

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2003, vol 13, No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2003. vol 13. No 2

主題

“悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題”

“診断、治療に苦慮した症例”

第26回 ニューロ・オンコロジーの会 (2003,12)

【目次】

はじめに 研究会会長 防衛医科大学校 脳神経外科学講座 苗代 弘

I 総説

悪性腫瘍と ER stress	2
東京大学 分子細胞生物学研究所	新家一男
Glioma 診断の pitfall : MR 所見を中心に	6
防衛医科大学校 放射線科	徳丸阿耶

II 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題

悪性神経膠腫に対する Npe6 を用いた Photodynamic therapy ~An experimental study~	14
東京医科大学医学部 脳神経外科 第二生理	生天目浩昭 ほか
N-カドヘリン遺伝子を利用した悪性神経膠腫の浸潤予防効果について ~動物実験による検討~	15
弘前大学医学部 脳神経外科	浅野研一郎 ほか
Malignant glioma の腫瘍抗原の検索 ~SEREX によるスクリーニング~	21
横浜市立大学 脳神経外科	佐藤秀光 ほか
L-type amino acid transporter 1(LAT1)の発現と化学療法感受性	28
防衛医科大学校 脳神経外科	苗代 弘 ほか
悪性神経膠腫における ²⁰¹ Tl-TICI SPECT の有用性	30
東邦大学医学部 脳神経外科	周郷延雄 ほか
悪性神経膠腫再発例に対する自家腫瘍ワクチンの効果	37
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	佐藤允之 ほか
長期生存した神経膠芽腫の二症例	42
慶應義塾大学医学部 脳神経外科	大場茂生 ほか
Glioma 術後維持療法における漢方補剤(十全大補湯)・INF-β 併用療法の免疫能改善効果	48
駿河台日本大学病院 脳神経外科	宮上光祐 ほか
再発悪性神経膠腫に対する Carboplatin/高圧酸素併用療法の治療経験 ~palliation 療法の可能性~	55
杏林大学 脳神経外科	小林啓一 ほか
当院での第 2 世代経口アルキル化抗癌剤 Temozolomide(TMZ) の使用経験	61
埼玉医科大学 脳神経外科	三島一彦 ほか
当院における Glioblastoma 治療後の在宅ケアの工夫	68
昭和大学 脳神経外科	泉山 仁 ほか

III 診断、治療に苦慮した症例

脳内転移をきたし死亡した成人小脳テント下 pilocytic astrocytoma の一例	73
都立大塚病院 脳神経外科	高橋 恵 ほか
腫瘍内梗塞を来した悪性神経膠腫の 2 例	80
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科	吉田泰之 ほか
両側大脳基底核部神経膠腫の一例	89
東京医科歯科大学 脳神経外科	脇本浩明 ほか
診断・治療に難渋した松果体部腫瘍の一例	94
旭川医科大学 脳神経外科	程塚 明 ほか
Cystic neurohypophyseal germinoma with massive granulomatous reaction	101
東京女子医科大学 脳神経外科	久保長生 ほか
網膜芽腫に続発した松果体芽腫の1例	106
筑波大学臨床医学系 脳神経外科	福岡講平 ほか
髄液中好酸球増多を呈した放射線壊死の一例	110
防衛医科大学校 脳神経外科	魚住洋一 ほか

はじめに

第26回ニューロ・オンコロジーの会を担当させていただきました。師走のご多忙な時期にもかかわらず、多数の御演題を発表して頂き誠にありがとうございます。日頃、悪性神経膠腫の患者の治療に携わり、現状の治療の限界を痛感しております自分の思いを、主題の一つとさせて頂きました。なかなか明るい展望がない悪性神経膠腫の診断と治療に関する、基礎的あるいは臨床的な取り組みを披露して頂き活発な討議の時間が持てたことは幸いです、さらに粘り強く取り組んでいかねばとの思いを強くいたしました。そもそも本会の主旨であります、臨床症例の検討会ではいつもながらの忌憚のない議論が盛り上がり、発表して頂いた先生がたにとっても、また参会頂きました皆様にとっても有意義であったと思います。教育講演は、まず基礎的な話題を東京大学分子細胞生物学研究所の新家一男先生に悪性腫瘍とER stressと題し、おはなし頂きました。低酸素、低栄養環境下でも増殖を続ける悪性固形癌の環境への適応がまさに新たな癌治療の分子標的となりうるのお話で、その戦略にもとづく新規の抗腫瘍活性物質の発見、合成に期待が持てるとの内容でした。今後の展開が期待されます。臨床面からは、防衛医科大学校放射線科の徳丸阿耶先生に神経膠腫のMRI診断と題し、診断が困難な症例を中心に興味深い画像を供覧して頂きました。特に極めて小さな神経膠腫の画像からは腫瘍の発生に関わるインスピレーションが得られたのではないのでしょうか。6時間に及ぶほとんど休み無しの研究会を盛り上げて頂き、参会して頂きました皆様に深謝いたします。今回は、久保長生先生のご配慮で広く快適な新たな会場で会を催すことができました。感謝申し上げます。第27回は、聖マリアンナ医科大学脳神経外科の田中克之先生が、やはり悪性神経膠の治療を主題に取り上げられ4月に開催されます。さらに議論が深まることを期待しております。最後に、本会をいつも全面的にバックアップしていただいている日本化薬株式会社の皆様に御礼申し上げます。防衛医科大学校脳神経外科で初めて主催させて頂き、幾許か本会の発展に貢献できれば幸いです。講演集、*Neuro-Oncology 13(2), 2003* が皆様のお手に届き参考になれば望外の喜びであります。

第26回 ニューロ・オンコロジーの会
防衛医科大学校 脳神経外科学講座
苗代 弘(なわしろ ひろし)

総説：

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

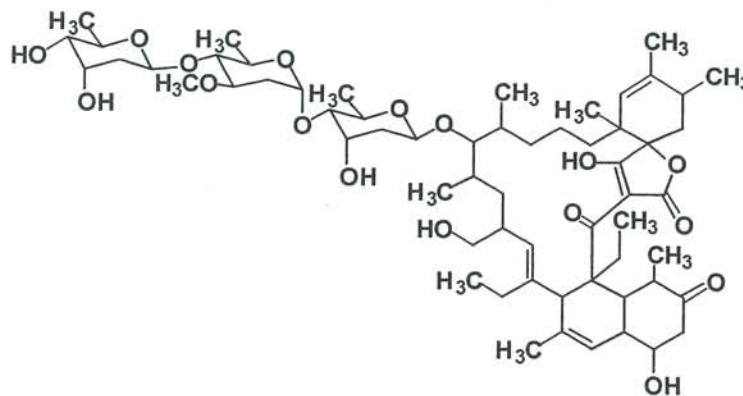
【はじめに】

小胞体(ER)ストレス応答は、細胞にある種のストレスが負荷され小胞体の機能が障害された際、細胞が死から逃れるための防衛機構である。そのストレスは主に三次元構造の不完全な蛋白質の蓄積によるものであると考えられている。そのストレスへの防衛機構は、蛋白質の分解、翻訳抑制および正常な折り畳みとの3つに大分される。この内、最も大きな役割を担う機構は、蛋白質の折り畳み機構であるが、それは分子シャペロンの作用によるものである。代表的な分子シャペロンとしてHSP90が良く知られているが、ストレス応答の分子シャペロンは分泌系蛋白質の折り畳みを担うGRP78である。GRP78は小胞体ストレスに曝された際に、小胞体内に立体構造が異常なタンパク質が蓄積すると、特異的に発現が誘導され異常タンパク質の正常な折り畳みを促進する。

一方、固形癌は血管新生が十分でないため、その中心部は低酸素・低グルコースという特殊な環境下

に置かれている。癌細胞はこのようなストレス環境に適応するため、分子シャペロンGRP78の発現を亢進させることが近年の研究により明らかにされてきている。また、一般に固形癌は抗腫瘍剤が効きにくいことが知られているが、この原因の一つとして、GRP78の発現上昇に伴う抗癌剤のターゲットであるトポイソメラーゼIIの発現低下が薬剤耐性獲得に寄与することも近年の研究により明らかになってきている。

したがって、ERストレスによって誘導されるGRP78の発現を特異的に阻害するような薬剤は、化学療法が困難な固形癌に対し有効な制癌剤となることが期待される。我々は、GRP78のプロモーターであるERSEによって制御されるリポーターアッセイを用いて、GRP78発現阻害物質のスクリーニングを行ったところ、土壌分離放線菌 *Streptomyces versipellis* 4083-SVS6株より、新規物質 versipelostatin(VST)を単離した。

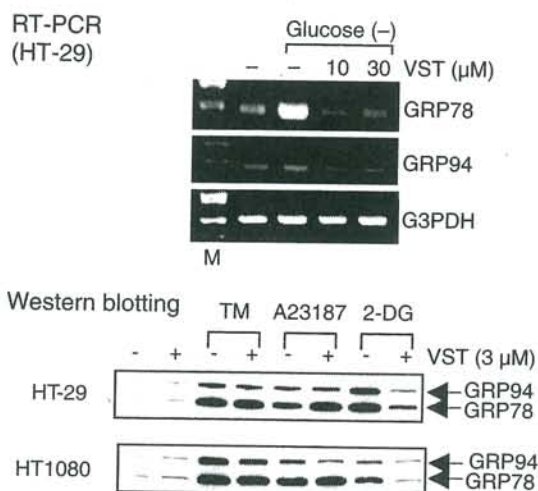


【VSTの癌細胞におけるERストレス誘導

GRP78発現抑制と選択的細胞死誘導】

GRP78の発現が亢進している大腸癌細胞HT-29細胞、およびsarcome細胞HT1080細胞において、ERストレス誘導剤である、tunicamycin(TM)、A23187、2-deoxyglucose(2-DG)および生理的なERストレスであるグルコース飢餓(Glucose starvation, GS)に曝されると、GRP78が転写レベルで強く誘導されタンパク質

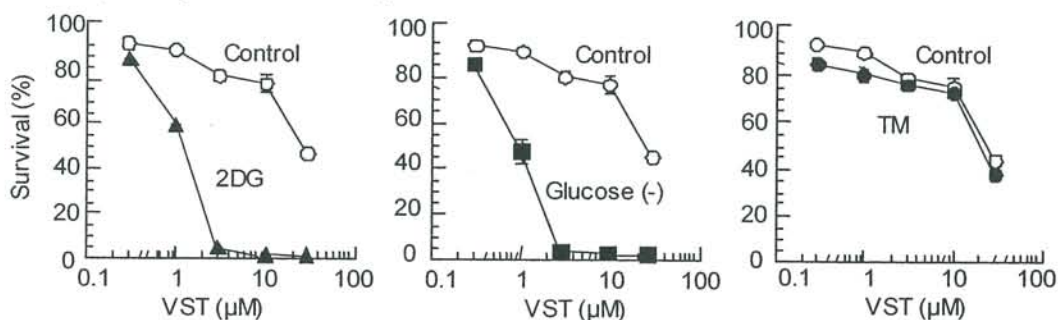
レベルが上昇する。これに対し、VSTは2-DGおよびグルコース飢餓によるGRP78の発現を、転写レベルおよびタンパク質レベルで特異的に抑制する。この時、VSTはTMやA23187によるGRP78の発現には全く影響を与えなかった。さらに、VSTは定常状態でのGRP78の発現レベルには影響を与えなかったことから、ERストレスによって誘導されるGRP78の発現を特異的に抑制することが判明した。



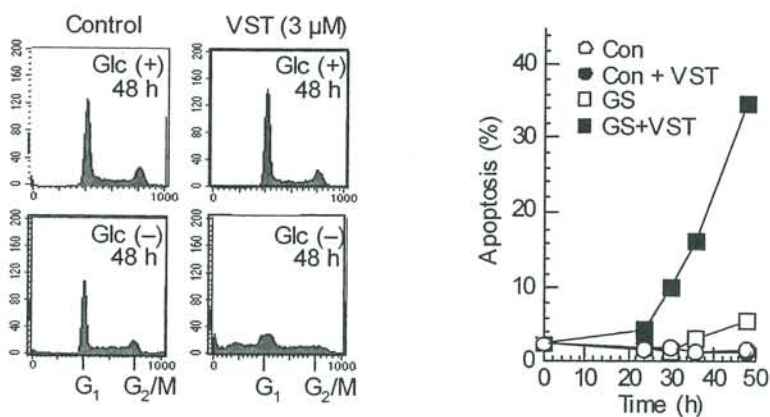
VSTは、通常の培養条件下では平均 IC_{50} 値が $50 \mu\text{M}$ 以上であり、ほとんどの癌細胞に対し細胞死を誘導しない。癌細胞は、2-DGおよびグルコース飢餓によるERストレスのみではほとんど細胞死は誘導されな

いが、VSTによりGRP 78の発現が抑制された場合は激しい細胞死が誘導される。GRP 78の発現抑制が観察されなかったTM群に対しては、何の併用効果も認められなかった。

HT-29 (Colony formation assay)



HT1080 (FACS analysis, PI)

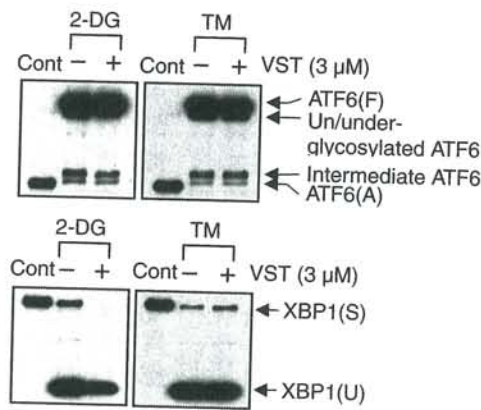


【VSTのGRP 78 発現抑制メカニズム】

GRP 78はERSEと呼ばれるプロモーターの活性化によりその発現が誘導される。ERSEを特異的に火星化させる転写因子としてATF6とXBP1が知られている。ATF6およびXBP1は折り畳みの不完全なタンパク質を感知した後活性化されるが、それぞれタンパク質レベルおよび mRNA レベルで活性化が調節されている。2-DG および TM 添加による両因子の活性化と、それに対する VST の効果を検討したところ、VST は ATF6 の活性化には影響を与えずに、XBP1 の splicing を特異的に抑制することが判明した。また、活性型 XBP1(S)を導入した細胞において、著しい XBP1(S)

タンパク質の減少が認められたことから、VSTは XBP1 の splicing のみでなく、XBP1(S) の不安定化を促進することも活性発現機序の一つであることが判明した。

また、VST は TM による GRP 78 の発現は抑制することが出来なかったが、グルコース飢餓下で TM 処理した時に誘導される GRP 78 の発現は抑制することが確認された。このことは、VST の活性はグルコース代謝全体に関与することを示唆しており、新たな GRP 78 発現経路の存在を示唆しているが、VST の直接のターゲットに関しては現在検討中である。



【おわりに】

以上示したよう、固形癌細胞はグルコース飢餓などのストレスに適応するため、分子シャペロンである GRP 78 を強く発現させること、および GRP 78 を発現抑制することにより特異的な細胞死が誘導されることを明らかにした。グルコース濃度が極端に低い組織は癌組織以外存在しなく、身体において極めて特殊な環境である。また、ヒトではマウスほど血管新生が盛んでなくヒトの癌組織では血管形成が不十分なケースが多い。さらに最近の研究により、多くの臨床癌で GRP 78 プロモーターの転写因子である ATF6 および XBP1 の発現上昇が確認されてきている。このように、GRP 78 は固形癌選択的な薬剤開発の優れたがん分子標的であると考えられ、今後このような戦略からの固形癌選択的な抗腫瘍剤の開発が期待される。

【文献】

- 1) Acker, T., Plate, K. H. A role for hypoxia and hypoxia-inducible transcription factors in tumor physiology. *J Mol Med* 2002; 80: 562-75.
- 2) Lee, A. S. The glucose-regulated proteins: stress induction and clinical applications. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 504-10.
- 3) Shen, J., Hughes, C., Chao, C., Cai, J., Bartels, C., Gessner, T., et al. Coinduction of glucose-regulated proteins and doxorubicin resistance in Chinese hamster cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 3278-82.
- 4) Ma, Y., Hendershot, L. M. The unfolding tale of the unfolded protein response. *Cell* 2001; 107: 827-30.
- 5) Reddy, R. K., Mao, C., Baumeister, P., Austin, R. C., Kaufman, R. J., Lee, A. S. Endoplasmic reticulum chaperone protein GRP78 protects cells from apoptosis induced by topoisomerase inhibitors: role of ATP binding site in suppression of caspase-7 activation. *J Biol Chem* 2003; 278: 20915-24.
- 6) Ogiso, Y., Tomida, A., Tsuruo, T. Nuclear localization of proteasomes participates in stress-inducible resistance of solid tumor cells to topoisomerase II-directed drugs. *Cancer Res* 2002; 62: 5008-12.
- 7) Ogiso, Y., Tomida, A., Lei, S., Omura, S., Tsuruo, T. Proteasome inhibition circumvents solid tumor resistance to topoisomerase II-directed drugs. *Cancer Res* 2000; 60: 2429-34.
- 8) Park, H.-R., Furihata, K., Hayakawa, Y., Shin-ya, K. Versipelostat, a novel GRP78/Bip molecular

- chaperone down-regulator of microbial origin.
Tetrahedron Lett. 43, 6941-6945 (2002)Brown JM,
Giaccia AJ. The unique physiology of solid tumors:
opportunities (and problems) for cancer therapy.
Cancer Res 1998; 58: 1408-16.
- 9) Yoshida, H., Matsui, T., Yamamoto, A., Okada, T.,
Mori, K.. XBP1 mRNA is induced by ATF6 and
spliced by IRE1 in response to ER stress to produce a
highly active transcription factor.
Cell 2001; 107: 881-91.
- 10) Lee, K., Tirasophon, W., Shen, X., Michalak, M.,
Prywes, R., Okada, T., et al. IRE1-mediated
unconventional mRNA splicing and S2P-mediated
ATF6 cleavage merge to regulate XBP1 in signaling
the unfolded protein response.
Genes Dev 2002; 16: 452-66.
- 11) Harding, H. P., Zhang, Y., Ron, D. Protein
translation and folding are coupled by an
endoplasmic-reticulum-resident kinase.
Nature 1999; 397: 271-4.
- 12) Song, M. S., Park, Y. K., Lee, J. H., Park, K.
Induction of glucose-regulated protein 78 by chronic
hypoxia in human gastric tumor cells through a
protein kinase C-epsilon/ERK/AP-1 signaling
cascade. *Cancer Res* 2001; 61: 8322-30.
- 13) Shuda, M., Kondoh, N., Imazeki, N., Tanaka, K.,
Okada, T., Mori, K., et al. Activation of the ATF6,
XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular
carcinoma: a possible involvement of the ER stress
pathway in hepatocarcinogenesis.
J Hepatol 2003; 38: 605-14.

総説：

Glioma診断のpitfall: MR所見を中心に

MR findings of glioma: Pitfall for diagnosis

防衛医科大学校 放射線科

徳丸 阿耶

【緒言】

MRIによる形態診断は、すでに脳腫瘍の診断に欠かせない役割を果たしている。また、MR撮像法の進歩は目覚ましく、日々刻々と通常の形態診断に留まらない新たな情報を得る事が可能になってきている。perfusion imagingの応用によって、相対的脳血流量(rCBV)を簡便に算出し、腫瘍の細胞分裂能、血管新生との対応を評価し、悪性度判断はより精密となっている。さらにパラメーターを加えて、microvascular permeabilityの評価の試みも提出され、MR spectroscopyなども含め、より踏み込んだ診断が可能となっている。さらに外科手術を具体的に支援するナビゲーションとしての術前、術中画像情報の進捗など、前年の当会においても詳細に報告されている¹⁾。しかしながら、今回私が担った役割は、最先端の紹介というものではなく、むしろ初回のCTで、あるいはスクリーニングのMRIで、腫瘍としての判断に苦しむものについての再検討である。当番世話人の苗代先生からの依頼は『サイズの小さいものの紹介』であったが、講演当日の御質問にもあった通り『そもそも1cm程度の腫瘍を診断して何の意義があるのか?』という疑問に答えるものを残念ながら持ち合わせない。しかし、これだけ術前画像情報が充実した時代にあっても『bulky massを形成したanaplastic gliomaの長期生存率は極めて低い』ということから、治療の可能性を最大限に広げる一端として、小さい腫瘍を見つけていく意義を問われたものと解釈し、拙い講演を組み立てていく事とした。小さいものを見つけ、判断するのに最先端の画像診断法は、最初の段階では役に立たない、というより、選択されている事は極めて稀、あるいは指摘されている事自体が稀である。放射線診断医が、通常のスクリーニング検査の中で、どのような判断をくだしていくかのプロセスをできるだけお示しし、診断に苦慮する症例をどのように判断してゆくかの入り口に辿りつくことを本稿の目的とした。

【小さい信号異常】

悪性神経膠腫の診断に多様な情報が与えられ、また複合的な治療により、治療成績の向上はめざましいが、bulky massを形成した悪性神経膠腫の予後に光明はみえない。診断が確定した時点での腫瘍サイズは、治療戦略、予後に大きな影響を与える因子である。しかし腫瘍サイズが小さいものは、そもそもそれが腫瘍性疾患かどうかを判断する事が非常に難しく、それをどのように判断していくかは、治療戦略においても一つの大事な道筋だろうと思われる。

MRIは、高度の密度分解能によって微細な病変を見出す事を可能としてきたが、ごく小さい病変の性質を見極める事は、なお難しい課題である。無症候性脳梗塞が取りざたされてきた過程で、血管外腔の詳細な検討がすすめられ、MR画像での見分け方も明瞭となってきたことも、その課題の解決の過程を示すものである。血管外腔は、くも膜下腔が脳内に進展したもので、壁はpia-glial layerで被われ、腔の中には血管が確認される。肉眼でもよく観察され、もっともよく知られているのは前有孔質に認められるものであるが、よく観察するとMRIでは広範囲に確認する事ができる。基底核部などで小梗塞との鑑別が問題になることはあるが、信号強度は髄液と同じである事、局在、かなり拡張したものでは内部に血管構造そのものを観察出来る事などから鑑別可能であろう。血管外腔がmass effectを呈したものについての報告もあるが、腫瘍性病変との鑑別に苦慮する事は殆どない。

それでは、1cm以下の小さい信号異常を、どのような時に腫瘍を否定できない信号変化として、指摘し、主治医との連絡をとろうとするか私見を述べたい。ごく当たり前のことであるが、患者さんの訴えが明確な時は、その訴えを尊重する事が重要である。脳幹とくに被蓋においては、諸核が狭い所にひしめき合っているため、ごく小さい病巣でも症状が明瞭な場合が多い。図1aは、右側頭窩のくも膜嚢胞術後経過観察中のMRIで、一過性の複視の訴えがあった。点状のごく微細な所見であるが、T2強調画像で点状

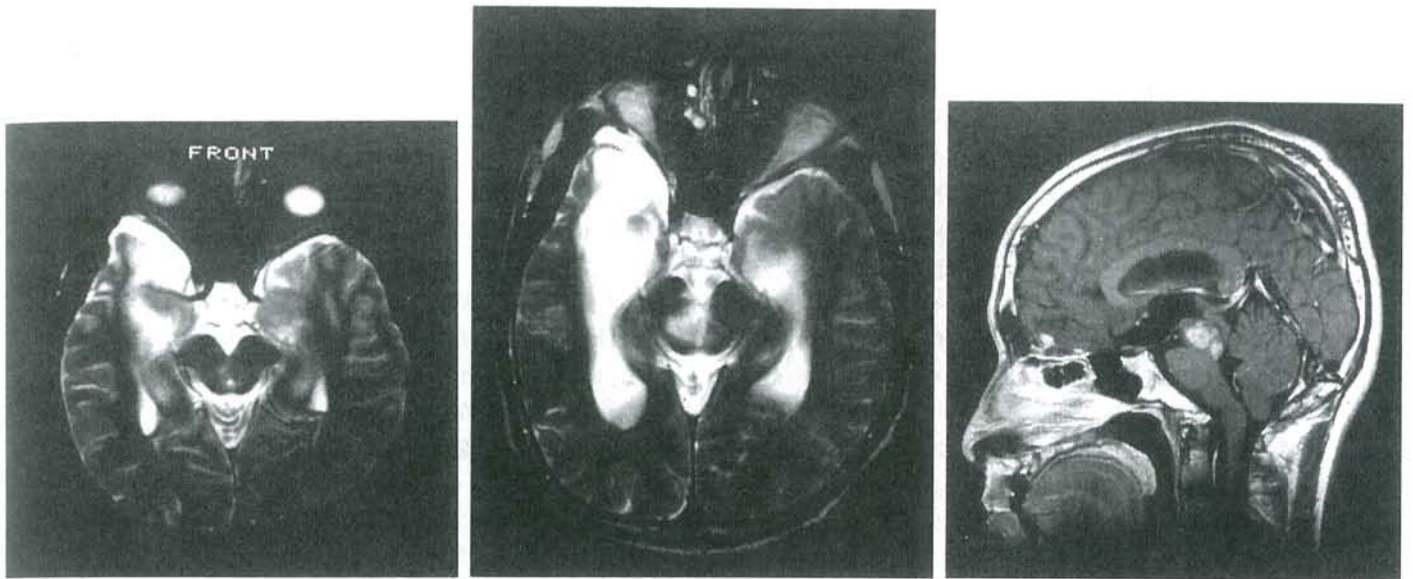


Fig1a

Fig1b

Fig1c

図 1

16歳男児、右くも膜嚢胞術後経過観察中。

1a: T2強調横断画像 (TR/TE=3000/90)。複視の訴え有り。右動眼神経核近傍に点状の高信号が認められる。

1b,c: 3ヶ月後。信号異常は著明な増大を示し、造影増強効果が明瞭となった。

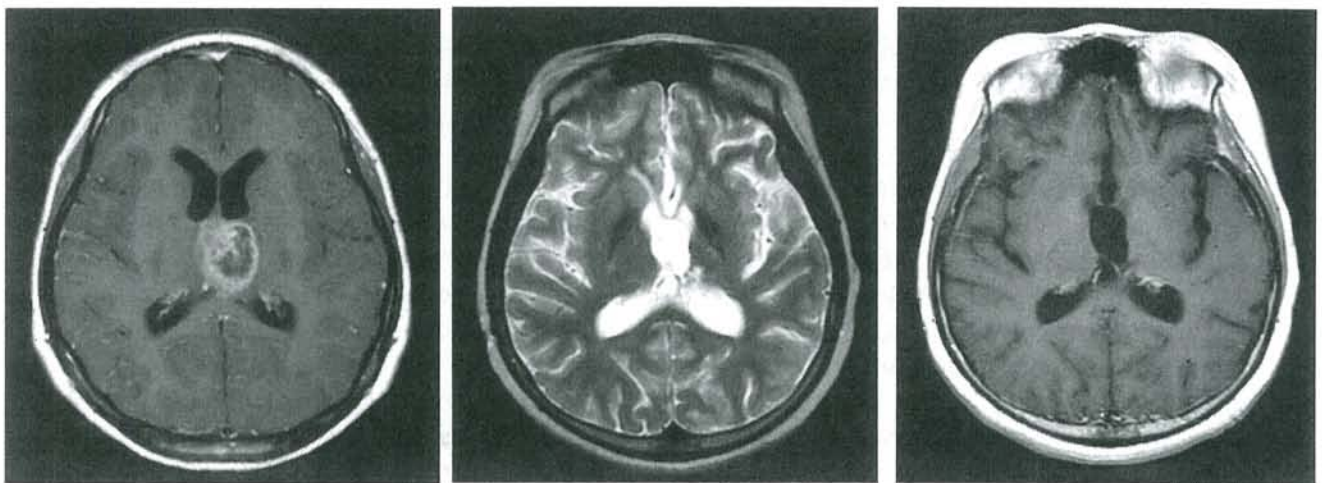


Fig2a

Fig2b

Fig2c

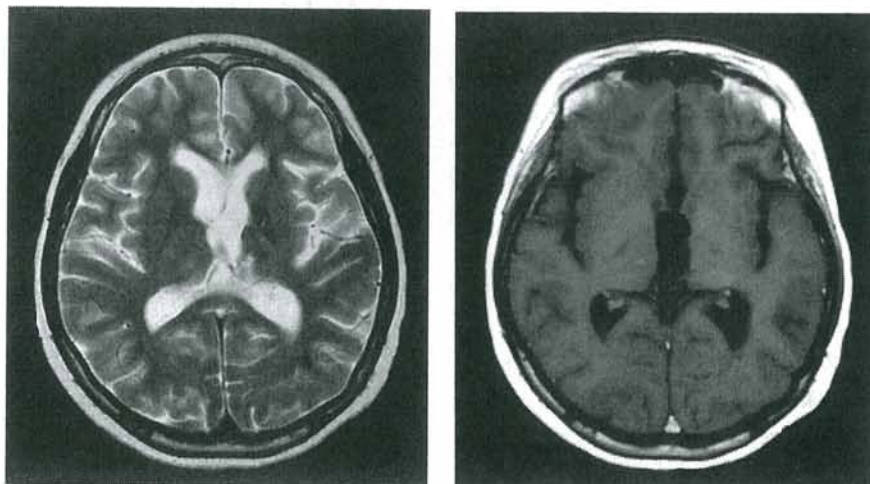


Fig2d

Fig2e

図 2

14歳女児。視床 astrocytoma 術後経過観察。

a: 術前。視床左側に造影増強効果を示す腫瘍性病変が認められる。

b,c: 術後経過観察。

d,e: 術後 28ヶ月。b,cでは認められなかった、対側視床に点状の T2 強調画像での高信号が捉えられ、同部は点状ではあるが明瞭な造影増強効果を示す。

の高信号が中脳レベル、右動眼神経核近傍に認められる。仔細を検討すると、明瞭な点状高信号の周囲には不明瞭な淡い信号変化を伴っている。先行感染は指摘されず、スライス面の相違で見のがされる程度の大きさであるが、経過観察中に新たに出現した信号異常であり、また淡い信号変化を周囲に伴っている点から、腫瘍の可能性も含めて、短期の経過観察が必要な症例だろう。点状の信号異常には、むしろ積極的に造影検査を付加するなどの判断が必要な場合がある。

感染後の autoimmune process による広義の炎症、血管炎症候群などに伴う病変などを、この浮腫を伴う点状病巣の所見から否定する事はできず、諸々の鑑別について臨床的情報を増やしつつ、短いスパンで、造影を含めた(現時点では、perfusionなど)画像的経過観察を密にお願いしたいとコメントする。図1b,cは、3ヶ月後の画像で著明な増大と、造影増強効果を示し、組織は astrocytoma であった。図2は、視床 astrocytoma の患者さんで、2b,cは術後、放射線、化学療法後経過観察中のMRIである。腫瘍はかなり縮小しており、対側中脳に所見を認めない。術後28ヶ月で、右中脳に点状の高信号が出現し(図2d)、同部は小さいながら明瞭な造影増強効果を示し(図2e)、明らかに再発である。術後経過観察でなければ、積極的に指摘し得ないのかもしれない小ささかも知れないが、再発でなくても de novo の若年者における信号異常は大きさに関わらず、見逃さないことは大切である。もちろん、多発性硬化症、広義の炎症性疾患、脳血管障害においても、ごく小さな信号異常として認められる場合がある。この際の臨床情報は非常に重要で、先行感染の問診などは、診療科によっては見落としがちな事項である。その情報があれば、初回検査で積極的に造影検査を施行し、診断に役立つ事も多い。図3は、11歳女児、2週間前に風邪をひき、その後、左動眼神経麻痺を生じた。感染後 autoimmune process による炎症性病態と考えられ、ステロイドパルス療法が選択され、奏効した。図4は、27歳女性、左外転神経麻痺で発症した多発性硬化症の初回MRである(UCSF症例)。左外転神経の走行に沿うようにわずかな腫脹を伴う信号異常が指摘される。ステロイド治療によって軽快が認められ、脱髄病巣であったと考えられる。図5は、しばしば腫瘍疑いで相談される所見で、延髄腹側に腫脹を伴う信号上昇がT2強調画像で認められる。この患者さんは、2年前に橋被蓋に出血があった。この延髄の信号異常は、対側視床、同側赤核、歯状核を結ぶ領域に病変が存在したときに生じる transsynaptic degeneration、延髄下オリブ核仮肥性を示している。変性であるが、腫脹を伴い、病理学的にも astrocyte の腫脹を伴う。

テント上の小さな腫瘍性病変は、後述する鑑別疾

患群に比べて onset も不明瞭、臨床症状も不明瞭で、偶然に発見される場合も少なくない。これは、他の疾患群では、なんらかの随伴症状が存在する場合が多い事と趣を異にする。また、若年で normal variant、正常解剖学的構造で指摘されない信号異常が初めて見えた場合には、留意を要する。Germinoma など、局所の萎縮を伴う病変を除き、局所萎縮が明確でない信号異常も古い病態でない可能性があるため、『変化』の有無を判断することが必要と考えられる。1cm あれば、小さいながら mass としての性格を有するかという目で対象を捕らえる事も必要だろう。図6aは、27歳男性、正常 volunteer としての検査中に、右側頭葉白質に径7mm大、T2強調画像で淡い高信号を示す病巣として指摘された。周囲に萎縮性変化はなく、丸い。内部信号は、明らかに髄液とは異なり、不均一である。造影増強効果は、最初の検索の時点では認められていないが、腫瘍の可能性を否定できず、比較的短いスパンでの経過観察を継続した。2年3ヶ月後、極わずかであるが、病巣の増大傾向、周囲に弓状の浮腫を疑う所見(図6b)、内部に点状の造影増強効果の新たな出現が確認され(図6c)、これ以後の増大、malignant change への移行の可能性を否定できず、この時点で積極的に摘除の可能性を示唆した症例である。腫瘍は全摘され、astrocytoma grade II であった。ごく小さいものを形態的特徴のみから、腫瘍性病変とワンポイントの検査のみで断定するのは困難だが、「臨床症状の有無に関わらない。(ないからといって、無視しない)」「経過中に新たに表れた、de novo の病巣の可能性」「局所萎縮を有しない(germinoma を除く)」「小さいが、mass effect を持っている可能性、丸いもの、点状のものは注意」「短期の経過観察で、縮小しない。あるいは経過観察中に僅かでも増大傾向、あるいは造影増強効果の程度に変化がある。」「他の疾患が否定される。」などは、なんとも頼り無い手がかりと思われるが、所見をとる上では毎回気にかける事柄である。このうち、最もあるいは、ただ一つ説得力のある事項は、変化があったということだが、それにしても、これを生検あるいは手術適応として推奨するにはあまりに乏しい根拠である事も確かで、どれくらいの期間大きくならず、あるいは悪性変化を示さずに存在し続けるのかの判断も非常に難しいままである。統計学的処理がなされた数字を元にしたり、大きくなって腫瘍の性格が明瞭に指摘される場合のみならず、患者1例1例の画像を踏み込んで読み込み、その状況を判断してゆくということも、時に必要であり、その積み重ねが、母数を増やし、判断の糧を客観的に示す時期につながるのではないかとひそかに、かつ粘り強く考えている。

画像診断の方法論の進捗は、小さい病態について



Fig.3

図 3

11 歳女児。先行感染後、左動眼神経麻痺。左動眼神経核近傍に淡い高信号強度が T2 強調画像 (TR/TE=3000/120) で捉えられる。ステロイド治療が奏効した。



Fig.4

図 4

27 歳女性、左外転神経麻痺 (UCSF 症例)、左外転神経走行に沿うように信号上昇が認められる。多発性硬化症の初回脱髄病巣であった。

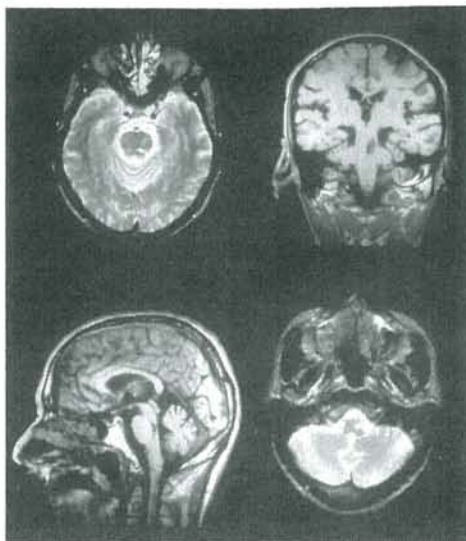


Fig.5

図 5

橋被蓋左側に慢性期出血が認められる。この出血との連続性はないが、同側の延髄腹側には僅かな腫脹を伴う T2 強調画像での高信号が捉えられる。中心被蓋路を含む出血に伴う transsynaptic degeneration である下オリブ核仮性肥大を示している。

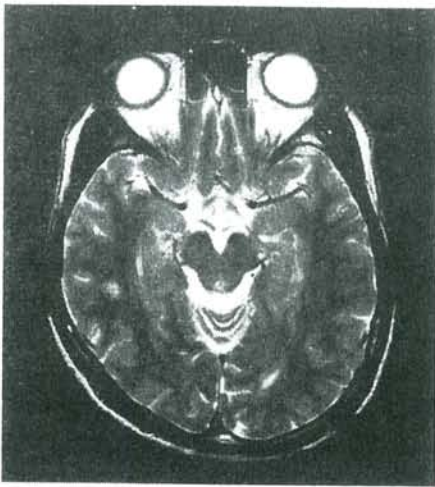


Fig6a



Fig6b

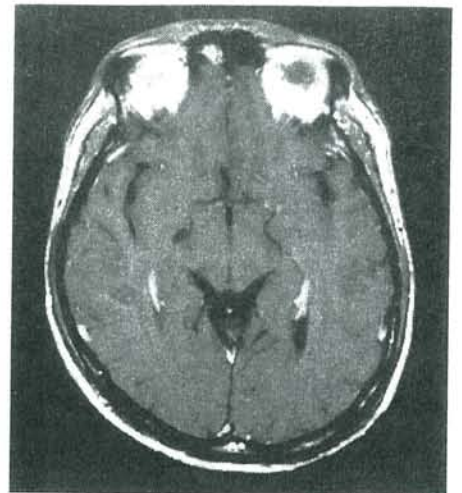


Fig6c

図 6

27歳男性。ボランティア。

a: 右側頭葉白質に、径7mm、T2強調画像で、淡い高信号強度を示す円形の病巣が偶然の機会に指摘された。
b,c: 2年3ヶ月の経過観察にて、信号異常の周辺には弓状の浮腫を疑う所見が明瞭となり、点状ではあるが、造影増強効果も新たに出現したと考えられる。この時点で、手術に踏み切った。(astrocytoma grade II)。

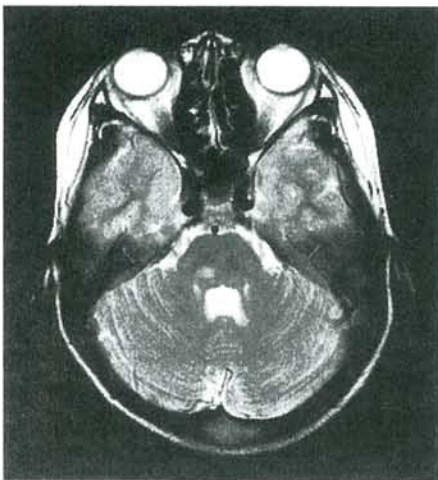


Fig7a

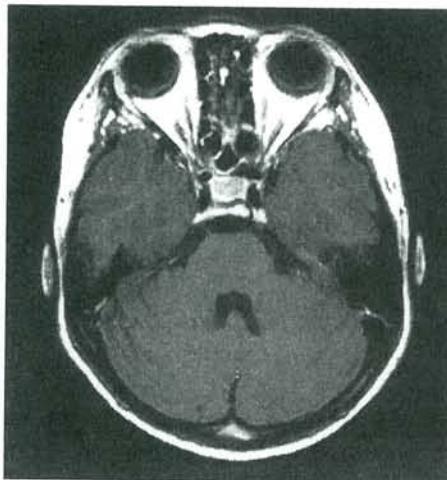


Fig.7b

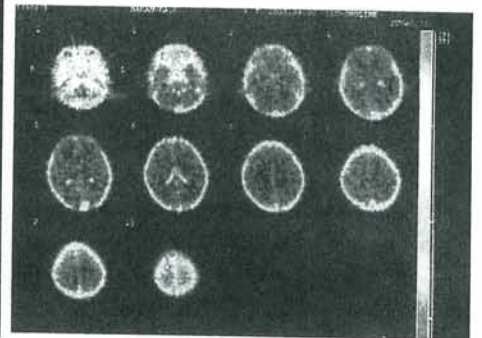


Fig7c

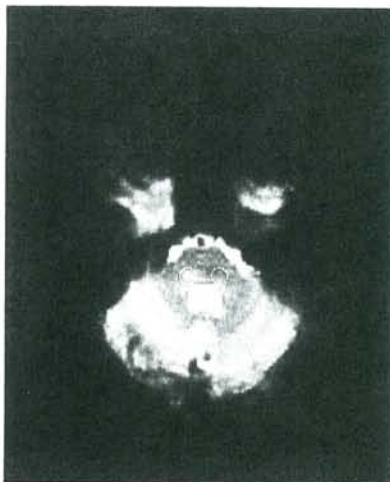


Fig.7d

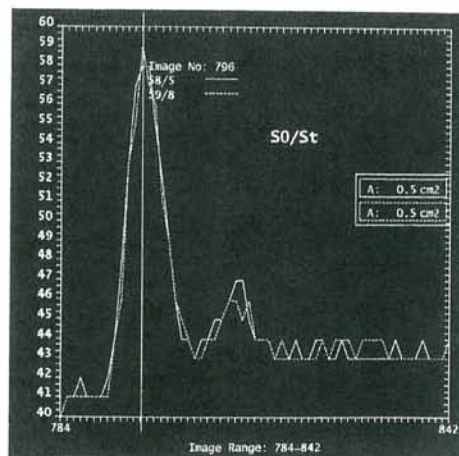


Fig7e

図 7

9歳女兒。頭痛。

a,b: 頭痛でMRを撮像したおり、橋被蓋にT2強調画像で淡い高信号、造影増強効果を認めない lesionが指摘された。萎縮は伴わず、僅かながら被蓋に圧排を伴う。
c,d,e: choline C14 PET検査を付加しているが、橋を含めて異常な uptakeは捉えられない。また、perfusion studyによって、rCBVを算出しているが、信号異常部と正常部の間に、差異を認めない。

もなんらかのヒントを与えてくれる可能性がある。図7は、9歳女児、頑固な頭痛を主訴にMRIが施行された。橋底部右背側に、径6mm大、T2強調画像で淡い高信号強度を示す病巣が捉えられ、被蓋に対しわずかに圧排性の状況が示唆された。神経学的異常は確認されず、造影増強効果も認められない。広義の炎症性病態を示唆しうる各種検査に異常はなく、既往歴に特記すべき所見はない。診断を特定する事は非常に困難だが、小児であり、信号異常の変化の有無については慎重の上にも慎重を期すべき症例と捉えている。被蓋に圧排性変化が僅かながら有る点、経過観察で消退傾向が確認されない事からは腫瘍性病変の可能性もある。そのため、現時点でできうる限りの画像検査を、御家族の同意を得て施行しているが、perfusion studyによっても tumor vascularity は正常部位と変わらず(図7d,e)、PET(choline C14)においても有意な uptake は確認されず(図7c)、gradeの高い腫瘍を示唆しうる情報は現時点で得られない。現時点での基礎的データを元に、MRIで簡便に施行出来る perfusion study による tumor vascularity の評価、MRSなどを付加し、経過観察の時期を1ヶ月から3ヶ月、さらに6ヶ月に延ばした所である。

現段階では他の診断がつかず astrocytoma 疑いとし経過観察している1cm以下の腫瘍は8例あり、そのうち3例に手術が施行されたが、いずれもその踏み切る根拠は、『変化』のみであった。適切な経過観察の時期を設定する事が必要であるが、症例1のように点状の異常のみが指摘され、とくに脳幹部で臨床症状が明確であり、他の疾患が否定あるいは強く示唆されない場合には、積極的に perfusion study, PET などを含めた、さらに腫瘍内部の性質を判断しうる手段を積極的に選択すべき時代にあると考える。

【diffuseな信号異常】

gliomatosis cerebri という浸潤性に進展する腫瘍は、生前診断はMRIなどをもって尚難しいと記載がある。破壊、あるいは腫瘤形成がはっきりしない、さらには信号異常さえ些少な段階でも、広範囲に進展している例があり、診断に苦慮する場合も多い。図8も、テント上下にわたって、病変が存在する。左前頭葉では信号変化は些少ながら、皮髄双方に淡い信号変化と、ごく軽度の腫脹が認められ、脳溝の描出は左側で不良となっている(図8b)。テント上には、この程度のわずかな変化しか捉えられない段階で、テント下、中脳被蓋にも T2 強調画像で点状の信号変化が捉えられる(図8a)。白質脳症などの鑑別は無数にあげられるが、テント上下に(しかも連続性を確認できない状況で)、皮質も一部含めて捉えられる病巣の鑑別に、それぞれの所見が繊細なものであっても、gliomatosis cerebri を念頭に置く事は必要である。図に

経過を示すが、3ヶ月の内に、病巣はさらに広範囲におよび、中脳の点状信号上昇は増大、腫瘍としての性格が明瞭となってきた(図8c-e)。上前頭回からの生検は、grade I であるが、その割りに軟膜への進展、テント下への進展があり、gliomatosis cerebri, grade III として捕らえるべき症例であった。(写真は、慈恵医大 神経内科小野内健司先生の御配慮による)。

このように、所見が非常に繊細な場合、生検の時期などを選定する上でも、迷う事は多い。もし、病期によって予後が変わり、あるいは gliomatosis cerebri に対する画期的な治療が進捗し、初回の繊細な所見の段階であれば、予後に期待が持てるのなら、診断確定のための侵襲的手段を選択する時期についてもおのずから定まってくるだろうが、やはり大変難しい課題である。

一方、他科で腫瘍疑いといわれながら、腫瘍でない可能性を指摘する場合も少なくない。図9は、54歳男性、頭痛を主訴に検査が施行され、脳幹腫瘍疑いで入院された。たしかに、上述の例に酷似して、破壊ははっきりしない diffuse な T2 強調画像での高信号が、脳幹から小脳半球までに及んでいる。広がり割には、腫脹は軽微かと思われるが、相違はわずかである。高血圧を機転に頭痛が悪化しており、高血圧性脳症がもっとも考慮される所見である。血圧コントロールを主とする経過観察によって、画像所見、臨床所見共に軽快している。このような症例では、拡散強調画像などを付加する事によって、edema を主体とする病態であるかどうかの情報が増える事が期待されている²⁾。高血圧性脳症における血管性浮腫の機序は、血圧上昇にともない血管自動調節能が障害され、血管拡張を生じ、血流量が増加、血液脳関門の破綻に伴う血漿漏出によると考えられている。病態によっては、細胞性浮腫を来す事もあり、血管攣縮や血管性浮腫に引き続き局所毛細管圧が低下する為虚血を生じる結果とも考えられている。拡散強調画像、灌流画像、MRSなども重要なサポートとなると思われるが、さらに大切なのは、検査時点での患者さんの病態を把握することで、そのためには主治医と放射線科診断との緊密な信頼関係の構築が是非とも必要である。

【Tumor Permeability】

MRIによる腫瘍の血管動態評価は、昨年の教育講演、『脳腫瘍のMRI診断の最近の進歩』でも述べられている¹⁾。高速スキャンを利用した灌流画像によって、rCBV, rCBF, MTTなどが算出可能となる。脳腫瘍では、rCBVが血管新生に相関し、腫瘍の悪性度などとの相関があるとの報告が多く見られる。最近では、さらにパラメーターを加えて、permeabilityを考慮することができるようになり、腫瘍の悪性度との相関につ



Fig8a



Fig8b



Fig8c

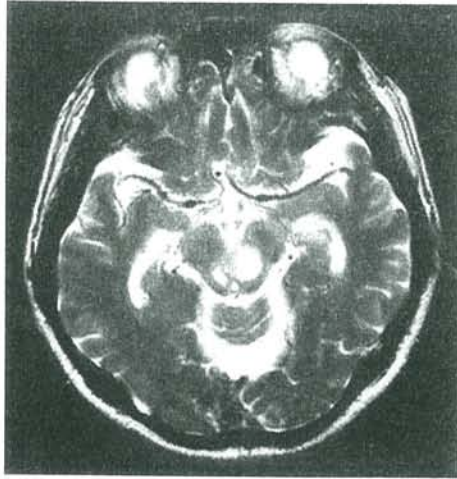


Fig8d

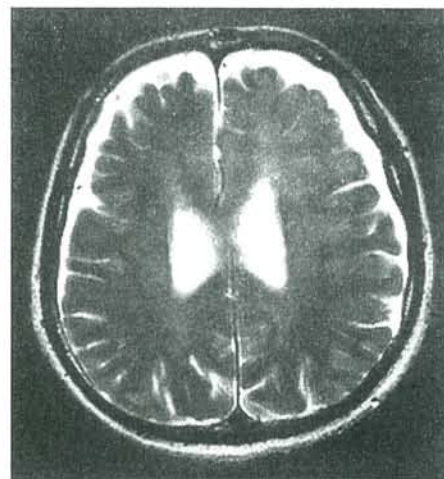


Fig8e

図 8

64 歳男性、ふらつき。

a,b: ごく淡い変化だが、左前頭葉の皮質、髄質双方に淡い信号上昇があり、脳溝描出も左側で不良である。テント下では、中脳被蓋左側に点状の淡い高信号を疑う。

c,d,e: 3ヶ月で、病巣の進展は明らかで、中脳の信号異常は増大、中小脳脚にも信号変化が進展している。(慈恵医大 神経内科 小野内健司先生の御配慮による)

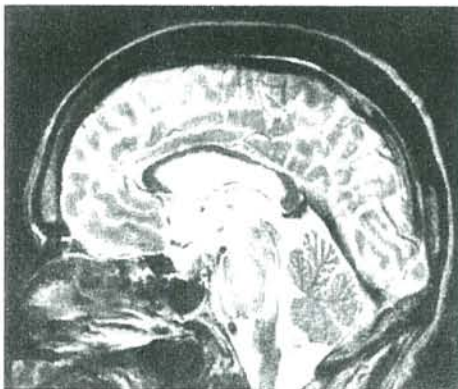


Fig.9a



Fig.9b

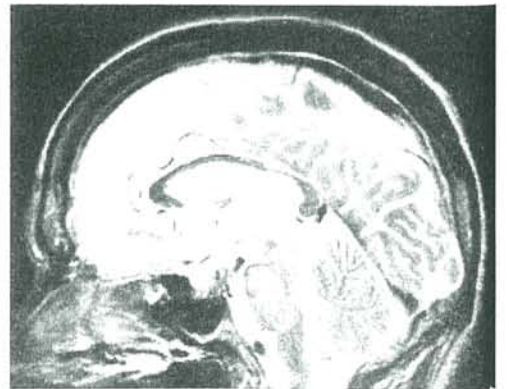


Fig.9c

図 9

54 歳男性、頭痛。高血圧の既往。

a,b: 橋を中心に、既存の構造の破壊ははっきりしない、diffuse な信号上昇が認められる。信号異常のひろがりの割に、腫脹は軽微である。

c: 血圧コントロールにて、所見の軽快を認める。高血圧性脳症と考えられる。

いての新たな報告が相次いでいる^{3,4,5)}。血管透過性の亢進している high grade glioma では、血液脳関門が破綻している事が示され、さらにこの事実は、腫瘍の増生に重要な役割を果たす angiogenic factors と関連しているとされる。生検部位として適当なのは、vascularity が低く、permeability が高い所であろうから、もしそのような所が捉えられれば、非常に役立つ情報になろう。また、anti-angiogenetic agent の抗腫瘍薬としての開発も進んでおり、動物実験レベルでは、投薬による tumor permeability の軽快が示唆されはじめている。報告されたデータはまだ少ないが、これらの方法論を駆使することで、薬剤の評価、治療効果判定に役立つものと考えられる。

【文献】

- 1) 土屋一洋 脳腫瘍の MRI 診断最近の進歩
Recent developments in MR imaging in the
Diagnosis of Brain Tumors Neuro-Oncology 12(1),
15-22, 2002
- 2) Schwartz RB, Mulkern RV, Gudbjartsson H, Jolesz F.
Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive
encephalopathy: clues to pathogenesis.
AJNR 19:859-962:1998
- 3) Roberts HC, Roberts TP, Bollen AW, Ley S,
Brasch RC, Dillon WP. Correlation of microvascular
permeability derived from dynamic
contrast-enhanced MR imaging with histologic grade
and tumor labeling index: a study in human brain
tumors. Acad Radiol. 8:384-91:2001
- 4) Provenzale JM, Wang GR, Benner T, Petrella JR,
Sorensen AG. Comparison of permeability in
High-Grade and Low-Grade Brain Tumors Using
Dynamic Susceptibility Contrast MR Imaging.
AJR:178;711-716:2002
- 5) Yang S, Law M, Zagzag D, Wu HH, Cha S,
Golfionos JG. et al. Dynamic contrast-enhanced
perfusion MR imaging measurements of endothelial
permeability: Differentiation between atypical and
typical meningioma. AJNR 24:1554-1559:2003

悪性神経膠腫に対する Npe6 を用いた Photodynamic therapy ～ An experimental study ～

東京医科大学医学部脳神経外科 第二生理¹⁾

生天目 浩昭、堤 正輝、秋元 治朗、原岡 襄、會澤 勝夫¹⁾

【目的】

新規光感受性物質である Talaporfin (mono-L-aspartyl chlorin e6: 以下 Npe6) を用いた、悪性神経膠腫に対する光線力学的治療 (photodynamic therapy: 以下 PDT) の可能性を、担脳腫瘍ラットモデルを用いた、経時的組織変化をもって評価した。

【対象および方法】

10週齢雄性SDラットの右前頭葉に定位脳手術装置を用い、C6 glioma 細胞 5×10^5 個を脳表より1.5mmの深度に正確に移植した。移植5日目に開頭し、Npe6 5 mg/kg を静注、その1時間後に664nmの波長を有する diode laser を $10\text{J}/\text{cm}^2$ 、 $100\text{mW}/\text{cm}^2$ 、照射径 10-14mm にて脳表に照射した。照射前、1時間後、3時間後、6時間後に脳を摘出し、HE染色およびGFAP、M30 cyto-death (caspaseを介するapoptosis産物) を用いた免疫染色を行った。

【結果】

①照射前組織では脳表より1.5mmの深度まで、micro-necrosis を伴う明瞭な glioma mass が形成され、腫瘍細胞はGFAP陽性であり、neovascularization を伴う腫瘍浸潤領域も形成された。

②照射1時間後には脳表から1mmの深度まで腫瘍壊死組織が充満しており、その深部には未だ viable な腫瘍細胞が存在したが、細胞は膨化し、核の pyknotic change が認められた。GFAP染色では細胞辺縁をなぞる様な染色性に変化、M30が腫瘍細胞の細胞質に顆粒状に発現していた。

③照射3、6時間後と経時的にこれらの所見が顕著となり、6時間後には腫瘍細胞はわずかに残存するのみで、GFAP陰性、M30強陽性となった。

【結論】

Npe6と diode laser を用いた PDT は悪性神経膠腫モデルに壊死と apoptosis を惹起した。

【文献】

- 1) Reiners JJ. et.al. Cell Death and Differentiation 9, 934-944, 2002
- 2) Roberts WG. et.al. J.Natl. Cancer Inst 80, 330-336, 1988
- 3) Roberts WG. et.al. Laser Surg Med 9, 90-101, 1989

N-カドヘリン遺伝子を利用した 悪性神経膠腫の浸潤予防効果について ～動物実験による検討～

弘前大学医学部 脳神経外科¹⁾、
Department of Neurosurgery, The University of
Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA²⁾

浅野 研一郎¹⁾、関谷 徹治¹⁾、大熊 洋揮¹⁾、
Christopher D. Duntzsch²⁾、Jon H. Robertson²⁾、

【はじめに】

カドヘリンは、Ca 依存性細胞接着因子の一つで細胞と細胞のホモフィリックな結合に関与するとされ、多細胞生物の組織構築や器官発生に重要な役割を果たすとされている¹⁻³⁾。カドヘリンは当初、E-カドヘリン(上皮由来)⁴⁾、P-カドヘリン(胎盤由来)⁵⁾、N-カドヘリン(神経由来)⁶⁾が発見され、これらはclassicalカドヘリンと呼ばれているが、現在まで10種類以上のカドヘリンが発見されている。またカドヘリンは細胞外ドメインと細胞内ドメインをもち、細胞内ドメインはカテニンに結合し細胞内からのさまざまな制御を受けている⁷⁾。

カドヘリンはこの性質上、発生学の分野において研究が進められてきたが、近年は癌細胞の浸潤と転移についての相関性の研究が進められている。特に胃癌^{8,9)}、食道癌^{10,11)}、前立腺癌¹²⁾、乳癌¹³⁾、肝ガン¹⁴⁾とE-カドヘリンとの発現の検討が盛んに試みられている。これらの研究では総じて腫瘍細胞における、E-カドヘリン発現の低下は腫瘍細胞の浸潤と転移を来しやすいという知見である。

一方N-カドヘリン発現と脳腫瘍、特にグリオーマとの相関を調べた研究は少ない¹⁵⁻¹⁸⁾。N-カドヘリンは130kDの糖タンパク質で、胎生期中枢神経系の神経細胞や膠細胞に強い発現が見られる^{6,19-24)}。カドヘリンはいわゆるOn-Off現象を示すとされる^{19,25,26)}。つまり胎生期神経細胞や膠細胞が盛んに分裂とnetwork形成をする際に強い発現が見られるが^{19,21,22)}成人においては胎生期に比べ弱い発現に留まるとされる^{15,25,26)}。しかしグリオーマにおけるN-カドヘリンの発現は正常星細胞よりも強い発現が見られる^{15,18)}。またglioblastomaはanaplastic astrocytomaに比しN-カドヘリンの発現が低く、しかも再発や浸潤髄液播種を来した

glioblastomaはよりN-カドヘリンの発現低下が見られる^{15,16)}。つまり細胞分裂のない成人脳におけるN-カドヘリンの発現は低い、一度腫瘍化すると高発現となり、再発を繰り返し悪性化するに従ってN-カドヘリンの発現低下が進行すると推定される。

そこで、我々はN-カドヘリンの発現の低いC6 glioma cell lineにN-カドヘリン遺伝子を導入し、N-カドヘリンを強制発現した細胞は腫瘍細胞浸潤を防止することができるのではないかという仮説のもと、ラット脳腫瘍移植モデルを作成し検討した。

【対象と方法】

C6 glioma cell line(C6)の可視化を容易にする目的でgreen fluorescent protein(GFP)のcDNAをレトロウイルスベクター(pFb)を用いC6に導入し、GFP高発現C6細胞を得た(C6-GFP)。これはaggregation test⁴⁾とadhesion assay(Chemicon, Temecula, CA)によりその生物学的特性に変化がないことを確認している。またC6-GFPに同様のレトロウイルスベクター法を用いN-カドヘリンcDNA(名古屋市立大学医学部医学研究科分子神経生物学教授、浅井清文先生供与)をC6-GFPに導入しN-カドヘリンが強制発現されたC6-GFP細胞(C6-GFP-NCH)を作成した。このC6-GFPとC6-GFP-NCHはwestern blotにて発現の差を確認しており、aggregation testにおいてN-カドヘリン活性を確認している。

動物実験は、250-300gのオスSprague-Dawleyラット(Harlan, Inc, Indianapolis, IN)を用い、ketamine/xylazineの腹腔内投与後(8.7/1.3mg/100g body weight)、定位脳手術装置(Kopf Instruments, Tjnnnga, CA)に固定した。Burr holeはmidlineより右外側3mm冠状縫合上に設けた。接種する細胞群はPBSコントロール群(n=

3), C6-GFP 群(n=10), C6-GFP-NCH 群(n=10)とし、1.0 x 10⁷/ml, 10 μ lを50 μ lのHamilton syringe(Hamilton, Reno, NV)にて脳表より深さ4mmの部位に約30秒かけて注入した。術創は生食にてよく洗浄しburr holeにはbone waxを詰め閉創した。術後毎日神経症状等を確認し、術後14日目深麻酔下4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定した。全ての標本はさらに4%パラホルムアルデヒドにて4°C一昼夜追加固定を行い optimal cutting temperature(OCT)compound(Sakura, Tokyo)に包埋した。標本は4 μ の厚さで薄切し、蛍光顕微鏡にて観察し写真撮影を行い、その後HE染色を行っている。

【結果】

全症例の経過についてC6-GFP接種群をTable.1、C6-GFP-NCH接種群をTable.2に示す。C6-GFP接種群とC6-GFP-NCH接種群の両者において接種後の神経症状に大きな差は見られなかった。両者とも接種後約10日目頃より食欲減退と体重減少、毛が逆立つ等の症状が出現し、それぞれ1例ずつ術後13日目左片麻痺が出現している。腫瘍接種部位の前額断における腫瘍の生着率もほぼ両者同様に、C6-GFP群100%(10/10例)、C6-GFP-NCH群90%(9/10例)であった。肉眼的な腫瘍内出血の頻度もほぼ同等であり、C6-GFP群は90%(9/10例)、C6-GFP-NCH群が100%(9/9例)であった。この内両群3例にくも膜下出血を合併していた。またmidline shiftを来たした割合にも差はなかった。しかし前額断の肉眼的腫瘍径はC6-GFP群が縦6.5mm×横4.3mm、C6-GFP-NCH群が縦7.8mm×横5.5mmとややC6-GFP-NCH群が大きい傾向が見られた。

両群における明らかな相違は腫瘍の発育様式と腫瘍細胞浸潤の程度である。C6-GFP群は70%(7/10例)において肉眼的にも周囲へ凹凸とした不規則な発育様式を示し、顕微鏡的にも腫瘍本体とは離れて島状に細胞集団が浸潤している様子が見られた(Fig.1a,b)。一方C6-GFP-NCH群は22.2%(2/9例)においてのみC6-GFP群と同様な不規則な発育を示したが、大部分は肉眼的にも極めて辺縁平滑で、顕微鏡的にも周囲との境界が明瞭な発育を示していた(Fig.2a,b)。さらに腫瘍の境界より2mm以上離れたVirchow-Robin腔へ腫瘍細胞が浸潤している割合はC6-GFP群が80%(8/10例)(Fig.1b)、C6-GFP-NCH群が22.2%(2/9例)であった。特に際立った相違はburr holeを介した腫瘍細胞の頭蓋外浸潤の割合である。C6-GFP群では70%(7/10例)の症例で皮下への腫瘍浸潤が見られているが(Fig.3)、C6-GFP-NCH群は11.1%(1/9例)にすぎなかった。

【考察】

カドヘリンは、Ca依存性細胞接着因子の一つで胎生期の器官形成において重要な役割を果たしている。

また腫瘍細胞の形態維持と浸潤転移を規定する因子として重要な役割を果たしているとされる。特にE-カドヘリンにおいては種々の治験が得られており、腫瘍が悪性化するにしたがってE-カドヘリンの発現の減弱が見られる傾向は周知の事実である⁸⁻¹⁴⁾。

今回我々はN-カドヘリンの発現の強弱がグリオーマ細胞の浸潤と転移にどの様に影響を与えるか動物実験モデルを用い検討した。また通常はN-カドヘリンの発現が低いC6グリオーマ細胞と、このC6にGFP遺伝子とN-カドヘリン遺伝子を導入しN-カドヘリンを強制発現させたC6-GFP-NCH細胞を作成した。N-カドヘリンの発現が低いC6-GFP接種群は辺縁不規則で浸潤性の発育を示し、腫瘍周囲のVirchow-Robin腔への浸潤が著しく、また頭蓋外浸潤が顕著であった。一方C6-GFP-NCH接種群は辺縁平滑でVirchow-Robin腔や頭蓋外浸潤を来すことは稀であった。これらの事実はN-カドヘリン発現低下が浸潤能力に拍車をかけること、またN-カドヘリンの発現が腫瘍の浸潤を防止することを示している。

N-カドヘリンは一般に多細胞生物の胎生期において中枢神経系に強く発現しており、出生後の中枢神経系においては発現が低下する^{15,18,19,25,26)}。またグリオーマにおいては成人の中枢神経系に比べ強い発現が見られる^{15,18,19,21,22)}。この変化は腫瘍の初期発生の時重要な役割を果たす。つまり腫瘍のいわゆる核の形成には同じ細胞同士が集合する必要があるがN-カドヘリンの発現が強くなると考えられる。Chenら²⁷⁾もE-カドヘリンにおいて同様の説明をしており、初期の腫瘍塊の形成にはカドヘリンが必要であり腫瘍が成長し悪性化するに従いE-カドヘリンが低下し、腫瘍細胞の周囲への浸潤が始まるとしている。以前我々は悪性グリオーマ症例の手術標本を免疫組織学的手法を用いて検索し、anaplastic astrocytomaよりglioblastomaの方がN-カドヘリンの発現が低く、再発を繰り返し髄液播種を来した症例もN-カドヘリンの発現が有為に低下していることを報告している。このことも同様に一連のグリオーマにおけるN-カドヘリン発現の変化を示している。従って本実験は人為的にN-カドヘリンを操作し強制発現することにより腫瘍の浸潤を防止するなど、腫瘍の発育を制御できる可能性をも示唆している。しかしカドヘリンは種々の因子により発現を制御されている。またカドヘリンは常にその細胞質内ドメインである β カテニンや α カテニンの影響を強く受けている。たとえばカドヘリンが強発現であっても、 α カテニンの発現低下によりカドヘリンの機能が低下する症例もある²⁸⁾。つまりカドヘリンの不活化には①カドヘリン-カテニンの遺伝子異常²⁷⁾②発現を調節するプロモーター領域のメチル化によるカドヘリン発現低下²⁹⁾③チロシリン酸化を介したシグナル伝達異常³⁰⁾がある。

Table 1: Summary of C6-GFP inoculation group.

Case No.	Neurological deficit	Intratumoral hemorrhage	Midline shift	Size column x width	Irregularity	Virchow-Robin space invasion	Extracranial extension
1	+	+	+	10.0x9.8	-	+	+
2	-	+	+	6.2x3.5	+	+	-
3	-	+	+	7.7x3.6	+	+	-
4	-	+	+	7.1x5.3	+	+	+
5	-	+(SAH)	+	8.0x5.5	+	+	+
6	-	+	+	6.5x4.2	+	+	+
7	-	+(SAH)	+	5.1x2.0	+	+	+
8	-	+(SAH)	+	7.2x4.2	+	+	+
9	-	+	-	3.2x3.4	-	-	+
10	-	-	-	4.0x1.5	-	-	-
Total	1	9	8	Average 6.5x4.2	7	8	7

Table 2: Summary of C6-GFP-NCH inoculation group.

Case No.	Neurological deficit	Intratumoral hemorrhage	Midline shift	Size column x width	Irregularity	Virchow-Robin space invasion	extracranial extension
1	-	+	+	8.2x6.0	-	-	-
2	-	+	+	8.9x7.5	+	-	-
3	-	+	+	7.3x5.0	-	-	-
4	-	+	+	7.6x4.5	-	-	-
5	-	+(SAH)	+	7.3x4.2	-	+	-
6	-	+	+	9.8x6.8	-	-	-
7	-	+(SAH)	+	8.8x3.8	+	-	-
8	+	+(SAH)	+	9.5x8.6	-	+	+
9	-	-	-	-	-	-	-
10	-	+	-	2.8x2.8	-	-	-
Total	1	9	8	Average 7.8x5.5	2	2	1

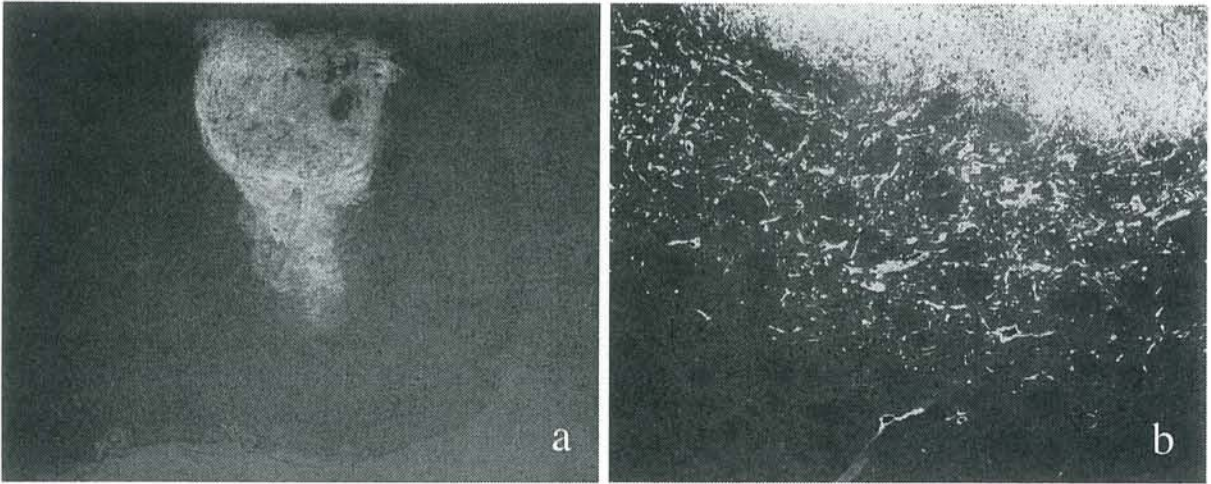


Fig. 1 C6-GFP接種群。a: 腫瘍塊は不規則な発育を示している(Immuno-fluorescent x12.5)。 b: 高倍率では腫瘍周辺の腫瘍細胞浸潤の様子が明瞭である。腫瘍から離れたVirchow-Robin space への腫瘍浸潤も見られる(Immuno-fluorescent x100)。

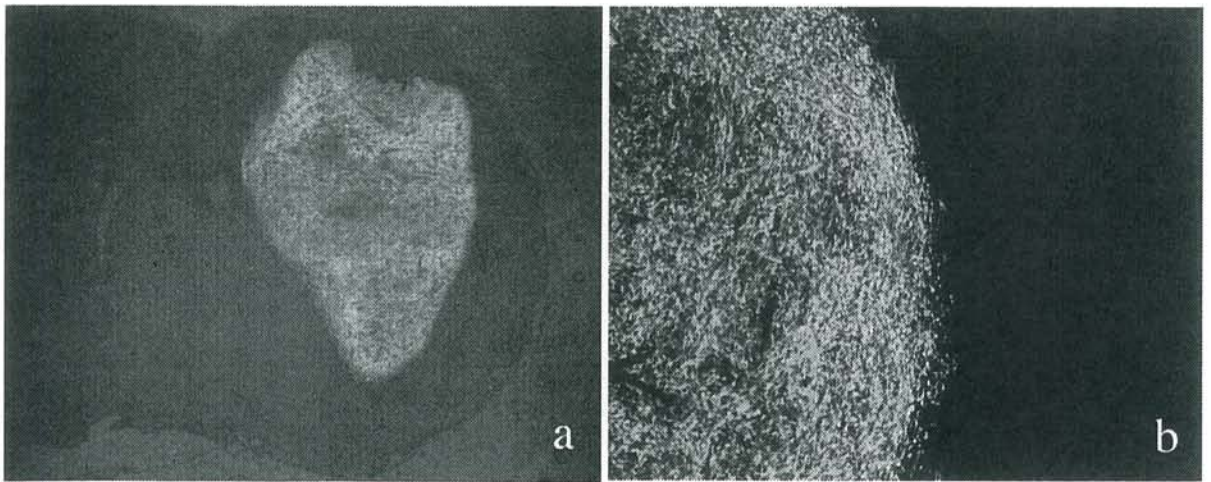


Fig. 2ab: C6-GFP-NCH 接種群。a: 腫瘍塊は境界明瞭で辺縁平滑な発育をしている(Immuno-fluorescent x12.5)。 b: 高倍率でも腫瘍細胞の周囲への浸潤や、腫瘍から離れたVirchow-Robin space への浸潤は見られていない(Immuno-fluorescent x100)。

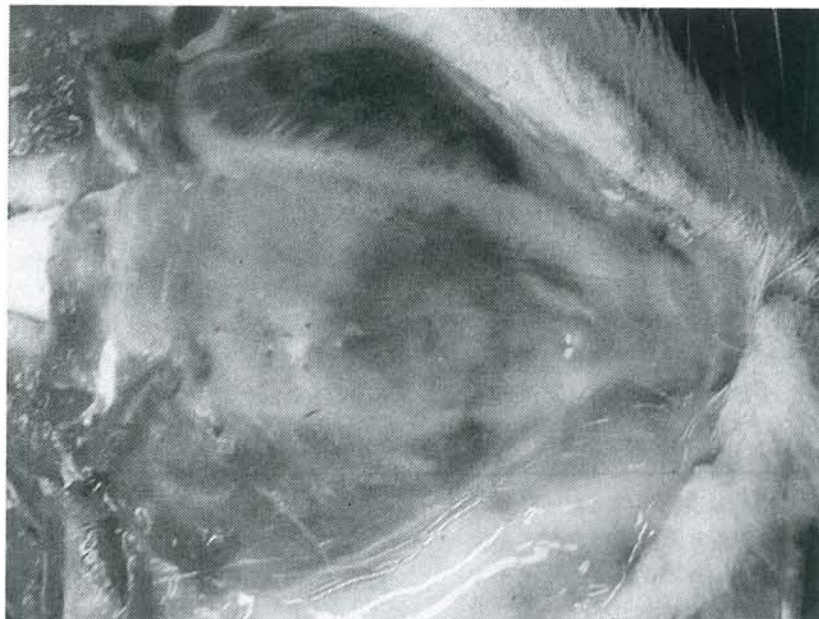


Fig. 3: C6-GFP接種群の頭蓋外浸潤。腫瘍は帽状腱膜下に発育しており、表皮からは硬い腫瘤として触知できた。

今回我々はカドヘリン-カテニン系の表面因子であるカドヘリンを強制発現させることのみで機能的にも十分な作用をもつ C6-GFP-NCH を完成させることに成功した。しかもこのC6-GFP-NCHを動物実験系に使用し、有意に細胞浸潤を防止することができた。したがってN-カドヘリンの発現と浸潤には強い相関関係があることが示された。

【文献】

- 1) Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M: Expressed recombinant cadherins mediate cell sorting in model systems. *Cell* 54: 993-1001, 1988
- 2) Shimamura K, Takeichi M: Local and transient expression of E-cadherin involved in mouse embryonic brain morphogenesis. *Development* 116: 1011-1019, 1992
- 3) Takeichi M: The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 102: 639-655, 1988
- 4) Takeichi M: Functional correlation between cell and cell adhesion properties and cell surface protein. *J Cell Biol* 75: 464-474, 1977
- 5) Nose A, Takeichi M: A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol* 103: 2649-2658, 1986
- 6) Hatta K, Okada TS, Takeichi M: A monoclonal antibody disrupting calcium-dependent cell-cell adhesion of brain tissues: possible role of its target antigen in animal pattern formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 2789-2793, 1985
- 7) Ozawa M, Baribault H, Kemler R: The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 8: 1711-1717, 1989
- 8) Shimoyama Y, Hirohashi S: Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res* 51: 2185-2192, 1991
- 9) Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, Lihara K, Doki Y, Hirano S, Takeichi M, Mori T: Expression of immunoreactive E-cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 139: 17-23, 1991
- 10) Jankowski JA, Newham PM, Kandemir O, Hirano S, Takeichi M, Pignatelli M: Differential expression of E-cadherin in normal, metaplastic and dysplastic oesophageal mucosa: a putative biomarker. *Int J Pathol* 4: 441-448, 1994
- 11) Nakanishi Y, Ochiai A, Akimoto S, Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, Yamamoto S, Hirohashi S: Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and plakoglobin in esophageal carcinomas and its prognostic significance: immunohistochemical analysis of 96 lesions. *Oncology* 54: 158-165, 1997
- 12) Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE, Debruyne FM, Isaacs WB: Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 52: 5104-5109, 1992
- 13) Rasbridge SA, Gillett CE, Sampson SA, Walsh FS, Millis RR: Epithelial (E-) and placental (P-) cadherin cell adhesion molecule expression in breast carcinoma. *J Pathol* 169: 245-250, 1993
- 14) Shimoyama Y, Hirohashi S: Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas: loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma. *Cancer Lett* 57: 131-135, 1991
- 15) Asano K, Kubo O, Tajika Y, Huang MC, Takakura K, Ebina K, Suzuki S: Expression and role of cadherins in astrocytic tumors. *Brain Tumor Pathol* 14: 27-33, 1997
- 16) Asano K, Kubo O, Tajika Y, Takakura K, Suzuki S: Expression of cadherin and CSF dissemination in malignant astrocytic tumors. *Neurosurg Rev* 23: 39-44, 2000
- 17) Perego C, Vanoni C, Massari S, Raimondi A, Pola S, Cattaneo MG, Francolini M, Vicentini LM, Pietrini G: Invasive behaviour of glioblastoma cell lines is associated with altered organisation of the cadherin-catenin adhesion system. *J Cell Sci* 115: 3331-3340, 2002
- 18) Shinoura N, Paradies NE, Warnick RE, Chen H, Larson JJ, Tew JJ, Simon M, Lynch RA, Kanai Y, Hirohashi S, Hemperly JJ, Menon AG, Brackenbury R: Expression of N-cadherin and α -catenin in astrocytomas and glioblastomas. *Br J Cancer* 72: 627-633, 1995
- 19) Hatta K, Takagi S, Fujisawa H, Takeichi M: Spatial and temporal expression pattern of N-cadherin cell adhesion molecules correlated with morphogenetic processes of chicken embryos. *Dev Biol* 120: 215-227, 1987
- 20) Letourneau PC, Shattuck TA, Roche FK, Takeichi M, Lemmon V: Nerve growth cone migration onto Schwann cells involves the calcium-dependent adhesion molecule, N-cadherin. *Dev Biol* 138: 430-442, 1990
- 21) Matsunaga M, Hatta K, Takeichi M: Role of

- N-cadherin cell adhesion molecules in the histogenesis of neural retina.
Neuron 1: 289-295, 1988
- 22) Redies C, Takeichi M: N- and R-cadherin expression in the optic nerve of the chicken embryo: N- and R-cadherin expression in the optic nerve of the chicken embryo. *Glia* 8: 161-171, 1993
- 23) Schnadelbach O, Blaschuk OW, Symonds M, Gour BJ, Doherty P, Fawcett JW: N-cadherin influences migration of oligodendrocytes on astrocyte monolayers.
Mol Cell Neurosci 15: 288-302, 2000
- 24) Tomaselli KJ, Neugebauer KM, Bixby JL, Lilien J, Reichardt LF: N-cadherin and integrins: two receptor systems that mediate neuronal process outgrowth on astrocyte surfaces. *Neuron* 1: 33-43, 1988
- 25) Lagunowich LA, Schneider JC, Chasen S, Grunwald GB: Immunohistochemical and biochemical analysis of N-cadherin expression during CNS development.
J Neurosci Res 32: 202-208, 1992
- 26) Redies C, Takeichi M: Expression of N-cadherin mRNA during development of the mouse brain.
Dev Dyn 197: 26-39, 1993
- 27) Chen WC, Obrink B: Cell-cell contacts mediated by E-cadherin (uvomorulin) restrict invasive behavior of L-cells. *J Cell Biol* 114: 319-327, 1991
- 28) Albin A, Iwamoto Y, Kleinman HK, Martin GR, Aaronson SA, Kozłowski JM, McEwan RN: A rapid in vitro assay for quantitating the invasive potential of tumor cells. *Cancer Res* 47: 3239-3245, 1987
- 29) Shiozaki H, Mori T: Adhesion molecules and cancer metastasis.
Jpn J Cancer Chemother 18: 2361-2368, 1991
- 30) Oda T, Kanai Y, Oyama T, Yoshiura K, Shimoyama Y, Birchmeier W, Sugimura T, Hirohashi S: E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines.
Proc Natl Acad Sci U S A 91: 1858-1862, 1994

Malignant gliomaの腫瘍抗原の検索 ～SEREXによるスクリーニング～

横浜市立大学脳神経外科¹⁾、University of Pittsburgh Cancer Institute²⁾

佐藤 秀光^{1,2)}、菅野 洋¹⁾、末永 潤¹⁾、清水 信行¹⁾、林 明宗¹⁾、山本 勇夫¹⁾、
岡野 文義²⁾、桑島 成夫²⁾、岡田 秀穂²⁾

【はじめに】

Malignant gliomaは予後不良の疾患で、これまでの化学療法、放射線療法では治療効果が十分でなく、新しい治療法の開発がまたれている。今回われわれは、malignant gliomaの治療法として免疫療法に着目した。これまで、中枢神経系は、免疫学的特権部位として知られていたが、近年、gliomaをコントロールする上で免疫反応の重要性が指摘されてきた¹⁻⁴⁾。Okadaらは、ピッツバーグ大学でgliomaに対する免疫を賦活化する目的でIL-4遺伝子療法Phase Iのclinical trialを行っている^{5,6,8)}。この方法では、免疫源として、glioma細胞全体をもちいており、自己免疫性脳炎の潜在的なリスクがある。そこで、我々は、glioma specific antigenの検索を始めた。その過程でgliomaに特異的に発現していることが知られているIL13Receptorを標的にしていくつかのHLA-A2拘束性のペプチドをデザインし、in vitroの系で樹状細胞を用いて細胞傷害性T細胞(以下CTL)を誘導することができた(Fig.1)⁷⁾。この技術とSEREX(serological analysis of antigens by recombinant expression libraries)を組み合わせて、新たな腫瘍抗原の検索を行ったので、報告する。

【方法と結果】

62歳男性glioblastomaに対しIL-4遺伝子療法を行い、画像上縮小を認めた(Fig.2)⁸⁾患者血清を用いてSEREXをおこなった(方法の詳細は文献(12)に準ずる)。検出された抗原のうち、最も頻度の高い蛋白はM phase phosphoprotein 1(以下MPP1)で(Fig.3)、この蛋白に対する血清の反応が、IL-4による免疫前と比べ、免疫後で高かった(Fig.4)。さらにさまざまな組織やglioma cell lineでこのMPP1のmRNAの発現をRT-PCRで確認したところ、gliomaでは、正常組織に比較して高かった(Fig.5)。

次にこのMPP1の抗原がCTLのtargetとなる腫瘍関連抗原(TAA)になりうるか検討した。まず、コンピュータアルゴリズムを用いて、HLA-A0201に親和性が高く、proteasomeの切断部位に一致するような複数

のnonamer, decamerのペプチドをデザインした(Table 1)。さらに、正常対照として本人の皮膚から採取したfibroblastと腫瘍のcDNAを比較し、MPP1のmissense mutationを3ヶ所見だし(Table 2)、そのなかからHLA-A0201に親和性が高まるようなMPP1-2194の部分に着目し、MPP1-mut(変異型)およびMPP1-WT(野生型)のペプチドを作製した。この変異は、この患者特有のものではなく、T98でも同じ変異が認められた。このペプチドを用いて樹状細胞(DC)に抗原提示させて、CTLをin vitroで誘導する試みをおこなった。

HLA-A0201陽性の健常人から採取した末梢血白血球(PBMC)よりmonocyteとlymphocyteに分離し、前者をGM-CSFとIL-4を混和した培地で培養し、未熟なDC(day6)を誘導し、さらにIL6, IL-1 β , TNF- α を加えて成熟DC(day8)を作製、そこに10 μ g/mlのペプチドをパルスし、放射線30Gy照射したものを抗原提示細胞(APC)とした。その手順を一週間おきに2回行い、auto-logous lymphocytesに抗原提示させ、第3,4週目はペプチドをパルスしたPBMCをAPCとしてCTLを維持し(Fig.6)、さらに内部抗原提示機能が無く、空のHLA-A2を細胞表面に発現しているT2.A2細胞に目的のペプチドをパルスし、⁵¹Cr release assayを行った(Fig.7)(方法については、文献(7)を参照)。その結果、HLA-A2に対し、コンピューター上親和性が低いと予想されたMPP1-WTペプチドがCTL活性のある細胞をある程度誘導できた。

【考察】

gliomaは難治性の腫瘍で、新しい治療法の開発がまたれている。腫瘍の局所が手術やその他の方法である程度コントロールされても、結局辺縁から再発するケースが多い。そこで、残存腫瘍に対する治療として我々は、免疫反応を利用することに着目した。これまで、脳腫瘍に対する免疫反応を惹起する遺伝子療法として動物実験ではIL-4の効果が確認されていた³⁾。また臨床応用のphase Iの段階ではこの症例のように腫瘍免疫が高まることにより腫瘍の縮小とい

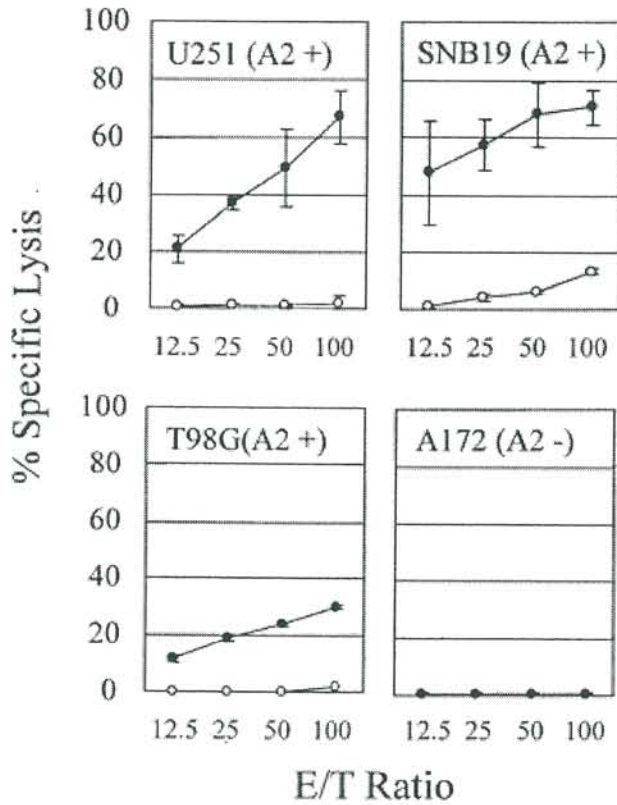
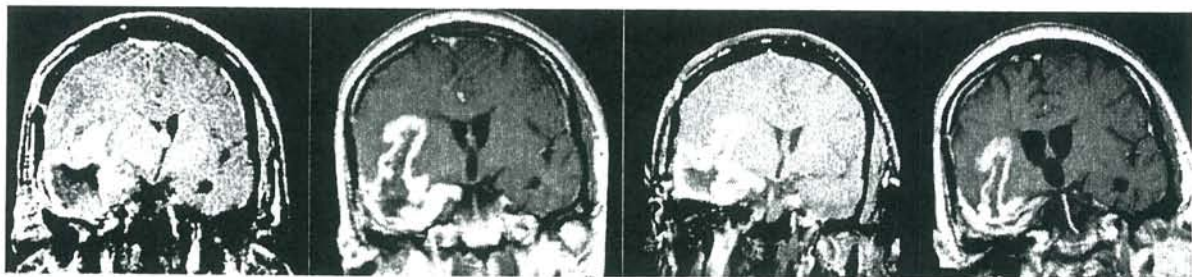


Fig.1

The CTL line raised against IL-13R2 345-354 peptide specifically lysed HLA-A*0201+, IL-13R2+ glioma cells. The T8.IL-13R CTLs were incubated for 4 h with ⁵¹Cr-labeled human glioma cell lines U251, SNB19, T98G and A172 at the indicated E:T ratios for evaluation of specific lytic ability (●). For the cold target inhibition assay (○), ⁵¹Cr-labeled tumor target cells (1 x 10³ cells) and cold T2.A2 cells (1 x 10⁴ cells) pulsed with peptide WLPFGFILI were incubated with the CTLs. Bars, SD.

(文献7より許可を得て転載)



A.pretreatment

B. 2mo post-vaccines

C.3mo. post-vaccines

D.6mo. post-vaccines

Fig.2

Regression of the gadolinium-enhanced area following vaccinations with autologous glioma cells and il-4 transfected fibroblasts. Coronal gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in the patient obtained. A:pretreatment, B: 2 month, C: 3 month, D: 6 month after the vaccination.

(文献8より許可を得て転載)

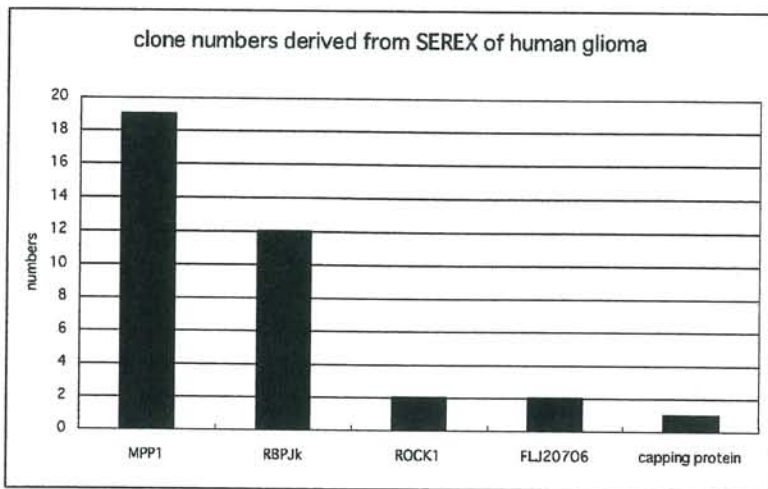


Fig.3

clone numbers derived from SEREX. The source of cDNA libraries was a bulk of glioblastoma who received IL-4 gene therapy. The serum was applied from the same patient to detect the candidates of glioma antigen. MPP1: M phase phosphoprotein 1, RBPJk: recombination signal-sequence binding protein, ROCK1: Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 1, FLJ20706: unknown function, capping protein: actin-capping protein Z

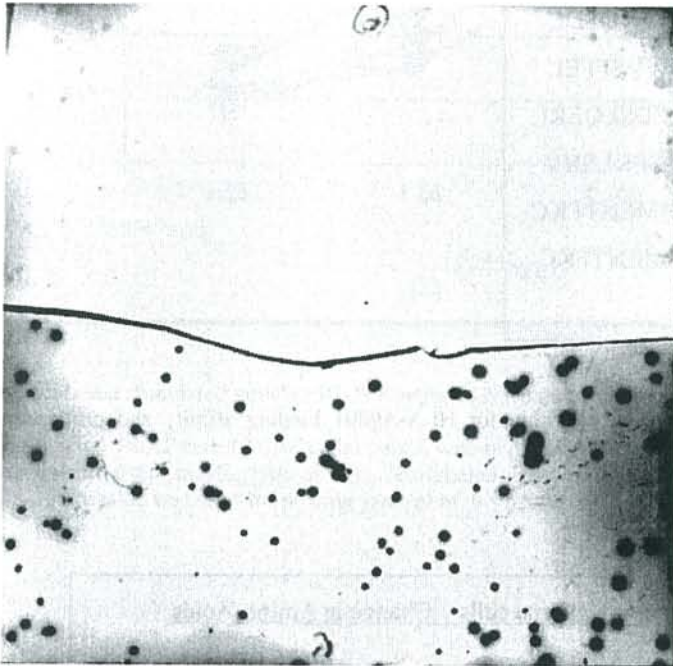


Fig.4

Anti-MPP1 antibody titer was higher in post-immune serum(lower) than preimmune serum(upper).. A nitrocellulose membrane transferred with MPP1 protein expressed by the same clone of E.coli was cut and applied with preimmune(upper) or postimmune(lower) serum.

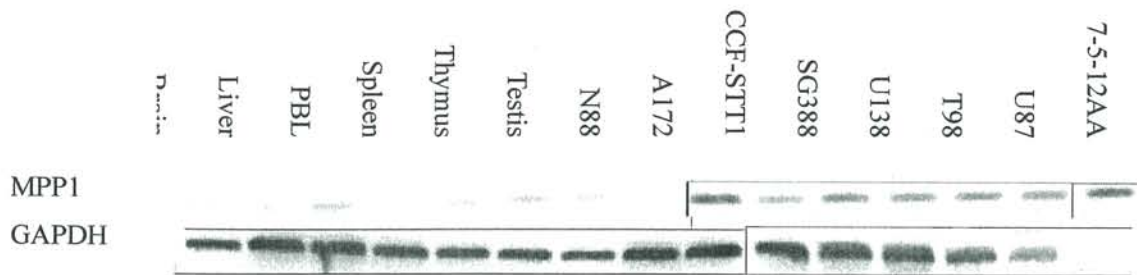


Fig.5

RT-PCR detected the MPP1 expression in various tissues or cell lines. C or 7-5-12AA were for Positive Control for GAPDH or MPP1, respectively. 7-5-12AA was an MPP1 expression plasmid obtained by SEREX. N88 was an astrocyte cell line. A172, U138, T98, U87 were glioblastoma and CCF-STT1 was astrocytoma and SG388 was malignant glioma.

- 1.KLLDLIEDL
- 2.YIYDLFVPV
- 3.KLGIKHQSV
- 4.KLTDAKKQI
- 5.YLAYDETLNV
- 6.NMANSIKFSV
- 7.QLTEKDSDL
- 8.SVWVSFFEI
- 9.VLFDLQERL
- 10.TMSSSKLSNV
- Mut. SHMENTFKC
- WT. SLMENFVKC

Table 1

The candidates of MPP1 peptides predicted by computer algorithm for HLA-A0201 binding affinity and proteasome cleavage sites. Mut: tumor specific mutant, WT: wild type

Position	codon in the fibroblasts		codon in the glioma cells	Change in Amino-Acids
2194:	AAT	→	ATT/AAT	N → I/N
2293:	CAT	→	CTT/CAT	H → L/H
3007:	GAC	→	GGC/GAC	D → G/D

Table 2

Missense mutations in cDNA sequence of MPP1 in the patient's glioma cells compared to fibroblasts.

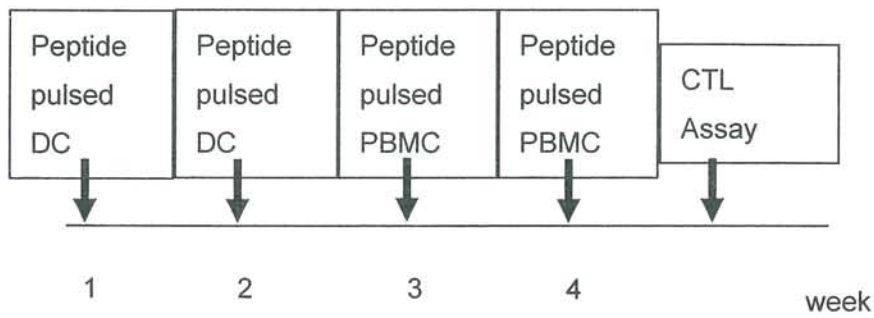


Fig.6

Schedule of stimulation for CTLs: CTLs were stimulated with peptide pulsed DCs in 1st and 2nd week and with PBMCs in 3rd and 4th week. CTL assay were performed more than 5 weeks stimulation.

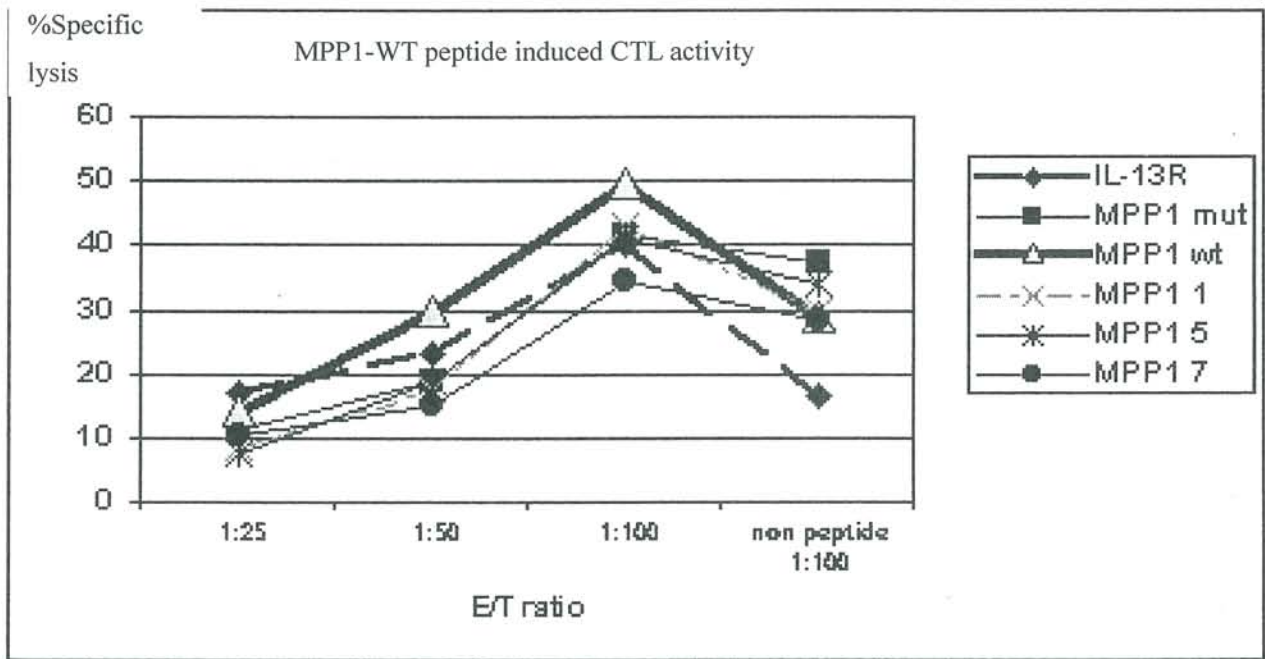


Fig.7

The CTL line stimulated with MPP1-WT peptides lysed target cells specifically with stronger activity than the other peptide loaded CTLs.

⁵¹Cr-labeled T2.A2 cells (1X10⁴ cells) pulsed with peptides were incubated with the CTLs for 4 hrs at the indicated E:T ratios for evaluation of specific lytic ability. ⁵¹Cr-labeled non peptide pulsed T2.A2 cells were for negative control and IL-13R 345-354 peptide was used for positive control of this assay.

う良好な結果が得られている(Fig.2)⁹⁾。しかし、この腫瘍細胞全体を免疫源として用いる方法は、自己免疫性脳炎の潜在的なリスクとなりうるので、脳腫瘍関連抗原のスクリーニングを行った。SEREXは、本症例のように腫瘍に対する免疫反応が高まっている例では、非常に有効なスクリーニング法と考えられる。今回このSEREXにより細胞分裂のG2/M期にリン酸化される蛋白で^{9,10)}、細胞質分裂を終了させる時にはたらく分子モーターである¹¹⁾MPP1がもっとも多く検出されたことは、患者血清が反応する蛋白のうち、発現している量が多いということを示唆する。この反応もIL-4による免疫誘導前と比べて強くなっていることから(Fig.4)、このMPP1が少なくとも本症例においては腫瘍関連抗原の候補の一つとして考えられる。そこで、各種組織やその他のgliomaにおけるMPP1の発現をRT-PCRで確認したところ、mRNAのレベルでは正常脳でもある程度の発現は見られるものの、gliomaで多く発現している可能性が示唆された(Fig.5)。

主要組織適合抗原(MHC)が、ある抗原を提示する際には、その抗原ペプチドとMHCの親和性が重要となる。とくに親和性の強弱にかかわる大事な部分はアンカーと呼ばれる。また、MHC class Iが提示できるペプチドは、長さが8~10merである。また、MHC class Iに提示される蛋白は、細胞内でproteasomeによって切断されたものであるが、この切断部位は、特定の配列に限られている。このような条件を満たしたMPP1のペプチドを10種類用意した(Table 1)。さらにSEREXで検出された腫瘍のDNA配列を調べると、患者本人のfibroblastの配列と比べ、3カ所に変異が認められた。この変異によって、MHCの結合親和性が強くなるのがコンピュータ上で予測されたため、この変異の部分を含むペプチドMPP1-mut及び野生型MPP1-WTを作製した。この変異はT98でも認められたことから、本症例の腫瘍特異的なものではないといえる。合計12種類のペプチドと陽性コントロールであるIL13R₃₄₅₋₃₅₄でCTLの誘導を始めたところ、第4週目までに十分な細胞の増殖が認められたのは、MPP1-1,5,7,WT, mut ペプチドを使用した場合のみで、これらT細胞のサブセットはCD8陽性、CD4陰性であった(data not shown)。今回は、CTL誘導開始時点で、特にCD8陽性細胞を選択したわけではなかったが、増殖できた細胞のほとんどはCD8陽性T細胞のみであったことから、デザインしたペプチドがCD8陽性T細胞の維持に有利に働いたと考えられる。誘導された細胞を用いて⁵¹Cr release assayを行ったところ、我々の予想に反し、HLA-A2に対し、コンピューター上親和性が低いと予想されたMPP1-WTペプチドがCTL活性のある細胞をある程度誘導できた。現在HLAに対するペプチドの親和性とCTL活性が必ずしも相関し

ないという意見や、また、proteasomeの切断部位は、癌細胞と正常細胞では異なるという意見もあり、コンピュータアルゴリズムで予測された結果は、参考にはなるものの実際のCTLの誘導と異なる結果になっても不思議ではない。今後、この細胞のgliomaに対する殺傷効果の有無についての検討が必要である。

【文 献】

- 1) Lampson L. A. Immunobiology of brain tumors: antigens, effectors, and delivery to sites of microscopic tumor in the brain Black P. M. Loeffler J. S. eds. . Cancer of the Nervous System, : 874-906, Blackwell Scientific Publications Cambridge, MA 1997.
- 2) Okada H., Giezeman-Smits K. M., Tahara H., Attanucci J., Fellows W. K., Lotze M. T., Chambers W. H., Bozik M. E. Effective cytokine gene therapy against an intracranial glioma using a retrovirally transduced IL-4 plus HSV-TK tumor vaccine. *Gene Ther.*, 6: 219-226, 1999. [Medline]
- 3) Okada H., Villa L. A., Attanucci J., Erff M., Fellows W. K., Lotze M. T., Pollack I. F., Chambers W. H. Cytokine gene therapy of gliomas: effective induction of therapeutic immunity to intracranial tumors by peripheral immunization with interleukin-4 transduced glioma cells. *Gene Ther.*, 8: 1157-1166, 2001. [Medline]
- 4) Herrlinger U., Kramm C. M., Johnston K. M., Louis D. N., Finkelstein D., Reznikoff, Dranoff G., Breakefield X. O., Yu J. S. Vaccination for experimental gliomas using GM-CSF-transduced glioma cells. *Cancer Gene Ther.*, 4: 345-352, 1997. [Medline]
- 5) Okada H., Pollack I. F., Lotze M. T., Lunsford L. D., Kondziolka D., Lieberman F. S., Schiff D., Attanucci J., Edington H., Chambers W. H., Robbins P. D., Baar J., Kinzler D., Whiteside T. L., Elder E. M. Gene therapy of malignant gliomas: a Phase I study of IL4HSV-TK gene modified autologous tumor to elicit an immune response (clinical protocol). *Hum. Gene Ther.*, 11: 637-653, 2000. [Medline]
- 6) Okada H., Pollack I. F., Lieberman F., Lunsford L. D., Kondziolka D., Schiff D., Attanucci J., Edington H., Chambers W., Kalinski P., Kinzler D., Whiteside T., Elder E., Potter D. Gene therapy of malignant gliomas: a pilot study of vaccination with irradiated autologous glioma and dendritic cells admixed with IL-4 transduced fibroblasts to elicit an immune response. *Hum. Gene Ther.*, 12: 575-595, 2001.
- 7) Okano F, Storkus WJ, Chambers WH, Pollack IF,

- Okada H. Identification of a novel HLA-A*0201-restricted, cytotoxic T lymphocyte epitope in a human glioma-associated antigen, interleukin 13 receptor alpha2 chain.
Clin Cancer Res. 2002 Sep;8(9):2851-5.
- 8) Okada H, Lieberman FS, Edington HD, Witham TF, Wargo MJ, Cai Q, Elder EH, Whiteside TL, Schold SC Jr, Pollack IF. Autologous glioma cell vaccine admixed with interleukin-4 gene transfected fibroblasts in the treatment of recurrent glioblastoma: preliminary observations in a patient with a favorable response to therapy.
J Neurooncol. 2003 Aug-Sep;64(1-2):13-20.
- 9) Westendorf JM, Rao PN, Gerace L. Cloning of cDNAs for M-phase phosphoproteins recognized by the MPM2 monoclonal antibody and determination of the phosphorylated epitope. *Proc Natl Acad Sci U SA.* 1994 Jan 18;91(2):714-8.
- 10) N Matsumoto-Taniura, F. Pirollet, R. Monroe, L. Gerace, and J M. Westendorf. Identification of novel M phase phosphoproteins by expression cloning.
Mol Biol Cell. 1996 September;. 7 (9): 1455-1469
- 11) Abaza A, Soleilhac JM, Westendorf J, Piel M, Crevel I, Roux A, Pirollet F. M phase phosphoprotein 1 is a human plus-end-directed kinesin-related protein required for cytokinesis.
J Biol Chem. 2003 Jul 25;278(30):27844-52.
- 12) Hideho Okada, Jason Attanucci, Katinka M. Giezeman-Smits, Cynthia Brissette-Storkus, Wendy K. Fellows, Audrea Gambotto, Ian F. Pollack, Kay Pogue-Geile, Michael T. Lotze, Michael E. Bozik and William H. Chambers: Immunization with an Antigen Identified by Cytokine Tumor Vaccine-assisted SEREX (CAS) Suppressed Growth of the Rat 9L Glioma in Vivo *Cancer Research* 61, 2625-2631, March 15, 2001

L-type amino acid transporter 1 (LAT1)の 発現と化学療法感受性

Inhibition of LAT1 enhances the effect of ACNU on C6 glioma cells

防衛医科大学校脳神経外科 微生物学教室¹⁾、生理学第一²⁾、
杏林大学医学部 薬理学教室³⁾、東京大学分子細胞生物学研究所⁴⁾

苗代 弘、野村 奈美子、大谷 直樹、大井川 秀聡、島 克司、
四ノ宮 成祥¹⁾、松尾 洋孝²⁾、金井 好克³⁾、新家 一男⁴⁾

【目的】

一昨年の本会でアミノ酸トランスポーターの一つであるシステムLトランスポーター(LAT1)の免疫染色性が神経膠腫 astrocytoma でみられ、有意な予後因子で治療のターゲットとなりうることを発表した¹⁾。すなわちastrocytoma 60例で検討したところ、LAT1の免疫染色性が高度なものほど予後不良であった。また統計的有意差を得るまでには至っていないが anaplastic astrocytoma および glioblastoma の中でも LAT1の免疫原性の低いものがあり、このような症例で放射線化学療法によく反応するもの(部分摘出にも関わらず放射線化学療法後にCR, PRとなったもの)が3例あった。これを踏まえて、今回はLAT1の特異的阻害剤であるBCH(合成アミノ酸)と化学療法剤として臨床で使用したACNUの相乗効果があるかどうかをC6 glioma cellを用いてin vitroで検討した。

【方法】

Cell line と culture condition

C6 rat glioma cell line は Dainippon Pharmaceutical Company(Osaka, Japan)から入手した。CellsはCO₂ incubatorで以下の条件で培養した。37°C by in vitro passage at 3- to 4-day intervals in Ham's F10 medium with 2 mM L-glutamine(GIBCO BRL, Grand Island, NY) supplemented with 15% horse serum(GIBCO BRL) and 2.5% fetal bovine serum(HyClone®). cellsがsubconfluenceに達したところで、single cell suspensionをtrypsinizationで得た。

colorimetric MTT assayによる細胞増殖の評価

colorimetric MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrasolium bromide) assayの試薬はChemicon International, Inc.(Temecula, CA)から得た。細胞は96-well flat-bottomed tissue culture trays(Falcon)に培養した。ついで培養液をBCH、ACNUまたはBCHとACNU

の両者を加えたものに換えて、その効果を検討した。最終的にassayは、10μl MTT solutionを細胞に加え37°Cで4時間incubateし100 μl isopropanol/HCl solutionを加えMTT formazanを溶解した。1時間以内に595nmと reference wavelength of 655nm(OD₅₉₅₋₆₅₅)でELISA plate reader(Bio-Rad, Model 3550 microplate reader)を用いて吸光度を測定した。

【結果】

まず最初にMTT assayのC6 glioma cellsにおける既知の細胞数と吸光度に線形関係があることを確認した。

ついでBCH(10mM)、ACNU(10microg/ml)、またはBCHとACNUの両者を加えたもののC6 glioma cellsに対する効果をMTT assayで検討した。コントロールにおいては細胞は増殖を続けDay3には2.0をこえる。一方10mM BCH単独および10micro g ACNU単独投与群では有意に細胞増殖が抑制され、BCHとACNU併用群ではさらに抑制されBCH単独およびACNU単独投与群と比較しても有意な増殖抑制効果を認めた(Fig.1)。

【考察】

増殖能の高い細胞ほど栄養素である糖分やアミノ酸の取込みが活発であることは良く知られている。腫瘍細胞でも同様で、グルコースとアミノ酸の取込みが腫瘍組織では著しく高く、このことを利用してPETやSPECTで腫瘍の局在および質的診断が試みられている²⁾。一方、アミノ酸トランスポーターは基質選択性、Na依存性の有無から各種のシステムが存在することが知られているが分子の実体は最近まで明らかではなかった。1998年にクローニングされたLAT1は、大きな中性アミノ酸に親和性が高くNa非依存的にleucine, isoleucine, valine, phenylalanine, trypt

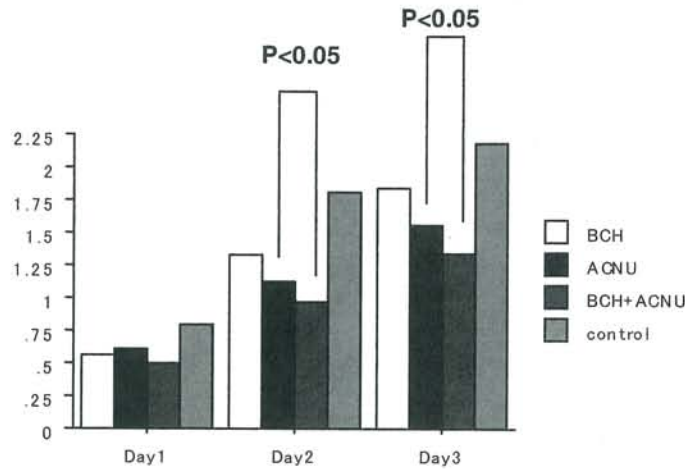


Fig.1

Effect of the BCH (10 mM), ACNU(10 micro g/ml), or their combination on the proliferation of C6 glioma cells was serially observed by MTT assay.

-tophan, methionine などの必須アミノ酸を交換輸送する³⁾。ヒトにおいては胎児癌原性に発現することが知られており、成人では脳の血液脳関門、胎盤、精巣で高発現している³⁾。分子の実体が明らかとなって、LAT1はCD98 light chainと同一のもので、機能発現のためには4F2 heavy chain/CD98 heavy chainとheterodimer(S=S結合)を形成することが必要であることも明らかとなった³⁾。一方、何ゆえ神経膠腫などの腫瘍細胞でLAT1が高発現しているのかは不明であるが、臨床症例の検討からLAT1が高発現しているものほど予後不良で現在の治療に対する感受性も低いことが伺われた¹⁾。LAT1の特異的阻害剤であるBCH(合成アミノ酸)を投与することで細胞増殖は抑制されるが、これはLAT1の発現が低い腫瘍をmimicしていると仮定し、BCH投与群と非投与群でACNUの抗腫瘍効果に差があるかどうかを検討するのが今回の目的であった。得られた結果からBCHとACNUの相乗効果があることが明らかとなった。悪性神経膠腫の中にもLAT1の免疫原性の低いものがあり、このような症例では化学療法によく反応するものがあることの理由の一つではないかと考えている。

- 3) Y. Kanai, H. Segawa, K. Miyamoto, H. Uchino, E. Takeda and H. Endou. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J. Biol. Chem.* 273: 23629-23632, 1998

【文献】

- 1) 苗代 弘、大谷直樹、福井伸二、島 克司、四ノ宮成祥、松尾洋孝、遠藤 仁、金井好克 AstrocytomaにおけるCD98の発現と分子標的としての可能性。 *Neuro-Oncology* 11: 75-78, 2001
- 2) Samnick S, Bader JB, Hellwig D, Moringlane JR, Alexander C, Romeike BF, Feiden W, Kirsch CM. Clinical value of iodine-123-alpha-methyl-L-tyrosine single-photon emission tomography in the differential diagnosis of recurrent brain tumor in patients pretreated for glioma at follow-up. *J Clin Oncol.* 20:396-404, 2002

悪性神経膠腫における²⁰¹Tl SPECTの有用性

Usefulness of ²⁰¹Tl SPECT in Malignant Glioma

東邦大学医学部 脳神経外科

周郷 延雄、梶田 博之、野本 淳、横田 京介、原田 直幸、
青木 美憲、狩野 利之、大塚 隆嗣、大石 仁志、清木 義勝

Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine

Nobuo Sugo, Hiroyuki Masuda, Jyun Nomoto, Kyousuke Yokota, Naoyuki Harada,
Yoshinori Aoki, Toshiyuki Kano, Takashi Ohtsuka, Hitoshi Ohishi, Yoshikatsu Seiki

【Abstract】

We performed static and dynamic SPECT to evaluate the degree of ²⁰¹Tl accumulation and the accumulative dynamics in malignant glioma. In addition, we reconstructed an integrated three-dimensional SPECT/CT image to compare the enhanced tumoral area with contrast medium on CT and the accumulated area of ²⁰¹Tl on SPECT. Thirty seven patients with malignant glioma were included in this study (GBM : 29, AA : 8). The integrated three-dimensional images were done for 2 GBM and one AA of them. The thallium indices of GBM and AA showed 5.4 ± 2.1 and 3.9 ± 2.0 . There was no statistical difference between the thallium index of GBM and AA. When the cutoff was set to 4.5, the ability of differential diagnosis was 69.0% in GBM and 62.5% in AA respectively. TARC was calculated from values of dynamic SPECT to evaluate accumulative dynamics of ²⁰¹Tl. TARC indicated 0.94 ± 0.068 for initial 0-3 min, 0.99 ± 0.059 for 3-6 min, 1.03 ± 0.045 for 6-9 min, 1.02 ± 0.063 for 9-12 min and 1.02 ± 0.049 for 12-15 min in GBM. In comparison with the value of accumulation for initial 3min, the values was high statistically in the values 3 min later ($p < 0.01$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$: One-way ANOVA). In contrast, the TARC of AA did not show the accumulative change for 15 min (1.06 ± 0.178 , 1.04 ± 0.094 , 0.99 ± 0.063 , 0.95 ± 0.110 , 0.96 ± 0.130). To compare the difference of accumulative area of ²⁰¹Tl with enhanced tumoral area on CT, we reconstructed a three-dimensional image of SPECT integrated with CT. The threshold of the tumoral image was fixed on enhanced CT, and the threshold of ²⁰¹Tl image was changed. As the results, the accumulative areas of ²⁰¹Tl did not correspond with the tumoral images on enhanced CT.

Dynamic SPECT was able to improve diagnostic ability in malignant glioma. Furthermore, it was concluded that the evaluation using the integrated three-dimensional SPECT/CT image could visualize the invasive area of the tumor that was not estimated on CT.

【key word】 malignant glioma, ²⁰¹Tl, dynamic SPECT, 3-D image

【はじめに】

computed tomography(CT)、magnetic resonance imaging(MRI)の開発によって、脳腫瘍の解剖学的形態が詳細に把握できるようになり、診断や治療効果の判定に著明な向上をもたらした。近年では、脳腫瘍の形態的变化に加えて、機能的病態の研究が進み、positron emission tomography(PET)や single photon emission computed tomography(SPECT)を用いた報告が多数なされている^{1-9,11,12}。特にSPECTは、PETに比

べて物理的経済的な面で優れ、一般臨床に広く応用されている^{1,2,4,5,8}。脳腫瘍においては、腫瘍へ選択的に集積する²⁰¹Thallium chloride(²⁰¹Tl)が用いられ、術前の悪性度診断や放射線治療後早期の効果判定、腫瘍再発と放射線壊死との鑑別に有用であるとされる^{1,2,5,7,8}。しかし、一方で、髄膜腫等の良性脳腫瘍にも高集積を示し、一概に集積程度のみで悪性度を診断することは困難である。また、画像の空間分解能

が低いことから、詳細な解剖学的同定に苦慮する場合もある。そのため、従来のSPECTの検査方法や評価方法には未だ改良の余地が残されているといえよう。

今回、われわれは、悪性神経膠腫において、SPECT上の²⁰¹Tlの集積程度、集積動態、および集積の拡がりを、それぞれstatic SPECT、dynamic SPECT、および造影CTとの三次元統合画像を用いて評価し、臨床的有用性について検討したので報告する。

【対象】

対象症例は、悪性神経膠腫 37 例[神経膠芽腫(GB-M)29 例、退形成性神経膠腫(AA)8 例]である。全例、治療前に²⁰¹Tlと¹²³I-IMPの二核種を用いたSPECTを行い、手術摘出標本による病理学的診断がなされている。造影CTとの統合三次元画像は、このうちのGB-M 2 例、AA 1 例の計 3 例を用いて検討した。

【検査方法】

検査機器は、三検出器回転型 SPECT 装置 PRISM 3000(Picker Inc.)である。検査は、患者を安静閉眼仰臥位の状態として頭部を固定、肘静脈より²⁰¹Tl 111 MBqを静注し、その直後から1scan 1分、計15分間のデータ収集を行った。引き続き、¹²³I-IMP 222MBqを静注して、投与後15分から30分でのデータを1scan 1分にて収集した。SPECT検査のデータ収集は、fan-beam high resolution collimatorを用い、収集マトリックス 64×64、収集モードをcontinuousモードとし、6度づつ60方向の投影データを得た。Super computer ODYSSEY(TITAN 750)を用いて、フィルター逆投影法によりRampフィルターで画像再構成した。前処理フィルターはLow Passフィルターで、order 8.0、cut off 周波数0.25とし、吸収補正は係数を0.06としてChang法で行った。統合三次元画像作成のための造影CT検査には、X-Vigor、またはLaudator(Toshiba Inc.)を使用し、撮影条件はテーブル移動3mm/秒、画像再構成間隔1mmとした。造影剤90mlを3ml/秒で静脈注射し、注入開始20秒後から全脳を含む軸断像を得た。

【dynamic SPECTの評価方法】

1scan 1分、計15分間のdynamic ²⁰¹Tl SPECTのデータは、3分間毎に加算して0-3分、3-6分、9-12分、12-15分の5ヶのデータに変換した。また、全15分間のデータを加算したものをstatic SPECTデータとした。dynamic SPECTデータおよびstatic SPECTデータは同時に画像処理を行った。

はじめにstatic SPECT上で腫瘍部と対側正常脳部に円形または楕円形の関心領域(region of interest: ROI)を設定し、それぞれ1 pixel当たりのcount数を算出、対側正常脳部(counts/pixel)に対する腫瘍部(counts

/pixel)の比(ratio)をThallium Indexとした。dynamic SP-ECTの解析は、static SPECTで用いた腫瘍部のROIをdynamic SPECT画像上に転写し、3分間毎5ヶのデータにおける1 pixel当たりのcount数(counts/pixel)を求めた。さらに、3分間毎5ヶの値(counts/pixel)を、これら5ヶのデータの平均値で除し(activity ratio)、各症例における経時的な集積変化を表す曲線(time active-ratio curve: TARC)を描いて評価した。またTARCを対数関数によって近似し、その傾きを算出して検討した。

【SPECT/CT統合三次元画像の作成方法】

三次元統合画像の作成には、以下の五段階の作業工程を経た。

①画像データの読み込みとフォーマット変換

三次元画像の作成には、super computer TITAN2上の汎用医療画像ソフトウェア application visualization system medical viewer(AVS-MV)を用いた。AVS-MVへの画像データの読み込みは、¹²³I-IMPと²⁰¹TlのSPECTデータをOdysseyフォーマットからAVSフォーマットに変換し、また、CTデータをDICOMにて読み込んだ。

②画像サイズの統一

SPECTの画像データの最小単位は、一辺を3.39mmとする立方体(1 voxel)であり、これに対してCTでは、一辺1.00mmのvoxelで構成されている。両画像を統合するためには、画像サイズを統一する必要があるため、SPECTの画像データを、線形補間処理を用いてCTと同様に1mm³が最小単位となるように設定した。

③画像位置設定

SPECTにおける²⁰¹Tlと¹²³I-IMPのデータは、患者の頭部を動かすことなく、連続的に収集しており、画像の位置設定は必要としなかった。SPECTとCTの位置設定は、¹²³I-IMP画像に描出される脳表とCT上の骨内面の形態とを、軸位断、冠状断、矢状断の二次元画像を視覚的に同時に評価しながらマニュアルで行った。この操作によって、CT、¹²³I-IMPに加えて²⁰¹Tlを合わせた三つのデータの位置合わせが完了した。

④画像抽出

AVS-MV上において、造影CTの全脳画像から、骨と皮膚をSegmentation法で自動除去し、脳のみを画像を得た。次いで、腫瘍領域を包括するようにマニュアルでROIを設定し、半自動的に腫瘍部分のみを抽出した。²⁰¹Tl画像上の腫瘍への集積部分は、皮膚、筋、副鼻腔粘膜への集積を半自動的に除去することによって得た。

⑤統合三次元画像の表示

抽出された腫瘍への²⁰¹Tlの集積領域、¹²³I-IMPの

脳血流画像、CT上の腫瘍部、脳表、骨部のそれぞれの画像データを統合し、surface rendering、または volume rendering 法によって三次元表示した。

【結果】

①static SPECTによる術前鑑別診断

static SPECTのデータから求めたThallium Indexは、GBM 5.4 ± 2.1 、AA 3.9 ± 2.0 を示し、統計学的有意差を認めなかった。カットオフ値を4.5とした鑑別診断能は、GBMで69.0%(20/29)、AAで62.5%(5/8)であった(Fig.1)。

②dynamic SPECTによる術前鑑別診断

GBMにおけるTARCは、初期3分 0.94 ± 0.068 、6分 0.99 ± 0.059 、9分 1.03 ± 0.045 、9-12分 1.02 ± 0.063 、15分 1.02 ± 0.049 であり、初期3分の集積比に比べて、6分($p < 0.01$: one-way ANOVA)、9分($p < 0.001$)、12分($p < 0.001$)、15分($p < 0.001$)で有意に増加していた(Fig. 2 left)。

AAのTARCは、初期3分 1.06 ± 0.178 、6分 1.04 ± 0.094 、9分 0.99 ± 0.063 、12分 0.95 ± 0.110 、15分 0.96 ± 0.130 で、明らかな経時的変化を示さなかった(Fig. 2 right)。

GBMのTARCを対数関数で近似して算出した傾きは、 0.053 ± 0.080 、AAでは -0.071 ± 0.201 を示し、GBMでAAよりも統計学的有意に高値であった($p < 0.02$)。カットオフ値を0.0とした鑑別診断能は、GBMで79.3%(23/29)、AAで62.5%(5/8)であった。

③統合三次元画像による評価

[症例1]

67才女性、左側頭葉のGBMである。造影CT上の腫瘍部、脳表、頭蓋骨画像と、腫瘍部に集積した ^{201}Tl 画像の統合三次元画像を作成した。造影CT上の腫瘍部の画像閾値を固定し、 ^{201}Tl の画像閾値を変化させたところ、CT上の腫瘍部分と ^{201}Tl の集積範囲を一致させることはできなかった(Fig.3)。

[症例2]

71才女性、右前頭葉のGBMである。症例1と同様に、造影CT上の腫瘍部の画像閾値を固定し、 ^{201}Tl の画像閾値をいかに変化させても、 ^{201}Tl の集積範囲はCT上の腫瘍部分と一致しなかった(Fig.4)。

[症例3]

61才女性、右側頭葉から頭頂葉に生じたAAである。統合三次元画像上、造影CTと ^{201}Tl の集積範囲との画像上の一致は認められなかった(Fig.5)。

【考察】

神経腫のうちGBMとAAは、ともに悪性脳腫瘍に分類されるが、平均生存期間には明らかな差異が認められる。したがって、治療方法の選択や予後を推測する上で術前での両者の鑑別は有用である。一方

で、CT、MRIの形態画像のみでは必ずしも両者の鑑別診断が容易でないことは周知であり、診断能をより高めるために腫瘍代謝の評価等、他の検査を加える必要がある。

^{201}Tl が脳腫瘍への選択的な集積を示すことが報告されて以来、腫瘍代謝を評価し得る核種のひとつとして一般臨床に拡がっている¹¹⁾。特に同一症例における経過観察中の再発診断、および早期の照射効果判定を行う際に良い指標となり、臨床的有用性が高い^{1,2)}。また、神経腫では、 ^{201}Tl が viable な腫瘍に一致して集積を示し、悪性度に比例して高い集積をみることから、悪性度の診断に用いられている^{5,7,8)}。今回のstatic SPECTの結果においても、Thallium Indexのカットオフ値を4.5とした鑑別診断能は、GBMで69.0%、AAで62.5%を示した。近年では、診断率をさらに向上させるために、 ^{201}Tl 投与後30分間のデータ(早期像)と、3時間後のデータ(晩期像)から、その集積動態をとらえる方法が一般化しつつあり、良好な結果が得られている¹²⁾。しかし、この方法では二回の検査が必要となるため、検査時間が長いこと、意識障害や麻痺をきたしている脳腫瘍患者の身体的負担、複数回の患者搬送など、臨床検査として必ずしも適当ではない。また、早期像と晩期像での頭部の位置を正確に設定しなければ、画像を比較する際に誤差を生じる危険性がある。われわれは、検査手技が簡便で、検査が短時間で済む新たなdynamic SPECTの検査プロトコルを考案し、臨床的有用性を検討した。本検査は、 ^{201}Tl データの収集時間が全15分と短く、さらに連続的なscanであるため、dynamic SPECTデータを解析する際に画像の位置を補正する必要がなく、画像処理時間の短縮につながる等、利点を有する。

今回のdynamic SPECTの検討では、GBMのTARCにおいて、初期3分に比し、6分以後で有意な増加を示しており、これに対してAAでは、15分間で明らかな経時的変化を示さなかった。また、TARCから算出した対数の傾きは、AAよりもGBMで統計学的有意に高値を示し、カットオフ値を0.0とした鑑別診断能は、GBMで79.3%、AAで62.5%と、static SPECTから求めたThallium Indexよりも鋭敏であった。これらの結果から、 ^{201}Tl のstatic SPECTのみでなく、dynamic SPECTを施行し、 ^{201}Tl の集積動態を把握することが、より信頼性の高い診断につながるものと考えられた。

SPECT画像は機能的評価に優れている反面、CT、MRIに比べて空間分解能が低く、二次元SPECT画像のみでは解剖学的把握が困難なことがある。そのため、われわれは、SPECTデータを三次元画像に再構成し、より多くの情報から評価する方法を考案した。さらに造影CTとの統合画像を作成することで解剖学

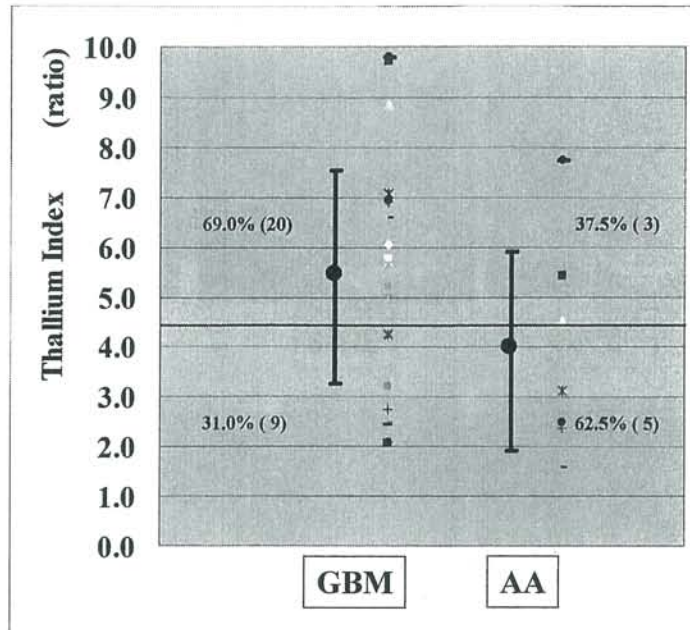


Fig.1

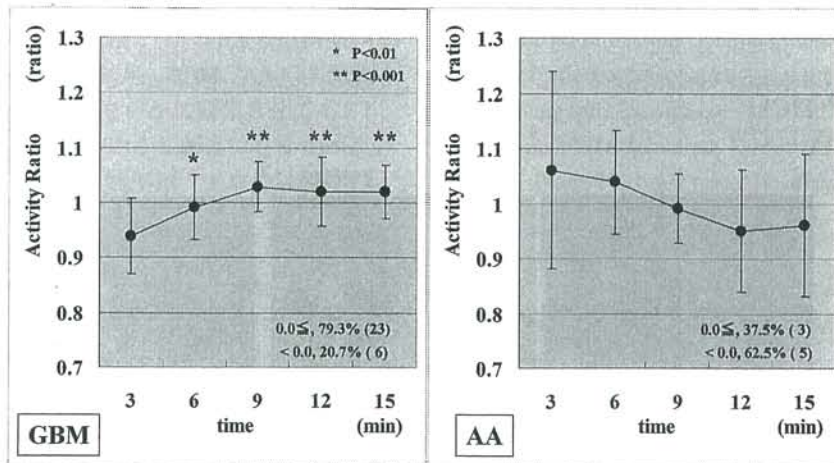


Fig.2

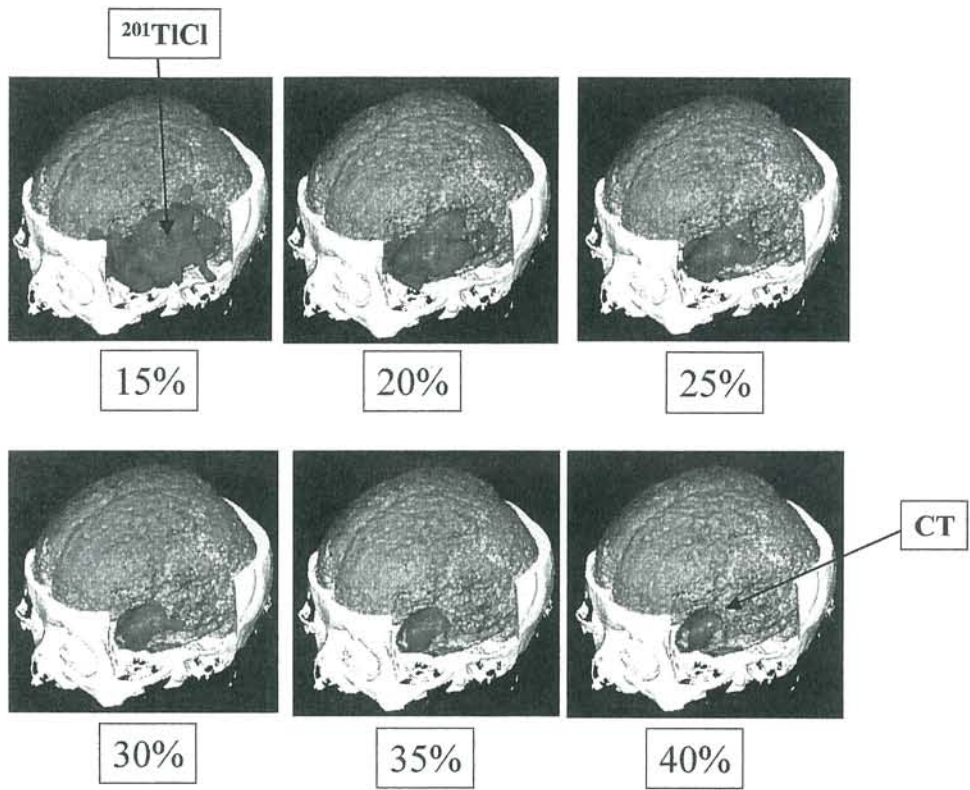


Fig.3

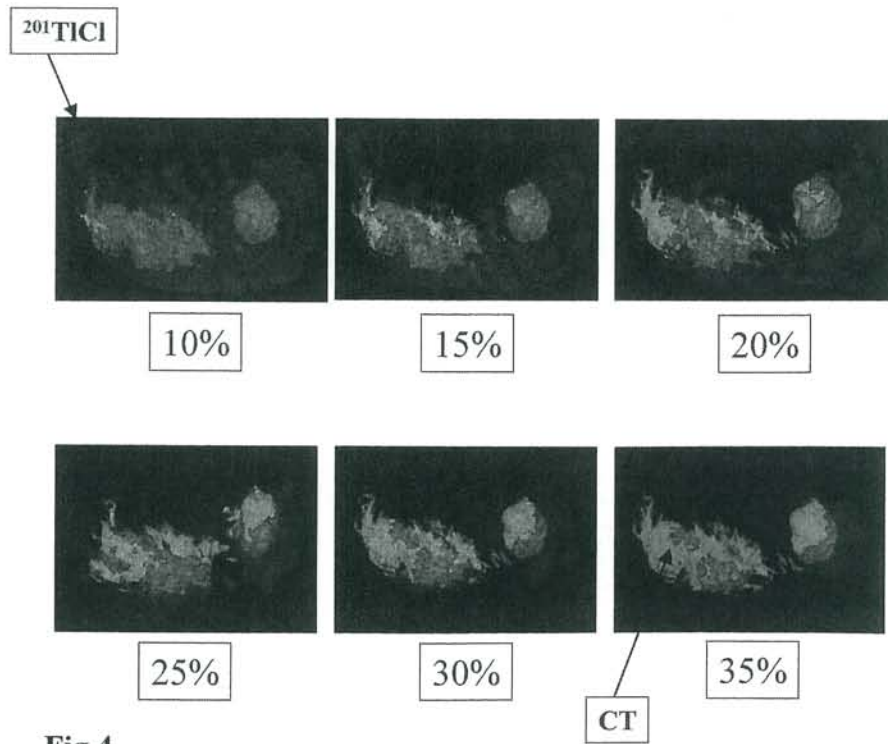


Fig.4

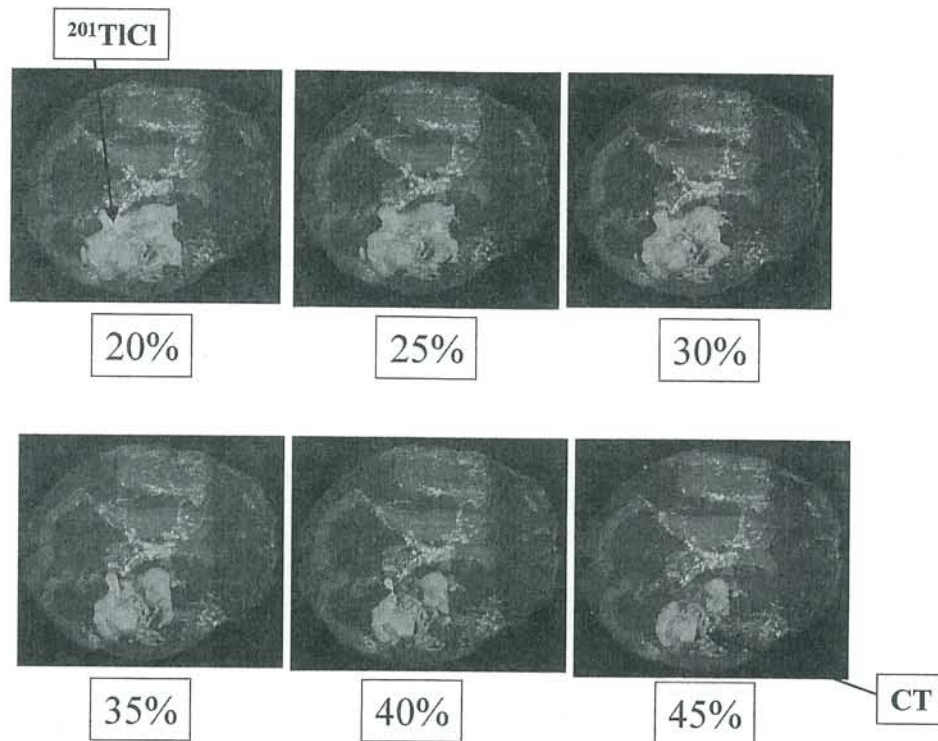


Fig.5

的同一性を容易にした。この方法を用いて、今回、悪性神経膠腫の造影剤増強範囲と、 $^{201}\text{TlCl}$ の集積領域との差異を検討した。その結果、GBM、AA の3症例ともに、 $^{201}\text{TlCl}$ 画像の閾値をいかに変化させてもCTの造影剤増強領域と一致させることはできなかった。腫瘍内へ造影剤が流入する機序は、主に血液脳関門(BBB)の破綻に起因するのに対して、 $^{201}\text{TlCl}$ はBBBの破綻に加えて腫瘍細胞膜の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 活性、腫瘍内血流量の多寡が関与¹⁰⁾、それぞれの集積機序は異なっている。すなわち、今回のSPECT/CT統合三次元画像の結果は、CTではとらえられない腫瘍領域を $^{201}\text{TlCl}$ 画像が描出しているものと推測され、悪性神経膠腫の浸潤領域の把握に $^{201}\text{TlCl}$ が有用であることを示していると考えられよう。

【結語】

悪性神経膠腫において、SPECT上の $^{201}\text{TlCl}$ の集積程度のみでなく、その集積動態や集積の拡がりや評価することによって、診断能の向上、腫瘍の浸潤領域の推測等、さらに臨床的有用性を高めることができると考えられた。

【文献】

1) Ancrì D, Basset JY, Lonchamp MF, et al. Diagnosis of cerebral lesions by thallium 201. Radiology 128: 417-422, 1978
 2) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, et al. Use of thallium-201 SPECT to quantitate malignancy grade of glioma. J Neurosurg 1989; 71: 342-346

3) Di Chilo G, DeLaPaz RL, Blook RA, et al. Glucose utilization cerebral gliomas measured by [18F] fluoro-deoxyglucose and positron emission tomography. Neurology 1982; 32:1323-1329.
 4) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, et al : Thallium-201 brain tumor imaging. A comparative study with pathologic correlation. J Nucl Med 28:47-52,1987
 5) Kim KT, Black KL, Marciano D, et al. Thallium-201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. J Nucl Med 1990; 31: 965-969
 6) Patronas NJ, Di Chiro G, Kufta C, et al. Prediction of survival in glioma patients by means of positron emission tomography. J Neurosurg. 1985;62:816-822
 7) Sun D, Liu Q, Liu W, et al. clinical application of 201Tl SPECT imaging of brain tumors. 2000; 41: 5-10
 8) Staffen W, Hondel N, Trinka E, et al : clinical relevance of 201Tl-chloride SPECT in the differential diagnosis of brain tumours. Nucl Med Comm 19 : 335-340, 1998
 9) 周郷延雄, 柴田家門, 根本暁央, など: radiosurgery 後における転移性脳腫瘍およびその周囲脳での循環動態変化 : 123I-IMP dynamic SPECT を用いて. 核医学 33:123-130, 1996
 10) 周郷延雄, 黒木貴夫, 根本匡章, など: 脳腫瘍における 201TlCl の集積機序の差異 : $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase 活性の比較. 核医学 37:311-318, 2000
 11) Tonami N, Hisada K. Clinical experience of tumor imaging with 201-Tl-chloride.

Clin Nucl Med 1977; 2: 75-81

- 12) Ueda T, Kaji Y, Wakisaka S, et al. Time sequential single photon emission computed tomography studies in brain tumor using thalium-201.
Eur J Nucl Med 1993;20:138-145

悪性神経膠腫再発例に対する自家腫瘍ワクチンの効果

筑波大学臨床医学系脳神経外科¹⁾、セルメディシン株式会社²⁾

佐藤 允之¹⁾、坪井 康次¹⁾、石川 栄一¹⁾、高野 晋吾¹⁾、松村 明¹⁾、大野 忠夫²⁾

【目的】

悪性神経膠腫は、極めて難治性であり、現在、手術・放射線治療・化学療法が組み合わされて施行されているが、初期治療後再発した場合、治癒に至る例はほぼ皆無であり、膠芽腫患者の5年生存率は約8%にすぎない¹⁾。手術による最大限の摘出が統計学的にも有効とされているが¹⁾、周囲組織への腫瘍浸潤により、いかなる手術も「絶対非治癒摘出」に終わる²⁾。また、放射線治療の有効性も現時点では1年生存率、2年生存率の改善までで、5年生存率では有意差は認められない¹⁾。一方、化学療法も統計学的に有効とされているものの、投与による延命効果は中央値で2ヶ月にとどまる³⁾。

これまで新たな治療法が多数試みられてきたが、近年では特異的な腫瘍免疫を利用した免疫療法が多く注目を集めている。中でも最近、悪性神経膠腫に対して、自己の腫瘍細胞を特異的に認識し、強力に破壊するリンパ球のサブセットである自家腫瘍特異的細胞傷害性Tリンパ球(Autologous Cytotoxic T-Lymphocytes: CTL)が試験的に投与され、その有効性が証明された⁴⁻⁸⁾。さらに、抗原感作なしに腫瘍細胞に対して強い細胞傷害性を示す高活性ナチュラルキラー(Natural Killer: NK)細胞の有効性も報告されている⁹⁾。

これらの結果を踏まえ、腫瘍の再発を防ぐことを目的として自己腫瘍組織を抗原として用いたワクチン療法が理化学研究所/セルメディシン株式会社により開発された^{10,11)}。そこで、今回我々は悪性神経膠腫再発例に対する本ワクチンの安全性および有効性を評価したので報告する。

【対象症例】

本臨床研究では、16歳以上70歳以下で、病理学的に神経上皮由来の悪性膠腫と診断された再発症例を対象とした。筑波大学の倫理特別委員会にて承認された手続きに従い患者本人の同意が得られており、前治療から4週間以上の無治療期間が存在することが条件となっている。また、最後まで臨床研究遂行が不可能と考えられる合併症を有している症例は

対象から除外し、エンドポイントは、投与から3月後における腫瘍縮小効果、および有害事象の有無とした。腫瘍の評価には画像上の体積を計測した。

実際のエントリーされた症例を表-1に示す。症例は10例で、平均年齢は42.8歳(23~59歳)。男女比は6:4であった。病理診断としては、10例中、Glioblastoma (GBM)が8例であり、Anaplastic astrocytoma (AA)とMedulloblastoma (PNET)がそれぞれ1例ずつあった。これらの中には、治療開始時に頭蓋内圧亢進症状を示したものが4例、骨髄機能不全を示したものが1例、ステロイドを投与されている例が2例存在している。

【自家腫瘍ワクチンの作成と投与方法】

自家腫瘍ワクチンは手術により切除された腫瘍組織より作成される(図-1)。病理診断の後、約2gの腫瘍組織をホルマリン固定後に細切し、腫瘍組織浮遊液を作成する。精製された組織片浮遊液に、アジュバントとして、微粒子化ツベルクリン、サイトカイン、BCGを混合し、自家腫瘍ワクチンとする。これらの詳細についてはすでに報告されているので参照いただきたい^{10,11)}。

実際の投与スケジュールを図-2に示した。手術など初期治療より4週間以上空けて、まず1回目の遅延型アレルギー反応(DTH)を見る。その後、自家腫瘍ワクチンを毎週1回、合計3回上腕の外側に皮下投与し、最後の投与から2週間後に2回目のDTH判定を行った。

【腫瘍体積の計測法】

今回は自家腫瘍ワクチンの効果判定として腫瘍体積を計測した。方法は、MRIで造影される領域をmeasureで最小目盛りの1/10まで計測する。体積は楕円として近似($4\pi abc/3$)して算出した。また、MRI T1強調画像上に認められる高吸収領域、腫瘍中心部の壊死組織と考えられるGd非造影領域や手術にて摘出された領域は除外して体積を算出し、不整形の場合には小さい楕円を組み合わせることにより近似した。さらに、水平断、冠状断両方ある場合は、冠状断から上下幅を算出し、水平断のみの場合はスライス幅

表-1. 自家腫瘍ワクチン投与症例

No	Age/Sex	Patho	KPS (%)	Steroid
1	56/M	GBM	40, IICP	+
2	27/F	PNET	90	-
3	38/M	AA	40, IICP	+
4	55/M	GBM	50	-
5	35/M	GBM	60	-
6	39/M	GBM	60, IICP	-
7	23/F	GBM	80, MDS	-
8	59/F	GBM	60	-
9	37/F	GBM	60, IICP	-
10	59/M	GBM	50	-

GBM: glioblastoma multiforme, PNET: primitive neuroectodermal tumor
 AA: anaplastic astrocytoma, KPS: Karnofsky performance scale,
 IICP: increased intracranial pressure, MDS: myelodysplastic syndrome

図-1 自家腫瘍ワクチンの作成と接種

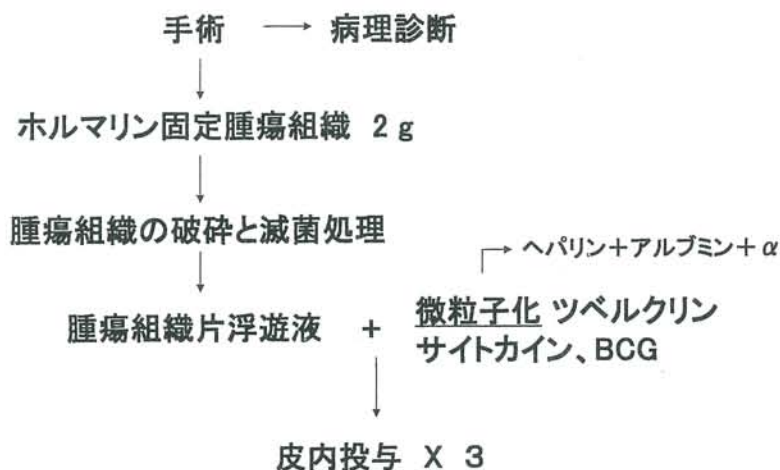
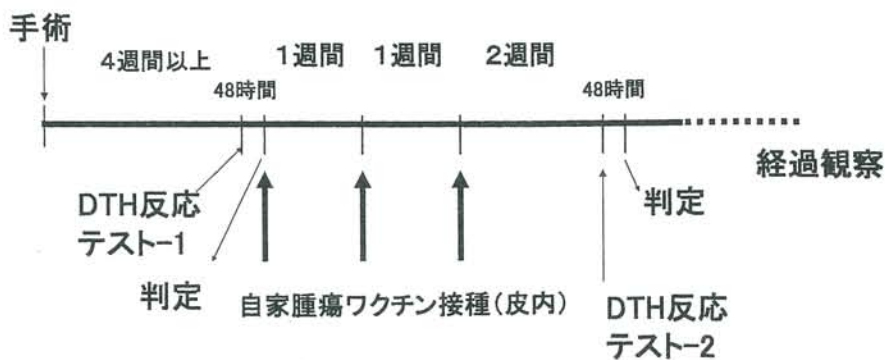


図-2 自家腫瘍ワクチン投与スケジュール



(DTH: delayed type hypersensitivity)

より上下幅を算出した。

【結果】

結果を表-2に示す。10例のうちDTH反応が行えなかった例が1例あった。残りの9例では、自家腫瘍ワクチン投与後にDTH反応が陽性になったのは6例で、3例は陰性のままであった。陰性であった3例のうち、2例はステロイド剤の投与が行われ、1例ではワクチンの作成する際の組織量が不足していたことが原因と考えられる。

上記の方法で腫瘍体積を計測できた8症例について腫瘍の縮小効果について検討すると、6例では投与後3ヶ月の時点で36.7%~134.6%の腫瘍増大を示したが、投与後1月後までは増殖が抑えられている症例が多く、その後増大する傾向があった。また、2症例については明らかに腫瘍減少が認められており、その縮小率はそれぞれ14.7%、36.1%であった。2例では今回腫瘍体積の測定ができず、照会先からの情報に基づきPDとした。腫瘍体積が増大した8症例の内容を検討すると、DTHが陽転しなかったのが3例、腫瘍組織が大きく存在し、頭蓋内圧亢進症状をきたし何らかの意識障害を呈していたのが4例で、その結果ステロイドが投与されている例が2例、また、化学療法後に骨髄機能不全となっていたのが1例存在した。

一方、体積が減少した2例に共通する項目としては、DTHが陽転していること、可及的に腫瘍が摘出されていること、麻痺などの症状が見られても頭蓋内圧亢進などによる意識障害はなく全身状態が安定しているということが上げられる。

経過中4人が、腫瘍の再発により死亡したが、腫瘍の縮小が認められた症例8と10は、腫瘍の再増殖は観察期間内において再増殖は認められない(図-3)。

今回の検討において、予想される有害事象として摂取部位の発赤、水疱形成、発熱、アナフィラキシーショック、白質変性などの自己免疫疾患が考えられたが、実際に認められたものは、一過性のワクチン接種部の発赤、治療を必要としない発熱が見られた程度であった。有害事象に関しては全例許容範囲内であったといえる。

【考察・結語】

自家腫瘍ワクチンの概念図を図-4に示す。腫瘍周辺では増殖を続ける組織より腫瘍関連抗原(tumor associated antigen: TAA)が持続的に提示されているが、その一方腫瘍自身の免疫抑制作用によりT-cellを介した細胞性免疫機能は抑制された状態になっている¹²⁾。この時点で、手術により可及的な腫瘍塊の切除を行うと、腫瘍細胞の減少により細胞免疫能はやや回復するが、腫瘍組織から提示されていたTAAも当然減少することになる¹³⁾。そこで、同じ腫瘍から精製した

腫瘍ワクチンを投与し、能動免疫を与えることにより残存腫瘍に対する細胞性免疫能を惹起させることが本治療法の概念である。したがって、自家腫瘍ワクチンの主たる目的は、初期治療で腫瘍を縮小させた後、腫瘍再発を遅延させ、予防効果を目指すことにあるといえる。

自家腫瘍ワクチンは各個人の腫瘍細胞から生成されるテーラーメイド治療である。脳腫瘍に対する本ワクチンの有効性に関する基礎的研究としては、まず、ラット脳腫瘍細胞による脳腫瘍皮下形成モデルを用いた研究において、自家腫瘍ワクチンに腫瘍増殖抑制効果が認められた。さらに、ラット脳腫瘍脳内モデルにおいても自家腫瘍ワクチン接種とIL-2の投与により生存期間の延長が明らかにされた¹⁴⁾。また、肝臓癌に対する本ワクチンの臨床研究の結果が報告されている¹⁵⁾。それに続く本報告では、悪性神経膠腫に対する臨床パイロットスタディーの結果、本治療に伴う有害事象が極めて少ないことがまず示された。さらに有効例、無効例の検討からは、今後適応症例を選択することができれば本治療法が、悪性神経膠腫の再発予防において有力な治療法となる可能性が示された。今後適応症例の検討を重ね、その有効性を明らかにして行きたい。

【文献】

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan(1969-1993) (Report of Brain Tumor Statistics in Japan, 10th Edition) Neurologia Medico-chirurgica (Tokyo), 40 (Supplement), 2000.
- 2) 篠田 淳、矢野大仁、坂井 昇: 悪性グリオーマの治療成績: これまでのエビデンス、Jpn. J. Neurosurg. 13: 3-19, 2004.
- 3) Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group (Stewart LA): Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 23;359(9311):1011-8, 2002.
- 4) Tsurushima, H., Liu, S. Q., Tsuboi, K., Matsumura, A., Yoshii, Y., Nose, T., Saijo, K., and Ohno, T.: Reduction of end-stage malignant glioma by injection with autologous cytotoxic T lymphocytes. Jpn. J. Cancer Res., 90: 536-545, 1999.
- 5) Ohno, T.: Human cytotoxic T lymphocytes for tumor therapy - Induction on formalin-fixed tumor tissues and expansion on immobilized lectins. Animal Cell Technology: Basic & Applied Aspects, 10, 37-41, 1997, ed. by Y. Kitagawa, T. Matsuda, S. Iijima, Kluwer Academic Publishers, 1999.
- 6) 大野忠夫、坪井康次、能勢忠男: 高活性キラーリ

表-2 自家腫瘍ワクチン投与症例

No	Age/Sex	Patho	DTH	体積変化	Follow (m) & KPS (%)	Side effect
1	56/M	GBM	n.a.	36.7%	2 (D)	n.p.
2	27/F	PNET	-	PD	6 (D)	n.p.
3	38/M	AA	-	PD	13 (?)	n.p.
4	55/M	GBM	+	134.6%	12 (50)	n.p.
5	35/M	GBM	-	93.0%	11 (?)	n.p.
6	39/M	GBM	+	50.1%	8 (D)	n.p.
7	23/F	GBM	+	35.3%	9 (70)	n.p.
8	59/F	GBM	+	-14.7%	7 (60)	n.p.
9	37/F	GBM	+	88.1%	6 (D)	n.p.
10	59/M	GBM	+	-36.1%	5 (50)	n.p.

(n.a.: not available, PD: progressive disease, D: Died, n.p.: not particular)

図-3 Case 10 (59 M GBM)

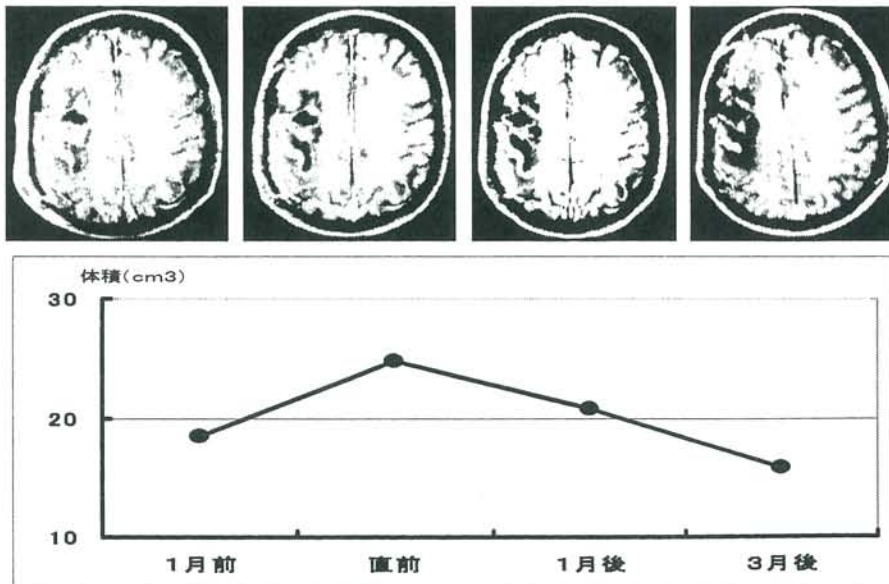
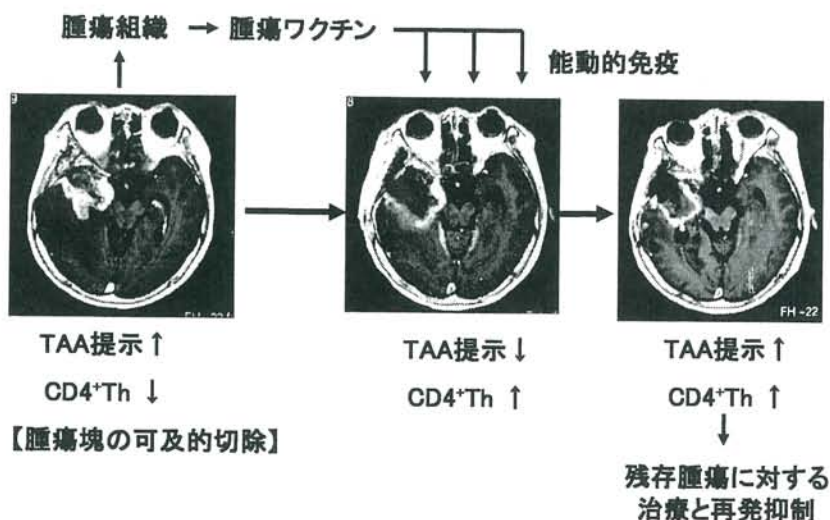


図-4 自家腫瘍ワクチン療法の概念図



ンパ球の誘導法と脳腫瘍の細胞療法の試み、
Brain Medical, 13: 242-248, 2001.

- 7) 坪井康次、石川栄一、鶴嶋英夫、高野晋吾、松村明、能勢忠男、西條 薫、大野忠夫：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—Neuro-Oncology, 12: 70-76, 2003.
- 8) Tsuboi, K., Saijo, K., Ishikawa, E., Tsurushima, H., Takano, S., Morishita, Y., and Ohno, T.: Effects of local injection of ex vivo expanded autologous tumor-specific T lymphocytes in cases with recurrent malignant gliomas.
Clin. Cancer Res., 9: 3294-3302, 2003.
- 9) 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.
- 10) Peng, B. G., Liu, S. Q., Kuang, M., He, Q., Totsuka, S., Huang, L., Huang, J., Lu, M-D., Liang, L-J., Leong, K. W., and Ohno, T.: Autologous fixed tumor vaccine: A formulation with cytokine-microparticles for protective immunity against recurrence of human hepatocellular carcinoma.
Jpn. J. Cancer Res., 93: 363-368, 2002.
- 11) Ohno, T.: Autologous Cancer Vaccine: A Novel Formulation. Microbiol. Immunol., 47: 255-263, 2003.
- 12) Zou JP, Shimizu J, Ikegami K, Yamamoto N, Ono S, Fujiwara H, Hamaoka T: Tumor-bearing mice exhibit a progressive increase in tumor antigen-presenting cell function and a reciprocal decrease in tumor antigen responsive CD4+ T cell activity.
J Immunol 148:648-655, 1992
- 13) Zou JP, Nagata T, Yamamoto N, Ono S, Fujiwara H, Hamaoka T: Recovery of antitumor CD4+ T cell responsiveness, suppressed in the tumor-bearing state, by release from tumor burden.
J Cancer Res Clin Oncol 120:279-285, 1994
- 14) Ishikawa E, Tsuboi K, Takano S, Uchimura E, Nose T, and Ohno T: Intratumoral injection of IL-2-activated NK cells enhances the antitumor effect of an intradermally injected paraformaldehyde-fixed tumor vaccine in a rat intracranial brain tumor model. Cancer Sci., 95(1):98-103, 2004.
- 15) Kuang, M., Peng, B. G., Lu, M. D., Liang, L. J., Huang, J. F., He, Q., Hua, Y. P., Totsuka, S., Liu, S. Q., Leong, K. W., and Ohno, T.: Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for post-surgical recurrence of hepatocellular carcinoma. Clin. Cancer Res., in press, 2004.

長期生存した神経膠芽腫の二症例

Long-term survivors of glioblastoma : two case reports

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

大場 茂生、廣瀬 雄一、吉田 一成、河瀬 斌

【ABSTRACT】

生命予後が非常に悪いとされる神経膠芽腫のなかでも、長期生存する例が存在する。過去の報告では長期生存に関する因子として、clinical parameter では若年であること、KPS が高いこと、gross total resection であること、adjuvant chemotherapy を行っていること、免疫染色では、p53 が高発現であること、CGH による遺伝子異常では 19q の loss が挙げられている。今回我々が体験した 2 症例で過去の報告と比較すると予後因子の大半が一致した。

【KEY WORDS】

long-term survivor, glioblastoma, CGH, immunohistochemistry

【はじめに】

神経膠芽腫は成人脳腫瘍の内最も頻度の高い腫瘍の一つであるが、その予後は非常に悪く平均生存期間は 12 ヶ月程度であり⁶⁾、また、ここ二十年様々な病体の解明、治療法の研究がなされてきたにもかかわらず、生存期間はほとんど変わっていない。しかし、中には長期生存(≥3 years)例が 2~5% 存在する^{3,8)}との報告があり遺伝子解析や免疫染色による特性についての報告も散見されている^{1,2)}。最近我々は、長期生存した 2 例の神経膠芽腫を経験したので、以前の報告例と比較検討し報告する。

【症 例】

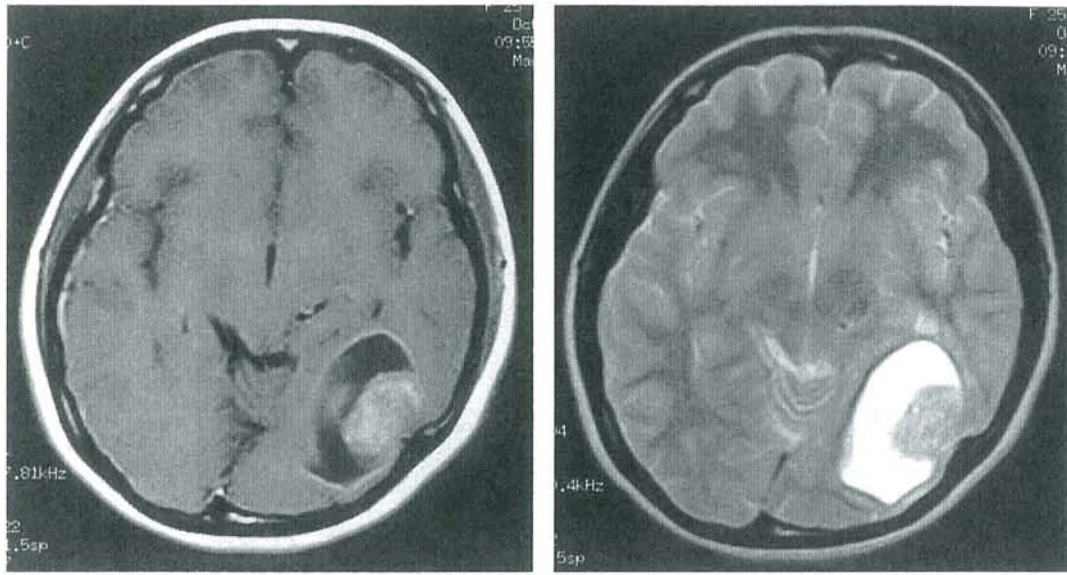
症例①：

26 才女性。平成 9 年 9 月より頭痛、失読を主訴に近医受診し、頭部 MRI にて左側頭後頭部に mass を認め当院紹介された。入院時神経学的所見として、右同名半盲を認めた。既往歴、家族歴は特記すべきものを認めなかった。入院時の MRI では左側頭葉から後頭葉にかけて境界明瞭で造影される、cystic mass を認め、MRI T2 強調画像では腫瘍周囲に高信号域は認めなかった(図1)。椎骨動脈撮影では、左 PCA を feeder とし、後期静脈相まで残存する腫瘍陰影を認めた。手術は、左後頭開頭にて行い、mass の部位は摘出し cyst 壁は吸引した。術後 MRI では腫瘍の明らかな残存は認めなかった。病理所見では、腫瘍内に壊死を認め、大小様々な円形、紡錘形、不整形な hyperchromatic な腫瘍細胞の増殖がみられた。多核、巨核細胞も多数認め、また分裂像も多く認めた。以上より神経

膠芽腫の診断であった。免疫染色では、MIB1 陽性率は 41.0% であった(図2)。Mdm2 は陰性、p53 陽性であった。術後、化学療法(ACNU+IFN β)、局所 60Gy の放射線療法を施行した。退院後外来にて ACNU、IFN β による維持療法開始し、その後 MCNU、VP-16 に変更したが、術後 2.5 年の頭部 MRI にて腫瘍の再発を認めないため、化学療法中止した。現在術後 6 年で外来通院中であるが、腫瘍の再発は認めていない(図3)。

症例②：

14 才男性。平成 11 年 6 月、頭部外傷により近医受診。頭部 CT 施行し、脳腫瘍認め当院紹介となった。神経学的異常所見、既往歴、家族歴特記すべきものなし。入院時 MRI では、左前頭葉に不均一なリング状に造影される境界鮮明な cyst を伴う mass を認め、MRI T2 強調画像では腫瘍の周囲に広汎な高信号域を認めた(図4)。また、上矢状静脈洞周囲の硬膜、大脳鎌にも接していた。内頸動脈撮影では、左 ACA からの腫瘍陰影を認めた。入院後、画像上腫瘍が急速に増大していたため、早急に手術施行した。手術は、左 frontal lobectomy を行った。腫瘍の接した上矢状静脈洞、硬膜、大脳鎌を含めて摘出した。術後 CT では腫瘍の明らかな残存は認めなかった。病理所見は、大型卵円形~長円形核をもつ紡錘形の細胞が、多数の大小血管とともに充実性に増殖しており、また、小壊死巣を中心に pseudopalisading pattern を取る像も広く認められた(図5)。以上より神経膠芽腫の診断であった。免疫染色では、MIB1 陽性率は 28.1% であった。Mdm2 は陰性、p53 は陰性であった。術後、経過は順調で神経学的異常所見は認めず。化学療法(MCN



T1WI Gd-DTPA

T2WI

図1 入院時MRI (症例1)

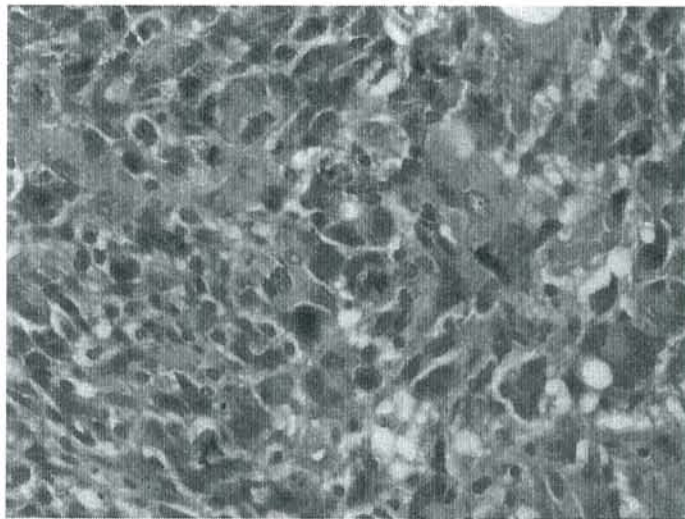
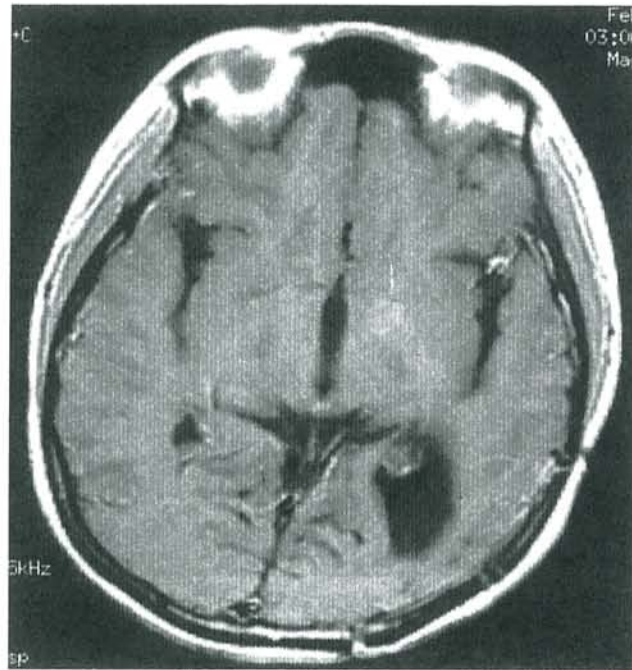
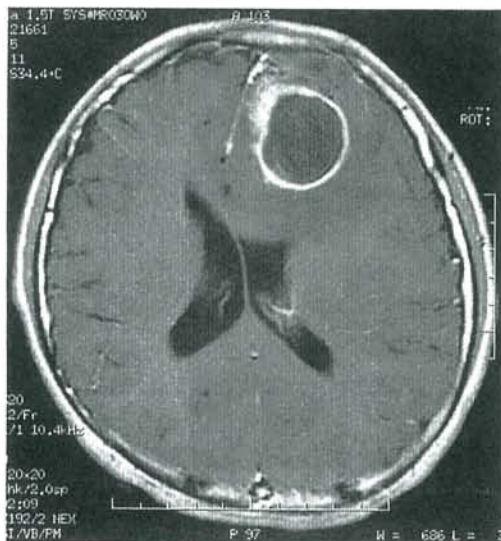


図2 H-E染色 (症例1)

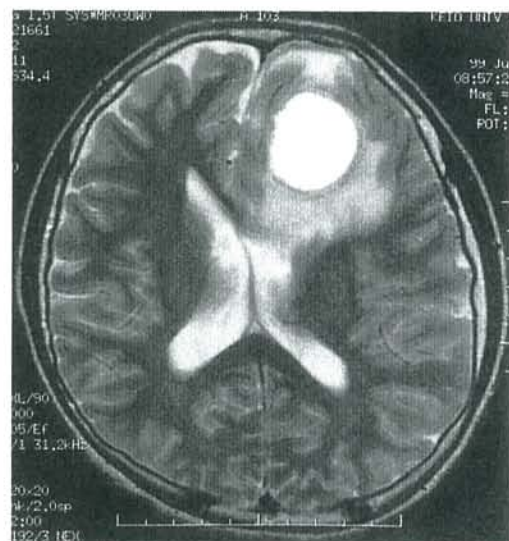


T1WI Gd-DTPA

図3 術5.5年後MRI (症例1)



T1WI Gd-DTPA



T2WI

図4 入院時MRI (症例2)

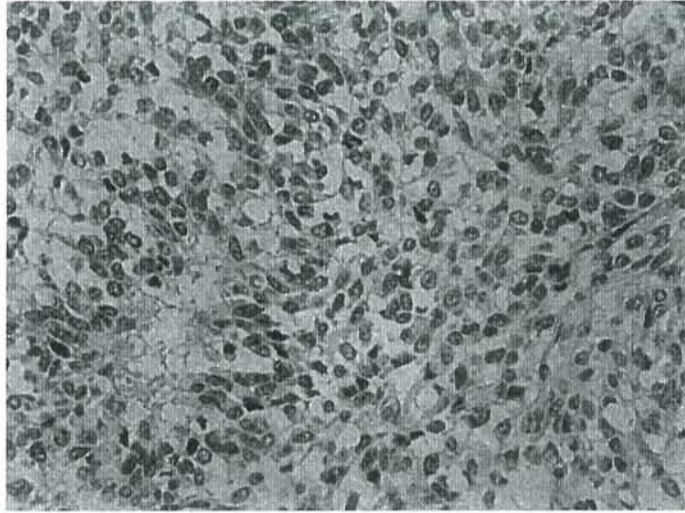
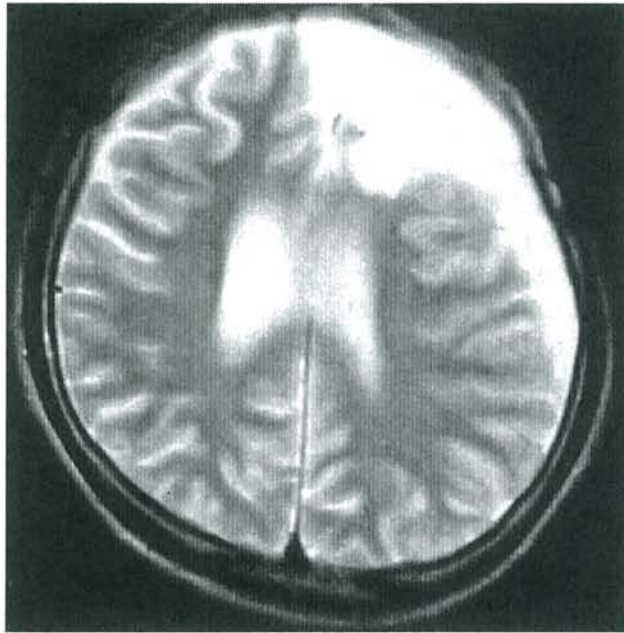


图5 H-E染色 (症例2)



T2WI

图6 術4年後MRI (症例2)

-U, VCR)、放射線療法(全脳60Gy)施行した。現在術後4年で再発を認めず(図6)、外来通院中である。

【考察】

長期生存神経膠芽腫と短期生存神経膠芽腫との差異についての報告例として、clinical parameter についてのもの、免疫染色によるもの、CGHによる遺伝子異常についてのものがある^{1,2,8)}。まず長期生存の定義であるが、2~11年と報告により幅があるものの、診断後3年以上生存したものを長期生存と定義していた例が多かった^{1,2,7,8)}。

Clinical parameter に関しては Scott らによると⁸⁾、15例の長期生存群と43例のコントロール群と比較しており、その結果、若年であること、KPSが高いこと、gross total resection であること、adjuvant chemotherapy を行っていることを長期生存に関与する因子として挙げている。しかしながら、外科的切除、化学療法、放射線を含めた集学的治療として因子をあげる報告例もある³⁾。

免疫染色による比較に関しては、Burton らによると²⁾、41例の長期生存群と、年齢を近似させた48例の短期生存例比較している。mdm2、p53は、核が5%以上染まった場合を陽性、5%未満を陰性として判断している。短期生存群では、mdm2発現が高い、proliferation index が高いこと、また、長期生存群では p53発現が高いことが挙げられている。また、p53 negative, mdm2 positive, かつ high proliferation Index であったものは短期生存群の27%に見られ、長期生存群には2%であった。EGFRの発現はグリオーマの予後因子であるとの報告⁴⁾もあり、長期生存群がよりp53発現が高く、よりEGFR発現が低いということから長期生存群が secondary glioblastoma といってもいいのではと考えがちであるが、それに対しては、Senger らは、①予後因子である、p53の変異あるいは過剰発現は primary、secondary に関係なく生じる、②予後に関連する p53 と EGFR は神経膠芽腫の患者のごく一部にのみ深く関係する、③長期生存群での先行する悪性度の低い星細胞腫についての臨床的あるいは組織的なエビデンスがない、と述べて反論している⁹⁾。

CGHによる遺伝子異常の報告は、Burton らが2002年に報告しており¹⁾、年齢を近似させた39例の長期生存群と24例の短期生存群とを比較している。短期生存群では、6q loss, 7 gain, 9p loss, 10 loss, 19 gain, 20q gain を認め、長期生存群では 19q loss を認める。6q loss, 10q loss, 19q gain のうち2つがみられたのは短期生存群で66.6%、長期生存群で2.6%であった。

症例①のCGHによる遺伝子解析では、神経膠芽腫に特徴的な chromosome 7 の全長にわたる gain⁵⁾ を認めた。また 19q loss を認めた。症例②のCGHによる遺伝子解析では、chromosome 7 に関して、EGFR に一致す

る部位に限局的な gain を認めた。19q loss は認めなかった。

Table 1 は以上3つの報告と我々の2症例とを比較した表である。Clinical parameter は長期生存群に一致した。免疫染色では、mdm2 陰性は症例①、②共に一致したが p53 については case 1 のみ一致した。また、MIB 1 陽性率は症例①、②共に長期生存(15.7%)、短期生存例平均(28.1%)²⁾ よりも高値を示した。また、当院での最近の神経膠芽腫症 21 例での MIB 1 陽性率の平均値は 22.8% であり、この値に比べて今回の2症例では高値を示した。

CGHによる遺伝子解析では、症例①、症例②共に長期生存群と一項目しか不一致を認めなかった。以上より、今回示した2症例は以前からの報告とかなり程度一致することがわかった。

なぜ MIB 1 陽性率がむしろ高い症例であるのに長期生存したかの理由については、まず、MIB 1 高値が必ずしも腫瘍がより悪性であることを意味しない点である。実際、脊索腫や下垂体腺腫等の腫瘍は MIB 1 陽性率は高いが良性腫瘍として分類される。次に腫瘍が全摘できた点が大きき要素で合ったと思われる。さらには、化学療法や放射線療法に非常に反応性が高かった可能性がある。また、CGHでの遺伝子解析でわかるように、長期生存群と短期生存群とでは幾つかの染色体で有意に差が出るため、同じ神経膠芽腫でも別の遺伝学的背景を持つ疾患ととらえることができるのかもしれない。

【結語】

長期生存した神経膠芽腫2症例を経験し、以前の報告と比較検討したところかなりの程度長期生存群の特性に一致することがわかった。非常に予後が悪いという認識が強い神経膠芽腫であっても、中には長期生存例があるので、画像上全摘可能な症例は Radical Resection を目指し、適切な補助療法を行っていくことが重要である。長期生存の可能性の検討法として CGH 等の遺伝学的解析が重要な意味を持つものと考えられる。

Table 1. characteristics of case1, case2, and LTS GM

	case1	case2	LTS GM
Clinical parameter			
young age	○	○	○
high KPS	○	○	○
gross total resection	○	○	○
ajuvant chemotherapy	○	○	○
Immunohistochemistry			
mdm2	negative	negative	negative
p53	positive	negative	positive
proliferation index(%)	41.0%	28.1%	15.7%
mdm2(+)+p53(-)+high proliferation index	×	×	2.0%
Genetic aberration defined by CGH			
6q loss	×	×	×
7 gain	○	×	×
9p loss	×	×	×
10 loss	×	×	×
19 gain	×	×	×
20q gain	×	×	×
19q loss	○	×	○
any two of 6q loss,10q loss, 19q gain	×	×	2.6%

LTS:long-term survivors

【文献】

- 1) Burton EC, Lamborn KR, Feuerstein BG et al.
Genetic aberrations defined by comparative genomic hybridization distinguish long-term from typical survivors of glioblastoma.
Cancer Res 62:6205-6210, 2002.
- 2) Burton EC, Lamborn KR, Forsyth P et al.
Aberrant p53, mdm2 and proliferation differ in glioblastomas for long-term compared with typical survivors. Clin Cancer Res 1:180-187, 2002.
- 3) Chandler KL, Prados MD, Malec M et al.
Long-term survival in patients with glioblastoma multiforme. Neurosurgery 32:716-720, 1993.
- 4) Etienne MC, Formento JL, Lebrun-Frenay C et al.
Epidermal growth factor receptor and labeling index are independent prognostic factors in glial tumor outcome. Clin Cancer Res 4:2383-2390, 1998.
- 5) Mohapatra G, Bollen AW, Kim DH et al.
Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroups within the grade. Genes Chromosomes Cancer 21:195-206, 1998.
- 6) Prados MD, Levin V. Biology and treatment of malignant glioma. Semin Oncol 27:1-10, 2000.
- 7) Puzzilli F, Ruggeri A, Mastronardi L et al.
Long-term survival in cerebral glioblastoma: case report and critical review of the literature. Tumori 84:69-74, 1998.
- 8) Scott JN, Rewcastle NB, Brasher PM et al.
Which glioblastoma multiforme patient will become a long-term survivor? A population-based study. Ann Neurol 46:183-188, 1999.
- 9) Senger D, Cairncross JG, Forsyth PA et al.
Long-term survivors of glioblastoma : statistical aberration or important unrecognized molecular subtype?. The Cancer Journal 9: 214-221, 2003.

Glioma 術後維持療法における漢方補剤(十全大補湯)・ INF- β 併用療法の免疫能改善効果

Improvement of Host-Immunity by Adjuvant Therapy with Juzen-Taiho-To
for Patients with Intracranial Gliomas

駿河台日本大学病院脳神経外科¹⁾、日本大学医学部脳神経外科²⁾

宮上 光祐¹⁾、片山 容一²⁾

【はじめに】

gliomaは補助療法として各種の集学的治療などが行われているが、その治療成績はいまだに不良であることには変わりがない^{2,11,19}。脳腫瘍、とくに glioma の治療では quality of life のための長期維持療法が重要である。維持療法は化学療法のみでは副作用のため繰り返しの続行ができなくなったり、また、免疫療法の INF- β も注射による治療のため長期維持療法が途絶えることもある。一方、漢方補剤はとくに副作用もなく、内服による長期投与も可能であることから、その免疫能への改善効果があれば、今後の長期の維持療法の一助としての可能性が期待できる。近年、漢方補剤による治療が癌の転移抑制効果や生存率の延長、quality of life などの面から見直され、それらの治療効果を指摘する報告が散見される^{7,15}。漢方補剤の一種である十全大補湯は非特異的免疫賦活剤として注目されており、これまでも実験動物を用いた基礎的研究によって十全大補湯による免疫賦活作用や治療効果の報告がなされている^{13,15,17,18}。しかし、これまでの報告では、ヒト脳腫瘍例を対象とした漢方補剤による免疫能の効果や臨床的治療効果についての検索はほとんど見当たらない。われわれは1998年以来脳腫瘍患者の免疫能をパラメーターとして治療予後と関連して検討してきた¹²。

今回はヒト脳腫瘍、とくに glioma に対し手術などの初期治療後、補助療法として、Interferon- β (INF- β)とTJ-48の併用治療、または十全大補湯(TJ-48と略す)の単独治療を行い、その投与前後における細胞性免疫に関与する suppressor, helper, cytotoxic の各T細胞、natural killer(NK)活性、tumor necrosis factor alpha(TNF- α)産生能などの測定を行い、TJ-48の宿主免疫能への改善効果について検討した。

【対象・方法】

対象症例：

何らかの免疫学的検索ができて、手術的に組織型の確認できた37例の成人ヒト脳腫瘍を対象とした。その内訳は、gliomaが29例(glioblastoma 13例、anaplastic astrocytoma 7例、anaplastic oligodendroglioma 1例、low grade astrocytoma 7例、ependymoma 1例)と、non-glial tumorが8例(metastatic brain tumor 3例、meningioma(atypical or recurrent) 3例、malignant meningioma 1例、olfactory neuroepithelioma 1例)であった。

脳腫瘍の治療：

gliomaに関する初期治療は、良性の low grade astrocytoma 7例に対して、腫瘍摘出術と術後インターフェロン β 300万/1回/day、5回/週、4週間行った。ependymomaの1例は手術のみで退院となっている。いずれもTJ-48の併用は行っていない。

悪性 glioma 21例に対しては腫瘍摘出術後、放射線照射(50-60Gy)に併用して化学療法、インターフェロン β 300万/1回/day、5回/週、4週間を行った。化学療法はCVF(carboplatin 300mg/m², VP-16, 20mg x5, 5FU 10-15mg/m²x5)、またはPAV療法(ACNU 80mg/m²x1, VCR 1.4mg/m²x2, procarbazine 60mg/m²x7)を各2クール行った。初期治療の時点でのTJ-48の併用は、21例中14例で併用し、7例は併用しなかった。non-glial tumorに対する初期治療は基本的には手術的治療が主体で、悪性腫瘍の場合は放射線照射の併用を基本とした。

退院後の初期治療後の補助療法としてA群(INF- β ・TJ-48併用群)、またはB群(TJ-48単独群)の2群で治療し検討した。A群は、当院でfollow upできた glioma 18例(悪性10例、良性8例)を対象とした。悪性 gliomaでは週に1回、または良性では2週に一回INF- β 300万を投与し、TJ-48(7.5g/day)を連日併用投与した。B群は悪性の non-glial tumor 8例とインターフェロン β の投与ができなかった glioma 2例を対象として、TJ-48(7.5g/day)の単独投与を行った。これらの2群について退院後からA, B両群の治療を開始した。免疫

能の検索のための末梢血の採血は、初期治療前(またはTJ-48投与前)、投与後1ヶ月、2ヶ月、またはそれ以降の各時期に採血し、血中のT細胞サブセット、NK活性、TNF- α 産生能の測定を行った。

T細胞サブセット、NK活性、TNF- α 産生能の測定法と基準値(正常値)：

T細胞サブセットの検索は細胞表面抗原の測定によって行われ、患者末梢血からリンパ球分画を密度勾配遠心により分離し、CD4、CD8、CD11およびCD45RAの各リンパ球細胞表面マーカーの抗体を用いて2重染色によるtwo-color flowcytometryにより行った。各細胞表面マーカーの判定によりCD4+, 45RA-からhelper T cellを、CD8+(強陽性)、11b+からsuppressor T cellを、CD8+, 11b-からcytotoxic T cellをそれぞれ判定し、測定値は%表示によった。各基準値(正常値)は、CD4+, 45RA-(helper T cell):16.5~28.1(%), CD8+(強陽性)、11b+(suppressor T cell):1.5~4.3(%), CD8+, 11b-(cytotoxic T cell):15.9~27.3(%)である。

NK活性の測定は、脳腫瘍患者末梢血リンパ球を遠心分離後flowcytometryにより算定しeffector cellとした。一方、放射性CrでラベルしたNK活性感受性細胞であるK562細胞をtarget cellとして用意し、effector cell/target cellを20:1になるように混合、反応させ、NK活性によりリンパ球から漏出する放射能をガンマカウンターで測定した。NK活性の基準値(正常値)は17.1~48.7(%)である。

tumor necrosis factor(TNF)- α 産生能の測定は、患者血液から遠心分離によって得た単球、リンパ球を分離培養し、その培養上清中のTNF- α 濃度をELISA法によってanti-TNF- α に対するTNF- α の濃度を測定した。TNF- α 産生能の基準値(正常値)の平均 \pm 2SDは6908 \pm 3427(pg/ml)である。

統計解析：

A, B両群のTJ-48投与前後で各T細胞サブセット、NK活性、TNF- α 産生能の平均 \pm 標準偏差値の算出を行った。有意差検定は、Wilcoxonの2群間検定、またはKruskal-Wallis多群間検定によって統計解析を行った。

【結果】

①T細胞サブセット

suppressor T細胞については、17例の脳腫瘍を対象として、A,B両群の補助療法前後の変動について検討した(Fig.1,2)。10例のgliomaを対象としたINF- β , TJ-48併用群(A群)の各平均 \pm 標準偏差(%)では、補助療法前(INF- β またはTJ-48投与前)が4.1 \pm 3.8, INF- β 単独投与中が4.7 \pm 2.4に比較して、INF- β にTJ-48を併用後2ヶ月以降では、2.0 \pm 0.5と低下した。10例のうち予後不良のglioblastomaの1例を除きいずれの症例も著明に下降を示し低値となった(p=0.008)(Fig.1)。

TJ-48単独治療群(B群)の7例の検討では、補助療法前の各平均 \pm 標準偏差(%)は6.4 \pm 5.0であったが、補助療法後2ヶ月まで検索できた5例の2ヶ月目の値は3.9 \pm 4.5で、いずれも2ヶ月以降で下降を示した。補助療法前の平均 \pm 標準偏差(%)が6.4 \pm 5.0に対し、投与2ヶ月後では3.9 \pm 4.5で有意差を持って下降を示した(p=0.004)(Fig.2)。悪性例と良性例に分類した場合のsuppressor T細胞に対するTJ-48の免疫能への治療効果については、glioma, non-gliomaの両組織型でTJ-48投与後suppressor T細胞が低値傾向を示した。

Helper T細胞の検索は18例の脳腫瘍について測定した。Glioma 11例に対するA群の治療の各平均 \pm 標準偏差(%)では、補助療法前26 \pm 12.5、補助療法後1ヶ月が31.2 \pm 9.2、補助療法後2ヶ月が33.5 \pm 8.5で、やや増加する例が多かったが有意差はなかった。主としてnon-gliomaを対象とした7例のB群では、TJ48投与前30.2 \pm 6.7、投与後2ヶ月で31.3 \pm 5.9を示し、投与前後で明らかな変動を認めなかった。

cytotoxic T細胞は17例について検索した。B群の投与前が平均20.7%に対し、TJ-48投与2ヶ月以降で23.9%でやや上昇を示したが、基本的にA,B両群の治療前後の比較では明らかな変動を示さなかった。

②TNF- α 産生能

TNF- α 産生能は14例のglioma(悪性10例、良性4例)の治療前後で測定した。手術前(治療前)の測定は、悪性glioma 9例と良性glioma 4例に行った。各平均値は、悪性glioma(glioblastoma 8例、anaplastic astrocytoma/oligodendroglioma 2例)では6741.9pg/mlに対し、良性glioma(low grade astrocytoma 2例、oligodendroglioma 1例、ependymoma 1例)では13355.5pg/mlであった。すなわち、悪性gliomaのTNF- α 産生能は良性の約1/2の値で、免疫能の低下を示した。

悪性glioma 8例を対象としたA群の免疫維持療法前後の各平均 \pm 標準偏差(pg/ml)では、補助療法前が7444.6 \pm 8984(pg/ml)であったのに対し、治療後1ヶ月では13525.9 \pm 5665(pg/ml)、治療後2ヶ月では18891.4 \pm 10014(pg/ml)であった。すなわち、治療後TNF- α 産生能は高値となり、2ヶ月以降ではいずれも治療前値に比較し2倍以上の高値を示し、治療前値と2ヶ月後の値との間に有意差を示した(p=0.03)。治療前後にわたってTNF- α 産生能の測定できた7例中6例では、治療前値に比し、治療後1,2ヶ月後に明らかに高値となった。

4例のlow grade gliomaに対しては、3例がINF- β 単独投与の治療を行い、3例中2例に治療1ヶ月後からTNF- α 産生能の増加を示し、他の1例もB群のTJ-48の単独治療を行ない、TNF- α 産生能の増加を認めた。low grade gliomaについては症例が少なく今後の検討を要する。

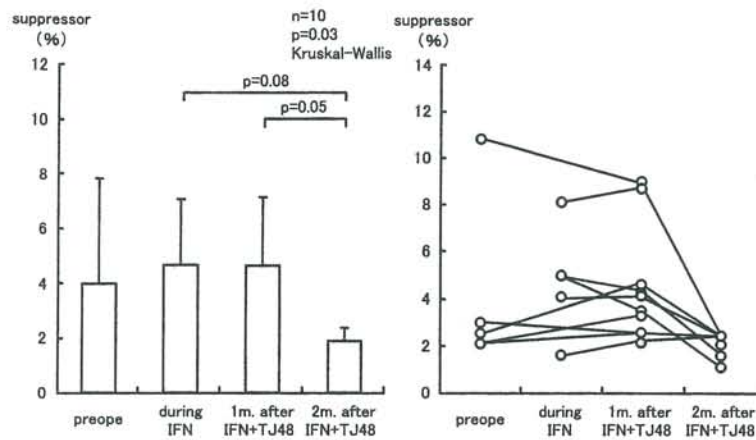


Fig.1

Note change of % values of the suppressor T cells before and at one and two months after administration of TJ-48 with INF- β (A group) on each case of brain tumors.

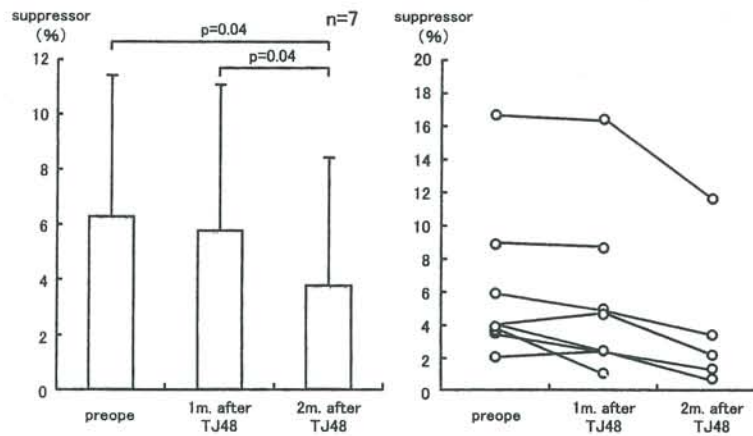


Fig.2

Note change of % values of the suppressor T cells before and at one and two months after administration of TJ-48(B group) on each case of brain tumors.

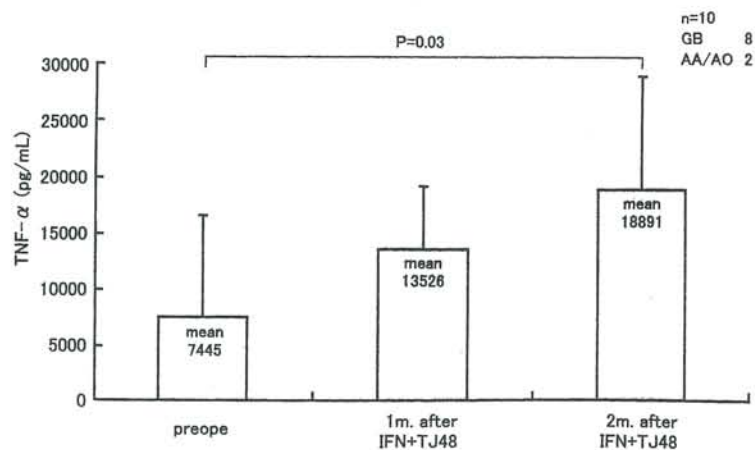


Fig.3

Note change of TNF- α production before and at one and two months after administration of TJ-48 with INF- β (A group) on the malignant gliomas.

no.	histology	preop	postop	after rad.	1m.after IFN+TJ48	2m.after IFN+TJ48
1	GB	11847	8160	22234	4938	
2	GB	1892	10528	8208		11507
3	GB	1491	4757	2648	8028	7320
4	GB	6860	2201	7717	21110	22026
5	GB	1472	5740	6435		
6	GB	3158			9066	8872
7	GB		12363		15341	30270
8	GB				14866	26772
9	AA	27906	23640	26903	19395	12432
10	AO	4931	13116	16147	15463	31932

Table 1

Note Change of TNF- α production before and after treatment by interferon- β +TJ-48(A group) on each malignant glioma. GB:glioblastoma, AA:anaplastic astrocytoma, AO:anaplastic oligodendroglioma, INF+TJ48: Interferon- β and TJ-48.

no.	histology	preop	postop	after rad.	1m.after IFN+TJ48	2m.after IFN+TJ48
1	GB	55.5	17.1	39.9	28.6	
2	GB	14.5	19.5	16.6		10.4
3	GB	9.1	6.9	7.0	14.6	20.2
4	GB	34.1	16.0	23.2	32.7	13.5
5	GB	15.7	5.6	8.5		7.1
6	GB	8.6	4.7		29.6	
7	GB					13.9
8	AA	31.7	35.5	13.9	34.1	17.7
9	AA	9.4		27.1	19.9	20.7
10	AO	41.0	6.5	16.1	33.1	24.7

Table 2

Note Change of NK activity before and after treatment by interferon- β +TJ-48(A group) on each malignant glioma.

③NK活性

NK活性は26例のgliomaについて検索した。治療前(初回手術前)のglioma 26例の各平均NK活性値は、悪性glioma 19例(glioblastoma 14例、anaplastic astrocytoma 4例、anaplastic oligodendroglioma 1例)では18.15%、良性glioma 7例(low grade astrocytoma 5例、oligodendroglioma 1例、ependymoma 1例)では34.33%であった。悪性では良性に比し約1/2の低値を示した。

glioma 9例においてA群の治療前後でNK活性の各平均±標準偏差(%)を検索した。補助療法前が24.4±16.9に対し、治療後1ヶ月では27.5±7.4でやや増加を示したが、2ヶ月では16.0±5.8で、むしろ前値と比較しやや低下した。A群による9例(nongliomaの悪性腫瘍8例、glioblastoma 1例)の治療前後のNK活性は、治療前が平均値24.2に対し、TJ-48投与後1,2ヶ月の平均値がそれぞれ21.7, 23.2でほとんど変動を示さなかった。A, B両群の治療前後のNK活性の変動の判定については、いずれも症例が少なく今後の症例の積み重ねが必要である。

【考察】

十全大補湯(TJ-48)は、10種類の混合生薬(オウギ、ケイヒ、ジオウ、シャクヤク、センギユウ、ソウジュツ、トウキ、ニンジン、プクリョウ、カンゾウ)で構成されており、効能としては、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、顔色不良など疲労衰弱している場合に適応とされている。TJ-48の薬効の作用機序についてはいまだ充分には解明されていないが、これまでに主として実験病態モデルを用いた基礎的研究により、①免疫賦活作用^{18,20)}、②骨髄機能低下抑制作用¹⁰⁾、③体重低下抑制、抗癌剤作用増強、抗腫瘍効果^{13,18)}、④末梢血管拡張作用⁸⁾などの報告がなされている。①の免疫賦活作用についてはサイトカイン産生誘導、細胞性免疫の賦活、網内系の賦活などがあげられている。十全大補湯単独の悪性腫瘍に対する治療効果はEhrlich癌、MBT-2膀胱癌などで報告されている³⁾。原中ら⁴⁾によれば、十全大補湯にはTNF誘導能があり、十全大補湯投与の実験的検討により顕著な腫瘍生着抑制、および腫瘍発育の遅延を認めたと述べている。

TJ-48を用いた脳腫瘍グリオーマの免疫能について、Takahashiら¹⁸⁾はTJ-48のヌードマウス移植ヒトグリオーマに対する抗腫瘍効果を検討し、TJ-48投与群では生存期間の延長がみられ、NK活性の上昇とTNFの産生亢進が認められたと述べている。中村ら¹³⁾は、マウスグリオーマ移植皮下腫瘍を用いた検討で、ACNU単独群に比較してACNUにTJ-48を併用した群で有意に腫瘍増殖抑制効果がみられ、L3T4およびLyt-2の増加を認めたと述べている。根本ら¹⁴⁾は再発グリオーマに対し十全大補湯単独療法のみで腫瘍の増大を抑制し、

神経学的増悪を抑制した症例を報告している。今野ら⁷⁾は、胃癌術後補助化学療法におけるTJ-48併用の免疫改善効果について検討している。すなわち、抗癌剤(UFT)の単独投与群に比較し、UFTにTJ-48併用群でsuppressor T細胞が有意に低値を示し、cytotoxic T細胞は投与1ヶ月後で高値であり、自覚症状の改善もみられTJ-48の有用性を指摘している。

脳腫瘍に対する漢方補劑の臨床的効果については自覚症状の改善、延命効果の可能性などの指摘はあるが、他覚的に宿主免疫能の測定による改善効果についての報告はない。本研究は、脳腫瘍に対し十全大補湯の単独投与、またはINF-βに十全大補湯併用投与によるT細胞サブセットの検討から、宿主免疫能が改善されたことをtwo color flowcytometry法により初めて示された。すなわち、成人脳腫瘍を対象とし、補助療法としてINF-β、TJ-48併用治療群(A群)、TJ-48単独投与群(B群)の2群に分類して治療を行い、その投与前後におけるT細胞サブセット、TNF-α、NK活性を測定した。suppressor T細胞は、A, B両群の17例で検索した結果、TJ-48投与後2ヶ月以降で有意差をもって下降を示し、cytotoxic T細胞も上昇傾向であり、今野ら⁷⁾の結果に類似した所見であった。TJ-48投与後2ヶ月後では、suppressor T細胞の増加を示した症例は17例中1例のみで、この例は投薬経過中に腫瘍が進行性に増大し予後不良で死亡したglioblastomaであった。さらに、本例はcytotoxic T細胞も増加を示した。

Suppressor T細胞は、helper T細胞、あるいはB細胞に作用して抗体産生を抑制し、cytotoxic(killer)T細胞にも抑制的に働き、免疫反応が過剰にならないように調節しているといわれている。しかし、その本態については未だあまり明確にされていない。T細胞は、CD4分子を持つものとCD8分子を持つものに大別されるが、後者に含まれるものとしてsuppressor T細胞、cytotoxic T細胞がある。Koideら⁶⁾、Lebeckら¹⁰⁾、Ganeら⁵⁾の研究によれば、CD8+、11b+、CD3+の各分子陽性のT細胞がsuppressor T細胞であるとされ、cytotoxic T細胞はCD8+、11b-、CD3+の各分子が陽性であるとした⁶⁾。しかし、CD8++(強陽性)で、CD11b+を持ったT細胞は、suppressor T細胞の機能を持ったCD3+の細胞群であることが判明し、suppressor T細胞として同定できるとされ(Durelliら¹¹⁾、Landayら⁹⁾、Koideら⁶⁾、われわれもCD8++、11b+の細胞群をsuppressor T細胞として検討した。

一方、TNF-α産生能の検索はglioma 14例で測定し、悪性例のTNF-α産生能の治療前値は、良性の約1/2の低値で、悪性度が高くなるにしたがって低値傾向を示した。悪性glioma治療後の改善については、A群のINF-β、TJ-48投与後2ヶ月以降でいずれも治療前値に比較し有意差をもって高値を示し、TNF-α産生能

の面からもA群の治療により免疫能の改善を認めた。TJ-48には、TNF誘導能⁴⁾やNK活性の上昇、TNF産生亢進を示唆する報告¹⁸⁾がある。TNFには、抗腫瘍活性が認められている。これは腫瘍細胞に対する直接作用とマクロファージ、Tリンパ球および好中球の活性化による免疫系への影響、腫瘍血管への作用が基本になっている。インターフェロンには抗腫瘍作用が指摘され、その機序として1)NK細胞とマクロファージの活性化作用、2)各細胞表面抗原を増加させる作用があげられている。

A,B群の治療によって suppressor T細胞の低下を示し、TNF- α 産生能の上昇を認め、免疫能の改善を示唆する所見を得た。しかし、A,B群の治療によっても免疫能の改善傾向を示さない例では、予後不良例の多いことなどの結果が得られた。これらの結果から、今後これらの免疫能の検索が脳腫瘍の予後を予測する一因子となりうる可能性が期待できる。今後症例を重ね、腫瘍組織型による治療の反応性の差異などの検討も必要と考える。今回の検討では脳腫瘍患者が実証か、虚証かなど漢方的病態評価の上でTJ-48を選択したわけではない。補剤としてはTJ-48以外に補中益気湯、人参養榮湯なども同様に免疫能への改善効果が報告されよく用いられているが、漢方的病態評価による補剤の選択が、さらに治療効果を高めるのかどうかは今後の課題と言える。

Gliomaはquality of lifeを考慮した長期維持療法が重要である。化学療法は繰り返しの治療継続が困難な場合が多く、さらに、外来でのINF- β 点滴治療も長期続行がしばしば困難である。本研究により漢方補剤の併用、または単独治療により免疫能の改善効果が得られたことから、今後は漢方補剤の併用が長期維持療法の一助となるものと信じている。

【まとめ】

- ①37例の成人脳腫瘍(glioma 29例, non-glioma 8例)に対し初期治療後補助療法としてINF- β , TJ-48併用治療群(A群)、TJ-48単独投与群(B群)の2群に分類して治療を行い、その治療前後におけるT細胞サブセット、NK活性、TNF- α 産生能について検討した。
- ②suppressor T細胞は、A,B両群の17例で検索し、TJ-48投与後2ヶ月以降で有意差をもって下降を示した。治療前後の suppressor T細胞の測定値の変動は、17例中16例で治療後2ヶ月で低下を示し、逆に上昇した1例は予後不良で短期間に死亡した。
- ③helper T cellは、A,Bの両群でTJ-48投与後やや上昇傾向であったが、有意差は得られなかった。NK活性、およびcytotoxic T cellは治療前後で明らかな変動を示さなかった。
- ④治療前のTNF- α 産生能の検索は glioma 14例(悪性

10例、良性4例)で行い、悪性では良性の約1/2の値で免疫能の低下を示した。A群の治療前後の検索では、治療後2ヶ月以降ではいずれも投与前と比較し約2倍の高値を示した。

- ⑤脳腫瘍に対するA,B両群の治療は、T細胞サブセット、TNF- α 産生能の検討から宿主免疫能の改善効果が得られ、今後の脳腫瘍の補助療法の一助としての有用性が考慮された。

【文献】

- 1) Durelli LD, Poccardi G, Cvallo R: CD8+highCD11b+low T cells (T suppressor-effectors) in multiple sclerosis cerebrospinal fluid are increased during high dose corticosteroid treatment. *J Neuroimmunol* 31:221-228, 1991
- 2) Fine HA, Dear KBG, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71:2585-2597, 1993
- 3) Haranaka K, Satomi N, Sakurai A, Haranaka R, Okada N, Kobayashi M: Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. *Cancer Immunol. Immunother.* 20:1-5, 1985
- 4) 原中勝征、里見信子、桜井明子、原中瑠璃子、小曾戸洋、小林茂三郎：和漢薬の抗腫瘍効果とTNF(腫瘍壊死因子)産生能について、現代東洋医学。6:85-91, 1985
- 5) Gane P, Fain O, Mansour I, Roquin H, Rouger P: Expression of CD11b(Leu15) antigen on CD3+, CD4+,CD8+,CD16+ peripheral lymphocytes. Estimation of CD3+8+11b and CD3+4-8-11b+ T-cell subsets using a single laser flow cytometer. *Scand J Immunol* 36:395-404, 1992
- 6) Koide J, Engleman EG: Differences in surface phenotype and mechanism of action between alloantigen-specific CD8+ cytotoxic and suppressor T cell clones. *J Immunol* 144:32-40, 1990
- 7) 今野弘之、丸尾祐司、馬場正三、石原康守、神谷隆、奥田康一、住山正男：胃癌術後補助化学療法における十全大補湯併用による免疫能改善効果、*Biotherapy*,11:193-199, 1997
- 8) 工藤秀機、坂本 忍、中山 徹、川崎 徹：血液循環動態に与える十全大補湯の影響、*医学と生物学*、113:179-181, 1986
- 9) Landay A, Gartland GL, Clement LT: Characterization of a phenotypically distinct subpopulation of Leu-2+ cells that suppresses T cell proliferative responses. *J Immunol* 131:2757, 1983
- 10) Lebeck LK, Kaizer H, Gebel HM: Characterization

- of peripheral blood CD8/11b cells in bone marrow transplant recipients. III. Subsets of CD8/11b cells differentially regulate immunoglobulin production. *Bone Marrow Transplantation* 9:35-39, 1992
- 11) 宮上光祐、片山容一、中村三郎：大脳半球悪性グリオーマに対する ACNU を用いた化学療法の治療評価、癌の臨床、46:1251-1257, 2000
 - 12) 宮上光祐、片山容一：Glioma の予後指標因子としての Tumor necrosis factor alpha 産生能、NK 活性の測定意義、471-476(田淵和雄、白石哲也 編集)：ポストシーケンス時代における脳腫瘍の研究と治療、13 章 免疫療法、九州大学出版会、福岡、2002
 - 13) 中村 治、岡本幸一郎、金子雅俊、中村博彦、設楽信行：マウスグリオーマに対する十全大補湯と ACNU の併用効果の検討、*Biotherapy*,8:1003-1006, 1994
 - 14) 根本 仁、山口克彦：十全大補湯が再発神経膠腫に有効と考えられた 1 例、漢方診療、16:22-24, 1997
 - 15) 岡本 堯、西連寺意勲：消化器癌術後 QOL 改善に及ぼす漢方方剤の影響、医学のあゆみ、167:760-764, 1993
 - 16) 大西陽子、安水良知、池原 進：放射線照射による副作用の軽減と予防効果、癌と化学療法、16:1494-1499, 1989
 - 17) 西連寺意勲、岡本 堯、山田 学、矢野間俊介：悪液質モデルマウスに及ぼす十全大補湯の影響、和漢医薬会誌、8:260-261, 1991
 - 18) Takahashi H, Nakazawa S: Antitumor effect of Junzen-taiho-to, a kampo medicine, for transplanted malignant glioma. *Int J Immunotherapy*,11:65-69, 1995
 - 19) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H: Effects of ACNU and radiotherapy on glioma, *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
 - 20) 武元則人、川村秀樹、丸山博文、小松靖弘、油田正樹、細谷英吉：十全大補湯の細胞性免疫に対する作用、炎症、9:49-52, 1989

再発悪性神経膠腫に対する Carboplatin/高圧酸素併用療法の治療経験 ～ palliation療法の可能性～

Combination treatment with carboplatin and hyperbaric oxygenation for recurrent malignant gliomas ~ potential management modality as a palliative treatment ~

杏林大学脳神経外科¹⁾、久我山病院脳神経外科²⁾、
小林 啓一¹⁾、永根 基雄¹⁾、藤井 芳樹²⁾、塩川 芳昭¹⁾、

Keywords : carboplatin, hyperbaric oxygenation, malignant gliomas, chemotherapy

【はじめに】

悪性神経膠腫は、手術・放射線治療・化学療法による集学的な治療にもかかわらず早期の再発が免れず、未だ極めて予後不良の疾患である。再発時には通常神経症状の悪化に伴う日常活動性の低下を認め、積極的な手術的治療の適応とならないことが多く、また既に脳障害を起こさない限界量の放射線照射が施行されているため、放射線の追加照射も困難なことが多い。更に、強力な多剤併用化学療法も治療効果は乏しい上に強い副作用を伴うことをしばしば経験するところであり、再発悪性神経膠腫に対する有効な治療法は未だ確立されていないといえる。

高圧酸素(hyperbaric oxygenation:HBO)療法は主に低酸素による組織障害の治療に用いられてきた。しかし、逆に細胞障害の増幅を目的として応用されることもあり、その一つとして悪性腫瘍の治療がある。悪性腫瘍が放射線療法や化学療法に抵抗性を示す要因のひとつに腫瘍組織の低酸素状態の存在が挙げられており^{1,2)}、腫瘍組織の酸素化により治療効果が高まる可能性が考えられ³⁾、既に1955年には放射線療法の増感法としてHBO治療が試みられている⁴⁾。また、近年HBOと化学療法の併用療法による相乗効果も期待されており⁵⁾、そのため一方でHBO併用により化学療法のintensityを落とし、副作用を軽減しえる可能性も考えられる。

再発悪性神経膠腫で、ADLの低下を伴う可能性の高い強力な治療が適応とならない症例に対しては、短期間に施行でき且つ骨髄抑制などのadverse effectの少ないpalliativeな治療が望ましく、HBO併用による化学療法はそのような目的に適している可能性が

考えられる。我々は、再発悪性神経膠腫に対し、palliation療法としてCarboplatin(CBDCA)/HBO併用療法を施行し、その治療効果および副作用につき検討した。

【対象と方法】

2002年5月から2003年11月まで杏林大学付属病院、久我山病院の2施設において治療を行った再発悪性神経膠腫の4症例を対象とした(Table 1)。年齢は42～64歳(平均54.3歳)、男性2人と女性2人であり、初発時組織診断はastrocytoma(A)1例(症例2)、anaplastic astrocytoma(AA)1例(症例1)、glioblastoma multiforme(GBM)2例(症例3,4)であり、再発時に症例2のみ再手術を施行されており、組織型がAAとmalignant progressionが認められていた。

CBDCA及びHBOの併用療法は、治療1日目にCBDCA 300～400mg/m²[area under the curve(AUC):5.0]を1時間かけて点滴静注し、投与終了1時間後に高気圧酸素2気圧の状態となるように、速やかにHBO療法を行った。高気圧酸素装置は1人用(SECHRIST)を用い、2気圧1時間の100%酸素吸入を行った。加圧減圧は15分以内とした。治療2日目にもHBO療法のみ追加治療した。HBO療法中は痙攣発作誘発の可能性(特に加圧減圧時)があり、外部からのコネクタ-接続にて維持液をシリンジポンプ下に持続投与した。原則CBDCAによる骨髄抑制のnadirが過ぎる約1ヶ月間隔で可及的に繰り返し施行した。

治療効果の判定には、臨床症状の変化と造影CTあるいはMRIによる腫瘍体積の計測を行った。また有害事象につき観察した。腫瘍体積が前比-50%から

+25%未満の場合SD(stable disease)、+25%以上の場合
はprogressive disease(PD)と評価した。

【結果】

CBDCA/HBO併用療法を施行した4症例の初期治療後再発までの期間、本併用療法開始までの期間、それ以前の治療line数、本治療の治療コース数、本療法初回コースに対する反応、KPSの推移、及び転帰につき、Table 1に示した。GBMの症例3を除く他の3症例では、初期治療あるいは再発後のsecond lineとして既にCBDCAを含むregimenが投与されていた。またこれらの症例では、CBDCA/HBO療法開始前に、stereotactic radiosurgery(SRS)あるいはstereotactic radiotherapy(SRT)が施行された。

初期治療から再発までの期間は症例1(AA)の219日を最長に他はいずれも半年未満と、早期再発を示す悪性度の高い腫瘍と考えられた。症例2(再発AA)は、先行するlow grade astrocytomaがprogressionして再発し、再手術後5ヶ月目に急速に脳内に多発・増大を示した時点で、SRS後にCBDCA/HBO療法を施行したが、PDとなり1コースで終了した(Fig.2)。他の3症例では、最低3コース継続した。

CBDCA/HBO併用療法初回コースの効果は、SD 3例、PD 1例(上記症例2)であった。初回SDであった3例では3コース(症例1)、あるいは4コース(症例3,4)終了後にはPDとなり、本療法を中止した(Fig.1,3,4)。これらの症例では、この間KPSは治療前の状態が比較的維持され、その悪化は緩徐であった。CBDCA/HBO療法開始後の生存期間は再発GBMの症例3,4では9ヶ月を越え、症例4は約11ヶ月後の現在もまだ生存中である。

副作用は著明なものは認められず、2症例でNCI-CTC grade 2レベルの白血球減少が認められたのみであった。腎機能障害はなく、消化器症状も軽度の食欲低下が認められた程度と軽微であった。またHBO療法施行中の重篤な痙攣発作はみられなかった。

治療に要する入院日数は急速に進行した症例2を除き3~4日で、在宅が可能な症例3は自宅退院、他の2症例は入院中の自宅近くの病院に転院し、治療に由来する特別な処置は不要であった。

【考察】

約半世紀前に既に提唱されていたHBOと放射線治療の併用療法は、HBOと放射線治療を同時に施行したため全脳照射しか行えず、また高頻度に痙攣発作などの併発を認め、広く臨床応用されるには至らなかった。近年、腫瘍組織と正常組織間では酸素濃度が異なり、またHBO暴露後の酸素濃度変化に差があることが見いだされ、その差を利用した放射線治療や化学療法との抗腫瘍効果の増強作用が着目されて

きている^{3,5)}。

化学療法とHBO療法との併用については、アルキル化剤のnitrosourea系ACNUと白金製剤のcisplatin(CDDP)がHBO療法との併用により治療効果が増強されることが動物モデルで報告された⁶⁻⁹⁾。ACNUは悪性神経膠腫の化学療法剤として本邦でも認可されており、血液脳関門の透過性が高いことから悪性神経膠腫に対する第一選択剤として使用されることが多い。また多くの固形癌の化学療法に広く使用されているCDDPやCBDCAも、再発神経膠腫や胚細胞腫など悪性脳腫瘍に対してしばしば投与されている。我々は、O₂ radicalの存在下ではCBDCAのほうがCD-DPに比べ高い抗腫瘍効果がみられるとの報告や¹¹⁾、CBDCAの全身投与後の薬効動態解析で、髄液中への濃度変化の結果より脳腫瘍内へのCBDCA移行には数時間を要するものと推測されており¹⁰⁾、CBDCA点滴静注終了後、1時間後に2気圧下でのHBO療法を1時間継続する方法を行った。合志らはこのような治療方法により残存神経膠腫の著しい腫瘍縮小効果が認められたと報告している²⁾。

現在我々の施設では、初期治療の際にACNU耐性の主因と考えられている特殊なDNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)の蛋白発現量によりACNUの使用を選択しており、MGMT-T高発現の腫瘍に対しては初期治療からCBDCAを使用している¹²⁾。そのため、再発時における治療として本併用療法を施行するに際し、前治療で既にCBDCAが使用されていた症例が4例中3例を占めた。上記の如くO₂ radicalによるCBDCAの殺腫瘍効果の増強作用を重視し、今回の症例では他の薬剤を選択せず再度CBDCAをHBOとの併用で使用した。結果的にはPRを示した症例はなく、比較的早期に画像的にはPDに至ったことから、CBDCAの繰り返し使用が限られた治療効果の一因となっている可能性が考えられる。また、4例中3例で本併用療法開始前にSRS或いはSRTを追加施行しており、更に本療法の治療効果判定が修飾されている可能性があるものと考えられる。

本療法では、HBOを化学療法に併用することから化学療法は多剤とせず単剤投与で施行した。即ち安全域のCBDCA単剤投与(AUC 5.0)を原則としたことから、G-CSFや抗生剤の投与が不要であったのみならず、日常生活に制限を要するadverse effectは全く認められなかった。治療による影響で入院期間が延長することなく、再発後の限られた余命の中でPSを比較的維持しながら治療を施行することが可能であったと考えられ、palliativeな治療法としては有用である可能性が示唆された。

本併用療法の治療効果を改善するために、HBOにおける最大負荷気圧を現行の2気圧から2.5気圧に高める方法が提唱されている(田中ら, personal commu

No	Age Sex	Primary Tumor	First TTP	Time to CBDCA/HBO(Day)	Tx Line	No.of Tx	CBDCA/HBO treatment					
							Response		KPS		Current outcome	Survival period (Day)
							Tx#1	Last Tx	Tx#1	last Tx		
1*	64 M	AA	219	435	4 th	3	SD	PD	70	60	D	+170
2*	42 F	AA	147	184	3 rd	1	PD		50		D	+118
3	60 M	GBM	177	211	2 nd	4	SD	PD	80	40	D	+278
4*	51 F	GBM	126	184	3 rd	4	SD	PD	50	50	50	+274+

Resp: response, Tx: treatment, AA: anaplastic astrocytoma, GBM : Glioblastoma, SD : stable disease,

PD : progressive disease, D : death

*CBDCA was included in the previous treatment regimen.

Table 1

Summary of Cases with Malignant Glioma treated With CBDCA/HBO

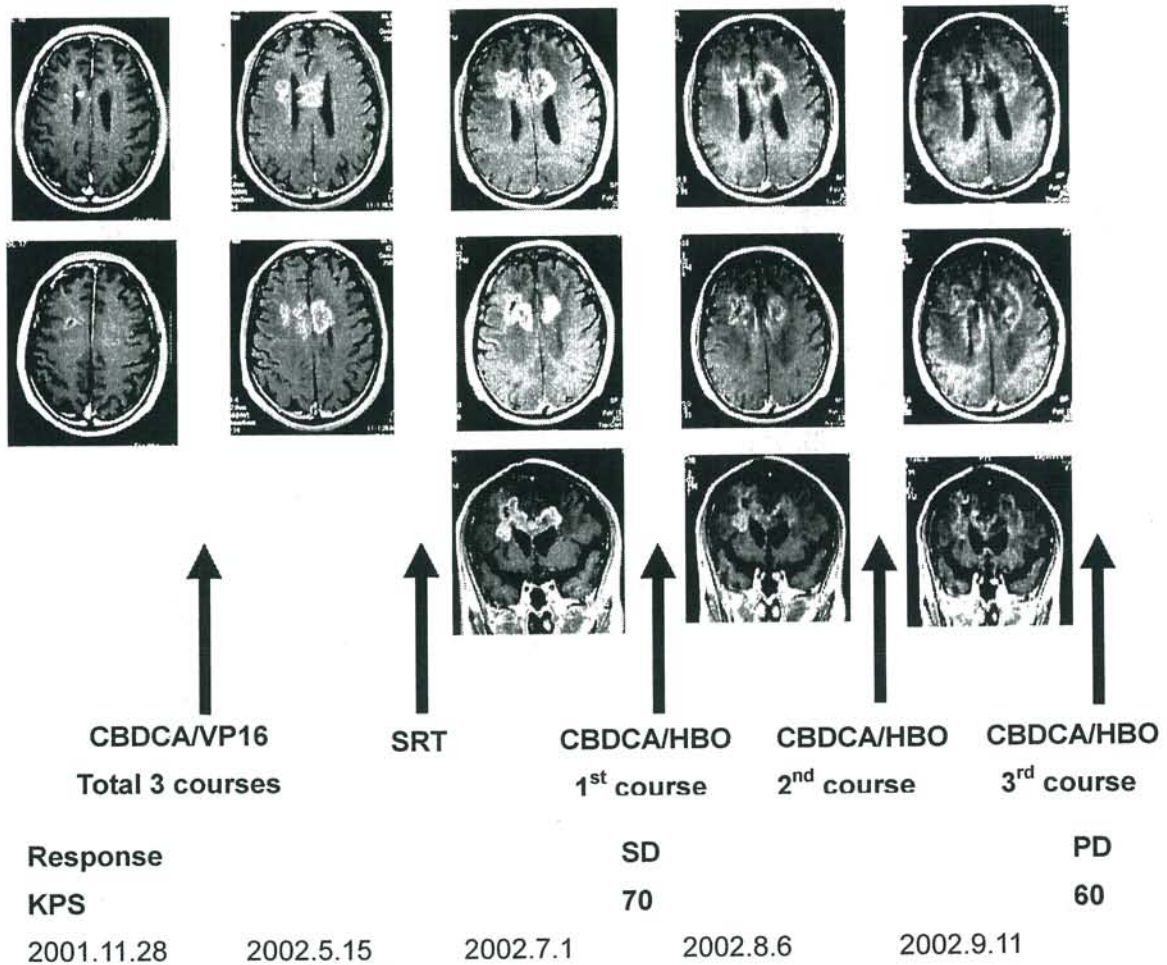


Fig.1

Case1. 64yo male AA

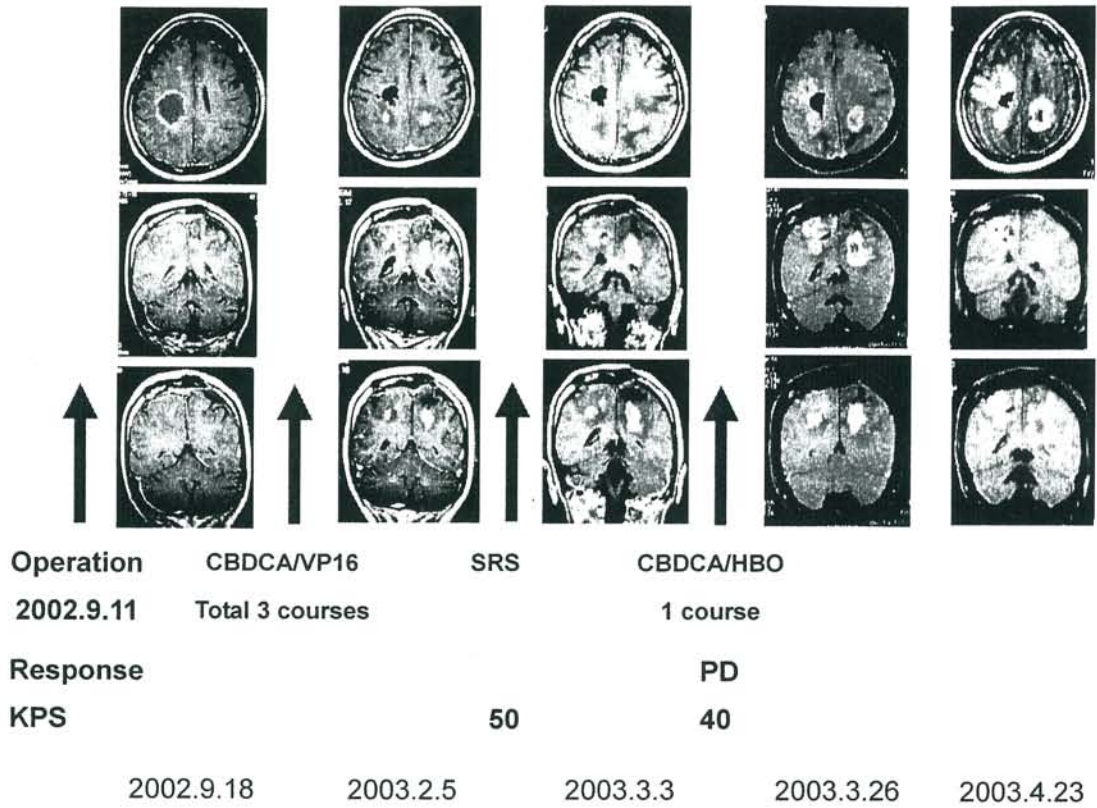


Fig.2

Case2. 42yo female AA

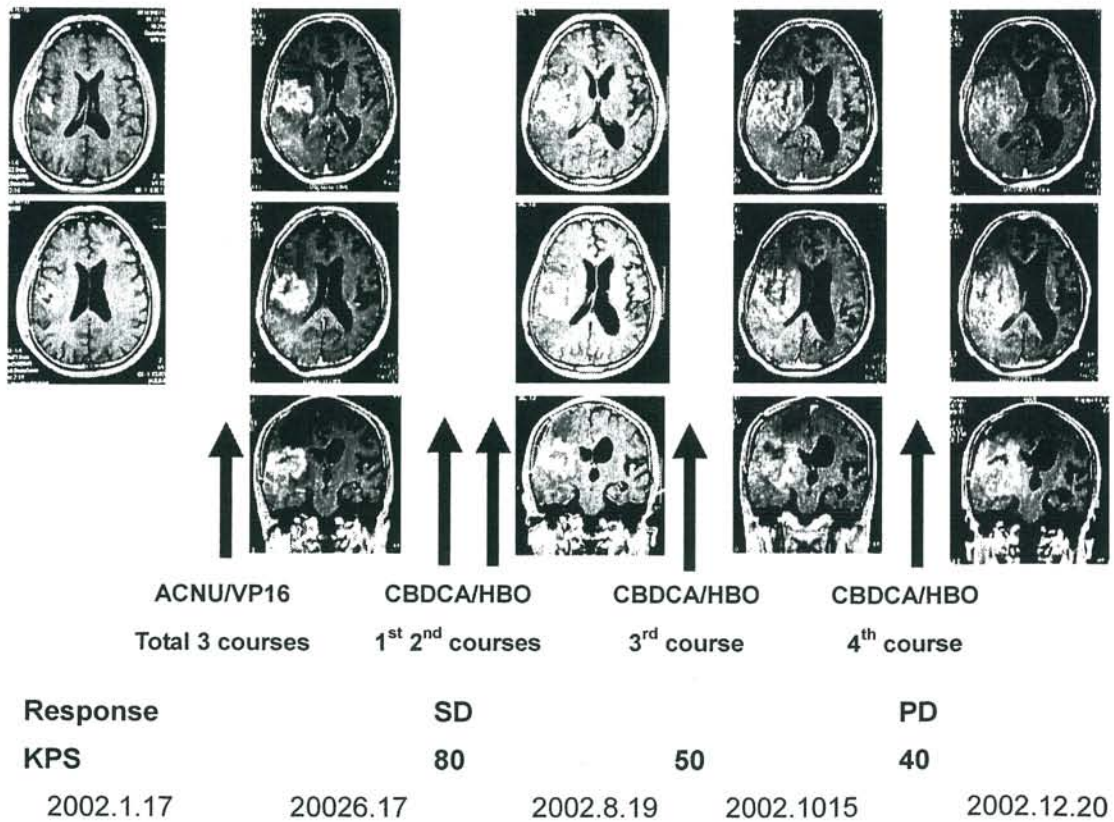


Fig.3

Case3. 60yo male GBM

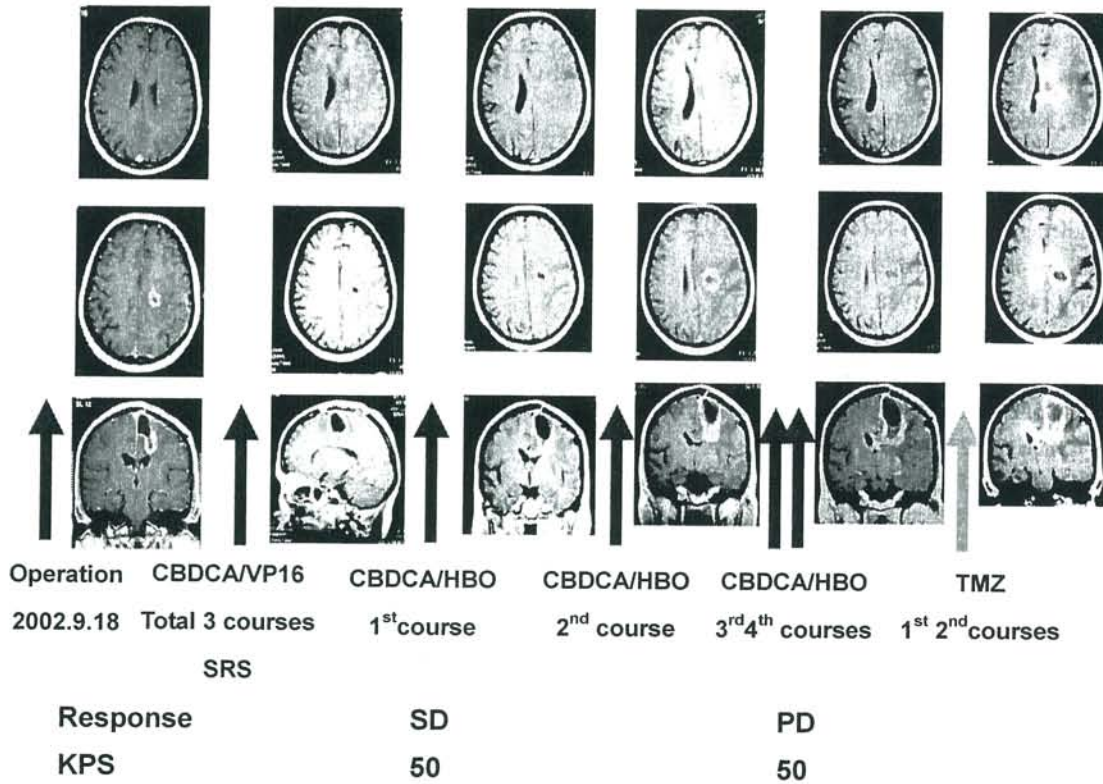


Fig.4
Case4. 51yo female GBM

-nication)。また前治療でCBDCAが使用された症例では、HBO療法への併用薬としてACNU或いはCDDPなど他の薬剤を選択することを検討している。但し、MGMTの高発現している症例については、単にCAN-Uの併用だけではMGMTによる耐性を十分に凌駕することは困難であることが予想され、PCZ等のCAN-U耐性克服療法も併せて施行することが望ましいと考えられる。今後再発神経膠腫に対して、可能な場合は早期にSRS/SRTによる局所制御療法を加えた後に、HBO/化学療法を症例毎に使用薬剤を選定しながらpalliative治療として施行することを検討している。更に症例を重ねてその有用性を明らかにしていくことが重要であろう。

【結語】

初期集学的治療及び維持療法施行後に再発した悪性神経膠腫に対し、palliation療法としてHBO/CBDCA併用療法を施行し、その有効性及び副作用につき検討した。本療法は短期間の入院期間で比較的安全に施行でき、一定期間のPSの維持効果が得られる傾向が認められた。一方、抗腫瘍効果としてはPR以上が一例もなく、また比較的早期にPDとなっており、十分とは言えない結果であった。前治療にCBDCAが使

用されている症例が過半数である点、全例早期の再発例であるなど治療効果を負に修飾する因子もあることなどから、今後CBDCA以外の他剤使用の代替治療法も含め、本療法の再発悪性神経膠腫に対するpalliation療法としての有用性について、更なる検討を重ねていくことが必要と考えられる。

【文献】

- 1) Gray LH, Conger AD, Ebert M, et al: The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. Br J Radiol 26: 638-648, 1953.
- 2) Kohshi K: [Malignant brain tumor treatment and hyperbaric oxygenation]. No Shinkei Geka 28: 763-771, 2000.
- 3) Rampling R, Cruickshank G, Lewis AD, et al: Direct measurement of pO2 distribution and bioreductive enzymes in human malignant brain tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 427-431, 1994.
- 4) Jain KK: Textbook of hyperbaric medicine. 3rded. Seattle, Hogrefe & Huber Publishers, 1999, pp539-547
- 5) 合志清隆, 今田 肇, 野元論他: 癌治療と高気圧酸

- 素 ～悪性脳腫瘍の放射線療法を中心として～.
日高圧医誌 33 No.2:81-90, 1999
- 6) Akiya T, Nakada T, Katayama T, et al: Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor. II. Hyperbaric oxygenation in combination with chemotherapy in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder tumors. Eur Urol 14: 150-155, 1988.
 - 7) Alagoz T, Buller RE, Anderson B, et al: Evaluation of hyperbaric oxygen as a chemosensitizer in the treatment of epithelial ovarian cancer in xenografts in mice. Cancer 75: 2313-2322, 1995.
 - 8) 平川 亘, 門田紘輝, 朝倉哲彦他: 高気圧酸素併用による抗癌剤の効果増強に関する実験的研究. 日高圧医誌 28: 127-133, 1993
 - 9) Kalns J, Krock L, Piepmeier E, Jr.: The effect of hyperbaric oxygen on growth and chemosensitivity of metastatic prostate cancer. Anticancer Res 18: 363-367, 1998.
 - 10) Brunner V, Houyau P, Chatelut E, et al: Cerebrospinal fluid concentrations of carboplatin in a patient without blood-brain barrier disruption. Cancer Chemother Pharmacol 35: 352-353, 1995.
 - 11) Tonetti M, Giovine M, Gasparini A, et al: 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.
 - 12) 永根基雄, 栗田浩樹, 飯野奈央子, 中村正直, 塩川芳昭, 斎藤 勇. 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). Neuro-Oncology 12 (2): 51-58, (2003)

当院での第2世代経口アルキル化抗癌剤 Temozolomide (TMZ) の使用経験

Clinical Experience of Temozolomide in Recurrent Progressive Malignant Gliomas

埼玉医科大学 脳神経外科

三島 一彦、西川 亮、松谷 雅生

【はじめに】

悪性神経膠腫に対する化学療法として、米国ではニトロソウレア(BCNU, CCNU)単剤、あるいはprocarbazine, CCNUあるいはBCNU, vincristineの三者併用療法が標準療法であり、本邦ではニトロソウレア剤としてACNUを使用する施設が多い。一方、治療困難な再発悪性神経膠腫に対しては、様々な化学療法剤がこれまで試されてきたが、未だ確立された治療法はない。最近、再発再発神経膠腫の化学療法剤として期待されている薬剤に temozolomide(以下 TMZ)がある。TMZは米国で退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma: AA)、欧州では膠芽腫(glioblastoma: GBM)及びAAの再発時治療薬として承認されている。本邦では、2002年10月より神経膠腫の再発患者を対象に我々の施設を含む2施設に於いて第I相臨床試験が行われた。薬物動態プロファイルは外国人と同様であり、また有害事象も同程度であることが示された¹⁾。この結果をふまえ、現在、国内16施設でテント上初回再発退形成性星細胞腫に対して、第II相臨床試験が行われている。

今回我々は、手術、放射線、化学療法による初期治療のあと、化学療法による維持療法がなされたうえで再発した、あるいはこれらの治療に抵抗性を示した難治性悪性神経膠腫、髄芽腫に対してTMZを使用し、若干の知見を得たので報告する。

【対象および方法】

2002年6月より2003年12月までに、10例(5-69才平均45.6才、男7:女3)の再発、難治性腫瘍(GBM 4例、AA 3例、anaplastic pilocytic astrocytoma (APA) 1例、anaplastic ependymoma (AE) 1例、medulloblastoma (MB) 1例)に対し、TMZの投与を行った。投与法はTMZ第I相臨床試験の投与法に準じ、制吐剤内服後、初回量150mg/m² 5日間内服、23日休薬(28日を1 cycleとする)とし、好中球、血小板の最低値に基づく用量調節基準 grade 1で、NCI-CTC grade 2以上の有害事象を認め

ない場合、200mg/m²に用量を上げ、CTC grade 3以上の有害事象を認めた場合は50mg/m²減量し用量調節後、同様のcycleで投与した。TMZ投与に関しては、当院の倫理委員会で承認を得ており、患者及び家族のインフォームド・コンセントを得たうえで投与を決定した。

【結果】

投与症例10例の一覧表をTable 1に示す。最少1 cycleから最高14 cycleの投与が施行された。副作用として、嘔吐、便秘が認められたが、骨髄抑制により、投与を延期、あるいは中止した症例はなかった。投与中の有害事象として、CTC grade 3の痙攣発作が2例で、CTC grade 3/4の意識障害が7例で認められたが、いずれも原疾患に起因するものであり、TMZと関連するものではなかった。

MRI画像所見上、10症例11部位中、CR: 0, PR: 1, SD: 3/11(期間は9.5ヶ月(GBM)、7ヶ月(GBM)、7ヶ月(APA)), PD: 7/11であり、臨床症状の改善は4/10(40%)で認められた。投与時すでに播種をきたした症例には、ACNU 髄注を併用した1例を除き治療効果が認められなかった。

以下に代表症例を提示する。

症例① 63歳 男性(Figure 1)

2001年5月、歩行障害で発症し、MRIで右小脳腫瘍を認めた。7月29日腫瘍部分摘出術施行。病理組織診断はGBMであった。ACNUを併用し、局所照射60Gyを施行し、画像上CRとなり経過観察を行っていた。2003年2月17日施行のMRIで、原発部位には腫瘍再発は認めなかったが、側脳室前角に播種を認めたため、ACNUの髄注療法と共に、TMZを2 cycle投与した。3月17日のMRIで、側脳室の腫瘍は消失したが、最終的には髄腔播種のため呼吸障害をきたし4月24日死亡した。

Table 1

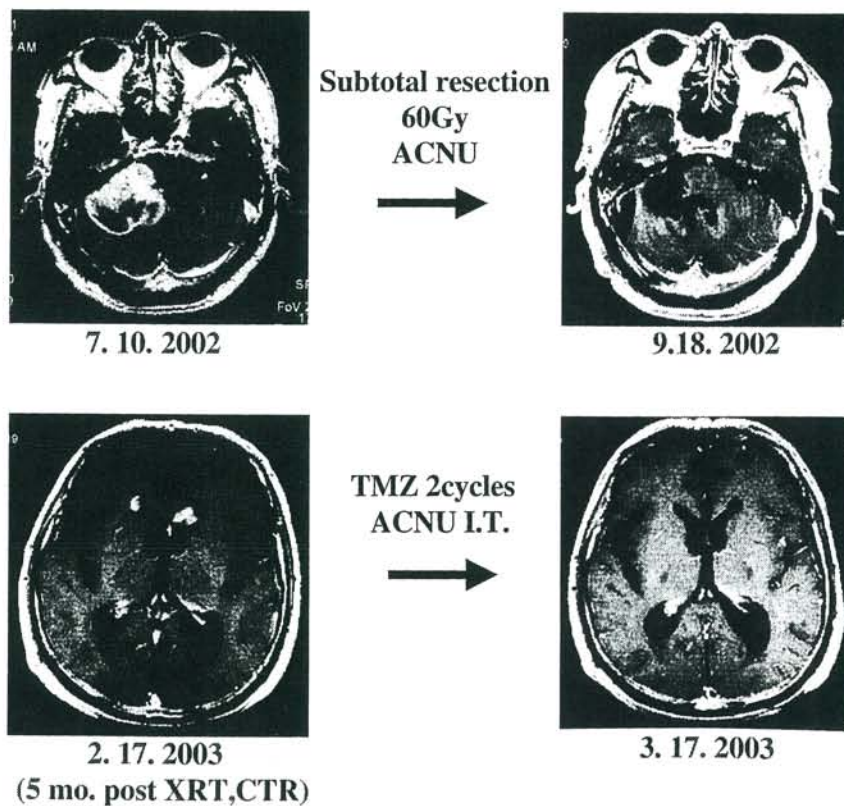
Summary of Cases Treated with TMZ

Case	Age/Sex	Histology	Therapy	KPS	Cycle	Response	A.E.	Outcome After recurr.
1	63/M	GBM	XRT CTR	60	2	PD	N Gr.4	Dead, 10 mo 2.8 mo (Dis)
2	60/M	APA	XRT CTR(2)	60	6	SD	-	Alive, 42 mo 11 mo
3	54/M	GBM	XRT CTR	90	10	SD	-	Alive, 19 mo 14 mo
4	53/M	GBM (2 regions)	XRT CTR	60	7	PD, SD	N Gr.3	Alive, 20.5 mo 10 mo
5	39/F	AA	XRT CTR	90	14	PR	-	Alive, 21 mo 16 mo
6	69/M	GBM	XRT CTR(2)	30	2	PD	N Gr.3	Dead, 18 mo 5 mo (Dis)
7	64/M	AA	XRT CTR(2)	40	3	PD	N Gr.3	Dead, 22 mo 8 mo (Dis)
8	43/M	AA	XRT CTR(2)	70	4	PD	N Gr.3	Alive, 48 mo 5 mo
9	6/F	AE	XRT CTR	60	1	PD	N Gr.4	Dead, 40 mo 3.7 mo (Dis)
10	5/F	MB	XRT CTR(2)	40	1	PD	N Gr.4	Dead, 20 mo 2.8 mo (Dis)

A.E.: adverse effect N: neurology
Dis: dissemination+

Figure 1

Case 1. 63 Y-O. Male. Glioblastoma



症例② 60歳 男性(Figure 2)

2000年7月、他院MRIで小脳半球に腫瘍が認められ、この病変に対しガンマナイフが施行された。2001年5月、同部の腫瘍が増大したため、腫瘍摘出が施行された。病理組織診断は、pilocytic astrocytomaであった。2003年2月、腫瘍が再発し、再手術が施行されたが、この際の病理組織所見で、腫瘍は悪性変化をきたしており、anaplastic pilocytic astrocytoma (APA)と診断され、カルボプラチン、エトポシドの化学療法と局所照射(56Gy)が行われた。しかし、腫瘍は治療抵抗性を示し増大したため、同年4月に腫瘍摘出がなされた。さらに約1ヶ月後のMRIで、腫瘍の増大が認められたため、当科に紹介となった。5月22日よりTMZを開始し、6 cycle 終了し、10月のMRIで腫瘍の増大は認めず2004年1月現在SDの状態である。

症例③ 54歳 男性(Figure 3)

2002年3月に歩行障害、右上肢の知覚障害、さらに6月には痙攣発作をおこし、近医で施行されたMRIで左頭頂葉にリング状に増強する腫瘍陰影を認めた。腫瘍は全摘出され、病理組織診断はGBMであった。その後70Gyの局所照射、ACNUの投与、維持療法としてInterferon β が投与されていた。2003年1月に施行されたMRIで、左頭頂部に腫瘍再発を来し、知覚障害が悪化したため、当院に紹介された。この症例は、TMZ第1相臨床試験に登録され、1月30日よりTMZを150mg/m²で開始した。経過中、意識消失を伴う痙攣発作のため、TMZの投与量を100mg/m²まで下げる必要があった。腫瘍はその後9.5ヶ月間、画像上SDであり、知覚障害は改善していた。2003年11月に施行されたMRIで腫瘍増大、脳室周囲への新たな腫瘍進展が認められたため、臨床試験としてのTMZ投薬は中止された。その後、本人の希望により、TMZの用量を200mg/m²に増加し、投与を再開し、2004年1月のMRIでは脳室周囲の腫瘍縮小が認められている。

症例④ 53歳 男性(Figure 4)

2002年5月5日、痙攣発作で発症し、当院で施行したMRIでは、両側前頭葉に造影される腫瘍、右側頭葉にcystをともなった腫瘍、左前頭葉に増強効果を示さない腫瘍を認めた。両側前頭葉腫瘍は部分摘出、右側頭葉と左前頭葉腫瘍は全摘出した。病理組織診断は、両側前頭葉、右側頭葉腫瘍はいずれもGBM、左前頭葉腫瘍はAAであった。照射60Gy、ACNUの投与にて前頭葉腫瘍はSDの状態であった。2003年5月のMRIで右側脳室下角に腫瘍再発を認め、歩行不能となり、意識障害も出現したため20Gyの局所照射を追加したが、効果を認めず、6月7日よりTMZを投与した。1 cycle 終了後より意識レベルは改善し、4 cycle 後の10月のMRIでは前頭葉の残存腫瘍は縮小傾向を

示した。しかし、右側脳室下角の腫瘍は、その後も徐々に増大し、7 cycle 終了時には意識レベルの低下をきたしたため、投与を中止した。

症例⑤ 39歳 女性(Figure 5)

2002年3月、左下肢の脱力、歩行障害が出現し、4月にMRIを施行され、右前頭葉運動野に直径4cmの部分的にガドリニウムで増強をうける腫瘍を指摘され、当院に紹介された。5月16日、SEP、MEPのモニター下に、腫瘍の前半部2/3を摘出した。病理組織診断はAAであった。術後、一過性に下肢の筋力低下をきたしたが、約1ヶ月で回復した。70Gyの局所照射、ACNUの投与を行った。ACNUの維持療法を行ったが、残存腫瘍の縮小効果がみられないため、治療抵抗性の残存腫瘍に対して、TMZの投与を11月5日より開始した。現在まで14 cycleの投与を終了し、MRI上腫瘍の縮小を認めている。

【考 察】

Temozolomide (TMZ)は、第2世代経口アルキル化抗癌剤で、再発悪性神経膠腫の治療薬として最近非常に注目されている。Dacarbazineと似た構造式を持ち、加水分解されメチルトリアゼン誘導体である5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC)に変換する。MTICは活性本体であるメチルジアゾニウムイオンの中間型であり、極めて不安定であることから、すみやかにメチルジアゾニウムイオンと副産物(6-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC))に分解され、このメチルジアゾニウムイオンがDNAのグアニンのO⁶位にメチル基を付加してアルキル化を起こすことにより、細胞増殖抑制作用を示す²⁾。TMZは生理的条件下で容易に加水分解するため、人種差、個人差が少ないとされている。本邦では、2002年10月より神経膠腫の再発患者を対象に第I相臨床試験が行われ、薬物動態プロファイルは外国人と同様であり、また有害事象も同程度であった¹⁾。

これまでの第II相臨床試験の結果、再発AAに対して、奏効率35%、median progression free survival (PFS) 5.4ヶ月、生存期間中央値13.6ヶ月で、健康関連QOLの改善も認められた³⁾。初回再発GBMに対し、TMZとプロカルバジンの効果を比較した結果、奏効率は5%と差がないものの、奏効+不変では60%対33%、median PFSは2.8ヶ月対1.8ヶ月、生存期間中央値は7.3ヶ月対5.8ヶ月と、いずれもTMZ群で有意に優れていた⁴⁾。またPCV療法後再発したoligodendrogliomaに対しても有効性が確認され期待されている⁵⁾。この薬剤の最大の長所は、骨髄抑制が比較的軽度であり外来での経口投与が可能で、患者のQOL向上に寄与することである。このような点から、高齢者の悪性神経膠腫に対する放射線治療にかわるものとしても最近

Figure 2

**Case 2. 60 Y-O, Male. Pilocytic Astrocytoma
Malignant Transformation**

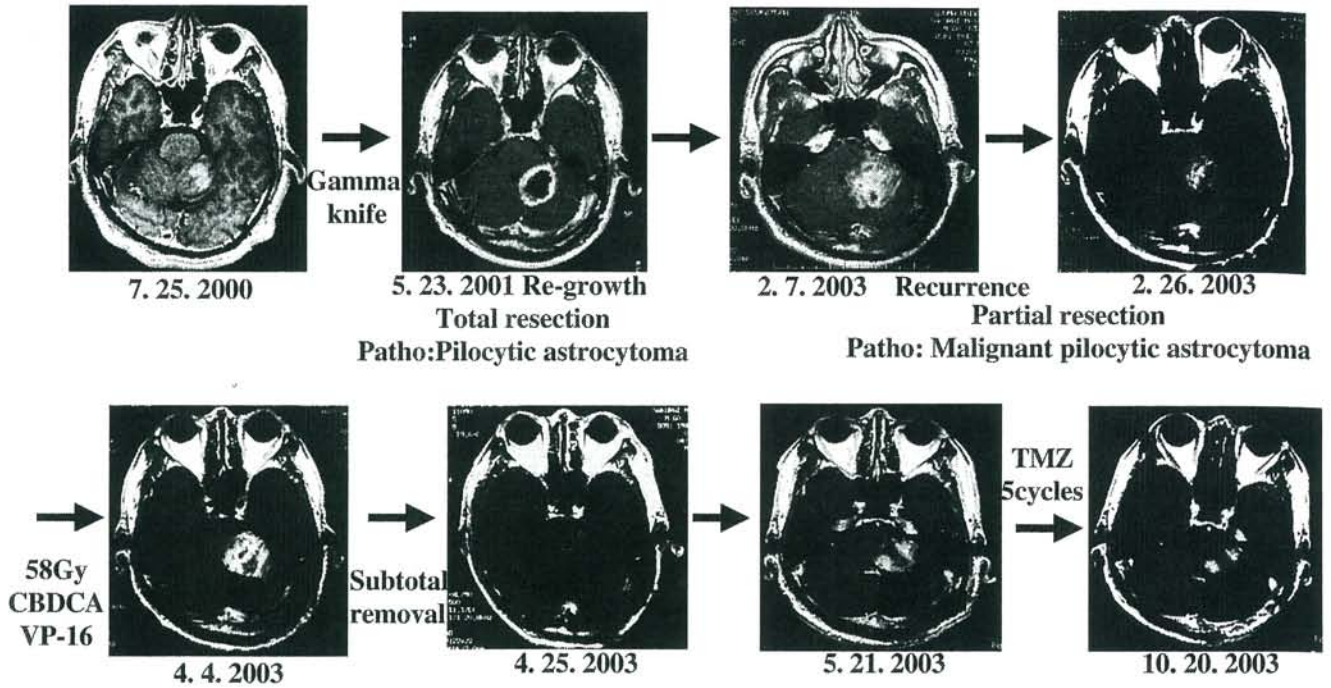


Figure 3

Case 3. 54 Y-O, Male. Glioblastoma

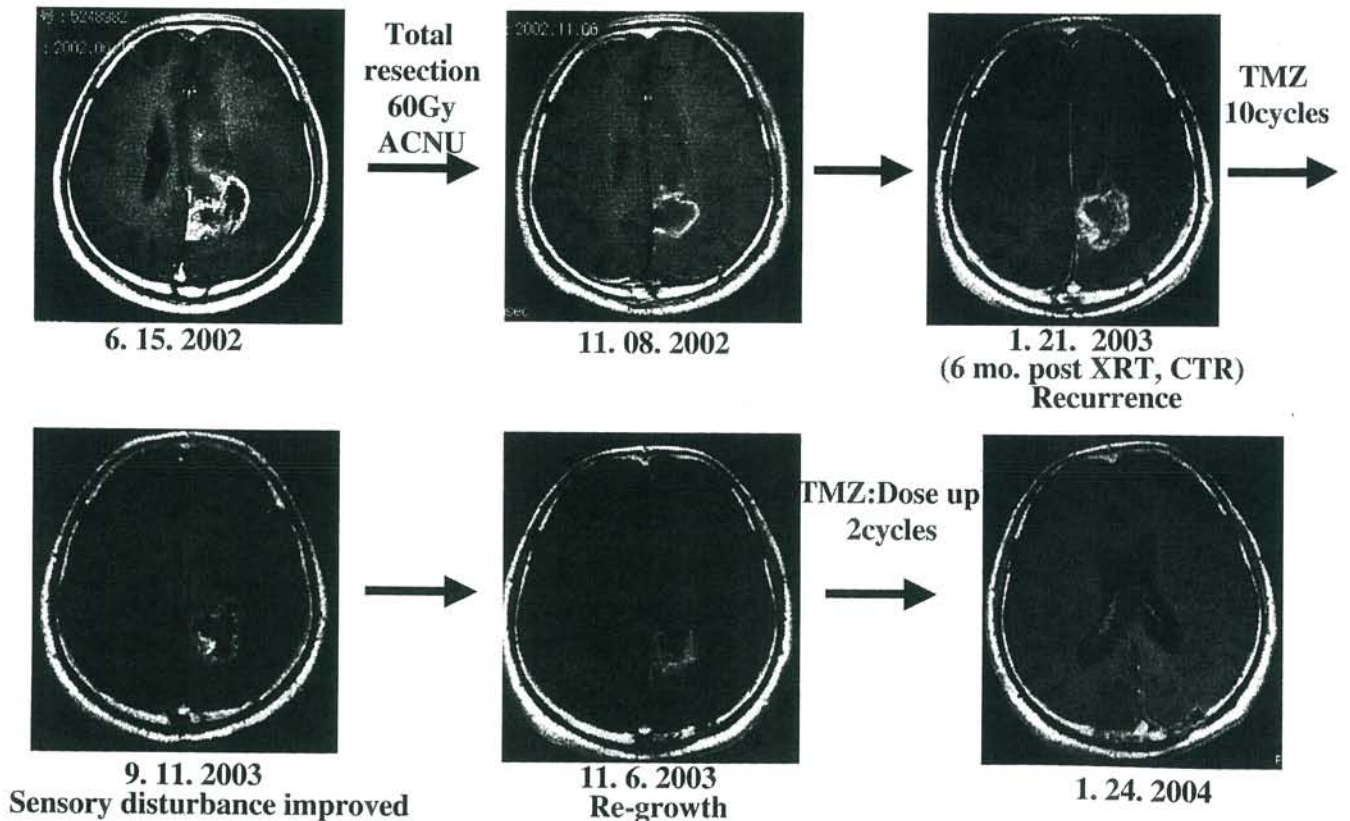


Figure 4

Case 4. 53 Y-O. Male. Glioblastoma

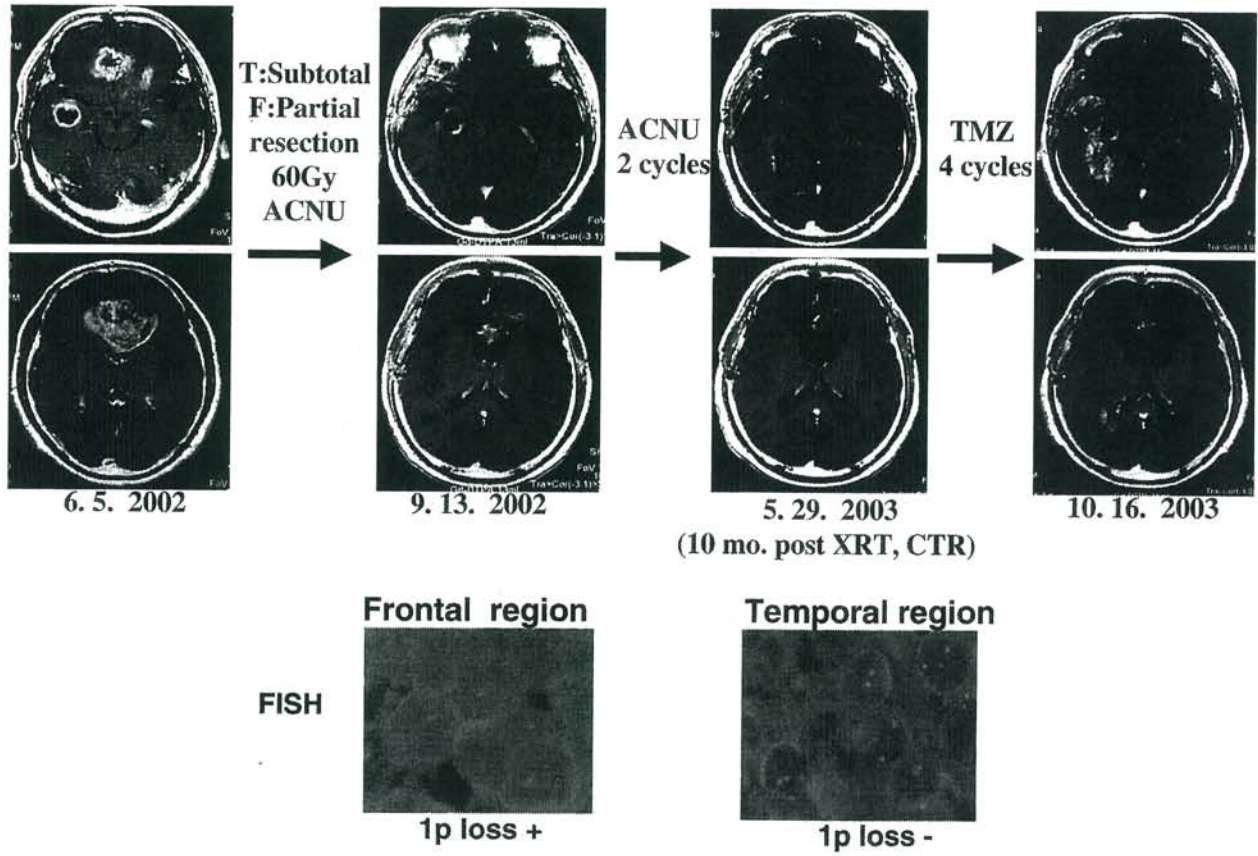
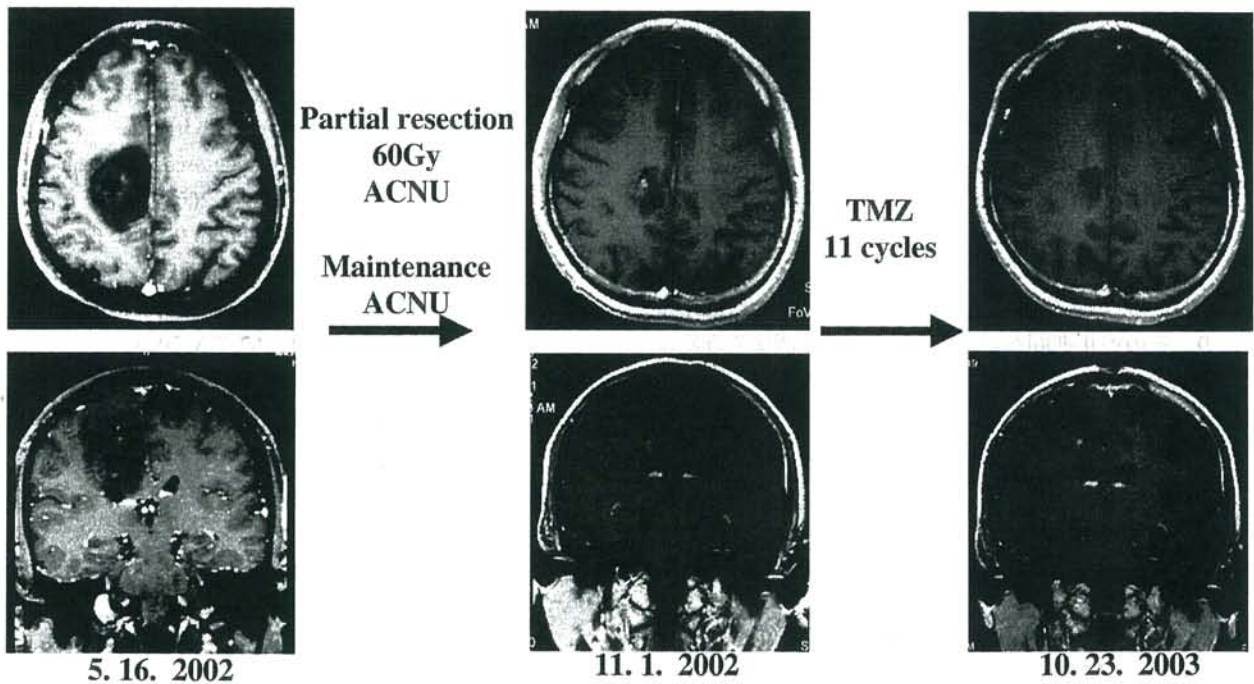


Figure 5

Case 5. 39 Y-O. Female. Astrocytoma Grade 3



検討されている⁹⁾。

今回の我々の検討でも、骨髄抑制により投薬を中止しなければならない症例は認めず、KPSがよければ通院での投与が可能であると考えられる。

症例2は、第1相臨床試験の登録患者であり、有害事象のため投与量を100mg/m²に下げ維持されていたが、脳室周囲に新たな病変が出現したため、臨床試験からはずれることになった。その後、投与量を200mg/m²に上げ再投与したところ、腫瘍病変の縮小がみられ、現在まで骨髄抑制などの副作用はみられていない。このことから、腫瘍のコントロールにはTMZ投与量が重要な要素の1つと考えられる。

最近、1p欠失を認める progressive oligodendrogliomaが、TMZに感受性を示す可能性が示された⁷⁾。興味深いことに、症例3の腫瘍遺伝子解析の結果、TMZで縮小効果が見られた前頭葉部腫瘍は、1p欠失があることが確認された(Figure 3)。TMZに対する感受性と遺伝子異常の関連は今後症例を重ね検討する必要がある。

TMZは、抗腫瘍効果が期待される治療薬である一方で、TMZに対する耐性腫瘍の克服、他の抗腫瘍薬剤との併用療法の可能性、長期投与による2次性発癌などの可能性等、今後明らかにしなければならない課題もある。

TMZの耐性の機序としては、O⁶-メチルグアニンを特異的に修復するO⁶-メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼ(MGMT)が関与している⁸⁾。

TMZ耐性を克服する方法として、MGMTの基質となるO⁶-benzylguanineを併用することで、MGMTの活性を減少させる試みがなされている⁸⁾他、MGMTを枯渇させることを期待し、TMZの長期投与法(21日:従来法は5日投与)や、他のアルキル化剤であるBCNUとの併用などが試みられている^{9,10)}。また、DNA損傷の修復に関与するpoly(ADP-ribose)polymerase-1(PARP-1)の阻害剤とTMZの併用^{11,12)}、トポイソメラーゼIの阻害剤であるIrinotecan(CPT-11)との併用などの臨床応用にも期待がよせられている¹³⁾TMZは血液細胞にはアポトーシスを誘導するが、グリオーマ細胞に対する細胞増殖抑制効果の機序は、G2/M期での細胞周期停止であるとされており、細胞のp53の状態により、その停止期間が違ふこと、p53が機能する細胞ではsenescenceとなり生き残り、p53機能を欠いた細胞ではmitotic catastropheによる細胞死に進むこと、またG2 checkpointにかかわる分子(chk-1)を抑制すると、TMZの殺細胞効果が増強することが示された¹⁴⁾。従って、chk-1を抑制する分子標的療法との併用などが今後臨床応用される可能性がある。

現在本邦で、初回再発のAA患者を対象とした第II相臨床試験が開始されており、その結果が待たれると共に、TMZの治療効果を上げるためには、他の治

療法との併用、TMZの作用機序、耐性機構のさらなる解明、これらに基づく耐性の新たな克服法の開発等が必要であると考えられる。

【結語】

TMZは再発、治療抵抗性悪性神経膠腫に対して安全に投与でき、抗腫瘍効果、QOLの向上が期待される抗癌剤である。しかし、投与時にすでに髄腔播種をきたした症例に対しては、TMZ単独投与での治療効果が認められず、今後、さらなる治療法の開発が必要である。

【文献】

- 1) 青木友和ら 日本人の神経膠腫の再発患者における Temozolomide 薬物動態試験 第62回日本脳神経外科学会総会抄録集
- 2) Yung WK. Temozolomide in malignant gliomas. *Semin Oncol.* 3: 27-34, 2000
- 3) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol.* 17: 2762-2771, 1999
- 4) Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 12: 259-266, 2001
- 5) Van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al: Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol.* 21: 2525-2528, 2003
- 6) Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, et al: Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 97: 2262-2266, 2003
- 7) Chahlav A, Kanner A, Peereboom D, et al: Impact of chromosome 1p status in response of oligodendroglioma to temozolomide: preliminary results. *J Neurooncol.* 61: 267-273, 2003
- 8) Gerson SL: Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol.* 20: 2388-2399, 2002
- 9) Friedman HS, Kerby T, Calvert H: Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 6: 2585-2597, 2000
- 10) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, et al: Marked inactivation of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br. J Cancer* 88:1004-1011, 2003

- 11) Curtin NJ, Wang LZ, Yiakouvaki A, Kyle S, Arris CA, Canan-Koch S, Webber SE, Durkacz BW, Calvert HA, Hostomsky Z, Newell DR. Novel poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibitor, AG14361, restores sensitivity to temozolomide in mismatch repair-deficient cells.
Clin Cancer Res. 10: 881-889, 2004
- 12) Miknyoczki SJ, Jones-Bolin S, Pritchard S, Hunter K, Zhao H, Wan W, Ator M, Bihovsky R, Hudkins R, Chatterjee S, Klein-Szanto A, Dionne C, Ruggeri B. Chemopotentiation of temozolomide, irinotecan, and cisplatin activity by CEP-6800, a poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor.
Mol Cancer Ther. 4: 371-382, 2003
- 13) Patel VJ, Elion GB, Houghton PJ, Keir S, Pegg AE, Johnson SP, Dolan ME, Bigner DD, Friedman HS. Schedule-dependent activity of temozolomide plus CPT-11 against a human central nervous system tumor-derived xenograft.
Clin Cancer Res. 10: 4154-4157, 2000
- 14) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO: Abrogation of the Chk1-mediated G(2) checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells.
Cancer Res. 61: 5843-5849, 2001

当院におけるGlioblastoma治療後の在宅ケアの工夫

昭和大学 脳神経外科

泉山 仁、国井 紀彦、松本 浩明、和田 晃、広田 暢夫、飯田 昌孝、阿部 琢巳

【はじめに】

脳神経外科の入院患者さんの共通の目標は自宅へ退院することである。Glioblastoma(GBM)の治療の最終目標もまた自宅へ帰ることである。一口に自宅退院といっても東京近郊の住宅事情、家族構成からみてもスムーズに自宅へ戻れる患者さんは多くない。さらに、介護保険導入後少しずつ改善されているものの、現況では脳神経外科の患者さんが長期間在宅でケアできるケースは少ない。近年我々は、GBMの患者さんを積極的に自宅退院させる努力を続けてきた。これまでに12例の経験(表1)を持つが、実症例を呈示しながら、今後の問題点を検討してみる。

【症例】

Case 3, 57/M Rt-parietal GBM, (Fig.1,2,3,4)

H13年3月に進行増悪する左不全麻痺と半盲にて初診。平成13年4月手術施行(partial removal)。6月下旬独歩自宅退院。平成13年11月(oper後7ヵ月)hydrocephalus出現し再入院。disseminationを疑ったが(髄液細胞診陰性)、正月を『夫婦2人でホテルライフを楽しみたい!』という奥さんの希望があり、V-P shuntを施行後、在宅ケアへ移行した。平成14年1月末(oper後9ヵ月)徐々に意識障害が悪化し、肺炎徴候はなかったが、往診医の指示で再入院。同年3月7日永眠。

Case 8, 58/M, Lt-temporal GBM, 地元医師会医師, 右利き (Fig.5)

平成14年2月初旬より、右片麻痺・失語症・意識障害が徐々に増悪し、同年3月上旬当院初診。同年4月2日partial removal施行。IARを施行し、家族も在宅への希望が強く、6月21日車椅子にて自宅へ退院。その後11月29日永眠されるまで、約5ヶ月間在宅にて過ごすことができた。

【考察】

当院では、Glioblastomaの最低限の治療目標を、1年以上の生存期間、useful lifeを出来るだけ長く持つこと(一度は退院すること)、Karnofsky performance status(K.S.)の80%以上を得る(最低でも家庭で療養可能なK.S.50%以上を得る)ことと考えている。astrocytic tumorの宿命として、浸潤性格を有する脳実質内

腫瘍、手術摘出が絶対的非治癒切除、早期発見と発生臓器を含めた広範囲切除の必要性をもつ。何を目的としてどのような手術をするのか、副作用を最小限に抑える努力と最大限の治療効果を発揮する努力をしているか、また、手術の苦痛や侵す危険に見合っただけの利益は得られているかという自問自答はGBMの重要な治療哲学である。

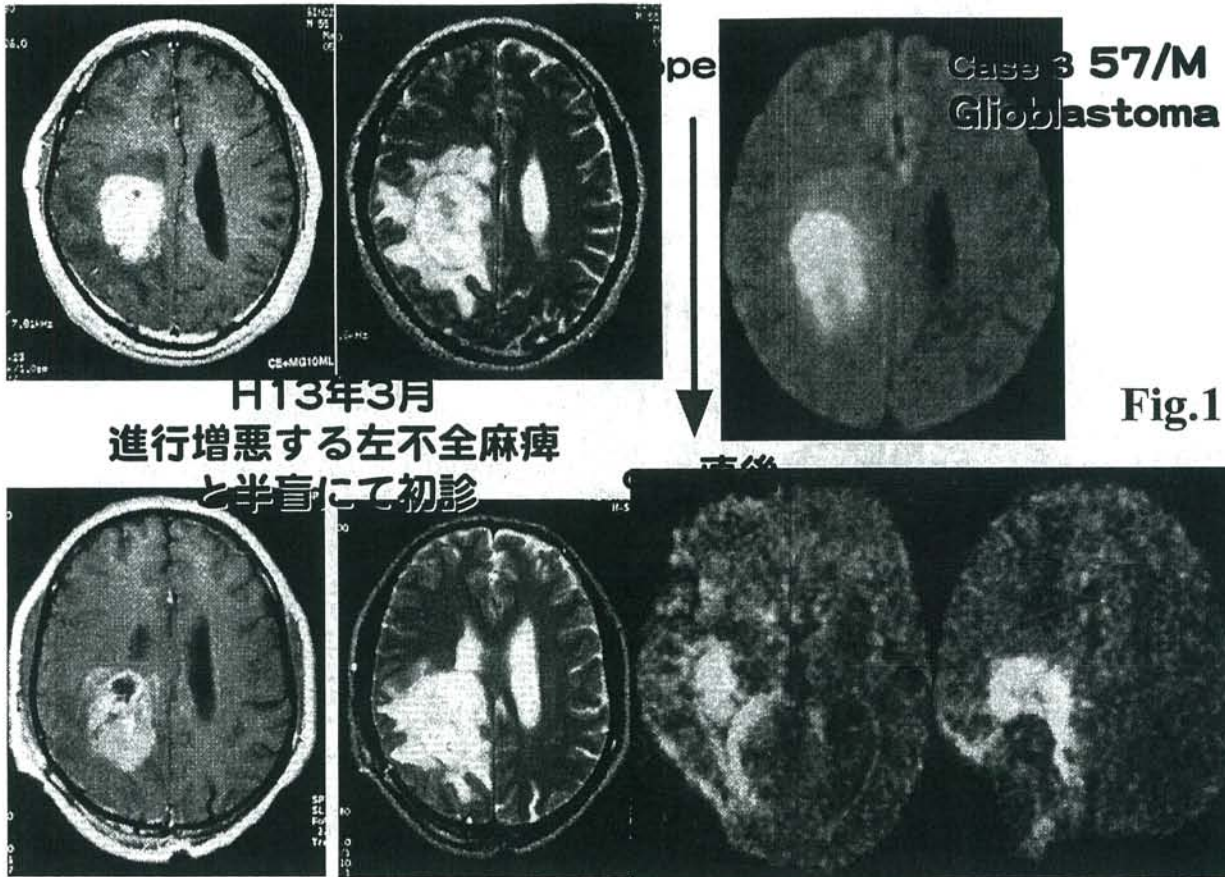
在宅ケアの対象は、高齢者・高次機能障害の残存・遷延性意識障害・片麻痺・左側の病変の患者さんが主である。実際の在宅ケアへの流れは、先ず家族の受け入れの問題として、man powerの確保に始まる。1人では難しく、2人以上で3-4人が理想である。次に退院日の設定をし、その日に向けてchemoとRadiationの計画をし実施する。状況によっては2クール目のACNUを省く等の考慮も必要である。さらに、介護保険・身障者手帳の作成、訪問看護ステーションの決定をし、ケアマネジャーとの面会・情報提供・計画を約1ヶ月間で進めていく。この際忘れてはならない重要事項に、最終的な受け入れは必ず当院で受け入れ、急変時は3次救急を含めて救急外来受診を決定することがある。

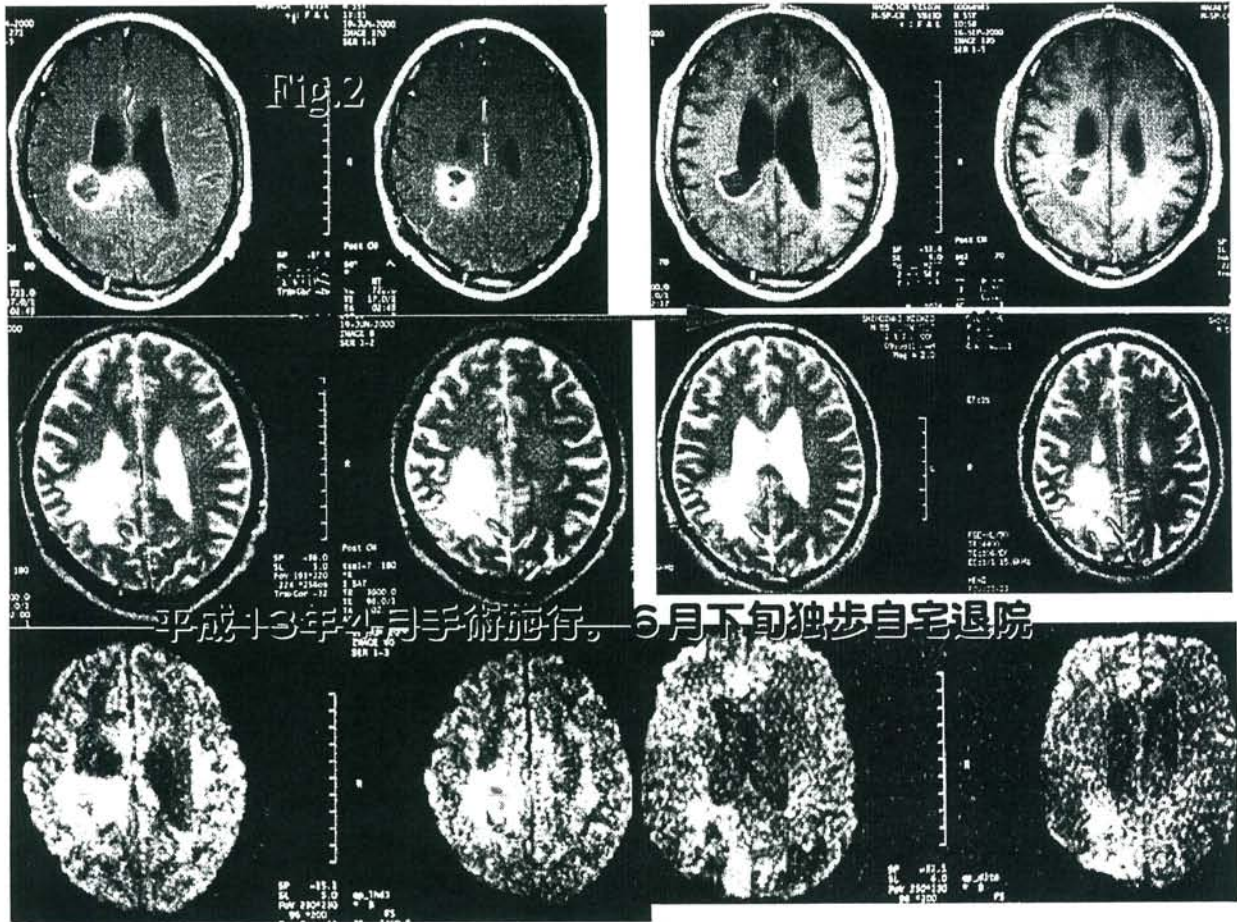
一方Nursing staffは、受け持ちNurseを中心とした在宅へ向けた家族への教育を開始し、看護計画・立案、評価・実施・修正を繰り返していく。清拭、吸引、体位交換、オムツ交換、洗面介助(口腔内ケア)、車椅子移動、服薬指導等、Nursing staffからの家族への教育は不可欠な条件である。その進行状況により、試験外出・外泊へと進んでいく。Nursing staffによる重要ポイントは、外出・外泊・傾聴であるという。

自宅退院後の外来診療は、1回/2-4週で行い、投薬(可能であれば維持療法)、定期MRI(病状の正確な把握)を施行し、ケアマネジャーにDIVの指示・提案をしていく。ステロイドの使用は、2-3ヶ月間のuseful lifeの確保のためには不可欠であり躊躇せずに有効に使用すべきである。そうしていくうちに、あらゆる状況への対応策、例えば再入院のタイミング、可能であれば在宅でのターミナルケアへ進行していく。しかし、経口摂取不可能となれば再入院の可能性大であり、往診医は簡単に白旗をあげるというのが現実論である。まだまだ改善しなければならない

表 1 Glioblastomaの在宅看護症例

訪問看護症例	ID	age	gender	発症日	admission date	ENT.date	diag.-1	diag.-2
○	100168416	61	M		20010328		0 BT	GBM recurrence
○	96046244	73	M		20001027	20010210	BT	Lt-corpus callosum tu
○	100068985	55	M		20001110		BT	hydrocephalus
○	101130072	20	F	20010404	20010529		BT	Lt-T GBM
○	100032603	43	M		20010723		BT	Rt-T GBM recurrence
○	101204785	66	M		20010813		BT	Rt-temporal GBM
○	102032937	46	F	20020210	20020210		BT	Lt-frontal H.
○	102042487	58	M		20020311		BT	Lt-temporo-parietal G
○	102032937	46	F	20020210	20020210		BT	Lt-frontal H.
○	97259012	35	F		20020418		BT	Rt-frontal tumor recur
○	89291620	74	F		20030114		BT	Rt-T-F huge GBM s/c
○	92201903	66	M		20030429		BT	Rt-P-O glioma





平成13年4月手術施行。6月下旬独歩自宅退院

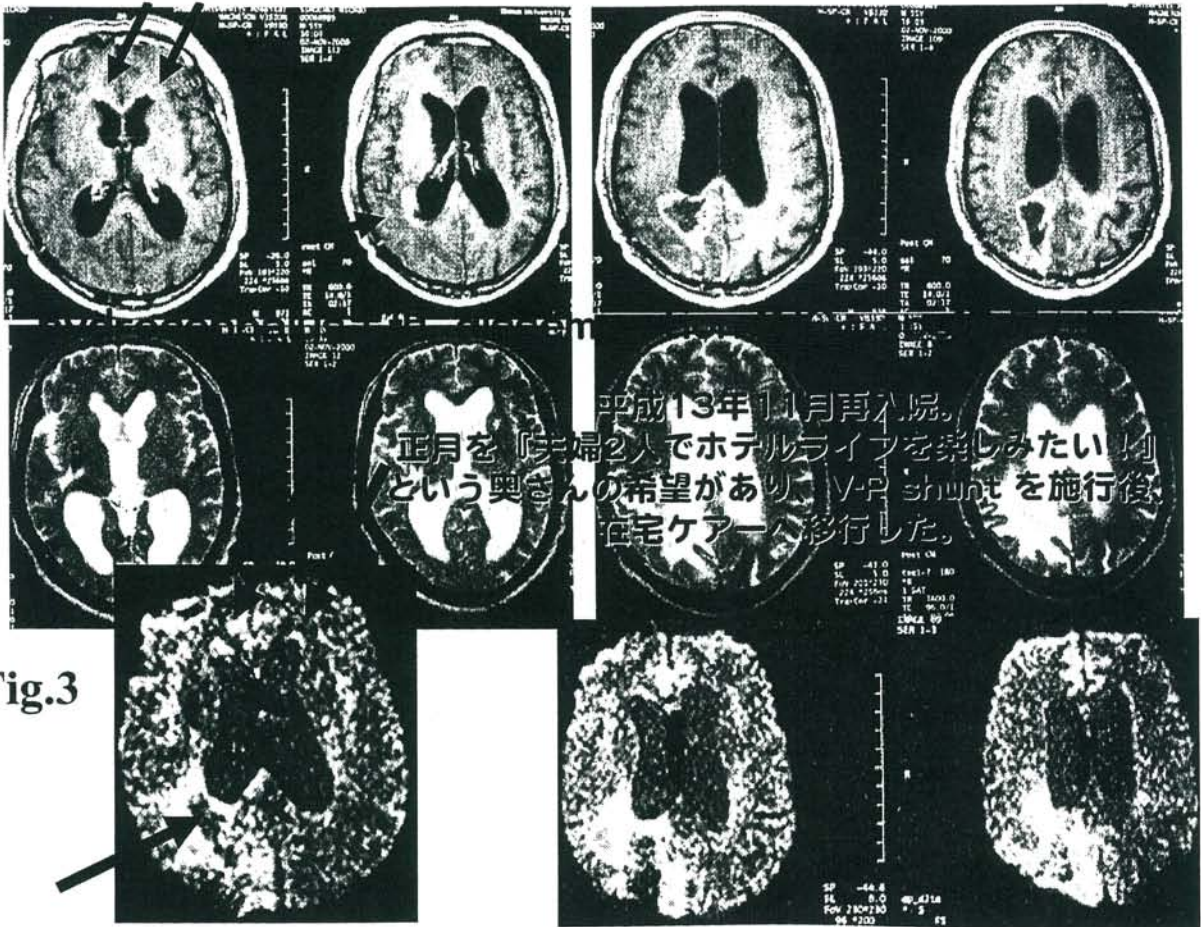


Fig.3

平成13年11月再入院。
正月を「夫婦2人でホテルライフを楽しみたい」という奥さんの希望があり、V-P shuntを施行後、在宅ケアへ移行した。

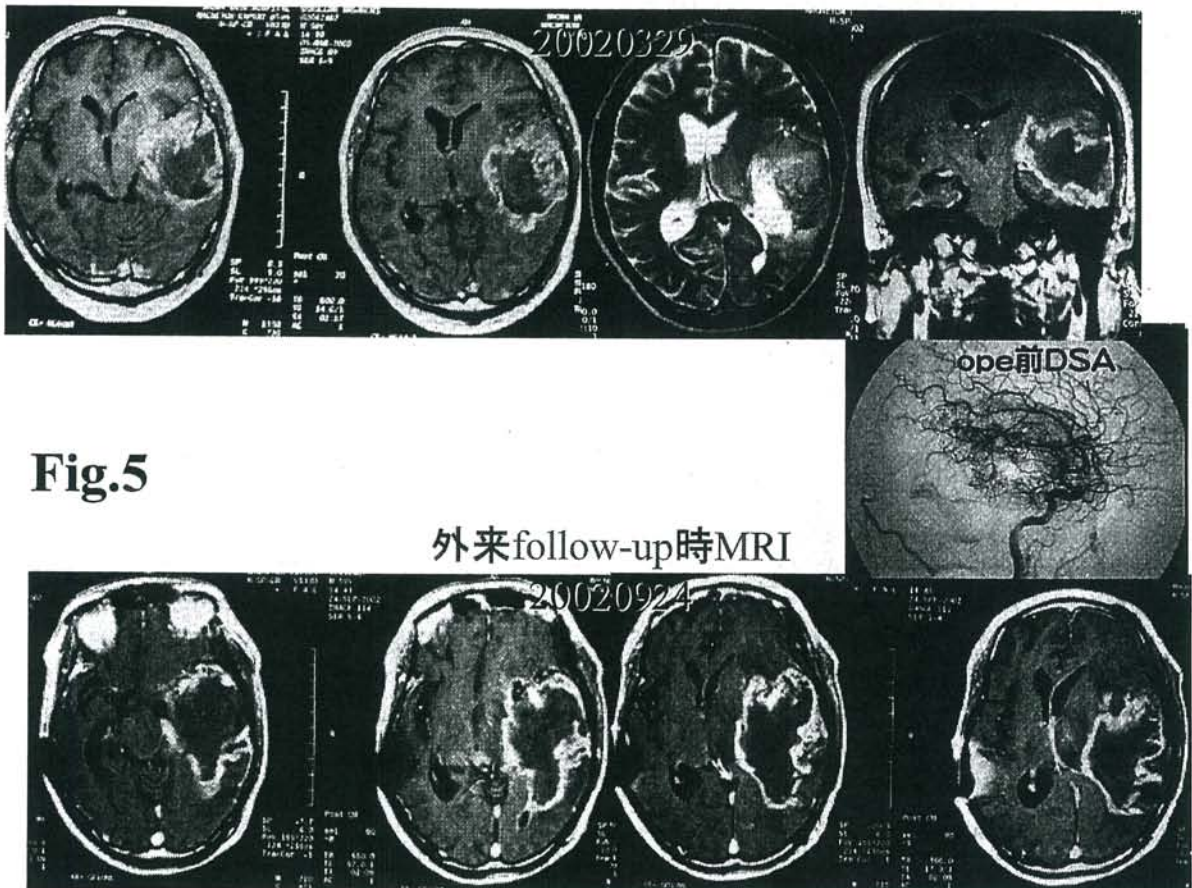
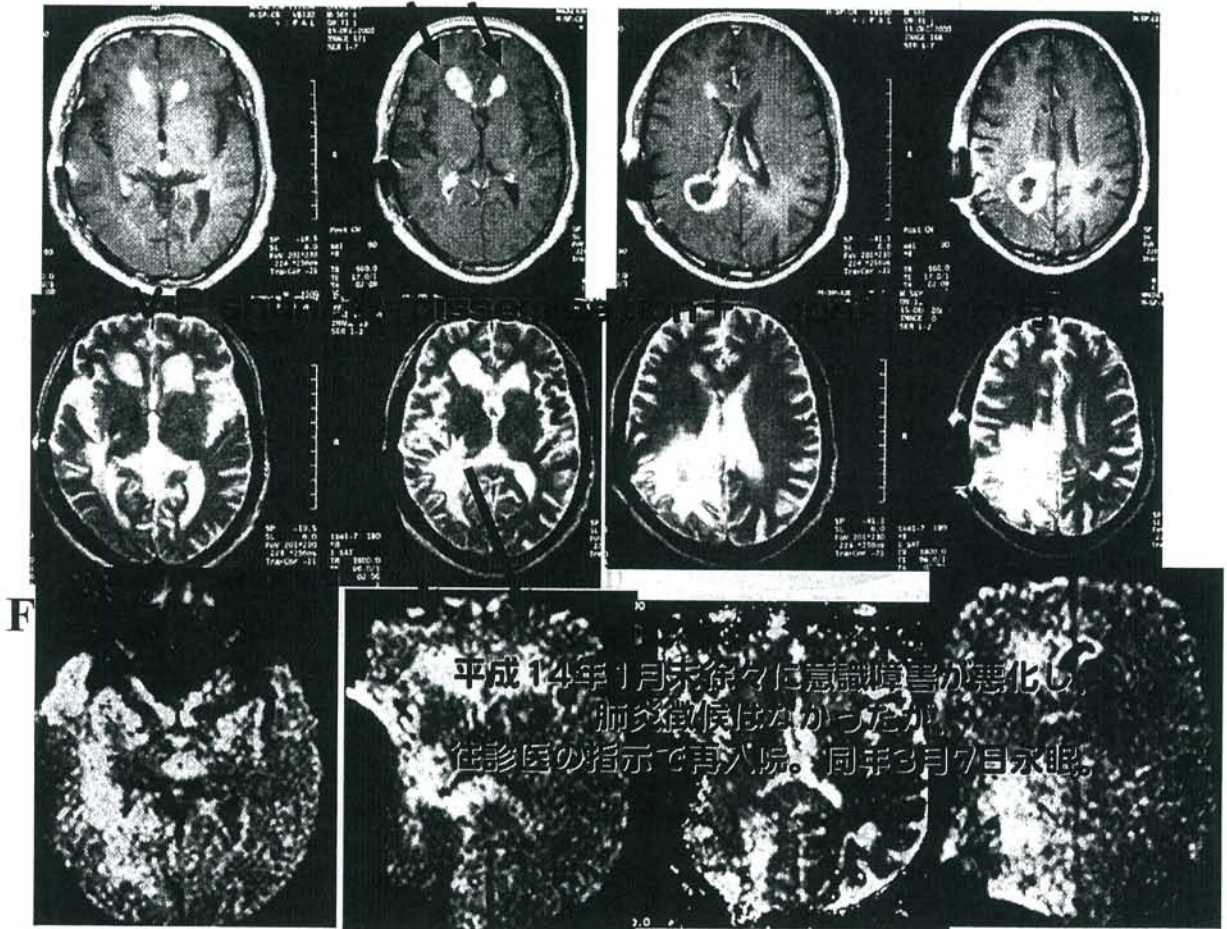
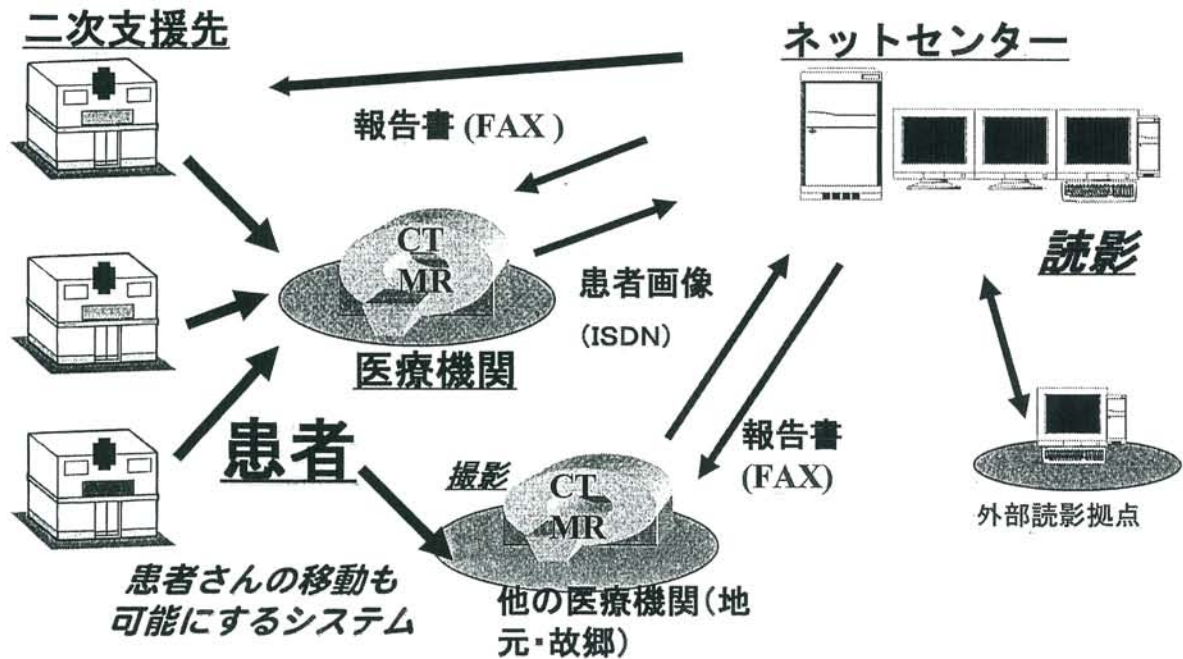


Fig.5

Fig.6

ネットワーク医療サービス ～1人1電子カルテサービスへ移行～



問題点は多いものである。また、外来でのIVH挿入も積極的に施行している。我々はこれまでに在宅でのIVH管理を約3ヶ月施行出来たことがある。これは、ケアマネージャーが脳神経外科病棟出身ナースであったことと、往診医もIVH管理を積極性行っていた結果であると考えているが、現実には在宅でIVH管理をすることは未だ難しい。

最後に、E-Mailを利用したfamilyからの現況報告の有用性について述べる。新たな信頼関係の確立、Nursing staffへ報告のためには有用で、さらにreal timeの対応・治療補助・早期対応・再入院への準備ができ、介護している家族の疲労状況を把握することもできる。近未来には、ネットワーク医療サービス(Fig.6)が充実し、1人1電子カルテサービスへ移行していく時代はそう遠くない。そう中でも我々は、GBM患者さんが在宅で終末を迎えられるという大きな目標に向かい、自宅で看取ってくれる往診医を確保する努力も続けていきたい。

【結語】

- ①当院におけるGlioblastoma治療後の在宅ケアへの工夫を呈示した。
- ②DPCが導入され、1人1電子カルテへ移行しつつある現況で、Glioma治療に携わる者は、在宅ケアへの様々な努力が今後必要である。

脳内転移をきたし死亡した 成人小脳テント下 pilocytic astrocytoma の一例

Infratentorial pilocytic astrocytoma in adult with brain metastasis

都立大塚病院脳神経外科¹⁾、検査科²⁾、東京医科大学脳神経外科³⁾

高橋 恵¹⁾、吉岡 宏起¹⁾、大坪 豊¹⁾、東 幸郎¹⁾、新村 富士夫¹⁾、
塩津 英俊²⁾、原岡 襄³⁾

【はじめに】

pilocytic astrocytoma は、細長い毛様の突起をもつ紡錘形細胞より構成される星細胞腫である。主として若年者、特に幼児の小脳虫部、視神経、視交叉部、脳幹部に発生するとされ、成人での発症は稀とされている。すべての glioma の中で最も予後良好とされ、全摘出例では完治も可能な腫瘍である。今回我々は、高齢者で小脳テント下の腫瘍として発症した症例を経験した。当初は髄膜腫と思われたが、初発から一年で再発を来し、この際の病理所見にて pilocytic astrocytoma と診断された。その後、脳内転移を来し、発症から2年で死亡に至るといふ予後不良の転帰をたどった。この症例に関し、文献的考察を含め報告する。

【症 例】

患 者：76 歳、女性。

既往歴：高血圧、糖尿病

初回入院時現病歴・所見：2000 年 8 月 14 日、突然のめまいと体動で誘発される嘔吐を主訴に当院へ救急搬送された。来院時意識は清明であるが、水平性眼振と右側に優位な小脳症状を認めた。頭部 MRI では、小脳テントの下面に接して、3cm 大の、境界が明瞭で、T1 強調画像にて low intensity を呈し、ガドリニウムにて不均一に造影される腫瘍を認めた (Fig.1)。脳血管撮影にては腫瘍陰影等は認めなかったが、MRI 所見より小脳テント髄膜腫と診断した。

手術所見：手術は後頭下開頭にて施行した。硬膜を切開すると、くも膜を介して腫瘍が透見できた。腫瘍は小脳表面からは容易に剥離できたが、小脳テントとは強固に癒着していた。この部分は腫瘍を摘出した後焼却凝固にとどめたが、肉眼的には全摘出し得た。

初回入院時病理所見：腫瘍は紡錘形の細胞から構成され、繊維成分も混在していた。細胞密度はやや高

く、また明らかな whorl formation や砂粒体は認められなかったが、meningothelial meningioma と診断された (Fig.2)。

経 過：術後リハビリテーション施行され、歩行が自立するまでに至った。補助療法等は特に行わず自宅退院となった。

第二回入院時現病歴・所見：2001 年 4 月頃より、歩行障害が出現した。その後、歩行不能となり、2001 年 8 月 14 日、腫瘍再発の診断にて再入院となった。前回のようなめまい、体動時の嘔吐はなく、新たに軽度意識障害、構語障害・嚥下障害を呈していた。また、右に優位な小脳症状が再燃し、以前は認められなかった企図振戦が著明であった。頭部 MRI では、前回と同様に小脳テントに接して 3cm 大の T1 強調画像にて low intensity な腫瘍を認めたが、内部に多数の嚢胞が存在し、周囲との境界が不明瞭であった。ガドリニウムにて不均一に造影され、造影される部分は小脳半球内にも存在し、一部の小脳表面のくも膜にも及んでいた (Fig.3)。画像上は髄膜腫の再発とは、言い難い所見であった。2001 年 8 月 26 日再手術を行った。

第二回手術所見：前回と同様にアプローチした。くも膜は著明に肥厚、白濁していた。テント下には前回と同様に被膜に包まれた腫瘍があり、前回よりかなり硬い腫瘍となっていたため一塊として容易に摘出し得た。この腫瘍と接する小脳半球は、黄白色で弾性硬な組織に変化しており、この部分が MRI でガドリニウムにて不均一に造影される部分と考えられた。肉眼的に変性している部分を摘出した。

病理所見：硬いテント下の腫瘍に関しては、主体をなす細胞は前回と同様に、紡錘形の細胞であった。前回よりは細胞密度は上昇し、核の多形性も見られるようになったが、核分裂像は認めなかった (Fig.4A)。また、繊維成分が著増していた。小脳半球内の部分は、正常小脳と腫瘍が混在していたが、腫瘍はくも

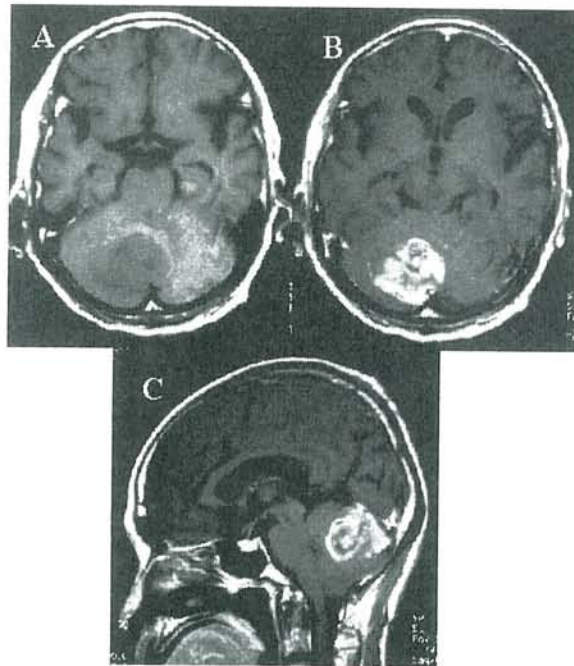


Fig.1

Brain MRI(A: axial T1WI image, B: axial Gd(+), C: sagittal Gd(+)) on first admission showed a circumscribed, well-enhanced infratentorial mass.

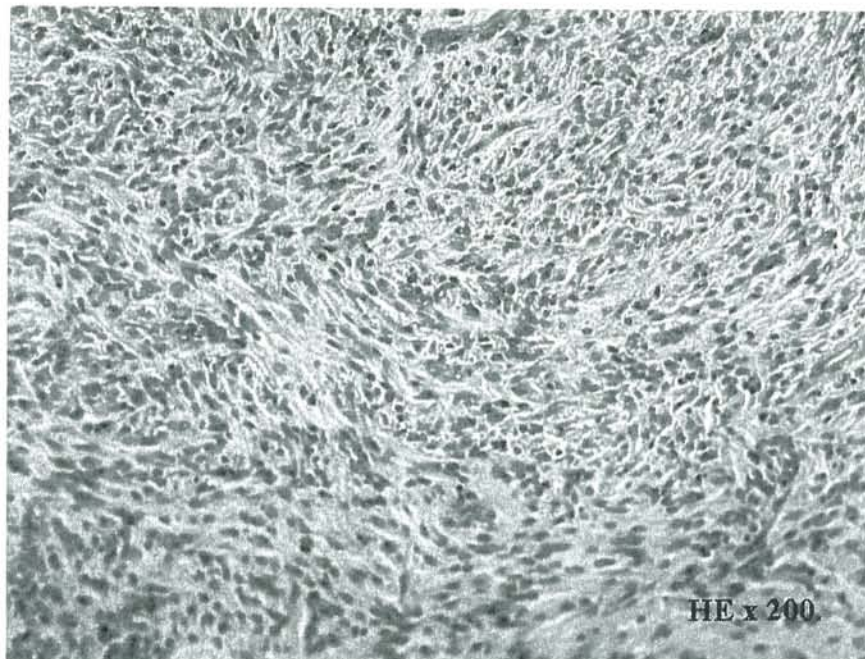


Fig.2

HE staining of tumor showed many spindle cells with abundant fibrous tissues.

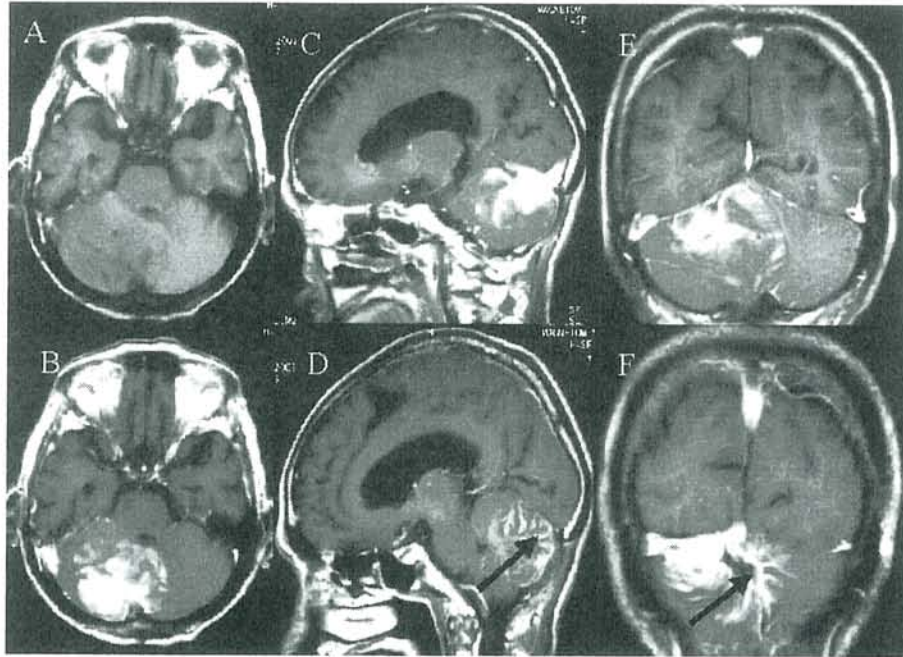


Fig.3

Brain MRI(A: axial T1W1, B: axial Gd(+), C,D: sagittal Gd(+), E,F: coronal Gd(+)) on second admission revealed recurrence of intratentorial tumor and degeneration of cerebellar hemisphere with leptomeningeal enhancement (arrows).

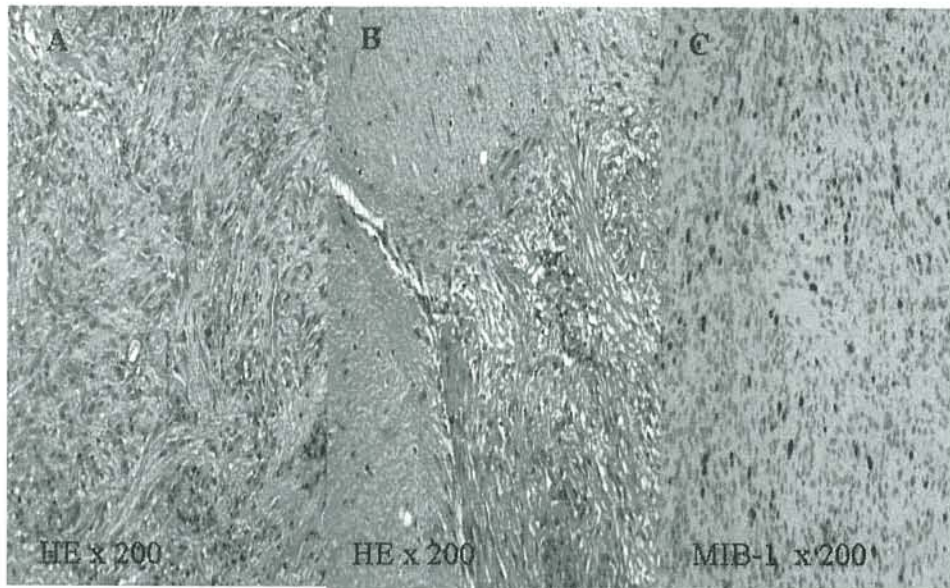


Fig.4A

HE staining of intratentorial tumor B: HE staining of degenerative cerebellum C: MIB-1 staining of tumor.

膜下腔にも充満し、この一部が皮質より内部に浸潤していた(Fig.4B)。腫瘍の動態はgliomaであり、初回の病理所見を再考したところ、細胞が疎な部分では、紡錘形の細胞が毛状の細長い突起を持つ pilocytic astrocytoma の所見を呈していた(Fig.5A)。Rosenthal fiber も見られ(Fig.5B)、GFAP 染色で陽性を示した(Fig.5C)。以上から、本症例は pilocytic astrocytoma と診断された。前回テント下の腫瘤を摘出した際に播種をきたし、これが局所再発と脳内浸潤を来たしたものと考えられた。MIB-1 labeling index は、初回が6.8% (Fig.4C)、二回目が18%(Fig.5D)であった。

経過: 患者は高齢であるが、腫瘍組織型が glioma であり、核分裂像などは認めないものの MIB-1 labeling index が高いことから、今回は術後に放射線治療を行うこととした。拡大局所で54Gy照射したが、MRIにて、右尾状核内に新たに造影される部分を認めた(Fig.6)。全身状態は徐々に低下し、呼吸不全を併発して2002年5月22日死亡した。

解剖結果: 肉眼的には、左小脳半球の大部分と小脳虫部に腫瘍を認めた。また、MRIにてみられた右尾状核内の造影部分にも同様の变化を認めた(Fig.7A)。病理所見は、小脳の腫瘍も尾状核の腫瘍も同じ組織像で、手術標本と同様に毛状の細長い突起を持つ紡錘形の細胞から構成されていた(Fig.7B)。細胞密度は高く、核の多形性も認められたが、壊死部分や核分裂像は認めなかった。小脳部の腫瘍は上小脳脚まで進展していたが、脳幹には及んでいなかった。尾状核内の腫瘍は、前後に連続する腫瘍を認めず、脳室上衣組織は大部分が破壊されており、髄腔内転移によるものと考えられた(Fig.7C)。

【考察】

本症例は、小脳テント下の extraaxial tumor として発症した pilocytic astrocytoma であったが、発症から2年という短期間で死亡するという不良な転帰をたどった。本症例において検討すべき事項として、初回入院時に、glioma という適切な診断が行えなかった点、一般的には予後良好とされる pilocytic astrocytoma であったが、腫瘍の動態としては悪性であった点が挙げられる。

初回入院時に、glioma との診断できなかった理由として、①髄膜腫として画像、術中所見ともに合致していたために、先入観があった。②病理所見で、細胞密度が高いところでは特徴的な毛様の突起が不明瞭であり、紡錘形細胞の集合体＝髄膜腫と診断してしまった、ことがある。いずれにしても、小脳テント下という extraaxial space に glioma が発生する可能性を視野にいれていなかったことが、反省すべき点であった。

髄膜に発生する glioma は、primary leptomeningeal gli

-oma と呼ばれ、まれな病態ではあるが報告は散見される。胎生期の遺残物である heterotopic glial tissue より発生するとされ¹⁾、電顕の所見でこれを裏付けた報告²⁾や、実際に腫瘍内に heterotopic glial nests を確認した例³⁾もある。くも膜下腔にび慢性に増殖する diffuse type が多く³⁻¹⁰⁾、本症例のように腫瘤を成す solitary type はさらに報告が少ないようである^{2,11-13)}。solitary type の好発部位は大脳半球とされるが、後頭蓋窩に生じた報告例もあり、画像所見は本症例と同様であった。術前診断はやはり髄膜腫で、病理所見にて glioma と診断されている¹¹⁾。組織型は、glioblastoma, anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendoglioma などが多いとされているが、diffuse type, solitary type 共に予後は不良で、発症まもなく突然死亡する例^{2,8,12)}が複数報告されているのが特徴的である。阿久津¹⁰⁾らは診断が困難で状態が悪くなってから発見されることを予後不良の理由としてあげているが、放射線治療や化学療法を施行しても、数ヶ月から2年の経過で死亡する症例が大多数であり^{3-7,9,11)}、補助療法の効果があまりないことも予後不良の原因であろう。

いずれにしても、髄腔内にも glioma が発生する可能性があり、その場合予後は不良であるという事実を常に意識して今後診断に望むべきであると考えた。

我々が渉猟し得た範囲では、pilocytic astrocytoma が髄膜に発生した例はなかったが、Amagasa¹⁴⁾は側頭葉の白質内にあった heterotopia より生じた pilocytic astrocytoma の一例を報告している。この事実より考えれば、本症例も髄膜に存在した heterotopic glial tissue より発生した pilocytic astrocytoma であった可能性が示唆された。

次に検討する事項として、我々の症例の組織型は pilocytic astrocytoma であり、一般的には予後良好とされる腫瘍であったにもかかわらず、腫瘍の動態としては悪性であった点である。pilocytic astrocytoma が予後良好な理由として、発育が非常に緩徐であること、全摘出した場合は悪性転化が稀であることが挙げられ、10年生存率は、81-96.8%とされている¹⁵⁻¹⁷⁾。本症例では、初回に全摘出したにもかかわらず、腫瘍は一年という短期間で再発するという急速な発育を呈している。再発時の病理所見では mitosis や壊死などの悪性を示す所見を認めなかったが、pilocytic astrocytoma では、mitoses や血管増生などの所見を呈している。全摘出が行われれば予後は良好な事が多く、組織型と予後は相関しないことが言われている^{16,17)}。しかし、本症例の再発時の MIB-1 labeling index は18%と高値であり、腫瘍の増殖率の高さを裏付けていた。このことから、pilocytic astrocytoma の悪性度評価には MIB-1 labeling index が重要な役割を果たすと考えられた。緩徐な発育が特徴の pilocytic astrocytoma のなかで、高齢者で急激に腫瘍が増大して死亡した症例¹⁸⁾

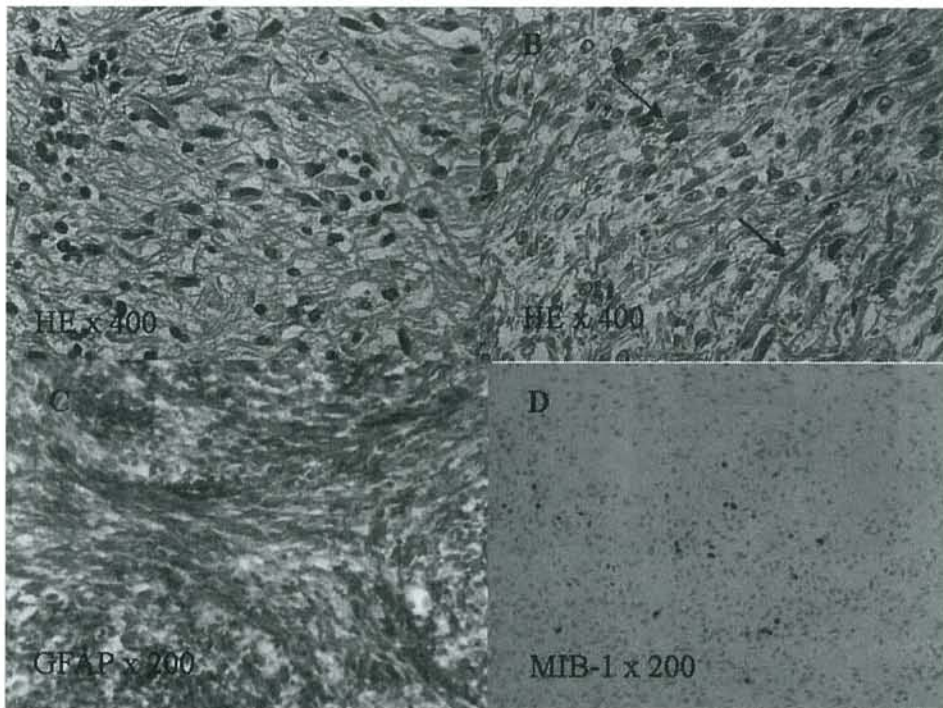


Fig.5A,B

HE staining (arrows: Rosenthal fibers) C: GFAP staining D: MIB-1 staining of tumor on first admission.

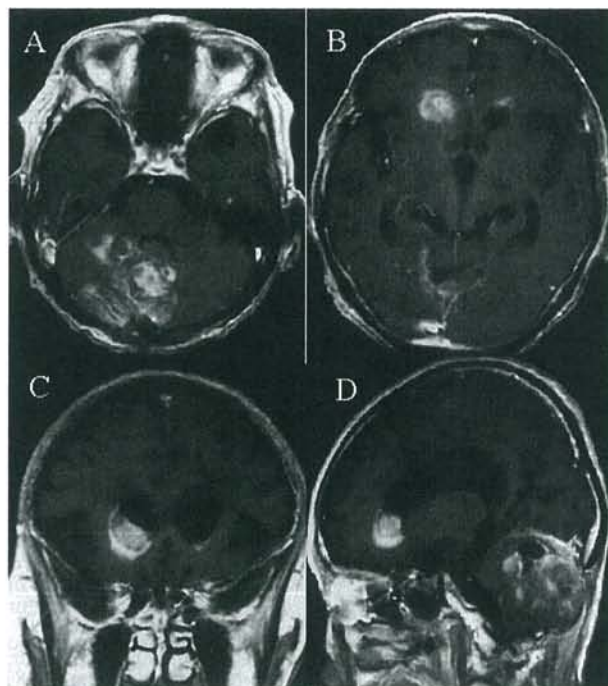


Fig.6

Brain MRI (A,B: axial Gd(+), C: coronal Gd(+), D: sagittal Gd(+)) revealed a new enhanced mass in the right caudate nucleus.

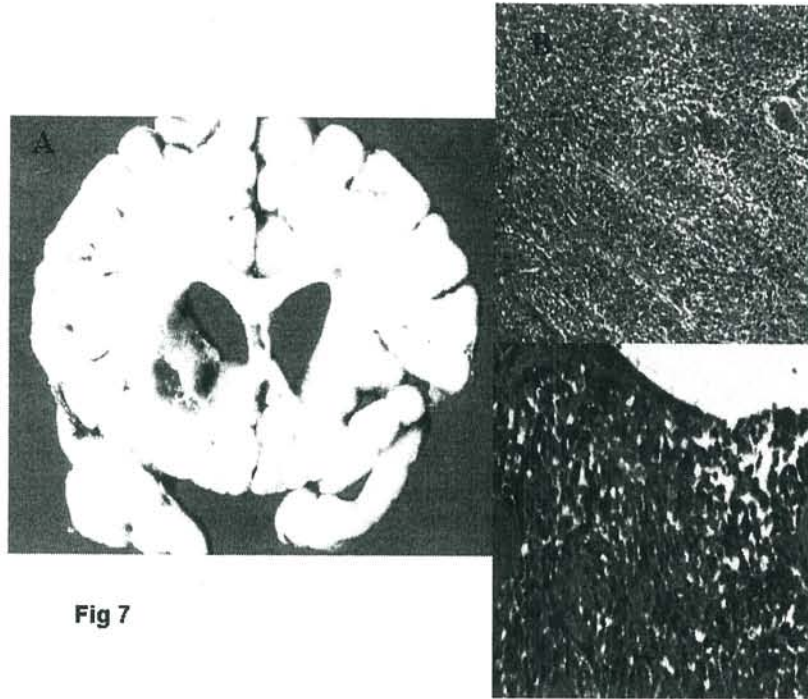


Fig 7

Fig.7A

A circumscribed tumor was found in the right caudate nucleus of brain specimen. B: HE staining of tumor showed many spindle cells. C: A part of endymal tissue was broken.

が報告されている。報告例では MIB-1 labeling index は検討されていないが、多数の mitoses や壊死像が認められるとされ、病理所見としては悪性であった。本症例も高齢者での発症であることから、高齢者の pilocytic astrocytoma には、小児に発生する hamartoma 的な性格を有する pilocytic astrocytoma とは腫瘍動態が異なるものが含まれている可能性が示唆された。

また、本症例では leptomeningeal dissemination からくも膜下腔に拡大した腫瘍は、小脳半球内に浸潤し、さらに髄液を介し右の尾状核内に転移を来たすという、強い浸潤性を示していた。小児においても、腫瘍が軟膜を破壊してくも膜下腔に拡大する所見はしばしば認められる^{16,17)}が、成人ではその傾向が強いようであり、髄膜播種を来たして死亡した例が散見される^{19,20)}。本症例においては発生部位が髄膜ということもあり、髄膜に対する親和性が他の部位に発生する pilocytic astrocytoma よりもさらに高い可能性がある。このことが、増殖率が高いことも相まって、強力な浸潤性を示したと推察する。

以上から、本症例の pilocytic astrocytoma は、高齢者での発症で発生部位が髄腔内ということから、増殖率や浸潤性が増強されたと考えられた。

【結語】

本症例は、小脳テント下という extraaxial space に発生した「悪性の性格を有する」pilocytic astrocytoma であった。高齢者であり、補助療法等に関しては異論があるところであるが、初回手術時に診断を下せなかったことを反省し、今後に生かして対応していきたいと考える。

【文献】

- 1) Cooper IS, Kernohan JW. Heterotopic glial nests in the subarachnoid space: histopathologic characteristics, mode of origin, and relation to meningeal gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 10:16-29, 1951
- 2) Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F, Tokiguchi S. Primary leptomeningeal glioma: ultrastructural and laminin immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol* 83:538-542, 1992
- 3) Chen R, Macdonald DR, Ramsay DA. Primary diffuse leptomeningeal oligodendroglioma. *J Neurosurg* 83: 724-728, 1995

- 4) Bailey P, Robitaille Y. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Can J Neurol Sci* 12: 278-281, 1985
- 5) Davila G, Duyckaerts C, Lazareth JP, Poisson M, Delattre JY. Diffuse primary leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 15:45-49, 1993
- 6) Giordana MT, Bradac GB, Pagni CA, Marino S, Attanasio A. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with anaplastic features. *Acta Neurochir(Wien)* 132: 154-159, 1995
- 7) Ho KN, Wai SP. Primary leptomeningeal astrocytoma. *J Neurosurg* 88: 586-589, 1998
- 8) 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* 69: 385-388, 2000
- 9) 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* 70: 120-122, 2001
- 10) 阿久津博義、高野晋吾、伊藤嘉郎、坪井康次、松村 明、能勢忠男. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis(PDLG)の一例 *Neuro-Oncology(Tokyo)* 12(2): 22-25, 2002
- 11) Opeskin K, Anderson RMcD, Nye DH. Primary meningeal glioma. *Pathology* 26: 72-74, 1994
- 12) Sell M, Mitrovics T, Sander BC. Primary nodular glioma mimicking metastatic tumor of the cerebellum with diffuse infra- and supratentorial leptomeningeal spread. *Clin Neuropathol* 19(3): 126-130, 2000
- 13) Wakabayashi K, Shimura T, Mizutani N, Koide A, Yamagiwa O, Mori F, Nishiyama K, Tanaka R, Tanaka R, Takahashi H. Primary intracranial solitary leptomeningeal glioma: a report of 3 cases. *Clin Neuropathol* 21(5): 206-213, 2002
- 14) Amagasa M, Kojima H, Yuda F, Ohtomo S, Numagami Y, Sato S. Pilocytic astrocytoma arising from an area of nodular heterotopia located in the white matter of the temporal lobe: case report. *Brain tumor pathol* 17(3):147-151, 2000
- 15) Burkhard C, Patre PLD, Schüler D, Schüler G, Yaşargil G, Yonekawa Y, Lütolf UM, Kleihues P, Ohgaki H. A population-based study of the incidence and survival rates in patients with pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg* 98: 1170-1174, 2003
- 16) Hayostek CJ, Shaw EG, Scheithauer B, O'Fallon JR, Weiland TL, Schomberg PJ, Kelly PJ, Hu TC. Astrocytoma of cerebellum A comparative clinicopathologic study of pilocytic and diffuse astrocytoma. *Cancer* 72(3): 856-869, 1993
- 17) Forsyth PA, Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Layton Jr DD, Katzmann JA. Supratentorial pilocytic astrocytomas. *Cancer* 72(4): 1335-1342, 1993
- 18) Lones MA, Verity MA. Fatal hemorrhage in a cerebral pilocytic astrocytoma- adult type. *Acta Neuropathol* 81: 688-690, 1991
- 19) Endo H, Kumabe T, Jokura H, Shirane R, Ariga H, Takai Y, Yoshimoto T. Leptomeningeal dissemination of cerebellar malignant astrocytoma. *J Neurooncol* 63: 191-199, 2003
- 20) 甲平一郎、吉村好和、二宮庸太郎、池田幸明、岩田 淳. Pilocytic astrocytoma を合併し間脳症候群を呈した神経線維腫症 1 型成人例 *臨床神経学* 43(6): 327-329, 2003

腫瘍内梗塞を来した悪性神経膠腫の2例

2 Cases of Intratumoral Infarction in Malignant Glioma

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

吉田 泰之、田中 克之、橋本 卓雄

【はじめに】

Proton-Magnetic resonance spectroscopy (H^1 -MRS)とは、MRの原理を用いて非侵襲的にその部位の代謝の状態を知ることができ様々な疾患で応用されている。脳神経外科領域でも診断の補助として使用されており、近年の撮像技術の発展に伴いその有用性、重要性が報告されている¹⁾。なかでも脳腫瘍では手術前に腫瘍の種類、良性悪性の判断ができることより各施設で実施、応用されていることは周知の通りである。しかし情報が増すことで手術前診断に苦慮することも多々あると思われる。

今回我々は術前MRIおよびMRSにて典型的でない所見を呈し術前診断には苦慮したが、肉眼的にも病理学的にも腫瘍栄養血管の閉塞がみられ、腫瘍内梗塞と確認しえた悪性神経膠腫の2例を経験したので考察を加え報告する。

【症例】

〈症例1〉

69歳 男性

主訴：左同名半盲。

既往歴：脳梗塞、Basedow病。

現病歴：1995年より脳梗塞の診断にて当院の神経内科に通院中、2002年1月に左片麻痺が出現し脳梗塞の再発と診断され入院、抗凝固療法(オザグレナトリウム)を施行された。その後、残存していた歩行障害と左片麻痺が2002年3月3日より増悪し、再度、脳梗塞再発の診断にて入院となった。その後、頭部MRI施行したところ脳腫瘍が疑われ、当科転科となった。

現症：意識レベルはGCSにてE₄V₄M₆、左側同名半盲と軽度左片麻痺が認められた。

神経放射線検査：2002年1月に神経内科にて施行された単純CTでは、右側頭葉を中心に低吸収域が見られた。2002年3月の当科初診時の単純CTでは、右側頭葉を中心に白質に沿って低吸収域を認め、造影CTでは右側頭葉に不均一に造影される病変が見られ、high grade gliomaを含む腫瘍性病変を疑った

(Fig.1)。しかし、造影MRI検査では、周囲が不整に造影される病変が同部位に見られるものの、リング状造影増強効果が周囲に薄く認められるのみで、腫瘍主座における造影増強効果は乏しかった(Fig.2)。 H^1 -MRSではコリン(Choline:以下Cho)、クレアチン(Creatine:以下Cr)、N-アセチルアスパラギン酸(N-acetyl-aspartate:以下NAA)の低下、特にNAAのシグナルが検出されず、乳酸(Lactate:以下Lac)と脂肪(Lipid:以下Lip)の上昇が見られた(Fig.3)。脳血管造影では、腫瘍濃染とearly venous fillingが見られた(Fig.4)。

入院後経過：画像所見全体より、3月29日に開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は黄色調で、腫瘍に入り込んでいる血管内部がほぼ全てで血栓化しており、腫瘍のほぼ全般が虚血に陥っていることが確認できた。腫瘍内の壊死組織の切除を行い手術は終了した。

病理：確定診断は著しい虚血変化を伴うanaplastic astrocytomaであった。壊死像が見られるものの比較的境界明瞭で、血管支配領域の虚血所見に一致するものであり、また血管内への腫瘍細胞の浸潤を認め、これらが腫瘍内に広範な虚血を起こしていることが確認できた(Fig.5)。

術後：左片麻痺はやや改善し、MRIにて正中偏位と浮腫も改善した。後療法は拡大局所照射法50.4Gyと化学療法ACNU/VP16併用療法を1クール施行後、高気圧酸素下化学療法に変更するも中断、術後6か月のMRIで腫瘍の拡大と浮腫の増悪があり、また骨髄抑制も見られ同年12月に転院となった。

〈症例2〉

55歳 男性

主訴：左片麻痺、知覚障害、構音障害。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：2003年4月中頃より左口角からの流涎があり、同時に知覚障害を自覚していた。5月初旬より構音障害が出現し、同下旬より左片麻痺が見られたため近医受診、CT上脳腫瘍が疑われ当院紹介受診となった。

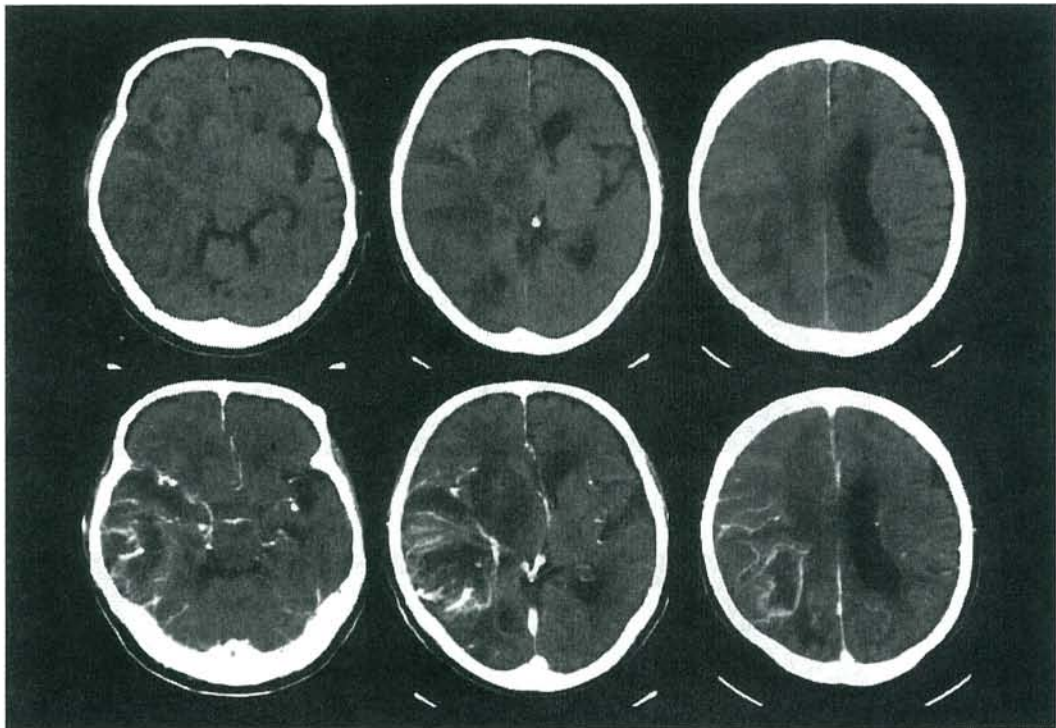


Fig.1
Plain and enhanced computed tomographic (CT) scan obtained on admission

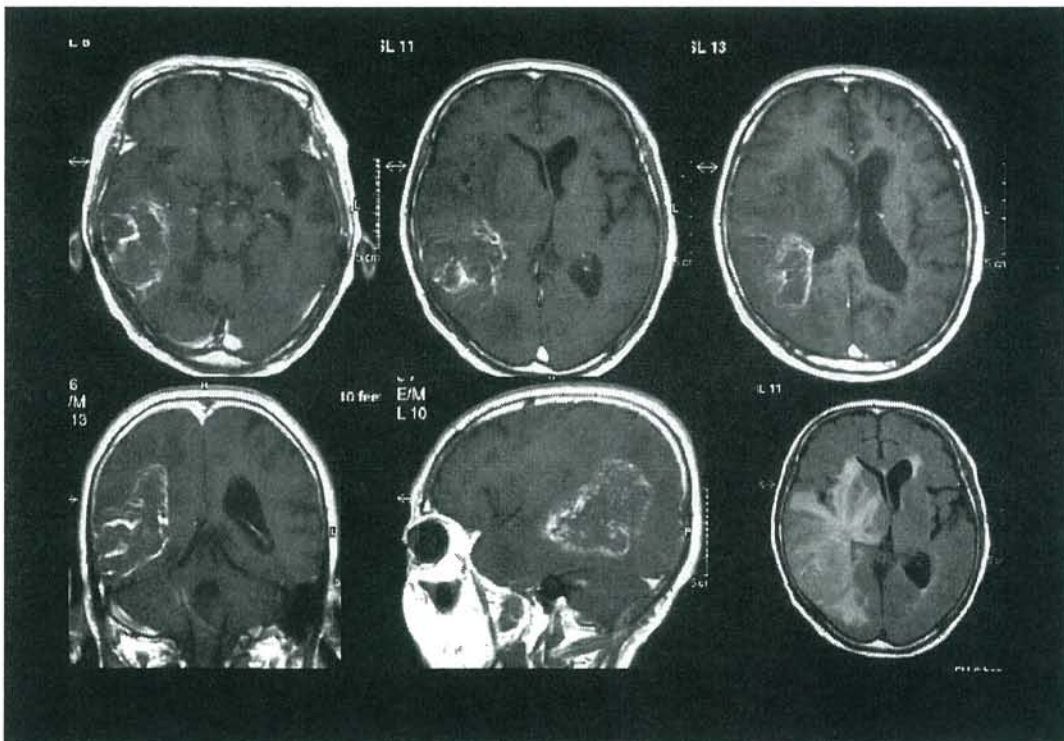


Fig.2
Initial magnetic resonance (MR) images ; axial T1-weighted images with gadolinium enhancement(Gd), FLAIR

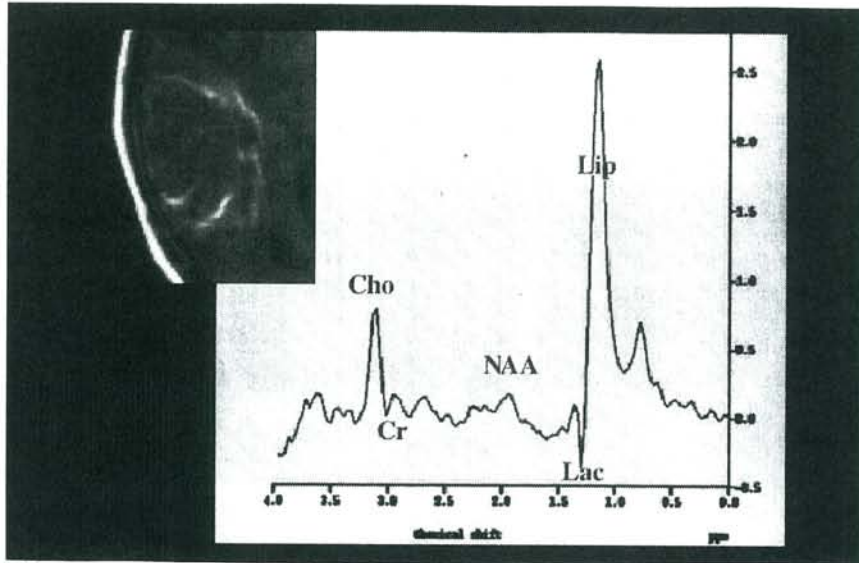


Fig.3
Proton magnetic resonance spectroscopy

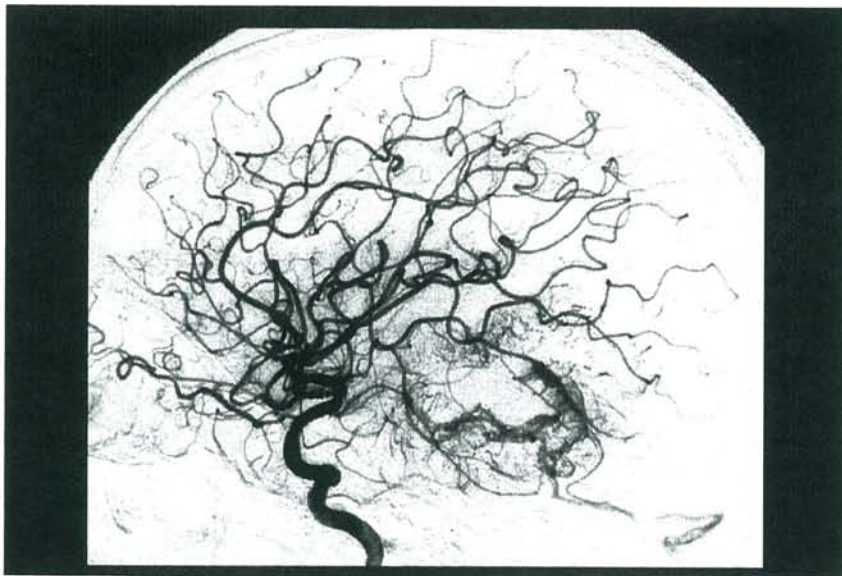


Fig.4
Angiography obtained on before operation

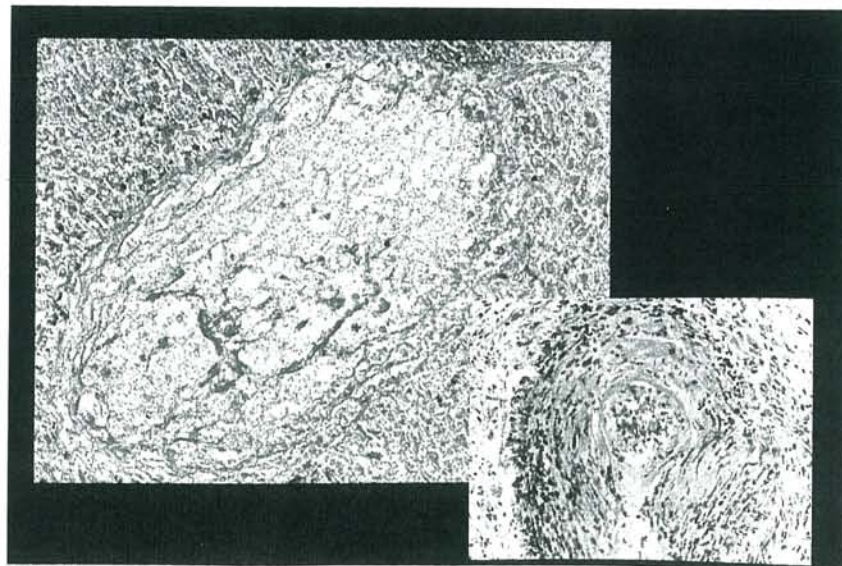


Fig.5
Pathological findings

現 症: 初診時の意識レベルはGCSにてE₄V₄M₆、改訂長谷川式痴呆検査では20/30、構音障害と顔面を含む左片麻痺が見られた。

神経放射線検査: 単純CTでは右前頭葉を中心に嚢胞性と思われる低吸収域を含む腫瘍性病変が見られ、造影CTでは嚢胞に沿って薄く不均一に造影されており、一部外側の腫瘍主座を示す充実性病変は全く造影増強効果を示していなかった(Fig.6)。造影MRI検査ではCTと同様に嚢胞壁に沿って薄く造影される病変があり、やはり外側の充実性部分は造影増強効果を受けておらず、術前診断に苦慮した。嚢胞内はT1強調画像で等信号から高信号、T2強調画像、FLAIR法で高信号であった。充実性部分は拡散強調画像で不均一な信号の中に一部高信号を呈している部分があった(Fig.7)。H¹-MRSの所見では、嚢胞内部分は、Cho、Cr、NAAの低下、特にNAAのシグナルがなくLacの出現があり嚢胞変性を示す所見であった。また、外側の充実性部分は、Choの上昇、Crの低下、NAAの低下が軽度あり、腫瘍性病変と考えられたが、良性悪性の判断はできなかった。しかしLipの上昇が見られていたことから、1例目同様著しい虚血性変化を示す可能性もあると考えた(Fig.8)。脳血管撮影の所見はearly venous fillingがあり悪性の所見であったが、やはり推察通り、腫瘍濃染は通常より軽度であった(Fig.9)。

入院後経過: 以上より、high grade gliomaを疑い、また症例1の様な腫瘍内梗塞等も念頭におき、6月11日に開頭腫瘍摘出術を施行した。術中所見はMRI T2強調画像にて高信号を示した嚢胞の内容は褐色調の水様性成分であった。また腫瘍内に壊死と思われる所見があり、その周囲を観察すると中大脳動脈の分枝の内部が血栓により閉塞していて、壊死は腫瘍内梗塞によるものと考えた(Fig.10)。術中迅速診断の結果はhigh grade gliomaで、可能な限り摘出した。

病 理: 最終診断はglioblastomaであった。MIB-1陽性率は30%。細胞密度が高く壊死が見られ、中には1例目と同様に、境界が比較的明瞭で核の偽柵状配列がなく、血管支配に一致した壊死像があり腫瘍内梗塞と診断した(Fig.11)。

術 後: 術後、左麻痺は消失し改訂長谷川式痴呆検査は満点と改善した。後療法は放射線療法60Gyと化学療法ACNU/VP16併用療法を2クール施行、現在も継続中で再発は今のところ見られていない(Fig.12)。

【考 察】

悪性神経膠腫の通常の進展からすると、栄養血管が行き渡らない中心部に壊死が生じ周囲に増殖する腫瘍細胞があり、画像上いわゆる厚いリング状造影増強効果を呈すると考えられるが、今回、我々が経験した2例ではMRIにて典型的でない画像を呈した。

2例とも周囲が造影されているもののその厚さは薄く、腫瘍細胞の増殖が盛んであると思われる主座の部分はほとんど造影されてこなかった。

また、通常の悪性神経膠腫でのH¹-MRSの所見は、対側との比較でChoの上昇、Crの低下、NAAの低下が特徴的とされ、悪性度が増す程に中心部壊死が生じLacおよびLipの出現、上昇が認められる²⁾。腫瘍細胞が増殖しても神経細胞は残存するため、神経細胞に特異的に含まれるとされるNAAのシグナルも相対的に低下するものの残存すると考えられる。今回の2例ではNAAのシグナルは全く検出されておらず脳梗塞に類似した所見を呈し、造影所見も乏しかったことから悪性度の高い腫瘍と考えるには所見が合わなかった。

しかし結果として腫瘍内に発生した梗塞であることがわかり、画像所見はいずれも正しかった。MRIでは内部が梗塞により壊死を来たしたため腫瘍主座は造影されずリング状造影増強効果は薄く、またH¹-MRSではNAAが検出されずにLacとLipの上昇が認められ壊死を示し、さらに脳血管撮影では腫瘍濃染が見られなかった。また1例目の経験があったので2例目では術前のある程度の予測のもと手術に望み、肉眼的にも病理学的にも血管の閉塞による壊死であることが確認できた。

腫瘍内に虚血を来す原因として通常は前述の通り、急速な腫瘍の増殖に伴い中心部の血流不全が発生して起きるいわゆる中心部壊死と考えるが、今回の症例の如く腫瘍内の血管に何らかの物理的閉塞性機序や、サイトカイン等の化学物質による刺激が加わり、その支配領域に虚血が生じることもあると思われた。物理的閉塞機序として、血栓によるものや、腫瘍の直接浸潤による閉塞、また月日よりの圧迫による機械的閉塞などが考えられ(Fig.13)。またサイトカイン等の化学物質による刺激により血管の脆弱化がおきたり、微小血管の血管攣縮が発生したりすることが考えられる。

膠芽腫が血管内に浸潤し増殖することは稀であるが、症例1では血管内に腫瘍細胞があることを確認できている。Hermanら³⁾は卒中様症状で発症した膠芽腫の1例を報告し、病理解剖にて血管壁への種々の侵襲があり血管炎を来した結果、血流不全をおこしたとしている。この様に血管の脆弱化している部分よりの腫瘍の浸潤は考えられるが、これらの2症例では栄養血管の比較的主幹部にて閉塞しており、機序としては不明であるが興味深い。また症例2では腫瘍細胞が血管内へ直接浸潤している部位はなく、通常膠芽腫で見られる核の偽柵状配列も呈していたが、境界が比較的明瞭で血管支配に一致した壊死像がみられたので腫瘍内梗塞と診断した。術中に血栓化した動脈が確認できていることから、前述の報告と同様の

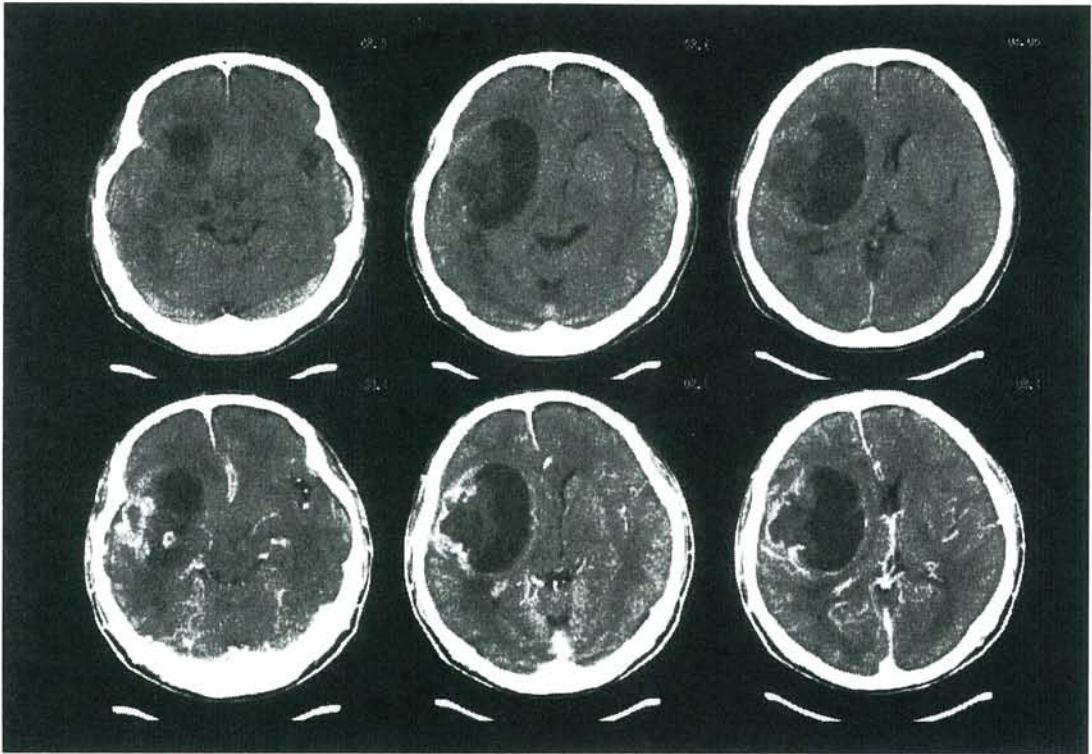


Fig.6
Plain and enhanced computed tomographic (CT) scan obtained on admission

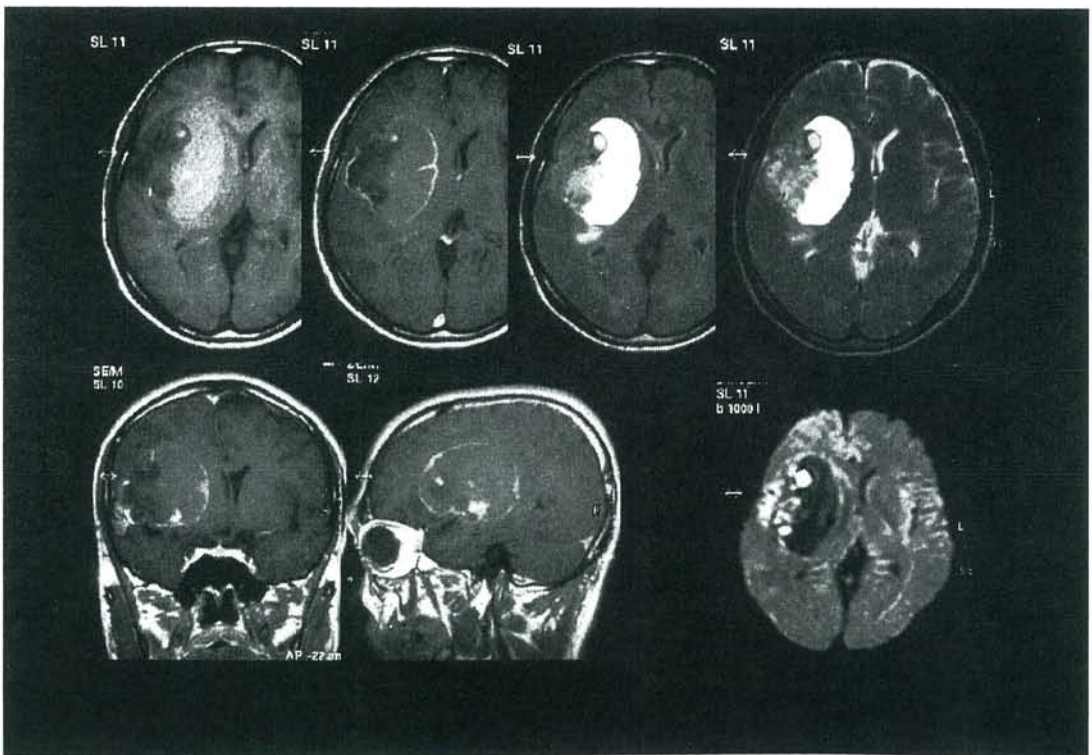


Fig.7
Initial magnetic resonance (MR) images

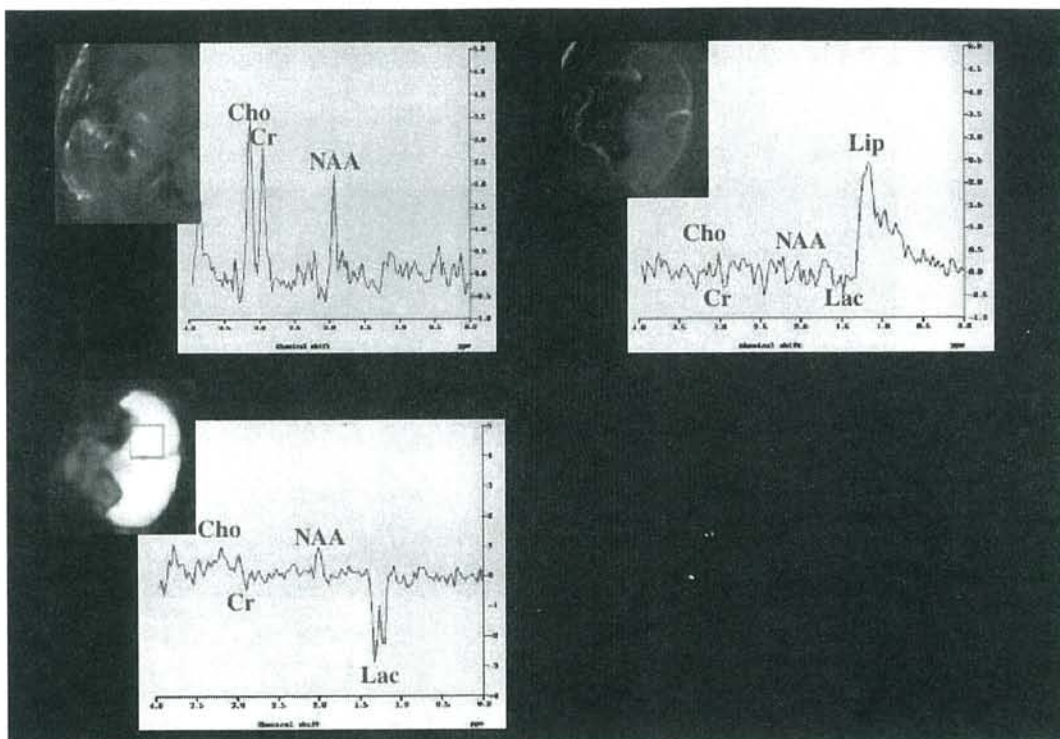


Fig.8
Proton magnetic resonance spectroscopy

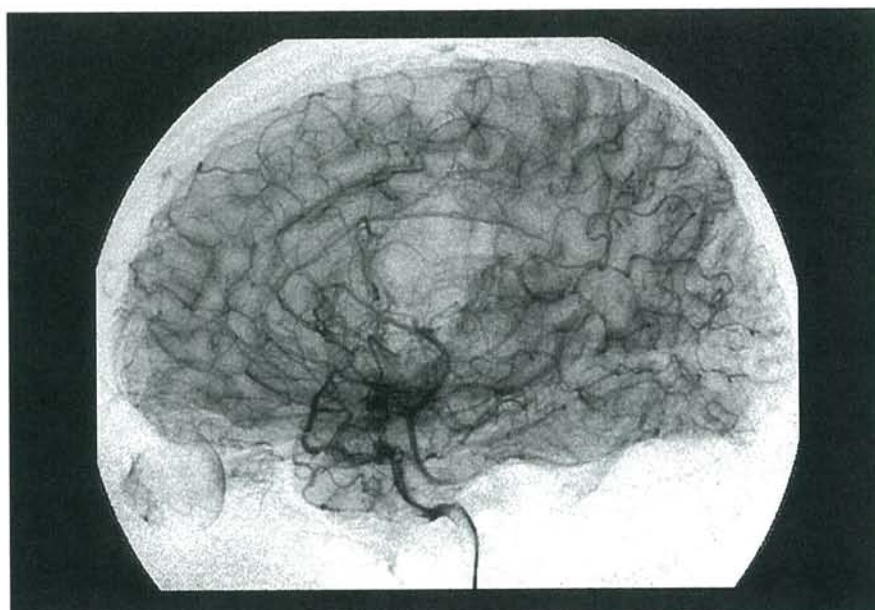


Fig.9
Angiography obtained on before operation

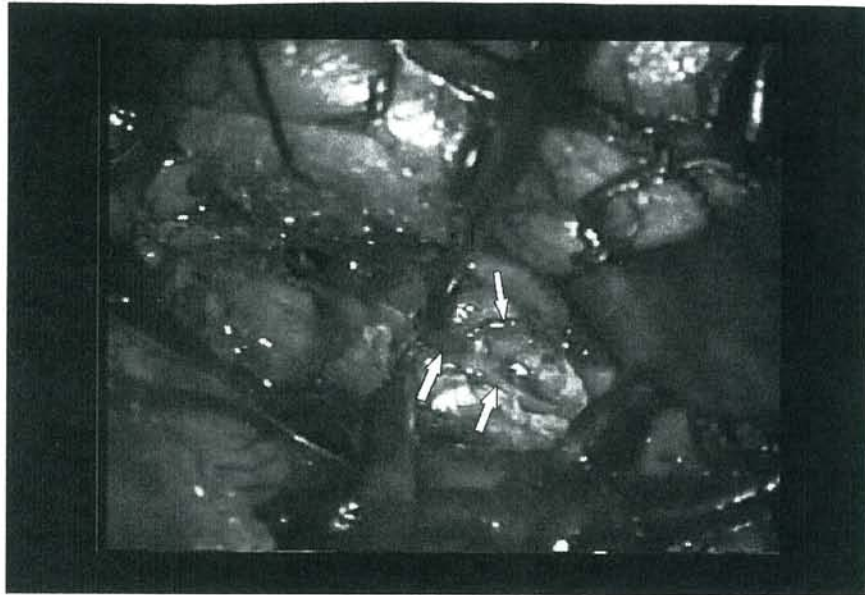


Fig.10
Operative findings

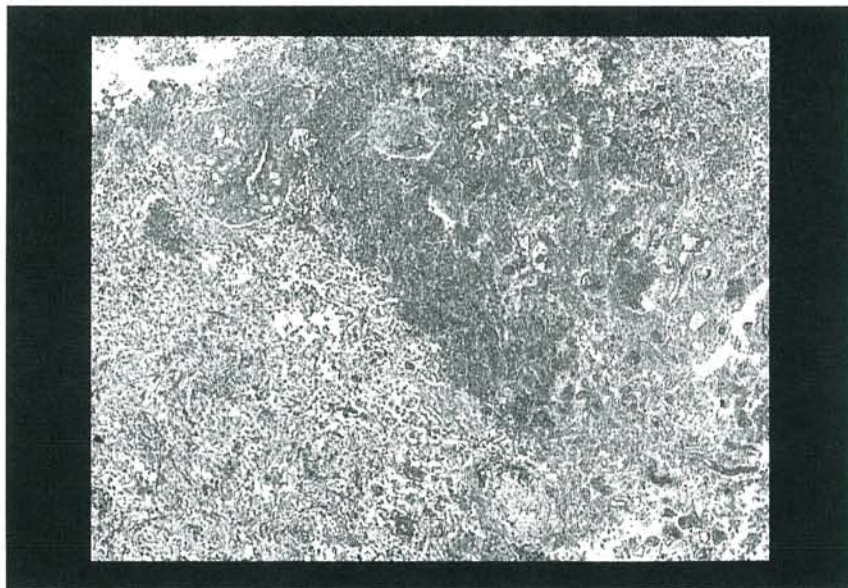


Fig.11
Pathological findings

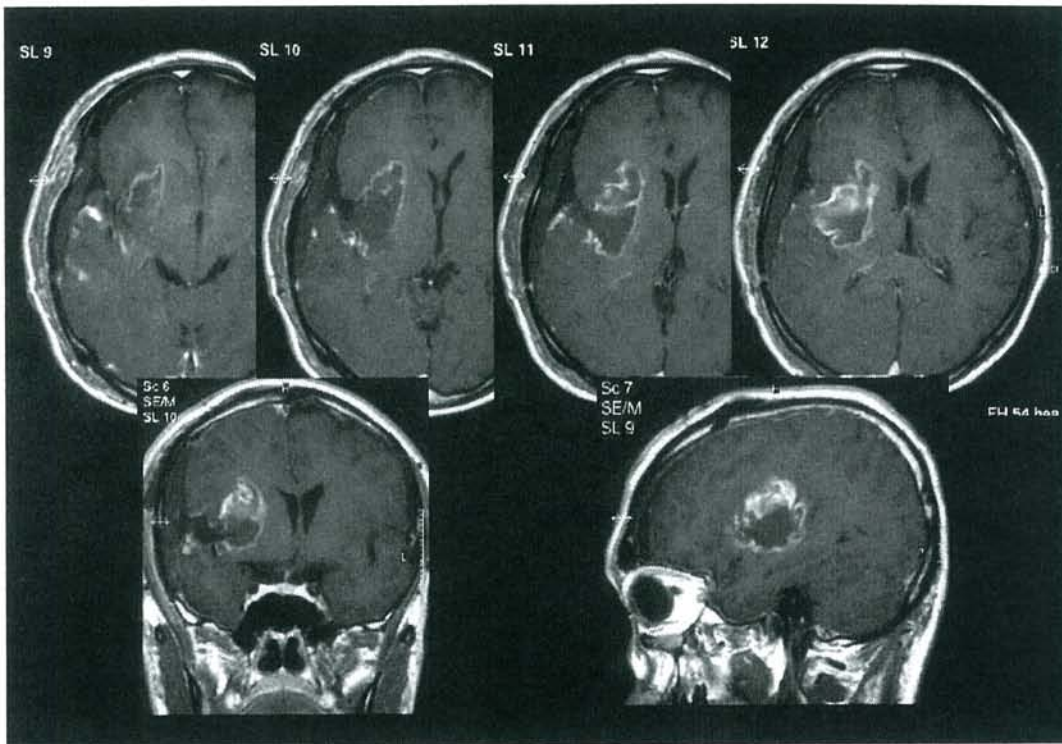


Fig.12
Initial magnetic resonance (MR) images ; axial T1-weighted images with gadolinium enhancement(Gd), FLAIR

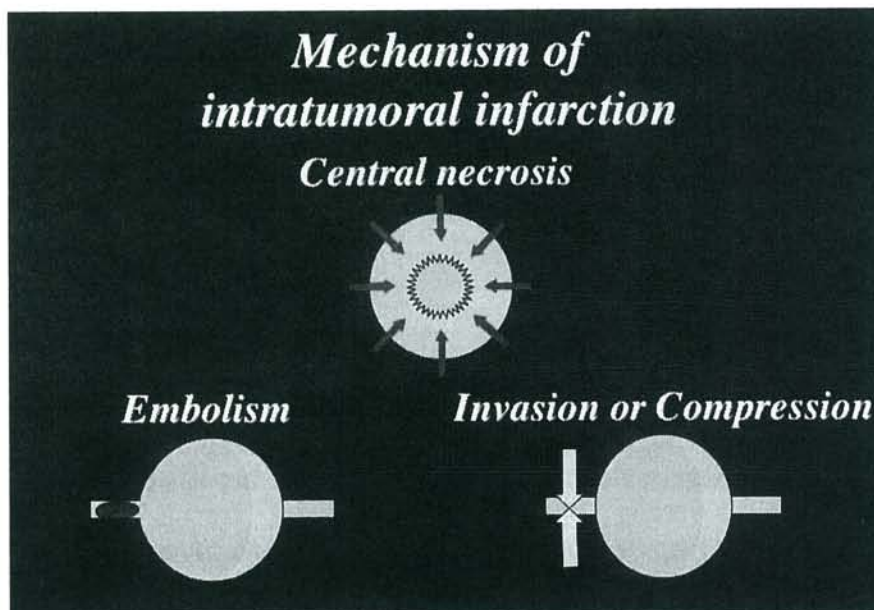


Fig.13
Mechanism of intratumoral infarction

機序にて梗塞がおきたと推察される。

いずれにしてもこのような栄養血管の閉塞によるものでは MRI にて不正な信号を示す場合があり、術前の H¹-MRS、脳血管撮影を含めた診断に注意を要すると考え報告した^{4,5)}。

【結 語】

腫瘍内梗塞を来した悪性神経膠腫の 2 例を経験した。

腫瘍内の血管に何らかの物理的閉塞性機序や、サイトカイン等の化学物質による刺激が加わり、その支配領域に虚血が生じることもあったと考えられた。

このような栄養血管の閉塞を来している腫瘍では、MRI にて不正な信号を示す場合があり診断には注意を要し、術前 H-MRS、脳血管撮影を含めた診断が重要と考えられた。

【文 献】

- 1) W.Moller-Hartmann, S.Herminghaus, T.Krings, et al: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 44: 371-381, 2002
- 2) E.D. Gotsis, K. Fountas, E. Kapsalaki, et al: In Vivo Proton MR Spectroscopy: The Diagnostic Possibilities of Lipid Resonances in Brain Tumors. *Anticancer Res* 16: 1565-1568, 1996
- 3) Christopher Herman, William J. Kupsky, Lisa Rogers, et al: Leptomeningeal Dissemination of Malignant Glioma Simulating Cerebral Vasculitis. *Stroke* 26: 2366-2370, 1995
- 4) Dobkin BH.: Stroke associated with glioblastoma. *Bull Clin Neurosci.* 50: 111-8, 1985
- 5) Kizaka-Kondoh, Masahiro Inoue, Hiroshi Harada, et al: Tumor hypoxia: A target for selective cancer therapy. *Cancer sci* 94: 1021-1028, 2002

両側大脳基底核部神経膠腫の一例

A case of glioma involving bilateral basal ganglia

東京医科歯科大学 脳神経外科

脇本 浩明、田中 洋次、成相 直、武川 麻紀、芳村 雅隆、青柳 傑、大野 喜久郎

【はじめに】

神経膠腫が両側の大脳基底核を侵すことは稀である。我々は、両側の尾状核から視床下部、片側大脳深部白質に至る広範な広がりをもち、術前診断に苦慮した神経膠腫の一症例を経験したので報告する。定位脳手術による生検に基づく正確な診断が治療法の選択や予後の推定に不可欠である。

【症例】

58歳 男性、右手利き

主 訴：痴呆、歩行障害、発語減少

既往歴：気管支喘息

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：2003年7月頃より物忘れが出現し、次第に増悪した。9月8日、近医を受診。MRIにて両側大脳基底核に腫瘍性病変が認められた。その後歩行障害も徐々に進行していった。9月24日、当科外来を紹介受診し同日精査目的にて入院となった。

入院時所見：意識レベルはJCS 3, GCS14(E4, V4, M6)。運動系では上下肢ともMMT3/5の右不全片麻痺を認めた。血液学的所見としては、悪性リンパ腫を除外するために検索した可溶性IL2受容体は236U/mlで正常範囲内。神経ペーチェットを念頭に置いて検索した白血球組織適合抗原はHLA B-4006, 52011でペーチェット病を支持する結果ではなかった。脳脊髄液所見は、腰椎穿刺液が細胞数4/mm³, TP 111mg/dl, Glu 59mg/dl。Ommaya 槽から採取した脳室穿刺液が細胞数1/mm³, TP 9mg/dl, Glu 103mg/dlであった。

画像所見：入院時の頭部MRIでは、両側尾状核を中心に、両側視床下部、左放線冠にかけてT1強調画像では低信号域、T2強調画像、FLAIRでは高信号域が広がり、また前交連の腫大とMonro孔閉塞によると考えられる側脳室拡大を認めた。ガドリニウムの静注による増強効果は見られなかった(図1)。メチオニンPETでは、左の大脳基底核に弱い集積を認め、低悪性度の神経膠腫を示唆する所見と考えたが、炎症性疾患を否定することはできなかった(図2)。²⁰¹Tl SPECTでは、early, delayedともに有意な集積は認めら

れなかった。プロトンMRSでは、病変部は対照と比較しNAA/Creatine 値の軽度低下を認め、メチオニンPET同様、悪性度の低い腫瘍を疑わせたが、炎症性疾患を除外することはできなかった。

入院後経過：9月29日、JCS 20程度までの意識レベルの低下を認めたため、水頭症の進行を疑い、両側前角穿刺、オンマヤ槽設置術を施行した。上記術前検査からは、低悪性度の神経膠腫を第一に考えたが、ペーチェット病をはじめとする炎症性疾患を否定することはできないため、10月17日、診断の確定のために、ニューロナビゲーションガイド下に定位的脳腫瘍生検術を施行した。標的部位は、メチオニンPETの所見を参考に、メチオニンの取り込みが見られた左尾状核のすぐ外側に設定した。術中迅速診断にて腫瘍組織が採取されたことを確認、やや浅い位置からも組織採取を追加し、手術を終了とした。術後神経学的所見の悪化は見られず、またMRIにて狙った標的部位の組織が正確に採取されていることが確認できた(図3)。病理所見では、GFAP陽性の異型星状細胞の増生を認めるが、核分裂像は稀であり、血管内皮の増生や壊死は認められないためdiffuse Astrocytoma (astrocytoma grade 2)と診断された。一方、MIB-1免疫染色によるlabeling index(標識率)は26.4%と高く、活発な増殖能が示された(図4)。MRIでの異常信号域をカバーする広い拡大照射野を設定し、10月30日より、1回2Gy、週5回の放射線療法を開始し、12月5日に総線量50Gyにて終了した。放射線療法による臨床症状の改善は劇的であった。16Gyが照射された時点から、意識障害の改善傾向が見られ始め、照射終了時には見当識は回復、意識清明となり、また不全片麻痺の改善も認められた。放射線学的にもMRIにてT2強調画像、FLAIRでの病変域の著明な縮小と、水頭症の軽快を認めた(図5)。リハビリテーションを行い、12月12日独歩退院となった。今後は、化学療法を施行していく予定である。

【考察】

両側大脳基底核に主座をもち、広範な広がりを示

図1a 入院時MRI (9-24-03)

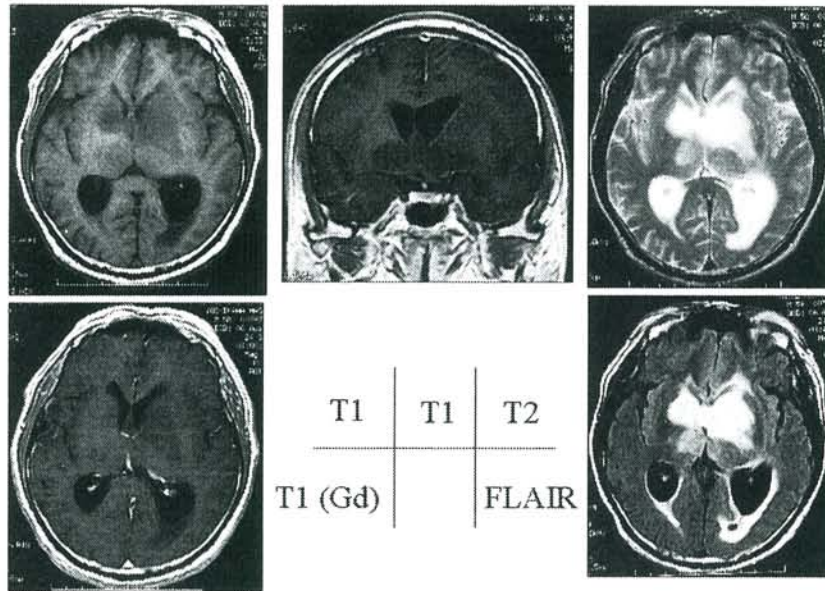


図1b 入院時MRI (9-24-03) FLAIR

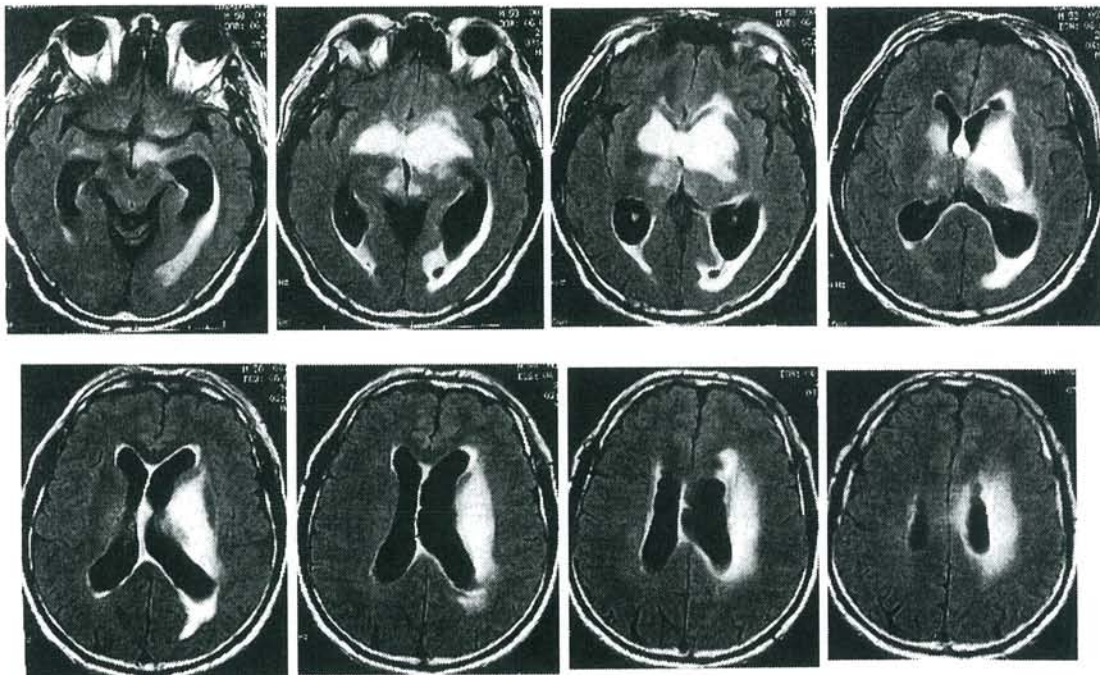


図2 Methionine PET

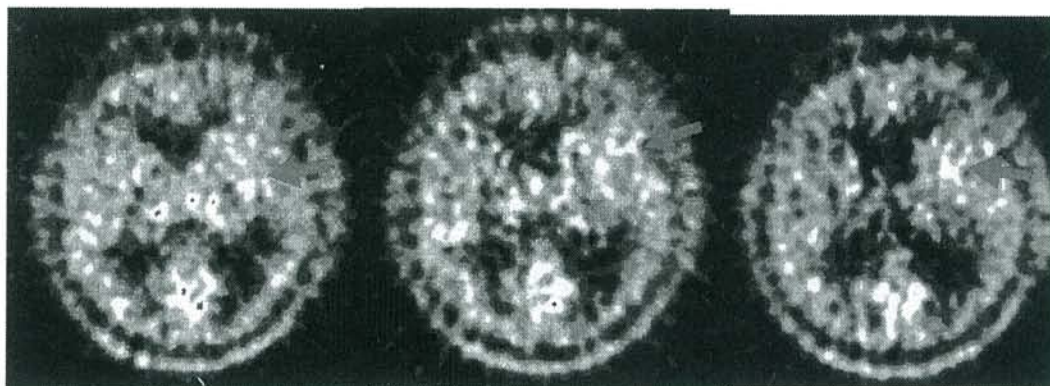


図3 術後 MRI (T1)

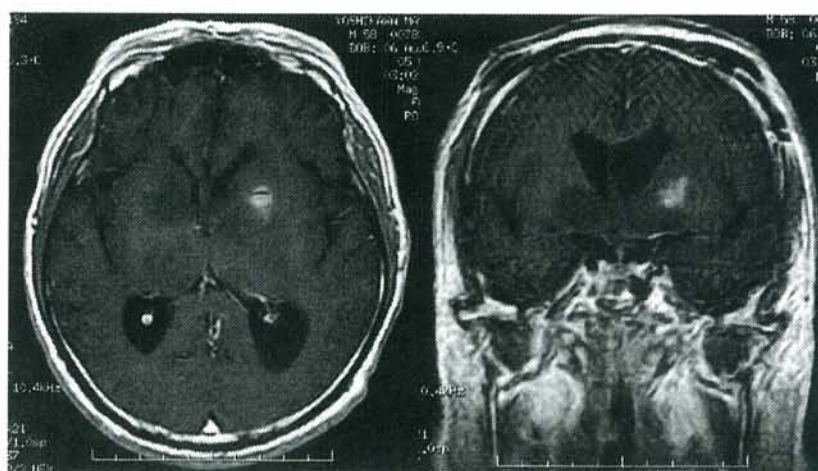
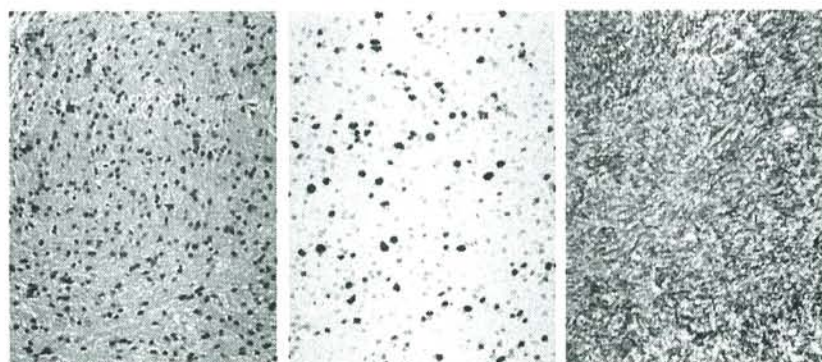


図4 Histopathology

Diffuse astrocytoma (astrocytoma grade II, WHO)



H & E

MIB-1

GFAP

LI 26.4 %

图5 Marked effect of irradiation

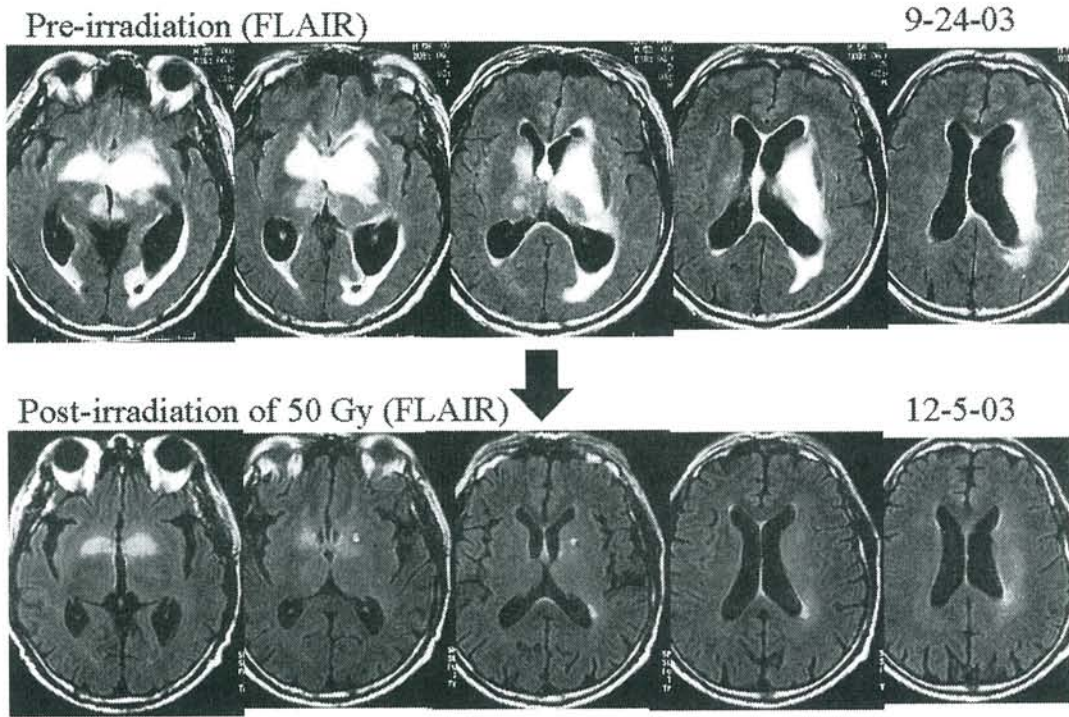


表1 Supratentorial bilateral deep-seated (thalamus, basal ganglia) gliomas

total 20 deep-seated glioma cases, unilateral : bilateral = 16 : 4

Case	age	gender	WHO grade	MIB-1 LI	treatment			survival	
					biopsy	rad.	chemo.	(months)	
1	30	F	3	n.d.	+	+	+	27	dead
2	24	M	3	17.7	+	+	+	16	dead
3	74	F	2	2.0	+	+	-	7	dead
4	58	M	2	26.4	+	+	not yet	3	alive

した稀な神経膠腫の一例を報告した。基底核部の神経膠腫は稀ではないが、両側性に限るとまとまった報告は我々の渉猟した限りでは見あたらず、正確な頻度に関しては不明である。びまん性に脳に浸潤する特異な神経膠腫としては gliomatosis cerebri との疾患概念が提唱され¹⁾、WHO 分類では「二脳葉以上への広範な浸潤でしばしば両側性である」と定義されている。本例ではその腫瘍の広がりから、gliomatosis cerebri として差し支えないものと考えられる。

我々が過去に経験した両側性の基底核ないし視床部の神経膠腫は本例を含め4例であった(表1)。いずれも Grade 2 または 3 の astrocytoma であるが、年齢、性別に一定の傾向は見られない。生検による組織診断後の放射線治療が全例に施行されているが、過去の3例では最長生存期間は27カ月に留まっており、化学療法役割は未だ明らかではない。

視床や基底核の深部神経膠腫の診断上の問題点として、神経ペーチェットや各種ウイルス性脳炎、あるいは悪性リンパ腫など他の脳腫瘍との鑑別がしばしば困難であることが挙げられる。CT、MRI、Tl-SPECT、メチオニンPET、プロトンMRSなどのモダリティが有効であるといわれるが、診断は必ずしも容易ではない。本例でのこれらの検査結果は、Tl-SPECT は陰性所見、腫瘍、非腫瘍の鑑別診断に感度が高く威力を発揮するメチオニンPET では集積は基底核の一部に弱く見られたのみ、プロトンMRSでは神経細胞の脱落を疑わせるNAAの相対的低下を認めるのみ、といずれも決め手に欠き、腫瘍であることを術前に確定することは困難であった。従ってひとつの検査法に頼りすぎて早急な診断を下すことは危険を伴うと考えられ、総合的に判断して結論を急がない慎重な姿勢が必要であろう。今回用いたニューロナビゲーションを用いた腫瘍生検術は、術中の髄液流出を極力抑えることで正確な病変採取による診断の確定が可能であり、有効であった。標的位置の決定にはメチオニンPETでの集積を認め、神経学的脱落症状を生じないと予想される部位を選択したが、結果的に安全でかつ腫瘍細胞の密度が高く診断価値の高い組織を得られた点で、有効であったと考えられる。

本例の腫瘍は、ヘマトキシリン・エオジン染色での通常の病理診断では diffuse astrocytoma (astrocytoma grade 2) とされたが、MIB-1 標識率は26.4%と grade 2 としては飛び抜けた高値であり、増殖能が高いことが示されたことが特徴的である。この増殖能の高さは、術前の諸検査の結果からは全く予測しえなかった点であることから、生検による組織診断の重要性をいっそう強調するものと考えられる。

深部の神経膠腫の治療は従来放射線療法が主体である。とくに両側性病変や広がりが広範な gliomatosis

cerebri では、手術の役割は診断に留まることが大多数である。gliomatosis cerebri に対する放射線療法は、無効例が存在する一方で、ある割合で有効例があり、延命効果があることが知られている²⁾。また、視床下部神経膠腫では、放射線療法の有効性が報告されている³⁾。本例ではMRI上の異常信号域をカバーした総線量50Gyの拡大局所照射を選択したが、画像上も神経学的にも劇的に有効であった。その機序に関しては不明であるが、p53 や apoptosis pathway などの解析が解明の糸口となる可能性がある。神経膠腫の部位別の生命予後を見た場合、深部の神経膠腫は脳幹部腫瘍に次いで不良であるとの統計が得られており⁴⁾、放射線治療に対しても消極的な態度がとられるケースがあるが、本例のように著効する症例が存在することから、原則的には放射線治療は試みられるべきであると思われる。本例に関しては、画像上病変の残存があること、悪性神経膠腫に匹敵する高いMIB-1 標識率であったことを考慮し、今後は化学療法を施行してさらに腫瘍のコントロールを図る方針とした。

【結語】

両側の脳基底核を主座とする広範な広がりを持つ神経膠腫(astrocytoma grade 2)の一例を報告した。悪性神経膠腫に匹敵する高いMIB-1 標識率を示し、放射線治療によく反応した。一般に深部の神経膠腫では術前診断が困難なことがあるが、複数の検査結果を総合的に判断する慎重な態度が必要がある。正確な生検術による病理診断は、治療法選択や予後の推定に不可欠であることを強調した。

【文献】

- 1) Nevin S: Gliomatosis cerebri. Brain 61: 170-191, 1938.
- 2) Vates GE, Chang S, Lamborn KR, Prados M, Berger MS: Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. Neurosurgery 53: 261-271, 2003.
- 3) Sutton LN, Molloy PT, Sernyak H, Goldwein J, Phillips PL, Rorke LB, Moshang T Jr, Lange B, Packer RJ: Long-term outcome of hypothalamic /chiasmatic astrocytomas in children treated with conservative surgery. J Neurosurg 83: 583-589, 1995.
- 4) The committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996) 11th edition. Neurologia Medico-chirurgica supplement 43, 2003.

診断・治療に難渋した松果体部腫瘍の一例

A case of pediatric tumor in the pineal region
with peritoneal dissemination through ventriculo-peritoneal shunt

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、宮野 真、三井 宣幸、菊地 統、林 恵充、
竹林 誠治、櫻井 寿郎、和田 始、中井 啓文、田中 達也

【はじめに】

松果体部は、小児脳腫瘍の好発部位の一つで、germinomaやteratomaなどのgerm cell tumor, ependyomaやastrocytomaなどのgliomaや松果体実質細胞由来のpineocytomaやpineoblastomaなどがよく知られている^{1,2,3)}。今回我々は、松果体部に原発し、初回治療後約2年で、腹腔内播種にて再発し、その診断治療に難渋した一例を経験したので、報告する。

【症 例】

症 例：13歳男児。NS0100062

主 訴：頭痛、嘔吐、意識障害

現病歴：2001年1月29日より、頭痛が出現し、その後数日で増悪し、嘔気・嘔吐、傾眠傾向も出現した。近医を受診し、頭部CTにて松果体部に径約2cmの不整な円形のiso density massを認め、均一に造影された(Fig.1)。同時に急性水頭症も認めた。このため、2月4日に当科転院となり、直ちに緊急脳室ドレナージ術を施行した。

入院時全身所見：特記すべきものなし。

入院時神経学的所見：意識は、傾眠傾向であった。著明な頭痛・嘔吐を訴えていたが、髄膜刺激症状は認めなかった。また、脳神経では、瞳孔・対光反射は異常なかったが、眼球運動では、上方注視麻痺を認め、Parinaud徴候と考えられた。その他の脳神経には異常を認めなかった。四肢の麻痺や運動失調は認めず、四肢深部腱反射に異常なく、病的反射も認めなかった。

神経放射線学的所見：脳室ドレナージ後の頭部MRIにて、松果体部にT1でlow、T2でhighを呈し、Gdにて均一に著明に造影される腫瘍を認めた(Fig.2)。

臨床検査所見：血液生化学検査では異常なかった。また、AFP、HCG、CEA等の腫瘍マーカーは全て陰性であった。

入院後経過(第1回目入院)：入院当日、緊急にて脳室ドレナージ術を施行した。その2日後に、occipital tran-

-stentorial approachにて腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は、境界明瞭で、青灰色で軟らかく、易出血性であり、piecemealに全摘した。

病理組織学的所見(第1回目入院)：HE染色標本(Fig.3)では、腫瘍はいわゆるsmall round cell tumorであり、繊維性基質を背景とした好酸性胞体を持ち、微小石灰化と異物巨細胞も認めた。免疫染色では、PLAP・HCGともに陰性で、一部でGFAP・Synaptophysinが陽性であった(Fig.4)。このため、Pineoblastomaと診断した。

術後経過(第1回目手術)：術後3日間脳室ドレナージを留置した後に、ドレナージチューブを一旦抜去した。しかし、水頭症の再増悪を認めたため、V-Pシャント術を施行した。この間に頻回に髄液細胞診も行ったが、腫瘍細胞は認めなかった。

その後、後療法として、PE療法(CDDP 20mg/m², VP-16 60mg/m²)3クールと全脳・全脊髄に30Gyずつ、脳室系に10.5Gy、局所に13.5Gyの放射線照射を施行した。Followup MRIでは、脳脊髄に腫瘍を認めず、一旦、退院となった。

退院後経過：退院後、当科外来にて通院加療を行なったが、経過良好であり、術後1年のfollow up MRIでも腫瘍の再発は認めなかった(Fig.5)。

ところが、初発より1年11ヶ月後の2002年年末より、徐々に頭痛・嘔吐が出現したため、2003年1月5日に当科を再診した。神経学的には異常を認めなかった。頭部単純CTでは水頭症を認めたが、頭部造影MRIでは、腫瘍の再発は認めなかった(Fig.6)。このため、同日、シャント不全の疑いにて、当科再入院となった。

入院後経過(第2回目入院)：同6日にV-Pシャント再建術を施行し、一旦症状は軽快した。しかし、同20日に再び症状が増悪し、頭部CTにて再度シャント不全を呈し、同23日に再度のシャント再建術を施行した。しかし、術中所見では、腹部は緊満し、腹膜を切開すると、血性腹水を認めた。このため、V-Pシャ

Figures

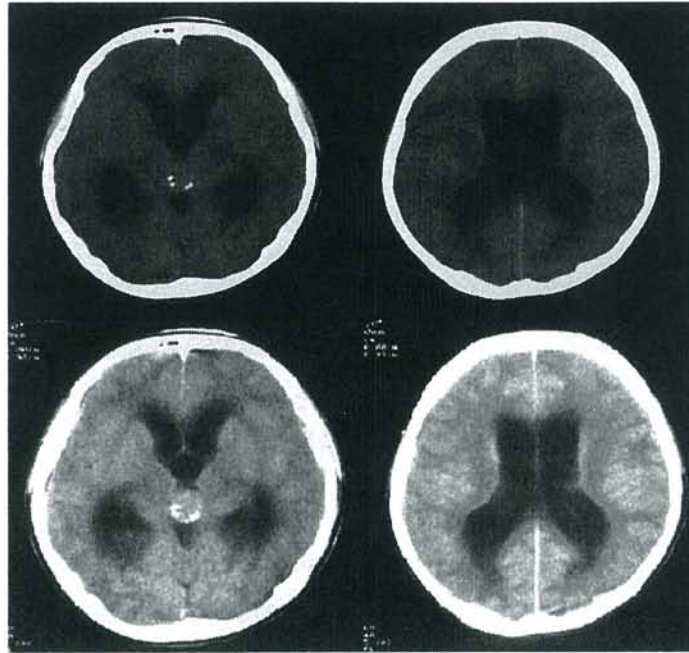


Fig.1

初診時の頭部 CT(上段:単純 CT、下段:造影 CT)では、松果体部に径約 2cm の不整な円形の iso density mass を認め、一部で石灰化を認めた。造影 CT では、mass は均一に造影された。両側脳室と第 3 脳室の拡大を認め、急性水頭症を呈していた。

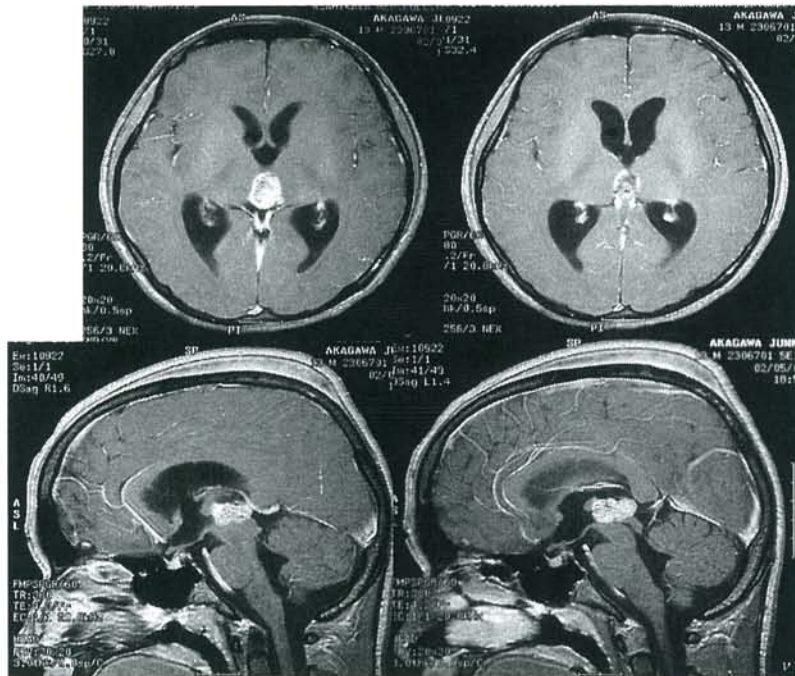


Fig.2

脳室ドレナージ後の頭部造影 MRI では、mass は均一に著明に造影され、第 3 脳室に進展して中脳水道を圧排して閉塞性水頭症を来していた。

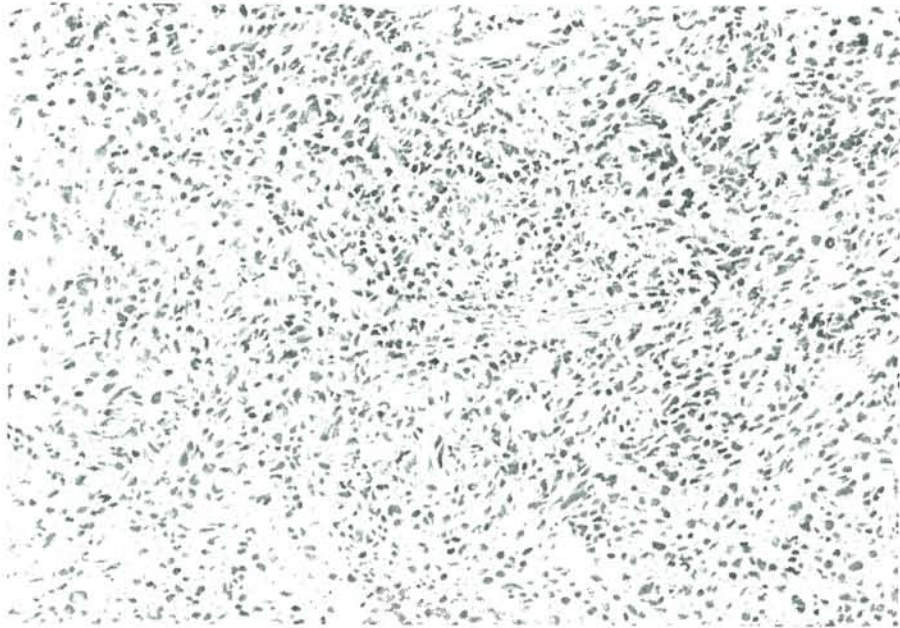


Fig.3

初回手術標本(HE x100)では、腫瘍はいわゆる small round cell tumor であり、繊維性基質を背景とした好酸性胞体を持ち、微小石灰化と異物巨細胞も認められた。

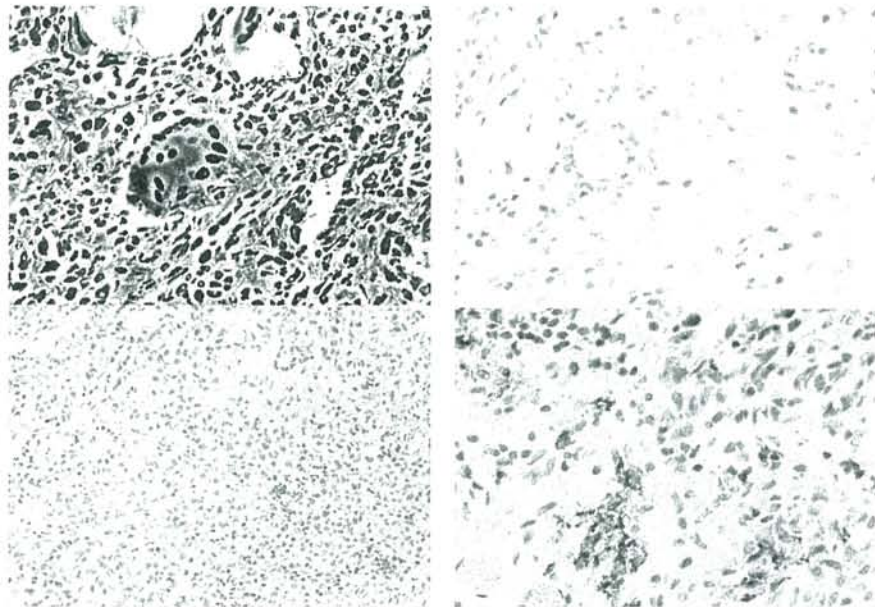


Fig.4

初回手術標本の特殊染色(上左：鍍銀染色、上右：PLAP、下左：HCG、下右：Synaptophysin)では、鍍銀染色では、全体的によく染まり、PLAP と HCG は陰性であった。また、一部で Synaptophysin 陽性であった。

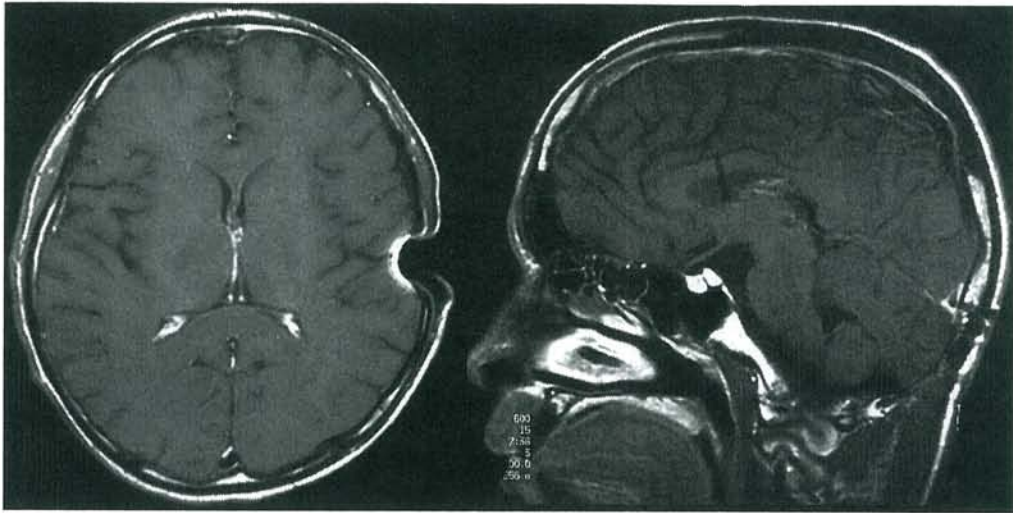


Fig.5

初回手術後1年の follow up MRI では、腫瘍の再発や播種は認めず、V-P シャントも良好であった。

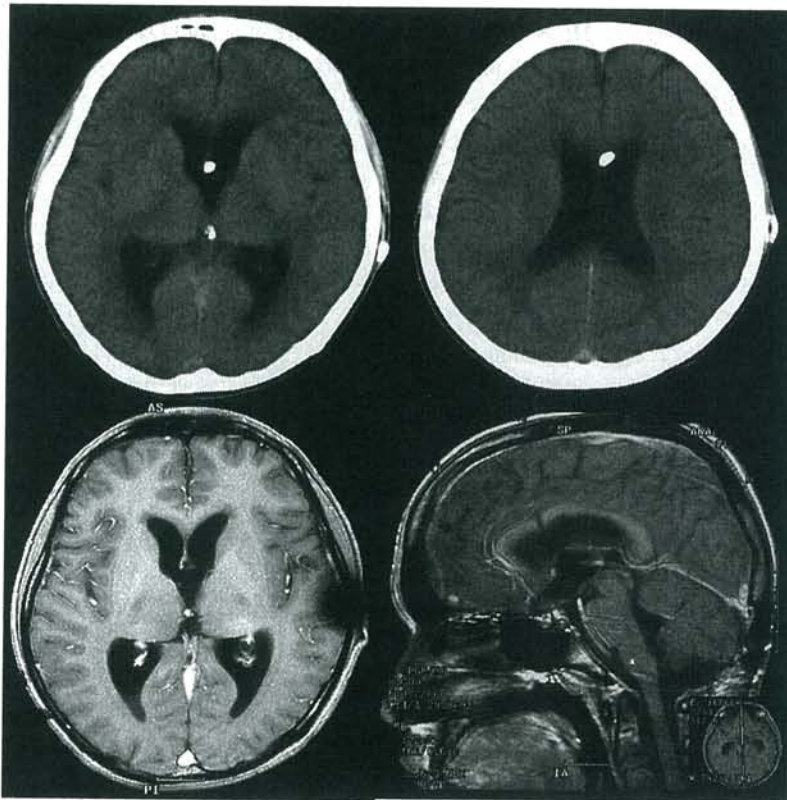


Fig.6

再入院時の頭部単純 CT(上段)と頭部造影 MRI(下段)でも、再発や播種の所見は認めない。また、脳室系は再度拡大し、シャント不全と考えられた。

ントは再建せず、脳室ドレナージとした。術後、当院腹部外科に紹介し、腹部造影CTを施行したところ、小骨盤腔を充滿する腫瘍を認めた(Fig.7)。このため、同2月7日にV-Aシャントと試験開腹術を施行した。腹腔内腫瘍は、赤色で軟らかく易出血性で腹壁との癒着は軽度であった。この腫瘍を生検した。

病理組織学的所見(第2回目入院)：HE染色標本(Fig.8)では、前回同様のsmall round cell tumorと紡錘型細胞を認め、一部で軟骨組織も認めた。また、免疫染色では、PLAP・HCGは今回も共に陰性であり、一部でS-100・GFAP陽性細胞や、別の一部でcytokeratin陽性細胞を認めた。全体にMIC-2とvimentinが陽性でPAS陽性のglycogen顆粒も認めた。Tentativeには、PNET系の腫瘍を考えたが、teratoma成分を含むmixed germ cell tumorの可能性も考えられた。臨床的には、松果体部のpineoblastomaの腹腔内播種が最も疑われたが、病理組織学的所見は異なっており、初回手術標本のpineoblastomaの診断が妥当であったのか、或いは、double cancerの可能性も考えられた。このため、初回手術標本の再検を行なった。

病理組織学的所見(初回手術標本の再検)：初回手術標本のを仔細に検討すると(Fig.9)、HE及びCD68染色標本より、腫瘍の本体は、small round cell tumorであるが、その中にリンパ球浸潤や異物巨細胞などが混在していた。しかし、微小石灰化と思われたものは、macrophage内のSchaumann bodyであった。PLAPやHCGはやはり陰性であったが、CAM5.2によく染まるcytokeratin陽性細胞を多数認めた。また、S-100・GFAP・Synaptophysinは腫瘍本体では陰性で、既存の松果体組織のcontaminationと考えられた。以上より、本腫瘍は、Gotodaraの報告した、granulomatous germinomaと考えられた⁴⁾。これに伴い、腹腔内腫瘍は、granulomatous germinomaにteratoma成分が混在したものと考えられた。

術後経過(第2回目入院)：術後、急速に症状は軽快した。頭部MRI上も水頭症のコントロール良好であったが、明らかな再発腫瘍や播種は認めなかった。その後、小児科転科の上、腹腔内腫瘍に対して、多剤化学療法を施行中である。

【考察】

本症例は、初回の松果体部腫瘍に対しては、手術及び後療法が奏効し、約2年間は、再発や播種もなく、経過良好であった。ところが、その後にシャント不全で発症し、腹腔内播種が認められた。また、その病理診断においても、当初はpineoblastomaと考えられたが、播種腫瘍の病理組織学的所見が異なり、初回標本の再検にてようやくgranulomatous germinomaとの診断に至った。腫瘍の本体は、small round cell tumorであるが、その中に、リンパ球浸潤、macrophageや

異物巨細胞が混在し、特にmacrophage内にはSchaumann bodyも認められ、granulomatous inflammationが強く混在していたため、診断に難渋した。Bjornssonらは、頭蓋内germinomaの4.7%にgranulomatous reactionが認められると報告しており⁵⁾、比較的稀な病態であり、診断に苦慮した報告も散見される^{4,6,7)}。また、PLAPに陰性であったことも診断を難しくした。しかし、Rosenblumら⁸⁾によれば、PLAPはinflammatory-looking examplesやfrozen specimenにて陰性を呈するとされており、本例においても、granulomatous inflammationの進展により、原発腫瘍も播種腫瘍も共に陰性を呈したものである。また、一部に認めた、既存の松果体組織の混在と思われる、S-100・GFAP・Synaptophysinなどに陽性の細胞により、更に、診断は難しくなったものと思われた。しかし、標本の再検にて、当初微小石灰化とされた構造はSchaumann bodyと判明し、腫瘍はCAM5.2に陽性であった事より、Gotodaraの報告した、granulomatous germinomaと考えられた⁴⁾。次に、腹腔内腫瘍については、多くは原発と同様のgranulomatous germinomaであった。しかし、一部に軟骨形成を認めた。これを一元的に考えると、germ cell tumor自身のmultipotentialityによるものか、原発腫瘍内に混在したimmature embryonal cellが分化してteratomaの成分を発現したものである。しかし、再検した原発腫瘍においても明らかなembryonal cellは認められず、なお疑問点である。

また、腹腔内播種については、柴崎ら⁹⁾は、V-Pシャントを介した悪性脳腫瘍の神経管外転移についてまとめているが、その18例中16例にmeningeal disseminationを認めた報告している。しかるに、本症例では、全経過中、画像にて明らかな播種像は認めず、髄液細胞診でも陰性であった。一方、Shibamotoら¹⁰⁾は、intracranial germinoma 42例についてまとめているが、初回診断時に既に22例で髄液細胞診が陽性であり、この内8例で播種を呈するに至ったと報告しており、germinomaでは、比較的早期に播種を来す可能性を示唆している。従って、本症例においても、細胞診では明らかではなかったが、V-Pシャント設置後の早期に、腫瘍細胞が腹腔内に播種し、これが後療法の後、時間を置いてから若干形質を変化させて腹腔内腫瘍を発症したものと考えられた。この事より、今後は、早期からの播種を念頭において、シャントシステムの選択(マイクロフィルターの設置など)やシャント設置後、より早期からの十分な後療法開始などを検討する必要があると考えられた。

【結論】

①診断および治療に難渋した、松果体部原発granulomatous germinomaがV-P shuntを介し、骨盤内に播種したと思われる一例を報告した。

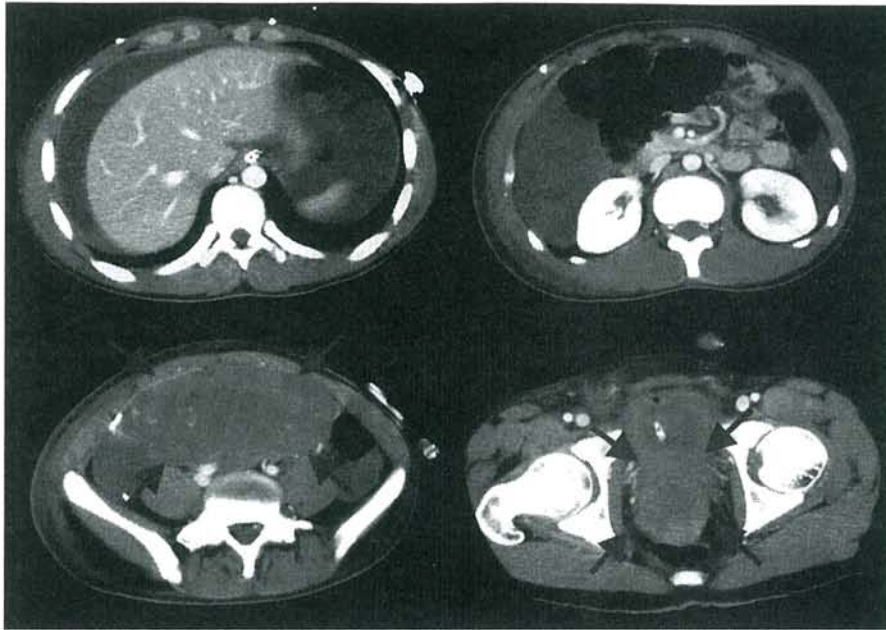


Fig.7
腹部造影 CT では、小骨盤腔を充満する、やや低吸収域で均一に造影される mass を認めた。

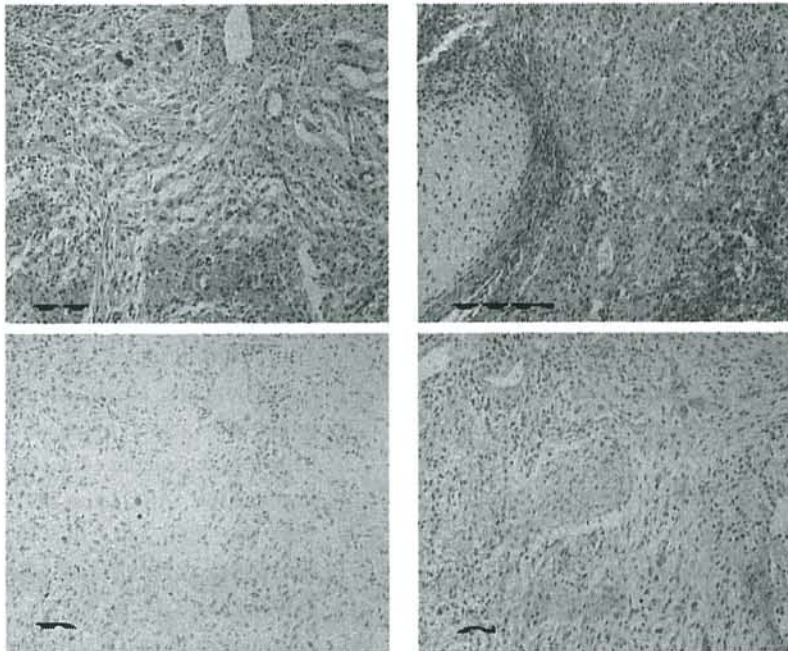


Fig.8
腹腔内腫瘍の病理組織標本(上段：HE x100、下段左：PLAP、下段右：CAM5.2)では、HE 染色では、上段左のように前回同様の small round cell tumor と紡錘型細胞が混在しており、上段右のように一部では軟骨組織も認めた。PLAP は今回も陰性であった。また、一部で CAM5.2 に陽性であった。

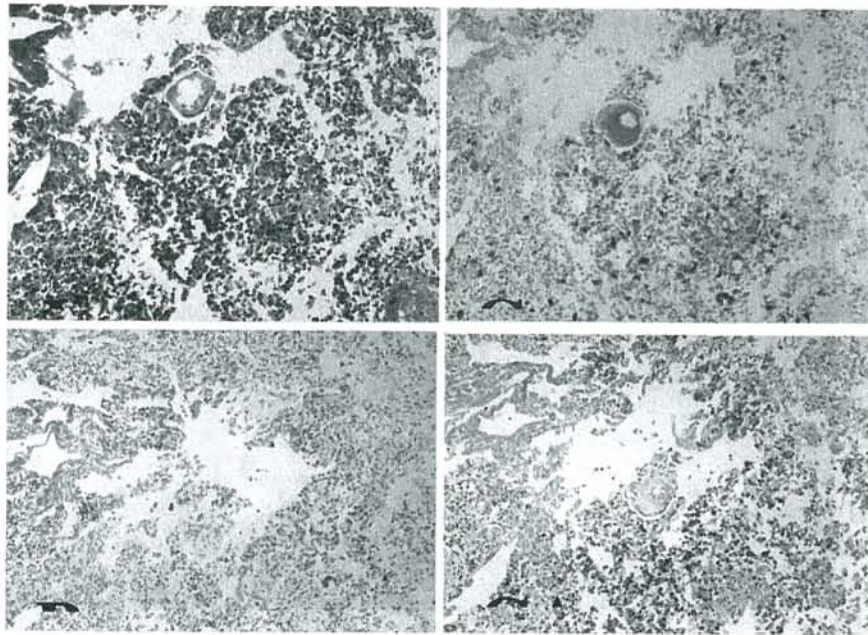


Fig.9

初回手術標本の再検(上段左: HE x100、上段右: CD68、下段左: PLAP、下段右: CAM5.2)では、上段のように small round cell tumor が主体であるが、その中にリンパ球浸潤や異物巨細胞を認めた。また、微小石灰化と思われた構造は、macrophage 内の Schaumann body であった。下段では、PLAP はやはり陰性であったが、CAM5.2 によく染まる cytokeratin 陽性細胞を多数認めた。

- ② Shunt tube を介した、腹腔内播種に対しては、その予防措置や定期的な検索が必要である。
- ③ 腹腔内に播種した腫瘍は環境の変化により、その組織型に変化を生じることがあり、その診断にあたっては、詳細な検討が必要である。

【文 献】

- 1) Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the pineal gland. pp227-237 Tumors of the Central Nervous System in Atlas of Tumor Pathology, AFIP, Washington DC, 1994
- 2) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan(1969-1993) 10th Edition. Neurol Med Chir(Suppl) 40:1-103, 2000
- 3) 佐野圭司、浅井昭雄: 松果体部腫瘍. 脳腫瘍その病理と臨床, pp246-260, 医学書院, 1998
- 4) Gotoda H, Fujita M, Inoue K, et al: Cerebral germinoma with marked granulomatous inflammation: Granulomatous germinoma. Neuropathology 16:165-171, 1996
- 5) Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, et al: Intracranial germ cell tumours: pathological and immunohistochemical aspects of 70 cases. J Neuropathol Exp Neurol 44:32-46, 1985
- 6) Kraichoke S, Cosgrove M, Chandrasoma PT: Granulomatous inflammation on pineal germinoma A cause of diagnostic failure at stereotaxic brain biopsy. Am J Surg Pathol 12:655-660, 1988
- 7) Endo T, Kumabe T, Ikeda H, et al: Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. Acta Neurochirurgica 144:1233-1237, 2002
- 8) Rosenblum MK, Ng HK: Germ cell tumours. pp163-169 Tumours of the nervous system in Pathology & genetics edited by Kleihues P, Cavenee WK IARC Lyon 1997
- 9) 柴崎 尚、武田文和、川淵純一ら: 脳室腹腔吻合管を経由した悪性脳腫瘍の神経管外転移. 脳神経外科 5:71-79, 1977
- 10) Shibamoto Y, Sasaki K, Oya N, et al: Intracranial germinoma: radiation therapy with tumor volume-based dose selection. Radiology 218: 452- 456, 2001

Cystic neurohypophyseal germinoma with massive granulomatous reaction

東京女子医科大学 脳神経外科

久保 長生、川俣 貴一、田中 雅彦、佐藤 慎祐、堀 智勝

【はじめに】

傍鞍部から下垂体近傍部位に発生する腫瘍は組織学的には多岐にわたり、さまざまな組織系の腫瘍が発生する。今回、われわれは他医にて開頭手術がなされ、頭蓋咽頭腫と診断されていたが、再手術にてリンパ球浸潤が著明で肉芽腫様構造を示し、初回および2回とも組織診断に苦慮した胚細胞腫を経験したのでその臨床病理像を報告する。

【症例】

20歳 女性。

主訴：尿崩症、肥満、生理不順

現病歴：13歳ごろに一年間で3回ぐらいの生理がありその後生理は見られない。17歳で尿崩症、19歳のときにトルコ鞍上部腫瘍の診断を受け、2002年8月13日に近医にて開頭、腫瘍摘出術を受けた。この際の第一回目の手術所見では腫瘍は下垂体部から視交叉前方部にあり、嚢胞性成分が大部分で実質部分は肥大した下垂体部のみである。この部分からの組織診断では頭蓋咽頭腫が最も考えられたとのことである。組織診断は頭蓋咽頭腫と考えられていた。第1回目の手術内容は腫瘍は嚢胞性であり実質部分の下垂体茎と視交叉前方の部分摘出を摘出したの記載があります。その後も尿崩症などは改善せず、さらに、2003年6月より視力の更なる低下、一過性動眼神経麻痺が出現し、当科紹介受診した。

入院時の神経学的所見：視力；右：光覚弁、左：0.6、肥満で体重は91kgである。内分泌学的には下垂体機能低下症を呈していた。LHRH+TRH+CRF 負荷試験ではTSHは正常反応、PRLは基礎値は51.8とやや上昇、低反応である。LH、FSHはいずれも低反応で基礎値も低下していた。コルチゾールは基礎値低下で低反応である。腫瘍マーカーはすべて陰性。PLAPは術中のCSF(これは血性であり不正確)で測定するが陰性、術後のCSF-PLAPを測定するも10以下であり、陰性である。

神経放射線学的所見：

CT：鞍上部に嚢胞性病変を認める。

第1回手術前MRI：下垂体から下垂体茎にかけて造影される腫瘍と視床下部にかけて嚢胞性病変を認めた嚢胞以外は比較的均一に造影された(写真-1A)。第1回目の術後他医でのMRIは嚢胞の一部消失を認めている(写真-1B)。

その後、さらに尿崩症などの症状が強くなり当科受診した。受診時のMRIは写真のごとく充実性腫瘍が増大傾向である(写真-1C、D)。

2003年7月18日の術前のMRIは写真(写真-2)のごとくT1では等信号域の病変が下垂体から鞍上部に進展しており、下垂体茎の腫大を認める(写真-2a)、造影MRIでは均一に造影されている(写真-2b)。さらにT2でT1と同様には等信号である(写真-2c)。脳室拡大はみられない。冠状断では下垂体茎の腫大が見られた(写真-2d)。

入院後経過：

第1回手術および病理所見では腫瘍は嚢胞性であり実質部分の下垂体茎と視交叉前方の部分摘出を摘出し、病理組織はHEのみ鏡検できたが、写真-4のA、Bのごとくリンパ球浸潤の強い腫瘍で大型細胞がわずかに認める。頭蓋咽頭腫を思わせる組織像はみられない。

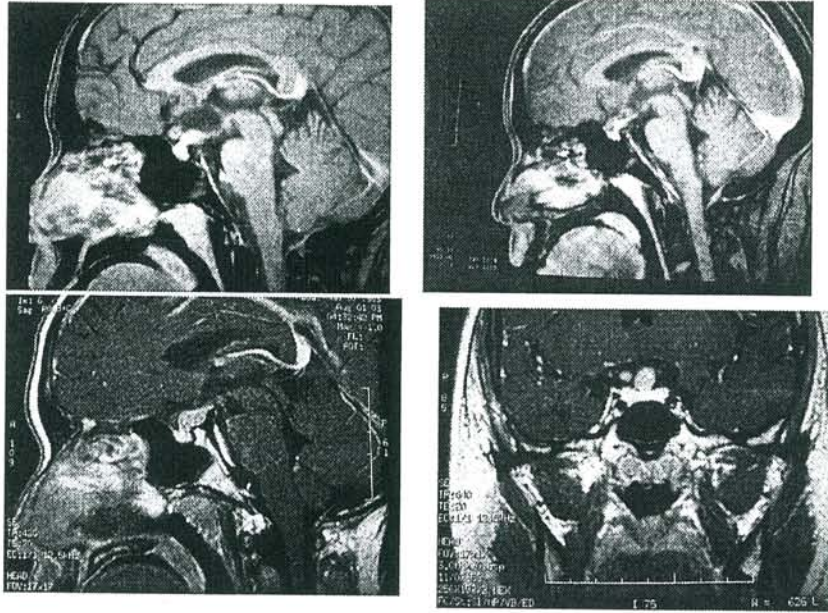
2003年8月6日開頭術、rt-transylvian approachにて腫瘍摘出術を行った。腫瘍は比較的硬く、灰白色でそれほど血管には富んでいない。腫瘍は視床下部との境界不鮮明で下垂体茎、視交叉直下まで浸潤している。部分摘出された。術中の迅速診断はリンパ球浸潤の強い肉芽腫様腫瘍である。

病理組織像：

摘出組織の一部は神経膠組織を含む線維性成分でT細胞の浸潤を認める。その他の組織は病変本体で、きわめて多数のリンパ球が認められる慢性炎症様組織で、鍍銀染色でも好銀繊維は組織内に密に浸潤し、全体に肉芽組織様構造を呈する。このリンパ球の浸潤する組織ないには大型の細胞も認め、KP-1陽性で組織球様である。但し一部にややatypicalであるが

第1回

第1回術後



第2回術前

写真-1

第一回手術前後および術後のMRI画像

当科受診時MRI (手術前) 2003. 7.

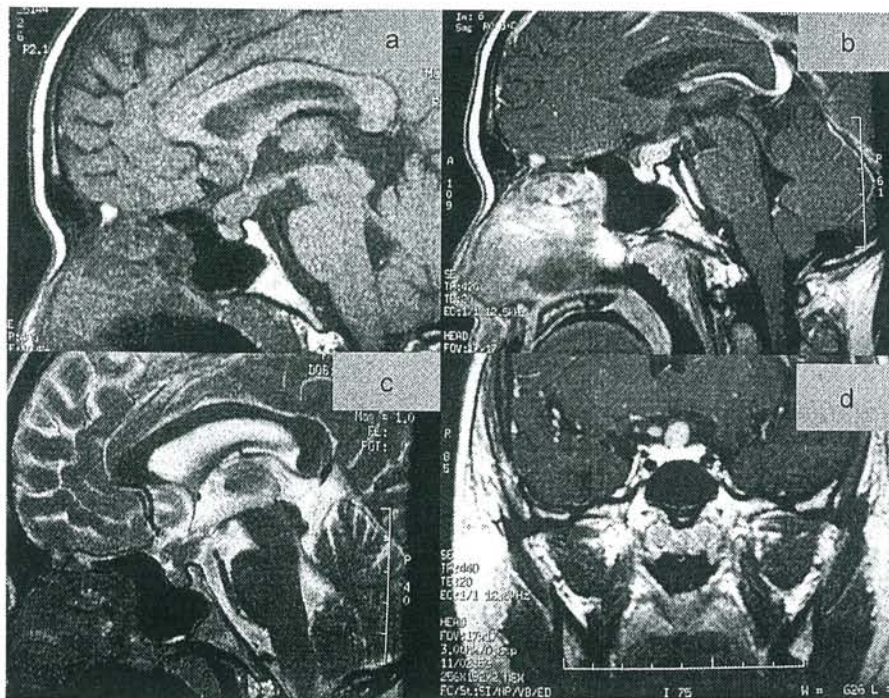


写真-2

当科入院時のMRI画像

第2回術後

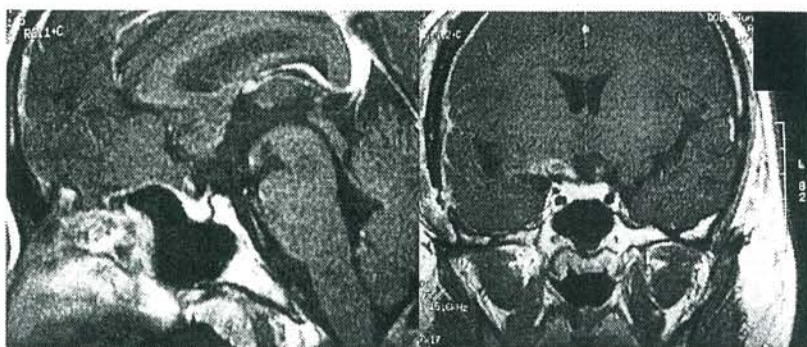
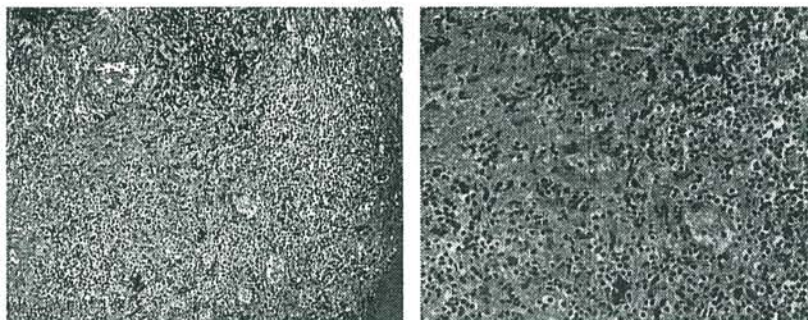


写真-3

第2回手術後のMRI画像

第1回病理所見 (2002. 8)



第2回病理所見 (2003. 7)

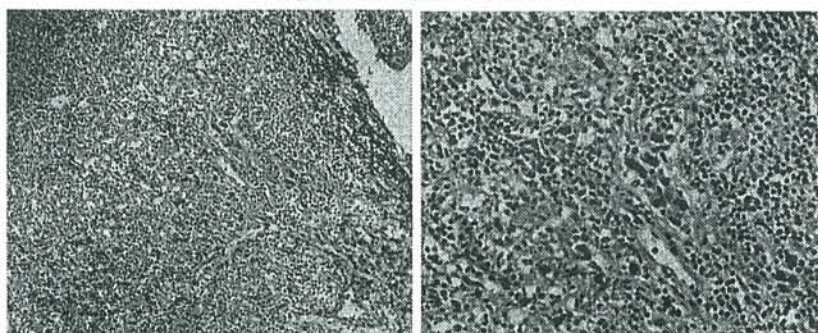


写真-4

第1回手術時の病理組織像(HE)および第2回手術時の病理組織像

第2回病理所見 (2003. 7)

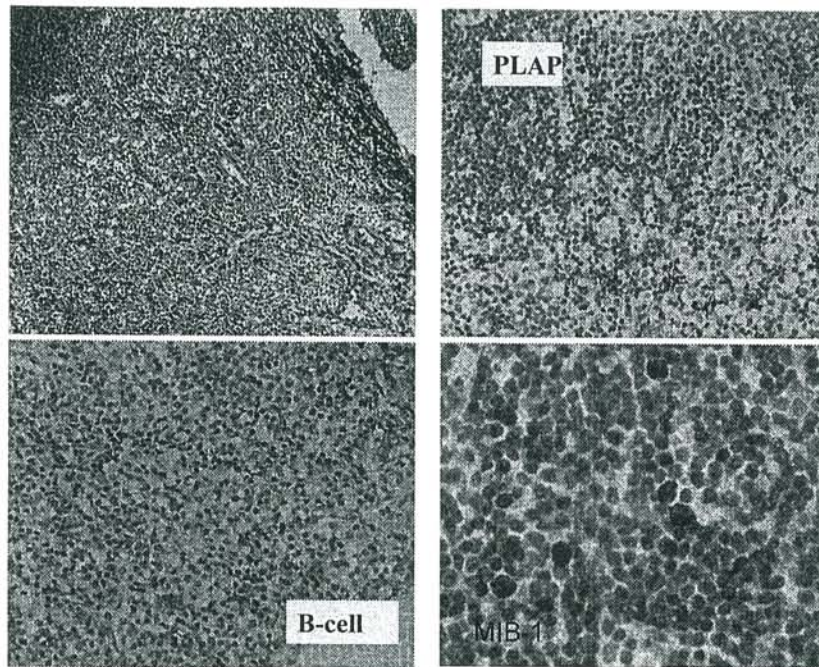


写真-5

第2回手術時のHE染色、PLAP免疫染色、L-26免疫染色およびMIB-1染色

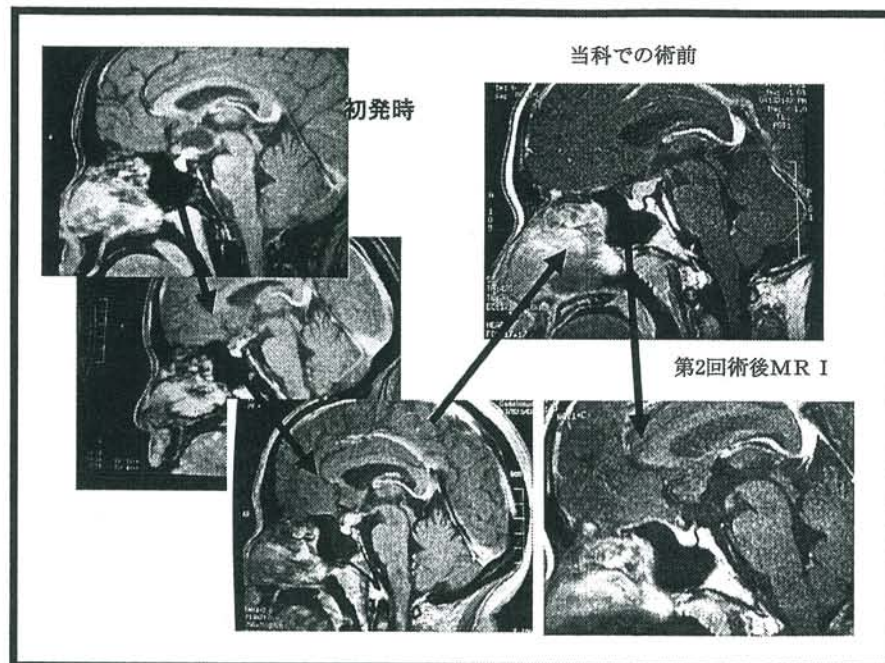


写真-6

初発時から第2回術後までの経時的MRI画像

PLAP 陽性細胞が認められたが、この細胞が一部には KP-1 陽性であり、すべてが胚細胞とは考えにくい。摘出組織には下垂体は全く認めない。これより下垂体炎は否定できる。MIB-1 陽性細胞は部分的には小型リンパ球にみられ、さらにさらに大型細胞が陽性で写真のごとく多数認めた。重層扁平上皮細胞などは見られず、角化、石灰化像もないので頭蓋咽頭腫は否定できる。ラトケの被膜も見られない。悪性リンパ腫は完全には否定できないが、浸潤リンパ球には clonarity はないのでリンパ腫も否定したい。胚細胞腫では周辺の神経膠組織に全く浸潤がないのがやまな像である。

結論は出ないが臨床上かなり稀であるが、リンパ球浸潤が強い肉芽腫様変化の見られる胚細胞腫と診断した。

現在外来通院中であるが再発所見はみられない。ホルモン補充療法を行っている。

【考察】

germinoma にいわゆる granulomatous reactions がみられることは testicular seminoma ではよくみられるとの報告があるが、intracranial germinoma では Bjornsson らの報告では 43 例中 2 例 (4.7%) であり、それほど高いものではない。この変化をどのように捉えるかに問題は有るが、通常 germinoma はリンパ球浸潤の強い腫瘍であるが、このように繊維組織を含み肉芽腫様組織の多数見られる頭蓋内胚細胞腫は多くなくその原因については不明である。特に傍鞍部周辺ではコレステリン肉芽腫、下垂体炎、頭蓋咽頭腫など慢性炎症を呈する疾患が発生するので摘出組織が小さいときは診断に苦慮することがある。

近年胚細胞腫の腫瘍マーカーとして髄液中の胎盤性アルカリフォスファターゼの測定や c-Kit の測定などが報告されている。われわれはすでに髄液中の胎盤性アルカリフォスファターゼの有用性について報告している。しかし本症例では髄液の PLAP 測定でも陰性であり、さらに診断を困難にした。われわれのこれまでの症例では胚細胞腫の術前の測定では組織学的に胚細胞腫と診断された症例は全摘された一例以外はすべて陽性であった。

本例は 2 度目の手術であるが初回から慢性炎症所見の強い組織像で、頭蓋咽頭腫と診断されていたので最終診断に苦慮した。まだ経過が短く後療法も行っていないので今後の経過観察が重要である。

【謝辞】

病理組織診断に貴重なご意見をいただきました群馬大学病理学教室中里洋一先生に深謝いたします。

【文献】

- 1) Amanuel B, Lim MH, Scott G, Blumberg PC, Byard RW. Test and teach. Number Ninety Seven. Granulomatous inflammation and CNS germinoma. : Pathology. Feb;32(1):37-8, 59. 2000
- 2) 天野耕作、久保長生、今村 強など
胚細胞腫における胎盤型アルカリフォスファターゼ (PLAP) 測定の意義
日本内分泌学会誌 78;suppl. 80-82, 2002
- 3) Endo T, Kumabe T, Ikeda H, Shirane R, Yoshimoto T. Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. : Acta Neurochir(Wien). Nov;144(11):1233-1237. 2002
- 4) Konno S, Oka H, Utsuki S, Kondou K, Tanaka S, Fujii K, Yagishita S Germinoma with a granulomatous reaction. Problems of differential diagnosis. Clin Neuropathol. Nov-Dec;21(6):248-251, 2002
- 5) Koga H, Mukawa J, Kinjo T, Kuda H. [A case of foreign-body granuloma] : No Shinkei Geka. Jun;18(6):547-550. 1990
- 6) Kraichoke S, Cosgrove M, Chandrasoma PT. Granulomatous inflammation in pineal germinoma. A cause of diagnostic failure at stereotaxic brain biopsy. : Am J Surg Pathol. Sep;12(9):655-660. 1988
- 7) Karnaze MG, Sartor K, Winthrop JD, Gado MH, Hodges FJ 3rd Suprasellar lesions: evaluation with MR imaging. : Radiology. 1986 Oct;161(1):77-82.
- 8) Okuno S, Hisanaga M, Chitoku S, Sakaki T, Tsunoda S. [Germinoma with granulomatous reaction arising from the corona radiata; case report and review of articles] [Article in Japanese] : No Shinkei Geka. Jul;20(7):775-80. 1992
- 9) Zhao X, Wei YQ, Kariya Y, Teshigawara K, Uchida A. Accumulation of gamma/delta T cells in human dysgerminoma and seminoma: roles in autologous tumor killing and granuloma formation. : Immunol Invest. May;24(4):607-618. 1995

網膜芽腫に続発した松果体芽腫の1例

筑波大学臨床医学系 脳神経外科¹⁾、小児科²⁾

福岡 講平¹⁾、高野 晋吾¹⁾、鶴田 和太郎¹⁾、坪井 康次¹⁾、松村 明¹⁾、
福島 敬²⁾、清水 崇史²⁾

【はじめに】

我々は網膜芽腫に続発した松果体芽腫に対し自家骨髄移植を併用した大量化学療法が有用であった一例を経験したため、その臨床経過を報告する。

【症例】

患者：3歳、男児。

主訴：意識障害、嘔吐。

現病歴：2003年4月20日より傾眠、嘔吐出現。4月25日近医受診し、頭部CTにて松果体部腫瘍、閉塞性水頭症を認めため、同日当院緊急入院となった。

既往歴：2000年10月網膜芽腫にて左眼球摘出

家族歴：特記なし

入院時所見：意識レベルはJCS I-1、GCS E4V5M6で不機嫌。神経学的所見として右外転神経麻痺を認めた。

入院時検査所見：腫瘍マーカーはAFP1,0ng/ml以下、HCG-β 0,1ng/ml以下と正常であった。

入院後経過：入院時CT、MRI(Fig.1)上、松果体部腫瘍と著明な水頭症をみとめたため、神経内視鏡により入院同日に第3脳室底開窓術、腫瘍生検術施行。術後は水頭症の改善を認められたが、新たに鞍上部に腫瘍が認められた(Fig.2)。病理所見上、HE染色ではN/C比が高く核の大小不同など核異型の高度な細胞が認められ、また核分裂像が高頻度に存在し、免疫組織学的にはneurofilament(+), synaptophysin(+), neural componentを多く含んだ細胞と考えられ、松果体芽腫と診断された。また、既往の網膜芽腫の所見と比較すると、網膜芽腫に特徴的なロゼット形成は認められていないが、ほぼ同一な所見が得られた(Fig.3)。

以後以下のような経過となった。

- ①Ommayaバルブ、CVPカテーテル挿入
- ②化学療法：ICE 1コース(IFOS 900mg/m², CDDP 20mg/m², VP-16 60mg/m² day1-5)
- ③放射線照射：50.4Gy(全脳36、局所14.4Gy)
- ④骨髄幹細胞採取(40×10⁸個)
- ⑤化学療法：ICE 2コース
- ⑥化学療法：ICE 3コース

上記治療終了後ではMRI上腫瘍の著明な縮小を認めたが松果体部に残存病変認められた(Fig.4)ため、8月13日開頭腫瘍摘出術施行。

腫瘍は1cm大で一塊に全摘されたが、術後病理検体では辺縁部にviable tumorが認められた(Fig.5)。

術後28日意識障害、項部硬直、小脳症状認められた。そのため緊急MRI施行したところ、著明な髄液播種を認められた(Fig.6)ため、緊急化学療法(CPM(1200mg/m²)VCR(1,5mg/m²)CDDP(18mg/m²))、平行してMTX(5mg)髄腔内投与を行った。その後依然残存腫瘍認められたため、以下の要領で自家骨髄移植を併用した大量化学療法をおこなった。

コース1 cyclophosphamide 50mg/kg×2days
melphalan 60mg/m²×3days
+自家骨髄移植(20×10⁸個)

コース2 busulfan 4mg/kg/day×3days
thiotepa 200mg/m²×3days
+自家骨髄移植(20×10⁸個)

大量化学療法コース1終了後complete responseであった(Fig.7)。現在コース2を施行中である。

【考察】

pineoblastomaは高率に髄腔内播種(70%)がみられ、1年以内に半数が死亡するといわれているが、Guru-ranganらによる¹⁾pineoblastomaに対する自家骨髄移植を併用した大量化学療法では非再発期間が平均62ヶ月と良好な成績が得られている。また高線量放射線療法(局所66Gy)との組み合わせにより良好な成績が得られる。

本症例では腫瘍摘出後大量化学療法を予定していたが、患者の状態が不安定であったこともあり、約1ヶ月に渡り無治療の期間があり、その結果髄腔内播種が起きたと考えられる。

今回の症例を踏まえたnewly diagnosed pineoblastomaに対する治療戦略だが、まずmalignant germ cell tumorに対するprotocolに基づき化学療法(ICE)3コース、放射線療法を行い、その間に骨髄幹細胞採取を行う。その後残存腫瘍が認められなかった場合、ICE

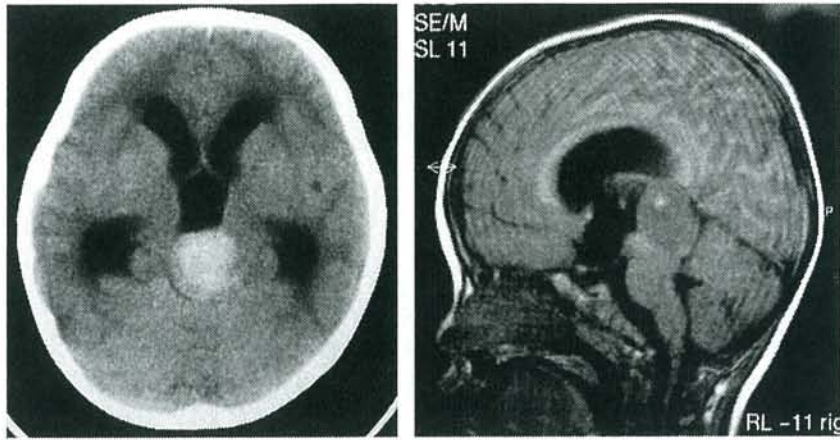


Fig.1

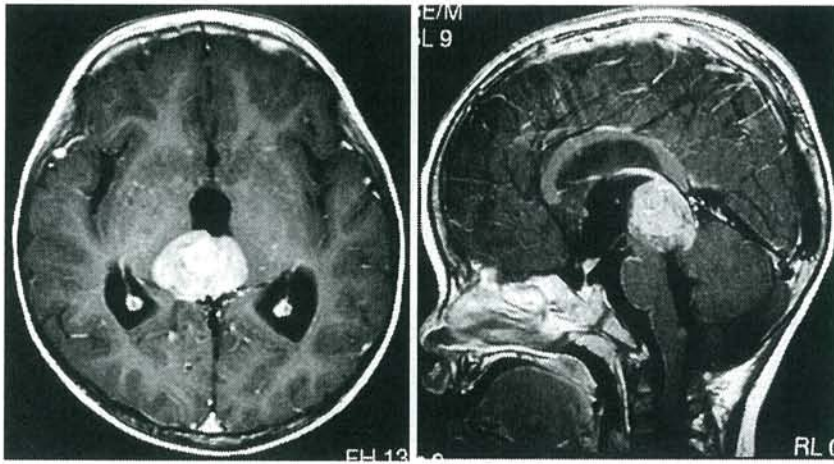


Fig.2

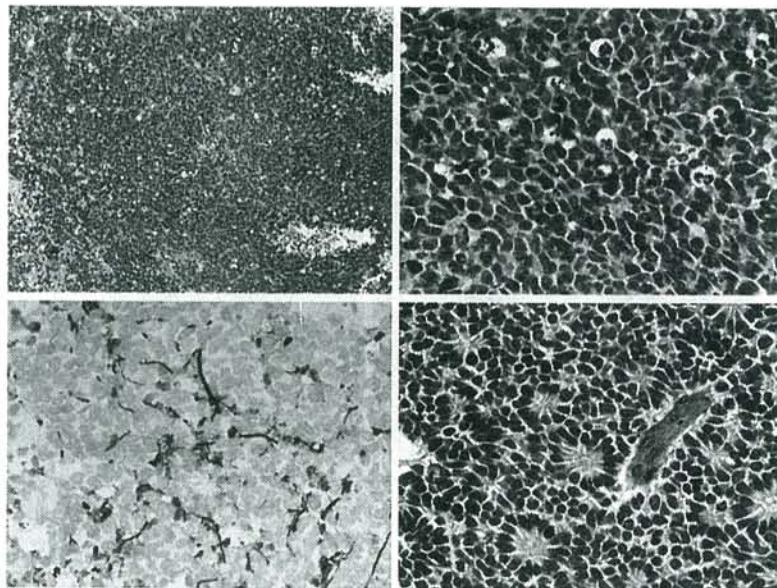


Fig.3

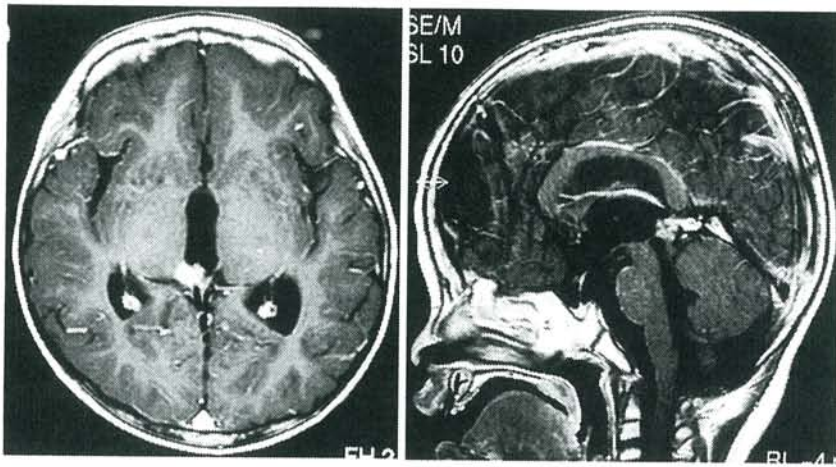


Fig.4

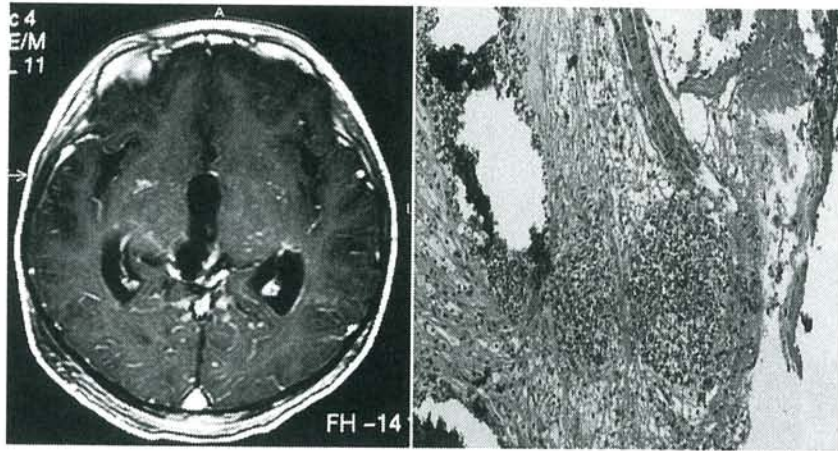


Fig.5

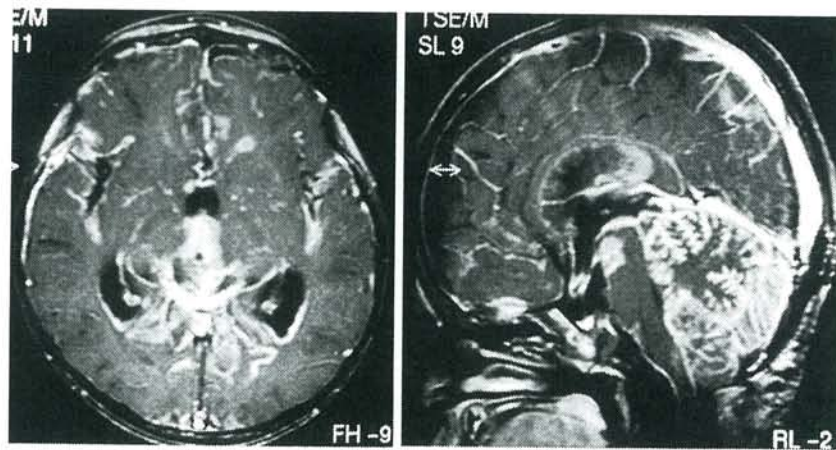


Fig.6

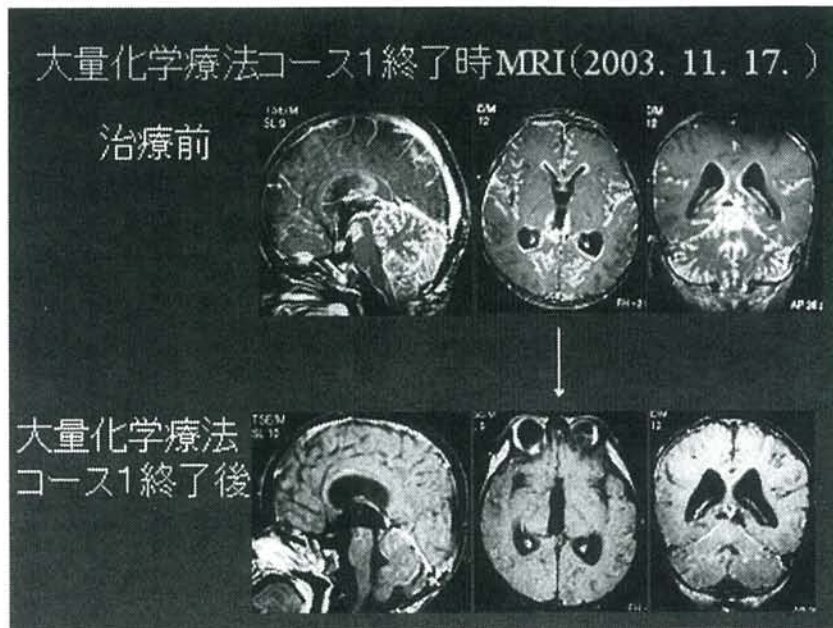


Fig.7

5コースを行う。残存腫瘍が認められた場合、腫瘍摘出術を行いほぼCRの状態にした後大量化学療法を行うかまたは大量化学療法を先に行い、その反応をみてからその後治療方針を決定するかのどちらかを行うべきであると思われる。

【結語】

網膜芽腫に続発した松果体芽腫の1例の臨床経過を報告した。内視鏡による水頭症の改善、生検が有用であった。放射線・化学療法を先行し、残存腫瘍の摘出を行ったが、残存腫瘍に viable tumor がある場合には後療法を早急に行う必要がある。また、今後は残存腫瘍が認められた場合にも骨髄移植を用いた大量化学療法を初期から考慮する。

【文献】

- 1) Gururangan S, Mclaughlin C, Quinn J, Rich J, Reardon D, Halperin E, Herndon J, Fuchs H, George T, Provenzale J, Watral M, McLendon R, Friedman A, Friedman H, Kurtzberg J, Vredenbergh J, Martin P: high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in children and adults with newly diagnosed pineoblastomas. *J Clin Oncol* 21: 2187-2191, 2003
- 2) De Potter P, Shields C, shields J: clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases. *J pediatr ophthalmol strabismus* 1994;31:26-31.
- 3) HolladayD, Holladay A, Montebello J, Redmond K: clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer* 67:710-715, 1991.

- 4) Amoaku W, Willshaw H, Parkes S, Shah K, Mann J: trilateral retinoblastoma; a report of five patients. *Cancer* 4:858-853, 1996.
- 5) Marcus D, Brooks S, Leff G, McCormick R, Thompson T, Anfinson S, Lasudry J, Albert D: trilateral retinoblastoma: insights into histogenesis and management. *Surv Ophthalmol* 43:59-70, 1998
- 6) Amare P, Jose J, chitalkar P, Kurkure P, Pai S, Nair C, Advani S: trilateral retinoblastoma with an RB1 deletion inherited from a carrier mother: a case report. *Cancer Genet Cytogenet* 111:28-31, 1999

髄液中好酸球増多を呈した放射線壊死の一例

Cerebral radiation necrosis associated with cerebrospinal fluid eosinophilia

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、放射線科²⁾、検査部病理³⁾、
九州大学大学院 医学研究院附属脳神経病研究施設内科部門⁴⁾

魚住 洋一¹⁾、苗代 弘¹⁾、福井 伸二¹⁾、島 克司¹⁾、
徳丸 阿耶²⁾、植松 稔²⁾、加賀田 豊³⁾、津田 均³⁾、小副川 学⁴⁾、吉良 潤一⁴⁾

【はじめに】

転移性脳腫瘍に対する放射線治療後に進行性の右片麻痺と頭蓋内圧亢進症状を呈した52歳女性の症例を経験した。髄液中の好酸球の増多を呈し、病理組織所見で放射線壊死組織の血管内に多数の好酸球の集簇を認めた。比較的まれな病態で、過去に同様の報告が無いので^{1,2)}報告する。

【症例】

症例は、52歳女性。主訴は、進行性の右片麻痺と意識障害である。現病歴：1998年肺癌(papillary adenocarcinoma: br+pa-pv+p1ly3v1n3pm0)で、上葉切除と胸部の放射線療法。2000年right temporo-parietal metastatic brain tumorで放射線治療(全脳40Gy/20fx, S-RT 35Gy/5fx)治療後、4cm大の腫瘍が3cm大の嚢胞性病変となる。2002年CT, MRI上mass effectの増悪を認めた(Fig.1)。C-11 methionine PETで集積なく放射線壊死と判断した³⁾。2003年6月右片麻痺が進行し歩行困難となる。さらに傾眠傾向が出現。Betamethasone 10mgを6週間内服すれど効果なく、浸透圧利尿剤の投与を行ったが効果がなかった。2003年7月25日開頭摘出術を施行。病理組織所見は広範な凝固壊死(Fig.2, upper left)と血管の硝子様肥厚(Fig.2, upper right)およびghost化した血管(Fig.2, lower left)とgliosis(Fig.2, lower right)であったが、さらに壊死組織の血管内にエオジン親和性の橙黄色に染まる均質粗大な顆粒(好酸性顆粒)を有し、核が2分葉で細かいクロマチン糸でつながれ細胞周縁に偏在し、細胞サイズは好中球に比べやや大きい多数の好酸球の集簇を認めた。術後、意識レベルは改善し麻痺も軽減したが、硬膜下水腫を併発し硬膜下腔腹腔内シャント術を行った。その周術期に腰椎くも膜下腔から採取した髄液検査(2003年8月27日 細胞数90/3(70-80%好酸球)TP163mg/dl Glu68)と硬膜下水腫内溶液に多数の好酸球を認めた(Fig.3)。

【考察】

患者には好酸球増多症を呈するような寄生虫などの感染症はなく、アトピーなどの素因もない。血中の好酸球数は正常であった。放射線壊死組織の血管内に多数の好酸球の集簇を認めたことから、壊死組織内に何らかの好酸球走化性因子が発現しているのではないかと推察している^{4,5)}。髄液中好酸球増多を呈する病態は、シリコンが導入される前のラテックス製のシャントシステムが使用されていた時代に、アレルギー性の髄液中好酸球増多がシャント機能不全の原因として報告されている⁶⁻⁸⁾。ほかに好酸球性脊髄炎の症例⁴⁾が知られているが、放射線壊死に合併したとの報告はなく、まれな病態と思われる。慢性炎症に局所のeosinophiliaを伴うことは知られており⁹⁾、放射線壊死の病態を考える上で興味深い。

Fig.1

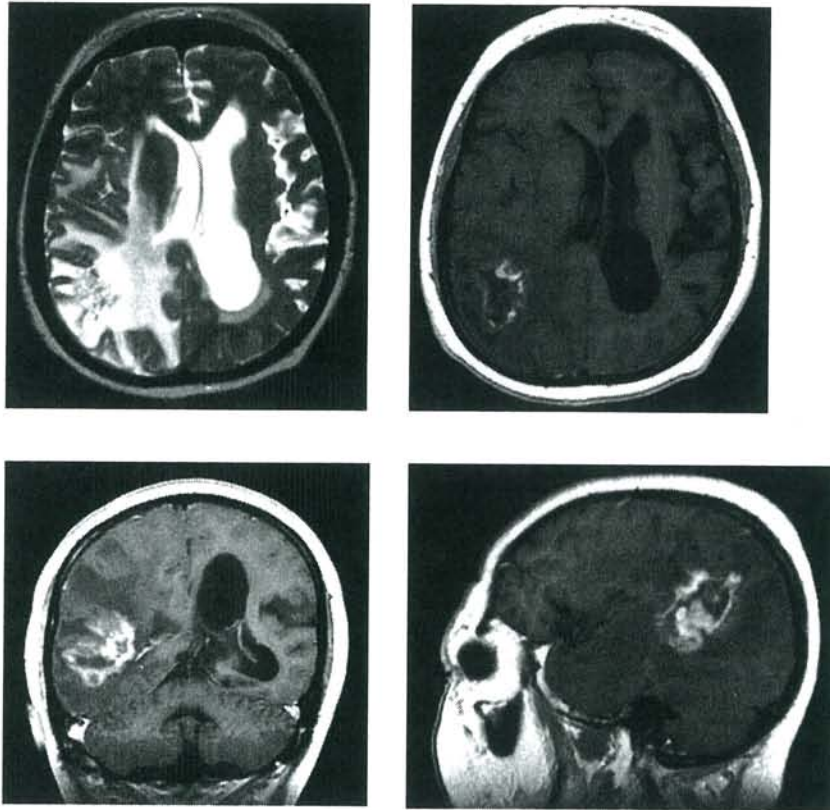


Fig.2

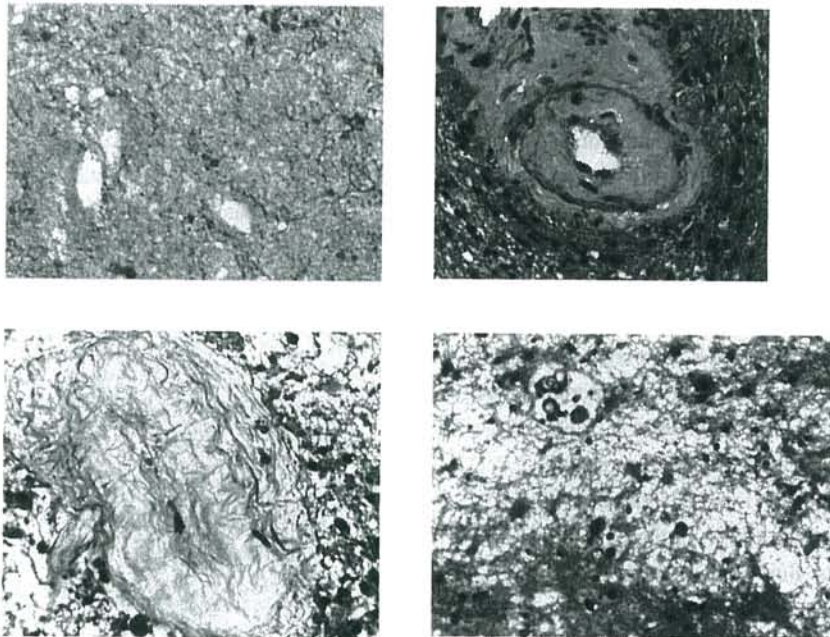
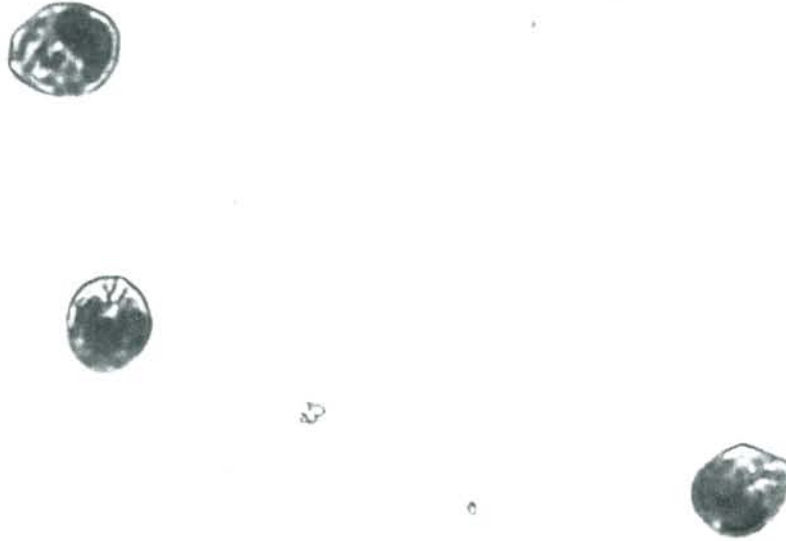


Fig.3



【文献】

- 1) Eyster EF, Nielsen SL, Sheline GE, Wilson CB: Cerebral radiation necrosis simulating a brain tumor. Case report. *J Neurosurg.* 40:267-271, 1974
- 2) Husain MM, Garcia JH: Cerebral "radiation necrosis": vascular and glial features. *Acta Neuropathol (Berl)* 36:381-385, 1976
- 3) Tsuyuguchi N, Sunada I, Iwai Y, Yamanaka K, Tanaka K, Takami T, Otsuka Y, Sakamoto S, Ohata K, Goto T, Hara M: Methionine positron emission tomography of recurrent metastatic brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery: is a differential diagnosis possible? *J Neurosurg* 98:1056-64, 2003
- 4) Osoegawa M, Ochi H, Kikuchi H, Shirabe S, Nagashima T, Tsumoto T, Tamura Y, Yamabe K, Takahashi H, Iwaki T, Kira J: Eosinophilic myelitis associated with atopic diathesis: a combined neuroimaging and histopathological study. *Acta Neuropathol (Berl)*.105:289-295, 2003
- 5) Kessler LA, Cheek WR: Eosinophilia of the cerebrospinal fluid of noninfectious origin: report of 2 cases. *Neurology.* 9:371-374, 1959
- 6) Tzvetanova EM, Tzekov CT: Eosinophilia in the cerebrospinal fluid of children with shunts implanted for the treatment of internal hydrocephalus. *Acta Cytol.* 30:277-280, 1986
- 7) Traynelis VC, Powell RG, Koss W, Schochet SS Jr, Kaufman HH: Cerebrospinal fluid eosinophilia and sterile shunt malfunction. *Neurosurgery.* 23:645-649, 1988
- 8) Mine S, Sato A, Yamaura A, Tamachi S, Makino H, Tomioka H: Eosinophilia of the cerebrospinal fluid in a case of shunt infection: case report. *Neurosurgery.* 19:835-6, 1986
- 9) Sarkar C, Lakhtakia R, Gill SS, Sharma MC, Mahapatra AK, Mehta VS: Chronic subdural haematoma and the enigmatic eosinophil. *Acta Neurochir (Wien).* 144:983-988, 2002

第26回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 防衛医科大学校 脳神経外科
苗代 弘

TEL 042-995-1211
E-mail nawa1957@me.ndmc.ac.jp

- 主 題 1) 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
2) 診断、治療に苦慮した症例

日 時 : 2003年12月13日(土) 14:00~19:40

場 所 : 東京女子医科大学 健保会館

住 所 : 東京都新宿区若松町10-2

当日連絡先 : 東京女子医科大学健康保険組合 03-3357-4996

事前連絡先 : 日本化薬㈱ 03-3237-5560

プログラム

I 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題 —その1—(発表10分 討論5分) 14:00~15:00
座 長 防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

- 1) 悪性神経膠腫に対する Npe6 を用いた PDT; Experimental study
東京医科大学医学部 脳神経外科 生天目浩昭、堤 将輝、秋元治朗、原岡 襄
第二生理 會沢勝夫
- 2) N-カドヘリン遺伝子を利用した悪性神経膠腫の浸潤と髄液播種の予防効果について: 動物実験による検討
弘前大学医学部 脳神経外科 浅野研一郎、大熊洋揮、関谷徹治
Department of Neurosurgery, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA
Christopher D. Duntzsch, Jon H. Robertson
- 3) malignant glioma の腫瘍抗原の検索—SEREX によるスクリーニング
横浜市立大学 脳神経外科 佐藤秀光、清水信行、末永 潤、林 明宗、菅野 洋、山本勇夫
University of Pittsburgh Cancer Institute 桑島成夫、岡田秀穂
- 4) 悪性グリオーマにおける L-type amino acid transporter 1 の発現と化学療法感受性
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、野村奈美子、大谷直樹、大井川秀聡、島 克司
微生物学 四ノ宮成祥
生理学第一 松尾洋孝
杏林大学医学部 薬理学教室 遠藤 仁、金井好克
東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男

II 教育講演 座 長 防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

- 1) 「悪性腫瘍と ER stress 」 (15:00~15:30)
東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男 先生
- 2) 「神経膠腫の MRI 診断」 (15:40~16:10)
防衛医科大学校 放射線科 徳丸阿耶 先生
(休憩 20分)

III 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題 —その2—(発表10分 討論5分) 16:30~17:30
座 長 防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

- 1) 悪性神経膠腫における 201TlCISPECT の有用性
東邦大学 脳神経外科 周郷延雄、榎田博之、野本 淳、横田京介、原田直幸、青木美憲
狩野利之、大塚隆嗣、大石仁志、清水義勝
- 2) 三次元再構築ソフトウェア Zed View を用いた脳腫瘍計測
東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座 荒井隆雄、高尾洋之、田中俊英、常喜達裕、村上成之、阿部俊昭
DNA 医学研究所 菊池哲郎
- 3) 悪性脳腫瘍再発例に対する自家腫瘍ワクチンの効果
筑波大学臨床医学系 脳神経外科¹⁾、セルメデシン株式会社²⁾
佐藤允之¹⁾、坪井康次¹⁾²⁾、石川栄一¹⁾、高野晋吾¹⁾、松村 明¹⁾、大野忠夫²⁾
- 4) 長期生存した神経膠芽腫の二例
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 大場茂生、広瀬雄一、吉田一成、河瀬 斌

Ⅳ 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題—その3—(発表 10分 討論 5分)

17:30~18:30

座長 防衛医科大学校 脳神経外科 大貫 明

1) Glioma 術後維持療法における漢方補剤(十全大補湯)・INF-beta 併用療法の免疫能改善効果

駿河台日本大学病院 脳神経外科 宮上光祐
 日本大学医学部 脳神経外科 片山容一

2) 再発悪性神経膠腫に対する Carboplatin/高圧酸素併用療法の治療経験—palliation 療法の可能性

杏林大学医学部 脳神経外科、久我山病院 脳神経外科 小林啓一、永根基雄、藤井芳樹、塩川芳昭

3) 当院での第2世代経口アルキル化抗癌剤"Temozolomide"の使用経験

埼玉医科大学 脳神経外科 三島一彦、西川 亮、松谷雅生

4) 当院における Glioblastoma 治療後の在宅ケアの工夫

昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁、国井紀彦、松本浩明、和田 晃、広田暢夫、飯田昌孝
 阿部琢巳

Ⅴ 診断、治療に苦慮した症例(発表 7分 討論 3分)

18:30~19:40

座長 防衛医科大学校 脳神経外科 大井川秀聡

1) 脳内転移をきたし死亡した成人小脳テント下 pilocytic astrocytoma の一例

都立大塚病院 高橋 恵、吉岡宏起、大坪 豊、東 幸郎、新村富士夫

2) 腫瘍内梗塞を来した悪性神経膠腫の2例

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 吉田泰之、田中克之、橋本卓雄

3) 両側大脳基底核部神経膠腫の一例

東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明、田中洋次、成相 直、武川麻紀、芳村雅隆、青柳 傑
 大野喜久郎

4) 診断・治療に難渋した松果体部腫瘍の一例

旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明、宮野 真、三井宣幸、菊地 統、林 恵充、竹林誠治
 櫻井寿郎、和田 始、中井啓文、田中達也

5) 組織診断困難な傍鞍部腫瘍の一例

東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生、川俣貴一、田中雅彦、佐藤慎祐、堀 智勝

6) 網膜芽腫に続発した松果体芽腫の1例

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 福岡講平、高野晋吾、鶴田和太郎、坪井康次、松村 明

7) 髄液中好酸球増多を呈した放射線壊死の一例

防衛医科大学校 脳神経外科 魚住洋一、福井伸二、苗代 弘、島 克司
 放射線科 徳丸阿耶、植松 稔
 検査部病理 加賀田 豊、津田 均
 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設 内科部門 小副川 学、吉良 潤一

* 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)を取得できます



共催：ニューロ・オンコロジーの会
 日本化薬株式会社

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第27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	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断—脳放射線壊死との鑑別に於いて—(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩—基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床—今後の展開(東北大学薬学部衛生化学・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) 悪性リンパ腫の化学療法(東京女子医大血液内科・押味和夫)
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) 悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司) 遺伝子治療の現状(日本医科大学第2生化学・島田 隆)
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) 癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
	特別講演	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断—脳腫瘍への応用を含めて—(金沢大学医学部核医学科・利波紀久) DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 - 各施設のプロトコールについて -
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄腫外腫瘍の治療の問題点について...特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について... (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	癌化学療法の分子標的-耐性とアポトーシス- (東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み
特別講演	変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療 (慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)	
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ grade III 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
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
	特別講演	ゲノムの定量的解析: SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム - up to date」 (国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」 (杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵医科大学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—
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
	特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)
第25回	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	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)
第27回	開催日	H16.4.17(土)
	世話人	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之
	テーマ演題	悪性神経膠腫における手術療法の役割
	教育講演	「抗がん剤の臨床薬理」 (国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信)
	教育講演	「小児癌化学療法の現状と問題点」 (聖マリアンナ医科大学 小児科 木下 明俊)
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例

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15年12月13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	桐生厚生総合病院
篠田 宗次	自治医科大学附属大宮医療センター
渋井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
清木 義勝	東邦大学医学部附属大森病院
高橋 弘	日本医科大学附属第二病院
坪井 康次	筑波大学医学部附属病院
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
西川 亮	埼玉医科大学附属病院
林 明宗	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター
菱井 誠人	順天堂大学附属順天堂医院
藤巻 高光	帝京大学医学部附属病院
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院
久保 長生	東京女子医科大学病院

編集後記

第26回ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、皆様のご協力でNeuro-Oncology(Tokyo):Vol 13(No.2)をお届けすることができました。

今回の会長は第26回は防衛医科大学脳神経外科 苗代弘先生にお願いし、島克司教授のご支援ですばらしい会でした。防衛医科大学放射線科 徳丸阿耶先生にはglioma画像診断における小病変の診断の重要性を、東大 新家一男先生からは悪性腫瘍とER stressに関するご講演をいただきました。本誌も13巻が終了し内容も皆様のおかげで充実してきました。脳腫瘍はその種類が多岐にわたり、診断治療に関してさまざまな問題が現れています。臨床腫瘍学とくに脳腫瘍ではこのような会を開くことにより、意見の交換、症例の検討などがきわめて重要になってきました。セカンドオピニオンが広まる今日、症例がだぶり、お互いに資料交換が必要になります。自分たちの利害よりも患者様のQOLや満足度をあげることを第一に考えつつ臨床の場で研鑽したいものです。この小雑誌が意見交換などの場になることが望まれます。年2回なのでご意見の度を掲載するには時間がかかりすぎます。メールにて何なりとご意見をいただければ皆様にお伝えいたします。第27回は聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克也先生が会長で在宅医療などを論じたいとのこと大変時代に即した、また今後必要性の増す分野です。治療成績の向上ばかりでなく、有意義な療養生活を送る手助けにわれわれも介護医療の分野にまで眼を向けるべきなのでしょう。内容はVol 14(No.1)でご報告いたします。皆様のますますのご支援とご活躍をお祈りします。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 13 No2.2003

2004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)