

ISSN 1346-9312

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

*2005, vol 15, No 2*

ニューロ・オンコロジーの会

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

2005. vol 15. No 2

## 主題

“悪性脳腫瘍の基礎研究”

“悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績”

“診断・治療に苦慮した症例”

第30回 ニューロ・オンコロジーの会 (2005,12)



悪性グリオーマに対する CEI (Carboplatin+Etoposide po+IFN $\beta$ ) 療法の治療成績 ..... 41

横浜市立大学 脳神経外科

菅野 洋 ほか

悪性グリオーマに対する放射線療法の検討 ..... 45

筑波大学 脳神経外科

松田真秀 ほか

星細胞腫 grade 3/4 に対する ACNU vs ACNU+PCZ による第 II/III 相試験  
(JCOG 0305 臨床試験) ..... 50

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

渋井壮一郎 ほか

### III 診断・治療に苦慮した症例

著明な形質細胞浸潤を伴う頭蓋内嚢胞性偽腫瘍 ..... 54

防衛医科大学校 脳神経外科

大村朋子 ほか

出血を繰り返し、海綿状血管腫との鑑別に苦慮した脳腫瘍の一例 ..... 59

北里大学医学部 脳神経外科

佐藤公俊 ほか

脊索腫治療後に髄膜腫が発生した一例 ..... 64

東京女子医科大学 脳神経外科

久保長生 ほか

## はじめに

記念すべき第30回ニューロ・オンコロジーの会を主催させていただき大変光栄に思っております。平成3年4月に松谷雅生先生が第1回を主催されてから14年余りの歳月が流れ、近年の分子生物学を主体とする脳腫瘍についての知見・情報の増大は目覚ましいものであり、腫瘍の発生や悪性化について遺伝子レベルでの変化が解明されつつあります。それに対し、悪性グリオーマの治療成績は、30年来変わっていないというのが現状であります。国内においては、この疾患に関するエビデンスに乏しく、実際に使用可能な薬剤も限られていました。希少疾患のひとつであるグリオーマに対し、各施設が個別に独自の治療を行ってはいつまでたってもエビデンスの構築はできないままです。科学的根拠を持ったプロトコルに従い、しっかりとしたデータ管理のもとで、治療成績を評価し、標準治療を作り上げていくことが急務であります。

今回は特別講演として国立がんセンター情報研究部・JCOGデータセンターの吉村健一先生をお招きし、「がん治療開発における臨床試験デザイン」についてお話しいただきました。臨床試験に不慣れな私たちにとりましては、今後の脳腫瘍治療のデザインを考える上で、大変参考になったものと思われまます。それに引き続き、各施設で実施されているプロトコル治療成績をご発表いただきました。これらの中から新規治療のアイデアが生まれ出てくれば、大変喜ばしいことでもあります。「悪性脳腫瘍の基礎研究」では、いずれも臨床に直結するものばかりで大変興味深く聞かせていただきました。「診断・治療に苦慮した症例」のセッションにおきましても大変珍しい3題の演題を発表いただき、有意義な会になったものと思ひます。

今回の第30回を節目として、今後ますます本会が発展することを祈念いたします。最後に、初回から本会の運営にご尽力されてきました東京女子医科大学 久保長生先生に感謝いたします。

第30回 ニューロ・オンコロジーの会

世話人

国立がんセンター中央病院 渋井壮一郎

# MRSでgliomaの病理組織像は推定できるか？ ～未治療のGliomatosis cerebriの剖検例より～

Can MRS reveal the pathology?  
～ An autopsy brain of Gliomatosis cerebri with no therapy ~

公立学校共済組合関東中央病院 脳神経外科

筑井 恵美子、吉本 智信、室田 武伸

## 【はじめに】

グリオーマの治療において手術前に少しでも正確な診断ができることは重要である。グリオーマの手術では、部分切除やパイオプシーにとどめて放射線療法や化学療法を選択するか、手術摘出で全摘を目指すかなどの手術方針決定を術中迅速病理診断にしばしば依存するからである。

今回、MRSと病理所見との相関について未治療のgliomatosis cerebriを例に検討した。

## 【症例および経過】

K.T(50歳、M)

H14.10月 右上肢脱力にて発症

H15.1.27 全身性痙攣。MRIで左前頭葉から後頭葉にT2高信号域を認め他院で脳梗塞と診断。

ー外来で抗けいれん剤内服始める。

同2月 MRSで脳腫瘍疑われる。

同4月 MRIで増大みられbiopsyとそれに基づく治療

を勧めるも拒否。

同7月 無断欠勤、意識レベルの低下(傾眠)を認め、7.21兄に連れられ救急外来受診。MRIで病巣の更なる増大がみられたが治療拒否。

同7.30 死亡

## 【方法】

MRSを調べたMRI(T2)上のポイント24個(Fig.1)をT2強調画像の信号度により正常、境界、腫瘍内の3つに分類した。一方、MRSのグラフ24個(Fig.2)をCholine(Cho)とN-acetylaspartate(NAA)のピークの高さによって3パターンに分類した(Fig.3①②③)。

このMRSのパターンに対応する剖検脳の病変部の病理組織像を比較した。

剖検脳からの組織摘出にあたっては、MRS撮影時のMRI画像と剖検脳のMRI画像を比較対応させた(Fig.4)。

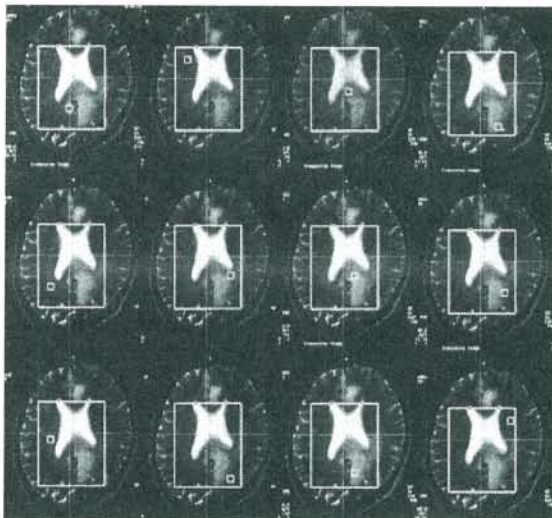
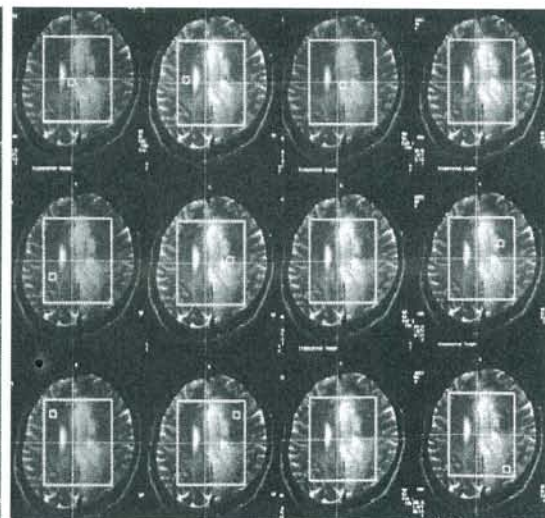
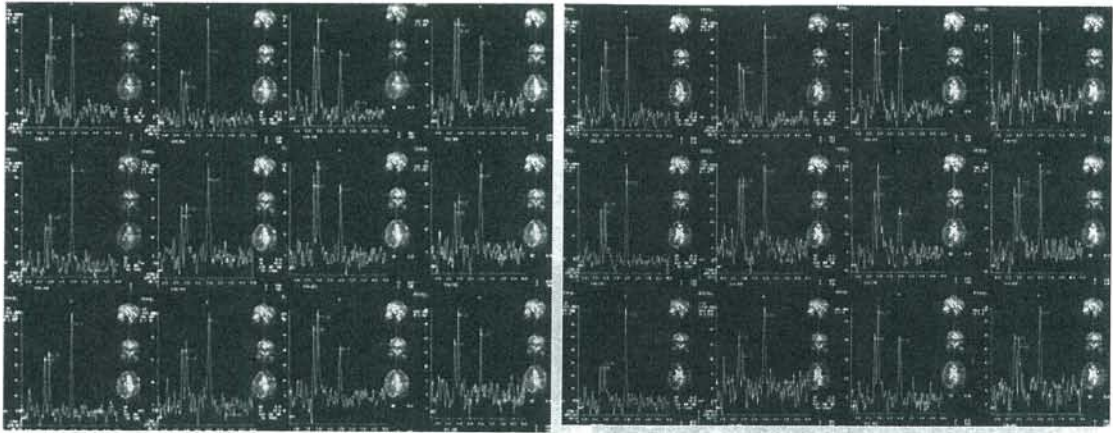


Fig.1  
MRSを調べたMRI(T2)上のポイント24個

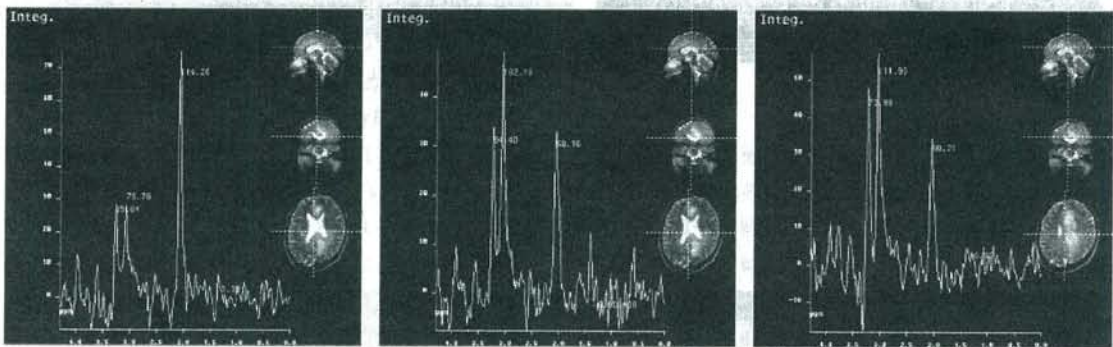


H15.2.5. 都立荏原病院



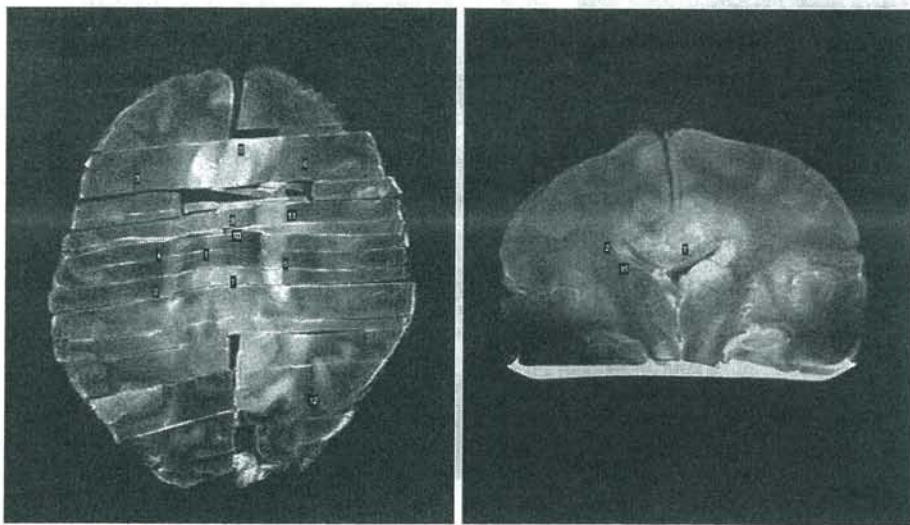
**Fig.2**  
MRS 24個

①Cho低・NAA高 ②Cho中・NAA中 ③Cho高・NAA低



N-acetylaspartate (NAA) 低下は神経細胞障害  
Choline (Cho) 増加は細胞膜の破壊

**Fig.3**  
MRS (24個) を3つに分類



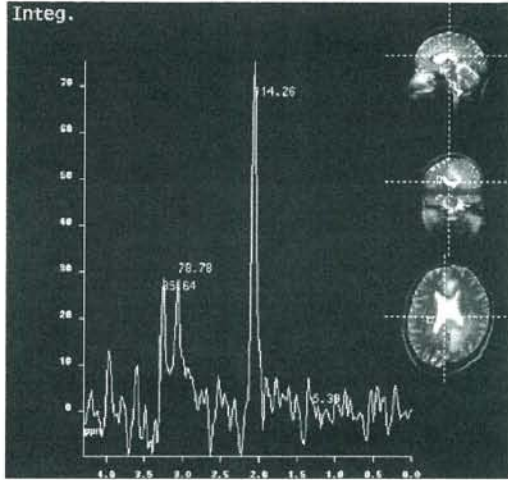
**Fig.4**  
剖検MRI axial → 剖検MRI coronal

**【結果】**

(Fig.5,6,7)

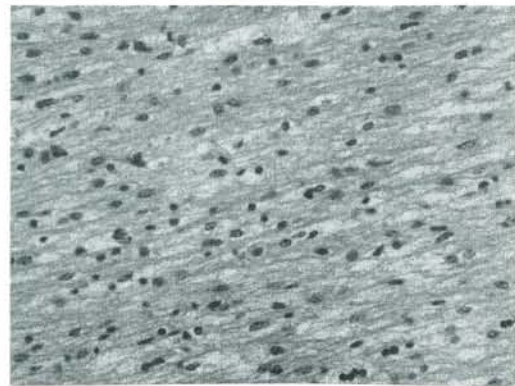
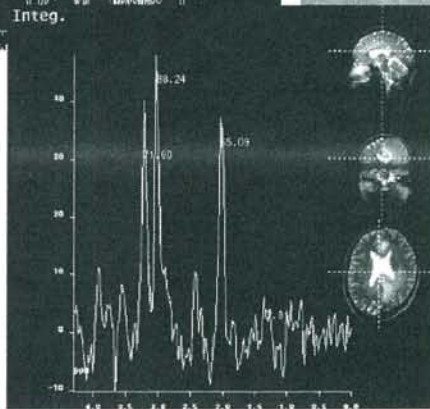
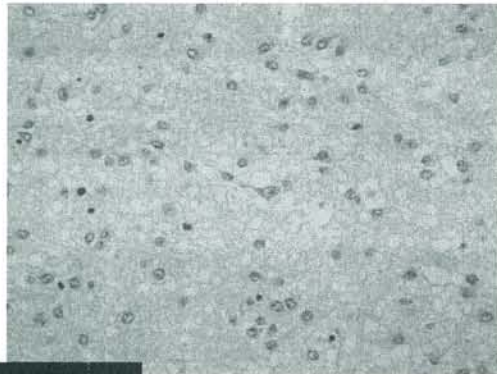
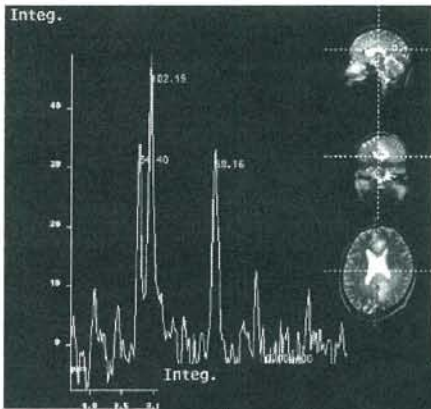
グループ①(Cho低NAA高)では病理所見はすべて正常であった。グループ③(Cho高NAA低)は腫瘍浸

潤がみられ、神経細胞の数、大きさ共に小さく悪性度が高い病理像を呈していた。グループ②(Cho中NAA中)は悪性度や神経細胞の数など①と③の中間程度であった。



**Fig.5**

MRS①Cho低・NAA高 vs. 病理



**Fig.6**

MRS②Cho中・NAA中 vs. 病理



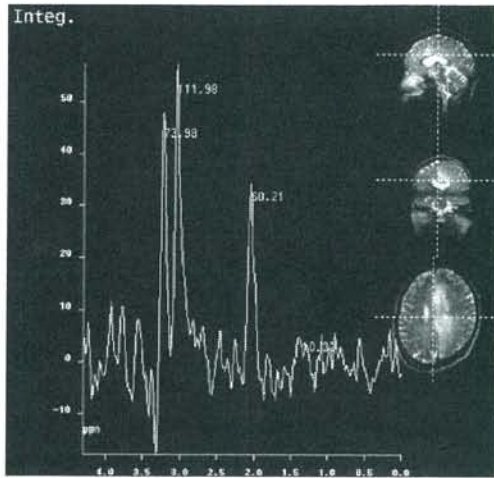
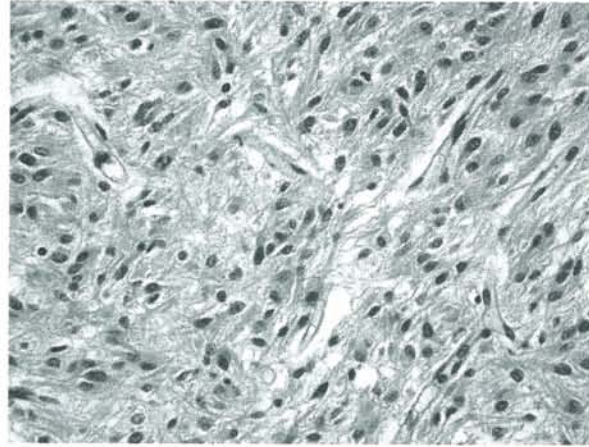


Fig.7

MRS③Cho高・NAA低 vs. 病理



【考察】

今回、未治療の gliomatosis cerebri の剖検例が得られたので MRS と病理所見との相関について検討した。Gliomatosis cerebri は稀な腫瘍ではあるが、Glioma の 1 つの特殊なタイプと考えられる。部分的な病理所見は astrocytoma と区別がつきにくく、MRI などでは広がりがある画像所見が診断の根拠とされている。

MRS は近年、臨床で診断に用いられる機会が増えつつあり、グリオーマに関しての様々な報告がある<sup>1-4)</sup>。腫瘍と他疾患の鑑別においては困難なケースが報告されており<sup>5)</sup>、確定診断としては病理結果の立場にかわるものではないことは、前提としながらも、今回、MRS がどこまで病理所見に迫れるか検討した。MRS の各ピークは、一般に NAA は正常では高く、NAA 低下は神経細胞の脱落、壊死、減少をあらわし、Cho のピークは高いほど、より細胞膜の破壊されていることを意味するといわれており<sup>1-4,6)</sup>、我々もこの二つのピークに着眼し、その組み合わせから、24 個の部位の MRS のグラフを 3 つのパターンに分類した。

剖検脳 (coronal) からの病変部採取は、DICOM の 3 次元再構成のシステムを利用し、MRS (axial) の 24 部位全てを剖検脳 (coronal) 画像に投影してから、それに対応する組織を採取し、出来る限り正確さに努めた。

今回の検討においては以下のような問題点が生じたため、臨床においてはある程度つきものではあるといえるが、データそのものに影響が及ばないように工夫した。

問題点① MRS と剖検の時期の違い

- MRS と剖検の時期に 6 ヶ月の差が生じており、その間神経症状も進行がみられ、肉眼的に明らかに異なる部分はデータから削除した。

問題点② 画像の重ね合わせの問題点

- ホルマリン固定後の脳は冠状断でスライスしたため、再度 MRI をとり、MRS の各エリアに相当する部分に対応させた。

本症例は手術や放射線治療の影響がなく、腫瘍進行による組織の壊死性変化も生じていない点から、腫瘍浸潤や神経細胞の変化と MRS 所見が比較しやすい貴重な検討結果が得られたと考えている。MRS は病理組織像を一定程度推定するのに有用といえた。

最後に、今回の検討では、病理は MRS だけでなく T2 画像ともある程度相関した。今後の検討課題として、さらにサンプル場所を増やし、MRS と T2 および病理との相関をさらに検討していきたい。

【文献】

- 1) Stephen G. et al : Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in brain tumor diagnosis. Neurosurg Clin N Am 2005 ; 16 : 101-114
- 2) Alvaro M. et al : Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumor correlated with pathology. Acad Radiol 2005 ; 12 : 51-57
- 3) Antoinette AC. et al : Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the evaluation of patients undergoing gamma knife surgery for Grade IV glioma J Neurosurg 2004 ; 101 : 467-475
- 4) Hitoshi I et al : Clinicopathological examination of glioma by proton magnetic resonance spectroscopy background Brain tumor pathol 2004 ; 21 : 39-46
- 5) 国分 則人 : 1H-MRS 上脳腫瘍との鑑別が困難であった特発性 CD4+ リンパ球減少症にともなう進行性多巣性白質脳症の 1 例 臨床神経, 45 : 663-668, 2005

- 6) Ott, D. et al : Human brain tumors assessment with in vivo proton MR spectroscopy *Radiology* 1993 ; 186 : 745-752

## 高気圧酸素状態下における抗がん薬の薬物動態

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、昭和薬科大学 薬物動態学研究室<sup>2)</sup>

田中 克之<sup>1)</sup>、吉田 泰之<sup>1)</sup>、橋本 卓雄<sup>1)</sup>、  
賀村 慎太郎<sup>2)</sup>、清水 万紀子<sup>2)</sup>、青山 隆彦<sup>2)</sup>、山崎 浩史<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

これまでに悪性神経腫における高気圧酸素療法 (hyperbaric oxygenation : HBO) 併用化学療法の臨床上の有用性を報告してきた<sup>9,10)</sup>。

そこで、今回は、これまでのHBO併用によるcarboplatin (CBDCA) の抗腫瘍効果の増強について薬物動態学的に検討する目的で、HBO下におけるラット血漿、臓器中CBDCA濃度を、新たに確立した高速液体クロマトグラフ法 (HPLC) を用いて経時的に測定し解析を行ない、興味深い結果を得たので報告する。

### 【方法】

実験には、あらかじめ右頸静脈ならび左大腿動脈にカニューレーションを行った雄性Wistar系ラット (6週齢) を用いた。HBO非併用群 (コントロール群) およびHBO併用群 (HBO群) とともに、パラプラチン<sup>®</sup>注射液 (CBDCA 30mg/kg, body) をラットの右頸静脈内に単回投与し、薬剤投与後 1分, 10分, 20分, 30分, 40分, 50分および60分にそれぞれ500 $\mu$ Lを経時的採血した。HBO療法には、動物実験用タンク (パロテックハニウダ社製) と加圧用混合ガス (O<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>=1:1) を用いた。HBO群では、動物実験用タンクにラットを入れ、基礎実験において求められた時間スケジュールに基づいて、CBDCA投与後20分より10分間かけて加圧し、絶対2.0気圧の状態を20分間維持後、10分間かけて減圧した。コントロール群およびHBO群とも、血液検体は、遠心分離 (900g, 10分) 後、血漿成分を分取した。投与後30分, 40分, 50分および60分で断頭後、頭蓋および腹部を切開し、脳、肝臓、腎臓および肺を摘出し、臓器ホモジネートを調製した。

薬物濃度測定方法に関しては、あらかじめ、①特異性、②直線性、③定量範囲、④定量限界・検出限界、④真度・精度について基礎実験による検討を行った。以下に述べる本測定方法は、血漿成分中の不純物の存在においてもCBDCAの分離分析ができ、CBDCA濃度については、回収率98%以上、一定範囲内 (0.1-80 $\mu$ g/ml) での良好な直線性、さらに日間・日内変動は6%以内を示す、簡便でかつ迅速定量分析法であった。

HPLCシステムは、島津製作所製のSLC-10AVP system controller, SIL-10AXL auto injector, LC-10AT pump,

SPD-10AVP UV-VIS detector および CTO-10AT column oven を使用した。カラムは Inertsil NH<sub>2</sub> column (4.6mm  $\times$  150mm) (GL Science) を使用した。移動相として acetonitrile : methanol : 5 mM sodium perchlorate (75 : 15 : 10) (pH 2.4) を調製し、流速は 1.5 mL/min、検出波長は 230 nm とした。本条件下における CBDCA の保持時間は、約 9 分であった。

得られた血漿および臓器ホモジネート 1 mL (臓器 1 g 相当) を Centrifree<sup>®</sup> (Amicon) を用いて限外ろ過 (2000g, 1hr) し、濾液 100 $\mu$ L を窒素気流下で乾固後、残渣を 90% メタノール水溶液 100 $\mu$ L に溶解し、その 40 $\mu$ L を HPLC に注入した。

### 【結果】

#### 1) HBO下におけるラット血中CBDCA濃度推移 (Fig.1)

ラットにおける血中CBDCA濃度の推移を Fig.1 に示す。コントロール群およびHBO群とも投与後速やかに血中濃度は低下していることがわかった。この血中濃度の推移に両群において有意な差は認められなかった。

#### 2) 肝臓、腎臓、肺における臓器中CBDCA濃度推移 (Fig.2A, B, C)

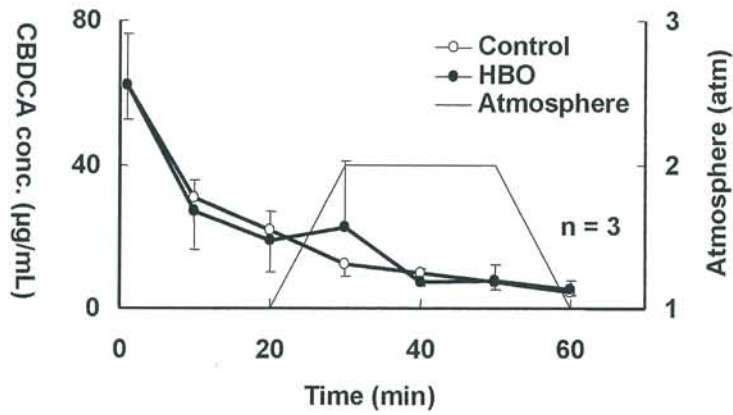
ラットにおけるCBDCA投与後の各種の臓器中濃度推移を Fig.2 に示す。HBO併用群およびコントロール群で血中CBDCA濃度推移の差は認められなかった。投与後 60min において、腎臓および肺の CBDCA 濃度は HBO 併用によりコントロール群と比較して高値を示した (Fig.2B, 2C)。

#### 3) 脳内CBDCA濃度推移 (Fig.3)

脳において、コントロール群では投与後 40min 以降の脳内 CBDCA 濃度は検出限界以下であったが、HBO併用群では、投与後 30, 40 および 60min で脳内 CBDCA 濃度が測定可能であった (Fig.3)。

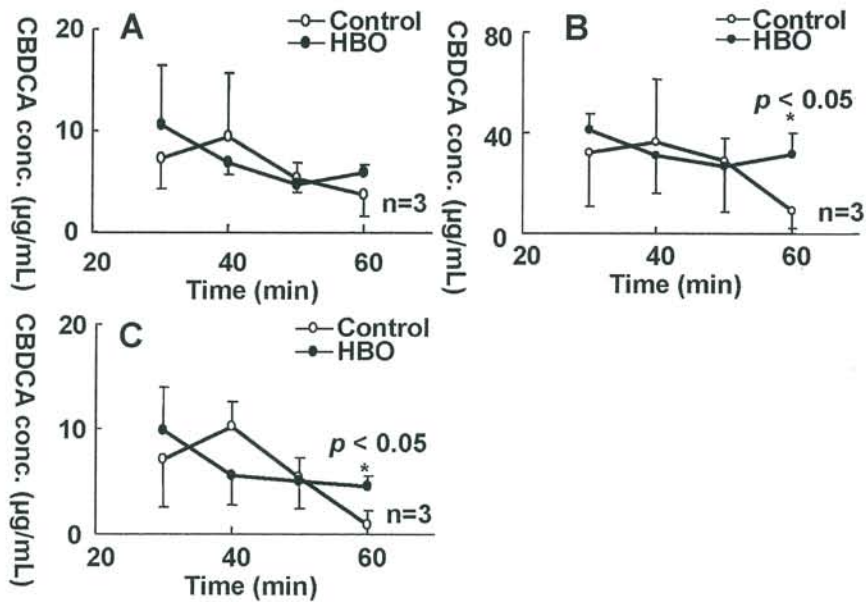
### 【考察】

カルボプラチンは、白金製剤シスプラチン (cisplatin : CDDP) に類似した構造を有する抗悪性腫瘍薬であり、CBDCA の特徴として、CDDP に比較して、腎毒性、神経毒性および聴力障害が軽減されていることは周知のことである。CBDCA の作用機序は DNA 鎖内およ



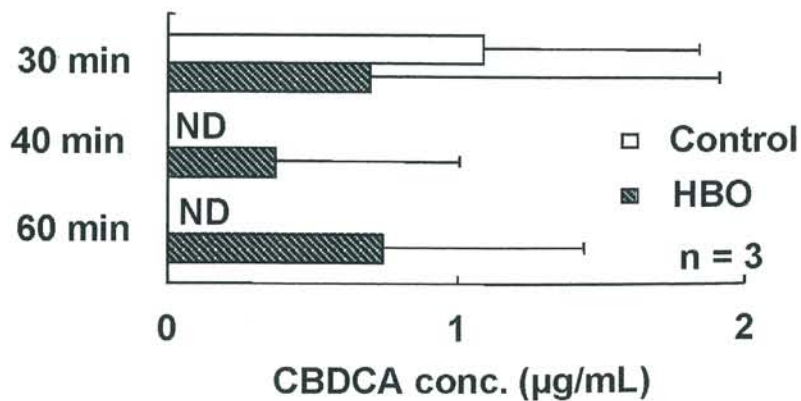
**Fig.1**

Plasma CBDCA concentrations in rats with or without HBO therapy and transition of atmosphere absolute



**Fig.2**

Comparison of CBDCA concentrations in livers (A), kidneys (B), and lungs (C)



**Fig.3**

CBDCA concentrations in the brain with or without HBO therapy

びDNA鎖間の架橋ならびにDNA-蛋白質の架橋形成によると推察されている<sup>1)</sup>。優れた抗腫瘍効果を期待されながらも神経腫瘍においては、その治療成績はこれまでの報告において期待されるほどのものではなかったと言える。

合志ら<sup>5,6)</sup>の報告後、本学においてもHBO併用下にCBDCAを用いた化学療法を行い、その良好な治療成績を統計学的にも証明し報告してきた<sup>9,10)</sup>。しかしながら、その作用機序に関しては、さまざまな報告がありながら、これまで高気圧酸素環境下における抗悪性腫瘍剤の効果増強作用について直接的な証明ができていないと思われる。

考えられているのは腫瘍内低酸素状態に対するHBOによる直接的な抗腫瘍効果である<sup>4)</sup>。悪性腫瘍のエネルギー代謝は嫌気的な環境下でも行われるため、腫瘍内酸素分圧は正常組織に比較して低下している。また、フリーラジカルスカベンジャーは正常組織よりも少なく、さらにHBOによる腫瘍内酸素分圧の上昇は正常組織よりも大きいことが知られている。そのため、HBOによる悪性腫瘍に対する治療効果は、高濃度酸素によるフリーラジカルの腫瘍内での増加による直接的な抗腫瘍効果が考えられる。このフリーラジカルによる抗癌剤の効果増強も推察できる。

HBOによる抗悪性腫瘍剤の抗腫瘍効果増強に関して、ラジカル存在による抗癌剤の治療効果増強や、腫瘍部内嫌気性代謝におけるアシドーシスの改善によるpHの正常化に伴い抗癌剤の薬理作用の増強、腫瘍組織に対する血管新生と血流増加作用、細胞膜リン脂質の過酸化による抗癌剤の細胞膜透過性変化などが考えられている<sup>4)</sup>。これまでに、HBOと抗悪性腫瘍剤との併用では、アルキル化剤である塩酸ニムスチン(nimustine hydrochloride: ACNU)と白金製剤のCDDPで腫瘍増大率が抑制されることが動物モデルで報告されている<sup>3)</sup>。しかし、HBOによる薬剤の作用増強機序はほとんど解明されておらず、とくに脳腫瘍においては、ACNUおよびCDDP以外の薬剤とHBOの併用効果を検討した報告は少ない。

そこで今回薬物動態学的に検討を行なった。今回の実験においては、新しく確立したCBDCA濃度測定方法を用いた。この方法は、HPLC法を用いたもので、これまでの原子吸光法では測定不可能なCBDCAの活性本体である未変化体のみ測定が可能であることが特色である。

まず、HBO併用群において、ラット血中CBDCA濃度推移の変化は認められなかったことから(Fig.1)、HBOがCBDCAの薬物動態パラメーターに与える影響は少なく、その治療効果の機序がその血中濃度の推移に伴う変化ではないことが推察された。もっとも重要な結果は、HBO併用群において投与60分後に脳内CBDCAが検出され(Fig.3)、腎臓および肺中の臓

器中CBDCA濃度がコントロール群と比較して高値を示したことである(Fig.2)。

CBDCAの組織分布に関しては、Bovenら<sup>2)</sup>やSiddikら<sup>3)</sup>の報告がある。これらの報告は、CBDCAの最大耐容量をマウスに単回静脈内注射した24時間後の血漿中および組織中の総プラチナ濃度を測定したもので、最高組織内濃度は腎臓(3.5~5.1mg/kg)、肝臓(2.2~5.1mg/kg)などで測定された。脳、脂肪、血清、骨髄では低濃度(0.023~0.32mg/kg)が検出された。さらに同じ白金製剤であるCDDP投与後よりもCBDCA投与後の組織内濃度が0.5~3倍組織内プラチナ濃度が高く、とくに脳においてはCBDCA投与後で非常に高かったと報告している(1~8倍)。消失は、組織よりも血漿の方が速やかであり、組織:血漿比は徐々に大きくなることも報告されている。一方で、抗腫瘍効果は腫瘍内プラチナ濃度だけでは予測されなかったとしている。

今回の我々の研究においても、コントロール群のラットにおいてマウス同様にCBDCA投与後に未変化体CBDCA濃度は時間経過とともに組織:血漿比が高くなっていった。さらにHBO群ではこの比がさらに大きくなった傾向があり、この結果から、HBO併用により臓器からのCBDCA消失が遅延することで標的臓器中CBDCA濃度が長時間高値に維持されることがわかった。HBO下ではCDDPよりもCBDCAの方がより強い抗腫瘍効果が得られたとする報告<sup>11)</sup>があるが、前述のBovenらの報告<sup>2)</sup>や我々の結果から、CBDCAの組織移行性がよく、さらにHBOにより修飾されやすいと考えることができる。組織内総プラチナ濃度が抗腫瘍効果を予測できなかったことについては、本法を用いた未変化体CBDCA濃度の測定により予測できる可能性を残していると考えた。

以上の結果から、HBOによる抗腫瘍効果の増強のひとつの原因として、HBO併用による臓器からのCBDCA消失遅延が標的臓器中CBDCA濃度を長時間高値に維持されることが関与しているのではと思われる。その機序として、高気圧環境において薬物動態は大きな変化を受けないとする報告<sup>7)</sup>もあることから、末梢における薬物の拡散、移行性が組織へ傾くことや腎排泄型薬物であるCBDCAの尿中未変化体排泄率の変化などが推察されたが、これらCBDCA消失遅延の機序に関しては、さらなる実験が必要と思われた。

今回、我々は動物実験用タンクを用いて、HBO下における薬剤血中濃度推移を捉えた意義は大きいと考えている。またそれぞれの臓器における薬剤濃度を時間的推移によって測定したこともHBO下における抗悪性腫瘍剤の薬物動態を把握する上で重要な知見を得たと感じている。

最後に、本研究で用いたHPLCによるCBDCAの分

離分析法は、迅速・簡便であり、臨床での使用に十分堪える測定法であると思われた。今後、臨床例においても測定を行なうことで、薬物投与設計の確立などに応用でき、個別化治療へ向けて期待されるものと思われた。

#### 【まとめ】

- 1) 今回、我々は動物実験用タンクを用いて、新たに確立した高速液体クロマトグラフ法(HPLC)を用いて経時的に測定し解析を行ない、興味深い結果を得たので報告した。
- 2) HBOが、CBDCAの薬物動態パラメーターに与える影響は少なく、HBO併用療法における抗腫瘍効果増強の機序がその血中濃度の推移に伴う変化ではないことが推察された。
- 3) HBO併用により、臓器からのCBDCA消失が遅延し、これにより標的臓器中CBDCA濃度が長時間高値に維持されることが、抗腫瘍効果増強に関与していると思われた。
- 4) 本研究で用いたHPLCによるCBDCAの測定方法は、非常に簡便な測定法であり臨床での使用に十分堪える測定法であると思われた。

#### 【謝 辞】

この研究の一部は、平成17年がん臨床研究事業(H17-がん臨床-005)の援助を受けた。

#### 【文 献】

- 1) Antona JW, Alan W, Paul B, Rennie CH : Carboplatin A preliminary review, *Drugs* 37 : 162-190, 1989.
- 2) Boven E, Van der Vijgh WJF, Nauta MM., Schlüper HMM, Pinedo HM : Comparative activity and distribution studies of five platinum analogues in nude mice bearing human ovarian carcinoma xenografts. *Cancer Res.* 45 : 86-90, 1985.
- 3) 平川 亘, 門田紘輝, 朝倉哲彦ほか : 高気圧酸素併用による抗癌剤の効果増強に関する実験的研究. *日高圧医誌* 28 : 127-133, 1993.
- 4) 鎌田 桂 : 高気圧酸素治療の適応疾患. 105-115, (高気圧酸素治療入門 第3版. 日本高気圧環境医学会, 東京, 2002).
- 5) Kohshi K, Kinoshita Y, Imada H., et al : Effects of radiotherapy after hyperbaric oxygenation on malignant gliomas. *Br J Cancer* 80 : 236-240, 1999.
- 6) 合志清隆 : 悪性脳腫瘍の治療と高気圧療法. *脳神経外科* 28(9) : 763-771, 2000.
- 7) Rump AFE, Siekmann U, Kalf G : Effect of hyperbaric and hyperoxic conditions on the disposition of drugs : Theoretical considerations and a review of the literature. *Gen. Pharmac.* 32(1), 127-133, 1999.
- 8) Siddik ZH, Jones M, Boxall FE, Harrap KR : Comparative distribution and excretion of carboplatin and cisplatin in mice. *Cancer Chemother and Pharmac* 21 : 19-24, 1988.
- 9) 田中克之, 榊原陽太郎, 古屋 優ほか : 再発悪性神経膠腫に対する高気圧酸素療法併用化学療法. *Neuro-Oncology* 12(1) : 43-46, 2002.
- 10) 田中克之, 吉田泰之, 橋本卓雄ほか : 統計学的にみた悪性神経膠腫の治療成績. *Neuro-Oncology* 14(1) : 15-18, 2004.
- 11) Tonetti M., Giovine M., Gasparini A., et al : Enhanced formation of reactive species from cis-diammine-(1,1-cyclobutanedicarboxylate)-platinum (carboplatine) in the presence of oxygen free radicals. *Biochem Pharmacol* 46 : 1377-1383, 1993.

# 悪性グリオーマに対する5-ALAを用いた Photodynamic therapyの基礎実験

Fundamental experiment of photodynamic therapy  
using 5-aminolaevulinic acid-induced protoporphyrin IX for malignant glioma

北里大学医学部 脳神経外科

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

## 【はじめに】

5-aminolaevulinic acid (5-ALA) は生体内で合成される分子量131のテトラピロールを構成するデルタ型アミノ酸で、いくつかの代謝を経てprotoporphyrin IX (PPIX)となり、フェトケターゼの作用でヘムが合成される。このPPIXは紫外線領域の光を照射すると赤色の蛍光を発する。5-ALAを投与すると正常細胞、腫瘍細胞共に取り込まれるが、腫瘍細胞内ではPPIXが特異的に集積されることを利用し、悪性gliomaを中心にphotodynamic diagnosis (PDD、光線力学診断)が行われ、腫瘍摘出率の向上が得られている<sup>8,16,23,29</sup>。また、PPIXは光を吸収すると励起し、三重項酸素状態を通じて基底状態に復帰する時、細胞内で一重項酸素およびOHラジカルが産生され、これら活性酸素が細胞に障害を与えることを利用し、photodynamic therapy (PDT、光線力学療法)としての臨床応用が皮膚科を中心に肺癌や食道癌などの悪性腫瘍に行われている<sup>6,15,20,26,30</sup>。PPIXの励起波長は410nmに最大のpeakがあり、他に510nm, 545nm, 580nm, 630nmにもpeakがある。しかし、短波長だと組織深達度が浅く、410nmでは1mmまでの深さにしか到達せず、より深部の病変での治療効果を得るために630nmの光が多用されている<sup>17,21</sup>。一方、PPIXは励起するとクロロタイプポルフィリンであるフォトプロトポルフィリンなどの二次産物が産生され、これらの励起波長は670nmにpeakがあり、630nmのエキシマ・ダイ・レーザーよりも600nmから700nmまでの赤色域可視光線での治療効果が高い理由として、フォトプロトポルフィリンのPDT効果が考えられている<sup>7,28</sup>。

今回我々は、悪性gliomaに対する5-ALAを使用したPDT効果を640nmと670nmのレーザー光を使用し検討した。

## 【対象・方法】

### 〈Tumor models〉

American Type Culture Collection (ATCC, VA, USA) か

ら得られた6C-glioma cellを用いた。これらは5% CO<sub>2</sub>、37°C下で、10%の胎性子ウシ血清、50μg/mlのストレプトマイシンと50U/mlのペニシリンを加えたHam's Liquid Medium (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd., Osaka, JPN)で培養された。これらの細胞をcell scraper (Sumitomo Bakelite Co., Ltd., Tokyo, JPN)にて剥離した後、rat脳注入のため、0.9%生食に1×10<sup>4</sup> cell/μlの濃度で調整した。

### 〈Experimental Procedure〉

体重が240gから300gの雄のWister ratを用いた。ネンブータル50mg/kgの腹腔内投与による麻酔下で、Bregmaより2mm前方、3mm側方に直径2mmのburr holeを作成し、10μlのシリンジを用いて2mmの深さに1μlの腫瘍細胞混濁液を注入した。注入後、burr holeは骨蠟で閉鎖され、皮膚は縫合された。腫瘍の発育を観察するために腫瘍を移植後、3匹ずつのratで7日目、14日目、21日目に脳を摘出、標本作製しこれをnonPDT-control群とした。また5-ALA-PDT群として、腫瘍移植後7日目に30mgの5-ALAを0.2mlの生食に溶解したものを腹腔内投与し、3時間後にネンブータル50mg/kgを腹腔内投与による麻酔下でburr holeを露出し、骨蠟を除去後、Dual-color laser diode system (DLD-R<sup>2</sup>, M&M Co., Ltd.) (Fig.1)を用い、640nm (LD1)、670nm (LD2)、640nm+670nm (Dual)で100mW/cm、100J/cmの照射を行った。640nm+670nmでの照射は、640nmと670nmが各々50mW/cmとした。5-ALA投与をせず、0.2mlの生食を腹腔内投与したものをPDT-control群として、同様に100mW/cm、100J/cmの照射を行った。各々3匹ずつのratで行われ、照射7日後に脳を摘出した。

### 〈Histology and Measurements〉

摘出された腫瘍を含む脳は、10%ホルマリンで固定され、穿刺方向と平行に冠状断の断片標本が作製された。全ての標本はHE染色がなされた。腫瘍と壊死の範囲は、この断面における腫瘍と壊死の最大直径とした (Fig.2)。

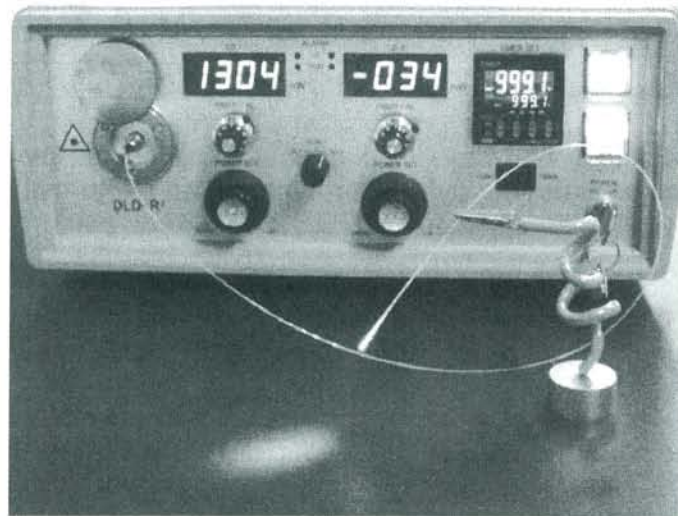


Fig.1

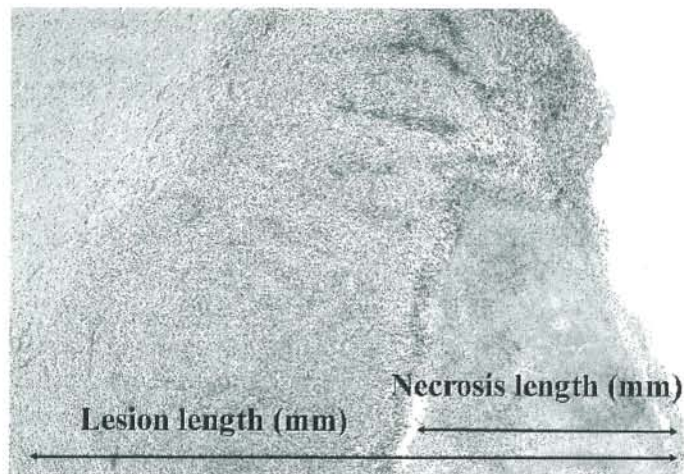


Fig.2

〈Statistics〉

有意差検定は独立t検定を用い、P値0.05未満のとき、統計学的に有意であるとした。

【結果】

〈Control〉

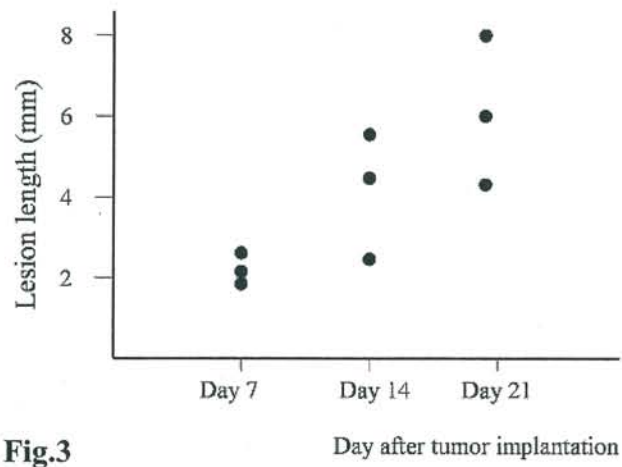
腫瘍を移植された全ての脳において腫瘍の発育が見られた。腫瘍を移植後7日目、14日目、21日目で腫瘍は増大していた (Fig.3)。腫瘍移植後7日目の腫瘍内には壊死は観察されなかった。腫瘍移植後14日目の腫瘍内にはわずかな壊死像が観察された (Fig.4)。腫瘍移植後21日目の腫瘍内には広範な壊死像が観察された (Fig.5)。

〈Effect of PDT on tumors〉

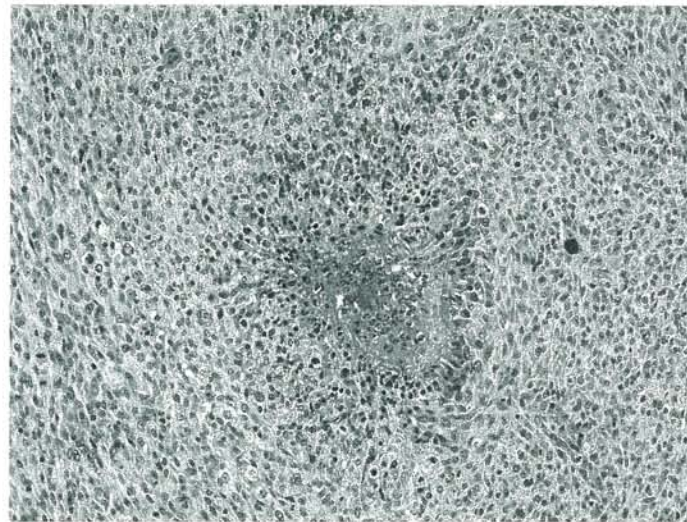
5-ALAの投与の有無にかかわらず、腫瘍のレーザー照射部分に壊死がみられた。壊死がみられる範囲

はレーザー照射部位に一致した形態であり、その周囲にはviableな腫瘍細胞の増殖がみられた。照射表面に近い部分では、凝固壊死をきたしており、壊死部分とviableな腫瘍細胞との境界部分では、腫瘍細胞の核濃縮症、核崩壊と核溶解がみられた (Fig.6)。5-ALA投与群 (n=9) と、5-ALA非投与群 (n=9) の壊死の範囲はそれぞれ1.0-2.6mm (平均1.9mm)、0.4-0.6mm (平均0.5mm) であり、5-ALA投与群の方が有意に深部まで壊死が広がっていた (Fig.7)。レーザー波長の種類による有意差はみられなかったが、640nmのレーザー照射を単独でおこなった時が、670nm単独、もしくは640nmと670nmを組み合わせるより深部まで壊死が広がっている傾向にあった。[それぞれ1.6-2.6mm (平均2.1mm)、1.0-2.3mm (平均1.4mm)、1.5-2.4mm (平均2.0mm)] また、腫瘍血管の閉塞や血管内皮細胞の損傷の所見はみられなかった。





**Fig.3**



**Fig.4**



**Fig.5**

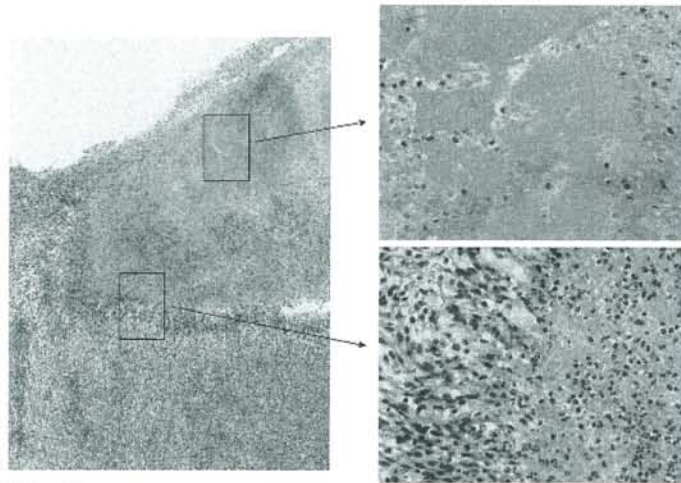


Fig.6

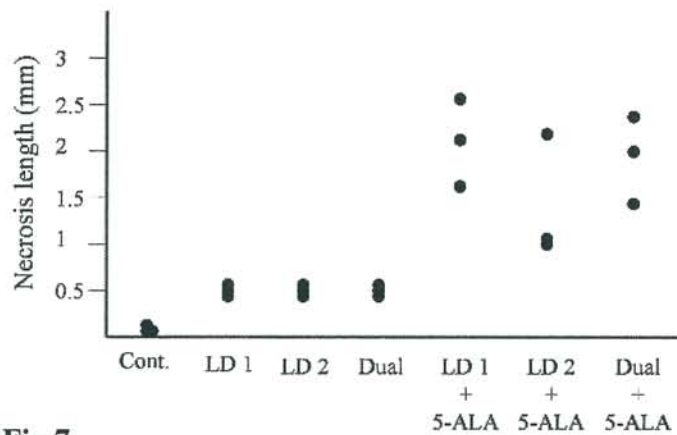


Fig.7

**【考察】**

脳腫瘍に対するPDTの有効性は報告されており<sup>9,11,18</sup>、その原理は、光増感剤が脳腫瘍組織に選択的に蓄積し、これを適切な波長の光に曝露することで活性化させ組織破壊を起こさせるものとされている。この光増感剤として臨床応用されている多くのものは、porphyrin sensitizer (HpD Photofrin II)であり、波長が630~635nmのレーザー光を用いて治療されている<sup>9,11,18</sup>。これに対し5-ALAはPDTよりもPDDとして多用されており<sup>8,16,23,29</sup>、PDTの基礎実験としては、in vitroでの実験は多く報告されているが<sup>6,14</sup>、in vivoでの実験は少なく<sup>4,19</sup>、照射に使用される波長としては630nmが用いられている。

今回、640nm単独照射、670nm単独照射、640nmと670nmの同時照射の3種類の照射方法で実験を行った。640nmの照射は、PPIXを励起することによるPDTを利

用したもののだが、670nmの照射は、PPIXの励起により産生されるフォトプロトポルフィリンなどの二次産物を利用したPDT効果である。5-ALA投与群の方が、投与しなかった群より壊死の範囲が広がったことから、640nm、670nmともに5-ALA投与によるPDT効果があることがわかった。HpDによるPDTは、腫瘍血管の損傷が最も重要な抗腫瘍効果のひとつとされる<sup>1,3,10</sup>。今回の5-ALAによるPDTでは、壊死組織の周囲に腫瘍血管の変化は観察されず、血管の閉塞が腫瘍壊死の主因ではなく、フリーラジカルにより腫瘍細胞がアポトーシスや壊死を起こした結果と考えられた<sup>12</sup>。また、その壊死の中心部は乾酪壊死であり、その周囲にアポトーシスを起こしている細胞が存在していた。このアポトーシスを起こしている細胞が、PDTの効果として起きているものなのか、壊死組織

の存在に対する二次反応であるかは、今回の検討では不明であり今後の検討課題である<sup>13)</sup>。

PPIXの励起波長は410nmに最大のピークがあり、そのほかに510nm、545nm、580nm、630nmにピークがある。出来るだけ深部までPDTによる細胞障害を与えるためには630nmに近い光を使用するのが良いとされ、実際にPPIXを用いた最も顕著な光毒効果が観察された波長は、635nmよりわずかに長い波長とされる<sup>22,25)</sup>。これに対し、PPIXを励起しながら670nmの二峰性の照射を行うと、フォトプロトポルフィリンなどの二次産物を利用したPDT効果が得られるためその治療効果が上がるとされている<sup>7,28)</sup>。このことから当初、640nmと670nmの二峰性の照射を行った群で壊死の範囲が一番広いと予想されたが、640nmの単独照射と優位な差はみられなかった。これは、640nmと670nmの二峰性の照射効果は、照射強度分率による違いがあるためと考えられた。

5-ALAは疎水性であり、脳血液関門により正常脳への移行はないと考えられるが<sup>24)</sup>、腫瘍内の血管では、その機能が破綻しており<sup>2)</sup>、5-ALAが腫瘍細胞内に容易に取り込まれることが腫瘍特異性の高い理由のひとつである。しかし、実際には5-ALA投与によるPPIXは腫瘍周囲の浮腫領域のみならず、浮腫のない脳組織にもみられることが報告されており<sup>5,24)</sup>、腫瘍細胞内で作られたPPIXが腫瘍細胞外に漏れることがその原因と考えられている<sup>19,27)</sup>。今回の実験では、腫瘍周囲の正常脳組織へのPDTの影響は不明であったが、今後PDTの効果を上げる照射方法の工夫と共に周囲正常組織へのPDTの影響を検討する必要がある。

#### 【結語】

Wister ratに6C-glioma cellを移植した脳腫瘍モデルを用いて光力学療法の有効性を検討した。5-ALA投与後に光力学療法を行うことで腫瘍の壊死範囲が有意に増大した。最も有効な光力学療法を行うための照射する光の波長・強さ・方法などが今後の検討課題である。

#### 【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) Chaudhuri K, Keck RW, Selman SH : Morphological changes of tumour microvasculature following hematoporphyrin derivative sensitizes photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 46 : 823-827, 1987
- 2) Coomber BL, Stewart PA, Hayakawa EM, Farrell CL, Del Maestro RF : A quantitative assessment of microvessel ultrastructure in C6 astrocytoma spheroids transplanted to brain and to muscle. *J Neuropathol Exp Neurol* 47 : 29-40, 1988
- 3) Fingar VH, Siegel KA, Wieman TJ : Effects of thromboxane inhibitors on the microvascular and tumour response to photodynamic therapy. *Photochem Photobiol* 58 : 393-399, 1993
- 4) Hebeda KM, Kamphorst W, Sterenborg HJ, Wolbers JG : Damage to tumour and brain by interstitial photodynamic therapy in the 9L rat tumour model comparing intravenous and intratumoral administration of the photosensitizer. *Acta Neurochir (Wien)* 140 : 495-501, 1998
- 5) Hebeda KM, Saarnak AE, Olivo M, Sterenborg HJ, Wolbers JG : 5-Aminolevulinic acid induced endogenous porphyrin fluorescence in 9L and C6 brain tumors and in the normal rat brain. *Acta Neurochir* 140 : 503-513, 1998
- 6) Hirschberg H, Sun CH, Tromberg BJ, Madsen SJ : ALA- and ALA-ester-mediated photodynamic therapy of human glioma spheroids. *J Neurooncol* 57 : 1-7, 2002
- 7) Itoh Y, Ninomiya Y, Henta T, Tajima S, Ishibashi A : Topical delta-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J Dermatol* 27 : 513-518, 2000
- 8) 金子貞男 : 脳腫瘍に対する光モニタリング ALA induced Pp IXによる術中脳腫瘍蛍光診断. *脳神経外科* 29 : 1019-1031, 2001
- 9) Kaye AH, Hill JS : Photodynamic therapy of brain tumors. *Ann Acad Med Singapore* 22 : 470-481, 1993
- 10) Klaunig JE, Selman SH, Shulok JR : Morphologic studies of bladder tumours treated with hematoporphyrin derivative photochemotherapy. *Am J Physiol* 119 : 236-243, 1985
- 11) Kostron H, Obwegeser A, Jakober R : Photodynamic therapy in neurosurgery : a review. *J Photochem Photobiol B* 36 : 157-168, 1996
- 12) Kriska T, Korytowski W, Girotti AW : Role of mitochondrial cardiolipin peroxidation in apoptotic photokilling of 5-aminolevulinic acid-treated tumor cells. *Arch Biochem Biophys* 433 : 435-446, 2005
- 13) Lilje L, Portnoy M, Wilson BC : Apoptosis induced in vivo by photodynamic therapy in normal brain and intracranial tumour tissue. *Br J Cancer* 83 : 1110-1117, 2000
- 14) Madsen SJ, Sun CH, Tromberg BJ, Wallace VP, Hirschberg H : Photodynamic therapy of human

- glioma spheroids using 5-aminolevulinic acid.  
Photochem Photobiol 72 : 128-134, 2000
- 15) Maier A, Tomaselli F, Matzi V, Woltsche M, Anegg U, Fell B, Rehak P, Pinter H, Smolle-Juttner FM : Comparison of 5-aminolaevulinic acid and porphyrin photosensitization for photodynamic therapy of malignant bronchial stenosis : a clinical pilot study. Lasers Surg Med 30 : 12-17, 2002
- 16) 丸山隆志 : 術中蛍光診断法.  
日本臨床 63 Suppl 9 : 380-388, 2005
- 17) Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, Langmack K, McKenna K, Moseley H, Pearse AD, Stringer M, Taylor DK, Wong G, Rhodes LE : Guidelines for topical photodynamic therapy : report of a workshop of the British Photodermatology Group.  
Br J Dermatol 146 : 552-567, 2002
- 18) Muller PJ, Wilson BC : Photodynamic therapy of malignant brain tumours.  
Can J Neurol Sci 17 : 193-198, 1990
- 19) 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
- 20) Pech O, Gossner L, May A, Rabenstein T, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. : Long-term results of photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid for superficial Barrett's cancer and high-grade intraepithelial neoplasia.  
Gastrointest Endosc 62 : 24-30, 2005
- 21) Peng Q, Warloe T, Berg K, Moan J, Kongshaug M, Giercksky KE, Nesland JM : 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy.  
Cancer 79 : 2282-2308, 1997
- 22) Stocker S, Knuchel R, Sroka R, Kriegmair M, Steinbach P, Baumgartner R : Wavelength dependent photodynamic effects on chemically induced rat bladder tumor following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. J Urol 157 : 357-361, 1997
- 23) Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ : Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins : a prospective study in 52 consecutive patients. J Neurosurg 93 : 1003-1013, 2000
- 24) Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, Plesnila N, Wietzorrek J, Reulen HJ : In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid.  
J Photochem Photobiol B 45 : 160-169, 1998
- 25) Szeimies RM, Landthaler M : Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers.  
Recent Results Cancer Res 160 : 240-245, 2002
- 26) Tan WC, Fulljames C, Stone N, Dix AJ, Shepherd N, Roberts DJ, Brown SB, Krasner N, Barr H : Photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid for oesophageal adenocarcinoma associated with Barrett's metaplasia.  
J Photochem Photobiol B 53 : 75-80, 1999
- 27) Terr L, Weiner LP : An autoradiographic study of delta-aminolevulinic acid uptake by mouse brain.  
Exp Neurol 79 : 564-568, 1983
- 28) Theodossiou T, MacRobert AJ : Comparison of the photodynamic effect of exogenous photoporphyrin and protoporphyrin IX on PAM 212 murine keratinocytes.  
Photochem Photobiol 76 : 530-537, 2002
- 29) 宇津木 聡, 岡 秀宏, 田中 聡, 岩本和久, 藤井清孝 : PDD研究用紫色半導体レーザー装置を用いた術中脳腫瘍蛍光診断.  
脳神経外科ジャーナル12 : 647-649, 2003
- 30) Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CA, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K : Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas : results of a phase III clinical trial.  
Br J Dermatol 144 : 832-840, 2001

# GliomaにおけるMGMT、P-glycoproteinの発現と1p/19q lossとの関係

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

大場 茂生、廣瀬 雄一、吉田 一成、河瀬 斌

## 【はじめに】

現在、様々な腫瘍において薬剤耐性関連遺伝子に対する研究が行われ、P-glycoprotein (Pgp), Multidrug resistance protein, Lung resistance protein, O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) といった様々な因子が報告されている<sup>1)</sup>。更にはこうした因子の発現の程度に応じて化学療法が選択されつつある<sup>11)</sup>。

血液脳関門では、内皮細胞による強固な結合のため、細胞間隙を経た物質輸送が制限され、内皮細胞を透過する経細胞的ルートで行われている。そのさい、様々なトランスポーターが物質輸送に関与しており、Pgpもその一つであり、脳毛細血管内皮細胞の管腔側に局在し、ATPの加水分解により得られるエネルギーを用いて細胞内から排出する方向に働く<sup>8)</sup>。化学療法剤の全身投与による神経腫瘍の治療に際しては、脳血液関門の影響を考慮する必要があるが、Pgpとの関与が示されている薬物としてvincristine、etoposideなどがある<sup>9)</sup>。

一方、1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl) methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) や temozolomide (TMZ) などのDNAアルキル化(メチル化及びエチル化)剤は、血液脳関門の通過性は良好であるとされており、細胞内で主にDNA塩基のguanineのO<sup>6</sup>位をアルキル化することで毒性を発揮する。TMZ投与により、DNAにG:T(グアニン対チミン)mismatchが形成され、これがmismatch repair systemの活性化を介して、DNA二重鎖断裂を招くと言われている。一方ACNUはDNA二重鎖間に架橋を形成し、これが細胞死を招く<sup>4)</sup>。MGMTはこれらの薬剤により形成されるguanineのアルキル基を除去するため、MGMT活性の高い腫瘍ではDNAアルキル化剤の有効性が低いことが示唆されている<sup>6)</sup>。

近年、神経腫瘍における遺伝子解析がすすみ、特にanaplastic oligodendrogliomaにおいて1p/19q lossとPCV療法に対する反応性との関連が報告されている<sup>2)</sup>。上述のとおり治療薬として頻繁に用いられているnitrosoureaを含むDNAアルキル化剤に対する耐性にはMGMT<sup>6)</sup>、vincristineに対する耐性にはPgp<sup>8)</sup>が寄与していると示唆されている。しかし、この併用療法

の効果に対する分子薬理的な根拠は明らかにされてはいない。そこで、我々は1p/19q lossの有無とMGMT、Pgpの発現の程度との関係について検討した。

## 【対象・方法】

症例は、1990~2005年まで当院で手術を施行された40例：Oligodendroglioma (OD) 6例、Oligoastrocytoma (OA) 6例、anaplastic oligodendroglioma (AO) 2例、anaplastic oligoastrocytoma (AOA) 5例、Diffuse astrocytoma (DA) 1例、anaplastic astrocytoma (AA) 9例、glioblastoma multiform (GM) 11例。

1p/19q lossの解析はcomparative genomic hybridization (CGH)法により行った。

免疫染色は、パラフィン切片に一次抗体として抗MGMT抗体、抗Pgp抗体、抗CD34抗体を用いて行った。MGMTは免疫染色においては、核が明瞭に染色されたため、Ki-67値の測定法に倣い、MGMT値を陽性細胞数/全細胞数で求めた。

統計学的考察はMann-Whitney-U-testを用いて行った。

## 【結果】

1p/19q lossのある症例ではMGMTは低値を示した(図1)。

MGMTの発現と1p/19q lossの有無の関係を、オリゴデンドロサイト系腫瘍とアストロサイト系腫瘍に分けて検討した。オリゴデンドロサイト系腫瘍でもアストロサイト系腫瘍でも、1p/19q lossの欠失がある群ではない群に比べMGMTの発現率は低かった。ただし、欠失がない群ではMGMTはばらつきがあり、2群間で有意差は認めなかった。

Pgpの発現量はオリゴデンドロサイト系腫瘍において症例による差を認めなかった。

CD34染色に陽性な血管と、Pgpで陽性な血管を比較したところ、オリゴデンドロサイト系ではCD34陽性血管ではPgp陽性であった。一方、GMにおいてはCD34陽性血管でPgpに陰性なものの存在がなかに示された。ただし、1p/19q lossの有無との関係はなかった。また、全症例においてPgp陽性の腫瘍細胞は認めなかった。

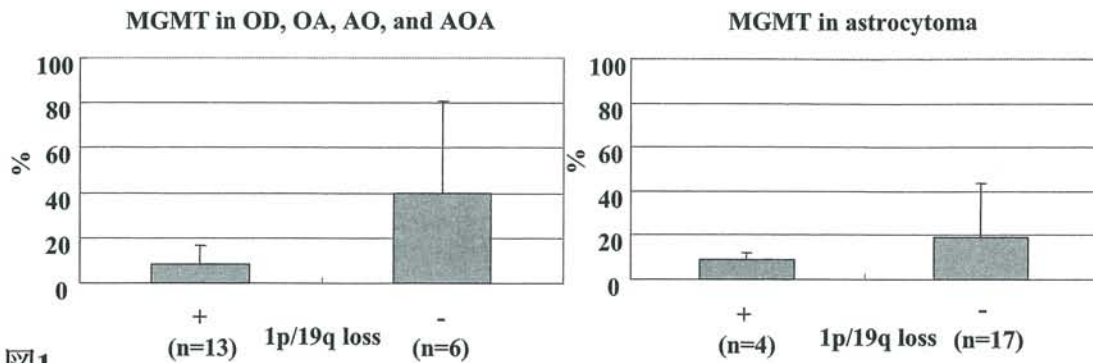


図1  
MGMT発現率

MGMTの発現と予後については有意差を認めなかった。

MGMTの発現の高低により予後に差を有るかを、Andersson<sup>1)</sup>、Mclendon<sup>9)</sup>らの報告にならぬ発現率20%以上、20%以下の2群に分けて比較した。結果として、オリゴデンドロサイト系腫瘍においては、3年生存率はMGMT発現率20%以上の群では2例/2例、20%以下の群では9例/10例であった。3年再発率は、MGMT発現率20%以上の群で1例/2例、20%以下の群で5例/11例と差を認めなかった。アストロサイト系腫瘍(AA, GM)において、2年生存率はMGMT発現率20%以上の群で2例/3例、20%以下の群で6例/8例であった。1年再発率は20%以上の群で4例/5例、20%以下の群で7例/12例であった。

#### 【考察】

Mclendon<sup>9)</sup>らによると、オリゴデンドロサイト系腫瘍の80%にMGMTの低下が見られるが、今回の症例でもほぼ一致していた。オリゴデンドロサイト系腫瘍では、有意差はないものの、1p/19q lossを認める症例においてMGMT発現が低い傾向にあった。これはMöller<sup>10)</sup>、Kim<sup>7)</sup>らの報告とも一致する。また、MGMTのメチル化に関しては1p/19q lossと相関があるとの報告もあれば<sup>3)</sup>、相関はないとの報告もある<sup>13)</sup>。グリオーマの化学療法において、MGMTの発現が高い症例ではnitrosourea剤の効果が低いとの報告がされており<sup>6)</sup>、一方1p/19q lossのあるオリゴデンドロサイト系腫瘍で予後が良好であるとされている<sup>2)</sup>。このことより、1p/19q loss群ではMGMT発現が低いことが予後良好であることの一因であることが推測される。ただし、今回の症例ではMGMT発現とprogression free survival (PFS)、survivalに関しては有意差を認めず、十分なフォローアップができなかったことや摘出率、補助療法が一致していないことなどの影響が考えられる。また、我々の結果と同様に、MGMTの発現とPFSやsurvivalとの間に傾向はあるものの、有意差は

認めなかったとの報告もある<sup>9)</sup>。

一方、Pgpに関しては、オリゴデンドロサイト系腫瘍間では、CD34陽性の血管はPgpでも陽性となり症例による明らかな差を見出せなかった。GMにおいては、CD34陽性な血管のうちPgp陰性のものを部分的に認めた。またKim<sup>7)</sup>らの報告と同様に、Andersson<sup>1)</sup>、田中<sup>11)</sup>らの報告に認められるようなPgp陽性の腫瘍細胞に関しては認められなかった。PgpがVCRの排出機構に関与していること<sup>8)</sup>、1p/19q lossの有無でPgpの発現に差がないこと、また、Pgp陰性の血管が認められるGMではVCRの効果は不十分であることを考慮するとPCV療法に含まれるvincristineが1p/19q lossを示す腫瘍に対する治療上で不可欠であることを示す根拠は見出せなかった。一方1p/19q lossの症例ではnitrosourea剤であるTMZが有効であったとの報告も一部ではなされており<sup>7)</sup>、今後TMZ単剤療法が主流となるかも知れない。

#### 【結語】

CGH法を用いた遺伝学的解析により1p/19q lossを持つグリオーマを抽出し、MGMTとPgpに対する免疫組織化学を行うことで、同腫瘍でのPCV療法の効果に対する分子薬理学的な根拠の解明を試みた。

#### 【文献】

- 1) Andersson U, Malmer B, Bergenheim AT, Brannstrom T, Henriksson R. Heterogeneity in the expression of markers for drug resistance in brain tumors. Clin Neuropathol 23 : 21-27, 2004.
- 2) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendroglioma. J Natl Cancer Inst 90 : 1473-1479, 1998.

- 3) Dong SM, Pang JC, Poon WS, Hu J, To KF, Chang AR, Ng HK. Concurrent hypermethylation of multiple genes is associated with grade of oligodendroglial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 60 : 808-816, 2001.
- 4) Gerson SL : Clinical relevance of MGMT in the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 20 : 2388-2399, 2002.
- 5) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, Polivka M, Criniere E, Marie Y, Mokhtari K, Carpentier AF, Laigle F, Simon JM, Cornu P, Broet P, Sanson M, Delattre JY. Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22 : 3133-3138, 2004.
- 6) Jaeckle KA, Eyre HJ, Townsend JJ, Knudson HM, Belanich M, Yarosh DB, Bearman SI, Giroux DJ, Schold SC. Correlation of tumor O6 methylguanine-DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bis-chloroethylnitrosourea : a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16 : 3310-3315, 1998.
- 7) Kim SH, Kim H, Kim TS. Clinical, histological, and immunohistochemical features predicting 1p/19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 110 : 27-38, 2005.
- 8) Lee G, Bendayan R. Functional expression and localization of p-glycoprotein in the central nervous system : Relevance to the pathogenesis and treatment of neurological disorders. *Pharm Res* 21 : 1313-1330, 2004.
- 9) McLendon RE, Herndon LE 2<sup>nd</sup>, West B, Reardon D, Wiltshire R, Rasheed BK, Quinn J, Friedman HS, Friedman AH, Bigner DD. Survival analysis of presumptive prognostic markers among oligodendrogliomas. *Cancer* 104 : 1693-1699, 2005.
- 10) Mollemann M, Wolter M, Felsberg J, Collins VP, Reifenberger G. Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 113 : 379-385, 2005.
- 11) 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.
- 12) Thiessen B, Maguire JA, McNeil K, Huntsman D, Martin MA, Horsman D. Loss of heterozygosity for loci on chromosome arms 1p and 10q in oligodendroglial tumors : relationship to outcome and chemosensitivity. *J Neuro-oncol* 64 : 271-278, 2003.
- 13) Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 103 : 267-275, 2002.

## 当科におけるニューロナビゲーター導入後の 悪性神経膠腫の治療成績

Outcome of malignant gliomas after induction of neuronavigator

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、橋詰 清隆、斉藤 仁十、菊地 統、高杉 和雄、  
林 恵充、安榮 良悟、竹林 誠治、和田 始、國本 雅之、田中 達也

### 【はじめに】

近年、脳神経手術においてコンピューター支援下手術は急速に普及してきた。当科においても1995年に器械式ニューロナビゲーターの先駆けである、Viewing Wand systemが導入されて脳腫瘍だけでなく、てんかん外科など多くの症例に使用してきた。ニューロナビゲーターの導入にて術中にreal timeにて病変部位やeloquent areaの確認や同定が容易となり、術後の機能温存だけでなく、特に脳腫瘍手術においては、腫瘍摘出率の向上やひいては手術成績の向上に寄与するものと思われる。一方、ニューロナビゲーター支援下手術においては脳腫瘍摘出の進捗に伴い、術中のbrain shiftの問題も新たに出現している。しかしながら、これまでニューロナビゲーター導入後の脳腫瘍、特に悪性神経膠腫の長期治療成績に関する報告は少ない。

今回、我々は、悪性神経膠腫自験例について、ニューロナビゲーター導入前後の長期の治療成績について検討したので報告する。

### 【対象と方法】

対象症例は、ニューロナビゲーター導入前の1993年4月から、ニューロナビゲーター導入後2003年3月まで当科にて手術及び補助療法を行ない、術後経過の明らかな悪性神経膠腫(Grade III & IV)症例連続47例である。全ての手術は同一の術者・助手が担当した。当科の治療プロトコールは以下の通りである。①可能な限り、手術にて腫瘍摘出をはかる。②術後1週間程度までの早期に術後補助療法として、放射線を局所に50-60Gy照射する。③初期化学療法として、照射に同調してACNU(50mg/m<sup>2</sup>)の点滴投与を、放射線照射開始前・照射中・照射後の3回行う。④維持療法として、術後2年を目途にACNU(50mg/m<sup>2</sup>)を月一回点滴投与する。⑤免疫療法として、IFN-β(300万単位)の点滴投与を、初期は週3回で維持療法では月1回で術後2年程度を目途に行なう。これらの症例をナビゲーター併用群と非併用群の2群に分けて検討した。検討項目は、腫瘍摘出率、術後生存期間、KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間であり、両群およびGrade IIIとIVの組織群別や腫瘍の局在部位別にも検討した。対象症例の内訳は、男性31例、女性16例で、年齢は3歳~77歳で平均50.4歳であった。ナビゲーター併用群は22例で、男性16例、女性6例で、平均51.8歳であった。一方、ナビゲーター非併用群は25例で、男性15例、女性10例で、平均49.1歳であった。組織型別(病変部位別)の内訳は、ニューロナビゲーター併用群の22例中Glioblastoma(GBM)が16例(Eloquent areaが12例、Non-eloquent areaが4例)で、Anaplastic astrocytoma(AA)は6例(Eloquent area 3例、Non-eloquent area 3例)であった。一方、非併用群の25例中Glioblastoma(GBM)は15例(Eloquent area 10例、Non-eloquent area 5例)で、Anaplastic astrocytoma(AA)は10例(Eloquent area 6例、Non-eloquent area 4例)であった。

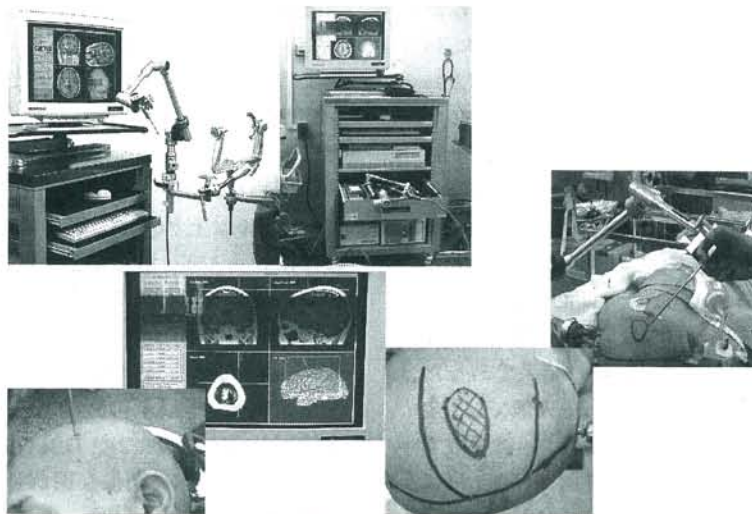
【結果】

Viewing Wand systemはFARO Surgicomという、60cmの長さの6連の多関節アームを持ち(Fig.1)、その誤差は2mm程度であり、腫瘍摘出前の腫瘍辺縁の同定には極めて有用であった。しかし、手術の進捗に伴い、brain shiftによる誤差も増大し、最大で約10mmの誤差となった。

代表症例を供覧する(Fig.2,3)。症例は20歳男性大学生。右半身の部分てんかんと失語症で発症した。頭部MRIでは、左前頭葉運動野近傍に不規則なリング状の造影腫瘍を認めた。Viewing Wand systemにて腫瘍は全摘された。病理組織診断はGBMであった。画像上の摘出率は99.4%であった。初回手術後、一時復学を果たしたが、再発を繰り返して計4回の再手術を施行した。全経過29ヶ月でKPS>80の期間は23ヶ月であった。

腫瘍摘出率は、全症例ではナビゲーター併用群は80.7±19.0%(30.0-99.4%)であり非併用群は78.5±20.2%

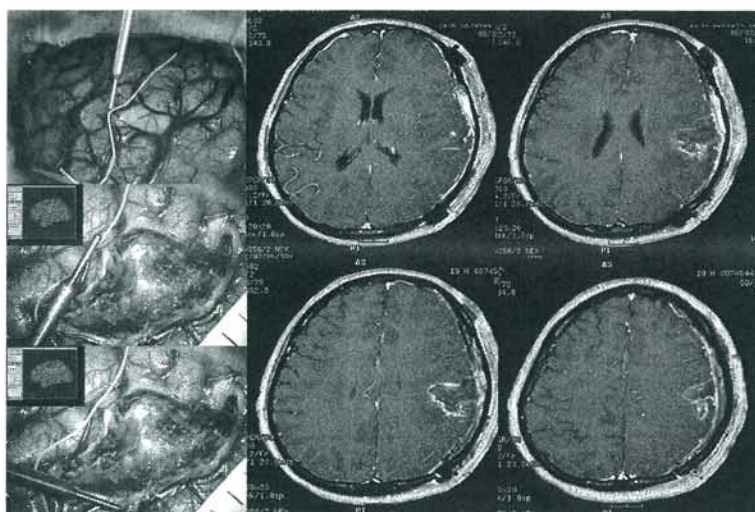




**Fig.1**  
Viewing Wand systemの全景と使用の実際を示した。



**Fig.2**  
代表症例の術前頭部MRIを示す。症例は20歳男性大学生。右半身の部分てんかんと失語症で発症した。頭部MRIでは、左前頭葉運動野近傍に不規則なリング状の造影腫瘤を認めた。



**Fig.3**  
左側は、術中の画像で、腫瘍摘出前後のナビゲーションを示している。糸は、SEPで同定した中心溝を示している。摘出後の誤差は約5mmであった。右側は、術後の頭部MRIで画像上の摘出率は99.4%であった。

(26.7-99.0%)であった。組織型別では、GBMでは併用群が84.0±19.1%(30.0-99.4%)、非併用群が86.8±14.6%(56.6-99.0%)であり、AAでは併用群が72.0±15.8%(56.2-96.8%)、非併用群が66.0±21.1%(26.7-94.9%)とナビゲーターの併用にて若干摘出率が上昇した感もあるが、有意差はなかった。一方、腫瘍の局在別では、腫瘍がeloquent areaに存在する場合は併用群が80.1±20.6%(30.0-99.4%)、非併用群が74.5±21.2%(26.7-98.0%)であり、non-eloquent areaの場合は併用群が82.1±14.8%(59.3-96.8%)、非併用群が85.6±16.3%(56.6-99.0%)と組織型別と同様の結果であった。

術後生存期間については(Table 1)、中央値では、全症例では20.0ヶ月で併用群では28.9ヶ月、非併用群では12.2ヶ月であった。またGBMでは併用群16.7ヶ月に対して非併用群は11.7ヶ月であり、AAでは併用群41.2ヶ月、非併用群33.5ヶ月とナビゲーターの併用に

より若干生存期間の延長が得られる傾向がうかがわれた。Kaplan-Meier法による検討では(Fig.4-6)、全症例ではナビゲーターの併用により生存期間の延長の傾向が認められたが、 $p=0.1230$ と有意差はなく、GBMでは $p=0.0344$ と僅かに有意差をもって生存期間の延長が認められたが、AAでは差がなかった。

KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間は、同様にKaplan-Meier法による検討では(Fig.7-9)、全症例ではあまり有意差はなく $p=0.1766$ であり、GBMでは若干の延長傾向は認めるものの $p=0.1403$ と有意差はなく、AAでは有意差はなく $p=0.5110$ であった。

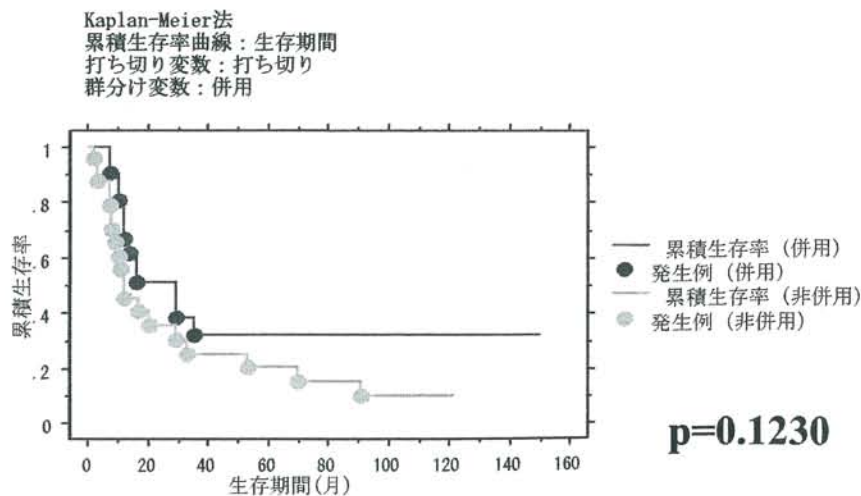
更に術後2年以上の長期生存が得られた症例につき検討したが(Table 2)、GBM症例でナビゲーターを併用した群で、長期生存例が多い傾向であったが、有意差はなかった。

### 術後生存期間中央値

	全体(47例)	併用群(22)	非併用群(25)
全症例	20.0mos.	28.9mos.	12.2mos.
GBM	14.3 (31)	16.7 (16)	11.7 (15)
AA	36.4 (16)	41.2 (6)	33.5 (10)

**Table 1**  
術後生存期間中央値

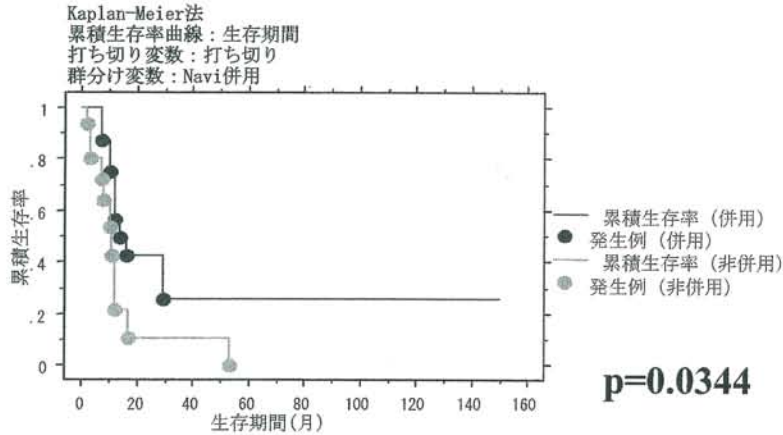
### 術後生存期間 (全症例)



**Fig.4**

Kaplan-Meier法による、全症例の術後生存期間を示す。ナビゲーターの併用により生存期間の延長の傾向が認められたが、 $p=0.1230$ と有意差はなかった。

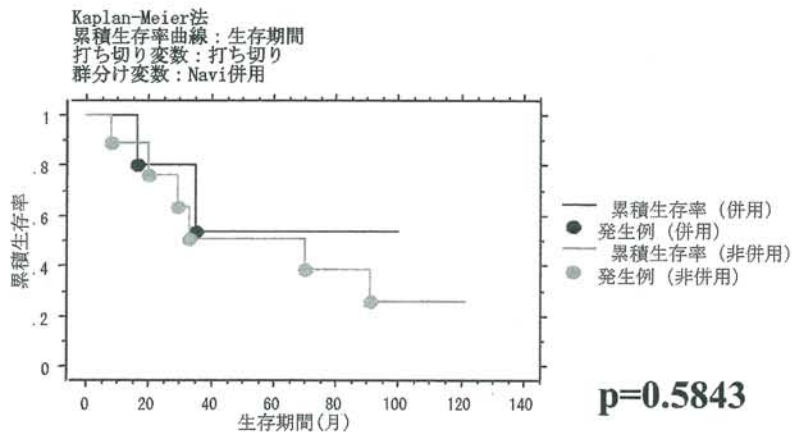
### 術後生存期間 (GBM)



**Fig.5**

Kaplan-Meier法による、GBM症例の術後生存期間を示す。GBM症例では、ナビゲーターの併用により $p=0.0344$ と僅かに有意差をもって生存期間の延長が認められた。

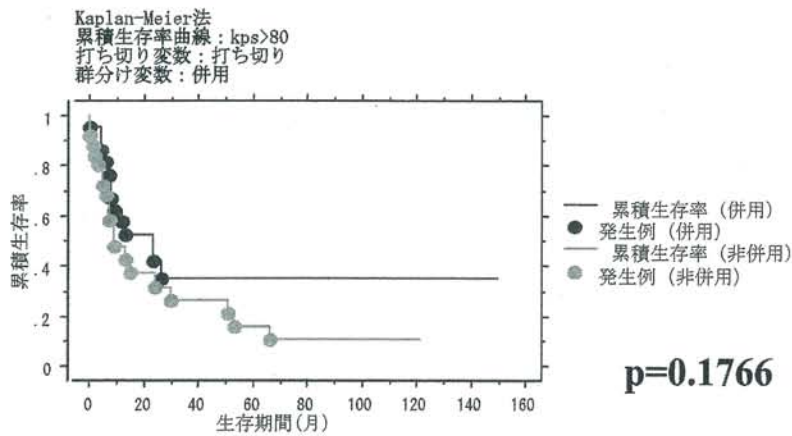
### 術後生存期間 (AA)



**Fig.6**

Kaplan-Meier法による、AA症例の術後生存期間を示す。AA症例では、ナビゲーターの併用しても生存期間に有意差はなく、 $p=0.5843$ であった。

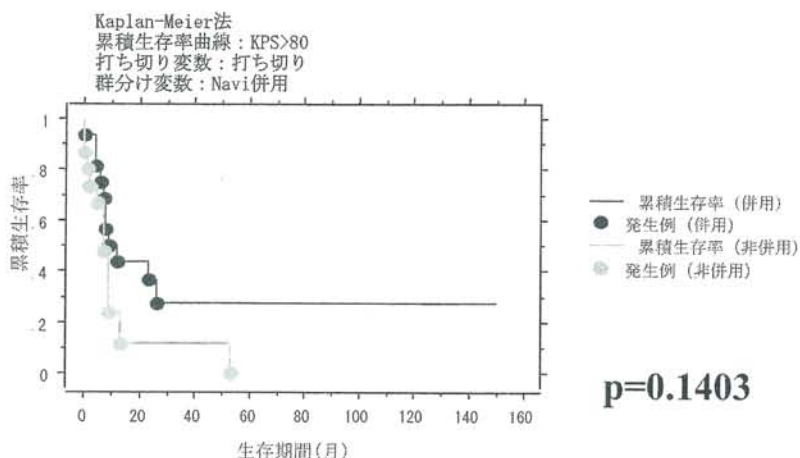
### 術後KPS>80の期間 (全症例)



**Fig.7**

Kaplan-Meier法による、KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間の検討では、全症例ではあまり有意差はなく $p=0.1766$ であった。

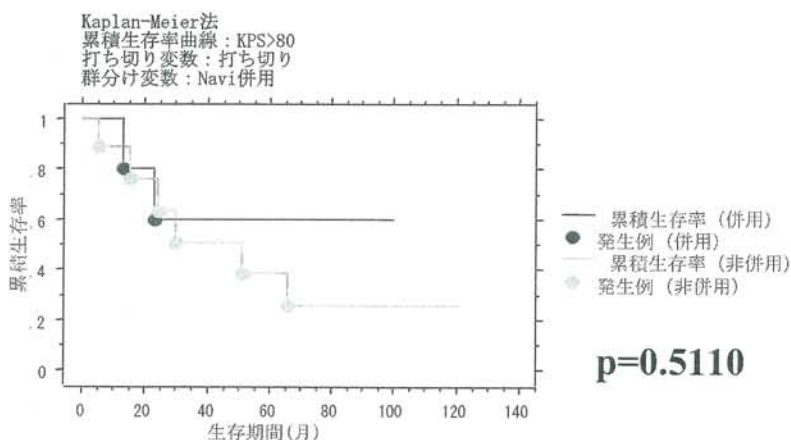
### 術後KPS>80の期間 (GBM)



**Fig.8**

Kaplan-Meier法による、KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間の検討では、GBM症例では、若干の延長を認めるものの、あまり有意差はなくp=0.1766であった。

### 術後KPS>80の期間 (AA)



**Fig.9**

Kaplan-Meier法による、KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間の検討では、AA症例でも有意差はなくp=0.5110であった。

### 術後長期生存 (2年以上) 症例と手術回数

	長期生存例	単回手術	再手術
全症例(47例)	17 例	12 例	5 例 (延17回)
GBM (31例)	7 例	5 例	2 例 (延 7回)
Navi (+) (16)	6 例	4 例	2 例 (延 7回)
Navi (-) (15)	1 例	1 例	0 例
AA(16例)	10 例	7 例	3 例 (延 10回)
Navi (+) ( 6)	4 例	3 例	1 例 (延 1回)
Navi (-) (10)	6 例	4 例	2 例 (延 9回)

**Table 2**

術後長期生存と手術回数: GBM群のナビゲーター併用群で、長期生存がやや多い傾向があった。

## 【考察】

今回の検討では、まず腫瘍摘出率については、ナビゲーターの導入によって若干の摘出率の改善は認められたが、有意差はなかった。また、Table 1のように個々の症例での摘出率にはばらつきが大きかった。これは、一つには摘出開始時はナビゲーターで腫瘍の辺縁は極めて正確に同定できたが、摘出が進むにつれて、特に脳浮腫の著明な腫瘍、巨大な腫瘍、のう胞成分を持った腫瘍などで顕著であったが、brain shiftにより当初は2mm程度であった誤差が最大で約10mmと著明になったことによりナビゲーションが無効になったこと、二つ目には、たとえナビゲーターを併用して腫瘍の正確な局在を同定しても eloquent areaなどでどうしても摘出不可能な部位が厳然として存在していることの両者によるものと思われた。しかしながら、GBMよりは境界が同定しやすいAAの症例や腫瘍が eloquent area に存在する場合は若干の摘出率の改善が認められた。

次に、術後生存期間については、中央値では、GBMもAAも改善は認められたが、従来の成績に比して著明な改善には至らなかった。Kaplan-Meier法による検討では、GBMでのみナビゲーターの導入により有意な生存期間の延長が認められたが、AAでは差はなかった。これはGBM症例のナビゲーター併用群の一部で、ナビゲーターの併用により腫瘍のほぼ全摘が得られた症例において、長期生存が得られたためと思われた。

KPS>80以上とQOL良好な状態での生存期間に関しては、GBM症例で若干の延長傾向は認めるものの $p=0.1403$ と有意差はなく、全体やAA症例では差はなかった。しかしながら、悪性度の高い悪性神経膠腫の治療においては、多少なりとも、術後もKPSを良好に維持することは、個々の症例のQOLを術後も維持することにおいては極めて有意なことと思われた。

文献的には、ナビゲーターの併用によって腫瘍摘出率が著明に上昇したとする報告が多い<sup>1-4)</sup>。その反面brain shiftなど問題点も多い<sup>4,7)</sup>。現在もなお、悪性神経膠腫の予後は、摘出率とPSに相関する、と言われており<sup>8,9)</sup>、万全とは言えないもののナビゲーターを導入することにより、摘出率の改善やPSを良好に維持することが可能になることは、予後の改善につながるものと思われた。今回の検討症例では、特にGBM症例でeloquent領域原発が比較的多かったことも重要であった。今後は、症例を重ねて更なる検討が重要と思われた。また、摘出率等の数値のばらつきが大きかったことより、たとえナビゲーターを併用して腫瘍の正確な局在を同定しても eloquent areaなどでどうしても摘出不可能な部位が厳然として存在していることは銘記しておくべき重要な問題点であり、この部の残存腫瘍の取り扱いも重要である。従

って今後は術後補助療法の重要性についても更なる検討が必要と思われた。

## 【結論】

- 1) ニューロナビゲーター導入前後の悪性神経膠腫症例の治療成績について検討した。
- 2) 腫瘍摘出率は、ニューロナビゲーターの導入にて若干の上昇は認めたものの、eloquent領域を除いて有意な上昇は認めなかった。
- 3) 術後生存期間は、若干延長を認め、GBM症例で有意であった。
- 4) 術後のKPSは若干改善され、術後のQOLの改善にはニューロナビゲーターは有用と思われた。

## 【文献】

- 1) Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF, et al : A frameless stereotaxic integration of CT imaging and the operating microscope. J Neurosurg 1986 ; 65 : 545-549
- 2) Koivukangas J, Louhisalmi Y, Alakuijala J, et al : Neuronavigator-guided cerebral biopsy. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1993 ; 58 : 71-74
- 3) Zhang X, Zhang J, Fei Z, et al : Neuronavigator-guided microsurgery for resection of brain tumors. (Chinese) Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2002 ; 82 : 219-221
- 4) Guhong D, Liangfu Z, Ying M : Neuronavigator-guided glioma surgery. Chin Med J 2003 ; 114 : 1484-1487
- 5) Hill DLG, Maurer CR Jr, Maciunas RJ, et al : Measurement of intraoperative brain surface deformation under a craniotomy. Neurosurgery 1998 ; 43 : 514-528
- 6) Roberts DW, Hartov A, Kennedy FE, et al : Intraoperative brain shift and deformation : a quantitative analysis of cortical displacement in 28 cases. Neurosurgery 1998 ; 43 : 749-760
- 7) Dorward NL, Alberti O, Velani B, et al : Postimaging brain distortion : magnitude, correlates, and impact on neuro-navigation. J Neurosurg 1998 ; 88 : 656-662
- 8) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10<sup>th</sup> ed. Neurol Med-Chir, 40 (suppl), 2000
- 9) EBMに基づく脳神経疾患の基本治療指針 メジカルビュー社 2002

## 中枢神経原発悪性リンパ腫に対する MTX髄注療法とその注意点

自治医科大学附属大宮医療センター 脳神経外科<sup>1)</sup>、  
自治医科大学附属病院 脳神経外科<sup>2)</sup>

篠田 宗次<sup>1)</sup>、布施 仁智<sup>1)</sup>、松本 英司<sup>1)</sup>、草鹿 元<sup>1)</sup>、大森 義男<sup>1)</sup>、  
鈴木 尚<sup>2)</sup>、神田 大<sup>2)</sup>、渡辺 英寿<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

脳原発悪性リンパ腫 (Primary Central Nervous System Lymphoma: PCNSL) はその頻度が増加しているにもかかわらず予後は不良である。しかし最近Methotrexate (MTX) の全身大量療法を中心とした化学療法に全脳放射線療法 (WBRT) を加えることにより、生存期間を延長させる報告が見られている<sup>4,5)</sup>。にもかかわらず大量に薬剤を使用するための薬物毒による死亡が約10%であったという報告<sup>14)</sup>や、ロイコボリンの救援療法が絶対に必要など問題も少なくない。また化学療法と放射線療法を組み合わせることにより生存期間の延長が期待できるが、白質脳症や認知症の発生などの後遺症問題も厄介な点である<sup>2)</sup>。

さて最近欧米での報告ではより効果を高めるため、MTXの大量療法と同時にMTXの髄腔内投与を併用したり他の薬剤を加えたりする報告がある<sup>6,11,14)</sup>。また再発した眼球内悪性リンパ腫に対してMTXの髄注が奏効したとの報告<sup>9)</sup>や、全身の非ホジキン悪性リンパ腫の中枢神経への再発例に対して、MTXを中心とした薬剤の髄注が大いに有効であったとした報告<sup>15)</sup>も見られている。しかしMTXの全身大量療法に髄注療法を併用しても、MTX大量療法だけの生存期間と併用した場合の生存期間に差を認めなかったとする報告<sup>8)</sup>もあり、治療としてのMTX髄注の評価はまだ一定していないようである。

当施設ではPCNSLに対し以前にはMTXの大量療法を行っていた。しかしロイコボリンによる救援療法の必要性やMTX血中濃度測定の煩雑さ、さらにMTXを大量に使用することから腎臓をはじめとした全身への危険性などが問題となった。このため全身性非ホジキン悪性リンパ腫の中枢神経転移に対して行われていたMTXの髄注療法を、PCNSLに対しても応用して試みてきた。MTXの髄注療法を経験したのでその有効性と問題点などについて報告する。

### 【方法】

対象は自治医科大学付属病院および附属大宮医療

センターに入院したPCNSLの症例のうち19例にMTX髄注療法を行った(一部はすでに発表)<sup>10)</sup>。すなわち脳腫瘍患者で画像上PCNSLを疑った場合、まず定位脳手術にて迅速診断を行う。その報告でMalignant lymphomaの可能性が高い場合、同時に脳室内オーマヤチューブを設置する。永久組織標本で確定診断後、オーマヤチューブよりMTX髄腔内投与を行う。すなわち10mg MTX, 4mg Dexamethasoneを週に2回オーマヤチューブより髄注し、患者の様子を見ながらMTXの髄注を計6回[3週]行う。同時に60mg/m<sup>2</sup>のVP16を5日間全身投与[経口か静脈投与]を併用するが、骨髄抑制が強い場合や高齢の場合併用しない場合もある。これを1コースとして4-6週後に2コース目を行う(VP16は1コースに一回だけ行う)。この化学療法を繰り返し計3-4コース行う。腫瘍の縮小効果が高くほぼ消失するならば全脳放射線療法(WBRT)はすぐには行わないときもある。各コース終了毎に画像にて腫瘍の縮小程度を追っていく。この治療の効果が少ないと判断したり再発を認めた場合、全脳放射線治療(WBRT)を追加したが、化学療法にて縮小効果が大きく腫瘍が消失した場合などでは放射線治療はすぐに行わず臨床経過を追った。

### 【結果】

19例のMTX髄注療法を経験した(Table 1)。対象は60歳以上の高齢者が多く組織病理診断では多くがdiffuse large B cell typeであった。大宮医療センターの一部の症例や附属病院での症例ではWBRTを併用した。一部の附属大宮医療センターの症例では化学療法にて腫瘍縮小し寛解と判断した症例では、WBRTはすぐには行わず経過観察した。化学療法の治療効果が少ない症例や早期に再発してくる症例に対してWBRTを行った。

このグラフは自治医科大学付属病院の症例(Fig.1)で放射線治療単独と髄注との併用を比較したものである。Fig.2のグラフは附属大宮医療センターでMTX髄注を中心とした治療の生存曲線である。大宮医療

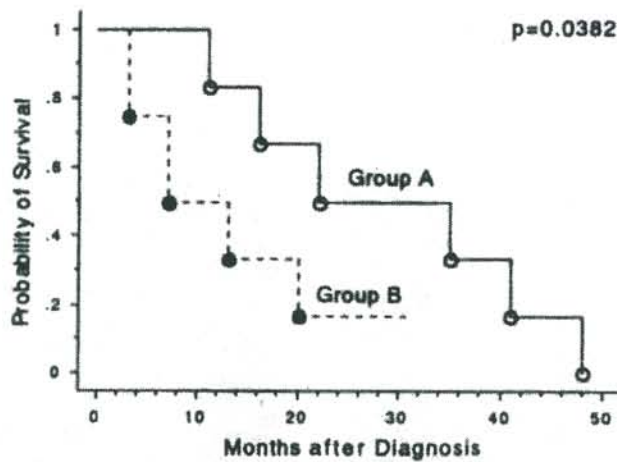
センターの症例ではWBRTを行っていない症例も含まれている。Fig.1の併用療法の生存期間と比較して

も大宮医療センターでの生存期間が延長しているようにみえるが、症例数が少ないため有意差はいえない。

□ <b>Case NO.</b>	19
□ <b>Gender</b>	Male : 10 Female : 9
□ <b>Histology</b>	Diffused mixed type : 2 Diffuse large B cell type : 14 Others : 3
□ <b>Age(yrs)</b>	>60 : 14, ≤60 : 5
□ <b>Radiation (WBRT)</b>	+ : 13 - : 6
□ <b>Lived or dead</b>	Lived : 3 dead : 16

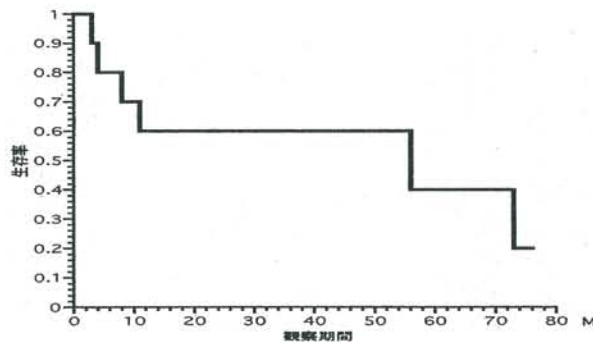
**Table 1**

PCNSL patients' characteristics of Jichi Medical Hospital (N=9) and Jichi Omiya Medical Center cases (N=10)



**Fig.1**

Overall survival for each therapeutic group plotted by Kaplan Meier method. Group A (N=9): intrathecal MTX chemotherapy with WBRT, Group B (N=8): WBRT only. These all cases were treated at Jichi Medical Hospital (文献10より引用)



**Fig.2**

Kaplan Meier survival curves treated with intrathecal MTX at Jichi Omiya Medical Center (N: 10).

代表的症例を挙げる。

(61歳・男性)(Fig.3)

傾眠傾向と不穏な言動を呈した症例である。エンハンスMRIにて右基底核内側に大きな腫瘤を認め、その他前頭葉にも境界不鮮明で小さな腫瘤を認めた。転移性脳腫瘍なども鑑別に考えたが、多発性で一様にエンハンスされることから悪性リンパ腫を考え、定位手術にて生検組織診断を行った。迅速診断確認後すぐにオオマヤチューブを設置した。永久標本ではdiffuse large B cell lymphomaであった。MTX 10mg, Dexamethasone 4mgを週に2回、3週間を1コースとした髄注療法を行い、その後計3コースの治療を行った。発症後1年6ヶ月が経過しているがWBRTはまだ行っておらず再発もない。また臨床経過は当初被害妄想的行動と言動が見られたが改善し、現在正常の状態に戻り元気に通院している。しかし今後も注意深い観察が必要であり、外来経過観察中である。

(59歳・男性)(Fig.4)

認知症様症状と尿便失禁で発症。MRIにて脳梁を中心に脳室周囲に造影剤で増強される腫瘤を認めた。精神症状と画像MRIにて一様にエンハンスされることから悪性リンパ腫を考慮し、定位的組織生検を行った。迅速診断で悪性リンパ腫と報告されたためオオマヤチューブを設置した。永久標本でdiffuse large B cell lymphomaと確認後MTXの髄注を行った。1コース

後のMRI所見ではエンハンス領域は縮小され治療効果を認めた。しかし2ヵ月後のMRIでは再増大を認め症状も進行したため、この症例は放射線治療[全脳35Gy, 局所20Gy]を行った。その後MRI上造影剤で染まる腫瘤はほとんど消失し痴呆症状も軽減した。日常生活も可能となり独歩にて退院した。しかし1年を過ぎたころから徐々に認知症様症状が出始め、歩行時のふらつきが出現した。さらに1年後には車いす生活となり、簡単な会話は可能であるが介助が必要な状態となった。現在も家族とともに外来通院しているが、今後は老人施設への入所を計画している。その他の症例では、72歳で精神症状と眼底部のぶどう膜炎で発症した症例に対し計3コースのMTXの髄注療法を行った。腫瘍陰影は消失したためWBRTは行わなかった例であるが、この症例は現在8年目を迎えるが再発はなく、元気に外来に通院している。

これらの治療後の臨床症状に差が出ている原因として考えるに、放射線治療の有無などの治療方法の差だけでなく、治療前の病変の拡がりや神経細胞への侵襲程度などが総合的に関係していると思われる。さらに患者の年齢的因子も大きな問題と思われる。PCNSLに対する最近の治療方法によって生存期間の延長できたことが、その後の副作用などの発生に差ができ、特に精神症状は今後の大きな問題になると予想される。

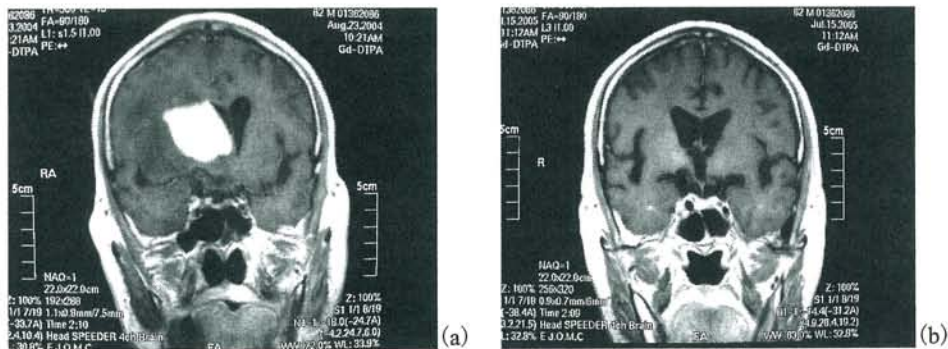


Fig.3

Showing pretreatment (a) and posttreatment (b) enhanced MR images of 61 year old male who was treated with intrathecal MTX (not use WBRT).

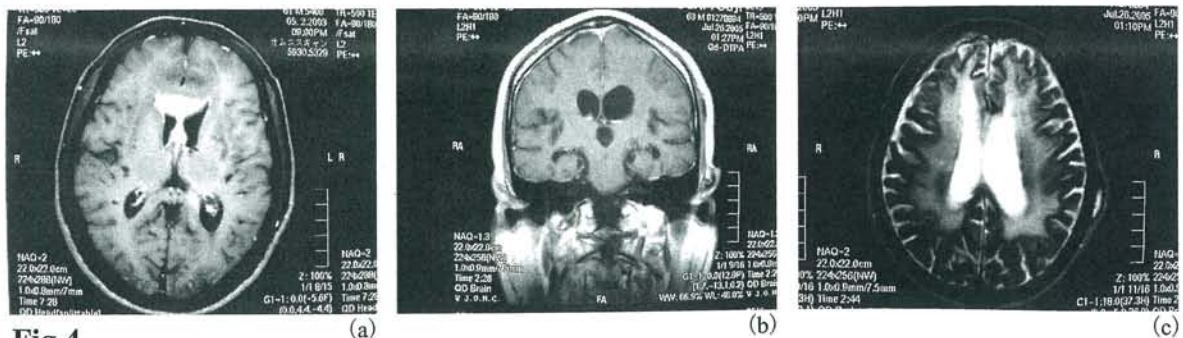


Fig.4

Showing pretreatment (a), posttreatment (b) enhanced MR and posttreatment (c) T2 MR images of 59 years old male who was treated with intrathecal MTX and WBRT.



## 【考察】

PCNSLに対するその治療法は、MTXの全身大量療法に全脳放射線照射の治療法が主流になりつつある。その中で欧米での報告を見るとMTXの全身大量療法に他の薬剤を併用したり、MTXの髄注を併用しているプロトコールが多い<sup>6,12,14</sup>。その結果、生存期間を24ヶ月から64ヶ月<sup>2</sup>や90ヶ月を超える報告もあり<sup>13</sup>、生存期間の延長に関しては明るい材料である。しかし治療に伴う白質脳症の発生や大量の薬物投与による薬物毒の危険性、初期治療で効果的であった症例における再発時の治療選択など<sup>2,14</sup>、問題も少なくない。さらに高齢者においては、化学療法に加えてWBRTを行った場合の後遺症が大きな問題となり、放射線治療の併用は慎重を帰すべきでないかとの報告もある<sup>9</sup>。

MTXの髄腔内投与については、全身性の非ホジキン型悪性リンパ腫の脳内再発例では非常に効果的との報告があり<sup>15</sup>さらには眼窩内悪性リンパ腫での髄注治療は大変効果があったとの報告もある<sup>9,12</sup>。しかしMTXの大量療法に髄注療法を加えても生存期間に影響がなかったとの報告や<sup>8</sup>、全身非ホジキン型リンパ腫の中枢神経への転移予防に対して、MTXの髄注は予防効果がなかったとの発表<sup>1</sup>もあり、MTXの髄注療法についての結論はでていないと判断したほうがよいようである。

さてMTXの髄注療法がなぜPCNSLに対して効果的なのかについては不明である。リンパ腫が脳室壁の近く存在するならば薬剤はある程度腫瘍細胞に浸透すると予想されるが、脳室と遠い距離にある細胞への到達は、MTXという薬剤は大変不利と考えられる。しかし髄注療法の有利な点はMTXの全身大量療法に比し、はるかに高い薬剤濃度が得られることである<sup>10</sup>。この結果高濃度のMTXにさらされたリンパ腫細胞が死滅することにより隣接の腫瘍細胞が感化影響されて細胞破壊に至り、これが徐々に周囲に広がって腫瘍そのものが縮小・消失するのではないかと想像するが確証はない。一般的にはリンパ腫の腫瘍細胞は血管壁周囲に存在することから、血管系からの薬剤投与のほうがより腫瘍細胞に接触するかもしれないが、全身投与では中枢神経内に移行しにくいことも事実である。これらの考え方から、いくつかの諸外国の治療プロトコールではMTXの大量全身血液内投与と髄注投与を併用している報告<sup>2,14</sup>がみられるが、この考え方からと思われる。

今回の経験からはMTXの髄注治療でもリンパ腫は明らかに縮小・消失していた。さらに放射線治療単独に比べて髄注と放射線治療の併用は明らかに生存期間において効果的であった<sup>10</sup>。さらに高齢者のある例では髄注療法のみで化学療法でリンパ腫が消失し、その後の放射線療法を行わなくても7年以上もよい

状態で生存している症例を経験している。これらの結果はMTXの髄注治療もPCNSLに対しての治療法として選択肢の一つとしていいのではないだろうか。MTXの大量療法が困難な症例や治療効果があまり認められなかった症例では、MTXの髄注療法は試みてよい治療法と思われた。さらに高齢者では放射線治療の功罪もあり、化学療法が効果的な症例では放射線治療をすぐには行わず、再発まで照射時期を伸ばすことも、個々の症例においては有意義な期間を延長する方法のひとつと考えられた。さらに再発症例ですでにWBRTを行っている場合には、泉本らの報告<sup>7</sup>のごとく定位放射線治療によって腫瘍をつぶしていく方法も、症例によっては選択しても悪くはないかと思われた。

## 【まとめ】

PCNSLに対してMTXの髄注療法を経験した。

髄注WBRTの治療効果は放射線単独療法よりも優位に効果的であった。

高齢者のPCNSLではMTXの治療とWBRTとの併用では白質脳症の可能性があり、WBRTの時期を再発時まで遅らせるのもひとつの方法と思われた。

## 【文献】

- 1) Chua SL, Seymour JF, Streater J, Wolf MM, Januszewicz EH, Prince HM : Intrathecal chemotherapy alone is inadequate central nervous system prophylaxis in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma, Leuk Lymphoma, 43 : 1783-1788, 2002
- 2) DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ : Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma : Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10, J Clin Oncol 20 : 4643-4648, 2002
- 3) Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvett A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY : A multicenter study of treatment of primary CNS Lymphoma, Neurology 58 : 1513-1520, 2002
- 4) Ferreri AJ, Abrey LE, Blay JY, Borisch B, Hochman J, Neuwelt EA, Yahalom J, Zucca E, cavalli F, Armitage J, Batchelor T : Summary statement on Primary central nervous system lymphomas from the Eighth International Conference on Malignant lymphoma, lugano, Switzerland, June 12 to 15, 2002, J Clin Oncol 21 : 1044-1049, 2003
- 5) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E,

- Yamamoto K, Oku Y, Taki T, Sato M, Aozasa K, Yoshimine T : Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas, *J Neurosurg*, 91 : 221-230, 1999
- 6) Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, Frenay M, De Beule N, Delattre JY, Baron B, European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group : Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years : a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group, *J Clin Oncol*, 21: 2726-2731, 2003
- 7) 泉本 修一、丸野 元彦、吉峰 俊樹 : 悪性リンパ腫再発時の治療、*脳外誌*、14 : 772-777, 2005
- 8) Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE : Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma?, *J Neurooncol*, 58 : 175-178, 2002
- 9) Mason JO, Fisher DH : Intrathecal chemotherapy for recurrent central nervous system intraocular lymphoma, *Ophthalmology*, 110 : 1241-1244, 2003
- 10) Miyawaki T, Shinoda S, Masuzawa T : Comparison of chemotherapy including intrathecal methotrexate combined with irradiation and irradiation alone for the treatment of primary central nervous system lymphomas, *Jichi Medical School Journal*, 26 : 35-47, 2003
- 11) Omuro AM, Angelis LM, Yahalom J, Abrey LE : Chemoradiotherapy for primary CNS lymphoma : an intent-to-treat analysis with complete follow-up, *Neurology*, 64 : 69-74, 2005
- 12) Plotkin SR, Batchelor TT : Advances in the therapy of primary central nervous system lymphoma, *Clin Lymphoma*, 1: 263-275, 2001
- 13) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, Grossman SA, Lesser GJ, Nabors LB, Chon B, Batchelora TT ; Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high dose methotrexate, *Clin Cancer Res*, 10 : 5643-5646, 2004
- 14) Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxama-Reiche H, Van Veer M, Hansen M, Van Imhoff G, Rozewicz C, Teodorovic I, van Glabbeke M, European Organization for Research & Treatment of Cancer Lymphoma Group : High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma : European Organization for Research & Treatment of Cancer Lymphoma Group : Phase II Trial 20962, *J Clin Oncol*, 21: 4483-4488, 2003
- 15) Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y : Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma, *Cancer*, 95 : 576-580, 2002

## 乏突起膠腫に対する 術後短縮型PAV (mPAV) 療法の治療経験

Modified shortened PAV (mPAV) regimen for oligodendrogliomas

杏林大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、国立がんセンター中央病院 脳神経外科<sup>2)</sup>

永根 基雄<sup>1)</sup>、今戸 有子<sup>1)</sup>、大西 晶子<sup>2)</sup>、小林 啓一<sup>1)</sup>、塩川 芳昭<sup>1)</sup>、

### 【はじめに】

原発性脳腫瘍の代表である神経膠腫 (glioma) は周囲の正常脳への浸潤能が高く、特に悪性度の高い high grade glioma は集学的治療によっても依然予後が不良な疾患であり、全国脳腫瘍統計でも30年以上も最も悪性な WHO grade IV の膠芽腫 (glioblastoma) の予後は改善されていない。ところが、1990年代に Cairncross らにより乏突起膠腫 (oligodendroglioma) が星細胞腫 (astrocytoma) に比べ治療反応性が比較的良好な群が含まれることが報告され、特に WHO grade III の退形成乏突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma; AO) においては、procarbazine (PCZ), CCNU, vincristine (VCR) から構成される PCV 療法が有効であることが示された<sup>1-3)</sup>、分子遺伝子学的検索により、乏突起膠腫では grade II の oligodendroglioma (OII), AO ともに高頻度で染色体1番短腕 (1p) 及び19番長腕 (19q) の遺伝子欠失 (loss of heterozygosity; LOH) が認められることが明らかになり、この1p/19q LOH が陽性の AO で化学療法がより奏効することが報告された<sup>4-7)</sup>。

比較的進行が緩徐である OII においても、AO と同様に PCV 療法等の化学療法の有効性が示されており、術後の残存腫瘍に対して放射線治療を施行せずに化学療法単独での治療も試みられている<sup>8)</sup>。しかし、standard PCV 療法は血液毒性の発現率が高く、予定治療の完遂率は比較的低いことが問題となっている<sup>9)</sup>。われわれは、OII 症例に対して、standard PCV 療法に対応する PAV 療法を改変し、毒性軽減や耐性克服も考慮した短縮型 PAV 変法 (modified PAV; mPAV 療法) を初回術後の first line の化学療法として施行している。放射線治療を保留する本療法により、現在までのところ良好な治療効果が認められており、まだ症例数は少ないが今回報告する。

### 【対象・方法】

#### 〈症例〉

2003年9月以降に杏林大学医学部附属病院で初回術後の化学療法が施行された初発乏突起膠腫5症例。

OIIが4例と、他院からの紹介後に診断がAOに変更された1例が含まれる。性別は男性1例、女性4例。年齢は39-52歳 (平均43歳)。全例で術後の残存腫瘍を認めた (生検後の紹介症例含む)。

#### mPAV療法

mPAV療法は、BrandesらによるPCV変法に基づき<sup>10)</sup>、PCZ 100mg/m<sup>2</sup> daily on days 1-5, ACNU 80mg/m<sup>2</sup> on day 5, VCR 1.4mg/m<sup>2</sup> (max 2.0mg) on day 5から構成される (図1)、Standard PAV療法 (後述) に比べると、PCZ投与期間を14日間から5日間に短縮する代わりに、一日あたりの投与量を60-70mg/m<sup>2</sup>から100mg/m<sup>2</sup>に増加するとともに、ACNUとVCR投与を最終日の5日目に設定している。BrandesらのPCV変法ではBCNUを3日間連日投与となっているのに対し、本mPAV療法ではACNUは最終日の一回投与としている点で、より毒性の軽減を意図したレジメンとしている。

OIIに対して、術後のfirst lineの化学療法として施行した。原則2ヶ月毎の間隔で計6コースの施行を目標とした。各コースでの有害事象の発現程度により、次コースでの投与量の変更を検討した。OIIでは、放射線治療を施行せず、化学療法単独治療とした。AOの一症例では、mPAV療法の3コース目に放射線治療を併用施行した。

治療効果は、各治療コース毎のMRI上でZed View (レキシー) を用いて腫瘍体積を計測し、治療開始前と比較し25%以上の縮小をMR, 50%以上の縮小をPRと評価した。

有害事象は、common terminology criteria for adverse events, version 3.0 (CTCAE v3.0) にて評価した。

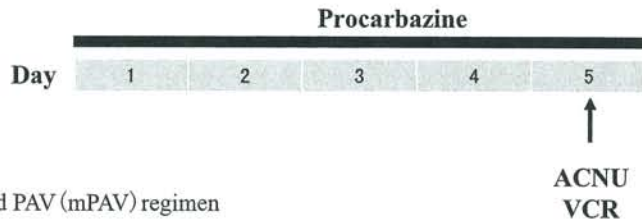
### 【結果】

今回、mPAV療法にて初期治療を行ったOII及びAOの計5症例の治療経過を表1に示す。また、代表的症例のMRI経過を図2, 3に呈示する。

2005年12月までの時点で、観察期間は18-26ヶ月 (平均21ヶ月)、mPAV療法の施行コース数は、OIIの4症例では6, 5, 1コースと一例で現在3コース施行 (2006

Day 1-5 PCZ 100mg/m<sup>2</sup>/day *po*  
 Day 5 ACNU 80mg/m<sup>2</sup> *iv*  
 Day 5 VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup> (max 2.0 mg/body) *iv*

(2ヶ月毎に同protocolを、計6コース施行)



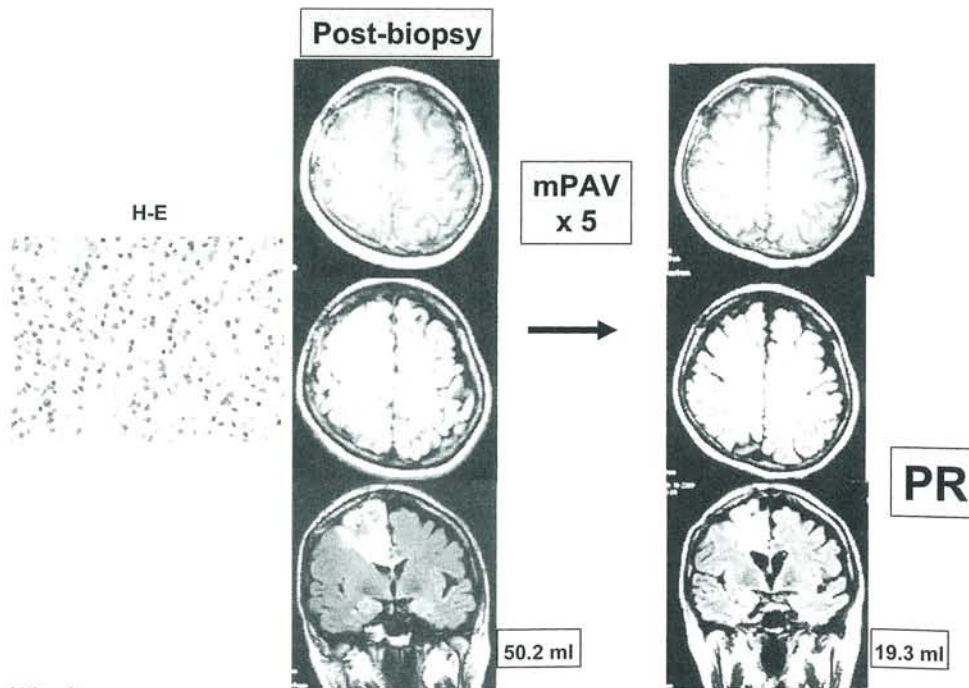
**Fig.1**  
Modified PAV (mPAV) regimen

#	Age	Sex	Side	Local	Diag	mPAV courses	Dose (%)	Response	RT	Toxicity (major)	MGMT (%T98)	1p/19q LOH*
1	52	F	L	F	OII	6	100→75	MR	-	G2 LP/TP	9.2	+/+
2	46	F	R	F	OII	5	100→75→50	PR	-	G3 LP/TP, G3 rash	nd	+/+
3	48	F	L	FT	OII	1	100	MR→PR	-	G2 LP, G2 liver dysf	2.7	+/+
4	39	F	L	F	AO	5	100	PR	60 Gy	G2 LP	nd	+/+
5	31	M	R	FP	OII	3+	100	PR	-	G1 LP, G1 liver dysf	nd	+/+

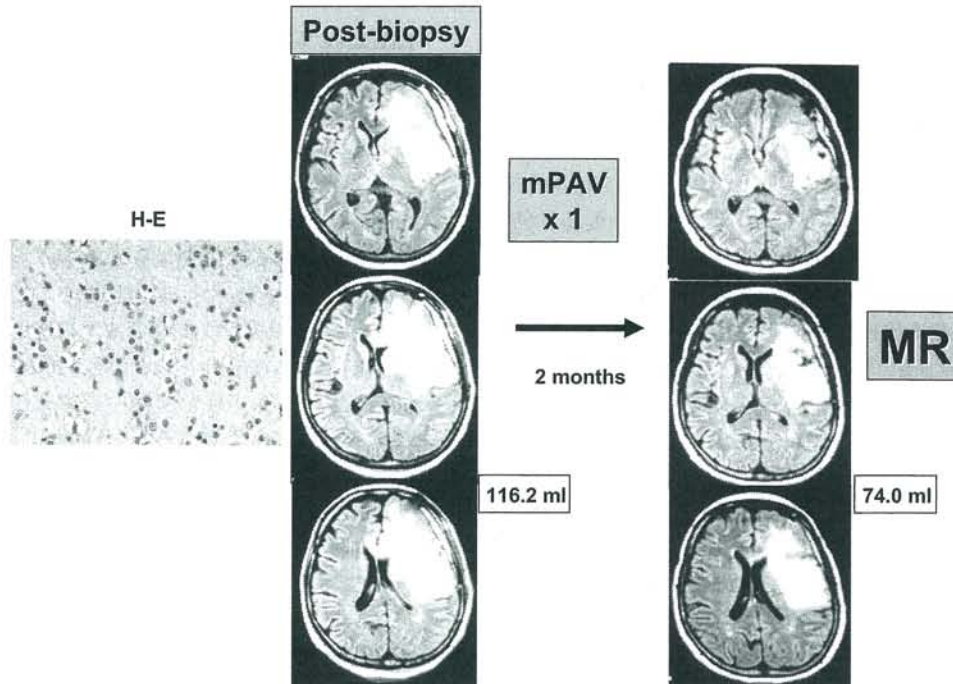
F: frontal, FT: frontotemporal, OII: oligodendroglioma grade II, AO: anaplastic oligodendroglioma, SD: stable disease, PR: partial response, LP: leukocytopenia, TP: thrombocytopenia, nd: not determined, LOH: loss of heterozygosity.  
 \*: Determined by FISH analysis (Dr. Narita, National Cancer Center Hospital)

**Table 1**

Summary of cases with oligodendroglioma treated with the mPAV regimen



**Fig.2**  
Case 2, 46 yo female, oligodendroglioma



**Fig.3**  
Case 3, 48 yo female, oligodendroglioma

Grade	白血球減少	血小板減少	貧血	肝機能障害	皮疹	けいれん	発熱
1	4	4	6	6	0	0	0
2	12	4	1	1	6	1	1
3	2	2	0	0	1	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0

**Table 2**  
有害事象出現頻度(延べ21コースあたり)

年1月に4コース目施行)、AOの1例では5コースで終了とした。OIIの2症例では皮疹が出現したため早期に治療を終了した。内一例はPCZが原因と考えられ、他の一例は抗痙攣剤性と考えられたが、PCZ由来の可能性を完全に否定は出来ず、1コースのみで中止とした。AO症例では、スクリーニングの胸部XPで異常陰影が指摘され、化学療法との可能性は否定的であったが、病状が安定していることから5コースで終了とした。

mPAV療法の治療効果は、PRが3例、MRが2例と全症例で腫瘍の縮小効果が認められ、増悪した症例は認めなかった。現在まで、全症例が無症状のKPS 100を維持しており、再発を認めていない。有害事象としては、CTCAE v3.0の基準でgrade 4となる異常は一例もなく、比較的軽度の有害事象にとどまった。血液毒性では、白血球減少がgrade 1:1例、grade 2:3例、grade 3:1例、血小板減少はgrade 2:1例、grade 3:1例のみであった。その他では、皮疹がgrade 2:2例(ともに抗痙攣剤性と考えられた)、grade 3:1例(PCZ性が疑われ

た)認められ、肝機能障害がgrade 1:3例、grade 2:1例でみられた。今回の5症例で計21コースが施行されたが、grade 3以上の有害事象はgrade 3の白血球減少及び血小板減少が各2コースとgrade 3の皮疹が1コースのみと、全体を通じても安全性高く施行しえた。

5症例中2症例で、治療コース中に投与量が75%量及び50%量へ変更(減量)された。ともにgrade 2-3の血液毒性の出現が理由であったが、発熱や出血傾向の出現はなく、無症候性であり、他県からの遠方通院が必要であったために減量とされた。

ホルマリン固定された摘出腫瘍標本を用いて、Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) 法による遺伝子解析を施行したところ、全症例でoligodendroglial tumorに特徴的な染色体1p及び19qのLOHが認められた(国立がんセンター中央病院 成田Drによる)。また、ACNU耐性に関与すると考えられるO<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の蛋白発現を解析しえた2症例では、いずれもMGMT scoreが低値を示した<sup>11)</sup>。

## 【考察】

OIIはAOや他のhigh grade astrocytic tumorに比べ悪性度が低く、進行も比較的緩徐であることが多いが、手術摘出のみでは再発の可能性が残るため、残存腫瘍がある場合は術後の補助療法が必要と考えられる。従来、補助療法としては放射線照射を行うことが多かったが、oligodendroglial tumorに化学療法が有効であることが示されたことから<sup>12)</sup>、不可逆的有害事象の可能性もある放射線治療を初期治療としては行わず、化学療法を先行する“neo-adjuvant”療法が検討されてきた<sup>13)</sup>。今回我々は、PCV療法の標準的投与スケジュールに比べ、短期間で投与量を抑えたmPAV療法を悪性度の低いOII症例に施行し、良好な治療効果と有害事象のプロファイルが得られた。

OIIに対しての放射線治療としては、局所・分割照射(総線量~60Gy)が施行されることが多く、部分摘出例での生存期間延長効果が報告されているが<sup>14-16)</sup>、比較的長期の生存が期待される群でもあり、性格変化・記憶障害・認知障害・下垂体機能低下・放射線壊死・歩行/平衡感覚障害等の放射線照射による遅発性脳機能障害が発症する可能性が否定できず<sup>17,18)</sup>、その是非についてはcontroversialと言える。Olson等は認識障害が21%に、放射線壊死が15%に出現したと報告しており<sup>18)</sup>、照射を行うとしても総線量、一日線量、照射範囲、照射時期など検討の余地があると考えられる。また、初期治療では照射を行わず、再発時に照射をしても、初期照射の場合と生存期間に有意な差がみられないとの報告も多い<sup>17,19,20)</sup>。

一方、OIIに対する化学療法の有効性としては、PCV療法の奏効率が60~65%、奏効期間が1~1.5年との効果が報告されている<sup>8,12,16)</sup>。しかし、standard PCV療法(CCNU 110mg/m<sup>2</sup> on day 1, VCR 1.4mg/m<sup>2</sup> on days 8&21, PCZ 60mg/m<sup>2</sup> daily on days 8-21)は有害事象の発生率が高く、その種類も多岐にわたる。血液毒性は46%に認められ<sup>18)</sup>、CTCAE v3.0のgrade 3~4の血液毒性(好中球減少、血小板減少等)は高頻度で出現するため、複数回の治療コースを継続することが困難であるという問題点が指摘されている<sup>21)</sup>。最近では悪性神経膠腫に対する抗腫瘍効果が認められているtemozolomide(TMZ; temodal)をAOに対して投与する臨床試験も行われており、PCV療法に劣らぬ治療成績が報告されている<sup>22)</sup>、TMZは経口化学療法薬でこれまでの経験からも有害事象の発生率が低く<sup>23,24)</sup>、現在本邦ではまだ未承認ではあるものの(2006年2月現在)、今後はTMZを中心とした化学療法が標準治療となる可能性も考えられる。

今回我々が施行したmPAV療法では、standard PAV療法に比べPCZ投与期間を短縮するとともに、key drugであるACNUの投与時期を最終日に設定した。このレジメンはBrandesらが再発悪性gliomaに対して施

行したPCV変法に準拠したもので<sup>10)</sup>、PCZの投与期間をPCV療法の14日間連日から5日間連日と短縮する一方で、一日投与量を60-70mg/m<sup>2</sup>から100mg/m<sup>2</sup>と増量することでdose intensityを上げている。また、PCZの連日投与によりACNU, BCNU, CCNUなどのnitrosourea剤に対する主たる耐性因子であるMGMTの活性を低下させる作用があることが報告されており<sup>25,26)</sup>、standard PCV療法では初日にCCNUが投与されるのに対し、BrandesらのPCV変法ではDay 3から5まで3日間連日でBCNUを投与することになっている。我々のmPAV療法では毒性の軽減も考慮し、最終日(Day 5)にのみACNUを投与するレジメンとした。Brandesらのレジメンでは、好中球減少の出現がgrade 3で8.6%、grade 4が5.2%、血小板減少がgrade 3で17.2%、grade 4で12%みられており<sup>10)</sup>、我々の症例での白血球減少grade 3が1/5例、血小板減少grade 3が1/5例とほぼ同程度であった。一例も有害事象の治療を目的とした追加入院は必要とせず、standard PCV療法と比較していずれも毒性は低いと考えられ<sup>9)</sup>、悪性度の低いOIIに対する化学療法レジメンとしては、十分に許容される範囲と考えられる。

現在まで5症例、追跡期間も平均で約2年と短いものの、全症例でmPAV療法単独による腫瘍縮小効果が認められている。また症状の悪化がなく、再発を認めないため、AOの一例を除いてOIIの全例で放射線治療を待機しており、本療法を初期単独治療とするOIIに対する治療戦略は一応の評価ができるものと考えられる。一方でCRが得られた症例がまだ無く、disease-freeの状態まで持ち込めていない状況から、本療法のコース数の設定や、引き続きのsalvage surgery・放射線照射の意義などについても検討の余地がある。しかし一般にはOIIは早期の再発が少なく、再発時にもTMZや放射線治療の反応性が保たれている可能性もあることから、PRの状態でのdormancyの導入としての意義はあると考えている。この意味からも、今後更に症例を重ねて、本療法によるprogression free survivalの検討が必要である。

Oligodendroglial tumorでは染色体の1p/19q LOHが陽性である症例で、予後が良好で治療反応性が良いことが示されており<sup>4-7)</sup>、今回の全症例でも染色体1p/19q LOHが認められたことから、mPAV療法への良好な反応性もこれらの遺伝子異常をもつgenotypeに由来する可能性はあろう。しかし、North Central Cancer Treatment Groupからのlow-grade oligodendroglioma, oligoastrocytomaに対するPCV療法による初期治療のphase II臨床試験では、1p/19q LOHの有無と治療反応性には相関が認められなかったとの報告もあり<sup>8)</sup>、大規模な臨床試験での追試が必要と考えられる。この点では、2005年のASCO(アメリカ癌治療学会)でAOに対する放射線治療後のPCV療法の効果をみた

EORTCのphase III 臨床試験の結果で、1p/19q LOHが明確な予後規定因子となり、PCV療法の追加は予後改善因子とならなかったとする報告は興味深く、oligodendroglial tumorにおけるgenotypeと治療レジメンとの関係を検討する上で重要な知見となるものと考えられる。

本mPAV療法の理論的背景にはACNU耐性に関与するMGMT活性を低下させることによるACNU感受性化があるが、治療によるMGMT活性の変化を腫瘍で測定するためには治療前後での腫瘍生検が必要となり、実際的にはほぼ不可能である。従って、本治療レジメンのMGMT枯渇化効果は評価できず、基礎実験を含めた今後の検討が必要である。しかしMGMT発現量はACNU感受性に関与すること<sup>11)</sup>、今回の症例のうち検索しえた2症例でMGMT蛋白発現量は低値を示し、ACNUを含む本療法への反応性と相関することなど、MGMT発現状態の評価は重要な因子と考えられる。MGMTの低発現と染色体1p/19q LOHはともに本治療反応性に関与する因子であるが、この両者に有意な相関があるとする報告<sup>27)</sup>がある一方、MGMT promoterのhypermethylation(一般にMGMT低発現とほぼ同意)と1p/19q LOHに相関はないとする報告<sup>28)</sup>があり、未だcontroversialな問題として、今後の解明が期待される。

#### 【結語】

術後補助療法としてmPAV療法を施行したOII・AOの5症例を報告した。全例で腫瘍縮小効果(PR 3, MR 2)認められ、現在まで再発を認めていない。OIIの4症例ではいずれも放射線治療を待機し、良好なADL(KPS 100)が維持されている。有害事象としては、grade 4の事象はなく、grade 3の骨髄抑制と皮疹が1/5の症例で認められたのみであり、重篤な副作用は認められなかった。これらの結果から、mPAV療法は残存腫瘍のあるOIIに対する術後初期療法として有用である可能性が示唆された。今後、症例を重ねて、本療法の有効性・有効期間、染色体1p/19q LOHやMGMT発現量との関連につき検討が必要と考えられる。

#### 【謝辞】

症例を御紹介頂いた聖麗メモリアル病院 脳神経外科の岡部慎一先生、公立阿伎留病院 脳神経外科の伊藤宣行先生、稲城市立病院 脳神経外科の佐藤栄志先生、久我山病院 脳神経外科の藤井芳樹先生、及び化学療法の御指導を頂いた河内正人先生に厚く感謝申し上げます。

#### 【文献】

1) Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D,

Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Jr., et al.: Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.

J Clin Oncol 12: 2013-2021, 1994

- 2) Soffiatti R, Ruda R, Bradac GB, Schiffer D : PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. Neurosurgery 43 : 1066-1073, 1998
- 3) van den Bent MJ, Kros JM, Heimans JJ, Pronk LC, van Groeningen CJ, Krouwer HG, Taphoorn MJ, Zonnenberg BA, Tijssen CC, Twijnstra A, Punt CJ, Boogerd W : Response rate and prognostic factors of recurrent oligodendroglioma treated with procarbazine, CCNU, and vincristine chemotherapy. Dutch Neuro-oncology Group. Neurology 51: 1140-1145, 1998
- 4) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN : Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 90 : 1473-1479., 1998
- 5) Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, Ramsay DA, Cairncross JG, Louis DN : Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma : implications for patient management at diagnosis. Clin Cancer Res 7 : 839-845., 2001
- 6) Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB : Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. J Clin Oncol 18 : 636-645., 2000
- 7) van den Bent MJ, Looijenga LH, Langenberg K, Dinjens W, Graveland W, Uytendewilligen L, Sillevius Smitt PA, Jenkins RB, Kros JM : Chromosomal anomalies in oligodendroglial tumors are correlated with clinical features. Cancer 97 : 1276-1284, 2003
- 8) Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, Hawkins R, Scheithauer BW, Erickson BJ, Levitt R, Shaw EG, Jenkins R : Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma : efficacy and associations with chromosomal abnormalities. J Clin Oncol 21: 251-255, 2003

- 9) Brandes AA : State-of-the-art treatment of high-grade brain tumors. *Semin Oncol* 30 : 4-9, 2003
- 10) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M : A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58 : 1759-1764, 2002
- 11) 永根 基雄、山口 竜一、水谷 徹、三木 啓全、伊藤 宣行、伊東 聡行、塩川 芳昭、齋藤 勇 : 薬剤耐性関連遺伝子の蛋白発現量によるグリオーマの個別化化学療法の試み。福岡, 九州大学出版, pp375-381, 2002.
- 12) Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM : Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46 : 203-207, 1996
- 13) van den Bent MJ : Can chemotherapy replace radiotherapy in low-grade gliomas? Time for randomized studies. *Semin Oncol* 30 : 39-44, 2003
- 14) Gannett DE, Wisbeck WM, Silbergeld DL, Berger MS: The role of postoperative irradiation in the treatment of oligodendroglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30 : 567-573, 1994
- 15) Wallner KE, Gonzales M, Sheline GE : Treatment of oligodendrogliomas with or without postoperative irradiation. *J Neurosurg* 68 : 684-688, 1988
- 16) Engelhard HH, Stelea A, Mundt A : Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma : clinical features, treatment, and prognosis. *Surg Neurol* 60 : 443-456, 2003
- 17) Leighton C, Fisher B, Bauman G, Depiero S, Stitt L, MacDonald D, Cairncross G : Supratentorial low-grade glioma in adults : an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15 : 1294-1301, 1997
- 18) Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM : Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54 : 1442-1448, 2000
- 19) Henderson KH, Shaw EG : Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 11 : 145-151, 2001
- 20) Chinot O : Chemotherapy for the treatment of oligodendroglial tumors. *Semin Oncol* 28 : 13-18, 2001
- 21) Brandes AA, Tosoni A, Kortmann RD : Guidelines for the management and treatment of low-grade gliomas. *Forum (Genova)* 13 : 4-17, 2003
- 22) van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, Menten J, Stupp R, Frenay M, Chinot O, Kros JM, van der Rijt CC, Vecht Ch J, Allgeier A, Gorlia T : Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors : the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 21 : 2525-2528, 2003
- 23) 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
- 24) 永根 基雄、大西 晶子、小林 啓一、塩川 芳昭 : 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。 *Neuro-Oncology (Tokyo)* 14 : 22-29, 2004
- 25) Valavanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O6-methylguanine and the depletion and recovery of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues. *Carcinogenesis* 15 : 1681-1688, 1994
- 26) Souliotis VL, Kaila S, Boussiotis VA, Pangalis GA, Kyrtopoulos SA : Accumulation of O6-methylguanine in human blood leukocyte DNA during exposure to procarbazine and its relationships with dose and repair. *Cancer Res* 50 : 2759-2764, 1990
- 27) Kim SH, Kim H, Kim TS: Clinical, histological, and immunohistochemical features predicting 1p/19q loss of heterozygosity in oligodendroglial tumors. *Acta Neuropathol (Berl)* 110 : 27-38, 2005
- 28) Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H : Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 103 : 267-275, 2002



## 悪性神経膠腫に対するDAV Feron療法

Dacarbazine, ACNU, vincristine, and IFN- $\beta$  combination chemotherapy for malignant gliomas

防衛医科大学校 脳神経外科 放射線医学\*

苗代 弘、小林 弘明、大村 朋子、南村 謙三、鈴木 隆元、  
豊岡 輝繁、小野 健一郎、大谷 直樹、長田 秀夫、大貫 明、  
宮澤 隆仁、加藤 裕、都築 伸介、島 克司、阿部 克己\*、小須田 茂\*

### 【はじめに】

悪性神経膠腫(神経膠芽腫と退形成星細胞腫)の生存期間は、集学的治療にも関わらず最近20年間ほとんど改善が無い。Temozolomideは平均生存期間を有意に延長することが報告され日本でも治験(Phase III)が行われている。Temozolomideは血中に入って活性型のMTICに代謝され効果を発揮する。現在、日本で認可されているダカルバジン(Dacarbazine)は体内で代謝され同じくMTICとなる。平成17年2月に防衛医科大学校 倫理委員会の承認を得て、従来の化学療法に日本で認可されているダカルバジン(Dacarbazine)を追加した多剤化学療法(DAV Feron療法)を現在までに神経膠芽腫7例、退形成星細胞腫再発4例に対し施行した。

### 【対象と方法】

標準的にはDAV Feron療法: Dacarbazine 200mg/body (250mg/bodyまで増量可)連続5日間、ACNU 100mg/body 1回(初日)、Vincristine 1mg/body 1回(初日)、interferon beta 600万単位/body連日5日間を1コースとする化学療法で通常初回は放射線局所照射(T2WI高信号の領域を含む拡大局所 total 60Gy/30fraction)の10Gy終了後に行う(放射線照射10Gy以上で血液脳関門の透過性が亢進することが報告されているため)。2コース以降は4-5週後に最後の放射線照射の週に行い、さらに、2コース目の4-5週後に3コース目を標準的に行う。

### 【結果】

導入化学療法として施行した初発神経膠芽腫は3例がCR、1例PR、1例NC、初発退形成星細胞腫1例がCR、1例がPR、再発症例は化学療法のみで神経膠芽腫1例がPR、1例がNC再発退形成星細胞腫1例がNC、ダカルバジンとフェロンのみを投与した再発退形成星細胞腫1例がPDであった。計11例中CR4例、PR3例、NC3例、PD1例で2ヶ月以上維持しており、短期的な有効

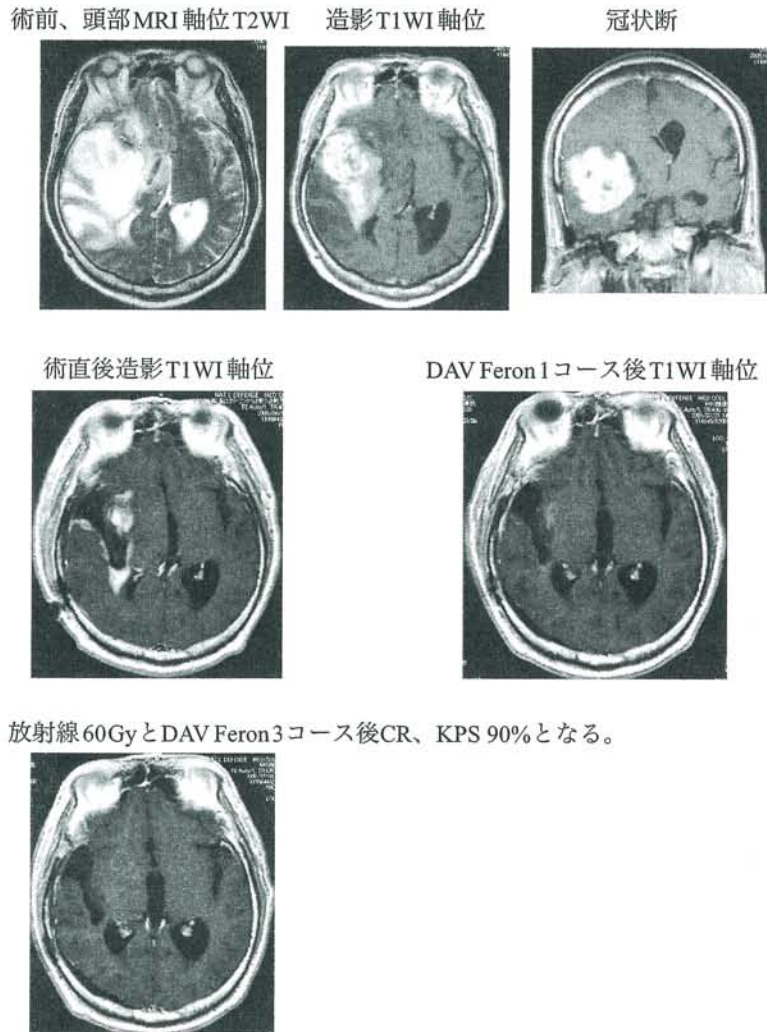
率(CR+PR)は63%であった。今回の検討ではgrade 3以上の副作用はなかった。代表的な症例を、Fig.1からFig.4で供覧する。

### 【考察】

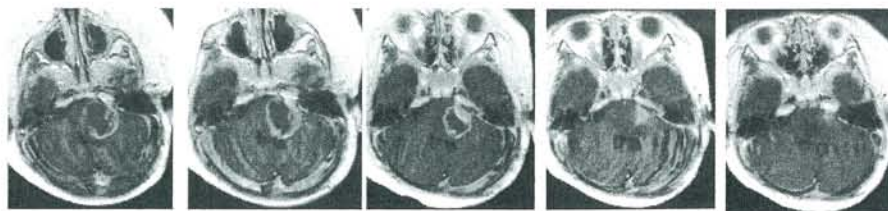
nitrosoureaに対する耐性を克服する目的でダカルバジン(dacarbazine)を少量(1mg/kg)使った多剤併用化学療法は、1996年に池田ら<sup>1)</sup>が報告し有効性がみられなかったと結論している。しかしながらdacarbazineは比較的大量で悪性神経膠腫に有効であるとの報告は1970年代、80年代からあり<sup>2,3)</sup>、その後は経口のアナログで極めてpharmacokineticsにすぐれたtemozolomideが開発され、dacarbazineの報告は影を潜めた。その後さらにtemozolomideの有効性を示すエビデンス<sup>4,5)</sup>が集積され欧米ではtemozolomideがfirst lineとなりつつある。しかしながらtemozolomideも三分の一の症例では有効ではなく、さらに無効例に対する多剤併用化学療法が模索されている<sup>6-9)</sup>。日本では、いまだtemozolomideが認可されておらず、今回の試みはtemozolomideのアナログのdacarbazineを用いた多剤併用化学療法の短期的効果を検証することであった。症例数が少なく、平均観察期間が8ヶ月と短くdisease free survivalおよび生存期間の延長をもたらさうかどうかは、さらに症例の集積と長期成績の検討を要するが、この後療法で悪性神経膠腫の治療成績が向上し、予後の改善につながることを期待している。

### 【文献】

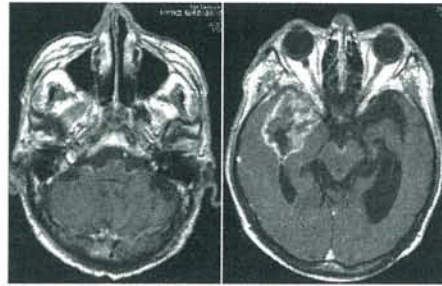
- 1) Ikeda J, Aida T, Sawamura Y, Abe H, Kaneko S, Kashiwaba T, Kawamoto T, Mitsumori K, Saitoh H. Phase II study of DTIC, ACNU, and vincristine combination chemotherapy for supratentorial malignant astrocytomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 36 : 555-8, 1996
- 2) Taylor SG, Nelson L, Baxter D, Rosenbaum C, Sponzo RW, Cunningham TJ, Olson KB, Horton J.



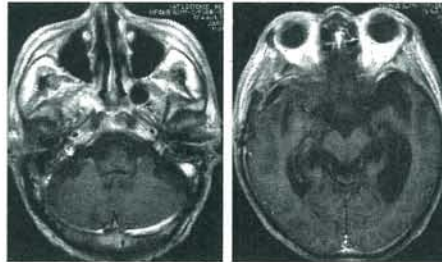
**Fig.1**  
67歳男性 anaplastic astrocytoma  
急速に進行する左片麻痺と意識障害を呈した。術前KPS10%



**Fig.2**  
2歳男児 anaplastic astrocytoma  
片麻痺と意識障害で発症。KPS 10%  
放射線 50GyとDAV Feron6コース後 PR KPS 60%となる。

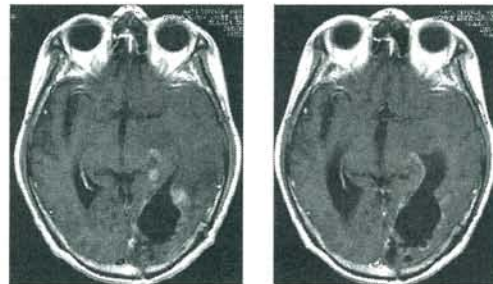


放射線60GyとDAV Feron3コース後 CR



**Fig.3**

65歳男性 GBM  
髄腔内播種による中枢性過換気を呈した。KPS 10%



**Fig.4**

66歳女性 GBM  
初回治療IAR後CRとなるも9ヶ月後に再発  
DAV Feron2コース後 PR

- Treatment of grade III and IV astrocytoma with dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC, NSC-45388) alone and in combination with CCNU (NSC-79037) or methyl CCNU (MeCCNU, NSC-95441). *Cancer*. 36 : 1269-76, 1975
- 3) Eyre HJ, Eltringham JR, Gehan EA, Vogel FS, Al-Sarraf M, Talley RW, Costanzi JJ, Athens JW, Oishi N, Fletcher WS. Randomized comparisons of radiotherapy and carmustine versus procarbazine versus dacarbazine for the treatment of malignant gliomas following surgery : a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep*. 70 : 1085-90, 1986
  - 4) Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res*. 6 : 2585-97,
  - 5) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352 : 987-96, 2005
  - 6) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Hatano H, Mizuno M, Yoshida J. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma

- cells to temozolomide. *Cancer Res.*65 : 7573-9, 2005
- 7) Brada M, Ashley S, Dowe A, Gonsalves A, Huchet A, Pesce G, Reni M, Saran F, Wharram B, Wilkins M, Wilkins P. Neoadjuvant phase II multicentre study of new agents in patients with malignant glioma after minimal surgery. Report of a cohort of 187 patients treated with temozolomide. *Ann Oncol.* 16 : 942-9, 2005
- 8) Barrie M, Couprie C, Dufour H, Figarella-Branger D, Muracciole X, Hoang-Xuan K, Braguer D, Martin PM, Peragut JC, Grisoli F, Chinot O. Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Ann Oncol.*16 : 1177-84, 2005
- 9) Butowski N, Prados MD, Lamborn KR, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Malec M, Rabbitt J, Page M, Chang SM. A phase II study of concurrent temozolomide and cis-retinoic acid with radiation for adult patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*61 : 1454-9, 2005

## 悪性グリオーマに対するCEI (Carboplatin+Etoposide po+IFN $\beta$ )療法の治療成績

横浜市立大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>2)</sup>

菅野 洋<sup>1)</sup>、佐藤 秀光<sup>2)</sup>、林 明宗<sup>2)</sup>、小野 敦史<sup>1)</sup>、伊藤 進<sup>1)</sup>、山本 勇夫<sup>1)</sup>

### 【はじめに】

国際的に悪性グリオーマに対する化学療法は、第一選択薬として星細胞系腫瘍に対してはテモゾロマイド内服、BCNUまたはACNU静注の使用が推奨され、乏突起細胞系腫瘍に対しては、PCV療法(プロカルバジン内服、CCNU静注、ビンクリスチン静注)が推奨されている。次に、第二選択薬としてはカルボプラチン静注、エトポシド内服、イリノテカン静注が推奨されている。この他に、細胞増殖抑制効果のあるものとして、レチノイン酸、サリドマイド、タモキシフェンがある(Table 1)<sup>1)</sup>。

現在、本邦では、ANCU、インターフェロン $\beta$ が悪性星細胞腫、膠芽腫の治療薬として、保険適応があるが、これらの薬剤の奏功率は決して高いとはいえない。われわれはこれまで、悪性星細胞系腫瘍に対して抗ガン剤感受性試験を行ってきて、検証した薬剤の中ではカルボプラチンが最も高い感受性を示し、有効な感受性(細胞増殖抑制率)を示す割合が最も高いことが判明している<sup>2)</sup>。

カルボプラチンとエトポシドによる悪性星細胞系腫瘍(悪性グリオーマ)の化学療法に関しては、既に国内外で多数の報告があり、いずれも保険適応薬剤ではないが、本邦では広く使用されており、その有効性が報告されている。ただし、それらのほとんどは、エトポシドを静注で使用しており、エトポシド内服での使用例は少ない。しかし、国外では、同じ白金製剤であるシスプラチン静注あるいは動注とエトポシド内服を組み合わせた治療法が報告され、その有効性が認められている。また、エトポシド単剤で経口で投与する使用方法も報告されている<sup>3-5)</sup>。

カルボプラチンは、腎障害性を有するシスプラチンに比べて投与時の水分負荷が少なくすみ、経口エトポシドと共に外来通院で使用可能な薬剤である。今回われわれは、カルボプラチンと経口エトポシド内服にインターフェロン $\beta$ を組み合わせたプロトコールにおいて、悪性星細胞系腫瘍に対する治療を行ってきたので、その治療成績を報告し、考察を加えた。

First line	Second line	Cytostatic
Temozolomide p.o.	Carboplatin iv	cis-Retinouc acid p.o.
BCNU or ACNU iv	VP-16(Etoposide) p.o.	Thalidomide p.o.
P(Procarbazine)p.o. C(CCNU)p.o. V (Vincristine)iv	CPT-11(Irinotecan) iv	Tamoxifen p.o.  Celecoxib p.o.

**Table 1**

Chemotherapy Regimens for Glioblastoma  
(Parney IF, Chang SM : Cancer J. 9 : 149-157, 2003<sup>1)</sup>より改変)

【対象および方法】

対象は、2003年10月から2005年9月に横浜市立大学附属病院あるいは横浜市立大学附属市民総合医療センターに入院した悪性グリオーマ患者のうち、Table 2に示すプロトコールで化学療法(CEI療法)を行った悪性星細胞系腫瘍患者19例(男11例、女8例)であり、化学療法開始時の年齢は23歳~78歳であった。19例のうち、10例は神経膠芽腫(glioblastoma)であり、9例は退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma)であり、退形成性星細胞腫のうち2例は再発例であった。腫瘍の部位は、前頭葉5例、側頭葉6例、頭頂葉3例、松果体部2例、小脳1例、多発性2例であった。

化学療法に対する治療評価をMRIまたはCTにて腫瘍の50%以上造影される領域が縮小した場合をpartial response(PR)、造影される領域が完全に消失した場合をcomplete remission(CR)、腫瘍の造影される領域が50%未満の縮小かほぼ変化ない場合をstable disease(SD)、腫瘍の造影される領域が増大した場合をprogressive disease(PD)とした。PRまたはCRとなった場合、治療が奏功したと判断し、治療が奏功した症例の割合を算出し、これを奏効率とした。生存期間は悪性星細胞系腫瘍と診断された時点から2005年11月までの期間までの月数を検討した。

**Table 2** CEI療法(Carboplatin iv+Etoposide po+IFN $\beta$ )プロトコール

**I. 対象疾患** Malignant astrocytic tumor

- 1) Anaplastic astrocytoma (AA)
- 2) Glioblastoma (GB)

**II. 症例選択条件**

- 1) 病理組織学的に上記疾患であることが確定している症例
- 2) 初発例および再発例
- 3) 十分な骨髄、肝、腎、心、肺機能が保たれている症例

**III. 背景/概要**

GBの治療のsecond lineとして推奨されていることと、これまでの抗癌剤感受性試験の結果をふまえ、最も高感受性を示したCarboplatinと低容量のEtoposide内服を組み合わせることで、治療効果とQOLを重視した治療を行う。

**IV. 治療法プロトコール**

Day 1 : Carboplatin 300mg/m<sup>2</sup> iv

Day 2~15 : Etoposide p.o.50mg 2x

IFN $\beta$  300万単位DIV 3回/週開始、~8週間投与

Day 29 : Day 1へ戻る(原則として、外来で治療を行う)。外来ではIFN $\beta$ は2-4毎投与。

- ・血液検査を見て、2クール目に入るかどうか決定し、原則6コース(最大8コース)行う。
- ・極めて稀であるが、総投与量5,000mg以上で2次性白血病を発病する恐れがあるので注意し、患者・家族に説明する。

**【結果】**

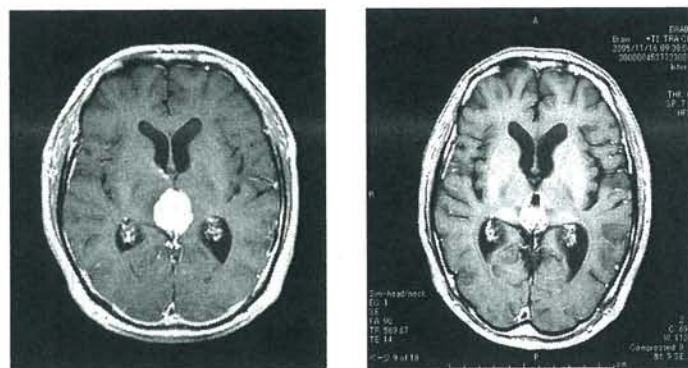
19例のCEI療法の治療評価の結果は、CR2例、PR6例、SD10例、PD1例であり、奏効率(CR+PR/Total)は42.1%であり、SD例までを有効例に含めると、PDの1例以外のすべてが有効であり、有効率は94.7%であった。生存期間は、2005年11月時点で退形成性星細胞腫9例は全例生存、神経膠芽腫10例は4例死亡(診断後13,14,15,18ヶ月で死亡)、6例生存であった(Table 3)。奏効率に関しては、これまで当該施設で行ってきた

治療プロトコル(1985-1991年 IAR療法、1992-1997年 交互動注療法<sup>6)</sup>、1998-2003年 抗がん剤感受性に基づく動注療法<sup>2,7)</sup>のうちで最高の成績であり、中間報告であるが診断後の生存期間に関しても、最も長期の生存期間が見込まれる傾向であった。19例全例で重篤なCEI療法による生命にかかわる重篤な副作用は認めなかったが、抗痙攣剤としてバルプロ酸を併用した2例で500/mm<sup>3</sup>以下の顆粒球減少症を呈した。

**Table 3** CEI療法を施行したグリオーマ症例一覧

Case No.	Age,Sex	Diagnosis	Location	Response	Surv. M
1	55, M	AA	pineal	PR	27+
2	78, M	GB	rt. parietal	SD	12
3	67, M	GB	rt. frontal	CR	14
4	56, F	AA	rt parietal	SD	18
5	68, M	GB	lt frontal	SD	15
6	50, F	GB	rt frontal	SD	16+
7	57, M	GB	rt frontal	PR	16+
8	51, F	AA	lt basal ganglia	PR	16+
9	33, F	AA	rt frontal-brain stem	PR	16+
10	41, M	AA	pineal	SD	13+
11	69, M	GB	rt temporal	SD	11
12	61, M	AA	lt temporal	SD	9+
13	58, F	AA, rec	rt frontal, lt parietal	SD	9+
14	61, F	AA, rec	rt temporal	SD	10+
15	62, F	GB	Lt parietal	PR	5+
16	23, F	GB	lt Temporal	CR	4+
17	63, M	AA	lt cerebe. hemisphere	PD	16+
18	59, M	GB	rt temporal	SD	8+
19	72, M	GB	rt temporal	PR	15

Abbreviations M, male ; F, female ; AA, anaplastic astrocytoma ; GB, glioblastoma ; PR, partial response ; CR, complete remission ; SD, stable disease ; PD, progressive disease ; +, alive



**Fig.1**

CEI療法を行った56歳、男性、松果体部aplastic astrocytoma症例のT1強調画像Gd-MRI。  
左：CEI治療前 右：CEI治療開始26ヶ月後。腫瘍は著明な縮小を認めている。

## 【考察】

カルボプラチンとエトポシドによる化学療法においては、カルボプラチンを300mg/m<sup>2</sup>を一回点滴静注し、エトポシドは内服ではなく、点滴静注で100mg/m<sup>2</sup>で連続3日間投与する方法が一般的であるが<sup>8-10)</sup>、この方法では入院して治療するのが通常である。入院して化学療法を行うことはQOLを損なうことになり、ただでさえ短い悪性グリオーマの自宅での生活期間を縮めることになる。悪性グリオーマの予後を規定する要素の一つに、QOL (quality of life) があり、QOLが良好なほど長期の生存となること<sup>11)</sup>、すなわち、就業あるいは自宅療養して良好なQOLを維持しながら外来通院治療を行うことは長期間の生存に寄与することが知られている。その点において、入院せず外来通院にて治療が可能な薬剤の組み合わせとして、カルボプラチンと経口エトポシドは適切な薬剤の組み合わせであると考えられる。

また、今回の報告では19例という少ない症例数ではあったが、42.1%という高い奏功率を示し、SDまでを有効とすれば94.7%という極めて高率に治療効果が認められている。これは、従来報告されてきた悪性グリオーマに対する化学療法のうちでも際だって高率であり、この治療法が優れている可能性を示唆している。これまでに報告されたエトポシド経口投与による化学療法では、100mg/m<sup>2</sup>以上の比較的多い量の経口投与<sup>12)</sup>よりも25~50mg/bodyの少量経口投与の方がむしろ奏功率が高く長期生存を認めている<sup>13)</sup>。この理由の一つとして、植物アルカロイド製剤であるエトポシドの少量経口投与という投与方法による可能性があると考えられる。

また、これに対して、今後、本邦でも悪性星細胞系腫瘍に対する世界標準治療薬であるテモゾロマイドが保険収載され、悪性星細胞腫、膠芽腫の第一選択薬として、広く使用されることになるものと予想されるが、すべての悪性星細胞系腫瘍に対して等しくテモゾロマイドの効果があるということは考えにくい。今回示したCEI療法の治療成績は症例数が少ないとはいえ十分に良好であり、テモゾロマイド単独療法に劣らない治療法であると考えられ、テモゾロマイド抵抗性の悪性星細胞系腫瘍に対する治療のオプションとして十分試みてもよい治療法と考えられる。

## 【文献】

- 1) Parney IF, Chang SM : Cancer J. 9 : 149-157, 2003
- 2) 小野 敦史、菅野 洋、西村 敏、林 明宗、久間 祥多、山本 勇夫、田中 基裕：悪性グリオーマに対する抗がん剤感受性試験に基づいたテーラーメイド化学療法、Neuro-Oncology 12(2), 84-90, 2002
- 3) Chamberlain MC. Recurrent brain stem gliomas treated with oral VP-16.

J Neuro-Oncol 15 : 133-139, 1993

- 4) Chamberlain MC. Recurrent supratentorial malignant gliomas in children. Arch Neurol 54 : 554-558, 1997
- 5) Hainsworth JD. Extended-schedule oral etoposide in selected neoplasms and overview of administration and scheduling issues. Drugs 58 Suppl 3 : 51-56, 1999
- 6) 鈴木 範行、菅野 洋、山本 勇夫：悪性グリオーマに対するACNUとCisplatinの交互動注とインターフェロン療法の治療経験、Neuro-Oncology 6(1) : 37-39, 1996
- 7) 西村 敏、久間 祥多、林 明宗、鈴木 範行、菅野 洋、山本 勇夫、田中 基裕、佐々木 琢麿：コラーゲンマトリクスを用いた抗がん剤感受性試験と悪性脳腫瘍に対する化学療法の検討、Neuro-Oncology 8(1) : 38-42, 1998
- 8) Franceschi E, Cavallo G, Scopece L, Paioli A, Pession A, Magrini E, Conforti R, Palmerini E, Bartolini S, Rimondini S, Esposti RD, Crino L. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. Br J Cancer. 91 : 1038-1044, 2004
- 9) Newton HB, Slivka MA, Stevens CL, Bourekas EC, Christoforidis GA, Baujan MA, Chakeres DW. Intra-arterial carboplatin and intravenous etoposide for the treatment of recurrent and progressive non-GBM gliomas. J Neurooncol. 56 : 79-86, 2002
- 10) Stein ME, Kuten A, Drumea K, Goldsher D, Tzuk-Shina Z. Carboplatin and etoposide for recurrent malignant glioma following surgical and radiotherapy failure : A clinical study conducted at the Northern Israel Oncology Center. J Surg Oncol. 71 : 167-170, 1999
- 11) Brown PD, Maurer MJ, Rummans TA, Pollock BE, Ballman KV, Sloan JA, Boeve BF, Arusell RM, Clark MM, Buckner JC. A prospective study of quality of life in adults with newly diagnosed high-grade gliomas : the impact of the extent of resection on quality of life and survival. Neurosurgery. 57 : 495-504, 2005
- 12) 安江 正治、沼本 知彦、坂井 春男、池内 聡、小山 勉、橋本 卓雄、菊池 哲郎、中原 成浩、阿部 俊昭：悪性脳腫瘍に対する外来通院化学療法について、Neuro-Oncology 4(2) : 67-70, 1994
- 13) 高橋 弘、足立 好司、山口 文雄、志村 俊郎、寺本 明：原発悪性グリオーマに対する新しい化学療法の試み、Neuro-Oncology 8(1) : 45-47, 1998



# 悪性グリオーマに対する放射線療法の検討

筑波大学 脳神経外科

松田 真秀、山本 哲哉、坪井 康次、高野 晋吾、柴田 靖、松村 明

## 【はじめに】

当施設ではこれまでGBMに対する術後追加治療として、通常のX線分割照射に加えて、1980年代より化学療法プロトコール(ACNU, PAV, IFN-β他)、動注化学療法、陽子線またはX線による高線量ブースト照射、さらにNK cell therapy, Vaccine等の免疫療法を組み合わせられてきた。1990年前後に分けて悪性グリオーマの治療成績を比較検討したところ、anaplastic astrocytomaの治療成績は改善傾向にあるものの、Barnholtz-Sloaら<sup>1)</sup>と報告と同様、Glioblastoma (GBM) に関しては明らかな改善がみられていない (Fig.1)。今回我々はGBMの治療方法に関する再検討として、現在治療成績の向上のために試みている陽子線とX線を用いた過分割追加照射法 (以下、Proton) および中性子捕捉療法 (以下、BNCT) について、治療成績の中間評価に関する検討を加えて報告する。

## 【対象と方法】

対象は、1998年から2005年までに当施設で放射線治療を行い、追跡が可能であったGBM 42例とした。内訳は、男性23例、女性19例で、平均年齢は58.4歳 (40-76)であった。当施設で行っているProton・BNCTのprotocolをFig.2・Fig.3に示す。Gross tumor volume (GTV)はMR画像上で増強される範囲とし、GTVから周囲に1および2cm拡大した領域をCTV-1およびCTV-2とし、T2高信号域 (および5mm程度のmargin)をCTV-3とした。ProtonではX線分割照射1.8Gy x 28frと陽子線1.5Gy x 28frを午前・午後に行う過分割照射法により、GTV92.4Gy、CTV-1 70.0Gy、CTV-2,3 60.0Gyの照射を行った。BNCTではCTV-2における正常組織のPeak線量32.7Gyでの照射を行った。放射線治療 modality別に、非再発期間・生存期間に関してKaplan-Meier法を用いて予後解析を行った。

## 治療時期

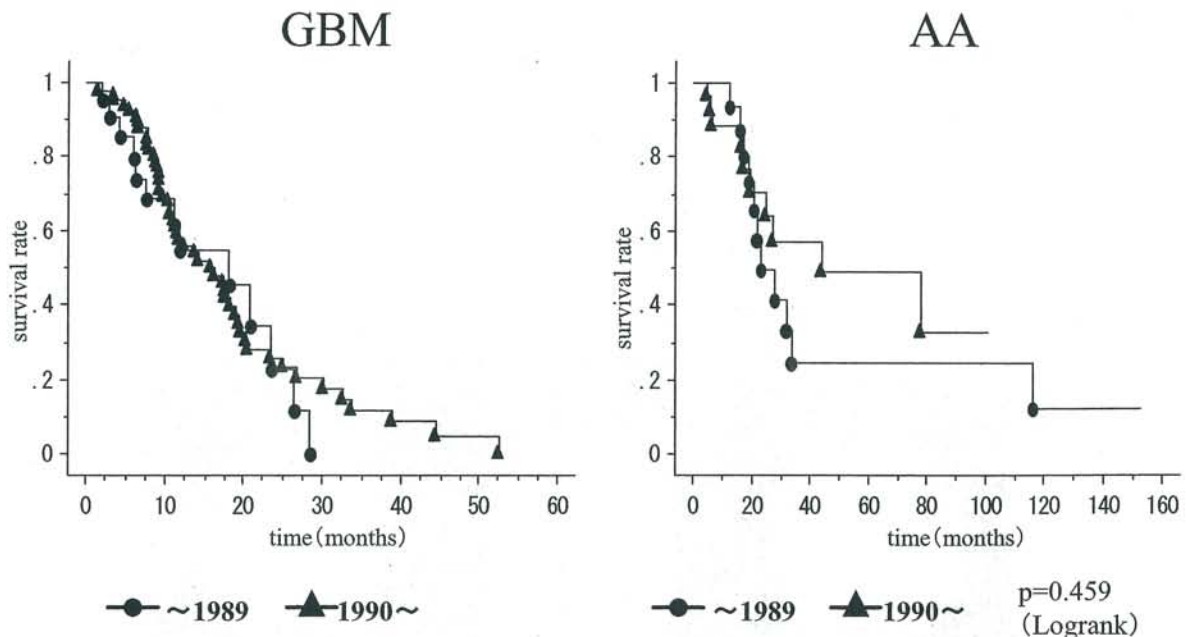


Fig.1

## 陽子線とエックス線を併用した高線量照射方法

対象: GBM

照射前のサイズ  $\leq 4\text{cm}$   
脳幹、基底核に存在しない

過分割追加照射法

X-ray: 1.8 Gy/frac  
28 fractions      50.4 Gy

Proton: 1.5 Gy/frac  
28 fractions      42.0 Gy

ターゲット

GTV:                      92.4 Gy

CTV-1:                    70.0 Gy

CTV-2 or CTV-3:      60.0 Gy

併用化学療法

ACNU 80 mg/m<sup>2</sup> IV x 2

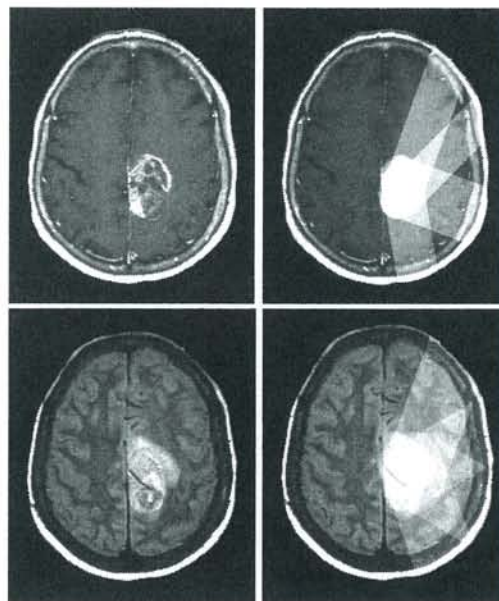


Fig.2

## 中性子捕捉療法とエックス線を併用した高線量照射方法

対象: GBM, AA    脳表から腫瘍最深部  $\leq 6\text{cm}$ 、脳幹、基底核に存在しない

分割追加照射法: X-ray: 2.0 Gy/fr x 15 fractions      30.0 Gy

中性子捕捉療法: CTV-2 にX線分割照射換算で非  $\alpha$  線量 30RBE-Gy  
ホウ素含有(腫瘍)組織に  $\alpha$  線量 約 30RBE-Gy <

併用化学療法: 原則として用いない

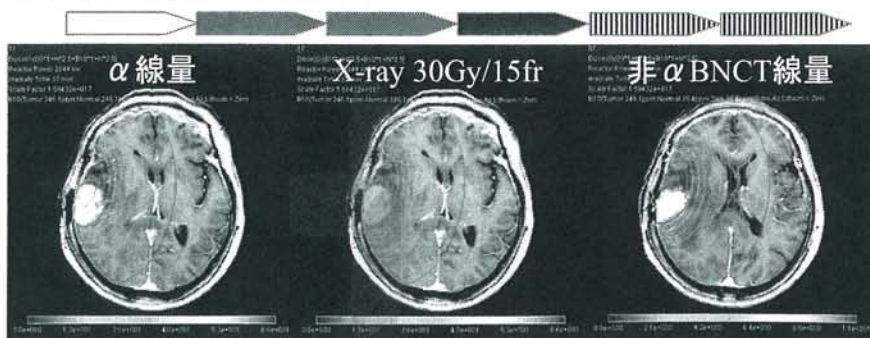


Fig.3

**【結果】**

**Patient population**

各modalityの母集団を比較すると、X線分割照射が20例・Protonが12例・BNCTが10例であった。各群の平均年齢は、X線分割照射で58.7歳(40-73)、Protonで59.6歳(45-76)、BNCTで56.3歳(40-69)と各群で差はみられなかった。性別は、X線分割照射で男性12例・女性8例、Protonで男性8例・女性4例、BNCTで男性3例・女性7例であり、BNCTでやや女性が多い傾向がみられた。RTOG classに関しては、X線分割照射でclass III 1例・class IV 5例・class V 13例・class VI 1例、Protonでclass III 2例・class IV 5例・class V 3例・class VI 2例、BNCTでclass III 2例・class IV 4例・class V 3例・class VI 1例であり、ProtonとBNCTで同様であったが、X線分割照射でclass Vが多い傾向がみられた。併用化学療法に関し

ては、X線分割照射でACNU単剤が6例・PAVが14例、Protonでは全例がACNU単剤、BNCTではACNU単剤が3例でその他は化学療法を行っていない。

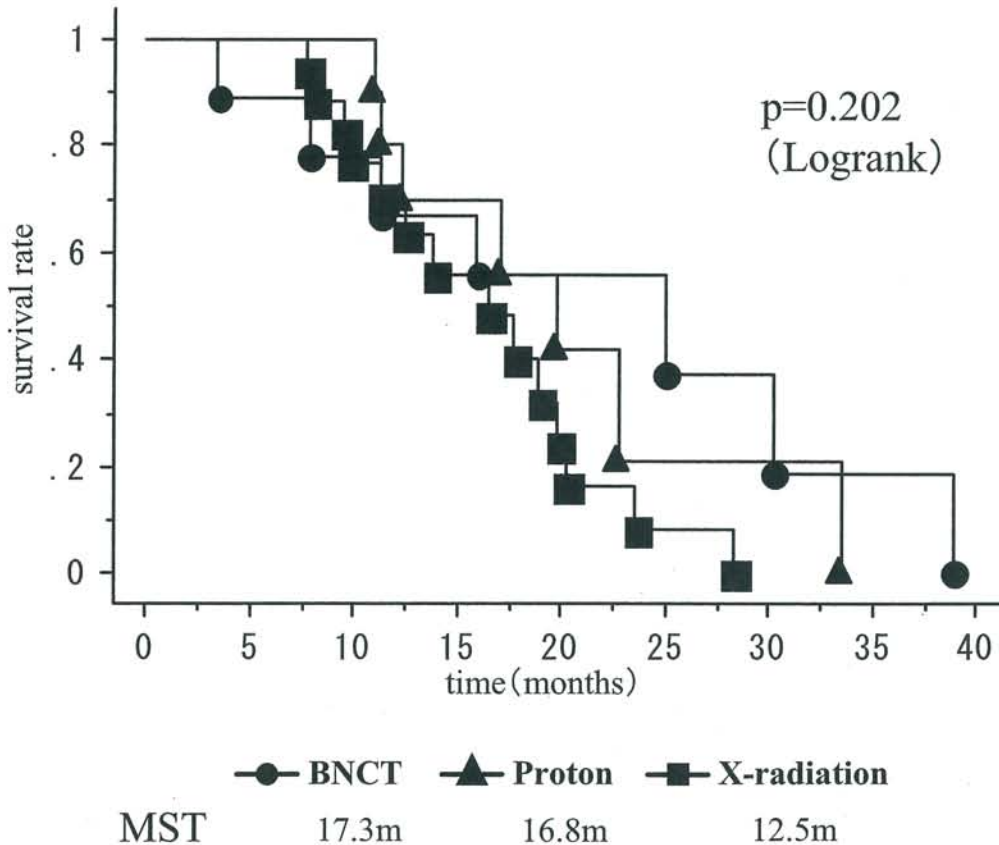
**Progression-free survival**

非再発期間に関しては、Proton・BNCTではX線分割照射に比べて良い傾向がみられた(Fig.4)。中央値と比較すると、Protonで8.5ヶ月・BNCTで13.4ヶ月であり、X線分割照射の5.1ヶ月に比べて延長している傾向が認められた。

**Over all survival**

生存期間に関しては観察期間が不十分である。中間評価としての生存期間中央値はX線分割照射の12.5ヶ月に対して、Protonでは16.8ヶ月・BNCTでは17.3ヶ月であった(Fig.5)。

## Cumulative Survival Rate



**Fig.4**

## Progression-Free Survival

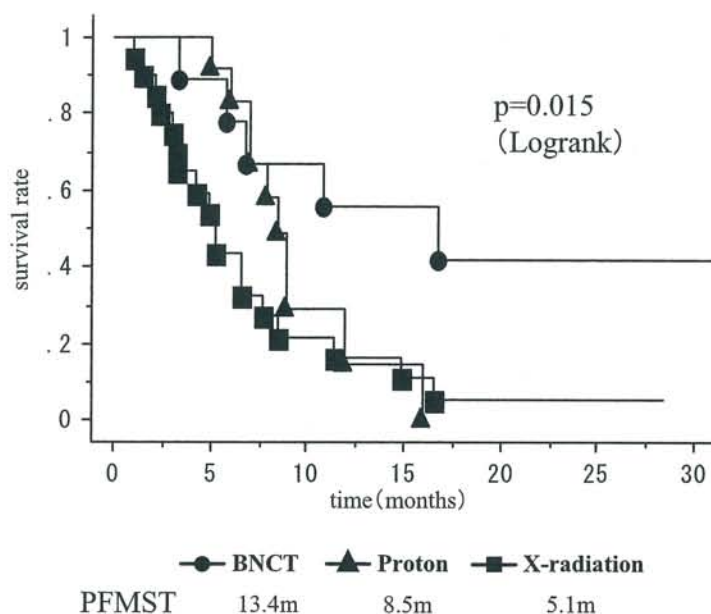


Fig.5

### 【考察】

今回の中間評価では、X線分割照射と比較してProtonおよびBNCTを行った群において非再発期間が延長する傾向がみられている。さらなる症例の蓄積や治療法の改良が必要であることは言うまでもないが、このProton, BNCTを用いた粒子線治療プロトコルにより、ここ数十年治療成績の改善していないGBMに対する治療予後の改善が期待できる。

悪性グリオーマに対する術後補助療法としてのX線分割照射については、複数のrandomized control studyでその有効性が認められており、GBMでは60Gy程度までの治療で生存期間の延長と線量依存性が示されている<sup>2-7)</sup>。しかし、60Gyを超える高線量治療の効果に関しては、その腫瘍抑制効果と相反する正常脳への影響の観点からcontroversialであり、十分なevidenceは得られていないのが現状である。

Fitzekら<sup>8)</sup>によって、陽子線とX線の過分割照射法で約90Gyを与えた臨床試験で生存期間中央値20ヶ月程度への延長とRTOG各クラスでの生存期間延長が示されているのを初めとして、60Gyの通常分割外照射に20GyのSRT boostを追加した試験<sup>9)</sup>、80-90Gyの高線量過分割外照射の試験<sup>10)</sup>でも生存率の向上が報告されている。これらに伴い高線量照射に伴うradiation necrosisの増加および90Gy照射域の近傍(70-80Gy)からの腫瘍再発も認められており、さらなる工夫の必要性が示唆されている<sup>8)</sup>。

一方で、60Gyの通常分割外照射に15-24GyのSRSを

追加した試験<sup>11)</sup>、過分割照射法により64.8-81.6Gyを与えた試験では<sup>12)</sup>、生存率の改善がみられなかったと結論付けられている。これらの試験においては、線量増加に伴うradiation necrosisの有意な増加は報告されておらず、治療効果の得られなかった原因としては線量の不足が最も考えうる。これから、悪性グリオーマの局所制御には90Gyを超える線量が必要であると推察される。ただし、正常脳の耐容線量の観点から考えると、過度の線量増加は副作用の発現頻度を増加させる危険性があり、何らかの対応策が必要である。

SRT、SRS、ガンマナイフ、IMRT等のX線やγ線を用いた照射法も近年改良が加えられている。しかしこれらは線量分布の面ではブラッグピークを有するProtonには及んでおらず、腫瘍の形態が複雑である場合には、周囲正常脳障害の観点から、90Gyを超える線量を安全に照射することは困難であると考えられる。我々の用いているProton-protocol・BNCT-protocolでは、腫瘍に対する領域選択性(Proton)・ホウ素の移行による生物学的選択性(BNCT)により一定の工夫を行っており、高線量の照射を行うと同時に正常組織障害を最低限に抑えることを目指している。今後さらに症例を蓄積して治療効果を慎重に確認していくことにより、これら粒子線を用いた治療が悪性グリオーマに対するX線分割照射による放射線治療に対しBreakthroughとなることを期待している。

【文献】

- 1) Barnholtz-Sloan JS et al : Relative survival rates and patterns of diagnosis analyzed by time period for individuals with primary malignant brain tumor, 1973-1997. *J Neurosurgery* 99 : 458-466, 2003
- 2) Kristiansen K et al : Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV: Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time : A prospective multicenter trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. *Cancer* 47 : 649-652, 1981.
- 3) Sandberg-Wollheim M et al : A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and the lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grade 3 and/or 4. *Cancer* 68 : 22-29, 1991.
- 4) Walker MD et al : Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas : Cooperative clinical trial. *J Neurosurgery* 49 : 333-343, 1978.
- 5) Walker MD et al : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5 : 1725-1731, 1979
- 6) Walker MD et al : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303 : 1323-1329, 1980.
- 7) Bleehen NM et al : A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 64 : 769-774, 1991
- 8) Markus M.Fitzek et al : Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme : results of a phase II prospective trial. *J Neurosurgery* 91 : 251-260, 1999
- 9) Brigitta G.Baumert et al : Fractionated stereotactic radiotherapy boost after post-operative radiotherapy in patients with high-grade gliomas. *Radiotherapy and Oncology* 67 : 183-190, 2003
- 10) Minoru Tanaka et al : High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma : a historical comparison. *Lancet Oncol*.6 : 953-60, 2005.
- 11) Luis Souhami et al : Randomized comparison of stereotactic radiosurgery followed by conventional radiotherapy with carmustine to conventional radiotherapy with carmustine for patients with glioblastoma multiforme : Report of Radiation Therapy Oncology Group 93-05 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 60 : 853-860, 2004.
- 12) Nelson DF et al : Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0Gy in 1.2Gy B.I.D. fractions : Report of the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 83-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 25 : 193-207, 1993.
- 13) St Clair W.H. et al : Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 58 : 727-734, 2004.
- 14) Bolsi A et al : Radiotherapy of small intracranial tumours with different advanced techniques using photon and proton beams : a treatment planning study. *Radiotherapy and Oncology*. 68 : 1-14, 2003.

# 星細胞腫grade3/4に対するACNU vs ACNU+PCZ による第II/III相試験(JCOG 0305臨床試験)

A phase II/III study for astrocytoma grade 3 and 4 using  
ACNU versus procarbazine and ACNU : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 0305)

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

渋井 壮一郎、宮北 康二、大西 晶子、成田 善孝、野村 和弘

JCOG脳腫瘍グループ\*

### 【はじめに】

1970年代より欧米では、悪性グリオーマに対する多施設共同試験が行われ、この疾患に対するエビデンスの蓄積がなされてきたのに対し、国内ではそのような基盤が構築されておらず、世界に発信できるエビデンスが存在しないと言っても過言ではない<sup>1-4)</sup>。悪性グリオーマに対する化学療法剤として、国内でひろく用いられているnimustine hydrochloride (ACNU) さえもTakakuraら<sup>5)</sup>の第III相試験の結果があるのみで、その結果としては術後の放射線単独治療群に比べ、ACNU併用の放射線治療が生存率において有意な差をもって優れているというものではなかった。すなわち、国内においては、悪性グリオーマに対する標準治療が存在しているとは言えず、community standardとしてACNUが用いられているに過ぎない。このような状況下で、平成14年、厚生労働科学研究費の補助により、国内における標準的治療を確立する目的

でJCOG脳腫瘍グループが結成され、星細胞腫grade3および4に対する多施設共同試験が開始された。

### 【日本臨床腫瘍研究グループ

(Japan Clinical Oncology Group ; JCOG) とは

JCOGは1978年厚生省がん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 末舛恵一)を前身とし、1987年「固形がんの集学的治療の研究」班(主任研究者 下山正徳)を経て1990年設立された。その目的は、当時、国内の各施設、各グループで個別に実施され、その解析方法も曖昧であった臨床研究をエビデンスとなり得る科学的研究にするための支援であり、国立がんセンターに置かれた統計センターがその基礎となった。現在、約190の医療機関、400の診療科が参画し、主に第II相・第III相臨床試験を行って新治療の効果の評価や標準治療の確立に努めている (Fig.1)。

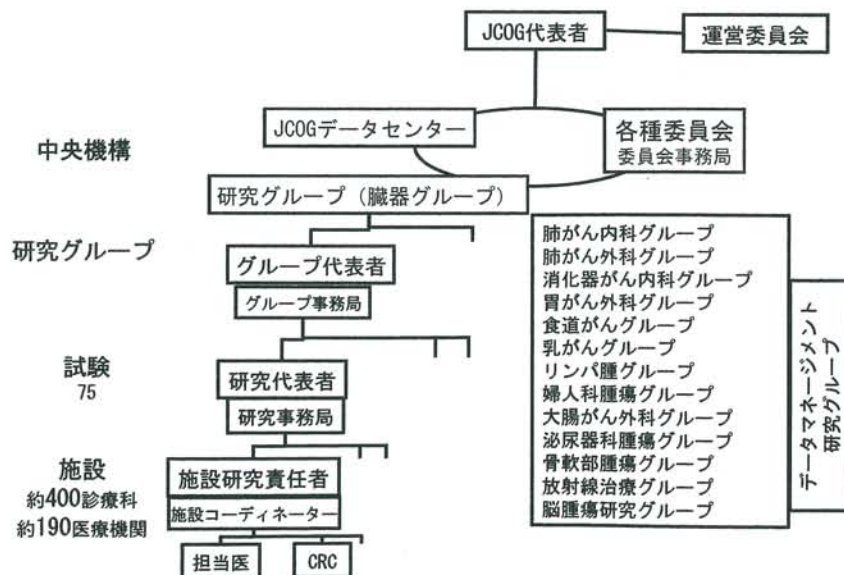


Fig.1  
JCOGの機構

JCOG脳腫瘍グループについては、2002年度に厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床事業(現がん臨床研究事業)」の「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者 渋井壮一郎)」班が母体となり、JCOG内13番目の臓器グループとして組織された。2003年には同研究事業「転移性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者 嘉山孝正)」班も加わり、国立がんセンター中央病院に事務局を置き、悪性グリオーマおよび転移性脳腫瘍に関するJCOG臨床研究を実施している。今回は、現在登録進行中である星細胞腫grade 3/4に対する臨床研究について紹介する。

#### 【JCOG脳腫瘍グループによる臨床試験】

JCOG 0305臨床試験は「星細胞腫grade3・4に対する化学放射線治療としてのACNU単独療法とProcarbazine+ACNU併用療法とのランダム化比較試験(Phase II/III試験)」というタイトルで、国内における悪性神経膠腫の標準治療を確立することを目的としている<sup>6)</sup>。国内においては悪性神経膠腫に対し、術後にACNUを併用した化学放射線治療が広く用いられているが、脳腫瘍全国統計による5年生存は、星細胞腫grade 3(退形成性星細胞腫)で23%、grade 4(膠芽腫)では7%に過ぎない<sup>7)</sup>。その原因のひとつが、nitrosourea系抗癌剤に対する耐性機構O<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)であるとされている。MGMTはnitrosourea系薬剤によってmethyl化されたguanineからそのmethyl基を奪い、DNA二重らせん間架橋形成を防ぐことにより耐性を発揮する。ProcarbazineもO<sup>6</sup>-alkylguanineを形成することから、procarbazineで前処置をすることにより、それによって形成されたO<sup>6</sup>-methylguanineのmethyl基に作用することでMGMTが消費され、その結果nitrosourea系抗癌剤の効果を上げることが期待できる。Valavanisら<sup>8)</sup>の行ったラットでの実験でもprocarbazineを投与することで、肝臓、骨髄、リンパ節、白血球中のO<sup>6</sup>-methylguanineの上昇がみられ、同時にMGMTの低下を確認している。これを受けてBrandesら<sup>9)</sup>は再発glioblastoma 58例に対し、day 1-5にprocarbazine 100mg/m<sup>2</sup> 5日間経口投与、day 3および5にBCNU 80mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与、day 3にvincristine 1.4mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与という治療法を8週ごとに繰り返し、complete response 6例(10.3%)、partial response 11例(19.0%)という治療効果を得ている。これらの事実をもとにprocarbazineをACNUに先立って投与する方法を新治療とし、従来のACNU単独療法との効果を比較し、国内での標準的治療法を確立する臨床試験を開始するに至った。

#### 【JCOG 0305プロトコール】

JCOG 0305 臨床試験の概要は下記のとおりである。

#### 1. 適格基準

- 1) 手術または生検により、組織診断が星細胞腫 grade 3または4と証明されている。
- 2) 術前の画像診断により、腫瘍体積の50%以上が Tent 上に存在すると考えられる。
- 3) 術前MRIにて、視神経・嗅神経・下垂体に腫瘍を認めない。
- 4) 術前MRIにて、多発病変・播種のいずれも認めない。
- 5) 60Gyまで照射される計画照射体積が脳の1/3未満と考えられる。
- 6) 星細胞腫手術(摘出またはもしくは生検)後、3日以降14日以内である。
- 7) 登録時年齢が20歳以上69歳以下である。
- 8) ECOGによるperformance status (PS) 0, 1, 2もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS 3のいずれかである。
- 9) 星細胞腫Grade 3・4に対して初回治療例である。
- 10) 他のがん種に対する治療も含め、放射線治療・化学療法いずれの既往もない。
- 11) 下記のすべての条件を満たす。
 

白血球	≥3,000/mm <sup>3</sup>
ヘモグロビン	≥8.0g/dl
血小板数	≥100,000/mm <sup>3</sup>
GOT	≤100 IU
GPT	≤100 IU
クレアチニン	≤1.5mg/dl
- 12) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、同意の確認を患者本人の定める代筆者の署名によって行ってもよい。

#### 2. 除外基準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断されるcarcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)
  - 2) 治療が必要な髄膜炎および肺炎を合併。
  - 3) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
  - 4) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
  - 5) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併。
  - 6) 3ヶ月以内の心筋梗塞の既往、もしくは不安定狭心症を有する。
  - 7) 肺線維症もしくは間質性肺炎の既往を有する。
- 対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、データセンターに連絡する。連絡を受けたデータセンターでは、

施設、組織診断(grade 3かgrade 4か)、年齢(60歳未満か60歳以上か)、術後3日以内に撮影されたMRIで残存腫瘍があるかないかの4点を割付調整因子としてランダム割付を行う。

3. プロトコール治療 (Fig.2)

JCOG データセンターに登録された症例はランダム割付され、A群としては、放射線照射第1日目および36日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与し、さらに8週ごとに同様の化学療法を12コース行う。B群では、放射線照射第1日目および第36日目より10日間procarbazine 80mg/m<sup>2</sup>を経口投与し、服用8日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。これもその後8週ごとに12コース繰り返す。放射線治療はCTによる3次元治療計画に基づいて行い、摘出腔および残存腫瘍に2cmのマージンをつけた領域に60Gy、MRIのT2強調画像+2cmの領域に50Gyの照射を行う。ただしマージンについては、脳幹、視神経、網膜の耐容線量を優先し、縮小可としている。

4. エンドポイント

本試験は、ランダム化第II/III相試験として実施される。即ち、procarbazineを先行投与しACNUを静脈内投与する治療法について、第II相試験が行われていないため、ランダム割付後、B群56例について6ヶ月生存割合をprimary endpoint、有害事象発生割合をsecondary endpointとして解析する。この際、6ヶ月生存の閾値80%、期待値は90%と設定し、 $\alpha=0.1$ ,  $\beta=0.2$ として予定症例数を算出した。

第II相レベルを通過した場合、そのまま第III相試験に移行する。第III相でのprimary endpointは生存期間、secondary endpointは無増悪生存期間、奏効割合、

完全奏効割合、有害事象とした。ここでは、第II相段階対象集団におけるgrade 3とgrade 4の症例数比を2:3と仮定し、ACNU群の2年生存割合をgrade 3,4でそれぞれ50%, 20%と予想する。期待されるACNU・procarbazine併用群の生存期間がハザード比で1/1.35以下(2年生存割合で星細胞腫grade 3およびgrade 4でそれぞれ59.8%, 30.4%以上)であるかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録5年、追跡2年、 $\alpha=0.05$ (片側)、検出力75%とすると必要症例数は合計284例、10%程度の不適格例を想定して、両群合計310例を予定登録数とした。

本試験プロトコールは、2004年3月にJCOG委員会の承認を受け、倫理審査委員会を通過した施設より順次登録が開始された。同年6月に第1例目の登録がなされ、その後若干予想を下回るペースであるが、2005年12月には70症例を突破した。

【おわりに】

原発性脳腫瘍の発生率は、10万人に11~12人とされ、その内、今回対象とした星細胞腫grade 3およびgrade 4は14%を占めるに過ぎない。このような希少疾患に対する臨床研究では、多施設共同試験が必須であるが、今まで国内の脳腫瘍治療分野では、そのような基盤が構築されておらず、エビデンスとなり得る研究結果に乏しかった。今回、JCOG脳腫瘍グループでの臨床試験が開始されたことにより、質の高いデータ管理のもとでの臨床研究が実施されることになり、今後の脳神経外科領域で臨床研究の方向づけとなるものと期待される。

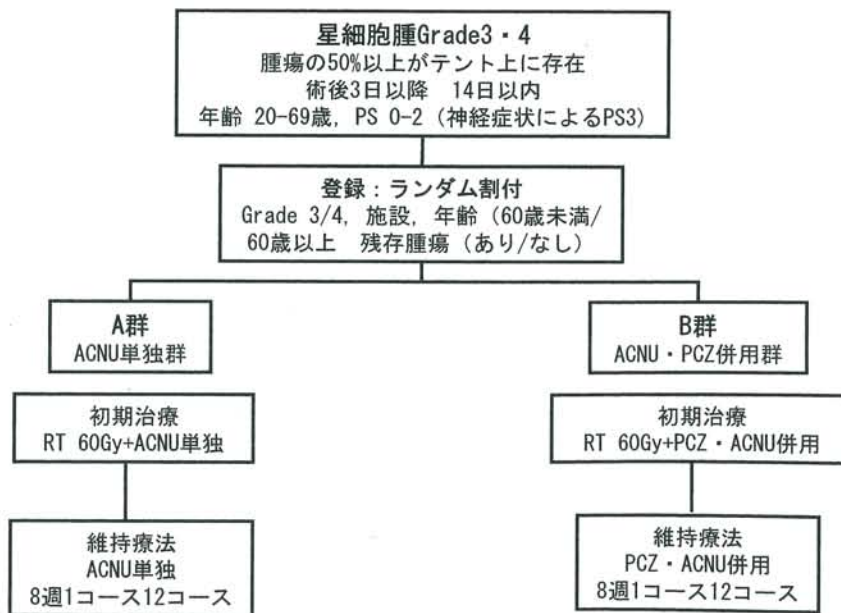


Fig.2

JCOG 0305プロトコールシエマ



【文献】

- 1) Walker MD, Green SB, Byar DP, et al : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. N Eng J Med 303 : 1323-1329, 1980
- 2) Chang CH, Harton J, Schoenfeld D, et al : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. Cancer 52 : 997-1007, 1983
- 3) Green SB, Byar DP, Walker MD, et al : Comparisons of carmustine, procarbazine and high-dose methylprednisolone as additions surgery and radiotherapy for the treatment of malignant gliomas. Cancer Treatment Reports 67 : 121-133, 1983
- 4) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiation Oncology Biol Phys 5 : 1725-1731, 1979
- 5) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 64 : 53-7, 1986
- 6) Shibui S : A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG). Neurol med chirur 44 : 220-221, 2004
- 7) Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996) 11<sup>TH</sup> Ed. Neurol Med-chirur 40 (suppl), 2003
- 8) Valanvanis C, Souliotis VL, Kyrtopoulos SA : Differential effects of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O<sup>6</sup>-methylguanine and the depletion and recovery of O<sup>6</sup>-alkylguanine-DNA aryltransferase in rat tissues. Carcinogenesis 15 : 1681-1688, 1994
- 9) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, et al : A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiform. Cancer 82 : 355-361, 1998

\* JCOG脳腫瘍グループ

代表 野村 和弘(国立がんセンター中央病院)

事務局 渋井 壮一郎(国立がんセンター中央病院)

JCOG 0305研究グループメンバー(順不同)

澤村 豊(北海道大学)、隈部俊宏(東北大学)、嘉山孝正(山形大学)、高橋英明(新潟大学)、  
浅井昭雄(埼玉医科大学)、西川 亮(埼玉医科大学)、藤巻高光(帝京大学)、  
村垣善浩(東京女子医科大学)、矢崎貴仁(慶応義塾大学)、永根基雄(杏林大学)、  
田中克之(聖マリアンナ医科大学)、藤堂具紀(東京大学)、倉津純一(熊本大学)、  
角 美奈子(国立がんセンター中央病院)、中村博彦(中村記念病院)、南田善弘(札幌医科大学)、  
河内正人(三愛病院)、別府高明(岩手医科大学)、吉田 純(名古屋大学)、橋本信夫(京都大学)、  
松村 明(筑波大学)

## 著明な形質細胞浸潤を伴う頭蓋内嚢胞性偽腫瘍

Cystic intracranial pseudotumor with prominent plasma cell infiltration

防衛医科大学校 脳神経外科 検査部病理\*

大村 朋子、小林 弘明、鈴木 隆元、小野 健一郎、大谷 直樹、  
長田 秀夫、都築 伸介、苗代 弘、島 克司、島崎 英幸\*、相田 真介\*

### 【はじめに】

大脳鎌硬膜に付着し脳内に連続する嚢胞性病変で、緩徐進行性の片麻痺を呈し歩行不能となった63歳の男性症例を経験した。病理所見は、硬膜に連続する形質細胞が目立つ脳内炎症性病変で、浸潤している形質細胞は免疫組織染色の結果 polyclonal であることから腫瘍性病変は否定された。plasma cell granuloma を疑うが、繊維性組織は硬膜由来で、壊死巣を包囲する類上皮細胞は認めず、肉芽組織とは断定できず、診断の確定には至っていない。同様の症例は、文献上、過去に報告が無く<sup>1-16)</sup>、稀な症例と思われる。術前の画像診断と病理所見を中心に報告する。

### 【症例】

2年来の緩徐進行性の右片麻痺があるも放置していた。3ヶ月前から、右下肢の麻痺は進行しMMT3に低下。歩行不能となり近医受診し、頭部CTとMRIで前頭葉の嚢胞性病変を認め当科へ紹介された。

頭部CTとMRIで左前頭葉内に6cm弱の嚢胞性病変と周囲の浮腫、およびこれと接して大脳鎌に接する均一に造影される小結節性病変を認めた。嚢胞壁は部分的に淡く造影された (Fig.1)。嚢胞の主座は運動

野にあった。大脳鎌嚢胞性髄膜腫との術前診断で手術を施行。硬膜に接する結節性病変と脳内の嚢胞には明らかな連続は見だし難かった。嚢胞性病変は正常脳との境界が不鮮明で部分摘出にとどめた。

病理診断は、少数のリンパ球 (Lymphocyte Common Antigen (LCA) 陽性 (Fig.2)、部分的にL-26 (pan B-cell marker) 陽性 (Fig.3)、および部分的にUCHL-1 (Pan T-cell marker) 陽性 (Fig.4)) と、高度の形質細胞浸潤を認める炎症性病変で (Fig.5)、免疫組織化学的に浸潤形質細胞には $\kappa$ 鎖と $\lambda$ 鎖陽性細胞がほぼ同量認められ (Fig.6,7) light chain restrictionは認めない。さらに浸潤形質細胞はLCA陰性、L-26陰性、UCHL-1陰性、Epithelial membrane antigen (EMA) 陰性、部分的にIgG陽性 (Fig.8)、IgA陽性 (Fig.9) であった。嚢胞内容は粘液様物質で周辺に、やはり変性した形質細胞を認めた (Fig.10)。摘出した組織には、壊死組織、細菌、真菌、細胞内封入体は、いずれも認めなかった。

術後、CT上著明なmass effectの軽減を認め、右片麻痺も直後からMMT4へ改善した。術後4ヶ月経過した現在、右下肢の筋力はMMT5となり、画像上嚢胞性病変の再発は無い。

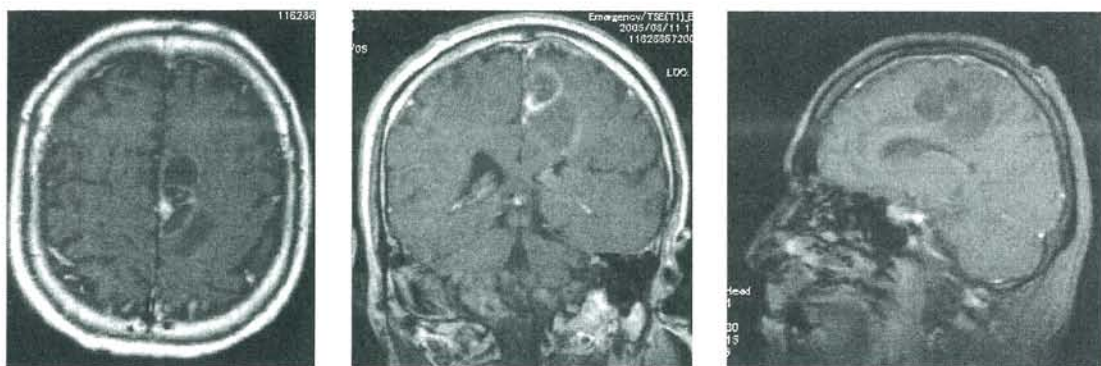
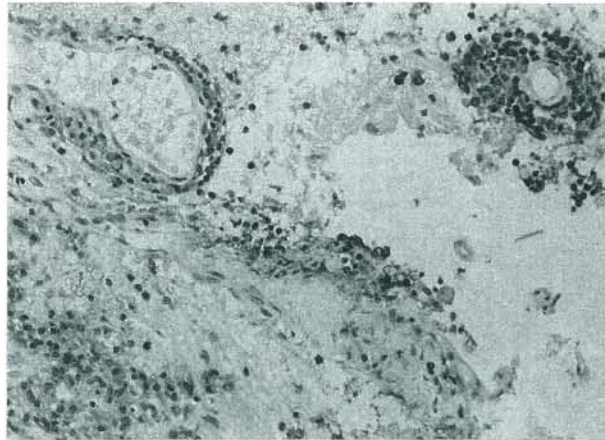
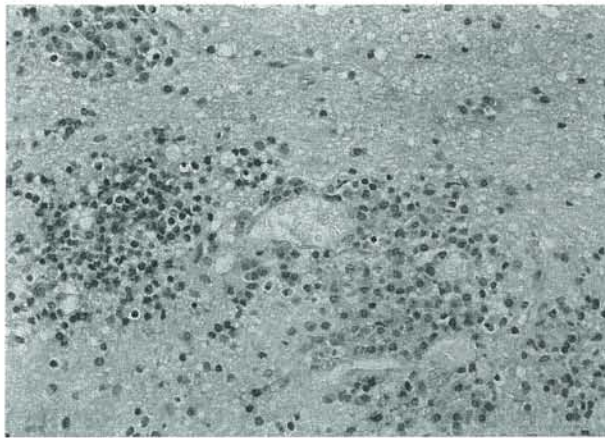


Fig.1  
頭部造影MRI, T1強調画像、軸位、冠状断、矢状断



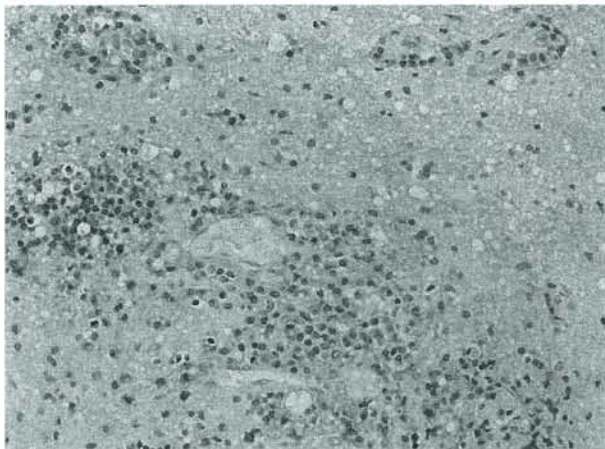
**Fig.2**

Lymphocyte Common Antigen (LCA) 免疫染色：LCA陽性のリンパ球の血管周囲腔への集族を認める。



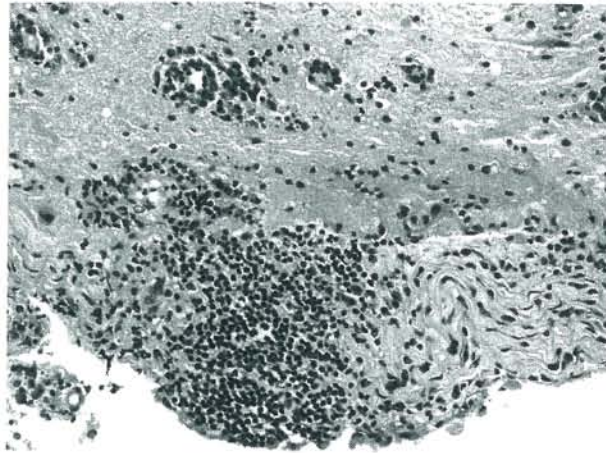
**Fig.3**

L-26 (pan B-cell marker) 免疫染色：散在する陽性リンパ球を認める。



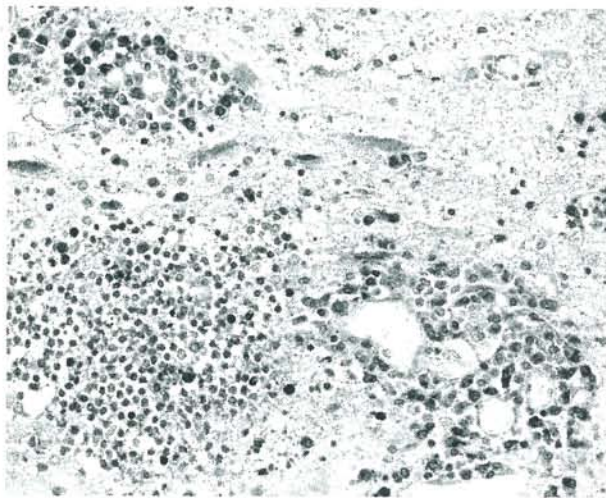
**Fig.4**

UCHL-1 (Pan T-cell marker) 免疫染色：散在する陽性リンパ球を認める。



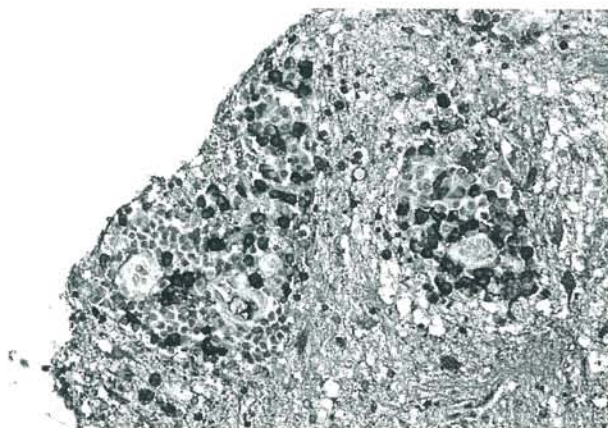
**Fig.5**

HE染色：神経膠組織と軟膜および僅かに神経細胞を含む組織に軽度の毛細血管の増生が見られ、その周囲を主体として、少数のリンパ球を混じる高度の形質細胞浸潤を認めた。硬膜に由来すると思われる繊維性組織も認める。



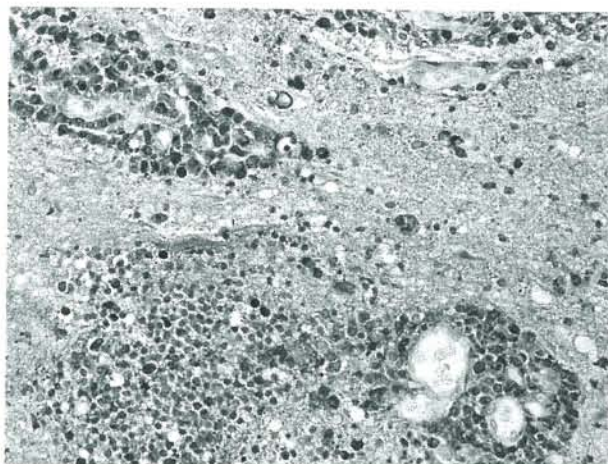
**Fig.6**

$\kappa$ 鎖免疫組織化学：浸潤形質細胞に $\kappa$ 鎖陽性細胞を認める。

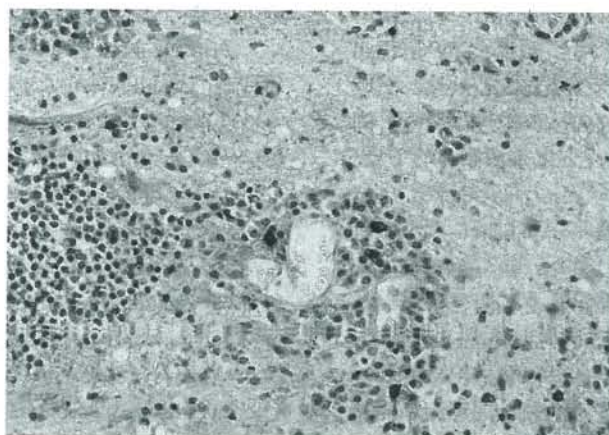


**Fig.7**

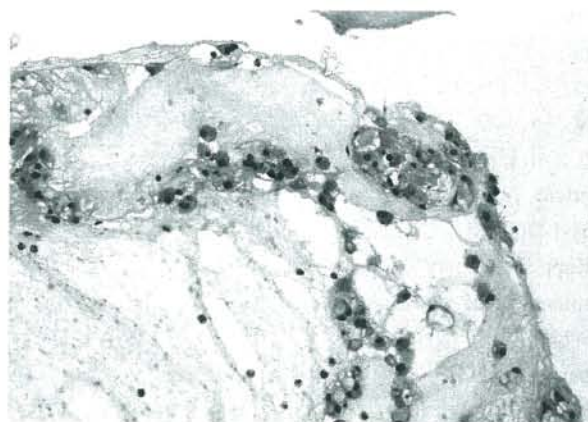
$\lambda$ 鎖免疫組織化学：浸潤形質細胞に $\lambda$ 鎖陽性細胞を認める。



**Fig.8**  
IgG免疫組織化学：多くの浸潤形質細胞が陽性を示す。



**Fig.9**  
IgA免疫組織化学：散在性に形質細胞が陽性を示す。



**Fig.10**  
嚢胞内容は粘液様物質で周辺に変性した形質細胞を認める。

## 【考 察】

頭蓋内病変の画像診断において、extra-axialか intra-axialかが重要である。本症例は、硬膜に接する均一に造影される小指頭大の結節性病変とこれに接して嚢胞壁が部分的に造影される多胞性の嚢胞性病変をみとめた。術中所見と病理所見から、造影効果の強い小結節は肥厚した硬膜そのもので、内部に少数の細胞浸潤を伴っていた。嚢胞は完全に脳内病変で、それぞれ交通は無く、嚢胞壁は血管の増生を伴う厚い物(これは淡く造影された)と、白色で平滑、血管増生は目立たない物があった。神経膠組織と軟膜および僅かに神経細胞を含む組織には軽度の毛細血管の増生が見られ、その周囲を主体として、少数のリンパ球を混じる高度の形質細胞浸潤を認めた。免疫組織化学的に浸潤している形質細胞はpolyclonalで、形質細胞腫は否定された。plasma cell granulomaを疑うが、病変の全体像は明らかではなく、繊維性組織は硬膜と軟膜由来と思われ、壊死巣を包囲する類上皮細胞は認めず、肉芽組織とは断定できないと考えた。

本症例は、広義のplasma cell granulomaの可能性があるが、過去に報告されている頭蓋内plasma cell granuloma<sup>1-12,16</sup>は、いずれも画像上solid massで、文献上、嚢胞性のplasma cell granulomaの報告は無く、画像診断上も稀な病変と思われる。鑑別診断としては、形質細胞浸潤を伴う髄膜腫<sup>13</sup>も考えられるが、EMA陰性で、かつmeningoepithelial componentを認めなかったことから否定的である。また、摘出組織中に、異物、病原性微生物の存在を示唆する所見が無かったことから、local idiopathic chronic inflammation<sup>14,15</sup>としか言えず、病因は不明である。部分摘出に終わっていることから、今後、再発を念頭に注意深い経過観察を要する。

## 【文 献】

- 1) Eimoto T, Yanaka M, Kurosawa M, et al. Plasma cell granuloma (inflammatory pseudotumor) of the spinal cord meninges: report of a case. *Cancer*. 1978 ; 41 : 1929-1936
- 2) West SG, Pittman DL, Coggin JT. Intracranial plasma cell granuloma. *Cancer*. 1980 ; 46 : 330-335.
- 3) Maeda Y, Tani E, Nakano M, et al. Plasma cell granuloma of the fourth ventricle. *J Neurosurg*. 1984 ; 60 : 1291-1296
- 4) Cannella DM, Prezyna AP, Kapp JP. Primary intracranial plasma cell granuloma : case report. *J Neurosurg*. 1988 ; 69 : 785-788
- 5) Gangemi M, Maiuri F, Giamundo A, et al. Intracranial plasma cell granuloma. *Neurosurgery*. 1989 ; 24 : 591-595
- 6) Ferrer I, Garcia Bach M, Aparicio MA, et al. Plasma cell granuloma of the hypothalamic region. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989 ; 99 : 152-156.
- 7) Figarella-Branger D, Gambarelli D, Perez-Castillo M, et al. Primary intracerebral plasma cell granuloma : a light immunocytochemical, and ultrastructural study of one case. *Neurosurgery*. 1990 ; 27 : 142-147.
- 8) Gochman GA, Duffy K, Crandall PH, et al. Plasma cell granuloma of the brain. *Surg Neurol*. 1990 ; 33 : 347-352
- 9) Sitton J, Harkin J, Gerber M. Intracranial inflammatory pseudotumor. *Clin Neuropathol*. 1992 ; 11 : 36-40.
- 10) Hsiang J, Moorhouse D, Barba D. Multiple plasma cell granulomas of the central nervous system : case report. *Neurosurgery*. 1994 ; 35 : 744-747.
- 11) Le Marc'hadour F, Franssen P, Labat-Moleur F, et al. Intracranial plasma cell granuloma : a report of four cases. *Surg Neurol*. 1994 ; 42 : 481-488.
- 12) Makino K, Murakami M, Kitano I, et al. Primary intracranial plasma-cell granuloma : a case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 1995 ; 43 : 374-378.
- 13) Yamaki T, Ikeda T, Sakamoto Y, et al. Lymphoplasmacyte-rich meningioma with clinical resemblance to inflammatory pseudotumor : report of two cases. *J Neurosurg*. 1997 ; 86 : 898-904.
- 14) Weidenheim K, Campbell W, Goldman W. Atypical monoclonal plasma cell hyperplasia of the central nervous system : precursor of plasmacytoma with evolutionary considerations. *Neurosurgery*. 1989 ; 24 : 429-434.
- 15) Govender D, Chetty R. Inflammatory pseudotumor and Rosai-Dorfman disease of soft tissue : a histological continuum? *J Clin Pathol*. 1997 ; 50 : 79-81.
- 16) Shah MD, McClain KL. Intracranial plasma cell granuloma : case report and treatment of recurrence with methotrexate and 6-mercaptopurine. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 27 : 599-603.

## 出血を繰り返し、海綿状血管腫との鑑別に苦慮した脳腫瘍の一例

The brain tumor which repeated bleeding and being difficult to differential diagnosis with the cavernous angioma : Case report

北里大学医学部 脳神経外科

佐藤 公俊、岡 秀宏、宇津木 聡、谷崎 義徳、近藤 宏治、藤井 清孝

### 【はじめに】

Rhabdoidの形態を多く伴った悪性gliomaは、1991年にKepesとMoralによりはじめてMalignant rhabdoid tumours of the central nervous systemとして報告された<sup>3)</sup>。そのうちgliaへの分化をしめすものを2001年Wyattらがrahbdoid glioblastomaとして報告してから現在までに3例の報告があるのみである<sup>1,4,8)</sup>。

今回、皮質下出血を繰り返し、術前に海綿状血管腫との鑑別に苦慮したrhabdoid glioblastomaと思われる脳腫瘍の一例を経験したので報告する。

### 【症 例】

50歳、女性。タイ人。既往歴として20年来の気管支喘息の既往があり内服加療中であつた。2005年4月頃より幻聴が出現するようになった。5月16日、一過性の意識消失をきたし、近医にて頭部CT施行したが異常所見は認められず独歩にて帰宅となつた。5月17日、突然不穏状態となり精神科を受診し、頭部MRIを施行したが異常所見は認められなかつた(Fig.1)。6月15日、再び言動がおかしくなり、脳波を施行したところ左前頭側頭部に発作波を認めたため側頭葉てんかんの診断にてテグレトールの内服を開始し症状

は消失した。7月21日、徘徊などの異常行動が出現したため精神科に入院となつた。7月25日に施行した頭部CTにて左前頭葉および側頭葉に皮質下出血を認めたため当科に紹介受診となつた(Fig.2A)。

受診時、意識障害(GCS E3, V4, M6)と軽度の運動性失語を認めた。入院後、徐々に意識と失語は改善したが、8月8日、突然頭痛、嘔吐および右上肢の麻痺が出現し、頭部CTを施行したところ前回と同部位に出血を認めた(Fig.2B)。8月16日、軽度の失語を認めるのみまで改善し独歩にて退院となつた。8月29日、全身性痙攣を来し、頭部CTを施行したところ前回と同部位に3回目の出血を認めた(Fig.2C)。頭部MRIでは血腫は側頭葉と前頭葉をまたぐように存在し、血腫周囲の広範な浮腫は認めず(Fig.3)、脳血管撮影では明らかな血管奇形や腫瘍濃染像は認めなかつた(Fig.4)。Gallium-67 scintigraphyおよびsingle photon emission computed tomography (SPECT)では異常集積を認めなかつたが(Fig.5)、Thallium-201 SPECTにてearly phase(10minutes)、delay phase(3hours)とも異常集積を認めた(Fig.6)。また、血液検査にて血清のhuman chorionic gonadotropin(HCG)- $\beta$ 値は正常範囲であつた。

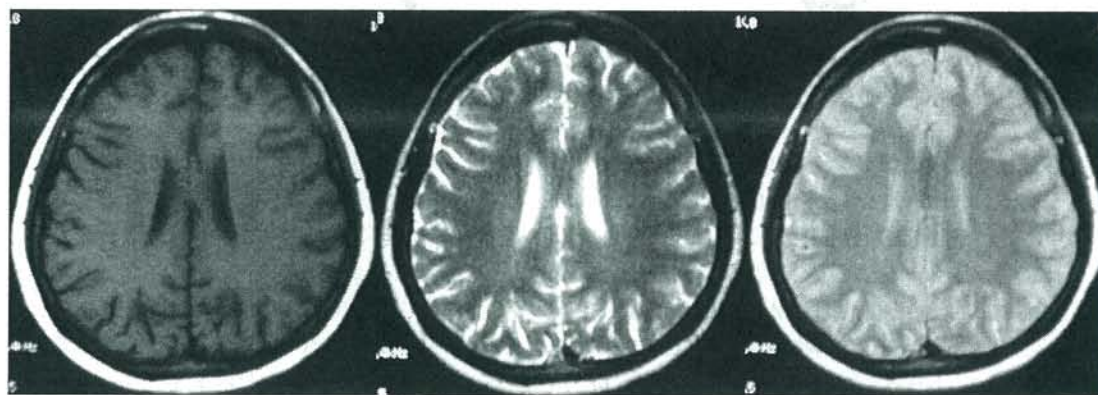


Fig.1

A

B

C

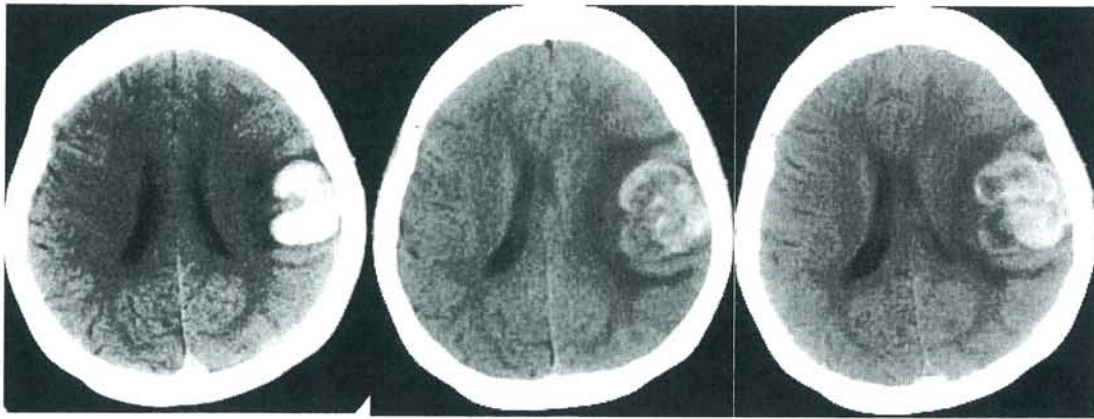


Fig.2

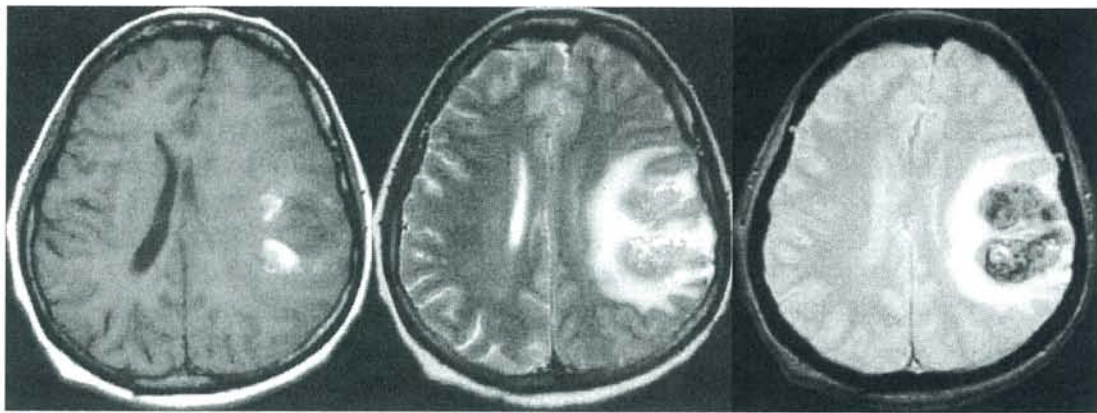


Fig.3

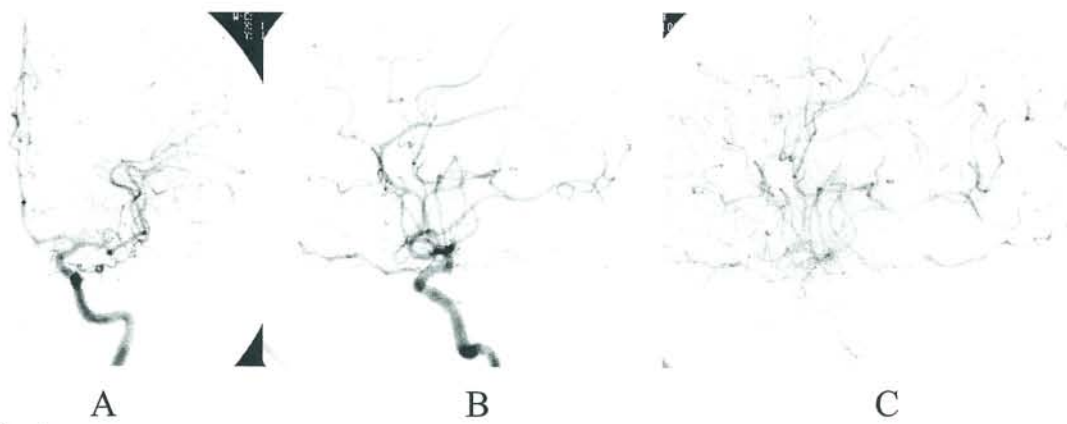


Fig.4



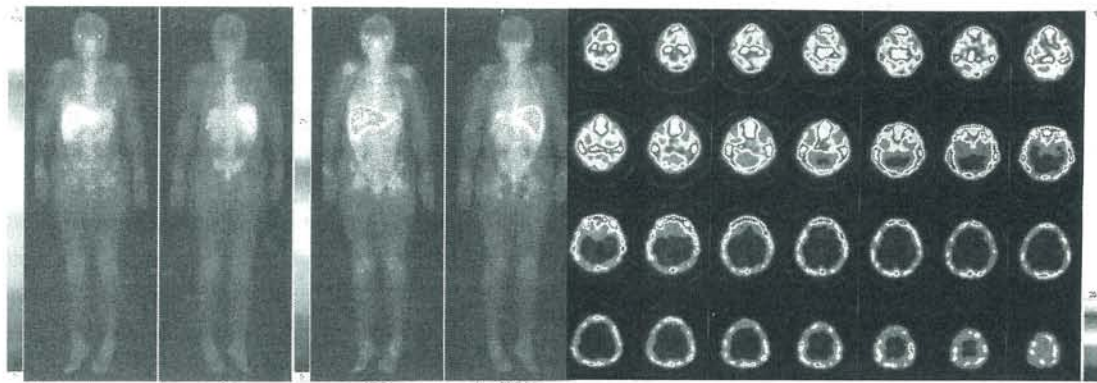


Fig.5

A

B

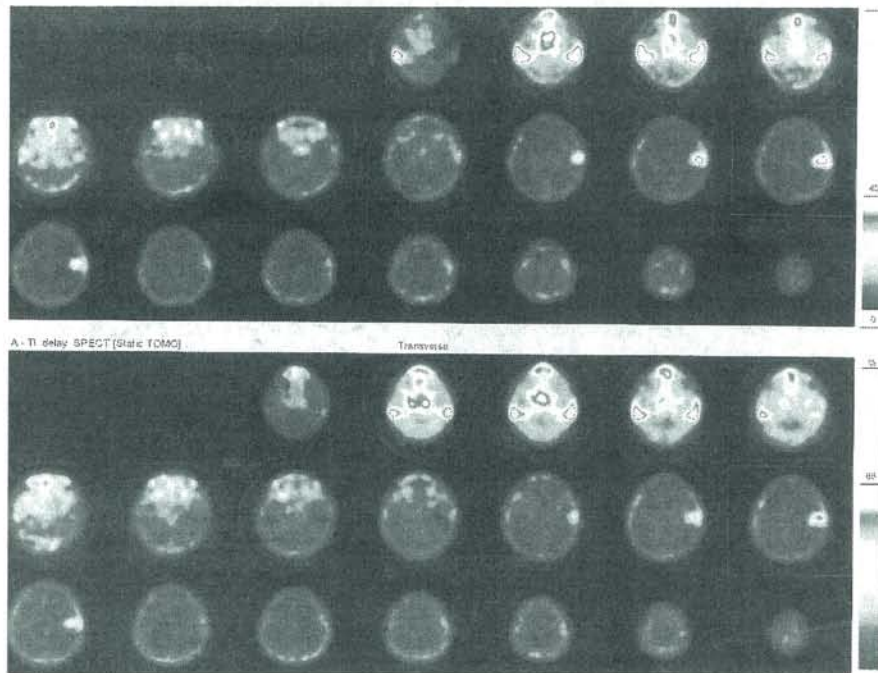


Fig.6

診断と治療の目的で9月15日、覚醒下開頭摘出術を施行した。硬膜を反転すると出血部分の組織が一部硬膜と癒着していたが容易に剥離可能であった。脳表に露出した病変の迅速病理診断は脳腫瘍であり、周囲組織を含め摘出を行った。腫瘍の多くは灰白色調の柔らかい組織に赤褐色のやや硬い組織から形成されており、出血はほとんど認められなかった。腫瘍の主座は島弁蓋にあり、シルビウス裂内の血管との癒着が強かったためこの部位の腫瘍だけは残した。術中に失語の悪化は認められなかった。術後に症状の悪化はなく、言語のリハビリテーションを行い失語は消失した。術後補充療法としてIAV (Interferon- $\beta$  600万単位、ACNU 100/m2、Vincristine 1/m2) と照射線局所照射 (60Gy) を施行した。

摘出標本の病理組織学的所見は、好酸性の胞体を豊富にもつ円形の腫瘍細胞がびまん性に増殖し、ほとんどの腫瘍細胞の核が偏在するrhabdoid様の細胞であった (Fig.7A)。腫瘍細胞は細かい突起を有し、astrocyte系の腫瘍と考えられた (Fig.7B)。核異型があり核分裂像 (Fig.7C) や壊死像 (Fig.7D) も認められた。免疫組織化学的検索では、S-100 (Fig.8A)、vimentin (Fig.8B) は共に腫瘍細胞に陽性で、GFAPも一部のrhabdoid様の細胞に陽性であった (Fig.8C)。その他、HMB-45, NF, CAM5.2, Cytokeratin, EMA, SMA, DES, HHF, CD34は陰性、MIB1 staining indexは15%であった。以上の所見より、本症例をrhabdoid glioblastomaと診断した。

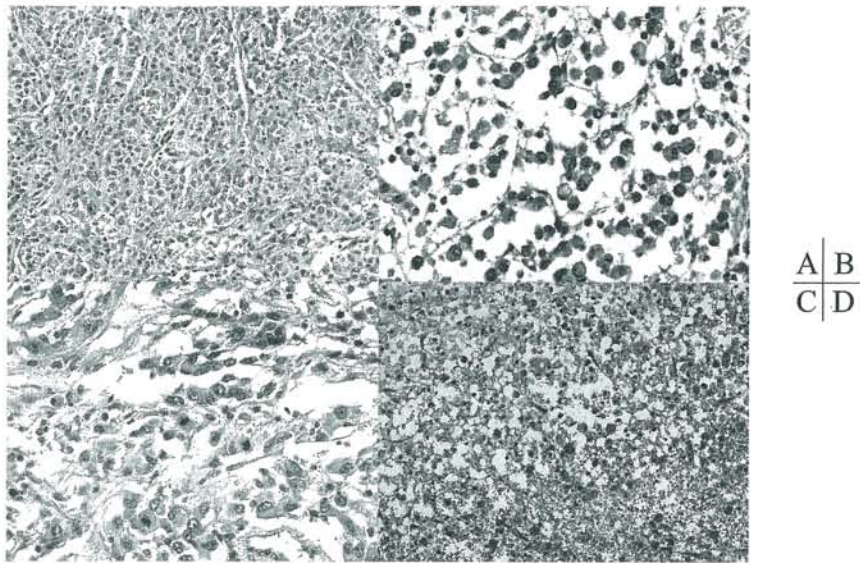


Fig.7

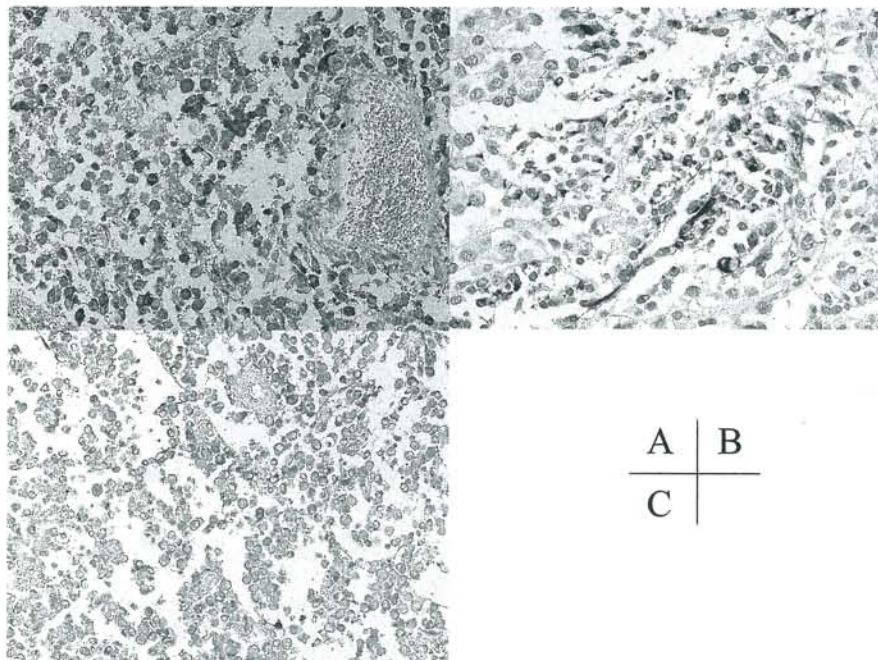


Fig.8

【考察】

Malignant rhabdoid tumor は、1978年に Beckwith and Palmer らが腎臓の Wilms 腫瘍に肉腫様変化を呈したものと報告した。その後、軟部組織や頭部、頸部、肝臓、縦隔、後腹膜、骨盤、皮膚、脳など他の場所での発生が報告されたが、その起源は未だに不明である<sup>8)</sup>。中枢神経において、Atypical Teratoid / Rhabdoid Tumor (AT/RT) と髄膜腫以外で rhabdoid の形態を示す腫瘍の報告は少ない<sup>7)</sup>。

本症例は、手術所見にて腫瘍の主座が脳実質内であり、硬膜との癒着もほとんどなかったため髄膜腫は否定的であり、免疫組織化学的検索において多胚葉に分化する傾向はなく、AT/RT とは異なるものと考えられた<sup>5)</sup>。本腫瘍細胞は細かい突起をもち、一部で GFAP に陽性であることから glia への分化傾向を持つ腫瘍であること、核異型があり核分裂像や壊死像が散見されるなど悪性の所見があることから、Rhabdoid glioblastoma が考えられた。本症例を加えた Rhab-

doid glioblastoma 4例のまとめをTable 1に示す。

本症例は、術前の脳血管撮影ではvascularityは乏しかったにも関わらず、計3回の腫瘍内出血を来した。出血を来しやすい脳の腫瘍性病変としては、glioblastoma, metastatic tumor (metastatic choriocarcinoma, malignant melanoma, bronchogenic carcinoma, hypernephroma chorioepithelioma), meningioma, oligodendroglioma, malignant lymphoma, choroid plexus papilloma, hemangioma, hemangiopericytoma, chordoma, pituitary adenoma, perivascular sarcoma, cavernous angiomaなどがある。このうち、malignant melanomaはGallium-67 scintigraphyおよびSPECTにて異常集積を認めることが多く<sup>6)</sup>、choriocarcinomaはhuman chorionic gonadotropin (HCG)-β値が上昇することが本症例と異なる。Thallium-201 SPECTにてearly phase (10minutes), delay phase (3hours)ともに異常集積を認め、悪性腫瘍であるmalignant gliomaやmetastatic tumorに一致する所見であった。過去の脳原発のmalignant rhabdoid tumorの報告では、5例中2例に出血を認めている<sup>9)</sup>。Malignant

gliomaの出血機序としてGlassらは、1: 腫瘍内血管の内膜増殖のため血管閉塞が起り、壊死、出血を来す、2: 腫瘍内血管壁は薄くもろいため、腫瘍の発育に従って歪曲され容易に出血する、3: 腫瘍細胞による血管壁浸潤による出血、を挙げている<sup>2)</sup>。本症例は、病理組織学的に腫瘍細胞が血管壁に集簇しているのが散見されたことより、易出血性の理由として上記3の機序が考えられた。

出血を繰り返し脳血管撮影でvascularityが乏しい腫瘍でも、Thallium-201 SPECTにてearly phase, delay phaseともに異常集積を認める場合は、Rhabdoid glioblastomaを鑑別診断に考慮すべきである。

【結語】

皮質下出血を繰り返し、術前に海綿状血管腫との鑑別に苦慮したrhabdoid glioblastomaと思われる脳腫瘍の一例を経験した。Rhabdoid glioblastomaの報告は少なく、今後さらに症例を積み重ねて検討を行う必要がある。

Author	Age/Sex	Location	Surgery	Radiotherapy	Chemotherapy	Relapse pattern	Outcome (survival in months)	Positive for immunohistochemical study
Wyatt(2001)	18/M	Rt. F	GTR	+	+	Regrowth + D	Dead (5)	Vimentin, EMA, GFAP, S-100, SMA
Lath(2003)	16/F	Rt. T	GTR	+	None	D	Dead (4)	Vimentin, EMA
Fung(2004)	66/M	Rt. T	GTR	None	None	Not mentioned	Short(not detailed)	EMA, GFAP, SMA
Present case	50/F	Lt. T	STR	Local 60Gy	ACNU, VCR	None	Alive (9)	Vimentin, GFAP, S-100

F: frontal, T: temporal, GTR: gross total removal, STR: subtotal removal, D: dissemination

**Table 1**  
Reported cases of rhabdoid glioblastoma

【文献】

- 1) Fung KM, Perry A, Payner TD, Shan Y 2004 Rhabdoid glioblastoma in an adult. Pathology 36 : 585-587
- 2) Glass B, Abbott KH 1955 Subarachnoid hemorrhage consequent to intracranial tumors; review of literature and report of seven cases. AMA Arch Neurol Psychiatry 73 : 369-379
- 3) Kepes JJ, Moral LA 1991 Malignant rhabdoid tumor (MRT-S) of the central nervous system (CNS) and their morphological features seen in other CNS neoplasms. J Neuropathol Exp Neurol 50 : 362
- 4) Lath R, Unosson D, Blumbergs P, Stahl J, Brophy BP 2003 Rhabdoid glioblastoma : a case report. J Clin Neurosci 10 : 325-328
- 5) Oka H, Scheithauer BW 1999 Clinicopathological Characteristics of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor. Neurol Med Chir (Tokyo) 39 : 510-518
- 6) 小須田茂 1993 ガリウムシンチグラフィの適切な使い方. 核医学. 30 : 225-230
- 7) Ronghe MD, Moss TH, Lowis SP 2004 Treatment of CNS malignant rhabdoid tumors. Pediatr Blood Cancer 42 : 254-260
- 8) Wyatt-Ashmead J, Kleinschmidt-DeMasters BK, Hill DA, Mierau GW, McGavran L, Thompson SJ, Foreman NK 2001 Rhabdoid glioblastoma. Clin Neuropathol 20 : 248-255
- 9) Yoon CS, Chuang S, Jay V 2000 Primary rhabdoid tumor of the brain : CT and MR findings. Yonsei Med J 41 : 8-16

## 脊索腫治療後に髄膜腫が発生した一例

東京女子医科大学 脳神経外科

久保 長生、川俣 貴一、田中 雅彦、天野 耕作、堀 智勝

### 【はじめに】

頭蓋内脳腫瘍に対する補助療法には各種放射線照射が重要な役割を果たしている。

しかし、比較的良性の腫瘍においては放射線照射後におこるさまざまな問題点が指摘されている。特に原発腫瘍の悪性化や異なった組織型腫瘍の発生などである。

今回、傍鞍部の脊索腫に対して陽子線を用いた照射後に髄膜腫の発生したと思われる症例を経験したので報告する。

### 【症例】

26才 女性

- ・1993年 複視で発症、近医にて下垂体部から斜台部にかけての脳腫瘍と診断。
- ・1993.8月 下垂体-斜台部腫瘍の診断で手術施行-組織診断は脊索腫である。
- ・1993.10月 同部位残存腫瘍に筑波大学にて陽子線照射治療を行なった。局所に60Gyが照射された。症状は落ち着いていたが、
- ・2002.7月 鞍内から鞍上部左側に腫瘍再発所見有り、
- ・2003.11月 経鼻的脳腫瘍摘出術(TSS)がなされた。摘出組織診断-正常下垂体と線維組織 (写真-1)
- ・2004.10月 さらに腫瘍増大、視力低下(左-0.001)が進行した。この時点までは筑波大学 臨床医学

系 脳神経外科にて治療を行なっている。その後、東京女子医科大学 脳神経外科に入院した。

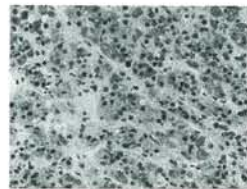
- ・2005.3月 MRIでは腫瘍は鞍上部から斜台にかけて認められた(写真-2)。
- ・2005.3.14 経鼻的腫瘍摘出術(TSS)がなされた。腫瘍は線維成分の多い組織で組織学的には髄膜腫である。組織学的には悪性像は見られない。MIB-1=2.1%とやや高値である。一部に脊索腫を認めるがきわめてわずかである(写真-3)。第2回目の術後よりさらに視力低下が進行する。
- ・2005.9月 術前MRIでは写真-4のごとく腫瘍はさらに鞍上部進展を来たしている。
- ・2005.9.14 3回目の手術は視神経への浸潤も考えられているので、開頭にて腫瘍摘出術を行なった。腫瘍は視神経に浸潤している。  
写真-5のごとく腫瘍は線維成分の多い腫瘍で髄膜腫である。核異型や壊死像は認められなく、meningotheial meningioma with fibrous componentsと診断した。MIB-1=1.4%である。腫瘍は写真-6のごとく視神経組織に浸潤している。しかし、この部分の腫瘍細胞にも異型性は見られない。この摘出組織には脊索腫の所見は全く認められない。

写真-1

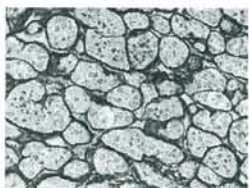
2003.11 再発時の病理筑波大学 臨床医学系 脳神経外科での摘出標本



A



B



C

写真-1-A, B: HE染色

写真-1-C: 鍍銀染色

正常下垂体でLCA, EMAなどの免疫染色を追加したが髄膜腫、脊索腫の所見なく、下垂体組織である。

写真-2: 2005.3当院来院時 手術前のMRI

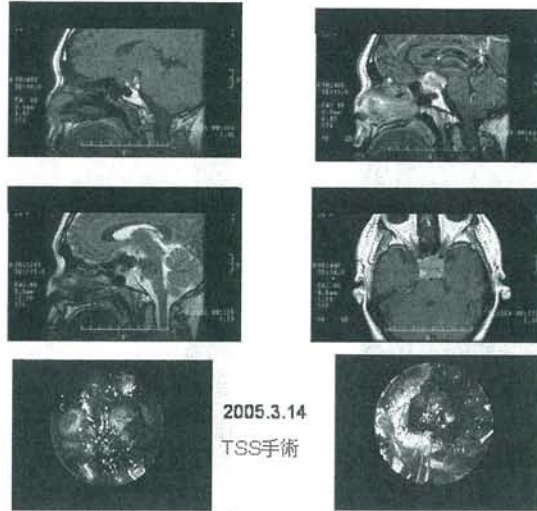
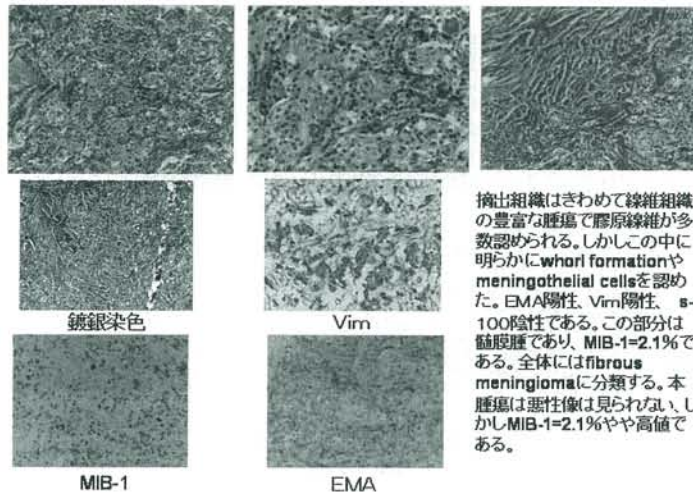
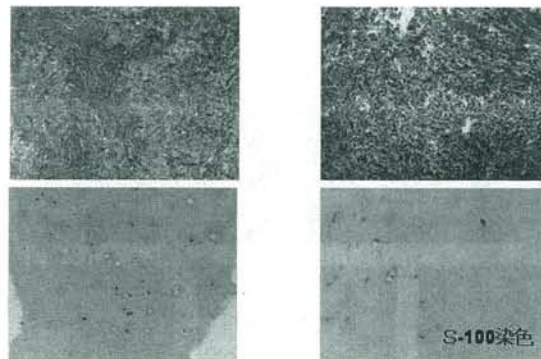


写真-3 2005.3.14手術時の病理組織像 NP:2005079



摘出組織はきわめて線維組織の豊富な腫瘍で膠原線維が多数認められる。しかしこの中に明らかにwhorl formationやmeningothelial callsを認めた。EMA陽性、Vim陽性、s-100陰性である。この部分は髄膜腫であり、MIB-1=2.1%である。全体にはfibrous meningiomaに分類する。本腫瘍は悪性像は見られない、しかしMIB-1=2.1%やや高値である。

写真-3 2005.3.14手術時の病理組織像 NP:2005079NP:2005079



左上2枚はHE染色で髄膜腫の所見である。  
下2枚の組織は右側に見られ、大部分は軟骨様であるがs100陽性で空胞構造を認めることより本組織は1993年時の脊索腫の一部と考える。

写真-4

2005.3月第2回目の手術を行なったが、再度視力障害が進行する。  
2005.9の手術前のMRI: 腫瘍の増大が認められた2005.9.14 開頭腫瘍摘出術を行なった。

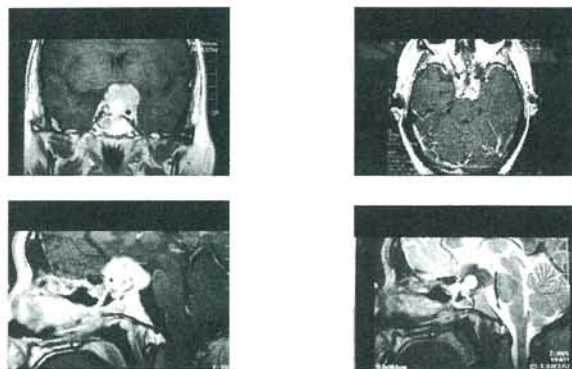
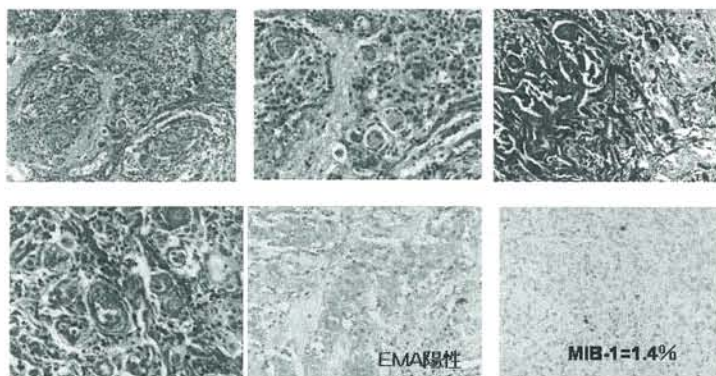
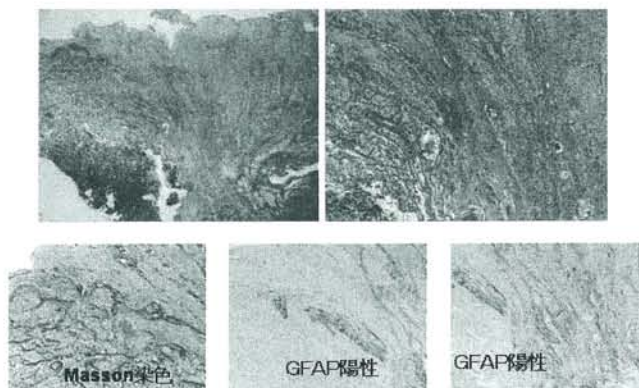


写真-5: 2005.9.14 開頭腫瘍摘出術 病理組織像-1 NP:2005294



腫瘍細胞は定期的なmeningothelial meningioma with fibrous componentsでwhorl formationなどを認める。EMA陽性、Vim陽性である。核異型はほとんどなく、核分裂像はみられない。繊維組織の豊富な腫瘍である。MIB-1=1.4%

写真-6: 病理組織像-2: NP:2005294: 視神経を含む腫瘍  
診断: meningothelial meningioma with fibrous components and invasion to optic nerve and brain tissue



視神経には一部浸潤し、そのほかの脳組織のGFAP陽性組織が腫瘍間に認めることより浸潤性の増殖はしている。

### 【考 察】

本例は初回手術では脊索腫の診断であるが、その際の組織検索は当科ではなされていないので、詳細は不明である。しかし、術後に放射線治療をおこなわれているのでそのことは確定と考える。問題点はこの際に傍鞍部に髄膜腫が併存していたかである。これも確定ではないが初回のまたは2度目の手術で髄膜腫の組織が認められていないのでなんともいえない。

1993年から2002年の約9年で腫瘍再発または腫瘍発生が認められていることより、本例は放射線誘発腫瘍と考えられる。

通常、放射線誘発腫瘍の定義は1)照射野に一致して発生、2)照射前にその部位に腫瘍は存在しない、3)照射終了後の十分な潜伏期間を有する、4)二次腫瘍が組織学的に証明されている、5)二次腫瘍の組織像が原発腫瘍と異なるなどの定義にほぼ一致する。

今回の症例で問題となることは初回の治療の照射前に傍鞍部に髄膜腫がすでに存在していたか？この点はすこし疑問であるが、初回治療時には腫瘍は存在しないとの見であり、この事実から放射線誘発腫瘍と考えた。

文献では比較的低線量の放射線治療では放射線誘発腫瘍は

- 1) 円蓋部周辺に多く発生する
- 2) 再発率が高い(18.7%)
- 3) 多発性(18.7%)
- 4) 悪性型(14.2%)
- 5) 腫瘍発生期間は平均36.8年

といわれている。

高線量でも髄膜腫が誘発されているので、今後あたらしい装置で高線量での放射線治療が始まるので注意が必要である。

今まで陽子線照射にて頭蓋内腫瘍が発生したとの報告はないと考えるが、今後はこのような症例にもさらに注意が必要である。

### 【文 献】

- 1) Soffer D., Intracranial meningiomas following low-dose irradiation to the head : JNS : 59 : 1048-1053. 1983
- 2) Harrison M.J Radiation-induced meningiomas : experience at the Mount Sinai Hospital and review of the literature ; JNS 75 : 564-574, 1991
- 3) Shenoy SN, Munish KG, Raja A. High dose radiation induced meningioma. Br J Neurosurg. 2004 Dec ; 18(6) : 617-21

# 第30回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 国立がんセンター中央病院 脳神経外科  
渋井 壮一郎

- 主 題
- 1) 悪性脳腫瘍の基礎研究
  - 2) 悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績
  - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成17年12月3日(土) 14:00~17:35 (18:00~ 情報交換会)

場 所 : 東京女子医科大学 総合外来センター 5階 大会議室

住所 : 東京都新宿区河田町 8-1

当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111(代)

事前連絡先 : 日本化薬(株) 03-3237-5560

## プログラム

I 悪性脳腫瘍の基礎研究 (発表6分 討論4分) 14:00~15:00

座 長 杏林大学 脳神経外科 永根 基雄

- 1) MRS で病理組織像は推定できるか —Gliomatosis cerebri の剖検例より—  
公立学校共済組合関東中央病院 脳神経外科 筑井恵美子、吉本智信、室田武伸
- 2) 神経膠腫における FISH法を用いた 1p/19q LOHの解析と化学療法感受性について  
国立がんセンター中央病院 脳神経外科 成田善孝、宮北康二、大西晶子、渋井壮一郎、野村和弘
- 3) 高気圧酸素状態下における抗がん剤の薬物動態  
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup> 昭和薬科大学薬物動態学研究室<sup>2)</sup>  
田中克之<sup>1)</sup>、吉田泰之<sup>1)</sup>、橋本卓雄<sup>1)</sup>、賀村慎太郎<sup>2)</sup>、清水万紀子<sup>2)</sup>、青山隆彦<sup>2)</sup>、山崎浩史<sup>2)</sup>
- 4) 悪性グリオーマに対する 5-A LAを用いた Photodynamic therapy の基礎実験  
北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聡、岡 秀宏、谷崎義徳、近藤宏治、藤井清孝
- 5) グリオーマにおけるMGMT、p-glycoprotein の発現と 1p/19q loss との関係  
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 大場茂生、廣瀬雄一、吉田一成、河瀬 斌
- 6) 放射線照射により発現する Glioblastoma の遺伝子と放射線耐性の検討  
昭和大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、同歯学部口腔病理<sup>2)</sup>  
福田 直<sup>1)</sup>、泉山 仁<sup>1)</sup>、佐々木晶子<sup>1)</sup>、立川哲彦<sup>2)</sup>、阿部琢巳<sup>1)</sup>

II 特別講演 15:00~15:50

座 長 国立がんセンター中央病院 脳神経外科 渋井壮一郎

### 『がん治療開発における臨床試験デザイン』

国立がんセンター情報研究部/JCOG データセンター

東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 吉村 健一 先生

<休憩>

III 悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績 (発表6分 討論4分) 16:00~17:10

座 長 国立がんセンター中央病院 脳神経外科 渋井壮一郎

自治医科大学付属大宮医療センター 脳神経外科 篠田宗次

- 1) 当科におけるニューロナビゲーター導入後の悪性神経膠腫の治療成績について  
旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明



2) 中枢神経原発悪性リンパ腫に対するMTX髄注療法とその注意点

自治医科大学附属大宮医療センター 脳神経外科<sup>1)</sup>、自治医科大学 脳神経外科<sup>2)</sup>

篠田宗次<sup>1)</sup>、布施仁智<sup>1)</sup>、松本英司<sup>1)</sup>、草鹿元<sup>1)</sup>、大森義男<sup>1)</sup>、鈴木尚<sup>2)</sup>、神田大<sup>2)</sup>、渡辺英寿<sup>2)</sup>

3) 乏突起膠腫に対する術後短縮型PAV療法の治療経験

杏林大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、国立がんセンター中央病院 脳神経外科<sup>2)</sup>

永根基雄<sup>1)</sup>、今戸有子<sup>1)</sup>、小林啓一<sup>1)</sup>、大西晶子<sup>2)</sup>、塩川芳昭<sup>1)</sup>

4) 悪性神経膠腫に対するDAV Feron療法

防衛医科大学校 脳神経外科<sup>1)</sup>、放射線科<sup>2)</sup>

苗代弘<sup>1)</sup>、大貫明<sup>1)</sup>、宮澤隆仁<sup>1)</sup>、加藤裕<sup>1)</sup>、都築伸介<sup>1)</sup>、鈴木隆元<sup>1)</sup>、

豊岡輝繁<sup>1)</sup>、島克司<sup>1)</sup>、阿部克己<sup>2)</sup>、小須田茂<sup>2)</sup>

5) 悪性グリオーマに対するCEI療法(Carboplatin+Etoposide po+IFN $\beta$ )の治療成績

横浜市立大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>2)</sup>

菅野洋<sup>1)</sup>、佐藤秀光<sup>2)</sup>、林明宗<sup>2)</sup>、小野敦史<sup>1)</sup>、伊藤進<sup>1)</sup>、山本勇夫<sup>1)</sup>

6) 悪性グリオーマに対する放射線化学療法の検討

筑波大学 脳神経外科

松田真秀、山本哲哉、坪井康次、高野晋吾、柴田靖、松村明

7) 星細胞腫 grade 3/4 に対するACNU vs ACNU+PCZ による第II/III相試験(JCOG 03005 臨床試験)

国立がんセンター中央病院 脳神経外科 渋井壮一郎、宮北康二、大西晶子、成田善孝、野村和弘、

JCOG 脳腫瘍研究グループ

IV 診断・治療に苦慮した症例 (発表5分, 討論3分)

17:10~17:35

座長 横浜市立大学 脳神経外科 菅野洋

1) 頭蓋内 plasma cell granuloma の1例

防衛医科大学校病院 脳神経外科<sup>1)</sup> 検査部病理<sup>2)</sup>

大村朋子<sup>1)</sup>、小林弘明<sup>1)</sup>、鈴木隆元<sup>1)</sup>、苗代弘<sup>1)</sup>、

島克司<sup>1)</sup>、島崎英幸<sup>2)</sup>、相田真介<sup>2)</sup>

2) 出血を繰り返し、海綿状血管腫との鑑別に苦慮した脳腫瘍の一例

北里大学医学部 脳神経外科

佐藤公俊、岡秀宏、宇津木聡、谷崎義徳、近藤宏治、藤井清孝

3) 脊索腫治療後に髄膜腫が発生した一例

東京女子医科大学 脳神経外科

久保長生、川俣貴一、田中雅彦、天野耕作、堀智勝

\*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

\*会終了後、30回を記念して情報交換会を予定しております

共催：ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社

## ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第31回)

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断-脳放射線壊死との鑑別に於いて-(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法 of 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 $\beta$ -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開(東北大学薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	特別講演	転移性脳腫瘍の診断と治療 人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一) 悪性リンパ腫の化学療法(東京女子医大血液内科・押味和夫)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸) 悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司) 遺伝子治療の現状(日本医科大学第2生化学・島田 隆)
第9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏) 癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
	特別講演	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井与志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて-(金沢大学医学部核医学科・利波紀久) DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 ー各施設のプロトコールについてー
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橋 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄髄内腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	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ー耐性とアポトーシスー(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ー自施設の経験を中心にー(神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	特別講演	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用 その他、最近経験した興味ある症例について 神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構(千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)

第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現況(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み(理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫)
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療(高知医科大学脳神経外科・清水恵司)	
第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
	特別講演	ゲノムの定量的解析:SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム — up to date」(国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」(杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵医科大学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 $\alpha$ 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
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
	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
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における在宅療法の現状
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	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
	特別講演	『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)
第30回	開催日	H17.12.3(土)
	世話人	国立がんセンター中央病院脳神経外科 渋谷 壮一郎
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の基礎研究
	テーマ演題	悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	特別講演	『がん治療開発における臨床試験デザイン』 (国立がんセンター情報研究部/JCOGデータセンター 東京大学大学院医学研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 吉村 健一)
第31回	開催日	H18.4.1(土)
	世話人	日本医科大学付属第二病院脳神経外科 高橋 弘
	テーマ演題	悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫
	テーマ演題	治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例
	テーマ演題	診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍
	特別講演	『腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発』(国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長 青木 一教)

# 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的の問題点を討議し、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18年4月1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	関西医科大学
泉山 仁	昭和大学医学部付属病院
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）	日本医科大学武蔵小杉病院
坪井 康次	筑波大学医学部付属病院
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	順天堂大学附属練馬病院
藤巻 高光	帝京大学医学部付属病院
吉野 篤緒	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30回ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、Neuro-Oncology Vol 15. No2ができました。

第30回は2005年12月に開催されましたが発刊が遅くなり申し訳ありませんでした。今回の会長は国立がんセンター 脳神経外科 渋井壮一郎先生にお願いしました。特別講演は『がん治療開発における臨床試験デザイン』と題して国立がんセンター情報研究部/JCOGデータセンター、東京大学大学院医学系研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 吉村健一先生にご講演いただきました。今回の主題も1)悪性脳腫瘍の基礎研究 2)悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績 3)診断・治療に苦慮した症例、と盛りだくさんで16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・オンコロジーの会が第30回を迎えられたのも皆様の脳腫瘍に対する熱意の表れで有ります。脳腫瘍に対する診断は飛躍的に向上しましたが、治療・病態に関してはまだまだ多くの問題が有ります。15年間この会が続きましたが、さらに継続されるよう事務局としても出来る限り努力いたします。

第31回は2006年4月1日に日本医科大学 脳神経外科 高橋弘先生の会長のもとですでに開催されました。ありがとうございました。

## Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 15 No 2. 2005

2006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: 03-5269-7865

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