

ISSN 1341-1993

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

*1999, vol 9, No 1*

ニューロ・オンコロジーの会

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジィ

1999. vol 9. No 1

## 主題

“転移性脳腫瘍とどう闘うか”

“ependymomaの臨床像・その他”

【 目次 】

はじめに	世話人 東京大学	藤巻高光	1
<b>I. 総説</b>			
悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法	熊本大学	河内正人	2
<b>II. 転移性脳腫瘍とどう闘うか</b>			
転移性脳腫瘍に対するDiffusion MRIの有用性	昭和大学	泉山 仁ほか	14
肺病変のない転移性脳腫瘍	千葉県がんセンター	大里克信ほか	20
甲状腺分化癌脳転移の5例	筑波大学臨床医学系	高野晋吾ほか	23
中枢神経系転移性肉腫の臨床的検討	横浜市立大学医学部附属浦舟病院	林 明宗ほか	29
転移性脳腫瘍に対するLINAC定位的放射線照射を主体とした治療方針	杏林大学	中村正直ほか	33
当科における転移性脳腫瘍の治療方針—特に定位的放射線療法を使用して—	自治医科大学	上野眞二ほか	39
Solitary Cerebellar Metastatic Brain TumorにおけるLinac Stereotactic Radiosurgeryの効果	東邦大学	大塚隆嗣ほか	46
転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療—特に腎癌脳転移に対するガンマナイフ治療について—	東京女子医科大学	佐藤裕之ほか	50
転移性脳腫瘍に対する放射線治療の選択	神奈川県立がんセンター	西村 敏ほか	55
転移性脳腫瘍に対する放射線治療の効果	名古屋大学	竹村篤人ほか	58
転移性脳腫瘍における薬剤耐性遺伝子発現に関する検討	香川医科大学	森崎訓明ほか	63
<b>III. ependymomaの臨床像・その他</b>			
再発と紛らわしかった放射線壊死の2例	旭川医科大学	程塚 明ほか	69
Flk-1 specific kinase inhibitor(SU5416)を用いた悪性グリオーマの治療；血管新生阻止療法	神戸大学	佐々木真人ほか	73
PNETと診断され長期生存し、多様な組織像を呈した小児脳腫瘍例	東京都立府中病院	松村 潤ほか	80

化学療法により予後良好と思われた上衣腫例に発症した二次性白血病 .....	85
国立がんセンター中央病院      田中 実ほか	
Ependymoma再発に関わる因子の検討 長期の寛解後に再発した小児ependymoma例 および文献的考察 .....	88
東京大学      大宅宗一ほか	
再発により組織診断を確定し得たClear Cell Ependymomaの一例 Case report .....	93
東京医科大学      高草木宏之ほか	
5症例のependymomaの臨床経過について .....	96
久留米大学      吉村文秀ほか	
Ependymomaの治療成績 .....	101
横浜市立大学      鈴木伸一ほか	
Anaplastic ependymomaの2例 .....	108
埼玉医科大学      杉山達也ほか	
Ependymoma, anaplastic ependymomaの病態と治療 .....	113
慶應義塾大学      吉田一成ほか	

## はじめに

第17回ニューロ・オンコロジーの会をお世話させていただきありがとうございました。今回は臨床に重きを置いたプログラムを設定させていただきました。第一のテーマとして選びましたのは、比較的多くの症例を経験するものの、まとまった検討が少ない転移性脳腫瘍です。手術、放射線、定位放射線治療、化学療法とさまざまな治療手段の進歩に伴い、ステージ4である癌の脳転移の治療も様変わりしてきております。癌と戦う患者さんの生命予後はもちろん、生存の質にもおおきく関わる癌脳転移といかに戦うかは、ニューロオンコロジストにとって大きな命題であり、本年の脳神経外科学会総会でもとりあげられたテーマであります。第二には比較的まれ、かといって非常にまれではないependymomaを取り上げました。Ependymomaは組織学的には低いグレードでも再発を繰り返すことがあるなど、決して治療の容易な腫瘍ではありません。しかし、各施設毎の経験症例はそう多くなく、多くの施設のご経験を集積することによりご参加の皆様がこの腫瘍への理解が増すであろうと考えたからです。これらの検討が、ひいては患者さんにフィードバックされ、よりよいこの腫瘍の治療に結びつくことを期待いたして選んだテーマであります。結果的にそれぞれ10演題以上のご演題を北海道から九州まで多くの施設よりいただきました。いずれも参加者にとって興味深い内容で、演題をご提供いただいた各演者の先生方、御施設に感謝いたしたいと存じます。

招待講演は熊本大学の河内正人先生に腫瘍髄腔内播種症例に対する髄腔内化学療法についてご講演いただきました。髄腔内播種はそれ自体大変困難な状況ではありますが、これと積極的に戦い、一定の成果を上げておられる熊本大学での取り組みについて、この療法の基礎から臨床までをご紹介いただき、有意義であったと思います。

よりよい脳腫瘍の治療を求めて、本研究会がますます発展することを祈って、本プロシーディングの巻頭の言葉とさせていただきます。

平成11年4月  
第17回世話人  
東京大学 脳神経外科  
藤巻 高光

# 悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法

Intra-CSF chemotherapy for subarachnoid dissemination of malignant brain tumors

熊本大学医学部脳神経外科<sup>1)</sup>、熊本工業大学工業化学科<sup>2)</sup>、  
熊本大学医学部附属病院薬剤部<sup>3)</sup>

河内正人<sup>1)</sup>、北村伊佐雄<sup>1)</sup>、後藤智明<sup>1)</sup>、松本陽子<sup>2)</sup>、  
上岡龍一<sup>2)</sup>、大河内秀昭<sup>3)</sup>、山田直子<sup>3)</sup>、生塩之敬<sup>1)</sup>

## 【はじめに】

悪性脳腫瘍の治療成績は最近の治療法の進歩により向上し、生存期間は延長してきている。しかしそれに伴って髄腔内播種症例も増えてきている<sup>1-4)</sup>。髄腔内播種の最も頻度の高いものは小児悪性脳腫瘍の代表である髄芽腫で、初発時にすでに11-43%の症例が髄腔内播種を来しており<sup>5,6)</sup>、いくつかの予後因子の中で最も予後に与える影響が大きい<sup>7,8)</sup>。また再発症例のほとんどは播種を伴っているといっても過言ではない。また成人の悪性脳腫瘍である膠芽腫や退形成星細胞腫においても髄腔内播種は経過中に見られることが多くなった。髄腔内播種を来すとその予後は不良で、生存期間は18-24週といわれている<sup>1,3)</sup>。この髄腔内播種に対する治療法として、放射線は疾患の拡がりからみて不相当であり、全身化学療法は薬物の髄腔内有効濃度到達が困難である。髄腔内化学療法は血液-脳関門をバイパスしてしまうほ

かに、初期の分布容量が髄液腔の方が格段に小さいこと (140 ml for CSF vs. 3500 ml for plasma)、および一般に髄液中の方が薬物の半減期が長いことなどにより、薬物が最も必要とされている髄液腔内に高い薬物分布を得ることができ、合理的であると思われる<sup>9,10)</sup>。

悪性脳腫瘍の髄腔内播種に対する髄腔内化学療法の報告は散見されるが (表1)、Fultonら<sup>11)</sup>の27例 (medulloblastoma 13例、malignant glioma 13例、ependymoma 1例) に対する cytosine arabinoside を用いた報告では有効率7/13 (54%)、進行までの期間 (TTP) は2-28週 (平均10.7週)、またEdwardsら<sup>12)</sup>の medulloblastoma 13例 に対する cytosine arabinoside、methotrexate、thio-TEPA を用いた報告では有効率4/13 (31%)、TTPは4-112週 (平均37週) と満足すべき成績は得られていない。

**Table 1** Clinical studies of intrathecal chemotherapy for meningeal gliomatosis

Authors	Diagnosis	No. of Pt	Drugs	Response	TTP (weeks)
Edwards (1981)	medulloblastoma	13	Ara-C	4/13 (2*)	4-112 (av. 37)
			MTX		
			TEPA		
Fulton (1982)	medulloblastoma	13	Ara-C	7/13	2-28 (av. 10.7)
	malig. glioma	13			
	ependymoma	1			

Ara-C : cytosine arabinoside, MTX : methotrexate, TEPA : thio-TEPA  
\* : concomitant radiotherapy

### 【ニトロソウレア剤による髄腔内化学療法：基礎的実験】

ACNUは日本で開発されたニトロソウレア剤で、共同研究により悪性gliomaに対する有効性が認められており、悪性gliomaの全身化学療法において第一選択の薬剤である<sup>13,14)</sup>。我々は悪性脳腫瘍髄腔内播種に対してこのACNUによる髄腔内化学療法の可能性を検討してきた。髄腔内播種、つまり髄液中に浮遊している腫瘍細胞や脳脊髄表面に張り付いている腫瘍細胞を標的とする場合に重要なことは薬物が髄液中で速やかに分布することおよび髄腔内からのクリアランスが遅いことで、効果を発揮するのに必要な接触時間はそのクリアランス時間より短くなくてはならない。Blasbergはこれらに適する薬剤としてアルキル化剤であるBCNUとthio-TEPAをあげ、これらによる短時間での髄腔内灌流が効果的であろうと述べている<sup>15)</sup>。同じアルキル化剤であるACNUもこれらと同様に高いcapillary transfer constantを持ち髄腔内からのクリアランスが速く、Levinらはイヌの脳室内投与実験からbolus injectionでは腰椎くも膜下腔に達するまでにかかりの量のACNUが分解されるであろうと述べている<sup>16)</sup>。我々も実際にイヌの側脳室内にACNU 2 mgをbolusで投与したが、腰部髄液中にACNUは検出されなかった。そこで同じくイヌを用いて側脳室から腰椎くも膜下腔にACNU 1 mgから2 mgをlactate Ringer液または人工髄液10ないし20 mlに溶解して髄腔内灌流を行ったところ、投与量、投与時間に応じて腰部髄液中にACNUが検出された(図1)<sup>17)</sup>。例えばACNU 1 mgを人工髄液10 mlに溶解して22分かけて髄腔内灌流を行った場合、腰部髄液中最高濃度は13.88から22.31  $\mu\text{g/ml}$ に達し、排泄相はlinear kineticsを示し半減期は平均17.4分であった(表2)。ACNUのようなcell cycle phase non-specificな薬剤の殺細胞効果を規定するパラメーターは髄液中濃度曲線下面積(area under the drug concentration-time curve; AUC)であり、これを求めると344から706  $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$ (平均460  $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$ )となる(表2)。In vitroにおいてACNUは9L gliosarcomaに対して300  $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$ で1.5-log cell killを、380  $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$ で3-log cell killを、またhuman glioma cell line HU-126に対しては240  $\mu\text{g} \times \text{min/ml}$ で1.5-log cell killを達成できるので<sup>16)</sup>、ACNU 1 mgによる灌流で十分なAUCを達成できることになる。またACNU 1 mgによる灌流を週1回、10週連続して行ってもイヌの摂食量や体重に変化はみられず、神経症状や骨髄抑制もみられなかった。脳脊髄液検査でも白血球数、糖および電解質はすべて正常範囲にあり、蛋白量がわずかに上昇(平均70 mg/dl)していたに過ぎなかった。10週間連続の灌流が終了して3週間後にイヌを屠殺し脳脊髄の組織学的検査を行ったが、脳室系の一部に上衣細胞の脱

落が見られたのみで、大部分の脳室上衣の構造はよく保たれており、その他の組織学的変化も見られなかった。この脳室上衣の脱落は生理食塩水の脳室内投与でもみられており、ACNUによる灌流に特異的なものではないと思われた。Levinらはイヌの脳室内に1週間にACNU 1 mg以上を連続8週間bolus injectionすると、ependymitis、periventriculitisなどの病理学的変化がみられるが、0.8 mg以下ではそのような変化はみられなかったとしている<sup>16)</sup>。灌流では直接投与される脳室内の濃度は格段に低くなるため副作用の点からも安全性が高くなるわけである。イヌの髄液腔の容積はヒトの1/10とされているので、ヒトにおいてもイヌと同様にACNU灌流に耐えられるとすれば、ヒトではACNU 10 mg/100mlの灌流を10週連続で行うことが可能と思われた。

MCNUも同じく日本で開発されたニトロソウレア剤で、新しい薬剤でそのlog P値はACNUの0.92に対して-0.71とより水溶性であり、髄腔内化学療法に際しては薬物動態上、より有利と考えられる。そこで同じようにイヌを用いて髄腔内灌流実験を行った。その結果、髄腔内薬物動態上ACNUに比べて優れていたが(図2)、髄液中蛋白濃度の増加と投与側の側脳室の一部に上衣下の海綿状変化、グリオーシスがみられ臨床応用することを断念した<sup>18)</sup>。

以上のような実験結果にもとづいて、悪性脳腫瘍の髄腔内播種42例に対してACNUによる髄腔内灌流を行った<sup>19,20)</sup>。

### 【ACNU髄腔内灌流療法】

#### 1) 対象症例

##### a) 髄腔内播種群

31例の髄腔内播種症例に対してACNU髄腔内灌流療法を行った。内訳はmedulloblastoma/PNET 12例、malignant glioma 15例、malignant ependymoma 4例、年齢は2歳から57歳で17例が15歳以下の小児、男性17例、女性14例である。22例は再発症例で、初回治療から播種を来したまでの期間は3-76ヶ月、平均21.3ヶ月であった。残り9例は初発時に髄腔内播種を伴っていた症例である。27例はACNU髄腔内灌流と同時に全身化学療法を併用し、14例は放射線治療を併用している。

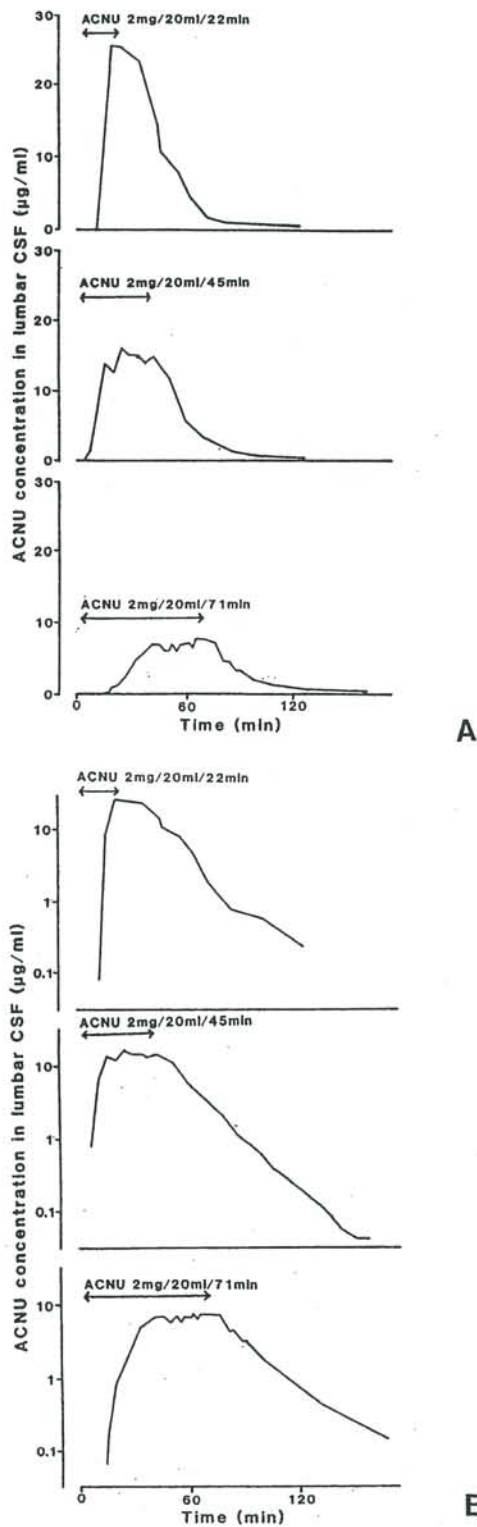
##### b) 予防的治療群

髄腔内播種を来すことが懸念された11例に対しては初回手術後早期(手術翌日または翌々日)に予防的にACNU髄腔内灌流療法を行った。通常の補助療法は放射線および全身化学療法を行った。

#### 2) 方法

##### a) 治療

ACNUによる髄腔内灌流療法を開始する前にCT脳室造影にて脳室系とくも膜下腔の交通性を確認し



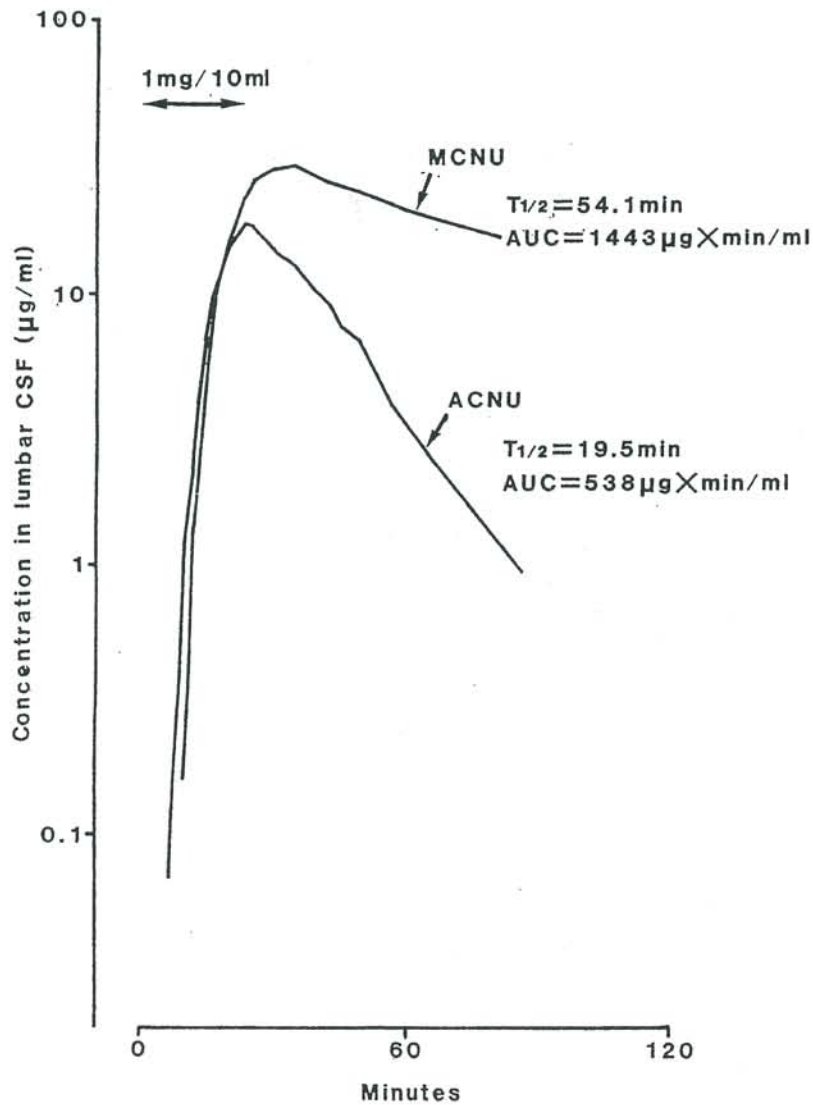
**Fig. 1**

ACNU concentration in lumbar CSF during and after infusion of 2 mg of ACNU dissolved in 20 ml of lactated Ringer's solution at three different infusion times (top, 22 min; middle, 45 min; bottom, 71 min). In A, the maximum concentrations were 25.76, 16.12, and 7.62 µg/ml, and AUCs were 896, 840 and 462 µg x min/ml, respectively. These findings showed that the maximum concentration and AUC decreased as the infusion time increased. B, semilog plot. The elimination phases followed linear kinetics and the half-times were 21.5, 17, and 10.5 min, respectively.



**Table 2** Pharmacokinetic variables following the ventriculolumbar perfusion of 1 mg ACNU dissolved in 10 ml of artificial CSF in dogs

Infusion time (min)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (min)
26.2±3.3	16.57±3.54	460±160	17.4±1.8



**Fig. 2**

MCNU and ACNU concentration in the lumbar CSF during and after infusion of 1 mg of MCNU and ACNU dissolved in 10 ml of artificial CSF. The infusion time of MCNU and ACNU was 23 and 22 min, respectively. AUC of MCNU and ACNU was 1443 and 538  $\mu\text{g}\cdot\text{min/ml}$ , respectively. The elimination phase followed linear kinetics and the half-time of MCNU and ACNU was 54.1 and 19.5 min, respectively.

た。症例によっては手術中の確認（側脳室に留置した脳室ドレナージから生理食塩水を注入して第四脳室からくも膜下腔に流出するのを確認）のみであったものもある。ACNU投与量は第1例目では0.5 mg

から開始し、副作用がないことを確認して1.5 mgまで増量した。次の5例では症例間でGrade 3以上の毒性がないことを確認して2.0、3.0、5.0、8.0 mgと増量し、第6例目以後は9.0-10 mgにて灌流を行った。

**Table 3** Ventriculolumbar perfusion of ACNU

	No.	Age	ACNU perfusion		Concomitant Tx			MTP (W)
			No. of Tx	Total dose (mg)	Chemo	RT	RR (%)	
MB/PNET	10	2-21	4-43 (16)	21.5-350 (129)	10/10	5/10	10/10 (100 %)	41
E	2	5, 6	10, 17	100, 157	2/2	2/2	0/2 (0 %)	13
AG	5	9-57	5-16 (9)	22-144 (78)	4/5	2/5	1/5 (20 %)	7
GBM	8	11-53	4-20 (10)	40-200 (91)	7/8	2/8	3/10 (30 %)	9

Tx : treatment, Chemo : systemic chemotherapy, RT : radiotherapy,  
 RR : response rate, MTP : median time to progression,  
 MB : medulloblastoma, PNET : primitive neuroectodermal tumor,  
 E : ependymal tumors, AG : anaplastic gliomas, GBM : glioblastoma,  
 ( ) : average

現在の標準的な治療はACNU 10 mgを人工髄液100 mlに溶解し、8.4 %重炭酸ナトリウム2.5 mlおよびchemical meningitisを予防するためにhydrocortisone 10 mgを添加して40分前後で側脳室内に点滴投与し、同時に腰部髄液を腰椎穿刺ないしは腰部くも膜下腔に設置したOmmaya reservoirより持続的に髄液を排出させて髄腔内灌流を行った。小児はketamineあるいはdiazepam/pentazocineにて麻酔を行って髄腔内灌流を施行した。年齢による投与量の変更は髄液腔の容積に応じて行い、1歳未満；5 mg/50 ml、1~2歳未満；70 mg/70 ml、2~3歳未満；8 mg/80 ml、3歳以上；10 mg/mlで行った。灌流は1週間に1回、10週連続で行い、以後は4週間に1回の割合で疾患の進行がみられるまで施行した。

#### b) 治療効果判定

治療効果は最低4回の灌流を行った症例を対象として判定した。効果判定は髄液細胞診と画像所見により行い、以下のように定義した。

CR : 細胞診が陰性となり、かつ画像上播種病巣が完全に消失したもの。

PR : 細胞診が陰性となるか、あるいは画像所見が明らかな改善を示し、他は悪化のないもの。

NC : 両者とも変化のないもの。

PD : いずれかの所見が悪化したもの。

#### c) 毒性

全身および神経毒性は、バイタル・サイン、全身状態、神経症状をモニターして評価した。また髄液の細胞数および生化学的検査は1回の灌流毎に行い、ヘモグラムおよび血液生化学検査も定期的に行った。

#### d) 髄腔内薬物動態

髄腔内薬物動態を明らかにするために、排出させた腰部髄液を経時的に採取し、ACNU濃度を高速液体クロマトグラフィーにて測定した<sup>21)</sup>。AUCは台形法にて計算した。

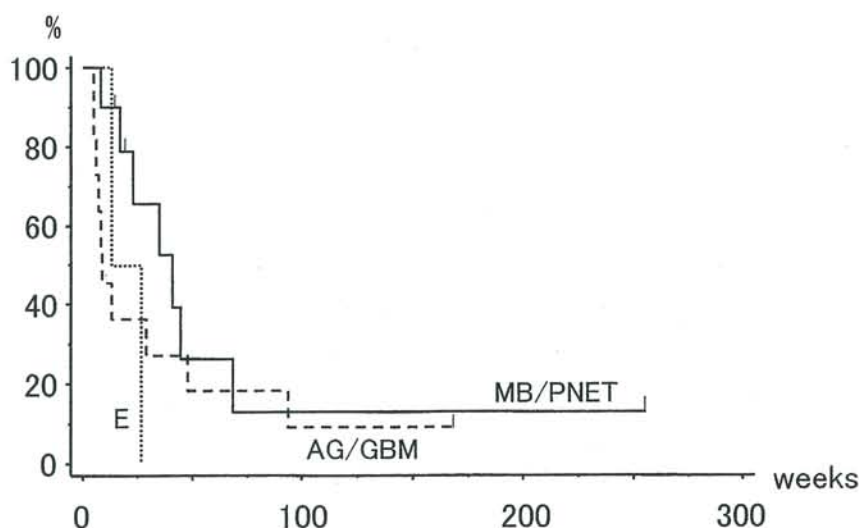
### 3) 結果

#### a) 治療効果

治療効果の判定が可能であったのは25例であった(表3)。これら25例の治療回数は平均12回、ACNU総投与量は平均107 mgであった。これらのうち治療効果判定までに全身化学療法を併用した症例は22例で、残り3例の内2例でACNU灌流単独での治療効果判定が可能であった。また放射線治療は11例が受けているが、治療効果判定に影響した全脳全脊髄照射ないしは全脳照射を受けた症例は7例であった。これらの治療による総合的な有効率(CR+PR)はmedulloblastoma/PNET 100% (10/10)、ependymal tumor 0% (0/2)、anaplastic gliomas 20% (1/5)、glioblastoma 30% (3/10)であった。ACNU髄腔内灌流のみの治療効果判定が可能であった前述の2例(anaplastic astrocytoma 1例、glioblastoma 1例)はいずれも画像上は変化なかったが髄液細胞診で腫瘍細胞の消失を認め、PRと判定した。表4は効果判定の根拠である。髄腔内播種の診断日から進行までの期間および灌流開始から進行までの期間の中央値はそれぞれmedulloblastoma/PNET 79週、40週、ependymal tumor 20週、12週、anaplastic gliomas 6週、6週、glioblastoma 14週、9週であった(図3)。また髄腔

**Table 4** Basis for Determining Effects

	Cytology	Neuroradiology
MB/PNET	6/10	6/10
AG	1/1	0/1
GBM	2/3	2/3

**Fig. 3** Time to progression from the start of perfusion

内播種の診断日から死亡までの期間および灌流を始めてから死亡までの期間の中央値はmedulloblastoma/PNET 128週、110週、ependymal tumor 100週、95週、anaplastic gliomas 33週、32週、glioblastoma 87週、85週であった(図4)。代表的な症例を呈示する(図5)。

一方、予防的治療群では治療回数は1-6回、ACNU総投与量は4-60 mgであった。これらのうちmedulloblastomaの1例とglioblastomaの1例が術後それぞれ7週、4週後に播種を来したが、その他の症例は12週~8年の経過観察中に播種は認められなかった(表5)。

#### b) 毒性(表6)

ACNU髄腔内灌流を施行した42例すべての副作用は頭痛、嘔気が12%と最も高頻度に認められたが、いずれも治療中あるいは治療直後の一過性でgrade 2以下のもので、1日以上続いた症例はみられなかった。一番重篤な副作用は3例にみられたneuropathyで、2例はACNUの髄腔内灌流による脊髄神経ある

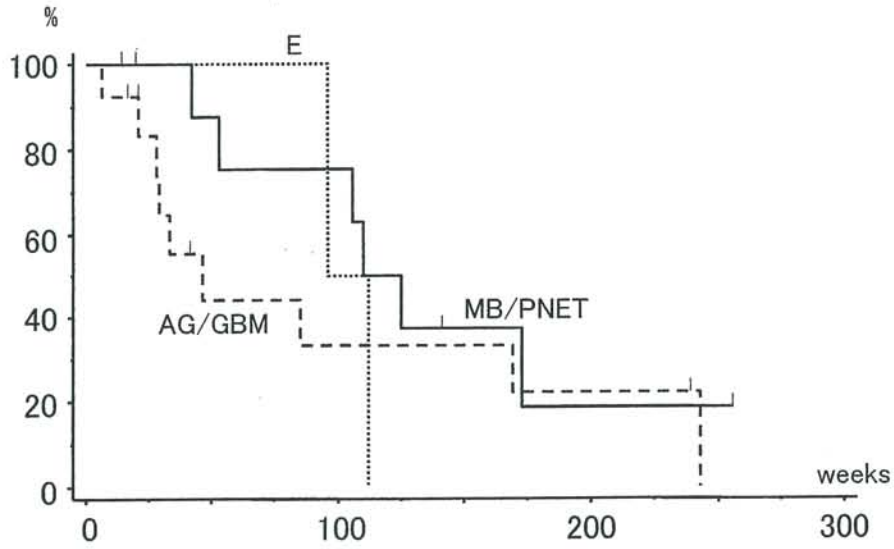
いは脳神経の障害が、1例は側脳室内腫瘍術後の脳実質切開部からのACNUの直接の白質への障害が考えられた。けいれんが1例にみられ、この症例も大脳切開部から皮質への灌流液の漏出が原因と考えられた。その他の副作用はいずれも一過性、grade 2以下であった。治療経過中みられた骨髄抑制はいずれも全身化学療法で説明できるもので、ACNU髄腔内灌流に起因する骨髄抑制やその他の全身合併症は認めなかった。

#### c) 髄腔内薬物動態(図6)

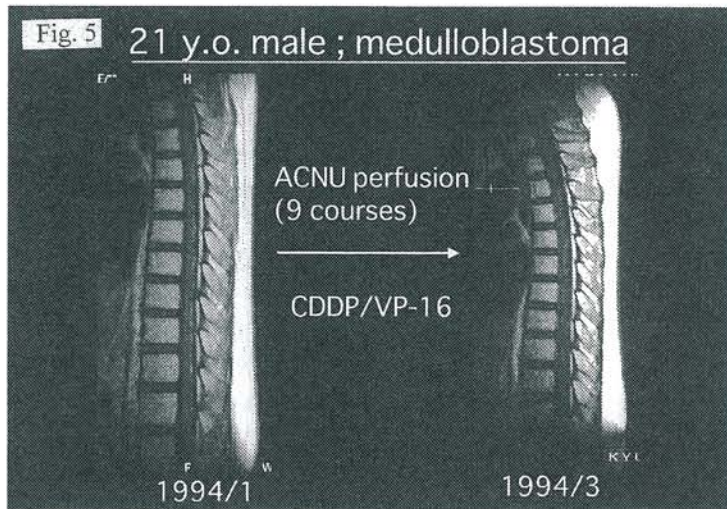
9.0~9.5 mg/90~95 mlのACNUで髄腔内灌流を行った場合、腰部髄液中ACNU濃度は最高9.86~12.79  $\mu\text{g/ml}$ に達し、排泄相はlinear kineticsを示し、半減期は10.7~26.4分であった。また台形法で求めたAUCは260.8~502.5  $\mu\text{g}\times\text{min/ml}$ で、イヌで得られた結果と同等であった<sup>19)</sup>。

#### d) 剖検所見

腫瘍死した6例について解剖を行い、組織学的変化の有無を検討した(表7)。脳室上衣炎は1例も



**Fig. 4** Survival from the start of perfusion



**Fig. 5** 21歳、男性、髓芽腫。

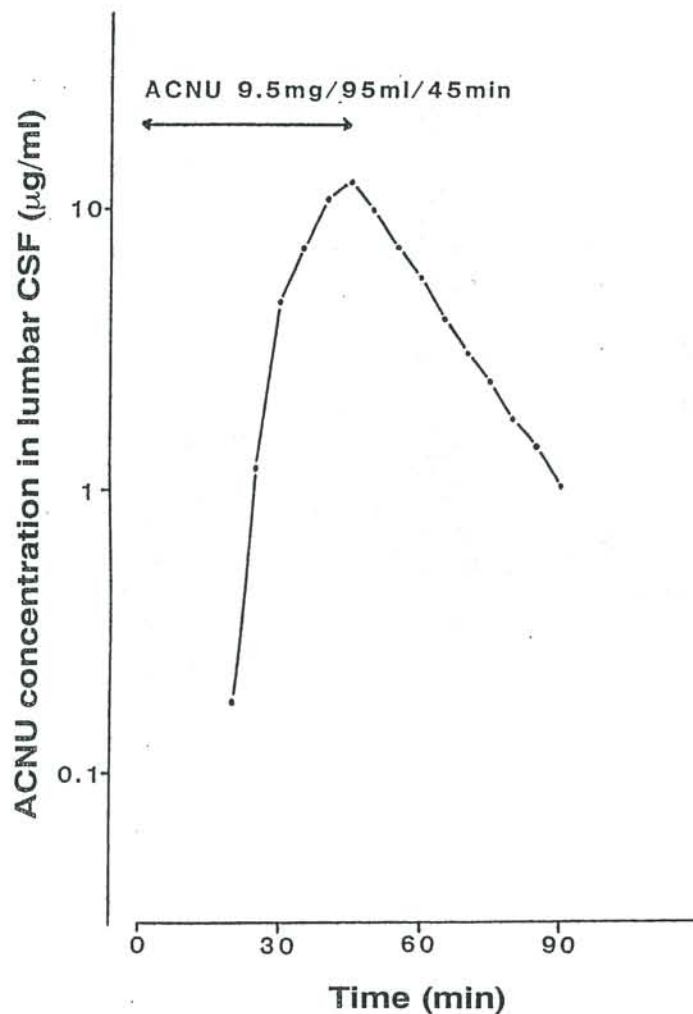
1988年11月、髓芽腫の全摘出および全脳全脊髄照射を受けた。1991年11月に鞍上部に播種を来たし、全身化学療法(ACNU/PCB/VCR)3コースにて病変は消失した。1993年12月に後頭蓋窩および脊髄播種を来たし全身化学療法(CDDP/VP-16)1コースおよびACNU髄腔内灌流療法9コースを行い、病変は消失した。

**Table 5** Prophylactic ventriculolumbar perfusion of ACNU

	No.	Age	ACNU perfusion		Meningeal disease
			No. of Tx	Total dose (mg)	
MB	3	2-9	1	5-10	1 (7W)
E	2	6, 22	1	5-10	0
AG	3	31-57	1-6	10-60	0
GBM	3	13-47	1-5	4-45.6	1 (4W)

**Table 6** Toxicity (42 cases)

Events	No. (%)
Headache/Nausea/Vomiting	5 (12 %)
Fecal incontinence	3 (7.1 %)
Neuropathy	3 (7.1 %)
Meningitis	2 (4.8 %)
Convulsion	1 (2.4 %)
Hemorrhage along the catheter	1 (2.4 %)



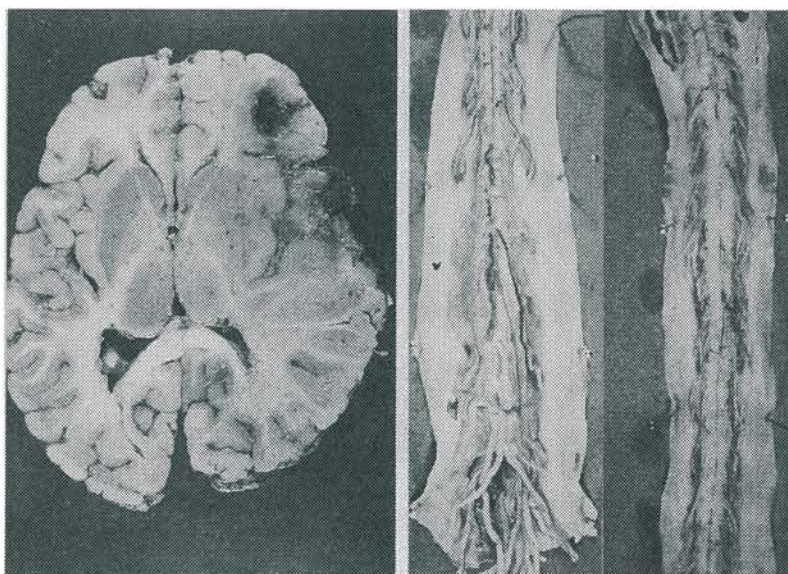
**Fig. 6**

Patient 6. ACNU concentration in the lumbar CSF during and up to 45 minutes after a 45-min intraventricular infusion of 9.5 mg of ACNU dissolved in 95 ml of artificial CSF (semilog plot). The maximum concentration was  $12.52 \mu\text{g/ml}$ , and the AUC was  $366.4 \mu\text{g} \cdot \text{min/ml}$ . The elimination phase followed linear kinetics, and the half-time was 12.5 minutes.

**Table 7** Pathological findings of autopsy cases

Age/years, DX	Doses (mg)	E	V/M	Denud	Sub
7/M, PNET	330	—	—	+	+
9/F, AA	22	—	—	+	+
8/F, MB	351	—	—	+	+
11/M, GBM	64	—	+	—	+
23/F, AE	9	—	—	—	+
41/M, AA	144	—	—	+	—

E : ependymitis, V/M : vasculitis/meningitis,  
 Denud : denudation of ependym,  
 Sub : subependymal spongy degeneration



**Fig. 7**

8-years old female with medulloblastoma treated with 38 courses of ACNU perfusion (cumulative dose; 350 mg). Autopsy findings showed massive dissemination on the cerebral convexity, while no dissemination was found in the spinal subarachnoid space where distribution of ACNU was sufficient.

みられず、1例に髄膜炎、血管炎がみられた。一方、灌流回数が多くなった症例はほとんどが脳室上衣の脱落を認めたが、これは生理食塩水の脳室内投与でもみられるとされ、ACNUに固有のものではないと思われた。また脳室上衣下の海綿状変化は投与量と無関係にみられており、局所的あるいは髄腔内腫瘍の進展によるものと思われた。図7は初発時8歳の女兒、medulloblastomaで、合計38回の髄腔内灌流（ACNU総投与量350 mg）を行った。最終的には大

脳半球への播種により腫瘍死したが、解剖にて大脳半球は著明な播種が存在したが、脊髄には肉眼的にも顕微鏡的にも播種は認めなかった。このことは薬剤の分布が良好であった脊髄くも膜下腔は有効に播種の発生が予防されていることを示すと同時に、大脳半球の薬剤分布には問題があることを示している。

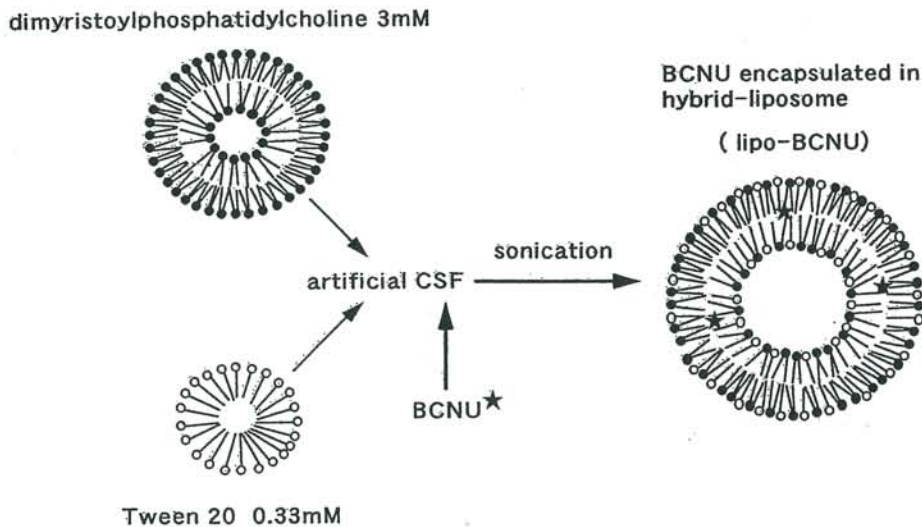


Fig. 8

Hybrid liposomes were prepared by dissolving both phospholipids and micellar surfactants(PEG) in the buffer solution with sonication. The clear stock solution of hybrid liposomes encapsulating BCNU (lipo-BCNU) was prepared by dissolving 3 mM DMPC, 0.33 mM Tween 20, and BCNU in various concentrations in artificial CSF with sonication for 5 min at 45°C in an atmosphere of nitrogen.

【drug delivery systemを用いた髄腔内化学療法を試み】

大脳半球円蓋部への薬剤分布が不良であること、およびastrocytic tumorに対する治療効果が充分でないことからそれらを克服するために以下のことを検討した。まずdrug delivery systemを用いることによって髄腔内薬物動態が改善できないかということ、ACNU以外の薬剤の髄腔内投与の可能性である。BCNUは同じニトロソウレア系の薬剤で米国では悪性グリオーマに対する標準的な薬剤である。そのlog P値は1.5で脂溶性であり、髄腔内投与には不适当である。そこでdrug delivery systemとしてリポソームに着目し、これにBCNUを包埋して髄腔内投与の妥当性を検討した<sup>22)</sup>。使用したリポソームはphospholipids (diyristoylphosphatidylcholine)とmicellar surfactants (Tween 20)からなる複合リポソーム (hybrid liposome) で、その特徴は調整が超音波処理のみで簡単にでき従来のリポソームの調整法にみられるような有機溶媒の混入の心配が全くないこと、小さな均一の粒子径の安定したリポソームが得られることである。本研究で用いた複合リポソームは粒子径が約80 nmで2週間以上安定であることが確認されている。脂溶性のBCNUを包埋した場合には図8のように1枚膜リポソームの疎水相に取り込まれる (lipo-BCNUと呼ぶ)。このlipo-BCNUをラットの大槽内に投与してもBCNU 2.5 mg/kgまでの範囲なら毒性は認められなかった。次にC6ラットグリオーマ細胞 $1 \times 10^6$ ないし $5 \times 10^6$ 個を大槽内に移植して作製した髄

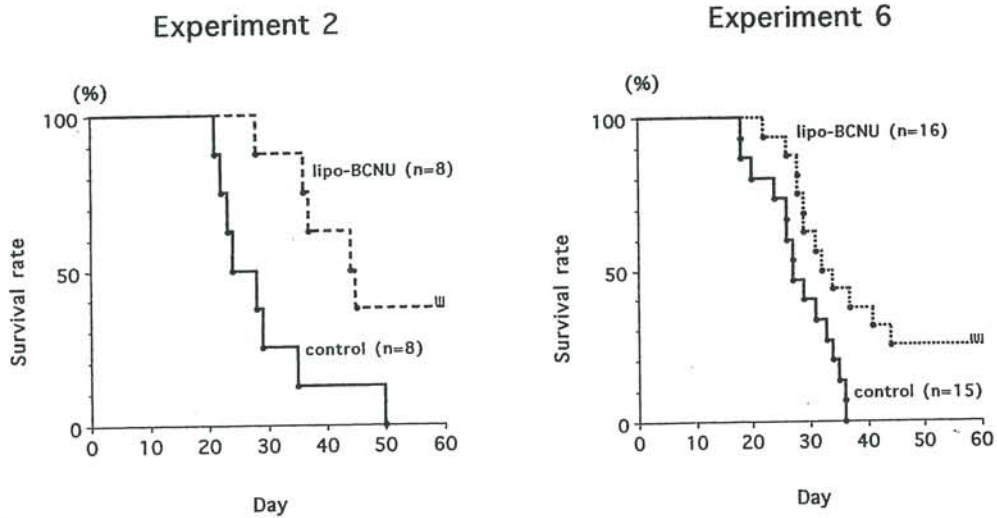
腔内播種モデルにおいて治療実験を行ったところ、6回の実験のうち3回で治療群の生存期間が有意に延長した(図9)。またイヌの大槽内投与後の薬物動態を調べるとブドウ糖に溶解したBCNU (1 mg/body)の半減期が4.2分であったのに対してlipo-BCNU (1 mg/body)のそれは12.1分と3倍近い半減期の延長が得られた(図10)。これらの所見はdrug delivery systemとしてリポソームを用いることの妥当性を示すものである。現在ACNUも髄腔内薬物動態の向上をねらって同様の試みを行っており、ACNU単独投与に比べて有意な半減期の延長が得られている。

【おわりに】

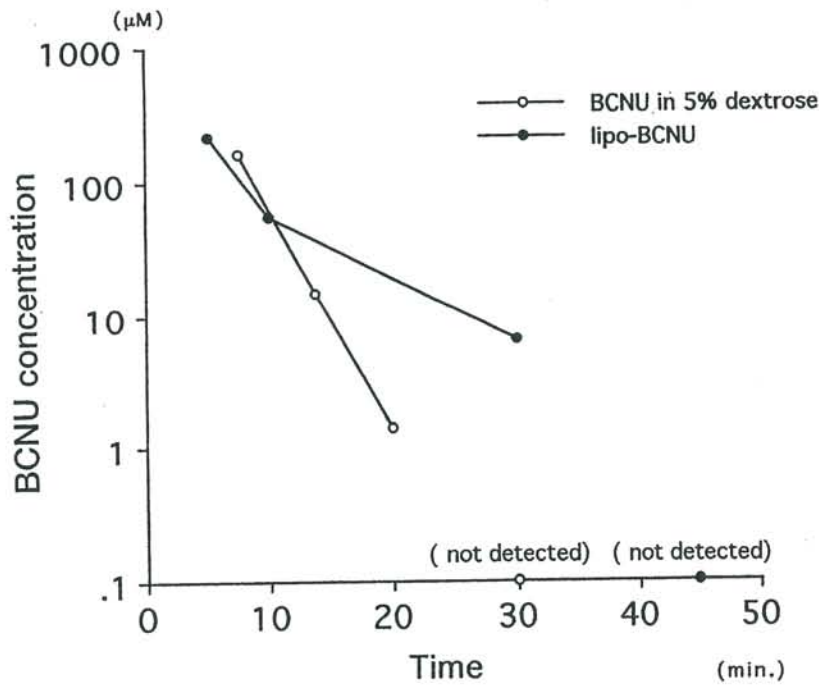
ACNU髄腔内灌流療法は全身合併症を伴わず、成人から小児まで安全に施行できる治療法である。medulloblastoma/PNETに対しては全身化学療法と組み合わせて100%の治療効果が得られたが、astrocytic tumorに対する治療効果には限界があった。また髄腔内播種の予防的治療となりうる可能性が示唆された。問題となる大脳半球円蓋部への薬物分布はリポソームなどのdelivery systemを用いることにより改善が期待される。

【参考文献】

- 1) 有田憲生、他：Meningeal gliomatosisの臨床的検討。脳と神36: 775-780, 1984



**Fig. 9** Survival curves of rats treated with or without lipo-BCNU (BCNU, 2.5 mg/kg) 2 days after the inoculation of C6 glioma cells. In experiment 2,  $1 \times 10^6$  viable cells, and in experiment 6,  $5 \times 10^6$  viable cells were inoculated intracisternally.



**Fig. 10** The BCNU concentration in the CSF was tested by puncture of the cisterna magna of dogs that had received a bolus injection into the cisterna magna of 1 ml lipo-BCNU (BCNU, 4.67 mM) or BCNU solubilized with 5% dextrose/water and diluted with artificial CSF (BCNU, 4.67 mM). The detection limit of BCNU was  $0.46 \mu\text{M}$ .

- 2) Packer RJ, et al.: Leptomeningeal dissemination of primary central nervous system tumors of childhood. *Ann Neurol* 18: 217-221, 1985
- 3) Packer RJ, et al.: Dissemination of primary central nervous system tumors in childhood. *Prog Exp Tumor Res* 30: 206-214, 1987
- 4) Yung WA, et al.: Meningeal gliomatosis. *Ann Neurol* 8: 605-608, 1980
- 5) Allen J, et al.: Medulloblastoma and other primary malignant tumors of the CNS. *J Neurosurg* 57: 446-451, 1982
- 6) Deutsch M, et al.: The value of myelography in the management of childhood medulloblastoma. *Cancer* 45: 2194-2197, 1980



- 7) Albright AL, et al.: Effects of medulloblastoma resection on outcome in children: A report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38: 265-271, 1996
- 8) Zeltzer PM, et al.: Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: Conclusion from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17: 832-845, 1999
- 9) Bering EA, et al.: Intrathecal chemotherapy of gliomas: Rationale and current status. *Ann NY Acad Sci* 159: 599-602, 1969
- 10) Bleyer WA: Current status of intrathecal chemotherapy for human meningeal neoplasms. *Natl Cancer Inst Monogr* 46: 171-178, 1977
- 11) Fulton DS, et al.: Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 8: 285-291, 1982
- 12) Edwards MS, et al.: Intrathecal chemotherapy for leptomeningeal dissemination of medulloblastoma. *Child's Brain* 8: 444-451, 1981
- 13) Takakura K, et al.: Effect of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 14) 生塩之敬、他：悪性グリオーマに対するACNUおよびACNU-tegafur併用化学療法の効果に関するphase III study. *脳と神* 37: 999-1006, 1985
- 15) Blasberg RG: Pharmacodynamics and the blood-brain barrier. *Natl Cancer Inst Monogr* 46: 19-27, 1977
- 16) Levin VA, et al.: Central nervous system toxicity and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intraventricular 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)ethyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and other nitrosoureas in beagles. *Cancer Res* 45: 3803-3809, 1985
- 17) Kochi M, et al.: Neurotoxicity and pharmacokinetics of intrathecal perfusion of ACNU in dogs. *Cancer Res* 50: 3119-3123, 1990
- 18) Kochi M, et al.: Neurotoxicity and pharmacokinetics of ventriculolumbar perfusion of methyl 6-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]-6-deoxy-alpha-D-glucopyranoside (MCNU) in dogs. *J Neuro-Oncol* 19: 239-244, 1994
- 19) Kochi M, et al.: Ventriculolumbar perfusion of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride. *Neurosurgery* 33: 817-823, 1993
- 20) Ushio Y, et al.: Ventriculolumbar perfusion of 3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride for subarachnoid dissemination of gliomas. *J Neuro-Oncol* 38: 207-212, 1998
- 21) Nakamura K, et al.: Quantitative determination of ACNU(3-[(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-1-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea hydrochloride), a new water-soluble anti-tumor nitrosourea, in biological fluids and tissues of patients by high-performance liquid chromatography. I. Analytical method and pharmacokinetics. *Annu Rep Sankyo Res Lab* 29: 66-74, 1977
- 22) Kitamura I, et al.: Intrathecal chemotherapy with 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea encapsulated into hybrid liposomes for meningeal gliomatosis: An experimental study. *Cancer Res* 56: 3986-3992, 1996

## 転移性脳腫瘍に対するDiffusion MRIの有用性

昭和大学医学部脳神経外科、 同放射線科\*)

泉山 仁、阿部琢巳、佐々木 健、嶋津基彦、  
森谷聡男\*)、浮州龍太郎\*)、松本 清

### 【はじめに】

Echo planar imaging(EPI)による超高速撮像が一般的となり、Diffusion weighted imaging(DWI)による新たな画像診断が臨床応用されている。今回我々は、転移性脳腫瘍におけるDWIの有用性について検討した。

### 【対象及び方法】

対象は当院にて1997年5月から約1年間に経験した転移性脳腫瘍14例で、使用機種はSigna Horizon(1.5T)とMagnetom Vision(1.5T)で、撮像方法は下記のごとく施行した。

Anisotropic DWI was performed with Magnetom VI-SION 1.5T (Siemens).

TR = 4000ms, TE = 103ms, b = 1000s/mm<sup>2</sup>, 19-23cm field of view, 96×200 matrix,

5mm slice thickness

diffusion gradient strength=22mT/m

duration of diffusion gradients( $\delta$ )=26ms

graduation separation( $\Delta$ )=59.7ms

band width=250kHz

Isotropic DWI was performed with Signa Horizon 1.5T(GE).

TR = 5999ms, TE = 108ms, b = 1000s/mm<sup>2</sup>, 24cm field of view, 128×128 matrix,

5mm slice thickness

diffusion gradient strength=21.5mT/m

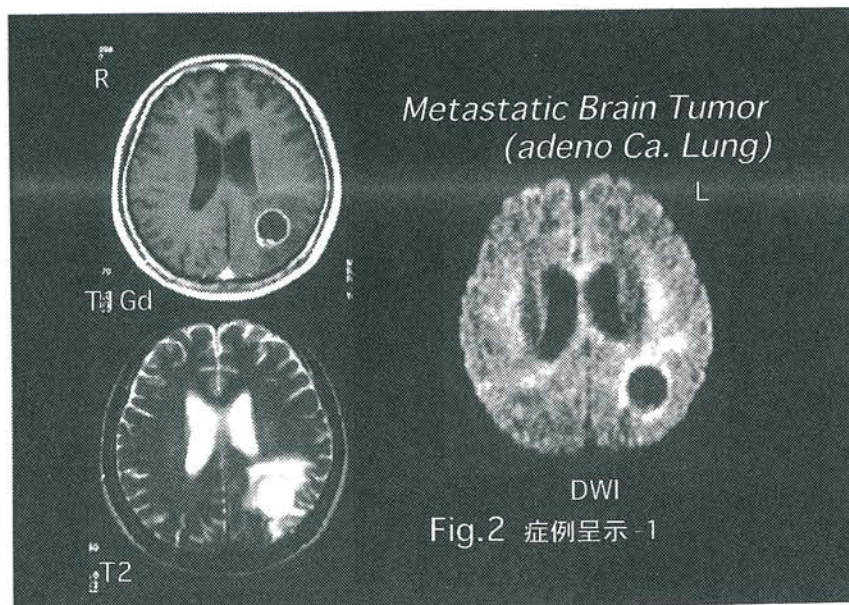
duration of diffusion gradients( $\delta$ )=33.4ms

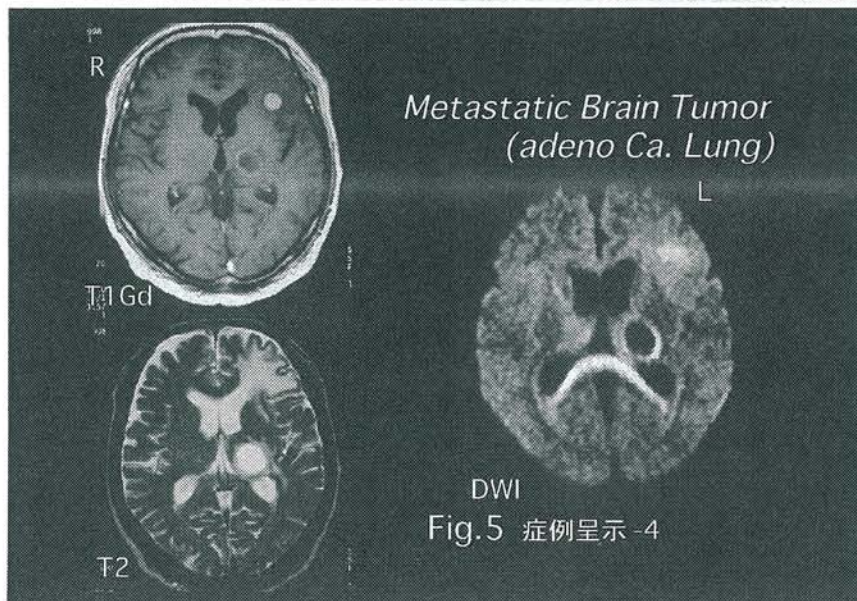
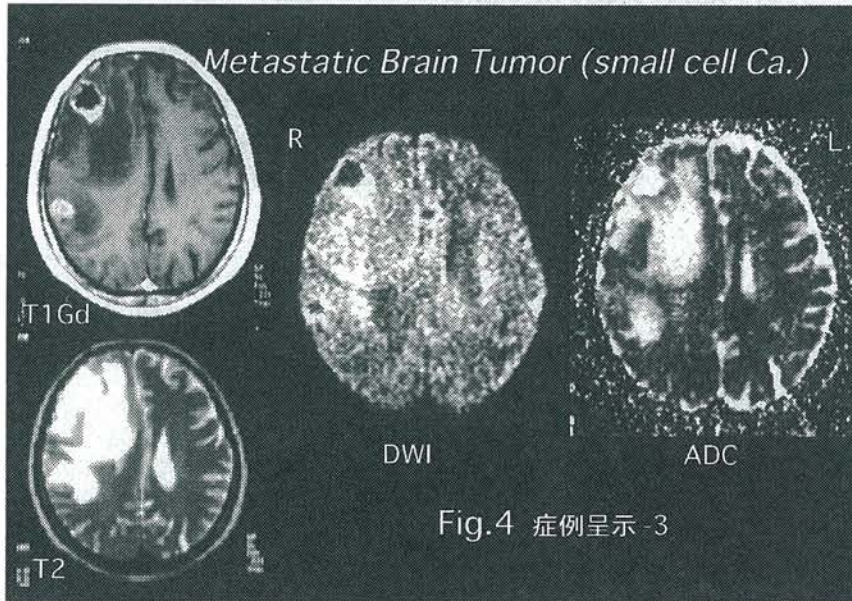
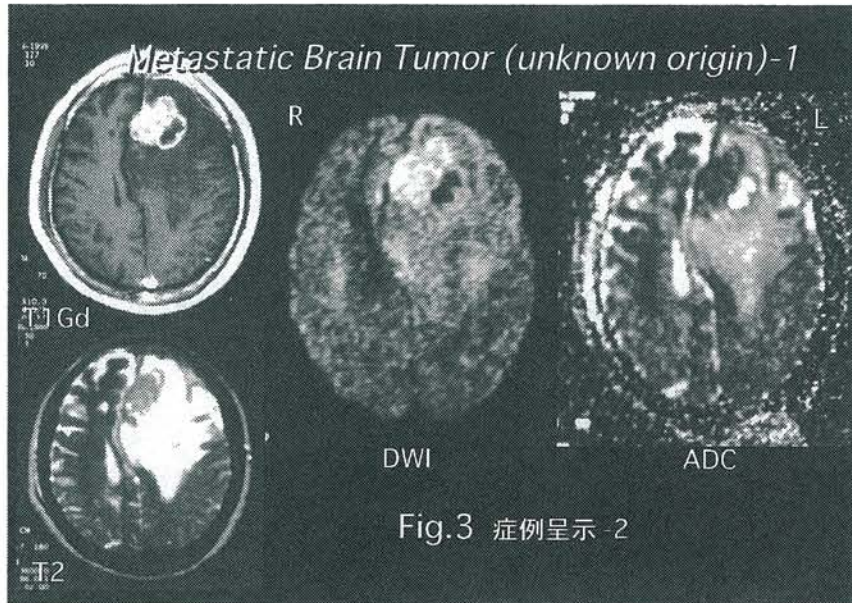
graduation separation( $\Delta$ )=37.2ms

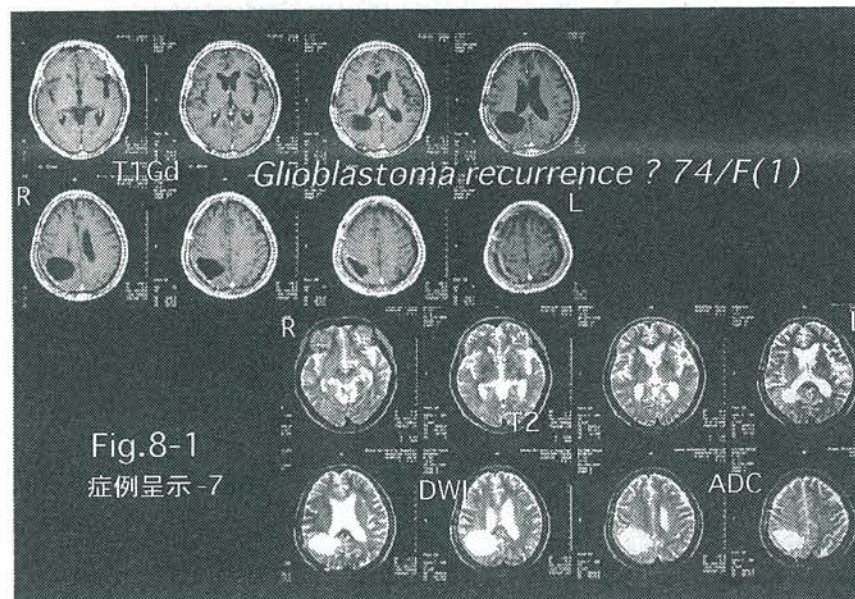
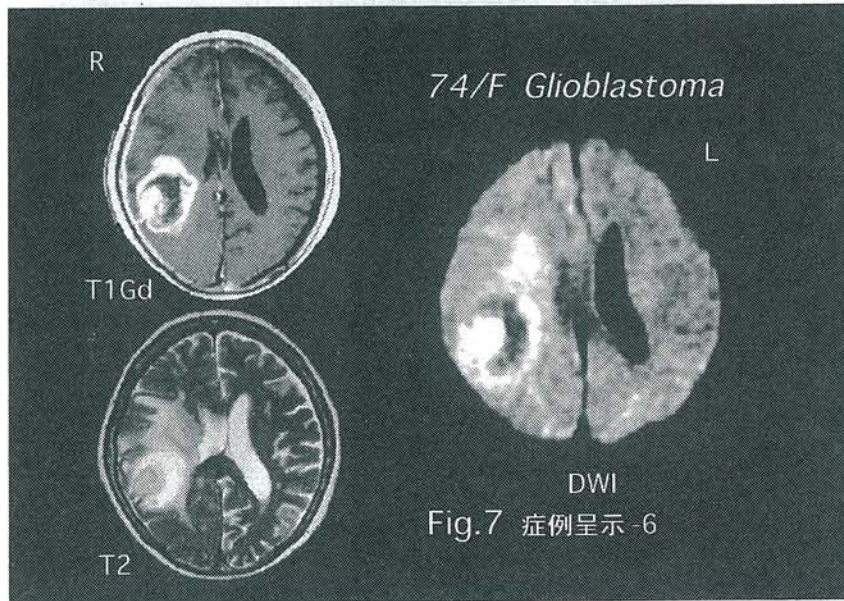
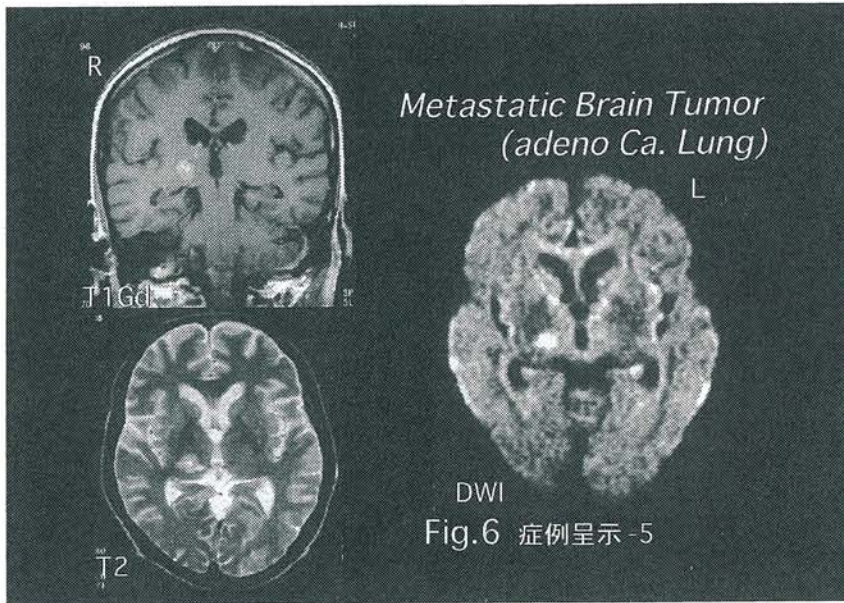
band width=79kHz

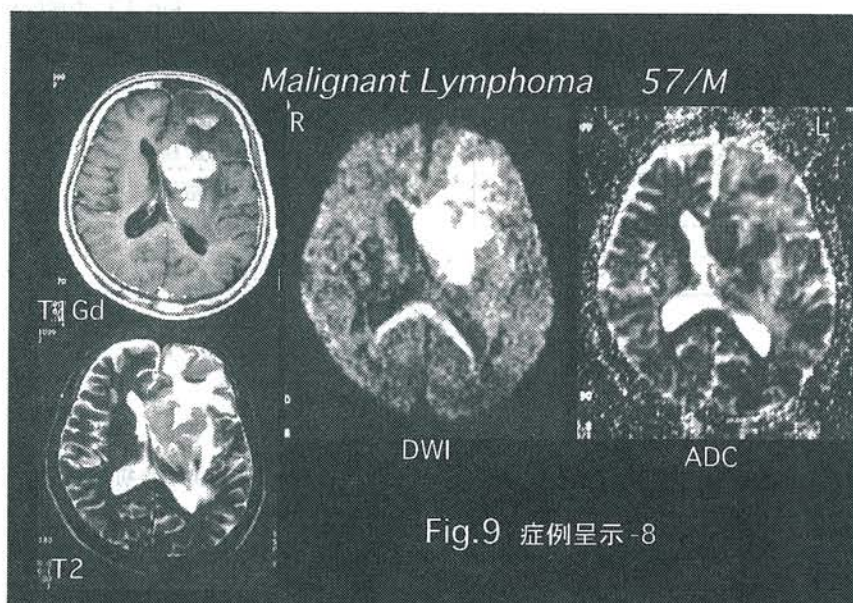
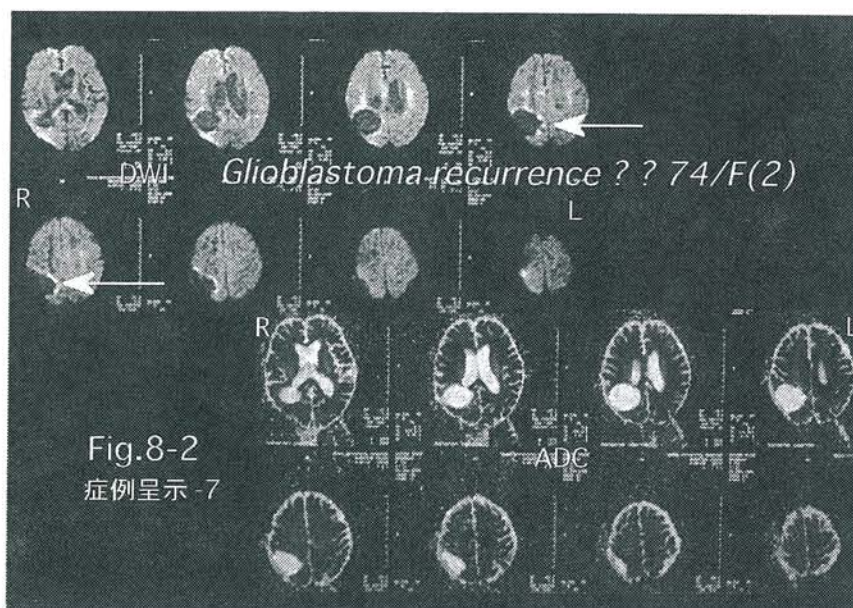
### 【結果】

1. Metastatic tumor や Glioblastoma や Malignant lymphoma は、Solid component が高信号を示し、術後残存腫瘍や再発時にも同様の所見が得られた。さらに、DWIは造影剤を使用せず短時間で撮影が可能であるという利点がある (Fig. 2-9)。









2. Malignant tumorのcystic componentやnecrosisは低信号を呈し、脳膿瘍やEpidermoid cystの均一で著明な高信号とは明らかに異なっていた (Fig. 10, 11)。  
 3. 腫瘍周囲浮腫に関しては、Glioblastomaの場合は高信号、Metastatic tumorの場合は低信号を呈する傾向があり、浮腫内の腫瘍浸潤が高信号と関連していることが示唆された (Fig. 8-1, 2)。

これまでの当施設で行われた各種脳腫瘍のDWIの結果は、malignant tumorに関してはhigh signalであり、benign tumorに関しては例外はあるもののlow signalの傾向が強い (Fig. 1)。特にmalignant lymphomaは、DWIで著明にhigh signalを呈し、術前鑑別診断にも十分有用性が高い。

**【考察】**

近年急性期脳梗塞に対するDiffusion weighted imaging(DWI)の有用性が報告され、続いて脳膿瘍やepidermoid cystにも有用性が高いといわれている。今回我々は、転移性脳腫瘍におけるDWIの有用性を脳腫瘍全体の中で比較検討しながら考察した。まず当施設における、近年のmetastatic brain tumor 68例のclinical summaryによれば、平均年齢58.9歳、男性35例、女性33例で、原発病巣としては、肺癌が36例(52.9%)と圧倒的に多く、次いで乳癌8例(11.8%)と続いており、全国脳腫瘍統計の傾向に近い (Fig. 10)。転移性脳腫瘍の発生部位別分類では、頭頂葉が19例(27.9%)最も多く、続いて前頭葉・後頭葉・小脳半球の順に頻度が高かった (Fig. 11)。病理組織

Fig.10

Clinical Summary of 68 Patients of Metastatic Brain Tumors

全症例： 68  
 性別： 男 35 女 33  
 年齢 平均年齢 58.9歳(4~76歳)  
 原発病巣  
 肺 36 (52.9%) 肝 6 (8.8%)  
 乳 8 (11.8%) 腎 2 (2.9%)  
 胃 1 (1.5%) 甲状腺 1 (1.5%)  
 腸 2 (2.9%) 前立腺 1 (1.5%)  
 直腸 4 (5.9%) 精巣 1 (1.5%)  
 その他 7(10.3%) unknown 2 (2.9%)

Fig.11 転移性脳腫瘍の発生部位

部位	症例数	%
前頭葉	14	20.6
側頭葉	4	5.9
頭頂葉	19	27.9
後頭葉	12	17.6
小脳虫部	2	2.9
小脳半球	9	13.2
頭蓋骨	4	5.9
頭蓋底	2	2.9
脊椎	1	1.5

Fig.1

Diffusion-weighted image MR imaging of the brain tumors.

	DWI
Glioblastoma	high
Malignant lymphoma	high
Metastatic brain tumor	high
Astrocytoma	iso
Ependymoma	iso
Germinoma	iso~high
Meningioma	iso~high

Fig.12 病理診断

腺癌	38
扁平上皮癌	7
小細胞	3
大細胞癌	1
未分化癌	1
肝細胞癌	6
胸腺腫	1
メラノーマ	2
その他	6
不明	3

Fig.13 転移性脳腫瘍の治療成績

	生存率 (%)				median survival(M)
	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	
手術 9	88.9	88.9	44.4	33.3	8.2
放射線 (13.2%)					
化学療法					
手術 21	91.7	83.3	50.0	41.6	10.1(10.9*)
放射線 (30.9%)					
手術 5	100	50.0	25.0	25.0	7.0
化学療法 (7.4%)					
手術のみ 33	59.1	54.5	22.7	18.2	6.2(7.7*)
(48.5%)					
計 68	76.5	68.1	34.0	27.7	7.6(8.6*)

\*1ヶ月以内の死亡例を除く

Fig.14 原発腫瘍初回治療後脳転移までの期間

原発部位	症例数	12ヶ月未満	12ヶ月以上	平均期間 (M)
肺	36	31	5	6.7
乳	8	2	6	40.0
胃	1	1	0	4.0
腸	2	2	0	4.0
直腸	4	1	3	27.3
肝	6	3	3	-
腎	2	2	0	3.0
その他	10	8	2	15.0
計	68	45	12	11.2

学的分類では、腺癌が38例(55.9%)と最も多かった (Fig. 12)。

転移性脳腫瘍の治療成績については、median survivalは7.6ヶ月で、手術+放射線療法(21例)がmedian survivalも1年生存率も最も高く、手術のみ(33例)よりは放射線療法を加えられた症例の方が明らかに予後はよい結果であった。しかし、化学療法の有効性

は低い結果であった (Fig. 13)。しかし、個々の状況に応じて放射線やγ-knifeがかけられない場合も少なくなく、リスクファクターも多いことから1ヶ月以内の死亡例も散見された。また、原発腫瘍初回治療後の脳転移までの期間は、乳癌が最も長く40.0ヶ月で、最も多い肺癌は6.7ヶ月と大きな相違を示した (Fig. 14)。

近年の癌治療の向上とともにMRIの時代へと画像診断法も急速に移行し、脳神経外科領域で加療する metastatic brain tumorの症例は著しく増加してきた。当院においては、個々の患者の状態にあった治療法を選択し、少しでも長期生存あるいは質の高い生存期間を得るために積極的に適切な治療を行なうように努力をしてきたが、その治療成績は非常に悲惨であり、毎回様々な空しい思いを経験するものである。今回我々の報告する転移性脳腫瘍に対するDiffusion MRIは、術前のルーチン検査や鑑別診断として有用性は高く、術後や $\gamma$ -knife後の外来follow-upにも応用範囲のある新しい画像診断法である。

**【結語】**

DWIは転移性脳腫瘍の新しい画像診断として有用性は高く、今後は術前診断のみならず、術後の残存及び再発時の診断の可能性を示唆するものと思われる。

# 肺病変のない転移性脳腫瘍

## Metastatic Brain Tumor without implantation in the Lung

千葉県がんセンター脳神経外科、浜松医科大学脳神経外科\*)

大里克信、井内俊彦、難波宏樹\*)

### 【はじめに】

中枢神経への腫瘍転移は肺腫瘍からのものが多く、また他臓器からの転移も一度肺に病巣を形成してから脳に転移してくるものが圧倒的に多い<sup>(1)(2)</sup>。全身のリンパ組織は脳と直接の連絡がないため、脳への転移は主に血行性に生じるためである。しかし近年、肺に転移巣がみられないまま脳に転移してくる症例に遭遇することが多くなってきている(figure 1)。肺に転移巣を形成することなく脳に転移してくる頻度とその特性について検討し、治療上の問題点を検討する。

### 【対象】

転移巣や腫瘍原発検索などをCT、シンチなどで全例に検索するようになった1989年から昨年までの千葉県がんセンター脳神経外科入院260例を対象とした。神経症状で発病した転移性脳腫瘍は71例で、原発巣治療後に脳に転移したのは189例であった。CT検査は肺から骨盤腔までを1cm幅で撮影し、肺は肺野および縦隔条件で、それより下位の臓器は単純撮影に造影Dynamic撮影を加えた検査を行っている。また

シンチはタリウム、ガリウム、症例によりテクネシウムを加えた全身検査を行っている。以上の検査で原発巣が確定できなかった場合は消化管の内視鏡検査、腫瘍マーカーでの検査を追加している。

### 【結果】

脳腫瘍が初発で発症した転移性脳腫瘍71例の原発巣は肺が最も多く52例であった(table 1)。腎、乳房がこれに次ぎ不明は4例であった。頭頸部腫瘍が脳腫瘍初発で発見された例はなかった。転移性脳腫瘍患者の肺病変が指摘されるまでの期間は、入院時にすでに肺に病変を指摘されたかあるいは脳腫瘍摘出後の原発巣検索の途中で肺病変が指摘されたものを1ヶ月以内、それ以後に指摘されたものを各期間に、1年経過しても肺に病変が生じなかったものを「なし」として分類した。肺に原発巣があった例は52例中44例とそのほとんどが1ヶ月以内に肺の病変は発見されている。そして1年以内に全例肺病変は発見されている。不明の4例は治療後8ヶ月未満に全例死亡しているがこの中に肺腫瘍が含まれている可能性が指摘される。しかしうち2例は死後解剖が行われ

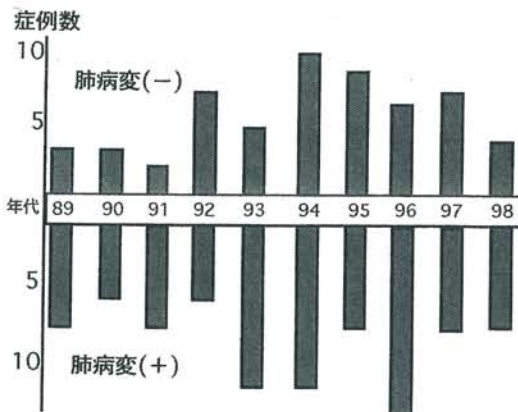


figure1  
転移性脳腫瘍発見時、肺腫瘍のみられなかった症例の年代別推移

table 1

転移性脳腫瘍が初発症状であった症例の原発巣と肺転移までの期間。肺癌については肺癌が発見されるまでの期間

原発巣	例数	肺病変出現時期				
		<1M	<3M	<6M	<12M	なし
肺	52	44	5	2	1	
腎	5	3	1		1	
乳房	4	2	1			1
精巣	2	1				1*
子宮	1	1				
直腸	1					
骨	1	1				
リンパ腫	1					1
不明	4					

\* リンパ腫



table 2

原発腫瘍治療後に脳転移をきたした症例。腫瘍原発部位と脳転移後3ヶ月経過しても肺に転移巣が発見されなかった症例数

原発巣	例数	肺病巣 (-)<3M	原発巣	例数	肺病巣 (-)<3M
上顎・咽頭	4	3	腎・膀胱	10	6
甲状腺	4	4	睾丸・前立腺	3	1
乳房	38	18	卵巣・子宮	5	4
肺	69		骨・軟部	8	1
胃・食道	11	4	リンパ腫	20	18
直腸・大腸	15	8	不明	1	1
肝	1	1			

table 3

原発腫瘍の解剖学的部位による再分類。原発巣に対し化学療法を施行した割合と細胞学的特徴

腫瘍部位	全例数	脳転移3M		肺(-) / 肺(+)	
		肺(-)例	化療 (+)/全例	細胞形態	fibronectin
頭頸部	8	7	64%	ND	ND
乳房	38	18	97		
胸腔内	1	1			
腹腔内	16	7	81	ND	ND
後腹膜	10	8	80		
骨盤内	17	10	88	ND	ND
骨軟部	9	1	100		
計	99	52			

table 4 化学療法の有無による肺転移の有無

		例数	肺 転 移	
			(+)	(-)
頭頸部	化療 (+)	5	1	4
	化療 (-)	3		3
腹腔内	化療 (+)	13	9	4
	化療 (-)	3	3	
後腹膜	化療 (+)	8	4	4
	化療 (-)	2	2	
骨盤内	化療 (+)	15	7	8
	化療 (-)	2	2	

table 5 癌性髄膜炎例。

症例	原発巣	化療	肺転移	発症までの期間
1	胃癌	+	-	6 M
2	胃癌	+	-	4 M
3	胃癌	+	-	3 M
4	胃癌	+	-	4 M
5	膀胱癌	+	-	11 M
6	肺癌	+		7 M

ており肺腫瘍は否定されている。肺以外の腫瘍は転移性脳腫瘍手術後、短期間のうちに原発巣が発見されている。それらの腫瘍の肺転移が発見されるまでの期間は1ヶ月以内が計8例と最も多かった。直腸癌の1例は5ヶ月経過しているが肺には病変は指摘されていない。1年経過しても肺に病変が生じなかったのは乳癌の1例と、精巣および全身性リンパ腫の2例のみであり、固形癌は早期に肺転移巣が発見されていることになる。このことは頭頸部腫瘍を除く固形癌はそのほとんどが肺に転移巣を形成し、これより脳に転移してくると推測される。

原発腫瘍治療後に脳に転移してきた189例では肺腫瘍(カルチノイド1例を含む)が69例と多く、乳房腫瘍(乳癌)38例、全身性リンパ腫20例、直腸・大腸15例(直腸10、大腸5)、腎・膀胱10例(腎9、膀胱1)などがこれに次いでいる(table 2)。原発巣治療後から転移性脳腫瘍治療後3ヶ月経過後に至るまで肺に転移巣をがみられなかったもの(肺病巣<3M)は上顎・咽頭4例中3例(上顎2/3、咽頭1/1)であった。甲状腺腫瘍は4例(分化型甲状腺癌)とも肺に転移巣を形成することなく直接脳に転移していた。乳癌は治療後3ヶ月しても肺に転移巣を形成していない例が18例あったが、うち数例は全身の骨にす

でに転移がみられるなどの特徴があり、組織親和性が他の腫瘍とは異なっていた。骨・軟部腫瘍は肺に転移しその摘出術を数回施行した後に脳に転移してくる例が多く、肺転移がみられなかったのは1例(滑膜肉腫)のみであった。しかしこの例も5ヶ月後には肺に転移がみつき手術が施行されている。

原発腫瘍治療後に肺に転移巣を形成することなく脳に転移した症例を解剖学的位置で再分類し、腫瘍細胞の特性、細胞接着性について検討した(table 3)。頭頸部に発生した腫瘍は8例中7例が肺に転移巣を形成することなく脳に転移していた。原病巣に対して化学療法を施行していた割合は8例中5例、64%であった。乳房例はそのほとんど全例が化学療法を施行されていたが18例が肺病巣なく脳に転移していた。腹腔内、後腹膜、骨盤内発生例では81%から88%が化学療法を施行され、各7、8、10例に肺転移巣を認めなかった。細胞の形態と細胞接着物質は肺に転移巣を形成した例と形成しなかった例とではその差異は観察されなかった。

原発腫瘍手術後に化学療法を施行した例と施行しなかった例とを比較した結果(table 4)、頭頸部腫瘍では化学療法(化療)を施行した5例中1例が肺に転移巣を形成したのち脳に転移していたが4例は直接

脳に転移していた。化療をしなかった3例はすべて肺に転移巣を形成せずに脳に転移していた。腹腔内、後腹膜および骨盤腔内発生腫瘍は化療をした例は肺に転移巣を形成した群と形成しなかった群では明らかな差異は認められなかったが、化療をしなかった例では全例肺に転移巣が観察された。

癌性髄膜炎は6例にみられた(table 5)。4例は胃癌から他に膀胱癌 1例、肺癌 1例である。その全例が化療後であり、肺転移巣は観察されなかった。癌性髄膜炎発症までの期間は比較的短くまたその予後も短かったため肺の転移巣が発見できなかったとも考えられる。しかし化療を施行しなかった例での癌性髄膜炎発症例がなかったことを考えると化療が腫瘍組織に対してなにか修復的に働いた結果と考えた方が妥当である。

#### 【考察】

癌の転移はリンパ向性、血向性、神経線維向性に行われる。中枢神経には全身のリンパ管との交通がなく adenoid cystic carcinoma など特殊な腫瘍を除いて一般に血行性に転移してくると考えられている。全身からの血液は一度肺を経由してから脳に循環されるため肺の動静脈吻合などが無い限り血液中の腫瘍塊などは肺の毛細血管に塞栓し、脳にまでは環流されてこないのが普通である。転移性脳腫瘍の多くが肺癌あるいは転移性肺癌から転移してくるのもこのためと説明されている。我々の脳腫瘍で発見された転移性腫瘍も多くが肺癌か肺に転移巣のみられる他臓器癌の転移であった。しかし近年、肺に腫瘍がないまま脳に転移が生じる症例が増えてきている。腫瘍細胞と組織親和性によりこうした現象が生じるとの説明もある。しかし脳腫瘍として発症した腫瘍はそのほとんどが肺に病巣を認めるのに対して、原発腫瘍治療後の例のみに肺病巣なく脳に転移してきているという我々の結果はこれでは説明することはできない。治療という行為がこの現象を引き起こしていると結論せざるを得ない。治療は手術、放射線照射、化学療法でされており、このいずれかにその誘因があると推測される。手術では肺を操作することはなく、また放射線照射は腹腔内および後腹膜腫瘍には施行される機会が少ない。このため化学療法にその危険因子が求められることになる。頭頸部癌、乳癌を除く腫瘍では手術後に化学療法を施行した群と施行しなかった群で明らかな違いが認められた。この結果は 1) 化学療法により腫瘍組織が一つ一つの細胞として血管腔に遊離したため肺の毛細血管を通り抜け可能となった、2) 肺に一度着床しこれより脳に再転移が生じたが、肺に着床した腫瘍は化学療法で治癒されてしまった、3) 脳の血管壁が化学療法により肺の血管より強く障害されたため脳に着床しやすくなった、4) 化学療法により免疫能が低下し、

より監視機構の脆弱な脳に着床しやすくなった、などの可能性を示唆している。また化学療法施行の如何にかかわらず肺病巣を形成することの少ない頭頸部腫瘍は脳への流入血管に近い直接血行性に転移したと推測される。乳癌においては頭頸部癌とそれ以外の身体下部の腫瘍との中間に位置するもの、つまり直接血行性と化学療法による修飾の双方の原因が考えられる。

化学療法が腫瘍に影響を及ぼしこれが脳への転移を加速している可能性を考えると従来の化学療法になんらかの工夫を加えなければならなくなる。化学療法は従来間歇的に行われてきた。血液中の遊離細胞を target として低濃度の抗癌剤を数日間持続して投与するなど一つの方法と思われる。

#### 【文献】

- (1) P.C.Burger et al ; Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings. 3rd Ed.pp.405-413. Churchill Livingstone.1991
- (2) 平野朝雄；神経病理を学ぶ人のために。pp251-256. 医学書院. 1976

# 甲状腺分化癌脳転移の5例

Brain metastases from differentiated thyroid carcinoma - study of 5 cases -

筑波大学臨床医学系脳神経外科、代謝内分泌科<sup>\*)</sup>

高野晋吾、盛武 敬、坪井康次、松村 明  
八代 亨<sup>\*)</sup>、伴野悠士、能勢忠男

## 【はじめに】

甲状腺分化癌 (papillary, follicular carcinoma) は5年生存率が90%を超え<sup>2)</sup>、増殖が遅く、比較的長い経過をたどる特異な癌である。予後不良因子の一つに遠隔転移が挙げられる。遠隔転移は肺、骨にみられることがあるが、脳転移は比較的まれである。脳転移巣は他臓器の転移巣が比較的長い経過をたどるのに対し、しばしば急な生命を脅かす症状を呈するため、治療の重要性が報告されている<sup>2,3,23)</sup>。しかしながら、まとまった報告がないため、治療の選択に関しては一定の見解がみられていない。我々は5例の甲状腺分化癌脳転移を経験したので、その治療について検討した。

## 【症例】

5症例のまとめを表に示す。

**症例1** 50歳の女性。甲状腺右葉に孤立性結節、左股関節痛を認め、甲状腺摘出、気管前リンパ節摘

出、股関節の人工関節置換を行った。病理診断は甲状腺分化癌 (follicular carcinoma)、骨転移であった。9ヶ月後に小脳症状が出現し、MRIで後頭骨を破壊し、小脳を強く圧迫する腫瘍を認め (図1)、亜全摘出を行った。この時点で多発性の骨転移 (骨盤骨、第3肋骨) を認めた。術後6ヶ月に1度の割り合いで<sup>131</sup>I (180 mCi) 療法を合計10回施行した。5年後の現在performance statusは100%で、脳、骨に転移巣を認めない。

**症例2** 50歳の男性。1982年に甲状腺腫瘍にて甲状腺半切除を行い、病理診断は甲状腺分化癌 (follicular carcinoma) であった。3年後に局所再発がみられ、甲状腺摘出、リンパ節廓清を行い、術後<sup>131</sup>I療法を6ヶ月ごとに合計4回施行した。1992年に右側頭部痛、鼻閉感を自覚した。MRIでは右中頭蓋底の骨を破壊し、側頭葉を圧迫、副鼻腔に進展する転移性腫瘍を認めた。腫瘍の部分摘出を施行し、残存腫瘍に対し30 Gyの電子線照射を行った。腫瘍は一時縮小

Table Summary of Cases of Brain Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma

	Age# Sex	Initial Diagnosis	Brain Meta	Time to Brain Meta	MIB-1 %	Other Meta	Tx	Prognosis
1	50 F	Thyroid Tm bone meta	Occipital bone	9 mo	nd	Bone	131-I	5y 100%
2	58 F	Thyroid Tm	Temporal bone	10 y	nd	Lung Bone	Heavy particle	6y dead*
3	60 M	Thyroid Tm Lung meta	Multiple n = 10	9 y	1.1	Lung	r-knife	10mo dead**
4	69 M	Thyroid Tm	L-parietal	7 y	1.4	Media- stinum	none	9mo 70%
5	72 F	Thyroid Tm	Multiple n = 4	3 y	11.6	Bone	r-knife	6mo 70%

# Age at brain meta, \* due to airway obstruction, \*\* due to respiratory failure

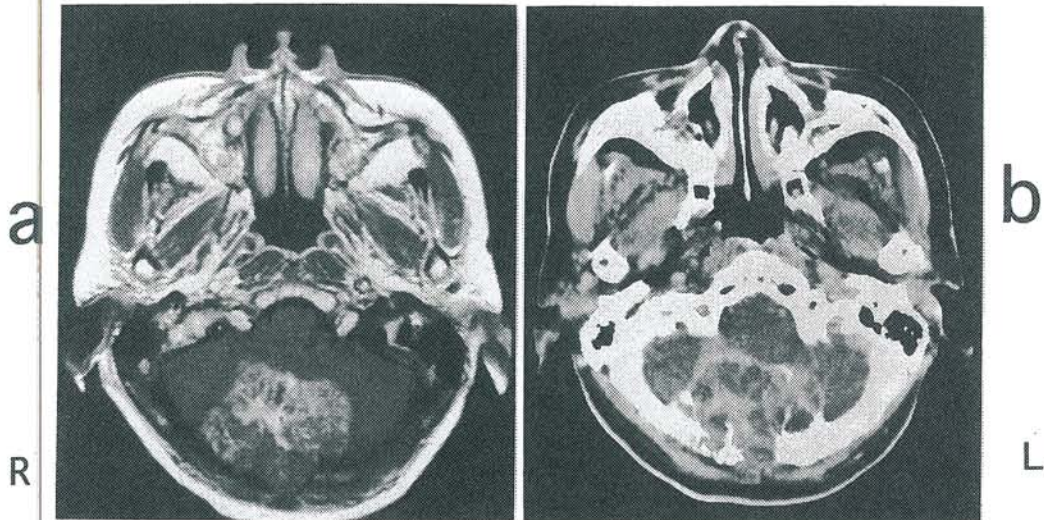


図1

T1 weighted MR images with gadolinium of case 1, axial view (a) and CT scan with contrast enhancement (b), showing an osteoclastic posterior fossa lesion with marked cerebellar compression.

したが、3年後に副鼻腔、中耳内に広範に進展し、初回治療より16年後、脳転移より6年後の1998年に上気道の閉塞により死亡した(図2)。

**症例3** 49歳の男性。1989年に甲状腺腫瘍を指摘され、甲状腺摘出、リンパ節廓清を行った。病理診断は甲状腺分化癌(papillary carcinoma)で、同時に多発性の肺転移巣がみられた。1998年、全身性痙攣がみられ、MRIで多発性脳転移巣がみられた。直径3cmの左側頭葉、右前頭葉の腫瘍は手術摘出、残りの10ヶ所の小さな転移巣にはガンマナイフ(周辺線量20 Gy)を施行した(図3)。腫瘍組織のMIB-1陽性率は1.1%であった。転移巣は再発なく、またガンマナイフ治療巣は縮小傾向を示したが、徐々に肺転移巣の進行がみられ、ガンマナイフ治療後10ヶ月で、呼吸不全で死亡した。

**症例4** 62歳の男性。1991年に甲状腺腫瘍を指摘され、甲状腺全摘出、頸部リンパ節廓清を行った。病理診断は甲状腺分化癌(papillary carcinoma)であった。7年後に数ヶ月の間に進行する左半身麻痺をきたし、MRIでは直径4cmの周辺浮腫を伴う転移性脳腫瘍を右頭頂葉に認めた。手術で全摘出を行い、MIB-1陽性率は1.4%であった。同時に縦隔内に直径5cmの腫瘍を認めたが、侵襲の大きさを考えて保存的に観察し、手術後9ヶ月後の現在performance status 70%である。

**症例5** 69歳の女性。甲状腺腫瘍を指摘され、甲状腺摘出、リンパ節廓清を行った。病理診断は甲状腺分化癌(papillary carcinoma)であった。2年後に局所再発がみられ、再手術を行った。1999年2月、記名

力障害、失語症、めまいがみられ、MRIにて左側頭葉に直径3cm、周辺浮腫の強い腫瘍を、小脳虫部に直径1cmの腫瘍を認めた。側頭葉の腫瘍は手術で全摘出、小脳の腫瘍はガンマナイフ治療(周辺線量22 Gy)を行った。腫瘍のMIB-1陽性率は11.6%であった。6ヶ月後の現在、脳内に再発はなく、小脳の腫瘍は大きさが縮小した(図4)。

**5例のまとめ(表)** 甲状腺癌の診断時の年齢は平均56歳(49-69歳)、脳転移の診断時の年齢は平均65歳(50-72歳)で、脳転移の診断までの時間は平均6年(9ヶ月-10年)であった。5例のうち症例1,2は頭蓋骨への転移が主病巣であり、症例3,4,5は脳内転移であり。症例3,5は多発性の転移であった。転移巣のMIB-1陽性率は症例3:1.1%,症例4:1.4%,症例5:11.6%とばらつきがみられた。脳転移の診断時に5例とも他臓器への転移(骨3/5、肺2/5、縦隔1/5)がみられていた。特に症例1,3では甲状腺癌の診断時にすでに転移巣が骨、肺にみられていた。<sup>131</sup>I治療は症例1,2,3で脳転移診断前に施行されており、症例1では著効した。脳転移巣に対して症例2では電子線照射、症例3,5ではガンマナイフが行われ、症例2,5では縮小効果がみとめられた。脳転移診断後の予後については2例で死亡(症例2:6年、症例3:10ヶ月)がみられたが、いずれも脳転移によるよりも、気道あるいは呼吸器の障害によるものであった。

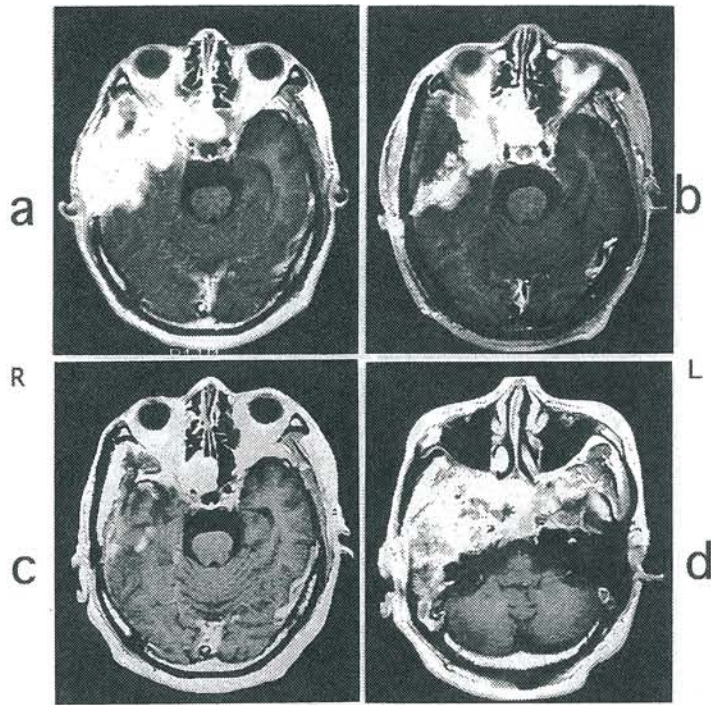


图2

T1 weighted MR images with gadolinium of case 2. a: 10 years after thyroid tumor removal. Osteoclastic lesion in the middle cranial fossa extending into paranasal sinus. b: After subtotal removal of the tumor. c: The tumor size decreased after the electron beam irradiation. d: 6 years after the intracranial metastases, the tumor is extensively regrowing into paranasal sinus and middle and external ear.

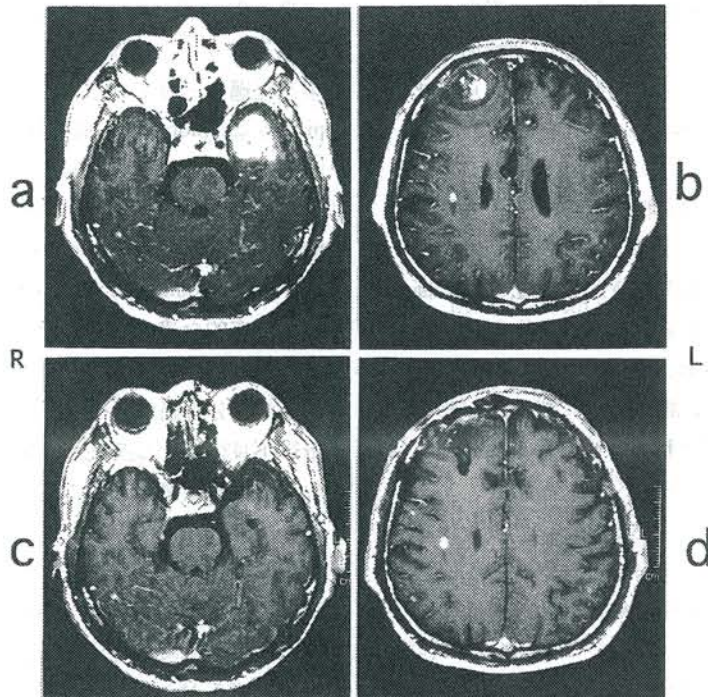


图3

T1 weighted MR images with gadolinium of case 3. a, b: Before operation. Left temporal and right frontal lesion were surgically removed. Other small lesions (one of them = arrow) were treated with r-knife. c, d: 7 months after the operation.

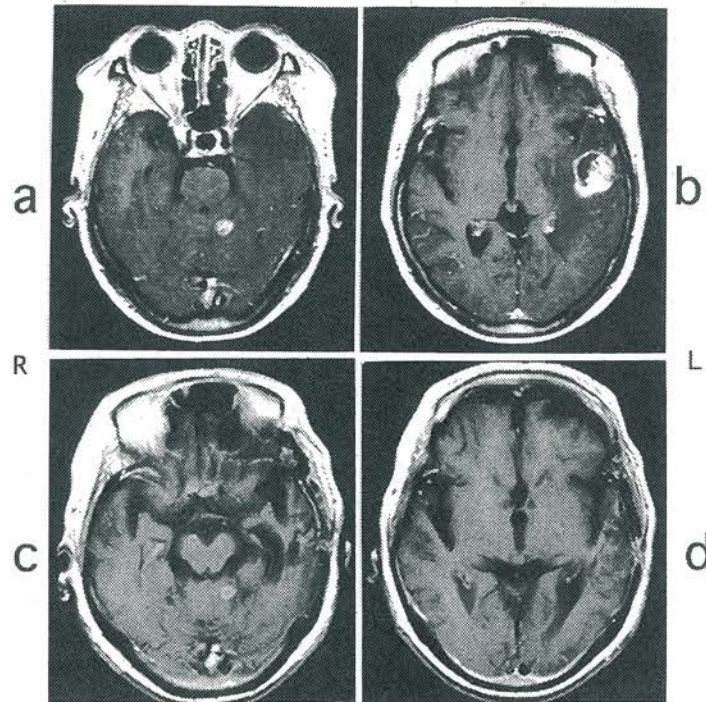


図4

T1 weighted MR images with gadolinium of case 5. a, b: Before operation. Left temporal lesion was surgically removed. The vermian lesion was treated with r-knife. c, d: 6 months after the operation. Note the size of vermian lesion is decreased.

【考察】

甲状腺癌の脳転移の頻度は全転移性脳腫瘍の1.5% (Special Report of Brain Registry of Japan, 1969-1990)<sup>20)</sup>、甲状腺癌の1%<sup>3)</sup>、甲状腺癌の剖検の10%<sup>19)</sup>とまれである。甲状腺分化癌の脳転移はさらにまれで、大きなシリーズでみると、分化癌の0.4-1.3%<sup>2, 9, 13, 23)</sup>に過ぎない。

甲状腺分化癌脳転移の特徴がいくつか挙げられる。第1に甲状腺分化癌の診断が49-69歳(平均56歳)と遅い。第2に原発巣の診断から脳転移が診断されるまでの時間が、1年から30年(平均6年)<sup>8)</sup>、我々の5例も9ヶ月から10年(平均6年)と長い。第3に我々の全5症例もそうであったが、脳転移が診断された時点で他臓器(骨、肺)への転移がみられる場合が多い<sup>23)</sup>。第4にテント上への転移がほとんどで、小脳への転移は少ないとされている<sup>12)</sup>。近年では我々の症例5のように、小脳への転移の報告がみられる<sup>12, 14)</sup>。さらに、脊髄髄内転移の症例も報告されている<sup>11)</sup>。

甲状腺分化癌は病理学的にpapillary carcinomaとfollicular carcinomaに分けられる。これらの2者の間には臨床的に違いがあり、follicular carcinomaは我々の症例1, 2でもそうであったように、骨および肺へ

の転移が比較的多くみられるのに対して、papillary carcinomaは局所への再発が多くみられる<sup>22)</sup>。我々の症例1, 2はfollicular carcinomaで、頭蓋骨への転移が主病巣であり、脳転移診断後も比較的長い(5-6年)経過をとっているのに対して、症例3, 4, 5はpapillary carcinomaで、脳転移診断の時点で他臓器への転移(症例3, 4)があり、performance statusが落ちており、症例3は10ヶ月で死亡、症例4, 5も9ヶ月、6ヶ月の時点でperformance statusが70%と低い。Follicular carcinomaとpapillary carcinomaの脳転移の間にも、臨床的な違いがありそうだが、さらに症例を蓄積する必要があると考えられた。

甲状腺分化癌の予後は5年生存率が90%を超える。予後不良因子として発症時の年齢が40歳をこえるもの、甲状腺腫瘍の大きさが5 cm以上のもの、甲状腺外への浸潤がみられるもの、あるいは遠隔転移がみられるものがあげられる<sup>5, 7)</sup>。我々の5症例とも甲状腺分化癌診断時の年齢は40歳以上で、特に症例1, 3は分化癌診断時より遠隔転移があり予後不良群である。遠隔転移は骨、肺に多くみられ、これらは<sup>131</sup>I治療に反応がみられるものも多い。転移性脳腫瘍の予後は原発巣が甲状腺癌の場合、他臓器の癌に比べて良いという報告がある<sup>15)</sup>が、脳転移をきたした甲

状腺癌の予後は極めて悪く、切除しない場合の平均生存期間は3.4ヶ月に過ぎない<sup>3)</sup>。Venkateshらの報告<sup>23)</sup>では11例のうち1年以上生存した症例は4例、McConaheyらの報告<sup>13)</sup>でも11例のうち2例が1年以上生存しているにすぎない。

治療に関しては、脳転移の頻度が少ないため標準的な治療方針は定まっていないものの<sup>12)</sup>、手術的摘出、放射線療法、<sup>131</sup>I療法が行われてきている<sup>16,17)</sup>。しかし、脳転移巣に関しては、初期治療後に再発はみられない<sup>2)</sup>、手術的摘出が、他臓器への転移の有無に関わらず生存期間をのばす<sup>3)</sup>。生存期間は手術摘出をうけた例では16.7ヶ月、手術無しの例では3.4ヶ月であった<sup>3)</sup>。特にPacakら<sup>14)</sup>は小脳への転移の早期発見と摘出術の有用性を強調している。以上より他臓器への転移の有無に関わらず手術的摘出が良いという報告がめだつ<sup>1,3)</sup>。分化癌への放射線療法の効果に関しては定かではない<sup>14)</sup>。Goldonら<sup>6)</sup>は放射線が効かなかった症例を報告している。Biswalら<sup>2)</sup>は大多数の症例で放射線治療の画像上の効果を報告している。ガンマナイフ治療の成績は出ていないが、我々の症例3,5からは効果が期待できる。今後、更に症例を蓄積して検討する必要がある。我々の症例1では<sup>131</sup>I療法が著効した。<sup>131</sup>I療法の脳転移巣への効果も症例が少なくよく分かっていないが、他臓器（肺、骨）への転移巣には極めて有効である<sup>18)</sup>ことより、注目される治療である。Biswal(1994)ら<sup>2)</sup>は、手術をせずに<sup>131</sup>I療法のみで、5例中3例で12-23ヶ月の生存例を報告している。但し、脳転移巣への治療では、急性の浮腫をきたした症例<sup>9)</sup>、腫瘍内への出血をきたした症例<sup>10)</sup>が報告されており、治療にあたっては注意を要する。また、再発局所巣での<sup>131</sup>Iの取り込みは少ないという報告<sup>22)</sup>より、脳転移巣での<sup>131</sup>Iの取り込みが必ずしもみられるわけではないことも考えておかねばならない。

#### 【結語】

甲状腺分化癌脳転移の5例を報告した。いずれも甲状腺分化癌の診断が40歳以上の予後不良群にみられ、脳転移までの時間は平均6年であった。いずれも脳転移の診断時に他臓器への転移がみられたが、手術的治療により生存期間の延長を認めた。2例がfollicular carcinomaで頭蓋骨を主病巣とし、脳転移後も比較的長い経過をたどり、3例はpapillary carcinomaで脳転移後はperformance statusの低下を認めた。ガンマナイフ治療の効果についてはさらに症例の蓄積を必要とする。

#### 【文献】

- 1) Aihara N, Nagai H, Mase M, Shimazu N, Kanai H, Kamiya K: Brain metastasis of thyroid papillary carcinoma -case report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 356-358, 1991.
- 2) Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Padhy AK, Rath GK: Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neuro-Oncol* 22: 77-81, 1994.
- 3) Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI: Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3637-3642, 1997.
- 4) Datz FL: Cerebral edema following iodine-131 therapy for thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Nucl Med* 27: 637-640, 1986.
- 5) Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID: Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2041-2045, 1995.
- 6) Golden AWG, Maclaughin JE, Valentine AR, Pease C. Solitary cerebral metastases from a papillary carcinoma of the thyroid. *Post grad Med* 66: 127-129, 1990.
- 7) Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1700 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114: 1050-1058, 1993.
- 8) Hay ID: Brain metastases from papillary carcinoma thyroid. *Arch Int Med* 147: 607-611, 1987.
- 9) Hoie J, Stenwing AE, Kullmann G, Lindegaard M: Distant metastases in papillary thyroid cancer. *Cancer* 61: 1-6, 1988.
- 10) Holmquest DL, Lake P: Sudden hemorrhage in metastatic thyroid carcinoma of the brain during treatment with iodine-131. *J Nucl Med* 17: 307-309, 1976.
- 11) Honma Y, Kawakita K, Nagao S: Intramedullary spinal cord and brain metastases from thyroid carcinoma detected 11 years after initial diagnosis -case report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 36: 593-597, 1996.
- 12) Jyothirmayi R, Edison J, Nayar PP, Nair MK, Rajan B: Case report: brain metastases from papillary carcinoma thyroid. *Br J Radiol* 68: 767-769, 1995.
- 13) MaConahey WM, Hay ID, Woolner LB, Van Heerden JA, Taylor WF: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 61: 978-996, 1986.

- 14) Pacak K, Sweeney DC, Wartofsky L, Mark AS, Punja U, Azzam CJ, Burman KD: Solitary cerebellar metastasis from papillary thyroid carcinoma: a case report. *Thyroid* 8: 327–335, 1998.
- 15) Parker LN, Wu SY, Kim DD, Kolin J, Prasasvinichai S: Recurrence of papillary thyroid carcinoma presenting as focal neurologic deficit. *Arch Intern Med* 146: 1985–1987, 1986.
- 16) Salvati M, Cervoni L, Celli P: Solitary brain metastasis from thyroid carcinoma: study of 6 cases. *Tumori* 81: 142–143, 1995.
- 17) Samuel AM, Shah DH: Brain metastases in well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Tumori* 83: 608–610, 1997.
- 18) Schlumberegr M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C: Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37: 598–605, 1996.
- 19) Silverberg SG, Hutter RVP, Foote Jr FW: Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases, and causes of death. *Cancer* 25: 792–802, 1970.
- 20) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Special report of brain tumor registry of Japan (1969–1990). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39: 59–107, 1999.
- 21) Vassilopoulou–Sellin R: Management of papillary thyroid cancer. *Oncology* 9: 145–152, 1995.
- 22) Vassilopoulou–Sellin R, Schultz PN, Haynie TP: Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 78: 493–501, 1996.
- 23) Venkatesh S, Leavens ME, Naguib AS: Brain metastases in patients with well differentiated thyroid carcinoma. Study of 11 cases. *Eur J Surg Oncol* 16: 448–450, 1990.



## 中枢神経系転移性肉腫の臨床的検討

横浜市立大学医学部附属浦舟病院 脳神経外科<sup>1)</sup>

神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>2)</sup>、整形外科<sup>3)</sup>

林 明宗<sup>1)</sup>、山本勇夫<sup>1)</sup>、久間祥多<sup>2)</sup>、西村 敏<sup>2)</sup>、  
柳田和義<sup>3)</sup>、村山 均<sup>3)</sup>

柳田

### 【はじめに】

中枢神経系転移性腫瘍の原発巣として、肉腫は稀な疾患である。日本全国脳腫瘍統計<sup>1)</sup>によれば、全脳腫瘍の0.15%(101/63438例)、全転移性脳腫瘍の1.9%(101/5332例)を占めるにすぎない。ちなみに、神奈川県立がんセンター脳神経外科では、この12年間で4.7%(9/190例)、Lewis<sup>2)</sup>の報告(1987)では0.8-9.6%となっている。この様に発生頻度が低いために、まとまった報告が少ないのが現状である。

今回、われわれがこの12年間に経験した9例の中枢神経系転移性肉腫について臨床的検討を加えたので報告する。

### 【対象】

対象は最近の12年間に神奈川県立がんセンター脳神経外科にて経験した9例の中枢神経系転移性肉腫である。男/女=4/5、年齢25-63才(平均33.7才)である。その疾患別の内訳はtable 1に示したとおりである。

これらについて、転移箇所、初発症状、初期治療の内容、脳転移診断時の頭蓋外転移巣の状態、原発巣治療から脳転移発症までの期間、生存期間ならびに他の転移性脳腫瘍と比較してみた転移性肉腫の特徴的所見について考察した。

### 【結果】

転移部位ならびに初発症状をtable 2および3に示したが、非肉腫性の転移性脳腫瘍と比較して、特徴的な所見はとくに認められなかった。

初期治療の内訳をtable 4に示した。治療の主体は手術療法であり、複数回の手術を受けている症例も少なくない。また、放射線療法も複数回施行されているが、放射線療法の効果が期待できる組織型に限られてい。化学療法にいたっては一般的にその効果はあまり期待できないと考えられ、Ewing腫瘍の1例のみに施行されている。

table 5に脳転移診断確定時の頭蓋外転移巣の状態を示した。脳転移診断確定時には全例において多発性転移が認められていた。そのうちで肺ならびに骨への転移が大多数を占めていた。

原発巣治療から脳転移発症までの期間ならびに生存期間をtable 6および7に示した。蜂巣状軟部肉腫やEwing腫瘍などの経過が長期にわたる肉腫症例では、脳転移巣が発症するまでには比較的長い時間が経過する傾向が認められる。また、生存期間においては、上述の二種類の肉腫症例に加えて、粘液性脂肪肉腫例においても脳転移後の長期生存が認められた。この三者はともに全経過が長期にわたっているのが特徴的である。

table 1 原疾患内訳

蜂巣状軟部肉腫	3
Ewing 肉腫	2
淡明細胞肉腫	1
悪性繊維性組織球症	1
骨肉腫	1
粘液性脂肪肉腫	1

table 2

転移部位

前頭葉	6
頭頂葉	3
側頭葉	2
後頭葉	2
脳室	1
小脳	1
正中線	3

table 3

初発症状

頭痛	4
痙攣	2
片麻痺	2
構語障害	1
嘔気・嘔吐	1
(重複あり)	

table 4 初期治療の内訳

		S	R	C
蜂巣状軟部肉腫	①	4	2	0
	②	2	2	0
	③	2	0	0
Ewing肉腫	①	1	1	1
	②	0	1	0
淡明細胞肉腫		1	0	0
悪性繊維性組織球症		1	0	0
骨肉腫		2	0	0
粘液性脂肪肉腫		1	1	0
		14	7	1

S:手術, R:放射線療法, C:化学療法

table 5 脳転移診断時の  
頭蓋外転移巣の状態

脳転移時の全身転移像	肺	骨	肝	他
蜂巣状軟部肉腫	①	◎	◎	
	②	◎	◎	◎ 乳腺
	③	◎	◎	◎
Ewing肉腫	①	◎	◎	
	②		◎	
淡明細胞肉腫		◎	◎	
悪性繊維性組織球症		◎	◎	◎ 心室
骨肉腫		◎	◎	◎ 気管
粘液性脂肪肉腫			◎	◎ 腎
		7	9	2 4

table 6 原発巣治療から脳転移  
発症までの期間 (月)

蜂巣状軟部肉腫	①	12
	②	26
	③	20
Ewing肉腫	①	147
	②	19
淡明細胞肉腫		10
悪性繊維性組織球症		8
骨肉腫		14
粘液性脂肪肉腫		10

table 7 生存期間 (月)

	全経過	脳転移後	
蜂巣状軟部肉腫	①	18.5	2.8
	②	47	20
	③	47	15.5
Ewing肉腫	①	149	2.0
	②	40	12.5
淡明細胞肉腫		10.8	1.7
悪性繊維性組織球症		10.8	2.7
骨肉腫		19	4.3
粘液性脂肪肉腫		130	26

table 8 特徴的所見

●急速な局所再発	2例
●易出血性→腫瘍内出血	3例
●胞巣状軟部肉腫では、高度な肺転移像が認められても、全身麻酔は比較的安 全であった	2例

非肉腫性転移性脳腫瘍とくらべ、比較的特徴的な所見と考えられた所見をtable 8に示した。このうち癌腫ときわだって異なる点は、胞巣状軟部肉腫では高度な肺転移があっても呼吸障害は軽く、全身麻酔への支障が比較的少なかった点である。

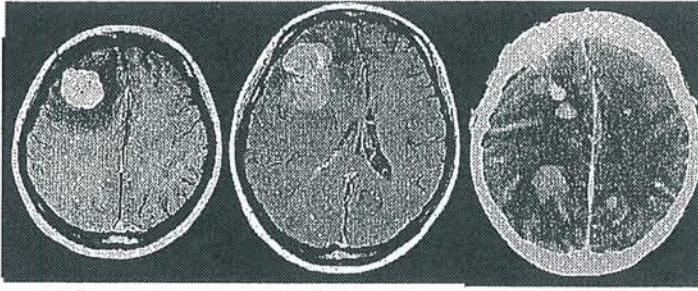
以下代表症例を供覧する。(fig. 1~fig. 4)

【考案】

肉腫の中枢神経系への転移症例は、原疾患の性格上経験できる症例数が少なく、全体像を見渡すことが困難なのが現状であり、われわれが12年間に経験できた症例数もわずか9例にすぎなかった。しかし、その臨床症状は非肉腫性の脳転移症例の臨床症状と大差は認められず、その予後は原疾患の性状に依存する点も全く同様であった。ただし、いくつか特徴的な面も指摘されるところであり、若干の検討を試みたい。

治療法の選択<sup>3)</sup>: 基本的には手術療法が最優先される。手術の際にもっとも問題になる点が三点ある。第一点はきわめて高いvascularityを示す腫瘍が多いということである。今回の報告例においても二例で腫瘍出血が術前に認められたほか、術中出血はいずれも高度であり、摘出操作上のひとつの問題となった。第二点は手術決定の時点で頭蓋外一とくに肺と骨一の転移が多数認められた点であった。とくに肺転移は全身麻酔に影響を与える可能性が高い病態であるが、一般の癌腫と比較すると案外と支障に

fig. 1 急速な局所再発症例.

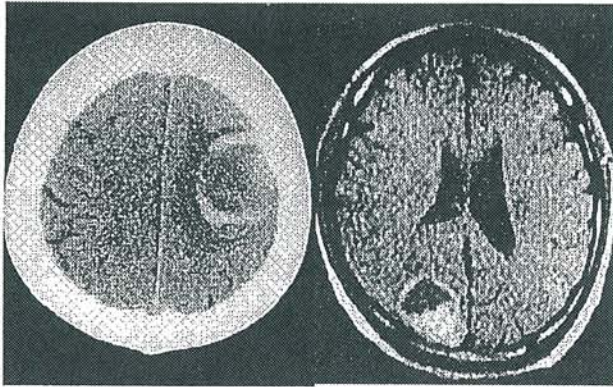


93年10月15日      94年1月6日      94年4月4日

第一回手術      第二回手術(再発)      再々発

27才女性. 胞巣状軟部肉腫. 肉眼的全摘出にもかかわらず,  
3ヶ月弱毎に局所再発を繰り返した.

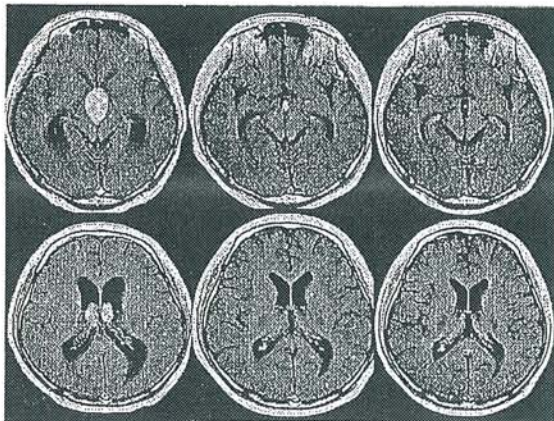
fig. 2 腫瘍内出血



左: 63才女性. 悪性繊維性組織球腫.

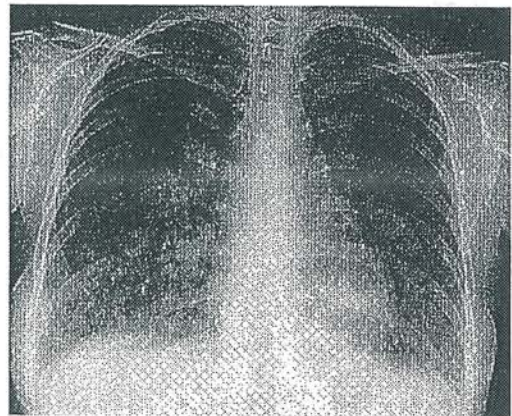
右: 27才男性. 淡明細胞肉腫

fig. 3 Ewing 肉腫



20才男性. 化学療法が奏功したEwing 肉腫.

fig. 4 胞巣状軟部肉腫



28才女性. 著明な肺転移像を示したが,  
安全に全身麻酔が行い得た.

ならないことが多いようである。とくに胞巣状軟部肉腫ではこの傾向が顕著であった。また、全身麻酔に問題が残る場合には、われわれは局所麻酔による覚醒下手術を頻用している。第三点としては肉眼的全摘出を行い得ても、急速な局所再発が出現する症例が少なくなく、慎重な術後の経過観察が要求される。

一方、手術以外の補助療法の効果は一部の肉腫を除いては一般の癌腫と比較してあまり期待できないのが現状である。

放射線療法においては高感受性を呈するものはEwing肉腫、横紋筋肉腫(胎児型、胞巣型)、脂肪肉腫(粘液型、円形細胞型)などに限られ、中等度の感受性を呈するものも、血管肉腫、滑膜肉腫、横紋筋肉腫(多形型)、悪性繊維性組織球腫、脂肪肉腫(多形型)、胞巣状軟部肉腫などに限られ、これ以外の肉腫の放射線感受性は低いものと考えた方がよい。また、radiosurgeryの肉腫脳転移例に対する治療効果はまだ十分評価されておらず、今後のまとまった治験例の報告が期待される。

化学療法に関しては、近年種々の薬剤が開発されてきたにも関わらず、有効な化学療法は少なく、補助療法の域を脱していない。しかし、限られてはいるが化学療法が有効な疾患も認められてきている。たとえば横紋筋肉腫やEwing肉腫に対して、adriamycin、Vincristine、cyclophosphamide併用療法が従前から行われてきており、新たな併用療法<sup>9)</sup>も試行されている。また骨肉腫に対してもMethotrexate大量療法+Leucovorin救援療法やCisplatin療法などが行われている。

ただし、脳転移を生じた時点ですでに化学療法は施行済みである状態が実際には多いと考えられるため、脳転移巣への効果はあまり期待できないのではないかと考えられる。

#### 【結語】

1. 中枢性転移性肉腫9例を報告した。
2. 多くは放射線・化学療法に抵抗性で、手術による摘出が原則的である。
3. Ewing肉腫のような放射線・化学療法の感受性が高い腫瘍は手術を第一選択としなくてもよい。
4. 胞巣状軟部肉腫の肺転移は比較的呼吸機能が良好に保たれる傾向がある。

#### 【文献】

- 1) Nomura K: Special report of brain tumor registry of Japan. Neurologia medicochirurgica(Tokyo), 39: p66-75, 1999.
- 2) Lewis AJ: Sarcoma metastatic to the brain. Cancer 61: 593-601, 1988.
- 3) 伊丹康人, 西尾篤人: 整形外科MOOK38軟部腫瘍. p98-140, 金原出版, 東京, 1985.

- 4) Antman K et al. : A southwest oncology group and cancer and leukemia group B phase II study of doxorubicin, dacarbazine, Ifosfamide, and mesna in adults with advanced osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and rhabdomyosarcoma. Cancer 82: 1288-1295, 1998.

## 転移性脳腫瘍に対するLINAC定位的放射線照射を 主体とした治療方針

Treatment strategy using LINAC stereotactic radiosurgery for metastatic brain tumors.

杏林大学 脳神経外科、放射線科<sup>\*)</sup>

中村正直、楠田順子<sup>\*)</sup>、永山和樹、池崎廣海<sup>\*)</sup>、池田郁夫<sup>\*)</sup>

伊東聡行、前田達浩、原 充弘、高山 誠<sup>\*)</sup>、齋藤 勇

### 【はじめに】

原発癌から見ればステージIVである転移性脳腫瘍に対する治療は患者の状態を考えながら治療法を決定する必要があり、いかなる治療がベストであるかの決定は難しい。我々の施設では、転移性脳腫瘍に対して積極的に治療を行う場合の目標は、短期間で副作用の少ない治療によって中枢神経症状の軽減、QOLの改善を図り1日でも長く社会復帰や在宅療養を目指すことにある。さらにまた、頭部病巣を制御して原発病巣がより有効に治療できるように援助することも大切と考えている。

一般的に転移性脳腫瘍に対する治療法としては、手術による摘出、放射線治療、化学療法などがあり、放射線治療は全脳照射、定位的放射線照射、特殊な術中照射<sup>9)</sup>等に分けられている。各々治療について様々の利点欠点があるが我々はまず定位的放射線照射を第一選択とするように検討している。これにより治療期間の短縮が得られるためである。今回我々が施行している転移性脳腫瘍に対する定位的放射線照射を中心とした治療方針につき治療効果と共に報告する。

### 【対象と方法】

対象は定位的放射線照射の導入された1992年から1998年末までに治療された転移性脳腫瘍の145例である。男性82例、女性63例、年齢は36~85歳(平均61.4歳)。このうち摘出術は21例、定位的放射線照射74例、全脳照射50例に施行されている。我々の施設での各治療法の適応を示す。1) 摘出術は全身麻酔が可能な状態で原発巣がコントロールされていることを前提としている。その上で大きな単発性病巣や切迫脳ヘルニアを適応とした。また、原発性脳腫瘍が否定できず組織学的確認が必要なものも適応としている。このような適応で手術になる症例数には限りがある。2) 全脳照射は慢性多発性病巣や小

細胞癌の多発性転移を適応とした。一方、3) 定位的放射線照射の適応は a) 腺癌、扁平上皮癌などほとんどの症例で、病巣の大きさが30mm以下で1~2回の治療で可能な5~6個までの単発・多発転移は良い適応であり、b) 他の治療の困難な高齢者、最大径40mmを超える大きな病巣に対しても積極的に対応している。さらに、c) 手術摘出後の部位や、全脳照射後でも残存し臨床症状の原因となる病巣には局所照射・ブースト照射の代わりに本法を施行した。また、d) 従来放射線抵抗性と云われる腎細胞癌、悪性黒色腫等にも本治療を適応した。(Fig. 1,2)

転移性脳腫瘍(74例163病巣)に対する定位的放射線照射の内訳は、男性43例、女性31例で年齢は36~85歳(平均64歳)。原発癌は肺40、乳11、結腸10、悪性黒色腫3、腎2、胃1、尿管1、悪性胸腺腫1その他不明5例である。病巣の大きさは最大径8~48mm(平均径23.5mm)である。定位的放射線照射は10MVのLINACを用いてmultiple non-coplanar converting arc法により7~11回の振り子照射を繰り返し施行している<sup>12)</sup>。所要時間は治療部位の個数により異なるが1~3・4箇所の照射中心で2~4時間程度である。照射線量は病巣辺縁80%isodose lineで18~35Gyとし、全脳照射後の追加照射では15~18Gy、術後摘出部位への照射では20~30Gyとした<sup>10)</sup>。

摘出術は病巣の全摘出を原則としている。しかし手術単独例は6例のみで術後局所放射線照射(40~50Gy)を施行している。全脳照射は1回2Gyで40~50Gy照射を原則とした。しかし治療中の状態悪化で治療断念する場合もある。

本報では、これら3つの治療法の今までの治療症例数の推移と治療期間を比較し、定位的放射線照射による画像上の治療効果と臨床症状の経過および生命予後などから転移性脳腫瘍への短期間治療における定位的放射線照射の役割を検討した。

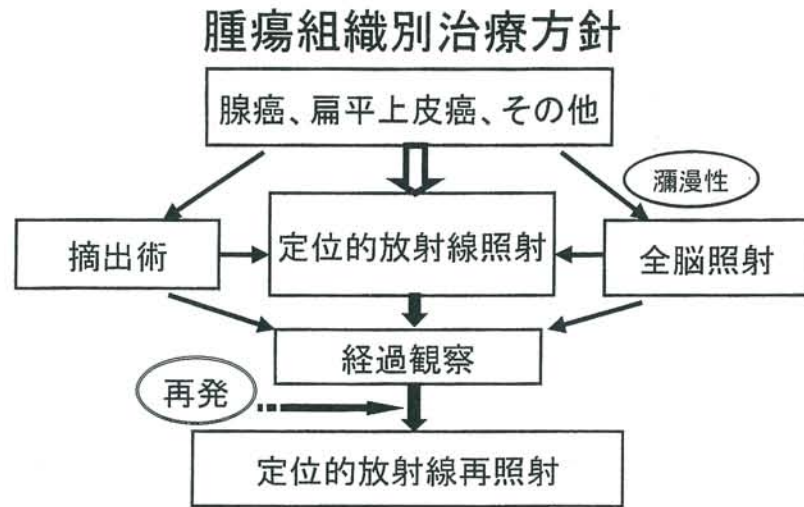


Fig. 1

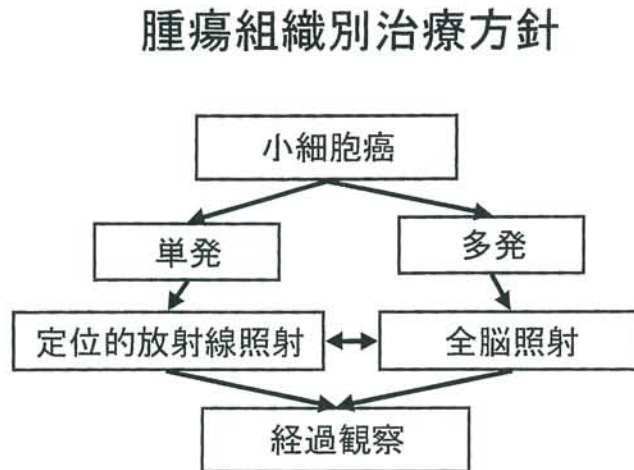


Fig. 2

**【結果】**

当院で定位的放射線照射を開始した1992年から昨年までの摘出術、全脳照射、定位的放射線照射の治療件数の推移を見ると、摘出術の件数には変化無く全脳照射の減少傾向と定位的放射線照射の急速な症例増加が認められる。特に高度先進医療、保険医療の認可された平成8年以降は大きな伸びを示し、転移性脳腫瘍に対する治療法が定位的放射線照射主体に移行しているのが理解される (Fig. 3)。

治療期間については、定位的放射線照射では多くは2泊3日の治療で行い、治療病巣の多い症例で1週間の間隔を明け2回の治療が施行された。摘出術では単独治療でも2週間程度必要で、放射線治療の追加によりさらに2~5週間程度の治療期間を必要とし

た。また全脳照射でも4~6週間の治療期間が必要であった。したがって定位的放射線照射では摘出術や全脳照射に比較して治療期間はかなり短縮され、在宅期間を延長することが可能であった。

また臨床症状の推移を見ると片麻痺、言語障害などの単症状は定位的放射線照射後では、1週間程度で急速に改善する傾向を示しQOLの早期改善にも有効であった。摘出術にても臨床症状の改善は摘出後早期から達せられたが、やはり入院治療期間の点にやや難があると思われた。一方、全脳照射では小細胞癌の多発転移に縮小効果を認めたものの腺癌などの慢性転移への縮小効果は少なく、臨床症状の改善にも厳しいものと思われた。

## 転移性脳腫瘍治療法の推移

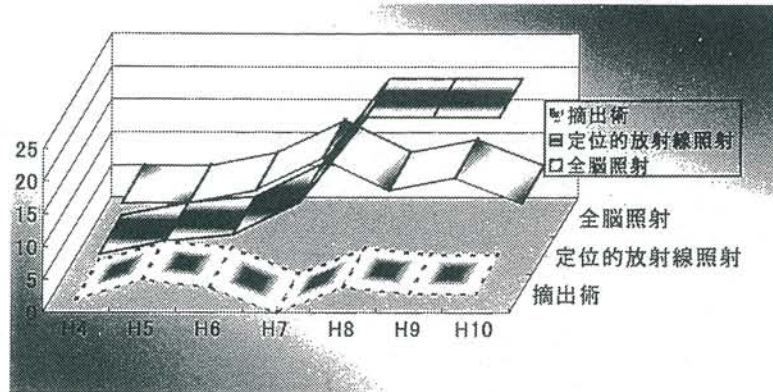


Fig. 3

定位的放射線照射後の縮小効果を55例130病巣で画像上所見で評価した。治療2ヶ月後のCTまたはMRIではCR52,PR74,NC1,PD3であり、CR+PRによる奏効率は96.9%であった。また、全病巣の平均縮小率も72.8%を示しその有効性が示された。残りの19例中4例は1ヶ月以内に全身転移で死亡、15例はフォロー不明であった。

生命予後については全身の状況により左右されるため治療奏効率ほどは改善せず、平均生存期間は約7ヶ月(205.8日)で、最長809日であった。1年生存率は20%であった。死亡原因の明らかな35例では中枢神経病巣死は3例のみであり、32例は肺、肝その他の全身転移巣の悪化が原因であった。

定位的放射線照射の副作用、合併症では治療急性期は嘔気、フレーム固定部の疼痛が10%程度に認められたが、何れも投薬で改善している。亜急性期には1例で脳浮腫の増悪が見られグリセオール、ステロイドの増量が必要であった。この症例は近接した3ヶ月の病巣に同時に治療したため病巣辺縁の照射線量が増加し脳浮腫を来たしたものと思われた。また、1度定位的放射線照射行った同じ部位に再度照射した2例で遅発性脳浮腫が拡大し入院治療が必要となった。しかし、ほとんどの例には副作用無く治療が遂行され安全性の問題は無いと判断された。

定位的放射線照射を施行した代表例を提示する。

**【症例1】** 83歳男性、第3脳室近傍への肺癌からの転移。JCSⅢ-100の意識障害にて発症した。最大径36mmの大きな病巣でしたが高齢のため手術適応無しと判断し、定位的放射線照射にて病巣辺縁30Gyの治療を行った。治療3日後には意識レベルはⅡ-10へ改善し、1週間後にはⅠ-2となり経口的な食事摂取が可能となった。若干のリハビリ後在宅可能にな

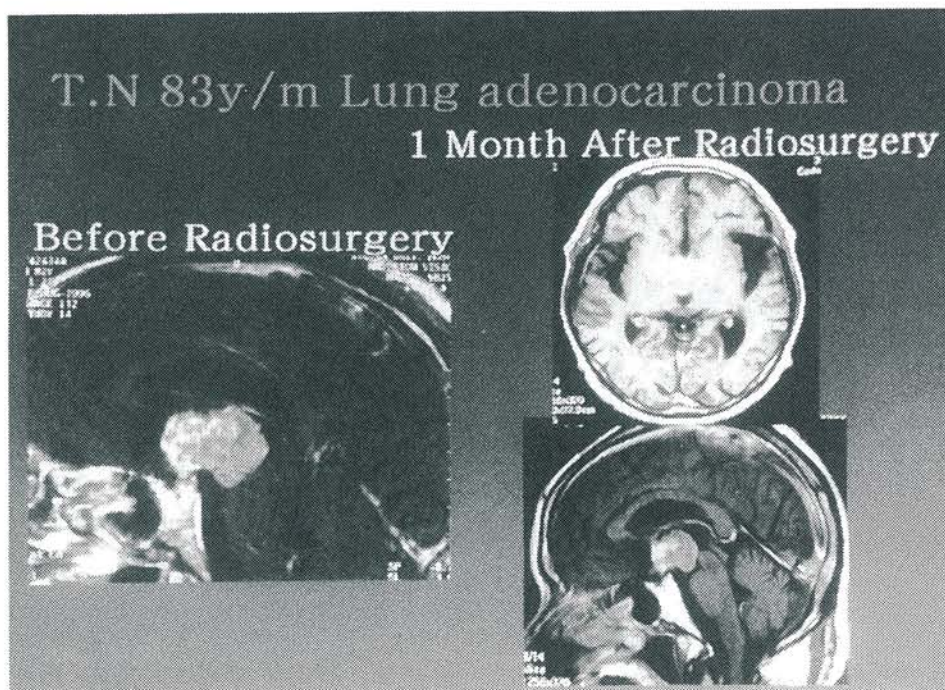
った。1ヶ月後のMRIでは腫瘍の縮小が認められた(Fig. 4)。この症例は4ヶ月の在宅療養後に肺病巣の悪化で死亡したが、高齢者で末期の大きな脳転移例でも定位的放射線照射により短期間で有効な治療が可能と思われた。

**【症例2】** 61歳男性、右側頭葉への直腸癌の転移。頭痛・左不全片麻痺(3/5)にて発症した。最大径42mmの大きな病巣であった。肺転移の状況などから手術適応無しと判断し定位的放射線照射にて病巣辺縁30Gyの治療を行った。1週間後には左不全麻痺は4/5以上に改善し独歩可能となり、頭痛も消失した。画像上は3ヶ月後に病巣の著明な縮小を認めた(Fig. 5)。1年近く在宅療養されたが全身病巣の悪化で治療11ヶ月後に死亡した。

**【症例3】** 38歳女性、乳癌からの多発脳転移。頭痛・嘔吐・失調歩行にて発症した。テント上下に5ヶ所の病巣が認められ2回に分けて各々20~25Gyの照射を行った。初回治療から10日後には症状は改善され在宅療養に至った。1ヶ月後のCTではほぼ病巣は消失、縮小した(Fig. 6)。このような症例でも全脳照射を行わずに定位的放射線照射のみで充分治療は可能である。

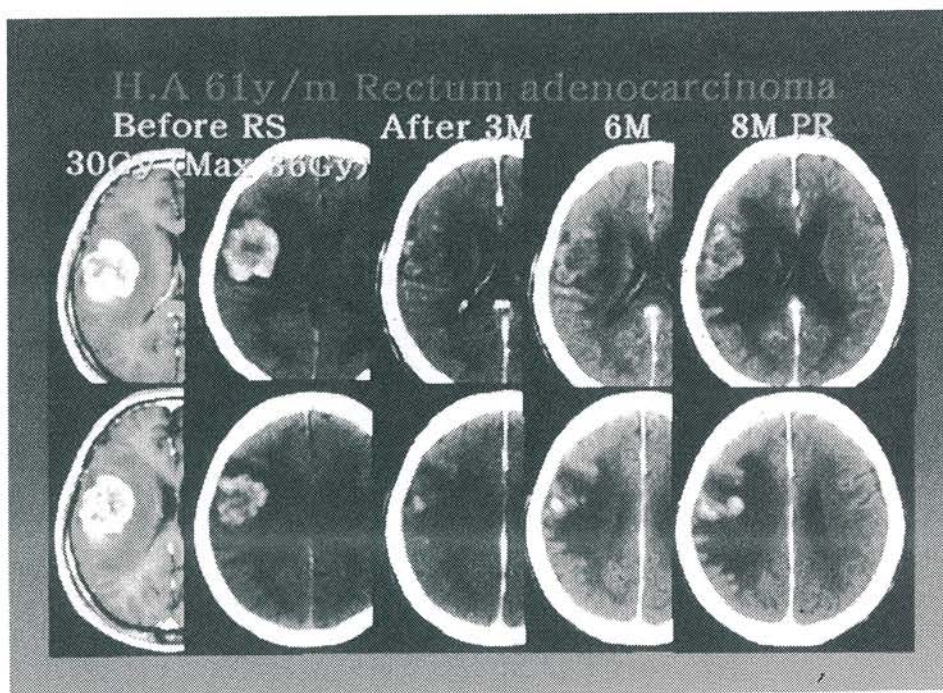
### 【考案】

転移性脳腫瘍に対する治療法の選択は各施設での個々の検討で決定されると思われる。治療効果について手術、全脳照射、定位的放射線照射それぞれの優位性の報告も多くみられる<sup>3)~7)</sup>。しかし転移性脳腫瘍を克服するための決定的な治療戦略は明確とは言えない。このような現状の中で我々は、転移性脳腫瘍の患者を1日でも長く在宅に持ち込むために、短期間で最良な治療法は何かを常に念頭において考えている。この点では定位的放射線照射の役割は非



**Fig. 4**

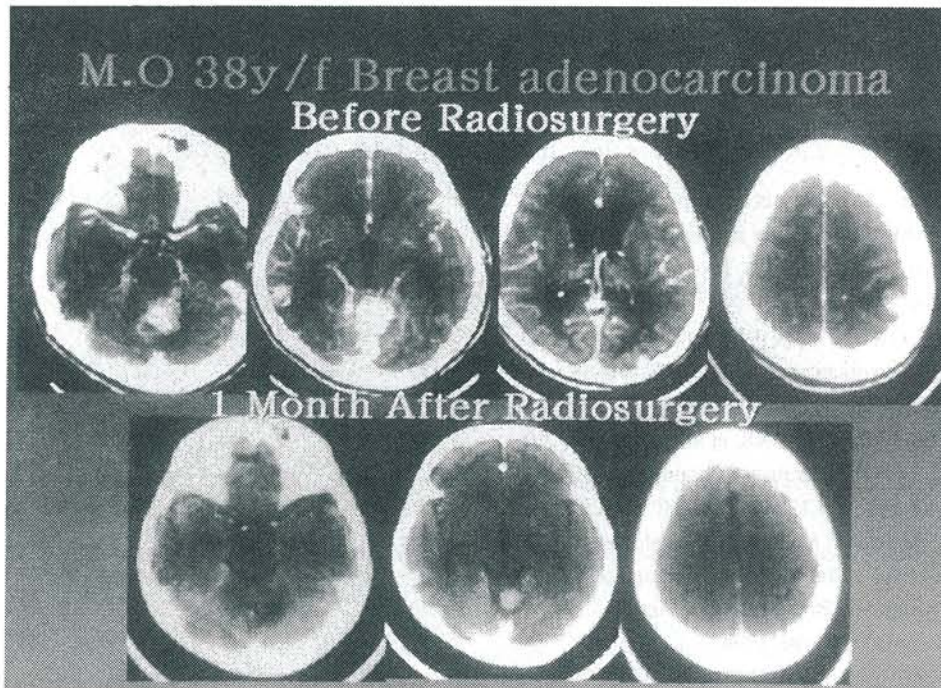
Case 1: 83 years old male with a large metastatic brain tumor at 3rd ventricle. One month after stereotactic radiosurgery, the tumor size was decreased and his disturbance of consciousness improved in a few days after the treatment.



**Fig. 5**

Case 2: 61 years old male with a large metastatic brain tumor at the right temporal lobe. His left hemiparesis was improved in I week after stereotactic radiosurgery .





**Fig. 6**

Case 3: 38 years old female with multiple metastatic brain tumors from breast cancer. She was treated by stereotactic radiosurgery in twice within 1 week. All lesions were disappeared or decreased in their sizes. She could return to her home 10 days after the treatment.

常に大きく、この治療の導入によって治療期間の短縮という我々の目標が達成されてきていると考えている<sup>10)</sup>。定位的放射線照射で治療することの利点はまず第1に短期間の治療で急性期副作用無く施行される事である。治療後の臨床経過を見ると頭痛、めまい感などは治療翌日には消失し「すっきりした」と話される患者が多く、片麻痺、言語障害などの症状は1週間程度で急速に改善する傾向を示した。この点については最大径40mmを超える大きな病巣のシリーズでも認められ、画像上の縮小に先行して臨床症状が改善し、在宅療養が可能となっている。この点こそが転移性脳腫瘍に対しての定位的放射線照射の有意義なことであると考えられる。しかし全ての症例にこの治療法単独とはいかず、全脳照射・摘出術も適宜組み合わせた集学的治療も重要である。特に慢性多発性の転移性脳腫瘍や進行の速い小細胞癌などにおいて定位的放射線照射のみの治療は不可能と考えている。現在の我々の施設での治療方針をFig. 1,2に示しているが、このように定位的放射線照射を治療の中心において各症例にベストな方法を選択していかなければならない。残念ながら生命予後を延長する事には至らなかったが、従来長期間の入院生活を送らなければならなかった患者のうち一人でも多くが自分・家族と共有する時間を得るために治療援助できるように今後も努力していきたい。

**【まとめ】**

- 1) 杏林大学付属病院における転移性脳腫瘍に対する治療方針をまとめた。
- 2) LINAC定位的放射線照射を主体として、早期に在宅療養を目指す事が目標である。
- 3) 摘出術および全脳照射は症例を選択し、定位的放射線照射より有効と考えられる場合や定位的放射線照射が困難な症例に限って行っている。
- 4) 定位的放射線照射では治療後早期から中枢神経症状が改善し、治療2ヶ月後の照射効果では96%の奏効率を示した。手術不能の高齢者や最大径4cmを超える病巣に対しても施行可能であり、今後も重要な治療戦略となる。
- 5) 新病巣出現時には定位的放射線再照射が適応となるが、同じ部位の再発治療には摘出術も考慮する必要がある。

**【文献】**

- 1) 中村正直、齋藤 勇、高山 誠：ライナック定位的放射線治療-KMMライナーメスによる治療-。CLINICAL NEUROSCIENCE 12(6)：49-51, 1994.
- 2) 高山 誠、中村正直、池崎廣海、他：リニアックによるStereotactic Radiosurgery - 位置決めとポジショニング -。脳神経外科23(3)：223 - 228, 1995

- 3) Adler JR, Cox RS, Kaplan I, et al.: Stereotactic radiosurgical treatment of brain metastases. *J Neurosurg* 76: 444-449, 1992
- 4) 木田義久、小林達也、田中孝幸、他：転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療. *脳神経外科* 21(11) : 991 - 997, 1993
- 5) Harris OA, Adler JR, :Analysis of the proliferative potential of residual tumor after radiosurgery for in traparenchymal brain metastases. *J Neurosurg* 85: 667-671, 1996
- 6) 日山博文、荒井孝司、井沢正博、他：転移性脳腫瘍に対するstereotactic radiosurgery. *脳神経*48 (2) : 113 - 119, 1996
- 7) Bindal AK ,Bindal RK, Hess KR, et al: Surgery ver sus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 84:748-754,1996
- 8) Nakamura O, Matsutani M, Shitara N, et al: New Treatment Protocol by Intra-operative Radiation Therapy for Metastatic Brain Tumours. *Acta Neurochir (Wien)*131:91-96, 1994
- 9) 池田裕子、田中正博、小田淳郎、他：転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射と全脳照射. *日放腫会誌*10 : 61 - 67, 1998
- 10) 楠田順子、高山 誠、中村正直、他：転移性脳腫瘍に対するStereotactic Radiosurgery－治療効果と至適線量の検討－. *定位的放射線治療* 3 : 61 - 68, 1999

## 当科における転移性脳腫瘍の治療方針 -特に定位的放射線療法を使用して-

Stereotactic irradiation for brain metastases using X knife  
: Preliminary clinical results

自治医科大学 脳神経外科、放射線科<sup>\*)</sup>

上野眞二、橋本雅章、篠田宗次

増沢紀男、柴山千秋<sup>\*)</sup>、仲澤聖則<sup>\*)</sup>

1) 自治医科大学脳神経外科、Shinji Uyeno, Masaaki Hashimoto, Souji Shinoda, Toshio Masuzawa, Department of Neurosurgery, Jichi medical University School, Tochigi, Japan

2) 自治医科大学放射線科、Chiaki Shibayama, Kiyonori Nakazawa, Department of Radiology, Jichi medical University School

**Key words** stereotactic radiotherapy, radiosurgery, brain metastases, linear accelerator

### 【はじめに】

近年、頭蓋内小病変に対する治療方法として定位的放射線照射(stereotactic irradiation, STI)が注目されている。これには1回照射すなわち定位手術的照射(stereotactic radiosurgery : SRS)と数回の分割照射による定位放射線治療(stereotactic radiotherapy : SRT)がある。コバルト60を用いたガンマナイフによるSRSの治療の有効性は確立されている。リニアックX線を用いたSTIは欧米では1983年頃より報告が見られる。我が国でも1998年4月より保険診療の適応が承認されたので今後一層普及するものと思われる。当施設でもリニアックX線を用いたSTIとしてエクステンナイフ(X knife)を導入し1997年7月より臨床に供用された。今回、転移性脳腫瘍に対してX knifeによるSTIの治療効果をまとめ、その有効性について報告する。

### 【対象と方法】

#### 1. 対象

1997年7月より1998年12月までに当施設において38例の転移性脳腫瘍の治療を行った。これらの症例の中で、当初の原則として1) Karnofsky performance status (KPS) scale が70%以上、2) 脳転移病変が数個以内、3) 病変の最大長径が30mm以下の3項目を満たす18例をSTIによる治療対象とし検討を加えた(Table 1)。転移性脳腫瘍に対して基本的にSRSを選択しているが、腫瘍径が大きい場合、周辺正常組織の浮腫

が強い場合や病変が脳幹、視神経、視交叉、内包、運動、言語中枢に近接する場合はSRTを選択した。15例をSRS、3例をSRTで治療を行った。年齢は43-73歳(平均61.7歳)、性別は男性11例、女性7例である。STI前のKPSは50-100%(中央値80%)である。原発病変が活動性でかつ頭蓋外に転移病変を有するものが4例、原発病変が活動性かまたは頭蓋外転移病変を有するものが11例で計15例がコントロールが不十分な症例であった。原発病変が良くコントロールされ頭蓋外転移病変が無いものは3例のみであった。転移性脳腫瘍の病変数は単発が14例、多発が4例でその内訳は2病変が2例、3病変が1例、4病変が1例である。転移病変の大きさは9-50mm(平均27mm)でありその分布は、最大径が20mm以下が3例、21-29mmが8例、30mm以上が7例であった。多発4例では全病変部に対し同時にSTIを行った。他の治療の併用であるが3例で腫瘍の垂全摘とSRSの併用、3例で全脳照射(50Gy)とSRSの併用、1例で腫瘍の垂全摘に全脳照射の併用が行われていた。SRT以前の時期に既に全脳照射が1例で行われていた。

STIによる治療後の評価は、KPSおよび造影MRIで照射後1ヶ月、3ヶ月と行いその後は3ヶ月ごとに行った。画像上の治療効果は、造影MRIの水平断で、病変の最大長径を用いて判定した。転移病変の多発例では最も大きな病変部について評価した。造影MRIでの増強病変の完全消失はcomplete response

**Table 1** Summary of the treatment with X knife for the brain metastases, and follow-up results after the stereotactic irradiation

Case	Age (year)	sex	Primary site	History of primary site	Pre-STI		Brain metastases		Therapy for brain meta.		Isodose at margin (%)	Marginal dose (Gy)	Initial response	Local control	Recurrence		Therapy for recurrence	Prognosis survival(mms)	KPS (%)	Cause of death
					primary site	KPS (%)	Number	Lesion for STI	Therapy for brain meta.	Therapy for brain meta.					infield-	extrafield				
1	70	F	lung	adeno.	80	2	pons	SRT	MR	75	40	MR	PG	+	-	none	17.8	40		
2	72	M	lung	large	50	1	lt.P	SRS	-	50	20	-	-	-	-	-	0.1	0	primary	
3	65	M	unknown	adeno.	90	1	lt.cereb.	sug. SRS	MR	80	25	MR	MR	-	-	-	16.3	100		
4	43	F	breast	adeno.	80	3	rt.F	SRS	MR	90	24.4	MR	MR	-	+	SRS, WBI	16.1	90		
5	62	M	lung	SCC	70	1	lt.P	SRS	PR	80	23.6	PR	PR	-	-	-	9.7	0	primary	
6	63	M	bladder	trans.	70	1	rt.F-P	SRS	PR	80	22.2	PR	MR	-	+	SRS	8.4	0	primary	
7	47	F	breast	adeno.	80	1	lt.F	surg. SRS	PR	80	21.9	PR	PR	-	+	WBI	14	70		
8	53	M	lung	adeno.	80	1	lt.F	SRS	PG	80	24.4	PG	PG	+	+	WBI	12.8	40		
9	65	M	lung	small	100	1	rt.F	SRS, WBI	?	80	23.4	?	?	?	?	-	6	0	brain meta.	
10	68	M	lung	adeno.	80	1	rt.F-P	surg. SRS	PR	65	20.7	PR	PR	-	+	SRS	11.9	70		
11	73	F	colon	adeno.	70	1	rt.F-P	SRT	PR	50	35.1	PR	PR	-	+	SRT	7.1	0	systemic	
12	68	M	lung	adeno.	90	1	rt.paraventricle	SRS	PR	70	23.4	PR	PR	-	-	-	10.9	100		
13	63	M	lung	adeno.	70	1	lt.T	SRS, WBI	CR	80	11.3	CR	CR	-	-	-	5.2	0	primary	
14	63	M	kidney	RCC	90	1	choroid plexus	SRS	MR	80	23.6	MR	PR	-	-	-	8.1	90		
15	64	F	lung	adeno.	90	1	pineal	surg. SRS, WBI	-	70	11.3	-	-	-	-	-	1.9	0	systemic	
16	65	M	lung	adeno.	90	1	lt.P	SRS	MR	80	23.4	MR	MR	-	+	SRS	7	100		
17	62	F	lung	adeno.	90	2	lt.T	SRS, WBI	MR	80	9.3	MR	MR	-	-	-	6.5	0	primary	
18	46	F	ovary	adeno.	50	4	lt.thalamus	SRT, WBI*	MR	80	32	MR	MR	-	-	-	4.4	20		

M: male, F: female, adeno.: adenocarcinoma, large: large cell carcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, trans.: transitional cell carcinoma, small: small cell carcinoma, RCC: renal cell carcinoma, KPS: Karnofsky performance status, rt.: right, lt.: left, F: frontal, T: temporal, P: parietal, cereb.: cerebellum, surg.: surgery, WBI: whole brain irradiation, \*SRS was performed after WBI, CR: complete response, PR: partial response, MR: minimal response, PG: progressive disease

**Table 2** Radiological initial response according to maximum diameter of the metastatic brain tumor (N=15)

Diameter ( mm )	CR	PR	MR	NC	PG	total
≤20	0	2	0	0	1	3
21-29	1	1	4	0	0	6
≥30	0	4	2	0	0	6
total	1	7	6	0	1	15

CR: complete response, PR: partial response, MR: minimal response, NC: no change, PG: progressive disease.

**Table 3** Radiological local control according to maximum diameter of the metastatic brain tumor (N=15)

Diameter ( mm )	CR	PR	MR	NC	PG	total
≤20	0	2	0	0	1	3
21-29	1	1	3	0	1	6
≥30	0	2	4	0	0	6
total	1	5	7	0	2	15

CR: complete response, PR: partial response, MR: minimal response, NC: no change, PG: progressive disease.

(CR)、50%以上縮小を認めるときpartial response (PR)、50%未満の縮小を認めるときminimal response (MR)、不変のときno change (NC)、増大したときprogressive disease (PG)とした。照射後3または6ヶ月の造影MRIについて検討し腫瘍が縮小した場合、すなわち(CR+PR+MR)を初期治療効果ありと判定した。患者のfollow up期間内に照射前と比べて増強病変の増大がない場合すなわち(CR+PR+MR+NC)の症例を、病変は局所制御されたものと評価した。生存期間は照射終了時より起算してKaplan-Meier法で生存曲線を作成した。追跡期間は0.1-17.1ヶ月(平均9.1ヶ月)である。

## 2. 方法

治療装置はClinac2100C 10MVX線発生装置 (Varian社) でcollimatorは直径7.5~40mmの範囲で2.5mm刻みで照射中心を得られる。治療計画は造影MRIとSRS用頭部固定具(BRW Head Ring Assembly)もしくはSRT用頭部固定具(GTC Relocatable Head Frame)を装着し撮影した造影CT画像を用いて治療計画装置X Knife ver.3 (Radionics社)により行っている。治療前にiso-centerの精度は±0.25mm以内であることを確認しており、また分割照射であるSRTでもGTC頭部固定具でも初期11例の検討で $0.6 \pm 0.1$ mmと非常に高い精度となっている。照射線量はSRSの場合、最大長径9.0-50mm(平均27mm)の腫瘍に対して辺縁線量を50-80% isodose (中央値80%)で9.3-25.0Gy (平均

20.5Gy)である。SRTでは、辺縁線量は50-80% isodoseで32-40Gy/4-5分割とし平均35.7Gyである。

## 【結果】

STI後3ヶ月以上にわたり造影MRIで追跡できた15例を、初期治療効果及び局所制御の評価対象とした。脱落3例はSTI後3ヶ月以内の死亡2例と転医のため画像評価不能の1例である。初期治療効果(CR+PR+MR)は14/15 (93.3%)に認められた。内容はCR1例、PR7例、MR6例で肺腺癌の1例のみ初回治療効果が認められなかった。放射線抵抗性とされる腎細胞癌1例でもPRの効果が得られた。腫瘍径と初期治療効果については20mm以下の3例では2/3 (66.7%)、21-29mmの6例では6/6 (100%)、30mm以上の6例では6/6 (100%)であり大きな病変でも初期治療効果は認められていた(Table 2)。

患者のfollow up期間内の腫瘍の変化はCR1例、PR5例、MR7例、PG2例で、局所制御(CR+PR+MR+NC)は13/15 (86.7%)に認められた。腫瘍径と局所制御率については20mm以下の3例では2/3 (66.7%)、21-29mmの6例では5/6 (83.3%)、30mm以上の6例では6/6 (100%)であり大きな病変でもSTIで局所制御が得られた(Table 3)。

局所制御が得られなかった例すなわち定位放射線照射野内で病変の増大をみたPG2例は肺腺癌の脳転移である。脳幹部の病変を有する1例は照射後6ヶ月では初期治療効果はみられたがその後増大した。

**Table 4** Prognosis relationship between KPS and radiological response rate for STI (N=18)

KPS (%)	CR	PR	MR	NC	PG	excepted*	total
100, 90	0	2	3	0	0	0	5
80, 70	0	1	1	0	0	0	2
60, 50	0	0	0	0	0	0	0
40, 30	0	0	0	0	2	0	2
20, 10	0	0	1	0	0	0	1
0 (dead)	1	2	2	0	0	3	8
total	1	5	7	0	2	3	18

excepted\*: excepted cases for radiological evaluation.

もう1例は初期治療効果も認められなかった。また、照射野外の頭蓋内再発は7/15 (46.7%)で照射後3-9ヶ月に認めた。これらはいずれもSTIに全脳照射を併用していない。STIに全脳照射を併用した4例はいずれも死亡しており、3例は腺癌のうち1例は多発病巣を有し、残り1例は肺小細胞癌である。照射野内外いずれにも再発したものは1例あった。これら再発を認めた8例の内、脳幹部の局所再発1例を除く7例に新たに治療を追加した。単発性の再発転移病変4例にはSTI (SRS2例、SRT1例)を、多発性の再発転移病変3例中2例にはWBIを、残り1例にはSRSと全脳照射で治療した。

全症例18例の平均生存期間は12.1ヶ月であり、1年生存率は51.3%であった。局所制御とKPSの関係は、KPSが70%以上はPR 3例、MR4例の計7例でいずれも局所制御が得られている例であった。しかし、KPS=0すなわち死亡は局所制御は得られた5例と画像による評価から除外3例の計8例である。(Table 4)。死因は原発病変もしくは頭蓋内以外の転移による死亡が5例、脳転移病変による死亡は1例、両者によるものは2例であった。

STIによる放射線障害としては治療中の嘔気など放射線宿酔はみられなかったがSRSの2例で病変周囲に浮腫の増強を認めた。1例は運動領野に近接する病変で治療直後よりMRI画像上一過性に浮腫が増強し運動麻痺の増悪を認めた(case 6)。高浸透圧利尿薬、ステロイドで対処し浮腫の消失とともに麻痺は回復した。もう1例は縮小した病変の外側にリング状に増強効果を示し放射線壊死と考えられた(case 14)。

#### 【症例】

(case 1) T.K. 70歳女性

1995年11月に肺癌(中分化型腺癌)の開胸肺葉切除術を受け経過良好であった。1998年8月より顔面を含む右半身の痺れと右上下肢の脱力が出現し増悪した。MRIで脳幹部に長径28mm、右前頭葉に長径8mmの病変が発見され転移性病変と考えられた。原

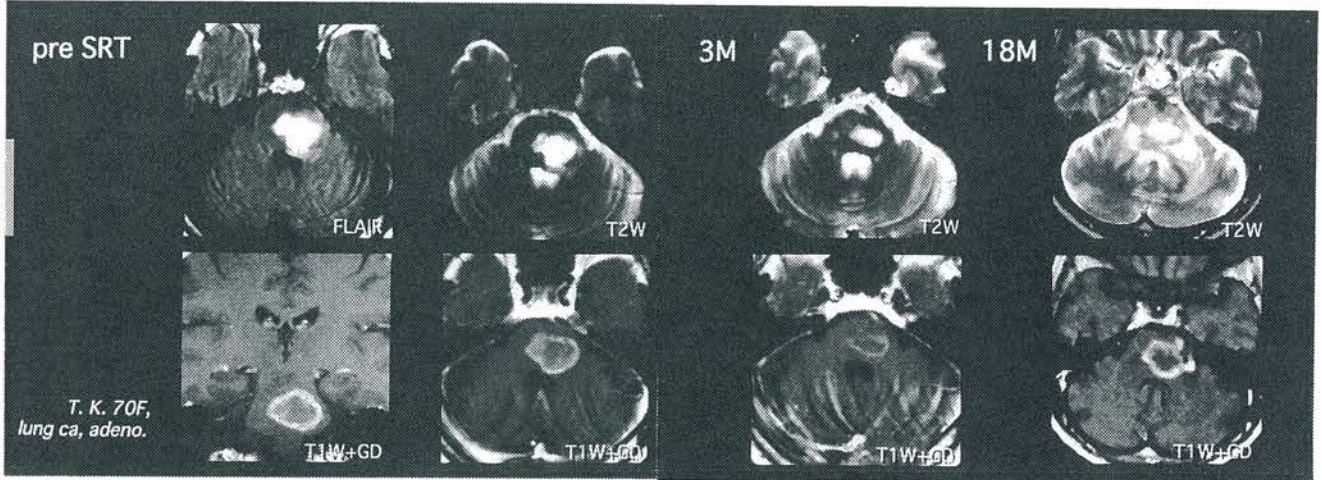
発病変はコントロールされており頭蓋外には転移病変は認めず同年9月にKPS80%であった。同年9月に右前頭葉病変に辺縁線量(80% isodose)で22.3GyのSRSを行い、照射後6ヶ月以降この病変は痕跡を残すのみである。同時に、脳幹部病変に辺縁線量(75% isodose) 8Gy X 5回=40GyのSRTを施行した。病変は縮小し6ヶ月後、長径19mmとMRの初期治療効果が得られた。照射後18ヶ月で長径31.4mmと増大し局所制御は得られないが、頭蓋内外に新たな転移病変の出現を認めない。神経学的には、意識はJCS: I-1で顔面を含む右半身の強い麻痺、構語障害、嚥下障害を認める。現在、KPS 40%で自宅で車椅子で家族とともにuseful lifeを送っている(Fig. 1)。

(case 14) S.M. 63歳男性

1993年7月、腎細胞癌で片腎を摘出した。1998年7月頭痛が出現しMRIで左側脳室内脈絡叢に長径26mmの腫瘤が発見され、同時に肺にも小転移巣が発見された。同月の内に辺縁線量 23.6Gy (80% isodose)の治療を受けた。病変は縮小し6ヶ月後長径12mmと初期治療効果はPRであった。しかし、病変周囲の脳浮腫は著明に増強した。9ヶ月の追跡では縮小した病変の外側にリング状に増強効果を示し放射線壊死と考えられ、なお脳浮腫も残存している。右下肢の脱力があるがKPS90%でuseful lifeを営んでいる。放射線抵抗性とされる腎細胞癌がSTIによく反応し、また合併症として放射線壊死をみた1例である(Fig. 2)。

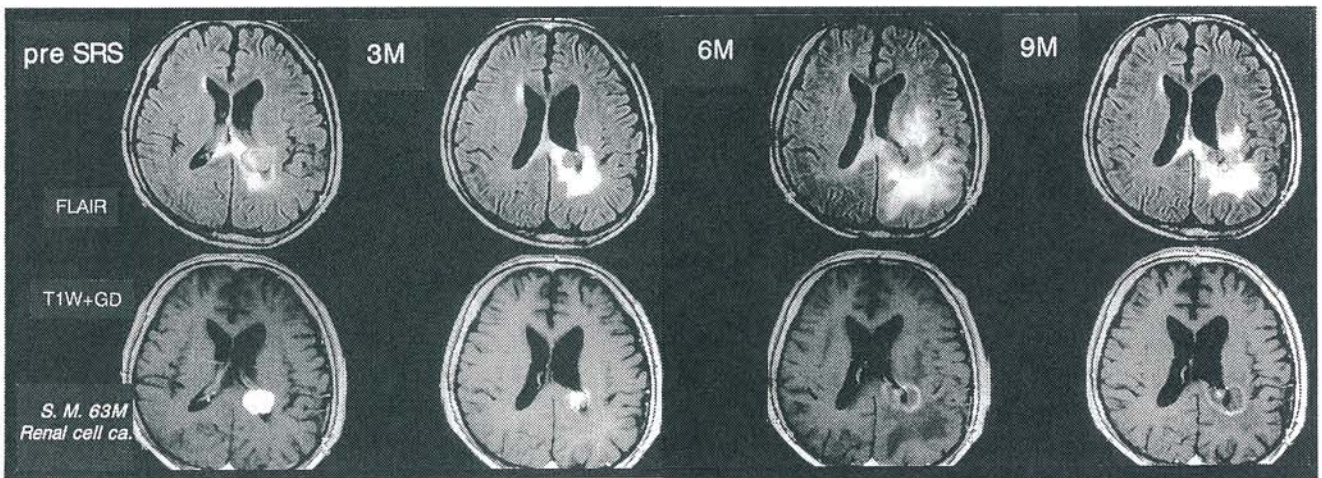
#### 【考察】

転移性脳腫瘍は、原発腫瘍の立場からは遠隔転移を有した終末期であり当然予後は非常に悪い。通常、活動性のある原発病変、あるいは他に頭蓋外転移病変もあることが多いため、脳への転移病変は、その発育を十分にコントロールして神経症状、頭蓋内圧亢進症状の改善を目指し、useful lifeの質の向上と期間延長を計ることが脳神経外科医の当面の目標であろう。手術療法は一般に全身状態の良い単発例に限られ、有効な化学療法がない現在、放射線療法



**Fig. 1**

70-year-old female with a pontine metastatic lesion of lung adenocarcinoma. A: Pre STI MRI showed a solitary ring-enhanced lesion in the pons. B: MRI, three months after STI, showed reduction of tumor size. C: MRI, eighteen months after STI, showed recurrence of the tumor with perifocal edema.



**Fig. 2**

63-year-old male with a well-circumscribed, solitary, round, homogeneously enhanced metastatic lesion of renal cell carcinoma in the left lateral ventricle. Sequential MRI performed pre-SRS, and in the third, sixth and ninth months after SRS, respectively, demonstrated marked gradual tumor regression and the increase of peritumoral edema. The ring enhancement surrounding the tumor after the third month was considered radiation necrosis.

が主に行われているのが現状である。今回われわれの報告でも、原発病変がコントロールされかつ頭蓋外に転移病変を有しない例は3/18(16.6%)に過ぎなかった。しかし、従来の放射線療法では放射線宿酔などの副作用、1月近くになる入院期間とquality of lifeが損なわれる例は少なくない。

定位的放射線照射、STIは照射容積が少ない程、中枢神経の耐用線量が増すという容積効果を利用して頭蓋内の小病変に対して、小さな照射野に焦点を絞り高線量を照射して治療を行うものである。STIでは直達手術困難な部位の病変にも治療可能であ

る。また、特にリニアックX線を線源とするSTIでは辺縁線量の% isodoseを高く設定することが可能で、これにより周囲正常脳組織への影響を軽減することが可能である。さらに、数回にわけて分割照射するSRTを用いれば腫瘍径が大きい場合、周辺正常組織の浮腫が強い場合や病変が中枢神経のcriticalな部に局在しても安全な治療が期待できる。今回のわれわれのcase 1は直達手術が困難な脳幹部の比較的大きな病変でありSTIの良い適応であったと考える。

リニアックによるSTI後6ヶ月以内の画像上で病変の縮小を表わす初期治療効果では44例44病変で93%

の報告があり<sup>1)</sup>、われわれの15例15病変でも93%と高い値であった。またガンマナイフによるSTI後6ヶ月目の初期治療効果は10例34病変で58.8%と報告されている<sup>2)</sup>。STIによる治療では良性腫瘍では1年以内に腫瘍縮小効果を認めるものは少ないとされるが、転移性脳腫瘍では治療後早期に治療効果が出現している。

転移性脳腫瘍に対するリニアックを用いたSTIの局所制御は、27例47病変で88%<sup>3)</sup>、40例58病変で82%<sup>4)</sup>と高い局所制御率が報告されている。ガンマナイフを用いた報告も85%の局所制御を得ている<sup>5)</sup>。われわれの15例15病変でも局所制御率は87%であり他施設に匹敵する結果であった。また、転移性脳腫瘍に対するSTIと全脳照射の併用を有効とする報告がある。リニアックSTIに全脳照射を併用した282病変で局所制御94%<sup>6)</sup>、また別の報告では併用例では10例で局所制御率80%に対しSTI単独のみでは6例で0%であった<sup>3)</sup>。われわれのSTI単独による局所制御率は13例で84.6%であり、全脳照射併用例に劣らない結果であった。

再発については、照射野外の頭蓋内再発は7/15(46.7%)で照射後3-9ヶ月に認められた。いずれもSTIに全脳照射を併用しなかった例である。照射野外の頭蓋内再発率はSTIに全脳照射を併用した場合が29%、併用しない場合50%と報告がある<sup>6)</sup>。われわれのSTIに全脳照射を併用した4例はいずれも死亡しており、単純に比較は出来ないがSTI単独のみでは照射野外に高率に再発をみる事は従来の報告と同様である。

STI後の再発に対しては、再度STI、全脳照射が可能であり、われわれも脳幹部の局所再発1例を除く7例に照射療法を行っている(table 1)。初回STIに全脳照射を併用するか否かは議論のあるところである。われわれはSTI単独でも高い局所制御であること、比較的低侵襲で短期間で治療が終了するSTIの特性、また治療対象が高齢者、限られた生命予後であることを考慮し当面初回治療はSTI単独とし再発に対してはSTIを含め治療を追加する方針である。

STIによる放射線障害としては、脳浮腫および放射線壊死が合併症としてある。リニアックによるSRS41例中3例と7.3%に放射線壊死の発生をみた報告がある<sup>3)</sup>。今回われわれは、SRSの2例で病変周囲に浮腫の増強を認めた。1例は縮小した病変の外側にリング状に増強効果を示し放射線壊死と考えられた(case 14)。quality of lifeを保つためには脳浮腫、放射線壊死を生じさせないことが第一義であるが、これらの出現の予測は困難である。またリング状に増強効果を認める場合、再発も念頭において嚴重なfollow upが必要であろう。

全脳照射を併用した例を含めリニアックによるSTIの平均生存期間は6-15ヶ月、1年生存率は20-55

%と報告されている<sup>7)</sup>。われわれの18症例の成績は全平均生存期間は12.1ヶ月、1年生存率は51.3%と他の報告と比較して遜色の無いものであった。局所制御とKPSの関係をtableに示す。KPSが70%以上は7例でいずれも脳への転移病変は局所制御されている。KPS=0すなわち死亡8例も5例は脳転移病変は局所制御が得られており、残る3例は画像による評価からの除外例であった。8例の死因は原発病変もしくは頭蓋外転移による死亡が5例、脳転移病変による死亡は1例、両者を死因としたものは2例であった。これらの結果は従来の放射線治療後の転移性脳腫瘍患者の予後を最も左右する因子が原発病変もしくは頭蓋外転移病変のコントロールによるという報告に良く一致した<sup>1,8)</sup>。

転移性脳腫瘍に対するSTIは、低侵襲で治療は数日程度の短期間で、初期治療効果、局所制御率が高いことなど優れた点が多くある。しかし、脳転移病変に対するSTI単独では長期の生命予後は期待できず、原発病変あるいは頭蓋外転移病変の治療が不可欠であり今後の課題である。

#### 【結語】

転移性脳腫瘍に対するリニアックX線を用いた定位的放射線療法は有効である。

#### 【文献】

- 1) 加藤 功、白土博記、鈴木恵四郎、高邑明夫、富田雅義、西岡 健、井須豊彦、宮町敬吉、澤村 豊、阿部 弘：転移性脳腫瘍に対する直線加速器による定位的放射線照射。脳外24：1003-1009, 1996
- 2) 木田 義久、小林達也、田中孝幸、雄山博文、岩越孝恭：転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療。脳外 21: 991-997, 1993
- 3) Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, Cox RS, Bagshaw MA: Stereotaxic radiosurgery for brain metastases: the importance of adjuvant whole brain irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 23: 413-418, 1992
- 4) Mehta MP, Rozental JM, Levin AB, Mackie TR, Kubasad SS, Gehring BS, Kinsella TJ: Defining the role of radiosurgery in the management of brain metastases. Tnt J Radiat Oncol Biol Phys 24: 619-625, 1992
- 5) Flickinger JC, Kondziolka D, Lusford D, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, Hudgins WR, Weiner R, Harsh GR, Sneed PK, Larson DA: A multi-international experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 797-802, 1994
- 6) Loffler JS, Alexander E: Radiosurgery for the treatment of intracranial metastasis. in stereotactic Radiosurgery (Ed. Alexander E, et al), Mac-Graw-Hill, New york, 1993, pp197-206



- 7) 中川秀光、早川 徹：転移性脳腫瘍の診断と治療. 癌と化学療法23：1237-1245, 1996
- 8) Diner-West M, Dobbins T, Phillips T, Nelson D: Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastasis using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biophys* 16: 669-673, 1989

# Solitary Cerebellar Metastatic Brain Tumorにおける Linac Stereotactic Radiosurgeryの効果

Influence of Linac Stereotactic Radiosurgery  
for Solitary Cerebellar Metastatic Brain Tumor

東邦大学 第1脳神経外科

大塚隆嗣 内野正文 清木義勝 黒木貴夫 柴田家門

## 【はじめに】

当科では1992年以来、寺尾らが開発した当科独自のLinac systemを使用した回転照射を用いて、計120症例以上の転移性脳腫瘍に対して照射を行い一定の効果をあげ、その成績はすでに報告している。今回孤立性の小脳転移症例に対するlinac stereotactic irradiation(LSR)の効果及びその問題点について検討したので報告する。

## 【対象】

現在までに我々が経験した小脳転移性脳腫瘍例は計28例(32領域)、うち孤立性の転移であった7症例(7領域)のうち6か月以上の経過観察が可能であった6症例を対象とした。(Fig. 1, 2)

## 【症例】

(症例1) 57才男性、colon carcinoma, 肝転移も認められたため転移性脳腫瘍に対する外科的治療の適応はなしと判断し径3.5cm、25GyのLSRを行った。照射2か月でTI-SPECT上、up-takeの減少が認められたものの、MRI画像上sizeは不変であった。4か月目に若干縮小傾向がみられた。

(症例2) 62才男性LK(adenocarcinoma)の転移症例、右小脳半球に大きなcystを伴うring enhance massが認められたため、まずdrainageを行いcystを縮小後、径2.5cm、35GyのLSRを行った。2か月後腫瘍はほぼ消失したが、3か月後テント上に新たな転移が出現したためテント上腫瘍に対してもLSRを行った。Karofsky performance state 70以上の状態が少なくとも13か月継続後、追跡不能となっている。(Fig. 3)

(症例4) 71才女性、胆嚢癌の転移症例、他院にて摘出術が施行され術後に60Gyの放射線照射が行われていた。約1年後に局所再発をきたしたが、この時点ですでに肝転移が認められたため、径1.6cm、

25GyのLSRを行った。照射6か月間で腫瘍の増大が確認されたが、以後追跡不能となった。(Fig. 4)

(症例5) 66才男性LK(large cell carcinoma)の転移で、他部位に転移が認められなかったため、摘出手術を施行した。しかし5か月後に局所再発がみられたため径3.5cm、25Gyの照射を行い2か月で縮小、LSR後8か月でSPECT上TIの取り込みが陰性となった。以後2年3か月の生存が確認されている。(Fig. 5,6)

(症例6) 65才男性、MK(adenocarcinoma)の全身転移症例。既に全身骨転移が認められたためLSRを選択、径2cm、35Gyの照射を行った。1か月後CT上腫瘍は消失したものの、全経過8か月で原疾患に起因する原因で死亡した。

## 【考案】

文献上、転移性脳腫瘍に対するradiosurgeryの効果として、照射3か月以内の神経放射線学的な局所制御率は82から88%とされ、その有効性は広く認められているところである。radiosurgeryで治療された転移性脳腫瘍患者(テント上及びテント下を含む)の予後良好因子として、女性、60才未満、照射前のKPS $\geq$ 70、全身性の転移がない、肺癌症例、2個以下の脳転移症例などが、また逆に予後不良因子としては後頭蓋窩転移例、腫瘍径の大きな症例、再発例があげられている<sup>1-6)</sup>。今回我々は、転移性脳腫瘍に対するLSRの効果を検討するにあたって、まず一般的な予後不良因子である後頭蓋窩症例、特に単発例に対する効果を検討した。今回我々の小脳孤立性転移6症例の検討でも照射3か月時点での腫瘍の局所制御率は、83.3%とほぼ諸家の報告に匹敵する良好な結果が得られており、後頭蓋窩においても有効な治療法であることが示された。本シリーズで良好な制御率が得られた要因として、まず中心線量の相違があげられる。6症例の平均中心線量は29.2Gy(辺縁

**Summary of six cases**

	Age	Sex	Primary lesion	Other metastasis	Symptom	Location	Size (cm)	Initial treatment	RS Gy(cm*)
1	57	M	colon	liver	ICP up	hemisphere	3×3×2.5	RS	25(3.5)
2	62	M	lung	(-)	cerebellar sign	vermis	4×3×3	drainage	35(2.5)
3	58	M	rectum	(-)	cerebellar sign	CP angle	2×2×3.5	RS	30(3.0)
4	71	F	gallbladder	liver	ICP up	hemisphere	3×3×3	removal	25(1.6)
5	66	M	lung	(-)	ICP up	vermis	2.5×2.5×2	removal	25(3.5)
6	65	M	stomach	bone	cerebellar sign	hemisphere	2×2×2	RS	35(2.5)

mean dose = 29.2Gy  
\* : collimator size

Fig. 1

**Summary of six cases**

	Side effect after RS	Local control of the tumor	New metastasis after RS	Steroid hormone	Glyceol
1	headache vomiting	(+)	(-)	30mg	(+)
2	(-)	(+)	(+)	25mg	(-)
3	(-)	(+)	(-)	15mg	(-)
4	(-)	(-)	(-)	5mg	(-)
5	headache nausea	(+)	(+)	20mg	(+)
6	(-)	(+)	(-)	10mg	(+)

local control rate = 83.3%

Fig. 2

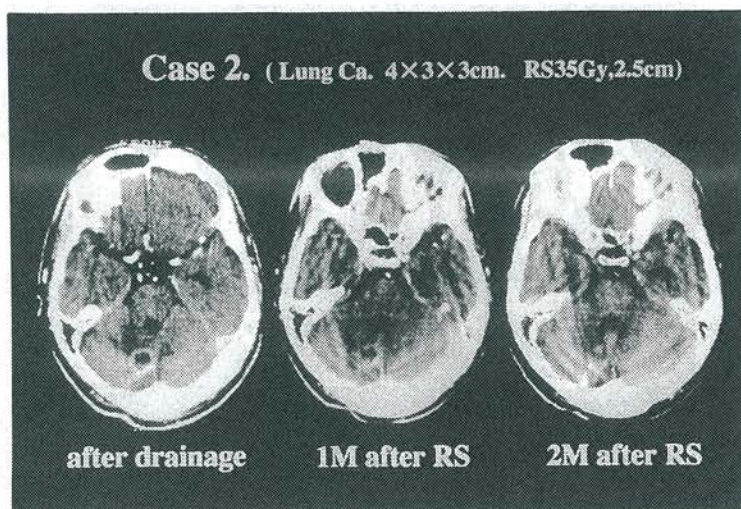


Fig. 3

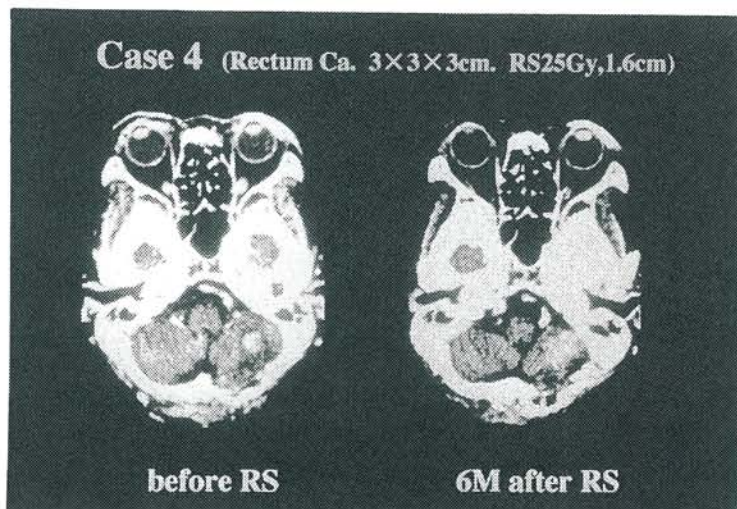


Fig. 4

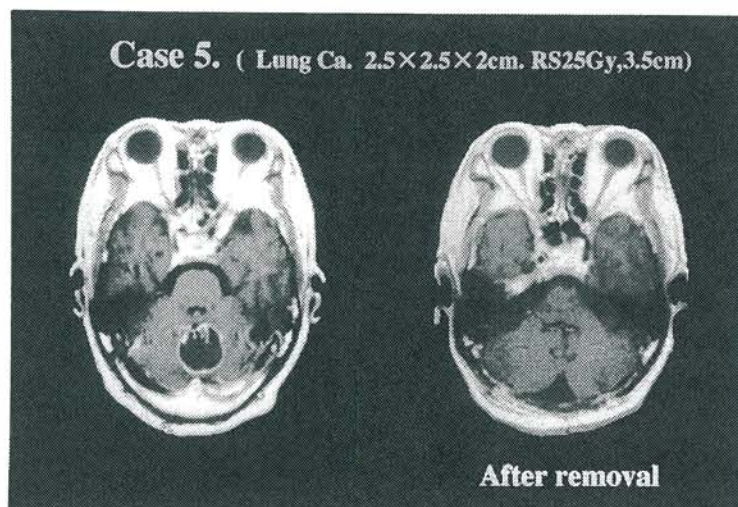


Fig. 5

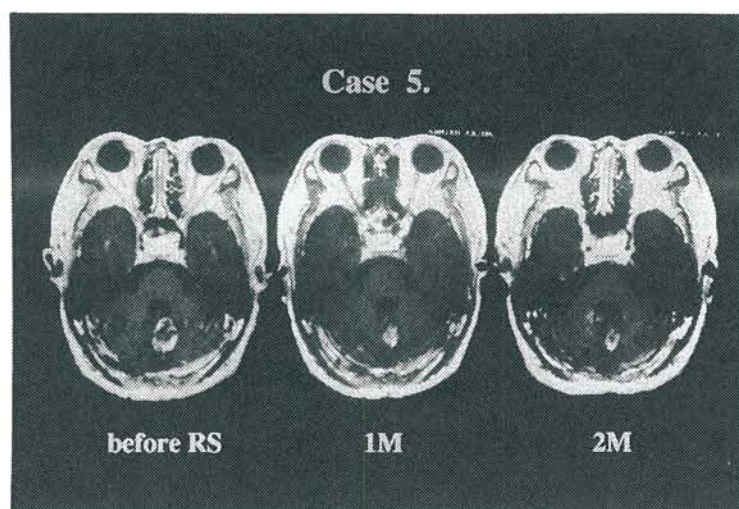


Fig. 6

線量約24Gy)であり、諸家の報告より比較的高線量の照射といえる<sup>1-6)</sup>。又別の要因として、外科的治療との併用療法の利点があげられる。後頭蓋窩転移の臨床上最も問題となる点は、腫瘍の増大に伴う頭蓋内圧亢進であり、その対処が予後に直結することは言うまでもない。従って腫瘍径が大きく、嚢胞を形成している場合には本症例の如く嚢胞内容のdrainage後にLSRを行う、あるいは全身状態も良好で摘出術が可能な症例では、術後の局所再発時にLSRを行うことで良好な腫瘍の局所制御が得られるのではないかと考えられた。

逆に本シリーズで、後頭蓋窩転移例に対するLSRの問題点も明かとなった。Fig.2に示す如く、照射後急性期に吐き気、嘔吐、頭痛などの症状が出現することである。これは最後野に対する放射線照射の影響は否定できないものの、比較的高線量の照射の結果、頭蓋内圧亢進症状が出現するとも考えられ、照射急性期に嚴重に注意すべき点である。しかし全例においてglyceolの点滴によって症状は一過性で改善しており、glyceolの使用とLSR施行前からのsteroid内服を継続することで充分control可能であると考えられた。

#### 【結論】

Linac stereotactic radiosurgeryは小脳転移性脳腫瘍症例においても、有効な治療法であることが示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Fuller BG, Kaplan ID, Adler J, et al: Stereotactic radiosurgery for brain metastases: The importance of adjuvant whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23: 413-418, 1992
- 2) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al: A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:797-802, 1994
- 3) Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, et al: Treatment selection factors for stereotactic radiosurgery of intracranial metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 1161-1166, 1995
- 4) Alexander E, Moriarty TM, Davis RB, et al: Stereotactic radiosurgery for the definitive noninvasive treatment of brain metastases. *J Natl Cancer Inst* 87: 34-40, 1995
- 5) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al: Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg* 84: 748-754,1996
- 6) Joseph J, Adler JR, Cox RS, et al: Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for brain metastases; the influence of number of lesions on survival. *J Clin Oncol* 14: 1085-1092, 1996

# 転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療 —特に腎癌脳転移に対するガンマナイフ治療について—

Gamma knife radiosurgery for brain metastases

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

佐藤裕之、井澤正博、日山博文、林 基弘、久保長生、堀 智勝

## Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases from Renal Cell Carcinoma

Sato H, Hiyama H, Izawa M, Hayashi M, Nakamura S, Atuchi S, Nakaya K, Sasaki K, Takakura K

### ABSTRACT

To determine local tumor control rates of patients with renal cell carcinoma metastases to the brain, the authors reviewed the results of seven consecutive patients with a total twenty-one tumors (two patients had a solitary tumor and five had multiple tumors) who underwent Gamma Knife radiosurgery at Tokyo Women's Medical College between May 1993 and July 1996. Six patients had associated with cranial symptoms. All patients had tumors 3cm or less in diameter (mean tumor volume 2ml), and all tumors received Gamma Knife radiosurgery (mean tumor marginal dose 21Gy). The mean patient follow-up period was 15 months (range 5 to 29 months).

After radiosurgery, five patients were neurologically improved and the local tumor control rates, including regressed and stable tumors, were 96% respectively. After radiosurgery, five patients subsequently developed new intracranial metastases and received repeated Gamma Knife radiosurgery. Five patients are living 6 to 29 months after radiosurgery. Two patients were died from progression of their systemic disease 12 and 14 months after radiosurgery.

The authors believe that Gamma Knife radiosurgery is an effective management strategy for cerebral metastases from renal cell carcinoma.

**Key word;** brain metastases, renal cell carcinoma, radiosurgery

### 【はじめに】

近年ガンマナイフに代表される stereotactic radiosurgery は多くの施設で用いられるようになり、radiosurgery による転移性脳腫瘍の良好な治療効果は多数報告<sup>1)</sup>されている。当院におけるガンマナイフによる転移性脳腫瘍100例の検討でも局所制御率は88%であった。

しかし、腎癌の脳転移は放射線治療に抵抗性の腫瘍<sup>2)</sup>といわれ脳転移に対する治療を困難にしている。また、脳転移という癌end stageであることを考慮すると、生活の質(Quality of Life : QOL)を低下させないように治療を行うことが必要と思われる。これまでにradiosurgeryによる肺癌脳転移については多数の

報告があるが、放射線抵抗性といわれる腎癌について検討した報告は少ない。

今回は当院における転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療の現状と、導入6年間に行った転移性脳腫瘍例から腎癌脳転移巣に対するガンマナイフ治療について報告する。

### I. 当院における転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療の現状

1993年5月より1999年3月末までに東京女子医科大学におけるガンマナイフ治療例は1389例であり、そのうち転移性脳腫瘍は444例(32%)であった。また、最近ガンマナイフ治療に占める転移性脳腫瘍例

TABLE 1  
Primary tumors of brain metastases

primary tumor	(%)
lung cancer	57
colorectal cancer	11
breast cancer	10
renal cell cancer	6
other cancer (unknown)	16

TABLE 2  
Location of 22 metastatic brain tumors from renal cell carcinoma

Site of tumor	No
lobar	20
basal ganglia	0
cerebellum	2
brain stem	0

の割合の増加が著しく最近1年間では症例全体の42%を占めていた。

原発巣は肺癌57%、消化管11%、乳癌10%、腎癌6%、その他（甲状腺癌、悪性黒色腫、前立腺癌、原発巣不明など）16%であった(Table 1)。治療に際しては、thin slice (3mm) 頭部CT and / or MRIを基にdose planningを行う。

現在では平均径2.5センチ以下の病変については原則的に辺縁線量25Gyにて治療を行い、病変が大きくなるにしたがってより低線量にて治療を行っている。多発例については、一度の治療で全ての病変に対して治療を行うようにしている。病変の体積は0.03-56mlであり、経過観察期間の最長例は42ヶ月であった。

## II. 腎癌脳転移に対するガンマナイフ治療

今回、われわれは腎癌の転移性脳腫瘍に対してガンマナイフ治療を施行した8症例、22病変につき検討を行った。

### 【対象と方法】

1993年5月より当院でガンマナイフ治療を行った腎癌である8症例、22病変を対象とした。8例中男5例、女3例であり、平均年齢は60才(48-67才)であった。全例原発巣である腎癌に対しては腎摘を

行っており、他臓器転移巣としては肺が7例、骨が1例で全例脳以外の転移巣を有し、肺転移巣を有する症例に対しては $\alpha$ インターフェロンを投与していた。全例脳転移に対する初回治療はガンマナイフであり、ガンマナイフ治療時のKarnofsky Performance scale (KPS)は90-100%であった。

総治療回数は同一症例に対する複数回治療を行ったため11回であり、治療時の転移巣は単発巣2例、多発巣5例であった。総治療病変は22病変であった(Table 2)。ガンマナイフ治療時の腫瘍体積は平均2.2ml (0.1-7.3ml)であり、平均最大線量36Gy (25-60Gy)、平均辺縁線量21Gy (16-30Gy)にて治療を行った。

フォローアップ期間は5-29ヶ月(平均15ヶ月)であった。

このような症例に対して、ガンマナイフ治療による放射線学的な画像上の変化、臨床症状の変化、生存期間などについて検討を行った。

### 【結果】

ガンマナイフ治療後の、画像上の変化としては消失27% (6病変)、縮小55% (12病変)、不変9% (2病変)、増大9% (2病変)であり、局所制御率(消失+縮小+不変)は91%であった(Table 3)。

臨床症状については、ガンマナイフ治療前後にて片麻痺の改善2例、小脳症状の改善1例、構語障害

TABLE 3  
Image defined response of 22 metastatic brain tumors  
from renal cell carcinoma after radiosurgery

Response	No	Percent
tumor volume	22	
disappeared	6	27
decreased	12	55
unchanged	2	9
increased	2	9

の改善1例、痙攣発作1例の改善などをガンマナイフ治療約3週後から2ヵ月後にかけて認めた。ガンマナイフ治療後に新たに生じた神経学的脱落症状は認めなかったが、1例において痙攣発作はガンマナイフ治療前後において改善は認められなかった。

平均生存期間はガンマナイフ後13ヶ月であり、最長は29ヶ月であった。死亡例については全例12ヵ月以上の生存であり、1例のみが脳転移巣の増大にて死亡したが、他は肺病変の増悪によるものであった。

以下に代表例を提示する。

#### 【症例】

症例；58才女性。1991年5月に左腎癌に対して radical nephrectomy 施行。他臓器転移は認められなかった。その後1994年両側肺転移にて  $\alpha$ -interferon、UFTによる治療を行った。1995年6月頭部MRIにて右頭頂葉に直径12mm、体積1.2mlのsolitary tumor 認めため、腎癌の脳転移の診断にて1995年7月5日、ガンマナイフ治療施行した。最大線量30Gy、isodose 80%、辺縁線量24Gyにて治療を行った。その後、1ヶ月後、3ヶ月後に頭部CTにて腫瘍の縮小が認められ、7ヶ月後には消失を認めた。

その後初回のガンマナイフ治療7ヶ月後小脳症状の発症にて頭部CT施行したところ、小脳虫部に直径18mm、体積3.1mlの脳腫瘍を認め、腎癌の脳転移の診断にて2回目のガンマナイフ治療を行った。頭部造影MRIでは他部位に転移巣は認められなかった。最大線量40Gy、isodose 60%、辺縁線量24Gyにて治療を行った。治療時のKPSは70%であった。その3週間後には小脳症状の改善を認め、KPSは90%となった。2ヶ月後の頭部CTでは腫瘍の縮小を認めた(Fig. 1)が、初回脳転移より12ヶ月後、肺転移の増悪にて死亡した。全経過中、ガンマナイフ治療による合併症は認められなかった。

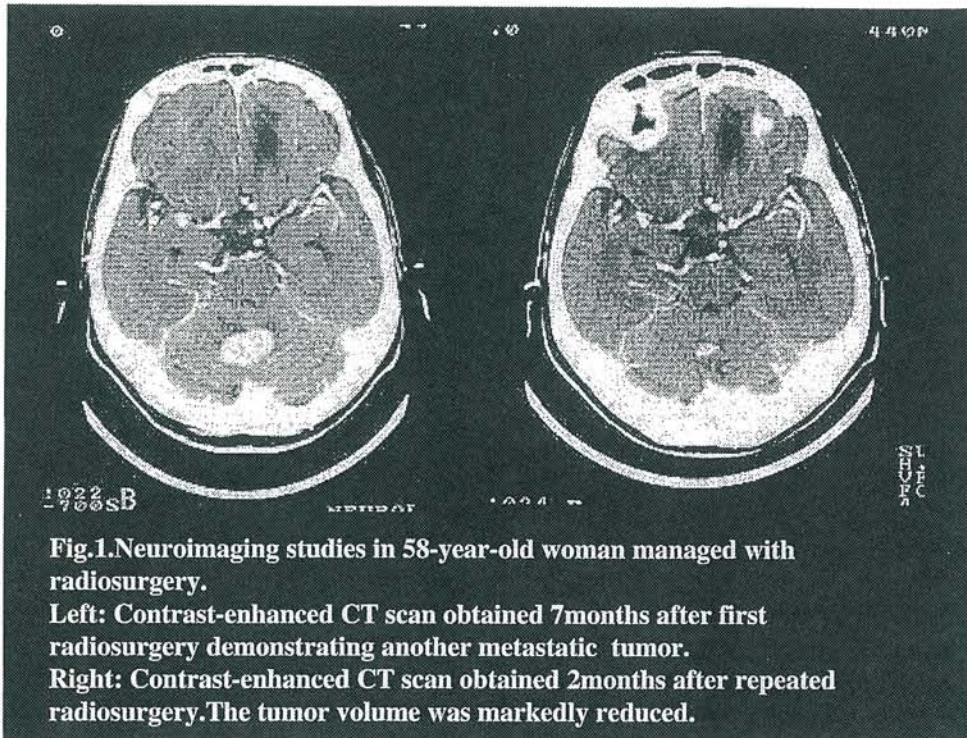
#### 【考察】

転移性脳腫瘍の治療はその個々の患者に応じて放射線療法、ステロイド療法、手術療法、化学療法等が単独あるいは併用され行われているが、その生存期間は大変悲惨なものである。また、脳転移という癌の進行期にある癌患者の治療に際しては、その根治性と言うよりも、癌終末期を如何に有意義に送れるようにしてあげるかが目標となる。このようなことと、患者の状態を考慮するに、現在では放射線治療が広く行われている。もちろん手術に比してはるかに侵襲が少ないが、一方では照射終了までに約1ヵ月を要し、しかも10-20%の患者では治療の完遂ができず、また照射終了までに死亡する症例が5%程度ある<sup>5)</sup>。そのため、入院期間の短縮をねらって様々な工夫が行われているが、1ヶ月程度の入院を要する<sup>7)</sup>。また腎細胞癌は放射線に対して抵抗性が強く、肺癌などと比べて放射線治療を単独に用いるには効果に乏しいと言わざるを得ない<sup>2)</sup>。Maorら<sup>2)</sup>の腎癌脳転移46例についての報告によると、全脳照射(30Gy、10 fractions)を施行し、臨床症状の改善30%、画像上の評価では奏功率(CR+PR)18%であり、67%は全脳照射後も脳転移の増大を認め、生存期間の中央値は8週間であったとしている。

一方、Gamma Knifeやlinear accelerator (Linac)によるradiosurgeryが転移性脳腫瘍に対して良好な治療効果をもたらすことが報告されている<sup>1,8)</sup>。自験例においても88%の局所制御率、腫瘍体積5ml以下に限ると92%であり<sup>8)</sup>、われわれの比較的小さな腎細胞癌の転移性脳腫瘍に対する局所制御率91%は、radiosurgeryが他臓器癌の転移性脳腫瘍に対するのと同様に有効であるといえる(Table 4)。

radiosurgeryでは多発病巣に対する治療は可能であるが、治療部位以外の遠隔部位に対する効果はない。Mehtaら<sup>4)</sup>の報告ではradiosurgery後40例中11例(27.5%)に遠隔部位に新たな腫瘍の出現をみたという。腎癌脳転移に対するradiosurgery後については、われわれは7症例中5例遠隔部に新たな腫瘍の出現を





**Fig.1. Neuroimaging studies in 58-year-old woman managed with radiosurgery.**  
**Left: Contrast-enhanced CT scan obtained 7 months after first radiosurgery demonstrating another metastatic tumor.**  
**Right: Contrast-enhanced CT scan obtained 2 months after repeated radiosurgery. The tumor volume was markedly reduced.**

TABLE4

The comparison between local tumor control rate of renal cell carcinoma ,other carcinomas and other carcinomas(<5ml)

	renal cell carcinoma	other carcinoma	other carcinoma (<5ml)
mean tumor volume (ml)	2	6.4	1.8
Number of lesions	21	105	65
Mean maximum dose (Gy)	36	47	46
Mean marginal dose (Gy)	21	23	24
Local control rate(%)	91	88	92

認めている。肺癌などと比べてslow progressiveな腎癌においては、このような傾向は強いと思われる。このような腫瘍に対して、radiosurgeryに前後して通常の放射線療法を行い遠隔部からの再発を押さえるのか、radiosurgeryを繰り返し行うのか意見は様々である。放射線抵抗性の腎癌脳転移に対して通常の放射線療法を前後するのは効果に乏しいと思われるが、画像上発見し得ない転移に対しての全脳照射は効果が認められるという考えもある<sup>11)</sup>。Somazaら<sup>3)</sup>は同じく放射線抵抗性といわれる悪性黒色腫の転移性脳腫瘍23症例32病変に対してradiosurgery(平均16Gy)と全脳照射(30Gy)を行い局所制御率97%であり、遠隔部の再発率は2例(8%)であり、全脳照射の追加は効果的であったとしている。一方、Wronskiら<sup>9)</sup>は、腎癌脳転移の一定の手術適応を満たした40症例に対して手術摘除術を施行し、手術後全脳照射を追加した22症例の群と、全脳照射を行わなかった

18症例の群ではmedian survival timeには有意差がなかったとし、予後に関しては全脳照射の追加は重要ではないとしている。

単発性脳転移の症例に対する手術適応に関して症例を吟味した上で積極的に摘除術を行うべきとの報告もある<sup>7,11)</sup>が、Wronskiら<sup>9)</sup>の報告では、腎癌の転移性脳腫瘍に対する50症例の脳転移巣摘除術後のmedian survival timeは12.6ヶ月であったという。症例数が少ないため検討が十分とはいえないが、我々の全例12カ月以上の生存という結果から比較的小さな脳転移巣に対してはradiosurgeryが手術療法と同様の治療効果が得られる可能性は十分あると考えられる。

【結語】

今回我々は8例、22病変の腎癌脳転移に対してガンマナイフによる治療を経験し、治療後の画像上の変化、局所制御、臨床症状の変化などについて検

討を行った。その結果、放射線抵抗性と言われる腎癌脳転移に対してのガンマナイフ治療の局所制御率は、他臓器癌による脳転移に対する治療のものとは差が認められなかった。このようにradiosurgeryは比較的小さな腎癌の転移性脳腫瘍に対しても極めて有効であるが、より大きな転移巣に対する効果、全脳照射の是非、手術適応ある症例に対しての比較検討についてなど今後症例の積み重ねが必要と思われる。

【参考文献】

- (1) Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28 : 797-802, 1994
- (2) Maor M, Frias A, Oswald M : Palliative radiotherapy for brain metastases in renal carcinoma. *Cancer* 62 : 1912-1917, 1988
- (3) Somaza S, Kondziolka D, Lunsford LD, et al : Stereotactic radiosurgery for cerebral metastatic melanoma. *J Neurosurgery* 79 : 661-666, 1993
- (4) Mehta MP, Rosenthal JM, Levin AB, et al : Defining the role radiosurgery in the management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Phys* 24 : 619-625, 1992
- (5) 米瀬淳二、川上 理、上田朋宏、他 : 腎細胞癌脳転移の臨床的検討。 *日泌尿会誌* 86: 1287-1293, 1995.
- (6) Wronski M. Arbit E. Russo P. et al : Surgical resection of brain metastases from renal cell carcinoma in 50 patients. *Urology*. 47(2) : 187-93, 1996
- (7) 林 明宗、久間祥多、北村達夫、他 : 転移性脳腫瘍に対する術中照射療法の治療成績。 *脳外誌* 5 : 25-28, 1996
- (8) 日山博文、井沢正博、高倉公朋、他 : 転移性脳腫瘍に対するstereotactic radiosurgery。 *脳外* 48 : 113-119. 1996
- (9) 渋谷壯一郎、西川 亮、野村和弘 : 腎癌脳転移の治療成績の検討。 *脳外* 18 : 935-938, 1990
- (10) Lindquist C : Gamma knife surgery for recurrent solitary metastasis of a cerebral hypernephroma : Case report. *Neurosurgery* 25 : 802-804, 1989.
- (11) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 322 : 295-313, 1983
- (12) Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, et al : Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurgery* 84 : 748-754, 1996

## 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の選択

### Irradiation Therapy for Metastatic Brain Tumors

神奈川県立がんセンター 脳神経外科、横浜市立大学 脳神経外科\*

西村 敏、久間祥多、林 明宗\*

#### 【はじめに】

原発巣の癌腫からみれば既に進行癌の段階にある転移性脳腫瘍に対して、どのような治療手段を選択するかという問題は、患者さんに対する肉体的・精神的苦痛をいかに少なくするか、そして残された貴重な時間をいかに質の高い QOL の状態で過ごさせるかにあると考えられる。当施設での治療方針と成績について検討した。

#### 【対象と方法】

症例：1986～1998年までに当科で治療を受けた転移性脳腫瘍で全経過を追跡し得たと考えられる 105例である。性別：男性 52 例、女性 53 例、年齢：24～92 歳、平均 55.7 歳。原発巣：肺癌 60 例、乳癌 12 例、腎癌 7 例、胃癌 5 例、直腸癌 3 例、子宮癌 3 例、大腸癌 2 例、その他 13 例である。我々は原則として、以下の治療方針で治療を施行している。

第一群：転移巣が 1～2 個で

- (A) 神経症状(+)で手術切除可能なもの→手術+術中照射 (S+IORT)、
- (B) 神経症状(±)～(-)のもの→リニアックメス単独 (RS)、

第二群：転移巣が多発で

- (A) 神経症状(+)で一部手術切除可能なもの→手術+外照射 (S+E)、
- (B) 手術切除が不可能なもの→外照射単独 (E)

しかし実際には個々の症例で検討すべき問題点も多く、単発例で神経症状があり術中照射及び全脳照射の余裕のないものはやむを得ず手術単独群 (S) となった。そこで病巣局所に対する初期治療方法に従って (1) 外照射単独群：E (18例)、(2) リニアックメス単独群：RS (17例)、(3) 手術単独群：S (11例)、(4) 手術+外照射群：S+E (35例)、(5) 手術+術中照射群：S+IORT (18例) の 5 群に分類し、局所再発、新病変発生、生存期間、当科初回入院期間、死因等につき検討した。

#### 【結果】

年齢、性別では、特に特徴を認めていない。当科初回入院期間については"手術単独群"が短く、"手術+外照射群"が最も長かった。病変数については、当施設の初期治療に対する治療方針に沿って、"リニアックメス単独群"と"手術+術中照射群"に関しては、治療開始時の多発例はない。様々な理由で"手術単独群"となった症例も多発例はない (Table 1)。

局所再発については、"手術+外照射群"が特にその率が低く良好である。また再発までの期間は、"手術+術中照射群"が良好であった。また初期治療後、ほとんど病変部がコントロールされずに経過している症例が、"外照射単独群"で 3 例、"リニアックメス単独群"でも 3 例みられた。"リニアックメス単独群"の再発後処置で手術摘出を施行した中に 3 例の radiation necrosis があった (Table 2)。

新病変発生については、"外照射単独群"と"手術+外照射群"が低く、やはり多発性病変を抑制する予防的な手段としての全脳照射は、ある程度の効果をあげることが出来ると考えられる。また発生までの期間も"外照射単独群"が良好であった (Table 3)。

今回、当科初回退院後の KPS 70 以上の期間を自立期間として検討してみたが、"手術+術中照射群"で長い傾向がみられている。また生存期間についても"手術+術中照射群"に長い傾向がみられている。しかし"手術+術中照射群"は、全摘出可能例で術中照射も施行可能という条件があり、ここで既に症例が select されていることを考慮に入れておかなければならない (Table 4)。

#### 【考察】

転移性脳腫瘍に対する放射線治療の選択は、数々の問題点がある。放射線治療が palliative therapy として評価されるとすれば、特に合併症の緩和や治療期間の短縮、入院回数の減少は、転移性脳腫瘍患者の QOL の向上に対して重要な位置を占めると考えられる<sup>1)</sup>。

Table 1

	年齢 (平均)	性別： M/F	当科初回 入院期間	病変数： 1-2/多発
(1) 外照射単独群 (E)	38~84 (61.7)	9/9	44 ds	5/13
(2) リニアックメス 単独群 (RS)	47~92 (62.7)	9/8	48	17/0
(3) 手術単独群 (S)	29~80 (57.8)	6/5	37	11/0
(4) 手術 + 外照射群 (S+E)	24~72 (56.6)	18/17	75	19/16
(5) 手術 + 術中照射群 (S+IORT)	40~73 (58.7)	8/10	45	18/0

Table 2

	局所再発	再発までの期間	再発後処置
(1) 外照射単独群 (E)	8*/14 (57.1%)	8.8 mos	none(5) S+IORT(2),E(1)
(2) リニアックメス 単独群 (RS)	7*/17 (41.2)	4.3	S(4)*,E(3) none(2)
(3) 手術単独群 (S)	4/11 (36.4)	4.0	S+E(2),E(1) S+IORT(1)
(4) 手術 + 外照射群 (S+E)	4/35 (11.4)	4.4	S+E(3) none(2),S(1)
(5) 手術 + 術中照射群 (S+IORT)	7/18 (38.9)	12.6	S(4),E(2) S+E(1)

放射線治療を通常の分割照射で施行すると、手術も含めると約2ヶ月の入院が必要であり、これは担癌患者にとっての入院外の有意な生活の期間を短縮する要素と考えざるを得ない。しかし"手術+外照射群"は、局所再発率と新病変発生率は低くおさえられていた。

リニアックメス<sup>2-4)</sup>や術中照射<sup>5)</sup>による放射線治療は、局所再発率が通常の分割照射と同等で合併症も少なく、入院期間の短縮もはかれる可能性があり、さらに再度の放射線治療が可能であるということで有力な手段と考えられている。しかし今回の当施設での結果からは、"リニアックメス単独群"は各群と

比較するとあまり良好とはいえなかった。一方、"手術+術中照射群"は、局所再発までの期間、生命予後、自立期間が長い傾向であった。

また全脳照射後の late effect (晩期反応) としての脳症 (亜急性性灰白脳症)、痴呆といった症状は、患者さんの QOL にとって重要な要素と考えられるが、明らかにその結果と考えられる症例は"手術+外照射群"の一例しかなく、さらにこの症例は 25ヶ月の長期生存例であり、通常の生存期間を考えればあまり問題となっていない様であった。

Table 3

	新病変発生	新病変発生までの 期間	新病変発生後 処置
(1) 外照射単独群 (E)	5/18 (27.8%)	12.2 mos	none(3) S+IORT(1),E(1)
(2) リニアックメス 単独群 (RS)	10/17 (58.8)	3.6	E(5),none(3) RS(1),S(1)
(3) 手術単独群 (S)	8/11 (72.7)	4.9	E(3),none(2) S+E(1),S(1) RS(1)
(4) 手術 + 外照射群 (S+E)	15/35 (42.9)	8.4	none(12),S(3)
(5) 手術 + 術中照射群 (S+IORT)	12/18 (66.7)	11.9	E(4),RS(4) S(3),none(1)

Table 4

	自立期間	死因： 原病死 / 脳腫瘍死 / 他病死	生存期間
(1) 外照射単独群 (E)	4.0 mos	10/5/3	8.2 mos
(2) リニアックメス 単独群 (RS)	3.4	10/7/0	9.5
(3) 手術単独群 (S)	6.6	7/1/2	15.1
(4) 手術 + 外照射群 (S+E)	4.9	19/12/3	9.0
(5) 手術 + 術中照射群 (S+IORT)	22.2	5/5/2	28.9

## 【結語】

- 1) 局所再発率は、手術+外照射群が良好であった。局所再発までの期間は、手術+術中照射群で長い傾向であった。
- 2) 新病変発生率は、外照射を施行している群で良好な傾向であった。
- 3) 手術+術中照射群は、入院期間も短く、自立期間、生存期間ともに良好な結果を得た。

## 【文献】

- 1) 林 明宗、久間祥多、北村達夫、山下浩介、荻野伊知朗：転移性脳腫瘍に対する術中照射療法の治療成績。Jpn J Neurosurg vol.5 no.1 25-28, 1996.1.
- 2) 松谷雅生、中村 治、浅井昭雄、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 150:967-971, 1989.
- 4) Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata H, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S: Intra-operative radiation therapy for malignant glioma. Neurol Med Chir (Tokyo) 31:702-707, 1991.
- 5) 久間祥多、林 明宗、北村達夫、山下浩介、村西久幸、日置 稔：定位リニアック脳照射法に関する基礎的研究。機能的脳神経外科 29:140-147, 1990.

## 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の効果

effect of radiation therapy on metastatic brain tumor

名古屋大学医学部脳神経外科

竹村 篤人、若林 俊彦、梶田 秦一、波多野 範和  
大野 貴也、中屋敷 典久、吉田 純

### 【はじめに】

現在、転移性脳腫瘍に対する治療法は、手術による全摘出か、 $\gamma$ -knife治療が中心である。しかし、その適応をはずれたものや局所再発の点から、未だ補助療法としての全脳-局所照射は広く利用されている。そのため、患者のQOL向上につながるもっとも有効な照射方法の選択の検討が必要と考えられる。

当施設では、転移性脳腫瘍症例に対する全脳照射方法を1996年以降1日3Gy(5回/週)総線量30Gy(Bgroup)の照射法としており、1998年9月までに25症例に施行した。今回我々は、本照射法をそれ以前に施行していた1日2Gy(5回/週)総線量40Gy照射群(A-group)とを比較、検討しその有効性について検討したので報告する。

### 【対象、方法】

1993年9月より1998年9月の5年間に当大学病院において転移性脳腫瘍として放射線治療をおこなった93例の内、長期follow up(平均追跡期間=20.8ヶ月)が可能であった71例を対象とした。

はじめに、両群間に偏りがないかを検討するため全治療群(n=71)に於いて、年齢、性別、原発巣、組織、総線量、手術、化学療法、腫瘍の個数についてprognostic factor(PF)を検索し、次に検索されたPFについてA、B群を比較検討した。A、B群のどちらにも属さない13例については、放射線治療早期に死亡したか、全身状態不良による治療中断、もしくは照射方法が一定しない場合であり、この検討対象からは除外してある。比較をするのに際し、Kaplan-Meier法による生存解析、及びLogrank-Mantel-Cox法による検定を使用した。

尚A、B群の照射方法は、nominal standard dose(NSD)equationの比にて、A:B=100:96.4と殆ど同等の治療効果が得られるものと考えられる。

### 【結果】

全体の内訳として年齢は0~80歳(平均57.3歳)であり、今回のstudyにおける小児転移性脳腫瘍症例としては、0歳の横紋筋肉腫1例のみである。性別では、男性48例、女性23例と全国統計よりも男性の割合が多いが、その理由として原発巣で肺癌の占める割合が63.4%(45例)と比較的高いためと考えられる。組織では腺癌ADE(47.1%)、次いで小細胞癌Sm.c.c.(19.1%)と続いている。平均総放射線量は36.9Gy、原発巣に対する化学療法は54例(68.4%)で施行されている。手術を施行したのは22例(31.0%)と低い割合であるが、患者の希望、年齢、腫瘍個数を考慮し手術適応を決定したためである(table 1)。

各factorについて比較した場合、年齢、総線量、手術の有無、腫瘍個数の4つのFactorにおいて有意差が認められた。mean survival time(MST)が年齢では60歳未満が14ヶ月(p=0.049)、総線量40Gy以上が11ヶ月(p=0.006)、手術(+)が15ヶ月(p=0.002)、原発腫瘍が13ヶ月(p=0.031)となり、この条件がMSTをそれぞれ有意に延長している(table 2)。表には記載していないが組織型において唯一有意差が認められたのは、ADE/扁平上皮癌Sq.c.c.の場合であり、Sq.c.c.に比しADEで生存率が高く(p=0.008)、MSTは12ヶ月であった。放射線感受性が非常に低いとされている腎癌、メラノーマに関しては症例数が少なかったため今回は比較検討を施行していない。

次に、この4つのPFを基にして両群を比較した。まずA、B群の各パラメーターに関しては、特に顕著な差は認められないが(table 3,4)、A群に比しB群において原発巣が肺に集中していること、扁平上皮癌が1例もないという相違があった。

PFとは無関係に単純に比較した場合、1 year survival rateはA/B=48.5/20.0%、MSTは11/7ヶ月(p=0.049)であり、A群の方がB群に比し良好な結果となっている(table 5)。更に、PFを参考に比較した場合もA群に対してB群が優る有意な結果は得ら

**Table 1.** Patient characteristics of 71 metastatic brain tumors

Factor	Number of patients ( Percentage)		
A, Age	mean 57.3y.o. (0~80y.o.)		
B, Gender	Male	48(67.6%)	
	Female	23(32.4%)	
C, Primary lesion	Lung	45 (63.4%)	
	Others	26(46.6%)	
D, Pathology	ADE	32(47.1%)	
	Sq.C.C	9(13.3%)	
	Sm.C.C.	13(19.1%)	
	Others	14 (20.5%)	
E, Radiation pattern	1, mean dose	36.9Gy	
	2, Focal	Whole+focal	1
		Whole	4
		Whole	66
	3, 3Gy/day	2Gy/day	25
		2Gy/day	36
Mixed		10	
F, Operation	(+)	22(31.0%)	
	(-)	49(69.0%)	
G, Chemotherapy	(+)	54(78.3%)	
	(-)	25(21.7%)	

ADE : adenocarcinoma Sq.C.C. : squamous cell carcinoma  
Sm.C.C. : small cell carcinoma

**Table 2.** The selected factors in univariate analyses

Factor	Criteria	MST(month)	1y.s.r.	P value
Age	<60	14	54.6%	0.049
	60≤	7	22.5%	
Gender	Male	7	34.2%	0.935
	Female	8	37.5%	
Primary	Lung	7	33.2%	0.621
	Others	8	42.3%	
Patho.	ADE	12	48.3%	
	Sq.C.C.	5	0.0%	
	Sm.C.C.	7	23.1%	
	Others	7	42.9%	
R.Dose (total)	<40Gy	7	27.3%	0.006
	40Gy≤	11	48.7%	
Ope.	+	15	63.6%	0.002
	-	5	21.5%	
Chemo.	+	10	41.7%	0.446
	-	7	22.9%	
Number	solitary	10	41.7%	0.031
	multiple	7	22.4%	

MST : mean survival time 1y.s.r. : 1year survival rate

**Table 3.** Patient characteristics of selected group(n=58)

Parameter	A-group	B-group
Patients number	33	25
Mean total dose	40.1 Gy	31.4 Gy
Male : Female	2.3 : 1	2.1 : 1
Mean age	56.7 y.o.	59.8 y.o.
Ope.(+)	12/33(36.4%)	5/25(20%)
Chemotherapy(+)	26/33(78.8%)	13/25(52%)

**Table 4.** Primary region / histology

Parameter	Criteria	A-group	B-group
Primary region	Lung	19(57.6%)	20(80.0%)
	DT	3(9.0%)	4(16%)
	Others	11(33.4%)	1(4.0%)
Histology	ADE	14(42.4%)	16(64.0%)
	Sq.c.c.	5(15.2%)	0(0.0%)
	Sm.c.c.	6(18.2%)	6(24.0%)
	Others	8(24.2%)	3(12.0%)

DT : digestive tract

**Table 5.** Survival

	MST(months)	1y.s.r.	P value
A-group	11	48.5%	0.049
B-group	7	20.0%	



Table 6.

Univariate survival analyses on the significant prognostic factors(A group /B group)

Parameter	Criteria	1y.s.r.(%)	MST(months)	P value
Operation	(+)	75.0/60.0	22/13	0.146
	(-)	33.3/10.0	6/5	0.267
Age	≥60	29.4/17.6	8/7	0.521
	60>	68.8/25.0	19/5	0.041
Pathology	ADE	71.4/31.2	19/7	0.101
	Sm.c.c.	33.3/0.0	11/4	0.089
Number	Solitary	71.4/60.0	57/13	0.072
	Multiple	31.2/0.0	10/5	0.034

れなかった。A群において、良好な予後が認められた因子としては、年齢60歳未満(p=0.041)、多発腫瘍(p=0.034)においてであった (table 6)。

#### 【考察】

現在までに様々な放射線照射方法の違いによる予後の検討が報告されている。全脳照射に限れば、20Gy/1w.~50Gy/4~5w.の各スケジュールによる症状改善度、生存期間を主とした比較がなされている。なかでも1980年にRTOG(Radiation Therapy Oncology Group)<sup>1)</sup>にはじまる20~30Gyの短期照射の有用性報告から、現在に至っても本邦では30Gy短期照射<sup>2) 3)</sup>は主流の1つである。しかし、線量の多い方が予後が良いとの報告<sup>4) 5) 6)</sup>もあり未だ結論が出ていない。

今回の比較検討の結果、総線量が40GyのA群において予後が良く、しかも60歳未満、多発性の腫瘍に対しての効果は有意な差を認めた。しかし、本検討はretrospective studyであるのでA群に予後良好な背景群が多く含まれた可能性は考慮しなければならぬ。また、投与線量が予後と正の関連を示したことは今後の治療方針として、B群での線量を引き上げることなどにより更に生存期間の延長が期待される。しかし一方で、晩発障害としての痴呆、放射線壊死等も出現する恐れもあり慎重な治療が望まれる。いずれにせよ1日3Gy、総線量30Gyの照射方法は1日2Gy、総線量40Gyと同等の治療効果が得られ、しかも現行の放射線治療が約1ヶ月かかるのに対し、2週間前後で治療が終了するという利点があり、予後の比較的短い転移性脳腫瘍患者にとっては、QOLを考慮する場合重要な治療法の1つに入り得るものである。

組織型に関してだが、以前より放射線感受性の高い扁平上皮癌は腺癌に比し予後がよいといわれている<sup>5) 7) 8)</sup>。しかし本studyにおいては、むしろその逆の結果に有意差認められている。その原因として手術施行の有無、脳内転移腫瘍個数の違い等が考えられたが、特に差は認められなかった。扁平上皮癌と腺癌に関しては脳転移した場合には治療法による有意な差はない可能性も示唆される。

#### 【参考文献】

- 1) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1-9, 1980
- 2) 茶谷正史, 手島昭樹, 井上俊彦, 他: 肺癌脳転移に対する放射線治療: 特に短期集中治療群と大量照射群の比較検討. *日放会誌* 46: 1041-1047, 1986
- 3) 杓木章二, 伊東久夫, 茂松直之, 他: 放射線治療による転移性脳腫瘍症状の改善と関連因子. *癌の臨床* 41: 876-882, 1995
- 4) 古平毅, 唐澤克之, 田中良明, 他: 転移性脳腫瘍における術後照射症例の予後因子ならびに頭蓋内制御に関する検討: 縮小照射法の可能性についての考案: *NIPPON ACTA RADIOLOGICA* 57: 653-659, 1997
- 5) Carsten N, Werner B, Klaus S: Tumor-related prognostic factors for remission of brain metastases after radiotherapy: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39(1): 25-30, 1997
- 6) Ching-Yeh H, Stephen Wan L, Chong-Jong W, et al: The prognostic factors of lung cancer patients with brain metastases treated with radiotherapy: *J of Neuro-Oncol* 36:71-77, 1998

- 7) Hazuka MB, Burleson WD, Stroud DN, et al: Multiple brain metastases are associated with poor survival in patients treated with surgery and radiotherapy: *J Clin Oncol* 11:369-373, 1993
- 8) Nakagawa H, Miyawaki Y, Fujita t, et al : Surgical treatment of brain metastases of lung cancer: retrospective analysis of 89 cases. *J Neurol Neurosurg Phychiatry* 57: 950-956, 1994

# 転移性脳腫瘍における薬剤耐性遺伝子 発現に関する検討

香川医科大学脳神経外科

森崎訓明、松本義人、國塩勝三、長尾省吾

## 【はじめに】

癌化学療法を行う上で抗癌剤に対する耐性が大きな障害となっている。作用機序の異なる複数の薬剤に同時に耐性を獲得する機構を多剤耐性というが、この原因遺伝子として今までにいくつかの耐性遺伝子の報告が行われてきた。Multidrug resistance 1 (MDR1)は1986年に発見されたエネルギー依存性薬剤排出ポンプで、adriamycin(ADM)、vincristine (VCR)、cyclophosphamide(CPA)、methotrexate(MTX)など多剤耐性に関与すると言われている<sup>1,2)</sup>。またMDR1の遺伝子産物であるp-glycoprotein(p-gp)は<sup>99m</sup>Tc-sestamibi(MIBI)を細胞外に排出すると言われており、肺癌、卵巣癌などの腫瘍においてp-gp発現とMIBIとの関連についての報告が散見される<sup>3)</sup>。Multidrug resistance-associated protein 1(MRP1)は1992年に発見された薬剤排出ポンプであり、MDR1と同様ATP-binding protein(ABC) transporterに属し、etoposide(VP-16)やADM耐性に関与すると考えられている<sup>4-7)</sup>。また、human canalicular multispecific organ anion transporter(cMOAT)/MPP2は1996年に発見された薬剤排出ポンプで、MRP1とhomologyを有し、VP-16耐性に関与する等の報告がある<sup>7)</sup>。また最近MRP1およびcMOAT/MRP2のhomologueであるMRP3、MRP4、MRP5が同定された<sup>8)</sup>。これらのtransporterの薬剤耐性における機能や臓器分布等は不明な点が多いが、MRP3はcisplatin(CDDP)およびADM耐性に関与し、MRP5は正常脳に強い発現がみられた等の報告がある<sup>8)</sup>。一方、topoisomerase(topo)は、複製や転写などによるDNA内の過剰あるいは過小なねじれを解消することによりDNA代謝を調節する酵素であり、DNA合成に不可欠な酵素と考えられている。TopoはI型、II $\alpha$ 型およびII $\beta$ 型に分類されるが、このうちII $\alpha$ 型が最も細胞増殖に関与すると考えられており、癌細胞など増殖能が亢進した細胞でしばしばtopo II $\alpha$ の過剰発現が認められる<sup>9)</sup>。Topo IIをターゲットとする抗癌剤すなわちtopo II inhibitorとしてVP-16やADMなどの薬剤がある。

今回転移性脳腫瘍において、これらの薬剤耐性遺伝子の発現を検索し、また、MDR1発現とMIBI-SPECTとの関連についても検討を行ったので報告する。

## 【対象および方法】

### 1. 対象

対象となる症例は、転移性脳腫瘍組織5例、正常脳およびhuman glioblastoma cell line(SNB-19)である。年齢は48才~71才であり、男性2例、女性3例である。原発巣は4例がlungで1例がcolonであり、組織は全例adenocarcinomaである。(Table 1)

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

凍結脳腫瘍検体より、ISOGEN<sup>®</sup>を用いてphenol-chloroform single step法によりtotal RNAを抽出した。RT-PCRはFirst-Strand cDNA Synthesis Kit<sup>®</sup> (Amersham Pharmacia Biotech)を使用して行った。用いたprimerはMDR1、MRP1、cMOAT、topo II $\alpha$ および $\beta$ -actinである。これらのprimerを用いて30もしくは35サイクルでPCR反応を行い、各薬剤耐性遺伝子のmRNA発現を検索した。

MDR1<sup>10)</sup>: 5'primer; 5'-GCCTGGCAGCTGGAAGACA  
AATACACAAAATT-3'

3'primer; 5'-CAGACAGCAGCTGACAGTC  
CAAGAACAGGACT-3'

MRP1<sup>10)</sup>: 5'primer; 5'-AATGTCACGTGGAATACCA  
GC-3',

3'primer; 5'-AACAGGCACGACTTGTTCC  
-3'

cMOAT<sup>8)</sup>: 5'primer; 5'-TGAAGTTCTCCATCTACCT  
G-3',

3'primer; 5'-CCAGCCAGTTCAGGGTTTG  
T-3'

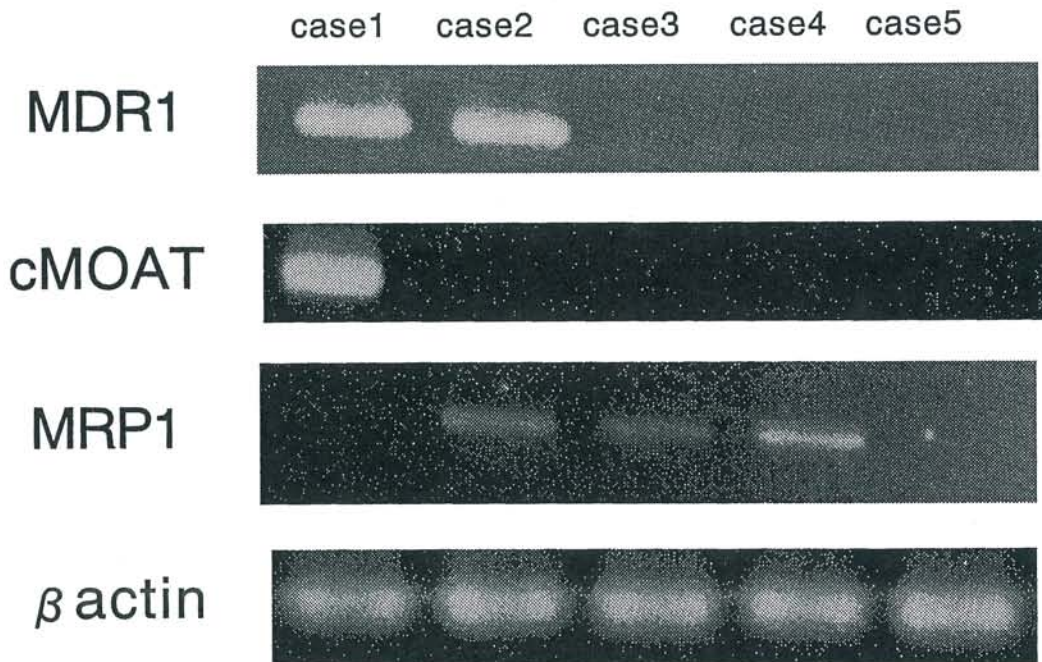
topo II $\alpha$ <sup>11)</sup>: 5'primer; 5'-TGTTGAGAAGCGGCTTGG  
TC-3',

3'primer; 5'-TAGTTACTAGAAGTTAGGA  
GCTG-3'

**Table 1**

case	age / sex	histology	origin	Treatment for primary cancer
1	52 / M	adenocarcinoma	lung	surgery
2	66 / F	adenocarcinoma	lung	N.F.
3	71 / F	adenocarcinoma	lung	N.F.
4	61 / F	adenocarcinoma	lung	surgery
5	48 / M	adenocarcinoma	colon	surgery chemotherapy 5-FU, CDDP Topotecin

N.F. : primary tumor was not found before treatment of metastatic brain tumor



**Fig. 1** expression of MDR1, cMOAT and MRP1

$\beta$ -actin<sup>12)</sup> : 5'primer ; 5'-ATCACCAATTGGCAATGAG  
CG-3'  
3'primer ; 5'-TTGAAGGTAGTTTCGTGGA  
T-3'

### 3. MIBI-SPECT

<sup>99m</sup>Tc-MIBI370Mbqを静注後30分 (early)および3時間後 (delay)に撮影し、MIBIの腫瘍内集積の程度を検索した。更に腫瘍の集積/正常脳の集積比 (T/N)を測定し、retention index (R.I.)を算出した。なおR.I.は(delay T/N - early T/N)/early T/Nである。

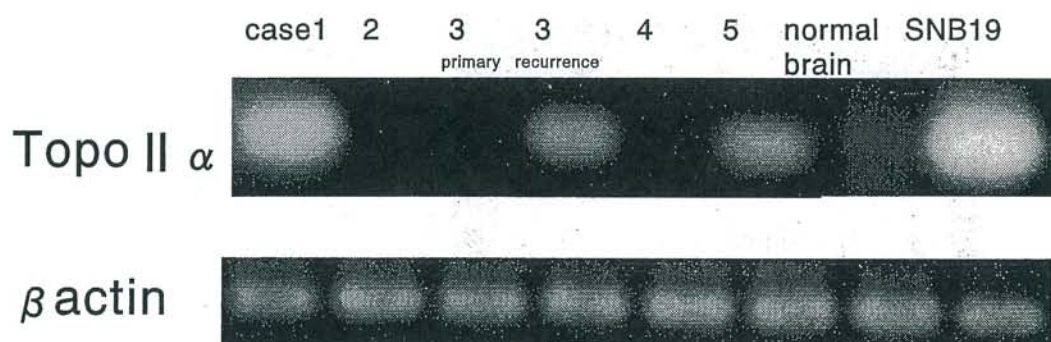


Fig. 2 expression of topo II  $\alpha$  gene

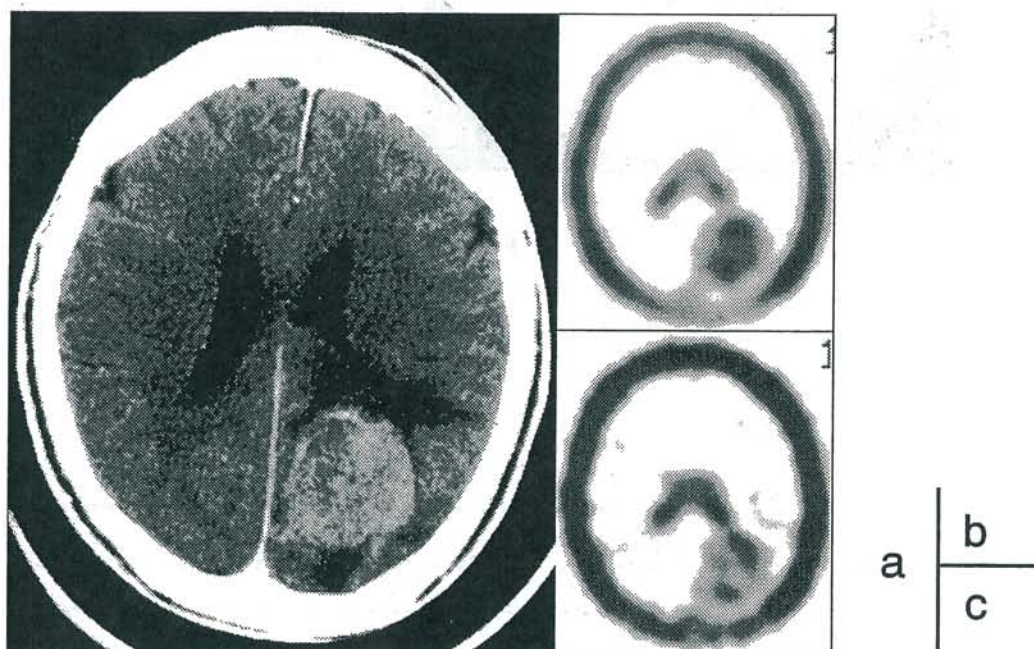


Fig. 3a case1 CE-CT      Fig. 3b case1 MIBI-SPECT early phase  
 Fig. 3c case1 MIBI-SPECT delay phase

**【結果】**

1. RT-PCR

MDR1はcase1, 2に発現が認められ、またcase3にも弱い発現が認められた(Fig. 1)。MRP1発現はcase2, 3, 4に認められた(Fig. 1)。cMOATはcase1にのみ発現が認められた (Fig.1)。Topo II  $\alpha$  はcase1およびcell lineに強い発現がみられ、case3の再発時およびcase5にも発現がみられた (Fig. 2)。

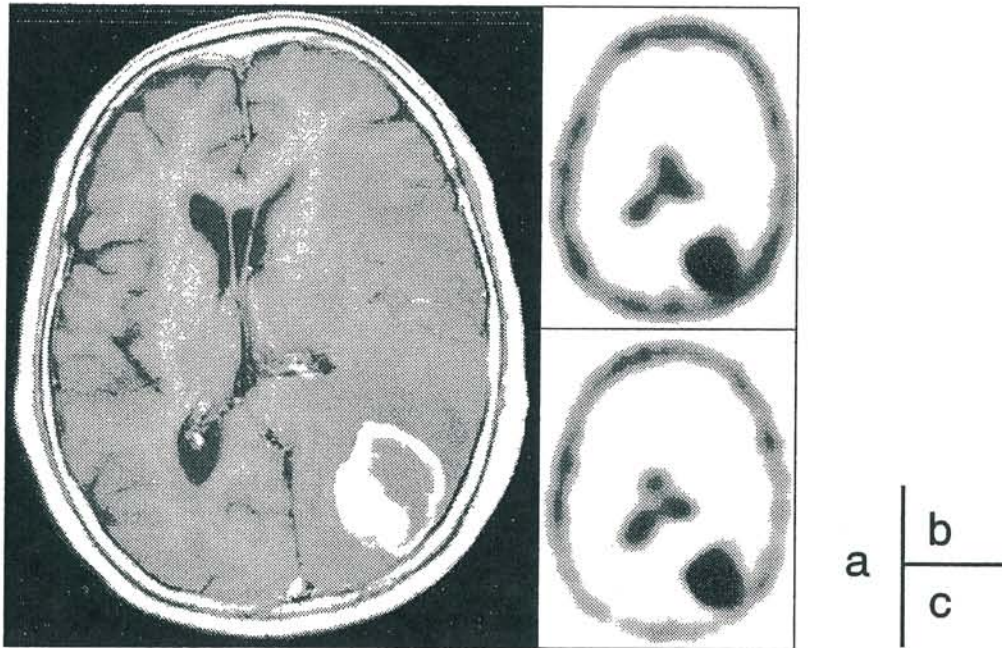
2. MIBI-SPECT

Case1 のMIBI-SPECTではdelay phaseにて強いwash outがみられたのに対し(Fig. 3)、case3ではwash outは低かった(Fig. 4)。各症例のearly T/N、delay T/N、R.I.

およびMDR1発現をTable 2に示す。各症例のR.I.は各々 case1:-49.5%、 case2:-22.3%、 case3:-10.9%、 case4:+16.9%、 case5:+13.5%であり、MDR1発現が認められたcase1, 2, 3では、その発現が認められなかったcase4, 5と比較してR.I.が低くなる傾向を示した。

**【考察】**

腫瘍、特に悪性腫瘍に対する治療法として、抗癌剤を中心とした化学療法の有効性が確立されている。脳腫瘍領域においても各々の腫瘍に対する化学療法プロトコールが開発され、実際の臨床の場で広く普及しているが、化学療法に抵抗性を示しほとん



**Fig. 4a** case3 enhanced MRI      **Fig. 4b** case3 MIBI-SPECT early phase  
**Fig. 4c** case3 MIBI-SPECT delay phase

**Table 2**

case	early T/N	delay T/N	R.I.(%)	MDR1
1	19.0	9.6	- 49.5	++
2	5.8	4.5	- 22.5	++
3	42.4	37.8	- 10.9	±
4	4.8	5.6	+16.9	-
5	18.5	21.0	+13.5	-

R.I. : retention index

Table 3

case	multidrug resistance gene				anticancer drug				
	MDR1	MRP1	cMOAT	Topo II $\alpha$	ADM	VCR	VP-16	CPA	MTX
1	++	-	+	++	×	×	×	×	×
2	++	+	-	-	×	×	×	×	×
3	±	+	-	-	×	×	×	×	×
4	-	+	-	-	×	○	×	○	○
5	-	-	-	+	○	○	○	○	○

±~++ : expression  
- : no expression

○ : effective  
× : not effective

ど効果がみられない場合もあり、必ずしも満足のいく結果には至っていない。個々の腫瘍は組織型は同じでも抗癌剤に対する感受性はそれぞれ異なっており、この要因の1つとして抗癌剤に対する耐性が考えられている<sup>1)</sup>。抗癌剤に対する重要な耐性機構の1つに薬剤耐性遺伝子による薬剤排出機構が挙げられる<sup>1)</sup>。個々の腫瘍における薬剤耐性遺伝子の発現を検索することにより、有効な抗癌剤を用いた化学療法を選択することが可能で、より効果的な治療が行える可能性が高い。

このような観点から、薬剤耐性遺伝子の発現の有無より有効な抗癌剤選択の可能性を追求する目的で、転移性脳腫瘍組織標本を用いて薬剤耐性遺伝子の発現をRT-PCRを用いて検索した。各症例の薬剤耐性遺伝子発現の結果と耐性遺伝子に関連した抗癌剤をTable 3に示す。例えば case1においてはADM、VCR、CPA、MTX耐性を示すMDR1<sup>1)2)</sup>の発現が強くみられ、またVP-16耐性のcMOAT<sup>7)</sup>も発現していることから、これらの薬剤の有効性はあまり高くないと推察される。一方、case5ではMDR1、MRP1、cMOATの発現が認められないため、表に示した抗癌剤のいずれも有効性が考えられる。またcase5ではtopo II  $\alpha$ 発現が認められることから、topo IIをターゲットとするVP-16の有効性がこの点からも示唆される。これらの症例で、実際の臨床において、これらの抗癌剤を用いた化学療法を行っていないため、その関連性について十分言及はできないが、今後検討を加えていく予定である。

一方MDR1に関して、その遺伝子産物であるp-gpの発現とMIBIとの関連性が報告されている<sup>3)</sup>。すなわちMIBI-SPECTで用いられる<sup>99m</sup>TcMIBIがp-gpによって細胞外に排出され、p-gpが多く発現している腫瘍ではMIBI-SPECTのdelay phaseで強いwash outがみられるというものである。今回の検討でも、MDR1発現が認められたcase1, 2, 3のR.I.はcase4, 5のR.I.と比べて明らかに低い値を示し、MIBI-SPECTの所見とMDR1発現が相関するものと考えられた。

#### 【結語】

1. 転移性脳腫瘍において各種薬剤耐性遺伝子の発現をRT-PCRを用いて検索した。
2. 各症例によって薬剤耐性遺伝子の発現が様でなく、一律の化学療法のプロトコールに問題が残ると考えられた。
3. 転移性脳腫瘍においてMDR発現とMIBI-SPECTとの関連性が示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Fojo T., Ueda K., Slamon D.G. et al : Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. Proc Natl Acad. Sci 84 : 265-269, 1987.
- 2) Cole S.P.C., Bhardwaj G., Gerlach J.H. et al : Over expression of a transporter gene in multidrug-resistant human lung cancer cell line. Science 258 : 1650-1654, 1992.

- 3) Hendrikse N.H., Franseen E.J., Vries E.D. et al :  
99mTc-sestamibi is a substrate for P-glycoprotein  
and the multidrug resistance-associated protein. *Br J  
Cancer* 77: 353-358, 1998
- 4) Abe T., Mori T., Wakabayashi Y. et al : Expression  
of multidrug resistance protein gene in patients with  
glioma after chemotherapy. *J Neuroonc* 40 : 11-18,  
1998
- 5) Grant C.E., Valdimarsson G., Hipfner D.R. et al :  
Overexpression of multidrug resistance-associated  
protein increases resistance to natural product drugs.  
*Cancer Res* 54 : 357-361, 1994
- 6) Loe D.W., Deeley R.G., Cole S.P.C. et al : Biology  
of the multidrug resistance protein,MRP. *Europ J  
Cancer* 32 : 945-957, 1994
- 7) Matsumoto Y., Matsumoto M., Minemura M. et al :  
Expression of ATP binding cassette superfamily  
(MRP1, cMOAT)mRNA in etoposide and mAMSA  
resistant cell lines. *Jpn J Cancer Chemother* 24 :  
1941-1946, 1997
- 8) Marcel K., Marcel D.H., Piet B. et al : Analysis of  
expression of cMOAT, MRP3, MRP4, and MRP5,  
homologues of the multidrug resistance protein  
gene(MRP1),in human cancer cell lines. *Cancer Res*  
57 : 3537-3547, 1997
- 9) Taki T., Ohnishi T., Arita N. et al : In vivo  
etoposide-resistant C6 glioma cell line :Significant  
of altered DNA topoisomerase II activity in  
multidrug resistance. *J Neuroonc* 36: 41-53, 1998
- 10) Lee J.S., Scala S., Bates S.E. et al : Reduced drug  
accumulation and multidrug resistance in human  
breast cancer cells without associated P-glyco-  
protein or MRP overexpression. *J Cell Biochem* 65 :  
1-14, 1997
- 11) Beck W.T. : Unknotting the complexities of  
multidrug resistance. *J Natl Cancer Inst* 81:  
1683-1685, 1989
- 12) Ninomiya I., Endo Y., Sasaki T. et al : Specific  
detection of c-erbB-2 mRNA expression in gastric  
cancers by the polymerase chain reaction following  
reverse transcription. *Br J Cancer* 66 : 84-87, 1992



## 再発と紛らわしかった放射線壊死の2例

Two cases of radiation necrosis mimicking tumor recurrence

旭川医科大学脳神経外科

程塚 明、窪田貴倫、津田宏重、櫻井寿郎、  
高野勝信、橋詰清隆、中井啓文、田中達也

### 【はじめに】

悪性脳腫瘍は、外科的摘出術後の補助療法としての放射線療法や化学療法の進歩により、その治療成績は向上し、長期生存例も散見されるようになった。しかし、その一方で腫瘍再発と鑑別が困難な放射線壊死症例も認められるようになった。最近、腫瘍再発との鑑別に苦慮した放射線壊死の2症例を経験したので報告する。

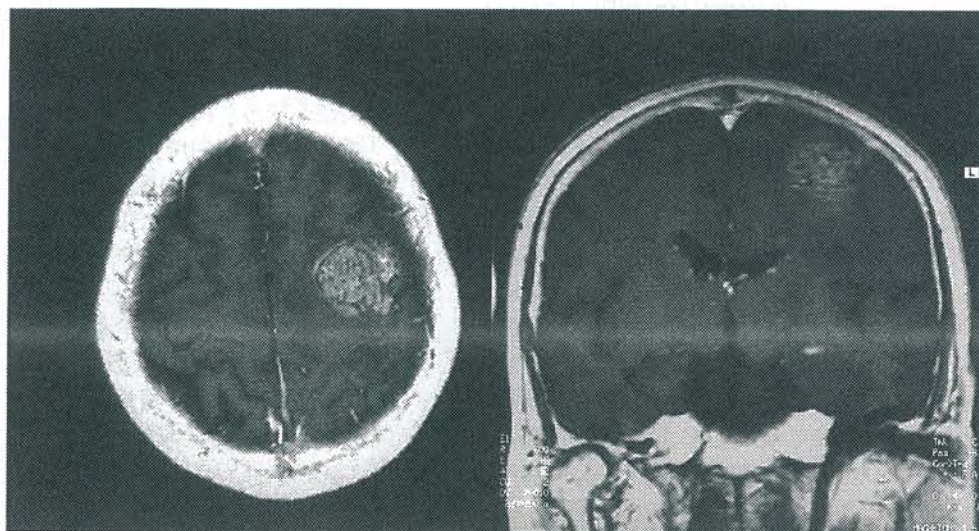
### 症例1 59歳女性 NS940076

現病歴：1983年に左肺癌の診断のもと、当院外科にて左上葉切除術を施行されており、病理診断はpapillary adenocarcinomaであった。術後化学療法を施行後、著変なく経過していた。しかし、10年後の1993年10月に全身けいれん発作が出現し、12月には

右手巧緻運動障害も出現した。同科にて併存するITPに対して1994年3月17日脾摘術を施行後、当科へ紹介となり、同年4月20日当科入院となった。けいれん発作は抗てんかん薬の投与にてコントロール良好で、神経学的には右手巧緻運動障害が軽度認められたのみであった。

神経放射線学的所見：頭部MRIでは、左運動野に直径約3.5cmの腫瘍を認め(Fig. 1)、脳血管撮影では、同部にてtumor stainを認めた。

入院後経過：転移性脳腫瘍の診断にて5月16日開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は一部運動野に浸潤しており、亜全摘に終わった。病理組織診断は、papillary adenocarcinomaであった。術後、残存腫瘍に対して、focalに一回2.4Gy、totalで48Gyの照射を施行し、神経症状も軽快し、退院となった。



頭部MRI T1WI Gd(+)  
Axial Coronal

Fig. 1

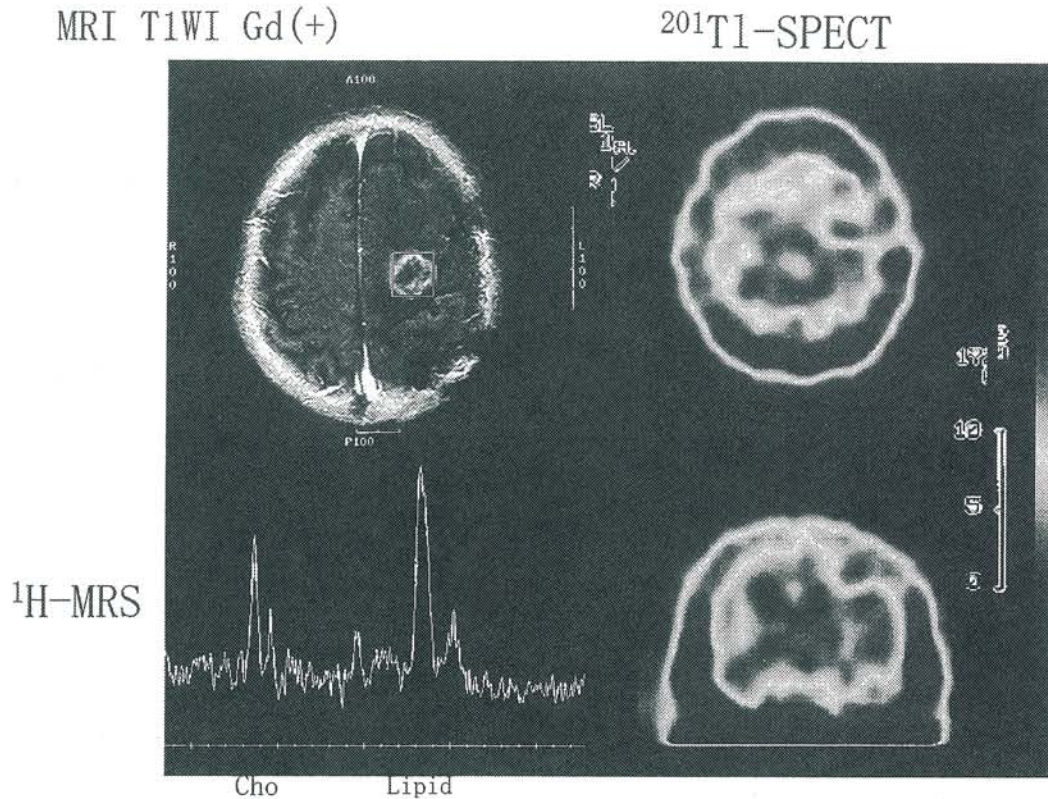


Fig. 2

退院後経過：しかし、6ヶ月後に残存腫瘍の増大を認め、22GyのSRSを追加し、腫瘍は縮小した。ところがその3年後に再度、腫瘍の再増大が出現し、Tl-SPECTでも uptake を認め、retention index(RI)も-0.14であった。このため、更に focal に36Gyの追加照射を施行し、腫瘍は再度縮小した。ここまでで、focal に84Gy、SRSで22Gyの放射線照射を施行していた。その6ヶ月後の1998年5月より軽度の右片麻痺が出現し、MRI上も腫瘍の再増大を認め、当科再入院となった。

再入院後経過：右片麻痺は徐々に増悪し、頭部MRIでは、左運動野に接してリング状の造影腫瘍を認め、Tl-SPECTでもやはり uptake を認めたが、RIは-0.23とやや低下していた。また、MRSでは、Voxelに一部周囲組織のcontaminationが認められたが、Choのpeakと共に著明なlipid peakを認めた(Fig. 2)。腫瘍再発或いは放射線壊死の疑いにて、5月27日ニューロナビゲーターのガイド下に開頭腫瘍全摘術を施行した。術中所見では、腫瘍は前回の腫瘍摘出腔の前方に存在し、境界明瞭で黄灰色でやや弾性があり、殆ど出血を認めなかった。病理組織所見では、壊死組織が主体で血管の硝子化も認め、放射線壊死との診断であった。

#### 症例2 53歳 NS980170

現病歴：1997年9月6日全身けいれん発作にて発症し、他院に入院となった。軽度の右片麻痺を認め、

頭部MRIにて左運動野近傍に腫瘍を認めた。9月18日同院にて開頭腫瘍摘出術を施行した。病理組織診断はanaplastic astrocytomaで、術後focalに一回2.4Gy、totalで60Gyの放射線照射とACNUの点滴静注を施行した。軽度の右片麻痺が残存するのみで同院を退院した。

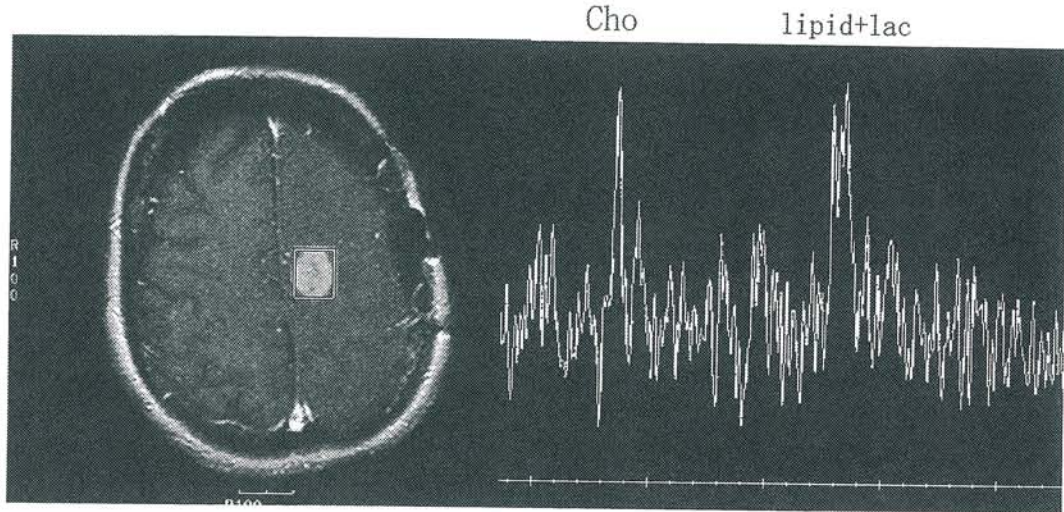
退院後経過：その後も経過良好であったが、術後1年5ヶ月の1999年2月より右片麻痺が増悪し、当科入院となった。入院時には中等度の右片麻痺及び運動失語が認められた。

神経放射線学的所見：頭部MRIでは、運動野に接して直径約2cmの造影腫瘍を認め、perifocal edemaも著明であった。MRSでは、これも一部周囲組織のcontaminationを認めるが、Cho peakと著明なlipid及びlactate peakを認めた(Fig. 3)。

入院後経過：腫瘍再発或いは放射線壊死の疑いにて3月1日開頭腫瘍摘出術を施行した。術中所見では、腫瘍は症例1と同様、黄灰色で出血は殆どなかった。病理組織標本は、血管壁の肥厚及び硝子化、edemaとspongiosisを伴ったgliotic tissueを認め、放射線壊死と診断した。

#### 【考察】

今回報告した2症例は、一回線量は2.4Gyであった。症例1は総照射線量も明らかに多く、臨床的には放射線壊死が強く疑われた。しかし、症例2は総線



頭部MRI T1WI Gd(+)

<sup>1</sup>H-MRS

Fig. 3

Table 1

Differential Diagnosis of  
Tumor recurrence vs Radiation necrosis

	Tumor recurrence	Radiation necrosis	Case 1	Case 2
TI-SPECT	uptake ↑	n.c. or uptake ↑	uptake ↑ RI① -0.14 RI② -0.23	NE
MET-PET	uptake ↑	uptake n.c.	NE	NE
FDG-PET	uptake ↑	uptake ↓	NE	NE
MRS	Cho ↑	Cho ↓	Cho ↑	Cho ↑
		lipid ↑ ↑ lac ↑ ↑ or no peak Cho ↑ +lipid ↑	lipid ↑ ↑	lipid/lac ↑ ↑

n.c.:not changed, NE:not examined

量は60Gyと、当科でこれまで行ってきた標準的な線量と同等であった。画像所見では、症例1ではTI-SPECTでuptakeを認めた。また、MRSでは、周囲組織のcontaminationもあったが、Choのpeakと共に著明なlipidないしlipid及びlactateのpeakを認めた。病理組織所見では、症例1は完成された放射線壊死像であったが、症例2は放射線壊死に至る過程を呈しているものと思われた。臨床的に再発腫瘍と放射線壊死の鑑別は困難なことが多く、様々な画像診断による鑑別が行われている(Table 1)。TI-SPECTでは腫瘍再発ではuptakeが上昇し放射線壊死では異常なuptakeは認めないと言われていたが<sup>12)</sup>、壊死や炎症などの病態でもuptakeを認めるとする報告もあり<sup>3)</sup>、最近では、retention index(RI)を計測することによって更に詳細な検討が可能であるとされている<sup>4)</sup>。我々の症例1でも2回ともTIのuptakeを認めたが、RIは再増大時の-0.14から、放射線壊死の診断時には-0.23と僅かに

低下していた。一方、MRSでは、Choに関しては、再発腫瘍では著明なpeakを呈し、放射線壊死では低下するという点では多くの報告で一致をみている。また、放射線壊死における、その他の代謝産物に関しては、lipid peakを認めるとする報告が多い<sup>6)</sup>が、著明なlactate peakを呈するか、全てのpeakが低下するという報告<sup>7)</sup>も認められる。また、最近の報告ではCho及びmobile lipid peakのみを呈するとの報告も見られ<sup>8)</sup>、我々の2症例も同様の所見と考えられた。我々の2症例はPET studyは行っていないが、PETによる報告では、再発腫瘍ではトレーサーがFDGでもMETでもhypermetabolismを呈するのが一般的であるが、放射線壊死においてはFDGではuptakeの低下、METでは異常なuptakeを認めない、とされている。しかし、最近の報告では、inflammatory necrotic changeを呈する放射線壊死の症例でもFDG PETでhypermetabolismが報告されており<sup>9)</sup>、MET PETがやや有用と思われる。今回、

我々の2症例の反省からは、照射総線量だけでなく、一回多量照射線量も、放射線壊死の成因として関与しているものと思われた。

**【結語】**

1. 腫瘍再発と紛らわしかった放射線壊死の2症例を報告した。
2. 術前診断にMRSは有用であったが、voxelの大きさによる周囲組織のcontaminationなど問題点もあった。
3. 放射線壊死の原因としては、照射総線量及び一回照射線量が関与している可能性を明らかにした。

**【文献】**

- 1) Black KL, Emerick T, Hoh C, Hawkins RA, Mazziotta J, Becker DP:Thallium-201 SPECT and positron emission tomography equal predictors of glioma grade and recurrence. *Neurol Res* 16:93-96, 1994
- 2) Buchpiguel CA, Alavi JB, Alavi A, Lawrence CK:PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. *J Nucl Med* 36: 159-164, 1995
- 3) Schwartz RB, Carvalho PA, Alexander E III, Loeffler JS, Folkerth R, Holman BL: Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with 201Tl and 99mTc-HMPAO. *AJR Am J Roentgenol* 12: 399-403, 1992
- 4) Lorberboym M, Mandell LR, Mosesson RE, Germano I, Lou W, DaCosta M, Linzer DG, Machac J: The role of thallium-201 uptake and retention in intracranial tumors after radiotherapy. *J Nucl Med* 38: 223-226, 1997
- 5) Fischman AJ, Thornton AF, Frosch MP, Swearingen B, Gonzalez RG, Alpert NM: FDG hypermetabolism associated with inflammatory necrotic changes following radiation of meningioma. *J Nucl Med* 38: 1027-1029, 1997
- 6) Kinoshita K, Tada E, Matsumoto K, Asari S, Ohmoto T, Itoh T: Proton MR spectroscopy of delayed cerebral radiation in monkeys and humans after brachytherapy. *AJNR* 18: 1753-1761, 1997
- 7) Kamada K, Houkin K, Abe H, Sawamura Y, Kashiwaba T: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir* 37: 250-256, 1997
- 8) Kizu O, Naruse S, Furuya S, Morishita H, Ide M, Maeda T, Ueda S: Application of proton chemical shift imaging in monitoring of gamma knife radiosurgery on brain tumors. *Magn Reson Imaging* 16:197-204, 1998

# Flk-1 specific kinase inhibitor (SU5416) を用いた 悪性グリオーマの治療；血管新生阻止療法

Anti-angiogenesis Therapy for Malignant Gliomas with Flk-1 specific  
kinase inhibitor, SU5416

神戸大学医学部 脳神経外科

佐々木 真人、玉木 紀彦

## 【要約】

〔緒言〕血管内皮細胞に特異的な増殖因子であるVEGF (Vascular endothelial growth factor) は、悪性グリオーマを含むangiogenesis-dependentな固形腫瘍の増殖、浸潤、転移において重要な役割を果たしている。近年、腫瘍細胞が分泌するVEGFを介し、血管内皮細胞を標的とするパラクリン機構が注目され、種々な方法でこの経路をブロックするストラテジーが提唱されている。今回我々は、VEGF受容体の一つであるFlk-1のチロシンキナーゼ活性を選択的に抑制する薬剤(SU5416)をラット脳腫瘍モデルに投与し、その治療効果を検討した。〔材料・方法〕GS9L  $5 \times 10^4 / 5 \mu\text{l}$ を定位的手術によりラット(Fisher 344)の脳内(右尾状核)に移植し、第1日および第8日よりSU5416による治療を開始した。治療は、SU5416をDMSOで3段階(12.5, 25.0, 50.0mg/kg bw.)の濃度に溶解希釈し、1回/1日腹腔内に投与し、症状が出現するまで投与を続けた。平均生存期間を対照群と比較すると共に、病理組織学的に、血管新生およびアポトーシス誘導を調べた。

〔結果〕SU5416は、DMSOを投与した対照群と比べ、濃度依存的ではなかったものの有意な腫瘍増殖抑制効果および平均生存期間の延長を認めた( $p < 0.01$ )。病理学的には多くの広範な壊死巣と血管密度の低下を認めたが、壊死巣周囲の腫瘍細胞にはアポトーシス誘導は認められなかった。CD31抗体を用いたMicrovascular density (MVD)の測定により、治療群で著明な血管新生抑制効果を認めた。また、使用した濃度では、脳室脈絡叢および腎糸球体などFlk-1を恒常的に発現している組織に於いても明らかな副作用の出現を認めなかった。

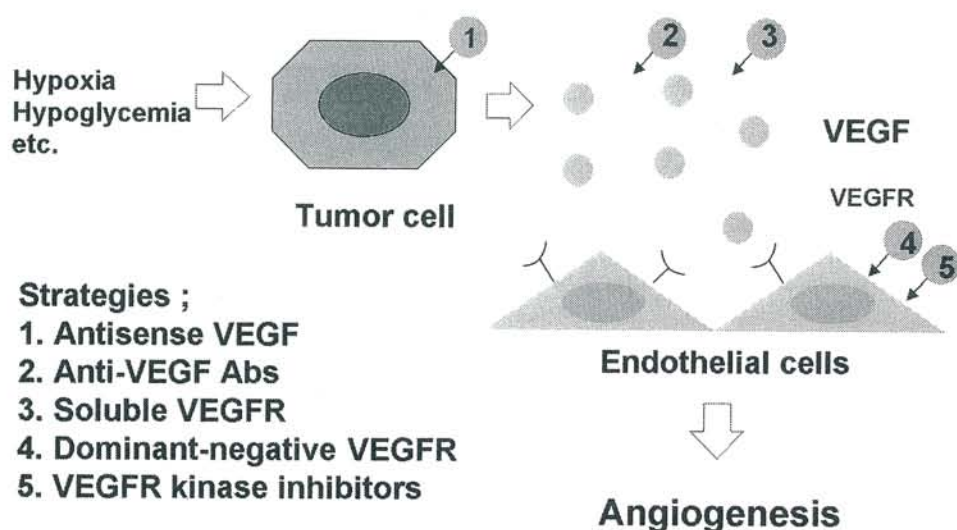
〔結論〕今回、SU5416が、腫瘍内壊死を誘導し、有意に生存期間を延長させたことは、投与方法などさらなる改善が必要であるが、血管新生阻止を目的とした悪性グリオーマの補助療法の一つとして期待できる薬剤であると思われる。

**Key words :** SU5416 (Flk-1 specific kinase inhibitor), VEGF, Angiogenesis, Malignant glioma

## 【はじめに】

現在までに報告されている血管内皮増殖因子の中で、VEGFは腫瘍血管新生において中心的な役割を果たしていることがわかってきた。VEGFは、bFGFやPDGFと異なり、血管内皮に特異的な増殖因子で、悪性グリオーマを含む多くの固形腫瘍の増殖に関係している。そのメカニズムは、腫瘍から分泌されたVEGFと血管内皮細胞の膜上に存在するVEGF受容体(Flt-1, Flk-1/KDR:チロシンキナーゼ型受容体)からなるパラクライン作用と考えられている。すなわち、低酸素、低血糖やある種のサイトカインなどで刺激を受けた腫瘍細胞からVEGFが分泌され、近隣の既存の血管内皮細胞のVEGF受容体と結合し、チ

ロシンキナーゼのリン酸化を介して、血管内皮の増殖シグナルを核内に伝達し、血管新生を促進する。最近、この経路のいずれかのステップをブロックして、血管新生阻止を図る血管新生阻止療法(Anti-angiogenesis therapy)が新しい癌治療の治療戦略として注目されている。従来の抗癌剤の多くが、腫瘍細胞自身を標的としてきたのに対して、この治療は血管内皮を標的とする。血管内皮は遺伝学的に安定しており、均一な性格を有するため、薬剤耐性が成立しにくい、また、多くの種類の腫瘍に対して効果がある、重大な副作用が少ない等の利点をもち、従来の抗癌剤がもつ問題点を克服できる可能性がある。



**Fig. 1** Paracrine mechanism of VEGF pathway and strategies for anti-angiogenic therapy

既に動物実験においていくつかのストラテジーの有効性が実証されている。主なものとして、(1) アンチセンスVEGFを用いて腫瘍細胞からのVEGFの分泌を抑制するもの(2) 間質に分泌されたVEGFを中和抗体あるいはsoluble VEGF 受容体で捕獲するもの(3) VEGF 受容体に対してdominant negativeに働く変異体を血管内皮上に過剰発現させる(4) VEGF受容体のチロシンキナーゼ活性を抑制するもの等である(Fig. 1)。

SU5416は、最近米国SUGEN社で開発された薬剤で、Flk-1のチロシン残基の自己リン酸化を選択的に阻害する。ヒト臍帯血静脈血管内皮細胞(HUVEC)を用いた *in vitro* の実験では、 $IC_{50}=70$  nMの低濃度でHUVECの増殖を迅速かつ強力にブロックする。また、SU5416は腫瘍細胞自身の増殖には影響しないことも報告されている。皮下移植腫瘍での治療実験においても、多くの種類の腫瘍において血管新生抑制を介した抗腫瘍効果を認めている。また、経口投与が可能のため、米国において、肺癌、結腸癌、前立腺癌を対象とした臨床第I相試験が進行中であり、現在までのところ重大な合併症は報告されていない。脳腫瘍への応用は、未だ報告例がなく、今回我々は、悪性グリオーマの脳内移植モデルを用いて、SU5416の治療効果及び安全性を検証した。

#### 【材料・方法】

##### 1. SU5416 :

SU5416の正式化学名は、3-[(2,4-dimethylpyrrol-5-yl) methylidene] indolin-2-one で米国SUGEN社により開発された Flk-1 kinase inhibitor である(Fig.

2)。投与に際しては、DMSO (dimethyl sulfoxide) 50  $\mu$ l に溶解して使用した。

##### 2. 実験モデルの作製 :

用いた細胞株はGS-9L (chemically induced gliosarcoma)で10%牛血清添加のRPMIを用いて5%CO<sub>2</sub>、37℃で培養した。1% halothane麻酔下に定位的脳手術の装置を用いて、雌のFisherラット(150-200 g)の右被殻にGS-9L  $5 \times 10^4 / 5 \mu$ l serum-free RPMIを移植し脳腫瘍モデルを作製した。また、コントロール実験においてDay 8での平均腫瘍容積は、35.3 mm<sup>3</sup>であった。

##### 3. 治療実験のプロトコール :

移植日をDay 1として、Day 1より治療を開始したものをA群、Day 8より治療を開始したものをB群とし、各群をさらに5つのsubgroupに分けた。Group 1: 治療なしのコントロール群、Group 2: carrierであるDMSOのみ(50  $\mu$ l)を投与した群、Group 3: SU5416 12.5 mg/kg bw投与群、Group 4: SU5416 25.0 mg/kg bw投与群、Group 5: SU5416 50.0 mg/kg bw投与群 (Fig. 3)。治療はSU5416をDMSOに溶解し、毎日腹腔内投与を行った。ラットに頭蓋内圧亢進症状や中等度以上の神経障害が出現した時点で、実験を中止し、安楽死の処置を施した。

##### 4. 病理組織検索 :

摘出した標本は、4%パラホルムアルデヒドで固定後、パラフィンで包埋、薄切(5  $\mu$ m)し、Hematoxyline & eosin染色および免疫組織染色に用いた。免疫組織染色に用いた一次抗体は、抗CD31抗体

# SU5416

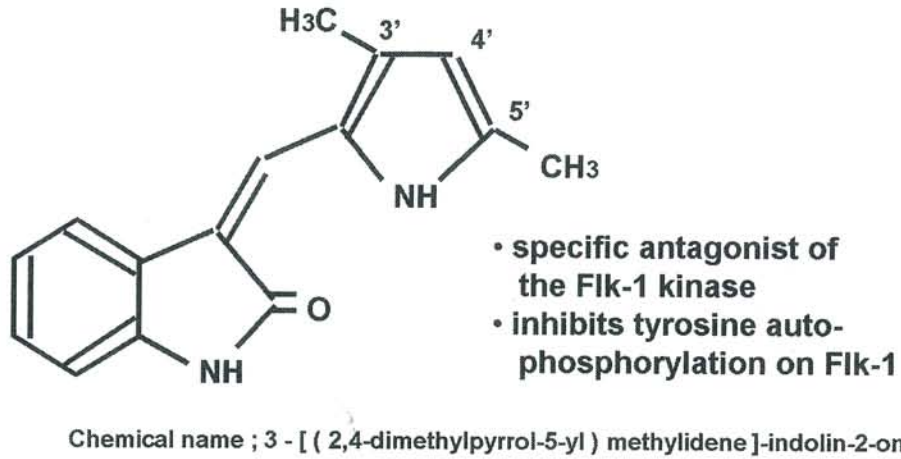


Fig. 2 Structure of SU5416

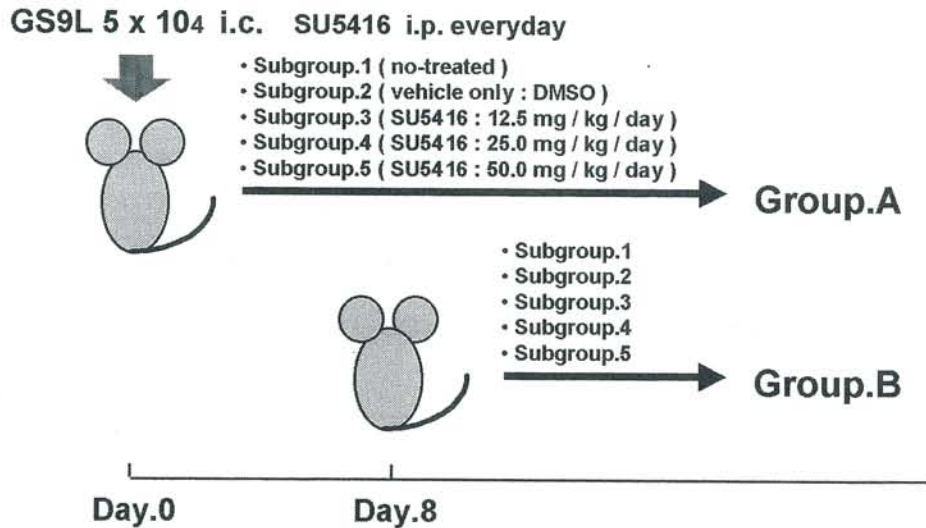


Fig. 3 Protocol of animal experiment with SU5416

(mouse anti-rat CD31 polyclonal antibody, Serotec. Ltd. Oxford, England, 1 : 500 diluted) で、二次抗体は、biotinylated goat anti-mouse IgG (DAKO, 1 : 500 diluted)を用い、ABC法によりDABで発色させた。また、抗腫瘍作用におけるアポトーシスの関与を調べるため、TUNEL法 (ApopTag Plus, Oncor)を用いた。

### 【結果】

#### 1. 平均生存期間 :

従来の抗癌剤では、腫瘍の縮小率などをもって効果判定の指標とするが、血管新生阻害剤では、その

ゴールが腫瘍を休眠状態にすることから、腫瘍縮小率はあまり当てにならないと考えられた。そこで治療のゴールを生存期間の延長をおきを効果判定の指標とした。A群において、全く無治療のコントロール群 ( Group 1 ) の平均生存期間が 16.3+0.5 日、DMSO投与群で16.8+2.3 日 ( Group 2、 NS )であったのに対して、SU5416治療群では、23.3+5.7 日 ( Group 3、 p<0.05 )、25.2+2.6 日 ( Group 4、 p<0.0005 )、24.5+5.4 日 ( Group 5、 p<0.05 )と濃度依存性ではなかったものの明らかな生存期間の延長を認めた。またB群では各々14.3+0.8日 ( Group 2、 p< 0.00001 )、

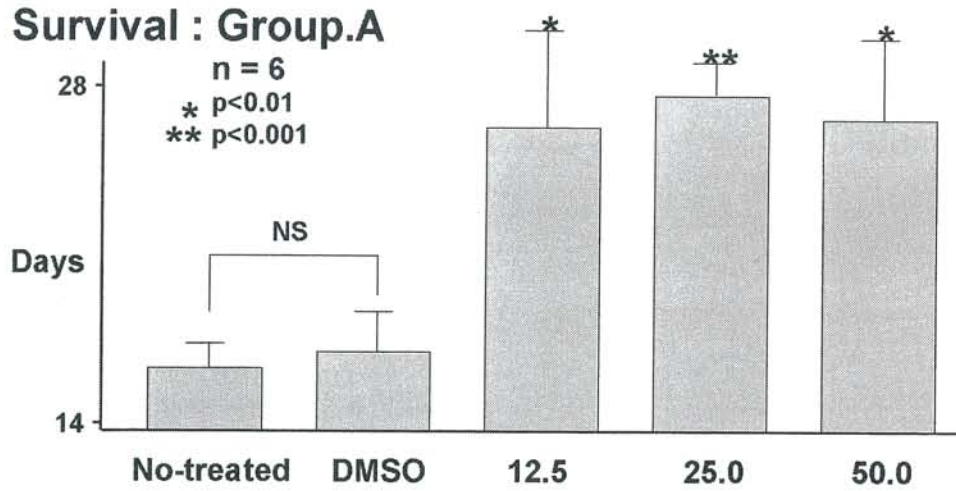


Fig. 4 Survival of rats implanted with GS-9L in the brain. Treatment with SU5416 was started on Day.1

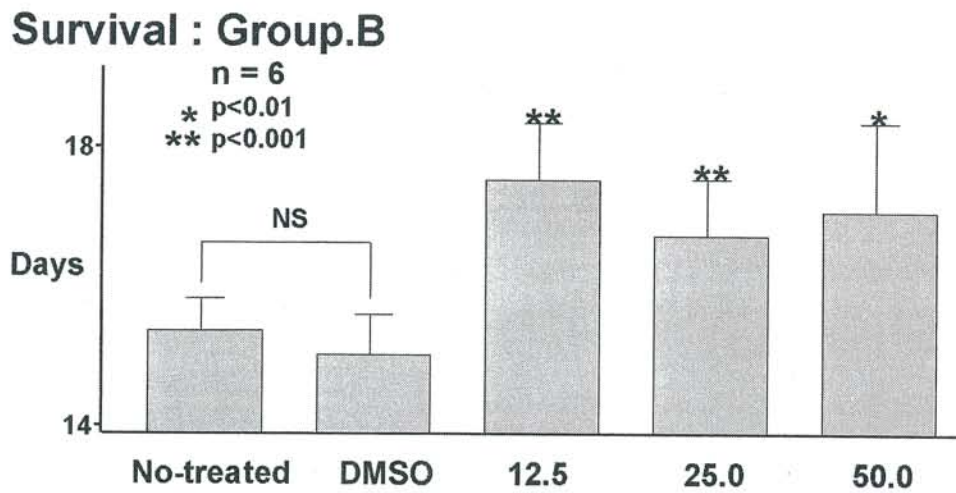


Fig. 5 Survival of rats implanted with GS-9L in the brain. Treatment with SU5416 was started on Day.8

17.9+1.4日 (Group 3、 $p<0.01$ )、16.6+1.3日 (Group 4、NS)、17.0+2.2日 (Group 5、NS)であったが、DMSO投与群(Group 2)をコントロールとすると、治療群全てにおいて有為な生存期間の延長を認めた(Group 3 :  $p<0.0001$ 、Group 4 :  $p<0.001$ 、Group 5 :  $p<0.01$ ) (Fig. 4&5)。

## 2. 病理組織検索 :

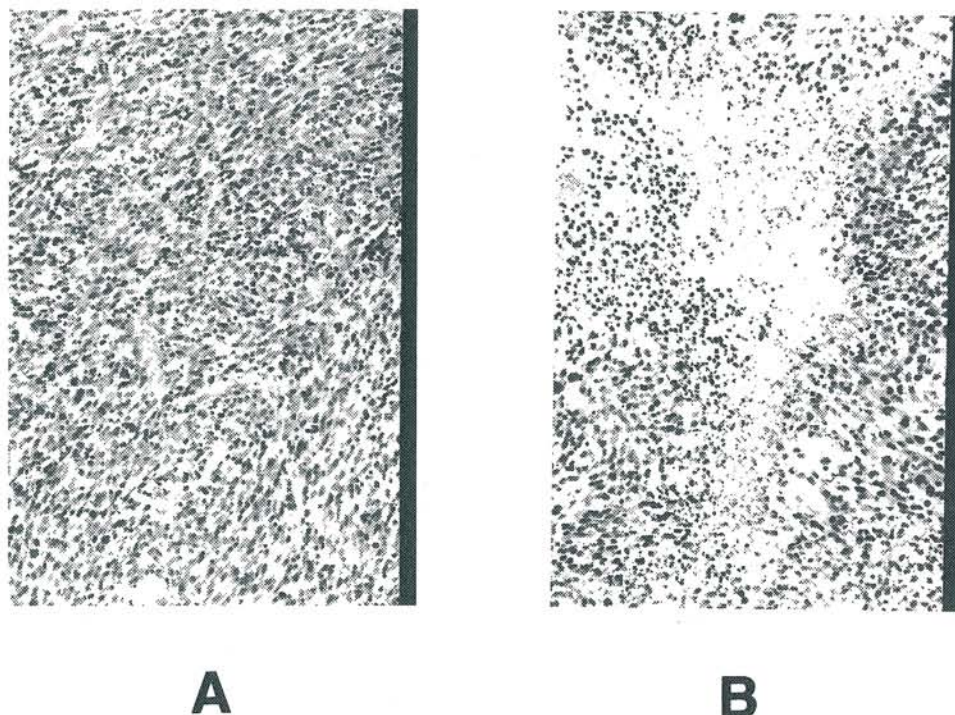
病理学的検討において、治療群では、コントロール群と比較して著明な血管数減少と壊死巣の増加を認めた。通常、脳腫瘍の皮下移植モデルでは、腫瘍組織内に、壊死巣を認めることは多いが、脳内移植モデルでは、腫瘍容積が一定量を越えると、頭蓋内圧亢進により、実験動物は死亡し、広範な壊死巣を

形成するまで成長することは少ない。治療群とコントロール群を比較した場合、治療群で明らかな壊死巣の増加を認めた (Fig. 6)。このことは、通常の腫瘍壊死形成以外のメカニズムの関与が考えられる。

## 3. Microvascular density (MVD) :

さらに、血管新生阻止あるいは既存血管の退縮を定量的に評価するためmicrovascular densityを調べた。すなわち、抗CD31抗体を用いて血管内皮を選択的に染色、顕微鏡下に壊死層周囲の腫瘍組織において最も血管密度の高い部位を数視野選択し、小血管数を数えて平均値を算出した。A群、B群とも未治療群と比較して、明らかな血管密度の減少を認めた





**Fig. 6** Pathological finding with Hematoxylin & Eosin staining  
(A) control (B) treated tumor (SU5416 ; 50.0 mg/kg bw)

(Fig. 7)。病理所見における壊死巣の増加および微小血管密度の低下を認めたことから、今回のSU5416投与群における治療効果は、血管新生阻止あるいは既存血管の退縮による腫瘍組織の虚血性壊死を反映していると思われる。

#### 4. Apoptosis

TUNEL法の結果では、治療群での腫瘍細胞において、コントロール群と比べ、明らかなapoptotic indexの上昇は認めなかった(data not shown)。また、血管内皮細胞のapoptosisに関しては、血管密度の著明な低下と抗CD31抗体との二重染色が不十分であったため、apoptosis細胞と血管内皮細胞との一致をしめす明確な所見は得られなかった。

#### 5. Toxicity study

最も高濃度のSU5416を投与した治療群(50.0 mg/kg bw)においても明らかな体重減少を認めなかった。また、胎生期以後においてもFlk-1がconstitutiveに発

現しているとされる腎糸球体および脳室内脈絡叢では、この薬剤使用により影響が出る可能性があるが、本実験においては明らかな腎不全徴候を認めず、病理学的な検索においても異常を認めなかった。さらに、性周期における子宮内膜の変化等についての検討は行わなかったが、明らかな不正性器出血や子宮内膜の萎縮は認めなかった。以上より、今回用いた濃度以下では、全身的な副作用を認めず、安全に使用できる薬剤と思われる。

#### 【考察】

##### 1. 薬剤を用いた選択的血管新生阻止療法

腫瘍の増殖、浸潤、転移は血管新生に依存していることが明らかになってきた。したがって、血管新生を標的とする阻害剤は、原発腫瘍の増殖浸潤のみならず、転移および転移巣の増殖を阻止する可能性をもち、現在血管新生抑制剤の開発が強力に進められている。従来の血管新生抑制剤に比べて、全身性

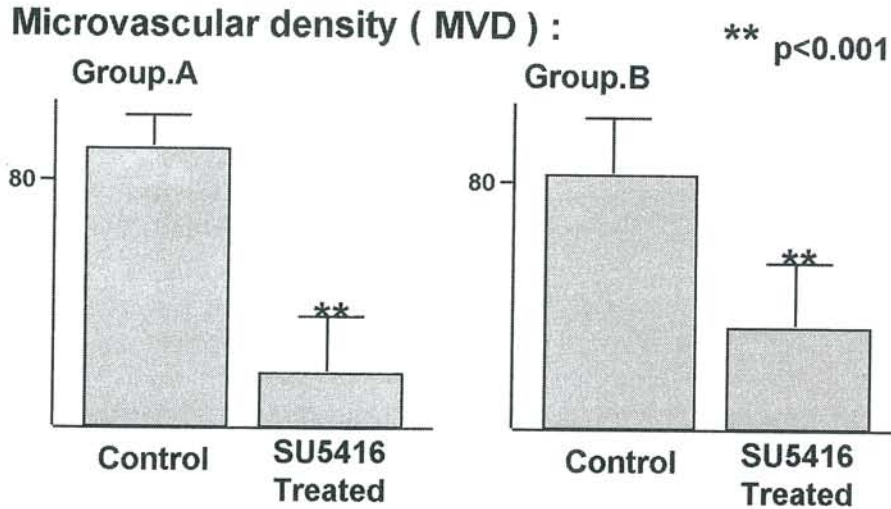


Fig. 7 Microvascular density ( MVD )

の副作用を抑えるべく、より選択性の高い薬剤の開発が要求される。近年、血管新生のメカニズムが、分子レベルで急速に解明されつつあり、その要求に応えられる可能性がでてきた。現在開発中の選択的血管新生阻止剤は作用機序によりシグナル伝達に関したものの、細胞外マトリックスの分解酵素(Matix methaloproteinase ; MMP等)を標的としたもの、接着因子であるインテグリンを標的としたもの等に分けられる。シグナル伝達に関したのものには、VEGF中和抗体(RHnMab)、SU5416、TNP-470 (AGM-1470)等が、MMPを標的としたものには、Marimastat (BB2516)やAG3340等が、インテグリンを標的としたものには、VitaxinやS836等がある。さらに作用機序が不明なものとして、アンギオスタチン/エンドスタチンやサリドマイド誘導体があり、いずれも米国において各種の癌に対して臨床試験が進行中である。遺伝子治療による血管新生阻止療法がベクターなどの問題で進展が遅れていることから、これらの薬剤は、より実用的なものとして期待されている。

## 2. SU5416による血管新生阻止療法

SU5416は、VEGFのレセプターの一つであるFlk-1にspecificなtyrosine kinase inhibitorとして開発された血管新生阻害剤である<sup>1),3)</sup>。この薬剤は、比較的簡単な構造式をもつ分子量230余りの合成物質で、脂溶性であるため、BBBの通過も比較的よいとされる。In vitroの系では、Flk-1のtyrosine kinase活性を70nMのIC<sub>50</sub>で強力かつ選択的にブロックし、in vivoでも角膜法やCAM法で、VEGFが誘導する血管新生を著明に阻止する。また、ヌードマウスを使った腫瘍の皮下移植実験でも腫瘍増殖抑制効果を認めている。

## 3. SU5416の抗腫瘍効果のメカニズムについて

今回の治療実験において、組織学上、壊死巣の増加および微小血管密度の低下を認めたが、抗腫瘍作用のメカニズムとして、血管内皮細胞のアポトーシス誘導および血管新生抑制による腫瘍細胞の虚血性壊死の両者の関与が推定される。VEGFが腫瘍血管新生において、新生血管のsurvival factorとして働いており、腫瘍組織の維持および増大のためには、持続的なVEGFの刺激が必要とされ、VEGFのwithdrawalあるいは、VEGF pathwayの遮断によって、血管内皮細胞のアポトーシスが誘導され、腫瘍の成長抑制および縮小効果が得られる<sup>9)</sup>。今回の実験結果からは、腫瘍細胞自体のアポトーシスの増加は認められなかったが、おそらく血管内皮細胞においてVEGFの増殖シグナルがSU5416でブロックされ、新生血管抑制のみならず、既存の血管の血管内皮細胞にアポトーシスを生じることで、腫瘍内虚血性壊死を助長したものと考えられる。したがって、血管内皮細胞のアポトーシスを誘導することができれば、腫瘍を休眠状態に止めるのみならず、腫瘍縮小効果も期待できる。

## 4. 治療上の問題点

しかしながら、VEGFのwithdrawalで既存の血管の退縮を認める領域と認めない領域があり、同一腫瘍内においても血管新生への依存度が異なることが報告されている<sup>9)</sup>。動物実験では、SU5416の抗腫瘍効果は、腫瘍の成長率に関係しているとの報告もある(私信)すなわち、急速に発育する腫瘍(移植後14日以内に1000 mm<sup>3</sup>以上に発育)より発育の遅い腫瘍(移植後30日を越えても1000 mm<sup>3</sup>以下)でより効果的である。また、腫瘍がある一定の大きさ以上になるとVEGFへの依存性が低下し、bFGFやTGF-βなど他

の血管新生のpathwayに置き換えられるという報告もある<sup>2)</sup>。さらに、Angiopoietin/Tie-2系のように血管周皮細胞や血管平滑筋細胞など間葉系の細胞と血管内皮細胞との相互作用を支配するpathwayなども明らかとなってきた<sup>5)</sup>。以上のことから、VEGFやbFGF等の単一の血管新生のpathwayを遮断しても、一時的あるいは部分的な効果を得られるのみである場合が考えられ、抗血管新生療法単独での効果が弱いとの印象を与えている。

したがって、現時点での抗血管新生療法の臨床応用を考えた場合、複数のangiogenic pathwayの遮断、他の治療法との併用あるいは、VEGFは転移巣にも関与することから転移予防として、補助療法(adjunct therapy)として用いるのが妥当かと思われる。

最後にこのような血管新生阻害に伴う副作用として、創傷治癒の遅延、黄体機能の阻害などが観察されており、臨床応用に向けて病的な血管新生と生理的な血管新生との相違についても今後研究していく必要があると思われる。

#### 【結論】

今回、SU5416が、血管数の減少および腫瘍内壊死を誘導し、有意に生存期間を延長させたことは、投与方法などさらなる改善が必要であるが、血管新生阻害を目的とした悪性グリオーマの補助療法の一つとして期待できる薬剤であると思われる。SU5416の様なsmall molecular compoundは、血管新生の種々のpathwayを選択的にブロックし、全身への長期投与においても重大な副作用がなく、安全に使用可能である。しかし、この物質単独の作用は、それ程強くないため、他の治療法との併用あるいは、VEGFは転移巣にも関与することから転移予防として、補助療法(adjunct therapy)として用いるのが妥当かと思われる。

#### 【謝辞】

SU5416の供与に関して尽力していただいた米国SUGEN社のFong博士、および有意義なアドバイスをいただいたFreiburg大学病理学のPlate助教授に感謝いたします。

#### 【文献】

- 1) Fong T.A.T., Shawver L.K., Sun L., Tang C., et al. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res.* 59 : 99-106, 1999
- 2) Yoshiji H., Harris S.R., and Thorgeirsson U.P. Vascular endothelial growth factor is essential for

- initial but not continued in vivo growth of human breast carcinoma cells. *Cancer Res.* 57 : 3924-3928
- 3) Strawn L.M., McMahon G., App H., et al. Flk-1 as a target for tumor growth inhibition. *Cancer Res.* 56 : 3540-3545, 1996
- 4) Benjamin L.E., Keshet E. Conditional switching of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in tumors : Induction of endothelial cell shedding and regression of hemangioblastoma-like vessels by VEGF withdrawal. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 : 8761-8766, 1997
- 5) Stratman A., Risau W., and Plate K.H. Cell type-specific expression of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 suggests a role in glioblastoma angiogenesis. *Am. J. Pathology* 153(5) : 1459-1466, 1998

## PNETと診断され長期生存し、多様な組織像を呈した小児脳腫瘍例

東京都立府中病院 脳神経外科、東京女子医科大学 脳神経センター<sup>\*)</sup>

松村 潤、鈴木佳宣、水谷 徹、有竹康一、三木啓全、久保長生<sup>\*)</sup>

### 【はじめに】

未分化神経外胚葉性腫瘍(primitive neuroectodermal tumor: PNET)は一般に5歳未満に圧倒的に多くみられ、脳内浸潤しやすく、予後も1年から2年以内であることが多い。またPNETの概念も組織学的立場からみた場合と臨床学的立場からみた場合とでは食い違う点もあり未だ一定していない。

今回我々の経験した症例では発症時はいったんPNETと診断されていたものの、発症から8年が経過したのちに再発がみられ、病理の再検索を行った結果PNETと呼ぶものなのかどうか判断しがたかった症例を経験した。この症例に関して文献的な考察を加えながら報告する。

### 【症例】

性別：女児 年齢：11歳  
主訴：頭痛、嘔吐、意識障害  
既往歴：VSD  
現病歴

平成3年7月頃(3歳)より上記主訴出現し、7月25日CT上脳腫瘍疑われ、8月6日腫瘍摘出術施行される。このとき病理学的にPNETと診断される。9月2日より10月23日まで放射線療法を施行(whole brain 30.6Gy, local 19.8Gy, whole spine 25.5Gy)。9月2日から3日まで化学療法を施行。

(VCR 0.3mg x2, ACNU 30mgx2)。以降平成8年まで2カ月ごとに外来にてCBDAにて化学療法が行われた。(Fig. 1)

平成10年5月頃より頭痛がみられ、12月には腰痛、膀胱直腸障害出現。平成11年1月当科入院となる。精査の結果、頭蓋内播種、頸髄、胸髄へ転移も認められた(Fig. 2)。

病理学的な再検索を行った結果、PNET、astrocytoma、oligodendroglioma、neurocytoma 様の部分が見られ、さらにganglion cellを含む病理所見もみられた(Fig. 3、4、5、6)。これらの病理所見をみて我々の

症例が果たしてPNETと呼ぶものかどうか判断に悩むところであった。

治療として、1月8日化学療法を施行(CDDP、UFT)。1月7日から1月27日までTh11-Sに放射線療法施行(total 25Gy)。2月24日から3月15日までC2-Th10に放射線療法施行(total 25.2Gy)。しかし、5月上旬に腫瘍内出血を来し、6月11日に死亡となった。

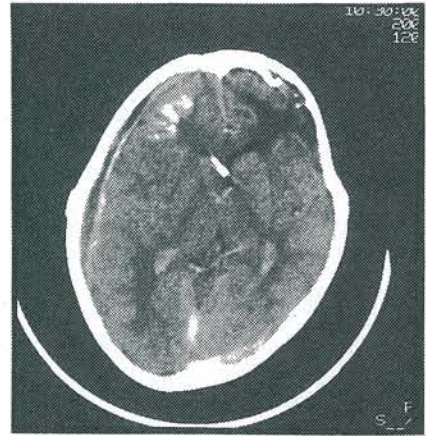
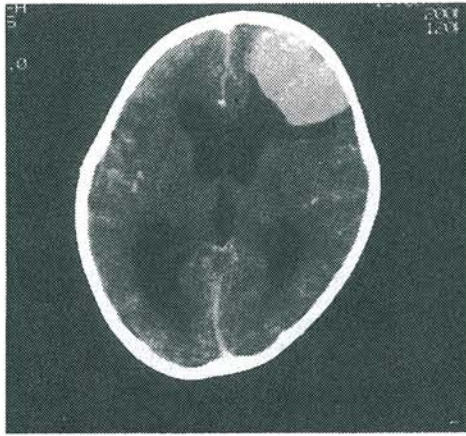
### 【考察】

一般にPNETは5歳未満に多くみられ、脳内浸潤しやすく、髄腔内播種を伴いやすい。予後も手術療法、放射線照射、化学療法に関わらず1-2年以内であることが多い。

病理学的な概念であるが、Hart & Earle<sup>1)</sup>は、脳原発の未分化な腫瘍群の中で小児の大脳半球に発生し、未分化腫瘍群のいずれにも属さない腫瘍群をまとめ、一定の病理学的特徴を有する腫瘍をPNETとした。これに対しRorkeら<sup>2,3)</sup>は小児の未分化腫瘍を一括してPNETと呼ぶべきと提唱している。だが、臨床的にみるとmeduloblastomaと大脳半球発生PNETとではその予後が全く違う。WHO分類ではPNETは大脳あるいは脊髄発生腫瘍にのみ用いられている。脳腫瘍取り扱い規約では"小脳以外に発生した髄芽腫と類似した腫瘍"としている。

また、Dehnerら<sup>4,5)</sup>は"central"と"peripheral"PNETという概念を提唱しており、"central"PNETは脳内発生であり、"peripheral"PNETは後腹膜のneuroblastomaやEwing肉腫などが含まれている。

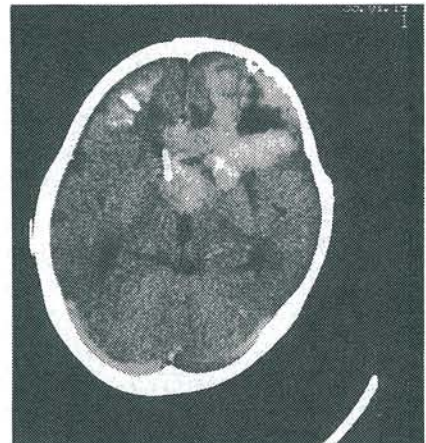
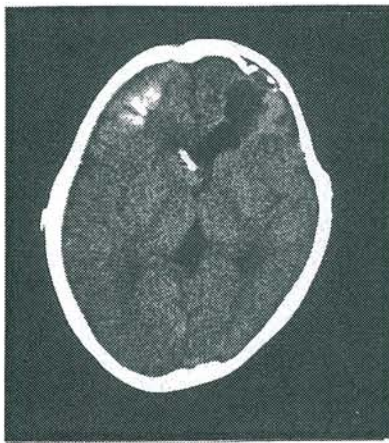
PNETの遺伝子、染色体異常に関しては、現在様々な角度から検索がなされているが、peripheral PNETではほとんどの症例で染色体異常(t(11;22))がみられ、MIC2 geneを発現し、HBA抗原陽性であることが多い。central PNETでは17pのloss of heterozygosityがみられることが多いと報告されている。今回の症例ではいずれも陰性であった。



**Fig. 1**

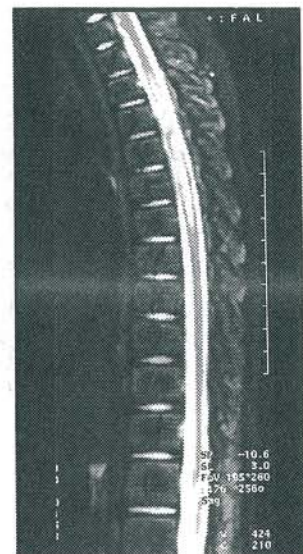
a. 1991/7 CT 右前頭葉に4x5cm大のmassがみられる

b. 1995/10 CT このとき再発はみられていない



c. 1998/5 CT 右前頭葉に一部再発を疑わせるHDAがみられる

d. 1999/1 CT 右前頭葉に腫瘍の浸潤がみられる

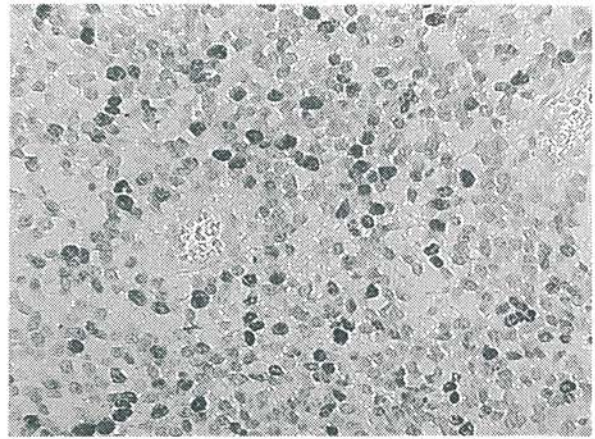
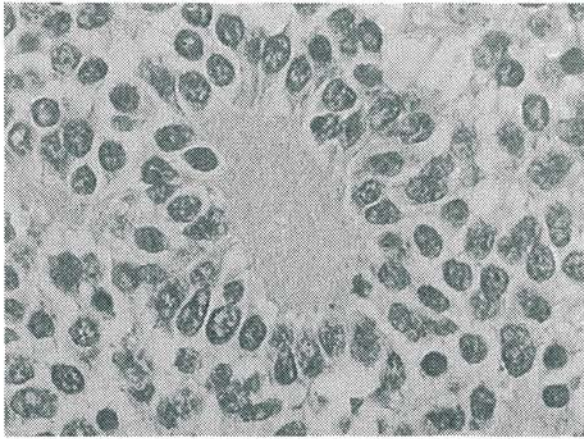


**Fig. 2**

a. 頸椎MRI C2-3, C5に腫瘍の浸潤がみられる

b. 胸椎MRI Th2-6, Th12に腫瘍の浸潤がみられる

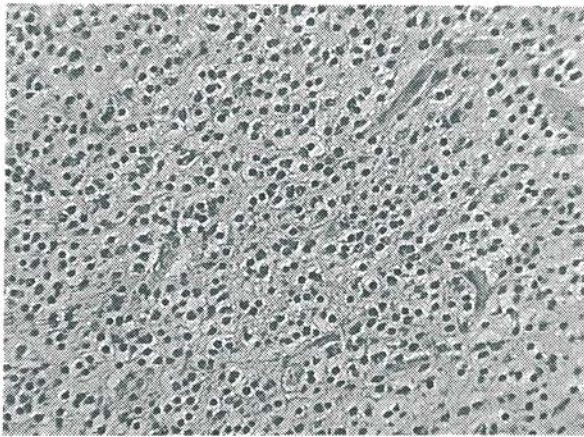
c. 腰椎MRI Th12, L2-4に腫瘍の浸潤がみられる



**Fig. 3** PNET様組織像

a. HE染色：rosette形成がみられる。  
た.

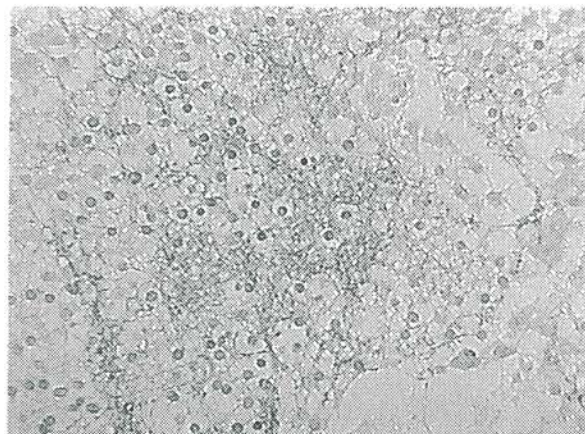
b. MIB-1；MIB-1にて50%という高値を示し



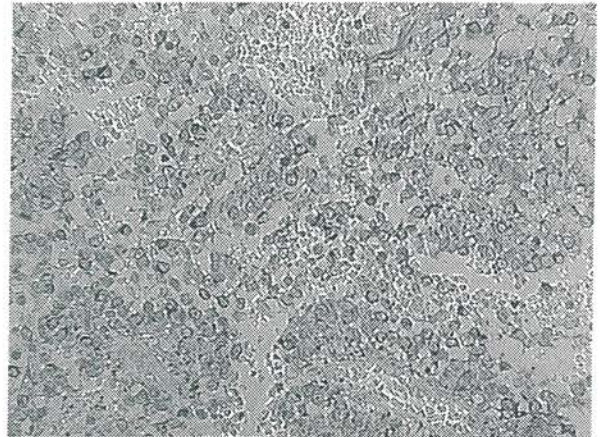
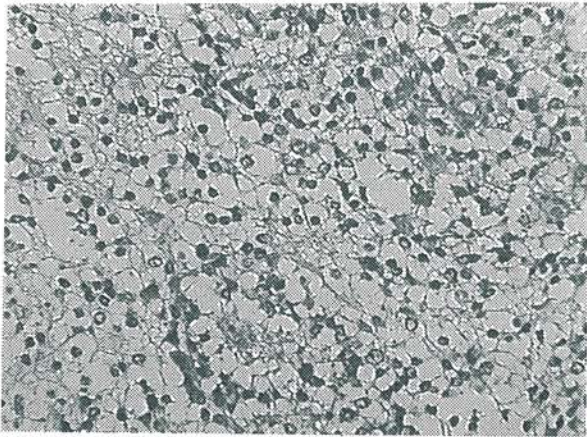
**Fig. 4** oligodendroglioma-neurocytoma様組織像

a. HE染色：Honeycomb appearanceが認めらる.

b. GFAP染色：一部陽性所見がみらる.



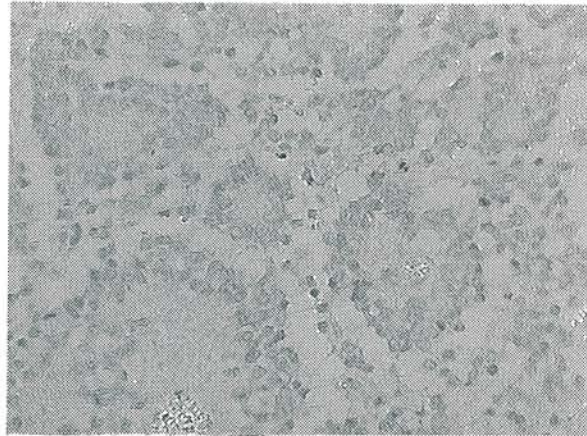
c. synaptophysin染色：陽性所見が認めらる.



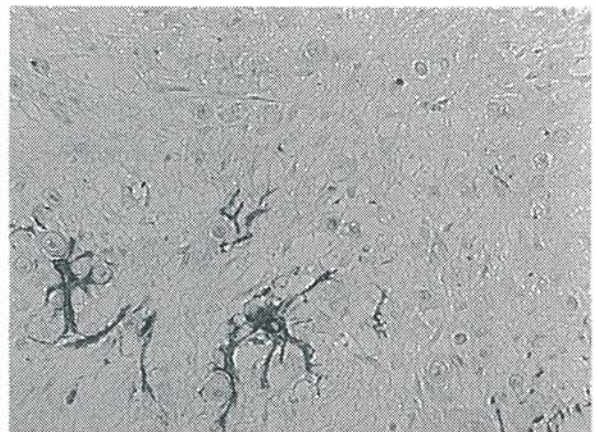
**Fig. 5** astrocytoma様組織像

a. HE染色：Microcystic changeを示すastrocytoma様の細胞がみられる。

b. GFAP染色：陽性所見が認める。



c. synaptophysin：陰性。



**Fig. 6** ganglion cell様組織像

a. HE染色：PNET様、medulloblastoma様の細胞とganglion cellの境界部分、大きな核をもつ大型のganglion cellが認められる。

b. GFAP染色：陰性。

今回我々が経験した症例は、診断より8年が経過しており、当初のPNETという診断に疑問を持ち、再度病理組織の検索を行った。

再検の結果、PNET様の組織もみられたものの、astrocyte、oligodendroglia、ganglion cellなどもみられた。また遺伝子、染色体検索でもMIC2 geneも陰性であり、17pのloss of heterozygosityも認められなかった。

たしかにPNETがastrocyte、oligodendrogliaを含むこともあり、様々な病理学的所見が認められることもある。だが、染色体、遺伝子に関しては否定的な結果がでており、また非常に長期生存していることから、果たして今回の症例をPNETを呼び得るものかどうか判断が難しいところである。

#### 【結語】

病理学的にPNET、astrocytoma、oligodendroglioma、neurocytomaの部分呈し、さらにganglion cellを含んだmixed tumorという非常に珍しい症例を経験した。

#### 【文献】

- 1) Hart MN, Earle KM: Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer* 32: 890-897, 1973
- 2) Rorke LB: The cerebellar meduloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42: 1-15. 1983
- 3) Rorke LB, et al: Revision of the World Health Organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer* 56: 1869-1886, 1985
- 4) Dehner LP: Perioheral and central primitive neuroectodermal tumors. A nosologic concept seeking a consensus. *Arch Pathol Lab Med* 110: 997-1005, 1986
- 5) Nishio S, Morioka T, et al: Primitive neuroectodermal tumors. *Crit Rec Neurosurg* 8: 261-268, 1998



## 化学療法により予後良好と思われた上衣腫例に 発症した二次性白血病

Etoposide-related secondary leukemia following treatment for ependymoma;  
a Case Report

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

田中 実、渋井 壮一郎、野村 和弘

### 【はじめに】

上衣腫 (ependymoma) は脳腫瘍全国集計調査報告によると全脳腫瘍の1.9%、gliomaの6.4%を占める<sup>1)</sup>。小児に好発するが、30%前後は成人に発生している。ependymomaの治療の第一選択は、手術療法であるが、これまでの報告を見る限り、全摘率はさほど高くなく、Garrettの報告では14%である<sup>2)</sup>。従って多くは手術のみでは治癒は得られず、5年生存率は17%と不良である<sup>3)</sup>。通常のependymoma (low-grade)の場合でも残存腫瘍があれば、局所照射が行われている。今回我々は、組織学的にlow-gradeでありながら臨床的に悪性の経過を取ったependymomaの成人例で、化学放射線治療後にetoposideによると考えられる二次性白血病を来した症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 【症例】

患者：42歳、男性

主訴：頭痛

現病歴：1993年6月頭痛にて発症し、他院で右側頭部のependymomaに対し同年7月12日と8月17日に二期的に亜全摘出術が施行された。その3カ月後の11月10日に全身痙攣発作を来し、CTにて腫瘍内出血を認めたが、保存的治療にて軽快した。その後腫瘍は再増大し1994年6月1日、手術目的で当科入院となった。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

入院時所見：意識清明で、うっ血乳頭は認めず、神経学的には異常を認めなかった。

来院時放射線学的所見：MRIでは、右側頭葉下角を含む内側部から小脳テント部に及ぶ5×4×9cmのT1強調画像で低信号域、T2強調画像にて混合信号域を示す腫瘤を認め、著明な増強効果を示した (Fig. 1, left)。血管撮影では、右側頭部に右外頸動脈の middle meningeal artery 及び右内頸動脈の

meningohypophyseal trunkのtentorial artery及び右後大脳動脈のposterior temporal arteryが流入する腫瘍陰影を認めた。

手術所見：1994年6月13日右側頭開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は柔らかく、周囲脳組織との境界も明瞭であったが、易出血性であり、大量出血のため50%の部分摘出に止まった。1994年7月4日に再度開頭術を行い、右側脳室下角部からテントへ進展した腫瘍を亜全摘した。

病理所見：円形の核と境界の不明瞭な弱好酸性細胞質をもつ細胞が中等度増殖し、ependymal rosetteは認めなかったが、perivascular pseudorosetteを形成しており、cellular ependymomaと診断された (Fig. 2, left)。なお、核分裂像や核異型性などの悪性所見はなかった。MIB-1 proliferative index は5%であった (Fig. 2, right)。

経過：術後のMRIでは、右小脳テント部に残存腫瘍を認めた。65Gyの局所照射とACNU (80mg/m<sup>2</sup>)、etoposide (80mg/m<sup>2</sup>)×2による化学療法を2~3カ月毎に行い2年間で計13回行った。ACNU, etoposideの総投与量は、それぞれ1550mg及び3100mgであった。腫瘍の増大なく経過していた (Fig. 1, center) が、1997年4月末梢血中に骨髓芽球が出現し、造血能の低下も認められ骨髓穿刺においても骨髓芽球が22.7%と増加していた (Fig. 3)。細胞表面マーカーの検索では、CD13, CD34, HLA-DR及びCD19などの骨髓系及びB細胞抗原が陽性であった。当初骨髓異形成症候群の中の芽球増加型不応性貧血と診断されていたが、まもなく骨髓芽球が35%となり分化型骨髓芽球性白血病に進行した。転座型染色体異常の検索を行なったが検出不能であった。血液内科に転科し、Ara-C (100mg/m<sup>2</sup>)、Idarubicin (12mg/m<sup>2</sup>)による寛解、維持療法を3クール行った後、1997年11月6日に同種骨髓移植を行った。その後末梢血中の骨髓芽球は消失し、軽快独歩退院した。同種骨髓移植後1年

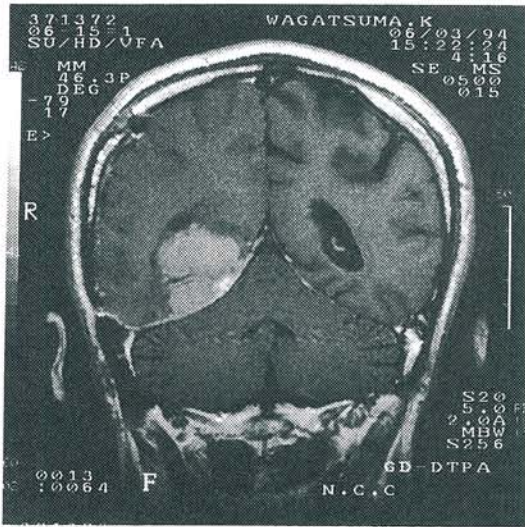


Fig. 1, left

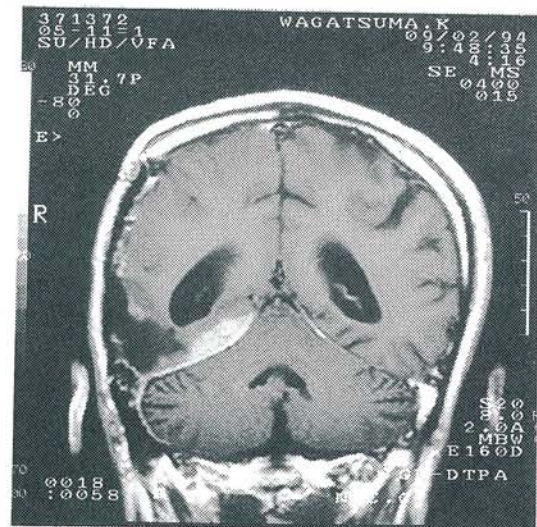


Fig. 1, center

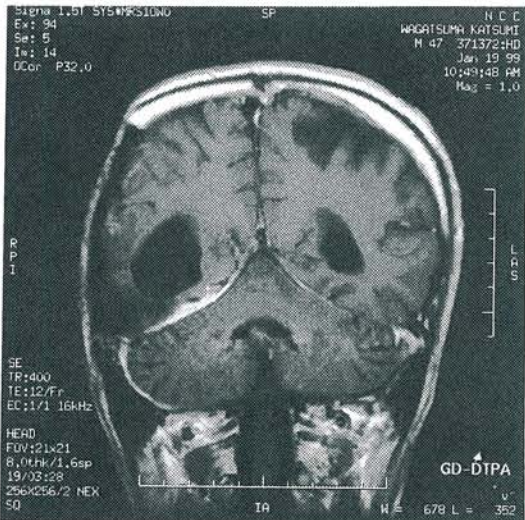


Fig. 1, right

Fig. 1

Contrast-enhanced T1-weighted coronal magnetic resonance images, before the second surgery (left), after the chemoradiotherapy (center) and one year after the autologous bone marrow transplantation (right).

This residual mass recognized after the chemoradiotherapy shrank slightly one year after the allogeneic bone marrow transplantation.

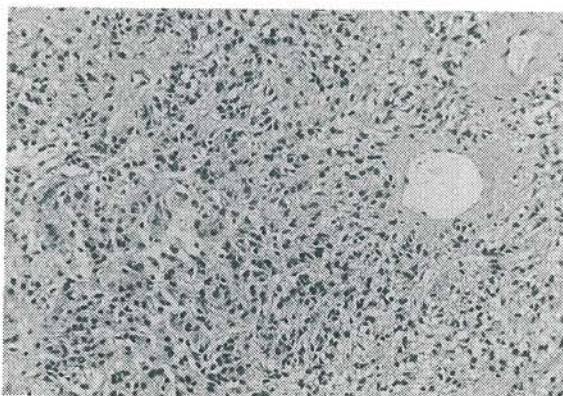


Fig. 2, left

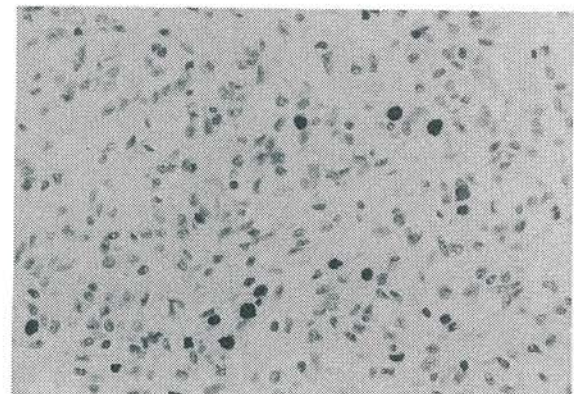


Fig. 2, right

Fig. 2

Photomicrograph demonstrating the dense cellularity of the cellular ependymoma with anuclear perivascular fibrillar zones termed perivascular pseudorosettes (left). HE stain, x 100.

Approximately 5% of the rounded cell nuclei of the tumor demonstrating immunoreactivity for MIB-1 (Ki-67), x 200 (right).

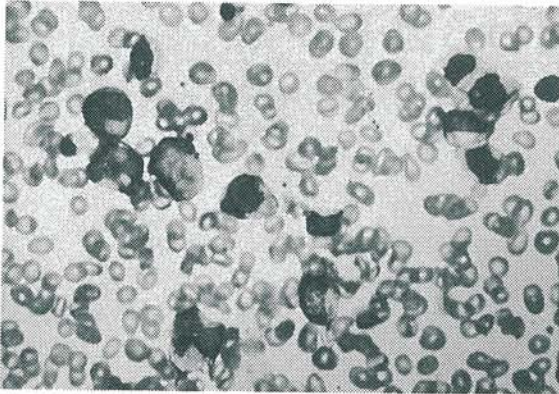


Fig. 3

Bone marrow specimen demonstrating several myeloblasts. May-Giemsa stain, x 1000.

のMRIで、移植直後のMRIと比較してminor responseではあるが腫瘍の縮小が認められた (Fig. 1, right)。なお、同種骨髄移植後は一切化学療法は行っていない。移植後一年を経過した時点でのCD4は31.1%、CD8は48.6%でありT4/T8は0.64と低値であった。また、本例の経過中に脊髄播種は認めなかった。

#### 【考察】

本例は、組織学的には良性であったが、1年以内に再発し、経過中に腫瘍内出血を来すなど臨床的には悪性と考えられた。腫瘍は易出血性であり、これまでの腫瘍の摘出は2回とも二期的に行なわざるを得なかったことから、再々発した場合の手術のリスクは非常に高いと考えられた。従って、我々は残存腫瘍に対する局所照射のみでは不十分と考え、ACNU, etoposideによると考えられる化学療法を行った。その結果、腫瘍増大はなかったが、etoposideによると考えられる二次性白血病を併発した。

etoposideによる二次性白血病はこれまで150例近く報告され、その特徴としては、(1)アルキル化剤や放射線照射によるものと比べ発症が早いこと、(2)白血病化に先行する骨髄異形成症候群期がないこと、(3)単球系を主体とするM4, M5が多いこと、(4)11q23 (Myeloid/lymphoid leukemia (MLL) gene) や21q22 (Acute myeloid leukemia 1 (AML1) gene) の染色体異常が多いこと、(5)最終的予後は不良であるが、治療反応性が比較的保たれていることなどが挙げられる<sup>4)</sup>。しかし、本例では骨髄異形成症候群が先行し、その後M2に進展するなど通常とは多少異なる経過を辿った。

二次性白血病の機序としては、いまだ不明な点が多い。トポイソメラーゼは、DNAトポロジー異性体の相互変換を行う酵素であり、このうちトポイソメラーゼ-IIはDNA二本鎖の両鎖を切断し、再結合を行う。etoposideはトポイソメラーゼIIを阻害するた

め、DNAが切れた状態で持続し、正常の再結合が障害され、非相同的組み換えがおり白血球化すると考えられている<sup>5)</sup>。しかし、染色体変異が、どうしてMLLやAML1のような特定の遺伝子に起こるのかは不明である。

本例では同種骨髄移植直後では腫瘍の縮小を認めなかったが、1年後に腫瘍の縮小を認めた。この現象は、graft-versus-tumor effectと呼ばれ、白血病では、graft-versus-leukemia effectとしてよく知られている<sup>6)</sup>。その機序は、宿主が腫瘍関連抗原や組織適合性抗原 (主にクラスII抗原) に対する細胞性免疫を獲得したことによるとされる。同種骨髄移植を受けた宿主が免疫応答を再度獲得する為には、移植されたドナーの造血幹細胞から新たに抗原特異性のある成熟したT細胞が産生されることが必要であり、これには未熟T細胞を宿主の胸腺内で分化させることが必要である<sup>7)</sup>。移植後に未熟なT細胞を胸腺で分化させることのできる若年者は、それだけ容易に、細胞性免疫を獲得できることになる。本例も、移植された造血幹細胞から、複数の腫瘍関連抗原に特異性のあるキラーT細胞(CD8)が持続的に産生され腫瘍縮小効果をもたらしたと考えられる。本例の腫瘍縮小効果が、graft-versus-tumor effectによるとするならば、我々が知る限り脳腫瘍領域でこれまでに同様の報告はない。

#### 【文献】

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告、第8巻、1993
- 2) Garrett PG, et al.: Ependymomas: Results of radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 9:1121-1124, 1983
- 3) Mork SJ, et al.: Ependymoma: A follow-up study of 101 cases. *Cancer* 40:907-915, 1977
- 4) Kudo K, et al.: Etoposide-related acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 12: 1171-1175, 1998
- 5) Ross W, et al.: Role of topoisomerase II in mediating epipodophyllotoxin induced DNA cleavage. *Cancer Res* 44: 5857-5860, 1984
- 6) Sullivan KM, et al.: Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 73: 1720-1728, 1989
- 7) Parkman R, et al.: Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev* 157: 73-78, 1997

# Ependymoma再発に関わる因子の検討 長期の寛解後に再発した小児ependymoma例 および文献的考察

Analysis of prognostic factors of ependymomas through the case of recurrence of child ependymoma after long-term remission.

東京大学 脳神経外科

大宅宗一、浅井昭雄、藤巻高光、桐野高明

## 【はじめに】

Ependymomaは小児期に多い脳腫瘍の一つであり、長期生存例も少なくないが、再発を繰り返し予後が不良な例も少なくない<sup>1-3)</sup>。私たちは1歳5ヶ月の小児に発生したependymomaが、手術摘出および放射線治療の後23年以上の経過を経て急激に再増大した例を経験した。この症例における免疫組織学的検討を加え報告し、併せてependymomaの再発にかかわる要因についてといくつかの文献的考察を加えて報告する。

## 【症例】

患者 25歳男性

## 現病歴

1歳5ヶ月にて左半身の痙攣にて発症し入院となった。術前の精査により右前頭葉に腫瘍の存在が疑われ、1歳10ヶ月の時に開頭による腫瘍全摘術を施行された。腫瘍は嚢胞と嚢胞壁に存在する結節よりなっていた。病理学的所見はependymomaであった。術後、46Gyの局所放射線照射が行われた。退院後外来にて経過観察していたが、その後のfollow-upにおいて軽度左片麻痺があるものの発達は良好であった。症状の悪化を認めず、また12歳時から18歳時まではCTによる経過観察が行われたが、特に画像上の変化はごくわずかで再発は認めず、18歳以降外来受診を自己中止していた。22歳時に大学卒業を機に4年ぶりに外来を受診しMRIによるfollow-upが再開された。25歳時のMRIにて右前頭葉の腫瘍の明らかな増大傾向が確認され、98年9月入院となった。経過観察中の画像において、12歳時のCTにて認められる大きさ6mmの造影されるmassは、18歳時には9mm、24歳時には12mmと非常に緩徐に生じた変化を認め

ていた (Fig. 1)。入院時某病院の職員としてfull timeで就労していた。

## 入院時現症

意識清明で、左片麻痺 MMT4の左片麻痺を認めたが独歩可能であり、左上下肢深部腱反射亢進、左Babinski 反射陽性、左Chaddock反射陽性であった。

## 入院時画像所見

MRIにて右前頭葉にT1強調画像で等信号から低信号、T2強調画像にて高信号、ガドリニウムで均一に増強される腫瘍を認めた。ほとんどは実質性であるが一部は嚢胞性であり、CTでは一部石灰化を示すcomponentも認められた (Fig. 2)。

画像上造影される病変であり、放射線照射歴があるため念のためPETが行われた。radiation necrosisとの鑑別が問題となった。11C-FDG PETでは、正常白質とほぼ同程度の取り込みであったのに対し、Methionine PETでは正常白質の3.1倍と高い取り込みを示し (Fig. 3)、radiation necrosisよりも腫瘍性の病変であると考えられた

## 入院後経過

以上の検査所見によりependymomaの再発を疑い98年9月開頭腫瘍摘出術を施行した。術後のMRIでは残存腫瘍は認められなかった。術後の経過は順調であり、局所放射線照射34Gyを追加し退院となった。

## 病理学的所見の比較

初発時の腫瘍では、cellularityが高くperivascular pseudorosettesを形成しておりcellular ependymomaと診断された。またMIB-1の免疫染色では、全視野に渡って高値というわけではなかったが、14.3%などと高い標識率を示す部分がかなりを占めた。p53の

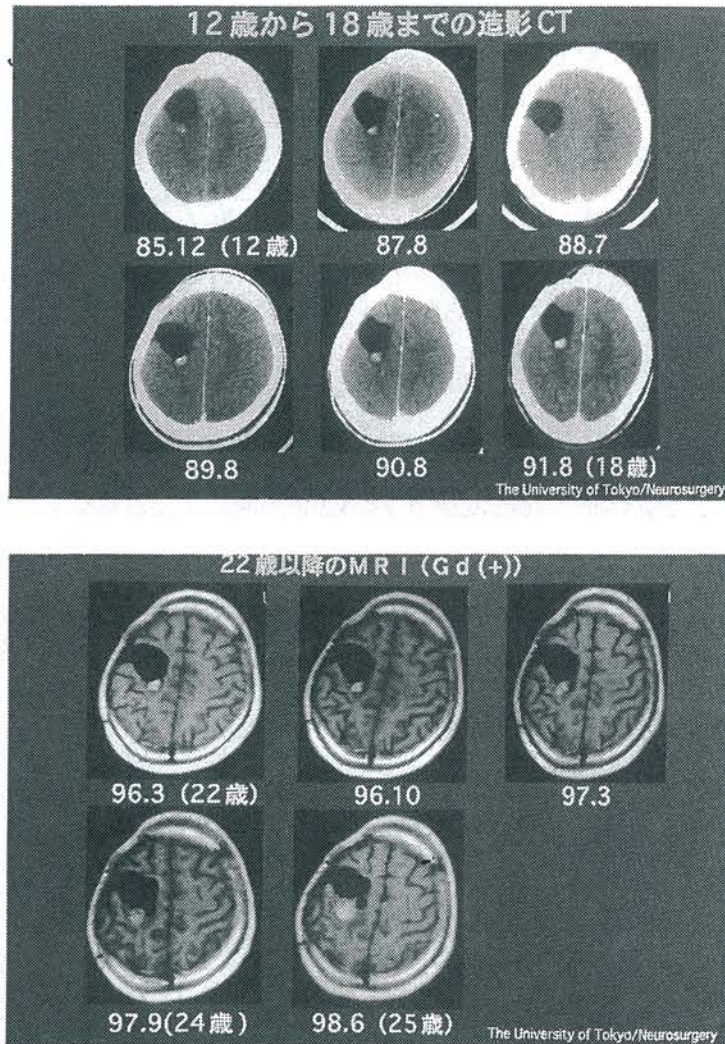


Fig. 1

免疫染色では約15%の細胞に陽性所見を認め、p53の変異を強く疑わせた (Fig. 4)。

再発時の腫瘍摘出標本でもほぼ同様の病理学的所見であり、clear cell ependymomaと診断された。MIB-1の免疫染色では8.1%の標識率であった。

【文献的考察】

ependymomaの治療後の再発に関する文献を見ると、大きくとらえると数年以内の再発がほとんどを占め、10年以上経て再発してくる例はまれである<sup>4-6)</sup>。脊髄のependymomaに関しては、42年後の再発が報告されている<sup>7)</sup>。小児悪性腫瘍に対して用いられるCollinsの法則 (治療後に、治療までの年齢+胎生期9ヶ月の期間を経過した場合、治癒したと考える) を越えて、再発を来した例は非常に少なく<sup>8)</sup>、確実に確認できる例はわずか一例のみであり、かつ詳細は不明となっている。Afra, PalmaおよびRobertsonらによる小児ependymomaの経過観察に関する

報告をまとめた (Fig. 5)。Afraらの報告には20年以上を経た再発2例が含まれているがその発症年齢や、病理学的所見の詳細は不明である。Palmaらの報告では、7例の再発に触れ、そのうち10年後の再発を一例に認めるものの他の6例は2年半以内の再発であった。Robertsonらによると、17例の再発のうち全例が6年までに再発している。そのような中で、今回の我々の症例では、278ヶ月後すなわち23年以上後に急激に再増大を来したという点で興味深いと考えられる。

このような経過をたどった機序については不明であるが、初回手術時の組織学的検索でp53の変異が強く疑われながら再発に長期を要した点、初回手術時に比べMIB-1が高値を示さなかった点などが興味深く、さらに検討を要すると考えられる。少なくとも、未だより悪性の変化を来していないものと考えられる。glioma系では一般にp53と悪性度との相関がいられているが、ependymomaに関しての報告はp53

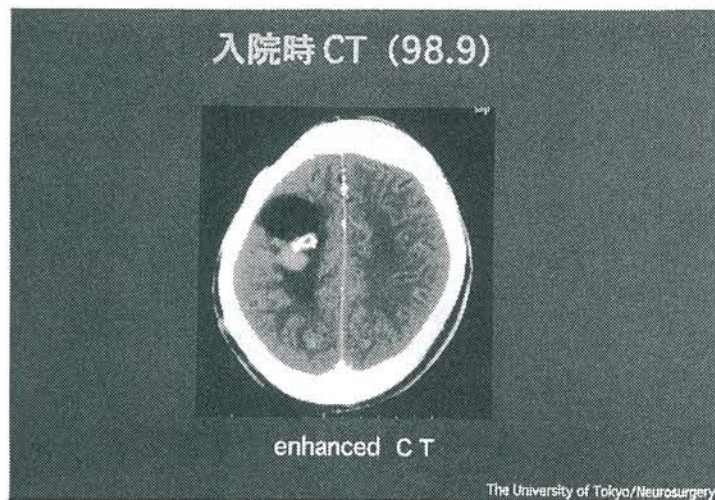
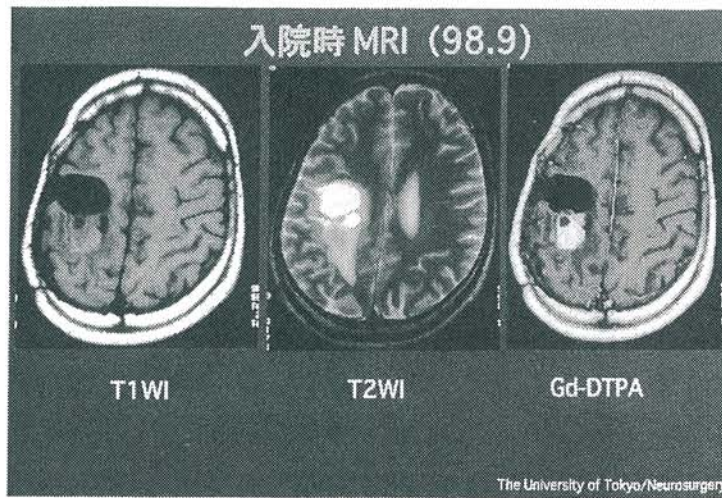


Fig. 2

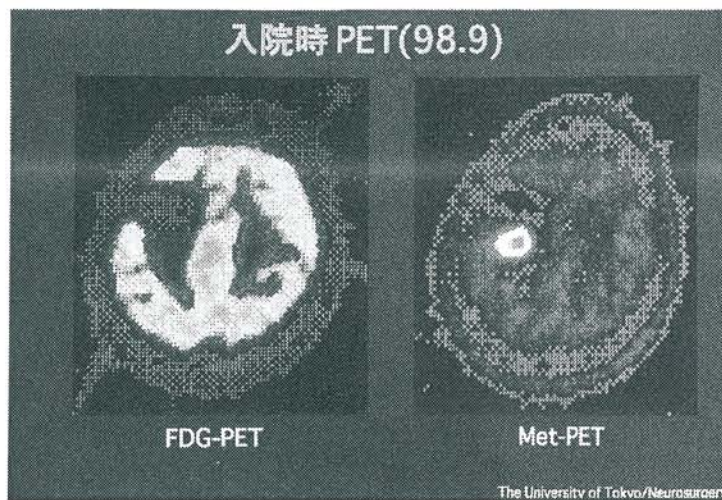


Fig. 3

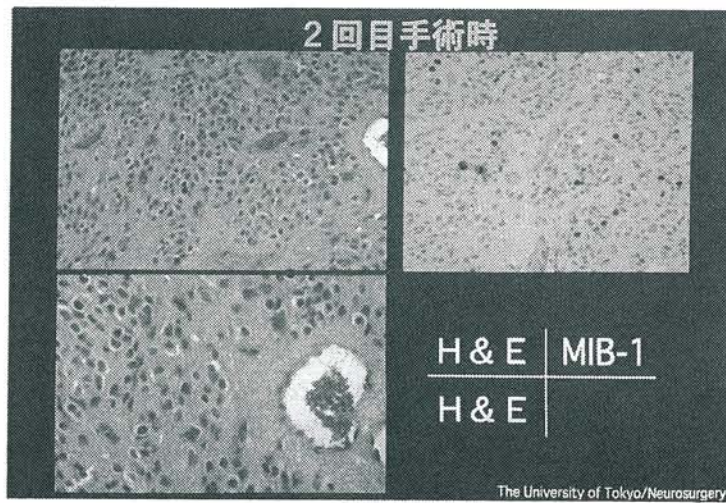
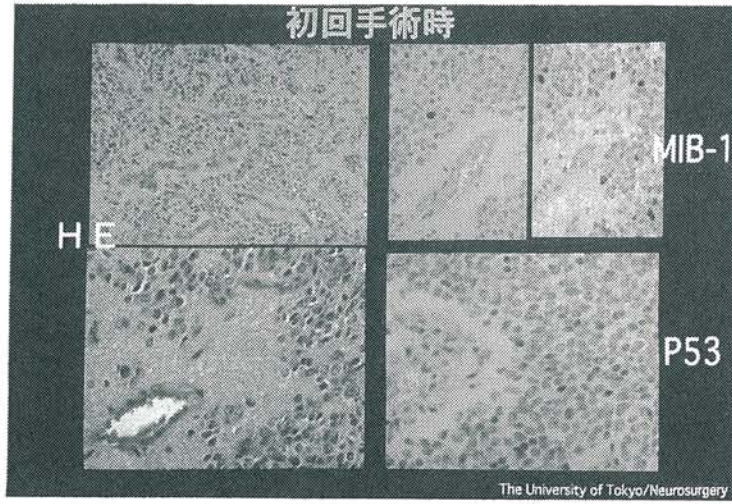


Fig. 4

Fig.5 小児ependymomaの経過に関する報告

報告者	症例	発症年齢	再発までの期間(月)		
Lucio Palma	1	20	120		
	2	11	29		
	3		14		
	4	17	18		
	5	20	18		
	6	11	17		
	7	14	10		
		平均	32.3ヶ月		
Robertson P.L.	1	6.5	23		
	2	11.9	64		
	3	7.9	4		
	4	4.8	38		
	5	8	39		
		平均	33.6ヶ月		
D.Afra	再発までの期間 (月)				
	~24 (ヶ月)	25~60	61~120	120~180	181~
	22 (症例)		12	7	3

Fig. 5 小児ependymomaの経過に関する報告

との関連があるとするものとないとすることがあり、未だ確実なものはない<sup>9-12)</sup>。しかし、本例で10才代で非常に寛徐な増大を来していたにもかかわらず、再入院前の比較的短期間に増大を示したことは、再発に関するなんらかの更なる要素が関与している可能性も示唆され興味深い。

また治療に関しては、第一にsurgical removalが大切であり、術後放射線照射が有効であること、脊髄への播種が見られるが脊髄への予防的照射は効果が確認されていないことなどが報告され一般的に認められつつある<sup>13-17)</sup>。今回の我々の症例でも初回手術で適切な手術治療および最大限のsurgical removalと術後放射線照射の併用例であり、再発に長期を要したことに寄与していたと考えられる。そして再発時には手術および放射線照射に加え、化学療法も行った。今後どのような経過をたどるか、follow-upが重要となろう。Ependymomaは再発を繰り返す腫瘍であり、今後厳重な観察が必要であろう。

【結語】

ependymomaは20年以上経て急速に再増大を来す例があり、長期の寛解の後でも定期的な経過観察が必須であると考えられた。

【References】

- 1) A Pierre-Kahn, J F Hirsch, F X Roux, D Renier, C Sainte-Rose : Intracranial ependymomas in childhood. Survival and functional results of 47 cases. *Child's Brain* 10: 145-156, 1983
- 2) Fischer G, Mansuy L : Total removal of intramedullary ependymomas: a follow-up study of 16 cases. *Surgical Neurology* 14(4): 243-9, 1980 Oct.
- 3) H W Chin, J J Hazel, T H Kim, C Freeman, Y Maruyama : Intracranial ependymomas and ependymoblastomas. *Strahlentherapie* 160(3): 191-4, 1984 Mar.
- 4) D Afra, W Muller, F Slowik, O Wilcke, H Budka, L Turoczy : Supratentorial lobar ependymomas: Reports on the grading and survival periods in 80 cases including 46 recurrences. *Acta Neurochir(Wien)* 69: 243-251
- 5) L Palma, P Celli, G Cantore : Supratentorial ependymoma of the first two decades of life. Long-term follow-up of 20 cases ( Including two subependymomas). *Neurosurgery* 32(2) 169-75, 1993
- 6) P L Robertson, P M Zeltzer, J M Boyett, L B Rorke, J C Allen, J R Geyer, P Stanley, H Li, A L Albright, P McGuire-Cullen, J L Finlay, K R Stevens Jr., J M Milstein, R J Packer, J Wisoff, and the Children's Cancer Group : Survival and prognostic factors following therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88: 695-703, 1998
- 7) Celli P, Cervoni L, Salvati M, Cantore G: Recurrence from filum terminale ependymoma 42 years after "total" removal and radiotherapy. *Journal of Neuro-Oncology* 34(2): 153-6, 1997 Sep
- 8) R M Shuman, E C Alvord, Jr, R W Leech : The biology of childhood ependymomas. *Arch Neurol* 32: 731-39, 1975
- 9) A K Metzger, V C Sheffield, G Duyk, L Danashvar, M S B Edwards, P H Cogen : Identification of a germ-line mutation in the p53 gene in a patient with an intracranial ependymoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* vol. 88, pp7825-7829, 1991 Sep.
- 10) T Tominaga, T Kayama, T Kumabe, Y Sonoda, T Yoshimoto : Anaplastic ependymomas: Clinical features and tumour suppressor gene p53 analysis. *Acta Neurochir(Wien)* 135: 163-170, 1995
- 11) K L Fink, E J Rushing, S C Schold Jr, P D Nisen : Infrequency of p53 gene mutations in ependymomas. *Journal of Neuro-Oncology* 27: 111-5, 1996
- 12) M Nozaki, M Tada, R Matsumoto, Y Sawamura, H Abe, R D Iggo : Rare occurrence of inactivating p53 gene mutations in primary non-astrocytic tumors of the central nervous system: reappraisal by yeast functional assay. *Acta Neuropathol* 95:291-6, 1998
- 13) Salazar O M, Castro-Vita H, VanHoutte P, Rubin P, Aygun C : Improved survival in cases of intracranial ependymoma after radiation therapy. Late report and recommendations. *J Neurosurg* 59(4): 652-9, 1983 Oct.
- 14) G Perilongo, M Massimino, G Sotti, T Belfontali, L Masiero, L Rigobello, L Garre, M Carli, F Lombardi, C Solero, L Sainati, V Canale, A B del Prever, F Giangaspero, L Andreussi, C Mazza, E Madon : Analysis of prognostic factors in retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-Oncology Group. *Medical and Pediatric Oncology* 29:79-85, 1997
- 15) D Shiffer, M T Giordana : Prognosis of ependymoma, *Child's Nerv Syst* 14: 357-362, 1998
- 16) J W Goldwein, J M Leahy, R J Packer, L N Sutton, W J Curran, L B Rorke, L Schut, P S Littman, G J D'Angio : Intracranial ependymomas in children (abstract). *Pediatr Neurosci* 14 : 149, 1988
- 17) J J Kovalic, N Flaris, P W Grigsby, M Pirkovski, J R Simpson, K A Roth : Intracranial ependymoma long term outcome, patterns of failure. *J. Neurooncology* 15: 125-131, 1993



## 再発により組織診断を確定し得たClear Cell Ependymoma の一例 Case report

One case of clear cell ependymoma

東京医科大学 脳神経外科

高草木宏之、秋元治朗、大岩泰之、伊東 洋

Takakusaki Hiroyuki, Akimoto Jirou, Ohiwa Yasuyuki, Ito Hiroshi  
Department of Neurosurgery, Tokyo Medical University,

### 【はじめに】

ependymomaは小児脳腫瘍の6-7%に見られるとされている<sup>1)</sup>。また1993年のWHO脳腫瘍分類の改定<sup>2)</sup>で、ependymomaの亜型としてclear cell ependymomaが加わった。しかしclear cell ependymomaとして、その特徴を示した報告は少ない<sup>3)</sup>。

今回我々は第一回手術時の病理所見では診断に苦慮し、再発時病理所見にてclear cell ependymomaと診断し得た一症例を経験したので報告する。

### 【症例】

患者 8歳、女性

主訴 軽度頭痛

現病歴 1993年12月、歩行障害にて発症。脳CTにて右頭頂葉に脳腫瘍が描出されたため、当科にて腫

瘍摘出術施行。術後 carboplatin, ACNU, VP-16, を用いた化学療法を2クール施行（放射線療法は施行せず）。その後外来にて経過観察を行っていたが、約5年後1998年腫瘍の再増大を認めたため当科に再入院となった。

入院時神経学的所見

意識レベル 清明

脳神経症状 特記すべき所見なし

運動及び感覚障害 特記すべき所見なし

神経放射線学的所見

初発時CTにて 右頭頂葉にcystic formationを伴う不規則にenhancementを受ける腫瘍を認めた(Fig. 1)。

再発時MRIにて 初発時と同部位にやはりcystを伴いenhancementを受ける腫瘍を認めた(Fig. 2)。

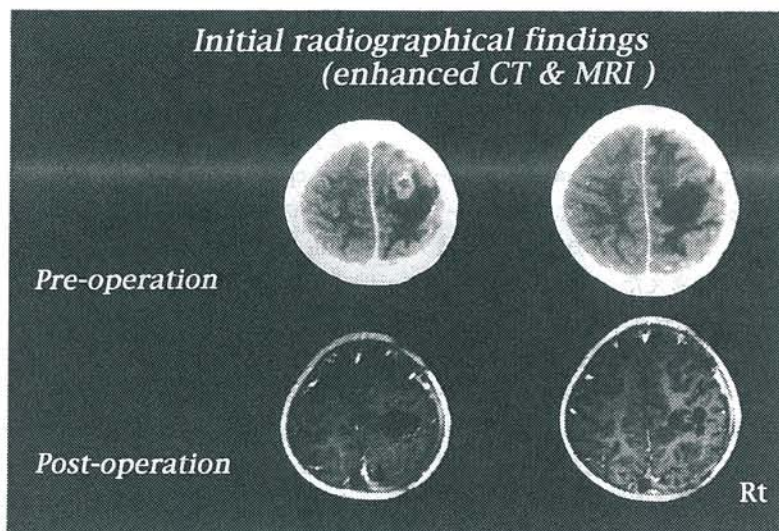


Fig. 1

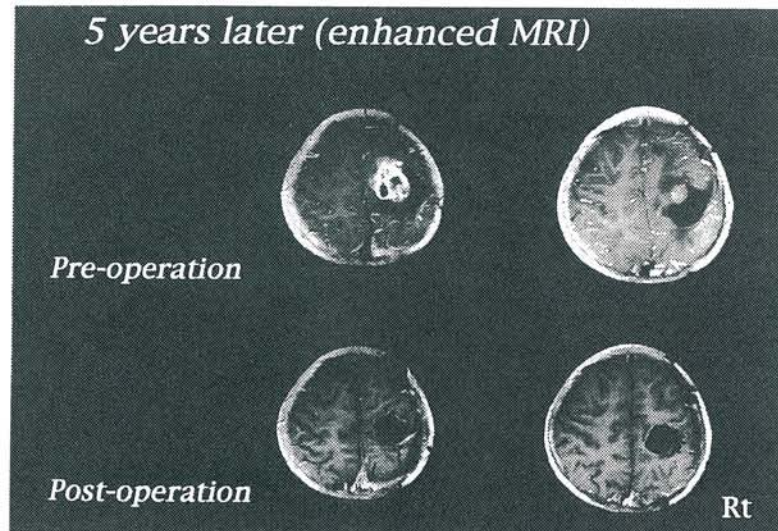


Fig. 2

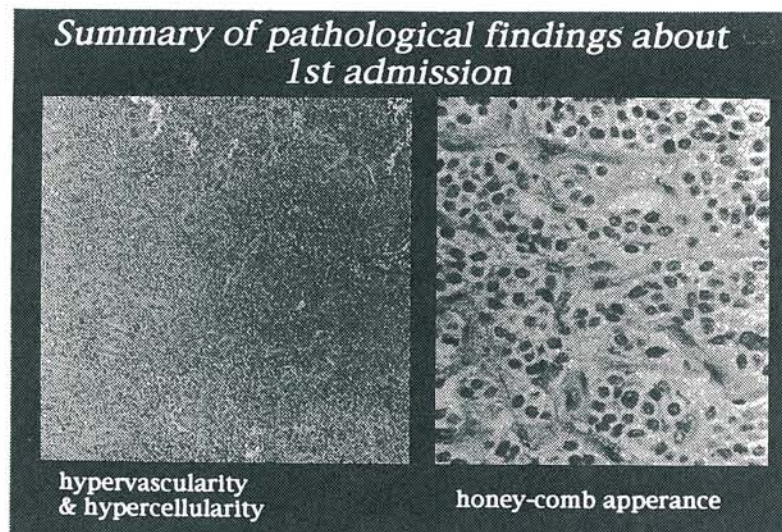


Fig. 3

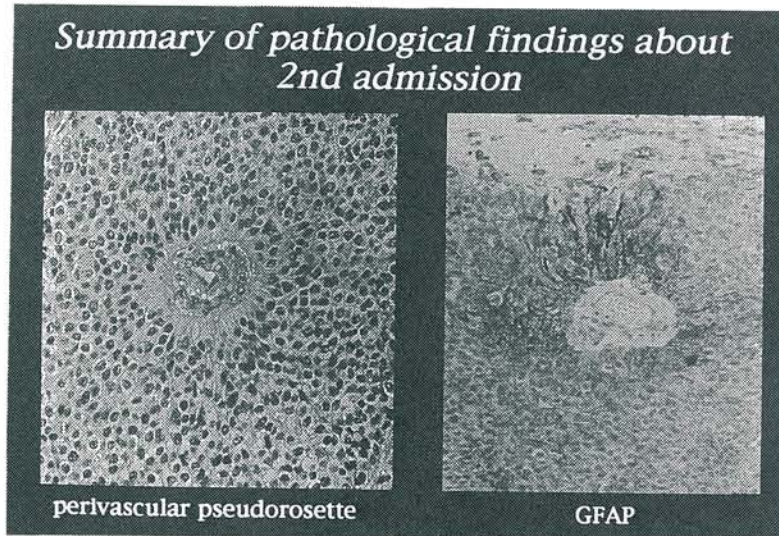
病理組織学的所見

初発時 細胞密度は非常に高く、腫瘍細胞各々は楕円形の核を有する細胞として認められ、核周囲は perinuclear halo を有しいわゆる honey-comb appearance を呈していた。また明らかな perivascular pseudorosette, mitosis は認められなかった (Fig. 3)。MIB-1 で増殖能を検討したが、陰性であった。診断には clear cell ependymoma を強く考えた。

再発時 やはり楕円形の核を有する細胞が非常に高い密度で増殖していた。各々の腫瘍細胞は perinuclear halo を有しており、さらには特徴的な perivascular pseudorosette も多数認められた (Fig. 4)。MIB-1 index は今回も陰性であった。免疫組織化学的所見では GFAP が陽性であった。病理診断としては cellular ependymoma と診断した。

【考察】

ependymoma は全脳腫瘍の 2-5% を占めるとされており<sup>1)</sup>、小児脳腫瘍の 6-7% に見られるとされている。また、1993 年 WHO 脳腫瘍分類の改定により clear cell ependymoma (CCE) は、ependymoma の一亜型としての位置づけを得るようになった<sup>2)</sup>。Kyung-Whan Min らによると CCE の放射線学的特徴としては Tent 上に多く境界明瞭な enhancement を受ける腫瘍とされている<sup>3)</sup>。病理学的特徴としては perivascular pseudorosette, perinuclear halo が上げられ、鑑別を要する疾患としては oligodendroglioma, central neurocytoma, glioneurocytoma がある。しかし、現在まで CCE として特徴を示した報告はわずかしかない。今回提示した症例では初発時には CCE を強く疑わせる物であったが、再発時には腫瘍は cellular



**Fig. 4**

ependymomaへとその特徴を変化させていた。この特徴を変化させたと言う点から今回の症例から我々はCCEとはependymomaの亜型ではなくcellular ependymomaへの一過程ではないかと考え、今後更なる検討を要する症例と考えた。また神経放射線学的所見をふまえ再考を行うと Kyung-Whan Min<sup>9)</sup>らの報告した特徴を満たしており本症例の場合には病理学的見地、及び神経放射線学的見地の両面からの診断が有効であったと考えた。

- 1) E. Bouffet, et al. Intracranial Ependymoma in Children : A Critical Review of Prognostic Factors and a Plea for Cooperation Medical and Pediatric Oncology 30: 319-331 (1998)
- 2) Kleihues. P, Burger. PC, et al: Histological Typing of Tumors of the Central Nervous System. Springer-Verlag, Berlin, 17-17 (1993)
- 3) Kawano N, Yada K, et al: Oligodendroglioma-like cell (clear cells) in ependymoma. Acta Neuropathol (Berl) 62: 141-144 (1989)
- 4) Ian F.Pollack, Peter C, Gerszten, et al: Intracranial Ependymoma of Childhood: Long-term Outcome and Prognostic Factors. Neurosurgery, 37,655-667 (1995)
- 5) Kyung-Whan Min, Bernd W. Scheithauer,: Clear Cell Ependymoma: A Mimic of Oligodendroglioma: Clinicopathologic and Ultrastructural Considerations, Am J Surg Pathol 21(7): 820-826, 1997.

## 5症例のependymomaの臨床経過について

5 cases of ependymomas in clinical progress

久留米大学脳神経外科

吉村文秀、丸岩 光、重森 稔

### 【はじめに】

我々は過去10年間に4症例のependymomaと1例のAnaplastic ependymomaを経験したので、当院における治療経過とanaplastic ependymomaについて若干の文献的考察を加え報告する。

### 【症例】

1989年から1999年4月までに久留米大学脳神経外科において経験した5例のependymomaである。(fig. 1) 性別は男性2例、女性3例、年齢は1歳から41歳、局在はテント上が1例、テント下が4例であった。これらすべての症例において、髄液細胞診及び画像診断にて髄液播種の所見は認められなかった。

Fig. 2に5症例の年齢、発生部位、治療法及び病理組織像を示す。小児例が3例、成人例が2例で、病理組織学的には1例のanaplastic typeを除いては全例ともcellular typeであった。発生部位は4例が第4脳室より

発生し、1例のみが側脳室より発生していた。全例に手術を施行し、全摘例は1症例のみであった。他の4症例は第4脳室底部に腫瘍を認め摘出不可能であったため、亜全摘とした。亜全摘例に対しては全例に放射線治療を行った。また、1症例において化学療法を行った。

各症例の治療内容、再発の有無及び生存期間をfig. 3に示す。3症例は観察期間が24カ月以下で短く、5年以上経過観察した症例は2症例のみであったが、現在まで、全例ともtumor freeにて生存している。症例1は3歳以下の症例で手術にて全摘でき、術後のMRIにて残存腫瘍を認めなかったため、放射線治療、化学療法とも行わず経過観察中である。症例2は1歳10カ月の女児の症例である。腫瘍摘出術を施行したが亜全摘であり、術後MRIにて腫瘍の残存を認めた。術後残存腫瘍に対し化学療法、及び局所に22Gyの放射線照射を行った。47カ月後に腫瘍の再発を認めた

Period : From April 1989 to April 1999

Number of cases : 5 cases

Sex : Male / Female = 2 / 3

Age (yrs) : 1- 41

Location : supratentorial : 1  
                  infratentorial : 4

Dissemination : none

fig. 1 Summary of materials

Case	Age/sex	Pathology	Location	Treatment
1	1 / M	cellular	4th vent.	GTR
2	1.9 / F	cellular	4th vent.	STR + rad. chem
3	6 / F	anaplastic	Lat. vent.	GTR + rad.
4	19 / F	cellular	4th vent.	STR + rad.
5	41 / M	cellular	4th vent.	STR + rad.

GTR; gross total resection, STR; subtotal resection

fig. 2 Summary of patients' characteristics

Case	Treatment	recurrence	survival in months
1	GTR	(-)	17 mos.
2	STR + rad. (local 22Gy) chem(VP-16, CBDCA, ACNU)	47 mos.	80 mos.
3	GTR + rad. (local 20Gy) (whole 30Gy)	(-)	13 mos.
4	STR + rad. (local 50Gy)	(-)	4 mos.
5	STR + rad. (local 60Gy)	(-)	109 mos.

fig. 3 Summary of patients' outcome

ため、再度腫瘍摘出術を施行し腫瘍を全摘した。現在再発治療後33カ月が経過しているが、腫瘍の再発を認めていない (fig. 4)。しかし、現在8歳になるが3歳程度の知能であり、重度の精神発育遅延を認める。症例4、5はどちらも成人例で手術にて全摘され、術後に放射線療法を行った症例である。症例4は観察期間が短く今後の経過観察が必要であるが、症例5は現在まで再発を認めず、経過は良好である。

次にanaplastic ependymomaの症例を提示する。

#### 【症例提示】

(症例3) 6歳、女性

左不全片麻痺を主訴に近医を受診し、CTにて脳腫瘍を認めたため当院を紹介となった。来院時神経学的所見は左片麻痺、うっ血乳頭、頭痛を認めた。血液生化学所見は異常所見を認めなかった。CTにて、右頭頂葉から側頭葉にかけて多房性嚢胞を伴うカリフラワー状の占拠性病変を認め、造影剤にてほぼ均一に増強された (fig. 5)。MRIでもCTとほぼ同様の所見を認め、腫瘍は側脳室三角部を中心に認められた (fig. 6)。広範囲頭頂側頭開頭後middle temporal transcortical approachにて腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は境界明瞭で柔らかく易出血性で、黄色の漿液性成分を含む多房性の嚢胞を有していた。術中所見で、腫瘍は側脳室下角外側壁が発生源と考えられ

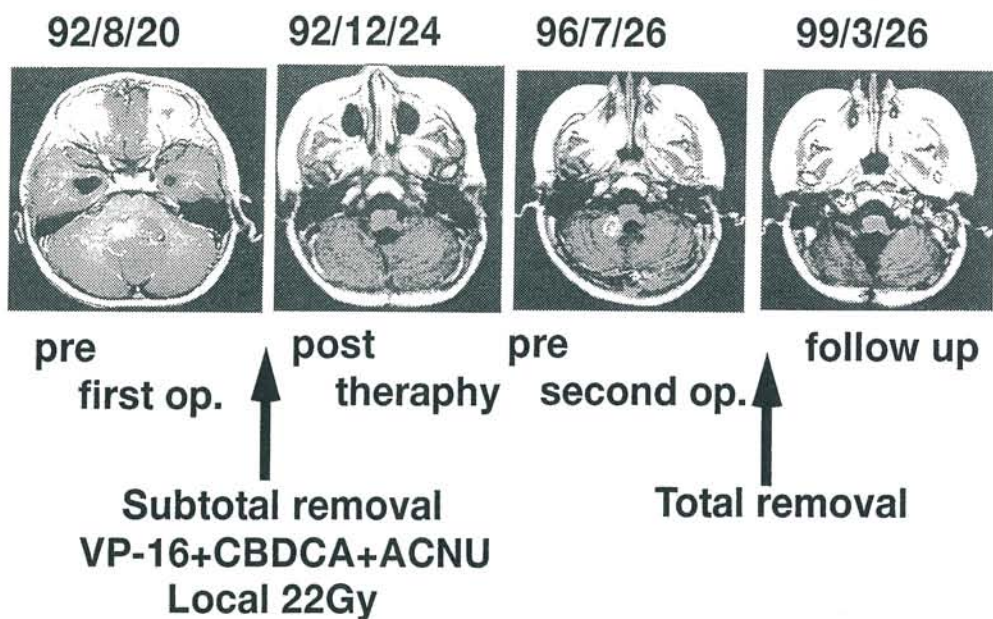


fig. 4 Summary of case 2

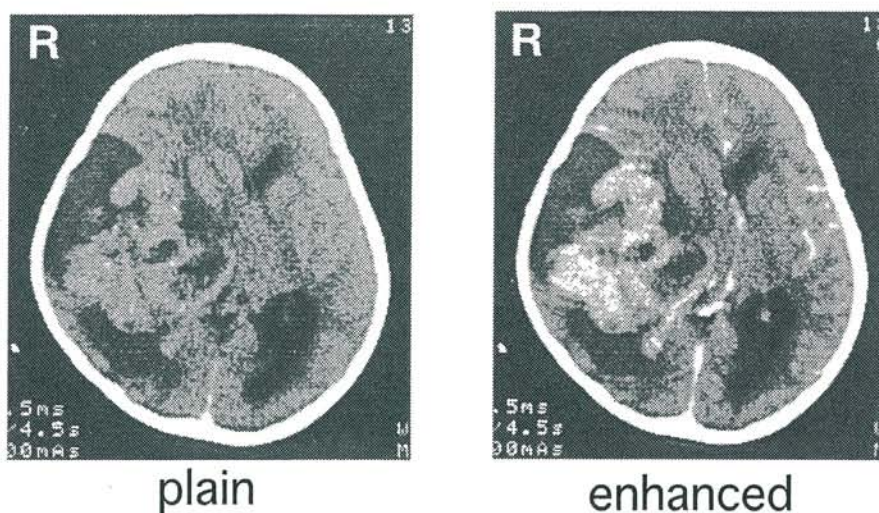


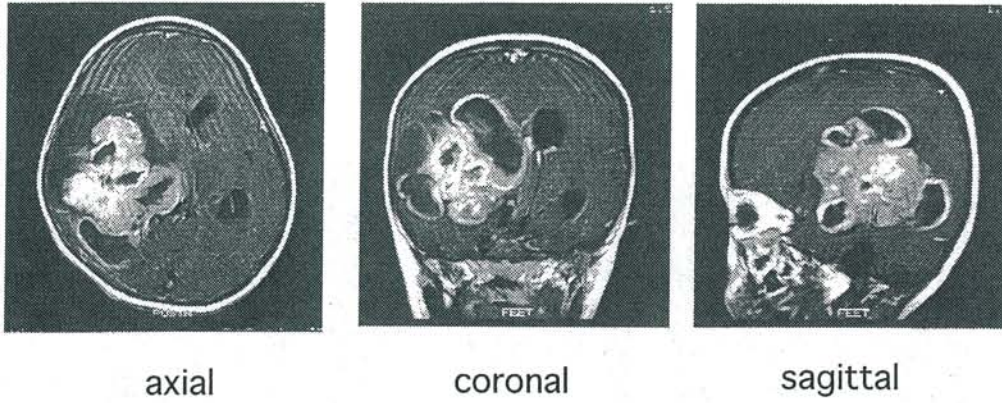
fig. 5 Pre OP. CT

た。病理組織学的所見では、類縁形の核と紡錘形または円柱形の突起を有する胞体を持つ細胞が高密度に増殖していた。また、腫瘍細胞はrosette様構造を多数認め、ほとんどがperivascular rosetteでしたが、一部には壊れたependymal rosetteと思われる所見も認めた (fig. 7)。腫瘍細胞にはmitosisも散見され、MIB-1免疫染色のLabeling Indexは6.8%と高く (fig. 8)、anaplastic ependymomaと診断した。術後MRIで

は残存腫瘍は認めなかったが (fig. 9)、局所照射20Gy、全脳照射30Gyの放射線療法を行った。現在治療後13カ月になるが、再発は認めない。

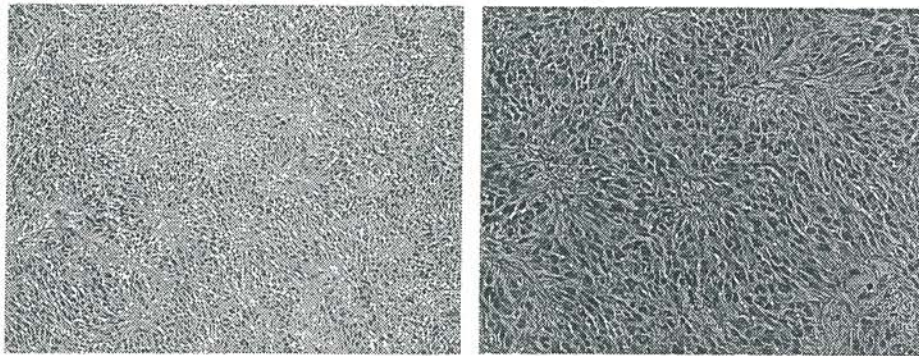
【考察】

Ependymomaは全国集計で全脳腫瘍の約1.9%を占め、anaplastic typeは約0.5%、そのうちの約半数が小児期に発症する事はよく知られている。頭蓋内の発生



**fig. 6** Case 3. pre OP. MRI Gd-DTPA

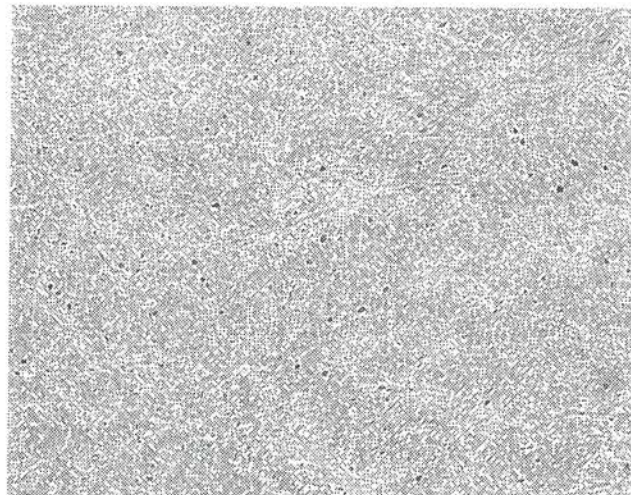
**(Anaplastic ependymoma)**



**H&E, x100**

**H&E, x200**

**fig. 7** Histopathological finding



**MIB-1, x100**

**fig. 8** Case 3. MIB-1 labelling index is 6.8%.

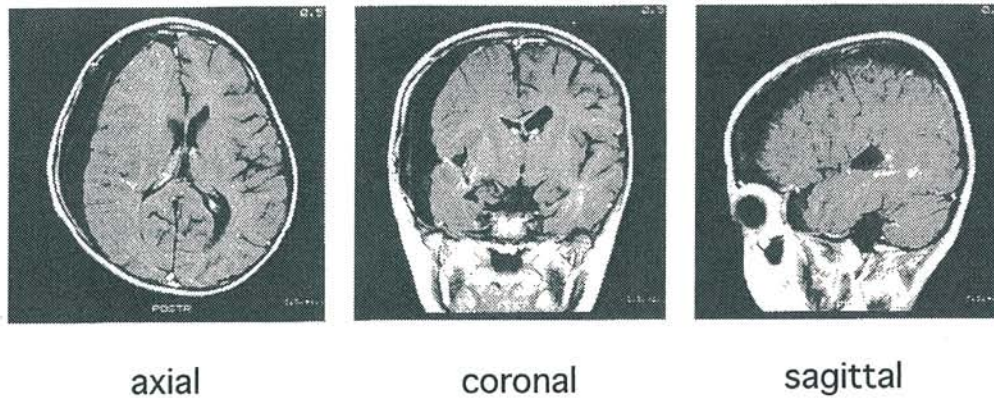


fig. 9 Post OP. MRI Gd-DTPA

部位は小児ではテント下が多く、テント上のものは比較的少ないとされている。Anaplastic ependymomaはWHO分類ではgrade3に相当し、分化型のependymomaに比べ局所再発や髄腔内播種を来しやすく予後不良とされ、全脳、全脊髄照射を含めた放射線療法及び化学療法の追加が検討されている。しかし、1997年にMerchantらが行ったanaplastic ependymoma 28例の検討では、全脳、全脊髄照射を行っても生存率に差がないことを報告している。そのため我々の症例では全摘できたこと、テント上発生であること及び、明らかな脊髄転移は認めないことから全脳30 Gy及び局所20 Gyの放射線照射のみを行った。また、3歳以下のependymoma症例に対する治療方針に関して症例2の経験より、現在当院では手術にて肉眼的及び画像診断的に全摘と考えられた症例には術後の追加療法は行わず経過観察し、残存腫瘍を認める場合はhigh dose chemotherapyを施行し、もし腫瘍の再発を認めれば再手術を行い、できるだけ放射線療法を遅らせることを考えている。

【結語】

当院にて過去10年間に経験した5症例のependymomaの治療経験を報告し、治療の問題点及び比較的稀と思われるテント上に発生したanaplastic ependymomaの症例を提示した。



## Ependymomaの治療成績

### Analysis of treatment for the patients with ependymoma

横浜市立大学脳神経外科、神奈川県立こども医療センター脳神経外科\*)

鈴木伸一、菅野 洋、林 明宗、鈴木範行、山本勇夫

佐藤博信\*)、藤田数敏\*)、関戸謙一\*)

#### 【はじめに】

頭蓋内原発ependymomaは、全脳腫瘍の2-9%を占めるといわれ小児期に好発する脳腫瘍である<sup>1-5)</sup>。小児において70%がテント下に発生しテント上に発生する場合より悪性度が高いという報告もある<sup>6,7)</sup>。治療方法に関しては、手術による摘出に加え放射線療法が行われてきた。さらに近年では改良されつつある化学療法にて生存率が向上しているが必ずしも十分な治療成績とは言えない。今回我々の施設および関連施設において経験したependymoma症例を放射線の適応と化学療法の有効性を中心に治療成績および予後を検討した。

#### 【対象および方法】

1965年から1999年までに横浜市立大学脳神経外科および神奈川県立こども医療センターにて経験したependymoma 13例を対象とした。年齢は10ヶ月から23歳(平均6.3歳)、男性6名女性7名、追跡期間3カ月から33年(平均6.5年)である。腫瘍発生部位はテント上5例テント下8例であり、病理組織診断はependymoma 6例、ependymoma with astrocytoma 1例、anaplastic ependymoma 6例であった(Table 1)。

治療方法は手術、放射線、化学療法の併用が基本であるが、1985年以前の1例と十分な治療を行わずに死亡した1例には3者併用が行えなかった(Table 2)。

手術は広範囲腫瘍摘出を目標としたが、下位脳神経との癒着や術中出血量にて手術継続不可能などの理由で全摘出出来ない症例があった。初回摘出ではgross total removal 3例、subtotal removal 5例、partial removal 5例であり、このうち1例は二期的手術にて全摘出できた。手術回数は1回6例、2回4例(1例はradiation induced meningiomaにて手術施行)、3回3例であった。

放射線照射は11例に手術後に行った。照射量は全脳照射38-64Gyでこのうち4例には全脊髄照射

30-40Gy行った。また再発時1例にガンマナイフを施行した。

初期化学療法は9例に行い、手術直後に1クール施行し、放射線照射と併用しながら2クールから12クール施行した。化学療法剤は1990年以前の1症例には、ACNU(30mg)、VCR(1mg)を施行し、1990年以後の6症例にはCBDCA(300mg/m<sup>2</sup>)、VP-16(100mg/m<sup>2</sup>)、ACNU(2mg/kg)、1998年以降の2例にはCBDCA(560mg/m<sup>2</sup>)、VP-16(100mg/m<sup>2</sup>)、VCR(1.5mg/m<sup>2</sup>)、IFM(1.8mg/m<sup>2</sup>)にて行った。また再発症例に対しCDDP(100mg/m<sup>2</sup>)を中心とした治療を最高7クール施行した。

治療予後についてKaplan Meier生存曲線を用いて、手術、放射線、化学療法の有効性について検討した。統計解析は、Wilcoxon検定を用いた。

#### 【結果】

##### (1) progression free and overall survival (Figure. 1)

5年生存率はprogression free、overall survivalとそれぞれ74.6%と83.1%であった。また10年生存率は、overall survivalで58.2%であった。

##### (2) 手術摘出度による生命予後 (Figure. 2)

全摘出症例4例は10年生存率100%であり、亜全摘および部分摘出に終わった9症例の5年生存率は74.1%、10年生存率は42.9%であった。(Wilcoxon:p=N.S)

##### (3) 放射線治療による生命予後 (Figure. 3)

放射線照射が行われた11症例の5年生存率は88.9%であり、10年生存率は57.1%であった。これに対し、放射線治療を行わなかった2症例のうち1例は手術直後に死亡し、1例は全摘出し得た1986年の症例である。

##### (4) 化学療法による生命予後

化学療法未施行群4例、2-5 course施行した5例、7-12 course施行した4例の3群に分けて検討した。未施行群の5年生存率は75%、2-6 course施行した群

**Table 1** Characteristics of 13 patients with ependymoma

characteristics	number
Age range (mean)	10M-23Y(6.3Y)
Sex	
male	6
female	7
Follow-up period(mean)	3M-33Y(6.5Y)
Tumor location	
supratentorial	5
infratentorial	8
Historogy	
ependymoma	6
ependymoma with astrocytoma	1
anaplastic ependymoma	6

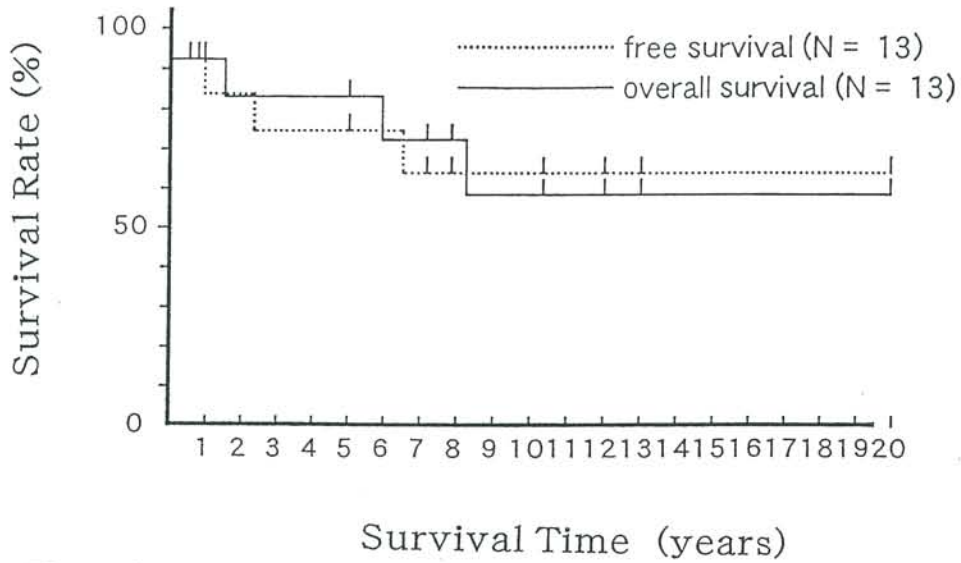
**Table 2** Summary of the patients treatment

No.	age sex	patho.	location	tumor removal	radation	chemo.	recurrence	survival
1	23F	E	ST	TR	-	-	-	A156m
2	11M	E	IT	TR	56Gy	PEx2	-	A 60m
3	1M	E	IT	PR+TR	50Gy	-	-	A144m
4	0.8F	E	ST	PR	38Gy	-	PRx2	A386m
5	3F	E	IT	PR+SR	54Gy	C.V.V.I x2	SR	A 9m
6	2M	AE	ST	SR	55Gy	AC+VCx12	-	A124m
7	1F	AE	IT	SR	-	-	-	D 5d
8	9M	E	IT	TR	60Gy	C.V.Ax5	-	A 94m
9	1F	AE	IT	SR	55Gy	C.V.Ax7	SR,CDDPx3	D 99m
10	7F	AE	ST	PR	64Gy	C.V.Ax6	SR,CDDPx3	D 71m
11	1M	Ea	ST	PR+SR	51Gy	C.V.Ax9	-	A 86m
12	6M	AE	IT	PR	50Gy	C.V.Ax4	CDDPx7	D 18m
13	7M	AE	IT	SR	55Gy	C.V.V.Ix3	-	A 12m

E:ependymoma, Ea:ependymoma with astrocytoma, AE:anaplastic ependymoma  
 ST:supratent, IT:infratent, TR:total removal, SR:subtotal removal, PR:partial removal,  
 C.V.V.I=CBDCA+VP-16+VCR+IFM, C.V.A=CBDCA+VCR+ACNU, AC+VC=ACNU+VCR, A:alive, D:dead, m:month radiation:whole brain dose

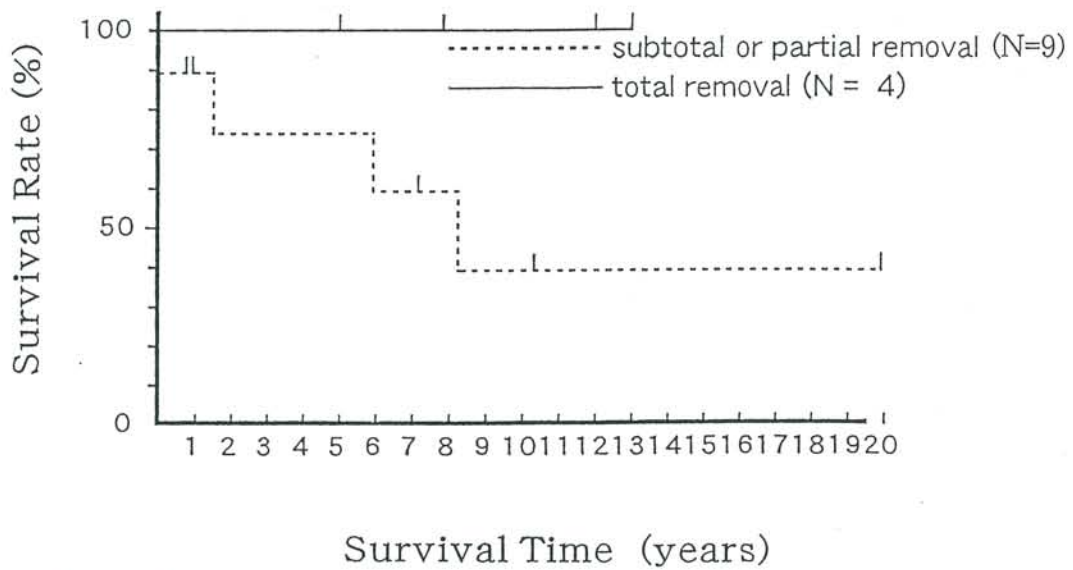
は66.7%、7-12 course施行した群は100%であり5年生存に関しては化学療法が、有効であると考えられた。しかし、10年生存にて比較すると7 course以上

施行した群は再発が多く生存率は30%以下となり7 course以上の化学療法が必ずしも有効であるとは言い難かった。



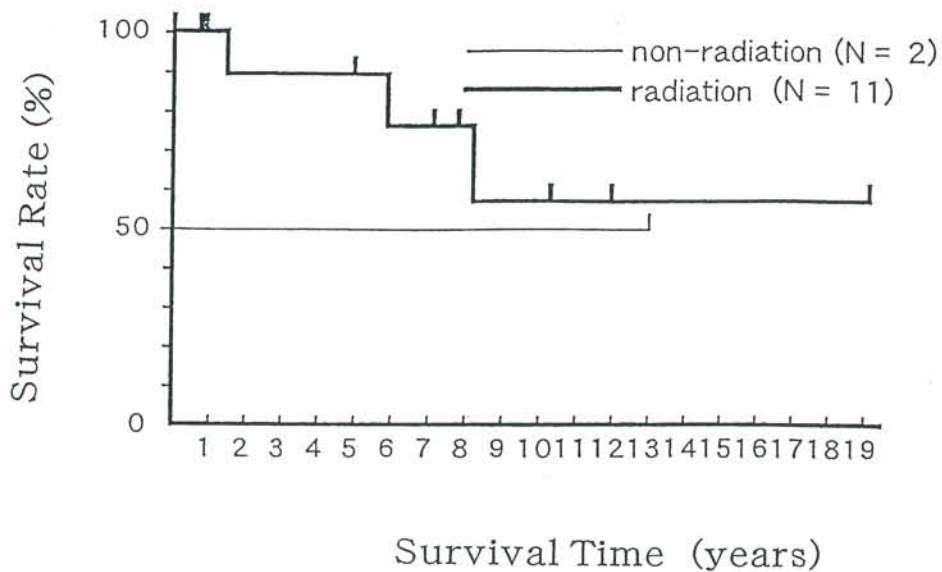
**Figure 1**

Kaplan-Meier curve for progression-free survival and overall survival in patients with ependymoma.



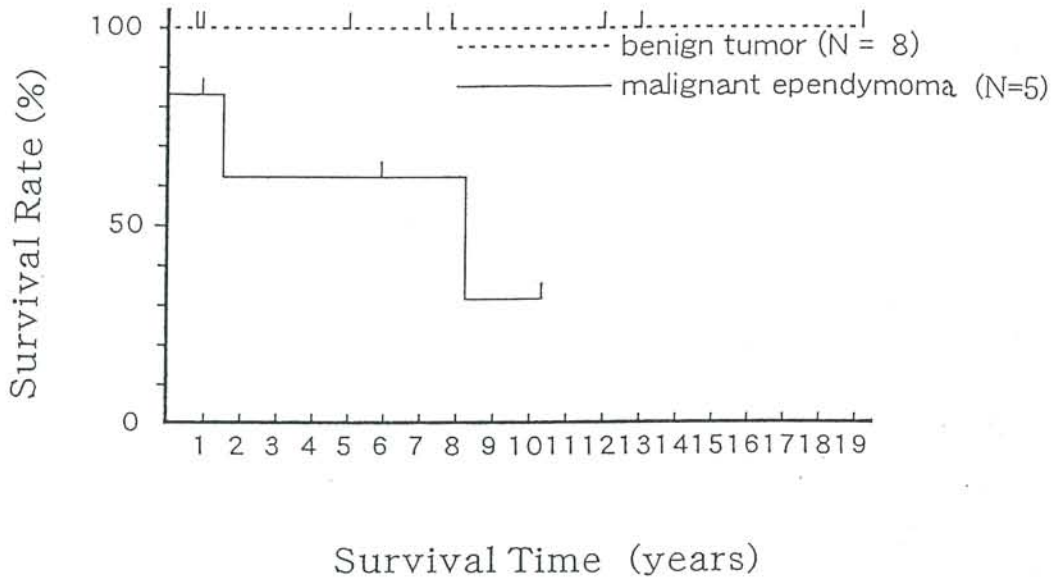
**Figure 2**

Progression-free survival for 13 patients with ependymoma segregated based on the removal of the tumor.



**Figure 3**

Survival rate of non-radiation versus radiation.



**Figure 4** Survival rate of high grade(=malignant) versus low grade(=benign)tumors. (p<0.05)

(5) 組織学的所見による生命予後 (Figure. 4)

ependymoma、ependymoma with astrocytomaを良性群 7 例、anaplastic ependymomaを悪性群6例と分類し、生存率を求めた。良性群の10年生存率は100%であり悪性群は0%であった。(Wilcoxon;p<0.05)

(6) 症例呈示

**case1**(patient NO.6) : 2歳男児。1988年発症、右前頭葉腫瘍全摘後全脳照射56Gy施行した。病理組織はanaplastic ependymomaであった。その後3年間に化学療法ACNU+VCRによる治療を12course施行した。この化学療法途中に画像上腫瘍は完全に消失した。1993年rt.subdural effusionが著明となりS-P shuntを施行。1996年 radiation induced meningiomaをlt.frontal lobeに認め摘出術を施行された。その後経過は良好であり現在生存中である。

**case2**(patient NO.8) : 9歳男児。1991年発症、左小脳橋角部に脳腫瘍を認め、下位脳神経を切断し腫瘍全摘術施行した。病理組織はependymomaであった。さらに全脳照射60Gy、全脊髄照射30Gy施行し、15ヶ月間にCBDCA+VP-16+ACNUによる化学療法を5course施行した。腫瘍再発は認めず、左顔面神経麻痺、嚥声を認めるも普通学校通学中である。

**case3**(patient NO.9) : 1歳女児。1991年発症、小脳正中部に腫瘍を認め全摘術を施行、病理組織診断はanaplastic ependymomaであった。全脳照射55Gy、全脊髄照射30Gy施行した。その後3年間にCBDCA+VP-16+ACNUによる化学療法7 course施行した。腫瘍は一時消失したが、1997年に再発、全摘術施行、CDDPを用いた化学療法3 course施行し

らにガンマナイフ施行したが、1998年腫瘍再発し死亡した。

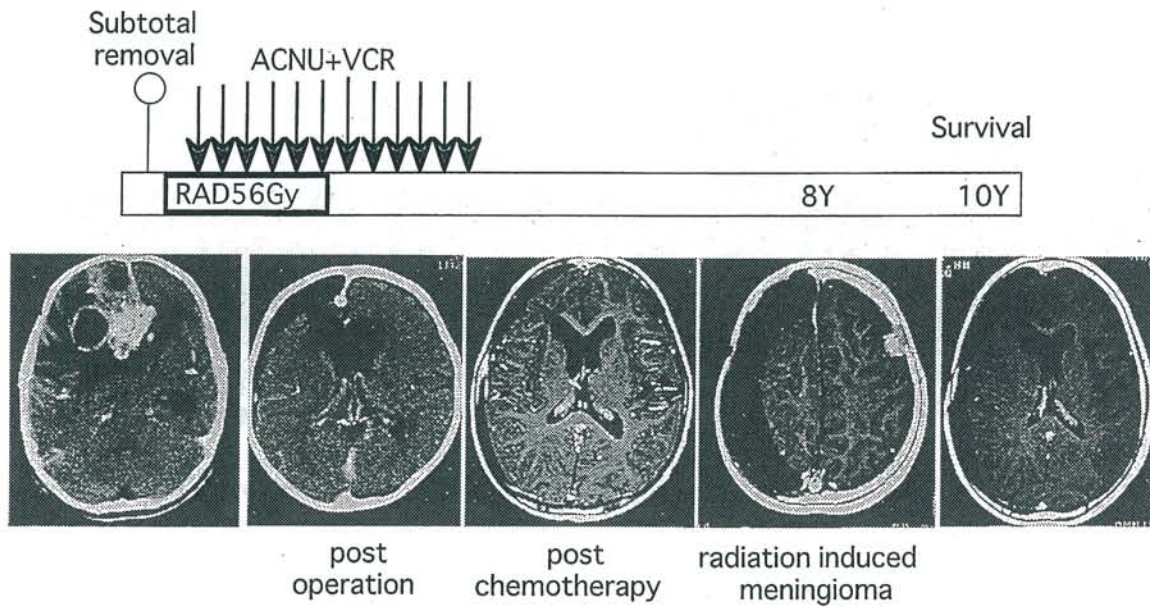
**case4**(patient NO.10) : 7歳女児。1992年発症、左側脳室前角周囲に広範な腫瘍を認めた。

部分摘出後全脳照射64Gy、全脊髄照射40Gy施行さらに17ヶ月間にCBDCA+VP-16+ACNUによる化学療法を6 course施行した。病理組織診断はanaplastic ependymomaであった。摘出腔周囲の造影効果は残存したが症状はなく経過していた。しかし、1995年に局所再発を認めた為、再発部分を摘出しCDDPによる化学療法を3course施行した。1997年には再度局所再発を認めたため再発部分を摘出したが、1998年にはdisseminationをきたし、死亡した。

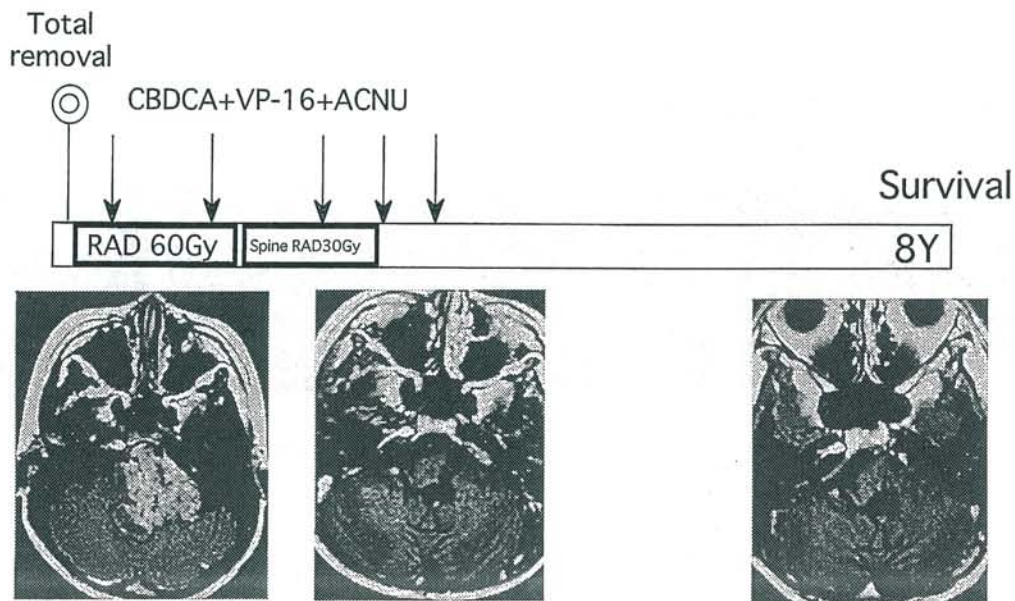
**【考察】**

ependymomaの治療成績は1975年から1981年にかけて行われたThe children's cancer group (CCG)のrandomized trialでは、化学療法の有効性は後頭蓋窩ependymomaにおいては実証されず、10年生存率は36%であった。さらに1990年以前の報告では小児の場合その殆どが5年生存率は50%を下回っていた<sup>8,9)</sup>。しかし、最近の化学療法の発達により生存率は上昇し、最近の報告では5年生存率(progression free survival)は74%にまで上昇している<sup>10)</sup>。自験例13例では、5年生存が83.1%で良好であったが、この腫瘍は小児に好発し易い特徴を持ち長期生存をめざせねばならず10年生存を観察すると自験例でも58.2%に低下し必ずしも十分に生命コントロールが出来ておらず今だに治療困難な脳腫瘍の一つである。

## CASE 1 2 y.o. male



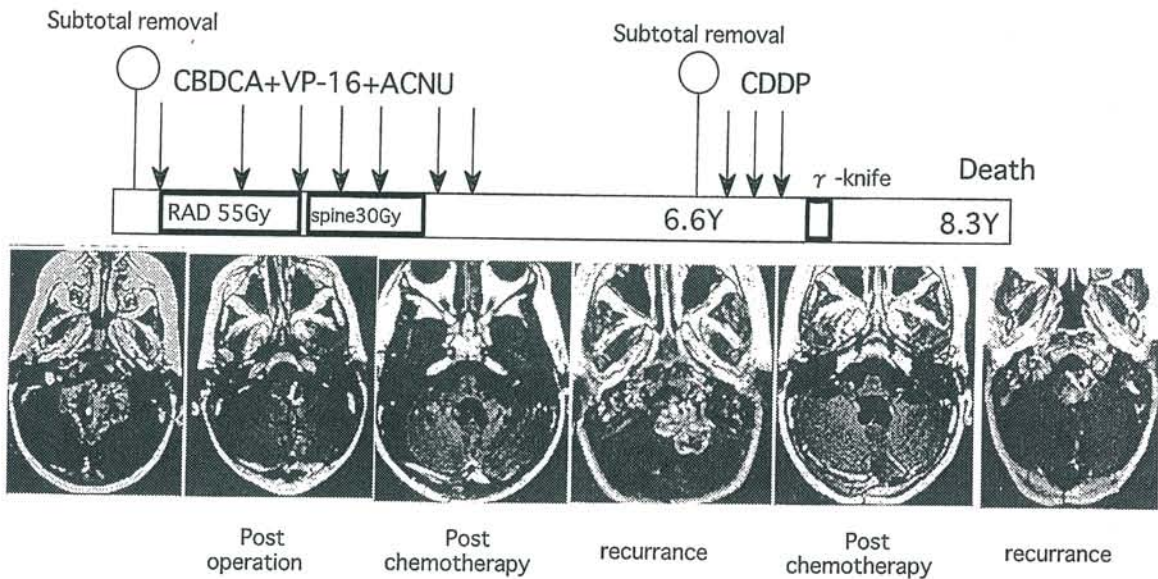
## CASE 2 7 y.o. male



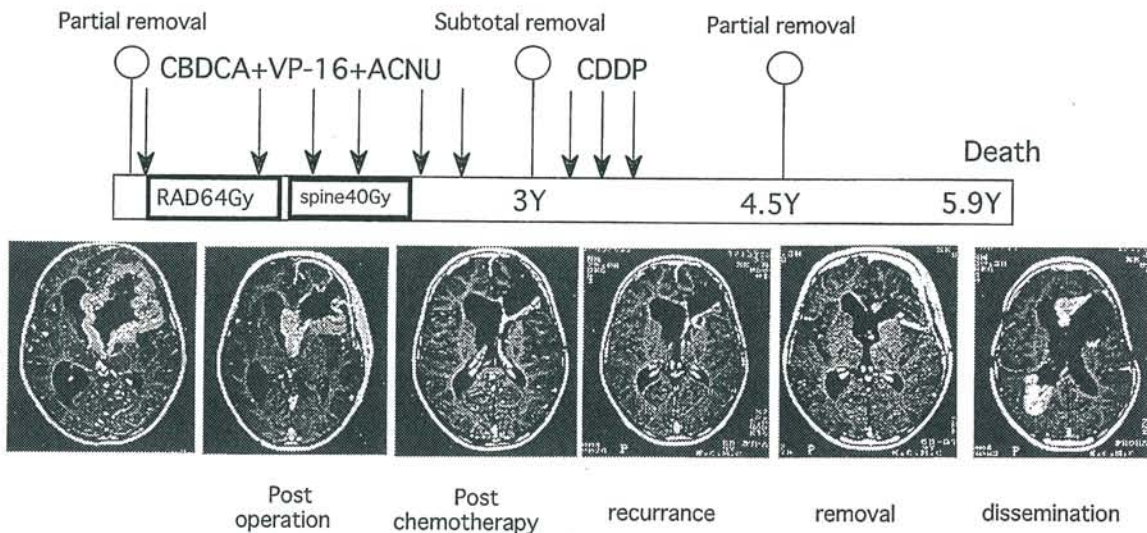
自験例の特徴として2才以下が5例、組織学的に悪性度が高いものが6例含まれていた。比較的前後良好なのは、テント上発生で全摘出来た症例であり、文献的報告と一致していた<sup>11)</sup>。このような症例の中には化学療法が不完全な形で終了している例もある。放射線療法は、10年生存率は57.1%と低下しており単独ではadjuvant therapyには無効であったが、文献的に5年生存率は45-50%と決して高くはないが、再発予防には有効に作用している様である<sup>12)</sup>。

Children's Cancer Group (CCG)によるCCNU+VCRの化学療法では有効性が認められなかったため<sup>13)</sup>、我々は全摘出来なかった症例にはCBDCA+VP-16+VCRを使用した強力な化学療法を繰り返し行ったが、6例中3例が再発し腫瘍をコントロール出来なかった。この3例にはさらにCDDPを追加投与し、一時的な腫瘍抑制作用を有するものの最終的には再発した。病理組織がいずれもanaplastic ependymomaであり、白金製剤による化学療法の限

## CASE 3 1 y.o. female



## CASE 4 7 y.o. female



界を感じた症例である。このためその後の2症例にはCBDCAの他IFMを加えた化学療法を継続中である。

小児脳腫瘍に対しては脳発育の観点から化学療法を先行させて放射線療法を成る可く避ける傾向にある。しかし、今回の症例からは、現在使用している化学療法剤だけでは腫瘍をコントロールするには不十分な症例があり、少なくともこれらの症例にはさらに強力な治療が必要であると考えられた。特にMIB-1 indexが高値の例は小児に多くまた再発症例が多い<sup>13,14)</sup>。従って腫瘍全摘例で腫瘍組織に悪性度を有している例は積極的に放射線治療を行うべきと考えられた<sup>11)</sup>。

また腫瘍摘出の際にも後頭蓋窩では脳幹部や脳神経周囲に腫瘍が残存し易いが神経内視鏡や術中モニタリングなど最新の医療機器を用いて少しでも取り残しがないように努力するべきと思われる。

### 【結論】

- (1) 自験例13例のependymomaに対して治療法の観点から予後について検討した。
- (2) 腫瘍組織が予後因子に大きく関与していた。
- (3) 強力な化学療法は生命予後を延長させたが、症例によっては腫瘍を十分にコントロール出来なかった。

(4) 化学療法の改良により治療成績は改善してきたが、小児例でも放射線治療が必要な症例が存在すると思われた。

14) Ritter AM, Hess KR, McLendon RE. et al.:  
ependymomas : MIB-1 proliferation index and  
survival. J Neurooncol 40: 51-57, 1998.

【文献】

- 1) Fokes E and Earle K :Ependymomas;Clinical and pathological aspects. J. Neurosurg. 30: 585-594, 1969.
- 2) Kricheff II, Becker M, Schneck S. et al.:Intracranial ependymomas; Factors influencing prognosis. J Neurosurg,21 : 7-14, 1964.
- 3) Pierre-Kahn A, Hirsch J, Roux F,et al.:Intracranial ependymomas in childhood ;Survival and functional results of 47 cases. Child's Brain10: 145-156,1983.
- 4) Svien H, Mabon R, Kernohan J, et al.: Ependymoma of the brain; Pathological aspects. Neurology 3:1-15,1953.
- 5) Zulch KJ.: Brain Tumors;Their Biology and Pathology.3rd ed. New York, Springer Publishing, 1986, pp258-275.
- 6) Wallner KE, Wara WM, Sheline GE, et al.: Intracranial ependymomas; results of treatment with partial or whole brain irradiation without spinal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 12: 937-941. 1986.
- 7) West CR, Bruce DA, Duffner PK.:Ependymomas. Factors in clinical and diadnostic staging. Cancer 56(Suppl.) 1812-1816, 1985.
- 8) Nazar GB, Hoffman HJ, Becker LE, et al.: Infratentorial ependymomas in childhood:prognostic factors and treatment. J Neurosurg 72: 408-417, 1990.
- 9) Lyons MK, Kelly PJ. :Posterior fossa ependyomas: report of 30 cases and review of the literature. Neurosurg. 28: 659-665, 1991.
- 10) Needle MN, Goldwein JW, Grass J, et al.:Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. Cancer 80: 341-347, 1997.
- 11) Allen JC, Siffert J, Hukin J.: Clinical manifestations of childhood ependymoma:a multitude of syndromes. Pediatr Neurosurg 28: 28-49, 1998.
- 12) Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux LB, at al.: Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma:cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and predonisone: a Children Cancer Group Study. Medical and Pediatric Oncology 27: 8-14, 1996.
- 13) Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. Ann Diadn Pathol 3: 11-18, 1999.

## Anaplastic ependymoma の2例

Two cases of anaplastic ependymoma

埼玉医科大学 脳神経外科

杉山達也、西川 亮、松谷雅生

Anaplastic ependymoma の2例を経験したので報告する。高い MIB-1 labeling index が臨床的悪性を予想する重要な因子となる可能性が示唆された。

**Key Words:** ependymoma, MIB-1

### 【はじめに】

Ependymomaは原発性脳腫瘍の5~6%をしめているが、その内anaplastic ependymomaあるいはependymoblastomaといった悪性度の高いものは20~30%である<sup>1)</sup>。Ependymomaにおいては、病理学的な悪性度と臨床経過にしばしば乖離があることが知られ、予後因子は確立されていない<sup>2,3)</sup>。今回我々は、anaplastic ependymomaの2症例を経験し、MIB-1 labeling index (LI, 染色標識率)を観察し、臨床経過との相関について若干の知見を得たので報告する。

### 【症例1】

9歳男児。1995年9月頭蓋内圧亢進症状にて発症。初診時のMRI所見において腫瘍は第IV脳室に鋳型状

に充満し、T1強調画像では low signal intensity (図1左)で、Gd-DTPAによって腹側(脳幹側)のおよそ1/3が淡く増強され、背側(小脳側)のおよそ2/3には増強効果を認めなかった(図1右)。単純CTでは isodensityで、造影CTではやはり腹側の部分が淡く増強された。1995年11月1日手術施行、病理診断はependymoma、WHO grade 2であった。組織学的にはvascular rosetteを多数認め、ependymal rosetteも散見される典型的ependymomaの像と考えられた(図2)。MIB-1 LIは1%以下と低値のところと18%と高値を示す部分が混在していた(図3)。このMIB-1 LI高値の部分は、手術所見より、MRIで腹側(脳幹側)に淡く造影される部分に相当する組織と考えられた。術後、局所に50Gyの放射線照射を施行した。

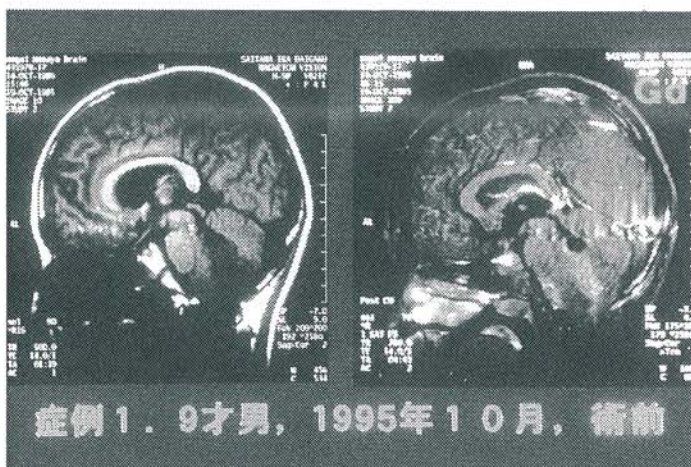


図1 症例1の術前MRI 左、T1強調画像、右、T1強調画像のGd-DTPA造影



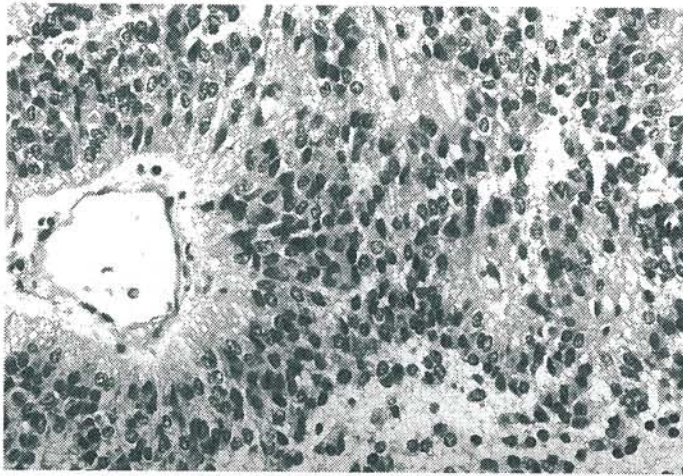


図2 症例1の組織像、H&E染色

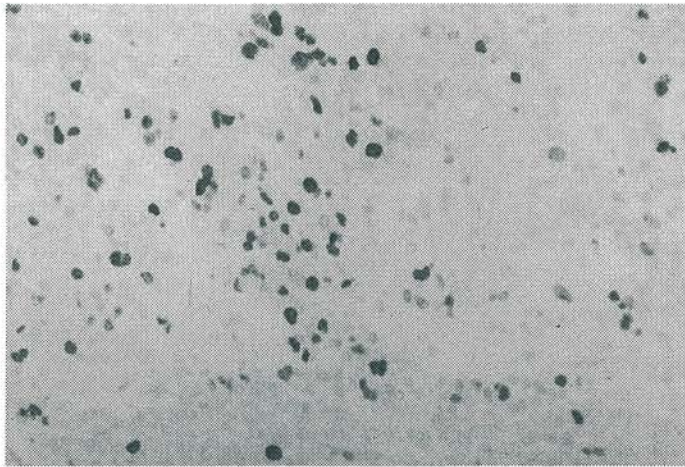


図3 症例1のMIB-1染色

術後13ヶ月目の画像では腫瘍の一部残存を認めるのみであったが(図4左)、その6ヶ月後には腫瘍の再発を認めた(図4右)。再発に対し1997年7月9日二回目の腫瘍摘出手術を行った。この二回目手術の病理組織像は、やはり一回目の組織と同様の ependymoma の所見であったが、MIB-1 LI は15%と高値を示していた。これはこの再発が初発時に腹側(脳幹側)に淡く造影されていた部分の残存腫瘍が増大したものであることを病理学的にも示唆したものと考えられた。術後、放射線照射20Gyと化学療法(ACNU)の追加を行ったが、半年後に腫瘍内出血を来し(図5左)水頭症を合併したため、V-P shunt術を施行した後、1998年3月30日に三回目の腫瘍摘出手術施行した。しかしながら、腫瘍はその後急速に増大し(図5右)、全経過30ヶ月で1998年4月29

日死亡となった。三回目手術標本の組織像も一回目二回目のものと同様の所見であった。

#### 【症例2】

2歳男児。1999年1月頭蓋内圧亢進症状と小脳症状にて発症。MRIではリング状に増強される腫瘍陰影を第四脳室内に認めた(図6)。同年1月25日腫瘍摘出手術(gross total removal)を施行した。病理診断ではanaplastic ependymoma, WHO grade3であった。組織像にはvascular rosetteを認め、細胞密度が高くmitosisも散見されるanaplastic ependymomaの所見であった(図7)。MIB-1 LIも19%と高値を示していた(図8)。同年2月5日V-P shunt術を施行した後、放射線照射24Gyを施行したが、無呼吸発作が頻発し、1999年7月22日死亡した。

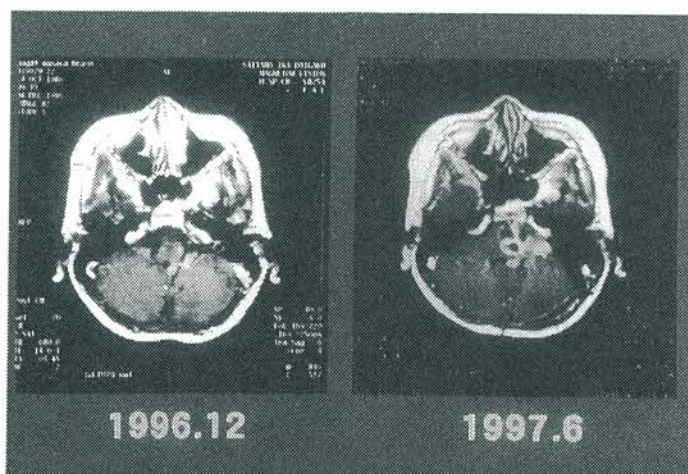


図4 症例1のMRI術後経過

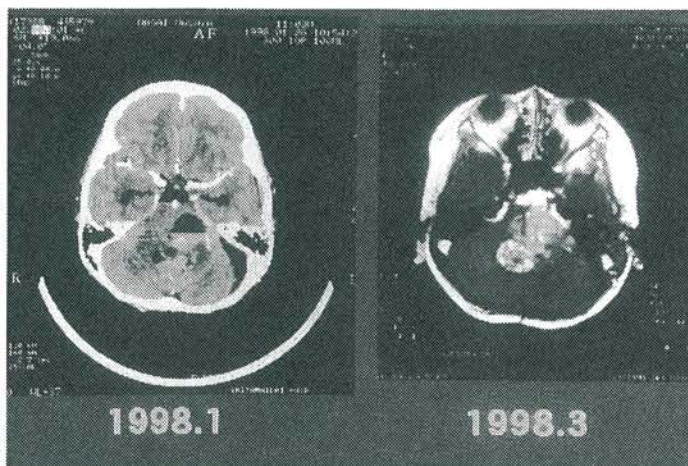


図5 症例1のMRI画像 左、2回目術前、右、2回目術後

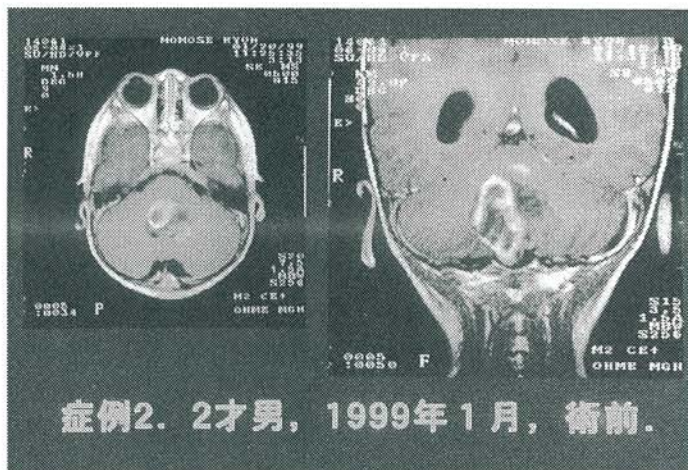


図6 症例2のMRI画像T1強調画像

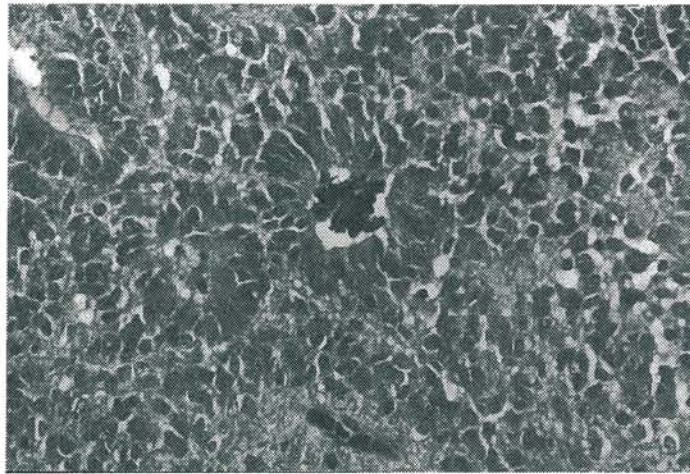


図7 症例2の組織像、H&E染色

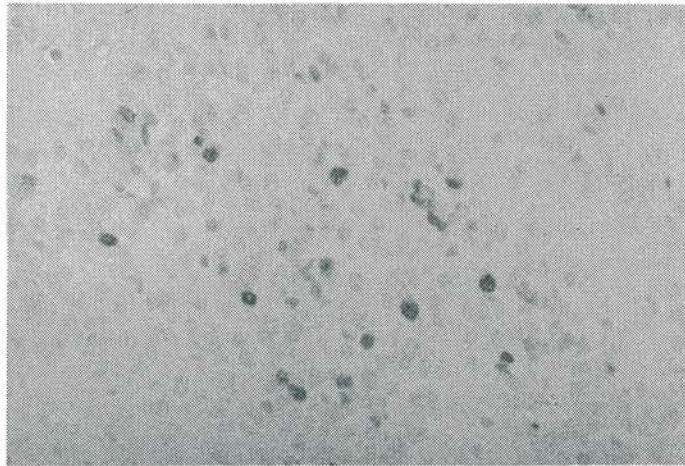


図8 症例2のMIB-1染色

#### 【考察】

Ependymoma においては、組織学的な悪性度と臨床経過との間に乖離が見られることが報告されている<sup>2,3)</sup>。大脳らは本腫瘍の臨床的悪性度を判断する上でのMIB-1 LIの重要性と、併せて腫瘍内におけるMIB-1 LIのheterogeneityを報告している<sup>4)</sup>。自験例症例1でもH&E染色による診断はWHO grade 2のependymomaであったが、一部の組織にMIB-1 LIの高い部位(18%)が認められた。術前MRIで腫瘍の腹側(脳幹側)約1/3がGd-DTPAによって増強され、手術所見よりも腹側の腫瘍が残存したと考えられ、摘出標本においても、MIB-1 LI高値の部分はこの腫瘍腹側部分に相当すると考えられた。さらに、再発に至る画像所見の推移からも、また二回目手術標本のMIB-1 LIが高値(15%)で、一回目標本のMIB-1高値の部分の値(18%)とほぼ同じであった

ことから、このMIB-1 LI高値の部分が発したものと考えられた。症例2は組織学的にanaplastic ependymomaと診断されたが、そのMIB-1 LIは19%であった。以上のように、ependymomaにおいては、組織学的にはWHO grade 2の像を呈していても、MIB-1 LI高値の部分がある場合は、anaplastic ependymomaと同様の悪性臨床経過を辿る可能性があり、MIB-1 LIは予後判定因子として非常に有用であると考えられた。

#### 【文献】

- 1) 松谷雅生：脳腫瘍，pp 125-133，篠原出版，1996。
- 2) Schiffer D, Chio A, Giordana MT, et. al. : Hist-ologic prognostic factors in ependymoma. Child's Nerv Syst 7: 177-182, 1991.

- 3) Ross GW and Rubinstein LJ: Lack of histopathological correlation of malignant ependymomas with postoperative survival. *J Neurosurg* 70: 31-36, 1989.
- 4) 大脇和浩, 谷島健生, 吉益倫夫, 他: 小石灰化病変が突如急速増大を示した小児天幕上上層腫の1例. *脳神経外科* 25: 713-718, 1997.

# Ependymoma, anaplastic ependymomaの病態と治療

Clinical features and management of ependymoma and anaplastic ependymoma.

慶應義塾大学脳神経外科

吉田一成、石森久嗣、近藤 新、島崎賢仁、河瀬 斌

## 【はじめに】

Ependymoma, anaplastic ependymomaなどの脳室上衣由来の腫瘍は、全脳腫瘍の約2%と頻度が低いうえに、悪性度、発生部位も様々であることから、その病態は複雑である。今回我々は、脳室上衣由来腫瘍の治療戦略を検討する目的で、1980年以降、当院において初期治療を行ったependymoma, anaplastic ependymoma, ependymoblastomaの病態と治療成績をretrospectiveに解析した。

## 【対象と方法】

対象は、1980年以降当院にて、摘出術を含む初期治療を行ない、組織学的にependymoma, anaplastic ependymoma, ependymoblastomaと診断された14例 (Male/Female = 8/6)で、手術時年齢は2-69才 (平均21才)であった。腫瘍の局在は、側脳室4例、第3脳室1例、第4脳室5例、小脳橋角部3例、小脳半球1例である。手術摘出度、補助療法、組織所見、既報

の方法<sup>1,9)</sup>で算定したMIB-1 positive cell index (PCI)と予後との関連を検討した。

## 【結果】

初発症状、腫瘍の局在、組織診断、MIB-1 PCI、腫瘍摘出度、補助療法、予後をTable 1-3に示した。Figure 1-7に、一部の症例の治療前後の画像所見を呈示する。

14例中5例が、9ヶ月から2年11ヶ月の経過で死亡している。1例は、右側脳室腫瘍(Figure 1a)の2才女児で、組織型はependymoblastomaであり、全摘され画像上残存腫瘍はなかった(Figure 1b)。年齢を考慮して化学療法を行ったが、9ヶ月の経過で再発、腫瘍死した。本例のMIB-1 PCIは、81.6%と極めて高値であった。他の4例は、HEによる組織診断は、ependymoma 3例、anaplastic ependymoma 1例であるが、MIB-1 PCIは、9.3%、8.0%、8.4%、7.8%と高値であり、いずれも亜全摘におわった症例であった。

Table 1 Symptoms and tumor location

Case #	Age /Sex	Location	Symptoms
1.	9/M	lt-lat. vent.	seizure
2.	30/F	Vlth vent.	headache, ataxia
3.	9/M	Vlth vent.	headache, vomit
4.	6/M	Vlth vent.	nausea, vomit
5.	10/M	Vlth vent.	headache, vomit
6.	12/M	lt-CPA	headache, hearing dist.
7.	17/F	rt-lat. vent.	lt-L.E.monoparesis
8.	11/M	lt-lat. vent.	headache, vomit
9.	69/F	IIIrd vent.	gait dist.
10.	22/M	Vlth vent.	nausea, vomit
11.	2/F	rt-lat. vent.	vomit
12.	16/F	lt-CPA	headache, vertigo
13.	48/M	rt-cerebellum	vomit, gait dist.
14.	29/F	rt-CPA	lt-hearing dist.

\*lat.: lateral, vent.: ventricle, CPA: cerebellopontine angle, L.E.: lower extremity

Table 2 Histology and outcome

Case #	Histology	MIB-1-PCI	Outcome
1.	ependymoma	3.7	alive (17y8m)
2.	ependymoma	n.d.	alive (17y1m)
3.	ependymoma	9.3	dead (2y3m)
4.	ependymoma	8.0	dead (10m)
5.	ependymoma	1.6	alive (12y5)
6.	ependymoma	8.4	dead (2y11m)
7.	anaplastic ependymoma	14.2	alive (8y9m)
8.	ependymoma	1.3	alive (5y1m)
9.	ependymoma	0.2	alive (4y1m)
10.	ependymoma	1.9	alive (3y6m)
11.	ependymoblastoma	81.6	dead (10m)
12.	ependymoma	0.6	alive (3y)
13.	ependymoma	7.9	alive (1y4m)
14.	anaplastic ependymoma	7.8	dead (9m)

Table 3 Managements

Case #	Removal	Radiation	Chemotherapy
1.	subtotal	local(58.3)	ACNU
2.	subtotal	local(50)	ACNU, VCR
3.	subtotal	WB(50), WS(40)	ACNU, VCR
4.	subtotal	-	-
5.	subtotal	WB(45), local(15)	-
6.	partial	WB(44), local(10)	-
7.	total	local (50)	CBDCA, VP16x5
8.	total	local(50)	MCNU
9.	total	-	-
10.	total	local(50)	-
11.	total	-	CBDCA, VP16x5
12.	subtotal	local(50)	-
13.	total	local(50)	MCNU, VCR
14.	partial	local(60)	MCNU, VCR

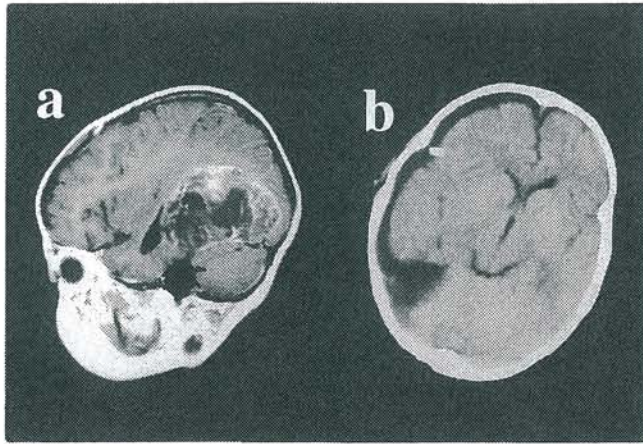
\*WB: whole brain, WS: whole spine

Case 4は、術後意識障害が遷延し、adjuvant therapy を行えないまま、腫瘍死した。2例(case 3, 6)は全脳全脊髄照射、化学療法を行ったが、いずれも3年以内に再発、腫瘍死した。Case 14は、右小脳橋角部のanaplastic ependymoma (Figure 2a)の症例で、亜全摘を行い(Figure 2b)、同調化学放射線療法を行ったが、患者の家族の希望でその後の化学療法は行わず、8ヶ月後に脳室内播種(Figure 2c)として再発し、他院にて死亡した。

MIB-1 PCIが4%未満の症例は6例で、全例再発なく生存している。左側脳室腫瘍(Case 8)の術前後のCT(Figure 3)と、第4脳室腫瘍(case 10)の術前後のMRI(Figure 4)を呈示した。いずれも腫瘍は全摘され、case 8は、同調化学放射線療法、case 10は放射線治療を追加した。Case 9は、閉塞水頭症で発症した69才女性で、内視鏡的に全摘された(Figure 5)。

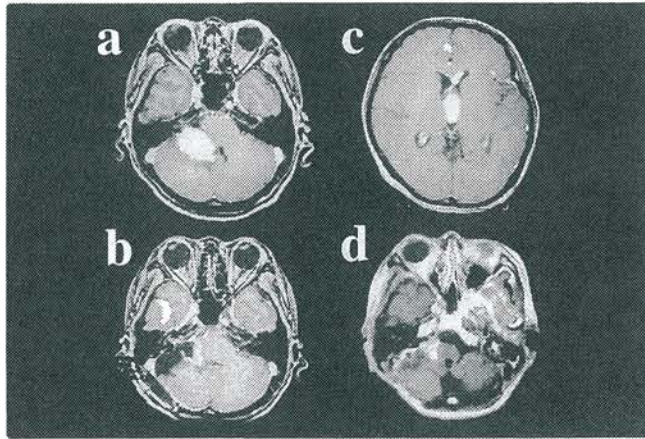
組織像は、papillary ependymomaであり、MIB-1 PCIも0.2%と低値であったため、補助療法は行っていない。Subtotal removalで、再発を認めていない症例は4例で (case 2は、MIB-1の検討を行っていない)、いずれも放射線治療を行い、内2例には化学療法をおこなった。小脳橋角部腫瘍に対し、subtotal removalを行った後、放射線治療をした症例 (case 12)の術前後のMRIを、Figure 6に示した。

MIB-1 PCIが高値で、再発なく生存している症例は、Case 7のみである。本例は、側脳室腫瘍で、total removalが行われ(Figure 7a)、放射線治療とCBDCA、VP-16による化学療法が5 course行われた症例である。病理は、ependymoblastomaでMIB-1 PCIは、14.2%であった。手術8年後のMRIでも再発を認めていない (Figure 7b)。



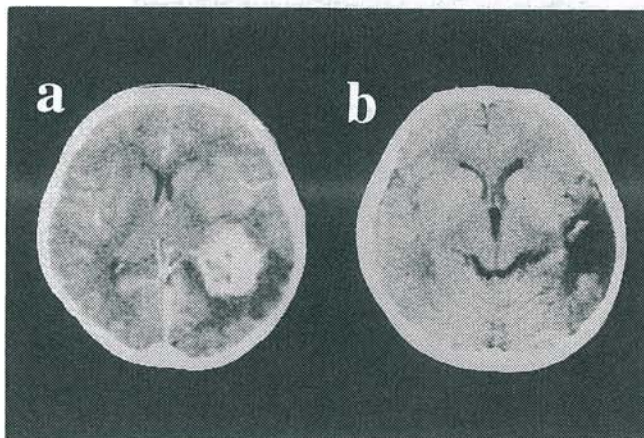
**Figure 1**

Case 11 (2 y.o./female). Pre-operative sagittal MRI (a) and post-operative CT(b) .



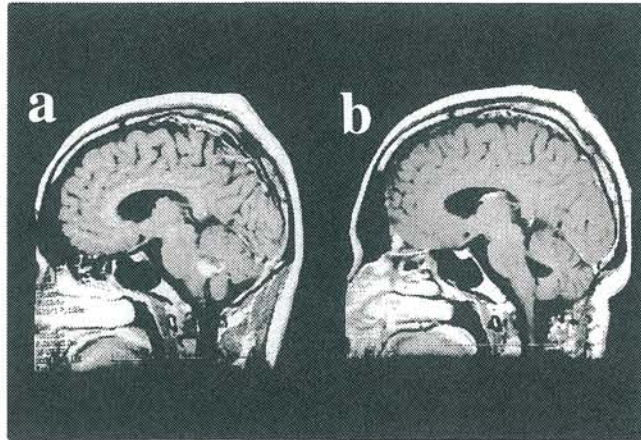
**Figure 2**

Case 14 (29 y.o./female). Pre-(a) and post-(b) operative MRI. c,d: MRI at tumor recurrence.

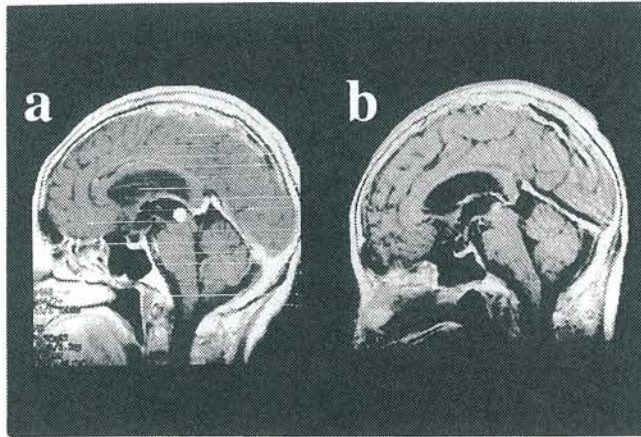


**Figure 3**

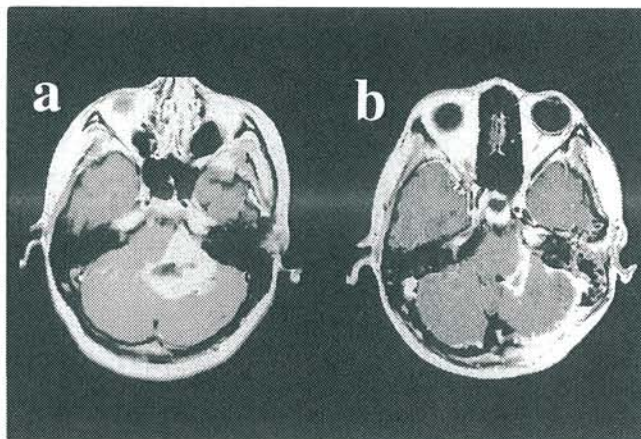
Case 8 (11 y.o./male). Pre-(a) and post-(b) operative CT.



**Figure 4**  
Case 10 (22 y.o./male). Pre-(a) and post-(b) operative MRI (sagittal sections).



**Figure 5**  
Case 9 (69 y.o./female). Pre-(a) and post-(b) operative MRI (sagittal sections).



**Figure 6**  
Case 12 (16 y.o./female). Pre-operative (a) and post irradiation (b) MRI.



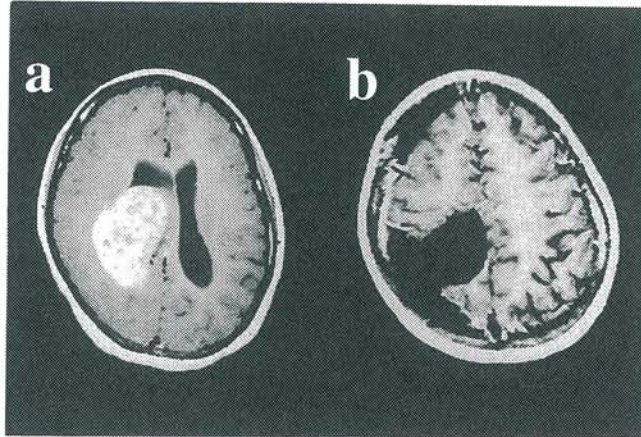


Figure 7

Case 7 (17 y.o./female). a: Pre-operative MRI. b: MRI at eight years after operation.

#### 【考察】

今回の我々の分析結果から、以下の結論が導きだされた。1) MIB-1 PCIはependymal tumorの悪性度の指標として極めて有用である。2) Low grade ependymomaはtotal or nearly total removalに放射線治療を追加することで、制御可能と考えらる。3) Anaplastic ependymomaは、total removal局所放射線治療、化学療法で制御可能な場合がある。

諸家の報告によると、subependymoma、papillary ependymomaなどは摘出術のみで、根治が望めるが、通常のependymomaに対しては、全摘に放射線治療を追加することが望ましい<sup>3-6)</sup>。しかしながら、亜全摘に終わっても、放射線治療を追加することで、腫瘍のコントロールが可能な場合がある<sup>10)</sup>。脳室上衣由来の腫瘍の、MIB-1 PCIの意義については、疑問視する報告もあるが<sup>7)</sup>、我々の結果からは、少なくとも予後判定には有益であると考えられた。Anaplastic ependymomaやMIB-1 PCIが7%を越える症例では、total removalを行わないかぎり、長期生存は望めない。さらに、少なくとも局所の放射線治療は必須であり、化学療法も行うべきだと思われる。しかしながら、局所制御ができていない症例では、全脳全脊髄照射を行っても、予後不良である。Ependymomaに対する化学療法の有効性に関しては、一定の見解はなく<sup>2,8,11,12)</sup>、過度の期待はできない。

我々が経験した、ependymoblastomaの1例は、gross total removalが行われ、2歳であったことから、化学療法を放射線治療に先行させたが、化学療法中に再発をきたした。Medulloblastomaやgerm cell tumorなど、化学療法に感受性の高い悪性腫瘍に対しては、我々は初期治療から症例を選んで、末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を併用しているが<sup>13)</sup>、high grade ependymomaに対しては、化学療法の有効性が確立しておらず適応外と思われる。また、

放射線治療に関しては、局所照射については明かに有効であると考えられるが、全脳全脊髄照射の有効性を示す結果は得られず。あくまで、まずは局所制御を目指すことが重要であると思われた。悪性群で、全摘できない症例、ependymoblastomaに対しては、現時点では根治は難しく、今後のあらたなadjuvant therapyの開発が待たれる。

#### 【文献】

- 1) Hoshi M, Yoshida K, Shimazaki K, Sasaki H, Otani M, Kawase T. Correlation between MIB-1 staining indices and recurrence in low-grade astrocytomas. *Brain Tumor Pathol* 1997, 14: 47-51.
- 2) Fouladi M, Baruchel S, Chan H, Grant R, Malkin D, Weitzman S, Greenberg ML. Use of adjuvant ICE chemotherapy in the treatment of anaplastic ependymomas. *Childs Nerv Syst* 14: 590-595, 1998.
- 3) Ferrante L, Mastronardi L, Schettini G, Lunardi P, Fortuna A. Fourth ventricle ependymomas. A study of 20 cases with survival analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 131: 67-74, 1994.
- 4) Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J, Tomita T, Schomberg P, Ater J, Luchtman Jones L, Rivlin K, Lamborn K, Prados M, Bollen A, Berger M, Dahl G, McNeil E,
- 5) Patterson K, Shaw D, Kubalik M, Russo C. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J. Pediatr Hematol Oncol* 21: 203-211, 1999.
- 6) Palma L, Celli P, Cantore G. Supratentorial ependymomas of the first two decades of life. Long-term follow-up of 20 cases (including two subependymomas). *Neurosurgery* 32: 169-175, 1993.
- 7) Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1. *Ann Diagn*

- Pathol 3: 11–18, 1999.
- 8) Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire Cullen P, Finlay JL, Stevens KR Jr, Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88: 695–703, 1998.
  - 9) Sasaki H, Yoshida K, Ikeda E, Asou H, Inaba M, Otani M, Kawase K. Expression of the neural cell adhesion molecule in astrocytic tumors. An inverse correlation with malignancy. *Cancer* 1998, 82: 1921–1931.
  - 10) Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, Wong WW, Lyons MK, Schomberg PJ, Shaw EG. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 953–958, 1998.
  - 11) Schut L, D'Angio GJ. Recurrent intracranial ependymomas in children. Survival, patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer* 66: 557–563, 1990.
  - 12) Sutton LN, Goldwein J, Perilongo G, Lang B, Schut L, Rorke L, Packer R. Prognostic factors in childhood ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 16: 57–65, 1990.
  - 13) 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. 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. *Neuro-Oncology* 8 (1): 48–52, 1998.

# 第17回 ニューロ・オンコロジーの会

第17回世話人 東京大学 脳神経外科  
藤巻 高光

TEL 03-5800-8853 (直通)  
FAX 03-5800-8655 (直通)

テーマ演題 「転移性脳腫瘍とどう闘うか」  
「ependymomaの臨床像・その他」

1. 日時：平成11年4月10日(土) 14:00~18:30

2. 場所：日本化薬(株) 東京支社会議室  
住所 東京都豊島区高田2-17-22 目白中野ビル5階  
TEL 03-5955-1800 (代表)

3. プログラム (発表6分, 討論4分)

I 転移性脳腫瘍とどう闘うか (14:00~15:50) 座長東京大学 浅井昭雄

- 1) 転移性脳腫瘍に対するDWIの有用性  
昭和大学 脳神経外科 泉山 仁、阿部琢巳、岡村康之、土肥謙二  
嶋津基彦、神保洋之、佐々木健、松本 清
- 2) 肺病変のみられない転移性脳腫瘍  
千葉県がんセンター 脳外科 大里克信、井内俊彦、難波宏樹
- 3) 甲状腺分化癌脳転移の5例  
筑波大学臨床医学系 脳神経外科<sup>1</sup> 代謝内分泌外科<sup>2</sup>  
高野晋吾<sup>1</sup>、盛武 敬<sup>1</sup>、坪井康次<sup>1</sup>、松村 明<sup>1</sup>、八代 亨<sup>2</sup>、伴野悠士<sup>1</sup>、能勢忠男<sup>1</sup>
- 4) 中枢神経系転移性肉腫の臨床的検討  
横浜市立大学医学部附属浦舟病院 脳神経外科 林 明宗、山本勇夫  
神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>1</sup> 整形外科<sup>2</sup> 久間祥多<sup>1</sup>、西村 敏<sup>1</sup>  
櫛田和義<sup>2</sup>、村山 均<sup>2</sup>
- 5) 転移性脳腫瘍に対するLINAC定位的放射線照射を主体とした治療方針  
杏林大学 脳神経外科<sup>1</sup> 放射線科<sup>2</sup> 中村正直<sup>1</sup>、楠田順子<sup>2</sup>、永山和樹<sup>1</sup>、伊東聡行<sup>1</sup>  
前田達浩<sup>1</sup>、原 充弘<sup>1</sup>、高山 誠<sup>2</sup>、斎藤 勇<sup>1</sup>
- 6) 当科における転移性脳腫瘍の治療方針 -特に定位放射線療法を使用して-  
自治医科大学 脳神経外科 上野眞二、橋本雅章、篠田宗次、増沢紀男  
放射線科 柴山千秋、仲澤聖則
- 7) Radiosurgeryで治療した後頭蓋窩転移性脳腫瘍症例の検討  
東邦大学 脳神経外科 大塚隆嗣、清木義勝、黒木貴夫、柴田家門
- 8) 転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療  
東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 佐藤裕之、林 基弘、井澤正博  
久保長生、三須正子、堀 智勝
- 9) 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の選択  
神奈川県立がんセンター 脳神経外科 西村 敏、久間祥多  
横浜市立大学医学部 脳神経外科 林 明宗
- 10) 転移性脳腫瘍における放射線治療の効果  
名古屋大学 脳神経外科 竹村篤人、若林俊彦、梶田泰一、波多野範和  
大野貴也、中屋敷典久、吉田 純

東2  
千葉  
水戸  
横浜  
多摩  
宮前宮  
東2  
東3  
横浜  
名古屋

11) 転移性脳腫瘍における薬剤耐性遺伝子(MDR1,MRP,CMOAT,MXR,Topo II α)の発現に関する検討

高松(香MG)

香川医科大学 脳神経外科 森崎訓明、松本義人、國塩勝三、本間 温、長尾省吾

II 特別講演 (15:50~16:35)

座長 東京大学 桐野高明

福岡ニ  
熊本

「悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法」

熊本大学 脳神経外科 助教授 河内正人 先生

【休憩】 (15分)

III ependymomaの臨床像・その他 (16:50~18:30)

座長東京大学 藤巻高光

札幌  
旭川

1) 再発と紛らわしかった放射線壊死の2例

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、窪田貴倫、津田宏重、櫻井寿郎  
高野勝信、橋詰清隆、中井啓文、田中達也

2) Flk-1 specific kinase inhibitor (SU5416) を用いた悪性グリオーマの治療実験

神戸、神戸

神戸大学 脳神経外科

佐々木真人、玉木紀彦

3) PNETと診断され、長期生存し、多様な組織像を呈した小児脳腫瘍例

多摩

都立府中病院 脳神経外科

松村 潤、鈴木佳宣、水谷 徹、有竹康一、三木啓全  
東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 久保長生

4) 化学療法により予後良好と思われた上野腫瘍例に発症した二次性白血病

東京

国立がんセンター中央病院 脳神経外科 田中 実、渋谷壮一郎、野村和弘

5) 1才で発症し23年後に再発したependymomaの一例

東京

東京大学 脳神経外科

大宅宗一、藤巻高光、浅井昭雄、鈴木一郎、桐野高明

6) 再発により組織診断を確定し得たclear cell ependymomaの1例

東京

東京医科大学 脳神経外科

高草木宏之、秋元治朗、大岩泰之、伊東 洋

7) 5症例のependymomaの臨床経過について

福岡ニ  
久留米

久留米大学 脳神経外科

吉村文秀、丸岩 光、重森 稔

8) ependymomaの治療成績

横浜

横浜市立大学 脳神経外科

鈴木伸一、菅野 洋、林 明宗、鈴木範行、山本勇夫  
神奈川県立こども医療センター 脳神経外科 佐藤博信、藤田数敏、関戸謙一

9) Anaplastic ependymomaの2例

埼玉

埼玉医科大学 脳神経外科

杉山達也、西川 亮、松谷雅生

10) Ependymoma, Anaplastic ependymomaの病態と治療

東京

慶應義塾大学 脳神経外科

吉田一成、石森久嗣、近藤 新、島崎賢仁、河瀬 斌

1) 会費として、受付で1,000円頂きます。

2) ご参加の先生方は、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18回)

第1回	開催日	H3.4.13 (土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療 (熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開 (国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14 (土)
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて- (筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法法の進歩-基礎から臨床 (国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11 (土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する $\beta$ -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法法の基礎と臨床-今後の展開 (東北大学薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12 (土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery (国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍 (九州大脳神経外科・福仁仁士)
第5回	開催日	H5.4.10 (土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	特別講演	転移性脳腫瘍の診断と治療 人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子 (国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11 (土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理 (群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9 (土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に- (国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
第8回	開催日	H6.12.10 (土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫 (関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15 (土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩 (東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	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
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系 (放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

第11回	開催日	H8.4.6 (土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法－各施設のプロトコールについて－
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法 (金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7 (土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者 (70歳以上) の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義 (佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
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
	特別講演	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)
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 増沢紀男
	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
	特別講演	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)
第17回	開催日	H11.4.10 (土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
	特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法 (熊本大学脳神経外科・河内正人)

## 次回開催予定

第18回	開催日	H11.12.11 (土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍 (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
	特別講演	悪性リンパ腫の治療－自施設の経験を中心に－ (神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)

## 編集後記

第17回ニューロ・オンコロジーの会は東京大学 脳神経外科 藤巻高光先生のお世話で無事終了しました。今回も多数の先生方にご出席をいただき、活発な討論ができました。近年増加しつつある転移性脳腫瘍がテーマであり、11題の発表がありました。主な治療法は放射線照射でありましたがその方法は以前と異なり、 $\gamma$ ナイフなどの定位的放射線治療が主体です。これらの照射方法は少しずつ異なりますが、患者さんに優しい低侵襲照射法が主流になりつつあります。その治療効果も改善し、QOLの向上に貢献しています。しかし、まだまだ多くの問題点があります。化学療法の併用、放射線耐性・薬剤耐性の問題などが残ります。さらに我々から癌治療医に転移性脳腫瘍の早期診断について啓蒙すべきであると考えます。もう一つのテーマとしてgliomaのなかで比較的頻度の少ない、ependymomaが取り上げられました。組織学的悪性度は比較的良性とされていますが、組織診断、臨床症例の少なさより、その病態はまだまだ多くの問題がのこり、これから解明しなければならぬと思っていました。その中での演題でしたが、やはり、各演題でもいくつかの問題が提起されました。この会を通して、ependymomaの臨床病態と治療に関して共同研究の必要性を痛感しました。これらの問題を解決する一つの方法として熊本大学脳神経外科でなされている髄腔内化学療法の方法や治療効果について河内正人助教授から特別講演をしていただきました。大変よい治療結果を得ているようで大いに参考になりました。

本誌Neuro-OncologyもVol 9となりました。英文誌で同じ名前の機関誌が発行されましたが、このニューロ・オンコロジーの会の機関誌としてのNeuro-Oncologyはこの会が続く限り発行したいと思いますので、みなさまのご協力をお願いします。

第18回は横浜市立大学医学部附属浦舟病院 脳神経外科の林 明宗先生のお世話で会がもたれます。

## Neuro-Oncology Vol 9 No1. 1999

1999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

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

E-mai1: okubo@nij.twmu.ac.jp(Osami K UBO)