

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1997. vol 7. No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1997.vol 7. No 2

主題

“神経細胞系腫瘍の臨床”

“再発悪性グリオーマに対する治療選択”

第14回 ニューロ・オンコロジーの会 (1997,12)

【目次】

はじめに	世話人	東京医科大学	秋元治朗	1
I. 総説				
抗癌剤とアポトーシス		東京大学・分子細胞生物学研究所	鶴尾 隆	2
II. 神経細胞系腫瘍の臨床				
DNT様所見を合併したGanglion cell tumorの一例		千葉県がんセンター	大里克信ほか	6
Desmoplastic Infantile Gangliogliomaの臨床病理学的検討		広島大学	杉山一彦ほか	9
慈恵医大におけるCentral Neurocytomaの症例について		東京慈恵会医科大学青戸病院	安江正治ほか	10
Central Neurocytoma 7例の臨床的検討		横浜市立大学	村田英俊ほか	13
初回手術後25年を経て全摘された再発Central Neurocytomaの1例		関西医科大学	土田高宏ほか	19
側脳室Neurocytomaに側頭葉Glioblastomaを合併した一例				
			—disseminationか? collision tumorか?—	21
		東京女子医科大学	村垣善浩ほか	
てんかん発作を伴った神経細胞系腫瘍の手術		鳥取大学	谷浦晴二郎ほか	25
当院における神経細胞性腫瘍の治療経験		慶應義塾大学	吉田一成ほか	28
III. 再発悪性グリオーマに対する治療選択				
再発anaplastic astrocytomaの早期診断			—201TlCl dynamic SPECTを用いて—	34
		東邦大学	根本暁央ほか	
再発悪性グリオーマに対する補助療法薬剤の選択		鳥取大学	田中 聡ほか	37
再発Gliomaに対するCDDP+UFT療法		東京都立府中病院	泉山 仁ほか	43
再発悪性グリオーマに対する動注療法の工夫			—High-flow injectionの試み—	46
		山形県立中央病院	武田憲夫ほか	
再発gliomaに対する定位放射線治療(X-knife)の使用経験		自治医科大学	宮田貴広ほか	52
再発悪性グリオーマの治療現況		岩手医科大学	別府高明ほか	55
悪性グリオーマ再発例の治療について		横浜市立大学医学部附属浦舟病院	鈴木範行ほか	59

はじめに

この度、第14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、大変光栄に存じます。今回は『神経細胞系腫瘍の臨床』と『再発悪性グリオーマにおける治療選択』という2つのテーマにて演題を募集しましたところ、岩手医科大学から広島大学に至る主要施設から計15題の口演発表を戴きました。当初関東近県の脳腫瘍の臨床に携わる施設からの報告が中心であった本会も、徐々に全国区レベルになって参りました。なお、教育講演としては東京大学分子細胞生物学研究所の鶴尾隆教授に「癌化学療法分子標的耐性とアポトーシス」と題し、長年の抗癌剤耐性に関する御研究成果と、抗癌剤作用機序の多くがアポトーシスに関連したものであること、さらにその機序における分子生物学的研究の一面を御紹介戴き、脳腫瘍研究においても今後注目されるべき内容に富んだものと思われ、大変勉強になり感謝しております。

神経細胞系腫瘍に関しては新WHO分類にていくつかの組織型が加わり、近年その病理報告が盛んに成されております。しかし各施設における症例数が少ない為か、その臨床像に関しては十分検討が成されていない印象があり、今回のテーマといたしました。8題の口演を戴き、貴重な症例報告にはその病理像に関して、Central Neurocytomaの4題には治療方針を含めた内容のあるdiscussionがなされ、有意義なセッションとなったものと思われま

す。再発悪性グリオーマに関しては、各施設の御苦勞と御努力の程が伝わる内容でした。特に教育講演に関連した薬剤耐性検索に基づく抗癌剤選択や、drug deliveryを高める動注療法、更に新しいregimenのtrialといったprospective studyを拝聴するにつけ、必ず訪れる再発、そして現存の治療では再発後平均生存1年を越えられない事実を鑑み、何らかの突破口を見い出そうとする努力が行われていることに感銘致しました。理論が実際の臨床に反映されないのは紛れもない事実であり、各々にhotなdiscussionが成されました。そして私自身も今後の研究の方向づけをする良い機会を得た印象を持ちました。

尚、本研究会の抄録集は毎回小冊子として配布されておりましたが、前回分より各演者に別冊配布もされることになりました。久保長生先生ならびに日本化薬株式会社の担当者の御努力によるところですが、今後本会の益々の発展をお祈り致します。

最後に運営に御協力戴きました諸先生、師走の忙しい中ご参加戴いた70名弱の各先生、関係各位の皆様へ感謝いたします。

平成 9年12月
第14回世話人
東京医科大学 脳神経外科
秋元治朗

抗癌剤とアポトーシス

Antitumor Agents and Apoptosis

東京大学・分子細胞生物学研究所

鶴尾 隆

Key words. アポトーシス、抗癌剤、化学療法、耐性、癌治療

【はじめに】

がんのバイオサイエンスの進展によって、がんの分子メカニズムが解明されつつある。分子メカニズム解明によって明らかにされた遺伝子や蛋白質を標的として新しい治療法を考えることができるようになってきている。その先駆的な研究の1つが抗がん剤多剤耐性の分子機構の解明と治療への応用である。多剤耐性に関しては耐性遺伝子MDRがクローニングされ、それがコードするP-糖蛋白質とよばれる、抗がん剤の排出を行なう蛋白質が膜に存在することが明らかにされた。P-糖蛋白質は抗がん剤が効かない多くの癌に見出されるが、正常臓器にも見出され、脳においては血液脳関門として機能する。MDR遺伝子やP-糖蛋白質を標的とした新しい抗がん剤や、耐性克服薬剤の開発、抗体の利用、遺伝子療法などが試みられている。

P-糖蛋白質の研究は分子標的を意識した治療薬開発に先鞭をつける研究であった。この研究を契機として遺伝子あるいは蛋白を標的とした分子標的治療の考えが定着しつつあると思われる。その一つがアポトーシスに関与する遺伝子や蛋白を抗がん剤の分子標的と考える研究である。アポトーシスはプログラム細胞死に伴ってよく観察される死の様式であるが、抗癌剤や放射線などの非生理的な各種ストレスで癌細胞を処理したときにも誘導される。アポトーシスと抗癌剤の関係については必ずしも明らかにされていないが、我々は抗がん剤誘導のアポトーシスにICE family proteaseやアクチン、JNKの関与を明らかにしている。アポトーシスは抗がん剤の耐性や感受性とも密接な関係を持つ癌化学療法に重要な研究であり、現在それに関与する遺伝子、蛋白の解析が進みつつある。それらの成果は将来新しいタイプの抗癌剤開発に有用な情報を与えるものと思われる。

表1、各種抗癌剤で誘導されるアポトーシス

薬剤	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	細胞				
		U937	THP-1	HL-60	HT29	A549
VP-16	10	+	+	+	-	-
ADM	1	+	+/-	+	-	-
DNR	1	+	+	+	-	-
CPT	1	+	+	+	-	-
Ara-C	10	+	+/-	+	-	-
Act-D	5	+	+	+	-	-
COL	1	+/-	-	+	-	-
SPM	1	+	+	+	-	-
STS	1	+	+	+	+/-	-
CHX	100	+	+	+	-	-

細胞を各種薬剤で処理し16時間後にDNAのヌクレオソーム単位への分解を調べた。

【抗癌剤とアポトーシス】

抗癌剤がアポトーシスを起こすということは、比較的最近わかった現象である。1989～90年に、抗癌剤が細胞を殺す時、その形態がアポトーシスであるということが報告された。¹¹⁻⁸⁾ 実際私どもの研究室でいろいろな細胞系を使って、どういった抗癌剤がアポトーシスを起こすかを調べてみた(表1)。DNA fragmentationのinductionで調べたところ、HL60、あるいはTHP 1、U937等といった細胞を例にとると、かなり広汎な薬剤がアポトーシスを起こす。すなわちアクチノマイシンD、アドリマイシン、アフィディコリン、Ara-C、サイクロヘキシミド、コルヒチン、カンプトテシン、ダウノルピシン、スピカマイシン、スタウロスポリン、VP-16という抗癌剤、それに近い物質がアポトーシスを起こす。

ところが、抗癌剤によってアポトーシスを起こしにくい細胞もある。特に固型癌の細胞は、抗癌剤単独では比較的アポトーシスを起こしにくい。したがって、癌の治療を考える場合に、こういう固型癌の細胞に、アポトーシスを抗癌剤で誘導するにはどういったことが必要かというのは今後の課題になると考えられる。

癌細胞でアポトーシスを起こす、そのメカニズムが何かについては色々研究されているが、抗癌剤に関しては、必ずしもよくわかっていないというのが現状である。図1は抗癌剤によってアポトーシスが起こる場合と、起こらない場合について、U937の細胞をとって、VP-16で処理した時とビンクリスチンで処理した時の典型的な例を示す。^{10),11)} VP-16の場合、Aで示されたものはアポトーシスを起こしている細胞である。核が非常に凝集している。更に、核が分断化している例もみられる。一方、アポトーシスを起こさない抗癌剤もあり、例えばビンクリスチンでは、有糸分裂の阻害像が見られ、アポトーシスで死んでいるわけではない。VP-16でU937を処理した場合、DNAのfragmentation、ladder formationが見られる(図2)。すなわち、VP16の場合にはDNAの面からもアポトーシスであると言える。

アポトーシスは、Fasを代表として、いろいろなものが誘導する。抗癌剤が誘導するアポトーシスはどういうところに位置づけられるかということについては、p53が関与している。あるいは、c-mycを導入すると、固型癌の細胞でも、抗癌剤によってアポトーシスを起こしやすくなるという現象があり、これらが関連している可能性がある。またp53の下流にあるだろうと思われるICE (IL-1 β converting enzyme) が抗癌剤のアポトーシスとの関係があるといわれている。

【抗癌剤のアポトーシスとICE】

Fasの細胞死にICEが関与するということは知られているが、抗癌剤がinduceするアポトーシスにICEが関与しているかどうかということは、未知であった。我々は、ICEのspecificな阻害剤 Z-Asp-

CH2DCBを合成して、アポトーシスの系に使用した。^{12),13)} この阻害剤はU937細胞中に存在するプロテアーゼの中でICE (like) プロテアーゼにspecificな阻害作用を持つ。VP-16で処理した場合に、この阻害剤がどういう影響を与えるかを調べた。

Non-treated に対してVP-16で処理して4時間経つと、形態的にU937細胞はアポトーシスの形態をとる。そこに、Z-Asp-CH2DCB(Z-Asp)を共存させると、形態的に見ても確かにアポトーシスが阻害される。さらにDNAのfragmentation及びそのsurvivalで見て、ICEのinhibitorが、確かにアポトーシスを阻害する。経時的に見ても、controlでは細胞が死んでいくのに対して、阻害剤を入れた場合には、細胞死が確かに抑制される。

FACSの系で分析したところ、4時間、24時間で、controlに比べて、S期の細胞が減少している。それに対して、less than G1の分画の細胞が増える。24時間経つと、さらに形態的には変化して、ほとんど壊れた細胞になってしまう。Z-Aspはこの細胞のdegradationを阻害する。即ち4時間後、あるいは24時間後、細胞の形態は、controlの細胞と非常に近いパターンを示す。

VP-16はトポイソメラーゼIIの阻害剤であるか、Z-Aspはそれが誘導するアポトーシスを阻害した。この阻害剤はいろいろな抗癌剤が誘導するアポトーシスをも阻害する。例えば、図3に示すようにカンプトテシン、Ara-C誘導のアポトーシスを阻害するし、アドリアマイシン、TNFとcycloheximide、Fasと

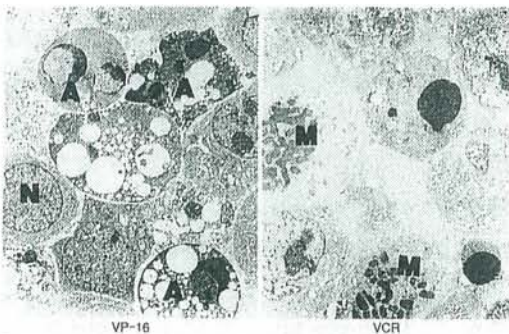


図1 U937細胞をVP-16 (左) およびビンクリスチン (右) 処理した後、細胞の形態を電子顕微鏡で観察した。

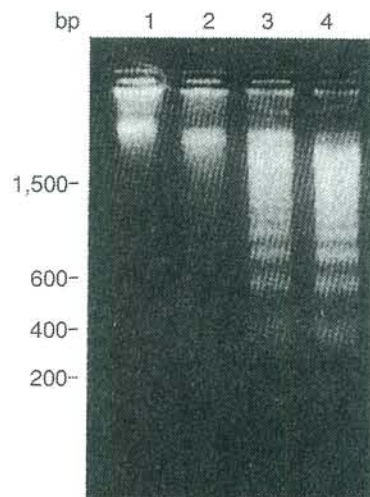


図2 アポトーシスにともなうDNA断片化。

U937細胞をVP-16 (lane 1:0 μ g, lane 2:3 μ g, lane 3:10 μ g, lane 4:30 μ g) で1時間処理し、3時間後にDNAを調整して分析した。

cycloheximide、あるいはスタウロスポリン等いろいろな物質が誘導するアポトーシスを、ICEの阻害剤であるZ-Aspは阻害する。すなわちICE又はICEに類似するプロテアーゼは、いろいろな抗癌剤が関与するアポトーシスのpathwayに共通して関与することが考えられる。

VP-16はトポイソメラーゼIIの阻害剤、カンプトテシンはトポイソメラーゼIの阻害剤である。Ara-CもDNAに作用するdrugであるが、こういった薬剤が癌細胞に作用した場合に、恐らくDNAダメージが起こる。そのsignalが伝達され、下流にあるICE-like proteasesが活性化されるのではないかと考えられる。

【ICE-like proteaseとアクチンの切断】

ICE-like proteasesがどういう作用をしているか、そのproteaseの基質を検索した。VP-16で処理した細胞のextractをincubationして変化を見た。¹⁴⁾

VP-16で処理した細胞のextractをin vitroでincubationし、電気泳動すると、15kDaのバンドがみられた。このバンドはincubationの時にICEの阻害剤を入れると消えてしまうので、このバンドがVP-16処理によって活性化したICE-like proteaseの基質ないしは壊れたproductである可能性がある。このバンドをとり、アミノ酸のsequenceを決めたところ、図4に示すsequenceを持っていた。homology検索の結果、アクチンの245番目から264番目のアミノ酸配列に一致した。アクチンが壊れて、15kDaのfragmentが生じると考えられる。模式図に示すように、45kDaのアク

チンがVP-16で活性化されたICE-like proteasesで壊れて、15kDaが生じたと考えられた。この結果は、抗癌剤が作用して活性化されたproteaseで壊れるtargetはアクチンであることを示している。

VP-16で、0、2、4、6時間処理したU937lysateを用いた、継時的反応を追うと、4時間ないし6時間で、アポトーシスが見られるが、その段階でアクチンを切断する活性が生じてくる。すなわちDNAのfragmentationが起こる時期と、アクチン分解活性が生成する時期はよく一致している。

この活性がVP-16だけで認められるものか、いろいろな抗癌剤で処理した細胞のlysateを使って調べたが、非常に広汎な抗癌剤において、15kDa fragmentが生じる(図5)。即ち、Ara-C、シスプラチン、ア

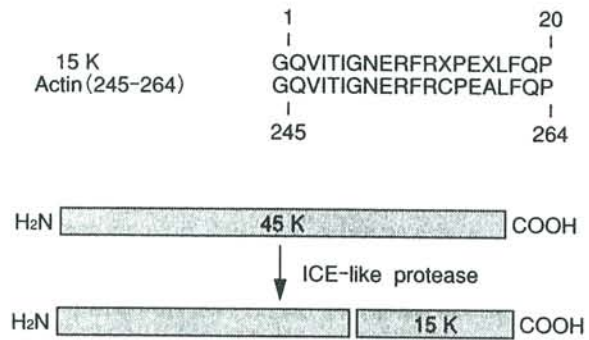


図4 ICE/ced-3プロテアーゼの基質としてのアクチンの同定

(上) 15Kのペプチド・フラグメントのシークエンスとアクチンとの比較

(下) ICE/ced-3プロテアーゼによるアクチンの切断様式

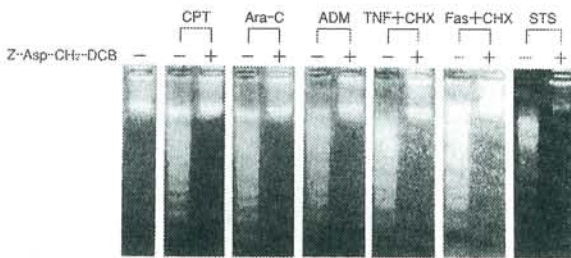


図3 ICE阻害剤による種々の抗癌剤誘導アポトーシスの阻害

U937細胞をICE阻害剤Z-as₂-CH₂-DCB非存在下ないし存在下において抗癌剤カンプトテシン(CPT)、ara-C、アドリアマイシン(ADM)、TNF+シクロヘキシミド(CHX)、FAS+シクロヘキシミド(CHX)およびスタウロスポリンで処理した後、アポトーシスに伴うDNAの断片化を調べた。

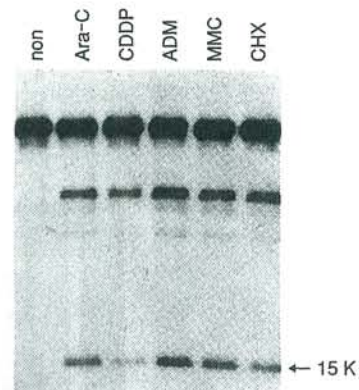


図5 種々の抗癌剤によるアクチン切断活性(ICE-like protease)の活性化

U937細胞を抗癌剤ara-C、シスプラチン(cDDP)、アドリアマイシン(ADM)、マイトマイシンC(MMC)、およびシクロヘキシミド(CHX)で処理し、アクチン切断活性の誘導を調べた。

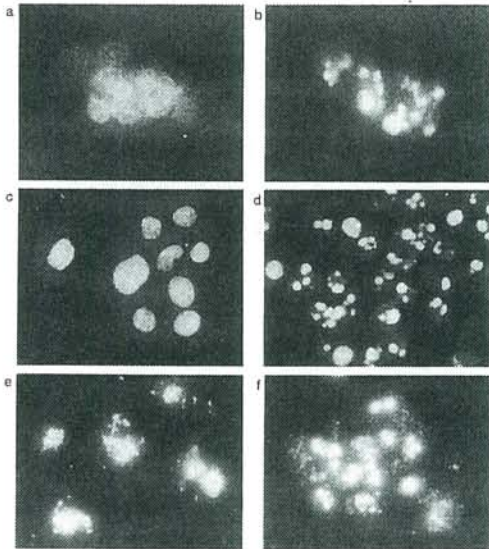


図6 核DNA染色：HUVEC、HL-60、KN-3細胞に10 μ g/mlのApoxin I 処理後回収し、DAPI染色を行った。蛍光顕微鏡にてそれぞれの細胞の核を観察するとコントロール細胞では網目状の核組織が認められるのに対しApoxin I 処理細胞では核の凝縮が確認された。

a: HUVEC control, b: HUVEC, 10 μ g/ml apoxin I 18h処理
c: HL-60 control, d: HL-60, 10 μ g/ml apoxin I 4h処理
e: A2780 18h処理, f: KN-3, 10 μ g/ml apoxin I 18h処理

ドリアマイシン、マイトマイシンC、抗癌剤ではないサイクロヘキシミドで処理したU937のlysateにはアクチンを壊すICE-like protease活性が誘導されることが解った。

【蛇毒によるアポトーシス】

我々は蛇毒がある種の細胞に細胞死を引き起こすことに注目しガラガラヘビ(*Crotalus atrox*)の粗毒よりアポトーシス誘導活性を指標にアポトーシスを誘導するタンパクの分離・精製を試み、最終的にSDS-PAGEにより55kDa示す単一のタンパク質を精製し、Apoxin I と命名した¹⁵⁾。Apoxin I は種々の細胞にアポトーシスを誘導することが形態学的検討、核DNA染色(図6)、DNA fragmentation assay等により確認された。Apoxin I によるアポトーシス誘導時の細胞内シグナルを検討するために前述のICE inhibitorであるZ-Aspを前処理後、HL-60細胞にApoxin I を処理した。Z-AspをHL-60細胞に前処理したことによりApoxin I によるアポトーシスの誘導は完全に阻害された。このことは、Apoxin I によるアポトーシスにICE活性化の経路が関与しており、それを阻害することによりアポトーシス誘導も阻害されることを示している。次にApoxin I のアミノ酸一次構造を検討するために精製したApoxin I をアミノ酸シークエンサーにかけ、N末端アミノ酸配列を決定した。得られたN末端アミノ酸配列を用いて蛋白

質データベース上でホモロジー検索を行ったところMalayan pit viperのL-アミノ酸酸化酵素と高いホモロジーを有することが判明した。L-アミノ酸酸化酵素は出血毒を有する有毒ヘビに広く含まれる毒素であり、L-アミノ酸を酸化し、H₂O₂を発生する酵素である。このことはApoxin I によるアポトーシス誘導にH₂O₂が深く関与していることを示唆する。フリーラジカル形成を指標に抗癌剤のスクリーニングを行うことによってアポトーシスを誘導する新規の抗癌剤が開発される可能性を示唆している。

【おわりに】

抗癌剤で処理した時、癌細胞はアポトーシスを起こすが、その比較的下流にはICE系proteaseが存在する。抗癌剤であるDNA damaging agentが何らかのsignalを与えて、ICE like proteasesを活性化する。それが壊すものはアクチンである。アクチン等のICE-like proteaseの基質タンパクが壊れれば、なぜDNaseのactivationや形態変化が起こってアポトーシスに結びつくか、これらの点はまだ不明であるが、抗癌剤の誘導するアポトーシスのメカニズムが、ある程度明らかになってきた。また、Apoxinがアポトーシスを起こすメカニズムは、抗がん物質の検索に多くの情報を与えると思われる。

【文献】

- 1) Kaufmann, S. H.: Cancer Res., 49: 5870-5878, 1989
- 2) Dive, C. and Hickman, J. A.: Br. J. Cancer, 64: 192-196, 1991
- 3) Gunji, H. et al.: Cancer Res., 51: 741-743, 1991
- 4) Evans, D. L. and Dive, C.: Cancer Res., 53: 2133-2139, 1993
- 5) Fisher, D. E.: Cell, 78: 539-542, 1994
- 6) Ormerod, M. G. et al.: Exp. Cell Res., 211: 231-237, 1994
- 7) Borner, M. M. et al.: Cancer Res., 55: 2122-2128, 1995
- 8) Desjardins, L. M. and MacManus, J. P.: Exp. Cell Res., 216: 380-387, 1995
- 9) Gorczyca, W. et al.: Leukemia, 7: 659-670, 1993
- 10) Kataoka, S. et al.: Exp. Cell Res., 215: 199-205, 1995
- 11) Gorczyca, W. et al.: Cancer Res., 53: 3186-3192, 1993
- 12) Mashima, T. et al.: Biochim. Biophys. Res. Commun., 209: 907-915, 1995
- 13) Dolle, R. E. et al.: J. Med. Chem., 37: 563-564, 1994
- 14) Mashima, T. et al.: Oncogene, in press, 1996
- 15) Torii, S., Naito, M. and Tsuruo, T.: J. Biol. Chem. in press, 1997.

DNT様所見を合併したGanglion cell tumorの一例

千葉県がんセンター脳神経外科、成田赤十字病院脳神経外科*

大里克信、野本和宏*、柴橋博之*、澤浦宏明*

【はじめに】

分化したganglion cellには分裂能はないことと、これを主体とした腫瘍は増殖が極めて遅く、また若年者に多いことなどからganglion cell tumorはhamartomatousな腫瘍と考えられている。一方近年注目されているdysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT)もhamartomatousな病変と考えられている。hamartomaにはいろいろな発生異常が合併することがあり、ganglion cell tumorにもleptomeningenやtemporal cortexのglioneuronal ectopia、corpus callosumのagenesisなどが報告されている。今回我々はDNTに類似した所見を伴うganglion cell tumorの一例を経験したので報告する。

【症例】

16才、高校生男子。2年前1994年7月、急に右半身のしびれが生じ来院する。MRIを施行し右前頭葉にT1WIでcortexにiso、T2WIでhigh intensityの病変 (fig 1)を発見される。しびれ感はすぐに消退し、画像病変部にmass effectはなくまた病変部と症状が一致し

ないことから経過観察となる。95年のMRIでは病変の変化は見られなかったが96年には病変部は軽度増大している (fig 2)。このため家族の希望もあり手術が施行された。手術時の所見では病変部は灰白色で周囲との境界は不鮮明、前頭葉下面では硬膜と軽く癒合していた。摘出標本のHE染色では大きな細胞が特別の配列することなくびまん性に密集し、周囲の血管が拡張している像が観察された (fig 3)。強拡 (fig 4)では大きな細胞は核も大きく、核小体も明瞭なものが多かった。胞体も豊かで大型の神経細胞に類似していた。分裂像は認められなく、astrocyticな細胞は少数混在していたが、oligodendrocytesを思わせる細胞はほとんど観察されなかった。血管周囲には細胞浸潤を伴っているものも観察され、前頭葉下面と推定される部分 (fig 5)ではgranulomatousにfibrocyteの介入も認められた。以上の所見より一部脳表に損傷が加わったganglion cell tumorと診断された。しかしこのような腫瘍部分とは離れた所に、孤在した腫瘍病変も数カ所で観察された。この病変は一部sub-cortexに進展しているもののその主座はcortexの中に限局していた (fig 6)。この部分の細胞はhaloを伴い

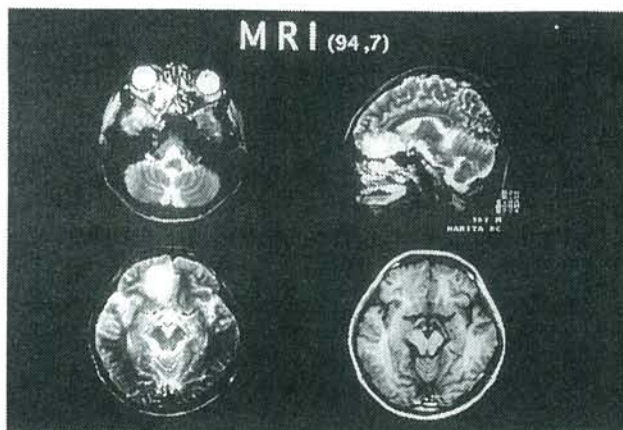


fig 1 初診時MRI

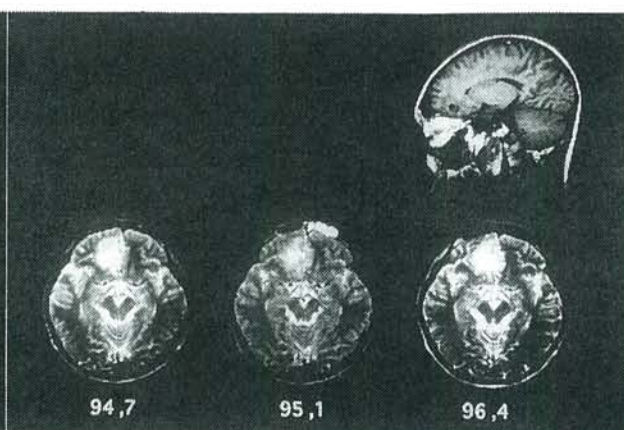


fig 2 経過観察MRI

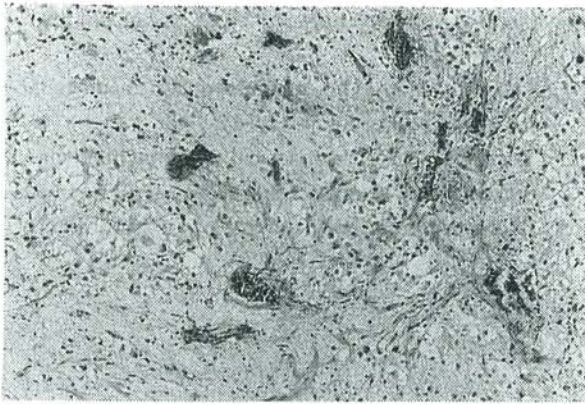


fig 3 腫瘍組織. 弱拡

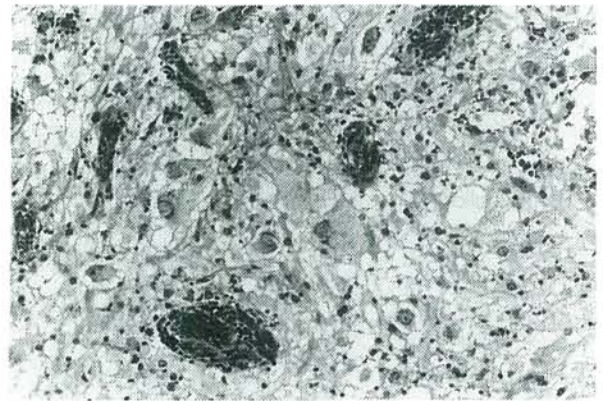


fig 4 腫瘍組織. 強拡

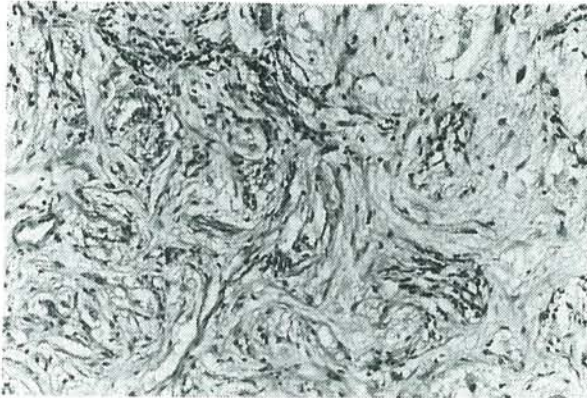


fig 5 前頭葉下面組織

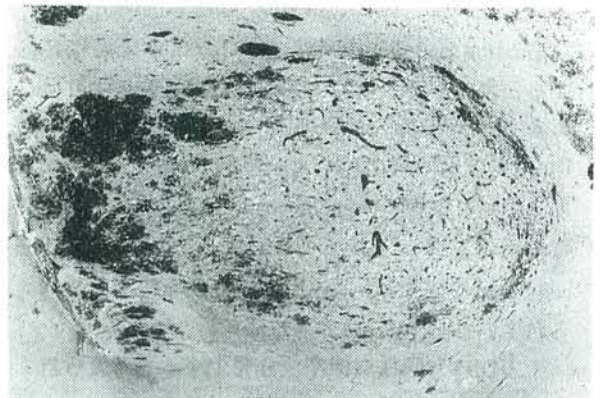


fig 6 cortex内孤在腫瘍

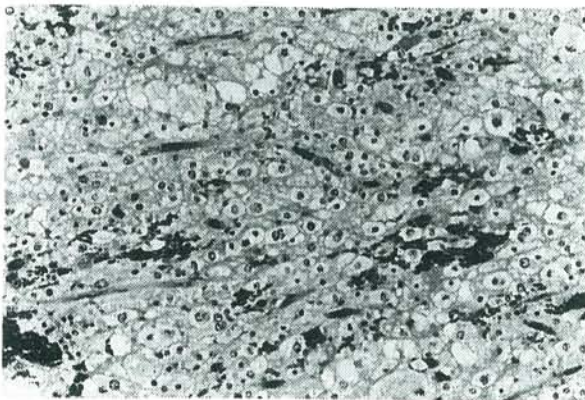


fig 7 孤在組織拡大像

oligodendrocyteと判断されるものが多く、中にやや大きく、腫瘍組織中にみられた小型のganglion cellに類似した細胞も少数混在していた(fig 7)。このよう

なcortex内に孤在した病変部位にはastrocyteが中心になるものも認められた。

【考察】

大脳に主座をおく neuronal tumorのうち大型のganglion cellを主体とした腫瘍にはganglioncytoma, ganglioglioma, DNT, anaplastic ganglioglioma, ectopic grayなどがある。ganglioncytomaとgangliogliomaは組織中に含まれるastrocytic cellsの量により鑑別されるが、その境界は明快でなく近年はganglion cell tumorと一括して呼ぶようになってきた。本症例もこれにならって診断名をganglion cell tumorとした。anaplastic gangliogliomaとectopic grayは細胞形態から診断され、本症例には悪性像はなく、また通常の神経細胞の集落とは異なっていることからこれらは除外された。また腫瘍は白質内に大きく進展していることからDNTも主病名から除外された。

table 1 ganglion cell tumorとDNTの組織比較

	Ganglion cell tumor	D N T
location	in white matter	intracortical
multiplicity	single	multiple
abnormal neuron	(+)	(±)
lymphocytic infiltration	(+)	(-)
oligodendroglia	(-)	(+)
astrocytic element	(+)	(+)

- ・C.Burger et al ; Surgical Pathology of the Nervous System and its coverings 3rd ed.325., Churchill Livingstone, 1990
- ・Daumas-Duport et al ; Dysembryoplastic neuroepithelial tumor, Neurosurgery 23; 545, 1988
- ・Roessmann et al ; Neuronal and astrocytic differentiation in human neuroepithelial neoplasm . J, Neuropathology and Experimental Neurology 42,113. 1983

ganglion cell tumorはその約10%が1才未満に発症するとされ、それ以降に発症した例も若年よりはじまるケイレン等を有していることが多い。またDown症やorofaciogigital syndrome, corpus callosumの形成不全、軟膜やtemporal cortexのectopiaなど脳形成時の異常を伴っていることが多いことからganglion cell tumorの発生はmaldevelopmentの一環として考えられている。

一方DNTも同様な機序から発生すると考えられているが両者の合併はいまだ報告されていない。本症例ではcortexのなかに孤在する小病変が観察され、ここにはoligodendrocyteが多数認められた。ganglion cell tumorの中にoligodendrocyteが集落することはほとんどない(table 1)ことからこの組織はganglion cell tumorの一部とは考え難く、別個の病変と考えられた。astrocyteや小型のneuronが主体となる孤在巣も観察されたことからDNTの合併症が強く示唆された。しかしDNTでは孤在巣にmyxomatousなmatrixが存在することが通常であるが、本症例ではそのような所見は認められなかった。また同所見は摘出標本の近位でのみ観察され、MRI等ではその他の部位には異常は観察されなかったことから本来のDNTと診断するには至らなかった。腫瘍底に相当する前頭葉下面にgranulomatousな組織が観察されたことから、本症例は脳形成時に何らかの損傷が加わりmigrationと細胞増殖の異常が同時に惹起された結果と考えられた。

【参考文献】

- ・S.Russell & J.Rubinstein ; Pathology of Tumours of the Nervous System, 5th ed.,289,Williams & Wilkins, 1989

Desmoplastic Infantile Gangliogliomaの 臨床病理学的検討

Clinicopathological Study of Desmoplastic Infantile Ganglioglioma

広島大学医学部脳神経外科

杉山一彦、栗栖 薫、有田和徳、原田薫雄、
貞友 隆、吉岡宏幸、濱 聖司

【はじめに】

Desmoplastic infantile gangliogliomaは小児に好発する腫瘍で、摘出術で良好な予後をとるとされている。今回はその3例を対象に臨床病理学的検討を行い、特に摘出術のみで良好な予後をとる因子を検討した。

【臨床経過】

症例1:2カ月女児 症例2:5カ月男児 症例3:3カ月女児
いずれも頭位拡大、不機嫌、嘔吐等頭蓋内圧亢進症状で発症した。MRでは全例前頭頭頂後頭葉に多房性嚢胞に取り囲まれ硬膜に接する腫瘍実質部分を認めた。全例開頭術を行った。硬膜を露出し嚢胞液を廃液した後硬膜を切開した。腫瘍実質部分は硬膜に強く癒着しており、剥離は不能であった。腫瘍実質部分は非常に硬く、一部脳実質に移行したが、硬度の相違をメルクマールに可及的に摘出した。術後経過は良好で2年から5年の追跡にて再発を認めていない。全例患側半球は中等度から高度の萎縮を認め、3例中2例に精神発達遅延を認めている。

【病理学的検討】

腫瘍実質部分の硬膜側ではレチキュリン染色で全例著明なdesmoplasiaを認め、H&E染色では線維芽細胞の浸潤が広範に見られる。その間に紡錘形あるいは多型性の細胞が混在し、それらの多くは免疫組織化学的にGFAP陽性であった。MIB-1陽性率はあまり高くなかった。腫瘍実質部分の嚢胞側ではdesmoplasiaの程度は低下し、小円形細胞が集族する傾向が強いが、これらの細胞もGFAP陽性であった。MIB-1陽性率は中等度から高度であった。症例1,2ではTUJ-1抗体による免疫組織化学染色で陽性細胞を認め、神経系への分化を認めた。

【まとめ】

Desmoplastic infantile gangliogliomaが摘出術のみで良好な予後をとる因子は以下の6点にまとめられる。

- (1) 腫瘍の局在
- (2) 腫瘍実質部分が多房性嚢胞に取り囲まれている
- (3) 嚢胞壁の摘出が不要であること
- (4) 腫瘍実質部分の硬度が脳実質に比べ非常に高い
- (5) 浸潤能が低い可能性が高い
- (6) 腫瘍の増殖能の高い部分が嚢胞側にある

慈恵医大におけるCentral Neurocytomaの症例について

Clinical Analysis of Central Neurocytoma
experienced at the Jikei University School of Medicine

東京慈恵会医科大学青戸病院 脳神経外科

安江 正治、沼本ロバート知彦、小山 勉、坂井 春男、阿部 俊昭

【はじめに】

central neurocytomaは1982年、Hassounらが提唱しそれ以後側脳室内腫瘍の見直しが行われ、それまでmidline oligodendrogliomaと診断されていた腫瘍の殆どがcentral neurocytomaであることが判明している。本論文では当大学において過去に側脳室内に発生しmidline oligodendrogliomaと診断され今日ではcentral neurocytomaと考えられる症例と最近経験したcentral neurocytoma症例を臨床的側面から比較し検討する。

【対象および方法】

対象は1972年から1977年までに経験し、midline oligodendrogliomaと診断されたcentral neurocytomaと考えられる7症例（共著らの坂井が報告、以下M groupとする、Table 1, case 1-7）と1983年から1996年の間に経験したcentral neurocytoma（以下C groupとする、Table 1, case 8-13）6症例、合計で13症例である。男性7例、女性6例であり年齢は15歳から50歳で平均年齢はM group、30歳、C group、23歳、全体では27歳であった。これら症例において、臨床症状、神経放射線学的所見、手術所見、予後などについて比較検討した。

【結果】

臨床症状について

初発症状はC groupにMR機械調整のためのcandidateとして偶然に腫瘍が発見された1例を除き頭痛などの頭蓋内圧亢進症状が、全例に認められた。発症から入院までの平均期間はM group、6.6ヶ月、C groupは4.4ヶ月とより短く、全体では5.6ヶ月であった。入院時神経症状に関しては、うっ血乳頭の頻度はM groupにおいて4例、57%にみられたが、C groupは2例、33%と少なかった。他の眼症状として

Table 1

Clinical Summary of 13 Cases

Case	C.C.	DS	MC	Location	Operation	prognosis
1	headache vomiting	1	-	both lateral v.	rt transcort. partial	alive 17 yrs
2	headache vomiting	1	+	both lateral v.	bi transcort. subtotal	deceased 2 mos
3	visual loss paresis	6	+	left lateral v.	lt transcort. subtotal	deceased 2 mos
4	headache vomiting	16	+	both lateral v.	rt transcort. subtotal	deceased 18 mos
5	headache gait dist.	6	+	both lateral v.	rt transcort. total	deceased 40 days
6	headache diplopia	3	+	right lateral v.	lt transcort. total	alive 10 years
7	headache diplopia	5	-	both lateral v.	lt transcort. total	deceased 14 mos
8	headache vomiting	3	-	both lateral v.	rt transcort. total	alive 13 yrs
9	no	0	-	right lateral v.	rt transcort. total	alive 6 yrs
10	headache	12	-	right lateral v.	transcallosal subtotal	alive 5 yrs
11	headache convulsion	1	+	left lat v. 3rd v.	rt transcort. total	alive 4 yrs
12	headache vomiting	1	+	both lateral v.	lt transcort. subtotal	deceased 14 mos
13	headache dizziness	1	+	both lateral v.	rt transcort. total	alive 16 mos

C.C.; chief complaints

D.S.; duration of symptoms

v. ; ventricle

transcorti.; transcortical

mos ; months yrs ; years

M groupにおいて2例に動眼神経麻痺、2例にdivergence palsyを認めた。性格変化はM groupにおいて3例、C groupにおいて1例みられ、記憶障害などの精神症状がM groupにおいて4例、C groupにおいて2例みられた。その他M groupでは4例に錐体路症候が認められた。

神経放射線学的所見

M groupでは脳室撮影、脳血管撮影、CTなどにより行われた。C groupではCT、MRと血管撮影が主であった。診断法が異なるので比較はできないので、C groupの最近の5症例の増強MRであるが小嚢腫を含みheterogenousに増強されるcentral neurocytomaの特徴を呈していた。case 9は前頭葉深部より側脳室前角に連続する腫瘍が、case 10は一側側脳室に、case 11は一側側脳室より第三脳室に、case 12、13は両側側脳室に腫瘍を認めた。画像診断における腫瘍の局在はM groupにおいて両側側脳室5例、一側側脳室2例であり、C groupでは両側側脳室3例、一側側脳室3例であり、そのうち1例は第三脳室に伸展していた。結局、全体では両側側脳室が8例と最も多く、一側側脳室4例、一側側脳室から第三脳室が1例であった。

手術所見

approachは原則的にはtranscortical approachの場合、非優位半球を選択し、腫瘍の局在によっては左側からのapproachを選択する場合もあった。この方針はM groupもC groupも同様であった。M groupでは3例に右側からのtranscortical approachが他の3例には左側からのtranscortical approachが、そして残りの1例に対しては両側のtranscortical approachが選択された。一方、C groupでは4例に右側からのtranscortical approachが他の1例には左側からのtranscortical approachが、そして残りの1例にtranscallosal approachを選択した。結局、全体では7例に右側からのtranscortical approachが他の4例には左側からのtranscortical approachが、両側のtranscortical approachおよびtranscallosal approachが1例づつに選択された。手術摘出度はM groupでは全摘出3例、亜全摘出3例、部分摘出1例であった。またC groupでは全摘出4例、亜全摘出2例であった。結局、全体では全摘出7例、亜全摘出5例、部分摘出1例であった。M groupにおいて部分摘出の理由は摘出中の脳腫脹であり、C groupにおいて亜全摘の理由はcase 10においてretractionしていた脳に腫脹があり腫瘍付着部が見づらくなったことと、case 12では側脳室下壁に強く浸潤しthalamostriate veinを損傷したことが挙げられた。手術録より腫瘍付着部位について検討したが側脳室外側壁、下壁、透明中隔、脳弓と様々であった。

腫瘍摘出後の経過および補充療法について

最近の6症例の術後の増強MR像ではcase 10、12の亜全摘症例でも明らかに増強される残存腫瘍は認められなかった。

腫瘍摘出後髄液循環傷害が改善されずV-P shuntが必要になった症例はM groupに4例に認められた。一方、C groupではcase 12の1例のみであった。

放射線療法はM groupで2例に施行したがC groupでは1例も施行しなかった。

予後について

M groupにおいては3例が術後2ヶ月以内に死亡した。また、他の2例も術後performance statusの悪い状態で14ヶ月と16ヶ月後に死亡した。長期生存は2例あり、全摘出の1例はPS 0と状態で10年以上生存し、partial removalに終わった1例はPS 2の状態で17年後再発死亡した。この2例にのみ放射線療法が行われていたが、他の症例は放射線療法は状態が悪くできなかったと考えられる。

一方、C groupにおいては5例がperformance status 0の状態、1年から13年まで生存している。しかしながら、case 11において強い記憶傷害が残りPS 2の状態退院した。この患者は残念ながら約1年後にshunt感染をおこし死亡した。再発は1例もなかった。

【考察】

冒頭で述べた如く、過去にmidline oligodendrogliomaと診断されていた腫瘍の殆どがcentral neurocytomaであると言われている。今回の報告では病理学的に十分な検索がなされていないが当科で報告した以前の症例と最近の症例を比較し検討した。その結果、後者において明らかに手術成績が向上した。この要因として早期診断、MRなどの画像診断の進歩により手術戦略がたてやすくなったこと、顕微鏡下の手術手技に習熟した事すべてが関係し治療成績が向上したと考えられた。一方、後者において著明な記憶障害を残した症例があったが、本腫瘍では亜全摘出に終わっても容易に再発をおこさないことを考えると全摘出にこだわることなく後遺症を残さないように摘出ことが肝要と考えられた。

一方、補充療法に関しては放射線療法の取捨が挙げられる。前者において2例に施行されたが、非常にゆっくり発育する本腫瘍の性格を考えると現在では必要ないと考えられる。しかしながら今回の対象症例のなかには存在しなかったが、短期間に再発する悪性腫瘍の性格をしめす症例の報告もあり、このような場合には放射線療法が必要と考えられる。

【文献】

- 1) 坂井春男、中村紀夫、関野宏明、阿部裕二、安江正治；Midline Oligodendroglioma 歴史的背景と自験7症例の症候学. 脳外8；827-836、1980
- 2) 松谷雅生：脳腫瘍. 172-174. 篠原出版、1996
- 3) Tomura N, Hirano H, Watanabe O, Watarai J, Itoh Y, Mineura K & Kowada M: Central Neurocytoma with Clinically Malignant Behavior. *AJNR* 18: 1175-1178

Central Neurocytoma 7例の臨床的検討

Central Neurocytoma ; clinical features of seven cases

横浜市立大学脳神経外科⁽¹⁾、同病理部⁽²⁾、横浜南共済病院脳神経外科⁽³⁾

村田英俊、菅野 洋、林 明宗、鈴木範行、山本勇夫⁽¹⁾、
中谷行雄、原 正道⁽²⁾ 桑名信匡⁽³⁾

【はじめに】

Central neurocytoma (CN) は1982年にHassounら⁽¹⁾が提唱して以来、数多くの報告がなされている。しかし、その多くは病理学的検討が主体で、臨床的検討を主体とした報告は依然として少ない。また、CNは一般に良性とされているが⁽¹⁻⁵⁾、組織学的に悪性所見を示す例^(3, 5-12)や腫瘍増殖能の高い例^(4, 13, 14)、全摘後の再発例^(8, 10, 14, 15)の報告もあり、本腫瘍の臨床像、殊に治療方針についてはなお議論が多い。今回、central neurocytoma 7例の経験を基に、文献的考察を加え、その臨床像、増殖能と再発との関連性、治療方針につき検討した。

【対象と方法】

対象は1982年から1997年11月までの当院、及び関連施設にて手術施行した7例である。診断は、CT, MRIなどの画像所見、HE染色による光顕所見、synaptophysin、neuron-specific enolase(NSE)などの免疫組織化学的所見、および、電顕所見にもとずいた。また腫瘍増殖能の指標としてKi-67に対する

MIB-1染色も行い、再発との関連性についても検討した。

【結果】

<患者プロフィール>

当院脳腫瘍患者全体に占めるCNの割合は0.37%であった。男女比は2:5、発症年齢は21~30才(平均25才)で、20才代の若年に集中していた。初発症状は頭痛、悪心、嘔吐など頭蓋内圧亢進に基づくものが主体で、複視や片麻痺を呈したのも1例ずつ見られた。また無症候性のものも2例存在した。(Table 1)

<手術所見>

発生部位は側脳室に主座を置くものが6例、側脳室から第三脳室に進展するものが1例と側脳室に好発し、全例脳室拡大を示していた。腫瘍付着部位は透明中隔、脳弓、脳梁を主体に付着するものと側脳室外側壁を主体に付着するものがみられた。(Table 2)

Table 1 Clinical profiles in seven patients

Case No.	Age(yrs)* Sex	Initial symptoms
1	21 F	headache
2	25 F	none
3	22 F	headache, nausea and rt. hemiparesis
4	30 M	none
5	24 F	nausea and vomiting
6	28 F	headache, nausea and diplopia
7	25 M	headache

* Age at onset

Table 2 Operative features

Case No.	Location * of tumor	Site of adhesion	Size(mm ³)	Surgical ** approach
1	Lt. LV	septum, fornix	15X50X30	TCa
2	Lt. LV	corpus callosum, septum	30X25X25	TCa
3	Lt. LV	septum	50X50X40	TCa
4	Lt. LV	lateral wall of LV	50X45X40	TCo
5	bil. LVs & 3rd V.	septum, fornix, corpus callosum	40X45X40 50X60X40	TCo TCo
6	bil. LVs	lateral wall of LV		TCo
7	bil. LVs & 3rd V.	lateral wall of LV	50X60X50	TCa

* LV: lateral ventricle 3rd.V: third ventricle

** TCa: transcallosal TCo: transcortical

Table 3 Summary of treatment and Follow-up

Case No.	Surgical Removal	Irradiation	Chemotherapy	Follow-up Result		
				Period(mos)	Status(%)*	Reg / Rec**
1	partial	-	-	23	100	No
2	total	-	-	27	100	No
3 [#]	-	50Gy	-	240	-	Yes
	total	-	-	88	80	Yes?
4	total	-	-	2	60	No
5 ^{##}	subtotal	-	-	192	70	Yes
	total	-	-	99	70	No
6	subtotal	50Gy	VCR, ACNU iv MIX it	47	70	No
7	partial	-	-	2	90	No

* Karnofsky Performance Scale ** Regrowth / Recurrence

[#] This patient had tumor regrowth at 20yrs after irradiation. The follow-up period after operation was 7yrs 4mos.^{##} This patient had tumor recurrence after a 16yrs postoperative period. The follow-up period after re-operation was 8yrs 3mos.

<手術成績>

手術アプローチとして経脳梁到達法、または経皮質到達法が選択された。腫瘍摘出度は腫瘍サイズ・部位により様々であった。経脳梁法と経皮質法とに摘出度・Karnofsky Performance Status (KPS) に違いが見られたが、経皮質法で行った症例 (case3~6) はCNの概念が定着する以前の症例で、gliomaの診断の基に可及的全摘を目標として手術施行したため、アプローチの優劣の評価はしがたい。(Table 2,3)

<補助療法>

術後、radiation, chemotherapyを施行したのは、当初、oligodendrogliomaとして治療したcase 6のみである。radiationは局所照射で50Gy施行、chemotherapyはACNU, vincristin 静注、methotrexate 髄注を行った。4年間の経過を経て再増大を認めていない。(Table 3)

Table 4 Proliferative Potential

Case No.	MIB-1 Staining Index (%)
1	< 0.2 - 0.5
2	1.8 - 2.2
3	3.4 - 5.6
4	< 0.1 - 0.3
5	< 0.1 - 0.3
6	NT*
7	< 0.1 - 0.3
Mean	1.0 - 1.5

* not tested

<フォローアップ結果>

フォローアップ期間は他院初回治療時から起算すると、2ヶ月から27年4ヶ月（平均8年7ヶ月）であった。転帰は生存5例、死亡1例、不明1例で、明らかな腫瘍関連死亡例はない。治療後再発・増大を示したのはcase 3, 5の2例のみで、経過が2年前後までの症例（case 1, 2, 4, 7）はその摘出度に関わらず再発・増大を認めていない。

<病理学的所見>

光顕所見では7例全例とも円形核を有する小型細胞の単調な細胞構成を示した。いずれもoligodendrogliomaに似たperinuclear haloを認め、hoheycorn appearanceを呈した。細胞密度の低い部分は、好酸性線維性matrixからなり腫瘍細胞がこれを取り囲むように配列していた。7例中6例は核分裂像は認めず、悪性所見はなかった。しかし、1例は、核異型、核分裂像が高頻度に見られ、malignant variantと呼ぶべきものであった(Fig 2)。免疫組織学

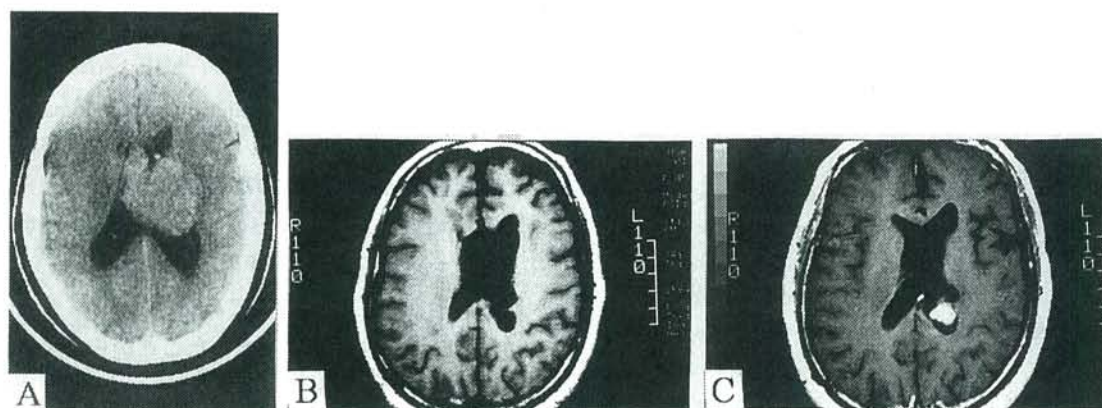


Fig. 1

Case 3: (A) CT scan in 20yrs after irradiation shows a tumor regrowth. (B) MRI immediately after surgery reveals a total removal of the tumor. (C) MRI in 7yrs 4mos after surgery suggests a tumor recurrence in the left lateral ventricle.

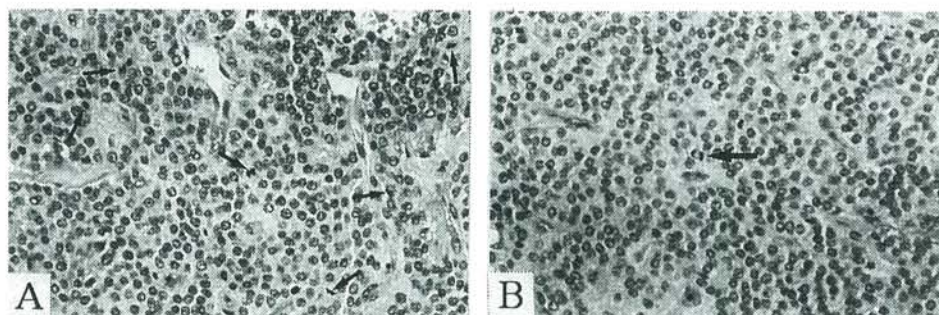


Fig. 2

Case 3: Photographs show a histologically malignant appearance such as increased mitotic activity(A,arrows) and karyorrhexis (B, arrow). X300 H&E stain.

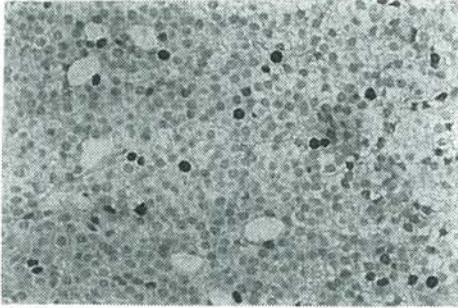


Fig. 3

Case 3: Photographs of MIB-1 staining(X300) shows many positive cells for Ki-67 antigen; MIB-1 index: 5.6%

的所見では、全例 synaptophysin, neuron-specific enolase(NSE)で陽性所見を示した。電顕は3例につき施行し、いずれも典型的なシナプス構造は同定できなかったが、microtubules と neurosecretory vesicle がみられた。なお、CNの概念が定着する以前の症例では、脳室内oligodendrogliomaと診断された4例全てがCNと判明した。

＜腫瘍増殖能＞

MIB-1 indexは6例中4例で0.5% (平均1.0~1.5) と低値を示した。しかし、case 3のように5.6%と高値を示すものも存在した。(Table 4)

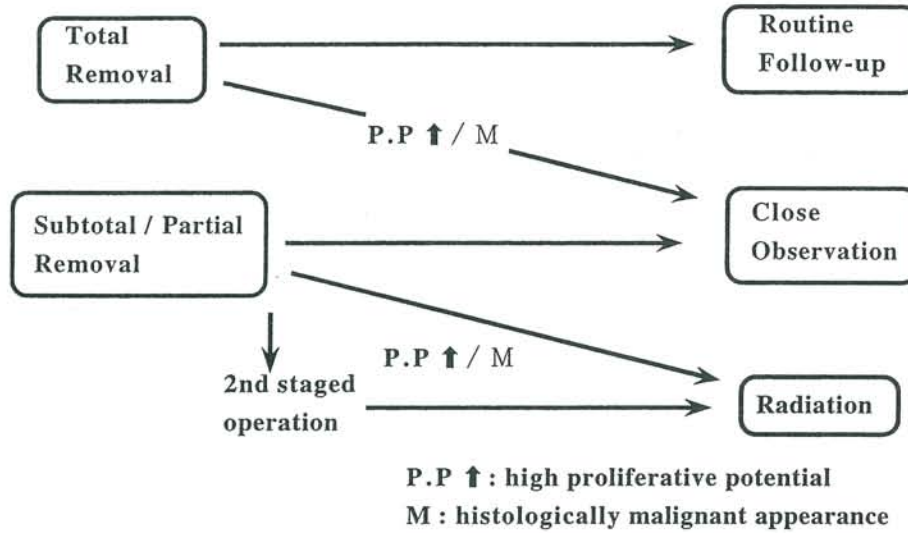
＜再発症例についての検討＞

術後再発あるいは増大を示したのはcase 3とcase 5である。case 3は初期治療としてradiationを施行。その後20年の経過を経て再増大、全摘術施行した。その後7年の経過を経て側脳室後角部にΦ2cmの腫瘍の出現を認め(Fig 1)、再発が疑われ stereotactic radiosurgeryを行った。一方、case 5は亜全摘した後、16年の経過を経て、腫瘍は増大し、全摘術施行した。以後8年の経過を経て再発を認めていない。病理学的所見では、case 3は核異型、核分裂像を示す細胞が高頻度に認められ、karyorrhexisを示す細胞も存在した。(Fig 2) 7例中このような悪性所見を示したのは本例のみで、MIB-1 indexも、5.6%と比較的高い陽性率を示した。一方、case 5には、組織学上悪性所見なく、MIB-1 indexは0.3%であった。(Fig 3)

【考察】

CNはHassounらが1982年に最初に報告して以来、既に150例以上の報告例がある。主な特徴として、側脳室に好発、若年発症、光顕上oligodendrogliomaやependymomaに類似、免疫組織学的所見および電顕所見上、neuronal originを示す^(1, 2, 5, 6, 9, 10, 16-18)、組織学的に良性^(2, 16-19, 21)で、腫瘍増殖能が低く^(2, 4, 8)、予後良好な腫瘍^(2, 4, 5, 9, 15, 16, 20, 21)とされている。しかし、組織学的に高率にmitosisを示すものやnecrosisや血管内皮増殖を示すなど悪性所見を呈するもの^(3, 5-12)、高増殖能を示すもの^(4, 13, 14)、臨床的に急速進行性を示すもの^(7, 13, 14, 22, 23)、脳室内、脊髄に播種した例⁽¹⁴⁾、全摘後の再発例^(8, 10, 14, 15)などが散発的に報告され、CNの臨床像、殊にその治療方針については議論の多いところである。本研究では臨床経過・組織学的所見・腫瘍増殖能を一貫して検討した数少ない報告の1つで、malignant variantと呼ぶべき、組織学的悪性所見、高増殖能を呈する症例も含んでいる。本シリーズでは概して、これまでの報告に一致し、若年発症、側脳室内に好発、組織学的に良性、低増殖能、予後良好であった。しかし、case 3は組織学的に悪性所見を示すとともに、MIB-1 index 5.6%とanaplastic astrocytomaやmalignant meningiomaに相当する⁽²⁴⁻²⁶⁾高増殖能を示し、かつ全摘後再発が疑われた。一方、case 1, 2, 4, 7はその摘出度に関わらず再発・再増大は示さなかったが、これらはいずれもフォローアップ期間が4年以内の症例でcase 3, 5に比べると比較的短いものである。case 5は亜全摘後16年の経過を経て腫瘍増大したことから、全摘以下の症例で後療法を施行していないcase 1, 7も同様に、長期フォローアップすればcase 5の如く、腫瘍増大の可能性は否定できない。一方、case 5は再増大全摘後8年を経て再発を見ていないことから、全摘が有効であったの可能性が高い。これはYasargil⁽¹⁰⁾やAgranovich⁽¹⁹⁾らが推奨するように全摘が腫瘍コントロールに最も望ましいものと考えられる。しかし、この腫瘍の多くが組織学的、臨床的に良性であり、長期にフォローアップが可能なることから、術後のKPSを下げても全摘に固執するのは疑問の大きいところである。術後神経学的脱落症状を減ずべくless invasiveなアプローチの選択も推奨しうられる。一方、組織学的悪性所見を示す場合、あるいは良性であっても腫瘍増殖能の高い例については術後腫瘍残存例でradiation等の後療法が必要かも知れない。実際、これらの残存腫瘍に対しradiationにより縮小・消失し、以後再発のない症例も報告されている^(5, 9, 13)。しかし逆に、本例を含め、文献的に全

Fig 4. Management of Central Neurocytoma



摘後再発例8例の検討を行うと必ずしも組織学的に悪性所見を示したものが特異的に再発しているわけではなく、むしろ悪性所見のないものが大半である^(8, 10, 14, 15)。Kimら^(8, 15)も組織学的悪性所見が必ずしも臨床的に予後不良であることにつながらないことを指摘している。但し、増殖能に着目し、本シリーズを含めMIB-1 index 3%以上の症例^(13, 14)7例について検討すると、4例で再発が見られ、再発・再増大のなかった3例はいずれもradiationを施行しており、増殖能の高い症例では残存腫瘍に対しradiation等の後療法を考慮しても良いものと思われる。化学療法については、本シリーズ case 6を含め幾つか報告が見られるが、その有効性についてはなお明らかでない^(12, 14, 27)。以上をふまえ、CNの治療指針は、全摘し得た症例では、routine follow-upを、全摘し得なかった症例ではclose observationを基本とする。しかし、残存腫瘍で組織学上悪性所見を示すような場合や、殊に増殖能の高い症例は、二期的手術やradiation等の後療法を要すべきものと思われる。(Fig 4)

【結論】

1. central neurocytomaは若年発症の、側脳室内に好発する、比較的予後の良い、稀な腫瘍である。2. 治療として全摘が望ましいが、全摘し得なかった症例については、増殖能の高い症例や組織学上悪性所見を示すような場合、radiation等の後療法が必要かも知れない。

【文献】

- (1) Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, et al : Central neurocytoma :An electron-microscopic study of two cases. Acta Neuropathol 56 : 151-156, 1982
- (2) Barbosa MD, Balsitis M, Jaspán T, et al : Intraventricular neurocytoma : a clinical and pathological study of three cases and review of the literature. Neurosurgery 26 : 1045-1054, 1990
- (3) Zenter J, Peiffer J, Roggendorf W, et al : Periventricular neurocytoma : a pathological entity. Surg Neurol 38 : 38-42, 1992
- (4) Hara A, Araki Y, Shinoda J, et al : Central neurocytoma : proliferative assessment by nucleolar organizer region staining. Surg Neurol 39 : 343-347, 1993
- (5) Valdueza JM, Westphal M, Vortmyer A, et al : Central neurocytoma : Clinical, immunohistologic and biologic findings of a human neuroglial progenitor tumor. Surg Neurol 45 : 49-56, 1996
- (6) von Deimling A, Janzer R, Kleihues P, et al : Pattern of differentiation in central neurocytoma. An immunohistochemical study of eleven biopsies. Acta Neuropathol 79 : 473-479, 1990
- (7) Mark RE : Malignant neurocytic tumor. Hum Pathol 25 : 747-752, 1994
- (8) Kim DG, Kim JS, Chi JG, et al : Central neurocytoma : Proliferative potential and biological behavior. J Neurosurg 84 : 742-747, 1996
- (9) Patil AA, McComb RD, Gelber B, et al : Intraventricular Neurocytoma. A report of two cases. Neurosurgery 26 : 140-144, 1990

- (10) Yasagil MG , von Ammon K , von Deimling A , et al : Central neurocytoma : histological variants and therapeutic approaches. *J Neurosurg* 76 : 32-37 , 1992
- (11) Wichmann W , Schubiger O , von Deimling A : Neuroradiology of central neurocytoma. *Neuroradiology* 33 : 143-148 , 1997
- (12) Dodds D , Nonis J , Mehta M , et al : Central neurocytoma : A clinical study of response to chemotherapy. *J Neuro-Oncol* 34 : 279-283 , 1997
- (13) Fujimaki T , Matsuo A , Sasaki T , et al : Proliferative activity of central neurocytoma : Measurement of tumor volume doubling time , MIB-1 staining index and bromodeoxyuridine labeling index. *J Neuro-Oncol* 32 , 103-109 , 1997
- (14) Eng DY , Demonte F , Ginsberg L , et al : Craniospinal dissemination of central neurocytoma. *J Neurosurg* 86 : 547-552 , 1997
- (15) Kim DG , Peak SH , Kim IH , et al : Central neurocytoma : The role of radiation therapy and long term outcome. *Cancer* 79 : 1995-2002 , 1997
- (16) Nishio S , Tashima T , Takeshita I , et al : Intraventricular neurocytoma : clinicopathological features of six cases. *J Neurosurg* 68 : 665-670 , 1988
- (17) Kubota T , Hayashi M , Kawano H , et al : Central neurocytoma : immunohistological and ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 81 : 418-427 , 1991
- (18) 秋元治朗 伊東 洋 伊東良則ら : Central neurocytomaの病理組織学的研究-そのhistogenesisに関する研究- *脳神経外科* 23(12) : 1083-1091
- (19) Agranovich AL , Aug LC , Fryer CJH : Central neurocytoma : Report of 2 cases and literature review. *J Neuro-Oncol* 16 : 47-53 , 1993
- (20) Tamiya T , Furuta T , Asari S , et al : Central Neurocytoma - case report - *Neurol Med Chir (Tokyo)* 30 : 178-183 , 1990
- (21) Townsend JJ , Seaman JP : Central neurocytoma - a rare benign intraventricular tumor. *Acta Neuropathol* 71 : 167-170 , 1986
- (22) Sgounos S , Walsh AR , Barber P : Central neurocytoma of thalamic origin. *Br J Neurosurg* 8 : 373-376 , 1994
- (23) Robbins P , Segal A , Narula S , et al : Central neurocytoma : A clinicopathological , immunohistological and ultrastructural study of 7 cases. *Pathol Res Pract* 191 : 100-111 , 1995
- (24) Khoshyomn S , Maier H , Morimura T , et al : Immunostaining for proliferating cell nuclear antigen : its role in determination of proliferation in routinely processed human brain tumor specimens. *Acta Neuropathol* 86 : 582-589 , 1993
- (25) Morimura T , Kitz K , Budka H : In situ analysis of cell kinasis in human brain tumors : Immuno-cytochemical study of S phase cells by a new in vitro bromodeoxyuridine-labeling technique , and proliferating pool cells by monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol* p276-278 , 1989
- (26) Morimura T , Kitz K , Stein H : Detwrmination of proliferative activities in human brain tumor spesimens : a comparison of three methods. *J Neuro-Oncol* 10 : 1-11 , 1991
- (27) Louis DN , Swearingen B , Linggood GR , et al : Central nervous system neurocytoma and neuroblastoma in adults : a report of 8 cases. *J Neuro-Oncol* 9 : 231-238 , 1990

初回手術後25年を経て全摘された 再発Central Neurocytomaの1例

An experience with recurrent central neurocytoma operated on
25 years after first operation

関西医科大学脳神経外科、大阪暁明館病院脳神経外科

土田高宏、河本圭司、島村 裕、溝渕雅之、上田順二

【はじめに】

Central Neurocytomaは1982年Hassoun等によって提唱されて以来報告例が増加している。一般に良性と考えられるが、組織学的に分裂像、壊死像を伴う症例も報告されている。我々は初回手術後25年を経て全摘したcentral neurocytomaの症例を経験したので報告する。

【症例】

63歳男性、昭和47年某医にて側脳室内腫瘍の摘出術を施行。手術の詳細については不明であるが、術後脳内血腫を合併し、右片麻痺を残し退院。平素杖歩行が可能であったが平成8年1月頃より不安定歩行や尿失禁が出現したため当院紹介入院となった。入院時右片麻痺、失見当識を呈し、頭部CTで石灰化を伴った側脳室内腫瘍と水頭症の所見を認めた (Fig.1)。腫瘍は25年間で緩徐に増大したと考えられまず水頭症の治療の目的でV-Pシャントの再建を試みた。しかし髄液蛋白高値 (332mg) のため平成9年7月までの間に計9回の再建術を要した。高蛋白は腫瘍の残存に起因すると考えられたため平成9年7月18日、右前頭開頭により経脳室的に腫瘍を全摘出した。腫瘍は石灰化のためか部分的に非常に固く、周囲との癒着を剥離しながら一塊として摘出した。術後髄液蛋白は正常化し、水頭症のコントロールも容易となった。

【病理組織】

腫瘍は核周囲にハローを有するいわゆるオリゴ様の細胞から構成されており (Fig.2)、免疫組織化学的にシナプトフィジンが陽性 (Fig.3) であった。

Central neurocytomaと診断された。

Fig. 1

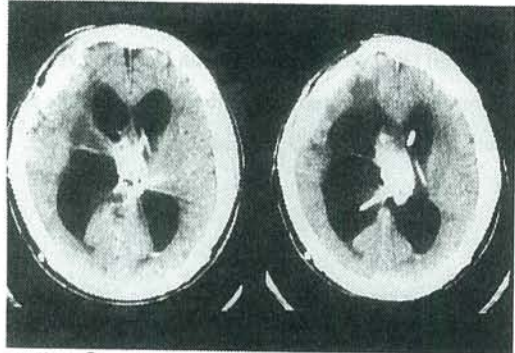


Fig. 2

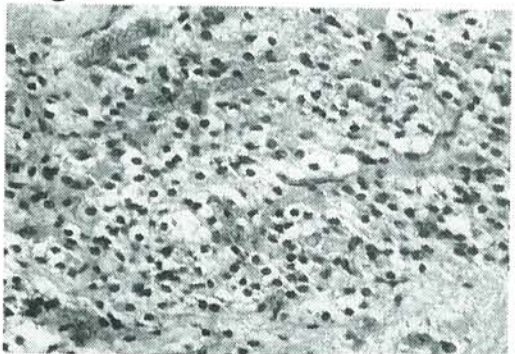
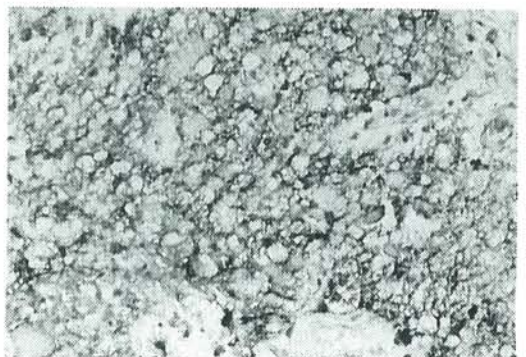


Fig. 3



【考案】

再発あるいは残存central neurocytomaに対しては一般に放射線治療や再手術が行われている。本症例は腫瘍径が小さくそれ自体再手術の絶対適応とはいえない。聴神経腫瘍などでは髄液蛋白高値を呈する場があることはよく知られている。Central neurocytomaにおいても本例のごとく髄液蛋白高値が原因でシャント機能不全を呈する場合が想定される。このような場合には腫瘍の大小に拘わらず、可能であれば腫瘍の摘出が髄液蛋白の正常化につながると考えられる。

【文献】

- 1) Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F et al. Central Neurocytoma: an electron microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol* 56: 151-156, 1982
- 2) Yasargil GM, von Ammon K, von Deimling A et al. Central neurocytoma: histopathological variants and therapeutic approaches. *J Neurosurgery* 76: 32-37, 1992

側脳室Neurocytomaに側頭葉Glioblastomaを合併した一例 —disseminationか? collision tumorか?

A case of intraventricular neurocytoma and temporal multiple glioblastomas
- dissemination? or collision tumor?

東京女子医科大学 脳神経外科⁽¹⁾、東京船員保険病院 脳神経外科⁽²⁾

村垣 善浩⁽¹⁾⁽²⁾、田鹿 安彦⁽¹⁾、久保 長生⁽¹⁾、
谷川 達也⁽¹⁾⁽²⁾、高倉 公朋⁽¹⁾

【はじめに】

我々は初診時、側脳室と側頭葉に多発性の脳腫瘍が認められた39歳男性の一例を経験した。側脳室腫瘍はneurocytomaと2つの側頭葉腫瘍はglioblastomaと異なる病理組織学像を呈した。この2つの腫瘍が合併することは非常に珍しく、その理由が単なるcollision tumorなのか、側脳室腫瘍のdisseminationと考えるのか、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

(主訴) 意識消失発作

(既往歴、家族歴) 特記すべきことなし。

(現病歴) 平成8年12月9日 トイレで5分ほどの意識消失あり。同日近医受診。CTにて脳室内腫瘍指摘され入院となった。グリセオール等の点滴治療を受けた。平成9年1月8日 手術目的にて東京女子医科大学脳神経外科入院となった。

(神経学的所見) 意識I-Iで右上肢筋力低下とうっ血乳頭を認めた。高次機能検査では、語想起と言語性短期記憶の障害と前頭葉機能の低下を呈していた。脳波では右前頭側頭にかけてのslow waveが認められた。

(臨床検査所見) 一般血算生化学検査で異常を認めず、腫瘍マーカー (AFP,CEA,CA19-9,CA125,CA15-3,NSE,SCC,TPA) は陰性であった。またリンパ球サブセットも正常範囲であった。

(神経放射線学的所見) この患者は偶然10年前に頭部を打撲しており、その時点でのCTでは明らかな異常所見を認めなかった (図1)。入院時MRIでは、側脳室内にT1WIで低信号、T2WIで不規則な高信号を呈する径6cm大の腫瘍が認められた。また右側頭

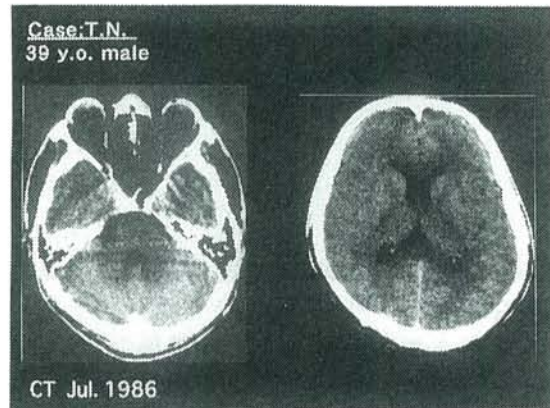


図1

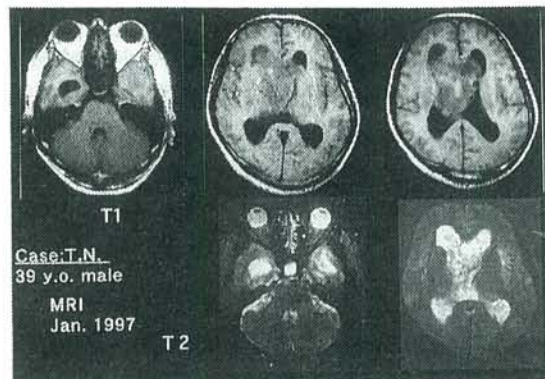


図2

葉にT1でやや低信号、T2で高信号を呈する腫瘍が認められた (図2)。Gd造影MRIで、側脳室腫瘍はや

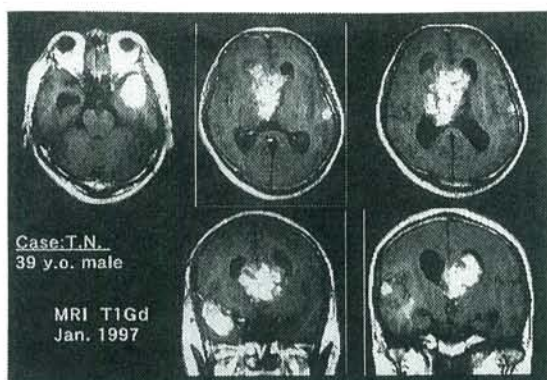


図 3

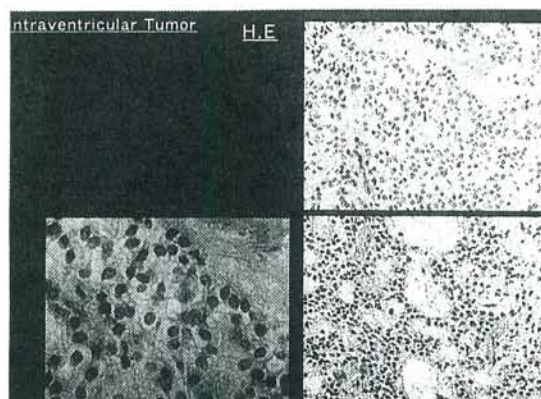


図 4

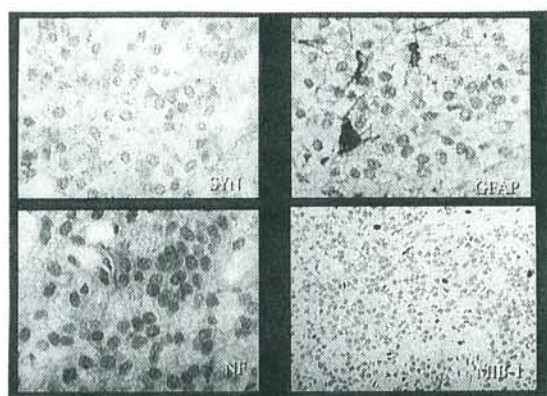


図 5

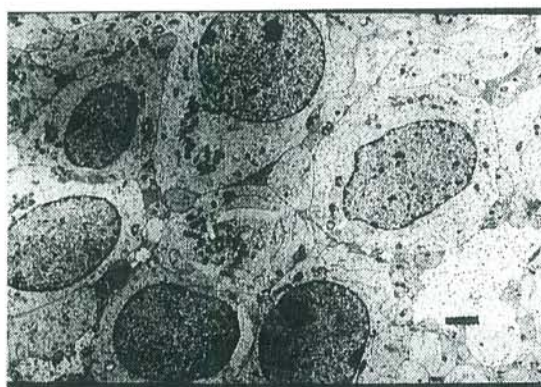


図 6

や不均一に造影され、右側頭葉先端にも均一に造影される腫瘍がみられた。更に後方の脳表にも小さな腫瘍が認められた(図3)。脳血管撮影では、異常血管影、腫瘍陰影とも脳室内腫瘍に軽度、側頭葉腫瘍に中等度認められた。ガリウムシンチでは軽度脳腫瘍が造影されるのみで、その他の部位に異常影は認められなかった。

(手術所見) 右前頭側頭開頭により、2つの側頭葉病変を摘出し、左前頭開頭で経皮質的に脳室内腫瘍を摘出した。側頭葉腫瘍はいずれもsubpialにあり赤灰色で非常に軟らかく易出血であった。側脳室腫瘍は一部弾性硬の部分はあるが全体的に軟らかく易出血性で、左前角部から体部にかけての外側部は腫瘍と上衣との境界が明らかでなかった。

(病理組織学的所見)

脳室内腫瘍：光顕所見では脳室内の腫瘍は円形の核を持つ細胞からなり、microcystや小葉構造を呈していた。壊死や核分裂像はほとんど認められず、核周囲にはhaloを有していた(図4)。免疫染色では細胞膜にはSynaptophysin陽性の細胞が多く認められ

(図5左上)、加えてGFAP陽性細胞も少数認められた(図5右上)。NFは腫瘍細胞にはほとんど認められず(図5左下)、MIB-1陽性率は比較的少なく5%であった(図5右下)。電顕所見では、核は円形で1個から2個の核小体を持ち、細胞間には細胞質突起が多くみられた(図6)。突起内にはmitochondria、microtubule、clear vesicleが多数存在し、synapse様構造もみられ、加えてdense vesicleも認められた(図7)。これらの所見よりneurocytomaと診断した。

側頭葉内腫瘍：2つの腫瘍はどちらも、細胞密度が高く、核クロマチンに富み異型性の核を持ち核分裂像を多数認めた。壊死や血管増生もみられ、脳室内腫瘍とは明らかに異なる組織像を呈していた(図8右上)。GFAPによる免疫染色ではほとんどの細胞が陽性で(図8左上)、Vimentinも強陽性であった(図8左下)。またMIB-1も40%と非常に高い陽性率であった(図8右下)。電顕では、細胞の核が大きく、切れ込みなどの異型性が強くみられた(図

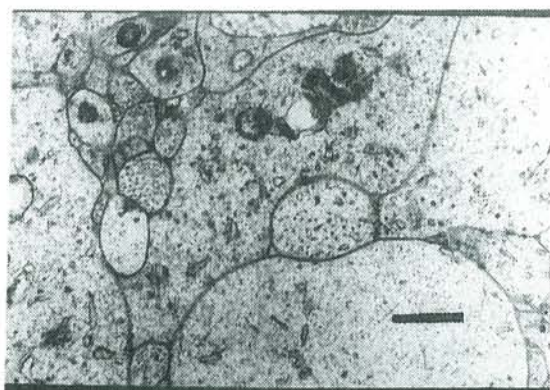


図 7

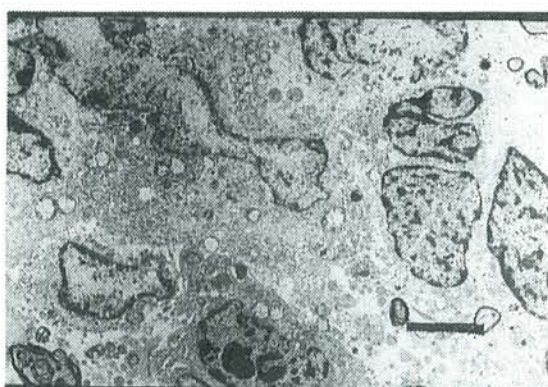


図 9

9)。細胞質にはribosomeや膨化したmitochondriaが多く、細胞間には小突起が散在し、一部にintermediate filamentがみられた。これらの所見よりglioblastomaと診断した。

【考察】

脳室内腫瘍と2つの側頭葉腫瘍をもつ多発性脳腫瘍の一例を報告したが、本症例は病理組織学的に脳室内腫瘍はNeurocytoma、2つの側頭葉腫瘍はGlioblastomaと異なる2種類の脳腫瘍を発生していた。多発脳腫瘍に関しては多数の報告があるが、この2種類の脳腫瘍の組み合わせは文献を渉猟し得た限りでは一例も認められなかった。

この稀有な組み合わせの多発性脳腫瘍を、単なる偶然すなわちcollision tumorとするには疑問が残る。10年前に偶然撮影されたCTで正常であり、同時期に非常に珍しい脳腫瘍が発生する確率は低いと考えられる。また側頭葉内腫瘍は初診時すでに2箇所認められているため、gliomaの3-7.5%のみを占める multicentric glioma^{11,2)}との合併となる。発生部位が

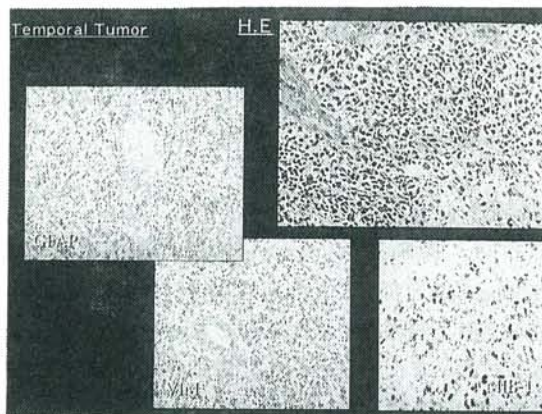


図 8

subpialとsubcorticalであり、MRIでGdにより境界が鮮明に造影されることより、通常のglioblastomaと異なる所見をもつことがあげられる。

では、一方これらの腫瘍の発生が一元的に説明しうるすなわち側頭葉内腫瘍が脳室内Neurocytomaの播種によるものと考えうるのか文献的に考察した。Central NeurocytomaはHassoun³⁾らが報告して以来いくつもの報告がある。若年者の側脳室から生じた分化した神経細胞系の腫瘍とされ、予後は一般的によりとされている。しかしYasagil⁴⁾、Mrak⁵⁾らは一部にmalignantあるいはanaplasticな性格を持つものがあることを警告している。また1997年、Eng⁶⁾らは再発時に脊髄に播種した2例の若年者を経験し、Neurocytomaも播種を起こしうることを報告した。

また、Neurocytoma腫瘍内にGFAP陽性細胞が見られることから、NeurocytomaのGlialな変化も論議されている。Von Deimling⁷⁾、Tsuchida⁸⁾、Kim⁹⁾らは、免疫組織学的に二重染色でsynaptophysinとGFAPの両者に染まる細胞あるいは電顕でdense vesicleと中間径フィラメントの両者を有する細胞の存在を証明している。またSchweitzer¹⁰⁾らも最近、再発neurocytomaにgangliogliomaの像が混在した例を報告している。in vitroで、Westphal¹¹⁾らは、ヒトNeurocytomaのprimary cultureにおいて腫瘍細胞が、GFAP陽性となったことを示した。本症例でも、Neurocytomaの中にGFAP陽性細胞が混在し、Glioblastomaの一部にシフト陽性所見が認められた。

これらのことより本症例は、Central Neurocytomaの細胞の中でglialな性格を有す細胞が播種を起こし、側頭葉subpialに2箇所腫瘍を生じた可能性もあると思われた。Central neurocytomaが側脳室の

subependymal plateのneuroectodermal precursor cell由来とされており、上記の可能性を示唆するが、これらを含め臨床的、病理学的そして分子生物学的検討による確認が必要と考えられた。

【結論】

今回、側脳室内neurocytomaに側頭葉内多発性glioblastomaを合併した一例を報告した。渉猟し得た限り文献上同様の症例の報告はなく、稀有な症例と思われた。またneurocytomaが播種した可能性について文献的に考察した。

【文献】

- 1) Barnard RO, et.al : The incidence of multifocal cerebral gliomas: histologic study of large hemisphere sections. *Cancer* 60: 1519-1531, 1987
- 2) Hochberg FH, et al : Assumption in the radiotherapy of glioblastomas. *Neurology* 30: 907-911, 1980
- 3) Hassoun J, Gambarelli D, Grisli F, Pellet W, Salamon G, Pellisier JF, and Toga M: Central neurocytoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 56: 151-156, 1982
- 4) Yasargil MG, von Ammon K, von Deimling A, Valavanis A, Wichmann W, and Wiesler OD: Central neurocytoma: histopathological variants and therapeutic approaches. *J Neurosurg* 76: 32-37, 1992
- 5) Mrak RE: Malignant neurocytic tumor. *Hum Pathol* 25: 747-752, 1994
- 6) Eng DY, DeMonte F, Ginsberg L, Fuller GN, and Jaeckle K: Craniospinal dissemination of central neurocytoma. *J Neurosurg* 86: 547-552, 1997
- 7) von Deimling A, Kleihues P, Saremaslani P, Yasargil MG, Spoerri O, Sudhof TC, and Wiestler OD: Histogenesis and differentiation potential of central neurocytomas. *Labo Invest* 64: 585-591, 1991
- 8) Tsuchida T, Matsumoto M, Shirayama Y, Imahori T, Kasai H, and Kawamoto K: Neuronal and glial characteristics of central neurocytoma: electron microscopical analysis of two cases. *Acta Neuropathol* 91: 573-577, 1996
- 9) Kim DG, Kim JS, Chi JG, Park SH, Jung HW, Choi KS, and Han DH: Central neurocytoma: proliferative potential and biological behavior. *J Neurosurg* 84: 742-747, 1996
- 10) Schweitzer JB and Davies KG: Differentiating central neurocytoma. *J Neurosurg* 86 : 543-546, 1997
- 11) Westphal M, Stavrou D, Nausch H, Valdeuza JM, and Herrmann HD: Human neurocytoma cells in culture show characteristics of astroglial differentiation. *J Neurosci Res* 38: 698-704, 1994

てんかん発作を伴った神経細胞系腫瘍の手術

Operation of Neuronal Tumor with complex partial seizure

鳥取大学脳神経外科

谷浦晴二郎、田中 聡、吉田利彦、竹信敦充、
近藤慎二、渡辺高志、堀 智勝

【はじめに】

複雑部分発作を主症状とする脳腫瘍に対し、lesionectomyのみを行うのか、または電気生理学的に同定されたepileptogenic zoneを切除するのか議論のあるところである¹⁾。今回我々は28歳女性の難治性てんかんの症例で左側頭葉に発生した神経細胞系腫瘍に対し、硬膜下電極および術中脳波にてepileptogenic zoneを同定し切除し経過良好であったので報告する。

【症例】

症例：28歳、女性

現病歴：妊娠・出生時は特に問題なく、中学校2年生の時にfirst attackがあった。発作はチアノーゼ・尿失禁を伴う意識消失発作で、発作時は一点を凝視し、口をもぐもぐするという複雑部分発作を呈した。頻度は月に2-3回であった。発作間歇期には特に神経学的異常所見は認められなかった。

神経放射線学的所見：頭部CTでは左側頭葉外側部に低吸収域を認め、造影効果は認められなかった (Fig. 1)。MRIでは同部位にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号域の病変を認めた (Fig. 2 left, center)。冠状断では病変はT2-T3にあると考えられた (Fig. 2 right)。

脳血管撮影上tumor stainは明らかでなく、同時に行ったアミタールテストでは優位半球は右であり、記憶テストでは視覚的・触覚性記憶とも右側優位であった。

第1回目手術所見：video-EEG monitoringの目的で、開頭にて左半球に硬膜下電極を留置した (Fig. 3)。53番の電極の位置にあたる所が黄色に変色しており (Fig. 4)、病変と考えられた。術後のmonitoringにてictal onset zoneはFig. 4に示す52,53,60,61と

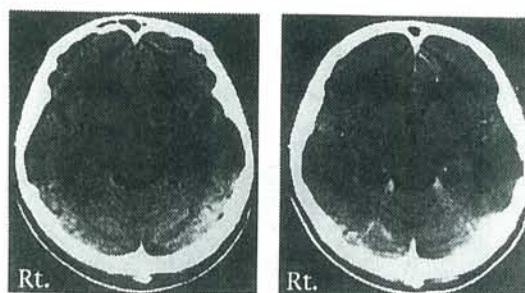


Figure 1.

CT scans showing a low density lesion in left temporal lobe. (left: plain CT, right: enhanced CT)

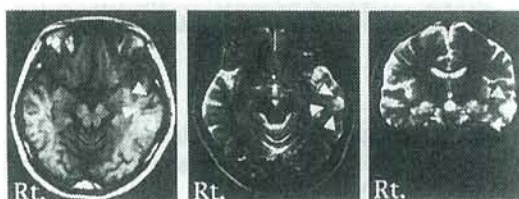


Figure 2.

Preoperative axial T1-weighted and T2-weighted MR images respectively showing a low intensity and a high intensity lesion in left temporal lobe. Coronal T2-weighted image showing lesion in T2-3. (left: T1-axial image, center: T2-axial image, right: T2-coronal image)

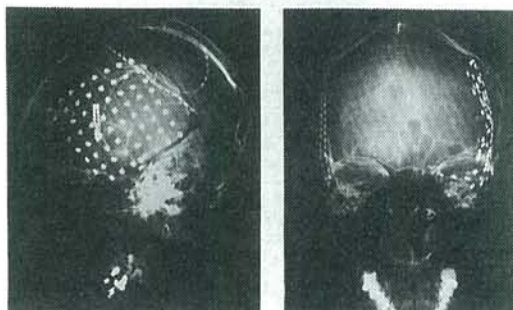


Figure 3.

Postoperative skull plain X-ray film showing subdural electrodes.

同定され、epileptogenic zoneは41-40-64-57であり、38-40-64-62にかけてのarcがirritative zoneであった。
 第2回目手術所見：手術は、術中脳波monitoring下にて、video-EEG monitoringにて推定されたepileptogenic zoneをtemporal tipより7cmのところまで、Labbeの前方では上側頭回を残し、後方では術中脳波にてspikeを認めた上・中側頭回を切除した。内側は下角まで達し、海馬にもspikeが認められたため、海馬および扁桃体の切除を追加した。
 病理組織学的所見：粘液腫様の基質の中にoligodendrocyteと思われる細胞がみられ、一部にmicrocysticな変化があった（Fig.5 left）。また、neuronおよびastrocyteを細胞構成とする部分もみられ（Fig.5 right）、Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor (DNT)と診断した。

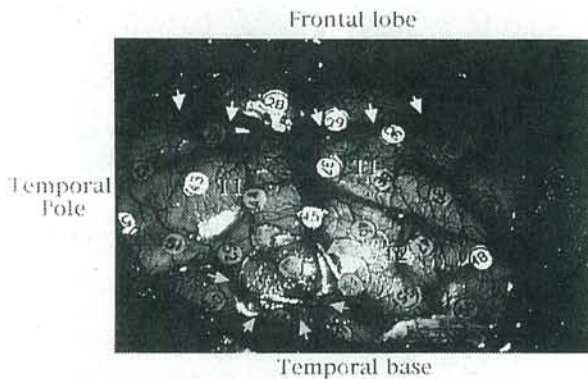


Figure 4.

Intraoperative photograph showing left Sylvian fissure (white arrow) and yellowish lesion on the surface is seen above 53 (gray arrow).
 Postoperative monitoring showing ictal onset zone is identified at 52-53-60-61, epileptogenic zone at 41-40-64-57, and irritative zone at 38-40-64-62.

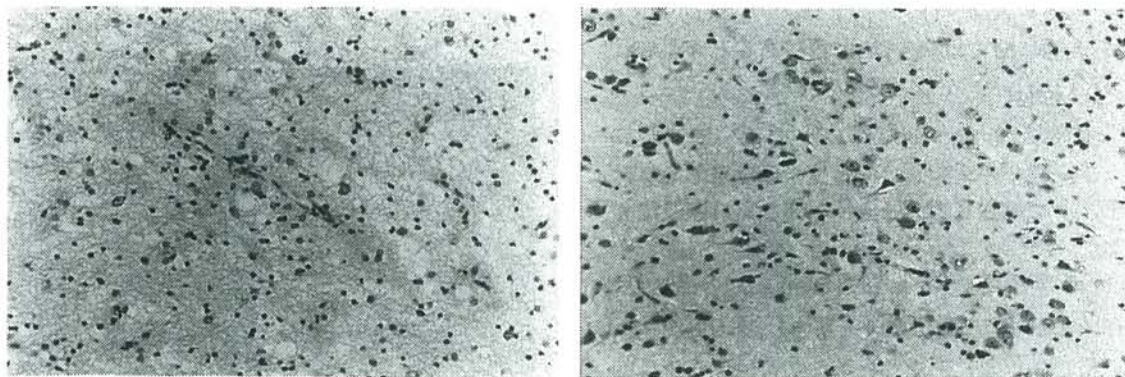


Figure 5.

Photomicrographs of tumor sections.

Left: Nodular foci is consisting of oligodendroglial cells, and partially microcystic or alveolar lesion.

Right: Another nodular foci consisting of neuronal and astrocytic cells.

術後経過：術後のMRIでは海馬・扁桃体を含めた切除範囲が確認できる（Fig.6 left, center）。また矢状断でみるとLabbe静脈の前後で切除されているのわかる（Fig.6 right）。

術後経過は良好で、患者は社会生活に復帰しており、術後より現在まで発作をみていない。

【考察】

DNTとは、Dumas-Duportらがpartial seizureで発症した小児の脳表異常部の切除標本の検索より提唱した腫瘍型である¹⁾³⁾⁷⁾。小児や若年者の側頭葉や前頭葉の脳表に発生する腫瘍で、患者は難治性の部分てんかんをもつことがしばしばである²⁾³⁾。病巣内には大小の結節が多発性に存在することが特徴である。高分化腫瘍（WHO-grade I）で、組織学的に、gliaとneuronの両成分を含み、粘液物質を含む胞状部、細胞成分の多い結節部（multinodular）及び隣接皮質のdysplasiaを特徴とする腫瘍である。いずれにしても構成成分はよく分化した形態を示しており、核分裂像に乏しい。過誤腫的性格の強い腫瘍である。

DNTをはじめとする神経細胞性腫瘍は、本症例のようにてんかん発作にて発見され、その他の神経学的症候を示さないものも多い。このような症例の手術を行う場合、腫瘍病変のみを切除すべきか、それともさらに広い範囲、すなわちepileptogenic zoneの切除を行うべきかが問題となる。

Ludersらのいうabnormal brain areaの定義はTable 1.に示す通りである。ここでいうepileptogenic zoneとは理論上の領域であり、seizureを来すために必要かつ十分なzoneでそこを摘出すればseizureが消失すると考えられる領域を示す⁴⁾。われわれは、電

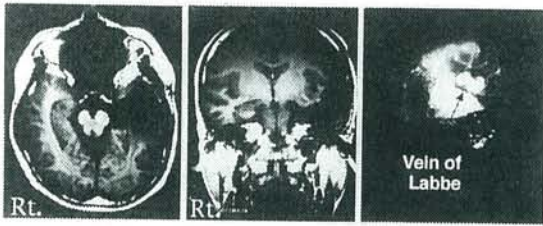


Figure 6.

Postoperative axial (left) and sagittal (center) T1-weighted MR images demonstrating resection of the epileptogenic zone with the lesion. Sagittal T2-weighted image (right) showing vein of Labbe in the cavity of resection.

気生理学的手法により epileptogenic zone の同定を行い、良好な結果を得ている。

今回経験した症例の示すように、複雑部分発作を主症状とする脳腫瘍に対しては、lesionectomyのみを行うのではなく、電気生理学的に同定された epileptogenic zone を切除するべきであると考え⁶⁾。

【結語】

28歳女性の左側頭葉に発生したDNTの症例を報告した。硬膜下電極下で epileptogenic zone を同定し、病変を切除、経過は良好であった。

【文献】

1) Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Chodkiewicz JP, Laws ER, Vedrenne C : Dysembryoplastic neuroepithelial tumor ; A surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. Neurosurgery 23 : 545-556, 1988

2) 橋詰 清隆、田中達也、代田 剛、米増祐吉、宮本昌枝、三代川齊之、若井周治、福島 裕 : Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor (DNT) の画像所見、病理所見の特徴. 脳神経外科 22 (8) : 743-748, 1994

3) 長谷川洋、尾崎昭二、越野兼太郎、小橋二郎、小林 晏 : Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor と思われる1症例. 脳神経外科 19 (6) : 553-557, 1991

4) Luders HO, Engel J Jr & Munari C (1993) General principles. In: Engel J Jr (ed.) Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd edition. Raven Press, New York, pp. 137-153

5) Peter J. Kirkpatrick, Minal Honavar, Ivan Janota, Charles E. Polkey : Control of temporal lobe epilepsy following en bloc resection of low-grade tumors. J Neurosurg 78 : 19-25, 1993

6) Rashid Jooma, Hwa-Shain Yen, Michael D. Privitera, Maureen Gartner : Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumor manifesting with complex partial seizure. J Neurosurg 83 : 231-236, 1995

7) Venita Jay, Lauren E. Becker, Hiroshi Otsubo, Paul A. Hwang, Harold J. Hoffman, Derek Harwood-Nash : Pathology of temporal lobectomy for refractory seizure in children. J Neurosurg 79 : 53-61, 1993

	Definition	Measures
1)Irritative zone	Area of cortex that generates interictal spikes	Electrophysiological
2)Ictal onset zone	Area of cortex where seizures are generated(including areas of early propagation under certain circumstances)	Electrophysiological
3)Epileptogenic lesion	Structural abnormality of the brain that is the direct cause of the epileptic seizures	Structural imaging and tissue pathology
4)Symptomato-genic zone	Portion of the brain that produces the initial clinical symptomatology	Behavioral observation and patient report
5)Functional deficit zone	Cortical area of nonepileptic dysfunction	Neurological exam. psychological testing EEG,PET,SPECT
6)Epileptogenic zone	The area of brain that is necessary and sufficient for initiating seizures and whose removal or disconnection is necessary for abolition of seizures	Theoretical concept

Table 1. Definition of abnormal brain areas.From Luders et al.,1993.

当院における神経細胞性腫瘍の治療経験

Managements of Neuronal tumors

慶應義塾大学脳神経外科

吉田一成、佐々木 光、各務 宏、島崎賢仁、
近藤 新、大谷光弘、河瀬 斌

【はじめに】

成熟神経細胞が増殖能を持たず遺伝子異常を生ずる機会が低いいためか、神経細胞系腫瘍の発生頻度はグリア系腫瘍に比し低く、そのnatural history、治療指針は必ずしも明確ではない。今回我々は、慶應義塾大学病院において経験した、外科的治療を行い組織学的にcentral neurocytoma、ganglioglioma、pineocytomaと診断された症例の臨床像をretrospectiveに検討した。

【対象と方法】

慶應義塾大学病院において外科的治療を行い、組織診断のなされたcentral neurocytoma 8例（男性2例、女性6例；初回手術時年齢年齢14-52才）、ganglioglioma 5例（男性3例、女性2例；手術時年齢2-30才）、pineocytoma 2例（女性2例；手術時年齢54才、25才）を対象とし、臨床経過を検討した。一部の症例に対しては、synaptophysin (SYN)、neurofilament protein (NFP)、glial fibrillary acidic protein (GFAP)に対する免疫組織科学的検討、MIB-1陽性率の算定による増殖能解析を行った。

Table 1: Central neurocytoma

	age	sex	C.C.	location	size
1.	27	M	?	lt-lat vent.	?
2.	45	F	headache	lt-lat vent.	4.5 cm calcification(+)
3.	46	F	headache	lt-lat vent.	4.0 cm solid
4.	30	F	headache	rt-lat vent.	4.0 cm cyst(+)
5.	22	F	headache	rt-lat vant.	4.0 cm solid
6.	52	M	(headache)	lt-lat vent.	1.8 cm solid
7.	14	F	incidental	rt-lat vent.	6.0 cm solid
8.	43	F	incidental	rt-lat vent.	1.5 cm solid

Table 2 : Central neurocytoma

	operation	radiation	chemotherapy	outcome	MIB-1
1.	?	?	?	?	?
2.	subtotal	50 gy	ACNU, VCR	17y10m, survive	2.7%
3.	partial	50 gy	ACNU	16y9m, survive	0.6%
4.	total	-	-	8y10m, survive	1.1%
5.	total	50 Gr	MCNU	7y1m, survive	2.9%
6.	total	-	-	5y9m, survive	1.2%
7.	total	-	-	3y2m, recurred	2.5%
	total	50 Gy	-	2y3m, surviv	4.3%
8.	biopsy	-	-	1y6m, survive	0.9%

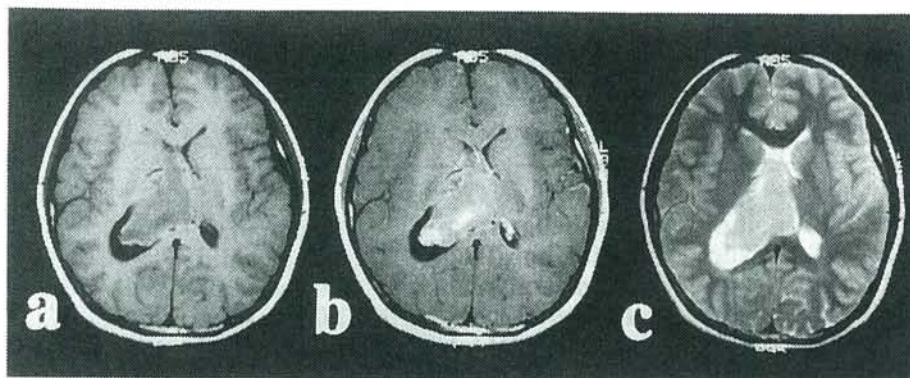


Figure 1

Preoperative MRI of case 7 with central neurocytoma. a: T1 weighted image. b: T1 weighted image after gadolinium administration. c: T2-weighted image.

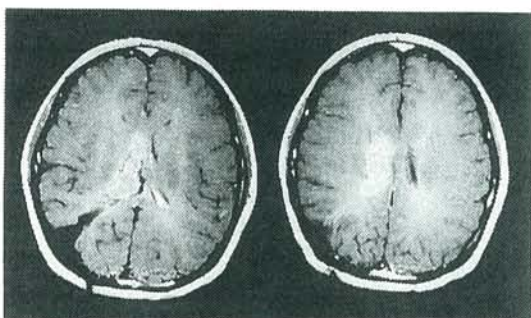


Figure 2

Postoperative MRI of the same case in figure 1. T1-weighted image after gadolinium administration.

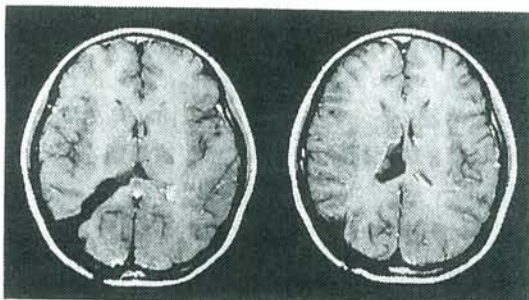


Figure 3

MRI of the same case in figure 1 three years and 2 months after the first operation. T1-weighted image after gadolinium administration.

【結果と考察】

1. Central neurocytoma

脳室内腫瘍で初期診断にて oligodendroglioma、ependymoma と診断されていた症例も含め、免疫組織化学染色にて SYN 陽性であり central neurocytoma と最終診断された症例は 8 例であった。症例と治療経過の summary を Table 1, 2 に示す。一例は消息不明であったが、7 例は経過観察されており、1 例に再発が認められた。再発を認めた症例は、14 才女性で外

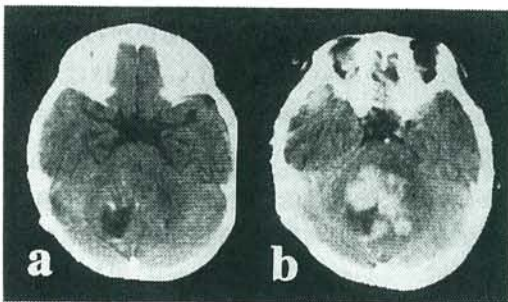
傷時に incidental に発見された症例で、MRI にて右側脳室を充填する腫瘍を認め (Figure 1)、右頭頂開頭により提出術を行った。Figure 2 に手術 2 年後の MRI を示すが、明らかな再発像は認められない。ところが、神経学的に異常は認めないものの初回手術 3 年 2 ヶ月後の MRI (Figure 3) で再発を認め、再度摘出術を行い、50 Gy の放射線治療を行った。その後 2 年 3 ヶ月を経過したが再発は認めていない。本例の MIB-1 陽性率は、初回、再発時、それぞれ 2.9% と 4.3% と他の症例に比して高めであった。症例 2, 5 では、MIB-1 陽性率は 2.7%、2.9% と今回の症例中では高かったが、術後化学放射線療法を施行しており、症例 2 は subtotal removal であるにもかかわらず長期再発を認めていない (Table 2)。症例 3 は partial removal の後に化学放射線療法を行ったが、16 年以上の経過で再増大を認めていない。症例 4, 6 は MIB-1 陽性率が 1.1%、1.2% と低値の症例であったが、摘出のみで経過観察されており、再発を認めていない。以上の結果は、1) central neurocytoma に対して、放射線療法は有効である、2) 外科的に全摘され、増殖能の低い症例に多しては、直ちに放射線治療を行う必要はない、3) 大きな腫瘍で、増殖能が高い場合には、術後放射線療法を行った方がよい、ことを示唆している。Central neurocytoma は比較的にまれな腫瘍であり、しかもその生物学的悪性度は、極めて増殖能の低いものから早期に再発するものまで様々であり、したがって一定の治療指針は確立していない^{8) 12) 22)}。放射線療法の有効性はある程度認められるもの^{13) 15)}、多くの場合肉眼的に全摘出も可能である。しかしながら、MIB-1 陽性率が 5% 越える例も報告されており⁴⁾、脳実質内に浸潤した腫瘍細胞まですべて外科的に摘出し得るとは考えられないので、術後の放射線療法の要否については、個々の症例について、進展様式、摘出度、手術所見、増殖能解析を含む組織所見などを総合的に検討して、決定すべ

Table 3: Ganglioglioma

	age	sex	C.C.	location	size
1.	2	F	gait dist.	cerebellar vermis	4.0 cm, cyst(+)
2.	29	M	seizure	rt-temporal lobe	4.0 cm, solid
3.	19	F	seizure	lt-parietal lobe	4.0 cm, cystic
4.	23	M	seizure	rt-frontal lobe	1.0 cm, solid
5.	30	M	seizure	rt-temporal lobe	1.5 cm, solid

Table 4: Ganglioglioma

	operation	radiation	chemotherapy	outcome
1.	partial	50 Gr	-	2y10m, dead
2.	subtotal	50 Gr	-	11y1m, survive
3.	subtotal	50 Gy	-	10y9m, survive
4.	total	-	-	2y9m, survive
5.	total	-	-	9m, survive

**Figure 4**

CT scans of case 1 with ganglioglioma. a: plain. b: contrast enhancement.

きであると考えられた。

2. Ganglioglioma

組織診断により ganglioglioma と診断された症例は5例である。症例2-5の4例は epileptic seizure により発症し、外科的治療がなされ、腫瘍全摘の症例に対して、放射線治療が追加され、全例生存しており、epileptic seizure も抗痙攣剤によりコントロールされている。(Table 3,4)。Ganglioglioma の生物学的悪性度は、glial component の悪性度によって決まるとさ

れているが、多くの症例は過誤腫的性格を有しており、生命予後は良好であり、外科的治療の目的のひとつは、epileptic seizure のコントロールである¹⁴⁾。症例1は、頭蓋内圧亢進症状、小脳症状にて発症した2才の女児で、CTにて小脳虫部に造影剤にて不規則に増強される腫瘍を認め (Figure 4)、部分摘出後放射線治療を行ったが、術後2年10ヶ月の経過で腫瘍死した。腫瘍組織は一部に多少核異型を伴う小型の fibrillary astrocyte の増生を認めるが (Figure 5a)、大部分は大小様々で不規則に配列する ganglion cell が主体であり (Figure 5b)、Bodian染色でも軸索への分化を示すと思われる嗜銀線維を認め (Figure 5c)、ganglioglioma の悪性型と診断された。本例は、通常ganglioglioma と異なり、小児の小脳虫部に発生した悪性腫瘍である。Ganglioglioma の小脳発生例もある^{11) 6) 7) 17)}。また悪成型の場合は glial component の悪性化したもので、本例は腫瘍の大部分が gangliocytic differentiation を示した点の特異である。これまで、gangliocytic differentiation の強い cerebellar ganglioneuroblastoma の報告があることから⁵⁾、本例は glial component が比較的少ないことから、分化度の高い cerebellar ganglioneuroblastoma と考えることもでき

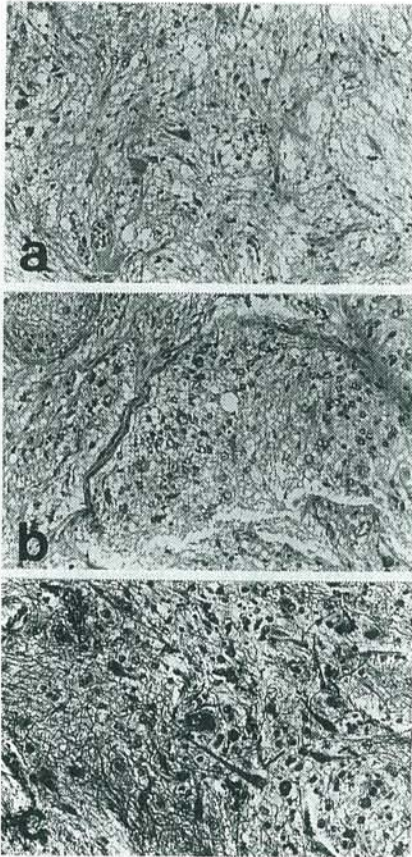


Figure 5
Photomicrographs of the same case in figure 4.
a,b: hematoxylin-eosin staining. c: Bodian's staining.

る。また、未分化神経外胚葉性腫瘍である medulloblastoma と診断されるような gangliogial differentiation を示す症例も報告されていることから^{9) 11) 16) 23)}、medulloblastoma としての組織像を認められないものの、小脳虫部に発生していることも考慮して、高度の neuro-glial differentiation を伴う medulloblastoma (primitive neuroectodermal tumor) である可能性も否定できない考えられた。

3. Pineocytoma

Pineocytoma は WHO の脳腫瘍分類では、pineal parenchymal tumor と分類されているが、pinealocyte は神経細胞としての性格を有しており、pineocytoma においても SYN、NFP 等の神経細胞のマーカーが陽性であると報告されているので^{3) 10) 15) 20) 21)}、今回、神経細胞系腫瘍の一型として検討に加えた。当院にて経験した pineocytoma と考えられた症例は 2 例である (Table 5, 6)。症例 2 は頭痛、複視にて発症した 25 才女性で、初診時に松果体部腫瘍と脳室内播種による右側脳室内腫瘍を認め、松果体部腫瘍の生検により、pineocytoma と診断された。詳細は既に報告した¹⁹⁾。本例は同調化学放射線療法が奏功し、一旦は complete remission となったが、その後髄腔内播種の形で再発し 5 年 8 ヶ月の経過で腫瘍死した。症例 1 は、初

Table 5: Pineocytoma

	age	sex	C.C.	location	size
1.	54	F	headache	pineal gland	3.5 cm, solid
2.	25	F	ataxic gait	pineal gland, lat vent.	diffuse, cyst(+)

Table 6: Pineocytoma

	operation	radiation	chemotherapy	outcome
1.	partial	50 Gr	-	15y2m, survive
2.	biopsy	50 Gr	ACNU, VCR	5y8m, dead

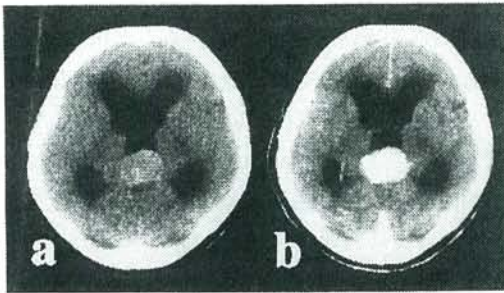


Figure 6

Preoperative CTscans of case 1 with pineocytoma. a: plain. b: contrast enhancement.

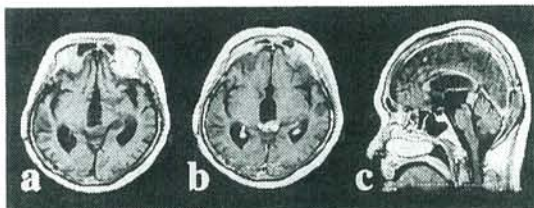


Figure 7

MRI of the same case in figure 6. a: T1-weighted image. b,c: T1-weighted image after gadolinium administration.

診時54才の女性で、CTにて松果体部に腫瘍を認め (Figure 6)、部分摘出術の後、放射線治療がなされた。組織標本が小さく、確定診断がなされていなかったが、15年後のMRI所見(Figure 7)、発症時年齢、術後経過からpineocytomaが疑われ免疫組織化学染色を行った結果、GFAP(-)、SYN(+)、NFP(+)であり、pineocytomatous rosetteは認めないもののpineocytomaに compatibleな所見であった。Figure 8に、HE染色、SYN、GFAPに対する免疫化学染色を示した。Pineocytomaは極めてまれな腫瘍で、natural history、治療指針についても一定の見解が得られていない。我々が経験したように、早期に髄腔内播種を来し、ある程度同調化学放射線療法が有効ではあるが予後不良な例から、放射線治療により消失はしないものの長期間再増大を認めず、他の成熟神経細胞系腫瘍と同様に良好な経過を辿る例もあり、治療計画は進展様式、増殖能解析などを行って個々の症例毎に検討する必要があるものと考えられた。

【おわりに】

われわれが経験した、神経細胞系腫瘍症例 (central neurocytoma、ganglioglioma、pineocytoma) を retrospectiveに解析し、特異な組織所見、経過を呈した症例に対し、若干の文献的考察を加えて報告した。

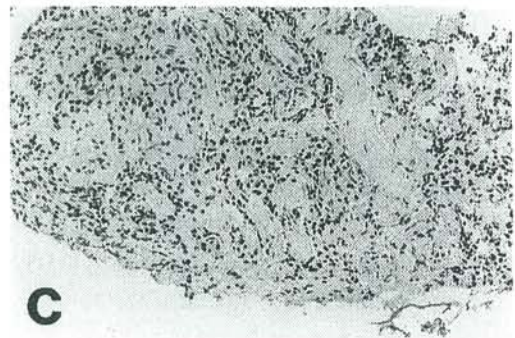
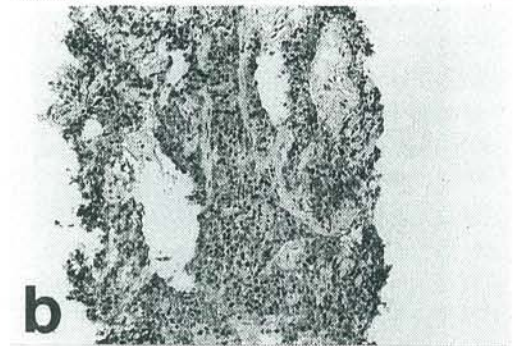
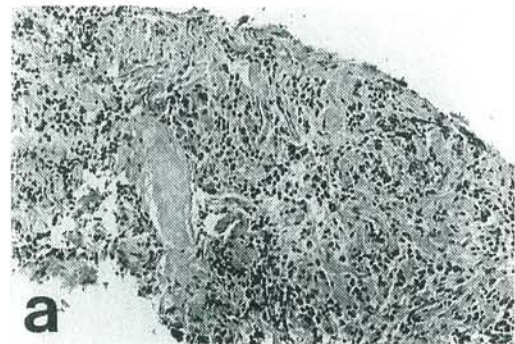


Figure 8

Photomicrographs of the same case in figure 6. a: hematoxylin-eosin staining. Immunohistochemical staining for synaptophysin (b) and glial fibrillary acidic protein (c).

【文献】

- 1) Bills DC, Hanich A: Hemifacial spasm in an infant due to fourth ventricular ganglioglioma. Case report. J Neurosurg 75 (1): 134-137, 1991.
- 2) Campos MG, Zentner J, Ostertun B, Wolf HK, Schramm J: Anaplastic ganglioglioma: case report and review of the literature. Neurol Res 16 (4): 317-320, 1994.
- 3) Coca S, Vaquero J, Escandon J, Moreno M, Peralba J, Rodriguez J: Immunohistochemical characterization of pineocytomas. Clin Neuropathol 11:6, 298-303: 1992.3
- 4) Fujimaki T, Matsuno A, Sasaki T, Toyoda T, Matsuura R, Ogai M, Kitanaka C, Asai A, Matsutani M,

- Kirino T: Proliferative activity of central neurocytoma: measurement of tumor volume doubling time, MIB-1staining index and bromodeoxyuridine labeling index. *J Neurooncol* 32 (2): 103-109, 1997.
- 5) Giangaspero F, Burger PC, Budwit DA, Usellini L, Mancini AM: Regulatory peptides in neuronal neoplasms of the central nervous system. *Clin Neuropathol* 4 (3): 111-115, 1985.
 - 6) Handa H, Yamagami T, Furuta M: An adult patient with cerebellar ganglioglioma. *J Neurooncol*18 (3): 183-189, 1994.
 - 7) Harvey AS, Jayakar P, Duchowny M, Resnick T, Prats A, Altman N, Renfroe JB: Hemifacial seizures and cerebellar ganglioglioma: an epilepsy syndrome of infancy with seizures of cerebellar origin. *Ann Neurol* 40 (1): 91-98, 1996.
 - 8) Hassoun J, Soylemezoglu F, Gambarelli D, Figarella-Branger D, von Ammon K, Kleihues P: Central neurocytoma: a synopsis of clinical and histological features. *Brain Pathol* 3 (3): 297-306, 1993.
 - 9) Jay V, Squire J, Zielenska M, Gerrie B, Humphreys R: Molecular and cytogenetic analysis of a cerebellar primitive neuroectodermal tumor with prominent neuronal differentiation: detection of MYCN amplification by differential polymerase chain reaction and Southern blot analysis. *Pediatr Pathol Lab Med* 15 (5): 733-744, 1995.
 - 10) Jouvret A, Fere-Montange M, Besançon R, Derrington E, Saint-Pierre G, Belin MF, Pialat J, Lapras C: Structural and ultrastructural characteristics of human pineal gland, and pineal parenchymal tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 88 (4): 334-348, 1994.
 - 11) Katsetos CD, Krishna L, Frankfurter A, Karkavelas G, Wolfe DE, Valsamis MP, Schiffer D, Vlachos IN, Urich H: A cytomorphological scheme of differentiating neuronal phenotypes in cerebellar medulloblastomas based on immunolocalization of class III beta-tubulin isotype (beta III) and proliferating cell nuclear antigen (PCNA)/cyclin. *Clin Neuropathol* 14 (2): 72-81, 1995.
 - 12) Kim DG, Kim JS, Chi JG, Park SH, Jung HW, Choi KS, Han DH: Central neurocytoma: proliferative potential and biological behavior. *J Neurosurg* 84 (5): 742-747, 1996.
 - 13) Kim DG, Paek SH, Kim IH, Chi JG, Jung HW, Han DH, Choi KS, Cho BK: Central neurocytoma: the role of radiation therapy and long term outcome. *Cancer* 79 (10): 1995-2002, 1997.
 - 14) Krouwer HG, Davis RL, McDermott MW, Hoshino T, Prados MD: Gangliogliomas: a clinicopathological study of 25 cases and review of the literature. *J Neurooncol* 17 (2): 139-154, 1993.
 - 15) Kuchelmeister K, von Borcke IM, Klein H, Bergmann M, Gullotta F: Pleomorphic pineocytoma with extensive neuronal differentiation: report of two cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 88 (5): 448-453, 1994.
 - 16) Kudo M, Shimizu M, Akutsu Y, Imai H, Chen MN, Miura M: Ganglioglioma differentiation in medulloblastoma. *Acta Pathol Jpn* 40 (1): 50-56, 1990.
 - 17) Mizuno J, Nishio S, Barrow DL, Davis PC, Tindall GT: Ganglioglioma of the cerebellum: case report. *Neurosurgery* 21 (4): 584-588, 1987.
 - 18) Nakagawa K, Aoki Y, Sakata K, Sasaki Y, Matsutani M, Akanuma A: Radiation therapy of well-differentiated neuroblastoma and central neurocytoma. *Cancer* 72 (4): 1350-1355, 1993.
 - 19) Nakatsukasa M, Toya S, Otani M, Yoshida K, Ishida Y, Ogawa Y: cystic pineocytoma successfully treated with synchronized chemoradiotherapy. *Neurol Med-Chir (Tokyo)* 29 (4): 333-337, 1989 (in Japanese).
 - 20) Numoto RT: Pineal parenchymal tumors: cell differentiation and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 120 (11): 683-690, 1994.
 - 21) Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, Hook CC, Kelly PJ, Frick L, Robinow JS, Buskirk SJ: Pineal parenchymal tumors. Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* 72(3): 870-880, 1993.
 - 22) Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, Schiff D, Burger PC, Wong WW, Lyons MK: Central neurocytomas. *Cancer* 79 (4): 790-795, 1996.
 - 23) Yachnis AT, Rorke LB, Biegel JA, Perilongo G, Zimmerman RA, Sutton LN: Desmoplastic primitive neuroectodermal tumor with divergent differentiation. Broadening the spectrum of desmoplastic infantile neuroepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 16 (10): 998-1006, 1992.

再発anaplastic astrocytomaの早期診断 - 201TlCl dynamic SPECTを用いて -

東邦大学脳神経外科

根本暁央, 周郷延雄, 宮崎親男, 大石仁志,
黒木貴夫, 清木義勝, 柴田家門

Early Detection of Recurrent Anaplastic Astrocytomas by 201TlCl SPECT

Akio Nemoto, Nobuo Sugo, Chikao Miyazaki, Hitoshi Ohishi,
Takao Kuroki, Yoshikatsu Seiki and Iekado Shibata

Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine

Abstract

201TlCl SPECT was used for the detection of recurrence after initial therapy in 10 patients with anaplastic astrocytoma (AA).

Dynamic SPECT was also performed to compare 201TlCl accumulation dynamics between 3 patients with recurrence (2 of 3 patients were histologically diagnosed as having glioblastoma) and 3 patients without recurrent tumor. As a result, the mean 201TlCl accumulation was 3.9 ± 0.3 at the time of recurrence, which was significantly greater than 2.1 ± 0.5 , the mean value before recurrence ($p < 0.05$). Based on the time activity curve of dynamic SPECT, isotopes were being washed out 15 minutes after 201TlCl injection in patients without recurrence, while a tendency of gradual accumulation of isotopes was noted until 15 minutes after injection in patients with recurrence. The above results showed that 201TlCl SPECT is useful for the detection of recurrent AA. Moreover, malignant transformation of AA is probably detectable by analyzing 201TlCl accumulation dynamics of dynamic SPECT.

【はじめに】

gliomaは、周囲脳組織への侵潤性格を有することから、手術的に全摘出することは不可能に近く、術後放射線照射や化学療法を施行しても再発を免れ得ない。そのため、初期治療後の経過において、gliomaの再発時期を詳細にとらえることが、その後の治療計画の上で重要であることはいままでもない。今回、我々は、anaplastic astrocytoma (AA) に着目し、再発時と未再発時での²⁰¹TlThallium chloride (201TlCl) single photon emission computed tomography (SPECT)、特にdynamic SPECTから求めたtime activity curve (TAC)による評価を行い、比較検討したので報告する。

【対象】

対象症例は、AA 10例（男性7例、女性3、平均年齢 48.1 ± 13.9 歳）で、このうち、初期治療後の経過観察中に再発したのは6例（男性のみ6例、平均年齢 50.6 ± 19.2 歳）であった(Table)。また、全て術中摘出標本により病理学的診断がなされている。201TlCl SPECTは、経過観察中に全例施行しており、また、dynamic SPECTは、再発を認めた6例中3例に施行し、初期治療後再発を認めていない3例にも行った。尚、dynamic SPECTを施行した再発例3例中2例に再手術を行い、glioblastomaとの確定診断がなされている。

【検査機種及び検査方法】

検査装置はPICKER社製三検出器回転型SPECT装置PRISM3000である。fanbeam high resolution collimatorを用い、収集マトリックスは64×64、収集モードはcontinuousモードで、6度づつ60方向の投影データを得た。検査は、患者を安静閉眼仰臥位の状態として、201TlClを肘静脈より111MBq静注し、直後から1scan1分、計15分間のデータを収集した。15分間のデータを加算してstatic SPECTデータとし、また、dynamic SPECTデータは、データの数量的安定性を得るために、1分毎のデータを3分毎に加算した。PICKER社製super computer ODYSSEYにより、RAMPフィルターを用いて再構成し、前処理フィルターはLOW PASフィルターとした。

【データ処理方法】

関心領域(region of interest:ROI)は、static SPECT画像上の腫瘍部と、腫瘍対側正常脳部に設定した。static SPECTのデータにおける各々ROIのピクセル当たりの平均カウント数(counts/pixel)を求め、腫瘍対側正常脳部に対する腫瘍部の比をThallium index(TI)として算出した。一方、dynamic SPECTデータの解析は、static SPECTの腫瘍部におけるROIを転写して、各3分毎にピクセル当たりの平均カウント数(counts/pixel)を求めた。さらに、201TlClの経時的な集積変化をとらえるため、各3分毎の平均カウント数(counts/pixel)から初期3分間の平均カウント数(counts/pixel)を引いた絶対値を用いて、時間放射能曲線(time activity curve)を描き、再発時と未再発時での差異を比較した。

【結果】

a. 未再発時と再発時におけるTIの比較

AAの未再発時におけるTIは、平均 2.1 ± 0.5 であるのに対して、再発時では、 3.9 ± 0.3 と高値を示し、統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$, Mann-Whitney test) (Fig.1)。

また、全例における治療後の経過を201TlClの集積程度でとらえるために、治療後1ヶ月後のTIを1.0として評価した。その結果、magnetic resonance imaging (MRI) 及びcomputed tomography (CT) 上、再発と診断された時期 (Fig.2, ○で示された時期) ではTIが明らかに高値を示しているとともに、既にそれ以前のTI値も増加傾向にあるのがとらえられた。再発を認めた代表症例のSPECT画像では、治療前、右側頭葉の腫瘍に一致した明らかな201TlClの集積を認め、

治療後その集積は低下した。また、再発時には再び201TlClの高集積を示しているのがとらえられた (Fig.3)。

b. 未再発時と再発時におけるTACの比較

未再発時AAのdynamic SPECTデータから、腫瘍部における各3分毎の平均カウント数(counts/pixel)から201TlCl投与後初期3分間の平均カウント数(counts/pixel)を引いた絶対値を用いてTACを描いた。その結果、投与後6分 (-0.43 ± 0.52)、9分 (-0.38 ± 0.47)、12分 (-1.33 ± 0.63)、15分 (-1.32 ± 0.81) と、初期3分間の集積に比較して、軽度の低下傾向を示した (Fig. 4)。一方、再発時AAのTACは、投与後6分 (0.17 ± 0.19)、9分 (1.44 ± 1.70)、12分 (1.70 ± 2.44)、15分 (1.70 ± 2.52) と、初期3分間の集積に比して、増加傾向を呈していた (Fig.5)。

【考察】

201TlClは、従来から心筋イメージ剤として用いられてきたが、脳腫瘍への選択的な集積が報告されて以来、腫瘍代謝を評価し得る核種のひとつとして注目されている^{1-3) 6-12)}。

原発性脳腫瘍であるgliomaでは、悪性度に比例して201TlClの集積が高くなるとされ、術前の悪性度評価、治療経過中の悪性転化の指標として有用である^{1) 7) 9) 10)}。また、放射線治療後では、CTや、MRI上での腫瘍形態の変化よりも早く、201TlClの集積が低下を示すことから、早期の照射効果判定が可能である^{10) 11)}。今回の結果においても、再発時のTIは、未再発時のTIに比べて有意に高く、再発診断に有用であった。一方、201TlClのdynamic SPECTについての検討は少なく、特に三検出器回転型SPECTを用いた高速scanにて行った報告はほとんどない¹²⁾。今回我々は、AAの再発時と未再発時での201TlClの経時的集積動態の変化を、dynamic SPECTを施行して比較検討した。この結果、未再発時では、201TlCl投与後から15分まで軽度の洗い出しを呈したのに対して、再発時では逆に増加傾向を示した。また、再発例3例中2例では、glioblastomaに悪性転化していた。201TlClの脳腫瘍への集積機序については、今までにいくつかの報告があり、その中で腫瘍細胞膜のNa⁺-K⁺-ATPase活性、及び腫瘍内血流量の多寡が最も影響する因子と考えられている^{3) 5) 7) 9)}。また、悪性度が高い腫瘍である程、Na⁺-K⁺-ATPase活性が高いことが指摘されている⁴⁾。これらの機序を201TlClの集積動態の変化と考え合わせると、投与後極早期の集積には腫瘍内血流量の多寡が、またそ

の後の洗い出しには、腫瘍細胞の保持能、すなわち Na⁺-K⁺ATPase活性が強く関与しているものと推測される¹²⁾。したがって、AAの再発時において、201TlCl投与後、集積が増加傾向を示した理由として、glioblastomaへの悪性転化により、腫瘍細胞における201TlClの保持能が高まった結果と解釈することができる。

以上より、治療経過中のAAに201TlCl SPECTが再発時診断に有用であることはいうまでもなく、さらにdynamic SPECTを施行して201TlClの経時的な集積動態を把握することにより、glioblastomaへの悪性転化をも診断し得る可能性が示唆された。

【References】

- 1) Black KL, Hawkins R, Kim KT: Use of Thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of glioma. *J Neurosurg* 71:342-346, 1989
- 2) Bradley Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN: Thallium-201 for medical use. II: biological behavior. *J Nucl Med* 16:156-160, 1975
- 3) Brismer T, Collins VP, Kesselberg M: Thallium-201 uptake relates to membrane potential and potassium permeability in human glioma cells. *Brain Res* 500:30-36, 1989
- 4) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J: Correlation of (Na⁺-K⁺)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp Cell Res* 87:233-240, 1974
- 5) Gehring PJ, Hammond PB: the interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmac exp Ther* 155:187-201, 1967
- 6) Ito Y, Muranaka A, Harada T: Experimental study on tumor affinity of 201Tl-chloride. *Eur J Nucl Med* 3:81-86, 1978
- 7) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathologic correlation. *J Nucl Med* 28:47-52, 1987
- 8) Kim KT, Black KL, Marcino D: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med* 31: 965-969, 1990
- 9) Mountz JM, Raymond PA, McKeever PE, Modell JG, Hood TW, Barthel LK, Stafford-Schuck KA: Specific localization of Thallium-201 in human high-grade astrocytoma by microautoradiography. *Cancer Res* 49: 4053, 1989
- 10) Mountz JM, Stafford-Schuck K, McKeever PE, Taren J, Beierwaltes WH: Thallium-201 tumor/cardiac ratio estimation of residual astrocytoma. *J Neurosurg* 68: 705-709, 1988
- 11) 周郷延雄: Thallium-201 SPECTを用いた脳腫瘍の radiosurgery 後における代謝変化の検討. *CI研究* 1: 5-14, 1996
- 12) 周郷延雄, 柴田家門, 根本暁央, 根本匡章, 大石仁志, 黒木貴夫, 寺尾榮夫, 高橋秀樹, 高野政明: 201-Thallium Chlorideを用いた dynamic SPECTによる脳腫瘍の評価. *日本コンピュータ支援外会誌* 3: 81-86, 1995

再発悪性グリオーマに対する補助療法薬剤の選択

Selection of the drugs in the adjuvant therapy for recurrent malignant gliomas

鳥取大学医学部脳神経外科、*帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科

田中 聡、谷浦晴二郎、紙谷秀規、
渡辺高志、堀 智勝、長島 正*

【はじめに】

悪性グリオーマに対する補助療法薬剤の効果を規定する要因は宿主、すなわち患者側の要因と、腫瘍側の要因に分けて考える必要がある。このうち、宿主側の要因には、薬物の腫瘍局所への到達に関する局所的な問題と、薬物の代謝、副作用、および免疫能などの全身的な問題があり、これらはまさしく症例により異なることは言うまでもない。一方、グリオーマにおいては腫瘍そのものも発生部位はもちろんのこと、組織学的多形成のみならず増殖・浸潤能、薬剤感受性・耐性に関する遺伝子発現などの生物学的小および分子生物学的にも多様性が報告されている¹⁻³。以上の理由により、現在さまざまに行われているプロトコールによる治療法には限界が明らかである⁴⁻⁸。

さて、再発グリオーマの治療上の問題点であるが、これも患者側と腫瘍側に分けて考えた。患者側の問題点としては、再発時の高齢化および免疫能を始めとする全身状態の悪化が考えられる。また、特に、腫瘍側では組織学的悪性化のみならず、生物学的にも増殖、浸潤能の亢進などの再発時の悪性化が問題になる。

われわれは、1997年5月より悪性グリオーマに対するIndividual Adjuvant Therapy (IAT)をまだpreliminaryではあるが開始している。これは悪性グリオーマ症例を前述のような患者側および腫瘍側の因子に関して1例1例よく分析し、それぞれの症例に合った治療法を選択する方法であり、従来のプロトコールによる治療に対して、補助療法の個別化を図る試みである。特に、われわれは、主に薬剤耐性遺伝子や薬剤の感受性に関する遺伝子についてのRT-PCRにより使用薬剤を決定し、治療の強度、すなわち薬剤の投与量や回数に関して患者側の要因を検討して決定するという方法で行っている。

再発グリオーマにおいては前述のような患者側および腫瘍側の要因に加え、これまでの治療歴も考慮し

て治療計画を立てる必要があり、特にわれわれのIATは有効であると考えられる。今回われわれは悪性グリオーマに関して、薬剤耐性遺伝子および薬剤感受性に関する遺伝子についてのRT-PCRを行い、これらの結果を初発例と再発例に関して比較するとともに、それらの遺伝子発現と該当薬剤の感受性の相関を検討し、現在行っているわれわれのIATの方法を紹介する。

【材料ならびに方法】

51例のneuroepithelial tumorに関してRT-PCRを行った。症例の内訳はlow grade gliomaを中心とする良性腫瘍10例、grade IIIの glioma 19例、glioblastoma multiforme 13例、primitive neuroectodermal tumor やmedulloblastomaなどの未分化な腫瘍が9例である。これらのうち、-80℃の凍結検体をRetrospectiveに検討したものが41例、手術直後にIAT目的で行ったものが10例である。初発検体36、再発検体15であり、同一症例で2回PCRを施行した症例が3例あるが、これらのうち初発時と再発時の検体に関しPCRが行えたのは1例のみである。これらの組織よりIsogenを用いてtotal RNAを抽出し、Interferon receptor (IFNR)9-12、ACNU耐性に関するMGMT13-17とVincristineおよびEtoposideなどに関係する多剤耐性遺伝子MDR118-20に加え、インターナル・コントロールとしてG3PDHのそれぞれに特異的なprimer対を用いた35サイクルのPCR反応を行った²¹⁻²³。陽性コントロールとしてHeLa細胞とヒトグリオーマ培養細胞U87MGにIFN-β、ACNUおよびVCRを各1ヶ月間投与して樹立した耐性株を用い、電気泳動により得られたbandをimage scannerを用いMacintoshに取り込み、NIH Image 1.56にて各bandのintensityを測定

し、相対的PCR産物量を下記の式に従って計算し、
該当薬剤による治療結果との関係を検討した。

$$\text{Relative PCR product level} = \frac{\text{Target gene in sample}}{\text{Target gene in positive control}} \div \frac{\text{G3PDH in sample}}{\text{G3PDH in positive control}}$$

われわれが現在行っているIATの具体的方法をFig. 1に示す。術後、IFNR、MGMT、MDR1、G3PDHに特異的なprimerを用いたRT-PCRを行い、MGMTとIFNRの発現の有無により初期治療および維持療法の使用薬剤の種類を決定するが、その他、前述の患者側および腫瘍側の因子も考慮に入れ、特に年齢、KPS、残存腫瘍の有無、組織学的悪性度、生物学的悪性度などにより化学療法剤の投与量の決定を行っている。

【結果】

Fig.2は4種類のprimerを用いたRT-PCRの結果を示す。Table 1は再発グリオーマ症例の一覧である。症例4は、初発時と再発時の検体であるが、一般的に考えられるように、再発時にIFNRが陰性となり、MGMTが陽性化して治療に抵抗性となっている。

Table 2はIFNR、MGMTおよびMDR1発現率を初発例と再発例で比較した表であるが、IFNRに関しては、グリオーマの約90%に陽性であり、陽性率・PCR産物量の平均ともに初発例と再発例の間に有意差はなかった。一方、MGMTは再発例で著明に増加し、陽性率・PCR産物量の平均ともに有意差が認められた。MDR1の陽性率は再発例で若干増加がみられたが、有意差はなかった。

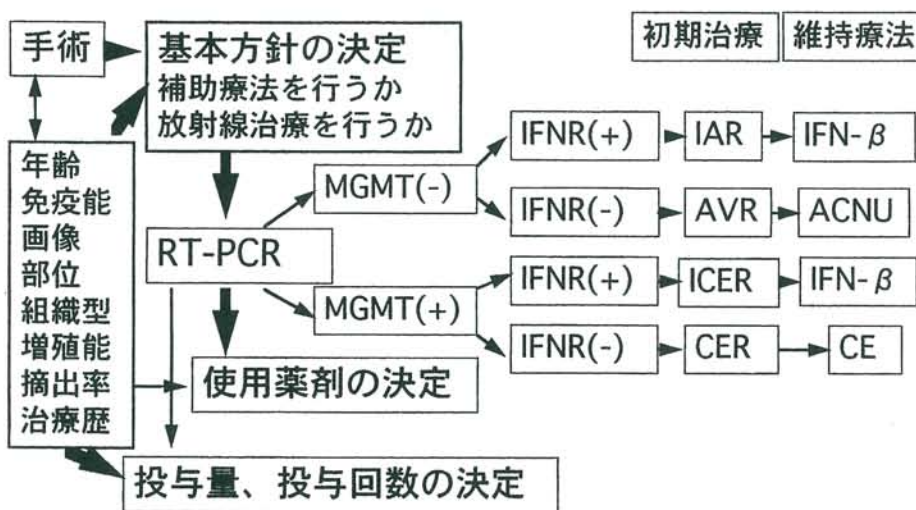


Fig. 1 Individual adjuvant therapy (IAT) for malignant gliomas



Fig. 2 Results of RT-PCR of glioma tissues

- (→) Marker, Positive Controls; 6, Low grade; 10, Grade III; 19, Glioblastoma; 13, PNET/Medulloblastoma; 9 samples.
- (↓) Primers; G3PDH, IFNR, MGMT and MDR1.

Table 1 mRNA Expression of Recurrent Gliomas

No.	Age	Sex	Diagnosis#	Therapy\$	Results	Relative PCR product level		
						IFNR	MGMT	MDR1
1	39	M	E	-	-	3.344	0.729	0.477
2	14	M	A	ER/I	PD/NE	2.571	0.000	0.000
3	44	M	AA	IAR	PR	1.850	0.000	0.000
4*	33	M	AA	IAR	PR	0.926	0.000	0.000
4	36	M	AA	IA/PE	PD/PD	0.000	0.242	0.000
5	53	F	AA	AR	PD	0.826	0.079	0.699
6	51	F	AA	AVR	NC	1.403	0.086	0.131
7	34	F	AA	AR/IA	NC/PD	0.000	0.179	0.000
8	43	M	AO	IMR/A	PR/PD	3.822	0.359	0.000
9	42	M	GM	AR	CR	1.921	0.000	0.000
10	3	F	PNET	AR/I	PD/PR	2.985	0.576	0.274
10	6	F	PNET	PE/I	PD/NC	0.561	0.498	0.113
11	61	F	GM	AR/IA	CR	1.460	0.000	0.000
12	72	M	GM	IA/I	PD	0.251	1.341	0.205
12	72	M	GM	CE	PR	0.475	1.355	0.213
13	12	F	PNET	MVR/IA	PD/PD	0.778	2.794	0.590

*Initial case

#E, ependymoma; A, astrocytoma; AA, anaplastic astrocytoma; AO, anaplastic oligodendroglioma;

GM, Glioblastoma multiforme; PNET, Primitive neuroectodermal tumor

\$E, Etoposide; R, Radiation; I, IFN- β ; A, ACNU; P, CDDP; V, VCR; M, MTX; C, CBDCA

Table 2 mRNA Expression of Initial and Recurrent Gliomas

	All Cases	Initial Cases	Recurrent Cases	p(Initial:recurrent)
Number	51	36	15	
IFNR				
Positive Number	45	32	13	
Positive Rate	88.2%	88.9%	86.7%	>0.05*
PCR Product Level	1.588 \pm 1.400	1.631 \pm 1.475	1.483 \pm 1.195	0.3683#
MGMT				
Positive Number	22	11	11	
Positive Rate	43.1%	30.6%	73.3%	<0.005*
PCR Product Level	0.274 \pm 0.534	0.159 \pm 0.360	0.549 \pm 0.742	0.0085#
MDR1				
Positive Number	26	18	8	
Positive Rate	51.0%	50.0%	53.3%	>0.05*
PCR Product Level	0.319 \pm 0.497	0.377 \pm 0.563	0.180 \pm 0.227	0.1026#

*, Chi-square test comparing the positive rates of initial and recurrent cases;

#, Student's t-test comparing the relative PCR products of initial and recurrent cases.

次に、該当薬剤の有効群と無効群における mRNA 発現率と PCR 産物量を Table 3 に比較したが、IFNR は全症例と再発例で PCR 産物量の平均に IFN- β 有効例と無効例で有意差が認められた。さらに、MGMT では全症例、初発例、再発例のすべてにおいて ACNU 有効群と無効群間に陽性率、PCR 産物量の平均ともに有意差が認められた。MDR1 については vincristine や etoposide を使用した症例が少なく、統計学的解析が不能であった。

現在まで 10 例に IAT を開始し、評価可能 6 例中、PR 以上の結果が出ているものが 4 例である。代表的な症例を 1 例 (Case 11 in Table 1) 示す。61 歳女性、glioblastoma の手術、ACNU、放射線治療後の再発例である。再発時の手術後検体では MGMT 陰性、

IFNR 陽性であり、ACNU とインターフェロン β を投与し CR を得ている (Fig.3)。

【考察】

われわれは、悪性グリオーマに対する補助療法としては IAR 療法を原則として行い、ACNU による骨髄抑制に関しては造血因子を積極的に併用することで対処してきた⁸。また、IFN- β 単剤の点滴静注による維持療法を行ってきた²⁵。IAR 療法に関しては、大規模な臨床研究において約 40% の有効率であり、われわれの IFN- β による維持療法では 3 年生存率が 50% を越えたものの、この 3 年程度が限界であると思われた^{7,8,25}。前述のように悪性グリオーマはその多様性により、これまでに行われてきた protocol study に関してはこのあたりが限界であると考えられる。

Table 3 mRNA Expression and Drug Sensitivities

		IFNR		MGMT		MDR1	
		Positive	PCR Product	Positive	PCR Product	Positive	PCR Product
Total	Sensitive	10/10	1.936±1.261	1/13	0.010±0.035	1/2	0.237±0.237
	Resistant	5/7	0.447±0.319	9/10	0.518±0.783	2/3	0.234±0.256
	Statistics	NS*	0.0058#	p<0.001*	0.0184#	NS*	0.4967#
Initial	Sensitive	6/6	1.681±1.223	1/11	0.012±0.038	1/2	0.237±0.237
	Resistant	4/4	0.587±0.176	3/4	0.237±0.235	0/0	-
	Statistics	NS*	0.0741#	p<0.025*	0.0067#	-	-
Recurrent	Sensitive	4/4	2.304±1.226	0/2	0	0/0	-
	Resistant	1/3	0.250±0.367	6/6	0.705±0.947	2/3	0.234±0.256
	Statistics	NS*	0.0322#	p<0.005*	0.1986#	-	-

*, chi-square test comparing the positive rates of drug sensitive and resistant cases;

#, Student's t-test comparing the mean relative PCR products of drug sensitive and resistant cases.

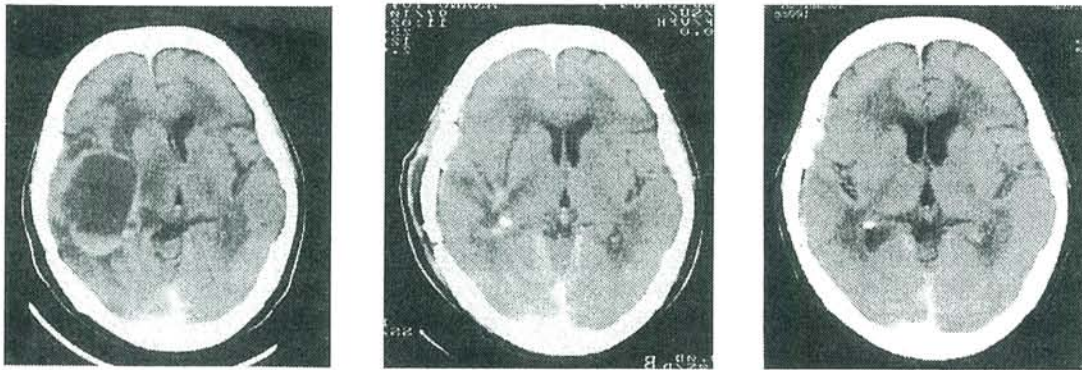


Fig. 3

Contrast study of CT scan of the patients with glioblastoma multiforme at the relapse after the operation followed by radiation with the administration of ACNU. Preoperative (left) showed the cystic mass lesion in her right temporal lobe. Postoperative CT scan (middle) showed that the tumor had been resected as much as 95%. After the adjuvant therapy with ACNU and IFN- β , the complete response (CR) was obtained (right).

再発グリオーマに対しては、われわれは特にIAR療法後の症例ではcis-platinumやetoposideを用いた治療を行ってきたが、満足な結果を得ていない。これらの薬物に関しては、nitrosourea剤などの併用で好ましい結果を得たという報告は散見されるものの、まとまった症例数でのこれらの薬剤の明らかな有効性を示した報告は見られない⁴⁻⁶。

IAR療法の感受性に関して、特にIFN- β のgliomaに対する感受性に関する報告はほとんど見られない。IFN- β に代表されるcytokine製剤は細胞表面の受容体に結合して初めて生理作用を発現することはよく知られている⁹⁻¹²。われわれは今回 IFN-receptorのグリオーマにおける発現を検索し、これとIFN- β に対する感受性との関連を検討した。また、

ACNUに関してはMGMTmRNAの発現との関連に関する報告はgliomaに関しても多く認められる¹³⁻¹⁷。われわれは前述のような理由により化学療法の個別化を考える際に、従来中心的に行ってきたIAR療法の適応を考えるために、先ずIFN- β とACNUに対する感受性を優先的に検討した。また、MDR1はグリオーマにもその高頻度の発現が報告されており、これを含めた遺伝子発現を比較的簡便な分子生物学的手法であるRT-PCRにて検討した¹⁸⁻²⁰。われわれのRT-PCRは凍結あるいは新鮮腫瘍組織より約6時間程度で結果が得られ、術後早期にIATのregimenを決定するのに有用である。

われわれのRT-PCRの結果は、MGMT mRNAの発現率は、ACNU有効群と無効群間に有意差を認め、

再発グリオーマでは初発例に比べて有意に増加し、それに一致して ACNUに抵抗性を示す症例が多く認められた。しかしながら、MGMT陽性例でも ACNU投与量の増量やその他の耐性克服法により効果が認められる可能性もある¹⁷。一方、IFNR mRNA発現量は再発グリオーマにおいてもIFN有効群が無効群を有意に上回ったものの、PCR産物量の定量は再現性に乏しく、また、IFNR陰性でも間接的な作用により維持療法に有効となる可能性もある²⁶。また、IFNRは約90%のグリオーマ症例で陽性である以上、IATにおいてIFN- β を使用するかどうかを決定するには、さらにIRF遺伝子群やInterleukin-1 β converting enzymeなど最近IFN感受性との相関が示唆されている遺伝子群についても今後検討を要するものと考えられた²⁷⁻³⁰。いずれにしても、再発グリオーマの治療においては、RT-PCRを用いたわれわれのIATは現在のところまだpreliminaryなものであるが、有用であると思われた。なお、MDR1についてはVCRやVP-16を使用した症例が少なく臨床的意義は不明であった。また、現在は白金製剤の耐性に関しては検討していないが、将来はこれも考慮に入れる必要が生じると考えられる。

【文献】

- Janus TJ, Kyritsis AP, Forman AD, Levin VA: Biology and treatment of gliomas. *Ann Oncol* 3: 423-433, 1992
- James CD, Olson JJ: Molecular genetics and molecular biology advances in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 8: 188-195, 1996
- Weingart J, Brem H: Biology and therapy of glial tumors. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5: 808-812, 1992
- Boiardi A, Silvani A, Milanesi I, Botturi M, Broggi G: Primary glial tumor patients treated by combining cisplatin and etoposide. *J Neurooncol* 11: 165-170, 1991
- Boiardi A, Silvani A, Milanesi I, Botturi M, Broggi G: Carboplatin combined with carmustine and etoposide in the treatment of glioblastoma. *Ital J Neurol Sci* 13: 717-722, 1992
- Arcicasa M, Roncadin M, Bortolus R, Bassignano G, Boz G, Franchin G, De Paoli A, Trovo MG: Results of three consecutive combined treatments for malignant gliomas. Ten-year experience at a single institution. *Am J Clin Oncol* 17: 437-443, 1994
- Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, Sugita K: Long-term follow up results of 175 patients with malignant glioma: importance of radical tumor resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir (Wien)* 127: 55-59, 1994
- 田中 聡、長島 正、松野 彰、田中秀樹、紙谷秀規、堀 智勝: 悪性グリオーマ補助療法におけるG-CSFの有用性。脳神経外科ジャーナル 6: 827-832, 1997
- Aguet M: High affinity binding of 125I mouse interferon to a specific cell surface receptor. *Nature* 284: 459-461, 1980.
- Branca AA, Baglioni C: Evidence that type I and II interferons have different receptors. *Nature* 294: 768-770, 1981.
- Colamonici OR, Domanski P: Identification of a novel subunit of the type I interferon receptor localized to human chromosome 21. *J Biol Chem* 268: 10895-10899, 1993.
- Novick D, Cohen B, Rubinstein M: The human interferon α/β receptor: characterization and molecular cloning. *Cell* 77: 391-400, 1994.
- Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Matsutani M, Kuchino Y: Expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea resistance of human brain tumors. *Jpn J Clin Oncol* 22: 143-149, 1992
- Silber JR, Mueller BA, Ewers TG, Berger MS: Comparison of O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in brain tumors and adjacent normal brain. *Cancer Res* 53: 3416-3420, 1993
- Mineura K, Izumi I, Watanabe K, Kowada M: Influence of O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity on chloroethylnitrosourea chemotherapy in brain tumors. *Int J Cancer* 55: 76-81, 1993
- Mineura K, Yanagisawa T, Watanabe K, Kowada M, Yasui N: Human brain tumor O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase mRNA and its significance as an indicator of selective chloroethylnitrosourea chemotherapy. *Int J Cancer* 69: 420-425, 1996
- Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Kuchino Y: Application of antisense ribonucleic acid complementary to O6-methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase messenger ribonucleic acid for therapy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 41: 434-441, 1997
- Becker I, Becker KF, Meyermann R, Holtt V: The multidrug resistance gene MDR1 is expressed in human glial tumors. *Acta Neuropathol Berl* 82: 516-519, 1991
- Toth K, Vaughan MM, Peress NS, Slocum HK, Rustum YM: MDR1 P-glycoprotein is expressed by endothelial cells of newly formed capillaries in human gliomas but is not expressed in the neovasculature of other primary tumors. *Am J Pathol* 149: 853-858, 1996
- Kirches E, Oda Y, Von Bossanyi P, Dietsch S, Schneider T, Warich Kirches M, Dietzmann K: Mdr1 mRNA expression differs between grade III astrocy

- tomas and glioblastomas. Clin Neuropathol 16: 34-36, 1997
21. Chomczynski P, Sacchi N: Single-step methods of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Anal Biochem 162: 156-159, 1987.
 22. Kawasaki ES. Amplification of RNA, in Innis MA, Gelfand DH, Sninski JJ, et al (eds): PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications. San Diego: Academic Press, 1990: pp21-27
 23. Tada M, Diserens A-C, Desbaillets I, Tribolet N: Analysis of cytokine receptor messenger RNA expression in human glioblastoma cells and normal astrocytes by reverse-transcription polymerase chain reaction. J Neurosurg 80: 1063-1073, 1994.
 24. Tomonaga M, Oka M, Narasaki F, Fukuda M, Nakano R, Takatani H, Ikeda K, Teranishi K, Matsuo I, Soda H, Cowan KH, Kohno S: The multidrug resistance-associated protein gene confers drug resistance in human gastric and colon cancers. Jpn J Cancer Res 87: 1263-1270, 1996
 25. 田中 聡、西原哲浩、岡田真明、村上峰子、平川 誠、小出貢二、長島 正：悪性脳腫瘍に対するインターフェロン- β による外来維持療法 Biotherapy 9: 809-814, 1995
 26. 永井政勝、新井紀元、渡辺邦彦：悪性グリオーマ患者の免疫動態とインターフェロン治療によるその変動。Biotherapy 2: 242-247, 1988
 27. Miyamoto M, Fujita T, Kimura Y, Maruyama M, Harada H, Sudo Y, Miyata T, Taniguchi T: Regulated expression of a gene encoding a nuclear factor, IRF-1, that specifically binds to IFN- β gene regulatory elements. Cell 54: 903-913, 1988.
 28. Harada H, Takahashi E, Itoh S, Harada K, Hori T, Taniguchi T: Structure and regulation of the human interferon regulatory factor 1 (IRF-1) and IRF-2 genes: Implications for a gene network in the interferon system. Mol Cell Biol 14: 1500-1509, 1994.
 29. Rosenblum MG, Yung WKA, Kelleher PJ, Ruzicka F, Steck PA, Borden EC: Growth inhibitory effects of interferon- β but not interferon- α on human glioma cells: correlation of receptor binding, 2', 5'-oligoadenylate synthetase and protein kinase activity. J Interferon Res 10: 141-151, 1990.
 30. Gu Y, Kuida K, Tsutsui H, Ku G, Hsiao K, Fleming MA, Hayashi N, Higashino K, Okamura H, Nakanishi K, Kurimoto M, Tanimoto T, Flavell RA, Sato V, Harding MW, Livingston DJ, Su MS: Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1beta converting enzyme. Science 275: 206-209, 1997

再発Gliomaに対するCDDP+UFT療法

東京都立府中病院脳神経外科

泉山 仁、三木啓全、有竹康一、水谷 徹、金子美紀子、
北原功雄、伊地俊介、濱田真輝、幸田俊一郎、村山浩通

【はじめに】

Gliomaに対する治療のプロトコルは、各施設で独自性をもった様々な方法で行われているが、再発Gliomaに対する治療となるとその独自性のみならずその一貫性までもが薄らいでくる傾向が強い。

当施設では、再発時には基本的にはCDDPを用いた治療を行ってきた。再発Gliomaに対するCDDP少量連日投与+UFT療法を施行して約2年になる。今回はその治療成績について供覧したい。

【対象および方法】

当院ではMalignant Gliomaに対して、基本的にはsynchronized chemoradiotherapyを施行し、維持療法として約2ヵ月ごとにACNU+VCRを投与している。再発例に対するプロトコルはCDDP10mg少量連日投与（5日間）とUFTを連日1週間投与する方法を用いている。(Table.1)約5年前よりCDDP+UFT療法を施行し、1996年以降はこの方法で全例行っている。これまでに再発gliomaに対してCDDP+UFT療法を施行した症例は14例(30 courses)あり、その内訳はGrade IIが2例、IIIが4例、IVが8例である。男性10例、女性4例で男性に多く、平均年齢は56.2歳であった。

【結果】

症例の一覧を示す。(Table.2)

CRが1例、PRが1例、NCが10例、PDが2例であった。NCが10例あるが、NC以上を再発の進行を止められたものと判断すれば、治療効果は12/14(85.7%)で有効といえる。さらに、副作用の食欲不振等の症状は軽度で、途中でプロトコルが中止となるケースは、CDDPのbolus投与時には頻回であったが、少量連日投与にしてからは殆どみられなくなった。Follow upの期間が2年以内と短く、画像所見以外に生存期間に関与するdataが不十分であるが、再発gliomaに対しては有用な治療法であると考えている。プロトコルの完遂率も高く、外来維持療法への可能性も検討している。CRとPR例を呈示する。

Table.1

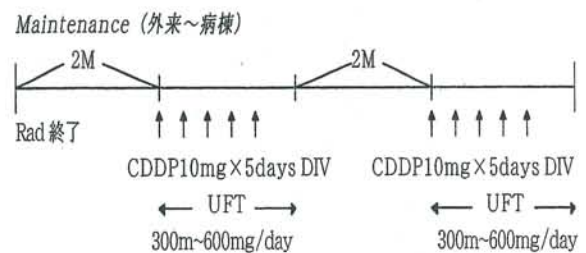


Table.2

Case	Age	SEX	Grade	patho	side action	CDDP+UFT	効果	生存期間(M)	死因
1	78	M	4	GBM	軽度悪心	少量連日投与	NC	19	肺炎, DIC
2	58	F	4	GBM	WBC ↓, Plt ↓ 肺炎	50mg×2days	CR	8	肺炎
3	56	F	4	GBM	WBC ↓, Plt ↓ 肺炎	少量連日投与	NC	14	腫瘍死
4	77	M	4	GBM	-	80mg×2days	NC	24?	腫瘍死
5	26	M	2→3	ASTRO	appetite loss+++	80mg×2days	PD	23	腫瘍死
6	18	F	4	GBM	-	少量連日投与	NC	9	腫瘍死
7	52	M	3	ASTRO	-	少量連日投与	PD	13	腫瘍死
8	55	M	3	ASTRO	WBC ↓ ↓	80mg×2days	PR~PD	53	腫瘍死
9	59	M	4	GBM	軽度悪心	少量連日投与	NC~PD	8	腫瘍死
10	16	M	2	ASTRO	軽度悪心	少量連日投与	NC	alive	
11	69	M	4	GBM	-	少量連日投与	NC	9	pneumonia, 腫瘍死
12	74	M	4	GBM	-	少量連日投与	NC	20	pneumonia, 腫瘍死
13	75	F	2	ASTRO	軽度悪心	少量連日投与	NC	24?	pneumonia, 腫瘍死
14	72	F	3	-	-	少量連日投与	NC	12	腫瘍死

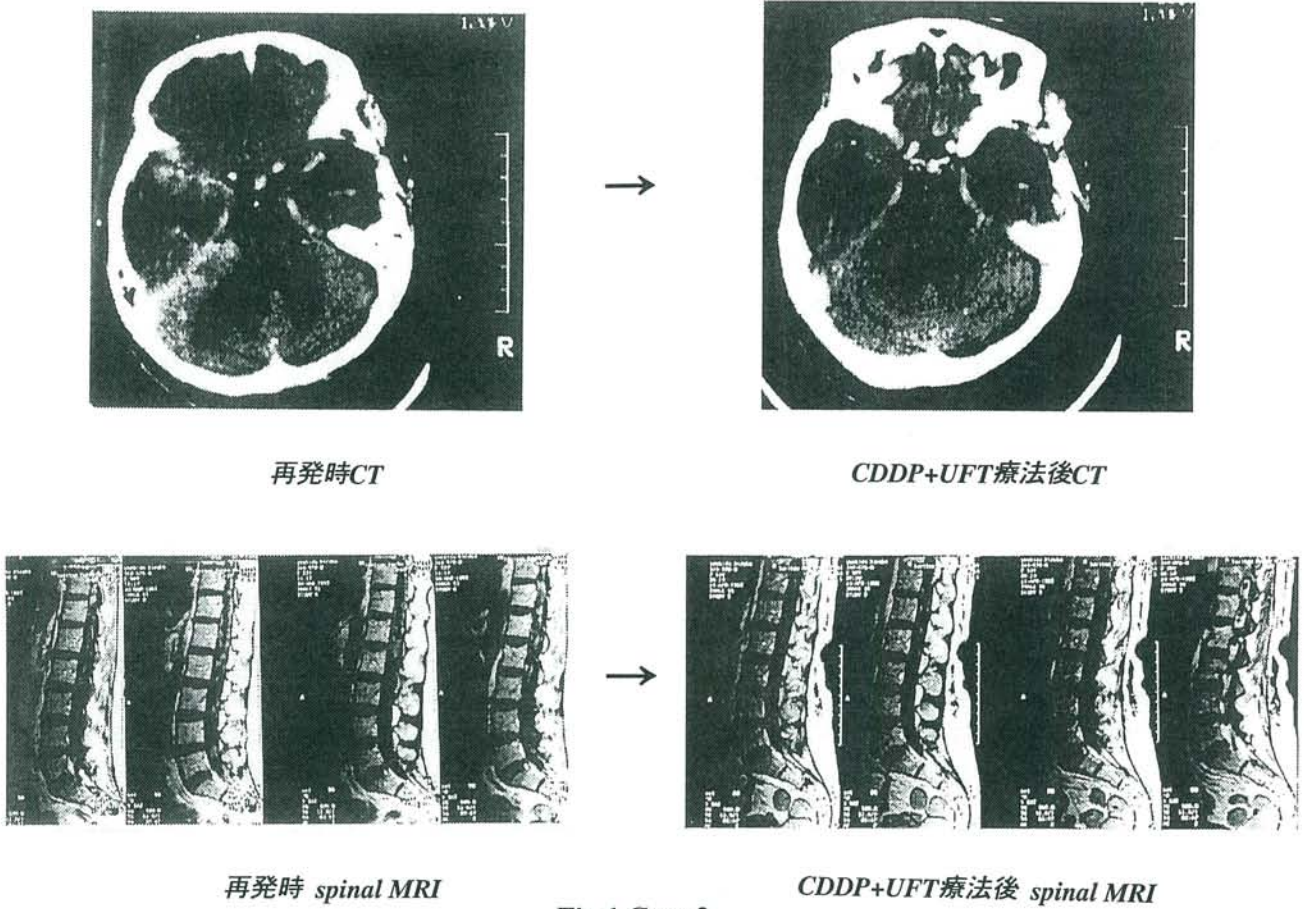


Fig.1 Case 2

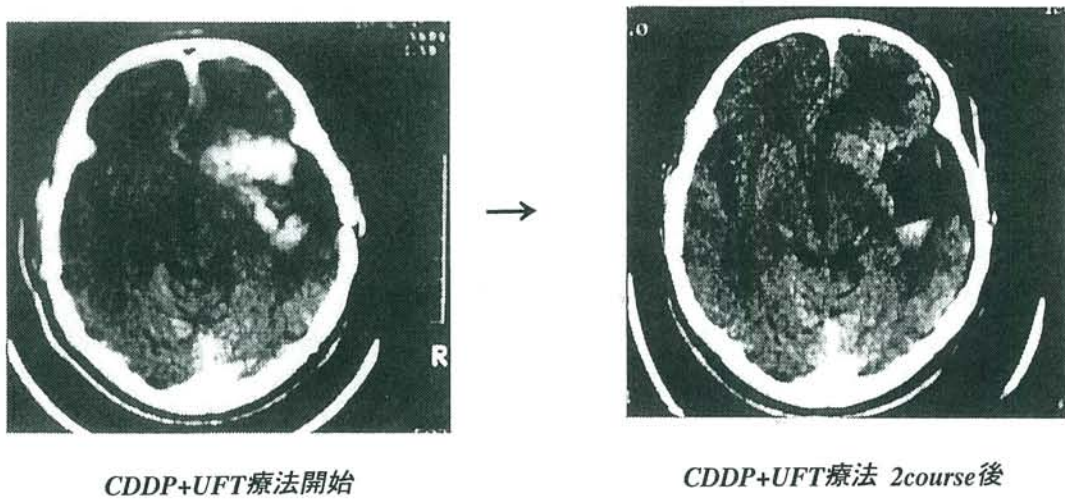


Fig.2 Case 8

Case 2 58/F Rt-temporal cystic GBM (CR例)
 1994年10月1st operation 施行。術後IAR(60Gy)。同年12月KPS 90にて外来へ。1995年3月Lubago,cerebellar signにて再入院。C-P angleおよびspinalのdisseminationも画像上は消失したが、追加のradiationも同時に施行されており、CDDP+UFTのみの効果とは断定できない。しかし本症例は、今回のシリーズの中で最も画像上有効であったケースである。(Fig.1)

Case 8 55/M Rt-temporal anaplastic astrocytoma (PR例)
 1991年9月に1st operation 施行。術後 IAR(60Gy)。1994年8月再発し2nd operation施行。同年9月にKPS 90にて退院するが、翌10月再発傾向があり再入院し、CDDP+UFT療法開始。(Fig.2)

【考察】

当施設では、再発時には基本的にはCDDPを用いた治療を行ってきた。その治療経験に基き、プロトコルを100%施行することを最重要視し、また以下の理由から現在のCDDP少量連日投与とUFT療法へと移行していった。CDDP少量連日投与がbolus投与と比べての優れている点¹⁾は、

1. side effectが軽度。
2. 予定投与計画の実行率の向上。
3. 休薬期間の短縮。
4. dose intensityの向上につながる。
5. 外来維持療法の可能性。

などが挙げられる。

また、UFTとの併用療法については、様々な文献による有効性¹⁾²⁾³⁾や細胞内での Biochemical modulator¹⁾としての役割のみならず、少量のCDDPがUFTの効果をも高めることにも注目している。これらの点は、今後さらに症例を重ねていきながら、検討していきたいと考えている。

【結語】

1. 再発Gliomaに対するCDDP+UFT療法について報告した。
2. CDDPの少量連日投与は、bolus投与より副作用を軽減し、dose intensityを高める点で優れているものと思われた。

【文献】

- 1) 佐治重豊、相羽恵介・他：低用量CDDP・5-FU療法の現況について. 癌と化学療法 24：1892-1900, 1997.
- 2) 赤澤修吾、大谷明子：大腸癌に対するCisplatin (CDDP)/5-fluorouracil(5-FU)併用療法. 癌と化学療法 23：1770-1779, 1996.
- 3) 橋本琢生、大村健二・他：Cisplatin投与後の薬物動態と腫瘍内還元型葉酸プールの変動. 癌と化学療法 21：859-864, 1994.

再発悪性グリオーマに対する動注療法の工夫 -High-flow injectionの試み-

High-flow intraarterial injection of chemotherapeutic agents
in treatment of recurrent malignant glioma

山形県立中央病院脳神経外科

武田憲夫、井上 明、井瀨安雄、熊谷 孝、
富川 勝、飛沢晋介、山村裕明、佐藤 進

Key Words : malignant glioma, intra-arterial administration, chemotherapy,
drug delivery, drug streaming

【はじめに】

悪性グリオーマの治療に際して、放射線治療に併用させる化学療法の効果は満足するものとは言えず^{5,7,21)}, なかでもWHO grade 4グリオーマ(glioblastoma)に対する化学療法の効果は悲観的である²⁵⁾. このような化学療法剤の静脈内投与法の限界を少しでも乗り越える目的で、より高濃度の薬剤濃度を得るべく、動脈内投与が試みられているが、臨床的には当初期待していたほどの効果、特に大きな生存期間延長の効果は得られていない^{3,6,19)}. この様なことから今日では、少なくとも現在我々が使用しうる薬剤においては、従来の動注療法には静注療法以上の有効な臨床的効果を期待するのは難しいという雰囲気がある事は否めない。しかし、動注法は、理論的に静注法よりも腫瘍内薬剤濃度を上昇させる事が出来、さらに全身への副作用は静注法よりも軽度であると考えられ^{13,24)} 動注療法を、これまでの臨床報告だけから簡単に捨てるには忍びがたいと思われる。我々は、動物実験において、動脈内投与法に工夫を加えることにより、腫瘍内薬剤濃度および分布をより効果的にすることが出来ることを示した²³⁾. すなわち、動脈内投与に際し、投与流量を増やすことにより、腫瘍内薬剤濃度の上昇ばかりでなく、高濃度の薬剤をより広い範囲に分布させることが出来た。このデータを参照に、この度、これまで報告されてきたよりもより高流量で化学療法剤(ACNUおよびMCNU)を動脈内に注入し、臨床的な有効性と安全性を示すことが出来た、成人再発テント上glioblastomaの1例を経験したので報告する。

【症例】

患者:47歳、男性
主訴:左下肢の脱力、意識消失発作。
既往歴、家族歴:特記すべき所見なし。
現病歴:1993年10月頃より左下肢の脱力が出現した。1994年3月より複視、視力障害が出現したため、同年4月4日当院を受診した。
来院時所見:軽度の痴呆(HDS-R=20) 両側うっ血乳頭2度。頭部CTにて右前頭葉内に石灰化を伴った腫瘍性病変を認め、造影剤で均一に増強効果を認めた(Fig.1)。MRIでは、T1WIにてlow intense,T2WIにてややhigh intense,Gd-DTPAにて均一に増強される脳内腫瘤を認めた(Fig.2)。脳血管撮影では動脈層早期から腫瘍陰影を認めた。

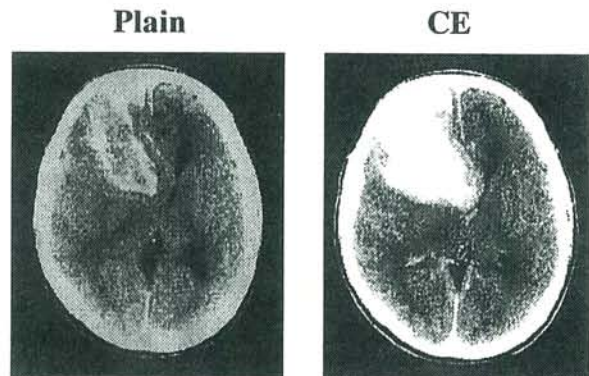


Fig. 1

(Right) Preoperative noncontrast-enhanced computerized tomography (CT) scan revealing a large mass with heterogeneously high density area the right frontal lobe. (Left) Contrast-enhanced CT scan revealing homogeneously enhancing tumor.

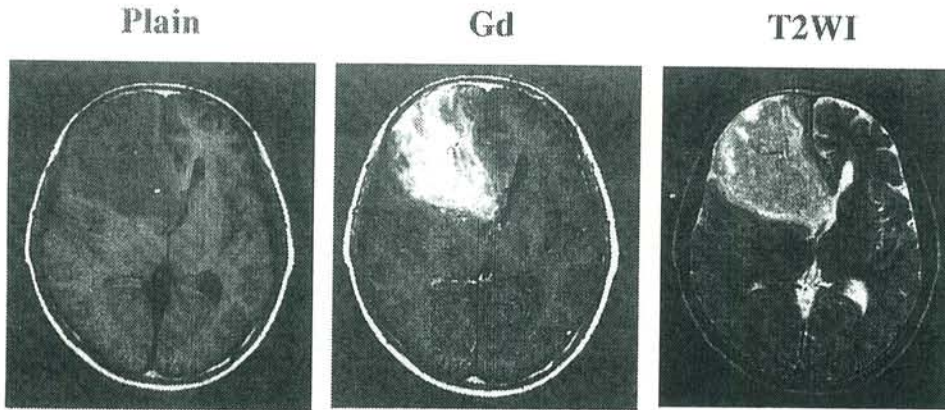


Fig. 2

(Left) Preoperative magnetic resonance(MR)T1-weighted image revealing a low intensity large mass in the right frontal lobe. (Center) T1-weighted gadolinium-enhanced MR image demonstrating an enhancing mass in the right frontal lobe. (Right) T2-weighted MR image demonstrating hyperintense mass with slight perifocal edema.

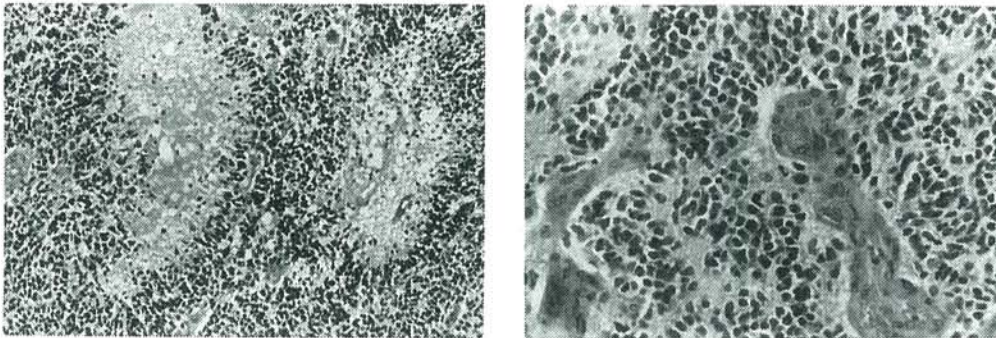


Fig. 3

Photomicrographs of tumor specimens. H&E. Left: High density of small tumor cells containing hyperchromatic nuclei and tumor cells forming palisades around necrotic centers. Right: Vascular endothelial proliferations in the tumors.

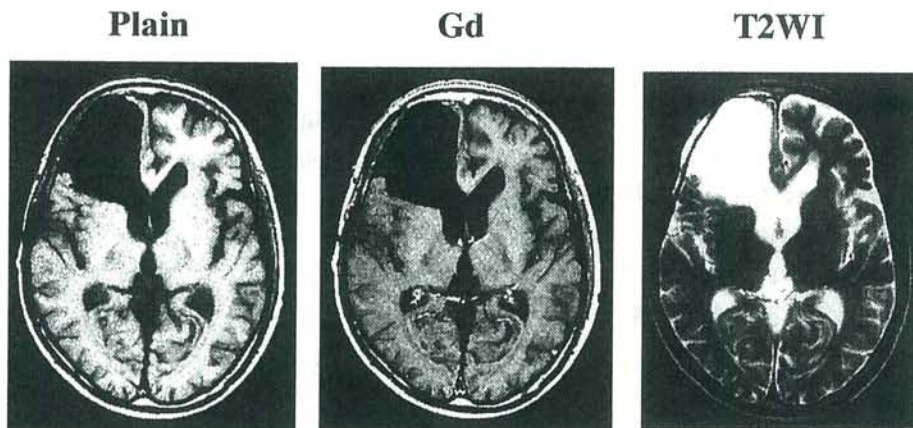


Fig. 4

Follow-up MR images obtained one year after the initial treatment. No evidence of tumor was shown.

入院後経過:1994年4月12日開頭にて腫瘍全摘術施行,脳梁側の一部を残した.組織学的には,クロマチンに富んだ比較的小型の細胞が高密度に見られ、pseudopalisadeやvascular endothelial proliferationが豊

富に出現しており(Fig.3)、未分化な性格を持ったWHO Grade 4(glioblastoma)と診断された.化学療法は行わず、局所に20Gy,広範囲に40Gyの放射線照射を

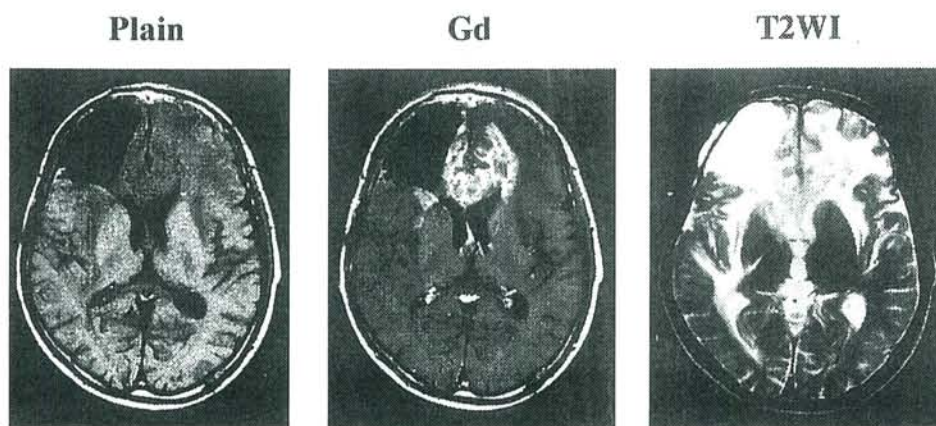


Fig. 5

MR images revealing recurrence of tumors obtained 33 months after the initial treatment. (Left)Low intensity lesion spreading in the bilateral frontal lobes. (Center)Heterogeneously Gd-enhancing lesion in the bilateral frontal lobes.

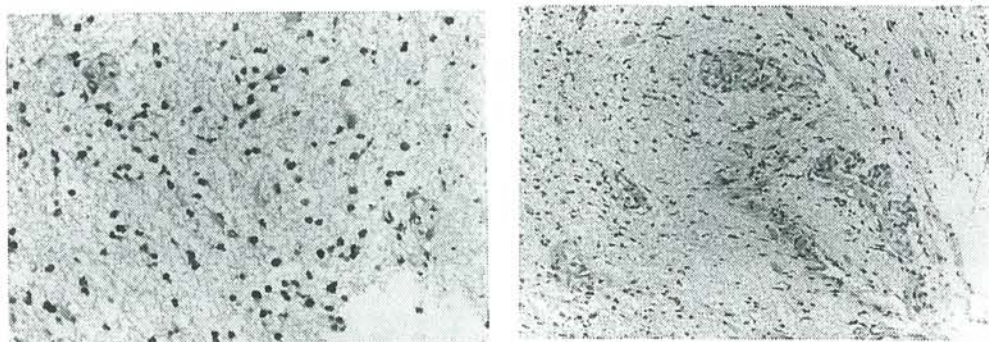


Fig. 6

Photomicrographs of biopsy specimens. H&E. (Left) Small tumor cells containing hyperchromatic nuclei in the brain. (Right) Vascular endothelial proliferations in the brain adjacent to tumor.

行った。軽度の痴呆症状を残して退院、ADLに支障はなかった。

退院後経過:その後外来にて経過観察を行っていたが、1996年10月まではCT,MRI(Fig.4)とも腫瘍像は見られなかった。11月より痴呆症状が進行し、12月19日CT施行したところ、左右前頭葉を中心にCE像が出現し、MRIでもGdにて同部位の増強像が得られ(Fig.5)、再発を示唆する所見と思われた。

再発後経過:1997年1月6日再入院。1月10日CE陽性部分を組織診断する目的で、1月10日 stereotaxic biopsyを行った。病変の中心部分は得られなかったと思われたが、組織学的にはクロマチンに富んだ小型の細胞が散在している部分と vascular proliferationの見られる部分があり(Fig.6)、この病変は radiation necrosisではなく、同腫瘍の再発と診断した。再発後治療経過:両側前頭葉に浸潤したGrade 4の腫瘍で、放射線治療は既に行われていたため、手術と放射線治療以外の治療法を検討した。一般に化学療

法剤の静注によるGrade 4グリオーマの効果は悲観的であり、腫瘍への濃度と分布を効率よく行える可能性のある high-flow 動注療法を計画した。ご家族への十分なインフォームドコンセントを行った後、本治療を行った。High-flow 動注化学療法:1月22日左右内頸動脈のC2ヘカニューレーションを行い、各々から ACNU 50mgを生理食塩水 20mlで溶解し1分間で注入した。注入後一過性に痴呆症状が進行したが、3日後には元のレベルに回復した。以後、3月4日、6月4日に左右内頸動脈へ同様の動注を行った。動注は計3回行った。神経学的に本治療による副作用は見られず、血液生化学検査でも、初回投与約2ヶ月後に軽度の白血球減少(3900mm³)が見られたが自然回復した。

動注後の経過:外来で経過観察、MRI、CTではCE陽性病変が著明に縮小しているのが観察された(Fig.7)。9月までは症状も著変なかったが、10月になり痴呆症状がやや進行し、10月23日CTにて再びCE陽性像が出現してきた(Fig.8)。再発後約11ヶ月目であった

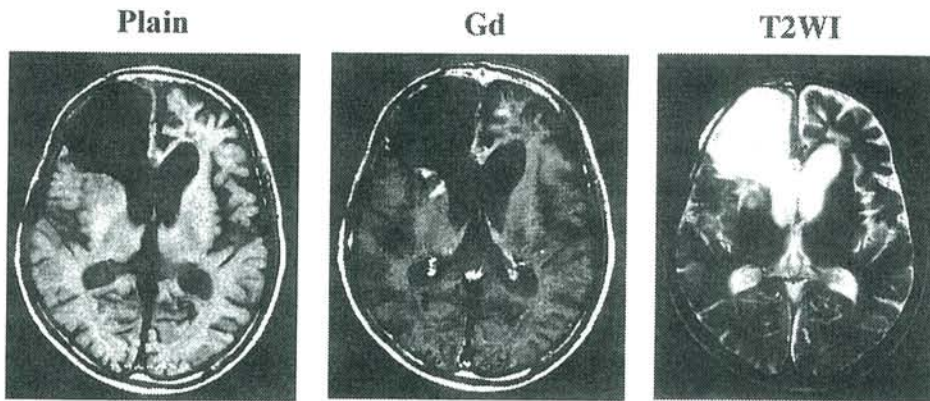


Fig. 7

MR images (Left:T1WI,Center:Gd-enhanced, Right:T2WI) revealing markedly reducing enhanced lesions and perifocal edema in the bilateral frontal lobes obtained 6 months after the first high-flow intra-arterial injection of ACNU.

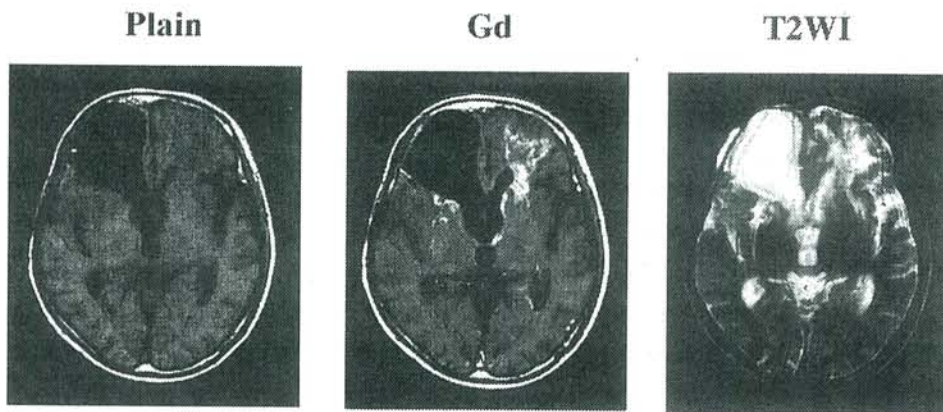


Fig. 8

MR images revealing re-recurrence of tumors obtained 11 months after the first high-flow intra-arterial injection of ACNU. (Center)T1-weighted gadolinium enhanced MR image demonstrating heterogeneously enhancing lesions in the left frontal lobe,right basal ganglia and periventricle.

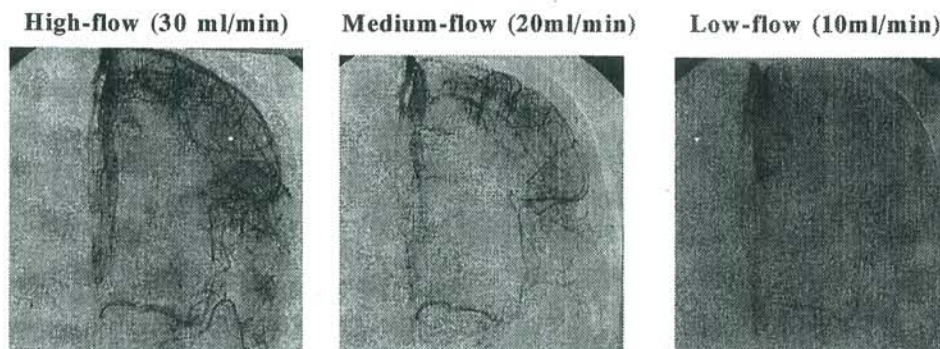


Fig. 9

Internal carotid angiogram after three different flow rate injections of contrast medium: (left: high flow rate (30ml/min)), center: medium flow rate(20ml/min, right: low flow rate(10ml/min)). Cerebral arteries after low flow rate injection were not filled fully by contrast medium because of streaming phenomenon.

. 11月14日、再度high-flow動注療法を施行した。これまではACNUを使用していたが、この度はACNU耐

性細胞が出現している可能性があるため、MCNU 50mg/生理食塩水 20mlを1分間で注入した。1998年1

月末現在、腫瘍は若干増大傾向を示すが生存中である。Flow-rateの差による脳血管撮影：造影剤を30ml/min、20ml/min、10ml/minの3種類の速度で注入し、脳血管の造影状況を撮影した(Fig.9)。10ml/minでは、一部の血管しか造影されず、laminar flowによる不均一な分布が起きていることが示唆された。

【考察】

悪性脳腫瘍特に悪性グリオーマに対する化学療法剤の動脈内注入は、実験的には静注内注入と比較して、腫瘍局所の薬剤濃度を高め^{10, 18, 26)}、腫瘍縮小効果が大きく²²⁾、さらに生存期間をより延長させる^{4, 12, 26)}と報告されている。しかし残念ながら、これまでの動注療法を行った臨床報告からは、動注療法が静注療法よりも有意な効果があるとは言えない^{3, 6, 19)}。一方、動注療法に関する基礎的、臨床的報告を見ると、動注により腫瘍局所の薬剤濃度が高まることは示されているが、動注療法における投与方法による腫瘍の薬剤濃度や分布の違いを観察した報告は見当たらない。

動注による薬剤分布に関しては、脳の局所損傷の可能性という観点から、注入流量とlaminar flowとの関連性が以前から報告されている^{2, 14, 17)}。すなわち、注入速度が少ないほど、laminar flowが著しくなり、脳の局所への薬剤が異常に高濃度となるため、局所に脳(神経)損傷を起こす危険がある^{2, 14, 17, 19)}。しかしながらいずれの報告も、laminar flowが腫瘍内の薬剤の濃度や分布へ及ぼす影響に関する検討は行われていない。我々が担脳腫瘍ラットにおいて、3種類の投与速度で、水溶性ニトロソウレア製剤である[³H]SarCNU(sarcosinamide chloroethylnitrosourea)の腫瘍内分布と濃度を検討した²³⁾。その結果、腫瘍内平均薬剤濃度は、low-flow rate (0.017ml/min)群は静注群の2.9倍、medium-flow rate (0.04ml/min)群は1.6倍、high-flow rate (0.2ml/min)群は21倍を示した。また薬剤分布では、high-flow rate群が他の群よりも優位に薬剤濃度の高い領域の占める割合が広く、低い領域が少なく、laminar flowが腫瘍内の濃度や分布にも重要な関連性を持っていることが明らかになった。我々のhigh-flow rateをラットからヒトへ換算すると、ヒトにおいては約20ml/minに相当すると思われた。これまで報告されている臨床例を対象とした動注療法のプロトコールを検討すると、薬剤投与量(dose)は決められているが、その投与流量は4ml/min-2ml/minなどと記載され投与流量は必ずしも一定しない報告が少なくない^{1, 8, 15, 16)}。また、それらの投与流量の多くは数ml/min程度であり^{8, 9, 11, 15, 16, 19, 20, 27)}、この様な投与方法では、腫瘍に対して

十分な薬剤濃度や分布が得られていない可能性が高いと思われる。ShapiroらのBTCG(Brain Tumor Cooperative Group)の報告では¹⁹⁾、15歳以上のテント上悪性グリオーマ448例において、動注療法が静脈内投与に対して有効性が認められなかったばかりでなく、irreversible encephalopathy 10%、ipsilateral visual loss 15%と、高率な副作用が報告され、この報告以降、動脈内投与に対し悲観的な空気が流れた。しかしながら、彼らの薬剤投与の際の注入速度は約4ml/minと少流量であり、腫瘍に対して十分な濃度及び分布が得られていたか大いに疑問がある。また、副作用が高頻度である原因も少流量投与のためであった可能性がある。動注療法に際し、投与流量を上げることが、臨床効果にどの程度影響を及ぼすかは、今後症例を増やして検討しなければならず、結局は有効な薬剤の開発を待たねばならないかも知れない。しかしながら、我々の症例のように、再発grade 4グリオーマが、動注high-flow投与方法により腫瘍が著明に縮小し、再発後1年以上寛解を見たことは、投与流量が薬剤の腫瘍内濃度と分布に重要な影響を与えた可能性があると考えられる。

【References】

- 1) Bashir R, Hochberg FH, Linggood RM, Hottelmann K. Pre-irradiation internal carotid artery BCNU in treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 68: 917-919, 1988
- 2) Blacklock JB, Wright DC, Dedrick RL, Blasberg RG, Lutz RJ, Doppman JL, Oldfield EH. Drug streaming during intra-arterial chemotherapy. *J Neurosurg* 64: 284-291, 1986
- 3) Bobo H, Kapp JP, Vance R. Effect of intra-arterial cisplatin and 1,3-bis (2chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) dosage on radiographic response and regional toxicity in malignant glioma patients: proposal of a new method of intra-arterial dosage calculation. *J Neuro-oncology* 13: 291-299, 1992
- 4) Bullard DE, Bigner SH, Bigner DD. Comparison of intravenous versus intracarotid therapy with 1,3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea in a rat brain tumor model. *Cancer Res.* 45: 5240-5245, 1985
- 5) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y. Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A Joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 52: 997-1007, 1983
- 6) Fauchon F, Davila L, Chatellier G, Fohanno D, Philippon J, Rey A, Chiras J, Poisson M, Delattre JY. Treatment of malignant gliomas with surgery, intra-

- arterial infusions of 1-(2-hydroxyethyl)chloroethyl nitrosourea, and radiation therapy: A phase II study. *Neurosurgery* 27:231-234, 1990
- 7) Green SB, Byar DP, Walker MD et al: Comparison of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolones as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983
 - 8) Greensberg HS, Ensminger WD, Chandler WF, Layton PB, Junck L, Knake J, Vine AK. Intra-arterial BCNU chemotherapy for treatment of malignant gliomas of the central nervous system. *J Neurosurg* 61: 423-429, 1984
 - 9) Hochberg FH, Pruitt AA, Beck DO, DeBrun G, Davis K. The rationale and methodology for intra-arterial chemotherapy with BCNU as treatment for glioblastoma. *J Neurosurg* 63: 876-880, 1985
 - 10) Hodozuka A, Sako K, Nakai H, Tomabechi M, Suzuki N, Yonemasu Y. Delivery of a novel nitrosourea, MCNU, to the brain tissue in glioma-bearing rats. Intracarotid versus intravenous infusion. *J Neuro-Oncol* 15: 79-86, 1993.
 - 11) Johnson DW, Parkinson D, Wolpert SM, Kasdon DL, Kwan ESK, Laucella M, Anderson ML. Intracarotid chemotherapy with 1,3-Bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in 5% dextrose in water in the treatment of malignant glioma. *Neurosurgery* 20:577-583, 1987
 - 12) Kurpad SN, Friedman HS, Archer GE, McLendon RE, Petros WM, Fuchs HE, Guaspari A, and Bigner DD. Intraarterial administration of melphalan for treatment of intracranial human xenografts in athymic rats. *Cancer Research* 55: 3803-3809, 1995
 - 13) Levin VA, Kabra PM, Freeman-Dove MA. Pharmacokinetics of intracarotid artery ¹⁴C-BCNU in the squirrel monkey. *J Neurosurg* 48: 587-593, 1978. 7)-19
 - 14) Lutz RJ, Dedrick RL, Boretos JW, Oldfield EH, Blacklock JB, Doppman. Mixing studies during intracarotid artery infusion in an in vitro model. *J Neurosurg* 64: 277-283, 1986.
 - 15) Mahaley MS Jr, Hipp SW, Dropcho EJ, Bertsch L, Cush S, Tirey T, Gillespie GY. Intracarotid cisplatin chemotherapy for recurrent gliomas. *J Neurosurg* 70:371-378, 1989.
 - 16) Rogers LR, Purvis JB, Lederman RJ, Rosenbloom SA, Tomsak RL, Estes ML, Magdinec M, Medendorp SV, Boyett JM. Alternating sequential intracarotid BCNU and Cisplatin in recurrent malignant glioma. *Cancer* 68: 15-21, 1991
 - 17) Saris SC, Blasberg RG, Carson RE, deVroom HL, Lutz RL, Dedrick RL, Pettigrew K, Chang R, Doppman J, Wright DC, Herscovitch P, Oldfield EH. Intravascular streaming during carotid artery infusions. *J Neurosurg* 74: 763-772, 1991.
 - 18) Schuster JM, Friedman HS, Archer GE, Fuchs HE, McLendon RE, Colvin OM, Bigner DD. Intraarterial therapy of human glioma xenografts in athymic rats using 4-hydroperoxycyclophosphamide. *Cancer Res.* 53: 2338-2343, 1993
 - 19) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, Selker PRG, VanGilder JC, Robertson JT, Mealey Jr J, Ransohoff J, Mahaley Jr S. A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 76: 772-781, 1992
 - 20) Stewart DJ, Grahovac Z, Hugenholtz H, DaSilva V, Richard MT, Benoit B, Belanger G, Russel N. Feasibility study of intraarterial vs intravenous cisplatin, BCNU, and teniposide combined with systemic cisplatin, teniposide, cytosine arabinoside, glycerol and mannitol in the treatment of primary and metastatic brain tumors. *J Neuro-Oncology* 17:71-79, 1993
 - 21) Takakura K. et al. Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurgery* 64: 53-57, 1986
 - 22) Takeda N, Diksic M, Yamamoto YL. The sequential changes in DNA synthesis, glucose utilization, protein synthesis, and peripheral benzodiazepine receptor density in C6 brain tumors after chemotherapy to predict the response of tumors to chemotherapy. *Cancer* 77: 1167-1179, 1996
 - 23) Takeda N, Diksic M. Relationship between drug delivery and the intra-arterial infusion rate of SarCNU in C6 rat brain tumor model. submitting to *J Neuro-Oncology*.
 - 24) Tyler JL, Yamamoto YL, Diksic M, Theron J, Villemure JG, Worthington C, Evans AC, Feindel W. Pharmacokinetics of superselective intra-arterial and intravenous ¹¹C-BCNU evaluated by PET. *J Nucl Med* 27: 775-778, 1986
 - 25) 生塩之敬, 河内正人. 悪性グリオーマの予後因子. 癌と化学療法 23(5) 643-648, 1996
 - 26) Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T, Arita N, Huang TY, Nagatani M, Yamada Y, Mogami H. Distribution of radiolabeled 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea hydrochloride in rat brain tumor: intraarterial versus intravenous administration. *Cancer Res.* 47: 2123-2128, 1987
 - 27) Watne K, Hannisdal E, Nome O, Hager B, Hirschberg H. Combined intra-arterial and systemic chemotherapy for recurrent malignant brain tumor. *Neurosurgery* 30: 223-227, 1992

再発gliomaに対する定位放射線治療 (X-knife)の使用経験

自治医科大学脳神経外科¹⁾、放射線学²⁾

宮田貴広¹⁾、橋本雅章¹⁾、篠田宗次¹⁾、増沢紀男¹⁾、
柴山千秋²⁾、酒井 修²⁾、増淵二郎²⁾、仲澤聖則²⁾

【はじめに】

再発したグリオーマに対しその治療選択に困ることがある。再手術による腫瘍の摘出が最善であるが、再発部位や社会的条件によって手術が困難な場合である。左前頭葉のependymomaで4年目に再発した12歳の女兒につき、再手術による腫瘍の部分摘出後、Radionics社製の治療計画用ソフト(X-knife)を使用し、直線加速器放射線照射装置 (linac) による定位放射線治療を行った。この治療法は従来の γ -Knifeと異なりLinacを使用するもので、また簡便によりクリアカットに照射できる治療である。再発グリオーマや境界がはっきりした腫瘍に対して治療適応が広がったのではと考え報告する。

【症例】

＜経過＞ 12才の女兒。平成5年11月(8歳時)頭痛・右片麻痺を主訴として発症した。CTおよびMRI上左前頭部に不均一に増強される腫瘤を認め(Fig.1)、グリオーマの診断のもと亜全摘が行われた。組織診断はependymomaであった。その後51Gyの拡大局所放射線照射と、ビンクリスチン・ACNUによる化学療法を行った。症状は改善し元気に通学し通常の生活を送っていた。またその後の画像上の検索でも腫瘍の再発を認めなかった。しかし平成9年4月、症状に変化は認めなかったが、MRI上腫瘍の再発を認めたため加療目的に再入院となった。

入院時神経学的所見でははっきりとした異常は認めなかった。このため手術での全摘を考えたが、症状悪化を極力さける事が家族との協議で第1の目標となった。術中に体性感覚誘発電位を測定し中心溝を確認して手術を行ったが、運動領野や言語中枢近くには深く踏み込まず、部分摘出となってしまった。組織学的には前回と同様ependymomaで、酵素抗体法によるMIB1の陽性率は5%以下であった。残存腫瘍に対し補助療法が考慮されたが、以前に放射

線治療を行っているため通常の放射線療法は行えず、このため腫瘍部位のみに照射可能である定位放射線治療を行うこととした。

＜定位放射線治療＞ 今回我々が使用した直線加速器を用いた定位放射線治療計画装置(X-knife)について説明する。直線加速器はVarian2100を使用した。コーン幅は0.75~40mmが使用可能で治療計画用ソフトはRadionics社X-knife version 3を用いた。この治療法は γ -ナイフと同様に1回での照射と、数回に分けた分割照射の両方が可能である。具体的に手順を説明すると、数日前にMRI画像を1.5mmスライスで撮影しておく。放射線治療当日、ピンまたは歯形固定によりリングを頭部にしっかりと装着し、このヘッドリングをつけたままCTを1mmスライスで撮影する。すなわちヘッドリングごと撮影することで3次元レベルで病変部位を測定する。さらにこのCTとMRI画像をコンピューター上で合成し、より正確な立体画像を作り腫瘍の部位を同定する事ができる。さらに腫瘍の立体画像だけでなく脳幹、眼球、視交叉など放射線を避けるべき部位も画面上で表し、目的腫瘍にのみ照射できるように計算する。さらに放射線角度や線量、位置などを試行錯誤する事が可能で、より大きい角度(それだけ正常組織に放射線量が少なくできる)で腫瘍部位に集中して照射できるようにコンピューター上で計算する(Fig.2)。

本症例では照射すべき腫瘍目的部位にBroca領域等重要部分が隣接しているため、また2回目の放射線治療であることを考慮し、照射の安全性を高めるため8回に分けた分割照射を行った。一回照射量は5Gyで計40Gyとし、30mmのコーンを使用して行った。

3ヶ月後のMRIでは、中心はlow intensityとなり、さらに6ヵ月後のMRIでは当初あった5x4x3cmの腫瘍が3x2.5x2.5cmと縮小し、さらに嚢胞は消失した(Fig.3, Fig.4)。しかしMRIのFlair法でみられた高吸収

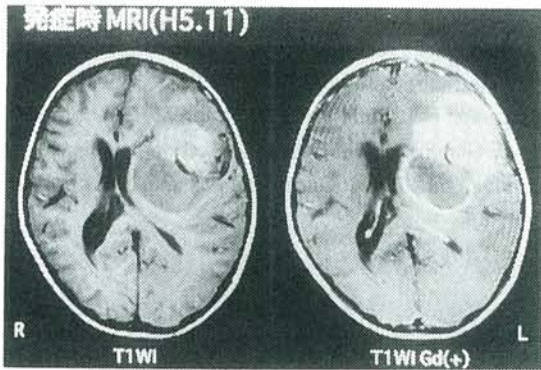


Fig. 1 : 初発時のMRI増強画像

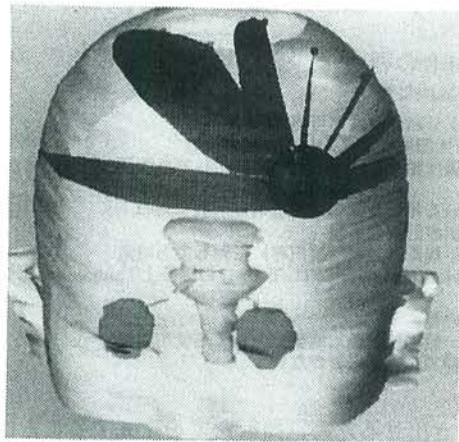


Fig. 2 : X knife コンピュータ上治療計画図

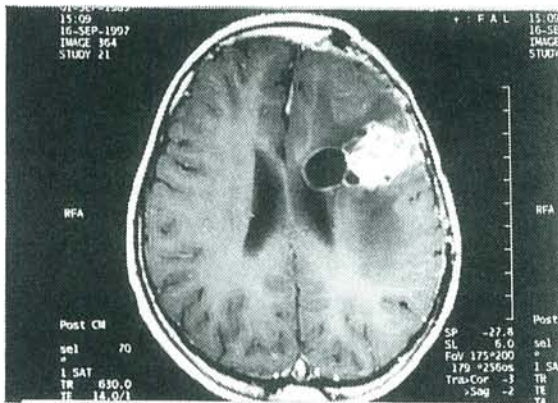


Fig. 3 : Linac定位放射線治療前のMRI増強画像

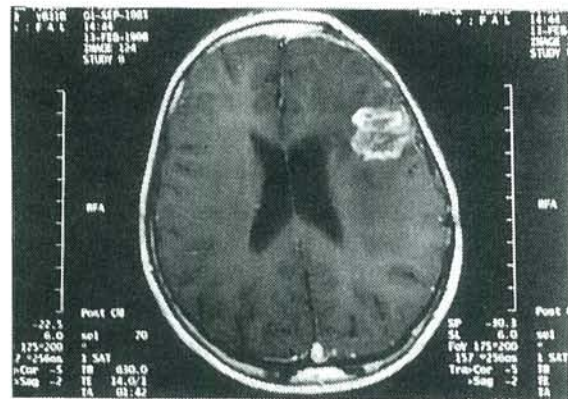


Fig. 4 : 定位放射線治療6ヶ月後のMRI増強画像

域は相変わらず腫瘍周囲に大きく見られるため、嚴重な経過観察を行っている。なお臨床症状の悪化は全くない。

【考案】

定位放射線治療の対象疾患としては脳動静脈奇形や転移性腫瘍は有名である¹⁾。しかしグリオーマに対する定位放射線治療の報告も少なくない。Coffeyら²⁾はependymomaや境界がクリアーなanaplastic astrocytomaなどには効果があると報告し、Kihlstrom L,Lindquist Cら³⁾もlow grade gliomaに対しての効果を挙げている。Larsonら⁴⁾はグリオーマに対する定位放射線治療効果を多変量解析にて分析し、組織的により低いグレードであること、若年者であること、Karnofsky performance statusが良いこと、より小さいグリオーマであること、全体が同一組織であることが治療効果が高いと述べ、Inoueら⁵⁾も若年者や再発グリオーマには適応であるとしている。われわれの症例の場合はまさにこれらに当てはまり、若年者で

再発のependymomaでしかもADLが100%であることから適応であると考えた。さらに4年前に拡大局所照射を既に行っていることから定位放射線治療でなければならなかった。この症例に対し、目的病変に安全にクリアカットに照射を可能としたソフト(X knife)を用いたLinac定位放射線治療を行った。

さてこのX knifeによる治療の特徴を挙げると、

- (1) Linacを使用するため、周辺野に対するより高い精度の照射が可能である。また取り扱いの安全性が高い。
- (2) ピン固定による1回照射に加え、歯形によるヘッドリング固定により分割照射も可能である。この分割照射については目的病変に対してより有効に照射できるだけでなく、周囲組織にも良いといわれている (Inoueら⁴⁾)。従って重要組織に隣接した病変に対してもより安全に予定の線量照射ができる。
- (3) 対象照射野が楕円など不規則であっても照射角度を工夫することによって多少の変形でも可能である (照射野が円である必要がない!)
- (4) 2つ以上の照射野であってもコンピュータ上

表1 : X Knife定位放射線治療の利点

X-knifeの利点

γ-knifeに対し

- ・より高い精度が可能
- ・1回照射に加え、分割照射が可能
- ・重要組織に隣接した病変に対しても大量の線量投与が可能

linacを用いた他の定位放射線治療に対し

- ・治療計画が容易
- ・不規則な対象（楕円等）に対しても可能
- ・multiple lesionに対しても1つの画像上でsimulation可能

その他

- ・一般の放射線治療装置としても使用可能
- ・線源交換の必要がない

- gliomas:neurobiological effects and FDG-PET studies, Stereotact-Funct-Neurosurg, 64,suppl 1:249-257,1995
- 5) Kihlstrom L, Lindquist C, Lindquist M, Larsson B: Stereotactic radiosurgery for tectal low grade gliomas, Acta Neurochir Suppl Wien, 62:55-57,1994
- 6) Larson DA, Gutin PH, McDermott M, Lamborn K, et al: Gamma knife for glioma: selection factors and survival ,Int J Radiat Oncol Biol Phys,36:1045-53,1996,

に描き出せるため、照射角度を工夫することによりほとんど影響されずに2カ所に照射できる。また、従来より用いられている直線加速器を用いた他の定位放射線治療と比較すると、治療計画が非常に容易でより正確に照射でき、また（4）に述べたごとく多発部位への照射もコンピュータ上に描くことができるため互いに照射影響を少なくして治療することができるなど利点が多い（表1）。

しかしこの装置を利用した治療は、日本では開始してより日が浅いため厳重な観察が必要と思われる、定期的診察と画像検査による追跡が必要なのは言うまでもない。この患者も現在照射後半年以上経過しているが、臨床的にまったく異常がなく元気に通学しており、また画像上も腫瘍は半分の大きさに縮小し嚢胞も消失している。しかしMRIにおけるFlair画像では腫瘍周囲の高吸収域には変化は見られないため、十分な観察が必要と考えている。

【結語】

再発ependymomaに対し、定位放射線治療(X-knife)による分割照射を行った。再発gliomaに対し手術以外の治療選択として有効ではないかと思われたので報告した。

【文献】

- 1) Chilton JD:Gamma knife radiosurgery: indications, techniques, and results in 200 patients treated at the midwest Gamma knife Center, Mo-Med. 94: 346-353, 1997
- 2) Coffey RJ, Lunsford LD, Flickinger JC: The role of radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors, Neurosurg Clin N Am,3: 231-244, 1992
- 3) Inoue HK,Nakamura M, Ono N, Kawashima Y, Hirato M, Ohye C: Long-term clinical effects of radiation therapy for primitive gliomas and mudulloblastomas: a role for radiosurgery, Stereotact Funct Neurosurg. 61 suppl 1: 51-58,1993
- 4) Inoue HK, Hayashi S, Ishihara J, Horikoshi S, Zama A, Hirato M, Shibazaki T, Andou Y and Ohye C: fractionated gamma knife radiosurgery for malignant

再発性悪性グリオーマの治療現況

The status of treatment for recurrent malignant gliomas

岩手医科大学 脳神経外科

別府高明、荒井啓史、和田 司、吉田雄樹、鈴木倫保、小川 彰

【はじめに】

悪性グリオーマの初期治療効果は、navigation systemによる手術法の改良、放射線、化学療法をふくめた補助療法の改善により、以前に比較して長期生存症例も数多く見られるようになってきた。しかし全般的には悪性グリオーマが依然、予後不良であることは周知の事実である。これは初期治療における寛解導入の困難さに加えて、再発時の治療法の不確実性がその原因と考えられる。よって、悪性グリオーマの初期治療と同様、再発時治療効果のさらなる向上が望まれている。また、患者のQOLを考えたとき、再発時の治療指針の決定は非常に重要となることは言うまでもない。当施設における過去10年間の再発性悪性グリオーマの治療状況について報告し、手術、放射線、化学療法の有用性について文献を交えて考察する。

【対象】

1987年から1996年までの10年間に当科において手術を含めた初期治療を行った症例のうち、他病死症例を除いたglioblastoma (GB) およびanaplastic astrocytoma (AA) 症例は69例であった。その内、狭義の再発例が8例、初期治療から少なくとも1カ月以上の寛解期間を認めた後、残存腫瘍が再成長したregrowing caseが19例、原発巣に再発を認めず播種として再発したものが2例あり、これら計29例を広義の再発症例とし検討の対象とした。この29例は初回手術によって、20例がGB、9例がAAと診断されている。しかし9例のAAのうち、5例が再発時にGBに悪性転化していた。

対象症例が少数であることや、放射線療法における照射量、照射部位、化学療法における抗腫瘍剤の種類、投与量が症例によって異なることから、治療方針を大まかに4群に分類し比較した。すなわち、脳圧下降剤などの投与にとどめ、抗腫瘍効果を期待した治療は行わなかった無治療群 (N群)、手術のみを行った手術群 (S群)、手術は行わず、化学療

法、放射線療法を主体に治療した化学療法+放射線療法群 (CR群)、手術を施行後、化学療法、放射線療法を行った手術+化学療法+放射線療法群 (SCR群) の4群とした。なお、CR群、SCR群では化学療法、放射線療法のどちらか一方を施行されたもの、あるいは両方を施行されたものがあつた。なお放射線照射は初期治療における照射量が50Gy以下の再発例か初期治療と異なる照射野の播種例の場合に限られた。この4群間において、症例の背景因子としての治療開始時年齢、Karnofsky performance status (KPS)、群内における播種を認めた症例の割合をt-testでを用いて比較した。また、GB症例における4群の生命予後をKaplan-Meier生存曲線で比較した。さらに、GBの生命予後を左右する因子を検索した。

【結果】

治療方法と背景因子

再発時の治療回数は1回のみのもものが93%と大半を占め、残り7%が複数回の治療を行っていた。治療方法はN群とCR群が9例 (31%) ずつで、S群が6例 (21%)、SCR群が5例 (17%) であつた。なお、CR群とSCR群内で化学療法を施行されたものは12例認められたが、用いた抗腫瘍剤がIFN- β 単剤、ACNU単剤、ACNU+IFN- β 併用、ACNU+CCDP+vincristine併用であつた症例がそれぞれ4例、2例、1例、1例認められた。またACNUを用いた動注化学療法を行った症例も3例あつた。上記の4群間において、背景因子としての平均年齢は、有意差はないものの無治療群が最も高く、手術+化学療法+放射線療法群が最も低い傾向にあつた (Fig.1)。一方、KPSは年齢と逆に手術+化学療法+放射線療法群が最も高く、無治療群が最も低い傾向を示した (Fig.2)。播種巣をもつ症例の割合は手術群で0%で

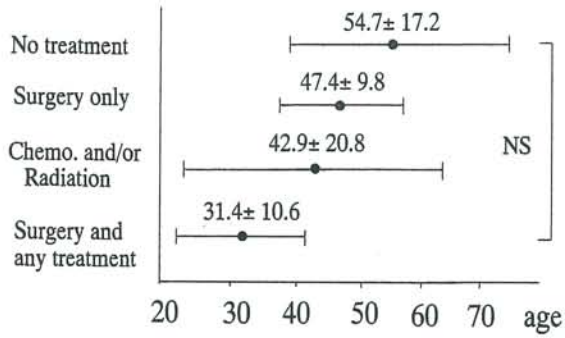


Fig. 1

Relationship between the age and the type of treatment for recurrent malignant gliomas. NS: not significant.

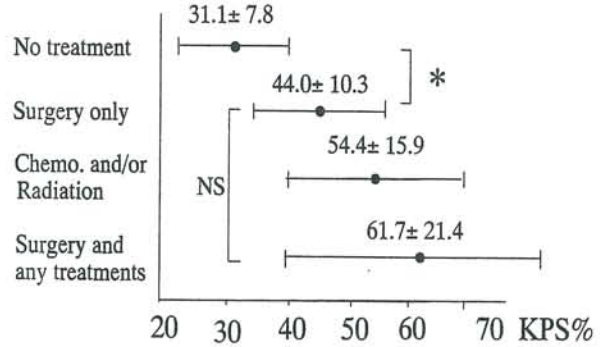


Fig. 2

Relationship between the Karnofsky performance status (%) and the type of treatment for recurrent malignant gliomas. *: $p < 0.05$, NS : not significant.

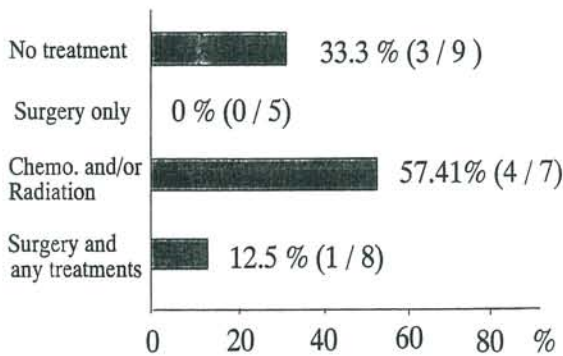


Fig. 3

The percentage of dissemination cases in total cases for each type of treatment.

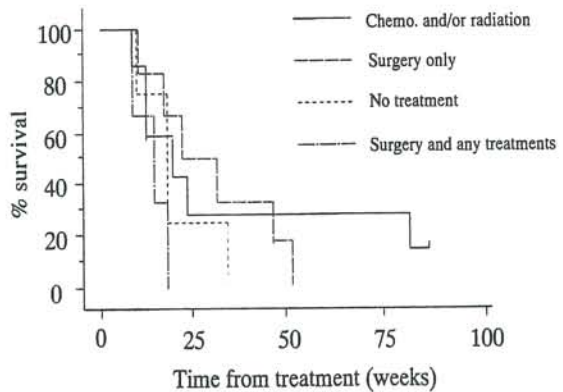


Fig. 4

Demonstration of Kaplan-Meire survival curve for each type of treatment. There was no significant differences of the survival probabilities in types of treatment.

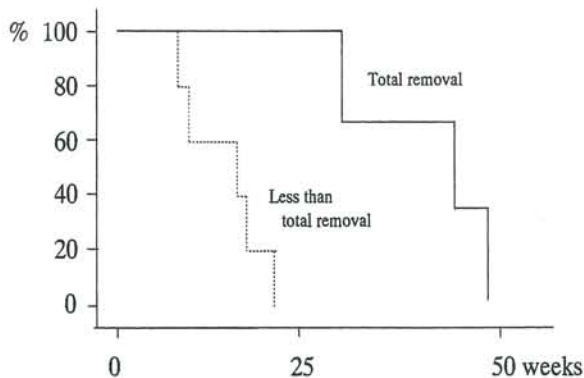


Fig. 5

Comparison of Kaplan-Meire survival curve of total removal cases with that of less than total removal cases.

あったのに対し、化学療法+放射線療法群が57%と高率であった (Fig.3)。

治療方法と生命予後

GB症例20例において生命予後について検討した。治療法によって分類された4群間で生命予後に有意

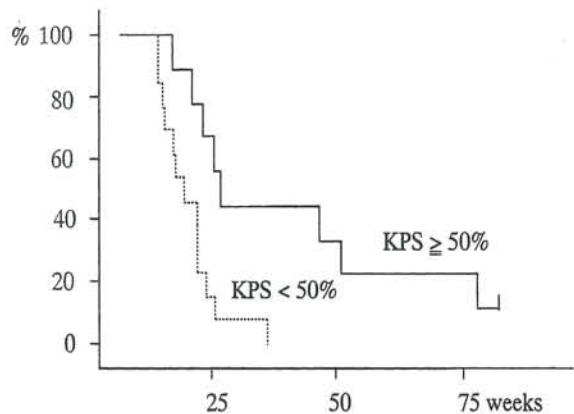


Fig. 6

The Kaplan-Meire survival curves of cases with over and less than 50% KPS.

な差異は見いだせなかった(Fig.4)。一方、GB症例20例において腫瘍摘出率、治療前のKPS、年齢で予後を検討した。腫瘍全摘例は亜全摘以下の症例より有意に予後が延長しており(Fig. 5)、また、KPSが50%以上の症例が未満の症例に比較して予後が良好で

あった(Fig.6)。しかし年齢では有意差を認めなかった(not shown in Figure)。

【考察】

当施設における再発性悪性グリオーマの治療方針は、eloquent area外に腫瘍がある場合には積極的に腫瘍摘出を行い、その後症例に応じて放射線、化学療法を追加することとしている。しかし、実際には患者の全身状態や、患者あるいは家族の心理的、社会的状況に応じて治療方針は柔軟性をもって選択されている。実際、Fig.1、2で示すように症例の年齢が若く、しかもKPSが高い症例には積極的な治療が行われている。再発時年齢、KPSは再発性悪性グリオーマの予後因子とされているが^(8,15)、著者らの検討でもKPSは予後と関係があることが示された(Fig.6)。また、悪性グリオーマの再発は播種巣を伴うことも多く、Fig.3のように播種巣の有無によっても治療方針は左右される。従って、再発性悪性グリオーマの治療が単一のプロトコールでは制御できないことが示唆された。

さらに問題となるのが、手術、化学療法、放射線療法といった日常的な治療法を単一、あるいは組み合わせることによりどの程度再発性悪性グリオーマに効果をもたらすかということである。再発性悪性グリオーマに対する再手術単独の治療効果についての報告は少ないが、Harshら⁽⁶⁾は70例の再発性悪性グリオーマに対する再手術の成績について述べている。それによればGBの生存期間中央値(MS)は36週にすぎないとしている。しかし、Brandesら⁽³⁾は、手術なしにBCNUとIFN- α を悪性グリオーマに投与した場合、MSは7カ月に過ぎなかったが、手術を加えたところMSは15カ月に延長したと報告している。また、Fig.5に示すように、腫瘍摘出率が生存率に影響を与える可能性を示唆する結果を得た。これらは手術が初期治療と同様に再発性グリオーマに対しても、限界はあるものの予後因子となる可能性を示唆している。一方、放射線照射量も初期治療において腫瘍摘出率と同様に重要な予後因子とされている。しかし、再発時治療における放射線照射は、大概の再発性悪性グリオーマ症例が初期治療で放射線療法を受けていることから、照射部位、線量が大きく制限を受ける。そこで、周囲正常脳に影響を与えることなく再発腫瘍を局所制圧する目的で、interstitial brachytherapyあるいは腫瘍摘出術中照射が再発性悪性グリオーマに対して試みられている。しかし、interstitial brachytherapyの場合、再発性悪性グリオーマ症例のMSは24週⁽¹⁷⁾、36週⁽⁸⁾と報告され、これは

Harshらの手術単独の成績と差がない。比べて、腫瘍摘出を加えた術中照射ではMSが12カ月とやや良好のようである⁽¹⁸⁾。従って、再発性悪性グリオーマにおいて、腫瘍摘出術が生命予後と何らかの関係があると思われる。しかし、著者らの結果を含めて、報告されているMSは満足できる値ではなく、再発性悪性グリオーマに対しての手術や放射線照射を用いた局所的制圧は限界があることを意味しているかもしれない。

化学療法は全脳制圧と言う意味で再発性悪性グリオーマに対しても期待の持たれる治療法であり、近年、様々な抗腫瘍剤の抗腫瘍効果についての報告がある。しかし、再発性悪性グリオーマに対して抗腫瘍剤を単剤投与した場合のMSは、etoposide内服；25週⁽⁵⁾、paclitaxel静注；28週⁽¹⁴⁾、carboplatine静注；36週⁽¹⁹⁾、amonafile静注；7カ月⁽¹⁰⁾と報告されており、Harshらの手術単独のMSと大差ないことは興味深い。これは、著者らの検討でS群とSR群の間に生存率の有意差がなかったという結果と矛盾しない(Fig.4)。その他に、MSについての記載のないもので、topotecan⁽¹¹⁾、mitoxantrone組織内注入⁽²⁾などの報告があるが、その抗腫瘍効果は軽微である。さらに、組織内留置carmustine封入ポリマー⁽⁴⁾の開発などが行われているが、MSは40週に達していない。抗腫瘍剤を多剤投与した場合も単剤投与と比較して有意に生命予後を延長していないようである。例えば、procarbazine+thiotepa+vincristine併用でMSは4.5カ月⁽¹¹⁾、procarbazine,5-FUなど6種類の薬剤を併用しても33週と報告されている⁽¹⁶⁾。この様に、現時点で再発性悪性グリオーマに対して決定的な抗腫瘍剤の出現は残念ながら認められていない。

最近、抗腫瘍剤に対する薬剤耐性遺伝子の存在が悪性グリオーマにおいても注目されている。Naganeら⁽¹³⁾は摘出した再発性GB組織からMGMT、mdr-1、glutathione S-transferase、metallothioneinといった薬剤耐性遺伝子のmRNA発現量を測定し、耐性の低い薬剤を選択投与して良好な結果を得たとしている。悪性グリオーマに対する化学療法の効果に限界があるとすれば薬剤耐性遺伝子の研究が突破口となるかもしれない。

結局、今回の検討では手術、放射線療法、化学療法を全て組み合わせても各単独治療群と生命予後に有意差がなかった(Fig.4)。著者らの結果を裏付ける報告として、Landy HJ⁽⁹⁾らは手術、化学療法、放射線療法を組み合わせても再発性GBのMSは8カ月に過ぎなかったとしている。手術やKPSが例え予後因子となっても限界があり、手術、化学療法、放射線

療法を単独、あるいは組み合わせても生命予後を満足できるほど延長しないことが示唆された。photodynamic therapy⁽¹²⁾やMAK cell (autologous mitogen activated IL-2 stimulated killer lymphocytes)移植⁽⁷⁾など斬新な治療法も考案されているが、MSはそれぞれ30週と報告されており満足できる結果ではない。再発性悪性グリオーマに対しての新たな治療法の開発が待望される。

【文献】

- 1) Ameri A, Poisson M, Chen QM, Delattre JY : Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with the association of procarbazine, thiotep and vincristine : a phase II study. *J Neurooncol* 17 : 43-16, 1993.
- 2) Boiardi A, Salmaggi A, Pozzi A, Broggi G, Silvani A : Interstitial chemotherapy with mitoxantrone in recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 27 : 157-162, 1996.
- 3) Brandes AA, Scelzi E, Zampieri P, Rigon A, et al.: Phase II trial with BCNU plus alpha-interferon in patients with recurrent high-grade gliomas. *Am J Clin Oncol* 20 : 364-367, 1997.
- 4) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, Walker M, Selker R, et al : Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 345 : 1008-1012, 1995.
- 5) Fulton D, Urtasun R, Forsyth P : Phase II study of prolonged oral therapy with etoposide (VP16) for patients with recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 27 : 149-155, 1996.
- 6) Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB : *Neurosurgery* 21 : 615-621, 1987.
- 7) Jeffes EW 3rd, Beamer YB, Jacques S, Silberman RS, Vayuvegula B, et al : Therapy of recurrent high grade gliomas with surgery, and autologous mitogen activated IL-2 stimulated killer (MAK) lymphocytes. *J Neurooncol* 15 : 141-155, 1993.
- 8) Kitchen ND, Hughes SW, Taub NA, Sofat A, Beaney RP, Thomas DG : Survival following interstitial brachytherapy for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol* 18 : 33-39, 1993.
- 9) Landy HJ, Feun L, Schwade JG, Snodgrass S, Lu Y, Gutman F : Retreatment of intracranial gliomas. *South Med J* 87 : 211-214, 1994.
- 10) Levitt R, Buckner JC, Cascino TL, Burch PA, Morton RF, Westberg MW, et al : Phase II study of amonafide in patients with recurrent glioma. *J Neurooncol* 23 : 87-93, 1995.
- 11) Macdonald D, Cairncross G, Stewart D, Forsyth P : Phase II study of topotecan in patients with recurrent malignant glioma. *Ann Oncol* 7 : 205-207, 1996.
- 12) Muller PJ, Wilson BC : Photodynamic therapy for recurrent supratentorial gliomas. *Semin Surg Oncol* 11 : 346-354, 1995.
- 13) Nagane M, Shibui S, Oyama H, Asai A, Kuchino Y, Nomura K : Investigation of chemoresistance-related gene mRNA expression for selecting anticancer agents in successful adjuvant chemotherapy for a case of recurrent glioblastoma. *Surg Neurol* 44: 462-470, 1995.
- 14) Prados MD, Schold SC, Spence AM, Berger MS, McAllister LD, et al : Phase II study of paclitaxel in patients with recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 14 : 2316-2321, 1996.
- 15) Rajan B, Ross G, Lim CC, Ashley S, Goode D, Traish D, Brada M : Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy: prognostic factors following nitrosourea chemotherapy. *Eur J Cancer* 30A : 1809-1815, 1994.
- 16) Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M, Berger MS : Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas : results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* 35 : 378-388, 1994.
- 17) Ryken TC, Hitchon PW, VanGilder JC, Wen BC, Jani S : Interstitial brachytherapy versus cytoreductive surgery in recurrent malignant glioma. *Stereotact Funct Neurosurg* 63 : 241-245, 1994.
- 18) Shibamoto Y, Yamashita J, Takahashi M, Abe M : Intraoperative radiation therapy for brain tumors with emphases on retreatment for recurrent following full-dose external irradiation. *Am J Clin Oncol* 17 : 396-399, 1994.
- 19) Warnick RE, Prados MD, Mack EE, Chandler KL, Doz F, et al : A phase II study of intravenous carboplatin for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurooncol* 19 : 69-74, 1994.

悪性グリオーマ再発例の治療について

横浜市立大学医学部附属浦舟病院救命救急センター
横浜市立大学脳神経外科^{*}、神奈川県立がんセンター^{**}
平塚共済病院^{***}

鈴木範行、村田英俊^{*}、佐藤秀光^{*}、菅野 洋^{*}、林 明宗^{*}、藤井 聡^{*}、
山本勇夫^{*}、西村 敏^{**}、久間祥多^{**}、篠永正道^{***}

Treatment for recurrent high-grade glioma

N. Suzuki, H. Murata^{*}, H. Sato^{*}, H. Kanno^{*}, A. Hayashi^{*}, S. Fujii^{*}, I. Yamamoto^{*},
S. Nishimura^{**}, Y. Kyuma^{**}, M. Shinonaga^{***}

Critical Care and Emergency Medical Center, Urafune Hospital of Yokohama City University
School of Medicine, ^{*}Dept. of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine,
^{**}Kanagawa Cancer Center, ^{***}Hiratsuka Kyosai Hospital

【はじめに】

悪性グリオーマの治療において、“再発”（再発 recurrence と再増大 regrowth）は残念ながらしばしば経験することである。われわれは悪性グリオーマの治療に交互動注を中心としたプロトコルを行ってきたが、“再発”に対する特別な治療法まで含まれていない。今回の会のテーマである、再発グリオーマに対する治療法の選択というテーマからやや外れるかもしれないが、再発グリオーマの治療に対して検討したので報告する。尚、ここで対象とする再発とは、初期療法中の progressive disease (PD) 例と、初期療法後の再発（再発 recurrence と再増大 regrowth を含む）例を意味するものとする。

【対象】

治療対象は1992年9月～1996年3月における23例（男14例、女9例）で、年齢は23～76歳であった。病理診断は glioblastoma 9例（内再発1例）、astrocytoma grade 3 12例（内再発1例）、malignant mixed glioma 2例（内再発1例）であった。初回手術摘出率は全摘出5例（21.7%）、亜全摘出10例（43.4%）、部分摘出7例（30.4%）、ステレオ生検1例（4.3%）であった。

治療プロトコルは以前にも紹介¹⁾²⁾（Table 1）したが、I 交互動注、II インターフェロン、III 放射線療法からなる初期療法と、I II の維持療法を行う内容である。

Table 1

Protocol	
I 交互動注	総頸動脈より
(1)Etoposide 30mg	(2)Etoposide 30mg
ACNU 100mg	Cisplatin 75mg
(1)と(2)の投与間隔 4～6週間	
初期療法:(1)(2)各1回	
維持療法:(1)(2)各3回 初回手術から1年間	
II インターフェロン	
Interferon-β	300万単位静注/body
初期療法:3回/週 8週間 維持療法:隔週1回	
III 放射線療法	外照射 60～65Gy

Table 2

生存曲線

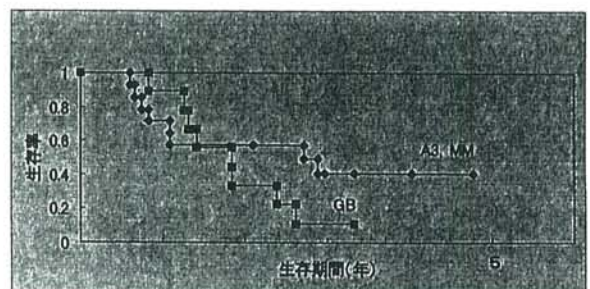


Table 3

再発症例

再発率(PD+Progression): 18/23 (78.3%)

摘出率	年齢	病理診断	部位
total 3/5	20代	3/4 GB 8/9	frontal 5/7
subtotal 8/10	30	1/2 A3 9/12	temporal 6/7
partial 6/7	40	5/6 MM 1/2	parietal 2/3
biopsy 1/1	50	5/6	occipital 2/3
	60	2/3	pineal 2/2
	70	2/2	splenium 1/1

Table 4

初期療法と再発

初期療法	未再発例	再発例
TR 5	2 (2.9, 3.3)	3 (1.8, 2.9, 3.0)
CR 1		1 (1.1)
PR 7	3 (2.1, 3.3, 4.0)	4 (0.8, 1.3, 2.0, 2.7)
NC 6		6 (0.7, 0.8, 1.1, 1.3, 1.4, 1.9)
PD 4		4 (0.4, 0.7, 2.4, 4.8)

(): 生存期間(年) __: 生存例
奏効率(CR+PR): 44.4% (8/18)

Table 5

再発に対する治療と生存期間

- 1 可能であれば(部位、QOL)再手術
- 2 QOLが許せば維持療法を継続

	再手術+維持療法	維持療法継続	維持療法中断
TR 3	2 (2.9, 3.0*)	1 (1.8)	
PR 4	1 (1.3)	1 (2.0)	2(0.8, 2.7*)
NC 5		2 (1.4, 1.9)	3(0.7, 0.8, 1.1)
PD 4	1 (2.4)	1 (4.8)	2 (0.4, 0.7)
16	4 (2.2)	5 (1.8)	7 (0.8)(1.0*)

(): 生存期間(年) __: 生存例 *: 維持療法後の再発

Table 6

再発後の生存期間

	再手術+維持療法	維持療法継続	維持療法中断
TR 3	2 (1.9, 1.1*)	1 (1.5)	
PR 4	1 (0.7)	1 (1.7)	2(0.3, 1.2*)
NC 5		2 (0.9, 1.3)	3(0.4, 0.4, 0.5)
PD 4	1 (2.1)	1 (4.8)	2 (0.4, 0.7)
16	4 (1.6)	5 (1.4)	7 (0.5)(0.6*)

(): 生存期間(年) __: 生存例 *: 維持療法後の再発

カプランマイヤーの生存曲線 (Table 2) における Astrocytoma grade 3 と malignant mixed glioma の50%生存期間は989日 (2.7年)、 glioblastoma の50%生存期間は671日 (1.8年) であった。両群間に有意差はなかった。

【結果】

再発は23例中18例 (78.3%) で、初期療法中のPD4例、初期療法後の再発14例であった。

一般的な背景因子と再発との関係を検討すると、再発は摘出率が高いほど低く、悪性度が高いほど高く、年齢・部位では差はないと考えられた (Table 3)。このシリーズでは、pineal region と splenium 発生の腫瘍が3例 (13.0%) あり、通常の発生率が0.6%、1.8%3) と比べて比率が高く、すべて再発している。再発率を悪化させていると思われた。

初期療法と再発の関係をみると、現在まで再発していない症例は5例で、TR (total removal) 2例、

PR (partial response) 3例であった。再発例の初回手術からの生存期間は、概ねTRでは2年以上、PRでは3年以内、NC (no change) では2年以内、PDでは1年以内であり、初期治療の感受性を反映していた (Table 4)。

再発に対する治療は、

- 1 部位・QOLにおいて可能であれば再手術
- 2 QOLが許せば維持療法を継続

という方針で、個々の症例に応じた治療を行った。

70歳以上のため当初から維持療法が不完全な2例を除く、再発18例中16例に対して検討した。再発時の治療を、1) 再手術+維持療法群 2) 維持療法継続群 3) 維持療法中断群 に分けて検討すると、症例数は少なくなるが、平均生存期間は各々2.2、1.8、0.8年となり、再発に対して治療を行なった群ほど生存期間が延長する傾向がみられた (Table 5)。再発後の生存期間も1.6、1.4、0.5年と、同様に治療を行なった群の方が長い傾向がみられた (Table 6)。

維持療法の施行にあたり支障になったと考えられた因子は、再発によるQOLの低下が7例（髄液播種4例、局所・遠隔再発3例）、全身状態の不調が11例（骨髄抑制5例、創感染2例、高齢2例、痙攣重積1例、肝障害1例）であった。

【考案】

グリオーマ、特に悪性グリオーマでは手術による全摘をめざし、術後に放射線療法・化学療法・免疫療法などの手段をつくしても、残念ながらしばしば再発を来すことが多く、われわれの交互動注療法においては78.3%の再発をみた。1992年当時にプロトコールを作成したときには、再発した際の治療法まで考えたわけではなく、また、抗生物質のような腫瘍の薬剤感受性の正確な判定方法がない以上、再発した時にとって置くような治療法があるのなら、最初からプロトコールに組み入れて治療できれば効果的であるかもしれない。

今回再発について検討して気づかれたことは、再発について検討する時、再発に至った原因と、再発後の対応に分けて検討する必要があるということである。骨髄抑制などの全身状態の不調や、維持治療入院の遅れなどにより、プロトコールが計画的に施行されていない症例がみられ、再発の原因が腫瘍の治療に対する感受性という以前に、再発を起こさないプロトコール施行上の工夫・努力をもっと行うべきであった。骨髄抑制、肝障害、痙攣重積、創感染などの全身管理、髄液播種の防止など症例に応じた注意深い木目の細かい管理が必要である。

では計画した治療法により再発してしまったら、打つ手がないのであろうか。再発したのであるから、その治療法はその症例の腫瘍に対して抗腫瘍効果がなく、継続することは無意味と考えるのが正しいのかもしれない。そのような場合、治療法の中で手術だけは確実に腫瘍に対して治療効果があるわけであるから、腫瘍の部位・患者のQOLが許せば、再手術を行うべきである。維持療法を継続すべきかどうかという点については、再発時のQOLが悪い例では維持療法が継続できず平均0.5年で失ったが、QOLが保たれており維持療法を継続した群は平均1.4年生存しており、治療中いかにQOLを維持できるかがポイントと思われた。維持療法の継続においては、放射線・薬剤による脳組織障害発生の危険性について一層の解明が期待される。

【結語】

1、悪性グリオーマ23例に対して交互動注療法を行ない、現在までに18例（78.3%）が再発し、70歳以上の高齢者2例を除く再発16例について治療内容を検討した。

2、再手術、交互動注の維持療法などの治療を継続した症例（治療継続群）は9例、維持療法を継続し得なかった症例（治療非継続群）は7例であった。

3、治療継続群は2例が生存中で、死亡例の平均生存期間は2.0年、治療非継続群の平均生存期間は1.0年であった。

4、治療を継続し得なかった原因は、腫瘍の進行によるQOLの低下（髄腔内播種4例、局所・遠隔再発3例）、全身状態不調（骨髄抑制、肝障害、高齢、創感染、痙攣重積）であった。

5、症例に応じた全身状態の綿密な管理を行ない、術後の治療プロトコールを中断することなく遂行することにより、再発率を改善できる可能性がある。

6、予後の更なる改善のためには、計画的な維持療法にもかかわらず再発をきたした症例、初期療法の効果がNC・PDであって再発をきたした症例に対しては、新たな治療法の検討が必要である。

【参考】

- 1) 鈴木範行、西村 敏、菅野 洋、山本勇夫：悪性グリオーマに対する交互動注とインターフェロンの維持療法 *Neuro-Oncology*, 4(2): 41-44, 1994
- 2) 鈴木範行、菅野 洋、山本勇夫、西村 敏、林明宗、久間祥多、篠永正道：悪性グリオーマに対するACNUとCisplatinの交互動注とインターフェロン療法の検討 *Neuro-Oncology* 6(1): 37-39, 1996
- 3) 脳腫瘍全国集計調査 *Neurologia medico-chirurgica* 32(7),special issue : 434, 1992

第14回 ニューロ・オンコロジーの会

第14回世話人：東京医科大学 脳神経外科 秋元 治朗

現勤務先 田無第一病院 脳神経外科

TEL 0424-64-1511

FAX 0424-51-8638

テーマ演題 1 神経細胞系腫瘍の臨床

テーマ演題 2 再発悪性グリオーマに対する治療選択

1. 日時：平成9年12月13日（土）14:00～18:20

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）

1. 神経細胞系腫瘍の臨床（14:00～15:40） 座長 東京医科大学 秋元 治朗

1) DNT様所見を合併したGanglion cell tumor の一例

千葉県がんセンター 脳外科 大里 克信

成田赤十字病院 脳外科 野本 和宏、柴橋 博之、澤浦 宏明

2) Desmoplastic Infantile Gangliogliomaの臨床病理学的検討

広島大学医学部 脳神経外科 杉山 一彦、栗栖 薫、有田 和徳

原田 薫雄、濱 聖司、吉岡 宏幸

3) 慈恵医大におけるCentral Neurocytomaの症例について

東京慈恵会医科大学青戸病院 脳神経外科 安江 正治、沼本ロバート知彦、
小山 勉、坂井 春男、阿部 俊昭

4) Central neurocytoma の臨床的検討

横浜市立大学 脳神経外科 村田 英俊、菅野 洋、林 宗明、鈴木 範行、山本 勇夫

横浜市立大学浦舟病院 病理部 原 正道

5) 初回手術後25年を経て全摘された再発 Central Neurocytoma の1例

関西医科大学 脳神経外科⁽¹⁾ 土田 高宏⁽¹⁾⁽²⁾、河本 圭司⁽¹⁾

大阪暁明館病院 脳神経外科⁽²⁾ 島村 裕⁽²⁾、篠山 英道⁽²⁾、上田 順二⁽²⁾

6) 側脳室 Neurocytoma に側頭葉 Glioblastoma を合併した一例

— dissemination か？ collision tumor か？

東京船員保険病院 脳神経外科⁽¹⁾ 村垣 善浩⁽¹⁾⁽²⁾

東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 久保 長生⁽²⁾、田鹿 安彦⁽²⁾、高倉 公朋⁽²⁾

7) てんかん発作を伴った神経細胞系腫瘍の手術

鳥取大学 脳神経外科 谷浦 晴二郎、田中 聡、吉田 利彦、竹信 敦充

近藤 慎二、渡辺 高志、堀 智勝

8) 当院における神経細胞系腫瘍の治療経験

慶應義塾大学 脳神経外科 吉田 一成、佐々木 光、各務 宏、島崎 賢仁、

近藤 新、大谷 光弘、河瀬 斌

II. 教育講演 (15:40~16:25) 座長 東京医科大学 伊東 洋

「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 教授 鶴尾 隆 先生

【休憩】(15分) - 軽食をご用意しております -

III. 再発悪性グリオーマに対する治療選択 (16:40~18:20)

座長 東京女子医科大学 久保 長生

1) Glioma における再発時早期診断と治療

東邦大学 第1脳神経外科 根本 暁央、清木 義勝、周郷 延雄、宮崎 親男
大石 仁志、黒木 貴夫、柴田 家門

2) 再発悪性グリオーマに対する補助療法薬剤の選択

鳥取大学医学部 脳神経外科 田中 聡、谷浦 晴二郎、紙谷 秀規、渡辺 高志、堀 智勝
帝京大学市原病院 脳神経外科 長島 正

3) 再発グリオーマに対するCDDP+UFT療法

東京都立府中病院 脳神経外科 泉山 仁、三木啓全、有竹康一、水谷 徹、
金子美紀子、北原功雄、伊地俊介、濱田真輝、
幸田俊一郎、村山浩通

4) 悪性脳腫瘍に対する動注療法の工夫 - High flow injection の試み -

山形県立中央病院 脳神経外科 武田 憲夫、井上 明、井瀨 安雄、富川 勝、飛沢 晋介
山村 裕明、佐藤 進

5) 再発 glioma に対する定位放射線治療 (X-knife) の使用経験

自治医科大学 脳神経外科 宮田 貴広、橋本 雅章、篠田 宗次、増沢 紀男
放射線学 柴山 千秋、酒井 修、増瀨 二郎、仲澤 聖則

6) 当施設における再発性悪性グリオーマの治療現況

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

7) 悪性グリオーマ再発例の治療について

横浜市立大学附属浦舟病院救命救急センター 鈴木 範行
横浜市立大学 脳神経外科 村田 英俊、佐藤 秀光、菅野 洋
林 明宗、藤井 聡、山本 勇夫
神奈川県立がんセンター 脳神経外科 西村 敏、久間 祥多
平塚共済病院 脳神経外科 篠永 正道

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15回)

第1回	開催日	H3. 4. 13 (土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療 (熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開 (国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3. 12. 14 (土)
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて- (筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩-基礎から臨床 (国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4. 4. 11 (土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	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)
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)
第8回	開催日	H6. 12. 10 (土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫 (関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7. 4. 15 (土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩 (東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	癌免疫の進歩 (順天堂大学脳神経外科・奥村康)
		マッピング下の functional area の手術 (鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)

第10回	開催日	H7. 12. 9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系 (放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)
第11回	開催日	H8. 4. 6 (土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 -各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・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	良性脊髄髄外腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義 (佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)
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)
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)

次回開催予定

第15回	開催日	H10. 4. 11 (土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍 (原発・再発) に対する新しい治療の試み
	教育講演	変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療 (慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)

編集後記

皆様のご協力でNeuro-Oncology Vol 7, No 2ができました。

第14回ニューロ・オンコロジーの会は、東京医科大学 脳神経外科 伊東洋教授のご支援のもと、秋元治朗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、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主題に、多数の演題が討論されました。神経系腫瘍の病態はまだ未解決の分野であり、これからも多数の症例を重ねて発表されると思います。各施設の症例を集計して報告できればと思います。再発悪性グリオーマの治療は毎回取り上げられているが、十分に討論されないことで終えることが多いと思います。それぞれの施設での考え方が異なるのと、各施設でも脳腫瘍を専門にしていない先生が治療されると、その施設でも異なった意見が出て患者さんが困惑するようです。できるだけ各施設で統一した治療がされるよう望みます。特別講演は東大の鶴尾隆教授に「癌化学療法分子標的」についてご講演をいただき、その内容を論文に投稿していただき大変参考になりました。

このNeuro-Oncologyはニューロ・オンコロジーの会で発表していただいた演題を全て文章にと考え、できるだけ早期に作成したいと考えています。

12月から4月までの時間が短く皆様には大変ご多忙のところ原稿をお書きいただいております。申し訳なく思っています。しかし、前号から別冊もお出しできるようになり、各自の業績となり、さらにコンパクトに各施設の脳腫瘍に関する研究や治療内容がご理解できるとと思います。

今後できるだけ皆様と討論ができる会にして、本誌Neuro-Oncologyも充実したいと思っておりますのでご協力お願い申し上げます。

第15回は東邦大学 医学部 脳神経外科 柴田家門先生のお世話で脳室内腫瘍と新しい脳腫瘍の治療をテーマに会を行うことに決まりました。今回も実り多い討論ができることを期待しています。

Neuro-Oncology Vol 7.No 2.1997

1997年12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

〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経外科教室内

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

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