

ISSN 1341-1993

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

*1998. vol 8. No 1*

ニューロ・オンコロジーの会

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

1998. vol 8. No 1

## 主題

“脳腫瘍（原発・再発）に対する新しい治療の試み”

“脳室内腫瘍の治療選択”

第15回 ニューロ・オンコロジーの会 (1998, 4)

## 【 目次 】

はじめに	世話人 東邦大学 柴田家門	1
I. 総説		
複製型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療	慶應義塾大学 矢崎貴仁ほか	2
II. 脳腫瘍（原発・再発）に対する新しい治療の試み		
自家 Cytotoxic T Lymphocytes の神経膠芽腫に対する臨床応用の研究	茨城西南医療センター病院 鶴嶋英夫ほか	7
脳腫瘍の遺伝子銃による遺伝子導入	横浜市立大学 佐藤秀光ほか	10
Glioma細胞株に対する新しい射線線治療 photon radiosurgery system(PRS)の殺細胞効果について	東京女子医科大学 村垣善浩ほか	14
悪性神経膠腫の重粒子線治療に関する基礎的研究	筑波大学 坪井康次ほか	17
悪性神経膠腫に対する術中照射療法に関する検討	香川医科大学 国塩勝三ほか	21
神経膠腫に対する新たな治療選択 - Radiosurgery の治療計画における $^{201}\text{Tl}$ SPECT の有用性 -	東邦大学 周郷延雄ほか	28
細胞内グルタチオン濃度操作による白金製剤の抗腫瘍効果増強に関する試み	都立荏原病院 飯田昌孝ほか	33
コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と悪性脳腫瘍に対する化学療法の検討	神奈川県立がんセンター 西村 敏ほか	38
悪性 glioma に対する IFN $\beta$ を用いた維持療法	自治医科大学 松本英司ほか	43
原発悪性グリオーマに対する新しい化学療法の試み	日本医科大学 高橋 弘ほか	45
初期治療に PBSCT support high-dose chemotherapy を併用した hCG-, AFP-producing germ cell tumor の治療経験	慶應義塾大学 吉田一成ほか	48
グリオーマに対する RT-PCR を用いた Individual Adjuvant Therapy	鳥取大学 田中 聡ほか	53
III. 脳室内腫瘍の治療選択		
脳室内腫瘍の手術経験	香川医科大学 長尾省吾ほか	59
Central neurocytoma の clinical behavior	東京大学 藤巻高光ほか	62
上衣腫髄液播種の検討	千葉県がんセンター 大里克信ほか	64
脳室系腫瘍に対する神経内視鏡の有用性 - 特に paraventricular glioma -	東京医科大学 三木 保ほか	68
側脳室内に認められた Subependymoma の5例	東京女子医科大学 米山 琢ほか	75
結節性硬化症に合併した Subependymal giant cell astrocytoma の手術的治療と予後	日本大学 宮上光祐ほか	81
側脳室内腫瘍の治療	東京医科歯科大学 高田義章ほか	87

## はじめに

この度、第15回 ニューロ・オンコロジーの会の世話人をさせていただきました。今回は『脳室内腫瘍の治療選択』と『脳腫瘍（原発・再発）に対する新しい治療の試み』との2つのテーマを取り上げ演題を募集いたしました。関東近県ばかりでなく、香川、鳥取大学からも講演を頂きました。年々、全国各地の脳腫瘍を扱う施設から発表が増えて時間内に収めるのに苦労するほどになってきたことは脳腫瘍の研究に専心・努力されている方々が全国に多数おられ、かつ忌憚のない意見をたたかわせて研究成果を討論し、各自の研究に何かを反映できる場を求めていることを示しているのではないかと考えました。

テーマ:1の脳腫瘍の部には12演題、テーマ:2の脳室内腫瘍の部には7演題が応募され、新しい考えに立った治療が報告され、活発な討論がなされたことは、最近の学会や研究会では時間的制約などで得られない実のある会だと思われました。脳室内腫瘍のテーマでも様々な手術法やアプローチが報告されて討議されたのは普段なかなか聞けないコツや苦労ばなしにまでおよび臨床家にとって有意義であったと思えました。今後はもっと各演題に時間をとって討論のできる会にもどして、この様な会を存続させ、発展させたいと思う一人であります。

今回の教育講演として、慶應義塾大学・生理学教室講師 矢崎貴仁先生に『変形型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子療法』と題して脳神経外科医として取り組まれ、現在は基礎医学者として本格的に臨床家の目をもった基礎学者として、最先端の脳腫瘍の遺伝子療法の研究の一端をご紹介いただきました。現在 脳神経外科学の大きな研究テーマとして多数の研究者が取り組んでいる分野であり、たいへん勉強になり感謝いたしております。

尚、本研究会の講演集が第14回より各講演者に別冊配布されることになっております。久保長生先生ならびに日本化薬株式会社の担当者の方々のご努力によるところで感謝申し上げます。

最後に運営にご協力いただきました諸先生、ご参加いただいた会員の先生、関係各位の皆様へ感謝いたします。

平成10年4月

第15回 世話人  
東邦大学 脳神経外科  
柴田 家門

# 複製型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療

Gene therapy for malignant brain tumors by replication-competent herpes simplex viruses.

慶應義塾大学医学部 生理学、脳神経外科

矢崎貴仁、植村慶一、河瀬 斌

【はじめに】

悪性脳腫瘍に対してはこれまで手術による外科的摘出、薬剤による化学療法、放射線照射という三本柱を中心に治療が行われてきたが、最も悪性度が高い神経膠芽腫では、あらゆる治療を施したとしても診断から1年以内に約半数が死亡し、5年生存率は10%未満という極めて悲惨な状態にある。そこで、近年急速に進展してきた遺伝子工学や分子生物学の知識・技術を応用する遺伝子治療という方法が、新たな治療手段として注目され、期待されている。

「遺伝子治療」とは、広義には「体内の遺伝子を操作して疾病を治療する」ことであるが、現在は一般的に「特定の遺伝子を外部からヒトの体内に導入し、発現させて疾病を治療すること」の意味に用いられている。この治療法を脳腫瘍に応用する場合、どのような遺伝子を導入するか、またどのような方法で効果的に腫瘍細胞に遺伝子を導入するかが重要

となる。すなわち悪性腫瘍の場合、複数の遺伝子に異常を来している場合が多く、唯一欠損した遺伝子を補うという先天性疾患に対するような戦略は立てづらく、様々な遺伝子がある候補としてあげられている。また、固形腫瘍を構成している脳腫瘍細胞に特定の遺伝子を導入するに際しては、実験室でシャーレの上で培養している細胞に遺伝子を導入するのは異なり、高い効率で細胞に遺伝子を導入できるベクターを用いることが最も重要な課題となる。脳腫瘍細胞への遺伝子導入法としては、主に非生物体であるリポソームを用いる物理化学的方法とウイルスベクターを用いる方法とが研究されている。本稿では多種研究されている遺伝子治療法の中から、これまでに最も多く行われてきた方法と、我々が継続的に研究している方法に絞って記述する(図1)。

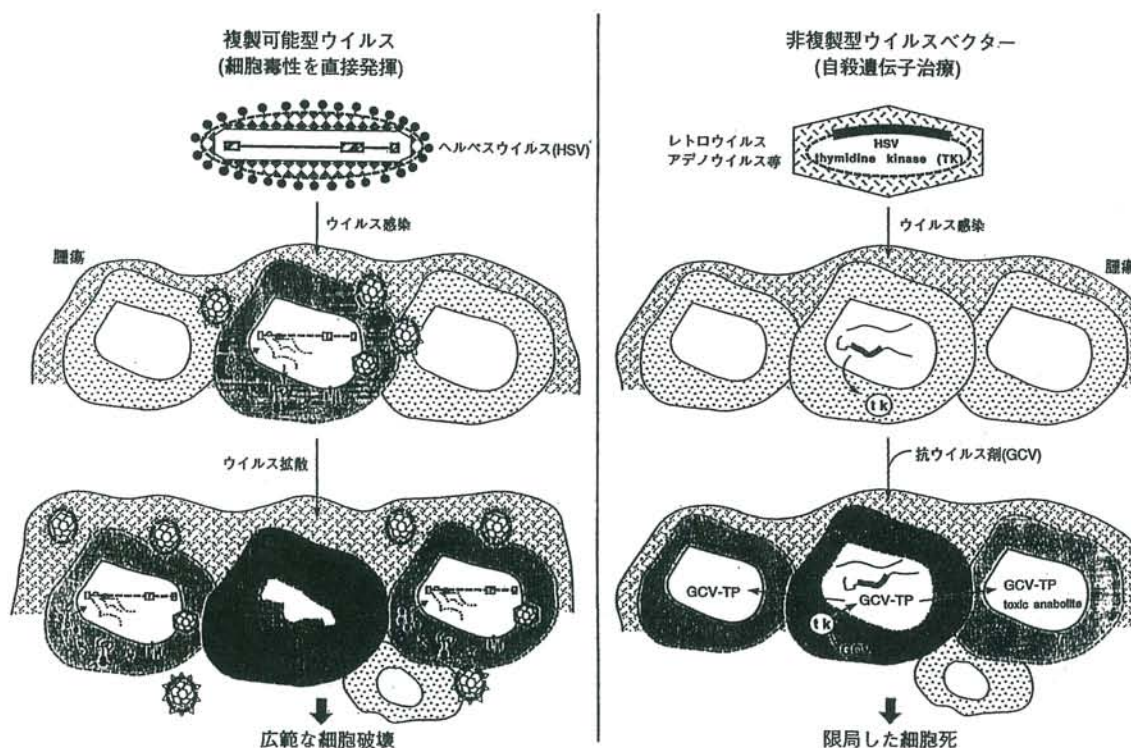


図1 ウイルスベクターによる脳腫瘍遺伝子治療の戦略

【非複製型ウイルスベクターを用いる自殺遺伝子治療】

1992年に米国国立衛生研究所(NIH)で悪性脳腫瘍に対する最初の遺伝子治療が試みられて以来、FDAの審査機関に提出された脳腫瘍に対する遺伝子治療のプロトコル総数は13以上にのぼるが、そのうちの半数以上は非複製型のレトロウイルスベクターを用いて単純ヘルペスウイルス(HSV)のチミジンキナーゼ(TK)遺伝子を腫瘍細胞に導入し、抗ウイルス剤ガンシクロビル(GCV)の細胞毒性に対する選択的な感受性を持たせようとしたものである。

成人の脳組織は分化を終えた非分裂細胞から成る組織であり、一方脳腫瘍細胞は増殖中である。レトロウイルスは分裂増殖中の細胞に限って感染するという性質があるため、脳内で腫瘍細胞に選択的に遺伝子導入を行うベクターとして最適と考えられた。また、HSV-TKはGCVを特異的にリン酸化して細胞のDNAポリメラーゼによって複製中の細胞染色体に取り込ませ、複製を阻害する。この現象はバスターンダー効果と呼ばれる様々なメカニズムの関与によって周囲の細胞にも影響がおよび、細胞死が誘導されることが示された。この方法は、遺伝子導入細胞が自ら細胞死を誘導することから、一般に自殺遺伝子治療と呼ばれている。

このような背景をもとに臨床治験が開始され、現在までのところ一部の症例で有効例が報告されているが、一方で依然遺伝子導入効率が予想ほど高くなく、治療効果が上がらないという報告が優勢である。その最大の原因は、腫瘍細胞が分裂増殖中なのに対して、ベクターが複製増殖出来ないため、ウイルスベクターに感染しない、即ち遺伝子の導入できていない細胞が時間とともに急速に増えてしまうためと考えられている。このことはベクターを、より効率よく分裂後細胞にも感染し、毒性も少ない非複製型

製型アデノウイルスベクターに変更することにより多少の改善が見られたが、なお根本的な問題解決には至っていない。

【変異複製型ウイルスによる遺伝子治療（ウイルス療法）】

近年、種々のウイルスの遺伝子構造が解析され、遺伝子を人工的に操作することが可能となり、多くの組み換え(遺伝子変異)型ウイルスが作製されるようになってきた。前述した非複製型のレトロウイルス、アデノウイルスの他にも、色々な基礎研究が進められている。

単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)は神経親和性を示し、高い遺伝子導入効率を有することなどから、神経系への遺伝子導入の応用が試みられているが、一方でHSV-1はヘルペス脳炎の起因ウイルスで、その強い細胞毒性が常に問題となる。われわれの研究グループでは、逆にこの強い細胞毒性に注目し、HSV-1が感染した場合、ある種の細胞でだけ複製増殖してその細胞に毒性を発揮するような組み換え型HSV-1を作製することに成功した<sup>1)</sup>。すなわち、HSV-1のウイルス遺伝子上で、ウイルスの自己複製に必須のリボヌクレオチド還元酵素をコードするICP6という遺伝子を不活化させ、かわりにマーカー遺伝子である大腸菌由来のLacZを挿入した。さらに神経毒性に関連すると考えられ、ゲノム上に2箇所存在する遺伝子ICP34.5を取り除いた。その結果、この組み換え型HSV-G207は被感染細胞側がリボヌクレオチド還元酵素を発現している場合、実際には悪性腫瘍細胞に感染した場合のみ複製増殖でき、分裂増殖中の腫瘍細胞を傷害・破壊するが、同酵素を発現していない正常の神経系細胞では複製できず、細胞傷害を起こさない変異株となった(図2)。さらに、遺伝子組み換えによって39℃では複製しない

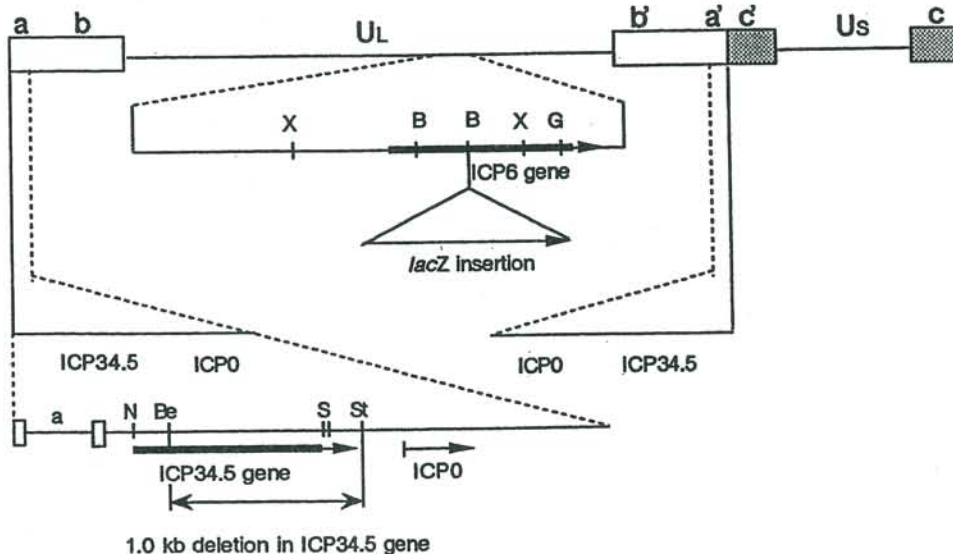


図2 組み換え型HSV-G207の構造  
増殖腫瘍細胞内でのみ複製し宿主細胞を死滅させる。

温度感受性とガンシクロビルGCVに対する高感受性の両方を獲得したため、万が一正常神経系細胞で脳炎を引き起こした場合は患者の発熱によりウイルスは不活化し、それでも不十分な場合はGCV投与によって確実に不活化が期待できるものとなった。実際、マウスなどのげっ歯類を用いた動物実験では、皮下あるいは脳内に移植したヒトの悪性脳腫瘍にこの組み換えウイルスを一回注入するだけで、著明な腫瘍の縮小と動物の生存延長を認めた<sup>1)2)</sup>。また、HSV-1の感染に対して非常に高い感受性を示すサルにこの組み換えウイルスを注入しても、何ら脳炎などの副作用を引き起こさないことが確認された<sup>1)</sup>。本戦略に基づく遺伝子治療の臨床治験は、1998年2月より米国で開始され、世界の注目を集めている。

現在、筆者らは一部ジョージタウン大学との共同研究により、この組み換えウイルスの臨床応用に際しての問題解析と、さらに安全で効率の良い組み換えHSV-1の開発研究を行っている。まず、例え組み換え体であるとしてもHSV-1を生体内に投与することが、医学的および倫理面から肯定されるための安全性を、より詳細に検討していく必要がある。第一に、逆の遺伝子組み換えによって、正常細胞に対する毒性を持った野性型ウイルスへの復帰(revert)が起こる可能性を極力少なくする安全性を向上させなければならない。また、脳腫瘍が好発する40歳以上の成人の90%はすでにHSV-1に対する抗体を有しており、新たに組み換え型HSV-1を投与した場合の免疫反応の関与などを詳細に解析する必要がある。そのほか、より治療効率を良くするため、腫瘍ワクチン<sup>3)</sup>・浸潤抑制など他の最新技術との組み合わせも検討していく必要もあり、我々はすでにサイトカイン

やプロテアーゼ阻害遺伝子をウイルス療法と組み合わせる複合的遺伝子治療の研究を開始した。これらをはじめとするいくつかの問題点を解決して、はじめて有効な治療法として認知される日がくるであろう。

【浸潤抑制とウイルス療法との複合的遺伝子治療】

脳腫瘍特に神経膠芽腫では、その高い浸潤能が治療を極めて困難にするとともに、予後を不良にしている。また非常に高い浸潤能を有する腫瘍細胞に対しては、前述の変異HSVも相対的に複製速度が不十分で十分な治療効果が得られない場合がある。これまでに浸潤に関与する複数の因子が解析されているが、中でも細胞外基質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)、特にMMP2および9が神経膠芽腫において増強発現されていることが報告されている<sup>4)</sup>。従って、これらを抑制すれば高い浸潤能を制御できる可能性がある。腫瘍は一方でこれらMMP2,9の発現を抑制する阻害因子であるTIMP2という因子を発現するが、その発現量が弱いため結果としてMMP2,9を活性化する方向に働いてしまう。われわれは前記組み換え型HSV-G207をヘルパーウイルスとしてTIMP2を強制発現させる非複製型HSVベクターを作成する方法を開発した(図3)。このベクターを感染させると、腫瘍細胞からTIMP2が過剰発現して分泌するため浸潤が抑制され、その限局された範囲内にHSV-G207が感染し効率良く腫瘍細胞を死滅させ得ることが期待される。実際にMatrigel chamberを用いてin vitroで腫瘍細胞の浸潤解析を行うと、このベクターを感染させた群で有意に浸潤細胞数の減少が認められた(図4)。また、ヌードマウス頭蓋内に腫瘍細胞を移植し、1週間後

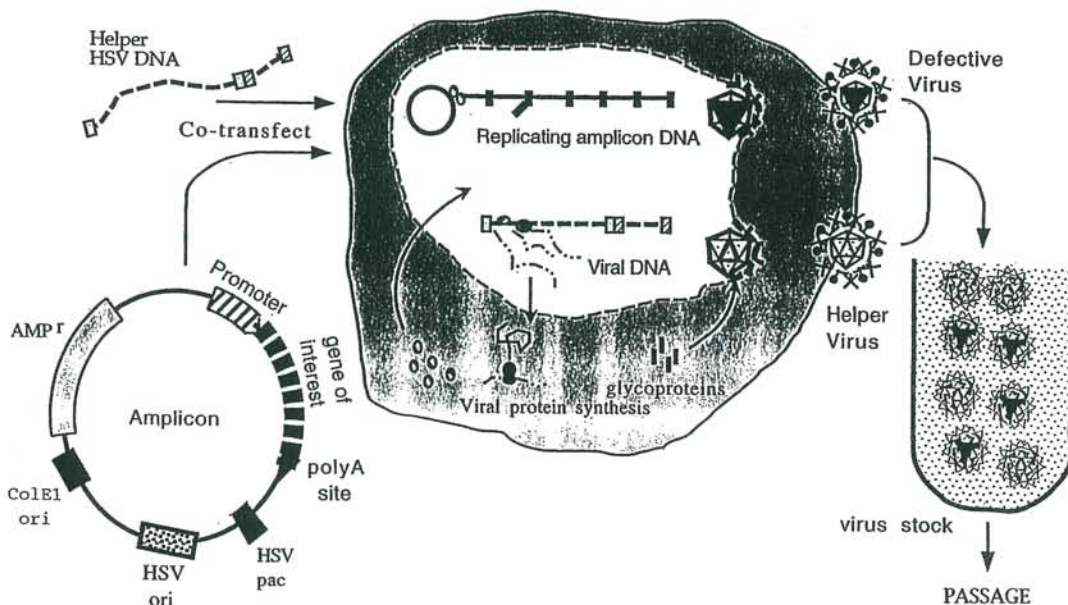


図3 複製型HSVをヘルパーウイルスに用いた非複製型HSVベクターの作成法

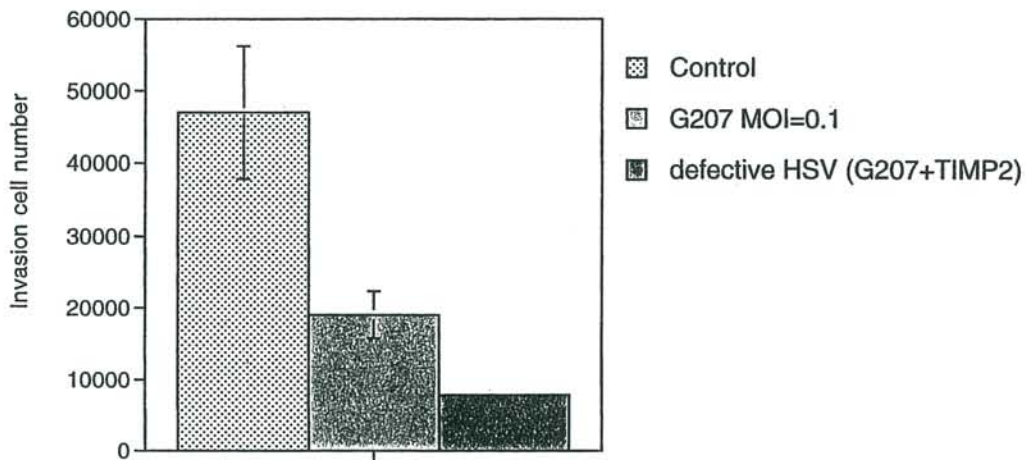


図4 Matrigel chamberによるin vitro浸潤解析  
defective HSVベクター感染群で有意な浸潤抑制が認められる

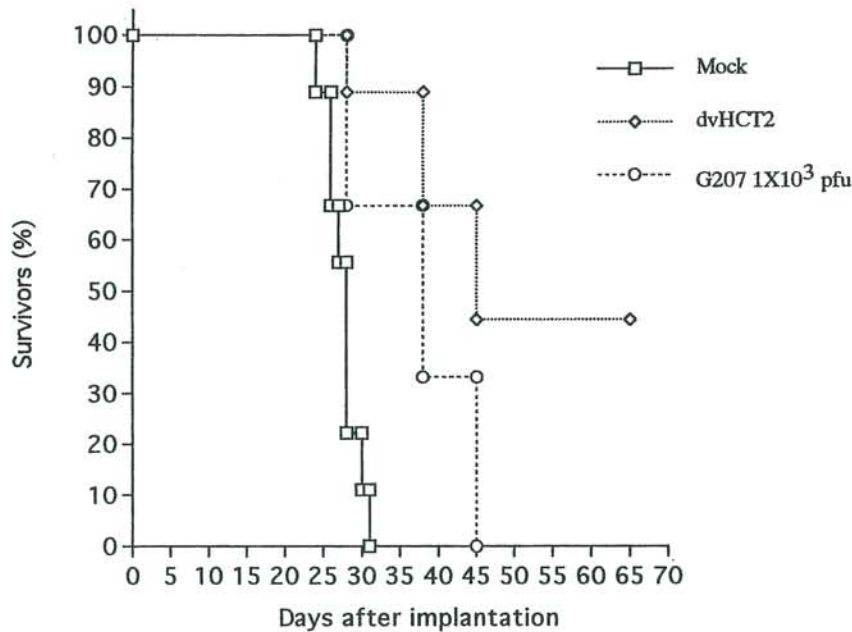


図5 頭蓋内腫瘍移植モデルにおける動物の生存解析  
TIMP2発現defective HSVベクター(dvHCT2)感染群で有意な生存延長を認める

にウイルスまたは調製液をインジェクションすると、やはりHSV-G207をヘルパーウイルスにTIMP2を発現するHSVベクター投与群で、有意な生存延長を認めた(図5)。これらの結果から、TIMP2により腫瘍の浸潤抑制を誘導することができ、さらにHSV-G207をヘルパーウイルスにTIMP2を発現するHSVベクターを用いることで、浸潤抑制とウイルス療法の複合治療効果を得ることが可能なことが示された。

【その他の遺伝子治療法】

腫瘍が単一遺伝子の異常でおこるものでなく、また腫瘍細胞の100%に特定遺伝子を発現させるベクターが存在しない現時点では、一部の腫瘍細胞に対する遺伝子操作から特異的抗腫瘍免疫反応を誘導し、生体が元来もつ免疫力によって腫瘍を排除しようという考え方は現実味をおびている。脳腫瘍を含む多くの腫瘍細胞は、通常MHCは低レベルで発現するものの、costimulatory分子は発現していない。in vivoの腫瘍に直接外来遺伝子を導入して腫瘍特異的



な細胞障害性T細胞(CTL)を誘導する免疫遺伝子治療としては、腫瘍細胞自体を抗原提示細胞(APC)として機能させることを目的としたB7遺伝子導入や、T細胞の活性化を助けるIL-2などのサイトカイン遺伝子の導入、あるいはMHCの発現も増加させる因子としてIFN- $\gamma$ 遺伝子の導入が行われる。

最近、p53遺伝子異常をもつ細胞内で特異的に複製するアデノウイルスを用いたウイルス療法も臨床試験が進められている<sup>5)6)</sup>。また、angiostatinやendostatinを用いた血管新生抑制<sup>7)8)</sup>も注目されており、これらを遺伝子治療に応用する研究も進められている。

#### 【おわりに】

分子生物学の発展によって、脳腫瘍の分子レベルでの遺伝子解析、病態研究が急速に進みつつある。このような研究は、ベクトルの先に患者の予後改善を見据え、社会に貢献できるものでなければならない。その意味で遺伝子治療への応用の可能性と期待は大きい。しかし現時点では、生体内に効率良く機能遺伝子を導入し高い発現レベルを維持できる決定的なベクターシステムが見つかっていない。その意味で、腫瘍細胞内で自ら複製増殖するウイルスを用いたウイルス療法は、最も理想に近い方法と予測される。さらに単一ベクターシステム上で、外来遺伝子を発現させて両者を組み合わせることが可能なわれわれの開発したシステムは、今後の臨床応用に向けて「有効な」遺伝子治療法のひとつの有力候補と考えられる。しかし、脳腫瘍の遺伝子治療を考えた場合、免疫応答が低く、血液脳関門が存在し、潜在感染を起こすなどの環境を有する「脳」という特殊な環境を十分に考慮し、緻密な解析を進める必要がある。既存の治療法が悪性脳腫瘍の治癒につながっていない現状は、今後の研究に予後改善の夢を付加することは間違いなく、慎重かつ積極的な研究が望まれる。

#### 【文献】

- 1 Mineta,T., Yazaki,T., Martuza,R.L. et al.: Nat. Med., 1, 938-943, 1995
- 2 Yazaki,T., Manz,H.J., Rabkin,S.D. et al.: Cancer Res., 55, 4752-4756, 1995
- 3 Toda,M., Martuza,R.L., Rabkin,S.D. et al.: J Immunol., 160, 4457-4464, 1998
- 4 Lampert,K., Muechein,U., Volk,B. et al.: Am J Pathol., 153, 429-437, 1998
- 5 Bischoff,J.R., Kirn,D.H., Williams,A. et al.: Science, 272, 373-376, 1996
- 6 Heise,C., Sampson-Johannes,A., Williams,A. et al.: Nature Med, 3, 639-645, 1997
- 7 Boehm,T., et al.: Nature, 390, 404-407, 1997
- 8 Folkman,J. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 9064-9066, 1998

# 自家Cytotoxic T Lymphocytesの神経膠芽腫に対する 臨床応用の研究

Induction of autologous cytotoxic T Lymphocytes for gliomas and  
its intracranial administration to patients

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

鶴嶋英夫<sup>1)</sup>、坪井康次<sup>2)</sup>、松村 明<sup>2)</sup>  
吉井與志彦<sup>2)</sup>、大野忠夫<sup>3)</sup>、能勢忠男<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

新しい免疫療法として抗腫瘍細胞傷害性の高い細胞傷害性Tリンパ球（以下CTL）の臨床応用が考えられている。自己腫瘍細胞に反応するCTLの存在はすでに報告されており、その免疫学的性質は1980年代後半より解明されてきている<sup>1-2) 6)</sup>。しかしCTLの誘導は時間と手間を用し、また誘導できる頻度も極めて低いため現在まで臨床応用はかなり困難な仕事であった。

我々は最小限のprimary cultureからCTL誘導を行う方法を研究してきた<sup>3-5) 7-9)</sup>。抗原として用いる腫瘍細胞が少量ですむことはCTLの誘導に要する時間を縮小でき、CTLの臨床応用への過程を進めることができると考えられた。

Gliomaを対象として従来の治療法が終了した症例で、腫瘍組織が入手でき、これからCTLが誘導できた症例に対してCTLを頭蓋内に投与し臨床応用の可能性を検討した。

## 【対象症例】

症例は5例である。症例No.1は23才女性で病理診断はGlioblastoma multiforme（以下GBM）であった。症例No.2は53才男性で病理診断はAnaplastic astrocytoma（以下AAS）であったが、腫瘍再発時には画像上は悪性転化していると思われGBMと考えられた。症例No.3は64才男性で病理診断はGBMであった。症例No.4は63才男性で病理診断GBMであった。症例No.5は42才女性で病理診断はAstrocytoma GradeIIであった。以上の症例ではGliomaに対して行なわれる一般的な治療はすでに終了した状態と思われ、予後を

決定的に改善できるような治療はすでにないと考えられる状態であった。

## 【CTL誘導方法】

1) 腫瘍細胞とリンパ球の処理に関して  
腫瘍組織のprimary cultureを行なった。腫瘍細胞がCTL誘導に十分量得られた場合には、これを直接抗原として用いてCTL誘導を行なった。primary cultureされた腫瘍細胞がCTL誘導に十分量得られなかった場合には腫瘍細胞を固定してから、これを抗原として用いてCTL誘導を行なった。患者の末梢血をヘパリン採血し、Ficollを用いて末梢血単核球（以下PBMC）を分離した。

2) 培地とサイトカインに関して  
培地には5%の自己血清とinterleukin（以下IL）-1、IL-2、IL-4、IL-6を加えた。ILの濃度はそれぞれIL-1（167U/ml）、IL-2（67U/ml）、IL-4（67U/ml）、IL-6（134U/ml）であった。

3) CTLの誘導に関して  
PBMCは $2 \times 10^6$ 個の細胞濃度に調製され腫瘍細胞の上で培養された。2日度に培地の半量が交換された。リンパ球の増殖に伴って腫瘍細胞による再刺激を行ないリンパ球の増殖が低下しないようにした。腫瘍細胞が得られない場合は抗CD3抗体を用いた。腫瘍抗原による再刺激は約2週間に1回行われた。

4) CTLの細胞傷害性  
細胞傷害性は標的である標的細胞とCTLと一緒に培養し、生き残った標的細胞の量をcrystal violetで染色し定量化した。

5) 誘導リンパ球の表面抗原（CD antigen）

CD3, CD4そしてCD8についてFACScanを用いてCytometryを施行した。

6) MRIを用いた腫瘍体積の計算  
腫瘍の体積はMRI上Gadoliniumにより造影される部位から計測した。

【結果】

1) 誘導されたCTLの細胞傷害性  
細胞傷害性はそれぞれのEffector/Target(E/T) ratioで24時間の assay が施行された。症例No.1ではE/T ratio10で約90%以上の自己腫瘍細胞を殺していた。症例No.2ではE/T ratio4で約80%の自己腫瘍細胞を殺していた。症例No.3ではE/T ratio4で約90%の自己腫瘍細胞を殺していた。症例No.4ではE/T ratio4で約80%の自己腫瘍細胞を殺していた。症例No.5ではE/T ratio4で約50%の自己腫瘍細胞を殺していた。これらの細胞傷害性は従来の報告例と比較すると非常に高い細胞傷害性であると思われた。

症例No.1に関しては自己腫瘍細胞以外には細胞傷害性は示さなかった。

2) 誘導されたCTLの表面抗原  
患者に投与前の状態でのCTLのphenotypeをflow cytometryにより確認した (Table 1)。

3) CTLの臨床投与  
それぞれの患者の家族の同意のもとにCTLの臨床投与が行われた。CTLの投与は基本的にはOmmaya tubeから腫瘍摘出腔に行なった。CTL投与量は症例No.1では4回、計 $9.2 \times 10^7$ 個であった。症例No.2では3回、計 $5.0 \times 10^7$ 個であった。症例No.3では3回、計 $2.1 \times 10^8$ 個であった。症例No.4では3回、計 $3.0 \times 10^7$ 個であった。症例No.5では4回、計 $5.9 \times 10^7$ 個であった。

4) MRIによる画像評価と効果判定

症例No.1ではCTL投与により腫瘍体積が約120mlから約40mlに減少した (Fig. 1)。症例2ではCTLの投与前約46mlあった腫瘍体積が30ml弱にまで減少した (Fig. 2)。また症例3と4ではCTL投与前の腫瘍体積が投与後減少したように思われたが、明らかな差ではないと思われた (Fig. 3)。症例No.5ではGdによって造影される部位がもともと無かったため評価できなかった。

【考察】

個別の患者でCTLを誘導し、臨床応用することはかならずしも簡単なことではない。その理由の一つはCTLの増殖のために腫瘍細胞を十分量準備しなければならないことである。従ってCTLの誘導・培養においては腫瘍抗原の安定的供給が重要であると考えられる。今回、報告した症例群の内症例1の腫瘍はCTLの誘導に十分な量の腫瘍細胞を得ることができなかった。そこで少量培養に成功した腫瘍細胞を固定化することによりリンパ球に持続的に抗原刺激を与え、CTL誘導を試みた。実際に症例1ではCTL活性のあるリンパ球が誘導でき臨床的にもある程度の効果を示すことができた。さらに今回誘導されたCTLの細胞傷害性は十分に高いものであった。このことは我々の開発した誘導法が効果的なものであることを示していると言える。本症例群で投与されたCTL量はin vitroの細胞傷害性から逆に計算して画像的に腫瘍が激減するほどの効果は示さないとされた。しかし症例によっては腫瘍体積の激減が観察された。これは可能性としては投与したCTLが患者の免疫機構に関与したことも考

Table 1

Phenotype of the induced CTL

	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)
No.1	97.7	95.4	2.3
No.2	100	19.8	73.5
No.3	100	33.2	83.5
No.4	98.1	45.8	53.2
No.5	95.6	85.0	9.6

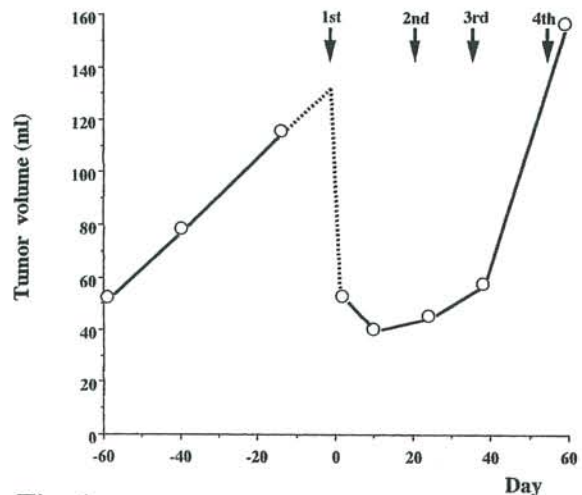


Fig. 1 : Tumor volume transition due to the application of CTL in a case No.1. Arrows indicate injections of CTL to the patient. The first injection was defined as day 0.

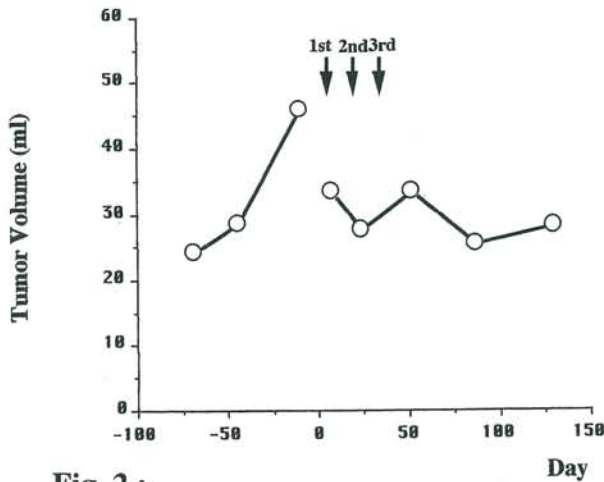


Fig. 2 :

Tumor volume transition due to the application of CTL in a case No.2. Arrows indicate injections of CTL to the patient. The first injection was defined as day 0.

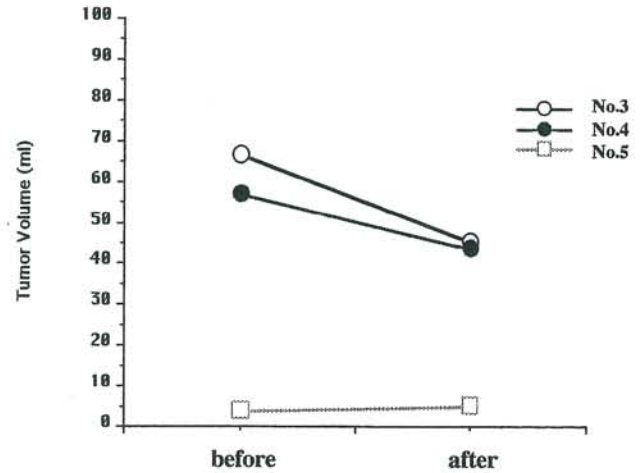


Fig. 3 :

Tumor volume transition due to the application of CTL in cases, No.3, No.4 and No.5.

えられた。今回のCTLの量から考えれば症例2から症例4における画像変化が合理的であると思われる。これらの画像上の変化は小さいが今後投与量を増やしていけば、治療効果がさらに期待できると思われる。

以上の所見は種々の問題点はあるが、CTLを用いた腫瘍治療に可能性を示すものと考えられる。今後さらに症例を増やし問題点の解析と解決に努力していきたいと考えている。

【文献】

- 1) Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, Robbins PF, Sakaguchi K, Appella E, Yannelli JR, Adema GJ, Miki T, Rosenberg SA: Identification of a human melanoma antigen recognized by tumor-infiltrating lymphocytes associated with in vivo tumor injection. Proc Natl Acad Sci USA 91: 6458-6462, 1994
- 2) Holladay FP, Heitz T, Wood GW: Antitumor activity against established intracranial gliomas exhibited by cytotoxic T lymphocytes, but not by lymphokine-activated killer cells. J Neurosurg 77: 757-762, 1992
- 3) Horiuchi K, Tsurushima H, Kim BS, Liu SQ, Saijo K, Saijo Y, Nukiwa T, Mastumura M, Ohno T: Expansion of human autologous cytotoxic T lymphocytes on fixed target tumor cells. Cytotechnology-26: 119-124, 1998
- 4) Liu SQ, Saijo K, Todoroki K, Ohno T: Induction of human autologous cytotoxic T lymphocytes on formalin-fixed and paraffin-embedded tumor sections. Nature Med 1: 267-271, 1995
- 5) Liu SQ, Shiraiwa H, Kawai K, Hayashi H, Akaza H, Kim BS, Oki A, Nishida M, Kubo T, Hashizaki K, Saijo K, Ohno T: Tumor-specific autologous cytotoxic T lymphocytes. Nature Med 2: 1283, 1996

- 6) Rosenberg SA, Lotze MT, Miil LM, Chang AE, Avis FP, Leitman S, Linehan WN, Robertson CN, Lee RE, Rubin JT, Seipp CA, Simpson CG, White DE: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells

and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. New Engl J Med 316: 889-897, 1987

- 7) Tsurushima H, Liu SQ, Tsuboi K, Yoshii Y, Nose T, Ohno T: Induction of human cytotoxic T lymphocytes

against minced tissues of glioblastoma multiforme. J Neurosurg 84: 258-263, 1996

- 8) 鶴嶋英夫、吉井與志彦、坪井康次、能勢忠男、大野忠夫：神経膠芽腫に対する自家Cytotoxic T Lymphocytesの臨床応用の経験、神経免疫研究、10：146-149、1997

- 9) 鶴嶋英夫、吉井與志彦、坪井康次、能勢忠男、大野忠夫：固定化神経膠芽腫細胞を用いた自家Cytotoxic T Lymphocyteの誘導に関する研究、Neuro Oncol , 7 (1): 16-19、1997

# 脳腫瘍の遺伝子銃による遺伝子導入

Gene transfer to into brain tumor with gene gun

横浜市立大学脳神経外科<sup>1)</sup>、麻酔科<sup>2)</sup>、寄生虫学<sup>3)</sup>

佐藤秀光<sup>1,3)</sup>、菅野 洋<sup>1)</sup>、村田英俊<sup>1)</sup>、山本勇夫<sup>1)</sup>

服部 聡<sup>2)</sup>、吉成正裕<sup>3)</sup>、南 陸彦<sup>3)</sup>

## 【はじめに】

遺伝子導入法はこれまで、さまざまなものが報告されているが、ウイルスベクターを用いた場合、高い導入効率を得られ、かつベクター自身の病原性も改良されつつある。しかしそのウイルスに対する中和抗体の陽性率が高いことやベクター作製時に混入するヘルペスウイルスの毒性など、臨床応用するには、いまだ解決すべき問題点がまだ残っている。一方非生物ベクターは、比較的取り扱いが簡単であるが、一般的に導入効率が高いといわれている。その中でよく用いられているのがliposome法であるが、細胞毒性があり、毒性軽減が図られている。電気穿孔法も高い導入効率があるが、細胞障害性も高く、また、通電が必要なため、ヒトの脳に使用するのには、安全性の確認が難しく、その臨床応用には困難が予想される。naked DNAは必要最小限のものであり、毒性は低いと考えられる。これを点鼻すると、血流を介して、BBBを通過し、脳実質で蛋白の発現が認められる。しかし、この方法では全身の臓器にも発現してしまうというdeliveryの問題点があり、これを解決したのが遺伝子銃法である。

遺伝子銃は、金粒子にDNAを付着させ、加速度をつけて細胞内に遺伝子を導入する装置である。その特徴として、表層だけではあるが、細胞の種類を問わず、目的の場所に導入可能であり、非生物ベクターの中では、導入効率が高いといわれている<sup>1)</sup>。Thompsonらは、遺伝子銃法を他の導入方法と比較し、luciferaseの活性が2000~10000倍であったと報告している<sup>2)</sup>。また導入するDNAのサイズを問わず、一度に数種類のDNAを導入する事も可能であるという利点がある。

これまでに市販されているBiorad社製Helios型の遺伝子銃の構造を示す(図①)。この機械では発射時にガスが発射方向に噴出し、培養細胞においてもcentral necrosisをおこすという欠点があり、in vivoでは、皮膚、肝臓などの硬い臓器に限られ、柔らかい脳実質への導入は困難であり、slice cultureへの導

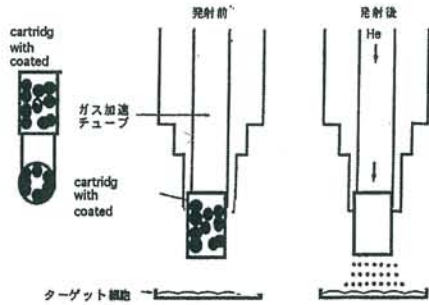
入が報告されるのみであった<sup>3) 4)</sup>。今回我々は改良型である日本医科機器製PIGG-3型遺伝子銃を用い、glioma細胞、neuron、ラット脳への遺伝子導入を試みたので報告する。

## 【方法及び結果】

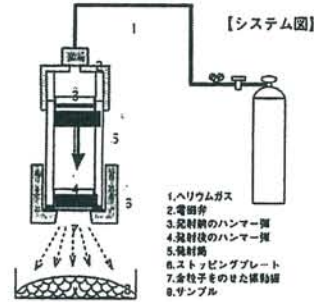
PIGG-3型遺伝子銃は、ハンマー弾をガスの圧力で加速し、振動板に衝突させることにより、反対面に付着した金粒子を飛ばすため、対象物に対する発射時のガスの影響は殆どない(図②)。ハンマー弾が衝突すると、振動板が湾曲し、その衝撃で金粒子が飛ばされる仕組みである(図③)。

金粒子にDNAを付着させる図④に手順を示す。まず、DNAをエタノール沈殿させると、金粒子の表面に付着する。ただし、細胞障害性を減らし、導入効率を上げるためには金粒子をできるだけ均一にバラバラにする必要がある。そのため、DNAが付着した金粒子に、超音波を当てる過程があるため、超音波によるDNAの安定性を調べた。DNAは、溶液のときには、超音波で破壊されるが、金粒子に付着している時には、安定であった。(図⑤) DNAはCMVプロモーターをもつlacZ、及びElongation Factor1プロモーターの下流にpEGFP-N1(CLONETECH)の構造遺伝子を組み込んだものを使用した。

in vitroで6wellのplateに培養した203GL細胞に、GFPを導入した。射入圧は全て1.15Mpaに設定した。写真で黒く見えるのが金粒子である(図⑥)。蛍光照射で、緑色の発色を確認した。(図⑦) ラット胎児脳より採取したneuronのprimary cultureの細胞に、lacZを導入し、24時間後にXgal染色を行い青い発色を認め(図⑧矢印)、48、96時間後でも発色を確認した。ラットをネブラル麻酔下で上矢状洞を残して開頭し(図⑨)、硬膜を顕微鏡下で切開後、一側にGFPを付着させた金粒子、反対側に金粒子のみを射入し、24時間後、1週間後に凍結切片を作製し、蛍光顕微鏡で観察したところ金粒子射入側では発色が見られないが(図⑩)、GFP遺伝子導入側でのみ緑色の発色を認めた(図⑪矢印)。



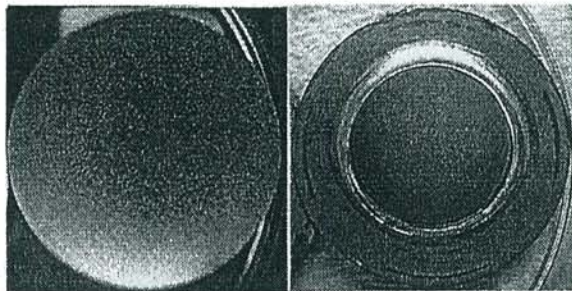
(図①) Biorad 社製 Helios 型の構造  
DNA 付着金粒子をシリコン製チューブ 内面に付着させて  
作成した cartridge を装着し, Heガスの圧力で金粒子を  
ターゲットに射入する. (Bio-Rad Lab.カタログより改変)



(図②) 日本医化器械製作所製 PIGG-3 の構造  
DNA 付着金粒子を振動板下面に付着し Heガスの  
圧力で発射したハンマーを振動板上面に衝突させ、  
金粒子をターゲットに射入する.  
(日本医化器械 カタログより改変)

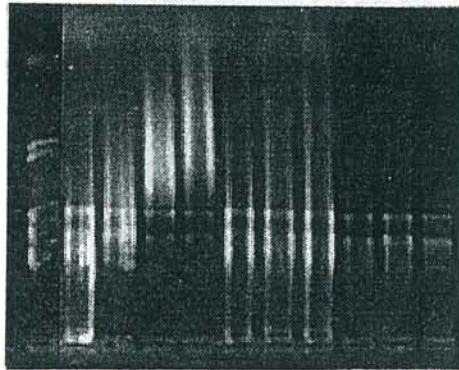
### 金粒子の調整

- ① 金粒子 5mg に 100%EtOH400  $\mu$ l を加える
- ② 超音波を作用させる (sonifier250 5sec.)
- ③ 遠心フラッシュ
- ④ 乾燥後重量測定
- ⑤ TE20  $\mu$ l を加え sonifier250 5sec. 作用させ、  
DNA(1  $\mu$ g/ $\mu$ l) 20  $\mu$ l でエタ沈する
- ⑥ 遠心フラッシュ, 上清を捨てる
- ⑦ 100%EtOH500  $\mu$ l 加える
- ⑧ 超音波を作用させる (sonifier250 2sec.)
- ⑨ 振動板に 10~20  $\mu$ l ずつ塗布し, 重量測定
- ⑩ 自然乾燥



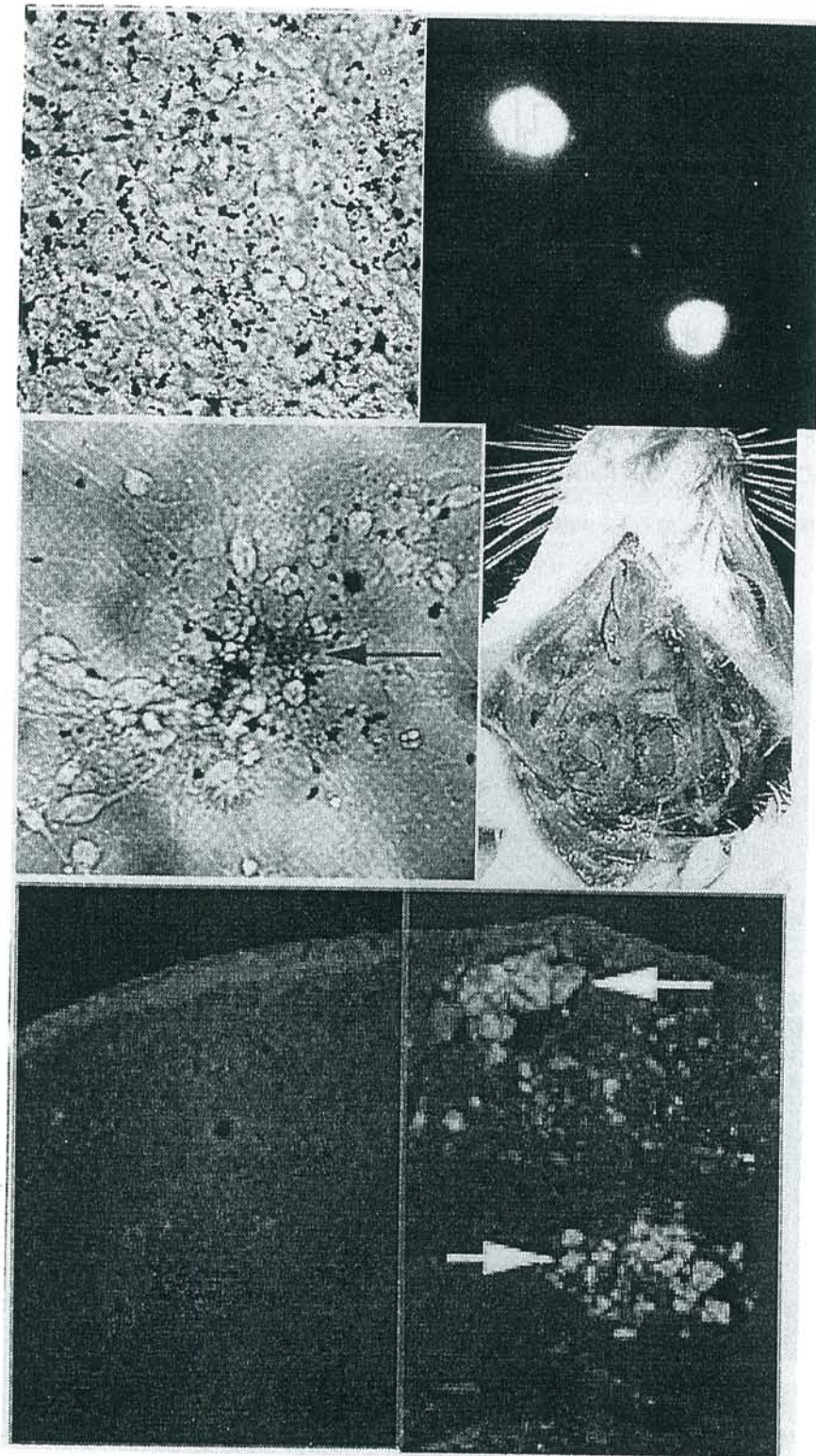
(図③) 振動板 左: 発射前 (金粒子が表面に付着している) 右: 発射後 (板が湾曲するとともに表面の金粒子が飛散した.)

(図④) DNA を付着させる手順



(図⑤)超音波による DNA の安定性

lane1:  $\lambda$ Hind III, lane2 未処理 DNA, lane3~5 溶液中 DNA, lane6~8 金粒子に付着した DNA を超音波処理後, TE で溶解した DNA 溶液, lane9~11イタノール沈殿した DNA を超音波処理後, TE で溶解した DNA 溶液, sonifier250 による超音波処理時間 lane3,6,9 2秒, lane4,7,10 5秒, lane5,8,11 10秒: 溶液中の DNA は超音波処理時間に応じて破壊されたが, 金粒子付着 DNA は超音波処理でも安定であった.



⑥ | ⑦ ⑥ x100 黒点は金粒子 ⑦ x400 蛍光による緑色の発色  
⑧ | ⑨ ⑧ x200 ←は lacZ 導入による青い発色 ⑨開頭したラット頭部  
⑩ | ⑪ ⑩ x40 金粒子のみ射入 ⑪ x40 GFP 付着金粒子射入、←は緑色の発色

**【結語】**

PIGG-3型遺伝子銃により、脳実質, glioma細胞, neuronに遺伝子を導入した。今後、腫瘍摘出腔へのサイトカイン遺伝子、虚血性疾患に対する血管増生因子の導入、変性疾患の遺伝子治療など、中枢神経における遺伝子導入に利用される可能性が示唆される。

**【文献】**

- 1) Heiser, W.C.; Anal. Biochem., 217, 185-196, 1994
- 2) T.A. THOMPSON et al; In Vitro Cell Dev. Biol., 29A, 165-170, Feb., 1993
- 3) Lo, D.C. et al; Neuron 13: 1263-1268, 1994
- 4) 相原優子ら ; 実験医学16, 10, 1998



# Glioma 細胞株に対する新しい放射線治療 photon radiosurgery system (PRS)の殺細胞効果について

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

村垣 善浩、田中 雅彦、丸山 隆志、田鹿 安彦、久保 長生、堀 智勝、高倉 公朋

## 【目的】

PRSは新しい術中照射の方法として様々な脳腫瘍に効果が認められている。我々は現在まで50例の症例に施行したが、その中で悪性神経腫瘍が37例を占めている。初発症例、既に外照射をfull dose施行された症例、外照射が重篤な合併症を起こす可能性のある小児や老人の症例に対してである<sup>1)</sup>。摘出腔に照射する方法が主であるが、照射線量はガンマナイフなどの線量を参考に正常神経細胞の耐用線量以下を用いてきた。しかしPRSのgliomaに対する殺細胞効果については明らかでない。そこで今回、PRSの殺細胞効果をIn vitroでC6 glioma細胞について検討したので報告する。

## 【方法】

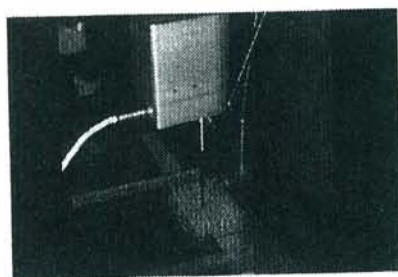
RPMI 1640に10% serumと1%ペニシリン/ストレプトマイシンを加えた培養液でrat C6 glioma細胞を継代した。まず従来の放射線治療との比較のため、

C6 gliomaの細胞をLinac照射群 (15 Gy, 30Gy) とPRS照射群 (7.5 Gy, 15 Gy, 30 Gy) とに分け形態像を位相差顕微鏡で観察し、トリパンブルー染色でコントロールと細胞数を3つの独立したwellの平均で比較した。次にPRS照射の殺細胞効果をみるため、Cell proliferation assay (MTT assay変法) で照射後の生細胞数を検討した。独立した3つの96穴に $1 \times 10^3$ 個の細胞を一群とし、PRSを7.5 Gy, 15 Gy, 30 Gy照射し (Fig.1左上) 24, 48, 96時間後それぞれassayを施行しその平均をコントロール群と比較した。PRSの殺細胞効果の機序にアポトーシスが関与しているかを検討した。chamber slideにまかれたC6 glioma細胞にPRSを30 Gy照射し、48時間後ホルマリン固定しApotag (Tunnel stainingの変法) 染色を施行した。

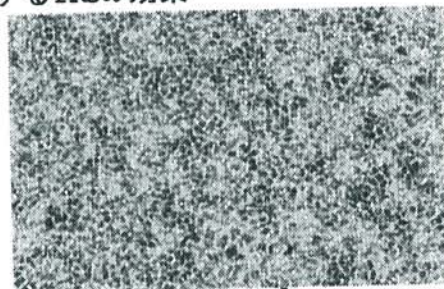
## 【結果】

位相差顕微鏡上の形態学的変化は、24時間では明らかでないが、48時間後にはcontrol群の細胞はslide

## Glioma細胞株に対するPRSの効果



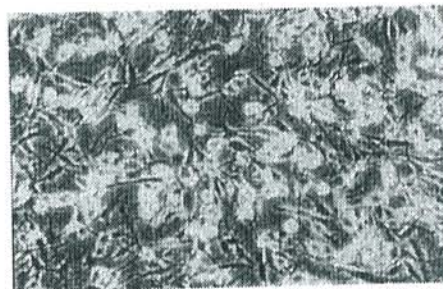
C6 glioma 48hrs



Control



PRS 30Gy



Linac 30Gy

Fig. 1

Glioma細胞株に対するPRSの殺細胞効果

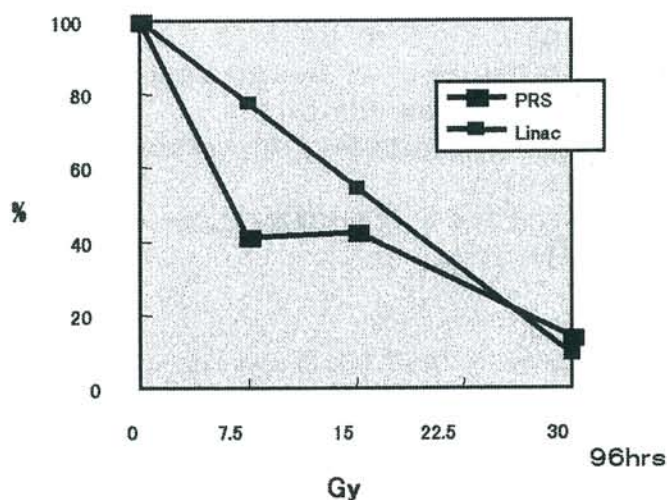


Fig.2 Glioma細胞株に対するPRSの殺細胞効果

上に密に増殖したのと比較し (Fig.1右上)、PRS照射群では細胞数が明らかに少なく、processを持たず細胞質が膨化した細胞が多数みられた (Fig.1左下)。この変化は、Linac照射群と形態学的には一致していた (Fig.1右上)。96時間後には多数の浮遊細胞が出現し、大量の細胞死を起こしていると考えられた。

細胞数をトリパンブルー染色後countすると、3wellsの平均でみる15 Gy照射でPRSが42.4%、Linacが54.4%に減少、30 Gy照射でPRSが13.8%、Linacが9.2%と著明に減少しており、PRSはLinacとほぼ同等の効果をもつと考えられた (Fig.2)。更に、実際の殺細胞効果を詳細に検討するため、生細胞数と吸光度がlinearであるCell proliferation assayを用いた。各

Effect of PRS for C6 glioma

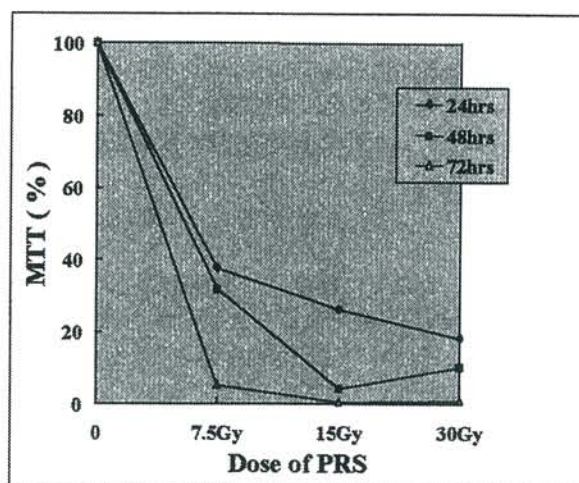


Fig.3 Effect of PRS for C6 glioma

Table 1 PRSによるC6 gliomaの生細胞数変化

	24hrs	48hrs	72hrs
Control	100	100	100
7.5Gy	37.7	31.9	5.2
15Gy	26.2	4.2	0.26
30Gy	18	10.2	0.59

%

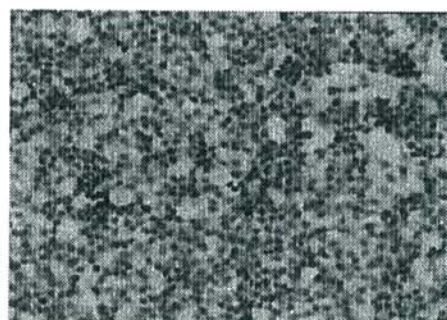
線量の時間経過における生細胞数は、著明な低下を示した (Fig.3)。15 Gy以上を照射した場合96時間後でコントロールに比較し1%以下の細胞数となった (Table 1)。

このPRSによる殺細胞効果がどのような機序によるものかを、すなわちアポトーシスが関与している

PRSの殺細胞効果に対するアポトーシスの関与

48hrs

apotag



Control



PRS 30Gy

Fig.4

のかどうかをapoptagによる染色で検討した。PRS照射48時間後のホルマリン固定の標本では、照射中心付近に多数の陽性細胞が認められ、アポトーシスの関与が示唆された (Fig.4右下)。また強拡大にて核の断片化もみとめられるApotag陽性細胞は、集簇する傾向にありその周囲は陰性細胞が取り囲んでいた (Fig.4右上)。しかしLinac照射でも陽性細胞は存在した。

#### 【考察】

PRSは、短時間に腫瘍内に局所照射をおこなうBrachytherapyの一種であり、アメリカでは転移性脳腫瘍に対して照射が施行されている<sup>2)</sup>。我々は悪性神経膠腫の初発及び再発例でPRSを施行しているが、その理論的根拠としては、1、現在までの可及的外科摘出とそれに引き続く外照射と化学療法では局所制御が困難であること、2、照射の成績は比較的良好なこと、があげられる。Loefflerら<sup>3)</sup>は、glioblastomaに対して手術後、59.4 Gyの外照射と放射性同位元素 ( $I^{125}$ ) による50 Gyの局所照射を組み合わせ2年生存率57%を得ている。また松谷ら<sup>4)</sup>は、摘出腔に平均17.8 Gyの術中照射を施行し術後の58.7Gyの外照射を加えることで、平均生存期間が24ヶ月を得た。前者は、放射性同位元素の管理が非常に煩雑であるため日常治療では用いにくい欠点があり、後者は照射筒が比較的大きく対象症例に限られる (全症例の1/4)。一方、PRSは管理が容易で直径3mmと照射部位を問わず、悪性神経膠腫の局所制御が期待できる新しいBrachytherapyである。

今回の研究の目的は、実際PRSがmalignant gliomaに対し殺細胞効果をもつか、もつならばどのような機序によるものかの2点である。PRSのよる7.5 Gy、15 Gyの照射でコントロール群の、それぞれ5.2%、0.26%の生細胞数となり、PRSの殺細胞効果が認められた。理論的にPRSは15Gy以上の照射で、2logkillレベルの腫瘍の局所制御を得られることを示唆した。これは、長期間かけて施行する従来の外部照射が60Gyの照射でも、病理組織学的に腫瘍細胞個々に致死障害が認められなかったという報告<sup>5)</sup>とは対照的である。

PRSはC6 glioma細胞株に対しapoptosisを起こすことが考えられたが、radiation induced apoptosisについてはp53と共に論じられることが多い。Haas-Koganら<sup>6)</sup>は、wild typeのp53をもたないglioblastoma細胞はapoptosisを起こすが、wild typeのp53を持つものはむしろG1期停止が起こるとしている。またStapperら<sup>7)</sup>は、放射線によってgliomaはapoptosisを起こしにくいと報告している。C6 gliomaはwild typeのp53を持つ<sup>8)</sup>とされており、前述の報告と異なりapoptosisがみられたのはPRSの放射線の相違 (軟X線) による

ものなのか、温熱効果<sup>9)</sup>によるものかは今後検討を要すると考えられた。

#### 【結語】

- 1、PRS照射により、C6 glioma細胞は著明な細胞数減少と多数の細胞死が認められた。
- 2、C6 gliomaの増殖制御は、15GyのPRS照射で可能と考えられた。
- 3、PRSによるC6 gliomaの細胞死に、apoptosisの関与が示唆された。

#### 【文献】

1. Muragaki Y, Taira T, Iseki H, Imamura T, Kubo O, Takakura K. : Radiotherapy for Brain Tumors using a Photon Radiosurgery System ( PRS ).: Clinical Neurology and Neurosurgery 99(supp): 123,1997
2. Cosgrove GR, Hochberg FH, Zervas NT, Pardo FS, Valenzuela RF, Chapman P : Interstitial irradiation of Brain Tumors, Using a miniature radiosurgery device: initial experience. Neurosurgery 40:518-525, 1997
3. Loeffler JS, Alexander E III, Hochberg FH, et al. : Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:1455-1462
4. Matutani M, et al : Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumours : Rationale,method, and treatment results of cerebral glioblastomas. : Acta Neurochir (Wien) 131:80-90, 1994
5. 大星章一、他 : 癌放射線療法の病理 (I) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡、医学のあゆみ 61:618-625, 665-671, 1967
6. Haas-Kogan DA, Yount G, Haas M, Levi D, Kogan SS, Hu L, Vidair C, Deen DF, Dewey WC, Israel MA : p53-dependent G1 arrest and p53-independent apoptosis influence the radiobiologic response of glioblastoma. : Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 36(1):95-103
7. Stapper NJ, Stuschke M, Sak A, Stuben G: Radiation-induced apoptosis in human sarcoma and glioma cell lines. : Int J Cancer 1995 Jul 4;62(1):58-62
8. Asai A, Miyagi Y, Sugiyama A, Gamanuma M, Hong SH, Takamoto S, Nomura K, Kuchino Y : Negative effects of wild-type p53 and s-Myc on cellular growth and tumorigenicity of glioma cells. Implication of the tumor suppressor genes for gene therapy. : Neuroonco 1994;19(3):259-268
9. 村垣 善浩、平 孝臣、伊関 洋、丸山 隆志、高倉 公朋. : プタ脳におけるPRS照射による温度変化について. : Surgical Science21.1998.7 東京

# 悪性神経膠腫の重粒子線治療に関する基礎的研究

Cytocidal Effect of Accelerated Heavy Particles on Glioblastoma Cells

筑波大学臨床医学系脳神経外科、放射線医学総合研究所\*

坪井康次、土田幸広、高野晋吾、能勢忠男、安藤興一\*

## 【はじめに】

膠芽腫細胞は放射線感受性が低く、従来のLinear Energy Transfer (LET)が低い $\gamma$ 線などでは十分な致死効果は得られていない。それに対し重粒子線は鋭いBragg peakを持ち、LETが高いので新たな有効な治療として最近注目を集めている<sup>2,10,11)</sup>。我々はこれまでに重粒子線の臨床応用に向けた基礎的な裏付けを得るため、in vitroにおける膠芽腫細胞の重粒子線感受性を主としてコロニー形成能による生存率から検討してきた<sup>13)</sup>。しかし、臨床での脳腫瘍に対する治療効果判定では、増殖が停止するのみでは有効とはされず、腫瘍サイズの縮小が不可欠であることから、細胞死をend-pointとして膠芽腫細胞の重粒子線感受性を解析することは、膠芽腫に対する重粒子線治療の有効性を上げるためには極めて重要である。

一方、膠芽腫の放射線感受性に影響を及ぼす分子の一つとしてp53の役割がよく知られている。放射線によって誘発される細胞死が正常なp53の発現と密接な関係があるとされており<sup>5,6)</sup>、p53の状態は放射線治療に対する治療効果とも相関があると報告されている<sup>3)</sup>。そこで今回、膠芽腫細胞株の中でもp53の変異株と野生株をもちいて、細胞死をend-pointとしたときの、重粒子線と $\gamma$ 線の生物学的効果を比較検討した。

## 【対象、方法】

1) 対象：悪性神経膠腫細胞株A-172(1)、TK-1(12)を対象として用いた。A-172は広く使用されているp53野生株で、p53の免疫組織化学的解析によってもほとんどが陰性である。一方、TK-1は我々の施設で樹立した細胞株でp53のexon 8にpoint mutationを認めている変異株である。

2) 照射：使用した重粒子線は290 keV/ $\mu$ mのmono-peak炭素粒子線で、選択したLETは20, 40, 80 keV/ $\mu$ mである。炭素粒子線の照射は放射線医学総合研究所HIMACのマシントイムに従い生物照射室にて常温(25°C)で行った。尚、この生物照射室における炭素粒子線の詳細なLET測定と線量分布についてはすでに報告されている<sup>4)</sup>。対象として筑波大学

医学RI棟の<sup>137</sup>Csを線源としたGammacellで $\gamma$ 線による照射を行った。dose rateは約1.2 Gy/minであり、照射時の室温は約25°Cであった。炭素粒子線、 $\gamma$ 線のいずれの場合も10 Gyの単一線量照射を行った。

3) 照射1日、4日、7日後のDNA histogramをflow-cytometryにて解析し、細胞周期の変化を検討した。詳細なflow-cytometryの方法についてはすでに報告してある<sup>13)</sup>。

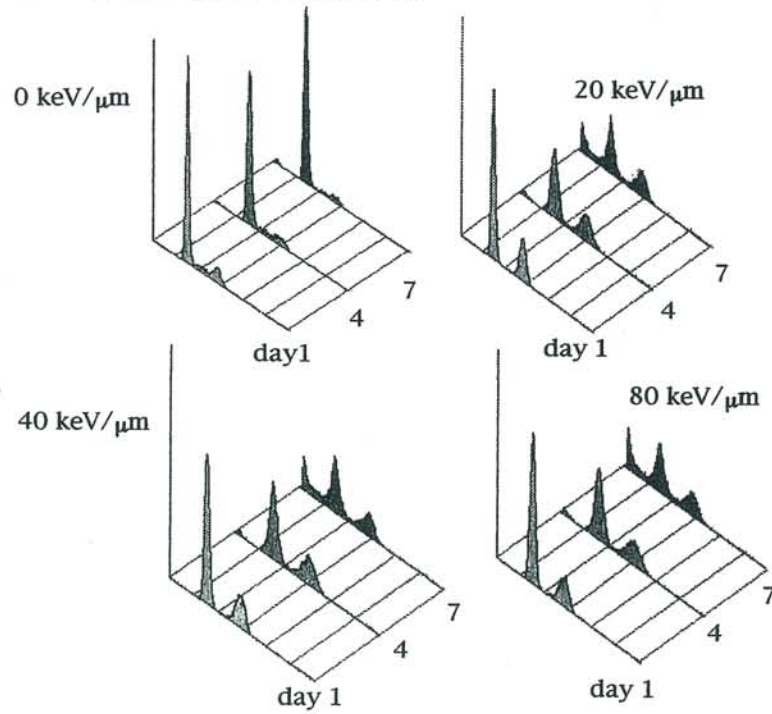
4) 同様に細胞死の出現率、cell death index: CDI(%)は、 $\gamma$ 線または重粒子線照射1日、4日、7日後に0.05% erythrosin-Bにより染色し、色素排除法で死細胞を同定後カウントし、全細胞数に対する割合として定量化した<sup>7)</sup>。また、細胞核の形態を1 mM Hoechst 33342 (Sigma)にて染色し、経時的に観察し細胞死の中でのapoptosisの出現率を同様の方法でapoptotic index: AI(%)として定量的に明らかにした。

## 【結果】

炭素粒子線照射後の各細胞のDNA histogramを図-1-a,bに示した。p53野生株A-172では照射後1日目からS期の消失(G1 block)が認められている。また、G2 blockも出現し、照射後10日目まで減少しながら続いている。更に、4日目からsub-G1に細胞死を示すpeakが出現し始め7日目まで増加している。しかしこれらの変化は経時的に変化しているが、明らかなLET依存性は認められない。一方、p53変異株であるTK-1では1日目から非常に強いG2 blockが出現しており、7日後まで持続している。同様に照射後4日目からsub-G1に細胞死を示すpeakが出現しているが、これらはA-172に比較して少ない。

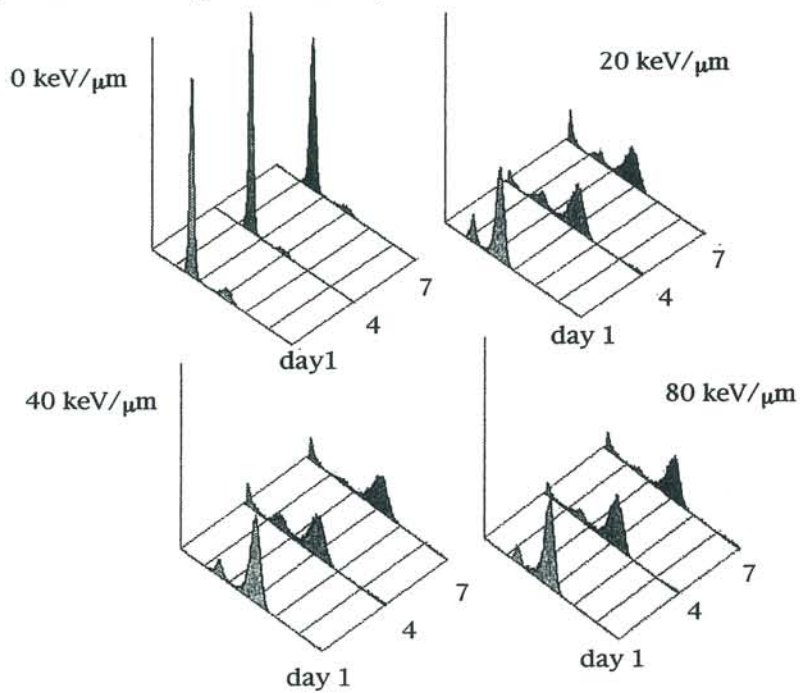
次に、A-172とTK-1のcell death index (CDI)を図-2に示した。CDIは照射後7日まで経時的にLET依存性に増加した。照射後7日目と比較すると、p53野生株であるA-172では、非照射細胞のCDIは約12%であるが、 $\gamma$ 線照射後では22%となり、20, 40, 80 keV/ $\mu$ mの炭素粒子線照射後はそれぞれ30, 40, 50%と増加していた。一方、p53変異株であるTK-1ではA-172に比較して全体にCDIは低くなった。最後に、apoptosisの割合を示すapoptotic index (AI)を

☒-1-a A-172 (p53 wild type)



☒-1-a Chronological DNA histograms of A-172 after irradiation with carbon beams of 20 keV/μm, 40 keV/μm, 80 keV/μm associated with non-irradiated control.

☒-1-b TK-1 (p53 mutant)



☒-1-b Chronological DNA histograms of TK-1 after irradiation with carbon beams of 20 keV/μm, 40 keV/μm, 80 keV/μm associated with non-irradiated control.

図-2 Cell Death Index (CDI)

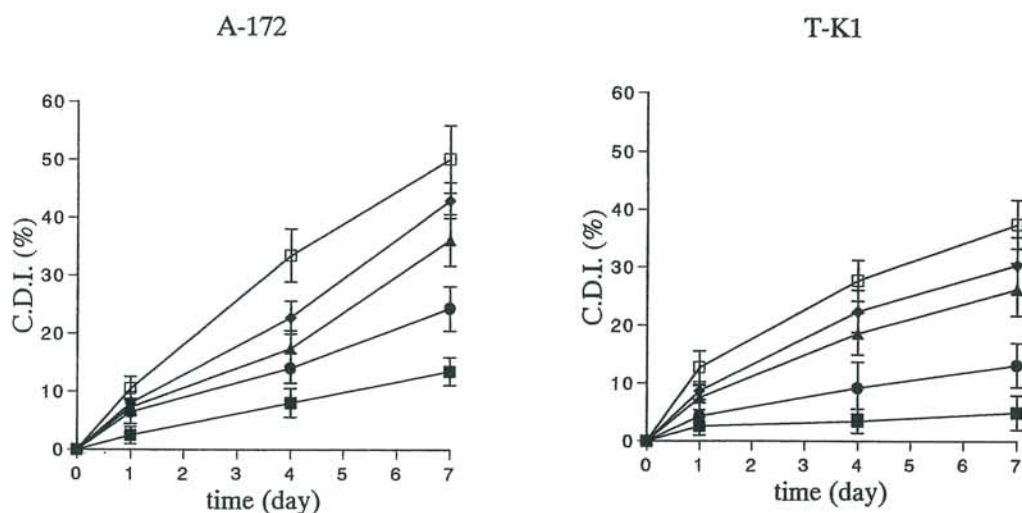


図-2 Cell death indexes (CDI) of A-172 and TK-1 after irradiation with gamma rays (●), or carbon beams of 20 keV/μm (▲), 40 keV/μm (◆), 80 keV/μm (□), associated with CDI of non-irradiated control (■). Error bars indicate the standard deviations calculated from two experiments.

図-3 Apoptotic Index (AI)

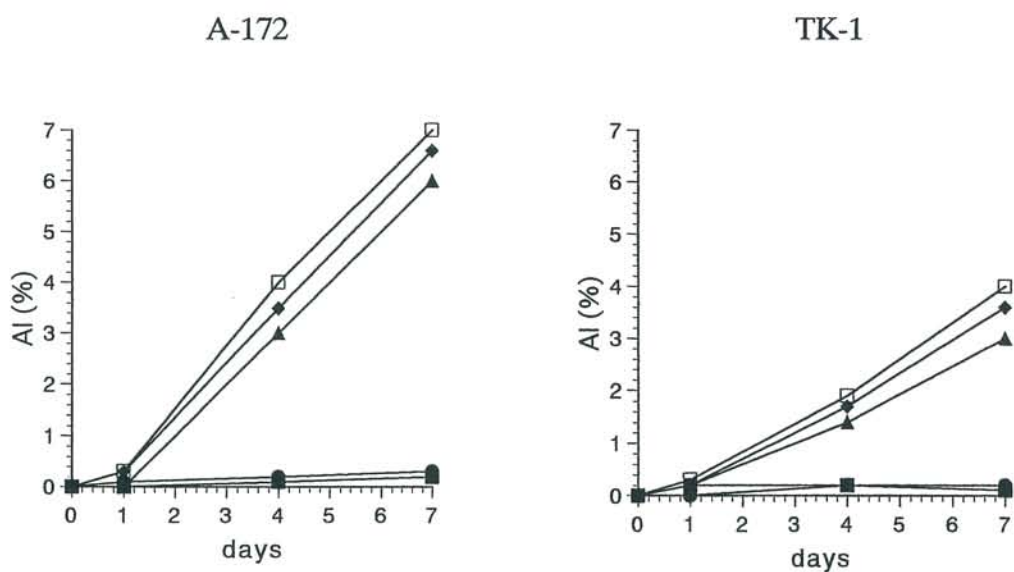


図-3 Apoptotic indexes of A-172 and TK-1 after irradiation of gamma rays (●), or carbon beams of 20 keV/μm (▲), 40 keV/μm (◆) and 80 keV/μm (□), associated with non-irradiated control (■).

図-3に示した。γ線照射ではapoptosisは全く誘導されなかったが炭素粒子線照射ではA172で5~7%、TK-1では3~4%のapoptosisが誘導されたが、明らかなLET依存性は認められなかった。これらの結果から考えると、炭素粒子線照射後に起きる全体の細胞死の中でapoptosisの割合は13~17%で、この値はp53野生株の方が変異株よりも多い値を示した。

【考察】

腫瘍細胞の放射線感受性は主にコロニー形成による生存率で解析されてきたが、実際には細胞死を評価するほうがより臨床での効果を反映すると思われる。佐々木らはCHO細胞で高LET炭素粒子線は低LET放射線より多くの間期死を誘導すると報告しており<sup>8)</sup>、脳腫瘍細胞においても同様にcell deathをend

pointとした解析が必須である。

色素排除法によるCDIの値を見ると、高LET炭素粒子線は $\gamma$ 線よりもより効率に膠芽腫細胞に細胞死を誘導していることがわかる。更に今回用いたLETの範囲(20–80 keV/ $\mu$ m)ではLET依存性に増加しており、前回に報告したclonogenic survival assayにおけるrelative biological effectiveness (RBE)の動きと相関する結果となった<sup>13)</sup>。また、p53野生株であるA-172は変異株であるTK-1に比べてCDIは高く、flow-cytometryによる解析でもsub-G1 peakは大きくなっていった。これらの結果は、P53野生株が高LET炭素粒子線に対して放射線感受性が高いという可能性を示唆しているが、この二つの方法で示される細胞死には全てのタイプが含まれており、いわゆるapoptosisのみを示すものではない。

そこで実際にapoptosisを起こした細胞の核を蛍光色素で染色してその数を数えて定量化を試みた。その結果、 $\gamma$ 線ではStapperら<sup>9)</sup>の報告と同様にapoptosisを起こした細胞は認められなかったが、炭素粒子線照射後には全細胞死の13~17%の割合で出現し、経時的に増加することが明らかになった。

炭素粒子線によって誘導されたapoptosisはp53野生株A-172の方が変異株TK-1よりもやや多い結果となったが、変異株においても $\gamma$ 線に比べかなり増加している。p53は放射線などによるDNA damageから誘導されるapoptosisに深い関わりがあると報告されているが<sup>3,5,6)</sup>、p53変異株でも全細胞死の10%以上がapoptosisであったことから、高LETの照射ではp53を介さないapoptosisも誘導されている可能性が高い。また、flow-cytometryの結果を見ると(図-1-a,b)、p53変異株では照射後10日目でもG2 blockが著明に残っており、G1 peakは低くなったままであるが、野生株のA-172ではG1 peakとG2 blockの回復が起きると共に細胞死を示すsub-G1 peakが増加していることがわかる。これらの現象は膠芽腫においては高LET炭素粒子線照射後には細胞回転に伴って細胞死が出現する増殖型の細胞死が起きていて、胸腺細胞などに起きる間期死は極めて少ないことを示唆していると考えられる。

#### 【文献】

1. Bigner SH, Mark J, Bigner DD (1983) Chromosomal composition of four permanent cultured cell lines derived from human gliomas. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 10: 335–49
2. Chen DJ, Tsuboi K, Nguyen T, Yang TC (1994) Charged particle mutagenesis II. Mutagenic effects of high energy charged particles in normal human skin fibroblasts. *Advance in Space Research*, 14: 347–354.
3. Haas-Kogan DA, Yount G, Haas M et al. (1996) p53-dependent G1 arrest and p53-independent apoptosis influence the radiobiological response of

- glioblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 36:95–103
4. Kanai T, Furusawa Y, Fukutsu K, Itsukaichi H, Eguchi-Kasai K, Ohta H (1997) Irradiation of mixed beam and design of spread-out bragg peak for heavy-ion radiotherapy. *Radiat Res* 147: 78–85.
5. Levine AJ (1997) p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 88:323–331
6. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW et al. (1993) p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 362:847–849
7. Philips HI. (1973) Dye exclusion tests for cell viability. (In *Tissue Culture, Method and Applications*. Eds. PF Kruse and MK Patterson), pp, 407–408, Academic Press, New York
8. Sasaki H, Yatagai F, Kanai T et al. (1997) Dependence of induction of interphase death of chinese hamster ovary cells exposed to accelerated heavy ions on linear energy transfer. *Rad Res* 148:449–454
9. Stapper NJ, Stuschke M, Sak A et al. (1995) Radiation-induced apoptosis in human sarcoma and glioma cell lines. *Int J Cancer* 62:58–62
10. Tobias CA, Blakely EA, Alpen EL et al. (1982) Molecular and cellular radiobiology of heavy ions. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 8:2109–2120
11. Tsuboi K, Yang TC, Chen DJ (1992) Charged particle mutagenesis. I. Cytotoxic and mutagenic effects of high-LET charged iron particles on human skin fibroblasts. *Rad Res* 129:171–176
12. Tsuboi K, Yoshii Y, Nose T (1996) Establishment of human glioblastoma cell line "TK-1" (in Japanese). *Hum Cell* 9:125–128
13. Tsuboi K, Tsuchida Y, Nose T, Ando K. (1998) Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell lines with p53 mutation-I. clonogenic survival and cell cycle analysis-*Int J Rad Biol* 74:71–79

# 悪性神経膠腫に対する術中照射療法に関する検討

Analysis of intraoperative radiotherapy for malignant gliomas

香川医科大学脳神経外科

国塩勝三、森崎訓明、河井信行、小川智也、  
入江恵子、本間 温、長尾省吾

Katsuzo KUNISHIO, Kuniaki MORISAKI, Nobuyuki KAWAI, Tomoya OGAWA,  
Keiko IRIE, Yutaka HONMA, Seigo NAGAO

Department of Neurological Surgery, Kagawa Medical University, Kagawa

## Abstract

Intraoperative radiotherapy (IORT) was performed in 36 of 71 patients with malignant gliomas including 17 anaplastic astrocytomas and 19 glioblastomas. Twenty or 25 Gy of irradiation was delivered in a single fraction intraoperatively, followed by external beam radiotherapy. The survival rate of glioblastoma patients with IORT was a little better than that of those without IORT, however, there was no statistically significant differences. The survival rate of anaplastic astrocytoma patients with IORT was almost similar to that of those without IORT.

Interestingly, some cases with radionecrosis after IORT revealed good prognosis. Together with these results, it appears that IORT may be effective for the treatment of malignant gliomas, additional clinical trials of this therapy may be warranted.

**Key words:** intraoperative radiotherapy, malignant glioma, prognosis

## 【はじめに】

これまで当科では悪性神経膠腫に対する補助療法として、高エネルギー電子線による術中照射療法 (IORT) を行ってきた。この照射法は、術後の残存腫瘍に対して大量照射することができ、さらに直視下にて設定できるため周囲の正常脳組織への被曝を最小限に抑えることが可能である。今回、悪性神経膠腫に対する補助療法としてのIORTの効果、合併症および予後に関して検討したので報告する。

## 【対象および術中照射方法】

1984年から1997年までに香川医科大学脳神経外科にて治療した悪性神経膠腫患者71例を対象とした。組織学的には悪性星細胞腫 (Grade III) 30例、神経膠芽腫 (Grade IV) 41例で、年齢は5歳~79歳 (平均52.5歳)、男性43例、女性28例である。そのうち1989年以後の36症例では、IORTを施行しており、さらに外照射療法を併用している。この36例中17例が悪性星細胞腫で、19例が神経膠芽腫である。1989年までの35症例では外照射のみを施行している

(Table 1)。また化学療法として大部分の症例でACNU、CBDCAを用いた動注による化学療法を施行している。

IORTの方法は、術中迅速組織診断にて悪性神経膠腫と診断された症例で、照射量としては1989年9月~1990年4月までは20Gyを照射し、合併症もみられなかったことより、それ以後の22症例では25Gy照射を施行している。しかしながら、25Gy照射では種々の合併症を伴うことがあり、最近では再び20Gy照射としており、20Gy照射例は計14例である。腫瘍摘出後、全身麻酔の管理のもとに手術室から放射線治療室へ患者を搬送し、照射装置は超電圧電子線照射装置 Linear accelerator (東芝) を用い、照射筒を腫瘍摘出部に垂直にあてて照射する。腫瘍摘出腔内には適度な大きさに空気で膨らましたバルーンを挿入して周囲の脳組織が落ち込まないように、かつ摘出腔に血液などが溜まらないように工夫した。照射範囲は腫瘍摘出腔周囲を1~2cmを含むような大きさの照射筒を選択し、照射深度 (80%等線量域) が腫瘍摘出腔の底面より1.8~3.3cmになるように設定した。



Table 1. Characteristics of 71 patients with or without IORT

	with IORT	without IORT
Age	54.7 ± 12.6	51.3 ± 19.6
Sex		
Male	22	21
Female	14	14
Histology		
AA	17	13
GM	19	22
Surgery		
Subtotal	26	19
Partial	9	8
Biopsy	0	5
EBRT		
with	32	33
without	4	2
Chemotherapy		
with	27	29
without	9	6
Total	36	35

IORT=intraoperative radiotherapy; EBRT=external beam radiotherapy;  
AA=anaplastic astrocytoma; GM=glioblastoma multiforme

このようにIORTを施行した治療群と施行していない治療群の両者を比較検討し、さらに年齢、組織学的分類、手術摘出度などの各因子の予後との関連性を統計学的手法を用いKaplan Meier法による生存曲線にて解析した。さらにCox's Proportional hazard modelを用いた多変量解析にて予後に影響を及ぼす因子を検討した。

#### 【結果】

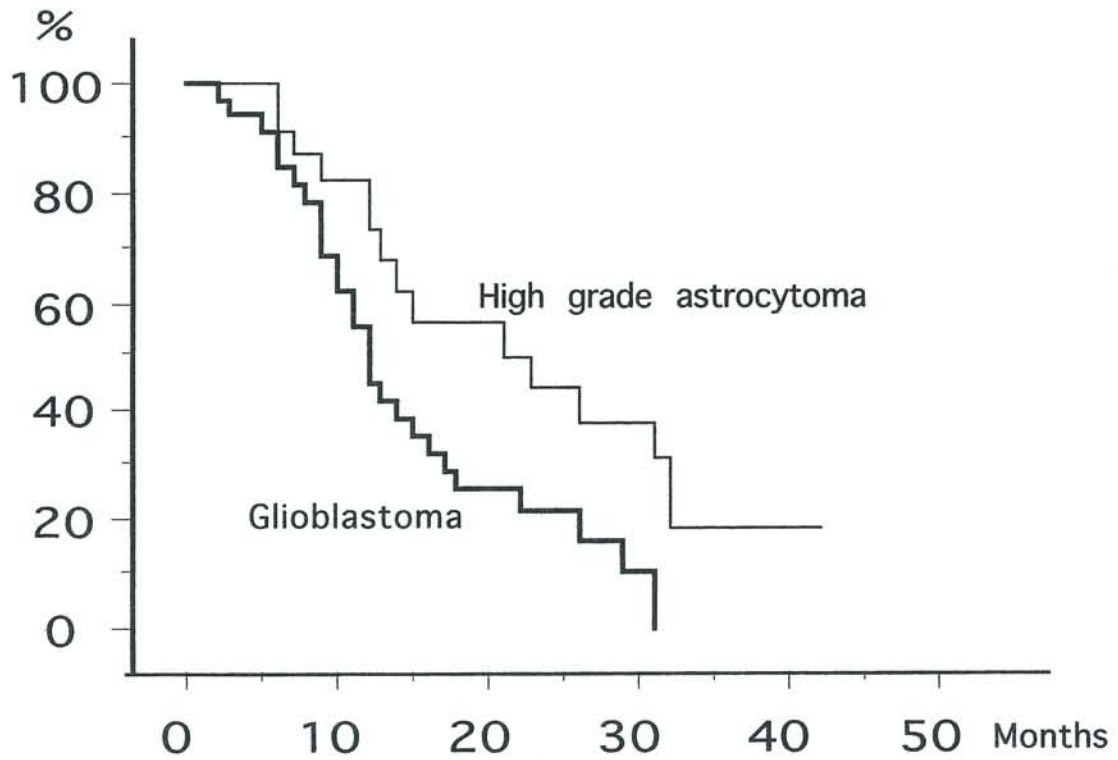
年齢では、50才以上と未満でKaplan Meier法による生存曲線を用いて検討したが、年齢と予後には有意差はみられなかった。組織別検討では、神経膠芽腫は悪性星細胞腫より有意に予後は不良であった ( $p<0.01$ ) (Fig. 1)。手術摘出度では、亜全摘出群、部分摘出群、生検群の3者間では予後に有意差は見られなかった。神経膠芽腫と星細胞腫の各々で検討したが、悪性星細胞腫において亜全摘出群が、部分摘出および生検群よりも予後がやや良好な傾向にはあるものの有意差はみられず、神経膠芽腫では手術摘出度では差はみられなかった。IORTの有無による解析では、IORTの有無で予後に差は見られなかった (Fig. 2)。また、照射量20Gyと25Gyとの比較では、照射量による差はみられなかった (Fig. 3)。神経膠芽腫と悪性星細胞腫とで分類して各々で検討したところ、神経膠芽腫においてはIORT施行群が、IORT非施行群よりも予後がやや良好な傾向であったものの有意差はみられなかった。一方、悪性星細胞腫ではIORTの有無で差はみられなかった (Fig. 4)。

IORTの合併症として、照射後脳浮腫を呈し外減圧術を要したものが3例、術直後より重積痙攣発作をきたし治療に難渋したものの1例、術後感染にて膿瘍を形成したものの1例であった (Table 2)。さらに3例では放射線壊死をきたしたが、壊死部摘出術を施行し比較的予後は良好であった (Table 2)。年齢、組織、手術、IORTおよび動注化学療法の5因子にてCox proportional hazard modelを用いた多変量解析による予後の検索では、組織別因子のみが有意に予後に関連する因子であったが、IORTに関しては有意差はみられなかった (Table 3)。

以下にIORTによる合併症としての放射線壊死を呈したが、壊死摘出術にて比較的予後が良好であった症例を提示する。

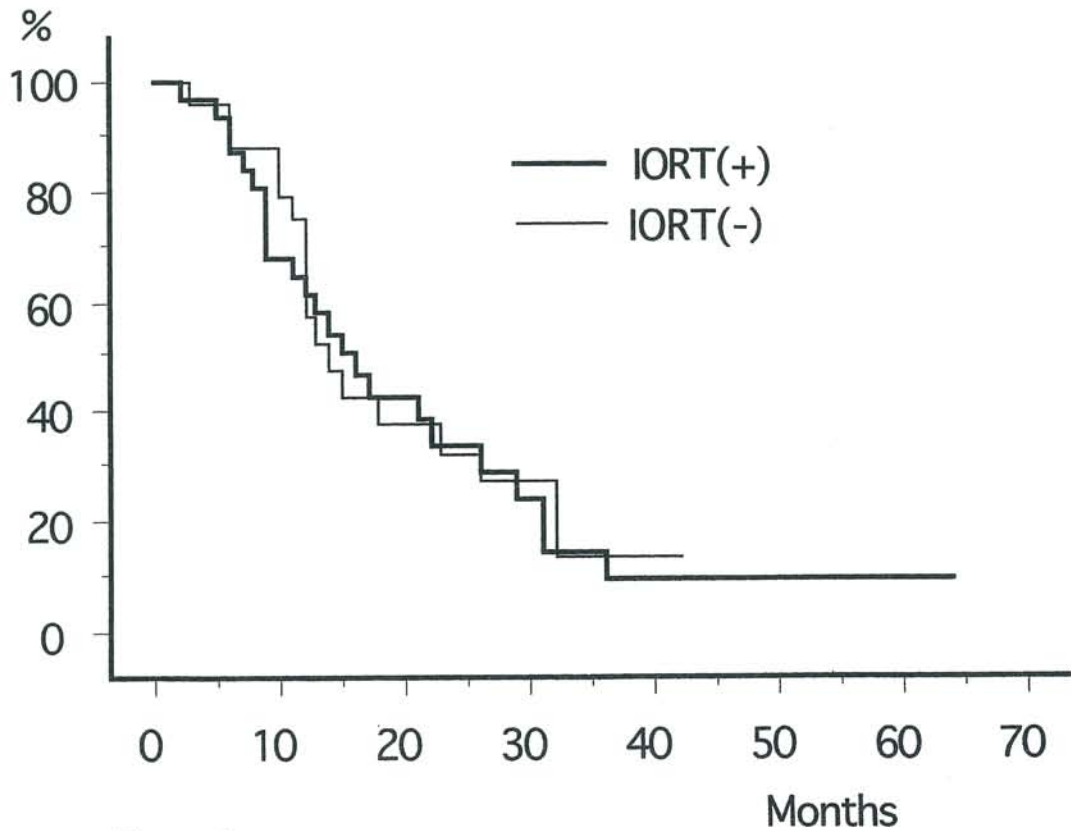
症例：37歳、女性。1994年9月より両眼視力低下を認め、10月14日当科入院となる。神経学的には、両側視神経乳頭萎縮、両耳側半盲を認め、CTおよびMRIにて、嚢胞や石灰化を伴い不均一に造影される約6cm大の左前頭葉腫瘍を認めた。11月1日左前頭側頭開頭術にて腫瘍を亜全摘出し、脳室前角内に一部残存した腫瘍に対してIORT (25Gy) を施行した。組織診断は悪性神経膠腫 (Grade III) であった。術後、外照射50GyとACNU動注化学療法を行った。

その後、腫瘍の増大および症状の悪化がみられたため (Fig. 5)、再発を疑い1995年9月7日開頭による腫瘍摘出術を施行した。組織診断は放射線壊死であった (Fig. 6)。その後、神経学的には、運動性



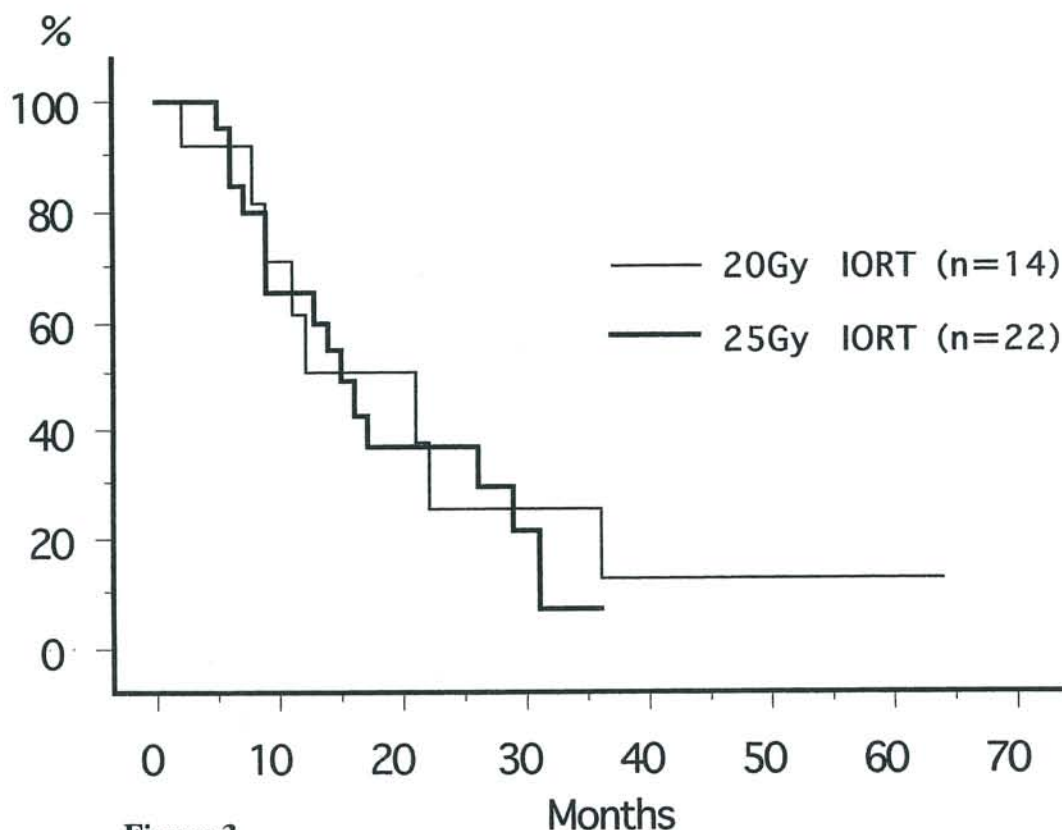
**Figure 1.**

Kaplan-Meier survival curves of 30 patients with high grade astrocytoma and 41 with glioblastoma. The difference of the survival curve is significant ( $p < 0.01$ ).



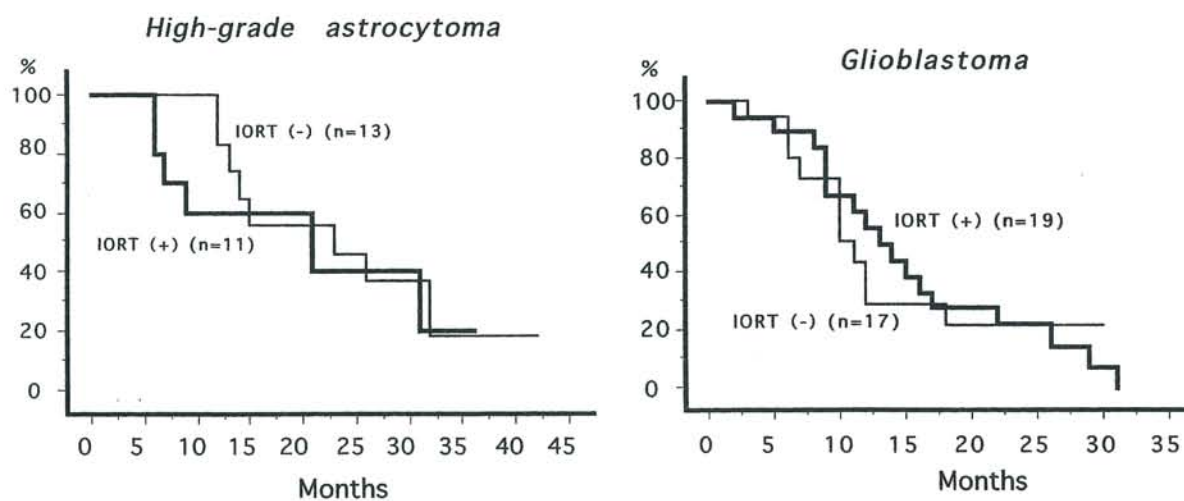
**Figure 2.**

Kaplan-Meier survival curves of 36 cases with IORT and 35 without IORT. There is no significant difference in survival rate between the two groups.



**Figure 3.**

Kaplan-Meier survival curves of 22 patients with IORT of 25Gy and 14 of 20Gy. There is no significant difference between them.



**Figure 4.**

Kaplan-Meier survival curves of 11 patients with IORT and 13 without IORT in high grade astrocytoma (left) and 19 patients with IORT and 17 without IORT in glioblastoma (right). There is no significant difference in survival rate between them.

失語症、右片麻痺を残すも1998年7月18日現在、腫瘍の再発はみられず生存中である。

**【考案】**

IORTの利点としては、①放射線照射が手術と同時に行うことができる。②直視下で照射野を確認で

Table 2. Summary of the patients with complication after IORT.

Case	Age /Sex	Histology	Dose of IORT(Gy)	Complication	Treatment	Prognosis
K.Y.	48/M	GM	25	Brain edema	Ext.decomp.	Dead ( 9mos)
M.S.	65/M	GM	25	Brain edema	Ext.decomp.	Dead ( 9mos)
T.O.	42/M	AA	25	Brain edema	Ext.decomp.	Dead (29mos)
S.H.	57/M	GM	20	Brain edema	Ext.decomp. & Int.decomp.	Dead (14mos)
T.F.	66/M	AA	25	Convulsion	Barbiturate therapy	Dead ( 5mos)
K.A.	46/M	AA	25	Subcutaneous abscess	Evacuation of abscess	Dead ( 7mos)
N.O.	44/M	GM	25	Radionecrosis	Necrotomy	Alive (24mos)
N.M.	37/M	AA	25	Radionecrosis	Necrotomy	Alive (36mos)
R.F.	40/M	AA	20	Radionecrosis	Necrotomy	Alive (64mos)

IORT=intraoperative radiotherapy; GM=glioblastoma mutiforme; AA=anaplastic astrocytoma; Ext.decomp.=external decompression; Int.decomp.=internal decompression

Table 3. Multivariate analysis of Cox's proportional hazard model

Variables	Progression coefficients	Standard error	$\chi^2$ value	P value
Age	0.036	0.328	0.012	0.913
Histology	1.515	1.081	8.059	0.017*
Surgery	0.324	0.373	0.755	0.384
IORT	-0.039	0.356	0.012	0.913

\*Statistically significant factor

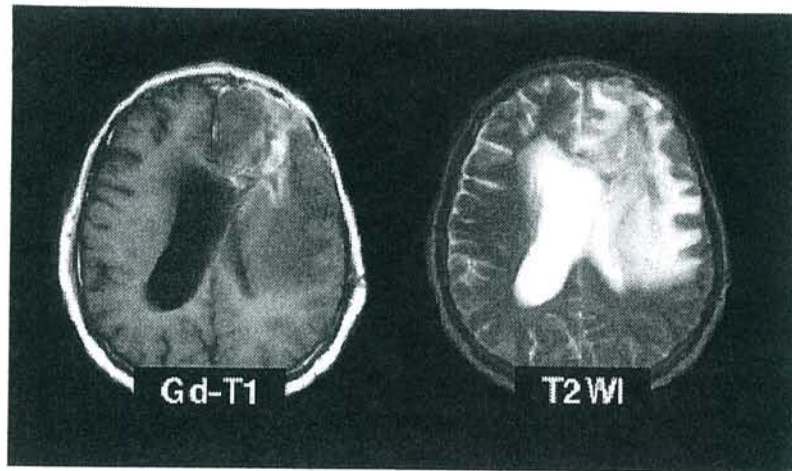
IORT=intraoperative radiotherapy

き、周囲正常脳組織の被曝を最小限に抑えることができる。③ 照射する電子線の適切なエネルギーを設定でき、有効な照射野を摘出腔から一定の厚さの範囲に限局出来る。④ 正常脳組織への影響が少ないため、IORTを繰り返して照射することは可能である。⑤  $\gamma$ ナイフの適応のある大きさより大きな腫瘍に対して照射可能である。⑥ 皮膚や髪に対する放射線の影響はない。などが挙げられる。一方、IORTの問題点としては、①  $\gamma$ ナイフなどのradiosurgeryと比較すると照射領域の精度に問題がある。② 比較的脳表の腫瘍に対して適応があるが、脳深部に存在する腫瘍には困難である。③ 手術室から照射室への移動が必要でその際不潔になりやすい。などである。

IORTの適応となる腫瘍の大きさについては、悪性神経膠腫では腫瘍浸潤域をも含む領域を考慮する必要があり、今回の検討例での最大径は6cmのものが含まれているが、松谷ら<sup>2,3)</sup>、坂井ら<sup>4,5)</sup>はそれぞれ3cm、5cm以下が望ましいと報告しており、さらに

腫瘍摘出腔より2cm前後の深さに照射深度を設定している。

松谷ら<sup>2,3)</sup>、およびSakai<sup>5)</sup>はIORT施行例の2年生存率は各々54.4%、57%と好ましい結果より、本治療法の有用性を強調している。彼ら<sup>2,3,4,5)</sup>の問題点は再発例はいずれも照射野外からの局所再発であったことより、照射範囲の拡大に関して言及している。我々の検討結果ではIORTを施行した群と施行していない群での比較では、予後に有意差はみられないが、神経膠芽腫ではIORT施行群が良好な傾向があり、症例毎に検討する余地はあると考えられる。また、IORTの照射線量については、松谷ら<sup>2,3)</sup>は10~15GyのIORT施行後、外照射として60Gyを照射しており、最大25Gyまでと言及している。Sakaiら<sup>5)</sup>は、10~50Gy(平均26.7Gy)で、とくに合併症として問題となるものではなく、30Gyまでが限界であろうとしている。我々の症例では25Gyでは20Gyと比較してIORT後放射線誘発性の急性脳浮腫が多くみられた。4例では術後24時間以内に外(内)減圧術を施行し



**Figure 5.**

MR images showing the enhanced mass lesion with increasing mass effect and edema in the left frontal lobe.



**Figure 6.**

Microphotograph of a tumor specimens showing the coagulative necrosis with fibrinoid necrosis of the blood vessel wall.

(Hematoxylin and eosin staining, original magnification,  $\times 100$ )

予後不良であった。この4例中3例が25Gy照射である。今回の20Gyと25Gyとの比較検討では両者間で予後に有意差はみられていない。しかしながら、25Gy照射群の中には放射線壊死をきたし、壊死摘出術にて予後が良好であった症例もみられ、照射量に関しては一概には結論が出せない。

最近、可動性の術中照射装置が開発されつつあり、比較的手軽に行える様になると期待される。今

後、密封小線源照射療法さらに $\gamma$ ナイフ、Xナイフなどのradiosurgeryなどの放射線療法が悪性神経膠腫においても普及してくると思われる。それらの手法と比較し、IORTの問題点としては照射野設定の精度である。腫瘍摘出後の摘出範囲および残存腫瘍の範囲などを正確に把握できるIORT用のナビゲーター装置などの開発が今後期待される。

【文献】

- 1) Fujiwara T, Honma Y, Ogawa T, Irie K, Kuyama H, Nagao S, Takashima H, Hosokawa A, Ohkawa M, Tanabe M; Intraoperative radiotherapy for gliomas. *J Neuro-Oncol* 23: 81-86, 1995
- 2) 松谷雅生、中村 治、浅井照雄、田中秀樹、松田忠義、田中良明；脳腫瘍-Glioblastomaに対する術中照射療法. *最新医学* 41: 1506-1513, 1986
- 3) 松谷雅生；神経膠芽腫 (glioblastoma)の術中照射療法. *医学のあゆみ* 150: 976-971, 1989
- 4) 坂井 昇、山田 弘、安藤 隆、高田光昭、平田俊文、船越 孝、土井偉誉、柳川繁雄；Malignant gliomaに対する術中照射療法の検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 29: 312-318, 1989
- 5) Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S; Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir(Tokyo)* 31: 702-707, 1991

# 神経膠腫に対する新たな治療選択

## - Radiosurgeryの治療計画における <sup>201</sup>TlCl SPECTの有用性 -

A New Strategy for the Management of Glioma  
- <sup>201</sup>TlCl SPECT in a therapeutic approach by radiosurgery -

東邦大学脳神経外科

周郷延雄、清木義勝、小名木敦雄、宮崎親男、  
御任明利、黒木貴夫、大石仁志、柴田家門

Toho University School of Medicine, Department of Neurosurgery

### abstract

In order to treat malignant glioma by radiosurgery, which is one of therapeutic approaches of this disease, taking into account the tumor metabolism, three-dimensional images were prepared by integrating CT with <sup>201</sup>TlCl SPECT. Furthermore, by comparing three-dimensional images for malignant glioma with those for meningioma, differences in tumor viability between the areas of each lesions and infiltrations into the surrounding brain were examined, leading to the evaluation of usefulness of <sup>201</sup>TlCl SPECT. As a results, in meningioma, all tumor tissues accumulated <sup>201</sup>TlCl to almost the same degree and were well-demarcated from the surrounding brain. On the other hand, in glioblastoma, accumulation of <sup>201</sup>TlCl varied among tumor tissues and obtained images suggested that tumors might infiltrate the surrounding brain. Thus, three-dimensional images integrating CT with SPECT allowed us to assess tumor metabolism from a morphologic standpoint, which is not only advantageous in contemplating therapy such as determination of irradiation fields in glioblastoma but also might have the potential for application in understanding the pathologic condition in other brain diseases.

### 【はじめに】

malignant gliomaに対する治療のひとつとして、最近ではradiosurgeryが報告されており、その際の治療計画は、computed tomography(CT)上、造影された腫瘍部分を標的にしていることが多い<sup>4,10-12,15</sup>。確かに、小さい転移性脳腫瘍例や、周囲脳との境界が明瞭な髄膜腫などでは、造影CTのみの治療計画で充分であるが、しかし、malignant gliomaは、腫瘍内に壊死部からviabilityの高い部分まで様々混在しており、さらに浸潤性格を示すことから、CTのみでviabilityの高い腫瘍部分を把握することは困難である。このことから、malignant gliomaにおけるradiosurgeryの照射範囲を決定するためには、腫瘍代謝を考慮する必要があると考えられる。

今回、われわれは、malignant gliomaに対して、CTとともに、<sup>201</sup>Thallium Chloride(<sup>201</sup>TlCl) single

photon emission computed tomography(SPECT)を施行し、CTとSPECTの三次元統合画像を作成することにより、腫瘍代謝の評価を含めたRadiosurgeryの照射範囲の決定方法を考案したので報告する。

### 【方法】

SPECTの使用機種は、三検出器回転型装置PRISM3000である。検査は、はじめに<sup>201</sup>TlCl 111MBqを静注し、1分毎15分間のデータ収集を行った。その直後、患者頭部を動かすことなく、連続して、N-isopropyl-p-[123I]-iodoamphetamine(<sup>123</sup>I-IMP) 222MBqを静注し、1分毎30分間の画像データを得た。すなわち、患者の体動がない限り<sup>201</sup>TlClと<sup>123</sup>I-IMP画像の位置設定は必要がないプロトコールとした。SPECTデータをsuper computer ODYSSEYにより、low pass、ramp filterで画像処理し、on lineで汎用医療画像ソフトウェア(AVS-MV)にデータを転

送した。CT装置は東芝X-vigorを使用し、全脳の1mmスライスデータを得ており、off lineでAVS-MVへの転送を行った。SPECTの三次元画像、およびSPECT/CTの三次元統合画像作成には、AVS-MVを用い、この際、SPECTとCT画像の位置設定は、AVS-MV上で、AFFINE変換による半自動的操作の後、最終的に検者が、<sup>123</sup>I-IMPの脳血流画像とCTとの合成二次元画像において、冠状断、矢状断、軸位断のそれぞれについて補正した。

**【結果】**

(1) glioblastomaとmeningiomaのSPECT二次元画像の比較

<sup>201</sup>TlCl SPECTを用いてmalignant gliomaにおける腫瘍内でのviabilityの違い、及び周囲脳への浸潤程度の評価が可能であるかどうかを、meningiomaと比較検討した。二次元画像上、meningiomaでは、腫瘍部に一致して<sup>201</sup>TlClの高い集積を示し、腫瘍内での集積程度は均一であったのに対して(Fig.1 left)、glioblastomaでは、腫瘍への<sup>201</sup>TlClの集積が高集積を示す部分と中等度の集積をみる部分までと様々であった(Fig.1 right)。

(2) glioblastomaとmeningiomaのprofile curveによる比較

腫瘍内での<sup>201</sup>TlClの集積の違いを、よりとらえやすくするために、profile curveを作成し比較した。meningiomaのprofile curveでは、腫瘍部での<sup>201</sup>TlClの集積が一様に高く、周囲の正常脳との集積の違いは明瞭であった(Fig.2 left)。これに対して、glioblastomaでは、腫瘍の一部に高い集積を、他部位に中等

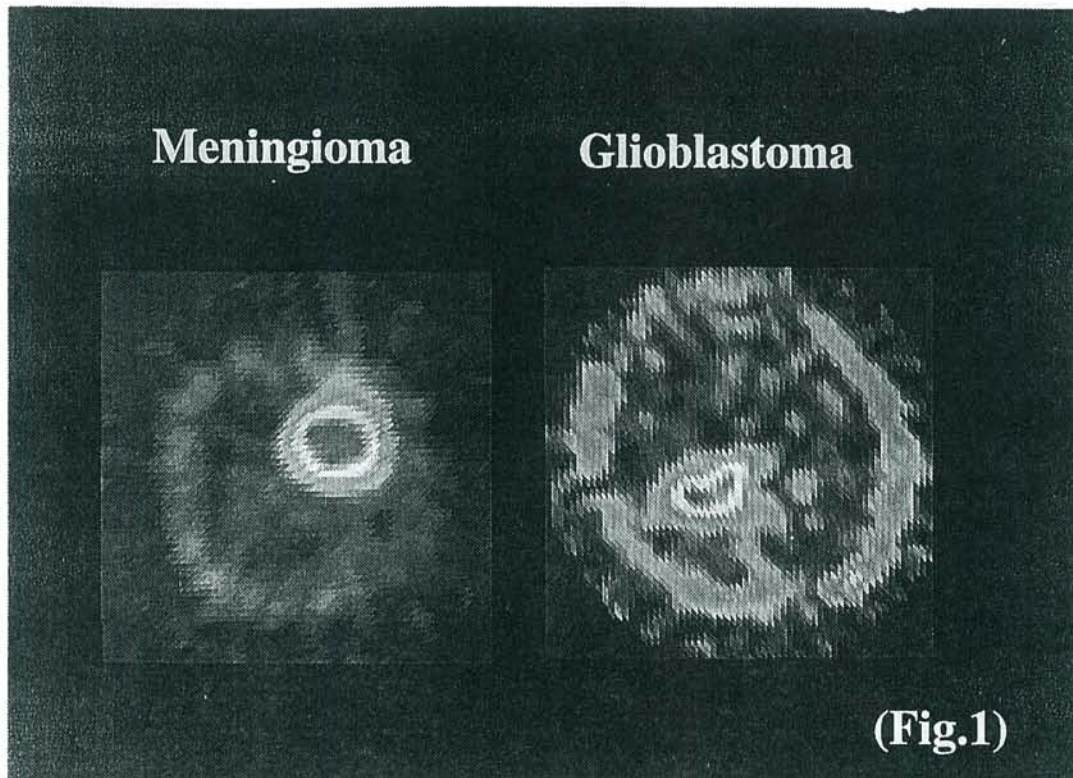
度の集積を示しており、腫瘍内でのviabilityの違いがとらえられた(Fig.2 right)。また、<sup>201</sup>TlClにおける腫瘍と周囲脳との境界は、meningiomaに比べて不明瞭であることから、周囲脳への浸潤を表している可能性が示唆された。

(3) 三次元SPECT画像による評価

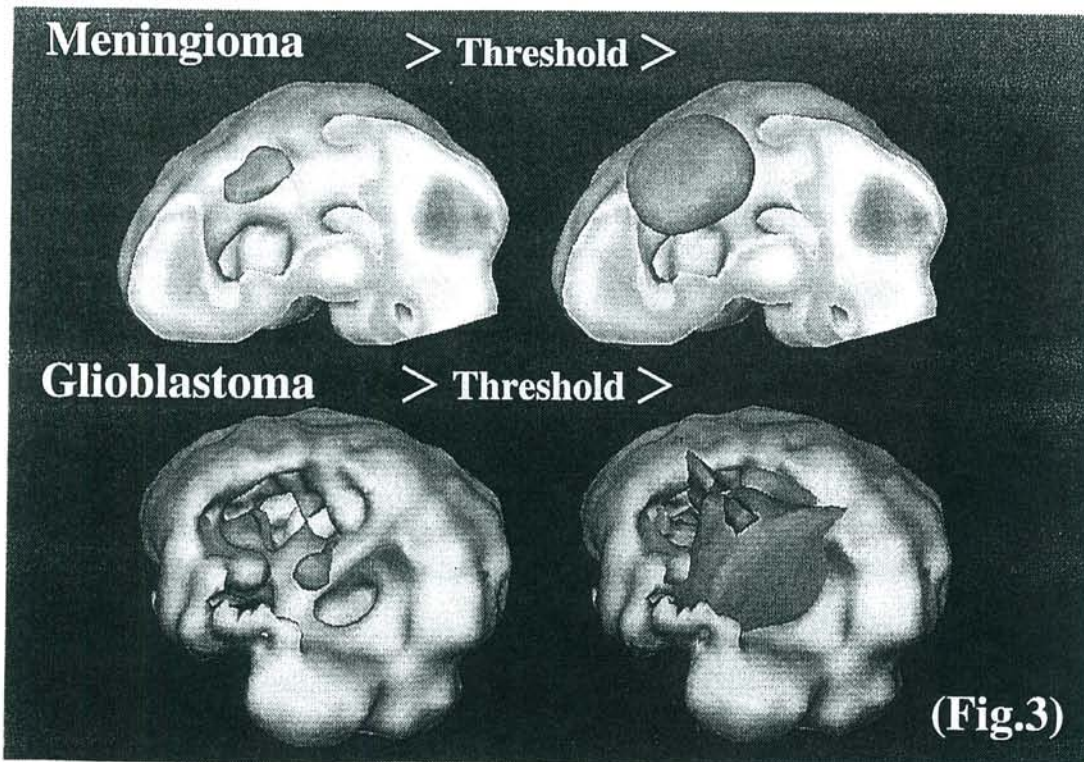
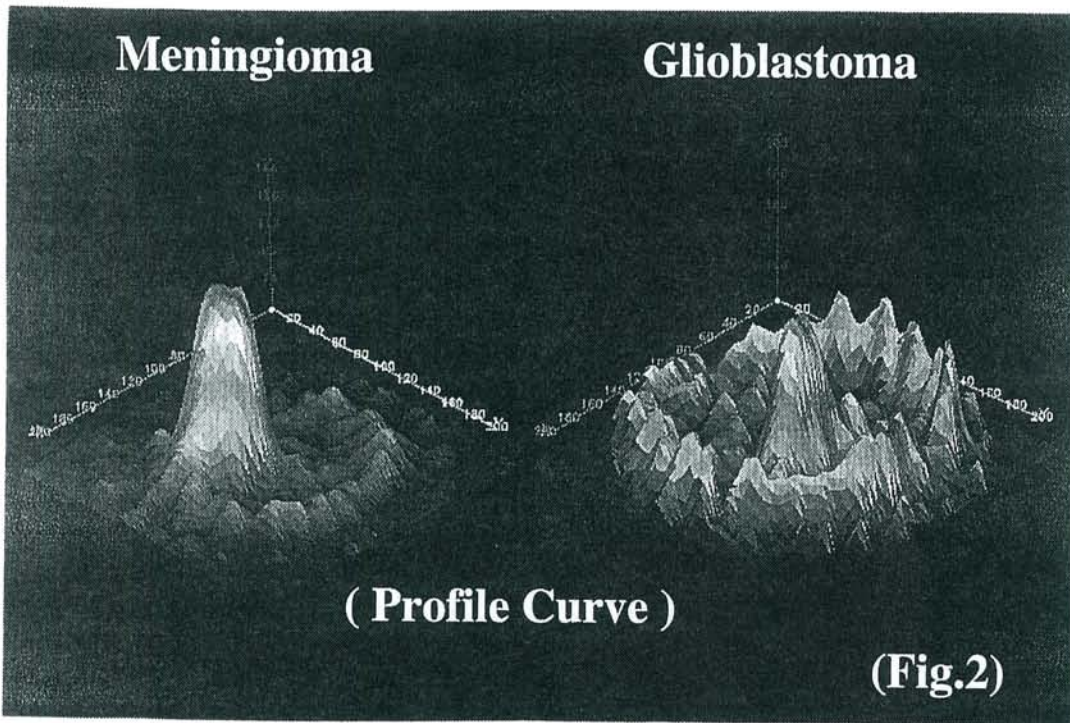
<sup>201</sup>TlClと<sup>123</sup>I-IMPの三次元SPECT画像を作成し、<sup>201</sup>TlClにおける閾値を変化させることにより、glioblastomaとmeningiomaについて比較した(Fig.3)。meningiomaでは、<sup>201</sup>TlClの閾値を変化させても、腫瘍への<sup>201</sup>TlClの集積範囲は、ほぼ球形を示して大きくなっており、腫瘍内での<sup>201</sup>TlClの集積程度が腫瘍中心から辺縁へ向かって緩やかに低下しているのがとらえられた(Fig.3 upper)。一方、glioblastomaにおいては、閾値を低くしていくと、腫瘍周囲への不整な<sup>201</sup>TlClの集積を認め、腫瘍周囲への浸潤を示唆する所見を得(Fig.3 lower right)、また、閾値を高くすることにより、腫瘍内での高い<sup>201</sup>TlClの集積部分、すなわちviabilityの高い部分が描出された(Fig.3 lower left)。

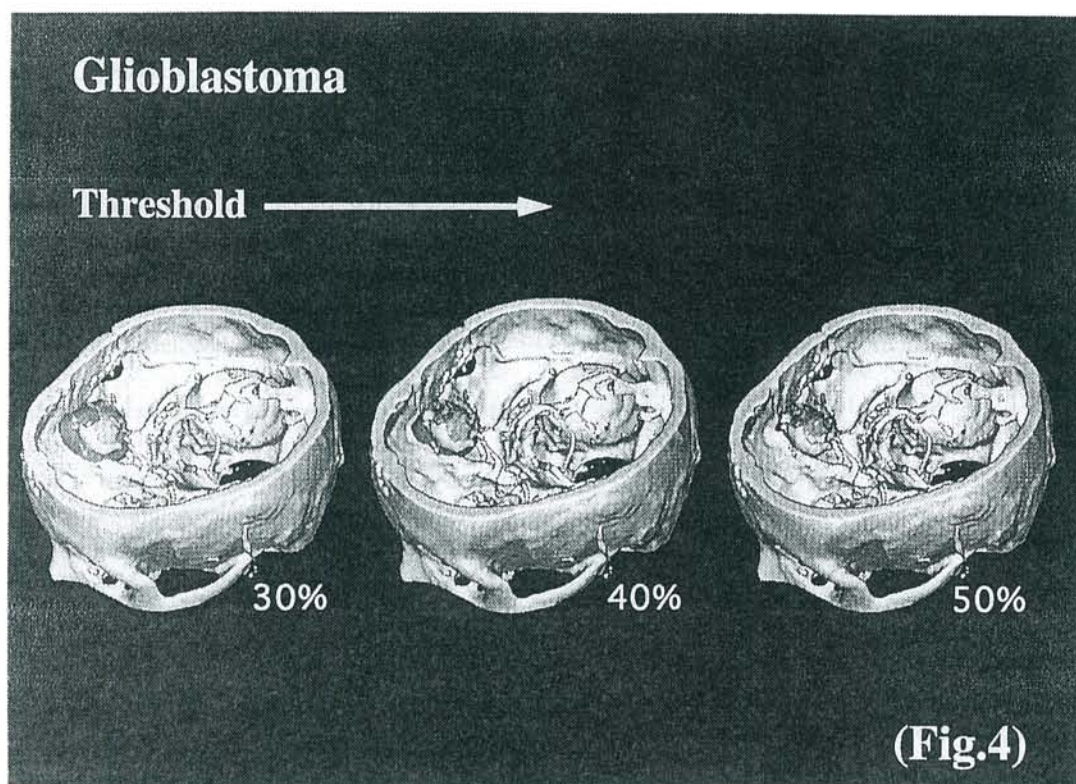
(4) CTと<sup>201</sup>TlCl SPECTの統合三次元画像

CT画像によるradiosurgeryの照射範囲を決定する際に、<sup>201</sup>TlCl SPECT画像の所見を加味するため、両画像の三次元統合画像を作成した(Fig.4)。glioblastomaの症例において、<sup>201</sup>TlClの閾値30%の設定では、造影CTでとらえられる腫瘍部分よりも広範囲に<sup>201</sup>TlClの集積を認め(Fig.4 left)、40、50%と徐々に閾値を高くしていくことにより、CTで表される腫瘍内の一部に<sup>201</sup>TlClの高集積部分が表された。すなわち、









CT画像上の腫瘍形態に、高いviabilityを示す部位を合成し得たことから、radiosurgeryの照射範囲を決定する際の有用な情報になると考えられた。

#### 【考察】

$^{201}\text{TlCl}$ は、脳腫瘍への選択的な集積を示し、その集積機序としては、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPase活性、腫瘍内血管床の多寡、 $\text{Ca}^{++}$ チャンネル、血液脳関門(BBB)等が関与していると考えられている<sup>1-3,5-9)</sup>。臨床的には、CTやMRIで診断困難な腫瘍再発と放射線壊死との鑑別や、放射線治療後早期の照射効果判定が可能であり、一般臨床に広く用いられつつある<sup>16,17)</sup>。特にgliomaでは、悪性度が増すにしたがって、 $^{201}\text{TlCl}$ の集積が高くなる傾向にあり、術前の悪性度の評価、および治療経過中の悪性変化の診断に有用である<sup>13,14)</sup>。また、gliomaにおける $\text{Tl}^+$ の集積程度と病理学的検索を比較した報告では、腫瘍細胞のviabilityが高い部位程、 $\text{Tl}^+$ が高集積を示すとし、腫瘍内でのviabilityの差異をとらえられると考えられている<sup>8)</sup>。本検討では、glioblastomaの腫瘍内でのviabilityの差異をとらえるために、 $^{201}\text{TlCl}$ 画像のprofile curve、および三次元画像を作成し、meningiomaと比較検討した。この結果、meningiomaでは、腫瘍内での $^{201}\text{TlCl}$ の集積程度がほぼ均一であるのに対して、glioblastomaでは、腫瘍内の各部位での $^{201}\text{TlCl}$ の集積程度に差異が存在し、さらに腫瘍周囲への浸潤をも示唆する画像を得、腫瘍代謝を評価するために $^{201}\text{TlCl}$  SPECTが有用であることを示した。

malignant gliomaに対するradiosurgeryの報告はいくつかとなされており、再発例での有効性が指摘されている<sup>4,11,12,15)</sup>。その適応として造影CT上、腫瘍径が30から40mm以下とされるが、しかし、malignant gliomaは浸潤性格を示し、周囲脳との境界が明確でないために、腫瘍径が把握し難く、また腫瘍内でのviabilityの差異から、照射範囲を決定することが少なからず困難であると考えられる。さらに初期治療で、外科的腫瘍摘出の他、既に50から60Gyの放射線治療がなされていることが多く、放射線壊死が部分的に存在することも多分に推測される。したがって、より正確なradiosurgeryの照射範囲を決定するためには、CTやMRI等の形態画像のみではなく、腫瘍代謝をも含めた治療計画がなされる必要があると考えられる。今回、われわれは、検査が簡便で侵襲が少ない $^{201}\text{TlCl}$  SPECTを行い、CTとの三次元統合画像を用いて、radiosurgeryの照射範囲をとらえる方法を考案した。この際の問題としては、まずはじめに、各検査機器における画像の読み込みとformat変換、画像サイズの統一である。これを解決するために、医療機器メーカーからformat公開の協力を得、各画像データをAVS-MVに呼び込むことが可能になるようformatを変換し、AVS-MVを用いてSPECTとCTの画像データを再度スライスし直して、画像サイズを統一化した。次いで問題となるのが、 $^{201}\text{TlCl}$  SPECTにおける空間分解能の低さである。 $^{201}\text{TlCl}$ は腫瘍のみに集積し、脳全体の解剖学的形態を把握し難い欠点を有しており、CT画像との合成の際に、位置の設

定が不正確となる。そのため、われわれは、 $^{123}\text{I}$ -IMPと $^{201}\text{Tl}$ Cl SPECTを連続して施行し<sup>18)</sup>、 $^{123}\text{I}$ -IMP画像データと $^{201}\text{Tl}$ Cl画像データの位置設定を不要にした上で、 $^{123}\text{I}$ -IMP画像上に描出された全脳の形態と、CT画像とで位置設定を行う方法を考案した。今回作成した三次元統合画像は、多種の異なった画像データを三次元統合画像化し得たことが最大の特徴であり、またCT画像上の解剖学的腫瘍形態を踏まえた上で、腫瘍周囲の低血流範囲の拡がり、および腫瘍代謝の把握を三次元的に評価し得る点で新たな画像診断方法と考えられる。

近年、CT、MRIの三次元画像が開発されてきたが、われわれの考案した脳循環代謝との統合三次元画像は、脳腫瘍におけるradiosurgeryの治療計画のみに留まらず、他の脳疾患についても応用可能であり、一般臨床での三次元画像の活用をより盛んにするものといえよう。

#### 【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) Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM: Linac radiosurgery for high-grade gliomas: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 205-210, 1995
- 5) Elligsen JD, Thompson JE, Frey HE, Kruuv J: Correlation of (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase activity with growth of normal and transformed cells. *Exp Cell Res* 87: 233-240, 1974
- 6) Gehring PJ, Hammond PB: the interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmacol Ther* 155: 187-201, 1967
- 7) Ito Y, Muranaka A, Harada T: Experimental study on tumor affinity of  $^{201}\text{Tl}$ -chloride. *Eur J Nucl Med* 3: 81-86, 1978
- 8) 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
- 9) Kim KT, Black KL, Marcino D: Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med* 31: 965-969, 1990
- 10) Loeffler JS, Alexander E 3d, Shea WM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10: 1379-1385, 1992
- 11) Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, Rhode BS: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurg* 82: 530-535, 1995
- 12) Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, Levin A, Chappell R, Bastin K, Miles J, Turski P, Kubsad S, Mackie T, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing longterm survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 541-549, 1994
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Shenouda G, Souhami L, Podgorsak EB, Bahary JP, Villemure JG, Caron JL, Mohr G: Radiosurgery and accelerated radiotherapy for patients with glioblastoma. *Can J Neurol Sci* 24: 110-115, 1997
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 周郷延雄, 柴田家門, 根本暁央, 根本匡章, 根本暁央, 大石仁志, 黒木貴夫, 清木義勝, 寺尾榮夫, 高橋秀樹, 高野政明, 杉田純一: 合成三次元SPECTを用いた転移性脳腫瘍のradiosurgery後極早期の効果判定, 腫瘍代謝と周囲低血流領域の数量的検討. *脳神経外科* 20: 515-521, 1997

# 細胞内グルタチオン濃度操作による 白金製剤の抗腫瘍効果増強に関する試み

Effect of intracellular glutathione concentration on platinum derivatives-induced cytotoxicity in glioma cell lines

都立荏原病院 脳神経外科、昭和大学 脳神経外科\*

飯田昌孝、土居 浩、岩間淳一、朝本俊司、  
楚良繁雄、日野 健、杉山弘行、  
須永茂樹\*、阿部琢巳\*、岩田隆信\*、松本 清\*

Masataka Iida, Hiroshi Doi, Jun-ichi Iwama, Shunji Asamoto,  
Shigeo Sora, Ken Hino, Hiroyuki Sugiyama,  
Shigeki Sunaga\*, Takumi Abe\*, Takanobu Iwata\*, Kiyoshi Matsumoto\*

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital,  
\*Department of Neurosurgery, School of Medicine, Showa University

## Abstract.

The relation between the intracellular glutathione (GSH) concentration and platinum derivatives(cis-platin, nedaplatin)-induced cytotoxicity was investigated. Intracellular GSH concentration in human glioblastoma (T98G, U87MG) and glioma (KG1C) cell lines was one or two orders of magnitude higher than that of platinum derivatives-sensitive human leukemic cell line (HL-60, ML-1), which showed higher sensitivity to platinum derivatives. platinum derivatives induced internucleosomal DNA cleavage in human leukemic cell lines, but not in glioblastoma and glioma cell lines. However, platinum derivatives produced apoptotic cells, characterized by cell shrinkage, nuclear fragmentation and chromatin condensation in glioblastoma and glioma cell lines. Pretreatment of these cell lines with L-buthionine-[S,R]-sulfoximine, which significantly reduced the intracellular GSH concentration, increased their sensitivity against platinum derivatives, whereas pretreatment with N-acetyl-L-cysteine, which did not significantly change the intracellular GSH concentration, only marginally protected the cells from the cytotoxic effect of platinum derivatives. The results suggest that drug sensitivity of tumor cells can be modified by glutathione-modulating compounds.

## 【はじめに】

白金製剤の抗腫瘍効果は、フリーラジカルの発生やDNAの架橋形成に起因するため、ラジカルや過酸化物の消去効果およびDNA修復作用を有するグルタチオンglutathione (以下GSH)の、人為的な細胞内濃度操作により薬剤感受性が付与できると考えられる。

今回、我々は2種類の白金製剤(シスプラチン、ネダプラチン)の培養glioma細胞に対する細胞傷害活性が、いわゆるapoptosisの形態をとるかをまず検証し、次に細胞内GSHレベルを人為的に増減させた条件

で、白金化合物の細胞傷害活性と細胞内GSH量との関係を検索したので報告する。

## 【方法】

### 1. 細胞株

human glioblastoma cell line(T98G, U87MG), human glioma cell line(KG1C), human leukemic cell line (HL-60, ML-1)を10% fetal bovine serum (FBS), penicillin 100 U/ml, streptomycin 100  $\mu$ g/ml 含RPMI 1640 培地、37℃、5% CO<sub>2</sub>開放系、静置培養条件下にてインキュベーションした。

## 2. 細胞死の形態

Chamber Slide 上で発育させた培養細胞に、白金製剤を添加して24時間のインキュベーション後に位相差顕微鏡にて観察した。

さらに、4% paraformaldehyde で固定し May-Grunwald-Giemsa 染色を行い形態的变化を観察した。

処置細胞に対して1.8%アガロースゲル電気泳動によるDNA fragmentation assay 施行し、apoptosisの生化学的指標であるDNAのladder patternの有無を判定をした。

## 3. 細胞傷害活性

各培養細胞を96 well plate (n=3)に散布し、L-buthionine-[S, R]-sulfoximine (BSO)を0~10mM、N-acetyl-L-cysteine (NAC)を0~30mMの終濃度で添加、24時間インキュベーションした。

さらに、シスプラチンおよびネダプラチンを0~1000mMの終濃度でそれぞれ組み合わせて培養液中に添加した後、24時間インキュベーションを行い50% cytotoxic concentration (CC<sub>50</sub>)を3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT)法による590nm吸光度より算出した。

## 4. 細胞内GSH定量

細胞中のGSHを、近藤の方法にしたがい、5%トリクロロ酢酸 (TCA)により抽出し、エーテル洗浄後、DTNB-glutathione reductase recycling methodにより定量し、TCA抽出残渣中のDNA量 (DAPI法)で割り、細胞10<sup>6</sup>個あたりの量に換算した。

### 【結果】

#### 1. 白金製剤による細胞死の形態

シスプラチンおよびネダプラチンの両者で、すべての処置後細胞株においてapoptosisに特徴的とされる形態変化が確認された。

位相差顕微鏡像では細胞容積の縮小およびapoptotic body 産生が認められ、また、May-Grunwald-Giemsa 染色では細胞容積の縮小とともにクロマチンの凝集が観察された (Fig. 1)。

しかし、シャーレ上の付着性細胞と、死細胞に富むと思われる培養液中の浮遊細胞を、それぞれ別個に採取しDNA fragmentation assayを施行したところ、いずれの細胞においてもapoptosisの生化学的指標とされるDNA ladderは認められなかった (Fig. 2)。

#### 2. 白金製剤の細胞傷害活性と細胞内GSHレベルの相互関係

未処理control細胞の10<sup>6</sup>個あたりの細胞内GSH量はT98G(482 μg)、U87MG(47 μg)、KG1C(22 μg)であり、Tableには示さないが白金製剤に対して感受性の高いHL-60(1.4 μg)、ML-1(2.9 μg)に対し8~344倍の高値を示した。

BSO(0.1~10mM)は濃度依存性に細胞内GSHをほぼ完全に枯渇させ、白金化合物に対する感受性を亢

進させた。これに対して、比較的低濃度のNAC(1~3mM)は、細胞内GSHを若干増加させたがその保護作用は明らかでなく、高濃度側では反対に細胞内GSH量は低下した (Table 1, 2)。

### 【考察】

位相差顕微鏡像において、シスプラチンおよびネダプラチンの両者が3種類のglioma細胞株および白血病細胞株のすべてにapoptosisに特徴的とされる形態変化である細胞容積の縮小、apoptotic body 産生、chromatinの凝集を誘導した。しかし、白血病細胞株がDNA fragmentation assayにおいてapoptosisの生化学的指標であるDNAのladder patternを呈するのに対して、glioma細胞株はnecrosisにおいて観察されやすい smear patternすら呈すことなく、多量体のDNA fragmentationが誘導されており、白血病細胞株とglioma細胞株間においてchromatin構造、endogenous endonuclease(s)に対する耐性等に異差が生じていると考えられた。

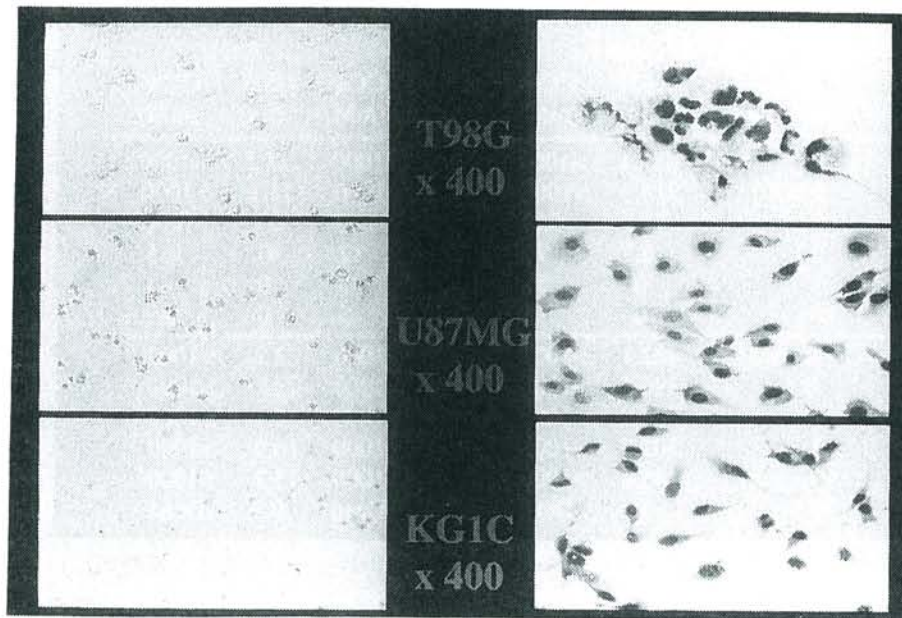
両細胞株間においてmicrococcal nucleaseおよびdeoxyribonuclease Iに起因するDNA fragmentationとhistone構造を比較検討したが、白血病細胞株がmicrococcal nucleaseによりDNA fragmentationを誘導しやすい事が判明したのみで、chromatinの構成要素であるhistoneには明らかな変化は認められず、今後、研究検討を要する領域である<sup>1), 2)</sup>。

白金製剤の抗腫瘍効果はフリーラジカルの発生やDNAの架橋形成に起因するため、ラジカルや過酸化物の消去効果およびDNAの架橋形成を阻害しDNA修復作用を有するGSHの、人為的な細胞内濃度操作により新たに薬剤感受性が付与できると考えられる。

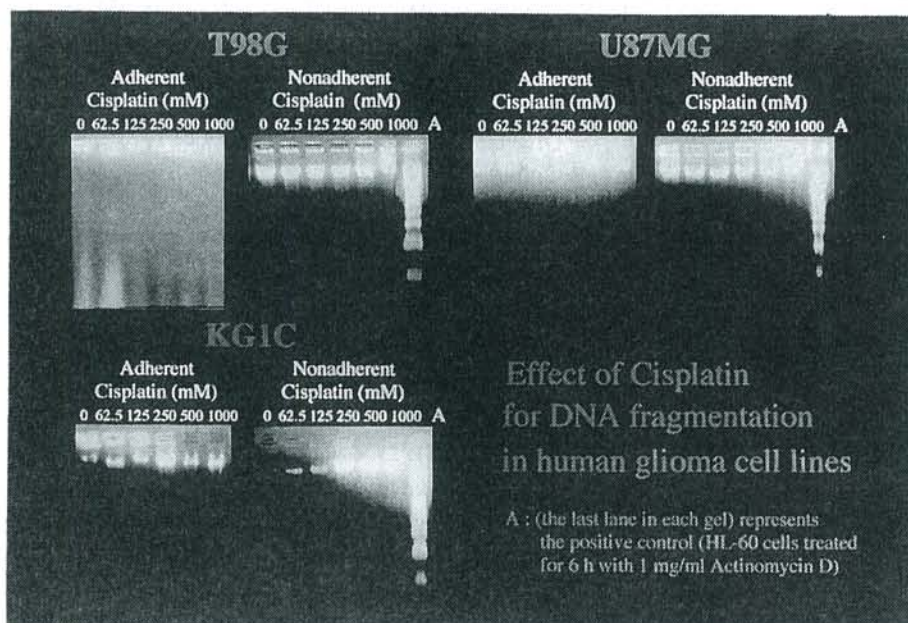
GSHは大部分の好気性生物の細胞内に存在する主要な非タンパク質性SHであり、g-glutamyl cysteine synthetase (g-GCS)およびglutathione synthetaseの2酵素の作用によりグルタミン酸、システイン、グリシンより合成される。本実験に使用したBSOはGSH生成の律速酵素であるg-GCSを抑制することで細胞内GSHレベルを低下させる。また、NACはGSHの構成要素であるシステインを供給することで細胞内GSHレベルを上昇させるとされている。

未処理control細胞の10<sup>6</sup>個あたりの細胞内GSH量はT98G(482 μg)、U87MG(47 μg)、KG1C(22 μg)であり、Tableには示さないが白金製剤に対して感受性の高いHL-60(1.4 μg)、ML-1(2.9 μg)に対し8~344倍の高値を示しており、glioma細胞株のアルキル化剤、白金製剤耐性に深く関与していると考えられ、また、前述した細胞死の形態的变化にも影響している可能性は否定できない<sup>3)</sup>。

BSOは濃度依存性に細胞内GSHをほぼ完全に枯渇させ、白金製剤に対する感受性を飛躍的に亢進させた。これに対して、比較的低濃度のNACは、細胞内



**Figure 1 :** Morphological changes induced by cisplatin. Cisplatin induced morphological changes such as production of apoptotic body, cell shrinkage, nuclear fragmentation and chromatin condensation in T98G(upper column), U87MG (middle column), KG1C (lower column), right side(phase-contrast microscope), left side (May-Gruenwald-Giemsa stain).



**Figure 2 :** Effect of cysplatin for DNA fragmentation in glioma cell lines. Cisplatin did not induce internucleosomal DNA fragmentation (so-called DNA ladder), a biochemical hallmark of apoptosis, in glioblastoma and glioma cell lines, but induced morphological changes such as production of apoptotic body, cell shrinkage, nuclear fragmentation and chromatin condensation (Fig.1).

Effect of pretreatment with BSO or NAC on the intracellular glutathione level (per 10 <sup>6</sup> cells) and cytotoxicity of Cisplatin							
Compounds		T98G		U87MG		KG1C	
		GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)	GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)	GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)
BSO	0 (mM)	482.1	>1000	47.4	>1000	22.2	>1000
	0.001	314.3	>1000	24.3	>1000	11.1	>1000
	0.01	71.1	950	3.7	>1000	0.1	>1000
	0.1	6.7	75	3.1	12	0	185
	1	0	55	2.7	5	0	45
	10	0	12	1.6	3	0	20
NAC	0 (mM)	482.1	>1000	47.4	>1000	22.2	>1000
	0.3	396.5	>1000	32.3	>1000	22.8	>1000
	1	500.9	>1000	34.8	>1000	16.1	>1000
	3	302.7	>1000	44.6	>1000	16.9	>1000
	10	143.6	>1000	31.4	>1000	15.2	>1000
	30	0	Dead	2.9	Dead	0.3	Dead

**Table 1 :**

Effect of pretreatment with BSO or NAC on the intracellular glutathione level (per 10<sup>6</sup> cells) and cytotoxicity of Cisplatin.

Effect of pretreatment with BSO or NAC on the intracellular glutathione level (per 10 <sup>6</sup> cells) and cytotoxicity of Nedaplatin							
Compounds		T98G		U87MG		KG1C	
		GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)	GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)	GSH (μg)	CC <sub>50</sub> (mM)
BSO	0 (mM)	482.1	>1000	47.4	750	22.2	>1000
	0.001	314.3	>1000	24.3	350	11.1	>1000
	0.01	71.1	950	3.7	200	0.1	180
	0.1	6.7	450	3.1	50	0	80
	1	0	380	2.7	40	0	70
	10	0	250	1.6	30	0	20
NAC	0 (mM)	482.1	>1000	47.4	750	22.2	>1000
	0.3	396.5	>1000	32.3	800	22.8	>1000
	1	500.9	>1000	34.8	910	16.1	>1000
	3	302.7	>1000	44.6	>1000	16.9	>1000
	10	143.6	>1000	31.4	>1000	15.2	>1000
	30	0	Dead	2.9	Dead	0.3	Dead

**Table 2 :**

Effect of pretreatment with BSO or NAC on the intracellular glutathione level (per 10<sup>6</sup> cells) and cytotoxicity of Nedaplatin.

GSHレベルを若干増加させたが、高濃度側ではpH低下に起因すると考えられる細胞毒性が優位に働いたためか、逆に細胞内GSHレベルを低下させた。以上の結果から、本実験によりglioma細胞の細胞内GSH

濃度を人為的に操作することで白金製剤の抗腫瘍効果を増強できる可能性が示唆された。

欧米においては婦人科領域の悪性腫瘍を中心に、すでにBSOの臨床投与の報告<sup>4),5)</sup>があり、抗腫瘍効果の増強が認められ、副作用も軽度の骨髄抑制が出現

した程度であることから、今後、脳神経外科領域にもその使用が拡大される可能性がある。

**【結語】**

- 1) 白金化合物(シスプラチン, ネダプラチン)は3種類のglioma細胞株(T98G, U87MG, KG1C)にapoptosisに特徴的とされる形態変化を誘導したが、apoptosisの生化学的指標であるDNA ladderを伴わなかった。
- 2) Control glioma細胞株の細胞内GSH量は、白金製剤に高感受性を示す白血病細胞株の8-334倍高値を示した。
- 3) BSOは濃度依存的に細胞内GSHを枯渇させ、白金化合物の抗腫瘍効果を増強させたが、NACの保護作用は不規則だった。
- 4) 以上から、人為的にglioma細胞の細胞内GSH濃度を減少させることで、白金製剤の抗腫瘍効果を増強できる可能性が示唆された。

本研究は平成8年度科学研究費の補助を受けた。  
シスプラチンは日本化薬、ネダプラチンは塩野義製薬から供給された。

**【文献】**

- 1) Fujiki Yanagisawa-Shiota, Hiroshi Sakagami, Nobuyuki Kuribayashi, Masataka Iida, Tadashi Sakagami and Minoru Takeda.: Endonuclease activity and induction of DNA fragmentation in human myelogenous leukemic cell lines. *Anticancer Res* 15 : 259-266, 1995.
- 2) Nobuyuki Kuribayashi, Hiroshi Sakagami, Masataka Iida and Minoru Takeda.: Chromatin structure and endonuclease sensitivity in human leukemic cell lines. *Anticancer Res* 16 : 1225-1230, 1996.
- 3) Masataka Iida, Shigeki Sunaga, Nobuo Hirota, Nobuyuki Kuribayashi, Hiroshi Sakagami, Minoru Takeda and Kiyoshi Matsumoto.: Effect of glutathione-modulating compounds on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity in human glioblastoma and glioma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 123 : 619-622, 1997.
- 4) Siemann, D.W. and Beyers, K.L.: In vivo therapeutic potential of combination thiol depletion and alkylating chemotherapy. *Br. J. Cancer* 68 : 1071-1079, 1993.
- 5) O'Dwyer, P.J., Hamilton, T.C., and Young, R.C. et al.: Deletion of glutathione in normal and malignant human cells in vivo by buthionine sulfoximine : clinical and biochemical results. *J. National Cancer Institute*, 84 : 264-267, 1992.



# コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と 悪性脳腫瘍に対する化学療法の検討

Chemosensitivity Test Using Collagen Gel Matrix  
for the Treatment of Malignant Brain Tumors

神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>1)</sup>

横浜市立大学 脳神経外科<sup>2)</sup>

金沢大学がん研究所腫瘍制御部門<sup>3)</sup>

西村 敏<sup>1)</sup>、久間祥多<sup>1)</sup>、林 明宗<sup>2)</sup>、鈴木範行<sup>2)</sup>、  
菅野 洋<sup>2)</sup>、山本勇夫<sup>2)</sup>、田中基裕<sup>3)</sup>、佐々木琢磨<sup>3)</sup>

## 【はじめに】

コラーゲンマトリクスを用いる器官培養法は、腫瘍の三次元的増殖と組織内構築が保持されることからin vivoに近いin vitroの培養系であると報告されている。我々は、実際の化学療法に際し、その有用性を臨床例をとうして検討したので報告する。

## 【対象と方法】

症例：当院と横浜市立大学脳神経外科では、1996年4月より金沢大学がん研究所へ手術摘出検体を送り、コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験（以下CGM法）（→表1）を可能な範囲で施行している。現在までの施行症例の総数は31例であり、症例の内訳は、性別：男性24例、女性7例、年齢：24～66歳（平均52.5歳）、疾患別：悪性神経膠腫14例（うちanaplastic astrocytoma（以下AA）5例、glioblastoma（以下GB）9例）、転移性脳腫瘍8例、悪性リンパ腫4例、その他5例が含まれている。感受性使用薬剤：ACNU 29例、CDDP 29例、CBDCA 28例、VP-16 27例、MTX 26例、VCR 18例、THP 12例等を中心に施行された。（他BLM 7例、ADM 6例、MMC 1例、VBL 1例、AcD 1例、5-FU 1例）臨床症例における化学療法と抗がん剤感受性：今回対象症例は、悪性神経膠腫14例（うちAA 5例、GB 9例）にしぼって検討を加えた。

## 【結果】

(1) 感受性試験結果：図1-1、1-2と表2の如く、ACNUの有効率は、AAで0.0%、GBで44.4%、悪性神経膠腫全体では28.6%であった。CDDPの有効率は、AAで40.0%、GBで66.7%、全体では57.1%であった。CBDCAの有効率は、AAで40.0%、GBで

50.0%、全体では46.2%であった。VP-16の有効率は、AAで75.0%、GBで44.4%、全体では53.8%であった。

(2) 感受性試験と実際の化学療法：悪性神経膠腫に対しては、以前よりのプロトコール（→図2）による化学療法を基本に施行された。まず、初期療法として、手術施行後約一週間で放射線療法（60Gy）を開始し、同時期に化学療法の第一回目を施行、約6週間後第二回目を施行する。その後退院し、維持療法として約8週間毎に計10回を目標に計画された。化学療法は、成人ではVP-16 90mg + ACNU 100mgとVP-16 90mg + CDDP 75mgあるいはCBDCA 375mgのいずれかの組み合わせを交互に注する方法がとられた。感受性試験でACNUあるいはCDDP/CBDCAのいずれかが無効と判定された場合は、最少回数で無効薬剤の組み合わせを中止している。

(3) 治療成績：表3は臨床例のまとめであるが、◎/○は、感受性ありと判定され臨床に用いられた薬剤、●は、感受性ありと判定されたが臨床に用いられなかった薬剤、－は、感受性なしと判定された薬剤、□で囲まれたところは、実際に使用された薬剤である。GBの一例以外は、少なくとも一剤は有効と判定された。ここで、二剤以上の感受性試験有効薬剤を使用した群（AA 2例、GB 3例）と有効薬剤が一剤以下しか使用できなかった群（AA 3例、GB 6例）に分けて生命曲線を比較してみると、図3の如き生命曲線となった。経過観察期間が短いため評価できないが、二剤以上使用できた群では現在のところは再発や死亡もなく今後の経過が期待された。

その他、経過観察期間と症例数の関係から特別な有意差や傾向は見い出せなかった。

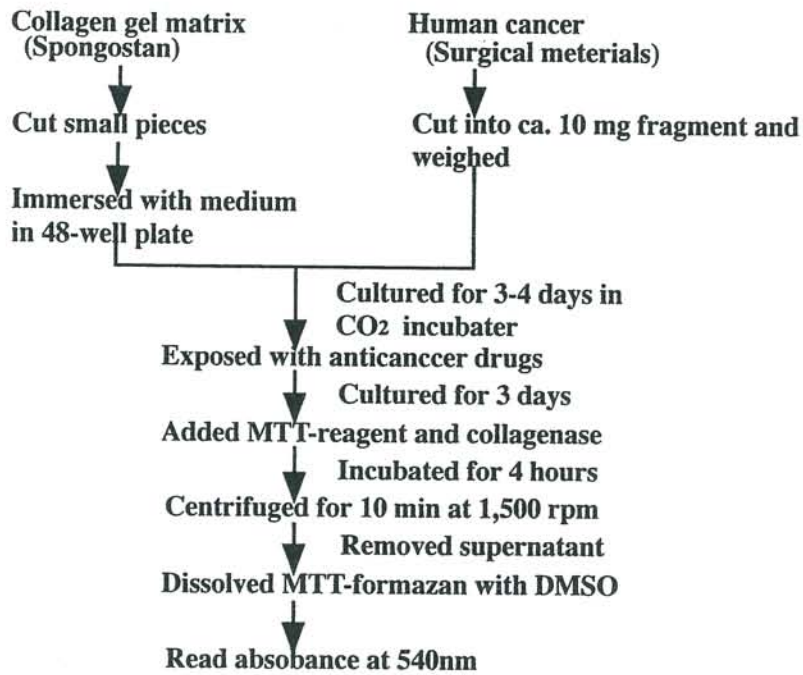


表 1 : コラーゲンマトリクスを用いた抗癌剤感受性試験法 (CGM 法)

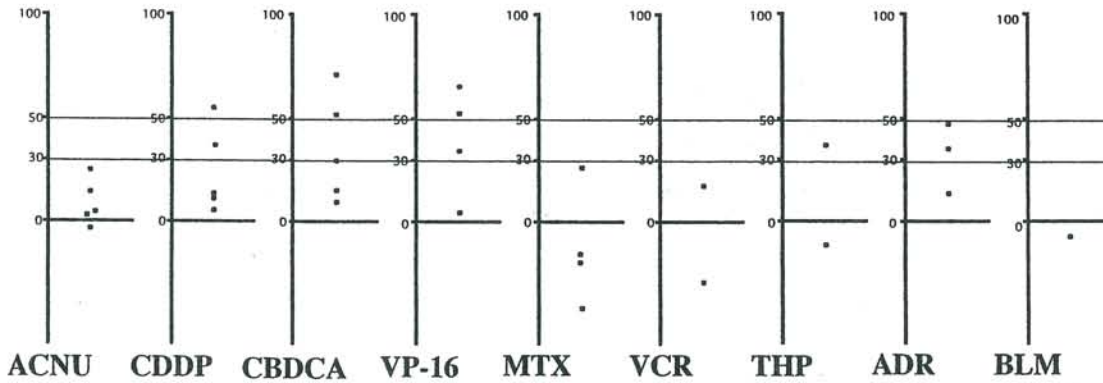


図 1-1 : 感受性試験 ; anaplastic astrocytoma

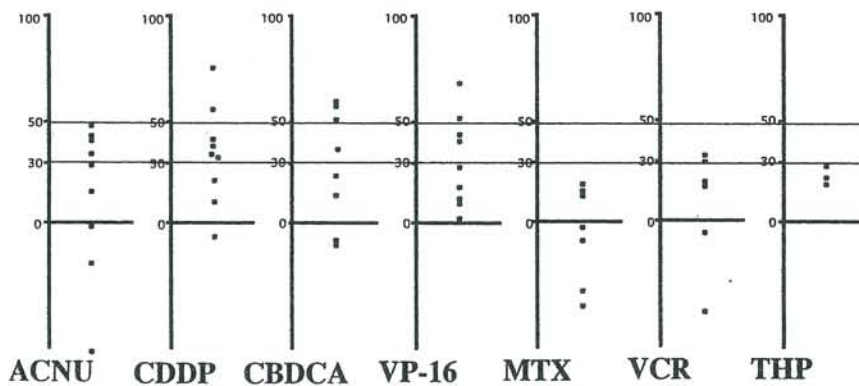


図 1-2 : 感受性試験 ; glioblastoma

	ACNU	MCNU	CDDP	CBDCA	VP-16	MTX	VCR	THP	ADM	BLM	5-FU	Ara-C
AA	0.0% (0/5)		40.0% (2/5)	40.0% (2/5)	75.0% (3/4)	0.0% (0/4)	0.0% (0/2)	50.0% (1/2)	66.7% (2/3)	0.0% (2/5)		
GB	44.4% (4/9)		66.7% (6/9)	50.0% (4/8)	44.4% (4/9)	0.0% (0/7)	16.7% (1/6)	0.0% (0/3)				
all	28.6% (4/14)		57.1% (8/14)	46.2% (6/13)	53.8% (7/13)	0.0% (0/11)	12.5% (1/8)	20.0% (1/5)	66.7% (2/3)	0.0% (2/5)		

\* This Series

	ACNU	MCNU	CDDP	CBDCA	VP-16	MTX	VCR	THP	ADM	BLM	5-FU	Ara-C
Brain	50.0% (5/10)	50.0% (5/10)	100.0% (2/2)		0.0% (0/1)				50.0% (4/8)			

\* 田中道博ら 癌と化学療法, 19(5):743-748,1992

	ACNU	MCNU	CDDP	CBDCA	VP-16	MTX	VCR	THP	ADM	BLM	5-FU	Ara-C
Malignant Glioma	28.6% (6/21)	50.0% (8/16)										

\* K. Shoin et al. Jpn.J Cancer Res.82,1165-1170,1991

	ACNU	MCNU	CDDP	CBDCA	VP-16	MTX	VCR	THP	ADM	BLM	5-FU	Ara-C
Glioma Cell Line	12.5% (1/8)		75.0% (6/8)			100.0% (8/8)	100.0% (8/8)			87.5% (7/8)	75.0% (6/8)	100.0% (8/8)

\* 高瀬英一郎ら 癌と化学療法, 18(2):233-238,1991

	アルキル化剤	プラチナ製剤	代謝拮抗剤	植物アルカロイド	anthracycline 系
Malignant Glioma	28%	23%	32%	38%	43%

\* Y. Iwadate et al. Neuro-Oncology,6(1),1996

表 2 : 感受性試験

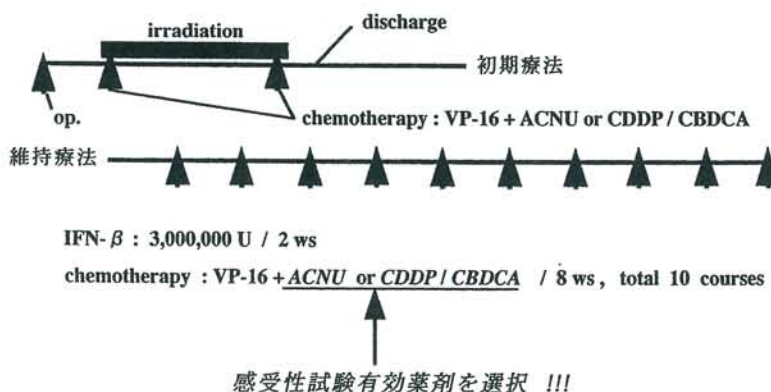


図 2 : 化学療法プロトコール

【考察】

個々の腫瘍は組織型は同じでも化学療法剤に対する反応はそれぞれ異なっている。また、脳腫瘍に対する化学療法は、脳血管関門の存在や神経毒性等の問題もあり、腫瘍それぞれに効果的な化学療法剤が選択されているとはいえない。抗がん剤感受性試験により適切な化学療法剤が選択できれば、効果的な治療と副作用の軽減がはかれる可能性が大きい。

悪性神経膠腫に対する感受性は、1) ニトロソウレアは、従来 10%~50%台の報告があるが 20%台が多

く、感受性が高いとは数値上はいいにくい。2) プラチナ製剤は、20%~100%の報告があり、ばらつきは多いものの、ニトロソウレアよりは数値上の結果は高い。3) VP-16、VCR等は、本シリーズでは、プラチナ製剤同様約50%程度であった。4) 代謝拮抗剤は、本シリーズのMTX 11例では有効例がなかった。5) アントラサイクリン系は比較的有效率が高い40-50%の報告がある。(→表2) しかしながら、感受性試験の数値上の結果を単純に比較することは、アッセイの方法、薬剤投与濃度や期間の違い、臨床

No	age	sex	病理	Survival(mos)	生死	ACNU	CDDP	CBDCA	VP-16
2	44	M	AA	30.0	D	-	-	-	○
9	66	F	AA	10.0	A	-	-	○	○
12	57	M	AA	14.4	A	-	-	-	-
17	50	M	AA	11.5	A	-	●	○	○
27	59	M	AA	6.3	A	-	○	-	-
1	52	M	GB	10.0	D	-	-	-	○
4	47	F	GB	8.1	D	-	-	-	-
6	24	M	GB	14.1	D	-	-	○	-
10	56	M	GB	27.5	A	○	○	○	○
16	58	F	GB	12.5	A	○	○	○	○
22	59	M	GB	2.6	D	○	●	●	-
23	61	M	GB	9.3	A	●	●	-	●
24	56	M	GB	8.4	A	-	●	○	○
28	46	M	GB	5.0	A	-	●	○	-

○/○ : 感受性有りと判定され臨床に使用された薬剤      ■ : 二剤以上の感受性有効薬剤使用症例  
 ● : 感受性有りと判定され臨床に使用されなかった薬剤  
 - : 感受性なしと判定された薬剤  
 □ : 実際に臨床で使用された薬剤

表 3 : 臨床例のまとめ

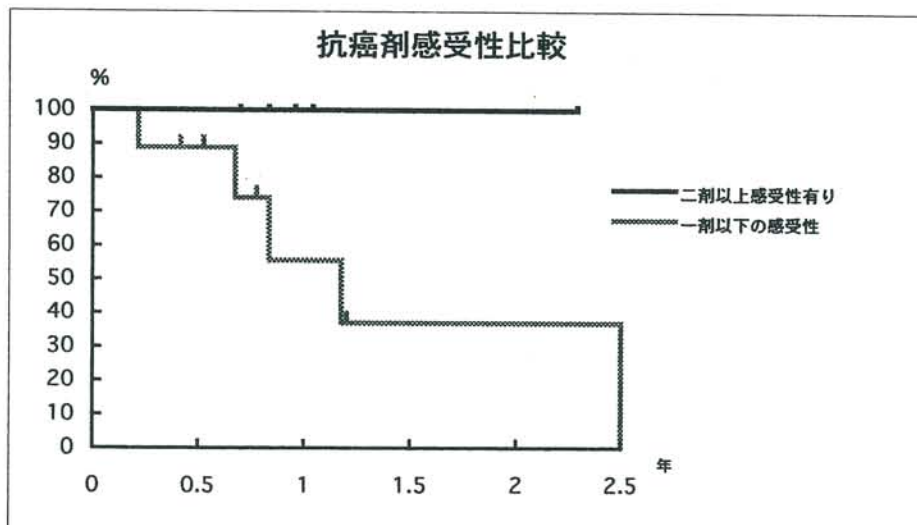


図 3

例との相関の問題等で、困難である。

in vitroの感受性試験として広く利用されている方法は、colony-forming assayとMTT assayである。これらの方法での最大の問題は、細胞単離を必要とすること、またその際の細胞に対するダメージやセレクションと考えられる。従来のin vitro試験法は、in vivoの様に細胞間の相互作用がある場合の抗がん剤の感受性を正確に反映しているとはいえなかった。コラーゲンマトリクスを用いた器官培養は、細胞分画を必要とした従来の培養法とは異なり、細胞間接触を保ったまま細切した細胞塊をそのまま培養することにより増殖形態をin vivoに近い状態で維持でき

る特徴を有している。これを利用したCGM法による感受性試験の評価について、田中らはマウス可移植胃癌細胞を用いたヌードマウス法との比較で、感受性試験成績が高い相関を示し、in vivoと同様に評価可能なin vitroの感受性試験であることを強調している。臨床効果との相関性については、Vescioらや、Perrappatoらの泌尿器科領域の腫瘍や、久保田らの胃癌での同様のアッセイがその有用性が報告されている。

今後、本シリーズも症例の増加と経過観察期間の延長により感受性試験の有用性を評価して行きたい。

【結語】

- 1) コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と悪性脳腫瘍に対する化学療法を検討した。
- 2) 悪性神経膠腫については、二剤以上の感受性試験有効薬剤を使用した群では現在のところは再発や死亡もなく今後の経過が期待された。
- 3) 今後の経過観察で感受性試験の評価が徐々に明らかになって行くものと考えられた。

【文献】

- 1) 久保田哲朗, 古川俊治, 北島政樹: 組織培養法を用いた抗がん剤感受性試験. 癌と化学療法 20(4): 461-466, 1993
- 2) 田中基裕, 佐々木琢磨: コラーゲンゲルマトリクス(Collagen Gel Matrix)法による細胞培養とその応用. 癌と化学療法 19(5): 743-738, 1992
- 3) 中川秀光, 小林ひさ運, 肥塚正博 他: 転移性脳腫瘍の化学療法におけるコラーゲン・ゲル包埋培養法にコンピュータによる画像解析を用いた抗癌剤感受性試験の有用性. 脳神経外科 22(6): 517-523, 1994
- 4) 大山繁和, 田中基裕, 木下一夫 他: コラーゲンゲルマトリックスを用いた期間培養法によるヒト胃癌に対する抗がん剤感受性試験. 癌と化学療法 18(2): 239-243, 1991
- 5) Shoin K, Yamashita J, Enkaku F, Sasaki T, Tanaka M, Endo Y: Chick embryo assay as chemosensitivity test for malignant glioma. Jpn.J. Cancer Res. 82: 1165-1170, 1991
- 6) 馬淵英一郎, 清水恵司, 山田正信 他: ヒト悪性脳腫瘍に対するIn vitro感受性試験. 癌と化学療法 18(2): 233-238, 1991
- 7) 岩立康男, 藤本修一, 難波宏樹 他: 感受性試験に基づいた悪性グリオーマの化学療法. Neuro-Oncology 6(1), 1996
- 8) Darling J.L.: Chemosensitivity Testing in the Treatment of Malignant Gliomas. Prog.exp. Tumor Res. 29: 123-130, 1985
- 9) Kimmel D.W., Shapiro J.R., Shapiro W.R.: In vitro drug sensitivity testing in human gliomas. J Neurosurg 66: 161-171, 1987

# 悪性gliomaに対するIFN $\beta$ を用いた維持療法

Maintenance therapy with IFN- $\beta$  for malignant glioma

自治医科大学脳神経外科

松本英司, 横田英典, 宮田貴広, 永井 睦,  
橋本雅章, 篠田宗次, 増澤紀男

## 【はじめに】

我々の施設では、これまで悪性グリオーマに対し手術療法後の化学療法として、放射線照射と同期してCisplatin, ACNU, vinblastineを使用するPVA療法を施行し、導入寛解としてはある程度の効果を認めてきた。しかし、維持療法としてCisplatin, ACNU, vinblastineを使用した場合、白血球、血小板の減少等の骨髄抑制を来とし、長期の入院が必要とされることがあり、患者のADLを考慮した場合大きな問題となっていた。このため1995年1月より導入寛解後の維持療法としてIFN- $\beta$ を使用する方法を始めた。

今回、IFN- $\beta$ の維持療法としての有用性を、以前の治療法と比較し検討した。

## 【対象及び方法】

悪性グリオーマに対しての導入治療は、可能な限り腫瘍を摘出し1995年1月から1998年12月までの悪性グリオーマ症例に対して手術療法、放射線療法、寛解導入のためPVA療法を2回施行した後、維持療法として1年間に3cycleでIFN- $\beta$ の投与を行った11例をI群とした。また、1989年1月から1994年12月までの症例で、放射線療法中PVA療法にて寛解導入し、さらに維持療法として1年間に3cycleでPVA療法を繰り返した39例をII群とした。II群以前の当科で施行していた、照射後VA療法を1年間に3cycle繰り返した21例をIII群として (Table 1), それぞれの生存期間、また、維持療法中に出現した副作用を比較した。

Table 2, 3に各々の維持療法としてのプロトコルを示す。いずれの治療群も外科的腫瘍切除により組織学的診断を下した後、全例に約60Gyの放射線療法を施行した。I群では、PVA療法開始の3~4日前から1日3000ml/m<sup>2</sup>のhydrationを行い、cisplatinは20mg/m<sup>2</sup>を5日間点滴静注、ACNUは初日に1回のみ腫瘍側頸動脈より2mg/kgで動注し、vinblastineも初日のみ7mg/m<sup>2</sup> (上限10mg) を点滴静注する。このプロトコルを約3カ月後にも同様に施行して寛解導入とする。以後維持療法として、3回/年のcycleで

Table 1 Patients Characteristics

	I群 (N=11)	II群 (N=39)	III群 (N=21)	
Sex	Male	5	21	10
	Female	6	18	11
Age	Range	16-69	17-74	27-74
	Median	47	46	51
Surgery	B or PR	7	24	18
	STR	4	15	3
Histology	AA	5	12	9
	GB	6	27	12

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

Table 2 Protocol

I群 : Operation  $\Rightarrow$  Radiation(50-60Gy)  
and PVA\* 2 cycle/6months  
 $\Rightarrow$  IFN- $\beta$  \*\*  
introduction 3 cycle/year  
as maintenance therapy

II群 : Operation  $\Rightarrow$  Radiation(50-60Gy)  
 $\Rightarrow$  PVA 3 cycle/year

III群 : Operation  $\Rightarrow$  Radiation(50-60Gy)  
 $\Rightarrow$  VA\*\*\* 3 cycle/year

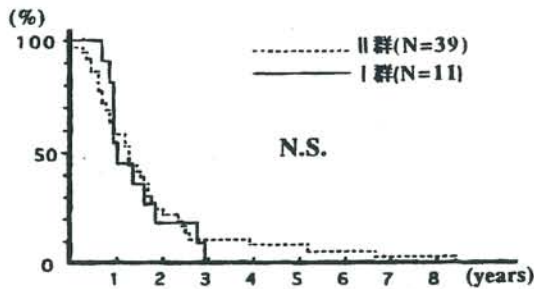
Table 3 Protocol

PVA\* : intravenous Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup>,  
Day 1,2,3,4,5  
intravenous vinblastine 7mg/m<sup>2</sup>,  
Day 1  
intracarotid ACNU 2mg/kg,  
Day 1

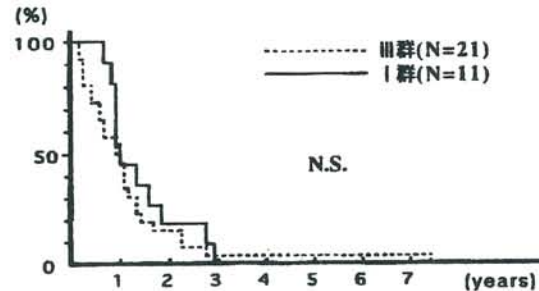
IFN- $\beta$  \*\* : 300 $\times$ 10<sup>4</sup> IU, d.i.v.,  
5 times a week  $\times$  4 weeks

VA\*\*\* : intravenous vincristine 0.1mg/kg,  
Day1,2  
intravenous ACNU 1mg/kg,  
Day2,3

**Fig. 1 Comparison of Survival time of malignant glioma**



**Fig. 2 Comparison of Survival time of malignant glioma**



**Table 4 Side effects of INF-β**

**Myelosuppression : 0/11**  
**Liver dysfunction : 1 /11**  
**Renal dysfunction : 0 /11**  
**Fever up : 11 /11**  
**Headache, nausea : 2 /11**  
**Eruption : 0/11**  
**Depression : 1/11**

**Table 5 Side effects of PVA therapy**

**Myelosuppression**  
 WBC count less than 1,000/mm<sup>3</sup>: 11/39  
 Died of sepsis : 2/39  
 Platelet count less than 10,000/mm<sup>3</sup>: 2/39  
**Liver dysfunction : 0/39**  
**Renal dysfunction : 1/39**  
**Headache, Nausea : 20/39**

INF-βを300万単位/日、5日/週×4週のプロトコールで点滴静注する。Ⅱ群では前述のPVA療法を同様のプロトコールで3回/年のcycleで繰り返し、維持療法とする。Ⅲ群は vincristine 0.01mg/kg と、ACNU 1mg/kgをそれぞれ2回ずつ、1日ずらしながら3日間に亘り点滴静注し、6回/年のcycleで繰り返して維持療法とした。Ⅰ群、Ⅱ群、Ⅲ群ともに初回のPVA療法、VA療法は放射線療法と同期させた。

**【結果】**

Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群それぞれの治療法のKaplan-Meireによる生存曲線をFig. 1, Fig. 2に示した。generalized Wilcoxon検定ではⅠ群とⅡ群の間、Ⅰ群とⅢ群の間に統計学的有意差は認められなかった。

以前当施設より報告したが、grade 3の悪性グリオーマに関しては、統計学的有意差を持ってⅢ群よりⅡ群の方が生存期間が延長しており、維持療法としてPVA療法はVA療法よりも優れていると考えている。このため、副作用に関しては、Ⅰ群とⅡ群の間で検討した。

Table 4, Table 5にそれぞれ、Ⅰ群とⅡ群で認められた副作用を示した。Ⅱ群で認められた敗血症による死亡は、初期の症例でありγ-GCSFを使用できなかった症例であり、γ-GCSFの使用を開始してからは重篤な副作用は出現していないため単純比較はで

きないが、維持療法としてのINF-βは、PVA療法と比較して、患者の全身的負担は軽く安全であると考えられた。

**【考察】**

悪性グリオーマに対する維持療法としてINF-βを使用した。これまで行ってきたPVA療法群と比較して生存期間の有意な延長は認めず、維持療法としてはPVA療法と同様に限界があるものと考えられた。

しかし全身に対する副作用を比較してみると、PVA療法を繰り返し施行するよりも、INF-βによる維持療法の方が合併症は少なく、より患者に対する負担は軽いものと考えられた。

今回INF-βを投与した群は患者の絶対数が少なく検討を加えなかったが、今後症例を重ね、grade 3とgrade 4の悪性グリオーマを別々に検討しそれぞれ維持療法としてのPVA群とINF-β群との間での生存期間の変化を調査したい。

# 原発悪性グリオーマに対する新しい化学療法の試み

Trial of new chemotherapy against primary malignant glioma

日本医科大学脳神経外科

高橋 弘, 足立好司, 山口文雄, 志村俊郎, 寺本 明

## 【はじめに】

原発悪性グリオーマに対しては、手術療法で過及的に摘出することが予後の改善に役立つことは言うまでもないが、術後の補助療法特に化学療法を緩解導入さらには維持療法として適切に施行することが予後に大きな影響をもたらすことも事実である。また、悪性グリオーマの手術手技に格段の進歩が期待されず、遺伝子療法などの近未来治療にも確実性が認められていない現状では化学療法に対する期待度は相変わらず高いままである。

我々は、10年前から原発悪性グリオーマに対する化学療法としては、術後の放射線療法施行中にCisplatin (CDDP) 60mg/m<sup>2</sup> (day 1), Etoposide (VP-16) 60mg/m<sup>2</sup> (day 2-4)を主体として使用し、さらにInterferon (IFN)-βを併用した。この化学療法を放射線照射終了後に可能な限りさらに2コース施行して、外来での維持療法に移行した。この維持療法にもCarboplatin (CBDCA) 300mg/m<sup>2</sup> (day 1), VP-16 60mg/m<sup>2</sup> (day 1), VP-16 25mg/body 経口 (day 2-14)を用い、さらにIFN-βを併用した。このような化学療法を行った結果、それ以前に行っていたnitrosourea (ACNU)とvincristine (VCR)の併用療法に比べて生存曲線が有意に延長した<sup>1)</sup>。すなわち、プラチナ製剤とVP-16の併用がそれまでの生存期間中央値を14ヶ月から35ヶ月に延長させたのである。

そこで、我々はより良い治療予後を得るために、5年前からはこの療法をさらに強化して施行している。すなわち、肺小細胞癌あるいは非肺小細胞癌に対してすでに試みられていたCDDP, CBDCA, VP-16の多剤併用化学療法<sup>2,3)</sup>に若干修飾を加えて32例の悪性グリオーマ患者に施行した。その結果、さらに良好な予後が期待できることが判明したのでここにそのregimenを報告する。

## 【対象と方法】

1994年から日本医科大学の3付属病院にて経験した32例の原発悪性グリオーマ患者の術後に、放射線療法に並行するcombined platinum化学療法として

cisplatin, etoposide, carboplatinを併用するPEC regimenを施行した。PEC regimenは、Fig. 1に示すようにCDDP 25mg/body (day 1, 2), CBDCA 200mg/m<sup>2</sup> (day 1), VP-16 25mg/body 経口 (day 3-16)を投与するものである。このregimenで3コース施行後いったん退院し、その後は3ヶ月に1回同じregimenで維持療法を施行した。

## PEC regimen for malignant glioma

Dept. of Neurosurgery, Nippon Medical School

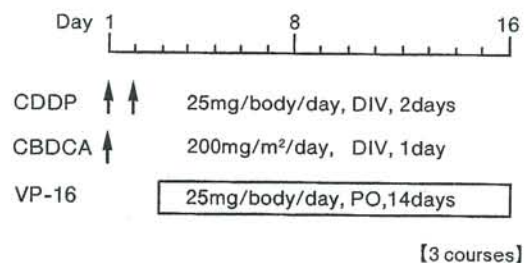


Fig. 1

## 【結果】

32例の生存曲線からは3年生存率57.8%と従来の治療と比較して生存率の著明な上昇が認められたが、今回はその中の代表的な1例を報告する。

## 症例

43歳男性(H.M.)、1995年12月強度の頭痛、左不全片麻痺にて発症し、CT, MRIにて右前頭葉の脳腫瘍と診断した(Fig. 2)。ただちに手術を施行し、過及的に腫瘍の全摘出を行ったが、組織診断は神経膠芽腫であった。術後MRIにて若干の残存腫瘍が疑われたが、放射線療法およびPEC regimenを3コース施行して臨床症状は全く消失して前職に完全復帰した(Fig. 3)。その後、維持療法として3-4ヶ月に1度のPEC regimenを遂行しているが、腫瘍はPRとなったまま全く再発傾向を示さず(Fig. 4)、発症2年8ヶ月経った現在もMRI上所見は不変で、何の支障もなく社会生活を営んでいる。



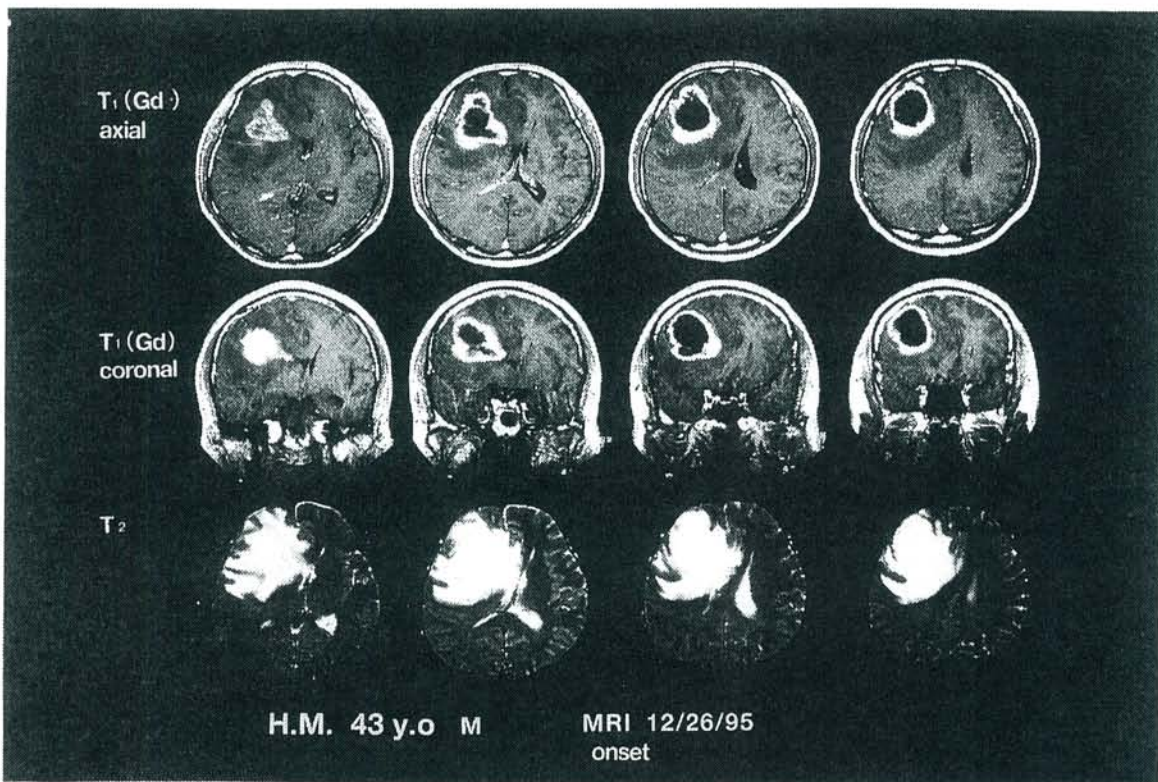


Fig. 2

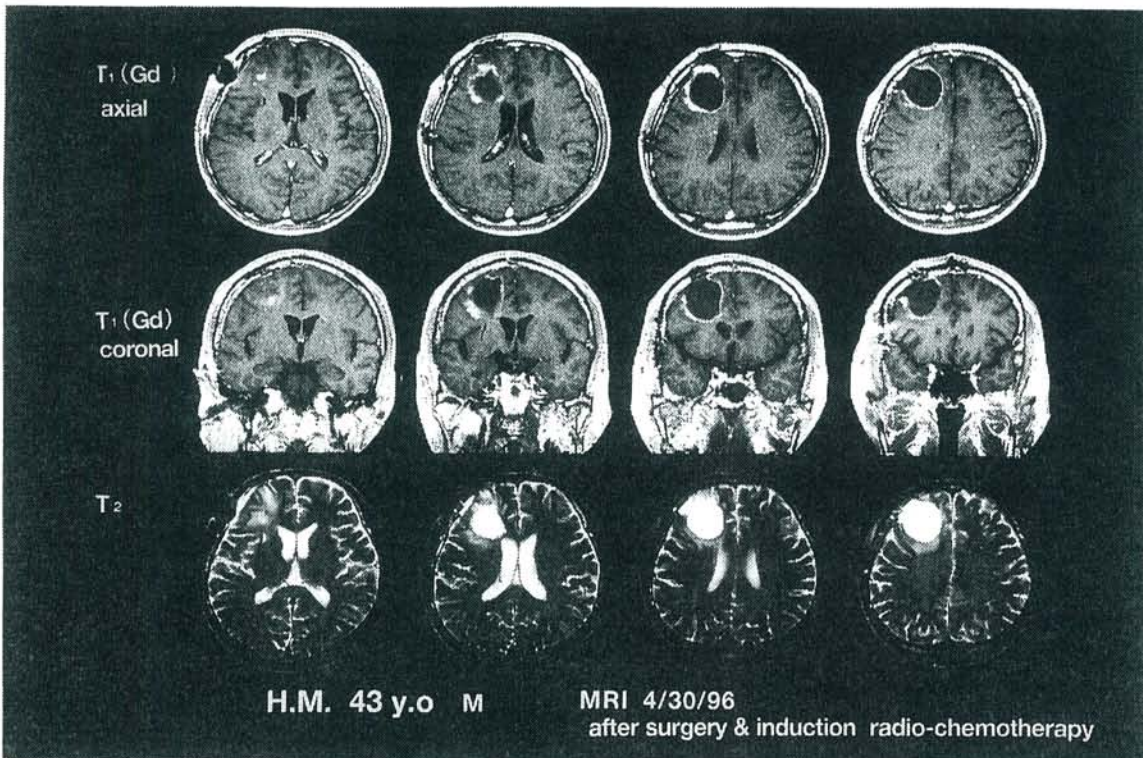


Fig. 3

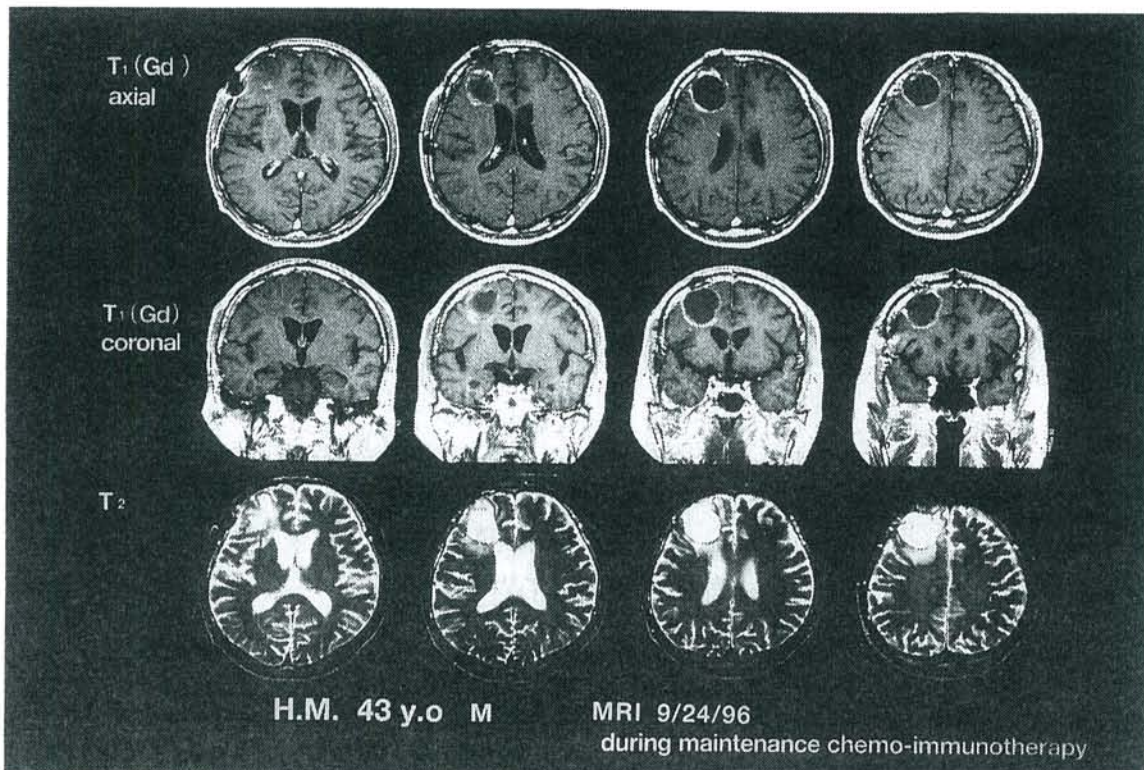


Fig. 4

【考察】

悪性グリオーマにCDDPが有効であることは我々の臨床データから明らかであるが、その投与量に関しては、CDDPのもつ嘔気、嘔吐、腎毒性、神経毒性、聴覚毒性などの副作用から十分であるとは言えない。一方、CBDCAはこれらの副作用をCDDPよりは現さないことが分かっている。しかし、骨髄抑制作用という副作用を別に持っている。そこで、これらの諸条件からCDDPとCBDCAを組み合わせ使用すれば、オーバーラップする副作用はないので、集中的に多量のプラチナ製剤を患者に投与することが可能になる。従って、CDDPとCBDCAをコンビネーションで使用するcombined platinum化学療法は、それにVP-16を併用すれば従来の我々の施行してきた化学療法よりもさらに強力な有効性をもたらすことが期待できるわけである。

このような理論的根拠にもとづき、肺小細胞癌に対して行われたphase I / II studyの結果<sup>9)</sup>、さらには我々が経験した安全な投与量などを考慮してPEC regimenの投与法を決定した。そして、術後の放射線療法に併用した緩解導入化学療法として3コースのPEC regimen、また維持化学療法として3-4ヶ月に1度のPEC regimenを2年間以上継続することにより、悪性グリオーマに対してかなりの有効性が期待される。しかし、まだ症例数・follow-up期間とも必ずしも十

分であるとは言えず、今後さらなる症例の積み重ねと長期予後の観察が必要であると思われる。

【文献】

- 1) 高橋 弘, 足立好司, 山下陽一 他: 当科における悪性グリオーマに対する化学療法について. *Neuro-Oncol* 6 : 7-9, 1996.
- 2) Sakurai M, Ichiki M, Hayashi I : Phase I / II study of combination chemotherapy with cisplatin, carboplatin and etoposide in small cell lung cancer. *Lung Cancer* 15: 225-232, 1996.
- 3) Makimoto T, Tsuchiya S, Nakano H, et al.: A phase II study of carboplatin-cisplatin-etoposide combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 20: 51-54, 1997.
- 4) 一木昌郎, 桜井雅紀, 林 泉 : 肺小細胞癌に対するCisplatin, Carboplatin, Etoposide三者併用(CPVP)療法のPhase I / II study. *癌と化学療法* 21 : 2787-2791, 1994.

# 初期治療にPBSCT support high-dose chemotherapyを併用したhCG-, AFP-producing germ cell tumorの治療経験

Management of primary suprasellar hCG and AFP producing germ cell tumor by the combined therapy including high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell-support.

慶應義塾大学脳神経外科

同 病理\*

同 血液内科\*\*

同 輸血センター\*\*\*

吉田一成、金子庸生、河瀬 斌、池田栄二\*、  
岡本真一郎\*\*、渡部玲子\*\*、石田 明\*\*\*

## 【はじめに】

頭蓋内には様々な組織型のgerm cell tumor (GCT)が発生し<sup>2,6)</sup>、mature teratomaを除けば放射線・化学療法が有効であるが、組織型により予後が異なる。Pure germinomaは、適切な放射線・化学療法により根治が期待ができるが、choriocarcinoma、yolk sac tumor、embryonal carcinoma、あるいはそれらの成分の混在するmixed germ cell tumorの多くは予後不良である<sup>6)</sup>。近年、自家骨髄移植(ABMT)、末梢血幹細胞移植(PBSCT)を併用することにより、骨髄抑制が主たる副作用である抗癌剤を大量に投与することが可能になった。既に、生殖器原発のGCTに対しては、初期治療が有効でなかった例、再発例を中心にABMT、PBSCTを併用した大量化学療法の有効性について報告されている<sup>3,4,7,9-11)</sup>。今回、我々は通常予後不良と考えられるalphafetoprotein (AFP)、human chorionic gonadotropin (hCG)産生suprasellar (neurohypophyseal) germ cell tumorに対し、初期治療からPBSCT-supportの大量化学療法を併用した集学的治療を行ったので報告する。

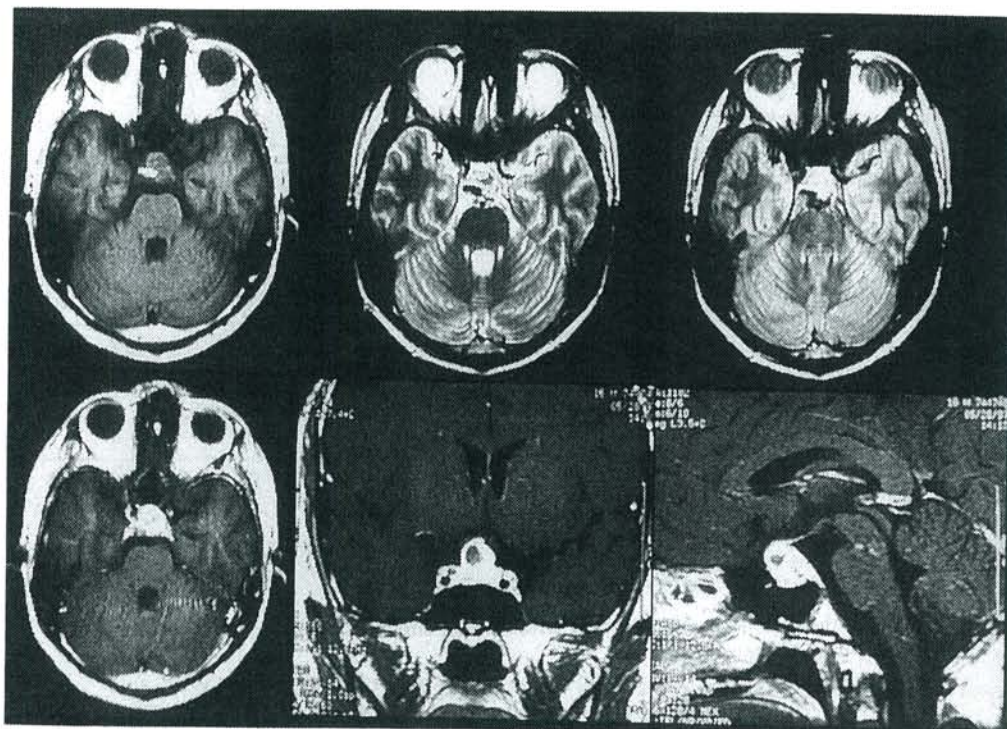
## 【症例】

症例は初診時16才の男性で、約1カ月の経過にて進行した頭痛、視力障害を主訴として来院した。CTにて、鞍内から鞍上部腫瘍に進展する腫瘍を認めたため、精査加療目的で入院となった。入院時所見としては、両耳側半盲、多尿を認めた。他に神経学的

異常所見は認められなかった。MRIでは、鞍内から鞍上部に進展する最大径 2.5cmのmixed intensityの腫瘍を認め、Gd-DTPAにてheterogeneousに増強された(Figure 1)。腫瘍マーカーの検索では、血清中AFP 560ng/ml、hCG 86mIU/ml、髄液中AFP 2.2ng/ml、hCG 24mIU/mlと高値であった。

## 【治療経過】

臨床所見、画像所見、腫瘍マーカーにより、suprasellar hCG-, AFP-producing germ cell tumorと診断し、生検は行わずに治療を開始した。まず、Marinaraの報告<sup>6)</sup>を参考に、CBDCA、VP-16、ifosfamideによる化学療法を4週間隔で3 course行った。投与量は、CBDCA 450mg/m<sup>2</sup> (day 1)、VP-16 100mg/m<sup>2</sup> (day2-4)、ifosfamide 2.0g/m<sup>2</sup> (day2-4)とした。1 course終了後に、腫瘍はやや縮小し、視野狭窄は改善した。AFP、hCGは徐々に低下し、2 course開始前には正常化し、その後再上昇は認めていない。3 course終了8日後より、G-CSFを8日間投与し、その後にPBSCを採取した。CD34陽性細胞にして、8.710 x 10<sup>6</sup>cells/kgが採取された。3 course終了36日後より、外来通院にて腫瘍局所に10gyの放射線治療を行った。約一カ月半後に、PBSCT-supportの大量化学療法を目的として、再入院した。大量化学療法はPBSCT研究会・精巣治療分科会のプロトコールに従ったが、その後、放射線治療を予定していること、外科的治療を必要とする可能性もあることから、dose modificationを行い、CBDCA 200mg/m<sup>2</sup>、



**Figure 1**

Pre-operative MRI demonstrates the suprasellar tumor with heterogeneous enhancement after Gd-DTPA administration.

VP-16 250mg/m<sup>2</sup>, ifosfamide 1.5g/m<sup>2</sup>を day -8 から day -4 の5日間投与し、PBSCT (CD34 positive cells: 8.36x10<sup>-6</sup>/kg)を行った。その後、day 1-7に 250 μg、day 8,9 に 100 μgのG-CSFを皮下注した。Figure 2に示すごとく造血機能は順調に回復した。大量化学療法による副作用として、アフタ性口内炎、消化器障害、等を認めたがいずれも軽度であった。

大量化学療法後のMRIをFigure 3に示す。視野障害は正常化し、増悪を認めていないが、腫瘍は、初回化学療法後やや縮小したもの、その後はわずかに増大傾向を示した。MRI上の腫瘍の性状は変化しており、Gd-DTPAではhomogeneousの増強されている。この時点で、今後の治療方針を決定するために組織診断を得ることと、腫瘍の治療的摘出を目的として、右前頭側頭開頭による開頭術を行った。腫瘍は非常に硬かったが、視神経、視床下部との剥離は容易で下垂体茎も温存可能であった。鞍内では、硬い腫瘍が海綿静脈洞壁に強く癒着していたが、可及的に垂全摘を行った。迅速病理診断では、摘出組織はほとんどが線維化で、viableな悪性腫瘍は認められないとの報告であった。

術後のMRIでは、鞍上部の腫瘍は全摘されている (Figure 4)。

Figure 5に摘出標本の組織像を示す。一部に、ganglion cellなど末梢神経組織を認めるが、大部分は線

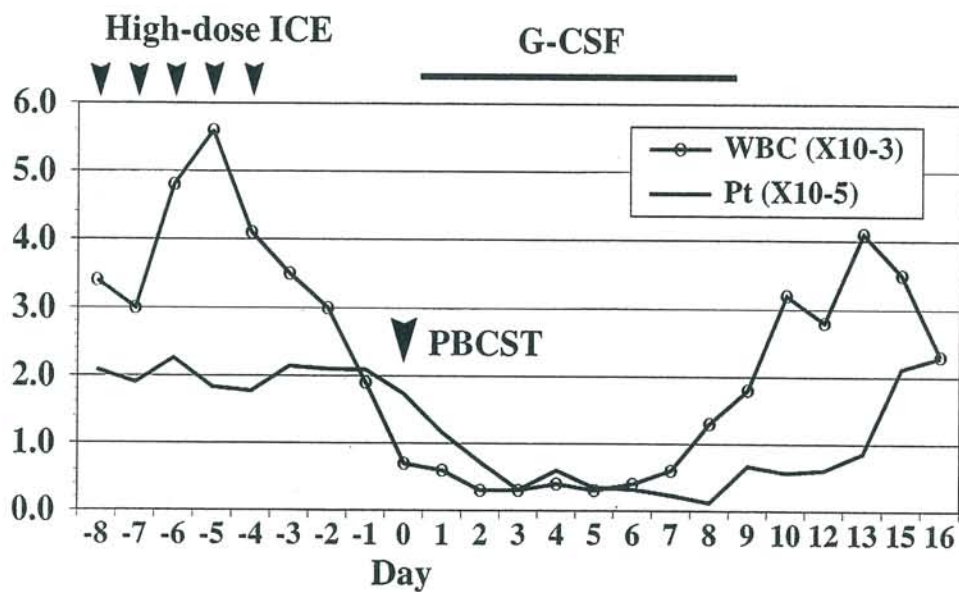
維化であり、悪性腫瘍の残存は認められない。また一部では、骨、腺管構造等も認めた。

画像所見、腫瘍マーカー、治療経過、病理所見から、本例は当初embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma, immature teratomaのいずれかとmature teratomaの成分を含む mixed GCTであったものが、悪性成分のみが化学放射療法により消失し、線維化とmature teratoma成分が残存したものと解釈し、術後、脳室系に24Gy、局所に16gy (局所には計26gy)の放射線治療を追加し、初期治療を終了した。

治療後経過は良好であり、視野視力正常、軽度の下垂体機能不全を認めるものの現時点はホルモンの補充療法を必要としていない。

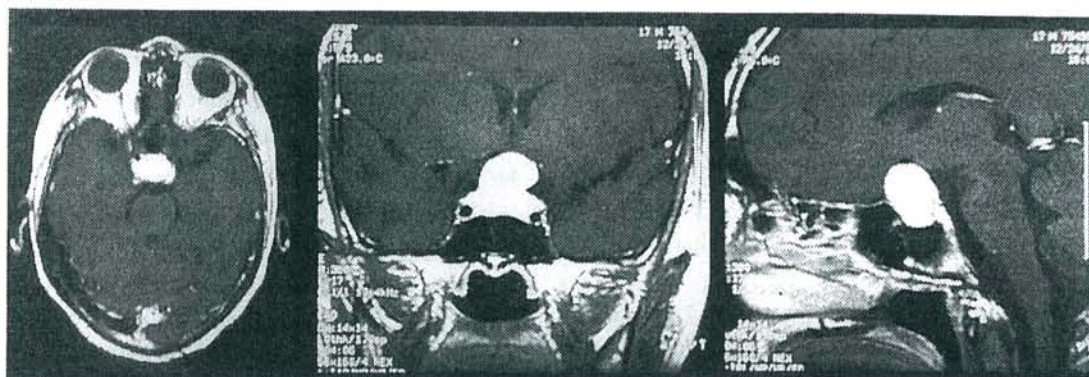
#### 【考察】

頭蓋内GCTは組織型により、放射線・化学療法に対する予後が異なることから、個々の症例について、組織型に基づいて治療戦略をたてるべきである<sup>6)</sup>。Germinomaの多くは、放射線療法単独で根治可能であるが、GCTの患者のほとんどが、若年者であることから、間脳下垂体機能不全など二次障害が問題となっている。GCTに対しては一般にプラチナ製剤を含む多剤併用療法が有効であるが<sup>9)</sup>、化学療法単独では、放射線治療の治療成績に及ばない<sup>13)</sup>。現時点では、化学療法を加えることで、照射量を減じる



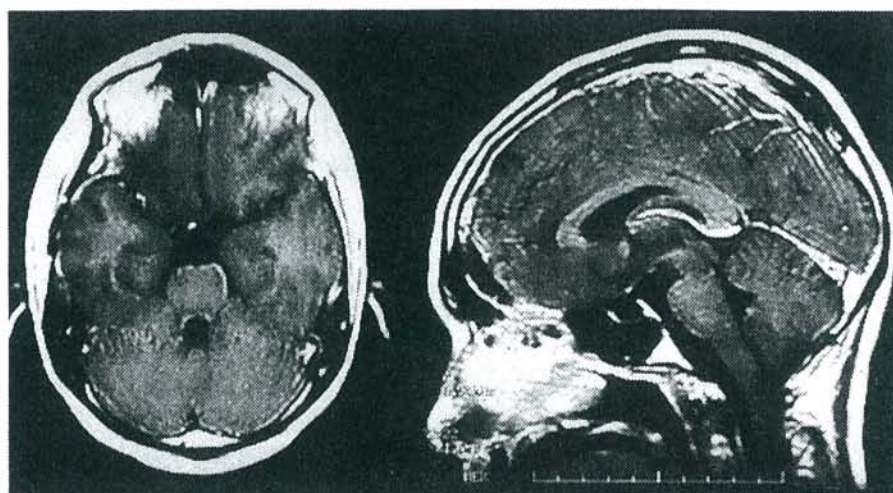
**Figure 2**

MRI after the high dose chemotherapy with PBSCT-support shows the suprasellar mass with homogeneous enhancement.



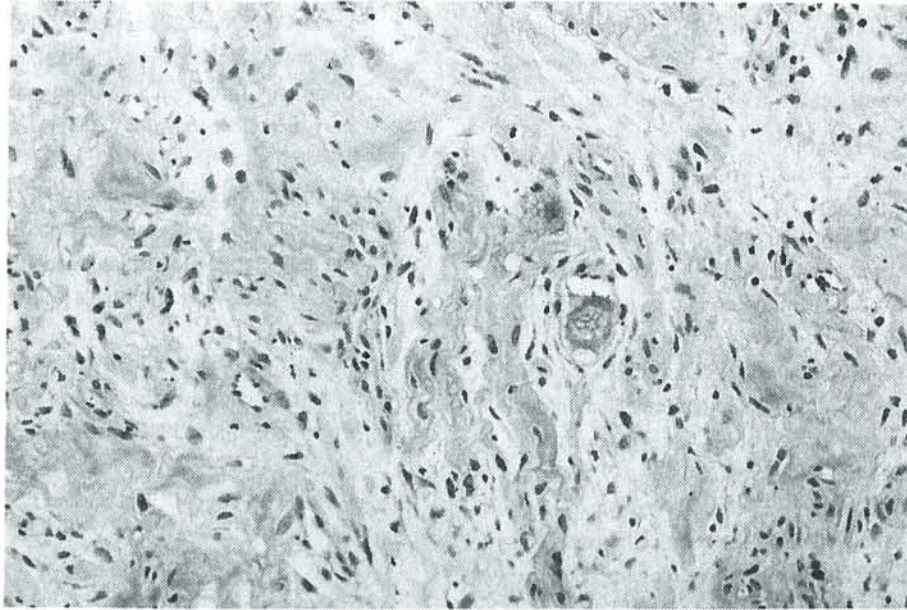
**Figure 3**

The time-course of high-dose chemotherapy and PBSCT and the change of the white blood cell and platelet count.



**Figure 4**

Post-operative MRI shows no residual tumor in the suprasellar lesion.



**Figure 5**

A photo microgram of the surgical specimen. The tissue is mainly composed of the fibrosis, and scattered ganglion cells and the peripheral nerve tissue is observed.

ことが、QOLをも考えた治療として最善である<sup>1)</sup>。しかしながら embryonal carcinoma, yolk sac tumor, choriocarcinoma, あるいはそれらの mixed GCTは、化学療法、放射線療法を駆使しても予後不良である<sup>6)</sup>。前述のごとく、ABMTあるいはPBSCT-supportによる大量化学療法は、治療抵抗性、あるいは再発GCTに対して有効であることが示されている。そこで、本例は根治できる可能性があるとするれば、初期治療にて悪性成分を根絶し、転移、播種を予防することが必須であることから、ABMTより侵襲が少なく、効率的なPBSCT-supportの大量化学療法を初期治療から併用する治療戦略を検討した。外科的治療の意義については、最近germinomaに関しては、bi-opsy以上の意義がないことが明かにされ<sup>12)</sup>、それは nongerminomatous malignant GCTに関しても同様と思われる。本例は、hCG、AFP産生性で腫瘍マーカーによりmixed GCTと診断されたことと、外科的治療は治療的意義に疑問があるうえに、dissemination、metastasisを助長する可能性があることから、化学療法、放射線療法を先行させることにした。我々は、choriocarcinomaの成分が頭蓋外に血行性転移をきたした症例を経験しており<sup>14)</sup>、特にhCH、AFP産生GCTの摘出術を行う必要がある場合は、化学・放射線療法後に腫瘍マーカーが陰性化してからにすべきであると考えている。放射線治療の照射野、線量に関しては、照射後の化学療法は白質脳症など重篤な合併症を惹起する可能性があるため、通常の化学療法3 course終了後に局所に10gyの照射を行った。大量化学療法まで行い、その後に、腫瘍が残存した場合

は、組織診断と、治療を目的に摘出術を行うことを考えていたため、術後に放射線治療を追加できる治療計画とした。

化学療法、局所小量放射線療法、大量化学療法終了した時点で、腫瘍マーカーは陰性化したままで、MRI上腫瘍の性状は変化したもの、大きさに著変はなかったもので、治療と診断を兼ねて摘出術を行った。組織診断は、一部にmature teratoma成分を含むものの大部分が線維化した組織であった。悪性成分はほぼ根絶できたものと判断したが、放射線治療は本来GCTに対して最も有効な治療であることと、悪性成分の残存の可能性を考慮して術後、脳室系に24 gy、並びに局所に16gyの追加照射を行った。

本例は、現在初期治療終了後4カ月、発症から1年3カ月経過しCRであるが、今回の治療戦略の評価には長期の経過観察が必要であることは言うまでもない。我々は、これまでに今回と同様のプロトコールのPBSCT-support大量化学療法を、頭蓋内原発GCT3例対して行ったが、いずれも重篤な副作用は認めていない。また、PBSCの採取は初期化学療法中に十分量の採取が可能であり、今回採用したifosfamide、CBDCA、VP-16(ICE)による化学療法はCD34陽性細胞のmobilizationにも適していると考えられた。以上の経験から、poor prognosis groupのGCTに対しては、PBSCT-support大量化学療法を併用した初期治療を試みることは安全性の面からは問題はなく、その有効性の評価は今後の課題ではあるが、他に有効な治療法がない現状では試みる価値のある方法であると考えられた。

**【結語】**

初期治療にPBSCT-support大量化学療法を併用した集学的治療を行い、寛解導入に成功したsuprasellar (neurohypophyseal) hCG-, AFP-producing germ cell tumorの一例を報告した。

**【文献】**

- 1) Allen JC, DaRosso RC, Danahue B, et al.: A phase II trial of preirradiation carboplatin in newly diagnosed germinoma of the central nervous system. *Cancer* 74: 940-944.
- 2) Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, et al.: Intracranial germ cell tumors: pathological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 44: 32-46, 1985.
- 3) Broun ER, Nichols CR, Turns M, Williams SD, et al.: Early salvage therapy for germ cell cancer using high dose chemotherapy with autologous bone marrow support. *Cancer* 73: 1716-1720, 1994.
- 4) Droz JP, Culine S, Biron P, et al.: High-dose chemotherapy in germ-cell tumors. *Ann Oncol* 7: 997-1003, 1996.
- 5) Einhorn LH, Donohue J: Cis-diamminodichloroplatinum, vinblastin, and bleomycine combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med* 87: 293-298, 1977.
- 6) Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al.: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446-455, 1997.
- 7) Margplon K, Doroshow JH, Ahn C, et al.: Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosmide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 14 (10): 2631-2637, 1996.
- 8) Marina NM, Roodman JH, Murry DJ, et al.: Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosmide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J National Cancer Institute* 86: 544-548, 1994.
- 9) Motzer RJ, Gulati SC, Crown JP, et al.: High-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for patients with refractory germ cell tumors. Early intervention is better tolerated. *Cancer* 69: 550-556, 1992.
- 10) Mulder PO, de Vries EG, Koops HS, et al.: Chemotherapy with maximally tolerable doses of VP 16-213 and cyclophosphamide followed by autologous bone marrow transplantation for the treatment of relapsed or refractory germ cell tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 34: 675-679, 1988.
- 11) Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, et al.: High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 10: 558-563, 1992.
- 12) Sawamura Y, Tribolet N, Ishii N, et al.: Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 87: 262-266, 1997.
- 13) Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, et al.: Prognosis of intracranial germ cell tumours: Effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir (Wien)* 120: 111-117, 1993.
- 14) Yoshida K, Toya S, Otani M, et al.: Extraneural metastasis of choriocarcinomatous element in pineal germ-cell tumor. *J Neurosurg* 63: 463-466, 1985.

# グリオーマに対するRT-PCRを用いた Individual Adjuvant Therapy

Individual Adjuvant Therapy by RT-PCR for gliomas

鳥取大学医学部脳神経外科、\*東京女子医科大学脳神経外科

田中 聡、谷浦晴二郎、黒崎雅道、Md Ruhul Amin、  
紙谷秀規、渡辺高志、堀 智勝\*

## 【はじめに】

悪性グリオーマの治療が困難である理由としては、脳に発生して浸潤性の増殖をすることの他に、腫瘍の多様性が挙げられる<sup>1)</sup>。グリオーマにおいてはこの多様性により、抗腫瘍性薬剤に対する反応もさまざまである<sup>2)</sup>。グリオーマに対する補助療法は各施設でさまざまな方法がとられているが、それらの報告されている治療成績の中に、interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ )、3- [(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl] - 1- (2-chloroethyl)- 1-nitrosourea hydrochloride (ACNU)に放射線照射を併用したIAR療法の成績をまとめた症例数で上回るものはほとんど見られない<sup>3)</sup>。この事実は、従来行われてきた画一的なプロトコルに従った治療の限界を示していると考えられ、今後よりよいグリオーマに対する治療を行うためには、前述のようなグリオーマの多様性の存在ゆえに、治療の個別化(individualization)が必要になってくるものと思われる。

現在までも、患者の年齢、performance status (PS)、および組織学的および生物学的悪性度、腫瘍の部位や術後残存腫瘍のvolumeなどにより、薬剤の種類や投与量を考慮するという意味でのindividualizationは、悪性グリオーマに対する補助療法においても広く行われていると考えられる。これらに加え、われわれは分子生物学的手法を用いて個々の腫瘍における薬剤に対する感受性を予測することにより、使用薬剤を選択するindividual adjuvant therapy(IAT)をpreliminaryながらも開始している。

## 【材料ならびに方法】

### 薬剤耐性グリオーマ株の樹立

ヒトグリオーマ培養株U87MGにACNU 0.1, 1, 10  $\mu$ g/mlまたはvincristine(VCR) 0.1, 1, 10 ng/mlをescalating doseで加えて4週間培養し、各薬剤に耐性の

U87ARおよびU87VRを樹立した。各耐性株の該当薬剤に対する抵抗性はMTT assay<sup>4)</sup>にて確認した。

## Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

57症例、61検体の悪性グリオーマの凍結腫瘍検体を用いて reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)をおこなった<sup>5)</sup>。症例の内訳はlow grade glioma 11, grade III glioma 23, glioblastoma 18, medulloblastoma などの embryogenic neuroepithelial tumorが9検体である。これらのうち、初発例が41検体、再発例が20検体で、術後数日以内に、IATの目的で行ったものが18症例、20検体である。

これらの組織より Isogen を用いて phenol-chloroform single step法によりtotal RNAを抽出<sup>6)</sup>、random primerを用いてcDNAを合成し、ACNU耐性に関与するO<sup>6</sup>-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)<sup>7)</sup>、interferon receptor (IFNR)<sup>8)</sup>と Vincristine およびEtoposideなどに関係する多剤耐性遺伝子multi-drug resistance gene 1 (MDR1)<sup>9)</sup>に加え、インターナル・コントロールとしてglyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (G3PDH)または $\beta$  2-microglobulin( $\beta$  2-MG)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。mRNAの発現と該当薬剤による治療結果との関係を検討した。その場合の薬剤有効性に関しては、単剤による初期治療でPR以上、または単剤による維持療法で全国脳腫瘍統計の平均生存期間を上回ったものを有効と判定した。

## Preliminary Individual adjuvant therapy (IAT)

悪性グリオーマに対して、われわれは従来、IFN- $\beta$ 、ACNU、radiation (IAR)を中心とする補助療法を行ってきたが<sup>10,11)</sup>、1997年5月より、当施設で初発・再発を問わず手術を行った悪性グリオーマ、連続18症例、20回の術後、IFNR、MGMT、MDR1、



G3PDHまたは $\beta$ 2-MGに特異的なprimerを用いたRT-PCRを行い、各mRNA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した。すなわち、コントロールおよび臨床検体61例中IAT目的でRT-PCRを行った20検体を除く、retrospectiveな検討を行った41検体のRT-PCRの結果を考慮して、MGMT陰性例はACNUを第一選択の化学療法剤として投与し、MGMT陽性例ではACNUに代わりCarboplatin(CBDCA)を投与した。IFN- $\beta$ はIFNRの発現の有無に関わらず併用可能としたが、MGMT、MDR1ともに陰性の症例ではVCRをACNUに併用した症例もあった。また、使用薬剤の個数や投与量は、年齢、Karnofsky's performance status(KPS)、手術摘出率、組織学的悪性度、生物学的悪性度などにより決定した。

### 【結果】

#### MTT assay

U87MGより樹立した薬剤耐性株U87AR、U87VRの各該当薬剤に対する抵抗性をMTT assayにて検討したところ、それぞれ約10倍以上各薬剤に対する抵抗性が示された(Fig. 1)。

#### RT-PCR

Neuroepithelial tumor 61例のRT-PCRによる検討において、全体でMGMTmRNAは39.3%、IFNRmRNAは91.8%、MDR1mRNAは50.8%に発現が認められた。各組織型間および初発例と再発例の間に各mRNA発現率の有意差は認められなかった(Fig. 2およびTable 1)。また、retrospectiveな検討を行った41例のうち、各遺伝子発現と関連する薬剤の感受性が確認できた症例の検討では、MGMTmRNA発現のあった7症例中、ACNUが有効であった症例は1例もなく、MGMT陽性例と陰性例の有効率に有意差を

認めた。IFNRに関しては有効性の判定が可能であった18例中、mRNAの発現陽性でIFN- $\beta$ 有効またはmRNA陰性でIFN- $\beta$ 無効、すなわちRT-PCRの結果と予想される薬効が一致した症例の割合(sensitivity)は61.1%であったが、IFNR陰性でも有効であった症例もあり、IFNR陽性例と陰性例間に有効率の有意差は認められなかった。また、MDR1に関しては有効と判定できたものが5例に過ぎず、sensitivityは80.0%であるが、やはり陽性例と陰性例間に有効率の有意差は認められなかった(Table 2)。

#### Preliminary IAT

1997年5月から1998年7月までに、連続18例の悪性グリオーマ症例に対して、術後1週間以内にRT-PCRを施行し、その結果に応じた20回のPreliminaryIATを行った(Table 3)。1998年7月15日現在、補助療法開始後1ヶ月以上経過し、初期治療の効果判定が可能な14回中、術後残存腫瘍の50%以上の縮小が認められた(PR)ものは7回あり、有効率50%である。IATが有効であった代表的な症例を1例示す(Fig. 3)。

#### 【考察】

MGMT, IFNR, MDR1の蛋白レベルでの発現とその局在に関しては、それぞれモノクローナル抗体を用いた免疫染色で確認している。本稿では詳細な結果は省略するが、免疫染色はRT-PCRに比べてやや特異性が低く、IFNRは免疫染色を行った15例全例で陽性であった。また、薬剤耐性遺伝子については、染色の結果と臨床経過の不一致が数例に認められた。われわれのRT-PCRは凍結組織または手術摘出したばかりの組織より、最短約6時間で結果が得られ、特に再発手術例では術後早期の補助療法開始が可能である。固定・包埋後、免疫染色を行うよりもはるかに迅速である。

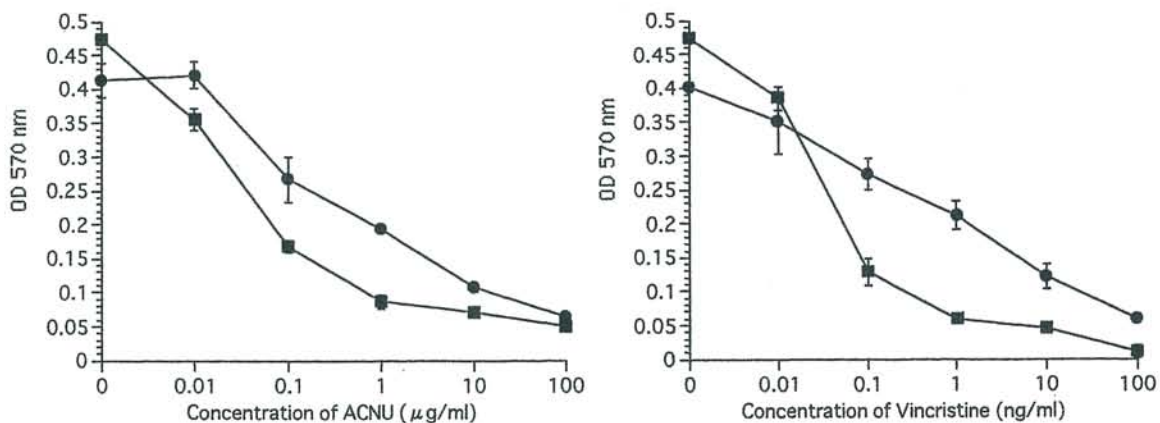
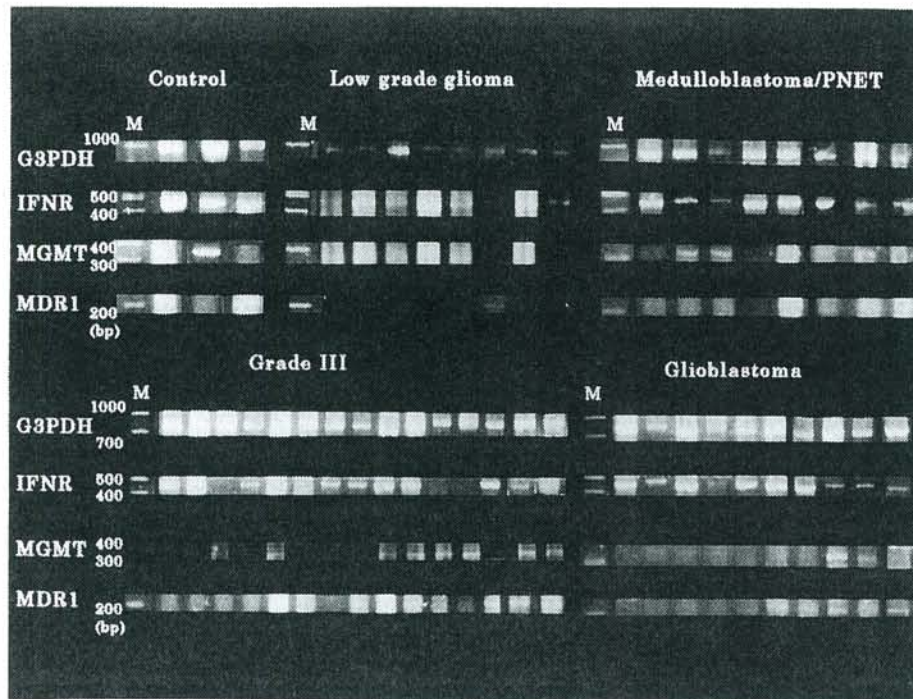


Fig. 1

Growth of U87MG, U87AR(left), and U87VR(right) with ACNU and VCR. U87AR or U87VR had been established with the escalating doses of ACNU or VCR. About 10 folds resistances of U87AR or U87VR (●) compared with U87MG(■) to ACNU or VCR were proved by MTT assay.



**Fig. 2**

3% agarose gel electrophoresis of G3PDH, MGMT, IFNR, and MDR1 RT-PCR products synthesized from mRNA of retrospective 41 glioma cases. M, PCR molecular weight marker.

**Table 1 mRNA expression on human glioma tissues by RT-PCR**

	Total No.	MGMT		IFNR		MDR1	
		No.	%	No.	%	No.	%
Total	61	24	39.3%	56	91.8%	31	50.8%
Low grade glioma	11	4	36.4%	11	100%	5	45.5%
Grade III glioma	23	9	39.1%	18	78.3%	14	60.9%
Glioblastoma multiforme	18	8	44.4%	18	100%	8	44.4%
Medulloblastoma/PNET	9	3	33.3%	9	100%	4	44.4%
Primary cases	41	16	39.0%	38	92.7%	21	51.2%
Recurrent cases	20	8	40.0%	18	90.0%	10	50.0%

**Table 2 mRNA Expression and Drug Sensitivity in Retrospective Study**

mRNA-Drug	mRNA expression	Effective No.	Resistant No.	Effective rate	Sensitivity/Chi-square test
MGMT-ACNU	positive	0	7	0%	87.5%/p<0.002
	negative	7	2	77.8%	
IFNR-IFN-β	positive	9	6	60.0%	61.1%/NS
	negative	1	2	33.3%	
MDR1-VCR or Etoposide	positive	0	3	0%	80.0%/NS
	negative	1	1	50.0%	

Table 3 Summary of the Patients Treated by Individual Adjuvant Therapy (IAT)\*

No.	P/ R	Age	Sex	Diag	Location	Ope (%)	Previous therapy	KPS (%)	RT-PCR			Therapy	Effect	TTP (M)	SP (M)
									MGMT	IFNR	MDR1				
1	P	44	M	AA	Lt parietal	95	S	90	-	+	+	IAR	NC	11	14<
	R	45	M	AA	Lt parietal	75	SIAR	70	-	+	-	AV/I/C	NC	3<	
2	P	51	M	AA	Rt frontal	95	S	90	-	-	-	AVR	PR	13<	13<
3	R	72	M	GM	Lt F-P	75	SAR	60	+	+	+	I	PD	2	20<
	R	72	M	GM	Lt F-P	75	SIAR	60	+	+	+	CE	PR	5	
4	P	61	M	AA	Bil. frontal	75	S	40	-	+	+	IAR	NE	2	3
5	R	61	F	GM	Rt temporal	95	SAR	80	-	+	-	IA	CR	9<	29<
6	P	14	F	A	brain stem	50	S	40	-	+	+	IAR	NC	9<	9<
7	P	70	M	AA	lateral ventricle	100	S	50	+	+	+	CI	NE	8<	8<
8	P	22	M	PB	pineal	50	S	80	-	+	-	AVR	PR	7<	7<
9	R	14	M	A	tectum	95	SRE	60	-	+	-	I	PR	6<	113<
10	P	77	M	GM	corpus callosum	75	S	30	-	+	-	IA	PD	2	5
11	R	48	M	AA	Rt F-P	75	SR	70	-	+	+	IA	PR	5<	114<
12	P	55	F	GM	Rt frontal	100	S	70	+	+	+	ICR	NE	5<	5<
13	R	44	F	AO	Rt frontal	100	S	90	-	+	-	I AVR	NE	3<	87<
14	R	44	M	GM	Lt temporal	75	S	80	-	+	-	AVR/I/C	PD	3<	6<
15	P	67	F	GM	corpus callosum	0	S	30	-	+	-	IAR	PR	2<	2<
16	P	73	F	AA	Lt temporal	50	S	60	-	-	+	A	NC	1<	1<
17	P	29	F	A	Rt frontal	100	S	50	+	+	+	CI	NE	1<	1<
18	P	59	M	GM	Lt frontal	75	S	70	-	+	-	IAR	0<	0<	
Mean		50.6				76.5		63.5					Median	3	7
SD		19.0				24.0		18.5							

\*P/R, primary or recurrent; AA, anaplastic astrocytoma; GM, glioblastoma multiforme; A, astrocytoma; PB, pineoblastoma; AO, anaplastic oligodendrogloma; S, surgery; I, IFN-β; A, ACNU; R, radiation; E, etoposide; V, vincristine; C, carboplatin; NC, no change; PR, partial response; PD, progressive disease; NE, not evaluable; CR, complete response; TTP, time to tumor progression; SP, survival period

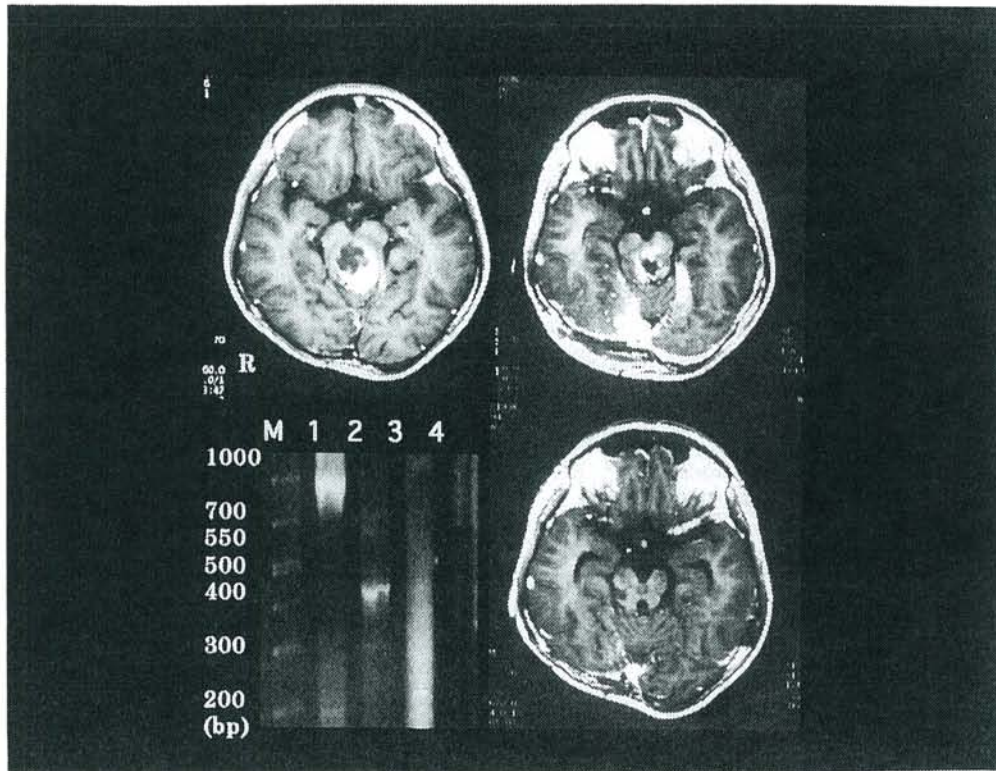


Fig. 3

A 14-year old man with recurrent tectal and pineal astrocytoma (Case 9 in Table 3). T1-weighted magnetic resonance image with Gd-DTPA (Gd-T1WMRI) shows the recurrent tumor after 9 years since the first operation (Upper left). He had resected the 95 % of the tumor (Upper right, Gd-T1WMRI). Though RT-PCR showed the positive G3PDH (lane 1) and IFNR (lane 2), the negative MGMT (lane 3) and MDR1 (lane 4) (Lower left, 3% agarose gel electrophoresis; M, PCR marker), we have started the IAT with 6x10<sup>6</sup> U of IFN-β 3 times a week for 4 weeks alone because of the histological diagnosis was grade I, no evidence of malignancy. He got the partial response of the tumor reduction 5 month after the beginning of IAT (Lower right, Gd-T1WMRI) and the maintenance therapy with IFN-β has continued.

MGMTの発現とグリオーマのACNU耐性に関しては、われわれの今回の検討以前にも臨床例の報告もあり、明らかな関係があると考えられる<sup>12)</sup>。また、われわれの今回の結果からも、MGMTmRNA陽性の症例に対しては、ACNUの効果は全く期待できず、明らかに有害な副作用のみが生じることから、投与すべきではないと考えられる。

一方、IFNRとIFN- $\beta$ 、MDR1と多剤耐性に関しては、今回の検討では、mRNA発現と該当薬剤の有効率に関する有意差は認められなかった。IFNRは今回の検討でも90%以上の症例において陽性であり、また、陰性例の内1例で臨床的にIFN- $\beta$ が有効であったことから、IFNRmRNAの発現のみでIFN- $\beta$ の適応を決定することは不適當であると考えられる。現在、IFNRのsignal transductionを含めてさらに感受性を決定する要因に関して検討中である。また、MDR1は該当薬剤による効果が判定可能な症例数が少なく、その他の薬剤耐性遺伝子に関するものも含めて、今後さらに基礎的・臨床的な検討が必要であると考えられる<sup>13)</sup>。

悪性グリオーマが予後不良である理由としては、手術による真の全摘出が困難であることと、放射線を含めた補助療法に対する感受性が低いことが挙げられる。手術に関しては、脳神経外科手術支援装置の進歩に伴い、少しでも摘出率を向上させるための努力がはらわれている。われわれも、超音波診断装置、術中誘発電位や運動野皮質刺激、language mapping、および術中蛍光色素染色などを用いて機能的領域のグリオーマでも安全な範囲で可及的に多く摘出することを目標に手術を行っている<sup>14)</sup>。一方、補助療法に関しては、特に制癌剤の選択に関しては、各施設毎にさまざまである。われわれが従来行ってきたIAR療法の他に、ACNU、VCRの併用や、CCDP+ Etoposideを中心とした治療などが行われているが<sup>15)</sup>、それらの報告の中に、まとまった数の連続症例でIAR療法を上回る成績は見当たらない。

われわれは、悪性グリオーマのIARを中心とする治療において、造血因子を積極的に使用することによりACNUの投与量の軽度の増量をはかたり<sup>10)</sup>、また、IFN- $\beta$ による長期維持療法を行うことにより<sup>11)</sup>、治療成績の向上を図ってきた。悪性グリオーマ全体で、初期治療の有効率50%以上、維持療法による3年生存率50%以上の結果を得ているが、現実には、同時期にこれらの治療に至らない、すなわちintensiveな治療を行うことができなかった症例も少なからず存在した。今回、われわれは、当施設にて初発・再発に関わらず手術を行った連続18症例を対象に20回のIATを行っており、初期治療の有効率50%は、従来のprotocol studyの成績と比較しても、われわれのIATの有効性を示唆するものであると考えられる。

## 【文献】

- 1) Janus TJ, Kyritsis AP, Forman AD, Levin VA: Biology and treatment of gliomas. *Ann Oncol* 3: 423-433, 1992
- 2) Weingart J, Brem H: Biology and therapy of glial tumors. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 5: 808-812, 1992
- 3) 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
- 4) Mosmann T: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Meth* 65: 55-63, 1983
- 5) 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: pp21-7
- 6) Chomczynski P, Sacchi N. Single-step methods of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162: 156-159, 1987.
- 7) Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Matsutani M, Kuchino Y: Expression of O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea resistance of human brain tumors. *Jpn J Clin Oncol* 22: 143-149, 1992
- 8) Novick D, Cohen B, Rubinstein M: The human interferon  $\alpha/\beta$  receptor: characterization and molecular cloning. *Cell* 77: 391-400, 1994.
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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- $\beta$ による外来維持療法 *Biotherapy* 9: 809-814, 1995
- 12) 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
- 13) Kirches E, Oda Y, Von Bossanyi P, Dietsch S, Schneider T, Warich Kirches M, Dietzmann K: Mdr1 mRNA expression differs between grade III astrocytomas and glioblastomas. *Clin Neuropathol* 16: 34-36, 1997

- 14) 堀智勝、近藤慎二、渡辺悟史、Berger M :loquent領域のグリオーマに対する機能マッピングを用いた手術。Neuro-Oncology 5(1): 5-14, 1995
- 15) Boiardi A, Silvani A, Milanesi I, Botturi M, Broggi G: Primary glial tumor patients treated by combining cis-platin and etoposide. J Neurooncol 11: 165-170, 1991

## 脳室内腫瘍の手術経験

Operation of ventricular tumor

香川医科大学脳神経外科

長尾省吾、本間 温、国塩勝三、入江恵子、  
小川智也、河井信行、香川昌弘

### 【はじめに】

脳室内腫瘍は脳深部正中近傍で、腫瘍の局在、大きさ、栄養血管、予想される組織像などによって、手術アプローチ、摘出方法に多くの工夫が必要となる。今回、左側脳室三角部の巨大髄膜腫と第Ⅲ脳室グリオーマの2例の手術ビデオを供覧し、この部位の腫瘍摘出に対するわれわれの考え方を報告する。

### 【左側脳室巨大髄膜腫】

55歳女性。最近、記憶力、計算力の低下を自覚していた。他人の車に衝突しても覚えていないという事で頭部精査、脳腫瘍を指摘された。神経学的には、失計算があり、右視野欠損もあるらしいが、理解力低下で詳細は不明であった。MRIで左側脳室三角部に5×5×6cmの大きい充実性腫瘍 (Fig. 1a, b, c) を認め、左内頸動脈撮影で前脈絡叢動脈が栄養血管の中等度腫瘍陰影を認め (Fig. 2)、髄膜腫と診断した。

一般に優位側側脳室三角部腫瘍に対するアプローチとして、(1) posterior transcortical approach、(2) posterior transcallosal approach、(3) middle or inferior temporal gyrus approachが主な手術法である。

#### (1) posterior transcortical approach

Low posterior parietal と high superior parietal approachがあるが、前者では優位側角回、縁上回損傷によるGerstman症候群や上側頭回障害による失語症、その他視野障害、知覚障害が出現する危険性があるため採用されない。後者ではpostcentralからparieto-occipital fissureにかけて上矢状洞に平行に切開して腫瘍に到達するが、術野が深く、大きい腫瘍を摘出するにはどうしても脳の圧排が強くなる傾向となる。また本例のような前脈絡叢動脈が主栄養血管の場合、本アプローチでは腫瘍の裏側に位置し、最後まで動脈の処置が残るため、術中出血に対処するには不利として採用しなかった。

#### (2) posterior transcallosal approach

脳梁後部から膨大部を切開し、海馬交連を經由して側脳室へ到達する方法で、皮質損傷を来さない良い方法であるが、脳梁切開によるdisconnection syndromeの出現の可能性、腫瘍栄養動脈の処置が早期にできない、側方への手術野展開が難しく、本例のような側方進展の大きい腫瘍では腫瘍内容の減圧に時間を要する、などが考えられたため、本法を用いなかった。

#### (3) middle or inferior temporal gyrus approach

中側頭回中1/3から後1/3にかけて皮質切開、または下側頭回の皮質切開で側角、三角部へアプローチする。本法では皮質圧排による同名性上1/4盲や感覚性失語症が発現する可能性があるが、腫瘍までの距離が最も短く、前脈絡叢動脈を最初に処理できることから本法を用いた。

実際の手術にあたっては、左中側頭回を1.5~2.0cm切開すると、約2.5cmで腫瘍に到達した。腫瘍前方より入る前脈絡叢動脈は容易に同定でき、これを切離、腫瘍内減圧を繰り返して、周辺より剥離、全摘出した (Fig. 3)。腫瘍減圧を行うと皮質圧排が不要で広い術野が得られ、脳ベラをかけずに腫瘍周辺構造物との境界が直視し得た。

術後、新たな神経脱落症状はなく、記憶力、計算力も改善し、視野も拡大しているようであった。

### 【第Ⅲ脳室グリオーマ】

37歳男性。頭蓋内圧亢進症状と意識障害で発症。近医にてV-Pシャントが施行され、当科転院した。入院時意識清明もやや無欲状態。輻輳反射が障害されていた。MRIで強くエンハンスメントされる第Ⅲ脳室体部を占める腫瘍が認められた (Fig. 4 a, b, c)。

第Ⅲ脳室体部にアプローチする方法として、anterior transcallosal approachで正中を進んで、(1) inter-forniceal approachを行う例と、側脳室に入った後、

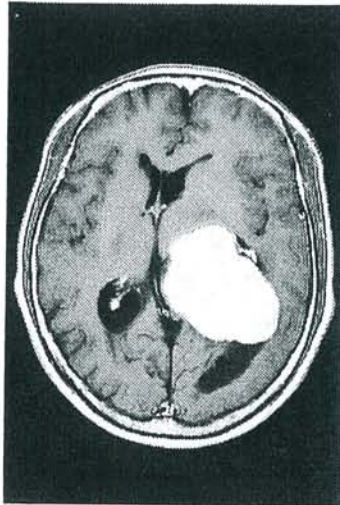
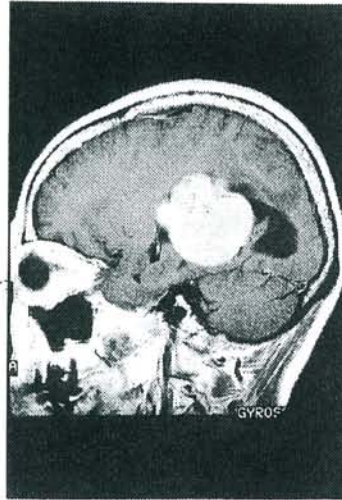
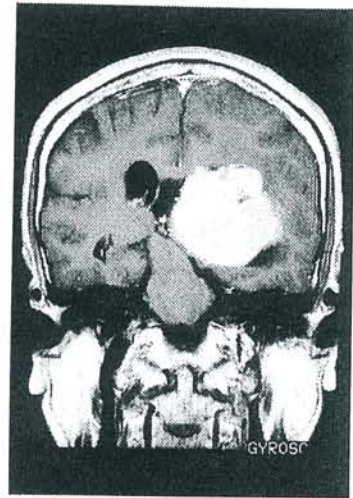


Fig. 1 a



b



c

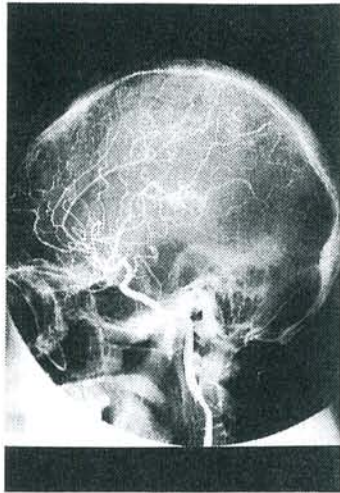


Fig. 2

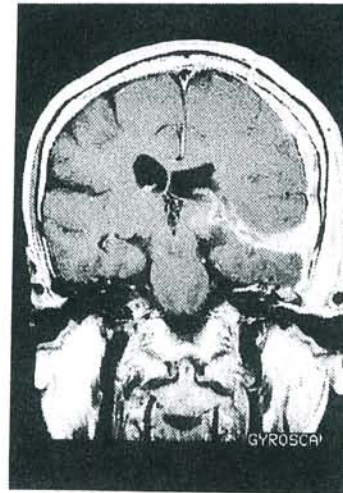


Fig. 3

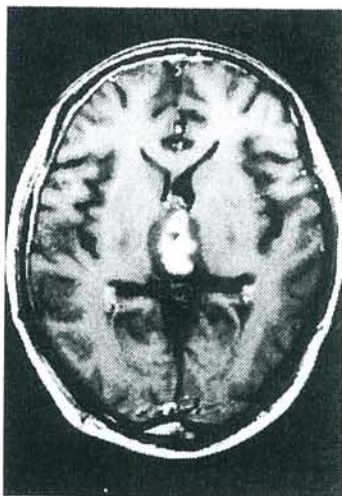
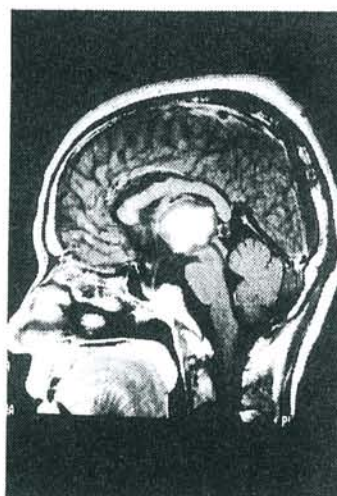
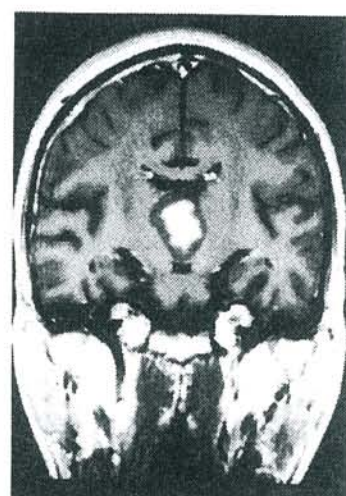


Fig. 4 a



b



c

(2) transforniceal approach、(3) transchoroidal approach、(4) subchoroidal approach があげられる。

(1) interforniceal approach

脳梁を正中で分け、左右の脳弓間を forniceal raphe で分け、第三脳室に入る。脳弓損傷を来し易いという事で本法の経験はない。

(2) transforniceal approach

側脳室に入った後、一側の脳弓柱を切開して、モンロー孔を前方へ拡大する。第三脳室の前方に腫瘍の主座がある場合用いることがあるが、一側脳弓損傷によって記憶力障害を来すことがあることから、脳弓には手をつけないのがわれわれの原則である。

(3) transchoroidal approach

脈絡叢の内側部で脳弓と tenia fornicis の間を切離し、脈絡裂を經由して第三脳室へ入る。この経路中に重要な動静脈が存在しないことから、本法は推奨されている。

(4) subchoroidal approach

脈絡叢の外側で tenia choroidea と視床との間を分離して第三脳室に入る方法であるが、視床線条体静脈が障害となる場合がある。

本症例では、腫瘍によって側脳室底は隆起しており、脈絡叢を焼灼切除後、脈絡裂にそって分離すると、直下に灰白色の比較的硬い腫瘍に容易に到達できた。経過中に障害となる動静脈を認めず、前後に分離を拡大して、腫瘍をハサミ、腫瘍鉗子、CUSA で摘出した。腫瘍は浸潤性で境界不明瞭、凍結標本でグリオーマの診断であったため、可及的減圧で手術を終了した。本法の接近法は脳弓より遠い所、すなわち subchoroidal approach で入ったが、腫瘍が側脳室下壁直下まで浸潤しており、脈絡裂を分けると容易に腫瘍に到達できた。討論の際、指摘されたごとく、transchoroidal approach の方が血管損傷の危険性がなく良いかも知れない。ビデオを再見しても、本例では両アプローチ法の区別がつき難く、特に第三脳室体部が腫瘍により占められ、腫瘍圧迫により小動静脈が圧排、虚脱した例では脈絡裂を利用して第三脳室に入る限り、容易に腫瘍に到達可能と思われた。



# Central neurocytoma の clinical behavior

東京大学脳神経外科

藤巻高光、成田善孝、浅井昭雄、桐野高明

## 【はじめに】

Central neurocytomaは比較的まれな腫瘍であり、その生物学的性状については不明の点も少なくない。我々は10例のcentral neurocytomaにおいて臨床病態および増殖能の検討を行って報告しているが<sup>3)</sup>、さらに追加症例を経験し、また放射線照射後の組織所見にて興味ある知見を得たので併せて報告する。

## 【対象、方法】

1978から1997年までに当科にて治療をおこなったcentral neurocytoma 12例について、臨床経過、組織学的所見、増殖能等について検討を行った。増殖能の検討は、臨床経過、画像上の増大速度に加え、MIB-1染色陽性率の検討を追加した。当科で初回治療を行った例では全例術後放射線照射を行っている。追跡は症例の予後の判明している最終時点までである。一部症例についてはすでに報告済みである。さらに放射線治療後の1例については、TUNEL染色をおこない組織におけるDNA断片化についても検討した。

## 【結果】

対象12例の一覧を表1に示す。当科で初回治療を行った例で追跡期間中に再発を来した例はない。しかし、1例は報告済みであるが、他院で部分摘出後再発を来し当科で垂全摘出術を施行し、術後放射線照射を追加している。

放射線照射後に緩徐に進行する水頭症治療を目的として1例で残存腫瘍の摘出術を行った。摘出組織の組織学的所見、MIB-1陽性率については報告済みであるが、腫瘍細胞の脱落、増殖能の低下を認めていた。TUNEL染色にては陽性細胞を散見し(陽性率最大値5%)、放射線照射によりapoptosisなどのなんらかの細胞障害が生じている可能性を示唆した。

## 【考案】

Central neurocytomaは比較的良性的経過をたどるとされているが、早期の再発を示した症例の報告も少なくない。われわれの検討でもMIB-1染色による増殖能力の検討では多くの症例で比較的低値を示したものの、一部6.8%とanaplastic astrocytoma程度の

Table 1

	surgery	radiation therapy whole / local	follow up (months)	MIB-1 staining index (%)	BUdR labeling index (%)	tumor volume doubling time (days)
23M	subtotal	40 / 20	160	0.9 - 2.3		
23M	partital	40 / 20	152	<0.1 - 0.5		
29F	subtotal	50	131	2.4 - 2.6		
22F	subtotal	40 / 20	121	<0.1 - 3.0		
20M	partial	26 / 32	8 → 2nd surgery	4.3 - 5.6		
	subtotal*		82	<0.1		
37M	extensive	60	89	<0.1 - 0.5		
29M	subtotal	50	62	<0.1 - 4.8		
29M	subtotal	50	59	1.5 - 4.5		
29M	subtotal**	60	59	1.3 - 3.4	2.5	358
21F	subtotal	50	53	<0.1	<0.1	
30M	subtotal	60	17	3.2 - 6.8		
30F	partial	60	16	0.7		

no case showed recurrence at the final follow up

\* : re-operation after radiation therapy due to obstructive hydrocephalus

\*\* : re-operation for recurrence after partial removal at other institute

値を示すものを認めた。また他院で放射線照射を行わずに再発した一例の画像上の腫瘍倍加時間も358日と約1年で体積で倍となる症例があることを示している。組織学的所見で悪性所見をみとめずに亜全摘後9-12か月で再発を示した症例の報告<sup>7)</sup>や悪性型の報告も散見<sup>8)9)</sup>され、全摘出が行われなかった症例では常に再発を考慮する必要があると考えられた。

全摘出が行われなかった場合、放射線照射を行うか否かについては未だ議論のあるところである<sup>1)2)4)5)6)9)10)</sup>。一般に組織学的に良性腫瘍と考えられているため、良性腫瘍に対する放射線治療を行うことは是非や放射線照射による腫瘍の縮小の機序がいまだ不明であることも放射線照射をためらわせている原因の一つと考えられる。われわれはすでに放射線照射により組織学的に腫瘍細胞の脱落が生ずることを報告しているが<sup>3)</sup>、さらに今回の検討で照射後腫瘍細胞のDNAに断片化が生じていることが示された。照射の是非についてはさらに検討が必要とは思われるが、照射を行わずに再発した例で予後の悪かった症例が報告されていること、われわれの照射後の追跡例でいまのところ再発例がないことより、腫瘍が残存している場合の放射線治療は有効な選択肢の一つであると考えられる。また照射を行わずに経過観察とする場合も、組織のMIB-1染色等を行って増殖能を検討すると同時に画像的経過観察の間隔にも十分に注意する必要があるものと考えられた。

**【References】**

1. Barbosa MD, Balsitis M, Jaspan T, Lowe J : Intraventricular neurocytoma : a clinical and pathological study of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* 26 : 1045 - 1054, 1990
2. Casadei GP, Arrigoni GL, Verari P, Gambacorta M, Giangaspero F : Central neurocytoma. A clinico-pathologic study of five cases. *Tumori* 77 : 323 - 327, 1991
3. 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-1 staining index and bromodeoxyuridine labeling index. *J Neuro-oncol* 32 : 103 - 109, 1997
4. Hara A, Araki Y, Shinoda J, Hirayama H, Niikawa S, Sakai N, Yamada H : Central neurocytoma : proliferative assessment by nucleolar organizer region staining. *Surg Neurol* 39 : 343 - 347, 1993
5. Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, Pellet W, Salamon G, Pellissier JF, Toga M : Central neurocytoma. An electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol (Berl)* 56 : 151 - 156, 1982
6. Kim DG, Chi JG, Park SH, Chang KH, Lee SH, Jung HW, Kim HJ, Cho BK, Choi KS, Han DH : Intraventricular neurocytoma : clinicopathological analysis of seven cases. *J Neurosurg* 76 : 759 - 765, 1992
7. Sgouros S, Carey M, Aluwihare N, Barber P, Jackowski A : Central neurocytoma : a correlative clinicopathologic and radiologic analysis. *Surg Neurol* 19 : 197 - 204, 1998
8. von Diemling A, Kleihues P, Saremaslani P, Yasargil MG, Spoerri O, Sudhof TC, Wiestler OD : Histogenesis and differentiation potential of central neurocytoma. *Lab Invest* 64 : 585 - 591, 1991
9. Yasargil MG, von Ammon K, von Diemling A, Valavanis A, Wichmann W, Wiestler OD : Central neurocytoma : histopathological variants and therapeutic approaches. *J Neurosurg* 76 : 32 - 37, 1992
10. Zentner J, Peiffer J, Roggendorf W, Grote E, Hassler W : Periventricular neurocytoma : a pathological entity. *Surg Neurol* 38 : 38 - 42, 1992

## 上衣腫髄液播種の検討

Dissemination of ependymoma after total tumor removal

千葉県がんセンター脳神経外科、松戸市立病院脳神経外科\*

大里克信、難波宏樹、末吉貫爾、魚住顕正\*

### 【はじめに】

ependymoma は astrocytic tumor や oligodendrocytic tumor と異なり既存組織との境界は明瞭で、手術にて全摘出が可能な腫瘍である。全摘出が施行されれば全治可能となり天寿を全うすることが可能である。しかし一度播種が生じると放射線療法や化学療法で腫瘍を治療することは極めて困難でその予後は悲惨なものとなってしまふ。またependymomaは術前に播種することは稀で、術後に播種が生じることが多いと報告されている。手術における適切な腫瘍摘出操作が予後を左右すると推測される。我々はependymoma 32例を手術し、5症例、6回の播種を経験した。全摘出は23例あり、そのうち術後に播種がみられたのは4例、5回であった。全摘後に播種がみられた例を検討した結果、術後播種例には手術法に幾つかの共通点が見つけられた。

### 【対象】

千葉大学付属病院および千葉県がんセンターにて過去25年間に治療したependymoma 32例をretrogradeに検討した。部分摘出に終わったものは9例、全摘出例23例。治療後放射線照射を施行した例は29例、状態が悪く照射しなかった例は3例である。腫瘍照射線量は48-60Gy,平均57Gy。全脳へは20-54Gy,平均40Gy。また化学療法を追加した例は悪性ependymomaと診断され、部分摘出に終わった1例である。治療後の観察期間は9ヶ月から17年3ヶ月で平均9年である。治療前に播種がみられた例はなく、治療後に5例(部分摘出例1例、全摘出例4例)に播種が生じていた。腫瘍全摘出後、播種のみられた例と播種が認められてない症例につきその腫瘍摘出法、超音波メス使用の有無、腫瘍細胞のsubtypeにつき検討し、播種の危険因子を検討した。

### 【結果】

全摘後播種のみられた例は4例である。1例目は14才男子でfigure 1に示すが右側脳室三角部に腫瘍があ

り、外側にcystを形成。手術はcystを開放してから視床側から腫瘍を掘り起こし、途中から超音波メスを用いてpiece mealに腫瘍を全摘。術後4年目に小脳に腫瘍が発生。この腫瘍は超音波メスは使わずen blocに摘出。腫瘍組織は前回同様cellular typeで悪性所見は認められなかった。腫瘍摘出部位には腫瘍の再発像は認められなかったが1年後にクモ膜下腔にびまん性に腫瘍が播種し放射線照射を行う。クモ膜下腔の播種像は消失したが右側頭葉内側にmassを作り死亡している。2例目は9才の男児でfigure 2にその画像を示す。第4脳室天井部に腫瘍がありpiece mealにこれを摘出。超音波メスの使用の有無は不明。初発部位には腫瘍再発は認めないが1年後にクモ膜下腔播種が生じ放射線照射。この例も画像上は播種像は消失したが再発死亡。3例目は37才女性でfigure 3に呈示。超音波メスを使用し、neuronavigatorのもと腫瘍を全摘。初発部位に腫瘍再発は認められないが2年後に脊髄腔に3個の播種巣が生じ、その1年後にはbasal cistern広汎に播種が生じ死亡。4例目は46才男性でfigure 4に呈示。超音波メスを用いpiece mealに腫瘍全摘。11ヶ月後に播種が生じ死亡。組織型はmyxomatous typeであった。以上の播種例の腫瘍組織型はcellular typeが2例、epithelialが1例、myxomatous typeが1例であった。それぞれ全症例に占める割合は8%、25%、100%である(table 1)。術後の播種の要因を検討するには手術にて全摘出が行われ、その後摘出部位に再発のみられない症例と比較検討する必要がある。全摘後播種した4症例に第1例の小脳孤転移巣例を加えた5個の例について手術法の検討を行った(table 2)。全摘例数は、23例に小脳転移1例を加えた24例を母集団とした。手術摘出法はpiece mealに全摘したものが9例、en bloc全摘10例、手術記載からそのいずれであるかが不明なものは5例であった。そのうち術後播種が生じたものはそれぞれ4例(44%)、1例(10%)であった。piece meal摘出例に有意に播種が多かった。術中超音波メスを使用したものは11例、使用しなかったものは3例、不

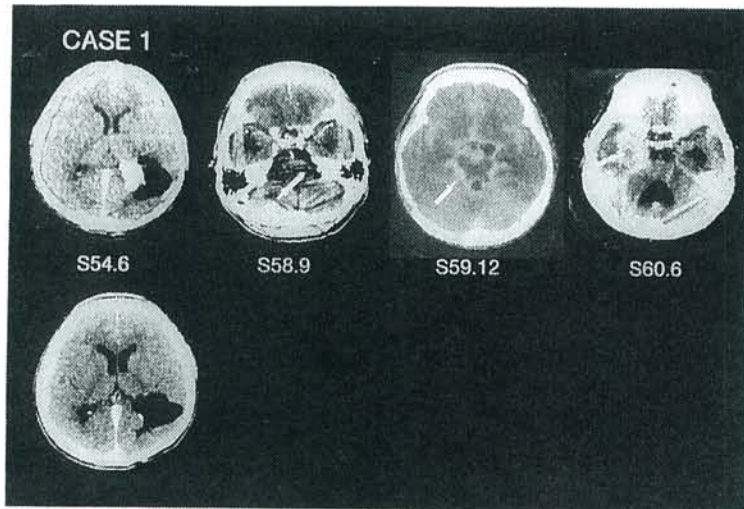


figure 1; 症例1 経時的MRI変化。矢印は播種腫瘍組織を示す

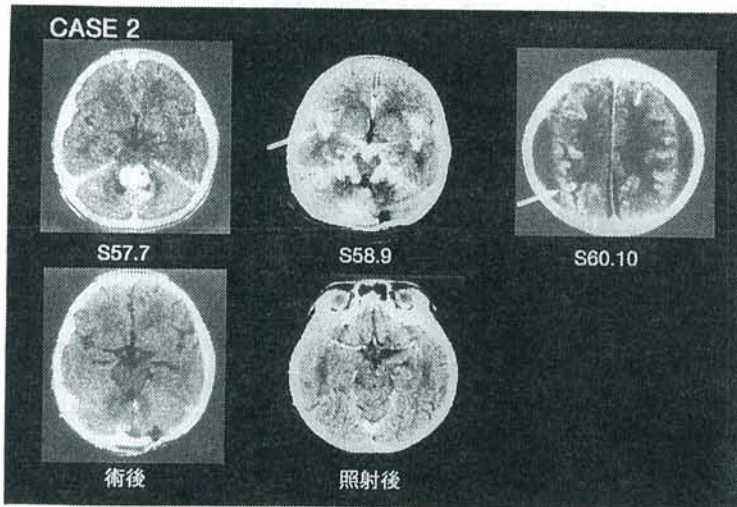


figure 2; 症例2 経時的MRI。矢印は播種巣を示す。

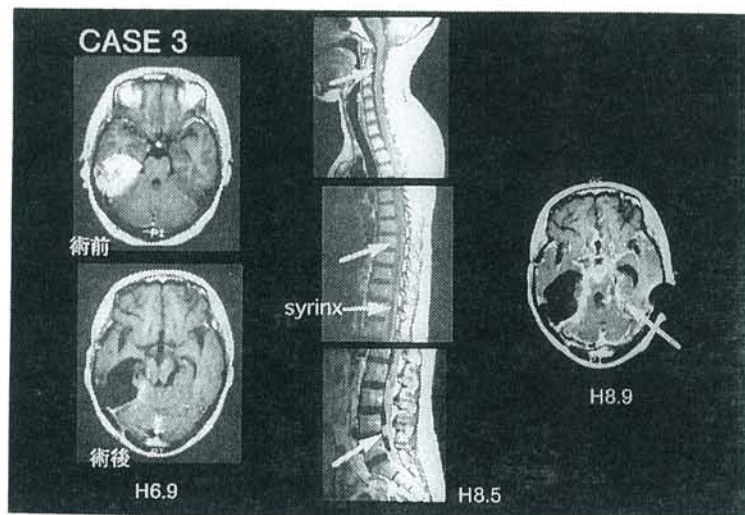


figure 3; 症例3 脊髄への播種巣 (矢印)

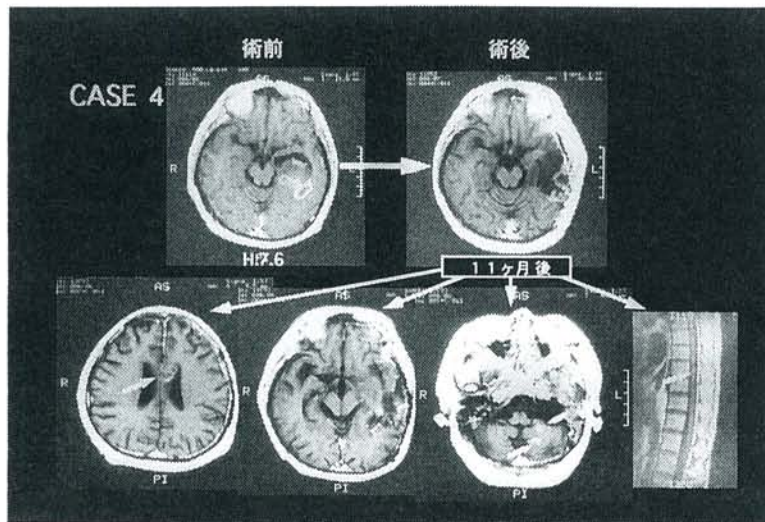


figure 4; 症例 4 脳梁、小脳、脊髄に播種 (各矢印)

table 1; 組織型による播種の頻度

組織型	全症例数	播種例
cellular	25	2 ( 8 %)
epithelial	4	1 ( 25 %)
myxomatous	1	1 (100 %)
tinycytic	1	
malignant	1	

table 2; 全摘例の手術内容

	全症例	播種例
摘出法		
piece meal	9	4 (44 %)
en bloc	10	1 (10 %)
?	5	
超音波		
使用 (+)	11	3 (27 %)
(-)	3	1 (33 %)
?	10	1

明11例であった(table 2)。術後播種はそれぞれ3例(27%)、1例(33%)である。超音波メス使用例と非使用例では播種の頻度に明らかな差は認められなかった。使用せず播種した1例は小脳転移例であり、術後1年3ヶ月に広汎なクモ膜下腔播種が生じている。使用後播種した3例中2例は脳室内で超音波メスを操作していた。

【考察】

ependymomaの播種頻度は報告者により違いがみられる。Sagermannは髄液細胞診から9/14例に播種がみられたと報告しているが一方Kricheffはその頻度は症候性のも1/70、解剖例で0/12と報告し播種は極めて稀なことと報告している<sup>(1)</sup>。手術前後で播種を比較した報告は少ないが生存中の播種の頻度はBarone<sup>(2)</sup>のように皆無であると報告するものが多く、

解剖例ではFokes<sup>(3)</sup>のように播種はけっして稀でないとして報告するものが多い。ependymomaは治療に失敗すると最後には播種も数多く発生するといえる。腫瘍組織による播種の頻度はmalignant ependymomaに多いことはいうまでもないが通常組織型ではmyxomatous typeが比較的多く播種するといわれている<sup>(4,5)</sup>。myxomatous typeは脊髄に発生することが多いが我々の症例のように大脳にも発生することも知られている。播種と手術法との関連ではependymomaについてまとめて述べられた報告はない。我々の例ではpiece mealに摘出した例に数多く播種が生じているといえる。piece mealにしか摘出できなかった腫瘍はその形状も不規則で、手術難易度が高かった可能性も指摘される。しかしretrogradeにみてもen blocに摘出することをめざさず安易にpiece mealに摘出している例もみられ今後注意すべき点と思われる

る。超音波メスと播種の関連については渉猟した範囲では報告例がない。我々の症例はその数が少なくまた使用の有無が不明な例が多いことから両者の関連を述べるには至ってない。超音波メスは出血を少なくし、術中のorientationを良好に保ことのできるため深部腫瘍の摘出には極めて有効である。しかしその吸引法の特長より破壊された組織が一度貯留する必要がある。脳室壁の様に先に組織がない場合、破壊された組織片は貯留することなくそのまま奥の管腔に追い込めれる結果となり播種を増長させる危険が高い。我々の超音波メス使用の術後播種3例のうち2例はこのような経緯で播種が生じたものと推測している。脳室に向かって超音波メスを進めていく場合にはecho等を使い脳室壁をいち早く察知し、脳室壁周囲では電気メスに切り替えることが播種の予防に役立つと思われる。また脳室を経由して深部の腫瘍摘出に超音波メスを使用する場合は周囲脳室に脳棉等をつめ破壊組織が深部脳室に流れ込まないよう工夫する必要があると思われた。

**【参考文献】**

- (1) Kricheff II et al; Intracranial ependymoma; factors influencing prognosis. J Neurosurg 21; 7-14, 1964
- (2) Barone BM et al; Ependymoma : a clinical study. J Neurosurg 33; 428-438, 1970
- (3) Fokes EC et al; Ependymoma; clinical and pathological aspect. J Neurosurg 30; 585- 594, 1969
- (4) Ross GW, Rubinstein LJ; Lack of histopathological correlation of malignant ependymoma with post-operative survival. J Neurosurg 70; 31-36, 1989
- (5) Davis C et al; Malignant behavior of myxopapillary ependymoma. Report of three cases. J Neurosurg 62; 925-932, 1985

# 脳室系腫瘍に対する神経内視鏡の有用性 -特にparaventricular glioma-

Neuroendoscopic surgery for paraventricular glioma

東京医科大学 脳神経外科

三木 保、伊東 洋、和田 淳、橋本孝朗

T. Miki H. Ito J. Wada T. Hashimoto

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical College

**KEY WORDS ; Neuroendoscopic surgery, less invasive surgery, thalamic glioma, third ventriculostomy, tumor biopsy.**

## 【はじめに】

paraventricular gliomaの治療はその解剖学的深部局所性、多彩な組織像、閉塞性水頭症合併などにより一定の見解を見ていないのが現状である。従来本疾患、特に基底核部グリオーマにはCT誘導下に定位的生検などが行われ、補助療法に委ねられてきた<sup>1)</sup>。近年は本疾患に対しても様々なアプローチにより摘出が試みられつつある。しかしその摘出率、合併症については未だ多くの問題を抱えており、本疾患に対する現時点での治療法は一定の見解を得ていないのが現状と思われる。一方光学機器の開発に伴い脳神経外科領域においても細経で、解像度の高い神経内視鏡が導入され、低侵襲性の観点から様々な疾患、病態に臨床応用されつつある<sup>2,3)</sup>。今回我々は神経内視鏡の本部位における役割について考察を加えた。

## 【方法】

対象は主座が基底核部にある脳室系グリオーマ (glioblastoma 2例、anaplastic astrocytoma 1例 astrocytoma 2例、subependymoma 1例) の6例である (Fig.1)。いずれも神経内視鏡 (軟性鏡) を使用し低侵襲性さに主眼におき、適応、strategyの検討を行なった。その結果、全身麻酔下に穿頭下神経内視鏡的生検、可能ならば腫瘍減圧、閉塞性水頭症合併例に関しては髄液路短絡術を行い、更に組織診断に基づき以後の治療方針を決定することを基本的戦略とした。使用した内視鏡はCodman社製Steerable endoscope neuroguide system, Olympus社製Olympus VEFである。

## 【結果】

症例の要約をTable 1に示す。年齢は13-74才 (平均36.2才)、男性2例、女性4例であった。全例初発症例である。初発症状は頭蓋内圧亢進による頭痛が5例(83.3%)、意識障害が1例(16.7%)、錐体路症状が2例(33.3%)に見られた。腫瘍の主座は尾状核頭部が3例、視床部が3例であった。6例全例 (100%) にモンロー孔、あるいは中脳水道の閉塞による閉塞性水頭症を認めた。

施行された神経内視鏡手術の内訳は腫瘍に対して生検が6例中5例 (83.3%)、部分摘出が1例 (16.7%) であった。腫瘍嚢胞液吸引による減圧が1例 (16.7%) に行われた。全例閉塞性水頭症を併発しており、生検時に併せて内視鏡下短絡術が行われた。内訳は透明中隔の開窓術が2例 (33.3%)、第三脳室開窓術が3例 (50%)、モンロー孔の形成術が1例 (16.7%) であった。手術時間は55分~120分 (平均85分) であった。手術合併症は、後出血、発熱、感染を含め全く認めなかった。病理組織診断は全例組織診断に有効な組織片の摘出が行い得て、glioblastoma 2例(33.3%)、anaplastic astrocytoma 1例(16.7%)、astrocytoma 2例(33.3%)、subependymoma 1例(16.7%)であった。

内視鏡手術術後治療として glioblastomaの2例(Case No. 3, 4)とanaplastic astrocytomaの1例 (Case No. 2)に対してはIAR療法 (Interferon- $\beta$ , ACNU, Radiation) を後療法として行った。astrocytoma grade IIのCase No.1に対しては放射線療法を行った。subependymomaのCase No. 5と部分摘出し得たpilocystic astrocytomaのCase No. 6に対しては経過観察を行った。

TABLE 1. Summary of Cases

Case No.	Age / sex	Symptoms	Location	Obstructive hydrocephalus	Endoscopic procedures	Operative complication	Histology	Post-operative courses	Results (follow up)
1	33 y. / F	Headache	L. head of caudate nucleus	(+) Obstruction of left foramen of Monro	Biopsy. Fenestration of septum pellucidum	None	Astrocytoma (grade II)	Radiation therapy	No regrowth (6 mon.)
2	27 y. / M	Headache l. hemiparesis	R. thalamus	(+) Obstruction of aqueduct	Biopsy. Third ventriculostomy	None	Anaplastic astrocytoma	Radiation therapy. Chemotherapy Interferon- $\beta$	Regrowth (after 12 mon.)
3	13 y. / F	Disturbance of consciousness l. hemiparesis	R. thalamus	(+) Obstruction of aqueduct	Biopsy. Third ventriculostomy. Aspiration of cystic fluid.	None	Glioblastoma	Radiation therapy. Chemotherapy Interferon- $\beta$	Recurrence & Dissemination (after 15 mon.) Dead (after 21mon.)
4	24 y. / F	Headache Disorientation	L. thalamus	(+) Obstruction of aqueduct	Biopsy. Third ventriculostomy	None	Glioblastoma	Radiation therapy. Chemotherapy Interferon- $\beta$	No recurrence (20 mon.)
5	74 y. / M	Headache	R. head of caudate nucleus	(+) Obstruction of right foramen of Monro	Biopsy. Fenestration of septum pellucidum	None	Subependy-moma	None	No regrowth (11 mon.)
6	46 y. / F	Headache	R. head of caudate nucleus	(+) Obstruction of right foramen of Monro	Partial removal. Plasty of foramen of Monro	None	Pilocytic astrocytoma	None	No regrowth (32 mon.)

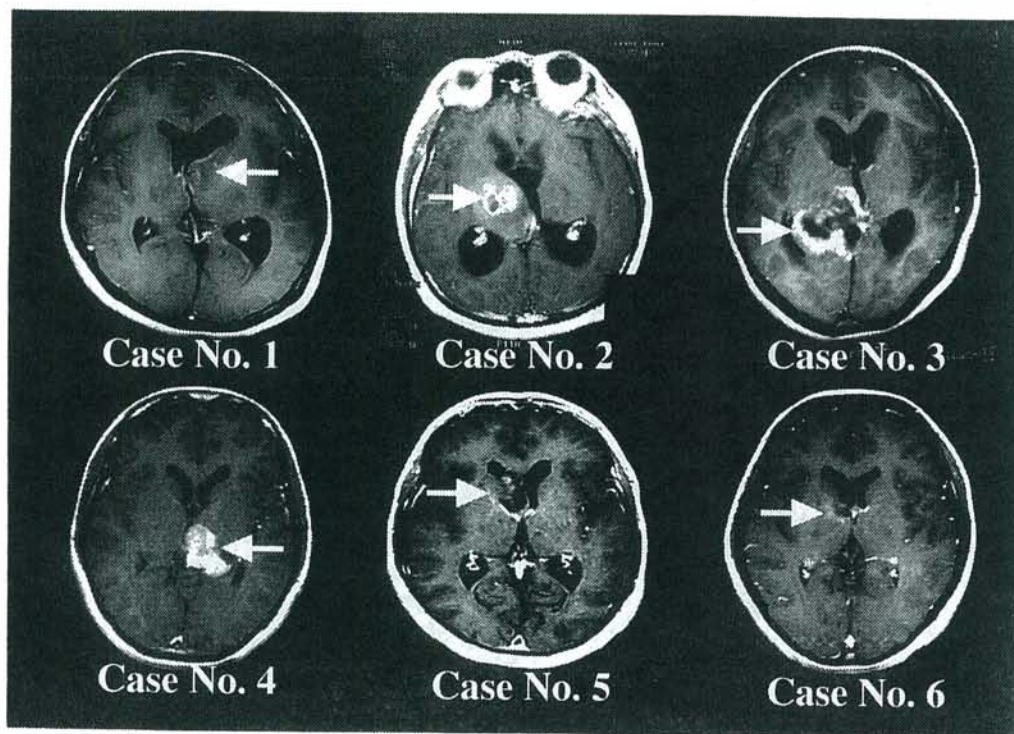


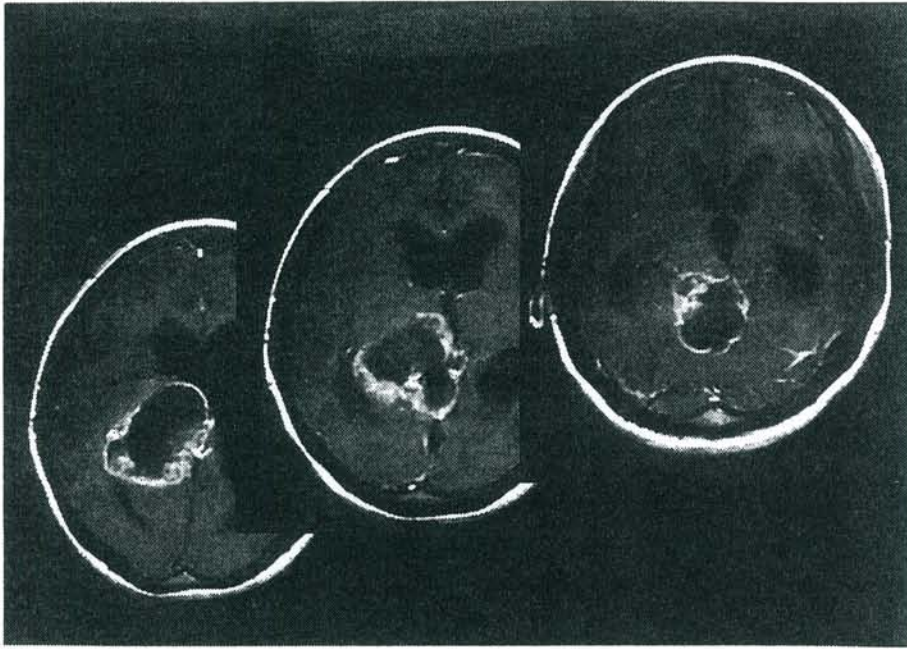
Fig. 1 MRI of our cases - glioma of basal ganglia and ventricular system

転帰は6~32ヵ月(平均20.3ヵ月)の経過観察期間で5例(83.3%)は腫瘍は再発、再増大を認めず経過良好である。glioblastomaのCase No. 3は術後15ヵ月までは良好なquality of life (QOL)が得られたが術後21ヵ月後腫瘍の髄腔内播種を伴い腫瘍死した。

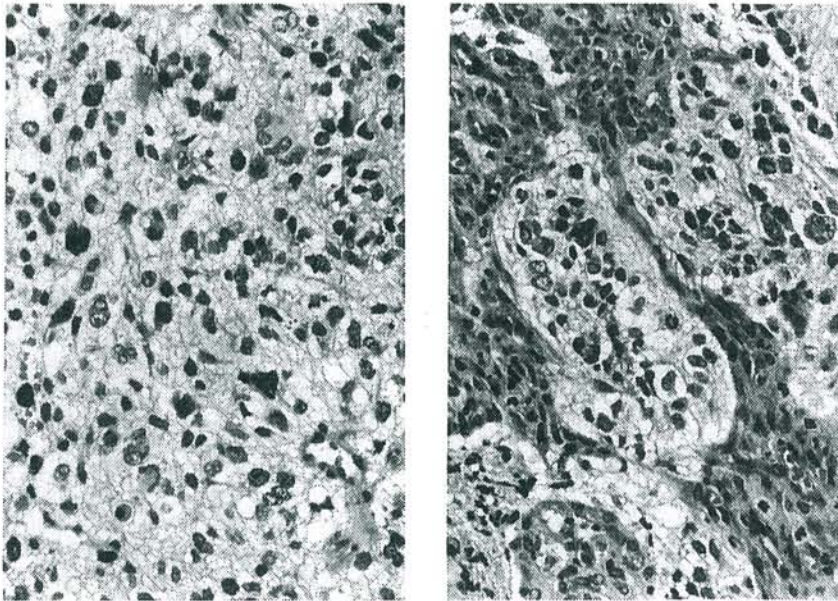
【代表症例】

13才女兒(M.M.)、1996年2月頭痛と嘔吐で発症、3月25日近医を経て当院入院、進行する意識障害と左片麻痺を認めた。CT, MRIで右視床部嚢胞性腫瘍を認めた。腫瘍は右視床を主座に中脳、側脳室体部に





**Fig. 2** Pre-operative MRI of Case No. 3  
Pre-operative gadolinium-enhanced axial view showed large cystic tumor of right thalamic region extending to midbrain and right lateral ventricle, and marked obstructive hydrocephalus due to aqueductal stenosis

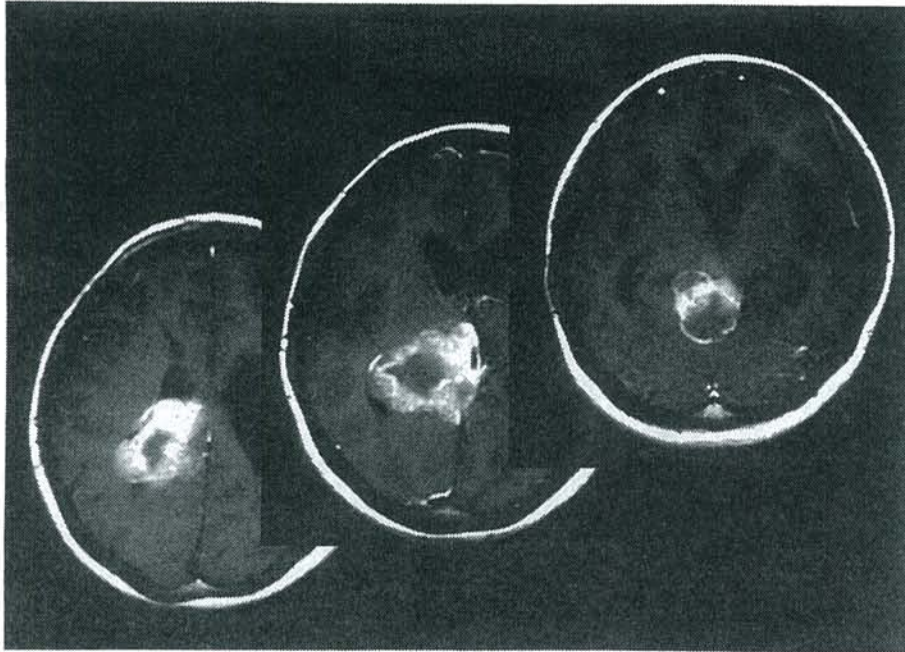


**Fig. 3** Histology of Case No. 3 with glioblastoma (H. E. stain)  
Photomicrograph of the surgical specimen demonstrated pleomorphism, high cellularity, mitotic figures, and giant and multinucleated cells (left) and endothelial proliferation pattern (right).

進展していた。また中脳水道狭窄による著明な水頭症を呈していた(Fig. 2)。

腫瘍の局在と性状より神経内視鏡による腫瘍生検、嚢胞減圧、third.ventriculostomyを計画した。1996年4月3日全身麻酔下に右前頭部に穿頭を行い、神経

内視鏡を挿入した。右前角よりモンロー孔に至った。まず閉塞性水頭症病態に対して3rd. ventriculostomyを行なうべく、ひ薄化した灰白隆起にCodman社製monopolar electro-surgical electrode (ME2)にて凝固を加え小穿孔を設けた。同部を3 Fr. fogarty



**Fig. 4** Post-operative MRI of Case No. 3  
Post-operative gadolinium-enhanced axial view demonstrated that the size of cyst of tumor became small and the obstructive hydrocephalus showed marked improvement.

catheterにて更に開孔し脳底槽との交通をつけた。次に内視鏡を側脳室体部に向け反転した。体部後半部は底部より腫瘍のため隆起しており脈絡叢が外側に圧排されていた。隆起した脳室壁の上皮を剥離すると暗赤色の腫瘍被膜が露出された。同部に嚢胞の減圧目的に穿刺吸引をおこなった。この際嚢胞液が周囲に漏出しないようにOlympus社製の針付きの吸引管を使用した。褐色でFröin陽性の嚢胞液は約40cc吸引できた。次に確実な腫瘍切片を得るために、腫瘍被膜を小さく開窓し内視鏡を嚢胞内に挿入した。嚢胞内の性状を確認した後に、数カ所よりgrasping forcepsにて腫瘍の生検をおこなった。手術時間は90分であった。迅速診断並びに永久標本共に組織はglioblastomaであった(Fig. 3)。手術合併症は認めなかった。

術後は速やかに頭蓋内圧亢進症状、片麻痺も改善した。術後MRIでは嚢胞は減圧縮小され、また水頭症は臨床症状と合わせて著明に改善した(Fig. 4)。残存腫瘍に対してIAR療法(初回治療: 60Gyの局所放射線治療、ACNU 100mg×2回、Interferon-β 300万IU×24回)を行い腫瘍の80%の縮小をみた(Fig. 5)。その後約1年間腫瘍はよくコントロールされ、患児は神経脱落症状なく復学することができ、良好なQOLが得られた。しかし術後15ヵ月後腫瘍の再発と髄腔内播種を認めた。髄腔内播種は脳室系のみならず第三脳室のstoma、脳底槽を経由し、右小脳橋角部に

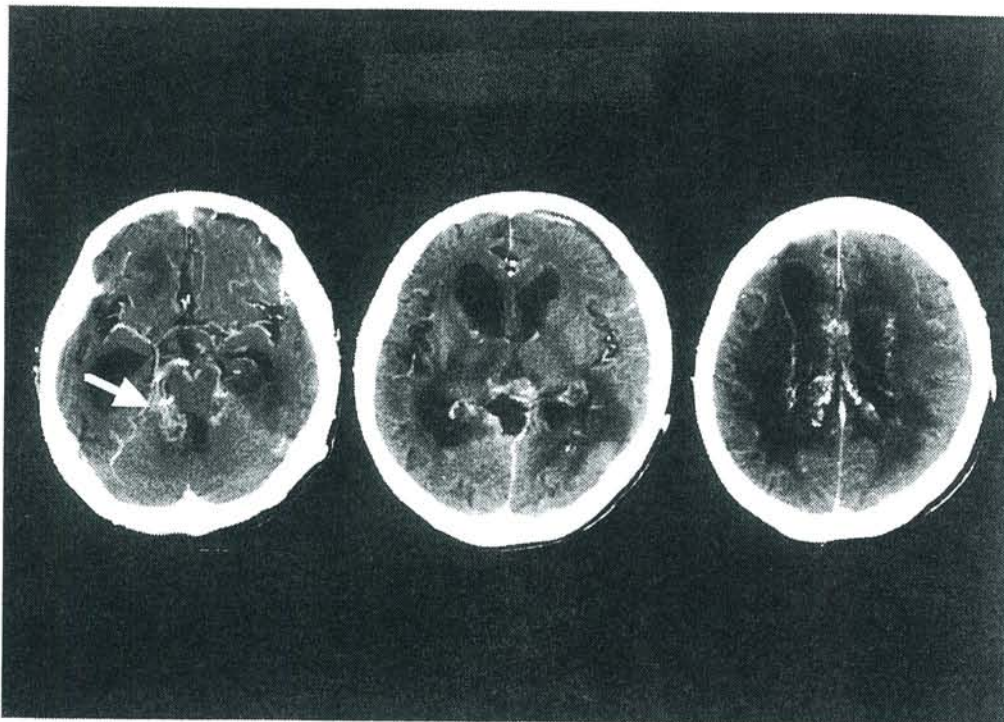
転移し増大し、脳幹を圧迫した(Fig. 6)。術後21ヵ月で脳ヘルニアで死亡した。

#### 【考察】

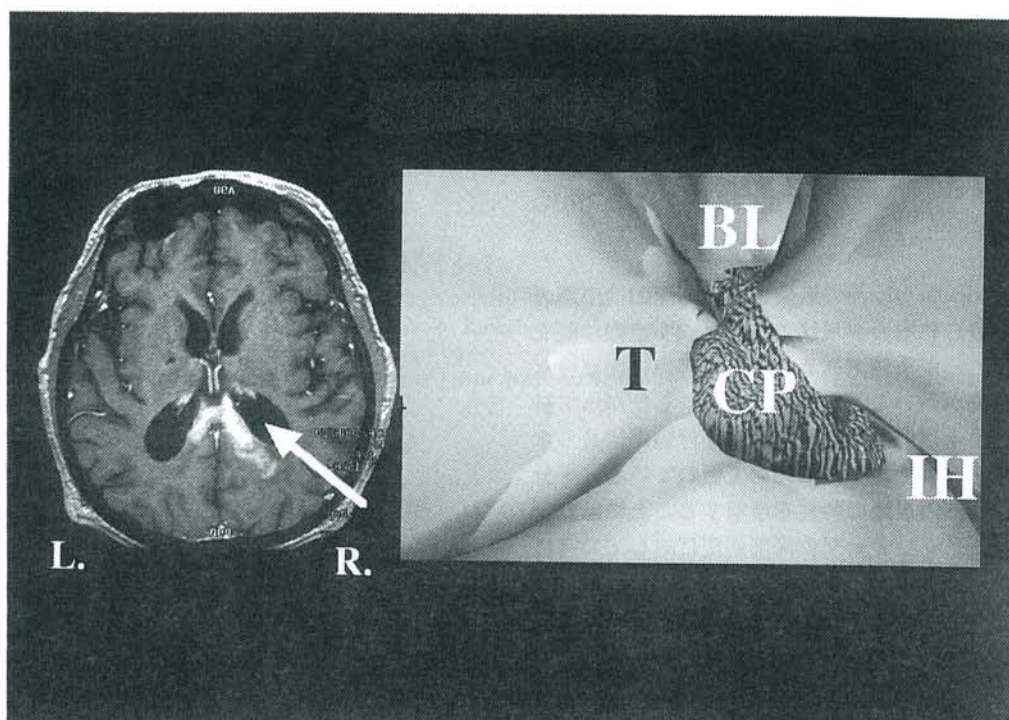
paraventricular gliomaを含め、特に悪性グリオーマの治療において開頭手術の目的は手術による神経症状の悪化を防ぎ、1) 組織診断の確定、2) 腫瘍容積の軽減することである。前者は腫瘍の治療の必要条件であり、後者の腫瘍容積の軽減すなわち腫瘍広範切除による術後残存腫瘍量は予後を規制する因子として重要である<sup>8)</sup>。手術手技の進歩と共に従来no man's landと考えられてきた脳幹やいわゆる基底核などのeloquent areaにも摘出を目的として一部の症例に開頭手術がおこなわれつつある<sup>6,10)</sup>。しかし現時点においても同部に対する開頭手術治療の適応となる症例は限局孤立性のもや嚢胞形成などの極めて少ない症例に限られ、また決してその摘出率やmorbidityも満足できる状態とは言い難く問題の多いところである。したがって今なお定位的生検などで組織診断を確定した後、他の補助療法に委ねるのが現況と考えられる。また一方基底核・脳室系に主座をもつ腫瘍は自験例の示すごとく高頻度に髄液循環路の通過障害を来し閉塞性水頭症を来し、これに対しても何らかの治療を要する症例が少なくない事も特徴である。



**Fig. 5** MRI of Case No. 3 after IAR therapy  
Post-IAR therapy gadolinium-enhanced axial view showed marked partial remission of tumor .



**Fig. 6** Follow up CT scan of Case No. 3 after 18 months.  
Follow up enhanced-CT scan showed marked cerebrospinal fluid dissemination of tumor . The arrow indicated a massive metastasis in right cerebellopontine angle.



**Fig. 7** Virtual endoscopic 3-D imaging using computer graphic  
MRI (left) showed paraventricular malignant lymphoma. The arrow indicated the projection of neuroendoscope. Virtual endoscopic 3 D imaging (right) was useful for neuroendoscopic biopsy of tumor. T: tumor, CP: choroid plexus, BL: body of lateral ventricle, IH: inferior horn of lateral ventricle.

以上の前提より paraventricular glioma における治療において神経内視鏡の可能性と有用性について検討されつつある<sup>2,3,4,5)</sup>。我々は1994年より軟性鏡の神経内視鏡を導入し、報告した基底核脳室系グリオーマ以外、松果体部腫瘍 4例、malignant lymphoma など脳室系腫瘍 10例の内視鏡下の生検を主体とした手術を行ってきた。これらの経験を含め本手術手技の有用性を考察する。

まず腫瘍生検であるが、第1に穿頭下経脳室内視鏡操作により低侵襲である。直視下に病巣形態、腫瘍実質を確認でき、複数の箇所より適正に確実な生検が安全に行える。自験例では6例全例(100%)十分な病理標本がえられ適正な病理診断が得られた。また手術合併症もみられず安全な手術と考えられる<sup>3,5)</sup>。CT誘導下の定位的生検においても診断率は高く、合併症も少ないとされているが、特に視床部などの正中部の深部血管の近傍腫瘍では定位的生検はblind surgeryであり神経内視鏡の直視下操作より危険ではないかと考える。また別に小さな腫瘍(Case No.6)や嚢胞性腫瘍(Case No.3)に対しては内視鏡による摘出、吸引が可能で低侵襲で十分な減圧効果が得られる。前述した様に本疾患においては髄液循環障害を来す例が多く、短絡術を急ぐ症例も少なくない。この様な非交通性水頭症病態併発に対しても同時にthird ventriculostomy、透明中隔開放術などで緊

急に対応でき、低侵襲かつ有効である<sup>9)</sup>。熟練した術者により同手術が安全におこなわれれば低侵襲さ故に手術時間、入院期間の短縮となり医療経済面からもメリットがある。

問題点あるいは今後の課題としては次のような点が挙げられる。

1) 内視鏡下手術野のdisorientation。これに対しては症例の蓄積と症例毎の十分な術前検討が必要であることは言うまでもないが、我々は慣れない術野や直視下に局在の明らかでない上衣下症例に対してはcomputer graphicsによる3-dimension virtual endoscopic imageを作成し対応している(Fig. 7)。2) 摘出率の問題。生検については問題なく十分な試料が得られ、また小型の腫瘍では全摘出も可能であるが、現段階では中等度以上の大きさ腫瘍のendoscopic total removalには限界があると思われる。今後さらに周辺機器の開発が進めばかなりの腫瘍の内視鏡的全摘出の可能性もある<sup>2,3)</sup>。3) 止血の問題。幸い自験例において止血の困難例は1例も認めていないが、内視鏡下手術において止血は重大な問題である。洗浄、及びレーザーの使用でほとんど止血は可能と考えられる。しかし血管成分の豊富な腫瘍に対しては危険であり、術前血管撮影などでhyper vascularityがみられた場合その手術適応は控えるべきである<sup>2,7)</sup>。4) 髄腔内播種の問題。悪性グリオーマの開頭術後や

natural courseにおいてもある程度の確率で髄腔内播種は生ずる。経脳室の操作による内視鏡手術においてその頻度、また影響についてのまとまった報告はない。自験例では報告したグリオーマ6例と松果体部腫瘍4例をあわせてもCase No.3の1例（10%以下）であり、有意に高い頻度であるという印象は持っていない。しかし今後本手術の治療成績を上げる為にも髄腔内播種について更なる検討が必要である。

surgeons 15: 47-53, 1996

#### 【結語】

paraventricular gliomaの治療において開頭摘出術の適応例に限られるのが現状であり、まず組織診断を確定することが重要である。また本疾患は閉塞性水頭症の合併が多いことも特徴である。したがって神経内視鏡手術は低侵襲に組織診断を行い得、且つ水頭症病態を改善できる点で極めて優れている。十分な術前評価と内視鏡の特性を理解することにより、基底核脳室系グリオーマの深部病変に対する神経内視鏡による手術は、eloquent areaに対するless invasive surgeryの観点から新たなアプローチとして期待できる。

#### 【文献】

- 1) Beks JWF, Bouma GJ, Journee HL: Tumours of the thalamic region. A retrospective study of 27 cases, Acta Neurochir (Wein) 85: 125-127, 1987
- 2) Cohen AR, Perneczky A : Endoscopy and the management of third ventricular lesions, Surgery of the third ventricle. Apuzzo MLJ, ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, pp. 889-936
- 3) Drake J : Neuroendoscopy tumor biopsy . Manwaring K, Crone K, eds. Neuroendoscopy. Mary Ann Libert, New York. 1992, pp 103-107
- 4) Fukushima T: Endoscopic biopsy of intraventricular tumors with ventriculofiberscope. Neurosurgery 2: 110-113, 1978
- 5) Grotenhuis J: Manual of endoscopic procedures in neurosurgery. Uitgeverij Machaon, Nijmegen. 1995, pp. 155
- 6) Kelly PJ: Thalamic tumors. Neurosurgeons 8: 103-114, 1989
- 7) 大井静雄 : 脳腫瘍における Neuroendoscopic Surgery, Neuroendoscopic surgery, 佐藤修 (監)、大井静雄 (編) 三輪書店、東京、1996, pp. 204-217,
- 8) 松谷雅生 : New Lecture 3 脳腫瘍, 高倉公朋 (監)、山浦晶 (編)、篠原出版、東京、1996, pp. 23-73
- 9) Miki T, Ito H, Wada J, et al: Neuro-endoscopic third ventriculostomy for congenital and acquired aqueductal stenosis, Current Treatment for Hydrocephalus (Tokyo) 7: 47-53, 1997
- 10) 生塩之敬 : 悪性グリオーマの手術、Neuro-

## 側脳室内に認められたSubependymomaの5例

Subependymoma : A report of 5 cases of subependymoma in lateral ventricle

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

米山 琢, 村垣 善浩, 久保 長生, 伊関 洋, 川畠 弘子, 堀 智勝

Taku Yoneyama, Yoshihiro Muragaki, Osami Kubo,  
Hirosi Iseki, Hiroko Kawabatake, Tomokatsu Hori

Department of Neurosurgery, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University

### 【はじめに】

Subependymomaは1945年に記載<sup>2)</sup> されてから1つの疾患名として認められるようになった。この腫瘍はependymomaの亜型のglial tumorであり、脳室壁に沿って非浸潤性に増殖し無症候で偶然に発見されることが多い。あるものは水頭症で症状を呈する。

発生頻度としては第4脳室が最も多い<sup>3)</sup> が、我々は側脳室内に認められたsubependymomaを5例経験したのでこの腫瘍について若干の文献的考察を加えて報告する。

### 【症例】

<症例 I > 56歳 男性

主 訴 構音障害

家族歴 特記すべきこと無し。

既往歴 1997年5月に急性心筋梗塞にてPTCA施行。  
糖尿病。高血圧。20年前に網膜剥離。

身体所見 特記すべきこと無し。

現病歴 1997年8月20日頃より食欲不振及び胃部不快感出現し、8月22日構音障害現れ翌日近医受診。  
CT上左側脳室後角の拡大と同側の脳室内に最大径

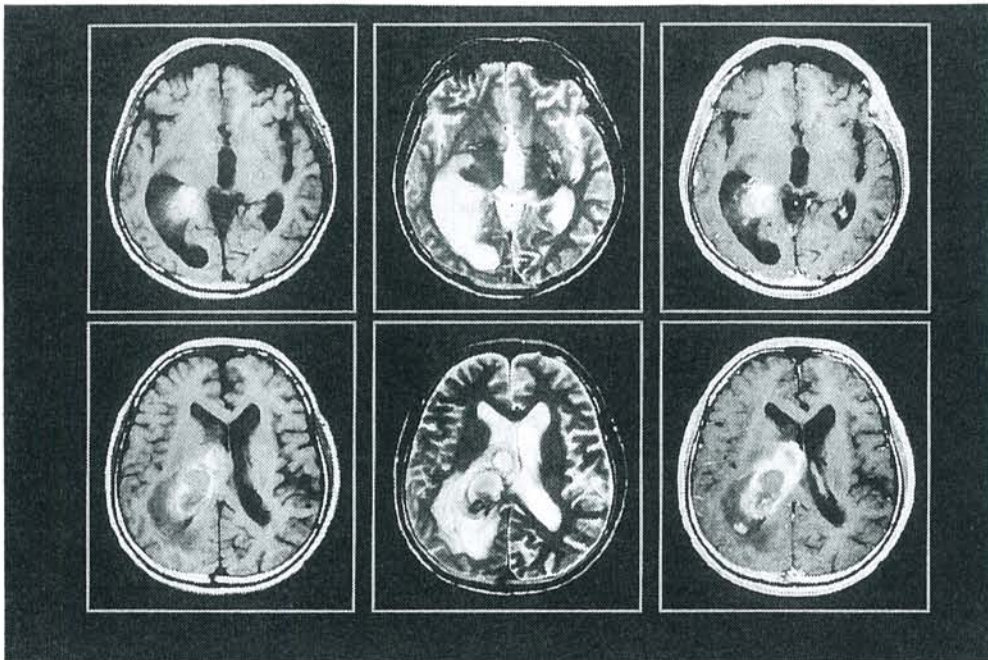


Fig. 1

5cmの不整なhigh density areaが認められ脳室内出血と診断。同日当科入院となる。

**入院時神経学的所見** 構音障害、視野障害、右片麻痺、右半身感覚低下、Gerstmann syndromeを認め、IQ=83、言語性IQ=103、動作性IQ=61であった。

**血液生化学的所見** CK 415mU/ml、血糖 182mg/dl、中性脂肪184mg/dlと軽度上昇している以外は特記すべきこと無し。染色体異常は認められなかった。

**神経放射線学的所見** CTでは左側脳室の体部から後角、一部前角に達するlarge massが認められ、内部には円形のhigh density areaを伴っていた。造影後、このhigh density areaの周囲がenhanceされていた。左側脳室後角、下角は拡張し第3脳室も拡大していた。MRIでは、左側脳室の体部から後角、一部前角に達するlarge massが認められ、左側脳室後角、下角は拡張し第3脳室も拡大していた。周囲にT1W high、T2W low intensityな部分を伴うT1Wで iso、T2Wで slightly high intensityなlesionが認められた。同部位はT1Wで low、T2Wでhigh intensityな areaに囲まれておりリング状に造影されました。右側脳室にも数個T1Wで low、T2Wでhigh intensityなlesionが脳室壁に接して認められた。(Fig.1)

**手術及び組織所見** 1997年9月10日 transcortical approachにて開頭腫瘍全摘出術施行された。病理組織学的所見としては、比較的血管成分の多い所を認めますが、腫瘍は典型的なsubependymomaの像を呈していた。(Fig.6)

**術後経過** 術後も失語認められ、9月18日言語訓練開始。右片麻痺はリハビリテーションにて改善見られ、10月2日退院となり以後外来通院となっている。

<症例Ⅱ> 33歳 男性

**主 訴** 頭痛

**既往歴、家族歴** 20歳、26歳時十二指腸潰瘍にて内服加療。他特記すべきこと無し。

**現病歴** 1996年9月頃より左側耳鳴り、悪心を伴う頭痛出現。1997年3月頃より両下肢の違和感、バランスの悪さを自覚。4月末、激しい頭痛出現。近医にて脳腫瘍指摘。5月6日より近医にて入院精査にて側脳室内の脳腫瘍が認められ、5月26日当科入院となる。

**入院時神経学的所見** 意識清明、麻痺等無く、高次機能障害無し。眼底所見として両耳側上方に乳頭浮腫が認められた。

**血液生化学的所見** 特記すべき異常所見無し。

**神経放射線学的所見** CTでは両側側脳室の著明な拡大が認められた。両側側脳室前角から体部を中心に境界明瞭な、わずかにlow density areaが認められ、同部位に造影効果は無かった。MRIでは、両側側脳室の著明な拡大が認められ、両側側脳室前角から体部を中心に境界明瞭な、T1Wでlow、T2Wでhigh intensity、内部不均一な造影効果のあるlesionが認められた。(Fig.2)

**手術及び組織所見** 1997年6月11日 transcortical approachにて開頭腫瘍全摘出術施行された。病理組織学的所見としては、microcystic componentを有する腫瘍が認められた。

**術後経過** 術後は意識清明、麻痺等無く、経過良好にて6月29日退院となった。

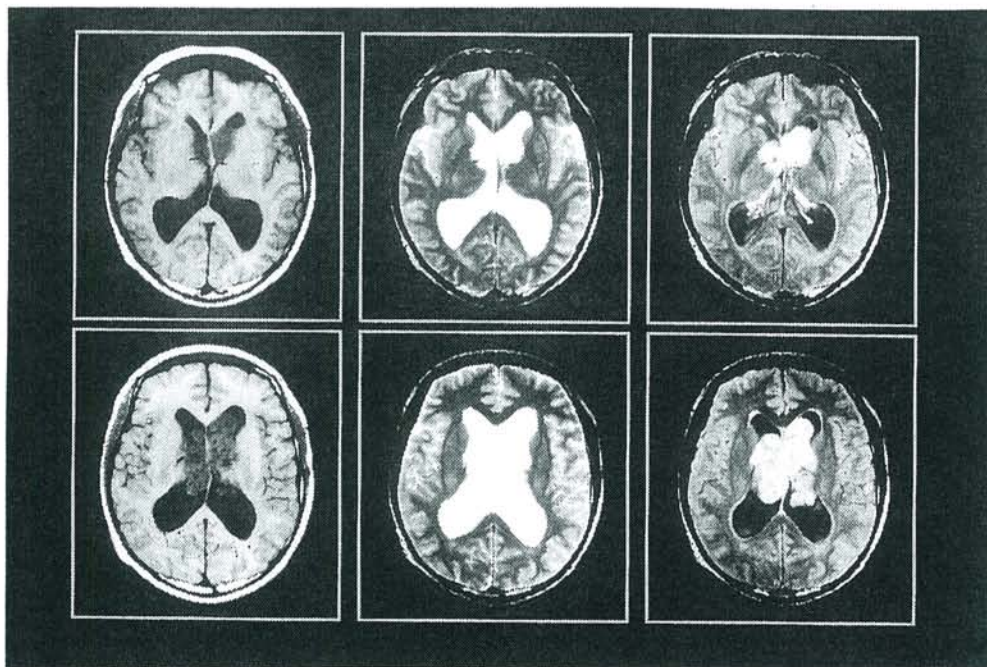


Fig. 2

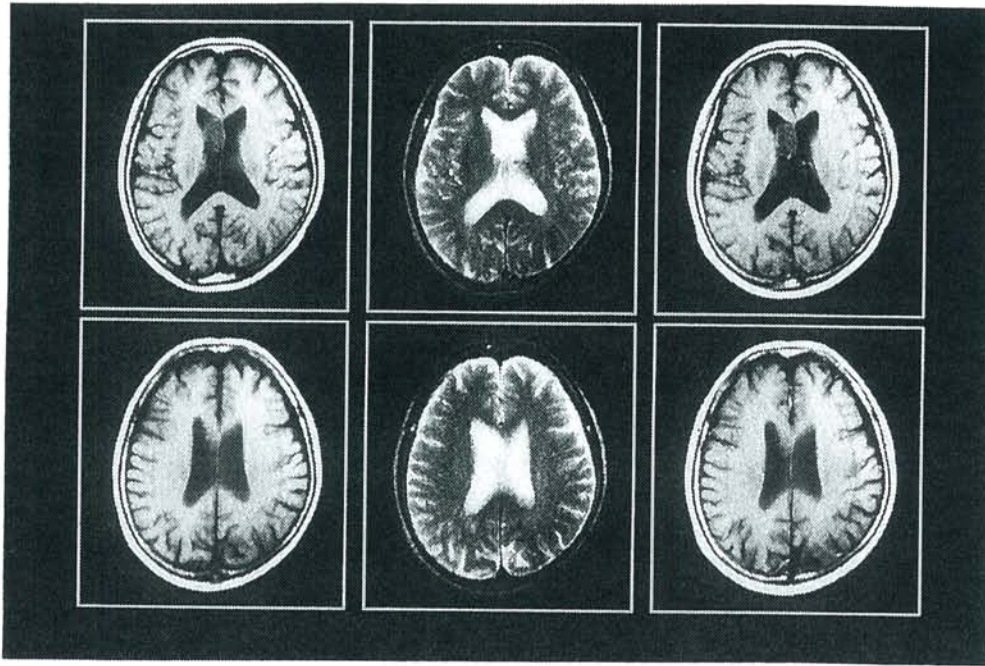


Fig. 3

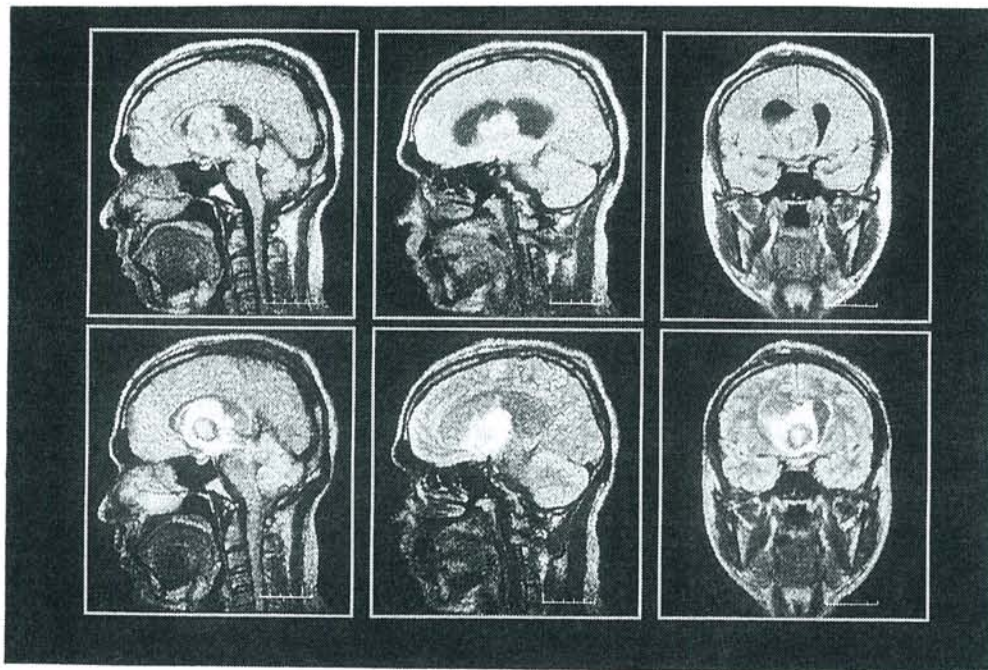


Fig. 4

<症例Ⅲ> 69歳女性

主 訴 頭痛

既往歴、家族歴 59歳時糖尿病指摘され63歳時より加療。他特記すべきこと無し。

現病歴 1988年頃より頭痛出現。1993年7月8日精査目的に近医受診。脳腫瘍指摘され、8月9日当科入院となる。

入院時神経学的所見 意識清明、麻痺等無く、特記すべき異常所見無し。

血液生化学的所見 空腹時血糖161mg/dlと高値。LDL566mg/dl, VLDL127mg/dl, カイロミクロン19mg/dlと上昇している以外特記すべき異常無し。神経放射線学的所見 CTでは、左側脳室前角に境界明瞭、内部不均一なlow densityなlesionが認められる。造影効果は認められなかった。MRIでは、左側脳室前角に境界明瞭、内部不均一な、T1W low、T2W high、造影効果のないlesionが認められた。(Fig. 3)



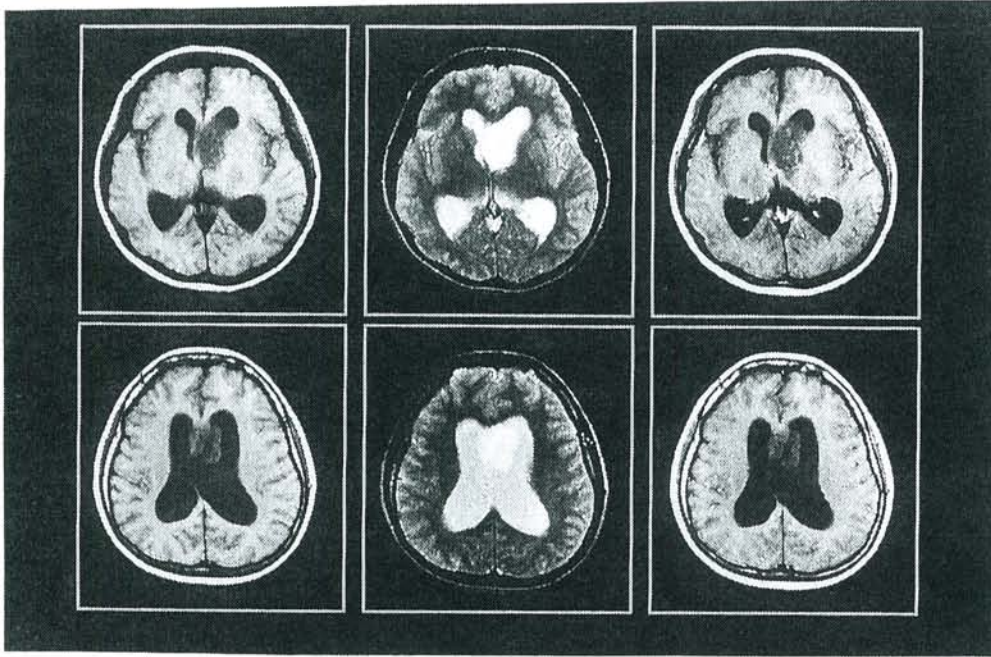


Fig. 5

**手術及び組織所見** 1993年9月6日 transcallosal approachにて開頭腫瘍全摘出術施行。病理組織学的所見としては、gliosisの強い部分を認めた。

**術後経過** 術後経過良好にて1993年9月18日退院となった。

<症例IV> 34歳 男性

**主訴** 頭痛、悪心、嘔吐

**既往歴、家族歴** 1984年7月頭頂部血管腫除去術施行。他特記すべきこと無し。

**現病歴** 1982年頃より朝、頭痛が出現することが時々あった。1984年10月4日朝、後頭部正中に頭痛を自覚。終日持続し、翌10月5日朝、頭痛にて覚醒。悪心、嘔吐を繰り返す。嘔吐にて頭痛軽減。同日近医受診。水頭症及び脳腫瘍指摘される。その後症状が悪化し、同日当科入院となる。

**入院時神経学的所見** 意識ほぼ清明、麻痺等無し。両側深部腱反射亢進を認める以外特記すべき異常無し。

**血液生化学的所見** T-bil 1.2mg/dl, GPT 35KU,  $\gamma$ -GTP 47mU/ml, CPK 71mU/ml, 空腹時血糖 170mg/dl, LDL653mg/dlと上昇している以外、特記すべき異常所見無し。

**神経放射線学的所見** CTでは第三脳室から右側脳室にかけて周囲にiso density areaを伴う不整形なhigh density areaが認められ、同high density areaは著明に造影された。MRIでは第三脳室から両側側脳室にかけて、周囲にT1Wでlowな部分を伴う、iso intensity areaを認め、さらにその周囲に不整形なT1Wでiso intensity areaが認められた。また、このiso intensity areaは著明に造影された。(Fig. 4)

**手術及び組織所見** 1984年10月5日緊急にて両側脳室腹腔短絡術施行。11月7日 transcortical approachにて開頭腫瘍全摘出術施行。病理組織学的所見としては、血管成分の多い部分を認めた。

**術後経過** 術後経過良好にて12月17日退院となった。

<症例V> 29歳 女性

**主訴** 頭痛

**既往歴、家族歴** 小学校入学前まで自家中毒を繰り返す。他特記すべきこと無し。

**現病歴** 1988年より数ヶ月に1度片頭痛あり。(visual auraを伴う。) 1990年より1ヶ月に1回位出現し、9月より1ヶ月に2回位と頻回となる。この頃より頭重感を時々伴うようになる。10月28日当科受診。CT上脳腫瘍認められ、11月2日当科入院となる。

**入院時神経学的所見** 意識清明、麻痺等認められないが、眼底所見としてわずかに乳頭蒼白が認められた。

**血液生化学的所見** HDLコレステロール 78mg/dlと軽度上昇している以外は特記すべき異常無し。

**神経放射線学的所見** CTでは右側脳室前角にわずかにlow densityなlesionが認められ、造影効果は認められなかった。同lesion内に数箇所low density areaが認められた。MRIでは右側脳室前角に、T1Wでlow, T2Wでhigh intensityなlesionが認められ、内部にT1W, T2Wともにlow intensityなspotが認められた。造影効果は認められなかった。(Fig. 5)

**手術及び組織所見** 1990年11月9日 transcortical approachにて開頭腫瘍全摘出術施行。病理組織学的

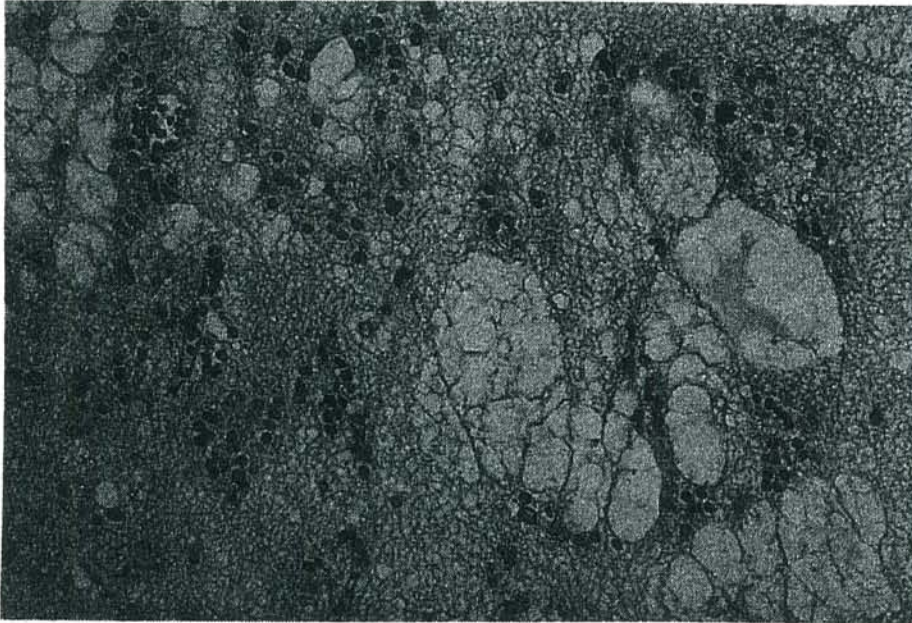


Fig. 6

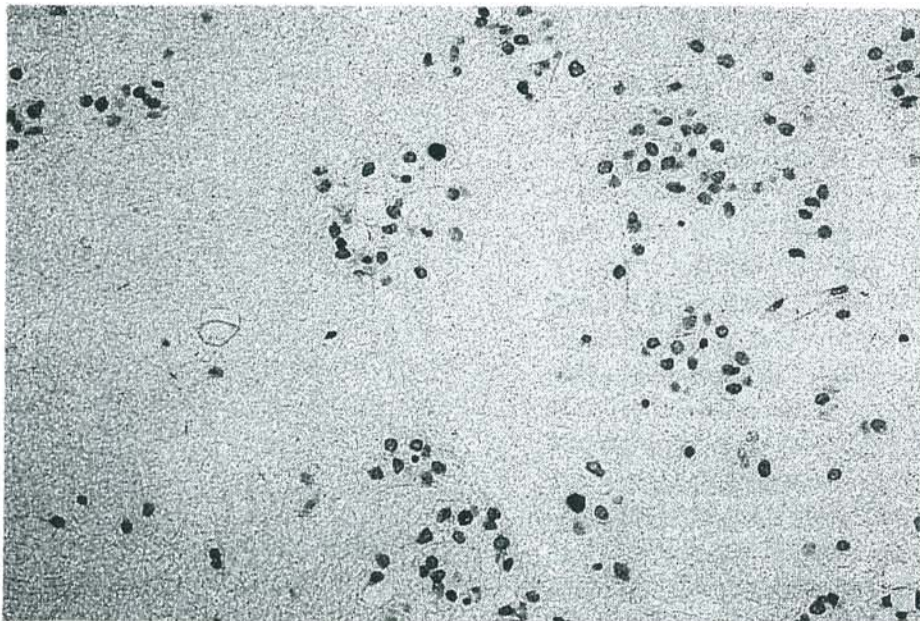


Fig. 7

所見としては、MIB-1は1%以下であった。  
(Fig.7)

**術後経過** 術後左上肢の軽度麻痺を認めたが改善。  
11月26日経過良好にて退院となった。

**【考察】**

今回我々が経験した5例をまとめると、年齢は29歳から69歳(平均44.2歳)であり、3例が男性、2例が女性であった。主訴は、1例が構音障害で、他4例は頭痛であった。3例は急激に発症していた。腫瘍

の画像所見では、precontrast CTでは3例はlow densityを示し、2例はmixed densityを呈した。造影効果はmixed densityを示した2例に認められた。MRIでは、T1Wでは3例がlow intensityを、T2Wでは3例がhigh intensityを示した。3例がガドリニウムによる造影効果が見られた。4例に水頭症が認められた。手術のapproach方法は4例がtranscorticalにて、1例がtranscallosalにて行われた。腫瘍の付着部位はcorpus callosumとwall of lateral ventricleが1例ずつ、3例がseptum pellucidumであった。病理組織学上の所見と

しては、fibrillar matrixにmicrocystic degenerationを伴い腫瘍細胞は巣状に集簇していた。5例とも増殖能の低い腫瘍であった。

subependymomaは頭蓋内腫瘍の0.9%と稀な腫瘍である。そのoriginは不明であるが、通常ependymal cellまたはastrocyteに分化するsubependymal cellと予想されている。頭蓋内のsubependymomaの自然史はよく分かっていない。ほとんどのsubependymomaは大変ゆっくり増大し無症状のままである。組織学的にはGrade Iである<sup>1)</sup>。これらの約40%が幾らかの期間を経て急速に増大し症状を呈する様になる。症状を呈するかどうかの最大の因子は発生位置と大きさである。透明中隔やモンロー孔付近に発生した場合大きさが小さくても、側脳室体部や第四脳室に発生したものより症状を呈しやすい。大きさが3.5から4cm以上では脳室内に発生したものは症状を呈しやすい。

CTではsubependymomaは約4分の3は脳実質とiso densityであり淡くまたは不均一にしかも一様に造影される。約30%に石灰化が、約25%に嚢胞が見られる。MRIではT1Wではiso intensity、T2Wでは、わずかにhigh intensityであり、不均一で、部分出血や石灰化を示す。

画像上の鑑別診断は、ependymomas、subependymal giant cell astrocytomas、central neurocytomas、choroid plexus papillomasなどがあげられる。ependymomasはしばしばsubependymomaと区別しがたいが、precontrast CTではしばしばhigh densityであり著明に造影され、脳室外への進展が認められる。subependymomaは脳室内への進展や脳実質との境界が鮮明であり、この点がependymomaやmixed tumors of ependymoma-subependymoma typeとの鑑別点である。subependymal giant cell astrocytomasは著明に造影され、普通は脳室壁の石灰化を伴う。central neurocytomasは脳室内腫瘍としては多くないが、T1W、T2W、proton-density imageでは皮質とiso intensityである。結論として完全にsubependymomaに特異的な特徴はないが、脳室外への進展がない脳室内腫瘍で、10から15年の長い臨床経過をもち、CT上isoで、MRI上では、T1Wでiso intensity、T2Wでhigh intensityな、淡く、不均一に造影されるのであれば、subependymomaが考えられる。

#### [References]

1. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW (eds): Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System, ed 2. Berlin: Springer-Verlag: pp 33-37, 1993
2. Scheinker IM: Subependymoma: a newly recognized tumor of subependymal derivation. J Neurosurg 2: 232-240, 1945

3. Scheithauer BW: Symptomatic subependymoma. Report of 21 cases with review of the literature. J Neurosurg 49: 689-696, 1978

# 結節性硬化症に合併したSubependymal giant cell astrocytomaの手術的治療と予後

Surgical therapy and prognosis in the patients of tuberous sclerosis with subependymal giant cell astrocytoma

日本大学 脳神経外科

宮上光祐、片山容一、中村三郎

## 【はじめに】

側脳室内腫瘍の1つとして比較的頻度は少ないが結節性硬化症に合併するsubependymal giant cell astrocytoma(SGCAと略す)がある。結節性硬化症の2-14%でSGCAを合併すると云われており<sup>8,11,13,15</sup>、1932年Critchley and Earl<sup>9</sup>が初めて記載した。結節性硬化症は常染色体優性遺伝する全身性多系統疾患であり、最近その原因遺伝子であるTSC1およびTSC2が単離、同定された。結節性硬化症の診断は臨床所見として顔面皮脂腺腫、痙攣、知能障害の3主徴のいずれかを持っており、CTでは脳室上衣下結節を示す多発性小石灰化が側脳室壁にみられ、既往に家族性発生のみられることが特徴である。今回、比較的頻度の少ない結節性硬化症に合併したSGCAの4例を経験したので、その手術的治療と予後について若干の考察を加えて報告する。

## 【結果】

症例1, 22歳, 男性

著明な頭痛と嘔吐を主訴に来院した。顔面に皮脂腺腫がみられ、鼠径部にshagreen patchを示した。しかし、痙攣発作はみられず、知能指数は90であった。家族歴として、父親の顔面に皮脂腺腫がみられ、側脳室壁に石灰化がみられた。MRIでは右側脳室前角壁で尾状核からモンロー孔にかけて均一に造影増強される腫瘍陰影があり、cystを合併した (Fig.1)。単純CTでは上衣下結節と思われる側脳室壁に多発性の石灰化がみられた(Fig.2)。腫瘍によるモンロー孔への圧迫により両側の側脳室拡大の水頭症を示した。脳血管造影では水頭症による血管の圧排所見と軽度の腫瘍陰影を認めた。手術は腫瘍が比較的大きく、外側へ広がっていたことから transcortical transventricular approach により肉眼的腫瘍全摘出術を行なった。術後の造影MRIがFig.3である。腫瘍の

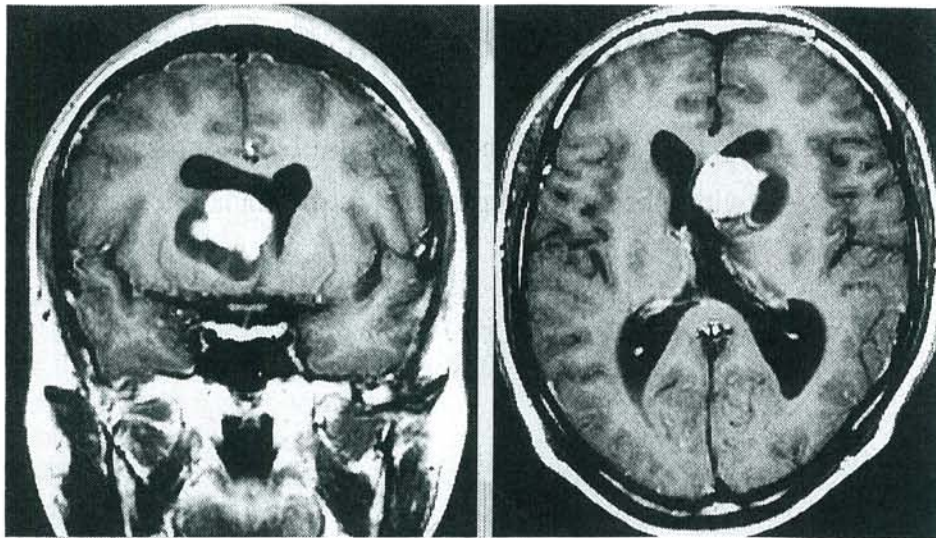
病理所見は大型の細胞と紡錘形の小型の細胞からなり、GFAP染色は小型細胞と一部の大型細胞で陽性であった。大型の細胞はFig.4に示すごとく核が偏在し、細胞質はエオジン好性のスリガラス状を示しsubependymal giant cell astrocytoma(SGCA)であった。術後は放射線治療や化学療法などの補助療法は施行せず、経過良好で通常の仕事に復帰し、6年を経過しているが再発を認めていない。

症例2, 4歳, 女児

2歳より痙攣が2-3週間に1回の頻度でみられ、皮疹は生後3ヶ月で前頭部に白斑、6ヶ月で顔面皮脂腺腫にきざいた。知能は知能指数(田中ビネー検査)は65であった。CTでは側脳室壁に多発性の小石灰化を認め、近医の小児科で結節性硬化症の診断のもとに経過観察していた。4歳時になり嘔吐、意識障害を訴え緊急入院した。眼底に鬱血乳頭を示し、CTでは左モンロー孔付近に均一に造影増強された腫瘍の増大と水頭症を認め、両側脳室壁には上衣下結節と思われる多発性の小石灰化がみられた。手術は、transcortical transventricular approachで肉眼的腫瘍全摘出術を行なった。腫瘍は黄色、やや硬く、境界やや不明瞭であった。病理は典型的なSGCAであった。術後は補助療法をせず13年6ヶ月を経過しているが、再発はなく通常の学校生活をおくっている。

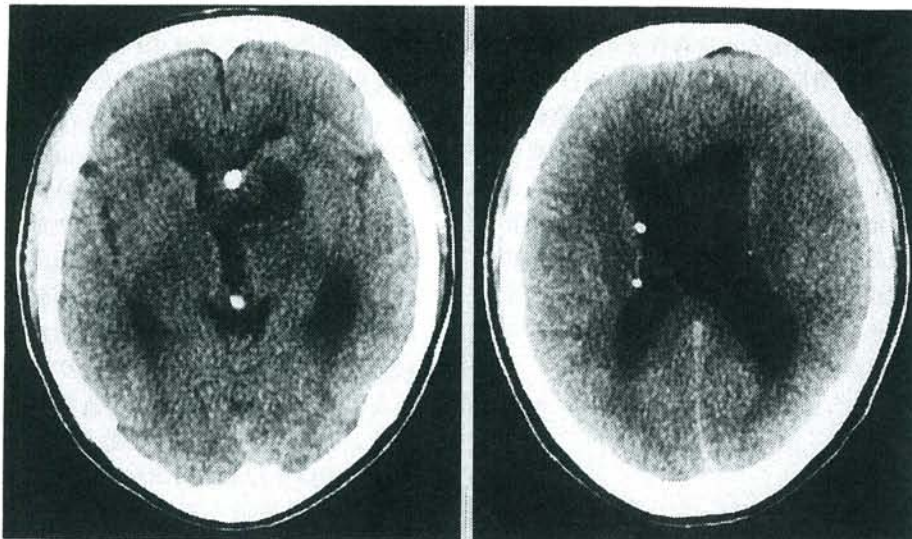
症例3, 12歳, 男児

生後6ヶ月より痙攣(前屈発作)がみられ小児科でwest syndromeと診断された。4歳より顔面皮疹が顕著となったが、知能障害はみられなかった。12歳にて頭痛、嘔吐が出現し頭蓋内圧高進所見を示した。単純CT上側脳室壁に多発性小石灰化を認めた。造影CTではモンロー孔付近に造影増強される腫瘍所見と水頭症を認めた。左腎腫瘍を認めたが腎機能障害は



**Fig. 1**

Gadolinium enhanced MRI of case 1. The enhanced tumor arises in the region of the foramen of Monro and cause obstructive hydrocephalus.



**Fig. 2**

Plain CT of case 1 shows multiple subependymal calcifications in the wall of lateral ventricle indicating subependymal nodules.

みられなかった。家族歴として父親に顔面皮脂腺腫がみられた。手術は同様の transcortical transventricular approachで肉眼的腫瘍全摘出術を行った。術後髄膜炎の併発などにより水頭症が著明となったためV-P shuntを行った。腫瘍の病理診断はSGCAであった。術後は補助療法は行わず経過は良好で、10年7ヶ月経過し再発もなく通常の社会生活をおくっている。

症例 4, 10歳, 男児

生後4ヶ月より痙攣が始まり、その後顔面皮脂腺腫、知能障害を認め結節性硬化症の診断にてfollow upされていた。家族歴では弟に痙攣あり。患児は痙攣で投薬、経過観察のところ10歳時に突然、頭痛、嘔吐が著明となり意識障害が出現し当院へ紹介入院となった。CTでは両側脳室間の脳梁近傍部にhigh density massがみられ、両側の側脳室内に腫瘍からの出血を合併した。本例に対して保存的治療により症

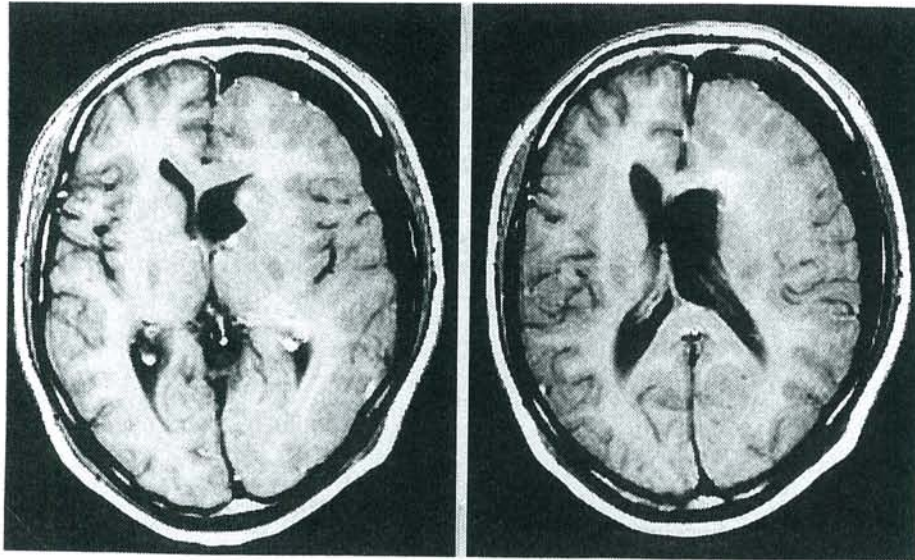


Fig. 3 Gadolinium enhanced MRI of case 1 after surgery .

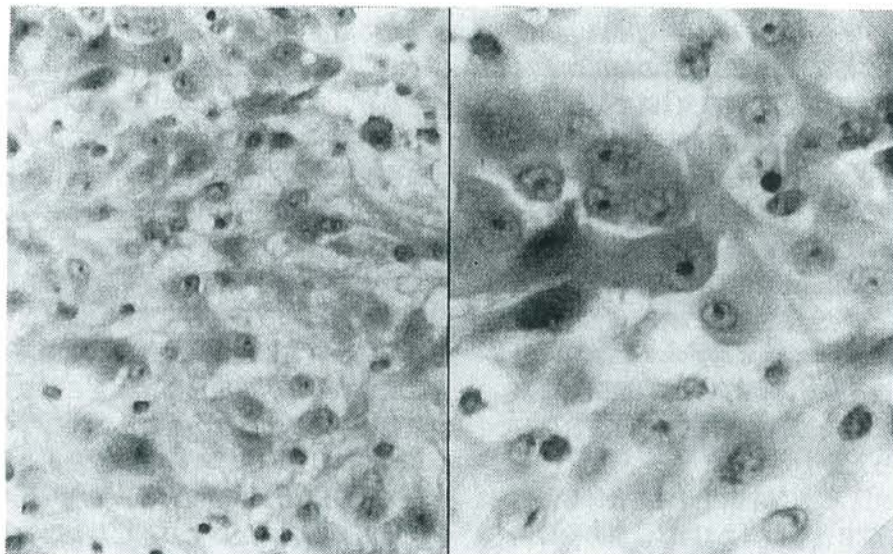


Fig. 4

Histological finding of case 1 is subependymal giant cell astrocytoma showing large cells with abundant glassy eosinophilic cytoplasm and a large eccentric nucleus.  
left: X200, right: X400.

状の改善がみられたため、一旦、退院し外来通院となった。初回入院の3年6ヶ月後、13歳時に再度頭痛、嘔吐、意識障害が出現し、CTでは両側脳室前半部から第3脳室におよぶ著明に造影増強される巨大な腫瘍陰影がみられ、両側脳室に出血と両側脳室の拡大の合併を認めた。V-P shuntを行なったが改善せず、初回入院治療後3年7ヶ月の経過で死亡した。

症例のまとめ (Table 1)

自験例の4例をまとめると、年齢は4例中3例が小児例で、平均12 (4-22)歳であった。性別では3例が

男性であった。結節性硬化症による臨床症状は、2例で顔面皮脂腺腫、痙攣、知能障害の3主徴を認めしたが、他の2例は顔面皮疹と痙攣、または痙攣のみであった。4例全例にCT上上皮下結節を示す側脳室壁に多発性の小石灰化がみられた。1例は、脳腫瘍以外に腎腫瘍の合併がみられた。家族性発症については3例の父親、または弟に結節性硬化症に関連したなんらかの症状を認めた。すなわち、2例で患者の父親に1例は顔面皮疹のみ、または顔面皮疹とCT上側脳室壁に多発性の小石灰化がみられ、他の1例は患児の弟に痙攣を認めた。

**Table 1** Summary of our 4 cases of supratentorial giant cell astrocytoma with tuberous sclerosis

no.	case	age/sex	symptom	tumor location	hydro- cephalus	treatment	follow up	outcome
1.	S.Y.	22/M	adenoma sebaceum	R-LV	+	total resection	6y	alive good
2.	H.H.	4/F	adenoma sebaceum, convulsion, mental retardation	L-LV	+	total resection	13y6m	alive good
3.	T.Y.	12/M	adenoma sebaceum, convulsion	L-LV	+	total resection	10y7m good	alive
4.	T.T.	10/M	adenoma sebaceum, convulsion, mental retardation	Bil-LV	+	V-P shunt	3y7m	died

4例に脳腫瘍の合併を認め、3例は病理組織学的にSGCAであることが確認された。腫瘍の局在は、左側脳室2例、右側脳室1例、両側脳室1例であった。すべてMonro孔近傍の側脳室壁に存在し、3例は側脳室壁外側の尾状核部が主体であり、他は脳梁部から両側前角内側壁にかけて腫瘍を認めた。腫瘍の大きさは1例を除き3cm以上であった。4例全例において両側脳室が拡大し水頭症を合併した。脳血管撮影で2例に腫瘍陰影を認めた。脳腫瘍に対する治療は、3例はtranscortical transventricular approachにより肉眼的腫瘍全摘出術を行った。他の1例は両側脳室にまたがる大きな腫瘍で、著明な脳室内出血を合併しV-P shuntに終わった。

予後は、腫瘍が巨大で、脳室内出血を合併した例で、V-P shuntしかできなかった1例は、初回治療開始後3年7ヶ月で死亡した。しかし、他の腫瘍全摘出術のできた3例はいずれも放射線治療、化学療法などの補助療法を施行せず、平均追跡調査期間10年(6-13)の経過で、再発はなく良好であり、通常の学校生活、または社会生活をおくっており予後良好であった。

#### 【考察】

小児期の結節性硬化症の診断は必ずしも容易でなく、Gomez<sup>6)</sup>によれば3主徴がそろえるものは29%であったといわれ、自験例でも4例中2例に3主徴を認めた。生後年齢が長じるにつれて初期にみられなかった各種の症状が出現して来る。一方、多発性の上衣下結節を示す側脳室壁の多発性の小石灰化は98%にみられ、結節性硬化症の特徴的所見と言える。比較的頻度は少ないが結節性硬化症の結節が活

動性の腫瘍に転化することによりSGCAが発生する<sup>5,9)</sup>。しかし、その発生部位は大部分モンロー孔近傍であり、皮質下のcerebral tuberにはみられないとしている。Morimotoら<sup>9)</sup>は手術前の7年間にわたり、結節性硬化症のみで側脳室壁の多発性石灰化の時期から、モンロー孔近傍にSGCAの発生、増大するまでfollowした症例を報告している。SGCAの発生年齢はこれまでの報告<sup>1,2,10,13)</sup>では平均10歳前後で、著者らの経験例に一致した。脳室壁の結節からSGCAへの移行については、CTまたはMRIによるfollowにより診断されるが、確定診断は大きさよりも著明に造影増強される異常陰影が重要とされる<sup>9)</sup>。

Shepherdら<sup>12)</sup>は、355例の結節性硬化症の生命予後と死亡原因について検討し、死亡した49例の内、10例は脳腫瘍の合併により死亡したと述べており、結節性硬化症に合併したSGCAの治療の重要性が示唆される。Conzen and Oppel<sup>3)</sup>のreviewによれば、SGCAの手術死亡率は1980年までの報告では50%以上で高いとされていた。しかし、近年microsurgeryの導入、画像診断の進歩、手術機器の開発、術前後の管理の進歩などにより手術成績は飛躍的に向上し、最近の手術死亡率はきわめて低い。さらに、本腫瘍が放射線治療や化学療法に期待できないことや、残存腫瘍があれば再発や腫瘍からの出血の可能性もあることを考慮すると、治療は手術的に全摘出術をめざすべきと考える。手術適応は腫瘍による臨床症候の出現、とくに水頭症の合併による頭蓋内圧高進症状のみられる場合とされている。Roszmanら<sup>10)</sup>は腫瘍が大きく、両側脳室にまたがる場合では全摘出術は困難であり、腫瘍が3cm未満で一側の側脳室に限局している時期が最適とした。自験例の3例

Table 2

Reported cases of subependymal giant cell astrocytoma with tuberous sclerosis treated by tumor resection on reference

Author	year	tumor resection	shunt op.	radiation	follow up	outcome	
Kapp	1967	total	1	Torkildsen 2	-	20m-15y	alive 3
		subtotal	3				died 1
Obrador Cooper	1968 1971	total	1	-	-	1y, 5y	good
		tumor resection	2				alive 2
Holanda & Holanda	1980	total	5	Torkildsen 1	-	5 - 12y postoperatively	alive 6
		subtotal	1				died 1
Tshuchida	1981	total	2	-	-	1y, 5y	alive 2
		partial	1				died 1
Nagib	1984	tumor	2	-	-	4m, 4y	alive 2
		resection					
Morimoto	1986	total	1	-	-		good
McLaurin	1986	tumor	5	-	-	2y (mean)	good 5
		resection					
Fukuoka	1986	subtotal	1	-	-	6y	alive
Chow	1988	total	3	-	-	9m - 7y	good
		subtotal	2				
Fujiwara	1989	partial	1	-	-		good
Conzen	1990	tumor	4	-	-		good 3
		resection					recur 1
Nagane	1990	subtotal	1	-	-	7m	alive
Sinson	1994	subtotal	8	V - P shunt 6	+	1	6.7y (mean)
		subtotal					postoperatively
Oikawa	1994	total	1	-	-	1y	good
Roszkowsky	1995	total	6	V - P shunt 3	-	1 - 6y	good 6
Rocco	1995	tumor	9	V - P shunt 2	-	1 - 14y	good 9
		resection					
Turgut	1996	total	3	V - P shunt 1	+	4	2 - 6y
		subtotal	1				postoperatively
							good 3
							died 1

中2例は3cm以上であったが全例腫瘍全摘出術が可能であった。手術アプローチについてはMcLaurin<sup>7)</sup>は脳切開による脳へのdamage, 術後のてんかん発生の危惧からtranscallosal approachが良いとしているが、Roszman<sup>10)</sup>は6例にtranscortical transventricular approachにより全摘し障害を認めなかったと述べている。自験例の3例でもいずれも水頭症があり、SGCAがやや外方へ広がっていたことからtranscortical transventricular approachで全摘出術を行ったが、術後とくに神経脱落障害や痙攣はみられなかった。

われわれが文献上検索し得た結節性硬化症に合併したSGCAの腫瘍摘出例の一覧をTable 2に示した。1967年以降最近までの報告で手術的になんらかの腫瘍摘出術が行われたものが65例あり、全摘出術とはっきりかかれていたものが65例中23例(35%)、亜全摘出術が17例、部分摘出術3例、単に腫瘍摘出術の記載例は22例であった。手術死亡は亜全摘出術の4例(6%)にみられたのみであった。SGCAに対する放射線治療はTurgut<sup>19)</sup>が4例中2例に、Sinson<sup>14)</sup>が6例中1例にいずれも手術後の補助療法として施行しているが無効であったと述べている。以上のことから、全摘出術をめざす手術的治療がもっとも良い治療であり、全摘できれば10年生存率は90%で予後良好といわれる<sup>27)</sup>。自験例の全摘出術できた3例も放射線治療を行わず平均生存10年で、通常<sup>2)</sup>の社会生活をおくることができ、再発なく良好である。

## 【まとめ】

- 1, 結節性硬化症に伴う側脳室subependymal giant cell astrocytomaの4例中3例に対し transcortical transventricular approachにより肉眼的腫瘍全摘出術が行われ、6-13年以上経過しているが、いずれも通常<sup>2)</sup>の社会生活をおくり、再発なく予後良好である。
- 2, subependymal giant cell astrocytomaは全摘出されれば予後良好であり、照射、化学療法による効果は期待できないので全摘出をめざすべきである。

## 【文献】

- 1) Braffman BH, Bilanniuk LT, Naidich TP et al.: MR imaging of tuberous sclerosis: pathogenesis of this phakomatosis, use of gadopentate dimeglumine, and literature review. *Radiology* 183: 227-238, 1992
- 2) Chow CW, Klug GL, Lewis EA: Subependymal giant cell astrocytoma in children. An unusual discrepancy between histological and clinical features. *J Neurosurg* 68: 880-883, 1988
- 3) Conzen M, Oettel F: Tuberous sclerosis in neurosurgery. An analysis of 18 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 106: 106-109, 1990
- 4) Critchley M, Earl CJC: Tuberous sclerosis and allied conditions. *Brain* 55: 311-346, 1932
- 5) Fujiwara S, Takaki T, Nishio S: Subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. Do subependymal nodules grow? *Child's Nerv Syst* 5: 43-44, 1989



- 6) Gomez MR: Varieties of expression of tuberous sclerosis. *Neurofibromatosis* 1: 330-338, 1988
- 7) McLaurin RL, Towbin RB: Tuberous sclerosis: diagnostic and surgical considerations. *Pediatr Neurosci* 12: 43-48, 1985-1986
- 8) Menor F, Marti-Bonmati L, Mulas F et al.: Neuroimaging in tuberous sclerosis: a clinicoradiological evaluation in pediatric patients. *Pediatr Radiol* 22: 485-489, 1992
- 9) Morimoto K, Mogami H: Sequential CT study of subependymal giant-cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis. *J Neurosurg* 65: 874-877, 1986
- 10) Roszkowski M, Drabik K, Barszcz S et al: Surgical treatment of intraventricular tumors associated with tuberous sclerosis. *Child's Nerv Syst* 11: 335-339, 1995
- 11) Schut L, Duhaime AC, Sutton LN: Phakomatoses: surgical considerations. In: American Association of Neurological Surgeons (eds) *Pediatric neurosurgery: surgery of the developing nervous system*. Saunders, Philadelphia, pp453-462, 1989
- 12) Shepherd CW, Gomez MR, Lie JT et al.: Causes of death in patients with tuberous sclerosis. *Mayo Clin Proc* 66: 792-796, 1991
- 13) Shitara N, Yoshida J, Kageyama N et al: Clinical aspects of tuberous sclerosis and associated brain tumors. In: Ishibash Y, Hori Y (eds) *Tuberous sclerosis and neurofibromatosis: epidemiology, pathophysiology, biology and management*. Elsevier, Amsterdam. pp323-330, 1990
- 14) Sinson G, Sutton LN, Yachnis AT et al: Subependymal giant cell astrocytomas in children. *Pediatr Neurosurg* 20: 233-239, 1994
- 15) Stefansson K: Tuberous sclerosis (editorial). *Mayo Clin Proc* 66: 868-872, 1991
- 16) Turgut M, Akalan N, Ozgen T et al: Subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis: diagnostic and surgical characteristics of five cases with unusual features. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 98: 217-221, 1996

# 側脳室内腫瘍の治療

Surgical treatment of lateral ventricle tumors

東京医科歯科大学 脳神経外科

高田義章、大野喜久郎、平川公義

Yoshiaki Takada, Kikuo Ohno, Kimiyoshi Hirakawa

Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University

## 【はじめに】

側脳室内に発生する脳腫瘍の多くは比較的良性のものが多いが、悪性のgliomaも少なくない。ともに外科的治療が第1に考えられるが、そのapproach法には transcortical approach と transcallosal approach<sup>1)</sup>がある。両approachにはそれぞれに長所と短所があり、個々の症例において適切なapproach法の選択が重要である。われわれは当施設における側脳室内腫瘍の治療経験をもとに、文献を交えて各々のapproach法を考察する。

## 【対象症例】

症例は1985年から1997年まで当科に入院し、手術が施行されて病理組織診断の確定した15症例を対象とした。その内訳は男性6例、女性9例で、年齢は10カ月から71歳（平均34.5歳）であった。

## 【結果】

初発症状は、頭痛が7例、嘔気・嘔吐が4例で、けいれん発作や意識消失発作で発症したものがそれぞれ3例と2例ずつあった。他疾患の精査によって偶然発見された症例は3例あった(Table 1)。入院時の神経学的所見としては、まったく異常所見のないものが10例と多く、3例にうっ血乳頭、1例（結節性硬化症）に精神発達遅延を認めた。不全片麻痺と同名半盲など局所神経症状を認めたのは1例のみであった(Table 2)。

腫瘍の局在は、側脳室の左側6例、右側8例で、1例は両側性であった。側脳室前角に腫瘍の主座があるものが6例、体部が8例、三角部が1例であった。手術は腫瘍の存在部位やサイズに応じて各症例毎に検討され、11例で transcortical approach、3例で transcallosal approachが選択された。両側視床から発生し側脳室内に突出した1例にはstereotactic biopsyが施行された(Table 3)。このbiopsyの症例と三角部内側

Table 1 初発症状

頭痛	7
嘔気・嘔吐	4
けいれん	3
意識消失発作	2
傾眠	2
他疾患の精査(incidental)	3

Table 2 入院時神経学的所見

うっ血乳頭	3
不全片麻痺	1
精神発達遅延	1
同名半盲	1
異常なし	10

に発生したglioblastomaおよびmalignant astrocytomaの各1例を除く12症例（80%）において、全摘出を行い得た。

病理組織診断は、meningioma 3例、subependymoma 3例、malignant astrocytoma 5例、glioblastoma 1例、neurocytoma 2例、subependymal giant cell astro-

Table 3 腫瘍へのアプローチ法

Transcortical approach	11
Frontal (L:R = 2:5)	7
Temporal (R)	1
Parietal (L)	1
Occipital (L)	2
Transcallosal approach	3
Stereotactic biopsy	1

Table 5 術後合併症

Transcortical approach (11cases)	
けいれん	5
失語 (一過性)	1
記銘力低下	1
同名半盲	1
水頭症	3
なし	6
Transcallosal approach (3cases)	
失語 (一過性)	1
水頭症	1

cytoma 1例 (結節性硬化症) であった (Table 4)。

術後全例に抗けいれん剤の投与が行われているが、transcortical approachを行った11例のうち5例 (45%) において、術後早期にけいれん発作を認めた (Table 5)。そのうち1例を除いて、その後のけいれん発作はよくコントロールされている。Transcortical approachとtranscallosal approachのそれぞれ1例ずつに術後新たに水頭症の合併を認め、脳室外誘導や脳室腹腔短絡術を必要とした。また両 approachとも各1例に術後一過性の失語症と記銘力低下がみられたが、ともに完全に回復した。

術後1年1カ月～13.0年 (平均 4.4年) のfollow-up期間において、原疾患以外の原因によって死亡した1例を除く、視床から発生した3例 (glioblastoma 1例、malignant astrocytoma 2例) が発症から平均17カ

Table 4 病理組織診断

Meningioma	3
Subependymoma	3
Malignant astrocytoma	5
Glioblastoma	1
Neurocytoma	2
Subependymal giant cell astrocytoma	1

Table 6 転帰

良好	10
中等度機能障害	1
死亡(原疾患以外の死亡 1例を含む)	4

月で腫瘍の再発・再増大により死亡している。しかしこれらの症例を除く11例 (73.3%) では、これまで再発の徴候はなく、良好な経過をたどっている。(Table 6)

#### 【考察】

側脳室内に原発する腫瘍にはmeningiomaの他、choroid plexus papilloma、ependymoma、subependymoma、astrocytomaなどがあるが、その多くは比較的良性である。側脳室腫瘍は、それ自体が周囲の脳を圧迫して局所症状を発現することは少なく、頭蓋内圧亢進症状など脳室拡大に関係した症状を発現してくる<sup>2)</sup>。しかし他の病態の精査によって偶然に発見されることも珍しくない。我々の症例でも15例中3例 (20%) が他疾患の精査でincidentalに発見されているが、全例subependymomaであった。Scheithauser<sup>3)</sup>は47例の自験例のうち21例が症候性で、その最大径は4～5cmと大きいのに対し、無症候性のものの最大径は0.8cmであったと報告している。われわれの3症例の最大径は2.5～3.0cm (平均2.7cm) であった。

手術のアプローチ法は、腫瘍の局在・大きさ、脳室拡大の有無、栄養血管、脳表静脈の部位などをもとに各症例毎に検討した。Transcallosal approachは側脳室体部の正中に位置する比較的小さな腫瘍の3症例 (2.2～3.1cm; 平均2.6cm) に行われた。Gilsbachら<sup>4)</sup>はmidline interhemispheric approachを行った17例

を報告し、外側の visibility に制限があるものの transcortical approach より機能障害が少なく有用であったと述べている。

Transcortical approach が行われた 11 例 (Frontal 7(L:R = 2:5), temporal(R) 1, parietal (L) 1, occipital (L) 2) のうち、4 例に術前から非交通性水頭症があった。術後早期に 5 例でけいれん発作を発症したが、1 例を除いて抗けいれん剤によって良好なコントロールができています。

両 approach とともに、術後に言語障害が現れた症例があったが、ともに一過性であり回復は良好であった。

今回検討した 11 症例のうち、視床から発生した glioblastoma の 1 例と malignant astrocytoma の 2 例は生検もしくは亜全摘に終わっているが、3 例とも再増大を来し発症から平均 17 カ月で死亡している。一方、全摘を行い得た 3 例の malignant astrocytoma は全例生存し今日まで再発の徴候を認めていない (平均追跡期間 35 カ月)。脳実質への浸潤度、腫瘍細胞の生物学的特性などいくつかの要因も考えられるが、側脳室内に突出した深部 glioma においても腫瘍広範切除の重要性を示唆するものと思われる。

#### 【文献】

- 1) Shucart WA, Stein BM: Transcallosal approach to the anterior ventricular system. *Neurosurgery* 3: 339-343, 1978
- 2) 阿部 弘、菊地晴彦、田中隆一、坪川孝志、平川公義、松本悟：脳神経外科疾患の手術と適応 I, pp266-281, 朝倉書店, 東京, 1990
- 3) Sceithauser BW: Symptomatic subependymoma. Report of 21 cases with review of the literature. *J Neurosurg*, 49: 689-696, 1978
- 4) Gilsbach JM, Eggert HR, Hassler W: Possibility and limits of the midline interhemispheric approach. *Acta Neurochir Suppl* 3: 84-88, 1985

## 第15回 ニューロ・オンコロジーの会

第15回世話人：東邦大学 医学部

脳神経外科 柴田家門

TEL 03-3762-4151 内線3695

FAX 03-3298-4847 (直通)

### テーマ演題 「脳腫瘍（原発・再発）に対する新しい治療の試み」 「脳室内腫瘍の治療選択」

1. 日時：平成10年4月11日（土）14:00～18:10

2. 場所：日本化薬（株）東京支社会議室

住所 東京都豊島区高田2-17-22 目白中野ビル5階

TEL 03-5955-1800 (代)

3. プログラム（発表 6分、討論 4分）

1. 「脳腫瘍（原発・再発）に対する新しい治療の試み」 (14:00～16:00)

座長 東邦大学 清木 義勝

1) Autologous Cytotoxic T Lymphocyteを用いたGliomaに対する治療

茨城西南医療センター病院脳神経外科

鶴嶋英夫

理化学研究所細胞開発銀行

大野忠夫

筑波大学臨床医学系脳神経外科

坪井康次、能勢忠男

2) 遺伝子銃を用いた脳腫瘍への遺伝子導入

横浜市立大学脳神経外科

佐藤秀光、菅野 洋、村田英俊、林 明宗、山本勇夫

細菌学

服部 聡

寄生虫学

南 陸彦

3) Glioma細胞株に対する新しい局所放射線治療photon radiosurgery system(PRS)の殺細胞効果について

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

村垣善浩、田中雅彦、丸山隆志

田鹿安彦、久保長生、高倉公朋

4) 悪性神経膠腫の重粒子線治療に関する基礎的研究

筑波大学臨床医学系脳神経外科

坪井康次、土田幸広、高野晋吾、能勢忠男

放射線医学総合研究所

安藤興一

5) 悪性グリオーマに対する術中照射療法に関する検討

香川医科大学脳神経外科

国塩勝三、香川昌弘、河井信行、小川智也、

入江恵子、本間 温、長尾省吾

6) 悪性グリオーマに対する新しい治療法の試み -Linac KnifeとTLCL-SPECTを応用して-

東邦大学脳神経外科

周郷延雄、清木義勝、小名木敦雄、宮崎親男、柴田家門

7) 細胞内グルタチオン濃度操作による白金製剤の抗腫瘍効果増強に関する試み

都立荏原病院脳神経外科

飯田昌孝、土居 浩、岩間淳一、朝本俊司、

楚良繁雄、日野 健、杉山弘行

昭和大学脳神経外科

阿部琢巳、岩田隆信、松本 清

8) コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と悪性脳腫瘍に対する化学療法の検討

神奈川県立がんセンター脳神経外科

西村 敏、久間祥多

横浜市立大学脳神経外科

林 明宗、鈴木範行、菅野 洋、山本勇夫

金沢大学がん研究所腫瘍制御部門

田中基裕、佐々木琢磨

9) 悪性gliomaに対するIFN $\beta$ を用いた維持療法

自治医科大学脳神経外科 松本英司、宮田貴裕、永井 睦、橋本雅章、  
篠田宗次、増沢紀男

10) 原発悪性グリオーマに対する新しい化学療法の試み

日本医科大学脳神経外科 高橋 弘、足立好司、山口文雄、志村俊郎、寺本 明

11) 初期治療にPBSCT support high-dose chemotherapyを併用したhCG-,AFP-producing germ cell tumorの治療経験

慶應義塾大学脳神経外科 吉田一成、金子庸生、河瀬 斌  
病理 池田栄二  
血液内科 岡本真一郎、渡部玲子  
輸血センター 石田 明

12) グリオーマに対するRT-PCRを用いたIndividual Adjuvant Therapy(IAT)

鳥取大学医学部脳神経外科 田中 聡、谷浦晴二郎、黒崎雅道、Md Ruhul Amin、  
紙谷秀規、渡辺高志、堀 智勝

II. 特別講演 (16:00~16:45) 座長 東邦大学 柴田家門

「変異型ウイ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 講師 矢崎貴仁 先生

【休憩】(15分) ー軽食をご用意しておりますー

III. 脳室内腫瘍の治療選択 (17:00~18:10) 座長 横浜市立大学 山本勇夫

1) 脳室内腫瘍手術の経験

香川医科大学脳神経外科 長尾省吾、本間 温、国塩勝三、入江恵子、小川智也、  
河井信行、香川昌弘

2) Central neurocytomaのclinical behaviour

東京大学脳神経外科 藤巻高光、成田善孝、浅井明雄、桐野高明

3) 上衣腫髄液播種の検討

千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信、難波宏樹、末吉貫爾

4) 脳室系腫瘍に対する神経内視鏡の有用性

東京医科大学脳神経外科 三木 保、伊東 洋、和田 淳、橋本孝朗

5) Subependymomaの5例

東京女子医科大学脳神経外科 米山 琢、伊関 洋、川島弘子、  
村垣善浩、久保長生、高倉公朋

6) 結節性硬化症に合併したSubependymal giant cell astrocytomaの手術的治療と予後

日本大学脳神経外科 宮上光祐、片山容一、中村三郎

7) 側脳室内腫瘍の治療

東京医科歯科大学脳神経外科 高田義章、大野喜久郎、平川公義

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(3点)が取得できます。

## ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第16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)
第3回	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)
	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 $\beta$ -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科・永井政勝)
第4回	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開 (東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況 (名古屋大脳神経外科・吉田純)
	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
第5回	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)
	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
第6回	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)
	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
第7回	教育講演	松果体実質腫瘍の病理 (群馬大第一病理・中里洋一)
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法 (東京女子医大血液内科・押味和夫)
	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
第8回	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に- (国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際 (日本大学医学部放射線科・田中良明)
	開催日	H6.12.10 (土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋弘
第9回	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫 (関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
	教育講演	遺伝子治療の現状 (日本医科大学第2生化学・島田隆)
	開催日	H7.4.15 (土)
第10回	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩 (東京大学第2外科・幕内雅敏)
	教育講演	癌免疫の進歩 (順天堂大学脳神経外科・奥村康)
	特別講演	マッピング下の functional area の手術 (鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)

第10回	開催日	H7.12.9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	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)	
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)	

### 次回開催予定

第16回	開催日	H10.12.12 (土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増次紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ gradeⅢ の治療方針
	教育講演	アデノ随伴ウイルス (AAV) を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部 小澤敬也)



## 編集後記

皆様のご協力で **Neuro-Oncology Vol 8, No 1** ができました。

第15回ニューロ・オンコロジーの会は東邦大学 医学部 脳神経外科 柴田家門教授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「脳腫瘍（原発、再発）に対する新しい治療の試み」、**「脳室内腫瘍の治療選択」**をテーマに多数の演題が討論されました。遺伝子治療、新しい放射線治療、抗ガン剤の感受性の問題、化学療法の工夫など多数の方法と問題点が討議されました。脳室内腫瘍では内視鏡や手術法の報告から病理学的な検討などがなされました。それぞれの施設では症例の少ない腫瘍であります、多数の施設での症例で多に勉強になりました。特別講演は **変異型ウィルス**を応用した**脳腫瘍の遺伝子治療**と題して慶應義塾大学 医学部 生理学教室の矢崎貴仁講師に有意義なお話をお聞かせいただきました。脳神経外科から基礎に移られた先生であり、我々にはこれからも頼りになる先生だと思います。

この **Neuro-Oncology** も定期的に発刊できるようになりましたのもお忙しい皆様のご協力のおかげです。次号はもう少し早く発刊したいと思いますのでご協力お願い申し上げます。

脳神経外科関係の学会が多くなり、参加するだけで日常診療に差し支えることも多いと思いますが、本会はできるだけ診療に役立つ脳腫瘍の臨床に関する問題点を議論したいと思います。皆様も脳腫瘍患者さんのQOL向上のため、本会を盛り上げていただきますようお願い申し上げます。

第16回は自治医科大学脳神経外科 篠田宗次先生、増沢紀男先生のお世話で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。

本会や本誌に対するご意見をお聞かせください。

## Neuro-Oncology Vol 8. No 1. 1998

1998年4月発行

編集・発行／ニューロ・オンコロジーの会  
(編集：久保 長生)

事務局 〒162-8666  
東京都新宿区河田町8-1  
東京女子医科大学 脳神経外科学教室内  
TEL : 03-3353-8111 FAX : 03-5269-7438  
E-mail : okubo@nij.twmc.ac.jp(Osami KUBO)