

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2004. vol 14. No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2004. vol 14. No 2

主題

“悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか”

“脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望”

“診断・治療に苦慮した症例”

【 目 次 】

はじめに 研究会会長 東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本 浩明

I 総説

CGH アレイと疾患ゲノム研究	2
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門(分子細胞遺伝) 稲澤譲治	

II 悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか。

Malignant astrocytoma に対する定位放射線照射(stereotactic irradiation)の効果	9
武蔵野赤十字病院 脳神経外科 玉置正史 ほか	

統計学的にみた悪性神経膠腫の治療成績	15
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之 ほか	

原発性悪性脳腫瘍の治療経験 ～新設がんセンター2年目の報告～	19
県立静岡がんセンター 脳神経外科 中洲庸子 ほか	

再発悪性神経膠腫に対する temozolomide 療法の経験および治療感受性の検討	22
杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄 ほか	

悪性グリオーマの治療成績 ～過去の治療成績との比較～	30
北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聡 ほか	

当科における悪性神経膠腫に対する最近の治療戦略と成績	35
東京慈恵会医科大学 脳神経外科 常喜達裕 ほか	

Oculo-cephalic lymphomatosis ～眼科医との連携～	41
東京医科大学医学部 脳神経外科 秋元治朗 ほか	

当科の頭蓋内悪性リンパ腫に対する high dose methotrexate 療法導入後の治療成績	43
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか	

III 脳腫瘍に対する「分子脳神経外科」の現状と展望

Malignant astrocytoma に対する O ⁶ -methylguanine-DNA methyltransferase 遺伝子の メチル化解析に基づくテーラーメイド化学療法	46
日本大学 脳神経外科 渡邊学郎 ほか	

悪性脳腫瘍に対する活性化自己リンパ球療法	52
東邦大学医学部付属佐倉病院 脳神経外科 山崎孝正 ほか	

IV 診断・治療に苦慮した症例

Advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension: report of two cases and search for an optimal management	57
東京女子医科大学 脳神経外科	チェルノフ ミハイル ほか
Neurofibromatosis Type2 の腫瘍容積からみた長期経過	64
東邦大学医学部 脳神経外科	狩野利之 ほか
診断までに長期間を有した中脳原発 germinoma の1例	70
北里大学医学部 脳神経外科	小泉寛之 ほか
治療抵抗性再発 gliosarcoma に対するアドリアマイシン単独療法	74
杏林大学医学部 脳神経外科	大西晶子 ほか
再発グリオーマに対する非開頭中性子捕捉療法の経験	79
筑波大学大学院 人間総合科学研究科	中井 啓 ほか
γ-knife 治療後再増大を繰り返し radiation necrosis と鑑別に苦慮した1例	82
昭和大学医学部 脳神経外科	泉山 仁 ほか
神経膠腫との鑑別が困難であった転移性視床腫瘍の一例	87
防衛医科大学校 脳神経外科	景山寛志 ほか
Gliomatosis cerebri の一例	90
東京医科歯科大学 脳神経外科	野尻武子 ほか

はじめに

国内外で発生した大きな自然災害が多くの尊い人命を奪った2004年、その暮れに行われた第28回ニューロ・オンコロジーの会を東京医科歯科大学 脳神経外科教室にて担当させていただきましたことは、大変光栄に存じています。

地震などの天変地異が猛威を振るうと人間の存在感の小ささや非力を実感せずにはいられませんが、いやいやそんなことはない、これまで人類が成し遂げてきた偉業の数々に思いをはせながら、私たち脳神経外科医が脳腫瘍の診療、研究にいかに関与できるか、すべきかを考え直す機会にもなるのではないのでしょうか。

さて、今回の主題ですが、「悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか」「脳腫瘍に対する分子脳神経外科の現状と展望」としてみました。前者としては悪性神経膠腫に関するご報告が大勢で、この高頻度の脳腫瘍が依然いかにチャレンジングであるかが歴然といたしました。各施設でさまざまな工夫が取り込まれ、その結果が綿密に解析されご発表いただいたことに価値があると考えます。それらの知見を私たちが共有し、今後のよりよい臨床に役立てる必要性、重要性を感じました。また悪性リンパ腫に関するご報告は、この腫瘍に対する治療上のpitfallを明示していただき参考になりました。一方、後者の主題に関連したセッションには演題数は少ないものの、いずれも将来的な期待や方向性が示唆される貴重なご報告であったと思います。

教育講演は東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野教室の稲澤譲治教授から「がんのトランスレーショナル・ゲノミクス」のタイトルでご講演いただきました。高精度のゲノムアレイの開発とそれを駆使した各種がんの網羅的ゲノム構造異常のスクリーニング、さらには新規がん関連遺伝子の同定と、多岐にわたる最新の先端的なご研究内容を、限られた時間内にもかかわらず大変にわかりやすく解説いただきました。難しい内容ではありましたが、会場の先生方には強い印象と同時に新しい研究へのヒントを与える、示唆に富んだ内容であったのではないのでしょうか。

終盤には恒例の「診断・治療に苦慮した症例」セッションで、興味深い症例のご報告が相次ぎ、盛会のまま、さほどの時間延長なく終了できました。発表された先生方をはじめ座長の先生方、最後まで参会いただいた先生方のご協力の成果にほかなりません。

最後に、今回このような機会を下さった久保長生先生をはじめとする本会世話人の先生方、本会の運営をご支援いただいている日本化薬株式会社の皆様に改めて深謝申し上げます。

第28回 ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長

東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明

CGHアレイと疾患ゲノム研究

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門(分子細胞遺伝)

稲澤 譲治

【はじめに】

2004年春のNature Genetics誌は、癌のゲノム解析において重要な二つの論文を掲載した。一つは、3月号のヒト全ゲノムを32,433個のBACクローンで隙間なくカバーしたDNAタイリングアレイ (tiling array) の完成を報告する論文であり¹⁾、他一つは、翌4月号の44,750例の腫瘍染色体のデータベースを基に胃癌や肺癌などの上皮性固形癌においても、その癌化の初期段階で白血病と同じように「染色体転座による遺伝子異常」が起きている可能性を示す論文である²⁾。ここではまず最初に、私たちが1998年から着手して標準化したゲノムDNAアレイ(またはCGHアレイとも言う)を紹介し、次に、何故、これら二編の論文が、癌のゲノムサイエンス研究に重要な意味を持つかを述べてみる。

【CGHアレイ法】

Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法は、細胞から抽出した高分子DNAをプローブに、第1番～22番、XYの全てのヒト染色体を対象に細胞に起きた染色体コピー数の変化(欠失、過剰、増幅)を測定するゲノム解析技術として登場した³⁾。この方法は、従来法では困難であった固形腫瘍の染色体異常の検出に威力を発揮した。とりわけ、このCGH法を用いて新しい遺伝子増幅領域が次々と特定され、その増幅領域より多くの新しい癌関連遺伝子が同定されてきている^{4,5)}。各種の腫瘍のゲノムコピー数異常のデータベースも構築されてきている(図1)。しかし、分裂中期細胞の染色体標本を利用するCGH法はあくまで染色体レベルの解像度であり、1コピーの増減は、少なくとも5～10Mb程度の異常でなければ、これらを検出することは不可能である。その解像度はあくまで染色体レベルであった。一方、腫瘍のみならず奇形症候群などの本態不明の遺伝疾患、さらに自閉症や精神発達遅滞などにおいて、数10kb～数Mbのサブバンドレベルの染色体異常が起きており、このような submicroscopic genome alterations が病態発現と密接に関連している可能性が示唆されてきている。これら疾患の病態解明の糸口を見出すためにも微細染色体異常のゲノムワイドに検出を可能にするツールの開発が待望されていた⁶⁾。そして、これを実現するもの

としてCGH法のDNAマイクロアレイへの応用法が開発された。その開発はドイツ国立癌研究所のLichter P博士やUCSF癌センターのPinkel D, Albertson D, Gray J博士らの二つの研究グループによって先鞭が切られ^{7,8)}、現在では、私たちを含むいくつかのグループが標準化に成功している。私たちは1998年よりアレイ化CGH法の技術開発を行い、2倍体ゲノムを背景に、そこに生じた1コピーの変化を検出できる高精度ゲノムアレイを実用化し、その応用法の開発を進めてきた⁹⁾。

【CGHアレイの作製】

高精度のCGHアレイを標準化するには、技術的に克服すべき幾つかの律速段階があった。その一つは、スライドガラス上にアレイ化するDNAの選択と資源的な確保である。アレイ化するDNAとしては、数100 kbのヒトゲノム断片をクローン化したBAC/PACクローンを鋳型に、DOP-PCR法、アダプターPCR法、Rolling Circular法などでクローン化DNAを増幅して使用するが多い⁹⁾。私たちは高純度BAC/PACクローンDNAを共同研究者の大木操、細田文恵の両博士(国立がんセンター研究所)によって改良されたアダプターPCR法で増幅する方法を採用している¹⁰⁾。染色体ベクターのBACクローンはプラスミドクローンなどとは異なり、1細胞(細菌)あたり1コピーのクローン化DNAの収穫を可能とするのみである。したがって、通常の細菌培養で回収できる量には限りがある。しかし、アダプターPCR法によってクローン化DNAを10,000倍以上に増幅することで、アレイ化DNAの無尽資源化を図ることが可能になる。また、この時使用するアダプターPCR用プライマーの5'末端をアミノ化することで増幅DNAの末端アミノ化を行い、これをアミノ化オリゴDNA固定用スライドガラスにインクジェット方式のスポッターを使用してアレイ化を行っている¹⁰⁾。さらに、独自にハイブリダイゼーションチャンバーを作製し(特許申請中)、限られたスポットエリアに少量の高濃度試料DNAのハイブリダイゼーション液を利用して、高効率のハイブリダイゼーション条件を確保できるようにしている。これらの改良により、低いバックグラウンドと高いS/N比を得る条件を調整し、最終的にBACクローン内ゲ

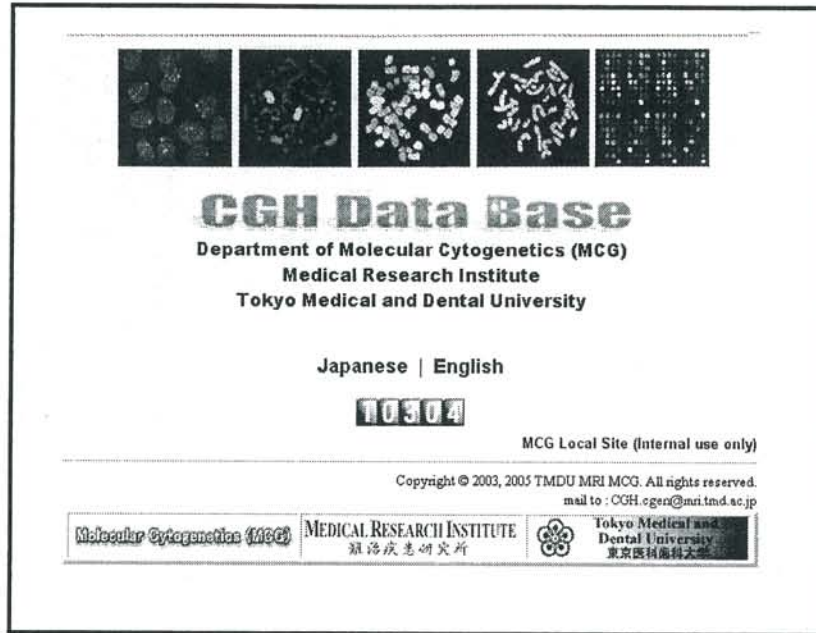


図1

各種腫瘍のゲノムコピー数異常をCGH法で解析し、その結果をデータベース化して2003年7月29日より東京医科歯科大学にサーバを置き公開している。このCGH Data Base (<http://www.cghtmd.jp/cghdatabase/index.html>)は、米国NCBIのゲノムデータベースにリンクが張られており、CGH database Japanとして紹介されている。

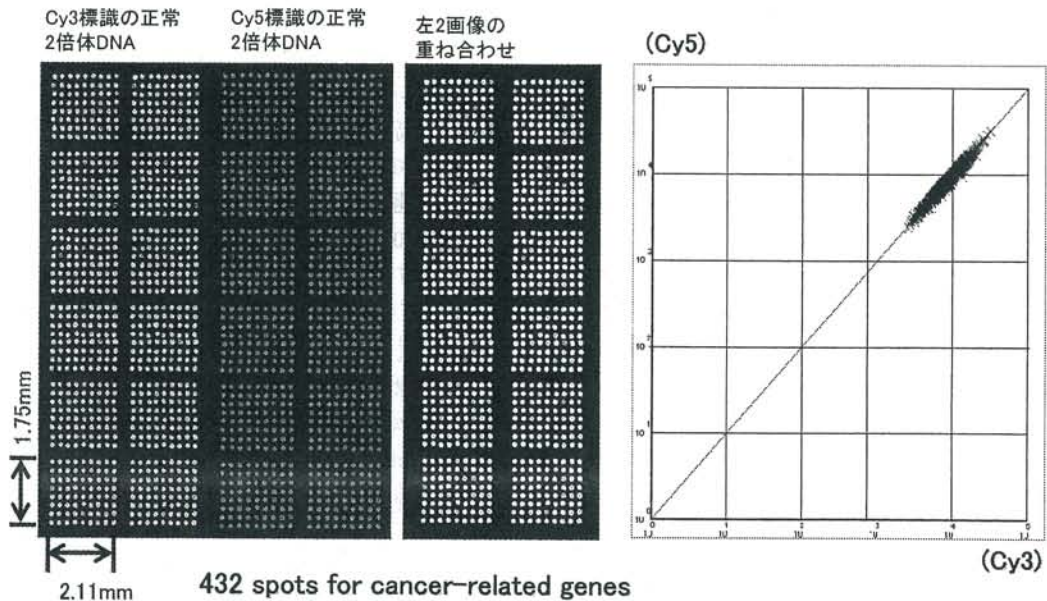


図2a インクジェット方式で作製したCGHアレイ

インクジェット方式でアレイ化したCGHアレイ。正常2倍体細胞DNAをそれぞれCy3, Cy5で標識してはいぶりサイズして、蛍光をスキヤナで取り込んだ画像である。左に各スポットのscattered-plotをしましたが、各スポットのシグナル強度は高く、また1:1の基線上2xSD以内に配置しており、自作ゲノムアレイが高いS/N比が得られていることがわかる。

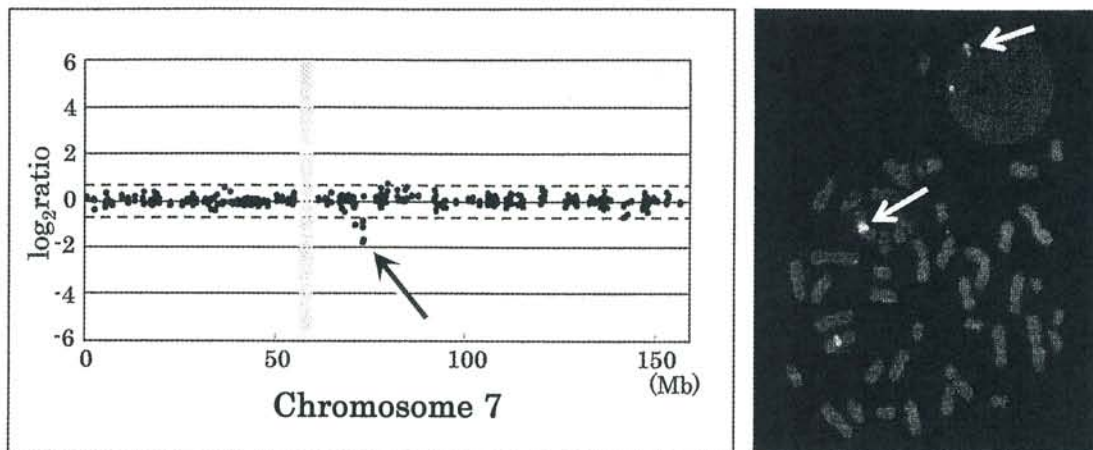


図2b CGHアレイでWilliams症候群の7q11.23ヘミ欠失を検出する

Williams症候群は7q11.23の欠失を特徴とするgenomic disorderの一つである。同領域に約50kbのヘミ欠失を認める患児のリンパ球DNAでMCG Whole Genome Array-4500を用いて解析した(左)。矢印に示すように7q11.23のBACクローンでヘミ欠失を検出する(右)。FISH法で確認した。矢印は正常のアレルをさしており、コントロール(赤)と欠失領域クローン(緑)がともに検出されるが、他一方のアレルでは赤シグナルのみを検出し、ヘミ欠失を確認する。

ノムに起きた数10kbレベルのヘミ欠失を検出する高精度の標準化に成功した(図2)。

従来の染色体標本を利用するCGH法では、10Mbレベルの大きな欠失しか検出できない。このため、例えば病型に共通する欠失領域が見つかった場合でも、その欠失を指標に癌抑制遺伝子をポジショナルクローニング法によって単離することは、例えるならば、底の見えない深い大きな池に落としてしまった金貨を探すほどに困難な作業であり、決して現実的ではない。しかし、CGHアレイでは数10kbのホモ欠失、あるいはヘミ欠失を検出することも可能であり、これによって見出された微細な欠失を糸口に癌抑制遺伝子の単離へと向かうことは、極めて現実的なアプローチ法である¹¹⁾(図3)。また、1コピーの欠失や過剰によるhaploinsufficiency(ハプロ不全)はgenome disorder(ゲノム病)¹²⁾と総称される微細な染色体断片のコピー数異常が原因で惹起される遺伝性の疾患だけでなく、腫瘍のゲノム構造異常としても意義が見出されてきており¹³⁾、CGHアレイ法はゲノム構造異常に基づく疾患の原因遺伝子の探索に大きな役割を果たすことは疑いのないところである。さらに、CGHアレイは既知の染色体異常症や癌のゲノム構造異常のハイスループット解析が可能であり、遺伝子・染色体診断の臨床応用には極めて実用的といえる。実際、私たちは既知染色体異常症やサブテロメアの微細染色体異常を検出する診断法としてCGHアレイ法を標

準化しており、2005年春より、小児科医師の協力を得て、従来の染色体分析法を補完し、あるいは、一部これに置き換えることのできる技術として実用レベルであるか否かの検討を進めている。表1ならびに以下に私たちが作製したCGHアレイを示す⁶⁾。

- ①全染色体を4523個のBACクローンでカバーする高密度アレイ(MCG Whole Genome Array-4500)、
- ②800種類の癌関連遺伝子を搭載した多項目癌関連遺伝子異常検出アレイ(MCG Cancer Array-800)、
- ③20Mb染色体領域を212個のBAC contigでカバーするアレイ(MCG 1p36-Contig Array)、
- ④X染色体全域を1003個のBACでカバーしたアレイ(MCG X-tiling Array)、
- ⑤既知の疾患座位を561個のBACでカバーした遺伝疾患の診断用アレイ(MCG Genome-Disorder Array)、

さらに、上記に加えてDNAメチル化領域の網羅的検出アレイシステム(BAC arra-based MCA; BAMCA)の確立やクロマチン免疫沈降法(Chromatin immunoprecipitation, ChIP)法のBACアレイへの応用(ChIP on chips)を試みている⁶⁾。特にBAMCA法は遺伝子コード領域だけでなく、従来、junk配列とされてきたヒトゲノムの95%以上を占める非コード領域のDNAメチル化の状況を概観することが可能であり、これらのツールは癌ならびに遺伝疾患の原因遺伝子同定と機能の解析を加速するものと期待できる。

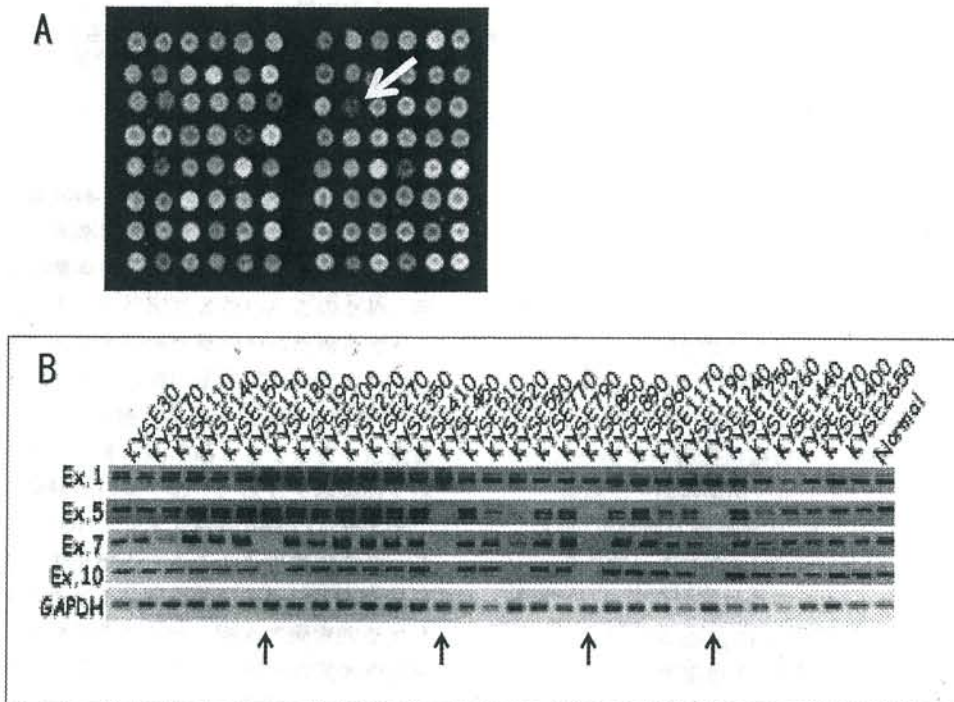


図3A CGHアレイによる食道扁平上皮癌におけるホモ欠失の検出と癌抑制遺伝子LRP1B遺伝子の同定

食道扁平上皮癌(ESC)のゲノム異常スクリーニングを実施した。ホモ欠失領域に座位するクローンスポットは明瞭な赤色で識別できる。本BACクローンはLRP1B遺伝子のみを保有しており、LRP1B遺伝子がESCの癌抑制遺伝子候補であることが示された。

図3B 食道がん細胞株の4例にLRP1Bのホモ欠失をPCRで確認した

実際、genomicPCRでESC細胞株の44例中6例(13.7%)にホモ欠失を検出し、さらに外科切除ESC検体では70例中30例(42.9%)にホモ欠失を検出した。

表1
カスタムメイドのCGHアレイ(MCG array)

- 1) Whole Genome Array 4500
 - Covers all of 24 human chromosomes with 4523 BACs
- 2) Cancer Array800
 - Harbors 800 known cancer-related genes
- 3) 1p36-Contig Array
 - Spans the 1p36 region (20Mb) with 212 BACs
- 4) X-tiling Array
 - Covers whole chromosome X with 1003 BACs
- 5) Genome Disorder Array
 - Harbors 561 BACs for diagnosis of genetic diseases

【Mitelman博士のOrthodox Concept】

高齢化の急速に進む我が国において、癌による死亡者は2000年には30万人、2020年には約45万人に達すると予測されており、その画期的な診断、治療、予防法の開発が強く望まれている。これを実現するためにも、癌の分子病態解明は焦眉の急といえる。白血病や悪性リンパ腫といった造血器腫瘍(hematological malignancies; HM)は全腫瘍の10%であり、残りの90%は固形腫瘍、特に肺癌や大腸癌などの上皮性固形腫瘍(epithelial solid tumors; ET)が占めている。HMの染色体異常は一般に単純である。表2に示すように、2003年12月においてMitelmanのデータベース(<http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>)に登録された31,901例の染色体異常の集計から363種類の再現性ある染色体均衡転座(recurrent balanced aberrations; RBA)が確認され、さらにそれらの転座切断点からは209種類の融合遺伝子と205種類の再構成遺伝子が単離・同定されることが示された²⁾。一方、ETの染色体異常は一般に極めて複雑である。その中で分析に耐えうるものは6,246例であり、この中から61種類のRBAが特定され、現在までに転座切断点より融合遺伝子29種類、再構成遺伝子46種類が明らかにされている。これらの結果は、ETにおいて染色体分

析が困難であることを改めて示す一方、ETにおいて61種類のRBAが見出されたとする結果は、ETにおいてもRBAの頻度が決して低いものではないことを浮き彫りにした。事実、AML、ALLなどのHMの7病型と、ET、さらに間葉系腫瘍(mesenchymal tumors; MT)において、個々の症例数と発見されたRBA、融合遺伝子、再構成遺伝子の数は、直線的な相関をもつことが示された(図4)。加えて、(1)ETの転座切断点の遺伝子の多くはHM同様に転写関連因子やチロシンキナーゼの遺伝子であること、(2)ETV6, EWSR1, HMG2などの遺伝子が、HM、ET、MTのそれぞれにおいて切断点遺伝子として見つまっていること、さらに(3)ETV6-NTR3の遺伝子再構成はAML、乳児線維肉腫、中腎腫、乳癌など、病型の区別なく発見されている事実がある。これらを根拠に、Mitelman博士は、従来、ETはゲノム不安定性を背景に癌抑制遺伝子の機能喪失がその多段階発癌過程の初期段階に一義な意味をもつと考えられているが、実際には、ETにおいてもHMと同様、染色体転座によって起こる切断点遺伝子の脱制御が重要であるとの結論を導き、この概念を“unorthodox concept”として述べている²⁾。

表2

44750症例のデータベース登録から明らかにされた核型異常と切断点遺伝子異常の数

腫瘍病型	核型異常	再現性のある均衡型転座	融合遺伝子	再構成遺伝子
造血器腫瘍				
急性骨髄性白血病(AML)	10,718	126	86	97
急性リンパ性白血病(ALL)	6,497	112	62	69
慢性骨髄増殖性疾患(CMD)	3,566	28	22	30
骨髄異形性症候群(MDS)	3,569	27	22	32
B細胞悪性リンパ腫(B-ML)	5,295	104	49	52
形質細胞不全(PCD)	1,209	17	13	17
T細胞悪性リンパ腫(T-ML)	1,047	17	16	27
造血器腫瘍の総計	31,901	363	209	205
固形腫瘍				
間葉系腫瘍(MT)	5,011	54	38	50
上皮系腫瘍(ET)	6,246	61	29	46
固形腫瘍の総計	11,257	111	64	87
全腫瘍の総計	43,158	463	271	275

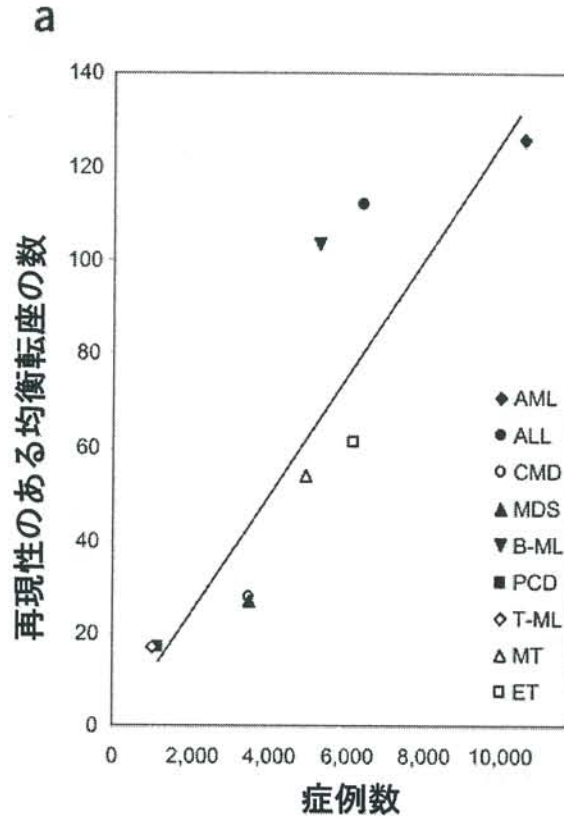


図4

Mitelman博士はデータベースをもとに6,246例の上皮性固形腫瘍の染色体分析で61種類の再現性ある均衡転座が特定されており、その頻度は造血器腫瘍と比較して決して低いものではなく、単に分析症例数に依存する結果であることを示し、上皮性固形腫瘍においても、その癌化のメカニズムにおいて白血病と同様、染色体転座による遺伝子異常が重要であるとする概念を報告した。AML, ALL, CMD, MDS, B-ML, PCD, T-MLはそれぞれ造血器腫瘍の病型を略である。MT (Mesenchymal tumors、間葉系腫瘍)、ET (Epithelial tumors、上皮性固形腫瘍) (Mitelman F. et al., Nat Genet. 2004 ; 36より引用改変)

【CGHアレイによる不均衡染色体転座切断点の検出】

Mitelmanのデータベースの分析から示された“上皮性固形腫瘍(ET)の多段階発癌における染色体転座の一義性”が事実であるならば、一般に我々が目の当たりにするETの複雑な染色体異常の陰に白血病と同様に融合遺伝子や再構成遺伝子を惹起する染色体均衡転座(RBA)が隠れていることになる。つまり、ETの発癌過程において、(1)その初期に染色体転座が惹起され切断点遺伝子の異常が起きる、(2)その後、ゲノム不安定性に基づく複雑な数と構造の染色体異常が付加される。その結果、(3)初期に起きた転座はマスクされ、癌化に積極的に関与する転座遺伝子を持たない側の派生染色体が消失する。このことが、ETにおいて特異的染色体転座の発見を困難にしている。この仮説が正しいとすれば、複雑な染色体構成をとるETでは、不均衡型の染色体転座の切断点こそが一義的な意味をもつ遺伝子座であることになる。

CGH法を基盤にする限り、アレイ法であってもコ

ピー数に過不足のない均衡型染色体異常を検出することは不可能である。しかし、不均衡型染色体異常の場合、その転座切断がアレイ化したクローンの中に存在すれば、これをゲノムコピー数の差として検出できる。実際、冒頭で紹介したIshkanianを筆頭著者とするNature Genetics論文では、コピー数の変化の分岐点にあるBACクローンが不均衡転座の切断点そのものを含んでいたことを報告している。意味が有るか無いかも不明であったが故に、転座切断点のクローニングを真正面から取り組むことがなされてこなかったETにおいて、Mitelmanの報告とtiling arrayの完成を告げる二つの論文は、ETのゲノム解析に大きな方向性を与えるものである。ヒト全染色体をカバーするtiling arrayによって検出される上皮性固形腫瘍のゲノム上のコピー変化の分水嶺にこそ、Mitelmanの予言するETの染色体転座があるのかも知れない。その検証が進みつつある。

【文献】

- 1) Ishkanian AS, Malloff CA, Watson SK, DeLeeuw RJ, Chi B, Coe BP, Snijders A, Albertson DG, Pinkel D, Marra MA, Ling V, MacAulay C, Lam WL. A tiling resolution DNA microarray with complete coverage of the human genome. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 299-303.
- 2) Mitelman F, Johansson B, Mertens F. Fusion genes and rearranged genes as a linear function of chromosome aberrations in cancer. *Nat Genet.* 2004 ; 36 : 331-4.
- 3) Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science.* 1992 ; 258 : 818-21.
- 4) Sakabe T, Shinomiya T, Mori T, Ariyama Y, Fukuda Y, Fujiwara T, Nakamura Y, Inazawa J. Identification of a novel gene, MASL1, within an amplicon at 8p23. 1 detected in malignant fibrous histiocytomas (MFH) by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1999 ; 51 : 511-15.
- 5) Imoto I, Yang ZQ, Pimkhaokham A, Tsuda H, Shimada Y, Imamura M, Ohki M, Inazawa J. Identification of cIAP1 as a candidate target gene within an amplicon at 11q22 in esophageal squamous cell carcinomas. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 6629-34.
- 6) Inazawa J, Inazawa J, Imoto I. Comparative genomic hybridization (CGH)-arrays pave the way for identification of novel cancer-related genes. *Cancer Science* 95. 559-563, 2004.
- 7) Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S, Nickolenko J, Benner A, Dohner H, Cremer T, Lichter P. Matrix-based comparative genomic Hybridization : biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 1997 ; 20 : 399-407.
- 8) Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 1998 ; 20 : 207-11.
- 9) 平沢 晃、稲澤譲治. がんゲノム増幅領域と原因遺伝子. 血液・腫瘍化, 48(2): 175-181, 2004.
- 10) 井本逸勢、稲澤譲治. マイクロアレイ技術を用いたCGH解析 : CGHアレイ法. 細胞工学 23(3): 355-361.
- 11) Sonoda I, Imoto I, Inoue J, Shibata T, Shimada Y, Chin K, Imamura M, Amagasa T, Gray J, Hirohashi S, Inazawa J. Frequent silencing of low density lipoprotein receptor-related protein 1B (LRP1B) expression by genetic and epigenetic mechanisms in esophageal squamous-cell carcinoma. *Cancer Res*
- 12) Shaw CJ, Lupski JR. Implications of human genome architecture for rearrangement-based disorders : the genomic basis of disease. *Hum Mol Genet.* 13 R57-64. 2004.
- 13) Osato M, Yanagida M, Shigesada K, Ito Y. Point mutations of the RUNx1/AML1 gene in sporadic and familial myeloid leukemias. *Int J Hematol.* 74 : 245-251, 2001.

Malignant astrocytomaに対する定位放射線照射 (stereotactic irradiation)の効果

The effectiveness of stereotactic irradiation to the malignant astrocytomas

武蔵野赤十字病院 脳神経外科

玉置 正史、富田 博樹、戸根 修、秋元 秀昭、重田 恵吾、富士井 睦

【はじめに】

anaplastic astrocytoma (grade 3) (以下AA) および glioblastoma multiforme (grade 4) (以下GBM) から成るいわゆる malignant astrocytoma は、依然として治療に難渋する脳腫瘍である。その原因として、可及的全摘出がその予後の延長に有意に影響することがわかっていながら、腫瘍の位置によっては、全摘出ができない場合に、この残存腫瘍に対して確実に有効に作用する治療法がないこと、あるいは摘出手術と術後放射線化学療法からなる初期治療を終えた後での再発に対処する有効な治療法が確立されていないことなどが考えられる。このような状況下で、定位的放射線照射 (stereotactic irradiation) は、その照射法の特長から、抗腫瘍効果ならびに複数回の治療が可能であるという2点で期待のもてる治療法と言える。そこで、当施設において malignant astrocytoma に対して本法を用いた治療結果と問題点を症例を提示しながら報告する。

【対象と方法】

2000年から2004年までに定位的放射線照射、即ち1回照射の stereotactic radiosurgery (以下SRS) および、定位的分割照射である stereotactic radiotherapy (以下SRT) を行った glial tumors 26例中、治療後の追跡が十分に行われている malignant astrocytomas は13例 (治療回数は16回) であった。これら13例の年齢は30~71歳 (平均年齢: 54.4歳) で、男性5例、女性8例。AAは6例、GBMは7例だった。SRSあるいはSRT後の follow up 期間は4ヶ月から31ヶ月 (平均14.2ヶ月) で、現在のところ、生存7例、死亡6例である。

治療方針として、腫瘍の全摘出が成された場合は、ACNUと vincristine を用いた同調放射線化学療法 (60 Gy) を行い (6週間)、その後外来にて、ACNUのみの維持治療 (点滴静注) を8~12週間隔で行った (約2年間)。これら経過中に再発が見られた場合は、SRSの場合は原則的には辺縁線量20Gy (80%) を照射し、SRTの場合は辺縁線量5Gy (80%) の5回分割照射とした。

一方、初期治療で全摘出ができず、腫瘍が残存した場合、その残存腫瘍の大きさが、直径3cm以下のものには、SRSを外照射と同様に後療法として組み入れ、その場合外照射はACNUと vincristine を用いた同調放射線化学療法は50Gyに減じて行い、残存腫瘍にはSRSとして辺縁線量15Gy (50~80%) を追加照射することを原則とした。また残存腫瘍の直径が3cmを越えるものには、外照射50Gyに、さらにSRTを辺縁線量5Gy (80%) の5回分割照射として追加照射した。

このようなプロトコールで治療を行った症例のそれぞれの治療時期の分布をTable 1に示す。即ち、腫瘍全摘出群では、術後の放射線化学療法中に再発するものはなく、ACNU維持治療中に1例再発が見られ、これはSRSで治療した。またその後の経過観察中に再発したものは4例あり、SRSとSRTをそれぞれ2例ずつ行った。一方、腫瘍部分的摘出群では、放射線化学療法中にSRSを行ったものが5例、SRTを行ったものが1例あり、ACNUの維持治療後の経過観察中に再発した2例はすべてSRSで対処した。

また各治療群をTable 2から4に示す。初期治療にSRSを行った5例は、全例手術で部分的摘出が成されたものである (Table 2)。これらのうち、2例に後療法中に残存腫瘍の増大が見られた (Case 1, 5)。再発部にSRSを行った群をTable 3に示した。いわゆる complete remission (CR) からの再発は3例に見られた (Case 6, 7, 9)、Case 8は左 insular の grade 2 astrocytoma の悪性転化例、Case 10は部分的摘出後の後療法ならびにACNU維持治療を終えた後の経過観察期間中 (observation) の残存腫瘍の再増大例で、再手術後の残存部にSRSを行った。最後にSRTを行ったものは3例であった (Table 4)。Case 11は右前頭葉の grade 2 astrocytoma の症例で、初期治療でCRであったものが、悪性転化として再発し (grade 4)、再手術後の残存部分にSRTを行った。Case 12は部分摘出後の残存部にSRTを行ったものである。Case 13は、初期治療で全摘出後、CRであった grade 3 astrocytoma の症例で、初期治療後の経過観察期間中に再発した腫瘍に対してSRTを行った。

Table 1

operation	Chemo-radiation ACNU/VCR	ACNU maintenance	obseravation
gross total removal		SRS : 1 case	SRS : 2 cases SRT : 2 cases
subtotal/partial removal	SRS : 5 cases SRT : 1 case		SRS : 2 cases

Table 2

Case	Age/Sex	grade / location	Dose*(%)	Results	follow-up
1. NH	61/F	3 / Rt. Frontal	19/15(80)	PR	10 months
2. OH	61/F	3 / Rt. Occipital	30/15(50)	NC	30 months
3. SH	70/F	3 / Lt. Temporal	21/15(70)	PR	24 months
4. AY	71/F	4 / Rt. Frontal	30/15(50)	PD	
5. ST	47/F	4 / Lt. Temporal	25/15(60)	PR	2 months

*:central dose/marginal dose (Gy)

PR: partial response, NC: no change, PD: progress disease

Table 3

Case	Age/Sex	grade / location	Dose*(%)	Results	follow-up
6-1 FK	60/F	4 / Rt. Parietal	25/20(80)	NC	4 months
6-2 FK	61/F	4 / Rt. Parietal	25/20(80)	PD	
6-3 FK	62/F	4 / Rt. Parietal	25/20(80)	PD	
7 TJ	59/M	3 / Lt. Parietal	25/15(60)	NC	10 months
8 YK	49 M	4? /corpus callosum	33/20(60)	PD	
9 YS	38/M	4 / cerebellum corpus callosum	29/20(70)	NC	2 months
10 NT	30/F	3 / Lt. Temporal	33/20(60)	CR	2 months

*:central dose/marginal dose (Gy), CR: complete remission,

PR: partial response, NC: no change, PD: progress disease

Table 4

Case	Age/Sex	grade / location	Dose	Results	follow-up
11-1 FK	36/F	4 / Lt. Frontal	5Gy X 5	PR	6 months
11-2 FK	36/F	4 / Rt. Frontal	5Gy X 5	PR	5 months
12 SY	58/M	3 / Lt. Frontal ~ thalamus	5Gy X 5	PD	
13 HK	67/M	3 / Lt. Frontal	5Gy X 5	PD	

Table 5

Case	Age/Sex	grade / location	Dose(%)	Results	follow-up*	prognosis
6 FK	60/F	4 /Rt. Parietal	25/20(80)	NC 4m	21 months	dead
7 TJ	59/M	3 /Lt. Parietal	25/15(60)	NC 10m	31 months	alive
8 YK	49 M	4?/corpus callosum	33/20(60)	PD	3 months	dead
9 YS	38/M	4 /cerebellum corpus callosum	29/20(70)	NC 2m	8 months	dead
10 NT	30/F	3 /Lt. Temporal	33/20(60)	CR 2m	4 months	alive
11 FK	36/F	4 /Lt. Frontal	5Gy X 5	PR 6m	12 months	alive
13 HK	67/M	3 /Lt. Frontal	5Gy X 5	PD	6 months	alive

*: follow-up from the time of treatment to the recurrent tumors

【結果】

初期治療で、残存腫瘍に対して術後放射線化学療法にSRSを加えて治療した5例では、PR3例、NC1例、PD1例であった。Table 2に示すごとく、30ヶ月から2ヶ月の腫瘍制御が得られ、平均16.5ヶ月であった。再発腫瘍に対するSRSの結果(5例7回)は、CR1例、NC3例、PD3例で、Table 3のごとく、10ヶ月から2ヶ月の腫瘍制御期間(平均4.5ヶ月)が4例(57%)に見られた。両者を総合すると、奏効率40%、腫瘍制御率は80%であった。再発例の予後を検討すると、再発の平均生存期間(治療後からの生存期間)は、AAで13.7ヶ月、GBMで11ヶ月、両者併せて平均12.1ヶ月であった(Table 5)。なお、これら症例の中で、腫瘍の明らかな再発所見がなくして、治療後ADLが低下したり痴呆様症状が出るような副作用は見られなかった。

代表例を提示する。

(症例①) 61歳 女性

右前頭葉 anaplastic astrocytoma (grade 3) (Fig.1)

左顔面麻痺にて発症し発見された腫瘍で(a)、eloquent areaに位置していたために部分的摘出にとどまった(b)。術後の放射線化学療法中に、摘出腔の周辺に造影所見が増したので(c)、再発と診断し残存部へのSRSを予定し、外照射は50Gyにして、その後SRS19/15(80%)を行った。その後、造影所見は低下し、10ヶ月間のPRが得られた(d)。

Fig.1

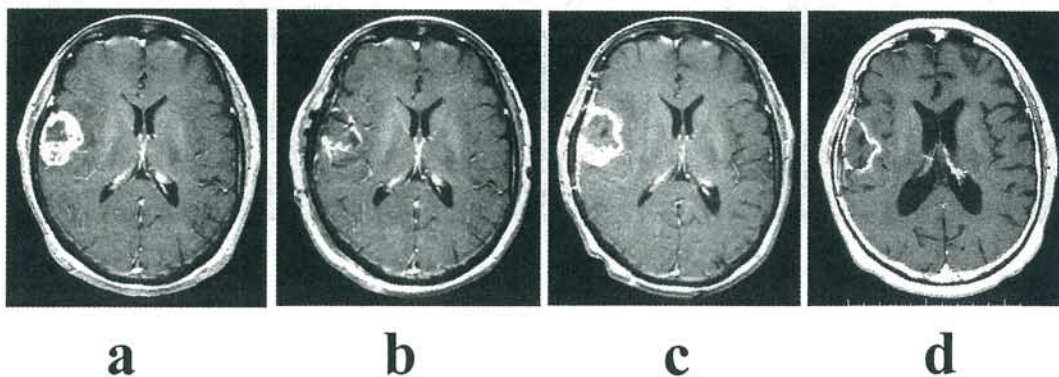
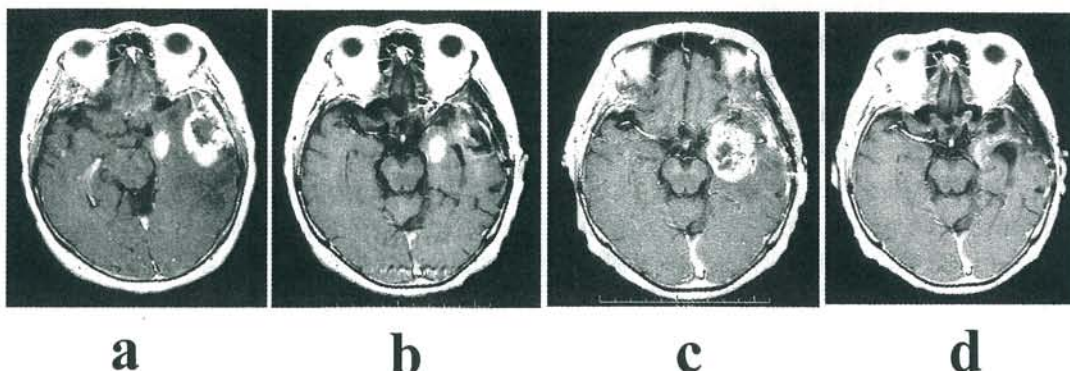


Fig.2



(症例③) 70歳 女性

左側頭葉 anaplastic astrocytoma (grade 3) (Fig.2)

失語症、物忘れで発症し発見された、左側頭葉に2ヶ所の腫瘍が見られ(a)、外側部のものは、手術で全摘出を行い(b)、内側部のものはSRSを線量21/15(70%)の条件で行った。この後に放射線化学療法(50 Gy)を行ったところ、最初5ヶ月間は増大したもの(c)、その後縮小し始め、23ヶ月のPRが得られている(d)。

(症例⑤) 47歳 女性

左側頭葉 glioblastoma (grade 4) (Fig.3)

頭痛、物忘れで発症し発見された左側頭葉の大きな腫瘍で(a)、部分的腫瘍摘出後に放射線化学療法(50Gy)を行い、そして残存腫瘍(b)に引き続きSRSを25/15(60%)で追加治療した。その結果腫瘍は縮小しPR2ヶ月が得られている(c)。

(症例⑥) 62歳 女性

右頭頂葉 glioblastoma (grade 4) (Fig.4)

1999年3月頭痛で発症し。CTにて右頭頂葉に脳腫瘍が発見された(a)。全摘出術が行われ(病理診断はglioblastoma)、その後、放射線化学療法さらに外来でのACNU維持治療が行われ、CRを維持していた(b)。しかし2001年に摘出腔断端に造影される結節状陰影が見られ(c)、再発と診断しSRSで線量25/20(80%)Gyの治療を行った。約4ヶ月のPRが得られたが(d)、その後さらに再発を繰り返し、2003年4月12日死亡した。

Fig.3

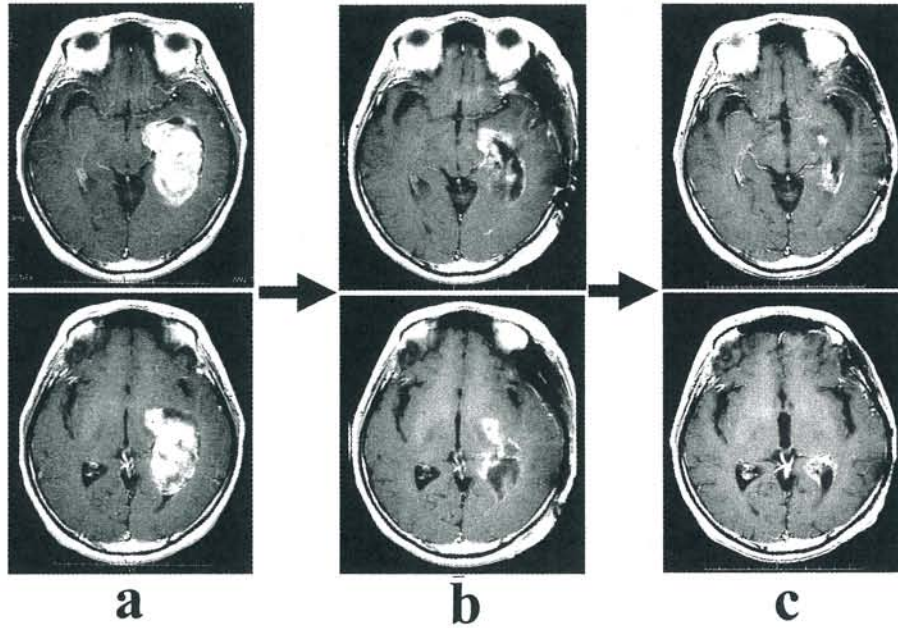
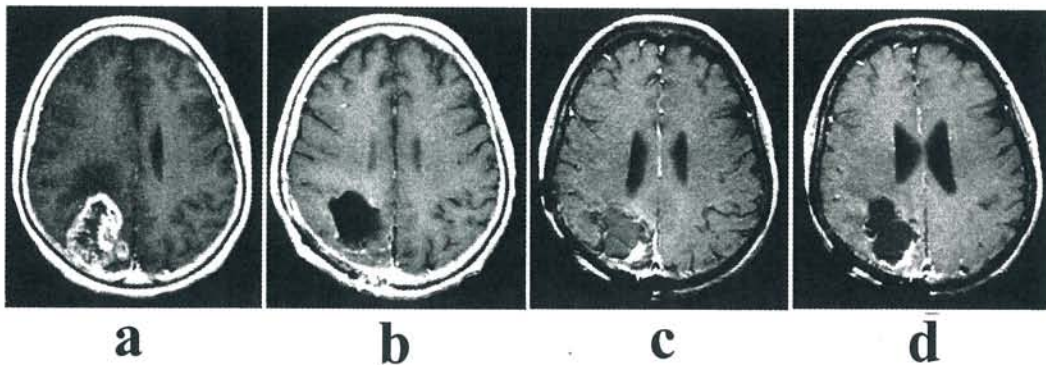


Fig.4



(症例⑩) 30歳 女性

左側頭葉 anaplastic astrocytoma (grade3) (Fig.5)

けいれん発症の左側頭葉の脳腫瘍で、1998年8月に部分摘出術が行われ(病理診断はgrade3 astrocytoma)、残存腫瘍に他院でガンマナイフ治療を、さらに外照射を60Gy実施し、一部に造影所見を残して落ち着いた(a)。2004年8月に再発が見られ(b)、摘出術を行ったが(病理診断はgrade3 astrocytomaと変わらず)、一部に残存が見られた(c)。この残存腫瘍に、SRS33/20(60%)Gyを行ったところ、腫瘍は消失し2ヶ月間のCRが経過している(d)。

(症例⑪) 36歳 女性

左側頭葉 悪性転化再発 glioblastoma (grade4)(Fig.6)

1998年けいれんで発症し、右前頭葉に脳腫瘍が発見され、全摘出が行われた(astrocytoma grade2)。術後は放射線治療(56Gy)を行い、CRの状態を経過していた(a)。2003年9月にけいれん発作と失語症が見られたので来院し、その時のMRIで左前頭葉と右摘出腔断端に再発巣が見られた(b)。左前頭葉の病変を摘出するも、増大を続けたので(c)、ここで左前頭葉ならびに、右摘出腔断端にSRT 5Gy X 5回を行ったところ、腫瘍は著明に縮小し、6ヶ月のPRが得られた(d)。

Fig.5

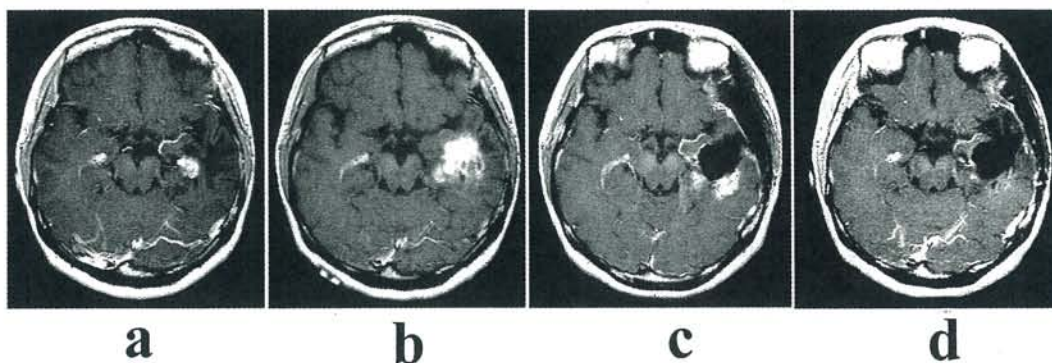
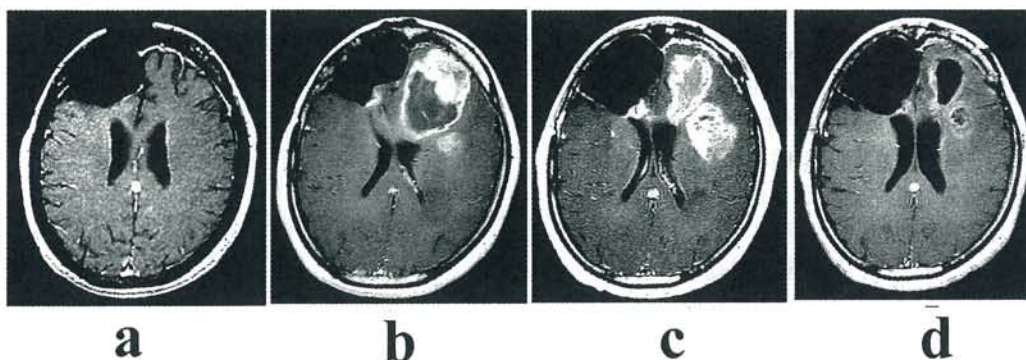


Fig.6



【考察】

malignant astrocytomaの治療に、定位的放射線照射(1回照射のSRS、定位的分割照射のSRT)を導入することは、過去の報告^{3,4)}と同様にその腫瘍制御という点において有効と思われた。殊に、部分的摘出後で腫瘍残存がある場合に、残存腫瘍をターゲットにしてSRSを用い、さらにターゲットの周辺は従来通りに外照射を加える手法は浸潤性増殖をする本腫瘍においても有効かつ合理的と考えられた。その際の線量については、外照射の線量を減らさずに定位的放射線照射を行う報告もあるが^{5,6)}、我々は過線量による放射線障害を回避するために、外照射の線量を減じて照射した。そのためか、我々の症例においては、腫瘍の再発なくして、本治療後に痴呆様症状や高次機能障害が出たり、ADLが低下するようなことはなかった。

malignant astrocytomaの再発に対しては、手術以外の治療法として、いまだ確実有効な化学療法のプロトコルがない現在、本治療法は試みるべきもののひとつと考えられる。Cho¹⁾らの報告では、再発high grade gliomaの治療として、46例にはSRSを、25例に

SRTを行い、平均生存期間はそれぞれ、11ヶ月と12ヶ月であった。Glass²⁾らは、すでにシスプラチンの併用のSRTを試みており、7例のanaplastic astrocytomaと13例のglioblastomaを含む20例のmalignant astrocytomaに対して行った。しかしPR1例、NC11例、PD8例であり、平均生存期間は13.8ヶ月と報告している。今回の我々の報告も、anaplastic astrocytomaで13.7ヶ月、glioblastomaで11ヶ月、両者併せて平均12.1ヶ月であり、諸家の報告に類似するものと考えられる。しかし、定位的放射線照射単独では、治療反応が良くてもその腫瘍抑制効果に限界があることは明らかであり、今後腫瘍制御期間の延長を目指すなら、放射線治療に同調させる新しい化学療法、あるいは新しい補助化学療法の登場が期待されると思われた。

まだ症例数が少なく、十分なfollow-up期間も成されていないので、malignant astrocytomaに対する定位的放射線照射(SRS/SRT)の有効性について結論づけることは難しいが、しかし低侵襲に治療を行い、腫瘍を制御し、神経学的症状の悪化なく生存期間の延長が得られる症例があることは確かである。今後の症例の積み重ねと解析が重要と考える。

【文 献】

- 1) Cho KH, Hall WA, Gerbi BJ, Higgins PD, McGuire WA, Clark HB : Single dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for recurrent high-grade gliomas.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 45 : 1133-1141, 1999
- 2) Glass J, Silverman CL, Axelrod R, Corn BW, Andrews DW : Fractionated stereotactic radiotherapy with cis-Platinum radiosensitization in the treatment of recurrent, progressive, or persistent malignant astrocytoma.
Am J Clin Oncol (CCT) 20 (3) : 226-229, 1997
- 3) 出雲 剛、松尾孝之、林 靖之、鎌田健作、沖本智昭、上之郷 眞木雄、越知 誠、林 邦昭 : 定位放射線治療を用いた悪性神経膠腫に対する局所高線量照射。
定位的放射線治療 7 : 95~100, 2003
- 4) Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Bozik M, Lunsford LD : Survival benefit of stereotactic radiosurgery for patients with malignant glial neoplasms. Neurosurgery 41 : 776-785, 1997
- 5) 直居 豊 : 悪性神経膠腫. 柴田尚武、白土博樹、平岡真寛(編) : 直線加速器による定位放射線照射の理論と実際 216-221, 1999
- 6) 若松弘一、土屋勝裕、石田恭央、高島靖志、宇野英一、土屋良武 : 悪性神経膠腫のLinac radiosurgery. 定位的放射線治療 4 : 91~96, 2000

統計学的にみた悪性神経膠腫の治療成績

Statistical Study of Chemotherapy for Malignant Gliomas

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科¹⁾、予防医学²⁾

田中 克之¹⁾、吉田 泰之¹⁾、橋本 卓雄¹⁾、須賀 万智²⁾、吉田 勝美²⁾

【はじめに】

本学における悪性神経膠腫の治療方針は、手術療法にて外科的に可能な限り開頭腫瘍摘出を行い、病理組織学的に悪性神経膠腫の診断がなされた際には、術後に放射線治療を拡大局所に60gyを照射し、さらに化学療法を行なうものである。1994年まではいわゆるInterferon- β /ACNU(IAR)療法を行なっていたが、その後ACNU/VP16療法を取り入れ、今年まで初期導入療法として行なっていた。2000年より、再発例ならび維持化学療法として高気圧酸素療法(HBO)併用化学療法を行なっている。これらの治療成績の解析においては、十分に予後影響因子を考慮して統計学的検討を加え報告してきた²⁻⁴⁾。

そこで、これまでの本学における悪性神経膠腫の治療成績を示し、統計学的解析法とその解釈における注意点を述べる。

【統計学的手法】

これまでに治療成績の検討に用いた統計学的手法は、以下の通りである。

- ①**単変量解析**:比較したい群間の予後の検定にKaplan-Meier法による生存分析が用いられる。ただし比較する群間の影響因子の分布の違いを調整できない。今回は、悪性神経膠腫における予後影響因子の初期の探索に用いた。
- ②**多変量解析**:ロジスティック回帰分析やCoxの比例ハザードモデルが一般的に用いられている。交絡因子の影響を調整できる。すなわち、複数の因子を同時に考慮して、交絡因子の影響を除外したそれぞれの因子の影響を評価できる。今回は、単変量解析で推定された予後影響因子同士の影響を調整した治療効果の評価に用いた。
- ③**マッチングMatching**:さらに交絡因子の影響をより少なく、直接的に治療群間の比較検討を行なうためペアマッチング(マッチドペア法)による検討を加えた。

【結果】

①母集団の検討:

母集団の偏りを検討するべく、単変量解析によって悪性神経膠腫の組織別にみた累積生存率曲線を示す(Fig.1)。他の報告ともあまり相違ない結果であった。多変量解析から、発症時年齢、入院時KPS、組織診断が予後影響因子として有意な関連を認めたことから、60歳以上と以下において層別に解析すると、60歳以下では組織診断別な差を有意に認めた(Fig.2)。

②ACNU/VP16療法:Coxの比例ハザードモデルを用いた検討

Coxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析からACNU/VP16療法の有効性が認められた(Fig.3)。

③HBO併用化学療法:Coxの比例ハザードモデルとマッチドペア法を用いた検討

HBO併用化学療法の有用性を検討した。単変量解析から、年齢、入院時KPS、化学療法の有無で有意差がみられた。HBO併用化学療法群では推定生存期間の延長の傾向を認められたが、比例ハザードモデルでは予後影響因子として有意な関連は示されなかった(Fig.4)。

つぎに、悪性神経膠腫例で治療観察期間も明確な78例のうち、入院時KPSや診断名を一致させた1:2のペアを選択し解析を行なった。その結果、HBO併用群で治療効果が認められた(Fig.5)。

【考察】

脳腫瘍のように予後影響因子の多い疾患において、その治療成績を比較検討する上で注意すべきなのは、真にその治療法による効果であるのか、比較しようとする治療群間ですでに重症度の差が存在しているかということである。つまり、今日まで多く用いられてきたKaplan-Meier法は単変量解析であり、両群の重症度は同一であるという大前提が必要で、その上ではじめて治療法の効果が検定できるのである¹⁾。

では、統計学的にはどのようにしてこの予後影響因子を考慮するかであるが、理想は比較する両群間で、他の予後影響因子を同一条件とし、測定しようとする因子のみに注目して比較することである。こ

Fig.1

Kaplan-Meier cumulative survival plots for the pathological diagnosis in the malignant gliomas.

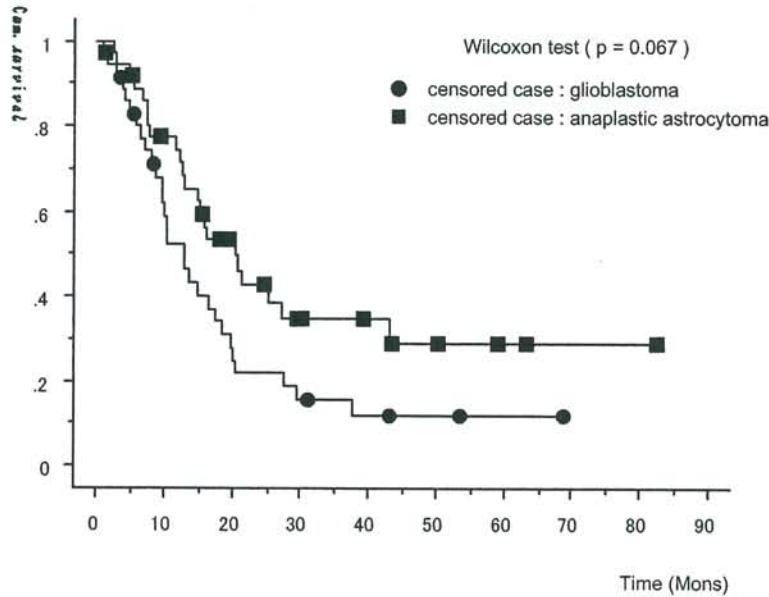


Fig.2

Kaplan-Meier cumulative survival plots for the pathological diagnosis in the malignant gliomas. (文献3より一部改変)

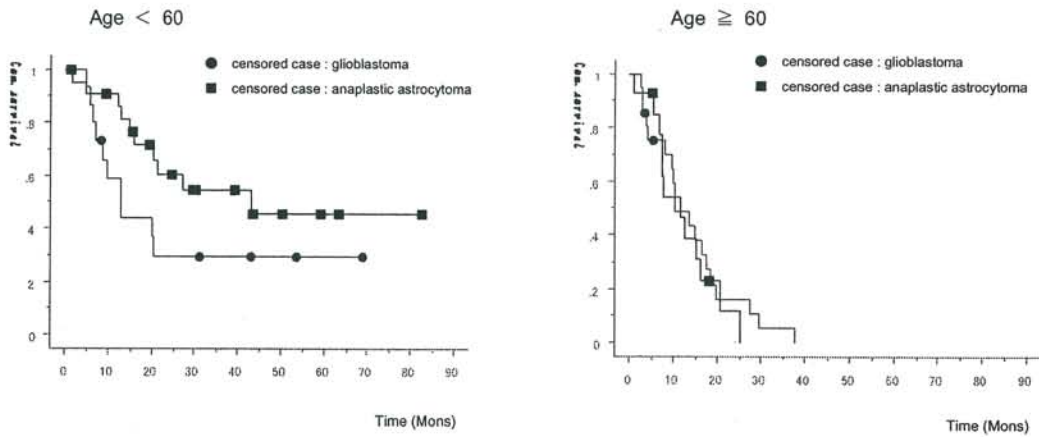


Fig.3

Baseline cumulative survival plots and estimated cumulative survival plots for the chemotherapy in patients with malignant gliomas. (文献2より一部改変)

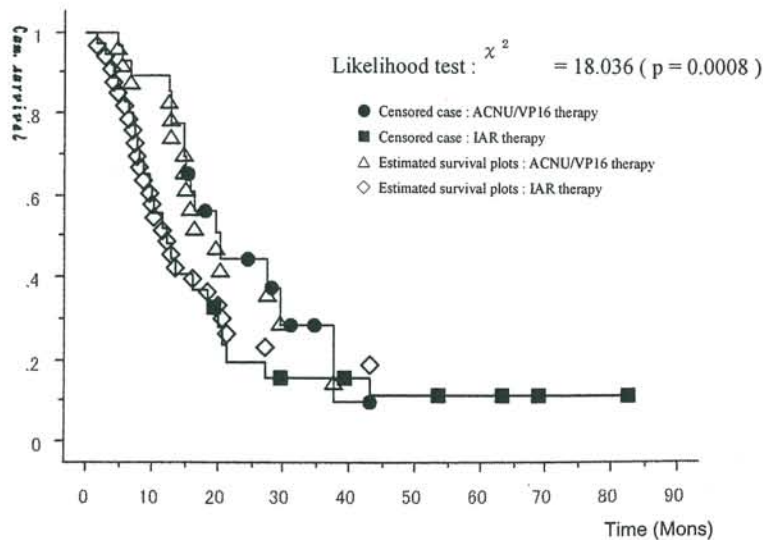


Fig.4

Baseline cumulative survival plots and estimated cumulative survival plots for the chemotherapy with/without hyperbaric oxygenation for malignant gliomas.

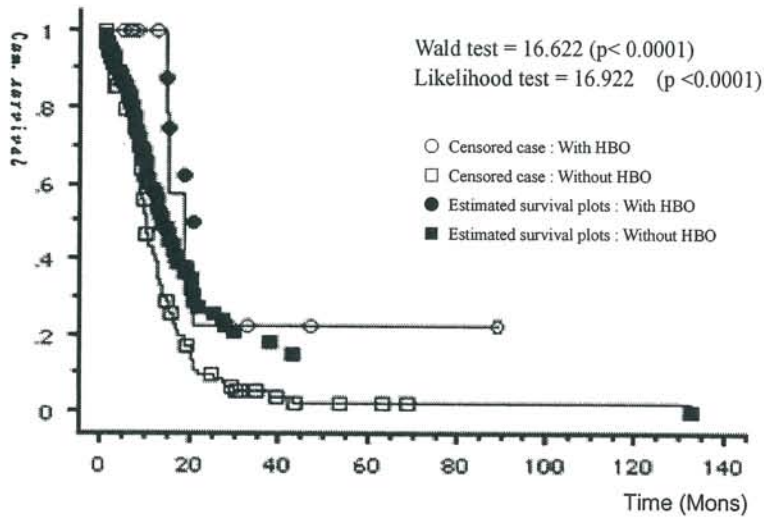
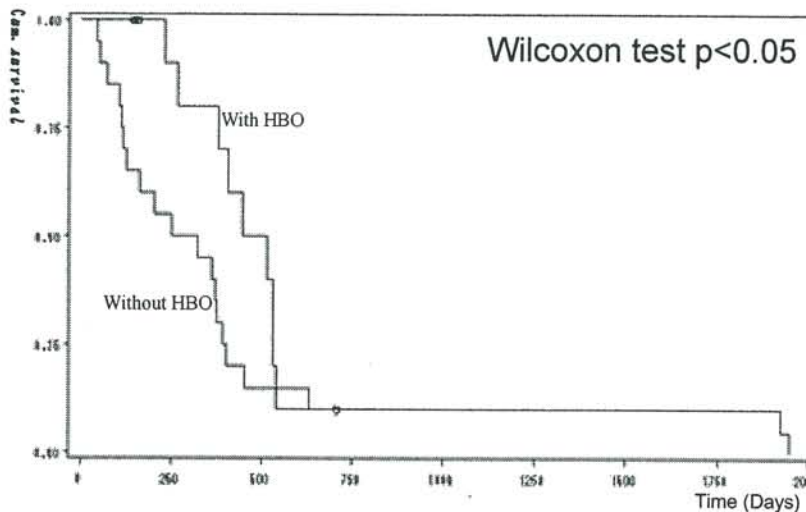


Fig.5

Kaplan-Meier cumulative survival plots for the chemotherapy with/without hyperbaric oxygenation using matched pair method. (文献4より一部改変)



のためには、予測できないすべての因子を含めて対象患者をランダム化する方法や収集したデータを同様の特性ごとに分けて解析する層別化がある。層別化はもっとも一般的な手法と言える。例えば、今回の解析で、年齢層別解析は母集団から年齢の影響を除いている⁵⁾。

臨床では多くの予後影響因子が存在するために、予後に影響する因子ごとに重み付けが必要となり、多変量補正が行われることが望まれる。比較しようとする治療群において予後影響因子を調整して、治療効果(生存期間)の検討を行なうことができる多変量解析が、Coxの比例ハザードモデルである。このモデルを用いて、ACNU/VP16併用療法の化学療法とし

ての有用性を導き出して報告した(Fig.3)²⁾。その中で、単変量解析のみでその有効性を議論していた脳腫瘍の化学療法において、多変量解析の重要性を述べたつもりである。さらにこのモデルでは推定生存率曲線も作成できるので、その予後予測性においても有用性は高いと考える。

ただし注意すべきことは、このモデルが成立するということは、すでに選択された予後影響因子と生存期間との関連が強過ぎて、期待して検討しようとしている治療が何ら影響を与えていないことを意味するということである¹⁾。もし非常に有効性の高い化学療法があったとすると、それによって高齢者で入院時KPSの悪い患者でも長期間生存し、若年者で

入院時KPSがよくその治療法を受けない患者の生存期間と同等の結果を導き出すこととなり、これらの予後影響因子と生存期間との間に関連性は少なくなるはずなのである。言い換えると常に一定の予後との相関性があるのであれば、その化学療法は、これらの予後影響因子が強く働く患者では臨床的な治療効果が少ないことを意味している。

また、選択された予後影響因子が多ければよい解析ではないことにも注意する必要がある。つまり、多変量解析の原則であるparsimony(儉約・けち)を知っておくことが大切である。多変量解析では、より少ない予後影響因子によって、より高い予後予測性が望まれるという注意点である。そのためには、相互に影響し合う予後影響因子を選択していないか、尤度比検定などによって十分に検定を行ない、できるだけ少ない数の予後影響因子を取捨選択することが望まれる。

脳腫瘍の予後影響因子については多くの報告がある。近年では、分子生物学的な報告が散見されるが、この場合も従来の予後影響因子よりも予後を予測できるものでなければならないはずである。年齢や入院時KPSで説明できる場合、それ以上の説明因子は必要性がない。例えば、脳腫瘍の局在や大きさが因子として検討された場合、優位半球でeloquent areaにあるものは腫瘍が小さくとも入院時KPSは低く、また摘出率も下がるであろう。一方で、劣位半球のnon-eloquent areaであれば入院時KPSはよほどの腫瘍サイズにならなければ低下せず、また摘出率も高くなるはずである。これらは互いに影響し合うので、すべてを影響因子として選択すれば正しい解析にならないのである。もし、外科的摘出率の影響を検討するのであれば、その他の因子の影響を受けない状態で予後との関係を比較することが望ましいし、期待しうる結果が得られると思われる。

これまで述べたように、多変量解析は交絡因子を考慮した統計学的手法として有用であるが、あくまで推定から推定していることを理解しておくことが重要と言える。

そこで、今回は統計学的には古くから用いられているマッチング(matching)を解析法として選択した⁵⁾。比較しようとする治療群間で予後影響因子が同一となるように患者同士をマッチングさせて選択し、バイアスをコントロールした。症例数が少ない場合に有効で、今回はHBO施行症例において個々の患者に対して同一の条件を満たす症例を非HBO施行症例から1:2で選び解析した。多変量解析では選択した予後影響因子が互いに影響が少ない前提のもと、どれだけ予後に影響しているかによって数式的に導き出された結果であるのに対して、このマッチングは比較したいものだけに着目して直接的に治療効果を比

較検討できることが利点と言える。つまり、これによって統計学的にHBO併用化学療法施行群の方が有意に生存期間を延長させていることを証明できたと考え、その機序も考察し報告している⁴⁾。ただし、このマッチングも選択する因子の限定や変数を因子にした場合などでは転帰への影響を評価しきれないので注意が必要である。

近年、多変量解析を用いた研究発表が増えてきていることは好ましい傾向である。統計学ソフトによって容易に統計学的検討ができるようになったことも要因の一つと言える。しかし、臨床データを解析する上で非常に有用な情報を与えてくれる多変量解析も万能ではないことを承知して、治療法の選択などにおいて正しく判断しなければならない。

【まとめ】

- ①これまでの本学における悪性神経膠腫の治療成績を示し、統計学的解析法とその解釈における注意点を述べた。
- ②多変量解析としてCoxの比例ハザードモデルを用いて、ACNU/VP16併用療法の化学療法としての有用性を導き出した。
- ③交絡因子の影響をより少なくし、直接的に少ない症例数における治療群間の比較検討を行なうためペアマッチング(マッチドペア法)を用いて、HBO併用化学療法の有効性を示した。
- ④治療法の選択などにおいては、統計学的手法を理解し、臨床データを解析した上で、正しく判断しなければならないと考える。

【文献】

- 1) 高橋善弥太：医者のためのロジスチック・Cox 回帰入門。日本医学館、東京、1995年、pp1~16
- 2) 田中克之、関野宏明：悪性神経膠腫に対するACNU/VP16併用化学療法の治療成績—第1報Cox's Proportional Hazard Modelを用いた統計学的検討—Jpn J Neurosurg 8(9) : 583-590, 1990
- 3) 田中克之、山口由太郎、鈴木理恵、平本 準、関野宏明：当院におけるanaplastic astrocytomaの治療成績—統計学的検討による考察—Neuro-Oncology 8(2) : 56-60, 1998
- 4) 田中克之、吉田泰之、橋本卓雄、須賀万智、吉田勝美：脳腫瘍の外科。メディカ出版、大阪。(掲載予定)
- 5) Robert HF, Suzne WF, Edward HW : Clinical Epidemiology : The Essentials. (邦訳 福井次矢：臨床疫学。EBM実践のための必須知識。メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、pp132-136)

原発性悪性脳腫瘍の治療経験 ～新設がんセンター2年目の報告～

Treatment Strategies for Primary Brain Tumours in a Newly-Established Cancer Centre

県立静岡がんセンター 脳神経外科¹⁾、小児科²⁾

Divisions of Neurosurgery and Paediatrics, Shizuoka Cancer Centre Hospital

中洲 庸子¹⁾、三矢 幸一¹⁾、堀口 聡士¹⁾、石田 裕二²⁾、天野 功二²⁾

【背景】

静岡がんセンターは2002年9月に新規開設され、現在400床の病院であるが、最終的には600床規模の病院と研究所の複合施設になる予定である。いまだ治療成績を提示・検討できる時期ではないが、設立にあたっての理念から、いくつかの特徴的な治療を開始しているので、現況を報告する(Fig.1)。

【静岡がんセンターの特徴】

- ①チーム医療：症例ごとに診療科横断的なカンファレンス、共同手術が日常的に行われ、共同の担当医師団を形成して治療を実施している。必要に応じて、専門看護師、リハビリテーション科、臨床心理士などの介入を要請することも普通に行われている。脳腫瘍、とくに小児例では、脳外科医師の主導で小児科医師が加わり、術前・術後管理に責任を持つ。放射線治療、化学療法の段階では、逆に小児科医師がイニシアチブを取り、入院/外来治療を実施している。他に脳神経外科が頻繁に治療チームを組むのは、頭頸科、形成外科、皮膚科、眼科、血液幹細胞移植科、放射線治療科などである。
- ②陽子線治療：この治療は、水素の原子核(陽子)の高速ビームを体外から照射する。Bragg peakにより、正常組織・放射線要注意組織への線量をきわめて少なく抑制できるため、腫瘍へ選択的に高線量照射を行えると同時に、有害反応の低減を期待することができる。当センターでは、国内で4番目となる病院併設型の陽子線治療装置を用いて、2003年10月から一般診療として陽子線治療を開始した。脳外科領域では、頭蓋底腫瘍から治療を開始し、2004年12月から、脳腫瘍にも適応を広げて診療をおこなっている。最大径10cmまでの固形腫瘍であれば、周縁の形状が複雑であっても、きわめて明瞭な照射野を描けるため、正常脳・神経への照射線量を抑制できる安全性の高い照射療法である。

このため、米国では、最近とくに小児・高齢者の脳腫瘍への効果が期待されて、施設が増設されている。小児科を併設する当施設では、関係科が連携して、適応を慎重に検討しながら積極的に治療に応用する考えである。

- ③緩和医療科：別棟と院内に専用のベッドを持ち、終末期の患者の症状緩和、家族の援助をおこなっている。悪性脳腫瘍の患者も、例外なく告知をおこない、患者の意思表示が可能な段階で、緩和医療科の介入の可能性を提示している。緩和医療科に転科後も脳神経外科からの回診を続け、また、家族の必要に応じた緩和病棟への一時入院や、脳神経外科外来への通院時における臨床心理士のカウンセリングなど、柔軟なサービスを実施している。

【悪性脳腫瘍の統計】

- ①治療法別の件数(Table)：手術、放射線治療、化学療法をおこなった実数を紹介した。他院で外科的治療を受けたあと、追加治療を目的として紹介される症例もある。
- ②手術件数(Fig.2)：2002年9月から2004年10月末までに行った脳腫瘍の手術101件あり、その約三分の一が神経膠腫、同じく三分の一が転移性脳腫瘍であった。残りの4割には、良性腫瘍、悪性リンパ腫などが含まれた。一方、術式別には、101件のうち開頭術が58%と過半数をこえ、その他は定位的生検9%、経蝶形骨洞手術8%、頭蓋底手術4%などであった。

【治療内容の現況】

- ①外科手術：個々の症例に応じて、機能温存もしくはQOLを重視した、最小限の摘出を行う。ただし、最大摘出により機能低下をきたしても、リハビリテーションを介してQOLを保ちつつ長期予後が期待できる場合は、患者との徹底的な話し合いによ

Fig.1



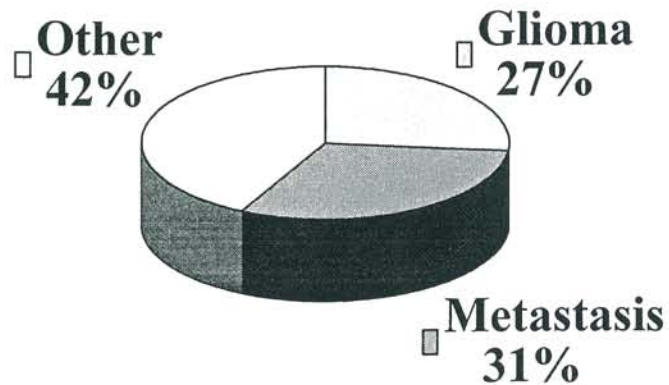
Table

Treatment Modality

Dx (no.)	Surgery	Radiation	ChemoTx	Adj only
AA(14)	11	11	11	3
GBM(9)	9	9	7	0
Oligo(6)	4	2	4	2
PCNML(4)	3	2	4	1
Others(4)	2	1	2	2

Fig.2

Tumours Operated Sep'02 - Oct'04 (n=101)



って方針を決定している。術中モニターは、MEP、SEP、顔面神経刺激を用いることがあるが、覚醒下手術は実施していない。術中、摘出領域の確定のため、ナビゲーション(島津CANS)を用い、fence-pole法を行う。

- ②放射線治療：Photon照射は、神経膠腫には、T2-WIの高信号域の外周に2cmを追加した領域に40Gy/20回の分割照射をおこない、MRIで反応を評価したのち、造影領域に15~20Gyをブースト照射している。増感剤として、CBDCAを併用することが多い。最近、陽子線治療を開始した。
- ③化学療法：神経膠腫には、CBDCA+VP16を放射線治療に併用して開始することが多い。腫瘍標本のMGMT免疫組織学的染色性を検討し、薬剤抵抗性が少ないと評価すれば、早期にニトロソウレアに変更する場合もある。可能な限り早期に退院をほかり、ニトロソウレア単独、PVA、テモゾロマイドなどを、外来で実施するように努めている。悪性リンパ腫には、high-dose MTXを診断後、可及的速やかに実施する。この治療への反応が不良の場合は、血液幹細胞移植科の主導によるPBSCTを併用した大量化学療法も行っている。

当院は開設2年あまりの施設で、現在は診療態勢を整え、将来の基礎を形成しようとしている段階である。腫瘍専門施設としての高度な治療を追求し、ひろく社会の要請に応えるべく、オープンな研修、共同研究などを準備している。今後も各位のご指導ご鞭撻をお願いする次第である。

再発悪性神経膠腫に対する temozolomide療法の経験および治療感受性の検討

Temozolomide therapy for recurrent malignant gliomas
~ expression of MGMT and MMR-related molecules

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、大西 晶子、小林 啓一、塩川 芳昭

【はじめに】

悪性神経膠腫(malignant glioma)、特にWHO grade IVである多形性膠芽腫(glioblastoma multiforme, GBM)は、標準的治療とされる術後放射線照射とニトロソウレア系抗癌剤による化学療法併用によっても依然予後が極めて不良であり、新規の化学療法剤の開発が必須と考えられる。Temozolomide(TMZ)は、第2世代の経口アルキル化系imidazotetrazinone抗腫瘍剤であり、血漿中で加水分解を受け活性型の5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide(MTIC)に自動変換されアルキル化剤として作用する¹⁻⁴⁾。経口摂取により殆どが吸収され、髄液・中枢神経系内に血漿中の30-40%が透過すると報告され、悪性神経膠腫への新規治療薬として欧米を中心に認可されてきている。本邦でも現在再発anaplastic astrocytoma(AA)に対するphase II試験の症例登録が終了し、早期の国内使用認可が期待されている。

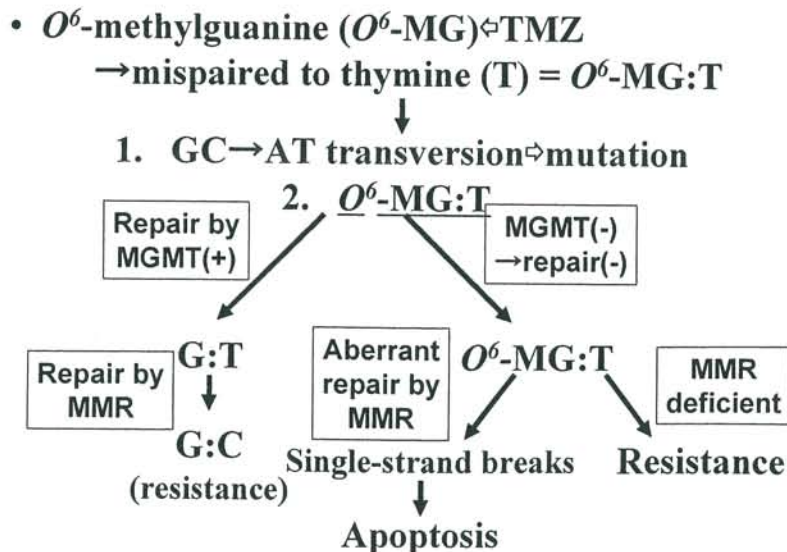
TMZはDNAのO6-guanine, N7-guanine部位をメチル化することで作用する^{5,6)}、O6-methylguanine(O6-MG)

は、DNA複製に際しthymine(T)とミスマッチし、O6-MG:Tというミスペアが生じる。このO6-MG:T病巣に対してミスマッチ修復(mismatch repair, MMR)機構による修復機転が働くが、異常DNA塩基対はO6-MGが残存するために正常に修復されず、最終的にsingleおよびdouble strand DNA breaksが誘導され、細胞死(apoptosis)が惹起すると考えられている⁷⁾。DNA修復酵素であるO6-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)は、O6-MGを正常なguanineに修復する機能を持つ⁸⁾。従ってMGMTが発現している場合や⁹⁾、MGMT発現が欠落していてもMMR機能が欠如している場合に腫瘍細胞はメチル化系抗癌剤へ耐性を示すと考えられる^{10,11)}(Fig.1)。

今回われわれは、手術・放射線・化学療法による集学的治療の後に再発した悪性神経膠腫に対してTMZ療法を施行し、一定の治療効果が得られたので、その臨床的検討とTMZ感受性につきDNA修復関連酵素のMGMTおよびMMR関連蛋白MSH2, MSH6, MLH1の発現検討も含め報告する。

Fig.1

Potential mechanisms of action of temozolomide and its resistance.



【対象・方法】

【症例】

再発悪性神経膠腫に対して、2003年9月以降2004年9月までに治療を杏林大学付属病院にて開始された12症例。男性8例、女性4例。平均年齢50.4才(23-74)。再発腫瘍の内訳は、GBM 6例(gliosarcoma 1例を含む)、AA 3例(2例は疑い)、anaplastic oligodendroglioma (AO) 1例、anaplastic oligoastrocytoma (AOA) 1例、anaplastic ependymoma (AE) 1例である。

【TMZ治療】

TMZはSchering-Plough社より供与され、杏林大学医学部の倫理委員会による承認を受け、患者および家族のinformed consentを得た上で、投与された。

投与法は、Schering-Plough社の規定に従い、制吐剤(ナボパン)内服後、TMZ 150mg/m²を5日間連日投与し、その後23日間休薬する28日周期を1サイクルとし、好中球・血小板の最低値に基づく容量規定基準に従い、次サイクル以降の投与量を調節した(一日最大投与量200mg/m²、一日最低投与量100mg/m²)。

【MGMT, MMR 関連蛋白の発現検出】

腫瘍標本は、手術にて摘出後速やかに液体窒素で凍結し、使用まで-80°Cにて保存した。凍結保存してある腫瘍標本を粉砕し、RIPA buffer (50mM Tris, pH7.4, 150mM NaCl, 2mM EDTA, 1% NP-40, 0.5% sodium deoxycholate, 0.1% SDS, 1x complete protease inhibitor (Roche), 5mg/ml pepstatin, 2mM sodium orthovanadate, 0.5M sodium fluoride, 0.2M sodium pyrophosphate)にて可溶化後、BCA法(Pierce)にて蛋白濃度を計測した。腫瘍lysateは、SDS-PAGEにて分離、PVDF膜へtransfer後、抗MGMT monoclonal抗体(mAb) (MT3.1, NeoMarker), 抗MSH2 mAb (BD), 抗MSH6 mAb (BD), 抗MLH1 mAb (BD), 抗β-actin mAb (AC-15) (Sigma)の各抗体にて順次blottingを行い、2次抗体(HRP 抱合)との反応後、化学発光にて特異的バンドを検出した。発現量はLAS-1000 (Fuji)を用いて定量分析を行い、β-actin発現量にて標準化した。各腫瘍におけるMGMT蛋白の発現量は、ACNU耐性でMGMTを高発現しているT98G細胞でのMGMT発現量を100%として、相対的MGMT蛋白発現量(MGMT score)として算出した¹²⁾。MSH2, MSH6, MLH1の各発現量は、症例3の初回手術標本での発現を対照(100%)として同様に算出した。

【結果】

全12例でのTMZ治療施行回数は1~11コースで、最小の1コースのみは一例、PDのため2および3コースで中止した各一例以外の9症例で、少なくとも4コース以上のTMZ療法を継続して施行した。2コース以上施行した全症例で、2コース以降は200mg/m² 5日間の投与量であった。

TMZ投与期間中の有害事象としては、血液毒性は

稀かつ軽度であり、白血球減少がCTCAE ver 3 grade 1が2症例、grade 2が2症例のみで認められた。白血球減少grade 2を示した一例は、TMZ治療開始前から先行した他の化学療法の影響でgrade 2白血球減少を認めていたものの、TMZ治療中に更なる減少はみられなかった。血小板減少は一例も出現しなかった。肝機能障害grade 1が一例に、grade 1程度の嘔気・下痢・便秘などの消化器症状は比較的多くの症例に認められた。高齢者(73才)症例で治療間欠期にけいれん発作を生じ、PSが低下したため1コースで中止となったが、側頭葉の残存腫瘍が大きく、発作とTMZの因果関係は不明である。

TMZ治療効果は、2コース以上施行した症例にてMRI上の評価腫瘍病巣の体積変化(Zed View, レキシ-ン)により判定した。WHO grade IVのGBM 5症例では、CR 1例、PR 1例、NC 2例、PD 1例で、response rate (RR) : 2/5 (40%)、disease stabilizationが4/5 (80%)で認められた。一方、grade IVのgliosarcoma例(1例)は全く反応を示さずPDとなった。AAの2症例では、PR 1, NC 1, AOおよびAOAの2症例ではともにNC, AEの1例はNCであった(Table 1, 2)。これらの症例全体では、CR 1, PR 2, NC 6, PD 2となり、RR 27%, disease stabilization 82%であった。TMZ療法開始後の無再発期間(time to tumor progression; TTP)では、GBMで中間TTP 5ヶ月、AAで約8ヶ月、oligodendroglioma系、ependymomaの症例では、4コース以上の投与中まだ再発を認めていない。TMZ療法開始後の中間生存期間(MST)は、grade IVで273日と約9ヶ月であった。

ニトロソウレア系抗がん剤やTMZ耐性に関与が示唆されているMGMTの蛋白発現は全腫瘍で種々の程度で検出された(Fig. 2)。同様に、主要なMMR関連蛋白であるMSH2, MSH6, MLH1もWestern blot法によりほとんどの腫瘍で明確に発現検出が可能であった(Fig. 2)。TMZ治療に反応を示したGBMの2症例(症例2, 5)は、TMZ治療開始直前に摘出した腫瘍組織でのMGMT scoreが7.4, 15.3といずれも低値であった。MMR蛋白は症例2のMSH2, MLH1がやや低値ではあるが、いずれも発現が認められた。一方、TMZ治療に無反応であった症例で、GBMの症例6では初回手術標本でのMGMT scoreは高く、MMR蛋白の発現も認められた。gliosarcomaの症例8ではMGMT score 9.4と低値であったが、MMR蛋白のMSH6とMLH1の発現が極めて低かった。症例7のGBMでは、TMZ治療後早期にPDとなり、再手術にて摘出された再発腫瘍のMGMT scoreは約30と高値を示し、MMR蛋白も高い発現が認められた。それに対し症例3のsecondary GBMでは、TMZ療法開始後約6ヶ月間stable diseaseを維持したが、その後に急速に増大した際に摘出された腫瘍ではMGMT scoreは11と低値でMMR蛋白の発現も認められていた。

Oligodendroglioma系腫瘍の2症例ではともにTMZ

Table 1

Clinical summary of patients with glioblastoma treated with temozolomide.

No	Age	Sex	Primary tumor	Previous lines of chemo	Time to TMZ (day)	No. of TMZ Tx	Best response to TMZ	TMZ TTP (day)	Post-TMZ survival time (day)	Overall survival period
2	36	F	AA	1	1498	8	CR	219	290+	1,788+
3	51	M	AA	3	954	6	NC	168	273	1,227
5	39	M	GBM	1	518	5	PR	147	212	730
6	53	F	GBM	2	376	3	PD	39	140	516
7	48	F	GBM	1	189	6	NC	84	367	556
8	61	M	GS	1	175	2	PD	34	228+	403+

Tx: treatment, AA: anaplastic astrocytoma, GBM: glioblastoma, GS: gliosarcoma
 CR: complete response, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, TTP: time to tumor progression.

Table 2

Clinical summary of patients with malignant glioma treated with temozolomide.

Anaplastic Astrocytoma										
No	Age	Sex	Primary tumor	Previous lines of chemo	Time to TMZ (day)	No. of TMZ Tx	Best response to TMZ	TMZ TTP (day)	Post-TMZ survival time (day)	Overall survival period
1	67	M	DA	2	1067	8	NC	225+	225+	1,292+
(4)	73	M	AA	0	139	1	NC	83+	85+	224+
9	52	M	AA ^{s/o}	2	313	11	PR	236	306	619

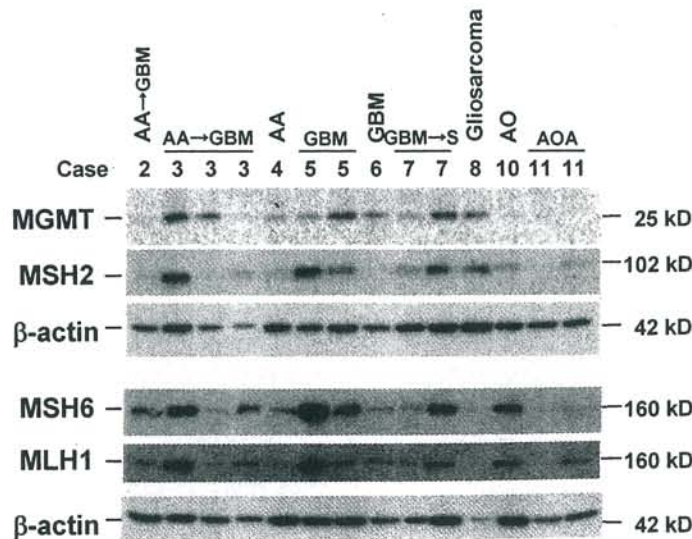
Anaplastic Oligodendroglioma										
No	Age	Sex	Primary tumor	Previous lines of chemo	Time to TMZ (day)	No. of TMZ Tx	Best response to TMZ	TMZ TTP (day)	Post-TMZ survival time (day)	Overall survival period
10	74	M	AO	0	319	4+	NC	121+	175+	494+
11	23	F	AOA	1	327	5+	NC	107+	141+	468+

Anaplastic Ependymoma										
No	Age	Sex	Primary tumor	Previous lines of chemo	Time to TMZ (day)	No. of TMZ Tx	Best response to TMZ	TMZ TTP (day)	Post-TMZ survival time (day)	Overall survival period
12	30	M	AE	2	491	5+	NC	103+	116+	607+

Tx: treatment, DA: diffuse astrocytoma, AA: anaplastic astrocytoma, AO: anaplastic Oligodendroglioma, AOA: anaplastic oligoastrocytoma, AE: anaplastic ependymoma, PR: partial response, NC: no change, PD: progressive disease, TTP: time to tumor Progression.

Fig.2

Protein expression of DNA repair enzymes in human gliomas.



投与後 stable disease の状態を維持しているが、症例10のAOではMGMT低値、MMR蛋白発現陽性であり、症例11のAOAではMGMT score約30と高値、MSH6が低発現と異なるprofileを示した。

TMZ療法開始直前の化学療法でACNUを使用していた症例はGBM症例で3例、AOAの1例の計4症例であった。症例5のGBMでは、ACNU/VP16併用による維持療法中にウイルス感染による発疹のため1コース延期された際に再発し、再手術後にTMZ療法を開

始し、PRを認めた。他のGBM/GS2症例では、ACNU/VP16維持療法中に再発し、TMZ療法に変更したものの早期にPDとなった。AOAの症例は、同様にACNU/VP16維持療法中に再発し、TMZ療法に変更した後、200mg/m²5日間の投与量になってからdisease stabilizationが得られている。従って、これまでの症例ではACNUとTMZの間の交差耐性は明らかではなかった。

TMZが奏効した代表症例の治療経過をFig.3-5に示す。

Fig.3

Case 2 36 year-old female : secondary GBM

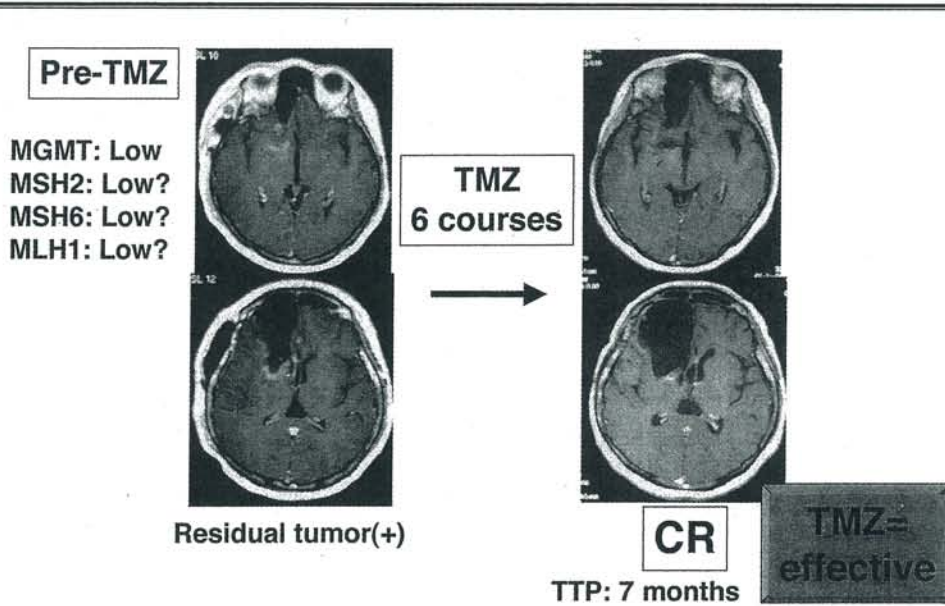


Fig.4

Case 3 51 year-old male : secondary GBM

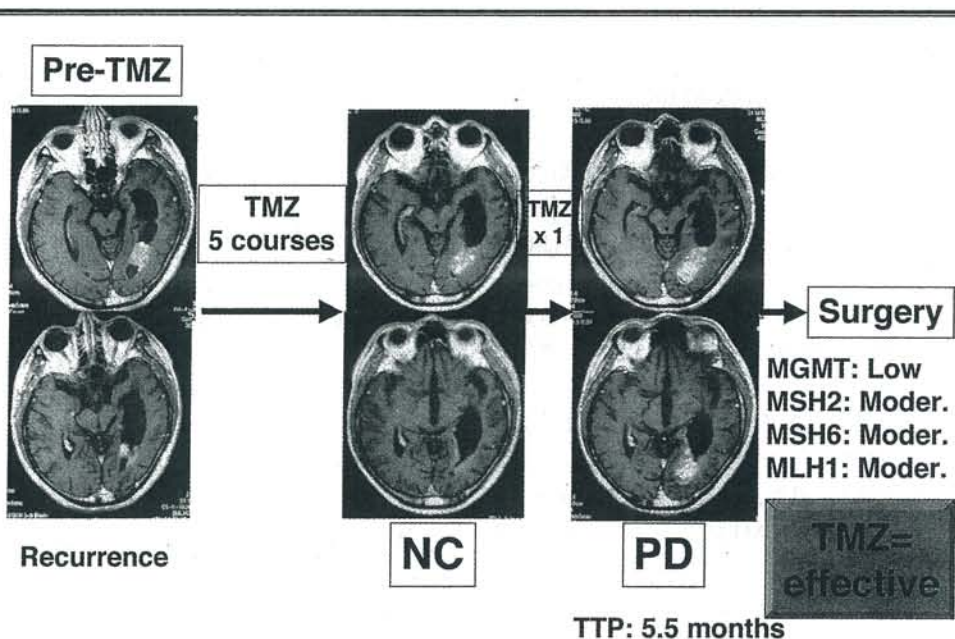
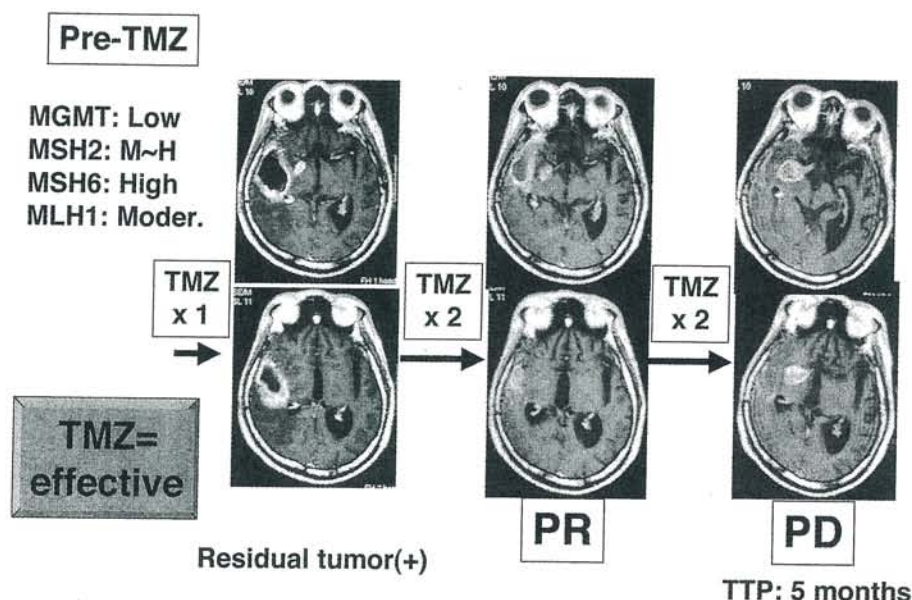


Fig.5

Case 5 39 year-old male : recurrent GBM



【考察】

経口アルキル化系抗癌剤であるTMZは、化学療法に抵抗性で未だ極めて難治である悪性神経膠腫に対する新規治療薬として、欧米を中心に90年代から多くの臨床試験が施行されてきた⁴⁾。2004年の米国癌治療学会 (ASCO) にて欧州・カナダの多施設共同phase III臨床試験の結果が報告され、初発GBM症例に対する術後TMZ+放射線療法群で、無再発生存期間 (TTP) が7.2ヶ月 (95%CI 5.8-8.3)、中間生存期間 (MST) 15ヶ月 (同13.6-16.8)、2年生存率が26% (同20-32%) と、術後放射線単独治療群と比べ (各々5.0ヶ月、12ヶ月、8%) いずれも有意な ($p < 0.0001$) 延長が認められた¹³⁾。この結果はGBMに対する化学療法の有効性を明確に示した初めてのランダム化臨床試験 (RCT) として極めて注目される。また治療に伴う毒性も軽度で、grade 3/4の骨髄抑制も4%以下、その他のgrade 3/4の副作用も1割に満たない発生率で、高い安全性が示された。今回の我々の症例では、再発、あるいは再々発GBM 5例におけるTTPが5ヶ月、MSTが9ヶ月であり、grade 3/4の骨髄抑制を認めておらず、先行化学療法が無効となった後のTMZ単独での治療効果としては、評価できるものと考えている。

DNAのメチル化剤であるTMZの感受性には、主としてMGMTやMMRの発現・活性が関与していると考えられている^{10,14,15)}。即ち、TMZは腫瘍細胞DNAにO6-MGを形成するが、MGMTによりメチル基が特異的に除去されて正常のDNAに修復されてしまうため、MGMTの発現・活性の高い腫瘍では、TMZに抵抗性

となると考えられる⁵⁾。今回のgrade IVの症例でも、腫瘍MGMT発現量が低い症例ではTMZへの反応が認められ (症例2, 5)、MGMT高値の症例は早期に腫瘍が再増大・再発した (症例6, 7)。TMZ療法中に再増大した後の標本でMGMT値が低値であった症例3を除いて、全般的にMGMT発現量はGBMのTMZ耐性に関与している傾向が認められた。

MGMT活性が低く、O6-MGが修復されない場合でも、MMRの欠如があれば、O6-MG : Tのミスペアを認識し致死性DNA断片化を招く異常なミスマッチ修復機構が作動せず、TMZによる細胞死誘導への耐性の一因となりえる^{7,10,16)}。MMR作用には、mismatch部位の認識にMSH2, MSH6が必要であり、更に mismatch塩基対を除去し修復する作用にMLH1, PMS1, PMS2が必要とされている¹⁷⁾。大腸癌、子宮内膜癌、胃癌などではこれらの遺伝子変異を伴うMMR欠損によるmicrosatellite instability (MSI) が高頻度で認められる¹⁷⁾。一方gliomaを含む脳腫瘍では、小児例を除き成人症例で一般にMMR欠損やMSIの検出は少なく^{18,19)}、成人悪性gliomaでは免疫染色によりMMR蛋白のMSH2, MLH1が8割以上の症例で60%以上の腫瘍細胞が陽性となることが報告されており¹⁴⁾、今回の我々の症例でも、殆どの症例でMSH2, MSH6, MLH1の発現がWest-ern blotにて検出された (Fig.2)。個々の腫瘍におけるこれら各蛋白の発現量には連関がみられたが、その発現量には腫瘍間差が大きく、MMR活性としてはかなりの幅がある可能性が考えられ、今後MSIアッセイ等による活性の定量化も必要と考えられる。TMZ

感受性との関係では、MGMTが低発現でMMR蛋白(の一部)も殆ど発現が認められなかった症例8のgliosarcomaでTMZは無効であったが、症例4のAAでは1コースのみではあるがSDと腫瘍増大抑制効果がみられた。逆にTMZ感受性を示した上記の症例2,5では低MGMT値+MMR蛋白陽性であった。症例3ではTMZ無効化後にMGMT低値ながらMMR蛋白は高値を示しており、我々の限られた悪性glioma症例ではMMR蛋白発現度とTMZ感受性の間に一定の傾向は認められなかった。

Friedman等は初発悪性glioma症例に対するTMZ療法(+放射線治療)の臨床試験において、MGMT高発現例でのRRは9.1%であるのに対し、MGMT低発現例ではRR 60%と有意に($p=0.009$)感受性が高いと報告しているが、MMR蛋白のMSH2, MLH1の発現度を指標に加えても、TMZ感受性の検出率はMGMT単独での検出率と大きな違いがみられず($p=0.008$)、MMR蛋白発現検出のTMZ治療効果予測への貢献度はMGMTに劣るとしている¹⁴)。またヒトglioma細胞株を用いたTMZ耐性に影響する因子の検討では、MGMTは70 fmol/mg protein以上の活性がある場合に関与するものの、それ以下の場合には関連が認められず、またMMR機能も相関が認められないとの報告もある^{20,21})。我々の結果からも、TMZ感受性の予測にMGMT発現・活性は重要な意義をもつが、MMRに関しては今後の更なる検討が必要と考えられる。

Glioma細胞ではTMZは細胞周期に作用し、細胞死あるいはsenescenceを誘導する。p53依存性にp21WAF1の発現亢進に伴うG1/S期と²⁰)、Chk1およびp38を介したG2/M期での細胞周期停止を誘導し²²⁻²⁴)、最終的な細胞死を修飾する。TMZによるDNA傷害に対し、p53変異は細胞周期停止機構の異常をもたらすが、そ

のTMZ感受性への影響は使用された細胞株により異なり、p53依存性・非依存性の細胞死機構が存在する^{20,22-24})。

TMZ耐性機序として上記のようにMGMTが関与している可能性は高く、MGMT枯渇化によるTMZ耐性克服の試みがなされている。MGMTの失活剤としてはO6-benzylguanine(O6-BG)が臨床試験でも使用されている²⁵)。O6-BGの前処置によりglioma細胞のTMZ感受性が亢進し²⁶)、再発悪性glioma症例でdisease stabilizationが高率で認められている²⁷)。TMZの長期間低容量持続投与方法(21日間)によっても、MGMTの不活化が顕著に認められ²⁸)、TMZ自体がTMZ増感作用をもつことが考えられる。また、TMZからの細胞周期へのシグナル伝達に重要なChk1をUCN-01で阻害することでG2/M期停止を抑制し、TMZ感受性が高まることが報告されており²³)、MGMT以外の分子標的治療の可能性が示唆された。その他、さまざまな他の化学療法剤との併用療法が臨床試験で試されており、より確実で効果的な化学療法レジメンが確立することが期待される。

Nitrosourea剤がO6-alkylguanineを形成しDNAの鎖間架橋による殺細胞効果が主体のbifunctional alkylatorであるのに対して、TMZはO6-MG形成によるmonofunctional alkylatorであり、その殺腫瘍細胞機序もMMRの関与などnitrosoureaと異なる面も少なくない。MG-MTが高発現している腫瘍以外では、nitrosourea投与後の再発時にTMZがsecond line化学療法となり得る可能性もあると考えられよう。いずれにせよ、本邦での臨床試験の結果によりTMZが悪性glioma治療薬として認可される日も遠くないと考えられ、今後益々TMZの殺細胞効果、投与スケジュール、耐性機構の解明が必要となると考えられる。

Table 3

Response to TMZ and Expression of DNA Repair Enzymes

No	Age	Sex	Tumor diagnosis	No. of TMZ Tx	Best response to TMZ	TMZ TTP (day)	MGMT score	relative MSH2 level	relative MSH6 level	relative MLH1 level	Post-TMZ survival time (day)
2	36	F	AA→GBM	8	CR	219	7.4	12	19	6	290+
3	51	M	AA→GBM	6	NC	168	(45.3)	(7)	(2)	(9)	273
5	39	M	GBM	5	PR	147	15.3	47	63	11	212
6	53	F	GBM	3	PD	39	(32.9)	(12)	(15)	(19)	140
7	48	F	GBM	6	NC	84	(11.3)	(27)	(9)	(8)	367
8	61	M	GS	2	PD	34	9.4	37	6	0	228+
4	73	M	AA	1	NC	83+	14.8	10	9	1	85+
10	74	M	AO	4+	NC	121+	(6.7)	(28)	(42)	(10)	175+
11	23	F	AOA	5+	NC	107+	29.6	21	3	10	141+

Parenthesis, interval more than 6 m; italic, prior other Cx.

【謝 辞】

本研究を進めるに当たり、実験を補助してくれた清水早紀嬢に御礼申し上げます。

【文 献】

- 1) Hickman JA, Stevens MF, Gibson NW, Langdon SP, Fizames C, Lavelle F, Atassi G, Lunt E, Tilson RM : Experimental antitumor activity against murine tumor model systems of 8-carbamoyl-3-(2-chloroethyl)imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (mitozolomide), a novel broad-spectrum agent. *Cancer Res* 45 : 3008-3013, 1985
- 2) Stevens MF, Hickman JA, Langdon SP, Chubb D, Vickers L, Stone R, Baig G, Goddard C, Gibson NW, Slack JA, et al. : Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methylimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045 ; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 47: 5846-5852, 1987
- 3) Tsang LL, Farmer PB, Gescher A, Slack JA : Characterisation of urinary metabolites of temozolomide in humans and mice and evaluation of their cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol* 26 : 429-436, 1990
- 4) Yung WK: Temozolomide in malignant gliomas. *Semin Oncol* 27: 27-34, 2000
- 5) Gerson SL : MGMT : its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 4 : 296-307, 2004
- 6) Frei JV, Swenson DH, Warren W, Lawley PD : Alkylation of deoxyribonucleic acid in vivo in various organs of C57BL mice by the carcinogens N-methyl-N-nitrosourea, N-ethyl-N-nitrosourea and ethyl methanesulphonate in relation to induction of thymic lymphoma. Some applications of high-pressure liquid chromatography. *Biochem J* 174 : 1031-1044, 1978
- 7) Karran P, Bignami M : DNA damage tolerance, mismatch repair and genome instability. *Bioessays* 16 : 833-839, 1994
- 8) Gerson SL : Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 20 : 2388-2399, 2002
- 9) Schold SC, Jr., Brent TP, von Hofe E, Friedman HS, Mitra S, Bigner DD, Swenberg JA, Kleihues P : O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase and sensitivity to procarbazine in human brain-tumor xenografts. *J Neurosurg* 70 : 573-577, 1989
- 10) Liu L, Markowitz S, Gerson SL : Mismatch repair mutations override alkyltransferase in conferring resistance to temozolomide but not to 1,3-bis(2-chloroethyl) nitrosourea. *Cancer Res* 56 : 5375-5379, 1996
- 11) Friedman HS, Johnson SP, Dong Q, Schold SC, Rasheed BK, Bigner SH, Ali-Osman F, Dolan E, Colvin OM, Houghton P, Germain G, Drummond JT, Keir S, Marcelli S, Bigner DD, Modrich P : Methylator resistance mediated by mismatch repair deficiency in a glioblastoma multiforme xenograft. *Cancer Res* 57 : 2933-2936, 1997
- 12) 永根基雄, 山口竜一, 水谷徹, 三木啓全, 伊藤宣行, 伊東聡行, 塩川芳昭, 齋藤勇 : 薬剤耐性関連遺伝子の蛋白発現量によるグリオーマの個別化化学療法の試み. 福岡, 九州大学出版, 2002.
- 13) Stupp R, Mason W, Van Den Bent M, Weller M, Fisher B, Taphoorn M, Brandes A, Cairncross G, Lacombe D, Mirimanoff R : Concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) and radiotherapy (RT) for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) . Conclusive results of a randomized phase III trial by the EORTC Brain & RT Groups and NCIC Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 22:2, 2004
- 14) Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, Ashley DM, Krischer J, Lovell S, Rasheed K, Marchev F, Seman AJ, Cokgor I, Rich J, Stewart E, Colvin OM, Provenzale JM, Bigner DD, Haglund MM, Friedman AH, Modrich PL : DNA mismatch repair and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma. *J Clin Oncol* 16 : 3851-3857, 1998
- 15) D'Atri S, Tentori L, Lacal PM, Graziani G, Pagani E, Benincasa E, Zambruno G, Bonmassar E, Jiricny J : Involvement of the mismatch repair system in temozolomide-induced apoptosis. *Mol Pharmacol* 54 : 334-341, 1998
- 16) Fink D, Aebi S, Howell SB : The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res* 4 : 1-6, 1998
- 17) Peltomaki P : Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 21 : 1174-1179, 2003
- 18) Alonso M, Hamelin R, Kim M, Porwancher K, Sung T, Parhar P, Miller DC, Newcomb EW : Microsatellite instability occurs in distinct subtypes of pediatric but not adult central nervous system tumors. *Cancer Res* 61 : 2124-2128, 2001
- 19) Silber JR, Bobola MS, Ghatan S, Blank A, Kolstoe DD, Berger MS : O6-methylguanine-DNA methyltransferase activity in adult gliomas : relation to patient and tumor characteristics.

- Cancer Res 58: 1068-1073, 1998
- 20) Bocangel DB, Finkelstein S, Schold SC, Bhakat KK, Mitra S, Kokkinakis DM : Multifaceted resistance of gliomas to temozolomide.
Clin Cancer Res 8 : 2725-2734, 2002
- 21) Kokkinakis DM, Bocangel DB, Schold SC, Moschel RC, Pegg AE : Thresholds of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase which confer significant resistance of human glial tumor xenografts to treatment with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea or temozolomide. Clin Cancer Res 7 : 421-428, 2001
- 22) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO : p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells.
Cancer Res 61: 1957-1963, 2001
- 23) 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
- 24) Hirose Y, Katayama M, Berger MS, Pieper RO : Cooperative function of Chk1 and p38 pathways in activating G2 arrest following exposure to temozolomide. J Neurosurg 100 : 1060-1065, 2004
- 25) Quinn JA, Pluda J, Dolan ME, Delaney S, Kaplan R, Rich JN, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Colvin OM, Haglund MM, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Tourt-Uhlig S, Herndon JE, 2nd, Bigner DD, Friedman HS : Phase II trial of carmustine plus O(6)-benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma.
J Clin Oncol 20: 2277-2283, 2002
- 26) Kanzawa T, Bedwell J, Kondo Y, Kondo S, Germano IM : Inhibition of DNA repair for sensitizing resistant glioma cells to temozolomide.
J Neurosurg 99 : 1047-1052, 2003
- 27) Quinn JA, et al : Phase I trial of temozolomide plus O6-benzylguanine in the treatment of patients with recurrent or progressive cerebral anaplastic gliomas.
Proc Am Soc Clin Oncol 22 : 103, 2003
- 28) Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, Geyer C, Hammond LA, Patnaik A, Goetz AD, Schwartz G, Edwards T, Reyderman L, Statkevich P, Cutler DL, Rowinsky EK : Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules.
Br J Cancer 88 : 1004-1011, 2003

悪性グリオーマの治療成績 ～過去の治療成績との比較～

Clinical analysis of patients with malignant glioma
-Comparison between past and present treatment outcome-

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

宇津木 聡¹⁾、岡 秀宏¹⁾、鈴木 祥生¹⁾、清水 暁¹⁾、
谷崎 義徳¹⁾、近藤 宏治¹⁾、田中 聡²⁾、藤井 清孝¹⁾、

Key words : anaplastic astrocytoma, chemotherapy,
glioblastoma, monitoring, radiotherapy

【はじめに】

悪性グリオーマの治療成績は、依然として良好とはいえ、日本脳腫瘍統計では、手術で腫瘍を肉眼的に全摘出したとしても、1年生存率、2年生存率、5年生存率はそれぞれ、81.7%、58.5%、40.6%である⁴⁾。しかし、近年手術中に種々の monitoring を行うことで、radicality が向上し、治療成績の改善が得られている可能性がある。

今回、我々は当施設における anaplastic astrocytoma 及び glioblastoma の治療成績を治療の年代別に比較検討し、治療法の違いによって治療成績が改善されているかを検討した。

【対象・方法】

1990年以降、当科で治療が行われた大脳半球に発生した anaplastic astrocytoma と glioblastoma 74例を対象とした。その内訳は、anaplastic astrocytoma が40例、glioblastoma が34例で、年齢は24歳から81歳(平均50.7歳)、性別は男性35例、女性39例であった。これらの症例を対象として、治療の主軸が異なっていた時期別に3 group に分類し検討した。その各 group をA,B,C とし、group A は切除術と術後放射線療法が主体であった1990年から1995年までに治療を受けた24例、group B は切除術と術後放射線療法、化学療法を行っていた1996年から2001年までに治療を受けた31例、group C は、これらの治療法に加え、mobidity 低減のためSEP, MEP, 5-aminolevulinic acid (5-ALA) 投与による chemonavigation を含めた手術中の monitoring を行い、可能な限り手術中に tumor bulk を減らし、再発時にも

積極的に手術を行った2002年以降2003年までに治療を受けた19例として検討を行った。全例、局所線量として50～60Gyの放射線療法を受けており、化学療法はIAV療法(Interferon β , ACNU, Vinorelbine)もしくはIPE療法(Interferon β , Cisplatin, Etoposide)の2クール以上の施行を基本とした。手術摘出率は術後の造影CTにて造影部分の残存を指標に算出した。

有意差検定はLog-rank testで行った。

【結果】

Group A, group B, group Cの間で、median progression-free time, total resection rate に有意な差はみられなかった(Fig.1, Table 1)。また、group A, group B間では、median survival rate、1年、2年、5年生存率には有意な差はみられなかったが、group Cは、group A, group Bに比べ median survival rate、1年、2年生存率はやや改善されていた(Fig.2, Table 1)。これは、症例を anaplastic astrocytoma と glioblastoma に分けて group A, group B, group Cの間で検討しても同様の結果であった(Table 2,3)。

また、group A, group B, group Cの間で腫瘍の肉眼的全摘出率には有意な差はみられなかった(Table 1-3)。全症例において、腫瘍が肉眼的全摘出された症例と、全摘出されなかった症例とに分けて検討を行うと、手術摘出率を向上させることで有意に生存率の改善が見られた($p=0.001$) (Fig.3)。これは、anaplastic astrocytoma ($p=0.008$) (Fig.4) と glioblastoma ($p=0.01$) (Fig.5) に分けて検討を行っても腫瘍が全摘出された症例では生存率に有意差がみられた。

Fig. 1

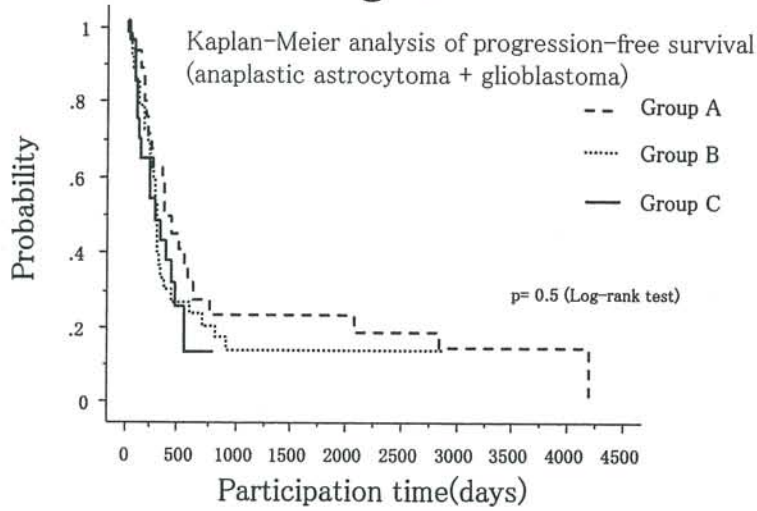


Fig. 2

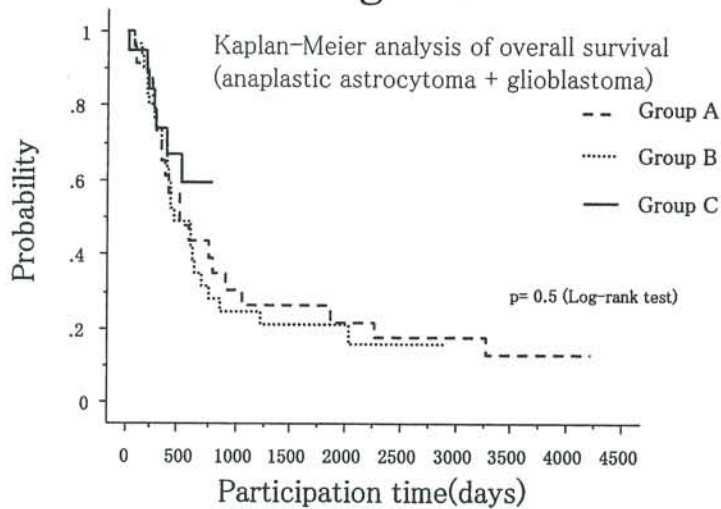


Table 1 Results of all cases

	A (n=24)	B (n=31)	C (n=19)
Anaplastic astrocytoma:Glioblastoma	13:11	16:15	11:8
Mean age(years)	48.6	51.3	55.2
Male:Female	14:10	15:16	6:13
Median survival (months)	16.2	14.6	>26.1
1-years survival rate(%)	61.0	70.1	73.7
2-years survival rate(%)	43.6	31.5	59.5
5-years survival rate(%)	21.8	21.0	-
Median progression(months)	11.0	8.8	8.5
Total resection rate(%)	25.0	32.3	31.6
Reoperation / Relapse	1/3	4/8	3/3

Table 2 Results of anaplastic astrocytomas

	A (n=13)	B (n=16)	C (n=11)
Mean age(years)	51.7	53.5	59.3
Male:Female	8:5	7:9	3:8
Median survival (months)	25.9	23.7	>26.1
1-years survival rate(%)	67.1	80.0	72.7
2-years survival rate(%)	50.3	53.3	60.6
5-years survival rate(%)	33.6	40.0	-
Median progression(months)	11.0	8.8	8.4
Total resection rate(%)	23.0	31.2	36.4
Reoperation / Relapse	0/0	1/2	1/1

Table 3 Results of glioblastomas

	A (n=11)	B (n=15)	C (n=8)
Mean age(years)	51.7	53.5	59.3
Male:Female	6:5	8:7	3:5
Median survival (months)	12.8	13.0	>21.5
1-years survival rate(%)	54.5	64.6	75.0
2-years survival rate(%)	27.3	8.1	-
5-years survival rate(%)	9.1	-	-
Median progression(months)	7.5	8.8	8.5
Total resection rate(%)	27.2	40.0	25.0
Reoperation / Relapse	1/3	3/6	2/2

Fig. 3

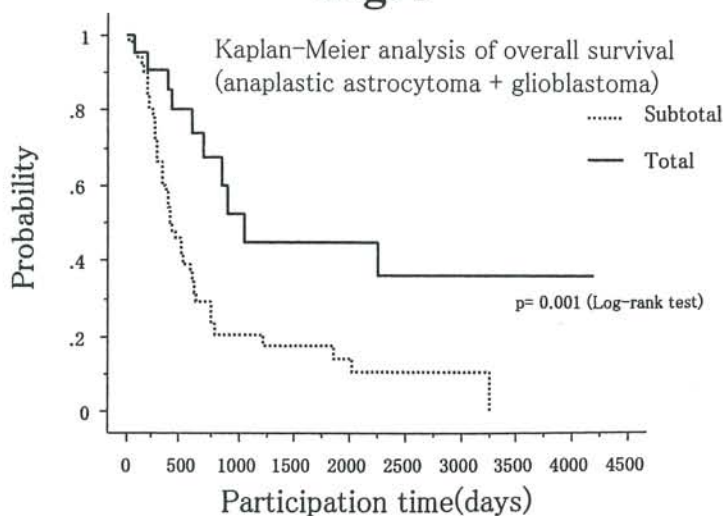


Fig. 4

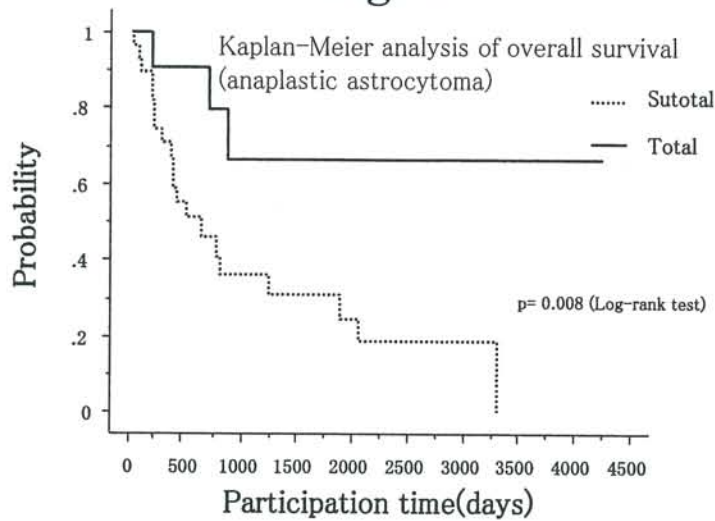
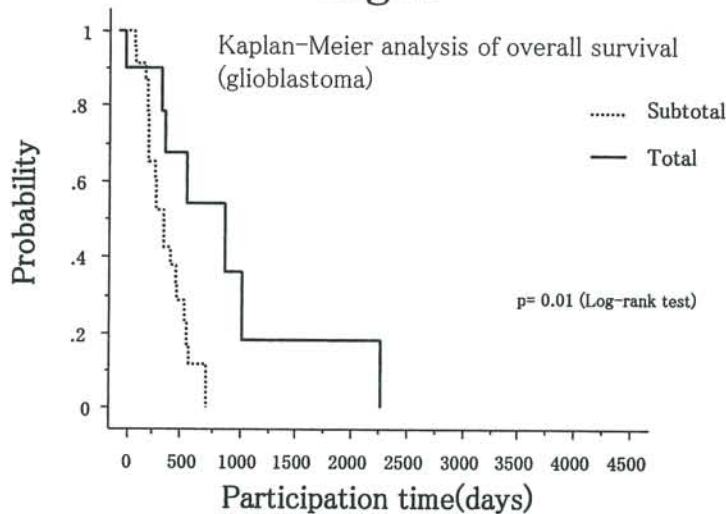


Fig. 5



【考察】

Anaplastic astrocytomaやglioblastomaにおける予後規定因子としては、患者の年齢²⁾、術前のKarnofsky Performance Scale Score⁶⁾、腫瘍発生部位⁷⁾、MRIの所見^{7,9,13)}などがあり、治療に関する予後規定因子としては、腫瘍摘出率、放射線療法、化学療法の有無などがあげられている^{10,11,14)}。腫瘍摘出率に関しては、肉眼的全摘出することで、予後の改善が得られるという報告が多い^{10,11)}。我々の検討でも、肉眼的全摘出できた症例では、全摘出できなかった症例に比べ有意に生存率は高く、悪性グリオーマの治療成績を改善するためには摘出率を向上させることが重要であることが再確認された。この転帰の改善は、種々のmonitoringを行うことで、再発症例でも積極的に腫瘍切除が可能となり⁸⁾、また数値化されない腫瘍摘出率の改善が得られたという2つの要素のためと考えられた¹⁾。つまり、種々のmonitoringを導入する前は、再発時の腫瘍摘出は、何らかのneurological deficitを起こすことでquality of life(QOL)が低下することが懸念され、再

手術が行われることが少なかった。しかし、術中monitoringにて機能評価を行うことで、QOLを低下させずに腫瘍摘出することが可能となり、積極的に再手術を行うようになった。また、腫瘍摘出率の数字に表れない腫瘍摘出率の改善とは、術前のCTやMRIで増強効果のある部分、いわゆるtumor bulkの部分^{5,7)}、の摘出率としては変わらないが¹¹⁾、5-ALAを用いた術中蛍光診断を行うことで、より広範囲の腫瘍浸潤部まで術中に認識し切除することが可能となったということである。

今後、悪性グリオーマにおける予後をさらに改善するためには、eloquent areaまたは、ここに隣接する腫瘍全摘出が不能な症例に対する術中補助診断法、術後補助療法が重要と考えられる。テーラーメイドの化学療法¹⁶⁾や新たな化学療法剤^{3,15)}を用いるなど化学療法の工夫、5-ALAを用いた術中の蛍光診断に引き続きphotodynamic therapy¹²⁾などの開発・導入が期待される。

【結語】

悪性グリオーマの予後は、手術中の機能温存と腫瘍局在に対する monitoring によりわずかながら改善した。悪性グリオーマの予後をさらに改善するためには、腫瘍全摘出不能例に対する補助治療の工夫が必要である。

【謝辞】

本研究の一部は厚生労働省科学研究助成(90265653)、北里大学父兄会研究者奨励金、北里学園学術奨励資金、北里大学同窓会若手研究者研究奨励金の援助を得た。

【文献】

- 1) Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK, McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 42 : 709-723, 1998
- 2) Burger PC, Green SB. Patient age, histologic features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 59 : 1617-1625, 1987
- 3) Chinot OL, Barrie M, Frauger E, Dufour H, Figarella-Branger D, Palmari J, Braguer D, Hoang-Xuan K, Moktari K, Peragut JC, Martin PM, Grisoli F. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 100 : 2208-2214, 2004
- 4) Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 Suppl : 1-111, 2003
- 5) Earnest F 4th, Kelly PJ, Scheithauer BW, Kall BA, Cascino TL, Ehman RL, Forbes GS, Axley PL. Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. *Radiology* 166 : 823-827, 1988
- 6) Gilbert H, Kagan AR, Cassidy F, Wagner J, Fuchs K, Fox D, Macri I, Gilbert D, Rao A, Nussbaum H, Forsythe A, Eder J, Latino F, Youleles L, Chan P, Hintz BL. Glioblastoma multiforme is not a uniform disease! *Cancer Clin Trials* 4 : 87-89, 1981
- 7) Hammoud MA, Sawaya R, Shi W : Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 27 : 65-73, 1996
- 8) Harsh GR 4th, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB. Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 21 : 615-621, 1987
- 9) Hulshof MC, Koot RW, Schimmel EC : Prognostic factors in glioblastoma multiforme. 10 years experience of a single institution. *Strahlenther Onkol* 177 : 283-290, 2001
- 10) Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G 3rd, Erickson RK, Hekmatpanah J, Krauss S, Krishnasamy S, Masters G, Mullan SF, Mundt AJ, Sweeney P, Vokes EE, Weir BK, Wollman RL. Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 41 : 1028-1038, 1997
- 11) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95 : 190-198, 2001
- 12) Olzowy B, Hundt CS, Stocker S, Bise K, Reulen HJ, Stummer W. Photoirradiation therapy of experimental malignant glioma with 5-aminolevulinic acid. *J Neurosurg* 97 : 970-976, 2002
- 13) Pierallini A, Bonamini M, Pantano P : Radiological assessment of necrosis in glioblastoma : variability and prognostic value. *Neuroradiology* 40 : 150-153, 1998
- 14) Shapiro WR, Green SB, Burger PC : Randomized trial of three chemotherapy regimens and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma. Brain Tumor Cooperative Group Trial 8001. *J Neurosurg* 71 : 1-9, 1989
- 15) Spence AM, Peterson RA, Scharnhorst JD, Silbergeld DL, Rostomily RC. Phase II study of concurrent continuous Temozolomide (TMZ) and Tamoxifen (TMX) for recurrent malignant astrocytic gliomas. *J Neurooncol* 70 : 91-95, 2004
- 16) Tanaka S, Kamitani H, Amin MR, Watanabe T, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Hori T. Preliminary individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyses for drug-resistance genes. *J Neurooncol* 46 : 157-171, 2000

当科における悪性神経膠腫に対する 最近の治療戦略と成績

Current treatment strategy for malignant glioma in Jikei University Hospital

東京慈恵会医科大学 脳神経外科

常喜 達裕、荒井 隆雄、田中 俊英、赤崎 安晴、菊池 哲郎、阿部 俊昭

【はじめに】

悪性神経膠腫の治療は、手術による可及的摘出と放射線治療、化学療法の集学的治療が行われているが、特に膠芽腫の治療成績は20年ほど変化がなく、その生存期間中央値は約12ヶ月に過ぎない。悪性神経膠腫の治療成績が向上しない原因は腫瘍が浸潤性であるため全摘出ができないことと放射線及び化学療法への感受性が低いことが挙げられる。このため、残存腫瘍に対する新たな治療法の開発が急務である。

我々の施設での悪性神経膠腫の治療方針は、可及的腫瘍切除後のIAR(インターフェロン、アルキル化剤、放射線治療)を基本として行われ、再発例に対しても外科的摘出が施行できる症例に対しては外科的摘出を行った。その後、セカンドラインとしてCBDCA, VP16の治療を行ってきた。これに対し2001年以降は、再発症例に対する治療戦略として樹状細胞に患者自身の脳腫瘍細胞を融合させた細胞とIL12を併用した免疫療法を行い、さらに効果が顕著でない症例に対しては、患者の全身状態が許せばTemozolomideの治療を施してきた。

今回、我々は、1972年から25年間施行してきた外科的摘出にIARを併用した治療法と2001年以降導入した再発症例に対する新たな免疫療法およびTemozolomideの治療効果を検討するためにその生命予後を比較検討した。

【方法】

我々は、これまでに1972年から1997年までの25年間の当施設における治療成績を報告している¹⁾。今回、この成績と2001年以降、我々の施設において再発悪性脳腫瘍患者に施行している免疫療法及びTemozolomide投与を施した症例の治療成績を比較した。

対象症例は、1972年から1997年までに治療した悪性神経膠腫58例(Fig.1)と術後3ヶ月以上追跡しえた2001年から2004年までの36症例を対象とした(膠芽腫17例、退形成神経膠腫12例、悪性乏突起細胞腫7例)(Fig.2)。病理学的に悪性乏突起細胞腫と診断され

た症例に対しては、FISHによる1p, 19qの欠失の評価を行った(Fig.3)。

免疫療法及びTemozolomide治療対象患者は、KPS 70以上の再発悪性脳腫瘍患者とし、少なくとも12週以上の生存が見込まれる症例とした(Fig.4)。このうち免疫療法を施行した症例は、15例であった。また、患者の希望によりTemozolomideの投与を7例に行った(Fig.5,6)。免疫療法後Temozolomideの投与を行った症例は5例であった。免疫療法およびTemozolomide治療施行は、一症例ごとに当大学の倫理委員会による承諾を得て行われた。

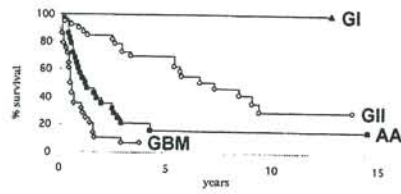
治療成績の比較は、コントロール群と2001年からの症例間で生存期間をKaplan-Meier法で検討した。さらに、免疫療法、Temozolomide治療症例は、エントリー基準が再発例でKPS70以上の症例と定められていることから、コントロール症例の中から再発時KPS 70以上であった膠芽腫8例と退形成神経膠腫5例を抽出しコントロール群として免疫療法及びTemozolomide治療群との間で生存期間をKaplan-Meier法で比較検討した。

【結果】

1972年からの25年間の58症例と2001年以降4年間の36症例の生存期間をKaplan-Meier法で検討すると退形成神経膠腫で若干の生存期間の延長を認める傾向を見たが統計学的検討では、膠芽腫、退形成神経膠腫とも生存期間に統計学的有意差を持った延長は認められなかった(Fig.7)。退形成神経膠腫に含まれている7例の悪性乏突起細胞腫に対して1p, 19qの欠失をFISHを用いて検討した結果では、4例に染色体異常を認めた。染色体異常と化学療法の効果の判定は症例数が少なく今回は検討できなかった。

再発時KPS70以上症例でのコントロール群と免疫療法およびTemozolomide治療群との生存期間における比較検討では、コントロール群に比して統計学的有意差をもって免疫療法及びTemozolomide治療群の腫瘍再発後の生存期間が延長していた。しかし

1972-1997



	case	survival
AA	29 cases	13.5m
GBM	29 cases	6.5m

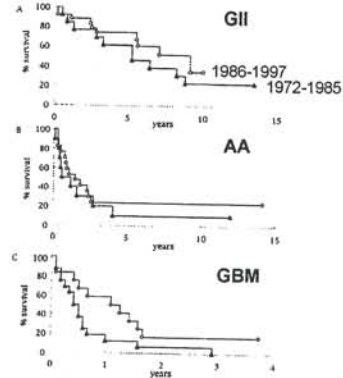


Fig. 2. Survival curves of patients classified by year of initial treatment. (▲) represents patients treated between 1974 and 1985 and (◐) represents patients treated between 1986 and 1997. Wilcoxon test between the 2 group revealed no significant differences according to grade. G II (A) $p=0.32$ N.S., G III (B) $p=0.53$ N.S. and G IV (C) $p=0.07$ N.S. (N.S.=not significant).

Akasaki et al. Jikei med J 1999

Fig.1

Patient Profile

• Number	36 cases
– Age	29 to 77 y.o (mean=52)
– Sex	M : F = 20 : 16
– Location	
• Frontal	13
• Temporal	11
• Parietal	8
• Occipital	2
• Cerebellar	2
– Pathology	
• GBM	17
• AA	12
• AOA	7

Fig.2

FISH

Specimen 1	Specimen 2	Deletion	Age	Sex	Pathol
CP01-11355	CP01-11565	1p, 19q	64	F	AOA
CP00-09484	CP00-09499	1p, 19q	35	M	AOA
CP00-05336	CP00-05358	1p, 19q	51	M	AOA
CP00-00570	CP00-00588	-	54	M	AOA
CP99-09488	CP99-09521	1p, 19q	44	F	AOA
CP95-01371	CP95-01535	No reaction	29	M	AOA
CP92-11349	CP92-11187	ND	49	M	AOA

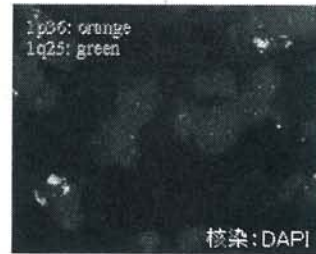


Fig.3

Selection of Patients

Immunotherapy

- KPS more than 70%
- Histologically proven GBM, AA and other malignant gliomas
- Progression of tumors despite RT and/or CT
- A life expectancy at least 12 weeks
- No Chemo Tx and/or Rad Tx during the previous 4 weeks
- Residual tumors are detectable with MRI or CT scan

Temozolomide

- As patient request policy
- KPS more than 70%
- Histologically proven GBM, AA
- A life expectancy at least 12 weeks
- Residual tumors are detectable with MRI or CT scan
- Progression of tumors despite RT and/or CT After Rad Tx and Chemo Tx

Fig.4

Patients Profile and Results in immunotherapy

Case	Age/Sex	Pathological Diagnosis	Previous Therapy	Karnofsky Score	Radiological Findings	Outcome (month*)
1	40/M	AA	S, C, R	100	PR	DD (12)
2	64/F	AOA	S, C, R	70	PR	PD (14)
3	29/M	AA	S, R	100	MR	NC (18)
4	60/M	GBM	S, C, R	90	PD	DD (3)
5	40/F	AOA	S	100	NC	PD (18)
6	55/F	AA	S, C, R	80	PD	DD (8)
7	32/M	GBM	S, C, R	70	PD	DD (12)
8	50/M	AA	S, C, R	70	PR	PD (12)
9	45/M	AA	S, C, R	100	PD	DD (12)
10	33/M	GBM	S, C, R	90	PD	DD (3)
11	42/F	GBM	S, C, R	90	PD	DD (9)
12	55/M	GBM	S, C, R	100	PD	DD (9)
13	56/F	GBM	S, C, R	100	PD	DD (8)
14	32/M	AA	S, R	100	PD	DD (6)
15	49/M	AA	S, C, R	100	PR	NC (3)

GBM: Glioblastoma Multiforme, AOA: Anaplastic Oligoastrocytoma, AA: Anaplastic Astrocytoma, S: Surgery, C: Chemotherapy, R: Radiotherapy, PR; partial response, NC; no change, PD; progressive disease, MR; mixed reaction DD; died of disease, PD; progressive disease, Month*; period after the initial vaccination

Fig.5

Temozolomide

Age	Sex	Diag	KPS	Adjuvant Tx	courses	response	outcome
47	M	GBM	90%	S	8	NC	Decease
32	M	GBM	90%	S+C+R+I	2	PD	Decease
42	F	GBM	80%	S+C+R+I	2	PD	Decease
45	M	ANA	80%	S+C+R+I	4	PD	Decease
39	F	ANA	100%	S+C+R	18	CR	Existence
56	M	GBM	80%	S+C+R+I	1	PD	Decease
55	M	GBM	80%	S+C+R+I	2	PD	Decease

PR: Partial Response, NC: No Change, PD: Progressive Disease

Fig.6

Survival of Patients with Recurrent Malignant Gliomas

1974~1997 vs 2001~

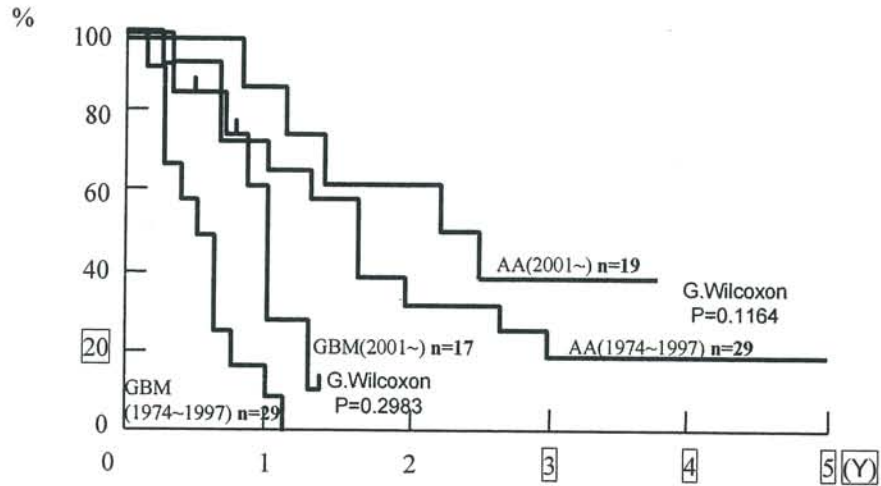


Fig.7

Survival of Patients with Recurrent Malignant Gliomas

- 2001~
- 再発時KPS > 70%

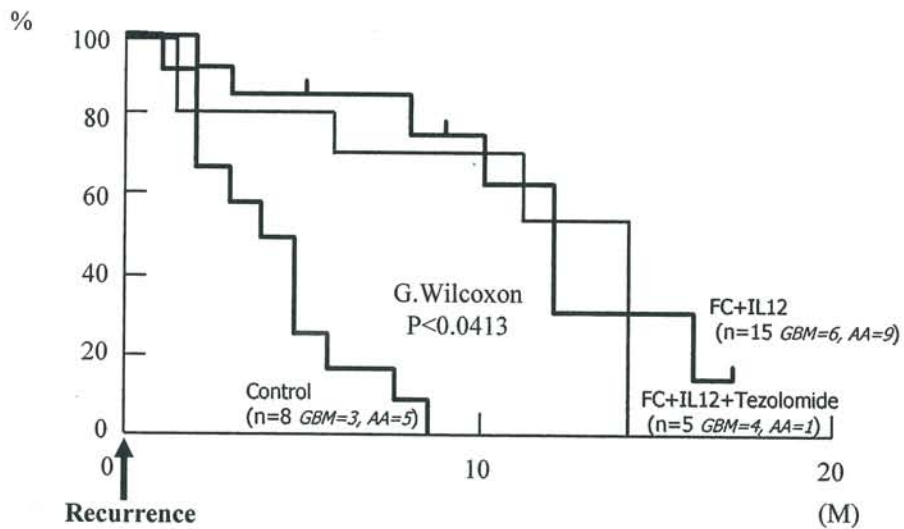


Fig.8

ながら、免疫療法単独群と免疫療法後にTemozolomide投与を行った群との間に生存期間の有意な延長を認めなかった。この結果から、再発時KPS70以上あった症例を集めて行った検定での両群間における腫瘍再発後からの生存期間の延長は免疫療法によってもたらされている可能性が示唆された(Fig.8)。

【考察】

悪性神経膠腫の治療は困難で、さまざまな施設において新しい治療の取り組みが行われているが、いまだ満足な結果は得られていない。ナビゲーションシステムの導入、術中モニタリングの進歩により、神経機能を温存して出来る限りの外科的切除が可能となってきたが、悪性神経膠腫が浸潤性に発育する性質上100%摘出は困難で残存腫瘍に対する後療法は欠かせない²⁻⁵⁾。神経膠腫の特性として、病変が局所で再発し、その進行が生命予後を規定することから、放射線治療及び化学療法の目的は、局所病変の制御に主眼を置いたものとなる。この点は、他の固形腫瘍に対する全身治療としての後療法とは大きく異なる点である。また、化学療法においては、脳血液関門が存在するため、他の固形腫瘍に対して用いられる薬物動態学的方法論を当てはめることが出来ないという難点もある。したがって、神経膠腫の場合、腫瘍容積を減少させるという点においては、手術や放射線の方が直接的であり、本来「全身治療」として働く化学療法の効力が小さいという結果は否めない。これらの点から、脳腫瘍の治療法として第一に手術、第二に放射線治療、第三に化学療法、という序列が存在するのは誰もが認めるであろう。しかしながら、悪性神経膠腫に有効とされてきたIARをはじめとする後療法で必ずしも満足のいく結果はこれまでに得られていない。そこで、新しい後療法の開発が急務でありこれによって悪性神経膠腫の予後を改善させることが出来る可能性がある。

我々の施設では、悪性神経膠腫に対する新しい後療法として、2001年より樹状細胞と脳腫瘍細胞の融合細胞を用いた免疫療法にIL12の投与を加えた独自の免疫療法を行ってきた。さらに、患者の希望があれば、大学の倫理委員会の申請を経て個人輸入の形でTemozolomideの治療を行っている。これらの治療法がこれまでのIAR主体の治療法と比較して生存期間にどのような影響を与えたか検討したが、全体での生存期間の延長は認められなかった。しかし、免疫療法及びTemozolomide投与が再発症例でしか用いられないことから、同様の基準を満たしたコントロール群と比較を行ったところ免疫療法治療群での腫瘍再発時からの生存期間の延長を認めた。

今回、我々が報告を行なった様な一施設における小規模な後方視的検討が持つ意味合いは大きくない

と考えるが、治療に携わるものとして自らの新しい治療法での治療成績を随時比較検討する事は、我々がやっている新しい治療法の効果判定ならびに今後同様の治療を継続すべきか否かを知る意味で重要と考える。

今回の結果では、全治療期間での比較では有意差を得ることができなかったが、再発時からの生存期間では若干の期間延長を認めており、今後、免疫療法が再発以前から初期治療として使用できるようになれば、更なる予後の改善が見込まれることが期待される。

【結語】

1972年から1997年までの悪性神経膠腫症例と2001年以降の免疫療法およびTemozolomide投与症例について治療成績を比較検討した。これまでの後療法(放射線治療+IAR療法)施行した群と新しい治療を施した群を比較して生存期間において統計学的有意差は認められなかった。しかしながら、腫瘍再発時点からの生存期間では、免疫療法及びTemozolomideを使用した群で有意差をもって期間の延長が認められた。この生存期間の延長は、免疫療法によってもたらされていることが示唆された。

今後、初期後療法としてこれらの治療法を導入できるようにになれば更なる生存期間の延長が望めるのではないかと推測された。

【文献】

- 1) テント上 astrocytic tumor 症例における治療成績の評価と治療方針の再検討 赤崎安晴、森田 琢、常喜達裕、阿部俊昭、菊池哲郎、田中俊英、安江正治 慈恵医大誌 114 : 319-325, 1999
- 2) Curran Jr. WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three radiation therapy oncology group malignant glioma trials. J. Natl. Cancer Inst. 85 : 704-710, 1993
- 3) Baker FG 2nd. Chang SM, Gutin PH. et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery. 42 : 709-720, 1998
- 4) Kreth FW, Berlis A, Spiropoulos V, et al. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. Cancer. 86, 2117-2123, 1999
- 5) Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins : a prospective study I 52 consecutive patients J Neurosurg, 93 1003-1013, 2000

Oculo-cephalic lymphomatosis ～眼科医との連携～

東京医科大学医学部 脳神経外科¹⁾、同眼科²⁾

秋元 治朗¹⁾、佐野 哲郎¹⁾、深見 真二郎¹⁾、原岡 襄¹⁾、後藤 浩²⁾

【緒言】

大量MTX療法を中心とした近年の中樞神経原発悪性リンパ腫(以下PCNSLと略す)の治療成績には目を見張るものがある。それだけに時期を失さない、的確なPCNSLの診断が本病態の予後を大きく左右する。しかしPCNSLは脳表面近くに発生する症例を除き、その多くが傍脳室系や大脳基底核といった深部のeloquent area近傍に発生するため、確実な診断につながる生検標本を得ることにリスクの発生が否めない。多くが定位的生検による診断となるが、本腫瘍の血管中心性増殖は生検時の思わぬ出血性合併症の原因となる。しかし、画像診断や腫瘍マーカーといったいわゆる傍証に基いて診断することは、その特異性に関しての疑問もあるため、oncologyの本質に鑑みて避けるべきと思われる。

PCNSLと診断した症例の中に、ブドウ膜炎の既往を有する症例を稀ならず経験する。教科書的にはPCNSLに10-20%の頻度で合併する病態と記載されているものの、その詳細に関して十分検討した報告は少ない。又、ブドウ膜炎という病態も脳神経外科医にはなじみが深いものとは言えず、炎症の合併というtermに疑問を抱きながらも、あまり重要視されていないことが多い。しかし、PCNSLに合併するブドウ膜炎とは決して炎症ではなく、ブドウ膜、すなわち網脈絡膜を侵すリンパ腫を意味する。周知の如く、眼球は原始脳胞から突出した一對の原始眼胞から生じ、脳の一部として組織学的にも神経細胞、グリア細胞からなる神経上皮性組織構築を有している。つまり眼球は脳の一部に他ならない。つまり網脈絡膜リンパ腫もPCNSLの一型であることは容易に理解できる。

我々は過去6年間に眼球内リンパ腫と確定診断され、その治療歴を有する8症例を眼腫瘍医より紹介された。眼腫瘍医は脳への進展を危惧しての紹介であったが、うち7例が眼科治療後早期に脳内発症を認めた。今回、これらの症例を紹介し、その臨床経過と我々の診断、治療に対する見解を述べてみたい。

【対象】

1999年7月の第1例以降、眼球内リンパ腫と診断された後に、脳内リンパ腫が発生した7例を対象とした。年齢は53-77歳(平均64.9歳)、全例女性であった。眼科受診時の主訴は霧視、羞明感、視力低下が主であり、硝子体混濁、網膜白斑などを指摘されていた。硝子体手術にて主に硝子体液を対象に、その細胞診かIL-10の異常高値をもって確定診断が下された。治療は全例両側眼球を含有する照射野で40Gyの放射線照射を行っていた。2000年3月までの3例は眼科においてのみfollow upされた。それに対し2000年4月以降の4例は、眼科にての治療終了後に脳神経外科に紹介され、以後眼科と脳神経外科の両科でfollow upした症例である。

【結果】

Tableに症例の総括を示す。眼科のみでfollow upされていた3例は、眼科治療後1年6ヶ月から2年2ヶ月の間に運動麻痺や認知障害で発症し、脳内リンパ腫が画像にて同定された。発生部位は大脳基底核と辺縁系であり、既に眼科での確定診断がついていたことと、生検術にて合併症が生じた場合のADL低下を危惧し、画像上の特徴的所見と髄液中β2-microglobulin高値をもって脳内リンパ腫と診断した。S.S.症例のみにhigh dose MTXの2kurrと全脳照射30Gyを行い、他の2例はsteroid投与と放射線照射を行った。Y.K.例は放射線照射を施行する前に病態がprogressionして死亡したが、他の2例は初期治療にPRを示し、KPS60-70%にて退院している。しかしその後、徐々にADLが低下し、緩和病棟を有する病院に入院、十分なfollow upを成し得ていない。眼科治療後早期より脳神経外科でfollow upした4例は、いずれも3ヶ月毎の造影MRIにて脳内病変のscreeningを行った。眼科治療後5ヶ月から2年10ヶ月の間に頭部MRIにて脳内病変が確認されたが、左運動野に発生したために運動麻痺で発症したS.S.例を除き、3例は無症状である。部位としては補足運動野、前頭葉皮質下、小脳半球であった。髄液β2-microglobulinがいずれも血清値の2倍以上、凡そ3mg/L以上を呈した。血清IL-2 receptor

Table

Case summary

Name	Age/sex	Duration	symp	Uveitis	location	B2-MG	IL2	Ga	IMP	Op	MTX	Rad	Response	KPS
S.S	57/F	1y6m	Hemiparesis	(+) 40Gy	Rt-BG	1.21<3.96	n.e.	(+)	n.e.	(-)	2kurr	WB30	PR	60%
T.A	77/F	1y 10m	Hemiparesis	(+) 40Gy	Lt-BG	1.10<5.01	n.e.	(-)	n.e.	(-)	(-)	WB30	PR	70%
Y.K.	67/F	2y2m	Dementia	(+) 40Gy	Splenium	1.29<3.34	n.e.	n.e.	n.e.	(-)	(-)	(-)	D	D
S.O.	66/F	5m	Screening	(+) 30Gy	Lt-SMA	1.33<3.88	349	(+)	(-)	(-)	3kurr	WB30/FB10	CR	90%
T.U.	71/F	7m	Screening	(+) 40Gy	Rt-frontal	1.11<4.21	365	(-)	(-)	(-)	2kurr	(-)	CR	90%
S.S	63/F	2y 10m	Hemiparesis	(+) 40Gy	Lt-motor	1.26<2.79	n.e.	n.e.	(-)	(-)	3Kurr	WB30	CR	90%
Y.I.	53/F	1y2m	Screening	(+) 40Gy	Lt-cerebellum	1.53<3.42	325	(+)	(-)	(-)	1Kurr	WB30/FB10	CR	90%
C.S.	71/F	(-)	Screening	(+) 40Gy	(-)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	(-)	(-)	(-)	n.e.	90%

n.e.: not examined

はいずれも正常範囲内であり、RI studyにおいてはIMP-SPECTが全例negativeであったのに対し、古典的なGa-scintigraphyで高集積を呈する症例が2例あった。治療は全例にhigh dose MTX 2-3kurrを行い、放射線を拒否したT.U.例を除いた3例に全脳照射30Gyとboost 10Gyを行った。4例ともこれらの治療にて画像上、腫瘍が完全に消失、KPS 90%にて全例独歩退院し、全例2年以上再発を認めていない。C.S.例は眼科にての診断後2ヶ月毎の頭部造影MRIのfollow upを行っているが、1年が経過し未だ脳内病巣の出現を認めていない。

【考察】

前述した様に網脈絡膜はPCNSLの発生部位の一つと成り得る。今回の検討では、眼内リンパ腫治療後の2年以内に脳内リンパ腫が発生していた。病態として視神経を介した眼内リンパ腫の脳内進展が考えやすいが、今回の症例は明らかに視路とは無関係な部位が多かった。とすれば、視路に沿った進展よりも中枢神経系の多発病巣と考える方が妥当と思われる。対象となったのは全例女性であった。PCNSLは一般的に男性に多いとされるが、眼内リンパ腫はやや女性に多いとされる。今回の病態が全例女性であったことは、明らかな臨床的特徴と思われるが、今までにこの様な報告は無い。

PCNSLの確定診断には生検が必須と考えられている

が、眼内リンパ腫の確定診断が付いている場合は、その特徴的な発生部位、造影所見さらには髄液 $\beta 2$ -microglobulinが3mg/L以上をもって、脳内病巣の生検をskipしてよいのではと考える。RI-studyではよく知られているIMPの集積は殆ど無く、古典的なGa scintigraphyが有用であった症例を経験している。治療に関しては近年の報告通り、high dose MTXを積極的に取り入れてからは、かなり良好な結果を得ている印象を抱く。しかし本療法も合併症のリスクが決して少ないとは言えないため、なるべく症例の全身状態が良い状態、すなわち無症候のうちに発見し、治療に持ち込むことの有用性を強調したい。今後症例を重ね、十分なfollow up期間を得て、我々の見解の妥当性を論じてゆきたい。

【結論】

眼内リンパ腫治療例に対する、定期的造影MRIによる脳内 screening は、脳内リンパ腫の早期診断につながり、KPSの維持された状態でhigh dose MTX、全脳放射線照射などの治療を安全に遂行し得る。又、既に眼病変の確定診断が成されており、脳病変の診断的確な傍証を得ることが出来れば、深部発生例やeloquent area近傍発生例に対する生検をskipし得ると考える。最も大切なことは、眼腫瘍医、神経腫瘍医が本病態に精通し、お互いが密なcommunicationを持つことと思われる。

当科の頭蓋内悪性リンパ腫に対する high dose methotrexate療法導入後の治療成績

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、放射線医学²⁾

苗代 弘¹⁾、大貫 明¹⁾、宮澤 隆仁¹⁾、加藤 裕¹⁾、
都築 伸介¹⁾、豊岡 輝繁¹⁾、大井川 秀聡¹⁾、大谷 直樹¹⁾、
魚住 洋一¹⁾、石原 秀章¹⁾、鈴木 隆元¹⁾、大角 篤司¹⁾、島 克司¹⁾、小須田 茂²⁾

【はじめに】

1993年に欧米で開始されたPhase II study以降、頭蓋内原発悪性リンパ腫に対するhigh dose methotrexate療法の有用性については評価が定まりつつある¹⁾。放射線単独では、平均生存期間が12-18ヶ月であったが、2002年に発表された100症例を超える多施設共同前向き研究の結果では、平均生存期間が36ヶ月を超えたと報告された¹⁾。しかしながら、高齢者の予後は依然極めて不良で、さらに重篤で致命的な白質脳症などの合併症も報告されている。本年開催された名古屋での日本脳神経外科学会総会でも大阪大学、熊本大学をはじめ数施設から10-40例規模の臨床研究の結果が報告された。施設間の成績に、ばらつきがあり、必ずしも評価に耐えうる結果とは言いがたい現況である。最近10年間の当科の成績をまとめhigh dose methotrexate療法の有用性と問題点について検討したので報告する。

【対象と方法】

1995年から2004年の10年間に当科で経験した頭蓋内原発悪性リンパ腫26症例を対象とした。病期診断は、全身Gaシンチ、胸腹部骨盤CTで行った。骨髄穿刺は一部の症例でしか行っていない。治療は最近の11症例は、原則としてhigh dose methotrexate (HDMTX)療法(平均5.1g/3時間で静注を2週間おきに3回行い効果を評価しその後の治療を検討する)ロイコボリン救済はMTX終了後6h-24h後から開始した。術前のKPS、痴呆症状の有無、MRI所見、初期化学療法の奏功率、初期治療後のMRI所見と奏功率、KPS、痴呆症状の有無、生存期間、disease free survival、致命的合併症の有無を検討項目とした。

【結果】

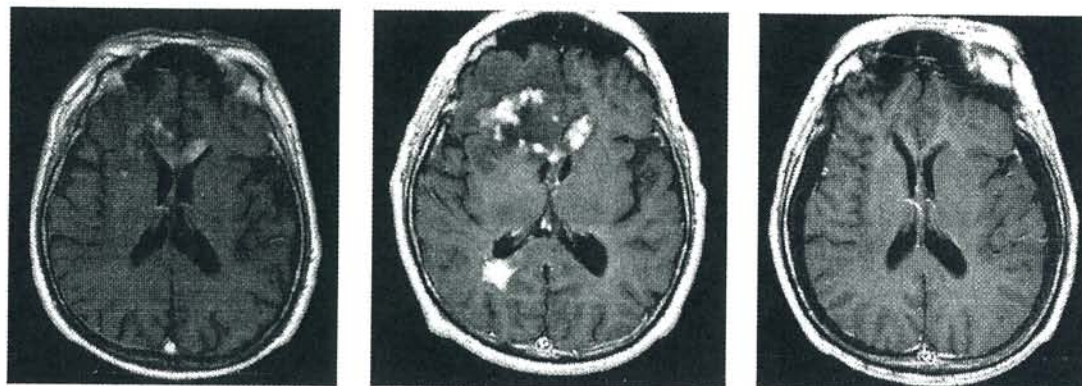
1995年から2004年の10年間の26症例、平均年齢62.4歳(41-84)、男性13例、女性13例、術前のKPSは、平均48%中央値50%(10%-80%)と不良であった。術前痴呆症状は11例に認めた。病理学的診断は全例diffuse large

B cell typeであった。11例にhigh dose methotrexate (HDMTX)療法を行い、放射線治療は、HDMTX群(11例)では平均44Gy(12-50G)、放射線単独群(9例)では全脳(眼窩を含めて)50Gy(50-53Gy)、分割照射した。23例中、6例は、致命的な感染症(急性肺炎2例、劇症肝炎1例)の合併、KPSが極めて不良(2例)、または85歳の1例で頭蓋内圧亢進症状をコントロールできず、副腎皮質ステロイドの投与のみであった。HDMTX群11例中、化学療法のみでCR(1例)またはPR(3例)となったのは4例のみで、response rateは36.6%で低かった。HDMTX療法中に一旦は縮小したが再増大した症例のMRI像をFig.1に示す。このようにHDMTX抵抗性の症例が5例あった。その後、放射線療法を行い11例中9例がCRとなった。6例が生存している。HDMTX群11例中2例で、致命的合併症(間質性肺炎1例、腎機能低下から肺炎を併発した1例)を経験した。放射線単独群(9例)では、CR(4例)またはPR(1例)、4例が治療にもかかわらず進行性であった。2例が生存している。当然ながら、副腎皮質ステロイドの投与のみの群では予後不良で平均3ヶ月後(2-7ヶ月後)に不帰の転帰をとった。生存期間をKaplan-Meier法で検討するとHDMTX療法群(MTX群)で、放射線単独群(Radiation群)と比較して有意に生存期間の延長が見られた(Fig.2)($P=0.0007$ (Log rank))。生存期間を有意に左右する因子として年齢、Karnofsky performance status, adjuvant therapy (MTX群)(Radiation群)(none群)、痴呆症状の有無、致命的合併症の有無をmultivariate Cox regression analysisで解析するとHDMTX療法は、独立した有意の予後改善因子であった(Fig.3)。

【考察】

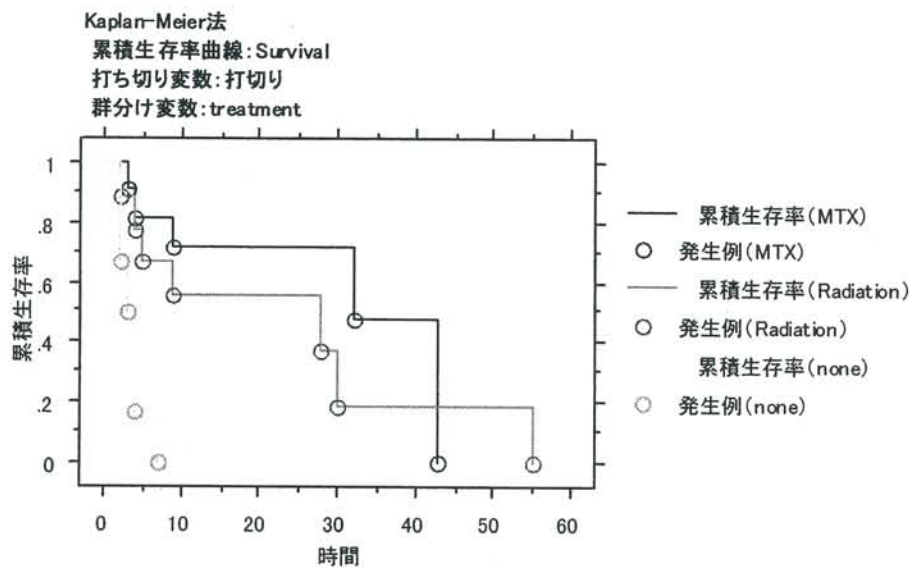
HDMTX単剤化学療法は、必ずしも強力とは言えず、今回の検討ではHDMTX単独ではresponse rateは36.6%であった。今後は導入化学療法をBBBの透過性を考慮した多剤化学療法を検討する必要があると思われる。しかしながらHDMTX療法の後にRadiationを追加することで有意に予後が改善された。また放射線単

Fig.1



HDMTX療法中に一旦は縮小したが(左)、HDMTX 2コース後、再増大した(中)。放射線40Gy照射後CRとなった(右)。

Fig.2



Logrank P=0.0007

Fig.3

モデルの係数: Survival
 打ち切り変数: 打ち切り
 モデル: 比例ハザード
 ステップ: 0

	自由度	係数	標準誤差	係数/標準誤差	カイ2乗	除外p値	Exp(係数)
KPS	1	-.046	.018	-2.559	6.548	.0105	.955
treatment	2	.	.	.	8.831	.0121	.
MTX	1	-2.820	.950	-2.969	8.814	.0030	.060
Radiation	1	-1.784	.854	-2.089	4.364	.0367	.168
complication : fatal complication	1	2.608	.880	2.963	8.777	.0030	13.572

独よりも生存期間延長の効果があり、放射線量も軽減可能であった。問題点として、画像上CRとなった症例においても、術前痴呆症状を認めた11例中、認知機能の改善を認めた症例は2例のみであったことが挙げられる。また治療後に新たに認知機能障害を呈した症例も2例あった。高齢者では、白質脳症の発生とその後の痴呆、KPSの悪化が起こりやすく、HDM-TX後の放射線線量の軽減が必要と思われる。さらに、少なからずHDMTXには致死合併症を伴う。悪性リンパ腫はそもそも免疫不全状態にあり、1ヶ月を超える比較的大量の副腎皮質ステロイドの投与は、致死感染症のリスクを伴う。今回の検討では、当施設で経験した症例の術前のKPSが平均48%中央値50%と、過去の研究報告¹⁾の術前KPS中央値80%と比較して明らかに不良で、母集団の差が、治療成績の違いに大きく影響していると思われる。逆に述べると、KPSの保たれた状態での早期診断と早期治療の導入が必要であると考えられる。

【文献】

- 1) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ; Radiation Therapy Oncology Group Study 93-Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma : Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. J Clin Oncol.20 (24) : 4643-4648, 2002

Malignant astrocytoma に対する *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase 遺伝子のメチル化解析に基づくテーラーメイド化学療法

日本大学 脳神経外科

渡邊 学郎、太田 隆、荻野 暁義、小峰 千明、福島 崇夫、吉野 篤緒、片山 容一

【ABSTRACT】

The correlation between *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) methylation and responsiveness to nitrosourea chemotherapy observed in recent clinical studies suggests that use of this alkylating agent should be reserved for MGMT-methylated tumors. MGMT appears not to be linked to platinum resistance, which makes platinum chemotherapy a good candidate for the treatment of MGMT-unmethylated tumors. We instituted a preliminary trial of individualized chemotherapy based on MGMT methylation status combining interferon and radiation therapy for patients with malignant astrocytomas. A procarbazine, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-2(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU), and vincristine (PAV) regimen was administered to patients with MGMT-methylated tumors, while a carboplatin and etoposide (CE) regimen was administered to patients with MGMT-unmethylated tumors. A total of 20 patients with newly diagnosed malignant astrocytomas (9 anaplastic astrocytomas and 11 glioblastomas multiforme) were enrolled onto the study. Seven patients with MGMT-methylated tumors were treated with the PAV regimen. An objective response to the PAV therapy was noted in all of 3 patients with measurable residual tumor (2 complete responses and one partial response). Five patients continued to be disease free as of 10, 17, 19, 22, and 26 months after initiation of the PAV therapy. The 13 patients with MGMT-unmethylated tumors were treated with the CE regimen. Only one (14%) of 7 patients with assessable disease partially responded to the CE therapy. Three patients were free from progression at 11, 14, and 20 months, whereas the remaining 10 patients progressed early following commencement of the CE administration. Our results provide support for the responsiveness of MGMT-methylated malignant astrocytomas to the PAV regimen, but do not justify the usefulness for the CE regimen in unmethylated tumors. Further improvement of the chemotherapy for unmethylated tumors is warranted.

【はじめに】

nitrosourea系薬剤は、悪性gliomaにおいて大規模な臨床試験にて評価されてきた唯一の抗腫瘍薬である。最近のmeta-analysisでは、放射線照射にnitrosourea剤を併用することにより、わずかではあるが、生存期間が有意に延長し得ることが示されている¹⁾。本剤の耐性機構には数々のメカニズムが関与しているが、*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)によるDNA修復はその主因と考えられている。この酵素は、nitrosourea剤によってDNA塩基のグアニン-*O*⁶位に付加されたアルキル基を特異的に修復することにより、致死的な二重鎖間の架橋形成を阻害する²⁾。MGMT活性はその遺伝子のプロモーターによって制御されており、プロモーター領域のメチル化はMGMTの不活化につながるということが数々の癌腫で証明されている³⁾。

最近の臨床試験では、nitrosourea剤をベースとした化学療法で治療されたhigh-grade astrocytoma患者に

において、MGMT遺伝子のメチル化は化学療法感受性および生命予後と有意に関係することが示されている^{4,5)}。同様な関係は、当施設の1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-2(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU)、interferon-β、および放射線照射にて治療されたglioblastoma患者においても認められている⁶⁾。以上の結果は、ACNUに他のアルキル化剤を併用した強力な化学療法をMGMT遺伝子のメチル化陽性腫瘍に対して選択的に投与するテーラーメイド化学療法の可能性を示唆している。一方、白金製剤は、初発gliomaに対しては従来のnitrosourea化学療法を凌駕するものではないが⁷⁻⁹⁾、nitrosourea剤治療後の再発腫瘍に対してはある程度有効であり¹⁰⁻¹²⁾、その耐性機構にはMGMTは介在しないことから^{13,14)}、MGMT遺伝子のメチル化陰性腫瘍に対する白金製剤の有用性が示唆される。

当施設では2002年4月よりMGMT遺伝子のメチル

化解析に基づく個別化化学療法を行っている。本稿では2003年末までに治療した成人大脳半球の初発 malignant astrocytoma 患者の治療成績より、本療法の有用性を検証した。

【対象および方法】

2002年4月から2003年12月までに、当施設において手術が行われ、WHOの診断基準¹⁵⁾にてanaplastic astrocytoma (AA) または glioblastoma multiforme (GBM) と診断された成人大脳半球の初発 malignant astrocytoma 患者20例が本臨床試験に登録された。内訳は、男性が9例、女性が11例で、病理組織学的にはAAが9例、GBMが11例であった。年齢は24才から67才までで、中央値56才であった。

MGMT 遺伝子のメチル化の有無は、methylation-specific PCRにて検索した^{3,6,16-19)}。MGMT 遺伝子のメチル化陽性腫瘍に対しては、day 1のACNU 120mg/m²の静脈内投与、day 8およびday 29のvincristine 1.5mg/m²の静脈内投与、day 8からday 21までのprocarbazine 60mg/m²の経口投与から成るPAV療法を、MGMT 遺伝子のメチル化陰性腫瘍に対しては、day 1のcarboplatin 300mg/m²の静脈内投与、day 1からday 5までのetoposide 60mg/m²の経口投与から成るCE療法を行った。いずれの化学療法も、6週間間隔で合計8コース行うことを目標とした。day 1より放射線治療を併用し、照射期間中には、週3回から5回のinterferon-β 300万単位の静脈内投与を行った²⁰⁾。維持療法としては、2週間に一度のinterferon-β 300万単位の静脈内投与を原則とした。補助療法の治療効果は、術後72時間以内の造影MRIでの増強部分を対象病変として、脳腫瘍全国統計委員会および日本脳神経外科学会による脳腫瘍治療効果判定基準に基づいて判定した。

【結果】

①MGMT 遺伝子メチル化陽性腫瘍

メチル化陽性腫瘍は7例で、全例にてPAV療法が行われた (Table 1)。7例中3症例が測定可能病変を有しており、全例で縮小効果が認められた。内訳は、complete response (CR) が2例、partial response (PR) が1例であった (Fig. 1)。このうち、GBMの一例はPAV療法開始後10ヶ月で再発を示し、その6ヶ月後に死亡したが、AAの2例では現在も治療効果が持続している (PAV療法開始後22ヶ月と26ヶ月)。一方、測定可能病変が認められない not able to be evaluated (NE) の4例のうち、GBMの一例ではPAV療法開始後16ヶ月に再発が認められたが、AAの3例では再発はみられていない (PAV療法開始後10ヶ月、17ヶ月および19ヶ月)。

合計43サイクルのPAV療法が行われた。2例では全8サイクルの治療が完遂されたが、2例では再発のために治療は中止されている。残りの3例では現在も治

療が継続されている。副作用としては、WHO grade 3ないし grade 4の顆粒球減少症が3例に、grade 3の血小板減少症が1例に認められた。重篤な副作用のために治療を中止した症例はない。

②MGMT 遺伝子メチル化陰性腫瘍

CE療法は、メチル化陰性腫瘍全例の13例に投与された (Table 1)。測定可能病変を有する6例のうち、1例のAAがPRの反応を示した。3例のGBMは、それぞれ6ヶ月、6ヶ月、7ヶ月の間、stable disease (SD) を示した。NE 1例を含む3例のGBMは、CE療法開始後最初の評価でprogression disease (PD) と判定された (Fig. 2)。奏効率は14% (7例中1例) であった。これらのうち、6例のGBMは、それぞれCE療法開始7ヶ月、10ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、13ヶ月、16ヶ月後に死亡した。残りのNE 6例のうち、2例のGBMと2例のAAは、それぞれ5ヶ月、12ヶ月、11ヶ月、20ヶ月後に再発を示したが、1例のGBMと1例のAAでは再発は認められていない (CE療法開始後11ヶ月と20ヶ月)。

合計56サイクルのCE療法が行われた。全8サイクルの治療が完遂されたのは2例のみであった。再発のために治療が中止されたのは9例であり、そのうちの7例では3コース以下の早期であった。残りの2例では、現在でも再発なく治療が継続されている。副作用としては、WHO grade 3の顆粒球減少症が3例に、grade 3の血小板減少症が1例に、grade 2の肝機能障害が1例に認められた。重篤な副作用のために治療を中止した症例はない。

【考察】

今回の検討では、PAV療法の腫瘍縮小効果は測定可能病変を有する全例で認められており、MGMT 遺伝子のメチル化陽性腫瘍に対するPAV療法の有用性が示唆される。本療法と同様な個別化化学療法は、Tanakaら²¹⁾によって報告されている。彼らはRT-PCRによるMGMTのmRNA発現に基づいて、MGMT発現陰性腫瘍に対してはACNUを、陽性腫瘍に対してはcarboplatinまたはcisplatinを選択しており、いずれの化学療法においても奏効率50%以上の良好な治療効果が示されている。本検討では症例数が少なく、本療法の有効性を正確に評価することはできないが、MGMTメチル化陰性腫瘍に対する本プロトコールでのCE療法の奏効率は17%と満足すべきものではなく、その治療成績はあきらかに不良であった。

CE療法の治療効果が不良であった理由として、その投与量が不十分であった可能性が考えられる。本検討のCE療法の投与スケジュールはWatanabeら¹²⁾が報告したものと同様である。彼らの投与量は他の報告と比べると少ないものの^{10,11)}、PRの反応は28例中7例 (25%) の再発 malignant astrocytoma に認められている。しかしながら、最初の腫瘍縮小効果は5から6コ

Table 1

Summary of 20 Patients Treated with Individualized Chemotherapy

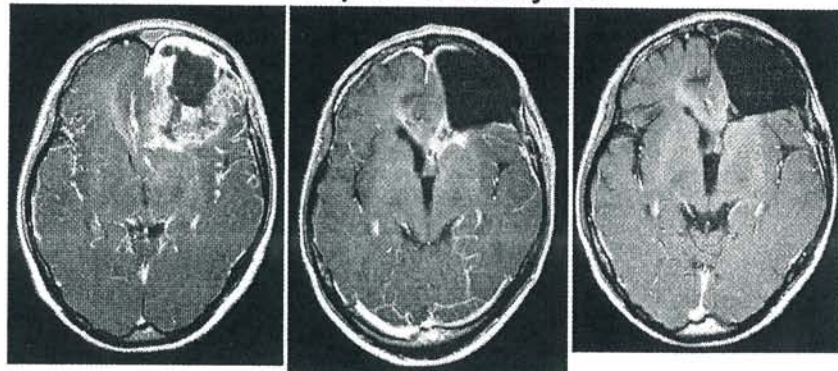
Age/Sex	Histology	Location	Chemotherapy	Cycles	Response	PFS (mos)	OS (mos)
<i>unmethylated tumors</i>							
52/F	GBM	Lt. parietal	CE	3	SD	6	16
54/M	GBM	Rt. frontal	CE	2	PD	0	7
58/F	GBM	Lt. parietal	CE	3	SD	6	12
65/M	GBM	Lt. frontal	CE	2	PD	0	13
44/M	AA	Rt. frontal	CE	8	NE	20	24+
66/F	GBM	Rt. temporal	CE	1	PD	0	10
64/M	GBM	Rt. temporal	CE	3	SD	7	13
39/M	AA	Lt. frontal	CE	8	NE	20+	20+
29/F	AA	Lt. parietal	CE	7+	PR	14+	14+
53/F	GBM	Lt. temporal	CE	6	NE	12	13+
32/M	AA	Rt. frontal	CE	6	NE	11	12+
60/F	GBM	Lt. temporal	CE	2	NE	5	9
24/F	GBM	Rt. occipital	CE	5+	NE	11+	11+
<i>methylated tumors</i>							
67/M	GBM	Rt. thalamus	PAV	4	PR	10	16
38/F	AA	Lt. frontal	PAV	8	CR	26+	26+
58/M	AA	Rt. temporal	PAV	8	CR	22+	22+
61/F	GBM	Rt. occipital	PAV	6	NE	16	22+
49/F	AA	Rt. parietal	PAV	7+	NE	19+	19+
60/M	AA	Lt. frontal	PAV	6+	NE	17+	17+
66/F	AA	Lt. frontal	PAV	4+	NE	10+	10+

Abbreviations : GBM, glioblastoma multiforme ; AA, anaplastic astrocytoma ; CE, carboplatin and etoposide ; PAV, procarbazine, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-2 (2-chloroethyl) -3-nitrosourea (ACNU), and vincristine ; SD, stable disease ; PD, progressive disease ; NE, not able to be evaluated ; PR, partial response ; CR, complete response ; PFS, progression-free survival ; OS, overall survival ; *MGMT*, *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene.

Fig.1

Case 7 with *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*)-methylated anaplastic astrocytoma. This 38-year-old woman demonstrated a huge heterogeneous enhancing tumor of the left frontal lobe on a preoperative magnetic resonance imaging (MRI) scan (upper left). An immediate postoperative MRI scan revealed a residual tumor at the anterior horn of the lateral ventricle (upper middle). In an MRI scan obtained after 3 cycles of procarbazine, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-2 (2-chloroethyl) -3-nitrosourea, and vincristine chemotherapy, the residual enhancing lesion had completely disappeared (upper right). This patient was classified as showing a complete response. The methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) for *MGMT* promoter revealed hypermethylation in the tumor tissues (lower). S, Molecular size marker ; U, PCR product amplified by unmethylated-specific primers ; M, PCR product amplified by methylated-specific primers ; NC, normal control ; PC, positive control ; T, tumor tissue.

38F Anaplastic Astrocytoma



At pre-operation After operation After 2 courses of PAV and 56Gy radiation

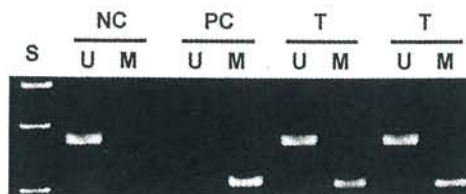
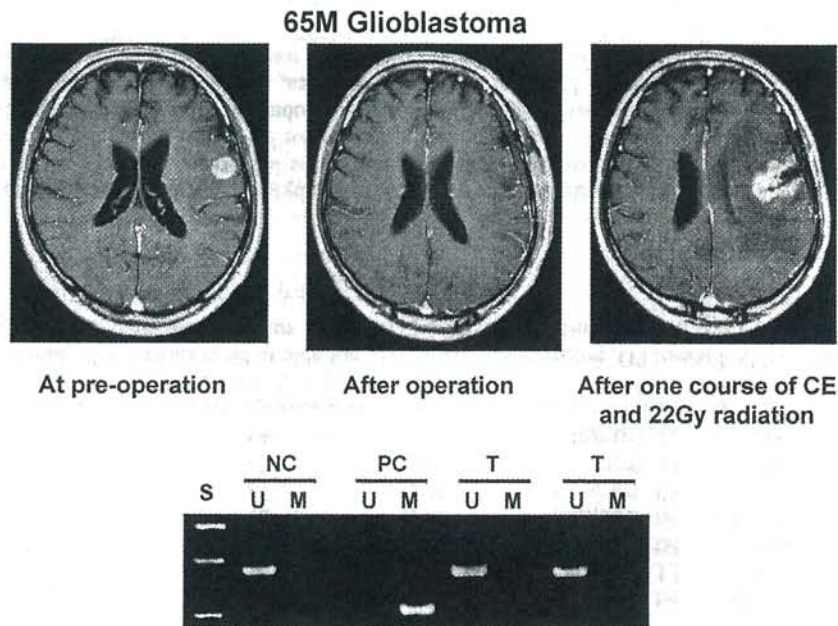


Fig.2

Case 4 with O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) - unmethylated glioblastoma multiforme. This 64-year-old man presented with focal seizure originating from the right face. A preoperative magnetic resonance imaging (MRI) scan revealed a small enhancing lesion at the left motor cortex (upper left). An MRI scan taken immediately after surgery demonstrated complete removal of the tumor (upper middle). In the same MRI layer obtained after one cycle of carboplatin and etoposide chemotherapy, the tumor had progressed (upper right). The methylation-specific polymerase chain reaction (PCR) for MGMT promoter showed unmethylation in the tumor tissues (lower). S, Molecular size marker; U, PCR product amplified by unmethylated-specific primers; M, PCR product amplified by methylated-specific primers; NC, normal control; PC, positive control; T, tumor tissue.



ースの後に認められており、PRの反応には平均8コースを要している。本検討では、MGMTメチル化陰性腫瘍の再発の多くはCE療法3コース以内の早期に認められており、より短い間隔での投与が望ましいと考えられる。また、本投与スケジュールでの副作用は比較的軽度であったことから、投与量の増量が可能と考えられる。以上のことから、2004年より、carboplatinを450mg/m²に増量し、投与間隔を6週間から3週間に短くしたCE療法を試みている。現在までに、この強化CE療法は5例のMGMTメチル化陰性腫瘍に対して行われており、測定可能病変を有する3例中1例にPRの反応が認められている。

MGMTメチル化陰性腫瘍に対する化学療法の今後の展望として、従来の白金製剤に革新的な薬剤を併用する方法が考えられる。その候補の一つとして、te-mozolomideが挙げられる。temozolomideはアルキル化剤であるが、cisplatinの併用によってその効果が増強されることが知られている²²⁾。最近の臨床試験では、この併用療法は再発gliomaに対して有用であることが示されている²³⁾。一方、nitrosourea剤投与前にO⁶-benzylguanineにてMGMTを枯渇させる方法も注目されるが、最近のphase II studyでは、再発gliomaに対する縮小効果は認められていない²⁴⁾。

以上、MGMTメチル化陽性腫瘍ではPAV療法の治療効果が期待できるものの、メチル化陰性腫瘍ではCE療法の効果は不良であり、メチル化陰性例に対する治療戦略の確立が今後の課題と考えられる。

【文献】

- 1) Stewart LA : Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 359 : 1011-1018, 2002.
- 2) Gerson SL : Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 20 : 2388-2399, 2002.
- 3) Esteller M, Hamilton SR, Baylin SB, Herman JG : Inactivation of the DNA repair gene O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res* 59 : 793-797, 1999.
- 4) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman S, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG : Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343 : 1350-1354, 2000.
- 5) Balaña C, Ramirez JL, Taron M, Roussos Y, Ariza A,

- Ballester R, Sarries C, Mendez P, Sanchez JJ, Rosell R : O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolamide plus cisplatin in glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 9 : 1461-1468, 2003.
- 6) Watanabe T, Katayama Y, Komine C, Yoshino A, Ogino A, Ohta T, Fukushima T : O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. *Int J Cancer* 113 : 581-587, 2005.
- 7) Peterson K, Harsh IV G, Fisher PG, Adler J, Le Q : Daily low-dose carboplatin as a radiation sensitizer for newly diagnosed malignant glioma. *J Neuro-Oncol* 53 : 27-32, 2001.
- 8) Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Stojanovic M, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J : Concurrent accelerated hyperfractionated radiation therapy and carboplatin/etoposide in patients with malignant glioma : long-term results of a phase II study. *J Neuro-Oncol* 51 : 133-141, 2001.
- 9) Grossman SA, O'Neil A, Grunnet M, Mehta M, Pearlman JL, Wagner H, Gilbert M, Newton HB, Hellman R : Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme : Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *J Clin Oncol* 21 : 1485-1491, 2003.
- 10) Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, Stanisavljevic B, Milojevic L, Djuric L, Mijatovic L : Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma : a phase II study. *J Clin Oncol* 7 : 1074-1077, 1992.
- 11) Ameri A, Poisson M, Chauveinc L, Chen QM, Delattre JY : Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with the association of carboplatin and etoposide : a phase II study. *J Neuro-Oncol* 32 : 155-160, 1997.
- 12) Watanabe K, Kanaya H, Fujisawa Y, Kim P : Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant glioma : a phase II study. *Acta Neurochir* 144 : 1265-1270, 2002.
- 13) Preuss I, Thust R, Kaina B : Protective effect of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) on the cytotoxic and recombinogenic activity of different antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 65 : 506-512, 1996.
- 14) Beith J, Hartley J, Darling J, Souhami R : DNA interstrand cross-linking and cytotoxicity induced by chloroethylnitrosoureas and cisplatin in human glioma cell lines which vary in cellular concentration of O⁶-alkylguanine-DNA methyltransferase. *Br J Cancer* 75 : 500-505, 1997.
- 15) Kleihues P, Cavenee WK, eds : Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2000.
- 16) Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, Nelkin BD, Baylin SB: Methylation-specific PCR : a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 : 9821-9826, 1996.
- 17) Watanabe T, Nakamura M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H : Promoter hypermethylation and homozygous deletion of the p14^{ARF} and p16^{INK4a} genes in oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 101 : 185-189, 2001.
- 18) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Komine C, Yokoyama Y : Deregulation of the TP53/p14^{ARF} tumor suppressor pathway in low-grade diffuse astrocytomas and its influence on clinical course. *Clin Cancer Res* 9 : 4884-4890, 2003.
- 19) Komine C, Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Yokoyama T, Fukushima T : Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. *Brain Pathol* 13 : 176-184, 2003.
- 20) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Fukaya C, Yamamoto T : Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *J Neuro-Oncol*, in press, 2005.
- 21) Tanaka S, Kamitani H, Amin MR, Watanabe T, Oka H, Fujii K, Nagashima T, Hori T : Preliminary individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyses for drug-resistance genes. *J Neuro-Oncol* 46 : 157-171, 2000.
- 22) D'Atri S, Graziani G, Lacal PM, Nistico V, Gilberti S, Faraoni I, Watson AJ, Bonmassar E, Margison GP : Attenuation of O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase activity and mRNA levels by cisplatin and temozolomide in jurkat cells. *J Pharmacol Exp Ther* 294 : 664-671, 2000.
- 23) Silvani A, Eoli M, Salmaggi A, Lamperti E, Maccagnano E, Broggi G, Boiardi A : Phase II trial of cisplatin plus temozolomide in recurrent and

progressive malignant glioma patients.

J Neuro-Oncol 66 : 203-208, 2004.

- 24) Quinn JA, Pluda J, Dolan ME, Delaney S, Kaplan R, Rich JN, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Colvin OM, Haglund MM, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Tourt-Uhlig S, Herndon II JE, Bigner DD, Friedman HS : Phase II trial of carmustine plus O⁶-benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 20:2277-2283, 2002.

悪性脳腫瘍に対する活性化自己リンパ球療法

東邦大学医学部附属佐倉病院 脳神経外科¹⁾、
東邦大学医学部附属大森病院 第1脳神経外科²⁾

山崎 孝正¹⁾、串田 剛¹⁾、根本 暁央¹⁾、黒木 貴夫¹⁾、長尾 建樹¹⁾、清木 義勝²⁾

【はじめに】

今回我々は、固層化CD3抗体による、自己活性化リンパ球療法¹⁾を、患者の同意をえて2例に行い、腫瘍縮小効果を認めた。またこの間、患者末梢血のphenotypeを経時的に測定し、若干の知見を得たので報告する。

【症例】

症例1は2002年4月初発のglioblastomaで90%摘出後放射線治療を行い、経過をみていた。同年12月局所再発と髄液播種を認め、翌2003年1月25日より、自己活性化リンパ球の静脈内投与を開始、計6回施行した(Fig.1)。

第4脳室吻側に播種性の転移巣認めたと同転移巣には、縮小効果が認められた。しかし、局所再発巣には効果なく4月末に死亡した(Fig.2)。

経時的にFACSで測定した患者末梢血phenotypeではCD19陽性細胞が減少する傾向があった。CD11bとCD8とのTwo colour解析では、CD11b陰性、CD8陽性のcytotoxic T cellの増加がみられた(Fig.3)。NK活性には変動は見られず、他のphenotypeには一定の傾向は認められなかった。

CD45ROとCD45RAとのTwo colour解析では、CD45RO陽性細胞の増加する傾向がみられた(Fig.4)。

症例2は2002年6月、左側頭葉に初発したGlioblastomaで、言語中枢に伸展しているため部分摘出に終わり、放射線療法を施行し、経過観察をしていた。2003年4月局所再発したため、5月より自己活性化リンパ球の静脈内投与を開始、計6回施行した(Fig.5)。

左側頭葉を中心に不整形に造影される腫瘍は約2ヵ月後には縮小し、造影効果も減少した(Fig.6)。症例1と同様に、経時的にFACSで測定した患者末梢血phenotypeではCD19陽性細胞が減少する傾向があり、CD11bとCD8とのTwo colour解析では、CD11b陰性、CD8陽性のcytotoxic T cellの増加がみえた(Fig.7)。NK活性には変動は見られず、他のphenotypeには一定の傾向は認められなかった。CD45ROとCD45RAとのTwo colour解析ではCD45RO陽性細胞の増加する傾向がみられ、投与前と投与後1週間の2回、5月中の3回、7月までの7回の解析ではCD45RO陽性細胞率は、

独立多群の検定である一元配置分散分析法(one-way ANOVA)にて有意差が認められた(Fig.8)。

【考案】

CD45は現在、4つのアイソフォームに分類されているが、CD45RAはナイーブT-cellに、CD45ROはメモリーT-cellに発現しており、通常、両者は相補的な割合を保っている。一方、投与した自己活性化リンパ球はCD45ROの割合が高くなっている(Fig.9)。症例1,2とも末梢血でのCD45ROの割合が経時的に増加しており、症例2では、有意差も認められた。CD45RAは活性化していないT細胞上に主に発現し、これとは対照的にCD45ROは活性化したT細胞上に発現し、静止中、及び増殖記憶中細胞に特に顕著である。CTLの活性化には多元的なシグナルが必要だが、末梢血CD45ROの増加は、活性化T細胞の指標となり、サイトカイン分泌等を介しCTL誘導に有利に働くと思われる。

CD45は膜貫通型のプロテインチロシンフォスファターゼで、シグナル伝達の重要な役割を果たしている(Fig.10)。キナーゼに抑制的に働くリン酸化チロシンに作用するフォスファターゼであると言われており、活性化のシグナル伝達に必要なキナーゼ活性を上昇させると考えられる²⁾。gene targeting破壊によって作成されたCD45欠損マウスでは、抗原刺激に対するT細胞、B細胞の反応が障害されている³⁾。

活性化自己リンパ球投与中の患者末梢血について、固層化CD3にて5日間刺激したあとの、CD4陽性細胞の細胞内IFN- γ 産生率をFACS解析したところ、陽性率は15.24%でPMAなどの他の刺激系と比べても十分な産生が認められ(Fig.11)、CTL誘導に有利に働くと思われた。

また本療法は肝臓癌の再発予防についての有用性が証明されており⁴⁾、今後は悪性脳腫瘍の再発予防に応用する事を検討中である。

【結語】

- ・本療法においては、未だ確立された投与時期、回数などはないが、進行した腫瘍に対しては、早期頻回投与が有効の可能性はある。

Fig.1

症例1 Glioblastoma

- 2002年4月右前頭葉に初発。90%摘出後、放射線療法施行。12月に局所再発と髄液播種を認め、2003年1月25日より活性化リンパ球療法開始。計6回投与
- 1月25日 2.9×10^9 個
- 1月30日 3.2×10^9 個
- 2月20日 5.6×10^9 個
- 3月18日 2.4×10^9 個
- 3月25日 3.9×10^9 個
- 4月1日 1.6×10^9 個

Fig.2

症例1

1月8日

3月12日

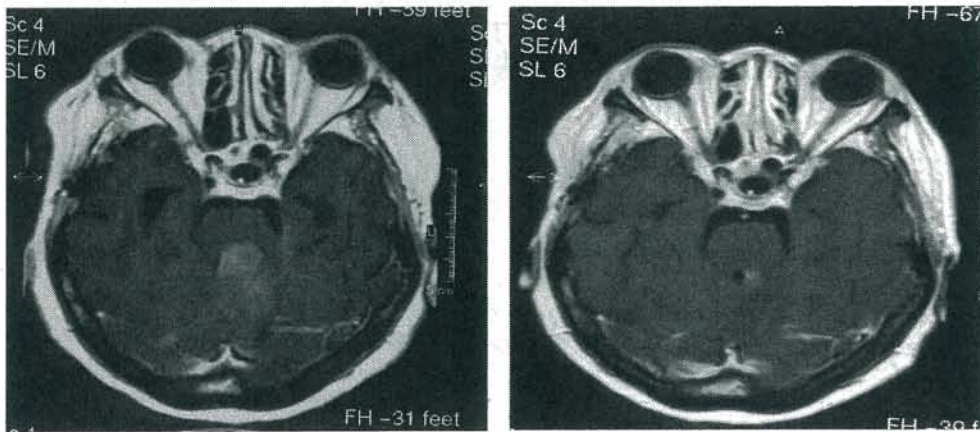


Fig.3

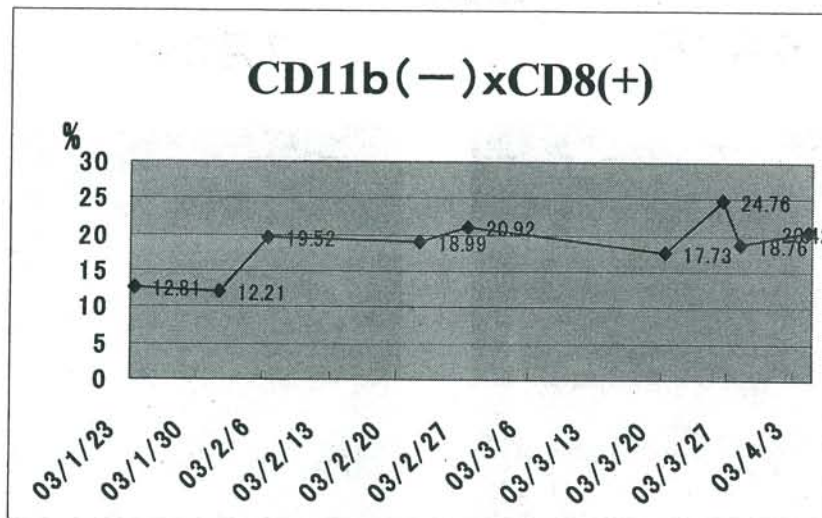


Fig.4

CD45RA(-) x CD45RO(+)

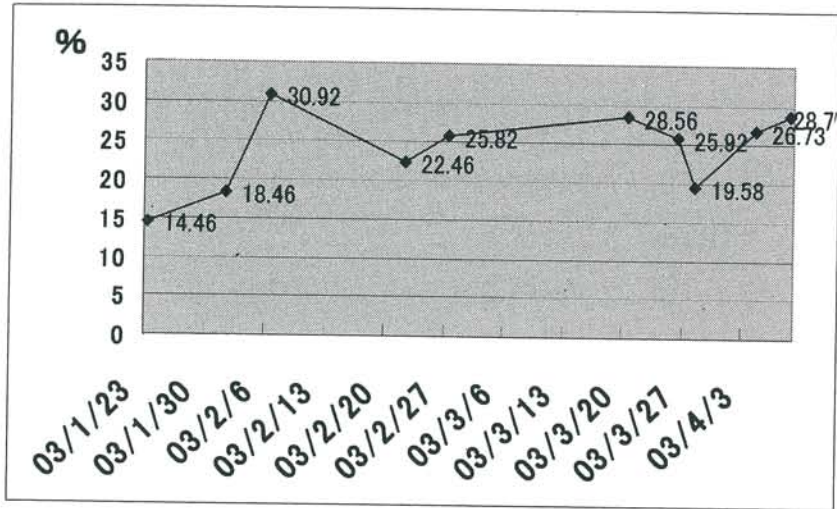


Fig.5

症例2 Glioblastoma

- 2002年6月左側頭葉に初発。Eloquent Areaのため、部分摘出後放射線治療施行。2003年4月局所再発。5月より活性化リンパ球療法開始。
- 5月8日 3.6×10^9 個
- 5月15日 1.8×10^9 個
- 5月22日 1.4×10^9 個
- 5月29日 2.4×10^9 個
- 6月5日 4.1×10^9 個
- 7月17日 3.9×10^9 個

Fig.6

症例2

5月7日

7月25日

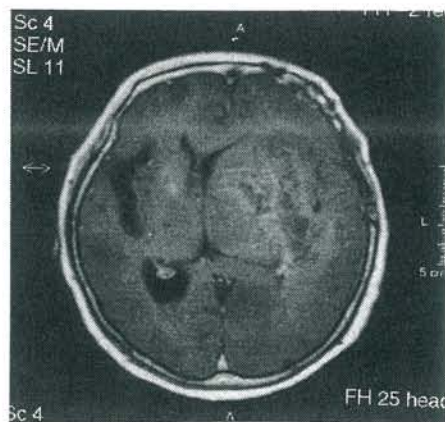
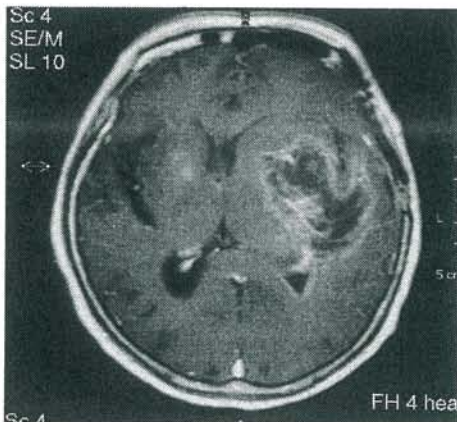


Fig.7

CD11b(-)xCD8(+)

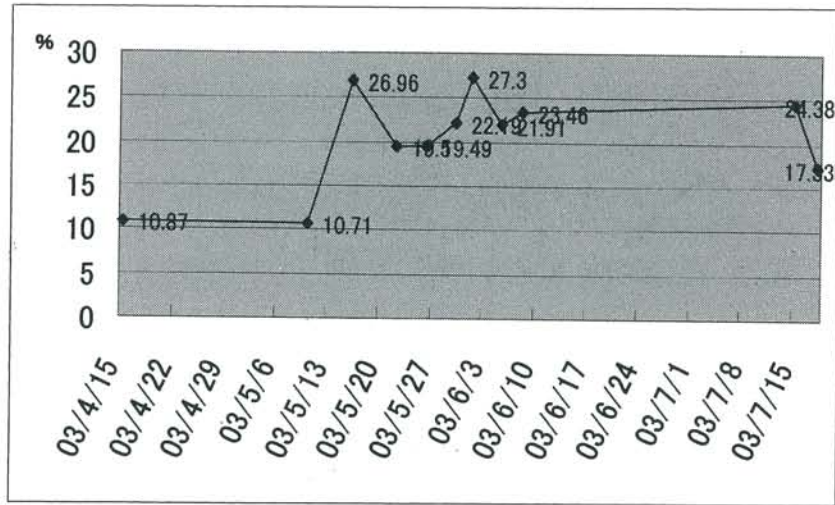
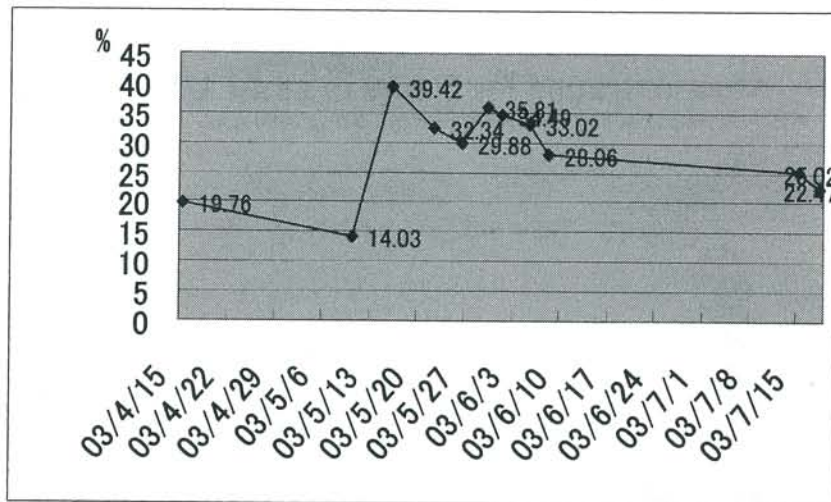


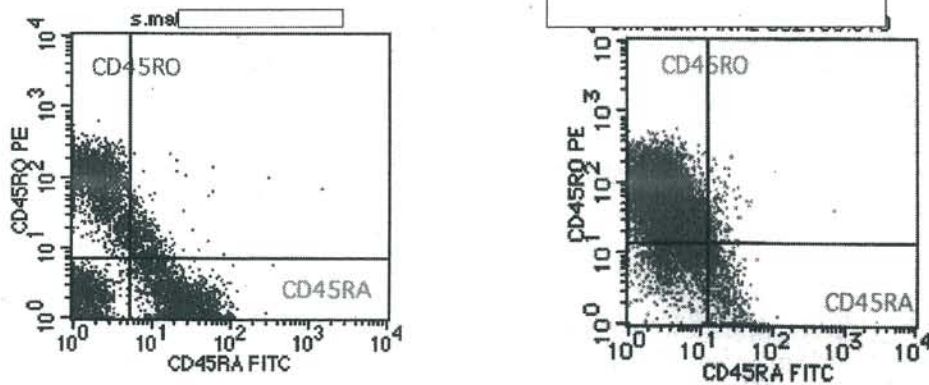
Fig.8

CD45RO(+)



One-way ANOVA p<0.05

Fig.9



Healthy donor

CD3 activated T cell

Fig.10

T cell receptor complex

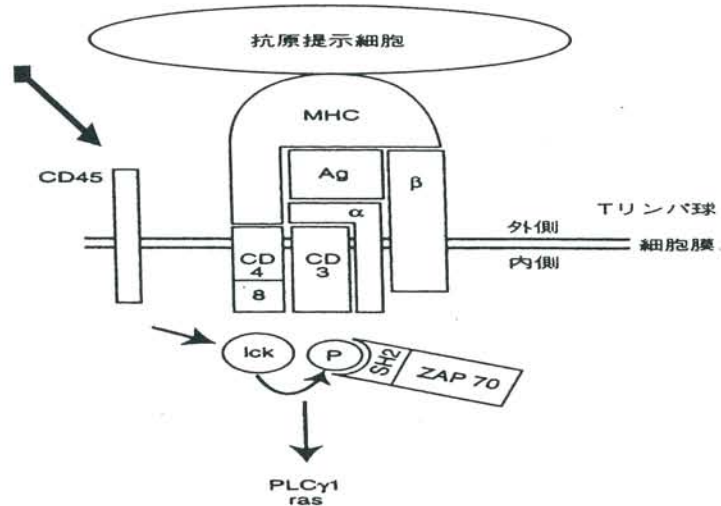
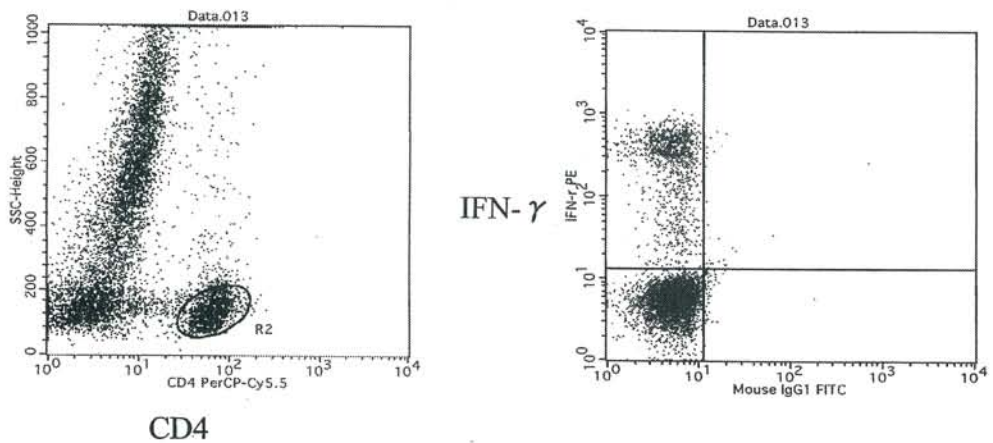


Fig.11 After activation for 5 days in anti-CD3 coated flasks



- 本療法後の末梢血リンパ球は、活性化状態のT細胞の割合が高くなり、CTLの誘導に有利に働くと思われる。
- 活性化自己リンパ球療法は、悪性脳腫瘍に対し縮小効果を認めた。

【文献】

1) Sekine T, Shiraiwa H, Yamazaki T et al : A feasible method for expansion of peripheral blood lymphocytes by culture with immobilized anti-CD3 monoclonal antibody and interleukin-2 for use in adoptive immunotherapy of cancer patients. Biomed & Pharmacother 47, 73-78, 1993

2) Cooper JA, Gould KA, Cartwright GA et al : Tyr 527 is phosphorylated in pp60c-src : Implication for regulation. Science 231, 1431-1434, 1986

3) Kishihara K, Penninger J, Wallace VA et al : Normal B lymphocyte development but impaired T cell maturation in CD4S exon 6 protein tyrosine phosphatase deficient mice. Cell 74, 143-156, 1993

4) Takayama T, Sekine T, Makuuchi M et al : Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomized trial. Lancet 356, 802-807, 2000

Advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension : report of two cases and search for an optimal management

東京女子医科大学 脳神経外科

チェルノフ ミハイル、村垣 善浩、久保 長生、堀 智勝

【Abstract】

Olfactory neuroblastoma is a rare neoplasm arising from the neuroepithelium of the nasal cavity. At the time of presentation up to 60% of these tumors have intracranial extension, which possesses a great challenge for management, especially in presence of brain invasion. Two such cases are reported. Despite aggressive surgery, irradiation, and chemotherapy both patients died in 32 and 12 months after the diagnosis. Large size and extension of the olfactory neuroblastoma into subdural compartment frequently precludes complete resection. Therefore, initial endoscopically-guided transnasal biopsy followed by pre-operative chemotherapy directed on the reduction of the tumor volume should be considered as a reasonable option before surgery. Postoperative radiotherapy and chemotherapy should be initiated as early as possible, even in cases of total tumor removal. Stereotactic radiosurgery is a promising tool for management of local recurrence and intracranial metastases.

【Key words】

olfactory neuroblastoma, intracranial extension, brain invasion, diagnosis, treatment, outcome

【Introduction】

Olfactory neuroblastoma (ON), also known as esthesioneuroblastoma, is an uncommon tumor arising from the neuroepithelium of the upper nasal septum, superior turbinates, cribriform plate, and anterior ethmoid air cells^{3,11,17,28}. The neoplasm has high propensity for local invasion and at presentation extends beyond the nasal cavity and paranasal sinuses in 25-82% of cases^{4,5,11-13,17,30}. Close proximity to the cranial base facilitates intracranial spread, which can be limited to bone, extradural space, or involve subdural compartment²⁸. The latter type can be considered as the most unfavorable for prognosis, especially in presence of brain invasion. Two such cases are presented below, and accompanied by discussion on possible treatment options, which could lead to better outcome.

【Case 1】

A 24-year-old woman presented with a progressive course of headache, nausea, vomiting, and disturbances of olfaction during several months. Opacification of the frontal sinus and nasal cavity was found on skull X-ray. CT and MRI disclosed a markedly enhanced tumor of the anterior cranial fossa with bilateral extension, which was associated with several perilesional cysts, prominent brain edema and erosion of the cribriform plate (Fig.1). Total resection of the neoplasm was attained via bilateral subfrontal approach. It arose from the region of the olfactory groove, and macroscopically was well separated from the surrounding brain. Histological examination revealed poorly defined lobulus of small cells with hyperchromatic nucleus and scanty cytoplasm, which were separated by hyalinized highly vascular connective tissue. Homer-Wright pseudoresettes and few Flexner rosettes were seen (Fig.2). Nuclear pleomorphism, multiple mitotic figures, and necroses were marked. Pattern of the immunohistochemical staining of the tumor specimen is presented in the Table 1. The diagnosis of ON was established.

The patient was discharged with decision to delay the adjuvant therapy. However, three months later regrowth of the tumor was disclosed. Second surgical resection was done and followed by radiotherapy (50 Gy on frontal base and 45 Gy on the nasal cavity and paranasal sinuses) and chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine). Six months after new mesencephalic lesion, consistent with the tumor metastasis, was diagnosed and successfully managed by local irradiation. However, one year later

recurrence of that tumor and another lesion in the right cerebellar hemisphere were disclosed. Three courses of salvage chemotherapy (cisplatinum, etoposide) were not effective. Deterioration of the patient progressed, and she died several months later, in total 32 months after the diagnosis.

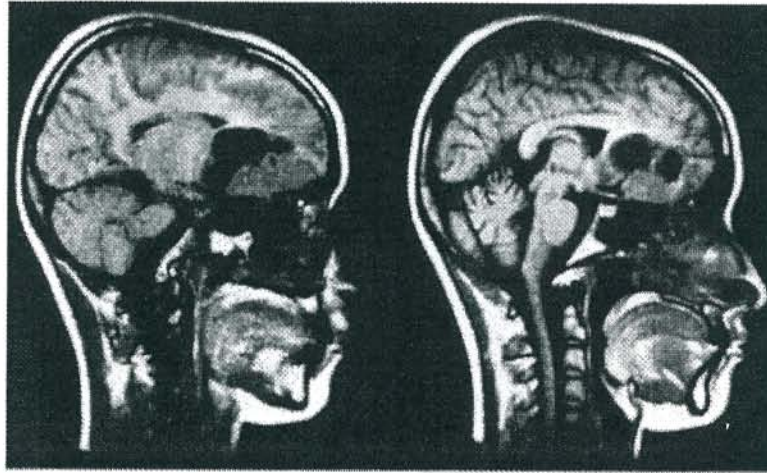


Fig.1

Sagittal T1-weighted MRI in Case 1 : isointense tumor of the anterior skull base, surrounded by multiple peritumoral brain cysts.

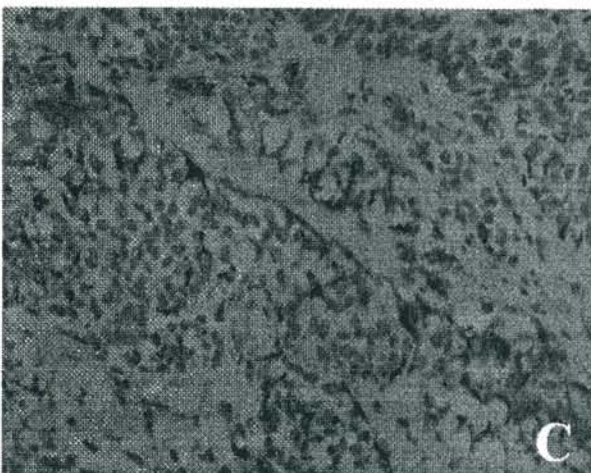
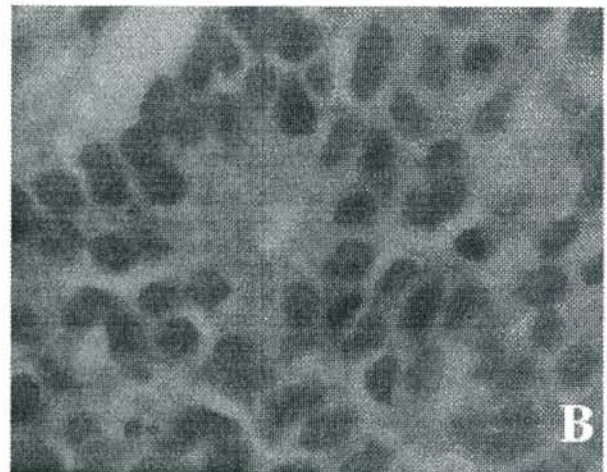
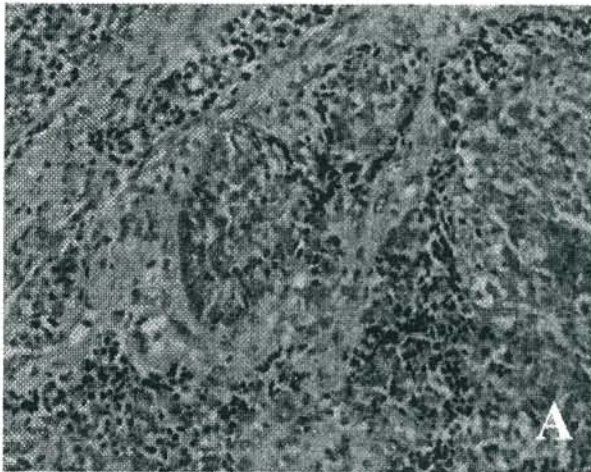


Fig.2

Microscopic picture in Case 1 : tumor is composed of small cells, which are organized in lobulus, separated by connective tissue bundles (A : H&E, x240) with formation of Flexner rosettes (B : H&E, x600), and immunopositivity for GFAP at the periphery due to brain invasion (C : GFAP, x240).

Table 1

Patterns of immunohistochemical staining in two cases of olfactory neuroblastoma with intracranial extension and brain invasion.

Immunostaining	Case 1	Case 2
Neuron-specific enolase	positive	positive
Neurofilament protein	negative	positive
Synaptophysin	positive	positive
Chromogranin	positive	positive
Vimentin	positive	positive
Cytokeratin	weakly positive	weakly positive
Carcinoembryonic antigen	negative	negative
Glial fibrillary acidic protein	highly positive at the periphery of the tumor	highly positive at the periphery of the tumor
S-100 protein	slightly positive	positive
MIB-1 index	42.4%	33.1%

Antibodies for immunohistochemistry had been supplied by DAKO JAPAN Co., Ltd and were used in the following dilutions : x10 (synaptophysin), x100 (NF, cytokeratin, MIB-1), x200 (vimentin), x500 (GFAP, chromogranin), x 1000 (NSE, CEA).

[Case 2]

A 38-year-old man was admitted complaining on the monthly history of headache, nausea, and recurrent nasal bleedings. The history revealed progressive loss of olfaction during 10 previous years. CT defined well-demarcated tumor, arising from the anterior skull base with significant compression of the right frontal lobe and formation of the large peritumoral cyst (Fig.3). Subtotal resection of the neoplasm was done via right frontal craniotomy. The tumor was firmly attached to the crista galli and cribriform plate and was more or less demarcated from the surrounding brain. Histological examination revealed lobulus of small uniform cells with large hyperchromatic nucleus and scanty cytoplasm, which were separated by well-developed fibrovascular septae. In some parts these cells formed small islands with honeycomb-like pattern. Columnar cells with large oval vesiculated nucleous and prominent nucleoli were arranged in single layer or showed pseudostratification along the limiting membrane, which rested on the delicate vascular connective tissue stroma. Several hemorrhagic foci were presented. Mitoses, necroses, Homer-Wright and Flexner rosettes were seen occasionally (Fig.4). Pattern of the immunohistochemical staining of the tumor specimen is presented in the Table 1. The diagnosis of ON was made.

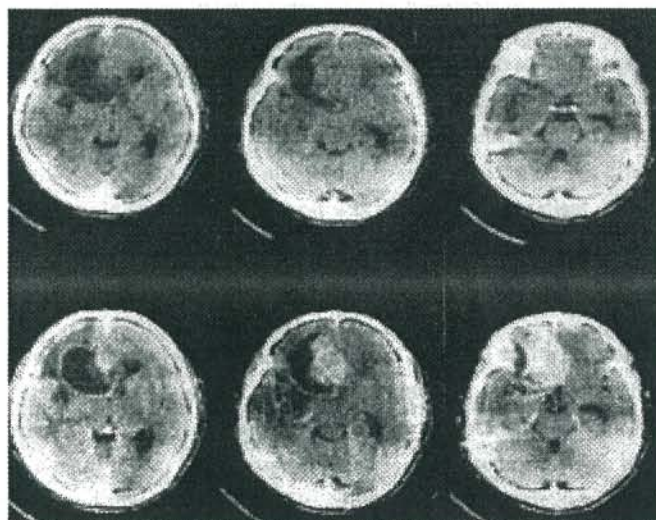


Fig.3

Plain (*upper row*) and contrast (*lower row*) CT in Case 2 : homogeneously enhanced neoplasm with significant compression of the right frontal lobe accompanied by large peritumoral cyst.

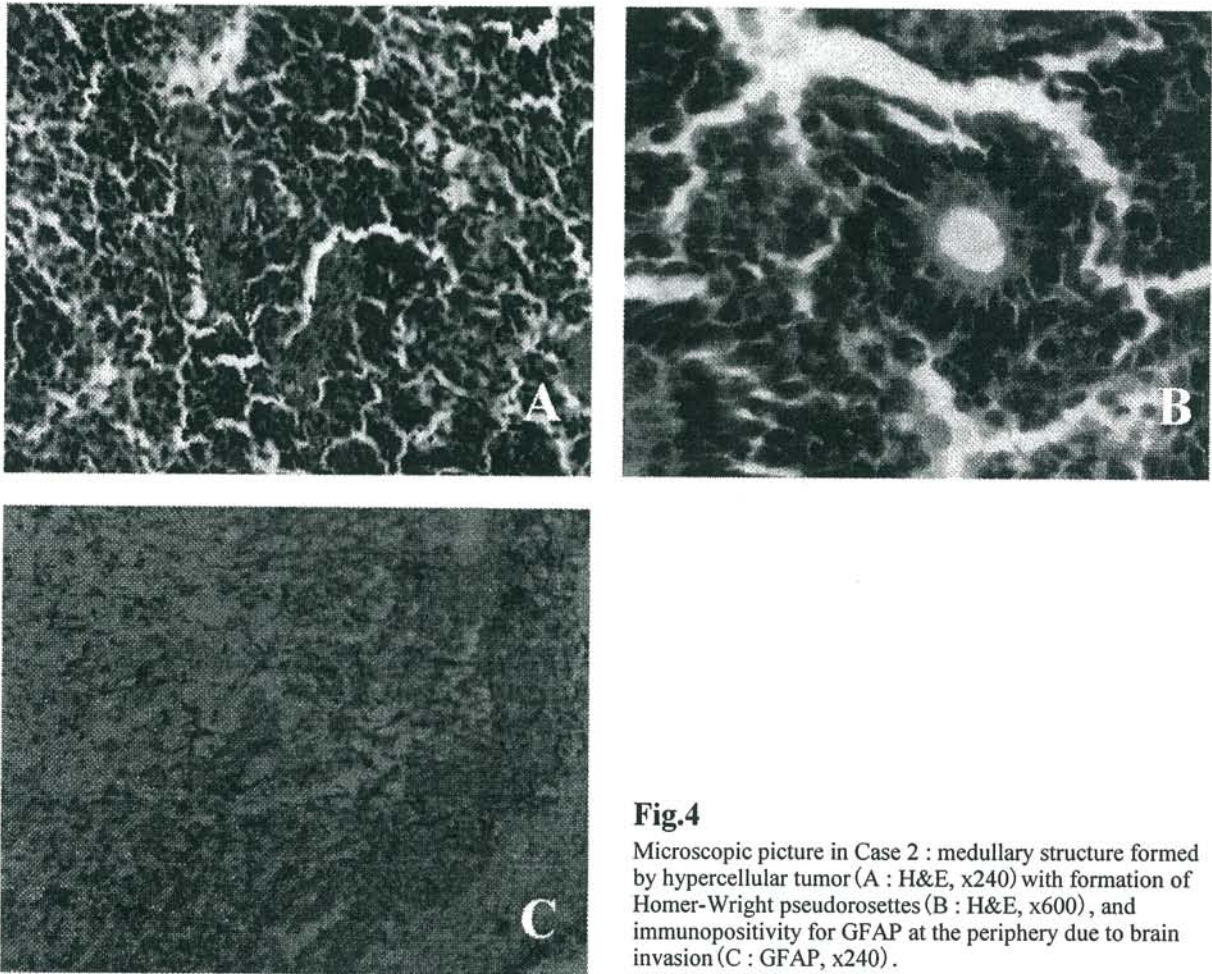


Fig.4

Microscopic picture in Case 2 : medullary structure formed by hypercellular tumor (A : H&E, x240) with formation of Homer-Wright pseudorosettes (B : H&E, x600), and immunopositivity for GFAP at the periphery due to brain invasion (C : GFAP, x240) .

Postoperative radiotherapy (47 Gy) of the residual tumor was done and led to stabilization of its growth. Six months later elective two-staged craniofacial resection directed on the complete excision of the persistent neoplasm was performed. However, one week after the last procedure progressive enlargement of the submandibular, neck, and subclavicular lymph nodes, consistent with the tumor dissemination, was noted. Two courses of chemotherapy (ACNU) were not effective. Additionally the tumor recurrence in the region of the sphenoid sinus and right orbit was disclosed. The patient died few months later, in total 12 months after the initial diagnosis.

[Discussion]

ON constitutes 9.1% of all non-squamous cell malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses³²⁾ and 9% of all tumors with both intracranial and intranasal spread¹⁶⁾. It is more common in the third and fifth decades of life with nearly equal distribution between genders^{4,11,12,31,32)}. The tumor arises from the neurosensory olfactory epithelium, which is renewed from progenitor cells throughout adult life³⁴⁾. Microscopically ON is composed of discrete nests or lobulus of small round cells with hyperchromatic nucleus and sparse cytoplasm. The stroma is pink, delicate, neurofibrillary or edematous and well vascularized. Homer-Wright pseudorosettes are seen in 30-50% of cases, whereas Flexner true rosettes are infrequent¹⁾. According to Hyams four histological grades of olfactory neuroblastoma can be delineated (Table 2) and these had been shown to correlate closely with prognosis^{18,21,22,33)}. Immunopositivity for neurofilament protein, neuron-specific enolase, synaptophysin, and chromogranin is typical. Immunostaining for glial fibrillary acidic protein, which was observed in both presented cases at the periphery of the tumor mass, can be considered as a histological sign of the brain invasion. Immunohistochemistry is particularly useful for differential diagnosis of the high-grade ON with small cell neuroendocrine carcinoma²⁴⁾.

Table 2

Hyams' grading system of olfactory neuroblastomas (cited according to Morita et al²²)

Histological features	Tumor grade			
	I	II	III	IV
Architecture	lobular	lobular	nearly lobular	nearly lobular
Mitotic activity	absent	present	prominent	Marked
Nuclear pleomorphism	absent	moderate	prominent	Marked
Fibrillary matrix	prominent	present	minimal	Absent
Rosettes formation	Homer-Wright	Homer-Wright	Flexner	Absent
Necrosis	absent	absent	present	Common

The tumor usually presents with non-specific symptoms, such as unilateral nasal obstruction or recurrent epistaxis. Intracranial hypertension, which was marked in both present cases, are not uncommon, because at presentation 12.5-60% of ON extend intracranially^{4,6,7,11,12,33}. Opacification of the superior nasal cavity and paranasal sinuses, and septal deviation away from the lesion side are typical findings on skull X-ray⁸. On CT the tumor is usually seen as homogeneous iso- or slightly hyperdense lesion centered in the superior nasal cavity or ethmoid sinus, with moderate contrast enhancement^{12,25}. Direct coronal images are important for delineation of the intraorbital or intracranial extension⁸. MRI is optimal for differentiation between the tumor and entrapped sinus fluid, delineation of the intracranial involvement and subarachnoid spread^{17,29}. Peritumoral edema and cysts, which were identified in both present cases, probably reflects brain invasion^{17,31}. It should not be forgotten, that neuroradiological investigation is not specific enough to differentiate ON from other sinonasal malignancies, but invaluable for precise tumor staging⁸. Commonly used Kadish's classification delineates 3 types of ON : confined to the nasal cavity (type A), involving of one or more paranasal sinuses (type B), and extending beyond the nasal cavity and paranasal sinuses (type C)¹⁴. The schemes proposed by Biller et al² and Dulguerov and Calcaterra⁴ are more precise for characterization of the intracranial tumor extension and should be used for treatment planning (Table 3).

Table 3

Staging system for olfactory neuroblastomas (modified from Biller et al² and Dulguerov and Calcaterra⁴)

Tumor stage	Extension characteristics
T1	Most superior ethmoidal air cells are free from tumor
T2	Invasion or erosion of the cribriform plate
T3	Extension into anterior cranial fossa with or without dural invasion, which still permits <i>en bloc</i> tumor resection
T4	Involvement of the brain, cranial nerves, cerebral arteries, or venous sinuses, which does not permit safe <i>en bloc</i> tumor resection

Completeness of the surgical tumor removal is correlated closely with survival of patients with ON, therefore *en bloc* craniofacial resection of the neoplasm, cribriform plate and overlying dura should be considered as the procedure of choice^{2,3,5,8,20,22,27}. However, it can be done in only two thirds of patients with advanced disease^{4,15,27}. This necessitates search for additional treatment options. It should be marked at first, that tumor resection by itself can be significantly facilitated by preoperative embolization of the neoplastic vassels^{8,19} and, especially, radiochemotherapy²⁶. In the series of Polin et al²⁶ nearly half of ON responded to irradiation and chemotherapy (cyclophosphamide, vincristine, adriamycin), which were performed before surgical intervention.

Resection of the non-eloquent brain, invaded by the tumor, can permit complete removal of highly invasive neoplasm. Secondly, because ON is radiosensitive, irradiation should be used as adjunct after surgery or as a definitive treatment of the residual, regrowing or inoperable neoplasms^{5,9,10,27}. It is noteworthy, that radiotherapy should be started as soon as possible after surgery, even in cases with seemingly complete tumor removal. In both present cases radiotherapy was definitely effective, but delay of the treatment in case I resulted in early recurrence. Thirdly, adjuvant chemotherapy may be helpful. The overall response rate of ON to various chemotherapeutic agents (cyclophosphamide, doxorobycin, cisplatinum, vincristine, methotrexate etc.) in combination or alone constitutes around 60%^{11,13,15,18,26}. For enhancement of the chemotherapeutic effects intra-arterial or intrathecal routes of drug delivery^{11,35}, and intensive treatment with autologous bone marrow transplantation²³ were proposed.

An estimated survival rate of patients with ON constitutes 97% at one year, 61-87% at 5 years, and 24-60% at 10 years^{4,26,30}. Local recurrences are encountered in 30-70% of cases, therefore close neuroradiological follow-up is extremely important. Schuster et al²⁹) proposed the following scheme : MRI as a baseline 3 months after surgery, at 6-months intervals for following 3 years, and yearly thereafter. The extension of the follow-up up to 10 years is appropriate due to possibility of long-term recurrences. It is noteworthy, that salvage therapy for olfactory neuroblastomas is far superior to that of other sinonasal malignancies with 82% 5-year survival rate^{3,22,30}. As it was demonstrated in both present cases salvage treatment with systemic chemotherapy alone may be not effective. In the same time stereotactic radiosurgery represent a promising tool for management of local recurrences and intracranial metastases⁹).

[Conclusion]

Only aggressive combined treatment provide a hope for patients with advanced ON. If diagnosis is suspected basing on the clinical and neuroradiological data, initial endoscopically-guided transnasal biopsy followed by chemotherapy with or without irradiation is reasonable. Surgery should be preferably attained utilizing craniofacial resection. Postoperative fractionated radiotherapy with or without chemotherapy should be initiated as early as possible, even in cases of seemingly total tumor removal. Stereotactic radiosurgery may be highly effective at the time of recurrence.

[References]

- 1) Barnes L, Kapadia SB : The biology and pathology of selected skull base tumors. *J Neuro-Oncol* 20 : 213-240, 1994
- 2) Biller HF, Lawson W, Sachdev VP, et al : Esthesioneuroblastoma : surgical treatment without radiation. *Laryngoscope* 100 : 1199-1201, 1990
- 3) Chernov M, DeMonte F : Skull base tumors. In : Levin VA (Ed.) *Cancer in the nervous system*, 2nd edition, Oxford University Press, Oxford, 2002, pp.300-319
- 4) Dulguerov P, Calcaterra T : Esthesioneuroblastoma : The UCLA experience 1970-1990. *Laryngoscope* 102 : 843-849, 1992
- 5) Eich HT, Staar S, Micke O, et al : Radiotherapy of esthesioneuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49 : 155-160, 2001
- 6) Elkon E, Hightower SI, Lim ML, et al : Esthesioneuroblastoma. *Cancer* 44 : 1087-1094, 1979
- 7) Esposito S, Bruni P, Visca T, et al : Primary intracranial esthesioneuroblastoma : case report. *J Neurosurg Sci* 29 : 25-30, 1985
- 8) Eustace S, Suojanen J, Buff B, et al : Pre-operative imaging of esthesioneuroblastoma. *Clin Radiol* 50 : 639-643, 1995
- 9) Foote RL, Pollock BE : Stereotactic radiosurgery of chordomas, glomus tumors, and malignant skull base tumors. In : Pollock BE (Ed.) *Contemporary stereotactic radiosurgery : technique and evaluation*, Futura Publishing Company, Armonk, 2002, pp.283-308
- 10) Guedea F, Van Limbergen E Van den Bogaert W : High dose level radiation therapy for local tumour control in esthesioneuroblastoma. *Eur J Cancer* 30A : 1757-1760, 1994
- 11) Heros DO, Hochberg FH : Treatment of esthesioneuroblastoma with chemotherapy : a report of two cases. *J Neuro-Oncol* 6 : 141-145, 1988
- 12) Hurst RW, Erickson S, Cail WS, et al : Computed tomographic features of esthesioneuroblastoma. *Neuroradiology* 31 : 253-257, 1989
- 13) Jekunen AP, Kairemo KJ, Lehtonen HP, et al : Treatment of olfactory neuroblastoma : a report of 11 cases. *Am J Clin Oncol* 19 : 375-378, 1996
- 14) Kadish S, Goodman M, Wang CC : Olfactory neuroblastoma : a clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 37 : 1571-1576, 1976
- 15) Levine PA, Debo RF, Meredith SD, et al : Craniofacial resection at the University of Virginia (1976-1992) : survival analysis. *Head Neck* 16 : 574-577, 1994
- 16) Levine PA, Gallagher R, Cantrell RW : Esthesioneuroblastoma : reflections of a 21-year experience. *Laryngoscope* 109 : 1539-1543, 1999
- 17) Li C, Yousem DM, Hayden RE, et al : Olfactory neuroblastoma : MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 14 : 1167-1171, 1993
- 18) McElroy EA, Buckner JC, Lewis JE : Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma : The Mayo Clinic experience. *Neurosurgery* 42 : 1023-1028, 1998
- 19) Meneses MS, Thurel C, Mikol J, et al : Esthesioneuroblastoma with intracranial extension. *Neurosurgery* 27 : 813-820, 1990
- 20) Mills SE, Frierson HF Jr : Olfactory neuroblastoma : a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 9 : 317-327, 1985

- 21) Miyamoto RC, Gleich LL, Biddinger PW, et al : Esthesioneuroblastoma and sinonasal undifferentiated carcinoma : impact of histological grading and clinical staging on survival and prognosis. *Laryngoscope* 110 : 1262-1265, 2000
- 22) Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, et al : Esthesioneuroblastoma : prognosis and management. *Neurosurgery* 32 : 706-715, 1993
- 23) O'Connor GT Jr, Drake CR, Johns ME, et al : Treatment of advanced esthesioneuroblastoma with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation : a case report. *Cancer* 55 : 347-349, 1985
- 24) Perez-Ordóñez B, Caruana SM, Huvos AG, et al : Small cell neuroendocrine carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Hum Pathol* 29 : 826-832, 1998
- 25) Pickhuth D, Heywang-Kobrunner SH, Spielmann RP : Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastoma : an analysis of 22 cases. *Clin Otolaryngol* 24 : 457-461, 1999
- 26) Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al : The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma : The University of Virginia experience. *Neurosurgery* 42 : 1029-1037, 1998
- 27) Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, et al : Esthesioneuroblastoma : The John Hopkins experience. *Head Neck* 22 : 550-558, 2000
- 28) Robinson F, Solitare GB : Olfactory neuroblastoma : neurosurgical implications of an intranasal tumor. *J Neurosurg* 25 : 133-139, 1966
- 29) Schuster JJ, Phillips CD, Levine PA : MR of esthesioneuroblastoma (olfactory neuroblastoma) and appearance after craniofacial resection. *AJNR Am J Neuroradiol* 15 : 1169-1177, 1994
- 30) Simon JH, Zhen W, McCulloch TM, et al : Esthesioneuroblastoma : The University of Iowa experience 1978-1998. *Laryngoscope* 111 : 488-493, 2001
- 31) Som PM, Lidov M, Brandwein M, et al : Sinonasal esthesioneuroblastoma with intracranial extension : marginal tumor cysts as a diagnostic MR finding. *AJNR Am J Neuroradiol* 15 : 1259-1262, 1994
- 32) Spiro JD, Soo KC, Spiro RH : Nonsquamous cell malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Head Neck* 17 : 114-118, 1995
- 33) Tatagiba M, Samii M, Dankoweit-Timpe E, et al : Esthesioneuroblastomas with intracranial extension : proliferative potential and management. *Arq Neuropsiquiatr* 53 : 577-586, 1995
- 34) Trojanowski JQ, Lee V, Pillsbury N, et al : Neuronal origin of human esthesioneuroblastoma demonstrated with anti-neurofilament monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 307 : 159-161, 1982
- 35) Willen MA, Spiers AS, Hussain M : Esthesioneuroblastoma : cerebrospinal fluid rhinorrhea and widespread metastases. *J Otolaryngol* 15 : 80-84, 1986

Neurofibromatosis Type 2 の腫瘍容積からみた長期経過

The change of tumor volumes and the numbers in a patients
with Neurofibromatosis Type 2 for 9 years

東邦大学医学部 脳神経外科

狩野 利之、周郷 延雄、横田 京介、近藤 康介、原田 直幸
青木 美憲、後藤 昌三、大塚 隆嗣、大石 仁志、清木 義勝

Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine

Toshiyuki Kano, Nobuo Sugo, Kyousuke Yokota, Kousuke Kondo, Naoyuki Harada,
Yoshinori Aoki, Syouzo Goto, Takashi Ohtsuka, Hitoshi Ohishi, Yoshikatu Seiki

【Abstract】

We evaluated the changes in neurofibromatosis type 2 for 9 years by measuring the volume of multiple tumor lesions in the skull. At the time of diagnosis, the mean volume of 3 neurinomas in the skull was $5.9 \pm 5.7 \text{ cm}^3$, and that of 6 meningiomas in the skull was $0.4 \pm 0.2 \text{ cm}^3$. After 9 years, the number of neurinoma lesions had increased to 4, the growth ratio being 0.274 ± 0.257 , and that of meningioma lesions to 18 with the growth ratio of 1.127 ± 0.847 . In this patient, the increase in the number of tumor lesions and the growth ratio were significantly higher with meningioma than with neurinoma.

【Key Words】

neurofibromatosis type 2, growth ratio, the number of tumor

【はじめに】

Neurofibromatosis-2 (NF-2) は、中枢神経系に多発性腫瘍をきたす疾患で、発生頻度は約4万人に1人とされる¹⁾。22q12を原因遺伝子とする常染色体優性遺伝であるが、半数は孤発例であり、遺伝子異常が認められない症例も存在する。その定義は、NIHの診断基準によると、①両側聴神経腫瘍を認める、②親、兄弟姉妹、または子供がNF2で、1側の聴神経腫瘍を認める、③神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、神経鞘腫、若年性白内障のいずれかの病変が2種類以上認められるもの、とされている²⁾。その長期経過についてはいくつかの報告があり、若年発症の場合は予後不良であると指摘されている^{3,4)}。また、NF-2の臨床経過を腫瘍の増大率として検討した報告が散見されるが^{5,7)}、その観察期間は平均4.5年にとどまっている。

今回、我々は、9年間に渡って経時的にMRI検査をおこなうことができたNF-2の一例について、MRI上の腫瘍容積及び腫瘍数の経時的変化を検討したので報告する。

【検査および計測方法】

MRIの使用機種は、TOSHIBA EXCELART 1.5T、またはSHIMADZU MAGNEX α II 0.5Tで、9年間に6回の検査を施行した。MRI上の神経放射線学的所見から、画像上の腫瘍性病変を、神経鞘腫と髄膜腫に鑑別し、それぞれの腫瘍数と腫瘍容積の経時的変化を計測した。

尚、腫瘍容積の検討においては、初診時から認められる腫瘍と、新たに発生した後、6年以上(3回以上のMRI検査)の経過観察が可能であった腫瘍を対象とした。

腫瘍容積の計測方法としては、はじめに、ガドリニウム(Gd)増強MRIの軸位断像を、スキャナーを用いてパーソナルコンピュータに取り込んだ。次いで、面積計測コンピュータソフトウェア(Scion Image for Windows, Scion Co.)を使用することによって、MRI上に増強された腫瘍領域の面積を、全画像に渡って計測した。それぞれの画像スライス厚は5mm、画像間のギャップは1.5mmに設定されているため、両者を加算した6.5mmが実際の画像の厚さとなる。したがって、腫瘍容積は、各腫瘍の面積の総和に、6.5mmを乗ずる

ことによって算出された。

腫瘍増大率は、初診時または新たに腫瘍が発生した時点での腫瘍容積を1.0として、その後の経時的な腫瘍容積の変化を求めたグラフを描き、その近似した一次関数の傾きから求めた。

【症 例】

1975年生まれ、(29才)男性、

1985年頃より左聴力の低下を自覚していた。右側の一過性聴力低下に対して、近医で頭部CTを施行したところ、両側聴神経腫瘍を指摘され当院に紹介となった。

1995年10月の初診時MRIにて、神経放射線学的所見より、両側聴神経腫瘍(左;14.0cm³、右;1.1cm³)と左海面静脈洞内腫瘍(2.7cm³)の計3個の神経鞘腫、および6個の髄膜腫が認められた(Fig.1)。平均腫瘍容積は、神経鞘腫で5.9±5.7cm³(n=3)、髄膜腫では0.4±0.2cm³(n=6)であった。

1995年12月、左聴神経腫瘍に対し、suboccipital approachで腫瘍摘出術をおこなった。

術後MRI上、左聴神経腫瘍の容積は術後6.2cm³と縮

小し、摘出率は55%であった(Fig.2)。術後の神経鞘腫を加えた神経鞘腫の平均腫瘍容積は3.2±2.1cm³(n=3)であった。

退院後経過：

1998年 頭蓋内の腫瘍は右海面静脈洞内に神経鞘腫が新たに認められ(神経鞘腫は計4個)、髄膜腫の数は11個に増加した。腫瘍容積も神経鞘腫、髄膜腫ともに増大した(Fig.3,5)。

2002年 神経鞘腫の腫瘍数は4個と変化は認められないものの、髄膜腫の数は15個に増加した。腫瘍容積はさらに神経鞘腫、髄膜腫ともに増大した(Fig.6)。

2004年 腫瘍数は、神経鞘腫では4個と不変であったが、髄膜腫は更に3個増加し、計18個となった(Fig.4)。平均腫瘍容積は、神経鞘腫で5.4±2.7cm³(n;4)、髄膜腫では3.3±3.2cm³(n;18)であった。

腫瘍容積の増大率は、対象となった神経鞘腫の4病変で0.274±0.257、髄膜腫の12病変で1.127±0.847を示し、髄膜腫でより高値であった(Fig.7)。

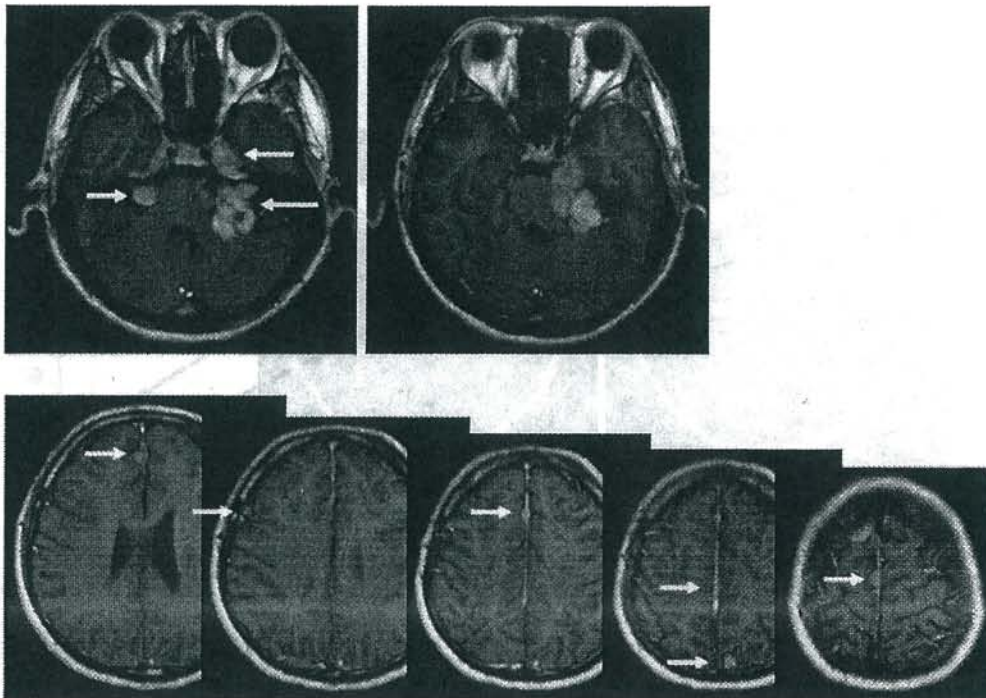
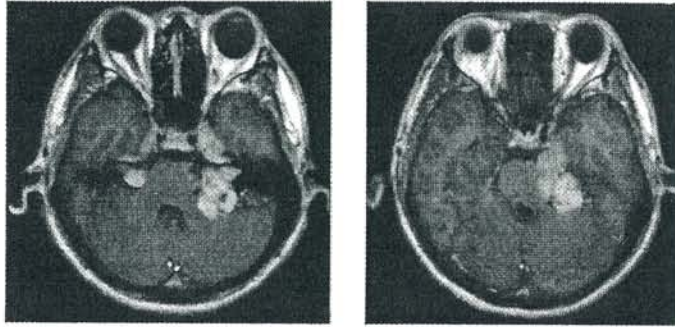


Fig.1 来院時MRI

術前



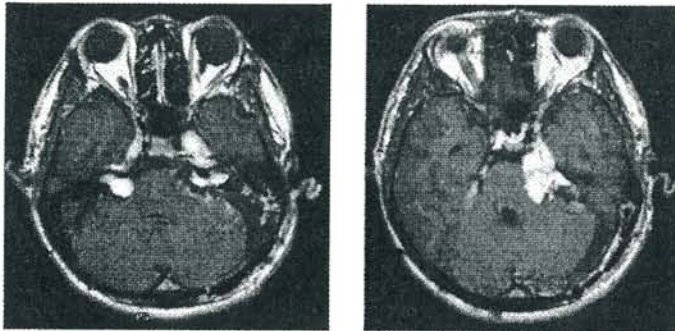
腫瘍容積

Rt-VS ; 1.1 cm³

Lt-VS ; 14.0 cm³

Lt-TS ; 2.7 cm³

術後



腫瘍容積

Rt-VS ; 1.3 cm³

Lt-VS ; 6.2 cm³

Lt-TS ; 2.9 cm³

Fig.2 術前後MRI

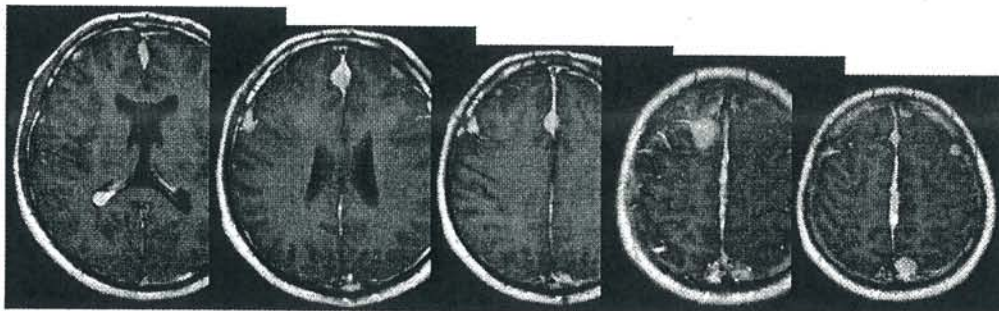
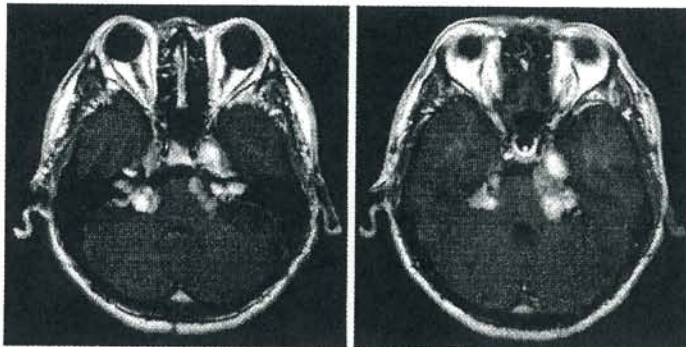


Fig.3 1998年MRI

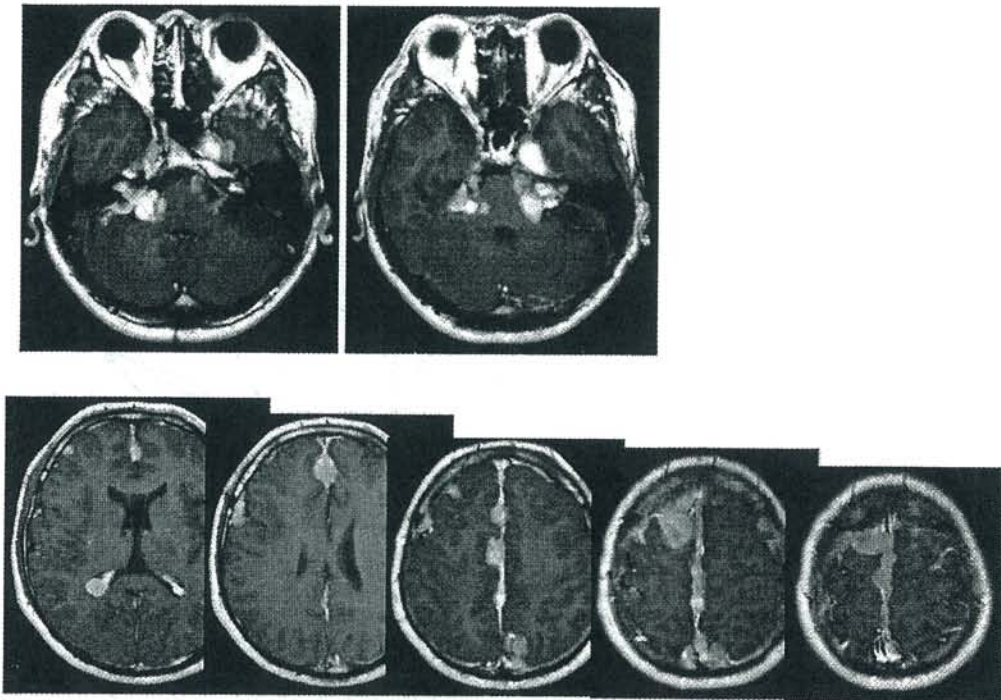


Fig.4 2004年MRI

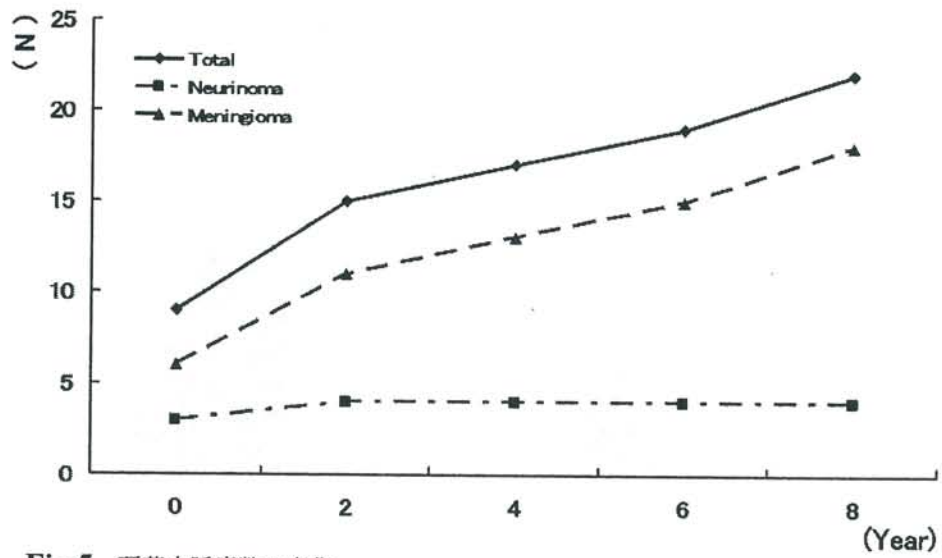


Fig.5 頭蓋内腫瘍数の変化

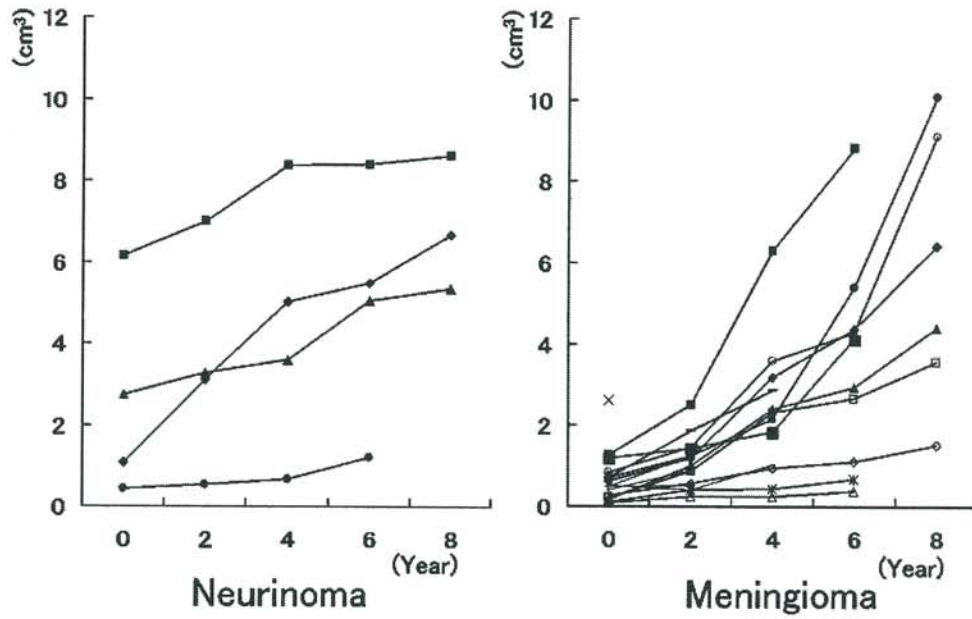


Fig.6 頭蓋内腫瘍容積の変化

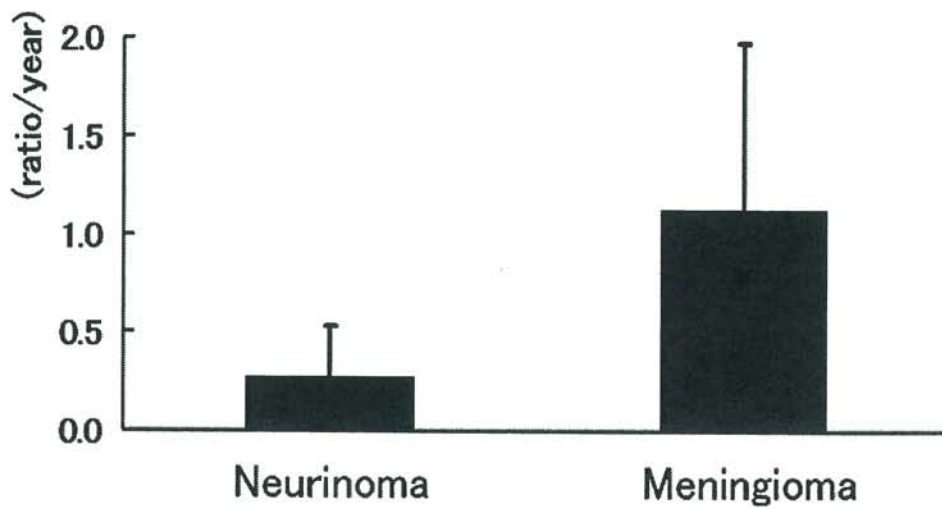


Fig.7 腫瘍増大率

【考案】

NF-2における腫瘍の組織学的性状は、良性腫瘍が主であるものの、新たな腫瘍性病変が多発増大する疾患であるために、その根治的治療は極めて困難であり、臨床的には悪性疾患である。その臨床症状や予後については多数の報告がなされ、最大の予後不良因子は、若年での発症が挙げられている³⁻⁶⁾。

一方、近年の画像診断機器の進歩に伴って、NF-2の画像所見に関する報告が散見されるようになったが、未だ長期間の経時的画像変化をとらえた報告は少ない。

今回、われわれは、9年間に渡る経時的MRIを施行し得たNF-2症例を経験し、さらに、神経鞘腫群と髄膜腫群に分類して、その腫瘍数の変化と、腫瘍増大率を比較検討した。

本検討における腫瘍容積の測定は、面積計測コンピュータソフトウェア(Scion Image for Windows, Scion Co.)を用いて、MRI上の腫瘍面積の総和にスライス間の距離を乗算する方法をとっており、何ら技術的な特殊性はない。今後、医療画像のデジタル化や電子カルテ化によって、画像解析は容易となり、以前のような腫瘍直径のみでの検討ではなく、腫瘍容積の測定が主な検討方法となるであろう。

ParryらのNF-2の細分類によれば、本症例は、両側聴神経腫瘍以外にも髄膜腫や脊髄腫瘍が多発するWishart typeであり、他のFeling-Gradner type、Lee-Abott typeと比べ重症型に分類される⁸⁾。

頭蓋内神経鞘腫は診断された時点ですでに3個存在し、ある程度の大きさ($5.9 \pm 5.7 \text{cm}^3$)を示していた。左聴神経腫瘍に対しては、55%の部分摘出を行ったが、9年の経過の中で、新たに1個の神経鞘腫の出現が認められ、その増大率は 0.274 ± 0.257 であった。一方、頭蓋内髄膜腫は診断時には6個存在し、その腫瘍容積の平均は $0.4 \pm 0.2 \text{cm}^3$ と神経鞘腫に比べ小さかった。しかし、検査毎に腫瘍数の増加とともに、腫瘍容積の増大が著明で、9年後の髄膜腫の腫瘍数は18個、腫瘍の増大率も 1.127 ± 0.847 と神経鞘腫に比べ高値を示していた。

すなわち、両側聴神経腫瘍以外にも髄膜腫が多発するWishart typeである本例では、経過とともに髄膜腫の腫瘍数が増加したこと、さらに神経鞘腫に比べて髄膜腫の増大率が高値であることが示された。これらの結果は、聴神経腫瘍以外に中枢神経系腫瘍の発生が少ないFeling-Gradner typeに比べて、Wishart typeの予後不良因子の一つを示したと考えられる。

また、本検討によって、髄膜腫と神経鞘腫の成長因子に何らかの差異が存在すると推測され、今後の遺伝子検索による検討が期待される。

本症例は、患者の選択にて頭蓋内腫瘍に関しては、初回手術以降は特別な治療はせず、自然歴に近い形

で長期の経過を追っている。今後、NF-2における腫瘍組織別に見た増大率の検討は、本疾患に対する予後の推定、治療法の検討に貢献できるものと考えられる。

【文献】

- 1) Evans DG, Huson SM, Donnai D, et al. A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom I. Prevalance, mutation rate, fitness and confirmation of maternal transmission effect on severity. *J Med Genet* 29 : 841-846, 1992
- 2) Consensus Development Panel. National Institute of Health Consensus Conference Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991. *Arch Neurol* 51 : 2001-7, 1994
- 3) Baser ME, Friedman JM, Aeschliman D, et al. Predictors of the risk of mortality in Neurofibromatosis 2. *AM J Hum Genet* 71 : 715-23, 2002
- 4) Otsuka G, Saito K, Nagatani T, et al. Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis Type 2. *J neurosurgery* 99 : 480-483, 2003
- 5) Mautner VF, Baser ME, Thakkar SD, et al. Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis type 2 : a longitudinal study. *J Neurosurgery* 96 : 223-228, 2002
- 6) Baser ME, Makariou EV, Parry DM, et al. Predictors of vestibular schwannomas growth in patients with neurofibromatosis Type 2. *J neurosurgery* 96 : 217-222, 2002
- 7) Slattery WH III, Fisher LM, Iqbal Z, et al. Vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis Type 2 natural History consortium subjects. *Oto and neurology* 25 : 811-817, 2004
- 8) Parry DM, Eldridge R, Kaiser-Kupfer MI, et al. Neurofibromatosis 2 (NF2) : Clinical characteristic of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 52 : 450-61, 1994

診断までに長期間を有した中脳原発 germinoma の 1 例

Primary midbrain germinoma required a long period for diagnosis ~A case report~

北里大学医学部 脳神経外科

小泉 寛之、岡 秀宏、宇津木 聡、佐藤 澄人、
望月 崇弘、谷崎 義徳、鈴木 祥生、清水 暁、藤井 清孝

【はじめに】

頭蓋内 germinoma は、松果体部や鞍上部、基底核に多く発生し、それ以外の部分より発生する頻度は 3.2% 以下¹⁸⁾と稀である。今回、我々は、診断までに長期間を要した中脳原発 germinoma の稀な一例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症 例】

〈患者〉 29 歳 男性

主 訴：立位保持困難、複視。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 11 年頃より立位保持困難が出現、その後、しばらくして複視が出現したため、平成 13 年 9 月に当院眼科に受診となった。眼科では、右下斜筋、左上斜筋麻痺を指摘され、頭部 Magnetic resonance image (MRI) により中脳左側に gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) にて増強効果のある病変を認めた (Fig.1)。また、Gallium (Ga) シンチにて左上肺野に集積像を認め、胸部 computed tomography (CT) にて多発性にスリガラス状陰影を認めた。胸部 X-P、胸部 CT の経過から突発性器質化肺炎が疑われ prednisolone (PSL) 30mg 投与を行った。その後、複視の症

状も消失し、follow up の MRI にて中脳病変は消失していたため (Fig.2)、サルコイドーシス等のステロイド反応性病変が疑われ、神経内科で経過観察となった。引き続き PSL の投与が行われたが、自己判断で平成 15 年 4 月より PSL の内服は中止された。同年 5 月初旬より、構音障害、歩行障害、複視が再度出現し、MRI にて中脳病変の再発を認めた為、PSL の投与を再開したが症状の改善は認められなかった。胸部 CT、Ga シンチでは、明らかな異常所見は認められず、PSL の投与量を増量するも症状は徐々に増悪傾向で、画像上も病変の増大を認めたため頭蓋内病変の診断目的で平成 16 年 9 月に当科転科となった。

入院時現症：左動眼神経麻痺、左外転神経麻痺、瞳孔不同 (Rt 3.5>Lt 3.0)、同側顔面を含む軽度右片麻痺、右上下肢の失調、構音障害、膀胱直腸障害を認めた。

神経放射線学的検査：MRI では、T1 強調画像で等信号～低信号、T2 強調画像では高信号で周囲に浮腫を伴い、Gd-DTPA ではほぼ均一に増強される腫瘍性病変を中脳左側～視床にかけて認めた。松果体部や視床下部等の他の部位に病変は認められなかった (Fig. 3)。

Fig.1

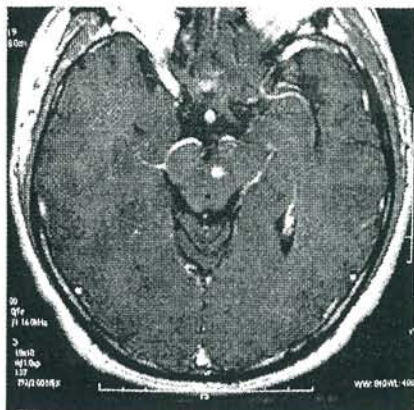


Fig.2

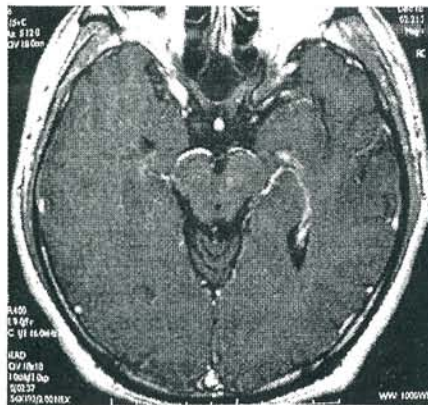


Fig.3



手術所見：Leksell G frame (Elekta社製)を装着しMRIを撮影後、データをLeksell Surgiplan (Elekta社製)に取り込み、ターゲットを視床腹側部に設定した。病変の後方は視床腹尾側核にかかるため、できる限り前方から採取するように計画した。また、脳溝に入り込まず、脳室を通過しないように最終的なentry pointを設定した (Fig.4)。

病理組織学的所見：H-E染色で明るい細胞質を持つ大型の細胞と小型のリンパ球細胞が存在し、いわゆる

two cell patternを認めた。免疫組織化学染色で大型細胞はplacental alkaline phosphatase (PLAP) 陽性となりgerminomaと診断した (Fig.5)。

術後経過：診断確定後、シスプラチン、エトポシドによる化学療法を2クールと放射線療法 (局所40Gy)を施行し1ヶ月後の頭部MRIでは、中脳病変は縮小し、構音障害、失調症状、歩行障害は改善され、独歩退院した。

Fig.4

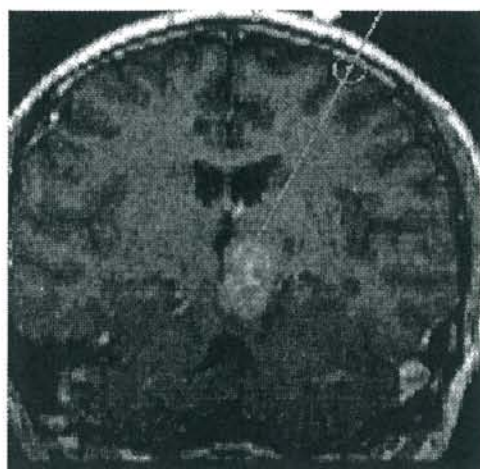
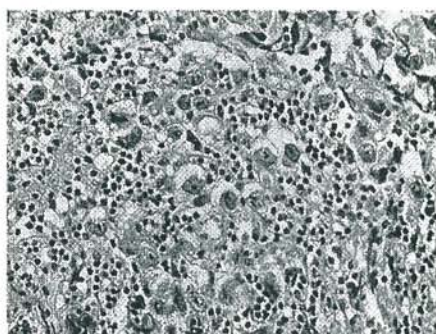


Fig.5



【考察】

頭蓋内germinomaは松果体部や鞍上部、基底核に多く発生し、それ以外の部分より発生する頻度は3.2%と稀である。しかし、稀に延髄^{3,10,12,16,17,19}、視神経^{4,11}、小脳橋角部^{2,6,9,15}、脊髄¹⁹、側頭葉⁵、脳梁¹⁸などの発生が報告されている。

中脳原発germinomaは極めて稀で、現在までに2例が報告されているにすぎない^{1,7}。今回、文献上渉猟しえた症例に自験例を加えた概要をTable 1に示す。Germinomaの診断時年齢の平均は16.1歳である⁸。これに対し症例数は少ないが、中脳原発germinomaの診断時年齢は15-29歳(平均24歳)と松果体部や鞍上部に発生するgerminomaと比べ診断時年齢の平均が高い傾向にあった。これと同様に、延髄原発germinomaの診断時年齢は14-32歳(平均24歳)、小脳橋角部原発germinomaでは7-41歳(平均27歳)と、診断時年齢が高かった。これは、松果体部や鞍上部にgerminomaが発生した場合には、腫瘍が小さくとも水頭症や尿崩症による症状で早期に診断されるが、それ以外に発生した場合には、症状が出にくいために診断時年齢が高くなるものと考えられた。

頭蓋内germinomaは、松果体部では男性が圧倒的に多く、鞍上部では女性が多い¹⁴。一方、本症例を含む3例の中脳原発germinomaでは、すべて男性であった^{1,7}。

また、5例の小脳橋角部原発germinomaは、すべて男性である^{2,6,9,15}。これに対し、6例の延髄原発germinomaは、すべての患者がXX染色体を持っており、5例が女性で^{10,12,16,17,20}、1例は男性だがKlinefelter syndromeであった³。この様にgerminomaは発生部位による性差がみられる。Germinomaにおいて、松果体部と鞍上部での男女差が認められるのは、女性のほうが神経溝の閉鎖が早期に起こるため、女性のほうが神経管のより尾側にgerm cellが迷入する^{13,14}。よってgerminomaの発生部位として、尾側である延髄は女性が多く、小脳橋角部、中脳は男性が多くなるものと考えられた。

中脳原発germinomaは、すべての症例でMRIガイド下stereotactic biopsyにて確定診断が行われており、術後合併症などは起こしていない。また、本症例においては、組織診断なくステロイド反応性の肉芽腫性病変を疑いステロイドによる治療を行ったために、診断が遅れ、片麻痺、失調症状を新たに生じ治療後も後遺している。神経症状の悪化は、早期診断、治療が行われていれば防げた可能性があり、若年層における中脳の腫瘍性病変では鑑別診断としてgerminomaも考慮に入れ、積極的にMRIガイド下stereotactic biopsyを行う必要があるものと考えられた。

Table 1

Clinical features of midbrain germinoma

Authors (year)	Age/ Sex	Location	Operation	Adjuvant Therapy	Outcome (Follow up period)
Matsumoto (1998)	15/M	Left midbrain	MRI-guided stereotactic biopsy	Radiation (whole brain 30Gy; local 20Gy)	Alive (1 month)
Ben Amor (2004)	27/M	Whole of midbrain	MRI-guided stereotactic biopsy	Radiation (local 45Gy) Chemotherapy (cisplatin, etoposide)	Alive (3 months)
Present case	29/M	Left midbrain	MRI-guided stereotactic biopsy	Radiation (local 40Gy) Chemotherapy (cisplatin, etoposide)	Alive (1 month)

【文献】

- 1) Ben Amor S, Siddiqui K, Baessa S. Primary midbrain germinoma. *Br J Neurosurg* 18 : 310-3, 2004
- 2) Fujiwara K, Uenohara H, Suzuki H, Sakurai Y. Intracranial germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells in the cerebellopontine angle : case report. *Neuro Med Chir (Tokyo)* 42 : 132-6, 2002
- 3) Hashimoto M, Hatasa M, Shinoda S, Masuzawa T. Medulla oblongata germinoma in association with Klinefelter syndrome. *Surg Neurol* 37 : 384-7, 1992
- 4) Izuka H, Nojima T, Kadoya S : Germinoma of the optic nerve : case report. *Noshuyo Byori* 13 : 85-98, 1996
- 5) Konno S. Oka H. Utsuki S. Kondou K. Tanaka S. Fujii K. Cystic germinoma arising from the right temporal lobe. *Acta Neurochir* 144 : 847-848, 2002
- 6) Kurtsoy A, Pasaoglu A, Koc RK, Oktem IS, Kontas O : Cerebellopontine angle germinoma. A case report. *Neurosurg Rev* 19 : 127-130, 1996
- 7) Matsumoto K, Tabuchi A, Tamesa N, nakashima H, Ohmot T. Primary intracranial germinoma involving the midbrain : case report. *Clin Neurol Neurosurg* 100 : 292-5, 1998
- 8) Matsutani M, Sano K, Takakura K et al. Primary intracranial germ cell tumors : a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86, 446-455, 1997
- 9) Nagendran K, Rice-Edwards M, Kendall B, Bornard RO, Guiloff RJ : Germinoma in the cerebellopontine angle. *J Neurol Neurosurg* 48 : 955-956, 1985
- 10) Nakajima H, Iwai Y, Yamanaka K, Yasui T, Kishi H. Primary intracranial germinoma in the medulla oblongata. *Surg Neurol* 53 : 448-51, 2000
- 11) Nakajima T, Kumabe T, Jokura H, Yoshimoto T. Recurrent germinoma in the optic nerve : report of two cases. *Neurosurgery* 48 : 214-21, 2001
- 12) Saito A, Yamashita T, Ishiwata Y, Hirata K, Kuwabara T. A case of germinoma of the fourth ventricle. *Shoni No Noshinkei* 8 : 43-48, 1983
- 13) Sano K. Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 90 : 258-64, 1999
- 14) Sano K, Matsutani M, Seto T. So called intracranial germ cell tumors : Personal experiences and a theory of their pathogenesis. *Neurol Res* 11 : 118-126, 1989
- 15) Sato O, Furihata T, Chigasaki H, Sano K : [Pinealoma of the cerebellopontine angle-problems in the location of the lesion]. *No To Shinkei* 22 : 821-827, 1997
- 16) Sugiyama K, Uozumi T, Sogabe S, Arita K, Maeda H, Ikawa F : Germinoma of the medulla oblongata : case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 34 : 291-294, 1994
- 17) Tashiro T, Yosida J, Wakabayasi T, Sugita K : Primary intracranial germinoma involving the medulla oblongata. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33 : 251-4, 1993
- 18) Utsuki S. Oka H. Tanizaki Y. Kondou K. Fujii K. Radiological features of arising atypical locations : case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo) impress*
- 19) Yen PS, Chen AS, Chen CJ, Chuang HL, Scott RM : Primary medulla oblongata germinoma : case report. *J Neurooncol* 62 : 339-42, 2003

治療抵抗性再発 gliosarcoma に対する アドリアマイシン単独療法

The 4th line-chemotherapy with doxorubicin in a patient with recurrent gliosarcoma ;
A case report

杏林大学医学部 脳神経外科

大西 晶子、永根 基雄、栗田 浩樹、立石 秀勝、藤岡 保範、塩川 芳昭

【はじめに】

Gliosarcomaに対する補助化学療法に関しては、渉猟し得る限り、これまで報告がない。我々は、アドリアマイシン(Doxorubicin:DXR)を用いた治療を、治療抵抗性再発 gliosarcoma の一例に対し行ったので、文献的考察を含めて報告する。

【症例報告】

症 例：60歳 男性

主 訴：頭痛、言葉がでにくい

現病歴：2003年10月頃より、左側頭部の違和感、話しにくさを自覚していた。11月になり、家族が症状に気がつき、近医を受診した。頭部CTにて異常を指

摘され、入院となる。11月28日、当科に転院となった。

既往歴：なし

入院時神経学的陽性所見：ST評価にて軽度聴力的理解力低下、呼称困難認める。

画像所見：頭部CTにて左側頭葉に3x2.5cm大のリング状～不均一に増強される腫瘤性病変を認め、周囲の脳浮腫が強く、midline shiftも見られた (Fig.1)。頭部MRIにて、同病変は、中側頭回を主座とし、T1WI low intensity, T2WI high intensity, Gd-T1WIにてリング状に増強された (Fig.2)。脳血管撮影では、左中大脳動脈よりtumor stainがはっきりと描出された (Fig.3)。

Fig.1

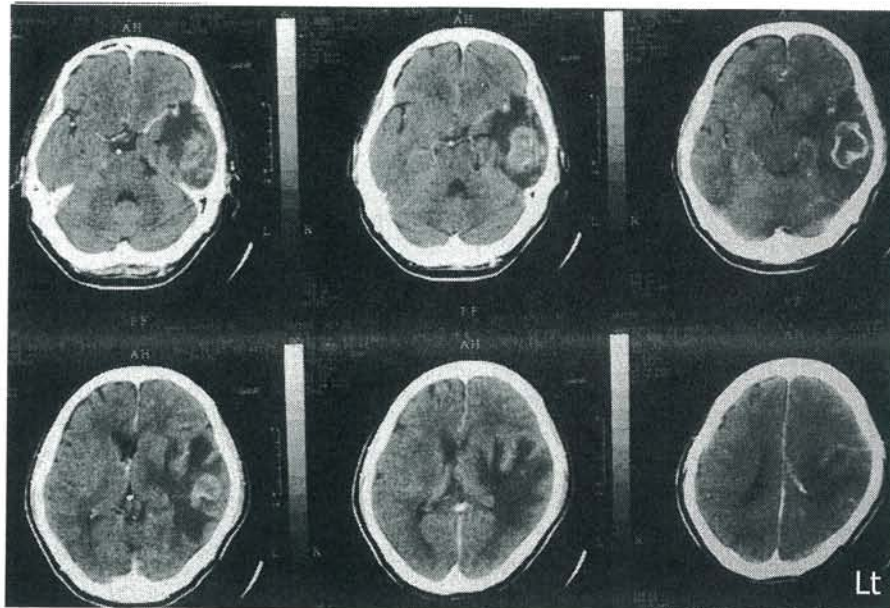


Fig.2 a)

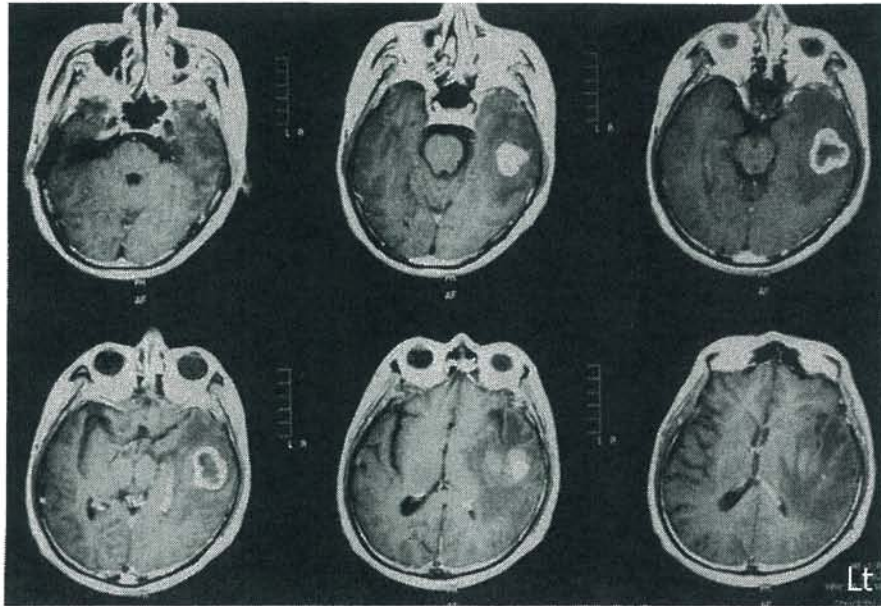


Fig.2 b)

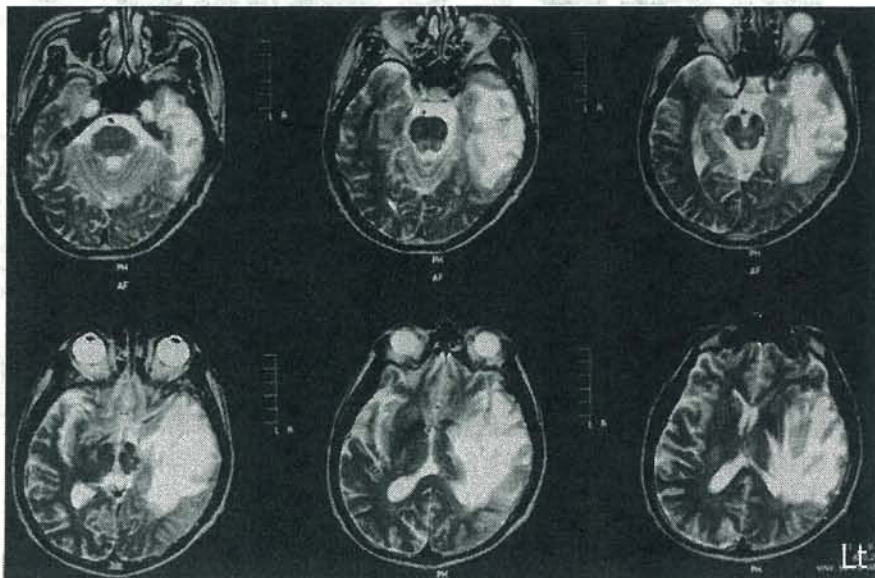
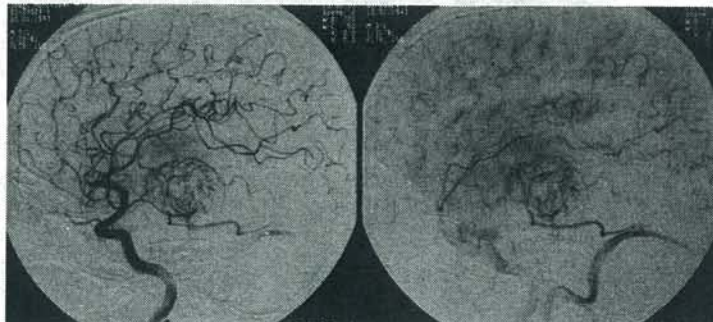


Fig.3



入院経過：2003年12月15日、開頭腫瘍摘出術を施行した。術中、覚醒下に言語野のmappingを行い、進入路を決め、腫瘍を亜全摘した。術後、神経学的に増悪を認めなかった。Gliosarcomaの病理診断にて、術後、局所60Gyの放射線照射と、併せて、1stlineの化学療法としてACNU(80mg/m²)+VP-16(80mg/m²)x2の補助化学療法を2クール行った。2004年1月16日、自宅退院となった。化学療法を継続したが、3クール目後、PDとなり、2ndlineにtemozolomide(TMZ)を用い2クール行うも、PDの経過をたどった(Fig.4)。3rdlineとして、CBDCA(AUC5)+HBO(2気圧x2)を1クール行ったが、PDとなった。この間、患者のKPSは90と保たれており、4thlineのregimenとして、悪性軟部肉腫に対する標準的治療薬であるdoxorubicin単独療法(20mg

/m²x3)を施行することになった。1クール目の治療後、MRIにてFLAIR hyperintense areaの浮腫の部分が若干軽減し、腫瘍自体のサイズも不変であった。2クール目後もNCの経過をとっている(Fig.5)。本法を現在まで継続中である。尚、Zed Viewを用いた、MRI Gd-T1WIの増強効果のある部位での腫瘍体積の変化を併せて示す(Fig.4,5)。

病理組織学的所見：壊死を伴うGFAP陽性の異型の強い腫瘍細胞内に、異型の強い核を有する紡錘形細胞が混在し、この部位ではGFAP、CD34が陰性、好銀染色にて、細胞間に豊富にreticulin formationが認められた。MIB-1 indexは10%と高値を呈した。Gliosarcomaの診断となった(Fig.6)。

Fig.4

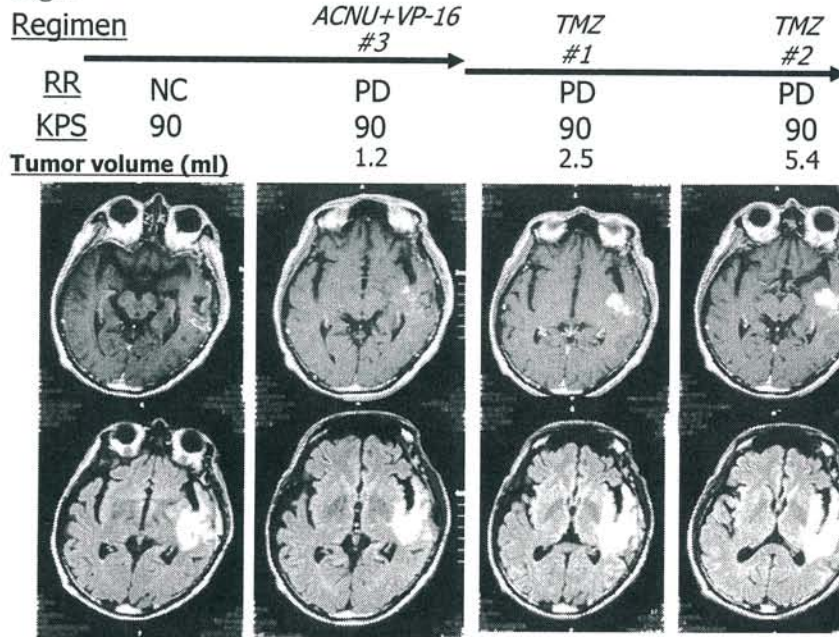


Fig.5

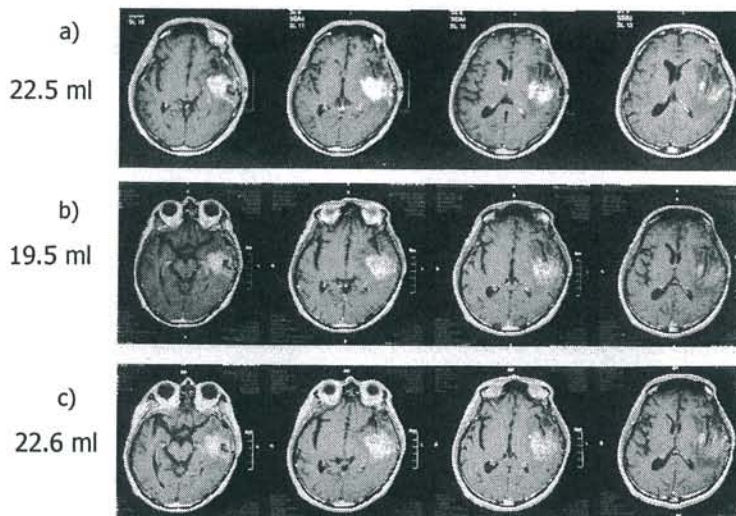
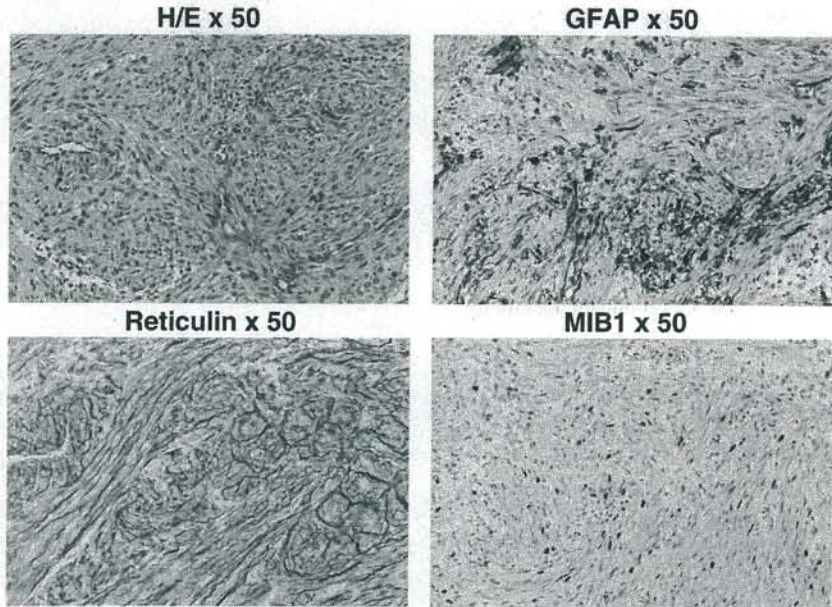


Fig.6



【考 察】

GliosarcomaはGlioblastomaの亜型で、グリア系と間葉系に分化した2つの腫瘍成分よりなる。年齢分布ではprimary glioblastomaと同様で、40-60歳に好発し、男女比が男性に多く、女性の1.8倍である。WHO分類では、Grade IVとされ、Glioblastomaの約2%を占める¹⁾。

その腫瘍組織にはグリア系と間葉系の2つの成分が存在しながらも、遺伝子学的にmonoclonalな由来であることが示されており¹⁾、このため、治療は経験的にglioblastomaに準じて行われることがほとんどと考えられる。本例に対しては、当施設での悪性神経膠腫に対する補助化学療法のregimenを用い、1st lineにACNU (80mg/m²)+VP-16 (80mg/m²x2)、2nd lineにTMZを用い、3rd lineとして、CBDCA (AUC5)+HBO (2気圧 x2)を用いた。7ヶ月間に計6クルルの化学療法を施行するも、放射線照射後の3クル目以降の経過では、いずれもPDとなった。尚、杏林大学医学部の倫理委員会にて再発悪性神経膠腫に対するTMZ療法は承認されている。このように、通常の悪性神経膠腫に対する化学療法では、抗腫瘍効果を認めなかったため、腫瘍内に肉腫成分が混在することに着目し、アドリアマイシン単独療法を施行することになった。

アドリアマイシン (doxorubicin:DXR)は悪性軟部腫瘍に対する1st lineの抗腫瘍剤であり、DXRを用いた補助化学療法は、メタアナリシスの結果、local RFI:6%, distant RFI:10%, overall RFS:10%の抑制率と効果を認め²⁾。また、進行悪性軟部腫瘍に対する7つのRCTのメタアナリシスによる予後因子解析の結果、DXR

単剤とCPA, VCR, IFM, DTICなどの併用群間での差異は見られなかった。DXR 75-90mg/m²単独療法が成人悪性軟部腫瘍再発進行例の標準的治療であると結論付けている³⁾(level 1 evidence)。尚、本邦における、DXR使用にあたっては、2004年4月より、悪性軟部腫瘍に対し保険適用となっている。

肉腫の成分に対してのみ、DXRが効果をもたらしたかどうかは不明である。Zed Viewを用いた計測では、1st line 3クール目後の腫瘍体積が1.2ml、以後、2nd line #1後に2.5ml、#2後に5.4ml、3rd line #1後では22.5mlと、5ヶ月間に、全く腫瘍の増大を制御することが出来なかったが、DXR療法#1後19.5ml、#2後22.6mlとNCとなっている経過からは、DXRは本症例に対し、抗腫瘍効果を有すると考えられる。DXRは悪性神経膠腫に対する標準的治療薬ではないものの、アルキル化剤、プラチナ製剤と制癌性抗生物質のDXRは異なる作用機序を有する事、腫瘍内投与による効果例の報告⁴⁾などから、本例のような治療抵抗例に対しての候補薬剤になり得ると考えられる。

【結 語】

- ①左側頭葉 gliosarcomaの一症例を報告した。
- ②DXRは本症例に対し、一定の抗腫瘍¹⁻³⁾効果を呈したと考えられる。
- ③DXRは悪性神経膠腫瘍に対する標準的治療薬でないものの、本例のような肉腫成分を含む症例、治療抵抗性再発症例に対しては候補薬剤になり得ると考えられる。

【文献】

- 1) Kleihues P, Cavenee, W. K. (editor) : Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon, IARC Press, 2000, pp42-43
- 2) Tierney J : Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults : meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 1997, 350 : 1647-1654
- 3) Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, Verweij J, Santoro A, Buesa J, Tursz T : Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma : an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens- a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol 1999, 17 : 150-157
- 4) Voulgaris S, Partheni M, Karamouzis M, Dimopoulos P, Papadakis N, Kalofonos HP : Intratumoral doxorubicin in patients with malignant brain gliomas. Am J Clin Oncol 2002, 25 : 60-64

再発グリオーマに対する非開頭中性子捕捉療法の経験

Boron neutron capture therapy without craniotomy for recurrent glioma : A case report

筑波大学大学院 人間総合科学研究科、筑波大学臨床医学系 脳神経外科

中井 啓、山本 哲哉、高野 晋吾、坪井 康次、松村 明

【はじめに】

悪性グリオーマは治療困難な疾患であり、その治療成績は、20年前と比較して、大きな改善が得られていない。硼素中性子捕捉療法 (Boron Neutron capture Therapy, 以下BNCT) は浸潤性の腫瘍に対して、硼素薬剤による腫瘍選択性をめざした放射線治療である。本邦では、京都大学原子炉実験所および日本原子力研究所東海研究所の研究炉JRR-4の二箇所で医療照射設備が整備され、臨床研究が行われている。これまでに、全身麻酔下、開頭で行われた術中BNCTについて、症例は少ないものの、生存期間の中央値は約20ヶ月と良好な経過を報告してきた^{2,3)}。今回、放射線治療および化学療法後の再発グリオーマに対する非開頭照射を用いたBNCT治療を行ったので、経過を報告する。

【症例】

32歳の男性、既往歴に特記なし。2001年4月に意識消失を伴う痙攣で発症。脳CT及びMRI検査で左前頭葉にring like enhancementされ、一部石灰化を伴う脳腫瘍を指摘される(図1)。開頭腫瘍摘出術を施行され、病理組織診断はAnaplastic Oligodendroglioma (MIBI 14.3%)であった。肉眼的全摘出ののち、後療法として、放射線治療64Gy (30分割) および化学療法 (Procarbazine, ACNU, Vincristine 併用療法) を2コース施行。発症から2年間は外来通院、経過良好であったが、2003年7月、小さな造影領域が手術部辺縁に出現した。2004年3月、腫瘍再発に対して、再度腫瘍摘出術、化学療法 (Cisplatin, Etoposide 併用療法) 2コースを追加施行した。しかし、局所増大のコントロールには至らず、腫瘍は増大し、神経症状を生じたため、2004年7月再度入院となった。

再入院時の神経学的所見はKPS40%、頭蓋内圧亢進症状、左片麻痺、失語の状態、Dexamethasone 8-16mg/dayの点滴静注が必要な状態であった。脳MRIでは、左前頭葉に大きな造影効果と、周辺浮腫を伴う腫瘍を認めた(図2)。

追加治療の検討がされたが、化学療法に関しては、前回化学療法の際に、骨髄抑制が1ヶ月以上遷延し、

血小板減少に対して血小板輸血を数回にわたり必要としたこと、肝機能障害が生じたことから、全身状態からみて、継続は困難と考えられた。放射線治療として40Gyの局所照射を追加することが検討されたが、十分な効果が得られにくいと判断された。手術的治療では症状の改善が困難であり、麻痺、失語増悪の可能性があり、患者ならびに家族は再手術を希望されず、現状でとりうる手段としてpalliationとしてBNCTを選択し、これにより症状の改善と、可能な限り在宅介護を目指すこととなった。BNCTは2004年8月にJRR-4で施行された。施行に際しては、日本原子力研究所で開発されたJAERI Computing Dosimetry System (JCDS)¹⁾を用いてあらかじめ線量および照射方向のシミュレーションを行った。今回の照射では、硼素濃度や中性子線量の測定値から、腫瘍部分の平均線量は46Gy、硼素の取り込まれない正常脳に対しての平均線量は6Gyと算出されている。

【照射後経過】

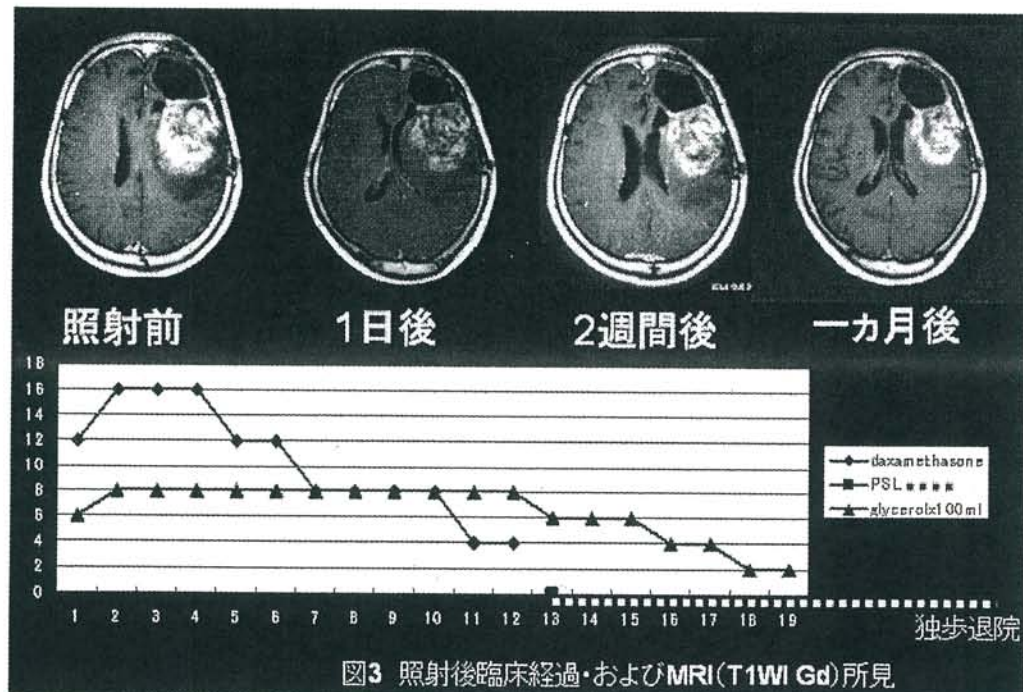
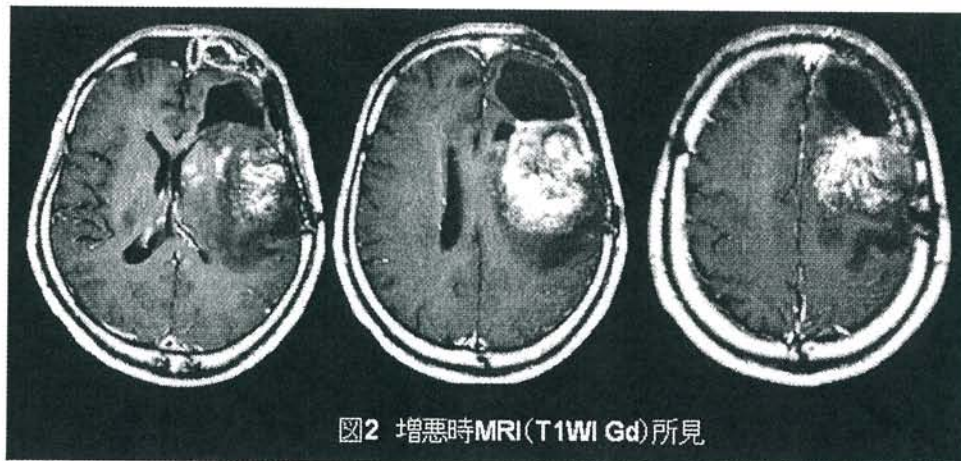
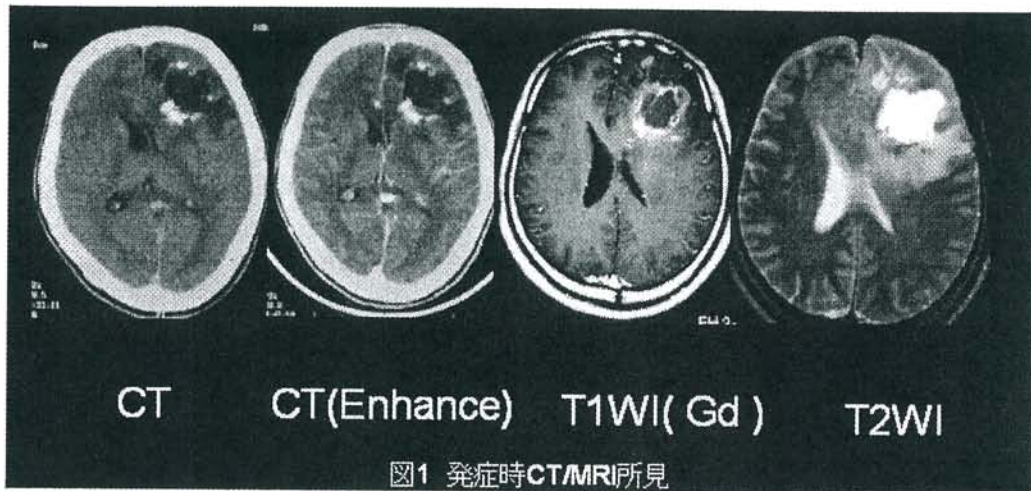
照射前にDexamethasoneの漸減を試みたところ意識レベルの低下を一時的に認めた。再度ステロイドおよびグリセオールの投与したところ徐々に改善し再度漸減を行った。図3に示すように、照射後約3週間で点滴治療を終了して経口PSLを服用とした。失語は若干残るものの、自宅に独歩退院することができた。脳MRIでは、2週間後、一ヶ月後と徐々に腫瘍が縮小する経過が示されている。

【考察】

本例のような再発グリオーマに対しては、最小限の侵襲、短期治療で最大の効果を得る必要がある。

侵襲を減らすために、従来初発例に対しては線量分布の改善のために全身麻酔下に開頭照射を施行していたが、これを非開頭、無麻酔とした。また、X線を用いた分割放射線治療に比べ、BNCTは一回照射で終了するため、治療期間の短縮につながった。

効果的な照射を行うために、非開頭照射では開頭BNCTに比較し、皮膚と頭蓋骨の厚みで、中性子の深部到達には不利になるが、従来用いられていた熱中



性子に代わり、近年用いられている深部到達度のよい熱外中性子を用いることで対応した⁴⁾。また投与するホウ素化合物も細胞周期非依存性のBSHに加えて、細胞周期依存性といわれているBPAを併用し、組織内分布の改善を試みた。

これらの工夫のもとに、治癒は見込めないまでも神経症状の改善が認められたことで、本症例は一時退院が可能となった。再発グリオーマに対するBNCTはpalliationとしても有効であることが示唆された。

【結語】

再発悪性グリオーマに対して、非開頭BNCTを施行し、腫瘍縮小効果を認め、患者のADL維持が可能であった。

再発悪性グリオーマに対する追加治療として非開頭BNCTについての検討を継続する予定である。

【文献】

- 1) Kumada H, Yamamoto K, Matsumura A, Yamamoto T, Nakagawa Y, Nakai K, Kageji T.: Verification of the computational dosimetry system in JAERI (JCDS) for boron neutron capture therapy. *Phys Med Biol.* 2004; 49 : 3353-3365.
- 2) Ono K, Masunaga Y, Kinashi Y, Takagaki M.: Results of BNCT to Brain Tumores in KUR. In: Sauerwein W, Moss R, Wittig A, editors. *Research and Development in Neutron capture therapy.* Bologna : Monduzzi Editore; 2002. p. 1097-1100.
- 3) Yamamoto T, Matsumura A, Nakai K, Shibata Y, Endo K, Sakurai F, Kishi T, Kumada H, Yamamoto K, Torii Y.: Current clinical results of the Tsukuba BNCT trial. *Appl Radiat Isot.* 2004; 61 (5): 1089-93.
- 4) Yamamoto T, Matsumura A, Yamamoto K, Kumada H, Hori N, Torii Y, Shibata Y, Nose T.: Characterization of neutron beams for boron neutron capture therapy: in-air radiobiological dosimetry. *Radiat Res.* 2003; 160(1): 70-6.

γ-knife治療後再増大を繰り返し radiation necrosisと鑑別に苦慮した1例

昭和大学医学部 脳神経外科

泉山 仁、国井 紀彦、杉山 耕一、阿部 琢巳

【目的】

最近我々はγ-knife治療後に再増大し同部位に2回目のγ-knifeを施行し、さらに再増大し3回目には摘出術を施行した1例を経験したので報告する。再増大を繰り返す毎にradiation necrosisとの鑑別に苦慮した。なおAJS Dr.View/Linuxを用いたwork station上で各々の治療前後の平均拡散係数を算出することによりADC mapを作成した。

【症例】

53歳男性。既往歴に平成14年10月に肺癌(扁平上皮癌)の手術を当院肺外科にて施行後、同年12月に視野障害を訴え、右後頭葉の転移性脳腫瘍に対して1回目のγ-knifeを施行した(中心線量38.8Gy, 辺縁線22.0Gy)。その後病変はCRとなり経過順調であった(Fig. 1)が、平成15年7月より再び視野障害を訴え、右後頭葉にedemaを伴ったring enhanced massを認めた。ステロイド投与にて症状およびedemaも軽快したが、同年12月に再増大した(Fig.2,3)。PETにて再発と最終診断し、平成16年1月に2回目のγ-knifeを施行した(中心線量30Gy, 辺縁線量15Gy)。その後症状は軽快したが、経過をみていたMRIでCRにならずPRまでであった。ADC値もedemaの縮小とともに順調に少しずつ上昇していたが、同年6月に再増大を示した(Fig.4,5,6,7,8)。この時のADC値は明らかに低下し、MRS, T1-SPECT, PETでも再発の所見であったため、同年7月に開頭腫瘍摘出術を施行した。術後経過は順調で、症状も軽快して退院した。またステロイド投与も中止となった。

【結果&考察】

近年のMRIの進歩は目覚ましいものがある。MRIが日本に導入されてもうすぐ20年になろうとしている。私自身も医師になって早々にMRIに遭遇し、このMRI進歩とともに医学の道を歩んできており、まさにMRI世代のひとりである。神経放射線学の中では、MRIは未だにルドルフの輝きを放ち、我々は日々の診療においてその恩恵を受けながら仕事をしている。脳腫瘍の手術も、このMRIのおかげで、安

全かつ確実に摘出術をすることが可能な時代となった。術前診断、DWI, MRS, f-MRI, ニューロナビゲーションシステム, open MRIなど多岐に渡りMRIが用いられ、進歩し続けている¹⁻³⁾。

本症例は、ADC mapにて経時の変化を捕らえ腫瘍の縮小と再増大を予想し得た。しかし、radiation necrosisとtumor recurrenceの鑑別は現実的には容易ではない。術後脳浮腫が増強しDWIが高信号であっても、MRSでCho低下・NAA低下・Lac上昇を示す場合radiation injuryの部位の可能性が高いが、ADC値が低下すれば再発を疑わなければならない^{4,5)}。DWIで高信号を示しADC値が低下すれば再発病変を早期に発見できる(Fig.7)。経時的に増大していくring enhanced massの鑑別診断においてADC mapを加えると診断能力は確実に高まる。通常MRI, MRS, DWIにADC mapを加えることは、今後の新しい悪性脳腫瘍の治療戦略のひとつである。

転移性脳腫瘍の充実成分は、DWIで高信号を示すことが多い。腫瘍周囲浮腫のDWIはやや高信号を示すが、Glioblastomaほど高信号を示さない。自験例の転移性脳腫瘍のADCは、 $1.1\sim 1.7(\times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{S})$ である^{6,7)}。しかし、primary focusの相違により、これらのデータもばらつきがある。近年γ-knifeの導入により、外来にて転移性脳腫瘍患者を診る機会が増えており、DWIとADCを加えたfollow-upは、造影剤を使わずに短時間で撮像ができ、小さい病変の発見およびγ-knife治療後の腫瘍の変化を含めて有用性は高い^{5,8)}。γ-knife治療後は、有効例では早期の1~2カ月後(少なくとも3ヶ月以内)にDWIは治療前の高信号の領域が減少および消失した。また、非有効例では、DWIの高信号は3カ月以内に減少しなかった。γ-knife治療後のfollow-upは、腫瘍周辺ではなく腫瘍内部のDWIの信号にまず注目すべきである。腫瘍内部が高信号を呈してくると再発の危険性が高い。radiation necrosisのedema(T2およびFlair)の出現時期にはDWIも高信号を示すがT2およびFlairほどではなく、腫瘍内部は常に低信号を保っており、腫瘍再発との鑑別の一助となり得る⁹⁾。γ-knife治療後6カ月以上経過した症例では、腫瘍のregrowthは腫瘍の辺縁から起こることが

Fig.1

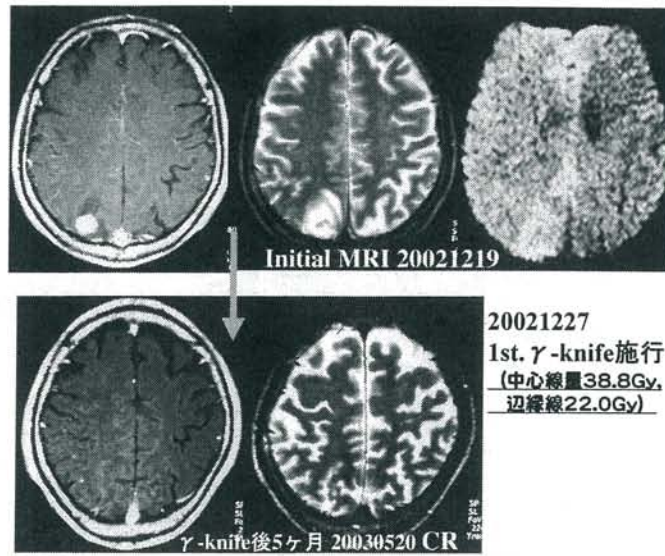


Fig.2

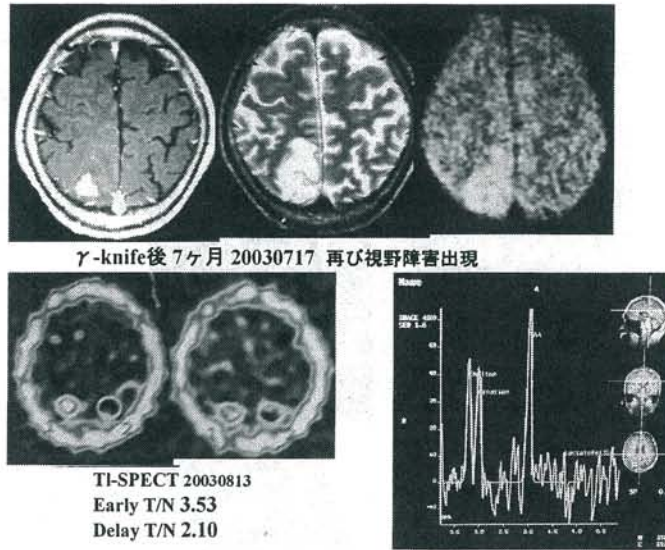


Fig.3

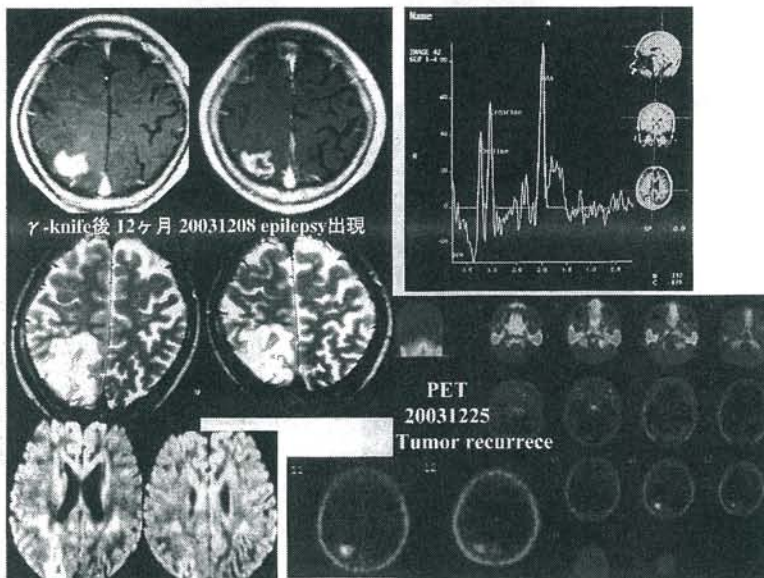


Fig.4

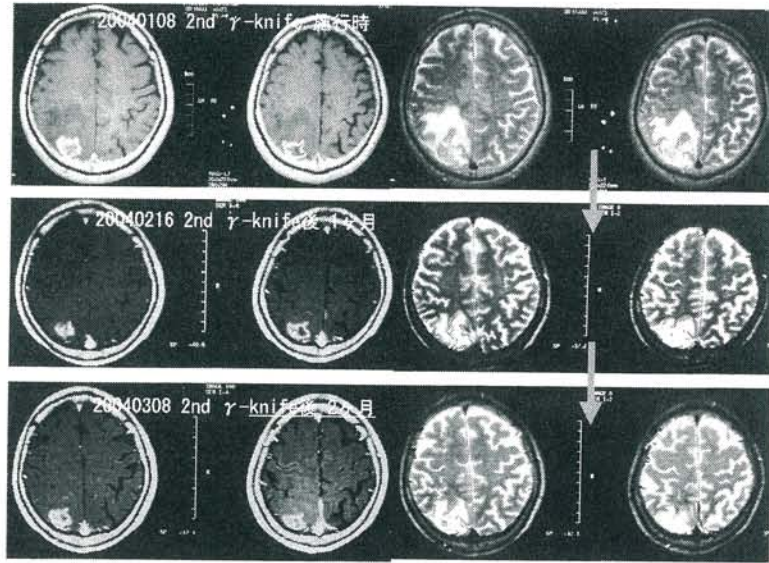


Fig.5

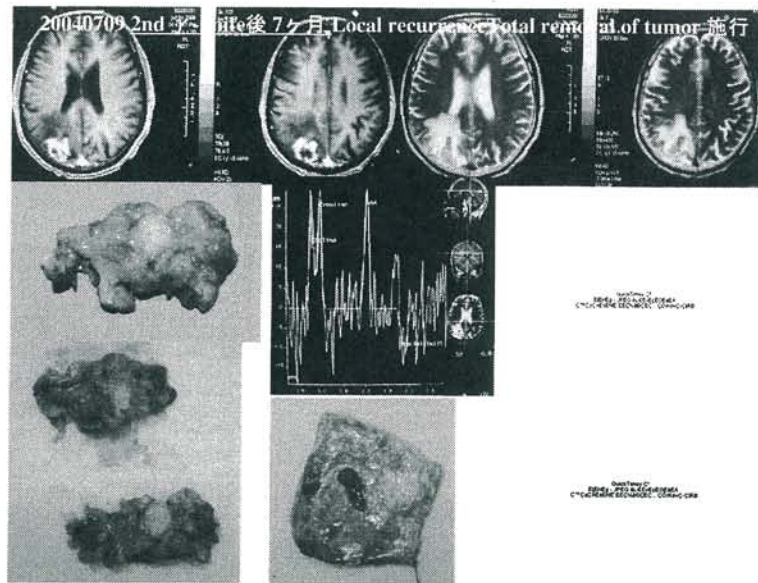


Fig.6

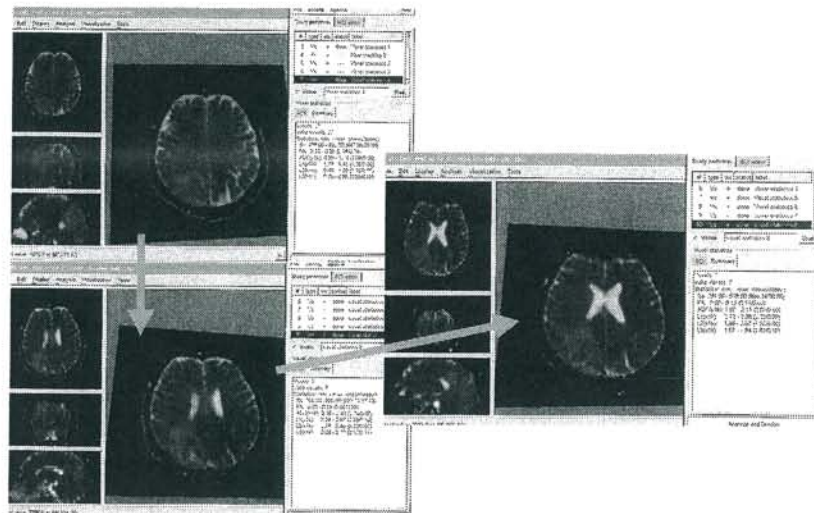


Fig.7

☆ ADC値の経時的変化

	12月8日	2月16日	4月8日	4月22日	5月28日	6月15日	7月6日	9月6日
enhancement area	0.77±0.05	0.86±0.04	0.99±0.02	1.10±0.03	1.01±0.02	0.82±0.06	0.67±0.02	2.68±0.02
mer low intensity area	1.44±0.06	1.84±0.04	1.76±0.02	1.69±0.03	1.58±0.04	1.57±0.02	1.53±0.03	1.58±0.08

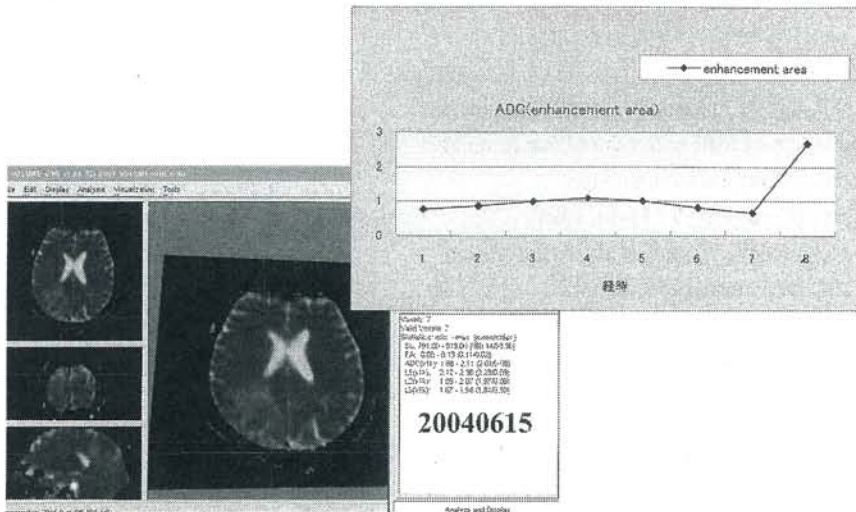
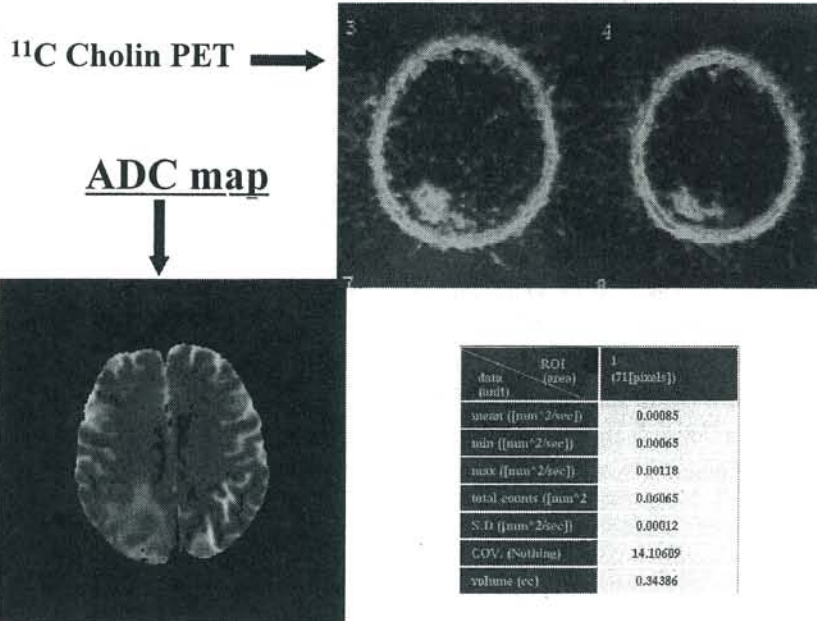


Fig.8



多く、DWIで腫瘍内部が低信号でも腫瘍辺縁に高信号域がみられる場合は、regrowthを念頭に入れて注意深くfollow-upしていく必要がある。さらに、radiation necrosisの症例も同様にCho低下・NAA低下・Lacの一部上昇を示す。

本症例はnecrosisの部位とtumor recurrenceの部位とがどちらも存在しており、2回目のγ-knife治療は部分的に有効であったものの、結果的には診断を複雑にさせた。γ-knife全盛の時代を迎え、本症例のようなγ-knifeを繰り返し治療経過が複雑化するケースは今

後も増えるであろう。教訓的症例といえる一例であり、ADC mapが有用であったケースでもある。

γ-knifeが全盛の時代に、ふと、今後γ-knifeによるRadiation induced tumorが問題になるのが、それほど先の時代ではないように思える。現在日本には、40台以上のγ-knifeが存在し、その適応疾患も拡大されつつある。脳腫瘍の治療の進歩は目覚ましいものがあるが、一方で、軌道修正できる冷静な判断能力を見失うことなく地道に努力を続けていきたいと改めて思う。

【結語】

radiation necrosisとtumor recurrenceの鑑別は容易ではないが、PET以外にADC値の経時的変化をみることも十分に有用性が高い。

【文献】

- 1) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. : Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging ; 9 : 53-60, 1999
- 2) Krabbe K, Gideon P, Wagn P, et al. : MR diffusion imaging of human intracranial tumors. Neuroradiology ; 39 : 483-489, 1997
- 3) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. : Early detection of regional cerebral ischemia in cats : comparison of diffusion-and T2-weighted MRI and spectroscopy. Magn Reson Med ; 14 : 330-346, 1990
- 4) Izumiya H, Abe T, Komatsu D, et al. : Clinicopathological examination of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy background. Brain tumor Pathol. 21 : 39-46, 2004
- 5) Izumiya H, Abe T, Kunii N, et al. : Long term follow-up study used by diffusion MRI post stereotactic Gamma Rdiorsurgery for metastatic brain tumors. stereotactic radiosurgery 8 : 53-59, 2004
- 6) 泉山 仁、浮洲龍太郎 : MRIの進歩『Diffusion MRI --- 腫瘍性病変』 CLINICAL NEUROSCIENCE 18(9) : 1041-1045, 2000
- 7) 泉山 仁、阿部琢巳、浮洲龍太郎 他 : Diffusion MRIを用いた悪性脳腫瘍の診断. CI研究 23(1) : 5-9, 2001
- 8) 泉山 仁、阿部琢巳、和田 晃 他 : 高齢者悪性リンパ腫の治療上の問題点とDiffusion MRIの有用性. Geriatric Neurosurgery 14 : 33-38, 2001

神経膠腫との鑑別が困難であった転移性視床腫瘍の一例

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、検査部病理²⁾

景山 寛志¹⁾、魚住 洋一¹⁾、苗代 弘¹⁾、相田 真介²⁾

【はじめに】

術前画像診断と術中迅速病理でgliomaと判断したが、術後髄液細胞診と胸部CTで肺癌(adenocarcinoma)の視床転移と考えた62歳男性の症例を経験した。転移性視床腫瘍の報告はまれで、特に肺癌の視床転移孤発例の報告は少ない。転移性脳腫瘍は画像上、造影剤増強効果を示す結節性病変またはリング状造影病変であることが多いが、本症例は術前画像診断が非典型的で、髄液細胞診が診断に大きく寄与した。さらに摘出標本の病理診断において神経膠腫との鑑別が困難であったので報告する。

【症例】

62歳 男性。本年5月頃からapatheticとなった。さらに散歩のとき左足を引きずるようになった。8月につまずき転倒し近医で頭部CTを撮った。このとき右視床の腫瘍性病変を認め当科へ紹介された。入院時現症としては無欲状だが、見当識は保たれている状態で、極軽度の左片麻痺を呈していた。既往歴に特記すべきことはなかった。

来院時CT所見(Fig.1)。右視床に病変の主座をおいた径5cm大の中心部に淡い造影効果を認める腫瘍性病変を認める。単純MRI所見(Fig.2)。T2強調で中心部は比較的低信号、周辺に不均一な高信号、T1強調で中心部は比較的高信号、辺縁は低信号を示す径45mmに達する腫瘍性病変が認められ、第3脳室、側脳室後角を高度に圧排、対側視床にもT2強調で高信号を示す領域の広がり認められる。造影MRI(Fig.3)ではT1強調で中心部に不均一な造影増強効果が認められる。なお、術前のGa, Tlシンチでは異常集積は認められなかった。

以上より、術前診断で視床のgliomaを1st choiceと考え、手術を計画した。手術の第一の目的は病理診断の確定で、病変が視床に主座を置くことから、定位的腫瘍生検術も考慮したが、第3脳室と両側モンロー孔レベルの閉塞性水頭症が進行しつつあったので、両側脳室間のseptostomyを行うことも目的としanterior transcallosal approachを選択した。直視下にseptal vein, thalamostriate veinを確認し腫瘍の部分切除を行い、さらに術中蛍光色素による血液脳関門の破綻を可視化し、術前のCT, MRIで造影剤増強効果を呈した中心部

まで達し、腫瘍切除腔にOmmaya reservoirを留置した。術中迅速病理検査ではgliosisまたはlow grade gliomaであった。術後MRI(Fig.4)で、術前の造影効果のあった腫瘍中心部が切除されていることがわかる。

Fig.5は永久標本の病理所見である。パラフィン切片は3μの薄切切片で、左側はHE染色の弱拡大と強拡大である。Cellularityが比較的高く、核の大小不同と核異型は目立つが、核分裂像は多くない。腫瘍細胞は多様な形をしているが、比較的均一に配列している。右側はGFAP染色であるが、GFAPは瀰漫性に強陽性であった。HE染色の所見とあわせ、diffuse astrocytoma(WHO grade 2)との病理診断だった。しかしながら核の目立つ比較的大型で胞体がGFAP陰性の細胞が散在性しているのが分かる。

術後Ommaya reservoirから採取した髄液細胞診で、核小体の明瞭な、核の偏在する細胞集塊(Fig.6)をみると、adenocarcinomaと診断した。その後、全身検索の結果、胸部CTで右上肺野(S1/S2)に胸膜陥入像を伴う小さな結節影を認め、肺腺癌の視床転移と診断した。

術後、意識レベルの低下と、mutismが出現したが、VPシャント後改善し、現在後療法として、連日ゲフィチニブ250mg内服を行っている。ゲフィチニブ内服後、肺病縮は縮小消失し、脳病変も縮小している。

【考察】

診断上の問題点をまとめると、術前画像診断と術中迅速病理でgliomaと判断したが、術後髄液細胞診でadenocarcinomaを疑い、胸部CTで右上肺野に結節影を認め、肺癌(腺癌)の視床転移と考えている。

転移性視床腫瘍の報告は非常にまれで、特に肺癌の視床転移孤発例は報告を見つけないことができなかった。参考に転移性視床腫瘍の報告例の概要を述べる。

- 58歳男性。耳下腺腫瘍の視床腫瘍転移例。Hemianopsiaとmoriaがあり、定位的生検で診断が確定。治療としては放射線治療を行った¹⁾。
- 42歳女性。乳癌視床転移例。原発巣にたいするadjuvant chemotherapy後に、頭痛と過食による肥満の症状が現れ、MRIで診断された。治療は化学療法とホルモン療法を併用した²⁾。

Fig.1

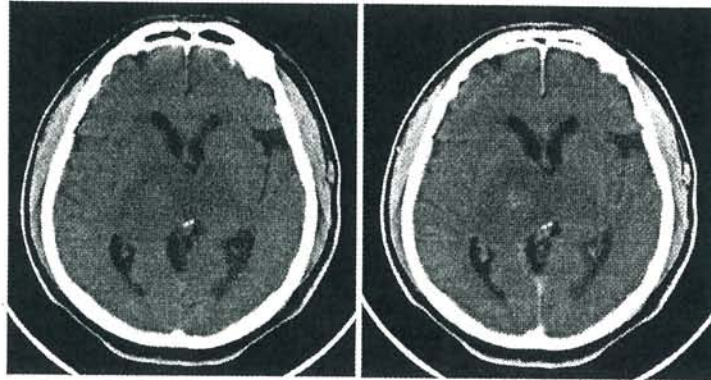


Fig.2

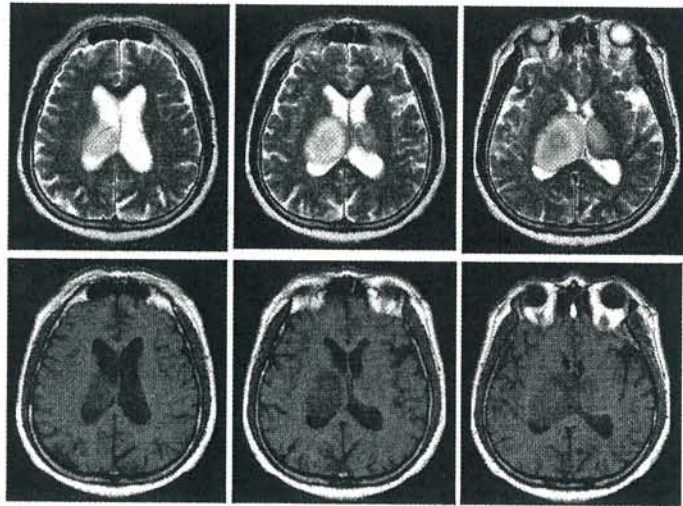


Fig.3

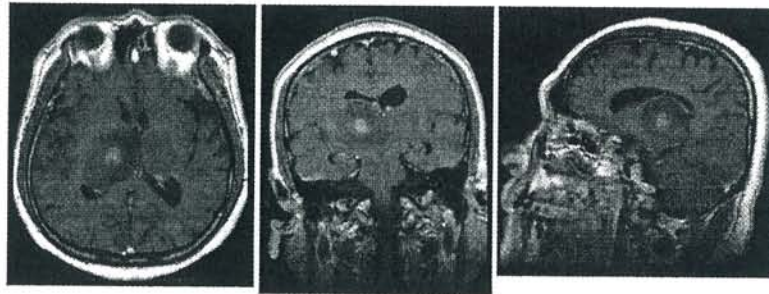


Fig.4

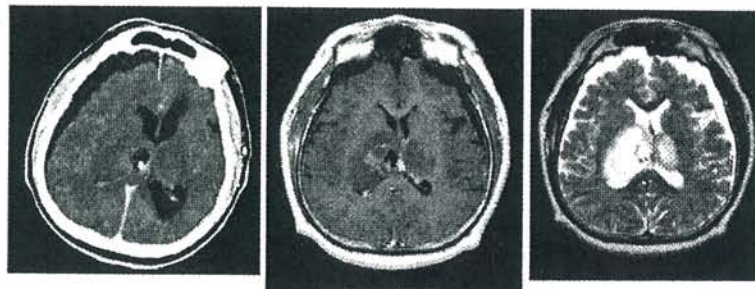


Fig.5

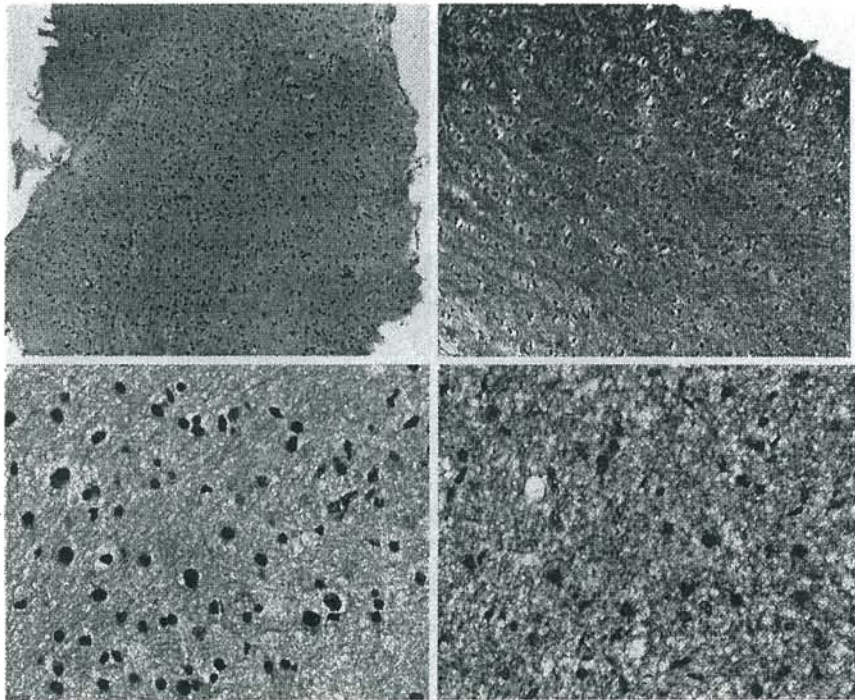
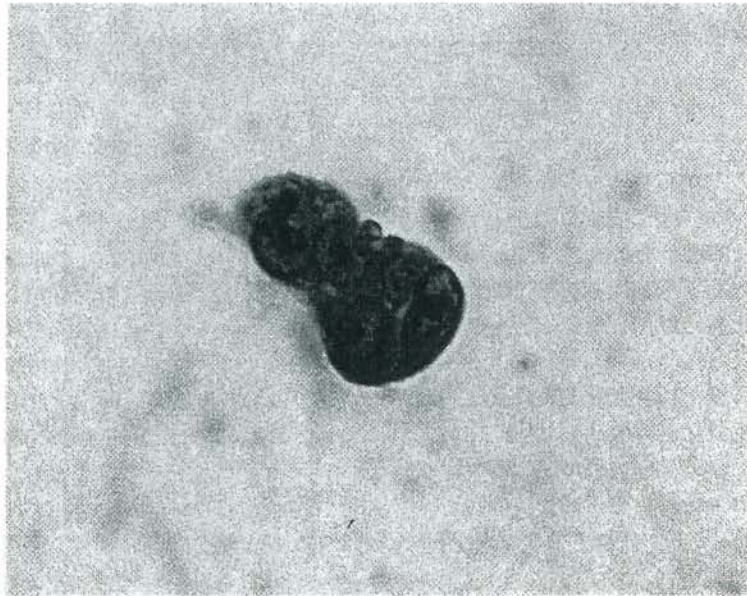


Fig.6



【結語】

術前画像診断と術中迅速病理でgliomaと判断したが、術後髄液細胞診と胸部CTで肺癌(adenocarcinoma)の視床転移と考えた症例を提示した。

【文献】

1) Blond S, Caparros-Lefebvre D, Defoort-Dhellemmes S, Parent M, Coche-Dequeant B, Rousseau J, Bradai N,

Christiaens JL : Thalamocapsular metastasis of muco-epidermoid adenocarcinoma of the parotid gland. Case Reports. Neurochirurgie. 1991 ; 37(6) : 406-9

2) Barutca S, Turgut M, Meyden N, Ozsunar Y : Subthalamic nucleus tumor causing hyperphagia. Case Reports. Neurol Med Chir (Tokyo). 2003 Sep ; 43(9) : 457-60

Gliomatosis cerebriの一例

A case of gliomatosis cerebri

東京医科歯科大学 脳神経外科¹⁾、武蔵野赤十字病院 脳神経外科²⁾

野尻 武子¹⁾、サンペトラ オルテア¹⁾、久保田 叔宏¹⁾、
脇本 浩明¹⁾、前原 健寿¹⁾、青柳 傑¹⁾、大野 喜久郎¹⁾、玉置 正史²⁾

【はじめに】

Gliomatosis cerebriは稀な疾患であり、またその診断と治療に苦慮することが多いのもひとつの特徴である。今回、感染性疾患・悪性リンパ腫・膠原病等との鑑別に時間を要し、メチオニンPETとMRIの重ね合わせ画像を用いたニューロナビゲーション支援下生検術が診断に有用であった一例を経験したので報告する。

【症 例】

症 例：58歳、女性

主 訴：物忘れ

既往歴：1999年よりうつ病にて精神科通院。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003年ごろから歩行中に転倒しやすくなった。2004年2月ごろからうつ症状が増悪し、また物忘れも出現し次第に増悪したため、7月近医脳神経外科を受診した。7月26日頭部MRI検査にて頭蓋内に広範な病変を認めたため、8月9日精査加療目的にて当院神経内科入院となった。

神経放射線学的所見：T2強調画像・FLAIR画像で高信号を、T1強調画像にて等信号を呈し、Gdによる増強効果が明らかでないmass lesionを右視床に認めた。また両側海馬・島・大脳白質・側頭葉皮質に瀰漫性に広がるT2高信号病変を認めた(Fig.1)。Diffusion-weighted imageでは高信号、ADCでは変化を認めなかった。

神経内科入院時神経学的所見：意識レベルはGCSでE4V4M6、長谷川式痴呆スケールでは5/30点と著明な痴呆を認めたが、脳神経系・運動系および感覚系には異常を認めなかった。

入院後検査所見：血液検査では各種ウイルス(HSV, VZV, EBV, CMV)抗体価や腫瘍マーカーは陰性、ACE・リゾチームは正常範囲内、血算・生化学・CRPも正常範囲内であった。髄液は初圧220mmH₂Oと圧亢進を認めたが、細胞数は3/3mm³、蛋白51mg/dl、糖66mg/dlと正常範囲内であった。

入院後経過：当初単純ヘルペスウイルス性脳炎が最

も疑われ、ACV投与が行われたが、8月11日造影MRIにて右視床・左側頭葉にGdにて増強を認め(Fig.2)、8月23日MRIのT2強調画像において、特に右視床部病変の拡大を認めた(Fig.3)。8月31日メチオニンPETにて右視床部と左側頭葉にメチオニンの高集積域を認めた(Fig.4)。治療経過と各種検査結果からgliomatosis cerebriの可能性が高くなり、生検による診断目的にて9月4日当科転科となった。

9月6日手術によるリスクを考慮し、左側頭葉内側病変を標的としてメチオニンPETとMRIの重ね合わせ画像を用いたニューロナビゲーションガイド下開頭生検術を施行した。PETにおける低集積部位は肉眼的にほぼ正常白質であり、病理組織ではastrocytoma cellの散在を認めた。中集積部位は血管に富んだ組織を認め、病理組織診断はastrocytoma grade 2であった。そして更に内側の高集積部位は灰赤色調であり、病理組織はastrocytoma grade 3との診断であった(Fig.5)。術後神経学的に新たな所見を認めず、また術後MRIにおいて生検が目的部位に到達していたことを確認した。免疫組織学的診断では、GFAP陽性、MIB-1 indexはもっとも高い部位で36.6%、p53陽性であった。術後に対向2門全脳照射を開始したが、MRIにて右視床病変の増大を認めたため、10月18日から22日にかけてstereotactic radiotherapy(SRT 辺縁線量5Gy、中心線量6Gy、総線量25Gy)を施行した。11月15日に全脳照射50Gyを終了したが、その後もMRIにて腫瘍の増大を認め、またうつ病の症状も影響してか活動性の低下を呈していた。2005年1月になり意識レベルはやや改善、MRI上T2強調画像上で高信号域の若干の縮小を認め、治療効果と考えられた。

【考 察】

Gliomatosis cerebriは全脳腫瘍の1%未満であると言われていている。異型グリア細胞が少なくとも2脳葉以上に渡りびまん性に広範囲に浸潤し、しばしば両側大脳、時にはテント下、脊髄に及ぶと定義されている。起源不明のグリア系腫瘍であり、WHO分類ではgrade 3, mass lesionの有無で2タイプに分類されている。本

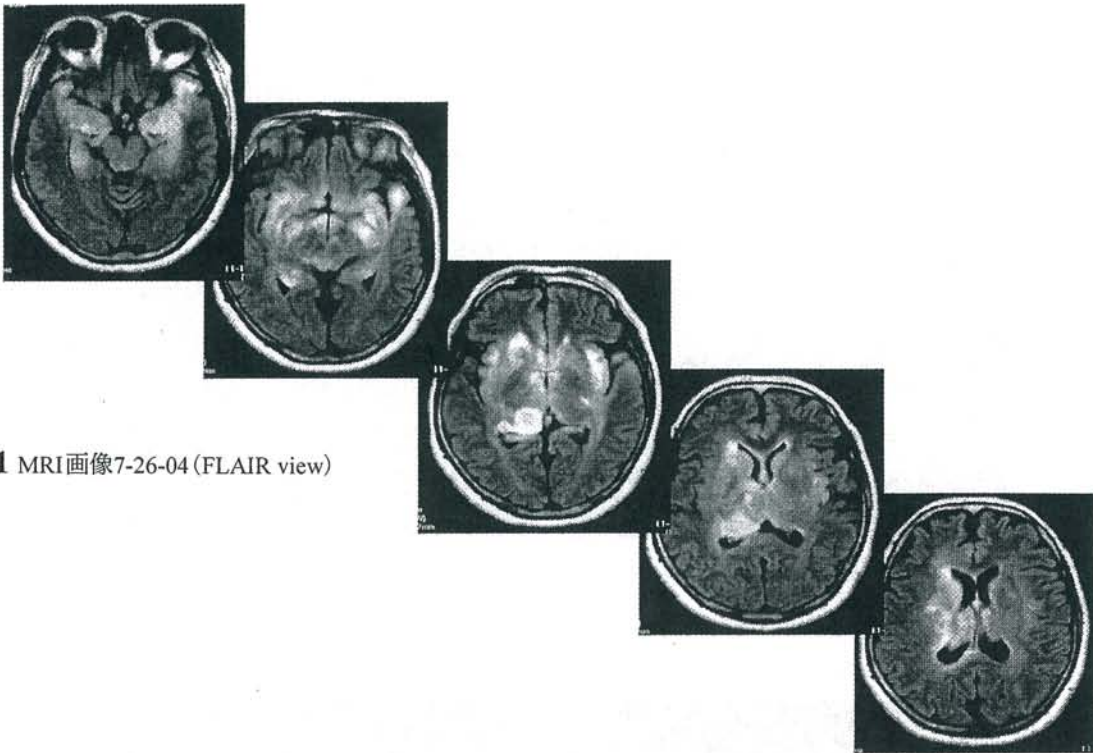


Fig.1 MRI画像7-26-04 (FLAIR view)

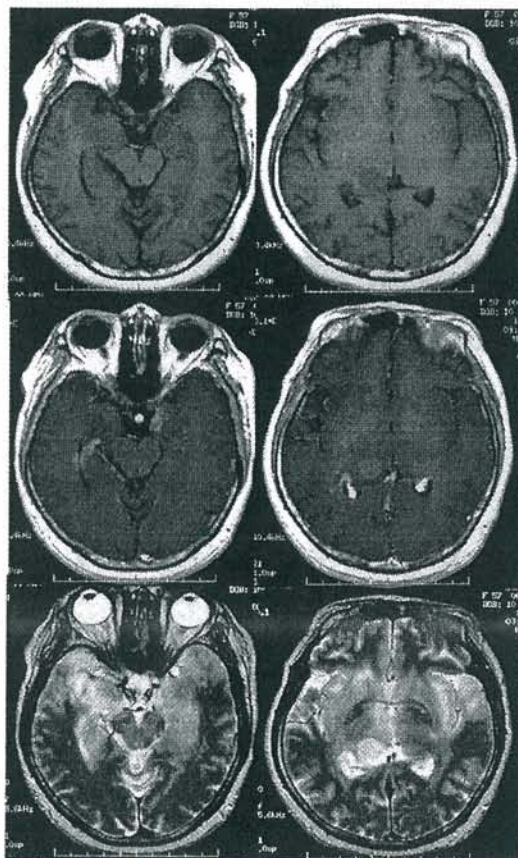


Fig.2 MRI画像 8-11-04 上からT1WI, T1Gd, T2WI

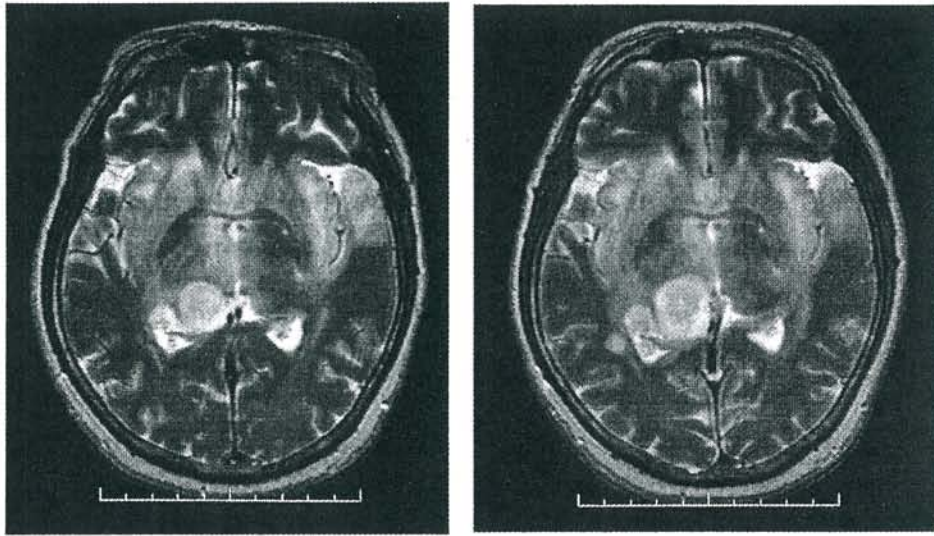


Fig.3 MRI画像 T2WI 左 8-11-04, 右 8-23-04

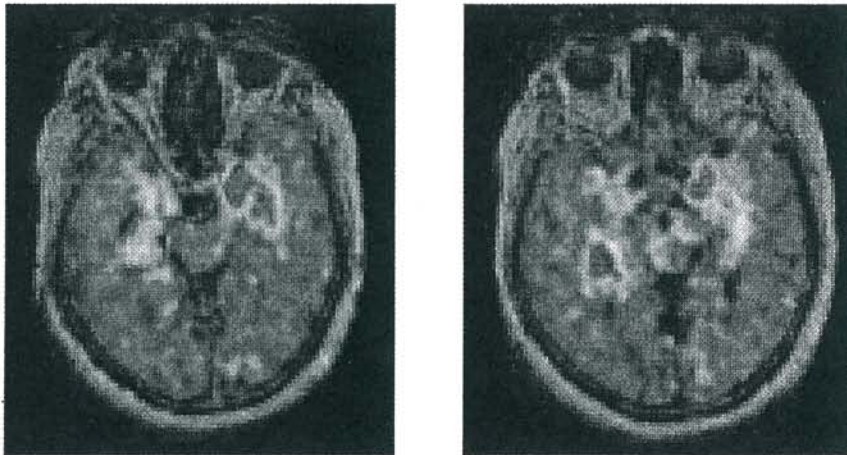


Fig.4 methionine PETとMRI重ねあわせ画像

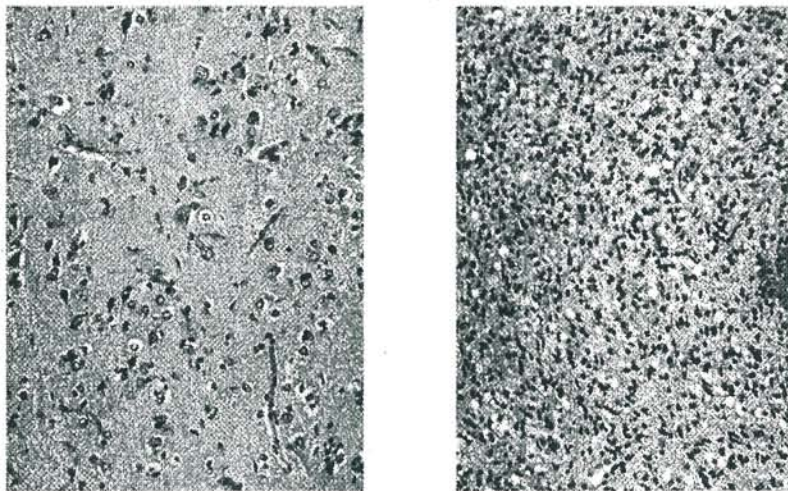


Fig.5 病理組織写真 (HE 染色) 左: grade 2, 右: grade 3

case No	Age	Mass lesion	Hydrocephalus	Operation	Pathology Grade	Irradiation (Gy)	Chemotherapy	Survival after diagnosis (M)
1	19M	-	-	biopsy	3	50	-	49
2	54M	+	+	biopsy	3	55	+	9
3	37F	-	+	biopsy	>3	50	-	15
4	63M	+	+	-	4(autopsy)	40	-	8
5	48M	-	-	partial removal	3(4)	50	-	6
6	58M	-	+	biopsy	2	50	+	>15
7	58F	+	-	biopsy	3	whole50	-	>4

Table 1 当院での症例

症例ではgliomatosis cerebriの定義を満し、また診断当初から右視床部にmass lesionを認めタイプ2に分類される。

画像所見では、ウイルス性・真菌性等の脳炎や悪性リンパ腫、神経Behcet病、血管炎等との鑑別が問題となる。本症例でも当初はウイルス性脳炎が疑われたが、治療経過やPETをはじめとする各種検査所見から、gliomatosis cerebriの可能性が高くなった。

確定診断には一般的に生検術が行われるが、標的の選択と正確な組織の採取が必要となる。本症例では、手術手技的により安全性の高い左側頭葉病変に対してメチオニンPETとMRIの重ね合わせ画像を用いたニューロナビゲーションガイド下の生検を行い、メチオニンPETにおける高集積部位の組織が最も悪性度の高いastrocytoma grade 3であり、また周囲組織へのastrocytoma cellの浸潤を確認し得、大変有用であった。MIB-1 indexは36.6%と腫瘍の増殖能は高く、予後の推測にも有用であると考えられた。

治療法としては放射線療法が主体であり、最近では化学療法や免疫療法も行われている。放射線療法単独の治療効果では、放射線未治療群と比較して有意にKarnofsky Performance Scale (KPS) scoresを改善させ延命効果も有するとの報告もある¹⁾。化学療法の有用性は確立されていないが、最近ではPCB, VCR, CCNUのPVC療法に対する反応例も報告されている²⁾。

予後は、発症後12ヶ月以内死亡が52%、36ヶ月以内死亡が73%との報告³⁾や、診断後生存期間中央値(MST)は14ヶ月~38.4ヶ月との報告^{2,4,5)}があり、glioblastomaと同様一般に不良である。予後不良因子としては、Ki-67 labeling indexが1.0%以上、年齢40歳以上、KPS 70未満、組織gradeに有意差を認めたとの

報告がある^{4,6)}。本症例では全脳照射50Gyと右視床病変に対するSRTを併用した。治療終了2ヶ月後に画像所見上の若干の改善を認めている。しかしMIB-1 indexは高値であり、長期的な予後は厳しいと推定される。

当科では本症例を含め全7例のgliomatosis cerebriを経験している(Table 1)。mass lesionのないタイプ1は4例、在るタイプ2は3例であった。診断時に水頭症を4例に認めたが、mass lesionの有無とは無関係であった。病理組織診断では殆どがgrade 3であったが、症例5は手術時にgrade 3であり剖検時にはgrade 4と診断された。この差が悪性転化によるものか手術時の検体採取の問題かの判断は難しいところである。全例に放射線治療を行い、総照射線量は60歳以上の症例4は40Gyであったが、その他の症例は50Gy以上であった。診断後生存期間は40歳未満の2症例が比較的長期であり、また40歳以上の症例では放射線治療が奏効した症例6は、15ヶ月以上を経過した現在も外来通院中である。総照射線量や水頭症の有無は予後に無関係であったが、mass lesionを認めないタイプ1は予後が良好な傾向を認めた。化学療法は2症例に対して併用しているが、その適応について今後検討していく必要があると思われた。

【結語】

Gliomatosis cerebriの一例を報告した。本症例で施行したメチオニンPETとMRIの重ね合わせ画像を用いたニューロナビゲーション支援下の生検術は、目標部位の正確な標本採取と組織や悪性度の診断、ひいては予後の推測に有用であると考えられた。

【文献】

- 1) Elshaikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, Cohen BH, Prayson RA, Lee SY, Barnett GH, Suh JH : Gliomatosis cerebri : Treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 95 : 2027-2031, 2002
- 2) Herrlinger U, Felsberg J, Kuker W, Bornemann A, Plasswilm L, Knobbe CB, et al : Gliomatosis cerebri : molecular pathology and clinical course. *Ann Neurol* 52 : 390-399, 2002
- 3) Jennings MT, Frenchman M, Shehab T, Johnson MD, Creasy J, LaPorte K, Dettbarn MD : Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 10(3) : 37-45, 1995
- 4) Kim DG, Yang HJ, Park IA, Chi JG, Jung H, Han DH, Choi KS, Cho BK : Gliomatosis cerebri : clinical features, treatment, and prognosis. *Acta Neurochir* 140 : 755-762, 1998
- 5) Perkins GH, Schomer DF, Fuller GN, Allen PK, Maor MH : Gliomatosis cerebri : improved outcome with radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 56(4) : 1137-1146, 2003
- 6) Vates GE, Chang S, Lamborn KR, Prados M, Berger MS : Gliomatosis cerebri : a review of 22 cases. *Neurosurgery* 53 : 261-271, 2003

第28回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 東京医科歯科大学 脳神経外科

脇本 浩明

E-mail: wakimoto.nsr@gmail.com

- 主 題
- 1) 悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか。
 - 2) 脳腫瘍に対する「分子脳神経外科」の現状と展望
 - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成 16 年 12 月 4 日(土) 14:00~19:15

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. 悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか。(発表 9 分 討論 4 分) 14:00~16:00

座 長 武蔵野赤十字病院 脳神経外科 玉置正史

- 1) Malignant astrocytomas に対する定位放射線照射(Stereotactic irradiation)の効果
武蔵野赤十字病院 脳神経外科 玉置正史、富田博樹、戸根 修、秋元秀昭、重田恵吾、富士井睦
- 2) 本学における悪性脳腫瘍の統計学的検討からみた治療成績
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之、吉田泰之、橋本卓雄
- 3) 原発性悪性脳腫瘍の治療経験
県立静岡がんセンター 脳神経外科、小児科 中洲庸子、三矢幸一、堀口聡士、石田裕二
- 4) 再発悪性神経膠腫に対する temozolomide 単独療法の経験および治療感受性の検討
杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄、大西晶子、小林啓一、塩川芳昭
- 5) 悪性 glioma の治療成績: 過去の治療成績との比較
北里大学医学部脳神経外科、北里研究所メディカルセンター病院
宇津木聡、岡 秀宏、田中 聡、谷崎義徳、近藤宏治、藤井清孝
- 6) 当施設における悪性脳腫瘍に対する最近の治療戦略と成績
東京慈恵会医科大学 脳神経外科¹⁾、DNA 医学研究所 悪性腫瘍部門²⁾
常喜達裕¹⁾、荒井隆雄¹⁾、田中俊英¹⁾、菊池哲郎²⁾、阿部俊昭¹⁾
- 7) 当施設における悪性神経膠腫の治療成績
東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科 田中雅彦、村垣善浩、丸山隆志、井上龍哉、久保長生、堀 智勝
- 8) Oculocephalic lymphomatosis—眼科医との連携—
東京医科大学脳神経外科¹⁾、眼科²⁾ 秋元治朗¹⁾、佐野哲郎¹⁾、深見真二郎¹⁾、原岡 襄¹⁾、後藤 浩²⁾
- 9) 当科における頭蓋内悪性リンパ腫に対する high dose methotrexate 療法導入後の治療成績
防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、放射線医学²⁾
苗代 弘¹⁾、大貫明¹⁾、宮澤隆仁¹⁾、加藤 裕¹⁾、都築伸介¹⁾、
豊岡輝繁¹⁾、大井川秀聡¹⁾、大谷直樹¹⁾、魚住洋一¹⁾、
石原秀章¹⁾、島 克司¹⁾、小須田茂²⁾

(休憩 15 分)

II 教育講演 16:20~17:05

座 長 東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明

『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 疾患医科学研究部系 分子細胞遺伝分野
教授 稲澤 譲治 先生

III 脳腫瘍に対する「分子脳神経外科」の現状と展望 (発表 9 分 討論 4 分) 17:05~17:45

座 長 東京慈恵会医科大学 脳神経外科 常喜達裕

- 1) Malignant astrocytoma に対する MGMT 遺伝子のメチル化解析に基づくテーラーメイド化学療法
日本大学 脳神経外科 渡邊学郎、太田隆、荻野暁義、小峰千明、横山貴一、福島崇夫、
吉野篤緒、片山容一

2) 悪性脳腫瘍に対する活性化自己リンパ球療法

東邦大学医学部附属佐倉病院 脳神経外科¹⁾、東邦大学医学部附属大森病院 第1脳神経外科²⁾
山崎孝正¹⁾、串田 剛¹⁾、根本暁央¹⁾、黒木貴夫¹⁾、長尾建樹¹⁾、
清木義勝²⁾

3) グリオーマへの移動能をもつ自動追跡細胞の開発——EGFR 導入骨髄間質細胞を用いて——

神奈川県立がんセンター¹⁾、横浜市立大学²⁾、ピッツバーグ大学³⁾ 脳神経外科
佐藤秀光^{1), 2), 3)} 桑島成夫³⁾、末永潤²⁾、清水信行²⁾、菅野洋²⁾、
岡田秀穂³⁾、林 明宗¹⁾

(休憩 10分)

IV 診断・治療に苦慮した症例 (発表7分 討論3分)

17:55~19:15

座長 東京医科大学 脳神経外科 秋元 治朗

1) "Advanced olfactory neuroblastoma with intracranial extension: report of two cases and search for an optimal management"

Tokyo Women's Medical University; Department of Neurosurgery

Mikhail F. Chernov, Yoshihiro Muragaki, Osami Kubo, Tomokatsu Hori

2) Neurofibromatosis Type II の腫瘍容積から見た長期経過

東邦大学医学部 脳神経外科 狩野利之、周郷延雄、大石仁志、大塚隆嗣、後藤昌三、原田直幸、
青木美憲、近藤康介、横田京介、清木義勝

3) 診断までに長期間を有した中脳原発 germinoma の1例

北里大学医学部 脳神経外科 小泉寛之、岡秀宏、宇津木聡、佐藤澄人、望月崇弘、谷崎義徳、
藤井清孝

4) 治療抵抗性再発 gliosarcoma に対するアドリアマイシン単独療法

杏林大学医学部 脳神経外科 大西晶子、永根基雄、栗田浩樹、立石秀勝、塩川芳昭

5) 再発グリオーマに対する非開頭中性子捕捉療法の経験

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 臨床医学系脳神経外科

中井 啓、山本哲哉、高野晋吾、坪井康次、松村 明

6) γ -knife 治療後再増大を繰り返し radiation necrosis の鑑別に苦慮した1例

昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁、国井紀彦、杉山耕一、藤田省吾、飯田昌孝、阿部琢巳

7) 神経膠腫との鑑別が困難であった転移性視床腫瘍の一例

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、検査部病理²⁾

景山寛志¹⁾、苗代 弘¹⁾、魚住洋一¹⁾、鷲見賢司¹⁾、相田真介²⁾

8) gliomatosis cerebri の一例

東京医科歯科大学 脳神経外科

サンペトラ・オルテア、久保田叔宏、野尻武子、脇本浩明、前原健寿、
青柳 傑、大野喜久郎

武蔵野赤十字病院 脳神経外科

玉置正史



* 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29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)
	教育講演	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
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法－各施設のプロトコールについて－
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)	
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄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・田渕和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
特別講演	T細胞に認識されるヒメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	特別講演	再発悪性グリオーマに対する治療選択 癌化学療法の分子標的－耐性とアポトーシス－(東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	特別講演	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み 変異型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療(慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	特別講演	悪性グリオーマ gradeIII の治療方針 アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)
第17回	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	特別講演	ependymomaの臨床像・その他 悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法(熊本大学脳神経外科・河内正人)
第18回	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍(1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	特別講演	QOLを重視したグリオーマの治療 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－(神奈川県がんセンター第四内科・児玉文雄)
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	特別講演	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	特別講演	その他、最近経験した興味ある症例について 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状(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み(理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫)
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療(高知医科大学脳神経外科・清水恵司)	
第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	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 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略—各施設における工夫—
	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)

第28回	開催日	H16.12.4(土)
	世話人	東京医科歯科大学脳神経外科 脇本浩明
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか
	テーマ演題	脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤 譲治)
第29回	開催日	H17.4.2(土)
	世話人	日本大学脳神経外科 吉野篤緒
	テーマ演題	悪性神経膠腫における最新の知見
	テーマ演題	間脳下垂体腫瘍における現状と展望
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『癌のシステムバイオロジー』(株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石 哲也)

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

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。

第二章 目的および事業

第2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3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

第4条 本会は、会員およ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または団体とする。

第四章 世話人会及び役員

第5条 会員の中から世話人を選出し、世話人会を開催する。世話人会は、世話人の1/2以上の出席(含委任状)により成立する。議決は、委任状を含む世話人の半数以上の同意をもって決する。世話人会は下記の役員を選出する。代表世話人は、本会の代表として会を統括し、必要な会議を招集する。

代表世話人	若干名
世話人	若干名
会計	1名
会計監事	1名

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8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) 基礎および臨床研究
- (3) 教育講演または特別講演

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を1,000円徴収する。

第六章 会計及び事務局

第10条 本会の運営は、研究会の参加費およびその他の収入をもってこれにあてる。

第11条 本会の収支決算書は、会計が作成し、会計監査が監査し、その結果を世話人会に報告し、承認を得る。

第12条 本会の事務局は、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。

第七章 細則

第13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の3点が認められている。

第14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15条 本会則は、平成16年12月4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 (代表世話人 久保長生)

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16年12月4日

世話人	施設
秋元 治朗（会計）	東京医科大学付属病院
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
岡 秀宏	北里大学医学部脳神経外科
菊池 哲郎	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍部門
久保 長生（代表世話人）	東京女子医科大学病院
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（会計監事）	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
永根 基雄	杏林大学医学部脳神経外科
苗代 弘	防衛医科大学校脳神経外科
西川 亮	埼玉医科大学付属病院
林 明宗	神奈川県立がんセンター
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

編集後記

第28回ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、少し遅れましたがNeuro-Oncology Vol 14. No2ができました。

今回の会長は東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明先生にお願いしました。教育講演としては『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』と題して東京医科歯科大学 難治疾患研究所 疾患医科研究部系分子細胞遺伝分野 稲澤譲治教授にご講演をいただきました。皆様大変有意義なご講演であったと思います。今回の主題も1)悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか、2)脳腫瘍に対する「分子脳神経外科」の現状と展望、3)診断・治療に苦慮した症例と盛りだくさんで20演題が討議されました。皆様ありがとうございます。

このニューロ・オンコロジーの会は2005年12月には第30回を迎えます。この雑誌がお手元に届くときは第29回が終了し、Vol 15. No1の編集と第30回の準備に取り掛かる時期です。毎回先生方の脳腫瘍の治療に対する熱い気持ちが伝わり、お世話をする一人として感激しております。この回も30回になり会則を整備し代表世話人を設けることになりました。東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生がその役に推薦されましたが、この会は皆様の一人ひとりが参加する会です。更なるご協力をお願いします。

第29回は日本大学 脳神経外科 吉野篤緒先生を会長として行われました。今回は新しい会場で皆様に少しご不便をおかけしたと思います。第30回は2005年12月3日に国立がんセンター脳神経外科 渋井壮一郎先生の会長で行われます。30回と節目の会です。多数のご参加をお願いします。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 14 No2.2004

2005年5月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会
(代表世話人: 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)