

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1996. vol 6. No 1

主題

“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—”

“悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療”

第11回 ニューロ・オンコロジーの会 (1996,4)

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1996 .vol 6. No 1

主題

“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—”

“悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療”

第11回 ニューロ・オンコロジーの会 (1996,4)

第11回ニューロ・オンコロジーの会

第11回世話人：神奈川県立がんセンター
脳神経外科 久間 祥多
TEL 045-391-5761
FAX 045-361-4692

主題 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- 悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療

1. 日時：平成8年4月6日（土） 14:00～18:30

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（代）

3. プログラム（発表6分、討論4分）

I. 一般演題 第1部（14:00～15:20）

座長 林 明宗

1) 当院における悪性グリオーマに対するプロトコールの再評価

昭和大学脳神経外科 泉山 仁、池田尚人、佐々木 健、神保洋之、岩田隆信、松本 清

2) 悪性グリオーマに対する当院のプロトコール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、難波宏樹、末吉完爾

3) 当科における悪性グリオーマに対する化学療法について

日本医科大学脳神経外科 高橋 弘、足立好司、山下陽一、山口文雄、草 博昭、吉田大蔵、
志村俊郎、寺本 明

4) 悪性グリオーマに対する化学療法（CDDP, MCNU, Etoposide, IFN）の多施設共同研究

群馬大学脳神経外科 田村 勝、坐間 朗、栗原秀行
埼玉県立がんセンター脳神経外科 卯木次郎

5) 悪性神経膠腫に対するECR療法の試み - IAR療法との比較 -

東京医科大学病院脳神経外科 鈴木信宏、長谷川浩一、山田裕二、福島 力、伊東 洋
社会保険中央総合病院脳神経外科 武田泰明、古場群巳

6) Glioblastomaに対する少量CDDP併用・放射線療法

岐阜大学脳神経外科 篠田 淳、原 明、上田竜也、坂井 昇、山田 弘

7) 脳腫瘍に対する photon radiosurgery system (PRS) を用いた局所放射線療法

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、今村 強、川島弘子、
田鹿安彦、久保長生、高倉公朋

8) 再発悪性グリオーマに対するRadiosurgery

東邦大学脳神経外科 内野正文、根本匡章、大塚隆嗣、黒木貴夫、清木義勝、柴田家門、寺尾栄夫

II. 教育講演-1（15:20～16:05）

座長 林 明宗

「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 先生

【休憩】（15分）-軽食をご用意しております-

III. 一般演題 第2部 (16:20~17:40)

座長 久間 祥多

9) ACNU動注療法の再検討

神奈川県立がんセンター脳神経外科 林 明宗、久間祥多

10) 悪性グリオーマに対する放射線照射、ACNU、インターフェロンβ併用療法の治療経験

日本大学脳神経外科 宮上光祐、吉野篤緒、渋谷 肇、前島貞裕、中村三郎

11) 悪性神経膠腫に対するACNU・VP16療法

聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之、山口由太郎、宮北康二、鈴木理恵、関野宏明

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

横浜市立大学脳神経外科 鈴木範行、菅野 洋、山本勇夫

神奈川県総合リハビリテーションセンター 西村 敏

神奈川県立がんセンター脳神経外科 林 明宗、久間祥多

平塚共済病院脳神経外科 篠永正道

13) 悪性glioma摘出後、Cisplatin、ACNU、Vinblastineを併用した初期寛解導入放射線化学療法

自治医科大学脳神経外科 横田英典、永井 睦、草鹿 元、五味 玲、橋本雅章、
篠田宗次、増沢紀男

14) 当施設で行った悪性グリオーマ治療プロトコル (PAV+Inf-β) の検討

筑波大学脳神経外科 坪井康次、土田幸広、山本哲哉、竹内貞彦、高野晋吾、杉本耕一、
浅川弘之、吉井與志彦、能勢忠男

15) 悪性グリオーマに対する脳室内ACNU投与の試み

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

16) 感受性試験に基づく悪性グリオーマの化学療法

千葉大学脳神経外科 岩立康男、山浦 晶

千葉県がんセンター脳神経外科 難波宏樹、牛久保 修、大里克信、末吉貫爾

千葉県がんセンター化学療法研究部 藤本修一

【休憩】 (5分)

IV. 教育講演-2 (17:45~18:30)

座長 久間 祥多

「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 先生

【目次】

はじめに	世話人 神奈川県立がんセンター 久間 祥多	1
I. 一般演題 第1部		
当院におけるGlioblastomaに対するプロトコルの再評価		2
昭和大学 泉山 仁ほか		
悪性グリオーマに対する当院のプロトコールとその結果について		4
千葉県がんセンター 大里克信ほか		
当科における悪性グリオーマに対する化学療法について		7
日本医科大学 高橋 弘ほか		
悪性グリオーマに対する化学療法 (CDDP,MCNU,Etoposide,IFN) の多施設共同研究		10
群馬大学 田村 勝ほか		
悪性神経膠腫に対するECR療法の試み		12
東京医科大学 鈴木信宏ほか		
Glioblastomaに対する少量CDDP併用放射線療法		13
岐阜大学 篠田 淳ほか		
脳腫瘍に対するPhoton Radiosurgery System(PRS)を用いた局所放射線治療		19
東京女子医科大学 村垣善浩ほか		
再発悪性グリオーマに対するRadiosurgery		21
東邦大学 内野正文ほか		
II. 教育講演-1		
有意性検定の結果をどう解釈するか：検定の前提と論理をもっと知ろう		24
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 橘 敏明		
III. 一般演題 第2部		
ACNU動注化学療法の再検討		26
神奈川県立がんセンター 林 明宗ほか		
悪性グリオーマに対する放射線照射、ACNU、インターフェロンβ併用療法の治療経験		30
日本大学 宮上光祐ほか		
悪性神経膠腫に対するACNU/VP16療法		34
聖マリアンナ医科大学 田中克之ほか		
悪性グリオーマに対するACNUとCisplatinの交互動注とインターフェロン療法の検討		37
横浜市立大学 鈴木範行ほか		
悪性グリオーマの治療法の検討 -Cisplatin,ACNU,vinblastineの多剤併用療法を中心として-		40
自治医科大学 横田英典ほか		
当施設で行った悪性グリオーマ治療プロトコールの検討		44
筑波大学臨床医学系 坪井康次ほか		
Clinical trial intraventricular injection of ACNU (3-[4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride) for patients with malignant gliomas		47
Toyohashi Municipal Hospital Michihisa Kano et al		
感受性試験に基づいた悪性グリオーマの化学療法		51
千葉大学医学部 岩立康男ほか		
IV. 教育講演-2		
抗がん剤感受性試験を基にした悪性脳腫瘍に対する化学療法		54
金沢大学がん研究所化学療法部 田中基裕		

はじめに

この度、第11回ニューロ・オンコロジーの会の世話人を引受けることになりました。第2回から出席し、演題も出してきましたが、熱気あふれる討論、珠玉のような特別講演の数々は、日常の臨床にたいへん役にたっています。

さて、グリオーマに対する治療は、各方面から精力的に取り組まれているにもかかわらず、その治療成績は近年足踏み状態の観があります。古典的な治療法である手術+放射線に加えて化学療法に期待がかけられていますが、このところの施設の増加による症例の分散、医療経済の締めつけによる使用薬剤の制限などによって新たなプロトコルの作成も困難な現状です。このような折り、これまでに行われている各施設のプロトコルを再評価することは、今後の化学療法の改良、発展に益すること大であろうと考えられます。また、近年広く普及してきている動注法に対する反省の動きなどもあり、薬剤の投与方法についても十分な検討をしたいと考え、「悪性グリオーマに対する化学療法—各施設のプロトコルについて—」という主題を掲げました。

以上の観点から教育講演として治療成績を統計的に評価するうえで陥りやすい問題点を愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所の橘 敏明先生にお願いしました。治療成績は生存曲線や生存期間で表され、比較されるのが一般的ですが、統計的に差があるとはどう言うことか等、基礎的に解説して頂きます。また化学療法における薬剤感受性の問題点について金沢大学がん研究所 化学療法部の田中基裕先生に依頼致しました。まず、先生の進んだ実験手技につきお話し頂き、その上で豊富な実験データを基にしてグリオーマの治療に用いられている薬剤についての概説をお願いしたいと思います。

他に一般演題として「その他の非手術的治療」も用意致しました。

平成8年6月1日

神奈川県立がんセンター脳神経外科 久間祥多

当院におけるGlioblastomaに対する プロトコルの再評価

Evaluation of Our Treatment for Glioblastoma.

昭和大学脳神経外科

泉山 仁、神保洋之、佐々木健、林 宗貴、北原功雄、
池田尚人、阿部琢巳、岩田隆信、松本 清

当施設ではグリオーマは全て臨床的には悪性と考えており、virgin caseには神経学的症状を悪化させない程度に出来る限り積極的に広範にremovalし、さらに術中にβ-IFN600万単位をフィブリン糊(Tissel)に封入したフィブリン塊(F-IFN)を摘出部位に貼付している¹⁾²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾。

その後、Vincristine, nicardipine投与後にACNUを動注するsynchronized chemotherapyを約60Gyの放射線照射時に施行する方法を基本にしている。動注は1W目と5W目に施行し計6Wとし、IFNも1Wに600万×5日間で6W続けている。

β型インターフェロンの全身投与や局所投与の際、インターフェロンの腫瘍内への滲透性が問題と

して残されている³⁾⁵⁾。静脈内投与やオンマヤチーブからの局所注入では、腫瘍内へのIFNの滲透性は必ずしも良好でなく、今回我々の発案した方法のように、フィブリン塊をキャリアとすれば、インターフェロンを徐放的に長期間効果を持続させることが可能であると考えている¹⁾²⁾⁹⁾。

このように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、今まさにそれを振り返る時期にきていると思う。前回の報告に基づき、glioblastomaの症例を予後不良の観点等から詳細にリサーチし振り返ってみることにした。対象は、確実に追跡調査可能であったGlioblastoma 26症例(1988年以降)とした。

【結果】

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	腫瘍死	+
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		

Glioblastoma 26症例 (1988年以降) 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

術後プロトコールの実行率 (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ヶ月以上)

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)

- (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)

上記の3項目をGlioblastomaの最低限の治療目標とし、前回の報告から有意差の出た重点検討項目は下記の三つであった。

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)

【考察】

IFN- β 封入フィブリン塊による悪性脳腫瘍に対する局所療法及び臨床的検討は、1990年脳神経外科総会発表以来その安全性や組織浸透性については数回にわたり報告してきた¹⁾²⁾。本法は腫瘍摘出時に投与し、しかも徐放性があり、薬剤と腫瘍との隔壁が形成される前の投与方法であり、一般病院でも十分施行可能な方法となっており、色々な面で比較検討していただければ幸いである。今回の結果ではその有用性を示すに至らなかったが、少なくとも術後約2週間の治療空白期間を利用できるIFNの最も有用な方法と考えている。さらに、Ag-NORで腫瘍の増殖能を調べ、腫瘍体積の増加群と非増加群で、手術、年齢等のファクターについても比較検討したが、手術で

体積を小さくしたものの程予後は良好で、2例の再発例では治療で増殖能は抑えられているものの、腫瘍体積の増加を防ぐには、最初の手術で腫瘍体積を10 cm³以下にすることが重要であると思われた⁹⁾。

【結語】

Glioblastomaに対してはまず、術後プロトコールは出来る限り完全に実行し、放射線療法は少しでも施行し、腫瘍死の合併症は最小限度にとどめるべきである。

【文献】

- 1) K.Matsumoto and H.Izumiyama : Preliminary Observation of Local Therapy With Interferon- β with Use of Fibrin Glue as a Carrier in Malignant Cerebral Tumor.Fibrin Sealing in surgical and non-surgical field Vol.5, Springer Verlag Berlin Heidelberg : 41-50,1994.
- 2) 松本 清ほか：悪性グリオーマに対するフィブリン塊を用いたインターフェロン局所療法の臨床的検討, 外科治療. 74(2) 250-251,1996
- 3) 青柳傑ほか：HuIFN- β 局所投与時における脳内移行性の検討, BIOTHERAPY.2(1): 99-103, Feb., 1988.
- 4) 織田祥史ほか：シリコン基材を用いた徐放性抗癌剤ペレットの基礎的研究, J.Jpn.Soc.Cancer Ther. 20(10):2236-2242,Dec.,1985.
- 5) 延原正弘ほか：インターフェロン- β の基礎的研究, 第1報-第4報, 癌と化学療法, 13(6):2100-2122, Jun.,1986.
- 6) H.Redl,and G Schlag : Properties of Different Tissue Sealants with Special Emphasis on Fibrinogen-Based Preparations.Fibrin Sealant in Operative Medicine Otorhinolaryngology-Vol.1, Springer Verlag Berlin Heidelberg: 27-38, 1986.
- 7) 久保四郎ほか：フィブリン接着剤(Tisseel)の口腔外科領域への応用に関する基礎的ならびに臨床的検討, 日本口腔外科学会雑誌, 28(9):1577-1584,1982.
- 8) 杉立彰夫ほか：徐放性制癌材料の研究, 日癌治, 19:1914,1984.
- 9) H.Jinbo and H.Izumiyama : Effect of Extensive Surgery in Multidisciplinary Therapy for Malignant Astrocytoma.Showa Univ.J.Med. Sci.8(1),97-102, June 1996.

悪性グリオーマに対する当院のプロトコールとその結果について

Result of Chemotherapy for Malignant Glioma in Chiba Cancer Center

千葉県がんセンター脳神経外科、千葉大学脳神経外科¹

大里克信、末吉完爾、難波宏樹、牛久保修、岩立康男¹

【はじめに】

悪性グリオーマの治療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法は確立していない。手術とそれに続く放射線療法はある程度の有効性が認められているが、それらのみで腫瘍を制御することは不可能であり、何らかの補助療法が必要である。現在、薬物による化学療法や免疫療法、温熱療法なども研究されているがいずれも満足のいく結果は出されていない。今まで我々は化学療法を中心とする治療を行ってきたのでその結果を報告するとともに現在行っているプロトコールの問題点を報告する。

【検討対象と検討項目】

千葉県がんセンターにて治療したすべての悪性グリオーマの症例につきその治療方法と生命余後につき検討を加えた。table 1に主に行った治療法とその症例数を年代順に示す。1972年に当センターは設立されたがその頃は手術後に放射線治療のみを行っていた。実施率は90%で、一例は状態が悪く照射していない。1974年からは手術、放射線照射にMeCCNUの内服による化学療法を行うようになった。翌年にはそれにFT207の内服投与を追加している。この治療を行うようになってからの症例数は28例を数えるが、治療を行った症例は19例、68%である。MeCCNUとFT207の投与は外来通院時に行っているため状態の悪い患者への投与は行っていない。実施率が低いのはこのためである。その後種々の治験が行われたがFD-1, leakadinは神経性の副作用が強く遂行を断念している。1983年からACNUとcisplatinの動注療法が行われるようになった。動注療法には様々な制限が加わるため精力的に行ったもののその実施率は82%にとどまっている。1988年にはcisplatinのpelletを植え込むことができるようになった。しかし我々の施設には既に他院で手術され、術後療法のために転院してくるケースが多く、プロトコールに乗れた症例は3例であった。放射線・化学療法を実施する前に再手術を行うべきかどうかの判断は

table 1 悪性グリオーマに対する治療の変遷

(千葉県がんセンター)		
年度	初期治療法	実施率
1972	Rad	90% (9/10)
1974	Rad + MeCCNU(p.o)	(3/5)
	開創照射	(1/1)
1975	Rad + MeCCNU & FT207(p.o)	68% (19/28)
1976	Rad + FD-1	(2/2)
1978	Neutron	(2/2)
1982	Rad+Leakadin	(3/3)
1983	Rad + ACNU & Cis(ia)	82% (27/33)
1988	Rad + Cis pellet	(3/?)
1992	Rad + Sensitive Chemo.	93% (26/28)
1995	Rad + PAV	(6/7)

table 2 初期治療の内容と悪性度別症例数

治療法	悪性度			
	G2	G3	G4	組織なし
Rad+MeCCNU&FT207	2	8	7	2
Rad+ACNU&Cis(ia)	6	9	10	2
Rad+Sensitive Chemo.	1	9	15	0

retrogradeにみても曖昧な点が多く、この治療法の母集団の数は特定できなかった。1992年から摘出腫瘍の抗癌剤感受性試験の結果にのっとり治療が行われている。既に手術が行われている患者にも積極的に再手術を行い、できうる限りプロトコールに従う治療を行っている。以上のように年代により選択された治療法は異なっているが、その年代での悪性度による治療法の違いはない。明かなlow gradeのものを除いて皆同じ治療法が選択されている。table 2にこれまでの主な治療法とその対象となったグリオーマの悪性度別の症例数を示す。脳幹

figure 1 プロトコール別 Grade 3 腫瘍の生存率
(Kaplan-Meier法)

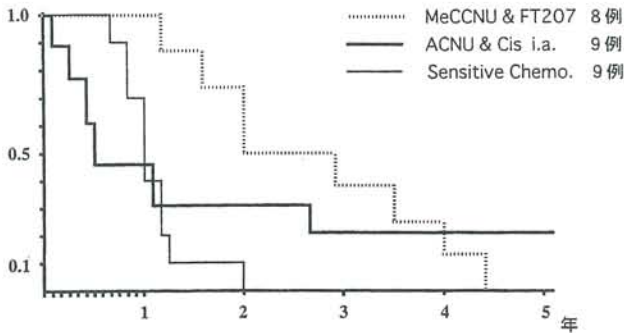


figure 2 プロトコール別 Grade 4 腫瘍の生存率
(Kaplan-Meier法)

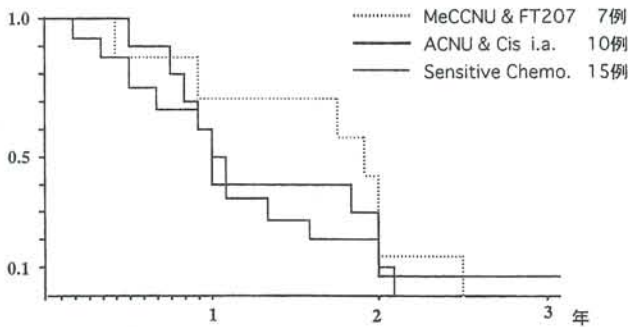
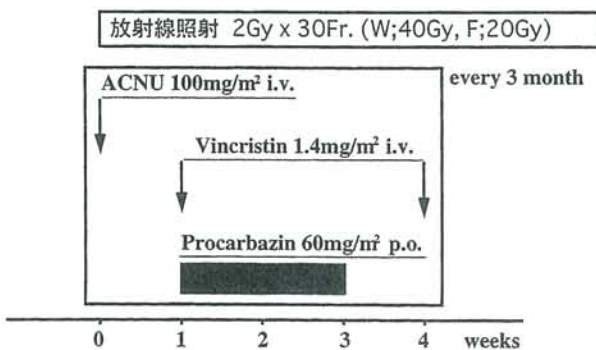


figure 3 初期治療プロトコール

手術



部の腫瘍は大部分が組織なしになっている。放射線 (Rad) 治療は全例に施行されているが、年代の古い例は全脳+局所照射がほとんどである。新しい例は G3 (anaplastic astrocytoma) には局所照射のみ、G4 (glioblastoma) では全脳+局所照射を行っているが近年は拡大局所の例が増えている。照射線量は 60Gy が計画され数例を除いて完遂されている。MeCCNU&FT207は各々150mg, 750 mgを経口的に投与されている。ACNU&Cisは各々75mg, 75mg が動注で注入されている。施行期間は状態の許す限り4ヵ月ごとに2年間を目標としている。Sensitive Chemo. は手術摘出組織の抗癌剤感受性検査をふまえた上で化学療法剤を選択投与したものであるが、薬剤は vincristine, Ara-C, adriamycin, MTX, daunomycinなど様々である。その投与法はおおむねDrug in Japanに掲載されている投与法に準じて行っている。

【結果】

症例数の多かった治療法につき生存率をもってその有効性を判定した。figure 1にG3の各プロトコールによる生存率を示す。MeCCNU&FT207の症例数は8例であるが、他の治療法に比して有意に有効であった。しかしこの治療法の選択は無作為的に行われたものではなく症状が軽く、良好な状態にある例に施行された印象があり、さらなる検討を加えなければ結論に至らないと思われる。ACNU&CisとSensitive Chemoの群は治療成績は悪いと推定される。症例数が少ないこともあるが今後もそのまま続けていくには抵抗のある結果である。figure 2にG4の治療成績を示す。全国腫瘍統計の結果とほぼ同様な結果に終わっている。以上の結果から我々の治療法は経口的 MeCCNU&FT207投与法を除き有意な成績には至っていないと推測された。

【現在の治療法】

A. Levinらはoligodendrogliomaに対して有効であったprocarbazine, CCNU, vincristineの複合投与 (PAV) を悪性グリオーマにも行い良い治療結果を報告している。我々もこの化学療法を1995年より追試している。そのプロトコールをfigure 3に示す。放射線照射と化学療法を同時に行っているが、これは入院期間を短縮させることと放射線治療は全身状況を有為に変化させないとの結果からである。照射は全脳40Gy, 局所20Gyを目標に2Gy/日×30回で施行。化学療法は ACNUを放射線照射第1日に100mg/m²を点滴静注、第8日と29日にvincristine 1.4mg/m²を同様に投与。第8日からprocarbazine 60mg/m²を14日間経口投与。これを1クールとして4ヵ月ごとに繰り返し2年間施行する。組織学的検査に加え臨床的に悪性と判断された例も対象とし、70才以上の症例は

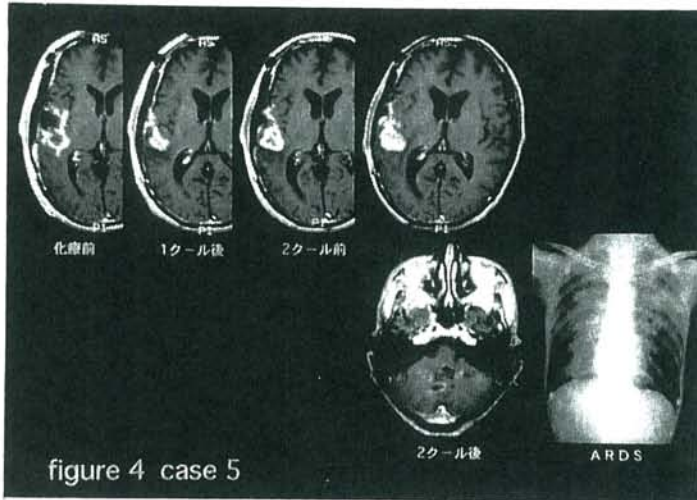


figure 4 case 5

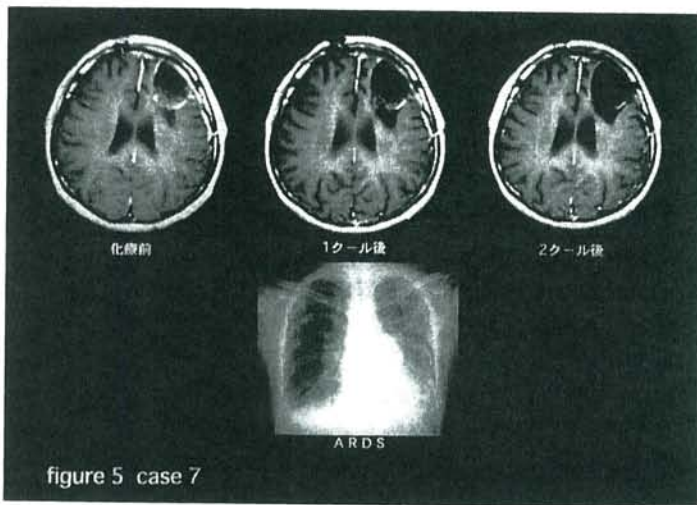


figure 5 case 7

対象から除外した。途中白血球数3500以下、血小板10000以下となった場合は投与量を75%に減量することとした。

【PAV療法の結果】

新しいプロトコール施行後治療した例は8例であるが1例は高齢のためこのプロトコールから除外された。7例についての治療成績であるが他院で同じ治療が既に行われていた1例が1年8ヵ月で死亡。2例は画像的に進行しているが神経学的には変化が見られていない。2例は補助療法前に既に画像上、腫瘍陰影は認められなかった例であるが、各々8ヵ月を経過しても同様所見であった。症例2は大脳基底核に発生した巨大腫瘍であるが経過中cystの形成がみられ一時麻痺の改善がみられた。治療後の観察期間が短く、その治療成績を云々するには至っていないが今のところ有効であるという印象である。

table 3 プロトコール作成後の症例 (1995.7--)

症例	年齢	悪性度	治療回数	副作用	結果
1	48	2	4		1Y8M死亡
2	35	4	3	骨髄抑制 味覚障害	9M cyst形成
3	78	3	0		3M死亡
4	45	2?3?	再発後	PAV	10M 進行
5	53	3	2	味覚障害	8M 進行
6	63	3	2	骨髄抑制 味覚障害	8M 造影像なし
7	30	3	2	ARDS myopathy	8M 造影像なし
8	46	4	1		3M 変化なし

【PAV療法の副作用】

骨髄抑制は化学療法では避けることができない副作用であるが、2例で重篤な発生をみた。輸血等で乗り切ることができている。2例に急性呼吸障害(ARDS)が発生した。症例5 (figure 4) と症例7 (figure 5) であるが風邪様の発熱と全身の倦怠感にはじまり、その後数日で呼吸困難が生じた。胸部X-Pでは間質陰影の増強がみられARDSと診断された。両例ともレスピレーターによる管理で完全に回復することができている。3例に味覚障害がおきている。うち2例は徐々に改善したが1例はまったく改善がみられなかった。この例は職業が調理師であることもあって治療後の社会生活に大きな支障をきたすこととなった。味覚障害はvincristineによる可能性が高いが、アスパラギン酸が抗腫瘍効果を減らすことなく個体保護的に働くことが知られており、今後はPAV施行時に同時投与することも検討している。

【参考文献】

- 1) A. Levin, et al ; Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU and vincristine administration after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. J Neurosurg 63:218-223,1985
- 2) 脳腫瘍全国集計調査報告。 Vol. 8
- 3) S. Goodmann and A. Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1970, The Macmillan Co.
- 4) 日本医薬品集。日本医薬情報センター編, 1988

当科における悪性グリオーマに対する 化学療法について

A study of our chemotherapeutic regimen against malignant glioma

日本医科大学脳神経外科

高橋 弘、足立好司、山下陽一、山口文雄、草なぎ博昭、吉田大蔵、
志村俊郎、寺本 明

【はじめに】

悪性グリオーマの治療に関して多くの試みがなされてきたにもかかわらず、予後は相変わらず不良で、median survivalは2年以下なのが現状である^{1,2)}。そして、治療の中でも化学療法は欠かすことができず、その存在意義は大きく、これまでに幾多の組み合わせの多剤併用化学療法が悪性グリオーマのために開発されてきた。しかし、個々の薬剤の血液・脳関門の透過性や、腫瘍細胞の薬剤耐性、薬剤のもつ毒性などの問題があり、まだ十分な効果を上げているとは言えない。

これまで、悪性グリオーマに対する化学療法剤としては1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride(ACNU)が最も効果があると考えられ、なおかつ広く使用されていたこともあり、我々の施設でも1979年から1988年までに50例の悪性グリオーマの患者に放射線療法にこのACNUとvincristineを組み合わせた同調化学療法を施行してきたが、median survival 14ヶ月と思った程の効果を上げることができず、新しい多剤併用化学療法の適用を模索してきた。

一方、1983年頃からはそれまでに胚細胞腫に対する効果が認められていた cisplatin (CDDP) と etoposide (VP-16) がグリオーマの治療にも応用され、比較的有効性が注目され始めていた^{3,4)}。

そこで、我々の施設でも1988年の後半からはこのCDDPとVP-16を組み合わせた独自のプロトコルを作成して、悪性グリオーマ患者の術後の補助療法に適用した。その結果、1994年までの成績とそれ以前の成績を比較することにより良好な結果を得ることができたのでここに報告する。

【対象と方法】

今回、1988年から1994年の間にこのプロトコルで治療した45例の悪性グリオーマ患者の中で追跡調査が可能であった38名を検討の対象としたが、すべての患者は、組織学的に異型性星細胞腫(20名)あるいは多発性神経膠芽腫(18名)と診断され、治療開始時には末梢血の顆粒球、血小板は正常で、肝腎障害を含み大きな全身臓器の障害は特に認めなかった。

我々の新しいCDDP,VP-16を用いたプロトコルは、Fig.1のStep 4に示した如くであるが、腫瘍を可及的に摘除して1週間後に、まず手術時に局所に設置しておいたOmmaya reservoirからadriamycin(ADR)の局所投与をStep 2の如く施行し、術後2週目にはradiationを開始する。さらに、この時点で血液学的に何ら問題ないことを確認した後にStep 4のCDDP,VP-16併用の化学療法をradiationに重ねて施行した。また、今回は我々の基礎的実験でCDDP,VP-16との併用効果が証明されているinterferon(IFN)- β の投与も行った。しかし、IFN- β の投与期間は患者によって多少変動した。このCDDP,VP-16併用の全身化学療法は3週間おきに2ないし3コース施行し、Step 5の外来維持療法に移行した。

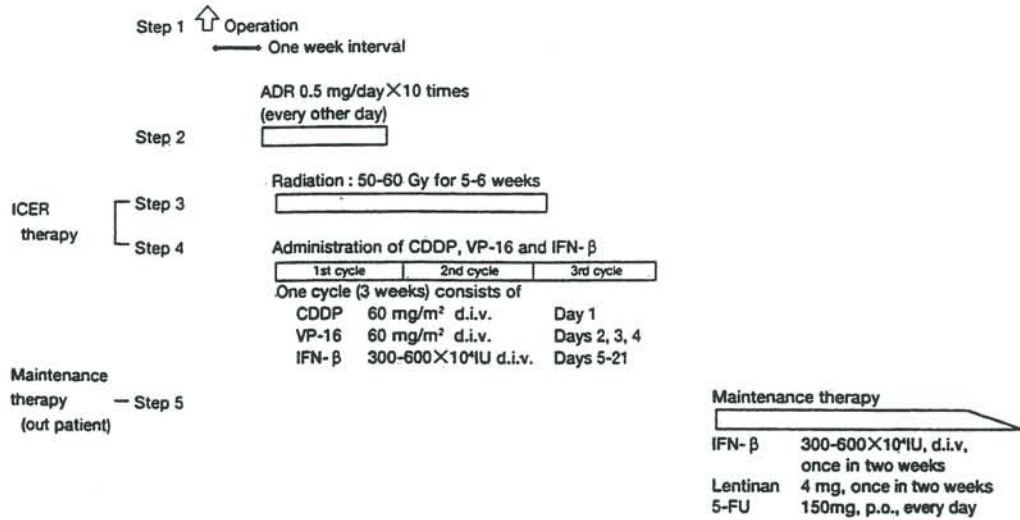
結果は、Kaplan-Meier法にて生存曲線を作成し、1988年以前の約10年間に全身投与としてvincristine, nimustineの併用投与を行っていた42名の悪性グリオーマ患者の生存曲線をhistorical controlとしてKaplan-Meier法で比較した。

【結果】

Fig. 1

Protocol for Malignant Glioma (anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme)
Dept. of Neurosurgery, Nippon Medical School

- Step 1 Operation
- Step 2 Local injection of Adriamycin (ADR) 0.5mg/day×10times (every other day, starts one week after operation)
- Step 3 Radiation : 50-60 Gy for 5-6weeks
- Step 4 Administration of cisplatin (CDDP), etoposide (VP-16) and interferon-β (IFN-β) : 3 week-cycle is administered 3 times
- Step 5 Maintenance therapy (out patient) : administration of IFN-β, Lentinan and 5-FU



CDDPとVP-16にIFN-βを併用した我々の新しい化学療法プロトコルでは、Fig.2に示すように悪性グリオーマ患者のmedian survivalは35ヶ月と著明に延長し、それ以前の化学療法時で得られた median survival 14ヶ月に対して統計学的に有意な延長を示した。この有意差は、特に異型性星細胞腫でより著明であった。

一方、この新しい化学療法にて発生した主な副作用は白血球減少と血小板減少であったが、いずれも反復する化学療法の期間を若干あけたり、G-CSF製

剤を適宜使用することにより容易にコントロール可能であった。また、全身感染はほとんど起こらず、この化学療法に起因する死亡は全く経験しなかった。

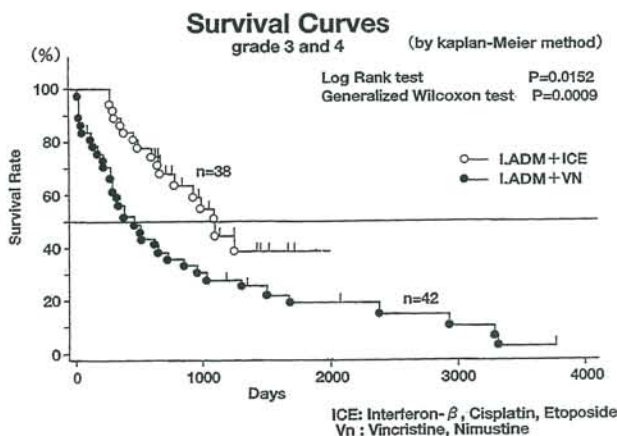
【考察】

従来、悪性グリオーマに対してはnitrosourea製剤を中心とした化学療法が積極的に行われ、そのmedian survivalは8から26ヶ月と報告されてきている⁴⁻⁹⁾。今回、我々が行ったCDDP,VP-16を主体とする新しい化学療法ではmedian survivalが35ヶ月とそのいずれの報告よりも上回り、ここにきてnitrosourea製剤に頼らない新しい多剤併用化学療法の方向性が出てきたと言えよう。今後は、さらに症例数を重ねて有効性を確認すると共に、個々の薬剤の投与量、投与法、併用サイトカインなどに工夫を凝らしていく必要があるものと考えます。

【文献】

- 1) Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PMcL, Canellos GP: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 71: 2585-2597, 1993
- 2) Kornblith PL, Walker M: Chemotherapy for malignant gliomas. J Neurosurg 68: 1-17, 1988.

Fig. 2



- 3) Stewart DJ, O'Bryan RM, Al-Sarraf M, Costanzi JJ, Oishi N: Phase II study of Cisplatin in recurrent astrocytomas in adults: A southwest oncology group study. *J Neuro-Oncol.* 1: 145-147, 1983.
- 4) Tirelli U, D'Incalci M, Conetta R, Tumolo S, Franchin G, Veronesi A, Galligioni E, Travo MG, Rossi C, Grigoletto E: Etoposide (VP-16-213) in malignant brain tumors: A phase II study. *J Clin Oncol* 2: 432-437, 1984.
- 5) Boiardi A, Silvani A, Milanesi I, Botturi M, Broggi G: Carboplatin combined with carmustine and etoposide in the treatment of glioblastoma. *Ital J Neurol Sci:* 717-722, 1992.
- 6) Dinapoli RP, Brown LD, Arusell RM, Earlw JD, O'Fallon JR, Buckner JC, Scheithauer BW, Krook JE, Tschetter LK, Maier JA, Pfeifle DM, Gesme DH Jr: Phase III comparative evaluation of PCNU and carmustine combined with radiation therapy for high-grade glioma. *J Clin Oncol* 11: 1316-1321, 1993
- 7) Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PMcL, Canellos GP: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597, 1993.
- 8) Kornblith PL, Walker M: Chemotherapy for malignant gliomas. *J Neurosurg* 68: 1-17, 1988.
- 9) Schold SC Jr, Herndon JE, Burger PC, Halperin EC, Vick NA, Cairncross JG, Macdonald DR, Dropcho EJ, Marawetz R, Binger DD, Mahaley MS Jr: Randomized comparison of diaziquone and carmustine in the treatment of adults with anaplastic glioma. *J Clin Oncol* 11: 77-83, 1993
- 10) Shapiro WR: Chemotherapy of malignant gliomas: Studies of the BTCCG. *Rev Neurol* 148: 428-434, 1992

悪性グリオーマに対する化学療法 (CDDP,MCNU,Etoposide, IFN) の多施設共同研究

Postoperative Chemotherapy with CDDP,MCNU,Etoposide and IFN for malignant glioma:Gunma Brain Tumor Study Group

*群馬大学脳神経外科、**埼玉県立がんセンター脳神経外科

田村 勝、*坐間 朗、栗原秀行、卯木次郎**

【緒言】

脳腫瘍の中でも神経膠腫は最も治療困難な疾患である。腫瘍が浸潤性に増殖するうえ、機能が残っている脳を広範に切除できないこと、放射線や化学療法の感受性が必ずしも高くないことなどの理由による。最も悪性の膠芽腫の生存期間中央値は8-12カ月である^{4,9,10)}。今回群馬脳腫瘍研究会参加施設において登録されたグリオーマとその治療成績について述べる。

【対象・方法】

1988年1月から1995年12月までの間に314例のグリオーマが登録された。組織型別では

pilocytic astrocytoma 8
astrocytoma 48
anaplastic astrocytoma 63
glioblastoma 132
oligodendroglioma 6
mixedoligo-astrocytoma 8
anaplastic oligodendro glioma 5
ependymoma 2
medulloblastoma (PNET) 7

other glioma 35例である。このうちanaplastic astrocytomaやglioblastomaなどの悪性グリオーマに対しては腫瘍摘出後、放射線療法、化学療法を行っている。

放射線療法は拡大局所で通常の1回2Gy, 週5回法で40Gyまで行い, anaplastic astrocytomaでは照射野を絞って同様の方法でboost20Gyを行う。またGlioblastomaでは1回2.5Gy×2/day, 週2回法でboost20Gyを行う^{6,7)}。

化学療法は白金化合物を主として用い、1) CDDP, MCNU, IFN; 2) CDDP, MCNU; 3) CDDP, Etoposide; 4) CDDP動注; 5) MCNU動注; 6) 施行せずの群がある。CDDPはCBDCAでも、MCNUはACNUでもよいこととした。化学療法は4-6週間隔で3コース以上行い、1コース目は術後照射前に行うこととした。

表1. 膠芽腫の生命予後に関する諸因子の検討

諸因子	症例数	生存期間中央値 (月)	P-value
Performance status:			
自立群	74	12.2	0.0160
要介助群	55	10.3	
年齢:			
<60才	61	12.7	0.0046
≥60才	71	10.3	
手術摘出度:			
≥95%	39	16.2	0.0003
<95%	93	11.0	
照射療法:			
≥60 Gy	81	12.7	0.0011
<60 Gy	40	9.6	
化学療法 (1):			
施行群	91	12.7	0.0009
非施行群	41	8.8	
化学療法 (2):			
CDDP, MCNU, IFN	29	16.0	
CDDP, MCNU	31	11.6	
CDDP, Etoposide	9	18.5	
CDDP動注	17	14.3	
MCNU動注	5	12.5	

【結果】

組織型別予後ではpilocytic astrocytomaは8例中1例死亡し、他は生存。Astrocytomaは5年生存率53%。Anaplastic astrocytomaのmedian survival time (MST) 16カ月。GlioblastomaのMST 12カ月であった。

以下glioblastomaについて検討した (表1)。患者側要因としてperformance statusでは自立している群のMST12.2カ月、要介助群のMST10.3カ月 (p=0.0160)。年齢では<60才群のMST12.7カ月、≥60才群のMST10.3カ月 (p=0.0046)。治療要因では手術摘出度≥95%群のMST16.2カ月、<95%群のMST 11.0カ月 (p=0.0003)。照射線量では≥60Gy群のMST12.7カ月、<60Gy群のMST9.6カ月 (p=0.0011)。化学療法施行群のMST12.7カ月、非施行群のMST8.8カ月 (p=0.0009) 化学療法の群間では1) CDDP, MCNU, IFN群

のMST16カ月, 2) CDDP, MCNU群のMST12カ月, 3) CDDP, Etoposide群のMST18カ月, 4) CDDP動注群のMST14カ月, 5) MCNU動注群のMST12.5カ月で化学療法群間では統計学的有意差はみられなかった。

【考察およびまとめ】

神経膠腫では組織型(悪性度)により予後が大きく左右される。悪性神経膠腫ではanaplastic astrocytomaのMSTが16カ月、glioblastomaのMSTが12カ月と不良である。予後の改善をはかるためには手術で肉眼的全摘を心掛ける。術後に1回目の化学療法を行い、ついでlinac X線による拡大局所照射、さらにboostとして照射野を絞り、1回大線量照射を組み合わせ60Gyまで行う。照射後2回目さらに4-6週間隔で化学療法を継続する。化学療法に関してはCDDPやEtoposideの有用性が神経膠腫でも報告されるようになり^{1, 2, 3, 5, 7, 8)}、我々もCDDPを主に、水負荷が無理な例、腎障害、聴力障害が心配される例や小児例ではCDDPの代わりにCBDCAを用い、ニトロソウレア剤、IFNと組み合わせた化学療法のプロトコールを組んでいる。Etoposideは初期治療に用いない場合は寛解維持療法として、少量経口連日投与し、良い感触が得られている。

【文献】

1) Chamberlain MC: Recurrent chiasmatic-hypothalamic glioma treated with oral etoposide. Arch Neurol 52:509-513, 1995

2) Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP et al.: Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. New England J Med 328:1725-1731, 1993

3) Kahn AB, D'Souza BJ, Wharam MD et al.: Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumor. Cancer Treat Rep 66:2013-2030, 1982

4) Marsa GW, Goffinet DR, Rubinstein LJ et al.: Megavoltage irradiation in the treatment of glioma of the brain and spinal cord. Cancer 36:1681-1689, 1975

5) Stewart DJ, O'Bryan RM, Al-Sarraf M et al.: Phase II study of cisplatin in recurrent astrocytoma in adults. A Southwest Oncology Group Study. J Neurooncol 1:145-147, 1983

6) Tamura M, Nakamura M, Kunimine H et al.: Large dose fraction radiotherapy in the treatment of glioblastoma. J Neurooncol 7:113-119, 1989

7) 田村 勝, 卯木次郎, 半田一郎 他: 膠芽腫に対する術後照射および化学療法(CDDP-MCNU-IFN)の検討。脳外速報 2:317-321, 1988

8) 卯木次郎, 武藤 敦, 早瀬宣昭 他: 悪性神経膠腫に対するcisplatin(CDDP)の抗腫瘍効果について 埼玉県医学会雑誌 23:304-310, 1988

9) Walker DW, Alexander EJr, Hunt WE et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. J Neurosurg 49:333-343, 1978

10) Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. J Neurosurg 71:487-493, 1989

悪性神経膠腫に対するECR療法の試み

Trial of ECR therapy for malignant glioma

東京医科大学脳神経外科
*社会保険中央病院脳神経外科

鈴木信宏、長谷川浩一、山田裕二、
福島 力、武田泰明*、古場群巳*

我々は1992年よりirradiationに加え、シスプラチン、経口エトポシドを使用するECR療法にIFN- β を併用し、IAR療法との比較検討を行ってきた。本治療法は、ACNUが濃度依存性であるのに対して、VP-16が時間依存性の効果を有する点、経口エトポシドが開発され投与スケジュールが立て易くなった点等より導入した。我々の行ってきたECR療法に関して過去数回本会で報告を行ってきたが、症例数が増えたので再度報告をする。IAR療法は脳腫瘍インターフェロン療法研究会に従い、ECR療法は経口エトポシド、シスプラチンを用いた実験結果より以下の通りに行った。局所放射線照射55~60Gyに加えて、シスプラチン60mg/m²の点滴静注後、経口エトポシド50mg/bodyを3週間連日経口投与し1週間休薬、以上を1クールとし3クール行い、更にIFN- β 300万単位/bodyを3週間隔日投与し、その後維持療法として2週間に1回の投与を継続投与とした。行われたそれぞれの治療法で、男女比、年齢、組織型に差は認められなかった。計25例に行われたが、初期治療終了後3カ月の効果判定で、CRにPRを加えた奏効率を比較すると anaplastic astrocytomaではIARが勝っていたが、初期治療終了後より再増殖迄の期間(TTP)に差は認められなかった。glioblastomaに関しては、奏効率、TTP共にECR療法が勝っていた。ECR施行例では、glioblastomaでTTP6ヵ月以上を認めた症例は全例subtotal removal以上の摘出がなされていた。死亡した症例の平均生存期間はanaplastic astrocytomaに対するIAR療法が16.8ヵ月、ECR療法が16.5ヵ月でありglioblastomaに対してはそれぞれ12.4ヵ月、13.6ヵ月でありいずれも差を認めなかった。ECR療法の副作用として消化器症状及び全身倦怠感が高頻度に出現したが、ほとんどがグラニセトロンで軽快した。頭皮脱毛は初期治療終了後約6ヵ月で軽快した。骨髄抑制は高率に認められ、特にpancytopenia

を呈した症例は重篤な経過を取り、3例中1例を敗血症で失った。

【まとめ】

anaplastic astrocytomaに関しては何れの補助療法でも治療効果に差は認められず、他施設における治療成績との差も認められなかった。glioblastomaに関しては生存期間は両者で差が無かったが、再増殖までの期間はECR療法が勝っており、生存中のperformance statusの点からはECR療法が有利と考えられた。

Glioblastomaに対する少量CDDP併用放射線療法

Radiotherapy combined with daily administration of low dose cisplatin
for glioblastoma multiforme

岐阜大学脳神経外科

Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine

篠田 淳、原 明、上田竜也、坂井 昇、山田 弘

J. Shinoda, M.D., A. Hara, M.D., T. Ueda, M.D., N. Sakai, M.D., H. Yamada, M.D.

<Summary>

The aim of this trial was to test the assumed efficacy and safety of radiotherapy combined with daily administration of low dose cisplatin (CDDP) (RCLC therapy) for patients with glioblastoma multiforme (GBM). In 23 adult patients with supratentorial GBM, postoperatively, low dose CDDP (4-6mg/m²) was daily administered intravenously 30 minutes before external irradiation. In 8 patients, intra-operative radiation therapy (IORT) following surgery was added before RCLC therapy. Tumor response, time to tumor progression, survival, and toxicities were analyzed. There was no case showing a tumor response to RCLC therapy. The median time to tumor progression was 6 months with a 1-year tumor progression-free rate of 27.8% and a 2-year rate of 0%. The median survival time was 15 months with a 1-year survival rate of 59.8% and a 2-year rate of 32.6%. The survival rate of patients with IORT was better than that without IORT, however, there was no significant difference between survival rates. Anorexia associated with nausea occurred in 60.9% and general fatigue in 13.0%. Leukopenia and thrombocytopenia occurred in 30.4% and 39.1%, respectively. However, none of the patients had to be withdrawn from the therapy due to these toxicities. Other toxicities were not observed. In patients with GBM, daily administration of low dose CDDP was not found to enhance tumor response to irradiation in this study. Regarding toxicity, however, RCLC therapy was thought to be a safe regimen. In addition, the survival rate in this study equaled the better rates previously reported. Additional randomized clinical trials of RCLC therapy for GBM may be warranted to compare to radiotherapy combined with alternated doses of CDDP or with other drugs.

Key words: glioblastoma multiforme, cisplatin, radiotherapy, survival, intra-operative radiation therapy

【はじめに】

シスプラチン (CDDP) はDNAの架橋形成を引き起こし細胞増殖を抑制する重金属複合体で、睾丸腫瘍、卵巣腫瘍、肺癌、頭頸部癌をはじめ種々の癌腫に有効な薬剤として広く使用されている。悪性gliomaに対する治療経験も多く報告されているが、その効果は未だ満足のものではない。¹⁻⁶⁾

一方CDDPは放射線照射と同時に併用することにより、それぞれの抗腫瘍効果が相加的に働くことが基礎、臨床の領域で報告されている。⁷⁻⁹⁾ また、他方では常用量のCDDPによる副作用も無視できない問題であり、同時併用した場合、数週間に及ぶ放射線治療が完了できるようCDDPによる副作用を抑える必要がある。CDDPの副作用を軽減する目的で、少量のCDDPを放射線照射期間中併用投与する治療が、近年、頭頸部癌¹⁰⁾、肺癌¹¹⁾、子宮頸部癌¹²⁾、食道癌¹³⁾、で試みられている。この場合に考えられるCDDPの放射線増感作用は低酸素腫瘍細胞に対する放射線増感作用と照射により障害された腫瘍細胞DNAの修復抑制作用である^{14, 15)}。悪性gliomaに対しては、これまで、このような少量CDDP併用放射線療法の報告はない。

今回、我々はglioblastoma multiforme (GBM)を対象に術後補助療法としてCDDP少量連日投与を併用した放射線治療 (RCLC: Radiotherapy combined with Low-Dose Cisplatin) を行い、その安全性と治療効果を検討したので報告する。

【対象と方法】

1) 対象

対象は1992年1月より1995年12月の間に岐阜大学脳神経外科で治療を行い、組織学的に診断されたテント上初発GBM23例である (Table 1)。23例の内訳は男性15例、女性8例、平均年齢53.3歳 (22~85歳)、平均Karnofsky Performance Status (KPS) 63.9%、腫

Table 1
Entry Criteria for the Study Protocol

newly diagnosed glioblastoma multiforme confirmed by histopathology
age greater than 20 years
Karnofsky Performance Scale score greater than or equal to 40
no prior radiation or chemotherapy
normal renal, hepatic, and hematopoietic function

Table 2
Pretreatment Characteristics of 23 Patients with Glioblastoma Multiforme

Characteristic	with IORT (n=8)		without IORT (n=15)		Total (n=23)	
	No.	(Percent)	No.	(Percent)	No.	(Percent)
Age						
Mean (range)	43.3 yrs (22-68)		58.7 yrs (33-85)		53.3 yrs (22-85)	
<40 yrs	4 (50.0)		1 (6.7)		5 (21.7)	
40-60 yrs	3 (37.5)		7 (46.7)		10 (43.5)	
>60	1 (12.5)		7 (46.7)		8 (34.8)	
Gender						
Male	6 (75.0)		9 (60.0)		15 (65.2)	
Female	2 (25.0)		6 (40.0)		8 (34.8)	
KPS score						
Mean (range)	70.0 (50-90)		60.7 (40-90)		63.9 (40-90)	
40-50	3 (37.5)		9 (60.0)		12 (52.2)	
60-70	1 (12.5)		1 (6.7)		2 (8.7)	
80-90	4 (50.0)		5 (33.3)		9 (39.1)	
Tumor Location						
Frontal	4 (50.0)		6 (40.0)		10 (43.5)	
Parietal	2 (25.0)		1 (6.7)		3 (13.0)	
Occipital	1 (12.5)		0 (0)		1 (4.3)	
Temporal	1 (12.5)		5 (33.3)		6 (26.1)	
Deep Seated	0 (0)		3 (20.0)		3 (13.0)	
Extent of Resection						
Biopsy	0 (0)		3 (20.0)		3 (13.0)	
Partial	2 (25.0)		3 (20.0)		5 (21.7)	
Subtotal	1 (12.5)		5 (33.3)		6 (26.1)	
Gross Total	5 (62.5)		4 (26.7)		9 (39.1)	

Abbreviations: IORT=intraoperative radiotherapy; KPS=Karnofsky Performance Scale.

瘍の局在は前頭葉10例、側頭葉6例、頭頂葉3例、後頭葉1例、大脳基底核部3例である。全例外科的切除が施行されており(肉眼的全摘出9例、亜全摘出6例、部分摘出5例、生検3例)、腫瘍が皮質、皮質下の脳表部付近に存在した8例では腫瘍摘出に続き、局所に10~15Gyの術中照射(IORT:intra-operative radiation therapy)を行った(Table 2)。尚、全例RCLC療法は腫瘍摘出術およびIORT後2週間以降に開始されており、開始時点の末梢血中の白血球数4000/mm³以上、血小板数150,000/mm³以上、腎機能、肝機能はともに正常であった。

2) RCLC療法

放射線治療(1日2Gyの外照射を週5日施行)の30分前にCDDP4~6mg/m²/dayを生食100mlに溶解し、約30分かけて連日(照射施行日のみ)点滴静注した。照射は全脳30~40Gy、局所20~30Gyで腫瘍への総線量は50~60Gyとした。

3) 腫瘍縮小効果の評価

Table 3
Total CDDP and Radiation Doses and Distribution of Tumor Response

	with IORT (n=8)		without IORT (n=15)		Total (n=23)	
	No.	(Percent)	No.	(Percent)	No.	(Percent)
Total CDDP Dose						
Mean	203.4 mg		219.6 mg		214.0 mg	
Total Radiation Dose*						
Mean	51.8 Gy		55.1 Gy		53.8 Gy	
Tumor Response						
CR	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
PR	0 (0)		0 (0)		0 (0)	
SD	8 (100)		13 (86.7)		21 (91.3)	
PD	0 (0)		2 (13.3)		2 (8.7)	

Abbreviations: CDDP=Cisplatin; IORT=intraoperative radiotherapy; CR=complete regression; PR=partial regression; SD=stable disease; PD=progressive disease.
*Excluding IORT.

RCLC療法に対する腫瘍縮小効果は、本療法前後に施行されたGd造影MRIにより下記の判定基準で判定した。即ち、測定可能病変が消失:CR(complete response)、測定可能病変が50%以上縮小:PR(partial response)、測定可能病変が50%未満の縮小または25%未満の増大:SD(stable disease)、測定可能病変が25%以上の増大:PD(progressive disease)とした。

また、腫瘍再発(再増大)までの期間を評価すべくRCLC療法終了後6ヶ月間は1ヶ月毎に、それ以降は2ヶ月毎にGd造影MRIを施行した。

4) 副作用の検索

RCLC療法中は一般全身状態および神経学的所見の変化を注意深く頻回に観察するとともに、毎週末梢血より血球数の測定、生化学的検査を行った。総CDDP投与量と副作用の関係はWilcoxon rank-sum testを用いて統計解析を行った。

5) 腫瘍再発(再増大)までの期間と生存期間の解析

腫瘍摘出術施行日より腫瘍再発(再増大)までの期間と生存期間を求め、Kaplan-Meier曲線より腫瘍再発(再増大)抑制率、生存率を算出した。IORT併用の有無と腫瘍再発(再増大)抑制率、生存率の関係はlog-rank testを用いて統計解析を行った。

【結果】

1) CDDP総投与量と照射総線量

CDDP平均総投与量は214mg(115~300mg)で、照射平均総線量は54Gy(40~61Gy)であった(Table 3)。

2) 腫瘍縮小効果

肉眼的全摘出が行われ、RCLC療法開始時、残存病変を量的に評価できなかった9例では全例がSDであった。RCLC療法開始時、残存病変を量的に評価で

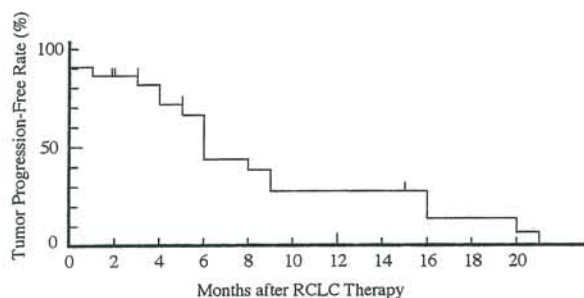


Fig.1
Kaplan-Meier tumor progression-free interval curve of 23 GBM patients. Median time to tumor progression after completion of RCLC therapy was 6 months. One-year tumor progression-free rate and 2-year one are 27.8% and 0%, respectively. RCLC therapy = radiotherapy combined with daily administration of low dose CDDP, GBM = glioblastoma multiforme.

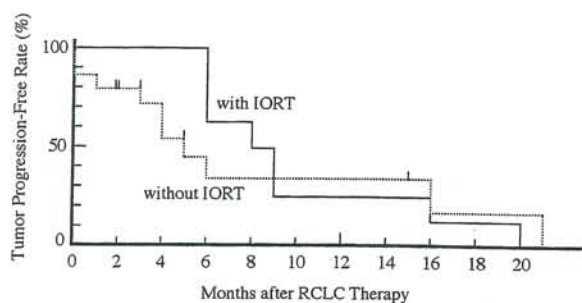


Fig.2
Kaplan-Meier tumor progression-free interval curves of 8 GBM patients with IORT and 15 without IORT. There was no significant difference in time to tumor progression after completion of RCLC therapy between these subgroups ($0.50 \leq p < 0.75$, log-rank test). IORT = intra-operative radiation therapy, GBM = glioblastoma multiforme.

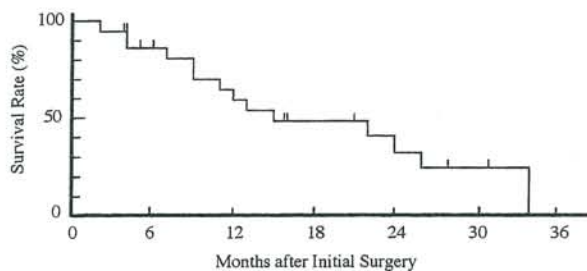


Fig.3
Kaplan-Meier survival curve of 23 GBM patients. Median survival time after the initial surgery was 15 months. One-year and 2-year survival rates were 59.8% and 32.6%, respectively. GBM = glioblastoma multiforme.

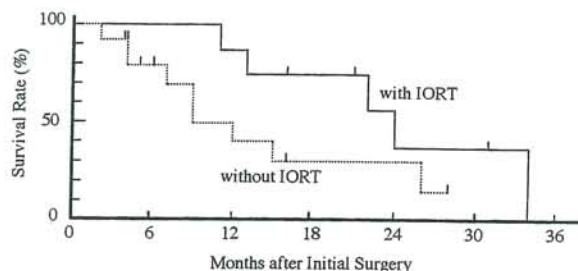


Fig.4
Kaplan-Meier survival curves of 8 GBM patients with IORT and 15 without IORT. There was no significant difference in survival rate after the initial surgery between these subgroups ($0.10 \leq p < 0.25$, log-rank test). IORT = intra-operative radiation therapy, GBM = glioblastoma multiforme.

きた残りの14例では、SD12例、PD2例であり、CR、PR例はみられなかった (Table 3)。

3) 腫瘍再発 (再増大) までの期間と生存率

RCLC療法終了時点より腫瘍再発 (再増大) までの期間中央値 (MTP: median time to tumor progression) は6ヶ月であり、1年及び2年時の腫瘍再発 (再増大) 抑制率はそれぞれ、27.8%、0%であった (Fig. 1)。尚、IORT施行群のMTP、1年及び2年時の腫瘍再発 (再増大) 抑制率はそれぞれ、8ヶ月、25.0%、0%であり、IORT非施行群のそれは5ヶ月、33.7%、0%であった。IORT施行群と非施行群では腫瘍再発 (再増大) 抑制率に有意な差はみられなかった ($0.5 \leq p \leq 0.75$) (Fig. 2)。

腫瘍切除施行日からの生存期間中央値は15ヶ月であり、1年及び2年生存率はそれぞれ59.8%、32.6%であった (Fig. 3)。尚、IORT施行群の生存期間中央値、1年及び2年生存率は24ヶ月、87.5%、37.5%であり、

IORT非施行群のそれは9ヶ月、40.0%、30.0%であった。IORT施行群と非施行群では生存率に有意な差はみられなかった ($0.1 \leq p \leq 0.25$) (Fig. 4)。

4) 副作用

最も高頻度に見られた副作用は消化器症状であった。悪心を伴う食欲不振が14例 (60.9%) でみられ、うち4例は嘔吐を伴う強い症状を呈したが、いずれもセロトニン拮抗剤の使用で症状の改善をみた。これらの消化器症状とCDDP総投与量との間に相関はみられなかった。その他、4例 (13.0%) で全身倦怠感の訴えがあった (Table 4)。白血球減少 ($< 3500/\text{mm}^3$) は7例 (30.4%) でみられ、うち1例は $2000/\text{mm}^3$ 以下となりG-CSFの使用を必要とした。白血球減少の程度とCDDP総投与量との間に相関はみられなかった。血小板減少 ($< 130,000/\text{mm}^3$) は9例 (39.1%) でみられたが、いずれも血小板輸血の必要はなかった。血小板減少の程度とCDDP総投与量との間に相関はみられなかった。

た。(Table 4)。その他、血液生化学的検査上の肝機能、腎機能等、他の臓器機能障害を示す所見、および神経学的所見の悪化はみられなかった。

【考察】

GBMは生存期間中央値10~12ヶ月が示すように、治療抵抗性の最も悪性な脳腫瘍である。これまで、放射線治療に種々の組み合わせの抗癌剤を加えた臨床試験が行われているが、未だ満足ゆく治療成績は得られていない。しかし、術後に放射線治療が量的にも、部位的にも適切に行われることがGBMの予後良好因子の一つであることには意見の一致をみており、いかに効果的に放射線照射を行うかが今後の問題となろう。近年、頭頸部癌¹⁰⁾、肺癌（非小細胞癌）¹¹⁾、子宮頸癌¹²⁾に対し放射線増強効果を目的に放射線治療に併用して少量のCDDP連日投与の試みがなされており、その有用性が報告されている。このような少量でのCDDPの使用法は、従来の通常量のCDDPの使用法に比べ骨髄抑制を含む副作用の出現を有意に抑えることができる利点がある。また、我々の行った基礎実験では、*in vitro*でCDDPはヒト悪性glioma細胞に放射線効果増強作用を示すことが証明されている（未発表）。今回の臨床試験はこのような背景に基づき行われた。本臨床研究でのCDDPの投与量はこれまでの他臓器での臨床試験で用いられた量を踏襲し4~6mg/m²/dayとした^{13,16)}。実際5mg/m²のCDDPを連日点滴静注した場合、CDDPは日数を重ねるごとに血中に蓄積されてゆき、14日後には全CDDP血中濃度は0.6~0.9g/mlになり、経日的変化を比較すれば、70mg/m²を1回投与した例および20mg/m²を4日連日投与した例より高い濃度が維持されると報告されている¹⁶⁾。

基礎的研究より、GBM細胞の放射線感受性が低いことはよく知られており、実際、臨床結果からも放射線治療単独、化学療法との併用により縮小、特に50%以上の縮小を示すGBMは極少数である。Bakerら¹⁷⁾は、GBM患者の予後因子の一つに放射線治療による腫瘍縮小効果を挙げており、62例のGBMのうち13例(21%)で放射線治療により50%以上の腫瘍縮小が得られたと報告しているが、一般的にはこのように放射線療法でCR、PRを示す例は彼らの報告程多くないという印象を持つ。残念ながら、本研究ではCR、PR症例は1例もみられず、RCLC療法のGBMに対する腫瘍縮小効果は証明されなかった。

RCLC療法終了時からのMTTPが6ヶ月、1年および2年腫瘍再発（再増大）抑制率がそれぞれ27.8%と0%という数字は決して満足すべき結果でないが、Gd造影MRIで経過を追った場合、無症候性のわずかな再発病変をも鋭敏に捉えることができるため、CT時代と比較するとMTTPも再発（再増大）抑制率も悪い値となっている可能性がある。

Table 4
Toxicity

Toxicities	No.	(Percent)
Nause	14	(60.9)
Anorexia	14	(60.9)
Vomiting	4	(17.4)
Fatigue	3	(13.0)
Fever	0	(0)
Headache	0	(0)
Neurological	0	(0)
Renal	0	(0)
Hepatic	0	(0)
Leukopenia (cells/mm ³)		
3000-3500	0	(0)
2000-2999	6	(26.1)
1000-1999	1	(4.3)
<1000	0	(0)
Thrombocytopenia (cells/mm ³)		
100,000-130,000	4	(17.4)
50,000-99,999	5	(21.7)
<50,000	0	(0)

近年報告されている一定の治療計画に基づき治療されたGBM例の生存期間中央値は32~72ヶ月と幅広い^{18,25)}。RCLC療法施行例の生存期間中央値が、15ヶ月、1年および2年生存率がそれぞれ59.8%と32.6%であったことは、最近の臨床研究と比較した場合、比較的良好な結果であったといえる。特に、症例が選択されている²⁶⁾（脳表部付近に腫瘍が存在する症例であり、結果的には腫瘍の肉眼的全摘率が高く、良いKPSを有していた）とはいえIORT施行群8例の生存期間中央値、1年生存率、2年生存率はそれぞれ24ヶ月、87.5%、37.5%であり、非常に良い結果であった。腫瘍縮小効果と腫瘍再発（再増大）抑制効果が得られないにもかかわらず、生存率が比較的良好であったことは、RCLC療法が再発（再増大）GBMに対し何らかの進展遅延効果を引き起こしている可能性も考えられる。

これまで各種癌腫に対して使用されてきた50~150mg/m²/dayという濃度のCDDPの副作用に比べ、今回我々が用いた4~6mg/m²/dayという濃度は重篤な副作用の発現を予防できる利点がある。過去に行われた頭頸部癌や肺癌に対する臨床試験の結果からもそれは証明されている^{27,28)}。本研究で最も注意を払った副作用は骨髄抑制であった。30%に白血球減少が見られ、そのうち1例でG-CSFを必要とした。血小板減少は39%でみられたが、いずれも重篤なものはなく、治療は完遂できた。その他、腎機能を始め他臓器障害、神経症状の悪化もみられず、最も頻度が高かった(60.9%)。消化器症状もセロトニン拮抗薬で十分対処可能であった。これらの結果よりRCLC

療法は重篤な副作用を引き起こすことなく、比較的
安全に行うことのできる療法であると考えられた。

【結語】

初発GBM23例に対し、術後(IORT後を含む)補助療法としてRCLC療法を行った。RCLC療法による腫瘍縮小効果、腫瘍再発(再増大)抑制効果は見られなかったが、生存率は過去に報告されている種々の補助療法による臨床成績と比較しやや良好であった。また、本療法は副作用は軽微であり、遂行容易な治療法と考えられた。現在まだ少数例の治療経験であり結論的なことを述べるには至っていないが、RCLC療法はGBMに対し僅かながらも期待の持てる補助療法と考えられ、今後も症例を増やし更なる臨床検討を行う予定である。

【文献】

- 1)Feun LG,Stewart DJ,Maor M,et al: A pilot study of cis-diamminedichloroplatinum and radiation therapy in patients with high grade astrocytomas. *J Neuro-Oncol* 1983;1:109-13.
- 2)Stewart DJ,O'Bryan RM,Ai-Sarraf M,et al:Phase II study of Cisplatin in recurrent astrocytomas in adults: A South Oncology Group study. *J Neuro-Oncol* 1983;1:145-7
- 3)Spence AM,Berger MS,Livingston RB,et al: Phase II evaluation of high-dose intra-venous cisplatin for treatment of adult malignant gliomas recurrent after chloroethyl-nitrosourea failure. *J Neuro-Oncol* 1992;12:187-91
- 4)Morimer JE, Crowley J,Eyre H,et al:Phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. A Southwest Oncology Group Study. *Cancer*1992;69: 1220-3.
- 5)Hiesiger EM,Green SB,Shapiro WR,et al:Results of a randomized trial comparing intra-arterial cisplatin and intravenous PCNU for the treatment of primary brain tumors in adults. *Brain Tumor Cooperative Group trial 8420A. J Neuro-Oncol* 1995; 25: 143-154
- 6)Kiu M,Chang C,Cheng W,et al: Combination chemotherapy with carmustine and cisplatin before,during,and after radiotherapy for adult malignant gliomas. *J Neuro-Oncol* 1995;25:215-20
- 7)Double EB,Richmond RC: Platinum complexes as radiosensitizers of hypoxic mammalian cells. *Br J Cancer* 1978; 37: 98-102
- 8)Chibber R,Stratford IJ,O'Neill P, et al: The interaction between radiation and complexes of cis-Pt(II) and Ph(II) Studies at the molecular and cellular level.*Int J Radiat Biol* 1985;48:513-24.
- 9)Begg AC, Van der Kolf PJ,Dewit L, et al: Radiosensitization by cisplatin of RIF 1 tumor cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 1986;50:871-84
- 10)Keizer HJ,Karim ABMF,Njo KH,et al: Feasibility study on daily administration of cis- diamminedichloroplatinum(II) in combination with radiotherapy.*Radiother Oncol* 1984;1:227-34
- 11)Schaake-Koning C, Van den Bogaert W,Dalesio O, et al: Effects of concomitant cisplatin and radiotherapy on inoperable non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;326:524-30.
- 12)Milano G,Troger V,Courdi A, et al: Pharmacokinetics of cisplatin given at a daily low dose as a radiosensitizer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 27: 55-9.
- 13)山田省吾,高井良尋,根本健二,他: 食道癌に対する放射線とCDDP少量連日併用療法 -A Pilot Study-. *癌と化学療法* 1994; 21: 1689-91.
- 14)Begg AC,Behlken S, Bartelink H: The effect of cisplatin on the repair of radiation damage in RIF 1 mouse tumors in vitro. *Radiother Oncol* 1989; 15: 79-91.
- 15)Trovo MG,Minatel E,Franchin G, et al: Radiotherapy versus radiotherapy enhanced by cisplatin in stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:11-5.
- 16)藤田昌宏,真崎規江,村山重行,他: 頭頸部腫瘍に対する少量Cisplatinの連日投与併用放射線治療-血中濃度および副作用の検討- *日放腫会誌* 1990; 2: 255-62.
- 17)Barker II FB,Prados MD,Chang SM,et al: Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1996; 84: 442-8.
- 18)Levin VA,Wara WM,Davis RL, et al: NCOG Protocol 6GL91: Response to treatment with radiation therapy and seven-drug chemotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 739-43.
- 19)Bashir R,Hochberg FH,Linggood RM, et al: Preirradiation internal carotid artery BCNU in treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 1988; 68: 917-9.
- 20)Mbidde EK,Selby PJ,Perren TJ, et al: High dose BCNU chemotherapy with autologous bone marrow transplantation and full dose radiotherapy for grade IV astrocytoma. *Br J Cancer* 1988; 58: 779-82.
- 21)Kinsella TJ,Collins J, Rowland J, et al: Pharmacology and Phase I / II study of continuous intravenous infusion of iododeoxyuridine and hyperfractionated radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 1988; 6: 871-9.
- 22)Roosen N,Kiwit JCS, Lins E, et al: Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustine in the management of World Health Organization grade IV gliomas of the brain. *Cancer* 1989;64: 1984-94

- 23) Marcial-Vega VA, Wharam MD, Leibel S, et al: Treatment of supratentorial high grade gliomas with split course high fractional dose postoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1419-24.
- 24) Greiner R, Blattmann H, Thum P, et al: Anaplastic astrocytoma and glioblastoma: pion irradiation with the dynamic conformation technique at the Swiss Institute for Nuclear Research (SIN). *Radiother Oncol* 1990; 17: 37-46.
- 25) Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, et al: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 321-4
- 26) Sakai N, Yamada H, Andoh T, et al: Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1991; 31: 702-7.
- 27) Tobias JS, Smith BJ, Blackman G, et al: Concurrent daily cisplatin and radiotherapy in locally advanced squamous carcinoma of the head-neck and bronchus. *Radiother Oncol* 1987; 9: 263-8.
- 28) van Harskamp G, Boven E, Vermorken JB, et al: Phase II trial of combined radiotherapy and daily low-dose cisplatin for inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 1735-8.

脳腫瘍に対する Photon Radiosurgery System (PRS) を用いた局所放射線治療

Radiotherapy for Brain Tumor using Photon Radiosurgery System (PRS)

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、今村 強
川島弘子、田鹿安彦、久保長生、高倉公明

【目的】

PRSとは、新しく開発された“compact”な小線源軟X線照射装置のことで、従来のstereotactic frameに装着でき、また術中組織内照射も可能である。本体は約1.9kgで、直径約3mm長さ10cmのprobe先端より照射される軟X線は、半径1.4cmの部位で周辺線量20Gyを約20分で得られ、その急峻な線量曲線のため周囲脳組織への影響も少ない (Fig. 1, 2)。今回この装置の脳腫瘍に対する有用性、効果、副作用等を検討した。

【対象・方法】

通常の外照射や γ ナイフとの比較から今回は次の場合を適応とした。1、術中迅速染色にて診断された悪性神経膠腫に対するあるいは既に外照射をfull doseかけた再発脳腫瘍に対する、摘出後術中照射として (Fig. 4)。2、定位的生検で確定診断された脳腫瘍に対して同じtractを用いての組織内照射 (Fig. 3)。3、外部照射が重篤な合併症を起こす可能性がある小児あるいは高齢者脳腫瘍患者に対して。

1995年6月より1996年4月までに8例の症例にPRSを施行した (Table 1)。内訳はmalignant glioma 3例, metastatic brain tumor 3例, hemangiopericytoma 1例, malignant lymphoma 1例であり、6例に摘出後術中照射、2例に定位的生検後照射を施行した。

【結果】

肝転移により死亡した1例を除いた7例は生存し、Karnofski performance scaleも80%以上であった。新たな神経学的欠損症状、血球減少等の合併症も認められなかった。Malignant lymphomaの1例は24時間後にCT上腫瘍は消失した (Fig. 3)。

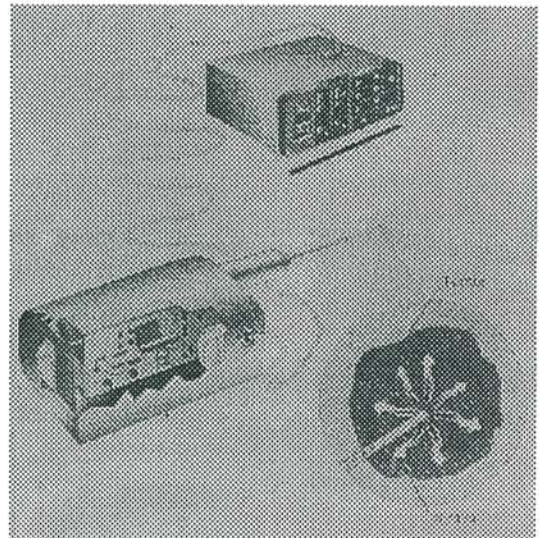


Fig1. PRS の概略図

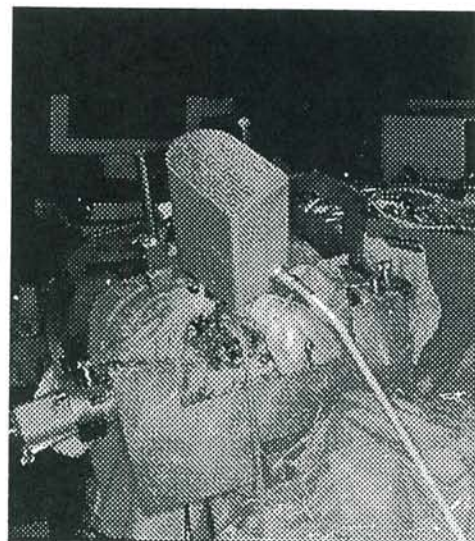


Fig2. PRS の実際

Summary of Cases

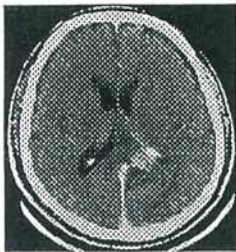
No.	age & sex	diagnosis	ope	prognosis
1	40 M	meta (lung)	total extirpation	alive
2	70 M	meta (lung)	total extirpation	dead
3&6	3 M	glioblastoma mult.	cyst aspiration subtotal extirpation	alive
4	60 M	hemangiopericytoma	total extirpation	alive
5	62 M	mal. lymphoma	stereotactic biopsy	alive
7	71 M	meta (colon)	stereotactic biopsy	alive
8	52 F	rec. glioblastoma	total extirpation	alive

Table1. 症例のまとめ

【結論】

PRSは脳腫瘍の補助療法として簡便で有効な組織照射の一法であると思われた。

Case5 62y M malignant lymphoma
enhanced C T



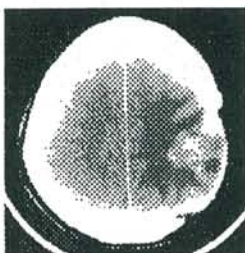
before PRS



after PRS (24hrs)

Fig3. 症例 5 (生検後照射)

Case8 52y F glioblastoma recurrence
enhanced C T



before PRS



after PRS (9days)

Fig4. 症例 8 (摘出後照射)

再発悪性グリオーマに対する Radiosurgery

Radiosurgery for recurrent glioma

東邦大学脳神経外科、放射線科¹

東邦大学佐倉病院脳神経外科²

内野正文、根本匡章、周郷延雄、
大塚隆嗣、清木義勝、柴田家門、
寺尾榮夫、金子稜威雄¹、松元幹郎²

【はじめに】

定位放射線治療はAVM, 聴神経鞘腫、転移性脳腫瘍に対してはその適応、有効性、治療成績などについて一定の評価が得られているが、gliomaに対してはその適応、照射範囲、照射量、照射時期、有効性について確立したものはない。今回我々は再発悪性グリオーマ13例に対し radiosurgeryを行ない、その治療効果について検討したので報告する。

【対象及び方法】

1990年より現在まで当教室で radiosurgeryが行われた悪性グリオーマは16例18回である。そのうち再発悪性グリオーマは13例14回である。今回はこの13例を対象とした。性別は男性8例、女性5例である。年齢は23-80歳 平均50.8才であった。当初組織診断はtable 1の如くであり radiosurgery前後の最終診断は Glioblastoma 5例、Astrocytoma 7例である。follow up期間は3-60ヶ月である。

初回放射線治療は13例中11例に行われ、そのうち10例ではconventionalで 40-70Gy【平均55Gy】照射されている。

化学療法は13例全例で行われた。radiosurgeryの方法は既存の Linac装置に独自に開発した回転椅子を組み合わせた Linac radiosurgeryであり、一定の成果を上げ報告済みである¹⁾。初回手術から再発し radiosurgery が行われたまでの期間は4-118ヶ月で平均 38.8ヶ月であった。Astrocytomaの場合は平均 53.8ヶ月、Glioblastomaの場合は平均 14.8ヶ月であった。照射時の Karnofsky rateは50-100【平均80】であった。

腫瘍の大きさはdiffuse type と solid typeに分別した。

diffuse typeは腫瘍が不整型で計測が困難で、また大きく進展し照射野にすべての範囲が含む事のできなかった例や vital areaへの進展を防ぐといっ

たいわゆる palliativeな目的で行った例で8例であった。

Solid typeは比較的境界鮮明で円形の形を取った例で5例あり、大きさは T1強調で造影される部分で5-40mm 平均26mmであった。

使用したコリメーターの大きさは 25-60mm 平均34mmであった。照射域は CT, MRIで造影される領域とした。照射量は中心線量で 20-40Gy 平均28.2Gyであった。

【結果】

縮小を認めたのは 勿論照射範囲内であるが、diffuse typeで3例、solid typeで2例であった。不変なのはdiffuse typeで2例、solid typeで1例であった。増大を示したのは diffuse typeで3例、solid typeで2例であった(table 2)。照射後の生存期間は13例中9例が死亡した。その期間は2-60ヶ月で 平均14.7ヶ月であった。Glioblastomaは3例だったがその平均は 5.6ヶ月であった。6例は生存中である。

	当初組織診断	最終組織診断
Glioblastoma	4	5
Astrocytoma III	2	7
Astrocytoma II	2	
Astrocytoma I	3	
Oligodendroglioma	1	
Mixed Glioma	1	1

table 1 pathological features of 13 patients. initial pathological diagnosis and latest pathological diagnosis before radiosurgery

症例を提示する。

症例 1

65歳女性 Glioblastoma. gross total resection が行われ、その後 60Gy照射されたが、手術より6ヶ月経過して再発が見られた【図1上】。30mmのコリメーターで 25Gy照射した。半年後の MRIでは、腫瘍の大きさはほぼ不変でコントロールされている【図1下】。

症例 2

58歳 男性 glioblastoma. gross total resection 後、60Gy照射されたが、32ヶ月後再発が認められた。30mmのコリメーターを使用し 2 spotで 30Gyづつ照射を行なった【図2上】。2ヶ月後のMRIで照射部を中心に造影効果の低下が認められた。T1 SPECTを行うと集積が消失していた【図2下】。しかし6ヶ月後照射部位以外からの再発、脳室播種により全経過 42ヶ月で死亡した。

症例 3

52歳 男性 astrocytoma II。摘出術が行われ、その後放射線治療が行われた。初回手術より118ヶ月後再発が見られ、再摘出術が行われ astrocytoma IIIと診断された。その後、残存部分に対して 30mmのコリメーターで 25Gy照射を行った【図3左】。2ヶ月後の MRIにて照射部位の著明な縮小が認められた【図3右】。8ヶ月後照射部位以外から再発を認め再び radiosurgeryを行った。

症例 4

46歳 mixed glioma. 50%摘出術後 64Gyの照射が行われ 28ヶ月後に再発が見られ 30mmのコリメーターで 25Gy照射された【図4上】。施行後 4ヶ月のMRIで中心部は低吸収域と変化したが、周囲の造影部分の拡大が認められた【図4下】。再発もしくは放射線壊死の診断で摘出術を行った。病理所見では中心部は necrosis が主体で gemistocytic astrocyteが散在している像が認められた。周辺部では腫瘍組織は認められず造影される部分は放射線壊死と診断された。

症例 5

37歳 astrocytoma III。50%摘出後 40Gyの照射が行われた。21ヶ月後に再発が認められ 30mmのコリメーターを用い 2 spotで 25Gy照射された【図5上】。照射 2ヶ月後の MRIでは、照射中心部は低信号域に変化したが周囲の造影効果は強くなっているのが認められた【図5下】。T1の取り込みは減少しており 放射線壊死と考えているが、今後も十分な経過観察が必要と考えている。

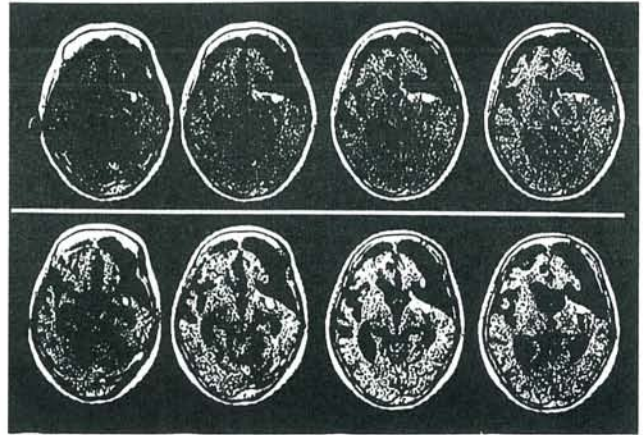


Fig 1 case 1 65 years old female who had a recurrent glioblastoma (upper) Tumor size was stable 6 months after radiosurgery (lower).

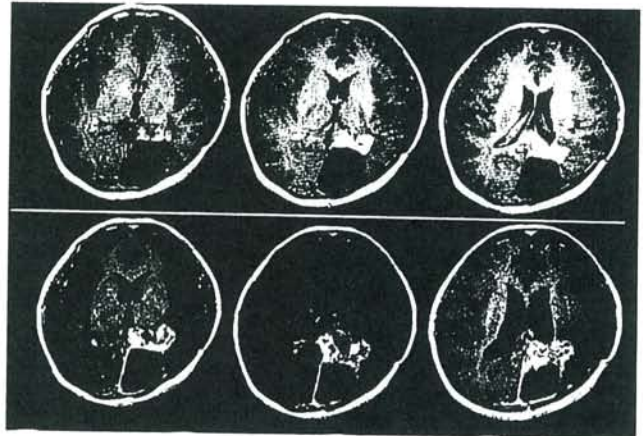


Fig 2 case2 52 years old male who had a recurrent glioblastoma (upper) Tumor had slightly decreased in size with necrosis two months after radiosurgery.

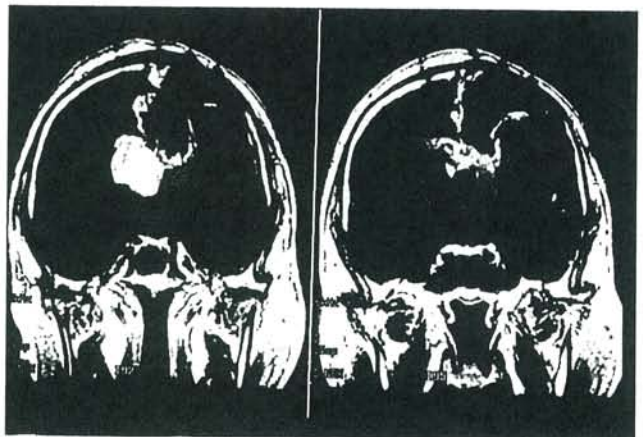


Fig 3 case 3 52 years old male who had a recurrent astrocytoma grade 3. Sub-total tumorectomy was performed. Residual tumor was clearly seen. Radiosurgery was performed for this lesion (upper). tumor shrinkage was seen 2 months after radiosurgery (lower).



Fig 4 case 4 46 years old female who had a recurrent mixed glioma (upper). After 4 months, central lesion of tumor was changed low density area but enhanced lesion was expanded around the tumor (lower).

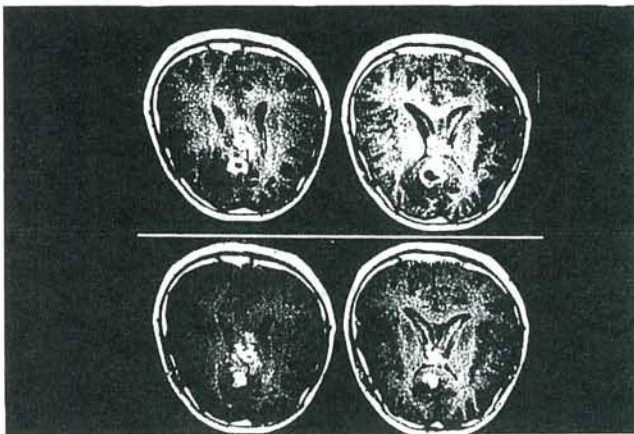


Fig 5 case 5 37 years old male had a recurrent astrocytoma grade 3 (upper). After 2 months, central lesion of tumor was changed low density area but enhanced lesion was expanded around the tumor (lower).

【考案】

再発グリオーマに対しては様々な集学的治療が行われるにも関わらずその予後はきわめて悲観的である。一方、radiosurgeryは動静脈奇形、聴神経腫瘍、転移性脳腫瘍に対しての効果に対しては一定の評価が得られるようになったが、グリオーマに対しては初期治療の boostとしての radiosurgeryの報告が散見されているに過ぎない。Mehta²⁾らは大きさが 4cm以下のテント上の glioblastoma 31例に対し初期治療として放射線治療に併せ radiosurgeryを行い2年生存率を 28%と有意に延長させている。またLoeffler³⁾らは23例の glioblastomaに対し同様に摘出術、通常の放射線治療後の boostとしての radiosurgeryを行い平均生存期間を 26ヶ月を得ておりその有用性を述べている。そこで我々は治療抵抗性の再発グリオーマに対しても radiosurgeryが選択の一つとなりうるのか検討した。症例数が少

	Diffuse type	solid type
縮小	3	2
不変	2	1
増大	3	2

table 2 clinical follow up results in 13 patients treated for malignant glioma using radiosurgery.

ないものの、再手術の際の残存部に対する照射例や、再発腫瘍が小さく、Low gradeであるものは効果が期待でき、更にdiffuse typeの場合でも症例によっては照射範囲の縮小、不変が得られ、これが vital areaへの浸潤を遅らせ延命効果に繋がる可能性もあると考えた。Chamberlainら⁴⁾は再発グリオーマに対して radiosurgeryを行ったが 20例中完全寛解を示した例はなく、8例で部分寛解を示し平均余命は7ヶ月であったと報告している。またChoら⁵⁾は36例の大きな再発グリオーマに対して radiosurgeryを行ったが、照射後の平均余命は7ヶ月であったと報告している。両報告例とも症例を選択すれば radiosurgeryは再発グリオーマに対する選択できる治療法と述べており、我々も今後の症例の蓄積を待つて更なる検討したい。

【参考文献】

- 1) 寺尾榮夫、西川秀人、大石仁志 他、新しい原理、装置によるLinear Acceleratorを用いた radiosurgery. 脳神経外科 20(5):583-592,1992
- 2) Mehta M, Masciopinto J, Rozental J, et al Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme : report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long term survival advantage. Int. J. Radiation oncology biol. Phys. 30:541-549,1994
- 3) Loeffler JS, Alexander E, Shea WM, et al Radiosurgery as part of the initial Management of Patients with Malignant glioma J. of clinical oncology 10,1379-1385,1992
- 4) Chamberlain MC, Barba D, Kormanik P, et al Stereotactic radiosurgery for recurrent gliomas. Cancer74:1342-1347,1994
- 5) Cho KH, Clark HB, Djalilian HR et al. Stereotactic Radiosurgery for recurrent malignant glioma AANS 1995 Annual meeting

有意性検定の結果をどう解釈するか： 検定の前提と論理をもっと知ろう

In order to avoid a misinterpretation of statistical test results

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所

橋 敏明

有意性検定は自分の主張を権威づけるための単なる便利な道具として用いられていることが多い。そのような立場では、有意性検定は、どのような前提で、どのような論理で、何を推論しているのかに無関心になる。

既成の方法で検定をするということは、母集団を推定することを意味している。ところで母集団の推定は手近の被験体を用いてできることではない。ランダムな標本抽出が必要である。ところが、多くの統計学の入門書では、このことを読者にわかりやすい形で書いていない。たとえば、ランダムに割り付けたデータの例題を既成の方法で検定して（すなわち母集団を推定して！）、その検定結果がどこまで一般化できるかについては何もいわない。「有意性検定の結果をどう解釈するか」は、検定とは何かを知ることで、おのずと結論が出てくる。以下に有意性検定の論理を、ごく手短かに検討してみる。

A) 有意性検定の論理

ランダムな標本があれば母集団がわかるというほどにことは簡単ではない。しかし逆に、既知の母集団から、ランダムに抽出した標本の平均値がどのように分布するかは容易にわかる。この容易にわかる標本平均の分布から母集団を推定するのが有意性検定である。

すなわち帰無仮説にもとづいて母集団を規定し、ランダムな標本を取り出し、その平均の分布を求め、ついでこの得られた分布を用いて、実際に得られたデータの値をこの分布の1要素とみなし、その特定の標本平均の値（およびそれより大きくなる値）が出現する確率を計算するのである。そしてこの確率をたとえば0.05といった基準で判断し、それより小さいと、帰無仮説で規定した母集団が成り立つもとは、実際に得られたデータが得られることはきわめてまれなことであるとして、帰無仮説を否定する。これが有意性検定の基本的論理である。

2つの母集団の違いをみる場合は、既知の等しい母集団からそれぞれランダムな標本を取り出し、その平均の差の分布を求め、この分布から特定の標本平均の差の値（およびそれより大きくなる差の値）が出現する確率を計算する。

この確率計算で大切なことは、ランダムに抽出した標本平均の分布を利用するので、もし標本がランダムに選ばれたものでなければその計算はできない。これが有意性検定のもっとも重要な前提である。

ところで、ランダムに抽出した標本平均（あるいは標本平均の差）の分布は、どのような母集団から抽出するかによって、その分布が違ってくる。これでは確率計算が面倒であるので、1つの分布に変換してしまう。そのために分布の母平均をひき、さらに分布の母標準偏差で割るという操作をする。こうして標準化した分布を得る。これが教科書に記載されている統計表である。検定の数式が複雑になるのは、得られた標本の値を標準化した分布でみるための変換操作をするからである。

B) 検定の論理の特徴

以下では、独立した2群の平均の差の検定を例にして、議論を進める。

(a) p値の大きさの意味

p値が小さければ小さいほど、2群の母平均の差はいよいよ大きい、あるいは処理効果が大きいと考えてしまうことが多い。p<0.0001などが得られると、処理効果はきわめて大きいと考えがちである。

p値は帰無仮説（母平均は等しい）が成り立つもとの、標本でみられる2群の差の確率である。p値が小さくても母平均の違いの大きさは主張できない。検定で主張できることは帰無仮説の否定すること、すなわち、母平均になんらかの違いがあるということである。p値が小さければ小さいほど、2群の母平均に何等かの差があることのはっきりと、い

よいよ大きいということである。母平均の差がよいよ大きいということではない。

(b) なぜそういうことになるか

検定では帰無仮説がなりたつもとでの標本の出現確率を計算する。それがもっとも簡単に計算できるからである。対立仮説の成り立つもとでの出現確率を計算しようとする、対立仮説が無数にあって、それらすべてを計算できない。そこで1つの計算ですむやりかたを追求することになり、その帰無仮説を母平均は等しく、母標準偏差も等しいとすることにしてしまった。この帰無仮説を否定できても、母平均は等しくないということを示すだけで、母平均の差は大きいという保証はできない。

しかも検定では、群の差の確かさを直接に確率計算せずに、帰無仮説が妥当とは考えられないから、それを否定することによって、対立仮説の正しさを示そうとする。こういう間接的なやりかたでしか対立仮説の正しさを示せないのである。

(c) ネガティブな結果の取り扱い

有意差がないと母平均に差がない、あるいは処理効果がないと考えるのはよくある誤りである。

有意差があるということで母平均が等しいということ否定できる。一方、有意差がない場合は、帰無仮説を否定できない。そのことは帰無仮説を受け入れてもよいことを保証しているわけではない。帰無仮説を検定で受け入れるためには、本当は帰無仮説が間違っているのに、帰無仮説が正しいと誤って判断する確率を計算し、それが十分に小さいということを示さなければならない。これにはパワー分析という方法が使われるが、実用的な方法とはいえない。結局、検定では有意差があった場合のみ有効な手段となる。有意差がないときは何の力もだせない。

C) 確率化テストの方法

既成の方法の一番の問題点は母集団からのランダムな標本抽出という非現実的な前提を抱えていることにある。この問題点をどう克服するか。確率化テストを用いることである。

確率化テストの詳細を解説する余裕はないが(橘, 印刷中), 既成の方法と確率化テストの特徴を比べてみれば, 確率化テストは母集団からのランダムな標本抽出を前提としていないことがわかるであろう。

(a) 既成の方法の論理

得られた結果にみられる群間の違いは、母集団に違いがなく、標本を母集団からランダムに抽出したさいの偶然で生じたと考えて、その確率(p値)が有意水準(たとえば5%)より小さいと、母集団に違いがないという仮説が正しくて、こういう小さい確率で生じる結果が得られたという考えは受け入れが

たいので、母集団に違いがあったと結論する。だから、母集団から標本をランダムに抽出するという手続きは、この検定法の必須の前提である。この方法は、ランダムに選んだ標本のもとになっている母集団の違いを推定する。

(b) 確率化テストの方法の論理

得られた結果にみられる群間の違いは、処理効果に違いがなく、被験体を各群にランダムに割つけした際の偶然で生じたと考えて、その確率(p値)が有意水準(たとえば5%)より小さいと、処理効果に違いがないという仮説が正しくて、こういう小さい確率で生じる結果が得られたという考えは受け入れがたいので、用いた被験体に処理効果の違いがあったと結論する。だから、被験体を各群にランダムに割りつけるという手続きは、この検定法の必須の前提である。この方法は、用いた被験体にみられた処理効果の違いを推定する。

確率化テストで得られるp値は、既成の方法を用いても近似値が得られることがわかっている。したがって被験体を各群にランダムに割りつけるという手続きを踏んでいけば、既成の方法で検定してもかまわない。これは既成の方法が確率化テストの代用として使えるということである。

なお、確率化テストも有意性検定の1つであり、確率化テストが有意性検定の欠点を克服しているわけではない。有意であれば処理効果に違いがあるということは主張できても、処理効果の違いの大きさについては何もいえない。有意でないときにはなんにも主張できない。その利点は母集団の仮定を持ち出さなくてもよいということだけである。その特徴だけでも十分に有効な方法と筆者は考える。

D) 結論

有意性検定の結果の解釈には、以下の点に注意が必要であろう。

1. 確率化の手続き(標本のランダムな抽出/被験体のランダムな割りつけ)が実施されているか
2. 得られたp値が小さければ小さいほど、それだけ効果(群の差)が大きいと解釈していないか
3. 有意差がない場合に、群間に差がないと結論していないか
4. 既成の方法を、これは確率化テストの代用法であると自覚して使っているか
5. 検定の結果から下せる結論の適用範囲(母集団か標本か)を自覚しているか

E) 文献

橘 敏明 異なる視点からのやさしい統計的検定法, 日本文化科学社, 印刷中

ACNU動注化学療法 of 再検討

Revaluation of intra-arterial ACNU infusion chemotherapy

神奈川県立がんセンター脳神経外科

林 明宗, 久間祥多

【はじめに】

近年, 悪性神経膠腫に対する動注化学療法の治療成績に対して, 静注法による治療成績と差がないのではないかといた再評価の意見がでてきている。そこで今回, われわれは動注化学療法の基本的レジメンであるACNU単剤による動注化学療法^{1,2,3)}に立ち戻って, その成績をACNU静注化学療法と比較検討するとともに, 動注化学療法に対するわれわれの現時点での考えを述べる。

【症例および方法】

対象としたACNU単剤による動注化学療法の症例は1986年5月から1996年3月にかけて神奈川県立がんセンター脳神経外科で経験したもので, 寛解導入はfig. 1に示したようなスケジュールで行ない, 化学療法は放射線療法の初期と終盤に施行した。

動注手技: 頸動脈系に対しては直接穿刺法で, 椎骨動脈系に対しては右上腕動脈経由のセルジンガー法で行った。全例に20%マンニトール動注による血液脳関門の開放処置を動注前に行った。20%マンニトール注入速度は, 頸動脈系で毎秒6ml, 椎骨動脈系では毎秒4ml, 総注入量は200mlとした。ACNU動注量は100mgを基本動注量とし, 生理的食塩水50mlに溶解して, 毎分10mlの速度で注入した。

免疫療法剤: 1986-91年の間はピシバニール3-5KE皮下注を, 91年以降はフェロン300万単位静注を施行した。両者とも入院中は週3回隔日施行し, 外来では2週に1回施行した。動注は8-10週毎に定期的におおよそ2年間行う方針をとった。

比較対象としたACNU静注化学療法の症例は1979-91年にかけて横浜市立大学脳神経外科で経験したものであるが, ACNU単剤静注法のみではなく, VCRや5-Fuも多数例で併用されている。

【結果】

〈〈症例内訳〉〉 (table 1)

◎動注治療群: 悪性星細胞腫24例: 男性17例, 女性7例, 平均年齢50(15-75)才, 経過観察期間 3-103(35.3)カ月, median survival time (MST) は19カ月。

膠芽腫9例: 男性8例, 女性1例, 平均年齢50(28-69)才, 経過観察期間9-91(21.0)カ月, MSTは11カ月であった。

◎静注治療群: 悪性星細胞腫25例: 男性16例, 女性9例, 平均年齢 51(28-69)才, 経過観察期間10-120(40)カ月, MSTは24カ月。

膠芽腫17例: 男性5例, 女性12例, 平均年齢48(11-72)才, 経過観察期間2-79(16)カ月, MSTは10カ月であった。

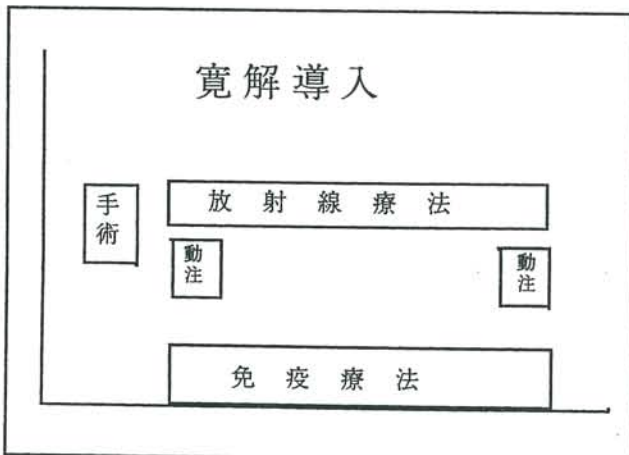


fig. 1

	AA-ia	AA-iv	GB-ia	GB-iv
CASES	24	25	9	17
m / f	17/7	16/9	8/1	5/12
AGE (y/o)	15-75 (50)	2-64 (40)	28-69 (51)	11-72 (48)
Follow up (mos)	3-103 (35)	10-120 (40)	9-91 (21)	2-79 (16)
M.S.T (mos)	19	24	11	10

table 1: 症例内訳

		静注群の奏効率			第2種の過誤
		5%	10%	20%	
動注群の奏効率	10%	619		285	10%
		473		218	20%
		251		117	50%
	20%	112	285		10%
		87	218		20%
		49	117		50%
40%	33	48	117	10%	
	26	37	90	20%	
	16	22	49	50%	

table 2 :

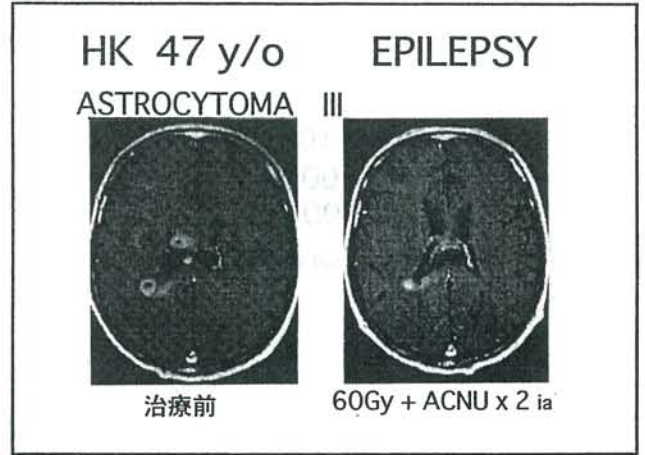


fig. 2

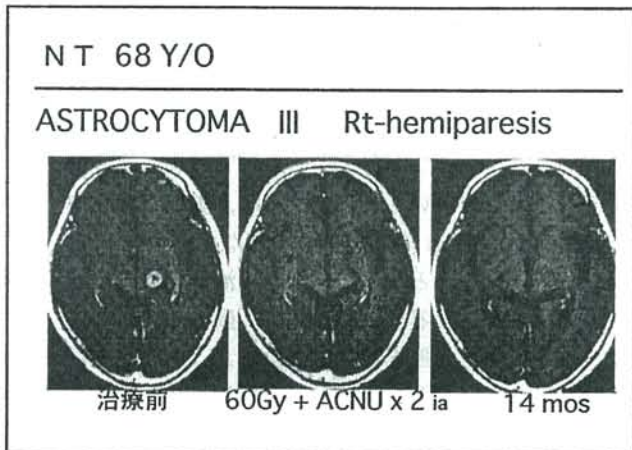


fig. 3

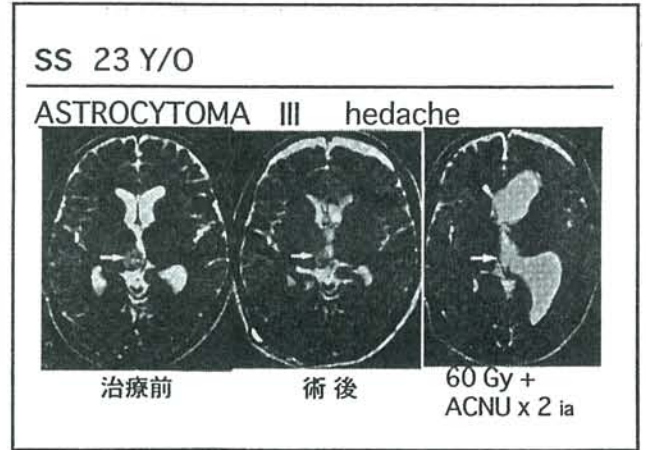


fig. 4

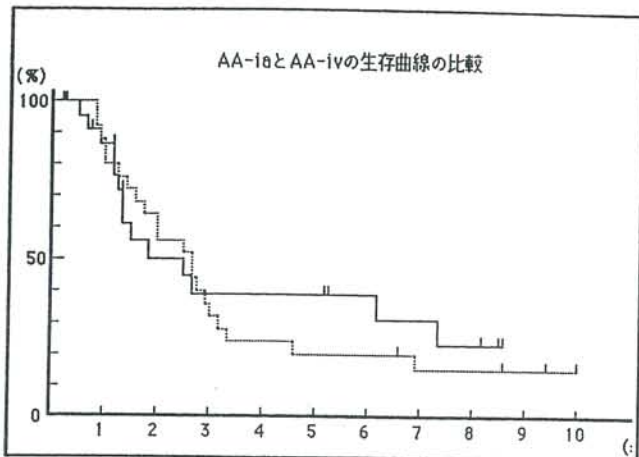


fig. 5

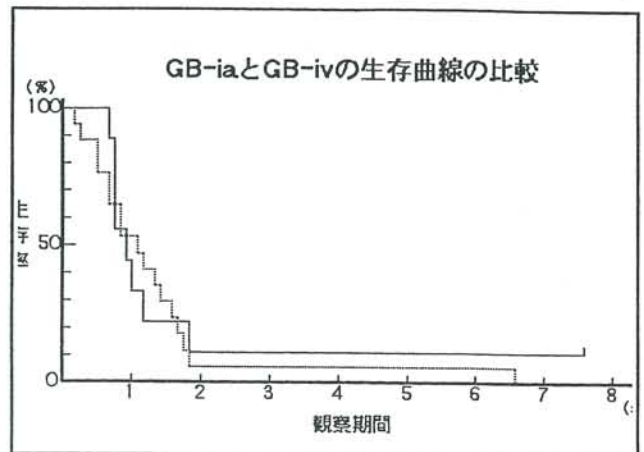


fig. 6

AA-ia : astrocytoma grade 3, 動注群
 GB-ia : glioblastoma, 動注群
 AA-iv: astrocytoma grade 3, 静注群
 GB-iv : glioblastoma, 静注群

Effect of ACNU on proliferation of 203 glioma cells in vitro

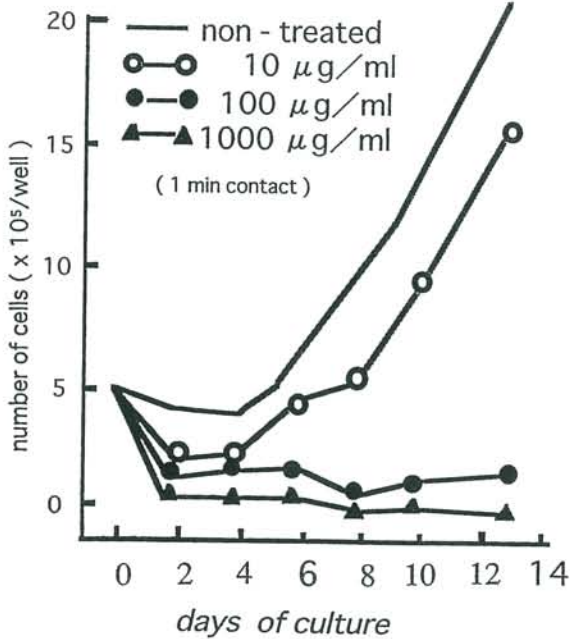


fig. 7

(文献1より引用改変)

<<代表症例>>

・症例1 (fig. 2) : 47才男性. 痙攣で発症した右傍側脳室部の悪性星細胞腫である. Stereotactic biopsyの後, 60Gyの放射線照射とACNU動注を3回施行し, 現在健在である.

・症例2 (fig. 3) : 68才男性. 右片麻痺で発症した左視床部の悪性星細胞腫である. Stereotactic biopsyの後, 60Gyの放射線照射とACNU動注を6回施行し, 現在健在である.

・症例3 (fig. 4) : 脳圧亢進症状で発症した23才女性. 右視床部の悪性星細胞腫である. 開頭・腫瘍部分切除後60Gyの放射線照射とACNU動注を2回施行し, 画像診断上CRの治療効果を得ており, 健在である.

両者の成績をカプラン・マイヤー法による累積生存率で比較してみる。(まず悪性星細胞腫群の生存率曲線 (fig. 5) を比較すると, 両者の治療成績の間には明らかな有意差を認めることはできなかった。長期生存例に限ってしてみると, 動注群のほうが一見良い成績のように見えるが, カプラン・マイヤー法でのこの生存率曲線—プラトー部分—の解釈は慎重でなければならないことは周知のとおりであります。つぎに膠芽腫の生存率曲線 (fig. 6) を同様に比較検討してみたが, 両者の治療成績の間にはやはり明らかな差は認めることはできなかった。

【考案】

今回の検討では動注化学療法群と静注化学療法群の治療成績の間に有意差は認められなかった。この点について, 動注法の成績の優劣についてのわれわれの現時点での見解を述べている。動注法のおもな利点としては, ①初回循環時に高い血中濃度, 組織内濃度が得られる。②高い組織内濃度を得る目的で, 浸透圧液動注による血液脳関門開放処置が併用できる。③体循環にまわる薬剤量が若干減少するため, これによる副作用—特に骨髄抑制作用—が軽減できるといった3点があげられる。このなかで動注法のもっとも重要な点は, ACNUが濃度依存性 (fig. 7) の抗腫瘍剤であることからみて, 高い薬剤濃度を得るといふ一点に集約されるものであり, 血液脳関門の開放も薬剤濃度を高めるための手段のひとつにすぎない^{4,5)}。

悪性神経膠腫がACNUに対して示す感受性に関しては, in vitroでは50%近くになるとの報告⁶⁾があるが, 実地臨床上投与可能なACNU濃度は—動注法による場合も含めて—この感受性テストでのACNU濃度を上回することは少ないものと考えられ, 実際どの程度の感受性を示すものなのかは不明な点が少なくない。また, 動注法と静注法の両者の治療効果の差は両者の濃度差によるものであるが, 動注法が静注法よりも高い血中濃度を与えるとはいえ, その濃度は充分高いものではない。なお, 濃度依存性といっても当然のことながらその殺細胞効果が単純に濃度に正比例して増加するわけではない旨は十分に銘記すべきであります。

さて, このわずかな治療効果の差を統計的に検定する⁷⁾にあたって, 現状の症例数ではかなり困難と言わざるを得ない。ちなみに動注法の治療効果を40%, 静注法の治療効果を20%, 危険率を5%, 有意差が検出できない確率を20%と仮定してみると治療群, コントロール群おのおの218例, 516例必要となる (table 2)。そして, このレベルを満足する膨大な研究報告は残念ながらいまだ行われてはいない。

【結論】

今回の比較検討では動注, 静注両者の治療成績に差は見いだせなかったが, 症例数があまりにも少なく, 現段階でACNU動注化学療法の効果を単に統計的に否定することは時期早尚と判断され, 今後いっそう多くの症例の積み重ねが必要と考えられます。

【文献】

- 1) 山下純宏, 他: 脳腫瘍に対するACNU動注療法. 第2回脳腫瘍懇話会記録集, p157-167, 1981.
- 2) 宮上光祐, 他: 成人大脳半球悪性 Glioma に対するACNU・放射線療法—ACNUの投与法からみた治療成績—。癌と化学療法 17: PART-I, 1447-1453, 1990.
- 3) Roosen N, et al: Adjuvant intraarterial chemotherapy with nimustin in the management of world health organization grade IV gliomas of the brain, Experience at the department of neurosurgery of Dusseldorf university. Cancer 64:1984-1994, 1989.
- 4) 宮上光祐, 他: Osmotic blood brain barrier modification によるACNUの悪性脳腫瘍組織内への移行. 脳神経外科 13:955-963, 1985.
- 5) 宮上光祐, 他: 高張浸透圧溶液による脳腫瘍血管透過性におよぼす影響— cis-Diamminedichloroplatinum—の腫瘍組織内移行を中心として. 脳神経 40: 875-882, 1988.
- 6) 山田正信, 他: ACNU耐性グリオーマに対する治療上の問題点. 癌と化学療法17: 1890-1895, 1987.
- 7) Riegelman RK and Hirsch RP: 医学論文を読む—臨床医に必要な統計学の基礎 (森田茂穂 訳), 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1991, p95-117.

悪性グリオーマに対する放射線照射、ACNU、 インターフェロンβ併用療法の治療経験

Combined therapy for malignant glioma by radiation ,ACNU and Interferon-β

日本大学 脳神経外科

宮上 光祐、吉野篤緒、渋谷 肇、中村三郎

【はじめに】

近年、悪性脳腫瘍に対する積極的治療、各種非手術療法の進歩により治療成績は改善されつつあるが、悪性グリオーマに関しては依然満足すべきものではない。従来、我々は悪性グリオーマに対する治療としてできるだけ手術により腫瘍を摘出後、放射線照射にACNU併用療法を行ってきましたが、1986年以降はこれにインターフェロンβ (INF-β)を併用した治療を基本としております。今回、成人大脳半球悪性グリオーマを対象とし、ACNUの投与は動注、または静注法で行い、INF-βは1日1回、300万単位を週5日、6週間続けることを初期導入療法として検討した。

【対象ならびに方法】

対象は手術後1年以上追跡調査できた29例の成人大脳半球悪性グリオーマであるが、組織型はglioblastoma 19例、anaplastic astrocytoma 10例である。治療プロトコールは、まず手術により神経障害の増悪を起さない程度にできるだけ腫瘍の切除を行い、手術後1-2週後に放射線照射を開始し50-60Gyを原則としたが、3例は40Gyで中止となった。ACNUは照射開始時に動注または静注で投与し、動注の1回量は100-120mgの単独投与または20%mannitol併用動注を1-3回施行した。20%mannitol併用動注法の詳細は従来の方法に従った¹⁾。静注の1回量は80mg/m²とし、維持療法は原則として8週ごとにすべて静注で行った。ACNUの投与法は悪性グリオーマ全体としてはACNU単独動注9例、mannitol併用動注7例、静注13例であった。glioblastoma 19例では、動注12例、静注7例であった。INF-βは照射と同時に開始し、1日300万、週5日で6週間を基本とした。INF-βの総投与量は5000万単位以下2例、5000-10000万単位17例、10000万単位以上10例であった。症例は初期virgin例23

例、他病院からの未照射例6例の計29例を対象とした。

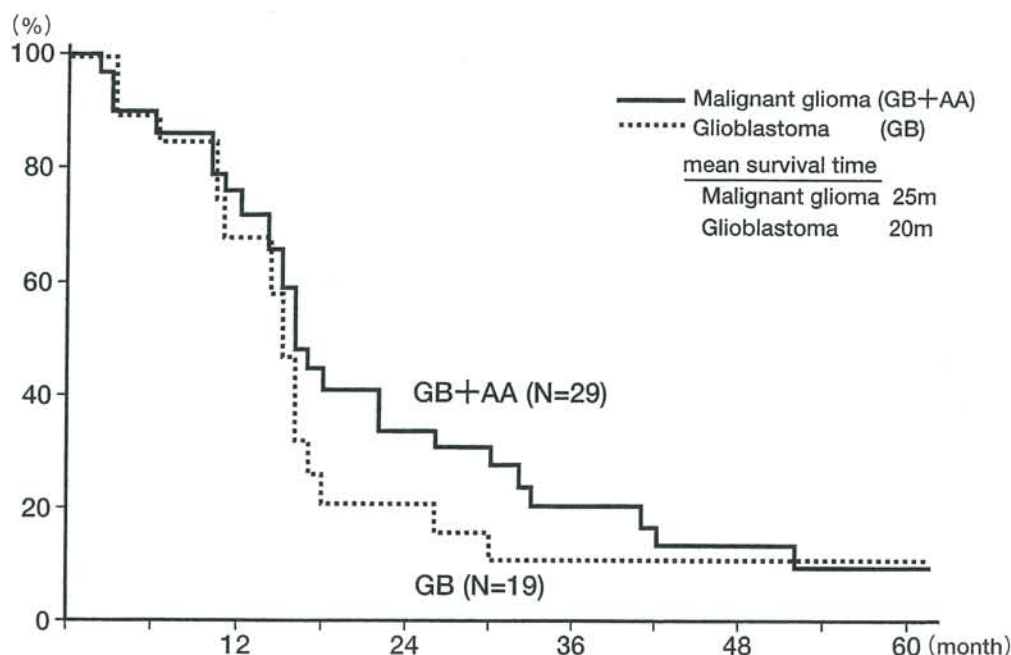
患者背景は、40歳未満5例、40歳から60歳まで16例、60歳以上8例であり、これらの中に70歳以上が3例含まれている。性別では男性19例、女性10例であった。腫瘍部位は大脳半球部が25例で、その内分けはfrontal 12例、temporal 6例、parietal、occipital が各2例で、その他3例であった。脳深部の基底核部が4例であった。手術による腫瘍摘出度は悪性グリオーマ29例では全摘出10例、亜全摘出9例、部分摘出6例、生検4例であった。glioblastoma 19例では全摘出8例、亜全摘出5例、部分摘出4例、生検2例であった。年齢と生存率との関連では、悪性グリオーマでは60歳未満の21例中10例(48%)が2年以上生存したのに対し、60歳以上では悪性グリオーマ8例全例が2年以上の生存はみられなかった。glioblastomaでも60歳未満の12例中4例が2年以上生存したのに対し、60歳未満の7例では1例も2年以上生存しなかった。

腫瘍摘出度との関連では、肉眼的全摘または亜全摘のできた例が悪性グリオーマ29例中19例(約50%)が2年以上生存した。逆に生検または部分摘出例では10例中9例が2年以内に死亡し、glioblastomaでも同様に全摘出、または亜全摘出のできた13例中4例が2年以上生存したが、部分摘出、生検例では1例も2年以上生存しなかった。従来報告にみられる如く悪性グリオーマの予後因子として年齢、腫瘍摘出度の重要性が指摘された。

【結果】

手術後画像上腫瘍の残存がみられ画像の追跡検索ができた症例は悪性グリオーマ18例であった。glioblastoma, anaplastic astrocytomaを含めた悪性グリオーマ18例中CR+PRを含めた有効率は7例39%、glioblastomaは11例中4例(36%)であり、全国

Fig.1



共同研究のIAR療法の治療成績と大きな差がないようである。悪性グリオーマ18例の内分けはCR 2, PR 5, NC 8, PD 3であり、glioblastoma 11例ではCR 1, PR 3, NC 5, PD 2であった。

Kaplan-Meierによる生存曲線をFig.1に示す。glioblastomaとanaplastic astrocytomaを合わせたmalignant gliomaでは1年生存75%, 2年生存35%, 5年生存10%, glioblastomaでは1年生存70%, 2年生存約20%, 5年生存約10%であった。glioblastoma 19例はすでに全例死亡しており、anaplastic astrocytomaの2例のみ1年と1年10ヶ月で生存中である。平均生存期間はmalignant glioma 25ヶ月、glioblastoma 20ヶ月であった。glioblastomaをACNU投与方法からみると各平均生存期間はACNU単独動注11ヶ月、mannitol併用群27ヶ月、静注群では22ヶ月であったが統計的有意差はなく、動注群全体と静注群との比較でも有意差がみられなかった。

glioblastoma 19例の死因については合併症によるもの6例(32%), 局所再発8例42%, disseminationを含めた遠隔転移5例26%であった。再発後の治療はKarnofsky scaleが良好で摘出可能であれば再手術を行い、化学療法を行った。化学療法は1例を除き薬剤を変更し主としてCDDP, VP16がもちいられた。glioblastomaの一覧(Table 1)にみられるように合併症による死亡は6例中5例が60歳以上の高齢者で、術後短期間で死亡するものが多かった。合併症は骨髄抑制による肺炎、肝機能障害が多く、若年例では罹患しても改善することが多いが、高齢者では増悪、死亡につながることが多い。ACNUの投与方法による差異、すなわち動注群と静注群との差はなかった。

【症例】

症例は47歳、男性のglioblastomaである。言語障害、右下肢粗大筋力低下にて発症。Karnofsky scale 80%であった。CTでは左頭頂後頭部に均一に造影増強されるmassを示す。これに対し肉眼的腫瘍全摘後、術後放射線照射を全脳30Gy, 局所30Gyの計60Gy施行した。照射と同時に化学療法を開始し、ACNU100mgと20%mannitol併用動注を2回、INF- β を計9300万単位を点滴静注し退院した。退院後維持療法として外来通院により8週ごとにACNU100mg, 5回静注を行った。1988年5月(術後約2年後)頃より記憶力障害、歩行障害、尿失禁などを認め、漸次増悪し1990年頃には痴呆状態となった。画像上術後4年を経過しても再発はみられなかったが、MRT2像では両側大脳白質が広範に高信号の異常像を呈した。これは何らかの放射線障害にACNU100mg動注2回とACNU100mg静注5回の計700mgのACNUによる化学療法などの影響が加わったことが考慮された。本例は術後6年4ヶ月までの生存を確認しておりますが、glioblastomaの長期生存例の中には、本例のごとく術後2年以降の再発のみられない例に補助療法による影響と思われる脳障害の出現することがあることに注意する必要があると思われた。

【考察】

悪性グリオーマの予後を左右する因子として年齢、組織型、治療前のKarnofsky Performance status, 腫瘍摘出率、放射線治療、化学療法などの併用の有無などがあげられている。自験例の29例の検討でも年齢、腫瘍摘出率が明らかに生存率に影響

Table.1

Intravenous Infusion of ACNU for Glioblastoma

No	Case	Age Sex	Tumor site	Resection	Radiation (Gy)	ACNU dose	INF- β total dose	Response	Survival	Complication
1.	FT	60 M	bil. thalamus	biopsy	60	120mg \times 1 100mg \times 1	54 \times 10 ⁶	PD	6m	Pneumonia sepsis
2.	IM	64 M	bil. occipital	50%	50	120mg \times 1 100mg \times 1	3 \times 10 ⁶	PR	10m	liver disturbance
3.	KT	59 F	R-frontal	30%	40	125mg \times 1	120 \times 10 ⁶	NC	1y3m	
4.	KF	63 F	R-frontal	95%	50	100mg \times 1	54 \times 10 ⁶	NC	1y3m	
5.	SS	57 F	R-fronto -temporal	total	38	150mg \times 1	60 \times 10 ⁶		1y4m	Pneumonia liver disturbance
6.	SY	52 M	R-frontal	90%	60	150mg \times 2	63 \times 10 ⁶	PD	1y4m	
7.	UM	48	R-temporal	total	52	120mg \times 1 90mg \times 1	54 \times 10 ⁶		5y6m	

Intraarterial Infusion of ACNU for Glioblastoma

No	Case	Age Sex	Tumor site	Resection	Radiation (Gy)	ACNU dose	20% mannitol	INF- β total dose	Response	Survival	Complication
1.	NU	70 M	R-basal ganglia	biopsy	60	100mg \times 2	-	63 \times 10 ⁶	PR	3m	Pneumonia liver disturbance
2.	KM	36 M	L-frontal	95%	60	100mg \times 2	-	135 \times 10 ⁶	NC	5m	
3.	HY	55 F	R-frontal	total	60	100mg \times 2	-	180 \times 10 ⁶		11m	
4.	IT	72 F	L-frontal	total	60	100mg \times 1 160mg \times 1(IV)	-	75 \times 10 ⁶		1y2m	ARDS DIC
5.	AY	61 M	R-frontal	95%	58	100mg \times 3	-	270 \times 10 ⁶	PR	1y5m	
6.	SM	71 M	R-basal ganglia	30%	50	100mg \times 1	+	96 \times 10 ⁶	NC	3m	Pneumonia GI bleeding
7.	AT	51 F	R-temporal	95%	50	100mg \times 2	+	126 \times 10 ⁶	NC	1y4m	
8.	NT	65 F	L-temporal	total	50	80mg \times 1	+	30 \times 10 ⁶	CR	1y4m	
9.	KH	31 M	R-temporal	total	50	100mg \times 2	+	132 \times 10 ⁶		1y6m	
10.	NS	60 M	L-parietal	total	50	100mg \times 2 +IV	+	126 \times 10 ⁶		2y2m	
11.	OM	29 F	L-temporal	95%	60	100mg \times 1 80mg \times 1+IV	+	126 \times 10 ⁶	NC	2y6m	
12.	WT	47 M	-temporo L-occipital	total	60	100mg \times 2 +IV	+	126 \times 10 ⁶		6y5m	

した。すなわち、年齢では60歳以上の高齢者では2年以上の生存はみられなかったのに対し、60歳未満の悪性グリオーマでは21例中10例が2年以上生存した。腫瘍摘出率においても全摘出または亜全摘出のできた悪性グリオーマの約50%が2年生存したのに対し、部分摘出または生検では10例中9例が2年以内に死亡した。

悪性グリオーマに対する治療として放射線療法と化学療法の併用療法に関してWalkerらが悪性グリオーマの術後にBCNUを併用した放射線療法が単純放射線治療よりも有意に治療成績を向上したと報告し、Takakuraら³⁾も悪性グリオーマの術後放射線治療に比較しCTの腫瘍縮小率は約3倍に改善したと言う。Yamashitaら⁴⁾はACNU 2-3mg/kgを頸動注するこ

とにより腫瘍縮小効果は70%に認められ、平均生存率12ヶ月で静脈内投与より有効で副作用の少ないことが示唆されている。

マンニトールなどの高張浸透圧剤の併用動注により一時的に可逆的血液脳関門の破綻をおかし、薬剤の腫瘍組織内移行促進をはかる試みがなされている。著者ら¹⁾はすでに悪性グリオーマにおいて20%マンニトールとACNU併用動注によるACNUの腫瘍組織内濃度を測定しているが血中濃度の5-9倍と高い腫瘍内ACNU濃度を示した。著者らは手術後放射線照射、ACNU、INF- β の併用療法を29例の悪性グリオーマに行い、平均生存期間25ヶ月、CR+PRの有効率は39%であり、IAR療法の全国共同研究結果と著明な差はなかった。Glioblastomaの有効率(CR+PR)は11例

中4例(36%), 平均生存期間は20ヶ月であった。ACNUの投与方法別では、ACNUとマンニトール併用動注例でやや生存期間の長い症例が多かった。しかし、動注群全体と静注群との間では有意差がなかった。薬剤の動注により薬剤の腫瘍内への移行がより良好であることは認められているところであるが、動注によりそれほど有効性が上がっていない。ACNUの場合組織内におけるclearanceが早いことや薬剤が組織内に移行しても腫瘍細胞内にまで入り込むかどうかは明らかでない。

自験例における検討では死亡した27例中7例は合併症による死亡であった。7例中6例は60歳以上の高齢者で、術後短期間で死亡している。高齢者では骨髄抑制による肺炎、肝機能障害が起ると難治性で死亡につながる事が多く、高齢者に対する本プロトコルの適応は不良と考えられた。さらに、症例で示した如く手術後2年以上の長期にわたって再発がみられず生存している例に脳障害の出現やKarnofsky performance stateの低下を認めることがある。これは放射線照射や化学療法などのadjuvant therapyの影響と考えているが、ACNUの動注例のみならず、静注のみの例でも経験している。

【まとめ】

1. 29例の悪性グリオーマに対する手術、放射線療法、ACNU, INF- β 併用療法をretrospectiveに検討した。
2. 術後の残存腫瘍に対する画像上の有効率(CR+PR)は悪性グリオーマ39%、glioblastoma36%であり、平均生存期間は悪性グリオーマ25ヶ月、glioblastoma20ヶ月であった。
3. ACNU投与方法ではACNU, 20%mannitol併用動注例で長期生存者が多かったが、動注群全体と静注群とでは有意差がなかった。
4. なお、生存率に関与する因子としては60歳以上の高齢者では合併症による死亡が多く、2年以上の生存はなかった。従来から指摘されているように腫瘍全摘、亜全摘例では比較的予後良好であった。

【文献】

- 1) 宮上光祐, 賀川幸英, 坪川孝志: Osmotic blood brain barrier modificationによるACNUの悪性脳腫瘍組織内への移行. 脳神経外科 13:955-963 (1985)
- 2) Neuwelt EA, Frenkel EP, Diel J et al: Reversible osmotic blood-brain barrier disruption in humans; implications for the chemotherapy of malignant brain tumors. Neurosurgery 7:44-52 (1980)
- 3) Takakura K, Abe H, Tanaka R et al: Effects of ACNU and radiotherapy on glioma. J Neurosurg 54:53-57 (1986)
- 4) Yamashita J, Handa H, Tokuriki Y et al: Intraarterial ACNU therapy for malignant brain tumors; Experimental studies and preliminary clinical results. J Neurosurg 59:424-430 (1983)

悪性神経膠腫に対するACNU/VP16療法

Nimustine hydrochloride Etoposide combination chemotherapy for malignant glioma

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

田中克之、山口由太郎、宮北康二、鈴木理恵、関野宏明

【はじめに】

我々は、植物アルカロイドの誘導体であるVP-16 (Etoposide) とNimustine hydrochloride (ACNU) との併用療法を過去2年間行い、第54回日本脳神経外科学会総会にて、これまで当院で行われてきたIFN/ACNU (IAR) 療法との比較検討を行い、ACNU/VP16療法の維持療法としての有用性につき報告した。今回は、その後の経過とともに、当院にて現在施行しているプロトコールにつき報告する。

【対象】

対象は1987年より1996年3月までに、当院にて治療され、病理組織診断にて悪性神経膠腫と診断された52例である。うちACNU/VP16療法群は、1993年～1996年3月までに、加療された男性13例、女性8例の計21例である。うちanaplastic astrocytomaは9例、glioblastomaは12例であった。年齢は22才～75才、平均56.0才であった。一方、IAR療法群は1987年～1993年までに施行され、その後の追跡が可能であった31例である。anaplastic astrocytomaは17例、glioblastomaは14例である。年齢は33才～81才であり、平均53.1才である。なお、両群の間に統計学的有意差は認められなかった。当院での悪性神経膠腫の累積生存率曲線を示す (Fig. 1)。median survival timeで見ると、aplastic astrocytomaは16ヶ月、glioblastomaは12.9ヶ月であった。

【方法】

1) ACNU/VP16療法群：

1日目にACNUを80mg/m²静脈内投与さらに2日目、3日目にVP16を80mg/m²同じく静脈内投与を行った。なお、Karnofsky performance scoreが20%以下の症例はその時点で治療中止とした。

2) IAR療法：

IFNを1日目～7日目まで全身投与300万単位投与をおこなった。2日目にACNUを2mg/kgを静脈内投与した。

なお、両群とも放射線療法を併用している。なお、今回の検討はKaplan-Meier法を用い、それぞれの生存関数の比較検討にはハザード関数の比例性を見た上で検定を行った。

【結果】

1) 累積生存率曲線による比較検討： (Fig. 2)

1995年7月の時点では、両群に統計学的に明らかな有意差はなかったものの、median survival timeで見ると、ACNU/VP16療法群では16.5ヶ月、IAR療法群は12.2ヶ月と明らかに延長していた。今回の検討では、ACNU/VP16療法群では20.0ヶ月とさらに延長していた。

2) 累積ハザード曲線、対数累積ハザード曲線による比較検討： (Fig. 3, 4)

Fig. 1 Kaplan-Meier survival curve for all 52 patients

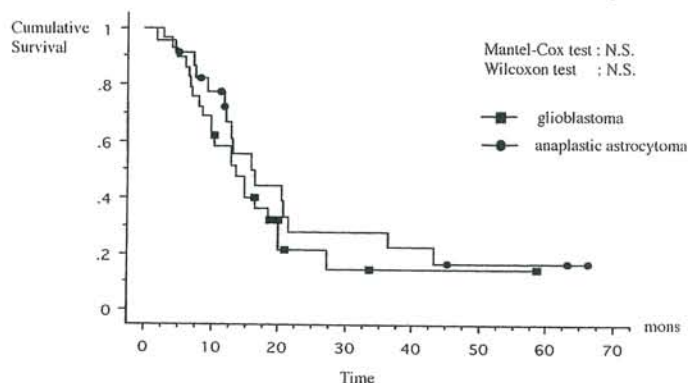


Fig. 2 Survival distribution : ACNU/VP16 combination chemotherapy vs. IAR therapy

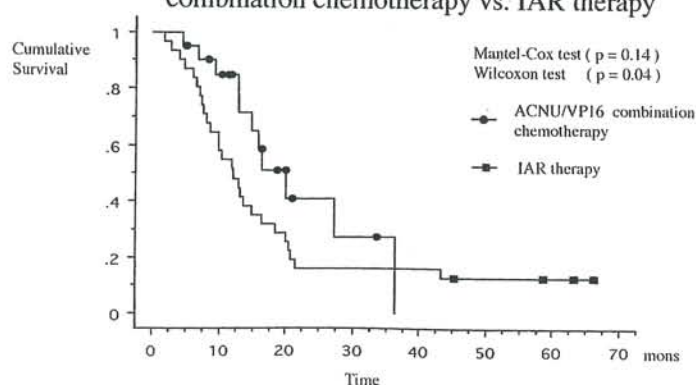


Fig. 3 Kaplan - Meier cumulative hazard plots : ACNU/VP16 combination chemotherapy vs. IAR therapy

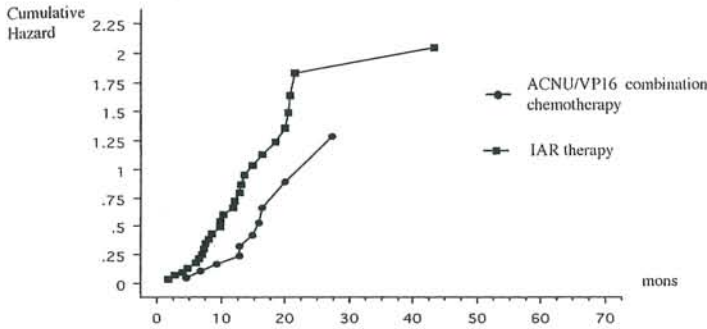


Fig. 4 Kaplan - Meier log cumulative hazard plots : ACNU/VP16 combination chemotherapy vs. IAR therapy

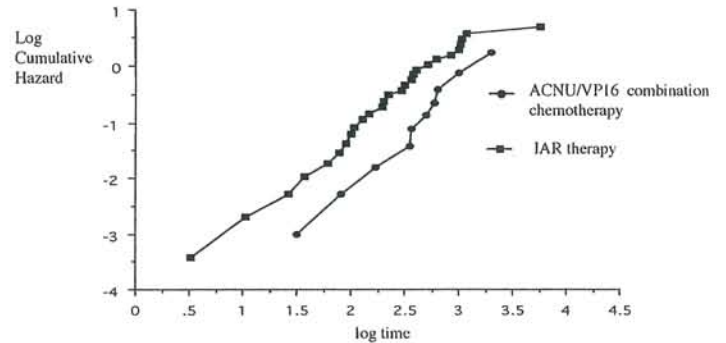


Fig. 5 Survival distribution based on Karnofsky performance status (ACNU/VP16 combination chemotherapy)

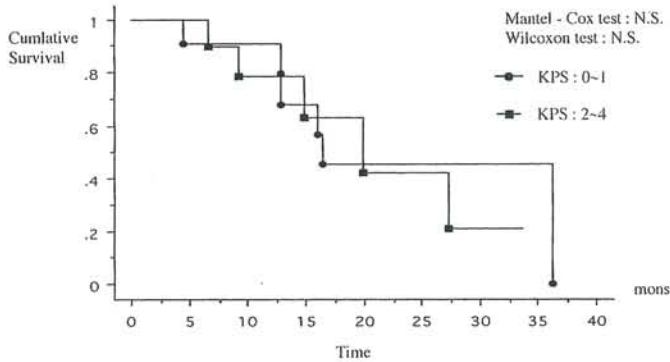
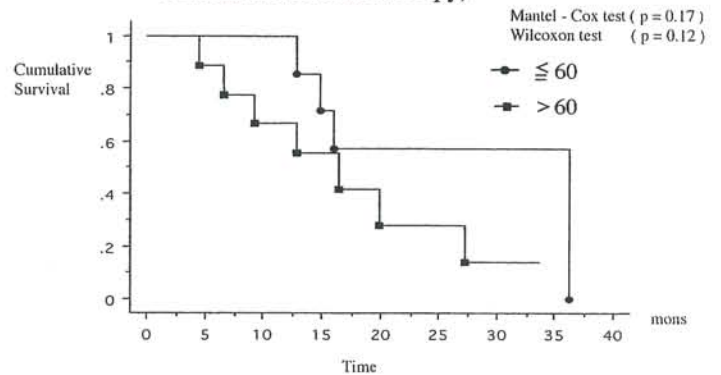


Fig. 6 Survival distribution by age (ACNU/VP16 combination chemotherapy)



累積ハザード曲線はほぼ直線的平行となっていた。また、両群の対数ハザード比は1年過ぎから減少傾向があり、このことからACNU/VP16群において、14ヶ月あたりまでは死亡率は低くIAR療法よりも治療効果がでているものと思われた。

3) 発症時年齢、Karnofsky Performance Scoreによる比較検討：(Fig 5, 6)

予後因子となる発症時年齢から、生存率曲線を比較、ACNU/VP16療法群では、60才以下とそれ以上とで有意差は見られなかった。発症時のKarnofsky Performance Score (KPS) が70%以上と以下とでは有意な差は認められなかった。このことは、ACNU/VP16療法が治療対象群に左右されず同等に効果を示す可能性も残されるが、症例数も少ないた

め、すぐにはACNU/VP16療法の有効性を示すことにはならないと考えられた。

4) 副作用：(Table 1)

骨髄抑制である白血球減少ないし血小板減少は12例57%に見られ、そのうち4例は白血球数が $2000/\text{mm}^3$ 以下となっている。VP16 (Etoposide) によると思われる脱毛例が2例認められた。消化器症状は塩酸グラニセトロンや塩酸アザセトロンなどの制吐剤の予防的投与により抑えられていた。

5) 治療効果：(Table 2)

脳腫瘍全国統計委員会判定基準に基づき、奏効率を判定した。今回手術後CT上造影される腫瘍が見られない症例は、NEとして別に扱い、評価した。

Table 1 Complications of Nimustine hydrochloride Etoposide combination chemotherapy

Complication	No.	percent (%)
hematological	12 (4)	57 (20)
gastrointestinal	1	5
infection	0	0
alopecia	2	10
weight loss	1	5

(): WBC < 2000 / mm³

Table 2 Response rate of Nimustine hydrochloride Etoposide combination chemotherapy

Response	No.	percent (%)
complete response	2	9.5
partial response	3	14.3
no change	5	23.8
progressive disease	7	33.3
NE	4	19.1

NE: no. of patients without visible tumor on CT scan

Response rate : $\frac{CR+PR}{Total-NE} = 29.4\%$

Table 3 Survival summary for patients treated Nimustine hydrochloride Etoposide combination chemotherapy

observation	censored case	
	No.	(%)
21	2	9.5

	Estimated value	
	ACNU/VP16	IFN β /ACNU
75%	36.3	20.5
50%	20.0	12.2
25%	12.8	7.4

奏効率は総数よりNEを引いた数を母数とし算出した。その結果、29.4%であった。

【考察】

1988年国立がんセンターにて基礎的研究からACNU/VP16の多剤併用が有効であると報告され、臨床報告では、1年生存率は79%、2年生存率は64%であった。また、悪性神経膠腫に対するIFN/ACNU併用療法の有用性はすでに永井らの報告からも明らかであり、我々のIAR療法においてもその有用性は認め

ている。しかし今回の検討では、ACNU/VP16療法の1年生存率は84%、2年生存率は41%であり、また、median survival timeは20.0カ月とIAR療法の12.2カ月よりも明らかに延長しており、本法の臨床における有用性はかなり高いものと評価できる。

さらに悪性神経膠腫の補助療法を行う場合、患者のPerformance statusを保ちながら化学療法、放射線療法を行うことが特に重要と思われるが、今回我々が行ったACNU/VP16療法はKPSが低下し、投与困難と判断される前の脱落症例はわずかに2例であり、また外来通院での投与も容易、入院も4日程度ですむなど患者への負担は少なく済むと思われた (Table 3)。これらの結果は、悪性神経膠腫に対するACNU/VP16療法の臨床での有用性を強く示唆するものと考えられた。

今後の方針として、ACNU/VP16療法は初期導入として、非常に有用であるものと判断されたが、14~15カ月からの維持療法としての効果を再検討する必要ありと考えており、維持療法として評価の高いIFNを併用することでさらに有用性を高めるべく現在施行中である。

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

Intracarotid chemotherapy with ACNU, Cisplatin and interferon therapy for malignant gliomas

横浜市立大学 脳神経外科
神奈川県立がんセンター 脳神経外科¹⁾
平塚共済病院 脳神経外科²⁾

鈴木範行、菅野 洋、藤井 聡、山本勇夫、林 明宗、
久間祥多¹⁾、西村 敏¹⁾、篠永正道²⁾

【はじめに】

われわれは1992年9月より1996年3月現在まで3年半にわたり、悪性グリオーマの手術後に放射線療法、ACNUとCisplatinの交互動注、インターフェロン療法を行っている。現在までの本プロトコルの治療成績を報告するとともに、本プロトコル以前のACNU静注治療の成績を調査したので、これとの比較について報告する。

【対象と方法】

(対象) 1992年9月から1996年3月までに手術により、組織学的に悪性グリオーマと診断された23例である。

(腫瘍の発生部位) Frontal lobe 7例、temporal lobe 8例、parietal lobe 5例、splenium 1例、pineal region 2例あった。

(病理診断) glioblastoma 9例、astrocytoma grade 3 14例(内 malignant mixed glioma 2例)、再発例は3例であった。

(初回手術の腫瘍摘出率) total removal 5例、subtotal removal 10例、partial removal 7例、stereobiopsy 1例であった。

(治療のプロトコル) 動注、インターフェロン、放射線療法からなる。動注は術後に、初期療法として(1) ET (etoposide) 30mg ACNU 100mgを総頸動脈に投与、4から6週間後に、(2) ET 30mg Cis (cisplatin) 75mgを総頸動脈に投与した。患者の状態により、Cis 75mgに代えて、Carb (carboplatin) 300mgを投与した。腫瘍の血行により椎骨動脈投与も行い、複数動脈への分割投与も総量で1.5倍量を上限として行った。維持療法は(1)

(2) を交互に各3回、初回手術から1年間を目標とした。

インターフェロンはインターフェロン-β 1回300万単位を点滴し、初期療法は週3回で8週間、維持療法は隔週1回投与した。放射線療法は、外照射60から65 Gyを行った。以上3つの療法を、術後並行して行った。

【結果】

(初期療法による腫瘍縮小効果) TR 5例を除き、CR 1例、PR 7例、NC 6例、PD 4例で、CRとPRを合わせた奏効率は44.4% (8/18)であった。初期療法の奏効率と病理診断の関係では、glioblastomaは奏効率37.5%、astrocytoma grade 3は50%で、悪性度に反比例していた。NCとPDについてみると、glioblastomaではNCの例が多い(NC4例、PD1例)のに対し、astrocytoma grade 3ではPDの例が多く(NC 2例、PD 3例)みられた。

(平均生存日数) astrocytoma grade 3 8例の平均生存日数は、485日、15.9ヶ月、1.33年であった。6例はfollow中である。個々の症例をみると、PDの2症例は20代であったが、手術による摘出率が低く、プロトコル治療に対して抵抗性であった。また維持動注、インターフェロン投与量が不十分な症例が多かった。glioblastoma 5例の平均生存日数は、582日、19.1ヶ月、1.60年であった。4例をfollow中である。平均生存日数でastrocytoma grade 3を上回った。astrocytoma grade 3に比し、維持動注、インターフェロン投与が実施されていた。

(副作用) 白血球、血小板減少が35%にみられた。G-CSFを使用することで、回復に難渋した例はな

Fig 1

Astrocytoma grade 3の生存曲線

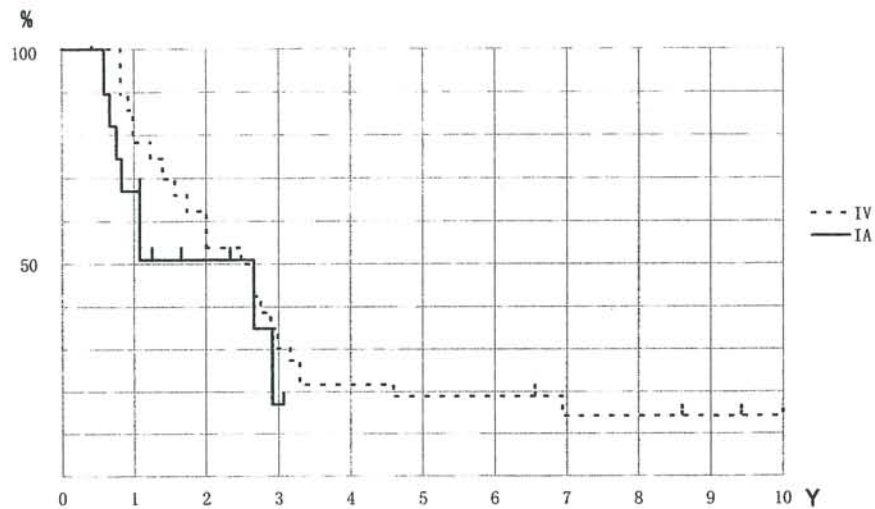
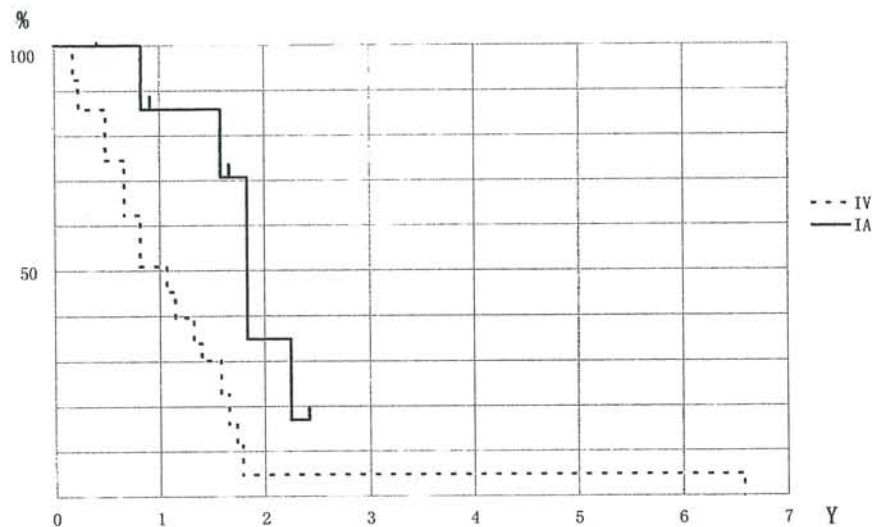


Fig 2

Glioblastomaの生存曲線



かった。Cis投与によるBCN、Cr、Ccrの異常はなく、自覚的聴力障害の出現はなかった。動注時の悪心は、抗セロトニン制吐剤の使用により頻度は減少している。動注回数を重ねることにより、同一動脈の穿刺が困難となる症例があり、他動脈より投与した。

【考案】

4年前に本演題の発表者が集まり、悪性グリオーマに対する治療を検討した。当時は、横浜市立大学においていわゆるIAR療法にインダシンを加えた治療を行っていたこと、神奈川県立がんセンターにお

いてはACNUの動注療法を行っていたことから、それらを上回るプロトコールとして、ACNUの動注に、Cisを加えた本プロトコールが作成された。ETはCisと相乗効果があること、実験的にはBBBを開く作用が知られていることより加えた。投与方法の簡便さと、視神経障害に対する危険性を下げる目的で総頸動脈投与とし、その代わり投与量を内頸動脈投与目標量の1.25倍とした。2種類の薬剤を交互に動注する方法について、期待される利点として、1)異なる作用機序による治療効果 2)同一薬剤の投与回数減少による副作用の軽減、耐性発現の低下 3)動注による腫瘍内薬剤濃度の上昇、全身的な副作用の軽

減。危惧される欠点は、1) 感受性薬剤の投与回数減少による治療効果低下 2) 動注による脳組織障害、投与時の患者負担である。drug deliveryの向上、副作用の軽減と、特にACNUの耐性出現防止に期待した。幸い動注による塞栓症はなく、重篤な副作用はみていないが、ACNU動注によるleucoencephalopathyが報告されるようになり嚴重な長期的followが必要である。剖検例が3例あり、この点について検査中である。

本プロトコルの成績を検討するために、本プロトコル開始以前の横浜市立大学におけるACNU静注を中心とした治療の成績を調査した。ACNU静注を中心とした治療は、1979年から1991年にわたって行われ、手術、放射線療法、ACNU静注を行ったglioblastomaとastrocytoma grade 3の症例は51例、そのうち転帰の確認できた症例は45例であった。内訳はglioblastomaは17例、平均年齢49才、astrocytoma grade 3は22例、平均年齢44才で、現在astrocytoma grade 3の6例が生存している。化学療法はACNU静注に加え、時期によりVCR、5FU、MTX、PCB、INF、インダシンを様々に組み合わせて行われていた。

静注群のastrocytoma grade 3の平均生存日数は、887日、29.2ヶ月、2.43年であった。静注群の治療内容、実施状況は様々であり、静注群と本動注群を統計的に比較することは本来困難であるが、あえて検討すると2群間に有意差はなかった。(Fig1) 静注群のglioblastomaの平均生存日数は、498日、16.4ヶ月、1.37年であった。glioblastomaにおいては、静注群と動注群の間に有意差がみられた。(Fig2)

【結語】

23症例、3年6ヶ月の実施期間であるが、

(1) 初期療法の奏効率(CR+PR)は44.4%(8/18)、平均生存期間はastrocytoma grade 3で485日、15.9ヶ月、1.33年、glioblastomaで582日、19.1ヶ月、1.60年であった。

(2) 以前のACNU静注療法と本交互動注プロトコルの生存率では、glioblastomaにおいて有意差をみた。

(3) 本プロトコルの評価には、プロトコルの計画的な実施と症例数の積み重ね、ADLや副作用についての長期的なfollowが必要と考えられた。

悪性グリオーマの治療法の検討

— cisplatin, ACNU, vinblastine の多剤併用療法を中心として —

Study of adjuvant chemotherapy with cisplatin, ACNU and vinblastine for patients with malignant glioma

自治医科大学、脳神経外科

横田英典、永井 睦、草鹿 元、五味 玲、
橋本雅章、篠田宗次、増沢紀男

【はじめに】

悪性グリオーマの治療については未だ確立されたものはなく、可及的外科的切除、放射線療法に加えて様々な化学療法剤が選択され報告されている^{1)~14)}。当科では1989年1月より成人悪性グリオーマの症例に対し cisplatin, ACNU, vinblastine による多剤併用療法（以下PVA療法と略す）を施行し、その有効性につき検討したので報告する。

【対象及び方法】

対象は1989年1月から1994年12月までに自治医科大学脳神経外科にてPVA療法を施行した悪性グリオーマの26症例である。PVA療法以前に当科にて行っていた vincristine と ACNU の併用療法（以下VA療法と略す）施行症例27例を対照群として生存期間、腫瘍再発までの期間につき比較検討した。症例の内訳はPVA群では glioblastoma 17例、anaplastic astrocytoma 9例で、VA群ではそれぞれ16例と11例であり（Table 1）、観察期間は最短3ヶ月から最長79ヶ月まで平均16.1ヶ月であった。生存期間（ST）は手術から死亡までの期間とし、腫瘍再発までの期間（TTP）は手術の日から神経学的に悪化するかX線学的に腫瘍再増大が確認されるまでのどちらか早い方までの期間とした。

Table 2 に PVA 及び VA 療法のプロトコールを示すが、いずれの治療群も外科的腫瘍切除により組織学的診断をし、全例に約60 Gyの放射線療法を施行している。PVA療法は化学療法開始の3~4日前から1日3000 ml/m²のhydrationを行い、cisplatinは20 mg/m²を5日間点滴静注、ACNUは初日に1回だけ腫瘍側頸動脈より20 mg/kgで動注し、vinblastineも初日のみ7 mg/m²（上限10 mg）を点滴静注する。VA療法はvincristine 0.1 mg/kgとACNU 1 mg/kgをそれぞれ2回ずつ、1日ずらす形で3日間に亘り点滴静注している。初回治療は放射線療法と同期させ、

Table 1. Patients characteristics

	PVA group (N=26)	VA group (N=27)
Sex		
Female	11	15
Male	15	12
Age		
Range	17~74	27~74
Median	46	52
Surgery		
B+PR	17	21
STR	9	6
Histology		
GB	17	16
AA	9	11

Abbreviations: PVA, intravenous cisplatin, vinblastine and intracarotid ACNU; VA, intravenous vincristine and ACNU; B, biopsy; PR, partial resection; STR, subtotal resection; GB, glioblastoma; AA, anaplastic astrocytoma

Table 2. Protocol of PVA Therapy

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Cisplatin* (20mg/m ²)					●	●	●	●	●					
Vinblas- tine* (7mg/m ²)					●									
ACNU** (2mg/kg)					●									
Beta- methasone (12mg)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Hydration (3000ml/m ²)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

administration * : intravenous ** : intracarotid

Protocol of VA Therapy

day	1	2	3
Vincris- tine* (0.1mg/kg)	●	●	
ACNU* (1mg/kg)		●	●

* : intravenous

Initial therapy was synchronized with irradiation in both groups. In the PVA group the same therapy was carried out every 3 - 4 months and was done every 2 - 3 months in the VA group as maintenance.

Fig 1. Survival curve

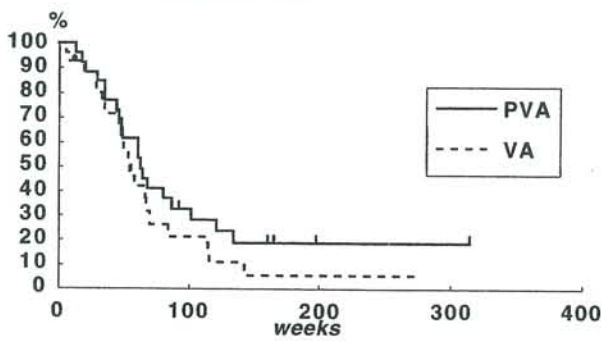


Fig 2. Time to Tumor Progression

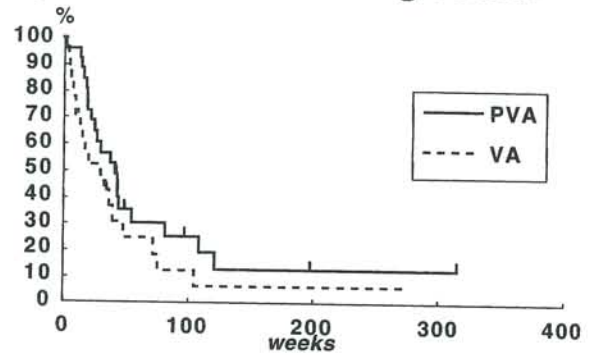


Table 3. Median Survival Time

chemo-therapy \ tumor group	AA&GBM	AA	GBM
PVA group	62 weeks	71 weeks	57 weeks
VA group	54 weeks	67 weeks	47 weeks
P	N.S	N.S	N.S

Abbreviation: N.S, not statistically significant

Table 4. Median Time to Tumor Progression (TTP)

chemo-therapy \ tumor group	AA&GBM	AA	GBM
PVA group	39 weeks	43 weeks	25 weeks
VA group	25 weeks	31 weeks	20 weeks
P	P=0.07	N.S	N.S

PVA療法では約3~4ヶ月毎に、VA療法では約2~3ヶ月毎に維持療法として同じプロトコルを継続した。

【結果】

それぞれの治療法のKaplan-Meierによる生存曲線をFig 1に、またmedian survival timeをTable 3に示しているが、一般化Wilcoxon検定では有意差は認められなかった。同様に腫瘍増大までの期間 (time to tumor progression=TTP) をKaplan-Meier曲線で示したのがFig 2であり、Table 4にその中央値を表で示しているが、やはり明らかな有意差は認められなかった。しかし統計学的には有意差を認めないも

のPVA療法の方がTTPを延長する傾向はあるものと考えられた。

Table 5に副作用を示してあるが、26例中11例に白血球減少を、うち2例は敗血症で死亡している。腎機能障害は臨床上それほど問題とはならず経過している。

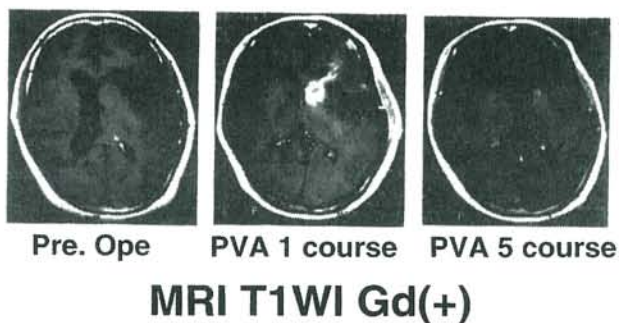
【症例】

Fig 3に代表例を示す。症例は37歳女性で、左基底核に脳浮腫を伴った腫瘍を認め約50%の部分摘出を施行。組織はanaplastic astrocytomaであった。画面左が術前、中央が術後1クールのみPVAを施行した後であるが、まだ造影増強される腫瘍が大きく遺残している。右が5クール目のPVAが終了した後の写

Table 5. **Side effects of PVA therapy**

1) Myelosuppression	
WBC count less than 1,000/mm ³	: 11/26 (42.3%)
Died of sepsis	: 2/26 (7.7%)
Platelet count less than 10,000/mm ³	: 2/26 (7.7%)
2) Status epilepticus	: 1/26 (3.8%)
3) Renal dysfunction	
Creatinine clearance less than	
50ml/min	: 1/26 (3.8%)
4) Hearing disturbance	: 1/26 (3.8%)
5) Nausea, vomiting	: 20/26 (76.9%)

Fig 3. T.M. 37 y.o. F (AA)



真であるが明らかな腫瘍の縮小を認めており、術後3年11ヶ月になる現在も腫瘍の増大を認めず、脱落症状もないまま外来に通院中である。

【考案】

以上の結果から、PVA療法は全体としては腫瘍増大までの期間を延長する傾向が認められることより初期寛解導入には有用な治療法であると考えられた。しかし約40週を過ぎたところから急激に増大もしくは播種することが多く、結局生存期間を延長するには及ばないため維持療法としては限界があるものと考えられた。

PVA療法の後、腫瘍が再増大をはじめると治療抵抗性となり急激に状態が悪化するため、当施設では今回の結果を踏まえ、最近PVAは2~3クールのみ

施行し、維持療法にINF-βを加えて効果を見ているところである。

PVA療法の副作用に関しては2例で敗血症にて死亡しているが、いずれも初期の症例でγ-GCSFが使用できなかったものであり、それ以降は重篤な副作用の出現は認められていない。全身的には負担のかかる治療と考えられるが、初期治療の重要性和γ-GCSFなどの新しい薬剤の出現を考慮するとPVA療法は比較的 안전한治療であると考えている。

また腫瘍の再増大と抗癌剤に対する薬剤耐性の関与が指摘されているが、当科でもグリオーマ細胞株を用いてACNUとcisplatinとの交差耐性がないことを確認している。現在更に耐性機序に関する研究を重ねており、今後の研究結果が臨床に应用されることを期待している。

【結語】

1. 悪性グリオーマ症例に対し手術、放射線治療に加えてcisplatin, ACNU, vinblastineによる多剤併用療法(PVA療法)を施行した。
2. ACNU, vincristineによる化学療法(VA療法)群に比較して生存期間の有意な延長は認められなかったが、腫瘍増大までの期間を延長する傾向を認めた。
3. 以上より悪性グリオーマの治療としてPVA療法は維持療法としては限界があるものの、初期治療としては一定の効果が認められた。

【文献】

- 1) Chadwick KH, Leenhouts HP: An analysis of the interaction of a platinum complex and radiation with CHO cells using the molecular theory of cell survival. Int J Radiat Biol 30: 511-524, 1976
- 2) Douple EB: A review of platinum complex biochemistry suggests a rationale for combined platinum-radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 1335-1339, 1979
- 3) Greenberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, et al: Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. J Neurosurg 61: 423-429, 1984
- 4) Harada K, Kiya K, Uozumi T: Pharmacokinetics of a new water-soluble nitrosourea derivative (ACNU) in human gliomas. Surg Neurol 15:410-414, 1981
- 5) Hori T, Muraoka K, Saito Y, et al: Influence of modes of ACNU administration on tissue and blood drug concentration in malignant brain tumors. J Neurosurg 66: 372-378, 1987
- 6) Kapp J, Vance R, Parker JL, et al: Limitations of high dose intra-arterial 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) chemotherapy for malignant gliomas. Neurosurgery 10: 715-719, 1982

- 7) Kornblith PL, Walker M: Chemotherapy for malignant gliomas. Review Article. *J Neurosurg* 68: 1-17, 1988
- 8) Mori T, Mineura K, Katakura R: A consideration on pharmacokinetics of a new water-soluble anti-tumor nitrosourea, ACNU, in patients with malignant brain tumor. *No To Shinkei* 31: 601-606, 1979 (Jpn)
- 9) Recht L, Fram RJ, Strauss G, et al: Preirradiation chemotherapy of supratentorial malignant primary brain tumors with intracarotid cis-platinum (CDDP) and i.v. BCNU. A Phase II Trial. *Am J Clin Oncol* 13: 125-131, 1990
- 10) Rosenblum ML, Gerosa MA, Dougherty DV, et al: Improved treatment of a brain-tumor model. Part 1: Advantages of single- over multiple-dose BCNU schedules. *J Neurosurg* 58: 177-182, 1983
- 11) Stewart DJ, Grahovac Z, Hugenholtz H, et al: Feasibility study of intraarterial vs intravenous cisplatin, BCNU, and teniposide combined with systemic cisplatin, teniposide, cytosine arabinoside, glycerol and mannitol in the treatment of primary and metastatic brain tumors. *J Neuro-oncol* 17: 71-79, 1993
- 12) Tamura M, Uki J, Handa I, et al: Radiotherapy combined with CDDP-MCNU-IFN chemotherapy in the postoperative management of glioblastoma multiforme. *Neurosurg Lett* 2: 317-321, 1992 (Jpn)
- 13) Yamashita J, Handa H, Tokuriki Y, et al: Intra-arterial ACNU therapy for malignant brain tumors. Experimental studies and preliminary clinical results. *J Neurosurg* 59: 424-430, 1983
- 14) Yung WKA, Janus TJ, Feun LG, et al: Adjuvant chemotherapy with carmustine and cisplatin for patients with malignant gliomas. *J Neuro-Oncol* 12: 131-135, 1992

当施設で行った悪性グリオーマ治療 プロトコルの検討

Retrospective Analysis of Therapeutic Protocols on Malignant Glioma at Our Institute

筑波大学臨床医学系脳神経外科

坪井康次、土田幸広、浅川弘之、吉井與志彦、能勢忠男

【はじめに】

現在、悪性神経膠腫に対する治療としては手術、放射線療法、ACNUによる化学療法の組み合わせが、第一選択のスタンダードな治療として位置づけられてきており、その治療予後は新たな治療法の有効性を判定するための基準の一つにもなりつつある(1)。当施設でもこの方針に基づき、1986年より悪性神経膠腫に対して手術、放射線治療に加え、adjuvant及び、maintenance chemotherapyとしてACNU単剤またはprocarbazine、ACNU、vincristineを併用するPAV療法を行っており、さらに1988年以降はinterferon- β の投与を施行している(2,3)。そこで今回、これらの治療内容によって予後が異なるのか、またこれまでの報告と比べ治療成績に差が認められるかどうかにつきretrospectiveな比較検討を行った。

【対象症例】

対象は、当施設で1984年から1994年までの10年間に治療を行った悪性グリオーマ34例から、比較検討が可能と考えられた3種類の治療プロトコルを遂行できた19例を選択した。内訳は男性12例、女性7例で、平均年齢は46歳(21歳～68歳)であり、病理学的にはAnaplastic astrocytoma11例、Glioblastoma multiforme8例である。これらの症例の治療内容とoutcomeを以下のプロトコルに従い3群に分類し、表-1～3に示した。

【プロトコル】

今回比較検討が可能であったプロトコルは以下の3群である。

I群：手術による可及的devulking+ γ -線による
60～70Gyの分割照射+PAV療法

PAV：Procarbazine(PCZ):60mg/m²(p. o.)
day8-14 (連日経口投与)
ACNU:100mg/m²(i. v.)
day1
Vincristine:1.4mg/m²(i. v.)
day8, 26(6週間毎)

上記のプロトコルを3ヶ月ごとに維持療法としても施行する。

II群：手術による可及的devulking+ γ -線による
60～70Gyの分割照射+ACNU+Interferon- β 投与
ACNU:100mg/m²(i. v.)
6週間毎
Interferon- β :300万単位(i. v.)
2回/週 6週以上

両者を並行して3ヶ月ごとに維持療法としても施行する。

III群：手術による可及的devulking+ γ -線による
60～70Gyの分割照射+PAV療法+Interferon- β 投与
PAV及びInterferon- β の投与法はI群またはII群と同様である。
両者を並行して3ヶ月ごとに維持療法としても施行する。

【結果、考察】

表1～3を見ると、I群(PAV単独)のmedian survivalは24.4ヶ月で、5例中4例が19～28ヶ月で死亡しており、残りの1例もADL-4の状態である。II群(ACNU+Interferon- β)のmedian survivalは41.7ヶ月で、8例中4例が12～32ヶ月で死亡し、4例は生存している。中でも症例-9、10は長期生存例で、症例-11の経過を図-1に示す。同様に、III群(PAV+Interferon- β)のmedian survivalは58.5ヶ月

表-1 : I 群 手術+放射線治療+PAV (5例:平均43.4歳)

Case	Age/Sex	Patho	Surgery	Radiation	Follow-up	Outcome
1	46/F	Astro III	Partial	66.6	28	D
2	39/M	Astro III	PartialX3	65.0	24	D
3	59/M	GM	Subtotal	66.6	13	D
4	42/M	GM	Subtotal	66.6	19	D
5	31/M	GM	SubtotalX2	65.0	38	A (IV)

表-2 : II 群 手術+放射線治療 + ACNU + Interferon- β (8例:平均55.3歳)

Case	Age/Sex	Patho	Surgery	Radiation	Follow-up	Outcome
6	56/F	Astro III	Partial	64.4	12	D
7	59/F	Astro III	Partial	61.2	24	A (IV)
8	50/M	Astro III	Partial	73.1	30	D
9	43/M	Astro III	Partial	66.6	57	A
10	42/F	Astro III	Subtotal +Partial	61.2	66	A
11	61/F	GM	Subtotal	67.5	42	A
12	68/M	GM	PartialX2	64.8	32	D
13	64/M	GM	Partial	78	10	D

表-3 : III 群 手術+放射線治療 + PAV + Interferon- β (6例:平均35.7歳)

Case	Age/Sex	Patho	Surgery	Radiation	Follow-up	Outcome
14	28/F	Astro III	PartialX2	59.4	70	D
15	46/M	Astro III	Subtotal	75.7	52	A (IV)
16	21/M	Astro III	Partial	60.0	52	D
17	52/M	Astro III	Subtotal	61.2	26	A (II)
18	24/F	GM	Subtotal +Partial	65	23	A (IV)
19	43/M	GM	Subtotal +Partial	66.6	42	D

であり、生存は6例中3例だが2例はADL-4である。1例はADL-2であるが、観察期間がまだ約2年である。しかし、死亡例でも症例-14, 16の様に長期間生存した例が認められ、症例-19の経過を図-2に示す。

各群の生存率をKaplan-Meier法で比較すると図-3の如くなり、I群とIII群の間にはCox-Mantel検定により危険率 $P=0.0014$ で有意差が認められた。I群とII群間、II群とIII群間には有意差は認められなかった。

まず、この3群の治療内容を検討してみると、まずI群とIII群との比較でInterferon- β の効果を比較できる。また、II群とIII群は両群ともInterferon- β を投与しているが、ACNU単剤とPAVの治療効果のある程度比較可能と考えられる。これらの結果を見ると、まずInterferon- β の延命効果における有効性が示されている(I v. s. III)。また、PAV療法単独群のmedian survivalは24.4ヶ月で最も短く最長生存例も38ヶ月であったが、ACNU単剤と

PAV療法を比較してみると(II v. s. III)、統計学的には有意な差はなかったが危険率は8.2%であり、生存曲線からも長期生存に対してPAVの方が有効な傾向があると推察される。図-1, 2に示したような長期生存例はすでに報告されているように(4)、診断時に画像上周囲への浸潤が比較的少ない例で、手術により十分な摘出がなされた例が多いことも事実であるが、さらに上記のような組み合わせによるadjuvant及び、maintenance chemotherapyを併用することで延命効果が増強されていると推察される。

Levinらは悪性神経膠腫に対し、procarbazine, CCNU, vincristineの組み合わせによるPCV療法を行い、19例中8例(42%)において有効性を認めた報告をしている(2)。これに基づき当施設ではCCNUをACNUにおきかえたprocarbazine, ACNU, vincristineによるPAVとInterferon- β の併用療法をadjuvant及び、maintenance chemotherapyとして施行している。今回、我々はこのプロトコルによる治療成績を生存

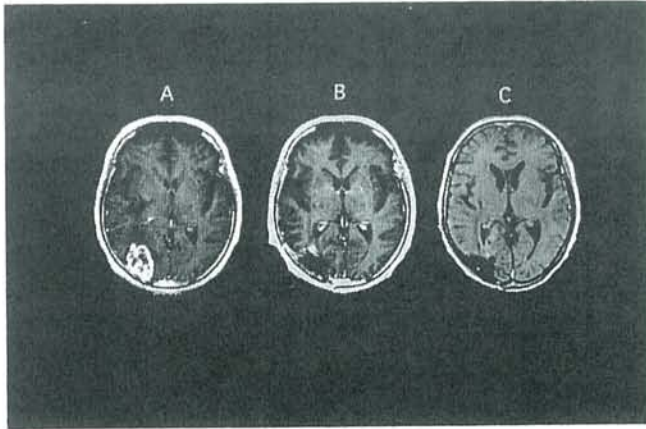


図-1: 61歳女性、glioblastoma multiforme (症例-11: 42ヶ月 生存例)
 A: 初発時MRI
 B: 手術、放射線治療後、ACNU(i.v.), Interferon- β 施行後MRI (3ヶ月後)
 C: ACNU(i.v.), Interferon- β による維持療法施行後 (36ヶ月後) 脳室壁に沿った再発を認める。

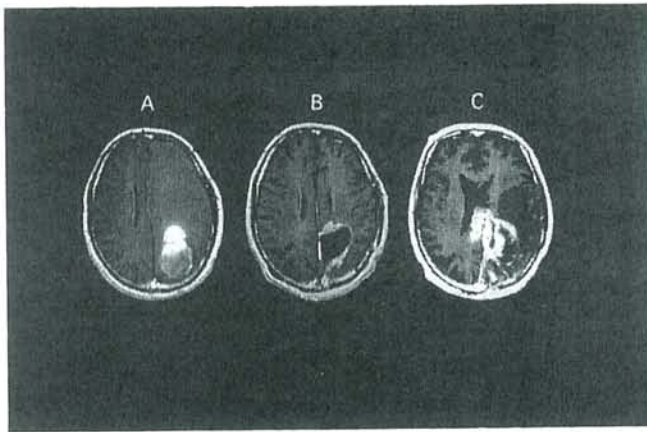
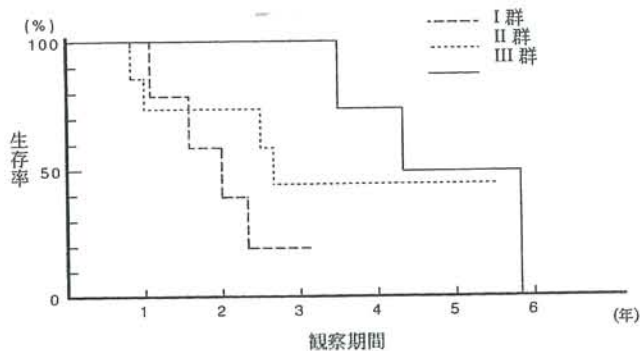


図-2: 43歳男性、glioblastoma multiforme (症例-19: 42ヶ月 死亡例)
 A: 初発時MRI
 B: 手術、放射線治療後、PAV、Interferon- β 施行後MRI (3ヶ月後)
 C: PAV、Interferon- β による維持療法施行後 (35ヶ月後) 原発巣及び連続する脳幹部に再発を認める。

図-3. I群、II群、III群の生存曲線の比較



率からretrospectiveに検討した。症例数は限られているが、この組み合わせによる治療成績はすでに公になっている脳腫瘍統計の結果(5)と比較しても良好であることが示され、今後もさらに有効な治療が出現するまでは当施設において継続してゆく方針である。

【参考文献】

1. Takamura K, Abe H, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 64:53-57, 1986
2. Levin VA, Edwards MS, et al: Modified procarbazine, CCNU, and vincristine(PCV3)combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. Cancer Treat Rep 64: 237-241, 1980
3. Nagai M, Arai T: Clinical effect of interferon in malignant brain tumors. Nuersurg Rev7: 55-64, 1984
4. Jeremic B, Grujicic D, et al: Influence of extent of surgery and tumor location on treatment outcome of patients with glioblastoma multiforme treated with combined madality approach. J Neuro Oncol 21: 177-185, 1994
5. 脳腫瘍全国統計委員会、日本病理学会: 脳腫瘍の治療成績、脳腫瘍取り扱い規約 第1版、pp45-58、金原出版、1995

Clinical trial of intraventricular injection of ACNU (3-[-4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-1- (2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride) for patients with malignant gliomas

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

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

Abstract

The authors report an intraventricular chemotherapy with ACNU (3-[-4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride) via an Ommaya reservoir to protect the dissemination of a glioblastoma. The patient received a total dose of 80 mg of ACNU without side effect except for a diminished response which occurred 24 hours after the first infusion. When ACNU was injected into the lateral ventricles via an Ommaya reservoir, 80% of it disappeared from the CSF system within one hour. Ventriculography disclosed infiltration of contrast materials into the brain parenchyma or tumor space. Although the neurological level of the patient gradually deteriorated, the enhanced area on CT decreased one month into therapy. Previous animal experiments indicate that intraventricular chemotherapy with ACNU is safe when the dosage is carefully determined. As an adjuvant therapy of progressive glioblastoma, the authors cannot exaggerate the importance of intraventricular chemotherapy to protect dissemination and to control tumor progression on the side of the ventricles.

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 with those small anaplastic cells migrating or being drawn outside the peripheral zone of the tumor. The authors tried injecting ACNU in a special case of a patient with a massive glioblastoma facing the lateral ventricles. We report the results of the clinical course and discuss its basic principles.

Presentation of Case

A 72-year-old housewife, 150 cm tall and weighing 46 kg, and suffering from atrial fibrillation and bronchoectasia for a long time, came to the Department of Neurosurgery in Toyohashi Municipal Hospital with complaints of a decreased level of energy for the previous 10 days. A computed tomographic (CT) scan revealed a tumor mass in bilateral frontal lobes (Fig.1). A biopsy performed on January 30 resulted in a pathological diagnosis of glioblastoma multiforme. Considering her age as well as the size of the tumor, a ventricular chemotherapy using ACNU only was planned. A ventricular catheter was inserted subcutaneously and

connected with an Ommaya reservoir. Three days following the operation, the reservoir was injected with 10 mg of ACNU every few minutes. The chemotherapy was administered once weekly for eight consecutive weeks. Lab data showed nothing specific for bone marrow suppression during the procedure.

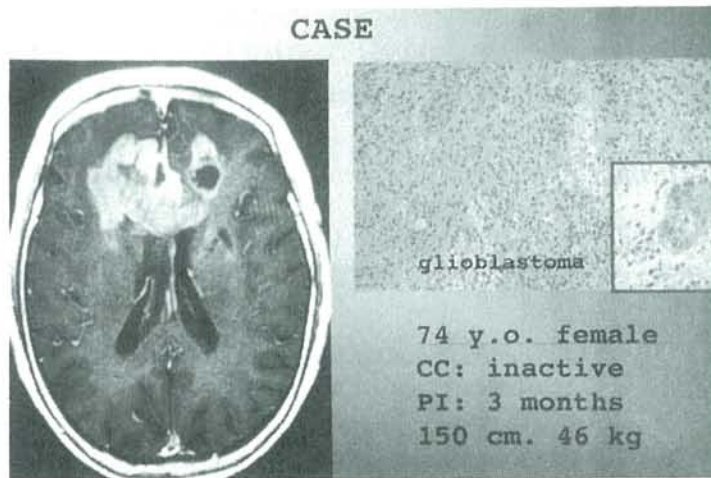
Pharmacokinetics

To examine the pharmacokinetics of ACNU in the ventricles, the concentration of ACNU in the ventricular CSF was measured at 30 min, 60 min, 24 hours and 7 days, and that in the serum at 24 hours following injection of the drug. The concentration of ACNU was assayed by high-performance liquid chromatography¹⁾.

Ventriculography

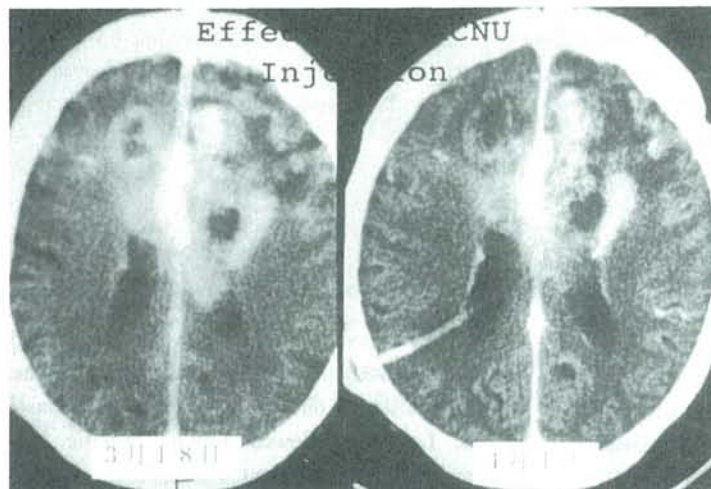
A ventriculography was performed in the second week of therapy by injecting 2 ml of Iotrolan from the Ommaya reservoir. A CT scan was taken 30 min later, and the CT density of those areas where contrast materials had infiltrated the brain was measured (Fig.2).

Fig. 1



A 74-year-old woman with a large mass on T1 image of MRI(left) was admitted to the Toyohashi Municipal Hospital. Biopsy from the right frontal lobe showed a glioblastoma multiforme (right top) with remarkable proliferation of endothelial cells(inset).

Fig. 2



Comparison of the tumorsize on March 18(after 4th ACNU injection,left)with that on April 4(after 7th injection,right).The tumor decreased slightly in size and density as seen from the CT enhanced areas.

Results

Twenty-four hours after the first intraventricular injection, the patient became temporarily aphasic and her response diminished. However, she returned to her previous state after administration of 200 ml glycerol i.v.. Cytrogy showed negative malignant cells in the CSF before and after the overall period of chemotherapy, although a few questionable cells were temporarily detected four weeks into therapy. Over a 7-week period, the patient received 80 mg of ACNU altogether.

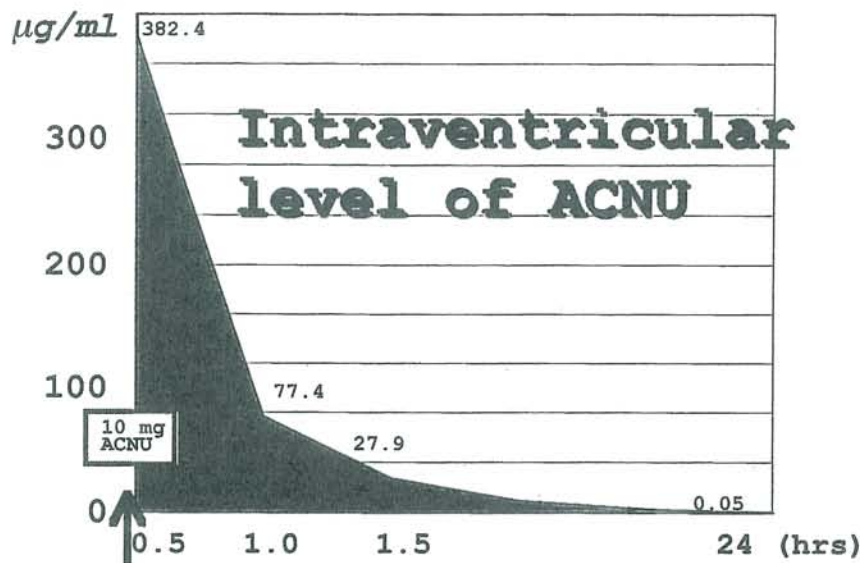
On March 18, a CSF examination revealed no evidence of meningitis. Data showed RBC, 768; poly + lymph, 9;

protein, 128; and sugar, 89/ml. On April 4(after 7th injection), CT showed a decreased level of enhanced materials in some parts of the tumor(Fig.2).

Pharmacokinetics

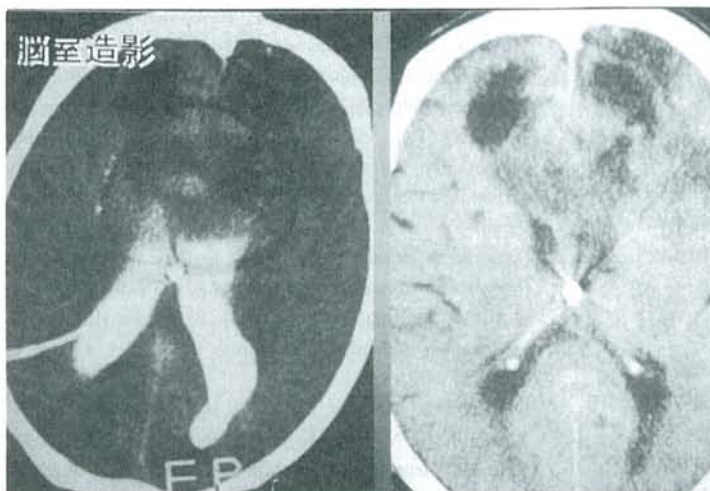
Thirty min after injection of 10 mg,the intraventricular level of ACNU was 382.4 mg/ml; 60 min: 77.4; 90 min: 27.9; 24 hours: 0.05 (Fig.3). No detectable levels of ACNU were obtained in the CSF at 7 days and in the serum at 24 hours after injection.

Fig. 3



Concentration of intraventricular ACNU over time following 10mg injection via an Ommaya reservoir. Up to 80% of ACNU disappeared within one hour after therapy. Twenty-four hours after the injection, ACNU was not detected either in the ventricles or the serum.

Fig. 4



Ventriculography by injecting Iotrolan 2ml via an Ommaya reservoir. Contrast materials obviously passed through the broken wall of the ventricles in front of the glioblastoma (left, arrow), indicating that ACNU easily infiltrates the tumor surface. Compare with the CT scan of the same level (right).

Ventriculography

Thirty minutes after 2 ml of Iotrolan was injected via the Ommaya reservoir, the material had infiltrated or collected at the site of glioblastoma or the brain parenchyma. The CT density of the infiltrated area in the brain ranged from 42.0 ± 4.4 to 50.5 ± 4.8 , which confirmed the reflux of Iotrolan into the tumor (Fig.4).

Discussion

Although Kochi et al. treat patients with ventriculolumbar perfusion of ACNU, it is a therapy more suitable for patients with progressive dissemination of malignant tumors rather than for protection against dissemination to the ventriculo-subarachnoid system²⁾.

Our aim in intraventricular chemotherapy is to safeguard against dissemination of glioblastomas in patients with a large mass facing the lateral ventricles. Therefore, in this case, we started chemotherapy before definite confirmation of dissemination. For patients in whom extended dissemination of the glioblastoma has been verified, ventricular injection may be less effective than ventriculolumbar perfusion. Kochi et al. had the following results with five disseminated glioblastomas: one partial response; three progressive disease; one unknown. Given the large amount of ACNU (within the safe dose) in the ventricles at the early phase of the disease, the spread of anaplastic cells into the CSF space would be prevented.

As shown in this study, 10mg of ventricular administration of ACNU(cumulative dose 80mg) was not neurotoxic in a 72-year-old woman. Twenty-four hours after the initial administration of ACNU, the patient experienced temporary aphasia and decreased response. However, she soon recovered, and no other side effects subsequently occurred. As mentioned above, the primary goal of this regimen is to protect against the dissemination of glioblastoma, thus prolonging the patients'life. The second aim is to attack the anaplastic cells of glioblastoma lining the ependymal/ subependymal layers through the broken walls of the ventricles. As shown in our previous study³⁾, many anaplastic cells of glioblastomas would have already migrated towards the ependymal/subependymal layers in the early period of the disease. Although cytology for glioblastoma cells was negative, infiltration of the contrast materials in the brain parenchyma indicates marked destruction of ependymal walls. Under these conditions, a high concentration of ACNU must enter the brain parenchyma and kill glioblastoma cells when the drug is administered to the ventricles.

Basic studies from several laboratories have reported on the toxicity and distribution of intrathecal ACNU. Huang has shown that ACNU accumulated on the brain surface 5 min after subarachnoidal injection in rats only to disappear within the next 30 min⁴⁾. Blasberg's study showed a rapid clearance of BCNU from the monkey brain when administered by ventriculocisternal perfusion⁵⁾. Levin reported that a bolus injection of more than 2 mg of ACNU caused ependymitis, periventriculitis and necrotizing vasculitis dogs. An injection of 2 mg of ACNU in dogs is almost equivalent to 20 mg in humans. On the other hand, Nagatani showed that intrathecal injection of 1.5 mg/kg of ACNU caused no side effects in rats, although 3.0-6.0 mg/kg brought about death or weight loss^{5,7)}.

This report presents only one case of intraventricular administration with ACNU, and the effect was minimal on CT scan. Since ACNU is currently known to be effective for malignant glioma^{8,9)}, we must discover the best way to deliver the drug deep into the glioblastoma. To be effective, ACNU must pass through the damaged ependymal/subependymal layers and kill anaplastic cells of the glioblastoma. Future neurosurgeons will be able to attack malignant gliomas externally or from outside as well as directly treating the tumor itself. This study is just a preliminary attempt at that external approach.

Conclusions

A trial of ventricular injection with ACNU was presented. The goal of the study was to protect against the onset of dissemination from the large glioblastoma facing

the lateral ventricles. No major side effects resulted from injecting 10 mg/week × 8 times. The effect of the chemotherapy was minimal in this case, and cytology was negative during and after therapy.

References

- 1) Nakamura K, Asami M, Kawada K, Sasahara K: Quantitative determination of ACNU(3-[4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride) a new water-soluble anti-tumor nitrosourea, in biological fluids and tissues of patients by high-performance liquid chromatography. I. Analytical method and pharmacokinetics. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 29:66-74, 1977.
- 2) Kochi M, Kuratsu J, Mihara Y, Takaki S, Seto H, Uemura S, Ushio Y: Ventriculolumbar perfusion of 3-[4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride. *Neurosurgery* 33(5): 817-823, 1993.
- 3) Kano M, Okamura K, Watanabe M, Inoue N, Ohno T, Mitsui Y, Wakabayashi K: Clinicopathological study of a circumscribed glioblastoma. *Neuro-Oncology* 5(2): 17-24, 1995.
- 4) Huang TY, Arita N, Ishio Y, Hayakawa T, Nagatani M, Mogami H: Distribution of ACNU in the rat brain after intracisternal injection-Macrosopical autoradiographic study. *Brain nerve* 39(3):263-266, 1987.
- 5) Blasberg RG, Patlak C, Fenstermacher JD: Intrathecal chemotherapy: Brain tissue profiles after ventriculo-cisternal perfusion. *J Pharmacol Exp Ther* 195(1): 73-83, 1975.
- 6) Levin VA, Byrd D, Campbell J, Giannini DD, Borcich JK, Davis RL: Central nervous system toxicity and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intraventricular 3-[4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)-methyl-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and other nitrosoureas in Beagles. *Cancer Res* 45:3803-3809, 1985.
- 7) Nagatani M, Arita N, Ushio Y, Hayakawa T, Huang TY, Yoshimine T, Mori S, Mogami H: Intrathecal ACNU against malignant leptomeningeal tumors-toxicity and therapeutic effect in experimental animals. *Brain Nerve* 38: 1071-1075, 1986
- 8) Ushio Y, Abe H, Suzuki J, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Matsutani M, Takeuchi K, Takakura K, Nomura K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Matsumoto S, Nishimoto A, Uozumi T, Hori T, Mori T, Mori K, Matsukado Y: Evaluation of ACNU alone and combined with tegafur as additions to radiotherapy for the treatment of malignant gliomas; a cooperative clinical trial. *Brain Nerve* 37:999-1006, 1985.
- 9) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effect of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.

感受性試験に基づいた悪性グリオーマの化学療法

Chemotherapy for malignant gliomas based on a chemo-sensitivity test

千葉大学医学部脳神経外科^{*1}、千葉県がんセンター化学療法研究部^{*2}、
同脳神経外科^{*3}

岩立康男^{*1}、藤本修一^{*2}、難波宏樹^{*3}、大里克信^{*3}、末吉貫爾^{*3}、山浦晶^{*1}

【はじめに】

悪性グリオーマに対する治療は、手術、放射線療法とニトロソウレア剤を中心とした化学療法が行われているが、その予後は極めて悲惨であり、化学療法の追加による有意な生存期間の延長を得るに至っていない^{5,13,17}。その原因として、グリオーマ細胞が種々の補助療法に抵抗性で、細胞死 (apoptosis) に陥りにくいという点があげられる¹²。その分子生物学的背景も画一ではなく、薬剤感受性は症例毎に異なっていると考えられている^{6,16}。このような状況の下で少しでも良い治療成績をあげるためには、画一の化学療法プロトコールで治療を行うよりも、症例毎の薬剤感受性を測定し実際の治療に反映させる方が有利である可能性がある。我々は、フローサイトメトリー (FCM) を利用した感受性試験を開発し臨床応用を試みている^{4,6}。今回、個々の悪性グリオーマ症例に対し感受性試験を行い、その結果に基づいて抗癌剤を選択し治療を行ったのでその治療成績を中心に報告する。

【対象と方法】

病理診断が確定し、6ヵ月以上の経過観察が可能であった悪性グリオーマ36例 (anaplastic astrocytoma (AA) 9例, glioblastoma multiforme (GM) 27例) を対象とした。同時期にACNU, シスプラチンの組み合わせによるプロトコールで治療された34例 (AA10例, GM24例) を対照群とした。患者背景因子は両群間で差を認めなかった (Table 1)。

Table 1 Characteristics of the patients

	Chemosensitivity	ACNU & cisplatin
No. of cases	36	20
Mean age	48.4	51.2
Sex (Male/Female)	20/16	11/9
Karnofsky score	80	75
Histopathology		
Glioblastoma multiforme	27(75%)	14(70%)
Anaplastic astrocytoma	9(25%)	6(30%)
Extent of surgery		
Total or Subtotal	9(25%)	5(25%)
Partial	27(75%)	15(75%)

FCMを利用した感受性試験は以下の方法で行った。腫瘍組織を細切した後、28種類の抗癌剤を臨床使用量における最高血中濃度の約1/10の濃度で8時間接触させ、薬剤を含まない新鮮な培地 (RPMI-1640) で72時間追加培養した。裸核処理後Propidium Iodide (PI) によるDNA染色を行ない、フローサイトメーター (FACS can) にて核DNA量を測定した。効果判定はDNA histogram における hypodiploid peak の上昇 (apoptosis 細胞の増加) およびこれに伴うG0/G1 peak の低下 (正常細胞の減少) を指標とした。

実際の治療は、有効薬剤のうち作用機序の異なるものを2~3剤組み合わせ、臨床常用量にて使用した。第一回目の化学療法は60Gyの放射線治療と共に、全身状態が許す限り維持化学療法を行った。対照群の化学療法は、放射線治療開始時にACNU100mg/m²を1回、CDDP40mg/m²を照射期間中毎週1回静注で投与した。

治療効果の評価は生存期間 (手術日~死あるいは最終観察日) にて行った。Kaplan-Meier 法にて生存曲線を作成し、有意差検定にはgeneralized Wilcoxon test を用いた。

【結果】

全例で有効薬剤の判定が可能であった。有効と判定された薬剤の数、種類は個々の症例で大きく異なり、同一の腫瘍においても薬剤感受性が異なることが示された (Fig. 1)。抗癌剤の種類別にみた有効率は、anthracycline系43%、植物アルカロイド38%、代謝拮抗剤32%、アルキル化剤28%、プラチナ製剤23%の順であった。

感受性群の生存期間中央値は14.7ヵ月であり、対照群の13.9ヵ月に比し若干延長する傾向があったが有意差は認めなかった (Fig. 2)。対象症例をグリオブラストーマにしばって検討すると、その差は若干拡大する傾向を認めたが、これも有意差を得るにいたらなかった (Fig. 3)。

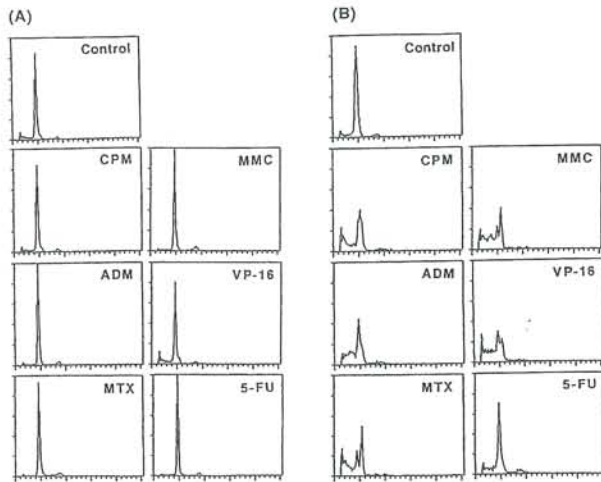


Fig. 1 Representative results of chemosensitivity test with flow cytometry. A case of multidrug resistance (A) and a case of sensitivity to many anti-cancer agents.

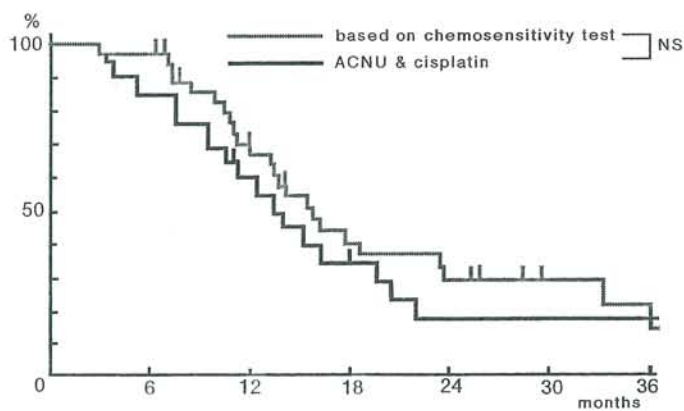


Fig. 2 Survival curves for each treatment groups of patients with malignant gliomas.

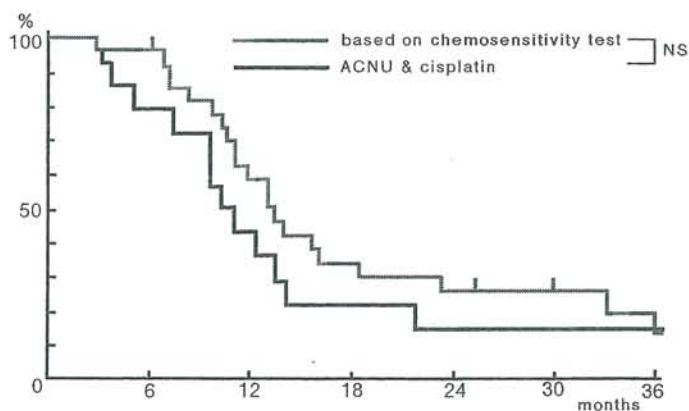


Fig. 3 Survival curves for each treatment groups of patients with glioblastoma.

【考察】

悪性グリオーマに対する化学療法は、主としてニトロソウレア系薬剤を中心に行われ、その有効性は広く認められている¹³。しかし、生存期間という点で検討してみると、放射線治療単独の場合に対して有意な延命効果は認められないのが現状である^{5,13,17}。その理由として、グリオーマ細胞固有の薬剤耐性、血液脳関門 (BBB) の存在による薬剤の腫瘍組織移行の悪さなどと共に、薬剤感受性の heterogeneity があげられる^{7,16}。我々は、この点を克服する目的で、感受性試験に基づいて薬剤を選択し治療を行ってきた。その治療成績は、ACNUとシスプラチンの併用化学療法に比べ生存期間を若干延長したものの、統計学的有意差を得るにいたらなかった。

我々の用いた感受性試験は、フローサイトメトリー (FCM) による細胞死の検出を応用したものであり、近年 apoptosis の簡便な検出法として多く用いられている^{1,2,4,9,14,15}。本法は、他の感受性試験との相関性、動物実験での治療効果などの点で良好な結果を得ており⁴、信頼性という点で大きな問題点はないと思われる。またグリオーマの臨床材料を用いた結果が、apoptosis 関連遺伝子である p53 の変異と関連していることも証明されている⁶。しかしながら、今回検討した薬剤濃度は、臨床使用量での最高血中濃度を基準にして求めた一点のみであり、個々の薬剤で用いた濃度の妥当性はまだ議論の余地があると思われる。

In vitro の感受性試験としてすでに確立され、最も広く用いられている方法は、colony-forming assay と MTT assay である^{3,7,8,10,11}。これらの方法を臨床材料に応用するとき一番問題となるのは、厳密な単細胞浮遊液を得なければならない点であろう。すなわち、最初に細胞数をそろえておくことが最終的な結果の分析に必要である。しかし、固形腫瘍を、細胞に damage や余分な selection をかけることなく単細胞とするのはたやすいことではない。我々の用いた方法では、試験開始の時点で厳密な単細胞である必要はなく、最後にフローサイトメーターにかける時に個々の細胞が裸核処理によって分離され、一定数の細胞を測定することが可能となる。この点は FCM 法の重要な利点であり、本法は臨床応用に適した感受性試験であるといえよう。

一般に、ある抗癌剤を治療に用いて、その薬剤がその腫瘍に対し無効であると結論するのはたいへん難しいことである。ほとんどの薬剤は、高濃度なら細胞障害を来し、低濃度なら全く効果を示さない。したがって、どのような投与方法において無効であったか、を厳密に検証しなければならない。今回は、個々の薬剤の臨床常用量で用いたが、BBB の存在による腫瘍組織内移行性の悪さを考えれば、より

高濃度を投与する必要があったのであろう。しかし、現実には副作用の点から投与可能な濃度には限界があり、今後はむしろ薬剤毎のBBB透過性を考慮に入れた *in vitro* での薬剤濃度を検討する必要があると思われる。

【文献】

- 1) Afanas'ev VN, Korol' BA, Mantsygin YA, Nelipovich PA, Pechatnikov VA, Umansky SR : Flow cytometry and biochemical analysis of DNA degradation characteristic of two types of cell death. *FEBS*194 : 347-350, 1986
- 2) Darzynkiewicz Z, Bruno S, Del-Bino G, Gorczyca W, Hotz MA, Lassota P, Traganos F : Features of apoptotic cells measured by flow cytometry. *Cytometry* 13 : 795-808, 1992
- 3) Hamburger AW, Salmon SE : Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science* 197 : 461-463, 1977
- 4) Iwadate Y, Namba H, Sueyoshi K, Fujimoto S : Assessment of anti-tumor activity with flow cytometry using a DNA binding dye. *Proceeding of the International Cancer Congress* 16: 525-529, 1994
- 5) Iwadate Y, Namba H, Sueyoshi K: Intra-arterial ACNU and cisplatin chemotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35: 598-603, 1995
- 6) Iwadate Y, Fujimoto S, Tagawa M, Namba H, Sueyoshi K, Hirose M, Sakiyama S: Association of p53 gene mutation with decreased chemo-sensitivity in human malignant gliomas. *Int J Cancer (Pred. Oncol.)* 69 : 236-240, 1996
- 7) Kimmel DW, Shapiro JR, Shapiro WR : In vitro drug sensitivity testing in human gliomas. *J Neurosurg* 66:161-171, 1987
- 8) Mosmann T : Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival : application to proliferation and cytotoxic assays. *J Immunol Methods* 65 : 55-63, 1983
- 9) Nicoletti I, Migliorati G, Pagliacci MC, Grignani F, Riccardi C : A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *J Immunol Methods* 139 : 271-279, 1991
- 10) Rosenblum ML, Gerosa MA, Wilson CB, Barger GR, Pertuiset BF, Tribolet N, Dougherty DV : Stem cell studies of human malignant brain tumors. Part 1 : Development of the stem cell assay and its potential. *J Neurosurg* 58 : 170-176, 1983
- 11) Salmon SE, Hamburger AW, Soehnen B, Durie BG, Alberts D, Moon TE : Quantitation of differential sensitivity of human-tumor stem cells to anticancer drugs. *N.Engl.J.Med.* 298 : 1321-1327, 1978
- 12) Shoin K, Yamashita J, Enkaku F, Sasaki T, Tanaka M, Endo Y : Chick embryo assay as chemosensitivity test for malignant glioma. *Jpn.J.Cancer Res.* 82 : 1165-1170, 1991
- 13) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 14) Telford WG, King LE, Fraker PJ : Comparative evaluation of several DNA binding dyes in the detection of apoptosis-associated chromatin degradation by flow cytometry. *Cytometry* 13 : 137-143, 1992
- 15) Yataganas X, Clarkson BD : Flow microfluorometric analysis of cell killing with cytotoxic drugs. *J Histochem Cytochem* 22 : 651-659, 1974
- 16) Yung KWA, Shapiro JR, Shapiro WR : Heterogeneous chemosensitivities of subpopulations of human glioma cells in culture. *Cancer Res* 42 : 992-998, 1982
- 17) Walker MD, Green SB, Strike TA: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980

抗がん剤感受性試験を基にした 悪性脳腫瘍に対する化学療法

Chemosensitivity Tests for Malignant Brain Tumors

金沢大学がん研究所化学療法部

田中 基裕

【はじめに】

悪性脳腫瘍は、脳実質から発生し周囲の正常な脳組織に浸潤していくため、手術のみで治癒することは困難であり、放射線療法・化学療法を併用した集学的治療が必要である。特に、化学療法の重要性が広く認識されているにもかかわらず、その長期的治療成績は期待されたほどには向上していないのが現状である。この原因としては、脳には血液脳関門が存在し、抗がん剤が腫瘍組織に選択的に到達できない点と、悪性脳腫瘍に対して真に有効な抗がん剤が少ない点が上げられる。近年、個々の症例に対して有効な抗がん剤を選択し無効な抗がん剤を除外することが、的確ながん化学療法を行う上で重要なことと考えられるようになってきた。この目的のために多くの抗がん剤感受性試験法が検討されてきた。本稿では、多くの抗がん剤感受性試験の中から悪性脳腫瘍に対して応用可能な試験法を、我々の経験を基に紹介する。

1. 受精鶏卵漿尿膜法

受精鶏卵は生物学や医学の分野で、ウイルスやリケッチアの培養に使われてきた。1912年Murphyによって受精鶏卵漿尿膜上に動物腫瘍の移植が可能であることが報告され〔J. AM. Med. Assoc., 59, 874-875 (1912)〕, Daggらがヒト腫瘍への応用を報告した〔Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 87, 223-227 (1954)〕。しかし悪性腫瘍の宿主として果たしてきた役割はヌードマウスに比べて小さなものであった。ヒト腫瘍が漿尿膜上に移植された場合、ニワトリ胎児という代替の宿主にもかかわらず、本来の宿主の腫瘍形態が保たれる。脳腫瘍においてもVogelらは漿尿膜上に発育した腫瘍が、移植に用いられた当初の組織形態を保持していることを報告した〔Int. J. Cancer 15, 401-408 (1975)〕。我々は、受精鶏卵をヌードマウスに変わるヒト異種移植の宿主として用い、抗がん剤感受性試験法としての有用性を検討し、骨軟部悪性腫瘍や肺がんにおいて臨床的にも感受性試験として応用可能なことを明らかにしてきた。

鶏卵11日目の受精鶏卵に人工気室を作製し、露出した漿尿膜上の血管密度の高い部分に腫瘍を移植する。腫瘍移植の3日後に腫瘍血管新生を確認して、抗がん剤を血管内に投与する。効果判定は、腫瘍移植の7日後に漿尿膜上で生育した腫瘍塊を摘出し、重量を測定する。対照群の平均腫瘍重量と比較して、次式にしたがって腫瘍増殖阻止率を算出する。

$$\text{腫瘍増殖阻止率 (\%)} = (1 - T/C) \times 100$$

T: 抗がん剤投与群の平均腫瘍重量 (mg)

C: 対照群の平均腫瘍重量 (mg)

腫瘍増殖がStudent's t-testで5%以下の危険率で有意に抑制された場合に「感受性有り」と判定する。

表 I に示した57例の脳腫瘍は、受精鶏卵漿尿膜上に全例生着し、感受性試験が可能であった。これらの腫瘍に対して、脳腫瘍に適用が認められているニトロソウレア系抗がん剤のACNU及びMCNUを用いて感受性試験を行った。

Table I. Histology of human brain tumors transplanted onto the chick chorioallantoic membrane

Histology	No. of transplantation
Glioblastoma	21
Anaplastic astrocytoma	7
Low-grade astrocytoma	4
Oligodendroglioma	2
Medulloblastoma	3
Ependymoma	3
Malignant Lymphoma	2
Metastatic tumor	11
Meningioma	4
Total	57

Table II. Association between the chick embryo assay and clinical response of individual malignant glioma to chemotherapy

Case (Age/Sex)	Embryo assay		Clinical treatment	CT response	Correlation
	ACNU	MCNU			
Glioblastoma					
1 (60/M)	18.6	ND	ACNU	NC	TN
2 (18/M)	4.2	14.9	MCNU	NC	TN
3 (63/M)	19.1	ND	ACNU	NC	TN
4 (74/M)	17.5*	2.0	ACNU	PR	TP
5 (26/M)	21.9*	36.5*	MCNU	NC	FP
6 (65/M)	15.9	19.0	ACNU	NC	TN
7 (14/M)	27.0	ND	ACNU	NC	TN
8 (24/M)	11.3	18.3*	ACNU	NC	TN
9 (45/F)	15.9	ND	ACNU	NC	TN
10 (46/F)	45.7*	14.3	ACNU	PR	TP
11 (52/M)	40.4*	25.4*	ACNU	PR	TP
12 (68/F)	4.5	21.6*	MCNU	PR	TP
13 (55/M)	3.9	ND	ACNU	NC	TN
14 (61/F)	9.5	21.9*	MCNU	NC	FP
Anaplastic astrocytoma					
1 (51/F)	63.1*	42.3*	MCNU	PR	TP
2 (41/M)	18.4	12.0	ACNU	PD	TN
3 (64/F)	4.8	18.8*	MCNU	PR	TP
4 (53/M)	9.0	1.7	MCNU	PD	TN
5 (41/M)	19.4	4.6	MCNU	NC	TN
6 (60/M)	30.3*	28.1*	ACNU	PR	TP
7 (39/M)	10.0	2.5	ACNU	NC	TN

* P<0.05

受精鶏卵漿尿膜法を用いて感受性試験を行った症例のうち、臨床的に抗がん剤が用いられた症例は、表 II に示した Glioblastoma 14 例と Anaplastic astrocytoma 7 例であった。臨床効果は、厚生省脳腫瘍研究班による効果判定基準に従い、抗がん剤投与 2 ヵ月後の CT で評価可能病変が 50% 以上縮小しその状態が 4 週間以上継続したものを PR、50% 未満縮小または 25% 未満の増大があるがその状態が 4 週間以上継続したものを NC、25% 以上増大したものを PD とした。

その結果、ACNU または MCNU を使用した 21 例の臨床効果は PR が 7 例、NC が 11 例、PD が 3 例であった。

本感受性試験で「感受性あり」と判定され臨床的にも「有効」と判定された症例 (True positive) は 7 例、逆に感受性試験で「感受性なし」と判定され臨床的にも「無効」と判定された症例 (True negative) は 12 例であった。また感受性試験で「感受性有り」と判定されたが臨床的には「無効」であった症例 (False positive) は 2 例であった。以上より、受精鶏卵漿尿膜法の臨床的な感受性に対する予測率 (True positive rate) は 78%、耐性に対する予測率 (True negative rate) は 100% であった。また全体としての感受性試験の予測率は 90% と高いものであり、Fisher の直接確率検定法でも有為な臨床予測性が認められた ($p < 0.01$)。

本法は、腫瘍の生着率が高く、短時間に効果判定ができる利点がある。また腫瘍の異種移植という in vitro の試験法があるために、pro-drug の効果判定も可能であり、臨床に近いモデルとして抗がん剤の治療効果を反映する試験法であるといえる。本法を悪性脳腫瘍領域の抗がん剤感受性試験として応用する場合、人工気室の作製に手技的習熟が要求されると共に、抗がん剤の血液脳関門の浸透性の問題が解

決できない点があげられる。しかし、受精鶏卵漿尿膜法は成功率の高い信頼できる方法であり、実用的な臨床応用が可能であると考えられる。

2. コラーゲンゲルマトリクスを用いる in vitro 感受性試験 (CGM 法)

In vitro における腫瘍細胞の抗がん剤感受性が、臨床からえられたヒト腫瘍の培養によって研究できるようになってきた。しかし、単離した腫瘍細胞の単層培養法や浮遊培養法では、生体内における細胞増殖の特徴である三次元的な増殖、すなわち組織構築が維持できないために、in vitro での抗がん剤の効果を適切に予言できるとはいいがたい。また蛋白分解酵素などで処理して単離された細胞は、細胞のもつ本来の性質を保持しているとはいえない。新しい器官培養法としてのコラーゲンゲルマトリクス法は、細胞分画を必要とした従来の培養法とは異なり、細切した腫瘍塊をそのまま培養することにより腫瘍の増殖形態を in vitro に近い状態で維持できる特徴を有している。

外傷に対する血液の吸収剤として開発されたブタ皮膚由来の特殊なスポンジ状のコラーゲンゲルマトリクス (スポンゴスタン, Health Design Industries 社) を $10 \times 10 \times 5 \text{ mm}$ に切り 24 穴マイクロテストプレートに入れ、十分に培地を浸透させ、その上に約 2mm 角に細切した腫瘍組織の湿重量を測定後 (約 10mg) に静置し 3-4 日間培養を行う。その後、薬剤を臨床投与時における最大血中濃度 (PPC) の 10 倍の濃度を含む培地で置換し 4 日間培養を行う。培養終了後 2mg/ml に調整した MTT 試薬を 0.05ml 各穴に加え、同時にマトリクス内に浸潤、増殖した癌細胞の生存率も評価するために 0.5% コラゲナーゼを 0.05ml 加えて

Table III. Effect of usual anticancer drugs on clinical cancer materials using the collagen gel matrix assay

Drug	No. of effective case / No. of tested case					
	Lung	Gastrointestinal	Breast	Brain	Ovary	Genitourinary
ADM	2/8	6/24	4/11	4/8	1/5	1/18
CDDP	8/13	15/29	7/12	2/2	5/8	9/19
VP-16	1/4	3/7	1/2		1/2	1/4
5FU		1/3	0/2		1/2	
MMC	5/8	10/14	2/2			4/6
THP-ADM	3/5	4/10	3/3		2/3	9/18
VBL						2/15
VDS	2/8					
ACNU				5/10		
MCNU				5/10		

4時間反応させる。プレートを遠心後、培地を除去し、水に不溶性のMTT-formazanを0.5mlのDMSOで溶解する。組織内に生成したMTT-formazanを完全に溶かすために、プレートを暗所に一晚保存後、MTT-formazanのDMSO溶液の0.2mlを取って540mlにおける吸光度をマイクロプレートリーダーで測定する。抗腫瘍効果は、マトリクス上に移植した腫瘍10mgに対する対照群の吸光度の平均値と薬剤処理群の吸光度の平均値を求めて受精鶏卵漿尿管法と同様に腫瘍増殖阻止率を算出する。効果判定基準は10倍のPPCにおける腫瘍増殖阻止率が30%以上を示した症例を有効とする。

表Ⅲに示した肺がん、消化器がん、乳がん脳腫瘍、卵巣がん、尿路悪性腫瘍に対し常用される抗がん剤を用いてコラーゲンゲルマトリクス法による感受性試験を行った。表に示した抗がん剤の感受性は、臨床における標準療法として用いられている多剤併用化学療法の効果をよく反映していることがわかった。特に悪性脳腫瘍に対しては、ニトロソウレア系抗がん剤の感受性が高いことは、この方法が脳腫瘍に対しても応用が可能であることを示唆している。今後は簡便で、しかもin vivoの効果を再現できる試験法として有用なものと考えられる。

【まとめ】

抗がん剤感受性試験の意義としては、言うまでもなく個々のがん患者に対する適切な抗がん剤の選択である。しかし、個々の腫瘍に対して、90%以上のresponseを示す抗がん剤が存在しない現状においては、無効の抗がん剤を患者に投与しないという、無効な抗がん剤の排除という点が重要であると考えられる。最近慶応大学外科のグループが、215例の胃がん症例に対してMMC, 5FUの感受性をコラーゲンゲルマトリクス法で評価し、この2剤を投与した患者の予後を検討した。その結果、感受性試験で有効と判定された薬剤を投与された患者と、無効と判定さ

れたにもかかわらず抗がん剤を投与された患者との予後には明らかに差が見られ、しかも無効と判定されたにもかかわらず抗がん剤を投与された患者の予後は化学療法が適用されなかった症例と全く同じであったと報告している [Clin. cancer Res., 1, 1537-1543 (1995)]。今後、細菌感染症に対する抗生物質の感受性試験法のように、より簡便で臨床予言性の高い実用的な抗がん剤感受性試験法が確立されることにより、真に有効な抗がん剤が選択され、感受性試験の結果に基づいたがん化学療法は、患者の予後の改善に役立つものと確信する。

以上悪性脳腫瘍に対して応用可能な抗がん剤感受性試験法について、我々が得た知見について述べた。方法等の詳細は以下の文献を参考にされたい。

【文献】

1. Jpn. J. Cancer Res., 78, 729-736 (1987)
2. Jpn. J. Clin. Oncol., 17, 319-325 (1987)
3. ファルマシア, 23, 58-62 (1987)
4. 泌尿紀要, 34, 1873-1878 (1988)
5. 脳神経, 40, 913-917 (1988)
6. 脳神経外科, 16, 353-357 (1988)
7. 金沢大学十全医学会誌, 97, 1032-1043 (1988)
8. 金沢大学十全医学会誌, 99, 1068-1079 (1990)
9. Jpn. J. Cancer Res., 82, 1165-1170 (1991)
10. 癌と化学療法, 18, 239-243 (1991)
11. Jpn. J. Cancer Res., 82, 1165-1170 (1991)
12. 金沢大学十全医学会誌, 100, 1113-1127 (1991)
13. 癌と化学療法, 19, 743-748 (1992)
14. Ann. Cancer Res. Ther., 2, 217-222 (1993)
15. Urol. Res., 21, 83-88 (1993)

ニューロ・オンコロジーの会（第1回～第12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）
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	癌遺伝子治療の現況と今後の展望－悪性グリオーマ治療を中心に－ （国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸）
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際（日本大学医学部放射線科・田中良明）
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（鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝）

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)
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・橋 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)

次回開催予定

第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄髄外腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)

編集後記

第11回ニューロ・オンコロジーの会は神奈川県立がんセンター脳神経外科部長の久間祥多先生のお世話で無事終了し、多数のみなさまの参加で有意義な会ができました。更にご多忙のところ今回に発表されたすべての先生方から貴重な論文をお書きいただき、すばらしい論文集となりました。

今回から従来の変則的な編集から、先生方のご協力でフロッピーを提出していただき、論文集として形が整いました。この様に充実した論文内容の機関誌ができたのは、会員のみなさまのご協力と編集を協力していただいている日本化薬株式会社東京支社のみなさまのお陰です。久間先生、林先生には日頃ご苦勞をされている悪性脳腫瘍特に神経膠腫の治療に関して忌憚ない討論ができるようにプログラムを組んでいただき感謝しております。多数の学会・研究会のある中でも、自由に討論できる会として定着してきたのではないかと思います。今回も特別講演を橘敏明先生に「統計的検定」に関して、田中基裕先生には「抗癌剤の感受性試験」に関して御講演をしていただき、日頃聞けない内容で大変参考になりました。今後も東京地方の脳腫瘍の臨床の様々な日常の問題点を気軽に討論できる会としてますます発展させたいと思いますので、いろいろの企画をみなさまからご提案していただき、充実した会として進めていただきたくご協力お願い申し上げます。第12回は昭和大学医学部脳神経外科のみなさまにご協力をいただき、松本清教授に世話人をお願いいたしました。先生は高齢者の脳腫瘍について討論する場をおつくりになられました。また、先日ドイツのWurzburgで第2回European Neurooncology symposiumがありましたが、ECの利点を大いに利用し、多数の相互研究協力がなされ、その進歩はめざましいものでした。我々もこの会を通して、貴重な症例に関する治療及び研究協力体制ができることを望みます。

今後もみなさまのご協力をお願いします。

1996年10月31日

発行人：編集幹事 久保長生

住所：〒162 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

ニューロ・オンコロジーの会事務局

Tel:03-3353-8111, Fax:03-5269-7043

E-mail:okubo@nij.twmc.ac.jp