

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology

2001, vol 11, No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology

2001. vol 11. No 1

主題

“脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献”

“悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望”

“症例検討(診断および治療に難渋した症例)”

第21回 ニューロ・オンコロジーの会 (2001,4)

【 目 次 】

はじめに	研究会会長	北里大学 脳神経外科	岡 秀宏	1
I. 総説				
悪性グリオーマに対する高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療(基礎的検討)		高知医科大学	清水 恵司	2
II. 脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献				
脳腫瘍摘出術における術中 Vasopressin 動注の有用性		東京女子医科大学	比嘉 隆ほか	8
超選択的動注化学療法が著効した広範な硬膜および頭蓋骨転移性腫瘍の1例		北里大学	鈴木 祥生ほか	14
頭蓋底腫瘍に対する塞栓術		慶應義塾大学	小野塚 聡ほか	19
Nasopharyngeal angiofibromaに対する液体塞栓物質HEMA-MMAを用いたpre-operative embolizationの有用性		東邦大学大森病院	後藤 昌三ほか	22
塞栓物質による血管内手術後の摘出標本の病理学的検索		東京女子医科大学	久保 長生ほか	28
III. 悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望				
III-1 悪性グリオーマ				
当院における Glioblastoma の治療の変遷 - 過去10年間を振り返って -		昭和大学	泉山 仁ほか	33
当科における悪性グリオーマ治療の再検討		日本医科大学	高橋 弘ほか	41
悪性グリオーマに対する PAV(Procarbazine, ACNU, Vincristine)療法の効果		筑波大学	高野 晋吾ほか	45
悪性グリオーマに対する個別化化学療法		千葉大学	岩立 康男ほか	51
グリオーマに対する個別化補助療法の現状と将来		北里研究所メディカルセンター病院	田中 聡ほか	56
当科における悪性神経膠腫に対する化学療法の現況と将来への展望 - 抗MGMT抗体を用いた免疫組織化学によるACNU耐性の検討 -		東京医科大学	秋元 治朗ほか	60
悪性グリオーマの新しい治療戦略		東京女子医科大学	村垣 善浩ほか	65

Ⅲ-2 リンパ腫・悪性脳腫瘍

悪性脳腫瘍の再発例に対する樹状細胞を用いた免疫療法の検討	74
東京大学	田中 実ほか
脳原発悪性リンパ腫に対する治療の現状と問題点	79
横浜市立大学	林 明宗ほか
脳悪性リンパ腫に対する大量メソトレキセート療法の試み	82
杏林大学	永根 基雄ほか

Ⅳ. 症例検討 (診断および治療に難渋した症例)

Meningioangiomatosis の一例	88
埼玉医科大学	秋本 学ほか
分娩後に急速に進行した Secondary glioblastoma の一例	91
北里大学	萩原 宏之ほか
診断に難渋した小脳腫瘍の一例	95
杏林大学	小林 啓一ほか
骨髄に異形細胞をみながら再発しない頭蓋内リンパ腫の一例	101
千葉県がんセンター	大里 克信ほか

はじめに

この度第21回ニューロ・オンコロジーの会をお世話させていただきまして、大変光栄に思っています。前回の20回は20世紀の締めくくりとして東京女子医大の堀智勝教授が会長を務められ、また、本会の創設および運営に多大なご尽力を頂いている久保長生先生にお世話いただきました。そして、本会も今回で21回を数え、21世紀の初回を私ども北里大学脳神経外科で担当させていただきましたことに深謝いたします。

今回の主題は①脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献、②悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望、③症例検討（診断および治療に難渋した症例）とさせていただきます。また、教育講演には本邦での脳腫瘍に対する遺伝子治療のパイオニアの一人である高知医科大学脳神経外科の清水恵司教授に「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療」と題しご講演を賜りました。主題の①は、今までに本会では検討されていなかったテーマでしたがあえて新しい試みとして主題にあげさせていただきます。現在の血管内手術の進歩はめざましく、特に脳腫瘍においては術中の出血量を減少させる目的、あるいは手術適応のない腫瘍に対する栄養血管の閉塞という面で重要な位置をしめる手技となっています。このセッションでは種々の塞栓物質の有用性について述べられ、久保先生からはその塞栓物質による血管内手術後の病理変化について貴重な報告をいただきました。主題②は本会の主題の中の主題とさせていただきます。各施設での20世紀の悪性脳腫瘍に対し行われてきた治療方針について再検討頂き、新世紀における治療進歩の礎となる発表をお願いいたしました。グリオーマにおいては手術摘出後の一般的な補助療法としての放射線照射および化学療法に限界が存在し、分子生物学を臨床に応用し患者個々に補助療法をプランする個別化補助療法が行われるようになってきました。悪性リンパ腫では杏林大学の永根基雄先生らにより大量MTX療法が従来のCHOP療法より効果があったことが報告され、私たちの施設でも現在大量MTX療法への移行を検討しています。主題③では各施設から貴重な症例が報告されました。教育講演では清水先生からレトロウイルスを用いた悪性グリオーマに対する遺伝子治療について拝聴しました。今までは近未来の夢と思われていましたが、既に本邦においてもウイルスベクターを用いた遺伝子治療がヒト悪性グリオーマにおいて臨床応用段階にあることが証明され、今世紀初頭の悪性グリオーマ治療の朗報といえます。

腫瘍は言うまでもなく新生物であり抗癌剤、免疫療法等の補助療法を持ってしてもいずれ耐性を獲得してくる可能性が考えられます。21世紀はこの脳腫瘍に対し既存の治療のみならず新しい治療を駆使し、飽くなき戦いを強いられる世紀かもしれません。本研究会が今後さらに発展し世界の先駆けとして脳腫瘍の診断および治療に貢献できることを切望いたします。

最後に、今回の会長として推薦いただきました久保長生先生をはじめとする世話人の先生方、大役を一任いただき応援して下さった藤井清孝教授に深謝いたします。

第21回ニューロ・オンコロジーの会
研究会会長
北里大学 脳神経外科 岡 秀宏

悪性グリオーマに対する高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療（基礎的検討）

高知医科大学 脳神経外科学講座

清水 恵司

【論文の要旨】

ミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein ; MBP)遺伝子発現プロモーターでherpes simplex virus thymidine kinase(HSVtk)遺伝子を制御した組み換えレトロウイルスベクターを用いることで、悪性グリオーマ特異的で、副作用の少ない遺伝子治療を開発した。さらに、Polyoma ori 発現遺伝子をPA317パッケージング細胞に導入して、高濃度ウイルス産生株を抽出し、その培養上清を低速長時間遠心して 10^{11} cfu/mlという高力価グリオーマ特異的組み換えレトロウイルスベクターを入手した。この高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療で、グリオーマモデルの80%が完治した。

【はじめに】

脳腫瘍とは、グリオーマのように神経上皮組織から発生する悪性のものから、髄膜腫や下垂体腺腫のように髄膜組織や下垂体などの神経上皮組織以外から発生する良性腫瘍まで含まれている。そして、人口10万人につき、年間10人が脳腫瘍にて死亡していると言われている。脳腫瘍の約1/3を占めるグリオーマは、脳実質内を浸潤増殖するため、腫瘍辺縁部が不規則不鮮明となり、時には隣接した脳葉まで伸展することがある。腫瘍が増大するにつれて、器質的あるいは機能的脳障害による巣症状や、刺激症状として痙攣が生じたりする。それ故、術前より、麻痺、言語障害や知覚障害等の臨床症状を伴ったグリオーマは、術後の神経症状を悪化させない為にも、腫瘍の全摘出をはじめから諦めなければならない。脳腫瘍の中で最も悪性度の高いグリオブラストーマの5年生存率は、約7%であると報告されている(表1)¹⁻³⁾。悪性グリオーマのように浸潤性の高い脳腫瘍では、画像上95%以上の全全摘出術ができない限り、治療成績に差が出ないとされている。放射線治療は、50-60 Gy程度のリニアック照射が一般的であるが、その延命効果は、非照射群と比較して僅か5か月程度である。化学療法に至っては、高感受性で神経毒性の低い制癌剤は未だ開発されていない。それ故、悪性

グリオーマの治療には、開頭腫瘍摘出術後に放射線治療や化学療法を行うだけでなく、脳の特異性を考慮した免疫療法や遺伝子治療の確立が急務であると思われた。

悪性グリオーマ患者に対する遺伝子治療(clinical experiments)は、1992年より米国のOldfield博士らによって実施され⁴⁾、15症例中5例に抗腫瘍効果を認めたとしている⁵⁾。彼らは、 10^6 cfu/ml程度のレトロウイルス産生株(マウス)を患者の脳腫瘍内に直接移植して治療していた。しかも、非特異的なLTR(long terminal repeat)プロモーターで自殺遺伝子である herpes simplex virus thymidine kinase(HSVtk)遺伝子を制御した遺伝子組み換えベクターを用いていたので、常時分裂している正常組織にも重篤な障害を生じる可能性が指摘されていた(図1)。

本論文では、悪性グリオーマに対する高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療法について記述する。

【レトロウイルスの生態系と一般的なレトロウイルスベクターの構築】

Moloneyマウス白血病ウイルス(Moloney murine leukemia virus; MoMLV)で良く知られたレトロウイルスは、1本鎖RNAを有するウイルスで、このRNA上に、ウイルスコア蛋白(matrix proteins; gag)、逆転写酵素を含む各種酵素(various enzymes including reverse transcriptase; pol)、およびウイルス粒子外被蛋白(envelope proteins; env)などウイルス増殖に必要な蛋白遺伝子が存在している。このRNAの両端にLTRが存在し、この部分がプロウイルスDNA発現調節のプロモーターであり、エンハンサーとして関与している。LTR近傍に存在するψ領域は、レトロウイルスRNAが粒子蛋白内に組み込まれるために必要なパッケージング機能を有している(図2)。この領域が無ければ、例えばウイルスRNAが感染細胞内で産生されてもウイルス粒子蛋白内にRNAが取り込まれないので、病原体ウイルスとして発芽できない。一方、生態系通り発芽したレトロウイルスは、細胞表面に存在す

表1 グリオーマおよび medulloblastoma (1991~1993の症例) の実測生存率 (%)

	(症例数)	1年	2年	3年	4年	5年
astrocytoma	(788)	88.0	78.2	72.9	69.6	66.2
anaplastic astrocytoma	(534)	70.4	44.8	33.7	27.0	22.7
glioblastoma	(982)	54.2	20.0	11.6	8.6	6.3
oligodendroglioma	(76)	91.9	90.5	89.1	84.0	81.7
ependymoma	(77)	90.0	79.1	72.1	67.9	60.3
medulloblastoma	(103)	89.5	75.5	64.6	57.8	57.8

(脳腫瘍全国集計調査報告. Neurol Med Chir(Tokyo) 40 : Suppl, 2000)

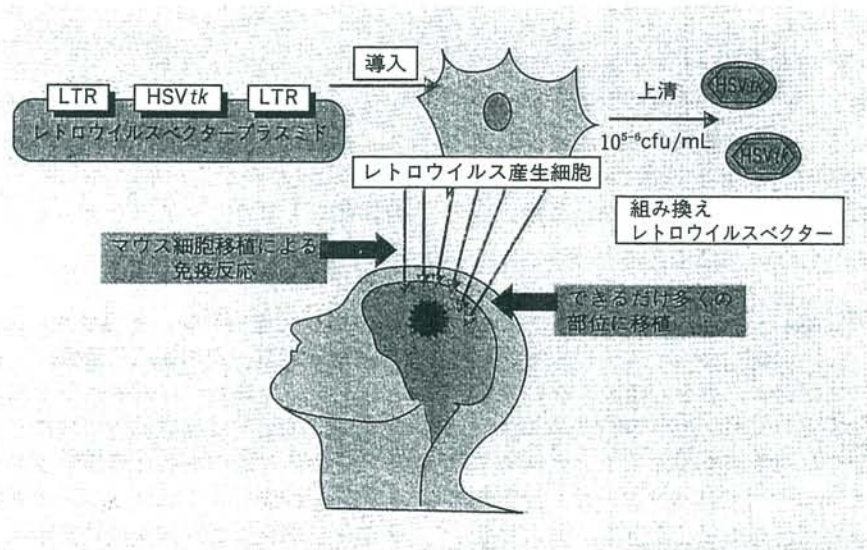


図1 悪性グリオーマに対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療の現状

るレセプターと結合して細胞内に取り込まれ、細胞分裂時に宿主細胞のDNAに組み込まれるので、導入されたウイルス遺伝子は宿主細胞内で極めて安定して維持されることになる⁶⁾。

遺伝子治療に用いられるレトロウイルスベクターは、このレトロウイルスの生態系を利用して、下記の手順で一般的に作製される。1) 遺伝子治療に用いられるベクターは、MoMLVのLTR配列とψ遺伝子を残し、gag、pol、およびenv遺伝子を切り取った部位に自殺遺伝子(HSVtk)を組み込んで作製する。このベ

クターゲノムは、gag、pol、env遺伝子が無いのでウイルス粒子を形成できない。2) レトロウイルスでは、パッケージング領域のψ遺伝子のみを除いたヘルパーゲノムを導入したパッケージング細胞が既に開発されている。このパッケージング細胞は、ウイルスを構成するすべての蛋白を産生できるが、ψ遺伝子を有していないので、ウイルスRNA遺伝子を取り込めず野生型ウイルスとして発芽することができない。3) ψ領域を有するHSVtk遺伝子組換えベクターをこのパッケージング細胞に導入すると、ψ領域不活プロ

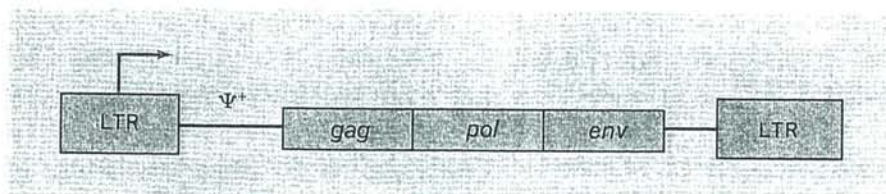


図2 野生型Moloneyマウス白血病ウイルス(wild MoMLV)

ウイルスの粒子蛋白内にHSVtk遺伝子が封入され、自殺遺伝子組み換えレトロウイルスとして発芽する。しかし、このレトロウイルスには、gag、pol、env遺伝子といったウイルスRNAが含まれていないので、レセプターを有する標的細胞に1度は感染できるが、病原体レトロウイルスとしての自己複製は2度とできない。4) HSVtk遺伝子組み換えレトロウイルスを標的細胞に感染させ、細胞分裂時に、標的細胞のDNAに自殺遺伝子を導入して遺伝子治療が遂行される。

LTRなどの非特異的プロモーターで自殺遺伝子を制御した遺伝子治療では、活発に分裂、増殖を繰り返している癌細胞等に自殺遺伝子を導入することは容易であるが、多くの制癌剤と同様に、骨髄細胞や腸上皮細胞のように活発に分裂している正常細胞にも自殺遺伝子が導入され、骨髄抑制や下痢などの重篤な副作用が生じる。それゆえ我々は、脳特異的プロモーターで自殺遺伝子の発現を制御するレトロウイルスベクターを作製し、副作用の少ない悪性グリオーマ特異的な遺伝子治療の開発を試みた⁷⁾。

【高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターの作製】

レトロウイルスは細胞の核膜を通過できないので、核膜が消失する分裂時の細胞にのみ遺伝子導入が可能で、非分裂細胞では遺伝子を導入することはできない⁶⁾。それ故、レトロウイルスベクターは、分裂盛んな癌細胞のDNA内に自殺遺伝子を有効に導入できる理想的なベクターであると考えられてきた。悪性グリオーマは、出生前に分裂増殖を終えた中枢神経系細胞やグリアで形成される脳実質内に発生する腫瘍である。この腫瘍に対するレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、腫瘍周囲が非分裂細胞であることから、グリオーマ細胞にのみ自殺遺伝子を導入できるという利点を有している⁸⁾。欧米で臨床応用されてきたレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療は、Simian virus 40(SV40)やMoMLVのLTRなどの組織非特異的なプロモーターで自殺遺伝子を制御したシステムが用いられてきた⁹⁾。これら組織非特異的プロモーター組換えレトロウイルスベクターで悪性グリオーマを治療した場合、例えば本ベクターを腫瘍切除腔のような局所に投与しても、破綻した血液脳関門を通して体循環に流出する危険性が高く、骨髄系由来細胞や腸管上皮細胞に取り込まれ重篤な副作用を生じる可能性が指摘されてきた。それ故、脳特異的プロモーターで自殺遺伝子を制御できれば、グリオーマ細胞以外の細胞にこれらベクターが取り込まれても自殺遺伝子を発現できず、重篤な副作用を生じない。脳特異的プロモーターとして、グリア線維性酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein; GFAP)、ミエリン塩基性蛋白(MBP)およびプロティオリピッ

ド蛋白(Proteolipid Protein; PLP)遺伝子発現プロモーターの遺伝子導入活性を調べたところ、MBPプロモーターがこれら3種類のプロモーターの中で一番活性が高かった⁷⁾。そこでMBPプロモーターの下流に自殺遺伝子を組み込んだレトロウイルスベクター(図3)で細胞障害試験を行ったところ、マウスグリオーマ細胞のみ選択的に障害された⁷⁾。また、脳腫瘍モデルに対する治療実験では、約25%のグリオーマ細胞にHSVtk遺伝子を発現できれば完治しうる可能性が示唆された¹⁰⁾。

研究者に広く周知されているレトロウイルスの低導入効率に対しては、Polyoma ori 発現遺伝子をPA317パッケージング細胞に導入することで、従来の約100倍高力価のウイルス産生が可能細胞株を入手できた。その中でより高力価な細胞株を抽出したのち、その培養上清を4℃、6,000gで16時間遠心濃縮を2回繰り返したところ、 10^{11} cfu/mlという高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを入手することができた(図4)^{11,12)}。

【高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いた悪性グリオーマの遺伝子治療】

グリオーマ細胞は、画像診断で同定されているよりも更に広範囲に脳実質内に浸潤していることが多く、時には対側の脳内に腫瘍形成を生じることすらある。それ故、マウスグリオーマ細胞を用いて、グリオーマ細胞の脳内浸潤様式を調べてみると、脳梁内の神経軸索や脳表からの血管周囲腔(Virchow-Robin腔)に沿って浸潤し、移植7日目には対側の脳実質内や脳室内にも腫瘍形成を認めた¹³⁾。グリオーマ細胞の脳内浸潤経路には一定の方向性を有しており、後日同部位に移植されたグリオーマ細胞も、同浸潤経路を走行することが実証された¹⁰⁾。また、腫瘍塊の中でも、グリオーマ細胞は素早く移動(浸潤)することが証明されており、しかもこの移動は壊死を生じやすい中心部より腫瘍周辺部でより活発であることも実証された(図5)¹⁴⁾。

このように浸潤(移動)性の高いグリオーマに対する遺伝子治療の効果をあげるには、高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを腫瘍塊内周辺部に繰り返し投与すると共に、グリオーマ細胞が腫瘍塊内を移動する時間的ファクターを考慮することが重要と思われる。すなわち、HSVtk遺伝子が導入されたグリオーマ細胞が腫瘍塊内を移動し、非導入細胞と十分に混在する時間を考慮した後、グアニンのアナログであるガンシクロビル(ganciclovir; GCV)を投与するといったきめ細かい治療プロトコルの作製が重要であることが実証された(図6)^{10,14)}。すなわち、マウスグリオーマモデルに対する遺伝子治療では、HSVtk遺伝子導入の翌日にGCVを投与すると抗腫瘍

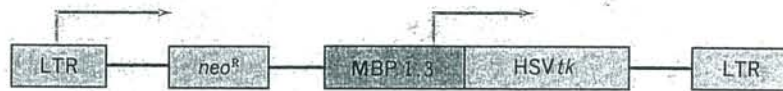


図3 脳特異的レトロウイルスベクター

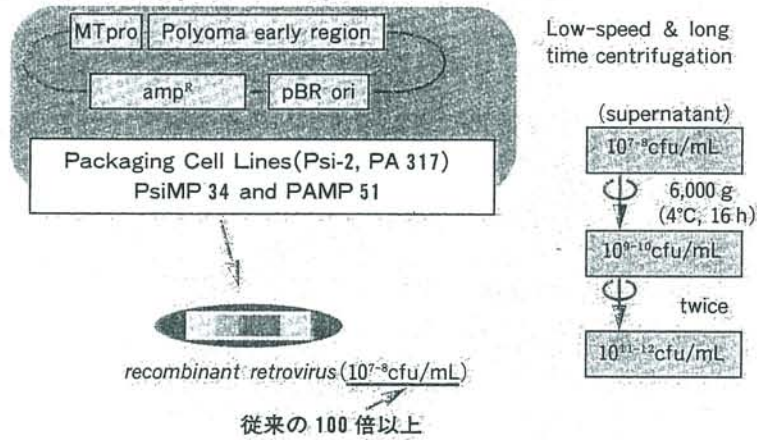
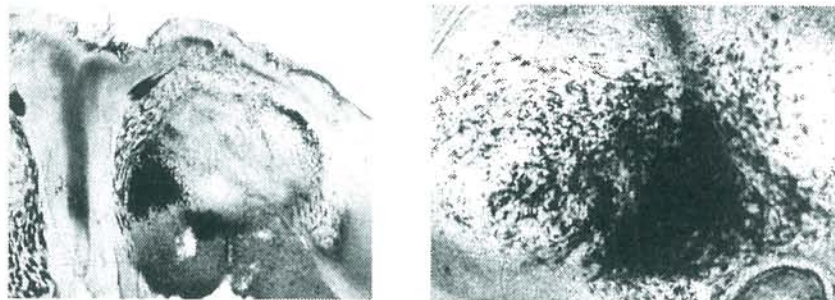


図4 高力価濃縮特異的レトロウイルスベクターの作製

(Hum Gene Ther 9 : 161-172, 1998)



5 days after implantation of genetically labeled glioma cells

Bystander effect can be induced with ease in this tumor

図5 グリオーマ細胞の腫瘍塊内浸潤(移動)

効果は不十分であったが、HSVtk遺伝子導入4日後にGCVを投与すると完治し得た¹⁰⁾。このことは、HSVtk遺伝子導入細胞が、非導入細胞と十分に混ざり合うことで、リン酸化されたGCVがこれら細胞間に形成された細隙結合(gap junction)を通して非導入細胞にも拡散され、細胞障害をきたしたと推論されている(bystander効果)⁹⁾。

この高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを用いて、マウスグリオーマモデルの腫瘍内に自殺

遺伝子を導入したのち、bystander効果を考慮して、2日後より5日間GCVを連日腹腔内投与した。この治療プロトコルを3回繰り返すことで、80%のグリオーマモデルを完治し得た(図7)¹²⁾。

レトロウイルスは、血清中で比較的短時間に失活されるが、脳脊髄液中では比較的長時間その活性が維持される¹⁵⁾。そして、この血清中での失活は、補体合成阻害剤でもあるフサン(FT-175)にて抑制されることも実証した¹⁶⁾。

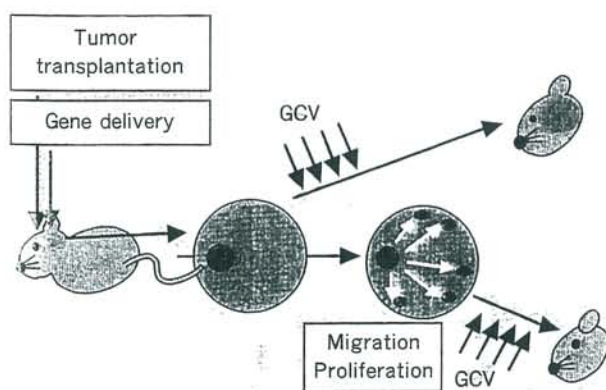


図6 きめ細かい治療プロトコルの作成

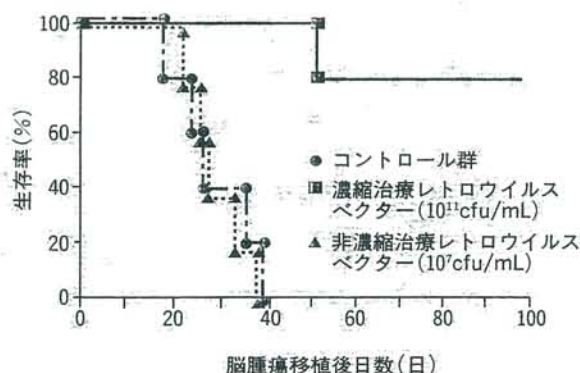


図7 遺伝子治療後の生存曲線

【悪性グリオーマ患者に対する遺伝子治療の実施に向けて】

Oldfield博士らの治療成績は、15症例中5例の小腫瘍に抗腫瘍効果を認めたと報告している⁵⁾。彼らの治療は、 10^6 cfu/ml程度のレトロウイルス産生(マウス)細胞を脳腫瘍内に直接移植したもので、しかも、非特異的なLTRプロモーターでHSVtk遺伝子を制御したベクターを用いていた。それ故、常時分裂している正常組織に重篤な副作用を生じるのみならず、異種移植(xenograft)の問題も治療当初より抱えていた。一方、我々が計画している遺伝子治療は、同じくレトロウイルスベクターを用いているが、脳特異的で、副作用の少ない遺伝子治療を目指したものである。レトロウイルスベクターによる低遺伝子導入効率に関しては、Polyoma ori 発現遺伝子をPA317パッケージング細胞に導入することで克服した¹¹⁾。この組み換えパッケージング細胞株に対する特許を米国で取得している。そして、このパッケージング細胞の培養上清中に産生さ

れてくるベクターを遠心濃縮をすることで、 10^{11} cfu/mlという高力価濃縮脳特異的レトロウイルスベクターを入手できた。

臨床応用するにあたり今後解決せねばならない問題点としては、遺伝子治療用に作製したレトロウイルスベクターが、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration; FDA)にも承認されるような各種安全試験に合格することである。その上で、グリオーマ患者に対するレトロウイルスの投与方法、GCVの治療時期や回数等について、PET(positron emission tomography)、SPECT(single photon emission CT)、MRI等による画像診断を基にした詳細な検討が必要である(図8)。

MBPプロモーターでHSVtk遺伝子を制御したレトロウイルスベクターを用いた遺伝子治療効果は、各グリオーマ細胞のMBP遺伝子発現濃度とよく比例した。それ故、より適応が広く効率の良い悪性グリオーマ特異的遺伝子治療の開発が将来的には必要となろう。現在我々は、Kinzler博士らによって開発されたSAGE法

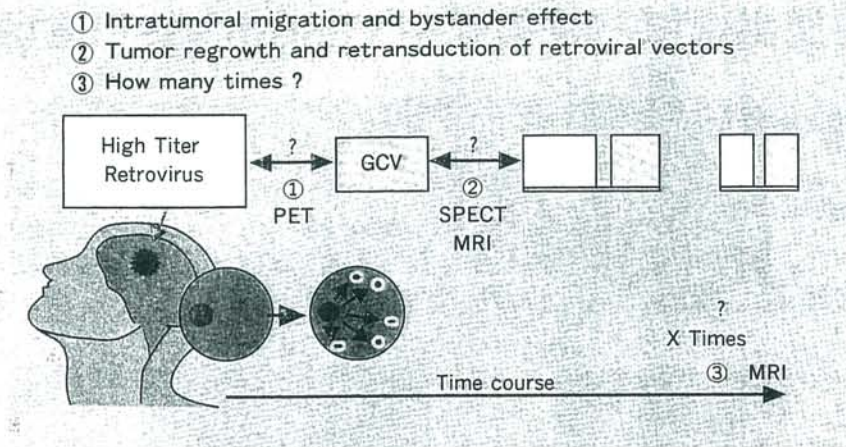


図8 画像診断に基づく治療計画

(Serial analysis of gene expression)を用いて¹⁷⁾、悪性グリオーマ普遍発現遺伝子¹⁸⁾およびそのプロモーターを同定し、その発現プロモーターでHSVtk遺伝子等を制御した新たなレトロウイルスベクターの開発にも着手している。

【文献】

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告 Neurol Med Chir (Tokyo) 40: Supplement 2000
- 2) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al : N Engl J Med 303 : 1323-1329, 1980
- 3) Gree SB, Byar DP, Walker MD, et al : Cancer Treat Rep 67 : 121-132, 1983
- 4) Oldfield EH, Ram Z, Culver KW, et al : Hum Gene Ther 4: 39-69, 1993
- 5) Ram Z, Culver KW, Oshiro EM, et al : Nat Med 3 : 1354-1361, 1997
- 6) Miller DG, Adam MA, Miller AD: Mol Cell Biol 10: 4239-4242, 1990
- 7) Miyao Y, Shimizu K, Moriuchi S, et al : J Neurosci Res 36 : 472-479, 1993
- 8) Yamada M, Shimizu K, Miyao Y, et al: Jpn J Cancer Res 83: 1244-1247, 1992
- 9) Culver KW, Ram Z, Wallbridge S, et al: Science 256: 1550-1552, 1992
- 10) Tamura M, Shimizu K, Yamada M, et al: Hum Gene Ther 8: 381-391, 1997
- 11) Yoshimatsu T, Tamura M, Kuriyama S, et al : Hum Gene Ther 9: 161-172, 1998
- 12) Tamura K, Tamura M, Ikenaka K, et al: Gene Ther 8: 215-222, 2001
- 13) Yamada M, Shimizu K, Miyao Y, et al: J Neurosci Res 38: 415-423, 1994
- 14) Tamura M, Ikenaka K, Tamura K, et al: Gene Ther 5: 1698-1704, 1998
- 15) Shimizu K, Miyao Y, Tamura M, et al: Jpn J Cancer Res 86: 1010-1013, 1995
- 16) Miyao Y, Ikenaka K, Kishima H, et al: Hum Gene Ther 8: 1575-1583, 1997
- 17) Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, et al: science 270: 484-487, 1995
- 18) Sasaki M, Nakahira K, Kawano Y, et al: Cancer Res 61: 4809-4814, 2001

脳腫瘍摘出術における術中 vasopressin 動注の有用性

The efficacy of intraarterial injection of vasopressin for hypervascular brain tumors

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

比嘉 隆、岡田 芳和、久保 長生、山根 文孝、村垣 善浩、堀 智勝

【はじめに】

脳腫瘍に対する補助療法のひとつに栄養血管の塞栓術があり、vascular rich な脳腫瘍摘出術の前処置として広く行われている。

今回、脳腫瘍摘出術中に腫瘍の栄養血管から血管収縮作用を有する vasopressin を動注した 3 症例を呈示し、その有用性を報告する。

【症例】

〈症例 1〉

患者：39 歳 女性

主訴：両手のしびれ

現病歴：平成 12 年 7 月より両手の痺れを自覚していた。同 11 月より症状は徐々に増悪した。平成 13 年 1 月、他院で行った MR で脳腫瘍を指摘され、当科を紹介された。2 月 21 日に腫瘍摘出術を行った。

既往歴：特記すべきことなし。

入院時所見：意識清明、脳神経麻痺なし、軽度の左 motor weakness を認めた。

神経放射線学的所見：MRI では、Foramen magnum 前方に接して T1 強調像 (T1WI)、T2 強調像 (T2WI) とも high intensity を示し、均一に enhance される約 4cm の mass を認めた。脳幹部は後方に圧迫され、軽度の水頭症を伴っていた (Fig.1)。

脳血管撮影では、左 ascending pharyngeal artery と左 occipital artery の muscle branch から tumor stain を認めた (Fig.2)。

手術所見：Transcondylar fossa approach にて腫瘍摘出を行った。腫瘍摘出前に左外頸動脈から vasopressin 0.6 単位を動注した (Fig.3)。腫瘍は硬膜附着部の一部を残してほぼ全摘出され、Simpson grade は III であった (Fig.4)。術中出血量は 650ml であった。病理組織診断は、meningothelial meningioma with angiomatous part であった。

〈症例 2〉

患者：67 歳、男性

主訴：右頭頂部の腫瘍

現病歴：平成 11 年 8 月頃、右頭頂部に約 1cm の腫瘍に気付くが放置していた。腫瘍は徐々に増大し、入院の半年まえからは急激に増大した。このため手術目的で入院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

入院時所見：神経学的異常所見なし。右頭頂部に約 12cm の elastic soft な腫瘍を認めた (Fig.5)。

神経放射線学的所見：右 frontal region に骨内板に接して 4cm 大の均一に enhance される mass を認める。Mass の直上の骨には osteolytic change と thickening を認め、頭皮下にも同等の density を示す mass を認める (Fig.6,7)。左内頸動脈撮影では、腫瘍の部位に一致して avascular area を認め、両側 middle meningeal artery, occipital artery, superficial temporal artery から tumor stain を認めた (Fig.8,9,10)。

手術所見：両側外頸動脈から vasopressin を 0.5 単位ずつ動注した。動注後、頭部顔面の皮膚が蒼白になっていく様子が観察された。腫瘍はほぼ全摘出された。Simpson grade は III であった。術中出血量は 1000ml であった。腫瘍は皮下組織に浸潤し、皮下の部分だけで 450g の重さがあった。病理組織は atypical meningioma で、MIB1 は 9.8% であった (Fig.11)。

〈症例 3〉

患者：42 歳、男性

主訴：発熱・左顔面痛

現病歴：平成 12 年 12 月より感冒様症状が続いていた。平成 13 年 1 月、左顔面痛もみられ当院耳鼻科に精査・加療のため入院。頭部 CT で左中頭蓋窩から副鼻腔に mass を認め、手術目的で当科に転科となった。3 月 19 日、腫瘍摘出術を行った。

既往歴：糖尿病

入院時所見：神経学的異常所見なし。

神経放射線学的所見：左中頭蓋窩 (硬膜外) に骨破壊を伴った enhance される mass を認めた (Fig.12,13)。同部位には、左内頸動脈 (meningo-hypophyseal trunk) と左外頸動脈 (MMA, internal maxillary artery) から tumor stain を認めた (Fig.14,15)。

症例 1

Fig.1

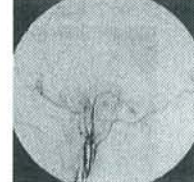


axial (Gd)

coronal (Gd)

sagittal (Gd)

Fig.2



L-ECAG (Lateral view)

Fig.3



Pre-injection

Post-injection



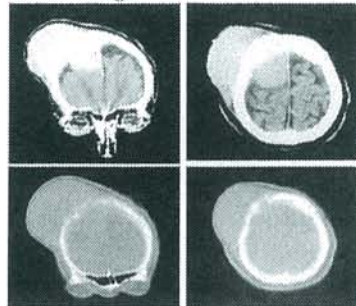
Fig.4: sagittal (Gd-MRI)

症例 2

Fig.5



Fig.6



coronal

axial

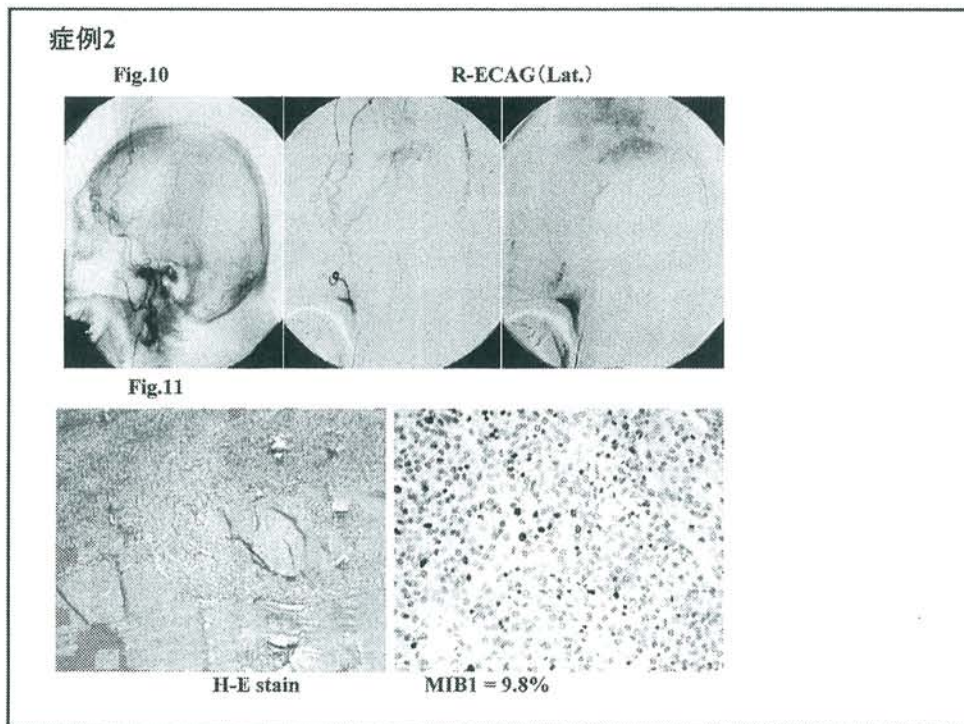
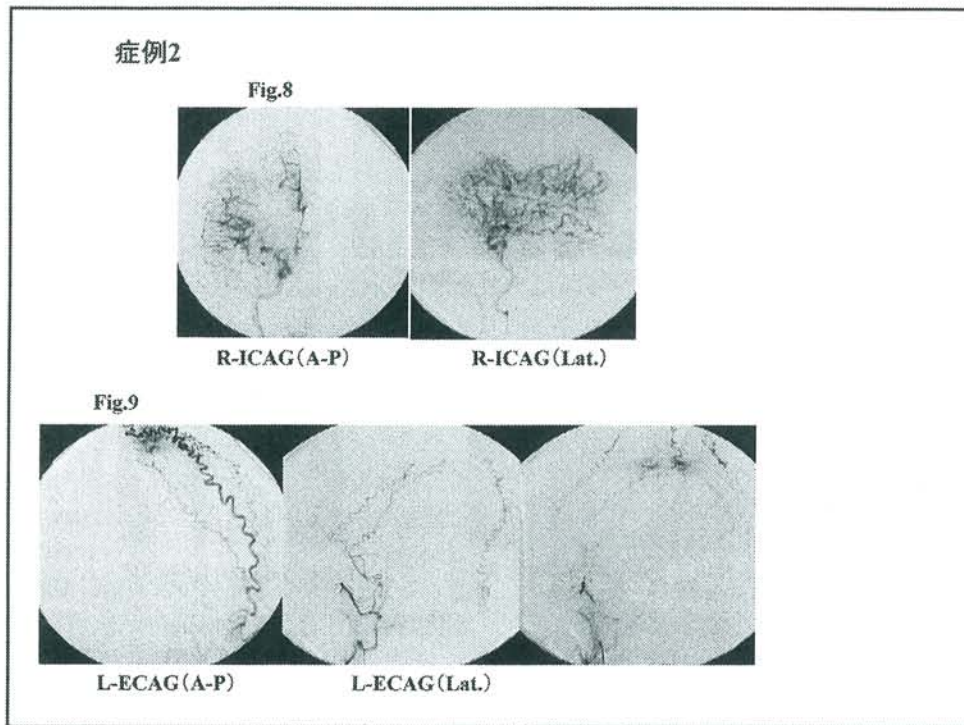
Fig.7 (MRI)



axial (Gd)

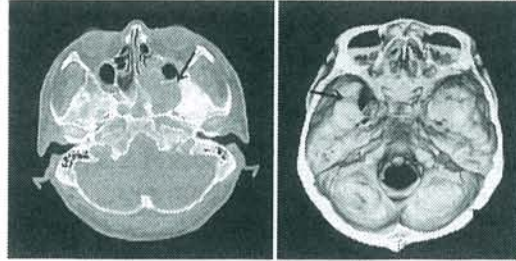
coronal (Gd)

sagittal (Gd)



症例3

Fig.12



Bone CT

3D-CT

Fig.13



axial

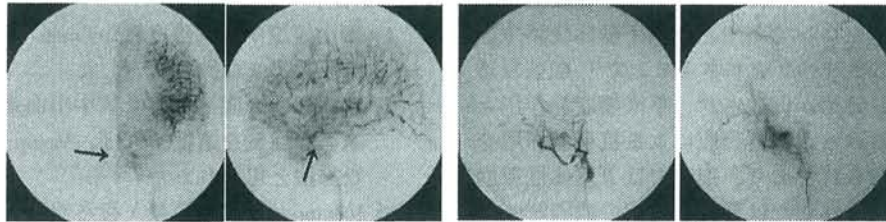
axial (Gd)

coronal (Gd)

Fig.14

症例3

Fig.15

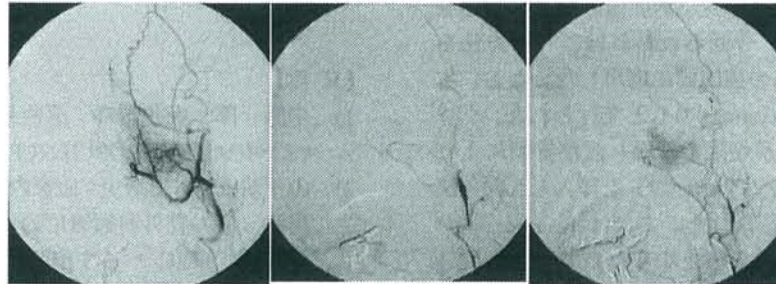


L-ICAG (A-P)

L-ICAG (Lat.)

L-ECAG (Lat.)

Fig.16



Pre-injection

Post-injection

7 min. after

脳血管撮影時に行った vasopressin 動注では、腫瘍陰影はほぼ完全に消失したが、7分後には再開通がみられた (Fig.16)。

手術所見：腫瘍摘出に先立ち、左外頸動脈から vasopressin 0.4 単位を 2 回動注した。摘出術は partial removal で、術中出血量は 150ml であった。

病理組織検査は、squamous cell carcinoma with inflammation and necrosis であった。MIB1 は 50% 以上であった。

【考察】

脳腫瘍に対する血管内手術の役割は、①栄養血管の塞栓、②腫瘍近傍の主幹動脈の一時的閉塞試験またはそれに続く永久閉塞、③抗腫瘍薬の選択的動注療法などがある¹⁾。これらのうち、栄養血管の閉塞は主に摘出術の前処置として行われ、術中の出血量を減少させ手術操作を容易にする点で有用である。この方法は、血管内手術の初期から実用化されており、最近の技術的進歩とも相まってかなり確立された技術となっている。対象となる腫瘍は、髄膜腫、転移性腫瘍、hemangioblastoma、hemangiopericytoma、juvenile angiofibroma、chemodectoma、angioma などがある。

使用される塞栓物質は、Gelfoam powder や polyvinyl alcohol(PVA) particle などの固体塞栓物質が用いられることが多いが²⁾、N-butyl-2-cyanoacrylate(NBCA)などの液体塞栓物質を用いている施設もある。

一方、vasopressin は視床下部の視索上核と室傍核の大細胞性ニューロンで産生され脳下垂体後葉で血中に分泌されるポリペプチドホルモンで³⁾、血漿浸透圧の上昇により分泌が促進され、平滑筋収縮作用と遠位尿管における水の再吸収による抗利尿作用を有することが知られており、臨床では下垂体性尿崩症の治療や下垂体性または腎性尿崩症の鑑別診断、腸内ガスの除去などに用いられている⁴⁾。また、細小動脈の平滑筋に直接作用して血管収縮を起こすため⁵⁾、動脈性消化管出血や食道静脈瘤破裂の止血治療に用いられている⁶⁾。今回われわれは、この方法を vascular rich な脳腫瘍の摘出術に応用した。なお、本方法は十分な informed consent のもとで行われた。

開頭に先立ち、外頸動脈を確保し直接穿刺によりカニューレ (4F アトムチューブ) を挿入し、刺入部の近位で外頸動脈を結紮した。これは vasopressin が内頸動脈へ逆流するのを防止するためである。続いて、Vasopressin を 0.1 単位/ml の濃度に希釈して、0.4 ~ 0.6 単位の bolus injection を術中 1 ないし 2 回行った。腫瘍摘出後は全例でカニューレを抜き、刺入部を 6-0 ナイロン糸で縫合、近位部の結紮を解除して外頸動脈の血流を温存した。

Vasopressin 投与による合併症は、徐脈、不整脈、

心不全、心筋梗塞、血圧上昇、抗利尿作用による水中毒、反応性紅斑などがある^{4,7)}。また、internal maxillary artery と ophthalmic artery、occipital artery と vertebral artery など、いわゆる“dangerous anastomosis”を介した脳血流への影響の可能性も否定できないが、脳虚血も含めて合併症はみられていない。

内頸動脈への逆流を防止するためには、手術室での透視の設備と血栓形成予防のためのヘパリン投与が必要であるが、バルーン付きのマイクロカテーテルを用いることも可能と思われる。また、近位部を結紮することにより血流に希釈されることなくより少量で十分な止血効果を得ることができ、合併症を減少できる可能性もあると考えられる。

個人的な印象ではあるが、従来の腫瘍塞栓術と比較しても本法の止血効果に遜色はなかったように思われる。

これは vasopressin が持つ血管収縮作用だけでなく、液体であるため固体塞栓物質よりもより末梢まで到達可能であり、血管床に広く行き渡るためと思われた。その一方で、作用は可逆性であり脳神経栄養血管の閉塞や皮膚壊死、術後の創傷治癒遅延などを回避できると考えられる。

今後、至適投与量の決定や作用時間の把握が必要であるが、本法は vascular rich な脳腫瘍の摘出において有用な方法であると思われた。また、頭頸部外傷や血管内手術への応用も期待されると考えられた。

【結語】

- 1) 摘出術中に栄養血管から vasopressin 動注を行った脳腫瘍 3 症例を報告した。
- 2) Vasopressin 動注により術中出血量の軽減が得られ、適切な症例を選択すれば、Vasopressin 動注は有用な方法と思われた。
- 3) Vasopressin の投与量・投与方法については今後さらなる検討を要する。
- 4) 今後、頭頸部外傷や血管内手術への応用も期待される。

【文献】

- 1) 中原一郎、坂井信幸：悪性脳腫瘍、CLINICAL NEUROSCIENCE 16：666-667,1998
- 2) 山下耕助、岩田博夫：血管内手術用塞栓材料と使用法、脳神経外科領域における血管内手術法、第二版、東京、へるす出版、菊池晴彦、中沢省三(編)、1995、pp29-37
- 3) 梅津剛吉：バソプレシン、薬局 48：1169-1173,1997
- 4) 医療薬 日本医薬品集 2000、第 23 版、東京、じほう、2000、pp1428-1429
- 5) 草野正一、真玉寿美生、辻光昭：緊急止血のための薬物療法、臨床外科 36：1089-1096, 1981

- 6) Walker S : Chemotherapy of Esophageal varices
haemorrhage with blood vessel active substance.
Dtsch Med Wochenschr. 113:26-31,1988
- 7) Mutchnick,M.G.:Vasopressin in the management of
variceal hemorrhage, In gastrointestinal
hemorrhage(ed) Fiddian-Green RG and Turcotte JG.
Grune & Stratton. New York, 1980, p261

超選択的動注化学療法が著効した広範な硬膜 および頭蓋骨転移性腫瘍の1例

Superselektive intra-arterial chemotherapy for the untreatable cranium
and dural metastatic brain tumor : Case report

大和市立病院脳神経外科¹⁾、北里大学医学部脳神経外科²⁾

鈴木 祥生^{1,2)}、倉田 彰²⁾、高木 宏¹⁾、中原 邦晶^{1,2)}、岡 秀宏²⁾、
大桃 丈知²⁾、宮坂 佳男²⁾、宇津木 聡²⁾、平山 寿²⁾、藤井 清孝²⁾

【はじめに】

頭頸部悪性腫瘍に対する血管内手術治療は、1904年 Dawbarn らが顔面の肉腫に対して直接頸動脈経由でパラフィンとワセリンを注入し腫瘍血管を塞栓したのが最初の報告である¹⁾。

また、頭部悪性腫瘍に対する動注療法は 1950 年 Klopp らが epidermoid cancer に対して nitrogen mustard を動注したのが初めてである²⁾。現在、肝癌や腎癌などでは動注化学療法が広く一般的に行われており、優れた転移制御効果が挙げられている^{3,4)}。

一方、脳腫瘍の血管内手術治療は、主に開頭手術の補助的手段として用いられている。髄膜腫などの血管に富んだ腫瘍に対して、術前腫瘍栄養血管を閉塞しておく事で、開頭摘出手術を容易にする事を目的として行われている。しかしながら、超選択的な動注化学療法は治療効果や薬剤副作用などの面から一般的な治療法ではないのが現状である。

今回、乳癌の頭蓋骨および硬膜への広範囲な転移巣を認め開頭手術が不可能と考えられた症例に対し、超選択的な動注化学療法と腫瘍血管塞栓術を併用し、経過が良好であったので報告する。

【症 例】

History

症例は 58 歳女性で、主訴は前頭部の腫瘍。現病歴は平成 11 年 11 月頃より、前頭部の皮下腫瘍に気づき、また同時期より頭痛を自覚していたが放置していた。その後徐々に前頭部皮下腫瘍は増大し近医を受診、転移性腫瘍を疑われ当院を紹介受診した。

既往歴としては、昭和 63 年に乳癌にて手術(胸筋温存乳房切除術)を施行している。

Examination

来院時神経学的には異常所見を認めなかった。

理学所見は、外表上前頭部に皮下腫瘍を認めた。

同部外表部の痛みは認められず、皮膚の変化も認められなかった。

放射線学的検査所見は、頭部単純 X 線写真上、両側前頭部から後頭部にかけて広範な骨融解像を認めた。(Fig.1)

頭部 CT 上、頭蓋骨及び硬膜に沿って広範囲に強く造影される病巣を認めた。また、同部位に一致し、両側前頭葉に脳浮腫を認めた。脳内には異常に造影される病巣は認められなかった(Fig.2-A,B)。また、骨 density では頭部単純写所見と同様に頭蓋骨の融解像を認めた(Fig.2-C)。頭部 MRI 上、病巣は T1,T2 low intensity で、CT 所見と同様著明に造影された。また、T2 強調画像では、両側前頭葉に high intensity を認め、広範な脳浮腫所見と考えられた。(Fig.3-A,B,C)

全身ガリウムシンチグラムでは、明らかな転移巣を疑う所見は認められなかった。頭部に関して、頭蓋骨および硬膜の広範囲に腫瘍が転移していることから、手術による治療は困難と判断し、腫瘍血管塞栓術と選択的的化学療法について家族および本人に十分なインフォームドコンセントを得た後施行した。

operation

平成 12 年 2 月 16 日、右浅側頭動脈(STA)、中硬膜動脈(MMA)および左 STA、MMA、副硬膜動脈(AMA)に対して超選択的的化学療法と塞栓術を施行した。セルジンガー法により、ガイディングカテーテルを外頸動脈に留置し、マイクロカテーテルを選択的に外頸動脈の分枝に挿入した。選択的血管造影検査により、左右の MMA、STA と一部後頭動脈(OA)より tumor stein が認められた(Fig.4-A,B,C,D)。塞栓術前にはキシロカインにより provocative test を行った。まず、右の STA、MMA に対して、それぞれ、Farmorubicin (Epirubicin)5mg を造影剤 10ml に溶解し、プラチナボールとアビテンを少量加えゆっくり注入し、超選択的に動注化学療法と腫瘍栄養血管塞栓術を施行した。



Fig.1
Plain skull roentgenogram showing a round erosion of the skull.

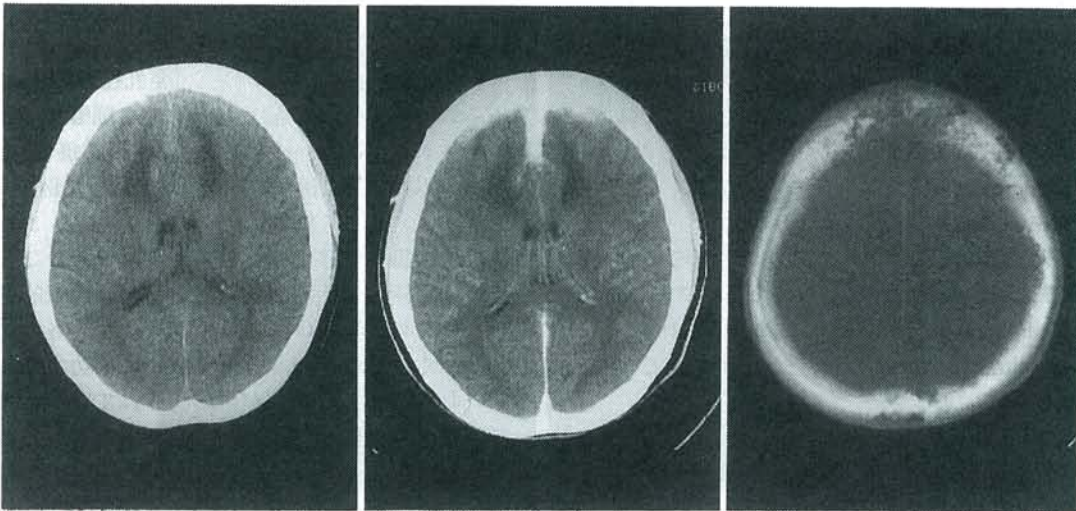


Fig.2
Plain (A) and enhanced (B) computerized tomography scan (CT) showing the tumor is only cranium and dura. And bone window CT showing a erosion of the skull (C).

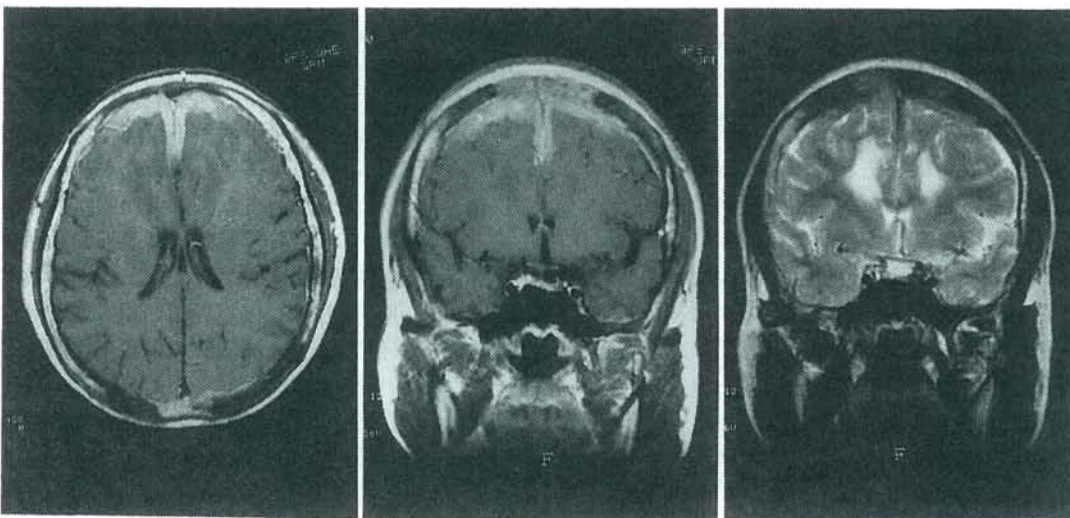


Fig.3
MRI T1-weighted axial (A) and coronal image (B) after contrast injection, and T2-weighted coronal images (C) showing the abnormal lesions of cranium and dura with marked brain edema.

次に、左 STA、MMA、AMA に対して、Farmorubicin をそれぞれ 3mg ずつ合計 9mg を造影剤 20ml に溶解し、プラチナボールとアビテンを少量ずつ加えゆっくり注入した。治療後の血管造影検査では、右 MMA から淡く tumor stein が描出されたが、その他の分枝からは tumor stein は認められなかった。

平成 12 年 3 月 1 日、前回 tumor stein が残存した右 MMA に対して確認の血管造影検査を施行した。選択的血管造影検査では、右の MMA、STA と左の MMA にも再度 tumor stein を認めた。右 MMA、STA に対して、それぞれ再度 Farmorbicin 5mg を造影剤 10ml に溶解し、プラチナボールを加えてゆっくり注入し動注化学療法と腫瘍栄養血管塞栓術を施行した。最後にやや tumor stein が残存した右 MMA に対して 10 type liquid coil(2cm)を 1 本使用し完全に塞栓した。また、左 MMA に対しても、再度ファルモルビシン 10 mg を造影剤 20ml で溶解し、プラチナボールを加えゆっくり注入し動注化学療法と塞栓術を施行した。2 回目の塞栓術では、プラチナボールの混合の比率を高め確実に塞栓術を施行した。最終血管造影では、左右の MMA、STA からは tumor stein は消失した。使用した Farmorbicin は合計 39mg であった。

Postoperative course

術後左側頭部の皮膚に発赤を認めたが、約 1 ヶ月で改善消失した。全身状態は良好で頭痛も消失した。術後は Medroxyprogesterone acetate(Hysron H)および Toremifene citrate(Fareston)の内服によりホルモン療法を継続した。

平成 12 年 4 月には、CT および MRI にて、硬膜および頭蓋骨の造影効果は減少し、両側前頭葉の脳浮腫は消失した。

平成 13 年 3 月の CT にて、硬膜の造影は消失し、頭蓋骨の破壊像は残存しているが、頭蓋骨内の造影効果も減少した。全身状態に変化なく、他の転移巣も変化は認められていない(Fig.5)。

【考察】

悪性脳腫瘍の治療として、化学療法は、単独もしくは手術療法や放射線療法と併用され有効な治療方法とされている。しかしながら、全身的に抗癌剤を投与し腫瘍内濃度を高めるためには投与量を増す必要があり、そのため全身的合併症や副作用および視神経障害や leukoencephalopathy などの中枢神経系障害が報告されている⁵⁾。そのため、正常脳に出来るだけ障害を起こさず抗癌剤の腫瘍内濃度を上げる方法として、選択的動注療法が検討されてきた。近年血管内手術手技の進歩に伴い、比較的容易に腫瘍の栄養血管に超選択的なカニューレーションが可能となり、悪性グリオーマなどで選択的動注化学療法施行症例の報告が散見されるようになった^{6,7)}。選択的動注化

学療法は、抗癌剤の使用量を副作用発現危険量を越えずに最小限にすることが出来、さらに抗癌剤の腫瘍内濃度を十分に上げることが可能であり、これと塞栓術を組み合わせることでより長期にわたる薬剤治療効果が期待できると考えられている。しかしながら、未だ全身的な化学療法を優位に越える有効性が得られておらず普及していないのが現状である。

脳腫瘍における超選択的動注化学療法は、現在のところ悪性グリオーマを中心に行われているが、確立した治療法とはいえない。文献上、BCNU、CDDP や ACNU などの動注療法が報告されており、動注の dose は、BCNU で 100mg、CDDP で 45 から 100mg、ACNU で 100 から 130mg である^{6,7)}。

副作用を最小限にする目的で行われる超選択的動注療法であるが、実際には BCNU などの投与で leukoencephalopathy や brain atropy などの副作用の出現が少なからずあり^{8,9)}、薬剤の dose や放射線療法のタイミングなど改良すべき点も多い。

乳癌の脳転移は本邦では、再発乳癌の約 15% に認められ¹⁰⁾、頭蓋骨や硬膜に転移する腫瘍では最も多いとされている。一般的に転移性脳腫瘍の median survival は外科的手術などの治療を行った例で 12 ヶ月とされ、2 年生存率も 25% に過ぎず¹¹⁾、また脳転移は他の臓器転移を伴う癌末期状態であることより、臨床上積極的な治療対象となる症例は比較的少ない¹²⁾。しかし、乳癌は原発巣の進行の遅いものが稀れではなく、転移巣のコントロールに成功すれば、数年にわたって担癌生存が可能とされているため、化学療法など積極的な治療が行われることも多い。乳癌の脳転移に対する化学療法は、以前から Cyclophosphamide、5-fluorouracil、Methotrexate、Vincristine、Adriamycin(doxorubicin)などを組み合わせた薬剤併用療法が行われてきた¹³⁾。最近では、Epirubicin(farmorubicin)などの新しい薬剤を組合わせた多剤併用化学療法や維持療法として Medroxyprogesterone acetate 等のホルモン療法が行われている¹⁴⁻¹⁶⁾。

我々の症例は、開頭手術が不可能である広範囲な硬膜及び頭蓋骨への転移巣を認めたが、脳内には転移巣を認めなかった。また、栄養血管が外頸動脈系のみであったことから、積極的な選択的動注化学療法と腫瘍栄養血管塞栓術が行えた。今回、我々の症例は one shot 動注療法と塞栓術の組み合わせ療法のため濃度依存性の Epirubicin の単独化学療法を行った。

Epirubicin はアントラサイクリン系の抗腫瘍性抗生物質製剤であり、腫瘍細胞の DNA と complex を形成することにより、DNA Polymerase 反応、RNA Polymerase 反応を阻害することによって、抗腫瘍効果を示すとされている。本邦では、1995 年より、乳

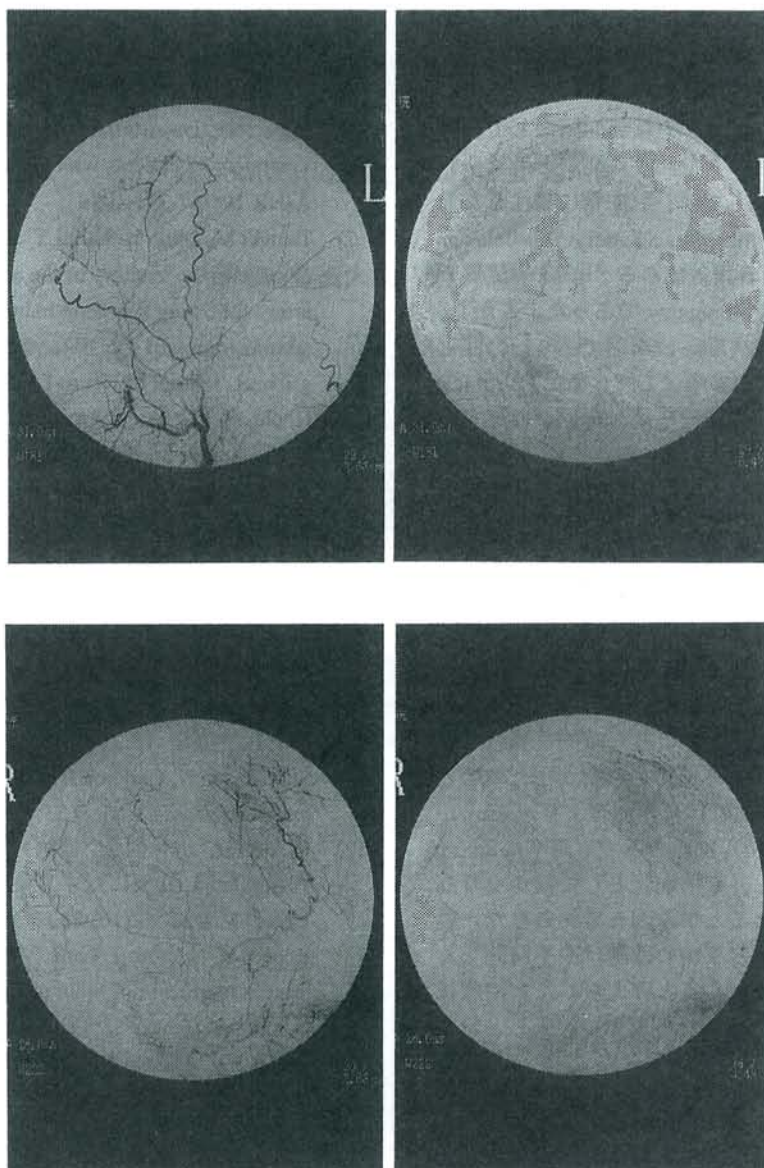


Fig.4
Preembolization lateral left (A,B) and right (C,D) external carotid artery angiograms demonstrating the tumor stein from MMA, STA and OA.

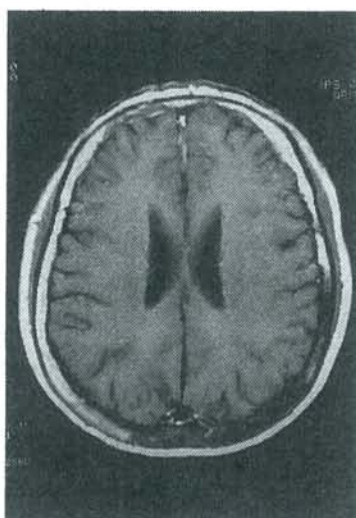


Fig.5
Follow up MRI after 12 months from the embolization showing the abnormal lesion of cranium and dura is absent.

癌や肝癌に対する静脈内投与や表在性膀胱癌に対する膀胱内投与などが行われるようになった薬剤である。重大な副作用は心筋障害や骨髄抑制などで合計使用量が200mgを越えると危険性が高いと考えられている。Epirubicin に関しては、脳血管に動注したという報告はないが、internal thoracic artery や subclavian artery に動注した症例の報告はある¹⁷⁾。この症例のdoseは2血管の合計で70mg/dayであった。しかし、適切な脳血管への動注のdoseは不明であり、今回はBUNUなどの動注療法を参考にして、またEpirubicinの副作用発現量や1回静脈投与量60mg/m²などを考慮し合計39mgの投与を行った。

今回の治療上、超選択的動注化学療法と塞栓術の併用療法の副作用としては、我々の症例ではSTA領域の血管痛とSTA周囲の皮膚の炎症所見が1ヶ月ほど継続した。このことは、抗癌剤が塞栓術により長く末梢血管内に留まるためと考えられた。また、1回目の治療直後tumor stainはほとんど消失したが、2回目の血管造影時にかなりtumor stainが再描出された。これは、抗癌剤の動注による一時的な腫瘍栄養血管の強いspasmが起こり造影されなかったためと考えられた。腫瘍栄養血管は正常血管よりspasmが起こりやすく、カテーテル操作のみでも高率にspasmを起こす可能性に加え、末梢血管としてはかなり高濃度の薬剤を注入したことが原因と考えられた。動注後の塞栓術が有効かどうかの確認はやや時間をおいてから施行する必要があると考えられた。治療後約1年の現在、画像上ほぼ腫瘍陰影は消失し、日常生活のADLも自立している。

化学療法の有効性が高いとされる腫瘍で腫瘍栄養血管系が正常脳に環流していない外頸動脈系の症例などでは、本症例の如く積極的な超選択的動注化学療法と塞栓術の併用療法がよい適応となると考えられた。

【文献】

- 1) Dawbarn RMM. : The starvation operation for malignancy in the external carotid area. J Am Med Assoc 13:792-795, 1904
- 2) Klopp CT, Bateman J, Neil B, et al. : Fractionated regional cancer chemotherapy. Cancer Res.10:229, 1950
- 3) Kato T, Nenoto R, Mori H, et al. : Arterial chemoembolization with microencapsulated anticancer drug. JAMA 245:1123-1127,1981
- 4) 増田慎三, 弥生恵司, 中野芳明, 他 : 乳癌肝転移の転移様式からみた治療法の検討. 癌と化学療法 25:1406-1411,1998
- 5) Debrun GM, Davis KR, Hochberg FH : Superselective injection of BCNU through a latex calibrated-leak balloon. AJNR 4: 399-400,1983
- 6) Clayman DA, Woipert SM, Heros DO : Superselective Arterial BCNU Infusion in the Treatment of Patients with Malignant Gliomas. AJNR 10:767-771,1989
- 7) Tamaki M, Ohno K, Niimi Y, et al. : Paranchymal damage in the territory of the anterior choroidal artery following supraophthalmic intracarotid administration of CDDP for treatment of malignant gliomas. Journal of Neuro-Oncology 35: 65-72,1997
- 8) Hochberg FH, Pruitt AA, Beck DO, et al. : The rationale and methodology for intra-arterial chemotherapy with BCNU as treatment for glioblastoma. J Neurosurg 63:876-880,1985
- 9) Foo SH, Ransohoff J, Choi IS, et al. : Experience with supraophthalmic intra-arterial BCNU infusion in malignant glioma (abstr). Neurology 35(supple 1):114,1985
- 10) 宮岡和子, 小川一誠, 堀越 昇, 他 : 乳癌の転移. 癌と化学療法 13:2370-2375,1986
- 11) Sundaresan N, Galicich JH : Surgical treatment of brain metastases. Cancer 55:1382-1388,1985
- 12) 岩瀬弘敬, 小林俊三, 福岡秀樹, 他 : 乳癌脳転移 10例に対する集学的治療 日臨外医学会誌 52(10):2337-2342,1991
- 13) Rosner D, Nemoto T, Lane WW : Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. Cancer 58:832-839,1986
- 14) Miller DK, Munshi N, Loesch D, et al. : A phase 2 trial of high dose epirubicin in patients with advanced breast carcinoma. Cancer 88(2): 375-380,2000
- 15) The French Epirubicin Study Group : Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. Journal of Clinical Oncology 18(17):3115-3124,2000
- 16) Wils JA, Bliss JM, Marty M, et al. : Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone in node positive postmenopausal patients with breast cancer: A randomized trial of the International Collaborative Cancer Group. Journal of Clinical Oncology 17(7):1988-1998,1999
- 17) Yuyama Y, Yagihashi A, Hirata K, et al. : Neoadjuvant intra-arterial infusion chemotherapy combined with hormonal therapy for locally advanced breast cancer. Oncology Reports 7(4): 797-801,2000

頭蓋底脳腫瘍に対する塞栓術

Embolization for skull base tumor

慶應義塾大学 脳神経外科

小野塚 聡、吉田 一成、赤路 和則、片山 正輝、河瀬 斌

【目的】

血管撮影で腫瘍陰影が強く認められる場合術中出血を少なくするために、その結果手術時間も短縮され手術の安全性が高まることを目的に術前塞栓術が行われる。頭蓋底腫瘍の場合は摘出の困難さからその必要性がより高いと思われるが、実際には対象となる栄養血管が細くそれだけを選択しづらいため困難なことが多い。しかし近年頭蓋底外科手術の進歩により手術例も増加傾向にあり、その必要性は増してきていると考えられる。今回頭蓋底腫瘍の治療において術前塞栓術が果たす役割について検討した。

【対象】

1992年から2001年3月までに39症例に対して塞栓術を行った。このうち頭蓋底腫瘍に対するものは20例であった。部位はfrontal base 2例、temporal base 1例、petro-clivus 11例、sphenoid 3例、jugular foramen 3例。病理診断はmeningioma 16例、glomus tumor 3例、Juvenile angiofibroma(JAF) 1例であった。

【方法】

塞栓物質はprovocative test陽性もしくは不能例、適切な位置までカテーテル挿入が不能な例、dangerous anastomosisの危惧される例では120~250 μ mサイズのポリビニルアルコール(PVA)粒子を選択した。血流が停滞してきたところで注入を中止、最後にプラチナコイルを留置した。脳神経を含めた正常組織を回避できると判断される腫瘍直近までカテーテルを進めることができprovocative test陰性の場合にはエストロゲンアルコール(EA)動注後ポリ酢酸ビニル(PVAc)を使用した。MMA petrous branchで選択的カテーテリゼーションが不可能な場合はプラチナコイルによるproximal occlusionにとどめた。

【結果】

20症例に対し計22回の塞栓術を行っている。両側のAPAが関与していた症例は一側ずつ2回にわけて行った。腫瘍を直接穿刺したJAFの症例は術中塞栓術を追

加した。対象動脈はIC tentorial A(3回)、AMA(7)、MMA(12)、APA(8)、distal internal maxillar A.(5)、posterior auricular A.(2)、occipital A.(1)、middle deep temporal A.(2)であった。使用した塞栓物質はPVA(15回)、EA+PVAc(16回)、platinum coilのみ(6回)、NBCA(2回)。うち5回は正常組織にPVAが行かぬようバルーン、プラチナコイル、gelgoamによるプロテクト下に塞栓物質の注入をおこなった。2例は血管撮影上満足な結果を得ることができなかった。合併症は2例。滑車神経障害の1例。塞栓後に腫瘍出血がおこり緊急摘出術を要した1例である。

【代表例】

症例1 (図1)

45才女性。顔面のしびれ、歩行時のふらつきで発症。左三叉神経第2枝領域の感覚鈍麻、左聴力低下、軽度左下肢の麻痺(4+/5)を認めた。MRIから錐体骨先端および天幕縁の髄膜腫と診断した。血管撮影では副硬膜動脈(AMA)に栄養され著明な腫瘍陰影が認められた。AMAの図に示す位置までカテーテルを進めキシロカインテスト陰性であった。まだ距離があったのでPVAを用いた。塞栓後滑車神経麻痺による複視がみとめられた。その3日後にanterior petrosal approachにて腫瘍摘出術をおこない脳幹と癒着の強い部分を除きほぼ全摘出でき独歩退院した。

症例2 (図2)

62才女性。3年前からの聴力低下、めまいで発症。左VIII麻痺を認めた。MRIで斜台から発生した大きな髄膜腫が認められた。両側のAPA(PVA+coil)、Rt occipital A. hypoglossal branch(PVA)、MMA petrosal branch(PVA)の塞栓術を行った。下部脳神経障害発生の有無を確認するため一側ずつ2回にわけて行った。症状はでなかった。腫瘍はretro-sigmoid trans-petrosal approachとtrans-condylar approachによる2回の摘出術を要したがほぼ全摘された。

症例3 (図3)

6才女性。母親が眼位異常に気づく。左方への共同偏視と右同名半盲を認めた。MRIで天幕錐体骨付着部

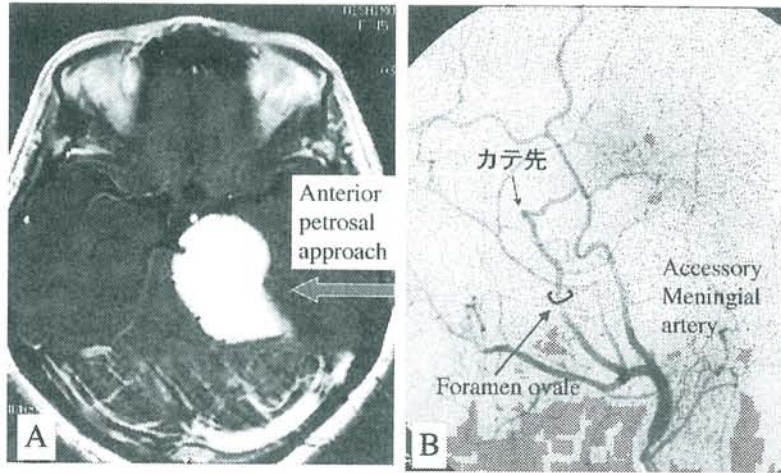


Fig.1

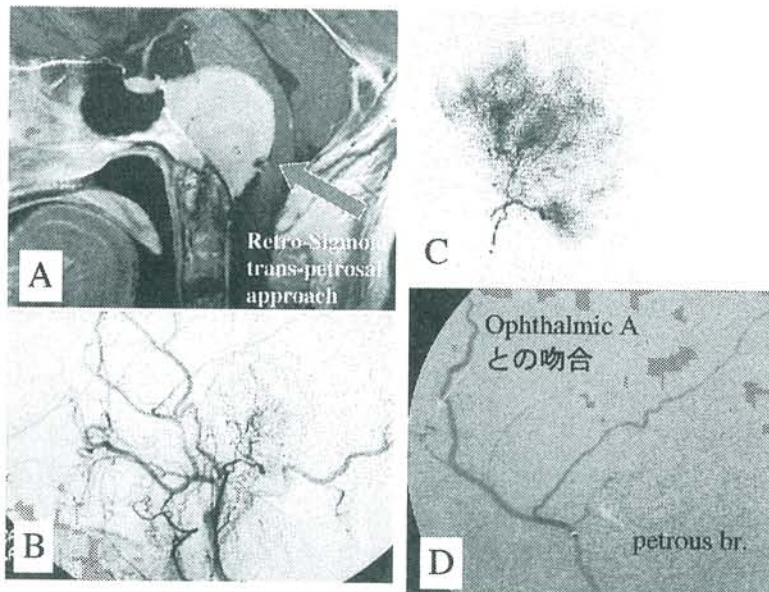


Fig.3

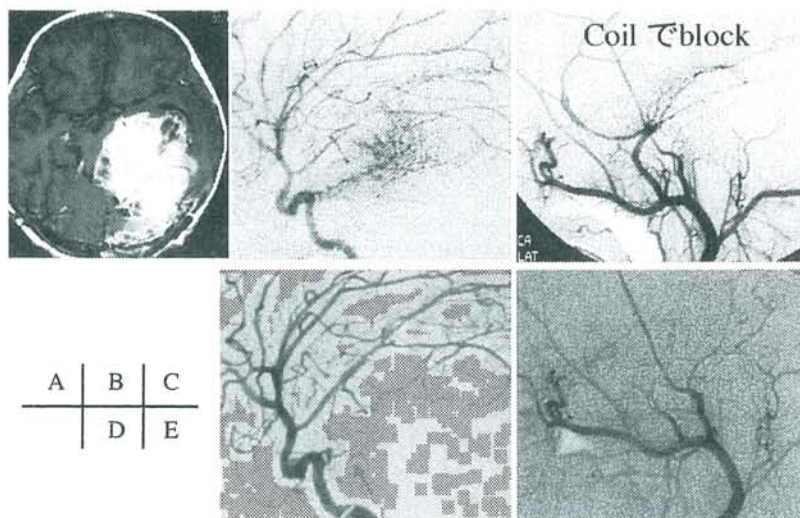


Fig.2

から発生した巨大な腫瘍が認められ、生検から髄膜腫の診断を得た。全身麻酔下でMMA petrosal branch(PVA)、IC tentorial branch(PVA)の塞栓術を行った。occipital trans-tentorial×2、anterior petrosal approachと3回の摘出術を要したがほぼ全摘され独歩退院した。

【考察】

頭蓋底腫瘍に対する術前塞栓術のはたす役割について、その適応、対象動脈に応じたテクニカルな面、塞栓物質の選択に関して我々の20例の経験から考察した。

1 適応

前頭蓋底髄膜腫では眼動脈からの前篩骨動脈、中頭蓋底髄膜腫ではMMAが棘孔をでてすぐに分枝するpetrosal branchが栄養動脈として関与するため塞栓術が困難なことが多い。術前塞栓術をおこなうか否かは摘出術の困難度およびアプローチの方向と栄養血管の位置関係から判断した。petroclival meningioaではIC tentorial arteryが関与することが多いが、anterior petrosal approachでゆけばこの栄養動脈は処理できるのであえて塞栓術をする必要性はない。しかし下方からAPAが入っている場合はこれを塞栓することは有用である。また症例3では後方からのアプローチであったのでtentorial arteryの塞栓術をおこなった。術前塞栓術は腫瘍の局在、進展の程度および付着部位とどこからアプローチするかを考えてその適応を決定すべきである。

2 対象動脈

頭蓋底腫瘍の塞栓術において関与することが多い3本の動脈について考察した。MMA petrosal branchは中耳、顔面神経にいつているのでこれらを避けて液体塞栓物質で塞栓することは不可能である。PVAを使用してもMMA本幹にあふれる分が多くなり有効でないばかりでなく、眼動脈とのdangerous anastomosisを介して視力障害をきたす可能性もある。そうならないようMMA本幹をgelfoamあるいはプラチナコイルでブロックする必要がある。

IC tentorial arteryはICから急峻な角度で分枝するのでマイクロカテーテルの先端しか入らなかった。やはり液体塞栓物質の使用は危険でありPVAを用いた。内頸動脈をバルーンカテーテルでブロックしながらPVAを注入した。バルーンはカテーテルが抜けないよう保持する効果もあった。アプローチと反対側のAPAを塞栓する場合には最新の注意が必要である。手術側は術後に下部脳神経障害が一時的なものも含めると高頻度で生じる。両側の障害となると術後管理に大きな影響を与えることになるので絶対避けるべきである。

3 塞栓物質の選択

塞栓術の目的によって塞栓物質を選択した。術中出

血のコントロールのみならず腫瘍壊死・軟化をめざすときには腫瘍血管床を塞栓するために、強力な液体塞栓物質を選択する必要がある。私たちはエストロゲンアルコールとPVAcを用いた。しかしこれが使える症例は限られていた。正常組織に流入したら合併症を招くのでprovocative test陽性もしくは不能例、適切な位置までカテーテル挿入が不能な例、dangerous anastomosisの危惧される例では使用できない。このような場合栄養血管の閉塞にとどめる必要があり、粒子塞栓物質を選択した。あまりサイズが小さいと液体塞栓物質と同様に扱う必要があるので120~250 μ mのサイズを選択した。血流が停滞しはじめると注入をゆっくりにしてもあふれPVAが周辺組織へ迷入しやすくなる。ある程度のところで注入を中止しコイル留置で血流遮断を得たほうが安全と思われる。アプローチ側からは処理の困難な栄養動脈に対してはfeeder occlusionで十分目的をはたすので、不用意な塞栓物質の使用による合併症は避けるべきである。

【結論】

頭蓋底髄膜腫では塞栓術が困難な栄養動脈が関与することが多い。術前塞栓術をおこなうか否かは摘出術の困難度およびアプローチの方向と栄養血管の位置関係から判断する必要がある。アプローチ側からは処理の困難な栄養動脈に対してはfeeder occlusionで十分目的をはたすので、不用意な塞栓物質の使用による合併症は避けるべきである。

【文献】

- 1) Suzuki M, Mizoi K, Yoshimoto T.
Should meningiomas involving the cavernous sinus be totally resected? Surg Neurol 1995;44:3-10
- 2) Wakhloo AK, Juengling FD, Van Velthoven V, Schumacher M, Hennig J, Schwachheimer K.
Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: assessment of two embolization techniques.
Am J Neuroradiol 1993;14:571-82.

juvenile nasopharyngeal angiofibroma に対する 液体塞栓物質 HEMA-MMA を用いた pre-operative embolization の有用性

Effectiveness of pre-operative embolization
with liquid embolic material HEMA-MMA for treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma

東邦大学大森病院第1脳神経外科¹⁾、第1耳鼻咽喉科²⁾、第1病理³⁾

後藤 昌三¹⁾、三瓶 建二¹⁾、坂田 義人¹⁾、根本 暁央¹⁾、清木 義勝¹⁾、柴田 家門¹⁾、
井関 琢哉²⁾、長船 宏隆²⁾、野中 博子³⁾

【はじめに】

juvenile nasopharyngeal angiofibroma は青春期男性の nasopharynx に発生する稀な良性腫瘍であるが、極めて血管性に富むことが特徴である^{1,2)}。腫瘍は手術により全摘出することで根治するとされるが、不完全摘出に終わった場合、腫瘍は局所浸潤性に発育し再発し易いとされている¹⁾。近年、術中出血の減少を目的として術前塞栓術が行われるようになり、摘出術の困難さの軽減のみならず再発を含めた治療成績における有効性が示されるようになってきた¹⁻⁷⁾。しかし、その複雑な feeder network 構造を持つ juvenile nasopharyngeal angiofibroma において、例えば単なる feeder occlusion では効果が少ないなど、塞栓物質の種類を含めたその塞栓術の方法にも問題点があると考えられる。そこで今回我々は、intratumoral occlusion の目的から、juvenile nasopharyngeal angiofibroma の術前塞栓術として液体塞栓物質 HEMA-MMA を使用し非常に有用であったので報告する。

【方法】

1. 塞栓物質

液体塞栓物質 HEMA-MMA⁸⁾は、コンタクトレンズの素材である hydroxyethyl methacrylate (HEMA) とレジン人工骨の素材である methylmethacrylate (MMA) との共重合体 2-hydroxyethyl methacrylate-methylmethacrylate copolymer を、造影剤の iopamidol (イオパミロン 300) と少量の ethanol で溶解して作製されている (溶媒としての ethanol の濃度は 10%)。生食や血液の中に注入することにより有機溶媒が拡散されて HEMA-MMA copolymer が析出、沈殿することで固まる。有機溶媒に溶解する HEMA-MMA copolymer の量によって粘度を変えることが可能である。

2. 術前塞栓術

塞栓術は摘出術の数日前に局所麻酔下で行った。right femoral artery に 6Fr. の sheath を留置し、まず 5Fr. の診断用 catheter を用いて左右の内、外頰動脈および椎骨動脈撮影を行い流入動脈の同定を行った。血管攣縮を防ぐため先端柔軟性の高い 6Fr. の FasGuide (Boston Scientific) を guiding catheter として external carotid artery に留置し、さらに microcatheter (FasTracker 18MX etc.) を流入動脈に挿入した。microcatheter からの造影では造影剤の注入圧を変えたり各方向から行い、他の流入血管との anastomosis の存在の有無を十分に観察した。provocation test は thiopental sodium (50mg/1.0ml) と lidocain hydrochloride (40mg/2.0ml) を用いて行った。microcatheter の管内を 10% の ethanol で満たした後、digital subtraction angiography 下で液体塞栓物質 HEMA-MMA を 1ml シリンジを用いて用手的に注入した。塞栓術中は頻回に鼻出血のみられる症例を除き heparinization を行った。

摘出標本は H.E. 染色にて組織学的な検討を行った。

【症例と結果】

症例 1 は 20 歳男性で、繰り返す鼻出血と鼻閉で発症した。頭部 CT で左鼻腔から鼻咽頭にかけて造影される円形な mass を認めた。MRI でも著明な造影効果を認めた。Fiber scope による観察では腫瘍は鼻腔内に突出し、腫瘍表面は平滑で血管に富んでいた。外径動脈撮影では同側の internal maxillary artery の分枝の sphnopalatine artery を流入血管とする著明な腫瘍濃染像を認めた。比較的 high flow であったが明らかな動静脈シャントは認めなかった (Fig.1)。また、内径動脈

や対側の外径動脈からの流入血管は認められなかった。sphenopalatine artery に microcatheter を選択的に挿入し造影を行い、正常血管や流入血管間の anastomosis の有無を十分観察した(Fig.2)。provocation test で陰性であることを確認後、digital subtraction angiography 下で HEMA-MMA を圧をかけずゆっくり少量ずつ繰り返し注入し、計 1.8 ml で塞栓を行った。塞栓術後の血管撮影で腫瘍濃染像はほぼ消失し(Fig.3)、また内径や対側の外径からの新たな vascular channel の出現もみられなかった。手術は経上顎洞的に行い、腫瘍からの出血も少量で取り残しなく容易に全摘された。術中出血量は 300ml と少量であった。組織像では、一層の内皮細胞を持った血管が至るところにみられ、間質は成熟度の低い線維芽細胞からなり angiofibroma と診断された。HEMA-MMA はアルコール可溶性のため組織切片標本作製時に溶解され消失しているが、比較的小さな血管にいたるまで血管内腔は拡張した円形状に保たれており、主な腫瘍内血管腔は塞栓物質により鑄型状に充満されていたものと考えられる。また、血管内皮細胞の変性や血管周囲の炎症細胞浸潤も殆ど認められなかった(Fig.4)。

症例 2 は 17 歳男性で、繰り返す鼻出血と鼻閉で発症した。CT で左鼻咽頭に造影される mass を認め、MRI でも著明な造影効果を認めた。fiber scope では、腫瘍表面は平滑であるものの著明に血管に富んだ所見を認めた。脳血管撮影では internal maxillary artery の分枝の sphenopalatine artery より流入し著明な腫瘍濃染像を認めた(Fig.5)。sphenopalatine artery からの selective angiography では、若干、注入圧をかけて造影することにより、別の feeder である accessory meningeal artery を介して middle meningeal artery へ逆流するといった流入血管間 anastomosis の存在を認めた(Fig.6)。また、明らかな A-V shunt はみられなかった。provocation test にて陰性を確認後、digital subtraction angiography 下に HEMA-MMA をゆっくり少量ずつ、頻回に親カテからの造影により塞栓状況を確認しながら計 1.0ml 注入を行った。塞栓術後、腫瘍濃染像は著明に減少し(Fig.7)、また、内径動脈や対側の外径動脈からの新たな vascular channel の出現もみられなかった。手術は経上顎洞的に施行した。術中出血量は 250ml と少量で腫瘍は容易に全摘された。組織像から angiofibroma と診断された。

【考察】

juvenile nasopharyngeal angiofibroma は後鼻腔に発生する極めて vascularity も高い腫瘍であり、初期の段階では internal maxillary artery の sphenopalatine artery が栄養血管として最も関係している。腫瘍の進展に従ってその他の external carotid artery の branch、特に ascending pharyngeal artery の pharyngeal brunch、facial

artery などから血流支配を受け、さらには、internal carotid artery の inferolateral trunk、vidian artery、ophthalmic artery からの brunch なども関与し、また、対側からの流入も出現してくる^{1,2,5}。明らかに A-V shunt が認められることはないが、Feeder 間の vascular network (anastomosis) が非常に豊富であることが特徴であると考えられる。juvenile nasopharyngeal angiofibroma に対する pre-operative embolization が効果的になされた場合、術中出血量が減少し、術野のドライフィールドが保たれ、その結果として、腫瘍の摘出が容易となり取り残しによる再発や手術合併症、死亡率の減少にもつながるものと考えられている³が、本腫瘍の持つ血管構築上の特殊性から、適切な塞栓術の方法、塞栓物質の選択が必要であろう。すなわち coil などを用いて単なる feeder occlusion を行った場合、容易に他の vascular channel が開き revascularization の意味で術前塞栓術としての効果に乏しいと考えられる。一方、particle や液体塞栓物質を塞栓物質として用いた場合、その操作性や溶媒による毒性⁹なども安全性の面で十分考慮されなければならない。

HEMA-MMA は、動静脈奇形に対する non-toxic embolic liquids として Kazekawa らにより開発された⁸。高分子物質溶解タイプであるが、10%という低濃度の ethanol を有機溶媒として用いており、有機溶媒による血管毒性、神経毒性が殆どなく安全性が極めて高く、炎症反応も生じにくい。また、no adhesive な塞栓物質であり catheter 先端と癒着することがなく、同一の catheter から繰り返し、しかも断続的に注入可能で操作性が良いと同時に、動静脈奇形や髄膜腫に対する塞栓術の経験からも単なる feeder occlusion にならず nidus あるいは腫瘍内の血管にも充分入り込むため再開通が生じることは殆ど経験されない^{8,10}。その他、造影剤が含まれるため十分な放射線不透過性を有し、また、摘出術に micro scissors で容易に切断可能であるなどが特徴として挙げられる。今回、juvenile nasopharyngeal angiofibroma の術前塞栓術として液体塞栓物質 HEMA-MMA を使用して、塞栓術後の血管撮影において塞栓を行った feeder のみならず、他の feeder からの新たな vascular channel の出現などもみられなかった。さらに、摘出後の組織像から腫瘍内小血管内に至るまで塞栓物質が充満していた痕跡を認めた。intratumoral embolization の意味で非常に有用であったと考えられ、事実、摘出術時の術中出血量は少量であった。また、組織像からは溶媒による血管壁の空胞化変性や血管周囲組織への炎症細胞浸潤、異物反応など⁹は全くと言って良いほど認められず、安全性の面でも問題はなかったと考えられた。

Casasco ら¹¹) は、juvenile nasopharyngeal angiofibroma に対し NBCA を用いた direct percutaneous intratumoral

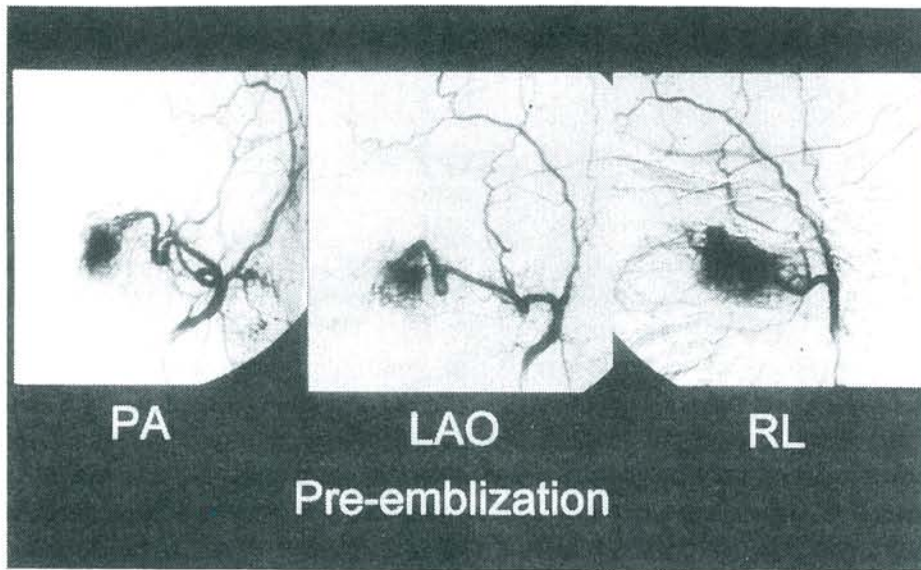


Fig.1

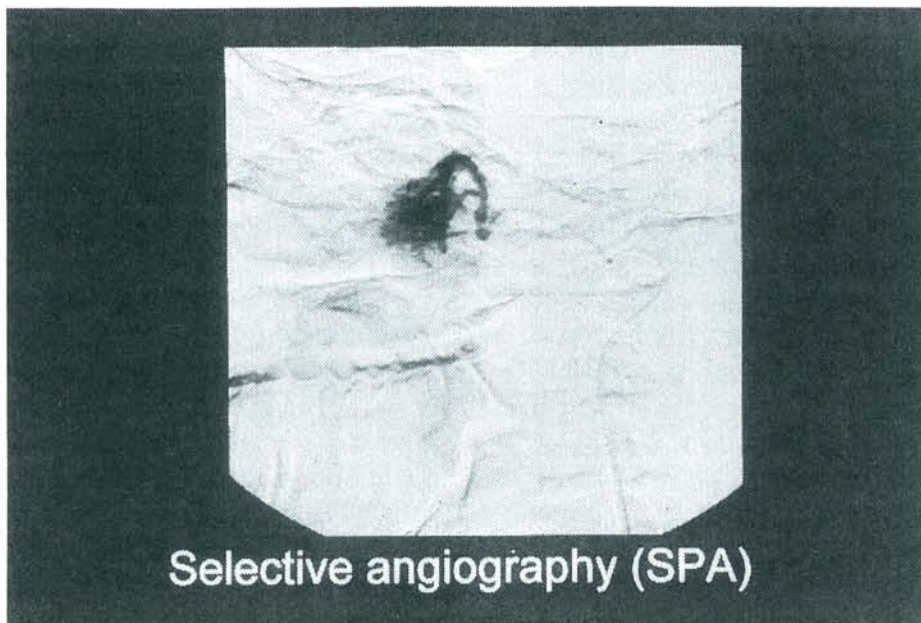


Fig.2

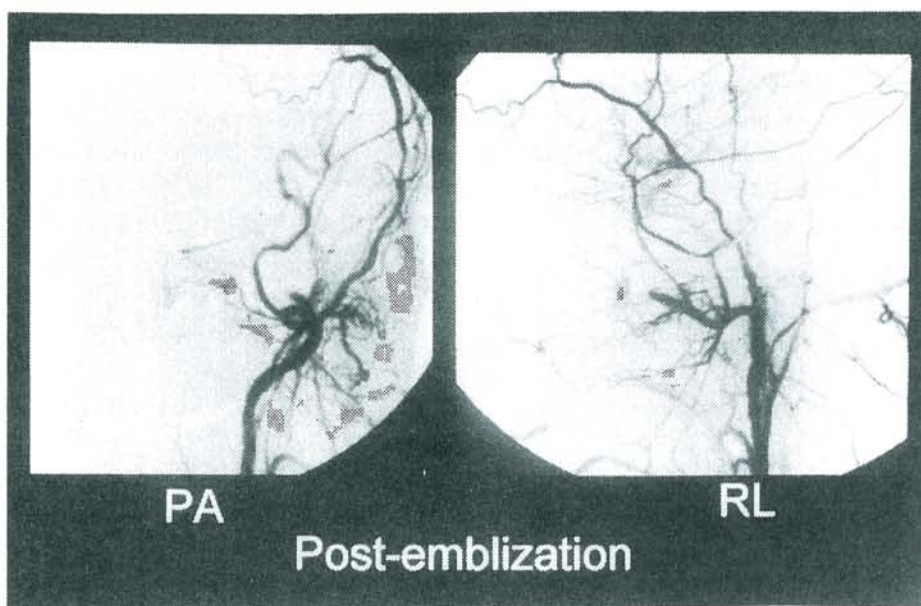


Fig.3

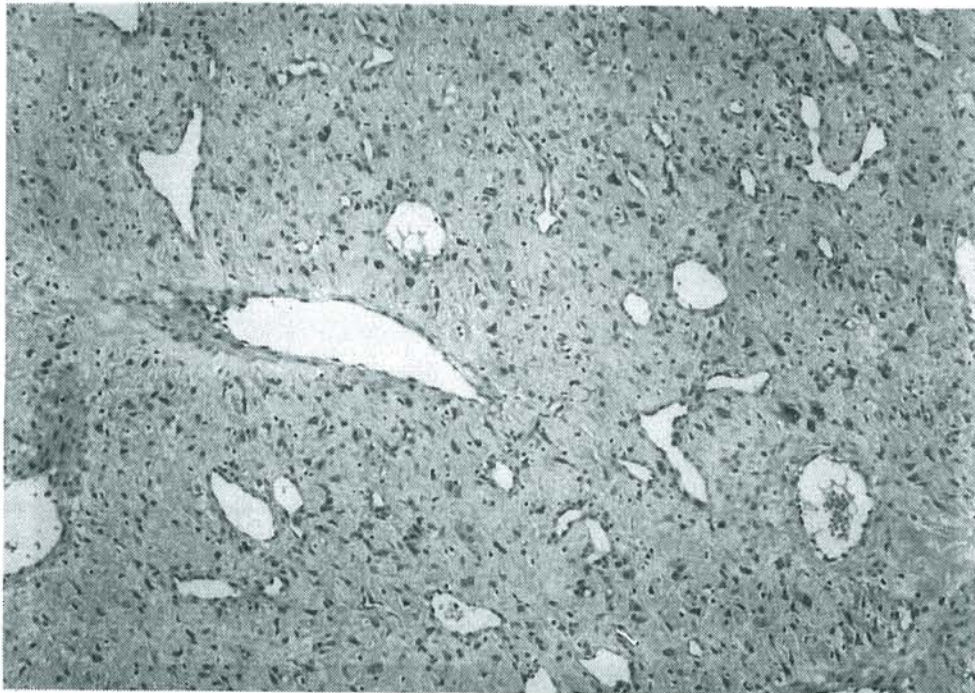


Fig.4

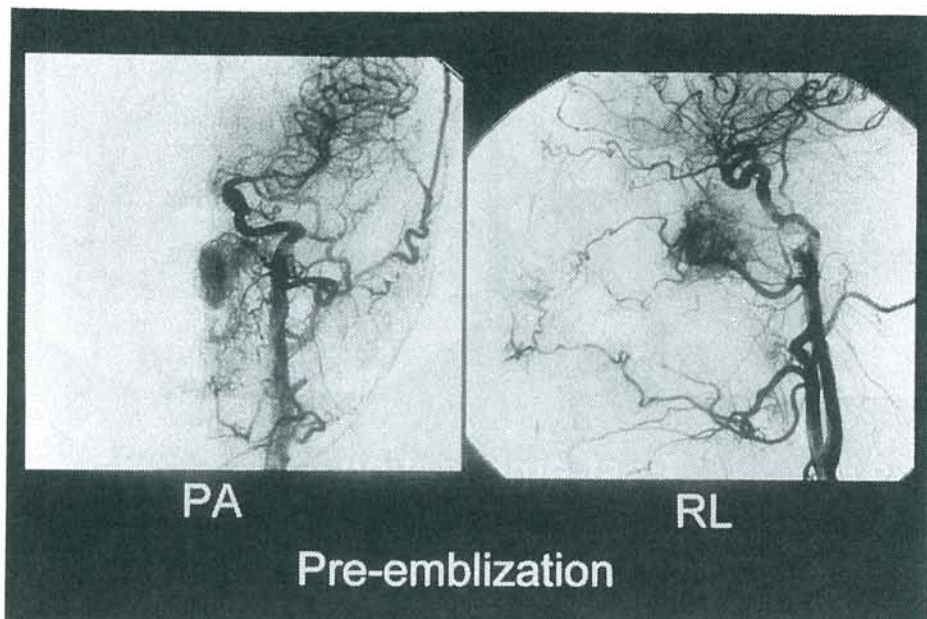


Fig.5

embolization を行い、2 例の major complication を起こしたと報告した。塞栓物質が腫瘍の vascular network から internal carotid artery から分枝する feeding artery へ迷入し 1 例は中大動脈領域の閉塞が出現し死亡し、もう 1 例は ophthalmic artery の閉塞により急性失明した。nasopharynx には external carotid artery と internal carotid artery の間には dangerous anastomosis が多数存在する¹²⁻¹⁵⁾。juvenile nasopharyngeal angiofibroma の endvascular approach による塞栓術においても、特にその vascular network の状態を十分観察することが最も重要である。今回我々が試みた工夫として、microcatheter からの selective angiography を行う際に pressure injection を行うことにより、feeder 間の

vascular network (anastomosis) の存在をより明らかにすることが可能であった(Fig.3 右上)。それらを十分観察した上で microcatheter から HEMA-MMA を注入する時は決して過度に注入圧をかけない様、間歇的にゆっくり注入することが migration による合併症を起こさない為に大切であろう。特に internal carotid artery より feeding されている時は特別な注意を要する。例えば、inferolateral trunk を feeder とする場合、external carotid artery からの feeder から塞栓物質を注入する時に塞栓物質や有機溶媒が internal carotid artery 側へ migration するのを予防するために inferolateral trunk の分岐する部分などで balloon catheter を膨らませる¹¹⁾なども、一つの方法であると考えられる。

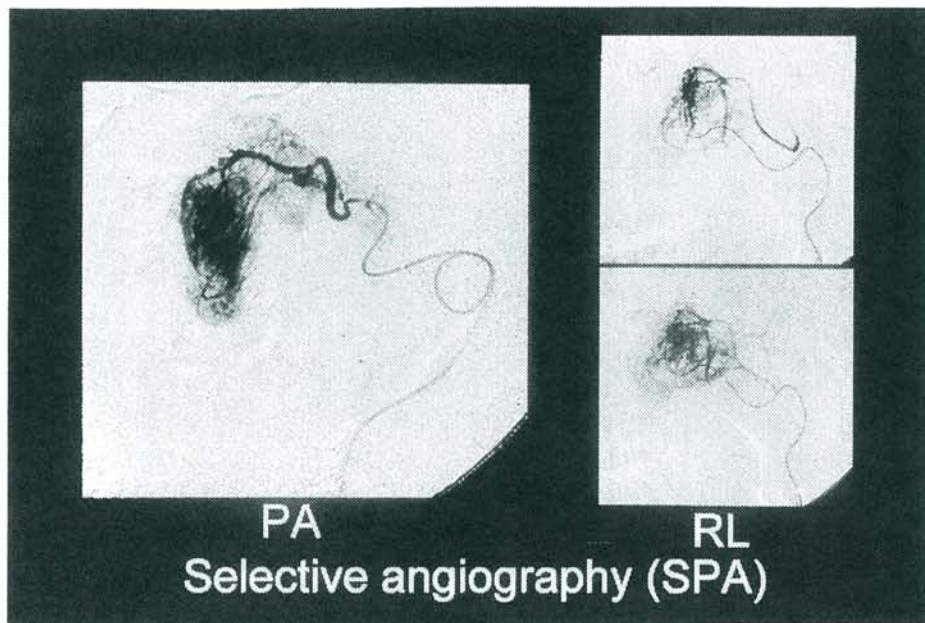


Fig.6

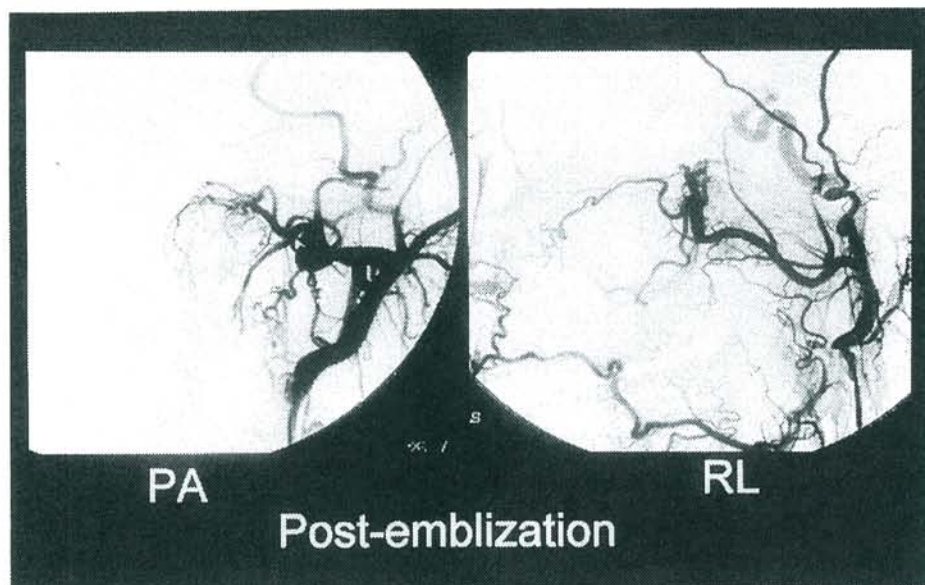


Fig.7

【結論】

1. 液体塞栓物質 HEMA-MMA を用いた juvenile nasopharyngeal angiofibroma の Pre-operative embolization を報告した。
2. HEMA-MMA は低濃度の ethanol を有機溶媒として使用しおり血管毒性や神経毒性が少なく安全であった。また、腫瘍内部の小血管まで十分に閉塞至らしめ、他の経路からの血流による再開通も起こりずらく十分な塞栓効果がえられたと考えられた。
3. 術中出血量も著明に減少し得たと考えられた。

【文献】

- 1) Connors III JJ, Wojac JC: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. In: Connors III JJ, Wojac JC eds. *Interventional Neuroradiology: Strategies and Practical Techniques*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 121-130, 1999
- 2) Schick B, Kahle G: Radiological findings in angiofibroma. *Acta Radiol* 41:585-93, 2000
- 3) Siniluoto TM, Luotonen JP, Tikkakoski TA, leinonen AS, Jokinen KE: Value of preoperative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol* 107: 514-521, 1993

- 4) Tewfik TL, Tan AKW, Noury KA, Chowdhury K, Tampieri Donatella, Raymond J, Vuong T: Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Otolaryngol* 28(3): 145-51, 1999
- 5) Li JR, Qian J, Shan XZ, Wang L: Evaluation of the effectiveness of preoperative embolization in surgery for nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhino laryngol* 255: 430-432, 1998
- 6) Tranbahuy P, Borsik M, Herman P, Wassef M, Casasco A: Direct intratumoral embolization of Juvenile angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 15: 429-435, 1994
- 7) Casasco AE, Houdart E, Jhaveri HS, Herbreteau D, Aymard A, George B, Wassef M, Ba huy PT, Merland JJ: Percutaneous direct embolization of head and neck vascular tumors. In: Connors III JJ, Wojac JC eds. *Interventional Neuroradiology: Strategies and Practical Techniques*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 338-345, 1999
- 8) Kazekawa K, Iwata H, Shimozuru T, Sampei S, Morikawa N, Matsuda S, Ikada Y : Nontoxic embolic liquids for treatment of arteriovenous malformations. *J Biomed Mater Res*. 38: 79-86, 1997
- 9) Sampei K, Hashimoto N, Kazekawa K, Tsukahara T, Iwata H, Takaichi S : Histological changes in brain tissue and vasculature after intracarotid infusion of organic solvents in rats. *Neuroradiology* 38: 291-294, 1996
- 10) Sampei K, Gotoh S, Nakano J, Shibata I, Terao H, Kaneko I, Kazekawa K: Usefulness of a combined therapy for AVM: embolization and stereotactic radiosurgery. In: Taki W, Picard L, Kikuchi H eds. *Advances in Interventional Neuroradiology and Intravascular Neurosurgery*. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 293-296, 1996
- 11) Casasco A, Houdart E, Biondi A, Jharveri HS, Herbreteau D, Aymarrd A, Merland JJ: Major complication of percutaneous embolization of skull-base tumor. *AJNR* 20: 179-181, 1999
- 12) Kuru Y: Meningeal branches of the ophthalmic arteries. *Acta Radiol* 6: 241-251, 1967
- 13) Moret J, lasjaunias P, Theron J: The middle meningeal artery : its contribution to the vascularization of the orbit. *J Neuroradiol* 4: 225-248, 1977
- 14) Margolis MT, Newton TH: Collateral pathways between the cavernous portion of the internal carotid artery and external carotid arteries. *Radiology* 93: 834-836, 1969
- 15) Lasjaunias P, Moret J, Mink J: The anatomy of the infero-lateral trunk (ILT) of the internal carotid artery. *Neuroradiol* 13: 215-220, 1977

各種塞栓物質による血管内手術後の 摘出標本の病理学的検討

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

久保 長生、比嘉 隆、村垣 善浩、山根 文孝、氏家 弘、堀 智勝

【はじめに】

近年、脳血管内手術はその有用性から飛躍的に進歩した治療手技の一つである。未破裂および破裂脳動脈瘤、脳動静脈奇形、脳腫瘍などに広く応用されている。しかし、塞栓物質によりその組織反応は異なると考えられるが、まだ十分な検討がなされていない。今回われわれは、脳動静脈奇形、髄膜腫において各種塞栓物質による術前に血管内手術が行われた症例について、塞栓術後の病理組織学的検索を行ったので報告する。

【症例および方法】

症例はAVM 4例、髄膜腫 6例である (Table 1)。今回、術前に用いた塞栓物質はGDCコイル、Eudragit, NBCA, Gelform, Phenitoin (PHT) などである。摘出標本は通常病理組織学的検索と免疫組織化学的検索を行った。血管内手術後、摘出術は髄膜腫 6例では塞栓後 1 から 7 日後に摘出手術が行われた。髄膜腫の部位は蝶形骨縁部 2 例、斜台部 1 例、海綿静脈洞部 1 例、傍矢状洞部 1 例、円蓋部 1 例である。AVM では塞栓術から手術までやや長く、2 日から 3 ヶ月後である。3 ヶ月後に手術が行われた症例は dural AVF で数回の塞栓術が行われている。

【結果】

症例のまとめは Table 1 に示した。髄膜腫では蝶形骨縁部 2 例、斜台部 1 例、海綿静脈洞部 1 例、傍矢状洞部 1 例、円蓋部 1 例であり、gelfoam 3 例が PHT を用いて塞栓術を行った。代表的な症例を提示する。

症例 U.H. は 50 歳女性、斜台部髄膜腫の診断で gelfoam を用いて塞栓術を行い、4 日後に摘出術を行った。組織学的には meningothelial meningioma である。腫瘍内には塞栓物質が見られ、多数のリンパ球浸潤を認めた。このリンパ球は B 細胞である。腫瘍内には多数の壊死像を認めたが、これらも塞栓術による変化である。核分裂像は見られない。MIB-1 による増殖能は 5.2% とやや高値であった。この髄膜腫は一見リンパ球浸潤が多いため lymphoplasmacyte-rich

meningioma 様の組織を呈していた。悪性髄膜腫との鑑別も必要である (Fig-1)。

蝶形骨縁髄膜腫では塞栓術翌日に摘出術を行ったが、塞栓物質の周辺には炎症反応がみられ、腫瘍壊死像が見られたが、MIB-1 は 1% 以下である (Fig-2A)。傍矢状洞髄膜腫では PHT による塞栓術後 4 日目に手術がなされた。腫瘍組織の変化は強く、壊死、細胞浸潤など著明である。組織学的には meningothelial meningioma である。増殖能は MIB-1=4.6% であった (Fig-2B)。円蓋部髄膜腫は PHT による塞栓術後約 4 ヶ月後に手術がなされたが、腫瘍は anaplastic meningioma の所見を呈していた。壊死像も見られたが、核分裂像が多く、悪性髄膜腫の所見である。この症例は塞栓術後より時間がかかり経過しているため、塞栓術による悪性化などとの鑑別は必要である (Fig-3A)。さらに PHT にて塞栓術が行われ、翌日手術が行われた症例では血管閉塞は見られたが核分裂像などは見られなかった transitional meningioma で MIB-1 は 1% 以下である (Fig-3B)。2 例は悪性度の高い髄膜腫、4 例は通常髄膜腫であるが、MIB-1 は 4 例が 4% 以上と高値である。

次に AVM 症例を呈示する。S.Y. 症例 dural AVF では GDC コイルと Eudragit を用いて塞栓術を行い 3 ヶ月後に摘出術を施行した。この症例ではリンパ球浸潤と共に慢性の炎症所見が強く、多核巨細胞を多数認める肉芽組織を呈する (Fig-4)。N.Y. 症例では GDC コイルを用い約 4 週後に摘出術を行った。AVM の塞栓と周辺の脳組織の炎症所見が著明である (Fig-5)。

GDC コイル塞栓術から 5 日目に摘出術を行った O.M. 症例でも AVM の塞栓に加えて炎症所見や反応性の gliosis が著明である (Fig-6)。NBCA を用いた症例では組織変化はさらに強い傾向であった。このように AVM では周辺の脳組織の変化が強いため、手術までは临床上さらに注意して観察すべきである。

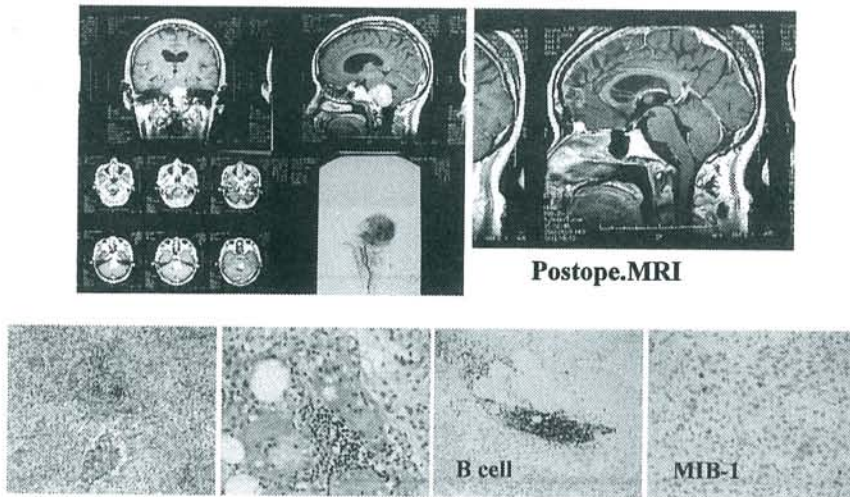
以上のごとく、髄膜腫、AVM 症例においての塞栓術後の病理組織像では髄膜腫 2 例は悪性度の高い髄膜腫で、4 例は通常髄膜腫であるが、6 例中 4 例の MIB-1 が 4% 以上と高値である。髄膜腫などの腫

Table 1

case	sex	age	clinical Diag.	endo-op	emb. mater.	removal-op	path.diagnosis	MIB-1
N.Y	M	22	AVM	1999/10/13	GDC,eudragit	1999/11/10	AVM	
Y.M	M	23	AVM	2000/7/25	NBCA	2000/7/27	AVM	
S.Y	M	36	dual AVM	2000/6/7	GDC	2000/9/6	AVM	
O.M	F	28	AVM	2000/11/10	GDC	2000/11/15	AVM	
U.H	F	50	Cliv.Mening.	2000/6/30	gelform	2000/7/3	meningothel.M.	5.2%
S.K	F	65	Sphenoid.M.	1991/9/8	gelform	1991/9/9	angiomatous M.	<1%
K.M	F	65	Cavern.M.	1999/7/1	gelform	1999/7/2	atypical M.	4.5%
H.K	M	62	Parasag.M.	1996/4/18	PHT	1996/4/22	meningothel.M.	4.6%
H.H	F	47	Conv.M.	1999/1/19	PHT	1999/2/6	anaplast.M.	12.8%
S.H	F	50	Sphenoid.M.	1998/2/23	PHT	1998/2/24	transit.M.	<1%

Fig 1

Case U.H.50 F. clival meningioma 2000/6/30Gelform



2000/7/3 摘出術

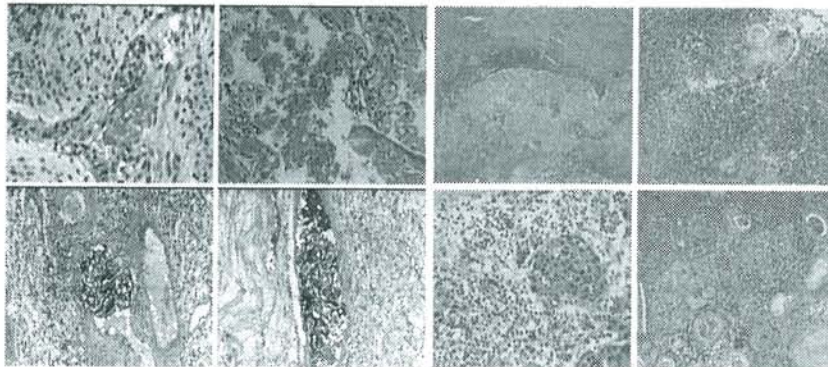
Fig 2

(A)

(B)

S.k.65F.
sphenoid ridge meningioma
1991/9/8 gelform
1991/9/9 摘出術
Angiomatous meningioma
MIB-1<1%

H.K. 62 M.
parasagittal meningioma
1996/4/18 PHT
1996/4/22 摘出術
Meningothelial meningioma
MIB-1=4.6%



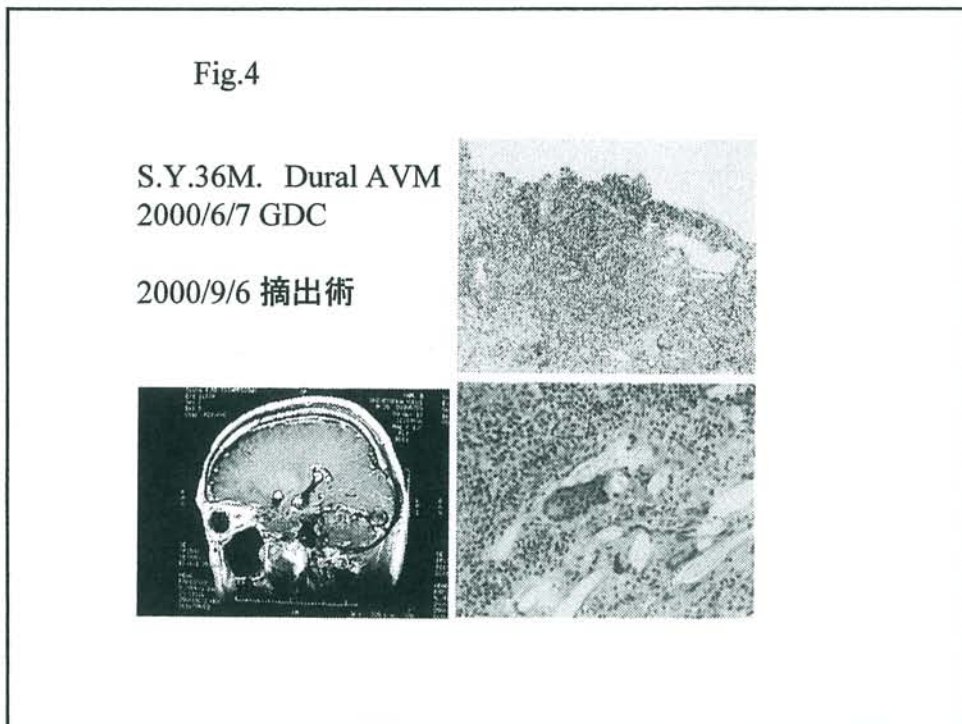
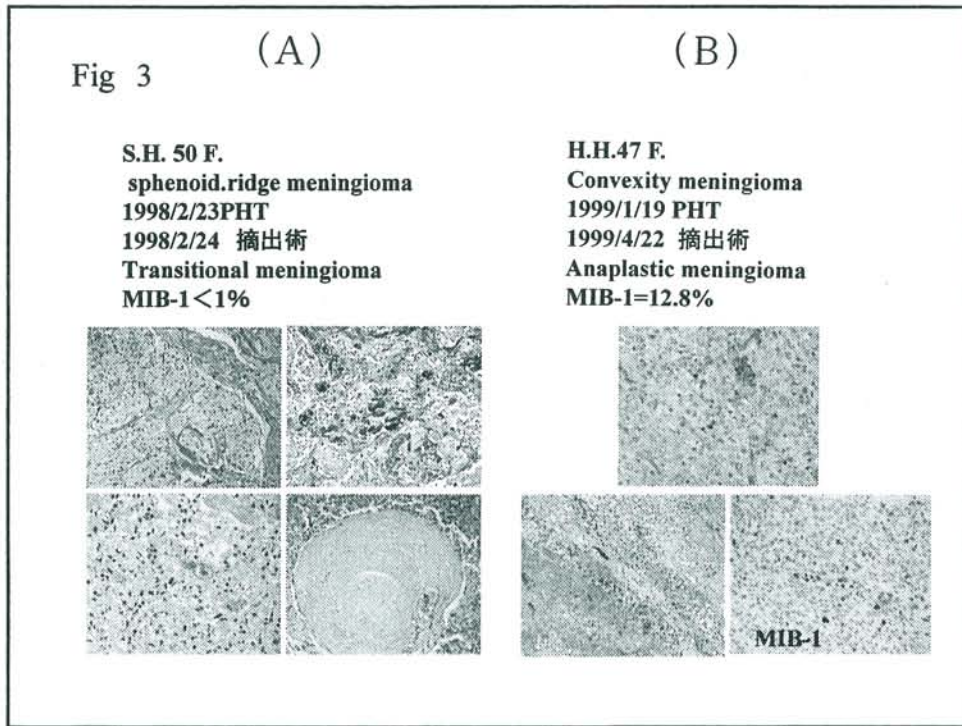


Fig 5

Case N.Y.22 M AVM 1999/10/13GDC

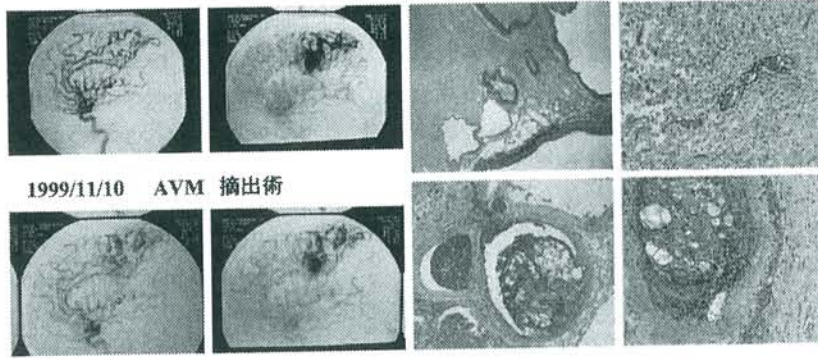
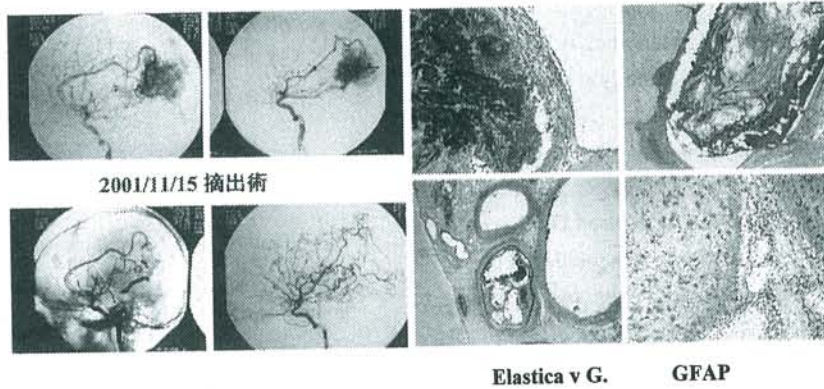


Fig 6

O.M.28 F. 2000/11/10 GDC



瘍では比較的摘出率が高いので塞栓術による変化にはあまり問題ではないが、AVM などではその周辺の脳組織に対する変化には充分注意すべきである。PHT, NBCA では摘出組織の周囲でも壊死、炎症細胞浸潤がみられ、組織変化が強い傾向にある。

【考察】

脳血管内手術手技の進歩は脳神経外科領域における外科治療において低侵襲手技としてもはやされている。しかし、その手技により多数の合併症も見られることも忘れてはならない。髄膜腫、AVM の術前の塞栓術に関する報告は多数見られる¹⁻¹¹⁾。今回、髄膜腫、AVM、AVF について術前塞栓術を行い摘出術がなされた症例について病理組織学的変化を検索した。塞栓物質が異なっているが、その変化は比較的一様である。しかし、その組織変化は極めて強く、壊死、急性および慢性炎症などの程度は HBCA や、PHT では強い傾向にある。6 例の髄膜腫では 4 例に増殖能の高い症例が見られ、今後塞栓術と腫瘍の増殖能との関係などの検索が必要になる。又、周辺の脳組織の変化が強く、神経細胞にどのような変化がおきているかなどの検索も必要となる。

現在、毒性の弱い塞栓物質の開発や、炎症反応や apoptosis などの組織反応に関する検索もなされつつある。

【結語】

各種疾患における脳血管内手術での各種塞栓物質による組織学的検索を行った。何れの塞栓物質でも組織変化は比較的強く見られ、特に PHT, NBCA では病変やその周囲組織に対して壊死、炎症細胞浸潤がみられ、組織変化が強く見られた。

【文献】

- 1) Matyja E, Taraszewska A, Marszalek P. Necrosis and apoptosis of tumor cells in embolized meningiomas: histopathology and P53, BCL-2, CD-68 immunohistochemistry. *Folia Neuropathol* 37(2):93-98. 1999
- 2) Patsouris E, Laas R, Hagel C, Stavrou D. Increased proliferative activity due to necroses induced by pre-operative embolization in benign meningiomas. *J Neurooncol* 40(3):257-264, 1998
- 3) Dean B, Flom RA, Wallace RC, et al. Efficacy of endovascular treatment of meningiomas: Evaluation with matched samples. *AJNR Am J Neuroradiol* 15:1675-1680, 1993.
- 4) Hieshima GB, Everhart FR, Mehringer CM, et al. Preoperative embolization of meningiomas. *Surg Neurol* 14:119-127, 1980.

- 5) Macpherson P: The value of pre-operative embolisation of meningioma estimated subjectively and objectively. *Neuroradiology* 33:334-337, 1991.
- 6) Manelfe C, Lasjaunias P, Ruscalleda J: Preoperative embolization of intracranial meningiomas. *JNR Am J Neuroradiol* 7:963-972, 1986.
- 7) Richter HP, Schachenmayr W: Preoperative embolization of intracranial meningiomas. *Neurosurgery* 13:261-268, 1983.
- 8) Teasdale E, Patterson J, McLellan D, Macpherson M: Sub-selective preoperative embolization for meningiomas. *J Neurosurg* 60:506-511, 1984.
- 9) Martin Bendszus, M.D., Gerad Rao, M.D., Ralf Burger, M.D., et al: Is There a Benefit of Preoperative Meningioma Embolization? *Neurosurgery*, Vol. 47, No. 6, 1306-1312. 2000
- 10) Gruber A, Killer M, Mazal P, Bavinzski G, Richling B. Preoperative embolization of intracranial meningiomas: a 17-years single center experience *Minim Invasive Neurosurg* 43(1):18-29, 2000
- 11) Matyja E, Taraszewska A, Marszalek P. Necrosis and apoptosis of tumor cells in embolized meningiomas: histopathology and P53, BCL-2, CD-68 immunohistochemistry. *Folia Neuropathol* 37(2):93-98, 1999

当院におけるGlioblastomaの治療の変遷

----- 過去10年を振り返って -----

昭和大学医学部脳神経外科、東レ医薬事業部*

泉山 仁、阿部 琢巳、池田 尚人、松本 清、原田 謙治*

【はじめに】

今回我々は、21世紀を迎えた最初の本研究会で、当院におけるGBMに対する20世紀末約10年間の治療の変遷を振り返ってみることにした。1980年代は様々な治療法を施行し、1985 INF-βがGBMに認可される。1990 INF-βがastrocytomaに認可を受けて、1990年～1994年 F-IFN+IAR(ACNU IA) (GBM/astrocytoma統一プロトコル) (この中にはACNU動注が明らかに有効であったケースもあった(Fig.1,2,3))。1995年～1997年 F-IFN+IAR(ACNU IV)(GBMのみ統一プロトコル)、1998年以降は高線量 (70Gy) を施行するようになってきたが、IARを約10年間一貫して用いてきた。基本的にはプロトコルを完遂し維持療法を出来るだけ長期間続けることであるが、高齢者GBMに関しては反省点は多かった。1999年以降、年齢・術前KPSを考慮し個々に応じたプロトコル、DWIを用いた術前術後診断、さらに、F-IFN大量療法、また最近はDWIによる早期診断と早期治療、再発症例に対してγ-knife?等、症例に応じたプロトコルを組むようにしている。

【対象および方法】

1990年以降当院で治療を行い、術前術後のfollow-upが完全に可能であったGlioblastoma 50例を対象とした。当院における治療のプロトコルおよび治療方針を下記する。

Follow-up therapeutics for glioma at the Department of Neurosurgery, Showa University Hospital.

----- To be administered to virgin cases in principle -----

1) Operation

We remove tumors positively over a wide range to such an extent as not aggravating neurological symptoms for the virgin case and additionally apply a fibrin mass(Tissel)withIFN-β 6,000,000 units enclosed infibrin(F-IFN)

2) Synchronized chemotherapy is started two weeks after operation.

(while observing the skin condition after extraction of the stitches)

1st day nicardipine 60mg p.o. VCR0.02mg/kg IV.
2nd day nicardipine 60mg p.o. VCR0.02mg/kg IV and ACNU 1mg/kg IA after 20% mannitol 100ml IA.
4 weeks as 1 course,2 course are given.

3) Radiotherapy

Irradiation source ; Total 60 Gy linac.
Irradiation field ; Local.
Range of irradiation ; To completely enclose the low absorption area around tumor on and high signal area on MRI-T2 image.

4) Administration of IFN-β

Intravenous administration ; 1 week as 1 course,6 course are given.
5day/week,6,000,000 unit/day from two weeks after operation.

Glioblastomaの最低限の治療目標

- (1) 1年以上の生存期間
- (2) useful lifeを出来るだけ長く持つこと。(一度は退院すること)
- (3) Karnofsky performance status (K.S.)の80%以上を得る。(最低でも家庭で療養可能なK.S.50%以上を得る)

予後不良例の定義

- 1.術後のKarnofsky performance statusが40%以下のもの
- 2.生存期間が6カ月未満であるもの
- 3.useful lifeの全く無いもの

生存期間に関与した因子の検討および臨床病理学的検討 (MIB-1,IFN-R,cytokeratin-8など) を行った。症例の内訳は下記の通りである。

Glioblastoma一覧

all cases	50
male	27
female	23
mean age	56.2
Rt	23
Lt	27

frontal	15
temporal	17
parietal	10
occipital	5
basal ganglia	3
survival time(M)	12.2
operation	
T	6
ST	12
P	27
B	5

【結果】

GBMの予後に関連するファクターは、術後プロトコルの実行率・放射線療法の有無・腫瘍死以外の直接死であった。術後の転帰に関する検討では、年齢に相関なく術前の神経症状と全身状態の悪い例で転帰不良症例が多かった。臨床病理学的検討では、両群ともにIFN-Rは約70%陽性、cytokeratin-8は70%以上陽性であったが、MIB-1以外は生存期間との関連は認められなかった。GBMのsurvival timeは12.2ヵ月であった(Fig.4)。また我々の基本的治療方針を遂行しえたF-IFN使用例は10例あり、そのsurvival timeは17.8ヵ月であり、1年以上の長期生存例は7例、2年以上の生存は2例存在した(Fig.5,6,7,8,9)。GBM高齢者群のsurvival timeは9.4ヵ月であり、そのうち1年以上の長期生存例は2例、2年以上の生存はない(Fig.10,11)。また後療法を遂行しえたGBM高齢者は2例(20%)とほとんどの症例で非高齢者群と同様のプロトコルを実施するのは不可能であった。その理由は後療法中にKPSが徐々に低下してしまったケースが多いことであった。

【考察】

悪性グリーマの治療成績は、GBMにおいては依然として芳しくなく、最新の脳腫瘍統計でも5生率は6.3%と低いものの、anaplastic astrocytoma(AA)においては化学療法の進歩に相まって確実に向上してきている。また、GBMにおいては同率の摘出度であっても放射線療法を併用することによって1年、2年生存率はもとより、5年生存率においても改善を認めており、放射線療法の有無はGBMの予後に相関している。

化学療法については、ヒト脳腫瘍に対しては現段階では、動物実験で認められるほどの抗癌作用を示す抗ガン剤はなく、一部で有効であるのみで、一般的には、細胞周期同調化学放射線療法が広く行われてきた。しかし、化学療法の問題点として、十分な量を腫瘍組織:tissueへ到達させることの困難性や腫瘍のheterogeneityのために全ての細胞が一樣に感受性を示さない点や、宿主:hostに対する骨髄抑制等の副作用があげられる。

腫瘍細胞に対する宿主の反応を修飾、すなわち腫瘍を非自己の外敵とみなして種々の生体防御反応を強化するbiological response modifierがあるが、interferon β は、神経膠腫に対する有用性は証明されているが、その他のLAK,TIL,モノクローナル抗体を用いた治療法などは実験系では著効を示すが、臨床効果は未だ確立されていないのが現状である。また、Antitumor action of IFNとして、IFNの核酸合生阻害作用、細胞周期同調作用、IFN自身の放射線感受性の増強作用、IFNの直接的抗腫瘍効果、ACNU等の抗ガン剤との併用による相乗効果などがいわれている。

当院のプロトコルの特徴である術中にIFN- β をフィブリン糊に封入したフィブリン塊(F-IFN)を摘出部位に貼付してくる方法は、約12年前の基礎実験に始まりすでに約40例に臨床応用されてきた¹⁾。 β 型インターフェロンの全身投与や局所投与の際、インターフェロンの腫瘍内への浸透性が問題として残されている^{2,3,4,5)}。静脈内投与やオンヤマチーブからの局所注入では、腫瘍内へのIFNの浸透性は必ずしも良好でなく、我々の発案した方法のようにフィブリン塊をキャリアとすれば、インターフェロンを徐放的に長期間効果を持続させることが可能である(Fig.12,13)。術後約2週間の治療空白期間を利用できるIFNの最も有用な方法と考えている¹⁾。

開発当初は魔法の薬といわれたIFNだが、現在では影が薄くなっているイメージは拭えない。最近ではC型肝炎にも使用され、20%前後しか有効性はないということでもたかかっているが、20%の有効性は考え方によっては決して悪い数字ではない。IFN- β の副作用については、副作用の発現率は82.6%と高く、最も多いのは発熱53.7%で、WBC,PLTの減少も40-50%みられている。肝機能腎機能はやられることは少なく、発疹も少ない薬である。発熱はある程度コントロールは可能で、継続投与で患者さんの慣れが出て軽減することも多い。食欲低下は少なく比較的副作用は少ない使いやすい薬剤であるが、高齢者への投与は注意が必要な印象を持っている。肺繊維症を悪化させた例もあった。6-7後にWBC,PLTの減少がみられることが多いが、WBCはGCSF等で何とかするが、PLTの低下は少し注意が必要である。

さらに最近我々はF-IFNの適切なIFN- β の量を決定するための実験も行った。まず、ヒト脳腫瘍由来細胞株G-70及びGBS-1にIFN- β 含有フィブリンゲルを加えて培養し、その細胞増殖抑制効果を測定した。IFN- β 含有フィブリンゲルは、両細胞に対して10日以上増殖抑制を示した(Fig.14)。また、IFN- β 単独で増殖抑制が得られたのは 1×10^5 IU/mlであった(Fig.15)。さらに、フィブリンゲルからのIFN- β の放出曲線から、ピーク時まで放出されたIFN- β は全体の6.4%であり、腫瘍体積が20mlとすれば十分に退縮させるためのIFN- β

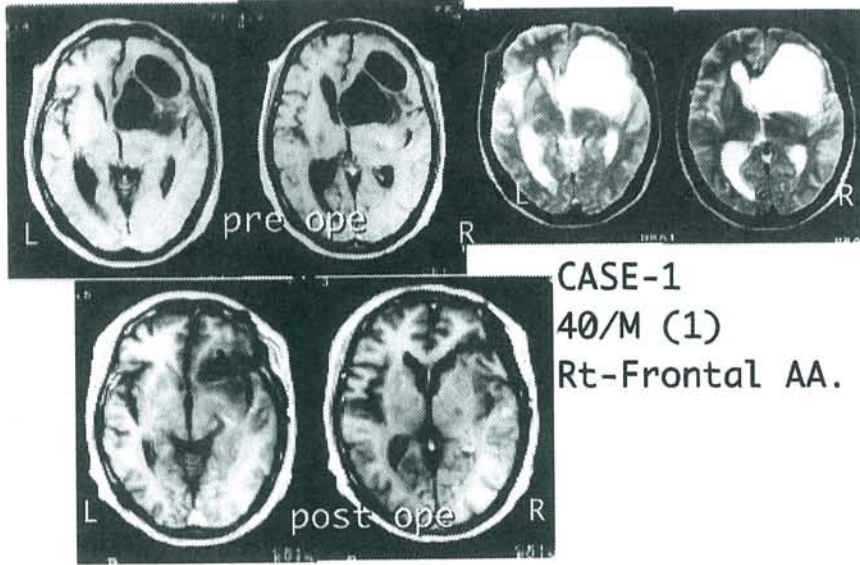


Fig.1

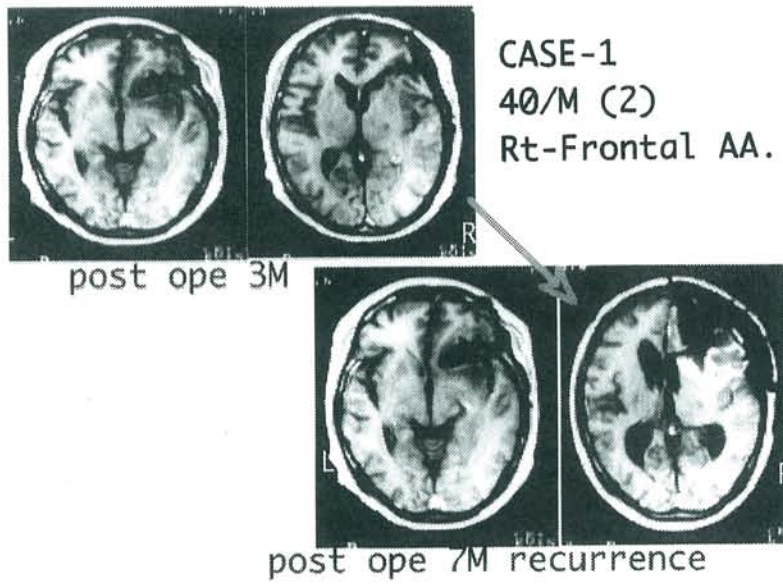


Fig.2

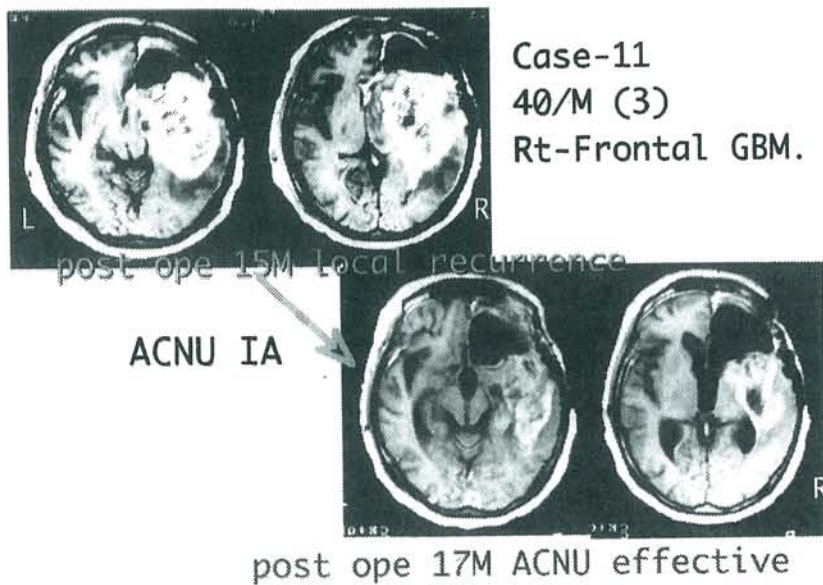


Fig.3

累積生存率

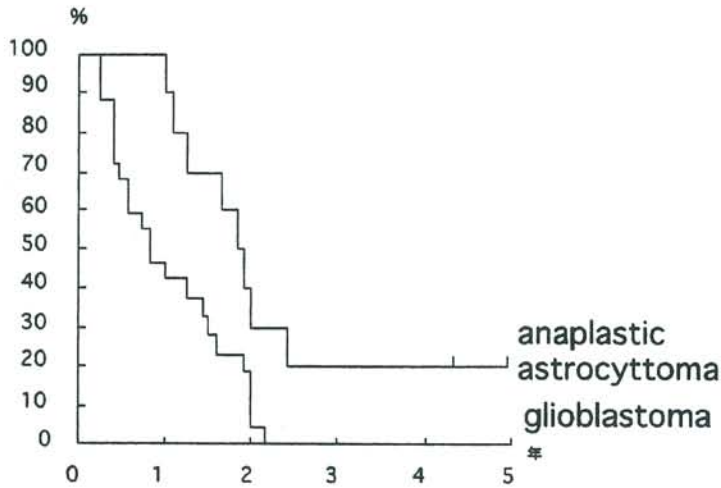


Fig.4

後療法を遂行し得た F-IFN 症例 (10 例)

年齢	性別	病期	手術	F-IFN	Karim's	IFN- α (RBC-18)	BC-704	IFN- α (R-100)	BC-645	化学療法施行率	年齢	生存期間	治療% S	治療% S	useful life	
49	M	L-P	P	+	12.6	++	++	-	-	100	54.6	14	60	60	0	
42	F	L-F	P	+	13.8	+++	+++	+++	+++	100	55.7	9	70	70	2	
46	F	L-P	P	+	14.1	+++	+++	+++	+++	100	80	27	50	40	0	
68	M	L-T	P	+	13.1	-	-	-	-	100	60	16	50	50	4	
61	F	L-P	P	+	10.9	-	-	-	-	100	60	9	50	40	0	
54	M	L-T	ST	+	24.1	-	+++	++	++	100	60	12	60	70	0	
62	M	L-T	P	+	13.6	++	++	++	++	100	80	24	80	90	21	
60	F	R-F	P	+	15.2	+++	+++	++	++	100	60	15	60	60	2	
62	M	R-T	ST	+	24.1	++	-	-	-	100	60	23	60	70	2	
38	F	L-F	T	+	26.4	-	++	++	++	100	60	29	50	90	24	
mean											16.8	17.8				

Fig.5

IFN- β 封入フィブリン塊 (F-IFN) 未施行例 (15 例)

年齢	性別	病期	F-IFN	手術	Karim's	IFN- α (RBC-18)	BC-704	IFN- α (R-100)	BC-645	化学療法施行率	年齢	生存期間	治療% S	治療% S	useful life	
21	M	R-F	P	-	25.9	++	+++	++	++	100	60	5	80	60	2	
61	F	R-F	P	-	13.9	+++	+++	-	-	100	60	5	60	60	1	
35	F	R+	SI	-	11	+++	+++	+++	+++	100	60	22	70	80	14	
61	F	R-P	P	-	14.5	-	-	-	-	100	60	18	60	70	13	
53	F	R-I	SI	-	16	+++	++	+	+	100	60	15	80	90	7	
52	M	L-T	P	-	9.6	-	+++	+++	+++	70	40	10	50	50	0	
23	M	pons	B	-	13.8	-	-	-	-	100	60	17	70	70	15	
66	F	L-T	P	-	13.8	+++	+	-	-	100	60	7	70	0	1	
50	M	R-O	I	-	13.9	++	+++	+++	+++	100	60	21	70	90	17	
41	F	R-P	P	-	23.4	++	+	+	+	50	30	17	60	60	11	
64	M	R-F-F	ST	-	14.7	++	++	+	+	0	5	60	70	0	0	
78	F	L-F	I	P	-	13.2	+	+	+	0	41	10	60	60	0	
61	F	L-P	I	P	-	20.5	++	+++	+++	100	70	13	50	80	10	
65	F	R-P	icops	-	56.4	+	+++	+++	+++	50	60	8	70	70	2	
56	M	L-F	P	-	6.9	+++	+++	+++	+++	100	7	70	80	5	5	
74	F	R-P	T	-	19.9	+	+++	++	++	60	12	80	80	10	10	
mean											18	12				

Fig.6

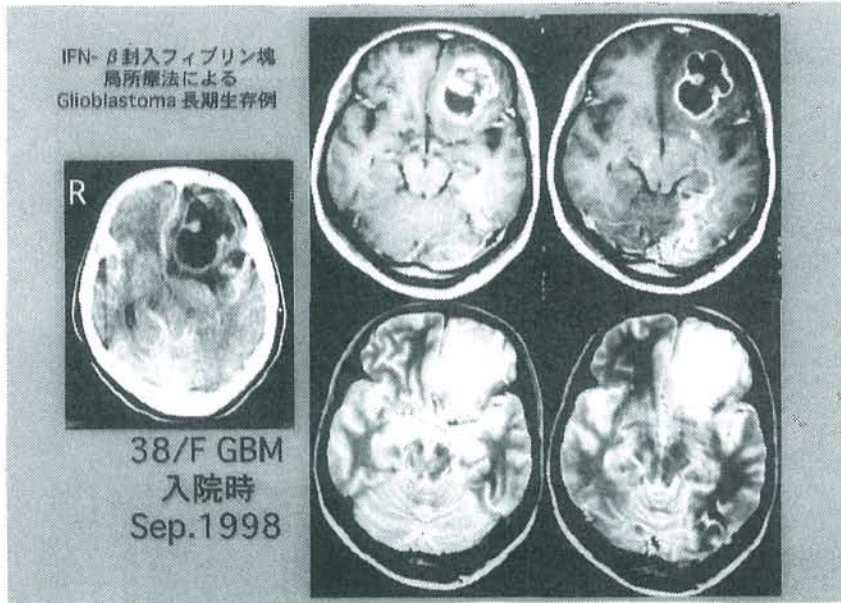


Fig.7

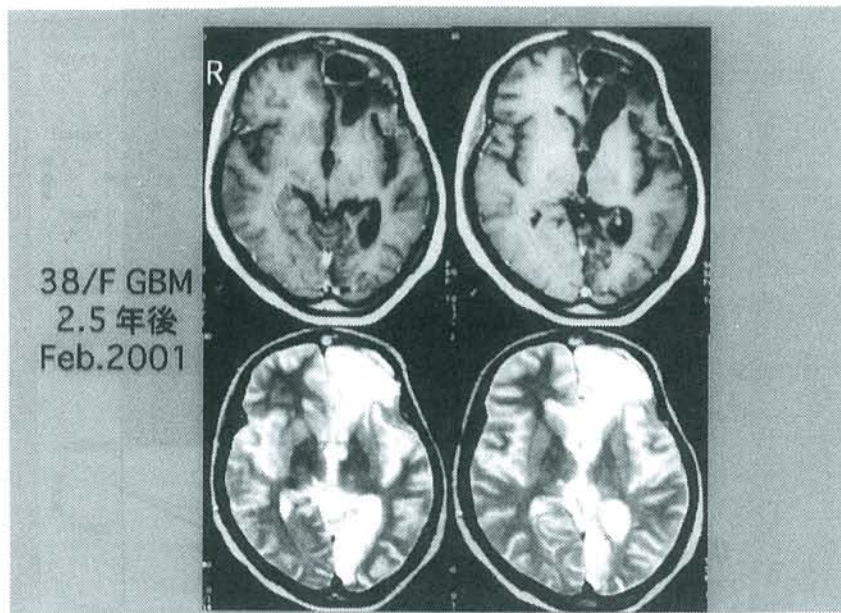


Fig.8

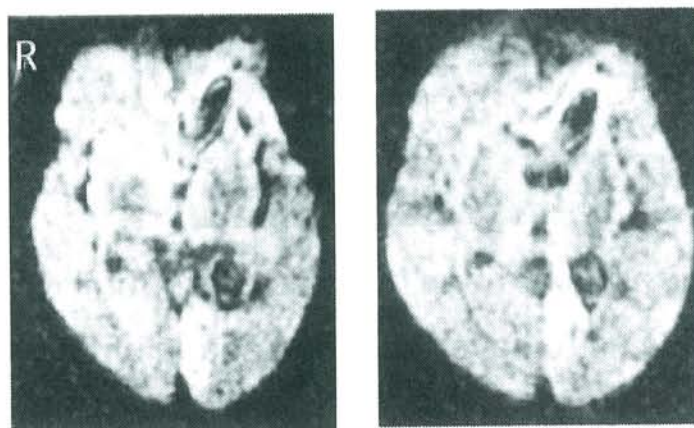


Fig.9

高齢者GBM一覧(1990~)

case	age	sex	MIB-1	ケラチンB	IFN- α / β (R-C-18):SC-704	IFN- α (R-100):SC-845	生存期間
case1	70	F	13.8	-	+	-	11
case2	70	F	11.2	+	+++	++	15
case3	71	M	13.1	-	-	-	7
case4	71	M	16.8	+	+++	++	6
case5	71	M	13.8	-	-	-	11
case6	72	M	15.6	-	+	±	5
case7	73	M	14.5	++	+++	++	7
case8	74	F	11.3	++	++	+++	13
case9	74	F	15.3	+++	+++	++	8
case10	78	F	13.2	+	+++	++	11
mean			13.86	70%	80%	60%	9.4

Fig.10

非高齢者GBM一覧(1990~)

case	age	sex	MIB-1	ケラチンB	IFN- α / β (R-C-18):SC-704	IFN- α (R-100):SC-845	生存期間
case1	41	M	13.1	+	++	++	14
case2	44	M	13.2	+++	-	-	13
case3	38	M	8.3	++	-	-	15
case4	46	F	9.6	+	-	-	16
case5	28	F	9.9	+++	++	++	9
case6	32	F	21.4	+++	+	+++	9
case7	42	F	11.3	++	++	++	16
case8	49	F	23.4	++	++	++	6
case9	41	F	21.2	++	+	++	7
case10	43	M	1.4	+++	-	-	11
case11	48	M	20.4	+	++	++	20
case12	48	F	16.5	++	+++	+++	11
case13	48	F	14.3	-	++	++	11
case14	48	F	8	+	-	-	17
case15	51	M	13.9	++	-	-	8
case16	51	M	13.9	++	+++	+++	22
case17	48	M	14.3	-	++	++	10
case18	53	M	18.0	+	-	+	8
case19	53	F	16	-	++	++	10
case20	44	F	12.7	+	-	-	15
case21	44	M	11.8	++	-	-	14
case22	44	M	14.1	-	+++	+++	12
case23	44	M	19.5	++	-	-	9
case24	44	M	6.8	+++	+++	+++	12
case25	47	F	33.8	+	-	-	10
case26	48	M	11.4	+	-	++	10
case27	49	F	14.2	++	+++	++	15
case28	48	F	15.2	++	+++	++	14
case29	48	F	18.7	-	-	-	8
case30	51	M	35	++	+	++	12
case31	51	F	20.5	++	+++	+++	15
case32	51	F	14.5	+++	-	-	13
case33	51	F	14.3	-	+	++	7
case34	48	F	17.9	-	+++	+++	14
case35	44	F	26.4	+	-	-	8
case36	44	F	6.7	+++	+++	++	16
case37	46	F	13.8	-	+	-	11
case38	48	F	11.2	+	+++	++	15
case39	48	M	13.1	+	++	++	9
case40	48	M	15.6	+	+++	++	6
mean			17.07	64%	64%	67%	12.20

Fig.11

IFN- β

- (Intravenous administration.
 - (Local injection from Ommaya reservoir.
- not always cause good intra-tumor penetration.



IFN- β enclosed fibrin mass.

the utilization of fibrin mass as carrier of IFN enable us to have sustained action of IFN.

Fig.12



Fig.13

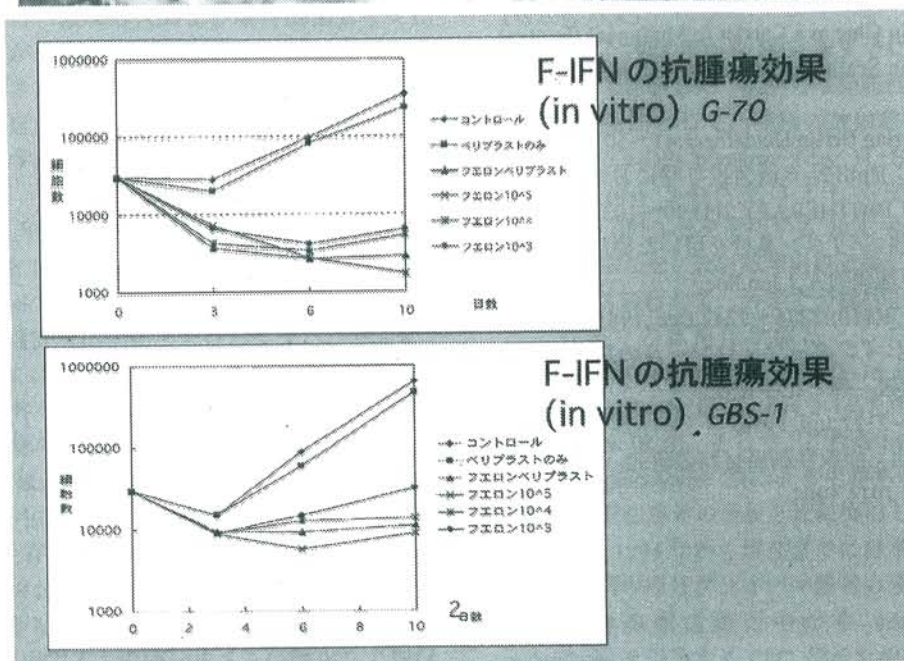


Fig.14

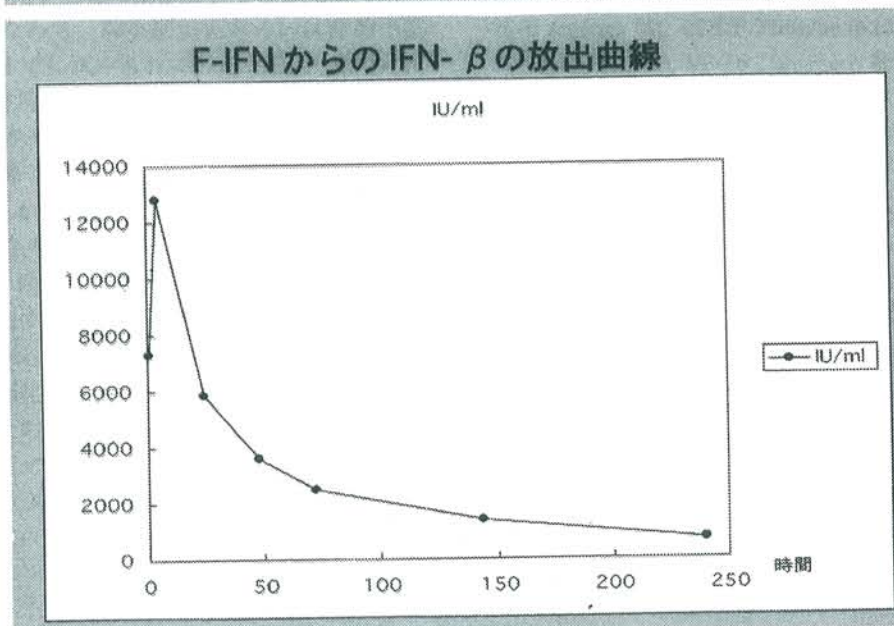


Fig.15

の必要量は約3000万IU/ml($20 \times 10^5 / 0.064$)といえる。実際にはフィブリン塊を洗わないで投与するので、洗ってから測定すれば大変効率の悪いことである。

【結語】

1. 最近10年間のGBM50例について検討した。
2. GBMの治療成績は依然として悪く、KPSを悪化させない個別のプロトコールを選択すべきである。
3. 今後の全く新しい工夫とQOLを重視した慎重な治療方針の決定が必要と思われた。
4. Gliomaに対するIFN- β の有用性を示す臨床dataは、殆ど日本独自のものであり、その投与方法は全身投与(iv)よりも局所投与の方が有利である。

【文献】

- 1) K.Matsumoto and H.Izumiyama:Preliminary Observation of Local Therapy with Interferon- β with Use of Fibrin Glue as a Carrier in Malignant Cerebral Tumor.Fibrin Sealing in surgical and non-surgical field Vol.5, Springer Verlag Berlin Heidelberg:41~50,1994.
- 2) 青柳傑 他：HullIFN- β 局所投与時における脳内移行性の検討,BIOTHERAPY.2(1):99~103,Feb.,1988.
- 3) 織田祥史 他：シリコン基材を用いた徐放性抗癌剤ペレットの基礎的究,J.Jpn.Soc. Cancer Ther.20(10):2236~2242,Dec.,1985.
- 4) 延原正弘 他：インターフェロン- β の基礎的研究,第1報~第4報, 癌と化学療法, 13(6):2100~2122,Jun.,1986.
- 5) 杉立彰夫 他：徐放性制癌材料の研究, 日癌治, 19:1914,1984.

当科における悪性グリオーマ治療の再検討

Re-evaluation of our treatments against malignant gliomas

日本医科大学脳神経外科

高橋 弘、足立 好司、山口 文雄、林 靖人、吉田 大蔵、寺本 明

【はじめに】

悪性グリオーマ（星細胞腫 grade 3~4）に対する治療としては、可及的に摘出する手術療法が予後と強く相関することは論を待たないが、術後に行う補助療法の中でも特に緩解導入および維持療法として用いる化学療法が予後に大きな影響をもたらすことも事実である。さらに、悪性グリオーマに対する遺伝子療法などの近未来治療の信頼性が未だ確実ではない現状では化学療法に対する期待度は相変わらず高いままである。

我々は、13年前から原発悪性グリオーマに対する術後化学療法として、放射線療法に併用して Cisplatin (CDDP), Etoposide (VP-16)を主体に Interferon (IFN)- β を併用する多剤併用化学療法を行ってきた。さらに、維持療法としては Carboplatin (CBDCA), VP-16に IFN- β を併用する外来での多剤併用化学療法を施行してきた。この緩解導入および維持の多剤併用化学療法を行った結果は、それ以前に行っていた nitrosurea (ACNU)と vincristine (VCR)の併用化学療法 (AV療法)時代に比べて生存曲線の有意な改善が認められた¹⁾。

そこで、我々は悪性グリオーマに対してさらに良い治療予後を得るために、5年前からはプラチナ製剤と VP-16を併用するこの療法をさらに強化して施行している。すなわち、肺小細胞癌あるいは非肺小細胞癌に対してすでに試みられていた CDDP, CBDCA, VP-16の多剤併用化学療法^{2,3)}に我々なりの修飾を加えて悪性グリオーマ患者に施行した。その結果、さらに良好な生命予後をが期待できることがある程度判明した⁴⁾。しかし、悪性グリオーマの中でも grade 4星細胞腫の生存期間中央値の改善は相変わらず芳しくなく、今後悪性グリオーマの生存期間中央値のさらなる改善を目指すには、grade 3星細胞腫の中での化学療法に対する good response群、すなわち grade 4星細胞腫への悪性転化しにくい群を判別して、この群に対して今まで以上の intensive chemotherapyを行うことが重要であると考えられた。そのために、我々は最近の症例に対してはグリオーマ細胞での fibroblast growth factor receptor (FGFR) -4発現の有無をチェックして

grade 3星細胞腫の生物学的悪性度の判別に役立てる試みを行っている。本稿ではこれらについて現在までの結果を報告する。

【対象と方法】

我々は、1988年から1994年までに日本医科大学脳神経外科で経験した38例の原発悪性グリオーマに対する化学療法として、術後の放射線療法施行中から Cisplatin (CDDP) 60mg/m² (day 1), Etoposide (VP-16) 60mg/m² (day 2-4)を主体として使用し、さらに Interferon (IFN)- β を併用する IfCE療法を行ってきた。この化学療法を、放射線照射終了後に可能な限りさらに2コース施行して、外来での維持化学療法に移行した。外来での維持化学療法としては、Carboplatin (CBDCA) 300mg/m² (day 1), VP-16 60mg/m² (day 1), VP-16 25mg/body 経口 (day 2-14)を用い、IFN- β も併用した(new IfCE)。そして、これら IfCE療法患者の予後を、Kaplan-Meier法による生存率曲線を描いて42例のAV療法患者の予後と比較検討した。

さらに、1994年から現在までに日本医科大学で経験した41例の悪性グリオーマ患者の術後化学療法として、放射線療法施行中から cisplatin, etoposide, carboplatinを併用するPEC療法を施行した。PEC療法の regimen は、CDDP 25mg/body (day 1, 2), CBDCA 200mg/m² (day 1), VP-16 25mg/body 経口 (day 3-16)を投与するものである。この regimen で3コース施行後いったん退院し、その後は3~4ヶ月に1回同様の regimen で維持療法を施行した。これら PEC療法患者の予後も、Kaplan-Meier法による生存率曲線を描いてAV療法患者の予後と比較検討した。

また、その間の42例の星細胞腫 (grade 2:7例, grade 3:16例, grade 4:19例)の患者の腫瘍細胞に発現するFGFR-4の程度を免疫組織化学とRT-PCR Southern blotの2つの方法で測定し、各症例の生存期間を比較検討した。

【結果】

プラチナ製剤とVP-16を併用するIfCE化学療法は、

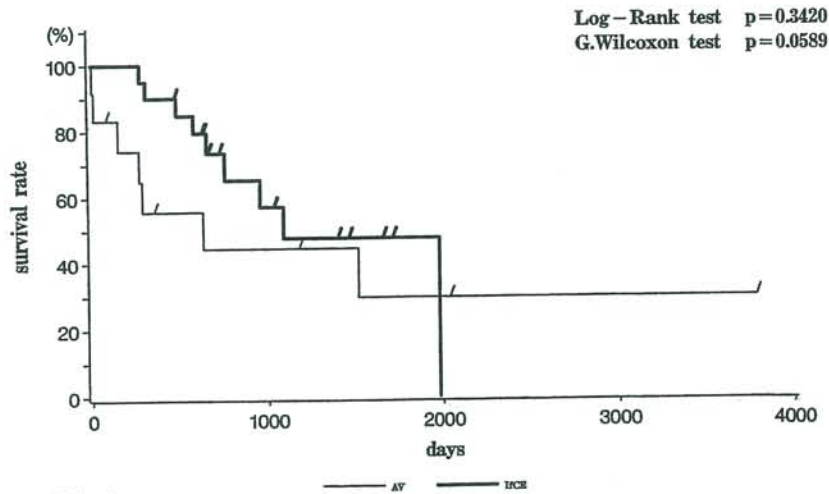


Fig.1

Survival curves of astrocytoma grade 3 by Kaplan-Meier method (AV vs. IfCE).
AV: ACNU+Vincristine
IfCE: Interferon-β+Cisplatin+Etoposide

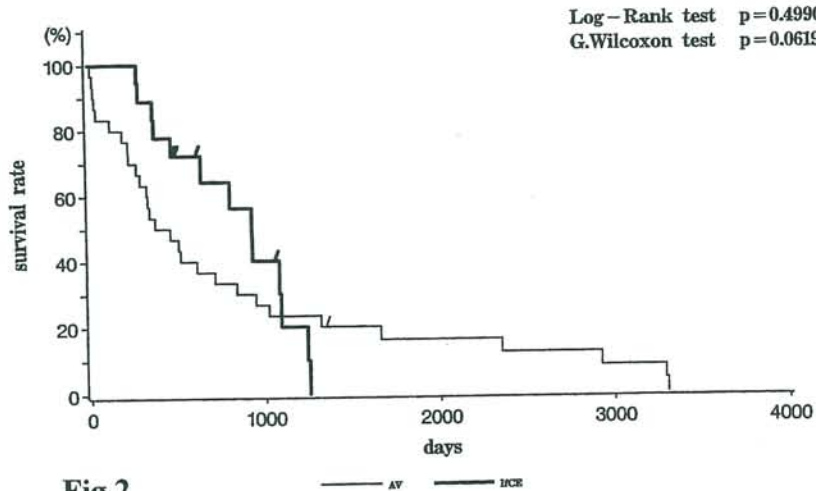


Fig.2

Survival curves of astrocytoma grade 4 by Kaplan-Meier method (AV vs. IfCE).
AV: ACNU+Vincristine
IfCE: Interferon-β+Cisplatin+Etoposide

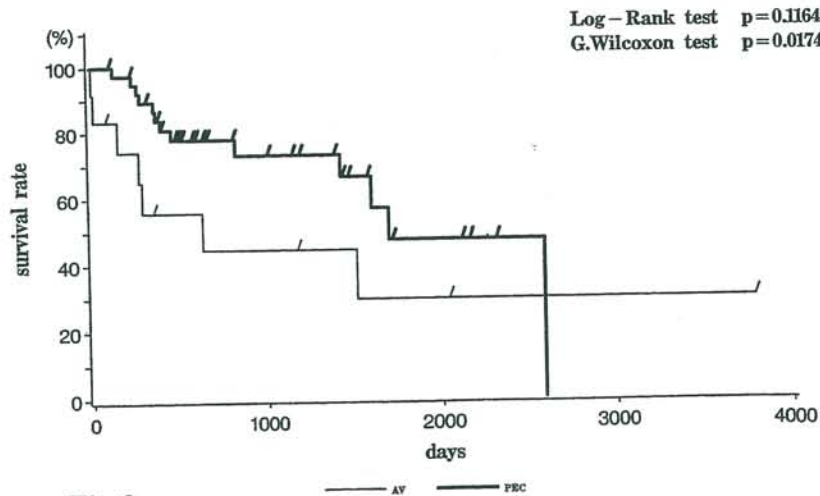


Fig.3

Survival curves of astrocytoma grade 3 by Kaplan-Meier method (AV vs. PEC).
AV: ACNU+Vincristine
PEC: Cisplatin+Etoposide+Carboplatin

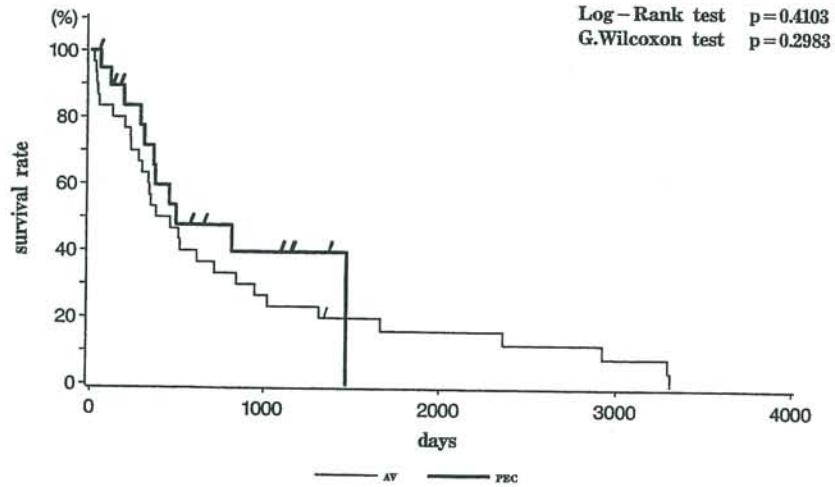


Fig.4

Survival curves of astrocytoma grade 4 by Kaplan-Meier method (AV vs. PEC).
AV: ACNU+Vincristine
PEC: Cisplatin+Etoposide+Carboplatin

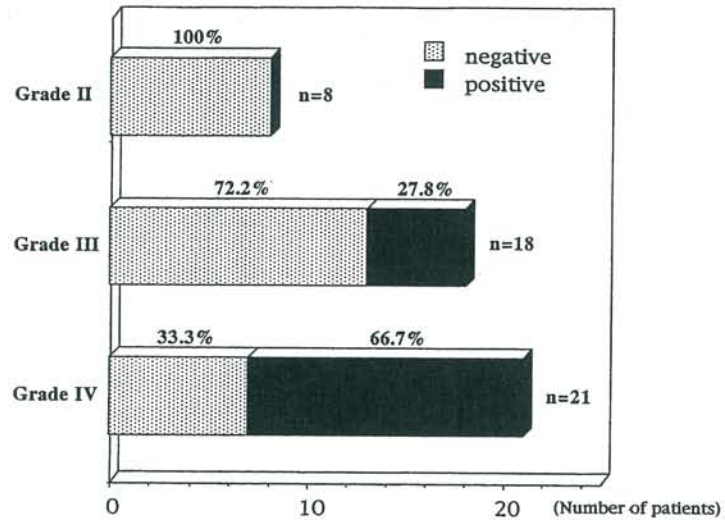


Fig.5

FGFR-4 immunohistochemistry of astrocytomas.

[Step1] Operation

↕ One week interval

[Step2] Radiation: 50-60Gy for 5-6weeks

[Step3] Administration of CDDP, CBDCA and VP-16

PEC regimen

Cycle	1st cycle	2nd cycle	3rd cycle
One cycle (3weeks) consists of	CDDP 20mg/body/day d.i.v Day 1,2 CBDCA 200mg/m ² /day d.i.v Day 1 VP-16 25mg/body/day p.o Day 3-16		

[Step4] Maintenance therapy

PEC regimen 1/4 months (admission)
IFN-β 300 × 10⁴ IU/body d.i.v 1/week (outpatient)

Fig.6

Protocol of the treatment for malignant glioma.

AV療法での悪性グリオーマの生存期間中央値を2倍に延長した。特に、grade 3では生存率延長の強い傾向が認められた(Fig.1)。しかし、grade 4では有意差をもった生存率の延長は認められなかった(Fig.2)。

さらに、完全な追跡調査が可能であった32例のPEC化学療法患者の生存曲線をKaplan-Meier法にてAV療法患者のものと比較検討した結果、3年生存率57.8%と従来の治療と比較して生存率の著明な延長が認められた。また、grade 3ではG. Wilcoxon testで $p < 0.0174$ と有意の差をもって生存率の延長が認められた(Fig.3)。しかし、grade 4ではやはり有意な生存率の延長は得られなかった(Fig.4)。

一方、星細胞腫におけるFGFR-4の発現頻度の比較では、免疫組織化学において星細胞腫の悪性度の進行に伴いFGFR-4陽性例が増加することが判明した。すなわち、grade 2: 0%, grade 3: 27.8%, grade 4: 66.7%であった(Fig.5)。また、FGFR-4発現と症例の生存期間中央値との比較では、grade 3のFGFR-4陰性例の生存期間中央値が22.3ヶ月に対して陽性例のそれは14.5ヶ月と統計学的に有意差を認めた($p < 0.05$)。さらに、RT-PCR Southern blotではgrade 2星細胞腫も含んで、全ての星細胞腫にFGFR-4のmRNAが発現していた。

【考察】

悪性グリオーマに対する化学療法としては、従来からACNUを主体とする多剤併用療法が推奨されてきたが、我々のデータからはプラチナ製剤を主体とする多剤併用療法もそれらの治療に優るとも劣らないことが証明された。しかし、そのプラチナ製剤の投与に関しては、CDDPのもつ嘔気、嘔吐、腎毒性、神経毒性、聴覚毒性などの副作用から、CDDPを十分量投与することはなかなか困難である。一方、CDDPの副作用を改善すべく登場したCBDCAは、骨髄抑制作用という副作用を別に持っている。そこで、両プラチナ製剤のもつ長所を生かすべくCDDPとCBDCAを組み合わせ使用すれば、オーバーラップする副作用はないので、集中的に多量のプラチナ製剤を患者に投与することが可能となる。すなわち、CDDPとCBDCAをコンビネーションで使用するcombined platinum化学療法は、それにVP-16を併用することにより、以前から我々が施行してきたCDDPを主体とする化学療法をさらに強化した有効な多剤併用化学療法になることが期待できるわけである。

このような理論的根拠にもとずき、肺小細胞癌に対して行われたphase I/II studyの結果⁵⁾、さらには我々が経験した安全な投与量などを考慮してPEC療法のregimenを決定した。そして、Fig.6に示すように術後の放射線療法に併用した緩解導入化学療法として3コースのPEC regimen、さらに維持化学療法として3-4ヶ月に1度のPEC regimenを2年間以上継続す

ることにより悪性グリオーマの予後改善に大きな役割を果たすことが判明した。また、より一層の予後改善を期待するにはgrade 3星細胞腫の生存率を向上させることが極めて大事である。grade 3星細胞腫の中には、化学療法によく反応して予後が比較的良好な群と、短期間に悪性転化して予後不良となる群がある。従って、この両群を早めに見極めることにより、悪性転化傾向の少ないものにintensive chemotherapyを徹底して施行することが可能となる。このような観点から、我々は腫瘍組織の免疫組織学的検索からFGFR-4の陽性頻度と星細胞腫の悪性度の進行とは相関があることを見出した。すなわち、grade 3星細胞腫において、免疫組織化学にてFGFR-4発現の認められないものはgood prognosisであり、発現のあるものはpoor prognosisの傾向にあることが判明し、FGFR-4蛋白の発現をチェックすることにより予後の判別がある程度可能となった。しかし、悪性度とFGFR-4のmRNA発現は相関せず、translation機構の活性化が推測された。

以上の結果から、現在我々の施設では、grade 3星細胞腫においてFGFR-4の蛋白発現を認めた場合には、grade 4星細胞腫に準じてintensive chemotherapyを確実に施行するように努めている。

【文献】

- 1) 高橋 弘, 足立好司, 山下陽一, 他: 当科における悪性グリオーマに対する化学療法について. Neuro-Oncol 6: 7-9, 1996.
- 2) Sakurai M, Ichiki M, Hayashi I: Phase I/II study of combination chemotherapy with cisplatin, carboplatin and etoposide in small cell lung cancer. Lung Cancer 15: 225-232, 1996.
- 3) Makimoto T, Tsuchiya S, Nakano H, et al.: A phase II study of carboplatin-cisplatin-etoposide combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 20: 51-54, 1997
- 4) 高橋 弘, 足立好司, 山口文雄, 他: 原発悪性グリオーマに対する新しい化学療法の試み. Neuro-oncol 8: 45-47, 1998.
- 5) 一木昌郎, 桜井雅紀, 林 泉: 肺小細胞癌に対する Cisplatin, Carboplatin, Etoposide三者併用 (CPVP)療法のPhase I/II study. 癌と化学療法 21: 2787-2791, 1994.

悪性グリオーマに対する PAV (Procarbazine, ACNU, Vincristine) 療法の効果

The Effect of PAV
(Procarbazine, ACNU, Vincristine) Chemotherapy for Malignant Gliomas

筑波大学臨床医学系脳神経外科

高野 晋吾、坪井 康次、松村 明、石川 栄一、能勢 忠男

【はじめに】

悪性グリオーマに対して 1992 年度以降筑波大学で行ってきた PAV 療法の効果を生存率、画像上の有効率で検討し、PAV 療法を行わなかった群との比較、文献上の他療法との比較を行った。今後の悪性グリオーマに対する化学療法の方向性を提案する。

【対象および方法】

筑波大学が行っている PAV 療法のスケジュールを Figure 1 に示す。Dr. Levin(1990)が悪性グリオーマに対して BCNU 単独に比べて効果があったと報告している PC(CCNU)V 療法の CCNU を修飾して ACNU に変えたこと、放射線照射期間中に INF- β 300×10^6 U を週に 2 回静脈内投与している。PAV を行わなかった症例は放射線照射単独の治療である。PAV 療法を行った群(38 例)と行わなかった群(14 例)の間に年齢、性別、術前 KPS、手術摘出度、病理組織の違いはない (Table 1)。ただし、PAV 療法を行った群に anaplastic oligoastrocytoma が 6 例含まれている。

【症例】

症例 1 (Figure 2) は 51 歳、男性。左側頭葉 GBM に対して全摘出施行後、PAV 療法 3 サイクル施行して CR の状態であったが、9 ヶ月後に遠隔部に再発、その後 12 ヶ月、全経過 19 ヶ月で死亡した。

症例 2 (Figure 3) は 51 歳、女性。左前頭葉 AA に対して部分摘出施行後、PAV 療法 2 サイクル施行して、21 ヶ月の現在 CR である。

症例 3 (Figure 4) は 38 歳、男性。右前頭葉 LGA の部分摘出、放射線照射後 3 年で局所悪性転化での再発。部分摘出後、PAV 療法 2 サイクル施行し CR となったが、3 ヶ月後に髄腔内播種をきたし、再発後全経過 15 ヶ月で死亡。

症例 4 (Figure 5) は 39 歳、男性。右運動野直下の AOA で、部分摘出後、PAV 療法 3 サイクル施行し、わずかな増強域が残り PR の状態で、60 ヶ月の現在も変化がない。

症例 5 (Figure 6) は 56 歳、男性。左側頭葉 LGA の biopsy、放射線照射後、9 年で局所悪性転化で再発。部分摘出後、PAV 療法 2 サイクル施行し、PR となったが、41 ヶ月後の現在徐々に再増大がみられている。

症例 6 (Figure 7) は 37 歳、女性。左前頭葉 AOA 術後、3 年で対側前頭葉に再発みられ、PAV 療法 1 サイクル施行、4 ヶ月後には CR となった。

【結果および考察】

新たに診断された悪性神経膠腫 38 例 (GBM 14 例, AA 18 例, AOA 6 例) に、1—4 回、合計 57 回 (平均 1.5 回/症例) の PAV 療法を行なった。PAV 療法の画像上の CR と PR を合わせた有効率を Table 2 に示す。PAV 療法の効果は特に AA で優れていた。GBM では PD になる症例が 50% みられた。PAV 療法による生存率の変化を、放射線照射単独と比較して Figure 8 に示す。GBM と AA を合わせた悪性神経膠腫全体での効果 (Figure 8A) および GBM, AA それぞれで (Figure 8B,C) 生存率の延長がみられた。

我々の結果を GBM, AA に対する効果を個々に示してある他施設のデータ (Hatano et al., 2000; Levin et al., 1990; Perry et al., 1999; Prados et al., 1992; Rajkumar et al., 1998; Takakura et al., 1986) および日本脳腫瘍統計 (1999) と比較した (Table 3)。AA に関して我々の PAV 療法の画像上有効率は 38%、平均生存期間 (MST) は 26 ヶ月、1 年、2 年、5 年生存率はそれぞれ 85%、58%、18% であった。放射線照射単独、BCNU 療法に比べて有意な効果がみられるが、PCV 療法の成績より MST で

Fig. 1 Initial Treatment Protocol for Malignant Gliomas:
Surgery+Radiation+PAV+INF-β

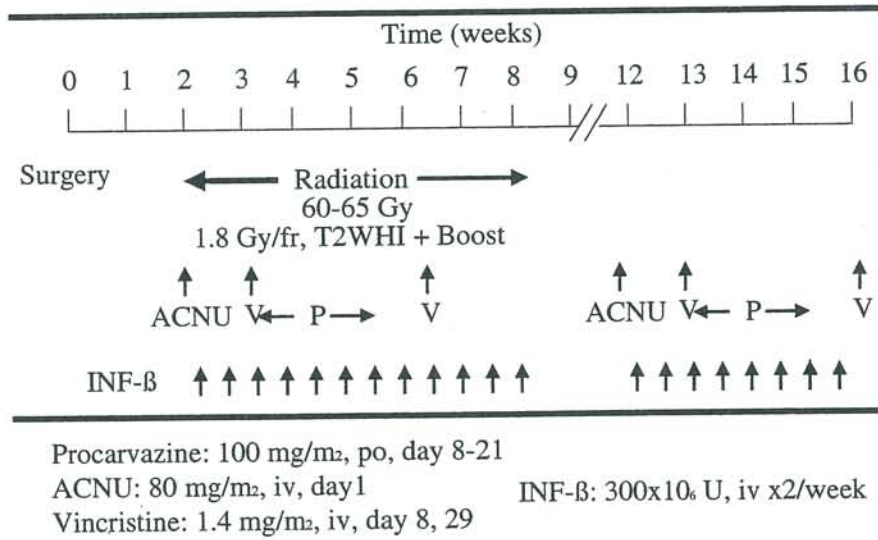


Figure 2 H.T. 51M, GBM

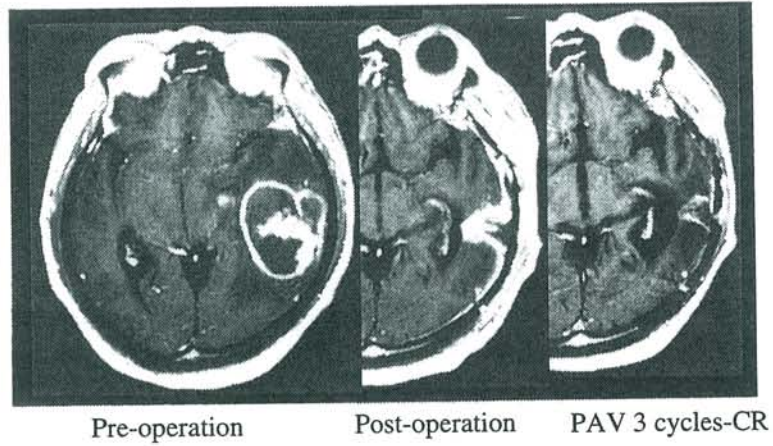


Figure 3 N.S. 51F, AA

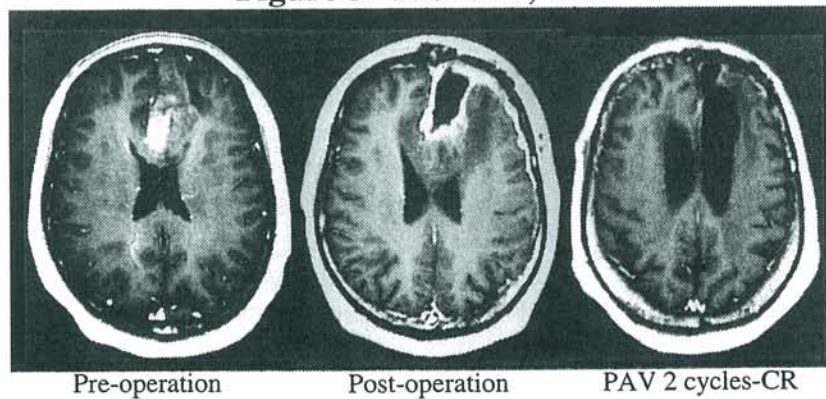


Figure 4 F.S. 38M, GBM

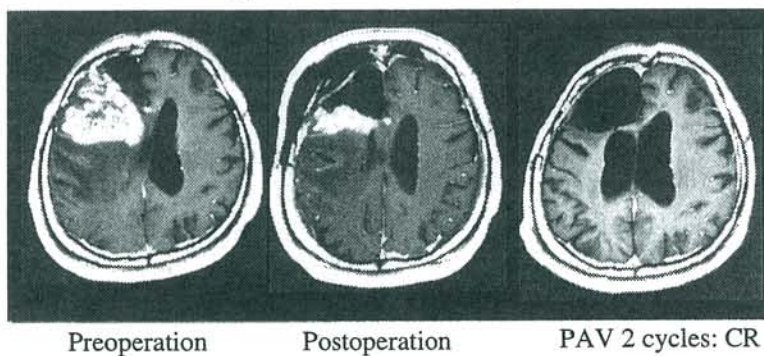


Figure 5 T.I. 39M, AOA

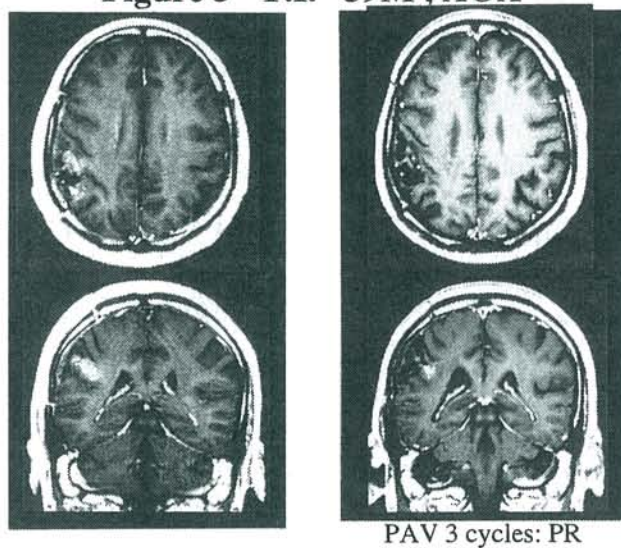


Figure 6 A.K. 56M, AA

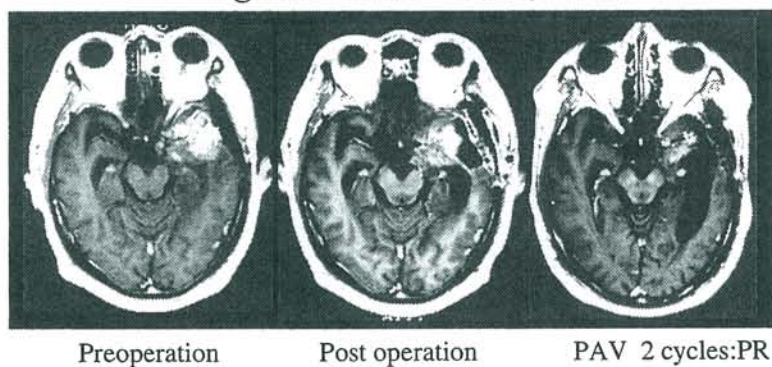
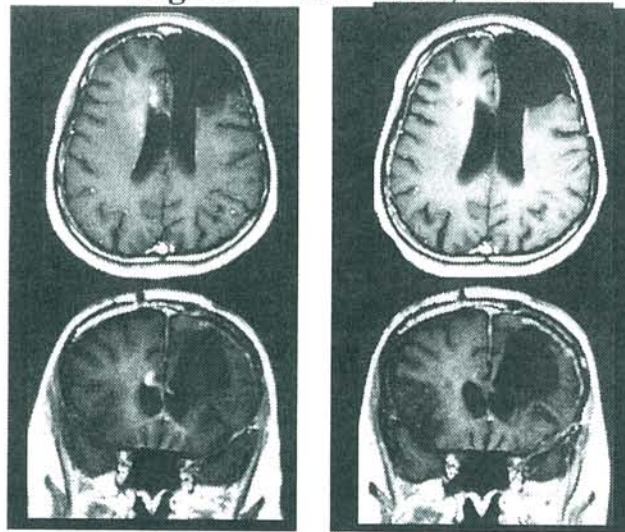


Figure 7 I.H. 37F, AOA



PAV 1 cycle: CR

Figure 8 Kaplan-Meier Survival Curve

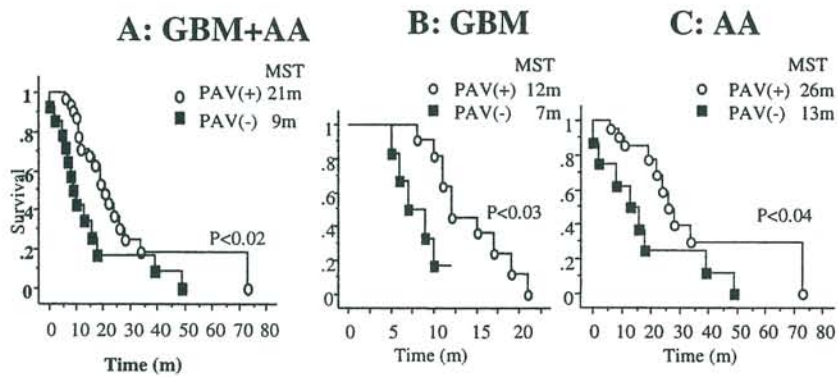


Table 1 Patients characteristics

	PAV(+)	PAV(-)
no. of cases	38	14
Mean age at onset	47	43.6
(range)	(20-72)	(6-72)
Sex M / F	23 / 15	8 / 6
KPS		
≤60	16 %	29 %
70-80	42 %	50 %
90-100	42 %	21 %
Surgical resection		
< subtotal	13 %	29 %
Subtotal	79 %	71 %
Gross total	8 %	0 %
Histopathology*		
GBM	14	6
AA	18	8
AOA	6	0

*GBM: glioblastoma, AA: anaplastic astrocytoma, AOA: Anaplastic oligoastrocytoma

Table 2 PAV Response Rate

			Response %		
			CR+PR	NC	PD
GBM	PAV(+)	n=14	21	29	50
	PAV(-)	n=6	17	50	33
AA	PAV(+)	n=24	38	46	17
	PAV(-)	n=8	0	50	50
Total	PAV(+)	n=38	32	40	29
	PAV(-)	n=14	7	50	43

Table 3 Review of Survival / Response for Malignant Gliomas with Various Treatment Protocol

Authors Year	Treatment	AA						GBM								
		n	MST mo	Survival %				Response %	n	MST mo	Survival %				Response %	
				1y	2y	3y	5y				1y	2y	3y	5y		
Tsukuba 2001	Rx·PAV·INF	24	26	85	58	25	18	38	14	12	60	0	0	0	21	
	Rx	8	13	63	25	25	0	0	6	7	17	0	0	0	17	
Takakura 1986	Rx·ACNU	14	46					46	26	12					46	
	Rx	18	34					11	19	14					16	
Levin 1990	Rx·BCNU	37	19						29	14						
	Rx·PCV	36	36						31	13						
Prados, 92	Rx·PCV	32	39						56	21	87	57				
Rajkumar, 98	Rx·BCNU·IFN	7	63						4	21						
Perry, 99	Rx·BCNU	85	22													
Hatanoto 2000	Rx·MCNU·INF	13	12	46	35			46	32	10	39	18			50	
	Rx·MCNU·INFx2	11		89	89			69	8		42	0			50	
Brain Tumor Registry, 99	all	838		67	41	32	22		1396		53	21	13	8		

は劣っている。GBM に関して我々の PAV 療法の画像上有効率は 21%、平均生存期間(MST)は 12 ヶ月、1 年、2 年、5 年生存率はそれぞれ 60%、0%、0%であった。放射線療法単独に比べて有意な効果がみられ、MST も 12 ヶ月にすぎないが PCV, BCNU 療法と同等である。1 年生存率は 60%で比較的良好であるが、残念ながら 2 年以上の生存が現在のところみられておらず、何らかのブレイクスルーが必要である。

解決点として第 1 点は GBM では症例 1、3 にみられたように局所は CR, PR に持ち込めても、遠隔部再発、髄腔内播種をきたし早期に死亡しており、anti-invasion 療法、抗腫瘍剤髄腔内投与も合わせて考える。2 点目は GBM では 50%が PAV 療法にもかかわらず PD となっていることから、1 サイクル後早期にセカンドレジメンを考慮する。レジメンとしては再発悪性神経膠腫に対する化学療法は多数の報告がみられ (Review in Galanis and Buckner, 2000)、我々の施設では現在のところ決まったレジメンはないが、トポイソメラーゼインヒビターである Irinotecan(CPT-11)の悪性グリオーマに対する効果 (Friedman et al., 1999) を参考に検討中である。3 点目として今回の検討では 1 症例あたり平均 1.5 回の PAV 療法にとどまったが、症例 6 で明らかのように、病変部が小さい場合には CR に持ち込める可能性があり、術後 1 年間は 3 ヶ月ごとに継続して PAV 療法を行う。

PAV 療法の副作用として、血球減少に加えて procarbazine による吐気、発疹、肝機能障害が 10%前後にみられ、PAV 療法の回数が平均 1.5 回に留まる一つの原因であった。PAV 療法には悪性グリオーマに対する抗腫瘍効果があることが明らかにされた。我々の施設では AA では 3 年、GBM では 2 年以降の生存率の上昇を目指して今後も PAV 療法を行っていくつもりである。

【文 献】

1) 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.

2) Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Lawyer J, Parry M, Houghton PJ, Lovell S, Rasheed K, Cloughsey T, Stewart ES, Colvin OM, Provenzale JM, McLendon RE, Bigner DD, Colgor I, Haglund M, Rich J, Ashley D, Malczyn J, Elfring GL, Miller LL: Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 17: 1516-1525, 1999.

3) Galanis E, Buckner J: Chemotherapy for high-grade gliomas. *Br J Cancer* 82: 1371-1380, 2000.

4) Hatano N, Wakabayashi T, Kajita Y, Mizuno M, Ohno T, Nakayashiki N, Takemura A, Yoshida J: Efficacy of post operative adjuvant therapy with human interferon beta, MCNU and radiation (IMR) for malignant glioma: comparison among three protocols. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 633-639, 2000.

5) Levin VA, Silver P, Hannigan J, Wara WM, Gutin PH, Davis RL, Wilson CB: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine, and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 18: 321-324, 1990.

6) Perry A, Jenkins RB, O'Fallon JR, Schaefer PL, Kimmel DW, Mahoney MR, Scheithauer BW, Smith SM, Hill EM, Sebo TJ, Levitt R, Krook J, Tschetter LK, Morton RF, Buckner JC: Clinicopathological study of 85 similarly treated patients with anaplastic astrocytic tumors. *Cancer* 86: 672-683, 1999.

7) Prados MD, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Sneed PK, Larson DA, Lamb SA, Ham B, Malec MK, Wilson CB: Interstitial brachytherapy for newly diagnosed patients with malignant gliomas: the UCSF experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 24: 593-597, 1992.

8) Rajkumar SV, Buckner JC, Schomberg PJ, Cascino TL, Burch PA, Dinapoli RP: Phase I evaluation of radiation combined with recombinant interferon alpha-2A and BCNU for patients with high-grade glioma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 40: 297-302, 1998.

9) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.

10) 坪井康次、土田幸広、浅川弘之、吉井興志彦、能勢忠男：当施設で行った悪性グリオーマ治療プロトコルの検討。 *Neuro-Oncol* 6: 44-46, 1996.

悪性グリオーマに対する個別化化学療法

Individualized chemotherapy for malignant gliomas

千葉大学医学研究院神経統御学¹⁾、
千葉県がんセンター研究局²⁾、浜松医科大学脳神経外科³⁾

岩立 康男¹⁾、堺田 司¹⁾、伊藤 誠朗¹⁾、藤本 修一²⁾、難波 宏樹³⁾、山浦 晶¹⁾

【はじめに】

分子生物学的手法の発展により、グリオーマを含めた癌一般の発生・進展に関わる遺伝子変異が、同一疾患の中でも均一ではないことが明らかにされつつある¹⁻³⁾。これにより、従来病理組織学的所見のみに基づいていた疾患単位に、より詳細かつ客観的な分類基準が与えられるとともに、治療に対する感受性を含めた生物学的特徴も症例毎に多様であることが分子レベルで説明されるようになった⁴⁻¹²⁾。こういった状況下において、悪性腫瘍の治療法は、個々の腫瘍毎の遺伝子変異あるいはその表現型である生物学的特徴に応じてきめ細やかに選択されるようになっていくべきものと考えられる。近年急速に普及しつつある cDNA マイクロアレイは、トランスクリプトームの網羅的解析を可能にし、腫瘍毎に遺伝子発現パターンを調べて治療に反映させる“オーダーメイド治療”を実現可能なものとした¹²⁾。また、個人の薬物動態を遺伝子発現の面から全体的に把握し、副作用の有無・程度を予測することも可能となりつつある。しかしながら、症例毎に適切な治療法・薬剤を選択するという手法が、実際に化学療法の治療効果を高めるのか、という点に関する検討はまだ十分になされていない。各腫瘍には、その組織型・発生臓器により、現有の治療法・薬剤の中で最も適した選択肢が決まっているという可能性もある。

現在、悪性グリオーマに対して、blood brain-barrier (BBB)の透過性に優れたニトロソウレアを中心とした化学療法が用いられることが多いが、その治療効果は十分とはいえない¹³⁻¹⁷⁾。特に、glioblastoma に対し現有の薬剤で有意な生存期間の延長を得たとする報告は無く、何らかの新しい治療戦略の開発が必須である。我々は、グリオーマ臨床検体を用いて細胞培養による in vitro 抗癌剤感受性試験を行い、各抗癌剤の抗腫瘍スペクトラムを検討するとともに、grade 3 以上の腫瘍に対しては、感受性試験に基づいて薬剤を選択して使用する“個別化化学療法”を行ってきた。今回、我々の抗癌剤感受性試験に基づく化学療

法を“個別化治療”の一つのモデルとし、症例毎に適切な薬剤を選択し使用する“個別化”により、悪性グリオーマにおける生存期間の延長が得られるかどうか、という点に関し検討した。

【対象と方法】

患者：病理診断が確定し、1年以上の経過観察が可能であった悪性グリオーマ連続 58 例 (glioblastoma multiforme [GM] 40 例、anaplastic astrocytoma [AA] 18 例)を対象とした (Table 1)。

抗癌剤感受性試験：腫瘍組織を摘出後直ちに細切し、single cell suspension に近い状態とし、30 種類の薬剤を臨床常用量における最高血中濃度¹⁸⁾の 10 分の 1 の濃度で 8 時間接触させた後、薬剤を含まない培地 (RPMI1640)で追加培養を行った。裸核処理後 Propidium Iodide (PI)にて DNA 染色を行い、フローサイトメーター (FACScan)にて核 DNA 量を測定した。効果判定は DNA ヒストグラムにおける sub-G₁ peak の上昇 (アポトーシス細胞の増加) およびこれに伴う G₀/G₁ ピークの低下 (正常細胞の減少) を指標とした¹⁹⁻²³⁾。同時に、薬剤処理後の細胞をギムザ染色し、細胞形態 (核断裂像、核濃縮像) を観察することによりアポトーシス細胞の比率を測定した。

治療法：有効薬剤のうち作用機序の異なるものを 2-3 剤選択し、臨床常用量にて使用した。有効薬剤の存在しない症例では、化学療法は副作用のみが前面に出る可能性が高く、放射線治療のみを行った。第一回目の化学療法は 60Gy の放射線療法とともに行い、全身状態の許す限り維持化学療法を行った。

コントロール群：抗癌剤感受性試験の結果に基づいて治療された症例を個別化群とし、本法導入以前に ACNU を中心に治療された 56 例 (GM38 例、AA18 例) をコントロール群とした。化学療法は ACNU とシスプラチンを併用した固定レジメンを用い、放射線治療開始時に ACNU 100mg/m² を 1 回、シスプラチン 40mg/m² を照射期間中毎週 1 回投与した。

統計学的検討：治療効果の判定は、生存期間 (手術

日～死あるいは最終観察日)にて行った。Kaplan-Meier法により生存率を算出し、Logrank検定にて有意差検定を行った。

【結果】

患者背景因子(Table 1):予後に関連すると思われる患者背景因子は両群間で有意差を認めなかった。

有効薬剤:有効薬剤の数・種類は症例毎に異なっており、同一組織診断の腫瘍でも、抗癌剤に対する反応性は症例毎に異なることが示された(Table 2)。抗癌剤感受性は全般にAAの方がGMよりも有意に高く、AAに対し30%以上の有効率を示した薬剤はcyclophosphamide、ifosfamide、cytosine arabinosideおよび多くのトポイソメラーゼ阻害剤であった。一方、GMに対し30%以上の有効率を示した薬剤はなかった(Table 2)。ACNUの有効率はAAで22%、GMで2.5%であり、両組織間で統計学的有意差を認めた($p=0.0025$)。シスプラチンの有効率はAAで17%、GMで18%であり、有意差を認めなかった。

生存期間:治療成績は、生存期間中央値が、GMは個別化群19.4ヶ月、対照群11.0ヶ月であり、個別化群で有意な生存期間の延長が認められた(Fig.1)。しかしながら、長期生存期間を見てみると、個別化群の3年生存率は約10%であり、コントロール群との間に差を認めなかった。AAの生存期間は個別化群22.3ヶ月、対照群27.4ヶ月であり、両群間に統計学的有意差を認めなかった(Fig.2)。

【考察】

今回の検討では、悪性グリオーマに対する、現有の薬剤による化学療法を個別化することの妥当性を、その治療効果の面からGMとAAに分けて検証した。その結果、GMにおいては個別化群の生存期間がコントロール群に比して有意に長く、固定された化学療法よりも症例毎に個別化を図った方が有利であることが示された。一般にGMの抗癌剤感受性が低いことが個別化群に有利に作用したものと思われる。一方、AAはニトロソウレアが有効である確率が比較的高く、BBB透過性に優れたACNUを中心とした化学療法が妥当であると考えられる。AAにおいて、個別化の手法が奏効しなかった理由として、BBBの存在による薬剤組織移行の低さ、ACNU、シスプラチンに対する感受性試験のfalse negative、あるいはこれらの薬剤が血管内皮細胞への障害などin vivoにおいて特異的な作用を持っていた可能性、などがあげられる。

悪性グリオーマに対する化学療法の意義に関して、Hildebrandら²⁴⁾が第III相試験の結果を報告している。それによると、dibromodulcitolとBCNUを加えた群が放射線単独群よりも生存期間が有意に長く、腫瘍

再発までの期間も良好であった。しかし、GMに限定して解析すると両群間で有意差はなく、その効果は主としてAAに対するものであったと考えられる。またLevinら¹⁴⁾は、AAにおいて、PCV療法(procarbazine/CCNU/vincristine)がBCNU単独に比して有意な生存期間の延長をもたらしたことを報告している。しかし、ここでもまた、GMに対する治療効果の差は認められなかった。すなわち、AAに対する治療は、放射線単独よりニトロソウレア単剤の化学療法併用が、また単剤よりもニトロソウレアを中心とした多剤併用が優れていることがほぼ確立した感がある。今回の我々のin vitro抗癌剤感受性の測定において、AAの感受性はGMよりも有意に高いことが示され、AAは腫瘍細胞の生と死のバランスが種々の刺激により比較的死の方向に傾き易い腫瘍であるといえる。こういった腫瘍においては、腫瘍の内在性の薬剤感受性よりもその組織移行の方が治療効果に重要な因子となっていると考えられる。一方、GMは抗癌剤感受性が全般に低く、特にACNUの有効率は2.5%と低率にとどまっていた。したがって、GMに対して、仮に十分な組織内薬剤濃度が得られたとしても治療効果は期待し難く、むしろその腫瘍固有の抗癌剤感受性に合致した薬剤を投与した方が、得られる組織内薬剤濃度が低くても、何らかの抗腫瘍効果が期待できるのであろう。したがって、Glioblastomaに対する化学療法は積極的に個別化の方向性を探っていくべきと思われる。

個別化の方法として、cDNAマイクロアレイに代表される機能ゲノム解析の一環として行うもの¹²⁾と、細胞培養技術を用いて薬剤による細胞障害を直接測定するもの²⁵⁾とが考えられる。今回我々が用いたのは後者であり、フローサイトメトリーによる細胞死の検出を応用したものである¹⁹⁻²²⁾。その有用性はすでに多方面から実証されており、臨床材料に適用するには最も適した感受性試験であると考えられるが、in vitroの細胞培養は、in vivoの微小環境を反映しない点が最も根源的な問題点としてあげられる。したがって、in vivoの状態を保ったまま摘出直後に凍結保存した試料から、cDNAあるいはタンパク質を抽出し解析を行うことの優位性はそこにある。一方で、これらトランスクリプトームあるいはプロテオームをかなり詳細に分析できたとしても、機能未知な部分が多いため、その発現プロファイルと薬剤効果との対応を決定することは容易ではないと予想される¹²⁾。これに準ずる方法として、機能既知の効果規定因子の発現をRT-PCR法を用いて解析し治療に応用する試みも報告されている²⁶⁾。しかしながら、薬剤の効果に影響する因子は、薬物代謝酵素、薬剤受容体、アポトーシス誘導、DNA修復酵素など多岐にわたるため、特定の因子のみ解析しても、治療を個別化す

Table 1 Characteristics of the patients with malignant gliomas enrolled in this study

Characteristics		Tested group		Control group	
		AA	GM	AA	GM
No. of cases		18	40	18	38
Age					
	mean	42	51	41	48
	range	17~64	18~70	15~55	16~69
Sex					
	male	11	24	11	23
	female	7	16	7	15
KPS* score					
	mean	74	76	76	73
	range	60~100	50~100	50~100	50~100
Tumor location					
	lt.hemisphere	8 (44%)	21 (53%)	9 (50%)	20 (53%)
	rt.hemisphere	8 (44%)	13 (33%)	7 (39%)	11 (29%)
	midline	2 (11%)	6 (15%)	2 (11%)	7 (18%)
Extent of Surgery					
	biopsy	2 (11%)	4 (10%)	3 (17%)	6 (16%)
	partial	3 (17%)	11 (28%)	2 (11%)	12 (31%)
	subtotal	9 (50%)	19 (48%)	8 (44%)	14 (37%)
	total	4 (22%)	6 (15%)	5 (28%)	6 (16%)

*Karnofsky Performance Status

Table 2 Effective rates for each anticancer agent

Anticancer agents	AA	GM	p value
<i>Alkylating agents</i>			
Cyclophosphamide	33%	10%	$p=0.041$
Ifosphamide	33%	10%	$p=0.041$
Melphalan	6%	2.5%	$p>0.05$
Carboquone	0%	5%	$p>0.05$
Nimustine (ACNU)	22%	2.5%	$p=0.0025$
Ranimustine (MCNU)	6%	10%	$p>0.05$
Cisplatin	17%	18%	$p>0.05$
Carboplatin	6%	5%	$p>0.05$
<i>Topoisomerase Inhibitors</i>			
Actinomycin D	22%	0%	$p=0.0014$
Adriamycin	11%	7.5%	$p>0.05$
Daunomycin	28%	15%	$p>0.05$
Pirarubicin	44%	12.5%	$p=0.0038$
Epirubicin	33%	7.5%	$p=0.0014$
Aclarubicin	28%	25%	$p>0.05$
Mitoxantrone	11%	7.5%	$p>0.05$
Etoposide	39%	20%	$p>0.05$
Camptothecin	6%	2.5%	$p>0.05$
<i>Antimetabolites</i>			
Methotrexate	11%	5%	$p>0.05$
5-Fluorouracil	6%	7.5%	$p>0.05$
Thioinosine	22%	5%	$p=0.0058$
Cytosine arabinoside	39%	12.5%	$p=0.0043$
<i>Antibiotics</i>			
Mitomycin C	11%	10%	$p>0.05$
Bleomycin	6%	5%	$p>0.05$
Peplomycin	11%	5%	$p>0.05$
Chlomomycin A3	0%	2.5%	$p>0.05$
Neocarzinostatin	0%	2.5%	$p>0.05$
<i>Antimicrotubule agents</i>			
Vincristine	17%	15%	$p>0.05$
Vinblastine	0%	7.5%	$p>0.05$
Vindesine	22%	12.5%	$p>0.05$
Paclitaxel	6%	15%	$p>0.05$

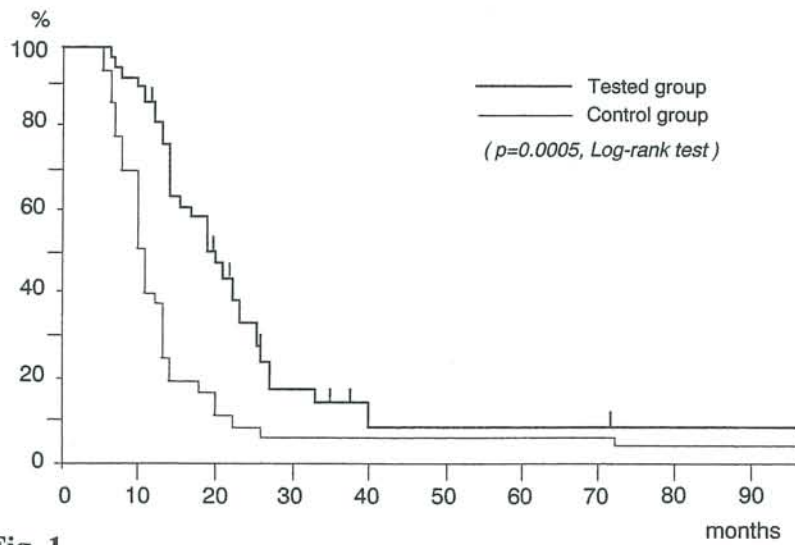


Fig. 1 Kaplan-Meier estimated probability of overall survival rate of the patients with glioblastoma multiforme treated either with individualized chemotherapy (Tested group) or conventional chemotherapy using ACNU and cisplatin (Control group).

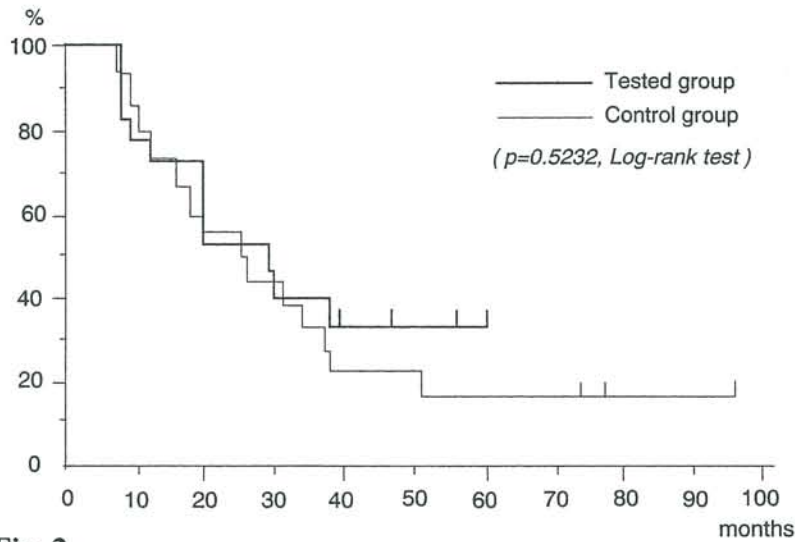


Fig. 2 Kaplan-Meier estimated probability of overall survival rate of the patients with anaplastic astrocytoma treated either with individualized chemotherapy (Tested group) or conventional chemotherapy using ACNU and cisplatin (Control group).

るための情報量としては不十分であると考えられる。したがって現時点では、個別化の手法として理想的ではないとしても、細胞培養による感受性試験が中心にならざるを得ない。将来的に、機能ゲノム解析に関する研究が進み、治療効果と対応する多くの遺伝子マーカーが同定されれば、網羅的遺伝子発現解析を中心とした治療個別化のためのシステムが構築されるであろう。

【文献】

- 1) Rhee CH, Hess K, Zhang W, et al: cDNA expression array reveals heterogeneous gene expression profiles in three glioblastoma cell lines. *Oncogene* 18: 2711-2717, 1999.
- 2) Huang H, Kleihues P, Ohgaki H, et al: Gene expression profiling of low-grade diffuse astrocytomas by cDNA arrays. *Cancer Res* 60: 6868-6874, 2000.

- 3) Markert JM, Fuller CM, Gillespie GY, et al: Differential gene expression profiling in human brain tumors. *Physiological Genomics* 5: 21-33, 2001
- 4) Yung KWA, Shapiro JR, Shapiro WR: Heterogeneous chemosensitivities of subpopulations of human glioma cells in culture. *Cancer Res* 42: 992-998, 1982
- 5) Khan J, Wei JS, Meltzer PS, et al: Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat Med* 7: 673-679, 2001
- 6) James CD, Olson JJ: Molecular genetics and molecular biology advances in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 8: 188-195, 1995
- 7) Fojo AT, Ueda K, Pastan I, et al: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 265-269, 1987
- 8) Iwadata Y, Fujimoto S, Tagawa M, et al: Association of p53 gene mutation with decreased chemosensitivity in human malignant gliomas. *Int J Cancer* 69: 236-240, 1996
- 9) Iwadata Y, Mochizuki S, Yamaura A, et al: Alteration of CDKN2/p16 in human astrocytic tumors is related with increased susceptibility to antimetabolite anticancer agents. *Int J Oncol* 17: 501-505, 2000
- 10) Matsumoto Y, Takano M, Fojo T: Cellular adaptation to drug exposure: Evaluation of the drug-resistant phenotype. *Cancer Res* 57: 5086-5092, 1997
- 11) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Herman JG, et al: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343: 1350-1354, 2000
- 12) Scherf U, Ross DT, Weinstein JN, et al: A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer. *Nature Genet* 2000; 24: 236-244.
- 13) Takakura K, Abe H, Nomura K, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 14) Levin VA, Silver P, Wilson CB, et al: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 321-324, 1990
- 15) Iwadata Y, Namba H, Sueyoshi K: Intra-arterial ACNU and cisplatin chemotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35: 598-603, 1995
- 16) Davis, F.G., Freels, S., Grutsch, J., et al. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data, 1973-1991. *J. Neurosurg* 88: 1-10, 1998.
- 17) Shapiro WR: Current therapy for brain tumors: back to the future. *Arch Neurol* 56: 429-432, 1999
- 18) Alberts DS, Chen HSG: Tabular summary of pharmacokinetic parameters relevant to in vitro drug assay. Alan R. Liss, New York, pp 351-359, 1980
- 19) Iwadata Y, Fujimoto S, Yamaura Y, et al: Prediction of drug cytotoxicity in 9L rat brain tumor by using flow cytometry with a deoxyribonucleic acid-binding dye. *Neurosurgery* 40: 782-788, 1997
- 20) Nicoletti I, Migliorati G, Pagliacci MC, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *J Immunol Meth* 1991; 139: 271-279.
- 21) Darzynkiewicz Z, Bruno S, Traganos F, et al: Features of apoptotic cells measured by flow cytometry. *Cytometry* 13: 795-808, 1992
- 22) Yataganas X, Clarkson BD: Flow microfluorometric analysis of cell killing with cytotoxic drugs. *J Histochem Cytochem* 22: 651-659, 1974
- 23) Sekiya S, Takamizawa H, Tokita H, et al. A newly developed in vitro chemosensitivity test (Nuclear damage assay): application to ovarian cancer. *Gynecologic Oncol* 1991; 40: 138-143.
- 24) Hildebrand J, Sahmoud T, Afra D, et al, the EORTC Brain Tumor Group: Adjuvant therapy with dibromodulcitol and BCNU increases survival of adults with malignant gliomas. *Neurology* 44: 1479-1483, 1994
- 25) Kimmel DW, Shapiro JR, Shapiro WR. In vitro drug sensitivity testing in human gliomas. *J Neurosurg* 1987; 66: 161-171.
- 26) Tanaka S, Kamitani H, Hori T, et al: Preliminary Individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyses for drug-resistance genes. *J Neuro-Oncol* 46: 157-171, 2000

グリオーマに対する個別化補助療法の現状と将来

Where the Individual adjuvant therapy on gliomas is and where it is going?

北里研究所メディカルセンター病院脳神経外科¹⁾
北里大学医学部脳神経外科²⁾

田中 聡¹⁾、小林 郁夫¹⁾、
宇津木 聡²⁾、鈴木 祥生²⁾、安井 美江²⁾、倉田 彰²⁾、岡 秀宏²⁾、藤井 清孝²⁾

【はじめに】

近年、オーダーメイド治療などと呼ばれる、悪性腫瘍の個別化治療が推奨されつつある。これらのうち、症例背景による個別化、すなわち年齢、KPS、手術摘出率、初発・再発、社会的背景などにより、主に治療の強度を変えるとといったことは、従来より行われていることである。一方、腫瘍の組織型、悪性度のみならず、分子生物学的診断、すなわち癌抑制遺伝子や成長因子受容体、さらに薬剤耐性遺伝子の発現などによる治療の個別化が現在注目を集めている。

われわれは、1997年から、reverse-transcription polymerase-chain reaction(RT-PCR)における O⁶-methylguanine DNA methyltransferase(MGMT)mRNA 発現に基づいた Individual adjuvant therapy(IAT)を行っている¹⁾。今回、IATの現在までの治療成績を検討するとともに、最近行っている半定量的 RT-PCR を用いた新しい IAT の試みについて述べる。

【症例ならびに方法】

半定量的 RT-PCR をグリオーマ 123 症例に対して施行した。方法は、Isogen を用いて、total RNA を抽出し、reverse-transcriptase にて cDNA を合成し、MGMT および内的コントロールとして β 2-microglobulin (β 2MG) に特異的な primer を用いた RT-PCR を行った²⁾。この際、MGMT, β 2MG ともに同一条件のサンプルを 7 つづつ作製し、18 サイクルから 3 サイクル毎に 36 サイクルまでサンプリングし、電気泳動を行い、PCR の増幅曲線を描くことにより、鋳型 cDNA 量すなわち mRNA の相対量の算出が可能である³⁾。しかし、エチジウム・プロマイド染色による電気泳動のバンド濃度を測定することは誤差が大きいと考えられ、相対値の計算も無意味であると考えられるため、単に β 2MG より MGMT の鋳型が少ないと考えられるものを MGMT 陰性、多いものを MGMT 陽性とあらわした⁴⁾。

1997 年から 56 例の悪性脳腫瘍に対して、RT-PCR における MGMT mRNA の発現に基づいた IAT をおこなってきた¹⁾。症例背景は、施設別では、鳥取大学 37 例、北里大学 14 例、北里研究所メディカルセンター病院 5 例であり、組織型別では、low grade glioma 8 例、grade III glioma 19 例、glioblastoma 22 例、medulloblastoma 5 例、pineoblastoma 1 例、primary malignant melanoma 1 例であった。再発例 17 例 (30.4%) を含み、年齢 45.9 ± 23.1 歳 (平均 ± SD)、男性 34 例・女性 22 例、KPS 63.6 ± 25.7、手術摘出率 64.7 ± 34.1% である。方法は、手術にて摘出後 -70°C に保存された検体から、前述の方法により total RNA を抽出し、RT-PCR における MGMT の発現がないものには ACNU+VCR を、あるものには白金製剤 +etoposide を化学療法の中心として用いた。IFN- β は原則として全例に用いた。3 歳以上 70 歳以下の初発例には、原則として放射線照射を併用した。1) 70 歳以上、2) KPS40 以下、3) 100% 摘出例、4) low grade glioma のうちの 1 項目をみたすものは etoposide または VCR は併用せず、3 項目以上を充たすものは化学療法の対象外とした。尚、56 例中最近の 7 例では、前述の半定量的 RT-PCR の結果に基づいた IAT を行っている。

【結果】

MGMT に対する primer を用いた半定量的 RT-PCR 2 症例の電気泳動の結果を Fig.1 に示す。各 band の濃度によりそれぞれ下段のようなグラフを描いてみると、Case 2 では最終 36 サイクルの結果は MGMT > β 2MG であるが、これは両者の PCR 反応の効率に差があるためであり、下段の作図により、実際はより早いサイクルで発現している β 2MG の鋳型量が、MGMT のそれを上回っていることがわかり、Case 1 と同様に MGMT < β 2MG であることがわかる。

半定量的 RT-PCR による 123 例の MGMT 陽性率、すなわち MGMT の発現量が、 β 2MG のそれを上回

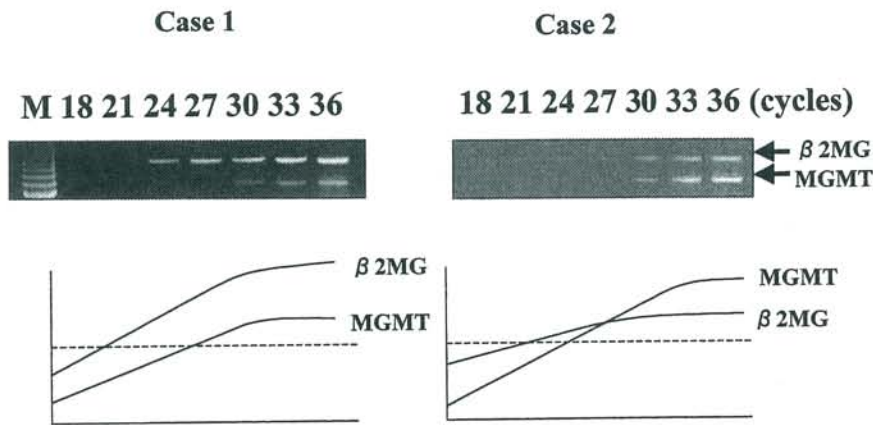


Fig. 1 Semi-quantitative RT-PCR of MGMT and β 2MG on gliomas
M, PCR molecular weight marker.

Table 1 MGMTmRNA expressions and the effects of ACNU therapy on 65 gliomas

Factors	Data	P-value	
		Single-variant	Multi-variant
Rate of recurrence (%)	30.8	0.3745*	-
Age	46.4 \pm 21.3	0.4780***	-
Sex (Rate of male, %)	53.8	0.3998*	-
Karnofsky's performance scale	69.5 \pm 23.5	0.0023***	0.0063
Surgical reduction rate (%)	67.5 \pm 32.5	0.4040***	-
Histological grading	LG3AA30GM24M8	0.9100**	-
MGMT mRNA expression (%)	33.8	0.0270*	0.9818
MGMT > β 2MG (%)	15.4	0.0079*	0.0863
Combination use of IFN- β (%)	76.9	>0.9999*	-
Use of more than 3 drugs (%)	30.8	0.5251*	-
Radiation therapy (%)	78.5	0.0954*	-
Use of G-CSF (%)	58.7	0.0255*	0.9461
Dose of ACNU (mg/m ²)	88.8 \pm 17.4	0.0043***	0.0736
Effect of the initial therapy	38.9	-	-

LG, low grade glioma; AA, anaplastic astrocytoma; GM, glioblastoma; M, medulloblastoma

*, Fisher's exact probability test; **, Chi-square test; *** Mann-Whitney's U-test.

Table 2 The effect of individual adjuvant therapy on 56 patients with brain tumors

Histology	N	Effect of initial therapy (%)	MTTP (M)	SP (M)	Survival rate (%)			
					1 year	2 years	3 years	5 years
All	56	46.7	7	15	80.9	57.2	49.6	39.7
Low grade gliomas	8	8.3	13	16	100	100	80	80
Grade III gliomas	19	36.6	12	16	71.4	53.6	32.1	32.1
Glioblastomas	22	33.3	7	10	75.6	37.8	37.8	0
Medulloblastoma and others*	7	100	12	26	100	100	100	100

MTTP, median time to tumor progression; SP, survival periods; *including a pineoblastoma and a malignant melanoma

ったものは、34例(27.6%)であり、従来のPCRにおけるMGMT発現率48.4%を大きく下回った($P=0.0694$, Fisher's exact probability test)。これら123例中、実際にACNUを治療に用いた65症例における初期治療の有効性に関する統計学的解析結果をTable 1に示した。尚、これらにはIATとしてACNUを使用した33例を含んでいる。従来のRT-PCRと比較して、半定量的PCRの方がよりACNUを用いた補助療法の有効性に関して有意であった。多変量解析では、治療開始時のKPSが最も有意であった。

IATを施行した65例の治療成績をTable 2に示す。MGMT陰性にてACNUを使用したものは34例(60.7%)であり、MGMT陽性にて白金製剤を使用したものは22例(41.1%)であった。初期治療の有効率は全体で46.7%であり、ACNUを使用した症例の有効率は51.9%、白金製剤を使用した症例は40.0%であった。生存期間に関しては、現在本療法開始後4年を経過しているが、median follow-up periodは15ヶ月であり、2年以上の生存率に関しては、今後の伸びが期待される。

【考 察】

定量的RT-PCRでは β 2-MG, GAPDH, G3PDHなどの内部controlとの比較が必要となるが、その際、PCRの増幅特性と増幅効率の差を考慮に入れた方法が不可欠である³⁾。競合的PCRは、目的DNAと同一のプライマーで増幅される既知の量の競合DNAを予め加えておく方法であるが、新しいPrimerの設計が必要であり、やや煩雑となり我々の行っているような治療を目的とした、遺伝子診断の方法として適切とは言えない。我々の方法は、PCR反応の動態分析に基づき、PCRのサイクル数とPCR産物量の反応曲線を描く方法である。PCR産物量の測定はSYBR Green I, ³²Pなどによる染色または標識により、より鋭敏になると考えられる、蛍光色素とリアルタイムPCR装置の使用により、迅速に最も信頼のおける相対値が得られる⁵⁾。我々は、現在のところは従来より用いているエチジウムBr染色を行っており、相対値の再現性が乏しいため、目的DNAがコントロールDNA量を上回っているか否かのみで判定を行っている。今回のretrospectiveな検討の結果、この半定量的RT-PCRは、従来のRT-PCRよりACNUの臨床的効果を予測できる可能性が示された。

これまでのIATの問題点として、ACNU使用例ではACNU投与量への依存が大きく、従来の造血因子を併用したIAT療法の結果とあまり変わらないこと⁶⁾、観察期間が短いとはいえ、生存期間の延長はなく、IFN- β による維持療法の成績を上回っていないこと⁷⁾、白金製剤耐性の検討が今後必要であることなどが挙げられる。半定量的PCRの臨床応用により、今後

ACNUを使用する症例が増加すると考えられ、特に初発例においては投与量をできるだけ高く保つ事が必要と考えられる。生存期間に関する統計学的解析では、初期治療の効果も有意な独立因子のひとつであり、今後新しいIATにより、生存期間を含めた治療成績の向上が見込まれる。

一方、MGMTに関してはそのメチル化により活性が低下し⁸⁾、とくにp53陽性のものにその傾向が認められることがglioblastomaにおいて報告されている⁹⁾。我々は、前回の本会においてprimary glioblastomaにおいては、p53陽性率の高いsecondary glioblastomaよりもMGMTの陽性率が高い事を報告している¹⁰⁾。MGMTがメチル化によりその活性と同時にRT-PCRによる発現も失うものとするれば、我々の結果はこの報告と一致するものと考えられ、今後さらなる検討により、興味深い結果が得られると思われる。

【結 論】

1997年より4年間にわたり、MGMTmRNAのRT-PCRにおける発現に基づいたIATを56例に行った。現在までの治療成績は、初期治療の有効率は46.7%であるが、生存期間に関しては未だ満足な結果を得ていない。MGMTmRNAの半定量的RT-PCRの結果に基づくIATを開始しており、有効率・生存率のさらなる向上が期待される。

【文 献】

- 1) Tanaka S, Kamitani H, Amin MR, Watanabe T, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Hori T: Preliminary individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyzes for drug-resistance genes. *J Neuro-Oncology* 46: 157-171, 2000
- 2) Chomczynski P, Sacchi N. Single-step methods of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 162: 156-159, 1987
- 3) Ferre F: Quantitative or semi-quantitative PCR: reality versus myth. *PCR Methods Appl* 2: 1-9, 1992
- 4) Schwarz Jr. S, Caceres C, Morote J, De Torres I, Rodriguez-Vallejo JM, Gonzalez, Reventos J: Over-expression of epidermal growth factor receptor and c-erbB2/neu but not of int-2 genes in benign prostatic hyperplasia by means of semi-quantitative PCR. *Int J Cancer* 76: 464-467, 1998
- 5) Cheung IY, Cheung NK: Quantitation of marrow disease in neuroblastoma by real-time reverse transcription-pcr. *Clin Cancer Res* 7:1698-705, 2001
- 6) 田中 聡、長島 正、松野 彰、田中秀樹、

紙谷秀樹、堀 智勝：

悪性脳腫瘍補助療法における G-CSF の有用性
Biotherapy 10 (2): 173-178, 1996

- 7) Tanaka S, Taniura S, Matsumoto S, Kamitani H, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Watanabe T, Hori T: Long-term human interferon- β maintenance therapy for malignant gliomas. Int J Immunotherapy 17: 39-49, 1999
- 8) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. New Engl J Med 343: 1350-1354, 2000
- 9) Rolhion C, Penault-Llorca F, Kemeny J-L, Kwiatkowski F, Lemaire J-J, Chollet P, Finat-Duclos F, Varrelle P: O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene (MGMT) expression in human glioblastomas in relation to patient characteristics and p53 accumulation. Int J Cancer 416: 416-420, 1999
- 10) 田中 聡、小林郁夫、岡 秀宏、安井美江、鈴木祥生、宇津木聡、藤井清孝: 遺伝子診断に基づいた Glioblastoma の治療。 Neuro-Oncology 10(2): 74-77, 2000

当科における悪性グリオーマに対する 化学療法の現況と将来への展望

～抗 MGMT 抗体を用いた免疫組織化学による ACNU 耐性の検討～

Immunohistochemical study of anti-MGMT antibody expression on malignant gliomas
for evaluation of chemoresistance to ACNU

東京医科大学脳神経外科

秋元 治朗、原岡 襄

Key word ; malignant glioma, chemoresistance, MGMT, p53 mutation

【はじめに】

ヒトを含む地球上の生物は、その進化の過程において様々な外的あるいは内的要因による DNA 損傷を受けてきた。損傷の度合いが強い場合にはもはや修復不可能と判断して積極的にアポトーシスに導き、その度合いが弱い場合には DNA 修復系で対処し、安定した遺伝情報を維持してきたのである。しかしこの様な DNA 損傷修復系による防御機構を免れた遺伝情報が突然変異として残り、癌遺伝子や癌抑制遺伝子のバランスを乱すと、発癌のスイッチがオンされるのである。正常組織においてはこれら DNA 修復系は、遺伝情報のいわゆる監査役と考える事ができるが、癌の治療においてはこれらの存在がむしろ治療上の不都合となる。

O6 methylguanine-DNA-methyltransferase (以下 MGMT) は DNA 修復系を代表する酵素であるが、ACNU 等のアルキル化剤がもたらす癌細胞の DNA 損傷を除去し、結果的に細胞の抗癌剤耐性を誘導してしまうのである。我が国における悪性グリオーマに対する第一選択薬剤はまさにニトロソウレア系抗癌剤であり、本腫瘍における MGMT 発現を検索することは、その治療効果に反映される一因子として重要な意味を持つものと考えられる。

著者らは最近市販された抗 MGMT モノクローナル抗体を用いた免疫組織化学を悪性グリオーマ自験例を対象に行ない、それらにおける MGMT の発現程度が臨床経過と関連を有するか否かを検討した。

【対象および方法】

初療時悪性グリオーマと診断された天幕上腫瘍のうち、病理組織、臨床経過の follow up が可能であつ

た 61 例を対象とした。内訳は悪性神経膠腫 (以下 AA) が 23 例で膠芽腫 (以下 GM) が 38 例である。男女比は AA が 17 対 6、GM が 26 対 12 で、平均年齢は AA が 45.7 歳、GM が 53.5 歳であり、両群間に有意差は無かった。(student-t) 化学療法選択と臨床経過を見ると AA においては 12 例に IAR (Interferon β 、ACNU、radiation) が、8 例に ECR (Cisplatin、Etoposide、Radiation) が行なわれ、TTP (time to progression)、MST (mean survival time) はそれぞれ IAR 群 25.6 ヶ月、39.0 ヶ月に対し、ECR 群は 10.1 ヶ月、15.3 ヶ月と IAR 群の方が有意に臨床経過が良かった ($p < 0.05$)。それに対し GM では IAR が 23 例、ECR が 13 例に行なわれ、MST は IAR 群が 11.3 ヶ月、ECR 群が 17.6 ヶ月と有意差はないものの、むしろ IAR 群の方が悪かった。

ホルマリン固定パラフィン包埋切片を内因性 peroxidase 除去の後、10mM pH6.0 クエン酸緩衝液下 microwave 処理による抗原賦活を施行。一次抗体として抗 MGMT monoclonal 抗体 (clone: MT3.1、NeoMarkers、USA) と抗 p53 抗体 (clone: DO7、DAKO、Denmark) を使い、次いで DAKO の ENVISION-HRP SYSTEM にて DAB 発色した。その後 Mac-scope Ver 2.56 (Mitani coop.) を用い陽性細胞率を S.I. (staining indice) として算定した。

【結果】

1、MGMT の腫瘍組織内発現パターン (Fig.1)

MGMT は腫瘍細胞および腫瘍血管の内皮細胞の核のみに瀰漫性の染色態度を示した。分布としては腫瘍血管の内皮細胞核のみに発現する Type-E 群と腫瘍細胞にも発現する Type-ET 群に分けられた。腫瘍細胞に発現している例では必ず血管内皮細胞核にも

MGMT 発現を認めた。

2、悪性グリオーマ組織における発現パターンと S.I. (Table 1)

悪性グリオーマでは殆どの腫瘍細胞で MGMT の発現を認めた。AA と GM の発現分布を比較すると、AA ではその 69%が Type-E、即ち血管内皮細胞核のみの発現であったのに対し、GM では 82%が Type-ET、即ち腫瘍細胞にも MGMT 発現が認められた。腫瘍細胞における S.I.を算出すると、AA で 19.20、GM で 40.33 と明らかに GM で MGMT 陽性腫瘍細胞が多いが、AA に Type-ET が少ない為両者間に有意差は無かった。

3、p53 変異と MGMT 発現の相関 (Table 1)

AA の 87%、GM の 71%に mutant p53 を認識するとされる DO7 の発現性を認めた。S.I.を算定すると AA で 17.92、GM で 39.04 と後者で明らかに高い傾向をみるが、有意差は無かった。又 MGMT と p53 の S.I.の 2 者間にも明らかな相関関係は認められなかった。

4、初期治療後再発時 MGMT 発現の変化 (Table 2)

治療後獲得耐性の観点から腫瘍再燃時の MGMT 発現変化を検索すると、ほぼ全例で再燃時 MGMT 発現パターンの変化、具体的には Type-E から Type ET への移行や、S.I.の上昇が認められた。しかしこの変化は初期治療時に必ずしも ACNU も用いていなくても生じている変化で、又 mutant p53 の S.I.も上昇しているものが殆どであった。

5、代表症例 (Fig.2,3)

症例は 52 歳男性、左前頭葉の eloquent area 近傍に発生した Glioblastoma 例である。部分摘出後に ECR 療法と残存腫瘍に対する定位放射線照射を行ない 7 ヶ月の寛解期を経て progression した。再度手術摘出し、今度は ACNU を用いたが、わずか 2 ヶ月間で重篤な状態に陥っている。初回組織において MGMT は既に Type-ET のパターンで発現していたが、その S.I.は 10.5%であった。しかし再燃時には MGMT の S.I.は 70.1%にまで増加していた。

【考察】

癌細胞の抗癌剤抵抗性に関しては種々の生化学的機構が知られている。P-glycoprotein の関与する癌細胞膜における薬剤排泄亢進による多剤耐性機構や、Glutathion 等による抗癌剤不活化機構などがその代表的なものである。しかし我々脳神経外科医が治療する悪性腫瘍はその対象の殆どがグリオーマであり、実際に用いる抗癌剤もごく限られた種類のものである。だからこそ、それらの薬剤の耐性機構に関しては熟知しておく必要があるものと思われる。近年では摘出した脳腫瘍組織内の各種耐性機構を遺伝子レベルで検索し、耐性機構の出現していない薬剤を選

択して投与する、Individual adjuvant therapy (IAT)といった極めて logical な化学療法の臨床が求められる方向にあるが^{3,5)}、果たして我々脳神経外科医はそれほどまでの抗癌剤選択を行ない得ているのであろうか。実際悪性グリオーマの化学療法剤として保険適応となっているのは、ニトロソウレア系薬剤だけなのである。

我々の少ない悪性グリオーマに対する化学療法の経験から得た事は、同じ病理診断の腫瘍でも ACNU の効果に差があることと、初療時に ACNU を用いた場合、再燃時には ACNU の効果は殆ど見られないということである。前者は腫瘍が元来有している自然耐性(intrinsic resistance)であり、後者は抗癌剤曝露によってもたらされた獲得耐性(acquired resistance)を意味する。そこで我々は ACNU 耐性の主因である MGMT の発現を本腫瘍組織を対象に検索し、自然耐性、獲得耐性を評価することにより、ACNU 投与の適応を検討した。幸い MGMT に対するモノクローナル抗体が市販されたため、retrospective study が可能となったのである。

染色結果から判明したことは、悪性グリオーマはその殆どが ACNU 自然耐性を有している事であった。ただしその発現パターンに差があり、AA では腫瘍血管内皮細胞核のみの発現が主であったのに対し、GM では血管内皮細胞に加え、腫瘍細胞核にも MGMT の発現が認められたのである。この 2ヶ所の分布がどの様な意味を持つのかは今後の検討課題としたいが、p-glycoprotein の様な腫瘍血管のレベルでの ACNU 耐性機構の存在を考えている。Cisplatin、Etoposide 投与群を対象とした臨床経過においても AA では ACNU の有効性が窺えたが、GM ではその有効性に乏しかった。この事は血管内皮レベルと腫瘍細胞レベルの 2段階での ACNU 耐性機構の存在が臨床像に反映されたことを意味するものかも知れない。獲得耐性に関しては、再燃時に MGMT の発現パターンの変化や、S.I.が増加することが、それを意味するものの可能性を考えているが、呈示症例の様に必ずしも初療時 ACNU を用いていない例でもみられる変化であり、ACNU 曝露による獲得と呼ぶよりは、グリオーマの progression pathway における形質変化(p53 S.I.の上昇も伴う)や放射線照射による遺伝子変化が惹起された可能性の方が高いものと考えている。

MGMT と p53 遺伝子変異の相関に関しては多くの報告が見られる。Harris ら²⁾は wild-type p53 を transfection した cell line において MGMT protein の down regulation を示した。それに対し Rolhion ら⁴⁾は p53 変異を有する GM 臨床例では MGMT 発現が低いことを示した。後者は MGMT 発現はかならずしも p53 変異に関連しないことを示す貴重な報告である。我々の症例においても MGMT 発現の亢進は、前述し

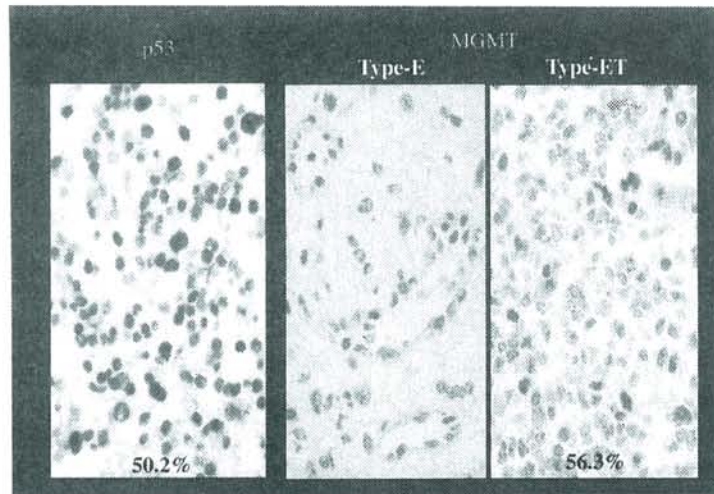


Fig. 1

Table 1

Histology	AA	GM
N	23	38
MGMT immunoreactivity		
(-)	2	1
Type-E	16 (69%)	6 (16%)
Type-ET	5 (22%)	31 (82%)
Staining indice	19.20±14.19	40.33±26.95
p53 immunoreactivity		
(-)	3	1
(+)	20 (87%)	27 (71%)
Staining indice	17.92±12.70	39.04±21.50

Table 2

Age, Gender	Histology	Initial chemo.	TTP (mon.)	MGMT	p53
35, M	AA	IAR	88.7	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↑
23, M	AA	IAR	61	Type-E→Type -ET	S.I. ↑
43, M	AA	IAR	33.3	Type-E→Type -ET	S.I. ↑
23, M	AA	ECR	5.6	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↑
58, M	GM	ECR	3.3	Type-E→Type -ET	S.I. ↑
53, M	GM	ECR	24	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↑
35, M	GM	IAR	3.5	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↓
55, M	GM	IAR	5	Type-ET (S.I. ↓)	S.I. ↓
48, M	GM	IAR	18.6	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↑
60, M	GM	IAR	6.7	Type-ET (S.I. ↑)	S.I. ↑
52, M	GM	ECR	7	Type-ET (S.I. ↓)	S.I. ↓

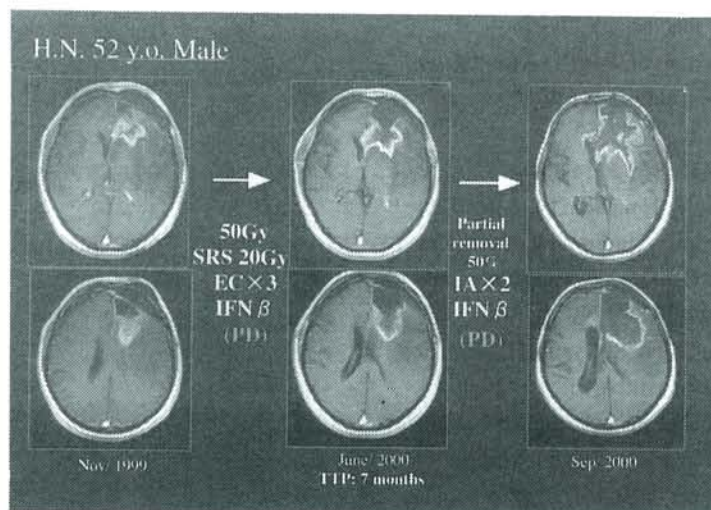


Fig. 2

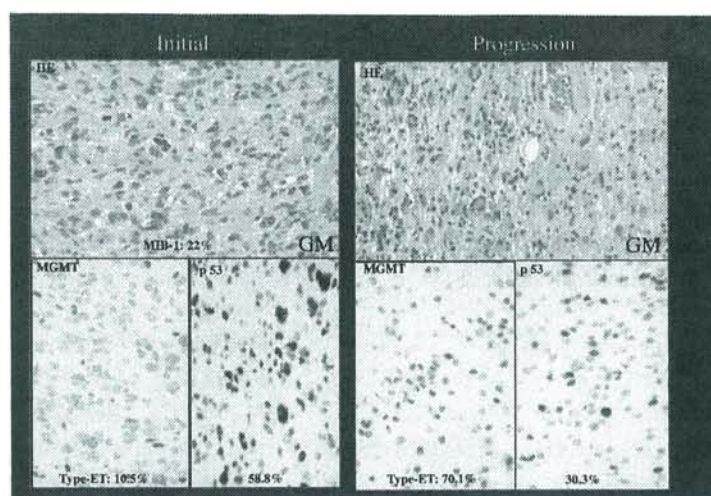


Fig. 3

た様な要因による腫瘍細胞の形質変化に起因するものの様で、p53 S.I.との相関も得られなかった。今後更なる検討を加えたい。

最近 MGMT の promotor 領域の methylation の重要性を Esteller ら¹⁾が述べた。MGMT の methylation に関しては以前から検討が成されていたが、本論文ではその有無による明らかな臨床経過の差を記したのである。我々が示した MGMT protein の accumulation が果たして活性化 MGMT を意味するのか否かは不明であるが、今後メチル化 MGMT を検出する事の重要性は明らかな様である。

【結語】

悪性グリオーマを主たる治療のターゲットとする neuro-oncologist にとって、MGMT の存在意義を熟知し、その発現による ACNU 投与の適応評価を行ない得るか否かは重要な課題ではなかろうか。我々は今回の検討から、悪性グリオーマはその殆どが ACNU 自然耐性を持っている腫瘍であり、病期の進行とともに耐性度の亢進が見られたことから、ACNU 投与のタイミングはまさに初療時に限られるのではないかと考えている。

【文献】

- 1) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents.
New Eng J Med 343, 1350-1354, 2000
- 2) Harris LC, Remack JS, Houghton PJ, Brent TP: Wild-type p53 suppress transcription of the human O6-methylguanine-DNA-methyltransferase gene.
Cancer Res 56, 2029-2032, 1996
- 3) Nagane M, Asai A, Shibui S, Oyama H, Nomura K, Kuchino Y: Expression pattern of chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors: a working knowledge for proper selection of anticancer drugs.
Jpn J Clin Oncol 29, 527-534, 1999
- 4) Rolhion C, Penault-Llorca F, Kemeny JL, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, Chollet P, Finat-Duclos F, Verrelle P: O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene (MGMT) expression in human glioblastoma in relation to patient characteristics and p53 accumulation. Int J Cancer 416, 416-420, 1999
- 5) Tanaka S, Kamitani H, Amin MR, Watanabe T, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Hori T: Preliminary individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analysis for drug resistance genes.
J Neuro-Oncology 46, 151-171, 2000

Glioma の新しい治療 Strategy

A new therapeutic strategy for glioma patient

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

村垣 善浩、丸山 隆志、伊関 洋、久保 長生、高倉 公朋、堀 智勝

悪性グリオーマは治療抵抗性の原発性脳腫瘍である。日本における現在の標準的な集学的治療は可及的摘出の後、ACNU と vincristine による同調化学放射線治療を行い時にインターフェロンなどの免疫療法を併用するプロトコールである。しかし未だ満足すべき治療成績は得られていない。

そこで我々は、新たな集学的治療方法—治療 Strategy—を提案する。すなわち術中 MRI とナビゲーションによる手術、Photon Radiosurgery System (PRS) による術中局所放射線、ナチュラルキラー細胞や細胞障害性 T リンパ球による局所免疫療法である (表 1)。本稿では、各治療 Modality を臨床症例を含めて紹介する。

【手術治療】

Glioma 特に悪性 glioma に対する radical surgery は controversial であった。しかし、1969 年から 1993 年までの日本脳腫瘍全国統計の結果では、手術による腫瘍の摘出度と生存率とが有意に関連していた¹⁾。たとえば悪性グリオーマ 6395 例の検討では、95% 以下摘出では生検群や未手術群と有意差なく 5 年生存率が 10-15% であるが、95% 以上摘出では 22%、肉眼的全摘出では 40% に改善する (表 2)。すなわち肉眼的摘出を施行すれば、理論的に約 20 ポイントの 5 年生存率上昇が望めることとなり、手術の重要性が再認識された。

しかし従来の方法では術中腫瘍境界を正確に同定することは不可能であり、欠損症状の危険なく周囲正常脳まで含めて全摘出できる症例は 15-20% といわれている。50-75% 摘出の頻度が最も多く、肉眼的全摘は 7.9% の症例でしか得られていない¹⁾。

そこで我々は、摘出率を向上させるため OpenMRI をもつインテリジェント手術室を導入した。すなわち残存腫瘍の部位、量を術中 MRI 画像によって同定し、最新画像で Update したナビゲーション (“Real-time” update navigation) によって正常境界まで腫瘍を摘出するのである。一方、温存すべき脳機能情報は様々な Mapping (Functional MRI、慢性硬膜

下電極や覚醒下手術下の電気刺激) から取得し、術中も Monitoring (MEP、SEP、脳神経刺激、ABR など) を行うことによって合併症を防ぐのである。すなわちとるべき腫瘍の解剖学的情報を術中 MRI で取得し、守るべき重要な脳機能部位を様々な Modality で同定し、過不足のないグリオーマ摘出を施行する (表 3)。

A・インテリジェント手術室 - OpenMRI と MR 対応手術装置 - (図 1)

術中の変化を客観的かつ可視化した情報として提供できる機器として、また空間解像度、病変描出能、撮影方法の variation などの点で優れた頭部検査法である MR I が設置されたインテリジェント手術室 (Intelligent Operating Theater: 以下 IOT) が 2000 年 3 月に完成した²⁻⁴⁾ (図 1 A)。世界で最も狭い MR 手術室 (5.4mX4.8m) の一つであるこの MR 手術室の特徴は、非常に高いレベルの脳神経外科手術が行えることである。ハンバーガー型 OpenMRI 装置は永久磁石方式の 0.3T と比較的低磁場であるが、実用上問題のない画質と 3D (図 1 A) や MRA などの特殊撮影も可能である。また低磁場であるため安全性が高く、各種精密機器に影響を及ぼす 5 ガウス以上の範囲が狭く半径約 2m 外では high-speed drill などの一般手術器具の使用が可能である。MR 対応手術台は移動式で MR 撮影の場合に上部架台がスライドするシステムになっている。また左右回転や頭部挙上降下の一般手術台としての機能をもつ画期的なもので、グラスファイバー製杉田式頭部 4 点固定との併用で脳神経外科の殆どの体位とアプローチに対応できる。MR 対応顕微鏡は窒素駆動式で、麻酔器やモニターも MR 対応である (図 1 B)。

また様々な電気生理学的検査 (体性感覚誘発電位: SEP、運動誘発電位: MEP、脳波、聴性脳幹反応: ABR、脳神経刺激) も MR 対応電極の開発によりインテリジェント手術室内で測定可能である。

すなわち術者が MRI 手術室であることでの制限を受けることなく、術者が最も知りたい術中状況—どれくらいの腫瘍がどこに残っているか—を的確に表

表1 Gliomaの新しい治療戦略

- 手術(主力部隊の壊滅)表3
 - 95%以上摘出 (OpenMRI+Navigation+5ALA)
 - 機能温存 (Mapping+Monitoring)
- PRS(移動経路のせん断)
 - 神経線維束への定位的照射(脳梁など)
- 免疫療法(残存兵の払掃)
 - 腫瘍残存腔へのNK術中投与

表2

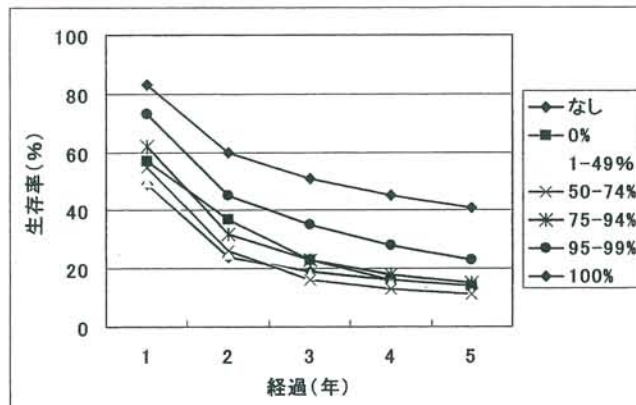
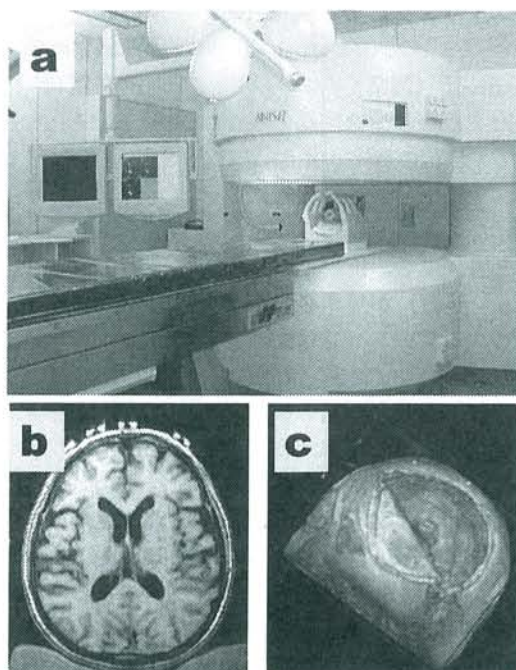


表3 Glioma手術戦略

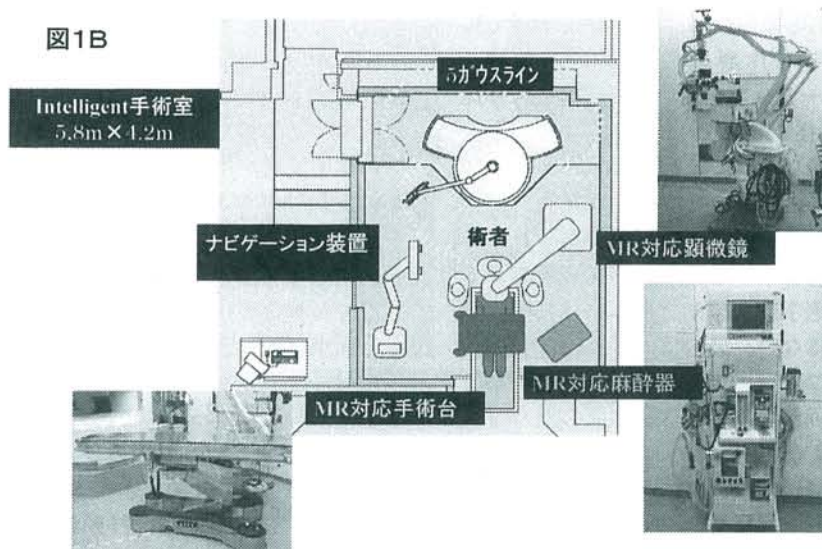
- 解剖学的/構造的情報
 - 術中画像
 - 超音波, mobile CT
 - オープンMRI
 - ナビゲーションシステム (リアルタイムアップデートナビゲーション)
- 機能的情報
 - 術前機能情報
 - Functional MRI, 慢性硬膜下電極
 - 術中脳機能マッピングと神経モニタリング
 - 覚醒下手術, SEP, MEP, ABR, 脳神経刺激

機能 mapping と術中MRIで更新した“Real-time” Navigation
による機能温存と最大限の摘出

図1A



手術室オープンMRIとMRI画像。
Intelligent手術室内のOpenMRI (a)。0.3テスラであるが手術に利用できる十分な画質である (b)。レンダリングにより鮮明な3D画像が再構成でき、任意の断面を切ること
で残存腫瘍の位置確認が容易になる (c: 中心部にマーカーが見える)。



インテリジェント手術室。
窒素ガス駆動のMR対応顕微鏡、MR対応手術台、MR対応麻酔器、ナビゲーション装置が配置されている。5ガウスライン外で手術を行うため通常の手術道具が使用可能で、撮影時にガントリー内に移動する。

示する MRI 画像と神経モニタリングによる機能情報を取得できるのである。

B・Real-time update navigation⁵⁾ (図2)

OpenMRIによる術中MRIで残存腫瘍を確認することができるが実際の術野での部位の同定が困難なことがある。またグリオーマでは生存率が飛躍的に伸びる肉眼的全摘出を目指した場合、すなわち非常に小さい残存腫瘍を摘出する場合にも、術野での場所を示す装置(ナビゲーション装置)が是非必要になってくる^{6,7)}。しかし従来のナビゲーションは髄液漏出や病変摘出によって脳が沈み込む現象いわゆるBrain Shiftが起こり、時に1cm以上の誤差となり致命的なものとなる⁸⁾。また、術者が術中最も知りたい情報であるどれくらい腫瘍などの病変が取れたのかあるいはどこに残存病変があるのかーについても現在のナビゲーションは無力である。

そこで術中定位的照射のために開発したPRSナビゲーション³⁾(図2A)を改変し、術中MRI画像を組み合わせて、最新画像で更新した(Update)術中ナビゲーションが可能な装置を開発した。これが“Real-time” Update Navigation (RUN)と呼ぶものであり、Brain Shiftの誤差なく、正確に術者に残存腫瘍の部位を示すことが可能である(図2B)⁵⁾。また摘出後の定位的な放射線照射も可能である。症例は68歳女性で運動野内にある多形性膠芽種である(図2C)。術前より失語症と右片麻痺を呈していたが、OpenMRIとナビゲーションを用いた摘出術によりほぼ全摘し、摘出後半徑15mmで15Gyの術中照射を行った。術後症状改善し独歩にて退院した。

C・脳機能マッピングと術中モニタリング

グリオーマが運動野や言語野近傍に存在した場合、腫瘍の圧迫による偏位や機能野自体の個人差がある可能性があり、解剖学的な機能野に基づいた摘出範囲の決定は十分ではない。最近ではFunctional MRI、MEG、光トポグラフィー、PETなどの非侵襲的な検査法があるが、空間解像度や高次脳機能の場合の信頼性が十分とはいえない。

機能温存のために正確な機能情報が必要であるが、我々はてんかん外科で用いられている慢性硬膜下電極を脳腫瘍に応用し、摘出術前の詳細な脳機能マッピングを施行している⁹⁻¹¹⁾。さらに、機能野を再確認するためと深部神経線維を損傷しないために覚醒下での摘出手術し最大限の摘出を目指している。症例は24歳女性、退形成星細胞腫(図3)。硬膜下電極によるマッピングでは腫瘍は前運動野に存在し、腫瘍上に機能を認めなかった(図3B)。そこで覚醒下に再度マッピングを確認の後、常に上下肢の自発運動をチェックしながら摘出を行った。術中MRIにて残存腫瘍を認め(図3C)、追加摘出で肉眼的に全摘した(図3D)。明らかな欠損症状なく職場復帰して

いる。

感覚路損傷の有無や中心溝同定に用いる体性感覚誘発電位(SEP)に加えて最近では運動誘発電位(MEP)を用いて錐体路モニタリングを施行している。脳幹部では聴性脳幹反応(ABR)、脳神経刺激装置(顔面神経、舌咽神経、迷走神経、舌下神経など)を用いる。症例は9歳の男児で多形性膠芽種再発患者である(図4)。腹臥位でABR、SEPをモニターし、脳神経刺激装置で顔面神経核を確認して、OpenMRとナビゲーションで亜全摘出を施行した。神経症状の増悪はなく、自宅退院した。

D・症例のまとめ(表4)

術中MRIと術中マッピングやモニタリングを用いた手術した機能的に重要な部位近傍のグリオーマは10症例であった。内訳は運動野近傍が5例、言語野近傍が2例、脳幹部が1例、島回が1例、海馬視路に及ぶ右側頭葉が1例であった。ナビゲーションを用いたのが7例、覚醒下手術が4例であった。術中PRS照射を5例に施行した。

全摘出が3例、90%以上が6例、85%以上が1例であった。機能領域近傍の症例にもかかわらず術後の神経症状は、1例が増悪したが(術前麻痺の増悪2から1/5)、4例が不変で新たな合併症なく、5例は術前神経症状が改善した。

【Photon Radiosurgery System (PRS) (図5)】

PRSは、直径3mm長さ10cmのProbe先端から軟X線を照射する装置である¹²⁻¹⁴⁾。コンパクトで移動可能なため術中照射が可能で、急峻な線量曲線をもつため腫瘍に大量照射がおこなえる。20分前後の照射で、半径5mm内では約500Gy以上の線量がかかる(図5)。100例以上の臨床例がありAnaplastic Astrocytomaでは照射群で有意な生存率の改善をみた。

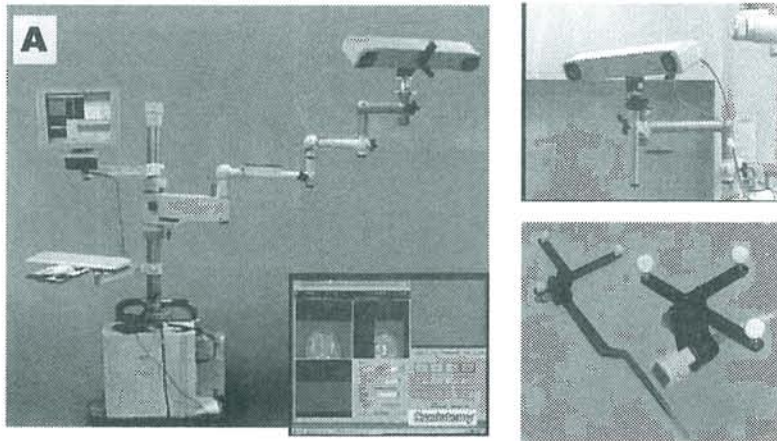
従来は残存腫瘍に対し術中照射を行ってきたが、術中MRIとRUNによって全摘が目指せる場合には照射部位が問題になってくる。そこで我々は、Glioma治療を困難にしている原因のひとつである神経線維を介した浸潤を防ぐために、PRSを脳梁などの神経線維束に照射しGlioma細胞の移動経路をせん断することとした。

症例は59歳男性、右前頭葉Glioblastomaの症例(図6)。術中MRIとRUNそして5ALAによる化学ナビゲーションによって肉眼的に全摘出した後に、PRSを脳梁部分に定位的照射を施行した。

【免疫療法】

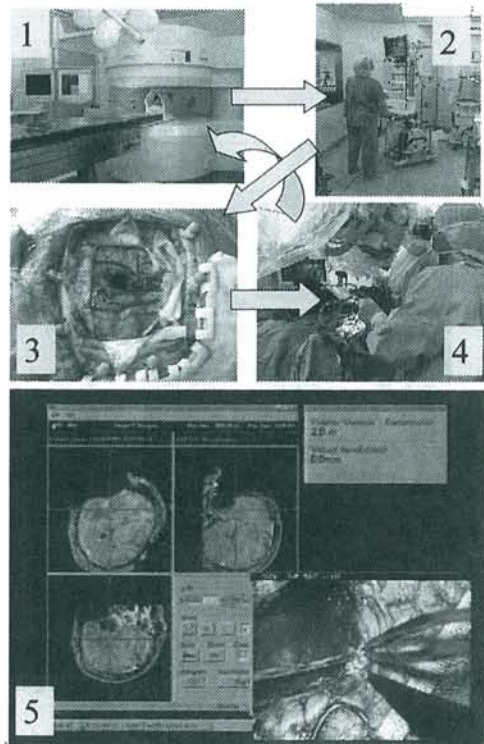
脳腫瘍に対してインターフェロンなど様々な免疫療法が施行されているが、今回我々は自家免疫細胞をex vivoでインターロイキン等刺激を行い、腫瘍摘出腔に局所投与する方法を施行している。摘出腫瘍細胞の

図2



PRS ナビゲータ (術中放射線治療装置 PRS のために開発されたナビゲータ)。
 (左) 本体。PRS スタンド (永島医科器械) に赤外線位置認識装置 (ポラリス) と PRS ナビ用コンピューターが搭載されている。(右上) ポラリス本体 両端 2 箇所より赤外線を発し、手術器具の反射球からの反射を両端の CCD カメラで同定し位置を計測する。(右下) 汎用ロケータ (三鷹光器) 様々な手術器具に取りつけ可能な反射球ツール。登録すれば度のような道具のナビゲーションも可能になり、3 画面表示の十字の交差部分に先端が表示される。

図2
B



リアルタイムナビゲーションの実際：
 (1) 術中 MRI を撮影。(2) ネットワークにより PRS ナビのコンピュータに転送。
 (3) 基準マーカを登録。(4) 最新画像データで腫瘍摘出。(5) ナビゲーション画面。
 症例は 38 歳言語野悪性神経膠腫の患者。PRS ナビゲータが吸引管先端を示している
 (十字交叉: 矢印)。Picture in Picture した顕微鏡画面も同時表示できる (画面右下)。
 覚醒下手術にて言語野を確認しナビゲータで腫瘍を全摘した。

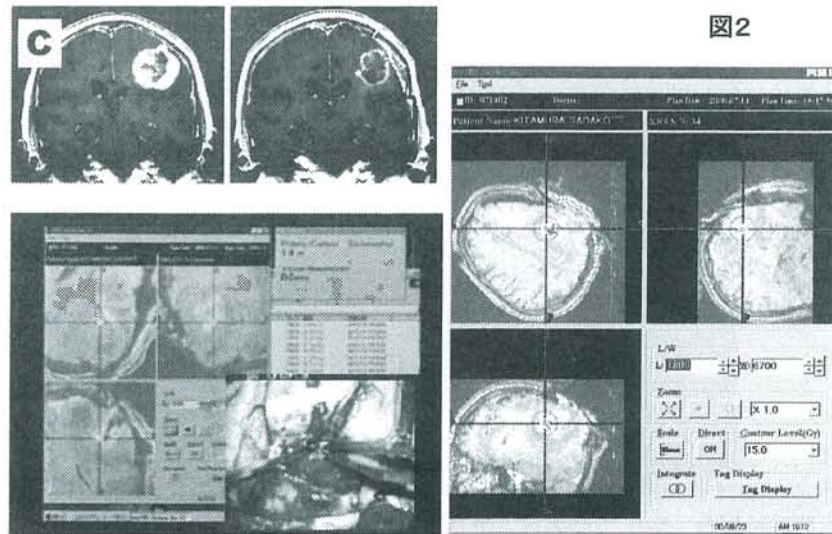
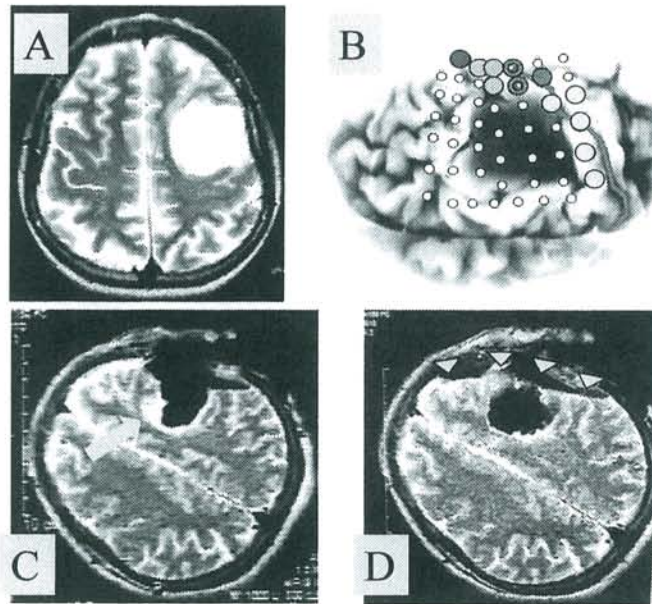


図2

症例 1。68 歳女性、多形性膠芽腫。

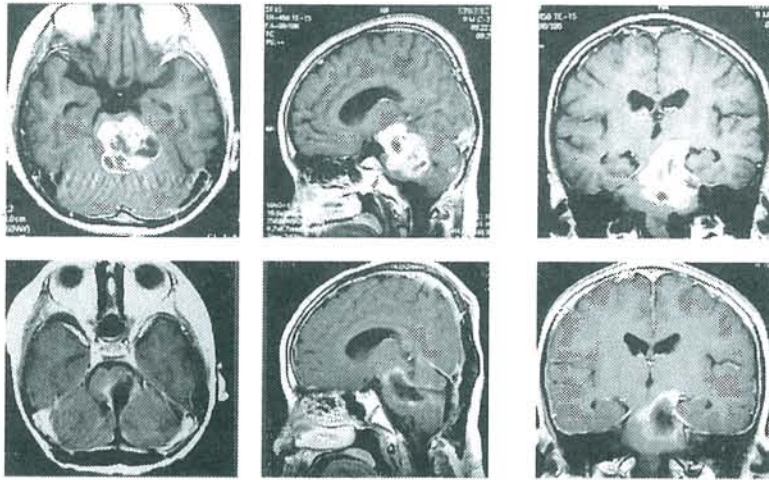
(右) 運動野内腫瘍のためナビゲータを用い(左下: 十字の中心は吸引管先端を表示) 残存腫瘍を摘出している。摘出後摘出腔に PRS による術中照射(右: 半径 15mm で 15Gy) をしこうした。麻痺、失語症は術後改善した。

図3



症例 2。24 歳女性。運動前野に存在した最大径 5cm の悪性神経膠腫 (A)。硬膜下電極による脳機能マッピングで腫瘍は前運動野に存在し、腫瘍上の機能がないこと(白丸)を確認した (B: 黄丸は運動野、青丸は感覚野、オレンジ丸は口運動野)。更に覚醒下手術で確認した後摘出を開始した。術中 MRI で残存腫瘍が認められ (C) 再度摘出を施行した。MRI で全摘出を確認し (D)、術後欠損症状なく現在職場復帰し再発は認められていない。術中は著明な脳偏位がおこっていることがわかる (D 矢頭)。

図4



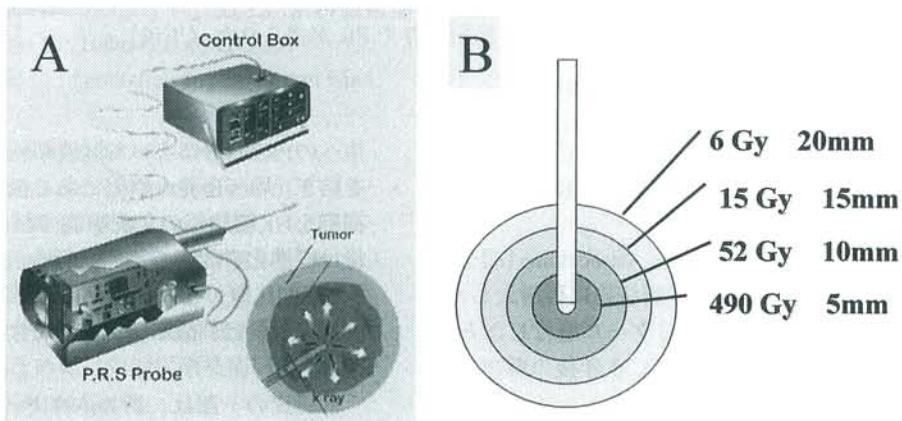
症例3。8歳男児、脳幹部の多形性膠芽腫再発（上段）。
腹臥位で自発呼吸、SEP、ABR、顔面神経刺激のモニタリング下でOpenMRIとナビゲーションを用い亜全摘を施行した（下段）。

表4

	Age	Sex	Diagnosis	Region	PRSナビ	CSE	Awake	monitoring	PRS	Removal	Symptom
1	78	M	GBM	lt Broca	-	-	-	-	+	>95	Aphasia, Paresis
2	25	F	AA	rt preMotor	-	+	+	SEP, MEP, STI	-	100	Trans. Paresis
3	49	M	AA	lt Insula	-	+	+	SEP, MEP, STI	-	>95	-
4	68	F	GBM	lt Motor	+	-	-	SEP, STI	+	100	Aphasia, Paresis
5	66	F	GBM	lt SMA-CC	+	-	-	SEP	+	>90	Paresis (2/5-1/5)
6	63	F	GBM	lt Broca	+	-	-	-	+	>90	Aphasia
7	66	F	A	rt T	+	-	-	-	-	>85	-
8	38	M	AA rec	lt T	+	-	+	SEP, STI	-	100	-
9	32	M	AA	lt SMA	+	-	+	SEP, STI	+	>95	Epi
10	9	M	GBM rec	Brain Stem	+	-	-	SEP, FacialN, STI	-	>90	DOC, Paresis

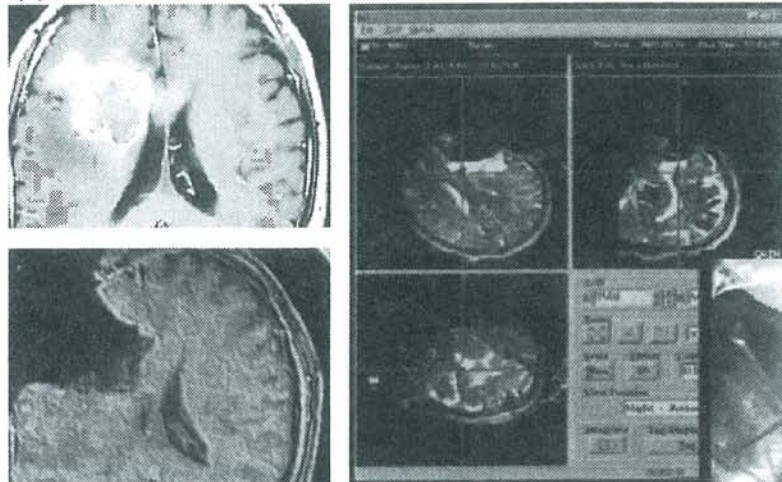
症例のまとめ。
CSE:慢性硬膜下電極。STI:術中刺激。

図5



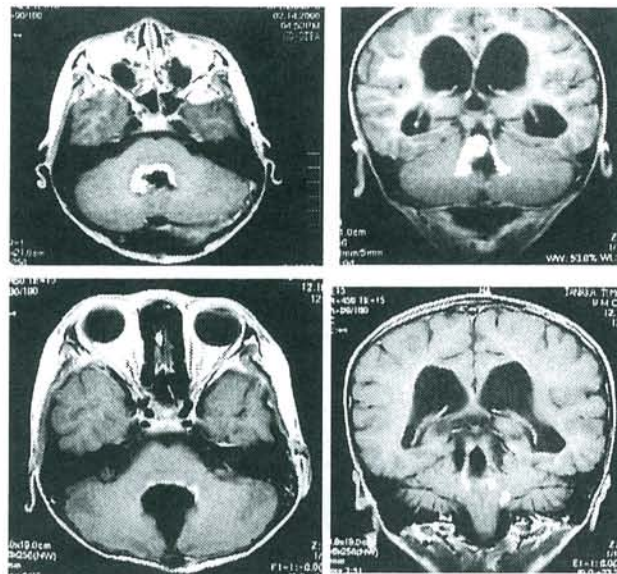
Photon Radiosurgery System (PRS)(A).
本体 Probe は 1.9Kg で持ち運び可能である。直径 3mm、長さ 10cm の先端より軟 X 線が照射される。線量曲線は急峻で距離の 3 乗に反比例する (B)。

図6



症例4. 59歳男性、右前頭葉の多形性膠芽腫（左上）。
術中MRIとナビゲーションによって肉眼的全摘術施行（左下）。
摘出腔に接する脳梁部分にPRSによって術中照射を施行した（右）。

図7



症例5. 9歳男児、第四脳室悪性神経膠腫再発（上段）。
NK細胞のオンマイヤからの局所投与でPRが得られた（下段）。
現在まで再発はみえていない。

培養が可能なら細胞障害性Tリンパ球（CTL）を、もし不可能ならナチュラルキラー細胞（NK細胞）を使用する。

症例は8歳男児、再発Anaplastic Astrocytoma（図7）。2回の摘出術と3クルの化学療法後に再増大した。自家NK細胞をオンマイヤより2クル施行したところPRとなった。2クルを追加し、1年後の現在も再発を認めず普通学級に通学している。

【Gliomaの新しい治療Strategy】

Gliomaの治療Strategyは、OpenMRI、ナビゲーション、5ALA等のModalityを駆使し手術でEloquent area近傍であっても95%以上の摘出を目指す。そして線維

束へのPRS照射によって腫瘍細胞の対側半球への浸潤を防ぎ、局所再発の原因である摘出腔周囲の残存腫瘍細胞をNK細胞等の免疫細胞で制御するのである。術後は標準化学放射線治療を行う。

GradeIII,IVのGliomaで65歳以下の全身合併症のない症例を対象に、臨床研究を施行する予定である。

本研究の一部は、新エネルギー・産業技術総合研究開発機構平成12年度研究助成事業、技術研究組合医療福祉機器研究所、産業科学技術研究開発制度医療福祉機器技術開発プロジェクト用総合評価研究ラボシステム開発事業の助成を受けた。

【文献】

- 1) The committee of brain tumor registry of Japan:
Report of brain tumor registry of japan (1969-1993)
10th edition. Neurol Med Chir(Tokyo).
Suppl.40:57, 2000.
- 2) 伊関 洋、杉浦 円、村垣善浩 他：
術中オープン MRI 下での脳外科手術。
第 10 回コンピュータ支援画像診断学会大会、
第 9 回日本コンピュータ外科学会合同論文集。
pp.117-118,2000
- 3) 村垣 善浩：Open MRI と PRS ナビゲーター：
医学のあゆみ 195：241-242, 2000
- 4) Rubino GJ, Farahani K, McGill D, et al: Magnetic
Resonance Imaging-guided neurosurgery in the
magnetic fringe fields: The next step in
neuronavigation. Neurosurgery 46:643-654,2000
- 5) 村垣 善浩、伊関洋、川俣貴一、杉浦円、
天野耕作、平 孝臣、堀 智勝、南部恭二郎、
鈴川浩一：術中 OpenMRI 画像による“Real-time”
navigation system の開発。
機能的脳神経外科 39：80 - 81, 2000
- 6) Watanabe, E., Mayanagi, Y., Kosugi, Y., Manaka,
S. & Takakura, K. Open surgery assisted by the
neuronavigator, a stereotactic, articulated, sensitive
arm.
Neurosurgery 28, 792-9; discussion 799-800 (1991).
- 7) Kato, A. et al. A frameless, armless navigational
system for computer-assisted neurosurgery.
Technical note.
Journal of Neurosurgery 74, 845-9 (1991).
- 8) Nimsky C, Ganslandt O, Kober H, et al: Integration
of functional magnetic resonance imaging supported
by magnetoencephalography in functional
neuronavigation. Neurosurgery 44:1249-55,1999
- 9) Lueders H, Lesser RP, Hahn J, et al: Cortical
somatosensory evoked potentials in response to hand
stimulation.
Journal of Neurosurgery 58:885-894, 1983
- 10) Ojemann GA: Neurosurgical management of
epilepsy: a personal perspective in 1983.
Applied Neurophysiology 46:11-18, 1983
- 11) 竹信敦充、渡辺高志：脳機能マッピングの手術
への応用。高倉公朋（編），脳神経外科の最先端
QOL の向上のために，先端医療技術研究所，
東京，2000 pp189-pp195.
- 12) 村垣善浩、久保長生、高倉 公朋.： PRS.：
脳神経外科の最先端。
p 149-157.先端医療技術研究所。東京。1999.
- 13) 村垣善浩、高倉公朋、吉本高志：PRS フォトン
放射線治療装置.：21 世紀を切り開く先端医療。
Newton Press 1999, p 67.
- 14) 村垣 善浩、久保長生、伊関洋、他：Navigation
を用いた PRS 術中照射によるグリオーマ治療の
工夫. NeuroOncology10：64-69, 2000

悪性脳腫瘍再発例に対して腫瘍抽出蛋白により パルスした樹状細胞を用いた免疫治療

Immunotherapy with Tumor Lysate-pulsed Dendritic Cells in recurrent malignant brain tumor

東京大学医学部脳神経外科、輸血部¹⁾、帝京大学医学部脳神経外科²⁾

田中 実、浅井 昭雄、桐野 高明、長田 卓也¹⁾、柴田 洋一¹⁾、藤巻 高光²⁾

【はじめに】

悪性脳腫瘍再発例に対する治療は困難で有効な治療法がないのが現状である。多くは再手術や化学療法剤の変更、時に追加照射が行われるが、期待された効果は得られていない。悪性脳腫瘍再発例に対する新しい治療法の一つとしてインターフェロンや lymphokine-activated killer cells (LAK 療法) などの免疫療法が行われている。これらの免疫療法は、細胞障害性 T 細胞(cytotoxic T cell)の増殖を刺激することで抗腫瘍効果を期待するものであるが、腫瘍関連抗原や腫瘍特異抗原を提示することはできない¹⁾。最近の免疫学の知見から professional antigen presenting cell (APC)である樹状細胞 (Dendritic cell:DC) を用いてより効率よく免疫担当細胞に腫瘍関連抗原等を提示する方法が確立されつつある²⁾。我々は、悪性脳腫瘍再発例に腫瘍抽出蛋白 (tumor lysate) をパルスした樹状細胞を用いた免疫療法(DC 治療)を行ったので報告する。

【方法および症例】

対象は、手術、放射線化学療法等の初期治療後に再発した悪性脳腫瘍 5 例であり、Malignant germ cell tumor (MGT)1 例、Glioblastoma 4 例であった。

樹状細胞は血球分離装置を用いて以下の方法により 2 種類の樹状細胞、すなわち単球由来と末梢血由来の樹状細胞を得た(Fig.1)。

- 1) 血球分離装置を用いて患者血液より白血球を分離 (5 litter/約 2 時間) する。
- 2) Ficoll - Hypaque 法 (血液の他の有形成分からリンパ球を分離するための密度勾配遠心分離法) を用いて単核球を分離し、続いて 50%Percoll (Pharmacia) にて単球(low density fraction; LD fraction)とリンパ球・末梢血由来の樹状細胞を含む分画(high density fraction; HD fraction)に分離する。
- 3) 単球(LD fraction)を AIM-V + ヒト血清 +

GM-CSF (1000U/ml)/IL-4 (500U/ml) にて 37°C で 6 日間培養し単球由来の樹状細胞(Monocyte derived dendritic cell; MoDC)を作成する。

- 4) HD fraction はメトリザマイド比重遠心分離により low density fraction を回収し、末梢血由来の樹状細胞を単離する。

こうして得られた樹状細胞に tumor lysate をパルスする。Tumor lysate は、手術あるいは生検で無菌的に採取した腫瘍を凍結融解して得る。単球由来または末梢血由来の樹状細胞の培養液に tumor lysate (200 μ g/ml)を加え更に約 8 時間培養する。この際 MoDC には monocyte condition medium を用いて樹状細胞の成熟を促す。こうして得られた tumor lysate をパルスした樹状細胞は生食に浮遊させ毎週一回の割合で患者に静注した。

治療の protocol は Fig.2 に示す。血球分離の間隔や投与する樹状細胞の種類により 2 つに分けられた。初期の 2 例は protocol 1、後期の 3 例は protocol 2 にて治療した。なお、IL-2 (35 万単位) はリンパ球を活性化する目的で隔週に静注した。

免疫学的な検査項目として Interferon- γ enzyme-linked immunospot (ELISPOT) assay と fluorescence-activated cell sorter (FACS)解析を行った。Interferon- γ ELISPOT assay は tumor lysate に特異的に反応する細胞障害性 T リンパ球の検出を目的で行った。Interferon- γ ELISPOT assay には、予め抗 IFN-gamma 抗体をコーティングしたウェルを用いた。これに患者末梢血中のリンパ球と tumor lysate をパルスした樹状細胞を入れ、tumor lysate に特異的に反応する CD8 陽性 T 細胞が分泌する IFN-gamma を spot の数として検出した。その際患者末梢血中のリンパ球のみを入れ、樹状細胞と反応させないものを Negative control としておき、両者を比較し tumor lysate に特異的な反応を評価した。FACS は治療中のリンパ球の構成 (CD4 と CD8 の比率) に大きな変動

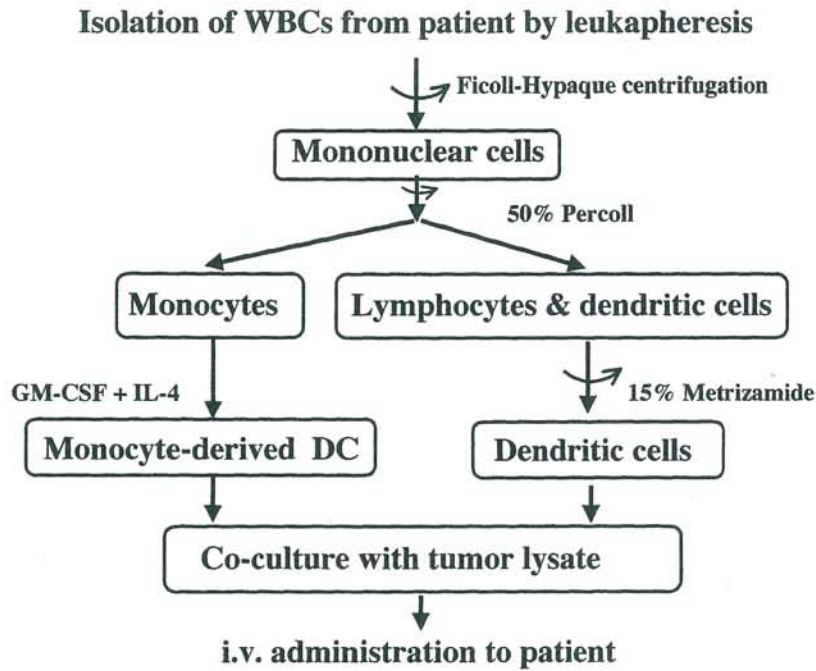


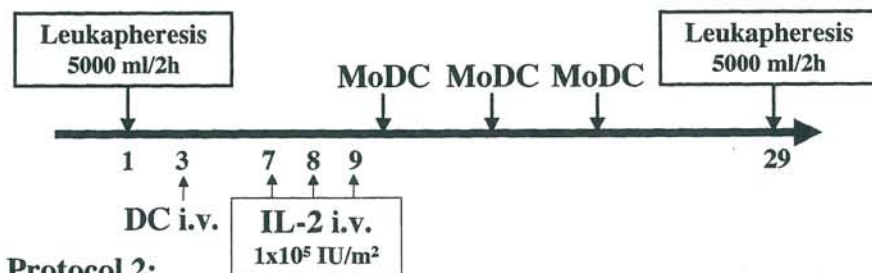
Fig.1

Preparation of autologous DCs

DCs were isolated from whole blood by Ficol-Hyperque centrifugation. MoDCs were cultured in complete medium for 7 days in the presence of recombinant human GM-CSF and IL-4.

Blood derived DCs were obtained as adherent APC by 15% Metrizamide sp.gr.centrifugation.

Protocol 1:



Protocol 2:

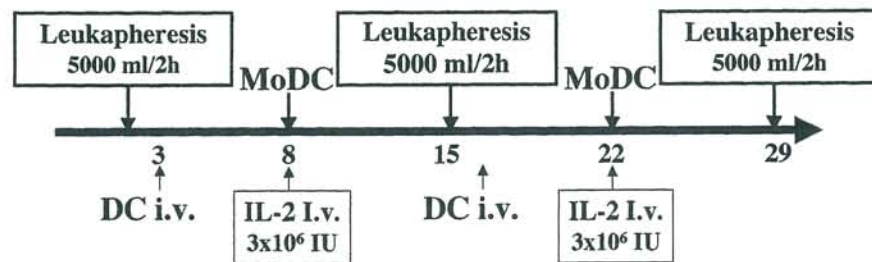


Fig.2

Treatment protocol

のないこと、樹状細胞の活性化の有無を確認する目的で行った。

尚、DC 治療中に他の治療(化学療法、放射線治療)は行っていない。

【結果】

DC 治療を行った各症例の臨床経過を述べる。これまでに経験した 5 例の結果を Table 1 に示す。

症例 1 59 歳の女性

左頭頂葉 Glioblastoma 再発

98 年 2 月けいれん発作にて発症し、Glioblastoma に対し垂全摘術を行った。80Gy の局所照射と ACNU, VCR を用いた放射線化学療法を施行するも 3 ヶ月後に再発し、98 年 9 月より DC 治療 (protocol 2) を 10 回行った。再発時の CT で認めた左頭頂葉の腫瘍は、DC 治療開始後 4 ヶ月で腫瘍境界部が不鮮明となったが腫瘍の縮小にはいたらず、No change と判定した。しかし、DC 治療終了後 3 ヶ月に腫瘍は再増大した。

症例 2 55 歳女性

右前頭葉 Glioblastoma 再発

98 年 8 月失見当識にて発症し、Glioblastoma に対し部分摘出を行った。80Gy の局所照射と ACNU, VCR を用いた放射線化学療法を施行するも 4 ヶ月後に再発し、99 年 3 月より DC 治療 (protocol 2) を 5 回行った。再発時の CT で認めた右前頭葉の腫瘍は、DC 治療開始後 1 ヶ月で再増大し、Progressive disease と判定した。

症例 3 70 歳男性

左側頭葉 Glioblastoma 再発

97 年 9 月言語障害にて発症し、Glioblastoma に対し生検術を行った。局所 80Gy を含む IAR 療法を施行するも 2 ヶ月後に再発し、98 年 5 月より DC 治療 (protocol 1) を 4 回行った。再発時の CT で認めた左側脳室三角部周囲の腫瘍は、DC 治療開始後 1 ヶ月でやや縮小し、no change と判定した。しかし DC 治療終了直後に腫瘍は再増大した。

症例 4 52 歳女性

左側頭葉 Glioblastoma 再発

00 年 7 月言語障害にて発症し、Glioblastoma に対し部分摘出術を行った。80Gy の局所照射と ACNU, VCR を用いた放射線化学療法を施行するも 5 ヶ月後に再発し、再手術後 01 年 2 月より DC 治療 (protocol 2) を 8 回行い現在も治療中である。今のところ腫瘍の増大はない。

症例 5 22 歳男性

Malignant germ cell tumor 再発

82 年 2 月に早発思春期で発症し松果体部奇形腫に対し全摘術を行った。12 年後の 95 年に鞍上部腫瘍が出現し生検術にて germinoma と判明した。

放射線治療 (拡大局所 50Gy) および ICE 療法(6 コース)を施行するも 97 年に再々発を来し 97 年 11 月より DC 治療 (protocol 1) を 4 回行った。再々発時の CT では腫瘍は脳室内を占拠し、周囲脳実質に浸潤していたが、DC 治療開始後 1 ヶ月で腫瘍は著明に縮小し、partial response と判定した(Fig.3)。また、これに呼応して β -hCG も再発時 255 まで上昇していたが DC 治療開始後 1 ヶ月で 47 に著明に低下した。しかし、その直後横紋筋融解症の合併により失った。

DC 治療の結果は、5 例中 PR, NC がそれぞれ 2 例、PD1 例であった(Table 1)。画像上縮小した 2 例は DC 治療開始時の KPS が低く、生存期間の延長には至らなかった。INF- β ELISPOT assay の結果を Fig.4 に示す。3 例中 1 例に比較的高い反応を認めた。FACS 解析では、CD4/CD8、CD56/CD16、CD83 の比率は治療前後で著しい変化はなかった。尚、経過中に自己免疫疾患等の重篤な副作用を認めた例はなかった。

【考察】

腫瘍免疫の発展は、細胞性免疫機構の解明と腫瘍特異抗原の発見によりもたらされた。細胞性免疫の effector は、cytotoxic T cell (CTL, CD8+) であるが、その生理学的な活性には helper T cell (Th, CD4+) による IL-2 の供給が必要である³⁾。CTL は MHC クラス I 分子拘束性であるが、Th は MHC クラス II 分子拘束性であり両者は異なる受容体を認識している。CTL, Th 両者に同時に抗原を提示できるのは DC だけである。マクロファージは APC であるが、CTL, Th 両者に同時に抗原を提示することはできない。それは、樹状細胞が cross-presentation 機能を有しているからだとされている。成熟した樹状細胞は所属リンパ節内でナイーブ T 細胞を活性化し、CTL を誘導する。

一方、腫瘍特異抗原がいくつかの癌(腎癌⁴⁾、メラノーマ⁵⁾等)で同定された。これにより樹状細胞を使って宿主の免疫担当細胞に腫瘍特異抗原を提示できるので、この発見の意義は大きい。しかし、悪性脳腫瘍の腫瘍特異抗原は neuroblastoma 以外まだ同定されていないため、我々は tumor lysate をパルスした DC を用いた。これには二つの問題がある。一つ目は、tumor lysate には少なくとも腫瘍関連抗原が含まれている可能性があるが、それを提示して特異的細胞性免疫を誘導できるという保証がないこと、二つ目は tumor lysate をパルスした DC が常に T 細胞を感作しているとは限らないことである。DC には T 細胞を感作する cross priming の他に寛容を誘導する cross tolerization をもたらすことも明らかにされている⁶⁾。今回我々は 5 例の悪性脳腫瘍再発例に tumor lysate をパルスした DC 治療を行い次の 3 つの事実を確認した。

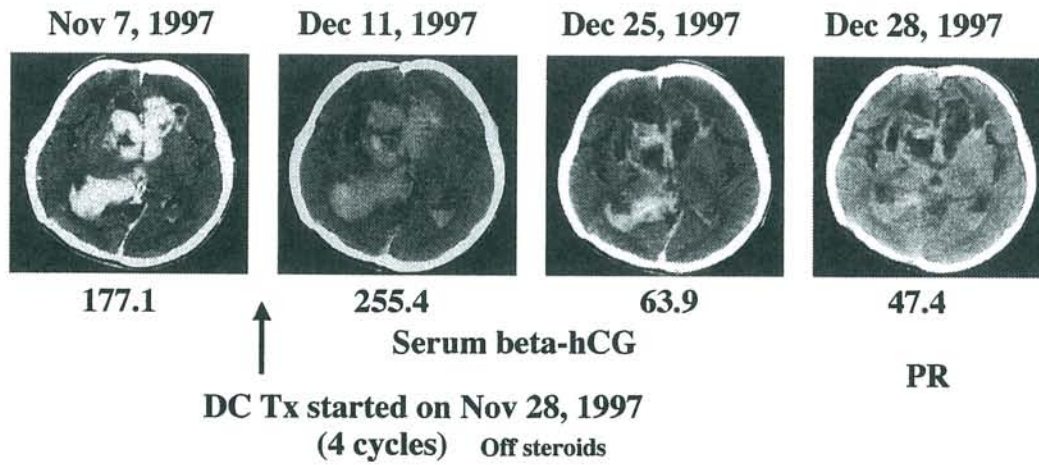


Fig.3
Illustration of a partial responder (Case 5)
Series of CT scans after DC therapy, showing enhancing tumor was remarkably shrinking.

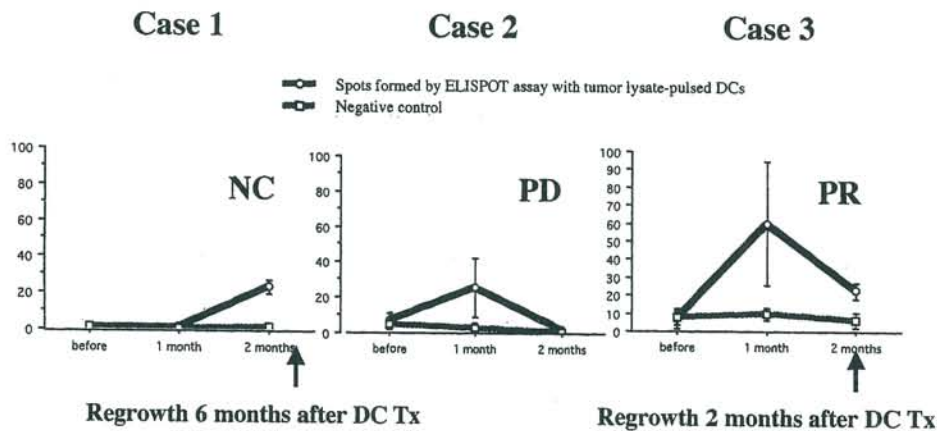


Fig.4
INF- β ELISPOT assay (Case 1, 2, 3)
INF- β ELISPOT assay showed there were autologous T lymphocytes that recognized tumor associated antigens on the surface of glioblastomas.

Table 1 Cases treated with tumor-lysate pulsed DCs

No.	Histology	Age	KPS	DC	Response	Survival (months)
1	GBM	59F	70	10	NC	10.1/14.8 D
2	GBM	55F	60	5	PD	3.5/7.9 D
3	GBM	70M	30	4	PR	1.2/4.9 D
4	GBM	52F	80	8+	NC	2.2+/9.2+ A
5	MGT	22M	30	4	PR	1.1/33.3 D

DC: number of DC therapy
 GBM: Glioblastoma, MGT: malignant germ cell tumor
 NC: no change, PD: progressive disease, PR: partial response
 Survival: survival time after DC therapy/ that after surgery
 D: death, A: alive

- 1) 本治療法により実際に腫瘍縮小例(PR2 例)が存在すること
- 2) INF- β ELISPOT assay により本治療法が腫瘍関連抗原等に特異的に反応する細胞性免疫を誘導すること
- 3) FACS 解析によりサプレッサー細胞障害性 T/インデューサー・ヘルパー T、NK 細胞、MoDC の活性化に大きな変化がないこと

deletion of autoreactive CD8+ T cells.
J Exp Med 186: 239-45, 1997

Tumor lysate をパルスした DC 治療が、腫瘍縮小効果を示したこと、腫瘍関連抗原等に特異的に反応する細胞性免疫を誘導したことの意義は大きいことが、反応の程度は症例により異なり、一定の水準を維持するのは困難であった。原因として DC 治療前に行われた初期治療、維持療法の影響で患者の免疫力にばらつきがあったこと、やむなく経過中にステロイドを使用した例があったことなどが挙げられるが、cross-tolerization の可能性は捨てきれない。DC の cross-tolerization の機序は不明だが、未熟な DC が関与している可能性が示唆されている。monocyte condition medium や TNF- α により DC を十分成熟化させることが重要なかもしれない。FACS 解析により本治療法が免疫システム全体に与える影響は少ないことが確認され、安全性の高い治療法と考えられた。

【結語】

tumor lysate をパルスした DC 治療は、重篤な副作用がなく、腫瘍関連抗原等に特異的に反応する細胞性免疫を誘導できることから今後、悪性脳腫瘍再発例に対する新しい治療法の一つになりうると思われた。

【文献】

- 1) Babara. D, et al.: Intratumoral LAK cell and interleukin-2 therapy of human gliomas. J Neurosurg 70: 175-82, 1989
- 2) Shen. Z, et al.: Cloned dendritic cells can present exogenous antigens on both MHC class I and class II molecules. J Immunol 158: 2723-30, 1997
- 3) Banchereau J, et al.: Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 392): 245-52, 1998
- 4) Tureci O, et al.: Identification of a meiosis-specific protein as a member of the class of cancer/testis antigens. Proc Natl Acad Sci USA 95:5211-6, 1998
- 5) Sahin U, et al.: Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. Proc Natl Acad Sci USA 92:11810-3, 1995
- 6) Kurts. C, et al.: Class I-restricted cross-presentation of exogenous self-antigens leads to

脳原発悪性リンパ腫に対する治療の現状と問題点

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター脳神経外科
 横浜市立大学医学部脳神経外科*、神奈川県立がんセンター脳神経外科**

林 明宗、中山 敏、山村 浩司、山本 勇夫*、菅野 洋、久間 祥多**、西村 敏

【はじめに】

AIDS および臓器移植における免疫抑制剤の使用量の増加のみならず、おもに高齢者人口の急速な増加にともない、脳原発悪性リンパ腫の発生頻度は増加の一途をたどっている。しかし、頭蓋外悪性リンパ腫の治療法の著しい向上とは相反して、脳原発悪性リンパ腫に対する治療法は旧態依然として放射線治療がいまだに主役の座をつとめており、手術は生検もしくは外科的内減圧ならびに病理診断が主目的で絶対的非治療法にとどまっている。また、化学療法についてもいまだその絶対的有用性は証明されるには至っていない。

今回、この20年間にわれわれが脳原発悪性リンパ腫に対して施行してきた諸治療を回顧し、今後の治療方針ならびに問題点について検討を加えた。

【対象と方法】

対象としたのは1981年から2000年末までの約20年間に経験した脳原発悪性リンパ腫について施行された各種治療法に関して、おのおの奏効率、TTP (Time to Tumor Progression)、MST (Median Survival Time) について検討した。

【結果】

当科において1981年以降に経験した脳原発悪性リンパ腫は87例(初発66, 再発21)であり、各治療群の成績の内訳は表1の通りである。各治療法間の成績に有意差は認められていない。

【考案】

今回の検討においては化学療法併用の有意な有用性を確認することはできなかったが、化学療法併用例に長期生存例がやや多くなってきている傾向が認められ、今後の症例の蓄積が期待される。

以下これまでの治療経験を通じて感じてきた問題点について言及したい。

①化学療法の効果判定上の問題点

	[(例数, MST, 奏効率)]
① 手術のみ	(3例, 1.2)
② 放射線併用	(25例, 18.1, 92%)
③ 放射線化学療法併用群 (59例)	[(例数, 平均 TTP, MST, 奏効率)]
(1) CHOP 以前	(11例, 7.7, 12.8, 82%)
(2) CHOP 類	(10例, 12.0, 23.2, 82%)
(3) ACNU 動注	(10例, 10.5, 23.6, 80%)
(4) MTX 大量動注類	(10例, 9.0, 16.7, 82%)
(5) TCOMP-B	(13例, 10.3, 19.1, 100%)
(6) CDDP+VP-16 動注	(2例, 13.0, 24.5, 100%)
(7) その他	(3例, 14.0, 14.0, 67%)

表1 治療法内訳 (単位は月)

文献に記載されている化学療法の多くは、化学療法単独のものはきわめて少なく、せいぜい放射線治療前にその短期的効果を確認した程度にすぎない。放射線療法に併用したレジメンがほとんどである。脳原発悪性リンパ腫に対する放射線療法の奏効率は非常に高く、さらに、併用されているステロイドによって治療成績が修飾をうけている可能性も高く、化学療法の併用効果を分離して論じることは容易なことではない。したがって、効果判定に際しては、一時的な『奏効率』を云々するよりも、『TTP』もしくは『生存期間』を重視すべきと考える。

②放射線療法併用の是非

化学療法の目的のひとつとして、併用する放射線療法における線量を低減化させること、あるいは放射線療法を行わずに済ませることによって、放射線合併症を予防することがある。しかしながら、現状ではごく一部の症例を除いて、いまだに不可欠な治療法と言わざるを得ない。また、すくなくとも化学療法は放射線療法前に単独で施行し、その臨床的效果をまず確認すべきである。われわれの経験では、有用な化学療法であれば第一回目の治療で短期間に『CR』に近い効果が得られている。

③現時点における至適な治療法

頭蓋外転移病巣に対する化学療法の効果をもてみると、わずか2例の経験ではあるが非常に高い治療効果が認められており、頭蓋内の病変に対してもその投与方法を工夫すれば現状を打破できる可能性が残さ

れていると考えている。したがって、現状では2~3週間の間隔で化学療法を反復・集中しうるMTX大量療法に既存の化学療法を併用することがもっとも望ましいと考えている。他方、無用な化学療法は患者のQOLの維持と合併症予防の観点から絶対に避けるべきで、化学療法剤の有効性が問題になってくる。この際、薬剤感受性試験は薬剤選択上有用な情報を与えてくれると思われるが、定位的生検術が勧められている本疾患においては、生検材料から多数の薬剤の感受性試験を行うことは困難であり、遺伝子工学的手法の導入が望ましい。

当科においては動注法を主体としたTCOMP-B療法¹⁾ならびに動注困難症例に対してHigh-dose CHOP療法+/- High-dose MTXをおもに施行しているが、現在までの成績はMSTはそれぞれ19.1months、15.0monthsであり、現時点で両者に有意差はまだ認められていない。

図1に当科における脳原発悪性リンパ腫の治療方針を示す。原則としては病理診断をまず確定させた後に、患者の状態によって姑息的ステロイド治療のみに

するか、本格的な治療にはいるかを決定する。その後、化学療法を放射線治療に先行させてその単独効果を確認する。無効であれば放射線治療を開始する。化学療法が奏効した場合、患者との合意のもとに経過観察にするか、放射線化学療法併用治療にするかを決定する。

放射線治療に関しては、症例によっては定位的放射線照射や多分割照射なども考慮している。

④再発時のサルヴェージ療法

再発時には化学療法単独で治療せざるを得ないことが多いが、当科としては high dose Ara-C, ACNU, CDDP / CBDCA + VP-16をサルヴェージ療法として準備しており、一定の効果が得られているが、長期的な効果はまだ評価できる段階には至っていない。このうち、CDDP / CBDCA + VP-16は比較的安全で脳神経外科医には施行しやすいと考えられる。High dose Ara-C²⁾は骨髄抑制の合併症が危険因子ではあるが、血液療科の応援を得れば必ずしも困難ではない。代表症例(図2)を供覧する。

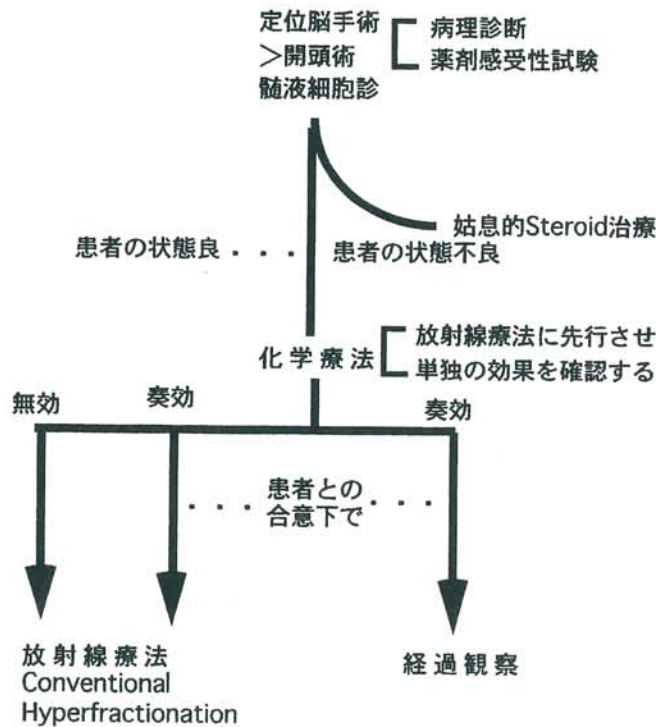
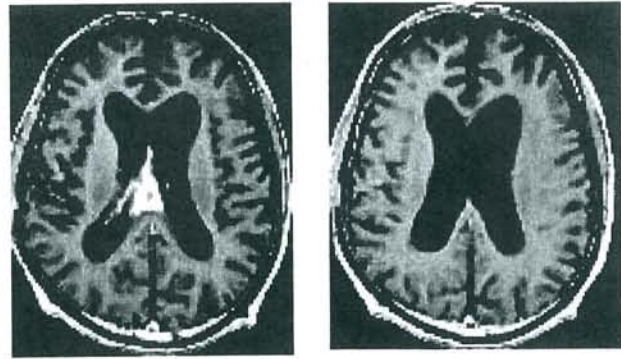


図1 当科における脳原発悪性リンパ腫の治療方針

症 例 46才男性
KPS 100
再発までの治療歴
1997年3月13日発症
放射線治療：全脳 40 Gy
局所 10 Gy
化学療法
： high-dose CHOP x 3, CR
： VP-16 + CBDCA x 6, CR
再発後の治療歴： ESHAP 療法
2001年6月30日現在生存就労中。



治療前

治療後

図2 ESHAP療法

⑤原発悪性リンパ腫の治療上の今後の課題

今後検討しなければならない課題として以下のものが考えられるが、列記するにとどめ、今後の研究成果に期待するところである。

◎組織学的分類の再検討：現状の分類では予後との相関が不明で、予後推定の参考にならない。

◎標準的な治療法の確立：各施設のレジメンはバラバラで、なおかつ症例数が少ない。共同プロトコール検討の必要性がある。

◎寛解導入後の維持療法：頭蓋外の悪性リンパ腫に対しては維持療法を行うことが少なくないが、脳原発悪性リンパ腫に対する維持療法についての検討はほとんどされていない。

◎放射線療法併用の是非：化学療法の成績向上に平行してつきまとう永遠の命題である。

◎高齢者に対する至適な治療法：使用薬剤を減量してでも多剤併用療法で行くのか、単剤で行くのか、あるいは化学療法は諦めるのか、さらには年齢をどこで制限するかなど検討課題は多い。当科では高齢者の化学療法に際しては、通常成人使用量の70%でまず施行してみることにしている。

【文 献】

- 1) 林 明宗, 久間祥多, 千葉康洋：脳悪性リンパ腫に対するTCOMP-B 療法の治療成績。
ニューロ・オンコロジー, 3: 45-47, 1993.
- 2) Wang WS, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Tung SL and Chen PM: ESHAP as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma: Taiwan experience. Jpn J Clin Oncol 29:33-37, 1999.

中枢神経系悪性リンパ腫に対する 大量 methotrexate 療法の試み

High-dose methotrexate therapy for central nervous system lymphomas

杏林大学脳神経外科

永根 基雄、中村 正直、野口 明男、栗田 浩樹、藤塚 光幸、
小林 啓一、山口 竜一、脊山 英徳、宇都宮 利史、池田 俊貴、塩川 芳昭、齋藤 勇

【はじめに】

中枢神経系悪性リンパ腫 (Central nervous system lymphoma, 以下 CNSL と略す) は、比較的稀な悪性脳腫瘍であるが、その発生頻度は近年の MRI を含めた画像診断の発展にも伴い、全世界的のみならず本邦においても増加の傾向にあり¹⁾、また、AIDS (acquired immuno-deficiency syndrome) などの免疫不全を伴わない症例も同様に増加してきている。

中枢神経系以外の全身性 non-Hodgkin リンパ腫は、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, prednisolone) 等の強力な併用化学療法により治療成績が著明に改善し、完全寛解 (CR) 後再発を見ない例も多くなっている。一方、原発性 (primary) CNSL (PCNSL) は、全身性リンパ腫と同様に初期の治療 (ステロイド、化学療法、放射線治療) への反応性は比較的良好であるにも拘らず、高率に早期再発を来し、従来の放射線治療のみ或いは CHOP による化学療法施行例でも中間生存期間 (median survival time, MST) が 18 か月以下と、依然予後は極めて不良である²⁾。

近年、methotrexate (MTX) を大量に静脈内投与することで MTX の血液脳関門透過性が亢進し高い髄液内濃度が得られることが示され^{3,4)}、大量 MTX 投与及び全脳放射線照射の併用により 40 か月以上の MST が報告されるようになり^{2,3,5,6)}、生存率の飛躍的な向上が可能となってきた。その反面、放射線照射及び MTX 治療によって、長期生存者の中で脳萎縮や白質脳症を代表とする遅発性脳障害 (delayed neurotoxicity) の出現が臨床上問題となっており、特に高齢者において高頻度に認められる^{2,7)}。全脳照射によるリンパ腫の脳内転移・播種の予防効果は十分ではなく⁸⁾、最近の報告では、大量 MTX 療法のみで放射線治療を併用しなくても、長期生存の可能性も示唆されている⁹⁾。

このような観点から、我々の施設では初発 CNSL に対して大量 MTX 療法及び定位的放射線治療を主体とした補助放射線治療を行ってきており、まだ症例数・追跡期間共に少ない段階であるが、今回の報告とした。

【対象・方法】

2000 年 2 月より 2001 年 6 月までの間に、杏林大学病院において大量 MTX 療法を行った CNSL 4 例 (原発性 3 例、転移性 1 例) を対象とした。内、組織学的確定診断が得られた症例は 2 例、他の 2 例は臨床的診断による。大量 MTX 療法の治療対象としては、腎機能正常 (血中 Creatinine 値 \leq 1.3, クレアチニン・クリアランス (Ccr) \geq 70 mg/min)、80 才以下、重篤な骨髄・肝障害が認められない、頭蓋内圧亢進症状がないこと等を条件とした。治療は、炭酸水素ナトリウム投与による尿のアルカリ化及び Diamox による利尿を計りながら、初日に MTX (100 mg/m²) を 3 時間で点滴静注し、治療開始 24 時間後 (70 才以上では 12 時間後) から leucovorin による rescue を約 3 日間施行した (Fig.1)。治療開始後 24, 48, 72 時間後に血液中の MTX 濃度を測定し、それぞれ 10, 1, 0.1 μ M 以下の安全血中濃度にあることを確認した。MTX 投与中は、原則としてステロイド投与を中止した。治療開始後 2 週間以内に CT 或いは MRI にて治療効果を判定し、原則 3 コース投与した。反応例には更に MTX 維持療法を加え、反応不良例には脳幹以外で残存 3 個以下の場合 LINAC による stereotactic radiosurgery (SRS) を、その他は局所又は全脳放射線治療 (40 Gy) を行うことを原則とした (Fig.2)。

【症例 1】

65 才、男性。1999 年 12 月頃より、視力障害、歩行時動揺感出現し、2000 年 1 月に近医脳神経外

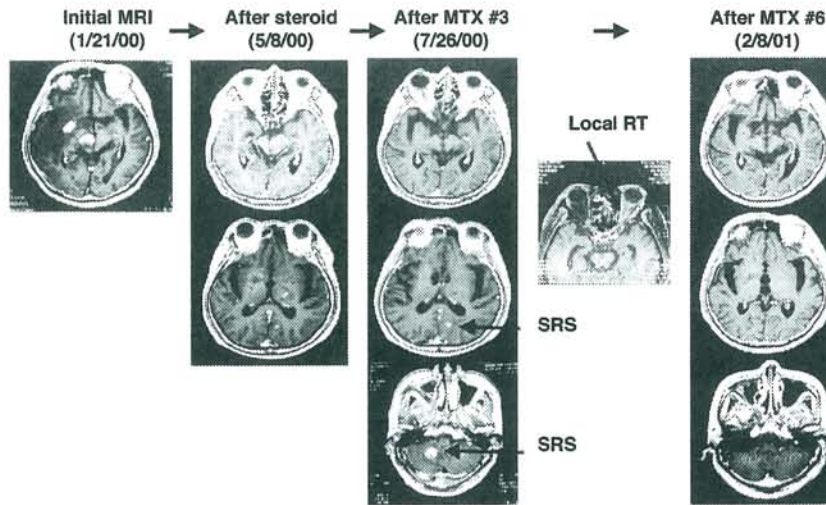


Fig.3
Sequential MR images of Case 1.

【症例 4】

39才、女性。2000年10月中旬より歩行障害・左片麻痺が出現し当科を受診した。頭部MRI上、両側前頭葉皮質下及び脳梁膝部・体部(計4箇所)にGdで造影される病巣を認め(Fig.4)、同年11月1日に開頭腫瘍生検術が施行され、病理組織学的にdiffuse large cell typeのPCNSLと診断された。同年11月中旬より大量MTX療法を開始し、同年12月までに計3コースが施行された(第2,3回目は150 mg/m²と増量)。MTX療法による副作用は認められなかった。全病巣でPRとなったものの、3回終了後に左前頭葉病巣がPDとなり、いずれの病巣もCRに至らなかったため、引き続き全脳放射線照射(40 Gy)を施行した。以降、症状は著明に改善し(KPS 100)、2001年3月施行のMRI上、全病巣はCRとなった。同年6月1日施行の追跡MRIにて、右大脳基底核、左尾状核頭部、及び右中脳被蓋部に新規病巣の出現を認め、大量MTX療法を1コース施行したが著効無く、引き続きSRSを施行した。

【結果】

上記2症例を含む計4例の大量MTX療法を施行されたCNSL患者の臨床経過をTable 1に示す。年齢は39~76才、男2例・女2例、治療前のKPSは20~60、全例で多発性病変(2~9個)であった。

大量MTX療法による抗腫瘍効果。

4症例計18個の病巣に対してMTX療法が施行された。治療回数は、14病巣(症例1, 3, 4)に3回、2病巣に7回(症例1)、2病巣に1回(症例

2)であった。治療効果は、CR: 9病巣、PR: 5病巣、NR: 3病巣、PD: 1病巣であり、奏効率は14/18(77.8%)と高率に腫瘍縮小効果を認めた。症例3を除くPCNSLに限れば、CR: 2, PR: 4, NR: 3, PD: 1であり、奏効率6/10(60%)であった。一旦、反応を示した後に再発・増悪した病巣(CR/PR→PD)は、全体で4/14(28.6%)、PCNSLだけでは1/6(16.7%)であった。治療効果が認められなかった4病巣は、中脳・前頭葉・後頭葉(各NC)、及び小脳(PD)の各1病巣であった。治療前の腫瘍サイズと治療反応性には相関は認められなかった。1例(症例4)で、MTX療法+全脳照射後に新規出現した病巣にMTX療法を行ったが無効であった。

MTX点滴静注終了直後のMTX血中濃度は280~650 μMと高値を示したが、24, 48, 72時間後の血中濃度は、症例3の第3回目で排泄遅延がやや認められた以外は、いずれも危険域以下に下降していた。副作用は、MTX血中濃度の遷延が認められた症例3の第3回目にgrade 2の白血球減少を認めた以外、十分なleucovorin投与の下で明らかな副作用の出現は認められなかった。

MTX治療後の放射線治療効果。

放射線治療は原則として大量MTX療法3コース後にNC或いはPDの病巣がある場合に施行した。MTX治療後の残存・再発・新規病巣に対して、原則的にLINACによるSRSを施行し、全病巣(4/4, 100%)でCRを得られた。SRS後の急性及び亜急性脳障害の出現は認められなかった。脳幹部病変、4個以上の多発性残存腫瘍(症例4)に対しては局所或いは全脳分割照射を計40 Gy施行し、8病巣中CR: 7個、PR: 1個と奏効率は100%であった。

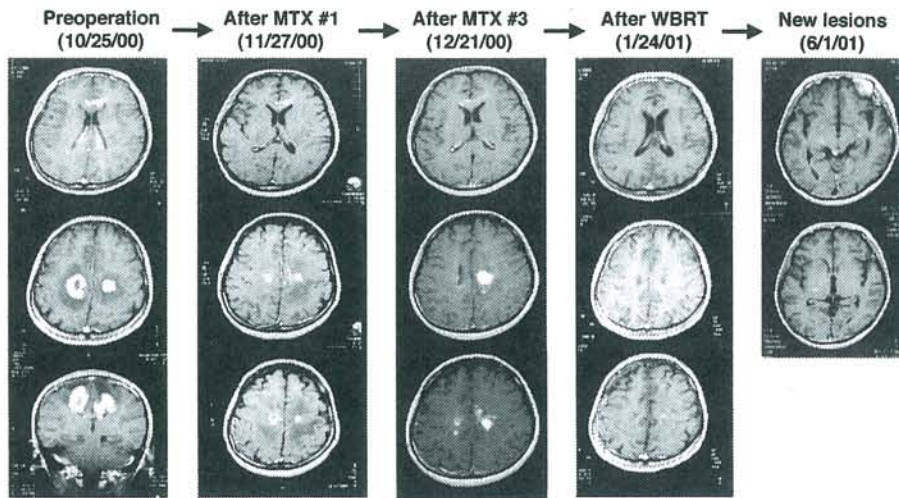


Fig.4
Sequential MR images of Case 4.

Table 1.
Summary of cases with CNS lymphomas treated with high-dose methotrexate.

Case No	Age	Sex	Initial KPS	No of lesions	Location	Tumor			High-dose MTX		Radiotherapy		Outcome		
						Histological type	Size (cm3)	Surgical resection	No of administr.	Response	Method (Gy)	Response	KPS	Follow up period (m)	
1	65	M	80	8	rt. MB*	N/D	4.2	N/A	N/A				60	16 M	
					rt. Insula*	N/D	1.0	N/A	N/A						
					rt. Thal*	N/D	1.0	N/A	N/A						
					lt. MB	N/D	4.2	N/A	7	CR					
					lt. Thal	N/D	0.5	N/A	7	CR					
					lt. O	N/D	Trace	N/A	3	NR	SRS (22)	CR			
					rt. CBL	N/D	14.1	N/A	3	PD	SRS (20)	CR			
					lt. orbital	N/D	Trace	N/A			L (40)	CR			
2	76	M	50	2	rt. MB	N/D	8.4	Biopsy	1	NR	WB (30)+L (10)	CR	40	11 M	
					rt. F	N/D	Trace	N/A	1	NR	WB (30)	CR			
3	59	F	20 (bleeding)	9	rt. T	DL (B cell)	169.6	Subtotal	3	CR→PD		L (40)	CR	dead	6 M
					rt. T	DL (B cell)	37.7	Subtotal	3	CR					
					rt. F	N/D	1.0	N/A	3	CR					
					lt. F	N/D	0.5	N/A	3	CR					
					lt. MB	N/D	2.1	N/A	3	CR					
					MB	N/D	1.0	N/A	3	PR→PD	L (40)	PR→PD			
					Medulla	N/D	Trace	N/A	3	CR					
					lt. F	N/D	1.0	N/A	3	CR→PD	SRS (20)	CR			
rt. O	N/D	25.1	N/A			PD	SRS (20)	CR							
4	39	F	40	7	rt. F	DL (B cell)	125.6	Partial	3	PR	WB (40)	CR	100	6 M	
					lt. F	N/D	18.8	N/A	3	PR	WB (40)	CR			
					lt. CC	N/D	37.7	N/A	3	PR→PD	WB (40)	CR			
					ant. CC	N/D	8.4	N/A	3	PR	WB (40)	CR			
					rt. putamen	N/D	0.1	N/A	1#	NC	SRS (20)				
					rt. MB	N/D	0.1	N/A	1#	NC	SRS (18)				
					lt. caudate	N/D	Trace	N/A	1#	PD	SRS (20)				

* Regressed by steroids, # treated at recurrence, MB: midbrain, Thal: thalamus, O: occipital, CBL: cerebellum, F: frontal, T: temporal, CC: corpus callosum, ND: not determined, DL: diffuse large, N/A: not applicable, CR: complete response, PR: partial response, NR: no response, PD: progressive disease, SRS: stereotactic radiosurgery, WB: whole brain irradiation, L: local irradiation.

分割照射後の再発・増悪は 1 病巣にのみ (1/8, 12.5%) に認められ、照射範囲内の新規病巣の出現は 1 例 (症例 4) に 3 病巣を認めた。また、全脳照射を施行しなかった症例で 2 病巣が新規に出現したが、いずれも SRS で CR となった。

予後.

現在までの follow up 期間は 6~16 か月で、腫瘍出血で発症した転移性 CNSL の症例 3 以外は生存中で、症例 1, 2 は残存腫瘍を認めない。KPS は治療前には全体に低値であったが、治療後 1 例 (症例 4) で著明な改善を認めた。

【考察】

PCNSL の罹患率は近年徐々に増加傾向にあるが、従来の全脳放射線照射主体による治療では、MST が 12~18 か月程度と依然予後不良の疾患となっている^{2,10)}。全身性 non-Hodgkin リンパ腫に有効性が認められている CHOP 等の併用化学療法は、重篤な全身性副作用を伴うものの PCNSL に対する予後改善効果は認められず、標準的治療とはなっていない²⁾。その一つの理由として血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) の存在が挙げられる¹¹⁾。CHOP に含まれる薬剤は prednisolone を除いて全て BBB の透過性が不良であり、経静脈全身投与で

は高い血中濃度は得られても、脳実質内・髄液中に十分な治療濃度が得られないことが治療効果不良の一因と考えられる。

大用量の MTX の全身投与による化学療法では、髄液内の MTX 濃度が $1 \mu\text{M}$ 以上の治療有効濃度域に達すると同時に長時間維持され、BBB の透過性と十分な髄液移行が示された⁴⁾。それに伴い、大量 MTX 療法による PCNSL に対する良好な治療成績が認められており、特に大量 MTX 療法と全脳放射線治療の併用により 40 か月を越える MST が報告されている^{2,3,6,12,13)}。我々の今回の 4 例では、放射線治療前の初期化学療法として大量 MTX 療法を施行し、計 18 病巣に対し奏効率 77.8% (CR: 50%) と、良好な治療反応性が認められた。最多で 7 回の治療を行った症例を含め、leucovorin rescue を十分に行うことで重篤な全身合併症は認めず、2 週間間隔で比較的安全に多数回の投与が可能と考えられる。

一方、4 病巣(22.2%)では MTX 療法に反応が見られず、また MTX 療法に反応を示した病巣のうち 28.6%では治療後再燃・増悪がみられた。更に症例 3 及び 4 では、治療後に新規脳内病巣の出現を認めており、MTX 単独による PCNSL の完全寛解導入はまだ十分とは言えない状況にある。大量 MTX 療法の初期 3 コースで 4 病巣のいずれも CR に至らなかった症例 4 では、治療後の MTX 血中残存濃度が他症例に比べ著しく低く ($1/10$ 以下)、脳実質内・髄液中での MTX 濃度が治療域に達していなかった可能性がある。従って、MTX 療法の治療効果を評価する際には、MTX 投与後の血中及び髄液内の MTX 濃度値を考慮する必要があると考えられる³⁾。また MTX に対する薬剤耐性も存在し、その分子機序は葉酸や MTX の代謝・活性化あるいは transport に関わる因子等が考えられ、やはり治療反応性を規定する因子である。MTX 療法後の新規病巣に対する MTX による再治療は、症例 4 においては無効であった。症例 4 では MTX が治療濃度に達していなかった可能性もあり、再発 PCNSL に対する大量 MTX 療法の有効性については獲得耐性も含め今後の検討課題であり、他の髄液移行性の高い薬剤 (Ara-C 等) の大量療法も代換治療法として検討の必要があろう。

大量 MTX 療法にて完全寛解が得られない病巣に対しては、放射線治療が必要である。従来行われてきた全脳照射は、PCNSL が時間的・空間的多発性に再発する頻度が高いことから、治療時の病巣以外の部位も予め治療対象とすべきとの考えで施行されてきたが、全脳照射を行っても再発時の 17%に播種を認めたとの報告があるように⁸⁾、脳内播種・転移を完全に予防できるものではない。実

際、今回の症例の内、症例 4 では全脳照射 40 Gy の後に多発性に新規病巣の出現を認めた。また全脳照射後に大量 MTX 療法を行うと、遅発性副作用として白質脳症や脳内小血管石灰化などの副作用の出現が問題となる^{7,14)}ことが知られている。従って治療の順序が重要であり、大量 MTX 療法を施行後、放射線照射を行うことで、特に 60 才以下の症例で、遅発性脳障害の出現頻度の減少が認められている²⁾。

これらの点から、我々は大量 MTX 療法後に施行する放射線治療は、可能なかぎり SRS を行うことを原則としている。それによって、全脳照射を行った際に出現する遅発性脳障害の出現を予防するとともに、初期治療後の再発時に十分な治療線量を維持することが可能である。実際に今回の症例では、大量 MTX 療法後増大した病巣に対して SRS を施行し、いずれも CR となった。まだ追跡期間が短いため早期遅発性の放射線障害の出現や再発の可能性も否定は出来ないが、有力な併用療法となる可能性が高いと考えられる。

現在我々の施設では Fig.2 に示されるような治療方針を PCNSL に対して行っている。即ち、組織学的に PCNSL と確定診断をした後に、腎機能障害がなければ大量 MTX 療法を行い、治療効果が認められれば継続し、CR 後も維持 MTX 療法を施行する。この群では、再発まで放射線治療を行わない。一方、大量 MTX 療法に無反応な病変が存在すれば、可能なかぎり SRS により治療を行う。多数の多発性病巣或いは脳幹部の eloquent region の場合は、局所或いは全脳分割照射を検討するというものである。今後、更に症例を重ねて本治療方針の妥当性を検証していく予定である。

【結語】

多発性 CNSL に対する大量 MTX 療法は、高率に著明な腫瘍縮小効果が認められた。大量 MTX 療法に抵抗性を示した腫瘍に対しては、定位的局所放射線照射(SRS)或いは全脳照射が有効で、良好な局所制御が可能であった。大量 MTX 療法による全身及び中枢神経系副作用はほとんど認められず、多数回の治療が安全に施行できた。未だ症例数が少ないが、大量 MTX 療法及び再発・残存部腫瘍に対する SRS を主体とする放射線療法は、多発性を含む CNSL に対して有効な治療法であることが示唆された。今後、大量 MTX 療法の治療成績を更に向上するために、MTX 投与方法や耐性の分子機序、更には脳幹病変などへの補助放射線照射法や無効例に対する代換化学療法の選択など、検討を重ねる必要があると考えられる。

【文献】

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993), 19th ed. Neurol Med Chir (Tokyo) 40 (Suppl), 2000
- 2) DeAngelis LM: Primary CNS lymphoma: treatment with combined chemotherapy and radiotherapy. J Neurooncol 43: 249-257, 1999.
- 3) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, Taki T, Sato M, Aozasa K, Yoshimine T: Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. J Neurosurg 91: 221-230, 1999.
- 4) Pitman SW, Frei E, 3rd: Weekly methotrexate-calcium leucovorin rescue: effect of alkalinization on nephrotoxicity; pharmacokinetics in the CNS; and use in CNS non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Treat Rep 61: 695-701, 1977.
- 5) Gabbai AA, Hochberg FH, Linggood RM, Bashir R, Hotleman K: High-dose methotrexate for non-AIDS primary central nervous system lymphoma. Report of 13 cases. J Neurosurg 70: 190-194, 1989.
- 6) Glass J, Gruber ML, Cher L, Hochberg FH: Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. J Neurosurg 81: 188-195, 1994.
- 7) Liu ST, Hurwitz A: Effect of enantiomeric purity on solubility determination of dexclamol hydrochloride. J Pharm Sci 67: 636-638, 1978.
- 8) Nelson DF: Radiotherapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Neurooncol 43: 241-247, 1999.
- 9) Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg FH: Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. J Neurooncol 43: 259-268, 1999.
- 10) Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, Guy G, Lapierre F: Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. J Neurosurg 92: 261-266, 2000.
- 11) 大西丘倫, 吉峰俊樹: CNS リンパ腫に対する治療の進歩--Methotrexate 大量療法より--。Jpn J Neurosurg (Tokyo) 10: 135-141, 2001.
- 12) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J: Long-term survival in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 16: 859-863, 1998.
- 13) Blay JY, Conroy T, Chevreau C, Thyss A, Quesnel N, Eghbali H, Bouabdallah R, Coiffier B, Wagner JP, Le Mevel A, Dramais-Marcel D, Baumelou E, Chauvin F, Biron P: High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. J Clin Oncol 16: 864-871, 1998.
- 14) MacKintosh FR, Colby TV, Podolsky WJ, Burke JS, Hoppe RT, Rosenfelt FP, Rosenberg SA, Kaplan HS: Central nervous system involvement in non-Hodgkin's lymphoma: an analysis of 105 cases. Cancer 49: 586-595, 1982.

Meningioangiomas 一例

A case of meningioangiomas

埼玉医科大学脳神経外科

秋本 学、小倉 弘章、西川 亮、松谷 雅生

【はじめに】

meningioangiomas(MA)は leptomeningeal proliferation および meningiovascular proliferation を特徴とした leptomeninges とその直下の大脳皮質の病変で、良性の稀な疾患である。今回我々はその一例を経験したので報告する。

【症例】

患者：10歳 女性

主訴：突然のけいれん発作

家族歴：特記すべきものなし

既往歴：特記すべきものなし

現病歴：

2000年8月3日プールにて水泳直後、突然意識消失を伴う全身性のけいれん発作にて発症。同日近医受診。精査中8月5日午後10時頃自宅にて意識消失を伴う全身性強直性間代性発作を再び発症、5分間右を向き両上肢屈曲、両下肢進展。CT、MRIにて左側頭葉を中心とした脳腫瘍を疑い8月8日当院当科外来受診、8月10日独歩にて入院となった。

入院時所見：

明らかな神経学的脱落所見は認めず。

MRI 所見に左側頭葉内側面から基底核、内包、視床及び大脳脚などに T1:Low, T2:High, Gd にて不均一に enhance される病変を認めた(Fig.1)。

入院後経過：

2000年8月21日 CT guided stereotaxic biopsy を施行。基底核部より直径 1mm の標本を 3つ採取、同標本より MA を疑われたが確定診断にいたらず。

9月7日左前頭側頭開頭にて Lt.temporal partial lobectomy を施行。周囲脳表にはヘモジデリンを思わせる黒色斑状の色素沈着を認める所見があった。左側頭葉内側面の皮質、皮質下は乳白色でまだら状に弾性硬な病変を認めた。同部位より 3×3×5cm の病変を摘出した。術後、経過良好で9月20日神経脱落徴候なく独歩退院、現在小学校に復学している。

病理所見：

弱拡大(Fig.2)では大脳実質内に fibroblastic な

cell(meningothelial cell)が樹枝状に増殖し、血管の増殖も認めた。強拡大(Fig.3)では細胞の核の異形成や mitosis を認めず。Necrosis を認めず。血管の増殖を多く認めたが内皮の増殖は認めず。Whole formation なども認めなかった。また、免疫染色では EMA(-) S-100protein(-) MIB-1(-) GFAP(-)。電顕像では fibroblastic な cell は細かい突起を出し隣りあう細胞同士と junction を認め、meningothelial cell の特徴を有し MA と診断した。

【考察】

Meningioangiomas(MA)について

1915年、Bassoe and Nuzum によって初めて neurofibromatosis(NF)に合併した症例が報告された。本疾患は Leptomeninges とその直下の大脳皮質の局所病変で非腫瘍性疾患と考えられている。

組織学的には大脳皮質の Leptomeningeal microvascular proliferation と meningothelial proliferation を特徴としている。90%以上が大脳皮質に関与し、また小脳や脳幹にも発生が報告されている。大部分は multifocal である。

好発年齢は 21-28 才。NF に合併しない症例ではより若い傾向にある。

男女比は 2 : 1 で男性に多い。

発症形式はその多くはけいれん発作で、NF に合併しないものの 85%はけいれん発作で発症する。約 25%に NF の合併を認めるが、NF の症例では autopsy で発見されることが多い。

MA は、sporadic に発生するものと neurofibromatosis に合併するものと大きく 2 つにわけることができるが、本症例はその後の詳細な検討でも phacomatosis の関与は証明されず前者と考えられた。また本症例は発症形式、部位、年齢なども本疾患の特徴を備えているものと思われた。放射線学的所見、特に MRI 所見は未だ多くの報告を見ていないが本症例の MRI 所見はすでに報告された 8 例の MRI 所見と一致しているものと思われた。MA は症例数に乏しく全身けいれんを多くの症例に認めるがそれ以外の症状は多

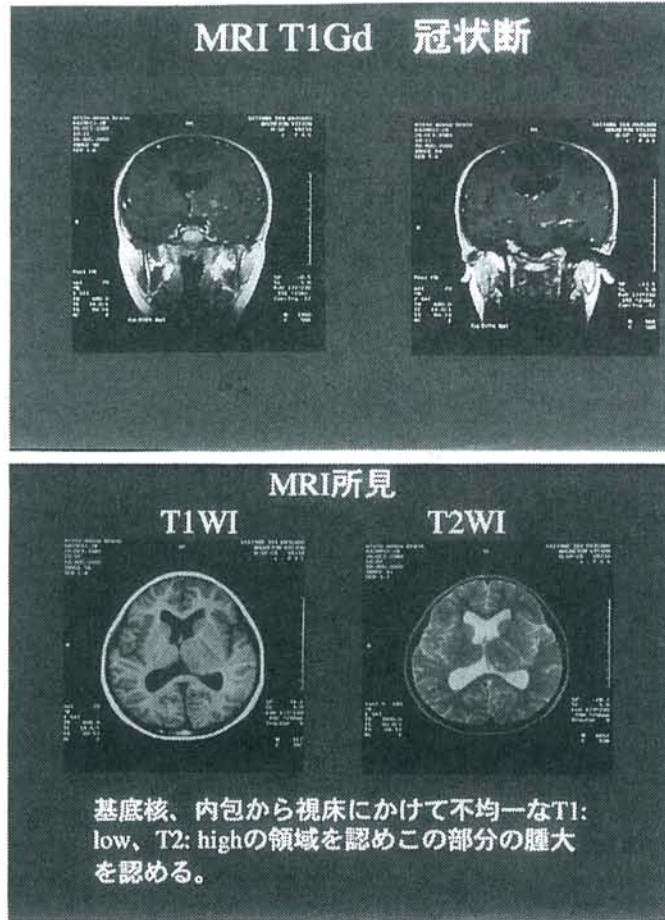


Fig. 1

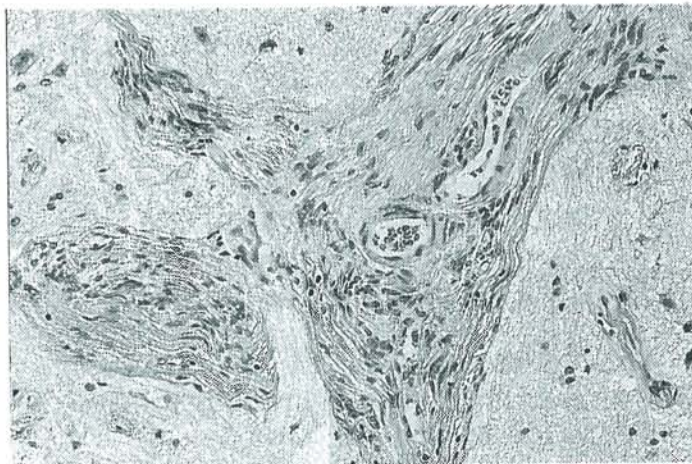


Fig. 2

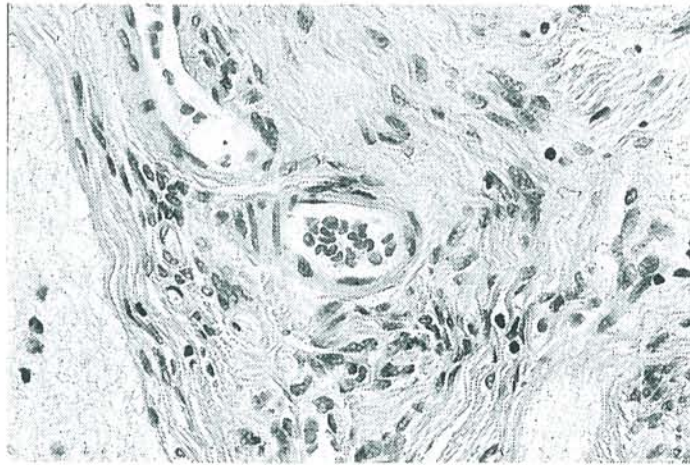


Fig. 3

彩である。病歴、画像所見などでは特徴的な所見を認めず、atrophy,angioma,tumorなどとの鑑別に難しく今回の症例でも診断に難渋した。また組織診断でもCT定位生検のみでは診断に不十分であった。良性疾患と考えられているがまだ治療法や予後は明確ではなく今後注意深く follow していきたい。

【文献】

- 1) Wiebe S, et.al:Meningioangiomas, A Comprehensive analysis of clinical and laboratory feature. Brain 122: 709-726, 1999
- 2) Aizpuru RN, et.al:Meningioangiomas, A clinical, radiologic, and histopathologic correlation. Radiology 179: 819-21, 1991
- 3) Harada K, et.al:A case of meningioangiomas without von Recklinghausen's disease. Report of a case and review of 13 cases. [Review] Child Nerv Syst 10:126-30, 1994
- 4) Oka Y, et.al:A case of meningioangiomas in an infant [Review] [Japanese]. No shinkei geka 19:761-5, 1991
- 5) Partington CR, et.al:Meningioangiomas. [Review]. ANJR Am Neuroradiol 12:549-54, 1991

分娩後に急速に進行した Secondary glioblastoma の一例

北里大学医学部脳神経外科

萩原 宏之、岡 秀宏、宇津木 聡、鈴木 祥生、田中 聡、近藤 宏治、倉田 彰、藤井 清孝

Key words : low grade astrocytoma, malignant transformation,
secondary glioblastoma

【はじめに】

初発時、良性の astrocytoma であっても、再発時には悪性の組織像をとることは古くから知られており⁶⁾、特に low grade astrocytoma の段階から p53 遺伝子異常が存在し、これに、19q の欠損や PTEN の欠損が加わるなどして再発時に glioblastoma となったものが secondary glioblastoma と呼ばれている¹³⁾。今回我々は、分娩後 4 ヶ月で急激に増大した妊婦の secondary glioblastoma と考えられる症例を経験し興味ある所見を得たので若干の文献的考察を含め報告する。

【症例】

患者：35 歳、妊婦

主訴：痙攣発作

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 2000 年 2 月 16 日（妊娠 20 週 0 日）、初回の全身痙攣発作を起こし近医受診、頭部 CT 所見により右前頭側頭葉に異常を指摘され当院に精査加療目的で入院となった。

入院時神経学的陽性所見：左上 1/4 盲と軽度左片麻痺を認める以外、鬱血乳頭など頭蓋内圧亢進症状は認めなかった。

入院時検査所見：異常は認めなかった。

入院時画像所見：頭部 CT 所見で右前頭側頭葉に均一な low density lesion を認め、増強効果は認めなかった。頭部 MRI 所見では同部位は T1 強調画像で低信号域、T2 強調画像で高信号域を示し、Gd-DTPA による増強効果は認めなかった(Fig.1)。

初回手術所見：2000 年 2 月 29 日（妊娠 21 週 6 日）に全身麻酔下で右側頭葉切除術を施行した。手術所見では側頭葉は著明に腫張しており腫瘍は側頭葉白質部を中心として灰白色調で周囲脳との境界は不明瞭であった。

初回手術病理組織学的所見：腫瘍の大部分は、核異型がなく、突起を有する腫瘍細胞がび慢性に増殖し microcyst を形成していた(Fig.2-A,B)。分裂像、血管内皮増生や壊死は認められず、MIB-1 labeling index は 1%以下であり(Fig.2-C)、diffuse astrocytoma と診断した。p53 の陽性率は 45%と高かった (Fig.2-D)。しかし、腫瘍切片の極一部に核異形が認められる部分が存在しそのなかには少数の核分裂像が認められ、low grade astrocytoma 内での極一部の悪性転化を考えさせる所見であった(Fig.3-A,B)。

初回術後経過：術後、残存腫瘍に対し局所に 50Gy の放射照射を施行した。放射線終了後の妊娠 39 週 1 日目で帝王切開にて 2468 g の男児を出産し、母子ともに問題なく退院となった。退院後 3 ヶ月で MRI 再検査を予定したが、経過良好なため子育てを理由に本人が検査を遅らせ、2000 年 10 月 30 日経過観察目的で行った MRI にて腫瘍の再発が認められたため再入院となった。

再入院時神経学的所見：再入院後より morning headache と軽度鬱血乳頭を認めたが、意識清明で術後より認める左同側半盲以外新たな神経学的異常所見は認めなかった。

再入院時検査所見：血液・尿を含め明らかな異常所見はみられなかった。

再入院時画像所見：MRI Gd-DTPA 所見上、初回手術を行った右側頭葉切除部断端に局所再発を認めた。また、新たに両側前頭葉、右後頭葉、左側頭後頭葉に多発性の ring enhanced lesion を認めた(Fig.4-A,B)。

再入院後経過：同年 11 月 22 日より全脳照射 (2cGy/日) で開始したが、11 月 27 日に意識レベルの低下、瞳孔不同 (右 4.0mm、左 2.5mm) が出現、頭部 CT 上それぞれの腫瘍の cyst が著明に増大し、著しい周囲の脳腫脹を認めたため(Fig.4-C,D)、同日、左前頭葉腫瘍摘出術および外減圧術を施行した。手術時、左

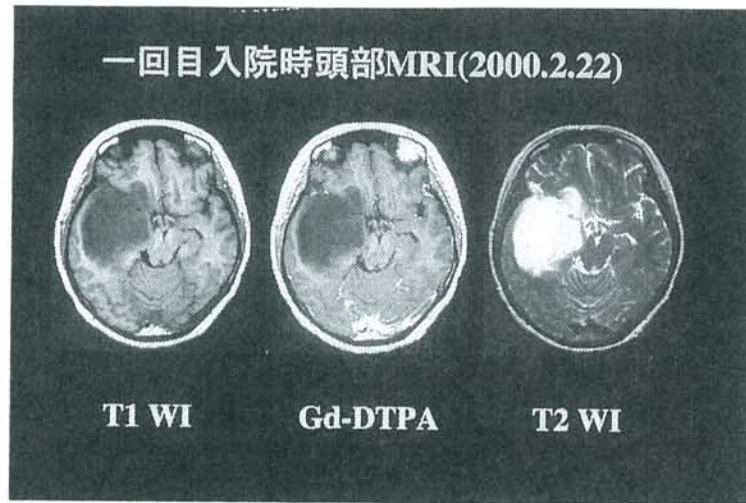


Fig. 1

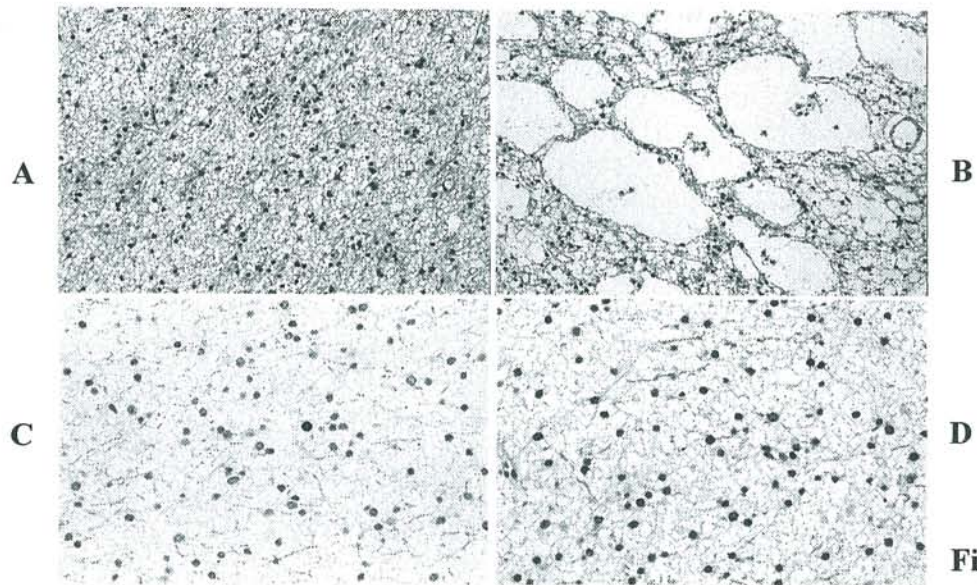


Fig. 2

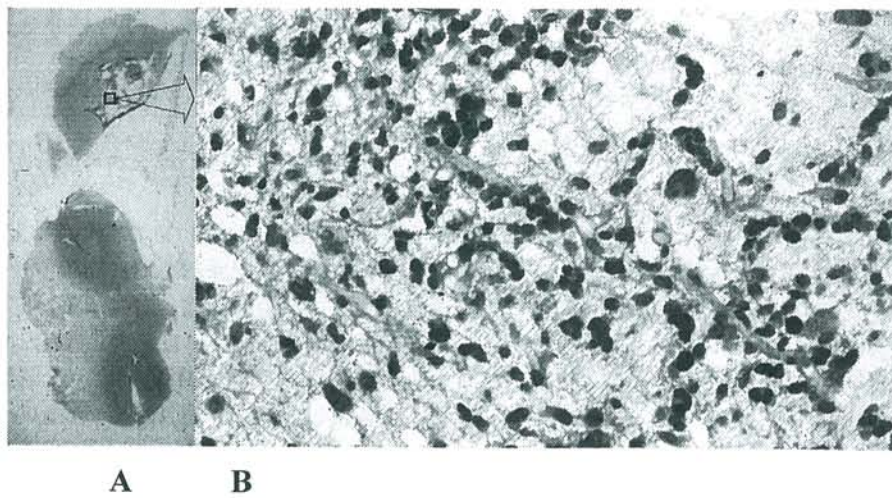


Fig. 3

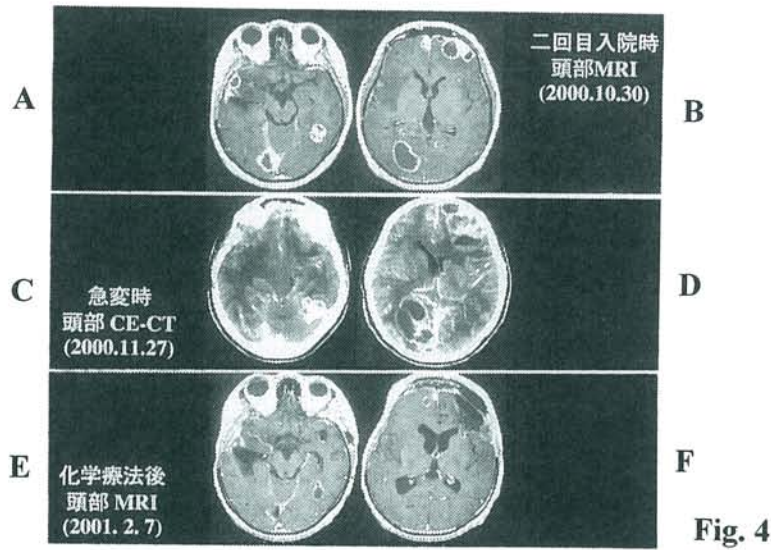


Fig. 4

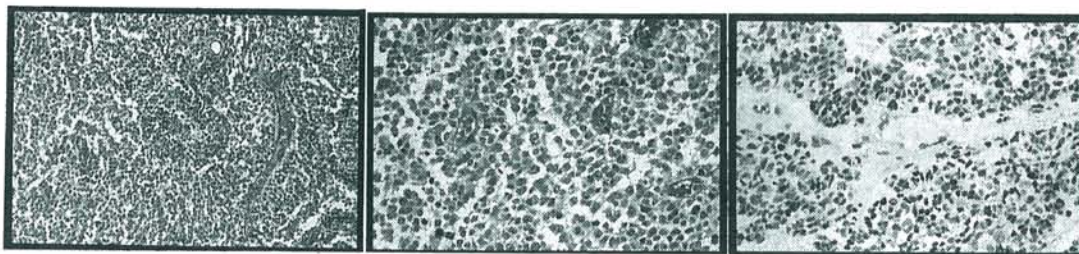


Fig. 5

前頭葉内には多数の腫瘍内出血を認めた。術後放射線療法を再開し、化学療法 (etoposide, cisplatin, interferon) を 2 クール追加し、軽度の失見当を残存したものの、画像上腫瘍の明かな縮小を認め (Fig.4-E,F)、独歩退院となった。

二回目手術検体病理組織学的所見：腫瘍細胞の形態は一回目の病理検体とは全く異なり、突起に乏しい腫瘍細胞が密に増殖し、壊死像、核分裂像も散見され glioblastoma と診断した (Fig.5-A,B)。MIB-1 labeling index は 34%、p-53 は、88% と高値を示した。progesterone receptor 抗体の免疫組織化学では、初発時の腫瘍では陰性だったのに対し、再発時の腫瘍細胞には陽性であった (Fig.5-C)。

【考察】

本症例において発症時の腫瘍は、CT および MRI で全く増強される部分は認めず、病理所見では核異型がほとんどなく、分裂像、血管内皮増生や壊死は認められず、Mib-1 labeling index も 1% 以下と低かったため、当初 diffuse astrocytoma と診断した。しかし、

その後の詳細な検討から、ごくわずかな腫瘍組織に核異型や分裂像を示す細胞が巣状に認められ、大部分は diffuse astrocytoma の組織像でありながら既にごく一部の腫瘍組織内に悪性転化を伴うものと考えられた。一方、初回病理の免疫組織化学所見で p53 蛋白の核内集積が高率で、分娩後約 4 ヶ月の間に腫瘍の急速な増大および髄腔内播種を認め、再発時の腫瘍組織は核異型が目立ち、分裂像や壊死像も散見され、Mib-1 labeling index も 34% と高値となっていたため、再発時の腫瘍を secondary glioblastoma と診断した¹³⁾。

一般に low grade astrocytoma から secondary glioblastoma への進展は p53 遺伝子異常が存在し、これに、19q の欠損や PTEN の欠損¹³⁾ が加わるなどして 4~5 年の年月がかかるものとされている⁸⁾。また、Glioblastoma の tumor doubling time は 31.2±7.7 日といわれており¹²⁾、本症例における腫瘍増大はこれらをはるかに超えるものであり、何か腫瘍を増大させる因子が働いた可能性が考えられる。過去の報告から妊婦中に頭蓋内 astrocytoma が発見された報告は少な

く^{3,4,9,11)}、特に妊娠、分娩に関わって腫瘍の増大が見られたのは、Islaら⁴⁾が報告した良性 astrocytoma の一例のみであった。この腫瘍には estrogen receptor, progesterone receptor が共に存在していた。髄膜腫では腫瘍増大に progesterone receptor が関与していることが知られており²⁾、妊娠中に腫瘍が急激に増大した症例の報告もある^{7,10)}。Islaらも astrocytoma の増大機序としてこれら receptor の存在が関与していると考えている。また、astrocyte 系腫瘍における progesterone receptor の発現頻度は、悪性化するほど高くなり^{1,5)}、progesterone receptor 陰性例より、陽性例は Ki-67 labeling index が高く³⁾、progesterone receptor が腫瘍の分裂能に関与していることが示唆される。以上のことから本症例においても、progesterone receptor を介するシグナルが腫瘍の増殖を促進した可能性が考えられた。

【謝 辞】

本症例報告の一部は文部省科学研究助成、文部省アカデミックフロンティア推進事業、北里大学父兄会研究助成の援助を得た。

【文 献】

- 1) Assimakopoulou M, Sotiropoulou-Bonikou G, Maraziotis T, Varakis J. Does sex steroid receptor status have any prognostic or predictive significance in brain astrocytic tumors? Clin Neuropathol 1998 Jan-Feb;17(1):27-34
- 2) Brandis A, Mirzai S, Tatagiba M, Walter GF, Samii M, Ostertag H. Immunohistochemical detection of female sex hormone receptors in meningiomas: correlation with clinical and histological features. Neurosurgery 1993 Aug;33(2):212-7; discussion 217-8
- 3) Chaudhuri P, Wallenberg HC. Brain tumors and pregnancy. Presentation of a case and a review of the literature. European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology. 11(2):109-14, 1980 Oct.
- 4) Isla A, Alvarez F, Gonzalez A, Garcia-Grande A, Perez-Alvarez M, Garcia-Blazquez M. Brain tumor and pregnancy. Obstet Gynecol 1997 Jan;89(1):19-23
- 5) Khalid H, Shibata S, Kishikawa M, Yasunaga A, Iseki M, Hiura T. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. Cancer 1997 Dec 1;80(11):2133-40
- 6) Muller W, Afra D, Schroder R. Supratentorial recurrences of gliomas. Morphological studies in relation to time intervals with astrocytomas. Acta Neurochir (Wien) 1977;37(1-2):75-91
- 7) Nishioka T, Kondo A, Aoyama I, Shimotake K, Takahashi J, Kusaka H. Primary interosseous meningioma associated with pregnancy--case report. Neurologia Medico-Chirurgica. 29(7):619-23, 1989 Jul.
- 8) Recht LD, Lew R, Smith TW. Suspected low-grade glioma: is deferring treatment safe? Ann Neurol 1992 Apr;31(4):431-6
- 9) Roelvink NC, Kamphorst W, van Alphen HA, Rao BR. Pregnancy-related primary brain and spinal tumors. Arch Neurol 1987 Feb;44(2):209-15
- 10) Saitoh Y, Oku Y, Izumoto S, Go J. Rapid growth of a meningioma during pregnancy: relationship with estrogen and progesterone receptors--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 1989 May;29(5):440-3
- 11) Tewari KS, Cappuccini F, Asrat T, Flamm BL, Carpenter SE, Disaia PJ, Quilligan EJ. Obstetric emergencies precipitated by malignant brain tumors. Am J Obstet Gynecol 2000 May;182(5):1215-21
- 12) Tsuboi K, Yoshii Y, Nakagawa K, Maki Y. Regrowth patterns of supratentorial gliomas: estimation from computed tomographic scans. Neurosurgery 1986 Dec;19(6):946-51
- 13) von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler OD, Seizinger BR, Louis DN. Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. Brain Pathol 1993 Jan;3(1):19-26

診断に難渋した小脳腫瘍の一例

Progressive cerebellar astrocytoma with difficulty in diagnosis — a case report —

杏林大学脳神経外科¹⁾、放射線科²⁾、病理学³⁾、公立阿伎留病院脳神経外科⁴⁾

小林 啓一¹⁾、永根 基雄¹⁾、野口 明男¹⁾、脊山 英徳¹⁾、
伊藤 宣行⁴⁾、土屋 一洋²⁾、藤岡 保範³⁾、塩川 芳昭¹⁾、齋藤 勇¹⁾

【はじめに】

中枢神経系原発悪性腫瘍の診断・治療としては、一般に手術的摘出を行い、摘出標本の病理組織学的所見から診断を確定し、放射線療法・化学療法などを主体とした術後補助療法が行われている。しかし、病変部位が eloquent area に存在したり、多発性であるなど肉眼的全摘出の困難な場合も少なくなく、手術で摘出された標本が腫瘍本体の組織像を反映せず、的確な病理診断が得られないため、術後の治療方針に影響する症例もしばしば経験するところである。今回われわれは、初回手術時の病理組織診断に難渋した小脳腫瘍の一例を経験したので、画像所見ならびに病理所見とともに報告する。

【症例】

患者は62歳、男性。既往歴及び家族歴には特記すべきことはない。1999年7月に歩行時の動揺にて初発した。その後症状は徐々に進行し、同年9月には食欲不振と嘔気、嘔吐が出現し、当院を受診した。頭部MRIにて小脳腫瘍が指摘され、その後急速に歩行障害等の症状が悪化し、9月30日に当科へ緊急入院した。

初回入院時所見

入院時、意識清明、瞳孔径左右とも3.0mm大で対光反射陽性であった。運動麻痺・脳神経麻痺は認めなかったが、左右上方視時に眼振を認め、finger to finger test 及び finger to nose test はいずれも拙劣であった。

初回入院時施行の頭部MRIでは、左小脳半球にT1強調画像で低信号、T2強調画像にて高信号域を認めしたが、gadolinium (Gd) 造影剤による造影効果は認められなかった(Fig.1)。頭部造影CTでも病変部に明らかな造影効果はなく、周囲にやや強い perifocal edema を伴った腫瘍性病変を認めた。

第1回手術

同年10月18日に左後頭下開頭腫瘍摘出術を施行した。小脳表面は比較的平滑に腫脹しており、正常

小脳構造とは手術用顕微鏡下で明らかに異なる病変部を可及的に摘出した。手術による摘出範囲は、術後MRIで示される如く、術前画像で異常を示した領域内の部分であった(Fig.2)。

摘出標本は、病理組織学的には小脳分子層及び顆粒層の構造はよく保たれており、顆粒層内にはやや大きめの核が薄く染色される細胞が混在するが、明らかな核異型性を示す異型細胞は認められなかった。一部に石灰化が認められ、石灰化を伴う小脳組織と診断された(Fig.3)。病理組織像からは悪性小脳腫瘍との確定診断は得られなかったが、鑑別診断として考えられる炎症や変性疾患は病理所見から否定的であり、また画像診断からは悪性腫瘍性病変が否定できないため、術後1999年11月より小脳に60Gyの局所放射線治療を施行した。治療後、体幹性失調等の小脳症状に改善が認められ、また頭部MRI上もT2強調画像で高信号域が縮小するなど治療効果が認められ(Fig.4)、自宅退院、外来通院となった。

第2回目入院

自宅退院後8ヶ月が経過した時点で、歩行時の動揺及び食欲不振が再度出現し、小脳病変の再発・増悪が疑われ、当科へ再入院した。頭部MRIでは、前回入院時MRI所見と異なり、Gd造影T1強調画像にて造影効果が認められる病巣が、多発性に小脳扁桃を含む左小脳半球下半部の他に第4脳室壁、中脳及び右前頭葉内側皮質部に出現した(Fig.5)。画像診断上、放射線壊死の鑑別診断も考えられたが、前頭葉病変の出現など、前回の病巣に比しより悪性度の高い腫瘍の出現が強く疑われたため、診断確定目的にも再手術の適応と判断された。

第2回手術

初回手術後15か月経過した2001年1月15日に、左後頭下開頭による腫瘍部分摘出術が施行された。MRI上Gd造影剤で増強される左小脳扁桃部は明らかに腫脹しており、やや灰褐色で明らかな腫瘍性病変部を可及的に摘出した。術後MRIでは、術前Gd造影剤で増強効果を認めた左小脳扁桃部の消失がみ

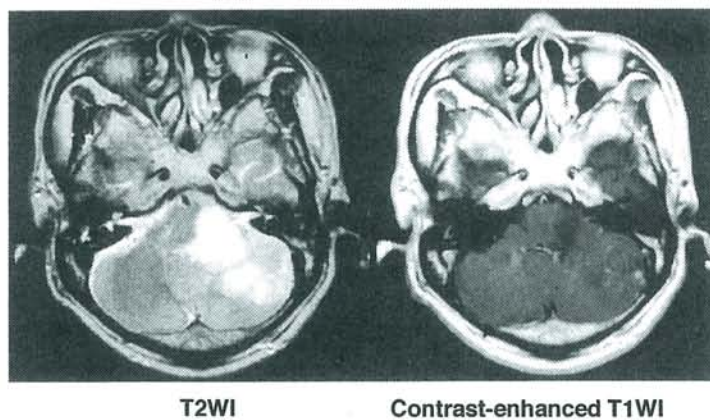


Fig.1
Magnetic resonance (MR) images of the left cerebellar lesion on the first admission.

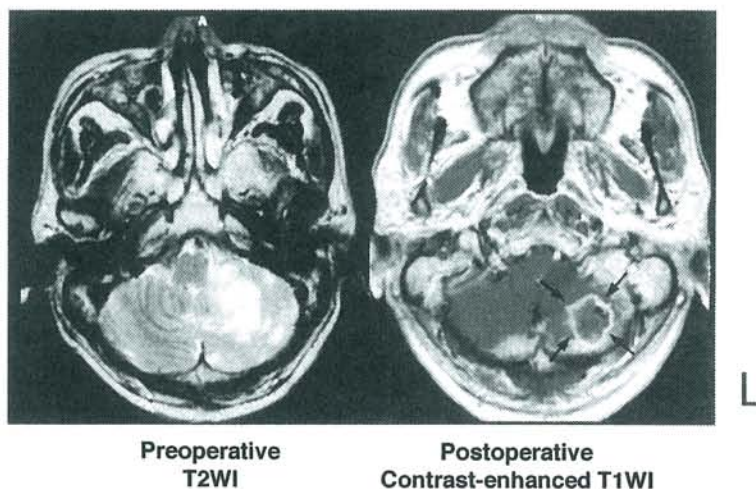


Fig.2
MR images prior to and following the first operation showing the resection included the cerebellar lesion.

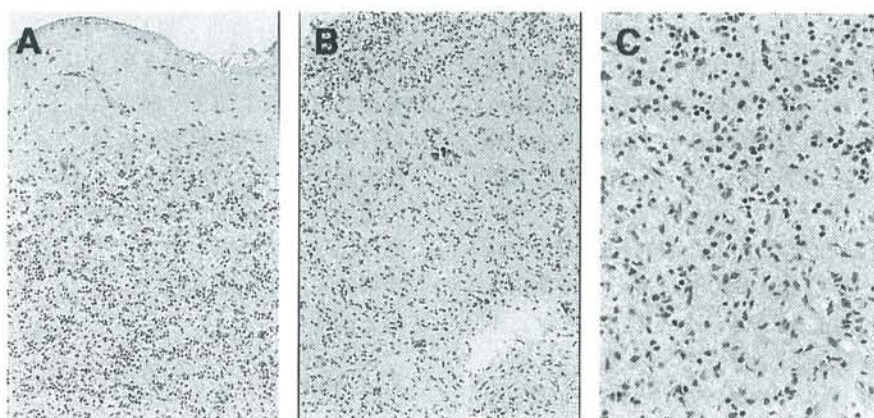


Fig.3
Microphotograph of the first surgical specimen showing preservation of the cerebellar molecular and granular layers (A) with sporadic calcification (B) and the presence of relatively large cells with pale staining nuclei. No inflammatory cells or degeneration of the cerebellar tissue are noted. Original magnification: A, B x 50; C x 100.

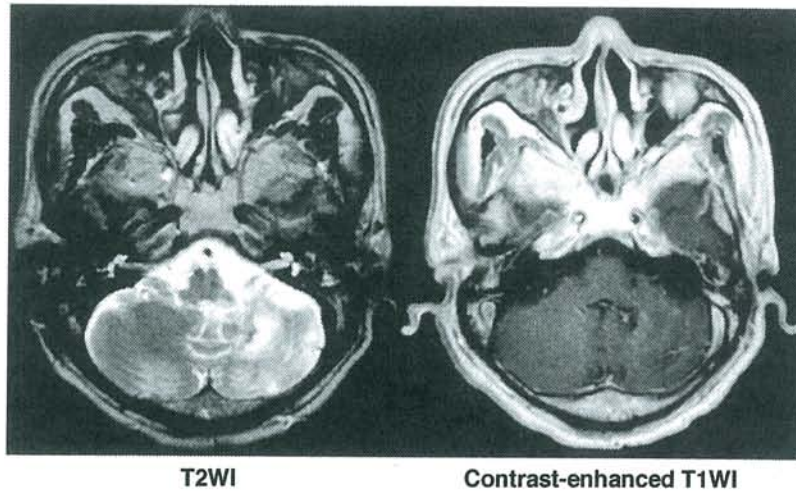


Fig.4
MR images taken at the end of radiotherapy showing remarkable shrinkage of the cerebellar lesion.

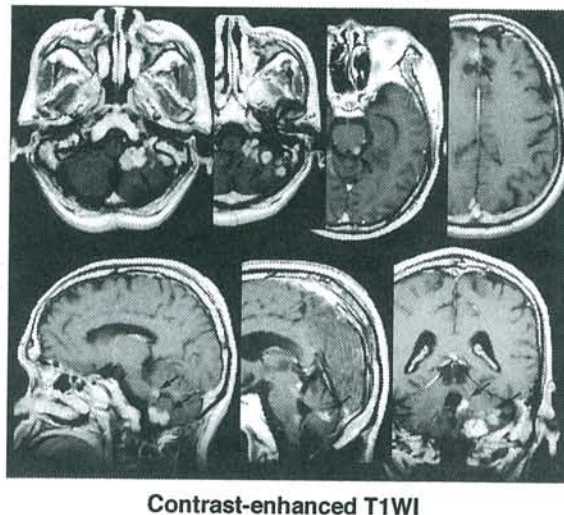


Fig.5
MR images at recurrence demonstrating multiple enhancing lesions involving the left tonsil, cerebellar hemisphere, midbrain, and left frontal lobe.

られ、確実に病変部が腫瘍標本として提出されたことが確認された(Fig.6)。

病理組織学的には腫瘍細胞が小脳顆粒層の細胞間に浸潤性に増殖し、一部で内皮細胞の増殖を示す血管網が認められた。紡錘形ないし類円形の腫瘍細胞は類円形の核を有しており、クロマチンは増量しているが、多形性に乏しく、また双極性の突起を持つ pilocytic astrocytoma 様の細胞も見られた。一部に小さな壊死巣も見られたが、palisading を伴わず、分裂

像はほとんど認められなかった(Fig.7)。腫瘍細胞は S100 蛋白陽性、GFAP 陽性であり、MIB-1 染色で高いところで 10%位の標識率を示す部位も認められ (Fig.8)、anaplastic astrocytoma と診断された。

同時に施行された初回手術時の摘出標本での MIB1 染色では、MIB1 陽性の細胞が少数ながら分子層や顆粒層に認められ(Fig.8)、既に腫瘍細胞が含まれていた可能性があると考えられた。

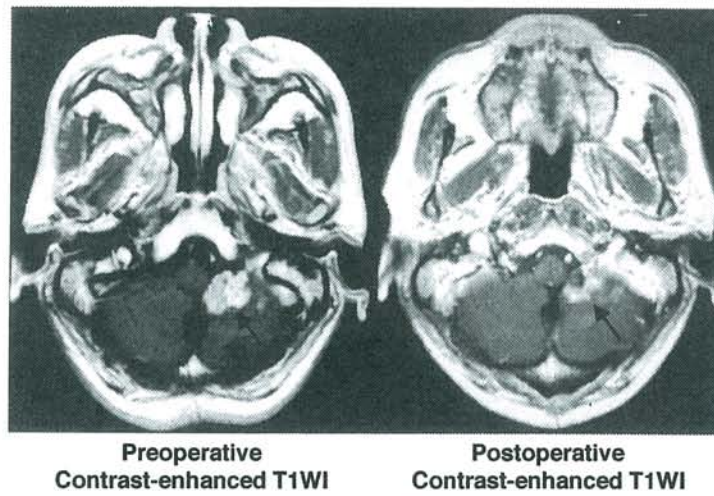


Fig.6
Pre- and postoperative MR images showing partial removal of the left tonsillar lesion at the second operation.

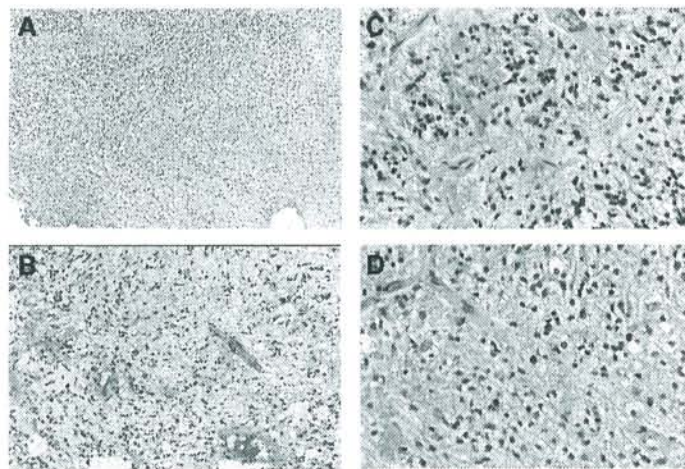
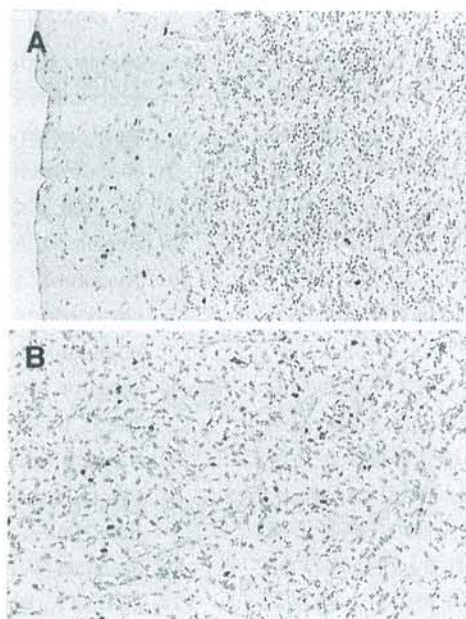


Fig.7
Microphotograph of the second surgical specimen. Invasion and proliferation of tumor cells are noted in the cerebellar granular layer with vascular proliferation. Some tumor cells having bipolar processes resemble those in pilocytic astrocytoma. There are necrotic areas without palisading and few mitotic cells. Original magnification: A x 25, B x 50; C, D x 100.

**Fig.8**

MIB-1 staining of the specimens from the first (A) (original magnification, x50) and the second (B) (x100) operations.

術後経過

既に初回手術後に 60Gy の放射線照射が施行されていたため、術後補助化学療法を行なった。摘出腫瘍標本には、ACNU 耐性に強く関与すると考えられている *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の蛋白発現が比較的高く (data not shown)、ACNU が無効であることが想定されたため^{1,2)}、CDDP+VP16 の併用療法を 2 コース施行した。治療後、Grade 4 の granulocytopenia を生じたが、G-CSF 投与及び clean room 管理下で回復した。Follow-up MRI 上、Gd 造影剤で増強される腫瘍病巣の明らかな増大は認められないが、著明な脳萎縮が出現し、それに平行して活動性の低下を認め、2001 年 5 月に緩和ケア目的で近医に転院した。

【考察】

本症例では、MRI による画像診断上、小脳半球の glioma 等の悪性脳腫瘍が疑われたにもかかわらず、摘出標本の病理組織所見上明らかな腫瘍性病変が指摘されず、治療方針の決定に困難を生じた。病変は経過中に悪性転化し再手術により anaplastic astrocytoma との診断に至った。初回手術において、術中の肉眼所見は明らかに正常小脳ではなく、MRI 上も病変部の一部を生検していた。経過上、初発病巣を含んで再発していることから、腫瘍は初発時より存在していたことが強く示唆される。Glioma の biopsy においては、標本を採取する場所により組織像が異なり、腫瘍中心部を含まない場合、より低悪性度の glioma 或は周辺の gliosis しか標本内に存在しないこともあり、診断に注意を要することが知られ

ている³⁾。本例においても、生検部位は MRI 上の T2 強調画像での高信号域内ではあったが (Fig.2)、腫瘍本体の周囲の浮腫領域であった可能性もあり、腫瘍細胞を確実に検出できなかったのは的確な sampling がされていなかった可能性がある。術中の navigation system の使用や頻回の超音波検査の施行、更には腫瘍特異的な術中腫瘍蛍光標識⁴⁾等を駆使して、より正確で、可及的広範囲にわたる腫瘍摘出を試みる事が肝要と考えられる。

第 2 回手術後に retrospective に行なった初回手術標本の MIB-1 染色の結果から、既に初回の標本内にも MIB-1 陽性の腫瘍細胞が混在していた可能性が示唆された。通常の H & E 染色やその他の特殊染色では同定困難な異型性の少ない腫瘍細胞に対して、増殖能を反映する MIB-1 染色は、ホルマリン固定・パラフィン包埋の組織切片においても染色可能でもあり⁵⁾、正常細胞の増殖がほとんど見られない脳組織中では増殖する腫瘍細胞の検出に有用であると考えられ、本症例のように、悪性脳腫瘍が疑われる症例では、常套的に検討されるべきであろう。

本症例では、初回手術時病理所見からは悪性小脳腫瘍と確定されなかったが、画像診断を考慮に入れ、術後に補助放射線治療を施行した。画像診断のみで放射線療法を施行することには、通常慎重であるべきと考えられる。即ち、正常脳の早発性・晩発性放射線障害⁶⁾や長期的には放射線誘発腫瘍の出現⁷⁻⁹⁾の可能性があるからである。また、germ cell tumor のように放射線感受性の高い腫瘍の場合、腫瘍生検を施行しないと予後の異なる組織型の違いを検出できず、その結果適切な治療方針を採択できないことも想定

される¹⁰⁾。本例では、生検を行なったにもかかわらず腫瘍が確認されなかったが、鑑別すべき炎症や変性などの他の疾患はより否定的であったため、画像診断を優先して補助療法を施行した。結果的には、放射線治療後に著明な症状の改善と MRI 上の T2 強調画像での高信号域の縮小が認められ、有意な治療効果が得られた。しかし、一般的には、確定診断の得られない病巣に対し放射線療法或は化学療法を施行するか否かの決定は困難と考えられる。

再発時には、初発時と異なりテント上下にわたる多発性の MRI 上 Gd 造影剤での増強効果を認める病巣の出現を認めた。初発時にも既に腫瘍細胞が存在したと考えれば、再発には病理診断上 anaplastic astrocytoma であり、画像上の変化を含めて再発に際して悪性転化を来したと考えられる。再発時の Gd 造影剤で造影される小脳病変は初発時の T2 強調画像で高信号を示した領域の一部が多発性に变化しており、multifocal に腫瘍内で悪性転化が生じた可能性が示唆される。更に、中脳及び前頭葉病巣は初発小脳病巣から離れており、直接浸潤よりは髄液播種を来したことが考えられる。これらの遠隔病巣が主病巣と同じ組織型であるかはそれぞれの病巣の生検する必要があるが、画像所見からは同一のものの可能性が高いと考えられる。悪性転化が腫瘍の自然歴としてのものか、放射線治療による誘発で或るかは不明であるが、放射線治療後 14 ヶ月しか経過しておらず、後者の可能性は低いと考えている。このような悪性度の進行の背景にある遺伝子異常の変化は大変に興味深い点であり、今後解析を進める予定である。

【結語】

初発時に生検標本での病理確定診断が得られず、治療経過中に画像所見の変化と腫瘍悪性化を来した小脳腫瘍の一例を報告した。MRI を始め、画像診断上悪性腫瘍が疑われるのにもかかわらず、生検術にて腫瘍と確定されない場合の治療方針は依然容易ではない。術中 navigation system の使用や頻回の超音波検査の施行、更には腫瘍特異的な術中腫瘍蛍光標識等を駆使して、可及的広範囲にわたる腫瘍摘出を試みることが肝要と考えられる。更に、悪性腫瘍が疑われる症例では MIB-1 染色による増殖能の評価も腫瘍細胞の同定に有用と考えられた。

【謝辞】

病理組織診断に貴重なご助言を頂きました埼玉医科大学病理学の広瀬隆則教授に感謝いたします。

【文献】

1) Nagane M, Shibui S, Oyama H, Asai A, Kuchino Y,

Nomura K: Investigation of chemoresistance-related genes mRNA expression for selecting anticancer agents in successful adjuvant chemotherapy for a case of recurrent glioblastoma. *Surg Neurol* 44: 462-468; discussion 468-470, 1995.

- 2) Nagane M, Asai A, Shibui S, Oyama H, Nomura K, Kuchino Y: Expression pattern of chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors: a working knowledge for proper selection of anticancer drugs. *Jpn J Clin Oncol* 29: 527-534, 1999.
- 3) Vaquero J, Martinez R, Manrique M: Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surg Neurol* 53: 432-437; discussion 437-438, 2000.
- 4) Stummer W, Novotny A, Med CN, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ: Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93: 1003-1013, 2000.
- 5) McCormick D, Chong H, Hobbs C, Datta C, Hall PA: Detection of the Ki-67 antigen in fixed and wax-embedded sections with the monoclonal antibody MIB1. *Histopathology* 22: 355-360, 1993.
- 6) Leibel SA, Sheline GE: Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 66: 1-22, 1987.
- 7) Mack EE, Wilson CB: Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. *J Neurosurg* 79: 28-31, 1993.
- 8) Zuccarello M, Sawaya R, deCourten-Meyers G: Glioblastoma occurring after radiation therapy for meningioma: case report and review of literature. *Neurosurgery* 19: 114-119, 1986.
- 9) Ron E, Modan B, Boice JD, Jr., Alfandary E, Stovall M, Chetrit A, Katz L: Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 319: 1033-1039, 1988.
- 10) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, Seto T: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86: 446-455, 1997.

骨髄に異型細胞をみながら再発しない 頭蓋内リンパ腫の一例

A long term tumor-free case of CNS lymphoma with antigen receptor in bone marrow cells

千葉県がんセンター脳神経外科、臨床病理¹⁾

大里 克信、井内 俊彦、大賀 優、武内 利直¹⁾

Chiba Cancer Center, Neurosurgical Division, Clinical Pathology Division¹⁾

【はじめに】

中枢神経に発生したリンパ腫のうち約半数はその死後、解剖しても中枢神経以外には腫瘍は認めることがないため、中枢神経原発リンパ腫 (CNS lymphoma) と診断されている。しかしリンパ腫の放射線治療後に、原発部位には再発が認められないにもかかわらず、照射範囲内に腫瘍が再発する現象によく遭遇する。この原因は通常、照射範囲外つまり脊髄腔などに腫瘍細胞が残存していてこれから再発が生じてくると説明されている。我々は脊髄腔以外の部位、特に骨髄組織に腫瘍細胞が存在しこれから再発が生じてくる可能性を疑い、骨髄組織の検索を進めてきた。10例のCNSリンパ腫に対して骨髄穿刺を行い遺伝子検索を行った結果、2例に遺伝子再構成を認めた。うち一例は放射線のみで治療されたが3年を経過しても再発がなく、CNSリンパ腫の起源を考察する上で貴重な一例と考えられ報告する。

【対象と症例】

全身Gaシンチ及び肺から骨盤までのCT検査にて中枢神経以外に腫瘍がないことを確認された症例27例のうち、骨髄の遺伝子検索を行った例は10例である。遺伝子検索は骨髄細胞を穿刺摘出して行った。方法は摘出細胞のDNAを抽出し、制限酵素処理を行い、電気泳動後、サザントランスファー、hybridizationを経て化学発光検出したものである。制限酵素はBamHI, EcoRVで行い、probeはCβ1、JHを用いた。遺伝子再構成が見られた例は2例である。一例はJHの再構成がみられ、全身化学療法の結果JHは陰性化した。もう一例は術前検査でTCR Cβ1の再構成が確認された。この症例は放射線治療のみを行いCNSリンパ腫は消失し、その後3年を経過しても再発なく経過しており特異な例と考えられ報告する。症例は43才、女性。

1998年8月頭痛にて発症。10月近医受診し、MRIの結果脳腫瘍と診断され当センターに紹介される。10月20日の入院時、高度な頭痛と、項部硬直がみられた。全身的には右上肢に陳旧性帯状疱疹と子宮筋腫がみられた。MRIでは左右小脳半球に帯ではいたような造影効果を持つ腫瘍が認められた(Fig.1)。全身シンチ、全身CTでは子宮筋腫以外に病変はなく、血液検査にても悪性所見は認められなかった。骨髄穿刺による病理組織検査にても異常は認められなかった。しかし骨髄穿刺細胞を用いた遺伝子再構成検査ではTCR Cβ1において遺伝子再構成がみられ(Fig.2)、骨髄中にT細胞リンパ腫が存在するとの結果であった。開頭腫瘍摘出を行った結果、腫瘍は著名なperivascular cuffingを伴う裸核細胞の集簇からリンパ腫と診断された(Fig.3)。免疫的染色ではT細胞リンパ腫であった。術後全脳に40Gy、局所に20Gy追加、全脊髄腔に30Gyの放射線照射を行った。治療後、特に症状なく退院し、治療後2年半のMRIでも再発は認められない(Fig.1)。3年後の現在も特に問題なく外来通院している。子宮筋腫については治療半年後に摘出が行われ、診断が確定している。このなかにはリンパ腫を示唆する所見は認められていない。

【考察】

中枢神経に生じるリンパ腫はその約半数は解剖結果から中枢神経原発といわれている¹⁾。しかし中枢神経にはリンパ節にあたる組織がないことからCNSリンパ腫の存在には疑問を呈している人々も存在する。腎臓²⁾や心臓³⁾の移植後患者にCNSリンパ腫が好発することから免疫状態の低下、つまりT細胞の機能低下から全身のどこかに発生したリンパ腫が免疫機能の弱い中枢神経内で発症するとの意見である。また全身性に発病してない患者の血液のmarker検索で効率に

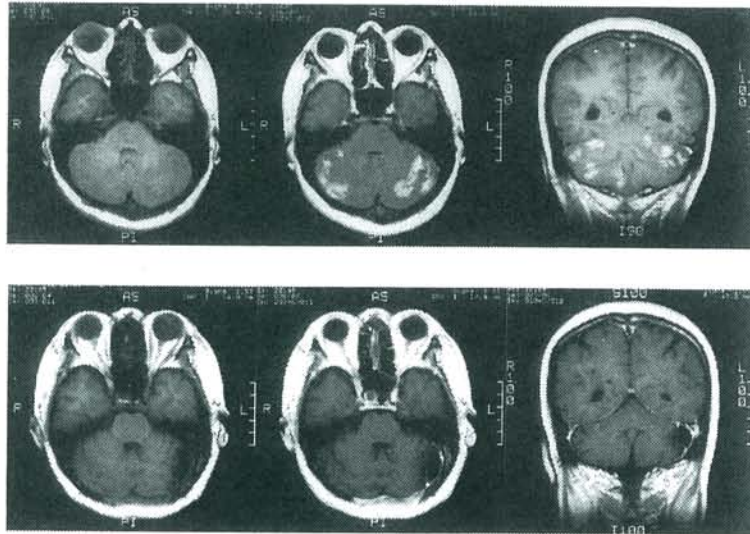


Fig.1
術前(上段)および治療2年半後(下段)の造影MRI

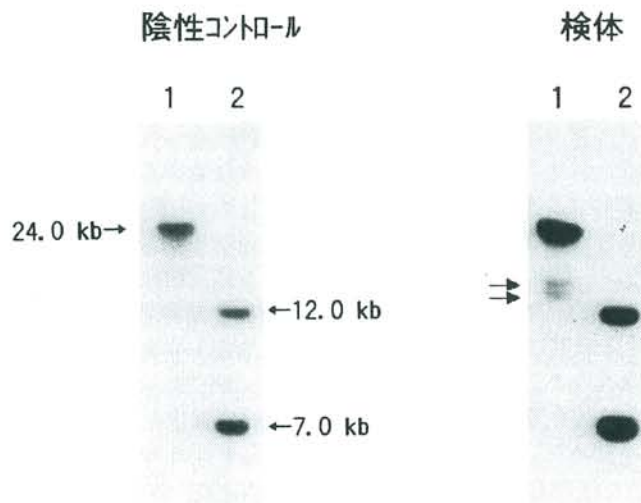


Fig.2
骨髓細胞の遺伝子検査TCR C β 1
矢印は腫瘍性再構成部位を示す

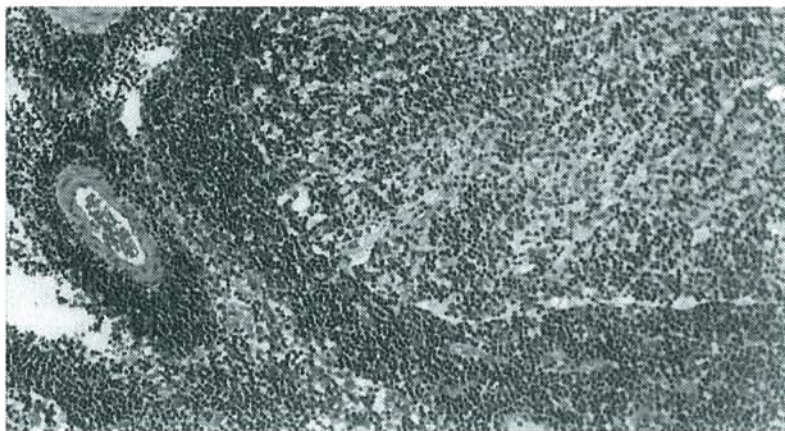


Fig.3
小脳腫瘍の HE 染色

腫瘍細胞が検出されるという報告⁴⁾もある。放射線照射後に原発巣は治癒しているにもかかわらず照射野内のリンパ腫の再発に遭遇することがあり、このことはCNS以外の部位でのリンパ腫の存在を強く疑わせるものである。他臓器における病変をこれまでの検査法では発見できなかったためCNSリンパ腫と診断されている可能性が想定される。

近年血液腫瘍に対して遺伝子的検索が行われ、リンパ腫の起源、型別診断にも応用されるようになった⁵⁾。遺伝子検索はサザンプロット法による遺伝子再構成の検出が有効とされている。通常のリンパ球は胚細胞のバンドをみるだけであるが、ある一種のリンパ球が腫瘍化し増殖すると、その増殖したリンパ球のもつ遺伝子再構成部分のバンドがみられるようになる。これを利用して組織の腫瘍診断が可能となる。組織形態のみでは診断が困難であった場合に应用することができ、我々は骨髓細胞診で異常なしとされた10例にIg.TCRの遺伝子再構成検査を施行した。そのうち2例に異常が検出されたが、一例はB細胞リンパ腫、もう一例はT細胞リンパ腫であった。B細胞リンパ腫の例は治療後の経過が短いため全身性リンパ腫との鑑別がつかない。T細胞リンパ腫の例は全身性治療は行っていないにも関わらず3年の間、腫瘍の再発をみない。このことは骨髓にある腫瘍細胞が自然治癒されたか、個体の免疫力で発症を抑えている可能性が考えられる。しかしいずれにせよこの例はこれまでCNSリンパ腫と診断されてきた症例のなかに、その発生源が骨髓に存在する例が含まれていることを示唆する重要な症例と考えられる。

サザンプロット法による腫瘍の存在確定の限界は5から10%といわれ、組織中の腫瘍細胞の比率がこれより少ない場合は検出することが困難である。我々の検索で10例中、2例にしか陽性結果がでなかったのもこれに起因していると判断される。polymerase chain reaction法などを利用すれば更に検出率が向上でき、CNSリンパ腫の本態の解明と治療成績の改善がはかれるものと期待される。

【文献】

- 1) Zimmerman, H.M; Malignant lymphomas. In Pathology of the Nervous System. Vol 2. 2165. 1971
- 2) Barnett, L.B. and Schwartz, E.; Cerebral reticulum cell sarcoma after multiple renal transplants. J. of Neurology, Neurosurgery and Psychology 37, 966, 1974
- 3) Helle, T.L. et al; Primary lymphoma of the central nervous system. Clinicopathological study of experience at Stanford. J. of Neurosurgery 60, 94. 1984
- 4) Chazot, G. et al; lymphomes non hodgkinies dits

primitives du nevraxe.

Revue Neurologique 4, 291. 1981

- 5) 清井 仁; 免疫グロブリン遺伝子とT細胞受容体遺伝子. 日常診療と血液. Vol8,2. 1998

第21回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 北里大学 脳神経外科
岡 秀宏
TEL/FAX 042-778-9337

脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
テーマ演題 悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
症例検討（診断および治療に難渋した症例）

1. 日時：平成13年4月14日（土） 14:00～18:20

2. 場所：日本化薬㈱ 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 脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献（14:00～14:50） 座長 北里大学 倉田 彰

1) 脳腫瘍摘出術における術中Vasopressin動注の有用性

東京女子医科大学 脳神経外科 比嘉 隆、山根文孝、岡田芳和、村垣善浩、川俣貴一、
久保長生、堀 智勝

2) 超選択的動注化学療法が著効した広範な硬膜および頭蓋骨転移性腫瘍の1例

北里大学 脳神経外科 鈴木祥生、倉田 彰、中原邦晶、岡 秀宏、宮坂佳男、藤井清孝
大和市立病院 脳神経外科 高木 宏

3) 頭蓋底腫瘍に対する塞栓術

慶應義塾大学 脳神経外科 小野塚 聡、吉田一成、片山正輝、河瀬 斌

4) Nasopharyngeal angiofibromaに対する液体塞栓物質HEMA-MMAを用いた
pre-operative embolizationの有用性

東邦大学大森病院 第1脳神経外科 後藤昌三、三瓶建二、清木義勝、柴田家門
第1耳鼻咽喉科 長船宏隆

5) 塞栓物質による血管内手術後の摘出標本の病理学的検索

東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生、比嘉 隆、村垣善浩、山根文孝、氏家 弘、
堀 智勝

II 悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望（14:50～16:30）

II-1 悪性グリオーマ

座長 杏林大学 永根基雄

1) 当院におけるGlioblastomaの治療の変遷—過去10年間を振り返って—

昭和大学 脳神経外科 泉山 仁、阿部琢巳、池田尚人、松本 清

2) 当科における悪性グリオーマ治療の再検討

日本医科大学 脳神経外科 高橋 弘、足立好司、山口文雄、林 靖人、吉田大蔵、寺本 明
帝京大学 脳神経外科 山田昌興

3) 悪性グリオーマに対するPAV(Procarbazine, ACNU, Vincristine)療法の効果

筑波大学 脳神経外科 高野晋吾、坪井康次、松村 明、石川栄一、能勢忠男

4) 悪性グリオーマに対する個別化化学療法

千葉大学 脳神経外科 岩立康男、堺田 司、山浦 晶
千葉県がんセンター 研究局 藤本修一、伊藤誠朗
浜松医科大学 脳神経外科 難波宏樹

5) グリオーマに対する個別化補助療法の現状と将来

北里研究所メディカルセンター病院 脳神経外科 田中 聡、小林郁夫、倉田 彰
北里大学 脳神経外科 宇津木 聡、鈴木祥生、安井美江、岡 秀宏、藤井清孝

6) 当科における悪性神経膠腫に対する化学療法の現状と将来への展望

—抗MGMT抗体を用いた免疫組織化学によるACNU耐性の検討—

東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗、原岡 襄

7) 悪性グリオーマの新しい治療戦略

東京女子医科大学 脳神経外科 村垣善浩、久保長生、伊関 洋、丸山隆志、堀 智勝

II-2 リンパ腫・悪性脳腫瘍 座長 北里研究所メディカルセンター病院 田中 聡

1) 悪性脳腫瘍の再発例に対する樹状細胞を用いた免疫療法の検討

東京大学 脳神経外科 田中 実、浅井昭雄、桐野高明、藤巻高光、長田卓也、柴田洋一

2) 脳原発悪性リンパ腫に対する治療の現状と問題点

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 脳神経外科 林 明宗、中山 敏、山村浩司
横浜市立大学医学部附属病院 脳神経外科 山本勇夫、菅野 洋
神奈川県立がんセンター 脳神経外科 久間祥多、西村 敏

3) 脳悪性リンパ腫に対する大量メソトレキセート療法の試み

杏林大学 脳神経外科 永根基雄、池田裕貴、塩川芳昭、斎藤 勇

(休憩 15分)

III 教育講演 (16:45~17:30) 座長 北里大学 藤井清孝

「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療」

高知医科大学 脳神経外科 教授 清水恵司 先生

IV 症例検討 (診断および治療に難渋した症例) (17:30~18:20) 座長 北里大学 岡 秀宏

1) Meningioangiomatosisの一例

埼玉医科大学 脳神経外科 秋本 学、小倉弘章、西川 亮、松谷雅生

2) 急速な腫瘍増大を来した良性脈絡叢部髄膜腫の一例

東京都立府中病院 脳神経外科 湯山隆次、水谷 徹、三木啓全

3) 分娩後に急速に進行したSecondary glioblastomaの一例

北里大学 脳神経外科 萩原宏之、岡 秀宏、宇津木 聡、鈴木祥生、田中 聡、
近藤宏治、倉田 彰、藤井清孝

4) 診断に難渋した小脳腫瘍の一例

杏林大学 脳神経外科 小林啓一、野口明男、永根基雄、土屋一洋、藤岡保範、
塩川芳昭、斎藤 勇

5) 骨髄に異形細胞をみながら再発しない頭蓋内リンパ腫の一例

千葉県がんセンター 脳神経外科 大里克信、大賀 優、井内俊彦、臨床病理 武内利直

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。

共催：ニューロ・オンコロジーの会
日本化薬株式会社

ニューロ・オンコロジーの会(第1回～第22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	東京女子医大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて-(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩-基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開(東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・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)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 -各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
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	良性脊髄外腫瘍の治療の問題点について...特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について... (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
	特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	癌化学療法分子標的-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
	特別講演	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み 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
	特別講演	悪性グリオーマ gradeIII の治療方針 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)
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
	特別講演	QOLを重視したグリオーマの治療 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- (神奈川がんセンター第四内科・児玉文雄)
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	特別講演	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用 その他、最近経験した興味ある症例について
	特別講演	神経芽細胞腫における発がん進展の分子機構 (千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)

第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現況（ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀）
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み（理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫）
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
	教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療 (高知医科大学脳神経外科・清水恵司)

次回開催予定

第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
	教育講演	ゲノムの定量的解析: SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)

ニューロ・オンコロジーの会 会則 (Neuro-Oncology Conference)

第一章 総 則

- 第1条 本会は、ニューロ・オンコロジーの会 (Neuro-Oncology Conference) と称する。
第2条 本会は、事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

第二章 目的および事業

- 第3条 本会は、脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の診断と治療の向上とわが国における neuro-oncology の発展を目的とする。
第4条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。
(1) 研究会の開催
(2) 研究会発表記録等の出版、発行
(3) 関連学術団体との連絡および協力
(4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

第三章 会員および世話人

- 第5条 本会は、会員及び賛助会員によって構成される。
(1) 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師および医療従事者とする。
(2) 賛助会員は本会の目的に賛同する個人又は団体とする。
第6条 会員の中から世話人を置き、本会の運営を行う。世話人会が研究会会長を選出する。
第7条 世話人の中から庶務幹事と会計幹事を置く。

第四章 世話人会

- 第8条 世話人会は世話人の2/3以上の出席(含委任状)により成立し、随時開催される。
第9条 議決は委任状を含む世話人半数以上の同意をもって決する。

第五章 研究会の開催

- 第10条 研究会は年2回の開催とする。
第11条 研究会は会長が主催する。
第12条 研究会は各回毎”テーマ”を決め、以下の内容にて行う。
(1) 症例検討
(2) 基礎及び臨床研究
(3) 教育講演または特別講演
第13条 研究会を開催するにあたり参加費を徴収する。

第六章 会 計

- 第14条 研究会等の運営は参加費及びその他の収入をもって、これにあてる。
第15条 研究会等の収支決算は会計幹事が作成し、世話人会に報告し、承認を得る。

第七章 細 則

- 第16条 本会は日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会で3点が認められている。
第17条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。
第18条 本会則は、平成12年12月9日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジーの会事務局 (庶務幹事 久保長生)

〒162 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科内 TEL 03-3353-8111 (代)

FAX 03-5269-7398

ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成12年12月9日

世話人	施設
秋元 治朗	東京医科大学附属病院
浅井 昭雄	東京大学医学部附属病院
大里 克信	千葉県がんセンター
久間 祥多	神奈川県立がんセンター
栗原 秀行	群馬大学医学部附属病院
篠田 宗次	自治医科大学附属病院
柴田 家門	東邦大学医学部附属大森病院
渋井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
高橋 弘	日本医科大学附属第二病院
坪井 康次	筑波大学医学部附属病院
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
西川 亮	埼玉医科大学附属病院
林 明宗	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
菱井 誠人	順天堂大学附属順天堂医院
藤巻 高光	帝京大学医学部附属病院
松本 清	昭和大学医学部附属病院
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学医学部附属病院
久保 長生	東京女子医科大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院

編集後記

第 21 回 ニューロ・オンコロジーの会は若手の代表の一人である北里大学 医学部 脳神経外科 岡秀宏先生が研究会会長となり、教室の藤井清孝教授の御支持で大変すばらしい会となりました。幹事の一人として御礼申し上げたい。本会の 10 年までが Neuro-Oncology の基礎固めとすれば、新しい Neuro-Oncology のはじまりを感じさせました。主題も脳腫瘍に対する新しい補助治療としての血管内手術をとり上げられた。さらに悪性脳腫瘍に対するさらなる治療への展望は本学会ならではの現実に即した発表でありました。また、主題 3 の症例検討でのそれぞれの症例は大変貴重であり、本会での討論の後、これらの症例は診断と治療が確立され、臨床に還元されるものと信じます。Division of Neuro-Oncology の設立が近いのではないかと思います。教室のことで恐縮ではありますが、2003 年度は堀智勝教授が会長で日本脳腫瘍病理学会および国際シンポジウムを開催することになりました。この会では脳腫瘍の臨床病理学に関するあらゆるテーマを取り上げることになると思います。ニューロ・オンコロジーの会の先生方のご協力を御願い申し上げます。

第 22 回は千葉大学 医学部 脳神経外科 岩立康男先生が研究会会長となり、Low grade astrocytoma に対する治療戦略、遺伝子診断の臨床への貢献などで討論されると思います。多数の先生方のご出席をお待ちしております。

Neuro-Oncology Vol 11 No1.2001

2001 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:03-5269-7398

E-mail: okubo@nij.twmu.ac.jp (Kubo Osami,M.D.,Ph.D)