

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2002, vol 12, No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2002. vol 12. No 2

主題

“悪性グリオーマに対する治療戦略－各施設における工夫－”

“症例検討(診断および治療に難渋した症例)”

第24回 ニューロ・オンコロジーの会 (2002,12)

【 目 次 】

はじめに 研究会会長 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 菊池 哲郎

I 症例検討(診断および治療に難渋した症例)

Radiosurgeryが無効であった海綿静脈洞髄膜腫の1例	2
東京大学附属病院 脳神経外科	丸山啓介ほか
広汎な脳室内播種で発症した脳腫瘍の一例～胚細胞性腫瘍の治療方針に対する考察～	6
慶應義塾大学医学部 脳神経外科	安達一英ほか
蝶形骨洞からトルコ鞍内・鞍上部まで進展したsquamous papillomaの一例	10
旭川医科大学 脳神経外科	程塚 明ほか
手術摘出困難なテント上下のmeningeal hemangiopericytomaの一例	16
JR東京総合病院 脳神経外科	筑井恵美子ほか
Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG)の一例	22
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	阿久津博義ほか
Therapy-related Leukemia を発症した神経膠腫の二症例	26
神奈川県立がんセンター 脳神経外科	西村 敏ほか
再発膠芽腫に対して術中tube挿入brachytherapyが有効であった1例	33
昭和大学医学部 脳神経外科	泉山 仁ほか
MRIで造影されず、PETで陽性所見を示した再発神経膠芽腫の一例	38
東京女子医科大学 脳神経外科	河本竹正ほか

II 悪性グリオーマに対する治療戦略 —各施設における工夫—

当科における最近5年間の悪性神経膠腫の治療成績	42
防衛医科大学校 脳神経外科	苗代 弘ほか
悪性グリオーマ治療に対する最近の工夫	45
東京医科大学医学部 脳神経外科	秋元治朗ほか
杏林大学における悪性神経膠腫の治療戦略	51
杏林大学医学部 脳神経外科	永根基雄ほか
集約的治療終了後における神経膠芽腫の再発時期の予測～ ²⁰¹ TlCI SPECTによる検討～	59
東邦大学 脳神経外科	横田京介ほか

悪性グリオーマに対する治療戦略～Functional magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy による術前診断および治療効果判定～	63
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	松村 明ほか
悪性脳腫瘍に対する治療戦略～免疫療法の有効性と問題点～	70
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	坪井康次ほか
悪性グリオーマに対する免疫療法を中心とした治療戦略	77
東京女子医科大学 脳神経外科	丸山隆志ほか
悪性グリオーマに対する抗癌がん剤感受性試験に基づいたテーラーメイド化学療法	84
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 脳神経外科	小野敦史ほか
再発悪性神経膠腫に対するcisplatin(CDDP)/carboplatin(CBDCA)+etoposide(VP-16)による 化学療法の治療成績	91
国立がんセンター中央病院 脳神経外科	宮北康二ほか
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の治療効果～1剖検例の検討～	96
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科	田中克之ほか

はじめに

この度、第 24 回ニューロオンコロジーの会を東京慈恵会医科大学脳神経外科学教室でお世話させて頂きまして、誠に光栄なことと思っております。

今回の主題は、①悪性グリオーマに対する治療戦略—各施設における工夫—、②症例検討（診断および治療に難渋した症例）とさせていただきます。悪性グリオーマはその予後の悪さゆえ、Neuro-oncologist にとっては永遠のテーマといっても過言ではなく、現在まで多くの試みがなされております。それにもかかわらず、ここ 30 年間治療成績はほぼ横ばいといっていい状況が続いており、さらなる努力が必要とされております。今回のテーマ①ですが、これから先の 5～10 年を見据えて、今どのような治療上の工夫が各施設でなされているかという情報を皆で共有し、足りないものは補い、助言を受けるべきところは受けるといったことが重要かと思ひ、このようなテーマを選ばせていただきました。13 題の御発表がありました。5-ALA や術中 MRI を用いたモニタリングの重要性、化学療法の新しい工夫、CTL や樹状細胞を用いた免疫療法の臨床応用、さらには光線力学療法とその内容は多岐にわたり、わずか半日で大変多くのことを学ばせていただきました。一聴衆としてこの場をお借りし深謝いたします。やはり悪性グリオーマの治療の基本は集学的治療であり、あらゆる工夫と努力を惜しんではいけないということを改めて肝に銘じました。テーマ②症例検討にも多くの興味ある症例の御発表をいただき、誠にありがとうございました。

また、教育講演といたしまして、癌に対する免疫療法の第一人者である東京大学医科学研究所の田原秀晃教授に「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」と題し、御講演を賜りました。新しいテクノロジーのみならず、免疫療法の臨床研究はどうあるべきかという、我々脳神経外科医にとっても極めて重要な内容をお話いただきました。免疫療法以外でも、新たな治療を試みる際には大変参考になるのではないかと思います。

今回は、演題のテーマを包括的なものにさせていただきましたためか、全体として 23 題もの多くの御演題を頂戴いたしました。いかに諸先生方が悪性グリオーマに対して御努力をなさっているかの表れかと存じます。演題数の関係で十分な討議の時間が取れませんでしたことをお詫びいたします。この IT 時代に合わせ、演題募集はすべて電子メールにさせていただきました。御不自由な点もあったかとは存じますが、演題の整理や変更など利便性が高く、皆様の御協力に深謝いたします。また、前回より始まりました PC presentation は今回も御発表いただきました先生方や日本化薬の方々の御尽力により無事に行うことができ、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阿部俊昭教授に深く感謝申し上げます。

第 24 回ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長
東京慈恵会医科大学 脳神経外科 菊池哲郎

Radiosurgery が無効であった海綿静脈洞髄膜腫の 1 例

Failed radiosurgical treatment for cavernous sinus meningioma : A case report

東京大学附属病院脳神経外科・放射線科¹⁾、獨協医科大学越谷病院脳神経外科²⁾

丸山 啓介、辛 正廣、田中 実、多湖 正夫¹⁾、田中 喜展²⁾、好本 裕平²⁾、桐野 高明

Department of Neurosurgery and Radiology¹⁾,
University of Tokyo Hospital,
Department of Neurosurgery, Koshigaya Hospital,
Dokkyo University School of Medicine²⁾

Keisuke Maruyama, Masahiro Shin, Minoru Tanaka,
Masao Tago¹⁾, Yoshihiro Tanaka²⁾, Yuhei Yoshimoto²⁾, Takaaki Kirino

【Abstract】

Stereotactic radiosurgery is recently recognized as a useful treatment choice for tumors that are difficult to manage including cavernous sinus meningiomas, but malignant type of meningioma cannot be sufficiently controlled by radiosurgery alone. We experienced a case of cavernous sinus meningioma that showed progressive growth even after radiosurgery. A 68-year-old female presented a facial dysesthesia on the right side and ptosis one month later and meningioma in the right cavernous sinus to the petroclival region was detected radiologically. She also showed right trochlear nerve palsy, mydriasis, and dysgeusia at presentation. Since the symptoms progressed rapidly, malignant type of meningioma was suspected and surgery was recommended. As the patient did not agree to it, radiosurgery was applied. Five months later, ipsilateral blindness due to the tumor extension into the orbit was seen and additional radiosurgery was performed. The tumor enlarged three months later and 30 Gy in 15 fractions of radiotherapy was delivered. She became completely blind due to the tumor enlargement at 11 months from the initial treatment and she finally accepted the surgery. The tumor was extensively removed and diagnosed as atypical meningioma. The patient died from progressive tumor growth at 24 months from the initial diagnosis. If cases show progressive cavernous sinus syndrome, malignant type of meningioma should be included in the differential diagnosis and surgery and fractionated radiotherapy should be combined properly to treat them.

【要旨】

近年、ガンマナイフによる stereotactic radiosurgery は、海綿静脈洞髄膜腫などの手術アプローチが困難な病変に対し適応が確立されつつあるが、悪性の髄膜腫に対する制御は未だに不良である。我々は、radiosurgery 後も進行性に増大を来した海綿静脈洞髄膜腫の 1 例を経験した。症例は 68 歳女性で、右顔面の異常感覚、1 ヶ月後に右眼瞼下垂を自覚し、精査にて右海綿静脈洞から錐体斜台部に進展する髄膜腫を認めた。来院時に右眼瞼下垂、眼球内転障害、散瞳、右滑車神経麻痺、右三叉神経第 1~3 枝領域の異常感覚、味覚障害を認め、症状が急速に進行していたため悪性の髄膜腫が疑われ手術を勧めたが患者の同意

が得られずガンマナイフにて治療した。5 ヶ月目には眼窩内への腫瘍進展による右眼の視力消失を認め再度ガンマナイフにて治療したが、8 ヶ月目には画像上再度増大を認め 30Gy/15f の分割照射を追加した。11 ヶ月目には腫瘍の増大により健側の左側の視力も低下して全盲となった。この段階でようやく患者の手術に対する同意が得られ、開頭腫瘍摘出術を施行し、異型髄膜腫の確定診断が得られた。その後も腫瘍は継続的に増大し 24 ヶ月目に患者は腫瘍死した。進行性の海綿静脈洞症候群を呈する症例では悪性の髄膜腫を疑う必要があり、手術および分割照射を適切に組み合わせて治療する必要がある。

【はじめに】

近年、ガンマナイフによる stereotactic radiosurgery は、手術アプローチが困難な良性腫瘍に対してもその適応が確立されつつある。特に、海綿静脈洞髄膜腫においては10年間で90%以上の腫瘍制御が達成されており、治療に伴う合併症もほとんどの場合一過性あるいは軽度である^{1,2)}。しかし、悪性の髄膜腫、多方向へ進展する腫瘍、大きな腫瘍などに対するコントロールは不良である¹⁾。今回我々は、radiosurgery 後も進行性に増大を示し、のちの摘出術にて異型髄膜腫と診断された海綿静脈洞髄膜腫の1例を経験した。radiosurgery の適応決定に際して重要な意味を持つ症例と考えられるため、ここに報告する。

【症例】

患者：68歳 女性

主訴：右顔面感覚障害、右眼瞼下垂

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2000年6月に右顔面のしびれを自覚。その後、7月中旬には右眼瞼下垂を認めるようになった。近医にて精査を行ったところ右海綿静脈洞から錐体斜台部に進展する腫瘍を認めた。これに対するガンマナイフによる治療の目的で当科に紹介となった。来院時神経学的所見：意識清明、右眼瞼下垂、眼球内転障害、散瞳、右滑車神経麻痺、右三叉神経第1-3枝領域の異常感覚、味覚障害を認めた。四肢運動機能、感覚機能に異常は認めなかった。

MRI 所見：右海綿静脈洞から錐体斜台部に進展する25mm×25mmの腫瘍を認め、画像上髄膜腫が疑われた(Fig.1A)。脳内への浸潤、腫瘍内の壊死像などは認めなかった。

経過：症状の急速な進行を呈していたため悪性の髄膜腫が疑われ手術を勧めたが、患者の同意が得られなかった。このため2000年9月、最大線量32Gy、辺縁線量16Gyにて第1回目ガンマナイフ治療を施行した(Fig.1A,B)。その後徐々に眼球運動の改善を認めていたが、2001年1月に突然右眼の視力が消失した。このため精査を行ったところ、右海綿静脈洞前半部から眼窩内にかけて腫瘍の増大を認めた。この際も手術を勧めたが患者の同意が得られなかったため、2001年2月、眼窩内再発腫瘍に対し最大線量24Gy、辺縁線量12Gyにて第2回ガンマナイフ治療を施行した(Fig.1C)。再治療にもかかわらず2001年5月には画像上再度増大を認め(Fig.2A,B)、同部位に2Gy×15回、合計30Gyの分割照射を追加した。2001年11月には健側の左側の視力も低下して全盲となり、画像上腫瘍のさらなる増大を認めた(Fig.2C,D)。この段階でようやく患者の手術に対する同意が得られ、同月に開頭にて頸動脈も含めた腫瘍摘出術および high flow bypass を施行した。病理組織所見では大きく明

瞭な核小体をもつ腫瘍細胞が無秩序に充実性シート状パターンを呈して増殖しており、地図上の壊死像を伴っていた(Fig.3)。明らかな核分裂像は認めなかった。以上の病理所見より異型髄膜腫と診断された。その後も腫瘍は継続的に増大し(Fig.2E,F)、初回治療より24ヶ月目の2002年9月、患者は腫瘍の進行性の増大により死亡した。

【考察】

ガンマナイフをはじめとする radiosurgery は、海綿静脈洞髄膜腫に対して低侵襲で少なくとも10年程度の長期にわたって高い腫瘍制御率を達成できるのが大きな利点である。低侵襲であるがゆえに患者自身が手術よりも radiosurgery を強く希望する場合も少なくないが、組織診断が得られないという大きな欠点も同時に考慮しなければならない³⁾。異型髄膜腫、退形成髄膜腫、乳頭状髄膜腫などを含めた組織学的悪性所見のある髄膜腫は腫瘍制御の有意な不良因子であることがこれまでに報告されているため、海綿静脈洞髄膜腫に radiosurgery を適応する際には、悪性の腫瘍でないかどうかを鑑別することが必要である¹⁾。もし悪性所見をもつ腫瘍が疑われる場合には慎重に治療方針を決定しなければならない。悪性を疑う画像所見としては、①周囲脳組織との境界が不明瞭で時に脳内への葉状進展像が観察される、②腫瘍内に壊死あるいは嚢胞形成がみられる、③腫瘍本体より脳表や大脳鎌に沿う進展像(mushroom pannus)が観察される、などが挙げられる^{4,5)}。このような所見が認められない場合に臨床症状より悪性所見を疑うことは容易なことではないが、本症例のように多発する脳神経症状が急速に進行する場合は十分に疑う根拠になると考えられる。しかし、組織診断が得られる前に画像所見や臨床症状のみから髄膜腫の subtype が悪性か良性かを判断することは一般的には困難である。良性の髄膜腫に矛盾しない画像所見を呈していても結果的には悪性腫瘍であった症例も報告されているため、悪性の髄膜腫が疑われる症例に対しては、根治的手術に対する同意が得られない場合でも安易に radiosurgery を適応せず、少なくとも生検を施行して組織診断を確定するべきであると考えられる³⁾。

組織学的悪性所見のある髄膜腫の治療はいまだに確立していない。積極的に分割照射を併用すべきであるという考え方が一般的であるが、radiosurgery を選択する場合は悪性腫瘍に準じて高い線量を照射する方法や分割照射と併用する方法などがある⁶⁾。しかし、これら radiosurgery と分割照射を併用した治療でも5年生存率は40%程度にとどまり、決して満足のゆくものではない⁷⁾。悪性所見をもつ髄膜腫の最も適切な放射線治療については、今後のさらなる検討が必要である。

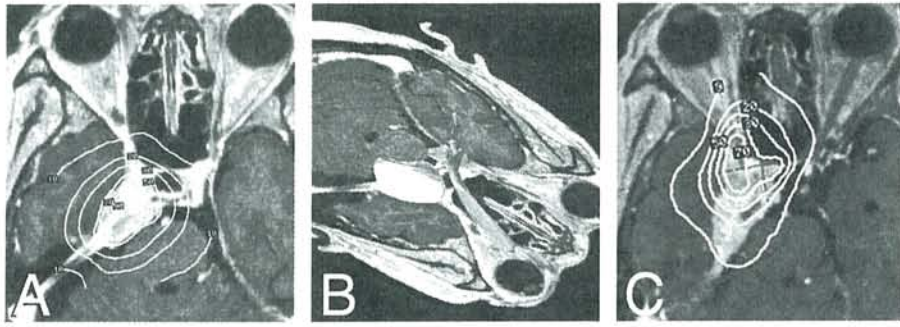


Fig.1

A: Dose-planning magnetic resonance image obtained at the initial stereotactic radiosurgery. B: Three-dimensional reconstruction of the treated area showing the relationship of the tumor and optic nerves. C: Dose-planning magnetic resonance image obtained at the second stereotactic radiosurgery 5 months after the initial treatment.

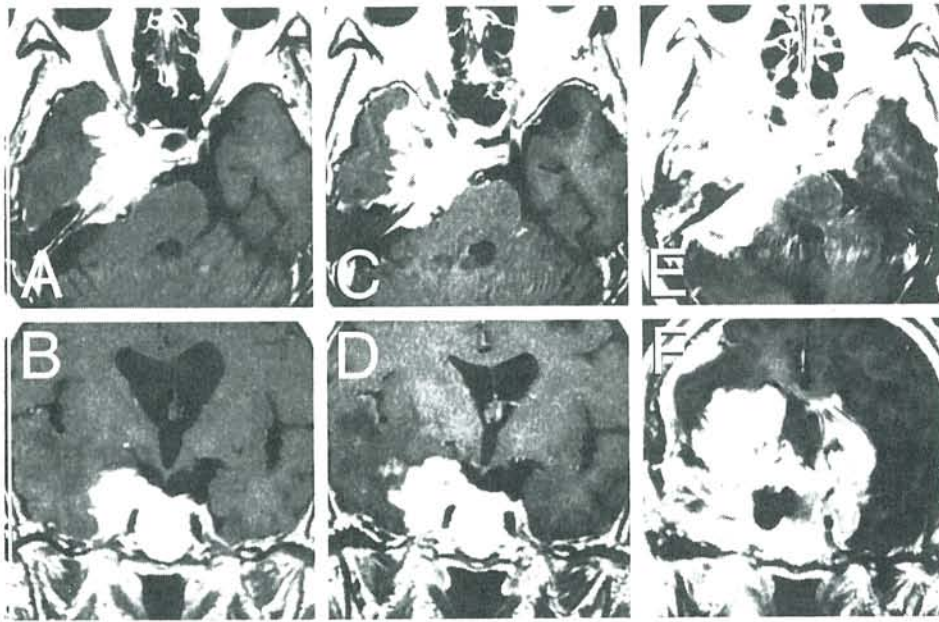


Fig.2

Axial (A) and coronal (B) magnetic resonance images obtained 8 months after the initial treatment showing the enlargement of the tumor. Although 30 Gy of fractionated radiotherapy was delivered, tumor showed further growth 6 months later (C, D). In spite of extensive removal, the tumor did not cease to grow 21 months after the initial diagnosis (E, F).

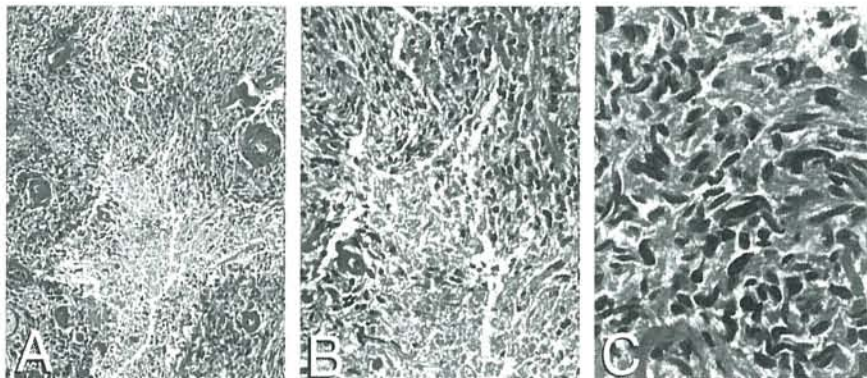


Fig.3

Photomicrographs of the resected specimen showing sheet-like growth of the tumor cells with prominent nucleoli accompanied by the foci of geographic necrosis. Original magnification $\times 100$ (A), $\times 200$ (B), and $\times 400$ (C).

本症例においては合計 3 回の放射線治療を通して腫瘍周囲に最大で 58 Gy の放射線が照射されたことになるため、放射線治療により腫瘍が悪性転化を起した可能性や、新たに放射線誘発髄膜腫を合併した可能性も考えられる^{8,9)}。しかし、発症時より一貫して症状が急速に進行していたことと、これまで報告されている放射線誘発腫瘍の潜伏期から考えると経過が極端に短いことより、元来より異型髄膜腫であった可能性が高いと考えられる。ただし、放射線治療前の組織が得られていないため、いずれの可能性についてもその診断は推測の域を出ない。補助的な診断方法として経過中に PET や MRS などで腫瘍の質的診断を行うことも上記のような可能性を考えて治療方針を決定する上で非常に重要である。

【結語】

我々は radiosurgery 後も進行性に増大を続けた海綿静脈洞髄膜腫の 1 例を経験した。その後摘出された腫瘍の病理組織診断は異型髄膜腫であった。症状が急速に進行する症例では悪性の髄膜腫を疑う必要があり、悪性の髄膜腫は radiosurgery 単独では制御困難であるため、手術および分割照射を適切に組み合わせて治療する必要がある。

【文献】

- 1) Shin M, Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Tago M, Kawahara N, Morita A, Ueki K, Kirino T : Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. J Neurosurg 95:435-439, 2001
- 2) Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Taniguchi M, Terahara A, Tago M, Kirino T : Role of radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. Acta Neurol Scand 96:297-304, 1997
- 3) Nakatomi H, Sasaki T, Kawamoto S, Fujimaki T, Furuya K, Kirino T: Primary cavernous sinus malignant lymphoma treated by gamma knife radiosurgery : case report and review of the literature. Surg Neurol 46:272-278, 1996
- 4) New PF, Hesselink JR, O'Carroll CP, Kleinman GM: Malignant meningiomas : CT and histologic criteria, including a new CT sign. AJNR Am J Neuroradiol 3:267-276, 1982
- 5) Dietemann JL, Heldt N, Burguet JL, Medjek L, Maitrot D, Wackenheim A : CT findings in malignant meningiomas. Neuroradiology 23:207-209, 1982
- 6) Hug EB, Devries A, Thornton AF, Munzenride JE, Pardo FS, Hedley-Whyte ET, Bussiere MR, Ojemann R : Management of atypical and malignant meningiomas : role of high-dose, 3D-conformal radiation therapy. J Neurooncol 48:151-160, 2000
- 7) Ojemann SG, Sneed PK, Larson DA, Gutin PH, Berger MS, Verhey L, Smith V, Petti P, Wara W, Park E, McDermott MW : Radiosurgery for malignant meningioma : results in 22 patients. J Neurosurg 93 (Suppl 3):62-67, 2000
- 8) Shin M, Ueki K, Kurita H, Kirino T : Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. Lancet 27;360:309-310, 2002
- 9) Mack EE, Wilson CB : Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. J Neurosurg 79:28-31, 1993

広汎な脳室内播種で発症した脳腫瘍の一例 ～胚細胞性腫瘍の治療方針に対する考察～

Extensive Dissemination of Intraventricle Brain Tumor (A Case Report)
～ Consideration to the treatment of germ cell tumor ～

慶応義塾大学医学部 脳神経外科

安達 一英、黒川 龍、吉田 一成、河瀬 斌

【ABSTRACT】

当院では1997年より胚細胞性腫瘍に対し、治療前に組織学的診断を行わず、化学療法を先行させる治療方針をとり、良好な結果を治めている。今回我々は広汎な脳室内播種を伴い、確定診断は困難であったが、画像上胚細胞性腫瘍が最も考慮された症例を経験した。上記腫瘍に対して、化学療法、放射線療法を施行し、症状の改善、画像上腫瘍の消失を認めたと一例を経験したので報告する。

【Key words】

Pure germinoma, dissemination, Germ cell tumor,

【Introduction】

一般的に Germ cell tumor に対しての治療方針は、手術的に摘出または生検を行ない、組織診断が確定した後に、化学療法・放射線療法を開始されることが多い。当院では治療成績の向上を目指して1997年より治療前の組織学的診断を行わず、化学療法を先行させる治療方針をとっている。現在まで再発例、non-pure germinoma を含む13例を治療し全例寛解し、また再発例も認めていない。今回我々は広汎な脳室内播種を伴った、非分泌性の胚細胞性腫瘍が考慮され、Carboplatin、Etoposide を3course と Whole spine & brain に計24Gy Radiation を施行し加療を行なった症例を報告する。

【Case Report】

23歳中国人男性

主訴：めまい、複視

現病歴：2002年2月より上記主訴を認め近医を受診し、頭部MRIにて第4脳室内に主座を置く腫瘍と水頭症を認め4月5日当院を紹介受診された。

既往歴・家族歴：特記事項なし

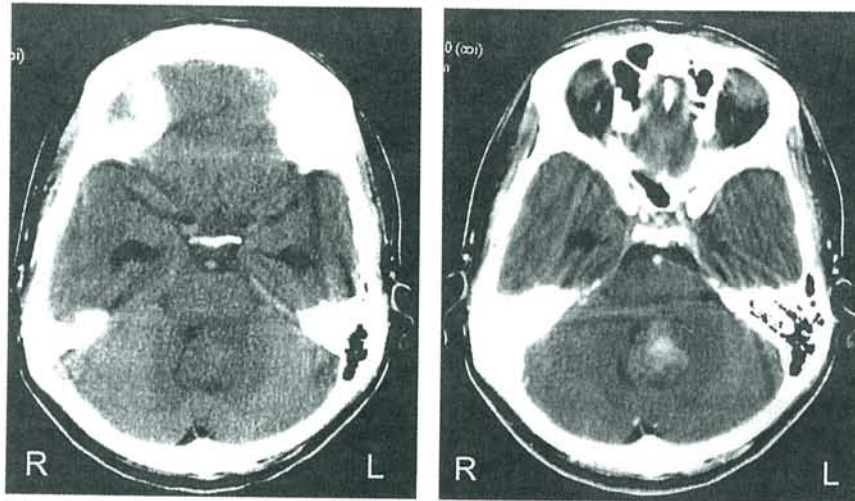
神経学的所見：意識清明、右眼瞼下垂、複視、tandem

gait は不可能であった。

血液生化学的所見：WBC: $3.9 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、RBC: $4.13 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hb: 13.6g/dl、Ht: 40.9%、PLT: $198 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、TP: 7.5g/dl、ALB: 4.9g/dl、BUN: 15.2m/dl、Cr: 0.7mg/dl、Na: 138.8mEq/l、K: 3.6mEq/l、Cl: 100mEq/l、CRP: 0.59ng/mlhCG: <1 IU/ml、AFP: 2ng/ml と特に異常所見は認めなかった。

画像所見：頭部単純写真は特に石灰化など明らかな異常所見認めなかった。頭部CT所見は第4脳室内に、単純にて等吸収域、造影にて均一にほぼ造影される $3 \times 3 \times 4 \text{ cm}$ の不正形な腫瘍を認めた (Fig.1)。頭部MRIでは第4脳室を占拠し、中脳水道から第3脳室にいたり下方は大槽に達し、T1では等信号域、T2では高信号域を示す腫瘍を認め、脳室に沿った進展様式で分葉状の形態を示し、Gd造影にて不均一に造影される腫瘍を認め、第3脳室内の播種所見と、松果体にも異常造影像を認め、閉塞性水頭症所見も認めた。(Fig.2)。以上の所見より鑑別診断として、Medullo-blastoma、Germ cell tumor、Glioblastoma、Anaplastic ependymoma、Metastatic brain tumor が考慮されるが、画像上 Germ cell tumor が最も疑われ、また治癒を望めるのは Germ cell tumor のみなることを考慮し、希望的診断も含め播種した hCG、AFP を分泌しない Germ cell tumor と診断し加療を開始した。治療方針は当院の Regime に従い、4月11日より First course として、CBDCA-VP16 (carboplatin 450mg/m²、Etoposide 150mg/m²) を行なった。4月19日施行MRIにて腫瘍の縮小を認め、5月8日より Second course、6月8日より Third course を行ない、6月26日 Whole spine & brain に計24Gy Radiation を施行した。以上の加療により播種の消失、第4脳室内の腫瘍の著名な縮小、水頭症の改善を認め (Fig.3)、治療による反応性も考慮すると germinoma と判断された。

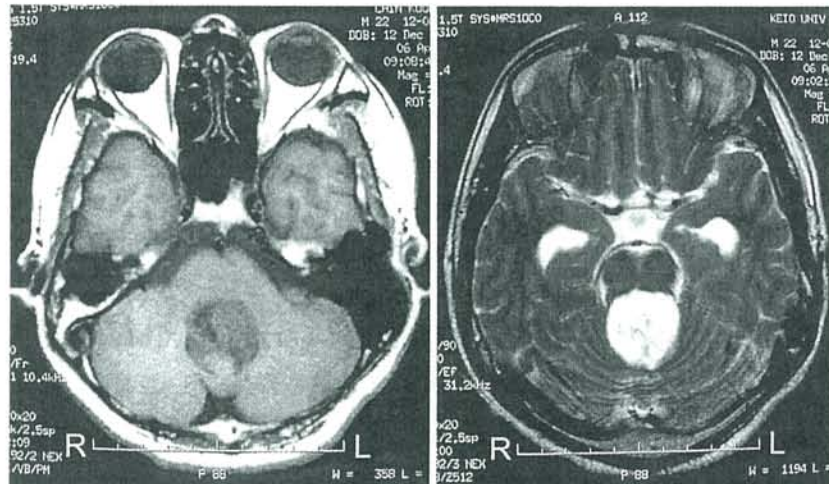
Fig.1 Head CT



Plain

Enhancement

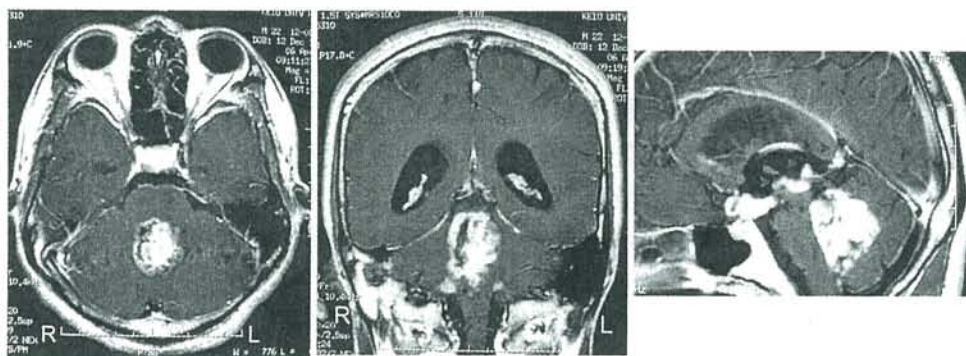
Fig.2 Head MRI



T1-weighted image

T2-weighted image

Fig.3-1 T1-weighted MRI Gd(+)



Axial section

Coronal section

Sagittal section

T1-weighted MRI Gd(+)

Pre Chemo-radiotherapy



Post Chemo-radiotherapy



Axial section

Coronal section

Sagittal section

Fig.3-2

Table 1

胚細胞腫 治療分類

- Good Prognosis Group
 - Germinoma (pure)
- Intermediate Prognosis Group
 - Germinoma with STGC
 - Malignant Teratoma
 - Mixed Tumor (mainly Germinoma, Teratoma)
- Poor Prognosis Group
 - Choriocarcinoma
 - Yolk Sac Tumor
 - Embryonal Carcinoma
 - Mixed Tumor

Table 2

胚細胞性腫瘍に対する基本方針(私案) Prospective study

- 治療前の組織診断は行なわない
- 化学療法先行後、放射線治療を行なう
- 放射線治療は限局例で全脳室、播種例では全脳脊髄
- 化学放射線療法後の残存腫瘍に対して摘出術を行なう
- Poor Prognosis Groupと判断された症例には初期治療から造血幹細胞移植大量化学療法を併用する

Since 1997

【Consideration】

厚生省班研究では、胚細胞腫は大きく (Table.1) の様に 3 つのグループに分けて考えられている。当院では Germ cell tumor に対し (Table.2) に示す方針で治療に当たっている。その根拠は Germ cell tumor の malignant component に対し摘出術の意義がないこと、Biopsy は播種を助長する可能性があること、また spontaneous にも脳室内播種を認める事などがある。当院では今回の症例も含め、non secreting、low level hCG secreting の症例に対し、CBDCA+VP16 を 3 course 施行後、Radiation を計 24Gy (限局例は whole ventricle、播種のある物は Whole spine & brain) を施行し残存腫瘍に対しては摘出術を施行している。限局性の Poor prognosis group の症例は CBDCA+VP-16+IFOS を 3 course 施行後、Radiation を 24Gy (拡大局所)、その後 High dose ICE with PBSCT (末梢血幹細胞移植) を行ない、残存腫瘍があれば手術的に摘出し、最後に whole ventricle に 26Gy 照射する。non secreting、low level hCG secreting の症例と、Poor prognosis group の治療に対する考え方の違いは、Good prognosis の物は再発したときに加療できる余地を残し、Poor prognosis の症例は初期治療より十分な加療を施行するようにしている。また再発の症例には CBDCA+VP-16+IFOS を 3 course 後、High dose ICE with PBSCT を行ない、whole ventricle & spine に 24Gy 照射する。今回の症例を含め、3 例が広汎な脳室内播種を伴う pure germinoma と考えられるが、CBDCA+VP16 を 3 course と、whole brain & spine 24Gy の照射で全例寛解しており、治療による合併症は見られていない。

【Conclusion】

今回我々は広汎な脳室内播種を伴った非分泌性の胚細胞性腫瘍が疑われ、化学療法・放射線療法にて寛解した症例を経験した。今回の症例は治療の反応性を考慮すると播種した Pure germinoma であると判断した。今回の症例を含め、当院の現在までの治療成績を考慮すると、Pure germinoma は播種した物でも限局例と同様の治療に、照射野の拡大のみでコントロール可能であると考えられる。またこの症例も含め胚細胞性腫瘍に対する治療方針として、治療前の組織学的診断は、手術自体の危険性やそれに伴う播種の危険性も考慮すると、治療成績のより改善を目指す為には必要性はあまりないと考えられる。

蝶形骨洞からトルコ鞍内・鞍上部まで進展した squamous papilloma の一例

Squamous papilloma of the sphenoid sinus with intra-and suprasellar extension : case report

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、桐山 健司、高杉 和雄、
山本 和秀、内田 和希、宮野 真、中井 啓文、田中 達也

【はじめに】

Squamous papilloma は、口腔、咽頭、喉頭、鼻腔、食道などの粘膜に好発する良性腫瘍である¹⁾。今回我々は、トルコ鞍部嚢胞性病変の開放術後 12 年で発症した、蝶形骨洞からトルコ鞍内・鞍上部まで進展した squamous papilloma と思われる稀な一例を経験したので報告する。

【症 例】

32 歳男性。NS900184

主 訴：右眼視力・視野障害

現病歴：1990 年 3 月初旬より、左眼視力低下が出現し、同 4 月 27 日より 40℃代の発熱、頭痛が出現し、30 日には左眼視力はほぼ消失した。近医を受診し、両耳側半盲も認められ、5 月 2 日当科へ紹介された。頭部 CT にて鞍内から鞍上部に進展する 2.2x1.3cm の嚢胞性病変を認め、造影 CT では、ring-like enhancement を認めた (Fig.1)。同日、下垂体膿瘍の術前診断の下、緊急にて経鼻的に嚢胞開放術を施行した。嚢胞内容は黄白色粘稠であり、周囲には暗赤色の菲薄化した残存下垂体組織を認めた。被膜は明らかでなかった。病理組織標本 (Fig.2) では、一部で硬膜組織と萎縮性の正常下垂体組織を認め foamy histiocyte も認めたが、出血性病変や壊死巣などは認めなかった。嚢胞内容には上皮性成分は認めず、好中球の浸潤も認めなかった。以上より、下垂体膿瘍は否定的であり、epidermoid cyst や Rathke 嚢胞が疑われたが、確診には至らなかった。術後の MRI では、嚢胞は消失し、残存下垂体を認めるのみであった (Fig.3)。また、蝶形骨洞内にも異常を認めなかった。右視野視力は改善するも、左眼は高度の視力障害が残存していた。また、汎下垂体機能低下症・尿崩症も残存し、これらに対してホルモン補充療法を開始し、当科退院となった。以後、近医にて治療を継続し、経過観察中であつたが、MRI 等の画像 follow up はされていなかった。

た。12 年後の 2002 年 1 月 9 日に交通事故にて受傷し、搬入された他医で、頭部 CT を施行し、蝶形骨洞から鞍上部まで占拠する腫瘍性病変を認めたため、当科へ再入院となった。

入院時神経学的所見：神経学的には、両眼視力低下 (左：光覚弁、右：1.5) および両耳側半盲を認め、前回退院時より、両眼共に増悪していた。

臨床検査所見：血液生化学検査では、異常なかった。内分泌学的には、T3:1.27 μg/dl, T4:5.57 μg/dl, f-T3:3.00ng/dl, f-T4:0.71 ng/dl, TSH:1.58 μU/ml, LH:<0.100 μU/ml, FSH:0.11 μU/ml, PRL:4.52 μU/ml, GH:0.18ng/ml, ACTH:29pg/ml, Cortisol:7.59 μU/ml, ADH:0.9pg/ml と著変なかった。

神経放射線学的所見：頭部 MRI では、腫瘍はほぼ均一で、T1WI・T2WI 共に iso intensity を呈し、蝶形骨洞内から、鞍内・鞍上部に進展し、脳を圧排し視神経・視交叉は同定できなかった。腫瘍は、蝶形骨洞の構造をそのまま残して、洞内を充満するように進展していたが、鞍底部を除いて骨破壊は認められず、鞍隔膜の残存も認められた。また、鞍上部には一部嚢胞成分を伴っていた。造影 MRI では、腫瘍はほぼ均一に造影されていた (Fig.4)。

入院後経過：以上より、下垂体腺腫などの腫瘍性病変が疑われたが、その進展形式よりかなり緩徐な増大傾向が窺われた。再度経鼻的に腫瘍摘出術を施行した。手術所見では、蝶形骨洞内の腫瘍はやや赤味がかつた黄色でイクラ状に多房性で軟らかく suckable であり、腫瘍被膜は明らかでなかった。鞍底部の骨は前回の手術により欠損していたが、洞内の骨は保たれていた。蝶形骨洞内及び鞍内の腫瘍は、piecemeal に摘出し、正常下垂体との境界は明瞭であった。鞍内から鞍上部方向に摘出を進めると、腫瘍は徐々に繊維性で硬くなり、鞍上部で隔壁様の構造物に連続していた。隔壁は薄い正常下垂体に被われ、tough な青灰色で鞍内に下降していた。Spinal drainage

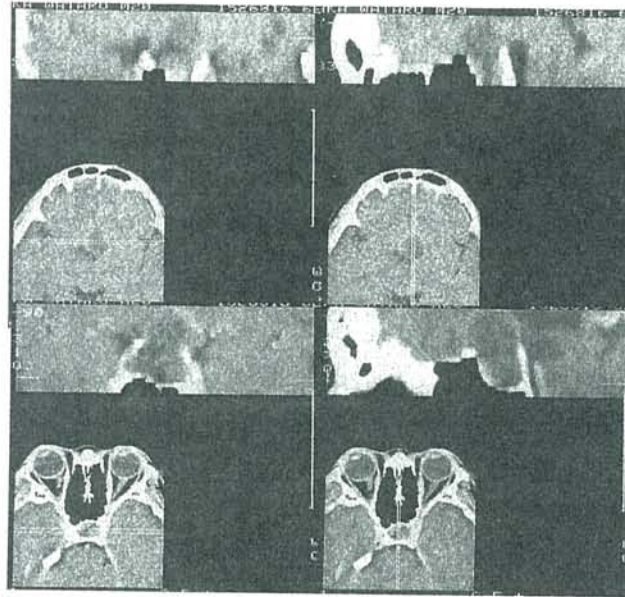


Fig.1

Initial brain CT revealed a cystic mass in the sellar region with suprasellar extension. CE-CT showed a ring-like enhancement in the mass.

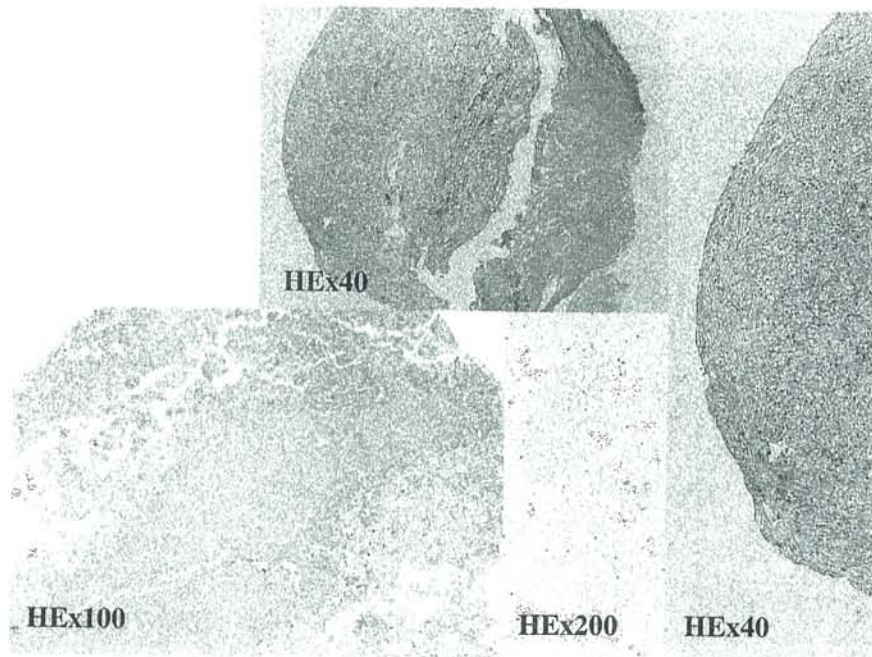


Fig.2

Upper row: lower-magnification view of an HE-stained specimen showed atrophic pituitary gland on the left side, and dura mater on the right side. There is no capsule of the mass. Lower row: higher-magnification view of HE-stained specimens showed some foamy histiocytes and eosinophilic substance. And there are no epithelial components and infiltration of neutrocytes.

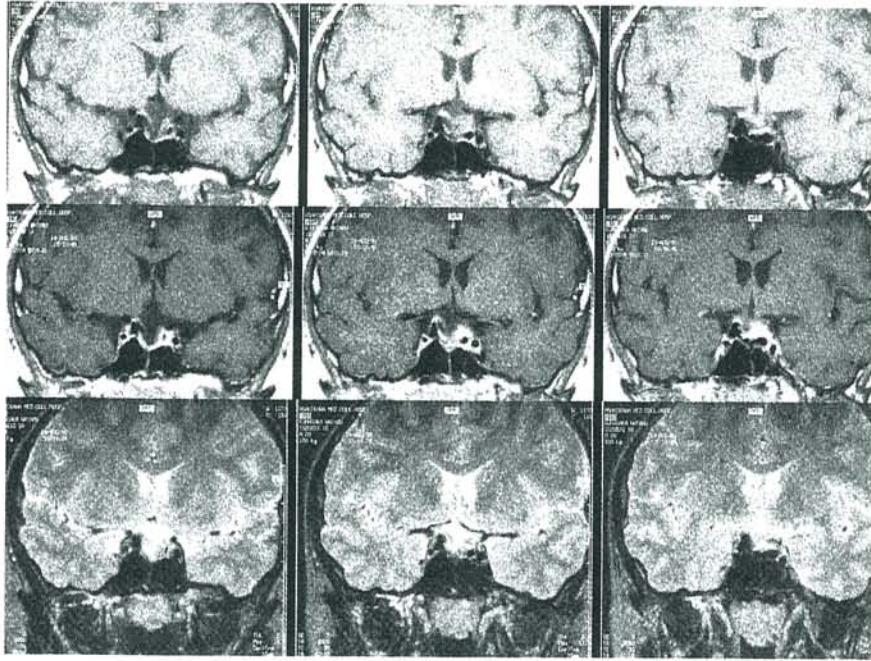


Fig.3

Brain MRI (upper: T1WI, middle: Gd(+), lower: T2WI) after the 1st operation showed no residual of the mass.

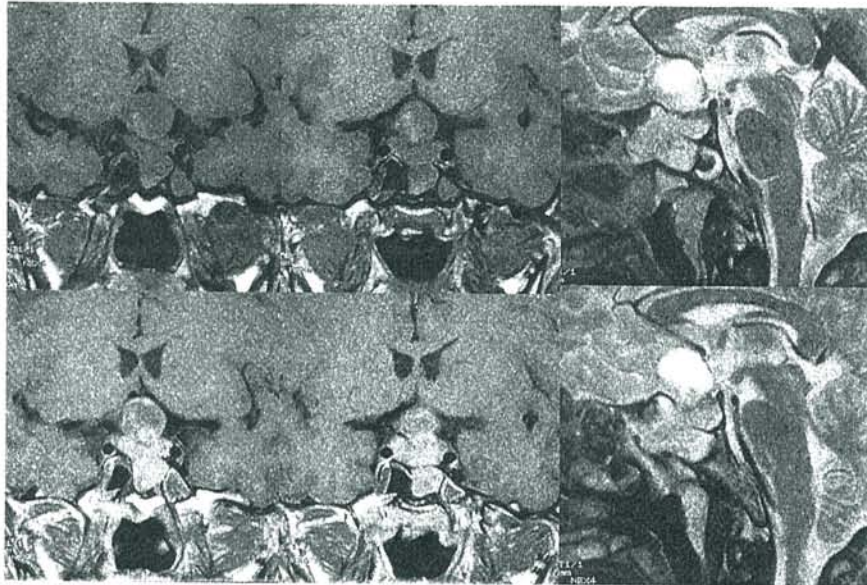


Fig.4

Upper left: T1WI of brain MRI on 2nd admission showed an isointensity mass in the Sphenoid sinus with intra- and supra-sellar extension. There is slight low intensity area in the upper part of the mass. Lower left: The mass was almost homogeneously enhanced with the exception of the upper part. Right: The mass also revealed isointensity on the T2WI with the exception of the upper part that showed high intensity. The Sphenoid sinus was almost fully occupied with the mass, but there was no bony destruction without sellar floor.

tube より酸素を注入すると、酸素は鞍上部から鞍内にも流入したため、この隔壁は、残存する鞍隔膜・下垂体組織、結合織からなる被膜、及び混濁肥厚したクモ膜などからなる可能性もあり、腫瘍の摘出はここまでとした。

病理組織学的所見①：腫瘍摘出標本では、蝶形骨洞内腫瘍も鞍内腫瘍も共に同様の組織像を呈し、異型性に乏しい mature な重層扁平上皮の乳頭状増殖像と繊維性の間質が主体であり、歯原性上皮、石灰化や keratin ball などは認めなかった。また、鞍内腫瘍の一部には、多列絨毛上皮を認め、前回の手術にて迷入した蝶形骨洞粘膜と考えられた。以上より、本腫瘍の病理組織診断としては、腫瘍の局在や進展形式も考慮して、蝶形骨洞ないし前回の手術で鞍内に迷入した蝶形骨洞粘膜を母地とする squamous papilloma が疑われた (Fig.5)。

術後経過①：術後、視野視力障害は軽度改善したが、頭部 MRI にて鞍上部に残存腫瘍を認め、両側前頭開頭にて残存腫瘍の摘出を行った。大脳半球間裂を開放すると、鞍上部に固い黄色の被膜を持って周囲の脳組織とは比較的癒着の少ない腫瘍を認めた。被膜を切開すると、キサントクロミー様の内溶液を少量吸引できた。腫瘍の性状は前回の手術時と同様であったが、一部で固い部分も認めた。被膜内の腫瘍を piecemeal に摘出した後に、可及的に嚢胞壁の摘出を行なった。腫瘍はトルコ鞍内から鞍上部に進展し、外側から左視神経・視交叉を巻き込む格好で上方に進展し、左視神経と強く癒着していた。この部分を除き、腫瘍はほぼ全摘した。

病理組織学的所見②：腫瘍摘出標本では、蝶形骨洞内腫瘍・鞍内腫瘍と同様で、腫瘍内容は、前回と同様の重層扁平上皮の乳頭状の増殖が主体であり、固い部分は炎症性肉芽と癭痕組織であった。また、腫瘍被膜には、腫瘍組織の残存はなく、炎症性肉芽と癭痕組織からなっていた。以上より、病理組織診断は、前回の手術と同様で、蝶形骨洞ないし前回の手術で鞍内に迷入した蝶形骨洞粘膜を母地とする squamous papilloma が強く疑われた。

術後経過②：術後、髄液鼻漏を認め、保存的治療及び髄液漏閉鎖術を施行し軽快した。頭部 MRI でも腫瘍の残存を認めなかった (Fig.6)。神経学的・内分泌学的には著変なく、ホルモン補充療法を継続し、当科退院となり、以後当科外来にて通院加療中である。

【考察】

本症例は、極めて長い経過を辿り、初回手術時の病理組織標本も充分でなく、途中で画像 follow up が行なわれなかったこともあり、診断に大変苦慮し、未だ確定診断には至っていない。初回入院時は、急性の発症であり、発熱・頭痛も伴い、当初は下垂体腫

瘍の診断にて、十分な術前検査を施行できぬまま、緊急手術となった。しかし、病理組織標本では好中球の浸潤など、膿瘍を示唆する所見はなく、また、嚢胞内容には上皮性成分は認めず、epidermoid cyst や Rathke 嚢胞が疑われたが、確診には至らなかった。その後十分な follow up がなされぬまま、12 年後に偶々腫瘍を指摘され、当科再入院となった。頭部 CT・MRI では、蝶形骨洞から鞍内・鞍上部に進展する腫瘍性病変を認めたが、腫瘍は、骨破壊を殆ど呈することなく蝶形骨洞を充満し、鞍内・鞍上部に進展し、MRI では T1WI・T2WI 共に isointensity を呈していた。手術所見では、腫瘍は鞍上部では炎症性肉芽と癭痕組織からなる被膜を有するものの、蝶形骨洞内と鞍内では、被膜を持たずイクラ状に多房性で軟らかく、容易に摘出できた。脳組織とはあまり癒着はないものの、被膜を介して左視神経とは強く癒着していた。また、腫瘍の一部に嚢胞性の部分を認めたが、所謂 "machinery oil" 様でなくキサントクロミー様の内溶液であった。病理組織標本では、極めて異型性に乏しい重層扁平上皮の乳頭状増殖像と繊維性の間質が主体であり、石灰化や keratin ball なども認めなかった。以上より、病理組織診断としては、腫瘍の局在や進展形式、画像所見も考慮して、蝶形骨洞ないし前回の手術で鞍内に迷入した蝶形骨洞粘膜を母地とする squamous papilloma を強く疑っている。鑑別診断としては、まず Craniopharyngioma が挙げられるが、特に Papillary craniopharyngioma との鑑別が重要である。Papillary craniopharyngioma は、成人の第3脳室内に好発すると言われ、machinery oil を含む嚢胞を伴う事は少なく、MRI では T1WI で low intensity を呈し²⁾、組織学的には、よく分化した重層扁平上皮の乳頭状増殖像と繊維性の間質が主体であり、石灰化や keratin ball も稀である³⁾。本症例は、蝶形骨洞内か鞍内が原発と考えられ、MRI では T1WI・T2WI 共に isointensity を呈しており、しかも骨破壊を伴わずに蝶形骨洞内を充満していた。組織学的所見では、craniopharyngioma と同様に重層扁平上皮の乳頭状増殖像と繊維性の間質が主体ではあるが、重層扁平上皮は極めて異型性に乏しかった。一方、squamous papilloma は、皮膚、舌、口腔粘膜、鼻腔、咽頭、喉頭、食道、子宮頸部、膣、肛門、膀胱などに好発する良性腫瘍であるが¹⁾、時に蝶形骨洞や篩骨洞などの副鼻腔にも発生し、鼻閉感や鼻汁、鼻出血の他に神経症状を呈する症例も散見される⁴⁻⁶⁾。基本的には、良性腫瘍であり、全摘にて予後良好と言われているが、他部位の squamous papilloma 症例では、時に再発や悪性化の報告もある^{7,8)}。画像所見では、頭部 CT では骨の expansion や erosionなどを呈し、骨破壊を伴う場合は悪性化の指標とされている⁹⁾。また、頭部 MRI では T1WI・T2WI 共に isointensity を呈するのが

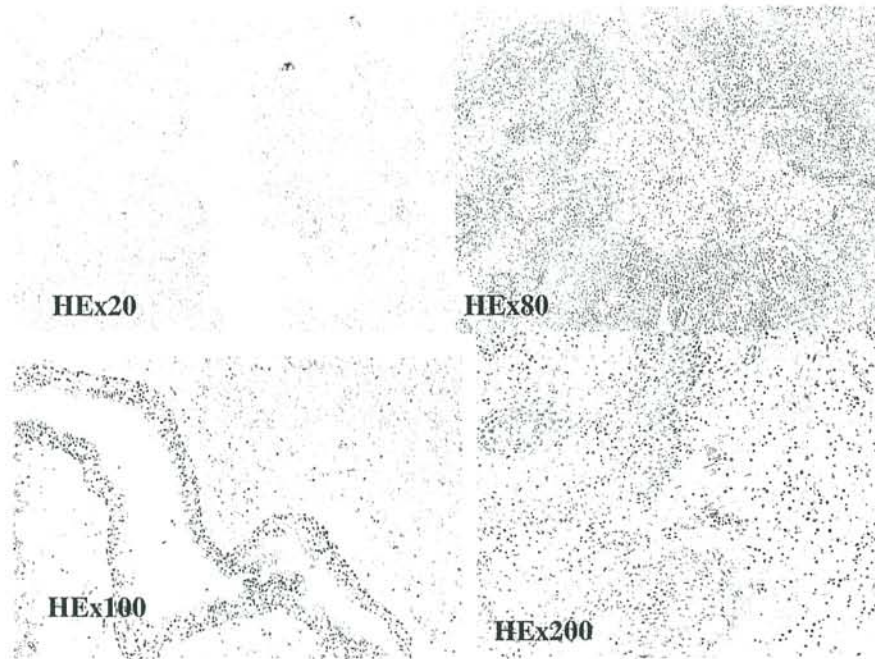


Fig.5

Upper row & right lower: lower- and higher-magnification view of HE-stained specimens showed papillary arrangement of the sheets of well-differentiated squamous cells interrupted by fibrovascular stroma. Left lower: There is a small amounts of mucous membrane of the sphenoid sinus coexisting in the sellar region.

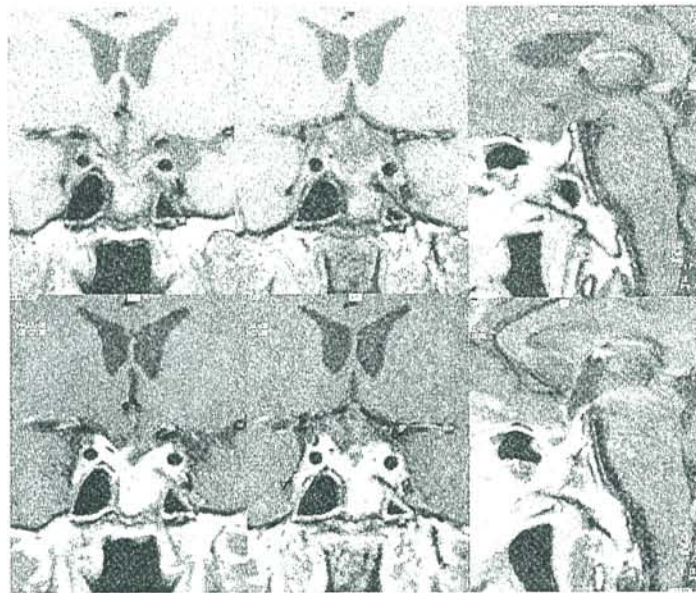


Fig.6

Followup MRI (left upper: T1WI, left lower & right: Gd(+)) showed no residual of the tumor.

特徴的であると言われている^{4,6)}。しかし、その組織像は、papillary craniopharyngioma とほぼ同様であり、乳頭状に増殖した扁平上皮と繊維性の間質からなる^{1,5-7)}。このため、今後更に免疫組織染色などでこれらの鑑別を行ない、確定診断を行なうと共に、今後は嚴重な follow up を行なう予定である。

【結論】

- ①トルコ鞍部嚢胞性病変の開放術後12年で発症した、蝶形骨洞からトルコ鞍内・鞍上部まで進展した squamous papilloma と思われる稀な一例を報告した。
- ②腫瘍は、経鼻的及び開頭術による二期的手術にて全摘した。
- ③本腫瘍の発生母地としては、蝶形骨洞原発ないし初回手術にて鞍内に迷入した蝶形骨洞粘膜が考えられた。

【文献】

- 1) Batsakis JG: Tumours of the Head and Neck 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1979
- 2) Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, Valavanis A : MR differentiation of adamantinous and squamous-papillary craniopharyngioma. AJNR 18: 77-87, 1997
- 3) Burger PC, Scheithauer BW: Craniopharyngiomas. pp349-354, Tumors of the Central Nervous System in Atlas of Tumor Pathology, AFIP, Washington DC, 1994
- 4) McElveen JT Jr, Fee WE Jr : Inverting papilloma of the sphenoid sinus. Otolaryngol Head Neck Surg 89: 710-712, 1981
- 5) Yiotakis I, Psarommatis I, Manolopoulos L, Ferekidis E, Adamopoulos G : Isolated inverted papilloma of the sphenoid sinus. J Laryngol Otol 115: 227-230, 2001
- 6) Nishio S, Samoto K, Takeshita I, Matsumoto K, Matsushima T, Fukui M : Inverting papilloma of the sphenoid sinus: report of two cases. J Clin Neurosci 8: 168-170, 2001
- 7) Norris HJ : Papillary lesions of the nasal cavity and paranasal sinuses. II .Inverting papillomas: A study of 29 cases. Laryngoscope 73: 1-17, 1973
- 8) Cummings CW, Goodman ML : Inverted papillomas of the nose and paranasal sinuses. Arch Otolaryngol 92: 445-449, 1970
- 9) Dubois PJ, Schultz JC, Perrin RL, Dastur KJ : Tomography in expansile lesions of the nasal and paranasal sinuses. Radiology 125: 149-158, 1977

手術摘出困難なテント上下の meningeal hemangiopericytoma の一例

東京大学附属病院 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾、JR 東京総合病院 脳神経外科³⁾

筑井 恵美子³⁾、田中 実¹⁾、柴原 純二²⁾、川原 信隆¹⁾、森田 明夫¹⁾、桐野 高明¹⁾

【はじめに】

meningeal hemangiopericytoma は髄膜腫と類似した画像所見を呈するが、1993年のWHO分類から独立した疾患概念となった¹⁾。再発様式は局所再発が多いが、これまでに全身の多臓器に転移する症例も報告^{2,5,8,9)}されており髄膜腫とは異なる臨床経過を示すものもある。今回われわれは、頭蓋内原発のmeningeal hemangiopericytomaの症例を経験したが、治療に難渋した。

【症例】

72歳 男性

主訴：意識障害

現病歴：平成14年7月より進行性の歩行障害および痴呆がみられ、同年8月中旬からcommunication障害が顕著となった。前医では、肝硬変合併例であることから肝性脳症を疑い加療されていた。上記症状増悪するため精査目的にて平成14年8月下旬当科入院となる。

合併症：アルコール性肝硬変

入院時神経所見：意識レベルはGCSでE4V4M6。明らかな麻痺はない。痴呆があり、意思疎通も極めて困難であった。

入院時画像所見：CTで腫瘍はconfluence近傍より発生し、テント上下に進展しており、特に小脳、脳幹を強く圧排して水頭症を呈していた。腫瘍全体では等～高吸収域であり、一部にcyst様の低吸収域を認めた(Fig.1)。同腫瘍はMRIではT1WIにて等信号、T2WIにて等信号から高信号を呈し、ガドリニウム造影ではほぼ均一に造影された。また腫瘍周囲はedemaを中等度認めた。大きさはテント上で5.8x3.2x3.8cm、テント下で3.2x3.0x4.0cmであった(Fig.2)。

入院後経過：入院後、急速に意識障害が進行し、入院翌日に緊急手術となった。術前の検索が十分でなく、急性水頭症の頭蓋内圧亢進症の改善を目的に外減圧とドレナージ術を計画した。術中所見では腫瘍は後頭骨内に浸潤しており、同部位を生検した。腫瘍は、非常に易出血性で止血は困難を極め、出血量

が多く、この時点での腫瘍摘出は断念し2期的に手術する方針とした。

病理組織学的所見：H-E染色標本で、腫瘍細胞は類円形の核を呈していたが、比較的均一で異型に乏しかった。また、骨破壊像を認めた(Fig.3,4,5)。免疫染色では、reticulin染色で基底膜が線維状に染まり、Staghornの構造を呈し、hemangiopericytomaと診断された(Fig.6)。

また、MIB-1陽性率は15%で、EMAは陰性、Vimentinは陽性であった(Fig.7,8)。

術後経過：術後、画像上水頭症は改善したものの、意識の改善がなく、肝硬変の増悪、腹水貯留、凝血能の低下がみられ、予定していた2期的摘出術を断念せざるを得なかった。悪性度の高さから放射線治療を選択しlocal 50Gy照射したが、照射終了後1ヵ月後には腫瘍縮小効果はNCであり、意識の改善もなく、他院へ転院となった。

【考察】

hemangiopericytomaの頻度は原発性中枢神経系腫瘍の0.4%を占め、meningiomaの1/40~1/60程度である¹⁰⁾。Hemangiopericytomaは、かつてmeningiomaの亜型(angioblastic meningioma)ではないかとの見方もあったが、頭蓋外へ転移する性質や、他臓器にも発生することから1993年WHO分類から独立した疾患概念となっている^{1,10)}。今回、我々が経験した症例は、胸腹部CT等で腫瘍は指摘されておらず、頭蓋内原発と考えられた。本例は、後頭蓋窩の巨大な腫瘍が主体をなし、水頭症も合併していた。入院後に急速に意識障害が進行し、外減圧、脳室ドレナージをおこなったものの、意識の改善はほとんどなかった。意識障害の原因としては、肝硬変合併例であること、前医で血清アンモニアの上昇が認められていたことから肝性脳症の影響も否定し得ないが、主体は脳圧亢進症状の増悪と考えられた。術後期待したほど意識が改善しなかった理由としては、肝硬変の増悪が考えられた。

術前の鑑別診断としてはmeningiomaやSolitary

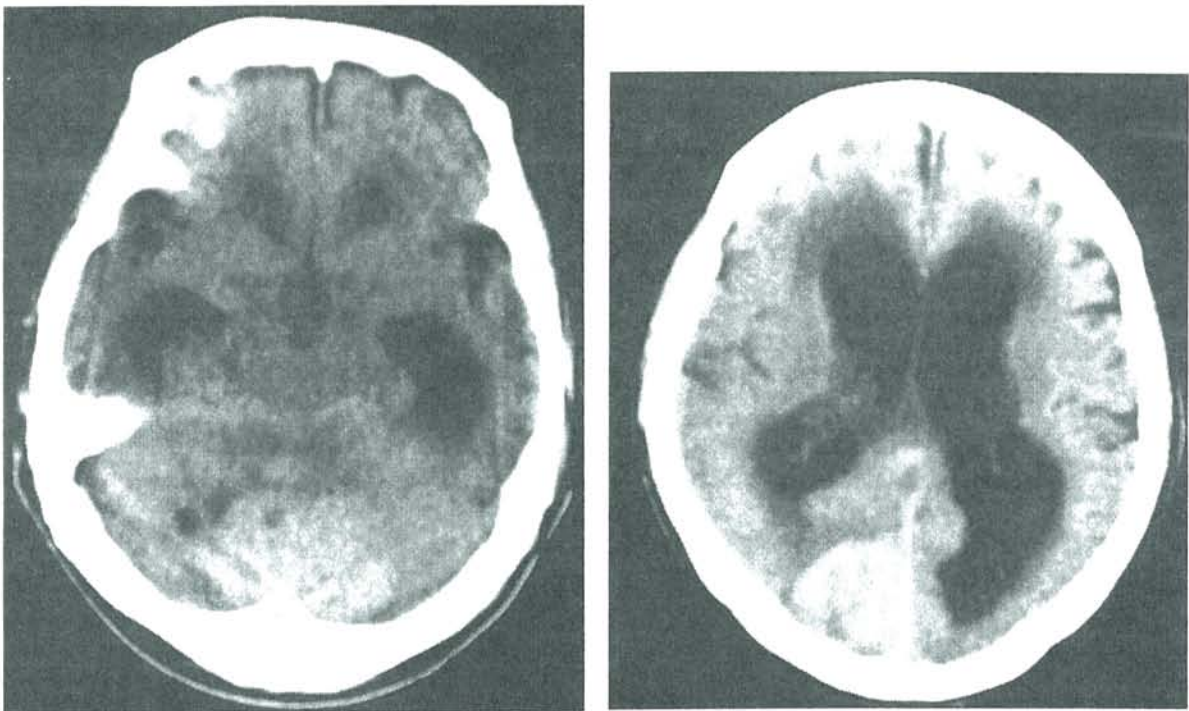


Fig.1

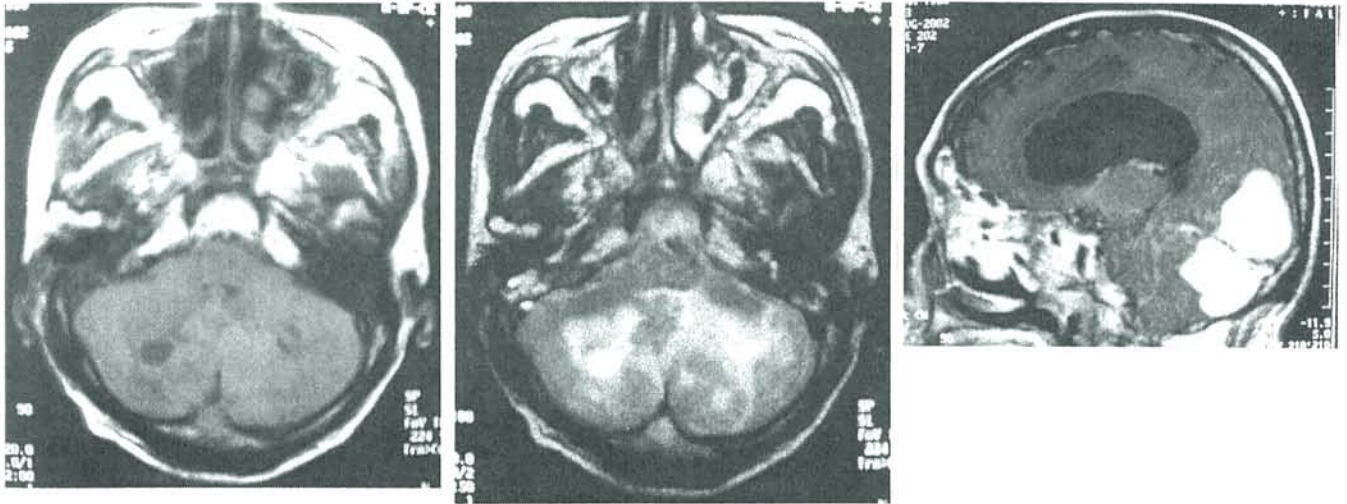


Fig.2

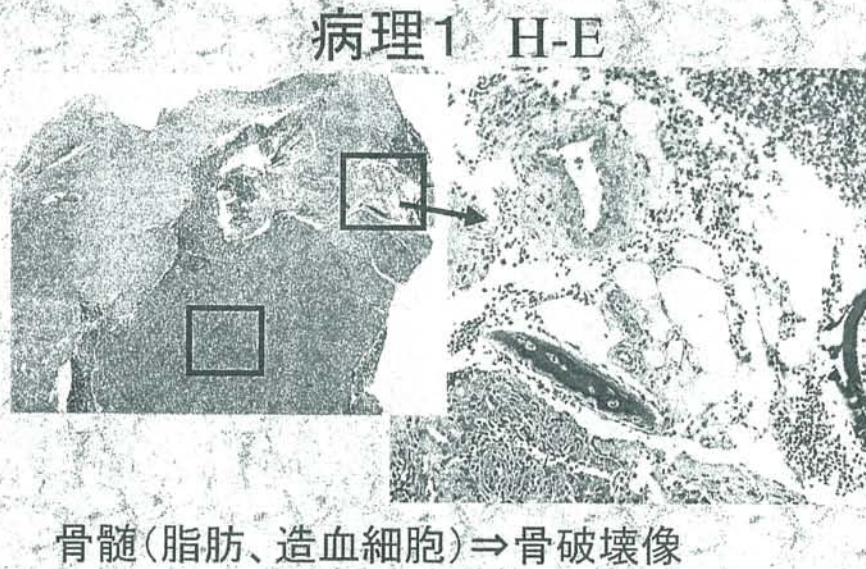
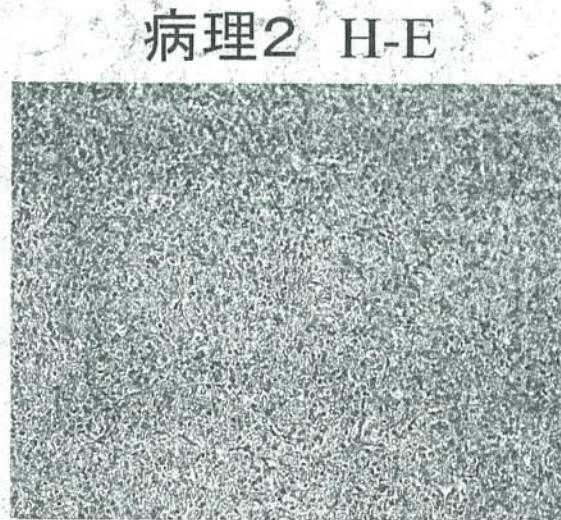


Fig.3



比較的均一で異型は強くない

Fig.4

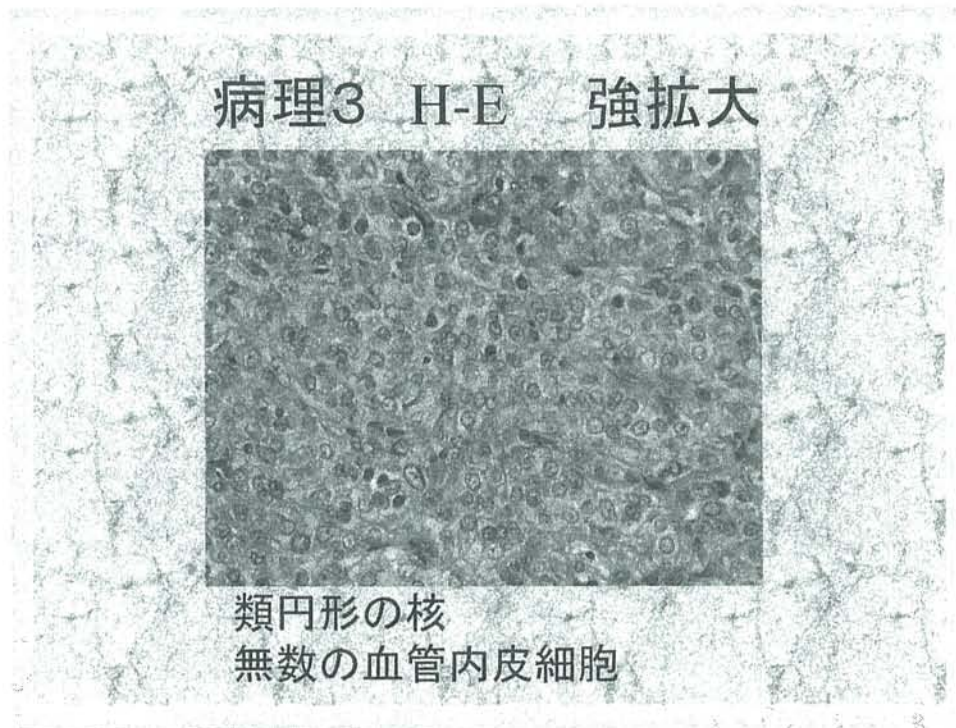


Fig.5

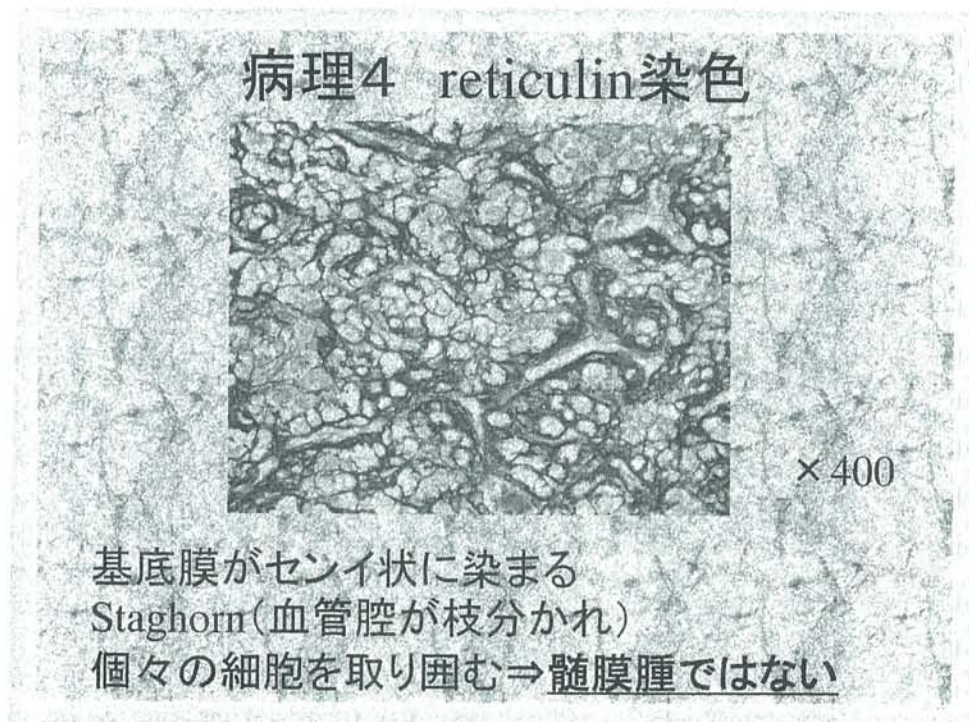


Fig.6

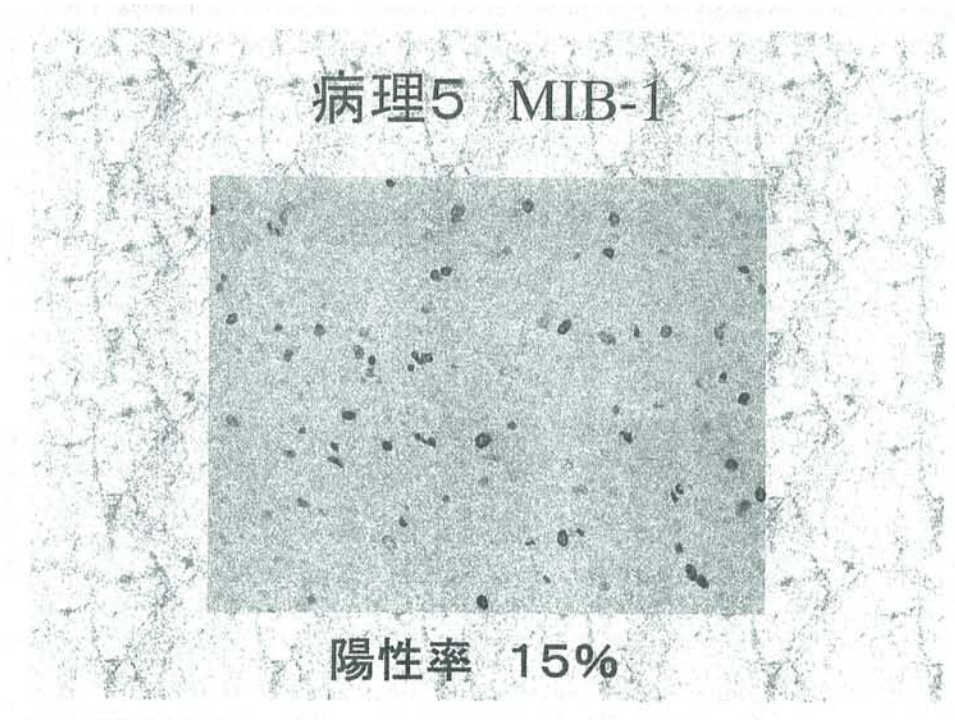


Fig.7

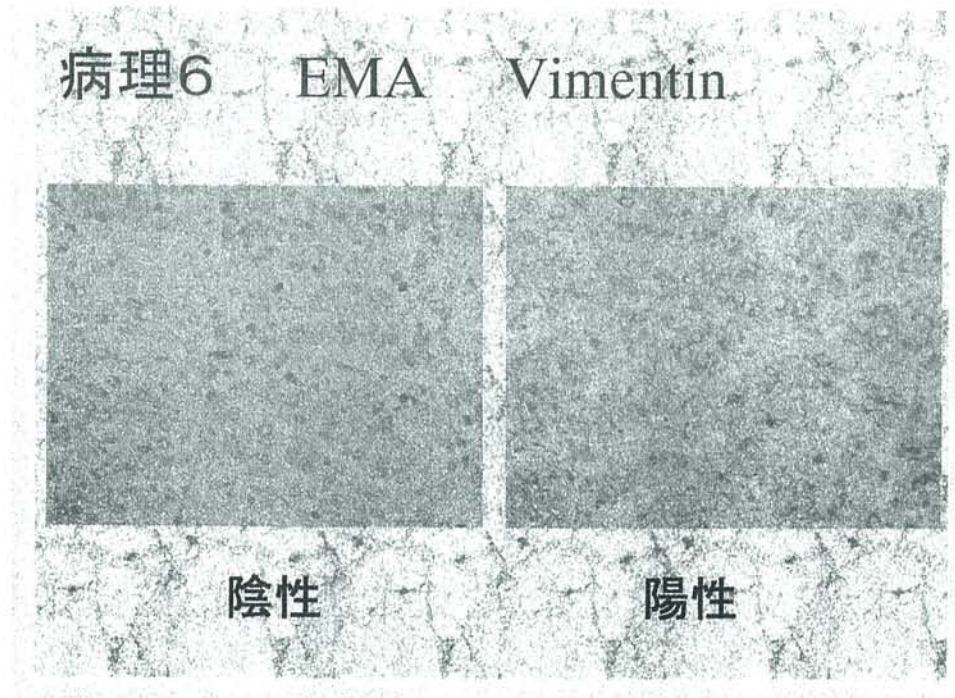


Fig.8

fibrous tumor が考えられたが^{1,7,10}、本症例は免疫染色では reticulin 染色で Staghorn を示し、EMA で陰性、Vimentin で陽性、CD31 および CD34 で陰性であることから hemangiopericytoma と診断した。

本例は MIB-1 staining index が 15% と高く、比較的短期間に増大し、急性水頭症を呈したと考えられる。Hemangiopericytoma は非常に易出血性で、電気凝固する際に腫瘍血管が弱く、凝固した箇所隣の部位より血管が裂けて出血をみるなど止血が困難な例も存在する³。本例では後頭蓋窩病変であり、理想的には一期的摘出術をするべきではあったが、肝硬変合併例であることより二期的手術を計画し、まず外減圧とドレナージ術に止めたが、結果として意識改善が見られなかった。本例は、放射線治療による摘出術中の出血量の低下や腫瘍縮小を期待して^{4,6,9,11,12}、術後照射を行ったが、肝硬変の増悪のため、腫瘍摘出を断念せざるを得なかった。急性増悪する hemangiopericytoma に対する手術戦略の確立が急務と思われた。

【文献】

- 1) Russel & Rubinstein's Pathology of tumors of the nervous system sixth edition vol.2 preface p13, Chapter 11 p112-8 1998
- 2) Suzuki H, Haga Y, Oguro K, Shinoda S, Masuzawa T, Kanai N. Intracranial hemangiopericytoma with extracranial metastasis occurring after 22 years. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2002 Jul;42(7):297-300. Review.
- 3) Asano K, Ohkuma H, Kudo K, Takemura A, Suzuki S, Kubo O. Successful treatment of a huge meningeal hemangiopericytoma using Preoperative Autologous Transfusion and Hemodilutional Autologous Transfusion : case report No Shinkei Geka. 2002 Jun;30(6):631-7. Review. Japanese.
- 4) Someya M, Sakata KI, Oouchi A, Nagakura H, Satoh M, Hareyama M. Four cases of meningeal hemangiopericytoma treated with surgery and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 Nov;31(11):548-52.
- 5) Prakasha B, Jacob R, Dawson A, Joannides T. Haemangiopericytoma diagnosed from a metastasis 11 years after surgery for "atypical meningioma". *Br J Radiol*. 2001 Sep;74(885):856-8.
- 6) Dufour H, Metellus P, Fuentes S, Murracchiole X, Regis J, Figarella-Branger D, Grisoli F. Meningeal Hemangiopericytoma : a retrospective study of 21 patients with special review of postoperative external radiotherapy. *Neurosurgery*. 2001 Apr;48(4):756-62; discussion 762-3.
- 7) Nawashiro H, Nagakawa S, Osada H, Katoh H, Ohnuki A, Tsuzuki N, Miyazawa T, Shima K, Ogata S, Aida S. Solitary fibrous tumor of the meninges in the posterior cranial fossa : magnetic resonance imaging and histological correlation-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000 Aug;40(8):432-4.
- 8) Grunenberger F, Bachellier P, Chenard MP, Massard G, Caraman PL, Perrin E, Zapf J, Jaeck D, Schlienger JL. Hepatic and pulmonary metastases from a meningeal hemangiopericytoma and severe hypoglycemia due to abnormal secretion of insulin-like growth factor : a case report. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2245-8.
- 9) Galanis E, Buckner JC, Scheithauer BW, Kimmel DW, Schomberg PJ, Piepgras DG. Management of recurrent meningeal hemangiopericytoma. *Cancer*. 1998 May 15;82(10):1915-20.
- 10) 福井仁士、西尾俊嗣：日本脳腫瘍病理学会編 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第2版 医学書院、pp118-119, 1999
- 11) Shozaburo U et al. Effect of radiation therapy against intracranial hemangiopericytoma *Neurol Med Chir(Tokyo)* 32,328-332, 1992
- 12) Kenneth T. Bastin, Minesh P. Mehta Meningeal hemangiopericytoma : defining the role for radiation therapy *Journal of Neuro-Oncology* 14: 277-287, 1992

Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG) の一例

筑波大学臨床医学系 脳神経外科

阿久津 博義、高野 晋吾、伊藤 嘉郎、坪井 康次、松村 明、能勢 忠男

【はじめに】

Glioma 系の腫瘍が広汎に meninges に発生すること (meningeal gliomatosis) は稀でなく、脳実質内や脊髄の glioma の dissemination の時などによく見られる病態である (secondary meningeal gliomatosis)。それに反し、primary leptomeningeal gliomatosis とは intraaxial lesion がない leptomeningeal glioma であり、非常に稀である。発生起源は heterotopic glial tissue と考えられており、focal に発生した場合は primary focal leptomeningeal gliomatosis (PFLG)、diffuse に発生した場合 primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG) と定義される。我々は PDLG の一例を経験したので報告する。

【症例報告】

症例：15歳男児。

現病歴：平成14年7月12日、朝より頭痛・嘔吐あり。学校に行ったが、その後も頭痛・嘔吐あり。帰宅後に物が見づらいなどと訴え自宅で休んでいたが、更に頭痛と嘔吐が強くなり近医受診。その頃よりの外れな言動があり、脳外科のある他院へ救急搬送された。受診時意識レベル JCS II-20、不穏であり、神経学的局所症状はなかった。CTにて急性水頭症および脳室上衣のび慢性の肥厚があり、germ cell tumor の dissemination を疑われ、脳室ドレナージを施行された。7月24日治療目的に当院紹介入院。当院転院前に脳室ドレナージを抜去されたが、その後水頭症の症状は出現しなかった。

来院時現症：当院来院時意識レベル I-2、軽度項部硬直、軽度乳頭浮腫、両側外転神経麻痺、両側 Babinski 徴候陽性。前医脳室穿刺時の髄液所見は、細胞数 179/3 (単核球 135/多核球 37)、蛋白 205、糖 102 であり、細胞診 class II であった。血液学的異常所見はなかった。

画像所見：頭部 MRI FLIAR 画像にて脳室上衣及び cistern にび慢性に拡がる高信号があり、ガドリニウムでは脳室上衣は enhance されないが、cistern が enhance された (Fig. 1a-1d)。頸椎、胸椎、腰椎 MRI で

は T1 強調画像で subarachnoid space に一致した高信号および部分的な enhancement を認めた (Fig. 2a-2d)。頭部、頸椎、胸椎、腰椎 MRI すべてにおいて明らかな intraaxial lesion はなかった。

手術：Germ cell tumor 等の播種性病変を疑い、神経内視鏡を用いて生検術を行った。右側脳室前角を穿刺して内視鏡を挿入した。側脳室から第3脳室壁表面は全周性に、赤色で海綿状の柔らかい腫瘍に覆われていた。腫瘍は易出血性であった。腫瘍塊は中脳水道付近にも存在しており、発症時には中脳水道が腫瘍塊で閉塞し、非交通性水頭症になったものと考えられた。

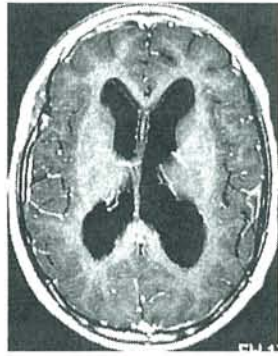
病理組織学的所見：異型性の乏しい astrocytic tumor で、間質には小嚢胞状の空隙と豊富な血管成分があった (Fig. 3a, 3b)。免疫染色では GFAP、S-100 陽性で、pan-keratin、EMA、Vimentin、CD57 (Leu7)、NSE、PLAP、CEA、CD45 (LCA)、CD20、p53 陰性、MIB-1 は 0% であり、astrocytoma grade II と診断した。組織学的所見と画像所見から PDLG と診断した。

術後化学療法 (CDDP+VCR) を 1 course 行ったが、画像上は病変に変化無かった。9月10日 (術後約1ヶ月) に突然昏睡状態となり、呼吸停止し、CTにて第III脳室内に脳室内出血と急性水頭症の所見を認めた (Fig. 4)。緊急で脳室ドレナージをおこない、意識レベルは回復し、麻痺もなかったが、記憶力障害が残った。脳の損傷の回復を待つため一旦退院とした。

【考察】

PDLG は稀であり、現在までに 21 例の報告がある¹⁻²⁰⁾。近年 MRI 等の画像診断の発達により報告例が増加している。本症例においては、やはり稀な病態である low-grade astrocytoma の dissemination との鑑別が問題になるが、明らかな intraaxial mass がないことから、PDLG と診断した。PDLG の origin は heterotopic neuro-glial tissue といわれている。若年男性に好発し、症状は水頭症による頭蓋内圧亢進症状と脊髄病変による脊髄症状であり、focal sign が少ない為かなり進行してから発見されることが多い。画像所見は水頭症と、

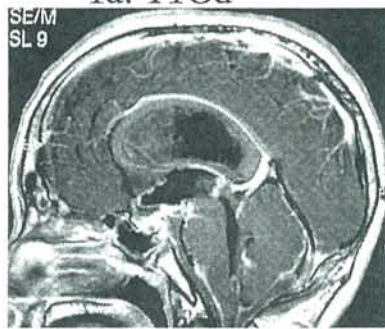
Fig.1



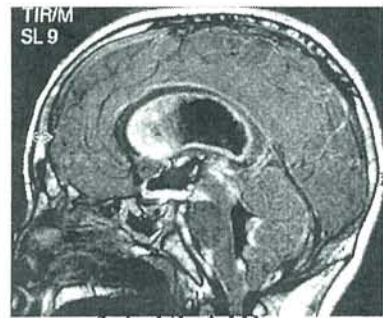
1a: T1Gd



1c: FLAIR



1b: T1Gd



1d: FLAIR

Fig2



2a: 胸椎T1WI



2b: T1Gd



2c: 腰椎T1WI



2d: T1Gd

Fig.3

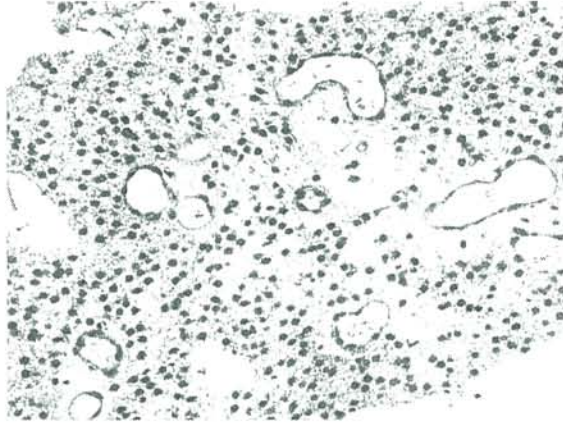


Fig.3a: HE x200

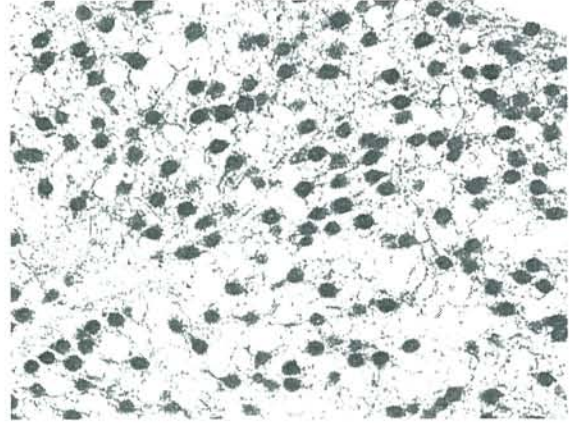


Fig.3b: HE x400

Fig.4



leptomeninges の肥厚や enhancement が特徴であり、他の結核性髄膜炎や癌性髄膜炎などとの鑑別は困難である。本症例では MRI の FLAIR 画像が有用であった。髄液所見では蛋白上昇が見られるが、細胞診は陰性であることがほとんどで、確定診断には biopsy を要する。また、報告例 21 例のうち 18 例は剖検にて診断されている³⁾。組織は様々な grade の astrocy

-toma がほとんどで、まれに oligodendroglioma の報告例がある。治療は放射線化学療法が効果を示した例が報告されているものの⁷⁾、症例が少なく有効性は明らかでない。本症例では化学療法を 1 course 行ったが病変に変化は無かった。診断が困難なことから状態が悪くなってから見つかるものが多く、予後不良である。

[References]

- 1) Rees JH, Balakas N, Agathonikou A, Hain SF, Giovanonni G, Panayiotopoulos CP, Luxsuwong M, Revesz T. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis simulating tuberculous meningitis: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:120-2
- 2) Tsui EYK, Loo KT, Mok CK, Yuen MK, Cheung YK. Primary multifocal leptomeningeal gliomatosis: Eur J Radiol 2001;37:5-7
- 3) Baborie A, Dunn EM, Bridges LR, Bamford JM. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis predominantly affecting the spinal cord: case report and review of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:256-258
- 4) Kastenbauer S, Danek A, Klein W, Yousry TA, Bise K, Reifenberger G, Pfister HW. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis: unusual MRI with non-enhancing nodular lesions on the cerebellar surface and spinal leptomeningeal enhancement: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:385-8
- 5) Paulino AC, Thomas C, Slomiany DJ, Suarez CR. Diffuse malignant leptomeningeal gliomatosis in a child: A case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 1999;22:243-6
- 6) Singh M, Corboy JR, Stears JC, Kleinschmidt-DeMasters BK. Diffuse leptomeningeal gliomatosis associated with multifocal CNS infarcts: Surg Neurol 1998;50:356-62
- 7) Beauchesne P, Pialat J, Duthel R, Barral FG, Clavreul G, Schmitt T, Laurent B. Aggressive treatment with complete remission in primary diffuse leptomeningeal gliomatosis-a case report. J Neurooncol 1998;37:161-7
- 8) Verslegers I, Demaeral P, Calenbergh FV, Sciote R. Primary multifocal leptomeningeal gliomatosis. Periatr Radiol 1998;28:580-2
- 9) Park JS, van den Noort S, Kim RC, Walot I, Licht H. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with signs of increased intracranial pressure and progressive meningeal enhancement on MRI. J Neuroimaging 1996;6:250-4
- 10) Kobayashi M, Hara K, Nakatsukasa M, Murase I, Toya S. Primary spinal leptomeningeal gliomatosis presenting visual disturbance as the initial symptom: case report. Acta Neurochir (Wien) 1996;138:480-1
- 11) Giordana MT, Bradac GB, Pagni CA, Marino S, Attanasio A. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. Acta Neurochir (Wien) 1995;132:154-9
- 12) Ashworth B, Gordon A. Leptomeningeal gliomatosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57:471-3
- 13) Dietrich PY, Aapro MS, Rieder A, Pizzolato GP. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG): a neoplastic cause of chronic meningitis. J Neurooncol 1993;15:275-83
- 14) Leproux F, Melanson D, Mercier C, Michoud J, Ethier R. Leptomeningeal gliomatosis: MR findings. J Comput Assist Tomogr 1993;17:317-20
- 15) Davila G, Duyckaerts C, Lazareth JP, Poisson M, Delattre JY. Diffuse primary leptomeningeal gliomatosis. J Neurooncol 1993;15:45-9.
- 16) Ramsay DA, Goshko V, Nag S. Primary spinal leptomeningeal astrocytoma. Acta Neuropathol 1990;80:338-41
- 17) Whelan HT, Sung JH, Mastro AR. Diffuse leptomeningeal gliomatosis: report of three cases. Clin Neuropathol 1987;6:164-8
- 18) Bailey P, Robitaille Y. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. Can J Neurol Sci 1985;12:278-81.
- 19) Kitahara M, Katakura R, Wada T, Namiki T, Suzuki I. Diffuse form of primary leptomeningeal gliomatosis: Case report. J Neurosurg 1985;63:283-7
- 20) Ho KL, Hoschner JA, Wolfe DE. Primary leptomeningeal gliomatosis: symptoms suggestive of meningitis. Arch Neurol 1981;38:662-6

Therapy-related Leukemia を発症した 神経膠腫の二症例

Two Cases of Glioma developed into Therapy-related Leukemia

神奈川県立がんセンター 脳神経外科

西村 敏、久間 祥多

【はじめに】

我々は、Therapy-related Leukemia(TRL)を発症したと考えられる二症例を経験したので、報告する。

【症例】

症例 1 は、20 歳の男性で、主訴は、全身倦怠感と汎血球減少症である。既往歴に特記すべきことはない。家族歴は、兄が 14 歳で急性リンパ性白血病にて死亡している。現病歴は、1982 年 3 月 15 日、左前頭葉腫瘍の部分摘出術を施行され、病理所見は多形膠芽腫と診断された。56.5Gy の術後放射線治療を施行し、ACNU を主体とする化学療法を施行した。1982 年 9 月 28 日に腫瘍の再発を認めたため、再度亜全摘出術を施行した。その後も外来にて積極的に ACNU を主体とする化学療法を施行した。初診より外来通院加療 5 年を経て頭蓋内病変は stable の状態であった。1987 年 8 月 24 日に全身倦怠感が出現し、汎血球減少が著名となり、入院となった。著名な肝脾腫はなく、表在リンパ節も触知しなかった。意識は清明であり、右不全麻痺、右半身表在知覚鈍麻等が観られた。CT スキャンの経過(Fig.1)は、1987 年 8 月で局所の再発はない。臨床経過(Fig.2)は、総量、ACNU:2000mg、MTX:214mg、VCR:3.3mg、CPA:900mg、5-FU:343, 200mg を投与されている。また汎血球減少症は、1986 年 10 月頃より徐々に進行し、1987 年 8 月頃になり急速に進行している。入院後の輸血治療も著効なく、汎血球減少がさらに進行し、また芽球も出現してきた。9 月になり、汎血球減少がさらに進行し、血液像では、芽球が 10%出現し、有核赤血球が認められるようになった。骨髄穿刺では、dry tap を呈し、末梢血染色体検査(Fig.3)では、45,XY,-5,-7,-17,1P+,+mar2 を呈していた。生化学血清学的検査では、LDH が高値を示し、血小板第 4 因子、ベータトロンボグロブリンも著名な高値を示していた。骨髄生検像では、巨核球の増生と fibrosis が認められた。末梢血塗抹標本では、芽球は比較的な辺縁をもつものと、bleb を

有するものが混在していた。芽球の immunoperoxidase 染色では、抗 glycoprotein 2b/3a 抗体陽性であった。また、電顕的血小板 peroxidase 染色は、rough ER 及び、perinuclear envelope に陽性に染まり、以上の結果から末梢血に認められた芽球を、巨核球系細胞と同定した。また本症例の経過を TRL、巨核球性白血病(AMgKL, M7)に伴う急性骨髄線維症と診断した。その後、1988 年 5 月に CPA と Ara-C 投与し、HLA typing の一致した同胞より骨髄移植を受け一時寛解したが、発症後約 13 ヶ月の経過で再燃し、死亡した(Fig.4)。

症例 2 は、50 歳男性で、主訴は、白血球減少である。既往歴、家族歴に特記すべき事はない。現病歴は、1997 年 3 月 19 日に全身痙攣発作にて発症し、4 月 24 日に左前頭葉腫瘍の亜全摘出術を施行され、病理所見は退形成性星細胞腫と診断された。60Gy の術後放射線治療を施行し、VP-16 と CBDCA を用いた化学療法を施行された。初診より外来通院加療 5 年を経て頭蓋内病変は stable の状態であった。2002 年 4 月に勤務先の健康診断で白血球減少を指摘され、当院の血液内科へ紹介され、5 月 7 日に入院した。意識は清明であり、神経学的な異常は認めなかった。MRI の経過(Fig.5a, 5b, 5c)は、2002 年 5 月 28 日で局所の再発はなかった。臨床経過(Fig.6)は、総量、VP-16: 1350mg、CBDCA:4200mg を投与されている。入院後の血液像では、芽球が 56.0%出現し、有核赤血球が認められるようになった。骨髄穿刺では、hyper-cellular marrow を呈し、末梢血染色体検査(Fig.7)では、46, XY, t(4;11)(q21;q23), +mar1 を呈していた。芽球は、peoxydase(-), CD(10), CD19(+), CD22cyt(+), CD79acyt(+), CD34(+), HAD-DR(+), NG2(+))の所見を呈し、白血球キメラ sc-骨髄液の検査では、MLL/AF4 160,000 copy/ μ gRNA, WT1 120,000 copy/ μ gRNA の所見を呈した。以上より本症例を TRL、急性リンパ性白血病(pro-B ALL, L2)と診断した。その後、THP, VCR, L-ASP を用いた化学療法を 1 course 施行したと

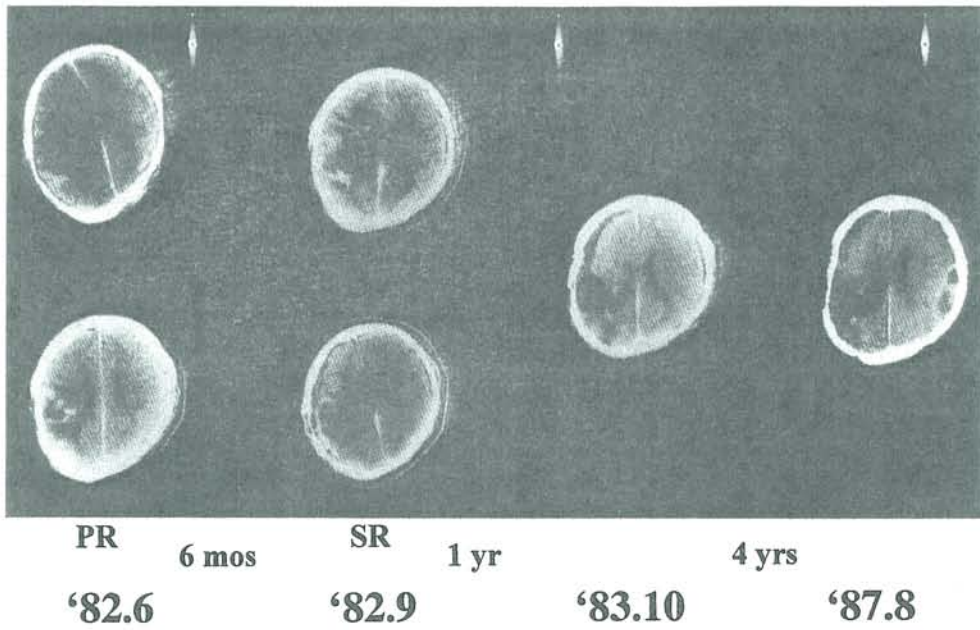


Fig.1

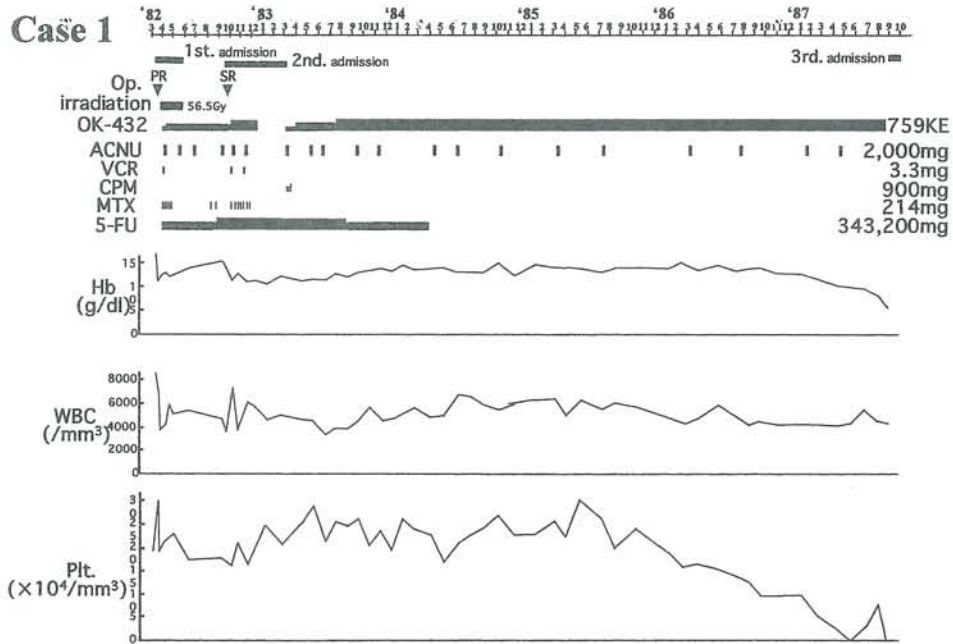


Fig.2



Fig.3

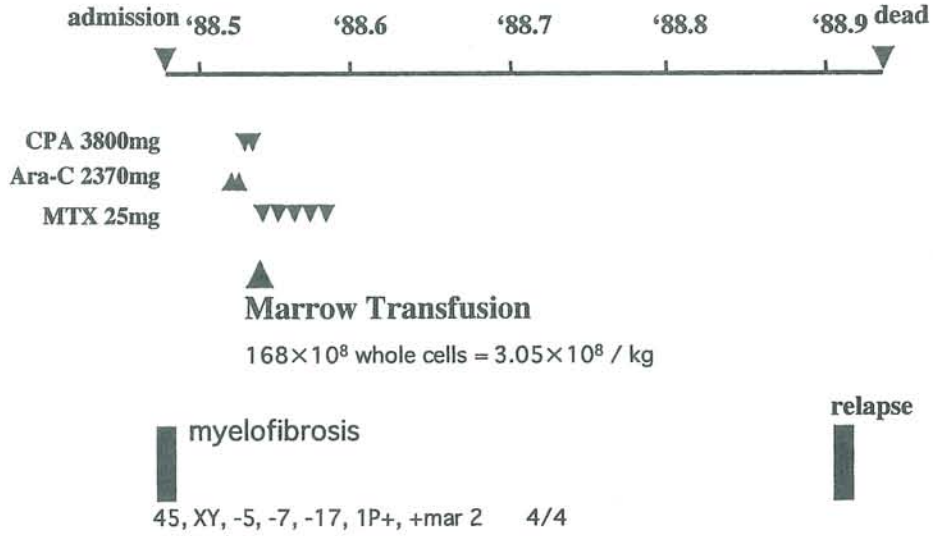
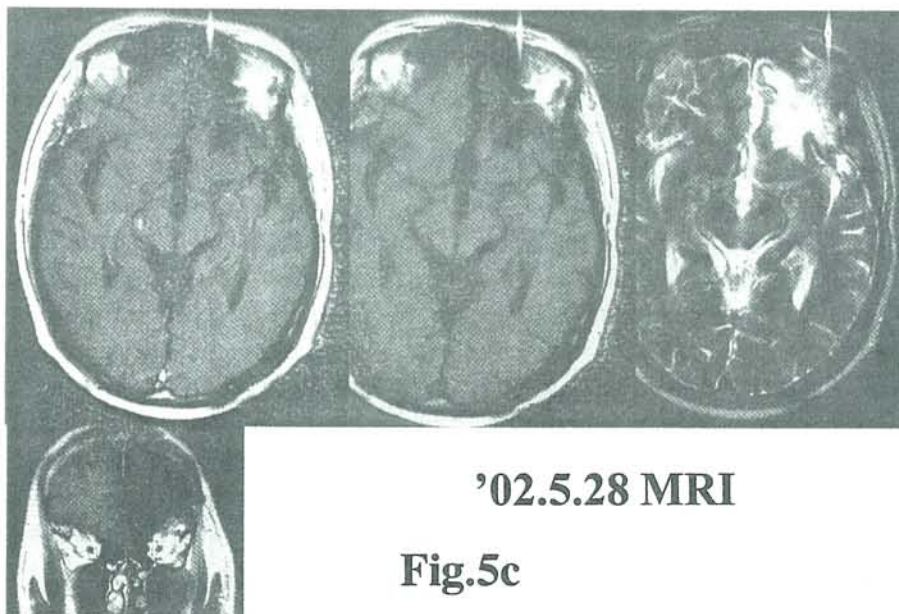
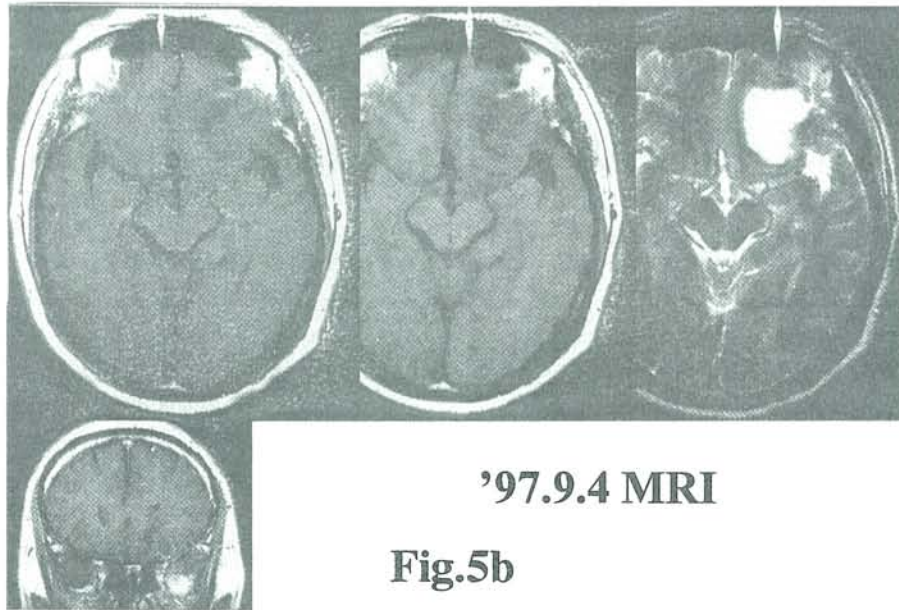
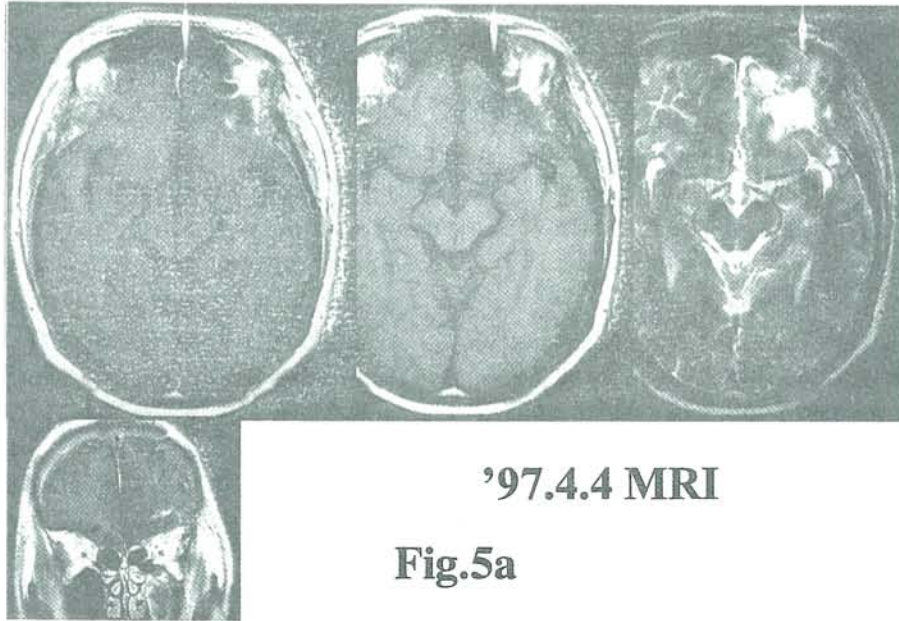


Fig.4



ころでCRとなり、さらにCPA, VP-16, Ara-C, 6-MPを用いた化学療法を続けたが、髄膜炎をおこし、SIADHも併発し、最後には脳出血をおこし、発症後約3ヶ月の経過で死亡した。HLA typingの一致した提供者がまだ見つけれなかったため、PBSCTは、施行出来なかった(Fig.8)。

【考案】

TRLは、他の悪性腫瘍に対する化学療法や放射線療法などの治療後に医原性疾患として発生する白血病と定義される。Table1に示す如く原因薬別に見た臨床的、細胞遺伝学的特長の比較では、アルキル化剤が誘引となり、DNAを直接障害しモノソミーや欠失等、-5/5qあるいは-7/7qなどの不均衡型の染色体異常^{1,2)}を有する群と、topoisomerase II(topo II)阻害剤が誘引となり、切断されたDNAの再結合を阻むことが、異なるDNA間での再結合を促進する、11q23あるいは21q22などに切断点が集中する均衡型の染色体異常^{3,4,5)}を有する群とに大別される⁶⁾。

病態としては、アルキル化剤誘発では、5~7年間の潜伏期を経て発生し、多く場合MDSの病態が先行した後にAMLへと移行する。発病の危険率は薬剤の総投与量の増加とともに高まる。一方、topoII誘発では、潜伏期間は2~3年でほとんどMDS期を経ずにAMLを発症する。さらにアルキル化剤とtopoII阻害剤併用は早期発症が見られる⁷⁾。

一次性腫瘍の治療後に白血病の発症をみた場合、異時性重複癌である可能性も否定できない。しかし、de novo AMLの年間発生期待率は約0.02%とされており、一方アルキル化剤やVP-16が投与された場合には、少なくともその100倍(1~10%/10年)⁸⁾の確率でAMLが発症し得ることが統計学的に示されているので、これらの薬剤による治療歴はきわめて大きな要素となり、さらに染色体異常が確認されれば確実になると考えられる。

今回報告した二症例は、前記の条件を満たし、特に細胞遺伝学的検査も施行していることより、TRLと診断されると考える。

Perryら⁹⁾は、自験例を含む28例の一次性腫瘍が原発性頭蓋内悪性腫瘍であるTRLの文献的考察を施行しているが、臨床形態はほぼ同様と考えてよいと思われる。Malignant gliomaについては、6例の膠芽腫と3例の退形成性星細胞腫について呈示しているが、TRL発症までの期間は8~55カ月、平均31カ月であり、全てAMLであった。染色体異常については一例のみ施行されており、del7q22が認められた。使用化学療法剤は、BCNUあるいはCCNUが960~3840mg/m²、平均1455mg/m²使用されている。またニトロソウレア剤を用いた同一のプロトコールで多数例施行している報告もみられ¹⁰⁾、2例/1628例の発症をみて

いる。またPCV療法での発症例も報告されている⁹⁾。放射線療法のみで発症した一例も報告されているが¹¹⁾、TRLかどうかは確かではないとしている。一方化学療法のみでの発症例も二例報告されている。TRL発症と化学療法剤の具体的な投与量の関係については、はっきりとした記載のある報告は渉猟し得なかったが、投与方法によっても相違がある場合もあり、例えばVP-16が間欠的大量投与の方が持続的少量投与に比してTRL発症の危険率が高いとの報告があり、一定の見解は得られていないと考えられる。

悪性脳腫瘍は、生存期間が短いことより、長期的合併症に対する情報が少ないことは指摘されてきたことであった。しかしながら比較的化学療法や放射線療法の効果が期待され、長期生存例が増加する可能性のある乏突起膠腫、乏突起星細胞腫、胚細胞腫瘍等については、今後の長期的合併症としてのTRLが特に重要となって来るであろう。

【結語】

- 1) Therapy-related Leukemiaと診断される二例を報告した。
- 2) 悪性神経膠腫は長期生存例が少なく、そのため現在までのTherapy-related Leukemiaの報告例も少ないと考えられるが、今後長期生存例の経験症例数が、全世界的に増加するにつれて、脳腫瘍でも化学療法のプロトコールを設計する上で大きな要因となることが予測される。
- 3) PCV療法等の汎用されるプロトコールについても特に、その白血病発症の危険性について将来にわたり調査してゆく必要がある。
- 4) 1980年代と最近の診断手段の変化について呈示した。
- 5) 今後、治療についてはミニ移植の可能性についても血液科のスタッフと検討してゆきたい。

【文献】

- 1) Le Beau MM, et al: Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no.5 and 7. *J Clin Oncol* 4:325-345,1986
- 2) Willman CL, et al: Deletion of IRF-1, mapping to chromosome 5q31.1, in human leukemia and preleukemic myelodysplasia. *Science* 259:968-971,1993
- 3) Pedersen-Bjergaard J, Philip P: Balanced translocation involving chromosome bands 11q23 and 21q22 are highly characteristic of myelodysplasia and leukemia following therapy with

Clinical and Cytologic Characteristics of Different Cytogenetic Subtype of Therapy-related Leukemia

	Alkylating Agents	Drug Poisoning DNA-Topoisomerase II
Latent Period:	5~7 y	2~3 y
Age:	older patients	younger patients
MDS:	often	rare
FAB subtype:	all (except M3)	M4, M5
Chromosome Aberration:	unbalanced (-5/5q-, -7/7q-)	balanced translocation (11q23, 21q22)
Prognosis:	poor	favorable

Table 1

- cytostatic agents targeting at DNA-topoisomerase II. Blood 78:1147-1148,1991
- 4) Gill Super HT, et al : Rearrangement of the MLL gene in therapy-related acute myeloid leukemia patients previously treated with agents targeting DNA-topoisomerase II. Blood 82:3705-3711,1993
 - 5) Nucifora G, et al : Consistent intergenic splicing and production of multiple transcripts between AML-1 at 21q22 and unrelated genes at 3q26 in (3;21) (q26;q22) translocations Proc Natl Acad Sci USA 91:4004-4008,1994
 - 6) Pedersen-Bjergaard J, Rowley JD : The balanced and the unbalanced chromosome aberrations of acute myeloid leukemia may develop in different ways and may contribute differently to malignant transformation. Blood 83:2780-2786,1994
 - 7) Nakamura H, et al : Acute myeloid leukemia with t (9;11)(p22;q23) in a patient treated for adult T-cell leukemia. Br J Haematol 86:222-224,1994
 - 8) Pedersen-Bjergaard J, et al : Risk of therapy-related leukemia and preleukemia after Hodgkin's disease. Lancet ii:83-88,1987
 - 9) Perry JR, et al : Acute leukemia following treatment of malignant glioma. J Neur-Oncol 40:39-46,1998
 - 10) Greene MH, et al : Carmustine as a cause of acute nonlymphocytic leukemia(letter). N Engl J Med 313:579, 1985
 - 11) Krywicki R, et al : Mixed-lineage acute myeloid leukemia associated with a suprasellar dysgerminoma. Am J Clin Oncol 18:83-86,1995

再発膠芽腫に対して 術中 tube 挿入 brachytherapy が有効であった 1 例

昭和大学医学部 脳神経外科

泉山 仁、国井 紀彦、遠藤 孝裕、飯田 昌孝、
松本 浩明、中村 精紀、小松 大介、藤田 省吾、阿部 琢巳

【背景】

神経膠腫の治療は外科的切除術のみで完全緩解を得ることは極めて難しく、放射線治療、化学療法などと組み合わせる集学的治療が行われている。これらの集学的治療にもかかわらず、治療成績は一向に向上していないのが現状である。外科的切除術で腫瘍を十分に切除しようとするれば、重篤な障害が予想される部位まで切除する必要性がでてくる。外照射では、正常脳組織の障害の危険性から十分な線量を投与できない。化学療法では局所への効果が不十分である。以上の観点から、我々は部分容積効果が利用でき、局所に十分な線量が投与できる可能性がある組織内照射を今回新たに導入することとした。術中に視覚的及び病理学的に腫瘍の位置を正確に捉え、アプリケーションを留置し、術後に高線量率組織内照射を施行する事で、局所制御率が大幅に向上する事が予想される実戦的な治療法である。

【症例】

35 歳女性 右利き。

職業：エアロビクスのインストラクター。

既往歴：特記すべき事なし。

現病歴：2001年1月7日突然左顔面から左上肢を中心に痙攣発作出現し、当院脳神経外科救急受診。CT上右前頭葉に石灰化を伴う造影されない腫瘍。MRI上T1同信号、T2やや高信号、T1Gdでわずかに造影される腫瘍であった(Fig.1)。2001年5月15日、開頭腫瘍摘出術(subtotal)施行(Fig.2)。病理診断はMixed oligo-astrocytomaであった。同年6月6日から7月3日まで前後対向二門で42Cy/21回/35日、直交二門で14Gy/7回/9日の放射線治療施行。ACNU 125mg×2、IFNβ 300万単位：週3回DIV。術後経過良好で神経学的脱落症状等認められず独歩退院し、外来経過観察となる。9月頃一度軽い痙攣発作あり。2002年5月7日局所再発し(Fig.3)、2回目の開頭腫瘍摘出術(partial)施行(Fig.4)。病理組織診はGlioblastomaで、術後Cisplatin10mg：day1-5、UFT600mg：day1-7、IFNβ 300万単位：週3回施行した。しか

し予想外に急速に局所再発し(Fig.5)、同年7月19日に3回目の開頭腫瘍摘出術を施行し、術中tubeを腫瘍摘出困難な脳梁に向けて挿入し術直後からIr-192を用いた小線源治療を施行した(Fig.6)。その結果、脳梁の残存腫瘍は徐々に縮小し、同年8月27日独歩退院となった。現在も外来通院中で、腫瘍の再増大は認められていない(Fig.7)。

【考察】

再発神経膠腫に対する治療において、既に十分量の外照射が施行されていることが多く、再度放射線治療を有効に行うことは殆ど不可能である。本法においては、再手術時に残存腫瘍の存在する部位の脳内へ外照射用のチューブを4~9本挿入し、さらに術後地下1階の放射線治療室において、RT-CTを施行しチューブの位置関係を慎重に把握し、約1週間の予定で照射計画をたて、原則として1日2回照射で、1回線量5-6Gy(線源中心から5mmを線量評価点)でIr-192を用いた小線源治療を施行する^{1,2)}。照射終了時に全てのチューブを抜去する。本法は、外照射よりも速やかに終了することが出来、在院期間の短縮と患者負担の軽減を可能である。対象は、再発神経膠腫で外科的切除術が施行されるには危険を伴う部位が存在する症例。あるいは照射の既往があり、障害の危険のため十分な線量が投与できない症例。75歳以下に限定し、再手術が可能な安定した全身状態の症例に限定する。再手術は当院6階の中央棟手術室において行い、照射は当院中央棟地下1階の放射線治療室で行う。当療法は手術によって病巣を可視下に露出した確に病巣を捉えて施行することから、侵襲性はきわめて低く安全性は高い。しかし、術中のチューブ穿刺により術後生ずる神経脱落症状の出現には注意が必要で、ナビゲーションシステムを用いることによりその正確性は高められる。また、チューブを約1週間脳内へ留置することによって生ずる感染にも注意が必要である。外照射と比較して生物学効果の面で線量を増大することができ、局所制

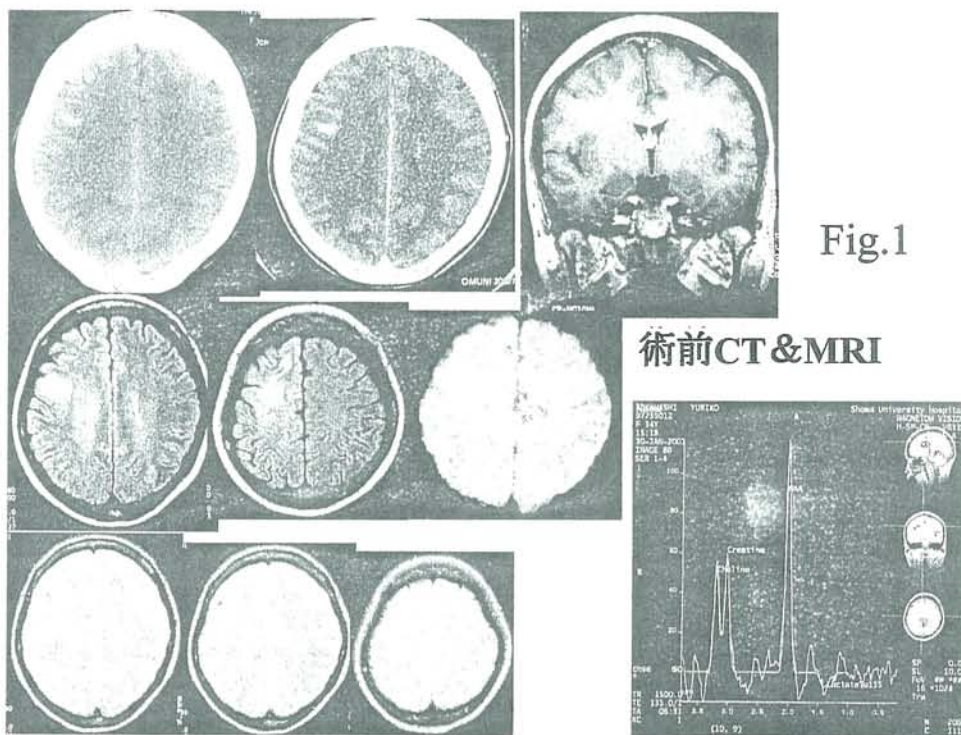


Fig.1

術前CT&MRI

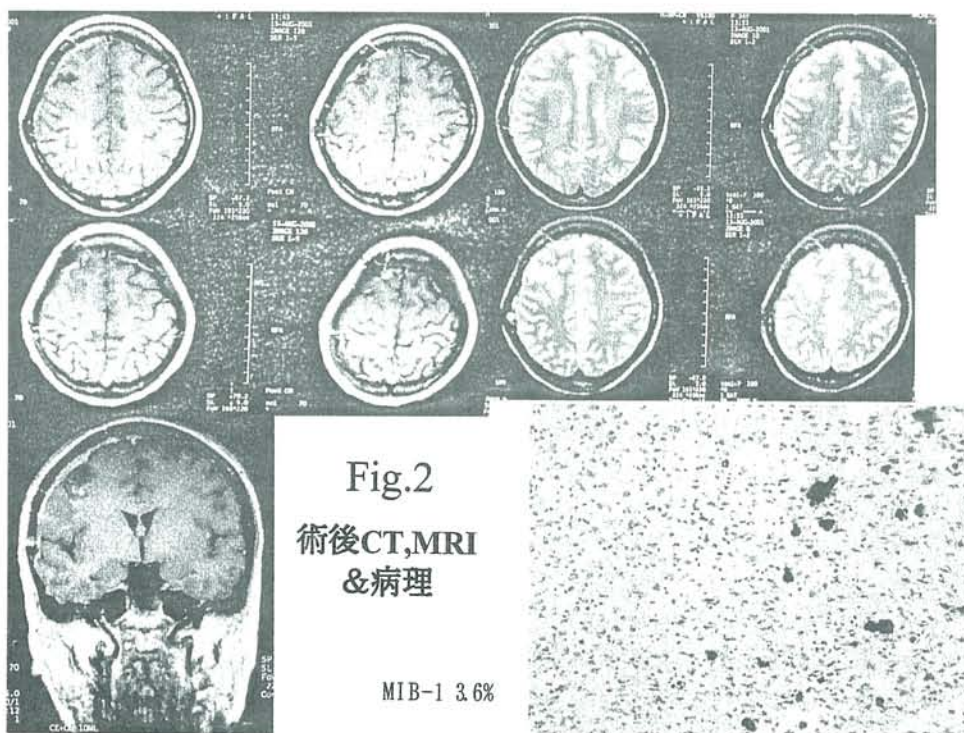
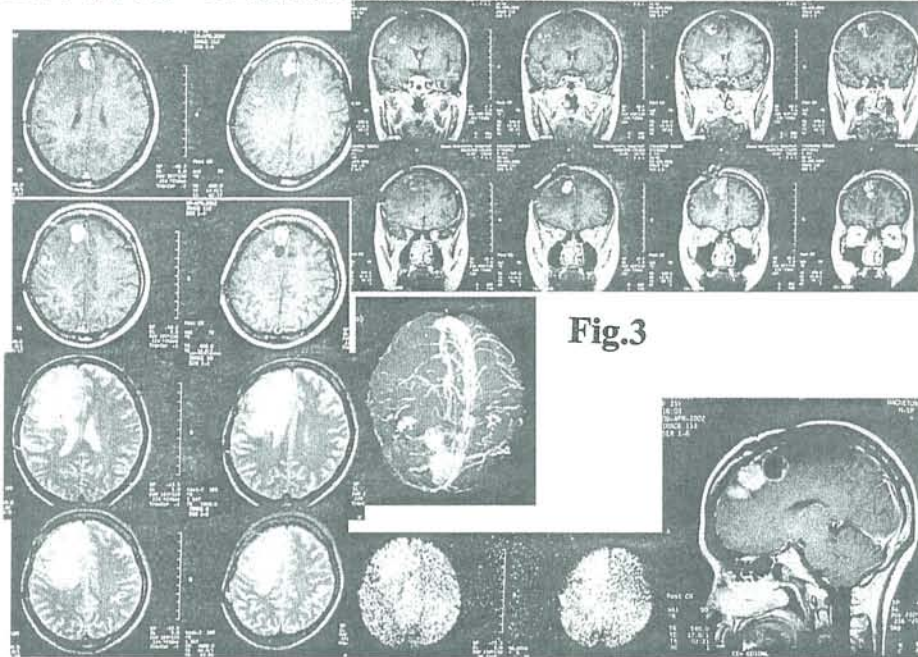


Fig.2

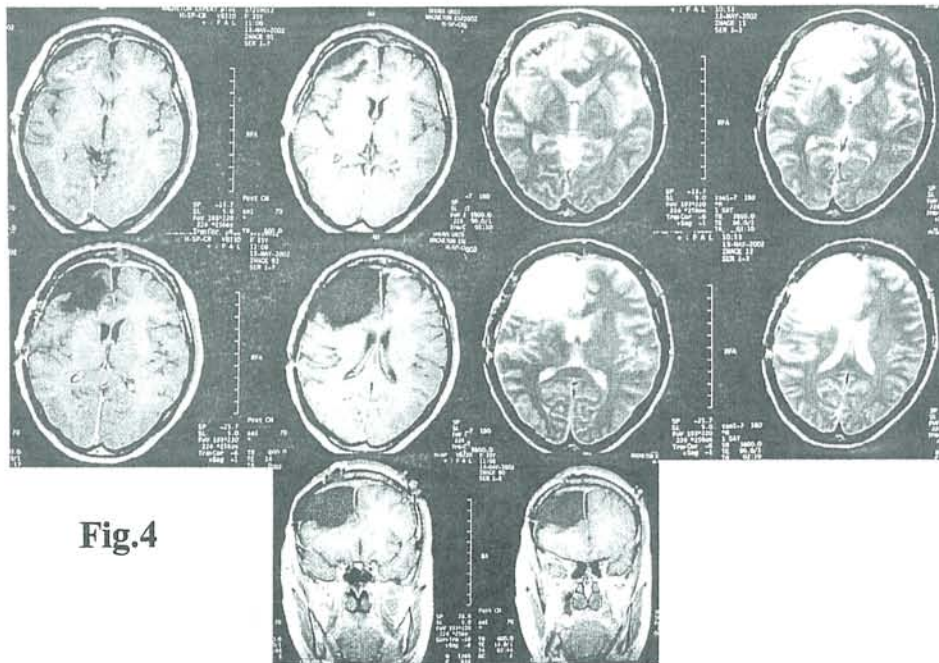
術後CT,MRI
&病理

MIB-1 3.6%

2002年5月7日 2回目開頭腫瘍摘出術(subtotal)時CT&MRI



2回目開頭腫瘍摘出術後MRI



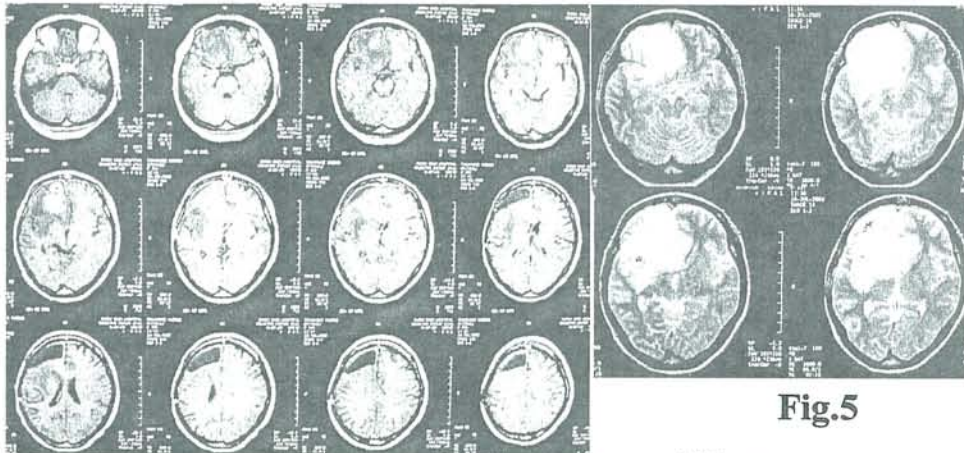


Fig.5

2002年7月19日 3回目開頭腫瘍摘出術(partial)時MRI

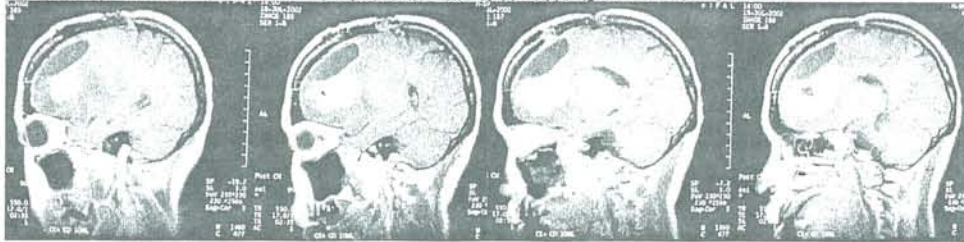
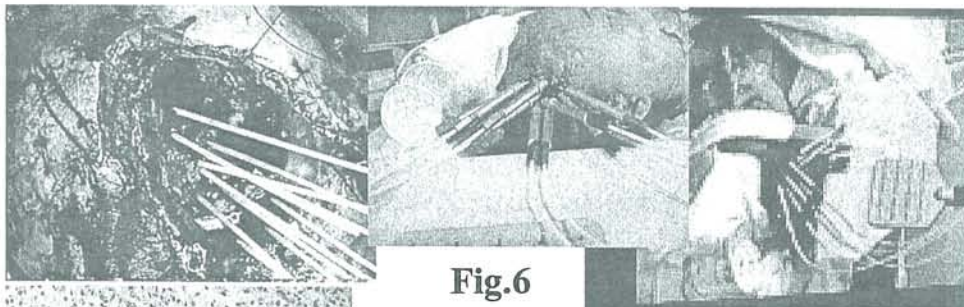
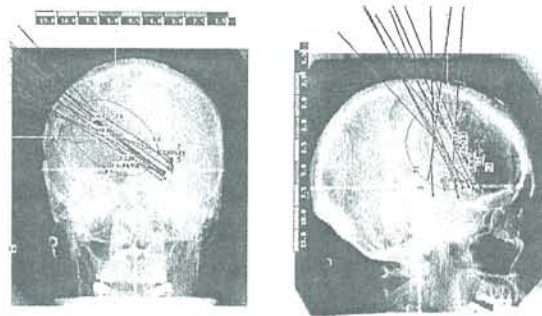


Fig.6

3回目開頭腫瘍摘出術(partial)写真&照射計画



MIB-1



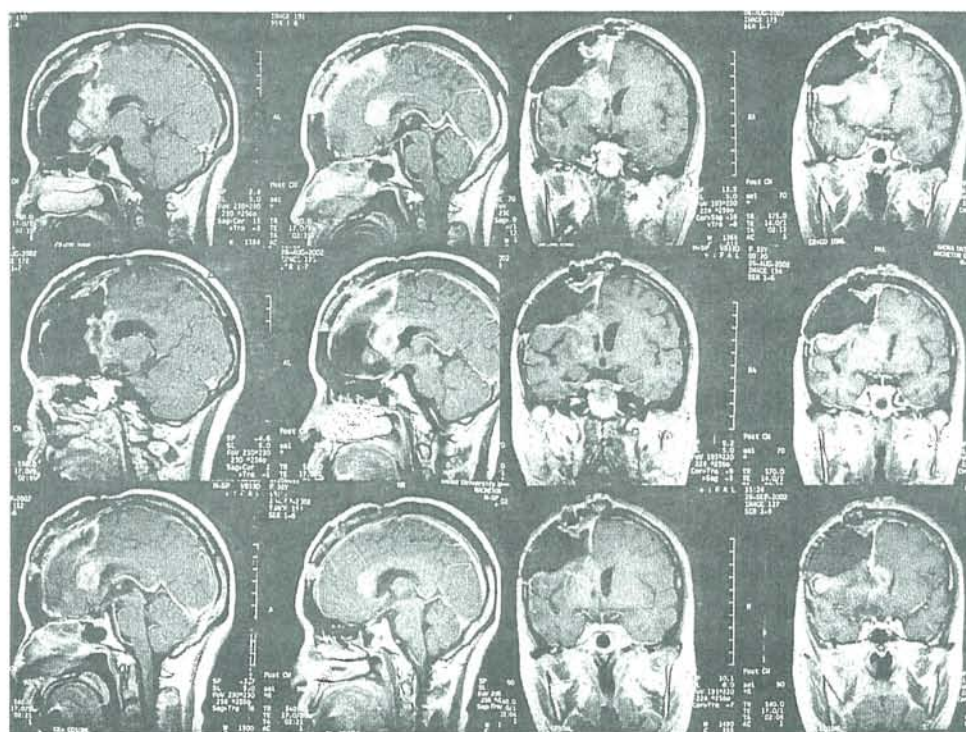


Fig.7

御率を大きく改善させることができる点^{4,7)}が、医学上の大きな貢献である。再発神経膠腫に対する治療において、再度放射線治療を有効に行うことは殆ど不可能である。定位脳手術による Brachy Therapy³⁾は以前より行われてきたが、当療法は手術によって病巣を可視下に露出し的確に病巣を捉えて、腫瘍細胞を死滅させるだけの線量を投与できる方法で、未だ他施設ではほとんど行われていない。尚、本法は平成 14 年 7 月 18 日付で昭和大学倫理委員会の承認を得ている。

【結語】

- ①再発膠芽腫に対して術中 tube 挿入 brachytherapy が有効であった 1 例を報告した。
- ②再発神経膠腫の治療は困難を極め、照射既往例での術後再照射では、残存腫瘍に十分に癌細胞を死滅させるだけの線量が投与できず、化学療法でも制御不可能である。

【文献】

- 1) 小川 肇、西尾正道、加賀美芳和、他：脳腫瘍に対する Ir-192 小線源治療。
癌の臨床. 38:953-957,1992
- 2) 西尾正道、桜井智康、加賀美芳和、他：Ir-192 seed assemblyによる脳腫瘍の放射線治療。
癌の臨床. 30:757-764,1984
- 3) 松本健五、中川 実、東 久登、他：悪性脳腫瘍に対する brachytherapy の治療効果判定について。
癌の臨床.39:645-650,1993

- 4) Laperriere NJ, Leung PMK, McKenzie S, et al: Randomized study of brachytherapy in the initial management of patients with malignant astrocytoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 41:1005-1011,1998
- 5) Bernstein M, Laperriere NJ, Glen J, et al: Brachytherapy for recurrent malignant astrocytoma. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 30:1213-1217,1998
- 6) 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. 29:719-727,1998
- 7) Sneed PK, Lamborn KR, Larson DA, et al: Demonstration of brachytherapy boost dose-response relationships in glioblastoma multiforme. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 35:37-44,1996
- 8) Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, et al : External irradiation followed by an interstitial high activity Iodine-125 implant “boost in the initial treatment of malignant gliomas : NCOG study 6G-82-2. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21:601-606,1991
- 9) Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, et al: Brachytherapy of recurrent malignant brain tumors with removable high-activity iodine-125 sources. J. Neurosurg. 60:61-68,1984
- 10) Chun M, McKeough P, Wu A, et al : Interstitial iridium-192 implantation for malignant brain tumours. Part II: clinical experience. Br. J. Radiol. 62:158-162,1989

MRI で造影されず、 PET で陽性所見を示した再発神経膠芽腫の一例

The recurrence of Glioblastoma multiforme which is hot in PET but is not enhanced in MRI

東京女子医科大学 脳神経外科

河本 竹正、丸山 隆志、村垣 善浩、田中 雅彦、日山 博文、久保 長生、堀 智勝

【はじめに】

11C-methionine(MET)は神経膠腫に取り込まれやすく、良性神経膠腫でも集積像を呈し、腫瘍の活動性や再発をみるために使用されている。今回、約9年間脳梗塞の診断で経過観察されていた膠芽腫症例の維持療法中に症状増悪、MRIで造影されずに11C-MET PETで高集積を示したが、その部位とは離れた場所での再発を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：60歳、男性

主訴：運動性失語

既往歴：前立腺肥大、脳梗塞

現病歴：1990年(当時48歳)11月21日突然の運動性失語が出現し、他院で左前頭葉の脳梗塞と診断。その後、症候性てんかんのため抗けいれん剤を内服していた。この際には詳細な検索はされていない。その後、9年後の1999年3月のMRIで病変部に嚢胞を認めたが、症状に変化が無いためさらに経過観察。2000年4月に構音障害の増悪あり、MRIで嚢胞増大。他院で腫瘍性病変を疑い、手術を施行し、病理学的検索は当科でなされた。膠芽腫と診断した。当科にて放射線・化学療法施行(58 Gy、ACNU 2回)し、軽度失語症と右不全麻痺認めるも、独歩退院。2000年7月～2001年8月外来にてACNUによる化学療法7回施行。2001年9月にPET施行。2002年4月にACNUによる化学療法施行。同年7月のCTで再発病変認めなかったが、9月に失語症の悪化を認め、MRI施行したところ左側脳室壁に再発を認めた。入院の上精密検査を行った。

画像所見：1999年3月のMRI(FLAIR)で左前頭側頭部の中大脳動脈領域に陳旧性脳梗塞を認め、内部に1 cm大の嚢胞があり(Fig.1)、2000年4月のCTでは嚢胞の拡大と嚢胞後縁に造影される腫瘍を認めた。MRIではT1では瀰漫性のiso-low intensityのなかに明らかにhigh intensityの部分をも認めた。その周辺は

強く造影された(Fig.2)。術後寛解期のMRIで腫瘍切除部内側に軽度Gdにて造影効果を認め、11C-MET PETで同部位は高集積を示した。また、proton MRSでは病変部でcholine(Cho)の著明な上昇とN-acetylasparatate(NAA)の低下を認めた。さらに、2002年9月のMRIで左脳室上壁に再発を認めたが、2003年1月のMet-PETは再発部への集積はみられなかった。2000年時病理組織学的所見：周辺組織はスポンジ状で細胞密度が少なく、以前の脳梗塞の所見と一致するがその周辺ではすでに腫瘍細胞の浸潤が見られた(Fig.3)。腫瘍本体は極めて細胞密度が高く、核異型も強く、MIB-1=22.1%である。腫瘍細胞はGFAP陽性である。腫瘍血管の増生も認め、endothelial proliferationが多数見られた。壊死巣もみられた(Fig.4)。その後の経過：本例は現在2003年1月、軽度の失語症と右不全麻痺を認めるが、外来通院しており、KPSは80%である。MRIでは左基底核の病変は不変であり、脳室周囲の再発病変が増大傾向にあった。

【考察】

神経膠腫の悪性度と再発を反映する検査としては201-thallium single photon emission computed tomography(201Tl SPECT)や18F-fluorodeoxyglucose(FDG)PET, 11C-MET PETがあり^{1,2)}、その中でも11C-MET PETは良性神経膠腫の再発や悪性転化の指標として有用である³⁻⁷⁾。

今回の症例では11C-MET PETの集積が左基底核を中心としており、eloquent areaであることとMRIで造影されないために経過観察していたところ、1年後のMRIで脳室上壁に再発を認めた。さらに、その後の11C-MET PETでも再発部に集積は認められなかった。

また、神経膠腫でのMRSによる生化学的代謝の検討ではCho peakの著明な上昇とlactate peakが認められ、Cho/NAA、Cho/creatinine(Cre)、NAA/Creの値により悪性度が判定される。



図 1-1 発症前 MRI
1990年(当時48歳)11月



図 1-2 術前 CT
2000年4月

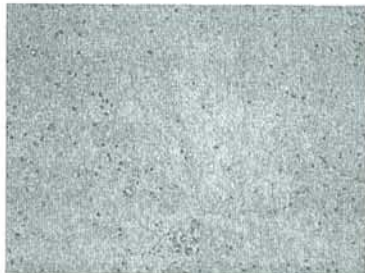
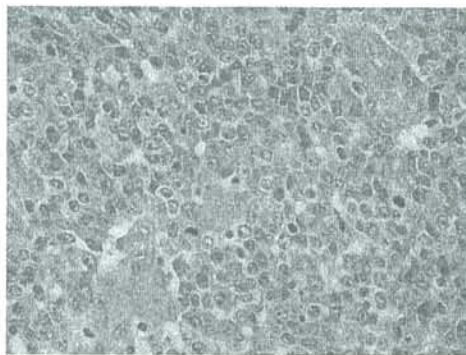


図 2-1 病理組織(周辺脳組織)



GFAP

MIB-1=22.1%

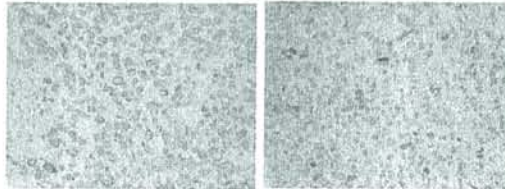


図 2-2 病理組織(浸潤組織)

2000年4月手術時の病理

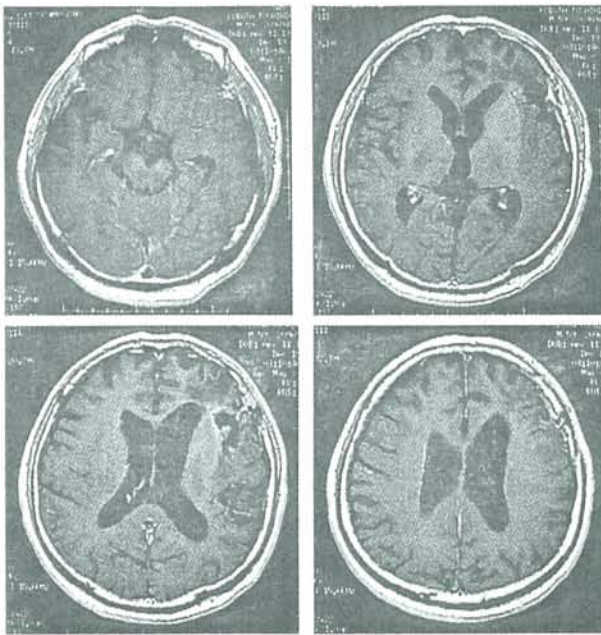


図 3-1~4 術後寛解期 MRI

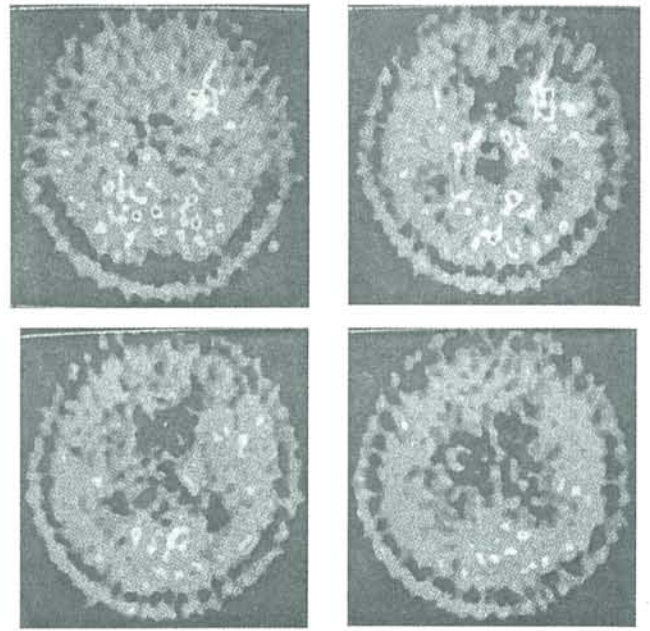


図 4-1~4 術後寛解期 PET

術後寛解期の MRI で腫瘍切除部内側に軽度 Gd にて造影効果を認め、
11C-MET PET で同部位は高集積を示した。

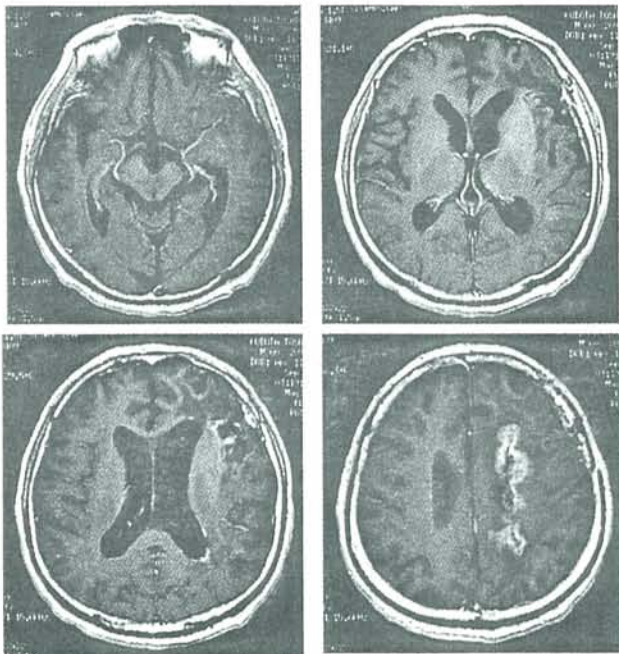


図 5-1~4 再発時 MRI

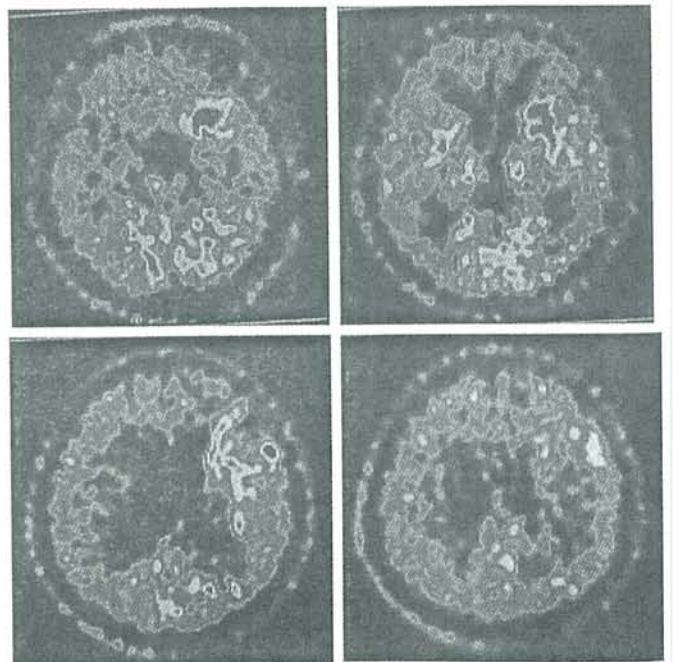


図 6-1~4 再発時 PET

2002 年 9 月の MRI で左脳室上壁に再発を認めたが、
2003 年 1 月の Met-PET は再発部への集積はみられなかった。

悪性脳腫瘍の確定診断とくに放射線化学療法後の再発か否かの診断はまだ確立していない。今回の症例も脳梗塞にて発症し、9年間経過観察後に同部に膠芽腫が発生したきわめてまれ症例であり、その腫瘍発生機序に関してもまだまだ解明されない。本例は脳梗塞と診断したときにさらに PET を含む詳細な検討がなされていれば、比較的良性の神経膠腫が悪性化した可能性の方向が高いと考えたい。さらに各種治療後において、臨床経過とともに画像所見は重要であるが、まだまだ再発か放射線壊死かの鑑別を確実に診断することは不可能である。本例も CT, MRI では再発を思わせる所見を呈したが PET にては陰性所見であり、11C-MET PET のみではまだまだ診断が確定できない。18F-fluorodeoxyglucose(FDG)PET, 11C-MET PET さらに MRS などを行い慎重な経過観察をすべきである。

【結語】

今回我々は経過中 MRI で造影されず、11C-MET PET で陽性所見を示した再発神経膠芽腫の一例を報告した。本症例は脳梗塞との診断後 10 年で発症したこと、11C-MET PET 陽性部位と異なった場所での再発など興味深い症例と考えられた。

本研究の一部は(財)車両競技公益資金記念財団の助成金、厚生科学研究費補助金の援助を受けている。

【文献】

- 1) Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, Nakagawa M, Fukumura T, Mihara F, Morioka T, Fukui M, Masuda K. A comparative study of thallium-201 SPECT, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 25 : 1261-1269, 1998
- 2) Sonoda Y, Kumabe T, Takahashi T, Shirane R, Yoshimoto T. Clinical usefulness of 11C-MET PET and 201Tl SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38 : 342-347, 1998
- 3) Braun V, Dempf S, Weller R, Reske SN, Schachenmayr W, Richter HP. Cranial neuronavigation with direct integration of (11)C methionine positron emission tomography (PET) data-results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)* 144 : 777-782, 2002
- 4) De Witte O, Goldberg I, Wikler D, Rorive S, Damhaut P, Monclus M, Salmon I, Brotchi J, Goldman S. Positron emission tomography with injection of methionine as a prognostic factor in glioma. *J Neurosurg* 95 : 746-750, 2001
- 5) Ribom D, Eriksson A, Hartman M, Engler H, Nilsson A, Langstrom B, Bolander H, Bergstrom M, Smits A. Positron emission tomography (11)C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 92 : 1541-1549, 2001
- 6) Derlon JM, Petit-Taboue MC, Chapon F, Beaudouin V, Noel MH, Creveuil C, Courtheoux P, Houtteville JP. The in vivo metabolic pattern of low-grade brain gliomas: a positron emission tomographic study using 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-L-methylmethionine. *Neurosurgery* 40 : 276-287, 1997
- 7) Lilja A, Bergstrom K, Hartvig P, Spannare B, Halldin C, Lundqvist H, Langstrom B. Dynamic study of supratentorial gliomas with L-methyl-11C-methionine and positron emission tomography. *Am J Neuroradiol* 6 : 505-514, 1985

当科における最近5年間の悪性神経膠腫の治療成績

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、大谷 直樹、大井川 秀聡、福井 伸二、豊岡 輝繁、小林 弘明、
大村 朋子、大貫 明、宮澤 隆仁、石原 正一郎、加藤 裕、都築 伸介、島 克司

【目的】

当科における最近5年間(1998-2002)の悪性神経膠腫(GBM, anaplastic astrocytoma)の治療成績をそれ以前の5年間(1993-1997)の成績と比較検討した。悪性神経膠腫の治療方針は可及的切除後のIAR(Interferon, ACNU, Radiation)を基本とするが、最近5年間の治療では外来で、MCNU, Vincristine, ProcarbazineによるchemotherapyおよびInterferon betaの2週間に一回600万単位の点滴静注の継続を行った。

【方法】

最近10年間(1998-2002)で、術後3ヶ月以上追跡し得た51人、51例の初発悪性神経膠腫(glioblastoma 33例、anaplastic astrocytoma 18例)を対象とした。各症例の年齢、術後のKPS、組織所見(GBM, Anaplastic astrocytoma)、adjuvant therapyの有無を検討項目とした。悪性神経膠腫の治療方針は、一貫して可及的外科的切除後のIAR(Interferon, ACNU, Radiation)を基本とするが、最近5年間の治療ではIAR無効もしくは再発例に対して外来で、MCNU, Vincristine, ProcarbazineによるchemotherapyおよびInterferon betaの2週間に一回600万単位の点滴静注の継続を行った。Interferon betaの点滴静注の30分前には必ずインダシン坐剤50mgを投与した。

【結果】

Table 1に最近5年間(1998-2002)とそれ以前の5年間(1993-1997)の対象患者の臨床像の特徴を示す。両群間で組織型、年齢、術後のKarnofsky performance statusに有意な差はなかった。ただInterferon betaの使用に関して最近5年間で多い傾向($P=0.061$)が見られた。最近5年間(1998-2002)とそれ以前の5年間(1993-1997)の患者の生存期間をKaplan-Meier法で検討すると生存期間の延長する傾向が見られた(Fig.1)($P=0.07$ (Log rank))。生存期間を有意に左右する年齢、組織型、Karnofsky performance status(Fig.2)、adjuvant therapy(Fig.3)をmultivariate Cox regression analysisで解析するとIAR(Interferon, ACNU, Radiation)を基本とするadjuvant therapyは、独立した有意の予後改善因子であった

(Table 2)。

【考察】

悪性神経膠腫の治療は困難で、数々の治療上の工夫と取り組みが行われているが、いまだ満足な結果は得られていない¹⁾。ナビゲーションシステムの導入、術中モニタリングの進歩により、神経機能を温存しての可及的最大の外科的切除が可能となってきた²⁻⁴⁾、悪性神経膠腫が浸潤性に発育する性質上、100%切除は困難で、残存腫瘍に対するadjuvant therapyは欠かせない。しかしながら、悪性神経膠腫に有効なadjuvant therapyは、IARをはじめとして提唱されているが、必ずしも満足の行く結果は得られていない。最近では、gamma knife radiosurgeryを術後早期に併用する多施設共同研究(RTOG 93-05)が終了し結果の報告が待たれる⁵⁾。このような状況で、一施設の規模の小さいretrospective studyがもつ意味合いは極めて小さいが、治療に携わるものとして自らの治療成績を比較検討することは幾許かの意味がある。今回の検討で、有意差には至らなかったが最近5年間の治療成績に改善傾向があり、IAR(Interferon, ACNU, Radiation)を基本とするadjuvant therapyが³⁾、独立した有意の予後改善因子であることが判明した。さらにIAR無効症例の予後を改善しうるadjuvant therapyの開発が待たれる。

【結語】

最近5年間(1998-2002)の悪性神経膠腫(GBM, anaplastic astrocytoma)の治療成績を(1993-1997)の成績と比較検討したところ生存期間の延長の傾向($p=0.07$)が認められた。IAR(Interferon, ACNU, Radiation)を基本とするadjuvant therapyは、独立した有意の予後改善因子であった。

Table 1. Patient and treatment characteristics

parameter	1998-2002	1993-1997	p value
No. of patients	32	19	
histology			
GBM	22	11	0.433
anaplastic astrocytoma	10	8	
age			
>50	17	10	0.973
<50	15	9	
Karnofsky performance status (postoperative)			
>60	16	6	0.199
<60	16	13	
interferon beta			
none	15	14	0.061

Fig. 1
Survival curves (Kaplan-Meier method) for the patients with anaplastic astrocytomas or glioblastomas who were treated during 1993-1997 and during 1998-2002.

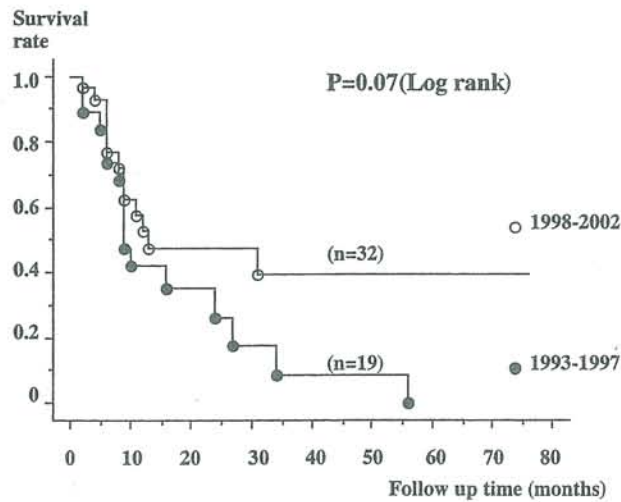


Fig. 2
Survival curves (Kaplan-Meier method) for the patients with anaplastic astrocytomas or glioblastomas whose Karnofsky performance status (KPS) were less than 60 or more than 60.

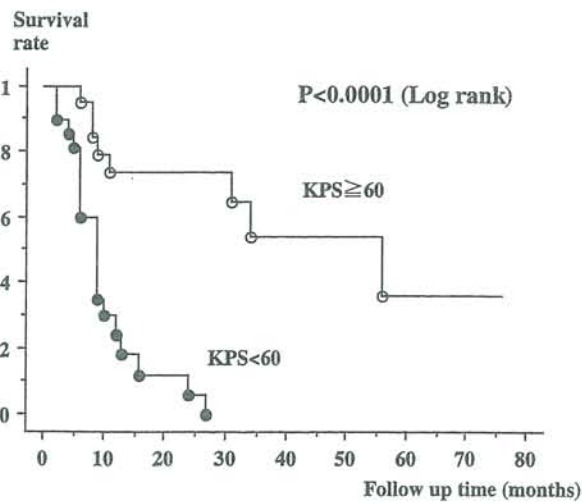
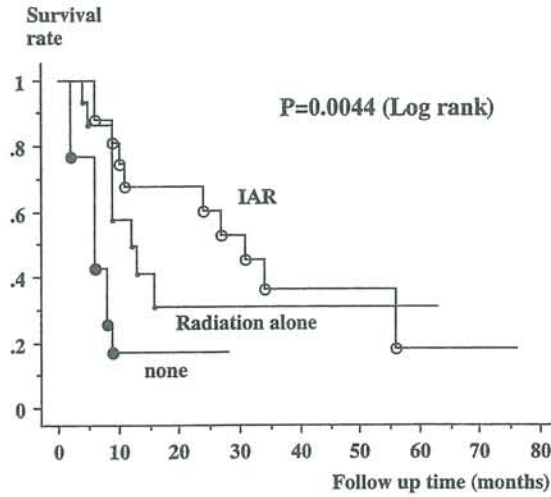


Fig. 3
Survival curves (Kaplan-Meier method) for the patients with anaplastic astrocytomas or glioblastomas who were treated by postoperative interferon beta, ACNU, and radiation (IAR), postoperative radiation alone or none of adjuvant therapy.



モデルの係数：生存
打ち切り変数：打ち切り
モデル：比例ハザード
ステップ：7

	自由度	係数	標準誤差	係数/標準誤差	カイ2乗	除外p値	Exp (係数)
KPS>60 : KPS>60	1	-2.141	.540	-3.961	15.688	<.0001	.118
adjuvant	2	.	.	.	10.737	.0047	.
IAR	1	-.093	.491	-.189	.036	.8503	.912
none	1	1.409	.499	2.825	7.980	.0047	4.093

【文献】

- 1) Curran Jr. WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. *J. Natl.Cancer Inst.*85:704-710, 1993
- 2) Baker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 42:709-720, 1998
- 3) Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer.* 86:2117-2123, 1999
- 4) Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins : a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg.* 93:1003-1013, 2000
- 5) Nwokedi EC, DiBiase SJ, Jabbour S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 50:41-47, 2002

悪性グリオーマ治療に対する最近の工夫

Recent advancement of therapeutic modalities to the malignant glioma

東京医科大学医学部 脳神経外科

秋元 治朗、中島 伸幸、和田 淳、原岡 襄

【はじめに】

悪性グリオーマが疑われる症例に対峙した時、我々は数年以内に必ず訪れる死をイメージしながら、良い ADL を少しでも長く与えてあげたいと願う。最初から敗北感を抱き、姑息的な考えに甘えざるを得ない現実がそこにあり、日本脳腫瘍統計に示される数字こそ、その evidence に他ならない。しかし Neuro-Oncologist は日々その敗北感からの breakthrough を探索している。多くの医療技術の驚くべき進歩は、我々に多くの modality を用いる chance を与えてくれる。その中で少しでも本腫瘍の ADL 改善に結びつくものは無いものか、多くの文献データはそれらの使用経験としての貴重な情報源である。

我々はこれらの情報をもとに、悪性グリオーマ治療への応用としていくつかの新しい modality を試行してきた。本論文ではそのなかの代表的なものを呈示し、それらの問題点や今後の展望について論じてみたい。

【術前診断に関して】

①Functional MRI

悪性グリオーマの術前診断としての CT、MRI の有用性は論を俟たないところである。最近では perfusion image, functional image, metabolic image (MRS) などの発展を見ているが、我々は腫瘍主座の同定のより確実性、即ち eloquent area との関係評価を高めるために functional image における種々の task を試みている。特に中心溝同定目的の手指、足根の随意運動に加え、手の正中神経領域の感覚刺激 (Palm blushing: 手掌中央を 15 秒間に 25 回軽く擦過し、45 秒間の休止をとり 3-6 回加算する) を行いその確実性を高めている⁶⁾。Fig.1 に右頭頂葉腫瘍例における finger tapping と palm blushing による中心溝同定像を示すが、当院の f-MRI (Siemens 1.5T, Symphony) では finger tapping task による signal と、形態指標である逆 omega sign との乖離が多く見られ、motion artifact の問題も多く、その信頼性が得難かった。それに対し palm blushing は非常に限局した signal が得られ、逆

omega sign との相同性も良好に得られた。中心溝同定に感覚刺激の task を加えることの有用性を感じている。言語領域の同定に関しては、word generation (語想起)、simple counting、chart reading などの task⁶⁾ を試みているが、当施設の MRI 装置では言語領域を確定しえるデータとは未だ言い難く、今後 S/N 比の改善、適切な Zscore 設定による閾値の再検討等、改善の余地はあるものと考えている。

②Optical topography

f-MRI にも関連するが、eloquent area 同定の為には優位半球の確認が必要である。従来は侵襲的な amytal test を行ってきたが、薬剤供給停止の問題もあり、他の modality の応用を求めていた。Optical topography (以下 光トポ) は大脳皮質の神経活動と密接に link した局所脳血流動態を、局所の血中 hemoglobin を分光計測することにより観測する。血液中の酸化 hemoglobin と還元 hemoglobin は両者とも近赤外領域に異なった吸収域を有し、等吸収点は 800nm 近傍にある。したがって酸化、還元 hemoglobin の両者を多波長の多点計測することで、それぞれの濃度変化を monitor し得るのである。装置は日立メディコ製 ETC-100 で、8 本の照射 fiber、8 本の検出 fiber を正方形格子状に配列した 24ch 測定用 (約 9x9 cm の測定野) の interface を直接頭皮上に載せ、軽く固定し、0.5 秒毎の sampling で 3cm はなれた計測機本体で光信号の送受と解析を行った。被検者は安楽な座位をとり、task は word generation として主に動物や国の naming を、motor task として finger tapping を行った⁶⁾。Fig.2 に右頭頂葉 low grade glioma の 22 歳男性、右利き例における光トポ像を示す。Word task により左前頭葉にかかる領域が明瞭に賦活されており (Fig.2A)、同部における oxy-hemoglobin 濃度の著明な上昇を認めている (Fig.2B) 本例では同様の task による f-MRI 像との相同性が得られたが、光トポでは未だ 1-1/2 インチの空間分解能が限界であり、優位半球の同定には有用であるが、機能的部位の確認のレベルには未だ十分とは言いがたい。ただ、その侵襲性の低さや、測定結果が real time に表示される事、更に種々の task を容易

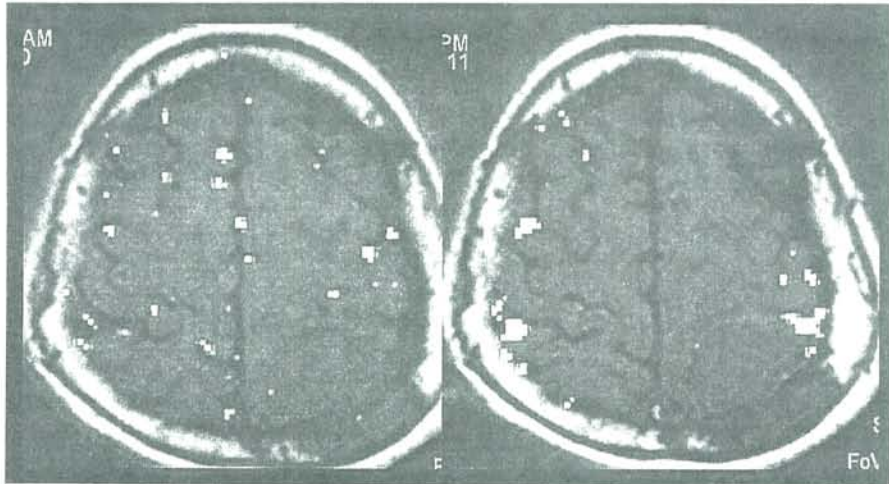


Fig.1

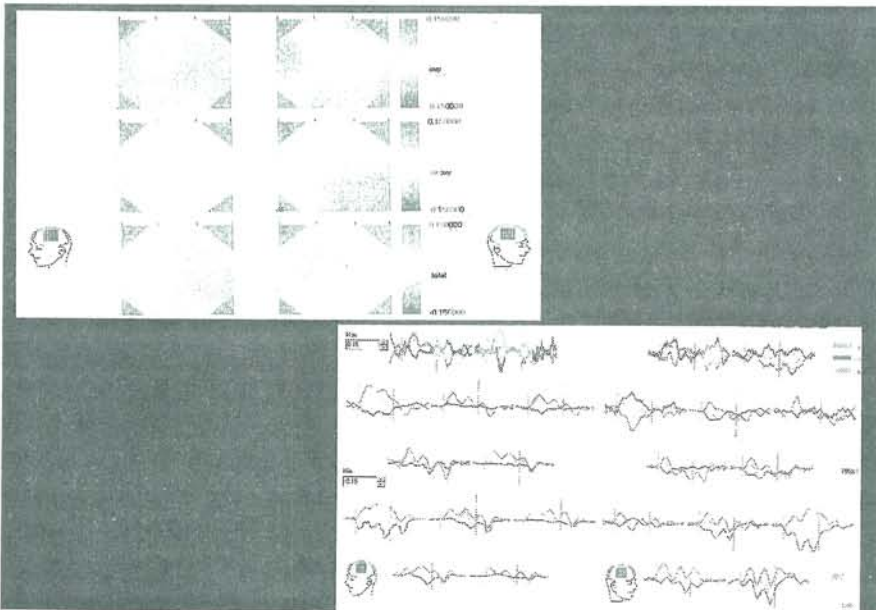


Fig.2

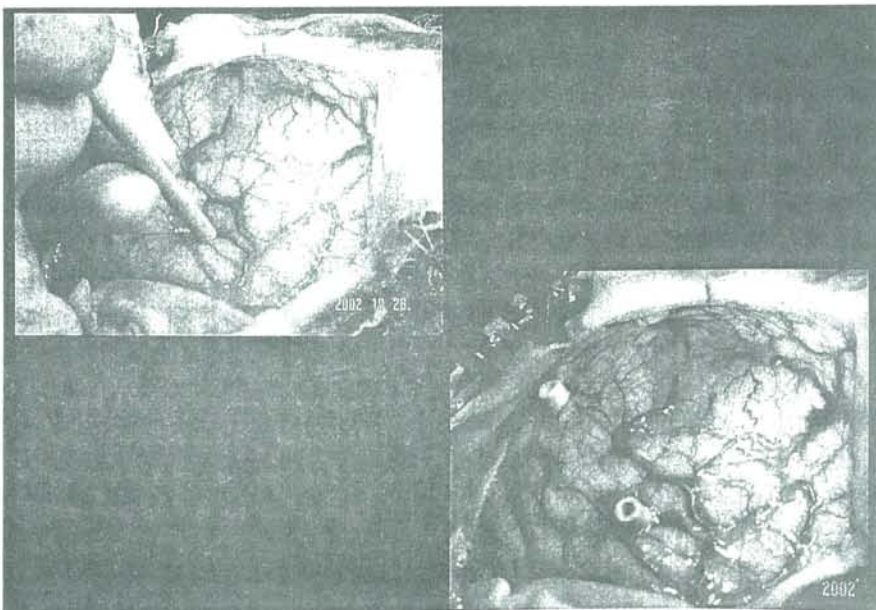


Fig.3

に繰り返せる事などの利点を感じており、今後飛躍的な発展が見込まれる modality と考えている。

【手術に関して】

①Navigation system の応用

術中 navigation は glioma の手術には欠かすことが出来ない modality である。我々は開頭部位の同定、腫瘍局在の把握、surgical track を指標とした手術過程の把握などに応用してきた。しかし術中 echo の併用などを試みても、brain shift の問題解決には術中 real time update 以外に方向が見えない現状がある。そこで近年では brain shift が生ずる前段階に腫瘍輪郭を navigation で捉える工夫を試みている。具体的には硬膜切開前に CANS navigator(島津製作所)を用いて硬膜上に腫瘍輪郭を trace、硬膜切開を施行し、navigator の probe に nelaton tube を被せ、navigation 下に腫瘍輪郭からその最深部に留置する。3-5 本の tube を挿入した後、それらの tube の間を navigation 下にピオクタン色素を用いて腫瘍輪郭を描いている(Fence-post surgery)⁸⁾。手術は基本的にその line に沿った gyrectomy で行うが、腫瘍摘出最深部ではこれらの tube が一点に集まってくることで、その部位の確認が可能となる。Fig.3 に実際に navigation 下に nelaton tube を挿入しているところ(Fig.3A)と腫瘍輪郭を捉え終えたところ(Fig.3B)を示す。

②Awake surgery の問題点

Eloquent cortex 近傍の腫瘍摘出に当たっては積極的に awake surgery を試みている。特に左前頭葉腫瘍の摘出ではほぼ全例に speech と motor の task 下に腫瘍摘出を試みる。我々の方法論は極めて original に近いものと思われるが、硬膜切開後にまず SEP monitor にて中心溝を同定、その後 motor、speech の task に入る。麻酔深度は BIS monitor(Aspect)で、刺激強度は Taniguchi ら¹¹⁾の TOF(train of four)にて確認する。まず中心前回は刺激し、EMG の導出の有無と、把握運動を確認する。次いで speech の刺激に入るが、術野の広い範囲をくまなく刺激し、わずかな構語障害をも見逃さない様に心がけている。手術中には見落としていたが、術後に video tape を検索すると、障害が出ていることに気がつく場合もある。腫瘍摘出中も絶えず助手に摘出腔周囲を刺激し続けてもらい、EMG のわずかな変化や、構語障害の出現時には最低 5 分間の摘出中止を心がけている。多くの場合はその回復を見ており、摘出中の皮質圧迫や、血流変化、熱伝導などに起因するものと考えている。Gyrectomy を終え、白質部の摘出においても絶えず刺激を試みているが、多くの場合この時点で約 1 時間の覚醒時間となる。明らかな Broca 領域近傍の腫瘍では、完全に摘出し終わるまで白質刺激を行うが、Broca 領域とかなり離れた部のものでは、腫瘍の下縁側の摘出

が終了した時点で刺激を終えているのが現状である。Fig.3 に示す例は、adversed seizure と軽度の語想起障害で発症した 48 歳の右利き男性の anaplastic oligodendroglioma 例である。(Fig.4A,B)術前検索にて優位半球は左と判断(Fig.4C)、f-MRI にて腫瘍は口輪筋の motion に接しているものと判断した。(Fig.4D)術前 SLTA ではごく軽度の語想起障害のみを認めた。(Fig.4E)Awake surgery 下、まず SEP にて腫瘍主座を同定、speech task にて Broca 野近傍にて明らかな構語障害が出現した。(Fig.4F)腫瘍の下縁部の gyrectomy を speech monitor 下に行い、白質での摘出中も刺激を続け、speech に障害が無いことを確認した。この時点で覚醒時間が 1 時間 20 分となったため、正中側の gyrectomy を終えた時点で再度麻酔導入となった。Broca 野からはかなり離れていることもあり、最深部の白質浸潤部での摘出中には speech monitoring を行っていない。結果として腫瘍は全摘された(Fig.4G)が、術後 SLTA にて明らかな失語症を示した。(Fig.4H)その後 ST を重ね、術後 3 ヶ月の時点でコンピュータ会社への復職も成し得たが、語想起の障害に関しては不満を抱いておられる。近年の MRI-tensor imaging の検討¹²⁾によれば、弓状束連合線維は左前頭葉白質のかなり広範囲に波及していることが明らかとなり、特に MFG に発生した腫瘍に関しては本線維の damage に十分留意する必要性が説かれた。優位半球前頭葉に発生した腫瘍摘出に当たっての、speech monitor に関しては、白質を含め綿密な計画が必要なことを実感している。

③分光技術を用いた real time photo-navigation (Photodynamic diagnosis:PDD)

浸潤領域を含めた、腫瘍組織の術中 real-time monitoring として腫瘍細胞の蛍光標識技術の報告が近年増加傾向にある。Hematoporphyrin derivative (HpD)や、5-amino levuric acid(5-ALA)といった光感受性物質を腫瘍に取り込ませ、これらの物質を特異的に励起し得る波長の光を照射することによって生ずる放射光を、特殊な detector にて認識することにより、術中に real time に腫瘍組織(細胞)の局在を monitor し得る方法論であり、種々の癌組織における photodynamic diagnosis(PDD)として臨床応用が急速に広がりつつある。脳腫瘍領域でも 1980 年代から検討が成され、一部の施設では多くの臨床検討も行われている。我々が現在臨床応用へ向けて検討中であるものは、第二世代光感受性物質である mono-N-aspartyl-cholorin-e6(Npe6)であり、動物実験での腫瘍細胞への特異的集積を光顕、電顕レベルで証明⁴⁾、さらに投与後の蛍光強度の経時的推移も評価している⁹⁾。現在その特異的集積性を利用した治療への応用(Photodynamic therapy:PDT)の基礎実験を行っており、本薬剤の臨床認可も近いことから、近日中の臨床応

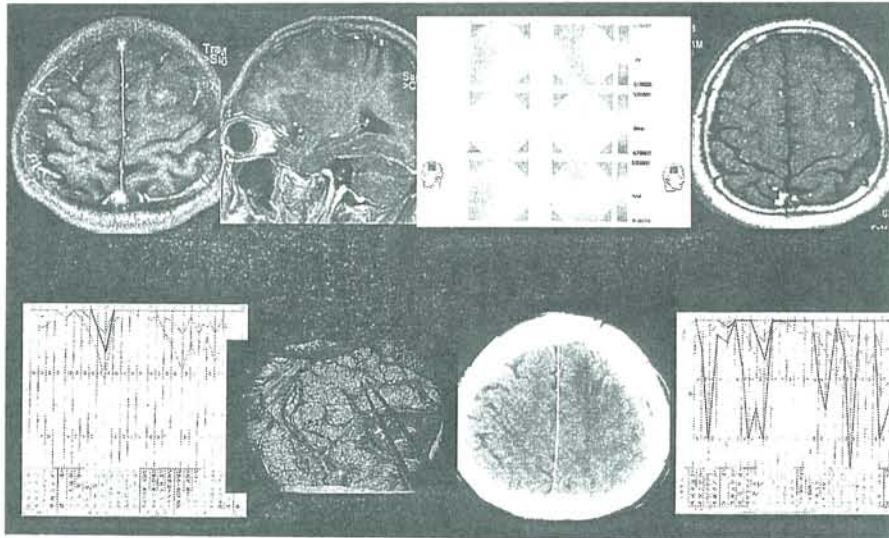


Fig.4

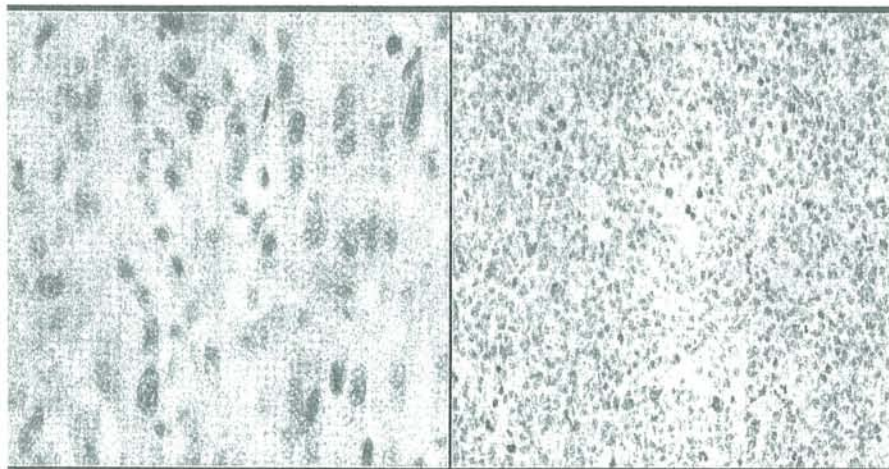


Fig.5

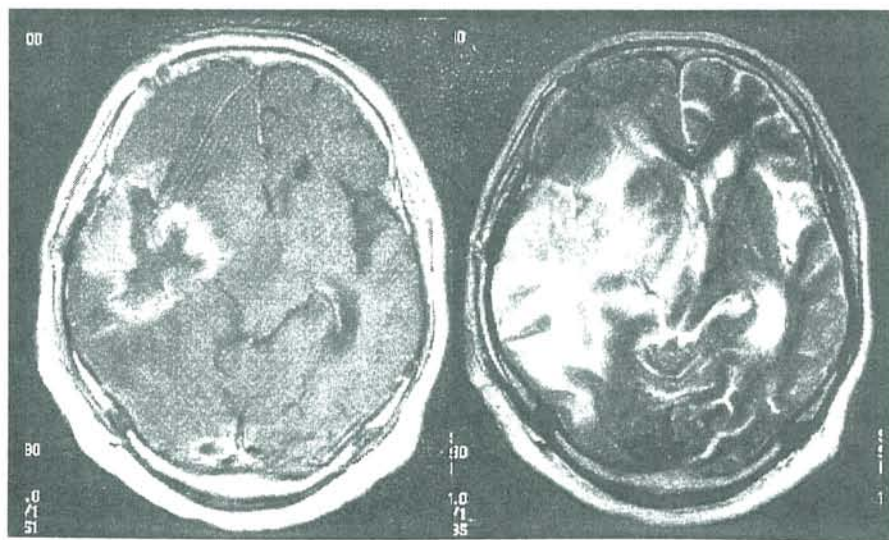


Fig.6

用が可能であるものと考えている。今後本会において報告を重ねてゆく予定である。

【病理診断に関して】

①MGMT の発現の評価

通常の形態学的診断に加え MIB-1 labelling index を算出、グリオーマの grading を行っているが、我々は補助療法選択への一指標として、腫瘍組織の MGMT (O^6 -methylguanine-DNA-methyltransferase) 発現を免疫組織化学的に評価し、ACNU に対する自然耐性、獲得耐性を検討してきた。MGMT は ACNU 曝露による腫瘍細胞の DNA 損傷を修復する酵素であり、ACNU の作用に対する代表的耐性機序を示す¹⁰⁾。最近の遺伝子レベルでの報告では、化学療法後の臨床経過とその発現程度は密接に関連することが示された³⁾。最近市販された monoclonal antibody (clone: MT 3.1, Neo-markers, USA) を用いた免疫組織化学にて分析した結果、悪性グリオーマではその発現程度の差こそあれ、Grade III では 7 割が、Grade IV では 9 割の腫瘍に MGMT の発現をみている。MGMT は腫瘍細胞の核および血管内皮細胞の核に発現しており (Fig. 5A, B)、MIB-1 index 同様、その発現程度は labelling index として評価可能であるが、その発現パターンとして瀰漫性に発現する腫瘍もあれば、極めて局限した発現パターンを示す腫瘍もあり、単純に labelling index として評価し得るものか否か疑問を抱くが、試算上では Grade III は平均 19.2%、Grade IV は 40.3% と悪性度とその発現の差に相関がある様である¹⁾。つまり悪性グリオーマ自体が、その発現度に差はあるにせよ、元来 ACNU に対する耐性を有している腫瘍であり、ACNU の適応には疑問を抱かざるを得ない。獲得耐性に関しても分析を行ったが、初回化学療法の regimen として ACNU を用いているが、再発時には MGMT の発現は初療時よりも明らかに増加しており、獲得耐性というよりも腫瘍細胞形質の退行に起因する変化であろうと考えている¹⁾。いずれにせよ、現状で悪性グリオーマに対する化学療法剤としての適応は ACNU が主であり、今後 MGMT の発現程度の差と、その使用適応について十分検索する意義があるものと考えている。

②p53 変異の評価

手術時摘出した標本を瞬時に凍結し、PCR-SSCP 法にて p53 exon 5-8 の peak 評価を行い、異常 peak を見た場合は、DNA sequence を行い遺伝子変異の locus 特定を行っている。我々は免疫組織化学的検索にて p53 の変異の有無 (clone DO7) を評価しており、本分析はその信頼性を高めるための傍証を得る目的に開始した。P53 変異の有無は悪性グリオーマの progression を論ずる上で極めて重要な遺伝子変異であることは論を俟たず、本分析の意義は高い。その

locus を sequence 解析することにより、何らかの臨床的意義を求めてきたが、現在までの評価結果では異常ピークの発現した exon に一定の傾向は見られず、mutation の locus も全例異なっていた。現状では PCR での異常ピークの出現を検索し、primary、secondary の検索に用いる程度に留まっている。今後も症例を重ね、その意義を分析してゆく予定である。

③1p, 19q LOH の評価

1p, 19q LOH を分析する必要性は神経膠腫において必須のものになりつつある⁵⁾。Oligodendroglioma 系腫瘍における化学療法を主とした治療選択の evidence として、我々は患者さんにも最新のデータを示しつつ、その分析意義を訴えている。悪性グリオーマに対しては、本腫瘍に含まれる oligodendroglioma component の臨床的意義を評価する目的で開始した。即ち悪性グリオーマの形態の中に、oligodendroglioma の成分をみることも多く、oligoastrocytoma からの悪性変化、あるいは oligodendroglioma の悪性変化 (anaplastic oligodendroglioma より悪性の Grade IV と考えられるタイプ) と考えられ得るものが存在するからである⁷⁾。これらの腫瘍が典型的形態を成す例と比し、臨床的な差異を示すことを論じられるほどの症例数を有していないが、PCV 療法選択の evidence の有無を検索する意義はあるものと考えている。具体的には凍結組織を用いた G-band 法にて染色体形態の変異を分析、疑わしき例には FISH 法による SKY (Comprehensive karyotyping) を行う。さらに DIS402、DIS1592、DIS1608、D19S412 の microsatellite marker を用いた PCR によるピーク面積比にて腫瘍の面積が 80% 以下の場合 LOH (+) と評価した。我々の症例においては未だ悪性グリオーマにおいて 1p, 19q LOH を検出し得た例は無いが、今後検索を続けてゆく予定である。

【補助療法に関して】

①定位放射線照射の位置付け

前回の本学会にて自験 9 例の悪性グリオーマに対する Linac による定位放射線照射 (STI) の臨床病理像の報告を行った²⁾。結果として STI は悪性グリオーマの大半の例において PR 以上の効果が期待できる治療法であるが、一回照射 (SRS) では照射後平均 6 ヶ月で広範な白質の壊死を来した (Fig. 6A, B)、KPS の維持を伴う効果を得ることは困難であった。一方、分割照射 (SRT) を行った 4 例では 3 例に PR が得られ、SRS 程の放射線障害の所見は得られず、更に現在では multileaf collimator system に version up しており、今後その効果の改善を期待している。我々のスタンスとしては再発時の salvage therapy として SRT を行っているが、初療時の dose escalation に用いるべきか否かも検討してゆきたい。

【まとめ】

我々Neuro-Oncologist は、日々進歩する臨床診断、治療の tactics を十分研鑽し、悪性脳腫瘍の治療に適用することで得られる情報を享受し合うことが重要である。それぞれが経験を積むことにより、真に必要な検査、治療を選択し得、本病態に苦しむ患者さんの予後改善に寄与するものと確信している。Breakthrough はその中から偶然見出されるかもしれない。

【文献】

- 1) 秋元治朗、原岡襄：当科における悪性グリオーマに対する化学療法の現況と将来への展望～抗MGMT抗体を用いた免疫組織化学によるACNU耐性の検討～
Neuro-Oncology (Tokyo) 11(1), 60-64, 2001
- 2) 秋元治朗、中島伸幸、和田淳、原岡襄：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～
Neuro-Oncology (Tokyo) 12(1), 75-82, 2002
- 3) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andition E, Goodman SN, Herman JG : Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents.
New Eng J Med 343, 1350-1354, 2000
- 4) Inaji T, Akimoto J, Aizawa K, Haraoka J : Photodynamic diagnosis (PDD) of rat C6 glioma model with mono-L-asparthyl-chlorine6 (Npe6).
Abstract of 1st Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology, 134, 2002
- 5) Ino Y, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Jhung S, Ramsay DA, Deimling A, Louis DN, Cairncross JG : Long survival and therapeutic response in patients with histologically disparate high-grade gliomas demonstrating chromosome 1p loss.
J Neurosurg 92, 983-990, 2000
- 6) 泉山昌洋、小暮久也、加藤宏之：近赤外光を用いた正常脳と虚血脳における大脳皮質機能の診断～光トポグラフィーの神経内科領域への応用～
脳の科学 22, 1277-1284, 2000
- 7) Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M, Krex D, Klockgether T, Reifenberger G, Schlegel U : Molecular genetic alterations glioblastomas with oligodendroglial component. Acta Neuropathol 101, 311-320, 2001
- 8) 松本健五、富田享、大本堯史：深部および機能的な重要領域におけるグリオーマの手術～機能的マッピング、術中モニター、ナビゲーションの応用～
脳神経外科 25(1), 17-28, 1997
- 9) 松邨宏之、秋元治朗、會沢勝夫、原岡襄：Mono-L-asparthyl chlorin e6(Npe6)を用いた photodynamic diagnosis(PDD)の悪性脳腫瘍への応用
Neuro-Oncology (Tokyo)11(2), 100-104, 2001
- 10) Nagane M, Asai A, Shibui S, Oyama H, Nomura K, Kuchino Y : Chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors ; a working knowledge for proper selection of anticancer drugs.
Jpn J Clin Oncol 29, 537-534, 1999
- 11) Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J : Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia ; Technical description.
Neurosurgery 32, 219-226, 1993
- 12) Witwer BP, Mofstakhar R, Hasan KM, Deshmukh P, Haughton V, Field A, Arfanakis K, Noyes J, Moritz CH, Meyerand ME, Rowley HA, Alexander AL, Badie B : Diffusion-tensor imaging of white matter tracts in patients with cerebral neoplasm.
J Neurosurg 97, 568-575, 2002

杏林大学における悪性神経膠腫の治療戦略

Treatment strategy of malignant glioma in Kyorin University Hospital

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、栗田 浩樹、飯野 奈央子、中村 正直、塩川 芳昭、斎藤 勇

Kyorin University School of Medicine, Department of Neurosurgery

Motoo Nagane, Hiroki Kurita, Naoko Iino,
Masanao Nakamura, Yoshiaki Shiokawa, Isamu Saito

【はじめに】

多形性膠芽腫 (glioblastoma multiforme:GBM)を主とする悪性神経膠腫 (malignant glioma)は依然致命的疾患であり、現代医学を以てしても未だ腫瘍死を免れない状況にある。今回、われわれの施設において施行している悪性神経膠腫に対する治療法につき、特に術中の運動機能モニタリング、蛍光診断法、および個別化化学療法を試みにつき報告し検討を加えた。

【悪性神経膠腫に対する基本的治療方針】

①術前評価：

2000年版の日本脳腫瘍統計によれば、手術による腫瘍摘出率と悪性gliomaの予後には相関が認められ¹⁾、また米国からも同様の報告が出されており²⁾、手術での腫瘍摘出率の向上は悪性gliomaの予後改善に重要な因子であることは明らかである。そのためには、術前に画像診断による正確な腫瘍及び周辺正常脳の解剖学的・生理学的情報を収集する必要がある。画像診断はMRIが主体であり、通常の条件下での撮像(T1強調、T2強調、FLAIR、Gadoliniumによる造影、diffusion強調画像(DWI))に加え、functional MRI(fMRI)によるeloquent areaの同定、tensor diffusion画像(TDI)による白質・錐体路と腫瘍との位置関係、腫瘍と脳表静脈をsuperimposeしたsurface anatomy scanning(SAS)による術野viewの術前検討を行っている。Proton MR spectroscopy(MRS)による病巣の生化学的解析も腫瘍と他病変との鑑別に有用と考えられる。

②術中評価：

1) 腫瘍の局在同定：

手術の際に腫瘍の局在を術野で同定するため、脳表からの超音波断層画像をroutineに施行し、良好な脳内腫瘍の描出を得ている(Fig.1B)。しかし腫瘍摘出後の

切除面に生じるartifactのため、手術後半での残存腫瘍の評価には難がある。深部あるいは比較的小さい病巣の同定には、CT-basedのneuro-navigation systemであるBrain Pointer(三鷹光機製)を使用し、正確な術中orientationの確保を試みている。Open CTあるいはMRIは設置されていないため、術中のbrain shiftに対して対応できない弱点は解決できていない。

2) 脳機能モニタリング：

腫瘍摘出に際し、重要な脳機能の温存を図るため、腫瘍がeloquent area近傍にある際には術中神経モニタリングを施行している。

(1) Short latency somatosensory evoked potential (SSEP)：

全身麻酔導入後、手関節の正中神経上に針電極を留置後15mAにて刺激し、刺激反対側の頭皮(C3'あるいはC4'部)からN20を導出し、術中持続的SEPモニタリングを行っている(加算回数200回)。また、開頭・硬膜切開後、中心溝付近の脳表に4連電極を矢状方向に設置し、SEP上のN20の位相逆転をもとに中心溝を同定している。

(2) Motor evoked potential(MEP)：

腫瘍の局在が運動領あるいは錐体路近傍にある症例では、術中にSEPを用いて中心溝を同定した後、脳表の運動領皮質周辺および腫瘍の直上などを直接電気刺激し、対側の顔面・肩・上下肢に計8ヶ所の筋電図をモニターすることでMEPを検出し、脳表の運動領マッピングを行っている(Fig.1C,D)。MEP施行時は、fentanylとpropofolによる全身麻酔とし、筋弛緩剤のbecroniumは麻酔導入期のみを使用している。現在は刺激は単電極を用いており、刺激強度を25~35mA、持続時間0.2ms、インターバル1ms、train number 5、High cut 2 kHz、Low cut 50Hzの測定条件を使用している(ニュー

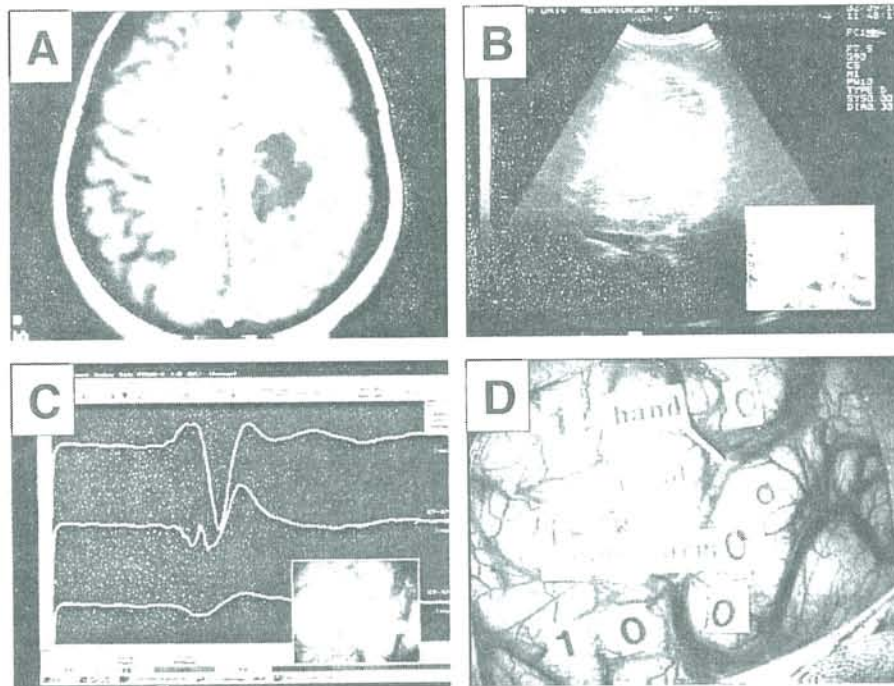


Fig.1

Intraoperative monitoring of motor-evoked potentials (MEPs). A. Contrast-enhanced T1-weighted MR image demonstrating a ringed enhanced tumor in the left frontal lobe. B. Intraoperative ultrasound detection of the tumor. C. Computer monitor showing positive responses for MEP upon electrical cortical stimulation. D. Cortical mapping for motor function. 0: no response, 1: positive response.

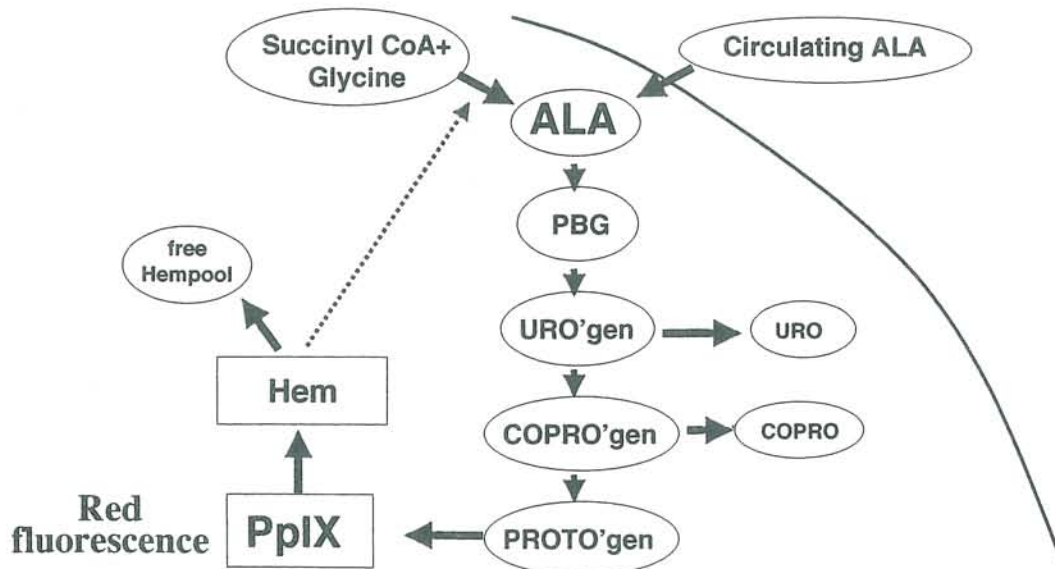


Fig.2

Molecular pathways of hem biosynthesis in cells. A hem precursor 5-aminolevulinic acid (ALA) is catalyzed by multiple enzymes to generate fluorescent protoporphyrin (Pp) IX in malignant tumor cells.

ロバックΣ、日本光電)。腫瘍摘出中は最も検出のよかつた脳表皮質上にて数秒間隔の刺激を継続し、手術操作によるMEP減弱の有無をモニター、減弱が生じた場合は手術操作休止の処置をとるようにしている³⁾。

2000年3月から2002年10月までに、テント上の悪性脳腫瘍計20例に術中MEPを施行した。その内訳は、astrocytoma 1例、anaplastic astrocytoma 2例、GBM 11例、anaplastic oligodendroglioma 1例、metastatic tumor 3例、PCNSL 1例、sarcoma 1例である。Eloquent areaとしては、motor cortexおよびsubcortical tract 15例、深部motor neuron tract 3例、perforator(lenticulostriate arteries, anterior choroidal arteries)領域2例であった。結果としては、14例(70%)でMEP測定が可能であった。術前の患側上下肢MMTが3/5以上の症例が11例と、比較的術前の運動機能が維持されている症例が大部分を占めた。しかし1例で術前MMT 0/5と完全麻痺を呈していたが、術中MEP測定が可能で、術後MMT 2/5までの回復がみられた。術前MMT 3/5で、術中MEPは終始維持されていた症例では、術後完全麻痺を呈したが、約2週間で3/5までの回復が認められ、術中MEP測定結果の有用性が示された。一方、6例(30%)で術中MEP測定が不可能であった。このうち3例は術前の患側上下肢麻痺がMMT 2/5と比較的強度であった。1例はMMT 4/5であったが、病変部がface motor領域で、導出筋電図を上下肢のみでモニターしていたため術野内での刺激では、不十分であった可能性がある。残る2例は術前麻痺を認めていなかった症例であるが、1例は初期の症例で、条件設定などが不完全であった可能性がある。他の1例は再発腫瘍で、先行治療の影響と考えられる脳表面と硬膜との強固な癒着があり、MEP測定以前の皮質損傷が一因となっている可能性も考えられる。

現在、主に単電極による刺激を行っているが、より限局した部位同定のために双極刺激電極の使用を予定している。また脳表のみならず、腫瘍摘出中の摘出壁における深部motor tractの検出が術中の機能損傷の回避には重要であり、その検出率の向上を図っている。このような神経モニタリングが、eloquent regionにある悪性脳腫瘍患者の生命および機能予後の改善に如何に寄与できるかが今後の検討課題であろう。

3) 5-Aminolevulinic acid(5ALA)を用いた術中蛍光診断：

Gliomaの手術においては、腫瘍を摘出する際に周囲正常脳との境界が不明瞭のことが少なくなく、摘出範囲の決定や残存腫瘍の有無を肉眼的に判断することは一般に容易ではない。われわれは2001年より5ALAを術前投与し、術中腫瘍蛍光診断を施行している。

(1) 5ALAによる術中蛍光診断の特徴：

5ALAは生体内に存在する分子で、hemの生合成に必要な前駆物質である。従って5ALA自体の生体への毒性は少ないと考えられる。5ALA自体は蛍光物質では

なく、図に示すように幾つかの酵素反応を介して、hemの前駆体であり青色光により赤色の蛍光を発するpro-toporphyrin(Pp)IXが細胞内で生合成される(Fig.2)。また、このPpIX生合成に必要な酵素活性は正常脳細胞に比べ悪性腫瘍、特にGBMなどで高いことが知られており、腫瘍細胞に特異的な反応とされている。即ち、理論的には5ALAが含まれている血液の混入や脳組織内への浸透によつては蛍光は誘発されず、低いfalse positivityで、PpIXが合成された腫瘍細胞を特異的に検出することが可能であろうと考えられる⁴⁾。

(2) 方法・対象：

5ALA(Nakalai)は手術室入室前に、30mlの5% glucose溶液に溶解し、約20mg/kg(1g/body)の容量で経口投与した。手術中、手術用顕微鏡に搭載されているXenon光源を用いて405nm(±10%)のexcitation filterを通して腫瘍表面に照射し、赤色のPpIXの蛍光を455nm~の観察用cut filterを介して肉眼的に観察した。2001年3月より2003年1月までに計24例の脳腫瘍症例に施行したが、本法については、杏林大学医学部の倫理委員会の承認を受けて、各症例で文書による同意を得て施行している。

(3) 結果・考察：

当初の7症例では、明らかなPpIXの赤色の蛍光発光は検出が出来なかった。逆に最近では12例中11例で、明瞭な赤色発光を確認することが可能であった。これは光源や励起用並びに観察用のfilterなどhardwareの改良が原因と考えられる。蛍光発光が認められたこれら11症例の内訳は、anaplastic astrocytoma(recurrent)2例、GBM(再発例1例を含む)6例、転移性脳腫瘍3例であった。この全例で、術前のGd造影MRIにて造影増強効果が認められていた。発色が確認できなかった最近の1例は、深部小脳のpilocytic astrocytomaで、腫瘍全摘後に施行したためと、狭く深い術野のため、励起光が到達しなかったことが原因と考えられる。悪性リンパ腫はこれまでに脳原発3例、転移性1例で施行したが、いずれも陰性であった。

術中にPpIX発光の陽性所見が得られた症例(2002年10月まで)において、肉眼的発光度の程度と、腫瘍細胞の密度につき、病理組織学的に検討した。術中、強い蛍光強度が得られた部位の病理所見は、6例全てで比較的高い細胞密度を示す腫瘍本体であった。一方、腫瘍辺縁で蛍光がnegativeであった部位は、明らかな腫瘍細胞を認めなかった。術中、淡い蛍光を発していた部位では、脳組織の中に腫瘍細胞が巣状にあるいは浸潤しながら存在しており(2症例)、Stummerの報告と同様に⁵⁾、術中のPpIX蛍光強度と病理所見とは比較的良好な相関関係があると考えられた(Fig.3,4)。従って、5ALAによる術中蛍光診断の腫瘍摘出への応用法としては、強度の蛍光を認める部位は積極的に摘出を図ることが望ましく、淡い蛍光が認められる部位には腫瘍

以外に正常脳組織も存在していたことから、non-eloquent areaであれば積極的に、eloquent areaであれば慎重に他のモニタリング等も併用しながら摘出範囲を決定すべきであろうと考えられる。

全例において、5ALA経口摂取後の嘔気などの消化器症状は認めなかった。また光過敏症状もみられていない。術後2週間までの手術回復期に、5ALAを投与した19例中、血清creatinineのgrade 1レベル(JCOG基準)の上昇が2例、GOT上昇grade 1が5例、GOT上昇はgrade 1が7例、grade 2が2例の計9例、白血球の減少がgrade 2が1例、grade 3が1例に認められたが、何れも速やかに正常域に回復し、異常値が遷延したり特別な治療を要したものは認められなかった。また、これらの異常値が5ALA投与による直接の副作用であるかは不明であり、5ALAの投与は比較的安全に行いえると考えている。

我々のこれまでの経験から、術前の造影MRIで良好な造影増強効果が見られる腫瘍では、高率でPpIX発光が陽性となることが期待され、励起光の照射が困難な深部腫瘍を除いて、本法の良い適応になるものと考えられる。一方、造影剤にて造影されないようなlow grade astrocytomaにおける蛍光診断については、今後更に症例を重ねて検討して行く必要がある。また、現行のシステムでは、PpIX発光を観察するために、手術用の顕微鏡の光源を落とし、手作業でPpIX励起用光の照射を行う必要があり、操作がやや煩雑であるという欠点がある。更にPpIXの赤色発光を通常の手術顕微鏡のモニターカメラで記録することは、波長・信号強度などの影響で十分ではなく、高感度CCDカメラが必要である。PpIXの蛍光強度を定量的に計測するためには特殊な計測機器が必要であり、より客観的な評価を進めるうえで、built-in microscopeをはじめとして更にhardwareの面での改良が望まれる。本法を発展させた形として、蛍光発光を利用したphotodynamic therapyによる残存腫瘍の治療が現在検討されており、本アプローチはますます注目されていくことと予想される。

③術後補助療法：

1) 放射線療法：

術後の残存腫瘍・浸潤部に対して、LINACによる局所外照射を通常60 Gy(2 Gy/fr x 30 fr, 5 fr/week, 6 weeks)を原則施行している。

2) 化学療法：MGMT発現度による個別化化学療法

(1)背景：

最近、オーダーメイド治療と呼ばれる悪性腫瘍に対する個別化治療(individual adjuvant therapy, IAT)が各治療側面から検討されるようになってきた。悪性gliomaにおいては、腫瘍細胞の抗癌剤耐性と薬剤耐性関連遺伝子の発現の間に相関性あるいは関連性があることが報告されてきており⁶⁾、個々の腫瘍においてそのような薬剤耐性関連遺伝子の発現状態により使

用すべき抗癌剤の選択を行なう個別化化学療法は、合理的な治療法になりえる可能性をもっている。特にアルキル化剤であるACNUへの耐性は、特殊なDNA修復酵素であるO6-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)の発現が関与していることが示されており⁷⁾、MGMT mRNAの発現量を基にした個別化化学療法が試みられている⁸⁻¹⁰⁾。

(2)方法・対象：

2000年3月以降、手術摘出腫瘍標本からtotal lysateを抽出し、Western blot法によるMGMT蛋白発現の解析を行っている(Fig.5)¹¹⁾。この間、悪性gliomaの、anaplastic astrocytoma 8例、GBM 16例についてMGMT蛋白の発現量を定量し、対照として用いるACNU耐性でMGMTを高発現しているヒトglioma細胞株T98GのMGMT発現量を100%として、相対的MGMT蛋白発現量を算定した。標本間での蛋白量の比較のため β -actinの発現量を用いて標準化した。原則として、MGMTが低発現(T98GのMGMT発現量の20%以下)の腫瘍にはACNUとVP16の併用療法を、高発現(T98GのMGMT発現量の20%以上)の腫瘍にはCBDCA、VP16の併用療法を放射線治療と併用して施行した。PD以外の症例では、放射線治療後も維持療法として同じregimenで1~2ヶ月間隔で繰り返し施行した。

(3)結果：

Anaplastic astrocytoma 8例のうち、相対MGMT発現量が20未満の症例が4例、20以上の症例4例であった。MGMT値20未満の2症例でACNUが用いられ、Time to tumor progression(TTP)(日)は、448+, 1047+で、共に未再発であったのに対し、MGMT値20以上で、ACNU治療がなされた2症例では、TTPが185, 191と早期に再発が認められた。MGMT値20以上で、platinum系のCDDP或いはCBDCAが使用された2症例では、TTPがそれぞれ207+, 359+と再発が認められていない。

GBM16例のうち、MGMT値が20未満であった症例は8例(50%)であった。このうち6例でACNUを含む化学療法が施行され、TTPは58+, 140, 177, 238+(gross total removal: GTR), 863+, 879+(GTR)であり、長期にdisease freeで生存する患者がみられた。MGMT値が20以上であった症例も8例(50%)あり、内4例がACNU+VP16で治療された。評価可能な3症例のTTPは、107(GTR), 112+, 289+(extended lobectomy)であった。残る4例ではCBDCA+VP16(3例)あるいはCDDP+VP16(1例)が施行され、TTPはCBDCAの症例で102+(GTR), 114, 126, CDDPの症例で62と早期に再発する傾向が認められた。

これまでのところ、GBMでは中間追跡期間が289日で、1年 progression-free survival(PFS)は37.5%(Fig.6)、1年生存率は53.5%(Fig.7)、anaplastic astrocytomaでは中間追跡期間は404日で、1年PFSは58.3%、1年生存率は72.9%であった。

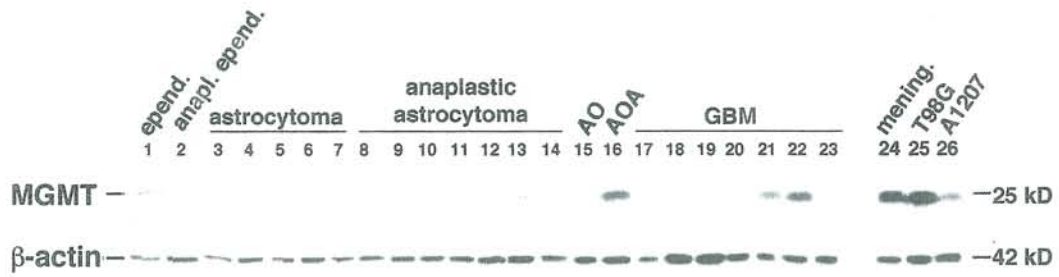


Fig.5

Western blot analyses of MGMT expression in human glioma tissues. Human glioma cell lines T98G and A1207 are used as positive controls. β -actin expression is shown as an internal control. Epend, ependymoma; Anapl, anaplastic; AO, anaplastic oligodendrogloma; AOA, anaplastic oligoastrocytoma.

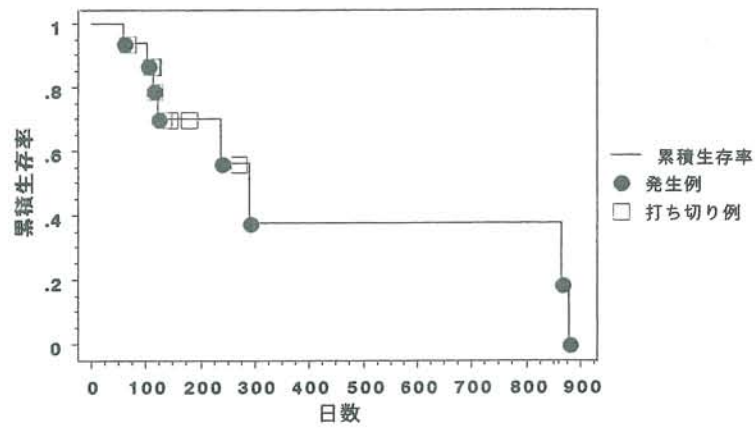


Fig.6

Kaplan-Meier progression-free survival curve of patients with glioblastoma treated in the Kyorin University Hospital since 2000

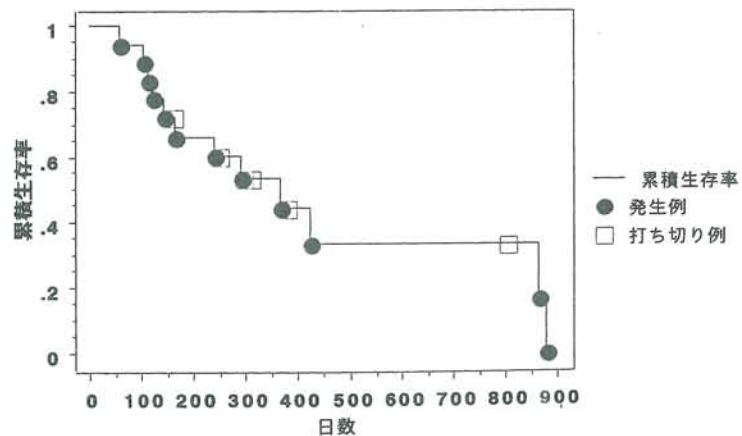


Fig.7

Kaplan-Meier overall survival curve of patients with glioblastoma treated in the Kyorin University Hospital since 2000.

(4) 考察:

悪性gliomaに対して一律に同様の化学療法を行うのではなく、個々の腫瘍の性質に応じて化学療法剤を選択する個別化化学療法の概念は、これまで以上に化学療法の有効性を高め、また不必要な副作用を回避することが理論的には可能であり、21世紀における癌医療の一つの方向性を示していると考えられる。こと悪性gliomaに関しては、手術・放射線治療のみでは治癒を期待することが未だ困難であり、化学療法の担う役割は大きいといえる。悪性脳腫瘍の化学療法で最も標準的に使用されているnitrosourea系抗癌剤(本邦では主としてACNU)に関しては、これまでその殺細胞効果の最初のステップで形成されるO6-alkylguanineに対する特異的修復酵素であるMGMTの活性あるいは発現量が、ACNUの耐性と良好な相関関係があることを報告されてきた⁷⁾。従って、摘出した腫瘍においてMGMTが高発現している場合はACNUによる治療効果が期待できない可能性が予想される。

我々は比較的簡便に施行できる蛋白レベルでのMGMT発現の検出を行っている。遺伝子発現の検出にはmRNAレベルでも可能であるが、実際に耐性の機序を担うのは遺伝子産物の蛋白・酵素であり、またmRNA発現量と蛋白発現量は必ずしも相関しないことも知られているため、蛋白レベルでの定量がより有用と考えている。実際、現在使用している抗MGMTモノクローナル抗体により、特異的且つ高感度にMGMTの発現がほぼ全てのglioma標本に検出された。更に β -actin等のhouse keeping geneの産物をinternal controlとすることで発現量を標準化し、標本間での発現量差を比較することが可能であった。

MGMT発現量によるIATを行う際に問題となるのは、ACNUに抵抗性のMGMT高発現の判定基準である。MGMTの発現の有無で選別する方法では、ほぼ全てのgliomaでMGMTの発現が検出されたことからACNUを使用できる症例が殆どないということになり、非現実的と考えられた。そこで現在はACNU耐性のT98G細胞のMGMT発現量に対し、20%の発現量を目安とした選別を行っているが、in vitroのMGMT overexpressionの実験から、このMGMT発現量はACNUのIC50値として60 μ M程度の耐性度に相当することが示唆された¹¹⁾。しかし臨床で、ACNUを100~150mg/bodyで静注した後の最高血中濃度は10 μ M程度であることから、この選別レベルが適切であるか否か、今後更なる検討が必要と考えられる。これまでの症例では、相対MGMT発現量が20%未満の症例が約半数であった。その中でACNUを使用した症例では、anaplastic astrocytoma, GBMともに治療に反応を示した腫瘍や、再発せずに生存している症例が認められている。一方で、相対MGMT発現量が20以上でplatinum系の抗癌剤を使用した症例では、早期に再発をきたした症例が多い。当

初は30%の発現量をcut-off lineとしていたため、MGMT発現量が20-30の3症例でACNUが使用されたが、1例が早期再発、1例は3ヶ月でNC、1例ではlobectomyが施行され10ヶ月間再発を認めていない。これらの結果から、MGMT発現量が20%未満の場合にACNUを第一選択とすることは妥当と考えられるが、MGMTが高発現の場合に使用する薬剤の選択は未だ解決されていない重要な問題である。Platinum系の薬剤の有効性は、投与量にもよると考えられるが、これまでのところ明らかではない。Platinum系薬剤の耐性機序は多因子性と考えられており、現時点ではACNUに対するMGMTと同様なアプローチでの個別化は困難である。また全例でetoposideを併用しており、etoposide耐性の一因とされているTopoisomerase IIの蛋白発現レベルの検量を試みているが、使用したモノクローナル抗体は細胞株では陽性であったが腫瘍標本での感受性が低く、IAT化には至っていない。更にP-glycoprotein(MDR1遺伝子産物)やMRP family蛋白の発現とetoposide感受性との関連性など解明されるべき事項が残されている。

MGMTの高発現が認められる場合、ACNU以外の他剤を選択する方法の他に、MGMTを一時的に失活させることでACNU耐性の克服を計る方法も検討されている。我々はACNU耐性rat glioma細胞株C6ARにおいて、antisense MGMT RNAによるACNU感受性化を報告したが¹²⁾、欧米ではO6-benzylguanineを用いたclinical trialが現在実施されており、今後の成果が期待されている¹³⁾。

薬剤耐性関連遺伝子の他にも、anaplastic oligodendro-gliomaにおける染色体1番短腕および19番長腕の欠失のように化学療法感受性と強い相関を示すgenetic markerの存在が明らかにされてきている^{14,15)}。また化学療法剤の解毒機構とも関与の深い薬剤代謝酵素系には個体差がみられ、その違いをsingle nucleotide polymorphism(SNP)sの解析により判定し、化学療法施行上の指標としていこうとする検討も精力的に進められており¹⁶⁾、多方面からのIAT化が今後推進されていくものと考えられる。

【結語】

現在、杏林大学病院にて行っている悪性gliomaに対する治療法につき概説した。まだ症例数が少なく、また治療期間も短いこともあり、有意な予後改善が得られるまでには至っていないが、今後更に症例を重ね、本法の有効性について検討していく予定である。

【文献】

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993), 19th ed. Neurol Med chir (Tokyo) 40 (Suppl): 2000.

- 2) Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198., 2001.
- 3) 飯野奈央子, 塩川芳昭, 齋藤勇. 運動野近傍の脳腫瘍摘出時の運動誘発電位 (MEP)によるマッピングとモニタリングの有用性. *医学検査* 51: 1294-1298, 2002.
- 4) 金子貞男. 脳腫瘍に対する光モニタリング--ALA induced Pp IXによる術中脳腫瘍蛍光診断--.
*脳外*29: 1019-1031, 2001.
- 5) Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ : Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 93 : 1003-1013., 2000.
- 6) Nagane M, Asai A, Shibui S, Oyama H, Nomura K, Kuchino Y: Expression pattern of chemoresistance-related genes in human malignant brain tumors : a working knowledge for proper selection of anticancer drugs. *Jpn J Clin Oncol* 29: 527-534, 1999.
- 7) Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Matsutani M, Kuchino Y : Expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea resistance of human brain tumors. *Jpn J Clin Oncol* 22: 143-149, 1992.
- 8) Nagane M, Shibui S, Oyama H, Asai A, Kuchino Y, Nomura K : Investigation of chemoresistance-related genes mRNA expression for selecting anticancer agents in successful adjuvant chemotherapy for a case of recurrent glioblastoma. *Surg Neurol* 44: 462-468 ; discussion 468-470, 1995.
- 9) Tanaka S, Kobayashi I, Utsuki S, Oka H, Fujii K, Watanabe T, Nagashima T, Hori T: O6-methylguanine-DNA methyltransferase gene expression in gliomas by means of real-time quantitative RT-PCR and clinical response to nitrosoureas. *Int J Cancer* 103 : 67-72., 2003.
- 10) Tanaka S, Kamitani H, Amin MR, Watanabe T, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Hori T : Preliminary individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyses for drug-resistance genes. *J Neurooncol* 46: 157-171, 2000.
- 11) 永根基雄, 山口竜一, 水谷徹, 三木啓全, 伊藤宣行, 伊東聡行, 塩川芳昭, 齋藤勇. 薬剤耐性関連遺伝子の蛋白発現量によるグリオーマの個別化化学療法の試み. *ポストシーケンス時代における脳腫瘍の研究と治療*, 田淵和雄・白石哲也編, 九州大学出版, pp375-381, 2002.
- 12) Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Kuchino Y : Application of antisense ribonucleic acid complementary to O6-methylguanine -deoxyribonucleic acid methyltransferase messenger ribonucleic acid for therapy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 41: 434-440; discussion 440-431, 1997.
- 13) Friedman HS, Pluda J, Quinn JA, Ewesuedo RB, Long L, Friedman AH, Cokgor I, Colvin OM, Haglund MM, Ashley DM, Rich JN, Sampson J, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Stewart ES, Tourt-Uhlig S, Garcia-Turner AM, Herndon JE, 2nd, Bigner DD, Dolan ME : Phase I trial of carmustine plus O6-benzylguanine for patients with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 18: 3522-3528., 2000.
- 14) Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB : Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 18: 636-645., 2000.
- 15) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479., 1998.
- 16) Pirmohamed M, Park BK : Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* 22: 298-305., 2001.

集約的治療終了後における神経膠芽腫の再発時期の予測 ～²⁰¹TlCI SPECT による検討～

predicting of the period of recurrent for post-operative Glioblastoma
after radiochemotherapy using ²⁰¹TlCI SPECT

東邦大学 脳神経外科

横田 京介、周郷 延雄、宮崎 親男、原田 直幸、清木 義勝、柴田 家門

【はじめに】

神経膠芽腫では、一般的に腫瘍摘出術後の残存病変に対して、放射線化学療法が行われる。しかし、局所再発を逃れることは困難であり、個々の症例における治療計画をたてるうえで再発時期の予測は重要な指標のひとつになると考えられる。

今回、われわれは神経膠芽腫の放射線化学療法終了に²⁰¹TlCI SPECTを施行し、腫瘍への²⁰¹TlCIの集積程度と再発までの期間を比較することで再発時期の予測が可能かどうかを検討したので報告する。

【対象および方法】

対象は腫瘍摘出術および放射線化学療法を行った神経膠芽腫のうち、放射線化学療法終了後2週間以内に²⁰¹TlCI SPECTを施行し、腫瘍再発まで経過観察した10例である。

内訳は、男性5例、女性5例で、年齢は42から71歳で平均年齢は57.3歳であった。

腫瘍摘出率は20から90%、全例で病理学的検索が行われている。局所照射は、総線量50から70Gyで、一日照射線量は2Gyであった。化学療法は、6例に対してはcarboplatin、ranimustineを動脈内投与し、2例でcarboplatinを点滴静注、1例でcarboplatin、vincristineを点滴静注、1例でranimustineの点滴静注を行い、全例で照射期間内に投薬を終了した。(Table 1)

検査は、肘静脈から²⁰¹TlCIを111MBq静注し、直後から1scan 1分、計15分間のデータを収集した。全15分間のデータを加算した後、super computerを用いてRAMPフィルターにて画像再構成し、前処置フィルターはLOW PASフィルターとした。

関心領域(ROI)は、SPECT画像上の腫瘍部と腫瘍対側正常脳部に設定し、腫瘍対側正常脳部に対する腫瘍部の比をthallium index(TL index)として算出した。

再発時期は、集約的治療終了後の経時的なMRIで腫瘍増大をきたした時点とした。

【結果】

①放射線化学療法終了時のTL indexと腫瘍再発期間の比較

放射線化学療法終了時のTL indexは1.36から6.82であり、集約的治療後の再発期間は3から12ヶ月であった。TL indexと腫瘍再発期間を比較したところ、明らかな負の相関関係が認められた。特に、TL indexが2.0以下の3例では8ヶ月以上再発を認めず、2.0より大きい7例では5ヶ月以内に再発をきたした。(Fig.1)

②腫瘍摘出率と腫瘍再発期間の比較

腫瘍摘出率は術中所見および術後MRIにより判定し、20から90%であった。

今回の対象症例で腫瘍摘出率と腫瘍再発期間を比較したが、明らかな相関関係は認めなかった。(Fig.2)

【症例提示】

60歳男性。MRI上、右前頭葉に腫瘍性病変を認め、術前のSPECTでは同部に²⁰¹TlCIの高集積がみられTL indexは9.79と高値を示した。

80%の腫瘍摘出術を行い、計60Gyの局所照射期間内にcarboplatin 450mg、ranimustine 50mgを右内頸動脈より動脈内投与した。

放射線化学療法終了時のSPECTでは、右前頭葉の残存腫瘍部に軽度の²⁰¹TlCIの集積があり、TL indexは1.61と低下していた。

MRIにて腫瘍再発を確認したのは、集約的治療終了9ヵ月後であった。(Fig.3)

【考察】

神経膠芽腫の治療では、可及的な摘出術後に残存病変に対して放射線化学療法が行われているが、治

Table1
Summary of cases

Age/Gender	Location	Rad. (Gv)	Chemotherapy	Resection rate (%)
1:63 F	Rt-T	60	CBDCA	20
2:65 F	Rt-P	70	CBDCA,MCNU	75
3:67 F	Lt-T	60	CBDCA	90
4:71 F	Rt-T	54	MCNU,VCR	90
5:45 F	Lt-O	60	CBDCA,MCNU	80
6:55 M	Rt-T	56	CBDCA,MCNU	70
7:60 M	Rt-F	60	CBDCA,MCNU	80
8:49 M	Lt-T	50	CBDCA,MCNU	90
9:56 M	Rt-F	56	CBDCA,MCNU	75
10:42 M	Lt-T	70	MCNU	70

Location:location of tumor, Rad:radiation

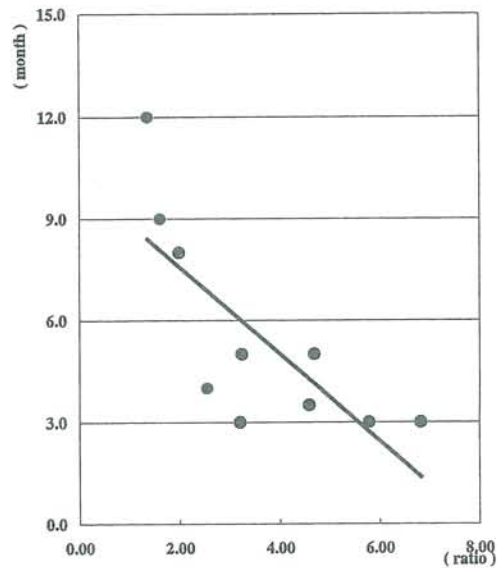


Fig.1

Relation between Thallium index at the end of radiochemotherapy and the term of tumor recurrence. They indicated a high correlative coefficient. ($y=-1.28x+10.14, r=0.760, p<0.01$)

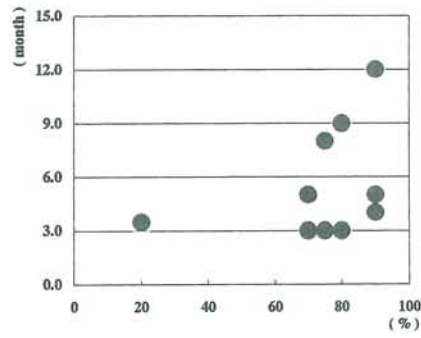


Fig.2

Relation between the resection rate of tumor and the term of tumor recurrence . they was not a correlation.($y=-0.052x+1.68,r=0.346$)



Fig.3 (A)



Fig.3 (B)



Fig.3 (C)

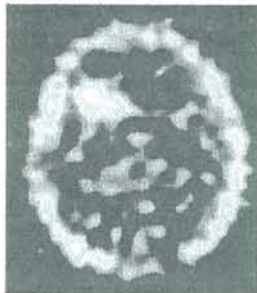


Fig.3 (D)



Fig.3 (E)

Fig.3 (A)(D)
enhanced MRI and ^{201}Tl SPECT image before treatment.

Fig.3 (B)(E)
enhanced MRI and ^{201}Tl SPECT image after treatment.

Fig.3 (C)
enhanced MRI at the tumor recurrence.

療成績は芳しくなく、また同様の治療を行っても効果に差があることも経験する。

今回、われわれは再発時期を予測することを目的として ^{201}Tl SPECT に着目した。

脳腫瘍における ^{201}Tl の利用としては、腫瘍の存在診断¹⁾、悪性度診断^{1,2,5)}、放射線壊死との鑑別¹⁾、早期の治療効果判定³⁾などの報告がある。

脳腫瘍への ^{201}Tl の集積機序としては、 Na^+-K^+ ATPase 活性、腫瘍内血管床の多寡、血液脳関門の関与²⁾などが挙げられており、その集積は腫瘍の viability を反映しているとも考えられている。今回、集約的治療終了時の TL index と腫瘍再発期間を比較したところ、有意な相関関係が認められ、再発時期の予測が可能と考えられた。

現在、神経膠芽腫の生存期間を最も延長させる治療方法は、腫瘍摘出であり Lacroix ら⁴⁾は 98%以上摘出した群では生存期間が有意に延長したと報告している。

今回の対象症例において、腫瘍摘出率と腫瘍再発期間について比較、検討したが相関関係は認められなかった。われわれの症例の腫瘍摘出率は、いずれも 90%以下であり、そのため再発期間に影響しなかったことも十分考えられるが、臨床的には術後の神経脱落症状の出現の危惧から積極的な腫瘍摘出が行えない症例も多く経験する。

残存病変に対しては放射線化学療法が行われるが、その効果は個々の症例によって差が見られることも多く、再発時期を予測し継続治療の必要性の決定を行うことは有益と思われる。集約的治療後に ^{201}Tl SPECT を施行することで、再発時期をある程度予測することは可能と考えられ、個々の症例に応じた治療計画を立てるうえで有用な情報を与えてくれるものと思われた。

【文 献】

- 1) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh CL, Connolly BT, Atkins HL : Thallium-201 brain tumor imaging : A comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med 28:47-52, 1987
- 2) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, Becker DP, Ierner C, Mariciano D : Use of thallium-201 to quantitate malignancy grade of gliomas. J Neurosurg 71:342-346, 1989
- 3) 戸村則昭、小林 満、大山洋一、佐藤公彦、加藤弘毅、日下一也、他 脳腫瘍に対する、放射線・化学療法の効果判定としての ^{201}Tl -chloride SPECT の意義 核医学 1994;31:951-956
- 4) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, et al : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis,

Extent of resection, and survival.

J Neurosurg 2001;95:190-198.

- 5) 周郷延雄、大石仁志、黒木貴夫、大塚隆嗣、狩野利之、御任明利、清木義勝、柴田家門 神経膠腫の悪性度別での ^{201}Tl の集積動態の差異 : Dynamic SPECT を用いた検討 脳神経外科 26:881-887, 1998

悪性グリオーマに対する治療戦略 ～Functional magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy による 術前診断および治療効果判定～

筑波大学臨床医学系 脳神経外科

松村 明、磯辺 智範、松下 明、高野 晋吾、
木村 泰、山本 哲哉、坪井 康次、石川 栄一、能勢 忠男

【はじめに】

悪性神経膠腫の治療に対しては種々のアプローチを併用して行わなければならない。Fig.1のごとく、診断・治療^{5,7,8,12,13}は常にフィードバックが行われる。診断の結果によっては次の治療戦略への対応が必要になる。

手術においては術前の脳機能部位の同定、腫瘍の悪性度診断などが必要とされる。また、術後は補助療法として化学療法¹²、放射線治療⁸などが行われており、その効果判定は magnetic resonance(MR) imaging の腫瘍の縮小により判定されるのが通常の方法である。しかしながら画像からのみでは腫瘍の viability、増殖能などは判定しがたい。このためには Tl や MIBI を用いた single photon emission computed tomography(SPECT)¹⁰、MR spectroscopy(MRS)^{2,3} などを用いて評価を行っている。

今回、我々の施設におけるグリオーマの治療戦略の中で術前評価、治療効果の評価にしばって検討したので報告する。

【対象と方法】

①術前 Functional MRI(f-MRI)(運動野、言語野の同定)

用いた MRI 装置は Philips Gyroscan(1.5T)で撮像方法は FFE/EPI で TR 4000ms, TE 50ms, FOV 240mm, 128x128, Thickness 4.0mm, Gap 0.4mm 20-30 Slices/shot の条件で行った⁶。データ処理は生データをワークステーションに転送して Philips Easy Vision Release 5.1 にて処理を行った。条件としては Smoothing を 3x3 pixels にて行い、経時的移動平均(on-off)で行い、解析方法としては Cross correlation(Box car)を用いて、賦活された部位を T1 強調画像上に記した。運動野の賦活は finger tapping(第1指を2~5指に順番につけていく)を用いた。言語野の賦活は声に出さないでしり

とりを行ってもらった。

②定量的プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー

用いた MRI 装置は Philips Gyroscan(1.5T)で、組織水を内部標準とした single voxel 法で代謝物の定量化を行った。T2 緩和補正を行うために TE:68msec, 136 msec, 272msec の3ポイントから T2 緩和時間を計算して、定量化の精度を向上させた²。さらに、最近の症例では2次元の MRS imaging(MRSI)を行い、代謝物の局在についても検討を行っている。

【結果】

①Functional MRI

これまでに15例において運動負荷(finger tapping)による一次運動野の同定を試みた。健側では全例に一次運動野がはっきり賦活され、さらに前運動野なども賦活がみられた。患側では健側に比べて信号変化が小さくなるものの全例で一次運動野が同定できた。これにより手術のアプローチの方向や切除範囲のプランニングを行うことができた。

代表症例

症例1:56歳、男性。

右前頭葉の Glioblastoma の患者で左の軽度片麻痺がみられた。f-MRI を行ったところ、左大脳半球では通常の解剖学的位置に一次運動野(L1の部位)がみられたが、右側の患側では一次運動野が腫瘍により前方に移動している(L7の部位)ことがわかった。術中の Somatosensory Evoked Potential(SEP)モニターでもこれが確認され、Motor Evoked Potential(MEP)モニター下に肉眼的全摘出術が行われた。手術直後より麻痺は改善した(Fig.2)。

言語機能については4例に行った信号強度の変化が小さく、また賦活される部位も多くみられた。したがって手術時における具体的な応用法としては解剖学的な言語機能局在部位(Broca, Wernicke)から判

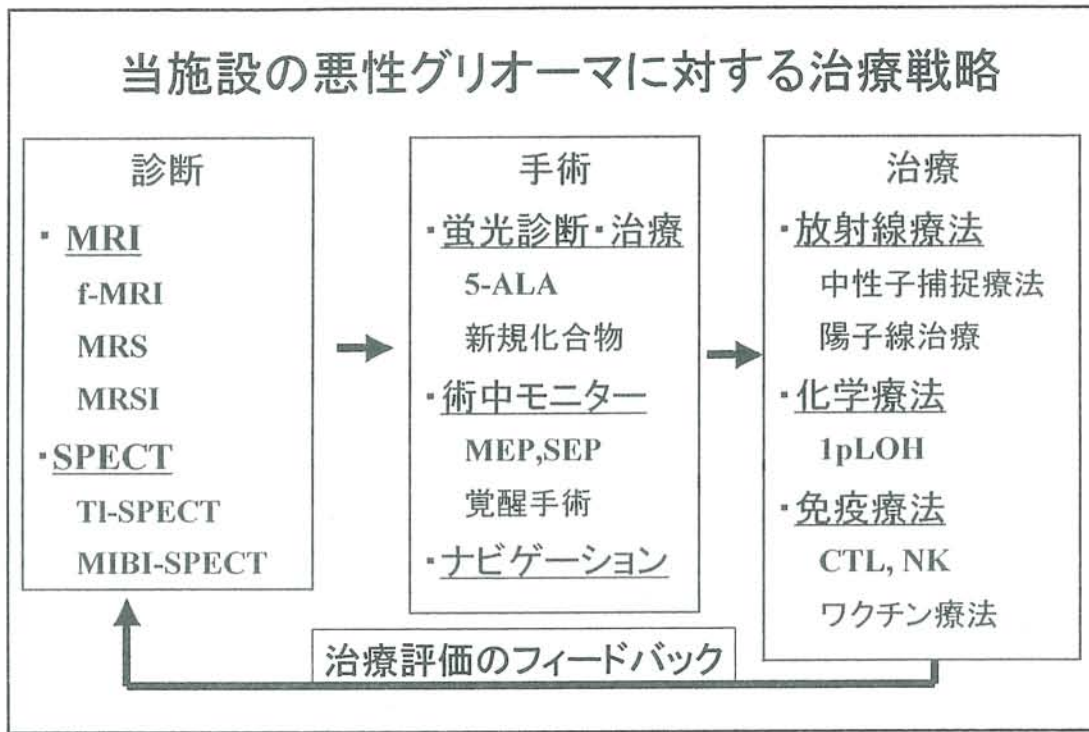


Fig.1

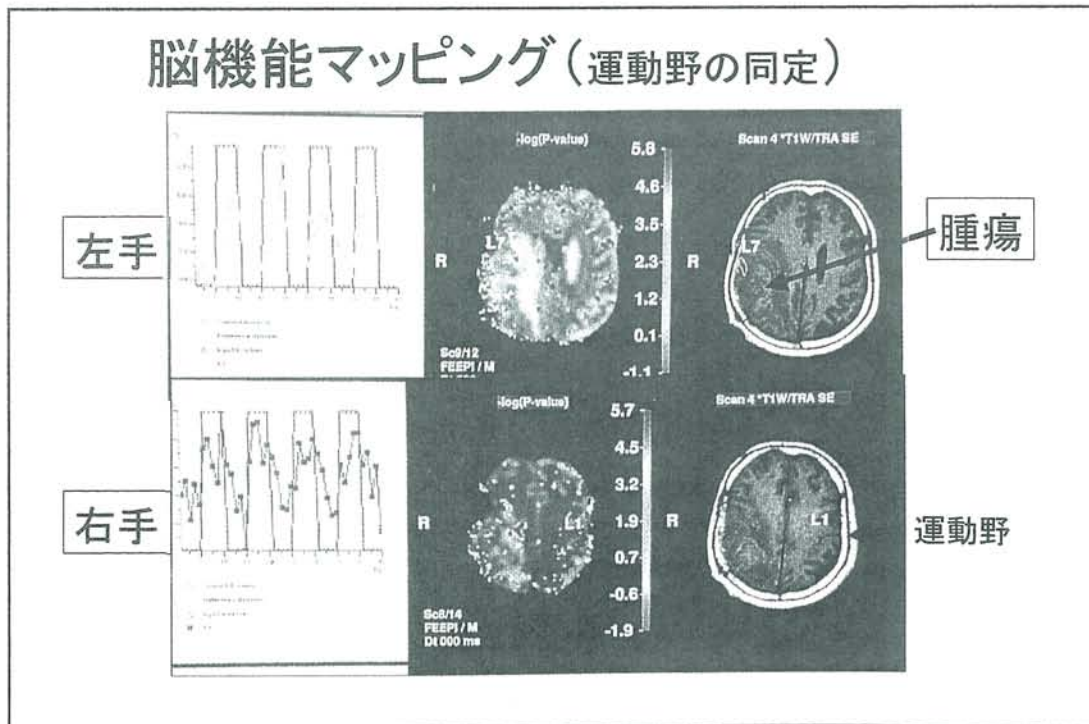


Fig.2

断して合致すると思われる部位で賦活の見えた部位を言語野として扱った。これによって4例とも解剖学的に言語野と考えられる部位に賦活がみられた。

症例2：28歳、女性。

てんかん発作で発症した anaplastic astrocytoma の患者で左前頭葉シルビウス裂内に造影効果の少ない腫瘍がみられた (Fig.3)。Broca 言語中枢に近接していると考えられたため、言語負荷の f-MRI を行った。冠状断で撮像したところ腫瘍によって持ち上げられた前頭葉の下部に賦活される部位があり、言語野と判断した (Fig.4)。本患者は手術を行ったが、境界ははっきりせず、部分摘出を行い、放射線治療にて若干の縮小をみて、現在経過観察中である。言語障害はみられていない。

②Proton MRS による悪性度診断

Fig.5 に示すごとく、グリオーマにおいては正常ボランテアに比べて N-acetyl aspartate (NAA), total Creatine (Cr) の低下が見られており、特に悪性グリオーマでは良性に比べて有意に Cre の低下 ($P < 0.05$) がみられた²⁾。Choline containing compounds についてはグリオーマでは正常に比べて上昇しているものの、良性と悪性の間には差がみられなかった。

③Proton MRS による治療評価

7例において治療前・後のコリンの定量評価が行えた。この結果、術前コリン値は 4.55 ± 1.08 (mmol/kg wet weight) から 2.69 ± 0.56 まで低下し、術前に比べて有意の低下だった ($P < 0.01$)³⁾。1例にて放射線終了後もコリン値が低下しない例があったがこの症例は早期に再発して死亡した。

スペクトルパターンの変化としては7例中4例では放射線前後でパターンの変化を示さず、コリンの定量値がなければ治療効果が判定できなかった。その他の症例では NAA, Cr, Cho 信号ピークの低下や乳酸・lipid ピークの出現などがみられた。

代表症例：68歳、男性。

手術による生検にて Glioblastoma との診断となり、通常の放射線治療が行われ、64.8Gy の分割外照射が行われた。MRI 画像上はあまり大きな変化は見られていない (Fig.6)。この患者において四角い voxel で示した部位で放射線前・後で定量的 MRS を行ったところ、術前の Choline の値が 3.79mM から治療後早期に 1.64mM にまで低下していた (Fig.7)。パターンとしても放射線後に 1-1.5ppm 付近に大きな lipid のピークが出現しており、放射線の効果と考えられる。本患者はその後経過観察中である。

【考察】

悪性グリオーマの治療戦略においては脳機能を温存しつつもなるべく肉眼的な全摘出術を目指すことが最重要課題であるといわれている。今回の研究で

は術前の f-MRI では一次運動野に関してはほぼその同定が可能であった。これと合わせて術中の MEP, SEP を行うことにより比較的安全に腫瘍摘出が行えるようになってきた。さらに術中蛍光診断による薬理的なナビゲーションを用いることによりさらに摘出度の精度を上げることが期待される^{5,7)}。しかしながら Eloquent Area においては蛍光診断で残存腫瘍がみられていても、障害が出ることが予想される場合には摘出ができず、今後 Photodynamic Therapy や術中放射線照射⁷⁾などを併用することにより術中に治療効果を増強させる工夫などが必要であろう。最近では皮質のみならず、錐体路系の白質線維を画像化する試みも行われており、深部での手術の参考となる重要な情報も得られることが期待される⁴⁾。

言語野については複雑な系でもあり、f-MRI のみで言語野の同定は完全に行うのは困難である¹¹⁾。これについては awake surgery¹⁾による機能部位の同定などを行いながらの手術が必要になってくるであろう。また、術中 MRI の併用⁷⁾なども手術成績の向上においては今後広まっていく手法であると考えられる。

治療評価に関しては外科的摘出の程度は通常の MRI にて判断が可能であるが、化学療法¹²⁾、放射線治療⁸⁾、免疫療法¹³⁾後の効果判定にはそのサイズの縮小がなかなか得られない場合や、遅れて画像に効果が現れる場合などあり代謝診断が必要とされる。我々の施設ではプロトン MRS の定量化により個々の代謝物の評価が行えるようになり、悪性度の診断や治療評価についての判定を行えるようにしている。悪性度診断においては悪性グリオーマで壊死部分を含む場合は必ずしもコリンの高値が悪性度と比例せず、むしろ grade III の方が grade IV よりもコリンが高いという逆転現象を起こしていることが明らかとなった。むしろクレアチンの低下の方が悪性度に比例していることがわかり、これを指標とするのが良いのではないかと考えている²⁾。しかしながら、コリンの変化は放射線治療前後の変化をみるには良い指標であり、放射線終了後画像の変化がなくてもコリンの定量値が低下しているため、放射線治療の効果が早期に判定できる³⁾。今後長期的には再発や放射線壊死などの鑑別に本方法を用いることにより判断していく予定である。

近年、MRS においても2次元分布をみる MRSI の手法が取り入れられてきているが、これは代謝物の分布を見るには優れた方法であり、MRI での T2 強調画像における高信号域を超えてコリンが高く、ここに腫瘍が存在することも言われており、腫瘍の境界診断には有用な方法とされている⁹⁾。我々も最近では single voxel の定量的 MRS と MRSI を使い分けており、将来的には MRSI による定量化を目指している。これにより放射線治療の照射範囲や再発予測なども可

言語タスクの一例：患側＝左前頭葉

- 29歳 女性
- てんかん発作で発症
- 右半身のしびれ感で
はじまる意識障害
- 診断：
anaplastic astrocytoma



MRI axial Gd(+)

Fig.3

脳機能マッピング（言語野の同定）

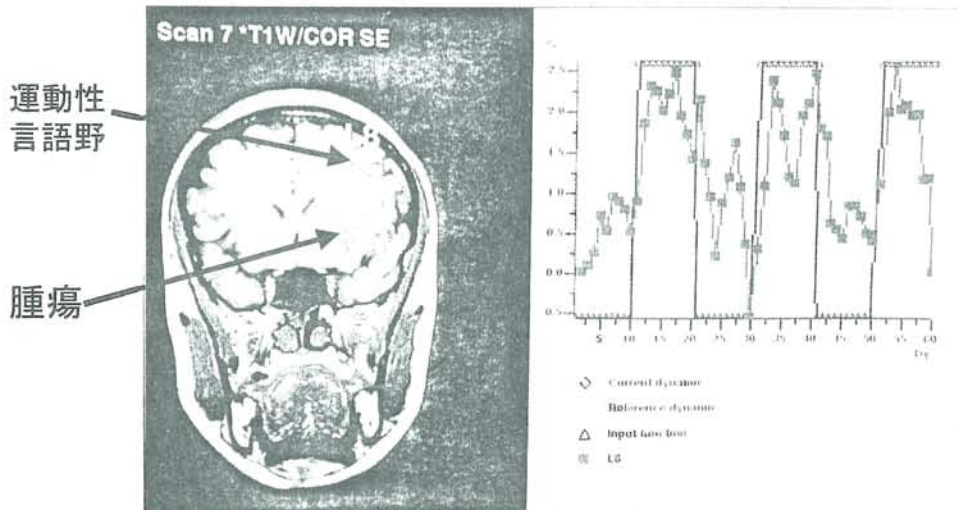


Fig.4

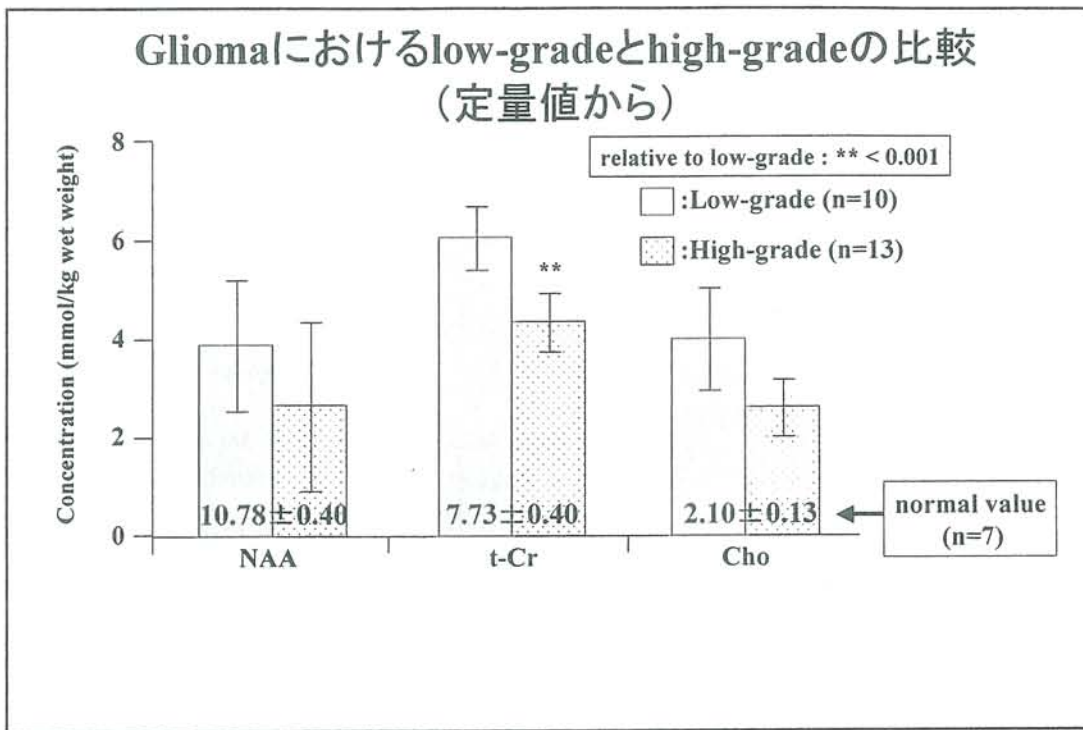


Fig.5

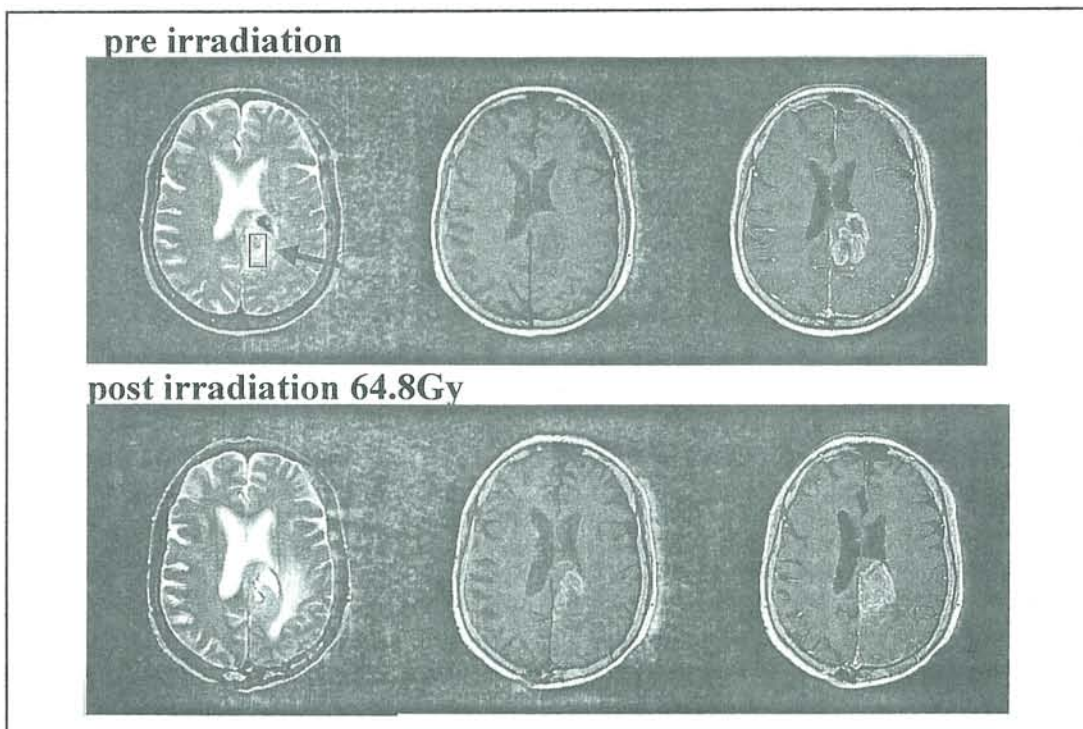


Fig.6

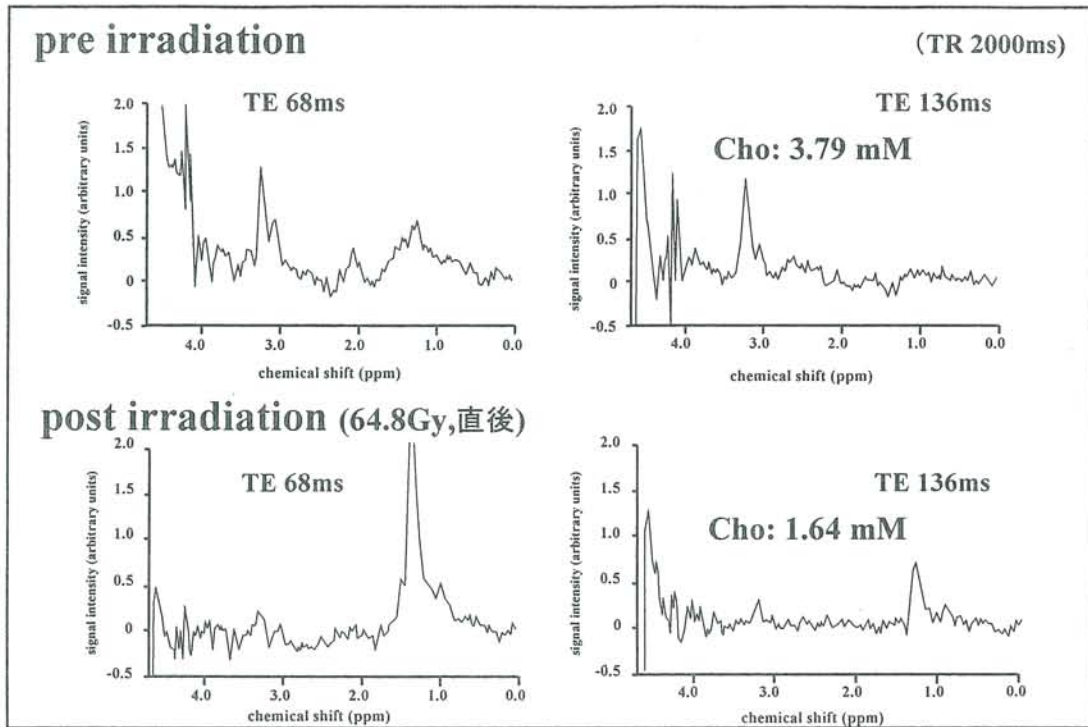


Fig.7

能となって来る可能性が高い。

【謝辞】

本研究の一部は通産省委託研究費(工業技術院電子技術総合研究所)、筑波大学特別プロジェクト(動的脳機能とこころのアメニティープロジェクト)研究費によって行われた。

【文献】

- 1) Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, Bitar A, Fohanno D: Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 125:199-214, 2002
- 2) Isobe T, Matsumura A, Anno I, Yoshizawa T, Nagatomo Y, Itai Y, Nose T: Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction. *Magn Reson Imag*, 20: 343-349, 2002.
- 3) 磯辺智範, 松村 明, 阿武 泉, 長友 康, 吉澤 卓, 板井悠二, 能勢忠男: Gliomaにおける¹H-MRSによる放射線治療効果の検討。—コリン化合物の定量的評価の有用性—。 *脳外* 20: 167-172, 2003.
- 4) Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Takeuchi F, Kuriki S, Mitsumori K, Sawamura Y: Rapid identification of the primary motor area by using magnetic resonance axonography.

J Neurosurg 97:558-67, 2002.

- 5) 丸山隆志, 村垣善浩, 田中雅彦, 伊関 洋, 久保長生, 望月 亮, 望月 誠, 佐久間一郎, 掘 智勝: 5-ALAと術中MRIを用いた high grade glioma 摘出術および組織学的検討。 *Neuro-Oncology* 11: 112-116, 2001.
- 6) 松村 明, 吉澤 卓, 阿武 泉, 村木 茂, 山本哲哉, 藤森広幸, 兵頭明夫, 榎本貴夫, 板井悠二, 井上多聞, 児玉廣之, 能勢忠男: 脳神経外科領域における Functional MRI の臨床応用について。 *CI 研究* 19: 255-260, 1997.
- 7) 松村 明, 山本哲哉, 張 天, 高野晋吾, 木村 泰, 坪井康次, 安田 貢, 能勢忠男: 高感度 CCD カメラを用いた悪性脳腫瘍の蛍光ナビゲーション手術。 *Neuro-Oncology* 11: 105-111, 2001.
- 8) 松村 明, 山本哲哉, 柴田 靖, 能勢忠男, 山本和喜, 熊田博明, 鳥居義也: 原子炉を用いた悪性脳腫瘍の治療、中性子捕捉療法。 *日本原子力学会誌*, 43: 957-963, 2001.
- 9) Nelson SJ, Graves E, Pirzkall A, Li X, Antiniw Chan A, Vigneron DB, McKnight TR: In vivo molecular imaging for planning radiation therapy of gliomas: an application of 1H MRSI. *J Magn Reson Imaging* 16:464-76, 2002.
- 10) Shibata Y, Matsumura A, Nose T: Effect of expression of p-glycoprotein on Technetium-99m Methoxyisobutylisonitrle single photon emission

- computed tomography of brain tumors.
Neuro Med Chir (Tokyo) 42: 325-330, 2002.
- 11) Schlosser R, Hunsche S, Gawehn J, Grunert P, Vucurevic G, Gesierich T, Kaufmann B, Rossbach W, Stoeter P: Characterization of BOLD-fMRI signal during a verbal fluency paradigm in patients with intracerebral tumors affecting the frontal lobe.
Magn Reson Imaging 20:7-16, 2002.
- 12) 高野晋吾、坪井康次、松村 明、石川栄一、能勢忠男:悪性グリオーマに対する PAV(Procarbazine, ACNU, Vincristine)療法の効果。
Neuro-oncology 11: 45-50, 2002.
- 13) Tsurushima H, Liu SQ, Tsuboi K, Matsumura A, Yoshii Y, Nose T, Saijo K, Ohno T: Reduction of End-stage Malignant Glioma by Injection with Autologous Cytotoxic T Lymphocytes.
Jpn J Cancer Res 90: 536-545, 1999.

悪性脳腫瘍に対する治療戦略 ～免疫療法の有効性と問題点～

Therapeutic strategy using adoptive immunotherapy against recurrent malignant gliomas

筑波大学臨床医学系脳神経外科¹⁾、理化学研究つくば研究所細胞開発銀行²⁾

坪井 康次¹⁾、石川 栄一¹⁾、鶴嶋 英夫¹⁾、高野 晋吾¹⁾、松村 明¹⁾、能勢 忠男¹⁾、
西條 薫²⁾、大野 忠夫²⁾

【はじめに】

キラーリンパ球を用いた養子免疫療法は、悪性脳腫瘍に対する治療として期待されながらも、まだその評価は定まっていない。我々は悪性神経膠腫の再発症例に対する治療戦略の一つとしてその可能性を追い求めてきた。1993年までは、患者末梢血から lymphokine activated killer(LAK)細胞を誘導し、局所投与を試みた¹⁾。その後、1996年からはさらに特異的な腫瘍細胞傷害性を高めた cytotoxic T-lymphocyte(CTL)^{2,3,4,5)}、2000年からは natural killer(NK)細胞を誘導して⁶⁾、局所投与を行いその有効性と問題点を検討してきた。CTL、NKを用いた臨床研究は、理化学研究所つくば研究所細胞開発銀行のきわめて高度な培養技術に支えられてきたことをまず特筆しなくてはならない。さらに2002年からは自家腫瘍ワクチンの試験的治療を開始し、現在NKとの併用療法の有効性を検討中である。表-1にこれらの臨床研究の過程で、筑波大学付属病院で承認された課題名と、高度先進医療の認定課題を示した。そこで、本稿ではCTLとNK療法の有用性と問題点についてその概略を述べる。

【キラーリンパ球療法の概要】

キラーリンパ球を用いた悪性脳腫瘍に対する養子免疫療法の考え方は特に新しいものではなく、またそれほど複雑でもない⁷⁾。ひとこと言えば、脳腫瘍患者の体内に存在しているはずだが、活性が抑制されている腫瘍細胞傷害性リンパ球を体外で選択的に増やし、十分に活性化して元の患者の腫瘍部に戻して抗腫瘍効果を期待する方法である。これまでLAK細胞、NK細胞、CTL、TIL(tumor infiltrated lymphocyte)などを用いた治療法が報告されてきたが¹⁰⁻¹⁷⁾、本邦の高度先進医療制度ではそれらをまとめて「活性化自己リンパ球移入療法」と呼び、リンパ球をあたかも薬のように使うので「細胞医薬」と呼ぶこともある。現

在、手術、放射線、化学療法に次ぐ第4の選択肢として注目を集めてはいるものの、その有効性に関してはまだ定まった評価はされていない。その理由は後に述べることにする。

我々が行っているCTLおよびNKの誘導法を図1に示す。CTLの誘導にはターゲット(抗原)として培養した患者自身の腫瘍細胞が必要である。一方、NKの誘導は大野らの方法により、神経芽腫瘍細胞株(HFWT)を培養してターゲットとして用いている⁶⁾。誘導は、まずこれらのターゲットとなる腫瘍細胞を培養し増やすことから始まる。培養がうまく行き、増殖した腫瘍細胞を放射線照射により不活性化し、そこへ患者末梢血から単核球成分を分離して加える。サイトカイン(CTLの誘導ではinterleukine -1, 2, 4, 6、NKの誘導ではinterleukine -2のみ)を添加したRAHM-alphaという培地でこれらを一定期間混合培養する。培養を続けると、CTLまたはNKの増殖とともにターゲット細胞がみるみる消失してゆくの、そこでもう一度同じターゲットによる再刺激を行ってさらにリンパ球を増殖させた後に回収する。洗浄後、安全性の確認をしてから投与することになる。単核球細胞の分離から培養まで、CTLだと約3週間、NKでは約2週間の期間を要する。

次に、臨床投与のプロトコルを図2に示す。すでに述べたように、CTLの誘導には、初回手術後に放射線治療などを行っている間に腫瘍細胞を培養増殖させておく必要がある。投与日程が決まると、約30ccの静脈血を採血し単核球を分離して誘導を開始するが、3回の投与を行うために、毎週3回の採血、誘導を行うことになる。投与間近になったところで腫瘍内を洗浄し投与経路となるOmmaya reservoirを設置する。腫瘍腔は術後時間がたつと腫瘍から分泌された液体で満たされ、被膜が形成されてくる。従って、局所注入後にキラーリンパ球の活性を維持し、腫瘍組織と直接コンタクトを得るためには、投与直前に

表-1: 倫理委員会と高度先進医療の承認

【筑波大学医の倫理特別委員会における承認】	
1998年3月3日	「悪性神経膠腫に対する自家腫瘍特異的細胞傷害性リンパ球(CTL)療法」
2000年3月16日	「同種悪性脳腫瘍に対する活性化自己リンパ球移入療法」
2002年7月2日	「悪性脳腫瘍患者に対する自己腫瘍ワクチンの接種」
2002年10月23日	「悪性脳腫瘍患者に対する自家腫瘍組織を用いた免疫療法」
【高度先進医療承認】	
1998年10月1日	「活性化自己リンパ球移入療法」 対象: 神経上皮由来悪性腫瘍

図-1: CTL, NKの誘導

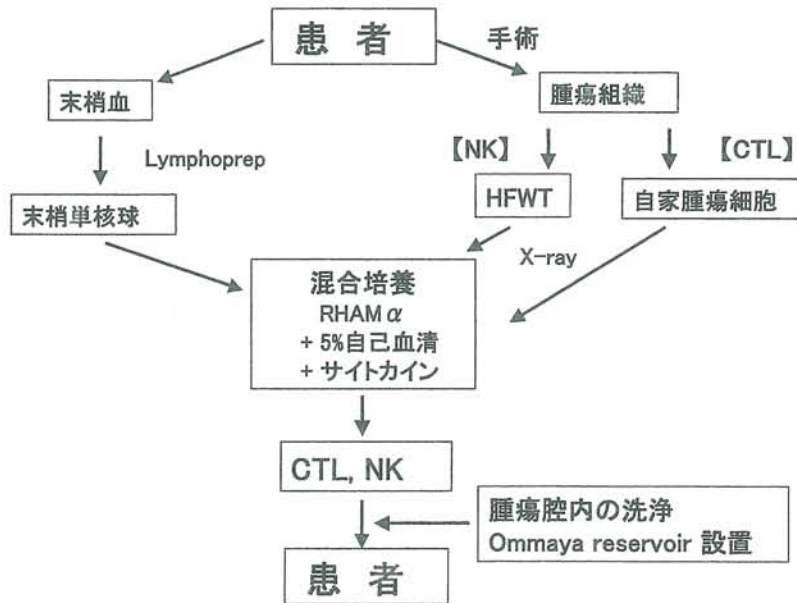
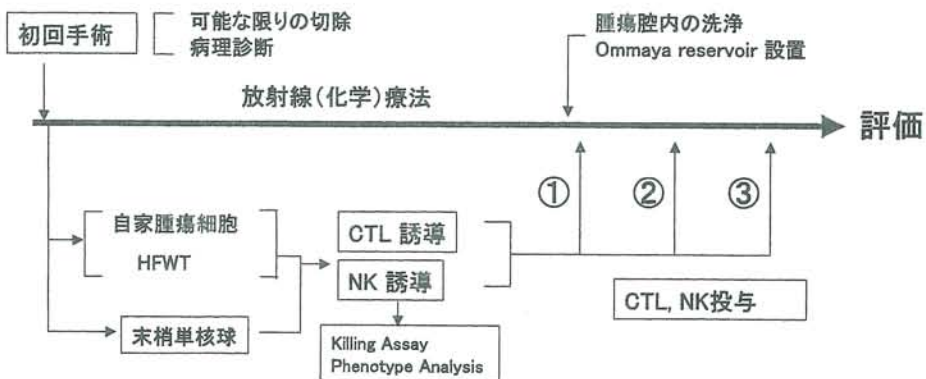


図-2: CTL, NK 療法の流れ



被膜の一部を除去し内腔を洗浄することが重要である。現在のプロトコールでは CTL または NK を 3 回局所投与し、画像、臨床症状から有効性を評価することとなっている。

【CTL 療法】

CTL とは、HLA 拘束性に腫瘍を認識して殺す CD8 陽性キラー細胞である。特異性が高く、認識できる腫瘍細胞に対する活性は非常に高いが、別のクローンに対する細胞傷害活性は保障できない。1996 年から 2000 年までに 13 例の悪性神経膠腫再発例に対して CTL を誘導し投与を行った。その内訳は、glioblastoma multiforme 7 例、anaplastic astrocytoma 3 例、anaplastic ganglioglioma 1 例、anaplastic oligoastrocytoma 1 例、pineoblastoma 1 例である。平均年齢は 44.2 歳で、男女比は 5:6 であった(表-2)。上記のプロトコールに従って、平均 9.5×10^7 を 3 回に分けて腫瘍腔内に投与した後、有害事象、腫瘍の縮小効果、再々発までの期間、生存期間を解析した。その結果、13 例中 9 例で MRI 上腫瘍の縮小を認め、CR1 例、PR4 例、MR4 例、NC2 例、PD2 例で有効率は 38% となった(表-4)。著効した症例を図-3 に示したが、この 27 歳の anaplastic astrocytoma の再発症例では CTL の局所投与後画像上 CR となったが、その約 2 年後に中脳に腫瘍の再発を認めた。Cause specific survival が解析可能な 9 例について Kaplan-Meier 法により求めた生存曲線を図-4 に示した。縮小が認められた 9 例における再々発までの平均期間は 6.8 ヶ月、全症例での CTL 投与終了からの平均生存期間は 9.1 ヶ月、中央値は 5.0 ヶ月となった。有害事象としては、3 例に小出血を認め、6 例に一過性の発熱をみたがいずれも治療が必要とはならなかった。治療前の KPS が高い方が有効率も高く、進行例でステロイド剤を併用していると例では無効であった。また、PR 以上の症例では 10 ヶ月以上の生存期間が得られるが、MR の症例における効果は一過性で、腫瘍が一時的に縮小しても間もなく再発してしまう結果となった。

【NK 療法】

CTL の誘導が極めて煩雑であり、腫瘍の培養が困難な場合には誘導効率も低くなることから、それに代わる方法として HFWT というヒト神経芽腫細胞株をターゲットとして用いて NK を誘導する方法が理化学研究所で開発された⁶⁾。NK は CTL と異なって HLA に拘束されずに腫瘍を認識することから理論的には腫瘍抗原の多様性にも対応できるはずである。また in vitro ではこの方法で誘導された NK 細胞は LAK 細胞よりも格段に腫瘍細胞傷害性が高いことが証明された。そこで、以後は主として NK による治療が主体となり、2000 年から 2003 年までに、10 例

の悪性神経膠腫再発例に対して NK を誘導し投与した。その内訳は、glioblastoma multiforme 3 例、anaplastic astrocytoma 4 例、anaplastic oligodendroglioma 1 例、anaplastic oligoastrocytoma 1 例、ependymoblastoma 1 例である。平均年齢は 42.5 歳で、男女比は 6:4 であった(表-3)。上記のプロトコールに従って、合計 0.6×10^9 から 6.5×10^9 の NK を 3 回に分けて腫瘍腔内に投与した後、有害事象、腫瘍の縮小効果、再々発までの期間、生存期間を解析した。その結果、CR 0 例、PR 1 例、MR 3 例、NC 2 例、PD 4 例で PR 以上の有効率は 8% であった(表-4)。PR となった 23 歳、中脳の anaplastic astrocytoma の治療前後の MRI を図-5 に示した。投与後腫瘍は縮小し臨床症状も格段に改善したが、約 1 年半後に腫瘍の再増大を認めている。これらの 10 例のうち解析可能な 9 例につき Kaplan-Meier 法により求めた生存曲線を図-6 に示した。NK 投与終了からの平均生存期間は 13.7 ヶ月で中央値は 15.0 ヶ月となった。有害事象としては、8 例に一過性の発熱をみたのみでいずれも治療は必要とはならなかった。NK による治療例では、CTL による治療例に比べて、画像上の縮小効果は低い、長期(6 ヶ月以上)の NC が多く、再発までの期間、及び生存期間は長い傾向にあるといえる。

【考察】

予後不良である悪性神経膠腫における免疫療法に対する期待は大きい。それに応えるべく腫瘍免疫の研究が精力的に進められ、現在では樹状細胞を使ったワクチン、遺伝子免疫療法についての研究が主流となっている^{7,17)}。本稿で紹介したキラー細胞を用いた養子免疫療法は、これらの最新の研究から見るとすでにクラシカルになりつつあるが、他の免疫療法における臨床データは極めて未熟といわざるを得ない。誘導した CTL や NK は、「旬」の期間では、インキュベーターの中で腫瘍細胞を見事に殺してゆくが、ある期間を経るとその活性は急激に下がる。従って、その効果は一過性で、適切な時期になるべく多くの高活性キラー細胞を投与することが本治療法ではひとつのキーとなる。しかも、その際に、in vitro の状態をいかにして in vivo で再現するかが大きなハードルとなる。インキュベーターの中では腫瘍細胞とエフェクターは極めて条件の整った培養液の中で接しているわけであるが、そのような状況は臨床ではあり得ない。唯一、腫瘍細胞が髄液腔内に露出、播種しており、髄液細胞診でクラス IV という場合に CTL や NK を髄注するとそれに近い状態になるが、そのような状態は大抵末期に近く、患者の KPS も低下していることが多い。そこで CTL 療法では、投与直前に腫瘍腔内を洗浄して被膜を一部取り除き腫瘍細胞が露出するようにしてみたが、その結果、response rate

表-2: CTL対象症例

Glioblastoma multiforme (GBM):	7
Anaplastic Astrocytoma (AA):	3
Anaplastic Ganglioglioma (AGG):	1
Anaplastic Oligoastrocytoma (AOA):	1
Pineoblastoma:	1
Total	13

男 : 女 = 5 : 8
平均年齢: 44.2 歳 (8 - 70)

図-3: CTL治療例 (27/F Anaplastic astrocytoma)

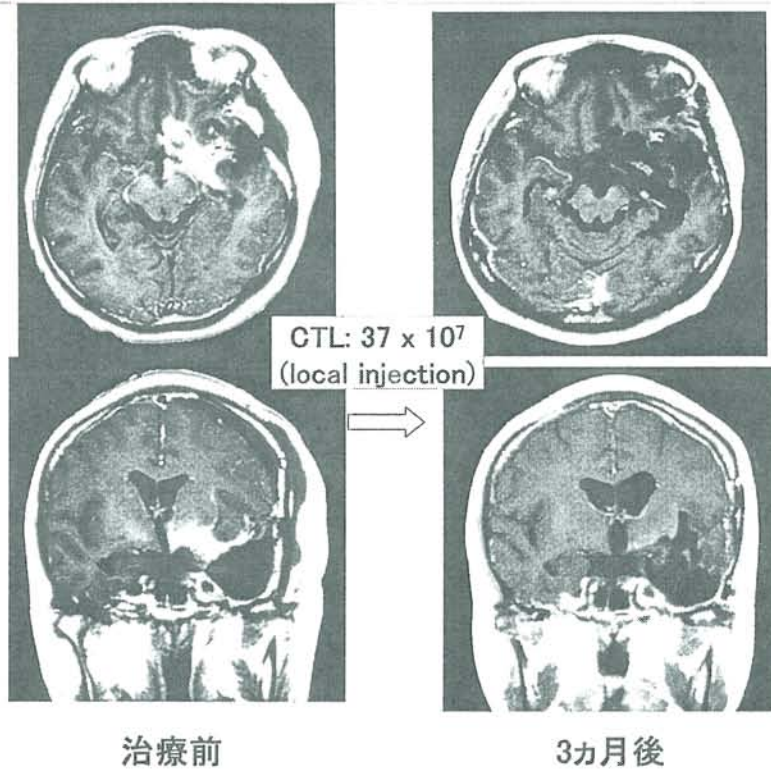


図-4: CTL治療後の生存率 (cause specific survival)

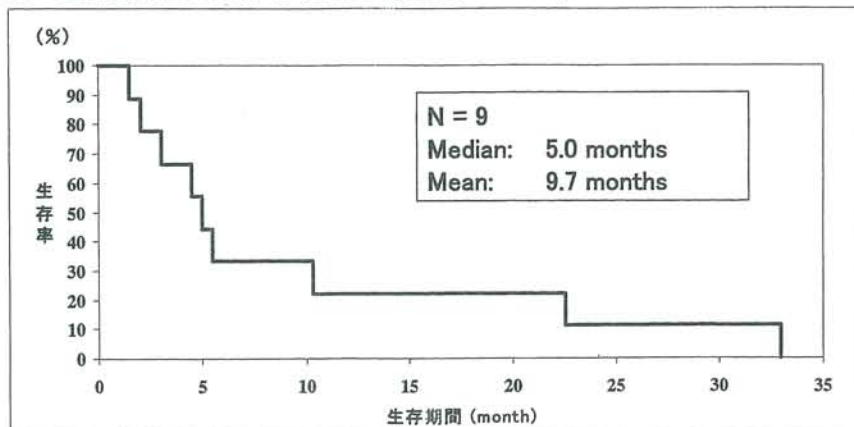


図-5: NK治療例(23/M Anaplastic astrocytoma)

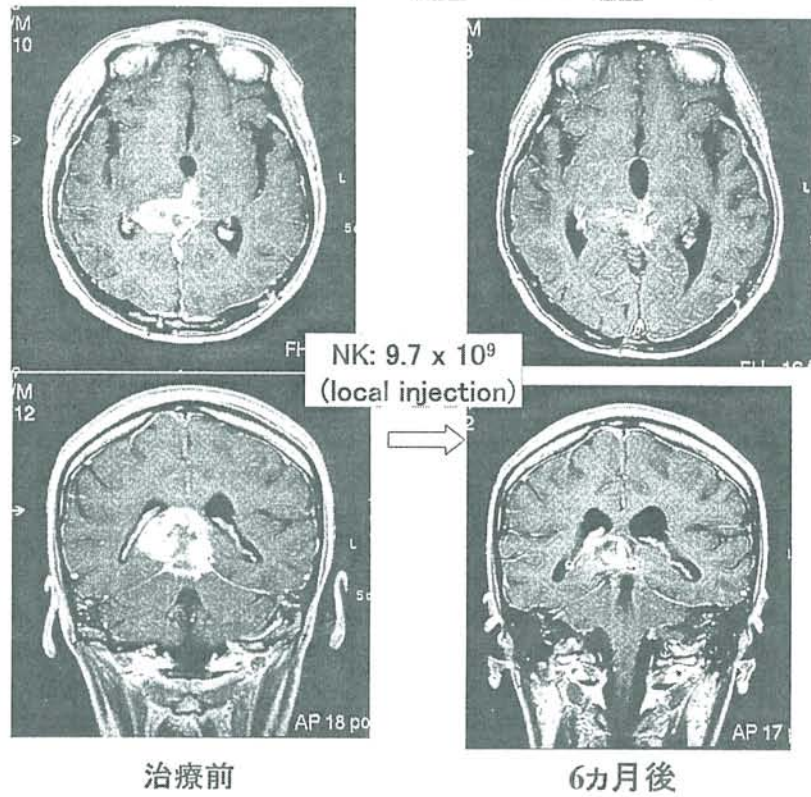


表-3: NK対象症例

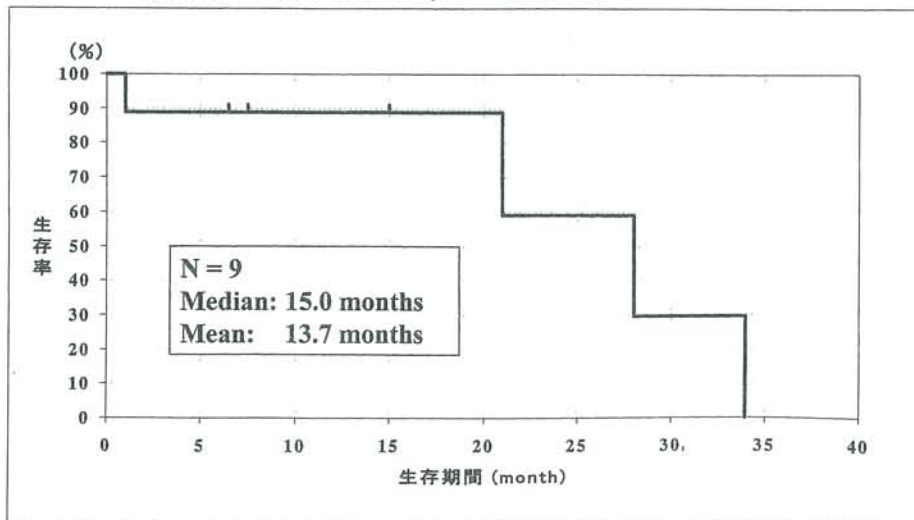
Glioblastoma	3
Anaplastic Astrocytoma (AA):	4
Anaplastic Oligodendroglioma (AO):	1
Anaplastic Oligoastrocytoma (AOA):	1
Ependyoblastoma	1
Total	10

男:女 = 6:4
平均年齢: 42.5 歳 (13 - 70)

表-4: Response rate

<u>CTL (13例)</u>	
CR:	8%
PR:	31%
NC:	46%
PD:	15%
<u>NK (10例)</u>	
CR:	0%
PR:	10%
NC:	50%
PD:	40%

図-6: NK治療後の生存率 (cause specific survival)



が上がったのだらうと考えている。しかし、症例を重ねていくと、腫瘍細胞の培養から全ての工程を終えて投与までに、膨大な時間、人手、費用がかかることから、現在、図-1,2 に示した作業を何とか簡略化する必要に迫られている。従って、キラーリンパ球を用いた養子免疫療法は、治療としてのベネフィット-リスク比は高いが、ベネフィット-コスト比は決してよいとは言えない。この点がこの治療法の普及を妨げるもっとも大きな問題点である。

しかし、この治療を続けてゆくと、本稿で紹介したように非常に有効な症例がたまに現れるのでなかなかあきらめきれない。そこで、この免疫療法が効くかどうかを、いかにして予め判断することが重要であると考えている。ステロイドが投与されている症例、免疫系に何らかの異常があると考えられる場合や70歳以上の高齢者、また進行症例でKPSが70%未満に低下している症例は本治療の適応から除外すべきであろう。また、本治療による初期の効果を持続させるためには、自家腫瘍細胞や樹状細胞を用いたワクチンの併用が有望である。養子免疫療法、ワクチン療法それぞれ単独ではまだ持続的な腫瘍縮小効果には限界があると考えられるが、両者を組み合わせることで何とか生存期間の延長が図れないか現在検討中である。また、すでに述べたように腫瘍組織へのデリバリーシステムの問題が残っているが、ひとつの候補として、我々は選択的な動脈内投与を現在検討中である。以上のように、自家CTLやNKによる治療は安全かつ有効であり、第4の治療選択肢として極めて有望であることは確かである。しかし、その有効性には依然として原因不明な個体差があるとともに更なる改良が必要であり、今後の研究展開に期待したい。

【文献】

- 1) Nakagawa, K., Kamezaki, T., Shibata, Y., Tsunoda, T., Meguro, K., Nose, T. Effect of Lymphokine-activated killer Cells with or without Radiation Therapy against Malignant Brain Tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 35: 22-27, 1995.
- 2) Liu, S.Q., Saijo, K., Todoki, K., Ohno, T. Induction of human autologous cytotoxic T lymphocytes on formalin-fixed and paraffin-embedded tumor sections. *Nature Med.*, 1: 267-271, 1995.
- 3) Liu, S.Q., Shiraiwa, H., Kawai, K., Hayashi, H., Akaza, H., Kim, B.S., Oki, A., Nishida, M., Kubo, T., Hashizaki, K., Saijo, K., Ohno, T. Tumor-specific autologous cytotoxic T lymphocytes. *Nature Med.*, 2: 1283, 1997.
- 4) Tsurushima, H., Liu, S.Q., Tsuboi, K., Yoshii, Y., Nose, T., Ohno, T. Induction of human autologous cytotoxic T lymphocytes against minced tissues of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.*, 84: 258-263, 1996.
- 5) Tsurushima, H., Liu, S.Q., Tsuboi, K., Matsumura, A., Yoshii, Y., Nose, T., Saijo, K., Ohno, T. Reduction of End-stage Malignant Glioma by Injection with Autologous Cytotoxic T Lymphocytes. *Jpn J Cancer Res.*, 90: 536-54, 1999.
- 6) Harada, H., Saijo, K., Watanabe, S., Tsuboi, K., Nose, T., Ishiwata, I., Ohno, T. Selective Expansion of Human Natural Killer Cells from Peripheral Blood Mononuclear Cells by the Cell Line, HFWT. *Jpn J Cancer Res.* 93 313-319, 2002.
- 7) Parney, I.F., Hao, C., Petruk, K.C. Glioma Immunology and Immunotherapy. *Neurosurg.*, 46: 778-792, 2000.
- 8) Barba, D., Saris, S.C., Holder, C., Rosenberg, S.A., Oldfield, E.H. Intratumoral LAK cell and interleukin-2 therapy of human gliomas. *J Neurosurg.*, 70:175-182, 1989.
- 9) Lillehei, K.O., Mitchell, D.H., Johnson, S.D., McCleary, E.L., Kruse, C.A. Long-Term Follow-up of Patients with Recurrent malignant Gliomas Treated with Adjuvant Adoptive Immunotherapy. *Neurosurg.*, 28: 16-23, 1991.
- 10) Holladay, F.P., Lopez, G., De, M., Morantz, R.A., Wood, G.W. Generation of Cytotoxic Immune Responses against a Rat Glioma by in vivo Priming and Secondary in Vitro Stimulation with tumor Cells. *Neurosurg.*, 30: 499-505, 1992.
- 11) Holladay, F.P., Heitz-Tuner, T., Wood, G.W. Antitumor activity against established intracerebral gliomas exhibited by cytotoxic T lymphocytes, but not by lymphokine-activated killer cells. *J Neurosurg.*, 77: 757-762, 1992.
- 12) Kruse, C.A., Cepeda, L., Owens, B., Johnson, S.D., Stears, J., Lillehei, K.O. Treatment of recurrent glioma with intracavitary alloreactive cytotoxic T lymphocytes and interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother.*, 45: 77-87, 1997.
- 13) Merchant, R.E., Baldwin, N.G., Rice, C.D., Bear, H.D. Adoptive immunotherapy of malignant glioma using tumor-sensitized T lymphocytes. *Neurol Res.*, 19: 145-152, 1997.
- 14) Plautz, G.E., Barnett, G.H., Miller, D.W., Cohen, B.H., Prayson, R.A., Krauss, J.C., Luciano, M., Kangisser, D.B., Shu, S. Systemic T cell adoptive immunotherapy of malignant gliomas. *J Neurosurg.*, 89: 42-51, 1998.

- 15) Quattrocchi, K.B., Miller, C.H., Cush, S., Bernard, S.A., Dull, S.T., Smith, M., Gudeman, S., Varia, M.A. Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas.
J Neuro-Oncol., 45: 141-157, 1999.
- 16) Plautz, G.E., Miller, D.W., Barnett, G.H., Stevens, G.H., Maffett, S., Kim, J., Cohen, P.A., Shu, S. T cell adoptive immunotherapy of newly diagnosed gliomas.
Clin Cancer Res., 6: 2209-18, 2000.
- 17) Holladay, F.P., Heitz-Tuner, T., Bayer, W.L., Wood, G.W. Autologous tumor cell vaccination combined with adoptive cellular immunotherapy in patients with grade III/IV astrocytoma.
J Neuro-Oncol., 27: 179- 189, 1996.

悪性グリオーマに対する免疫療法を中心とした治療戦略

東京女子医科大学脳神経外科¹⁾、理化学研究所細胞開発銀行(RIKEN)²⁾

丸山 隆志¹⁾、村垣 善浩¹⁾、日山 博文¹⁾、田中 雅彦¹⁾、河本 竹正¹⁾、
西條 薫²⁾、大野 忠夫²⁾、久保 長生¹⁾、堀 智勝¹⁾、

【概要】

当施設では悪性神経膠腫に対する治療戦略は 1)術中 MRI、real-time navigation、5-ALA を用いた chemical navigation、awake surgery や mapping を用いた機能部分の温存を含めた 95%以上を目指す主要部分の摘除、2)術中局所放射線照射 (PRS) を用いた移動経路のせん断、3)主要残存腔への NK 細胞投与など免疫療法による残存細胞の払拭、を基本としている。特に、初期治療として放射線化学療法をすでに終了してしまっている再発悪性神経膠腫に対して効果的な治療法が確立されておらず、我々は補助療法として免疫療法による治療を試みている (Fig.1)。

我々の免疫療法は理化学研究所と共同して主に NK (natural killer) 細胞を用いるもので、末梢リンパ球より分離誘導した活性化 NK 細胞を腫瘍摘出腔へ直接および経静脈投与による方法である。初回手術時に腫瘍の初期培養細胞が得られる場合には腫瘍特異的な高活性細胞障害性 T リンパ球 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) を誘導し、同様の方法での投与を行った^{1,2)}。過去 2 年間で 15 例の臨床症例を経験したので報告を行う。

【症例適応基準】

東京女子医科大学脳神経外科倫理委員会の承認の下、下記のような基準をもとに十分なインフォームドコンセントを行った上で適応を決定している (Fig. 2)。

- ①65 歳未満
- ②初発または再発の悪性神経膠腫
- ③全身状態良好 (KPS score \geq 80%)
- ④WBC \geq 6000/ μ l、 γ -GTP \leq 100IU/l、alb \geq 3.0g/dl
- ⑤過去 3 ヶ月以内に放射線療法、化学療法を受けていない

【方法】

投与 2 週間前に末梢血 30ml を採取し monocyte を分離する。これらを HWFC (ヒトウイルス腫瘍細胞株) と共に IL-2 を含むサイトカインカクテルを用いた共培養を行う。これにより誘導された細胞は、

CD16、CD56 抗体による免疫染色にて activated NK cell であることを確認する (Fig.3)。この際、患者腫瘍細胞より作成された初期継代細胞が存在すれば Killing assay を測定している。これら NK 細胞は総量 2ml と 20ml 調整され、前者は腫瘍摘出術の際に留置された腫瘍リザーバーより直接腫瘍摘出腔内に投与、後者は同時に静脈内投与が行われる。この方法を 1 週間毎に計 3 回行い、投与前、第一回投与後 1 週間後、3 週間後、以後 3 ヶ月毎に MRI を施行し腫瘍サイズの比較を行う (Fig.4)。術前の準備期間が十分な場合には継代細胞と末梢より抽出されたリンパ球と腫瘍より作成された初期培養細胞を IL-1、2、3、4 を加えたサイトカインカクテルを用いて共培養を行うことにより CTL を誘導を行う。これらは CD3、4、8 による免疫染色にて確認の後、同様の投与を行っている。NK 療法の場合、2 週間増殖される NK 細胞は約 5×10^8 個である (Fig.5)。

【症例】

対象としたのは上記条件を満たした神経膠腫 15 例である。年齢は 1 歳から 63 歳までで平均は 38.5 歳で男性 10 例、女性 5 例である。組織学的には anaplastic astrocytoma (AA) 4 例、glioblastoma (GBM) 9 例、malignant ependymoma (ME) 1 例、anaplastic oligodendroglioma (AO) 1 例である。このうち anaplastic astrocytoma の 2 例以外は全例再発症例であり、初期治療 (放射線化学療法) の後、再発を来した症例である。は初発症例に対して NK 療法を行った。

症例① (Fig.6)

20 歳男性。

頭痛、不全麻痺にて発症した右視床腫瘍に対して開頭生検術および腫瘍リザーバー留置を行った。組織は GBM であり MIB-1 index は 26%であった。手術時に採取された腫瘍組織より初期培養が作成された。引き続き 60 Gy の放射線照射と ACNU、VCR を用いた化学療法を開始した。放射線療法中ごろより頭痛、嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状が出現、画像上シストと造影部分を含めてサイズの増大が認められた。初期培養を用いた CTL の誘導を行うとともに、内視鏡

Fig.1 Our Strategy of Glioma Removal
- primary -- recurrence -

- | primary | recurrence |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pre & intra-operative period <ul style="list-style-type: none"> - Anatomical/Structural information <ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative image data <ul style="list-style-type: none"> - Ultrasound sonogram, mobile CT - open MRI • real-time update navigation • chemical navigation 5ALA - Functional information <ul style="list-style-type: none"> • Preoperative functional mapping • fMR image, Subdural electrode implantation • Intraoperative mapping • Awake surgery, SEP, MEP • Post-operative period <ul style="list-style-type: none"> - Chemo and radiation therapy - Immunotherapy (NK and CTL) | <ul style="list-style-type: none"> • Pre & intra-operative period <ul style="list-style-type: none"> - Anatomical/Functional information <ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative mapping • Awake surgery, SEP, MEP - Adjuvant therapy <ul style="list-style-type: none"> PRS Immunotherapy (NK,CTL) |

Fig.2 Patient Criteria for NK / CTL therapy

- Under 65 years old
- Primary or recurrent malignant glioma
- Good general condition (KPS \geq 80)
- WBC \geq 6000 / μ l, γ -GTP \leq 100 IU / l, alb \geq 3.0 g / dl
- No recent radiotherapy and chemotherapy (more than three months).

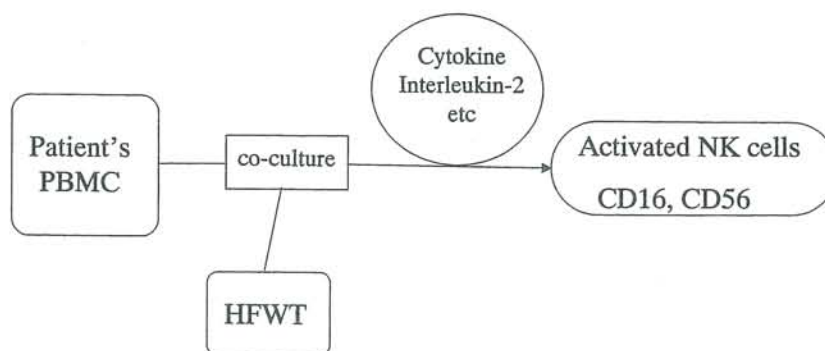


Fig.3 Expansion of NKs

For expanding NKs, monocytes separated from patient's peripheral blood were stimulated with cytokine. PBMC:peripheral blood mononuclear cells, HFWI: Wilms tumor cell line

~ Reference ~
 Jpn J Cancer Res 2002 Mar;93(3):313-9
 Selective expansion of human natural killer cells from peripheral blood mononuclear cells by the cell line, HFWI.
 Harada H, Saijo K, Watanabe S, Tsuboi K, Nose T, Ishiwata I, Ohno T.

Fig.4 Protocol of NK / CTL therapy

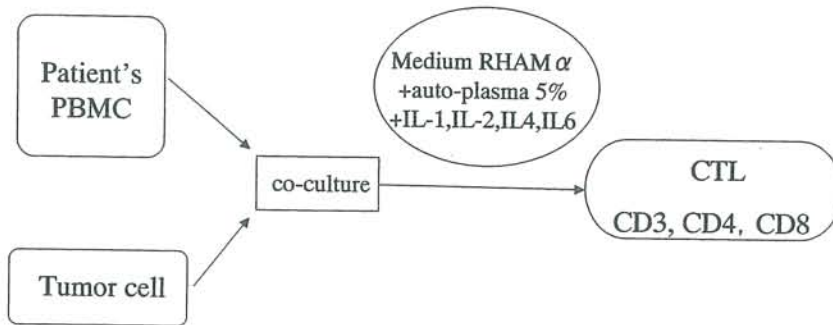
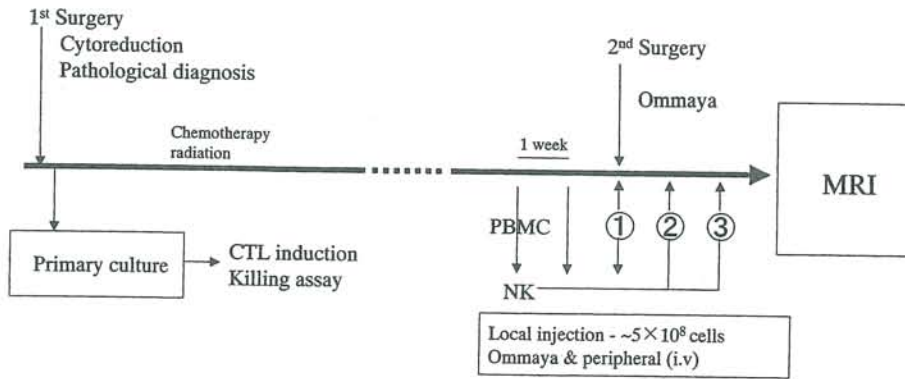
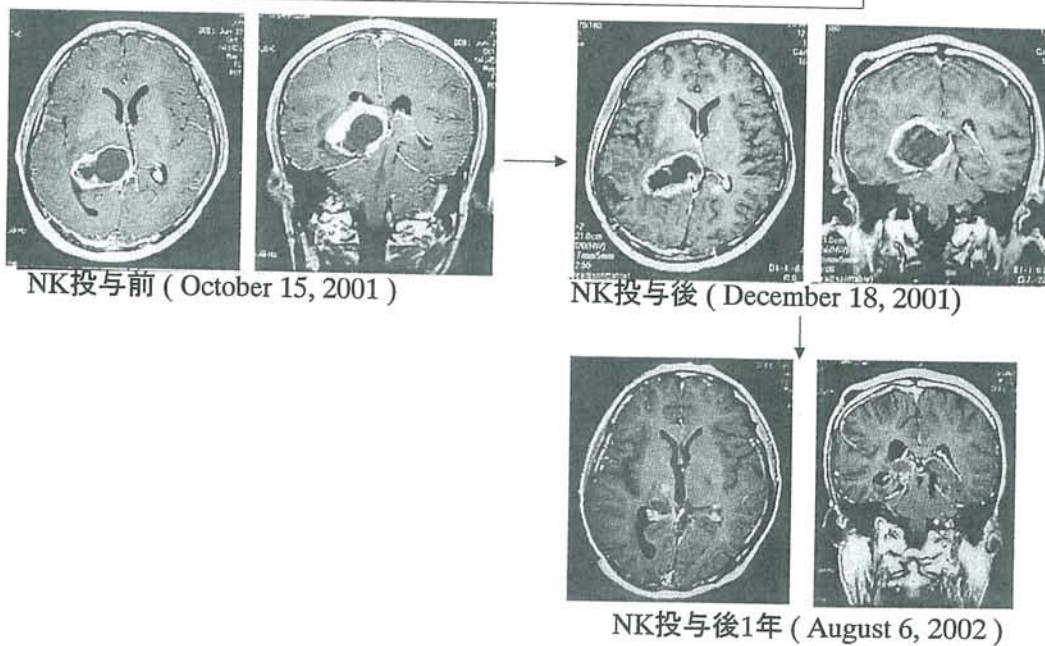


Fig.5 Expansion of CTLs

For preparing CTLs, lymphocytes were cultivated together with tumor cell, and these cells stimulate with cytokine.

Fig.6 PR by NK / CTL therapy
20y M, glioblastoma, MIB-1:28.4%



によるシスト内容液の吸引および腫瘍リザーバーの再留置を行う。作成された CTL は局所投与 1 回分のみであったため引き続いて 1 週ごとの計 2 回には NK 細胞が誘導、投与された。CT、MRI 上腫瘍サイズの経時的な減少が見られた。一年後、画像上は約 1cm のシスト状のみとなったため、さらに 1cool の追加 NK 療法が行われた。

症例② (Fig.7)

9 歳男児。

著明なるいそう、頭蓋内圧亢進にて発症した第 4 脳室 anaplastic ependymoma。他院にて部分摘出術に続き放射線化学療法(ICE)が施行される。化学療法 2 クール行なうも効果なく腫瘍の増大が観察される。免疫療法目的にて当院転院。腫瘍リザーバー留置後 NK 療法を施行する。腫瘍は lateral lealess に一部残存するも著明な縮小を観察。KPS も 80% から 100% に改善。一年後 2 クール目の投与を行ない、現在も KPS=100% にて長期観察中。

症例③ (Fig.8)

9 歳男児。

めまい、不全麻痺にて発症した脳幹部 glioblastoma に対して平成 12 年 2 月、第一回腫瘍摘出術を行い、放射線化学療法を施行した。同年 9 月、腫瘍の再増大を認め第二回目摘出術施行するも脳幹症状進行するため NK 療法の導入を決定した。同年 10 月、NK 療法 1 クール(3 回投与)を行う。第一回投与後 1 週、3 週の MRI では Gd 造影部位の一時的不明瞭下が観察された。臨床症状は投与後一時的に改善し一時帰宅も果たしたが、投与後一ヶ月で再び悪化し、12 月に永眠す。

【結果】

過去 3 年にわたり 15 例の malignant gliomas に対して NK/CTL 療法を行なった(Fig.9)。うち 3 回の免疫細胞投与において CTL 療法が可能であった症例は 2 例であった。投与時 KPS が 80% 未満の症例は 8 例で平均生存期間 3.1 ヶ月、播種を来していた症例では 3.3 ヶ月であった。KPS が 80% 以上の症例は 7 例で、このうち 5 例が現在経過観察中である。内訳は手術にて全摘が可能であった初発の AA が 2 例でそれぞれ NK 投与より 14 ヶ月、22 ヶ月を経過している。1 例は ME で 1 年ごとに計 2 回の NK 投与を行い、33 ヶ月を経過している。GBM では全 9 例中 2 例で、1 例は部分摘出後の短期再発症例で 16 ヶ月、1 例は初回手術、放射線化学療法の 18 ヶ月後に再発を来した症例に対しての NK 投与で、初発より 33 ヶ月を経過している(Fig.10)。

【考察】

宿主の生体防御機能は自然免疫抵抗性と獲得免疫

抵抗性に分類され、前者はマクロファージや NK 細胞、補体などを中心とする種々の血清蛋白などが関与しており、後者はおもに T 細胞が関与している。MHC 抗原発現性と NK 細胞活性の動態を調節する制御機構が生体内に存在すると言われているが、脳内での NK 細胞の局在は極めて少なく、かつ NK 細胞の関与する局所免疫監視機構は作動していないことが示唆されている³⁾。

一般に腫瘍は極初期段階では免疫監視機構により排除されているが、その監視機構をすり抜けたものが腫瘍化すると考えられる。宿主の免疫機構を賦活化することにより腫瘍の治療に応用する試みは古くから試みられており LAK 療法や TIL(tumor infiltrating lymphocyte)などを用いた臨床試験が行なわれたが効果的な治療成績には結びついていない⁴⁻⁶⁾。しかし、近年の免疫学、特に腫瘍免疫学の進歩により直接 effector 細胞(マクロファージ、顆粒球、NK 細胞、CTL など)を用いる方法と間接的に effector 細胞を刺激する方法などが考案されている。われわれの治療で用いられる NK 細胞の特性は非特異的生体防御機構であり、T 細胞の持つ免疫監視機構とは異なる機序をもって腫瘍発育あるいは増殖の初期段階の抗腫瘍性に関与している可能性が示唆されている。発育した腫瘍ではこれら免疫監視機構より escape されていることが考えられており、いかにこれら NK 細胞や T 細胞に腫瘍認識能あるいは腫瘍攻撃能を誘導するかがポイントである。

IL-2 を基本としたサイトカインの添付により活性化された NK 細胞は抗原提示細胞を介さず直接腫瘍細胞などの異物に対し攻撃すると考えられること、また NK 細胞の活性状態の持続期間を考慮にわれわれは手術後の腫瘍摘出腔に対し反応性の fibrous tissue の形成される前に直接術中投与または術後早期の腫瘍リザーバーを介した投与を基本としている。NK 細胞の活性化の確認のために末梢血より分離された PBMC(peripheral blood mononuclear cells)から 2 週間をかけて $10^8 \sim 10^9$ 個まで expand された NK 細胞はマーカーである CD16、CD56 の double staining が行なわれる。また、腫瘍細胞の初期継代培養が利用できる場合には killing assay の検索を行なっているが、in vitro ではほぼ 80% 以上の killing activity の誘導が確認されている。

CTL の場合には、同じく PBMC よりターゲットとなる腫瘍細胞と共にサイトカインカクテルを添加した共存培養を行い、腫瘍特異的 T 細胞を増殖する方法を用いている。増殖したリンパ球が CTL であるかについては flow cytometry による表面マーカーの検索と target 腫瘍細胞に対する特異的な傷害活性の確認を行っている。

免疫療法の効果として、投与後 1 週間から 3 週間

Fig.7 PR by NK therapy
8 y M, recurrent anaplastic astrocytoma

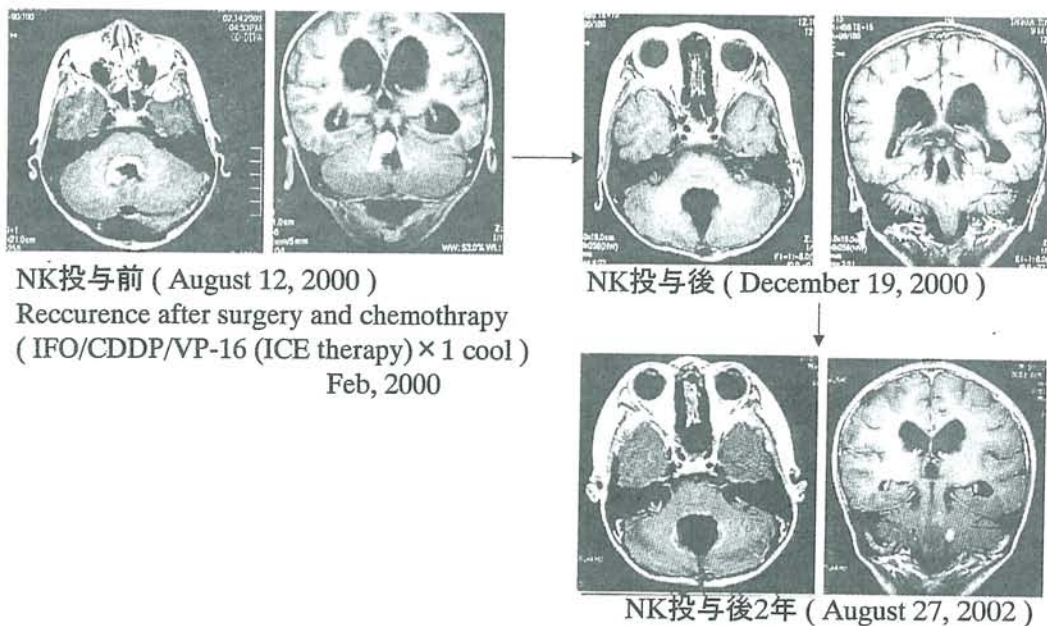


Fig.8 8yo M brain stem GBM (MIB-1=14.2%)

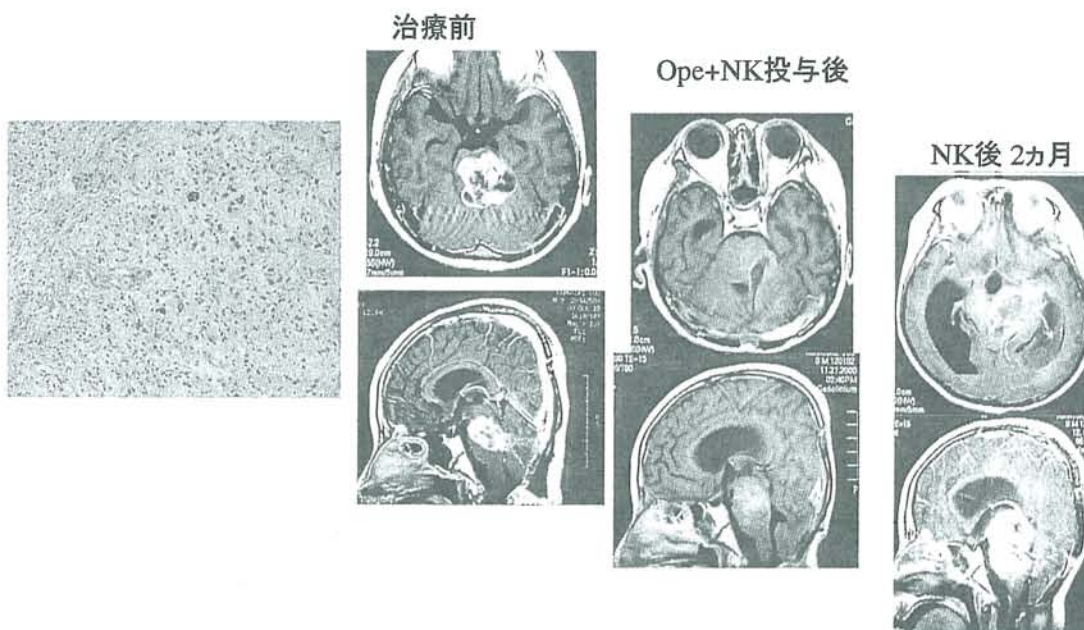


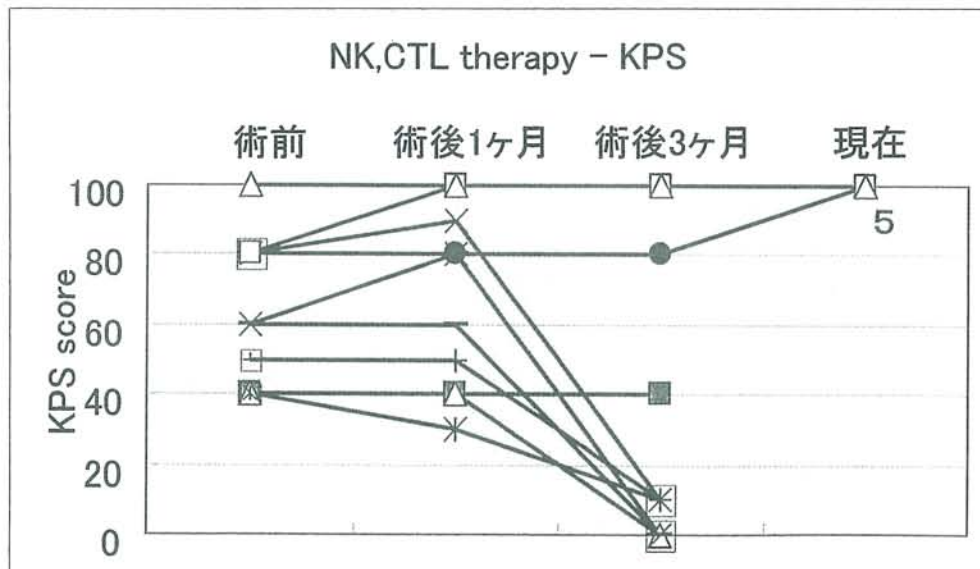
Fig.9 Outcome of all patients with NK/CTL Therapy

Case No.	Diag.	Age	Response MRI	KPS	KPS 1 month	KPS 3 months	KPS Recentry (month)	after NK (month)	Follow up (month)
1	AA	8	PR	80	100	100	100	25	33
2	AA	22	NC	100	100	100	100	11	14
3	AA	26	NC	80	80	-	-	3*	52*
4	AA	32	NC	100	100	100	100	16	20
5	GBM	9	PD	40	40	40	-	2*	8*
6	GBM	20	PR	80	80	100	100	13	16
7	GBM	60	PD	60	60	60	-	6*	13*
8	GBM	33	NC	80	80	80	80	21	36
9	GBM	63	PR	40	30	10	-	2*	9*
10	GBM	34	PD	60	40	20	-	5*	26*
11	GBM	30	NC	50	50	10	-	3*	10*
12	GBM	37	NC	40	40	-	-	1*	16*
13	GBM	36	NC	60	80	40	-	4*	36*
14	AE	1	NC	80	90	10	-	2*	15*
15	Olig	38	PD	60	40	-	-	2*	15*

Mean follow-up period 7.5 month

PR:partial remission, NC:no change, PD:progressive disease, KPS:Karnofsky performance status
*:death

Fig 10 本治療後のKPS scoreの推移



の間に施行された MRI にて Gd 陽性部位が投与前のものに比べて不明瞭化した症例が見られた(症例3)。これら症例は生存期間が有意に延長したとは考えにくい、一時的に全身状態が著明に改善し一時退院が可能となった。この間の腫瘍細胞の検索が不可能のために詳細は不明であるが、投与された NK 細胞が腫瘍内に浸透しなんらかの対腫瘍作用が働いたことが考えられる。15 例中、長期生存を果たしている症例は 3 例であり、うち 2 例は手術にて残存部位が認められているにもかかわらず再増大が見られず経時的に腫瘍の縮小が観察された。症例 1 では視床にシスト状の腫瘍を形成し、手術では 50%程度の部分摘

出のみで放射線化学療法にも関わらず腫瘍サイズの著明な増大があったにも関わらず、NK/CTL 投与後には徐々に腫瘍の縮小が観察され、一年後の 2 クール目投与後には腫瘍陰影はほぼ消失した症例を経験している。この症例では 3 ヶ月毎の ACNU 維持療法のうちの一回分を NK 療法として施行した症例である。また、症例 2 では放射線化学療法にて効果が現れなかったため家族との同意の上で NK 療法単独での経過観察を行っているが投与後徐々に全身状態の改善と腫瘍サイズの縮小がみられ KPS=100%にて長期観察を行なっている。初回手術時に NK 療法を併用した anaplastic astrocytoma の 2 例では NK 投与後に

ACNU の維持療法を行なっているがどちらの症例も腫瘍の再発なくほぼ3年を経過している。

本療法ではPBMC採取より3回目投与までに5週を要するため、KPS 80%未満の全身状態の悪い例や、すでに dissemination を来しているような症例では免疫療法中に腫瘍の増大が進行することが多く治療効果は見られなかった。また、原則として化学療法は免疫抑制状態を励起することより本療法前後3ヶ月は化学療法などの維持療法は行わない方針であるため、上記状態での投与は適応から除外すべきと考えている。

これまでのところ、NK/CTL 投与による副作用としては投与当日の一過性の発熱が中心であり、腫瘍リザーバー留置に起因すると考えられる感染が3例、投与終了後3ヶ月の劇症肝炎が1例である。劇症肝炎の症例は発症前に海産物の生食があり、かつNK細胞投与後3ヶ月血液データ等で異常所見を認めていないことより本療法に起因する副作用の可能性は低いと考えている。投与当日の一過性発熱は、投与方法として脳内局注に加え経静脈投与を行っていることも一因と考えられる。

本療法は、leukaphelasisを必要とするDC細胞や培養腫瘍細胞を必要とするCTLに比べより多くの患者に実施することが可能である。手術による腫瘍リザーバー留置を要するもの我々の症例では1歳の症例にも問題なく投与が可能であり、治療困難な症例での放射線化学療法の補助療法としての可能性を含んでいる。今後の課題として、NKの作用機序、本療法が有効な症例の事前の判別、NK細胞の最も効果的な腫瘍細胞までの到達方法、活性化NK細胞の持続時間が短いにもかかわらず効果が持続する理由などの解明が必要と考えられる。

本研究の一部は(財)車両競技公益資金記念財団の助成金、厚生科学研究費補助金の援助を受けている。

【文献】

- 1) Liu SQ, Shiba R, Kim BS, et al., : Long-term serum/plasma-free culture of human cytotoxic T lymphocytes induced from peripheral blood. *Cancer immunol.Immunother.*, 39:279-285, 1994
- 2) Tsurushima H, Liu SQ, Tsuboi K, et al., Reduction of end-stage malignant glioma by injection with autologous cytotoxic T lymphocytes. *Jpn.J.Cancer Res.* 90:536-545, 1999
- 3) Stevens A, Kloter I, Roggendorf W, Inflammatory infiltrates and natural killer cell presence in human brain tumors. *Cancer* 61:738-743, 1988
- 4) Rosenberg S.A., Lotze M.T.,Muul, L.M. et al : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high dose interleukin-2 alone. *N.Engl.J.Med.* 316:889-897, 1987
- 5) Rosenberg SA, Packard BS, Aebersold PM., et al. : Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma. A preliminary report. *N. Engl.J.Med.* 319:1676-80, 1988
- 6) Fisher RI, Coltman, CA, Doroshow, JH., et al. : Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells - a phase II clinical trial. *Annals Internal Med.* 108:518-523, 1988

悪性グリオーマに対する 抗がん剤感受性試験に基づいたテーラーメイド化学療法

Tailor-Maid Chemotherapy for Malignant Gliomas
Based on Drug Sensitivity Test using Collagen Gel Matrix

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター脳神経外科¹⁾、
神奈川県立がんセンター脳神経外科²⁾、
横浜市立大学医学部脳神経外科³⁾、金沢大学がん研究所⁴⁾

小野 敦史¹⁾、菅野 洋³⁾、西村 敏²⁾、
林 明宗¹⁾、久間 祥多²⁾、山本 勇夫³⁾、田中 基裕⁴⁾

【はじめに】

グリオーマは同一の組織診断の腫瘍であっても化学療法や放射線治療に対する感受性に差があることが知られており、個々の腫瘍の性格に応じて治療方法を細かく選択することでより適切な治療が行える可能性がある¹⁾。

今回我々の行っている悪性グリオーマに対するコラーゲンゲルマトリックス法による抗がん剤感受性試験に基づいた動注化学療法の治療成績について検討し、さらに薬剤感受性と各薬剤耐性遺伝子の mRNA 発現との関連についても検討を加えた。

【対象と方法】

1966年4月以降コラーゲンゲルマトリックス法による抗がん剤感受性試験に基づく化学療法を施行した malignant astrocytic tumor 33 症例(テーラーメイド群: TM 群)を対象とした。内訳は anaplastic astrocytoma 14 例、glioblastoma 19 例であった。抗がん剤感受性試験は以下の手順で行った。10% FCS 添加 RPMI 1640 を浸透させたコラーゲンゲルマトリックス上に、約 10mg の腫瘍組織を静置した。これに抗がん剤を持続接触し 7 日間培養した後、MTT 試薬とコラーゲナーゼを加えて溶解し、540nm における吸光度を測定した。抗腫瘍効果は、マトリックス上に移植した腫瘍 10mg に対する対照群の吸光度(C)と薬剤処置群の吸光度(T)を求めて、腫瘍阻止率(%) = $(1 - T/C) \times 100$ の計算式で算出した。

化学療法は西村ら²⁾の方法と同様に行った。手術後放射線療法(60Gy)を開始し、同時期に化学療法の第1回目を施行した。約6週間後に第2回目を施行した。その後維持療法として約8週毎に計10回を目標に継続した。化学療法は、成人では VP-16 90mg + ACNU

100mg あるいは VP-16 90mg + CDDP 75mg あるいは C BDCA 375mg のいずれかの交互動注を行った。感受性試験で ACNU あるいは CDDP/CBDCA のいずれかが無効と判断された場合は、その薬剤の使用を中止した。またインターフェロンβ 300 万単位を、8週間隔日投与した。

対照群(コントロール群: CL 群)として、感受性試験を行っていなかった 1992 年 9 月から 1995 年 9 月までの期間に前述のプロトコールに沿った既定の動注化学療法を施行した malignant astrocytic tumor 21 症例についても検討した。内訳は anaplastic astrocytoma 14 例、glioblastoma 7 例であった。oligoastrocytoma および oligodendroglioma は TM 群と CL 群の双方から除外した。

生存率の分析は Kaplan-Meier 法で行い、Kaplan-Meier 曲線の作図および有意差検定(Logrank 検定、t 検定)には MiniStatMate を用いた。

またグリオーマの薬剤耐性遺伝子の mRNA 発現を RT-PCR の手法により評価し、今回の感受性試験結果と比較してこれらが有効な化学療法選択の手段となり得るかを検討した。

対象は 1997 年 5 月から 1999 年 12 月まで手術凍結標本を得て CGM 法による薬剤感受性試験を行った malignant astrocytic tumor 8 症例である。内訳は glioblastoma 5 例、anaplastic astrocytoma 3 例であった。

検討を行った薬剤耐性遺伝子は ACNU 及び CBDCA 耐性に関与する MGMT(O-methylguanin DNA methyltransferase)、Vincristin、VP-16 及び MTX 等多剤耐性に関与する MDR1(multidrug resistance gene)、VP-16 や ADM 耐性に関与する MRP1(multidrug resistance-associated protein 1)及び、TopoII α(topoisomerase II α)である。

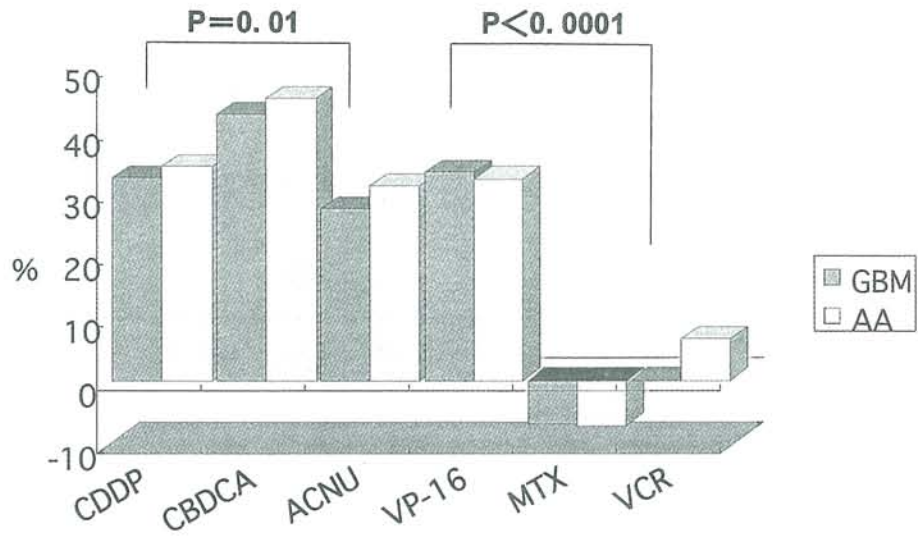


Fig.1
Results of chemosensitivity tests for anticancer drugs.
*GBM=glioblastoma, AA=anaplastic astrocytoma.

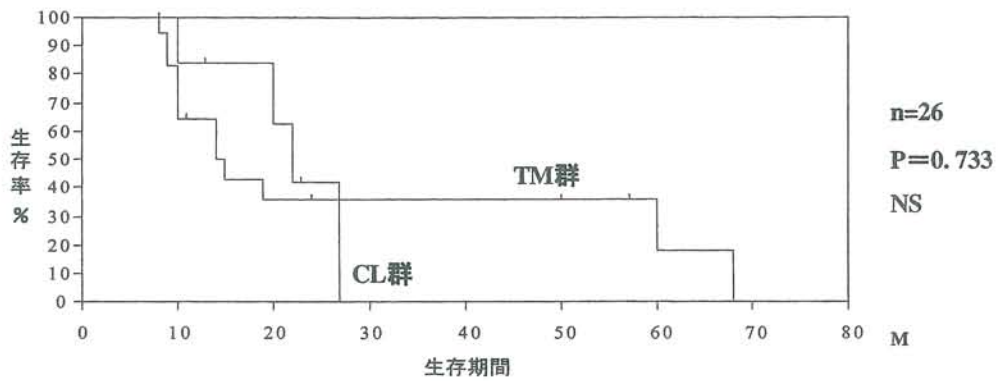


Fig.2
Survival curves (Kaplan-Meier methods) for the patients with anaplastic astrocytoma.
*TM= Tailor-Maid chemotherapy group, CL=Control group.

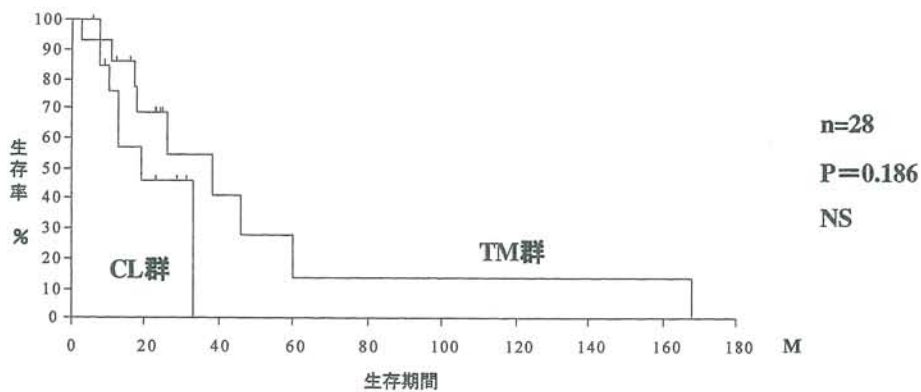


Fig.3
Survival curves (Kaplan-Meier methods) for the patients with glioblastoma.

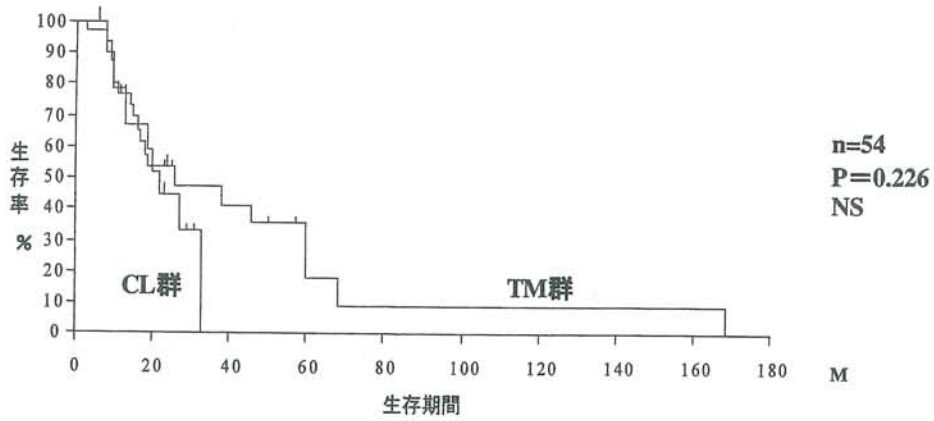


Fig.4

Survival curves (Kaplan-Meier methods) for the patients with malignant astrocytic tumor.

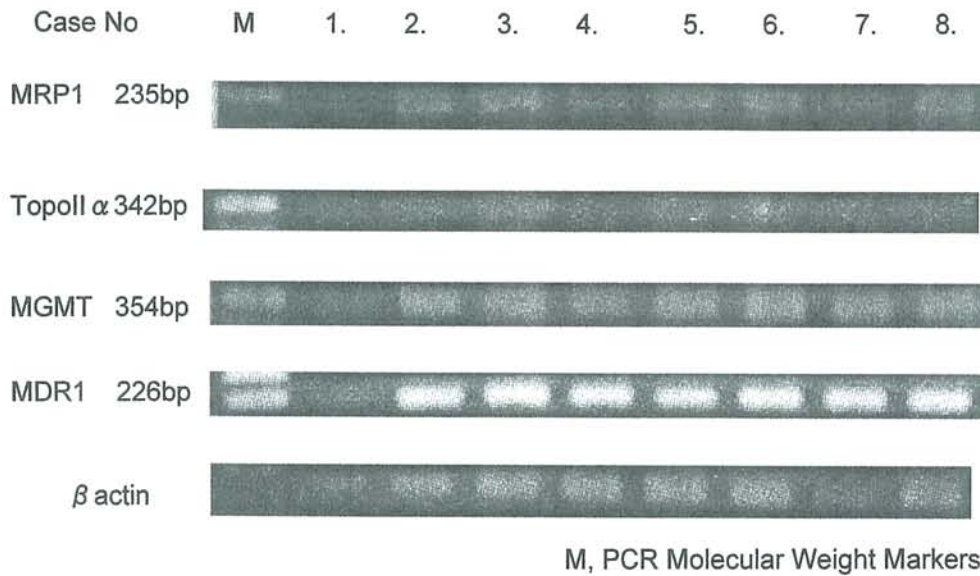


Fig.5

mRNA expression.

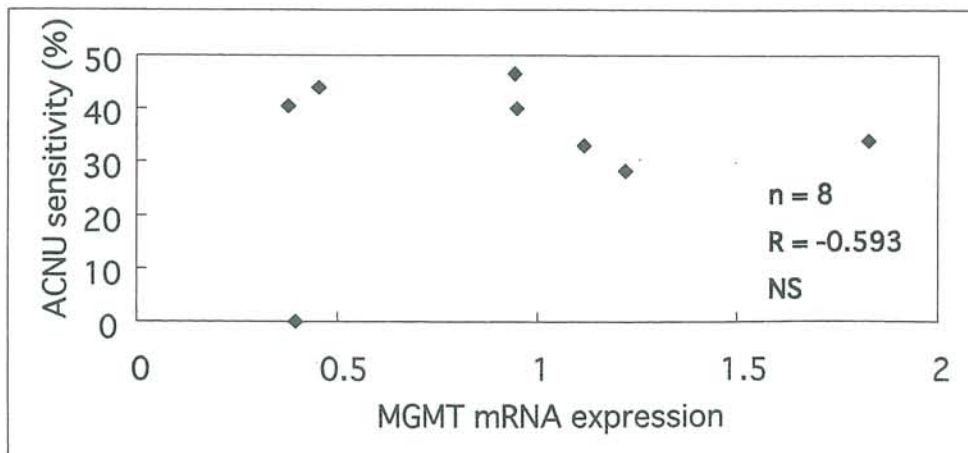


Fig.6

MGMT and ACNU sensitivity.

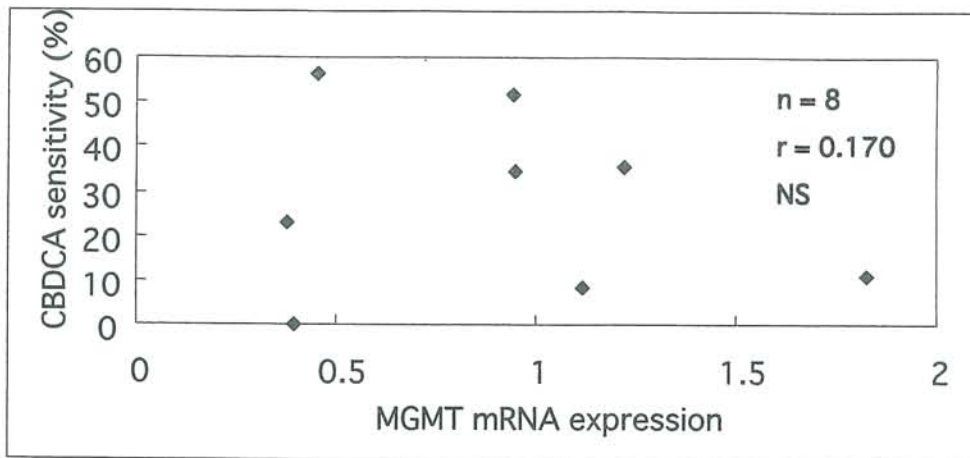


Fig.7
MGMT and CBDCA sensitivity.

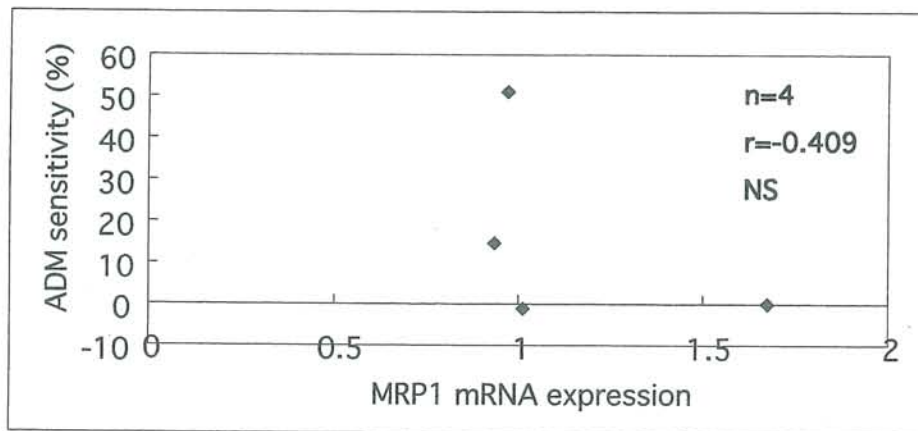


Fig.8
MRP1 and ADM sensitivity.

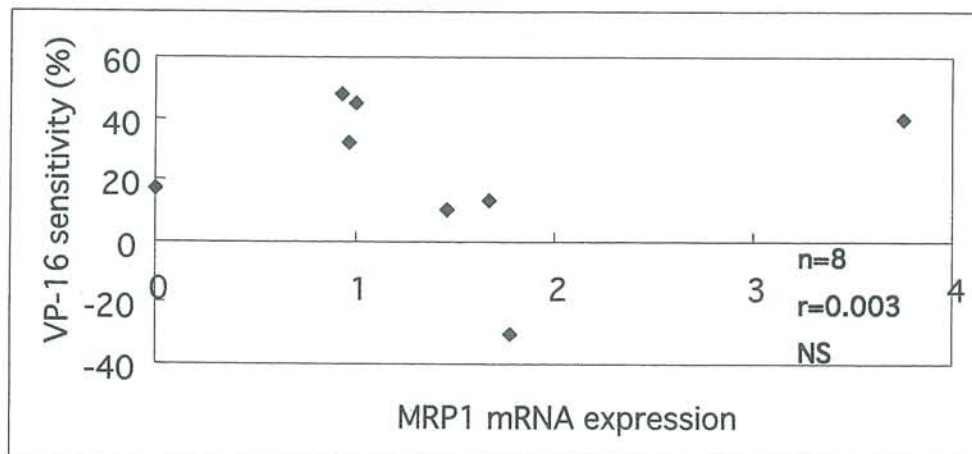


Fig.9
MRP1 and VP-16 sensitivity.

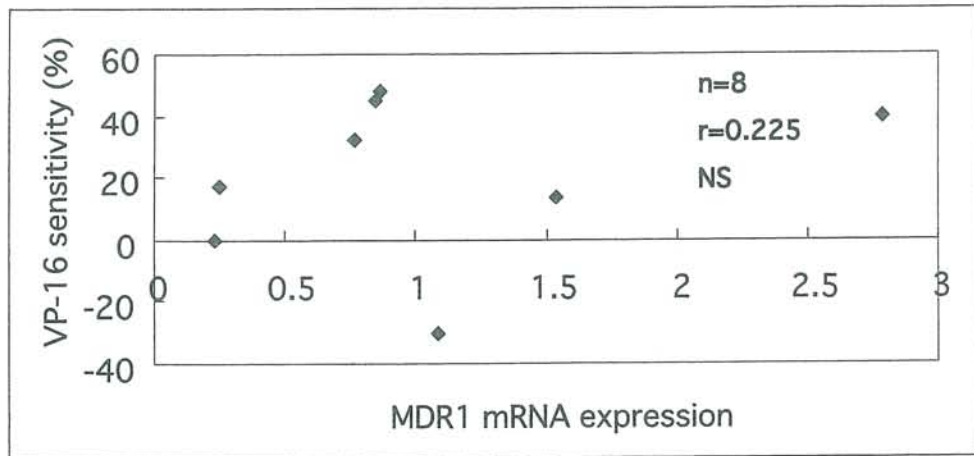


Fig.10
MDR1 and VP-16 sensitivity.

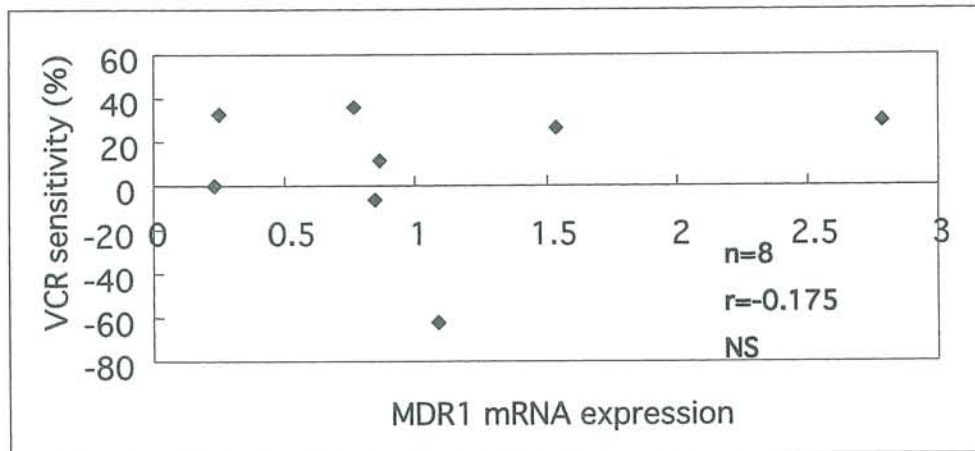


Fig.11
MDR1 and VCR sensitivity.

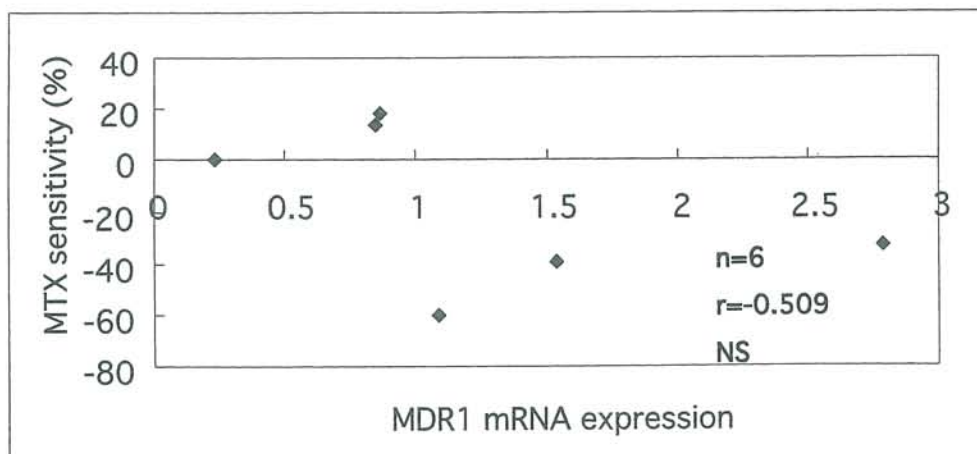


Fig.12
MDR1 and MTX sensitivity.

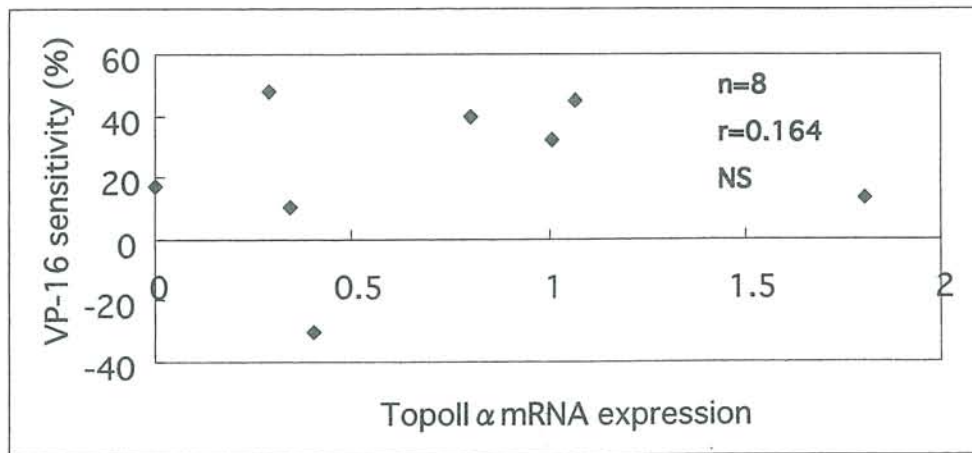


Fig.13
TopoII α and VP-16 sensitivity.

手術凍結標本から Guanidium isothiocyanate / Acid phenol method にて total RNA を抽出し、Random primer を用いて cDNA を合成した。さらに各薬剤耐性遺伝子に特異的な primer 対を用いて PCR を施行し各 mRNA の発現を確認した。次いで、 β Actin を内部標準として NIH image により mRNA を半定量化し、ACNU、CBDCA、VP-16、ADM、MTX それぞれの感受性試験結果と比較してその有意性を検定した。

【結果】

33 例の悪性グリオーマ群の感受性結果を示す (Fig. 1)。白金製剤に感受性を示す傾向が見られ、次いでニトロソウレアに感受性を示す傾向がみられた。VP-16 に対してはニトロソウレアと同等の感受性が見られた。MTX と VCR は低い増殖抑制率を示した。

感受性試験の結果に基づき個別に抗がん剤を選択して動注化学療法を行った群 (テーラーメード治療群) と既定のプロトコールで治療した群を生存期間で比較した。anaplastic astrocytoma では、テーラーメード動注群が生存期間の延長を認める傾向を示したが有意ではなく (Fig. 2)、glioblastoma では 2 群間に有意差はなかった (Fig. 3)。malignant astrocytoma 全体では、テーラーメード治療群が生存期間の延長を示す傾向を示したが有意差はなかった (Fig. 4)。

悪性 Glioma の臨床例において薬剤耐性遺伝子である MDR1、MGMT、MRP1、TopoII α の mRNA 発現と CGM 法による抗がん剤の感受性について検討したが、いずれの薬剤耐性遺伝子についても各々の間に有意な相関はみられなかった (Fig. 5-13)。

【考察】

コラーゲンゲルマトリックスを支持体とした培養法の利点としては、腫瘍の分化能が保持されると

もに、腫瘍の三次元的な増殖あるいは組織構築が保たれることから、より in vivo に近い環境で感受性試験が行われる³⁾ことが挙げられる。臨床における治療効果と相関する十分満足のいく感受性試験法ははまだ確立されていないが、抗がん剤の副作用を避け得ない現状では、可能な限り感受性試験により得られる情報を利用してできるだけ化学療法効果を挙げるのが望ましい⁴⁾と考えられる。

今回我々が行ったプロトコールでは、選択できる抗がん剤が限られており、個別化学療法を施行した群がコントロール群に対して有意差をもって生存期間が延長することは考えにくい。むしろ腫瘍に対する感受性が低く、いわば効果の期待できない薬剤を投与し続けて化学療法の副作用のみを患者が受けることを回避でき、かつ同等の治療効果が得られる点に意義があると思われる。

局所化学療法的手段として、動脈内投与 (動注療法) は腫瘍の栄養血管に高濃度の抗がん剤を投与できる “first pass” の利点があり、また全身への副作用の軽減が可能である。動注療法と静注療法の比較については controversial であるが、悪性グリオーマに対する動注化学療法の有用性について blood-brain barrier disruption 後動注療法が有効であるとの報告⁵⁾、初期導入療法として nitrosourea の頸動脈内投与が静脈内投与に比べて有意に高い有効率を示したとの報告⁶⁾などがある一方、BCNU の動注療法に関する randomized study では glioblastoma においては動注、静注群間で差がなく、anaplastic glioma では静注群のほうが生存期間が有意に長かったとの報告⁷⁾、glioblastoma に対する ACNU の動注、静注群を比較した randomized study にて progression-free survival、overall survival とともに両群間で差がなかったとの報告⁸⁾もある。多剤併用療法についての評価は現時点では一定

していない。

MDR1、MGMT、MRP1、TopoII α のmRNA発現とCGM法による抗がん剤の感受性については今回の限られた症例数では有意な相関は確認されず、さらに症例を積み重ねて検討していく必要があると考えられた。

【文献】

- 1) 植木敬介: グリオーマの「テーラーメイド」治療へ向けて. 脳腫瘍の最新医療 152-155, 2003
- 2) 西村 敏, 久間祥多, 林 明宗, 他: コラーゲンゲルマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と悪性脳腫瘍に対する化学療法の検討. Neuro-Oncology 8 (1), 1998
- 3) Kiyoshi Yuki, Tohru Uozumi, et al : In vitro chemosensitivity test of human brain tumors using a three-dimensional organ culture with collagen gel matrix. Journal of Neuro-Oncology 21:225-232, 1994.
- 4) 井上雄弘: 制癌剤感受性試験とその臨床応用. 癌の臨床 35(15):1535-1540, 1989
- 5) 山田潔忠, 高浜秀俊, 中井 昴, 他: 悪性神経膠腫に対する Blood-Brain Barrier Disruption 後動注療法. 癌と化学療法 16(8):PART II, 2692-2696, 1989.
- 6) 織田祥史, 宮武伸一, 菊池晴彦: 神経膠腫の初期化学療法における動注療法と静注療法の比較検討. 脳神経外科速報 5(11):867-872, 1995
- 7) Shaporo WR, Green SB, Burger PC, et al : A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. J Neurosurg 76:772-781, 1992.
- 8) Kochi M, Kitamura I, Goto T, et al : Randomized comparison of intra-arterial versus intravenous infusion of ACNU for newly diagnosed patients with glioblastoma Neurooncol 49:63-70, 2000.

再発悪性神経膠腫に対する cisplatin (CDDP) /carboplatin (CBDCA) + etoposide (VP-16) による 化学療法の治療成績

Clinical study of combined chemotherapy with cisplatin(CDDP)/carboplatin(CBDCA)+
etoposide(VP-16) for the patients with recurrent malignant glioma.

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

宮北 康二、渋谷 壮一郎、野村 和弘

【はじめに】

悪性神経膠腫の治療成績は、近年の分子生物学、遺伝子学などの著しい進歩にも関わらず依然芳しい改善はみられていない。さらに再発悪性神経膠腫に関してはなおのことであり、各施設において様々な努力がなされている。当院においては再発時にプラチナ製剤を使用して治療を行っており、これまでのところでは比較的良好な結果がみられている。この治療成績ならびに毒性について報告し文献的考察を行う。

【対象・方法】

1993年1月以降、国立がんセンター中央病院に入院し再発悪性神経膠腫と診断した37症例を対象とした。この37症例のうち1993年1月以降の23症例にcisplatin (CDDP) と etoposide (VP-16) を併用した化学療法(PE療法; PE)を、2000年1月以降の14症例にcarboplatin (CBDCA) と VP-16 を併用した化学療法(CE療法; CE)を行った。再発の診断は再手術を行い病理組織学的に診断したものが23例(PE14例, CE9例)であり、残り14例(PE9例, CE5例)の組織診断は得られておらず、画像所見ならびに臨床症状から再発と診断した。治療計画は、PE療法ではCDDP, VP-16ともday 1からday 5までの5日間それぞれ20mg/m², 100mg/m²を使用し、CE療法ではCBDCA 360mg/m²をday 1にのみ一回投与を行い、VP-16 120mg/m²をday 1からday 3までの3日間使用した。いずれの治療投与計画も経静脈的に4から6週ごとに繰り返し投与を行った。

再発と診断し治療を行った対象症例の内訳は、男性23例(PE13例, CE10例)、女性14例(PE10例, CE4例)、平均年齢は46.4歳(PE45.3歳, CE48.2歳)であった。初期治療時の組織診断は、膠芽腫19例(PE11例, CE8例)、退形成性星細胞腫13例(PE11例, CE2例)、その他5例(PE1例, CE4例)であった。再発時のKarnofsky perfor-

mance scale (KPS) score は70以上が18例(PE12例, CE6例)、60以下が19例(PE11例, CE8例)であった。初期治療時の手術術式は、生検術のみが4例(PE3例, CE1例)、部分摘出術が21例(PE15例, CE6例)、95%以上摘出が10例(PE3例, CE7例)であり、放射線治療は、拡大局所照射を行ったものが28例(PE16例, CE12例)、さらに定位放射線照射を追加したものが9例(PE7例, CE2例)であった。本治療以前に受けた化学療法は、全例でACNUかそれに代わるニトロソウレア製剤単剤、もしくはそれに他の薬剤を追加したものであった。今回の対象症例には他院での初期治療例も含まれるため、本治療前の化学療法の分類は煩雑となるために省略した。これら37例の詳細をTable 1に示す。

このPE療法、CE療法の治療成績ならびにそれに伴う血液毒性、腎毒性を診療録ならびに画像所見をもとに後方視的に検索した。治療成績は、脳腫瘍取り扱い規約⁷⁾における脳腫瘍の治療効果判定基準を参考とし、いずれも4週以上にわたりその状態が継続したと判断した際に判定を行った。また、治療効果ありと判断した割合は、腫瘍縮小例に加え制御例を加えその評価を行い制御率とした。さらに腫瘍無増悪期間中央値についても検索した。毒性の評価は、日本臨床腫瘍研究グループのNCI-CTC日本語訳⁴⁾に従い評価した。

【結果】

治療成績は、complete response ; CR2例(PE0例, CE2例)、partial response ; PR7例(PE4例, CE3例)、no change ; NC6例(PE5例, CE1例)、progressive disease ; PD22例(PE14例, CE8例)であった。NCを含めた制御率は、40%(PE39%, CE42%)であり、腫瘍無増悪期間(TTP)中央値はPE9週、CE13週であり、評価対象を制御例のみとするとPE48週、CE67週であった(Table 2)。

血液毒性のうち白血球減少症は、grade 1が3例(PE1

Table 1. Characteristics of the patients with recurrent malignant gliomas

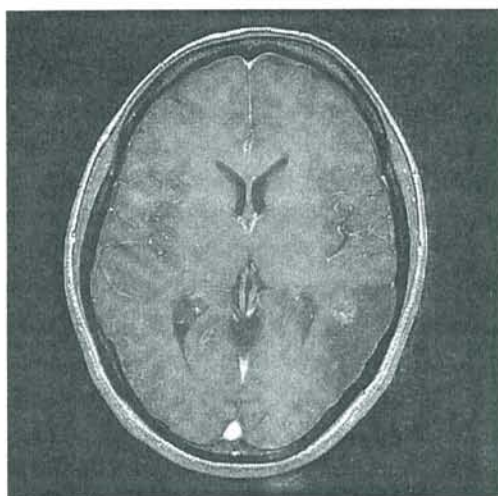
	PE therapy (n=23)	CE therapy (n=14)
Age		
≥ 60	3	5
< 60	20	9
Gender		
male	13	10
female	10	4
Histological type		
glioblastoma	11	8
anaplastic astrocytoma	11	2
others	1	4
KPS score		
≥ 70	12	6
≤ 60	11	8
Prior surgery		
biopsy	3	1
partial	15	6
$\geq 95\%$ removal	3	7
Prior irradiation		
conventional	16	12
conv. + SRS/SRT	7	2
Prior chemotherapy		
ACNU	23	14

Table 2. Treatment response for each therapy

	PE therapy (n=23)	CE therapy (n=14)
CR	0	2
PR	4	3
NC	5	1
PD	14	8
Median TTP (weeks)		
over all	9	13
responders	48	67+

Table 3. Toxicity grade for each treatment

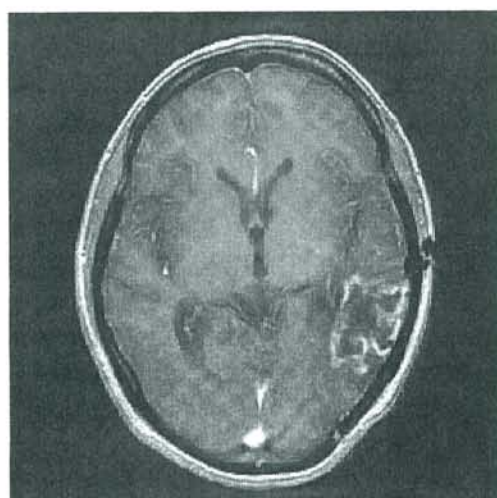
	PE therapy (n=23)	CE therapy (n=14)
WBC		
grade 1	1	2
grade 2	2	0
grade 3	4	0
grade 4	8	6
Platelet		
grade 1	1	1
grade 2	0	3
grade 3	8	1
grade 4	0	5



A; MRI obtained at initial presentation.



B; MRI revealing enlargement of enhancing area at recurrence.



C; MRI obtained after 5 courses of chemotherapy with CBDCA and VP-16.

Fig.1

Contrast-enhanced T1-weighted MR images demonstrating sequential changes of enhancing lesion.

例, CE2 例)、grade 2 が 2 例(PE2 例, CE0 例)、grade 3 が 4 例(PE4 例, CE0 例)、grade 4 が 14 例(PE8 例, CE6 例)、grade 5 はみられなかった。腎毒性はどちらの治療法でもみられなかった(Table 3)。

代表症例を供覧する。

症例 1. 36 歳, 女性。

15 歳時にてんかん発作で発症し、CT にて左側頭頂葉に造影効果のない占拠性病変がみられた。low grade glioma の疑いで外来経過観察となっていた。35 歳時に、MRI にて造影効果を示す部位がはじめてみられ(Fig.1. A)、当院脳神経外科へ紹介となった。開頭生検術を行い anaplastic astrocytoma と診断し、ACNU(80mg/m²)を併用して拡大局所に 60Gy の化学放射線治療を行った。その後維持化学療法を予定していたが、骨髄抑制がみられていたために外来にて経過観察のみを行っていた。初期治療終了から 4 ヶ月経過後に外来で行った MRI にて、造影病変の増大がみられ再発と診断した。優位半球であること、初期治療時に ACNU を使用していること、ACNU によると思われる骨髄抑制が遷延していたことなどから CBDCA と VP-16 を使用しての化学療法を開始した。その後造影病変の進行がみられたが(Fig.1.B)、5 コース終了時点での MRI で PR が得られ(Fig.1.C)、現在も再発の所見なく本治療を継続中である。

【考 察】

最近悪性神経膠腫に対する化学療法の効果を検討した meta-analysis study が報告されその有用性が示された¹¹⁾が、治療薬剤の選択、投与方法などその他にも未解決な部分は多く残っている。本邦での悪性神経膠腫の 5 年生存率は、Brain Tumor Registry of Japan によれば手術治療、放射線療法、化学療法という集学的治療を行ったとしても退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma; AA)で 22.7%、膠芽腫(glioblastoma; GB)にいたってはわずか 6.3%であり¹²⁾、再発時にはさらに治療抵抗性で極めて悪性度の高い腫瘍であることは周知のことである。

再発悪性神経膠腫の治療成績を総括した報告によると、再発時に手術のみを行った症例では、僅か 14 週の生存期間中央値しか得られておらず、化学療法を行った群の生存期間中央値は AA で 52~105 週、GB で 34~47 週、両者を一括した検討では 26~62 週と報告されている³⁾。また再発時に使用した薬剤で、ニトロソウレア製剤とプラチナ製剤による比較を行った報告ではいずれも 32 週間後の生存期間中央値であり、その両者を併用した場合では、単剤と比較すると有意差はないもののその延長がみられ、40.4±10.8 週と報告されている⁶⁾。

現在当科での悪性神経膠腫に対する初期治療は、可及的腫瘍摘出術の後に ACNU(80mg/m²)を併用して 60Gy の化学放射線療法を行い、その後 ACNU(80mg/m²)を用いての維持化学療法を 7~8 週ごとに繰り返し行っている。本治療の対象となった再発症例は、前記の通り当院

で初期治療を行った症例だけでなく他施設にて初期治療を受けた症例も含まれており、いずれもニトロソウレア製剤の使用歴がある。再発症例に対しての薬剤選択には問題は多く容易に結論を出すことは出来ないが、当科ではニトロソウレア系薬剤に交差耐性のない薬剤としてプラチナ製剤を選択してきた。

プラチナ製剤による再発悪性神経膠腫に対する効果はすでいくつか報告されており、その中では CDDP を使用した際の制御率は 71%、生存期間中央値は 20 週であり²⁾、CBDCA では、制御率は 50.8%、無再発期間中央値は 12.5 週、生存期間中央値は 34.1 週との報告がみられている^{2,8,15)}。さらにこのプラチナ製剤に、植物性アルカロイドである VP-16 を加えることで相乗効果が得られることも知られており、脳腫瘍においてもその報告はすでみられている。特に germinoma においては良好な結果が報告されており、神経膠腫に対しても phase II study としての報告がいくつかみられる^{1,5,10,13,14)}。このプラチナ製剤と VP-16 の併用による化学療法の効果に関しての報告をみると、PE 療法では、奏効率 13%、無再発期間中央値 15 週であり⁹⁾、CE 療法では、制御率 53%、無再発期間中央値 14 週(制御症例に限れば 42.5 週)であった⁹⁾。

当院脳神経外科では 1993 年以降は PE 療法を、2000 年以降は CE 療法を用いての化学療法を行ってきた。これらを比較すると、結果はそれぞれ制御率 39%、42%、無再発期間中央値は 9 週、13 週であり、特に制御例での無再発期間中央値では 48 週、67 週と他の報告に比較しても良好な結果が得られている。CE 療法では現在も 5 例の治療が継続できており今後も十分な経過観察を行い、その効果に期待したいところである。しかし一方でこれまでと同様に腫瘍の進行を制御できずに早期に緩和的治療へ移行せざるを得ない症例も経験しており、そのような症例にもいかに対応していくかが問題である。

また今回の調査対象であった化学療法に伴う毒性の評価では、いずれの治療でも幸いに腎毒性はみられなかった。しかし血液毒性に関しては、白血球減少は両者で、血小板減少は特に CE 療法で強くみられ、投与量、投与間隔の変更を余儀なくされ、これまでの報告と大きな違いはないものの、これもまたあらためて検討すべき項目であったと考える。

現時点での成績は前述の通り期待できる要素がある反面、投与量、投与間隔だけでなく、今後は総投与量の制限など様々な点で解決しなければならない問題点がある。また薬剤耐性を考慮しての対象症例の選択だけでなく、予後良好例の因子分析に基づく対象症例の選択行っていく必要があると考える。

【文 献】

- 1) Ameri A, Poisson M, Chauveinc L, Chen QM, Delattre JY: Treatment of recurrent malignant

- supratentorial gliomas with the association of carboplatin and etoposide : a phase II study.
J Neurooncol 32:155-60 1997
- 2) Huncharek M, Kupelnick B, Bishop D : Platinum analogues in the treatment of recurrent high grade astrocytoma. *Cancer Treat Rev* 24:307-16, 1998
- 3) Huncharek M, Muscat J : Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1,415 patients. *Anticancer Res* 18:1303-11, 1998
- 4) Japan Clinical Oncology Group 運営委員会 : NCI-CTC の日本語訳 JCOG 版について 癌と化学療法. 28:1993-2027, 2001
- 5) Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, Milojevic L, Djuric L, Mijatovic L : Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma : a phase II study. *J Clin Oncol* 10:1074-7 1992
- 6) Nieder C, Grosu AL, Molls M : A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat* 26:397-409, 2000
- 7) 脳腫瘍全国統計委員会・日本病理学会編：脳腫瘍取り扱い規約. 第2版, 金原出版, 東京, 2002
- 8) Prados MD, Warnick RE, Mack EE, Chandler KL, Rabbitt J, Page M, Malec M : Intravenous carboplatin for recurrent gliomas. A dose-escalating phase II trial. *Am J Clin Oncol* 19:609-12 1996
- 9) Spence AM, Berger MS, Livingston RB, Ali-Osman F, Griffin B: Phase II evaluation of high-dose intravenous cisplatin for treatment of adult malignant gliomas recurrent after chloroethylnitrosourea failure. *J Neurooncol* 12:187-91 1992
- 10) Stein ME, Kuten A, Drumea K, Goldsher D, Tzuk-Shina Z : Carboplatin and etoposide for recurrent malignant glioma following surgical and radiotherapy failure : A clinical study conducted at the Northern Israel Oncology Center. *J Surg Oncol* 71:167-70 1999
- 11) Stewart LA. Meta-analysis Group : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359:1011-8, 2002
- 12) The committee of brain tumor registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40 Suppl:1-106 2000
- 13) van den Bent MJ, Pronk L, Sillevius Smitt PA, Vecht CJ, Eskens FA, Verweij J : Phase II study of weekly dose-intensified cisplatin chemotherapy with oral etoposide in recurrent glioma. *J Neurooncol* 44:59-64 1999
- 14) Watanabe K, Kanaya H, Fujiyama Y, Kim P : Combination Chemotherapy Using Carboplatin (JM-8) and Etoposide (JET Therapy) for Recurrent Malignant Gliomas : A Phase II Study. *Acta Neurochir (Wien)* 144:1265-70 2002
- 15) Yung WK, Mechtler L, Gleason MJ : Intravenous carboplatin for recurrent malignant glioma : a phase II study. *J Clin Oncol* 9:860-4 1991

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の治療効果 ～ 1 剖検例の検討 ～

Efficacy of chemotherapy with hyperbaric oxygenation for recurrent malignant gliomas.
～ Case study ～

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

田中 克之、酒井 晃治、平本 準、
森嶋 啓之、松澤 源志、小野寺 英孝、関野 宏明

【はじめに】

再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygenation: HBO) 併用下に化学療法を行ない、興味深い治療成績を得ていることはすでに報告してきた⁵⁾。その中で、良好な抗腫瘍効果があるものの活動性が低下していた症例があり、高齢者における放射線療法後の脳組織における HBO 併用化学療法の影響が危惧されていた。

今回、HBO 併用化学療法を行ない、抗腫瘍効果があるも活動性が低下し、全経過 21 ヶ月で腫瘍死した退形成性悪性神経膠腫の剖検例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

【症例呈示】

患者：64 歳、女性。

経過：2000 年 12 月中旬より、左不全片麻痺を自覚した。近医受診し、頭部 CT にて腫瘍性病変を指摘され、当院へ紹介精査入院となった。同年 12 月 27 日開頭腫瘍部分摘出術施行した。病理組織学的診断は anaplastic astrocytoma であった。術後、当院プロトコールに基づき放射線療法を拡大局所に 60Gy 照射し、化学療法として nimustine hydrochloride (ACNU)/etoposide (VP16) 併用化学療法 (ACNU 80mg/m²; Day1, VP16 80mg/m²; Day2,3) を行うも、経過中著しい顆粒球減少を来したため、治療中止し回復を待って退院した。同年 4 月 KPS の著しい低下を来し緊急入院、画像上著しい脳浮腫を伴う腫瘍の再増大を認めた。全身状態を考え、HBO 併用化学療法の説明、同意を得た上で治療を行った。治療方法は報告に基づき、第 1 日目に carbo-platin (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 療法を行ない、第 2 日目には、HBO 療法のみ実施した。治療は状態に合わせ 6 週間~8 週間ごとに行った。初回入院時、再発時、および治療経過中の画像を示す (Fig.1)。明らかな腫瘍縮小と周囲の脳浮腫の改善を認めた。MRS 所見では腫瘍中心部では lactate の peak を認めるも、NAA, creatinine (Cr), choline (cho) の peak は見られず、腫瘍周辺部の peak pattern は対側に類似していたが、NAA が若干低くなっていた。

その後も治療を継続し HBO 併用化学療法を繰り返し実施していたが、徐々に全身状態も悪化した。経過 18 ヶ月目および 21 ヶ月目の画像を示す (Fig.2)。不整な造影増強効果が腫瘍周囲に進展して認められるようになり、最終的には著明な mass effect を認め、腫瘍死した。家族の同意を得て解剖された。

病理解剖所見：肉眼的所見では、通常の悪性神経膠腫の剖検所見と同様に表面上 gyrus が拡大し、側頭葉ヘルニアを認め、脳幹部が偏位していた。冠状断でも同様に多彩な所見を示しており、新旧の出血巣や腫瘍の necrosis ないし lipid change を示す特徴的な creamy yellowish な部分が右基底核を中心に認められ、腫瘍は脳梁を介して対側大脳半球にも浸潤発育していた (Fig.3)。

組織学的には、腫瘍中心部では陳旧性の出血巣とともに脂肪変性を伴った壊死所見が著明であった。腫瘍周辺部では、hyalinizing vascular change を示す血管が見られ、ほとんどの細胞で細胞質は著明なエオジン好性を示し、核の染色性が低下、広範な細胞変性が見られた。さらに対側に浸潤するような部分では、明らかな pseudopalisading を示す腫瘍組織も見

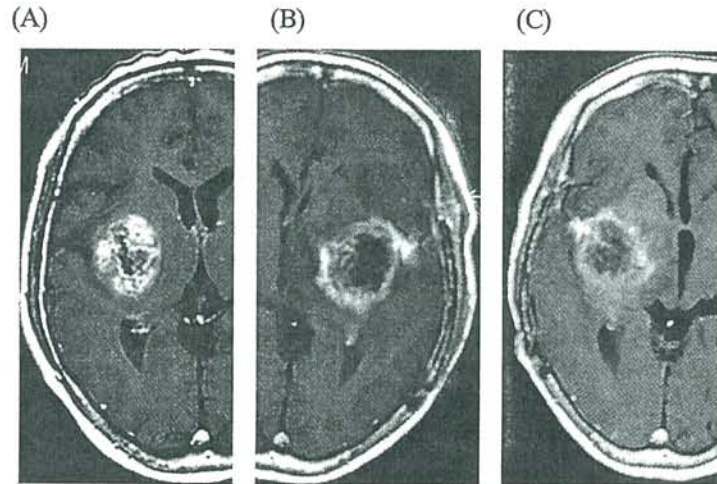


Fig.1

MR images on the first admission in December 2000 (A), on the second admission demonstrating regrowth of the tumor (B) and under treatment with hyperbaric oxygenation (HBO) (C).

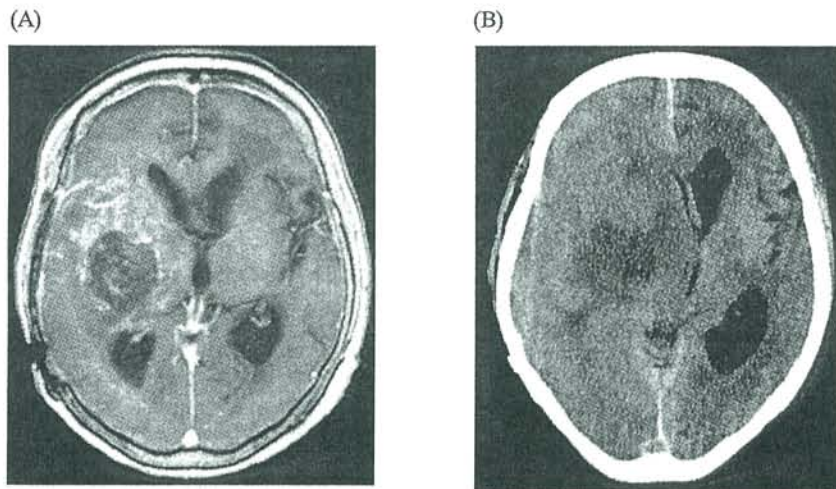


Fig.2

Gd enhanced MR image at 18 months (A) and plain CT scan at 21 months (B)

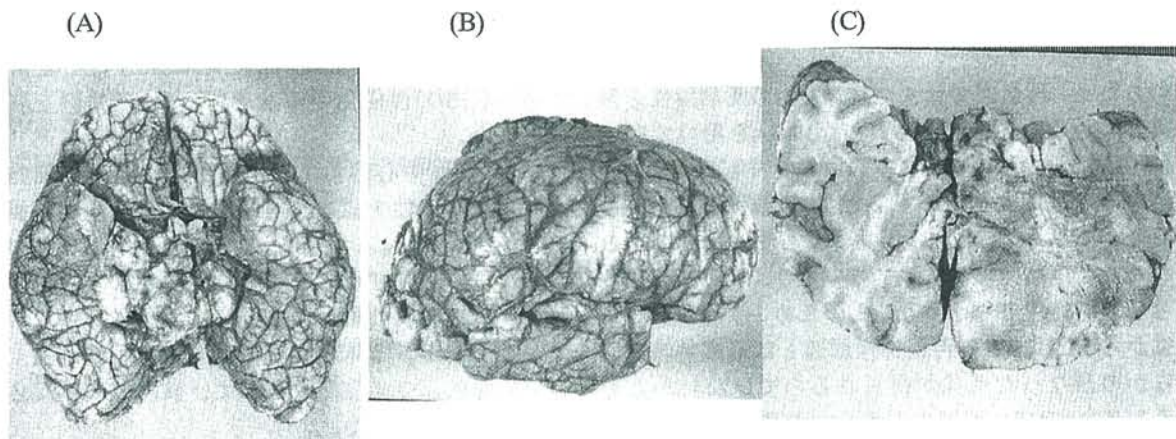


Fig.3

Macroscopic features (A, B).

Large anaplastic astrocytoma in the right basal ganglia extending into the corpus callosum and the contralateral white matter (C).

られた。しかし、多くは変性した細胞に一部取り残される形に腫瘍組織を認めていた(Fig.4)。周辺部においては、MIB-1染色所見では、高いindexを示した。しかし、中心壊死部分や多くの組織においては、MIB-1 indexは低く、染色性は低下していた(Fig.5)。

【考察】

当科では2000年12月より、当院生命倫理委員会の承認のもとに、再発悪性神経膠腫例にHBO併用化学療法を実施し、良好な治療効果を得ている⁵⁾。本治療は、短期間の入院で治療が可能で、骨髄抑制などの副作用も軽減できることから、高齢者でも容易に治療ができること、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で、非常に有用な治療法ではないかとの印象がある。本例においても経過中に著明なmass effectの改善を来し、有意なMSTの延長が見られたことから、有意な治療法と判断している。

しかしながら、HBO併用下での化学療法の有効性を直接説明した報告は見られない。実験的報告での抗腫瘍効果の増強は散見される^{2,7)}。一方でHBOのみでも抗腫瘍効果が得られるとの報告もある^{3,4)}。これは生体内における活性酸素の存在や腫瘍組織内でのフリーラジカルスカベンジャー(super oxide dismutase(SOD))の減少を理由として述べているが、当科での経験ではHBO単独での抗腫瘍効果は乏しいとの印象がある。

しかし、抗癌剤によっては明らかに抗腫瘍効果が増強されている。このことから、HBO療法下におけるACNUやcisplatin(CDDP)の抗腫瘍性の増強効果においては、フリーラジカルが関与した抗癌剤の作用増強と、抗癌剤の代謝経路への影響が推察されている⁷⁾。さらにいくつかの臨床使用の報告⁶⁾から、合志らはCBDCAを用いることで、良好な腫瘍縮小効果を得たとしている¹⁾。

当院では、初回治療にACNU/VP16療法を用いているため、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、CBDCAを用いてHBO併用療法を行ってきた。本例においても、画像上経過中の腫瘍増大を認めず、一定の抗腫瘍効果を得ることができた。また全経過21ヶ月も生存期間を得られたことは興味深い。さらに本例では治療における著しい副作用もなかった。そのため、今回の剖検所見から、これまでの再発神経膠腫とは組織学的に何らかの異なった所見が得られるのではないかと考え、これがHBO併用化学療法の有用性の直接的な証明につながることを期待した。

悪性神経膠腫における剖検例においては、その腫瘍の拡がりや画像所見を比較検討することが、治療

効果判定の上からも非常に大切とされる。その際に注意しなければいけないことは、1)最終の画像検査から死亡までの時間、2)可能な限り全脳組織を病理学的に検索すること、3)画像所見と対応して比較検討することであり、これらのことに留意しながら検討した。

最終頭部CT所見では、患側の脳半球は壊死を伴う腫瘍病変とその周囲の著しい脳浮腫を認め、病理学的肉眼所見でも同様の所見であった。また経過中のMRS所見と比較するために、腫瘍中心部、腫瘍周辺部、さらに対側部を分割して組織学的に比較検討した。しかしながら組織学的には、これまでの再発悪性神経膠腫の剖検所見と大きく異なる特徴的所見は見られなかった。一方で、腫瘍中心部の明らかな壊死組織の周囲に、エオジン好性の広範な細胞変性を示す組織を認め、その中に腫瘍性病変が取り残されるようにわずかに見られる部分が存在しており、この所見は、vascular changeなどによる虚血性変化に伴う壊死などは考えにくいと判断した。たしかに通常の化学療法や放射線療法の影響よりも広範囲に組織の変性が著明であり、またその部分では放射線治療後の血管変性の所見は乏しく、HBOが化学療法を修飾して広範囲に抗腫瘍効果を示したことも疑わせたが、直接的な証明もできず推察に過ぎない。またMIB-1染色の評価についても、組織の固定法の問題も残されるために、判断は慎重でなければならぬと考えた。

以上のように今回の剖検所見からは、HBO併用化学療法の抗腫瘍効果の増強に関する直接的な証明を得ることは困難であった。しかし、高齢者においても有意な生存期間延長を得られたことから、その臨床における有用性はあると判断しており、今後さらに症例を重ねて検討していく必要があると考えた。

【まとめ】

- 1) 再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法(HBO)併用化学療法を行った1剖検例を経験した。
- 2) 腫瘍中心部および周辺部は、著しい細胞の壊死・変性を認め、対側遠隔部にも腫瘍の浸潤が見られた。
- 3) 病理学的所見から、HBO併用による化学療法の抗腫瘍効果を直接証明する所見は得られなかったが、臨床経過からはその有用性が強く示唆され、今後症例を重ねて、検討していく必要があると考えた。

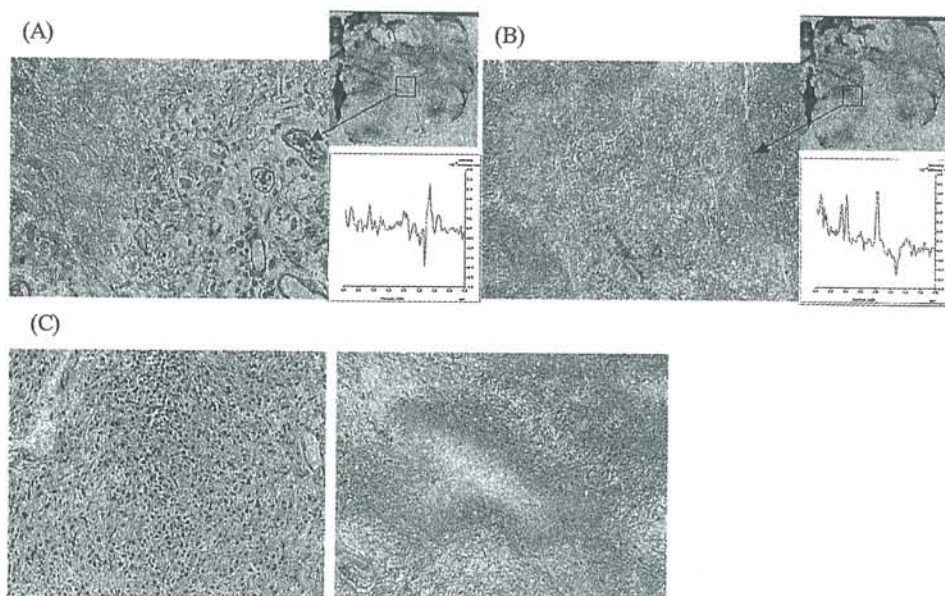


Fig.4
Microscopic features and proton MR spectrum of the center for the tumor (A), the perifocal lesion (B), and the contralateral white matter (C).

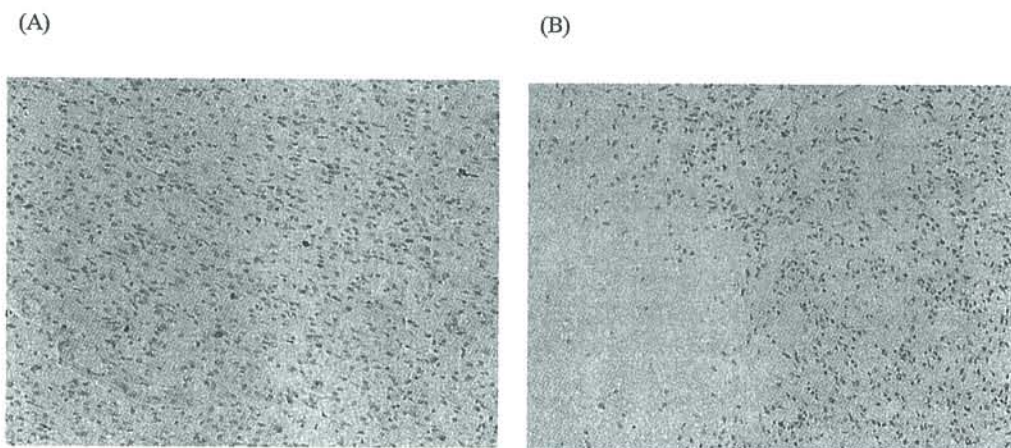


Fig.5
Immunohistochemical features of the center for the tumor (A) and the perifocal lesion (B).

【文献】

- 1) 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－
日高压医誌 33：81-90, 1999年。
- 2) 櫻田尚樹、木下良正、合志清隆：悪性腫瘍に対する高気圧酸素の応用(2)－動物モデルでの実験的研究－。日高压医誌 31：45, 1996年。
- 3) 杉山弘行、池田彰宏、久保俊朗：高压酸素と制癌作用。日高压医誌 19(1)：141-143, 1984年。
- 4) Takenaka S., Arimura T., Higashi M., Nagayama T., Ito E. : Experimental study of bleomycin therapy in combination with hyperbaric oxygenation.
J Jan. Soc. Cancer, 19 : 864-875, 1980
- 5) 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：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。
Neuro-Oncology 12(1)：43-46, 2002年。
- 6) 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
- 7) 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。
日高压医誌 28：127-133, 1993年。

第24回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 東京慈恵会医科大学 DNA 医学研究所
悪性腫瘍治療研究部
脳神経外科

菊池 哲郎

TEL:03-3433-1111

E-mail:neuro-oncology@jikei.ac.jp

- 主 題 1) 症例検討(診断および治療に難渋した症例)
2) 悪性グリオーマに対する治療戦略 -各施設における工夫-

1. 日 時 : 平成 14 年 12 月 14 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 症例検討(診断および治療に難渋した症例)【第1部】(発表5分 討論3分) (14:00~14:40)

座 長 東京慈恵会医科大学 常喜 達裕

- 1) ガンマナイフ治療が無効であったcavernous sinus meningiomaの1例
東京大学 脳神経外科 丸山啓介、辛 正廣、田中 実、多湖正夫、桐野高明
- 2) 出血で発症した太田母斑に伴うmeningeal melanocytomaの一例
杏林大学 脳神経外科 田中蔵人、日野 健、永根基雄、塩川芳昭、齋藤 勇
眼科 忍足和浩
碑文谷病院 奈良一成
- 3) 広汎な脳室内播種で発症した脳腫瘍の一例
慶應義塾大学 脳神経外科 安達一英、吉田一成、河瀬 斌
- 4) 蝶形骨洞からトルコ鞍内・鞍上部まで進展したsquamous papillomaの一例
旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明、桐山健司、高杉和雄、山本和秀、内田和希、宮野 真
中井啓文、田中達也
- 5) 手術摘出困難なテント上下のMeningeal hemangiopericytomaの1例
東京大学 脳神経外科 筑井恵美子、田中 実、川原信隆、森田明夫、桐野高明

II 症例検討(診断および治療に難渋した症例)【第2部】(発表5分 討論3分) (14:40~15:20)

座 長 東京女子医科大学 日山 博文

- 1) 広範な髄腔内播種で発症したastrocytomaの1例
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 阿久津博義、高野晋吾、伊藤嘉朗、坪井康次、松村 明、能勢忠男
- 2) 発症9年目にテント上伸展を生じた小脳グリオブラストーマの1例
神戸大学大学院医学系研究科 器官治療医学講座 脳神経外科分野
佐々木真人、亀井聖史、玉木正裕、河村淳史、甲村英二
- 3) Therapy-related Leukemia を発症した神経膠腫の二症例
神奈川県立がんセンター脳神経外科 西村 敏、久間祥多
- 4) 再発膠芽腫に対して術中tube挿入brachytherapyが有効であった1例
昭和大学 脳神経外科 泉山 仁、国井紀彦、遠藤孝祐、飯田昌孝、松本浩明、中村精紀
小松大介、阿部琢巳
- 5) MRIで造影されず、PETで陽性所見を示した再発神経膠芽腫の一例
東京女子医科大学 脳神経外科 河本竹正、丸山隆志、村垣善浩、田中雅彦、日山博文、久保長生
堀 智勝

III 教育講演 座 長 東京慈恵会医科大学 菊池 哲郎 (15:20~16:05)

「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 臓器細胞工学研究分野 教授 田原 秀晃 先生

(休憩 15分)

IV 悪性グリオーマに対する治療戦略 —各施設における工夫—【第1部】(発表7分 討論5分) (16:20~17:08)

座長 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 林 明宗

1) 当科における最近5年間の悪性神経膠腫の治療成績

防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、大谷直樹、大井川秀聡、豊岡輝繁、大貫 明、宮澤隆仁
石原正一郎、加藤 裕、都築伸介、島 克司

2) 悪性グリオーマ治療における最近の工夫—今後の展望を含めて—

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

3) 杏林大学における悪性グリオーマの治療方針

杏林大学 脳神経外科 永根基雄、栗田浩樹、飯野奈央子、中村正直、塩川芳昭、齋藤 勇

4) 201TlCI SPECTを用いた神経膠芽腫の再発時期の予測

東邦大学 脳神経外科 横田京介、周郷延雄、宮崎親男、原田直幸、清木義勝、柴田家門

V 悪性グリオーマに対する治療戦略 —各施設における工夫—【第2部】(発表7分 討論5分) (17:08~17:56)

座長 筑波大学臨床医学系 坪井 康次

1) MRI, MRS, 蛍光診断による摘出術改善について

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 松村 明、磯辺智範、高野晋吾、坪井康次、木村 泰、山本哲哉
松下 明、石川栄一、能勢忠男
放射線科 阿武 泉

2) 悪性脳腫瘍に対する治療戦略 —免疫療法の有効性と問題点—

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 坪井康次、石川栄一、高野晋吾、松村 明、能勢忠男

3) 再発神経膠腫に対する樹状細胞とインターロイキン12を用いた免疫療法

東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 菊池哲郎、大野典也
脳神経外科 赤崎安晴、常喜達裕、阿部俊昭

4) 悪性gliomaにたいする免疫療法を中心とした治療戦略

東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志、村垣善浩、日山博文、田中雅彦、河本竹正、久保長生
堀 智勝

VI 悪性グリオーマに対する治療戦略 —各施設における工夫—【第3部】(発表7分 討論5分) (17:56~19:00)

座長 東京慈恵会医科大学 菊池 哲郎

1) 悪性グリオーマに対する抗癌剤感受性試験に基づくテーラーメイド化学療法の治療成績

横浜市立大学 脳神経外科 小野敦史、菅野 洋、林 明宗、山本勇夫
神奈川県立がんセンター 脳神経外科 西村 敏、久間祥多
金沢大学がん研究所 田中基裕

2) 再発悪性神経膠腫に対するcisplatin(CDDP)/carboplatin(CBDCA)+etoposide(VP-16)による化学療法の治療成績

国立がんセンター中央病院脳神経外科 宮北康二、渋谷壮一郎、野村和弘

3) 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の治療効果—1剖検例の検討—

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之、酒井晃治、平本 準、森嶋啓之、松澤源志、小野寺英孝
関野宏明

4) Combination of surgery and radiosurgery, without radiotherapy or chemotherapy, for malignant glioma: Report of two patients.

勝田病院水戸ガンマハウス 山本昌昭、上領俊文、浦川陽一
国立水戸病院 脳神経外科 園部 眞
聖麗メモリアル病院 脳神経外科 岡部慎一

5) 悪性脳腫瘍に対する光線力学療法 —治療効果と問題について—

岩見沢市立総合病院 脳神経外科 金子貞男、小濱好彦、井戸坂弘之

* 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。

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第26回)

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて-(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法への進歩-基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開(東北大学薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
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
	特別講演	転移性脳腫瘍の診断と治療 人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に- (国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	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メラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
特別講演	癌化学療法の分子標的耐性とアポトーシス (東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)	
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み
特別講演	変異型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療 (慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)	
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ gradeⅢ の治療方針
特別講演	アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)	
第17回	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法 (熊本大学脳神経外科・河内正人)	
第18回	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍(1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
特別講演	悪性リンパ腫の治療 - 自施設の経験を中心に - (神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)	
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を試み (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
	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	東京慈恵医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部 菊地哲郎
	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—
	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)
	症例検討(診断および治療に難渋した症例)	
第25回	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
	教育講演	「血管新生における低酸素応答転写因子HIF-2 α の機能解析」 (筑波大学基礎医学系、先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修)
第26回 (予定)	開催日	H15.12.13(土)
	世話人	防衛医科大学校脳神経外科 苗代 弘
	テーマ演題	悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
	教育講演	「悪性腫瘍とER stress」 (東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男)
	教育講演	「神経膠腫のMRI診断」 (防衛医科大学校放射線科 徳丸阿耶)

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	埼玉医科大学総合医療センター
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	日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院
久保 長生	東京女子医科大学病院

編集後記

第24回ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、4月には第25回のニューロ・オンコロジーの会が行われます。本会は12年継続、継続は力なり、結束を生かすなどの理念がさらに続く事を祈念しております。本誌に対する原稿も講演された先生方の努力ですばらしいものになりました。本誌の役割は自画自賛ではありませんが、各施設での最新の情報を知る事ができ貴重であります。

脳腫瘍特に神経膠腫の治療ではまだまだ問題が多く、診断、治療に関してもまだわれわれが考えなくてはならない事が多くあります。わが国における Basic Neuro-oncology の進歩は目覚ましいものがありますが、治療、診断に関しては各施設で多くの問題を含んでおります。最近、他医にて脳梗塞で診断され、比較的長期に経過観察されていた症例に神経膠腫と診断されたり、補助療法が不十分であり、再発、悪化した症例を経験すると、我々ニューロ・オンコロジーの会員の使命は重大であります。第25回で13年目に入りますが、この会の大きな転換期ではないでしょうか。今回は筑波大学 臨床医学系 脳神経外科 坪井康治が会長で胚細胞性腫瘍をテーマにして、多くの問題点が討論される事と思います。ニューロ・オンコロジーの臨床をテーマに行われる、年2回の本会は脳腫瘍の患者さんの QOL の向上を目指し、診断、治療の向上に寄与するよう会員一同で努力したいと思います。その意味で事務局、編集局は皆さまのご意見をお聞きしたいと思いますので是非忌憚ないご意見をお寄せください。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 12 No2.2002

2003年4月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会
(編集: 久保長生)

事務局 〒162-8666

東京都新宿区河田町 8-1

東京女子医科大学 脳神経外科

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

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