

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2002, vol 12, No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2002. vol 12. No 1

主題

“悪性脳腫瘍治療における新規分子標的”

“原発性悪性脳腫瘍に対するradiosurgery—適応と治療効果”

“診断／治療に難渋した症例”

第23回 ニューロ・オンコロジーの会 (2002,4)

【 目 次 】

はじめに 研究会会長 杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄

I 総説

抗癌剤耐性 — up to date 2
 国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長 西尾 和人

脳腫瘍の MRI 診断の最近の進歩 15
 杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋

II 悪性脳腫瘍治療における新規分子標的

Astrocytoma における high molecular weight basic fibroblast growth factor の核内発現 23
 防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘ほか

プロテオミクスの分子標的治療への応用 26
 千葉大学大学院医学研究院 神経統御学 岩立康男ほか

内因性血管新生抑制物質 Thrombospondin-1 による glioblastoma の増殖抑制 30
 筑波大学臨床医学系 脳神経外科 高野晋吾ほか

悪性神経膠腫に対する death receptor pathway による治療 33
 杏林大学 脳神経外科 永根基雄ほか

再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法 43
 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之ほか

III 原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果

Glioblastoma に対する定位放射線治療～初期治療経験より～ 47
 岐阜大学 脳神経外科 篠田 淳ほか

悪性 glioma に対する3次元的放射線治療の試み 58
 千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦ほか

原発性悪性脳腫瘍に対する LINAC radiosurgery ～役割と治療戦略～ 64
 杏林大学 脳神経外科 永山和樹ほか

Glioma に対する定位放射線照射: X-knife system の治療成績 71
 自治医科大学 脳神経外科 海老原彰ほか

悪性神経膠腫に対する定位的放射線照射 ～自験例における臨床病理像について～ 75
 東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗ほか

悪性膠腫に対する局所放射線治療(PRS)の長期治療成績.....	83
東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学 村垣善浩ほか	
熱・熱外中性子混合ビームを用いた術中硼素中性子捕捉療法.....	88
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 山本哲哉ほか	
悪性神経膠腫に対する陽子線治療.....	91
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 坪井康次ほか	
IV 診断／治療に難渋した症例	
Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor と medulloblastoma の予後:組織診断の再評価の重要性.....	95
北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聡ほか	
第三脳室内に限局した稀な原発性頭蓋内悪性リンパ腫の一例.....	101
北里大学医学部 脳神経外科 宮島良輝ほか	
がん性髄膜炎に対する methotrexate (MTX)髄注化療の効果について.....	104
千葉県がんセンター 脳神経外科 大里克信ほか	
多彩な脳神経症状を呈した若年者 Gliomatosis cerebri の1例.....	108
昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁ほか	

はじめに

この度、第23回ニューロオンコロジーの会を杏林大学脳神経外科学教室でお世話させて頂きまして、大変に光栄なことと思っております。

今回の主題といたしましては、1)悪性脳腫瘍治療における新規分子標的、2)原発性悪性脳腫瘍に対するradiosurgery-適応と治療効果、3)診断/治療に難渋した症例の3テーマとさせて頂きました。CTの開発、microsurgeryの脳外科手術への導入にはじまり、MRI等の画像診断機器やnavigator・術中神経モニタリングなどのめざましい発展にもかかわらず、最も悪性な脳腫瘍である膠芽腫に対する治療成績は、残念ながらこの30年来大きな改善がみられていません。EBMが唱えられている今日、私たち脳外科医が悪性神経膠腫に対して適用できる治療法の有効性を示すevidenceは数少なく、むしろこれからevidenceをつくれるような新たな治療法を開発していかなくてはならない時代にあると思います。そのような意味から、新規の分子標的治療をテーマといたしました。既に乳がんにおいてはHER2に対するヒト化抗体Herceptinが、また慢性骨髄性白血病においてはBcr-Ablに対するtyrosine kinase inhibitorのGlivec等が臨床使用されています。今回、成長因子、血管新生、細胞死、O₂ラジカルを標的とした治療と、新規標的の検出へ向けての御発表を頂きました。御研究の発展と脳腫瘍における有力な分子標的治療の開発を期待いたします。この主題に関連して、国立がんセンター研究所の西尾和人先生に「抗癌剤耐性のメカニズム-up to date」と題しまして御講演を頂きました。悪性脳腫瘍の治療にも使用されるcisplatin等に対する耐性機構とMRP等のトランスポーターに関する御研究とともに、マイクロアレイを用いた最新の興味深い知見についても言及して頂きました。

悪性神経膠腫などの原発性悪性脳腫瘍の治療上でのoptionとして、脳動静脈奇形や良性脳腫瘍、最近では特に転移性脳腫瘍の治療で大いに効果を発揮しているradiosurgeryについて、9題もの演題を御応募頂きました。照射の種類・方法など多角的な面から、その有効性や浮腫・壊死などの危険性・治療限界等につき活発な御討論を頂きました。radiosurgeryの補助療法としての今後役に立てれば幸いです。

また、脳腫瘍の臨床の場で既に欠かすことのできない役割を担っているMRI診断の最近の進歩につき、杏林大学放射線科の土屋一洋先生に御講演を頂きました。単に腫瘍の検出のみならず、脳血流・血管構築の評価、脳内の機能局在や神経線維の走行などさまざまな脳の解剖学的生物学的情報を短時間に非侵襲的に提供しうる検査法として、今後ますますの発展が期待されます。

今回は、演題のテーマをかなり焦点を絞ったものにさせて頂いたにもかかわらず、全体として20題もの多くのご演題を頂戴いたしました。日頃よりの先生方の熱心な治療への取り組みの表れによるものと、大変に感激いたしております。また、発表形式としてPC presentationを全面導入いたしました。御発表頂きました先生方及び共催の日本化薬の方々の御尽力により、順調に進行することができました。この場をお借りしまして御礼申し上げます。

最後に、今回の会長として御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、大役を一任頂き応援して下さいました齋藤勇教授に深く感謝申し上げます。

第23回ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長
杏林大学 脳神経外科 永根 基雄

抗癌剤耐性—up to date

国立がんセンター研究所

西尾 和人

【はじめに】

脳腫瘍に対してシスプラチンを含む化学療法が施行されているが、抗癌剤耐性は、がん治療成績の向上に重要である。シスプラチン耐性を中心とした耐性機序とその克服方法について近年の動向について報告する。

【シスプラチン耐性とその克服】

シスプラチンなどのプラチナ化合物の耐性機序は、一般的に Multifactorial(多因子)と考えられている。(図1)主に、(1)薬物のがん細胞内への集積、(2)細胞内での解毒、排出、(3)核内での DNA 傷害からの修復機転の更新が主たる 3 つの場所として考えられている。別の観点からは、元来がん細胞が有する耐性と、薬物の接触により獲得される耐性がある。それらは内因性耐性と獲得耐性といわれる¹⁾。

シスプラチンのがん細胞内への集積に影響を与える因子には、流入の過程と排出の過程がある。薬物が細胞内に入るには細胞膜を通過する必要があるが、受動的に入る方法と、能動的に入る場合があるようである。前者は細胞内外の濃度勾配によりがん細胞内にはいつていくことが想定されている。後者はエネルギー(ATP)依存的で、能動輸送と考えているが、当研究室では Na-K ATPase 依存的な流入機構がシスプラチンの流入に一部関与すると考えている(図2)。すなわち Na-K ATPase 阻害剤であるウアバインに対する耐性細胞は、シスプラチンに対する感受性をまし、シスプラチンが ATP 依存的に流入する初期の過程が阻害されることが示されている^{2,3)}。

一方細胞の中に入ったシスプラチンが細胞外に排出される機構も存在する。その中で、能動的に薬物を排出する輸送体が ABC トランスポーターと呼ばれる分子である。代表が MDR1 遺伝子の産物である P 糖たんぱく質であるが、この遺伝子、蛋白質の発現亢進が多剤耐性の原因であることは良く知られている。ただしシスプラチンは、P 糖たんぱく質により排出されない。したがって、シスプラチン耐性は多剤耐性とは独立した耐性機序であると考えられている。しかし、シスプラチンを排出する同様の排出ポンプ

が存在し、それは GS-X ポンプとよばれる。(後述)いずれにしろ細胞内集積の程度と、癌細胞のシスプラチンの感受性はよく相関することが示されており、感受性規定因子として重要な因子と考えられている⁴⁾。(図3)

【細胞内解毒機構と排出機構】

一方、いったん細胞内に入ったシスプラチンは細胞質で、種々の解毒酵素により不活化される修飾を受ける。シスプラチンは細胞内チオール(SH)基を有する物質と抱合体を作りやすく、その代表がグルタチオン(GSH)である⁵⁾。また、メタロチオネインもシスプラチンと結合する。これらの物質が結合することにより、シスプラチンが標的である核内の DNA に結合することから回避されることから、解毒機構の中心を担うとされている。したがって、解毒機構はシスプラチン耐性において中心的な役割を有すると考えられている。各種シスプラチン耐性細胞において、上述の細胞内解毒機構の亢進がみとめられる。耐性細胞では、メタロチオネインの細胞内発現量の増加⁶⁾、シスプラチンとグルタチオンの抱合に関わると考えられている glutathione S transferase(GST)の発現の増加⁵⁾などが見られる。

細胞内でのグルタチオン生合成の律速酵素は γ グルタミルシステイン合成酵素(γ GCS)であるが(図4)、その cDNA を細胞内に遺伝子導入すると、細胞内グルタチオンは増加し、シスプラチンや、アルキル化剤に対して耐性を獲得する^{7,8)}。(図5) γ -GCS はシスプラチンを含む化学療法を受けた肺癌患者の肺癌組織で発現が増加するようで、獲得耐性の一因と理解される(図5)。

我々は、 γ GCS のプロモータ領域をクローニングし、シスプラチンによる発現調節機構を解析した。 γ GCS の上流約 2kB のプロモータ領域における cis-acting element の解析から、ごく近位の GC-rich な領域が発現調節に重要であり(図6)、シスプラチンによる発現調節に反応する領域には palindrome 配列が存在することが知れた(図7)^{9,10)}。その新規配列に特異的に反応する薬物、アンチセンスによって、耐性解

図1 シスプラチン耐性機構

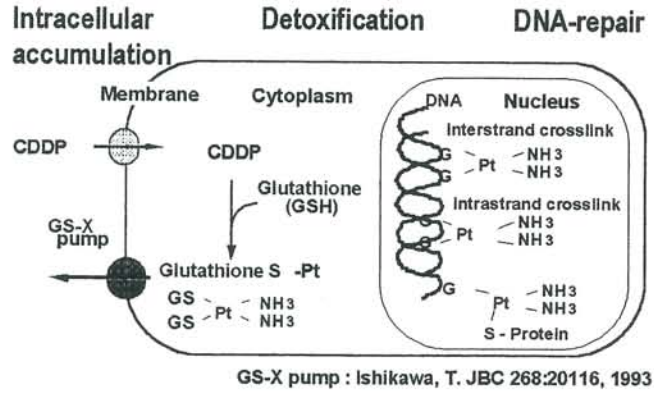


図2 ヒト癌細胞におけるシスプラチン (CDDP) の細胞内取り込み
シスプラチンを接触後、短時間での細胞内集積を経時的に測定した。シスプラチン耐性細胞 (PC-14/CDDP) において細胞内シスプラチンの取り込みが低下していることがわかる。

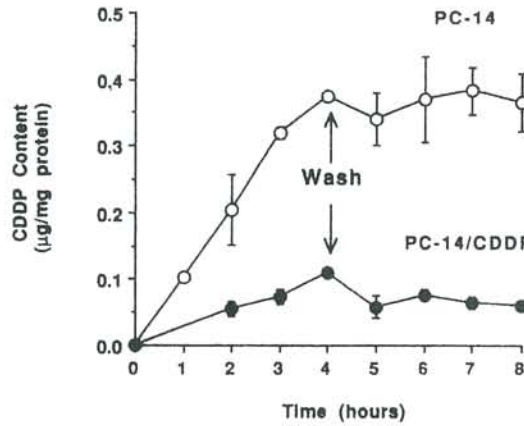


図3 各種肺癌細胞株における細胞内シスプラチン集積量とシスプラチンに対する感受性

各種細胞を同濃度、同時間シスプラチンを接触させ、細胞内のプラチナ量を測定した。同細胞株におけるシスプラチンの細胞増殖抑制能 (IC50) を MTT アッセイで測定した。両者には負の相関がみとめられ、シスプラチンの細胞内集積量が多い細胞ほど、シスプラチンに対する感受性が高いことがわかる。

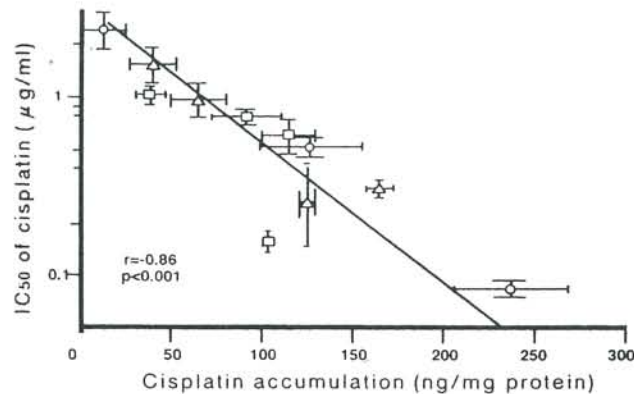


図4 細胞内グルタチオンの調節

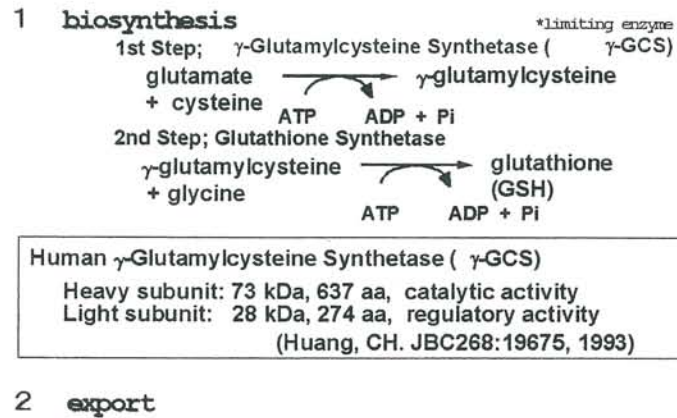


図5 γ グルタミルシステイン合成酵素 (γ -GCS) 遺伝子導入細胞における、シスプラチン耐性獲得

1. γ -GCS cDNA transfected human SCLC cells

	SBC-3	SBC-3/GCS
Intracellular GSH content (nmol/mg prot)	4.46 ± 0.73	8.91 ± 0.98 **
Sensitivity to CDDP (IC50, mM ;	0.24 ± 0.02	1.61 ± 0.07 ** (x 6.7 倍)

**p<0.001 comparison with SBC-3

2. Increased γ -GCS mRNA in cisplatin-treated lung cancer patients (Hiroshima Univ., JJCR, '97)

Does γ -GCS expression link to cisplatin-resistance?

How does CDDP regulate γ -GCS expression by cisplatin?

図6 γ グルタミルシステイン合成酵素遺伝子のプロモーター領域の機能解析

COS 細胞に γ -GCS 遺伝子のプロモーター領域の上流より削っていったコンストラクトを入れたプラスミドとレポーター遺伝子を導入したプラスミドを co-transfection し、cis-acting element の活性を測定した。削っていった、最後の短いフラグメントのところで、急に転写活性が低下することがわかり、近位の部位が発現調節に特に重要であると示唆される。

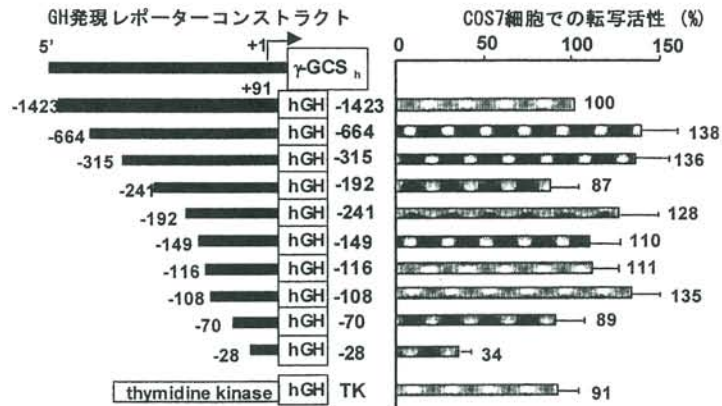
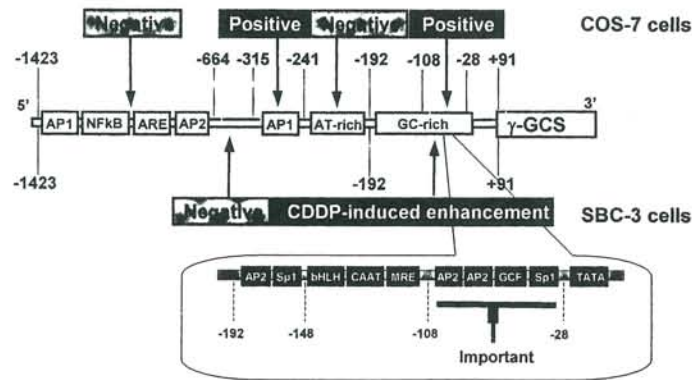


図7 シスプラチン接触および未接触時に γ -GCS 遺伝子の転写活性に関与する cis-acting element の解析結果



除、獲得耐性の阻止が可能になるかもしれない。

また、細胞内解毒による耐性の解除を目的として、グルタチオンをはじめとする細胞内チオール基と反応し、活性化される薬物(KW2149⁸⁾、図8)、また細胞内グルタチオンと抱合体を形成しない化合物(ZD0473¹¹⁾、図9)の開発がおこなわれてきた(図10)。

一方、BSO 処理により細胞内グルタチオンを減少させると耐性が減少するが、ヒト小細胞肺癌細胞SBC-3 にγグルタミルシステイン合成酵素遺伝子を導入した場合、BSO の処理により細胞内グルタチオンを減少させた状態でも、シスプラチンに対する耐性は残っており、その機序は細胞内プラチナ集積の低下、細胞外への能動的な排出の亢進が持続しているからと考えられた(図11)¹²⁾。排出機構はGS-X ポンプ活性として、生化学的に確認される。すなわち、シスプラチン-グルタチオン抱合体がATP 依存的に排出する活性がシスプラチン耐性細胞で亢進している。GS-X ポンプの分子の同定研究では、MRP1 (multidrug resistant protein 1)をはじめとする、各種MRP ファミリーがGS-X ポンプとして機能していることが明らかになっている¹³⁾(図12)。しかしながらシスプラチンを排出するGS-X ポンプの本体は確定していない。一部のシスプラチン耐性細胞においてMRP2(cMOAT)の増加がシスプラチン耐性細胞で過剰発現しているとの報告がある一方、当研究室樹立のPC-14/CDDP 耐性細胞においてはGS-X ポンプ活性が亢進しているにもかかわらず、MRP1, MRP2 などの発現亢進はみとめられなかった。PC-14/CDDP におけるシスプラチン排出ポンプの同定を目的として、PC-14/CDDP に発現しているGS-X ポンプのクローニングをおこない、SMRP(MRP5)を同定した^{14,15)}(図13、図14)。同遺伝子は、MRP ファミリーに属し、ABC トランスポーターであると同時にGS-X ポンプの一員であった。しかし、同遺伝子は、調べたシスプラチン耐性細胞の一部、多くのアドリアマイシン耐性細胞株において発現が亢進しており(図15)、アドリアマイシンなどの抗癌剤により発現が誘導され

るが¹⁶⁾、MRP5 自身がシスプラチン-グルタチオン抱合体を輩出するか否かについては否定的であった。臨床像としてはシスプラチンを含む化学療法を受けた肺癌患者において、肺癌組織におけるMRP5 の発現がシスプラチンを含まない化学療法を受けた患者の肺癌組織に比べて、発現が増加していた¹⁷⁾(図16)。まだ完全にあきらかではないが、各種抗癌剤が、MRP ファミリーにより排出されることが明らかになり、これらの分子の発現パターンと臨床における感受性の相関解析は、臨床の耐性メカニズムを解明する上で重要な研究課題となっている。

【抗癌剤耐性—up to date】

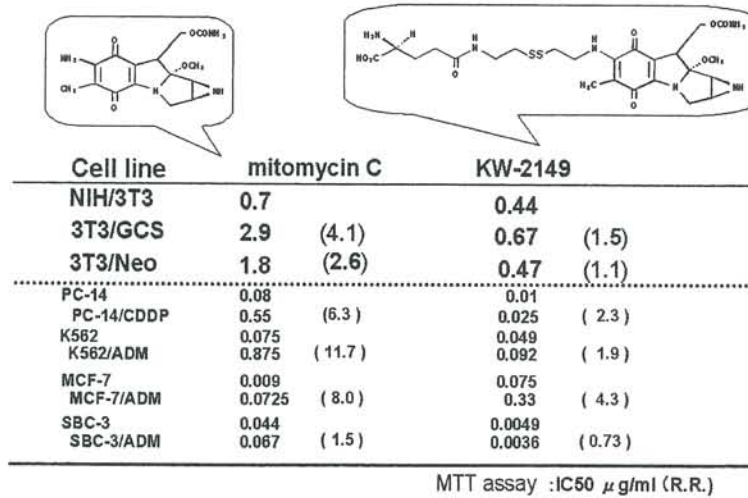
分子生物学の進歩により、一度に多数の遺伝子の発現を解析するcDNA アレイが開発され、実用されている(図17)。High-throughput な発現解析は、耐性研究にも応用できると考えられる¹⁸⁻²²⁾。

1つは耐性細胞の遺伝子発現解析である。もう1つはヒトにおいて実際に変動する耐性関連遺伝子の網羅的解析である。

前者については、シスプラチン耐性細胞を母細胞と発現プロファイルと比較するものであり、耐性細胞特異的に発現する遺伝子、およびそのシグナルを把握することができる。同時に、各種プラチナ化合物を接触させることにより、発現のプロファイルからの薬物の新分類が可能である(図18AB)。既存プラチナ化合物に対する耐性を克服するような新規化合物の同定にも利用できる。

後者は、実際にヒト体内の組織での遺伝子発現プロファイルを解析することにより、臨床的な耐性に関わる因子を解析しようというアプローチである。脳腫瘍領域においては、化学療法を含む治療効果に関わる遺伝子を主成分解析により、関連遺伝子を同定した(図19、図20)。このようなアプローチは今後、プロスペクティブな臨床研究で精力的に実施されるものと期待される。

図8 グルタチオンによる抗癌剤 (マイトマイシン C) 耐性を KW-2149 が克服しえるか?



γ-GCS 遺伝子導入細胞においてはマイトマイシン C に対する耐性を獲得し、各種抗癌剤耐性においても交差耐性をしめす。一方 KW-2149 はそれらの耐性細胞において、非交差である。

図9 ZD0473 に対するシスプラチン耐性克服作用

各種シスプラチン耐性ヒト肺癌細胞におけるシスプラチンに対する耐性度と新規プラチナ化合物である ZD0473 に対する非交差性。

	IC ₅₀ values ^a (μ M)		Relative resistance value ^b
	PC-14	PC-14/CDDP	
CDDP	299±0.31	2416±0.45	8.07
ZD0473	17.68±0.92	3398±5.93	1.92
	SBC-3	SBC-3/CDDP	
CDDP	0.49±0.06	4.89±0.81	10.02
ZD0473	0.95±0.16	3.29±0.30	3.46
	PC-9	PC-9/CDDP	
CDDP	1.86±0.57	3608±3.49	19.42
ZD0473	15.74±1.28	3586±2.24	2.28
	H69	H69/CD DP	
CDDP	1334±1.11	4066±1.87	3.05
ZD0473	8.96±1.39	1337±3.34	1.49

a : IC₅₀ value by MTT assay is the mean ± SD of 3 independent experiments.
 b : Relative resistance value equals the IC₅₀ of the resistant cell line divided by the IC₅₀ of the parental cell line.

図 10 γ -GCS、グルタチオンによる抗癌剤（シスプラチン）耐性とその克服のための戦略

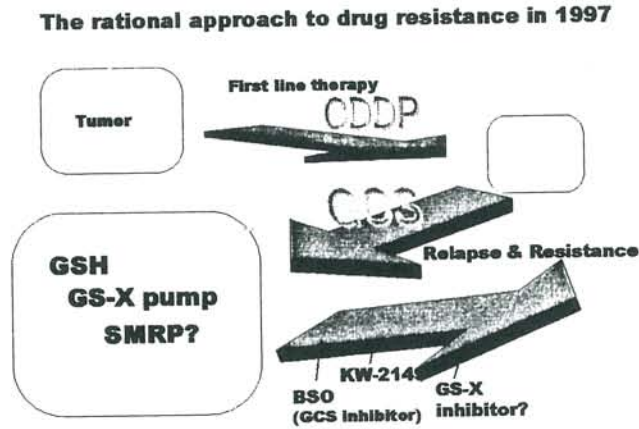


図 1 1 γ -GCS 遺伝子導入細胞における、GS-X ポンプによるシスプラチン耐性

	<u>SBC-3</u>		<u>SBC-3/GCS</u>	
	BSO (mM)		0	
GSH content (nmol/mg prot.)	4.46	8.91	0.61	10
	± 0.73	± 0.98 **	± 0.12	
GS-X pump activity (pmol/mg prot.)	0.14	0.22	0.21	
	± 0.02	± 0.01 **	± 0.02	
Pt accumulation (nmol/mg prot.)	0.56	0.40	0.45	
	± 0.05	± 0.04 *	± 0.06	
Sensitivity to cisplatin (IC ₅₀ , nM)	0.24	1.61	1.16	
	± 0.02	± 0.07 **	± 0.12 (6.7)	

**p<0.001, *p<0.01 comparison with SBC-3

1. γ -GCS 遺伝子の過剰発現の結果、細胞内GSH上昇、GS-Xポンプ活性上昇、Pt蓄積量低下を介して、シスプラチンに対する耐性度の増強を認めた。
2. BSOによるGSHの低下は、GS-Xポンプ活性に有意の影響を与えなかった。

図 1 2 細胞内の各種グルタチオン抱合体とその排出ポンプ

Regulation of intracellular GSH

- 1 biosynthesis
- 2 export
GSSG and GS-X export pump

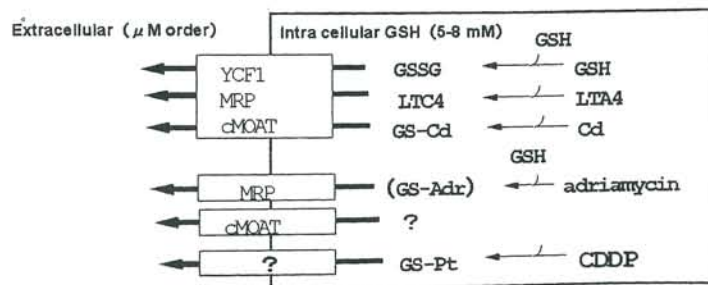


図 1 3 SMRP (MRP5) と他の ABC スーパーファミリーとの相同性

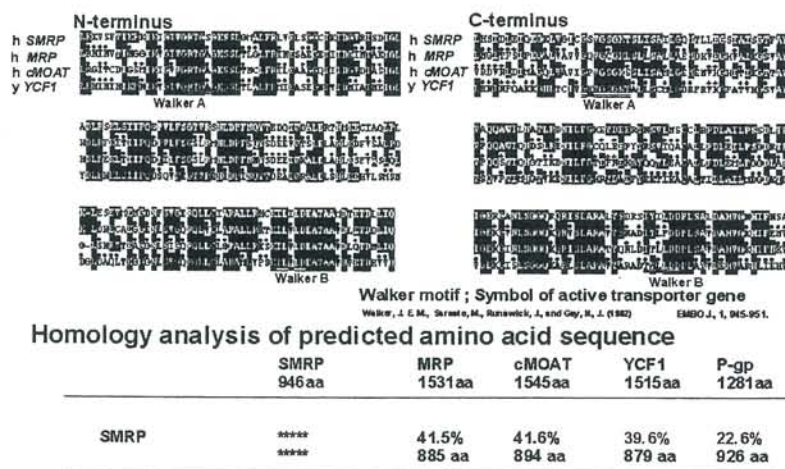


図 1 4 SMRP (MRP5) 遺伝子の特徴

Short Type of Multidrug Resistance Protein Homologue

- 946 amino acid
- two ABC region with Walker motifs
- mapped on chromosome 3 at q27
- highly expressed in brain
- highly expressed in drug-resistant cells
- increased expression after cisplatin-based chemotherapy in patients

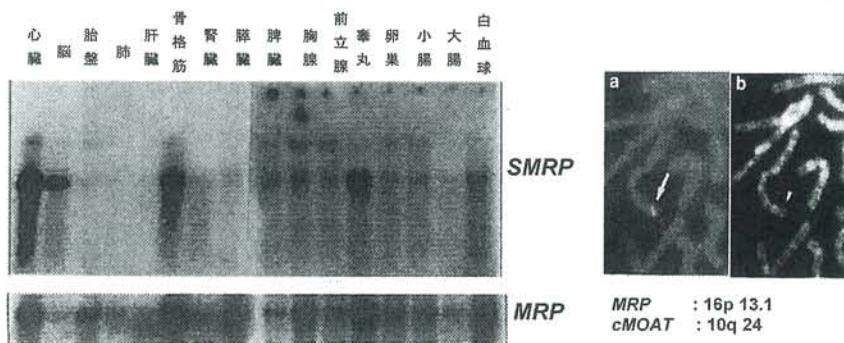
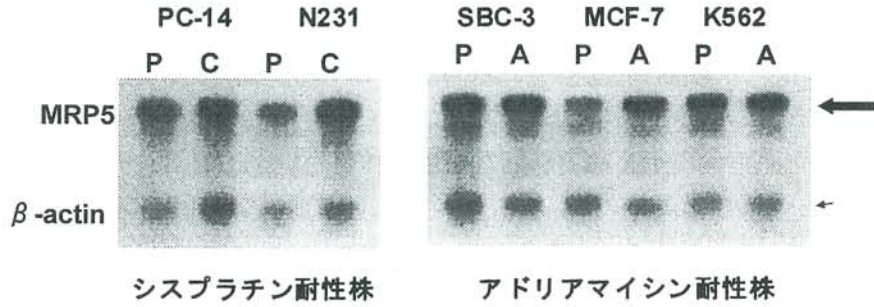


図 1 5

シスプラチン及びアドリアマイシン耐性がん細胞株におけるMRP5 mRNAの発現

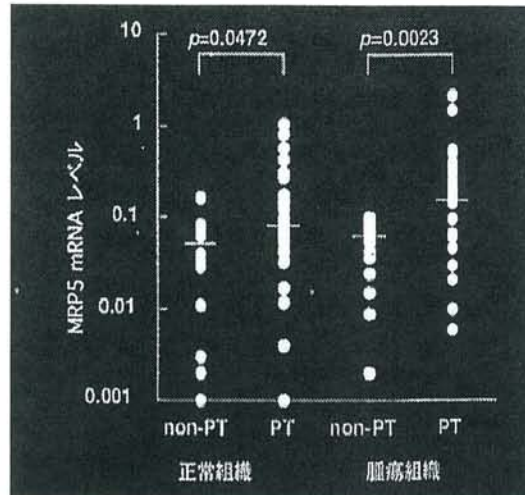


P : 親株
C : シスプラチン耐性株
A : アドリアマイシン耐性株

各20μg RNAをRNaseプロテクション法で解析を行った

図 1 6

肺がん患者剖検例におけるMRP5 mRNAの発現



正常組織および腫瘍組織における発現レベルをRT-PCR法によって定量し、プラチナ製剤を含む化学療法施行群(PT)と非施行群(non-PT)で比較検討を行った。

図 17 cDNA アレイによる遺伝子発現解析

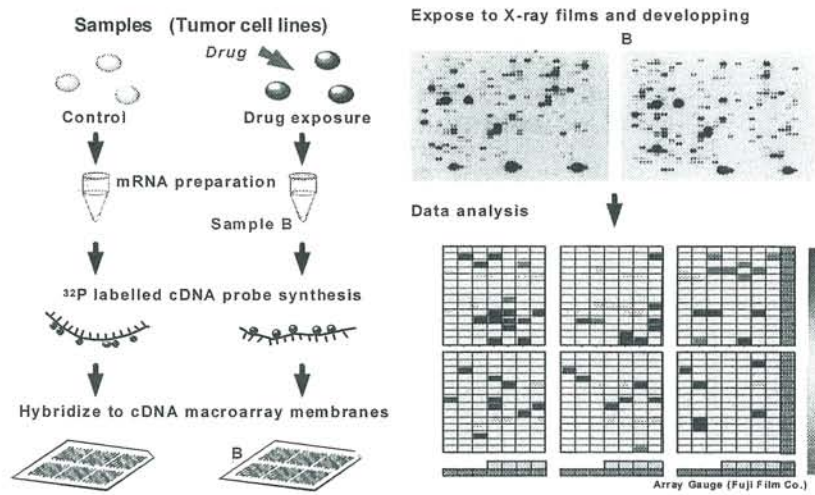
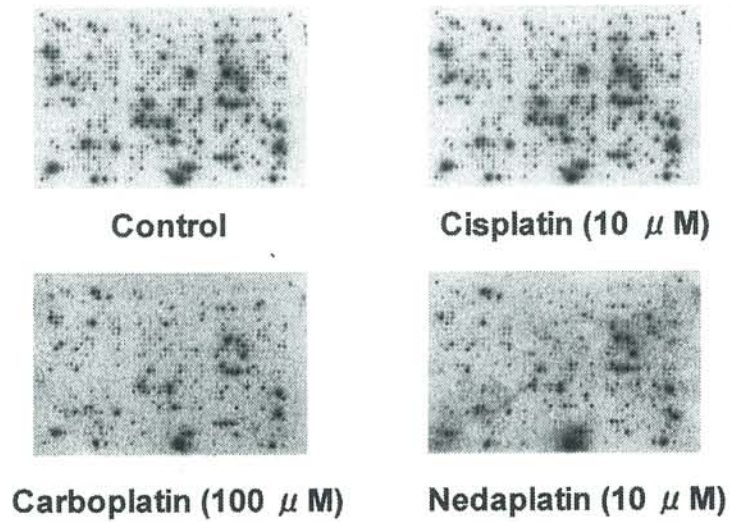


図 18

A cDNA フィルターアレイによる各種プラチナ化合物接触時の遺伝子発現変動



B プラチナ化合物接触による遺伝子発現変動からみたプラチナ化合物のクラスタリング

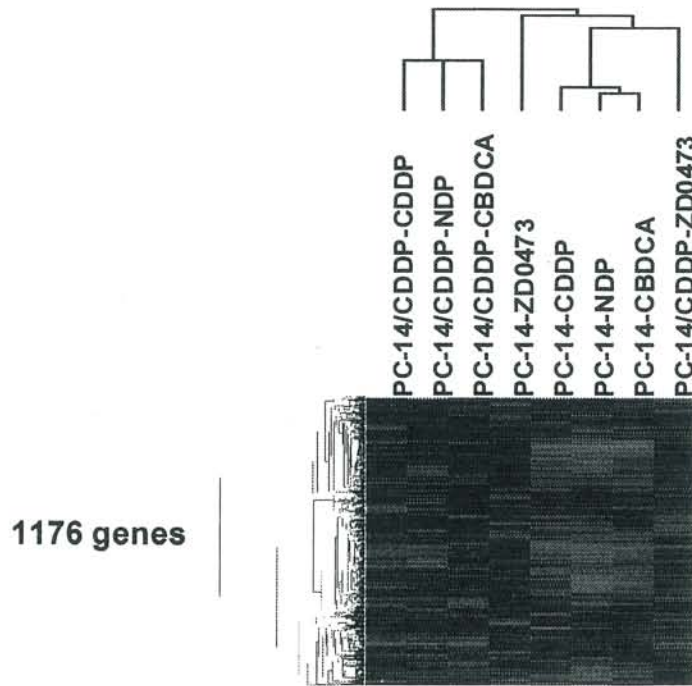
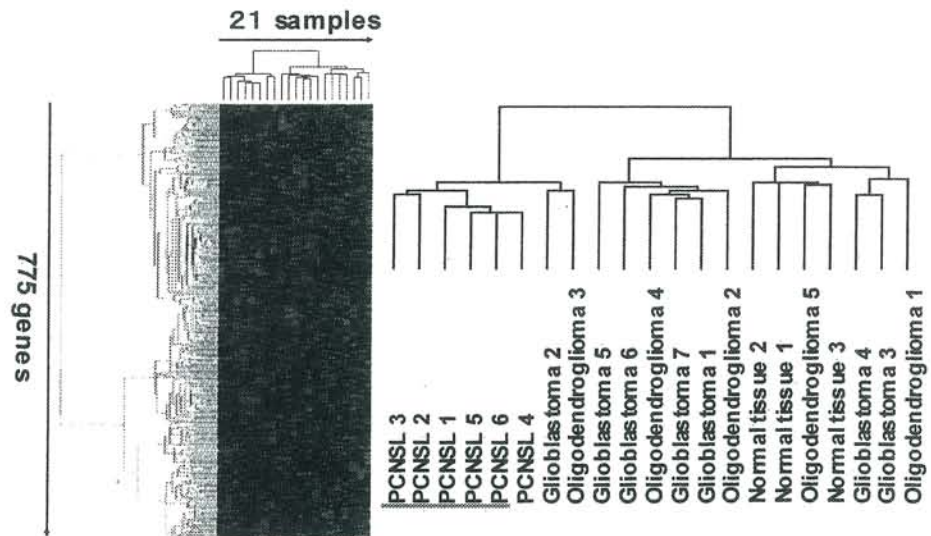


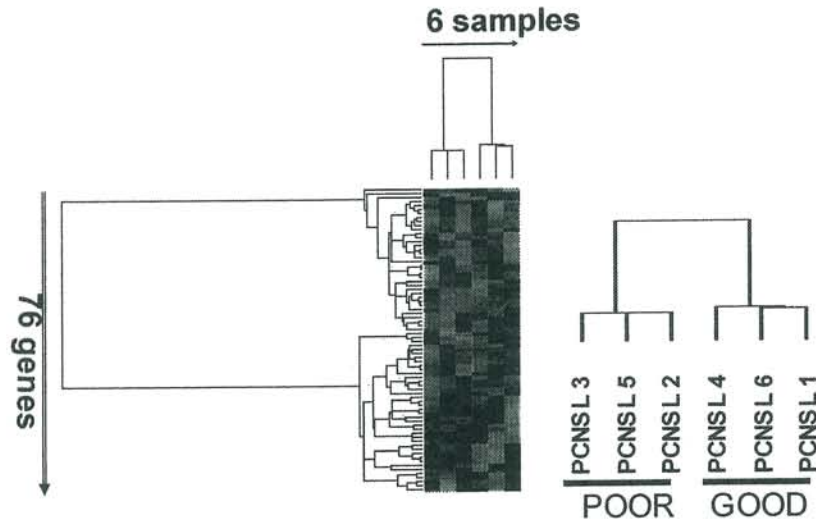
図 19 ヒト脳悪性腫瘍組織における遺伝子発現プロファイルによるクラスタリング
悪性リンパ腫は 正常組織を含む他の細胞と遺伝子発現パターンが異なることがわかる。



(新潟大学脳研 山中DRら)

図 20 悪性リンパ腫における 予後を推定する遺伝子の選択と同遺伝子によるクラス
タリング

76 遺伝子の遺伝子発現パターンから、治療反応性、予後の良好な群と不良な群を区別する
ことができる。



【文 献】

- 1) Nishio K, Nakamura T, Koh Y, et al. Drug resistance in lung cancer. *Curr Opin Oncol* 11:109-115, 1999.
- 2) Ohmori T, Morikage T, Sugimoto Y, et al. The mechanism of the difference in cellular uptake of platinum derivatives in non-small cell lung cancer cell line (PC-14) and its cisplatin-resistant subline (PC-14/CDDP). *Jpn J Cancer Res* 84:83-92, 1993
- 3) Ohmori T, Nishio K, Ohta S, et al. Ouabain-resistant non-small-cell lung-cancer cell line shows collateral sensitivity to cis-diamminedichloroplatinum(II) (CDDP). *Int J Cancer* 57:111-116, 1994
- 4) Morikage T, Ohmori T, Nishio K, et al. Modulation of cisplatin sensitivity and accumulation by amphotericin B in cisplatin-resistant human lung cancer cell lines. *Cancer Res* 53:3302-3307, 1993
- 5) Fujiwara Y, Sugimoto Y, Kasahara K, et al. Determinants of drug response in a cisplatin-resistant human lung cancer cell line. *Jpn J Cancer Res* 81:527-535, 1990
- 6) Kasahara K, Fujiwara Y, Nishio K, et al. Metallothionein content correlates with the sensitivity of human small cell lung cancer cell lines to cisplatin. *Cancer Res* 51:3237-3242, 1991
- 7) Kurokawa H, Ishida T, Nishio K, et al. Gamma-glutamylcysteine synthetase gene overexpression results in increased activity of the ATP-dependent glutathione S-conjugate export pump and cisplatin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 216:258-264, 1995
- 8) Ishida T, Nishio K, Kurokawa H, et al. Circumvention of glutathione-mediated mitomycin C resistance by a novel mitomycin C analogue, KW-2149. *Int J Cancer* 72:865-870, 1997
- 9) Tomonari A, Nishio K, Kurokawa H, et al. Proximal 5'-flanking sequence of the human gamma-glutamylcysteine synthetase heavy subunit gene is involved in cisplatin-induced transcriptional up-regulation in a lung cancer cell line SBC-3. *Biochem Biophys Res Commun* 236:616-621, 1997
- 10) Tomonari A, Nishio K, Kurokawa H, et al. Identification of cis-acting DNA elements of the human gamma-glutamylcysteine synthetase heavy subunit gene. *Biochem Biophys Res Commun* 232:522-527, 1997
- 11) Kawamura-Akiyama Y, Kusaba H, Kanzawa F, et al. Non-cross resistance of ZD0473 in acquired cisplatin-resistant lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 38:43-50, 2002
- 12) Kurokawa H, Nishio K, Ishida T, et al. Effect of

- glutathione depletion on cisplatin resistance in cancer cells transfected with the gamma-glutamylcysteine synthetase gene. *Jpn J Cancer Res* 88:108-110, 1997
- 13) Suzuki T, Nishio K, Tanabe S. The MRP family and anticancer drug metabolism. *Curr Drug Metab* 2:367-377, 2001
 - 14) Suzuki T, Nishio K, Sasaki H, et al. cDNA cloning of a short type of multidrug resistance protein homologue, SMRP, from a human lung cancer cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 238:790-794, 1997
 - 15) Suzuki T, Sasaki H, Kuh HJ, et al. Detailed structural analysis on both human MRP5 and mouse mrp5 transcripts. *Gene* 242:167-173, 2000
 - 16) Yoshida M, Suzuki T, Komiya T, et al. Induction of MRP5 and SMRP mRNA by adriamycin exposure and its overexpression in human lung cancer cells resistant to adriamycin. *Int J Cancer* 94:432-437, 2001
 - 17) Oguri T, Isobe T, Suzuki T, et al. Increased expression of the MRP5 gene is associated with exposure to platinum drugs in lung cancer. *Int J Cancer* 86:95-100, 2000
 - 18) Ohira T, Akutagawa S, Usuda J, et al. Up-regulated gene expression of angiogenesis factors in post-chemotherapeutic lung cancer tissues determined by cDNA macroarray. *Oncol Rep* 9:723-728, 2002
 - 19) Takahashi F, Akutagawa S, Fukumoto H, et al. Osteopontin induces angiogenesis of murine neuroblastoma cells in mice. *Int J Cancer* 98:707-712, 2002
 - 20) Natsume T, Koh Y, Kobayashi M, et al. Enhanced antitumor activities of TZT-1027 against TNF-alpha or IL-6 secreting Lewis lung carcinoma in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 49:35-47, 2002
 - 21) Natsume T, Nakamura T, Koh Y, et al. Gene expression profiling of exposure to TZT-1027, a novel microtubule-interfering agent, in non-small cell lung cancer PC-14 cells and astrocytes. *Invest New Drugs* 19:293-302, 2001
 - 22) Tsunoda T, Nakamura T, Ishimoto K, et al. Upregulated expression of angiogenesis genes and down regulation of cell cycle genes in human colorectal cancer tissue determined by cDNA macroarray. *Anticancer Res* 21:137-143, 2001

脳腫瘍の MRI 診断の最近の進歩

Recent Developments in MR Imaging in the Diagnosis of Brain Tumors

杏林大学 放射線科

土屋 一洋

【はじめに】

MRI は既に脳腫瘍の日常診療で大きな役割を担っている。従来からの T2 強調像、T1 強調像や FLAIR 像、さらに Gd 造影剤の使用が治療前の腫瘍の存在診断や質的診断、さらに治療後の経過観察に多くの情報をもたらすことは広く知られたとおりである。一方で MRI の撮像法の進歩によって、これまでは得ることができなかった種々の情報が取得可能となっている。本稿ではこれらのうち特に重要と考えられる最近の進歩を取り上げ、臨床的有用性に重点を置いて述べる。

1. MRI による腫瘍の血行動態の評価

MRI による灌流の評価、すなわち perfusion imaging は脳血管障害で既に一定の評価を得ている。その手法を腫瘍性病変へ応用することによって血行動態という観点からの腫瘍の評価が可能である。現在最も一般的なものは dynamic contrast-enhanced perfusion imaging と称される方法である。Gd 造影剤の急速注入後の脳内初回通過を磁化率の変化に鋭敏な高速スキャンで反復して撮像し、経時的な信号の変化をとらえるものである¹⁾。撮像には 1 秒前後の優れた時間分解能と磁化率変化への良好な感度を得られる手段として echo-planar imaging による方法、特に T2*強調撮像が多く施設で用いられている。これにより MRI 画像上で可視的な血管の内部のみならず毛細血管レベル、即ち脳組織内の灌流の評価が可能である。本法で基本的に得られるのは緩和率の時間的変化 ($\Delta R2^*$)である。これを基に局所の rCBV(相対的脳血流量)や rCBF(相対的脳血流量)、MTT(平均通過時間)といったパラメータが算出できる。脳腫瘍においては特に rCBV が血管新生に相関し、これは細胞分裂能や血管の多寡を反映する²⁾。これはグリオーマの悪性度や腫瘍内での活性度の差異を判断する指標となる(Fig.1)。MRI での perfusion imaging の手法としては Gd 造影剤を用いないで頭蓋内流入前の動脈血のプロトンに加えた信号による T1 緩和時間の変化から灌流を評価するものがある。これには echo-

planar imaging with signal targeting and alternating radio frequency(EPISTAR) や flow-sensitive alternating inversion recovery(FAIR)と称されるものがある。現在までこれらの手法は信号雑音(signal-to-noise)比が低いことやパラメータの設定によって血流速度の影響を大きく受けることなどのいくつかの問題点のため限られた施設でしか用いられていない。

MRI で頭蓋内の血流を描出する比較的新しい方法として MR digital subtraction angiography(MR DSA)がある。これは T1 強調型の高速撮像法と Gd 造影剤の急速注入を組み合わせ、通常のデジタル血管撮影に匹敵する時間分解能で連続した画像として血管系を描出する技術である。これまでの報告³⁻⁵⁾では T1 強調型の turbo FLASH や FLASH、fast SPGR あるいは FE といった撮像法を用いて 1 枚当たり 1 秒程度のタイミングで同一面での連続撮影を行い、この間に肘静脈から自動注入器を用いて毎秒 1-5ml で 10-20ml 程度を静注した Gd 造影剤の初回通過を捉える方法が用いられている。脳腫瘍においては従来の脳血管造影での腫瘍濃染に対応する所見が得られるほか腫瘍の栄養血管もしばしば同定可能である(Fig.2)。最近では時間分解能がやや劣るもののかかなり細径の血管まで描出できる 3 次元撮像も可能となってきている。MR DSA のユニークな点は通常の MRI 検査の流れのなかで Gd 造影剤注入の一部として施行でき、後処理も簡便で従来の血管造影所見の知識を応用できることである。

2. 拡散強調画像

拡散強調画像はプロトンの自由な運動が妨げられた部位から異常信号が得られるように作られた撮像法である。その概念はかなり以前からあったが、生理的なものを含めた撮像中の脳の動きの影響を受けにくい超高速撮像である echo-planar imaging が導入されて臨床の場で用いられるようになった。その有用性は虚血性脳血管障害の急性期診断で広く知られている。しばしば拡散の異常所見を示すことから脳腫瘍の拡散強調画像もその臨床応用の初期から注目

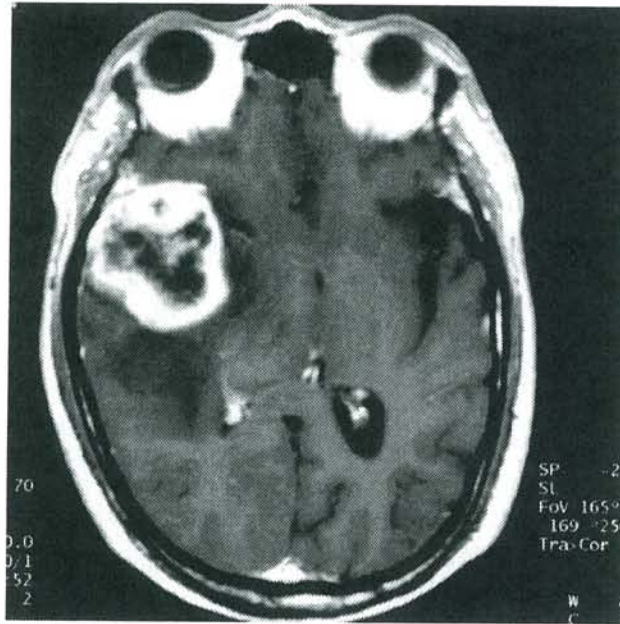


Fig. 1A

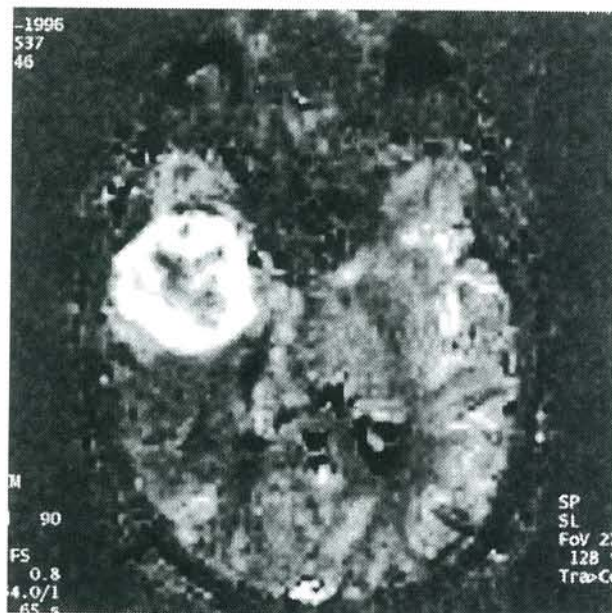


Fig. 1B

Fig.1. A 50-year-old man with glioblastoma in the right temporal lobe.

A, Postcontrast T1-weighted image shows a tumor with ringlike enhancement and perifocal edema.

B, "Slope" map of perfusion study, which reflects the degree of and time to the maximum signal drop, shows hypervascularity of the tumor as hyperintensity.

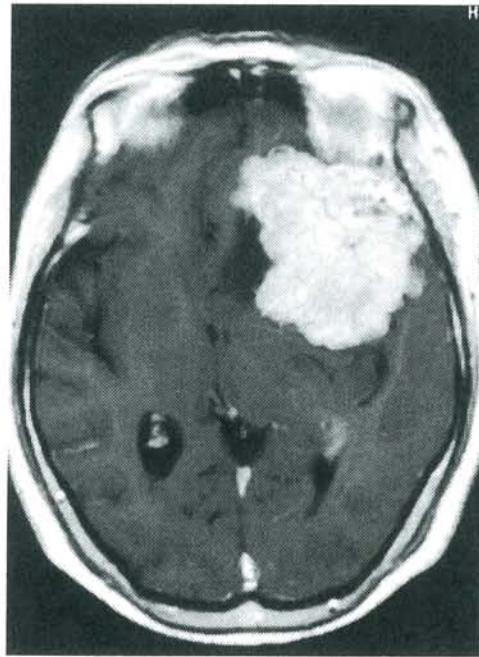


Fig. 2A

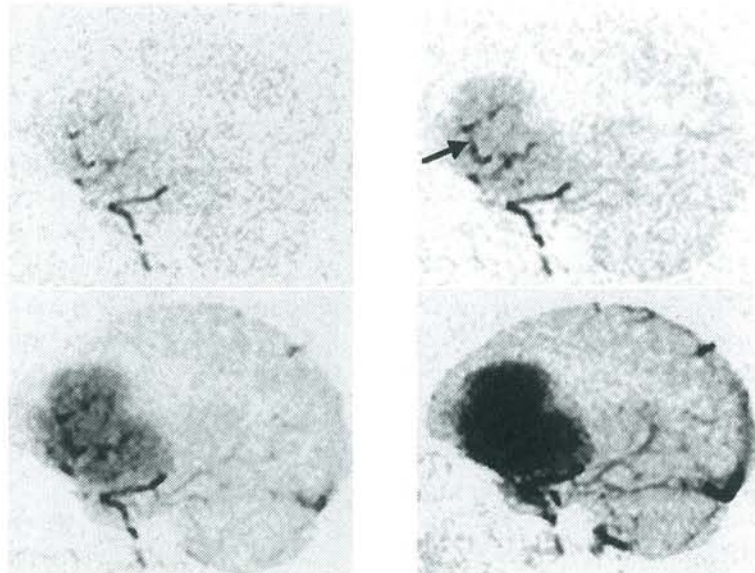


Fig. 2B

Fig.2. A 67-year-old woman with left sphenoidal ridge meningioma.

A, Postcontrast T1-weighted image shows a well enhanced mass upon the left sphenoidal ridge.

B, Sequential MR DSA images (upper left to lower right) show a marked stain of the tumor that starts to appear in the early arterial phase. Note that a dilated branch of the middle meningeal artery supplying the meningioma is demonstrated (arrow).

されてきた。実際の意義として、グリオーマにおける充実成分と壊死・嚢胞の判別のみならず Gd 造影剤で増強されない腫瘍組織とその周囲の血管障害性浮腫の鑑別といった腫瘍組織の構成成分の判断に有効であることが報告されている⁶⁾。また腫瘍の悪性度と拡散の間に相関がある事実も知られている。これについては組織学的所見との対比を行った検討で、グリオーマの細胞密度が上昇し細胞間隙が狭小化したり、核・細胞質比が上昇するのに対応して拡散の定量評価の指標である apparent diffusion coefficient (ADC) 値が低下し、拡散強調画像で高信号傾向となることが報告されている⁷⁾。著者らの経験でも多くの脳原発悪性リンパ腫、未分化のグリオーマや髄芽腫は高頻度に拡散強調画像で異常高信号を呈する (Fig.3)。このほか胚芽腫、脊索腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍の一部などが同様の所見を示す。また腫瘍性病変のなかでは類上皮腫が示す高信号がクモ膜嚢胞との鑑別に有用であるのは広く知られたとおりである。

拡散強調画像の一方で比較的最近注目されている技術にテンソル画像がある。従来の拡散強調画像では錐体路など神経線維の走行の傾向などに起因する信号は病的所見の有無の判断にはむしろ障害であった。一方、MRI 装置の x、y、z 即ち位相、読出し、体軸の 3 軸方向のうち、相異なる 2 軸方向に同時に拡散検出用の motion probing gradient を印加することで結果として 3 軸方向の拡散係数を得ることができる。これから各画素が持つ 3 次元空間での拡散情報をいくつかのパラメータとして表示するのが拡散テンソル画像で、プロトンの異方性(非等方性)拡散の状態が評価できる。これまで多くの報告で用いられているパラメータは fractional anisotropy (FA) と呼ばれるもので、0 と 1 の間で異方性をテンソルの大きさで基準化したものである。FA 値を表わした画像では異方性の大きい画素ほど高信号になる。拡散テンソルに影響をおよぼす因子には前述の神経線維の方向性ないしは密度のほか、神経線維周囲のグリアの密度、小児での髄鞘化の程度などがある。従って脳腫瘍もテンソル画像で異常所見を呈し、これが新たな情報を付加することが期待される。具体的には(1)腫瘍による異方性の消失の描出(白質正常構造の破壊による)、(2)錐体路など正常の重要な神経線維の走行と腫瘍の関係の描出 (Fig.4)、(3) 紛らわしい部位に存在する腫瘍の脳実質内外の診断への寄与などが考えられる。(1)が腫瘍の内部構造などの診断に寄与するかについては否定的な報告がある⁸⁾。(2)についてはテンソルのデータを基にした "tractography" のような手法の有用性が期待されている⁹⁾。

3. MR spectroscopy

MR spectroscopy (MRS) 自体は必ずしも新しい技法ではないが、一般的な 1.5T 装置でも比較的簡便に測定が可能となりつつある。MRS の対象物質には ¹H、³¹P、²³Na があるが臨床機では対象として最も量が多いなどの理由で ¹H を対象としたものが広く行われている。¹H MRS で観察される物質とその意義は以下のごとくである。

コリン化合物 (Cho, 3.2 ppm) : 細胞膜の代謝を反映する。

クレアチン・クレアチンリン酸 (Cre, 3.0 ppm) : エネルギー代謝の中間代謝物である。

N-アセチルアスパラギン酸 (NAA, 2.0 ppm) : 神経細胞に特異的な物質である。

乳酸 (Lac, 1.3 ppm) : 嫌気性代謝の存在を示す。

脂肪 (Lip, 0.9~1.4 ppm) : 細胞の破壊や壊死に伴ってみられる。

上記のような物質が検出される短い TE (135ms 前後) の MRS での一般的な脳腫瘍の所見としては Cho の上昇(細胞膜の産生と崩壊の亢進)、NAA の減少(正常神経細胞の減少)、Lac の出現(腫瘍での嫌気性代謝)があげられる¹⁰⁾。Cre の増加や Lip のピークがみられることもある。これらのうち Cho、NAA、Lac の変化は腫瘍の悪性度と相関するという見解が多いが、悪性度の低いグリオーマとかなりの所見のオーバーラップがある。また測定の実際において、関心領域に正常脳や壊死成分が含まれることによる所見の修飾がありうることは注意すべき点である。

多くの脳腫瘍の存在診断や鑑別診断には通常の MRI が多くの情報をもたらす。また画像所見に比して MRS のそれは前記のように比較的特異性に乏しい傾向があるため MRS に期待される情報としては腫瘍性病変のなかでの鑑別よりは、治療への反応の評価や、時に類似した画像所見を示す非腫瘍性病変との鑑別診断への寄与があげられる (Fig.5)。

【おわりに】

最近の MRI の多くの技法が脳腫瘍の診断に従来の撮像では得られなかった新たな情報をもたらしつつある。未だ評価の定まらないものについては有用性の検討を進め、有効な手段は的確に臨床応用し、治療成績向上に結びつけることが望まれる。

【文献】

- 1) Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 223:11-29, 2002
- 2) Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, et al: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor

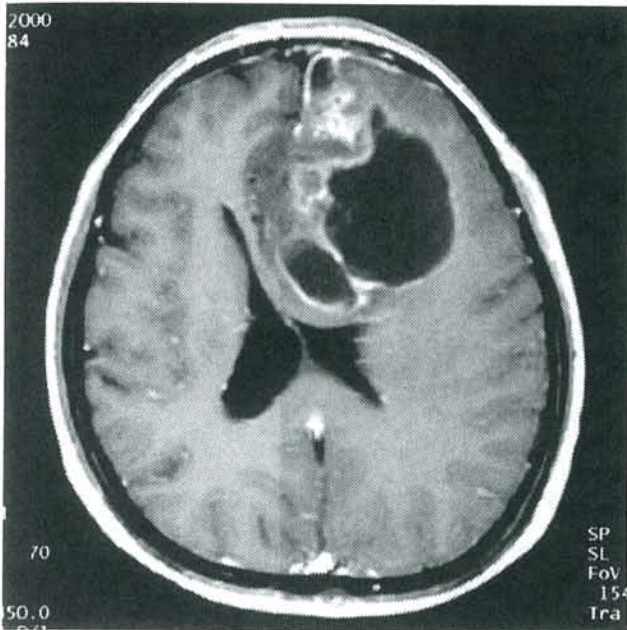


Fig. 3A

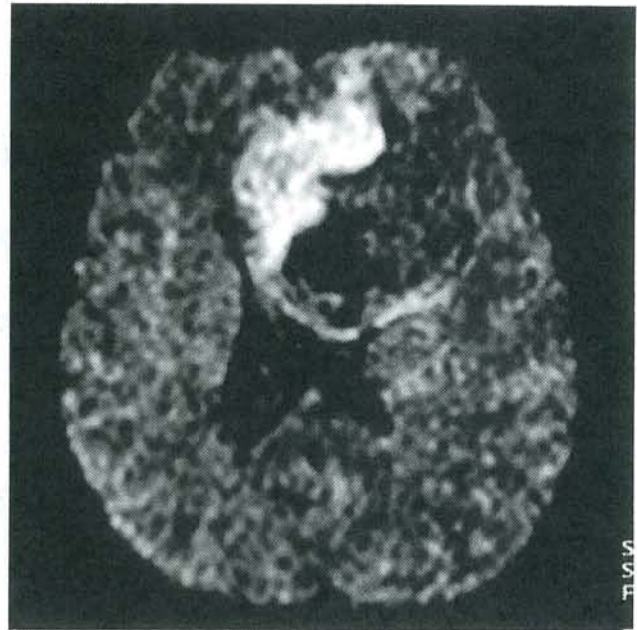


Fig. 3B

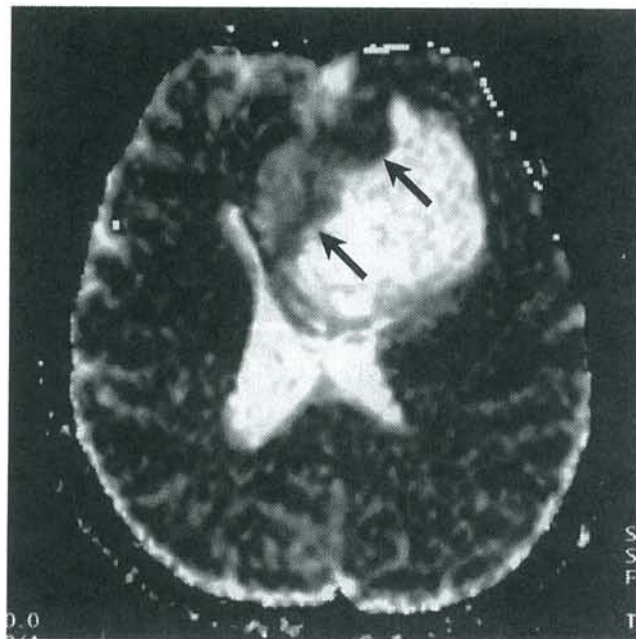


Fig. 3C

Fig.3. A 48-year-old woman with anaplastic astrocytoma originated in the left frontal lobe.

- A, Postcontrast T1-weighted image shows an irregularly enhanced mass with large cystic components.
- B, Diffusion-weighted image shows hyperintensity in the solid part of the tumor.
- C, Apparent diffusion coefficient map shows hypointensity in the solid part representing restricted diffusion (arrows).

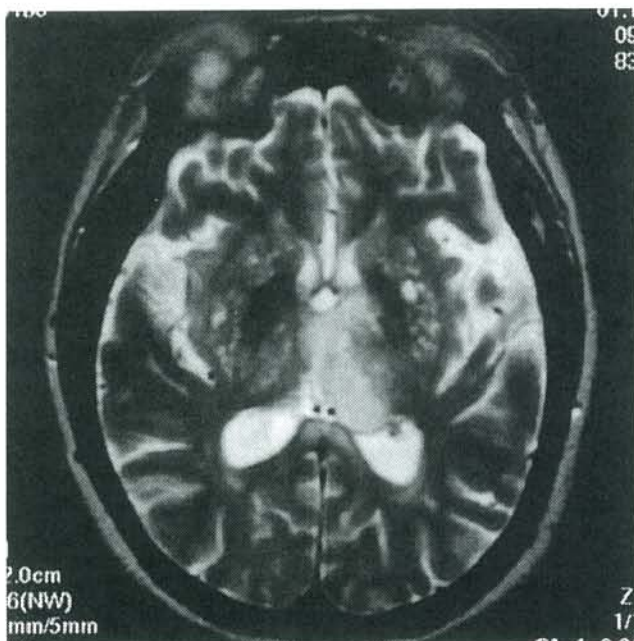


Fig. 4A

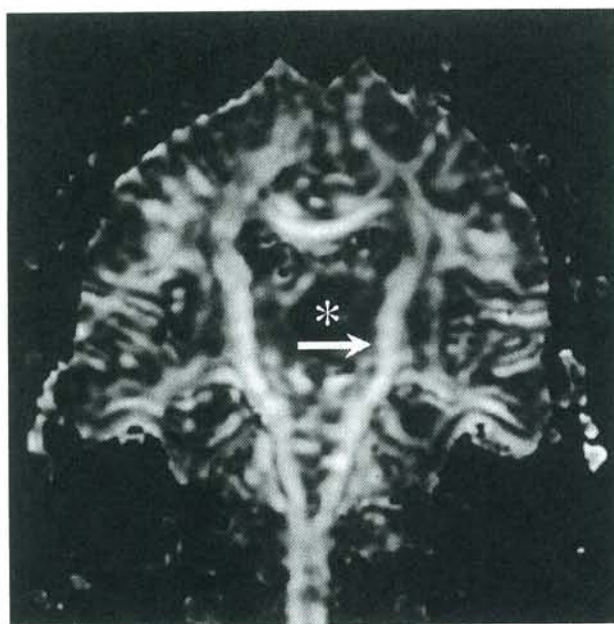


Fig. 4B

Fig.4. A 70-year-old man with postoperative residual grade-III astrocytoma in the left thalamus.

A, T2-weighted image shows hyperintense mass in the left thalamus.

B, Diffusion fractional anisotropy map in the coronal section shows the intact left pyramidal tract that is slightly displaced (arrows) due to the tumor (*).

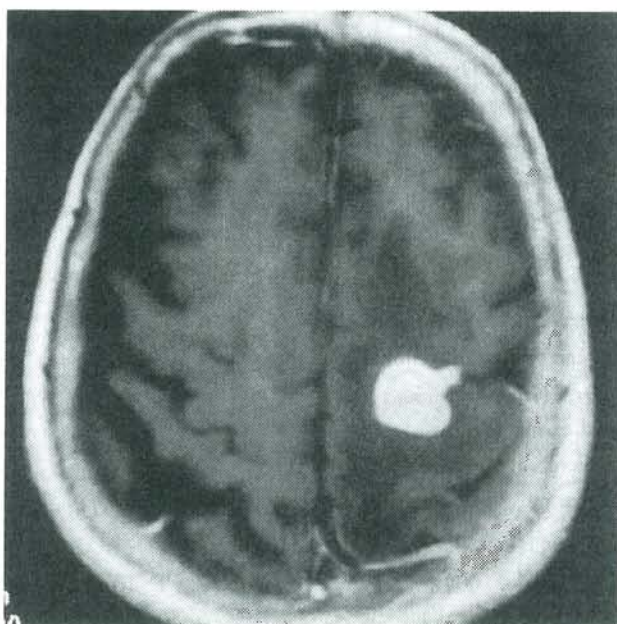


Fig. 5A

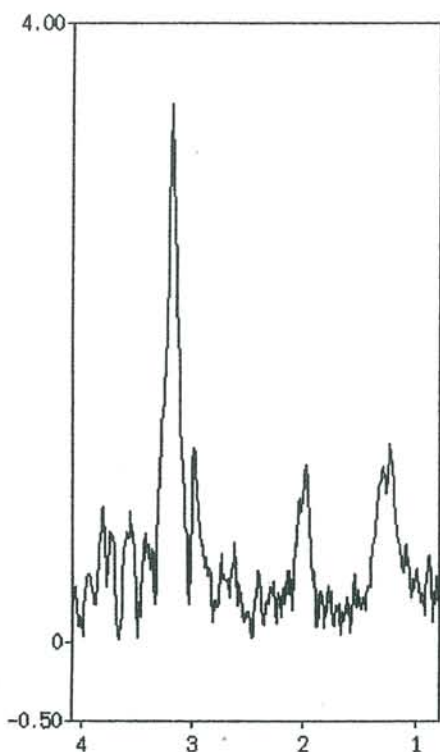


Fig. 5B

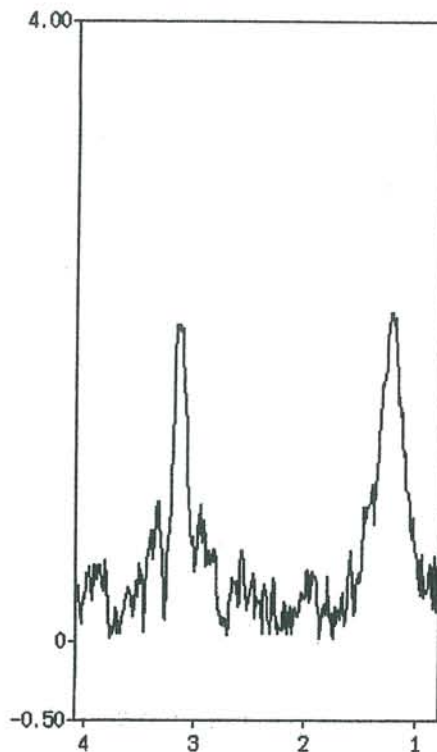


Fig. 5C

Fig.5. A 57-year-old man with metastasis from lung adenocarcinoma.

A, Postcontrast T1-weighted image shows an enhancing mass in the left frontal lobe.

B, MR spectroscopy shows increase in choline (3.2 ppm) and lactate (1.3 ppm). Decrease in NAA (2.0 ppm) is also noted.

C, MR spectroscopy obtained on the following day of stereotactic radiosurgery shows lowered peak of choline as well as increased peak of lactate probably due to damage of tumor tissue caused by therapy.

- grade and histologic findings.
Radiology 191:41-51 1994
- 3) Wang Y, Johnston DL, Breen JF, et al. Dynamic MR digital subtraction angiography using contrast enhancement, fast data acquisition, and complex subtraction. Magn Reson Med 36:551-556. 1996
 - 4) 堀 正明、青木茂樹、吉川健啓ら. 2D thick-slice MR DSA(Digital Subtraction Angiography)の基礎的検討および臨床応用. 日医放会誌 59:203-205, 1999
 - 5) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al. MR digital subtraction angiography of cerebral arteriovenous malformations AJNR 21:707-711, 2000
 - 6) Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, et al. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. AJR 162:671-677, 1994
 - 7) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging 9:53-60, 1999
 - 8) Sinha S, Bastin ME, Whittle IR, et al: Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. AJNR 23:520-527, 2002
 - 9) Mori S, Frederiksen K, van Zijl PC, et al: Brain white matter anatomy of tumor patients evaluated with diffusion tensor imaging. Ann Neurol 51:377-380, 2002
 - 10) Castillo M, Kwok L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors. Neuroimaging Clin N Am 8:733-752, 1998

Astrocytoma における high molecular weight basic fibroblast growth factor の核内発現

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、福井 伸二、大谷 直樹、野村 奈美子、矢野 明子、
大貫 明、宮澤 隆仁、石原 正一郎、加藤 裕、都築 伸介、島 克司

【目的】

basic fibroblast growth factor(bFGF)は、各種の腫瘍細胞の増殖と腫瘍血管の新生および増生に強く関与している。Astrocytoma においても bFGF の発現と悪性度が関連すると報告されている¹⁾。最近 bFGF の中でも 22~24 kDa の high molecular weight bFGF が核に移行し集積することが腫瘍細胞の増殖と密接に関連していることが明かとなった²⁾。今回我々は、Astrocytoma におけ bFGF の核染色率と basic fibroblast growth factor receptor 1(FGFR1)の発現を免疫組織化学で評価し予後との相関を検討した。さらに腫瘍組織の核分画の Western blot を行い発現している bFGF の分子量を検討した。

【方法】

最近8年間に経験した52例の初発のAstrocytomaを対象とした。(glioblastoma 25例、anaplastic astrocytoma 15例、low-grade(WHO grade1,2)astrocytoma 12例)を対象とした。これらのパラフィン切片をマウス monoclonal 抗 bFGF 抗体(Wako, Osaka, Japan)、ウサギ polyclonal 抗 FGFR1 抗体(Santa Cruz, USA)で免疫染色した。免疫組織染色で bFGF の核染色を認める腫瘍細胞数の割合を腫瘍細胞 1000 個以上で算出し bFGF nuclear index とした。bFGF と FGFR1 の免疫染色性を-、1+、2+、3+の4段階で評価した。これらと生存期間(手術日から死亡時または最終観察日までの期間)との相関を Kaplan-Meier 法、Log-rank 検定で統計的有意差があるかどうかを検討した。さらに bFGF nuclear index と他の予後因子(age, gender, tumor histology, PCNA staining index)を stepwise multivariate Cox regression analysis で検定した。bFGF nuclear index と他の予後因子との相関は χ^2 test、Spearman's rank correlation で評価した。最近の3例で腫瘍細胞の核分画の Western blot を行い bFGF の molecular weight を検討した。

【結果】

代表的症例の免疫染色写真を示す(Fig.1 A~I)。Astrocytoma における bFGF nuclear index は独立した有意($P=0.0018$ Log-rank)の予後因子であることが多因子解析の結果明らかとなった(Fig.2 A, B)。核分画の Western blot で分子量が22~24kDaの high molecular weight bFGF であることが確認された(Fig.3)。

【考察】

high molecular weight bFGF は細胞外に分泌されることなく autocrine に作用する。すなわち、その arginine 残基が posttranslational methylation を受け核に translocate し、G0 期の腫瘍細胞を G1 期に進めるのに一役かっている。今回の検討で bFGF の核染色を認める腫瘍細胞数の割合は予後の判定に有用であり、さらに今後 high molecular weight bFGF が methylation を受け核に translocate する経路が腫瘍の治療の分子標的の一つとして期待される。

【文献】

- 1) Takahashi JA, Fukumoto M, Igarashi K, Oda Y, Kikuchi H, Hatanaka M. Correlation of basic fibroblast growth factor expression levels with the degree of malignancy and vascularity in human gliomas. *J Neurosurg* 76(5):792-8, 1992
- 2) Joy A, Moffett J, Neary K, Mordechai E, Stachowiak EK, Coons S, Rankin-Shapiro J, Florkiewicz RZ, Stachowiak MK. Nuclear accumulation of FGF-2 is associated with proliferation of human astrocytes and glioma cells. *Oncogene* 14: 171-83, 1997

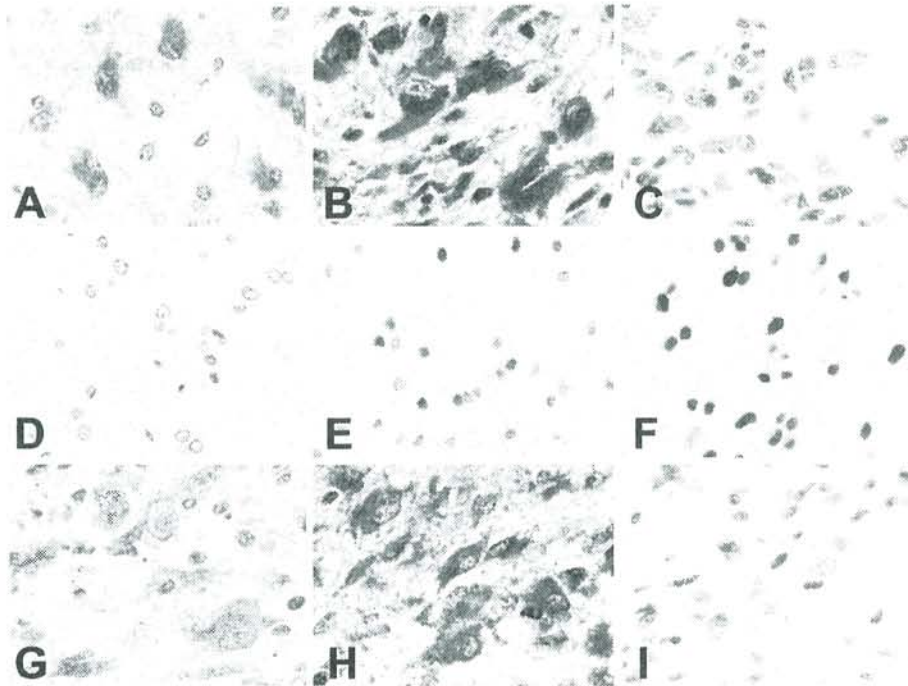


Fig.1

A and B, immunohistochemical staining for bFGF in the cytoplasm of the tumor cells. The tumor cells show moderate (A) or strong (B) cytoplasmic immunoreactivity for bFGF. C, a negative control for bFGF immunostaining (B) using purified mouse monoclonal antibody IgG2b class directed against *Aspergillus niger* glucose oxidase. D, E, and F, immunohistochemical staining for bFGF in the nuclei of the tumor cells. There is scarcely any immunoreactivity for bFGF in the nuclei of the tumor cells (D). Approximately half of the nuclei of the tumor cells are immunopositive for bFGF (E). Almost all the nuclei of the tumor cells are immunopositive for bFGF (F). G and H, immunohistochemical staining for FGFR1. A part of the tumor cells show moderate (G) or strong (H) cytoplasmic immunoreactivity for FGFR1. I, a negative control for FGFR1 immunostaining (H) using rabbit immunoglobulin. A-I: original magnification, $\times 150$; counterstained with hematoxylin.

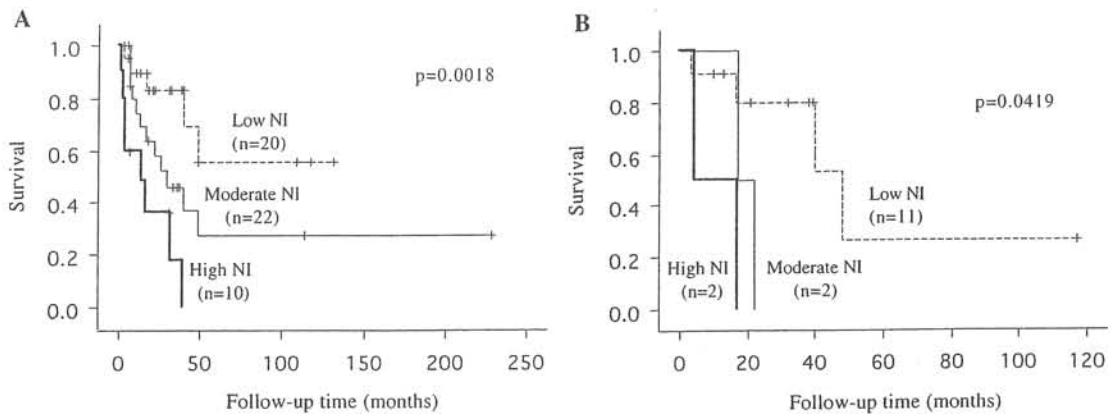


Fig.2

A, Survival curves (Kaplan-Meier method) for the patients having astrocytic tumors whose tumors had less than 1% (low NI), 1 to 80% (moderate NI), or more than 80% bFGF nuclear index (high NI). B, Survival curves (Kaplan-Meier method) for the patients having anaplastic astrocytomas whose tumors had less than 1% (low NI), 1 to 80% (moderate NI), or more than 80% bFGF nuclear index (high NI).

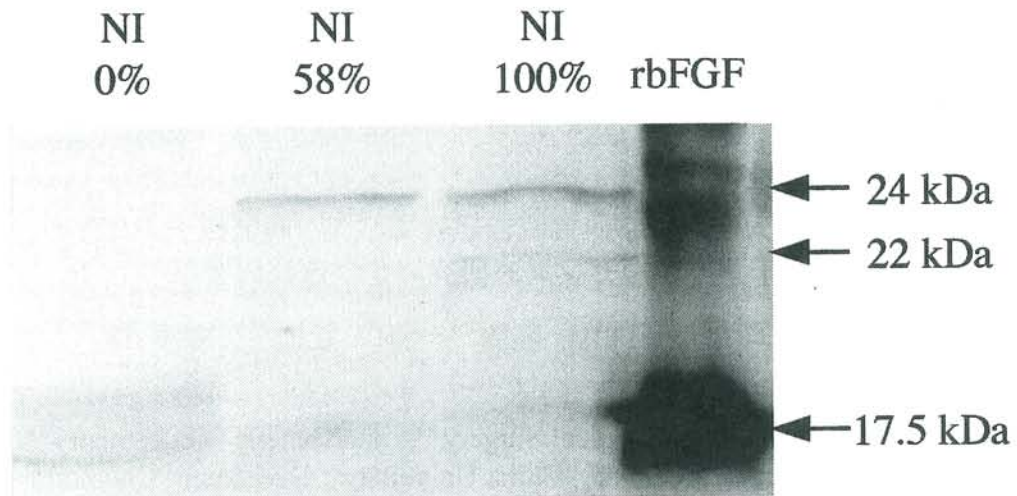


Fig.3

Western blot analysis for bFGF in the nuclear fractions of the tumor specimens. One sample containing 12 micro g of protein was applied to each lane in 15% sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis. The only one sample that had no bFGF immunoreactivity in the nuclei of the tumor cells in the immunohistochemistry (NI: 0%) mistakenly contained 24 μ g of protein in this assay. The nuclear fractions of the two tumor specimens that had the moderate (NI: 58%) or high NI (NI: 100%) demonstrated high molecular weight bFGF (22 and/or 24 kDa). The nuclear fraction of the tumor specimen that had the low NI demonstrated no HMW bFGF isoform although this sample contained twice as much protein as the other two samples did. Recombinant bFGF (17.5 kDa, Santa Cruz) was used as a positive control. NI: nuclear index. rbFGF: recombinant bFGF.

プロテオミクスの分子標的治療への応用

Application of proteomics to molecular targeting therapy

千葉大学大学院医学研究院神経統御学¹⁾、同遺伝子生化学²⁾、
千葉県がんセンター研究局化学療法研究部³⁾

岩立 康男¹⁾、堺田 司^{1,2)}、日和佐 隆樹²⁾、滝口 正樹²⁾、藤本 修一³⁾、山浦 晶¹⁾

Department of Neurological Surgery¹⁾, and Genetic Biochemistry²⁾,
Graduate School of Medicine, Chiba University ; Division of Chemotherapy,
Chiba Cancer Center Research Institute³⁾

Yasuo Iwadate¹⁾, Tsukasa Sakaida^{1,2)}, Takaki Hiwasa²⁾, Masaki Takiguchi²⁾,
Shuichi Fujimoto³⁾, Akira Yamaura¹⁾

Key Words : Proteomics, Proteome analysis, 2D-electrophoresis,
molecular targeting therapy

【はじめに】

ヒトゲノム塩基配列の決定は、コンピュータを利用した配列データ解析に網羅性を与え、生物情報科学(Bioinformatics)と呼ばれる分野を飛躍的に発展させた。その一方で、“生命の分子基盤を理解する”という目標を達成するためには、ゲノム情報のみでは不十分であることも認識されるようになった^{1,2)}。すなわち、ゲノム情報の最終的な表現型であるタンパク質が生命活動を直接運営し、その機能は種々の翻訳後修飾や分子間相互作用によって規定されている、という事実の再認識である。ある時点での細胞内タンパク質の全体(プロテオーム)が、次の瞬間の遺伝子発現と翻訳後修飾に影響しプロテオームを変動させる。そういった偶然性をも含めた時間的階層性こそが生命現象の本質であり、ゲノム塩基配列を詳細に調べても、生命活動を完全に予測することはできない。

細胞や組織で発現しているプロテオームの網羅的な動態解析を行う技術がプロテオミクスである。この技術は、二次元電気泳動法(2-Dimensional Electrophoresis : 2-DE)、質量分析(Mass Spectrometry : MS)と、生物情報科学(Bioinformatics)の三つから構成されている³⁾。これにより、生命活動の分子基盤をタンパク質レベルで理解することが可能となった。正常か病気かという生体の表現型はタンパク質を調

べることで初めて可能となり、またタンパク質とそれらの相互作用が多くの特異的ターゲットでもある。脳腫瘍などの疾患組織において特異的に発現が増強あるいは低下しているタンパク質群を同定することにより、細胞の形態を見るよりも正確に予後診断が可能となることも期待される⁴⁾。さらに発病メカニズムにおいて重要な役割を担っているタンパク質を特定できれば、それを標的とする化合物を探すことで創薬につながる可能性も出てくるであろう。本研究では、代表的脳腫瘍であるアストロサイトーマの形態学的悪性度とプロテオーム・プロファイリングパターンとの対応を検討することにより、アストロサイトーマの発生と進展に関連し、治療のターゲットとなりうるタンパク質群を抽出することを目的とした。

【対象と方法】

Materials : 病理診断が確定している astrocytic tumors 70 例(Glioblastoma multiforme[GM]52 例、anaplastic astrocytoma[AA]13 例、astrocytoma 5 例)、正常脳 10 例を対象とした。

2D-Electrophoresis : 凍結標本から homogenizer と界面活性剤およびプロテアーゼ阻害剤を含む lysis buffer を用いてタンパク質分画を抽出し、濃度測定後に凍結乾燥した。その 100 μ g を、尿素と CHAPS を

含む sample buffer に溶解し、Immobiline™ DryStrip (pH3-10) と Multiphor™ II を用いて一次元目等電点電気泳動を行った。続いて、SDS と DTT を用いて DryStrip の平衡化を行った後、二次元目 SDS-PAGE を施行した。銀染色にてスポットを可視化した後、Phoretix 2D software と SWISS 2D-PAGE データベースにてプロファイリングパターンの標準化・解析を行った。

MALDI-TOF MS (Matrix-assisted laser desorption / ionization-time of flight mass spectrometry): スポットを切り出し、トリプシンにてゲル内消化した後、得られたペプチド混合物を、AXIMA-CFR (島津製作所) にて質量分析を行った。得られたペプチド質量の組み合わせから、検索ソフト MASCOT を用いて peptide mass fingerprinting (PMF) によるタンパク質同定を行った。

Statistics: SPSS software により解析を行った。Astrocytic tumors の悪性度と関連するタンパク質の抽出には判別分析 (discriminate analysis)、プロテオーム・プロファイリングパターンによる各症例間の類似性・距離の測定には階層的クラスター解析 (cluster analysis) を用いた。

【結果】

2D-Electrophoresis

二次元電気泳動の結果、平均約 350 個のスポットが分離された。その基本的パターンは組織型により差異が認められ、また同一組織型の腫瘍でも多くの異なるスポットが見いだされた (Fig.1)。

Proteome profiling patterns

Astrocytic tumors 70 例において、病理学的グレードによって有意に発現の異なるタンパク質を判別分析により抽出した結果、全体の約 15%、50 個のタンパク質が抽出された。

Cluster analysis

80 例全体を、プロテオーム・プロファイリングパターンに基づいてクラスター解析した。正常脳は全て同一部位にクラスターされ、astrocytoma grade 2 の 5 例中 4 例が正常脳と最短距離にクラスターされた。また、逆に glioblastoma はその多くが正常脳から最も遠い位置にクラスターされた。これらの結果より、プロテオーム・プロファイリングパターンにより、astrocytic tumor の詳細な層別化が可能であることが示唆された。

MALDI-TOF MS

二次元電気泳動のゲル上のスポットを切り出し、質量分析を行うことにより、タンパク質の同定が可能であった。その結果は、データベースに基づくスポットマッチングと一致していたが、二次元電気泳動データベース上に存在しないタンパク質や未知の

タンパク質の同定に特に有用である。

【考察】

今回我々は、翻訳後修飾・タンパク質相互作用の検討といった将来的な応用範囲の広さという観点からプロテオーム解析に着目し、アストロサイトーマの悪性度分類に応用を試みた。その結果、二次元電気泳動から得られるプロテオーム・プロファイリングパターンが組織診断と関連していることが示され、アストロサイトーマの悪性度と関連するタンパク質がいくつか抽出された。これらは、診断や治療経過をモニターするマーカーとしての応用や、従来 HE 染色による形態学的特徴のみから診断されていた脳腫瘍分類に、予後や治療法選択と直結した詳細な分類基準を与える可能性がある⁴⁾。また、この中から、創薬と結びつくような新たな分子標的が見出される可能性もあり、我々の最終的目標もそこにある。

プロテオミクスにより、正常と疾患組織を比較することによって抽出された発現レベルの異なるタンパク質群は、治療の分子標的となる可能性がある。しかし、これを創薬に結びつけるには、その候補タンパク質が疾患プロセスにおいて真に重要なものかどうか、を検証することが必要である。これは、いわゆるゲノム創薬のプロセスのうち、Fig.2 で示した validation あるいはターゲットの最適化 (target optimization) と呼ばれる部分であり、そのタンパク質ひいてはそれに対応する遺伝子の機能を調べるということに他ならない。たとえば、新規遺伝子を発見したならば、その機能推測のためにマウスの相同遺伝子を分離し、トランスジェニックマウスやノックアウトマウスの作製を行うのが常套手段である。このステップでは、やはり個々の遺伝子を相手にした地道な作業が必要と考えられる。現状では、遺伝子の塩基配列からその機能を明らかにする普遍的手法・技術は存在しない。ポストシーケンス時代のゲノム科学が抱える問題は、さまざまな手法をいかに組合わせて、膨大な遺伝子配列からその機能を明らかにしていくのかという点に集約される。

遺伝子の機能を具現するのはその産物であるタンパク質であり、遺伝子機能解析とはタンパク質の機能・構造解析と直結している。したがって、今回我々の行ったアストロサイトーマの発生と進展に関与するタンパク質群の抽出までを“発現プロテオミクス”とするなら、これらタンパク質群と他のタンパク質あるいは分子群との相互作用を網羅的に解析できれば、その機能解析が迅速かつ網羅的に行えることになる。こらが“相互作用プロテオミクス”と呼ばれる分野であり、タンパク質を直接解析することの有利さはまさにここにある。タンパク質相互作用解析手法の代表例を Table 1 に示した。このうち、プロテ

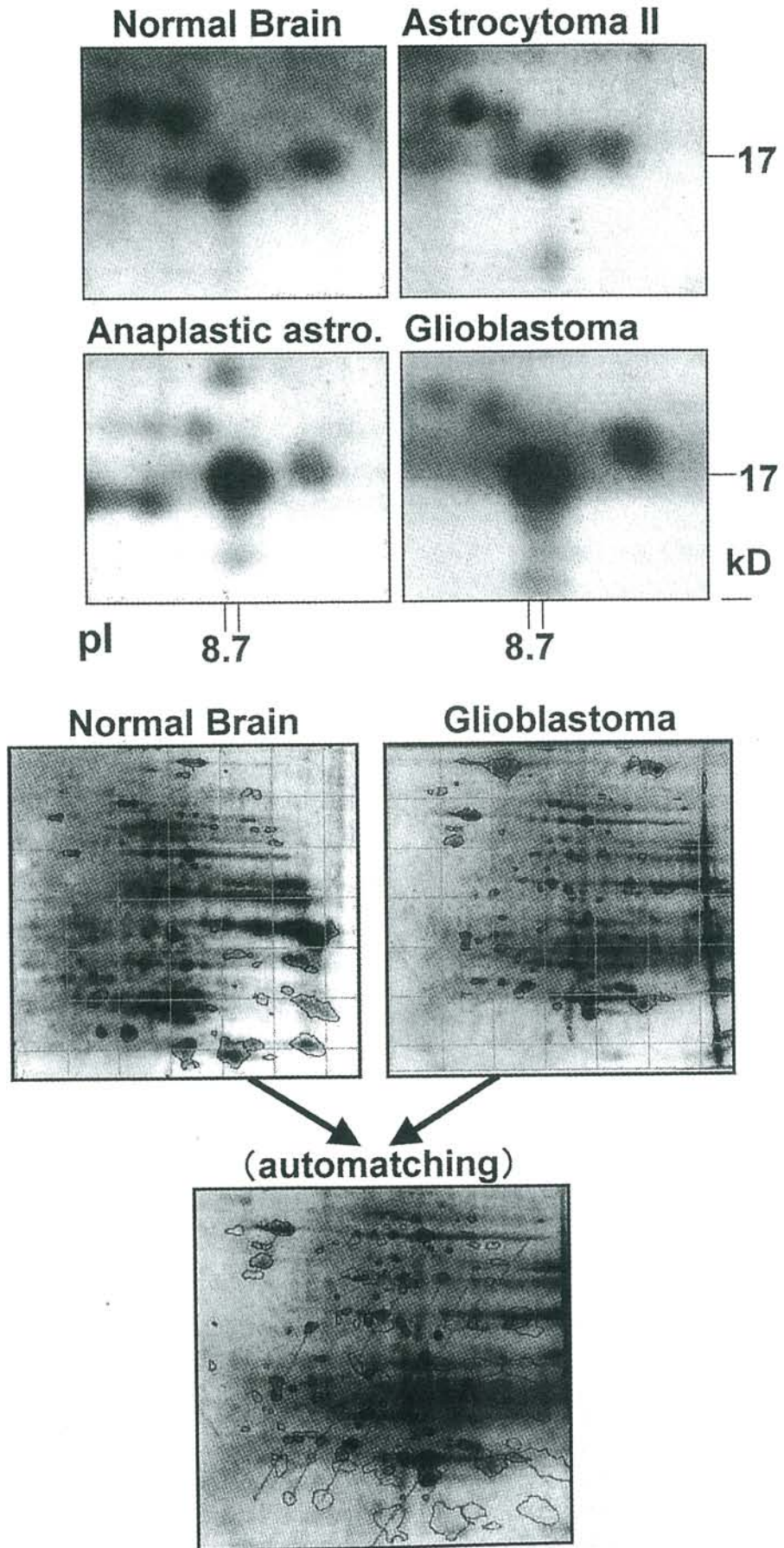


Fig.1

2D Electrophoresis of the human samples of normal brain tissue and astrocytomas. Comparison of the spots on 2D electrophoresis among various grades of astrocytomas.

Molecular targeting therapy

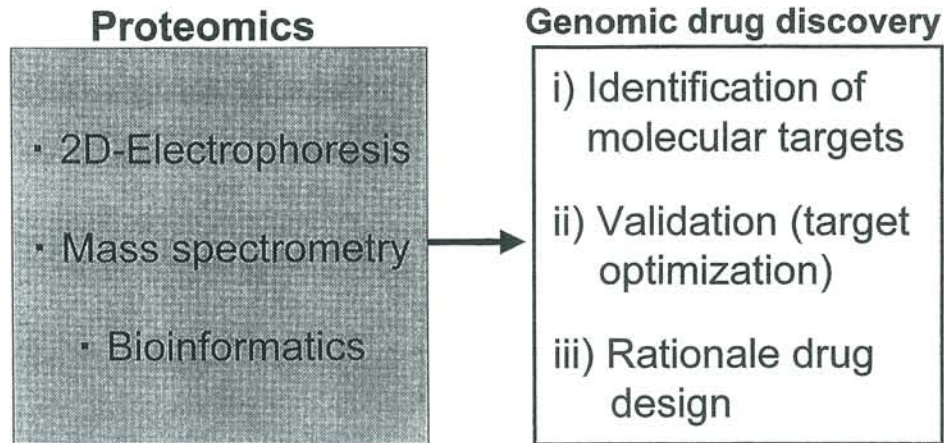


Fig.2

Molecular targeting based on the proteomics technology.

オミクスの発展と共に注目されるのは、バイオインフォマティクスによる構造ゲノム学からのアプローチであろう。タンパク質はその立体構造(フォールド)が決定されると、機能が類推される確率は高い。タンパク質のアミノ酸配列からそのタンパク質の機能を推定する際の最も基本的な原理は、“似たアミノ酸配列をもつタンパク質は似た機能をもつ”ということである。さらに近年、タンパク質の立体構造情報が多く蓄積されるに伴って、アミノ酸配列ではほとんど類似性が見られないにもかかわらず似たフォールドをもち、似た機能をもつものがあることがわかってきた⁵⁾。生物のコードしているタンパク質のフォールドのパターンはたかだか 1000 種類である、という予測もされている⁶⁾。したがって、タンパク質の立体構造とアミノ酸配列の関連に関するデータベースが充実してくれば、タンパク質がいくつかのグループにクラスターされ、アミノ酸配列からその相互作用・機能が予測可能となると考えられる。こういった情報は、ターゲットの立体構造に応じた理論的な薬剤の選択・デザインに結びつくはずである。

【文献】

- 1) Oliver S: Guilt-by-association goes global. *Nature* 403: 601-603, 2000
- 2) Sali A: Functional links between proteins. *Nature* 402: 23-26, 1999.
- 3) Celis JE, et al: The human keratinocyte two-dimensional gel protein database: Towards an Integrated approach to the study of cell proliferation, differentiation and skin disease. *Electrophoresis* 13: 893-906, 1995
- 4) 岩立康男、堺田司、山浦晶、他: プロテオミクスによるグリオーマ薬剤感受性規定因子の検索. *Neuro-Oncology* 11(2): 88-92. 2001.
- 5) Altschul SF, Madden TL, Lipman DJ, et al. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 25: 3389-3402, 1997.
- 6) Chothia C: Proteins. One thousand families for the molecular biologist. *Nature* 357: 543-544, 1992.

内因性血管新生抑制物質 Thrombospondin-1 による glioblastoma の増殖抑制

Endogenous angiogenesis inhibitor, thrombospondin-1 inhibits glioblastoma growth

筑波大学臨床医学系脳神経外科¹⁾、同内科²⁾

高野 晋吾¹⁾、曾根 博仁²⁾、坪井 康次¹⁾、松村 明¹⁾、能勢 忠男¹⁾

【はじめに】

Thrombospondin-1(TSP1)はグリオーマをはじめ固形腫瘍での重要な内因性血管新生抑制因子である¹⁾。グリオーマにおいても TSP1 の発現が血管新生と密接な関係があることが報告されている^{2,3,4)}。グリオーマに対する TSP1 発現の調節(TSP1 遺伝子の過剰発現)による増殖抑制の有無を検討した。

【対象および方法】

TSP1 遺伝子導入：ヒト悪性グリオーマ細胞、U87細胞に TSP1 遺伝子のはいったプラスミド(pcDNATSP1)⁵⁾とは異なるプラスミド(pcDNAneo、invitrogen)を Fugene 6(Roche)を用いて transfection し、kanamycine 薬剤耐性を利用して継代培養し、permanent transfectant である TSP 細胞と Neo 細胞を樹立した。TSP 細胞、Neo 細胞および親細胞である U87細胞の TSP1 発現を RT-PCR で mRNA を、48 時間の無血清培地での conditioned medium 中の蛋白発現を western blot で評価した。

悪性グリオーマ皮下腫瘍モデル：TSP 細胞および Neo 細胞 5×10^6 個を SCID マウスの皮下に注射し、皮下腫瘍の大きさを経時的に測定した(各細胞、3 匹ずつ)。細胞注射後、25 日目の皮下腫瘍を摘出し、半分は凍結し、半分はホルマリン固定した。凍結組織を用いて腫瘍組織の TSP1 発現を RT-PCR で mRNA を、western blot で蛋白発現を評価した。ホルマリン固定組織はパラフィン切片を作成し、MIB-1 染色で腫瘍増殖能力を、CD34 染色で腫瘍血管密度を測定した。

【結果】

TSP1 遺伝子導入細胞：RT-PCR では TSP 細胞の TSP1 mRNA 発現は Neo 細胞に比べて 3 倍高かった。Western blot では TSP 細胞の conditioned medium 中には Neo 細胞に比べて 7 倍の TSP1 の分泌がみられた。さらに、VEGF の分泌は TSP では Neo に比べて低下していた(Fig.1)。MTT アッセイによる細胞増殖試験

では TSP 細胞と Neo 細胞の間に増殖能力に差はなかった(data not shown)。

皮下腫瘍の増殖抑制：SCID mouse の皮下腫瘍モデルの結果を Fig.2 に示す。TSP 細胞の腫瘍増殖は Neo 細胞に比べて有意($p < 0.001$)に遅かった。移植後 25 日目に摘出された腫瘍組織の TSP1 発現は TSP 細胞の腫瘍で Neo 細胞の腫瘍に比べて高発現していた(data not shown)。パラフィン切片の CD31 で染色される血管密度は TSP 細胞の腫瘍(5.8 ± 2.8 個)では、Neo 細胞の腫瘍(35.6 ± 4.5 個)に比べて有意に($p < 0.001$)少なかった。一方、MIB-1 陽性率で表される腫瘍の増殖能力には TSP(43.1 ± 4.1)と Neo(53.4 ± 9.1)の間に有意差はみられなかった。

【考察および結語】

TSP1 は内因性血管新生抑制因子であり、腫瘍組織内では TSP1 と血管新生因子のバランスが、腫瘍の血管新生能を決めている⁶⁾。Glioblastoma では低酸素状態で血管新生因子である VEGF の発現が上昇するだけでなく、TSP1 の発現が低下することにより、腫瘍の著明な血管新生がおこることが示唆されている³⁾。我々の実験では TSP1 の過剰発現により、悪性グリオーマの血管新生は抑制され、腫瘍増殖の抑制がみられており、今後の悪性グリオーマに対する TSP1 を標的とした抗血管新生療法の有効性が示された。

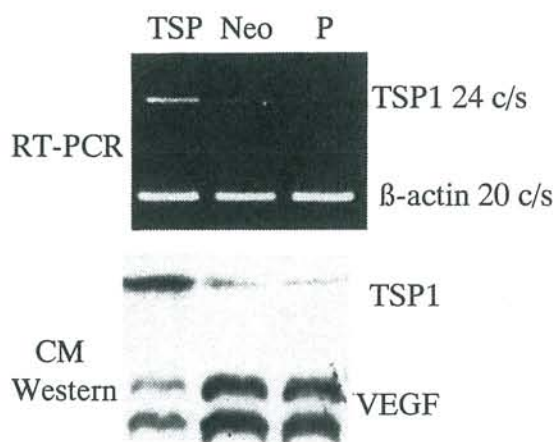


Fig.1

TSP1 transfection into U87 glioma cells. TSP1 plasmid transfected cells (TSP) and control vector transfected cells (Neo). TSP1 mRNA expression and TSP1 secretion in TSP cells was 3 fold and 7 fold higher compared to those of Neo cells.

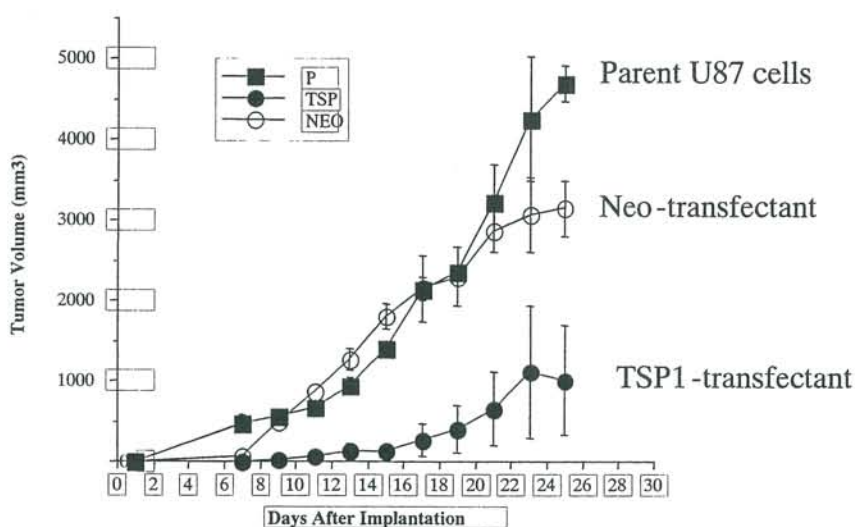


Fig.2

U87 Glioma Subcutaneous Growth. 5×10^6 cells were injected in SCID mouse subcutaneous tissue. Tumor volume, that was calculated by $W \times W \times L / 2$ (W: shortest and L: longest diameter) was measured every two days. Tumor volume with TSP1 transfectant was significantly small compared to that with Neo-transfectant and parent U87 cells.

【文献】

- 1) Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, Febbraio M, Silverstein RL, Bouck N: Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin-1. *Nature Med* 6: 41-48, 2000.
- 2) Hsu SC, Volpert OV, Steck PA, Mikkelsen T, Polverini PJ, Rao S, Chou P, Bouck NP: Inhibition of angiogenesis in human glioblastomas by chromosome 10 induction of thrombospondin-1. *Cancer Res* 56: 5684-5691, 1996.
- 3) Tenan M, Fulci G, Albertoni M, Diserens AC, Hamou MF, Atifi-Borel ME, Feige JJ, Pepper MS, Van Meir EG: Thrombospondin-1 is downregulated by anoxia and suppresses tumorigenicity of human glioblastoma cells. *J Exp Med* 191: 1789-1797, 2000.
- 4) Kragh M, Quistorff B, Tenan M, Van Meir EG, Kristjansen PE: Overexpression of thrombospondin-1 reduces growth and vascular index but not perfusion in glioblastoma. *Cancer Res* 62: 1191-1195, 2002.

- 5) Sheibani N, Frazier WA: Thrombospondin 1 expression in transformed endothelial cells restores a normal phenotype and suppresses their tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 6788-6792, 1995.
- 6) Tanaka K, Sonoo H, Kurebayashi J, Nomura T, Ohkubo S, Yamamoto Y, Yamamoto S: Inhibition of infiltration and angiogenesis by thrombospondin-1 in papillary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 8: 1125-1131, 2002.

悪性神経膠腫に対する death receptor pathway による治療

Treatment of malignant glioma by activation of death receptor pathways

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、斎藤 勇

Kyorin University School of Medicine, Department of Neurosurgery

Motoo Nagane, Isamu Saito

【Abstract】

TRAIL/Apo2L, a member of TNF family, induces apoptosis preferentially in human tumor cells but not in normal cells, suggesting TRAIL, through its cognate death receptors DR4 or DR5, may serve as a potential therapeutics for intractable malignant gliomas. Here we show that sublethal treatment with DNA-damaging chemotherapeutic drugs, CDDP and VP16, induced increased expression of DR5 in human glioma cells. Exposure of such cells in vitro to soluble human TRAIL in combination with CDDP or VP16 resulted in synergistic cell death characteristic of apoptosis. Moreover, systemic in vivo administration of TRAIL with CDDP synergistically suppressed both tumor formation and growth of established subcutaneous human glioblastoma xenografts in nude mice and also significantly extended the survival of mice bearing intracerebral xenografts without causing significant general toxicity. The combination treatment activated caspase cascades through multiple signaling pathways. Furthermore, combination of TRAIL and X-ray irradiation treatment also induced synergistic cytotoxicity in vitro. These results provide a novel therapeutic strategy for malignant gliomas in which TRAIL could be safely and synergistically combined with conventional DNA damaging chemotherapy or radiotherapy.

Key words: TRAIL, DNA damage, glioma, apoptosis, combination treatment

【はじめに】

代表的悪性脳腫瘍である悪性神経膠腫(malignant glioma)、特に最も悪性型である多形性膠芽腫(glioblastoma multiforme)は、集学的治療によっても依然予後が極めて不良であり、新規の治療法の開発が望まれて久しい。細胞自体に生来備わっている細胞死のプログラムであるアポトーシス(apoptosis)は、抗癌剤や放射線など殆どの治療法により腫瘍細胞が殺傷される際に関与していることから、apoptosis を直接誘導する治療方法は、高い抗腫瘍効果が期待できるものと考えられる。

Apoptosis では、主として2つのシグナル伝達経路により apoptosis の実行を担う caspase の活性化が生じる。一つは、多くの抗癌剤や放射線治療、成長因子除去などのストレスによる mitochondria の傷害を経由するものである。他方は、mitochondria を介さず、

細胞表面に存在する death receptor を介して、直接 caspase を活性化する経路である^{1,2)}(Fig.1)。特に後者の経路は各種治療への耐性機構をバイパスしえる可能性があることから、death ligand(TNF family)である FasL(CD95L)や TNF- α を用いた悪性腫瘍の治療が検討されてきたが、実験動物への全身投与により急性毒性が著明に認められ^{3,4)}、臨床応用には至っていない。

1995年に同定された TRAIL(Apo2L)は TNF family に属する新たな death ligand で、腫瘍細胞に選択的に apoptosis を誘導する一方、正常細胞には殆ど影響がないことから新たな治療法として脚光を浴びてきた⁵⁻⁸⁾。TRAIL には細胞表面に発現する特異的な受容体 DR4、DR5、DcR1、DcR2 が次々と同定され、その内 DR4、DR5 は細胞内ドメインに death domain(DD)が存在し、TRAIL が ligate することで receptor trimeriza

tion が起こり、DD を介して急速な apoptosis を惹起することが出来る。一方、DcR1、DcR2 には機能的な DD が存在せず、TRAIL からの death signal をブロックする decoy receptor の働きがあることが示された⁸⁾。FasL や TNF- α と異なり、TRAIL の担癌実験動物への全身投与では明らかな毒性は認められず、臨床応用への可能性が検討され始めている⁹⁻¹¹⁾。

DNA 傷害により癌細胞に DR5 の発現が誘導されることが示されたことから^{12,13)}、DNA 傷害をもたらす化学療法や放射線治療により腫瘍細胞の TRAIL 感受性が亢進し、相乗的殺腫瘍効果が得られる可能性が考えられた。我々はヒト glioma 細胞株を用いてこの仮説を検証し、過半数の細胞株において cisplatin (CDDP) 及び etoposide (VP16) 治療により DR5 が誘導されるとともに、細胞内の複数の apoptosis の経路が活性化されて相乗的に細胞死が誘導されたこと、また、放射線治療と TRAIL の併用療法においても同様な相乗的殺細胞効果が得られたことを報告する。

【方法・材料】

細胞培養

各ヒト glioma 細胞株は、10% heat-inactivated fetal bovine serum 或いは cosmic calf serum (U87MG、U178 MG のみ) 及び L-glutamine、Pen/Strep を加えた DMEM 培地を用いて、5% CO₂ 下 37°C で培養した。

試薬、抗体

CDDP、VP16 は Sigma (MO) より購入した。使用した抗体は、DR5 (R&D Systems)、DR4 (BD PharMingen)、 β -actin (Sigma) である。TRAIL、DR5-Fc、Fc の精製法は文献参照のこと^{14,15)}。

in vitro での化学療法、TRAIL による治療

96 穴、12 穴、10-cm dish 等に細胞を播種後、翌日に培地を除去し、CDDP、VP16、TRAIL を含む新鮮な培地を新たに加え、各種アッセイまで培養を継続した。

放射線治療

細胞を適当数播種後、翌日に X 線照射装置 (MBR-1505R2) (日立メディコ) を用いて 150 kV の条件で X 線照射を行った。放射線照射後に培地を除去し、TRAIL を含む新鮮な培地と交換し各種アッセイまで培養を継続した。

in vivo での治療

nude mice の側腹部或いは脳内に U87MG 細胞を移植し、CDDP (3mg/kg) ip 及び TRAIL (100 μ g/body/day) 一日 2 回 iv を 3 日間連続で投与し、約 1 週間毎に数回繰り返して投与した。対照として同量の生食及び TRAIL の溶解液 (PBS+10% Glycerol) を使用した。腫瘍体積は $V=a^2b/2$ (a: 短径、b: 長径) で計算した。

MTT アッセイ

96 穴に細胞を播種後、翌日に治療薬を含む 200 μ l

の培地に交換し培養を継続した。アッセイ時に 5mg/ml MTT 10 μ l を加え 4 時間培養後、培地を除去し 120 μ l DMSO にて結晶を溶解し、microplate reader (Molecular Devices) にて 562 nm の吸光度を計測して、対照との比較により増殖抑制率 (%inhibition) を計算した。

Northern blot 法

培養細胞から TRIZOL (Gibco/BRL) を用いて total RNA を抽出し、RNA 量を定量後 15 μ g を 1% agarose/7% formaldehyde gel にて電気泳動し、Hybond-N 膜に transfer、bake、UV crosslinking の後、methylene blue 染色にて RNA load 量を測定した。その後 32P でラベルした DR5 cDNA probe と hybridization を行い、特異的バンドを autoradiography にて検出した。

Western blot 法

培養細胞を protease inhibitor を加えた lysis buffer (RIPA) にて可溶化¹⁶⁾、BCA (Pierce) にて蛋白定量後 SDS-PAGE を行い、PVDF 膜に transfer 後、各種抗体と反応させた。対応する HRP 結合 2 次抗体と反応後 chemiluminescence にて特異的バンドを発光させ、LAS1000 (Fuji) を用いて検出・定量した。

【結果】

DNA 傷害性化学療法による TRAIL receptor DR5 の発現誘導

まず、ヒト glioma 細胞で DNA 傷害性抗癌剤の TRAIL receptor 発現への影響を検討した。各種 glioma 細胞株を致死量以下の容量の CDDP 及び VP16 で治療し、16 時間後に DR5 mRNA 発現量を Northern blot 法により検出した。U87MG、U178MG、A1207 細胞などで明かな DR5 mRNA 発現の誘導が認められた (Fig.2)。一方、U373MG、LNZ308 細胞では発現量に変化は認められなかった。DR5 を含めその他の TRAIL receptor の発現量の変化の有無を multi-probe RNA protection assay で検討すると、一部の細胞株で他の TRAIL receptor (DR4、DcR1、DcR2) の発現誘導も認められたが、その発現量・誘導度ともに DR5 より軽度で、DR5 がこれらの DNA 傷害治療による発現誘導を受ける主たる TRAIL receptor と考えられた (data not shown)。

DNA 傷害性化学療法と TRAIL の併用療法による相乗的殺腫瘍細胞効果

次に、CDDP 及び VP16 と TRAIL の併用効果を glioma 細胞株にて検討した。使用した TRAIL は、soluble FLAG-tagged TRAIL で、殆どの細胞で 10 μ g/ml の濃度で治療しても細胞死は誘導されなかった。致死量以下の CDDP 或いは VP16 と 0.1 μ g/ml TRAIL を同時に投与すると、CDDP・VP16 で DR5 の発現が誘導された細胞株において 24 時間後に著明な細胞死が誘導され (Fig.3)、また MTT アッセイにて、この併

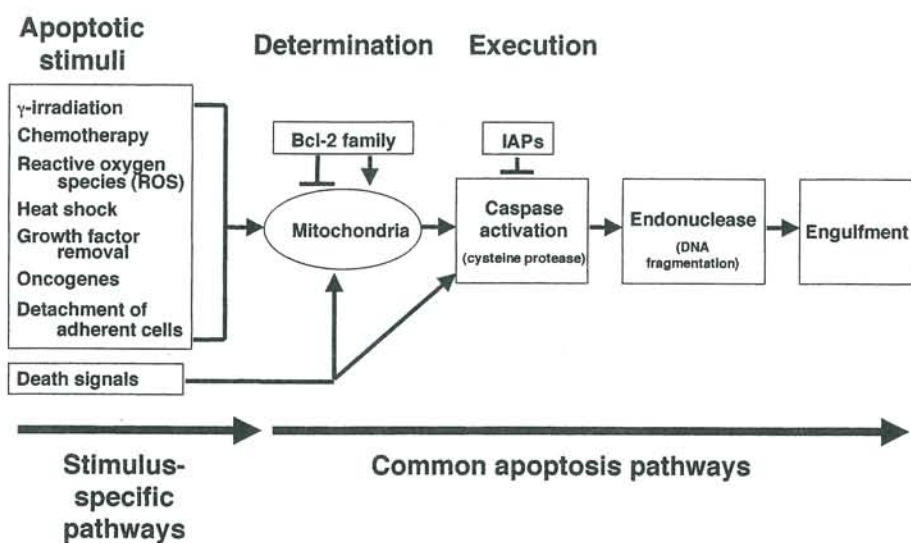


Fig.1
Signal transduction pathways leading to caspase activation and apoptosis execution.

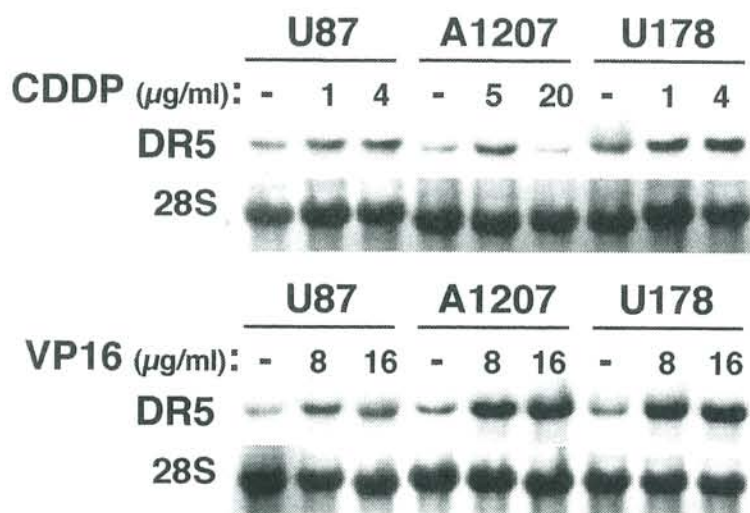


Fig.2
Northern blot analysis showing induction of DR5 mRNA expression by DNA damaging chemotherapeutic agents CDDP and VP16 in human glioma cell lines. Cells were treated with drugs at the indicated doses for 16 h and were harvested for preparation of RNA (Ref. 14).

用療法は相乗的殺細胞効果を示すことが明らかになった(Fig.4)。DR5の細胞外ドメインと免疫グロブリンのFc部をfusionさせたDR5-Fcの存在下ではこの細胞死は完全に抑制され、相乗的細胞死誘導はTRAILとTRAIL receptorとのinteractionにより生じることが示された。

相乗的細胞死における細胞内シグナル伝達

glioma細胞においてCDDP 或いはVP16とTRAILの併用により誘導される細胞死では、TUNELアッセイによりapoptosisが生じていることが明らかになり(data not shown)、またapoptosisの実行を担うcaspaseに対するuniversalなinhibitor、z-Asp-CH2-DCBの存在下ではこの細胞死は完全に抑制され、caspase依存性にapoptosisが誘導されることが示唆された(Fig.3)。

CDDP/VP16とTRAILの併用療法により、caspase-8、-9、-3の断片化・活性化が認められ、またdirectなdeath receptor pathwayとmitochondria pathwayを仲介するBid、更には下流の実行caspaseであるcaspase-3の細胞内基質のひとつPARPも切断されていた。Mitochondriaからのapoptosisシグナルに重要とされるcytochrome cやAIFは、CDDP単独治療により細胞質への放出が認められたが、CDDPとTRAILの併用療法ではその放出の増強が認められた(data not shown)。

Nude mouseにおけるCDDP/TRAIL併用療法による腫瘍増殖抑制

DNA傷害性抗癌剤とTRAILによる併用療法の動物モデルにおける治療効果を次に検討した。まず、U87MG細胞をnude mouseの皮下に接種し同日から治療を開始したところ、TRAIL及びCDDPの単独療法では対照に比べわずかな腫瘍増殖抑制効果を認めるに過ぎなかったが、CDDP/TRAIL併用治療では、腫瘍形成が著明に抑制され、半数で全く腫瘍の形成が認められなかった(Table 1)。また、腫瘍が皮下に形成してから治療を開始した場合でも、CDDP単独治療で軽度の腫瘍増殖抑制が認められたが、CDDP/TRAILの併用治療では有意に増殖が抑制され、約3割の腫瘍の消失を認めた(Table 2)。同様の結果はnude mouseでの脳内腫瘍モデルでも認められ、CDDP/TRAIL併用療法群において、有意の生存期間の延長がみられた(Table 3)。これらの治療による明らかな全身の副作用は認められなかった(data not shown)。

治療後の腫瘍標本を用いたTUNELアッセイにより、この併用療法による腫瘍増殖抑制は腫瘍細胞へのapoptosis誘導効果であることが示された(Fig.5)。
X線放射線治療とTRAIL併用療法によるglioma細胞の治療

gliomaの標準的治療として用いられている放射線治療も腫瘍細胞にDNA傷害をきたすことから、放射

線治療とTRAILの併用効果につき検討した。X線照射10Gy単独治療では、短期的細胞傷害は認められなかったが、TRAILを併用することで治療後48時間で著明な細胞死が誘導された(Fig.6)。MTTアッセイにてT98G細胞では相乗的な殺細胞効果が認められた。相乗的或いは相加的細胞傷害が認められた細胞株では、X線照射により経時的なDR5蛋白の発現増強が認められ、放射線照射においてもDR5の発現誘導がTRAILとの併用療法における相乗効果の一因となっていることが示唆された(Fig.7)。

【考察】

Death ligand/death receptorを介するapoptosisは、抗癌剤などの他の多くのapoptosisを誘導する刺激の際の経路と異なり、apoptosisを実行するcaspaseの活性化を直接的に導くことから、急速な細胞死を誘導するとともに、抗癌剤に耐性を示す腫瘍細胞にも有効となる可能性が考えられ、有力な抗腫瘍治療法として期待されてきた⁸⁾。ところが、90年代前半までにdeath ligandとして同定されていたTNF- α やFasLは、動物への全身投与により、急速な肝細胞壊死や急性炎症反応などの重篤な副作用が生じ、その適用には否定的な状況であった^{3,9)}。それに対して、TRAILはin vitroで正常細胞には影響を与えず、腫瘍細胞に選択的にapoptosisを誘導し、また、サルやmiceを用いたin vivoの毒性試験においても、全身投与によっても明らかな副作用を認めなかったことから^{9,10)}、現在、悪性腫瘍の治療薬として臨床試験が計画されている。Death signalはdeath receptorから伝達されることから、腫瘍細胞においてdeath receptorの発現が亢進すれば、TRAIL治療による殺細胞効果も増強すると考えられる。DNA損傷をもたらすCDDP及びVP16によるヒトglioma細胞株の治療により、実際にTRAIL receptorの内、主としてDR5のmRNA発現の亢進が認められた。その結果、単独治療では殆ど効果が認められないのに対し、CDDP 或いはVP16とTRAILの併用療法によりDR5の発現亢進がみられた細胞株においては、急速に相乗的殺細胞効果が認められた。TRAILの作用を中和するDR5-Fcの存在下では無効であるから、この相乗的治療効果にはDR5の発現亢進とTRAIL-receptorの結合が必須と考えられた。更に、nude miceを用いた担癌動物モデルにおいてもCDDPとTRAILの全身投与により腫瘍増殖の著明な抑制と一部腫瘍の消失も認められ、また脳腫瘍モデルでは有意な生存期間の延長がみられ、全身への明らかな副作用も認められなかったことから、DNA傷害性化学療法とTRAILの併用療法は、gliomaに対する有力な治療法となる可能性が示された。

悪性gliomaの標準的治療のひとつである放射線治療も腫瘍細胞にDNA損傷を生ずることから、TRAIL

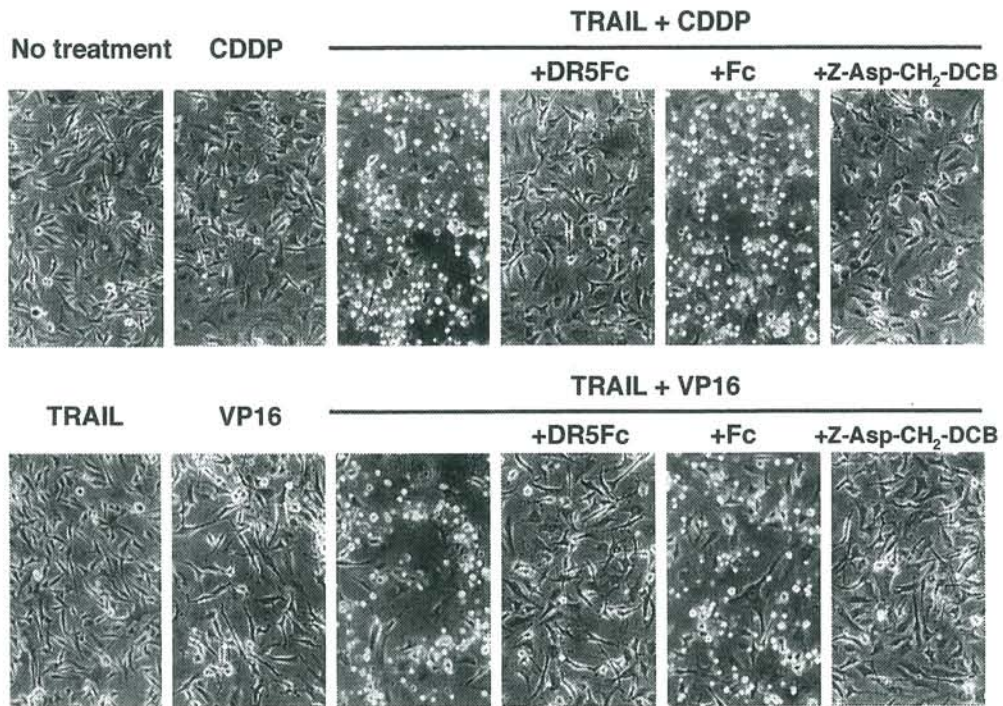


Fig.3

Synergistic cytotoxicity in vitro by combination treatment with TRAIL and DNA damaging agents in U87MG cells. Cells were treated singly or in combination with TRAIL (0.1 μ g/ml), CDDP (4 μ g/ml), VP16 (16 μ g/ml), or Z-Asp-CH₂-DCB (200 μ M) for 24 h (Ref. 14).

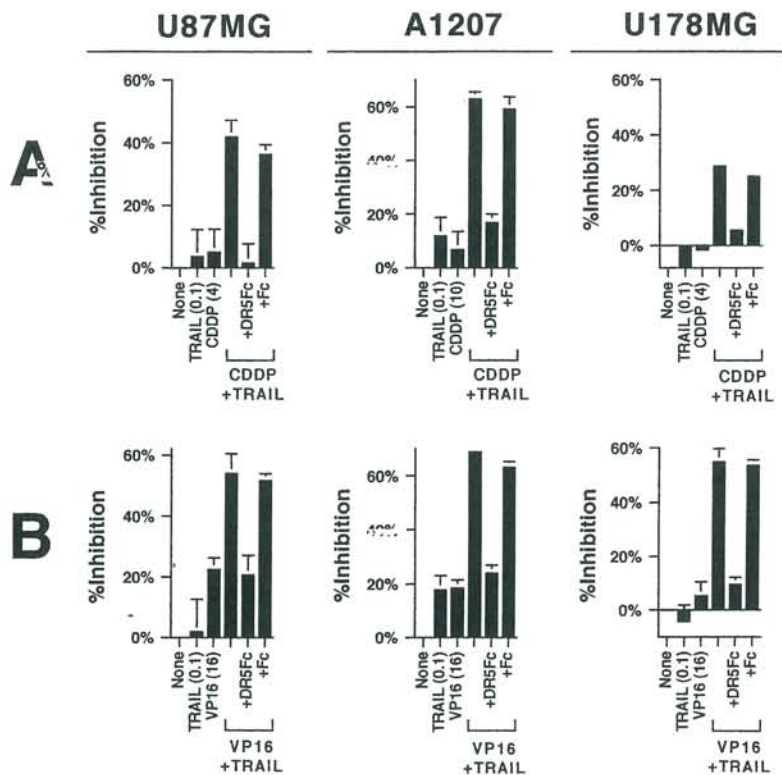


Fig.4

Cytotoxic effects of TRAIL and DNA damaging agents CDDP (A) or VP16 (B) in human glioma cell lines as in Fig.3 (Ref. 14).

Table 1. Synergistic suppression of tumor formation by combination treatment with TRAIL and CDDP *in vivo*.

Treatment	No of mice	Tumor volume (mm ³)*	p value**
Vehicles	4	2243.8 ± 636.5	-
TRAIL (500µg/day)	4	2484.4 ± 473.9	NS
CDDP (3mg/kg)	4	1446.7 ± 370.1	NS
TRAIL + CDDP	4	26.9 ± 23.9	<0.01***

Nude mice received s.c. injections with 2 x 10⁶ U87MG cells and were treated with CDDP and TRAIL from the same day for total 4 courses of treatment.

*, tumor volume was measured on Day 35; mean ± SEM.

** , comparison to the Vehicles group.

***, comparison to the CDDP treatment group.

Table 2. Synergistic growth suppression of established U87MG xenografts by combination of TRAIL and CDDP *in vivo*.

Treatment	No of mice	Tumor volume (mm ³)*	p value**
Vehicles	4	2823.3 ± 773.4	-
TRAIL (500µg/day)	4	2868.0 ± 157.6	NS
CDDP (3mg/kg)	4	1159.2 ± 346.6	NS
TRAIL + CDDP	9	240.8 ± 97.9	<0.01***

Nude mice received s.c. injections with 2 x 10⁶ U87MG cells and were allowed to establish tumors. From postimplantation day 13, mice were treated with CDDP and TRAIL for total 4 courses of treatment.

*, tumor volume was measured on Day 35; mean ± SEM.

** , comparison to the Vehicles group.

***, comparison to the CDDP treatment group.

Table 3. Survival of nude mice bearing intracerebral U87MG xenografts treated with TRAIL and/or CDDP.

Treatment	No of mice	Lifespan (days)*	p value**
None	6	21.8 ± 0.4	-
Vehicles	6	21.5 ± 0.5	NS
TRAIL (500µg/day)	6	22.7 ± 1.5	NS
CDDP (3mg/kg)	6	23.7 ± 1.5	NS
TRAIL + CDDP	8	28.8 ± 3.2	<0.01***

Nude mice were stereotactically injected with 5 x 10⁵ U87MG cells into the brain, and were treated from postimplantation day 7 for three courses of TRAIL/CDDP therapy.

*, mice were sacrificed when became clinically moribund; mean ± SD.

** , comparison to the no treatment group.

***, comparison to the CDDP treatment group.

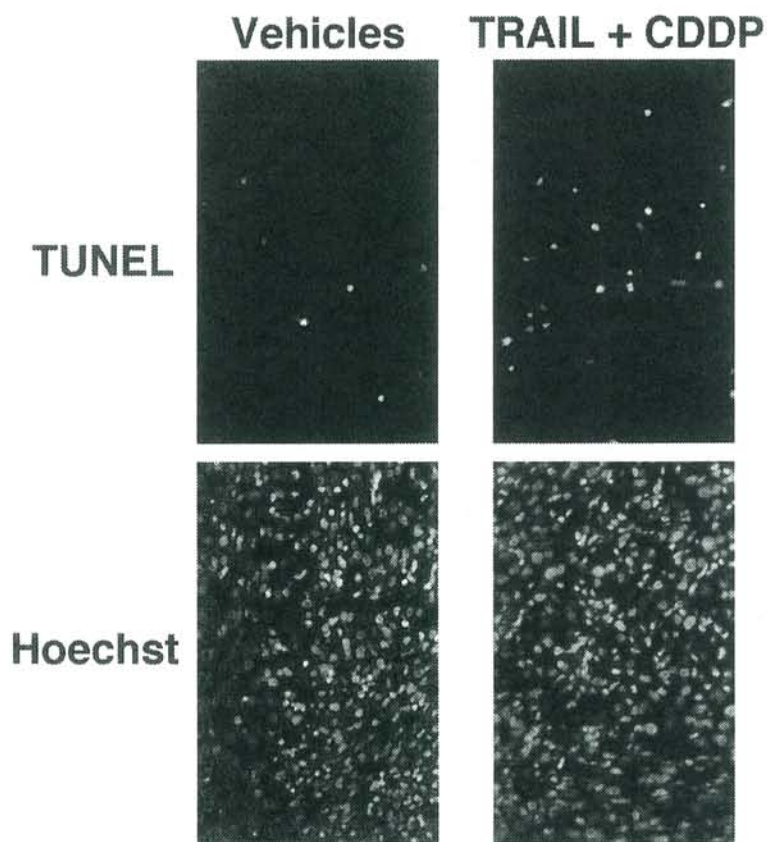


Fig.5

Induction of apoptosis in established U87MG xenografts by the combination treatment with TRAIL and CDDP in vivo.

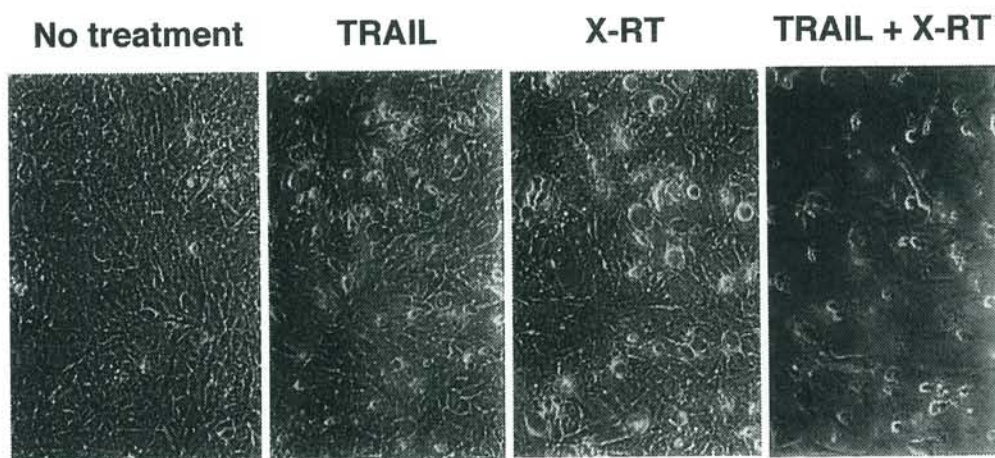


Fig.6

Synergistic cytotoxicity in vitro by combination treatment with X-ray irradiation and TRAIL in T98G cells. Cells were irradiated at 10 Gy followed by TRAIL (0.1 μ g/ml) treatment for 48 h.

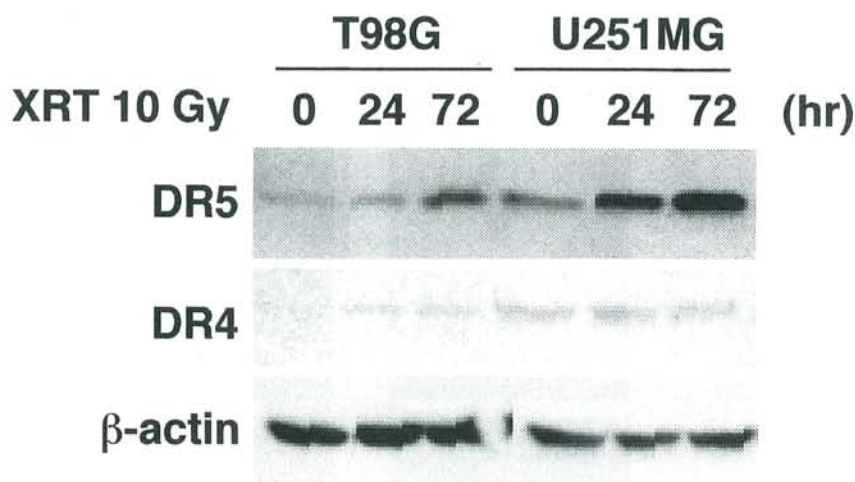


Fig.7

Induction of DR5 protein expression by X-ray irradiation at 10 Gy but not DR4 in human glioma cell lines.

との併用による相乗効果が期待された。Chinnaiyanらは、breast cancer cell に対する ionizing radiation 治療を行い、TRAIL による apoptosis の誘導が亢進し、in vivo においても腫瘍の縮小が認められたと報告している¹⁷⁾。ヒト glioma 細胞株においては、10Gy 以上の X 線単発照射により DR5 の発現が誘導され、それとともに相乗的に TRAIL による殺細胞効果の増強が認められた。通常の分割照射で使用される 2Gy の線量ではこのような相乗効果は明らかでなかったことから (data not shown)、放射線治療と TRAIL の併用療法は、残存腫瘍或いは再発腫瘍に対する stereotactic radiosurgery による放射線 boost 治療に際する補助療法としての適用が有効である可能性が考えられる。

DNA 損傷による DR5 の発現亢進は、細胞の種類や DNA 損傷のタイプなどにより p53 依存性及び p53 非依存性に制御されていると考えられている^{12,13)}。我々の結果では、CDDP 及び VP16 治療による DR5 発現誘導は全ての野生型 p53 の細胞株で認められた。しかし、野生型 p53 の細胞株における p53 の不活化や、変異型 p53 の細胞株への野生型 p53 の導入などの実験からは、野生型 p53 が CDDP/VP16 と TRAIL 併用療法における DR5 発現誘導・相乗的殺細胞効果に直接関与している結果は得られなかった (data not shown)。一部の変異型 p53 の細胞株でも DR5 発現誘導・相乗効果がみられたことも併せて、この結果から、この併用療法は p53 の遺伝子変異の有無にかかわらず有効となる可能性が示唆され、より広範な悪性 glioma への適用が考えられる。一方、X 線照射と TRAIL 併用療法においては、野生型 p53 の細胞株で

は相乗効果が認められず (data not shown)、X 線照射と TRAIL による殺細胞効果は p53 非依存性と考えられた。この結果は、p53 依存性に効果が認められた breast cancer の場合とは異なっており¹⁷⁾、腫瘍細胞の種類や DNA 傷害のタイプにより TRAIL 感受性や DR5 の発現制御が異なることが示唆された。

Death domain を持つ TRAIL receptor からの death signal 経路では、Fas における signal 伝達経路と同様に receptor と adaptor 分子の FADD 及び上流 caspase である caspase-8 が death-inducing signaling complex (DISC) を形成し、caspase-8 の活性化とともに下流の実行 caspase である caspase-3 が活性化され、apoptosis が進行すると考えられている¹⁸⁾。CDDP 或いは VP16 と TRAIL の併用療法では、FADD、caspase-8 をそれぞれ阻害する DN-FADD、CrmA により相乗効果が抑制されたことから、この相乗的殺細胞効果には、TRAIL 存在下での CDDP/VP16 による DR5 発現亢進に伴う FADD/caspase-8 による DISC 形成亢進が必須と考えられる。また、mitochondria 経路との cross-talk に関与する Bid の切断・活性化とともに mitochondria 経路に関わる cytochrome c の細胞質内への放出、caspase-9 の切断・活性化が認められたことから、本併用療法では、直接的 caspase 活性化の経路のみならず、mitochondria を介する apoptosis 経路 (apoptosome) も重要な役割を果たしている可能性が考えられる。更に、apoptosome を介さず DNA の断片化を促進する AIF の細胞質内放出も増加していたことから、多数の経路を通じて強力に apoptosis を誘導していることが示唆された。

TRAIL に感受性のある glioma に対する TRAIL の局所・或いは全身投与による単独治療の有効性は Roth, Pollack らにより報告されている^{19,20}。一方、今回使用した soluble FLAG-TRAIL の単独治療では、何れの glioma 細胞株でも無効であったが、化学療法或いは放射線治療との併用により著明な感受性化が認められた。即ち、TRAIL に耐性を示す悪性 glioma に対して、DNA 傷害性治療の併用による TRAIL 耐性克服の可能性が示された。TRAIL 感受性に関与する因子として、DR5 や DR4 の mutation²¹、TRAIL decoy receptors (DcR1、DcR2) の発現度、caspase-8、FADD の発現量²²、細胞内の c-FLIP²³、PED/PEA-15 の高発現²⁴などが報告されている。しかし、DNA 傷害性治療/TRAIL の併用療法へ耐性を示した細胞株における原因は未だ不明であり、今後更に glioma における TRAIL 耐性機序の究明及び臨床試験の検討が期待される。

【謝辞】

本研究を進めるに当たり、直接指導を頂いた Ludwig Insitute for Cancer Research, San Diego の所長である Dr. W. K. Cavenee 及び Dr. Su Huang に深謝いたします。TRAIL 等の construct を供与頂いた Genentech の Dr. G. Pan 及び Dr. V. M. Dixit に感謝いたします。又、実験を補助してくれた Ms. Hong Lin 及び岡本郁子嬢に御礼申し上げます。

【文献】

- 1) Green, D. R. and Reed, J. C. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 281: 1309-12, 1998.
- 2) Thornberry, N. A. and Lazebnik, Y. Caspases: enemies within. *Science*, 281: 1312-6, 1998.
- 3) Ogasawara, J., Watanabe-Fukunaga, R., Adachi, M., Matsuzawa, A., Kasugai, T., Kitamura, Y., Itoh, N., Suda, T., and Nagata, S. Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice [published erratum appears in *Nature* 1993 Oct 7;365(6446):568]. *Nature*, 364: 806-9, 1993.
- 4) Havell, E. A., Fiers, W., and North, R. J. The antitumor function of tumor necrosis factor (TNF), I. Therapeutic action of TNF against an established murine sarcoma is indirect, immunologically dependent, and limited by severe toxicity. *Journal of Experimental Medicine*, 167: 1067-85, 1988.
- 5) Pitti, R. M., Marsters, S. A., Ruppert, S., Donahue, C. J., Moore, A., and Ashkenazi, A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family. *Journal of Biological Chemistry*, 271: 12687-90, 1996.
- 6) Rieger, J., Naumann, U., Glaser, T., Ashkenazi, A., and Weller, M. APO2 ligand: a novel lethal weapon against malignant glioma? *Febs Letters*, 427: 124-8, 1998.
- 7) Wiley, S. R., Schooley, K., Smolak, P. J., Din, W. S., Huang, C. P., Nicholl, J. K., Sutherland, G. R., Smith, T. D., Rauch, C., Smith, C. A., and et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity*, 3: 673-82, 1995.
- 8) Nagane, M., Huang, H. J., and Cavenee, W. K. The potential of TRAIL for cancer chemotherapy. *Apoptosis*, 6: 191-7., 2001.
- 9) Walczak, H., Miller, R. E., Ariail, K., Gliniak, B., Griffith, T. S., Kubin, M., Chin, W., Jones, J., Woodward, A., Le, T., Smith, C., Smolak, P., Goodwin, R. G., Rauch, C. T., Schuh, J. C., and Lynch, D. H. Tumoricidal activity of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vivo [see comments]. *Nature Medicine*, 5: 157-63, 1999.
- 10) Ashkenazi, A., Pai, R. C., Fong, S., Leung, S., Lawrence, D. A., Marsters, S. A., Blackie, C., Chang, L., McMurtrey, A. E., Hebert, A., DeForge, L., Koumenis, I. L., Lewis, D., Harris, L., Bussiere, J., Koeppen, H., Shahrokh, Z., and Schwall, R. H. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *Journal of Clinical Investigation*, 104: 155-62, 1999.
- 11) Lawrence, D., Shahrokh, Z., Marsters, S., Achilles, K., Shih, D., Mounho, B., Hillan, K., Totpal, K., DeForge, L., Schow, P., Hooley, J., Sherwood, S., Pai, R., Leung, S., Khan, L., Gliniak, B., Bussiere, J., Smith, C. A., Strom, S. S., Kelley, S., Fox, J. A., Thomas, D., and Ashkenazi, A. Differential hepatocyte toxicity of recombinant Apo2L/TRAIL versions. *Nat Med*, 7: 383-5., 2001.
- 12) Sheikh, M. S., Burns, T. F., Huang, Y., Wu, G. S., Amundson, S., Brooks, K. S., Fornace, A. J., Jr., and el-Deiry, W. S. p53-dependent and -independent regulation of the death receptor KILLER/DR5 gene expression in response to genotoxic stress and tumor necrosis factor alpha. *Cancer Research*, 58: 1593-8, 1998.
- 13) Wu, G. S., Burns, T. F., McDonald, E. R., 3rd, Jiang, W., Meng, R., Krantz, I. D., Kao, G., Gan, D. D., Zhou, J. Y., Muschel, R., Hamilton, S. R., Spinner, N. B., Markowitz, S., Wu, G., and el-Deiry, W. S. KILLER/DR5 is a DNA damage-inducible p53-regulated death receptor gene [letter]. *Nature Genetics*, 17: 141-3, 1997.

- 14) Nagane, M., Pan, G., Weddle, J. J., Dixit, V. M., Cavenee, W. K., and Huang, H. J. Increased death receptor 5 expression by chemotherapeutic agents in human gliomas causes synergistic cytotoxicity with tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 60: 847-53, 2000.
- 15) Pan, G., O'Rourke, K., Chinnaiyan, A. M., Gentz, R., Ebner, R., Ni, J., and Dixit, V. M. The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science*, 276: 111-3, 1997.
- 16) Nagane, M., Coufal, F., Lin, H., B_gler, O., Cavenee, W. K., and Huang, H. J. S. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer Res*, 56: 5079-5086, 1996.
- 17) Chinnaiyan, A. M., Prasad, U., Shankar, S., Hamstra, D. A., Shanaiah, M., Chenevert, T. L., Ross, B. D., and Rehemtulla, A. Combined effect of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand and ionizing radiation in breast cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97: 1754-9, 2000.
- 18) 永根基雄. 細胞死・細胞寿命---アポトーシス, テロメア. In: 生塩之敬, 山浦晶, 佐谷秀行 (ed.) 脳神経外科医に必要な分子細胞生物学, pp. 35-47. 東京: 三輪書店, 2001.
- 19) Pollack, I. F., Erff, M., and Ashkenazi, A. Direct stimulation of apoptotic signaling by soluble Apo2l/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand leads to selective killing of glioma cells. *Clin Cancer Res*, 7: 1362-9., 2001.
- 20) Roth, W., Isenmann, S., Naumann, U., Kugler, S., Bahr, M., Dichgans, J., Ashkenazi, A., and Weller, M. Locoregional Apo2L/TRAIL eradicates intracranial human malignant glioma xenografts in athymic mice in the absence of neurotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun*, 265: 479-83, 1999.
- 21) Ozoren, N., Fisher, M. J., Kim, K., Liu, C. X., Genin, A., Shifman, Y., Dicker, D. T., Spinner, N. B., Lisitsyn, N. A., and El-Deiry, W. S. Homozygous deletion of the death receptor DR4 gene in a nasopharyngeal cancer cell line is associated with TRAIL resistance. *Int J Oncol*, 16: 917-25, 2000.
- 22) Knight, M. J., Riffkin, C. D., Muscat, A. M., Ashley, D. M., and Hawkins, C. J. Analysis of FasL and TRAIL induced apoptosis pathways in glioma cells. *Oncogene*, 20: 5789-98., 2001.
- 23) Griffith, T. S., Chin, W. A., Jackson, G. C., Lynch, D. H., and Kubin, M. Z. Intracellular regulation of TRAIL-induced apoptosis in human melanoma cells. *Journal of Immunology*, 161: 2833-40, 1998.
- 24) Hao, C., Beguinot, F., Condorelli, G., Trencia, A., Van Meir, E. G., Yong, V. W., Parney, I. F., Roa, W. H., and Petruk, K. C. Induction and intracellular regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) mediated apoptosis in human malignant glioma cells. *Cancer Res*, 61: 1162-70., 2001.

再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法

Chemotherapy combined with hyperbaric oxygenation for recurrent malignant gliomas

聖マリアンナ医科大学脳神経外科

田中 克之、榊原 陽太郎、古屋 優、酒井 晃治、
内田 一好、池田 律子、小野寺 英孝、関野 宏明

【はじめに】

悪性神経膠腫における初期導入治療として当院では nimustine hydrochloride (ACNU)/etoposide (VP16) 併用療法を行い、良好な治療成績を報告してきた。その中で、経過観察中に画像上再発を 65.2% に認め、そのうち 60.0% が 6 ヶ月以内に再発し、再発例全例が 2 年以内であった¹⁾。再発悪性神経膠腫に対しては、cisplatin (CDDP)/VP16 併用療法を行っていたが、期待されたほどの治療効果は得られなかった。近年、悪性脳腫瘍において高気圧酸素療法が有効であるとの興味ある報告がなされた⁶⁾。そこで当院でも、再発悪性神経膠腫に対し、高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygenation : HBO) 下に化学療法を行い、非常に興味深い成績が得られているので、症例を提示し、若干の文献的考察を含め報告致す。

【対象と方法】

2000 年 12 月から 2002 年 3 月までに、病理組織学的に悪性神経膠腫の診断がなされ、治療経過中に画像上残存腫瘍の増大や新たな再発が疑われた症例を対象とした。治療実施基準は、年齢 15 歳以上 70 歳以下とし、化学療法における治療施行基準を満たすことを条件とした。1) 治療開始後、効果判定可能な 2 ヶ月以上の生存が期待できる全身状態であること、2) 治療前 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance scale が Grade 0~3 であること、3) 肝機能として GOT・GPT は正常の 2 倍以下、4) 腎機能として、血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下、BUN 25mg/dl 以下、5) 白血球数 2000/ μ l 以上、血小板数 50000/ μ l 以上であること。さらに抗痙攣剤による全身痙攣のコントロールが十分でなく、痙攣発作の生じる可能性が強く示唆される場合、患者およびその家族の理解が十分に得られていない場合は除外した。

期間中に、本治療が実施された症例は 6 例であるが、うち 1 例は、まだ経過観察期間が 1 ヶ月であるため、今回の検討はそれ以外の 5 例 (男性 2 例、女性 3 例) に行った (Table 1)。発症年齢は 31 歳~70 歳

(平均年齢 48 歳) で、腫瘍の発生部位は、大脳半球部 4 例、基底核部 2 例である。治療の観察期間は 8 ヶ月~17 ヶ月であった。

治療方法は、合志らの報告^{6,8)}に基づき、第 1 日目に carboplatin (CBDCA) を体表面積あたり 300~400mg を 1 時間で静脈内投与したのち、HBO 療法を行った。第 2 日目には、HBO 療法のみを行った。高気圧酸素療法装置は一人用 (米国セクリスト社製装置 Model 2500B) を使い、2.0 絶対気圧下で 1 時間の 100% 酸素吸入を行った。加圧・減圧は 15 分間かけて行った。治療は 6 週間~8 週間毎に実施した。

全例において、治療前に頭部造影 MRI による画像評価と臨床症状さらに血液生化学検査を実施し、常に前述の治療基準を満たしているかを確認した。CBDCA 投与量は骨髄抑制の程度により算出した。治療効果判定は、脳腫瘍治療効果判定基準に基づき評価した。なお、本治療は当院生命倫理委員会の承諾を得た後、患者および家族への十分な説明を行い、同意を得た後実施した。

【結果】

画像上の評価では腫瘍縮小が明らかな症例は 4 例、1 例も増大所見は見られず、奏効率は 80% であった。5 例中 1 例 (case 5) は本学会での報告後、治療開始後 9 ヶ月の経過にて死亡した。また 1 例は再発後 15 ヶ月が経過し徐々に全身状態は悪化しているものの、画像上腫瘍縮小を認め再増大傾向にない。残る 3 例は画像上も腫瘍縮小傾向にあり、2 例は通常の社会生活を営み、1 例は一部介助の生活である。

症例 1 (Case 2) (Fig.1)

症例は 30 歳女性。頭痛・複視にて発症した。平成 11 年 12 月上旬より、頭痛・複視を自覚し、近医眼科を受診した。頭部 CT にて、松果体部に造影される腫瘍と閉塞性水頭症を認めたため、治療目的に緊急入院した。同年 12 月開頭腫瘍摘出術を行い、病理組織学的に anaplastic astrocytoma と診断された。術後水頭症に対し脳室-腹腔シャント術を行った。術後、通常の放射線

化学療法を行い、記憶力障害は残存するもKPS70%、ADLは家庭内であれば自立しており退院とした。以後、定期的維持化学療法を実施するも、同年5月末画像上腫瘍の増大を認め、化学療法を変更した。その後、さらに腫瘍再増大、ADL・記憶力低下も著明となりステロイドの投与を開始した。その後、本治療の説明、同意を得た上、HBO下化学療法を実施した。入院時および再発時、治療経過中の頭部造影MRIを示す(Fig.1)。明らかに腫瘍縮小を認め、現在治療開始後17ヶ月が経過している。

症例2 (Case 3)

症例は、64歳女性。平成12年12月上旬、左不全片麻痺にて発症した。他院にて脳腫瘍を指摘され、当院へ加療目的に転院した。同年12月開頭腫瘍部分摘出術を施行し、病理組織診断はanaplastic astrocytomaであった。術後放射線化学療法を行うも、著しい顆粒球減少を来したため、回復を待って退院した。1ヶ月後KPSの著しい低下を来し、緊急入院したが、画像上腫瘍増大と著明な周囲脳組織の浮腫を認めた。同様に本治療の説明・同意を得た上、HBO下化学療法を実施した。入院時および再発時、治療経過中の頭部造影MRIを示す(Fig.2)。明らかに腫瘍縮小と脳浮腫の改善を認めていた。本例のMRS所見を示す。腫瘍部はlactateのピークを認めるもNAA、クレアチニン、コリンのピークは認めず、腫瘍周辺部のピークは対側と類似していたが、NAAが若干低くなっていた(Fig.3)。

【考察】

悪性神経膠腫の一般的治療法は、手術による可能な限りの摘出及び術後の放射線化学療法である。しかしながら、いざ再発するとその治療手立ては有効なものではなく、CDDP/VP16併用療法も再発例においてはその統計学的有意差を示すことはできなかった。

1997年に合志らは、悪性神経膠腫に対して高気圧酸素療法を併用した放射線療法を行い、副作用を軽減し良好な治療成績を報告した⁸⁾。すでに悪性腫瘍における低酸素細胞の存在が放射線治療の抵抗性を示すことは周知の事実であり、悪性脳腫瘍においても、40~60%が低酸素状態の細胞であることから、強い放射線増感作用をもつ高気圧酸素療法は腫瘍縮小効果を期待できる治療であると考えられ、以前にも悪性神経膠腫におけるHBO併用療法の臨床応用の報告がなされた^{1,3)}。しかし、これらの報告では腫瘍縮小効果が得られたものの、高圧治療装置内へ放射線照射を同時に行う併用法であり、装置内での全身性痙攣発作や周囲脳組織の放射線壊死の増大が多く、患者への侵襲度が高いことや副作用の増強から、その後治療法として普及されなかった。そこで合志らは、基礎実験の報告^{5,13)}などから、正常脳組織では高圧酸素治療終了後では比

較的早期に治療前値まで酸素分圧が低下するのに対して、腫瘍組織内では逆に比較的高く酸素分圧が維持されていると考え、高圧酸素治療終了後から放射線照射までの時間に着目し、高圧酸素治療終了後早期に放射線照射を行うことで、副作用を軽減し強い放射線増感作用を得ることが可能とした。

化学療法においても、アルキル化剤のnitrosourea系のACNUと白金製剤のCDDPでのHBO療法下での増強効果が報告されている⁹⁾。合志らによると、化学療法とHBO併用においても、薬剤投与とHBO併用の時間が問題であると述べている^{6,7)}。そのためACNUを用いた場合は、ACNU投与後のpharmacokineticsの検討⁹⁾から、腫瘍組織内への移行性にも較差が生じていること、HBOにおける酸素分圧較差から、HBO終了直後にACNUの静脈内投与を行っていた。またACNUに薬剤耐性が生じた場合には、CDDPを用いるようにしていたが、その効果が乏しかったことと、HBO下ではCDDPよりもCBDCAの方がより強い抗腫瘍効果が得られるとの報告¹²⁾から、最近ではCBDCAを用い、良好な腫瘍縮小効果を得ていると述べている⁷⁾。

当院では、初回治療にACNU/VP16療法を用いていることから、再発例ではすでにACNUの薬剤耐性を獲得しているものと考えられたため、CBDCAを用いてHBO併用療法を行った。症例数は少ないが、全例において画像上腫瘍縮小を認めるか経過中の腫瘍増大を認めないなどの抗腫瘍効果を得ることができた。また治療開始後8ヶ月~最長17ヶ月も生存期間を得ていることは興味深い。さらに今回の検討では著しい副作用もなかった。

しかし一方で、60歳以上の2例では抗腫瘍効果があったものの、他の3例に比べ、活動性が低下していた。この理由として、初期治療における放射線治療が影響しているのではないかと考えた。放射線障害に対してはHBOが有効との報告²⁾もあるが、頭部MRIで変化がない場合でも機能低下がある脳組織ではoxy-hemoglobin濃度の低下が遅延しているので放射線治療の影響が出やすいと注意を促す報告¹⁰⁾もあり、高齢者で放射線治療後の脳組織における抗癌剤の影響が危惧された。

いずれも経過観察途中であり、その評価は慎重でなければならぬと考えるが、短期間の入院で治療が可能であり、骨髄抑制などの副作用軽減でき、高齢者や化学療法の副作用で治療制限を受けていても治療が可能であり、さらに今日まで治療に苦慮した再発例において抗腫瘍効果が得られたことは、tumor dormantの観点から見ても、十分に考慮してよい治療ではないかと思われた。

Table 1

Summary of the patients with recurrent malignant glioma after combination therapy with hyperbaric oxygenation

Case No. Age(y)/Sex	Tumor Grade	Tumor location	Response	Clinical outcome
1) 33 / M	AA	right frontal	PR	Alive (17)
2) 32 / F	AA	pineal	PR	Alive (17)
3) 65 / F	AA	putamen	PR	Alive (13)
4) 40 / M	AA	right temporal	PR	Alive (7)
5) 70 / F	GM	right frontal	NC	Death (7, pneumonia)

AA = anaplastic astrocytoma ; GM = glioblastoma ; PR = partial response ; NC = no change
Numbers in parenthesis refer to time (months) after combination therapy with hyperbaric oxygenation

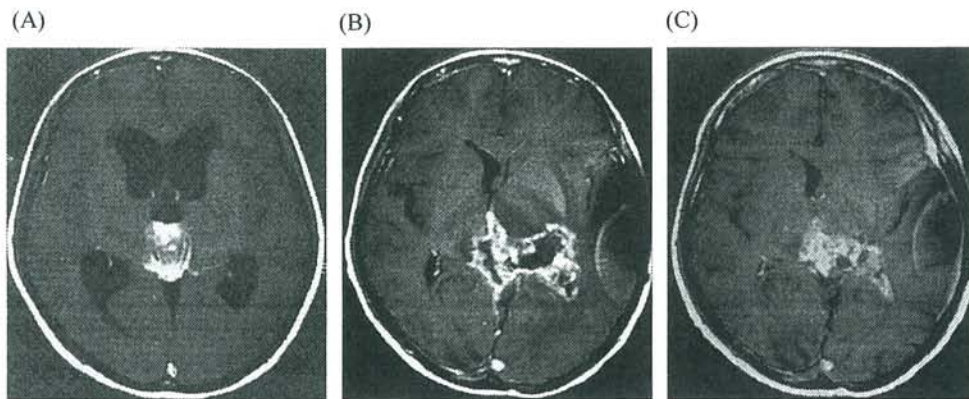


Fig.1 Case 2

Gd-DTPA enhanced MRI scans of pineal glioma before treatment (A), at recurrence (B) and after HBO therapy (C).

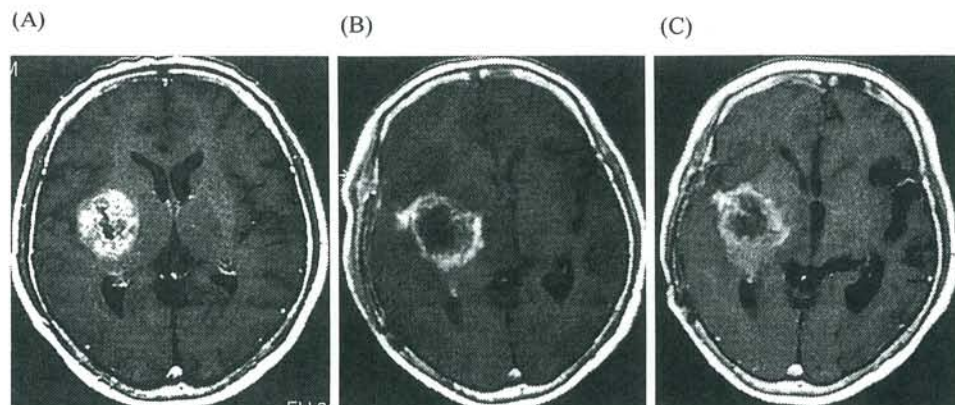


Fig.2 case 3

Gd-DTPA enhanced MRI scans of right putaminal glioma before treatment (A), at recurrence (B) and after HBO therapy (C).

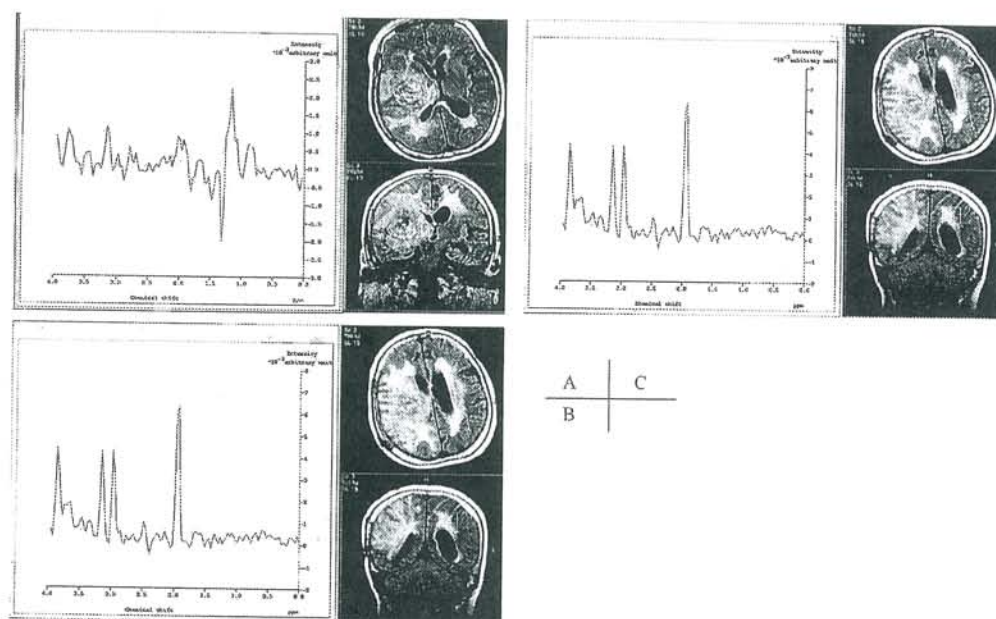


Fig. 3 case 3

A 65-year-old woman with an anaplastic astrocytoma. Proton MR spectrum of the tumor (A), the perifocal lesion (B) and opposite lesion (C).

【文献】

- 1) Chang CH : Hyperbaric oxygen and radiation therapy in the management of glioblastoma. Natl Cancer Inst Monogr 46 : 163-169, 1977
- 2) Chuba PJ, Aronin P, Bhambhani K : Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced injury in children. Cancer 80 : 2005-2012, 1997
- 3) Dowling S, Fischer JJ, Rockwell S : Fluosol and hyperbaric oxygen as an adjunct to radiation therapy in the treatment of malignant gliomas : a pilot study. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol 20 : 903-905, 1992
- 4) 平川 亘, 門田紘輝, 朝倉哲彦, 平野宏文, 八代一孝, 横山俊一, 有川和宏 : 高気圧酸素併用による抗癌剤の効果増強に関する実験的研究. 日高圧医誌 28 : 127-133, 1993
- 5) Jamieson D, van den Brenk HAS : Measurement of oxygen tensions in cerebral tissues of rats exposed to high pressure of oxygen. J Appl Physiol 18 : 869-876, 1963
- 6) 合志清隆 : 悪性脳腫瘍の治療と高気圧療法. 脳神経外科 28(9) : 763-771, 2000
- 7) 合志清隆, 今田 肇, 野元 諭, 木下良正, 安部治彦, 加藤貴彦, 津留英智, 溝口義人, 戸崎 剛 : 癌治療と高気圧酸素 - 悪性脳腫瘍の放射線治療を中心として - 日高圧医誌 33 : 81-90, 1999
- 8) 合志清隆, 植村正三郎 : 悪性神経膠腫の高気圧酸素放射線併用療法. 脳外科速報 7 : 479-483, 1997
- 9) 森 照明, 峯浦一喜, 片倉隆一 : 水溶性 nitrosourea 系制癌剤 ACNU の脳腫瘍患者における pharmacokinetics に関する一考察. 脳神経 31 : 601-606, 1979
- 10) 中川 実, 安原隆雄, 寺井義徳, 吉野公博, 藤本俊一郎, 灰田宗孝, 山下優一, 市川祝善 : 酸素吸入による脳内ヘモグロビン濃度の変化を Optical Topography を用いて測定した神経膠芽腫の 1 例. 脳外科速報 10(3) : 195-199, 2000
- 11) 田中克之, 関野宏明 : 悪性神経膠腫に対する ACNU/VP16 併用療法の治療成績 - 第 2 報 補助化学療法としての臨床的意義について - Jpn J Neurosurg 8(9) : 591-596, 1999
- 12) Tonetti M, Giovine M, Gasparini A, Benatti U, De Flora A : Enhanced formation of reactive species from cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylato)-platinum (II) (carboplatin) in the presence of oxygen free radicals. Biochem Pharmacol 46 : 1377-1383, 1993
- 13) Well CH, Goodpasture JE, Horrigan DJ : Tissue gas measurements during hyperbaric oxygen exposure. In : Smith G(ed) Proc 6th Int Cong on Hyperbaric Medicine, Aberdeen University Press, Aberdeen, 118-124, 1977

Glioblastomaに対する定位放射線治療 ～初期治療経験より～

Stereotactic linac radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme.
A preliminary report.

岐阜大学脳神経外科¹⁾、同放射線科²⁾

篠田 淳¹⁾、矢野 大仁¹⁾、奥村 歩¹⁾、三輪 和弘¹⁾、坂井 昇¹⁾、林 真也²⁾

Department of Neurosurgery¹⁾, and Radiology²⁾, Gifu University School of Medicine

Jun Shinoda¹⁾, Hirohito Yano¹⁾, Ayumi Okumura¹⁾,
Kazuhiro Miwa¹⁾, Noboru Sakai¹⁾, Shin-ya Hayashi²⁾

【ABSTRACT】

OBJECT : To assess the value of stereotactic linac radiosurgery (SLRS) as adjunct therapy in adult patients with glioblastoma multiforme (GBM), the authors analyzed their experience with 12 patients.

MATERIAL AND METHODS : Between September 1999 and January 2002, 12 consecutive patients underwent SLRS (as part of their initial treatment in 8 and as a salvage for recurrence in 4). All patients had undergone tumor debulking confirming the diagnosis of GBM and received conventional external beam radiotherapy (EBRT) excluding 2 patients. SLRS was performed using a 10-MV linear accelerator. Nine patients were alive at the time of analysis with mean follow-up period of 6 months. To assess the prognostic factor, the records of 102 adult GBM patients treated between January 1989 and January 2002, including the 12 patients underwent SLRS and 31 patients underwent intraoperative radiotherapy (IORT), were retrospectively reviewed. To investigate serial changes in GBM after SLRS to characterize tissue response to high-dose radiation, patients were studied with proton magnetic resonance spectroscopy (pMRS) (in 12 patients) and methionine positron emission tomography (mPET) (in 2 patients) at the time of SLRS and regular time points thereafter.

RESULTS : The median survival time was 22 months, and one- and 2-year survival rates were 90% and 45%, respectively in SLRS group, which were significantly better than those in IORT group (the median survival time was 15 months, and 1- and 2-year survival rates were 71% and 16.1%, respectively) and in non local high-dose irradiation group (the median survival time was 10 months, and 1- and 2-year survival rates were 42.4% and 13.6%, respectively). Age (<40 yrs.), KPS (≥70%), extent of surgery (gross total resection) and local high-dose irradiation (SLRS) were revealed to be significant prognostic factors both in univariate and multivariate analyses. Increases in choline in pMRS correlated with poor radiological response and suggested tumor recurrence. Methionine up-take in mPET was decreased with the decrease of tumor size in MRI after SLRS.

CONCLUSIONS : The addition of a SLRS boost in conjunction with surgery and EBRT significantly improved the overall survival time in this preliminary retrospective series of patients with GBM. Evaluation of metabolic changes with pMRS and mPET provided monitoring information and improved tissue discrimination before and after SLRS. The role of radiosurgery in the management of patients with GBM remains to be defined by a prospective randomized trial.

【はじめに】

Glioblastoma (GBM) は原発性脳腫瘍の約25%を占める頭蓋内で最も悪性な腫瘍である。現在の一般的な治療は可及的腫瘍切除とその後に行われる50～60 Gyの外照射とニトロソウレア系抗癌剤を中心とした化学療法であるが、これらの治療で腫瘍の増大を停止させることはできず、生存率中央値9～14ヶ月が示すごとく満足な成績は得られていない^{10,19,24,25,29}。照射線量の増加に伴い腫瘍制御効果も高まり生存率を上げるとのWalkerら³²の報告以来、1980年代に入ると周辺正常脳への放射線障害の影響を考慮した組織内照射 (brachytherapy : BT) や術中照射 (intraoperative radiotherapy : IORT) などの局所高線量照射が試みられるようになった。GBMの大多数が局所で再発するという事実に基づくと、局所高線量照射は理にかなった治療である。局所高線量照射によって治療されたGBMの生存率中央値16～25ヶ月は局所高線量照射が用いられなかった場合に比べ明らかに改善している^{4,15,18,21,24,34}。近年、定位手術的放射線治療 (stereotactic radiosurgery : SRS) による低侵襲で正確な脳腫瘍局所への高線量照射が可能となった。GBMに対しても1992年のLoefflerら¹³の報告以来、各施設での治療成績が徐々に報告されつつある^{1,2,3,5,8,9,11,12,14,16,17,20,23,27,30}。SRSは使用照射機器の違いにより大きくGamma knife (GK) と直線加速器を用いたSRS (stereotactic linac radiosurgery : SLRS) に分類される。今回我々はSLRSを用いたGBMの治療成績を術中照射 (IORT) 例、局所高線量非照射例と比較するとともに、SLRSによる治療効果を proton magnetic resonance spectroscopy (pMRS)、methionine positron emission tomography (mPET) を用いて検討したので初期治療経験として報告する。

【対象・方法】

2000年9月から2002年1月の間に当科でSLRSを行った成人のテント上GBM12例を対象とした。症例の内訳は男性9例、女性3例、平均年齢62歳(40-80歳)、前頭葉4例、頭頂葉2例、側頭葉4例、後頭葉1例、視床1例、平均KPS score 73.3%(60-80%)であった。8例は初発腫瘍の初期集学的治療の一環として術後放射線治療(2例は高齢のため外照射は施行されず、他の6例では拡大局所に40-60Gyの外照射が行われた。)後に、4例は再発腫瘍(初発時の治療として全例に拡大局所60Gyの外照射とACNU/IFN- β が使用された。)に対する治療として行われた。尚、SLRS後平均経過観察期間は6ヶ月(3-19ヶ月)であった。

SLRSはhead frame(F.L. Fischer, Germany)により頭部を固定し、Gd MRIにて造影される病変をtargetとしstereotactic treatment planning system(F.L. Fischer, Germany)により治療計画を立て、10MV linear

accelerator(MEVATRON KD2 PRIMUS、Siemens、Germany)を用いて行った。SLRSにおける12例の平均 tumor target volume: 37.7cm³(2.6-70.0cm³)、平均margin: 2.8mm(2-3mm)、平均central dose: 27.3Gy(20-30Gy)、平均marginal dose: 21.0Gy(15-25Gy)、平均isocenter数: 2.9(1-5)、1 isocenter当たりの平均arc数: 5.9(5-6)であった。治療後の経過観察は1ヶ月後、3ヶ月後、その後は3ヶ月毎にMRIを、pMRSおよびmPETは治療直前、3ヶ月後、6ヶ月後にそれぞれ12例、2例に行われた。

1989年1月から2002年1月の間に治療を行ったGBM 102例(SLRS施行12例を含む)を対象とし、Kaplan-Meier法による生存曲線を求め、年齢(<40歳: 12例、40-59歳: 39例、>59歳: 51例)、性(男性: 77例、女性: 25例)、KPS(0-60%: 50例、70-100%: 52例)、腫瘍部位(右: 45例、左: 46例、正中: 11例)、雄弁領域への進展(有り: 46例、無し: 56例)、腫瘍最大径(\leq 5cm: 57例、>5cm: 45例)、腫瘍摘出範囲(肉眼的全摘: 44例、肉眼的全摘未満: 58例)、術後療法(AR(外照射、ACNU): 22例、IAR(外照射、ACNU、IFN- β): 24例、IA(ACNU、IFN- β): 3例、R&C/C(外照射、CDDP/CBDCA): 53例)、局所高線量照射(SLRS群: 12例、IORT群: 31例、局所高線量非照射群: 59例)の因子に着目して、それらの予後因子としての有意性を検討すべく単変量解析(log-rank test)、多変量解析(Cox's proportional-Hazards regression model)を行った。尚、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

【代表症例】

<症例1>

53歳、男性。右前頭葉のGBMの肉眼的全摘術、術後放射線化学療法(拡大局所60Gy、ACNU 100mg x 3)後、経過観察中に腫瘍再発(手術より11ヶ月後)がみられSLRS(tumor volume: 70.7cm³、margin: 3mm、central dose: 30Gy、marginal dose: 15Gy、isocenter数: 3、1 isocenter当たりのarc数: 6)を行った(Fig.1,2)。SLRS後も腫瘍の増大傾向が続き、pMRS上も徐々に相対的にcholineとlactateの増加、NAAの減少がみられた(Fig.3)。頭蓋内圧亢進症状が強くなりSLRS後4ヶ月目に再度腫瘍肉眼的全摘術を行い、腫瘍再発と放射線壊死の混在が組織学的に確認された。その後も腫瘍は増大しSLRS後6ヶ月、全経過17ヶ月で腫瘍死した。

<症例2>

65歳、男性。右側頭葉のGBMの肉眼的全摘術、術後放射線療法(拡大局所40Gy)後に追加照射としてSLRS (tumor volume: 50.1cm³、margin: 3mm、central dose: 25 Gy、marginal dose: 18Gy、isocenter数: 3、1 isocenter当たりのarc数: 6)を行った(Fig.4,5)。SRLS後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月の時点で局所の腫瘍再発はみられないが、6ヶ月の時点で左尾状核頭部、両側側脳室前角壁に遠隔部再発を認めるも日常生活は自立している(Fig.6)。

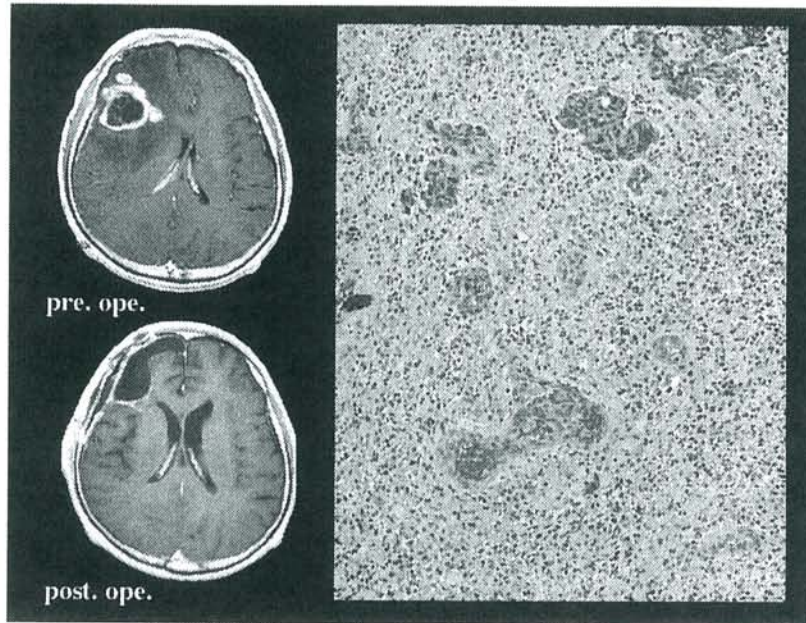


Fig.1

Case 1. Pre-operative MRI shows a ring-enhanced tumor in the right frontal lobe, and the tumor was gross totally removed. The tumor was diagnosed as GBM histologically.

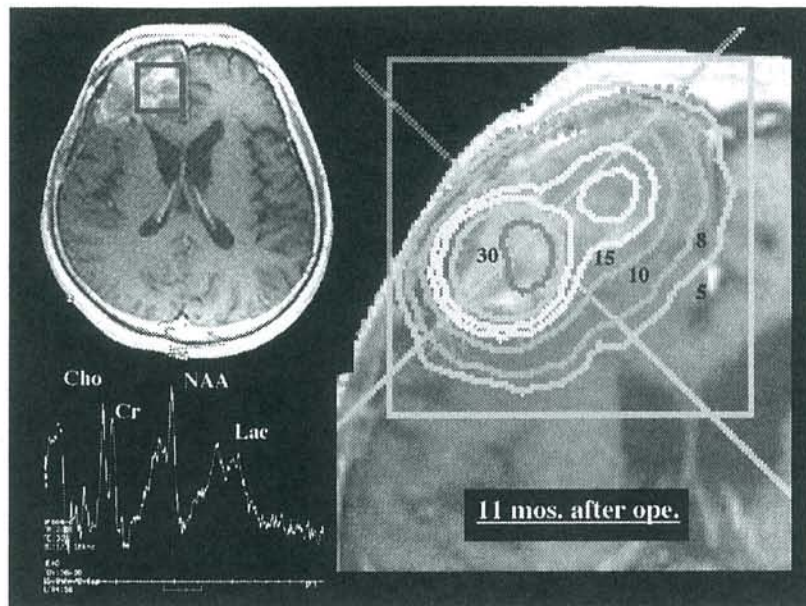


Fig.2

Case 1. The tumor recurred 11 months after operation and SLRS was performed (tumor volume: 70.7 cm³, margin: 3 mm, central dose: 30 Gy, marginal dose: 15 Gy, no. of isocenters: 3, no. of arcs/isocenter: 6).

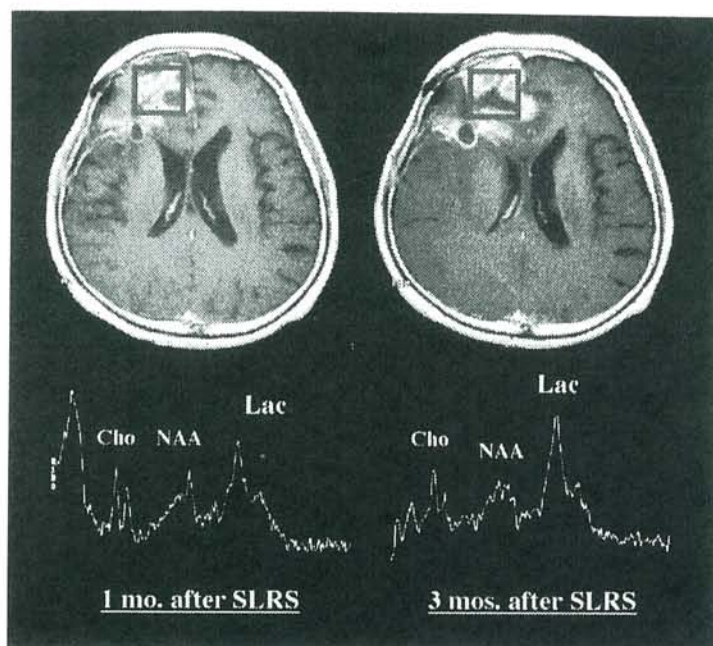


Fig.3

Case 1. MRIs show the recurred tumor 1 month after SLRS and 3 months after SLRS. Choline and lactate levels on the proton MRS images relatively increased with the increase of the tumor size.

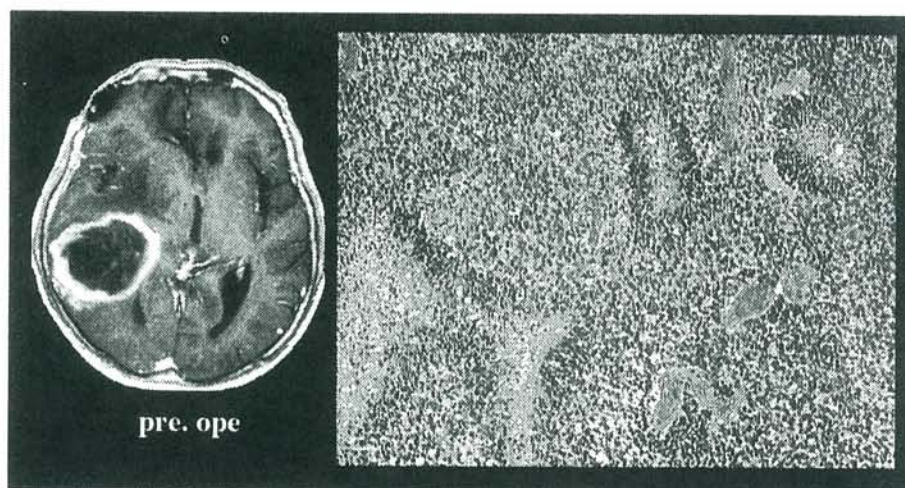


Fig.4

Case 2. Pre-operative MRI shows a ring-enhanced tumor in the right temporal lobe. The tumor was diagnosed as GBM histologically.

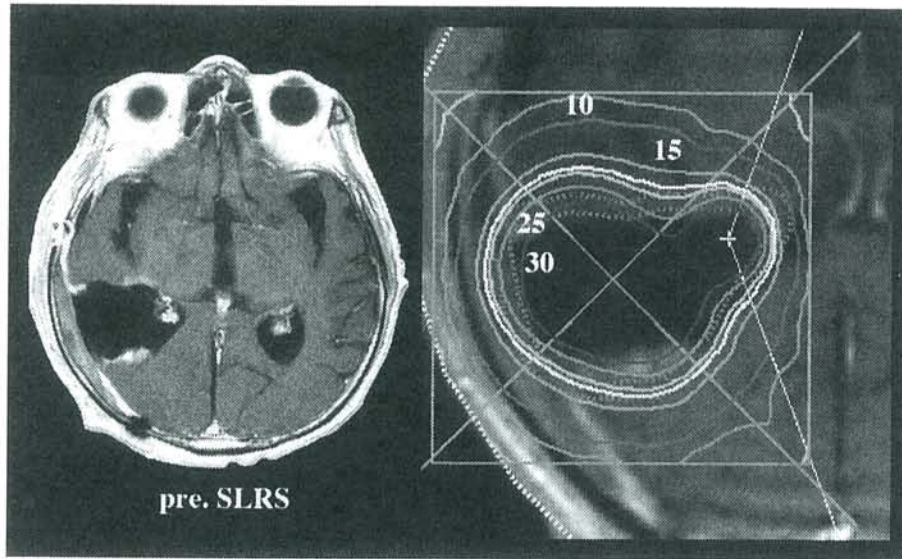


Fig.5

Case 2. The tumor was gross totally removed and SLRS was performed for targeting the tumor bed surface wall (tumor volume: 50.1 cm³, margin: 3 mm, central dose: 25 Gy, marginal dose: 18 Gy, no. of isocenters: 3, no. of arcs/isocenter: 6).

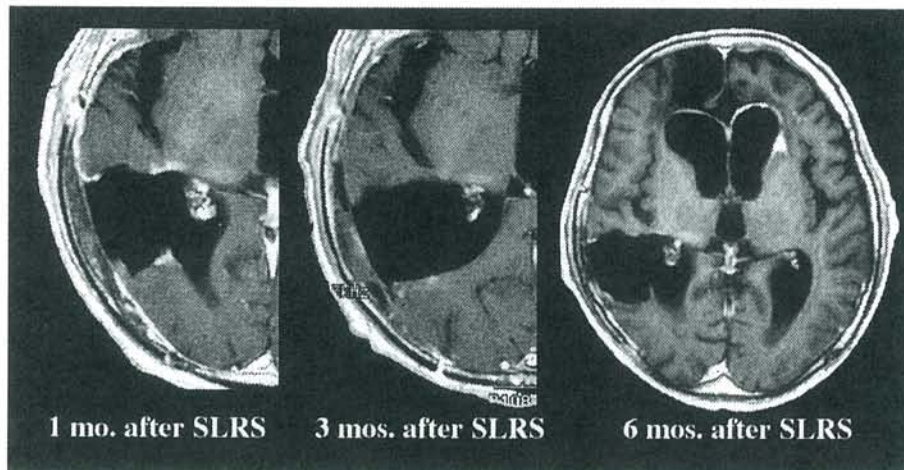


Fig.6

Case 2. MRIs show no local tumor recurrence 1 month after SLRS and 3 months after SLRS. Tumor recurrence was revealed in the wall of the anterior horns of the bilateral lateral ventricles 6 months after SLRS.

＜症例 3＞

76歳、男性。右前頭葉のGBMの亜全摘術後に追加照射としてSLRS(tumor volume: 51.9cm³, margin: 3mm, central dose: 25Gy, marginal dose: 20Gy, isocenter数: 4, 1 isocenter当たりの arc数: 6)を行った(Fig.7,8)。SLRS後3ヶ月の時点で腫瘍は縮小し、mPETにおいても腫瘍へのmethionineの取り込み減少がみられた。SLRS後4ヶ月の時点で日常生活は自立している(Fig.9)。

【結果】

SLRSが行われた局所のMRI上の抗腫瘍効果は、A群：腫瘍の縮小みられず治療後も腫瘍が増大が続いたもの2例(2例とも腫瘍死)、B群：治療後一時期腫瘍は縮小したが、その後再増大したもの4例(1例は局所と照射範囲外遠隔部に再発がみられ、その後腫瘍死)、C群：腫瘍は縮小し増大しないもの4例、D群：肉眼的全摘が行われ治療前に局所に腫瘍造影部分がみられず、治療後も再発がみられないもの2例(1例は照射範囲外遠隔部に再発)であった。即ち、SLRSにより局所の腫瘍抑制効果がみられたものはB群、C群、D群の計10例(83.3%)であった。全例でpMRSが行われ、SLRSによる腫瘍縮小効果が得られた8例では全例照射部位に一致してNAA, cholineの減少、lactateの増加がみられた。また、mPETが行われた2例はともに腫瘍縮小効果が得られ腫瘍へのmethionineの取り込みの減少が観察された。

単変量解析においては「年齢」(p=0.0076)、「KPS」(p=0.0003)、「腫瘍局在」(p=0.0370)、「雄弁領域への進展の有無」(p=0.0347)、「腫瘍摘出範囲」(p<0.0001)、「局所高線量照射」(p=0.0041)が有意な予後因子であった(Table 1)。また、多変量解析では「40歳未満」(p=0.0115)、「KPS70%以上」(p=0.0302)、「肉眼的全摘術」(p=0.0026)、「SLRS群」(p=0.0134)が独立した予後良好因子であった(Table 1)。SLRS群の生存率中央値、1年生存率、2年生存率はそれぞれ22ヶ月、90%、45%でIORT群(15ヶ月、71%、16.1%)、非局所高線量照射群(10ヶ月、42.4%、13.6%)と比べSLRS群で生存率の延長を得た(Fig.10, Table 2)。

尚、全例とも経過観察期間にSLRSによる重篤な副作用はみられなかった。

【考察】

SRS装置の普及とともに、近年、GBMに対するSRSの臨床成績が報告されるようになった。1995以降の報告ではSRSの方法や対象症例にやや差があるものの、初期治療として術後外照射後に追加照射として行われた初発例の生存率中央値は9.5～25ヶ月、1年生存率は19～88.5%である^{1,2,5,9,11,14,17,23,27,31}(Table 3)。これらの成績は従来の外照射を中心に行われたGBMの生存率中央値9～14ヶ月と比べ良好な成績であり、同じく

局所高線量照射法であるIORTやBTの成績と概ね同等である^{4,10,15,18,19,21,24,25,29,34}。Nwokediら¹⁷による最新の報告では、同じ期間に治療されたGBM症例において従来の術後外照射による治療単独群とそれにSRSを加えた群では有意に後者で生存期間の延長がみられ(外照射単独群の生存率中央値13ヶ月、SRSを加えた群の生存率中央値25ヶ月)、GBMにおけるSRSの有効性が結論づけられている。再発例に対するサルベージ治療についての1996年以降の報告では、SRS施行日からの生存率中央値は7ヶ月～56週、1年生存率は17～56%で、これらも再発時、腫瘍の再切除が行われた場合の再手術後の生存率中央値30～36週と比較すると良好な成績といえる^{3,8,11,12,30}(Table 4)。また、これらは再発時にBTにより治療された症例の成績ともほぼ同等である^{21,26}。今回の我々の研究でも、SLRSはGBMの生存率を延長できるという結果であった。

悪性gliomaの再発の大多数が画像上で造影される辺縁より2cm以内であることはGBM症例の局所における制御の重要性を示すものである³³。しかし、GBMの腫瘍細胞浸潤は画像上で造影される辺縁より少なくとも4cm周辺まで及んでいるという研究結果は、細胞レベルでの浸潤範囲の全てをSRSで包含することは照射範囲が拡大し、腫瘍周囲の正常脳組織(特に雄弁領域)への高線量照射による脳障害の問題が生じるため限界があり、広い領域を標的とした外照射との併用が必要であることを示している²⁸。また、再発例ではすでに外照射が行われている場合が多く、初発例以上に放射線障害の危険を考慮に入れる必要がある。近年、再発GBMによく用いられる方法に分割照射による定位放射線治療(fractionated stereotactic radiotherapy: fSRT)がある。一般に、晩期障害を起こし得る正常組織は分割を行うことで耐用線量が増す。Choら³は再発high grade gliomaにおいてSLRSとfSRTとの間に臨床成績に差はみられなかったが、晩期脳障害の頻度はSLRSで高いことを報告している。

腫瘍の大きさがSRS治療後のGBMの予後を有意に左右することが知られている²⁹。腫瘍が大きき場合、照射範囲も広くなるため周辺正常組織への影響を考慮して照射量を少なくせねばならず、その結果、局所での腫瘍制御が不十分となる。初期治療例では可能な限り残存腫瘍を小さくし、再発例では可能な限り早期に発見し腫瘍が小さい時期にSRSを行うことが生存期間を延長させるために重要と考えられる。

照射量と照射範囲の設定には綿密な治療戦略が必要である。1996年以降のGBMに対するSRS治療の報告では辺縁線量は15～20Gyが多数を占める^{2,9,11,17,23,27,31}。すでに50Gy前後の外照射がなされている局所への照射においては、2Gy分割照射に換算して局所の総線量100Gyを目標とした場合、周辺への影響を考慮すればSRSの線量は20Gy以下が妥当であろう。照射範囲の決

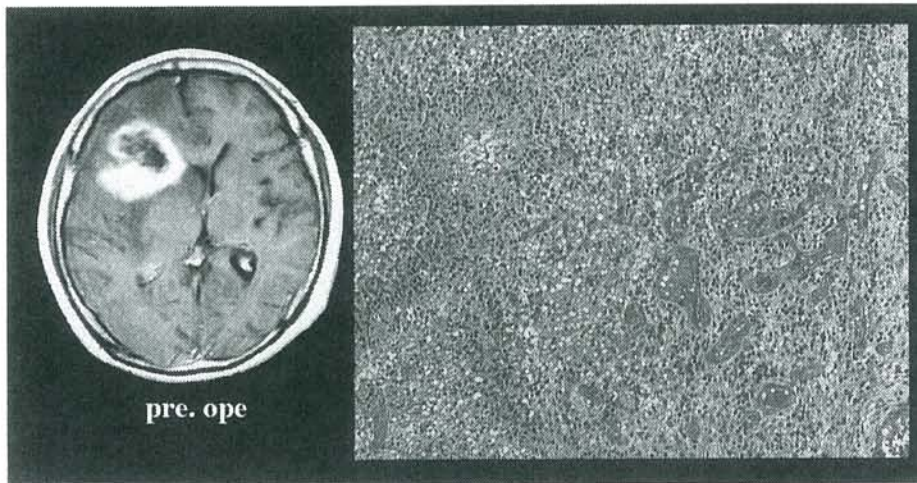


Fig.7

Case 3. Pre-operative MRI shows a ring-enhanced tumor in the right frontal lobe. The tumor was diagnosed as GBM histologically.

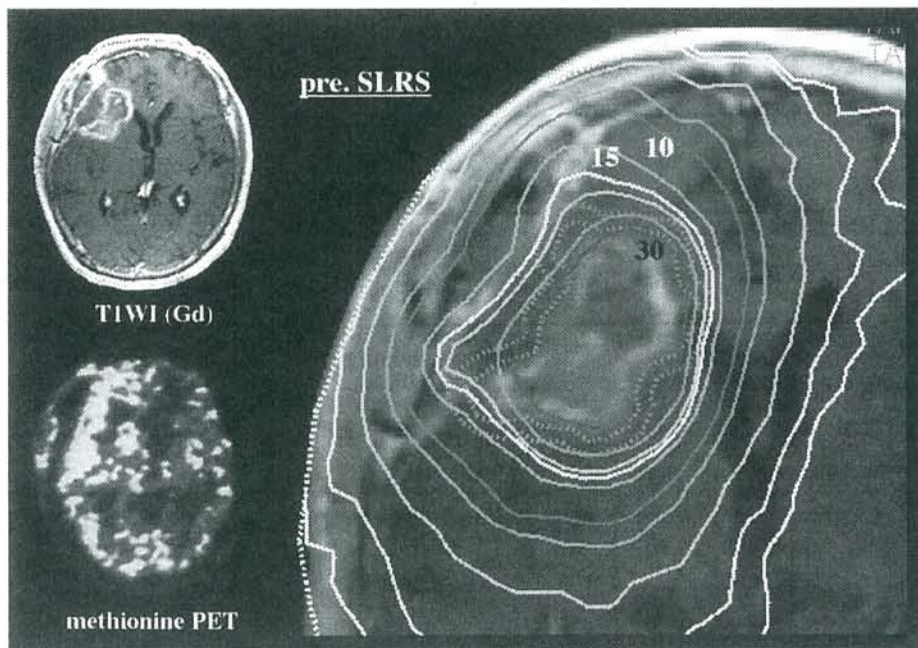


Fig.8

The tumor was subtotally removed and SLRS was performed for targeting the residual tumor (tumor volume: 51.9 cm³, margin: 3 mm, central dose: 25 Gy, marginal dose: 20 Gy, no. of isocenters: 4, no. of arcs/isocenter: 6). Methionine was highly up-taken in the residual tumor in PET image.

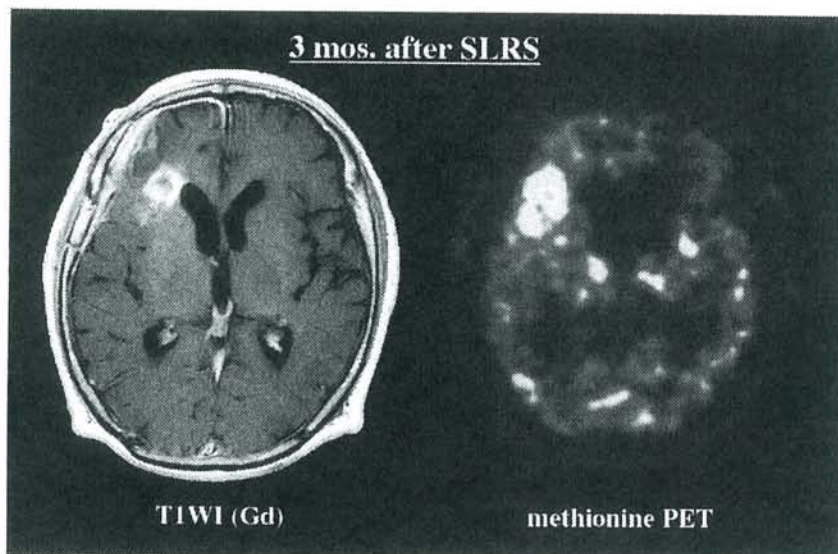


Fig.9

The tumor size was decreased in MRI and the methionine up-take was decreased in PET image 3 months after SLRS.

Table 1 Survival rates of GBM patients treated with local high dose irradiation*

	1-Year Survival Rate (%)	2-Year Survival Rate (%)	Median Survival Time (mos.)
SLRS (n=12)	90.0	45.0	22
IORT (n=31)	71.0	16.1	15
None (n=59)	42.4	13.6	10

*GBM=glioblastoma, SLRS=stereotactic radiosurgery, IORT=intra-operative radiotherapy.

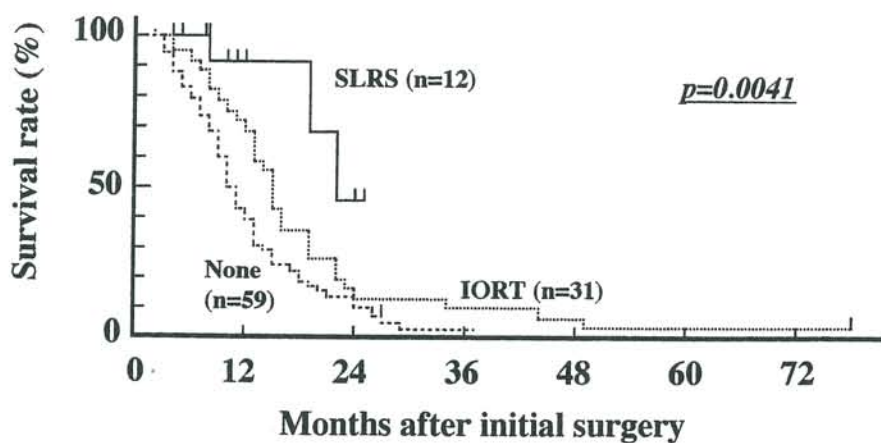


Fig.10

Kaplan-Meier survival curves stratified by local high-dose irradiation in 102 patients with GBM (SLRS, IORT and none of local high-dose irradiation).

Table 2 Analysis of clinical parameters for survival of 102 GBM patients*

Clinical Parameters	Univariate Analysis† p value	Multivariate Analysis‡ p value
Age	0.0076#	0.0408#
<40		0.0115#
40-59		0.3426
Sex	0.5701	-
KPS	0.0003#	0.0302#
Tumor location	0.0370#	0.6504
Tumor size	0.2608	-
Eloquence of adjacent brain	0.0346#	0.9645
Extent of surgery	<0.0001#	0.0026#
Adjuvant therapy	0.5045	-
Local high dose irradiation	0.0041#	0.0456#
SLRS		0.0134#
IORT		0.5382

*GBM=glioblastoma, SLRS=stereotactic radiosurgery, IORT=intra-operative radiotherapy.

†Log-rank test.

‡Cox proportional-Hazards regression model.

#Significant difference.

Table 3 Literature review of stereotactic radiosurgery for newly diagnosed glioblastoma since 1995*

Authors & Year	Boost Technique	No. of Patients	Median/Mean Peripheral Boost Dose (Gy)	Median/Mean Tumor Volume (cm ³)	Median /Mean Age (yrs.)	Median Survival Time (mos.)	1-Year Survival Rate (%)	2-Year Survival Rate (%)	Background of Patients
Masciopinto, et al., 1995	SLRS	31	11.74	16.4	57.7	9.5	37	ND	mean KPS: 80
Buatti, et al., 1995	SLRS	11	12.5	14	42.1	16.8	ND	ND	KPS: ≥70
Gannett, et al., 1995	SLRS	17	10**	46	54**	13†	53	ND	KPS: ≥70
Larson, et al., 1996	GK	16	16**	9.5	52	86w	66	19	age: <70 yrs., KPS: >60
Larson, et al., 1996	GK	15	16**	8.8	58	40w	19	0	
Kondziolka, et al., 1997	GK	64	15.5	6.5	51	26	ND	51	mean KPS: 90, ND: 45 cases, rec.: 19 cases
Shenouda, et al., 1997	SLRS	14	20	ND	67.5	40w	43	ND	KPS: ≥60
Cardinale, et al., 1998	ISRT	9	12 x 3	ND	ND	16	ND	ND	
van Kampen, et al., 1998	SLRS	35	15	22	54.5	10.1	35	6	KPS: ≥70
Shrieve, et al., 1999	SLRS	78	12	9.4	51	19.9	88.5	35.9	KPS: ≥70
Nwokedi, et al., 2002	GK	31	17.1	25	50.4**	25	ND	ND	
present study	SLRS	12	21	37.7	62	22	90	45	mean KPS: 73.3, new diag.: 8 cases, rec.: 4 cases

*GK=gamma knife, SLRS=stereotactic linac radiosurgery, ISRT=fractionated stereotactic radiotherapy, ND=not described, new diag.=newly diagnosed, rec.=recurrent, w=weeks.

**Median/mean values in treated cases including other groups in a series.

†Probable value measured from survival curve.

‡Range of peripheral boost dose.

Table 4 Literature review of stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma since 1996*

Authors & Year	Boost Technique	No. of Patients	Median/Mean Peripheral Boost Dose (Gy)	Median/Mean Tumor Volume (cm ³)	Median /Mean Age (yrs.)	Median Survival Time (mos.)**	1-Year Survival Rate (%)**	2-Year Survival Rate (%)**	Background of Patients
Larson, et al., 1996	GK	46	16†	6.2	53	57w	56	34	age: <70 yrs., KPS: >60
Larson, et al., 1996	GK	20	16†	8.5	56	40w	24	12	
van Kempen, et al., 1998	SLRS †	27	17	ND	50	9	ND	ND	KPS: ≥70, tumor diameter: ≤5 cm
Hudes, et al., 1999	ISRT	20	3-3.5 x 8-10‡	12.66	52	10.5	20	ND	median KPS: 80 including one AA
Cho, et al., 1999	SLRS /ISRT	42	17 /1.8-3 x 10-20‡	10 (SLRS) /25 (ISRT)	49†	7.1	30	ND	
Lederman, et al., 2000	ISRT	88	4.5-9 x 4‡	32.7	56.2	7	17	2.4	concurrent use of paclitaxel

*GK=gamma knife, SLRS=stereotactic linac radiosurgery, ISRT=fractionated stereotactic radiotherapy, ND=not described, AA=anaplastic astrocytoma, w=weeks.

** From stereotactic radiosurgery.

† Median/mean values in treated cases including other groups in a series.

‡ Range of peripheral boost dose and number of fractions.

定は主にMRI造影画像に基づいて行われる。我々は自験2症例でMRI画像に加えmPET画像も参考とし、腫瘍の広がりや考慮に入れて照射範囲を決定する試みを行った。現時点では結論的なことを述べるに至っていないが、MRI画像に正確に重ね合わせるにより、より綿密な治療計画が立てられるものと期待される。

BTやIORTによる局所高線量照射症例で観察される、照射内より徐々に拡大する壊死はSRS症例でも観察され、腫瘍の再発との鑑別が困難である^{6,7,22)}。我々はSRS後経時的にpMRSを行い、これらの病態の出現を早期に把握するよう努めている。今回の我々の報告と同じく、Gravesら^{6,7)}、Schlemmerら²²⁾もSRS後の再発徴候として、cholineの相対的増加を指摘し、pMRSがSRS後の組織の反応や予後の予測に有用な検査であると結論している。

今回報告した自験例は連続症例であり、症例に選別は加えていないが、文献上、適切な患者の選択により良い治療成績が得られたとの報告がある。Larsonら¹¹⁾はBTを行うための患者選択条件(70歳未満、KPS 70%以上、単発腫瘍、大脳半球皮質下に限局した腫瘍、最大径5cm未満の腫瘍)をSRSに適用し、これを満たした症例と満たさない症例を比較し、その生存率中央値は前者で86週、後者で40週と有意な差がみられたとしている。SRSに対しどのような症例を選択すべきかは今後の課題であるが、SRSはBTやIORTに比較し侵襲性の低い治療であり、患者選択条件はこれまでの局所高線量照射における条件に比べ拡大できるものと考えられる。

我々の少数例の臨床結果や過去の報告からもSRSはGBMに対し有用な治療として期待されるが、未だ、多数例のGBMに対するSRSの前向き無作為治療試験は行われておらず、今後はこのような臨床研究が進むことが望まれる。

【結語】

12例のGBMに対しSLRSを行い、その治療成績をIORT群(31例)、局所高線量非照射群(59例)と比較するに、SLRS群の生存率中央値、1年生存率、2年生存率は22ヶ月、90.0%、45.0%とIORT群(15ヶ月、71.0%、16.1%)、局所高線量非照射群(10ヶ月、42.4%、13.6%)と比べ有意に良好な結果を得た。全102例を対象とした場合、「40歳未満」、「KPS70%以上」、「肉眼的全摘術」、「SLRS」が独立した予後良好因子であった。pMRSはSLRS後の効果判定に、mPETは照射範囲の決定に有用であった。SRSはGBMに対し有用な治療として期待されるが、未だ、多数例のGBMに対するSRSの前向き無作為治療試験は行われておらず、今後はこのような臨床研究が進むことが望まれる。

【文献】

- 1) Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, et al: Linac radiosurgery for high-grade gliomas: the University of Florida experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 205-210, 1995
- 2) Cardinale RM, Schmidt-Ullrich RK, Benedict SH, et al: Accelerated radiotherapy regimen for malignant gliomas using stereotactic concomitant boosts for dose escalation. *Radiat Oncol Investig* 6: 175-181, 1998
- 3) Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, et al: Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1133-1141, 1999
- 4) Fujiwara T, Honma Y, Ogawa T, et al: Intraoperative radiotherapy for gliomas. *J Neuro-Oncol* 23: 81-86, 1995
- 5) Gannett D, Stea B, Lulu B, et al: Stereotactic radiosurgery as an adjunct to surgery and external beam radiotherapy in the treatment of patients with malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 461-468, 1995
- 6) Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, et al: A preliminary study of the prognostic value of proton magnetic resonance spectroscopic imaging in gamma knife radiosurgery of recurrent malignant gliomas. *Neurosurgery* 46: 319-328, 2000
- 7) Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, et al: Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *Am J Neuroradiol* 22: 613-624, 2001
- 8) Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, et al: A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 293-298, 1999
- 9) Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, et al: Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. *Neurosurgery* 41: 776-785, 1997
- 10) Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, et al: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78: 762-766, 1993
- 11) Larson DA, Gutin PH, McDermott M, et al: Gamma knife for glioma: Selection factors and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 1045-1053, 1996
- 12) Lederman G, Wronski M, Arbit E, et al: Treatment of recurrent glioblastoma multiforme using fractionated stereotactic radiosurgery and concurrent paclitaxel. *Am J Clin Oncol* 23: 155-159, 2000

- 13) Loeffler JS, Alexander E 3rd, Shea WM, et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. *J Clin Oncol* 10: 1379-1385, 1992
- 14) Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients. *J Neurosurg* 82: 530-535, 1995
- 15) Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, et al: Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumours: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 131: 80-90, 1994
- 16) Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: Report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 541-549, 1994
- 17) Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, et al: Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 50: 41-47, 2002
- 18) Sakai N, Yamada H, Andoh T, et al: Intraoperative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31: 702-707, 1991
- 19) Salzman M: Glioblastoma and malignant astrocytoma. In: Kaye AH, Laws ER Jr, eds. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. New York: Churchill-Livingstone; 1995, pp449-477
- 20) Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, et al: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: Survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 931-941, 1995
- 21) Scharfen CO, Sneed PK, Wara PY, et al: High activity iodine-125 interstitial impact for gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24: 583-591, 1992
- 22) Schlemmer HP, Bachert P, Herfarth KK, et al: Proton MR spectroscopic evaluation of suspicious brain lesions after stereotactic radiosurgery. *Am J Neuroradiol* 22: 1316-1324, 2001
- 23) Shenouda G, Souhami L, Podgorsak EB, et al: Radiosurgery and accelerated radiotherapy for patients with glioblastoma. *Can J Neurol Sci* 24: 110-115, 1997
- 24) Shinoda J, Sakai N, Hara A, et al: Clinical trial of external beam-radiotherapy combined with daily administration of low-dose cisplatin for supratentorial glioblastoma multiforme. A pilot study. *J Neuro-Oncol* 35: 73-80, 1997
- 25) Shinoda J, Sakai N, Murase S, et al: Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neuro-Oncol* 52: 161-171, 2001
- 26) Shrieve DC, Alexander E 3rd, Wen PY, et al: Comparison of stereotactic radiosurgery and brachytherapy in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 36: 275-284, 1995
- 27) Shrieve DC, Alexander E 3rd, Black PM, et al: Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 90: 72-77, 1999
- 28) Silbergeld DL, Chicoine MR: Isolation and characterization of human malignant glioma from histologically normal brain. *J Neurosurg* 86: 525-531, 1997
- 29) Simpson JR, Horton J, Scott C, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme. Results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26: 239-244, 1993
- 30) van Kampen M, Engenhardt-Cabillie R, Debus J, et al: Radiochirurgie des Glioblastoma multiforme in der Rezidivsituation. *Heidelberger Erfahrungen im Literaturvergleich*. *Strahlenther Onkol* 174: 19-24, 1998
- 31) van Kampen M, Engenhardt-Cabillie R, Debus J, et al: Stellenwert der Radiochirurgie in der Prim_rtherapie des Glioblastoma multiforme. *Heidelberger Erfahrungen im Literaturvergleich*. *Strahlenther Onkol* 174: 187-192, 1998
- 32) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979
- 33) Wara WM, Bauman GS, Sneed PK, et al: Brain, brain stem and cerebellum, in Perez CA, Brady LW, eds, *Principles and Practice of Radiation Oncology*. ed 3. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1988, pp777-828
- 34) Wen PY, Alexander E 3rd, Black PM, et al: Long term results of stereotactic brachytherapy used in the initial treatment of patients with glioblastomas. *Cancer* 73: 3029-3036, 1994

悪性 glioma に対する 3 次元的放射線治療の試み

3-dimensional conformal radiation therapy for malignant gliomas

千葉県がんセンター脳神経外科¹⁾、放射線治療部²⁾、
千葉県循環器病センター脳神経外科³⁾

井内 俊彦¹⁾、幡野 和男²⁾、成田 雄一郎²⁾、芹澤 徹³⁾、大里 克信¹⁾

【はじめに】

悪性 glioma は治療抵抗性腫瘍で再発率が高く、また、その再発形式として局所再発が多いことが知られている¹⁾。再発時の治療として、再手術・化学療法他に放射線治療が行われることも有るが、初回治療として既に外照射がなされている症例が殆どであること、初回治療から再発までの期間が比較的小さいことから、salvage therapy として有効な放射線治療を安全に行うことは困難であった。

一方、 γ -knife の出現は、標的組織における高い治療線量の確保と、周辺正常組織の被曝の抑制の両立を可能とし、特に小さな転移性脳腫瘍の治療において優れた治療成績を出している²⁻⁴⁾。その後、 γ -knife に加えて linac を用いた定位的放射線治療も可能となり、mask を用いた分割照射の手法を用いることにより、さらにその応用範囲が広がりつつある。また、最近では新しい放射線治療として intensity-modulated radiation therapy (IMRT) が出現し、前立腺癌などで効果を発揮している⁵⁻⁶⁾。

我々は、近年これらの治療法を悪性 glioma の治療に応用しているが、今回は、再発悪性 glioma 症例の解析から、その抗腫瘍効果と臨床効果の検証を行った。

【対象と方法】

〈対象〉

我々は、1998 年より千葉県循環器病センターに依頼して γ -knife を、2000 年からは当院で linac radio-surgery/therapy (SRS/SRT) を、2001 年からは同じく当院で IMRT を glioma の治療に応用している。治療計画ソフトは、 γ -knife は γ -plan、linac SRS/SRT は BrainSCAN、IMRT は FOCUS および CORVUS を症例に応じて使用している。今回は、1998 年 1 月から 2002 年 2 月に当院で治療を行った悪性 glioma 症例のうち、再発腫瘍に対しこれら 3 次元的放射線治療を施行した 16 例 (Anaplastic Oligodendroglioma : 4 例、Anaplastic

Astrocytoma : 2 例、Glioblastoma : 10 例) を対象として解析を行った。組織学的診断は、初回治療時点での病理診断を用いた。このうち Anaplastic Oligodendroglioma は全例 1 番染色体短腕部 (1p) の LOH 陽性例であったが、何らかの理由により化学療法を施行できなかった症例である。これらのうち、5 例が γ -knife で、6 例が linac SRS で、1 例が linac SRT (5 fractions) で、4 例が IMRT (3-12 fractions) で治療されていた (Table 1)。治療時点での Karnofsky performance status (KPS) は平均 77.1%、平均腫瘍体積は 4.73cc、初回放射線治療から 3 次元的放射線治療施行までの期間は平均で 20.3 ヶ月だった。

また、他の salvage therapy 施行例との比較検証のために、3 次元的放射線治療導入以前に当院で再発に対して手術を行っていた 12 例の malignant astrocytoma 症例を、対照症例として用いた。

〈方法〉

3 次元的放射線治療 :

MRI で造影される領域を gross tumor volume (GTV) とし、 γ -knife では GTV を planning target volume (PTV) としたが、linac SRS/SRT では GTV に 4mm の margin をとった領域を PTV とし、治療を行った。また、IMRT では、GTV に 4mm の margin をとった領域を PTV-1 とし、さらに MRI FLAIR 画像で high intensity に描出される領域を PTV-2 として治療を行った。治療は原則として GTV の長径が 30mm 以下の場合 SRS、GTV 長径が 30mm を越える場合 SRT で行い、また、腫瘍の形状が不整形の場合には IMRT で行った。治療線量は、照射回数 (n) と一回照射線量 (d) から下記計算式で biologically effective dose (BED) を求め、PTV の最小照射線量 (Min. Tm BED) を照射線量の指標として用いた。

$$BED = d \cdot n \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

尚、腫瘍部における α/β の値は、今回は 8 Gy を用いた⁷⁻⁹⁾。

抗腫瘍効果の評価：

治療後、原則として 1 ヶ月毎に MRI を施行。Gd にて増強効果を示す範囲を腫瘍と定義し、腫瘍体積を計測して治療前後の腫瘍増殖曲線を作成した。この腫瘍増殖曲線から以下の指標を計測し、抗腫瘍効果の判定に用いた (Fig.1)。

- 1) 治療時点での腫瘍体積を維持できた期間 (growth delay)
- 2) growth delay を治療前の腫瘍倍加時間で割った値 (cycles delay)
- 3) 治療前後の腫瘍増殖曲線から推測される腫瘍縮小率 (dTmV%)

臨床評価：

3 次元放射線治療の臨床的治療効果の評価は、end-point として、以下の 3 点を用いた生存分析で行った。

- 1) 治療時点での KPS を下回った時点
- 2) KPS が 70% 未満になった時点
- 3) 死亡

放射線有害事象：

初期の有害事象を National Cancer Institute (NCI) の提唱する Common Toxicity Criteria (CTC) に従い、Grade 1~Grade 4 で評価した。また、晩期有害事象としての白質脳症の程度を、MRI T2 強調画像を用い、Constine の grading に従って Grade 0~4 で評価した¹⁰⁾。

統計学的解析：

組織型の違いによる治療効果の差の検証として、1) WHO grade III tumor と Grade IV tumor、2) oligodendroglial tumor と astrocytic tumor とで、growth delay・cycles delay・KPS 維持期間・KPS \geq 70% 期間の違いを、それぞれ Kaplan-Meier 法で分析した。また他の salvage therapy との治療効果の差の検証として、malignant astrocytoma に対象を絞って、salvage therapy として 3 次元放射線治療を選択した症例と手術を選択した症例とで、KPS 維持期間・生存期間を同様の方法で比較検討した。さらに、治療線量と治療効果の関連を調べるため、Min. Tm BED と dTmV% との関連を回帰分析で検証し、Min. Tm BED 70Gy を閾値として、高線量照射群と低線量照射群で KPS 維持期間の違いを Kaplan-Meier 法で検証した。

【結果】

各治療法における治療線量を Table 1 にまとめる。BED で比較すると、GTV 内の最大照射線量には大きな差を認めなかったが、最小照射線量は linac SRS が γ -knife・IMRT に比較して高かった ($p < 0.0001$ and 0.027 , respectively)。

組織型による治療効果の違い：

WHO grade III tumor は grade IV tumor に比較して growth delay, cycles delay 共に長い傾向を示したが統計学的に有意ではなかった。同様に、治療後の performance status・生命予後共に grade III が grade IV に比べ良い傾向を示したが有意ではなかった (data not shown)。

一方、Anaplastic Oligodendroglioma では、Malignant Astrocytoma と比較して、growth delay, cycles delay 共に有意に長かった (log rank $p = 0.021$ and 0.030 , respectively) (Fig.2)。生存期間を比較すると、Anaplastic Oligodendroglioma 症例では、157~586 日の経過観察期間において死亡例は確認されず、Malignant Astrocytoma 症例の再治療後の 50% 生存期間は 16.2 ヶ月だった。また、Anaplastic Oligodendroglioma 症例では、KPS 維持期間・KPS \geq 70% 期間も長い傾向を示したが、統計学的有意差は得られなかった (data not shown)。50% KPS 維持期間は、Anaplastic Oligodendroglioma で 18 ヶ月以上、Malignant Astrocytoma でも 5.4 ヶ月あり、salvage therapy としては評価しうる成績と思われた。

再手術との比較：

salvage therapy として 3 次元放射線治療を選択した症例と、再手術を選択した症例とで予後と比較すると、KPS 維持期間・生存期間共に両者に差はなく、生存期間はむしろ 3 次元放射線治療群のほうが良い傾向を示した (Fig.3)。

治療線量と抗腫瘍効果：

Min. Tm BED と dTmV% は有意に相関しており ($r = 0.656$, $p = 0.006$)、照射線量が増加するに従って抗腫瘍効果は高くなった (Fig.4)。Min. Tm BED 70Gy を閾値として高線量照射群と低線量照射群で治療後の performance status を比較すると、有意差は得られなかったが高線量照射群でむしろ予後は良い傾向を示した。

放射線有害事象：

今回治療を行った 16 例では、初期有害事象は観察されなかった。一方、外照射後 6 ヶ月で SRS 25Gy を施行した Glioblastoma の 1 例で Grade 4 の白質脳症を認め、それに伴う高次脳機能障害により KPS が 40% に低下した。それ以外の症例では、治療後 143~586 日の経過観察期間において晩期有害事象を認めなかった。

【考察】

悪性 glioma は、治療抵抗性で、その約 80% が再発を来すと言われ¹¹⁻¹⁶⁾、初回治療から再発までの期間は、Glioblastoma で 6~12 ヶ月、Anaplastic Astrocytoma で 18~36 ヶ月と言われている¹⁷⁾。再発悪性 glioma は、既に集学的治療を受けた後に再発をきたした腫瘍で

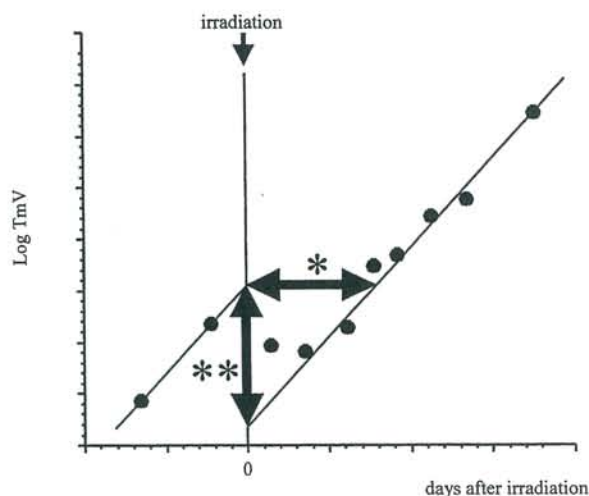


Fig.1

Representative tumor volume curve of glioblastoma. Growth delay (*) and decreased tumor volume (**) was calculated from this graph. The index, decreased tumor volume divided by the volume at irradiation, was defined as decreased tumor volume ratio.

Table 1 treatment plan

	Prescribed dose	fraction	Max. Tm BED*	Min. Tm BED
γ -knife (n=5)		1	85.0 \pm 30.1 Gy	29.1 \pm 11.1 Gy
linac SRS (n=6)	24.2 \pm 2.0	1	86.1 \pm 12.6 Gy	73.3 \pm 10.7 Gy
linac SRT (n=1)	40.0	5	122.6 Gy	57.6 Gy
IMRT (n=4)	35.0 \pm 9.8	3-12	68.0 \pm 21.8 Gy	48.7 \pm 18.4 Gy

*BED: biologically effective dose

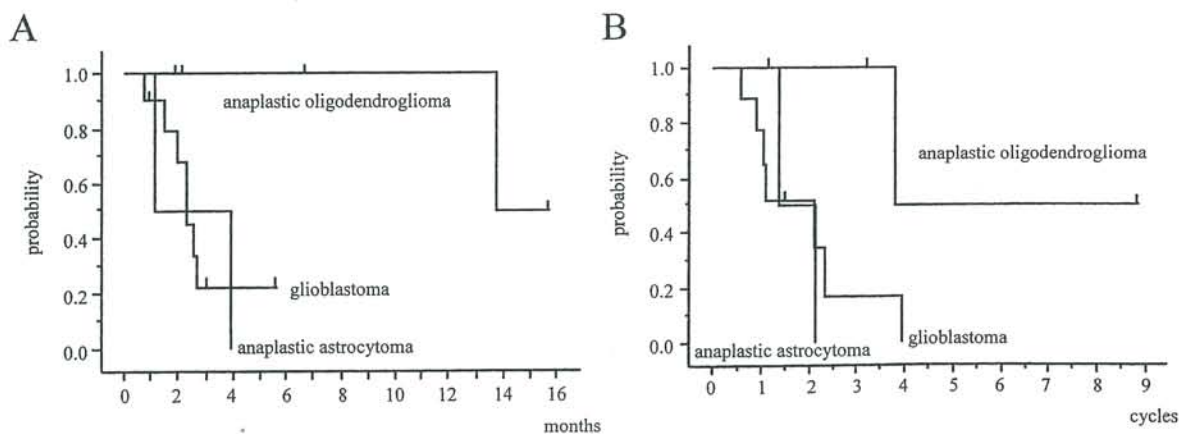


Fig.2

Graphs of growth delay (A) and cycles delay (B). Significantly longer growth delay and cycles delay were observed in anaplastic oligodendrogliomas in comparison with malignant astrocytomas.

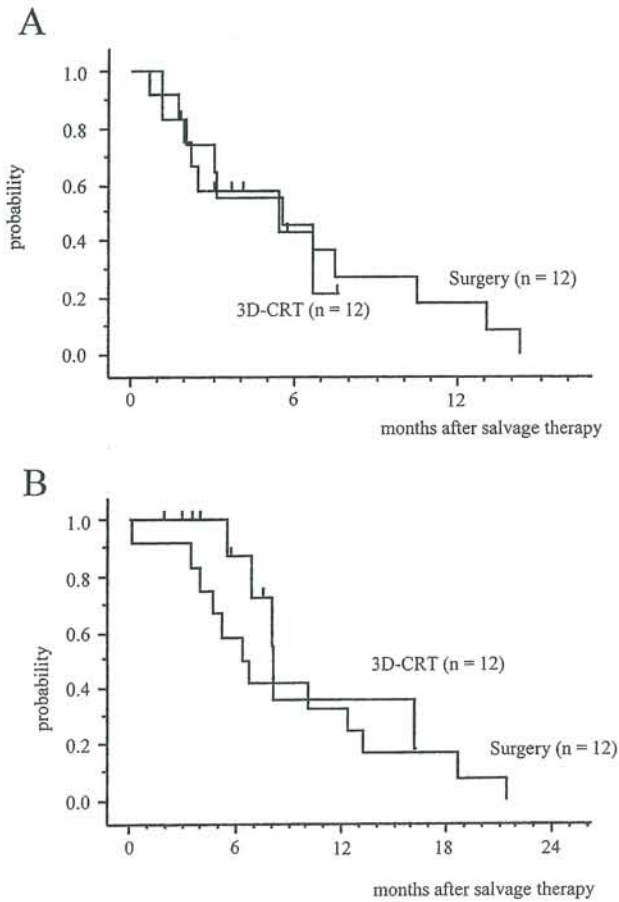


Fig.3

Qualitative (A) and over-all (B) survival of patients with malignant astrocytoma. There was no difference in prognosis of patients, whether we chose the 3-dimensional conformal radiation therapy or re-surgery as a salvage therapy of recurrent tumor.

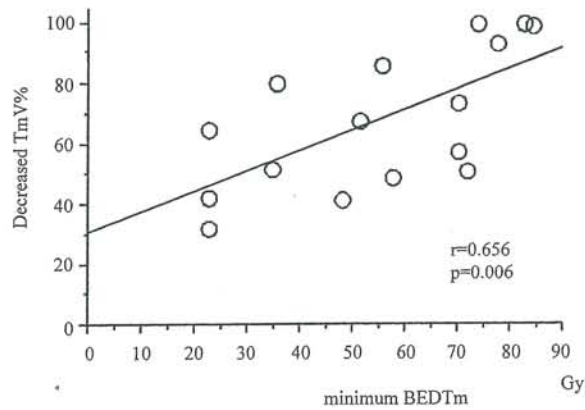


Fig.4

A graph demonstrating the relation between the treatment dose and the decreased tumor volume ratio. The minimum value of biologically effective dose in the planning target volume was significantly correlated with the anti-tumor effect.

あり、これまでその治療効果は限定的と言わざるを得なかった。salvage therapy としては、再手術や化学療法が一般的に行われているが、再治療後の 50% 生存期間は、再手術で 23~36 週間¹⁸⁻²⁰⁾、化学療法で 25~48 週間²¹⁻²⁵⁾と報告されている。

一方、再発腫瘍に対する放射線治療においても、既に外照射が施行されていることや、上記のごとく、初回治療から再発までの期間が比較的短いことなど、問題点も多い。そのため、従来の方法では、照射線量を 30~45Gy と低めに設定した報告が多く²⁶⁻²⁸⁾、それでも治療後 18 ヶ月の時点における放射線壊死の危険性が 26% と報告されるなど、高い放射線障害の危険性をはらんでいる²⁶⁾。

γ -knife に代表される定位的放射線治療や IMRT は、放射線の target への集中により、高い治療線量の確保と正常組織の被曝の回避を同時に現実化する理想的な放射線治療といえ、既に転移性脳腫瘍や前立腺癌において優れた治療成績を出している。最近では、この様な治療法を再発悪性 glioma の治療へ応用した報告も散見されるようになった²⁹⁻³⁰⁾。しかし、これまで報告された定位的放射線治療の成績は 50% 生存期間で 26-62 週間とばらつきが大きいのも事実である。我々の治療成績は、Malignant Astrocytoma で 50% 生存期間 64.6 週間と、これまでの報告の中では比較的良好な結果を残すことができた。今回の検討では、最小治療線量 (Min. Tm BED) と腫瘍縮小率が正の相関を示し、治療線量の増加が高い抗腫瘍効果を惹起する事も示されており (Fig.4)、分割照射を有効に利用して、生物学的治療線量を増加させたことがこの様な良好な予後を導いたと考えられる。治療線量を増加した場合、放射線障害の危険性が高くなり performance status が低下するのではないかと危惧されたが、実際には高線量照射群が、低線量照射群より治療後の機能予後が良く保たれていることも示され、performance status の維持には、腫瘍制御が大切であることが示唆された。

これまでの再発 glioma に対する定位的放射線治療の報告では、主に生存期間が論じられることが多く、機能予後に関する検討の報告は少ない²⁹⁻³⁰⁾。今回の検討で、Malignant Astrocytoma においても、治療後の KPS 維持期間が 21.6 週間と比較的長期に得られたことは、患者の quality of life を保つうえでも、3 次元的放射線照射が一定の役割を担い得ることを示していると考えたい。

一方、今回の検討では、Anaplastic Oligodendro-glioma の治療成績が Malignant Astrocytoma に比較して良いことも示された。これは Oligodendroglial tumor の高い放射線感受性を反映したと思われるが、今回治療を行った Oligodendrogloma は全て 1p LOH 陽性例であったことに注意を要する。Oligodendroglial

tumor では 1p LOH の有無で放射線治療の効果が異なることも報告されており³¹⁾、今後 1p LOH 陰性例の治療効果の検討が必要かと思われた。

また、一般に WHO grade III glioma は grade IV glioma に比べて予後が良いとされているが、今回の検討では、grade III と grade IV tumor で有意な予後の差は得られなかった。これは、一つには grade III tumor の症例数が少なかったこともあげられるが、組織診断が初発時のものであることも一因として考慮する必要がある。Salvage therapy で放射線治療を選択した場合、再発時の組織診断は行われないことが多く、再発時に悪性変化をきたしていた可能性も否定できない。これが、本治療法を選択した場合の問題点かと思われた。

以上示したように、定位的放射線治療や IMRT といった 3 次元的放射線治療は、従来の salvage therapy と同等かそれ以上の効果を示しており、比較的短時間で低侵襲に行えるこの様な治療法が、今後、再発悪性 glioma の治療において大きな役割を担うものと期待された。しかし、一方で salvage therapy では初回治療の影響もあり、治療的な治療が困難であることも事実である。今回の経験をもとに、今後、悪性 glioma の初期治療における 3 次元的放射線治療の役割の検討が、本疾患の治療成績の向上に重要かと思われた。

【文献】

- 1) Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1405-1509, 1989
- 2) Simonova G, Liscak R, Novotny J Jr, et al. Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol* 57:207-13, 2000
- 3) Schoeggl A, Kits K, Ertl A, et al. Prognostic factor analysis for multiple brain metastases after gamma knife radiosurgery: results in 97 patients. *J Neurooncol* 42:169-75, 1999
- 4) Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, et al. Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. *J Neurosurg* 91:35-43, 1999
- 5) Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:1111-6, 2002
- 6) The BS, Mai WY, Grant WH 3rd, et al.

- Intensity modulated radiotherapy (IMRT) decreases treatment-related morbidity and potentially enhances tumor control. *Cancer Invest* 20:437-51, 2002
- 7) Fowler JF. The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Brit J Radiol* 62:679-94, 1989
 - 8) Halperin EC. Multiple-fraction-per-day external beam radiotherapy for adults with supratentorial malignant gliomas. *J Neurooncol* 14:255-62, 1992
 - 9) Niemierko A. Radiobiological models of tissue response to radiation in treatment planning systems. *Tumori* 84:140-3, 1998
 - 10) Constine LS et al. Adverse effect of brain irradiation correlated with MR and CT imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:319-30, 1988
 - 11) Halperin EC, Berger PC, Bullard DE. The fallacy of the localized supratentorial malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:505-9, 1988
 - 12) Gasper LE, Fisher BJ, McDonald D, et al. Supratentorial malignant glioma: patterns of recurrence and implications for external beam local therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:55-7, 1992
 - 13) Hochberg FH, Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 30:907-911
 - 14) Sneed PK, Gutin PH, Larson DA, et al. Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:719-27, 1994
 - 15) Walner KE, Galicich JH, Krol G, et al. Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16:1405-8, 1989
 - 16) Lee SW, Herbort K, Martel MK, et al. Patterns of failure following 3-D conformal dose escalation radiotherapy for high grade astrocytomas- a quantitative dosimetric study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:159-64, 1996
 - 17) Nieder C, Nestle U. A review of current and future treatment strategies for malignant astrocytomas in adults. *Strahlenther Onkol* 176:251-8, 2000
 - 18) Subach BR, Witham TH, Kondziolka D, et al. Morbidity and survival after I;3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosurea wafer implantation for recurrent glioblastoma: a retrospective case-matched cohort series. *Neurosurg* 45:17-22, 1999
 - 19) Muehling M, Krage S, Hussein S, et al. Indication for repeat surgery of glioblastoma: influence of progress of disease. *Front Radiat Ther Oncol* 33:192-201, 1999
 - 20) Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, et al. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurg* 21:615-21, 1987
 - 21) Bleeche NM, Freedman LS, Stenning SP. A randomized study of CCNU with and without benznidazole in the treatment of recurrent grade 3 and 4 astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Phys* 16:1077-81, 1989
 - 22) Bower M, Newlands ES, Bleeche NM, et al. Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Cancer Chemother Pahramcol* 40:484-8, 1997
 - 23) Brandes AA, Sclezi E, Zampieri P, et al. Phase II trial with BCNU plus alpha-interferon in patients with recurrent high-grade gliomas. *Am J Clin Conlo* 20:364-7, 1997
 - 24) Clarke K, Basser RL, Underhill C, et al. KRN8602 (MX2-Hydrochloride): an active new agent for the treatment of recurrent high-grade glioma. *J Clin Oncol* 17:2579-84, 1999
 - 25) Van den Bent MJ, Shellens JH, Vecht CJ, et al. Phase II study on cisplatin and ifosfamide in recurrent high grade gliomas. *Eur J Cancer* 34:1570-4, 1998
 - 26) Nieder C, Nestle U, Niewald M, et al. Hyperfractionated reirradiation for malignant glioma. *Front Radiat Ther Oncol* 33:150-7, 1999
 - 27) Kim HK, Thornton AF, Greenberg HS, et al. Results of re-irradiation of primary intracranial neoplasms with three-dimensional conformal therapy. *Am J Clin Oncol* 20:358-63, 1997
 - 28) Hayat K, Jones B, Bisbrown G, et al. Retreatment of patients with intracranial gliomas by external beam radiotherapy and cytotoxic chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 9:158-63, 1997
 - 29) Sheperd SF, Laing RW, Cosgrove VP, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Phys* 43:789-93, 1999
 - 30) Hudes RS, Corn BW, Werner-Wasik M, et al. A pahse I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. *Int J Radiat Oncol Phys* 43:293-8, 1999
 - 31) Bauman GS, Ino Y, Ueki K, et al. Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int J Radiat Oncol Phys* 48:825-30, 2000

原発性悪性脳腫瘍に対する LINAC radiosurgery ～役割と治療戦略～

Role and treatment strategy using LINAC stereotactic radiosurgery
for primary malignant brain tumors

杏林大学脳神経外科¹⁾、杏林大学放射線医学教室²⁾、
杏林大学医学部附属病院放射線部³⁾

永山 和樹¹⁾、中村 正直¹⁾、楠田 順子²⁾、栗田 浩樹¹⁾、永根 基雄¹⁾、池崎 廣海³⁾、
池田 郁夫³⁾、名古 安伸³⁾、高木 正人³⁾、塩川 芳昭¹⁾、高山 誠²⁾、齋藤 勇¹⁾

【はじめに】

原発性悪性脳腫瘍に対する治療として、手術・通常の放射線照射・化学療法・インターフェロンなどが行われているが、治療成績はさほど進展していない。放射線治療は欠かせないものとなっているが、通常の照射法では、治療に限界が見えているのも現状である。Radiosurgeryは脳動静脈奇形、聴神経鞘腫や転移性脳腫瘍などに対してはその適応範囲、および治療成績などについての効果と有効性は認められ治療として確立されている。しかし原発性悪性脳腫瘍に関しては病変が浸潤性であることやサイズが大きいことなど radiosurgeryを行う上で不利な点が多く未だ確立されたものはない。

今回われわれは、開頭術後に補助療法としてLINAC stereotactic radiosurgery(以下SRS)またはradiotherapy(以下SRT)を施行した13例の治療成績を元に、その役割と治療戦略について検討したので報告する。

【対象と方法】

1994年9月から2001年10月までの期間にLINAC SRSを施行した原発性悪性脳腫瘍12例14病巣を、そしてSRTを施行した1例1病巣を対象とした(Table 1)。全例とも開頭手術を施行され組織診断がなされている。内訳は星細胞腫 astrocytoma(A)3例(全てgrade II)、退形成性星細胞腫 anaplastic astrocytoma(AA)6例、神経膠芽腫 glioblastoma multiforme(GBM)3例、悪性稀突起膠腫 malignant oligodendroglioma(MO)1例で、男性7例・女性6例、年齢は14~71歳(平均43.7歳)であった。SRS前における腫瘍の長径は18~36mm(平均26.4mm)、腫瘍容積は3.05~24.4cm³(平均10.8cm³)、辺縁線量は12~32 Gy(平均20.1Gy)であった。全例とも化学療法は行われており、MOの症例以外は通常の放射線療法が行われ、その終了後にSRSおよびSRTを施行した。

定位的放射線照射は10MVのLINAC(東芝社製 MEVATRON77DX67)を用いて multiple non-coplanar converging arc法により7~11回の振り子照射を繰り返し施行した⁹⁾。所要時間は治療部位の個数により異なるが2~4時間程度である。SRT施行した1症例では32Gy/4f/9dayにて照射施行した。

【治療戦略】

原発性悪性脳腫瘍が疑われる症例は全身状態が安定していれば開頭手術により減圧を行うとともに、病理診断を確定する。そこで原発性悪性脳腫瘍の診断を得た症例は、脳局所放射線治療および化学療法施行し、病巣コントロールに努める。コントロール良好群は経過観察とするが経過中腫瘍再発を認め全身状態不安定で再手術・追加化学療法の不可能な症例においては、局所コントロール目的のadjuvant therapyとしてLINACによる定位的放射線照射 Stereotactic irradiation(SRI)を選択している。照射方法として、定位手術的照射 stereotactic radiosurgery(SRS)と定位的放射線治療 stereotactic radiotherapy(SRT)の2種類がある。以下に特徴を示す。

定位手術的照射 Stereotactic Radiosurgery (SRS)

- 1). 一回大量照射法である。
- 2). Tumor size 3cm未満が原則である。
- 3). Malignant tumorの場合1回大量照射にてedemaを引き起こしやすい。
- 4). 1日で照射完了する。

定位的放射線治療 Stereotactic Radiotherapy (SRT)

- 1). 定位的分割放射線治療である。
- 2). Tumor size 3cm以上でも可能である。
- 3). 1回照射線量を下げることによりedemaを軽減でき、SRSよりも安全に照射線量を増量することが可能である。

- 4). 数回で治療完了し、外照射時よりも短期間に必要線量を照射できる。

これらの特徴を踏まえ症例に適切な治療を選択し施行してきた。対象症例の詳細をTable 1に示す(他院への転院等で追跡調査不可能であった症例も含む)。この結果、PRを示した症例はanaplastic astrocytoma 1例(SRT施行)、malignant oligodendroglioma 1例(SRS施行)の2症例のみで、その他の症例は一時的に腫瘍コントロール可能となるもいずれも再発または播種病変を呈し、良い成績は得られなかった。以下に代表例を呈示する。

【症例呈示】

<症例 1>

68歳女性。1991年10月に全身けいれん発作にて発症、救急搬送され頭部CTにて右前頭頂葉部腫瘍を認め緊急入院となり、精査にてmalignant glioma疑われ、開頭腫瘍摘出術施行(病理診断: mixed oligodendro-glioma)。化学療法(VP-16、5-FU)併用し、一時はPRにて外来通院となったが、1998年4月に再度全身けいれん出現。Gadolinium enhanced MRI(T1WI)にて腫瘍再発認め(Fig.1)、悪性転化を疑い手術を検討したが、本人拒否されたため、同年6月にLINAC SRS(ϕ 27mm collimator 11arc 30Gy)施行。DosimetryをFig.3に示す。放射線照射後の状態安定しており、SRS施行7ヶ月後のfollow-up Gadolinium enhanced MRI(Fig.2)ではre-growth認めず、PRにて経過している。

<症例 2>

58歳男性。1996年10月に書字困難および嘔吐出現し、頭部CTにて右小脳半球に腫瘍を認めたため入院。Gadolinium enhanced MRIにて著明な造影効果を示す腫瘍所見を認めた。11月後頭下開頭腫瘍摘出術施行し、病理診断はglioblastoma multiformeであった。放射線療法(小脳病変に対し、局所照射にて60Gy)、化学療法(CARB、VP-16、IFN- β)併用し、その後外来通院となった。1997年8月に失語症状・けいれん発作出現し入院。Gadolinium enhanced MRIにて、小脳病変の再発に加えて左側頭葉および脳梁膨大部に播種を認め(Fig.4)、8月に脳梁膨大部腫瘍に対してLINAC SRS(ϕ 27mm collimator 11arc 30Gy)施行。DosimetryをFig.6に示す。左側頭葉病変に対しては9月に開頭腫瘍摘出術および術中照射(30Gy)施行した。その後も化学療法(ACNU)併用したが、SRS6ヶ月には右前頭葉にも播種認め、SRS11ヶ月後に永眠された。SRS6ヶ月後のGadolinium enhanced MRI(Fig.5)で、脳梁膨大部腫瘍の中心部は壊死を呈しているが、腫瘍増大を認め、コントロール不良であった。

<症例 3>

48歳男性。2001年4月に頭痛出現し、症状続くため5月外来受診。頭部CTにて左側脳室三角部腫瘍認め、腫

瘍内出血を呈していたため入院となった。明らかな神経学的異常所見認めず頭痛のみであった。Gadolinium enhanced MRI(T1WI)では、著明な造影効果を示す腫瘍所見を認めた(Fig.7)。脳血管撮影では明らかな腫瘍陰影を認めなかった。5月開頭腫瘍摘出術施行し、病理診断はanaplastic astrocytomaであった。術後右同名半盲およびGerstmann症候群を認めたが全身状態良好であった。その後ACNUおよびVP-16を用いての化学療法施行し、加えてSRT(ϕ 27mm collimator使用)32Gy/4f/9dayにて照射施行した。(DosimetryをFig.9に示す)。放射線照射後の状態安定しており、SRT3ヶ月後のGadolinium enhanced MRI(Fig.8)ではregrowth認めずPRにて経過している。

【考 察】

Radiosurgeryは、限局した腫瘍性病変に対し大線量かつ急峻な線量のfalling-offを示す線量分布で狙うものである。したがって治療効果は、腫瘍自体の放射線感受性のみでなく腫瘍辺縁において腫瘍が浸潤的でなく、いかに限局して存在しているかが関与している。原発性悪性脳腫瘍は浸潤性に広がるために、その範囲が画像でとらえにくく、CT上造影された部位から3cmの部位に浸潤するものも13%存在するといわれている²⁾。こうした観点からgliomaをみると、必ずしも定位的放射線療法に最適な腫瘍とは言えない。治療成績はこれらの事実を大いに反映しているものと考えられる。原発性悪性脳腫瘍では、比較的広い範囲に放射線治療域を設定したにも関わらず、腫瘍周囲あるいは治療域外での腫瘍再発が特徴的である。この点で原発性悪性脳腫瘍に対するSRSの位置付けは、術後外照射後のboost therapyまたは再発時のsalvage therapyとされている^{1,4,5,8,10)}。照射線量としては15Gy前後の照射が多いようである^{1,5,8,10)}。当施設でもSRS開始当初は30Gy照射を行った症例もあったが、照射後のbrain swellingは強く出現するに加え腫瘍の縮小効果は鈍く、治療効果を得る前に全身状態悪化を招いてしまった。それ以降は12~20Gy(平均14.9Gy)の照射として一定の腫瘍コントロールが得られている。

治療成績として、Masciopintoら⁶⁾は31例のglioblastomaに対するlineac radiosurgeryの中で、median survival 9.5ヶ月、1年生存率37%としており必ずしも良好な結果は得られなかったとしている。またKondziolkaら⁵⁾による原発性悪性脳腫瘍107例に対するgamma knife radiosurgeryの報告(glioblastoma 64例、anaplastic astrocytoma 43例)では2年生存率はglioblastomaで51%、anaplastic astrocytomaでは67%としている。Shrieveら¹¹⁾はglioblastomaのみ78例に対するlineac radiosurgeryにおいて、median survivalは19.9ヶ月で、1年~2年の生存率はそれぞれ88.5%~35.9%であったと報告しており、これらの文献結果では一定の治療効果はあるものと考え

Table 1. Summary of primary malignant brain tumors cases for LINAC SRS or SRT

No.	Age (y.o.)	Sex	Diagnosis	Location	Size (mm)	Rad. (Gy)	Chemo.	SRS or SRT (Gy)	Follow-up (month)	Results
1	14	F	A(GII)	Rt.Th	27	50	+	12	5	MR→PG(died)
2	18	M	A(GII)	Lt.Th	18	44	+	12	ost to follow-up	
3	22	F	AA	Lt.Th	36	60	+	12	28	MR→PG(died)
4	28	M	A(GII)	Lt.F	28	60	+	15	43	MR→PG(died)
5	31	F	AA	Lt.F	26	50	+	18	ost to follow-up	
6	36	F	AA	Rt.F	27	50	+	15	ost to follow-up	
7	48	M	AA	Lt.AT	27	-	+	32	7	PR
8	50	M	AA	Rt.F	25	56	+	20	13	MR→PG(died)
9	57	M	GBM	Rt.C	36	60	+	30	11	MR→PG(died)
10	59	F	AA	Rt.P	28	66	+	12	58	MR
11	66	M	GBM	Rt.C	27	60	+	18	4	NC
12	68	F	MO	Rt.F	27	-	+	30	6	PR
13	71	M	GBM	Lt.T	19	66	+	15	ost to follow-up	
				Lt.LV	17			30		
				Lt.MF	28			30		

F : frontal lobe T : temporal lobe P : parietal lobe Th : thalamus C:cerebellum AT : atrium
 LV : lateral ventricle MF : middle fossa
 Rad. : boost brain radiotherapy Chemo. : chemotherapy

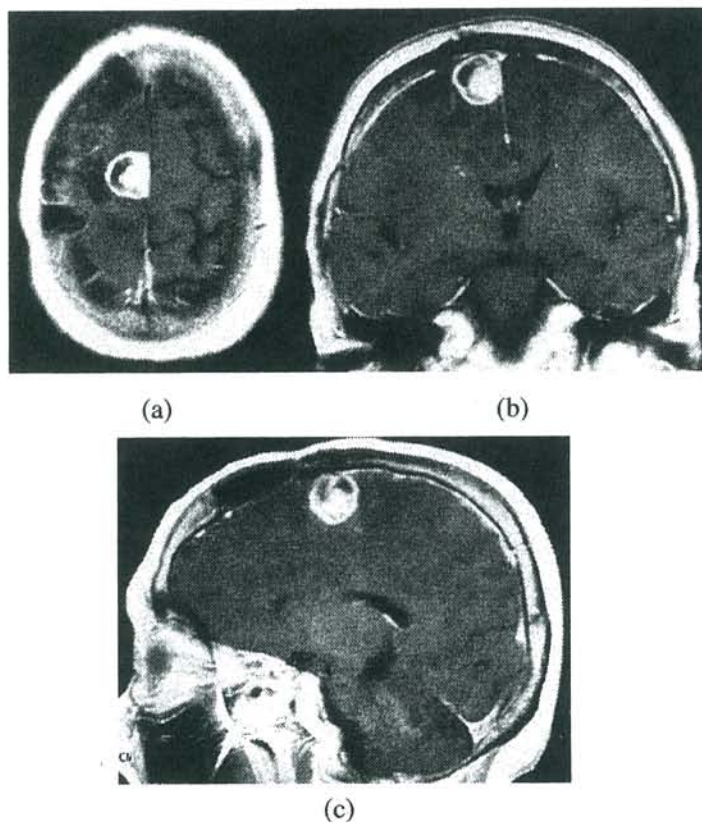


Fig.1

68y.o. Female Rt. frontal mixed oligodendroglioma Gadolinium enhanced MRI (T1WI), before SRS
 (a) : axial view (b) : coronal view (c) : sagittal view

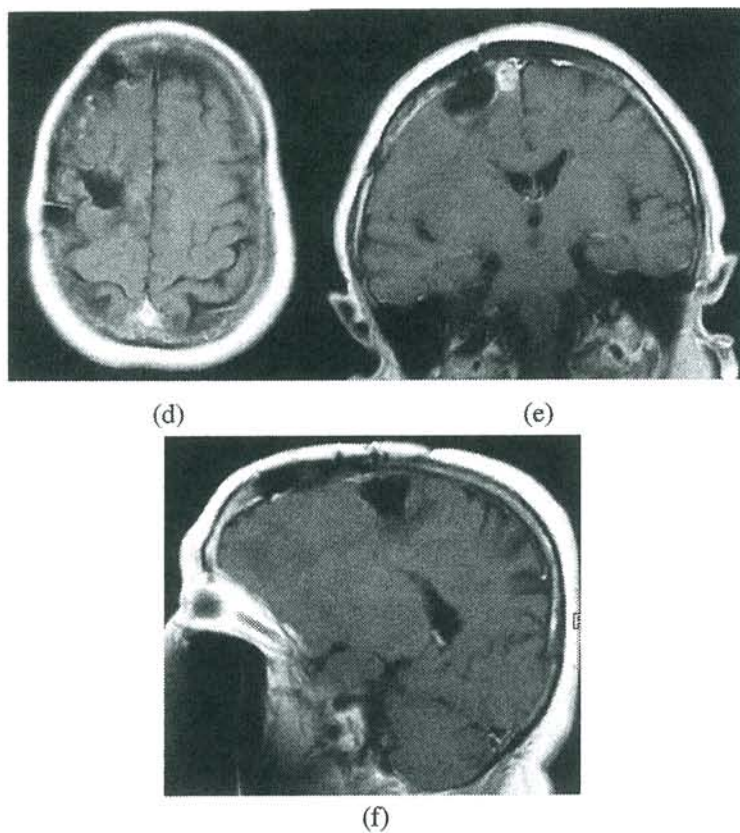


Fig.2

68y.o. Female Rt. frontal mixed oligodendroglioma Gadolinium enhanced MRI (T1WI), 7 months after SRS
(d) : axial view (e) : coronal view (f) : sagittal view

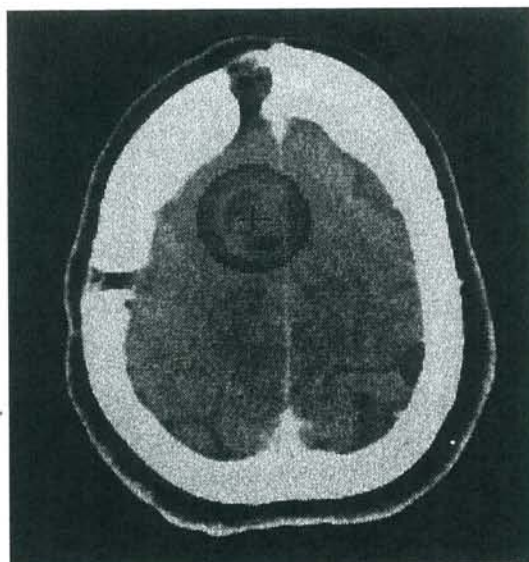


Fig.3

68y.o. Female Rt. frontal mixed oligodendroglioma Dosimetry of SRS (central dose : 30Gy)



Fig.4

58y.o. Male Rt. cerebellar glioblastoma multiforme Gadlinium enhanced MRI (T1WI), before SRS

Rt. Cerebellar lesion : sub-occipital craniotomy, removal of cerebellar tumor Lt. Temporal lesion : intraoperative radiation therapy Corpus callosum lesion : SRS

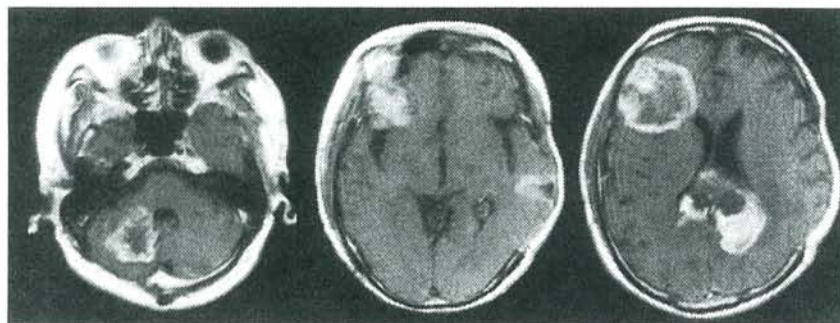


Fig.5

58y.o. Male Rt. cerebellar glioblastoma multiforme Gadlinium enhanced MRI (T1WI), 6months after SRS

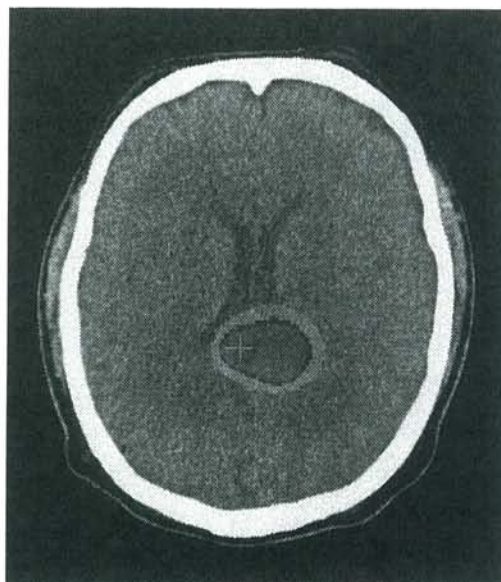


Fig.6

58y.o. Male Rt. cerebellar glioblastoma multiforme Dosimetry of SRS (central dose : 30Gy)

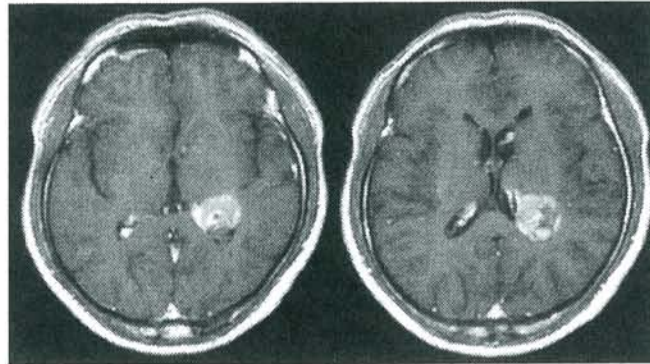


Fig.7
48y.o. Male Lt. atrium anaplastic astrocytoma Gadlinium enhanced MRI (T1WI) before operation & SRT

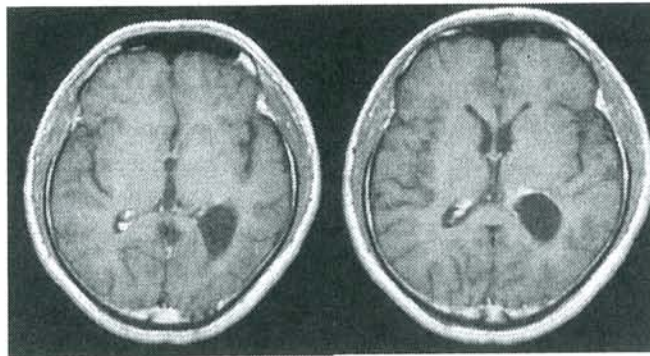


Fig.8
48y.o. Male Lt. atrium anaplastic astrocytoma Gadlinium enhanced MRI (T1WI), 3months after SRT



Fig.9
48y.o. Male Lt. atrium anaplastic astrocytoma Dosimetry of SRT (Φ 27mm collimator , 32Gy/4f/9days)

えられる。しかし、治療をすすめていくにつれてpatientのKPSの維持も十分考慮に入れなければならない。

SRSかSRTかの選択は、target sizeに影響を受けるのは言うまでもないが、glioblastoma等の原発性悪性脳腫瘍ではその性質や再発パターンから考えると、MRIで認められる病変部の外側も照射野に入れる必要があり高線量分割照射が今後重要となってくると思われる¹²⁾。Choら³⁾もSRTはSRSに比べtoxicityが低く、large sizeやeloquentでの有用性も示唆している。Glioblastomaでは100Gy以上の照射域で腫瘍細胞の消失や凝固壊死を認め、anaplastic astrocytomaでは70Gyの照射域で腫瘍細胞の消失を認めるとされ⁷⁾、SRTの方が有効との報告もある。当施設ではSRT施行症例は1例のみであるが、これらの文献内容を見ると今後原発性悪性腫瘍に対してはSRTが主流になっていくものと考えられる。

【まとめ】

原発性悪性腫瘍に対するSRSの治療成績は決して満足のいく結果ではないが、腫瘍制御という観点においては今後も有用な治療と考えられた。また、SRTはSRSよりも照射線量を増やすことができ、toxicityの点からも有利であり原発性悪性腫瘍において今後主流になる治療であると思われた。

【文献】

- 1) Buatti JM, Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM :
Linac radiosurgery for high-grade gliomas :
The University of Florida experience.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 32 : 205-210, 1995.
- 2) Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P :
Topographic anatomy and CT correlations in the
untreated glioblastoma multiforme.
J Neurosurg 68 : 698-704, 1988.
- 3) Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD,
McGuire WA, Clark HB : Single dose versus
fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent
high-grade gliomas.
Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45 : 1133-11141, 1999.
- 4) Hall WA, Djalilian HR, Sperduto PW, et al :
Stereotactic radiosurgery for recurrent malignant
gliomas. J Clin Oncol 13 : 1642-1648, 1995.
- 5) Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M,
Lunsford LD : Survival benefit of stereotactic
radiosurgery for patients with malignant glial
neoplasms. Neurosurgery 41 : 776-783, 1997.
- 6) Masciopinto JE, Levin AB, Mehta MP, Rhode BS :
Stereotactic radiosurgery for glioblastoma : a final
report of 31 patients. J Neurosurg, 82 : 530-535, 1995.
- 7) 松尾孝之、森 勝春、岩永充人 他: Malignant glial
tumorに対するLinac Radiosurgeryの応用。
定位的放射線治療2 : 63-68, 1998.
- 8) Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, Levin A,
Chappell R, Bastin K, Miles J, Turski P, Kubsad S,
Mackie T, Kinsella T : Stereotactic radiosurgery for
glioblastoma multiforme : Report of a prospective
study evaluating prognostic factors and analyzing
long-term survival advantage.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 30 : 541-549, 1994.
- 9) 中村正直、齋藤 勇、高山 誠 : ライナック定位的
放射線治療 - KMMライナーメスによる治療 -。
Clinical Neuroscience 12 (6) : 49-51, 1994.
- 10) Shepherd SF, Laing RW, Cosgrove VP,
Warrington AP, Hines F, Ashley AE, Brada M :
Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the
management of recurrent glioma.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 : 393-398, 1997.
- 11) Shrieve DC, Alexander E III, Black PM, Wen PY,
Fine HA, Kooy HM, Loeffler JS : Treatment of
patients with primary glioblastoma multiforme with
standard postoperative radiotherapy and radiosurgical
boost ; Prognostic factors and long-term outcome.
J Neurosurg 90 : 72-77, 1999.
- 12) 高橋治城、松尾孝之、谷 政治、鎌田健作、
安永暁生、柴田尚武、林 靖之、内田孝俊、
越智 誠、林 邦昭 : 悪性神経膠腫に対する定位的
放射線治療の役割。
定位的放射線治療4 : 97-103, 2000.

Gliomaに対する定位放射線照射： X-knife systemの治療成績

Stereotactic irradiation : X-knife system for gliomas

自治医科大学脳神経外科¹⁾、同放射線科²⁾、同大宮医療センター脳神経外科³⁾

海老原 彰¹⁾、宮田 貴広¹⁾、五味 玲¹⁾、橋本 雅章¹⁾、増沢 紀男¹⁾、
柴山 千秋²⁾、仲澤 聖則²⁾、篠田 宗次³⁾

【はじめに】

gliomaに対する治療は手術・化学療法・放射線治療等の併用による集学的治療が基本であり、この放射線治療においては、拡大局所照射を行うのが一般的である。当科でもこれまで多くの症例に対しこの方針で治療を行ってきた。

しかし最近では、転移性脳腫瘍をはじめとし glioma も含めて多くの脳腫瘍に対して定位放射線治療が行われるようになり、これまでに当院においても1997年7月にLinacによる定位放射線照射：X-knife systemを導入して以来、gliomaに関しては2000年3月までに合計12例に照射を行ってきた。これまでに当院で施行したX-knife症例に関して、その適応及び治療成績について報告する。

【対象】

対象症例は1997年7月以降、当院でX-knifeにて治療したglioma12例であり、全例病理学診断がなされている。その内訳を示すと、astrocytoma grade2が6例、anaplastic astrocytomaが2例、glioblastomaが2例、ependymomaが2例であり、年齢は5歳から78歳まで(中央値27.5歳)で、性別としては男性8例、女性4例である。

【結果】

照射例の一覧をTable1に示すが、照射後数ヶ月の内に腫瘍の増大をきたし死亡した例もあるが、X-knife後50ヶ月生存したglioblastomaの例や、現在54ヶ月のfollow upで約80%のKPSを維持しているanaplastic astrocytomaの例などX-knifeが有効であったと考えられる症例も見られる。

当院でのglioma治療におけるX-knifeの主な適応は、①malignant gliomaに対するboost、②eloquent areaに存在するglioma、③conventional irradiation後の再発であり、続いてその具体例について提示する。

【症例1】malignant gliomaに対するboostの例(Fig.1)

症例は62歳の女性。1997年10月、右前頭葉腫瘍に対して腫瘍摘出術(亜全摘)を施行。病理診断はglioblastomaであり、術後にCDDP, VCR, ACNUを用いた化学療法、拡大局所の放射線治療(60Gy)を行った後、boostとしてSRSにて11.64Gyの追加照射を行った。

その後、1998年7月(X-knife後7ヶ月)にenhanced lesionや周囲のedemaが増大したため手術により摘出し、radiation necrosisと診断した。2000年4月(X-knife後28ヶ月)にも再度enhanced lesionや周囲edemaの増大を認め摘出術を施行。この時の診断は再発であり、腫瘍はその後増大。KPSも徐々に低下してゆき、2002年2月(診断後51ヶ月、X-knife後50ヶ月)に死亡。

【症例2】eloquent areaに存在するgliomaの例(Fig.2)

症例は12歳の男児。1999年6月中脳背側に存在する腫瘍に対して開頭腫瘍生検術施行し、astrocytoma grade2と診断。腫瘍がeloquent areaに存在することや比較的若年であることを考慮し、1999年7月SRT1回7.88Gyで合計7回照射を施行した。

X-knife後の経過は、2000年10月(X-knife後15ヶ月)に眼瞼下垂、複視が出現し、MRIにてenhanced lesion, edemaの増大を認めた。

TI-SPECTにてradiation necrosisと診断し、steroidの投与にてenhanced lesionやedemaは著明に縮小した。

現在(診断後33ヶ月、X-knife後32ヶ月)、若干の複視はあるもののKPSはほぼ100%を保っている。

【症例3】conventional irradiation後の再発例(Fig.3)

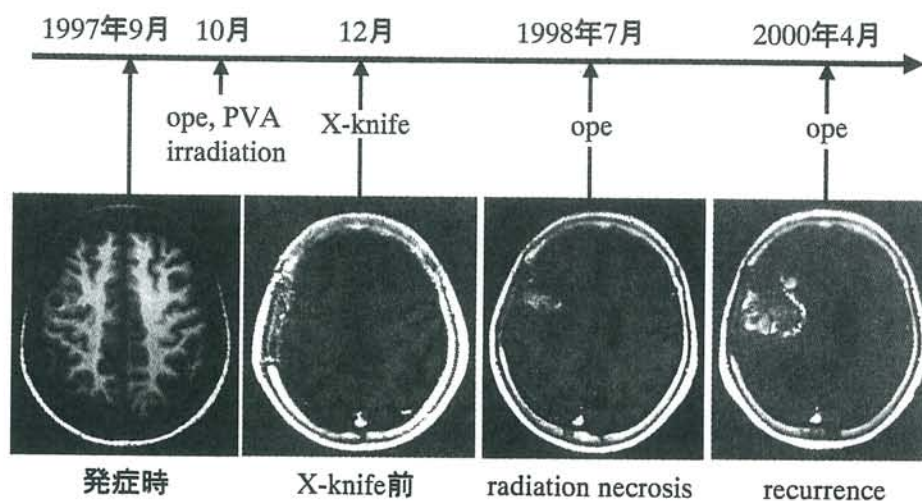
症例は28歳の女性。1997年6月、左前頭葉腫瘍に対して腫瘍摘出術、Ommaya reservoir設置術を施行し、astrocytoma grade2と診断。術後に拡大局所の放射線治療(60Gy)施行した。

その後左前頭葉腫瘍は縮小したが、1999年6月に左

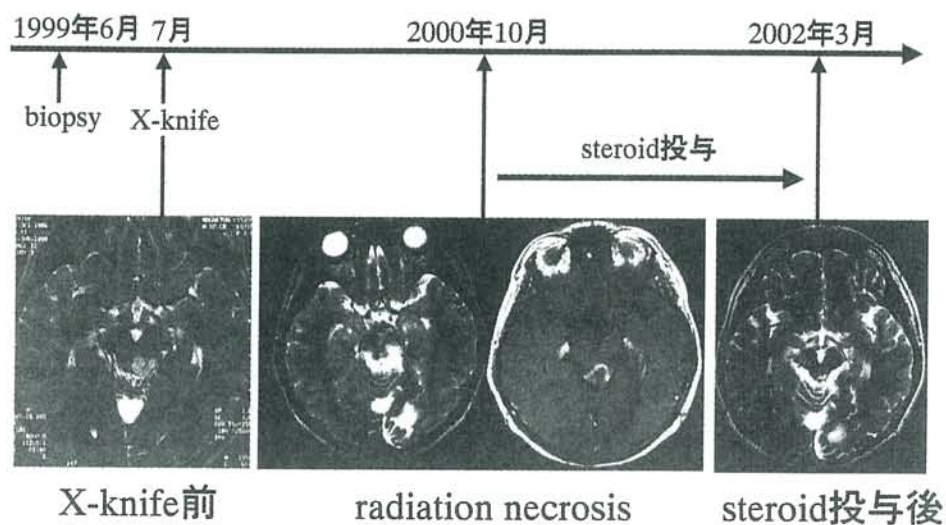
[table 1] X-knifeで治療したglioma症例

病理診断 病変部位	年齢 性別	手術 化学療法 放射線治療	X-knife	KPS		X knife後 follow up (months)
				前	現在	
astrocytoma grade 2 lt.temporal	16M	open biopsy	SRT 7Gy×7回	90	100	56+
astrocytoma grade 2 midbrain	12M	open biopsy	SRT 6.31Gy×7回	100	90	33+
astrocytoma grade 2 lt.parietal	28F	subtotal removal conventional 60Gy	SRS 21Gy	90	80	31+
astrocytoma grade 2 pons	5M	open biopsy	SRT 5Gy×10回	100	dead	5
astrocytoma grade 2 lt.frontal	50M	open biopsy	SRT 8Gy×5回	80	dead (AMI)	25
astrocytoma grade 2 rt.frontal	78M	stereotactic biopsy	SRS 24.82Gy	70	dead	7
anaplastic astrocytoma ①lt.posterior horn ②lt.parietal ③lt.hippocampus	57F	subtotal removal VA therapy conventional 60Gy	SRT ①8Gy×6回 ②9Gy×6回 ③9Gy×6回	60	dead	6
anaplastic astrocytoma rt.frontal	27M	subtotal removal	SRS 14.5Gy	90	80	54+
glioblastoma rt.temporal	49M	total removal PVA therapy conventional 62Gy	SRS 20Gy	60	dead	11
glioblastoma rt.frontal	62F	subtotal removal PVA therapy conventional 60Gy	SRS 11.64Gy	90	dead	50
ependymoma lt.frontal	12F	subtotal removal VA therapy conventional 52Gy	SRT 5Gy×8回	100	100	55+
ependymoma 3rd ventricle	27M	subtotal removal	SRS 27.86Gy	80	80	33+

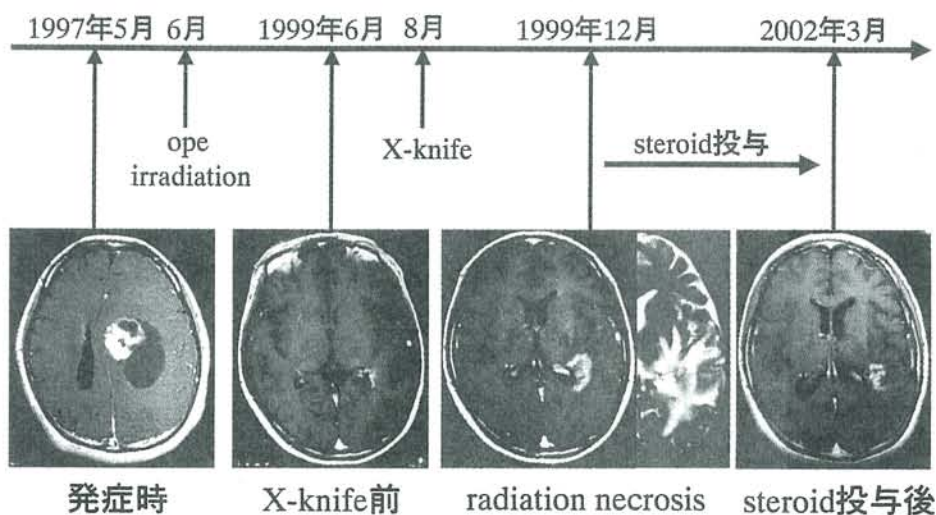
SRS : stereotactic radiosurgery SRT : stereotactic radiotherapy
PVA therapy : CDDP+VCR+ACNU VA therapy : VCR+ACNU



(Fig.1) 62歳,女性 glioblastoma (右前頭葉)



(Fig.2)12歳,男児 astrocytoma grade 2 (中脳背側)



(Fig.3)28歳,女性 astrocytoma grade 2 (左側脳室)

側脳室三角部に新たな病変が出現し、この病変に対して1999年8月24日 SRS21.17Gyを施行した。

X-knife後の経過は、1999年12月(X-knife後4ヶ月)にMRIにてenhanced lesionの増大、周囲edemaの増強を認め、TI-SPECTにてradiation necrosisと診断。steroidの投与を行ったところenhanced lesionやedemaは縮小した。

現在(診断後57ヶ月、X-knife後31ヶ月)右同名半盲、右片麻痺、失語症を軽度認めるが、80%程度のKPSを保っている。

【考察】

gliomaは浸潤性の腫瘍であり、X-knifeでは腫瘍全体に照射するのは困難である。しかし、X-knifeには局所に高線量を照射できることや放射線による合併症を減らすことができるといった特徴もあり、その長所を生かすべく適応を検討する必要がある。ガンマナイフとの比較では、分割照射に適している点だが、浸潤性が辺縁が不鮮明な glioma に対する利点といえる。

照射を行ううえで注意すべき重要な副作用として radiation necrosis がある。

これについてこれまで文献的にはあまり検討されていない。当院ではこれまでの経験を生かし、その予防に total doseを抑えたり、照射方法を分割照射である SRT とする等の工夫を行っている。特に脳室近傍での radiation necrosis をこれまでに度々経験しているため、脳室近傍への照射量は押さえるように注意している。

当院における X-knife の適応はこれまでに述べた通りであるが、50ヶ月生存した glioblastoma や、長期に渡り高いKPSを維持している eloquent area の glioma の例等があり、X-knifeはgliomaの治療において有効な手段の1つになりうると考えられる。

【結語】

当院においてX-knifeを用いて治療を行ったglioma 12例について報告した。

X-knifeの副作用としてradiation necrosisを生じることがあり、そのことを念頭において治療を行う必要がある。

X-knifeはgliomaの治療において有効な手段の1つになりうると考えた。

【文献】

- 1) 仲澤聖則、柴山千秋、篠田宗次：良性膠腫。直線加速器による定位放射線照射の理論と実際。205-215
- 2) 直居豊：悪性神経膠腫。直線加速器による定位放射線照射の理論と実際。216-221
- 3) 小林達也、田中孝幸、木田義久、雄山博史、丹羽政宏、前沢聡：ガンマナイフによる悪性腫瘍の治療。脳神経, 48(2):121-128, 1996
- 4) Grabb PA, Lunsford LD, Abright AL, Kondzoilka D, Flickinger JC : Stereotactic Radiosurgery for Glial Neoplasm of Childhood Neurosurgery, 38(4), 696-702, 1996
- 5) MASIOPINTO JE, LEVIN AB, MEHTA MP, RHODE BS : Stereotactic radiosurgery for glioblastoma : a final report of 31 patients J Neurosurg, 82, 530-535, 1995
- 6) Shrieve DC, Alexander E III, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS : Comparison of Stereotactic Radiosurgery and Brachytherapy in the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme Neurosurgery, 36(2), 275-284, 1995
- 7) 山中一浩、岩井謙育：ガンマナイフ治療を行った悪性神経膠腫15例の検討。定位放射線治療 (2):69-74, 1998
- 8) Walter A. Hall, Hamid R. Djalilian, Paul W. Sperduto, Kwan H. Cho, Bruce J. Gerbi, John P. Gibbons, Mabel Rohr, H. BRENT Clark : Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Malignant Gliomas J Clinical Oncology, vol 13, No.7(july), 1642-1648, 1995
- 9) Motoo Nagane, Soichiro Shibui, Hiroshi Oyama, Kazuhiro Nomura, Minako Sumi, Koichi Tokuyue, Yasuyuki Akine : The possible role of linac-based stereotactic radiotherapy in the treatment of multifocally and heterochronously recurrent malignant astrocytomas. J Neuro-Oncology 26:79-86, 1995
- 10) Marc C. Chamberlain, David Barba, Pattie Kormanik, W. Michael C. Shea : Stereotactic Radiosurgery for Recurrent Gliomas CANCER vol 74, No.4, 1342-1347, 1994

悪性神経膠腫に対する定位的放射線照射 ～自験例における臨床病理像について～

Stereotactic irradiation to the malignant glioma: A clinicopathological study

東京医科大学 脳神経外科

秋元 治朗、中島 伸幸、和田 淳、原岡 襄

【はじめに】

近年種々の脳腫瘍型においてその有効性が論じられている定位的放射線照射(Stereotactic irradiation: STI)であるが、悪性神経膠腫に対する応用については、未だ多くの evidence を得ていない。悪性神経膠腫に対する放射線照射の有効性については論を俟たないところであり、STIが本腫瘍の補助療法としての breakthrough となる可能性もあろう。我々は1999年4月より導入された直線加速器 Linac による STI を悪性神経膠腫例に対して施行してきた。今回は初期治療経験を提示し、本 strategy の有効性や問題点について論じてみたい。

【方法】

Linac 装置は Varian 社の CLINAC 2100C(10MeV)で、Planning software は Brain LAB 社の Brain SCAN version 3.53-4.03 である。固定具としては Brain LAB 社の固定マスクシステムを用い、一回照射の Stereotactic radiosurgery(SRS)、分割照射の Stereotactic radiotherapy(SRT)を行った。Narrow beam は 7.5-35mm の 10 種類の径による cone collimator を用いている。照射線量としては SRS の場合は最大 24Gy、辺縁 20Gy を目標とし、SRT では一回 6-7Gy の 5-7 回分割照射を施行した。

【対象・方法】

対象としたのは 1999 年 4 月から 2001 年 6 月までの期間に STI を施行した悪性神経膠腫 9 例である。Table 1 にその臨床像を示すが、組織学的には anaplastic astrocytoma が 3 例、glioblastoma が 6 例である。年齢は 23-74 歳、男性 6 例、女性 3 例であった。9 例中 3 例が low grade glioma からの悪性転化例であった。STI の施行時期であるが、初回治療の補助療法として STI を施行したものが 5 例(Boost)、再発時の salvage 治療として施行したものが 4 例(salvage)、のべ 5 回であった。STI のスタンスとしては、あくまで

conventional irradiation の boost 照射として行い、第三脳室内に発生し、手術でほぼ摘出し得たと思われた case 1 を除き、STI のみを放射線治療として施行した例は無かった。照射方法は 9 例、のべ 10 回照射のうち、SRS、SRT 施行例が 5 回ずつであった。今回のシリーズでは当初 prospective study として SRS の可能性に言及したかったが、target の size が大きかったり、不整形である場合などは cone collimator による planning に限界があり、SRT に変更せざるを得ない場合が多かった。治療効果の判定としては、脳腫瘍治療効果判定基準による CR、PR、NC、PD で表現し、調査時生存例においては KPS を評価した。画像上あるいは組織学的に radiation necrosis と判定し得た例では、STI 施行時から radiation necrosis の発現までの期間も検索している。

【症例提示】

今回は本治療の問題点を実感し得た例を中心に提示する。

A. 症例 8、74 歳男性。(Fig.1 A-C)

全身痙攣発作で発症した右側頭葉腫瘍(Fig.1A)に対して開頭全摘術を施行した。組織は glioblastoma であり、MIB-1 値 24.8%であった。局所照射 50Gy の後、MRI-Gd にて増強される 20mm の腫瘍残存部に対して maximum dose 28.6Gy、marginal dose 20Gy の SRS を施行した。KPS90%にて独歩退院し、外来 follow up していたが、照射後 2 ヶ月より同部に irregular な enhancement が出現、perifocal edema も伴った(Fig.1B)。画像上この所見は徐々に増悪し、同時に KPS も漸次低下した。KPS30%となった照射後 8 ヶ月の時点で入院。TI-SPECT にてわずかな uptake が見られたが radiation necrosis を推定し、steroid pulse therapy を try したが全身状態が悪化、初療より 1 年 4 ヶ月で永眠された。剖検脳の検索(Fig.1C)では、MRI 画像で見られた像の中心部は、血管の fibrinoid 変性、線維性壁肥厚を伴う広範な凝固壊死像であったが、その周

Table 1

Histology	Case	Age/Gender	Pre Treatment	Size	Timing	Combined treatment	Method	Dose/fr.
Ana.astrocytoma	1	23/F	none	25mm	Boost	none	SRT	42Gy/6fr
	2*	43/M	50Gy, Chemo Tx	5mm	Salvage	none	SRS	20Gy/1fr
	3	55/M	70Gy, Chemo Tx	40mm	Salvage	none	SRT	25Gy/5fr
Glioblastoma	4*	26/F	50Gy, Chemo Tx	32.4mm	Salvage	none	SRT	50Gy/5fr
				43mm	Salvage	none	SRS	20Gy/1fr
	5	47/M	none	30mm	Boost	60Gy, Chemo Tx	SRS	20Gy/1fr
	6	53/M	none	44mm	Boost	60Gy, Chemo Tx	SRS	20Gy/1fr
	7*	56/F	50Gy, Chemo Tx	40mm	Salvage	none	SRT	42Gy/6fr
	8	74/M	none	26mm	Boost	50Gy	SRS	22Gy/1fr
	9	74/M	none	22mm	Boost	70Gy	SRT	28Gy/4fr

*: malignant progression

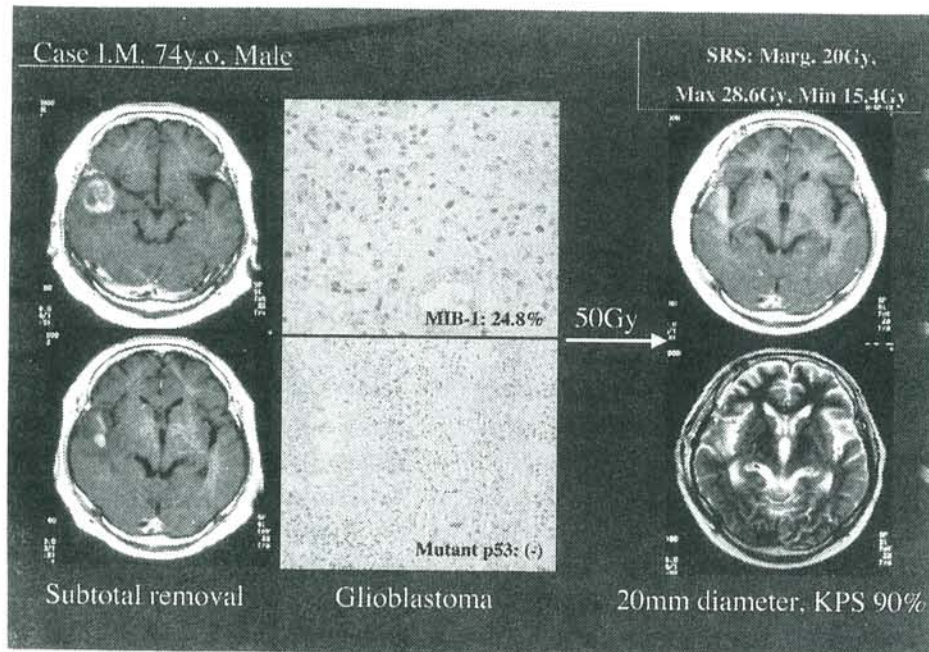


Fig.1
A

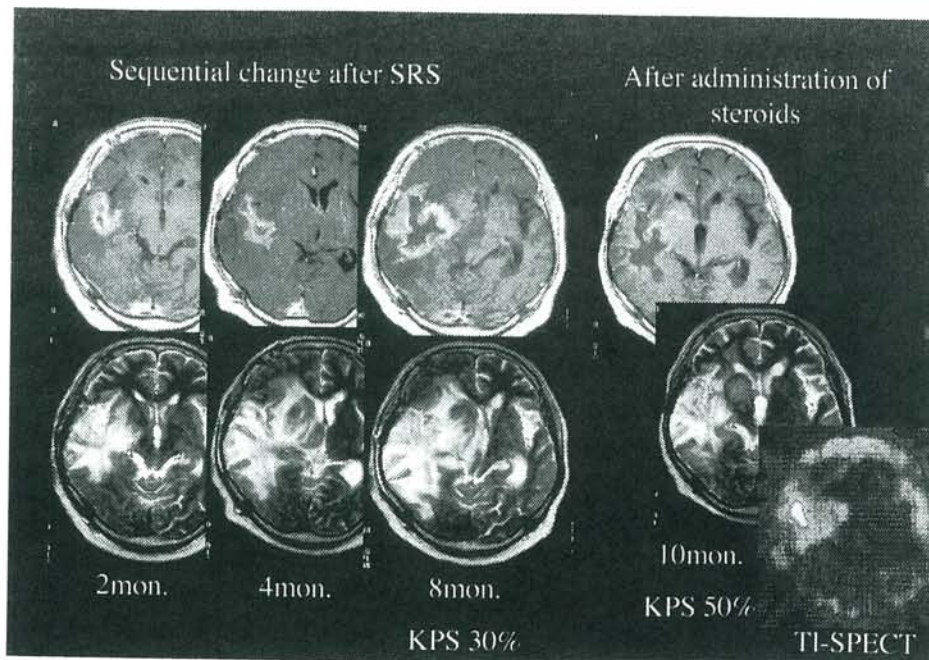
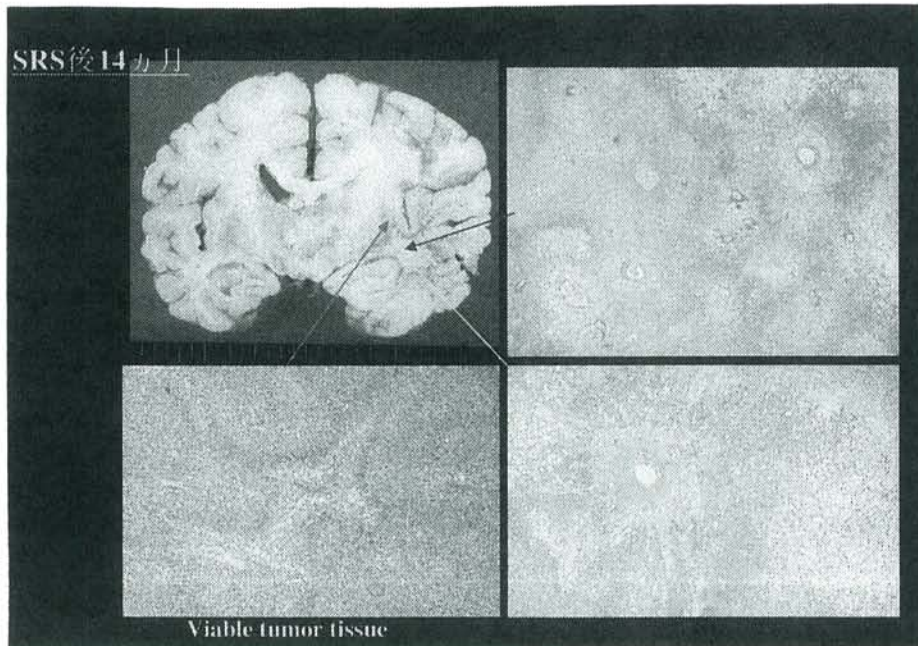


Fig.1
B

Fig.1
C

囲の Gd 増強を受ける部分は、pseudopalisading を伴う腫瘍壊死、neovascularization 等を呈す viable な glioblastoma 像の残存を見た。

B. 症例 5、47 歳男性。(Fig.2 A-C)

左半身のしびれ発作で発症した右前頭葉内側面の腫瘍(Fig.2A)に対して亜全摘術を施行した。組織は glioblastoma であり、MIB-1 値 18.6%であった。局所照射 60Gy、CDDP 75mg、VP16 100mg の chemotherapy の後、MRI-Gd にて増強される 30mm の腫瘍残存部に対して maximum dose 22Gy、marginal dose 16Gy の SRS を施行した。KPS90%で独歩退院し復職し、外来 follow up 中の MRI にても照射後 9 ヶ月までは経過良好であったが(Fig.2B)、照射後 16 ヶ月の時点で左上下肢の複雑部分発作を契機に左半身麻痺が出現している。画像上初回摘出部は ring-like な enhancement を呈していたが、その底部の側脳室前角周囲に irregular な enhancement と、広範な perifocal edema が認められた。TI-SPECT にてわずかな uptake が見られ、腫瘍再発と radiation necrosis の鑑別に苦慮したため、CT-guided stereotactic biopsy を施行した。前者の ring-like enhancement 部は血管の fibrinoid 壊死を主とする広範な凝固壊死像で、更に後者も浮腫状の matrix に glia 細胞が低密度に存在したが、MIB-1 陽性細胞が無かったため、radiation necrosis と診断している。その後 steroid pulse therapy を 3 クール施行したところ左半身麻痺が改善し(MMT4/5)再度独歩退院した。しかし照射後 21 ヶ月に全身痙攣発作を生じ再入院。左半身麻痺(MMT1/5)のため KPS20%まで低下、MRI-Gd 上 irregular な enhancement と著明な perifocal edema が出現し外減圧術を施行した(Fig.2C)。TI-SPECT で淡い uptake が認められたが、PAO-SPECT で広範な血

流低下を認めた。放射線誘発脳血管障害を疑い angiography を施行した結果、MCA の狭細化とともに手術部の SSS 前 1/3 の描出が乏しく、静脈循環時間の著明な遅延を呈した。腫瘍再発の可能性を感じつつも、radiation damage が主病態と判断し、steroid pulse therapy と ACNU による chemotherapy を併用したところ、徐々に KPS の改善と MRI 上の mass effect の改善傾向が示され、初療より 2 年以上を経過し生存中である。

C. 症例 6、53 歳男性。(Fig.3 A-C)

自発性低下と運動性失語にて発症した左前頭葉腫瘍に対して亜全摘術を施行した(Fig.3A)。組織は glioblastoma で MIB-1 値 20%であった。局所照射 60Gy と CDDP80mg、VP16 120mg の chemotherapy を施行した後、深部白質から一部脳梁へ進展する 44mm の Gd 増強部に対して、maximum dose 20Gy、marginal dose 16Gy の SRS を施行した。失語症は改善し、自発性低下と記憶力障害を残し、KPS80%で独歩退院した。しかし照射後 4 ヶ月時に右半身麻痺と失語が出現し、腫瘍再発を疑い再度亜全摘術を施行した(Fig.3B)。照射中心部は血管の fibrinoid 壊死、線維性壁肥厚を伴う凝固壊死像を示すが、その周囲には好酸性の胞体に富む腫瘍細胞が密に増生していた。周囲皮質は神経細胞の pyknotic change を見るものの、軽度の gliosis のみで明らかな腫瘍細胞の浸潤は無かった。それに対し白質は edematous matrix を呈し、著明な perivascular lymphocytic cuffing、MIB-1 値 8.7%と算定される腫瘍細胞の浸潤が著明であった。腫瘍再発に対して ACNU125mg、VCRI.5mg、IFN-beta 300 万単位による salvage chemotherapy を 3 クール施行し KPS 50%で自宅療養としていたが、照射より 21 ヶ月後に

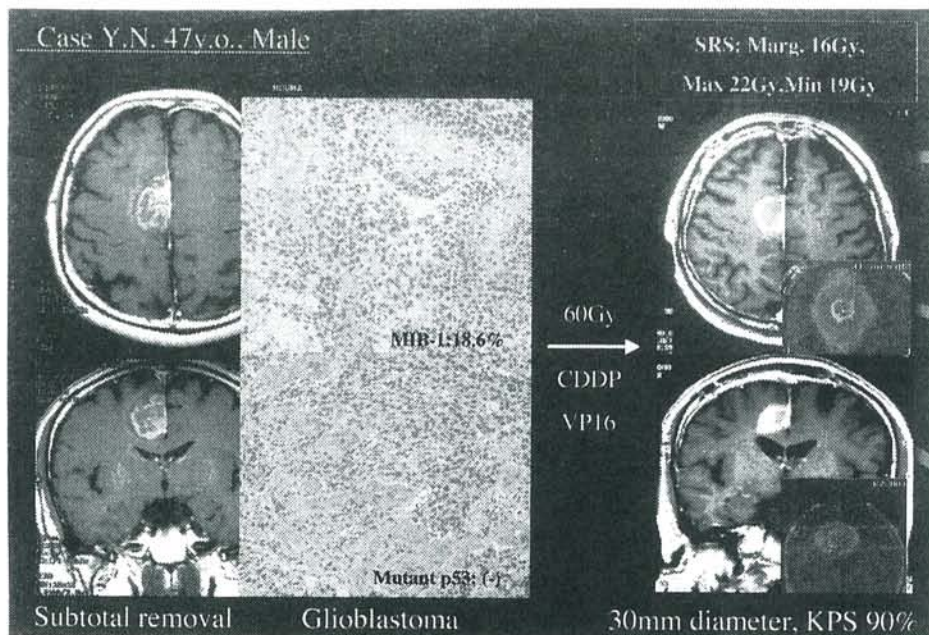


Fig.2
A

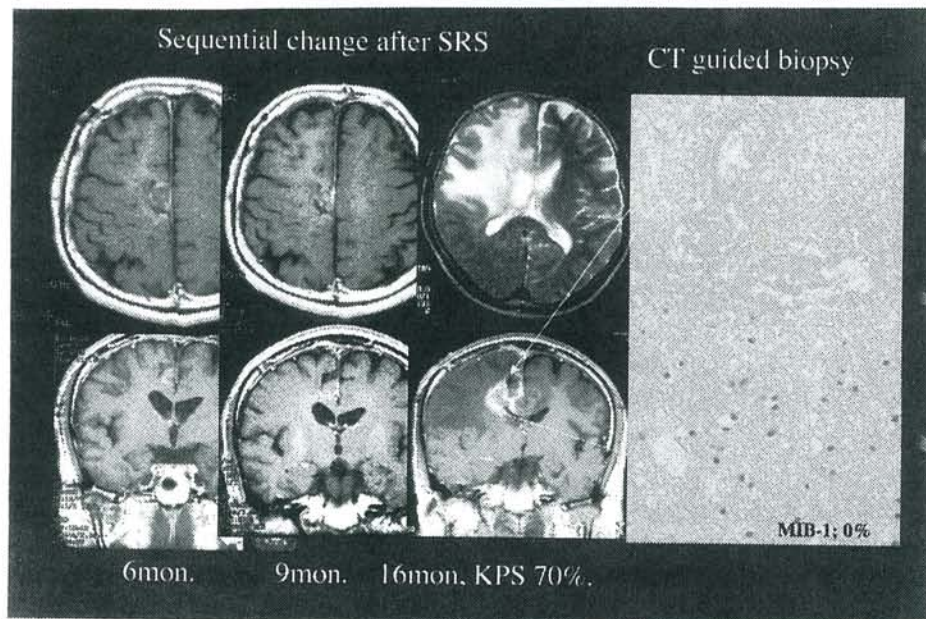


Fig.2
B

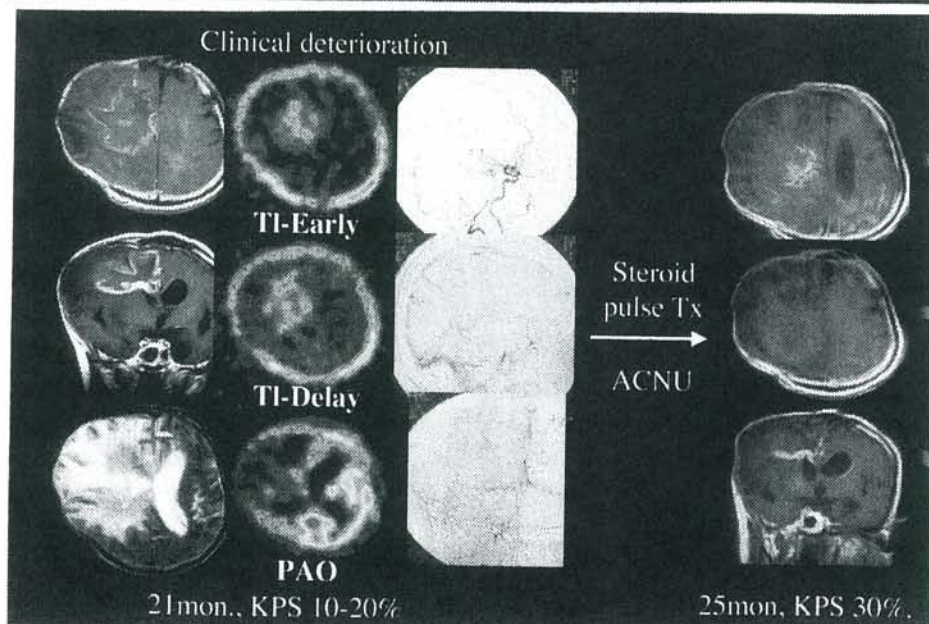


Fig.2
C

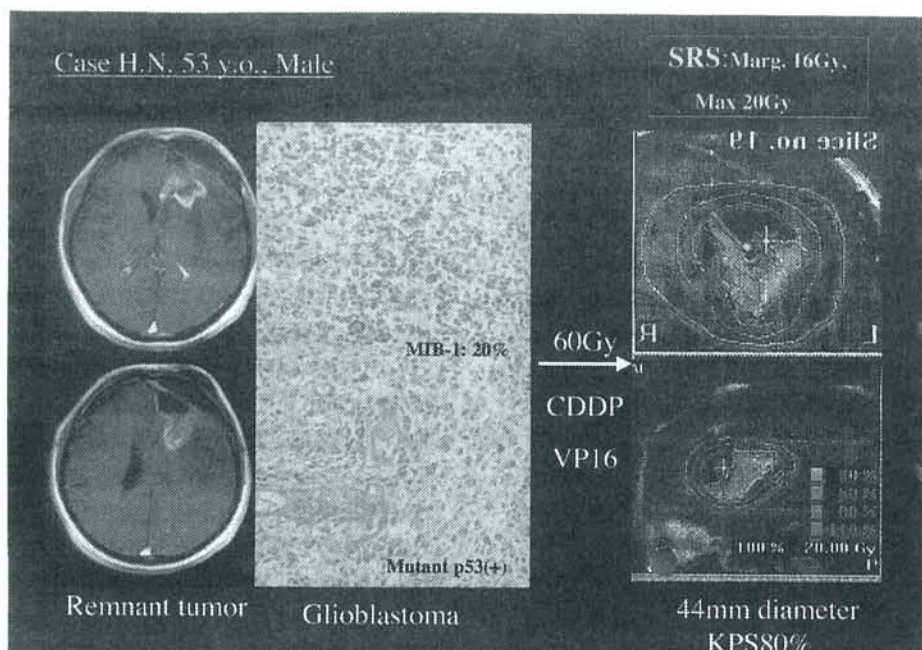


Fig.3
A

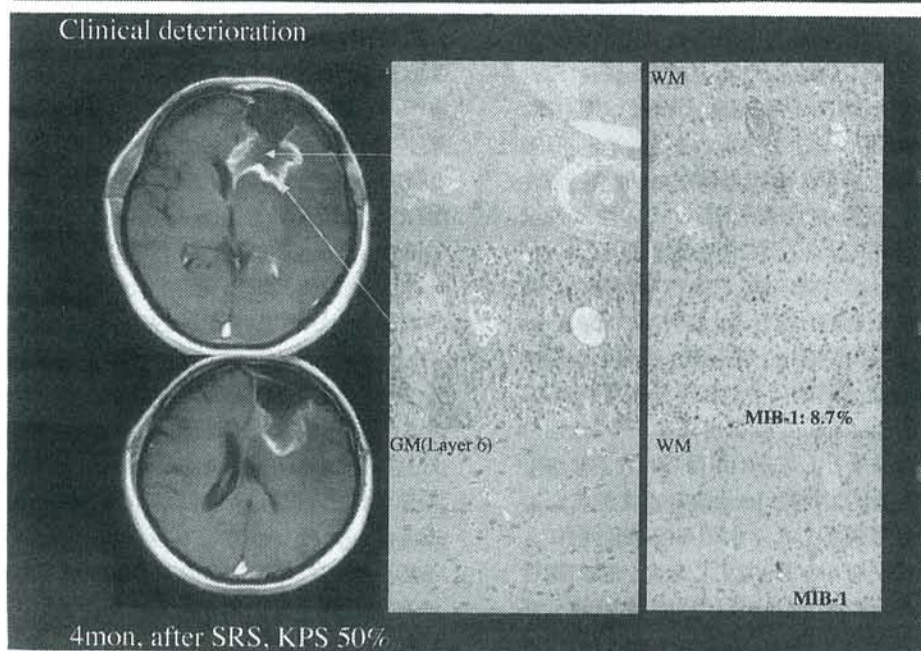


Fig.3
B

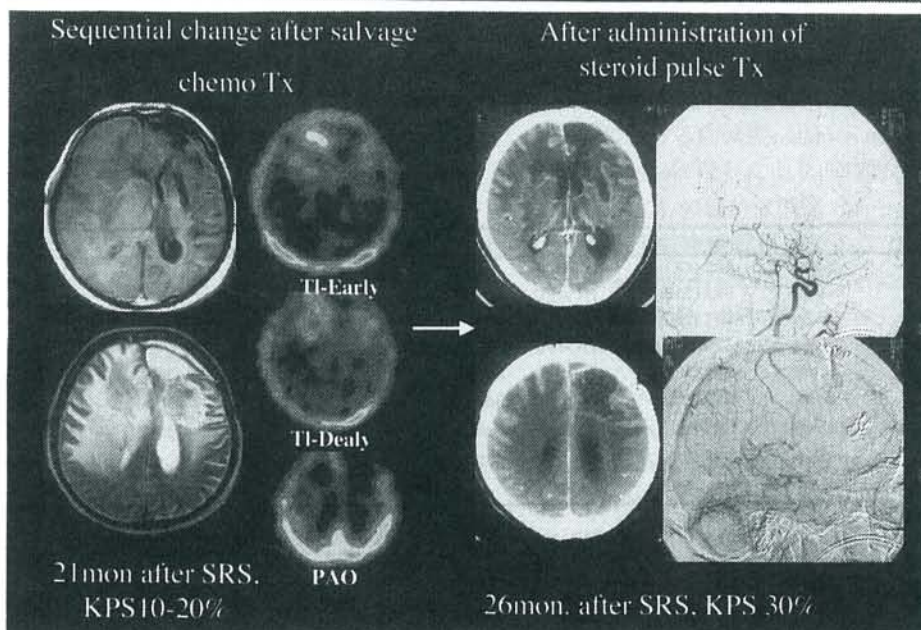


Fig.3
C

全身痙攣を生じ再入院。対側を含む両側前頭葉白質に広範な浮腫像が認められた(Fig.3C)。TI-SPECTでは右前頭葉に uptake を認めたが、PAO-SPECTで広範な血流低下を認めた。Steroid pulse therapy を try したところ画像上の改善傾向と共に KPS も漸次改善、初療より 2 年以上経過し KPS30%の状態である。Angiography 施行したところ、MCA の狭細化に加え、ICV から straight sinus の描出が悪く、tentorial artery を feeder とする dural AVF の出現を認めた。

【結果：Table 2】

1. Anaplastic astrocytoma 3 例

症例 1 は脳室内発生例であり、高摘出度と SRT42 Gy の治療のみで 31 ヶ月と短い follow up 期間乍ら KPS100%、画像上も PR を得た。再発時照射した 2 例を比較すると、いずれも照射後に PR を得たものの、SRS 施行した症例 2 では照射 6 ヶ月後に radiation necrosis を生じ、その後明らかな腫瘍の progression も認め、照射後 35 ヶ月、全経過 52 ヶ月で永眠された。SRT の症例 3 では KPS70%乍ら PR を維持していた。

2. Glioblastoma 6 例

SRS と SRT の選択基準としては照射 target の size、形状によったが、症例 4 では併用し、その他の 5 例では SRS が 3 例、SRT が 2 例であった。症例 4 は初回再発時の 32.4mm 病変に SRT を施行し、再再発時の 40mm 病変には SRS を施行した。本例では target size よりも腫瘍の形状が cone collimator 使用上重要であった。SRT 施行後一時的に PR が得られたものの、その後の tumor progression を制御出来なかった。他の 5 例中 3 例で治療効果として PR が得られた。しかし症例 7 を除いた 4 例で早晚 progression を生じた。Radiation necrosis は提示した 3 例の SRS 施行例に、照射後 3-17 ヶ月(平均 6 ヶ月)で生じたが、SRT 施行例では明らかな radiation necrosis は認めなかった。6 例中 3 例が調査時には生存し、glioblastoma の治療目標である初療後 2 年という目標をクリアしていたが、その KPS は radiation necrosis 病態も相俟って低く、QOL を保持した生存とは言い難かった。

3. 病理組織像

SRS 照射前後の腫瘍組織像、増殖能を症例 6 において比較出来た。初療時は卵円形から多角形のクロマチンに富む核を有し、fine な突起に富む腫瘍細胞が密に増殖し、MIB-1 値は 20%であったが、再発時は類円形の小型核を有し、比較的好酸性胞体に富む腫瘍細胞が増殖し、MIB-1 値は 8.7%と低下していた。又、SRS 症例の radiation necrosis が疑われた部では、その照射野中心部の著明な凝固壊死を見るものの、照射野辺縁部では viable tumor tissue が残存し、更に照射範囲を超えた周囲白質中心の radiation injury も窺えた。この周囲白質の変化は radiation による組織の直接損傷に加え、静脈を主とした周囲正常脳血管の損傷も含まれていた。

【考察】

Neuro-Oncologist にとって悪性神経膠腫は最大の難敵であり、わずかでもその平均生存期間(median survival time:MST)の延長を図れる術を日夜模索している。しかし現実には厳しく、初期治療においてある程度の効果を認め、はかない期待を抱いても、統計通りの再発を来し、統計通りの生存期間で敗北を迎えるのである。Anaplastic astrocytoma は 3 年、Glioblastoma は 2 年という MST の目標を抱くも、近年では比較的長期に生存した例を集めたシンポジウムまで行われている。1993 年に RTOG(Radiation Therapy Oncology Group)が悪性神経膠腫の予後因子を分析し²⁾、患者の年齢、PS などともに、治療側因子としての手術摘出度、radiation dose(54.4Gy 以上が良好)、chemotherapy(carmustine, semustine, dacarbazine)の重要性を主張した。しかし現在の highly advanced technology をもってしても手術摘出度には限界があるのは周知の如くであり、radiation の dose escalation に次なる期待が寄せられてきた。

STI は dose escalation の観点から、その低侵襲性もあり導入し易い strategy と言える。しかし glioma の形態的不整性や、浸潤性等を鑑みると、STI の線量分布は理論的には不都合と思え、我々も当初悪性神経

Table 2

Histology	Case	Timing	Method (Dose)	Effect	Radionecrosis	Prognosis	KPS	Follow up	Survival (after STI)
Ana.astrocytoma	1	Boost	SRT (42Gy)	PR	not detected	Alive	100%	31mon.	
	2	Salvage	SRS (20Gy)	PR to PD	6mon. after STI	Dead			52mon.(35mon.)
	3	Salvage	SRT (25Gy)	PR	not detected	Alive	70%	26mon.	
Glioblastoma	4	Salvage	SRT+SRS (70Gy)	PR to PD	not detected	Dead			32mon.(31mon.)
	5	Boost	SRS (20Gy)	PR to PD	17mon. after STI	Alive	30%	26mon.	
	6	Boost	SRS (20Gy)	NC to PD	3mon. after STI	Alive	30%	29mon.	
	7	Salvage	SRT (42Gy)	PR	not detected	Alive	30%	31mon.	
	8	Boost	SRS (22Gy)	PR to PD	4mon. after STI	Dead			16mon.(14mon.)
	9	Boost	SRT (28Gy)	PD	not detected	Dead			2mon.(1mon.)

膠腫に対する STI の適応は乏しいものと考えていた。しかし 1999 年の Journal の初頭を飾った Harvard の Shrieve らの報告⁴⁾には驚きさえ覚えた。78 例の glioblastoma の初療時の conventional radiotherapy 後の boost 照射としての Linac SRS の治療報告で、1 年生存率 88.5%、2 年生存率 35.9%もの好成績を示し、更に 40 歳未満例では MST が 48.6 ヶ月と、ある意味驚異的であった。我々の施設が Linac radiosurgery system を稼動し始めたのは、その 3 ヶ月後のことであり、Shrieve らの方法論に準拠したのは当然の流れであった。しかし実際に治療計画を立てる段階で、我々の cone collimator の組み合わせでは、target の size や形態の面からの不都合が生じ、SRS から SRT に移行せざるを得ない症例が多かった。

今回の治療結果から、悪性神経膠腫に対する本方法論は初期治療効果としてかなりの有効率を持つことが明らかとなった。すなわち殆どの症例が一時的にせよ PR を示したのである。更に glioblastoma 例に注目すると、6 例中 3 例で 2 年以上の生存期間を得ており、生存期間延長の面からは有用なものとの印象を得ている。治療予後の観点から SRS と SRT の比較を行える程の N を有していないが、問題は症例提示でも見られた様な radiation induced complication の出現であろう。今回の症例では complication を生じたのは全例 SRS 施行例で、SRT 施行例では 1 例も見られなかった。Radiation necrosis は SRS を施行した 6 例中 4 例に、照射後平均 6 ヶ月で生じ、うち 1 例で手術を施行していた。その発現は症例の KPS を著しく低下させており、結局生存期間の延長は QOL の維持の観点からは満足し得ないものであった。前述した Shrieve らの報告⁴⁾でも半数例で SRS 施行後 7.9 ヶ月の時点で再手術を施行、その 51.2%が radiation necrosis であり、KPS 低下の原因となっていたと述べており、我々のシリーズと同様な結果を示していた。

STI 後の radiation necrosis については Gamma knife での検討が散見され、Maryland の Chin ら¹⁾のシリーズでは glioma での発生率(17%)が他の腫瘍型より明らかに多いと述べ、その発生因子として TV(腫瘍体積)、TVID(腫瘍ののべ線量)、10-Gy total volume (10Gy 照射される腫瘍体積)、10-Gy normal brain volume(10Gy 照射される正常脳体積)を示した。実際 radiosurgery に起因する radiation damage の risk 評価として有名な Kjellberg の 1% line、Flickinger の 3% line はともに腫瘍体積と照射線量を座標軸としているのである。Linac radiosurgery に関しても Voges ら⁷⁾がほぼ同様の知見を示しており、これらの因子を鑑みると、target size が大きく、不整形である悪性神経膠腫に対して、cone collimator を用いた治療計画で行う SRS は radiation necrosis の risk が高いものであることがわかり、今回の自験例を通して我々が最も反省を

した点である。現在正常脳への照射をより抑える目的で、平成 13 年 12 月からは micro-multileaf collimator system を導入している。又、再発例に SRT を主として施行した Shepherd ら⁵⁾は、SRS ほどの MST は得られずとも、radiation induced complication ははるかに少ないと述べた。自験例でも SRT 施行例に明らかな radiation necrosis を生じ、臨床的に問題となった例は無く、今後は悪性神経膠腫には micro-multileaf collimator system を用いた SRT が良いものと考えている。理論的にも放射線抵抗性の低酸素細胞からなる腫瘍組織には、正常脳浸潤部における神経細胞保護の観点からも SRT の方が理にかなってしよう。

最後に STI 後の組織変化について述べる。SRS 後の腫瘍組織および周囲脳の組織変化についての報告が散見され、Kamiryo ら³⁾の照射後 3-4 ヶ月で生ずる capillary の basement membrane を主とする microvascular damage、Yang ら⁸⁾の長期にわたる necrosis 周囲から広範囲にみられる astroglial change 等が基礎実験で示され、SRS 後の形態的变化として興味深い。最近 Uematsu ら⁶⁾は神経外胚葉系腫瘍への Gamma knife 後の組織変化として、腫瘍中心部の凝固壊死、血管の fibrinoid 変性ととも、その周囲の viable tumor tissue の残存を示した。著者らの剖検例、再手術例でも同様な結果を見ており、線量分布の急峻さは、悪性神経膠腫に興味深い組織変化をもたらしている様だ。症例に提示した様な TI-SPECT の結果は、radiation necrosis と断定出来ない、viable な腫瘍組織の残存を正しく示している様な気がしてならない。

【結語】

1. 悪性神経膠腫に対する STI は、その大半の例で一時的治療効果が得られ、生存期間延長の面では有用であった。
2. 病理組織の検討では、照射範囲内では腫瘍中心部の著明な壊死を得たが、辺縁部では viable tumor tissue の残存は避けられず、同部の progression を早晩みた。
3. 特に SRS 施行例では、照射範囲内、および周囲白質における症候性 radiation necrosis の出現頻度が高く、steroid 投与により一時的な KPS の改善を得ても、QOL の維持は困難であった。
4. 今後悪性神経膠腫に対しては、micro-multileaf collimator system を用いることにより、正常脳組織への影響を最小限に抑えた SRT を行ってゆきたい。

【文献】

- 1) Chin LS, Ma L, DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. J Neurosurg 94, 899-904, 2001

- 2) Curran WJ, Scott CB, Horton J, et al: Recursing partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Cancer Inst* 85, 704-710, 1993
- 3) Kamiryo T, Lopes BS, Kassel NF, et al: Radiosurgery-induced microvascular alterations precede necrosis of the brain neuropil. *Neurosurgery* 49, 409-415, 2001
- 4) Schrieve DC, Alexander III E, Black P, et al: Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radiosurgical boost: prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 90, 72-77, 1999
- 5) Shepherd SF, Laing RW, Cosgroove VP, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37, 393-398, 1997
- 6) Uematsu Y, Fujita K, Tanaka Y, et al: Gamma knife radiosurgery for neuroepithelial tumors: Radiological and histological change. *Neuropathology* 21, 298-306, 2001
- 7) Voges J, Treuer H, Sturm V, et al: Risk analysis of linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36, 1055-1063, 1996
- 8) Yang T, Wu S-L, Liang J-C, et al: Time-dependent astroglial changes after gamma knife radiosurgery in the rat forebrain. *Neurosurgery* 47, 407-416, 2000

悪性膠腫に対する 局所放射線治療 (PRS) の長期治療成績

東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野¹⁾、
東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科²⁾

村垣 善浩¹⁾、久保 長生²⁾、丸山 隆志²⁾、田中 雅彦²⁾、
日山 博文²⁾、伊関 洋^{1,2)}、高倉 公朋¹⁾、堀 智勝²⁾

【はじめに】

Photon Radiosurgery System (PRS、図 1) はハーバード大学とマサチューセッツ工科大学との共同で開発されたコンパクトで安全な放射線治療装置である^{1,2)}。当科では 1995 年より臨床応用している^{3,4)}。今回、生存率を中心とした予後と合併症を検討したので報告する。

【方法】

1995 年 6 月から 2002 年 3 月までに 110 回の治療を施行した 102 症例を対象とした。平均年齢は 45.1 ± 19.3 歳で、男女比は 73:37 であった。初発が 79 例、再発が 31 例であった。部位は前頭葉 68 例、側頭葉 16 例、頭頂葉 10 例、後頭葉 6 例であった。平均 follow up 期間は 21.8 ヶ月であった。

組織型は Glioblastoma 43 症例 (51 回)、Anaplastic astrocytoma 30 症例、Anaplastic oligoastrocytoma 1 症例、Metastatic brain tumor 5 症例、Malignant lymphoma 5 症例、PNET 3 症例、その他 6 症例であった。

照射方法 (図 2) 開頭腫瘍摘出後の摘出腔への照射が 61 症例、CRW frame (Radionics) を使用しての定位的照射が 6 症例、開頭腫瘍摘出後術中 MRI を使用して Real-time update navigation によって定位的照射を行ったのが 6 症例であった。

初発 Glioma 治療のプロトコールは表 1 に示す。PRS 照射後、標準的な放射線化学療法を施行した。対象は PRS 以外同様の治療を施行した 1990 年から 1995 年までの症例であり、両群間で年齢、外部放射線線量に有意な違いは認めなかった。

【結果】

初発 Glioblastoma の平均 follow-up 期間は 14.8 ヶ月であった。PRS 照射群 (30 症例) の平均生存期間は 19.9 ヶ月で、PRS 非照射群 (43 症例) の 14.3 ヶ月と比較し予後は良好であったが、有意差はなかった (図 3 P=0.17)。PRS 照射群では生存期間が 2 年を越えた死

亡した例は現在の follow-up 期間中にはなかった。

一方、Anaplastic astrocytoma は follow-up 期間は 30.3 ヶ月であった。PRS 照射群 (24 症例) は 21 症例が生存しており、PRS 非照射群 (17 症例) の平均生存期間 30.1 ヶ月と比較して有意に生存期間が延長していた (図 4 P=0.001)。

再発例では PRS 照射した Glioblastoma 13 例の平均生存期間は 13.8 ヶ月であり初発 PRS 照射 Glioblastoma 30 例の 19.9 ヶ月より短い傾向にあったが有意差は認めなかった (P=0.28)。局所制御は良好であったが (図 5、症例 1)、合併症が予後不良の原因であった。同様に Anaplastic astrocytoma 9 例の平均生存期間は初発例と比較し有意差は認めなかった (P=0.12)。

全身合併症に関しては、明らかなものは認めなかった。照射直後の白血球減少症は認めず、またそれに引き続く放射線化学療法で合併症による治療線量や薬剤投与量の変更を余儀なくされた症例は認めなかった。

局所合併症に関しては、急性期は照射後出血を 1 例に認めた。しかし視床の Glioblastoma の症例で、同時に定位的生検を施行しており PRS 照射によるものかどうか不明である。

慢性期の合併症を 9 例に認めた。うち 6 例が放射線壊死であり、1 例が Glioblastoma で 5 例が Anaplastic astrocytoma であった。初回治療から診断までは平均 27 ヶ月であった。標準の外部放射線治療で認められない PRS 特有の合併症に石灰化がある。3 例に認めたが (図 6、症例 2) 特に治療が必要な症状は認めなかった。

【考察】

PRS の特徴は、直径 3mm の細い金属プローブの先端から低エネルギー X 線を正確に照射できること、PRS 本体が重さ 1.9Kg のコンパクトで移動可能な装置であることである。これにより直接腫瘍に挿入して局所組織内照射 (Interstitial Irradiation, Brachy

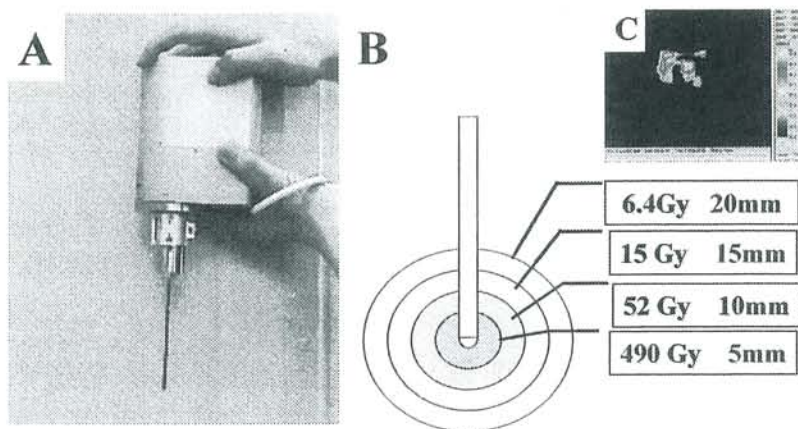


図1 Photon Radiosurgery System (PRS) と特徴

直径 3mm の Probe 先端から軟 X 線が照射される。本体は 1.9kg で持ち運びが容易である (A)。距離の 3 乗に比例して減衰するため急峻な線量分布で、20 分照射で半径 5mm 内が 490Gy にもなるが半径 20mm の部位では 6.4Gy に減衰する (B)。照射中は照射野周囲の温度上昇がみられ温熱効果も期待できる (C)。

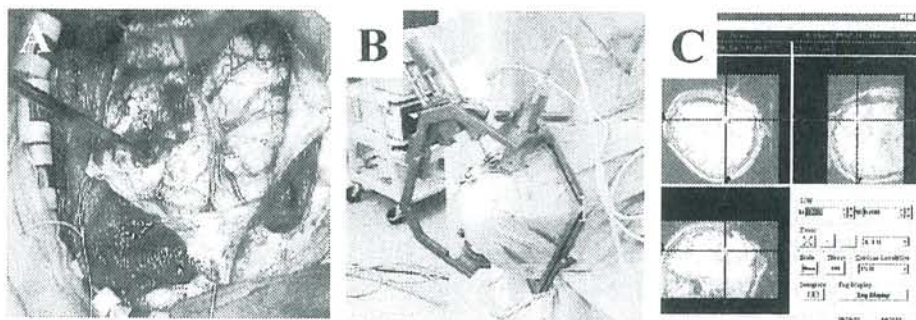


図2 PRS 照射方法

(A)開頭腫瘍摘出後の摘出腔に術中照射。(B)CRW frame による定位的照射。(C)開頭腫瘍摘出後、術中 MRI 画像による Real-time update navigation による術中定位的照射。

表1 悪性神経膠腫に対する PRS 治療プロトコール

再発例は手術、照射、化学療法を選択する。

Protocol for Malignant Glioma

- Operation
 - craniotomy - tumor removal
 - intraoperative irradiation (PRS)
 - radius 15mm, marginal dose 12-15Gy, single shot
 - Conventional irradiation
 - local brain, 2Gy/day, total 55-60Gy
 - Chemotherapy
 - ACNU 50-100mg VCR 1.0-1.5mg X 2days (before irradiation)
 - ACNU 50-100mg (after irradiation)
- Maintainace therapy
- ACNU 50-100mg i.v 3-4 times/year

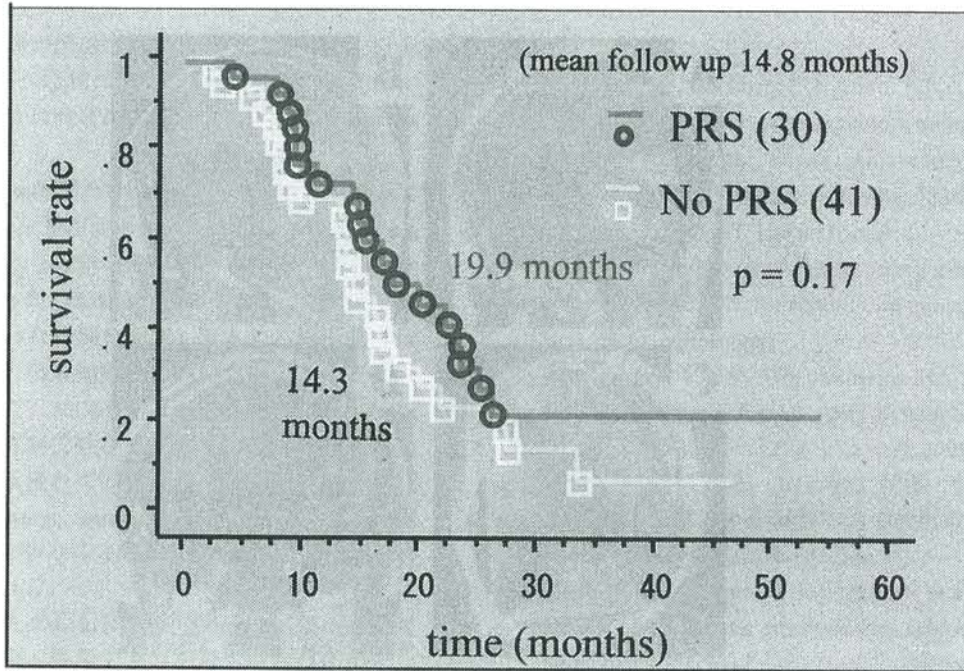


図3 Glioblastoma 症例生存曲線

PRS 照射群は PRS 非照射群と比較し生存期間は延長したが有意差は認めなかった。

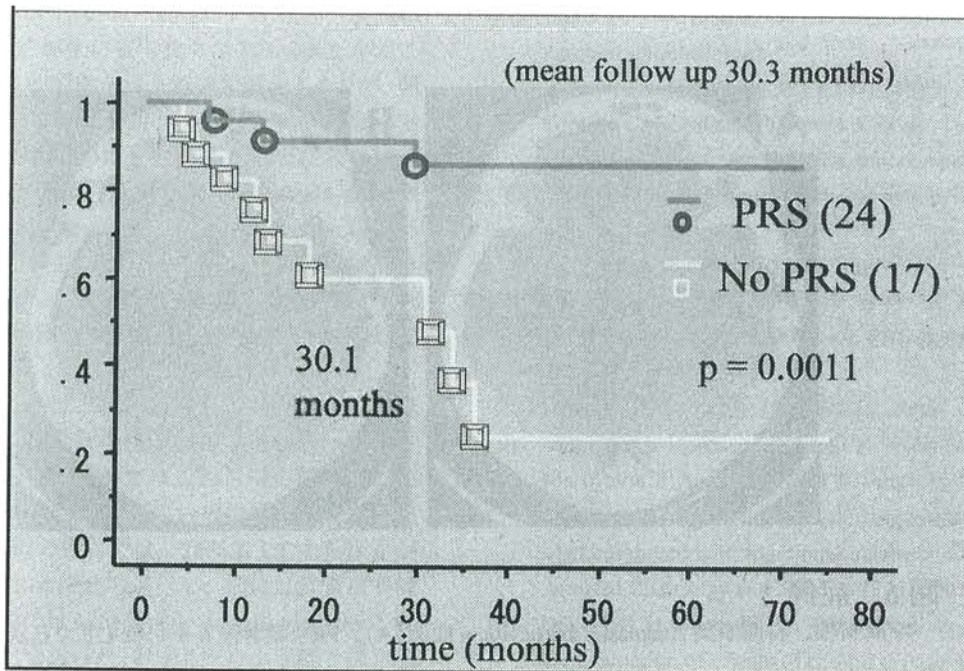


図4 Anaplastic astrocytoma 症例生存曲線

PRS 照射群は PRS 非照射群と比較し有意に生存期間が延長した。

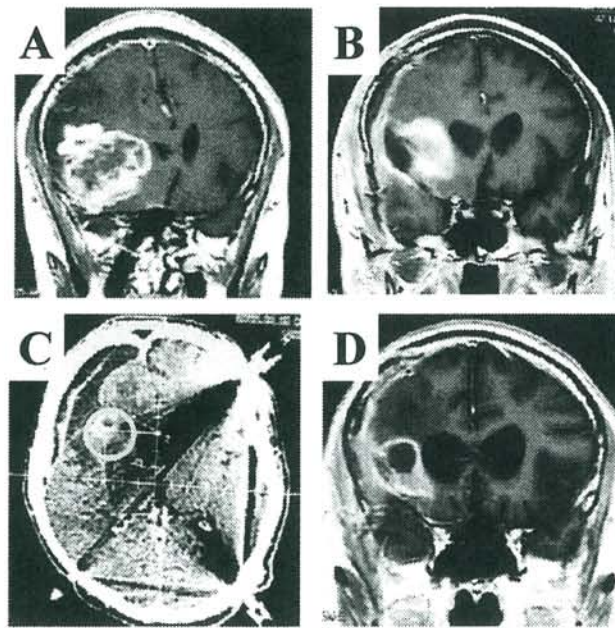


図5 症例1

47歳男性。右前頭葉 Glioblastoma 症例(A)。初回肉眼的全摘出、放射線化学療法後早期再発(B)し、PRS を半径 15mm、15Gy(C 円部分)で穿頭部位より定位的照射施行(C)。局所制御(D)は得られたが、PRS 後 10 ヶ月、全経過 14 ヶ月で髄液播種により死亡。

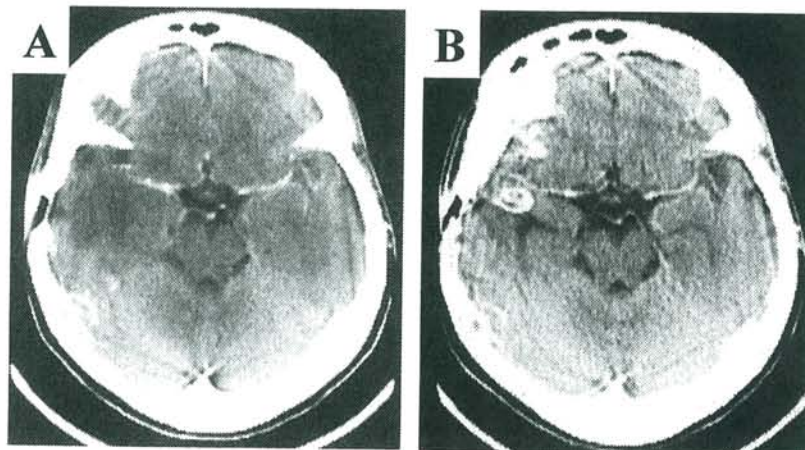


図6 症例2

49歳女性。右側頭葉 Anaplastic astrocytoma 症例(A)。PRS 照射後6ヶ月後CTで石灰化巣出現(B)。

-therapy)あるいは腔内照射が可能であり、術中照射も施行できる^{1,3,4)}。

照射の特徴は、短時間で膨大な線量の照射が可能なこと(たとえば20分照射で半径5mm以内は490Gy以上の照射)、軟X線のため距離の3乗に比例して減衰すること、プローブ先端部分は照射時発熱すること、などがある。前者は、照射効果は大きいですが、急峻な線量分布で周囲組織への影響が少なくなり、局所照射に有利な特徴である。

悪性神経膠腫に対するPRS治療を施行する理論的根拠は、現在までの可及的外科的摘出と放射線化学療法では局所制御が困難であること、局所照射の成績は良好なことが挙げられる。Loefflerら⁵⁾はGlioblastomaに対して手術後59.4Gyの外照射と放射線同位元素(¹²⁵I)による50Gyの局所照射によって2年生存率57%を得ている。また松谷ら⁶⁾は摘出腔に平均17.8Gyの術中照射を施行し術後58.7Gyの外照射との併用で、平均生存期間24ヶ月を得た。前者は、放射線

同位元素の管理が煩雑で日常臨床では用いにくい欠点があり、後者は照射筒が比較的大きく対象症例が限られる。PRS は両者の欠点を補える Brachytherapy 用照射機器である。

今回の Glioma 症例を中心とした長期予後の検討では、生存期間の延長が認められ Anaplastic astrocytoma 初発例では有意な改善であった。有意な予後の改善が得られなかった Glioblastoma 症例でも、再発時 PRS 治療のみを行った症例を検討したところ局所制御は良好であった。髄液播種や遠隔病変などが予後不良の原因であった。500Gy 以上の線量がかかる Probe 近傍では放射線感受性が低い細胞にも致死効果があり、局所制御は優れている。生存期間延長効果が認められた Anaplastic astrocytoma は、髄液播種や遠隔病変の発生率が少なく PRS による局所制御が得られたためと思われる。

PRS 照射のためには何らかの外科的処置が必要であった。摘出術と併用するのが最も患者負担が少ないが、摘出後での照射は定位性に問題があった。ナビゲーションを使用しても従来の術前画像を基にする方法では、摘出や髄液流失による脳の沈み込むいわゆる Brain Shift により、深部で平均 4mm、脳表で平均 8mm の誤差が生じる⁷⁾。我々は Brain shift が起こる摘出前に定位的照射を行う方法を開発した⁸⁾が、照射範囲の大部分は摘出範囲となり残存腫瘍部分に効果的に照射することができなかった。現在我々は、術中 MRI によって残存腫瘍を描出し、Brain shift 後の画像を基にした Real-time update navigation によって定位的に残存腫瘍周辺や浸潤経路である脳梁部分に照射している⁹⁾。照射経験が増加しナビゲーションの精度向上が可能になれば、多数回照射を計画している。

合併症に関しては、摘出後照射の割合が多い当施設で浮腫や放射線壊死の出現頻度は少なかった。定位的照射のみの初発症例ではこれらの合併症が増加すると考えられる。Davis ら¹⁰⁾の放射線治療後の小児脳腫瘍患者 49 例の検討では、28% に CT 上石灰化が認められた。1-2 年後から進行し、部位は皮質白質境界部で病理学的には mineralizing microangiopathy と脱髄を伴う石灰化であった。鈴木ら¹¹⁾も小児例 3 例を報告している。我々の症例でも照射線量が大量のため同様の変化が起こったと考えられる。今後の経過で増加する可能性もあり、Follow-up が必要である。

【結論】

PRS による局所放射線治療は、Glioblastoma に関して局所制御に効果を認めたが有意な生存期間の延長は認めなかった。しかし初発 Anaplastic astrocytoma に対して PRS 治療は有意な生存期間の延長を認め、有効な補助療法と考えられた。

【文献】

- 1) Cosgrove GR, Hochberg FH, Zervas NT, et al: Interstitial irradiation of brain tumors, using a miniature radiosurgery device: initial experience. *Neurosurgery* 40:518-523; discussion 523-515., 1997
- 2) Hakim R, Zervas NT, Hakim F, et al: Initial characterization of the dosimetry and radiology of a device for administering interstitial stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 40:510-516; discussion 516-517., 1997
- 3) 村垣善浩: Photon Radiosurgery System: 定位放射線治療 p124-135: メジカルビュー社, 2000
- 4) 久保長生、村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、堀 智勝、高倉公朋 脳腫瘍の術中放射線治療: 神経研究の進歩: 45:679-686, 2001
- 5) Loeffler JS, Alexander E, 3rd, Wen PY, et al: Results of stereotactic brachytherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. *J Natl Cancer Inst* 82:1918-1921., 1990
- 6) Matsutani M, Nakamura O, Nagashima T, et al: Intra-operative radiation therapy for malignant brain tumors: rationale, method, and treatment results of cerebral glioblastomas. *Acta Neurochir (Wien)* 131:80-90., 1994
- 7) Nimsky C, Ganslandt O, Cerny S, et al: Quantification of, visualization, and compensation for brain shift using intraoperative magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 47:1070-1080, 2000
- 8) 村垣善浩、久保長生、伊関 洋、今村 強、丸山隆志、堀 智勝: Navigation を用いた PRS 術中照射によるグリオーマ治療の工夫: *NeuroOncology*: 10 (1): 64-69, 2000
- 9) Muragaki Y, Kawamata T, Iseki H, Kubo O, Maruyama T, Amano K, Hori T, Takakura K.: New system of glioma removal using intraoperative MRI combined with functional mapping: *Computer Assisted Radiology and Surgery* 1143, 2001
- 10) Davis PC, Hoffman JC, Jr., Pearl GS, et al: CT evaluation of effects of cranial radiation therapy in children. *AJR Am J Roentgenol* 147:587-592., 1986
- 11) Suzuki S, Nishio S, Takata K, et al: Radiation-induced brain calcification: paradoxical high signal intensity in T1-weighted MR images. *Acta Neurochir (Wien)* 142:801-804., 2000

熱・熱外中性子混合ビームを用いた 術中硼素中性子捕捉療法

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Using the Thermal-Epithermal Neutron Beam

筑波大学臨床医学系脳神経外科¹⁾、
日本原子力研究所研究炉部²⁾、茨城県立中央病院脳神経外科³⁾

山本 哲哉^{1,3)}、松村 明¹⁾、高野 晋吾¹⁾、
柴田 靖¹⁾、山本 和喜²⁾、熊田 博明²⁾、能勢 忠男¹⁾

【はじめに】

中性子捕捉療法(以下、BNCT)で利用される α 線は予め投与された硼(ほう)素化合物(^{10}B SH)を取り込んだ組織内でのみで発生し、飛程が短いため(-10 μ m)限局性に作用する。また、X \cdot γ 線と比べ細胞周期や組織内酸素濃度による影響が少なく、生物効果の大きい高エネルギー粒子線であるという放射線生物学的特長を有しており、従来の方法で難治の悪性神経腫瘍に対しその治療効果が期待されている。

筑波大学では1998年10月以降、日本原子力研究所の医療用原子炉施設(JRR-4)において、これまで開頭照射BNCTで用いられてきた熱中性子に進達度の高い熱外中性子を加えた熱・熱外中性子混合ビームを用いたBNCTのPhase I/II臨床試験を行っている。

【対象と方法】

BNCT臨床研究は筑波大学医の倫理委員会の審議を受け、インフォームドコンセントならびに人権に配慮することを前提に承認された。プロトコールについては日本原子力研究所の施設利用協議会ならびに医療照射専門部会で承認を受けた⁴⁾。患者適格性は組織学的に証明された anaplastic astrocytoma(AA)または glioblastoma(GM)で、年齢18-70才、Karnofsky Performance Scale(KPS)50%以上、過去に放射線治療・化学治療が行われていない、増強MR上の腫瘍辺縁が脳表から6cm以内といった条件を満たすものである。対象となる患者は筑波大学BNCTグループが定めた説明と同意書に基づき、①中性子捕捉療法の方法とその意義、②予想される治療効果と副作用、③本治療を受ける際の治療費の一部自己負担について、④本治療を受けることを同意した場合いつでもこれを撤回できること、⑤本治療を受けることに同意しなくても不利益を受けないこと、⑥治療に関する人権とプライバシーの保護に関しての各項目につ

き説明を受け、自由意志に基づいてBNCT臨床試験への参加に同意した。書面での同意を得たうえで、1例ごとに筑波大学内の放射線治療検討会で適応について検討し、治療計画を医療照射専門部会委員に提示し、承認を得た。日本原子力研究所での照射計画について1例ごとに文部科学省の許可を受け、また診療所の届け出を行った。

患者はまず通常の初回手術において病巣の可及的全摘出を行った。照射に用いる硼素化合物 ^{10}B SHはBNCT照射開始予定時刻(予定定格出力到達時刻)の12時間前から点滴静注した。照射開始約6時間前に救急車で患者を日本原子力研究所JRR-4に搬入し、全身麻酔下に照射のための開頭手術を行った。照射には混合ビームを2MW運転で使用し、開頭術野での照射中測定による熱中性子フラックス値と全血中 ^{10}B 濃度をもとに算出した血管硼素線量を基準として照射時間を決定した。コリメータは円形の直径15cmまたは12cmのものを使用し、開頭術野を除く部分はフッ化リチウムサーモプラスチックを用いて遮蔽した。照射終了後は閉頭手術を行い、病院に搬入して術後管理を行った。BNCT施行後は全身状態、神経症状、1-3ヶ月毎のMRI検査により経過を観察した。

【臨床研究の中間成績】

1999年10月より2002年7月までにJRR-4混合ビームを用いて開頭BNCTを行ったのはAA4、GM5の初発例計9例で、年齢は平均51.6才(20-66)、男性3名、女性6名であった(表1)。KPSは80-100の症例が9例中8例であり、Case4は治療直前にDICを併発したため照射時40であった。用いた硼素物理線量(α 線量)は一回照射で10.8Gyであり、各症例の照射条件によって多少の違いはあるが γ 線量(7.4Gy)と陽子線等の線量も考慮した。

診断確定後の平均観察期間は17.7ヶ月(3.3-33.8)で、

Case No	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age, sex	55, F	46, F	66, M	20, F	38, F	64, F	58, F	66, M	51, M
組織型	GM	GM	AA	AA	GM	GM	AA	AA	GM
病巣部位	Lt.F-T	Rt.F	Lt.F	Rt.O	Lt.F-T	Lt.F-T	Lt.P	Lt. P	Rt. P
摘出範囲	STR	GTR	GTR	GTR	GTR	Biopsy	GTR	GTR	GTR
RTOG class	IV	III	IV	I	III	VI	IV	IV	IV
KPS	80	90	90	90	100	40	90	90	100
Follow-up	15.4 mos	33.8 mos	16.8 mos	33.7 mos	28.7 mos	8.8 mos	15.1 mos	3.8 mos	3.4 mos
Response	PR	CR	NC	CR	NC	CR	NC	NC	NC
Outcome	D	No rec	D	Rec	D	D	No rec	D	No rec

表1

AA=anaplastic astrocytoma; GM=glioblastoma; F=frontal; T=temporal; O=occipital; P=parietal; GTR=gross total resection; STR=subtotal resection; RTOG class=classification for the prognosis of malignant gliomas by the Radiation Therapy Oncology Group; KPS=Karnofsky performance scale ; Response=The maximum response within 6 month after BNCT; PR=partial response; CR=complete remission; NC=no change ; D=died; Rec=recurrence

9例中4例が生存し観察中である。治療後6ヶ月のMR上の最大反応では、4例で縮小が認められ、画像上腫瘍の残存がなかった5例で不変のまま経過した。再発を認めたのは5例(Case 3,4,5,6,8)で、うちCase 4は生存、Case 3を除く3例が再発で死亡した。再発形式は局所再発が1例、遠隔または播種性再発が4例であった。解析時点で9例中3例(Case 1,2,5)に壊死巣の出現および動眼神経麻痺(Case 5では一過性)が認められた。生存期間中央値はGMで15.4M、AAで16.0Mであった。

【考察】

生存期間および生存率の算定については観察期間が短く、症例も少ないため現時点での評価は困難であるが、治療に対する早期反応については残存腫瘍のあった4例全例で縮小が見られている。Glioblastomaの放射線治療では治療線量の増加により生存期間の延長が認められているが、70-80Gyの高線量が照射された場合でも、照射野中心部から再発することが示されている¹⁾。X線に陽子線を併用した90Gyまでのdose escalationでは、局所制御率および生存期間中央値が改善される一方で、辺縁部分での再発や放射線壊死を高率に認めた²⁾。術中BNCTで得られる腫瘍線量はこれを上回るものと考えられており、治療早期の局所反応もこれに対応していた。

熱外中性子を取り入れた現在の熱・熱外中性子混

合ビームによるBNCTでは深部の線量分布が増加する一方、従来の熱中性子ビームでは一般的でないN. IIIやN. VIの障害が見られた。通常BNCTでは硼素薬剤濃度の低い正常組織は障害されにくいとされているが、高硼素薬剤濃度の血液を含む海綿静脈洞部での中性子分布が増加することでこれらの障害が発生する可能性が考えられる。進達度の低い従来の熱中性子ビームでは、脳表の線量を実測することで照射条件が決定されたが、この方法は現在行っている熱・熱外中性子混合ビームのBNCTでも用いられている。熱外中性子を含むビームでは、BNCTで発生する複数の放射線(硼素線量、 γ 線量、窒素線量、速中性子線量)と開頭術野の複雑な形状による複雑な線量分布³⁾を高い精度でシミュレーションすることが重要であり、現在線量計画・位置決めシステムの検証を行っている³⁾。

今後は高い腫瘍線量を得られる特性を生かして熱外中性子ビームでの開頭BNCTや、BNCTをboost照射として位置付け他の放射線治療と併用する方法、硼素薬剤の改良によって治療効果が改善することが望まれる。将来的には核物質の取扱い上種々の制限がある原子炉での照射に代えて、加速器を用いたBNCTの実用化が検討されている。これによって病院内治療設備が可能になれば治療効率の改善、適応症例の拡大が期待できよう。

【文献】

- 1) Lee SW, Fraass BA, Marsh LH, Herbolt K, Gebarski SS, Martel MK, Radany EH, Lichter AS, Sandler HM: Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study. *J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 79-88 1999.
- 2) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussière M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh IV GR: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of phase II prospective trial. *J Neurosurg* 91: 251-260, 1999.
- 3) Kumada H, Torii Y, Saito K, Yamaguchi Y, Matsumura A, Nakagawa Y, Sakurai F: The development of a computational dosimetry system for BNCT at JAERI. In Hawthrone et al. eds, *Frontiers in Neutron Capture Therapy Vol. I*, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp611-614, 2001
- 4) Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto T, Yamada T, Fujimori H, Nakai K, Nakagawa Y, Hayakawa Y, Issiki M, Nose T: The University of Tsukuba BNCT research group: first clinical experiences at JAERI. In: *Advances in Neutron Capture Therapy-Vol. I Medicine and physics*, Larsson, Crawford and Weinreich ed., Elsevier, pp46-50, 1997.
- 5) Yamamoto T, Matsumura A, Yamamoto K, Kumada H, Shibata Y and Nose T: In-phantom two-dimensional thermal neutron distribution for intraoperative boron neutron capture therapy of brain tumours. *Phys. Med. Biol.* 47 (21 July 2002) 2387-2396.

悪性神経膠腫に対する陽子線治療

Proton radiotherapy for malignant glioma

筑波大学臨床医学系脳神経外科¹⁾、同陽子線医学利用研究センター²⁾

坪井 康次¹⁾、徳植 公一²⁾、高野 晋吾¹⁾、能勢 忠男¹⁾、秋根 康之²⁾

【はじめに】

放射線治療では電離放射線を腫瘍組織に照射し、その細胞傷害性を期待する。悪性神経膠腫細胞は、低 LET 放射線照射ではほとんどアポトーシスを起こさず、その感受性は正常の線維芽細胞とほとんど差がないので^{1,2)}、周囲の正常組織の傷害をいかに抑えるかが大きな問題である。最近、正常組織の線量を減らし、腫瘍の線量を上げるために X 線の多門照射、回転照射、原体照射などが行われており、ガンマナイフも基本的原理は同じである。陽子線の特徴は、Bragg peak を持つことで、特に腫瘍の向こう側での空間的線量分布は格段に良くなる³⁾。したがって回転ガントリーを用いて複数のポートから陽子線を照射すると、目的とする腫瘍体積に高い線量を集中できるため、腫瘍の大きさにかかわらずターゲットを塗りつぶすようにして照射することが可能となる。

【悪性神経膠腫に対する治療成績】

本邦における陽子線を用いた癌治療は 1979 年に放射線医学総合研究所、1983 年に筑波大学粒子線医科学センターで臨床研究が開始され、脳腫瘍の治療効果に対しても研究が行われている^{3,4)}。神経膠腫に対しては、1975 年に Graffman らが 185MeV の陽子線で 7 例の悪性神経膠腫の術後に総線量 50~52Gy を 9~11 分割で照射した結果を報告しているが⁵⁾、その剖検所見では腫瘍の壊死の中に viable な組織を認めていると報告されていることから、治療効果を得るにはこの線量では不十分であったと推察される。筑波大学粒子線医科学センターでの初期のフェーズ I/II に相当する臨床治験では、1983 年から 1992 年までの 9 年間に合計 24 例の悪性神経膠腫の症例に対して陽子線照射が行われ、その一部が報告されている⁶⁾。さらに、その中から解析可能な、17 例 (glioblastoma 10 例、anaplastic astrocytoma 6 例、anaplastic oligoastrocytoma 1 例) の治療内容と成績についても最近報告したが⁷⁾、生存期間の中央値は 23 ヶ月 (GBM: 13 ヶ月、AA: 33.5 ヶ月)、2 年生存率は 41% (GBM: 30%、AA: 57%) であり、まだ十分満足できる結果とはいえない。

最近、Fitzek らは三次元治療計画で、glioblastoma に対して陽子線と γ 線を合わせて腫瘍中心部に 90 CGE 以上の線量を照射した興味深い結果を報告している⁸⁾。その中で彼らは、41.1Gy (中央値) の γ 線照射後、陽子線を平均 4 門で、1 回 1.8CGE を 1 日に 7 時間あけて 2 回照射するというプロトコールで総線量 52.4Gy (中央値) 照射している。その結果、23 例中 16 例に再発を認めたと報告したが、残りの 7 例は腫瘍の再発はなく、放射線壊死のみであったと報告し、全体の 2 年生存率は 34% で、生存期間の中央値は 20 ヶ月となり、従来の治療例に対し 5~11 ヶ月生存期間を延長できたと評価している。

【膠芽腫に対する新プロトコール】

我々は、膠芽腫に対する新しい陽子線治療プロトコール案を作製した (表 1)。我々の経験や Fitzek らの報告から考えると腫瘍中心をコントロールするには 1 回 2CGE で総線量 90CGE 以上は必要だが 95CGE 以上にする必要は少なく、むしろその辺縁をどうコントロールするかが今後の中心課題である。ただし同じ膠芽腫でも画像上限局している症例とそうではない症例があるので、プロトコールに示したように視床や脳幹部に腫瘍の進展が及んでいたり、最大径が 4 cm を超えるような症例を除くと、この方法で腫瘍に対する線量をかなり高くすることができる。ただし、腫瘍の浸潤性を考慮すると、陽子線のみ照射よりは、Lineac との併用が理想的と考えられるので、午前中に Lineac、午後陽子線治療という 1 日 2 回の過分割照射を計画することになった。現在の散乱体方式での照射では、多数の方向から照射するために照射野ごとに compensator と collimator を作る必要が生じる²⁾。これらの方法により、かなり正確に、MRI 上 Gd にて増強される部分に高線量を集中できる様になり、腫瘍中心部に 95CGE、周辺 1cm に 70CGE の照射が可能となる。さらに外側の 65Gy 以下の周辺部位については他の治療法を併用する必要が生じるが、放射線との同調化学療法に関する報告に基づき^{9,10,11)}、ACNU の静注をプロトコールに加えてある。

表 1 筑波大学 PMRC における膠芽腫に対する陽子線治療プロトコール概要

I 対象：

1. 適格条件

- 1) 病理学的に証明された天幕上膠芽腫 (WHO Grade IV : Glioblastoma:GBM) 症例
- 2) Karnofsky Performance Scale 70 %以上。
- 3) 年齢は 18 歳以上 80 歳未満。
- 4) 最大限の摘出術がされており、術後 MRI で残存腫瘍と考えられる領域が存在する。

2. 不適格条件

- 1) 腫瘍の中心が脳幹及び視床にある。
- 2) 術後の MRI において、Gd にて増強される部分で囲まれる領域 (手術による切除腔を含む) の直径が 4cm を超える。
- 3) 同部位に対して放射線治療の既往がある。
- 4) 著しい頭蓋内圧亢進症状を呈している。
- 5) プロトコールの完遂が不可能と考えられる合併症がある。

II 放射線治療の方法：

1. 放射線治療装置：Lineac 照射装置と陽子線治療装置を用いる。

2. 照射領域：

Gross Tumor Volume (GTV)：MRI で腫瘍本体と推定される体積。治療計画用 CT ではそれに相当する領域で明らかに活動性の腫瘍が存在すると想定される体積。

Clinical Target Volume-1 (CTV-1)：腫瘍細胞が高濃度に浸潤していると考えられる領域で、GTV の外側 1 cm を含む体積。

Clinical Target Volume-2 (CTV-2)：腫瘍細胞が浸潤していると考えられる領域で CTV-1 のさらに外側 1 cm を含む体積。

Clinical Target Volume-3 (CTV-3)：T2 強調 MR 画像上高信号を呈する領域

3. 照射線量：

1 回線量 1.5 Gy の陽子線と 1.8 Gy のエックス線を併用して 28 回の同時追加照射法 (concomitant boost) を行う。その際、GTV には、総線量 92.4 Gy、CTV-1 には総線量 70 Gy、さらに CTV-2 または CTV-3 のどちらか大きいほうに対して 60 Gy の照射を行う。照射は 1 日 2 回の分割照射法を行い、照射の間隔は 4 時間以上開ける。

ただし、脳幹の総線量は、腹側及び中心では 50 Gy、背側では 52 Gy 以下とし、視神経および視交叉部における総線量は 56 Gy 以下とする。

III. 併用化学療法：

ACNU 80 mg/m² の静脈内投与を 3 週おきに行う。

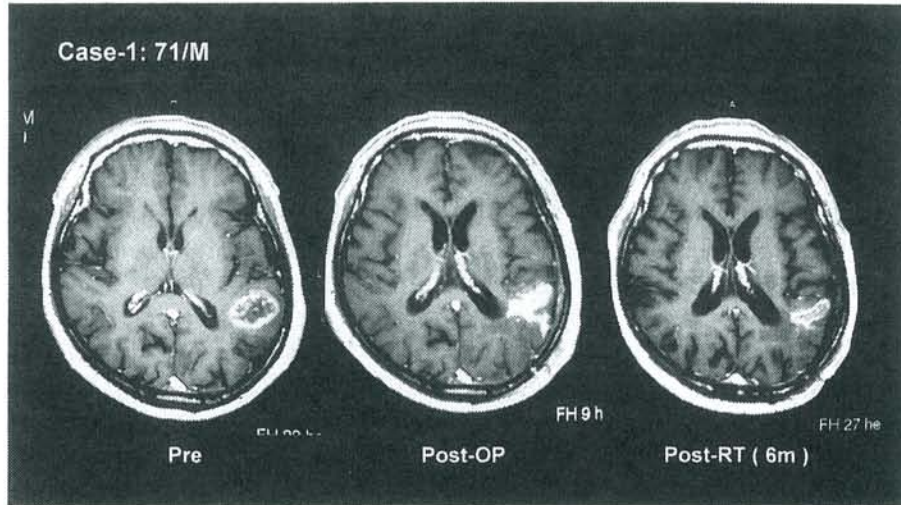


図 1
症例-1 の Gd 増強 MRI。左より、治療前、手術後、陽子線治療 6 ヶ月後。

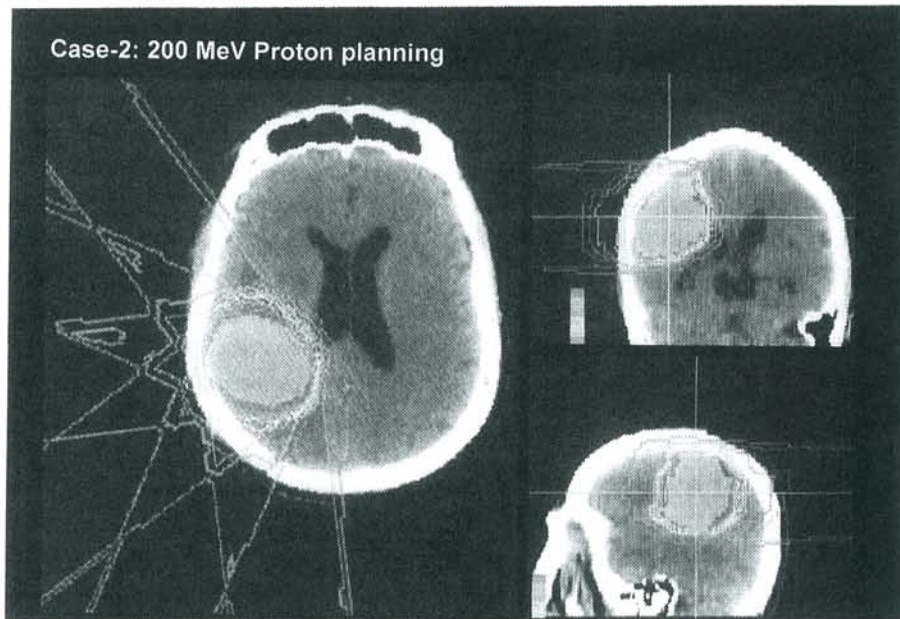


図 2
症例-2 の陽子線治療計画図。水平 6 方向からの照射計画がされている。
左: Axial、右上: Coronal、右下: Saggital

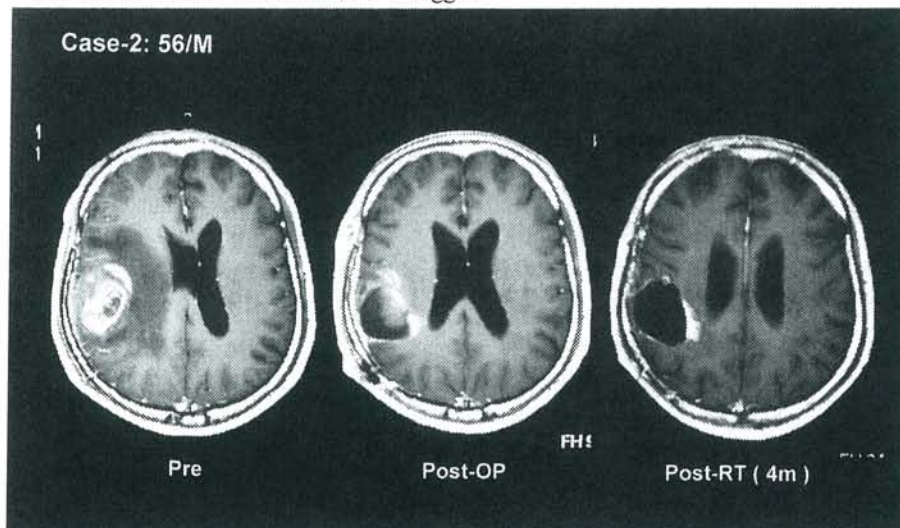


図 3
症例-2 の Gd 増強 MRI。左より、治療前、手術後、陽子線治療 4 ヶ月後。

これまで、2例の膠芽腫症例について上記とほぼ同じプロトコルを行うことができ、現在のところ良好な経過をたどっている。

症例1：71歳男性、左側頭一頭頂葉の膠芽腫で、平成13年11月26日に約70%の摘出術施行、平成13年12月19日から平成14年2月7日まで、本プロトコルとほぼ同じ治療計画を行い、エックス線と陽子線による過分割照射とACNUの静注を行った。陽子線治療後6ヶ月経過しているが、MRI上腫瘍の再増殖はなく、KPSも90%に保たれている(図1)。脱毛以外の急性期障害は認められず、ACNUによる骨髄抑制も軽度であった。

症例2：56歳男性、右前頭一頭頂葉の膠芽腫で、平成14年2月5日に約70%の摘出術施行、平成14年3月8日から4月17日まで、本プロトコルに従って治療計画を行い、エックス線と陽子線による過分割照射とACNUの静注を行った。図2にこの症例での陽子線治療計画を示した。水平6方向からの陽子線照射を行うことで極めて良好な線量分布が得られることがわかる。このように陽子線ではターゲットのサイズにかかわらず、対象領域を塗りつぶすようにして分割照射が可能である。本症例は陽子線治療後4ヶ月経過しているが、MRI上腫瘍の再増殖はなく、KPSも100%に保たれている(図3)。また、脱毛以外の急性期障害は認められず、ACNUによる骨髄抑制も軽度であった。

【結語】

陽子線照射では、他門照射を行うことで極めて良好な空間的線量分布を得ることができ、かつ分割照射を行うことで周囲の正常組織への影響を軽減できる。そのため、腫瘍本体とその浸潤範囲に対してこれまでよりも高い線量を選択的に照射できることになる。今回新たに試作したプロトコルにより、2例の膠芽腫に対して90Gy以上のエックス線と陽子線の同時追加照射法を行った。その結果、治療に伴う急性期の障害は従来とほぼ同程度であり、4ヶ月、6ヶ月の観察期間では、腫瘍は良くコントロールされ、新たな障害も認められないことから、本治療法は極めて有望であるといえる。

【文献】

- 1) 坪井康次、土田幸弘、能勢忠男、安藤興一：神経膠芽腫の重粒子感受性 重粒子線治療の基礎と臨床 pp69-75 医療科学社 2000
- 2) 坪井康次、秋根康之、能勢忠男：陽子線治療 脳神経外科 advanced practice 1：定位的放射線治療 高倉公朋編集 メジカルビュー社 pp146-153 2000
- 3) Raju MR : Particle radiotherapy : historical developments and current status. Rad Res 145:391-407, 1996
- 4) Raju MR : Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy. Int J Radiat Biol 67:237-259, 1995
- 5) Graffman S, Haymaker W, Hugosson R, Jung B : High-energy protons in the postoperative treatment of malignant glioma Acta Radiol(Stockh) 14:443-461, 1975
- 6) 吉井與志彦、牧 豊、成島 浄、高野晋吾、その他：脳腫瘍に対する陽子線療法 Neurol Med Chir (Tokyo) 26:219-226, 1986
- 7) 坪井康次、塩山 秋根康之、能勢忠男：脳神経外科 Advanced Practice 「神経膠腫」陽子線治療 pp110-115、メジカルビュー社 2001
- 8) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th.: Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. J Neurosurg 91:251-260, 1999
- 9) Menei P, Venier MC, Gamelin E, Saint-Andre JP, Hayek G, Jadaud E, Fournier D, Mercier P, Guy G, Benoit JP: Local and sustained delivery of 5-fluorouracil from biodegradable microspheres for the radiosensitization of glioblastoma: a pilot study. Cancer. 86:197-199, 1999
- 10) Donson AM, Weil MD, Foreman NK: Tamoxifen radiosensitization in human glioblastoma cell lines. J Neurosurg 90:533-536, 1999
- 11) Glass J, Silverman CL, Axelrod R, Corn BW, Andrews DW: Fractionated stereotactic radiotherapy with cis-platinum radiosensitization in the treatment of recurrent, progressive, or persistent malignant astrocytoma. Am J Clin Oncol 20:226-9, 1997

Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor と medulloblastoma の予後：組織診断の再評価の重要性

Outcome of medulloblastoma and Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor : the importance of re-examination

北里大学脳神経外科¹⁾、北里研究所メディカルセンター病院脳神経外科²⁾、川崎市立井田病院脳神経外科³⁾、総合太田病院脳神経外科⁴⁾

宇津木 聡^{1,2)}、岡 秀宏¹⁾、田中 聡²⁾、近藤 宏治³⁾、谷崎 義徳⁴⁾、安井 美江¹⁾、藤井 清孝¹⁾

Key words : Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor, medulloblastoma, prognosis

【Abstract】

〈目的〉 Medulloblastoma は小児期の後頭蓋窩に発生する悪性腫瘍であるが、Rorke が提唱した Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor(AT/RT)と組織学織像が類似しているため誤診されてきた可能性がある。しかし、AT/RT は medulloblastoma に比し予後が極めて不良であることより、正確に診断することが臨床上重要である。今回われわれは、初回診断時 medulloblastoma と診断された症例を対象とし AT/RT が含まれていないかを再検索し、その転帰について比較検討した。

〈対象〉 当院で初回手術時の病理組織診断で medulloblastoma と診断された 15 例(男性 10 例、女性 5 例)を対象とした。診断時の年齢は 2 ヶ月から 23 歳で、診断後 2 ヶ月から 12 年の間に 9 例が死亡している。

〈結果〉 Medulloblastoma と診断された 15 例のうち免疫組織化学的検索を含めた病理学的再評価により 2 例が AT/RT であったことが判明した。全体での median survival time は 75 ヶ月であり、medulloblastoma、AT/RT に分けるとそれぞれ 86 ヶ月、6.5 ヶ月で AT/RT では medulloblastoma に比し極めて予後不良であった。発症年齢は AT/RT の 2 例は 2 ヶ月、4 ヶ月と共に乳児期の発症であったのに対し、medulloblastoma の乳児期発症例は 1 例のみであった。病理組織学的には 2 例とも典型的な rhabdoid cell は認められなかったが small rhabdoid cell や large, pale, bland cell が認められた。また、2 例ともに腺管構造が認められた。免疫組織学的検索では AT/RT では vimentin, EMA, SMA 等本来 medulloblastoma では発現しないものが認められた。

〈結論〉 AT/RT は組織学的に、典型的な rhabdoid cell が必ずしも観察できるとは限らず、large, pale, bland cell、grand-like structure の存在が診断の助けになる。しかし、medulloblastoma との組織学的検索のみでは鑑別が困難な場合があるため、medulloblastoma と診断した症例でも AT/RT を疑い免疫組織化学的に鑑別する必要がある。

【はじめに】

Atypical teratoid / rhabdoid tumor(AT/RT)という腫瘍名は 1993 年 Rorke ら⁸⁾により提唱されたもので、その特徴は小児、特に乳幼児の小脳に発生するきわめて予後不良な腫瘍である。その発生部位や組織学的には未分化な小型円形の腫瘍細胞が増殖するという primitive neuroectodermal tumor / medulloblastoma (PNET / MB)との相似性より、AT/RT と medulloblastoma の鑑別診断はけして容易とはいえない。今回われわれは、初回診断時 medulloblastoma と診断さ

れた症例のうち AT/RT が含まれていないかを再検索し、その予後の違いについて検討した。

【対象・方法】

当院で手術時の病理組織診断により medulloblastoma と診断された 15 例(男性 10 例、女性 5 例)を対象とした。診断時の年齢は 2 ヶ月から 23 歳、平均 7.5 歳である。手術による腫瘍摘出は全例で行われており、全摘出 2 例、亜全摘出 9 例、部分摘出 4 例

で行われている。術後の後療法として放射線療法が全例で行われており、1回線量が100~200cGy、局所線量でtotal 30~60Gyで施行されている。化学療法は7/15例で施行され、その内訳はACNU, vincristine, procarbazineによる化学療法1例、interferon, シスプラチン, エトポシドによる化学療法2例、interferon, ACNU, vincristineによる化学療法4例である。経過観察期間は2ヶ月から150ヶ月、平均42.8ヶ月であった。診断後2ヶ月から12年の間に9例が死亡している。免疫組織化学的検索として、Cytokeratin, epithelial membrane antigen(EMA), Vimentin, glial fibrillary acidic protein(GFAP)、Synaptophysin, smooth muscle actin(SMA)の染色を行った。

【結果】

15例のうち2例がAT/RTであった。このうち1例は過去に診断し得たのもであったが¹¹⁾、今回の検討で新たにmedulloblastomaと診断されていた1例がAT/RTであることが明らかになった。全体でのmedian survival timeは75ヶ月であり、medulloblastoma、AT/RTに分けるとそれぞれ86ヶ月、6.5ヶ月でAT/RTではmedulloblastomaに比し極めて予後不良であった(Fig.1, Table 1)。発症年齢はAT/RTの2例は2ヶ月、4ヶ月と共に乳児期の発症であったのに対し、medulloblastomaの乳児期発症例は1例のみであった(Table 2)。

組織学的に検討すると、AT/RTの2例では、組織のほとんどはsmall round cellがシート状に増殖しており(Fig.2a)、部分的に細胞質を持ったやや大型の細胞が集団をなし存在する部分も認められた。しかし、大型の細胞で核が偏在し、intracytoplasmic hyaline inclusionをもつrhabdoid tumor of kidney(RTK)にみられるような典型的なrhabdoid cellは2例共に観察されなかった。このlarge cell componentはsmall round cellの中に混在し、その細胞質は、わずかに好酸性を示すものから、細胞質が抜けて見えるものまであり、核は大きく円形で多角形のものも見られ、明瞭な核小体を持つものと様々な形態のものが認められた(Fig.2b)。これらの所見はAT/RTの2例には共通して見られたが、medulloblastomaには見られない所見であった。また、AT/RTの2例ではごく一部にgrand-like structureがみられ(Fig.3a)、これがHEでAT/RTとmedulloblastomaを鑑別する一つの特徴と考えられた。免疫組織学検討では、medulloblastomaはGFAP、Synaptophysinでそれぞれ5/13、7/13で陽性となったが、Vimentin、EMA、Cytokeratin、SMAで陽性となる症例はなかった(Table 3)。これに対しAT/RTでは2例ともVimentin、EMA、Cytokeratin、SMA、GFAPに陽性、Synaptophysinも一例で陽性だった。AT/RTにおいて、Vimentinは腫瘍のすべての細胞形に瀰漫

性に陽性だった(Fig.3b)。EMA(Fig.3c)とcytokeratin(Fig.3d)は、grand-like structureの部分とLarge cell componentの一部、small round cellの極一部で陽性であった。SMA(Fig.3e)、GFAP(Fig.3f)、synaptophysinはsmall round cellのみに陽性であった。EMA、cytokeratin、SMA、GFAPで陽性のsmall round cellはHEでの鑑別はできなかった(Fig.4)。

【Discussion】

AT/RTという名称がRorkeらにより提唱されて以来^{8,9)}、AT/RTの多くの報告がなされるようになった^{1,2,4,5,6,7,11)}。AT/RTは、中枢神経系に発生したrhabdoid tumor(RT)のうちneuroectoderm、epithelium、mesenchymへと多方向への分化がみられteratoidというべき性格がみられるが、通常のteratomaと異なり、germ cell tumorの免疫学的markerにすべて陰性であることによりその名が由来している⁹⁾。

臨床的な特徴として、小脳に好発し、発症年齢が平均16.5ヶ月と若く、約1/3の症例が発症時すでにクモ膜下播種をしており、化学療法、放射線療法等の治療に対しても反応が見られず1年以内に死亡し、きわめて悪性度が高いことがあげられ、組織学的には類似性があるPNET/MBよりも発症年齢が低く、予後が悪いことが特徴である^{6,10)}。

AT/RTの組織学的な特徴は、大型で核が偏在しintracytoplasmic hyaline inclusionが存在する典型的なrhabdoid cellはAT/RTのすべてに必ずしも見られるわけではない^{1,5,6)}。small rhabdoid cell⁹⁾や、細胞質がわずかに好酸性を示し、円形で伸ばされたような核で、時に明瞭な核小体を持つlarge, pale, bland cellが認められることも特徴とされる^{1,2,5,6)}。われわれの検討ではAT/RTの2例において典型的なrhabdoid cellは認められなかったが、2例共にlarge, pale, bland cellがみられた。13例のmedulloblastomaではこれらの所見はみとめられず、large, pale, bland cellがAT/RTとmedulloblastomaを鑑別する組織所見の一つの特徴と考えられた。また、AT/RTにみられmedulloblastomaになかったHE所見として、grand-like structureがあった。この部分は免疫組織化学的にcytokeratin、EMAに陽性であることより、AT/RTのepithelial differentiationを示している部分である。AT/RTにおいてcytokeratinやEMAが陽性となるのはそれぞれ76%、99%であるが⁶⁾、grand-like structureが見られることは少ない²⁾。しかし、Medulloblastomaにおいてepithelial differentiationを示すことはなく³⁾、grand-like structureがみられれば、AT/RTを疑う所見の一つである。AT/RTの診断に免疫組織化学が有用であることは以前から報告があり、neuroectodermal marker(GFAP、Synaptophysin)のみでなく、epithelial(EMA、Cytokeratin)やmesenchymal marker(Vimentin、SMA)に陽性

Fig. 1 Survival curves

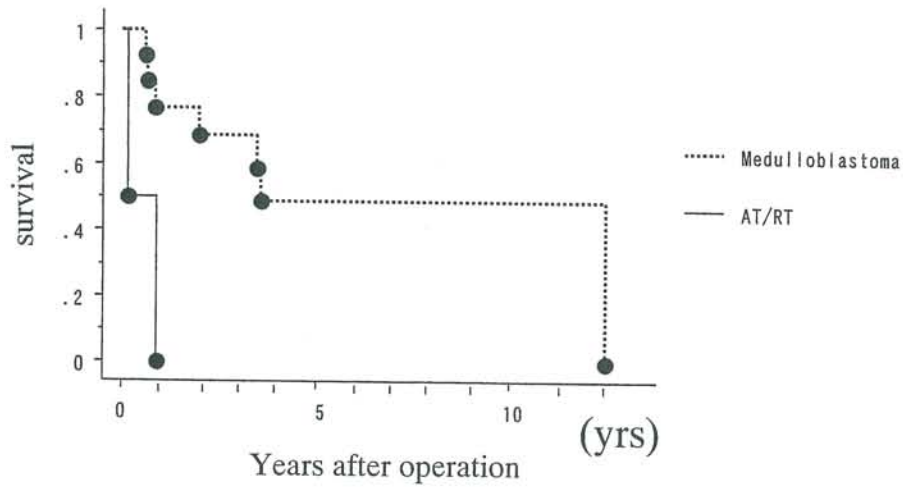


Table 1

	Medulloblastoma (n=13)	AT/RT (n=2)
Male : Female	9:4	1:1
Age (mean)	6 months - 23 years (8.6 years)	2-4 months (3 months)
Recurrence	11/13 cases	2/2 cases
Outcome Alive : Dead	6 : 7	0 : 2
Median survival time	85 months	6.5 months

Table 2 Summary of the patients diagnosed as medulloblastoma

Case	Age/Sex	Removal surgery	Shunt	Radiotherapy (Gy)	Chemo-therapy	Recurrence	Outcome (suivval in months)
1	2 m/F	Subtotal	-	W 36	-	+	Dead(2)
2	4 m/M	Subtotal	-	W 30 + S 15	-	+	Dead(11)
3	6 m/M	Subtotal	+	W 30 + L 30	+	+	Alive(27)
4	2 y/M	Subtotal	+	W 30 + L 15 + S 30	+	+	Alive(33)
5	3 y/M	Partial	+	W 36 + L 14 + S 30	-	-	Alive(105)
6	4 y/F	Subtotal	+	W 30 + L 15 + S 30	+	+	Alive(67)
7	6 y/F	Total	+	L 40	-	+	Dead(120)
8	7 y/M	Subtotal	+	W 15 + L 35 + S 30	+	+	Alive(55)
9	7 y/M	Total	-	W 30 + S 30	+	-	Alive(48)
10	8 y/M	Partial	+	W 36 + L 20 + S 30	-	+	Dead(24)
11	9 y/F	Subtotal	+	W 30 + L 15 + S 30	+	+	Dead(42)
12	10 y/M	Subtotal	+	L 60 + S 25	-	+	Dead(7)
13	16 y/M	Partial	-	W 30 + L 20 + S 20	+	+	Dead(8)
14	17 y/F	Subtotal	+	W 30 + L 30	-	+	Dead(150)
15	23 y/M	Partial	+	W 30 + L 20	-	+	Dead(43)

m: months, y: years

Fig. 2

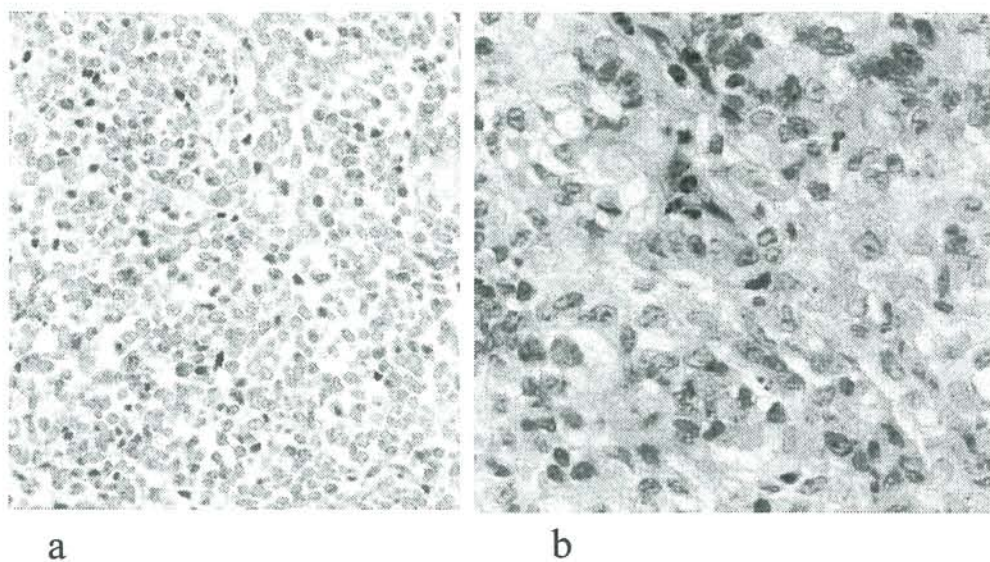


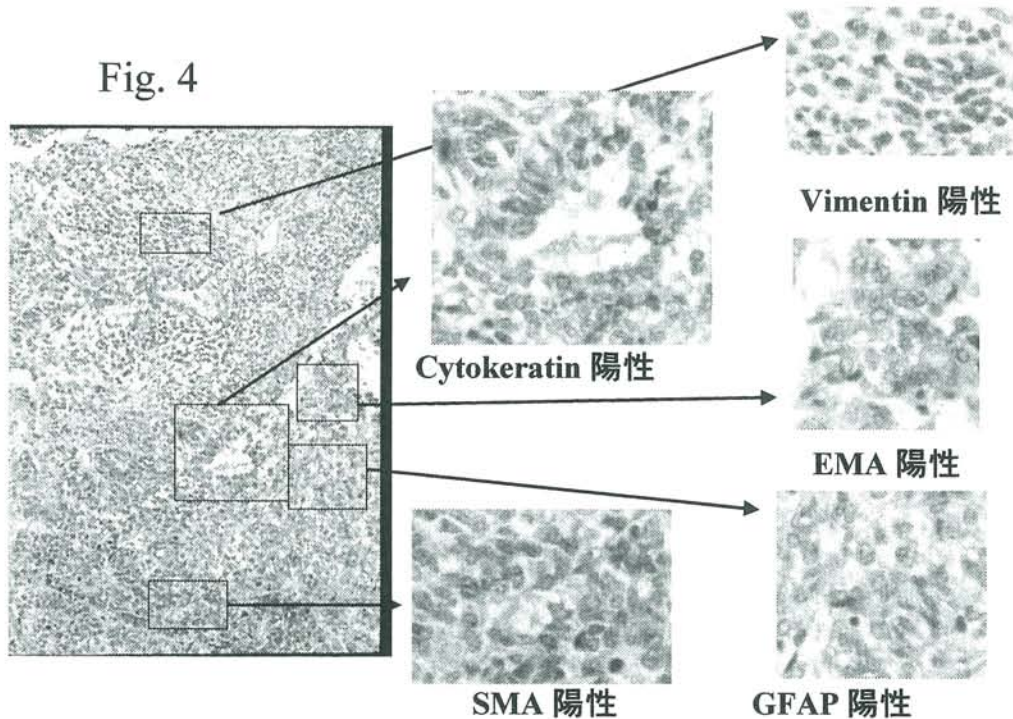
Fig. 3

a	b	c
d	e	f

Table 3 Results of histochemical studies

	Medulloblastoma	AT/RT
HE		
typical rhabdoid cells	0/13	0/2
grand-like structure	0/13	2/2
Vimentin	0/13	2/2
EMA	0/13	2/2
Cytokeratin	0/13	2/2
GFAP	5/13	2/2
Symaptophysin	7/13	1/2
SMA	0/13	2/2

EMA: epithelial membrane antigen, GFAP: glial fibrillary acidic protein, SMA: smooth muscle actine



となり多方向への分化が見られることが、その特徴である^{2,5,6,10}). Mdulloblastoma は一部の症例で neuro-ectodermal marker に陽性を示すが、epithelial や mesenchymal marker に陽性を認めるものはなかった。これら neuroectodermal, epithelial, mesenchymal marker 陽性の腫瘍細胞はそれぞれ small round cell area にも認められた。この small round cell area の HE 所見だけでは、AT/RT と medulloblastoma との鑑別診断は不可能である。AT/RT、medulloblastoma における組織学的検索が腫瘍組織のすべてをカバーできるわけでは

ないので、AT/RT であるのに medulloblastoma と誤診されている症例もあると考えられる^{2,5}). AT/RT は medulloblastoma に比べ、予後が非常に悪く^{1,2})、median survival も 6 ヶ月程度とされている¹⁰). 予後の悪い理由として、AT/RT の治療は medulloblastoma と同じ治療方針が採られているが^{1,2,10})、medullablastoma には効果のある化学療法が AT/RT には効果がないためと考えられる。しかし、AT/RT に対しより積極的な治療による長期生存例の報告もあり^{4,7})、AT/RT と medulloblastoma との誤診をなくし、各々の腫瘍に適

した治療を行うことでこれらの予後を改善する必要がある。Ho からも PNET/MB と診断した症例を詳細に検討しなおし、新たに 6 例の AT/RT を診断し、PNET/MB の 10%弱に AT/RT が存在し、特に 3 歳以下の症例に限ればその割合は 26%を超えることを報告している⁵⁾。我々の検討でも medulloblastoma と診断した症例のうち 13%が AT/RT であり、3 歳未満の症例に限っては 40%が AT/RT であった。組織学的に medulloblastoma と診断した症例においても 10%程度の確立で AT/RT が含まれている可能性があり、特に 3 歳以下の症例ではその割合は増えるため、medulloblastoma と診断した症例でも免疫組織化学的検索を行い AT/RT との鑑別を行う必要がある。

【謝 辞】

本症例報告の一部は文部科学省科学研究助成、アカデミックフロンティア推進事業、北里大学医学部父兄会研究助成の援助を受けた。

【文 献】

- 1) Bhattacharjee M, Hicks J, Langford L, Dauser R, Strother D, Chintagumpala M, Horowitz M, Cooley L, Vogel H. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *Ultrastruct Pathol* 21:369-378, 1997
- 2) Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, Duffner PK, Kun LE, Perlman EJ. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol* 22:1083-1092, 1998
- 3) Coffin CM, Braun JT, Wick MR, Dehner LP. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 53 cases of medulloblastoma with emphasis on synaptophysin expression. *Mod Pathol* 3:164-170, 1990
- 4) Hilden JM, Watterson J, Longee DC, Moertel CL, Dunn ME, Kurtzberg J, Scheithauer BW. Central nervous system atypical teratoid tumor/rhabdoid tumor: response to intensive therapy and review of the literature. *J Neurooncol* 40:265-75, 1998
- 5) Ho DM, Hsu CY, Wong TT, Ting LT, Chiang H. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 99:482-488, 2000
- 6) Oka H, Scheithauer BW. Clinicopathological characteristics of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39:510-518, 1999
- 7) Olson TA, Bayar E, Kosnik E, Hamoudi AB, Klopfenstein KJ, Pieters RS, Ruymann FB. Successful treatment of disseminated central nervous system malignant rhabdoid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:71-75, 1995
- 8) Rorke LB, Packer RJ, Schut L, et al; Atypical teratoid/rhabdoid tumors and the so-called 'large cell medulloblastoma.' *Pediatr Neurosurg* 19; 287, 1993 (Abstract)
- 9) Rorke LB, Packer RJ, Biegel J; Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood. *J Neuro-oncol* 24; 21-28, 1995
- 10) Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA; Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg* 85; 56-65, 1996
- 11) 宇津木聡、川野信之、岡 秀宏、三枝宏伊、藤井清孝、柳下三郎、Bernd W. Scheithauer : Atypical teratoid / rhabdoid tumor —広範な ependymal differentiation を伴った症例— *脳神経外科ジャーナル*, 7: 507-512, 1998

第三脳室内に限局した 稀な原発性頭蓋内悪性リンパ腫の一例

Primary intracranial malignant lymphoma located in the third ventricle: A case report.

北里大学医学部 脳神経外科

宮島 良輝、岡 秀宏、宇津木 聡、石渡 雅男、安井 美江、藤井 清孝

Department Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

Yoshiteru Miyajima, Hidehiro Oka,
Satoshi Utsuki, Masao Ishiwata, Yoshie Yasui, Kiyotaka Fujii

Key words : intracranial, malignant lymphoma, third ventricle

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫は、全原発性脳腫瘍の2%未満であり、大脳半球、大脳基底核などに発生することが多い。一方で、脳室内に中枢神経系原発悪性リンパ腫が限局することは非常に稀であり、過去に9例の報告しかなく、第三脳室に限局したものは3例のみである。今回我々は、尿崩症で発症し、第三脳室に限局した稀な中枢神経系原発悪性リンパ腫の一例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

【症例】

〈患者〉64歳男性

主訴：多飲、多尿

現病歴：平成13年11月中旬頃より多飲、多尿が出現、1日3L以上の飲水が続き、排尿は1日15回以上行くようになった。また今年の冬に限って寒がりになった。12月より記名力障害が出現し、近医にて頭部MRIを施行したところ異常陰影を指摘され当科へ1月26日紹介受診となった。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：多飲、多尿

神経学的陽性所見：軽度意識障害、見当識障害、長谷川式15点

入院時画像所見：MRI 所見上第三脳室内に充満するようなT1WIでlow(Fig.1-A)、T2WIでややhigh intensityの腫瘍を認め、ガドリニウムでほぼ均一に増強効果があった(Fig.1-B,C)。脳実質内に他の腫瘍陰

影は認められなかった。その他全身検索では特に異常を認めなかった。

入院後経過：平成14年2月7日 Interhemispheric trans-laminar terminalis approach で開頭腫瘍摘出術施行、腫瘍は灰白色調でやや硬く、第三脳室内に限局して存在していた。また第三脳室左側壁に強固に癒着しており、ここから発生したものと考えられた。可能な限り腫瘍を摘出したが、第3脳室上方に一部残存した。

病理組織所見：HE染色では類円形の大型の核を持ち細胞質に乏しい腫瘍細胞が、細胞同士の接着性がなくバラバラに存在しており、分裂像や壊死像が散見された。免疫組織化学的検索では、腫瘍細胞はB cell マーカーのCL20で陽性となり、B cell lymphomaと診断した(Fig.2)。

術後経過：中枢神経系原発B cell lymphomaの診断のもとに平成14年2月26日より放射線治療(total 50 Gy)を施行し腫瘍は消失、尿崩症、失明当識は残存するも独歩退院となった。

【考察】

中枢神経系原発の悪性リンパ腫は、全身性非ホジキンリンパ腫の0.7%-1.7%を占めており¹⁾、全原発性脳腫瘍の2%未満と比較的稀な疾患とされていたが近年増加傾向にあることが知られている^{4,5)}。その一因として腎、心臓移植などの増加に伴う免疫抑制剤の使用機会の増加、AIDS患者など免疫抑制状態の患者が増加したことがあげられる⁵⁾。

Fig 1 入院時MRI

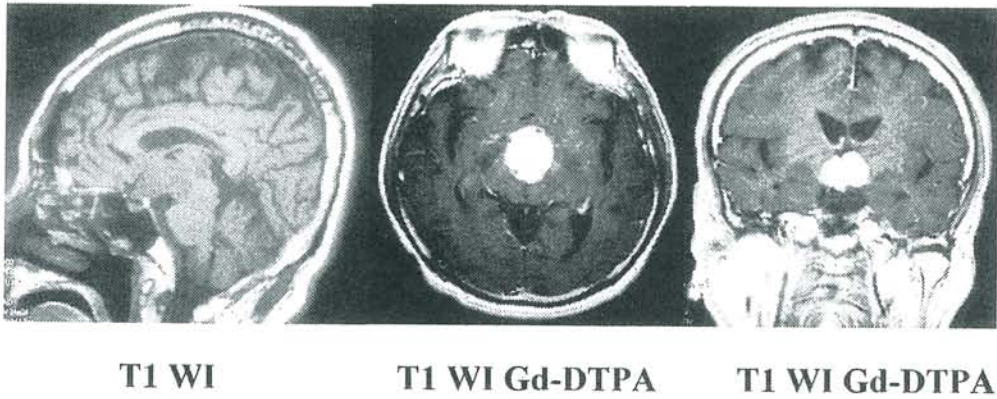
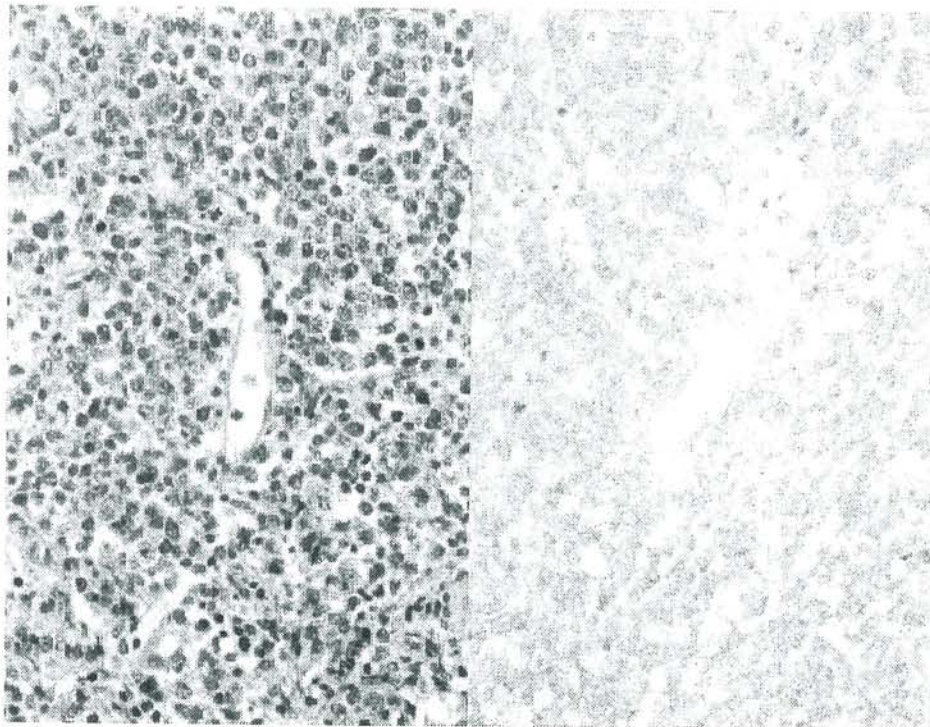


Fig 2



H E染色

免疫染色(CD20)

中枢神経系原発悪性リンパ腫の発生源については、以下のような仮説が考えられている。①上衣層や軟膜(leptomeningeal space)に均一に分布している microglial cell あるいはその前段階の細胞、細網細胞などが腫瘍化する⁹⁾、②中枢神経系で感染、炎症が起きることで lymphocytes が中枢神経系に浸潤し、これが腫瘍化する⁴⁾、③全身のどこかに lymphoma が存在

してその腫瘍細胞が血行性に中枢神経系に転移する^{4,7)}。本症例においては、過去に頭蓋内の感染、炎症を起こした既往はなく、術中所見より髄膜の炎症所見も認めなかったため、上記仮説②は当てはまらなると考えられた。また全身検索をした結果、頭蓋外に lymphoma は認めず、治療も局所の放射線照射のみで新たな lymphoma も認めないため、上記仮説③

も否定的である。本症例においては、上記仮説①のように、上衣層に存在した microglial cell などの細胞が腫瘍化し、腫瘍を形成したものと考えられる。

中枢神経系原発の悪性リンパ腫は上衣層の近傍である脳室周囲に発生しやすく^{3,6,10,12)}、18%の病変は画像上脳室壁の上衣層に接しており¹⁾、悪性リンパ腫が脳実質から発育増大し、脳室内に進展することはありうる⁵⁾。しかし、本症例のように脳室内に腫瘍が限局し、脳実質にはほとんど浸潤像を認めない悪性リンパ腫は非常に稀で、我々が文献上渉猟し得た限り本例を含め 10 例の報告のみである^{2,3,6,8,11)}。また、その中で本症例のように第三脳室に限局したものは、Lanzieri CF ら⁹⁾の 2 例と、平田ら⁶⁾の 1 例のみである。

本症例のように中枢神経系悪性リンパ腫が脳室内に限局して存在しうることを念頭におき、脳室内腫瘍の鑑別疾患のひとつとして中枢神経系原発悪性リンパ腫を考慮する必要がある。

【謝 辞】

本症例報告の一部は文部科学省科学研究助成、アカデミックフロンティア推進事業、北里大学医学部父兄会研究助成の援助を受けた。

【文 献】

- 1) 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
- 2) Bogdahn U, Bogdahn S, Mertens HG, Dommasch D, Wodarz R, Wunsch PH: Primary non-Hodgkin's lymphoma of the CNS. *Acta Neuro Scand* 73:602-614, 1986
- 3) Gutmann J, Kendall B: Unusual appearances of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Radiology* 49:696-702, 1994
- 4) Haegelen C, Riffaud L, Bernard M, Morandi X: Primary isolated lymphoma of fourth ventricle: case report. *J Neuro-Oncology* 51:129-131, 2001
- 5) Helle TL, Britt RH, Colby TV: Primary lymphoma of the central nervous system. *J Neurosurg* 60:94-103, 1984
- 6) 平田 勝俊、伊崎 明、堤 圭介、上之郷 真木雄、馬場 啓至、柴田 尚武、森 和夫、島田 修、津田 * 夫: 視床下部に原発し尿崩症を合併した頭蓋内悪性リンパ腫の一例. *脳神経外科* 17:461-466, 1989
- 7) Hochberg FH, Miller DC: Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 68:835-853, 1988
- 8) Jelinek J, Smirniotopoulos JG, Parisi JE, Kanzer M: Lateral ventricular neoplasms of the brain: differential diagnosis based on clinical, CT and MR findings. *Am J Roentgenol* 155:365-372, 1990
- 9) Lanzieri CF, Sabato U, Sacher M: Third ventricular lymphoma: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 8:645-647, 1984
- 10) Mendenhall NP, Thar TL, Agee OF, Harty-golder B, Ballinger jr WE, Million RR: Primary lymphoma of the central nervous system. Computerized tomography scan characteristics and treatment results for 12 cases. *Cancer* 52:1993-2000, 1984
- 11) Toth C, Voll C, Macaulay R: Primary CNS lymphoma as a cause of korsakoff syndrome. *Surg Neurol* 57:41-45, 2002
- 12) Ueda F, Takashima T, Suzuki M, Kadoya M, Yamashita J, Kida T: MR Imaging of primary intracranial malignant Lymphoma. *Radiation Medicine* 13:51-57, 1995

がん性髄膜炎に対する methotrexate (MTX) 髄注化療の効果について

Intrathecal injection of methotrexate for meningeal carcinomatosis

千葉県がんセンター脳神経外科

大里 克信、井内 俊彦、大賀 優

【はじめに】

手術および放射線治療技術の進歩により中枢神経内の孤在性腫瘍に対する治療成績には格段の進歩がみられる。しかし髄液腔内播種に対しては有効な治療法は乏しく、治療すら断念するケースが多い。我々はこの困難な状況を打ち破るべく抗がん剤の髄液腔内投与を積極的に行ってきた。症例数は十分とはいえないが今後の治療法開発に向けて幾つかの知見が得られたので報告する。

【対象と治療法】

1995年4月より2001年12月までに当センターにて治療した全症例を対象とした。髄液播種、いわゆるがん性髄膜炎の診断は髄液細胞診とMRI像にて行った。髄液細胞診はClass 4以上をもって、またMRIは髄液腔の瀰漫性の造影をもって髄液播種と診断した。リンパ腫の髄液播種は髄液細胞診以外に髄液細胞数の有為な増加も診断基準に加えている。中枢神経原発腫瘍103例、転移性脳腫瘍245例、全身性リンパ腫頭蓋内浸潤13例、中枢神経原発リンパ種24例のうち髄液播種は各々17(17%)、19(8%)、13(100%)、16(67%)例に認められた。髄液播種がみられた腫瘍は中枢神経原発腫瘍ではGlioblastoma(GM)、medulloblastoma(Medu)、転移性腫瘍では肺ガン、胃ガン、乳ガンなどが主たるものであった(table 1)。髄液播種と診断された症例には全身状態が許される限りOmmaya装置を留置してこれよりMethotrexate(MTX)を髄注した。MTX髄注化療は中枢神経原発腫瘍群で6(35%)例、転移性脳腫瘍群で11(58%)例、リンパ腫群で16(55%)例であった。MTXの髄注は5mgから10mgを毎週1回施行し6回投与をめざした。しかしMTX髄注化療を施行できず、放射線治療のみを施行した例、また単独での治療効果が不十分であることから両者を併用した例なども数多く存在していた。

【治療結果】

中枢神経原発腫瘍の髄液播種17例のうち7例は播種発見時すでに全身状態が悪く、化学療法や放射線療法は適応がないと診断され、生命予後は1~2ヶ月であった。髄液播種に対してMTX髄注化療は6例に施行され、3例は放射線治療を併用している。その治療予後はMTX髄注化療単独群で平均3ヶ月、放射線との併用群で5ヶ月であった。患者の治療前状態が比較的良く、治療を行うことが可能であったという事を考慮すると治療効果は少ないものと判断される。これに対して全脊髄腔を照射した4例の治療予後は平均20ヶ月であった。これには放射線による治療反応が良好な髄芽腫や増殖速度が比較的遅い上衣腫などが含まれており、対象とされた疾患の差で治療予後の差がでたものと推定される。これらの結果からは中枢神経原発腫瘍の髄液播種に対してMTX髄注化療は有為な効果はないと判断される(table 2)。

転移性脳腫瘍群ではMTX髄注による化療単独群の治療予後の平均は4.3ヶ月で、これに放射線照射を併用した群は16.4ヶ月であった。治療をしなかった群は平均1.4ヶ月と3者間に有為な差が認められた(table 3)。播種発見時のKarnofski Performance Scale(KPS)の平均は治療なしの群、化学療法のみ群、これに放射線治療を加えた群ではそれぞれ20%、36%、44%であった。どの治療法を選択するかは患者さんのKPSによって決定されたことをものがたっており、治療背景因子の違いが治療予後に影響を与えていた。

リンパ腫の髄液播種は全身性リンパ腫13例の全例で認められた。このうち12例にMTX髄注化療を行っている(table 4)。治療をなしの群は数日で死亡している例が多く、播種発見時すでに末期的状態に陥っていたといえる。2年を経過し生存している例は画像的にも自然経過で寛解と再発を繰り返しており、特異的な例である。1例は患者さんの意思で化学療法は行わず、全脊髄腔に対しての放射線治療を行っている。全身化学療法とMTX髄注化療の併用で腫瘍像は消失し、数年

table 1

髄液播種の症例数

中枢神経原発腫瘍	髄液播種例	
	103	17
		GM 10
		Medu. 2
転移性腫瘍		
	245	19
		Lung 9
		Gastric 3
リンパ腫瘍		Breast 3
systemic	13	13
CNS	24	16

table 2

中枢神経原発腫瘍髄液播種の治療とその予後
itは髄注を示す

	治療(-)	MTX it	MTX it+照射	全髄液腔照射
発症からの生存月数	1	3	4	5 1 * alive
	2	3	5	7 *
	6	5 alive	4	4 7 ** alive
	1			4 **
	2			
	1			
平均月数	2	3	5	2 0
			* 髄芽腫	** 上衣腫

table 3

転移性ガン細胞髄液播種の治療とその予後

	治療(-)	MTX it	MTX it + 照射
発症からの生存月数	1.0 *	11.0 *	3.3
	6.2	2.2 *	12.1
	0.2	1.5 *	34.0
	0.7	3.2	8.6
	0.2	2.0	24.1
	0.7	7.1	
平均月数	1.4	4.3	16.4

* 転移巣治療後に発生したガン性髄膜炎

table 4

全身性リンパ腫髄液播種の治療とその予後

治療(-)	Systemic chemotherapy		
	MTXit	MTXit+照射	照射
20D	3M	3Y	3Y
10D	3Y *	2M	
2Y*	1Y	4Y*	
27D	2Y*	2Y	

* 生存例

table 5

中枢神経原発リンパ腫髄液播種の治療とその予後

発症からの生存期間	治療(-)	全脳照射	全髄液腔照射	Systemic化療	
				MTX it	照射
3M	3M	4Y *	3Y*	3Y*	
25D	1M	3.5Y	4Y*	3.5Y	
			2Y(R)		
			2Y*(R)		
			2Y*		
			1Y*		
			1Y*		
			1Y		

• 生存例

(R) 再発後照射

を経過している例が2例見られる。この群で死亡した2例はいずれも全身性病変増悪での死亡である。MTX髄注化療で腫瘍が残存し、放射線照射を追加したものが4例である。その結果1例で長期生存を果たしている。2例は全身性の再燃により、1例は脳浸潤巣の増悪で死亡している。中枢神経原発リンパ腫24例のうち16例で髄液播種が明らかとなっている (table 5)。2例は来院時すでに末期的であり治療の適応はないと診断されている。また化学療法には耐えられなく、緩和的に放射線治療を施行した例が2例あるがいずれも予定線量を照射できないまま死亡に至っている。患者さんの意思で化学療法は施行せず、放射線治療のみ行った例が2例で、1例はT細胞リンパ腫で現在生存。他の1例は脳内に再発しその後γナイフ治療を行ったが髄液播種による病状悪化で死亡している。全身的化学療法を治

療の中心とした例は10例であるが死亡は3例のみである。MTX髄注化療を行った例は8例で、うち2例が死亡している。2例で初期治療後再発例しMTX髄注化療を追加しているが、2例とも全身性化学療法のみで腫瘍は一時的に消失した例である。死亡した例は腫瘍をコントロールできなかった例と、再発後MTX髄注化療で再び腫瘍消失が計られたがその後再び再発し死亡した例である。MRIおよび髄液細胞診で腫瘍の存在が認められなくなり、数年を経過している例が数多く存在していることは、追跡期間が不十分とはいえ、MTX髄注化療は髄液播種リンパ腫に対して有効な治療法であると結論される。MTX髄注化療を行わず放射線治療を選択した例は2例であるがいずれも患者さんの意思による選択であった。

【考察】

髄液腔に腫瘍細胞が浸潤し、このため反応性に炎症性細胞、線維芽細胞が浸潤してくる状態をmeningeal carcinomatosis, がん性髄膜炎と総称している。臨床的には髄液中の細胞数の増加で炎症を推測し、そのなかにはがん細胞が含まれていればがん性髄膜炎と診断している。脳原発腫瘍が髄液中に浮遊した場合もがん性髄膜炎と呼んでいるが実際には炎症性細胞や線維芽細胞の増加は伴わないことが多く、炎と呼ぶのはふさわしくなく、髄液播種と呼ぶべきであるとの指摘もある。我々はがん性髄膜炎と悪性細胞の髄液播種とを同義語として使用している。

脳原発腫瘍の髄液播種は腫瘍末期に多いが、比較的初期の段階でも見られることがある¹⁾。腫瘍が巣として存在する場合は手術、放射線などの限局的治療方法が可能であるが髄液播種の場合は全脊髄腔を治療対象としなければならなくなり、化学療法や免疫療法などが必要とされてくる。一方髄液腔に直接注入でき、有効性が認められた薬剤の報告はない。我々はMTXを試験的に投与してみたがその有効性は証明できなかった。その主たる原因は薬剤感受性の不足と考えられ、新たな抗ガン剤の開発が待っている。

転移性腫瘍による髄液播種にはMTX髄注治療は症例により期待が持てるとの結果であった。一度髄液播種が生じると急速に危機的状態に陥り死亡に至ることが多く²⁾、化学療法を遂行できる症例は少ない。しかし化学療法を遂行できた場合その平均予後は4.3ヶ月に延命でき一定の効果はあったものと考えられる。化学療法群はOmmaya装置の設置を併用しており、これからの水頭症の管理が延命効果をもたらせた最大の要因と判断できるが、悪性細胞が髄液中に検出されなくなり症状もなく約1年を経過できた例もあることから効果が認められる症例があることも事実である。無作為抽出により治療の有意差を検定して良く必要があるが、良好な治療予後を得られた例が存在することは我々の今後の治療にとって大きな励みとなっている。

リンパ腫に対するMTX髄注治療の有効性はすでに数多く報告されている。リンパ腫がMTXに対して感受性を有していることが最大の理由であり全身的な投与での完全治癒が期待されている³⁾。我々の症例でも同様な結果であったが全身性リンパ腫の場合、既に種々な化学療法が施行され、造血機能障害を伴っていることが多く、頭蓋内浸潤となった時には十分なMYXの投与が困難となってくる。全身投与量を減量できる手段としての髄注治療に期待が持たれている。

中枢神経原発リンパ種頭蓋内リンパ腫に対し、我々は全身のどこかに必ずリンパ種の原因巣がありそれが脳に転移あるいは浸潤してきたものと考えている⁴⁾。このため治療は全身的に行い同時に髄注による頭蓋

内腫瘍巣の治療を行うべきで、この治療で腫瘍が残存した場合に限って放射線照射を加えるべきという治療指針をたてている。その治療指針に沿ったプロトコールでの治療成績は、観察期間がまだ短いものの髄液中の腫瘍細胞を消滅させることができ現在も生存している症例が大部分を占めていることは有効性が高く今後が期待される。

【文献】

- 1) 大里克信、井内俊彦、大賀優；放射線治療後のグリオーマ髄液播種について。
Neuro-Oncology, 10(1);75-78,2000
- 2) 大里克信、井内俊彦、難波宏樹；肺病変のない転移性脳腫瘍。Neuro-Oncology, 9(1);20-22,1999
- 3) 大西丘倫、吉峯俊樹；CNSリンパ腫に対する治療の進歩。—Methotrexate大量療法より—
(脳外誌10;135-141,2001)
- 4) 大里克信、井内俊彦、大賀優、武内利直；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。；Neuro-Oncology, 11(1);101-103,2001

多彩な脳神経症状を呈した 若年者 Gliomatosis cerebri の 1 例

昭和大学医学部脳神経外科、同神経内科*

泉山 仁、阿部 琢巳、国井 紀彦、谷岡 大輔、福田 直、堀部 有三*、市川 博雄*

【はじめに】

Gliomatosis cerebri のほとんどは剖検例であり、本症例のように診断治療ができたケースは極めて稀であると思われる。今回は多彩な脳神経症状を呈した若年者 gliomatosis cerebri の 1 例を経験したので、近年の文献的考察を含めて検討した。

【症 例】

27 歳 男性

主訴は、ふらつき、眼瞼下垂、眼球運動制限、右上下肢のしびれであり、既往歴は、16 歳時に右上顎骨内嚢胞手術歴あり、17 歳時に交通事故にて意識障害、脳出血(東邦大学)、27 歳時(平成 13 年 2 月 14 日)左眼瞼挙上術あり。家族歴は、祖母に心疾患、祖父に胃癌があるのみであった。現病歴は、平成 12 年 5 月末頃より眼瞼下垂を認め、同年 6 月 29 日近医の眼科経由にて当院眼科を受診し当科を紹介。右動眼神経麻痺を指摘されたのみで当院神経内科を紹介。同年 8 月 1 日多発性単脳神経炎(両側動眼神経麻痺、左顔面神経麻痺、球麻痺症状、舌下神経麻痺)を指摘され神経内科に入院。γグロブリンの大量静注療法、ステロイドパルス療法を施行。退院後も当科に通院していたが症状の改善を認めず、同年 10 月 23 日に杏林大学第一内科を受診。同年 11 月 29 日～12 月 20 日ミトコンドリア脳筋症疑い同病院入院。平成 13 年 2 月 14 日に左眼瞼挙上術を施行。同じ頃より右上下肢のしびれ、および、ふらつきが出現。同年 2 月 26 日～3 月 9 日精査加療目的で杏林大学第一内科に再入院。退院後も右上下肢のしびれ及びふらつきの改善を認めないため、同年 3 月 26 日に当科に再入院。同年 8 月脳生検術のため当科へ転科。脳生検術は MRI 上 T2 及び Flair で high intensity を呈する sylvian fissure の前頭葉・側頭葉皮質とした。(TIGd+ では abnormal enhancement はできず、PET 以外他のあらゆる画像所見でも detect 出来なかった。) (Fig.1,2,3,4)術中所見としてはくも膜の肥厚白濁が認められ、17 歳時の外傷性 SAH による影響かと考えていた。病理所見は subpial で皮質との間に浸潤する low

grade astrocytoma が diffuse に存在し、さらに皮質の深い部位には神経細胞周囲他、血管周囲にサテライト細胞様の集簇が観られた。(Fig.5,6,7)この subpial に拡がる astrocytoma が多彩な cranial nerve の症状を出現させたものと考え、同年 9 月より whole brain irradiation(46Gy)+IFN-β Div を施行。治療効果は劇的で、眼瞼下垂、複視、顔面神経麻痺、球麻痺症状、舌下神経麻痺等は徐々に経過し、失調歩行もなくなり、12 月上旬独歩退院。(Fig.8)現在まで再燃徴候なく外来通院 IFN-β Div 維持療法中である。

検査所見は次の通りであった。血算・凝固：異常なし、尿検：異常なし、生化学一般：異常なし、免疫血清：CRP<0.2, 抗 Ach-R 抗体 0.3nmol/ml, Ri 抗体(-), Yo 抗体(-), 抗ガングリオシド抗体(-), ウイルス抗体価：有意所見なし、髄液検査：細胞数 3/3(リンパ球 98%, 単球 2%)糖 62 mg/dl, 蛋白 44 mg/dl, 乳酸 13.3 mg/dl, ビルビン酸 0.89 mg/dl, 細胞診 class I, アンチレクス試験：陰性。

【考 察】

本症例の臨床症状を下記にまとめる。(Fig.9)

- 両側眼瞼下垂(Ⅲ, Ⅳ, Ⅵ)
- 外転時の注視方向性解離性眼振
- 両側眼球運動制限(Ⅲ, Ⅳ, Ⅵ)
- 右 V2, 3 領域の錯感覚と感覚低下(V2, 3)
- 両側末梢性顔面神経麻痺(Ⅶ)
- 球麻痺症状(Ⅸ, Ⅹ)

本例の特徴は、小脳脳幹症状が主症状でありながら、小脳脳幹部に MRI 病変を認めず、大脳皮質の脳生検にて astrocytoma と診断し得た 1 症例であることで、臨床症状と画像所見が解離する astrocytoma の存在に留意すべきであるということをお我々に教えてくれている。(Fig.10)臨床像は多発性単脳神経麻痺様症状でありながら小脳性運動失調を呈し、電気生理学的検査(Fig.11)では脳幹障害示唆している。画像所見上は小脳脳幹部には異常はなく、大脳皮質・基底核に異常信号(右前・側頭葉皮質・基底核)を示すのみである。病理学的所見は、大脳皮質の脳生検上 diffuse astrocytoma

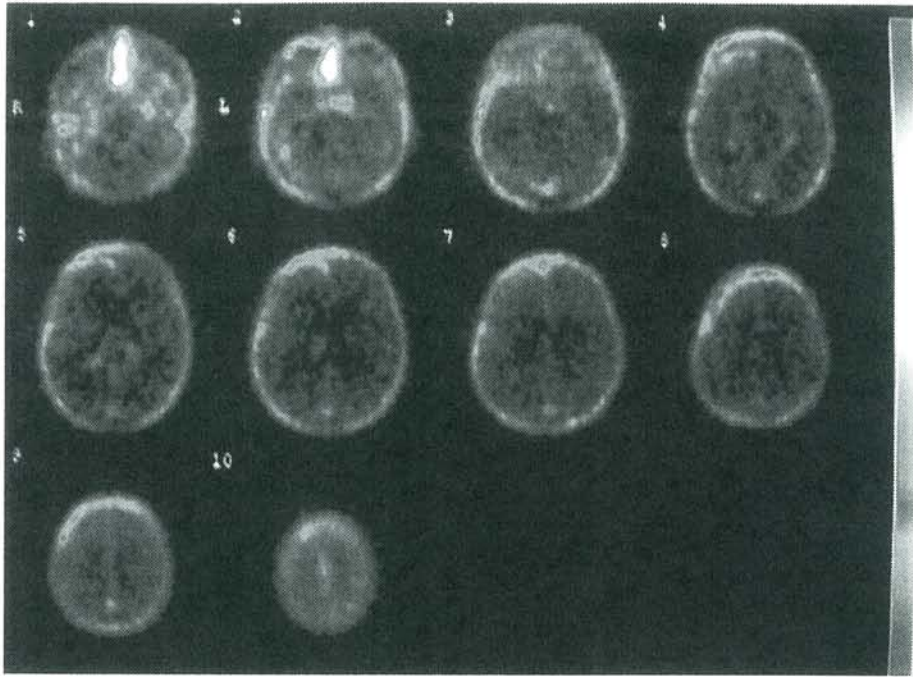


Fig.1 PET 11C-Choline

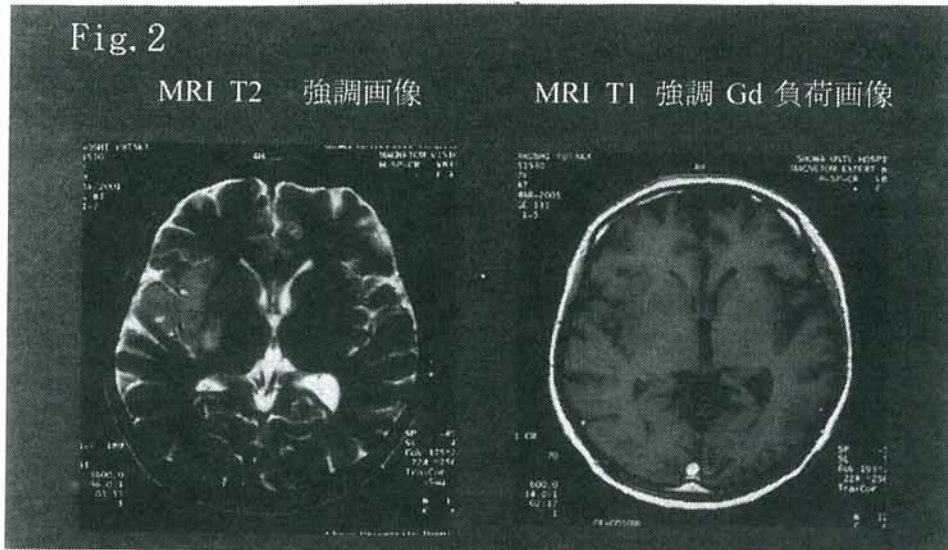


Fig.2

MRI T2 強調画像

MRI T1 強調 Gd 負荷画像

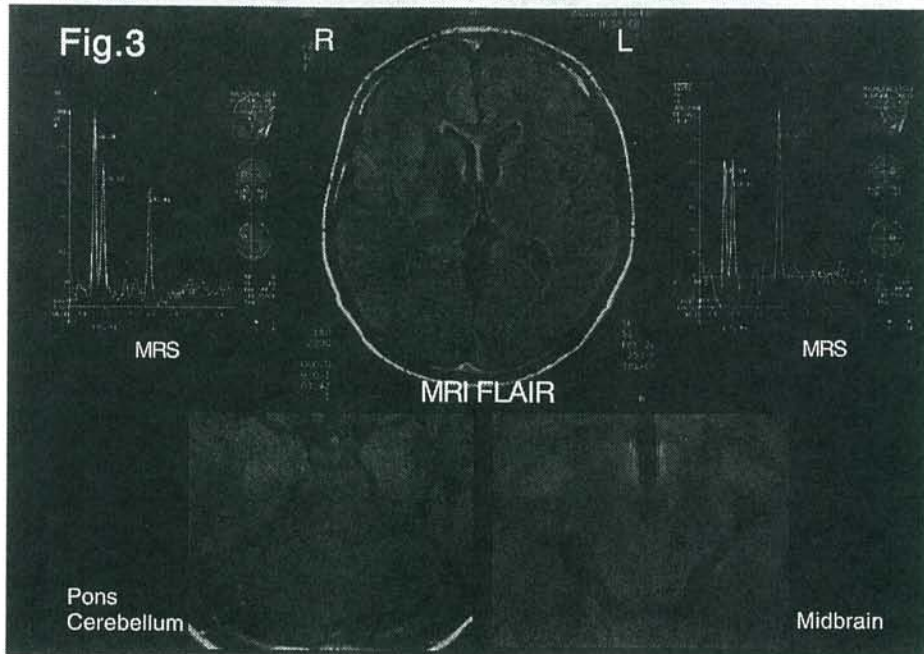


Fig.3

R

L

MRS

MRS

MRI FLAIR

Pons
Cerebellum

Midbrain

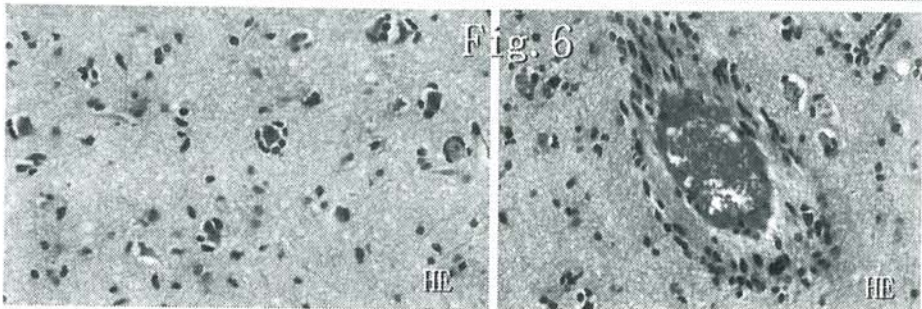
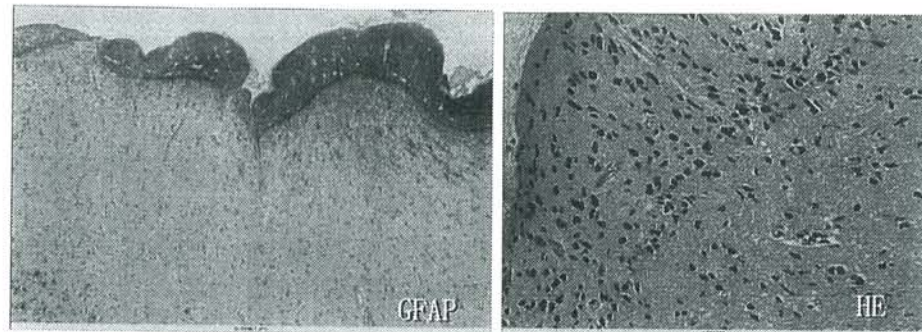
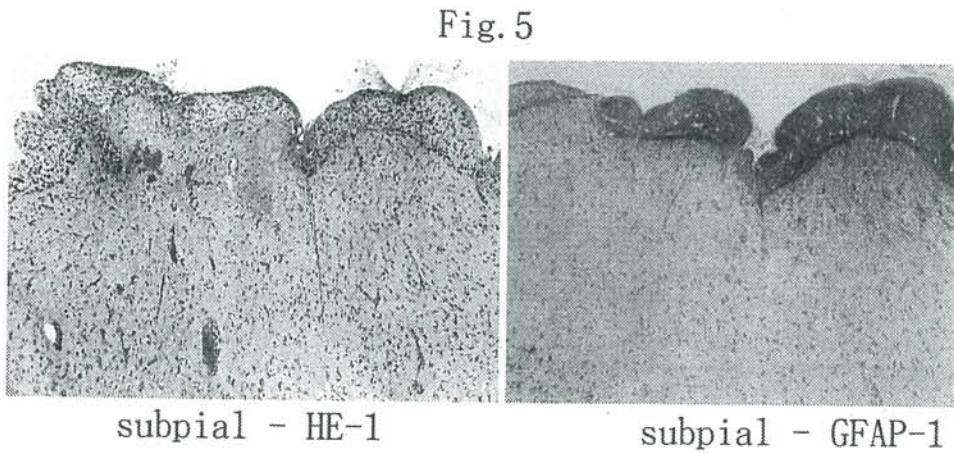
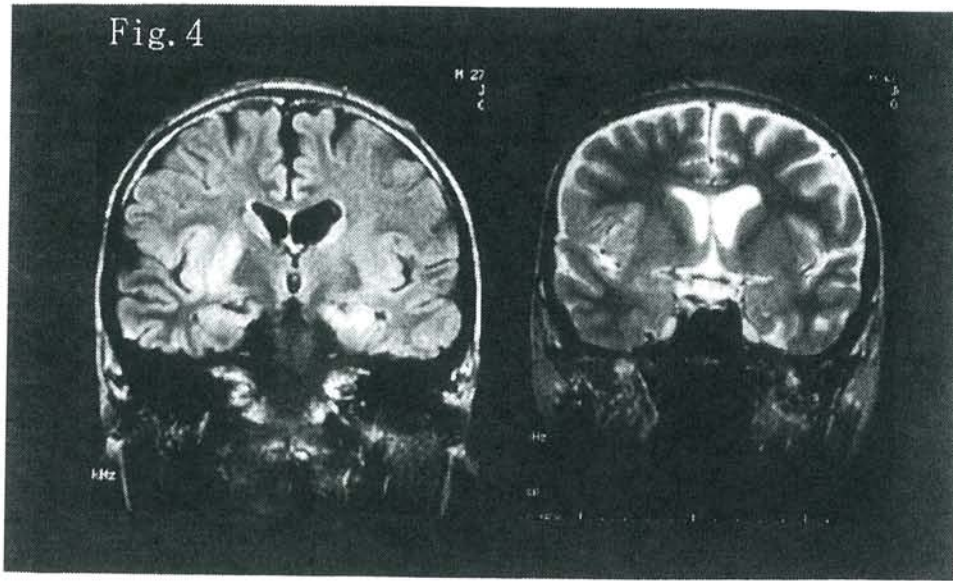
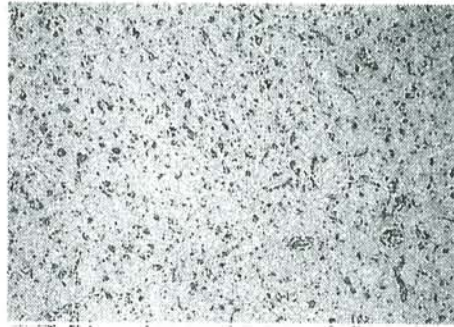


Fig. 7



deep - HE

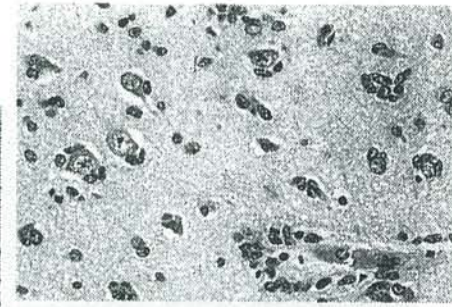


Fig. 8

臨床経過図

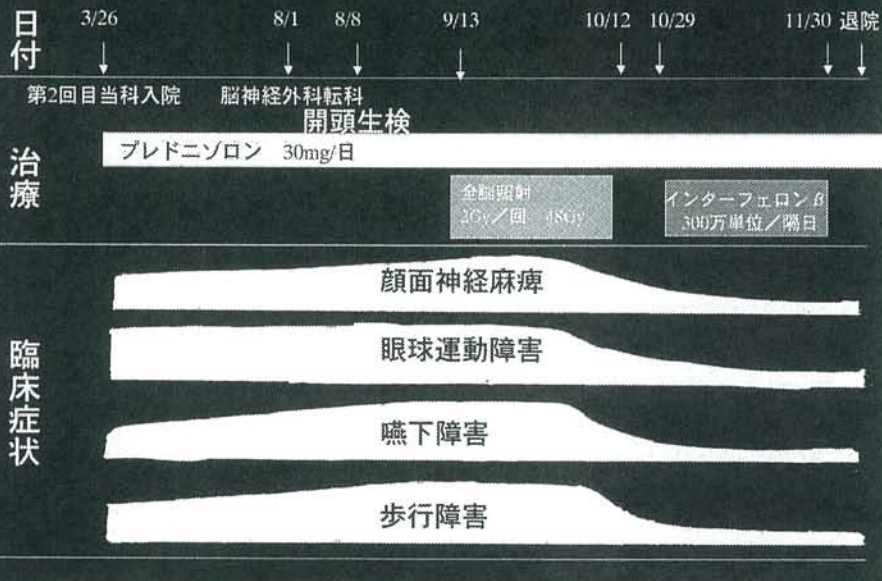


Fig. 9

体幹四肢所見

- ◆小脳性運動失調 (体幹四肢)
- ◆四肢腱反射亢進
- ◆感覚障害 : 右上肢, 右下肢, 体幹の錯感覚 (右□)



Fig. 10

【考察】

小脳脳幹症状は astrocytoma によるものか？

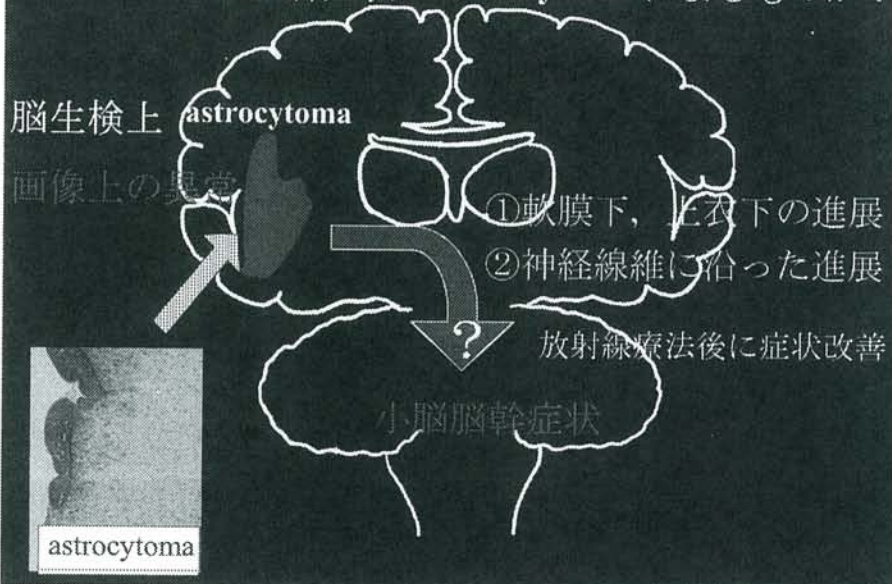
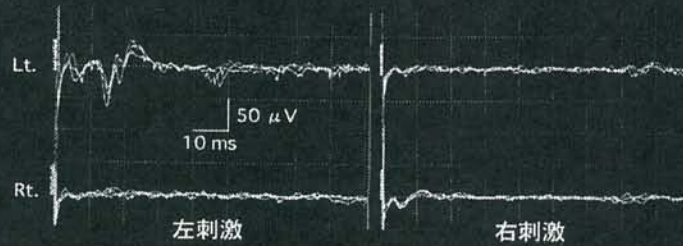


Fig. 11

Blink Reflex



ABR

	latency (ms)							
	I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V
Lt.	1.53	2.61	3.95	5.28	5.95	2.42	2.00	4.42
Rt.	1.51	-	4.67	-	6.69	3.16	2.02	5.18

であり、放射線療法後は臨床像は劇的に改善した。軟膜下・上衣下の進展と神経線維に沿った進展であると考えている。

Gliomatosis cerebri は、岡崎先生の本には diffuse glial tumor infiltrating the brain extensively, involving more than two lobes, frequently bilaterally and often extending to infratentorial structures and even to the spinal cord と記されている。また、Gliomatosis is rare and may involve the cerebrum, brain stem, cerebellum and, on occasion, the spinal cord ----- all in continuity. という記載もある。

Gliomatosis cerebri は WHO 分類では grade III とされている。その頻度は、悪性 glioma の 138 例中 4 例 (2.9%) で (植木ら、脳神経外科 1990)、glioma 810 例中 22 例 (2.5%) (Raquel ら、Radiology 1996) とされている。40 歳代に多く、性差はない。初発症状は、臨床像が多彩であり特異的な症状がなく、精神行動異常 (40%)、痙攣発作 (28%)、頭痛 (28%) など様々である。広汎な病変の分布に関わらず神経脱落症状が出現しにくいのは、神経細胞や軸索の破壊が軽度なためといわれている。(Artigas ら、Clin Neuropathol 1985) Radiotherapy に関しては、本疾患の radiotherapy に関する治療後長期生存例が少なく、病理学的に高分化の神経膠腫に相当することから、その効果を疑問視する考え方が根強い。しかし、radiotherapy を行い改善をみた報告も少数ながら存在する。早期発見と、正確な病変領域評価による放射線野の決定が重要である。MRI (T2, FLAIR) の有用性の報告は多い。また、灰白質の病変が及んだ場合 PET の有用性の報告も少なくない。(Shintani ら、J Neurological Sciences 2000) 治療としては、耐えうる最大限量の照射 (60 Gy?) と積極的な頭蓋内圧コントロールである。(ステロイド、グリセロール等) (秦ら、脳神経外科 2001)

【結語】

1. 本症例は、病気の進行度 (clinical course) は明らかに広範囲であり、腫瘍細胞自体が low grade astrocytoma であっても予後を安易に考えられる病態ではない。
2. 今後は注意深く観察治療していきたいと思っている。

第23回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 杏林大学医学部 脳神経外科教室
永根 基雄

TEL 0422-47-5511 FAX 0422-43-4715

- 主 題
- 1) 悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
 - 2) 原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
 - 3) 診断／治療に難渋した症例

1. 日 時 : 平成 14 年 4 月 13 日(土) 14:00~19:00

2. 場 所 : 東京女子医科大学 弥生記念講堂 地下1階 A会議室
東京都新宿区若松町 3-1
地下鉄:大江戸線「若松河田」, 新宿線「曙橋」下車
事前連絡先 日本化薬(株) TEL:03-5955-1802

3. プログラム

I 悪性脳腫瘍治療における新規分子標的 (発表6分 討論4分) (14:00~15:00)

座 長 東京大学 脳神経外科 浅井 昭雄

- 1) Glioma における high molecular weight basic fibroblast growth factor の核内発現
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、福井伸二、大谷直樹、野村奈美子、矢野明子
大貫 明、宮澤隆仁、石原正一郎、加藤 裕、都築伸介
島 克司
- 2) 精巢組織由来の新規グリオーマ抗原の単離
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 植田 良、戸田正博、吉田一成、河瀬 斌
先端医科学研究所 河上 裕
- 3) プロテオミクスの分子標的治療への応用
千葉大学医学研究院 神経統御学 岩立康男、堺田 司、山浦 晶
遺伝子生化学 日和佐隆樹、瀧口正樹
千葉県がんセンター研究局化学療法研究部 藤本修一
- 4) 内因性血管新生抑制物質 Thrombospondin-1 による glioblastoma の増殖抑制
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、能勢忠男
- 5) 悪性神経膠腫に対する death receptor pathway による治療
杏林大学 脳神経外科 永根基雄、齋藤 勇
- 6) 再発悪性神経膠腫における高気圧酸素療法併用化学療法
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之、榊原陽太郎、古屋 優、酒井晃治、内田一好
池田律子、小野寺英孝、関野宏明

II 教育講演—I 座 長 杏林大学 脳神経外科 永根 基雄 (15:00~15:45)

「抗癌剤耐性のメカニズム — up to date」

国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長 西尾 和人 先生

(休憩 10分)

III 原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果 (発表6分 討論4分) (15:55~17:25)

座 長 国立がんセンター中央病院 脳神経外科 浅井 壮一郎
座 長 杏林大学 脳神経外科 中村 正直

- 1) Glioblastoma に対する定位放射線治療
岐阜大学 脳神経外科 篠田 淳、矢野大仁、奥村 歩、三輪和弘、坂井 昇
- 2) 当院における glioma に対する3次元放射線治療の試み
千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦、大賀 優、大里克信
放射線治療部 幡野和男、成田雄一郎
千葉県循環器病センター 脳神経外科 芹澤 徹

- 3) 原発性悪性脳腫瘍に対する LINAC radiosurgery —役割と治療戦略—
杏林大学 脳神経外科 永山和樹、中村正直、栗田浩樹、永根基雄、塩川芳昭
齋藤 勇
放射線科 楠田順子、池崎廣海、池田郁夫、高木正人、名古屋安伸
高山 誠
- 4) Glioma に対する定位放射線治療(X-knife)の使用経験
自治医科大学 脳神経外科 海老原彰、宮田貴広、五味 玲、橋本雅章、増沢紀男
放射線学 柴山千秋、増淵二郎、仲澤聖則
自治医科大学附属大宮医療センター 脳神経外科 篠田宗次
- 5) Preoperative gamma knife radiosurgery for malignant brain tumors :
Rationale, techniques and preliminary experiences
勝田病院水戸ガンマハウス 脳神経外科 山本昌昭、上領俊文
東京医科歯科大学医学部 脳神経外科 青柳 傑
昭和大学病院 脳神経外科 泉山 仁
北茨城市立総合病院 脳神経外科 岡崎国雄
聖麗メモリアル病院 脳神経外科 岡部慎一
国立水戸病院 脳神経外科 杉田京一
水戸赤十字病院 脳神経外科 鈴木信宏
- 6) 悪性神経腫に対する定位的放射線照射 ～自験例における臨床病理像について～
東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗、中島伸幸、和田 淳、原岡 襄
- 7) 悪性神経腫に対する局所放射線療法(PRS)の長期治療成績
東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端外科学工学 村垣善浩、伊関 洋
東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 丸山隆志、田中雅彦、日山博文、久保長生
堀 智勝
- 8) 熱・熱外混合中性子ビームを用いた術中硼素中性子捕捉療法
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 山本哲哉、松村 明、高野晋吾、柴田 靖、能勢忠男
- 9) 悪性神経腫に対する陽子線治療
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 坪井康次、能勢忠男
陽子線医学利用研究センター 徳植公一、秋根康之

(休憩 10分)

IV 教育講演 — II 座長 杏林大学 脳神経外科 塩川 芳昭 (17:35～18:20)

「脳腫瘍の MRI 診断の最近の進歩」

杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋 先生

V 診断／治療に難渋した症例 (発表5分 討論3分) (18:20～19:00)

座長 東京医科大学 脳神経外科 秋元 治朗

- 1) Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor と medulloblastoma : その組織診断の再評価
北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聡、岡 秀宏、田中 聡、近藤宏治、谷崎義徳
安井美江、藤井清孝
- 2) 第三脳室内悪性リンパ腫の一例
北里大学医学部 脳神経外科 宮島良輝、岡 秀宏、宇津木聡、石渡雅男、安井美江
藤井清孝
- 3) 癌性髄膜炎に対する methotrexate (MTX) 髄注治療の効果について
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
- 4) 両側側頭葉に発生した小児 mixed glioma の 1 例
東京大学 脳神経外科 丸山啓介、高橋雅道、川原信隆、森田明夫、桐野高明
- 5) 多彩な脳神経症状を呈した若年者 diffuse astrocytoma の 1 例
昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁、阿部琢巳、国井紀彦、谷岡大輔、福田 直
神経内科 堀部有三、市川博雄

* 参加費として、受付で 1,000 円頂きます。

* 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。

* 研究会終了後、懇親会を予定しております。

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25回)

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて-(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩-基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況(名古屋大脳神経外科・吉田 純)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	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	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 - 各施設のプロトコールについて -
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・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	癌化学療法の分子標的-耐性とアポトーシス- (東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	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
	特別講演	ependymomaの臨床像・その他 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
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
特別講演	悪性リンパ腫の治療- 自施設の経験を中心に - (神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)	
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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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と進展の分子機構 (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	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	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	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)
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
	特別講演	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)
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery - 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム - up to date」 (国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
	教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」 (杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略-各施設における工夫-
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
	特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)
第25回 (予定)	開催日	H15.4.12(土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	テーマ演題	症例検討(診断と治療に難渋した症例)
	教育講演	未定

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14年12月14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
泉山 仁	昭和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	自治医科大学附属大宮医療センター
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
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
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

編集後記

第23回ニューロ・オンコロジーの会は会場を東京女子医科大学弥生記念講堂の地下A会議室に変更して行われました。初めての会場で御参加の皆様には御不便をおかけしたと思います。しかし、第23回は杏林大学脳神経外科 永根基雄先生が会長で悪性脳腫瘍治療における新規分子標的、原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgeryなどをテーマに行なわれ、多数の御参加を頂き実り多い会だったと思います。

機関誌 Vol 12 No1 は脳神経外科学会など御多忙のところ、発表演題の中からの大部分のすばらしい原稿をお送り頂き、内容のある機関誌となりました。

21世紀の脳腫瘍の治療は臨床と病態の研究以外に様々なITを駆使しなければ克服できないと考えます。しかし、早期診断が第一です。脳血管障害の分野では未破裂脳動脈瘤、脳腫瘍では無症候性髄膜腫などが見られますが、神経膠腫ではまだまだ診断が遅れています。比較的良性の神経膠腫であれば手術療法でかなりの治療効果がえられます。さらに腫瘍が小さければ小さいほど治療は容易なはずですが、この会では病態・診断・治療などに主眼が置かれますが、さらに、早期診断、前癌状態などに関しても議論したいと思います。

第24回の会長は東京慈恵会医科大学脳神経外科 菊池哲郎先生、第25回の会長は筑波大学臨床医学系脳神経外科 坪井康次先生です。

共同研究の立ち上げはなかなか難しいようですが、皆様の本会に対する更なる御協力と御支援を御願い申し上げます。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 12 No1.2002

2002年12月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会

(編集: 久保長生)

事務局 〒162-8666

東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学 脳神経外科

Tel:03-3353-8111, Fax:03-5269-7398

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