9. 毛細血管拡張性運動失調 (ataxia telangiectasia)

毛細血管拡張性運動失調(AT)の細胞は電離放射線の致死作用に対して高感受性であり、多くの研究がある(68)。その性質を表14に示す。AT細胞はDNA dsb再結合は正常であり、放射線抵抗性DNA合成が特徴である。XRCC8 に属するirs2株は性質がAT細胞に似ている。ATリンパ球は対照リンパ球と異なり、G1期のX線照射によるDNA複製開始の遅延がないので、AT因子は損傷を感知して複製阻止信号を出すと考えられる(69)。またAT細胞は照射後、G2/M期に蓄積する。即ちAT因子はG2期脱出因子とも考えられる(70)。複製蛋白質A(RPA)は3量体の一本鎖DNA結合蛋白質で、DNA複製と修復に関与している。RPAのp34サブユニットのリン酸化はS期とG2期で起こり、G1期では起こらない。RPAのリン酸化はガンマ線で誘導されるが、AT細胞ではそれが遅延する(71)。ATの原因遺伝子ATMが単離された(72)。その性質を表15に示す。この遺伝子はヒト染色体11q22-23のポジショナルクローニングによって得られ、転写物は12kb、総ての相補性群のATでこの遺伝子の変異していた。5.9kb部分のATM cDNAはフォスファチジルイノシトール-3[′]キナーゼ(PI-3K)をコードする。この蛋白質は細胞分裂信号伝達、減数分裂組換えおよび細胞周期制御に関与している。

表14 毛細血管拡張性運動失調(AT)

1. 進行性小脳性運動失調
小脳のプルキンエ細胞の変性
2. 眼と皮膚の毛細血管拡張
3. 免疫不全
4. 電離放射線高感受性
5. 腫瘍多発
6. ATM遺伝子の変異

表15 ATM遺伝子と相同性のある遺伝子

1. フォスファチジルイノシトール-3[′] キナーゼ (PI-3K):
触媒サブユニット(p110)、アダプターサブユニット(p85)
情報伝達、細胞形態、神経突起成長、糖取込み
2. RAD3 (分裂酵母) :
DNA修復、放射線照射後G2期停止
3. mei-41 (ショウジョウバエ):減数分裂組換え
4. TEL1 (出芽酵母) :テロメア長の調節、
染色体喪失、寿命短縮、早期老化
AT細胞:短いテロメアとテロメラーゼ活性上昇
5. MEC1 (出芽酵母) :細胞周期検問点、組換え頻度上昇、
高率の転座と染色体内組換え
mec1:放射線抵抗性DNA合成
6. DNA依存性蛋白質キナーゼ (DNA-PK):
DNA二本鎖切断再結合とV(D)J組換え
触媒サブユニット (DNA-PKcs) p460
セリン/スレオニンキナーゼ

10. 変異原感受性

メチル基転移酵素活性(MGMT)が低い細胞は Mer⁻ と呼ばれ、アルキル化剤に対して高感受性であるが、ここからMGMT活性は低いままアルキル化剤抵抗性になった株が得られており、メチル化トレラ

ンス細胞と呼ばれ、その原因はミスマッチ修復の欠損によることが分かった(73)。この場合、細胞生存は抵抗性になるが、突然変異頻度は高いままである。またメタロチオネインの過剰発現やグルタチオンS-トランスフェラーゼ発現およびDNAトポイソメラーゼIIの発現もアルキル化剤抵抗性になる(74, 75)。チミジンキナーゼ欠損はアルキル化剤感受性になる(76)。

放射線感受性の多くはDNA修復欠損によるが、ATのように細胞内情報伝達や細胞周期制御の異常によって感受性になる場合もある。また Bergonié-Tribondeauの法則(77)によると、放射線に対して感受性が高いのは細胞分裂が盛んで、分化度の低い細胞であるという。細胞周期の時期によって放射線感受性が変動することは寺島らによって発見された(78)。即ち、分裂期細胞採集法という優れた選択的同調法を開発し、それを用いて同調培養したHeLaS3細胞にX線を照射して、G1初期とS後期-G2期は抵抗性であり、M期、G1後期-S初期は感受性であることを明らかにした。その理由は不明であるが、XR-1株(XRCC4)はS後期はガンマ線抵抗性であり、G1期、S初期およびG2後期は感受性であるので、細胞周期には2つの修復経路が働いていることが予想される(79)。

癌遺伝子の発現は細胞の放射線抵抗性を修飾する(80)。表16に示すように、細胞と癌遺伝子の組み合わせによって抵抗性になるもの、感受性になるもの、変化しないものがある。また、c-raf-1センスcDNAによって抵抗性になり、アンチセンスcDNAによって感受性になる。c-raf-1はセリン/スレオニンキナーゼをコードする。

表16 放射線応答に及ぼす癌遺伝子の効果

癌遺伝子	細胞
1. 抵抗性になる組合せ	
c-cot	SHOK (Syrian hamster Osaka-Kanazawa)
v-mos	NIH/3T3, SHOK
c-H-ras	NIH/3T3

表16 (続き)

癌遺伝子	細胞
c-raf-1	SQ-20B (human squamous cell carcinoma) Beas-2B (human bronchial epithelial) NIH/3T3
EJ-ras	NIH/3T3
v-H-ras	NIH/3T3
v-K-ras	NIH/3T3
N-ras	NIH/3T3, SHOK
v-src	LA-24 (multidrug-resistant rat fibroblast)
2. 感受性になる組合せ	
c-raf-1	
antisense	SQ-20B
v-K-ras	Rat kidney epithelial cells
v-src	NIH/3T3
3. 変化のない組合せ	
v-abl	NIH/3T3
v-erb-B	SHOK
v-fes	NIH/3T3
v-fgr	SHOK
c-fms	NIH/3T3
c-myc	NIH/3T3, SHOK, Rat embryo cells, Beas-2B
c-H-ras	NIH/3T3, HER (human embryo retinal)
EJ-ras	HBL100 (human mammary epithelial) HaCaT (human keratinocytes)
v-H-ras	SHOK
v-K-ras	SHOK
N-ras	HER
v-sis	32Dcl3
v-src	LA-24

癌抑制遺伝子については、p53 が放射線誘発アポトーシスに必須である(81, 82)。p53 の性質を表17に示す。p53 は転写活性化因子であり、ゲノム安定性、DNA 損傷に対する細胞応答および細胞周期進行を制御している。p53 欠損細胞に野生型p53 を導入すると、増殖阻止ないしアポトーシスを誘導する。p53欠損胸腺細胞は糖質コルチコイドによって殺されるが、電離放射線の致死作用に対しては抵抗性である。正常の胸腺細胞はどちらの要因によっても殺される。p53 はGADD45を誘発し、GADD45はPCNAと複合体を形成する。またp53 はp21 (WAF1, CIP1, SDI1)遺伝子を活性化し、p21蛋白質はサイクリン依存性蛋白質キナーゼ(CDKs)を阻害して細胞周期進行を止めるとともにPCNAと結合してDNA複製を阻害する(83)。p53 は転写因子ERCC3 とも結合する。p53蛋白質はそのC末端ドメインで一本鎖DNA端に結合し、相補DNAの再対合を触媒する。また中間ドメインで内部DNA部分に結合する(84)。p53異型接合のヒト遺伝病として Li-Fraumeni症候群が報告されている(85, 86)。

p53^{-/-} マウスは正常に発生するが、悪性腫瘍が発生しやすい。生後10ヵ月で総てのマウスは死ぬか腫瘍(肉腫、悪性リンパ腫が多い)を持っている(87)。p53欠損細胞は放射線によるG1停止を起こさない。Nijmegen切断症候群やX連鎖無ガンマグロブリン血症の細胞も放射線感受性であるが、その理由は分かっていない(88)。

表17 癌抑制遺伝子p53 の性質

DNA 損傷により p53細胞核内レベル上昇
細胞周期G1期およびG2/M期停止
過剰 p53蛋白質による誘導:
p21 (WAF1, DIP1, SDI1) (第6染色体)
サイクリン依存性キナーゼ抑制 (細胞周期停止)
PCNA結合 (DNA複製停止)
GADD45: PCNA結合 (DNA複製停止)
bcl-2 発現抑制、 bax発現増強: アポトーシス

11. 神経系とDNA修復の関連

神経性疾患におけるDNA修復機構について、静止細胞や非増殖細胞では複製および修復に関与する酵素は減少している。分裂後の脳細胞はそのゲノムを複製せず、複数のDNA修復酵素のレベルは低い。このことは低い修復能を意味し、神経系にはDNA損傷が集積する。XP, AT, CSなどは臨床的病理的特徴として神経変性を示す。他方、原発性神経変性を示す筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病については修復系は関与していないと考えられる。いずれにしてもDNA修復は神経系の機能保全に重要であり、DNA修復機構欠損によるニューロンのDNA損傷集積が神経変性をもたらすと考えられる(89)。年齢とともにDNA損傷が脳に集積することは確かであるが、DNA修復能が年齢とともに低下するかどうかについては意見が分かれている。これに関しては、特定の遺伝子における特定の損傷についてニューロンの修復能を測定することで確定的な答えが出ると考えられる(90)。神経膠腫(グリオーマ)細胞にAPEX遺伝子のアンチセンスcDNAを移入するとAPエンドヌクレアーゼ活性が低下してアルキル化剤や過酸化水素に感受性になる(18)。グリオーマ細胞をstaurosporine やフォルボールエステルで処理して蛋白質キナーゼC活性を低下させると放射線感受性になる(91)。多形性膠芽腫細胞の放射線感受性は腫瘍ごとに異なっており、必ずしも放射線の局所制御率とは相関しない(92)。活性酸素はニューロンのアポトーシスを誘導することが報告されており(93)、その防護は活性酸素消去系や抗酸化剤による。脳腫瘍に対しては遺伝子治療も試みられている(94-96)。自殺遺伝子として単純ヘルペス・チミジンキナーゼ(HSV-tk)を腫瘍細胞に移入し、ガンシクロビルで殺す。サイトカイン療法としてIFN- β 遺伝子をリポソームに包埋し、グリオーマ特異的モノクローナル抗体を結合してヒト・グリオーマに適用する。LAK(lymphokine-activated killer)細胞にTNF- α 遺伝子あるいはIFN- γ 遺伝子を生入する。野生型p53 によるアポトーシス誘導を利用して、p53遺伝子発現アデノウイルスを感染させた後、シスプラチンを投与する(97, 98)。その他、アンチセンス療法(99)、免疫遺伝

子療法(100)なども試みられており、日本および米国における現状は文献(101, 102)に紹介されている。

おわりに

神経系発生にどのようにDNA修復系が関与しているか不明であるが、いくつかの修復関連遺伝病において神経症状が見られるので、正常な神経系、特に中枢神経系の発生ないし機能保全に修復系が重要な役割を果たしていることは確かである。損傷認識、ヘリカーゼ、エンドヌクレアーゼなどの欠損が神経障害や変性をもたらす理由については、これらの遺伝子を破壊(ノックアウト)した疾患モデル動物の研究によって明らかにされると思われる。ただし、XPA遺伝子欠損マウスは紫外線に対しては感受性であるが、神経症状は示さない。XP細胞は紫外線に対してだけでなく、benzo[a]pyrene diol-epoxide や4-nitroquinoline 1-oxideなどの化学物質に対しても高い感受性を示すので、これらの薬剤の投与によって症状が出るかもしれない。またDNA修復欠損は腫瘍多発を伴うことが多いことから、修復系はヒトを癌から守っており、今後の研究の発展が期待される。

文献

- 1) Friedberg, E.C. : DNA Repair, W.H. Freeman, New York, 1985.
- 2) Friedberg, E.C. et al. : DNA Repair and Mutagenesis, Am. Soc. Microbiol., Washington, DC, 1995.
- 3) 武部啓 : DNA修復、東京大学出版会、東京、1983.
- 4) 木村博ほか : 細胞の放射線傷害からの回復とその分子機構、最新医学, 51, 140-149, 1995.
- 5) 関口睦夫ほか : DNA修復異常と発癌、実験医学, 13, 1721-1759, 1995.
- 6) 真木寿治ほか : DNA修復—変異と発がんの抑制機構、細胞工学, 13, 661-731, 1994.
- 7) Sancar, G.B. et al. : Repair and processing of DNA damage: a summary of recent progress, Mutation Res., 362, 127-146, 1996.
- 8) United Nations: Adaptive responses to radiation in cells and organisms, Sources and Effects of Ionizing Radiation, 185-272, 1994.
- 9) Yasui, A. et al. : A new class of DNA photolyases present in various organisms including aplacental mammals, EMBO J., 13, 6143-6151, 1994.
- 10) Todo, T. et al. : A new photoreactivating enzyme that specifically repairs ultraviolet light-induced (6-4) photoproducts, Nature, 361, 371-374, 1993.
- 11) Tano, K. et al. : Isolation and structural characterization of a cDNA clone encoding the human DNA repair protein for O⁶-alkylguanine, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 686-690, 1990.
- 12) Rydberg, B. et al. : cDNA cloning and chromosomal assignment of human O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase, J. Biol. Chem., 265, 9563-9569, 1990.

- 13) Koike, G. et al.: Purification, structure and biochemical properties of human O6-methylguanine-DNA methyltransferase, *J. Biol. Chem.*, 265, 14754-14762, 1990.
- 14) Pegg, A.E. and Byers, T.: Repair of DNA containing O6-alkylguanine, *FASEB J.*, 6, 2302-2310, 1992.
- 15) Ikenaga, M. et al.: Comparative analysis of O6-methylguanine methyltransferase activity and cellular sensitivity to alkylating agents in cell strains derived from a variety of animal species, *Mutation Res.*, 184, 161-168, 1987.
- 16) 峯浦一喜: 脳腫瘍のO6-メチルグアニンメチル転移酵素と選択的化学療法、*医学のあゆみ*, 175, 486-487, 1995.
- 17) 早川浩、続輝久: 活性酸素による突然変異を防ぐヒト酵素系、*実験医学*, 13, 1730-1736, 1995.
- 18) Ono, Y. et al.: Stable expression in rat glioma cells of sense and antisense nucleic acids to a human multifunctional DNA repair enzyme, APEX nuclease, *Mutation Res.*, 315, 55-63, 1994.
- 19) Walker, L.J. et al.: A role for the human DNA repair enzyme HAP1 in cellular protection against DNA damaging agents and hypoxic stress, *Nucl. Acids Res.*, 22, 4884-4889, 1994.
- 20) Demple, B.T. et al.: Cloning and expression of APE, the cDNA encoding the major human apurinic endonuclease: Definition of a family of DNA repair enzymes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 11450-11454, 1991.
- 21) Xanthoudakis, S. et al.: Redox activation of Fos-Jun DNA binding activity is mediated by a DNA repair enzyme, *EMBO J.*, 11, 3323-3335, 1992.
- 22) Sobol, R.W. et al.: Requirement of mammalian DNA polymerase- β in base-excision repair,

- Nature, 379, 183-186, 1996.
- 23) Sancar, A. : Mechanisms of DNA excision repair, Science, 266, 1954-1956, 1994.
 - 24) Ma, L. et al. : Mammalian nucleotide excision repair, Biochim. Biophys. Acta, 1242, 137-164, 1995.
 - 25) Kuraoka, I. et al. : Identification of a damaged-DNA binding domain of the XPA protein, Mutation Res., 362, 87-95, 1996.
 - 26) Hwang, B.J. et al. : Isolation of a cDNA encoding a UV-damaged DNA binding factor defective in xeroderma pigmentosum group E cells, Mutation Res., 362, 105-117, 1996.
 - 27) Shiomi, T. et al. : An ERCC5 gene with homology to yeast RAD2 is involved in group G xeroderma pigmentosum, Mutation Res., 314, 167-175, 1994.
 - 28) Collins, A.R. : Mutant rodent cell lines sensitive to ultraviolet light, ionizing radiation and cross-linking agents: a comprehensive survey of genetic and biochemical characteristics, Mutation Res., 293, 99-118, 1993.
 - 29) Lehmann, A.R. et al. : Nomenclature of human DNA repair genes, Mutation Res., 315, 41-42, 1994.
 - 30) 朝比奈宏、田中亀代次 : 色素性乾皮症、実験医学, 12, 760-764, 1994.
 - 31) 中鶴修一 : コケイン症候群、実験医学, 12, 788-789, 1994.
 - 32) Ellis, N.A. et al. : The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicase, Cell, 83, 655-666, 1995.
 - 33) Korn, R. and Ramkisson, Y. : Bloom's syndrome: Mapping to the point, Nature, 378, 557-558, 1995.
 - 34) Hanawalt, P.C. : Transcription-coupled repair and human disease, Science, 266, 1957-1958, 1994.

- 35)田中亀代次：DNA修復遺伝子ターゲティングしたマウス、
蛋白質核酸酵素, 40, 2214-2222, 1995.
- 36)Nakane, H. et al.: High incidence of ultraviolet-B- or
chemical carcinogen-induced skin tumours in mice lacking
the xeroderma pigmentosum group A gene,
Nature, 377, 165-168, 1995.
- 37)de Vries, A. et al.: Increased susceptibility to
ultraviolet-B and carcinogens of mice lacking the DNA
excision repair gene XPA, *Nature*, 377, 169-173, 1995.
- 38)Sans, A.T. et al.: High susceptibility to ultraviolet-
induced carcinogenesis in mice lacking XPC,
Nature, 377, 162-165, 1995.
- 39)中村祐輔ほか：DNAミスマッチ修復の異常とヒトのがん、
細胞工学, 13, 683-689, 1994.
- 40)田中亀代次：DNA修復研究の新展開、
実験医学, 13, 1236-1242, 1995.
- 41)Ishida, R. and Buchwald, M.: Susceptibility of Fanconi's
anemia lymphoblasts to DNA-cross-linking and alkylating
agents, *Cancer Res.*, 42, 4000-4006, 1982.
- 42)Strathdee, C.A. et al.: Cloning of cDNAs for Fanconi's
anaemia by functional complementation,
Nature, 356, 763-767, 1992.
- 43)宮村耕一：Fanconi貧血の遺伝子治療、
最新医学, 50, 1768-1775, 1995.
- 44)萩原亜紀、小川英行：相同組換えの機構、
実験医学, 13, 1243-1251, 1995.
- 45)佐藤弘毅：recA・RAD51に相同な哺乳類の組換え遺伝子、
蛋白質核酸酵素, 38, 2276-2277, 1993.
- 46)Muris, D.F. et al.: Cloning of human and mouse genes
homologous to RAD52, a yeast gene involved in DNA repair
and recombination, *Mutation Res.*, 315, 295-305, 1994.

- 47)Thompson, L.H. and Jeggo, P.A. : Nomenclature of human genes involved in ionizing radiation sensitivity, *Mutation Res.*, 337, 131-134, 1995.
- 48)Zdzienicka, M.Z. : Mammalian mutants defective in the response to ionizing radiation-induced DNA damage, *Mutation Res.*, 336, 203-213, 1995.
- 49)Caldecott, K.W. et al. : Characterization of the XRCC1-DNA ligase III complex in vitro and its absence from mutant hamster cells, *Nucl. Acids Res.*, 23, 4836-4843, 1995.
- 50)Thacker, J. et al. : Gene mutation and V(D)J recombination in the radiosensitive irs lines, *Mutagenesis*, 9, 163-168, 1994.
- 51)Sato, K. and Hieda, N. : Isolation and characterization of a mutant mouse lymphoma cell sensitive to methyl methanesulfonate and X rays, *Radiat. Res.*, 78, 167-171, 1979.
- 52)Otevrel, T. and Stamato, T.D. : Regional localization of the XRCC4 human radiation repair gene, *Genomics*, 27, 211-214, 1995.
- 53)Liz, Z. et al. : The XRCC4 gene encodes a novel protein involved in DNA double-strand break repair and V(D)J recombination, *Cell*, 83, 1079-1089, 1995.
- 54)Stackhouse, M.A. et al. : Functional complementation of the radiation-sensitive mutant M10 cell line by human chromosome 5, *Mutation Res.*, 323, 47-52, 1994.
- 55)Stackhouse, M.A. et al. : Regional assignment of the human DNA repair gene (XRCC4L) to the 5q13-q14 boundary by in situ hybridization, *Genomics*, 27, 215-217, 1995.
- 56)Boubnov, N.V. et al. : Complementation of the ionizing radiation sensitivity, DNA end binding, and V(D)J

- recombination defects of double-strand break repair mutants by the p86Ku autoantigen,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92, 890-894, 1995.
- 57)Chen, F. et al.: Disruption of DNA-PK in Ku80 mutant xrs-6 and the implications in DNA double-strand break repair, *Mutation Res.*, 362, 9-19, 1996.
- 58)Mimori, T. et al.: Isolation and characterization of cDNA encoding the 80-kDa subunit protein of the human autoantigen Ku(p70/p80) recognized by autoantibodies from patients with scleroderma-polymyositis overlap syndrome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 1777-1781, 1990.
- 59)Taccioli, G.E. et al.: Ku80: product of the XRCC5 gene and its role in DNA repair and V(D)J recombination, *Science*, 265, 1442-1445, 1994.
- 60)Tuteja, N. et al.: Human DNA helicase II: a novel DNA unwinding enzyme identified as the Ku autoantigen, *EMBO J.*, 13, 4991-5001, 1994.
- 61)Reeves, W.H. and Sthoeger, Z.M.: Molecular cloning of cDNA encoding the p70 (Ku) lupus autoantigen, *J. Biol. Chem.*, 264, 5047-5052, 1989.
- 62)Fulop, G.M. and Phillips, R.A.: The scid mutation in mice causes a general defect in DNA repair, *Nature*, 347, 479-482, 1990.
- 63)Biedermann, K.A. et al.: scid mutation in mice confers hypersensitivity to ionizing radiation and a deficiency in DNA double-strand break repair, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 1394-1397, 1991.
- 64)Kimura, H. et al.: Cultured cells from a severe combined immunodeficient mouse have a slower than normal rate of repair of potentially lethal damage sensitive to hypertonic treatment, *Radiat. Res.*, 142, 176-180, 1995.

- 65) Kirchgessner, C.U. et al.: DNA-dependent kinase (p350) as a candidate gene for the murine SCID defect, *Science*, 267, 1178-1183, 1995.
- 66) Peterson, S.R. et al.: Loss of the catalytic subunit of the DNA-dependent protein kinase in DNA double-strand-break-repair mutant mammalian cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 3171-3174, 1995.
- 67) Blunt, T. et al.: Defective DNA-dependent protein kinase activity is linked to V(D)J recombination and DNA repair defects associated with the murine scid mutation, *Cell*, 80, 813-823, 1995.
- 68) Taylor, A.M.R. et al.: Ataxia-telangiectasia: The effect of a pleiotropic gene, *Int. J. Radiat. Biol.*, 66, 1-201, 1994.
- 69) Sasaki, M.S. and Taylor, A.M.R.: Dissociation between radioresistant DNA replication and chromosomal radiosensitivity in ataxia-telangiectasia cells, *Mutation Res.*, 307, 107-113, 1994.
- 70) Hong, J.H. et al.: G2/M-phase arrest and release in ataxia telangiectasia and normal cells after exposure to ionizing radiation, *Radiat. Res.*, 140, 17-23, 1994.
- 71) Liu, V.F. and Weaver, D.T.: The ionizing radiation-induced replication protein A phosphorylation response differs between ataxia telangiectasia and normal human cells, *Mol. Cell. Biol.*, 13, 7222-7231, 1993.
- 72) Savitsky, K. et al.: A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3kinase, *Science*, 268, 1749-1753, 1995.
- 73) 河手久弥、関口睦夫：ミスマッチ修復と細胞のアルキル化剤感受性、*実験医学*, 13, 1741-1746, 1995.
- 74) 佐藤弘毅：アルキル化剤抵抗性機構には種々ある、

- 蛋白質核酸酵素, 35, 2926-2927, 1990.
- 75) Eder, J.P. et al.: DNA topoisomerase II α expression is associated with alkylating agent resistance, *Cancer Res.*, 55, 6109-6116, 1995.
- 76) Wakazono, Y. et al.: Thymidine kinase deficient cells with decreased TTP pools are hypersensitive to DNA alkylating agents, *Mutation Res.*, 362, 119-125, 1996.
- 77) Bergonie, J. and Tribondeau, L.: Interpretation de quelques resultats de la radiotherapie et essai de fixation d'une technique rationnelle, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, 143, 983-985, 1906.
- 78) Terasima, T. and Tolmach, L.J.: Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle, *Biophys. J.*, 3, 11-33, 1963.
- 79) Stamato, T.D. et al.: Isolation of cell cycle-dependent gamma ray-sensitive Chinese hamster ovary cell, *Somat. Cell Genet.*, 9, 165-173, 1983.
- 80) Kasid, U. et al.: Oncogenic basis of radiation resistance, *Adv. Cancer Res.*, 61, 195-233, 1993.
- 81) Lowe, S.W. et al.: p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes, *Nature*, 362, 847-849, 1993.
- 82) Clarke, A.R. et al.: Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways, *Nature*, 362, 849-852, 1993.
- 83) Garwal, M.L. et al.: p53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts, *Proc. Acad. Sci. USA*, 92, 8493-8497, 1995.
- 84) Bakalkin, G. et al.: p53 binds single-stranded DNA ends through the C-terminal domain and internal DNA segments

- via the middle domain,
Nucl. Acids Res., 23, 362-369, 1995.
- 85) Li, F. and Fraumeni, J. : Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms: a familial syndrome?
Ann. Intern. Med., 71, 747-753, 1969.
- 86) Harris, C.C. and Hollstein, M. : Clinical implications of the p53 tumor-suppressor gene,
New Engl. J. Med., 329, 1318-1327, 1993.
- 87) Donehower, L.A. et al. : Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours, Nature, 356, 215-221, 1992.
- 88) Huo, Y.K. et al. : Radiosensitivity of ataxia telangiectasia , X-linked agammaglobulinemia, and related syndromes using a modified colony survival assay,
Cancer Res., 54, 2544-2547, 1994.
- 89) Mazzarello, P. et al. : DNA repair mechanisms in neurological diseases: facts and hypotheses,
J. Neurol. Sci., 112, 4-14, 1992.
- 90) Rao, K.S. : Genomic damage and its repair in young and aging brain, Mol. Neurobiol., 7, 23-48, 1993.
- 91) Zhang, W. et al. : Radiosensitization and inhibition of deoxyribonucleic acid repair in rat glioma cells by long-term treatment with 120-tetradecanoylphorbol 13-acetate, Neurosurgery, 32, 432-437, 1993.
- 92) Taghian, A. et al. : In vitro intrinsic radiation sensitivity of glioblastoma multiforme,
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 23, 55-62, 1992.
- 93) 畠中寛 : 活性酸素がニューロンのアポトーシスを誘導する、蛋白質核酸酵素, 40, 1054-1055, 1995.
- 94) 池田浩司、吉田純 : 脳腫瘍に対する遺伝子治療、最新医学, 50, 1864-1873, 1995.

- 95) 矢崎貴仁：複製型ウイルスによる脳腫瘍遺伝子治療、
蛋白質核酸酵素, 40, 2452-2453, 1995.
- 96) 吉田純：サイトカイン遺伝子包埋めるリポソームによる脳腫瘍
の遺伝子治療法、医学のあゆみ, 174, 910-911, 1995.
- 97) 藤原俊義ほか：p53遺伝子と癌の遺伝子治療、
実験医学, 13, 1083-1086, 1995.
- 98) 山下純宏：脳腫瘍とアポトーシス、
医学のあゆみ, 173, 664-665, 1995.
- 99) 上尾裕昭ほか：癌に対するアンチセンス分子療法の可能性、
医学のあゆみ, 172, 758-759, 1995.
- 100) 石井秀始：がんに対する免疫遺伝子治療の可能性、
医学のあゆみ, 174, 945-948, 1995.
- 101) 濱口正幸：癌遺伝子治療の臨床における現状、
医学のあゆみ, 174, 953-957, 1995.
- 102) Blau, H.M. and Spriger, M.L. : Gene therapy--
A novel form of drug delivery,
New Eng. J. Med., 333, 1204-1207, 1995

ニューロ・オンコロジーの会（第1回～第11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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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 β -Interferon療法（獨協医大脳神経外科・永井政勝）
	特別講演	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）
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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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学部長・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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望－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）
第8回	開催日	H6. 12. 10（土）
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	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・河本圭司）
第9回	開催日	H7. 4. 15（土）
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩（東京大学第2外科・幕内雅敏）
	特別講演	癌免疫の進歩（順天堂大学脳神経外科・奥村康）
		マッピング下の functional area の手術

第10回	開催日	H7. 12. 9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

次回開催予定

第11回	開催日	H8. 4. 6 (土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 -各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)

編集後記

第10回ニューロ・オンコロジーの会の講演集ができました。本会も第10回となり次第に充実致して参りました。今回も多数の先生方のご参加を得まして、みのある討論ができました。今回は吉井先生のお世話でグリオーマの治療評価診断と治療法の選択を主題に10題のシンポジウムと悪性グリオーマの一般演題では10題の口演がありました。教育講演はSPECTによる腫瘍診断を利波先生に、DNA修復と神経系については佐藤先生にご講演頂きました。

第11回は神奈川県立がんセンターの久間祥多先生に世話人をお願い申し上げました。主題は悪性グリオーマに対する化学療法、悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療をについて討論したいと思います。

会場が変更になりましたが、日本化薬株式会社のご協力で会が極めて順調に運営されていることをご報告させていただきます。(久保長生)。

NEURO-ONCOLOGY

(Vol.5. No.2,1995)

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 : 〒162 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

Tel :03-3353-8111

Fax:03-5269-7438