

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1997. vol 7. No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジィ

1997.vol 7. No 1

主題

“Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応と
timingについて”

“Low grade gliomaの興味ある症例”

【目次】

はじめに 世話人 慶應義塾大学 大谷光弘 1

I. 総説

T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 2
Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health 河上 裕

II. Low grade gliomaの興味ある症例

右前頭葉脳表のlarge astrocytomaの一例 7
群馬大学 齋藤 太ほか

Giant cell glioblastomaとして経過を追ったbenign astrocytomaの一例 9
自治医科大学 栗田英治ほか

大脳膠腫症で再発したアストロサイトーマの1症例 12
岩手医科大学 別府高明ほか

固定化神経膠芽腫細胞を用いた自家Cytotoxic T Lymphocyteの誘導に関する研究 16
茨城西南医療センター病院 鶴嶋英夫ほか

Low Grade Astrocytomaの経時的組織変化 20
千葉県がんセンター 大里克信ほか

Low grade astrocytoma再発像の臨床病理学的検討 22
東京女子医科大学 田鹿安彦ほか

Low Grade Astrocytomaに対するInterferon-β単独療法 25
日本大学 渡辺学郎ほか

III. Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて

Low grade glioma 20例の臨床的検討 27
豊橋市民病院 加納道久ほか

成人テント上WHO grade II astrocytoma 28例の臨床的検討 31
岐阜大学 篠田 淳ほか

当科におけるLow grade glioma治療の現状—特に腫瘍のlocation (eloquence) に注目して 36
東京医科大学 秋元治朗ほか

Low grade astrocytomaの治療経過と予後 41
日本大学 田副 誠ほか

大脳半球発生Low grade gliomaの治療成績と治療における問題点 45
東邦大学 大塚隆嗣ほか

当院におけるLow Grade Astrocytomaの治療成績 49
昭和大学 泉山 仁ほか

Low grade astrocytoma(non pilocytic)の治療方針 51
群馬大学 田村 勝ほか

Low-grade Gliomaに対するAdjuvant Therapyの検討 53
神奈川県立がんセンター 西村 敏ほか

Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの検討	56
横浜市立大学 鈴木範行ほか	
良性グリオーマに対するAdjuvant Therapyの適応	59
筑波大学 坪井康次ほか	
Low grade gliomaの治療方針について	61
日本医科大学 高橋 弘ほか	

はじめに

この度、第13回ニューロ・オンコロジーの会の世話人をさせていただきました。

今回は『low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtiming』をテーマ演題とし11題、一般演題として『low grade gliomaの興味ある症例』と病理学的検討を含め7題の計18題の口演発表をいただきました。なお、特別講演としてSurgery Branch, National Cancer Institute, NIHの河上裕先生に「T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用」と題して、免疫遺伝子治療の最近の研究の成果と今後の方向についてご講演いただき、脳腫瘍研究にも大変示唆に富んだ内容で、活発なdiscussionも行われ、大変勉強になり感謝しております。

low gradeでもほとんどが悪性化再発するところから、malignant gliomaの初期像として捉え、早期にadjuvant therapyをすべきであるとする意見があります。一方、長期生存例における放射線障害、悪性化再発時の追加照射の制限、放射線照射による悪性化誘発などの問題もあります。近年MRIの導入により、low grade gliomaの早期発見、治療する機会が増加、また詳細な経過観察も可能になって、low grade gliomaに対する早期adjuvant therapyの意義はcontrovertialと考えられます。ご承知のように全国脳腫瘍統計ではastrocytomaに対する放射線治療の効果は、5年生存率では有意差は認められず、最も予後と相関しているのは摘出度であります。そこで、各施設ではどのような方針でadjuvant therapyをされているか、治療成績、反省点などを報告していただき、今後の適応、timingを考えてみたいと思いテーマといたしました。

今回の発表から結論を出すことは困難であります。わたしなりに問題点を考えてみますと、各施設で症例数に限りがあり、一定の治療方針をとることは難しく、どうしてもbiasがかかったデータにならざるを得ず、randomized studyが困難なこと、10年以上の長期的なfollow upが必要なこと、low grade glioma (nonpilocytic)と診断されてもbiological behaviorが異なる様々なsubtypeがあり、一括して検討することは不適當なこと、(たとえばoligo.の成分があるものなど)、low grade gliomaの自然経過、とくに悪性化の機序など不明な点が多いことなどであります。現時点では可及的摘出術に加えて、CT、MRI所見、病理診断、MIB-1、年齢などを考慮して、治療方針を決めている施設が多いようですが、今後low grade gliomaのadjuvant therapyの適応とtimingをより明らかにするためにはbiological behaviorの解明とrandomized studyが必要と考えられます。

なお、コメンテーターとして山形県立中央病院脳神経外科武田憲夫先生をお願いし、low grade gliomaのadjuvant therapyについて、豊富なご経験から詳細に解説していただきました。感謝申し上げます。

最後に運営にご協力いただきました諸先生、ご参加いただいた78名の各先生、関係各位の皆様には感謝いたします。本会のますますの発展をお祈りいたします。

平成9年4月

第13回世話人

慶應義塾大学 脳神経外科

大谷光弘

T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と 免疫遺伝子治療への臨床応用

Identification of human melanoma antigens recognized by T cells
and development of immuno-gene therapy

Surgery Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health

河上 裕 Yutaka Kawakami

【はじめに】

多くの動物の腫瘍モデルではT細胞が腫瘍拒絶に重要な役割を果たしていることがわかっているが、ヒトで自己癌に対するT細胞応答が存在し治療に適用可能かどうかは今だ不明である。しかし多くのメラノーマ患者では腫瘍反応性T細胞が検出され、最近そのT細胞による癌細胞認識機構が分子レベルで解明されてきた。本稿では米国立癌研究所外科で単離同定されたヒトメラノーマ抗原の免疫学的特性と癌の免疫遺伝子治療への臨床応用を紹介したい。

【T細胞によるヒトメラノーマ細胞の認識】

腫瘍浸潤Tリンパ球 (TIL) をin vitroでIL2とともに培養することによりメラノーマ反応性CD8+細胞障害性T細胞 (CTL) を誘導することができる。このCTLはin vitroでは腫瘍細胞上のHLA-A,-B,-C等のクラスI主要組織適合性抗原 (MHC) によって提示されるペプチドを認識する。NCI外科で樹立されたメラノーマ反応性CTLの多くは、自己腫瘍細胞だけでなく同じ抗原提示HLAを発現する非自己腫瘍あるいは正常メラノサイトをも認識するので、メラノサイト特異的蛋白由来のアミノ酸変異のない正常自己ペプチドを認識していると考えられた^{1,2)}。また自己腫瘍細胞のみを認識し自己腫瘍に特異的なペプチドを認識していると考えられるCTLも検出された。

このようにIL2で培養されたTILをメラノーマ患者に戻す養子免疫細胞移入療法がNCI外科で施行された30-40%の患者に腫瘍縮小が認められた³⁾。この臨床試験では静注されたT細胞が腫瘍中に集積すること、培養されたT細胞が腫瘍を認識することが腫瘍退縮のために重要であることが判明した。治療後退縮しつつある腫瘍を経時的に生検して調べるとT細胞

の多量な浸潤が認められ、ヒトメラノーマ拒絶にT細胞が重要な役割を果たすことが示唆された。

【T細胞により認識されるメラノーマ抗原の単離同定法】

NCI外科では養子免疫細胞移入療法で腫瘍を退縮させたTILで認識されるメラノーマ抗原を同定するために各種方法を試みた。特にcDNA発現クローニング法を用いることにより今までに多くの抗原の単離に成功した⁴⁻⁶⁾。これはメラノーマ細胞からcDNAライブラリーを作製し、抗原提示HLAを発現するがメラノーマ抗原を発現しない細胞に導入発現させ、メラノーマ反応性T細胞を加え、その認識をサイトカイン分泌を測ることにより調べまず抗原をコードする遺伝子を単離する。現在ではCOS細胞にcDNAライブラリーとHLAのcDNAを同時に導入し一過性に発現させTILでスクリーニングする簡便な方法が開発されている。遺伝子を単離した後に、各種方法を用いて8-10のアミノ酸からなるT細胞エピトープを同定する^{7,8)}。

【T細胞で認識されるヒトメラノーマ抗原】

NCI外科ではTILをスクリーニングに用いて今までに MART-1, gp100, tyrosinase, TRP1, TRP2, p15, β -catenin の7つの抗原および各種HLAに提示されるエピトープを同定した⁴⁾。他の研究室でもいくつかの同じ抗原、また別のメラノーマ抗原として MAGE-1, -3, BAGE, GAGE, GnT-V, MUM-1, CDK4等が単離されている。これらは表1のように1) NCI外科で樹立されたTILの多くが認識すると予想されたメラノサイト/メラノーマに特異的に発現されるメラノソーム蛋白群、2) 精巣に発現されるがメ

表 1. 今までに同定されたT細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原

メラノーマ	抗原提示MHC	エピトープ	
1. メラノソーム蛋白			
gp100	HLA-A2	KTWGGYWQV	
	HLA-A2	AMLGTHTMEV	
	HLA-A2	MLGTHTMEV	
	HLA-A2	ITDQVPFSV	
	HLA-A2	YLEPGPVTA	
	HLA-A2	LLDGTATLRL	
	HLA-A2	VLRYGGSFSV	
	HLA-A2	SLADTNSLAV	
	HLA-A2	RLMKQDFSV	
	HLA-A2	RLPRIFCSC	
	HLA-A3	ALLAVGATK	
	HLA-A24	VYFFLPDHL*	
	MART-1/Melan-A	HLA-A2	AAGIGILTV
		HLA-A2	ILTVILGVL
TRP1 (gp75)	HLA-A31	MSLQRQFLR	
TRP2	HLA-A31	LLPGGRPYR	
tyrosinase	HLA-A33	LLPGGRPYR	
	HLA-A1	DAEKCDICTDEY	
	HLA-A2	MLLAVCYLL	
	HLA-A2	YMNGTMSQV	
	HLA-B44	SEIWRDIDF	
	HLA-A24	AFLPWHLRF	
HLA-DR4	QNILLSNAPLGPQFP		
HLA-DR4	SYLQDSDPDSFQD		
2. 各種癌細胞および精巣に発現される蛋白			
MAGE-1	HLA-A1	EADPTGHSY	
MAGE-3	HLA-Cw16	SAYGEPKRL	
	HLA-A1	EVDPIGHLY	
	HLA-A2	FLWGPRLV	
BAGE GAGE-1,2	HLA-B44	MEVDPIGHLY	
	HLA-Cw16	AARAVFLAL	
	HLA-Cw6	YRPRRRY	
3. 腫瘍特異的変異ペプチド			
β -catenin	HLA-A24	SYLDSGIHE	
MUM-1	HLA-B44	EELKIVVLF*	
CDK4	HLA-A2	ACDPHSGHFV	
4. その他			
a. GnT-V	HLA-A2	VLPDVFIRC*	
b. p15	HLA-A24	AYGLDFYIL	
c. PRAME	HLA-A24	LYVDSLFFL	

アンダーライン 突然変異、*イントロンにコードされるペプチド

メラノーマおよびその他の腫瘍にも発現される MAGE蛋白群、3) 腫瘍に生じた突然変異により新しく形成された腫瘍特異的ペプチド、4) その他に分類することができる。

1) メラノソーム蛋白エピトープ

今までに同定されたほとんどのメラノーマエピトープはアミノ酸変異のない正常ペプチドである。特にHLA-A2結合性ペプチドの免疫学的特性が比較的良好に解析されている⁸⁾。HLA-A2.1に高親和性で結合するペプチドは主要アンカー部位である9-10アミノ酸ペプチドの2番目にメチオニン、ロイシン、C-末端(9,10番)にバリン、ロイシンを含むものが多い(HLA-A2.1結合モチーフ)。実際今までに同定

された外来抗原であるウイルスエピトープの多くはこのようなアミノ酸をアンカー部位にもち、HLA-A2結合高親和性である。ところが HLA-A2結合性メラノーマエピトープには2番目にアラニン、スレオニン、9番目にアラニンを含むペプチドが認められ、またHLA-A2結合能が比較的低いペプチド(中親和性)が多い。これはメラノーマエピトープはMHC結合能が低いか、抗原プロセッシングの効率が悪いために細胞表面上に低密度でしか提示されていないsubdominantあるいはcryptic self determinantsである可能性を示唆している⁹⁻¹¹⁾。そのため通常これらの正常自己ペプチドを認識するT細胞には十分な免疫寛容が誘導されておらず体内に残存する。

しかし担癌状態では腫瘍部位での組織破壊や炎症にともなう各種サイトカイン分泌、および腫瘍細胞の抗原プロセッシングの変化や抗原の高発現にともなう cryptic selfdeterminantsに対するT細胞応答が惹起され、in vitroでIL2とともに培養することにより、腫瘍反応性T細胞が誘導されると考えられる。これらの正常ペプチドはメラノサイト表面にも低密度ながら発現している可能性が高く、実際IL2およびTIL療法では腫瘍退縮と皮膚の白斑出現に強い相関が認められており、自己反応性T細胞が腫瘍退縮を起こしていることが示唆される¹²⁾。

2) MAGE蛋白群エピトープ

MAGE蛋白群のエピトープもアミノ酸変異のない自己ペプチドであるが、MAGE蛋白の発現は正常組織ではMHCを発現しない精巣細胞に限られているので腫瘍特異的抗原となる。またメラノーマ以外の癌にも発現されるので多くの癌の免疫療法に使える可能性がある^{13,14)}。

3) 腫瘍特異的アミノ酸変異を含むメラノーマエピトープ

今までに3つの腫瘍特異的変異ペプチドがメラノーマエピトープとして同定されている。これらの蛋白でみられたC→T変異はメラノーマの誘発因子である日光(紫外線)によって誘導される。 β -cateninおよびCDK4ではアミノ酸変異のためペプチドのHLA結合親和性が増加し、T細胞に認識されている^{15,16)}。 β -cateninは癌抑制遺伝子APCやE-cadherinに結合することが知られているが、突然変異等による高発現が26例中7例のメラノーマ細胞に認められ、メラノーマの発癌に関係することが示唆された¹⁷⁾。またCDK4は突然変異のためにp16に結合しなくなることが示されており、これらのT細胞抗原として同定された変異蛋白はメラノーマの癌原

性に直接関与している可能性がある。またこれらの変異は癌細胞の存続に重要であり簡単に抗原が消失してしまわないために腫瘍抗原として後に検出された可能性がある。腫瘍特異的ペプチドは変異が比較的共通なものでないと一般的な治療には使えないが、ペプチドを同定せずに免疫する方法を用いるか、将来腫瘍エピトープを短時間で同定できる方法が開発されれば治療に使用可能となる。

4) その他のメラノーマエピトープ

その他メラノーマ抗原として GnT-V (N-acetylglucosaminyltransferase-V), p15, PRAME等が同定されている。GnT-Vでは約50%のメラノーマでイントロン中のシークエンスがプロモーターとして働き癌細胞特異的に発現されるため腫瘍特異的共通抗原になると報告されている¹⁸⁾。PRAMEはメラノーマに高率に発現されるが、他の癌にも発現が認められる¹⁹⁾。しかしMAGE関連抗原とは異なり白血病細胞等の血液系悪性腫瘍にも発現している。

【同定されたメラノーマ抗原を用いた免疫遺伝子治療の開発】

受動免疫療法として同定された抗原ペプチドで患者末梢血リンパ球をin vitroで繰り返し刺激することによりメラノーマ反応性T細胞を効率よく増殖させ養子免疫細胞移入療法に使用することが計画されている。実験室レベルではペプチドを用いると通常のIL2を用いてTILから誘導するT細胞よりも50倍も強力な腫瘍反応性T細胞を末梢血から誘導できる²⁰⁾。

能動免疫療法としては表2のように各種免疫原の使用が考えられている。メラノソーム蛋白のエピトープは細胞表面上でのHLAによる発現密度が低い subdominant /cryptic self determinantsの可能性がある これら正常ペプチドに対するT細胞応答を強く誘導するためにはエピトープを樹状細胞等の専門的抗原提示細胞 (APC) 上になるべく高密度で発現させる必要があり、免疫法として腫瘍抗原遺伝子を組み込んだリコンビナントウイルスを用いる蛋白高発現システムの使用、純粋な腫瘍抗原ペプチドを多量に細胞外から与え細胞上のMHCに多量に提示させる方法が考えられる。またIL2, IL12, GM-CSF, IFN等のサイトカインの併用は免疫誘導を増強するだけでなく、腫瘍細胞のMHCや抗原の発現増強を介してエフェクター段階で腫瘍細胞認識効率を増強させ治療効果をあげる可能性がある。NCI外科では表3のようなMART-1とgp100を用いた各種免疫法による第1相臨床試験を開始している。

ウイルスベクターは感染による副作用の可能性、ウイルスに対する免疫応答が起こるため繰り返し使用できない等の欠点がある。NCI外科ではMART-1とgp100を組み込んだアデノウイルス、ワクチニアウイルス、フォウルボックスウイルスを作製し臨床試験を開始している²¹⁾。プラスミドDNA自体による免疫は安全で反復使用可能であるが、免疫効率は高くない点が問題である。ペプチドによる免疫ではMART-1, gp100, tyrosinaseのペプチドをアジュバントやGM-CSFとともに用いる臨床試験がNCI外

表2. 同定されたメラノーマ抗原を用いた免疫遺伝子治療

受動免疫

1. 抗原ペプチドを用いてin vitroで誘導した腫瘍反応性T細胞の投与

能動免疫

1. 抗原蛋白、ペプチド投与 (MHC高親和性ペプチド、アジュバンド、リポソーム、リポ蛋白、熱ショック蛋白)
2. 専門的抗原提示細胞 (樹状細胞) の投与 (ペプチドパルス、抗原遺伝子導入)
3. 腫瘍抗原遺伝子DNA (筋注、gene gun)
4. 腫瘍抗原遺伝子を組み込んだリコンビナントウイルス (Adenovirus, Fowlpoxvirus, Vaccinia virus)
5. 腫瘍抗原遺伝子を組み込んだリコンビナント細菌 (BCG, Listeria, Salmonella)
6. サイトカイン併用による免疫増強、癌細胞認識増強 (IL2, IL12, GM-CSF, IFN γ)

能動免疫と受動免疫の併用

1. 能動免疫をした患者から in vitroで 誘導した腫瘍反応性T細胞の投与

科とドイツで開始されており、一部の患者に腫瘍縮小が認められている^{22, 23)}。正常自己ペプチドに対する免疫誘導においては、体内のメラノサイトやメラノーマ細胞が活性化T細胞に免疫寛容を誘導する可能性があり、免疫は腫瘍が消失するまで継続する必要がある²⁴⁾。

MHC結合能と免疫原性は相関するのでMART-1やgp100ペプチドのようにMHC結合能が低いと免疫効率が悪いことが予想されるが、NCI外科ではメラノーマエピトープのMHC結合アンカー部位のアミノ酸をメチオニンやバリン等のHLA-A2高親和性ペプチドを形成しやすいアミノ酸に変えることにより、元のエピトープよりもHLA-A2親和性が高く、免疫原性が強く、しかも元のエピトープを認識できる、すなわち腫瘍反応性T細胞を誘導できるペプチドの作製に成功しており、第1相臨床試験ではより効果的な免疫応答を得ている²⁵⁾。

メラノソーム蛋白由来正常自己ペプチドで免疫した場合、Vogt-小柳-原田病のようなメラノサイトに対する自己免疫疾患を起こし網膜、ぶどう膜、内耳、脈絡叢等を障害する可能性もあるが、NCI外科のTIL療法では軽度の皮膚白斑症程度の副作用だけしか認めておらずに腫瘍退縮をきたしている。

【おわりに】

自己T細胞で認識されるヒトメラノーマ抗原の同定はヒトにおいて自己癌に対するT細胞応答の分子レベルでの実体を解明しただけでなく、メラノーマ

に対する新しい免疫遺伝子治療の開発を可能とした。現在欧米では同定されたメラノーマ抗原を用いた各種免疫遺伝子治療の第一相臨床試験が開始されている。今後その結果をもとに治療が改良され、他の治療に抵抗性のメラノーマにおいて一つの標準的治療として確立されていくことを期待したい。

【文献】

- 1) Kawakami Y, Zakut R, Topalian SL, Stotter H and Rosenberg SA: Shared human melanoma antigens. Recognition by tumor infiltrating lymphocytes in HLA-A2.1 transfected melanomas. J Immunol 148: 638-643, 1992
- 2) Anichini A, Maccalli C, Mortarini R, Salvi S, Maz zocchi A, Squarcina P, Herlyn M and Parmiani G: Melanoma cells and normal melanocytes share anti-gens recognized by HLA-A2 restricted cytotoxic T cell clones from melanoma patients. J Exp Med177: 989-998,1993
- 3) Rosenberg SA, Yannelli JR, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, Seipp CA, Einhorn JH and White DE: Treatment of patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin 2. J Natl Cancer Inst 86: 1159-1166, 1995
- 4) Kawakami Y, Robbins PF, Wang RF and Rosenberg SA . 1996. Identification of melanoma antigens recognized by T lymphocytes and their use in the immunotherapy of cancer. In Principle and practice of oncology, update. VT. Devita, S. Hellman, and SA.

表3. NCI 外科で施行されている 同定されたメラノーマ抗原も用いた免疫療法の第一相臨床試験

MART-1(27-35)ペプチド + フロインドアジュバンド (+IL2)
gp100ペプチド(154-162, 209-217, 280-288) + フロインドアジュバンド
MHC高親和性gp100ペプチド(209-2M)+フロインドアジュバンド(+IL2, IL12, GM-CSF)
MHC高親和性gp100ペプチドS(280-9V)+フロインドアジュバンド
MART-1組換えアデノウイルス (+IL2)
gp100組換えアデノウイルス (+IL2)
MART-1組換えフォウルボックスウイルス (+IL2)
gp100組換えフォウルボックスウイルス (+IL2)
MART-1組換えワクチニアウイルス (+IL2)
gp100組換えワクチニアウイルス (+IL2)
MART-1およびgp100ペプチドパルス自己樹状細胞
gp100ペプチドで invitroで 末梢血リンパ球から誘導した腫瘍反応性T細胞の養子免疫移入療法

- Rosenberg, editors. Lippincott-Raven, Philadelphia. p1-20.
- 5) Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, Robbins PF, Sakaguchi K, Appella E, Yannelli JR, Adema GJ, Miki T and Rosenberg SA: Identification of a Human Melanoma Antigen Recognized by Tumor Infiltrating Lymphocytes Associated with in vivo Tumor Rejection. Proc Natl Acad Sci USA 91:6458-6462,1994
 - 6) Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, Robbins PF, Rivoltini L, Topalian SL, Miki T and Rosenberg SA: Cloning of the Gene Coding for a Shared Human Melanoma Antigen Recognized by Autologous T cells Infiltrating into Tumor. Proc Natl Acad Sci USA 91:3515-3519,1994
 - 7) Kawakami Y, Eliyahu S, Sakaguchi K, Robbins PF, Rivoltini L, Yannelli JB, Appella E and Rosenberg SA: Identification of the immunodominant peptides of the MART-1 human melanoma antigen recognized by the majority of HLA-A2 restricted tumor infiltrating lymphocytes. J Exp Med 180:347-352,1994
 - 8) Kawakami Y, Eliyahu S, Jennings C, Sakaguchi K, Kang X-Q, Southwood S, Robbins PF, Sette A, Appella E and Rosenberg SA: Recognition of multiple epitopes in the human melanoma antigen gp100 associated with in vivo tumor regression. J Immunol 154: 3961-3968, 1995
 - 9) Kawakami Y and Rosenberg S: T-cell recognition of self peptides as tumor rejection antigens. Immunol Res 15:179-190,1996.
 - 10) Kawakami Y and Rosenberg S: Immunobiology of human melanoma antigens MART-1 and gp100 and their use for immuno-gene therapy. Intern Rev Immunol 14: 173-192, 1995
 - 11) Nanda NK and Sercarz EE: Induction of anti-self-immunity to cure cancer. Cell 82:13-17,1995
 - 12) Rosenberg SA and White DE: Vitiligo in patients with melanoma: Normal tissue antigens can be target for cancer immunotherapy. J Immunother 19:81-84, 1996
 - 13) Van Pel A, van der Bruggen P, Coulie PG, Brichard VG, Lethé B, van der Eynde B, Uyttenhove C, Renauld J-C and Boon B: Genes coding for tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes. Immunological Reviews 145: 229-250, 1995
 - 14) Boon T and Van der Bruggen P: Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. J Exp Med 183: 725-729, 1996
 - 15) Robbins PF, El-Gamil M, Li YF, Kawakami Y, Loftus D, Appella E and Rosenberg SA: A mutated β -catenin gene encodes a melanoma-specific antigen recognized by tumor infiltrating lymphocytes. J Exp Med 183: 1185-1192,1996
 - 16) Wolfel T, Hauer M, Schneider J, Serrano M, Wolfel C, Klehmann-Hieb E, De Plaen E, Hankeln T, Meyer Zum Buschenfelde K, Handberg D: A p16INK4a-insensitive CDK4 mutant targeted by cytolytic T lymphocytes in a human melanoma. Science 269: 1281-1284,1995
 - 17) Rubinfeld B, Robbins P, El-Gamil M, Albert I, Prfiri E and Polakis P: Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. Science 275: 1790-1792,1997
 - 18) Guilloux Y, Lucas S, Brichard VG, Van Pel A, Viret C, De Plaen E, Brasseur F, Lethé B, Jotereau F, Boon T: A peptide recognized by human cytolytic T lymphocytes on HLA-A2 melanoma is encoded by an intron sequence of the N-acetylglucosaminyltransferase V gene. J Exp Med 183: 1173-1183, 1996
 - 19) Ikeda H, Lethé B, Lehmann F, Van Baren N, Chambost H, Vitale M, Moretta A, Boon T and Coulie PG: Characterization of an antigen that is recognized on a melanoma showing partial HLA loss by CTL expressing an NK inhibitory receptor. Immunity 6:199-208, 1997
 - 20) Rivoltini L, Kawakami Y, Sakaguchi K, Southwood S, Sette A, Robbins PF, Marincola FM, Salgaller ML, Yannelli JR, Appella E and Rosenberg SA: Induction of tumor-reactive CTL from peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes of melanoma patients by in vitro stimulation with an immunodominant peptide of the human melanoma antigen MART-1. J Immunol 154: 2257-2265, 1995
 - 21) Zhai Y, Kawakami Y, Yang JC, Spiess P, Wadsworth SC, Cardoza LM, Couture LA, Smith AE and Rosenberg SA: Antigen-specific tumor vaccines: Development and characterization of recombinant adenoviruses encoding MART-1 or gp100 for cancer therapy. J Immunol 156: 700-710, 1996
 - 22) Jager E, Ringhoffer M, Karbach J, Arand M, Oesch F and Knuth A: Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8+ cytotoxic-T-cell responses: Evidence for immunoselection of antigen-loss variants in vivo. Int J Cancer 66:470-476,1996
 - 23) Cormier JN, Salgaller ML, Prevette T, Barracchini KC, Rivoltini L, Restifo NP, Rosenberg SA, and Marincola FM: Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide from MART-1/Melan A. Cancer J Sci Am 3:37-44,1997
 - 24) Matzinger P: Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol 12: 991-1045, 1994
 - 25) Parkhurst MR, Salgaller M, Southwood S, Robbins P, Sette A, Rosenberg SA and Kawakami Y: Improved induction of melanoma reactive CTL with peptides from the melanoma antigen gp100 modified at HLA-A0201 binding residues. J Immunol 157: 2539-2548,1996

右前頭葉脳表のlarge astrocytomaの一例

A case of large astrocytoma in the right frontal cortex

群馬大学脳神経外科

齋藤 太、藤巻広也、坐間 朗、田村 勝

【はじめに】

組織像が比較的良性にも関わらず、画像上浸潤・播種を認めるが、照射および化学療法で長期間にわたりADLが良好に保たれている右前頭葉脳表の large astrocytoma (grade II) の1例について報告する。

【症例】

症例は、26歳男性。現病歴は、'88年上下肢の痙攣を認めたが放置。'94.2月頭痛出現し、9月うっ血乳頭を指摘された。9月10日近医にてMRI上右前頭葉腫瘍を指摘され当科入院。既往歴は特記すべき事項なく、家族歴で父癲癇。神経学的には両側のうっ血乳頭を認めるのみであった。

CT上右前頭部で骨に接し7×7cmのlow density areaを認め、造影にてmixed densityで不均一にenhanceされた。MRIでは、右前頭葉脳表でT1WI iso-low intensity, T2WI high intensityでGdで不均一に造影される7×7cmのmassを認め、corpus callosumを介して左側側脳室前角周囲に浸潤像を認めた (Fig.1& 2)。脳血管撮影上、外頸動脈系からのfeeding arteryは認められず、right MCA, ACAよりtumor stainが認められ、10月3日腫瘍摘出術が施行された。

術中所見で、腫瘍は巨大な塊としてmiddle-inferior frontal gyrusに主座を置き、硬膜との癒着はなく、くも膜に覆われて骨窓より膨隆してきた。前上方にdraining vein、前方に石灰化があり、骨窓後方1cmに正常脳を認めた。周囲脳と分け、腫瘍をほぼ一塊として摘出すると、tumor bedの上昇、更に後方より正常cortexの前方移動が見られた。腫瘍周辺は内側にてedematousな部が多く境界不明瞭であったが迅速診断の結果 gliomaのため更なる摘出は行わなかった。摘出標本は、大きさ12×10×3cm、150g灰白色elastic softであった。

Fig 1

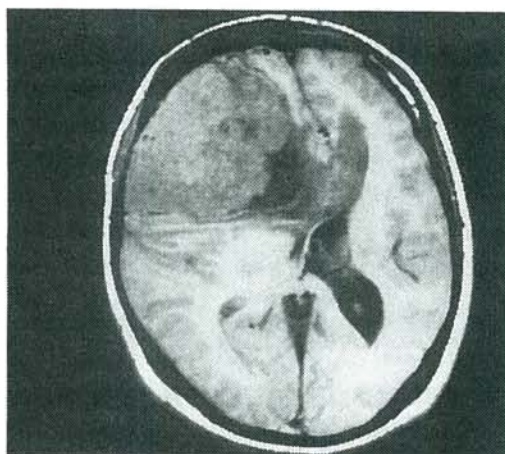
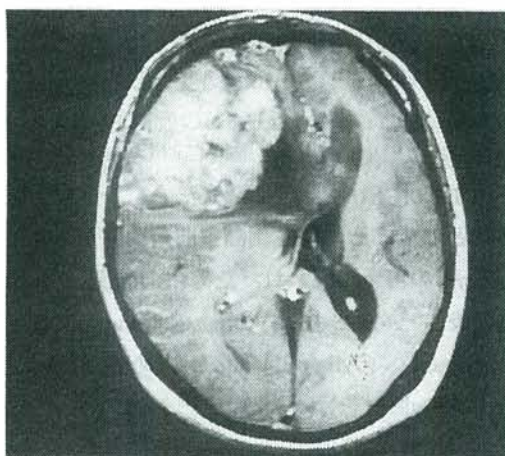


Fig 2



光顕所見は、類円形の核と好酸性の比較的豊富な細胞質をもったやや大型な細胞が密に増殖しており、細胞から好酸性の太く短い突起が伸びていた。また一部で血管の周囲に配列する傾向がみられた (Fig.3)。核の大小不同、軽度の多形性が見られ、分裂像も散見された。細胞間にはmicrocystic changeが顕著であった (Fig.4)。

Fig 3

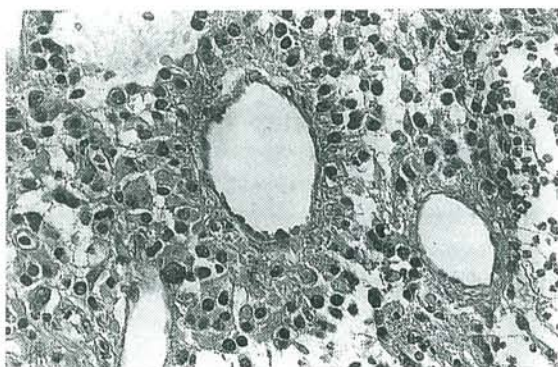
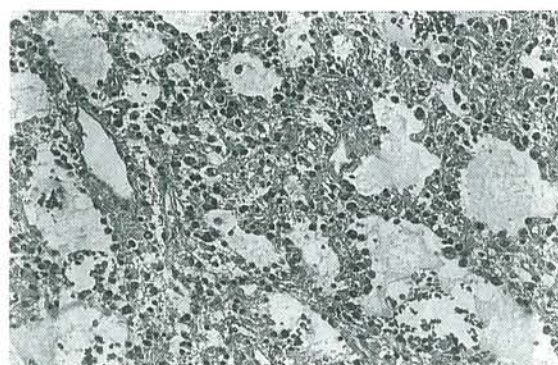


Fig 4



免疫組織化学的所見は、腫瘍細胞はGFAPとvimentinが陽性、S-100とLeu-7が弱陽性、neurofilamentとsynaptophysinが陰性であった。MIB-1 staining index (S.I.)は2.7%でastrocytoma Gr. IIとの診断であった。

術後、'94.10.19-11.24残存腫瘍に対し50Gyの局所照射とCDDP,MCNUによる化学療法を3コース行い経過観察とした。その後左側脳室前角周囲からcorpus callosum部の再発が疑われたためCBDCAによる化学療法の後、'96.9.25-12.11 corpus callosumに50Gy,更にleft trigonへのdisseminationを認めたため、left trigonに50Gy照射を行った。

'97.1.21より第四脳室のdisseminationに対し50Gy照射を追加した。現在外来通院にて、Etoposide (25)連日内服継続中である。Performance statusは、Karnofsky scale 80%、根気が続かないが、一般生活に不自由はしない。

【考察】

本例は組織学的には low grade astrocytoma (grade II) に相当する腫瘍¹⁾で、MIB-1 S.I.は2.7%であっ

た。しかしながら脳表に主座を有する大きな腫瘍で、脳梁を介して対側の側脳室前角周囲へ腫瘍浸潤が認められた点など臨床的には必ずしもlow gradeとは言えない。

Low grade astrocytomaの髄液を介しての播種性転移はこれまで小児例での報告^{2,3)}はあるが、成人例での報告は知られていない。本例では当初より側脳室周囲に腫瘍浸潤がみられ、脳室髄液を介して側脳室三角部、第四脳室に転移を生じたと思われる。転移巣も放射線療法や etoposideの内服で縮小傾向がみられ、ADL80%で良好な経過を辿っている。

初発時より3年以上の経過で組織学的は low grade astrocytomaにもかかわらず、画像上進行性に浸潤・播種を呈したが、照射および化学療法で長期間にわたりADLが良好に保たれている症例を報告した。今後のfollow upが必要と思われる。

【まとめ】

- 1) 右前頭葉脳表の large astrocytoma (grade II) の1例について報告した。
- 2) 組織学的には、microcystic changeが目立ち、繊細な繊維性突起が乏しく、免疫染色からもfibrillary astrocytomaとは異なる性格が示唆された。
- 3) 組織像が比較的良性にも関わらず、画像上進行性にinvasionおよびdisseminationを認めるが、照射および化学療法で長期間にわたりADLが良好に保たれている。

【参考文献】

- 1) 石田陽一、田村 勝、中里洋一：脳腫瘍の組織診断アトラス (18) Astrocytoma. 脳外19 (11)、1991
- 2) Gajjar A, Bhargava R, Jenkins JJ et al. : Low-grade astrocytoma with neuroaxis dissemination at diagnosis. J Neurosurg 83: 67-71, 1995
- 3) Pollack IF, Hurtt M, Pang D, Albrigh AL: Dissemination of low grade intracranial astrocytomas in children. Cancer 1994 ;73: 2869-2878

Giant cell glioblastomaとして経過を追った benign astrocytomaの一例

A case of benign astrocytoma followed as giant cell glioblastoma

自治医科大学脳神経外科

栗田英治, 黒川徳一, 橋本雅章, 小黒恵司,
森 茂夫, 篠田宗次, 増沢紀男

【はじめに】

発病当初, 摘出標本よりgiant cell glioblastomaと診断して加療, 経過を追ひ, 最終的に高度な脂肪または空胞変性を伴ったastrocytomaと考えられた1例を経験した. 今後の教訓としても貴重な経験をしたので報告する.

【症例】

症例: 20歳 男性

現病歴: 1989年10月頃から後頭部の頭痛が出現し, 11月にCT上脳腫瘍を指摘され当科に入院した.

入院時所見: 意識は清明であり, 左のうっ血乳頭以外には明らかな神経学的異常は認めなかった.

神経放射線学的所見: 頭部単純CTでは, 左前頭葉深部に境界が比較的明瞭な囊胞を伴う腫瘍を認め, 造影CTで実質部分に著明な造影効果を認めた (Fig.1). 左総頸動脈撮影では著明な腫瘍陰影が認められた.

第1回目手術所見: glioma系の腫瘍を考え, 同年11月20日, 左前頭開頭腫瘍摘出術を施行した. 脳表から

2cmの所で境界が比較的明瞭な囊胞壁が認められ, これを開放し, やや暗赤色で易出血性の腫瘍を部分切除した.

第1回目病理組織学的所見: 光顕による組織学的検討では, H-E染色で, 大小不同の類円形巨細胞が密集しており, また, 小型の紡錘形細胞も混在して認められた (Fig.2a). 巨細胞は多核であったり核が偏在しているものが多かったが, 核の異型性は比較的少なかった. 胞体は淡好酸性で均一であり, 空胞形成により泡沫状を呈していた. necrosisは認められなかったが, mitosisは散見された (Fig.2b).

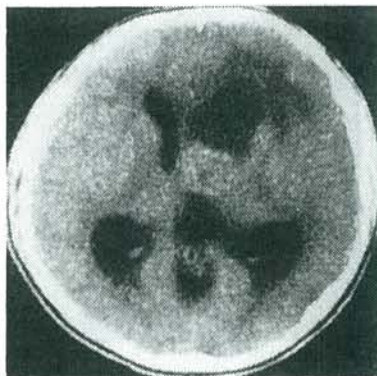
GFAP免疫染色では紡錘型細胞は強陽性であるが, 巨細胞は弱陽性であった. また, 鍍銀染色では陰性であった.

以上の所見から当初われわれはgiant cell glioblastomaと診断した. 電子顕微鏡所見では, 腫瘍細胞間隙は狭く密に増殖し, 間質に膠原繊維は認められなかった. 巨細胞の核は類円形からindentationを伴うものまで混在しており, 細胞質内にはしばしばglial

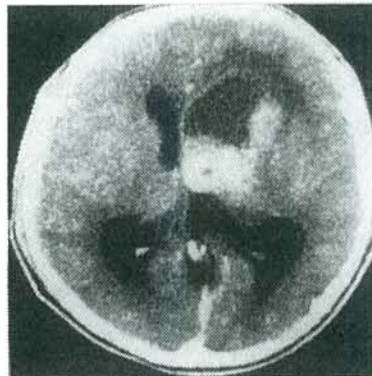
Fig. 1

Neuroradiological findings

Plain CT
(11/13/89)



enhanced CT
(11/15/89)



JMS Surgical Neurology

fibrilが認められ、空胞状を呈し、ミトコンドリアの集積、粗面小胞体の発達による cisternaeの形成も認められた (Fig.3)。

治療経過：同診断のもと55Gyの whole brain radiation, および, cisplatin, vincristine sulfate, nimustine hydrochlorideの化学療法を3クール行った。1991年1月より腫瘍の再発による視力視野障害が出現し、第2回目の腫瘍切除を施行した。病理組織学的所見では第1回目の所見とほぼ同様であった。第2回目の術後、前回同様の化学療法に加え、methotrexate髄腔内投与を行い、5年間は腫瘍の増大は認めなかった。その後、維持療法としてinterferon投与を行っていたが、1996年7月より意識障害、および、右不全片麻痺を認め、画像上も腫瘍の増大を認めた。このため8月22日に第3回目の腫瘍切除を施行したが易出血性であり、部分切除に終わった。

第3回目病理組織学的所見：摘出された腫瘍は、H-E染色で小型で細胞質の比較的乏しい腫瘍細胞が密に増殖しており、細胞の異型性が強く多核のものも認められた。前回の巨細胞は少数であり、3回目

Fig. 2a

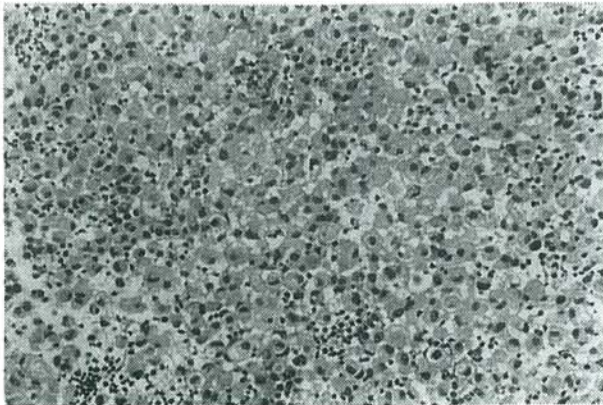
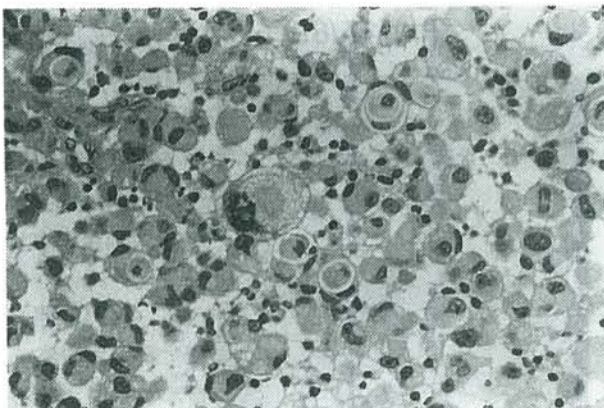


Fig. 2b1



に摘出された標本からはanaplastic astrocytomaの診断であった。

第3回目術後経過：再び以前と同様のchemotherapyを開始したところ一時腫瘍の縮小が見られたが、その後急速に腫瘍が増大し、1997年1月15日、全身状態悪化のため死亡した。残念ながら剖検はできなかった。

【考察】

本症例は当初giant cell glioblastomaと診断され、その後7年2カ月の比較的良好な経過を示し、組織学的に再検討するに至ったものである。retrospectiveに組織学的検討を行うと、giant cell glioblastomaと診断するにはnecrosis, endothelial proliferation等の伴うべき所見に乏しく、またその核は胞体に比べて小さく異型性が少なかった。本症例は、空胞が脂肪であったかどうかは確認できなかったが、胞体内の豊富な空胞は高度の脂肪あるいは空胞変性を思わせるものであった。これを伴った大小不同の類円形巨細胞が主要な構成細胞であり、巨細胞はGFAP陽性であることから、最終的にいわゆるlipidized astrocytomaと診断するに至った。当初、pleomorphic xanthoastrocytomaの可能性も指摘されていたが、desmoplastic changeによるreticulin線維増生が少ないことなどから否定的と考えられた。

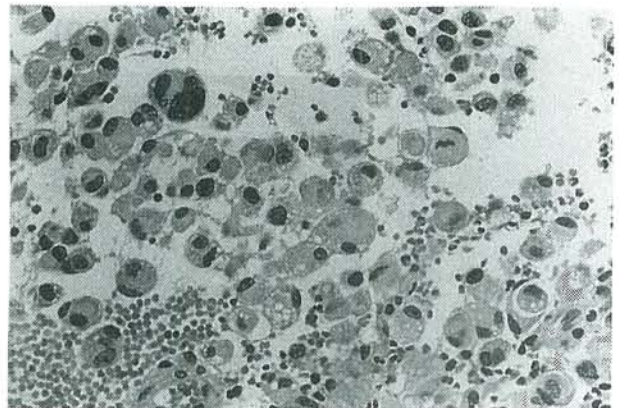
lipidization, vacuolationなどの所見は、pleomorphic xanthoastrocytomaなど比較的ゆっくりと増大

Fig. 2

Histological appearances of the first surgical specimen.

- a: showing various sized large round cells and small spindle cells (H&E, ×100).
- b: demonstrating numerous vacuolation with multinucleated and mitotic figure in the large round cells (H&E, ×200).

Fig. 2b2



D : Cerebellar astrocytoma with extensive lipidization mimicking adipose tissue. Acta Neuropathol 88 : 485-489, 1994

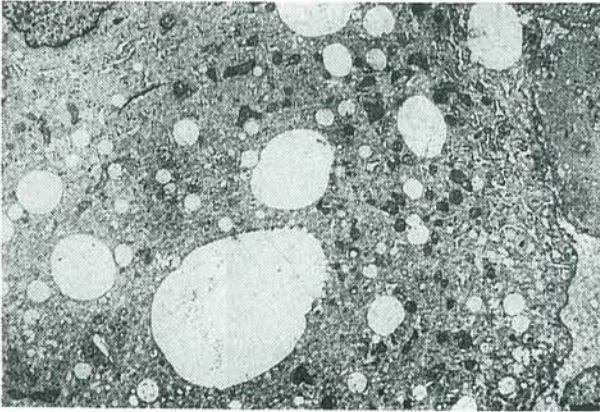


Fig. 3

Ultrastructural appearances showing many vacuoles, clumps of mitochondria, and forms of cisternae in the cell body. bar; 1 μ .

する腫瘍におこる慢性変性所見との考えが一般的である。しかしながら、1981年にKepesらが報告した様に、いわゆる” malignant glioma with heavily lipidized tumor cells” も存在し、必ずしも慢性変性所見として言い切れない場合もあると考えられる。

このような組織学的特徴を有する腫瘍に対し、組織学的検討、および、治療、予後等に関して、今後のさらなる報告を期待したい。

【結語】

giant cell glioblastomaとして経過を追い、再度の組織検査で高度な脂肪または空胞変性を伴ったastrocytomaと診断した一例を報告した。

【文献】

- 1) Gherardi R, Baudrimont M, Nguyen JP, Gaston A, Cesaro P, Degos JD, Caron JP, Poirier J : Monstrocellular heavily lipidized malignant glioma. Acta Neuropathol (Berl) 69 : 28-32, 1986
- 2) Kawano N : Pleomorphic xanthoastrocytoma : some new observations. Clinical Neuropathology 11 : 323-328, 1992
- 3) Kepes JJ, Rubinstein LJ : Malignant glioma with heavily lipidized (foamy) tumor cells : a report of three cases with immunoperoxidase study. Cancer 47 : 2451-2459, 1981
- 4) Rosenblum MK, Erlandson RA, Budzilovich GN : The lipid-rich epithelioid glioblastoma. The American Journal of Surgical Pathology 15 : 925-934, 1991
- 5) Tanaka K, Waga S, Itho H, Shimizu DM, Namiki H : Superficial localization of malignant glioma with heavily lipidized (foamy) tumor cells : a case report. Journal of Neuro-Oncology 7 : 293-297, 1989
- 6) Walter A, Dingemans KP, Weinstein HC, Troost

大脳膠腫症で再発したアストロサイトーマの1症例

A recurrent astrocytoma with a behavior of gliomatosis cerebri

岩手医科大学脳神経外科

別府高明、吉田雄樹、荒井啓史、
鈴木倫保、小川 彰

【はじめに】

大脳膠腫症 (Gliomatosis Cerebri: 以下GC) は神経上皮性腫瘍の中でも臨床的、組織学的に特異性が強い腫瘍である反面、確定診断は剖検によってのみ可能であるとされ、生前の臨床診断は困難であることが多い^{3), 7), 8), 10), 17)}。我々は、大脳の充実性アストロサイトーマに対して全摘術を行なった後、原発部位に充実性の再発病巣がないにもかかわらず、臨床的に小脳にGCのかたちで再発したと思われた稀な症例を経験した。GCの臨床診断のありかた、自験例のGC発生機転について、文献を交えて考察する。

【症例】

＜患者＞ 40歳 女性

病歴：3年前に左前頭葉のアストロサイトーマの診断で全摘術を施行した。腫瘍組織は肥満性星細胞腫であった (Fig.1)。術前後に神経学的脱落症状は出現していない。術後、左前頭葉に対して局所72.4Gyの放射線照射を行ない退院した。3年後、頭痛と眩暈を訴え当科に再入院した。

入院時現症：頭痛、周囲に無関心な人格変化、左側注視により増強する水平性眼振、両側小脳半球症状を認めた。

入院時MRI：両側小脳半球は著明に腫大し、T2強調画像では全摘術の切断面から両側視床、両側小脳半球にかけて連続的に高信号を認めた (Fig.2)。原発部位に明らかな充実性腫瘍の再発を示唆する所見は認められなかった (Fig.3)。

生検所見および経過：小脳半球の腫大が顕著なため左後頭蓋窩に対して外減圧術を行い、さらに左小脳皮質を生検した。硬膜を切開、翻転したが、硬膜下、クモ膜下に有意な変化は見られなかった。2×2×4cmの小脳皮質を採取した。原発巣と同じ肥満性星細胞が小脳皮質および髄質に瀰漫性に浸潤しており、特に軟膜下では同腫瘍細胞が顕著に集簇していた。また既存の小脳皮質構造の構築は温存されてい

た (Fig.4A-D)。分裂期細胞および壊死像は認められなかった。臨床所見、生検所見からGCと診断した。

患者は10カ月後、呼吸不全で死亡した。

剖検所見：脳重量1140g。かかる異型細胞が両側大脳半球、両側小脳半球、下垂体、両側脳室および第4脳室上衣下に浸潤していた。両側小脳半球および橋は著明に腫大していたが、明らかな腫瘍塊や壊死巣は見られず、既存の組織構築は温存されていた (Fig. 5A,B)。診断はGCとされた。

【考察】

大脳膠腫症 (Gliomatosis cerebri:GC) はWHO分類^{7), 17)}で neuroepithelial tumours of uncertain origin に属し、異型膠細胞が組織学的に少なくとも2脳葉、通常3脳葉に連続性をもってびまん性に浸潤し、しかも既存の組織構築の破壊が軽微であるという腫瘍形

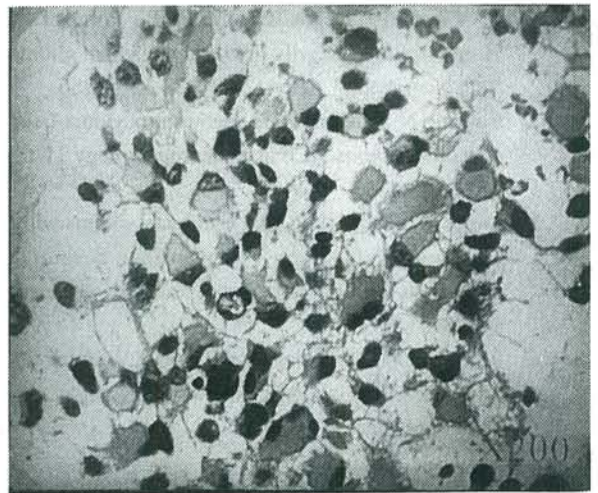


Figure 1 :

Specimen obtained by the initial operation showed a feature of gemistocytic astrocytoma. HE stain, x500.

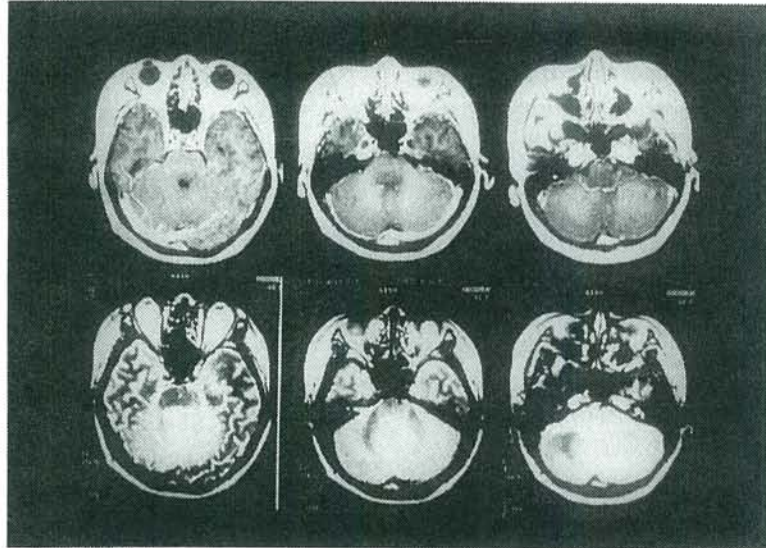


Figure 2 :
Demonstrations of Gd-enhanced T1-weighted (upper row), and T2-weighted MR images (lower row). Unusual high intensity was seen sequentially in cerebellum.

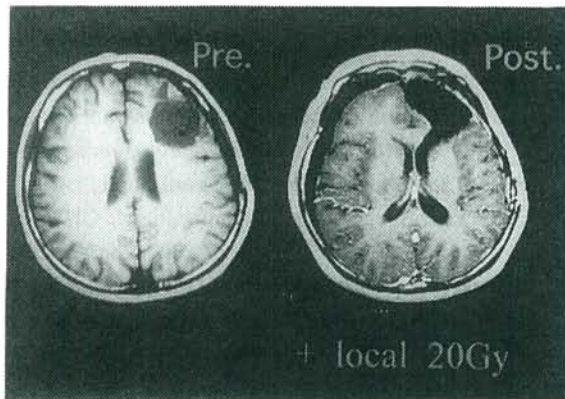


Figure 3 :
No abnormal finding was seen in the lesion treated with initial operation.

態を示す。しかし、GCはその病巣が広範囲にわたるため剖検によってのみ診断され^{1), 5)}、臨床診断を困難なものとしている。临床上、鑑別すべきものとして膠腫、多中心性膠腫、炎症あるいは感染、脱髄性疾患があげられるが⁵⁾、临床上、常に問題となるのは膠腫との鑑別である。

生前の臨床診断において、自験例は症状として人格変化、MRIでは図2に示すように明らかな腫瘍塊が見られず、多脳葉にわたってT2像で均一な異常高信号を認め、GCに特徴的な臨床所見を示した^{5), 12), 16)}。一方、生検所見は図4に示した異型細胞の

軟膜下における集簇、推積がGCで認められるとされていることから²⁾、GCと診断された。しかし、この所見は乏突起膠腫あるいは星細胞腫の悪性転化時においても認められることがある¹⁴⁾。さらに、生検所見は剖検所見と相関しないことから有力な手がかりとはならないとされている^{8), 15)}。この様に、生検によるGCと膠腫の鑑別は困難である。あえて生検する場合は、MRIを基に数カ所の生検を行うことが推奨されている¹⁰⁾。結局のところ、GCに対する臨床診断は臨床症状とMRIによって推測する以外無いようである^{8), 10)}。自験例も剖検によって確定診断された。

今回のGC病巣は肥胖性星細胞で構成されていた。一般に、GCを構成する腫瘍細胞は高分化な異型膠細胞であるとされているが、それが肥胖性星細胞であっても矛盾はない^{3), 8)}。またこれは、今回の小脳病巣が原病巣である肥胖性星細胞腫の再発であることを支持している。よって今回のGCは、原発巣の腫瘍細胞が何らかの機序によって細胞の性格を変化させ再発したと推察される。ここで、GCと膠腫の鑑別をさらに不明瞭にしてしまうが、“2次性大脳膠腫症 (secondary gliomatosis cerebri)” という概念がある。これは充実性グリオーマからの浸潤病巣が組織学的にGCの様相を呈するというもので、発生機序が充実性グリオーマを構成する細胞の細胞性格の転化、増殖による結果であるとの推測により、本来のGCと差別化することが提唱された^{1), 4), 12), 13)}。この概念は膠腫細胞がGCに転化する可能性を示唆しており、我々の推察を裏付けるものと思われる。と

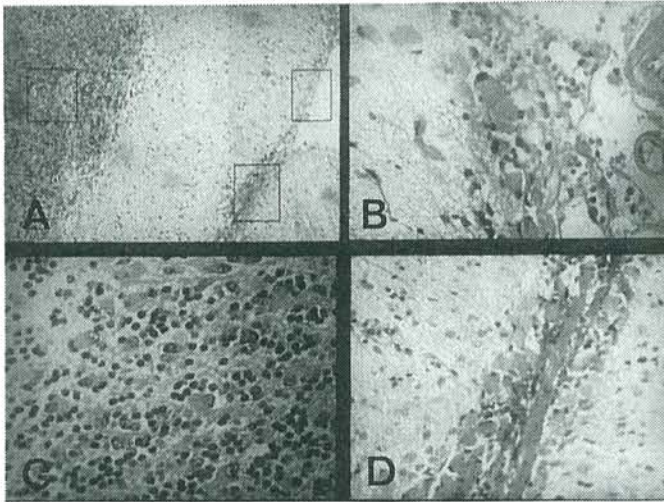


Figure 4 :

Microphotographs of specimen obtained by the biopsy were demonstrated. Although the cerebellar cortex structure retained an existing feature (A), gemistocytic neoplastic cells infiltrated into the granular stratum (A), and accumulated in the subpial region (B,D). HE stain.

Figure 5A

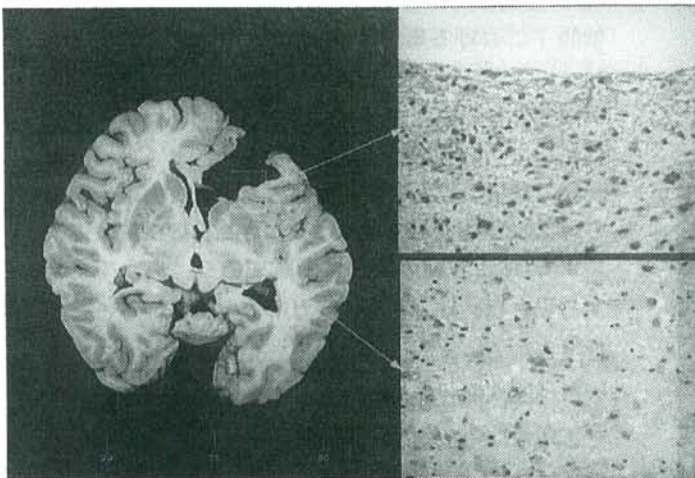
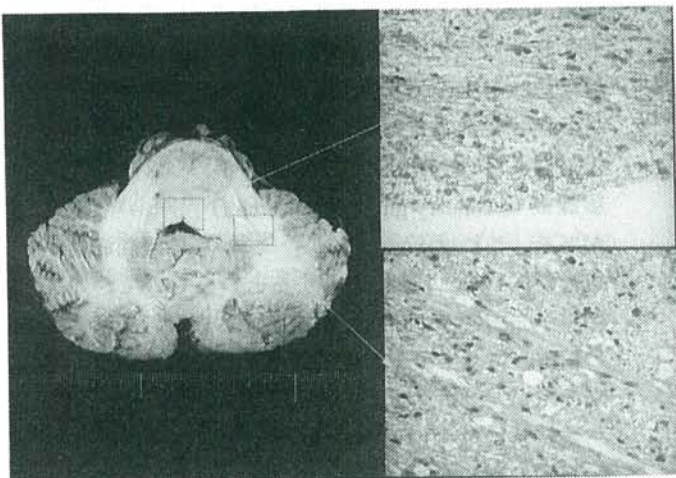


Figure 5 :

Demonstrations of the autopsy finding. Macroscopically, the cerebrum seemed to be featureless except for the operated lesion (A), whereas the cerebellum indicated severe swelling (B). Microscopically, the gemistocytic neoplastic cells infiltrated into whichever specimens observed .

Figure 5B



ころで、放射線照射は一部のアストロサイトーマを悪性化 (progression) するといわれているが⁹⁾、GCが化学療法あるいは放射線療法によって発生したという報告がある^{9), 11)}。自験例も高線量照射を行っており、何らかの関連があるかもしれない。

GCの発生メカニズムの解明については、さらなる分子生物学的研究が期待される。また、それがGCの有力な臨床診断基準を導き出すことになると思われる。

【文献】

- 1) Artigas J, Cervos-Navarro J, Iglesias JR, Ebhardt G. Gliomatosis cerebri: clinical and histological findings. Clin Neuropathol 4: 135-148, 1985.
- 2) Burger PC, Kleihues P. Atlas of Tumor pathology, Tumors of the Central nervous system, AFIP, Washington, D.C., 1993, pp73.
- 3) Carpio-O'Donovan RD, Korah I, Salazar A, Melancon D. Gliomatosis cerebri. Radiol 198 : 831-835, 1996.
- 4) Couch JR, Weiss SA. Gliomatosis cerebri. Report of four cases and review of the literature. Neurol 24: 504-511, 1974.
- 5) Fersberg GJ, Silver SA, Brown MT, Tien RD. Gliomatosis cerebri: Radiologic pathologic correlation. AJNR 15: 1745-1753, 1994.
- 6) Hellwig D, Mennel HD, Bauer BL, et al. Malignant transformation of benign gliomas during interstitial irradiation. Acta Neurochir 63: 101-108, 1995
- 7) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumors. Brain Pathol 3: 255-268, 1993.
- 8) Nishioka H, Ito H, Miki T. Difficulties in the antemortem diagnosis of gliomatosis cerebri: report of a case with diffuse increase of gemistocyte-like cells, mimicking reactive gliosis. British J Neurosurg 10: 103-107, 1996
- 9) Priest JR, Watterson J, Sung JH, Cox C. Gliomatosis cerebri following radiation and chemotherapy. J Neurosurg 78: 158-159, 1993.
- 10) Pyhtinen J, Paakko E. A difficult diagnosis of gliomatosis cerebri. Neuroradiol 38: 444-448, 1996
- 11) Rippe DJ, Boyko OB, Fuller GN, Friedman HS, Jerry Oakes W, Clifford Schold S. Gadopentetate-dimeglumine-enhanced MR imaging of gliomatosis cerebri: appearance mimicking leptomeningial tumor dissemination. AJNR 11: 800-801, 1990.
- 12) Ross IB, Robitaille Y, Villemure JG, Tampieri D. Diagnosis and management of gliomatosis cerebri: recent trends. Surg Neurol 36: 431-440, 1991.
- 13) Romero FJ, Ortega A, Titus F, Ibarra B, Navarro C, Rovira M. Gliomatosis cerebri with formation of a glioblastoma multiform: Study and follow-up by

- magnetic resonance and computed tomography. J Comput Tomography 12: 253-257, 1988.
- 14) Schere HJ: The form of growth in gliomas and their practical significance. Brain 63: 1-35, 1940
- 15) Schober R, Mai JK, Volk B, Wechler W. Gliomatosis cerebri: bioptical and neuropathological verification. Acta Neurochir(Wien) 113: 131-137, 1991
- 16) Spagnoli MV, Grossman RI, Packer RJ, Hackney DB, Goldberg HI, Zimmerman RA, Bilaniuk LT. Magnetic resonance imaging determination of gliomatosis cerebri. Neuroradiol 29: 15-18, 1987.
- 17) Zulch KJ: Histological typing of tumors of the central nervous system, in International Histologic Classification of Tumors. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1979, no. 21, pp19-20.

固定化神経膠芽腫細胞を用いた自家Cytotoxic T Lymphocyteの誘導に関する研究

Induction of autologous cytotoxic T lymphocytes
on fixed cells of glioblastoma multiforme

- 1) 茨城西南医療センター病院脳神経外科
- 2) 筑波大学臨床医学系脳神経外科
- 3) 理化学研究所細胞開発銀行

鶴嶋英夫1)、吉井與志彦2)、坪井康次2)
能勢忠男2)、大野忠夫3)

【はじめに】

自己腫瘍細胞に反応する細胞傷害性Tリンパ球（以下CTL）の存在は1980年代より報告されている^{1), 6)-9)}。しかし従来の誘導法における問題点は腫瘍細胞を腫瘍抗原として用いるために腫瘍細胞がある程度の量必要であることである。腫瘍細胞を得る一般的な方法としては手術で得られた腫瘍組織をprimary cultureする方法である。しかし脳腫瘍のprimary cultureでは十分な量の腫瘍細胞を得るためにはかなりの時間を要し、また症例によってはprimary cultureで腫瘍細胞がcrisisに陥り、細胞の増殖が止まってしまう場合もあってリンパ球の誘導に至らないことが多い。

今回の目標は最小限のprimary cultureでCTLを誘導する方法を開発し、大量の腫瘍細胞を必要としないでCTL誘導を行うことである。これまでに我々の研究室ではCTLの誘導方法としてパラホルムアルデヒドにより固定した培養細胞上でCTLを誘導することに成功している³⁾⁻⁵⁾。この研究の意味は生の細胞を腫瘍抗原としてリンパ球培養に用いると腫瘍細胞は約1日で殺されてしまうが、固定した腫瘍細胞ではリンパ球培養に用いても数日間固定細胞が保たれており抗原刺激として長期間作用してくれる可能性があることである。つまり少量の固定細胞で多くのリンパ球に抗原刺激を与えることができると考えられることである。

【対象症例及び方法】

《症例に関して》

症例は23才、女性で脳腫瘍の摘出手術、放射線療法そして化学療法が施行された患者である。1回目の手術標本の病理診断は退形成星膠腫であった。1年5ヶ月後に腫瘍の再発が確認され脳腫瘍の摘手術が施行された。再発脳腫瘍の病理学的診断は神経膠芽腫であった。家族の承諾を得て2回目の手術標本の一部と患者の末梢血を入手することができた。

《腫瘍細胞とリンパ球の処理に関して》

腫瘍組織のprimary cultureは10%のfetal bovine serum (FBS)を含むDMEM培地を用いて行われた。このprimary cultureされた細胞はTKB-1pと名前をつけた。TKB-1p細胞の増殖は遅く、4ヶ月間かかって約10⁶個の細胞が得られた。この細胞量は抗原刺激としては不十分で1回分しかなかったため、3%パラホルムアルデヒドで3時間固定後phosphate-buffered saline (以下PBS)で洗浄後CTLの誘導に用いた。

患者の末梢血をヘパリン採血し、Ficollを用いて末梢血単核球（以下PBMC）を分離した。このPBMCはPBSと5%の自己血清を含む培地で洗浄された。

《培地とサイトカインに関して》

培地はRHAMalphaを用いた²⁾。この培地に5%の自己血清とinterleukin（以下IL）-1、IL-2、IL-4、IL-6を加え使用した。ILの濃度はそれぞれIL-1（167 U/ml）、IL-2（67 U/ml）、IL-4（67 U/ml）、IL-6（134 U/ml）であった⁸⁾。

《CTLの誘導に関して》

PBMCは2×10⁶個の細胞濃度に調製され固定したTKB-1p細胞の上で培養され、培地は2日度に半量が

交換された。リンパ球の増殖が始まった場合には適切な細胞濃度になるように培養のスケールを拡大した。腫瘍抗原の再刺激としてTKB-1p細胞が得られない場合には抗原刺激として抗CD3抗体を用いた。この抗体は0.05mg/mlの濃度のものをculture plateの底に0.2ml/m²でcoatingして用いており、この刺激は2週間に1回行われた。以上の方法によりリンパ球の一部は90日間培養された。

《CTLの細胞傷害性》

細胞傷害性は標的である標的細胞とCTLを24時間一緒に培養し、生き残った標的細胞の量をcrystal violetで染色し定量化した。標的細胞は自己の腫瘍細胞であるTKB-1p細胞、他人の癌細胞であるが、腎臓癌の細胞であるTUHR3TKB、TUHR4TKB、OS-RC-2そして胃癌の細胞であるGT3TKBである。これら他人の癌細胞は理化学研究所細胞開発銀行で樹立された。

《誘導リンパ球の表面抗原 (CD antigen) 》

Fluorescein isothiocyanateにてラベルされた monoclonal抗体を使用し、CD3、CD4そしてCD8についてFACScanを用いてCytofluometryを施行した。抗体とFACScan装置はBecton-Dickinson社のものを用いた。

【結果】

リンパ球は培養の各段階で凍結保存されているが、これら凍結した細胞が全て実際に培養されていたと仮定した場合には、リンパ球の数は87日間の培養によって10¹⁰個以上に増殖した (Fig.1)。

誘導されたCTLは生きているTKB-1p細胞の上では増殖したが、allogeneicであるGT3TKB細胞上または抗原刺激となる細胞がまったく無い場合にはCTLは増殖を示さなかった (Fig.2)。この時使用された培地は5%の自己血清と前述のIL-1, -2, -4, -6を含むものであった。

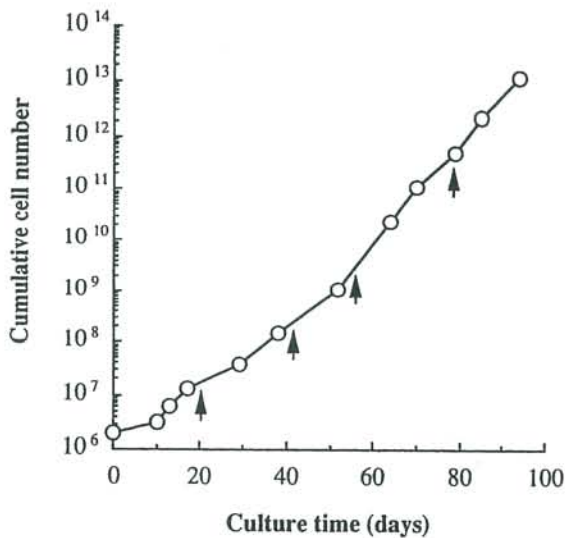


Fig. 1

Cumulative growth curve of the autologous CTL against TKB-1p cells. The calculated cumulative number of lymphocytes reached more than 10¹⁰ cells. Arrows indicate stimulation by anti-CD3 antibodies.

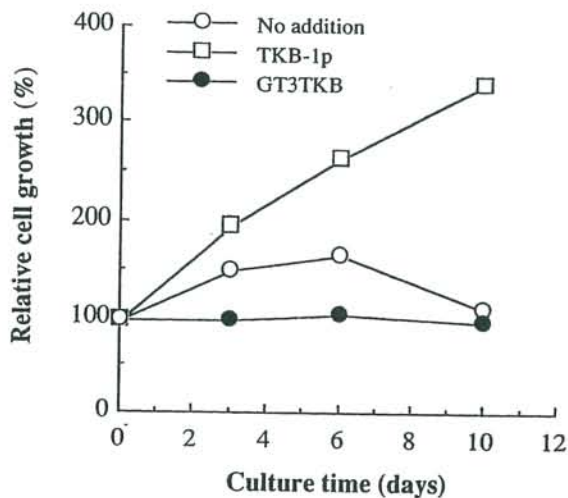


Fig. 2

Specific growth response of the autologous CTL to the tumor cells, TKB-1p. Growth responses were not observed to allogeneic gastric adenocarcinoma cells GT3TKB, or without tumor cells.

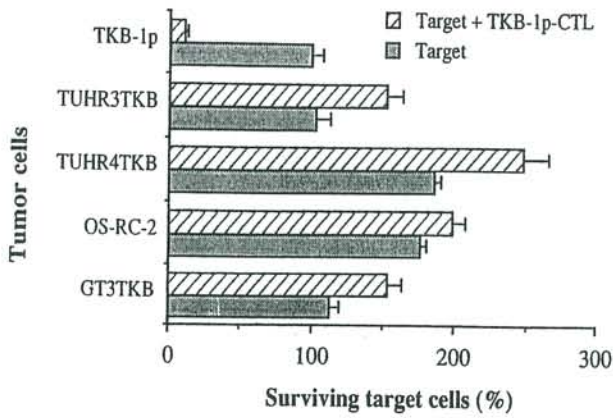


Fig. 3

Specific cytotoxicities of CTL. Cytotoxic activities were determined by co-culturing with target tumor cells and measuring surviving adherent tumor cells. Assay was performed at an E / T ratio of 10 for 24 hours. CTL killed most of the autologous TKB-1p cells but did not kill any of allogeneic renal carcinoma cells (TUHR3TKB, TUHR4TKB, and OS-RC-2) or gastric adenocarcinoma cells (GT3TKB).

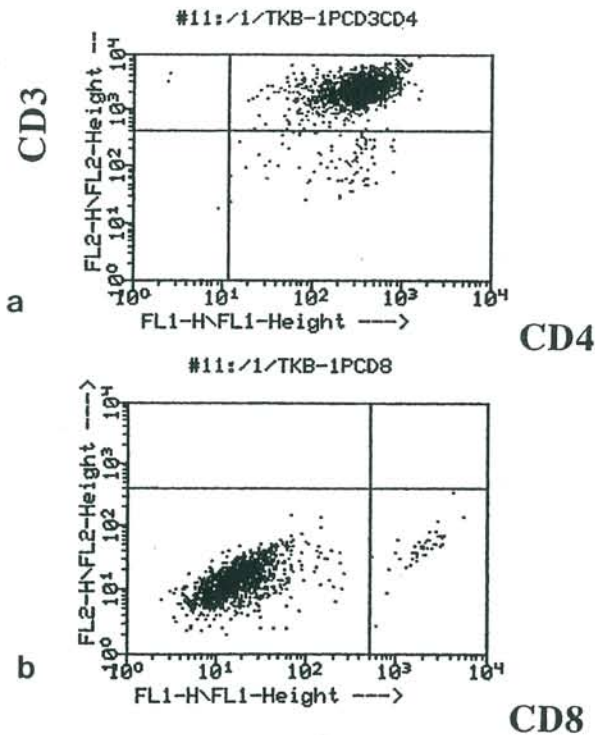


Fig. 4

Detection of surface CD4 and CD8 antigen by flow cytometry. a, The cells were stained with anti-CD3 and anti-CD4 monoclonal antibodies, then stained with the fluorescent chemical-labeled second antibody against anti-mouse IgG. CD3+ CD4+ cells (upper right box) were 95.4%. b, The cells were stained with only anti-CD8 monoclonal antibody. CD8+ cells (lower right box) was 2.3%.

細胞傷害性はEffector/Target (E/T) ratio 10の状態
で24時間のassayが施行された。この状態でCTLは
90%以上のTKB-1p細胞を殺した (Fig.3)。自己腫
瘍細胞以外の腎癌細胞であるOS-RC-2, TUHR3TKB,
TUHR4TKBと胃癌細胞であるGT3TKBに対しては細
胞傷害性は示さなかった (Fig.3)。

CTLのphenotypeをflow cytometryにより確認した。
CD3+ CD4+ CD8- 細胞が95.4%であり、CD3+ CD4-
CD8+ 細胞は2.3%であった (Fig.4)。

【考 察】

近年、実験動物における腫瘍特異的CTLの誘導cell
line化や、それらCTLの性質に関する報告がみられ
るようになり^{1), 6)-9)}、臨床応用による治療効果も期
待されるようになってきている。しかし人間において個
別の患者でCTLを誘導し、臨床応用することはかな
ずしも簡単なことではない。その理由の一つは
CTLの増殖のために抗原刺激をくりかえし与える必
要があるが、この抗原として腫瘍細胞を十分量準備
しなければならないことである。これら腫瘍細胞を

得る方法としてはprimary cultureするか腫瘍細胞をcell line 化することであるが、これら方法は必ずしも成功するとは限らず、また細胞培養が可能であっても十分な量の細胞が得られることは少ないと思われる。従ってCTLの誘導・培養においては腫瘍抗原の安定的供給が重要であると考えられる。

今回の症例の腫瘍をprimary cultureした腫瘍細胞であるTKB-1p細胞は増殖が極めて遅く、CTLの誘導に十分な量の腫瘍細胞を得ることができなかった。そこで我々は少量培養に成功したTKB-1p細胞を固定化することによりリンパ球に持続的に抗原刺激を与え、CTL誘導することを試みた。つまり生の腫瘍細胞を抗原刺激に使用すると腫瘍細胞はリンパ球に破壊されてしまうが、固定化した腫瘍細胞では形態的に腫瘍細胞表面の抗原は破壊されず残り、抗原刺激として機能する期間が延長できると考えられたのである。腫瘍細胞の固定化は抗原性の一部を失う可能性があるが、これまで我々の研究では胃癌の固定した腫瘍細胞を用いてCTLの誘導に成功している³⁾⁻⁵⁾。

リンパ球を固定化腫瘍細胞にて刺激した後の抗原刺激としては抗CD3抗体を用いた。抗CD3抗体の使用により誘導されたリンパ球にはCD4+細胞が多くなった可能性がある。CD4+細胞は典型的なkiller細胞ではないが、今回の症例で誘導されたCD4+細胞は特異的でしかも高い細胞傷害性を示した。特異性と高い細胞傷害性、つまりCTL活性を示せば臨床的には十分であり、神経膠芽腫に対しても自家CTLの誘導に成功したと考えられる。従って本誘導方法の使用によりCTLの臨床応用はより現実なものになると思われる。

【References】

- 1) Ibayashi Y, Uede T, Uede T, et al: Functional analysis of mononuclear cells infiltrating into tumors: differential cytotoxicity of mononuclear cells from tumors of immune and nonimmune rats. *J Immunol* 134: 648-653, 1985
- 2) Kawai K, Sasaki T, Saijo K, et al: Additive effects of antitumor drugs and lymphokine-activated killer cell cytotoxic activity in tumor cell killing determined by lactate-dehydrogenase-release assay. *Cancer Immunol Immunother* 35: 225-229, 1992
- 3) Liu SQ, Saijo K, Todoroki K, et al: Induction of human autologous cytotoxic T lymphocytes on formalin-fixed and paraffin-embedded tumour sections. *Nature Med* 1: 267-271, 1995
- 4) Liu SQ, Saijo K, Todoroki K, et al: Allogeneic, not autologous, CTLs generated from formalin-fixed tumor section. *Nature Med* 2: 476-476, 1996
- 5) Liu SQ, Shiraiwa H, Kawai K, et al: Tumor-specific autologous cytotoxic T lymphocytes. *Nature Med* 2: 1283-1283, 1996
- 6) Plata F: Specificity studies of cytolytic T lymphocytes directed against murine leukemia virus-induced tumors. Analysis of monoclonal cytolytic T lymphocytes. *J Exp Med* 155: 1050-1062, 1982
- 7) Ryser JE, Cerottini JC, Brunner KT: Generation of cytolytic T Lymphocytes in vitro. IX. Induction of secondary CTL responses in primary long-term MLC by supernatants from secondary MLC. *J Immunol* 120: 370-377, 1978
- 8) Tsurushima H, Liu SQ, Tsuboi K, et al: Induction of human cytotoxic T lymphocytes against minced tissues of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 84, 258-263, 1996
- 9) Yamasaki T, Handa H, Yamashita J, et al: Specific adoptive immunotherapy with tumor-specific cytotoxic T lymphocyte clone for murine malignant gliomas. *Cancer Res* 44: 1776-1783, 1984

Low Grade Astrocytomaの経時的組織変化

Chronological and histological change in low grade astrocytoma

千葉県がんセンター脳神経外科

大里克信、難波宏樹、末吉貫爾

【はじめに】

astrocytoma系腫瘍はその悪性度により予後は大きく異なる。このため初期治療および維持療法さらには患者・家族への生活設計への助言も腫瘍の悪性度により異なり、腫瘍の経過を正しく認識する必要がある。low gradeと診断されたastrocytomaにおいても早期に再発し生命予後の短く終わった例も数多く認められ病理診断を見直す必要性が迫られている。腫瘍細胞の増殖能や遺伝子の検討が行われているが今回我々はその基礎資料にすべく通常のhematoxylin-eosin染色像による検討をおこなった。

【対象と方法】

当院で過去25年間に治療した全てのlow grade astrocytoma 33例を検討した。gemistocytic astrocytomaが2例、pilocytic astrocytoma 2例、ordinary typeが27例である (fig 1)。protoplasmicと診断された症例は認められなかった。このうち再手術あるいは死後病理解剖にて組織の再検がおこなわれたのはpilocytic type 1例、gemistocytic 1例、ordinary 14例である。pilocytic astrocytomaのうち一例は視神経交叉部に生じたもので中脳腹側部に播種を生じ死亡している。gemistocytic astrocytomaの2例は治療後も腫瘍は増大し比較的早期に死亡している。ordinary typeのものは全国平均と同様な生存率である。初期治療後、再手術した例は15例で6例は初回手術と同様low grade astrocytomaであったが7例はanaplastic astrocytoma, 2例はglioblastomaと診断され悪性化していた (fig 2)。死亡後解剖した例は3例である。解剖例のうち2例は再手術後のものであり、いずれも再手術時悪性化がみられている。pilocytic astrocytomaで早期に再手術した例は初回手術であきらかな取り残しがあったため再手術したもので、その後は再発なく経過している。他の例は全て臨床症状が悪化するかあるいは画像上腫瘍の増大がみられ再手術

術を行っている。再手術までの期間が短いものに悪性化した例が多いという印象である。

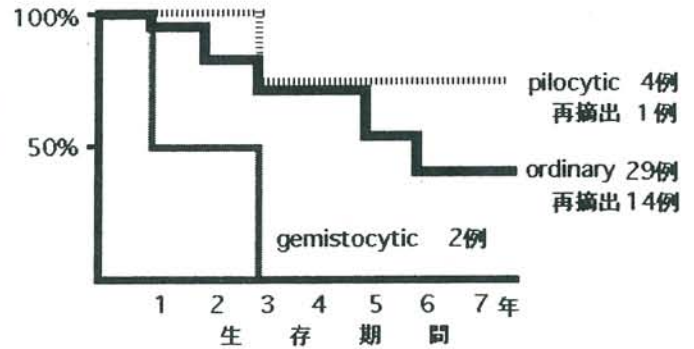


fig.1 astrocytomaの生存率と再摘出例数

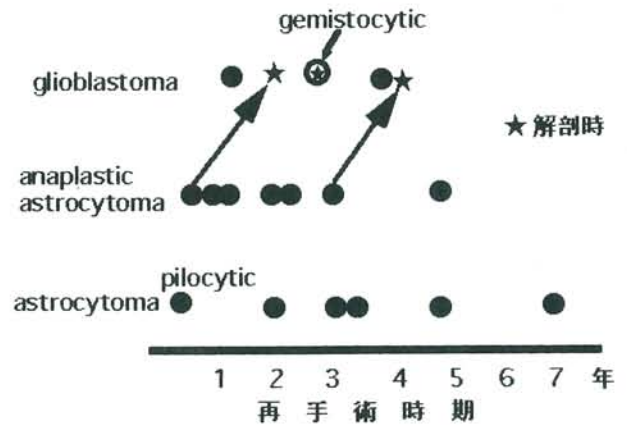


fig.2 腫瘍再摘出時の組織診断

【結果】

再手術にてもlow gradeであった6例と悪性化した10例 (解剖にてはじめて悪性化が証明された1例を含む) の初回手術の組織所見と摘出率を比較してみる (fig 3)。両者ともその摘出は組織診断をするのに十分な量が摘出されている。組織所見を細胞密

再手術時の組織像
悪性化 (-) 6例 悪性化 (+) 10例

細胞密度 小	5	6
中	1	4
血管変化 なし	5	9
小	1	1
異型性 少	5	9
小	1	1
< 20%		1
摘出度 20 - 50%	2	2
50% <	4	7

fig.3 初回手術時の組織所見と腫瘍摘出度

度、血管変化、細胞異型性で検討してみる。細胞密度は悪性化例で中等度を示していたものが4例であり、細胞密度に差がみられる印象である。血管変化は各々1例にみられているが、悪性化 (-) のものは pilocytic astrocytoma で、悪性化 (+) のものは出血を伴っていた例である。異型性も各々1例でみられているが大きな核を有した細胞が20倍率1視野に2-3個みられる程度であった。悪性化した例の再手術までの期間とその組織像を比較してみる。(fig 4) 核の異型性がみられた例はすべて細胞密度も増加していた。初期治療ですべての例で放射線照射がなされており、核の異型性はこの影響も考慮しなければならない。異型性、血管変化および細胞密度の増加が生じる時期には一定した傾向は認められなかった。

【結論】

初回治療後悪性化 (+) と (-) の群ではヘマトキシリン・エオジン染色では細胞密度にやや差がみられたが他には指摘しうる特徴は認められなかった。また悪性化する場合、異型性、血管変化、細胞密度の増加には出現への一定の傾向はみられず、その各々はバラバラに出現してくる。

【考察】

初回手術にて low grade と診断されたものが再発時の組織診断にて悪性化していると診断されることがある。その原因としては (1) 取り残した部にもともと存在する悪性細胞, (2) 不安定な遺伝子を持つ腫瘍細胞, (3) 放射線治療等の治療による反応などがあげられてきた。グリオーマの手術では腫瘍細胞を取り残してくることは避けがたいものであ

再摘までの期間	atypism	血管変化	細胞密度	壊死 + palisading
6m	++		+	
10m		+	+	
1y2m ▲	+		+	+
1y1m	+	+	++	
2y		+	+	
2y3m	+		+	
2y9m(G) ▲	++	+	++	++
3y1m			+	
4y ▲	+	+	++	+
5y	+		+	

▲ glioblastoma に変化した例

fig.4 悪性化例摘出時期とその組織像

り、取り残された部での組織像は常に推定の域を脱することはできない。しかし我々の例では残存腫瘍が徐々に大きくなるのではなく、ある時急に大きくなり再手術を要し、組織学的には悪性化している例が多かった。このことは腫瘍細胞に悪性化への変化が生じたと判断することの方が自然と思われた。放射線照射後の悪性化例は、照射後比較的時間が経過してから報告が多いが、我々の症例では時間経過の長いものには悪性化例が少なくやはり腫瘍細胞それ自体の特性で悪性化してきたとの印象である。少ない症例で断定的な判断はできないが腫瘍細胞が悪性化した場合、腫瘍細胞そのものの性質からと推定された。このことから今後は腫瘍細胞の分裂能、あるいは遺伝子的検査を行っていく必要があると思われた。

Low grade astrocytoma再発像の臨床病理学的検討

Clinicopathological study of recurrent low grade astrocytoma

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

田鹿安彦, 久保長生, 村垣善浩, 丸山隆志, 河本竹正, 高倉公朋

【はじめに】

神経膠腫の治療上常に問題になることは、様々な治療にもかかわらず再発を起こし、更に悪性化し浸潤性に広がることである。再発時に low grade astrocytoma が悪性化し anaplastic astrocytoma や glioblastoma の像を呈するようになることは過去の報告では約80%にみられるとされている^{1,2)}。これらの変化には遺伝子レベルでの変化が加わっていることが解明されつつある。今回当科での low grade astrocytoma 再発症例について病理組織像や臨床経過を検討したので報告する。

【方法と対象】

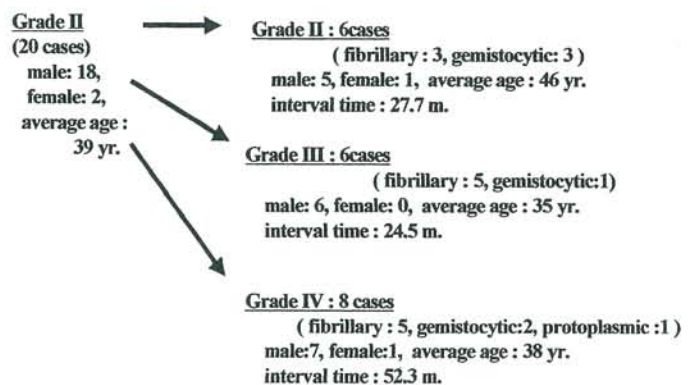
1972年から1995年までの我々の施設ならびに関連病院での再発神経膠腫で、組織標本が得られたのは98例あった。WHO脳腫瘍組織分類に従い分類し46例はglioblastomaで、52例はastrocytomaであった。このうち成人でテント上のastrocytomaは41例で、grade 2が20例、grade 3が21例であった。このgrade 2の初回と再発時の手術摘出標本について、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を用いH.E.染色と免疫組織化学的染色をおこない、臨床像との関係を検討した。免疫染色はLabeled Streptavidin Biotin法で、GFAP, vimentin, Ki-67(MIB-1), p53(DO-7)に対する抗体を用いて行った。MIB-1とp53はmicrowaveによる熱処理を加え抗原賦活をおこなった。染色性は10%(+)、10-50%(++)、50%以上(+++)とした。MIB-1は陽性細胞と陰性細胞を数え、陽性率%を計算した。

【結果】

再発がみられ手術がなされたgrade 2 astrocytomaは、男18例、女2例で年齢は24歳から60歳(平均39

歳)であった。発生部位は前頭葉16例、側頭葉3例、頭頂葉1例であった。再発までの期間と再発時の組織像を検討すると、grade 2から再発時もgrade 2であったものは6例であった。再発までの期間は平均27カ月であった。Grade 3に変化したものは6例であり、再発までの平均期間は24カ月であった。Grade 4に変化したものは8例で、再発までの期間は平均52カ月であった。いずれの群も組織学的にはfibrillary typeが多くを占めていた (Fig.1)。再発悪性化により細胞密度の増加、核異型細胞の増加やさらに血管の増生、血管壁の増殖性変化などが著明な変化であった。

Fig.1 Pathological changes of recurrent astrocytoma



これら3群の症例の、初回と再発時の標本について免疫染色の結果を比較検討した (Table 1)。GFAPは強陽性のものが多く、grade 4に悪性化したものに染色性の低下が軽度みられた。Vimentinは悪性化したものに陽性の例が多く、再発時には全体的に強く染まる傾向であった。特にgrade 4に変化したもの

Table 1 Summary of Immunohistochemical Study of Astrocytoma Grade II

		Staining pattern of primary tumor				change of staining pattern		
		-	+	++	+++	↑	→	↓
GFAP	II→II				6/6		6/6	
	II→III				6/6		5/6	1/6
	II→IV			2/8	6/8	1/8	5/8	2/8
Vim	II→II	1/6	3/6		2/6	4/6	1/6	1/6
	II→III		4/6	2/6		2/6	3/6	1/6
	II→IV	2/8		6/8		5/8	3/8	
P53	II→II	1/6	4/6	1/6		3/6	3/6	
	II→III	1/6	3/6	2/6		3/6	3/6	
	II→IV	2/8	4/8	2/8		6/8	2/8	

では強陽性に変化していた。p53は80%の例で初回より陽性であった。再発時には更に陽性化するものが半数にみられた。特にgrade 4に変化したものでは75%のものに染色性の増強がみられた。MIB-1陽性率は初回いずれも2-4%であったが、再発時には7-11%に増加していた。

【考察】

神経膠腫の治療上問題なことは、再発悪性化し浸潤性に広がることである。再発時に low grade astrocytoma が悪性化し anaplastic astrocytoma や glioblastoma の像を呈する事は多くみられている。今回の検討でも70%の例が再発時悪性化していた。また比較的長期間の経過後の再発例に grade 4に変化したものが多い点が注目される。再発悪性化による変化は細胞密度の増加、核異型細胞の増加のほかに、血管の増生、血管壁の増殖性変化などが著明な変化であった。

免疫組織化学的検討では再発、悪性化に伴い GFAPは染色性が減弱化し、vimentinの染色性は強まり腫瘍細胞の脱分化のため抗原性が増強していることが考えられる。腫瘍の増殖能についてはBUdRやKi-67(MIB-1)などを用いた報告が近年多くみられる。そのなかで初発時と再発時の増殖能を比較した報告では、glioblastomaでは再発時にlabeling indexや陽性率がむしろ低下するものが多くみられるが、astrocytomaではそのような現象はないとされている^{3,4)}。今回のastrocytomaについての検討ではほとんどの例で、再発時にはMIB-1の陽性率は増加していた。

癌抑制遺伝子であるp53の異常は様々な腫瘍でみられており、神経膠腫特にastrocytomaでは1/3に変異

がみられているとされている。また de novo glioblastoma ではp53の変異は少なく、secondary glioblastomaでは変異が強くみられる事が言われている⁵⁾。今回検討した再発例では初回より80%に陽性であり、陽性率は高いと思われた。またgrade 4に悪性化したものではp53の染色性が増強し、p53の変異が強まった事を意味するものと思われる。今後はこのようなp53の変化が再発の指標となり、重要な予後因子となり得るかどうかが検索を進めることが大切であると考ええる。

【結語】

Low grade astrocytoma(WHO grade 2)の再発例について臨床病理像を検討した。再発例では70%が悪性変化をおこしており、特に長期間後の再発例ではgrade 4に変化したものが目立った。悪性化に伴い細胞密度の増加、核異型細胞の増加のほかに、血管の増生、血管内皮の増殖が顕著な変化であった。再発悪性化に伴い GFAPは染色性が減弱化し、vimentinの染色性は強まる傾向であった。腫瘍の増殖能をみると再発時にはMIB-1の陽性率は増加していた。p53の陽性率は高く80%に陽性で、その染色性はgrade 4への再発悪性化に伴い強くなる傾向であった。

【文献】

- 1) Muller W, Afra D, Schroder R: Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. Acta Neurochir (Wien) 37:75 - 91, 1977
- 2) Philippon H J, Clemenceau H S, Fauchon H F, Foncin F J: Supratentorial low grade astrocytomas in adults. Neurosurgery 32: 554 - 559, 1993

- 3) Tamura M, Ono N, Zama A, Kurihara H : Changes of the bromodeoxyuridine labeling index of astrocytic tumors between primary and recurrent lesions. *Brain Tumor Pathol* 11: 173 - 176 , 1994
- 4) 中州 敏、中島正之、松田昌之、半田譲二 : 再発神経膠腫の増殖能の変化. *脳外誌* 5: 425-430, 1996
- 5) Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H : Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathology* 6: 217 - 224, 1996

Low Grade Astrocytomaに対する Interferon- β 単独療法

The Mono-therapy of Interferon- β for Low Grade Astrocytomas

日本大学 脳神経外科

渡辺学郎 福島崇夫 甘利和光 木村重吉 吉野篤緒 片山容一

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Takao Watanabe, Takao Fukushima, Kazumitsu Amari,
Shigeyoshi Kimura, Atsuo Yoshino, Yoichi Katayama

【目的】

Low grade astrocytomaの大部分が再発、悪性化することから、malignant gliomaに準じて徹底した放射線照射と化学療法の併用を行うべきとの主張がある。しかしながら、astrocytomaのprogressionについては不明な点が多く、現在のところ astrocytomaの経過を確実に予想できる方法はない。また、長期生存例においては、放射線、化学療法による晩期合併症や悪性化誘発などが問題となる。私どもでは、low grade astrocytomaの初回治療時の後療法として、1990年以降は放射線、化学療法は行わず、Interferon (INF)- β 単独療法によるprospective clinical studyを行っている。この治療成績より、INF- β 単独療法の臨床効果と悪性転化について検討した。

【対象と方法】

1990年から1995年までの6年間に日本大学付属板橋病院にて手術およびINF- β 単独療法を行った pilocytic astrocytomaを除く成人 low grade astrocytoma 22例 (fibrillary 17例、protoplastic 3例、gemistocytic 2例) を対象とした。年齢は 16歳から59歳までで、平均 35.7歳であり、男 12例、女 10例であった。腫瘍部位は、前頭葉 8例、側頭葉 6例、頭頂葉 5例、後頭葉 2例、視床 1例であった。治療前の performance statusは、Grade 0が12例、Grade 1が8例、Grade 2が2例であり、全例 Grade 2以下であった。腫瘍摘出度は、全摘出 9例、亜全摘出 5例、部分摘出 7例、生検 1例であり、22例中14例に extensive removalが行われている。

INF- β 単独療法の初期療法としては、INF- β 300万から600万単位を 週5回、4週間連続点滴静注した。退院後は外来にて、INF- β 300万から600万単位を2週間に1回点滴静注した。維持療法の期間としては、2年から3年を目標としている。

【結果】

初期療法終了時のperformance statusは、Grade 0が12例、Grade 1が7例、Grade 2が3例であり、全例 Grade 2以下の状態で退院している。初期療法の腫瘍縮小効果は、NEが 9例、CR が1例、PR が2例、NCが10例、PDが0例であり、有効率 23.1%であった。追跡期間は平均3.6年で、1997年3月の時点で、2例が死亡、20例が生存中である。再発は 7例、31.8%に認めた。治療成績としては、median time to progressionは 4.6年、median survival timeは 7年を越えている。5年生存率は 85.7%であった。

再発時の治療方針としては、再手術が可能な症例では初回治療と同様に extensive removalを目標とした。補助療法は IAR療法を原則としたが、disseminationを含む diffuse recurrenceでは放射線照射とCDDP・VP-16療法を行った。再発症例 7例のうち、5例に再手術および IAR療法を、2例に放射線照射とCDDP・VP-16療法を行った。病理組織学的には 5例中 2例に悪性転化を確認しているが、画像診断からは、悪性転化は 7例中 4例、57.1%に認めた。補助療法の効果は、NC が1例、NE が1例、PR が 4例、CR が1例であり、83.3%の有効率であった。7例中 5例が生存中であり、死亡例の再発後の

survival periodは、それぞれ 39ヵ月、46ヵ月であり、いずれも3年を越えている。

【結論】

- 1) low grade astrocytoma 22例を対象に INF- β 単独療法の臨床効果について検討した。
- 2) 一次効果は 23.1%と低いものの、median time to progression 4.6年、5年生存率 85.7%であり、放射線照射を併用した従来の治療報告と比較しても優れた治療成績であった。
- 3) 再発腫瘍では補助療法の反応が良く、本来の malignant gliomaに比べ良好な治療効果が期待できることから、放射線、化学療法は再発時に行うべきであると考えられる。

Low grade glioma 20例の臨床的検討

豊橋市民病院脳神経外科、中濃病院脳神経外科*

加納道久*、岡村和彦、渡辺正男、井上憲夫、
加藤恭三、西沢俊久、若林健一、寺島圭一*

Clinico-Pathological Study of Low-Grade Glioma (LGG)

Michihisa Kano*, Kazuhiko Okamura, Masao Watanabe, Norio Inoue,
Kyozo Katoh, Toshihisa Nishizawa, Kenichi Wakabayashi, Keiichi Terashima*

*Department of Neurosurgery, Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi and
Chuuno Hospital*, Seki, Japan*

Abstract

The authors studied the clinico-pathological courses of low-grade gliomas (LGG). Nineteen cases of lesions were not enhanced on CT scan and histologically diagnosed as non-pilocytic grade I, II, and II-III gliomas, and followed more than three years from 1984 to 1997. All but three patients were treated with irradiation 40-60 Gy and/or IFN. Eleven cases were alive and followed for 3 to 33 years, including 3 cases with recurrences. Five out of 8 dead cases died due to tumor recurrences. Among the 8 recurrences, one tumor was confirmed to be glioblastoma. Other recurrent tumors were histologically the same as the initial tumors or changed to grade III. MIB-1 (antibody for Ki-67 nuclear antigen) labeling index in 13 cases which developed supratentorial LGG in adults, showed 0.0-3.5% (mean 0.56%) in all initial LGG and 0.0-9.2% (mean 4.14%) in recurrent tumors. On the overall, LGG not-enhanced on CT scan rarely developed into glioblastoma. When the MIB-1 index of recurrent LGG is low (less than 5%), surgical resection will be prior to adjuvant therapy.

Key words LGG, MIB-1, recurrence

Introduction

There is no consensus on a treatment strategy for low-grade glioma (LGG). The problems are, firstly, the pathophysiology of recurrent LGG is not known, and second, the timing for adjuvant therapy has not been determined. In this study, the authors show the clinico-pathological courses of LGG experienced in their institutes and discuss the results of MIB-1 proliferative indices using initial and recurrent tumor specimens.

Patients and Methods

From 1984 to 1997, 31 tumors were histologically diagnosed as LGG (GI, II, II-III) in Toyohashi Municipal and Chuuno Hospital. From this number, 6 cases were excluded because they were histologically pilocytic, although a pilocytic astrocytoma recurred 8 years after the initial resection in one case. Two cases with astrocytoma and oligodendroglioma were excluded from the study due

to the short follow-up period (less than 3 years). Another two cases with grade II astrocytomas were excluded because of positive contrast enhancement on CT, suggesting sampling errors at biopsy. They died of tumor enlargement within a year. A 7-year-old girl with grade II gemistocytic astrocytoma was also excluded because she died within a few weeks of cerebellar herniation. One case of grade II oligodendroglioma was abandoned because no information could be obtained after discharge. The remaining 19 cases were entered in this study (Table 1).

Table 1 shows all cases (n=19) of LGG in this study. Histological grading was divided into I-II, II, and II-III by two pathologists¹⁾. Grade II-III is an elevated grade of tumor compared to a grade II tumor involving atypical, high N/C ratio cells and slightly increased tumor vessels without mitotic figures.

Patients included 12 women and 7 men aged from 4 to 67 years (mean 31.4), including 11 alive and 8 dead cases.

case	age/sex	location	surgery	histology	grade	RT (Gy)	chemo	recurrence	outcome	cause/death	total period
1	8F	pons	b		I-II	60	IFN	-	alive		3y7m
2	6F	cbll	TR	fibrill	II	-	-	-	alive		7y2m
3	35F	trigeminal	TR	fibrill	I-II	-	-	-	alive		6y9m
4	67M	frontal	TR	oligo	II	50	-	-	dead	accident	2y7m
5	4F	frontal	TR	oligo-astro	II-III	40	-	-	alive		3y5m
6	18F	thalamus	STR	oligo-astro	II	-	IFN	-	alive		3y10m
7	27F	frontal	PR		II-III	-	-	-	alive		4y7m
8	29M	frontal	TR	oligo-astro, fibrill	II-III	60	IFN	-	alive		5y3m
9	56M	frontal	PR	proto	II	+	-	-	dead	hepatitis	7y9m
10	33M	temporal	TR		II	+	MCNU, IFN	-	alive		9y5m
11	42F	frontal	TR	gemisto	II-III	51	IFN	-	alive		11y
12	33F	frontal	STR	fibrill	II→III	54	-	+(1y4m)	dead	tumor	2y2m
13	19F	hypothalamus	b	proto	II-III→GBM	50	CDDP, VP16	+(3y)	dead	tumor	3y7m
14	27M	thalamus	STR	fibrill	II→III	52	MCNU, IFN	+(7y3m)	dead	tumor	7y6m
15	45M	fronto-temporal	PR	oligo-astro	II-III→III	56	-	+(3y5m)	dead	tumor	8y4m
16	22F	cbll	STR	oligo-astro	II→III	51	-	++(7y)	dead	tumor	10y
17	42F	frontal	TR	gemisto	II-III→II-III	50, 35	IFN	+++ (1y)	alive		10y10m
18	37M	frontal	PR	oligo-astro	II→II-III	40	IFN	+(3y)	dead	tumor	14y5m
19	47F	temporal	STR		I→II-III	50	-	+(20y)	alive		33y

Table 1 Clinical study of low-grade gliomas(LGG)

abbreviations

cbll:cerebellum, b:biopsy, TR:total, STR:subtotal, PR:partial resection I - II:grade I or II, → change of LGG grades after recurrence, GBM:glioblastoma multiforme, IFN:interferon, ++:recurrence twice, ():period till first recurrence, cause/death tumor:death due to tumor regrowth or it related

After surgical resection or biopsy, radiation therapy (40-60 Gy) was performed in 15 patients (78.9%). Additionally, patients were treated with interferon b for a period in 8 and/or MCNU in 2 for initial tumors. For two patients (No. 2 and 3), no radiation and adjuvant therapy was done following total resection of astrocytomas developed from cerebellum and trigeminal nerve. A case (No. 7) with grade II-III astrocytoma in the frontal lobe was given no irradiation and chemotherapy despite partial removal of the tumor (Table 1).

To know the proliferative ability of LGG, immunohistochemistry for MIB-1 (antibody for Ki-67 nuclear antigen) was performed. Cases included supratentorial tumors of 13 adult patients (No. 6-18), and initial, recurrent tumors and autopsy specimens were collected. By streptavidin-biotin procedure 3-4 mm of sections from formalin-fixed, paraffin-embedded tissues were used. After pretreatment by autoclaving in citrate buffer, sections were reacted with MIB-1 antibody (mouse monoclonal, Immunotec S.A., Marseilles, France)²³). The MIB-1 labeling index (%) was quantified by immunopositive cells among the total number of cells in a high-power field.

Results

There was no recurrent tendency in specific histological subtypes or tumor locations. Tumors which were not

resected totally were apt to relapse in a few years. Recurrence occurred in 8 cases (42.1%) from 1 to 20y (mean 5y9m) after surgery.

Among dead cases were two patients who died from a water accident and HB hepatitis. The others were due to tumor regrowth and related diseases. Of recurrent tumors only one (No. 13) became enhanced on CT scan 3 years after biopsy and was followed by radiation therapy. Post-mortem examination showed a glioblastoma multiforme (MIB-1 index=12.5%) infiltrating ipsilateral cerebrum and brain stem.

case	initial tumor	recurrent tumor	tumor at autopsy
6	0		
7	3.5		
8	1.9		
9	0		
10	0		
11	0		
12	0	0.4	
13	0	7.7	12.5
14	0	7.6	
15	0	9.2	0.8
16	1.9	0	
17	0	0	
18	0		

Table 2 MIB-1 labeling index of LGG(%)

No other case of recurrence revealed enhanced lesions on CT/MRI. Another autopsy case (No. 15) disclosed grade III tumor cells infiltrating subependyma and basal ganglia. However, there was no histological evidences of glioblastoma. The MIB-1 index of No. 15 was 0.0, 9.17, and 0.78% for initial, recurrent and autopsy tumors, respectively. Pathologists found no evidence of the malignant transformation of the tumor during the entire period. The MIB-1 indices of both initial and recurrent LGG are shown in Table 2. MIB-1 index ranged from 0.0 to 3.5% (mean 0.56%) for initial LGG and from 0.0 to 9.17% (mean 4.2%) for recurrent tumors. The discrepancy between the pathological grades and the MIB-1 indices may be due to the fact that MIB-1 immuno-positive cells were counted in relatively high score areas.

Discussion

Schuurmann concluded that the good prognostic factors for LGG are young age (less than 40 years), long duration (> 1 year) of symptoms, absence of neurological deficits and no CT-contrast enhancement⁴⁾. In the present study there was no significant relationship between age and recurrence. CT-enhanced tumors were removed from the first in this study. No histological subtype showed a tendency to recur. The most relevant factor affecting survival seemed to be the extent of the tumor resection⁵⁾. All the patients with gross total resection (n=8) were alive from 2y7m to 11y.

From MIB-1 labeling index^{6,7)} the authors sought to know the proliferative ability of the initial and recurrent LGG and to determine the timing of adjuvant therapy. The MIB-1 index of the initial LGG was low (mean 0.56%). A patient with an MIB-1 index of 3.5% (No.7) was free of tumor for 4y7m without radiation or chemotherapy. A patient with grade I astrocytoma (No. 19) survived for 33 y, although she developed a recurrence 20y after the first surgery.

Recurrent tumors showed a relatively low MIB-1 index (mean 4.2%) except for three cases (No. 13, 14 15) in this study, suggesting that LGG rarely transforms to glioblastoma. One of the autopsy cases (No. 15) showed no histological evidence of glioblastoma. The MIB-1 index of the tumor obtained at autopsy was 0.8%. As postoperative radiotherapy can reduce the transformation to malignant tumors at the time of recurrence⁸⁾, the benefits of radiation therapy cannot be ignored for LGG^{9,10,11,12)}.

Low proliferative ability indicates the surgical indication of recurrent tumors. Adjuvant therapy may be delayed until there is evidence of an MIB-1 index of more than 5%. Roessler et al. suggested the presence of anaplastic foci in LGG on the basis of information from Xenon CT¹³⁾. DeWitte et al. showed that hot spots on PET scan indicated malignant cells in LGG¹⁴⁾. The timing of adjuvant therapy can thus be determined by these methods.

In forth coming LGG studies, we must find the factors which cause early recurrences irrespective of gross total resection and postoperative radiotherapy.

References

- 1) Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ, Adson AW. A simplified classification of the gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949; 24: 71-75
- 2) Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 1983; 31: 13-20
- 3) Cattoretti G, Becker MHG, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 1992 ;168:357-363.
- 4) Schuurman PR, Troost D, Verbeeten Jr. B, Bosch DA. 5-year survival and clinical prognostic factors in progressive supratentorial diffuse "Low-Grade" astrocytoma: A retrospective analysis of 46 cases. Acta Neurochir 1997;139:2-7
- 5) Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF. Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: The role of surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;61:291-296
- 6) Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Immunol 1984;133:1710-1715.
- 7) Michihisa Kano, Kazuhiko Okamura, Masao Watanabe, Norio Inoue, Kyoza Katoh, Yuuki Mitsui, Kenichi Wakabayashi. MIB-1 index of meningioma in patients aged more than 70 years. Neuro-Oncology 1996;6(2):23-27
- 8) Piepmeyer J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R, Laws Jr. ER, Philippon J, Salzman M. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. Neurosurgery 1996;38:872-879
- 9) Lim YJ, Leem W. Two cases of Gamma Knife radio surgery for low-grade optic chiasm glioma. Stereotact Funct Neurosurg 1996;66:174-183
- 10) Van Kampen M, Engenhart-Cabillic R, Debus J, Hess T, Schad LR, Wannemacher MF. Low grade astrocytoma: Treatment with conventionally fractionated stereotactic radiotherapy. Radiology 1996; 201:275-278
- 11) Trautmann TG. Supratentorial low-grade glioma: Is there a role for radiation therapy? Ann Acad Med Singapore 1996;25:392-396

- 12) Bakardjiev AI, Barnes PD, Goumnerova IC, Black PM, Scott RM, Pomeroy SL, Billett A, Loeffler JS, Tarbelli NJ. Magnetic resonance imaging changes after stereotactic radiation therapy for childhood low grade astrocytoma. *Cancer* 1996;78:864-873
- 13) Roessler K, Nasel C, Czech T, Matula C, Lassmann H, Koos WT. Histological heterogeneity of neuroradiologically suspected adult low grade gliomas detected by xenon enhanced computerized tomography (CT). *Acta Neurochir* 1996;138:1341-1347
- 14) DeWitte O, Levivier M, Violon P, Salmon I, Damhaut P, Wikler D, Hildebrand J, Brotchi J, Goldman S, Laws ER, Piepmeier JM, Black PM. Prognostic value of positron emission tomography with (sup 18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose in the low-grade glioma. *Neurosurgery* 1996;39:470-477

成人テント上WHO grade II astrocytoma 28例の臨床的検討

Clinical analysis of supratentorial WHO grade II astrocytoma in 28 adult patients

岐阜大学脳神経外科

篠田 淳、川口雅裕、酒井秀樹、松久 卓、坂井 昇

Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine

J. Shinoda, M. Kawaguchi, H. Sakai, T. Matsuhisa, N. Sakai

【はじめに】

悪性の glioma と比べ、low grade glioma (以下 LGG) の自然経過には未だ不明な点が多く、治療法についても議論の多いところである。LGG の臨床的、神経放射線学的、病理学的、治療に関連した背景因子と予後との関係を検討することは、本腫瘍の治療指針を定めるにあたり有用な情報を与えることになる。

今回我々は、CT導入後に経験したテント上に発生した WHO grade II astrocytoma (以下 A-II) の成人例を対象とし、その臨床経過、臨床成績を報告するとともに、予後に影響を及ぼす背景因子の検討を生存解析により行ったので文献的考察を加え報告する。

【対象と方法】

1980年から1996年の間に経験した28例の成人(平均年齢45歳:20~74歳、男性21例、女性7例)テント上A-IIを対象とした(Table 1)。CTは全例に、MRIは17例に施行され、全例手術材料より病理組織診断がなされた(fibrillary 25例、protoplasmic 2例、gemistocytic 1例)。腫瘍の発生部位は前頭葉17例、側頭葉5例、頭頂葉2例、大脳基底核部4例で、術前の平均 Karnofsky Performance Scale (以下 KPS) scoreは88% (40~100%)、摘出標本の免疫組織化学的検索によるMIB-1陽性率は全例1%以下であった。

外科的治療は全例に(肉眼的全摘出術5例、垂全摘/部分摘出術13例、生検術10例)、放射線治療は22例に(外照射単独16例:平均腫瘍線量46.9Gy、術中照射単独2例:平均腫瘍線量17.5Gy、外照射+術中照射4例:平均腫瘍線量63.8Gy)、化学療法は16例(ACNU、VCRを使用)に施行された。

生存率、再発抑制率はKaplan-Meier法で算出し、背景因子として性(男性、女性)、年齢(39歳以下、40~59歳、60歳以上)、KPS score(60%以下、

Table 1 Summary of clinico-pathological characteristics of 28 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma

Variable	No. of Cases	Percent
Gender		
male	21	75
female	7	25
Age (yrs)		
<40	9	32
40-59	12	43
>60	7	25
KPS		
<70	2	7
70-80	5	18
90-100	21	75
Symptoms		
seizure	11	39
ND	8	29
sign of IICP	6	21
none	3	11
Histology		
fibrillary	25	89
protoplasmic	2	7
gemistocytic	1	4
Location		
frontal	17	61
parietal/temporal	7	25
basal ganglia	4	14
Enhancement on CT/MRI		
yes	9	32
no	19	68
Cyst		
yes	2	7
no	26	93
Calcification		
yes	3	11
no	25	89
Surgery		
gross total	5	18
subtotal/partial	13	46
biopsy	10	36
Radiotherapy		
yes (IORT)	22 (6)	79
no	6	21
Chemotherapy		
yes	16	57
no	12	43

Abbreviations: ND=neurological deficit; IICP=increased intracranial pressure; IORT=intraoperative radiotherapy.

70~80%、90~100%)、初発症状(てんかん発作、神経脱落症状、頭蓋内圧亢進症状、無症状)、病理組織(fibrillary、protoplasmic、gemistocytic)、発生部位(前頭葉、頭頂葉/側頭葉、大脳基底核部)、CT/MRI上の造影効果(あり、なし)、嚢胞形成(あり、なし)、石灰化(あり、なし)、腫瘍摘出度(肉眼的全摘、亜全摘/部分的、生検)、放射線療法(あり、なし)、化学療法(あり、なし)の12因子に着目し、それぞれKaplan-Meier生存曲線を作成し、それらの予後因子としての有意性を検討すべくlog rank testにより生存曲線の差の検定を行った(単変量解析)。また、同時にCox proportional hazard regression analysisによる生存に関する多変量解析も行った。

【結果】

1. 臨床経過

現在13例(46.4%)が生存しており、生存例の平均経過観察期間は103.5ヶ月であった。再発は16例(57.1%)にみられ、再発時の病理組織診断はglioblastoma(以下GBM)4例、anaplastic astrocytoma(以下AA)2例、A-II 3例、組織確認未施行7例(6例はCT/MRI上、悪性転化ありと診断された。)であった。即ち、再発時、悪性gliomaと診断された症例は12例(42.9%)であった。死亡した15例の死因の内訳は、14例が腫瘍増大によるもの(死亡前の手術摘出標本または剖検組織により組織学的に悪性gliomaへの転化が確認されたもの:7例、CT/MRI上悪性gliomaと診断されたもの:6例、CT/MRI上腫瘍の性状に変化みられなかったもの:1例)であり、他の1例は交通事故による死亡(初回手術より107ヶ月目)であった。

2. 腫瘍再発までの期間と生存率

初回手術より腫瘍再発までの期間中央値は60ヶ月であり、5年および10年時の腫瘍再発抑制率はそれぞれ50.6%、37.5%であった(Fig. 1)。また、初回手術からの生存期間中央値は107ヶ月であり、5年および10年生存率はそれぞれ65.4%、41.0%であった(Fig. 2)。

3. 予後因子

単変量解析による有意な予後良好因子は「年齢60歳未満」($p=0.0270$)、「KPS score 90%以上」($p=0.0222$)、「非大脳基底核部腫瘍」($p=0.0006$)、「CT/MRI上造影効果なし」($p=0.0455$)、「腫瘍部分摘出以上」($p=0.0364$)であり、多変量解析による有意な予後良好因子は「年齢」($p=0.0189$)のみであった(Table 2)。

4. 放射線療法の予後に与える影響

放射線治療施行群(22例)は放射線治療非施行群(6例)と比較し、生存期間は短縮する傾向にあった(Fig. 3)。一方、放射線治療が施行された22例においては、術中照射(以下IORT:intraoperative radiotherapy)施行群(6例)は外照射単独群(16例)と比較し、生存期間は延長する傾向にあった(Fig. 4)。

【考察】

CT scanが広く普及する以前に治療された症例を主体としたlow grade astrocytoma(以下LGA)の臨床統計の5年生存率は26~53%である¹⁾⁻⁵⁾。CT時代になると、本腫瘍の発見が容易になったこと、小さい腫瘍の段階で発見されるようになり早期に治療が施されるようになったこと、さらには脳神経外科手術器具の開発、改良により綿密な治療が行われるようになったことより治療成績も着実に良くなっている。CTが導入された後のpilocytic astrocytomaを除くLGAを対象とした臨床統計による5年生存率の報告では、McCormackら⁶⁾の64%を筆頭にそれらの多くが60%に近い治療成績を報告している⁷⁾⁻¹²⁾。我々の臨床結果も5年生存率で65.4%であり、ほぼ同様の結果であった。

これまでの報告から、A-II患者の腫瘍死に至る経過には大きく2つ形が考えられる。一つは経過中の腫瘍の悪性転化であり、これは本腫瘍の自然経過を考える上で最も重要な点である。本研究では7例で死亡時に組織学的に悪性転化が証明され、他の6例は死亡直前のMRI/CT上で悪性転化が強く示唆される所見を呈した。これら13例は腫瘍死した症例の92.9%を占める。Vertosickら⁸⁾は死亡した8例中7例(87.5%)が死亡時AAもしくはGBMに悪性転化していたと報告している。McCormackら⁶⁾は再発した24例のうち22例(91.7%)で、CT上悪性転化を強く示唆する腫瘍造影効果を呈し、また、再発時腫瘍が摘出された7例中6例がAAもしくはGBMであったとしている。即ち、悪性転化が本腫瘍の再発、腫瘍死の原因の大部分を占めると考えてよい。二つ目は、組織学的には悪性転化がみられず、A-IIの状態で腫瘍が増大する形である。我々の症例でも両側の視床に発生した1例がこのような経過をたどった。本例は再増大時の組織診断が得られていないが、再増大時にもCT/MRI上造影効果なく初発時と同様の所見であり、おそらくA-IIのまま増大したものと考えられた。McCormackら⁶⁾は、このような腫瘍死の形は脳深部に発生したA-II症例の腫瘍死の特徴的な形として重要であると述べており、我々の症例もこれと一致するものであった。

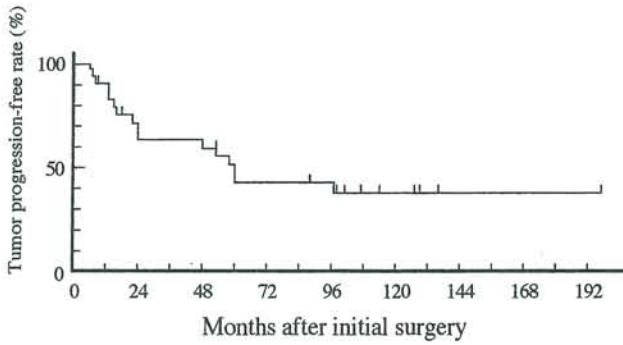


Figure 1

Kaplan-Meier tumor progression-free interval curve of 28 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma. The median time to tumor progression after the initial surgery was 60 months. The 5-year tumor progression-free rate and the 10-year one were 50.6% and 37.5%, respectively.

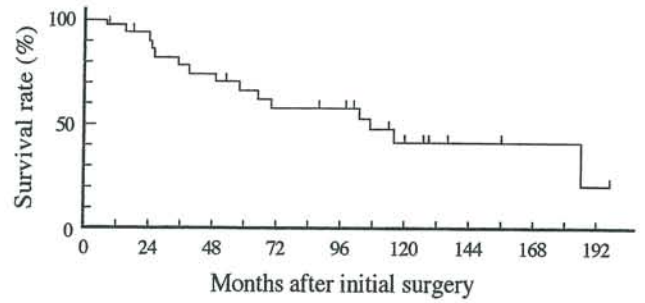


Figure 2

Kaplan-Meier survival curve of 28 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma. The median survival time after the initial surgery was 107 months. The 5-year survival rate and the 10-year one were 65.4% and 41.0%, respectively.

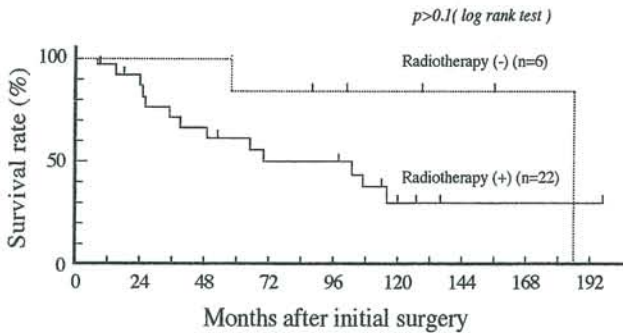


Figure 3

Kaplan-Meier survival curves of 22 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma treated with radiotherapy and 6 ones without radiotherapy. There was no significant difference in survival rate after the initial surgery between these groups.

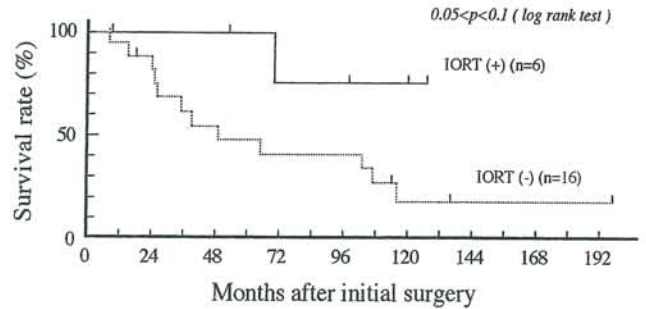


Figure 4

Kaplan-Meier survival curves of 6 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma treated with IORT and 16 ones treated with sole external beam radiotherapy. There was no significant difference in survival rate after the initial surgery between these groups. IORT = intraoperative radiotherapy.

Table 2 Analysis of clinico-pathological parameters for survival of 28 adult patients with supratentorial WHO grade II astrocytoma

Parameters	Univariate analysis* p value	Multivariate analysis† p value
Gender	0.9881	-
Age	0.0207‡	0.0189‡
KPS	0.0222‡	0.1118
Symptoms	0.8367	-
Histology	0.2762	-
Location	0.0006‡	0.0851
Enhancement on CT/MRI	0.0455‡	0.3293
Cyst	0.9850	-
Calcification	0.3464	-
Surgery	0.0364‡	0.0599
Radiotherapy	0.1442	-
Chemotherapy	0.3021	-

*Log rank test.

†Cox proportional hazard regression analysis.

‡Significant difference.

本研究において統計的に有意な予後因子は単変量解析では「年齢」、「KPS」、「腫瘍の発生部位」、「CT/MRI上の造影効果」、「腫瘍摘出率」であり、多変量解析では「年齢」であった。CT時代以降の報告では、腫瘍および患者関連因子では「発症年齢40歳以下」、「術前KPS score 70%以上」、「CT/MRIで造影効果なし」、治療関連因子では「高い腫瘍摘出率」がほぼ共通したA-IIの予後良好因子として取り上げられている^{2)-4), 6), 8), 10)-19)}。Lawsら²⁾、Salzmanら²⁰⁾は、これらの因子の中で単一で有意な独立した予後因子とされるのは「年齢」のみであるとしており、これは今回の我々の報告と一致するものである。一般に、治療関連因子は生存率に及ぼす影響が腫瘍および患者関連因子に比較し弱

い、ということが多くの報告^{2)-4), 10)-14), 16), 17), 21)}で認識されており、これがA-IIに対する治療法に関して論議の多い理由である。

A-IIに対する放射線療法については特に議論が多い。Fazekas¹⁾、Lawsら²⁾、Shawら³⁾、Shibamotoら⁹⁾は術後の放射線療法が生存率を延長すると結論づけており、一方、Soffiattiら⁴⁾、Vertosickら⁵⁾、Philipponら¹⁰⁾、Westergaardら¹⁶⁾は放射線療法と生存率の間に有意な関係はないとしている。本研究でも放射線療法は予後良好因子とはなり得ず、逆に放射線治療施行例は生存期間が短い傾向にあった。

Steigerら²¹⁾も我々と同様の臨床結果を報告しており、これは彼ら²¹⁾も指摘するように、組織学的にA-IIであっても術後腫瘍が残存した場合、画像所見、臨床経過等から臨床医の総合的判断により、悪性性格を示唆される症例に放射線治療が施行される傾向があったためと考えられた。

未だA-IIに対する放射線治療の有効性についての結論は出ていないが、現時点では可及的大量切除後に放射線治療を加えることが一般的とされる²³⁾。また、治療成績向上に向けて種々の照射法も検討されている。放射線治療の時期についての検討もそれらの一つである。先頃報告された初回手術直後に放射線治療を受けた群の生存率と初回手術の数年後もしくは再発時に初めて放射線治療を受けた群の生存率とを比較した臨床研究では、両者の間に有意な差は認められなかった^{23), 24)}。また、腫瘍組織へ可及的高線量の照射を行い、正常脳への放射線の影響を最小限とするための照射法も考えられている。我々が施行したIORTはこの様な点を考慮した照射法である^{25), 26)}。本研究ではIORT群は外照射単独群に比べ生存率が高い傾向が認められた。他の局所照射法として、近年、Krethら¹²⁾は直径4cm以下の比較的境界明瞭なA-IIに対してinterstitial radiotherapyを行い、その有効性を報告している。放射線療法のA-IIに対する効果を明らかにするためには、今後、更なる前向き臨床研究を行う必要がある。

ここ10数年の間の報告をまとめたPiepmeyerとChristopher²⁷⁾によると、LGG患者の診断後の生存期間は年々延長し、一方、症状発現から診断までの期間はそれとともに短縮してきているとされる。彼らはこの事実を診断機器の発達、普及により早期診断が可能となったため、診断までの期間が短縮した分、診断から死亡までの期間が延長したにすぎず、症状発現から死亡までの期間は決して良くなっていない、という考えで説明することもできると述べている。我々はA-IIの治療を行う際に、常に、A-IIの自然経過がいかなるものかという大きな命題に突き当たる。A-IIをはじめとしたLGGの生物学的特性を

細胞学的、分子生物学的解析により明らかにし、自然経過を解明することにより本腫瘍に対する治療法が確立されることを期待したい。

【結語】

成人テント上に発生したA-II 28例を対象とし、本腫瘍の臨床経過、臨床成績、予後に影響を及ぼす背景因子の検討を行った。この28例の初回手術より腫瘍再発までの期間中央値は60ヶ月、5年および10年時の腫瘍再発抑制率はそれぞれ50.6%、37.5%であった。また、初回手術からの生存期間中央値は107ヶ月、5年および10年生存率はそれぞれ65.4%、41.0%であった。経過観察期間中、16例で再発がみられ、うち12例で悪性転化と診断された。また同期間に14例が腫瘍死し、うち13例が悪性転化によるものと診断された。単変量解析による予後良好因子は、「年齢60歳未満」、「KPS score 90%以上」、「非大脳基底核部腫瘍」、「CT/MRI上造影効果なし」、「腫瘍部分摘出以上」であり、多変量解析では「年齢」のみであった。「放射線治療」有意な予後因子とはなり得なかったが、IORT施行群は外照射単独群に比べ生存期間が延長する傾向にあった。

【文献】

- 1) Fazekas JT. Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 661-666, 1977
- 2) Laws ER, Taylor WF, Clifton MB, Okazaki H: Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61: 665-673, 1984
- 3) Shaw EG, Dumas-Duport C, Scheithauer BM, Gilbertson DT, O'Fallon JR, Earle JD, Laws ER, Okazaki H: Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 70: 853-861, 1989
- 4) Soffiatti R, Chi A, Giordana MT, Vasario E, Schiffer D: Prognostic factors in well-differentiated cerebral astrocytomas in the adult. *Neurosurgery* 24: 686-692, 1989
- 5) Firsching R, Tieben R, Schröder R, Stutzer R: Long-term prognosis of low grade astrocytoma. *Zentralbl Neurochir* 55: 10-15, 1994
- 6) McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J: Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults - 1977-1988. *Neurosurgery* 31: 636-642, 1992
- 7) North CA, North RB, Epstein JA, Piantadosi S, Wharam MD: Low-grade cerebral astrocytomas. Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66: 6-14, 1990
- 8) Vertosick FT, Selker RG, Arena VC: Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed

- in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 28: 496-501, 1991
- 9) Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, Yamashita J, Oda Y, Kikuchi H, Abe M: Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72: 190-195, 1993
 - 10) Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. *Neurosurgery* 32: 554-559, 1993
 - 11) Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, Plagne R, Rozan R: Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. *Cancer* 73: 1937-1945, 1994
 - 12) Kreth FW, Faist M, Warnke PC, Røtner R, Volk B, Ostertag CB: Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 82: 418-429, 1995
 - 13) Medbery III CA, Straus KL, Steinberg SM, Cotelingam JD, Fisher WS: Low-grade astrocytomas: treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 837-841, 1988
 - 14) Piepmeier JM: Observations on the current treatment of low-grade astrocytic tumors of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 67: 177-181, 1987
 - 15) Recht LD, Lew R, Smith TW: Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? *Ann Neurol* 3: 431-436, 1992
 - 16) Westergaard L, Gjerris F, Klinken L: Prognostic parameters in benign astrocytomas. *Acta Neurochir (Wien)* 123: 1-7, 1993
 - 17) Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, Flickinger JC: Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 82: 523-529, 1995
 - 18) Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisely J, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R: Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. *Neurosurgery* 38: 872-879, 1996
 - 19) Scerrati M, Roselli R, Iacoangeli M, Pompucci A, Rossi GF: Prognostic factors in low grade (WHO grade II) gliomas of the cerebral hemispheres: the role of surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 291-296, 1996
 - 20) Salzman M, Kaplan RS, Ducker TB, Abdo H, Montgomery E: Effect of age and reoperation on survival in the combined modality treatment of malignant astrocytoma. *Neurosurgery* 10: 454-463, 1982
 - 21) Steiger HJ, Markwalder RV, Seiler RW, Ebeling U, Reulen HJ: Early prognosis of supratentorial grade 2 astrocytomas in adult patients after resection or stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)* 106: 99-105, 1990
 - 22) 松谷雅生: Astrocytic tumor の治療. *脳外誌* 6: 299-305, 1997
 - 23) Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, Macdonald D, Cairncross G: Supratentorial low-grade glioma in adults: An analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15: 1294-1301, 1997
 - 24) Knisely JPS, Haffty BG, Christopher SR: Early vs. delayed radiotherapy in a small cohort of patients with supratentorial low grade glioma. *J Neuro-oncol* 34: 23-29, 1997
 - 25) Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S: Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 702-707, 1991
 - 26) Hara A, Nishimura Y, Sakai N, Yamada H, Yanagawa S: Effectiveness of intraoperative radiation therapy for recurrent supratentorial low grade glioma. *J Neuro-oncol* 25: 239-243, 1995
 - 27) Piepmeier JM, Christopher S: Low-grade gliomas: Introduction and overview. *J Neuro-oncol* 34: 1-3, 1997

当科におけるLow grade glioma治療の現状

—特に腫瘍のlocation(eloquence)に注目して—

The importance of tumor location in the management of supratentorial low grade gliomas in adult

東京医科大学脳神経外科、社会保険中央病院脳神経外科¹⁾
都立大塚病院脳神経外科²⁾

秋元治朗、鈴木信宏、伊東 洋、武田泰明¹⁾、東 幸郎²⁾

【はじめに】

大脳半球low grade gliomaはその8割が5年から10年の経過で悪性化を来すとされる¹⁾。その悪性化の予測に関して蛋白、遺伝子レベルの多くの研究報告が成されてきたが、未だ明らかなものは見い出されていない。その意味で当腫瘍はやや経過の長い悪性腫瘍という臨床的概念をもって治療にのぞむべきであり、その治療目標も単に生存期間の延長を諮るだけでなく、如何に高いQOLを与え得るかを論ずることになろう。今回は当科において経験した大脳半球low grade glioma例を対象に、その臨床像、治療内容、予後を検討、特に予後因子としての腫瘍発生部位の重要性について論ずる。

【対象】

対象はWHO分類(1993)による成人テント上発生low grade glioma 36例。組織の内訳はOrdinary glioma (fibrillary, protoplasmic) 23例と、Oligodendroglioma 6例、Mixed oligo-astrocytoma 7例である。

【方法】

Lawsら¹⁾が述べたlow grade gliomaの予後因子(Table 1)のうち、① 発症年齢(40歳未満か以上か)、② 初発症状(痙攣か頭蓋内圧亢進か)、③ 神経脱落症状(その有無)、④ 手術摘出度に注目した。特に腫瘍の主座の解剖学的重要性(Eloquence)と②③④の因子との相関性、実際の治療予後を評価した。予後は3年、5年、7年生存率、再発の有無、再発までの期間(TTP,time to progression)、QOL score(Table 5)¹⁾にて評価している。

Table 1

Prognostic factors in low-grade gliomas

Favorable	Unfavorable
Age<40	Age≥40
Seizures as presenting symptom	Functional status impaired
Functional status normal	
Single cyst/ mural nodule	Diffuse/ multifocal lesion
Circumscribed lesion	Heterogeneous enhancement
Homogeneous enhancement	Partial/ Biopsy
Total/ Subtotal removal	
Pathological features	Gemistocytic
Pilocytic	Microvascular proliferation
Microcystic	Mitosis/ Necrosis
Normal vascular pattern	

【結果】

(1) 年齢因子の影響

対象の年齢分布は、41.8±14.1歳であった。組織別の年齢分布を比較したが、Ordinary astrocytoma (A群、23例)、OligodendrogliomaとMixed oligoastrocytoma (O&M群、13例) 両群の年齢分布に統計学的有意差は無かった ($P=0.308$, F検定)。3年、5年、7年生存率、平均生存期間をKaplan-Meier法にて算出した結果、Overall 36例では各々85%、67%、53%、98ヵ月(約8年)であり、この結果は全国脳腫瘍統計の成績⁸⁾に近似していた。ところが初発年齢40歳未満例(17例)と40歳以上例(19例)を比較すると、40歳未満例が100%、78%、71%、117ヵ月であったのに対し、40歳以上例では75%、63%、40%、85ヵ月であり、平均生存期間に統計学的有意差 ($P<0.001$, Wilcoxon signed-rank test) がみられた。

(2) 初発症状と腫瘍主座のeloquence (Table 2)

CTスキャンにおけるlow density area、MRI T2 imageにおけるhigh signal intensity areaの範囲から腫瘍の主座を推定、そのEloquenceの有無にて2群に分類した。Eloquent area群 (E群、15例) はsensori-motor cortex 6例、speech center 5例、basal ganglia 3例、limbic system 1例であった。初発症状は痙攣発症が全36例中25例(69%)と多く、Non-eloquent群 (Non-E群) では21例中18例(86%)と殆どが痙攣発症であった。それに対しE群では15例中7例(46%)に過ぎず、8例(54%)が運動麻痺や言語障害といった局所神経症状にて発症しているが、その程度は全例ごく軽度なものであった。術前のPerformance statusも神経脱落症状の有無に相関しており、結局腫瘍発生母地の

eloquenceが初発症状、術前のfunctional statusを左右していた。

(3) 手術摘出度と腫瘍主座のeloquence (Table 2)

痙攣発作にて見出しされ、術前には明らかな神経脱落症状を伴わないことが殆どであるため、手術摘出度はoperative morbidityや術後QOLへの配慮が反映された。特にこの傾向はE群にて顕著であった。Non-E群では基本的に全摘出を目指した手術が成され、75%以上の摘出が21例中19例(90%)に成されていた。それに対しE群においては75%以上の摘出は15例中5例(33%)に過ぎず、Biopsyのみ施行した例が6例(40%)もみられた。当科ではEloquent area発生例の手術に対してmonitoringを始めとした十分な対策を行い得ていないため、speech centerやdeep seated lesionに対してはCT-guidedあるいはopen biopsyしか施行し得ていない現状がみられた。結局手術摘出度も腫瘍発生部位のeloquenceの有無が反映されていることが明らかとなった。

(4) 補助療法選択と腫瘍主座のeloquence (Table 2)

術後の放射線療法は腫瘍発生部位とは無関係、即ち残存腫瘍の有無にかかわらず行っていた。施行しなかった症例としては術後の全身状態が不良であった例、患者が拒否した例、術中所見、術後画像所見にて全摘を確認したため、主治医が施行しなかった例などで、結局36例中31例(86%)に行っていた。但し照射方法、照射線量などは施設によって若干の差異を認めた。化学療法、外来維持療法は腫瘍残存が明らかな症例が多いE群の8例(53%)に行われ、Non-E群では7例(33%)と若干少ない様だが、それらを施行する根拠、用いる薬剤の選択、量、期間などに明らかなphilosophyを見出すことはできなかった。

Table 2

Tumor location (eloquence) and clinical features

Tumor location	Eloquent area	Non-eloquent area
Number	15	21
Symptom		
Seizure	7 (46%)	18 (86%)
HCP, FND*	8 (54%)	3 (14%)
Extent of Surgery		
Gross total (95%-)	1 (7%)	8 (38%)
Subtotal (75-95%)	4 (27%)	11 (52%)
Partial (-75%)	4 (27%)	2 (9%)
Biopsy	6 (40%)	0 (0%)
Operative morbidity	8 (53%)	1 (5%)
Radiation	13 (87%)	18 (86%)
Chemotherapy	8 (53%)	7 (33%)

*; focal neurological deficits

(5) 再発について (Table 3)

治療予後としての再発に注目すると、全36例中16例(44%)に再発を認めていた。そのうち組織学的に悪性化を来したものが12例(75%)あった。TTPは47.9±28.3ヵ月(約4年間)であり、再発後種々の治療を追加しても再発後生存率は1年50%、3年18%とGlioblastomaのそれとほぼ同様の数値であった。この値は腫瘍の組織型による有意差は無かったが、TTPをみるとA群が43.2ヵ月であったのに対し、O&M群が54.0ヵ月と若干長い印象が得られた。

(6) 再発と腫瘍主座のeloquence (Table 4)

腫瘍の発生部位のeloquence、即ち手術摘出度と再発に注目すると、E群では15例中4例(27%)に、Non-E群では21例中12例(57%)に再発がみられた。残存腫瘍が多いE群で再発率が低かったのは、術後のmorbidityなどの理由で転院するなど、follow upが十分に行い得なかった症例が多い為である。TTPを比較するとE群で14.5ヵ月、Non-E群で56.8ヵ月と両群に有意差を認めた。再発後は各々に手術、補助療法

を行っているが、再発後の生存期間はE群で4.9ヵ月、Non-E群で26.0ヵ月と著明な差を認めたが、統計学的有意差は無かった。これらのことから手術摘出度が低いE群では早期に再発(臨床的)を来し、再発時には functional statusも低く、早期に死の転帰を取ることが明らかとなった。

また再発していない症例に対し、Lawsら¹⁾が述べたQOL評価因子からQOLスコア (Table 5)を作成、評価したところ、E群では平均2.9点、Non-E群では平均3.9点と差を認めた(統計的有意差無し)。その差の主因としては、E群における発症時の神経症候、術後のmorbidity、更に2例にみられたRadiation induced encephalopathy等による社会適応性の低下があげられる。それに対しNon-E群においては抗痙攣剤服用継続の点だけで、殆どの症例に社会復帰が得られた。腫瘍発生部位のeloquenceの有無が、仮に再発が無い症例においてもQOLの低さという形で、その臨床経過に大きな差をもたらすことが明らかとなった。

Table 3

Tumor recurrence and dedifferentiation

Histology	N	Rec.	Dediff.	TTP.(m.)	Survival	
					1year	3year
Astrocytoma	23	9(39%)	8(89%)	43.2±30.9*	55%	22%
Oligo & Mixed	13	7(54%)	4(57%)	54.0±25.4*	43%	13%
Total	36	16(44%)	12(75%)	47.9±28.3	50%	18%

*; P=0.4686 (Student's t-test)

Table 4

Tumor location and post-operative course

Location	Rec.	N	TTP.(m.)	Survival(m.)	QOL score
Eloquent (N=15)	+	4	14.5±5.0 ^①	4.9±2.2 ^②	
	-	11			2.9±1.5 ^③
Non-Eloquent (N=21)	+	12	56.8±26.5 ^①	26.0±24.0 ^②	
	-	9			3.9±0.6 ^③

P; ①=0.0079, ②=0.1076, ③=0.0853 (Student's t-test)

Table 5

QOL score
Standard outcome measurement tool of following surgery of
low grade gliomas

- (1) **Amelioration of neurological symptoms and signs** - Yes 1 point
 (2) **Relief from preoperative seizures** --- Yes 1 point
 (3) **Functional status, including assessment of activities of
daily life and needs** -----Good 1 point
 (4) **Return to employment or usual day-to-day activities**
----- Yes 1 point
 (5) **Medication needed to maintain quality of life** ----- No 1 point
 (6) Time to disease recurrence
 (7) Survival

Total 5 points

【考察とまとめ】

今回36例のテント上low grade gliomaを対象に、臨床的予後因子といわれる年齢、初発症状、神経脱落症状の有無、手術摘出度が腫瘍再発率、再発までの期間、生存率、QOLへ与える影響等を検討し、以下の結果を得た。

- (1) 発症年齢40歳を境とした生命予後の差が明らかに見られた。
 (2) A群、O&M群においては年齢分布、臨床像、再発までの期間、生存率などに有意差はみられなかった。
 (3) 初発症状、神経脱落症状の有無、手術摘出度等は腫瘍発生部位のeloquenceの有無に左右された。
 (4) 再発は44%にみられ、その75%に組織学的悪性化を認めた。
 (5) 腫瘍発生部位のeloquenceの有無が腫瘍再発までの期間、生存期間、更にはQOLへ与える影響が大であった。

このことから、当科における治療方針を継続する限りは、発症年齢、腫瘍発生部位の2因子にて、その症例の治療予後が決まってしまうといっても過言ではない³⁾。このことを踏まえ、今後はいわゆるEloquent areaに発生した腫瘍に対して、如何にoperative morbidityを低く、より手術摘出度を高め得るかが重要と思われる⁵⁾⁶⁾⁷⁾。具体的には近年のMRI撮像法の発達による皮質機能マッピング、術中モニタリング、術中皮質刺激による機能局在同定、navigationの活用など²⁾が考えられるが、当科の現状では未だ確実な進展は見られていない。補助療法の是非に関しては、その適応、プロトコル等に具体的な見解を持ち得ず、実際の治療内容にもphilosophyを感じ取れ

なかった為、多くを論じなかった。今後一定のプロトコルを設定したprospectiveな検討を行ってゆきたい。加えて今回の症例の中にRadiation induced encephalopathyと思われた2例を経験した。いずれも腫瘍再発は認めない症例であるが、そのfunctional statusは著しく低く、QOLは殆ど得られなかった。low grade gliomaに対する放射線療法は一般に施行される傾向にある⁵⁾⁶⁾⁷⁾が、比較的長い経過が得られる腫瘍だけに、その是非を考えさせる症例であった。

【Reference】

- 1) Laws ER, Thapar K: Surgical aspects and general management of astrocytomas, in Apuzzo MJ (ed): Benign Cerebral Glioma, Volume II. AANS Publications Committee, 1995, pp381-395
- 2) 松本健五、富田亨、大本亮史：深部および機能的な重要領域におけるグリオーマの手術：機能的マッピング、術中モニター、ナビゲーションの応用 脳外 25(1), 17-28, 1997
- 3) McCormack BM, et al: Treatment and survival of low grade astrocytoma in adults- 1997-1988. Neurosurgery 31, 636-642, 1992
- 4) Muller W, et al: Supratentorial recurrence of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. Acta Neurochir 37, 75-91, 1992
- 5) Nazzaro JM, et al: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. J Neurosurg 73, 331-344, 1990

- 6) Philippon JH, et al: Supratentorial low-grade astrocytoma in adults. *Neurosurgery* 32, 554-559, 1993
- 7) Shaw EG, et al: Mixed oligoastrocytomas: A survival and prognostic factor analysis. *Neurosurgery* 34, 577-582, 1994
- 8) 高倉公朋編：全国脳腫瘍集計調査報告、第8巻、1993

Low grade astrocytomaの治療経過と予後

日本大学脳神経外科

田副 誠、宮上光祐、中村三郎

【はじめに】

gliomaは浸潤性発育をしていることから、たとえ手術的に全摘出されても再発がみられ、再発時の悪性転化例は80%を越えると言われている⁴⁾。low grade gliomaの術後5年生存率は50-70%と高い頻度であることから照射による放射線壊死、化学療法による副作用についても考慮されなければならない。glioma特にnonpilocytic low grade astrocytomaは特に再発や悪性転化が問題となっており、本報告ではlow grade astrocytoma 20例について予後とくに悪性転化と放射線治療の有効性について検討した。

【対象および方法】

1982年1月から1995年12月までの駿河台日本大学病院におけるlow grade astrocytoma手術症例30例のうち大脳半球部nonpilocytic astrocytoma 20例の治療経過を検討した。追跡調査期間は2-15年(平均6年6ヵ月)、年齢は4-62歳(平均31.2歳)、男性13例、女性7例で男性に多かった。腫瘍局在は、frontal lobe 10例、parietal lobe 2例、temporal lobe 1例、temporoparietal lobe 3例、basal ganglia 4例でありfrontal lobeに多く存在した(Table1)。年齢分布は0-10歳 4例(女性4例)、11-20歳 1例(女性1例)、21-30歳 5例(男性3例、女性2例)、31-40歳 4例(男性4例)、41-50歳 3例(男性3例)、51-60歳 2例(男性2例)、61-70歳 1例(男性1例)であり、20歳代から50歳代を中心に発生しており、従来報告されているlow grade astrocytomaの好発年齢とほぼ一致していた(Table2)。初回手術時の組織型では、astrocytoma grade I 1例、grade II 15例、oligoastrocytoma 1例、oligodendroglioma 2例、subependymal giant cell astrocytoma 1例で、astrocytoma grade IIが最も多くみられた。再発時はanaplastic astrocytoma 3例、glioblastoma 2例、astrocytoma grade II 1例、oligoastrocytoma 1例であっ

た(Table3)。初回治療の内容は、手術がtotal removal 7例、subtotal removal 3例、partial removal 10例であった。放射線治療は9例に行われ、局所照射で40-60Gy(平均51Gy)施行された。化学療法はACNUを主体とし3例に投与した。BRM(biological response modifier)療法としては、INF- β (Interferon- β)を1日300万単位を週に5日間で5週間投与した(Table4)。

Table 1

対象症例

1982,1 - 1995,12

日本大学駿河台病院脳神経外科の治療経験例

Low grade astrocytic tumorの手術例 30例

大脳半球部non-pilocytic astrocytoma 20例

追跡調査期間; 平均6年6ヶ月(2-15年)

年齢; 平均31.2歳(4-62歳)

性; 男性13、女性7

腫瘍局在; Frontal 10

Parietal 2

Temporal 1

Temporoparietal 3

Basal ganglia 4

Table 2

Age	Male	Female	Total
0 - 10	0	4	4(20%)
11 - 20	0	1	1
21 - 30	3	2	5(25%)
31 - 40	4	0	4(20%)
41 - 50	3	0	3(15%)
51 - 60	2	0	2(10%)
61 - 70	1	0	1
Total	13(65%)	7(35%)	20(100%)

Table 3

Histological classification		
Initial time	Recurrent time	
Astrocytoma		
Grade I	1	
Grade II	15	⇒ Anaplastic astrocytoma 3
		Glioblastoma 2
		Unknown 2
Oligoastrocytoma	1	⇒ Astrocytoma Grade II 1
Oligodendroglioma	2	⇒ Oligoastrocytoma 1
Subependymal giant cell astrocytoma	1	(anaplastic)
Total	20	9

Table 4

Treatment on initial time	
Operation (removal of tumor); 20 cases	
Total removal	7
Subtotal removal	3
Partial removal	10
Radiation; 9 cases	
mean doses	51 Gy (40 - 60 Gy)
Chemotherapy; 3 cases	
ACNU 80mg/m ² etc.	
INF-β; 6 cases	
300万単位/day, 5回/week, 5weeks	

Table 5

Treatment on initial time and recurrence			
Treatment on initial time	N	Recurrence case	Malignant change case
Ope. only	9	4	4
Ope. + INF-β	2	0	0
Ope. + Rad.	4	3	1
Ope. + Rad. + Chemo. +/INF-β	5	2	2
Total	20	9(45%)	7(35%)

Table 6

Treatment after recurrence on 9 recurrent cases		
Treatment after recurrence	Non-radiation Group	Radiation Group
Reope. only	1	0
Reope. + Rad.	0	1
Reope. + Rad. + Chemo, INF	2	0
Reope. + Chemo, INF	0	2
Rad. + Chemo, INF	1	0
Chemo. + INF	0	2
Total	4	5

【結果】

初回治療と再発との関係については、手術単独群および、手術とINF-βを併用した群は11例あり、これらのうち4例(36%)に再発を認め、組織学的にも全例悪性転化していた。手術に放射線照射併用群は9例であり、これらのうち5例(56%)が再発し、悪性転化例は5例中3例(60%)であった。対象としたlow grade astrocytoma 20例中再発例は9例(45%)であり、9例中7例(77.8%)が悪性転化を示した(Table 5)。自験例の再発時の治療方針として、再発時には悪性転化している例が多いことから、手術、放射線治療、化学療法、INF-βの投与などによる積極的治療を基本とした(Table 6)。予後を初回治療を放射線非照射群と照射群の2群に分けて検討した。low grade astrocytoma 20例全体の2年生存率は18例(90%)、5年生存率は15例中10例(67%)であった。放射線非照射群11例のうち死亡例は初回手術治療後3年3ヵ月、3年5ヵ月、3年6ヵ月の3例であり、いずれも悪性転化を認めた。2例は観察期間が5年未満のため、5年生存率は9例中6例(67%)であった

(Fig. 1)。放射線照射群の予後についてみると、死亡例は5ヵ月、10ヵ月、6年の3例であり、2例は合併症により早期に死亡し、他の一例は再手術の承諾を得られず転院した後腫瘍増大により死亡した。放射線照射群の全9例のうち経過観察期間が5年未満の3例を除くと、5年生存率は6例中4例(67%) (Fig. 2)。5年生存率では、放射線照射、非照射の両群間で差をみとめなかった。以下対照的な転帰をたどった2症例を提示する。

《症例1》 (Fig.3) (Fig.4)

6歳女児で、astrocytoma grade IIからglioblastomaへ悪性転化した症例である。左視床部にcystic tumorを認め、biopsy後腫瘍の再増大を示し放射線照射50Gy、ACNU 50mg動注、INF-β 100万単位5回/週×5週を施行し一時腫瘍縮小効果を認めた(Fig. 3)。約1年後再度腫瘍の増大を認めたため、前回同様にACNU、INF-βを投与したが、脳室壁浸潤、脊髄播種をきたし死亡した。剖検にて組織型はglioblastoma multiformeであった(Fig. 4)。

Fig 1

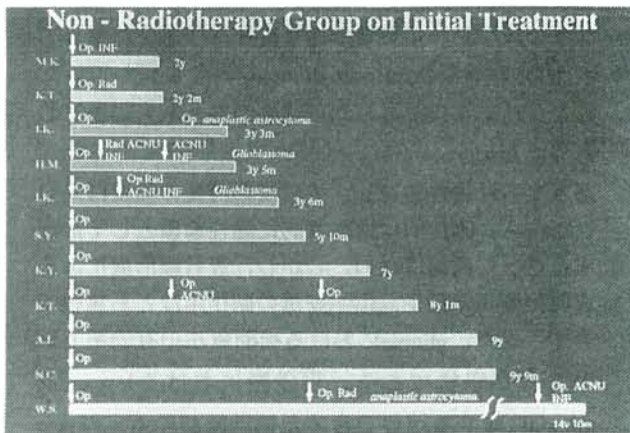


Fig 2

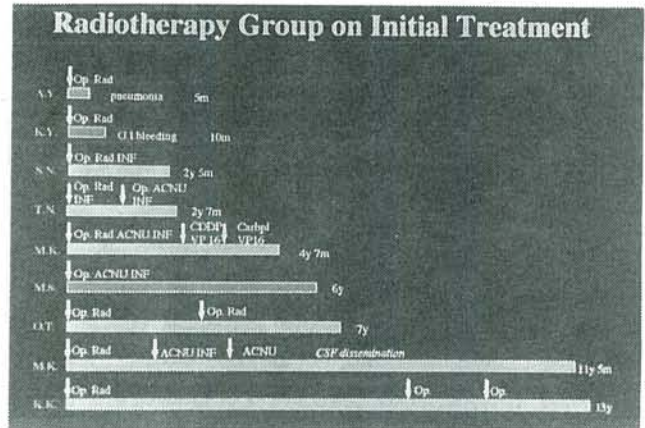


Fig 3

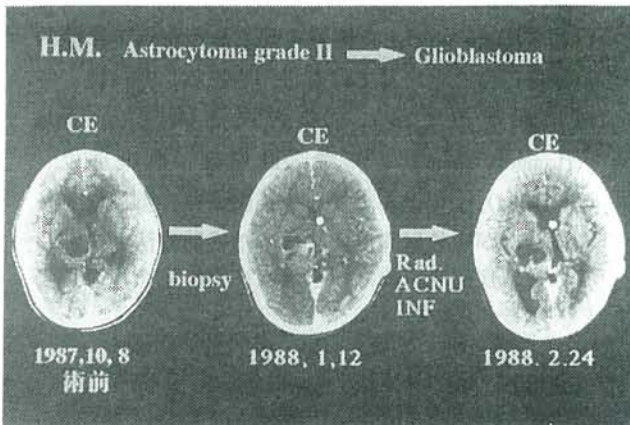
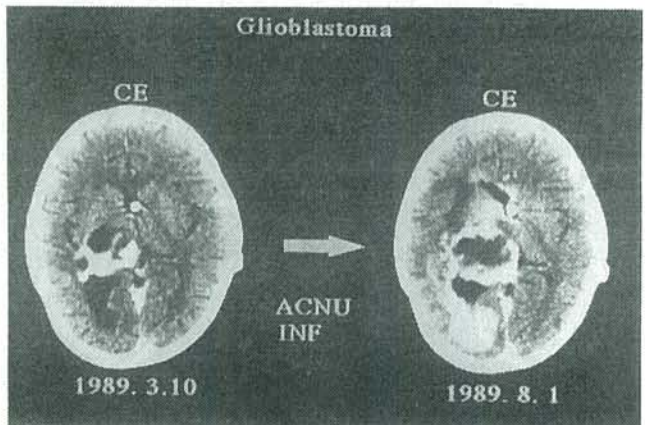


Fig 4



《症例 2》

34歳で、oligoastrocytomaの症例である。右前頭葉に腫瘍陰影を認め摘出術後約5年にて再増大を認めため再度摘出術と放射線治療を施行した (Fig. 5)。さらに5年後再び腫瘍が増大し、約50%のpartial removalとACNU、INF-βを投与し腫瘍縮小効果を認めた。その後外来にてINF-β 300万単位/2週とvp-16 (etoposide) を25mg内服を2年間連日投与し、ほとんど腫瘍は消失した状態となり、現在特に不都合なく職場復帰している (Fig.6)。

【考察】

low grade astrocytomaの治療は可及的摘出術が基本となるもののadjuvant therapyにはまだ一致した結論は得られていない。発生母地である glia細胞は外胚葉の神経上皮由来であり、gliaは癌腫であるとの前提にたち、高分化 astrocytomaから低分化 glioblastomaへと漸次移行する1つのスペクトル上に直線的に並ぶastrocytic tumorとして理解した上で、手術、放射線治療、化学療法、BRM療法などを積極的に勧める意見がある⁴⁾。Friedrichら³⁾によると予後には腫瘍量、術前状態、年齢、性、などが関係し

ているが、本論文では現在の問題点の中で、特に悪性転化と放射線治療の有効性の2点を中心に検討した。Table5をみると、放射線非照射群再発例4例は全例悪性転化を示し、放射線照射群再発例5例のうち3例が悪性転化を示した。全体では9例中7例(78%)と高率に悪性転化がみられた。現在、再発例の悪性転化率は一般的に80%以上と言われており、ほぼこれに近い数字であった。自験例では、放射線非照射群、照射群それぞれの悪性転化率をみると、放射線非照射群の方が悪性転化率が高かった。Müller⁵⁾らは72例のテント上 astrocytoma再発症例を検索し、62例(86%)で組織像の悪性化を観察したが、これらは特に放射線治療による修飾ではなく本来保有する悪性性格による自然経過であるとしている。今回の結果はこれを支持するものと思われた。また、Bergerら¹⁾によると、術前の腫瘍量が30cm³を越えると再発腫瘍全例が悪性転化し、30cm³以下では悪性化がみられなかったことから、大きな腫瘍と小さな腫瘍ではbiologyが異なるのではないかと報告している。Friedrichら²⁾によると、悪性転化が本腫瘍の主な死因であり、悪性転化のrisk factorとして手術や放射線治療後の再発、年齢、CT (MRI) 上の造影効果が上げられると述べている。本施設においても再

Fig 5

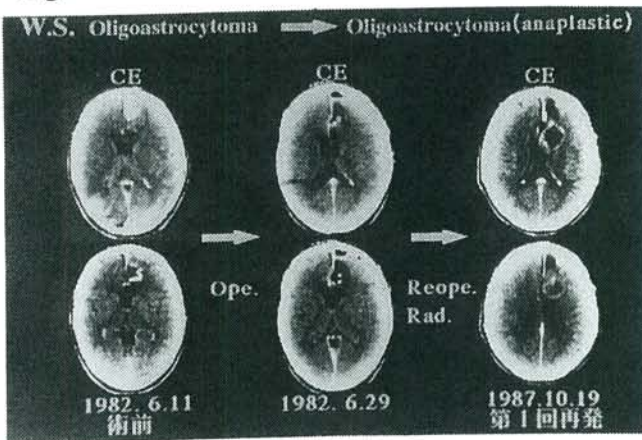
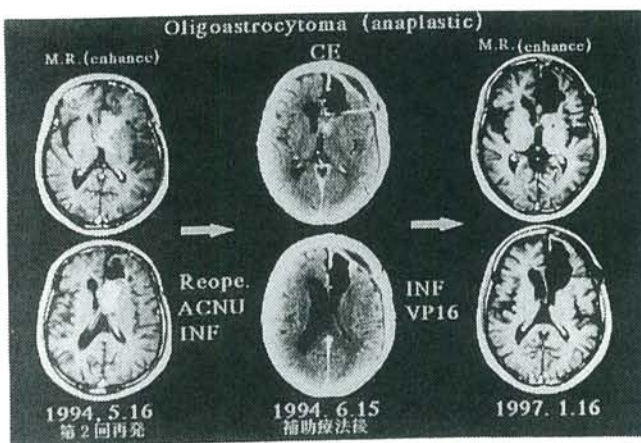


Fig 6



発時悪性転化率が高いことから、Table 6に示したごとく再発時には積極的治療を施行している。予後に関する因子として、腫瘍量、術前の良好な神経症状、年齢、性、などが上げられているが³⁾、今回はFig.1、Fig.2に示したように、初回治療として放射線非照射群、照射群に分けて予後を検討した。low grade astrocytomaの5年生存率は50~70%、生存期間中央値は7~9年といわれている。我々の検討した結果では、5年生存率は両群ともに67%であり差を認めなかったが、初回治療時における放射線治療はFriedrichら²⁾が上げ悪性転化のrisk factorのうちCT (MRI) 上の造影効果や、また、手術後の残存腫瘍量、患者の全身状態などの複数の因子を考慮しつつ選択されるので、この段階ですでにbiasがかかっているため、retrospectiveに検討した今回の結果では有効性の結論は出せなかった。しかしながら、放射線治療の中でもbrachytherapy、radiosurgeryなどが比較的浸潤度の低い本腫瘍に対する治療の試みがある。初回治療としてのbrachytherapyの5年生存率は57~75%^{2),6)}との報告がある。症例2 (Fig.5、Fig.6)

はCT上比較的強い造影効果が認められ、再発と悪性転化がみられたが、放射線療法、化学療法、INF- β などの補助療法が有効であり良好な経過をたどっている。これはoligodendrogliomaの要素を有していたことが感受性に関与した可能性があったものと思われる。low grade astrocytomaは組織学的に高分化であっても浸潤性発育し、手術後の再発の頻度は高いことから、臨床的には基本的に悪性腫瘍として治療することに異論はない。しかし、放射線治療による放射線壊死の発生、化学療法の副作用なども無視できず、また、gliomaにおける補助療法の有効率も低いことが現状である。現段階におけるlow grade gliomaに対する照射を含めた補助療法の適応はcase by caseで検討し特に造影増強されない限局した小さなgliomaで肉眼的全摘出できたような症例は照射を行わずfollow upの上、再発を起こした時点で積極的治療を行うことにしてはどうかと思う。今後は、予後に関すると思われる神経症状 (Karnovski performance scale)、年齢、腫瘍量、腫瘍部位、CT (MRI) 上の造影効果、術後腫瘍残存量、などを考慮しながら放射線治療を含めた補助療法を決定していき、症例を重ねながら治療法の適応を検討していくべきと思われる。

【文献】

- 1) Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE: The effect of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer* 74: 1784-1791, 1994.
- 2) Friedrich W, Kreth M.D., Michael Faist, M.D., Peter C. Warnke, M.D., Reinhard Rossner, M.A., Benedikt Volk, M.D., and Christoph B. Ostertag, M.D.: Interstitial radiosurgery of low-grade gliomas. *J Neurosurg* 82: 418-429, 1995.
- 3) Friedrich W, Kreth M.D., Michael Faist, M.D., Reinhard Rossner, M.A., Benedikt Volk, M.D., Christoph B. Ostertag, M.D.: Supratentorial World Health Organization Grade 2 Astrocytoma and Oligoastrocytomas. A New Pattern of Prognostic Factors. *Cancer* 79: 370-379, 1997.
- 4) Masao Matsutani, M.D.: Results of Treatment of Astrocytic Tumors. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 6: 299-305, 1997.
- 5) Müller W, et al: Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. *Acta Neurochir* 37: 75-91, 1997.
- 6) Scerrati M, et al: Interstitial brachytherapy for low-grade cerebral gliomas: Analysis of results in a series of 36 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 131: 97-105, 1994.

大脳半球発生Low grade gliomaの治療成績 と治療における問題点

Clinical analysis of low-grade glioma of cerebral hemispheres

東邦大学脳神経外科

大塚隆嗣 清木義勝 周郷延雄 柴田家門 寺尾榮夫

【はじめに】

今迄のlow-grade gliomaに対する治療方法を反省するとともに今後の治療における問題点を明らかにする目的で過去18年間に当施設で経験したlow-grade glioma症例をretrospectiveに検討した。

【対象】

対象は大脳半球に発生したlow-grade glioma26例で、小脳や視神経及び視床下部発生例は除外している。年齢は5才から63才平均38.1才、男性15例、女性11例であった。初発症状は痙攣発作が最も多く、入院時神経学的な異常所見が認められなかった例も8例存在した。初回手術はbiopsyが13例に、部分摘出術が10例に、3例は全摘が行われている。病理診断はAstrocytoma grade 2(A2)が最多で12例、Oligo-astro mixed glioma(OA)は6例、Astrocytoma 1(A1)が4例、

Oligodendroglioma(O)が4例であった。ここで我々の施設での治療プロトコールは、術後脱落症状を生じさせない範囲内で摘出を試み、術直後に放射線照射を行うことを原則としている。しかし、腫瘍の主座がeloquent area、あるいは深部にある場合にはstereotactic biopsyを行っている。又初期の症例では腫瘍存在部位にかかわらずbiopsyを行い、腫瘍増大あるいは悪性変化後に照射した。術後放射線照射は40-70Gyの範囲で20例に行われており、うち16例が初回術直後に、4例は悪性変化後に行われている。再発は26例中16例(61.5%)に認められ、再発までの平均期間は38か月で、又悪性変化は12例(46.2%)に認められ、悪性変化までの平均は44.4か月、悪性変化から死亡までの期間は平均11.8か月であった(Table.1)。放射線照射が行われなかった6例中、3例は打ち切り例で、他の3例は全摘出できた症例であった(1例はA2, 2例はA1)。

Table.1

Adjuvant therapy

Radiation 40 - 70Gy (52Gy)
N (6), Y (20)
初回術直後 ; 16, 悪性変化後 ; 4

Chemotherapy MCNU + CBDCA
CDDP

Recurrence

16 / 26 cases (61.5%)
診断確定から再発までの期間 38.0M(mean)

Malignant transformation

12 / 26 cases (46.2%)
診断確定から悪性変化までの期間 44.4M
悪性変化から死亡までの期間 11.8M

【結果】

診断確定時期からの生存期間は、最短17か月から最長168か月、平均75か月、5生率は72%、10年生存率は40%であった。次に生存期間に関与する因子を検討すると、初発時の年齢、初回手術時の組織型、特にOとA1において生存期間に有意差が認められた。また腫瘍の主座が深部か浅在性という局在性にも有意差が認められ、更にeloquent area発生例でも有意差はないものの、生存期間は短い傾向にあった (Table.2, Fig.1,2)。しかし従来から報告されているような放射線の照射時期については、初回術直後と悪性変化後に生存期間の有意な差は認められなかった¹⁾。又、腫瘍の摘出度と生存期間との間にも有意

差は認められなかった。これは全摘例では通院を自己中止してしまうため、長期観察ができず生存期間に反映されなかったためと思われる。

次に、腫瘍の悪性変化の要因について検討した。悪性変化の根拠は再手術時の病理で明らかであったものの他、経過中腫瘍の著しい増大が認められた1例、TI-SPECTで陽性転化した2例も含まれている (Table.3)。ここで初回術後1か月で悪性化した症例はBiopsyに伴うsampling errorとも考えられた。これら12例のうち10例が深部の発生で、うち8例はeloquent areaの発生例で、全例初回手術でbiopsyが行われた症例であった (Fig.3)。

Table. 2 Relationship between the survival time and prognostic variables

Variables value	Median survival (M)	P value
Age		
< 40y	92.6	P < 0.05
≥ 40y	62.1	
Pathological diagnosis		
A1	108.8	P < 0.05 (A1 - O)
A2	78.6	
OA	70.5	
O	45.5	
Location		
superficial	92.1	P < 0.05
deep	55.0	
Eloquent		
yes	56.6	P < 0.1
no	84.7	

Fig. 1 Survival curves (pathological diagnosis)

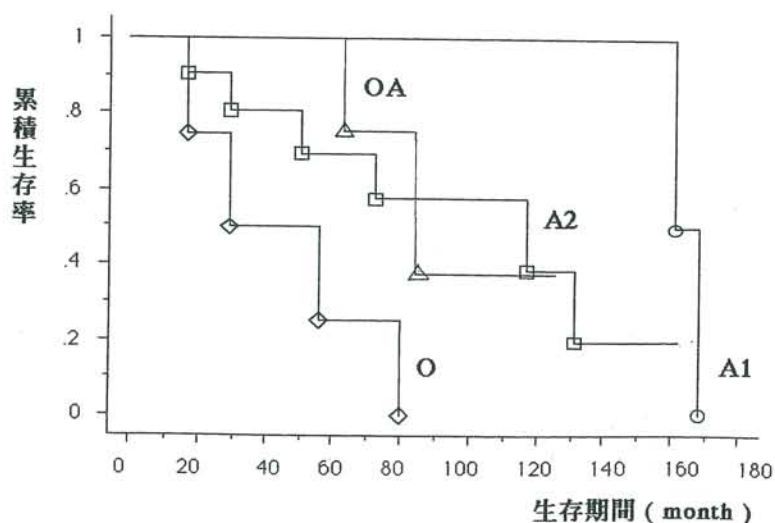


Fig. 2

Kaplan - Meier survival curves (location of the tumor)

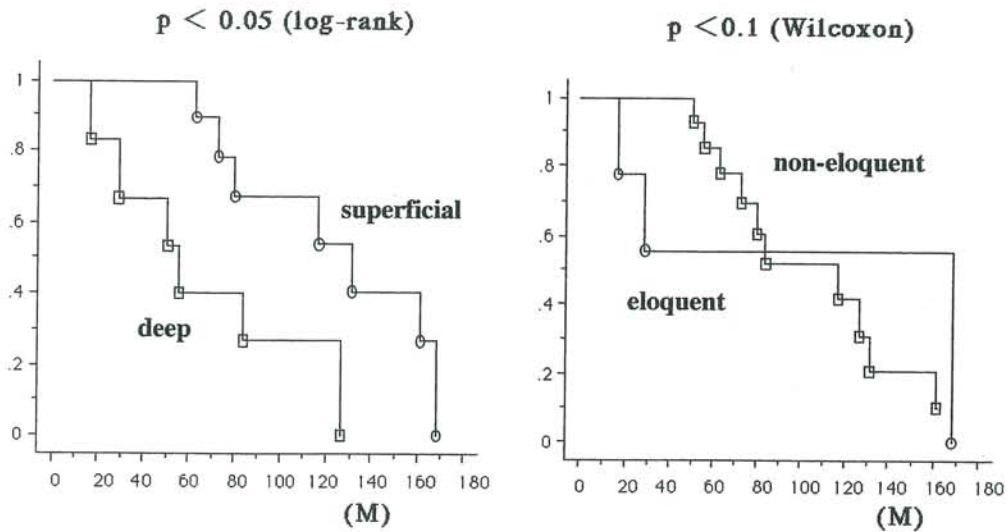


Table. 3

Summary of cases with malignant transformation

No.	Age	Sex	pathology (initial)	period from diagnosis to malignant change	pathology (serial)	treatment after malignant change
1	42	F	O	1	A3	reope, RS, chemo
2	37	M	A2	9	GBM	reope, rad, chemo
3	51	F	O	14	(-)	(-)
4	35	M	A2	21	(-)	RS, chemo
5	57	F	A2	35	A3	reope, chemo
6	43	F	A1	49	(-)	RS, chemo
7	37	M	O	51	GBM	reope, rad, chemo
8	41	M	OA	52	GBM	reope
9	40	M	A2	58	A3	reope, RS, chemo
10	42	M	O	58	GBM	reope
11	49	M	OA	78	A3	reope
12	41	M	A2	117	A3	reope, RS, chemo

Fig. 3

Relationship between tumor location and malignant transformation

	eloquent	non - eloquent	
deep	8	2	10
superficial	0	2	2
	8	4	12

【考案】

過去の報告では、深部発生例も含めて stereotactic biopsyの後に放射線照射を行うことで平均生存期間148か月という良好な予後が得られたとする報告もあるが²⁾、今回我々の検討では、深部発生及び eloquent area発生例では、悪性変化をきたしやすいという結果が得られた。これは、不十分な腫瘍摘出の結果あるいは sampling errorの結果とも考えられるが、深部発生例は純粋な low-grade glioma とは明確に category を異にするべきであるとも考えられ、特に再発や悪性変化を充分念頭においた初期治療が必要であると思われた。しかし実情は、高度な神経学的脱落症状を伴っている場合を除き、十分な手術による摘出にも踏み切れず、その治療は adjuvant therapy に頼るところが多く、その効果も現状では満足できるものとは言えない。我々は、最近悪性変化後に radiosurgery を用いた boost 照射をはじめ、MCNU や CBDCA を主体とした化学療法を行っているが、それでも悪性変化から死亡までの期間は13.7か月と、これらの集学的治療を行う以前の11.1か月と比較しても、あまり満足な結果が得られていないことから、初期治療の重要性と今後新たな治療法の確立が必要であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Shaw EG, Daumas-Duport C, Scheithauer BW, et al. : Radiation therapy in the management of low-grade supratentorial astrocytomas. J Neurosurg 70: 853-861, 1989
- 2) Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, Flickinger JC: Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma: J Neurosurg 82: 523-5

当院におけるLow Grade Astrocytomaの治療成績

昭和大学医学部脳神経外科

泉山 仁、嶋津基彦、神保洋之、阿部琢巳、
小澤宏史、小林信介、古屋 一、松本浩明、
池田尚人、岩田隆信、松本 清

【目的】

浸潤性格を有するastrocytic tumorでは、手術摘出が常に絶対的非治癒切除に終わり、発見時に機能保持を前提とする全摘出が困難なほど増大していることが多い。発育先端域である深部腫瘍が術後に残存することも多く、腫瘍が残存すれば再発は不可避であり、悪性転化を含めて治療はさらに困難なものとなっていく。astrocytomaは、まぎれもなく悪性腫瘍であり、当院では基本的な治療方針はGlioblastomaやanaplastic astrocytomaと異なることはない。今回は約10年間の治療成績を様々な観点から振り返り、放射線・化学療法の有用性について反省点および今後の展望を加えて供覧したい。

【対象及び方法】

1987年1月より1996年12月までの10年間に当院にて初回手術治療を施行し、その後のfollow upのデータが全て確認出来た全glioma 61例の中からlow grade astrocytoma 22例(A群)を対象とした。重点検討項目に約20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ヵ月以上)、F-IFN療法の有無、初回入院期間、初回退院の有無、cystの有無、useful lifeの有無、直接死因(腫瘍死、腫瘍死以外)、Karnofsky performance status(40%以下、50%以上))を掲げ、予後との関連性を検討した。さらに、放射線療法の有無や化学療法の実行率について、生存期間と各因子について統計学的検討を行い、anaplastic astrocytoma(B群, 11例)、glioblastoma(C群, 28例)とも比較してみた。当院では基本的な治療方針はGlioblastomaやanaplastic

astrocytomaと異なることはなく、腫瘍および浸潤周辺脳を含めた広範切除術(T2WIは全摘)の後にIARにF-IFNを加えた後療法を施行してきた。¹⁾²⁾⁵⁾

【結果】

術後化学療法の実行率(完全、不完全)と直接死因(腫瘍死、腫瘍死以外)の2項目で統計学的に有意差(独立性の検定: $T > \lambda 2(0.05) = 3.841$)を得た。

(表1)

またmean survival timeは、A,B,C群で各々51.6M, 26.5M, 11.0Mであった。(表2) 慎重かつphilosophicalになる傾向はあるが、Glioblastomaやanaplastic astrocytomaより積極的に広範に摘出する方針でやってきたが、反省するべき点も多い。

【考察】

astrocytic tumorの宿命は、浸潤性格を有する脳実質内腫瘍であり、手術摘出が絶対的非治癒切除に終わるため、早期発見と発生臓器を含めた広範囲切除が最も大切なことである。当院での治療原則は、腫瘍および浸潤周辺脳を含めた広範切除術(T2WIは全摘する)³⁾であるが、現実には、来院時に機能保持を前提とする全摘出が困難なほど増大している場合も少なくない。何を目的としてどのような手術をするのか? 手術の苦痛や犯す危険に見合っただけの利益が得られているか? 副作用を最小限に抑え、最大限の治療を発揮する努力を怠ってはいけない。

当院では、Astrocytomaの最低限の治療目標を(1)5年以上の生存期間(出来れば10年以上)(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)と考え、Glioblastomaやanaplastic

表1 症例一覧

age / 性	部位	大きさ	初発症状	術式	摘出率	chemo.	synchronized	腫量	radio	生存	F-IFN	IFN iv	K.S.	cyst	recurrence	useful life	腫瘍死因	初回退院
9 / M	L-F(脳腫)	2		P	90%					1	-	-	0	-		0	DIC,sepsis	-
13 / F				T	100					120	-	-	90	-			alive	+
13 / F	cerebel	3		T	100	100	-	100		120	-	-	90	+	33		alive	+
60 / F	R-F	3		T	100	100	-	50.4	100	26	-	+	100	-	24	24	re-ope後MRSA	+
43 / F	R-F	4		ST	95	100	-	50.4	100	76	-	+	90	-	70	70	悪性転化、腫瘍	+
36 / F	L-T	3		T	100		-			1	-	-	0	-		0	術後意識障害,D	-
13 / M	L-P	2		ST	95	100	-	50.4	100	100	-	-	100	-			alive	+
45 / M	R-F	3		T	100	100	+	60	100	43	-	+	90	-	26		radiation necr	+
53 / M	R-F	3	epi	T	100	100	+	60	100	96	-	+	100	-			alive	+
64 / F	L-T	1	epi	B	5					1	-	-	0	-		0	術後出血	-
73 / F	L-P	3		ST	95	+	-	50	100	24	-	+	40	-		1	肺炎	-
59 / F	R-F	3		P	70					1	-	-	50	-		0	肺炎、心不全	-
30 / F	R-F	2	epi	P	30	100	+	60	100	87	+	+	100	-			alive	+
64 / M	L-T	3	epi	ST	95	100	+	54	100	22	+	+	90	-	12	16	腫瘍死	+
61 / F	L-F	3		P	95	100	+	60	100	15	+	+	70	-	13	12	腫瘍死	+
20 / M	R-T	2	epi	T	100	-		60	100	48	-	-	90	-		7	腫瘍死	+
56 / F	L-F	2		ST	5	100		60	100	34	-	-	70	-		15	alive	+
31 / F	R-F	4		T	80	100		60	100	25	-	-	70	-		1	腫瘍死	-
36 / F	R-T	5		T	70	30		10	30	19	-	-	0	-		0	肺炎	-
86 / F	R-T	3		P	50	0	-	0		1	-	-	0	-		2	腎不全	+
35 / M	R-T	5		P	80	100	+	70	100	14	-	+	100	-			alive	+
50 / F	R-F	3		P	85	100	+	70	100	8	-	+	70	-			alive	+
43										40								

表2

A, B, C群の比較

	A群		B群		C群	
	astrocytoma	anaplastic astro.	anaplastic astro.	Glioblastoma		
man	22	11	11	28		
female	14	8	8	14		
mean age	8	3	3	14		
Rt	43.0	47.5	47.5	56.0		
Lt	13	7	7	11		
frontal	8	3	3	16		
parietal	9	6	6	7		
temporal	3	1	1	6		
occipital	8	2	2	12		
basal ganglia	0	0	0	2		
cerebellum	1	1	1	0		
brain stem	1	0	0	1		
survival time(M)	40.0(51.6)	26.5	26.5	11.0		
operation						
T	9	5	5	3		
ST	5	4	4	8		
P	7	2	2	15		
B	1			2		

astrocytomaより積極的に広範に摘出する方針でやってきた。³⁾⁴⁾ そのため、術後のcomplicationが致命的な症例は多い傾向にあるが、今後ナビゲーターや刺激装置等の器材を有効に用いて、astrocytomaだからこそcurativeに積極的に治療していくべきと考えている。

【結論】

術後プロトコールは出来る限り完全に行うべきである。また、腫瘍死以外の合併症は最小限度に抑え、最大限の治療を発揮する努力を怠ってはいけない。

【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、泉山 仁、他：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 of 臨床的検討。 外科治療 74 : 250~251, 1996
- 3) 泉山 仁、他：当院における悪性グリオーマに対する治療の現況 --- 1988年以降の症例を中心に ---。 Neuro-Oncology 4(1) : 24~26, 1994
- 4) 泉山 仁、他：当院における悪性グリオーマの予後不良例を振り返って。 Neuro-Oncology 5(2) : 34~36, 1995
- 5) 久保四郎 他：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.

Low grade astrocytoma (non pilocytic)の治療方針

Management and outcome of non pilocytic low grade astrocytoma

群馬大学脳神経外科

田村 勝、坐間 朗、栗原秀行、狩野友昭、斎藤 太

【はじめに】

Low grade astrocytomaは施設により治療方針が必ずしも一致していない。自然経過で悪性変化を示し、ついにはglioblastomaになるとの考えに立ち、より積極的手術、放射線療法、化学療法を行うとする考えがある¹⁾。一方gross total resectionが重要で、術直後の放射線療法は予後に関係なく、また慢性てんかんで発症する患者の10年生存率は100%であり、もともと予後の良いastrocytomaと、悪性変化を来し易いastrocytomaがあると考えられるものがある²⁾。

今回我々は当施設で一定の方針で行ったlow grade astrocytomaの治療成績を示し、検討を加えた。

【症例および方法】

1988年1月から1996年12月の間に入院治療を行ったastrocytoma系腫瘍は88例で、内訳はpilocytic astrocytoma 12例、ordinary astrocytoma 28例、anaplastic astrocytoma 14例、glioblastoma 34例である。

Ordinary astrocytomaの治療方針は手術でgross total removalが行い得た症例は術後局所照射30-40 Gy/15-20 fractionを行う。部摘ないし生検のみの症例は局所に50-60 Gy/25-30 fractionを行う。補助療法としては照射療法のみで、化学療法は行わない。

予後因子の検討は性別、年齢、摘出度、照射線量などにつきKaplan-Meier法で生存率を、有意差は一般化Wilcoxon検定を行った。

【結果】

Ordinary astrocytomaの5年生存率は63%で、pilocytic astrocytomaの5年生存率は83%（12例中1例が内分泌crisisにより死亡）。Anaplastic astrocytomaのmedian survival time (MST)は13カ月、glioblastomaのMSTは14カ月であった。

以下ordinary astrocytomaについて記載する。予後因子についての検討では（Table 1）、男性、<50才、≤40 Gyが有意に予後良好で、gross total removalが行い得た症例が予後が良い傾向がみられた。

手術、放射線療法後の経過についてはgross total removalが行われ、再発が認められないもの6例、部分摘出と放射線療法が行われ、腫瘍の縮小傾向がみられたもの1例、部分摘出と放射線療法が行われ、病巣の大きさがほぼ不変のもの8例、手術、放射線療法後、再手術で悪性変化が確認できたもの4例、組織学的に確認はされていないが画像上悪性変化が強く疑われるもの9例であった（Table 2）。

Table 1. Prognostic factors of low grade astrocytoma

	No. of cases	Mean survival time (days)	Statistical significsnce
Gender			
Male	19	2790	p=0.0249
Female	9	1295	
Age			
<50	20	2657	p=0.0108
≥50	8	1334	
Extent of resection			
Gross total	11	2534	p=0.3316
Partial/biopsy	17	2105	
Radiation dose			
≤40 Gy	13	3098	p=0.0049
>40 Gy	11	1542	

Table 2. Follow up studies of low grade astrocytoma (28 cases)

No recurrence after gross total removal	6
Tumor regression	1
Stable residual tumor	8
Definate malignant transformation	4
Suspected malignant transformation	9

【考察】

Low grade astrocytoma 28例中15例は現在再発および再増大を認めず、13例が再発および悪性変化を示した。うち9例がすでに死亡している。初回手術が定位的生検術でlow grade astrocytomaと診断された場合はより悪性の部分を見逃している可能性もあるが、再手術ないし剖検で組織学的悪性変化を確認した4例はいずれも初回手術で50~75%は摘出された例で、いずれも fibrillary astrocytomaで悪性像はなく、しかも19~26カ月と短期間で悪性化、再発している。Low grade astrocytomaには明らかに短期間で悪性変化を来す例がみられる。一方生検術後 30-40Gyの照射でも8.5年以上再発がみられない例や、部分摘出後 40Gyの照射で腫瘍の縮小が8年以上持続している例もある。ちなみにこの2例は初回手術の15年前および10年前からてんかん発作のあった例であり、Piepmeierら²⁾の慢性てんかんを有する患者に相当するものと思われる。

【参考文献】

- 1) 松谷雅生. Astrocytic tumorの治療. 脳外誌 6: 299-305, 1997
- 2) Piepmeier J, Christopher S, Spencer D et al. Variations in natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. Neurosurgery 38: 872-879, 1996

Low-grade Gliomaに対するAdjuvant Therapyの検討

Adjuvant Therapy of Low-Grade Glioma

神奈川県立がんセンター 脳神経外科

西村 敏、久間祥多

【はじめに】

low-grade gliomaに対する治療は、手術を初めとする治療により、腫瘍容積の減少とそれに伴う脳浮腫や頭蓋内圧亢進等の二次的病態の改善が期待される。しかしadjuvant therapyとしてどのような寛解導入療法をすべきかについては議論の多いところである。今回我々は、当科で診療したlow-grade gliomaについて臨床的検討を加えたので報告する。

【対象】

対象は、1986年より現在までの間に当科で治療を施行し、low-grade gliomaと病理組織学的に診断された症例は34例であり、oligodendroglioma、mixed glioma、optic glioma、pontine glioma、cerebellar gliomaを除き、astrocytoma grade 2と診断されたものは19例であった。これらの症例を対象とし、臨床像、治療経過について検討した。

【結果】

腫瘍の占拠部位は、大脳半球 17例、視床 2例、であった。年齢は、17才から 74才（平均 43.1才）、性別は、男性：10例、女性：9例であった。治療は手術療法として、total removal 3例、subtotal

removal 4例、partial removal 4例、stereotactic biopsy 7例、open biopsy 1例を施行した。放射線療法は外照射（原則として50~60Gy）13例、組織内照射 1例、外照射+組織内照射 1例、外照射+術中照射 1例施行された。化学療法は、動注化学療法 13例、その他の化学療法 1例施行された。免疫療法は、INF-β 14例、OK-432 2例施行された。以上を、生存率はKaplan-Meier法で算出し、generalized Wilcoxon法を用いて検定した。性差、手術による摘出度、放射線療法の有無、免疫療法、化学療法について有意差は得られなかった。年齢については、40代以下と50代以上で有意の差がみられ、若年ほど成績が良好であった。30代以下の死亡例はなかった。

(Fig.1)

死亡例は 7例にみられ、腫瘍死が 5例、肺炎で死亡が 1例、衰弱死が 1例であった。その内 6ヶ月以内に死亡したcase 3、4は、72才、74才と高齢で performance statusも低く、積極的な治療も施行できない症例であった。case 2は、病理学的にはgrade 2であったが、発症1年以後より比較的急速な腫瘍増大があり治療の効なく死亡した。case 13は、順調に治療が施行され、画像上の再発もなく経過したが、31ヶ月後に衰弱死した。(Fig.2)

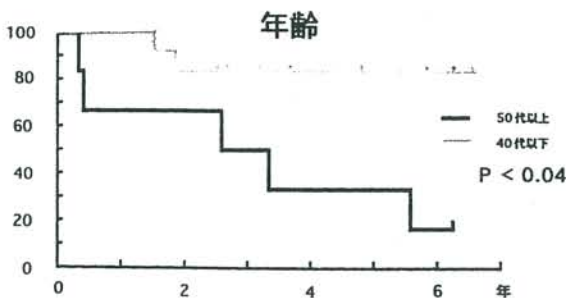


Fig. 1

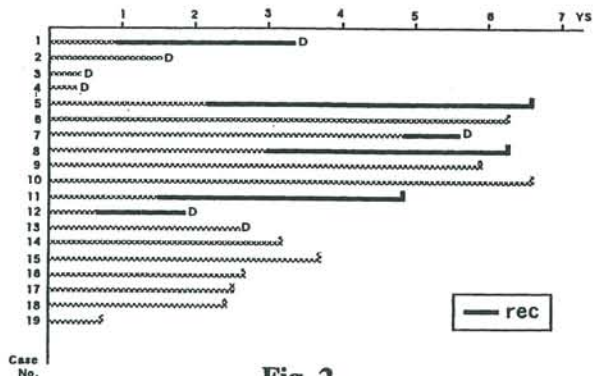


Fig. 2

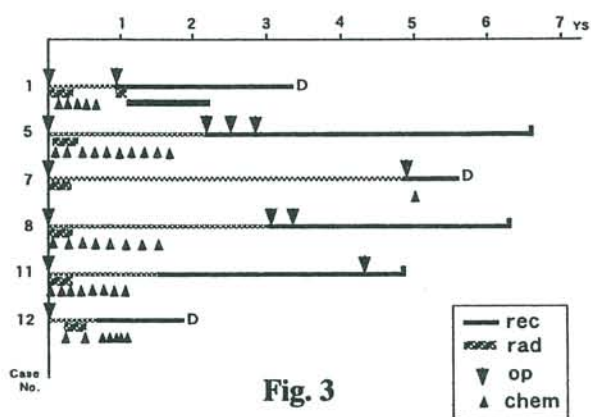


Fig. 3

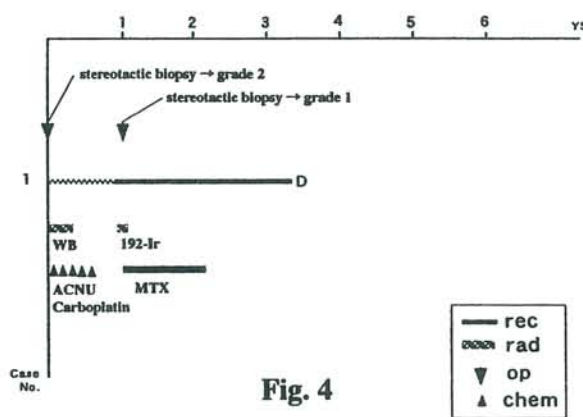


Fig. 4

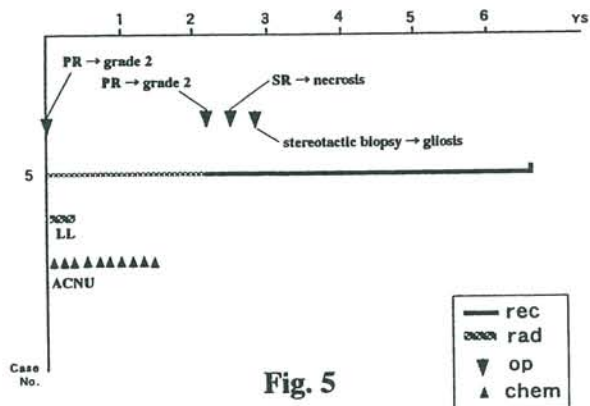


Fig. 5

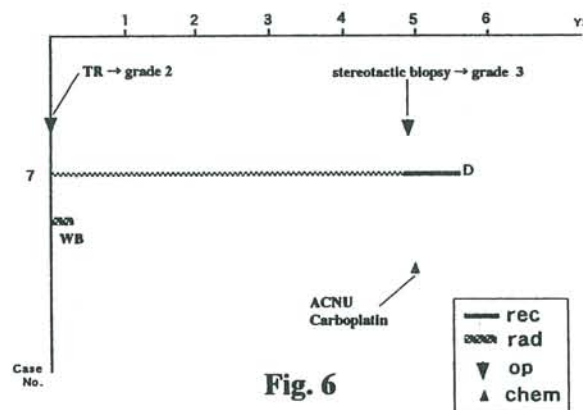


Fig. 6

腫瘍再発は、6例にみられ、その内3例が腫瘍死した。再発までの期間は 8ヶ月から4年10ヶ月であった。再発時の腫瘍組織は5例について検索することができ、1例に malignant transformation (grade 2 → 3への変化) がみられたが、他4例については、malignant transformationは病理組織上は証明できなかった。(Fig.3)

case 1は、63才の女性で初期治療として手術、放射線療法、化学療法が施行された。約11ヶ月で画像上の再発を生じ、stereotactic biopsyを施行されたが、grade 1との結果で malignant transformationは、証明できなかった。組織内照射、MTXの腫瘍嚢胞内注入施行し、一時寛解したが再増悪し、結局40ヶ月で死亡した。再発後 29ヶ月生存した。(Fig.4)

case 5は、38才の男性で通常の初期治療がなされたが、約26ヶ月で再発し手術を 3回にわたり施行されたが、それぞれ grade2, necrosis, gliosisとの結果で malignant transformationは証明できなかった。徐々に performance statusは低下したが、食事も自分でとれる程度で病状の進行は停止している。再発後 53ヶ月で生存中である。(Fig.5)

case 7は、58才の女性で手術と放射線療法が施行されたが、58ヶ月で再発し stereotactic biopsyを施行され、grade 3との結果で malignant transformationが証明された。その後の治療の効なく67ヶ月で死亡した。再発後 9ヶ月で死亡した。(Fig.6)

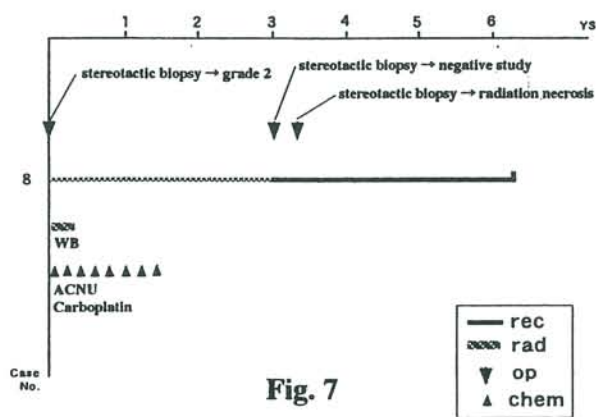


Fig. 7

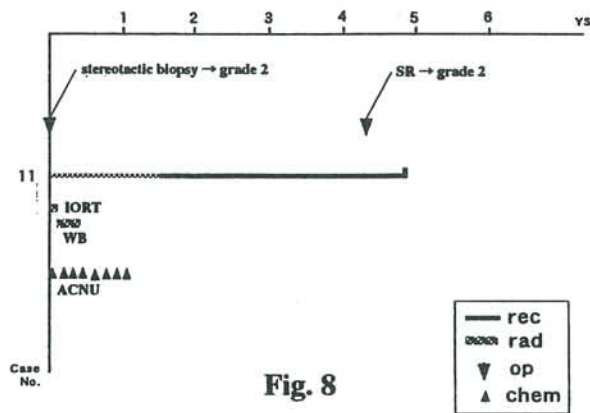


Fig. 8

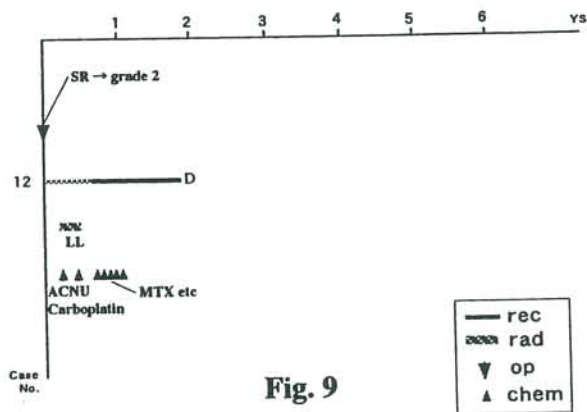


Fig. 9

case 8は、40才の男性で通常の初期治療がなされたが、約36ヶ月で再発し手術を2回にわたり施行されたが、それぞれnegative study、radiation necrosisとの結果であった。徐々にperformance statusは低下しているが、身の回りのことは自立した状態で、画像上進行は停止している。再発後39ヶ月で生存中である。(Fig.7)

case 11は、43才の女性で通常の初期治療がなされたが、約18ヶ月で再発し、経過観察していたが、その後手術を施行し、grade 2との結果であった。現在は寝たきり状態である。再発後40ヶ月で生存中である。(Fig.8)

case 12は、47才の男性で通常の初期治療がなされたが、約8ヶ月で画像上再発し、MTXを中心とする化学療法を施行したが、腫瘍増大し再発後14ヶ月で死亡した。(Fig.9)

以上再発症例については、case 7の如く malignant transformationが組織学的に証明されれば、予後は不良であった。また画像上の変化が必ずしも malignant transformationを示さない場合もあり、一方 stereotactic biopsyによる病理結果も正確ではない場合があることを考慮すべきである。

また死亡例にもみられるが、初期治療の影響と考えられる、維持療法終了後の脳組織変化、その伴う performance statusの低下も今後経過観察して行くべき課題と考えられる。

【結語】

- (1) 比較的早期に腫瘍の増大をきたす症例があり、手術、放射線療法、化学免疫療法を寛解導入療法として施行すべきと考える。
- (2) 定位的生検でのgradingは、malignant transformationを確認できない可能性がある。

【参考文献】

- 1) Cairncross JG, Laperriere NJ: Low-grade Glioma; To treat or not to treat?. Arch Neurol 46, 1238-1239
- 2) 小柏元秀、麻生有二、前田達浩、横山治久、原充弘、竹内一夫：Low grade gliomaの病態；特に悪性化の機序に関する研究。Neurol Med Chir (Tokyo) 30: 820-826, 1990
- 3) Vecht CJ: Effect of age on treatment decision in low-grade glioma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 1259-1264, 1993

Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの検討

Adjuvant therapy for low-grade glioma

横浜市立大学 脳神経外科

鈴木範行、田中正顕、菅野 洋、林 明宗、藤井 聡、山本勇夫

Dept. of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine

N. Suzuki, M. Tanaka, H. Kanno, A. Hayashi, S. Fujii, I. Yamamoto

【はじめに】

Low grade gliomaに対する放射線療法、化学療法について、われわれは以前より次のような方針で治療している。

1. 初回手術で全摘出をめざす。
2. 初回手術で全摘・亜全摘が達成されれば、術後の放射線療法・化学療法は施行しない。
3. 経過観察中に再発が疑われた時には、再手術と術後に放射線療法と適宜化学療法を行う。

このような方針で治療した以下の症例について検討した。

【対象】

1978年から1997年3月までに、横浜市立大学脳神経外科で手術を行ない組織診断が確定した症例の中で、

1. pilocytic astrocytomaを除くlow grade astrocytoma, mixed glioma, oligodendroglioma
2. テント上発生
3. 5年以上追跡できた症例および現在観察中の症例を検討対象とした。

【結果】

上記の条件を満たす症例は、astrocytoma 16例、mixed glioma 3例、oligodendroglioma 4例の23例で、年齢は3～58歳、平均26.8才、男12例、女11例であった。

Astrocytoma 16例では、初回手術において11例が全摘、3例が亜全摘、部分摘出とstereobiopsyが各1例であった。初回術後に後療法は行わない方針であるが、放射線療法を4例（全摘2例、亜全摘1例、stereobiopsy 1例）、化学療法を2例（全摘2例）に

行った。再発は3例（亜全摘2例、全摘1例）でみられた。再発の1例が5.6年で死亡したが、その他は再発なく平均7.6年、最長18.6年生存中である。

Mixed glioma 3例では、初回手術において全摘2例、亜全摘1例で、初回術後に化学療法を1例（全摘例）に行った。Mixed gliomaでは亜全摘の1例が再発した。

Oligodendroglioma 4例では、初回手術において全摘3例、亜全摘1例で、初回術後に放射線療法を1例（亜全摘例）に行った。Oligodendrogliomaでは4例中全摘の2例が再発し、1例はastrocytoma grade 4となっており死亡、1例は悪性化は見られないがその後再々発した。

放射線療法の照射量は多くが50～60Gy、80Gy1例であるが、全体としてmalignant gliomaに対する線量と比較すると少量であった。化学療法の内容は過去のACNU静注から最近のACNUとCis・Carbの動注まで様々であり一定していないが、同様にmalignant gliomaのそれに比較して少量であった。

年齢分布では、astrocytomaでは10代、20代にピークがあり、平均年齢は25.8才と、このシリーズではやや若い傾向がみられた。再発は20才以下ではみられず、年齢と共に再発の比率が上がる傾向が伺われた。

23例中の再発は、astrocytoma 3例、mixed glioma 1例、oligodendroglioma 2例の6例であった。再発時の悪性度は、grade 3；4例（astrocytoma 3例、mixed glioma 1例）、grade 4；1例（oligodendroglioma 1例）、悪性化なし1例（oligodendroglioma 1例）であった。Astrocytomaとmixed gliomaでは、4例中3例が亜全摘例であったが、oligodendro-

Low grade glioma 症例一覧

	AGE/SEX	部位	初回手術	初回術後 後療法	再発	再発組織	転帰
Astrocytoma							
1	58 F	rt temporal	subtotal	R	4.8y	astro 3	dead 5.6y
2	28 M	lt temporal	total				alive 18.6y
3	12 F	third vent	partial				alive 6.4y
4	25 M	lt frontal	total				alive 5.5y
5	3 M	rt frontal	total				alive 14.7y
6	40 F	rt parietal	total				alive 13.2y
7	34 F	rt frontal	total	R, C			alive 11.3y
8	36 M	rt frontal	subtotal		6.0y	astro 3	alive 11.0y
9	19 M	rt parietal	total				alive 10.1y
10	23 F	rt insular	subtotal				alive 8.2y
11	23 F	lt temporal	total	R, C			alive 4.2y
12	14 m	lt frontal	total				alive 3.9y
13	46 M	lt frontal	biopsy	R			alive 2.9y
14	26 M	rt temporal	total		1.6y	astro 3	alive 2.6y
15	15 F	lt parietal	total				alive 1.9y
16	10 M	lt parietal	total				alive 1.1y
Mixed glioma							
1	39 F	lt frontal	subtotal		7.8y	mixed 3	alive 10.1y
2	6 M	lt temporal	total				alive 5.2y
3	44 F	rt temporal	total	C			alive 4.2y
Oligodendroglioma							
1	23 M	lt frontal	total		3.5y	astro 4	dead 5.1y
2	35 F	lt frontal	total		6.3y	oligo	rec 17.1y
3	30 M	rt frontal	total				alive 5.6y
4	27 F	lt frontal	subtotal	R			alive 8.6y

R; radiation C; chemotherapy astro; astrocytoma mixed; mixed glioma oligo; oligodendroglioma

Adjuvant therapy

	AGE/SEX	組織	摘出率	放射線	化学療法	転帰
[初回術後]	1 58 F	Astro	subtotal	50Gy	—	rec
	2 34 F	Astro	total	60Gy	ACNU iv	
	3 23 F	Astro	total	60Gy	ACNU,Cis ia 1回	
	4 27 F	Oligo	subtotal	80Gy	—	
	5 46 M	Astro	biopsy	60Gy	—	
	6 44 F	Mixed	total	—	ACNU,Cis ia 1回	
[再手術後]	1 58 F	Astro 3	biopsy	—	ACNU,Carb ia INF	rec, dead
	2 36 M	Astro 3	total	60Gy	—	
	3 26 M	Astro 3	total	50Gy	—	
	4 39 F	Mixed 3	total	59Gy	ACNU,Cis ia INF	
	5 23 M	Oligo 4	total	50Gy	ACNU,VCR,MTX iv	rec, dead
	6 35 F	Oligo	total	50Gy	ACNU iv OK432	rec

gliomaでは再発の2例はいずれも全摘例であった。
Astrocytoma 1例とoligodendroglioma 1例の2例が死亡し、死亡までの期間は平均5.4年であった。

【考察】

Malignant gliomaと異なり、low grade gliomaでは adjuvant therapyの適応とその内容は議論のあるところである。はじめに述べたように、われわれは初回手術でlow grade gliomaと組織診断された症例について

では、摘出率が亜全摘以上の症例に対しては adjuvant therapyを初回術後に施行せず、再発が疑われた時点で再手術を行ない、再発症例に対して術後に adjuvant therapyを行なう方針としている。この方針の基盤は、一般的にlow grade gliomaは手術による摘出以外、adjuvant therapyの効果が低いこと、若年者の比率が高くまた長期経過をたどるので放射線療法による副作用が心配されること、再発時に腫瘍が

後療法に対する耐性を持っている危険を避けることなどである。

このような方針で治療を計画したが初回術後から後療法を行った症例もあり、その理由は2例が亜全摘のためであった。さらに3例の全摘例に対しても主治医の判断で行われた。

初回術後に後療法を行わなかった症例において初回手術の摘出率と再発の関係をみると、astrocytomaでは全摘9例中1例しか再発がみられず、亜全摘の2例中1例で再発がみられた。Mixed gliomaでは全摘1例は再発せず、亜全摘の1例が再発した。Oligodendrogliomaでは全摘3例中2例に再発がみられた。Astrocytomaとmixed gliomaでは、全摘例の再発の危険性は低いと考えられるが、亜全摘例では注意深い経過観察が必要と考えられた。

Oligodendrogliomaについては例数が少ないが、現時点では全摘と言えども準悪性として対応することが望ましいと思われた。

【結語】

1. Low grade glioma 23例中17例において、原則として初回術後に後療法を行わず、再発時に再手術と後療法を行った。
2. この方針で治療した17症例のうち、初回手術亜全摘・全摘例の16例における再発は5例(31.3%)で再発までの期間は平均5.0年であった。組織別の再発率は、astrocytoma 18.1% (2/11)、mixed glioma 50% (1/2)、oligodendroglioma 67% (2/3)で、1例を除き悪性化していた。再手術と後療法を行い、1例が死亡したが平均10.2年経過している。
3. この方針で治療したastrocytomaとmixed glioma 13例では、亜全摘・全摘例全体の再発率は23.1% (3/13)であるが、全摘例の再発が10% (1/10)であるのに比し、亜全摘例では66.7% (2/3)であった。
4. 初回術後に後療法を行った症例は6例 (astrocytoma 4、mixed glioma 1、oligodendroglioma 1) (全摘 3、亜全摘 2、stereobiopsy 1)で、亜全摘・全摘例の5例における再発は亜全摘のastrocytoma 1例 (20.0%)にみられた。
5. 後療法の時期について比較検討できる経験を持ち合わせないが、初回手術で全摘を行い、長期にわたる定期的なフォローにより再発を早期に発見して再手術と後療法を行うことが成績の向上につながると考えられた。

良性グリオーマに対するAdjuvant Therapyの適応

筑波大学臨床医学系脳神経外科

坪井康次、吉井與志彦、能勢忠男

【はじめに】

現在、良性グリオーマは単一疾患としてとらえられる傾向があるが、悪性化の有無、浸潤性、増殖性などの腫瘍生物学的な面からは必ずしも単一疾患とは言にくい面がある。これまで当施設ではLow grade gliomaに対し、1) Karnofsky Scaleを落とさない範囲で外科的に摘出する。2) 画像上境界明瞭で80%以上摘出されていればそれ以上補助療法は行わない。3) 画像上浸潤性である場合と、手術が生検、部分切除にとどまった場合には約60Gyの放射線療法を行う。4) 初期治療では化学療法は行わない。という方針で治療を行ってきた。そこでこれらの症例を対象にその治療内容と予後につき検討したので報告する。

【対象症例】

1984年～1995年までに当施設で治療した、成人天幕上 Low Grade Glioma 29例で、病理学的に Oligodendroglioma, Mixed gliomaと診断された症例は除外した。29例の初診時の平均年齢は39歳（18歳～58歳）で、男性19例、女性10例であった。初発症状は頭痛が4例（13%）、片麻痺2例（7%）、痙攣発作23例（80%）であった。

【結果】

29例の生存曲線を図-1に示した。平均生存期間は82.9カ月で、5年生存率は63.6%であった。また再発Free曲線は図-2に示したが、平均再発Free期間は66.7カ月であった。放射線治療を行った群（19例）と行わなかった群（10例）で再発Free期間を比較すると（図-3）、非治療群の方が再発Free期間が長い結果となった。これは放射線治療の影響というよりは、照射群が生検、部分切除にとどまっているか、画像上浸潤性であるためと考えられる。また、手術の摘出範囲と生存率の関係を検討してみると（図-4）、画像上全摘出と亜全摘例は生検、部分切除例に比較して有意に生存期間が延長していた。最も成績の悪

かった群を抽出してみると、生検または部分切除後に放射線治療を行った群で平均生存期間は63カ月、5年生存率は47.6%であった。また、再発例の検討を行うと、再発は29例中17例（58.6%）に認められ、その内15例では再発時に組織学的に悪性化が認められた。全摘、亜全摘例では再発率は25%であったのに対し、生検、部分切除例では79%であった。さらに、再発から死亡までの平均期間は13.2カ月であり、一度再発すると悪性化することが多く、その後の予後は不良であることが示唆された。

図-1 生存率

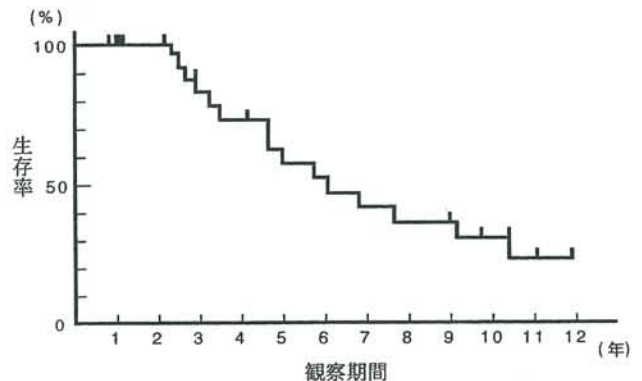


図-2 再発Free曲線

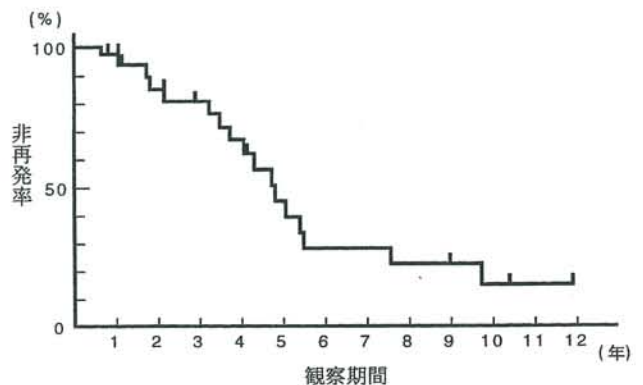


図-3 照射群と非照射群の再発Free曲線

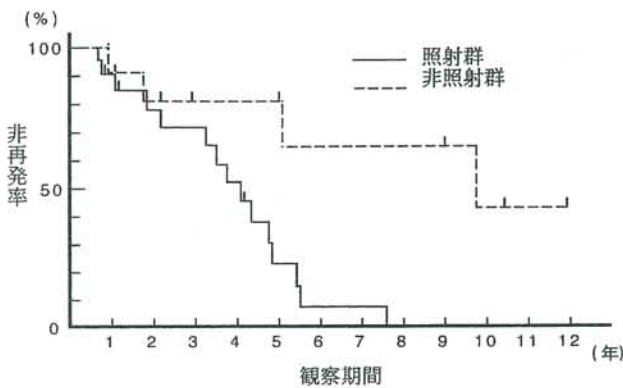
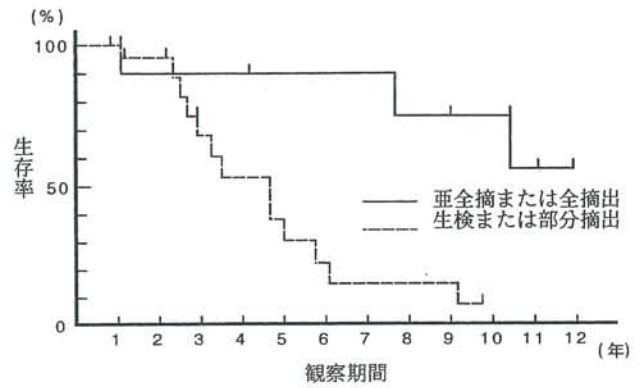


図-4 摘出範囲と生存曲線



【考察、結論】

今回の我々のシリーズでは、いわゆる全摘、亜全摘のextensive surgeryが行われたのは28%、放射線治療が施行されたのは66%であったが、McCormack (3)らは83%の症例に対してextensive surgeryを施行し、かつ91%に放射線治療を行っている。しかし、5年生存率、平均生存期間を比較してみると、興味深いことにほぼ同じである。また、Jannyら(1)のシリーズでは同様にそれぞれ31%、45%であるが5年生存率は66%でやはりほぼ同じである。その一方、Lunsfordら(2)は全例、生検後に放射線治療を行っているが、5年生存率、平均生存期間はそれぞれ88%、118カ月で、対象症例35例中、初期治療後に再増殖し外科的に切除が必要となったのは3例のみであったと報告している。ところがShibamotoら(4)のシリーズでは同様に全例に放射線治療を行っているが5年生存率は66%である。また、我々のシリーズでは生検または部分切除後に放射線治療を行った群を抽出してみると、5年生存率、平均生存期間はそれぞれ47.6%、63カ月となり、その多くは再発している。Lunsfordら(2)は早期の診断が良い結果をもたらしたと述べているが、他の報告と比較するときわめて良好な結果である。同じくLunsfordら(2)は照射後、約半数の症例で腫瘍の縮小を見たこと述べ、放射線が再発を遅らせると結論しているが、我々のシリーズでは、画像上浸潤性である場合と、手術が生検、部分切除にとどまった場合を放射線治療の適応としているためか、放射線治療を行った群の方が予後は不良となった。今回の検討からadjuvant therapyの適応について、明確な結論は導き出せないが、我々のシリーズにおいては画像上浸潤性で、かつ生検または部分切除以上の切除が不可能であった場合には放射線治療を行っても再発の可能性が高く、その後の注意深いフォローが必要と考えられる。

【文献】

- 1) Janny P, Cure H, Mohr M, et al.; Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors [see comments]. *Cancer*. 73:1937-45, 1994
- 2) Lunsford LD, Somaza S, Kondziolka D, Flickinger JC.; Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. *J Neurosurg*. 82:523-9, 1995
- 3) McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J.; Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. *Neurosurgery*. 31:636-42, 1992
- 4) Shibamoto Y, Kitakabu Y, Takahashi M, et al.; Supratentorial low-grade astrocytoma. Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer*. 72: 190-5, 1993

Low grade gliomaの治療方針について

A study of therapeutic regimen against low grade glioma

日本医科大学脳神経外科

高橋 弘、足立好司、山口文雄、志村俊郎、寺本 明

【はじめに】

low grade gliomaの治療に関しては、今だ議論の多いところであり^{1,2)}。すなわち、手術摘出度の程度、術後補助療法としての放射線療法の有無および照射量、あるいは化学療法の有用性などが未解決であり、今回これらの問題点を検討するために我々の教室で経験した症例の臨床的分析と統計学的検討を試みた。

【方法と症例】

当教室で過去20年間に経験した52例のWHO分類 grade II gliomaに関してretrospectiveな統計学的検討を施行すると共に、最近経験した10例の代表症例について詳細な臨床的分析を試みた。

手術は常にgross totalを目指す。術前のPerformance Statusを落とさないように無理をせず、術後は全例に50-60Gyの局所照射を施行した。その後、症例によっては外来でInterferon(IFN)を主体とした免疫療法を施行した。化学療法は再発時のみ、主としてCisplatin (CDDP) とEtoposide (VP-16) を用いた併用療法を施行した。

以下に代表的2症例を呈示する。

症例1. 51歳、女性。1990年10月8日痙攣発作にて発症し、精査の結果で右前頭葉の脳腫瘍と診断された (Fig.1)。10月31日に手術が施行され、腫瘍はほぼgross totalに摘出された。病理組織学的診断はastrocytoma grade IIであった。術後の神経学的異常所見は特に認められず、60Gyの放射線照射が局所になされた後に外来通院となった。外来ではIFN-βなどによる免疫療法が施行され、術後6年半経過した現在も腫瘍再発は認められておらず (Fig.2)、元気に日常生活を送っている。

症例2. 41歳、男性。1993年3月18日右上下肢のしびれ感にて発症し、精査の結果で左頭頂葉の脳腫瘍と診断された (Fig.3)。3月31日に手術が施行され、腫瘍は亜全摘された。病理組織学的診断はmixed

Fig 1

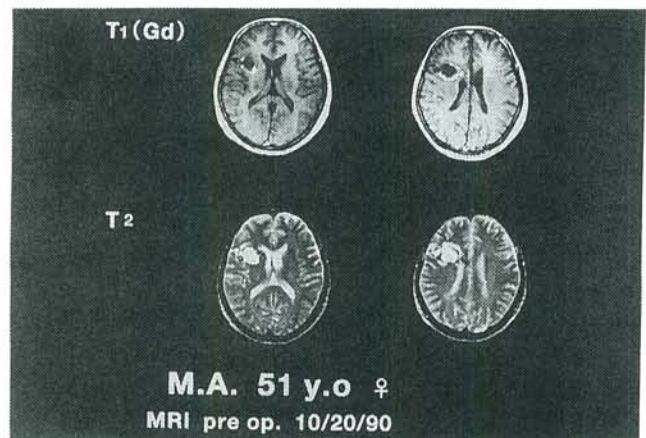


Fig 2

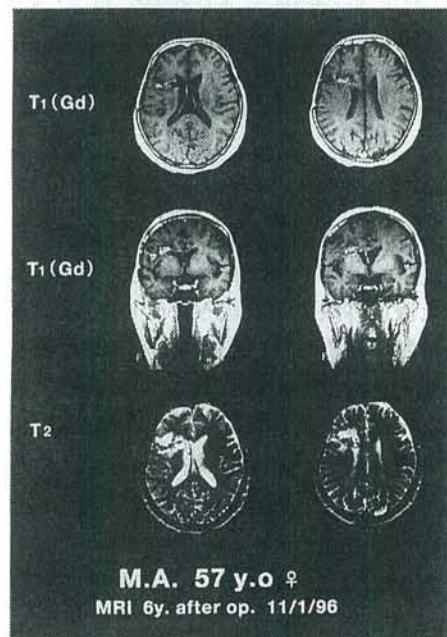


Fig 3

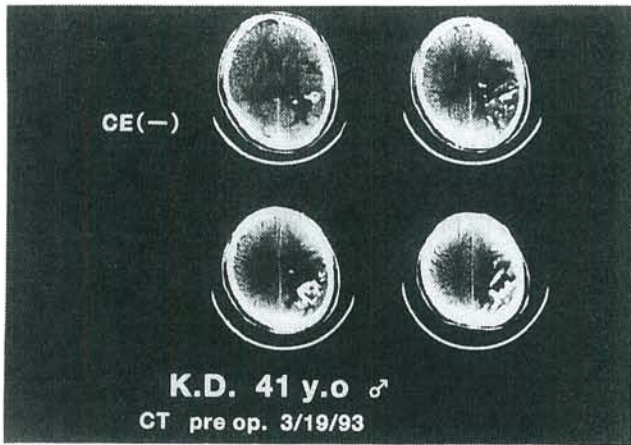
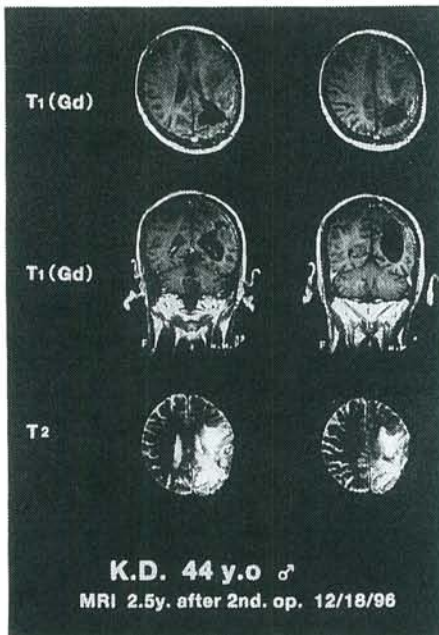


Fig 4



oligoastrocytomaであった。術後の神経学的異常所見は特に認められず、局所に60Gyの放射線照射が施行された後に外来通院となった。しかし、1年後に腫瘍の再発が認められCDDP+VP-16の化学療法を施行するも大きな改善が得られず、1994年3月25日に再手術が施行され、再度腫瘍は亜全摘された。2度目の手術の病理組織学的診断はastrocytoma grade IIであった。術後は外来でIFN-βによる免疫療法を強力に施行し、その後2年半良好な状態を継続してきたが、最近になりMRIで若干の再発傾向が認められ (Fig.4)、現在CDDP,VP-16にさらにCarboplatinを

併用した強力な化学療法を施行しながら、日常生活を営んでいる。

【考察】

我々の教室で過去に経験した52例のlow grade gliomaの5年生存率は62%で最新脳腫瘍全国統計³⁾の数値を若干上回った。しかし、手術摘出度と予後に関しては特に有意差は認められなかった。一方、放射線療法は全例に施行したため、非照射群との厳密な比較検討はできなかったが、最新脳腫瘍全国統計における照射群の生存率をやや上回った。

low grade gliomaの治療に関しては、従来から腫瘍全摘が良好とする報告が見られるが⁴⁾、全摘が困難であった場合の補助療法として放射線療法が行われることに大勢としては異存ないものと思われる。むしろ、最近の報告⁵⁾としてはnonanaplasticでnonpilocyticなastrocytomaが疑われたら、早めに定位的生検術を施行して組織を確認する。そして、放射線療法を速やかに施行することによって良好な結果が得られるとされている。また、照射量に関しては56Gy以上と以下で特に有意差が見られなかったとの報告がされており⁶⁾、我々の施行した放射線療法は適切であったものと評価される。

一方、我々の症例において化学療法は再発時の補助療法として重要な位置を占め、また、免疫療法は外来での維持療法としての有用性が強く示唆された。

【文献】

- 1) 北原正和, 片倉隆一, 新海準二他. テント上 Low-grade astrocytomaの治療成績. 脳外15:597-604, 1987.
- 2) Kallio,M. Therapy and survival of adult patients with intracranial glioma in a defined population. Acta Neurol Scand 81:541-549, 1990.
- 3) 脳腫瘍全国集計調査報告. vol.8
- 4) Laws,ER.,Taylor,WF.,Clifton,MB.,et.al. Neurosurgical management of low-grade astrocytoma of the cerebral hemispheres. J Neurosurg 61: 665-673, 1984.
- 5) Lunsford,LD.,Somaza,S.,Kondziolka,D.,et.al. Survival after stereotactic biopsy and irradiation of cerebral nonanaplastic, nonpilocytic astrocytoma. J Neurosurg 82: 523-529, 1995.
- 6) 松岡祥介, 溝江純悦, 森田新六他. Grade I - II Astrocytomaの放射線治療. 日癌治29: 1844-1851, 1994.

第13回 ニューロ・オンコロジーの会

第13回世話人：慶應義塾大学

脳神経外科 大谷光弘

TEL 03-3353-1211

FAX 03-3354-8053

主題 Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて

1. 日時：平成9年4月12日（土）14:00～18:50

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）

INTRODUCTION 14:00～

慶應義塾大学 大谷光弘

I. 一般演題、病理（14:10～15:20）

座長 慶應義塾大学

吉田一成

1) 右前頭葉脳表のlarge astrocytomaの1例

群馬大学脳神経外科 齊藤 太、藤巻広也、坐間 朗、田村 勝

2) Giant cell glioblastomaとして経過を追ったlipidized astrocytoma?の一例

自治医科大学脳神経外科 栗田英治、黒川徳一、橋本雅章、森 茂夫
篠田宗次、増沢紀男

3) 大脳膠腫症で再発したアストロサイトーマの1例

岩手医科大学脳神経外科 別府高明、吉田雄樹、和田 司、荒井啓史
鈴木倫保、小川 彰

4) Autologous Cytotoxic T Lymphocytesにより治療したGlioblastoma multiformeの一例

茨城西南医療センター病院脳神経外科 鶴嶋英夫
筑波大学臨床医学系脳神経外科 吉井與志彦、坪井康次、能勢忠男
理化学研究所細胞開発銀行 大野忠雄

5) Low grade astrocytomaの経時的組織変化

千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信、難波宏樹、末吉貫爾

6) Low grade glioma再発像の臨床病理学的検討

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 田鹿安彦、久保長生、村垣善浩
丸山隆志、河本竹正、高倉公朋

7) Low grade astrocytomaに対するIFN- β 単独療法 - 治療成績と悪性転化について -

日本大学脳神経外科 渡辺学郎、福島崇夫、木村重吉、吉野篤緒、片山容一

II. 特別講演（15:20～16:20）

座長 慶應義塾大学

河瀬 斌

「T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用」

Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH 河上 裕 先生

【休憩】（15分） - 軽食をご用意しております -

Ⅲ. 主題 (16:35~18:50)

座長

慶應義塾大学

大谷光弘

1) Low grade glioma 20例の臨床的検討

豊橋市民病院脳神経外科 加納道久、岡村和彦、渡辺正男、井上憲夫、
加藤恭三、西沢俊久、若林健一

2) 成人テント上WHO grade II astrocytoma 28例の臨床的検討

岐阜大学脳神経外科 篠田 淳、川口雅裕、酒井秀樹、松久 卓、坂井 昇

3) 当科におけるLow grade glioma治療の現状

～特に腫瘍のlocation(eloquency)に注目して～

東京医科大学脳神経外科 秋元治朗、鈴木信宏、伊東 洋
社会保険中央病院脳神経外科 武田泰明
都立大塚病院脳神経外科 東 幸郎

4) Low grade astrocytomaの治療経過と予後

日本大学脳神経外科 田副 誠、宮上光祐、中村三郎

5) 当院におけるLow grade gliomaの治療成績とその問題点

東邦大学脳神経外科 大塚隆嗣、清木義勝、周郷延雄、柴田家門、寺尾榮夫

6) 当院におけるLow grade gliomaの治療の現況

昭和大学脳神経外科 泉山 仁、嶋津基彦、神保洋之、佐々木 健、
川村典義、飯田昌孝、岩田隆信、松本 清

7) Low grade astrocytoma(non pilocytic)の治療成績

群馬大学脳神経外科 田村 勝、坐間 朗、栗原秀行、狩野友昭、斉藤 太

8) Low grade gliomaに対するadjuvant therapyについて

神奈川県立がんセンター脳神経外科 西村 敏、久間祥多

9) Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの検討

横浜市立大学脳神経外科 鈴木範行、田中正顕、菅野 洋
林 明宗、藤井 聡、山本勇夫

10) 良性グリオーマに対するAdjuvant therapyの適応

筑波大学臨床医学系脳神経外科 坪井康次、吉井與志彦、能勢忠男

11) Low grade gliomaの治療方針について

日本医科大学脳神経外科 高橋 弘、足立好司、山口文雄、志村俊郎、寺本 明

コメンテーター : 山形県立中央病院脳神経外科 武田憲夫 先生

1) 会費として、受付で1,000円頂きます。

2) 御参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(5点)が取得できます。

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第14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)
	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開 (東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況 (名古屋大脳神経外科・吉田純)
第4回	開催日	H4. 12. 12 (土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	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	群馬大学脳神経外科・田村勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理 (群馬大第一病理・中里洋一)
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法 (東京女子医大血液内科・押味和夫)
第7回	開催日	H6. 4. 9 (土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望-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)
	教育講演	遺伝子治療の現状 (日本医科大学第2生化学・島田隆)
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)
	教育講演	癌免疫の進歩 (順天堂大学脳神経外科・奥村康)
	特別講演	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	T1-201SPECT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・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法 (金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
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)
第13回	開催日	H9. 4. 12 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
	特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)

次回開催予定

第14回	開催日	H9. 12. 13 (土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	癌化学療法の分子標的-耐性とアポトーシス- 東京大学分子細胞生物学研究所 鶴尾 隆

編集後記

第13回ニューロ・オンコロジーの会は慶応義塾大学 医学部 脳神経外科 大谷光弘先生のお世話で多数の先生方のご出席をいただき無事終了いたしました。

今回はLow grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtiming についてを主題として取り上げました。ニューロ・オンコロジーの会としては絶えず問題となる重要な課題です。特別講演と11題の演題が討議されました。特別講演はNational Cancer Instituteの河上 裕先生をお迎えし、T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用についてご講演をいただきました。参加者も大いに勉強させていただきました。

星細胞腫をはじめとするlow grade gliomaの治療はまだまだいろいろの問題点があり、議論の多いところではありますが、術後の放射線治療に関して、各施設においてやや異なるところがあります。その診断に関して、確証が得られないことがしばしばあり、問題が残ります。全国統計でもその予後において、放射線治療の有無では大きな差がないようです。しかし、low grade gliomaの再発時に悪性化がしばしばみられることより、悪性神経膠腫と同様な治療法の必要性を感じています。

これらの問題も合めて、さらに臨床例を増やすことが必要であります。第14回は東京医科大学 脳神経外科の秋元治朗先生のお世話で神経細胞系腫瘍の臨床と再発悪性グリオーマに対する治療選択をテーマに会を行うことに決まりました。次回も実り多い討論ができることを期待しています。

本誌の発行も次第に順調になってまいりました。皆様のご協力に感謝致します。

Neuro-Oncology Vol 7. No 1. 1997

1997年4月 発行

編集・発行／ニューロ・オンコロジーの会
(編集：久保長生)

事務局

〒161 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経外科学教室内

Tel : 03-3353-8111, Fax : 03-5269-7438

E-mail : okubo@nij.twmc.ac.jp(Osami KUBO)