

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2006. vol 16. No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2006. vol 16. No 1

主題

“悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫”

“治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例”

“診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍”

第31回 ニューロ・オンコロジーの会 (2006,4)

【目次】

はじめに 研究会会長 日本医科大学 武蔵小杉病院 脳神経外科 高橋 弘

I 総説

腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発 2
国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 青木 一教

II 悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫

Glioblastoma に対する薬剤感受性に基づいた個別化治療 9
千葉大学 脳神経外科学 岩立康男 ほか

悪性神経膠腫に対するダカルバジンを加えた新規化学療法(DAV Feron 療法): 第2報 14
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか

悪性星細胞腫における細胞周期調節関連遺伝子のメチル化解析 19
日本大学医学部 脳神経外科 太田 隆 ほか

Oligodendroglial tumor に対する PAV 療法の治療成績 23
横浜市立大学医学部 脳神経外科 菅野 洋 ほか

悪性グリオーマに対する Tomotherapy Hi・Art System を用いた定位放射線治療の経験
~¹¹C-methionine PET に基づいた線量計画の作成~ 26
木沢記念病院中部療護センター 脳神経外科 三輪和弘 ほか

悪性グリオーマに対する光線力学的治療の展望
~新規光感受性物質 Laserphyrin を用いた経験から~ 29
東京医科大学医学部 脳神経外科 秋元治朗 ほか

多中心性 Glioma に対する画像上全摘出術の意義 32
東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩 ほか

脳腫瘍手術における白質線維モニタリング 36
日本医科大学 脳神経外科 山口文雄 ほか

Proton Magnetic Resonance Spectroscopy による脳室内腫瘍の診断 39
筑波大学大学院人間総合科学研究科 機能制御医学 脳神経外科学 柴田 靖 ほか

III 治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例

傍鞍部伸展の著しい巨大下垂体腺腫の治療	45
防衛医科大学校 脳神経外科	苗代 弘 ほか

トルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療戦略の課題 ～動眼神経麻痺について～	50
川崎市立多摩病院 脳神経外科	吉田泰之 ほか

IV 診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍

Dissemination をきたし診断に苦慮した spinal cord anaplastic astrocytoma の一例	56
昭和大学医学部 脳神経外科	村上幸三 ほか

診断に困難をきわめた鞍上部 germinoma 症例の検討	61
北里大学医学部 脳神経外科	宇津木聡 ほか

頭蓋骨、肺、胸椎に多発性に再発を繰り返した anaplastic meningioma の1例	66
平塚市民病院 脳神経外科	林 拓郎 ほか

はじめに

第31回 ニューロ・オンコロジーの会は、平成18年4月1日に開催されましたが、この回をお世話させていただいたことを大変光栄に感じております。私にとって、本会の主催は平成6年の第8回以来の2度目となりましたが、この12年間の間に演題の発表形式はスライドからパワーポイントへと大きく変化し、発表内容も症例報告的なものから総会に出しても恥ずかしくないような完成されたものが多くなるなどの変遷が見られました。また、発表施設も関東地域のみではなく、北や南の遠方施設からの発表も増えてきました。しかし、残念ながらこの間にほとんど変化していないのは、神経膠芽腫の治療成績です。

このような観点から、今回も「悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫」を第1の主題に挙げさせてもらいました。この主題に関しては、11題という多くの演題を頂き、Part I, IIの2部に分けて発表を頂きました。今後の悪性グリオーマ治療について大いに期待を抱かせてくれる発表が相次ぎ、悪性グリオーマと戦っている全会員に勇気を授けてもらったように思います。第2の主題は、頭蓋底腫瘍の1つとして摘出方法に困難をきわめることが多い「治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例」としました。この主題に対しては、それぞれ学ぶことの多い4題の腫瘍摘出症例のご発表を頂きました。第3の主題は、毎回恒例の「診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍」としましたが、いずれも興味深い4題のご発表を頂き、大変勉強になりました。

特別講演としては、国立がんセンター研究所、がん宿主免疫研究室の青木一教先生に「腫瘍標的アデノウィルスベクターの開発」というこれからのグリオーマ治療に極めて大きなツールと成りうる可能性を秘めたご発表を頂き、参加者一同大いなる感銘を受けました。

以上、今回発表いただいた19題の一般演題と特別講演が、会員の皆様の今後の脳腫瘍治療に何らかの貢献ができることを心から願って止みません。最後に、この様な貴重な機会を与えていただいた久保長生先生をはじめとする世話人の先生方に深謝いたします。

第31回 ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長
日本医科大学 武蔵小杉病院 脳神経外科
高橋 弘

腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発

Development of tumor targeting adenovirus vector

国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室

青木 一教

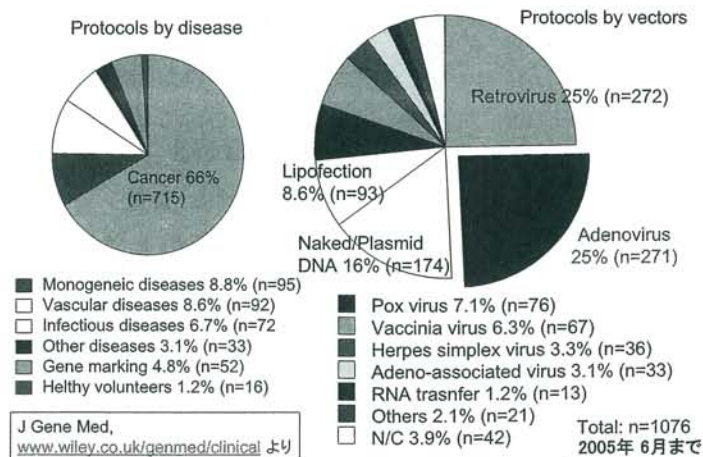
【要旨】

アデノウイルスのキャプシド蛋白質を遺伝子工学的に改変することにより、細胞・組織特異的に感染する標的アデノウイルスベクターの開発が可能と考えられている。しかし、現在までのところ、インテグリン分子群等のごく限られた細胞表面分子を標的とするベクターが構築できるに留まっている。そこで、キャプシド蛋白質に多種多様な挿入アミノ酸配列を提示するアデノウイルス・ライブラリーを用いて、標的目標となるがん細胞の特性に応じたアデノウイルスベクターを体系的に探索・開発するシステムを開発している。2x10⁵程度の多様性を有するキャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーを用いて、アデノウイルスに低感染性のヒトグリオーマ細胞をスクリーニングしたところ、特異的に5-10倍程度感染効率を上げる特定の amino 酸配列を同定することができた。標的ペプチドの添加により感染は抑制され、標的ウイルスがキャプシド上に提示されたペプチド配列を介して感染していることが示された。本スクリーニング法は、細胞・組織特異的に感染するアデノウイルスベクターを直接同定する上で有用である。

【はじめに】

現在、遺伝子治療の臨床開発において用いられているベクターとしては、レトロウイルス、アデノウイルス、及び、裸のあるいはリポソームと混合したプラスミドが、それぞれ4分の1を占めている(図1)。中でも、かならずしも長期間の遺伝子発現を必要としないがんに対する遺伝子治療においては、非分裂細胞を含めた幅広い細胞に対する高い遺伝子導入効率を有するアデノウイルスが、最も頻繁に用いられているベクターとなっている。しかし、アデノウイルスベクターは、その広い感染域のために、生体内投与した場合に却って標的以外の細胞・組織に遺伝子を導入してしまい、予期せぬ有害事象を引き起こすことがある。そこで、アデノウイルスベクターに、標的となる細胞・組織のみに感染する特異性を付与できれば、あるいは、細胞表面の特定の分子だけに感染する分子標的ウイルスベクターが開発できれば、一層の感染効率と安全性の向上が期待できる。現在の遺伝子治療研究においては、そのような標的アデノウイルスベクターの開発が大変重要な課題となっている。

図1
遺伝子治療臨床において使われているベクター



【標的アデノウイルスベクターの開発方法】

アデノウイルスの細胞へ感染は、キャプシド蛋白質のファイバーノブが、細胞側のレセプターであるコクサッキー・アデノウイルスレセプター(CAR)に吸着^{1,2)}、ついでペントンベースに存在するRGD配列が細胞表面のインテグリンと結合して細胞内に取り込まれるという2段階の感染様式をとる^{3,4)}(図2A)。しかし、CARは生体内の多くの細胞において発現しているために、アデノウイルスが持つ本来の感染域は特異性という点ではむしろ妨げとなる⁵⁾。

そこで、近年、アデノウイルスベクターのキャプシド蛋白質を改変するなどにより、その感染域を変え、さらにウイルス本来の感染様式を抑制することで、細胞・組織特異的に感染する標的アデノウイルスベクターを開発する試みが盛んに行われている。現在、アデノウイルスベクターに感染特異性を付与方法としては、ウイルスファイバーノブと結合する抗体と標的細胞の表面抗原を認識する抗体を融合した2価の抗体分子を用いて架橋する方法⁶⁻⁸⁾(表1)と、ウイルスゲノムの外皮キャプシド蛋白質を遺伝子工学的に改変する方法の2つがある。さらに、キャプシド蛋白質を改変する方法は、ファイバー部分にリガンド配列を挿入する方法⁹⁻¹²⁾と、他のセロタイプのアデノウイルスのファイバーと置換する方法に大きく分けられる(図2B、表2)。

一般に、抗体を用いて架橋する方法は、ウイルスと一緒に生体内に投与した場合に、抗体が血清中に分解されてしまい安定性に問題があることや、製剤化の手順が複雑であるなどの理由により、キャプシド蛋白質を遺伝子工学的に改変するアプローチの方が現実的で有用と考えられている。一方、他のセロタイプのアデノウイルスファイバーを置換する方法は、そのウイルスファイバーの感染域に依存するため、任意の細胞・組織特異的に感染するベクターの

開発には不向きである。そこで、ファイバー部分に標的的特異的リガンド配列を挿入する方法が、種々の細胞に応用できる方法として最も期待されている。しかし、現在までのところ、インテグリン分子群やヘパラン硫酸等のごく限られた細胞表面分子を標的することが可能になっているにすぎず、その数は10種にも満たない。さらに、疾病や病態に応じて遺伝子導入を図る細胞の種類は異なり、また、同じ疾病でも個人によって、感染に利用できる細胞表面の受容体の種類、発現様式や発現レベルが異なっている可能性がある。一般に、細胞・組織を特異的に標的するリガンドを同定するシステムとしては、ファージライブラリーを用いた検討が行われているが、ファージは細胞表面に付着するのみで細胞内に遺伝子を導入することはできず、遺伝子治療のベクターとして応用することは難しい。さらに、ファージライブラリーを用いて同定した標的リガンド配列をアデノウイルスのキャプシド蛋白質に挿入して標的アデノウイルスベクターを構築する試みも、ウイルスそのものが産生されなくなる、あるいはファージの段階では認められた標的的特異性がウイルスベクターに組み込むことにより失ってしまうなどの理由により、実現が困難であることが明らかとなってきている。そこで、標的細胞に対してアデノウイルスベクターを用いて直接スクリーニングすることが極めて有用と考えられている。我々は、多様性を確保したアデノウイルスcDNA発現ライブラリーを簡便に構築する技術を開発したが^{13,14)}、この独自の技術を基盤として、キャプシド蛋白質に多種多様なリガンド配列を提示するアデノウイルス・ライブラリーを構築し、従来不可能であったアデノウイルスを用いたライブラリースクリーニングによる新たなベクター開発の可能性を検討した(図3)。

図2A

アデノウイルス(5型)の細胞への感染様式

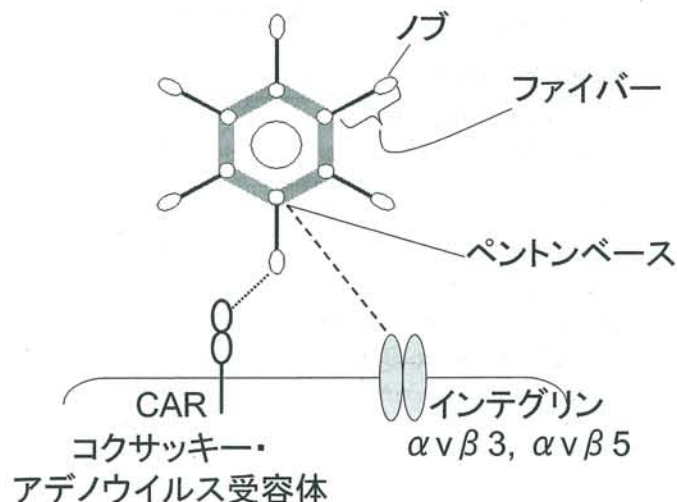


表1

架橋分子や化学修飾によるアデノウイルス感染域修飾の主な報告

架橋分子	特異的抗体・リガンド	
	アデノウイルス側	標的分子側
Wickham et al. 1996	抗FLAG 抗体	抗インテグリン抗体
Goldman et al. 1997	抗ファイバーノブ抗体	FGF
Watkins et al. 1997	抗ファイバーノブ抗体	EGF
Miller et al. 1998	抗ファイバーノブ抗体	抗 EGFR 抗体
Haisma et al. 2000	抗ファイバーノブ抗体	抗 EpCAM 抗体
Dmitriev et al. 2000	可溶性CAR	EGF
Kashentseva et al. 2002	抗ファイバーノブ抗体	抗c-erbB2抗体

ファイバーノブの化学修飾		
Smith et al. 1999	ビオチン化	SCF(アビジンを介して)
Romanczuk et al. 1999	PEG化	17 peptide
Fisher et al. 2001	ポリマーコート	FGF、VEGF

図2B

標的アデノウイルス

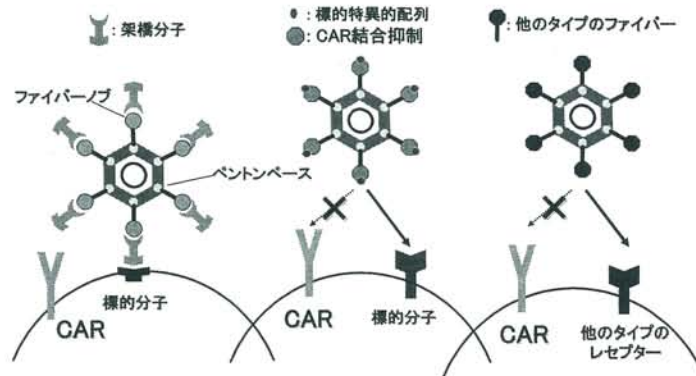


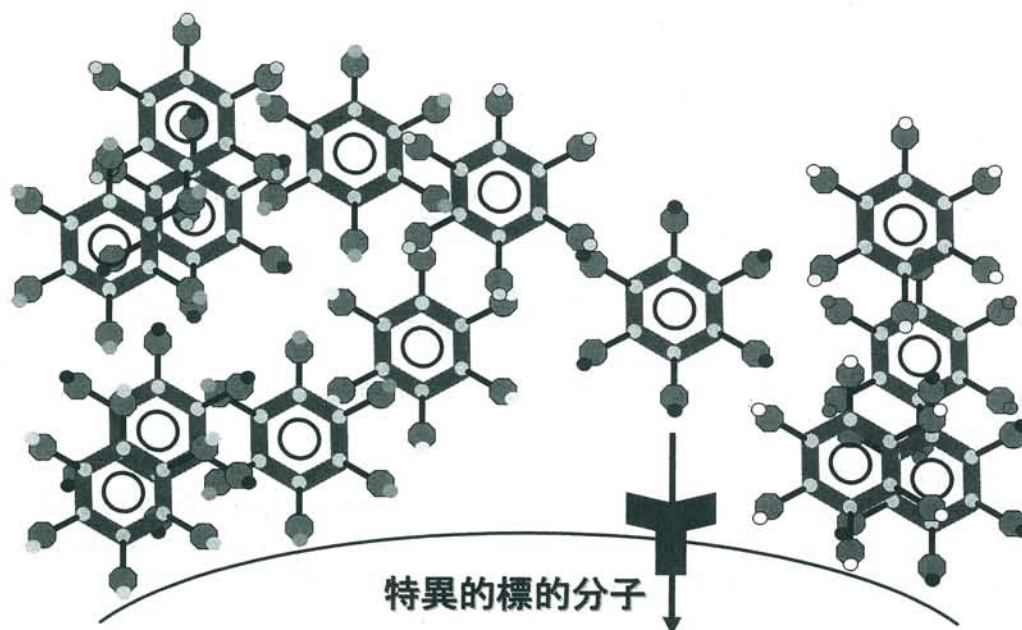
表2

キャプシド蛋白質改変によるアデノウイルス感染域修飾の主な報告

キャプシド蛋白質の改変	リガンド	標的
1. ファイバーノブへのリガンド挿入		
Michael et al. 1995	ガストリン分泌ホルモン (GRP)	GRPレセプター
Yoshida et al. 1998	20 リジン残基	ヘパラン硫酸
Dmitriev et al. 1998	RGD モチーフ	インテグリン
Nicklin et al. 2001	血管内皮細胞結合モチーフ	?
Natalya et al. 2002	血管作用性腸管ポリペプチド (VIP)	VIP レセプター
Nicklin et al. 2004	血管内皮細胞結合モチーフ	?
Joung et al. 2005	神経グリア細胞結合モチーフ	?
2. 他のセロタイプのファイバーと置換		
Stevenson et al. 1997	Ad3 ファイバー	線維芽細胞 等
Zabne et al. 1999	Ad17 ファイバー	気道細胞
Havenga et al. 2001	Ad16 ファイバー	血管内皮細胞
Shayakhmetov et al. 2001	Ad35 ファイバー	造血幹細胞

図3

キャプシド蛋白質改変によるアデノウイルス感染域修飾の主な報告



【キャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーの構築方法】

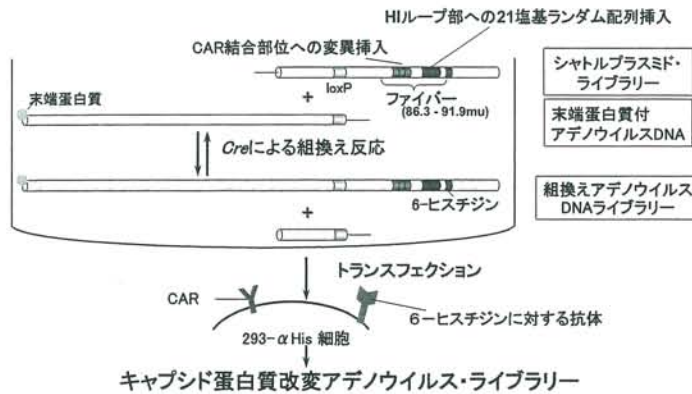
具体的なキャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーの構築方法を図4に示す。本ライブラリーでは、ファイバーの3量体形成を妨げにくいノブのHIループ部にリガンドを挿入した¹⁵⁾。ファージライブラリーを用いた標的リガンド探索の研究から、細胞表面レセプターとの特異的結合には7アミノ酸程度以上のリガンド配列が必要と考えられるので、HIループ部に21塩基対のランダムな合成DNAを挿入したシャトルプラスミド・ライブラリーを作成した。キャプシドファイバーにはCARとの結合を抑制するために、ABループ部に4箇所の点突然変異が導入され¹⁶⁾、ファイバーノブ蛋白質のC末端側に6つのヒスチジン配列が挿入されている¹²⁾。ついで、末端蛋白質が付着したアデノウイルスゲノムDNA (0-80mu)を用いて、*in vitro*でのCre/lox反応を利用して、組換えアデノウイルスDNAライブラリーを作成後、6ヒスチジンに対する抗体を発現する293- α His細胞(米国アラバマ大学Curriel博士より供与)¹²⁾に遺伝子導入して、キャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーに変換した。スクリーニングを容易にするために、組換えアデノウイルスは野生型のE1領域を有しており、自己増殖して感染を周囲に拡大することができる。このキャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーは、60mmディッシュ1枚あたり 1×10^4 以上の多

様性を確保できることを確認した。

【*in vitro*スクリーニング方法】

まず、キャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーから、標的細胞に特異的あるいは効率よく感染するアデノウイルスベクターを探索・開発できるかどうか実証するために、CARの発現レベルが低くためにアデノウイルスベクターに低感染性のヒトグリオーマ細胞(U138)¹⁷⁾に対して、効率良く感染するリガンド配列が同定できるかどうか検討した。 2×10^5 以上に多様性を拡大したキャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーを、低moiでU138細胞に感染させ、7-10日後に細胞を回収した。回収した細胞を凍結融解してウイルス液を抽出し、ウイルスの力価を測定後、再びU138細胞に感染させた。本アデノウイルスベクターは、野生型のE1遺伝子を有するため、非特異的あるいは効率は低いものの感染するウイルスと比べて、感染細胞に効率よく感染するウイルスはしだいに周囲の細胞に感染を拡大していくことが期待される。増殖したウイルス液を用いて感染を繰り返すことにより感染効率の良いウイルスを濃縮することができると考えられた。最終的に、3-4回の感染を繰り返して得られたウイルス液からウイルスDNAを抽出し、そのHIループに挿入されている配列を解析して、リガンド配列の種類と頻度を決定した。

図4
キャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリー構築方法

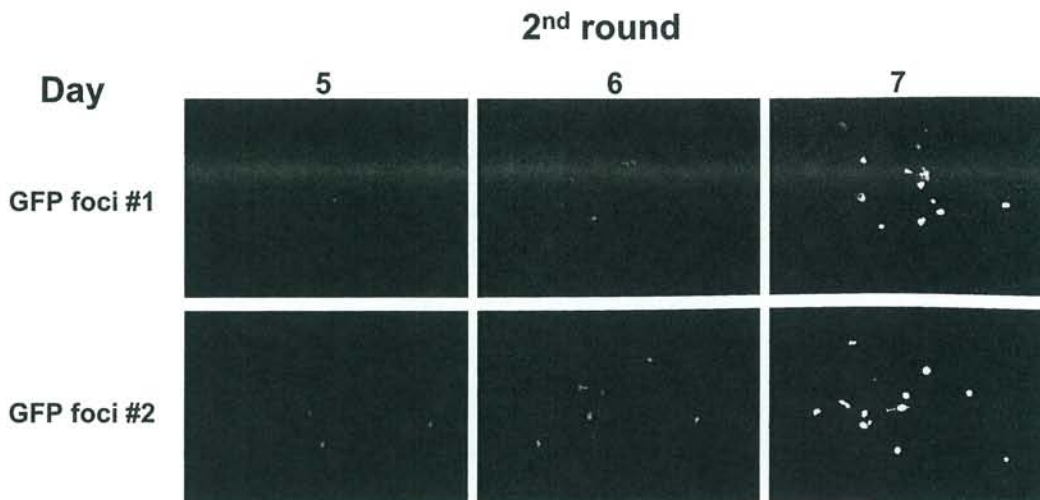


【標的細胞高感染性アデノウイルス】

すると、図5に示すように、スクリーニングの経過中に、幾つかのGFPを発現するアデノウイルスfociが出現し、周囲に感染を拡大していく様子が観察された。ウイルス液から、アデノウイルスのHIループに挿入されているDNA配列を解析したところ、感染を繰り返すことにより、ファイバーに提示されているリガンド配列は次第に限定され、4回の感染後ではそのうちの1種が70%以上を占めていた。また、2回目のスクリーニングでも、4回の感染を繰り返した後に、1回目のスクリーニングと同じリガンド配列が最も多く認められることを確認した。独立した2回のスクリーニングで同様のリガンド配列が抽出されたことは、本スクリーニング方法が再現性に優れていることを示している。次に、同定されたリガンドを、ル

シフェラーゼ遺伝子を発現するアデノウイルスベクターのHI-ループ部に組み込んで、感染効率を検討したところ、野生型のファイバーノブを有するベクターと比較してU138細胞への感染効率は4-5倍程度上昇することを確認した。興味深いことに、このリガンド配列を有するアデノウイルスベクターは、肝細胞や血管内皮細胞などの正常細胞や、肺がん等の他のがん細胞への感染効率はむしろ減少しており、挿入した配列がU138細胞に対する感染特異性を有していることを示した。標的配列ペプチドを感染時に添加することにより、標的ウイルスのU138MG細胞への感染性は、コントロールペプチドと比較して抑制され、本リガンド配列を介してU138細胞に感染することが示された。

図5
GFP発現fociの感染拡大



【今後の展開】

今回の検討は、1種類の細胞を用いたin vitroでのスクリーニングである。従って、様々な種類の細胞に効率良く感染する汎感染性のアデノウイルスベクターが優先的に増殖する可能性もあったが、得られた標的配列は、むしろスクリーニングに用いたU138細胞を特異的に標的とする性質を有していた。本スクリーニング法が、常に、標的細胞特異的ベクターを同定できるのかについては、今後、多くの細胞をスクリーニングしてみるにより明らかとなるだろう。

生体内の腫瘍等の病変部においては、症例ごとに発現している分子の種類が異なっている上に、細胞表面に発現している分子が培養細胞系と大きく異なる可能性もある。そこで、生体内で標的ウイルスベクターを直接スクリーニングすることができれば、病変部を標的できるベクターを開発するうえでより一層簡便かつ有用なシステムとなる。そこで、現在、本キャプシド蛋白質改変アデノウイルス・ライブラリーを、腫瘍細胞移植担がんマウスや発がんマウスに全身投与するなどして、腫瘍組織において感染増殖しているアデノウイルスベクターを解析して、特異的に感染効率の良いリガンド配列を提示するアデノウイルスが同定できるかどうか検討しているところである。また、そこで得られた腫瘍特異的アデノウイルスベクターの腫瘍細胞への特異的な感染能が、強力な腫瘍溶解効果に結びつくかどうか重要な検討点である。

さらに、本スクリーニング法を用いて、既に同定されている特定の細胞表面分子を標的とする、分子標的アデノウイルスベクターを開発することも可能である。そこで、分子標的ベクター開発のモデルケースとして、主に消化器系の悪性腫瘍において発現が亢進していることが知られている、がん胎児抗原の1つCarcinoembryonic antigen (CEA) に特異的に感染するアデノウイルスベクターの開発も試みている。

将来の臨床への応用を考えた場合には、生検材料や切除標本を用いて簡便にスクリーニングする方法の確立が重要であろう。これらの開発は、遺伝子治療臨床において、テーラーメイド型のウイルスベクターの開発に道を開くものと期待できる。

【文献】

- Bergelson, J.M., et al., Isolation of a common receptor for Coxsackie B viruses and adenoviruses 2 and 5. *Science*, 1997. 275(5304): p.1320-3.
- Tomko, R.P., R. Xu, and L. Philipson, HCAR and MCAR: the human and mouse cellular receptors for subgroup C adenoviruses and group B coxsackieviruses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997. 94(7): p.3352-6.
- Bai, M., B. Harfe, and P. Freimuth, Mutations that alter an Arg-Gly-Asp (RGD) sequence in the adenovirus type 2 penton base protein abolish its cell-rounding activity and delay virus reproduction in flat cells. *J Virol*, 1993. 67(9): p.5198-205.
- Wickham, T.J., et al., Integrins alpha v beta 3 and alpha v beta 5 promote adenovirus internalization but not virus attachment. *Cell*, 1993. 73(2): p.309-19.
- Volpers, C. and S. Kochanek, Adenoviral vectors for gene transfer and therapy. *J Gene Med*, 2004. 6 Suppl 1: p.S164-71.
- Miller, C.R., et al., Differential susceptibility of primary and established human glioma cells to adenovirus infection: targeting via the epidermal growth factor receptor achieves fiber receptor-independent gene transfer. *Cancer Res*, 1998. 58(24): p.5738-48.
- Douglas, J.T., et al., Targeted gene delivery by tropism-modified adenoviral vectors. *Nat Biotechnol*, 1996. 14(11): p.1574-8.
- Wickham, T.J., et al., Targeted adenovirus gene transfer to endothelial and smooth muscle cells by using bispecific antibodies. *J Virol*, 1996. 70(10): p.6831-8.
- Krasnykh, V., et al., Characterization of an adenovirus vector containing a heterologous peptide epitope in the HI loop of the fiber knob. *J Virol*, 1998. 72(3): p.1844-52.
- Dmitriev, I., et al., An adenovirus vector with genetically modified fibers demonstrates expanded tropism via utilization of a coxsackievirus and adenovirus receptor-independent cell entry mechanism. *J Virol*, 1998. 72(12): p.9706-13.
- Yoshida, Y., et al., Generation of fiber-mutant recombinant adenoviruses for gene therapy of malignant glioma. *Hum Gene Ther*, 1998. 9(17): p.2503-15.
- Douglas, J.T., et al., A system for the propagation of adenoviral vectors with genetically modified receptor specificities. *Nat Biotechnol*, 1999. 17(5): p.470-5.
- Aoki, K., et al., Efficient generation of recombinant adenoviral vectors by Cre-lox recombination in vitro. *Mol Med*, 1999. 5(4): p.224-31.
- Hatanaka, K., et al., A simple and efficient method for constructing an adenoviral cDNA expression library. *Mol Ther*, 2003. 8(1): p.158-66.
- Mizuguchi, H., et al., A simplified system for constructing recombinant adenoviral vectors containing heterologous peptides in the HI loop of their fiber knob. *Gene Ther*, 2001. 8(9): p.730-5.

- 16) Einfeld, D.A., et al., Reducing the native tropism of adenovirus vectors requires removal of both CAR and integrin interactions.
J Virol, 2001. 75(23): p.11284-91.
- 17) Mori, T., et al., Significant increase of adenovirus infectivity in glioma cell lines by extracellular domain of hCAR.
Oncol Res, 1999. 11(11-12): p.513-21.

Glioblastomaに対する薬剤感受性に基づいた個別化治療

Individualized treatment for glioblastoma based on drug sensitivity

千葉大学 脳神経外科学¹⁾、千葉大学 病態病理学²⁾、
千葉県がんセンター研究局 化学療法部³⁾

岩立 康男¹⁾、松谷 智朗¹⁾、永井 雄一郎²⁾、藤本 修一³⁾、佐伯 直勝¹⁾

【Summary】

Efficacy of chemotherapy against glioblastoma is still limited. To investigate whether individualization of chemotherapy according to drug sensitivity improves the outcome of patients with glioblastoma, 74 consecutive patients with glioblastoma who received individualized chemotherapy were retrospectively compared with 68 patients treated with the conventional nitrosourea plus cisplatin chemotherapy. For individualization, the drug-induced apoptosis from 31 anticancer drugs was quantified by flow-cytometry in the primary culture of surgically-resected tumor cells. The patients who received the individualized chemotherapy had significantly longer overall survival than those treated with the conventional chemotherapy ($p < 0.0001$). The median survival of patients with glioblastoma was 19.4 months in the individualized chemotherapy group and 13.1 months in the conventional chemotherapy group. This study suggests an important new direction in glioblastoma chemotherapy; individualization of chemotherapy based on drug sensitivity is one of the important approaches to obtain prolonged survival in glioblastoma.

【はじめに】

Glioblastomaに対する化学療法は、blood brain-barrier (BBB)の透過性に優れたニトロソウレアを中心とした薬剤が選択されてきたが、その治療効果は決して十分ではなかった¹⁻⁵⁾。近年、新規薬剤であるTemozolomideが、無作為化比較試験においてglioblastomaに対し有意な生存期間の延長効果を示したことが報告されたが、その延長効果も2ヶ月程度にとどまっている⁶⁾。今後、本薬剤が悪性グリオーマの化学療法において重要な選択肢となっていくと思われるが、更なる治療成績の向上には、新しい治療戦略の開発が必須である。

近年の分子生物学の発展により、グリオーマを含めた癌一般の発生・進展に関わる遺伝子変異や遺伝

子発現が、同一疾患でも均一ではないことが明らかにされた。将来的には、病理組織学的所見のみに基づいていた疾患単位に、分子レベルでの客観的な分類基準が与えられることが期待される。また同時に、種々の薬剤に対する感受性や耐性と関連する遺伝子もいくつか同定され⁸⁻¹⁶⁾、個々の症例の遺伝子異常のパターンに応じて治療法を選択する“テーラーメイド治療”の実現が期待されている。しかしながら、個々の分子と薬剤への反応性という生物学的特性がどのように対応するか、という問題は複雑であり、現在得られている情報は断片的である。

我々は、glioblastomaに対して、腫瘍細胞の初代培養によるin vitro 抗癌剤感受性試験を行い、その結果に基づいて薬剤を選択して使用する“個別化化学療法”を行ってきた¹⁷⁾。今回、我々の抗癌剤感受性試験に基づく化学療法をテーラーメイド治療の一つのモデルとし、その治療効果をニトロソウレアを中心とした現時点での標準治療と比較検討した。

【対象と方法】

患者：病理診断が確定し、1年以上の経過観察が可能であったglioblastoma連続74例を対象とした。これら抗癌剤感受性試験の結果に基づいて治療された症例を個別化群とし、本法導入以前にACNUとcisplatinを中心に治療された68例をコントロール群として、retrospectiveな比較検討を行った。

抗癌剤感受性試験：腫瘍組織を摘出後直ちに細切し、single cell suspensionに近い状態とし、31種類の薬剤を臨床常用量における最高血中濃度¹⁸⁾およびその10分の1濃度で8時間接触させた後、薬剤を含まない培地(RPMI 1640)で追加培養を行った。裸核処理後Propidium Iodide (PI)にてDNA染色を行い、フローサイトメーター(FACSscan)にて核DNA量を測定した。効果判定はDNAヒストグラムにおけるsub-G₁ peakの上昇(アポトーシス細胞の増加)およびこれに伴うG₀/G₁ピークの低下(正常細胞の減少)を指標とした¹⁹⁻²³⁾。同時に、薬剤処理後の細胞をギムザ染色し、細胞形態

(核断裂像、核濃縮像)を観察することによりアポトーシス細胞の比率を測定した。

治療法: 有効薬剤のうち作用機序の異なるものを2-3剤選択し、臨床常用量にて使用した。有効薬剤の存在しない症例では、ACNUとピンクリスチン、プロカルバジン併用するPAV療法を行った。第一回目の化学療法は60Gyの放射線療法とともにを行い、全身状態の許す限り維持化学療法を行った。また、コントロール群の化学療法は、ACNUとcisplatinを併用した固定レジメンを用いた。

統計学的検討: Kaplan-Meier法により生存率を算出し、Logrank検定にて有意差検定を行った。

【結果】

予後に関連すると思われる患者背景因子は両群間で有意差を認めなかった (Table 1)。

有効薬剤は症例毎に異なっていた。glioblastomaにおける31薬剤の陽性率をFig.1に示す。以前に行ったanaplastic astrocytoma (AA) 25例のデータと比較した

結果、抗癌剤感受性は、全般にAAの方がglioblastomaよりも高かった。ACNUの有効率はAAで20%、glioblastomaで5%であり、両組織型間で統計学的有意差を認めた。MCNU、cisplatinの有効率は両群間で差がなくMCNUで6-7%程度、シスプラチン15-16%であった。Glioblastomaに対して最も有効率の高かったのはpaclitaxelで23%、続いてaclarubicinの22%であった。

肉眼的全摘出の施行しえた症例の中に、ある程度の長期生存例がみられた (Fig.2)。一方、術前の画像で脳梁を介した反対側への浸潤が見られる症例は、感受性試験で全薬剤無効となる場合が多く、放射線治療・ACNUを中心とした化学療法にもかかわらず急速な再発を認めた (Fig.3)。全体としての生存期間中央値は、個別化群19.4ヶ月、コントロール群13.1ヶ月であり、個別化群で有意な生存期間の延長が認められた ($P < 0.0001$) (Fig.4)。しかしながら、長期生存期間を見てみると、個別化群の5年生存率は10%以下であり、コントロール群との間に差を認めなかった。

Table 1
Patients characteristics

	Conventional	Individualized
N	88	74
Age	Mean	53.3
	Range	18-78
Sex	Male	47 (69%)
	Female	21 (31%)
KPS score	Mean	75
	Range	50-100
Tumor location	Left	37 (54%)
	Right	27 (40%)
	Midline	4 (6%)
Extent of surgery	Total/Subtotal	35 (52%)
	Partial/Biopsy	33 (48%)

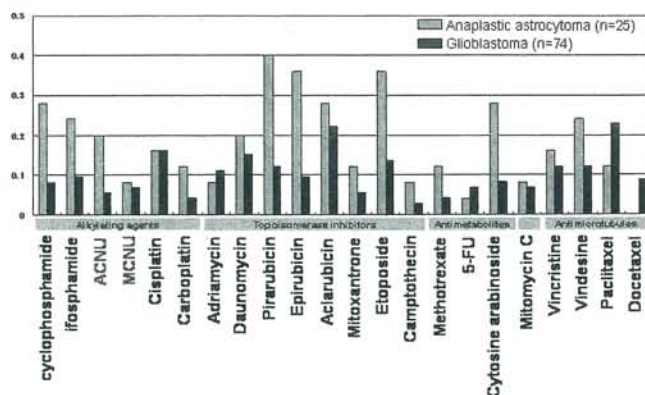


Fig. 1
Effective rates of each anticancer drugs

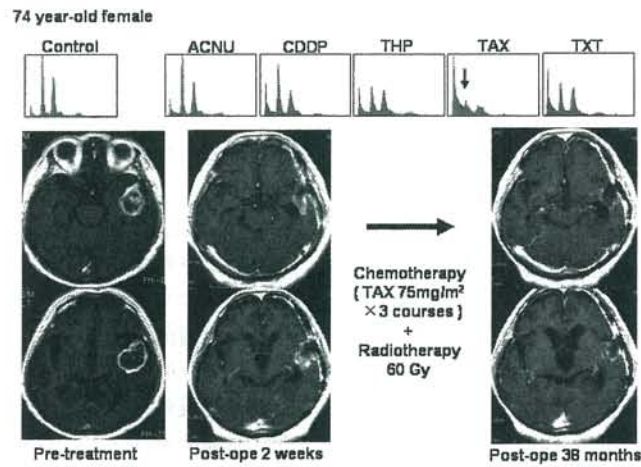


Fig.2

A representative case with effective drugs in vitro. Paclitaxel selected by the drug-sensitivity test was administered.

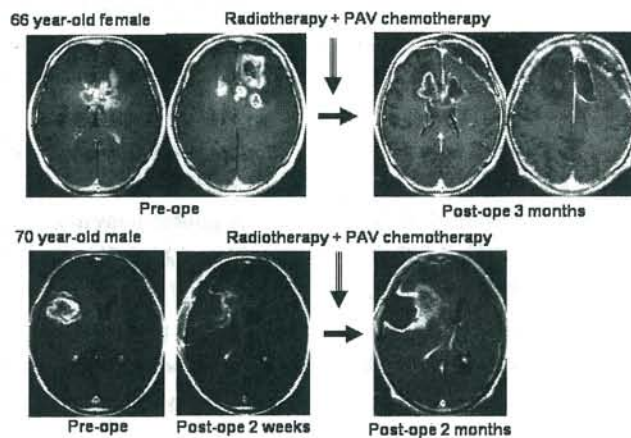


Fig.3

A representative case without effective drugs in vitro. PAV chemotherapy using ACNU, procarbazine, and vincristine was administered.

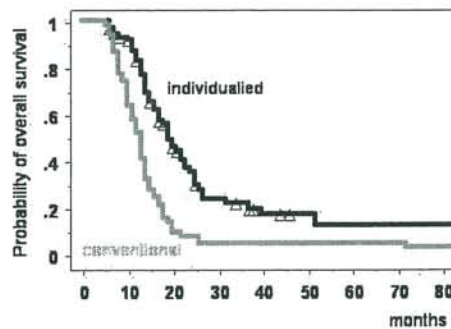


Fig.4

Kaplan-Meier estimated probability of overall survival rate of the patients with glioblastoma multiforme treated either with individualized chemotherapy or conventional chemotherapy using ACNU and cisplatin.

【考察】

今回の結果から、Glioblastomaにおける個別化群の生存期間は、ニトロソウレアとプラチナ製剤を用いたコントロール群に比して有意に延長していた。また、生存期間中央値19.4ヶ月という数値は、当初の予想よりも短かったものの、ニトロソウレア剤を中心に治療されたこれまでの報告と比べ良好であった。本研究は無作為化比較試験でないためその解釈には慎重を要するが、glioblastomaに対する化学療法は、ニトロソウレア中心のレジメンよりも症例毎に個別化を図った方が有利である可能性が示唆された。日本におけるニトロソウレア剤であるACNUは、anaplastic astrocytomaやoligodendrogliomaに対してある程度の有効性を示すが、glioblastomaに対しては有効性が十分でないことはすでに多くの報告がある¹⁻⁵⁾。全ての悪性グリオーマに対し、ACNUを無条件に第一選択剤とする治療法は、患者にとってメリットが少なくと考えられる。近年、海外においてglioblastomaに対する生存期間延長効果の証明されたtemozolomideが日本でも使用可能となった。今後、本薬剤は、悪性グリオーマの化学療法における標準的治療薬として有力な選択肢となっていくであろう。

ニトロソウレア剤に耐性を与えるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の腫瘍細胞における発現量を測定し、治療法の選択に応用しようという試みもなされている²⁴⁾。この方法は、作用機序に関する理論が確立しているため、優れた方向性であるといえる。感受性因子と異なり、耐性因子は一つでも大量に存在すればその薬剤は無効となるはずである。一方、テーラーメイド化学療法においては、作用機序の異なる複数の治療選択肢を準備することが理想的である。すなわち、ある薬剤が効かない症例を探すだけでなく、効きそうな薬剤を積極的に探し出すシステムを構築する努力が必要であると考えられる。先のtemozolomideもMGMT高発現の腫瘍には効きづらいことが示されており²⁶⁾、こういった腫瘍をどのように治療していくかが今後大きな問題となってくるであろう。

薬剤の効果に影響する因子は、薬物代謝酵素、薬剤受容体、アポトーシス誘導、DNA修復酵素、シグナル伝達系など多岐にわたる分子が複雑なネットワークを形成していると考えられるため、一つないし少数の因子のみ解析しても、治療を個別化するための情報量としては不十分であると考えられる。今回、個別化の手法として我々が用いたのは、フローサイトメトリーを用いたアポトーシスの検出による薬剤感受性試験である¹⁹⁻²³⁾。本法は、基礎研究の場においてスタンダードなアポトーシス検出法として定着した技術であり、摘出された腫瘍から厳密な単細胞浮遊液を作製する必要がないことから、臨床応用する

のに適した薬剤感受性試験である。しかしながら、in vitroの細胞培養による感受性測定は、in vivoの微小環境を反映しない点が最も根源的な問題点としてあげられる。今回の検討でも、長期生存の得られた症例は少数であり、化学療法を感受性試験に基づいて個別化することのメリットは最小限に止まったと考えられる。現有薬剤を用いた化学療法の限界もあるが、我々はより精度の高い感受性予測システムを構築しなければならない。摘出後直ちに凍結保存された腫瘍組織の遺伝子解析・遺伝子発現解析はin vivoの状態を正確に反映していると考えられる。我々は、既知の薬剤感受性因子・耐性因子をいくつか測定し、感受性試験の補助として用いることを検討中である。

【文献】

- 1) Takakura K, Abe H, Nomura K, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986
- 2) Levin VA, Silver P, Wilson CB, et al: Superiority of post-radiotherapy adjuvant chemotherapy with CCNU, procarbazine and vincristine (PCV) over BCNU for anaplastic gliomas: NCOG 6G61 final report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 321-324, 1990
- 3) Iwadata Y, Namba H, Sueyoshi K: Intra-arterial ACNU and cisplatin chemotherapy for the treatment of glioblastoma multiforme. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 35: 598-603, 1995
- 4) Davis, F.G., Freels, S., Grutsch, J., et al. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data, 1973-1991. *J. Neurosurg* 88: 1-10, 1998.
- 5) Shapiro WR: Current therapy for brain tumors: back to the future. *Arch Neurol* 56: 429-432, 1999
- 6) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 7) Markert JM, Fuller CM, Gillespie GY, et al: Differential gene expression profiling in human brain tumors. *Physiological Genomics* 5: 21-33, 2001
- 8) Yung KWA, Shapiro JR, Shapiro WR: Heterogeneous chemosensitivities of subpopulations of human glioma cells in culture. *Cancer Res* 42: 992-998, 1982
- 9) Khan J, Wei JS, Meltzer PS, et al: Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks. *Nat Med* 7: 673-679, 2001
- 10) James CD, Olson JJ: Molecular genetics and

- molecular biology advances in brain tumors.
Curr Opin Oncol 8: 188-195, 1995
- 11) Fojo AT, Ueda K, Pastan I, et al: Expression of a multidrug resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 265-269, 1987
 - 12) Iwadate Y, Fujimoto S, Tagawa M, et al: Association of p53 gene mutation with decreased chemosensitivity in human malignant gliomas. *Int J Cancer* 69: 236-240, 1996
 - 13) Iwadate Y, Mochizuki S, Yamaura A, et al: Alteration of CDKN2/p16 in human astrocytic tumors is related with increased susceptibility to antimetabolite anticancer agents. *Int J Oncol* 17: 501-505, 2000
 - 14) Matsumoto Y, Takano M, Fojo T: Cellular adaptation to drug exposure: Evaluation of the drug-resistant phenotype. *Cancer Res* 57: 5086-5092, 1997
 - 15) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Herman JG, et al: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343: 1350-1354, 2000
 - 16) Scherf U, Ross DT, Weinstein JN, et al: A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer. *Nature Genet* 2000; 24: 236-244.
 - 17) Iwadate Y, Fujimoto S, Namba H, Yamaura A. Promising survival for patients with glioblastoma multiforme treated with individualised chemotherapy based on in vitro drug sensitivity testing. *Br J Cancer* 89: 1896-900, 2003.
 - 18) Alberts DS, Chen HSG: Tabular summary of pharmacokinetic parameters relevant to in vitro drug assay. Alan R. Liss, New York, pp 351-359, 1980
 - 19) Nicoletti I, Migliorati G, Pagliacci MC, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry. *J Immunol Meth* 1991; 139: 271-279.
 - 20) Darzynkiewicz Z, Bruno S, Traganos F, et al: Features of apoptotic cells measured by flow cytometry. *Cytometry* 13: 795-808, 1992
 - 21) Sekiya S, Takamizawa H, Tokita H, et al. A newly developed in vitro chemosensitivity test (Nuclear damage assay): application to ovarian cancer. *Gynecologic Oncol* 40: 138-143, 1991.
 - 22) Iwadate Y, Fujimoto S, Yamaura Y, et al: Prediction of drug cytotoxicity in 9L rat brain tumor by using flow cytometry with a deoxyribonucleic acid-binding dye. *Neurosurgery* 40: 782-788, 1997
 - 23) Iwadate Y, Fujimoto S, Yamaura A. Differential chemosensitivity in human intracerebral gliomas measured by flow cytometric DNA analysis. *Int J Mol Med* 10: 187-92, 2002.
 - 24) Tanaka S, Kamitani H, Hori T, et al: Preliminary Individual adjuvant therapy for gliomas based on the results of molecular biological analyses for drug-resistance genes. *J Neuro-Oncol* 46: 157-171, 2000
 - 25) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352:997-1003, 2005.

悪性神経膠腫に対するダカルバジンを加えた 新規化学療法(DAV Feron療法)：第2報

Dacarbazine, ACNU, vincristine, and IFN- β combination chemotherapy
for malignant gliomas: a follow-up report

防衛医科大学校 脳神経外科、小児科*、放射線医学**

苗代 弘、大村 朋子、小林 弘明、南村 謙三、藤井 和也、鈴木 隆元、
豊岡 輝繁、大井川 秀聡、小野 健一郎、大谷 直樹、長田 秀夫、大貫 明、
宮澤 隆仁、都築 伸介、島 克司、辻 陽一郎*、小須田 茂**

【はじめに】

1970年半ばから1980年代にかけて悪性神経膠腫に対するdacarbazineの有効性が報告されているが^{1,2)}、本邦におけるphase II study(ダカルバジン(dacarbazine)の比較的少量(1mg/kg BW)を使った多剤併用化学療法)では有意な結果は得られなかった³⁾。1990年代から2000年にかけて経口薬のtemozolomideの有効性が注目され⁴⁾、2005年3月に放射線照射とtemozolomideの併用が神経膠腫の生存期間を有意に延長することが報告された(N Engl J Med. 2005 352(10):987-96.)⁵⁾。しかし有意だが延長は2.5ヶ月にとどまり、temozolomideに対するMGMT等を介する抵抗性も大きな課題である。2004年10月に防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て、temozolomideのアナログの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腫12例、退形成性星細胞腫7例、退形成性乏突起星細胞腫2例、gliosarcoma1例の計22例に対し施行した。2005年12月の本会で初期成績を報告した。2006年4月にその続報を本会で報告したが、2006年8月1日の時点で4ヶ月の観察期間延長を得て評価可能となった19症例の初期成績(奏功率)と22例における血球減少症の副作用(白血球減少、リンパ球減少、血小板減少)を報告する。

【対象と方法】

悪性神経膠腫(神経膠腫、退形成性星細胞腫、退形成性乏突起星細胞腫、gliosarcoma)の患者を対象とした。Dacarbazine 200mg/body連続5日間、ACNU 100mg/body 1回、Vincristine 1mg/body 1回、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2回は放射線局所分割照射と同調させて行う。3コース目は放射線終了後4-6週に行う。22症例の病理診断の内訳は、神経膠腫12例、退形成性星細胞腫7例、退形成性乏突起星細胞腫2例、gliosarcoma1例で

ある。治療終了後3ヶ月目のresponseをMRIで評価可能であった19例を検討の対象とした。

【結果】

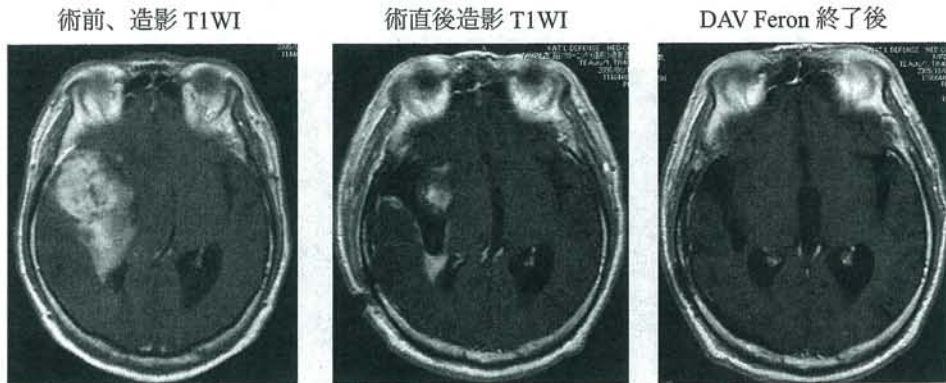
治療終了後1ヶ月目にCR4例、PR8例、NC6例、PD1例でその後2ヶ月間維持された。CR+PRは12例/19例でresponse rateは63%であった。今回の検討でNCI CTC Toxicity scale Version 2.0に準拠して、grade2の白血球減少を12例(55.5%)、grade3の白血球減少を2例(9.1%)、grade2のリンパ球減少を4例(18.2%)、grade3のリンパ球減少を5例(22.7%)、grade2の血小板減少を5例(22.7%)、grade3の血小板減少を3例(13.6%)で認めた。Grade4の副作用は無かった。血球減少により化学療法を一時中断したのは2例であった。一部前回の報告と重複するが、代表的な症例を、Fig.1からFig.9で供覧する。

【考察】

初発の神経膠腫の症例で、放射線単独群と放射線とtemozolomideの併用群の大規模多施設共同前向き無作為割付け研究の結果、併用群で全生存期間が2.5ヶ月有意に延長することが報告された。この結果を踏まえて、欧米においてはtemozolomideが悪性神経膠腫に対する化学療法剤として認可され、first lineとなりつつある。しかしながらtemozolomideも半数から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⁶⁻⁹⁾。渋井、西川らによって日本で行われた初回再発悪性神経膠腫(退形成性星細胞腫22例、膠腫2例、退形成性乏突起星細胞腫6例、その他2例)に対するphase II studyでtemozolomideの奏功率response rate(CR+PR)は10例/32例で31%と報告されている。日本では、いまだtemozolomideが認可されておらず(2006年9月中旬に認可され薬価収載される予定と聞く)、今回の我々の

Fig.1

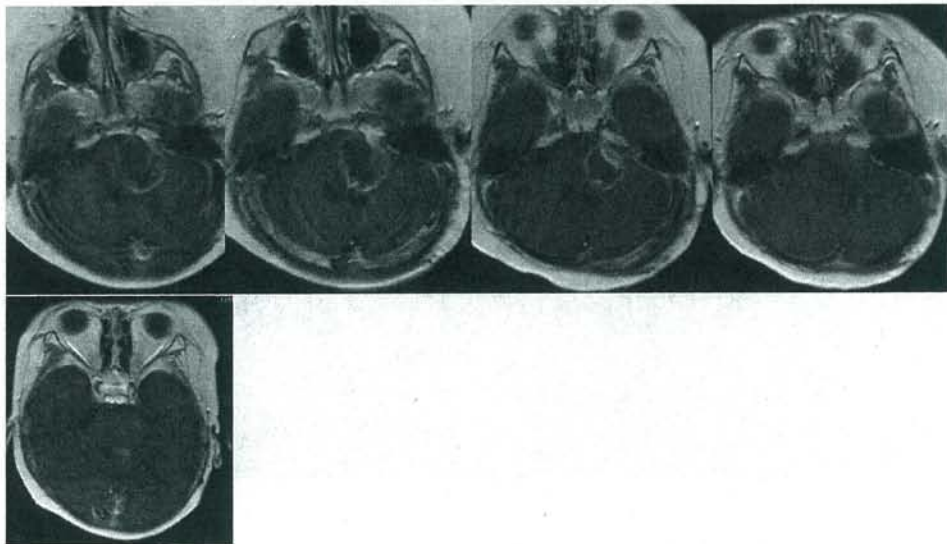
68 歳男性 anaplastic astrocytoma
急速に進行する左片麻痺と意識障害を呈した。術前 KPS10%



放射線 60Gy と DAV Feron 3 コース後 CR、KPS 90%となる。その後 10 ヶ月間 CR を維持している。

Fig.2

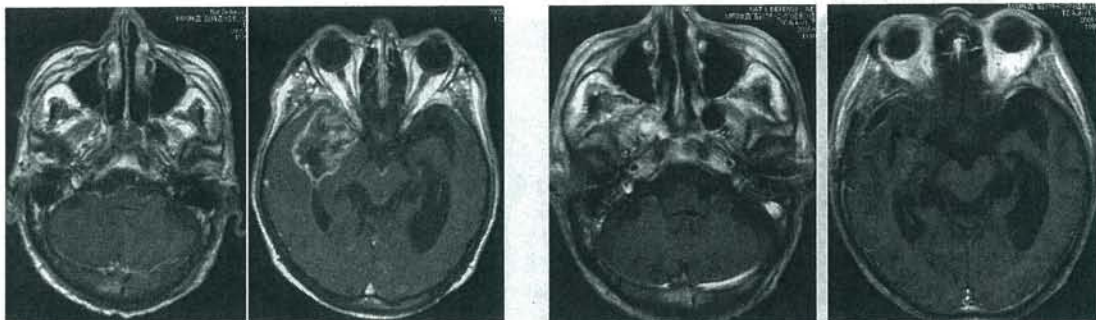
4 歳男児 anaplastic astrocytoma
片麻痺と意識障害で発症。KPS10%
放射線 50Gy と DAV Feron6 コース後 PR KPS 60%となる。しかし 16 ヶ月後に再発し、
現在まで 5 ヶ月間 NC を維持している。



再発時の造影 MRI

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。KPS10%

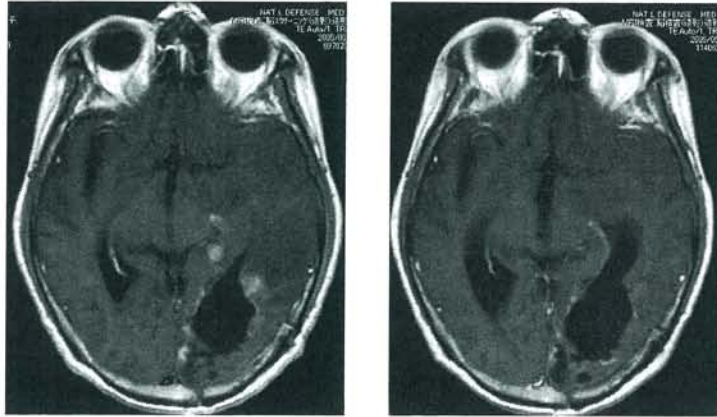


放射線 60Gy と DAV Feron 3 コース後 CR

しかし 2 ヶ月後再発し PD となっている。

Fig.4

66 歳女性 GBM
初回治療 IAR 後 CR となるも 8 ヶ月後に再発
DAV Feron 2 コース後 PR



しかし、その 2 ヶ月後 PD となり術後 13 ヶ月で死亡。

Fig.5

65 歳男性 anaplastic astrocytoma
放射線 60Gy と DAV Feron 3 コース後 PR KPS 70%となる。しかし 8 ヶ月後に再発し、
DAV Feron 3 コース行うも PD で術後 16 ヶ月で死亡。

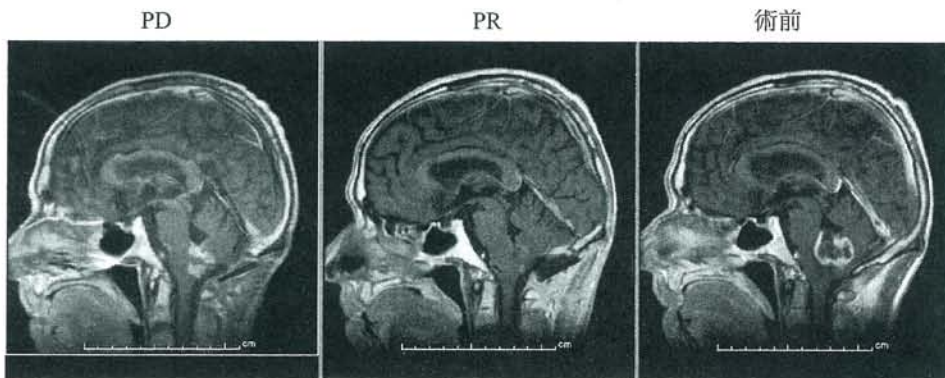


Fig.6

73 歳女性 anaplastic astrocytoma
初回、小脳腫瘍部分切除後 IAR 療法で PR(左)となったが、11 ヶ月後に再発し(中央)、
DAV Feron 療法 3 コース後 PR(右)となる。

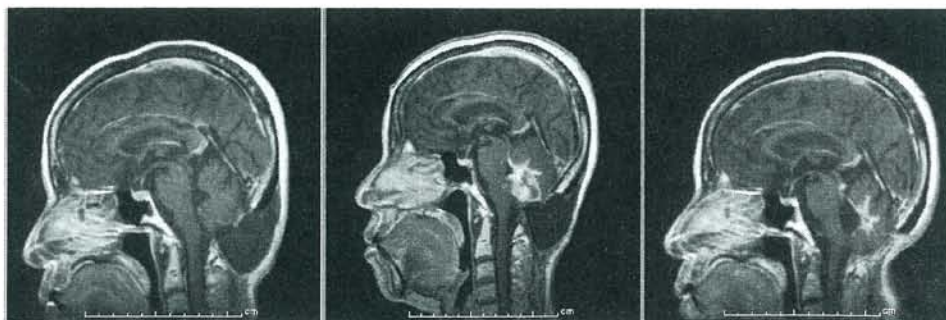


Fig.7

66 歳男性 GBM

部分摘出後(左)、放射線 60Gy と DAV Feron 3 コース後に NC となり 5 ヶ月間 NC を維持している(右)。

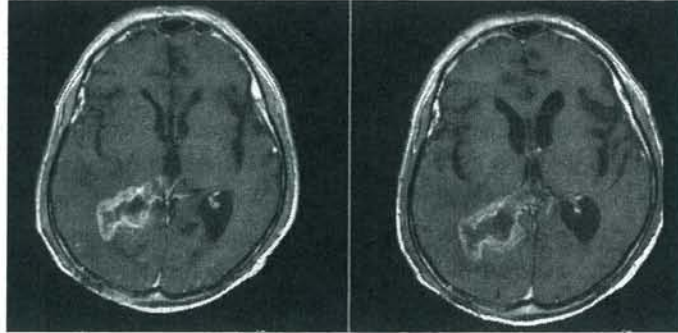
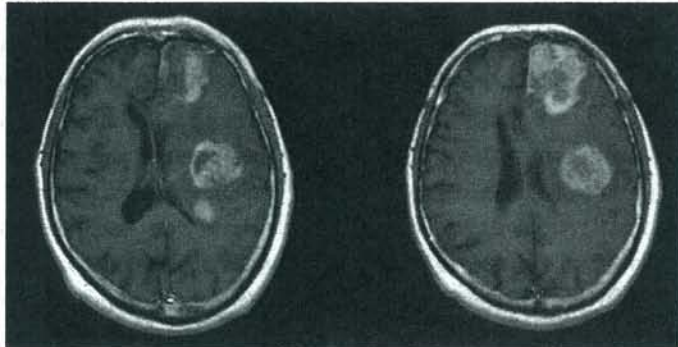


Fig.8

51 歳男性 anaplastic oligoastrocytoma

部分摘出後、放射線 60Gy と DAV Feron 2 コース後に PR となり 2 ヶ月間 PR を維持している。

術前



放射線 60Gy と DAV Feron 2 コース後 PR となる。

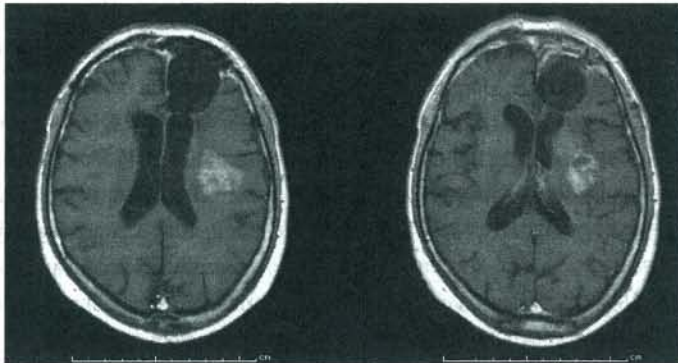
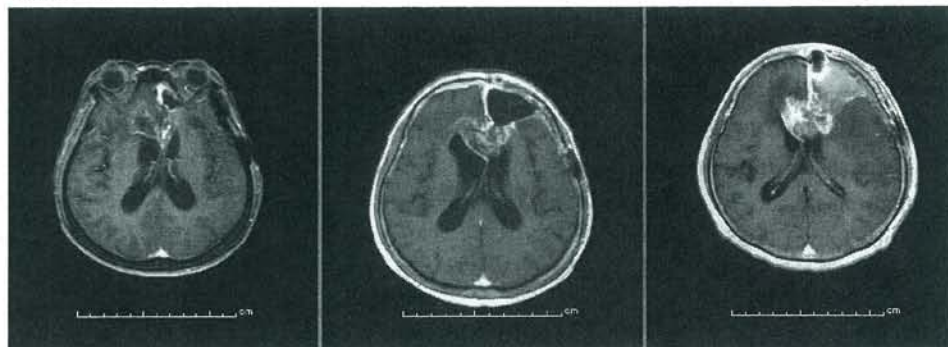


Fig.9

68 歳女性 GBM

部分摘出後(右)、放射線 60Gy と DAV Feron 1 コース後に PR(中)となり 2 ヶ月間 PR(左)を維持している。



試みはtemozolomideのアナログのdacarbazineを用いた多剤併用化学療法 of 短期的効果と副作用を検証することであった。血球減少の副作用としては、grade3の白血球減少を2例(9.1%)、grade3の血小板減少を3例(13.6%)、grade3のリンパ球減少($<0.5 \times 10^9/L$)を5例(22.7%)で認めたが血球減少により化学療法を一時中断したのは2例のみであった。interferon beta 600万単位/body連日5日間による血球減少は投与後すぐに見られるが終了後数日で自然回復する。白血球、顆粒球減少はGCSF製剤の投与で良好な回復が見られた。1ヶ月以上遷延するgrade3のリンパ球減少が2例で見られ、このうち1例が急性肺炎を併発した。治療終了後3ヶ月目の評価が可能であった19例中、CR+PRは12例/19例でresponse rate 63%であった。この奏功率は過去の報告と比して良好で長期成績への期待が持てる。temozolomideのアナログのdacarbazineを追加した多剤化学療法(DAVFeron療法)が、temozolomide単独、または今までに報告されている多剤化学療法(IAR療法、PAV療法など)と比較して有意な有効性があるのか、安全性の上で問題がないかを検討することが目的であるが、single armでなおかつ症例数が少なく、平均観察期間も18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、症例の集積と長期成績の検討を要する。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) Taylor SG, Nelson L, Baxter D, Rosenbaum C, Sponzo RW, Cunningham TJ, Olson KB, Horton J. 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res*.6:2585-97,2000
- 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

悪性星細胞腫における 細胞周期調節関連遺伝子のメチル化解析

Aberrant Promoter Hypermethylation Profile of Cell Cycle Regulatory Genes
in Malignant Astrocytomas

日本大学医学部 脳神経外科

太田 隆、谷地 一成、荻野 暁義、小峰 千明、
横山 貴一、福島 崇夫、渡邊 学郎、吉野 篤緒、片山 容一

Key words : anaplastic astrocytoma, cell cycle regulatory gene,
glioblastoma multiforme, prognosis, promoter methylation

Running title : Methylation profile of malignant astrocytomas

【ABSTRACT】

Purpose : Aberrant hypermethylation of CpG islands in the promoter region plays a casual role in the inactivation of various key genes involved in the cell cycle regulatory cascade, which could result in loss of cell cycle control. The aim of the present study was to investigate the role of promoter methylation of genes with a proven involvement in the cell cycle regulation of malignant astrocytomas.

Experimental Design : We profiled the CpG island methylation status of the *RB1*, *p14^{ARF}*, *p15^{INK4b}*, *p16^{INK4a}*, *p21^{Waf1/Cip1}*, *p27^{Kip1}*, and *p73* genes by methylation-specific polymerase chain reaction assay in a homogeneous cohort of patients with malignant astrocytomas, and assessed their relationships with clinical behavior.

Results : Promoter hypermethylation of the *RB1*, *p14^{ARF}*, *p15^{INK4b}*, *p16^{INK4a}*, *p21^{Waf1/Cip1}*, *p27^{Kip1}*, and *p73* genes was detected in 3(6%), 7(13%), 4(7%), 2(4%), 1(2%), 3(6%), and 12 samples(22%) among 54 newly diagnosed malignant astrocytomas, respectively. A total of 50% of the cases carried methylation of at least one gene, and only 9% of the cases displayed concordant hypermethylation of two genes. None of the tumors disclosed three or more methylated loci. The presence of methylation of these genes or a group of genes was not associated with any distinct clinicopathological characteristics including tumor grade, proliferation activity, responsiveness to adjuvant therapy, and patient survival.

Conclusions : Aberrant hypermethylation of the key cell cycle regulatory genes occurs at a relatively high frequency in malignant astrocytomas, independent of each other methylation and the clinicopathological parameters. This epigenetic change may be an important early event during the pathogenesis of malignant astrocytomas.

【はじめに】

近年、プロモーター領域の高メチル化が癌抑制遺伝子の不活性化の機序の一つとして注目されている。特に*RB1*、*p14^{ARF}*、*p15^{INK4b}*、*p16^{INK4a}*、*p21^{Waf1/Cip1}*、*p27^{Kip1}*、*p73*などの細胞周期調節関連遺伝子の高メチル化は様々な腫瘍で報告されており¹⁻³⁾、血液系の悪性腫瘍においては、*p15^{INK4b}*や*p21^{Waf1/Cip1}*のメチル化の存在は予後不良因子として位置づけられている^{4,5)}。一方、gliomaにおいても様々な細胞周期調節関連遺伝子の高メチル化が報告されてきている⁶⁻¹²⁾。しかしながら、悪性星細胞腫においてこれらの細胞周期調節関連

遺伝子のメチル化を網羅的に解析した研究は報告されていない。

そこで私どもは、悪性星細胞腫において、7つの細胞周期調節関連遺伝子(*RB1*、*p14^{ARF}*、*p15^{INK4b}*、*p16^{INK4a}*、*p21^{Waf1/Cip1}*、*p27^{Kip1}*、および*p73*)の高メチル化の有無を検討し、これらの異常と臨床経過との関係を検討した。

【対象および方法】

・対象

1991年4月から2001年12月までに、日本大学脳神経外科においてIAR療法(インターフェロンβ、1-(4-

amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) および放射線治療¹³⁾が行われた成人テント上のAA (WHO分類¹⁴⁾ grade III) とGBM (grade IV) のうち、メチル化解析が可能であった54例を対象とした。すべての症例において、術後72時間以内に造影 magnetic resonance imaging (MRI) が施行されており、造影効果がないものを広範囲手術、造影効果が残存するものを姑息手術と定義した。

• Methylation-Specific Polymerase Chain Reaction (PCR)

p14^{ARF}、*p15^{INK4b}*、*p16^{INK4a}*、*p21^{Waf1/Cip1}*、*p27^{Kip1}*、*p73*、および*RB1*の計7つ遺伝子のプロモーター領域のメチル化を methylation-specific PCR にて検索した¹⁵⁾。bisulfite 処理による chemical modification は CpGenome™ DNA Modification Kit (CHEMICON® International, Inc.) のプロトコールに従って施行した^{7,9)}。*RB1*、*p14^{ARF}*、*p15^{INK4b}*、*p16^{INK4a}*、および *p73* の methylation-specific PCR の方法は、過去の私どもの論文にて報告している^{7,9-12)}。*p21^{Waf1/Cip1}* および *p27^{Kip1}* の methylation-specific PCR については、Kawamata ら報告³⁾と同様の方法にて施行した。

• 統計解析

無増悪生存期間 (progression-free survival: PFS) および全生存期間 (overall survival: OS) はおのおのIAR療法開始日より画像所見にて診断した再発日および死亡日までとした。無増悪生存率および全生存率はKaplanMeier法にて算出し、log-rank検定により有意差検定を行った。連続変数である年齢、Karnofsky performance scale (KPS)、MIB-1 labeling index (LI) については、それぞれの中央値を基準にして2群に分けて検定した。log-rank検定にて有意差を認めた因子については、Coxの比例ハザードモデルによる多変量解析を行った。

【結果】

• 患者背景

性別は男性30例、女性24例であり、年齢は19歳から83歳までで、中央値53歳であった。病理組織学的には、AAが23例、GBMが31例であった。全54例にて手術が行われ、広範囲手術が25例(46%)、姑息手術が29例(54%)であった。

• メチル化解析

全54例において、*RB1*のメチル化は3例(6%)、*p14^{ARF}*のメチル化は7例(13%)、*p15^{INK4b}*のメチル化は4例(7%)、*p16^{INK4a}*のメチル化は2例(4%)、*p21^{Waf1/Cip1}*のメチル化は1例(2%)、*p27^{Kip1}*のメチル化は3例(6%)、*p73*のメチル化は12例(22%)に認められた (Fig.1)。次に、各遺伝子のメチル化のパターンを比較した。1つの遺伝子のみのメチル化は22例(41%)に認められ、その内訳は、*RB1*が1例、*p14^{ARF}*が5例、*p15^{INK4b}*が2例、*p16^{INK4a}*が2例、*p27^{Kip1}*が3例、*p73*が10例であった。一方、2つの遺伝子のメチル化は5例(9%)に認められ、その内訳は、*p14^{ARF}*と*p15^{INK4b}*のメチル化が2例、*RB1*と*p21^{Waf1/Cip1}*のメチル化が1例、*p27^{Kip1}*と*p73*のメチル化が1例、*RB1*と*p73*のメチル化が1例であった。3つ以上の遺伝子にメチル化をきたした症例は存在しなかった。いずれかの細胞周期調節関連遺伝子のメチル化は27例(50%)に認められたことになる。

Table 1にメチル化解析のまとめを示す。各遺伝子のメチル化の有無やそのパターンは、年齢、性別、KPS、組織学的悪性度、MIB-1 LIなどとは有意に関係しなかった (P>0.05)。

• 生存解析

全54例におけるPFS率は、1年50%、2年33%、5年22%で、その中央値は11ヶ月であった。また、OS率は、1年63%、2年44%、5年27%で、その中央値は16ヶ月であった。

全54例におけるPFSおよびOSの単変量解析の結果をTable 2に示す。各遺伝子のメチル化の有無やそのパターンは、いずれもPFS、OSとも関係しなかった。

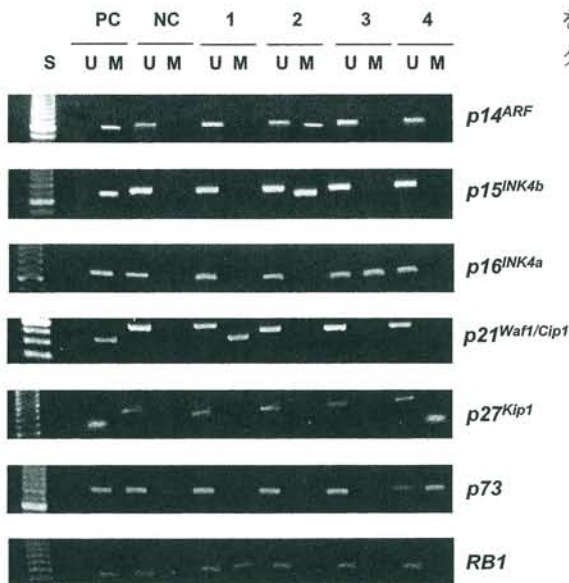


Fig.1

Table 1

Characteristics of 54 patients with malignant astrocytomas according to methylation status of the *p14^{ARF}* and *p73* genes and the methylation patterns of 7 cell cycle regulatory genes^a

Characteristic	<i>p14^{ARF}</i> methylation		<i>p73</i> methylation		Any methylation ^b		Concordant methylation	
	Negative (N=47)	Positive (N=7)	Negative (N=42)	Positive (N=12)	Negative (N = 27)	Positive (N = 27)	Negative (N = 49)	Positive (N = 5)
Age								
Median (years)	55	51	54	56	57	51	55	51
Sex								
Male	26 (55%)	4 (57%)	23 (55%)	7 (58%)	14 (52%)	16 (59%)	27 (55%)	3 (60%)
Female	21 (45%)	3 (43%)	19 (45%)	5 (42%)	13 (48%)	11 (41%)	22 (45%)	2 (40%)
KPS								
Median	80	90	80	85	80	90	80	80
Histological type								
AA	20 (43%)	3 (57%)	16 (38%)	7 (58%)	10 (37%)	13 (48%)	21 (43%)	2 (40%)
GBM	27 (57%)	4 (43%)	26 (62%)	5 (42%)	17 (63%)	14 (52%)	28 (57%)	3 (60%)
Radical surgery								
Yes	23 (49%)	2 (29%)	18 (43%)	7 (58%)	12 (44%)	13 (48%)	21 (43%)	4 (80%)
No	24 (51%)	5 (71%)	24 (57%)	5 (42%)	15 (56%)	14 (52%)	28 (57%)	1 (20%)
Response to IAR ^c								
Responders	6 (25%)	3 (60%)	8 (33%)	1 (20%)	2 (13%)	7 (50%)	9 (32%)	0 (0%)
Non-responders	18 (75%)	2 (40%)	16 (67%)	4 (80%)	13 (87%)	7 (50%)	19 (68%)	1 (100%)
MIB-1 LI ^d								
Median (%)	11	7.8	9.9	12.2	11.0	8.0	9.9	17.2

^aThe methylation status of the *RB1*, *p15^{INK4b}*, *p16^{INK4a}*, *p21^{Waf1/Cip1}*, or *p27^{Kip1}* gene alone was not applicable for statistical analysis, due to the limited numbers of each methylation.

^bAt least one methylation of the 7 cell cycle regulatory genes tested.

^cTwenty-five patients were not assessable for their response to adjuvant therapy.

^dThe MIB-1 staining was examined previously (26).

Abbreviations: KPS = Karnofsky performance scale; AA = anaplastic astrocytoma; GBM = glioblastoma multiforme; IAR = interferon-β, 1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU), and radiation therapy; LI = labeling index.

【結論】

本検討では、54例の悪性星細胞腫における7つの細胞周期調節関連遺伝子 (*RB1*、*p14^{ARF}*、*p15^{INK4b}*、*p16^{INK4a}*、*p21^{Waf1/Cip1}*、*p27^{Kip1}*、および*p73*)のプロモーター領域のメチル化を検索した。いずれかの遺伝子のメチル化は50%と比較的多くの症例に検出された。複数の遺伝子のメチル化は9%に認められたに過ぎず、それぞれの遺伝子のメチル化は排他的関係にあった。各遺伝子のメチル化の有無やそのパターンは、組織学的悪性度、増殖能、生命予後などとは有意に関係しなかったことから、細胞周期調節関連遺伝子のメチル化は悪性星細胞腫の発生初期における重要な遺伝子変異と考えられる。

【文献】

- 1) Esteller M, Corn PC, Baylin SB and Herman JG: A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 61: 3225-3229, 2001.
- 2) Xu XL, Yu J Zhang HY, Sun MH et al: Methylation profile of the promoter CpG islands of 31 genes that may contribute to colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 23: 3441-3454, 2004.
- 3) Kawamata N, Inagaki N, Mizumura S, Sugimoto K, Sakajiri S, Ohyanagi-Hara M and Oshima K: Methylation status analysis of cell cycle regulatory genes (*p16INK4A*, *p15INK4B*, *p21Waf1/Cip1*, *p27Kip1* and *p73*) in natural killer cell disorders. *Eur J Haematol* 74: 424-429, 2005.

- 4) Wong IHV, Ng MHL, Huang DP and Lee JCK: Aberrant *p15* promoter methylation in adult and children acute leukemias of nearly all morphologic subtypes: potential prognostic implications. *Blood* 95: 1942-1949, 2000.
- 5) Roman-Gomez J, Castillejo JA, Jimenez A et al: 5' CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the *p21(CIP1/WAF1/SDI1)* gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 99: 2291-2296, 2002.
- 6) Gonzales-Gomes P, Bello MJ, Arjona D et al: Promoter hypermethylation of multiple genes in astrocytic gliomas. *Int J Oncol* 22: 601-608, 2003.
- 7) Nakamura M, Watanabe T, Klangby U et al: *p14^{ARF}* deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas. *Brain Pathol* 11: 159-168, 2001.
- 8) Yu J, Zhang H, Gu J et al: Methylation profiles of thirty four promoter-CpG islands and concordant methylation behaviours of sixteen genes that may contribute to carcinogenesis of astrocytoma. *BMC Cancer* 65: 4884-4890, 2004.
- 9) Watanabe T, Nakamura M, Yonekawa Y, Kleihues P and Ohgaki H: Promoter hypermethylation and homozygous deletion of the *p14^{ARF}* and *p16^{INK4a}* genes in oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol* 101: 185-189, 2001.
- 10) Watanabe T, Yokoo H, Yokoo M, Yonekawa Y, Kleihues P and Ohgaki H. Concurrent inactivation of

- RB1 and TP53 pathways in anaplastic oligodendrogliomas.
J Neuropathol Exp Neurol 60: 1181-1189, 2001.
- 11) Watanabe T, Huang H, Nakamura M, Wischusen J, Weller M, Kleihues P and Ohgaki H: Methylation of the *p73* gene in gliomas.
Acta Neuropathol 104: 357-362, 2002.
 - 12) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Komine C and Yokoyama Y: Deregulation of the TP53/p14^{ARF} tumor suppressor pathway in low-grade diffuse astrocytomas and its influence on clinical course.
Clin. Cancer Res 9: 4884-4890, 2003.
 - 13) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Fukaya C and Yamamoto T: Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas.
J. Neuro-Oncol 72: 57-62, 2005.
 - 14) Kleihues P and Cavenee WK.: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2000.
 - 15) Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, Nelkin BD and Baylin SB: Methylation-specific PCR: A novel PCR assay for methylation status of CpG islands.
Proc Natl Acad Sci. USA 93: 9821-9826, 1996.

Oligodendroglial tumorに対するPAV療法の治療成績

横浜市立大学医学部 脳神経外科

菅野 洋、田邊 豊、川崎 隆、坂田 勝巳、山本 勇夫

【はじめに】

乏突起膠細胞系腫瘍(Oligodendroglial tumor)は化学療法が奏功し、欧米では一般的にPCV療法が施行されている。PCV療法は、procarbazine、CCNU、vincristineの3剤を用いる化学療法であり、oligodendroglial tumorに対する有効性が報告されている²⁾。最近では、第1番染色体短腕のヘテロ接合性消失(1pLOH)および第19番染色体長腕のヘテロ接合性消失(19qLOH)の長期の生存期間との関連が報告され¹⁾、化学療法感受性との関連が示唆されている。本邦では、CCNUが使用できないため、代わりにACNUが用いられ、PAV療法という形で化学療法が行われているが、その報告は少ない³⁾。今回、当科でPAV療法を行ったoligodendroglial tumor 7例の治療成績を報告する。

【方法】

Oligodendroglial tumorは、Oligodendroglioma (grade II)、Anaplastic oligodendroglioma (grade III)、Oligoastrocytoma (grade II)、Anaplastic oligoastrocytoma (grade III)の4種類のいずれかの病理組織診断をなされたもので術後6ヶ月以上フォローアップしたものを対象とした。これらの腫瘍に対する治療方針は、まず神経脱落症状を残さぬように可及的に外科的摘出を行った後、PAV療法を3コース以上行い、悪性の場合(grade III以上)で、腫瘍の残存の認められる場合は放射線療法(拡大局所照射または局所照射50Gy)を行うこととした。PAV療法のプロトコールは、day 1にACNU 70mg/m²、day 8, 29にvincristine 1.4mg/m²、day 8-21にprocarbazine 100mg/bodyとした。

【結果】

当科で2002年から2005年までPAV療法を行ったoligodendroglial tumorは7例であった。このデータのまとめをTable 1に示す。年齢は29歳から56歳、病理診断はoligodendrogliomaが2例、oligoastrocytomaが2例、anaplastic oligoastrocytomaが3例(うち2例は再発)であった。これらに対する手術は、全摘出(total removal)3例、亜全的(subtotal removal)3例、部分摘出(partial removal)1例を行い、PAV療法を3~8コース施行した。

うち1例はprocarbazineの副作用(嘔気)のため、2コース目よりprocarbazineを除いたACNUとvincristineのみで化学療法を行った。放射線治療は、拡大局所1例、熱外中性子療法1例を行った。奏功率は、PR (partial response)とSD (stable disease)を含めると100%であった。化学療法開始時からの生存期間(overall survival)、生存中を含めると6ヶ月から72ヶ月であった。以下に3症例を提示する。

【症例①】50歳 男性

診断：oligoastrocytoma、左前頭葉

病歴：痙攣発作にて発症し、MRIにて造影効果を認めない腫瘍を左前頭葉に認めた。発症2ヶ月後、亜全摘出術を施行した。その後、PAV療法を6コース施行し、腫瘍の縮小を認めた。放射線治療は施行せず、以後再発を認めていない。

【症例②】29歳 女性

診断：oligodendroglioma、右前頭葉

病歴：眩暈、複視にて発症し、全摘出術後、PAV療法を5コース施行した。放射線治療は施行せず、以後再発を認めていない。

【症例③】55歳 女性

診断：Anaplastic oligoastrocytoma、女性

頭痛にて発症し、2ヶ月後、右側頭葉の腫瘍を全摘出し、術後、PAV療法を5コース施行し、更に2週毎にinterferon β 300万単位を投与した。その後、術後10ヶ月後に局所再発し、再度手術にて腫瘍を全摘出し、拡大局所照射およびPAV療法を2コース施行したが、反対側前頭葉に再発し、発症後21ヶ月で死亡した。

【考察】

Oligodendroglial tumorに対する化学療法は、欧米では標準治療とされるPCV療法が施行されている。最近のvan den Bentらのanaplastic oligodendroglioma/oligoastrocytomaに対するEuropean Organization for Research and Treatment of Cancerの第3相試験によれば、PCV療法と放射線療法の組み合わせによるadjuvant therapyとしての評価は、放射線療法単独に比べて、progression-free survivalを延長するが、overall survivalの延長には寄与しないこと、PCV療法と放射線療法の

Table 1

PAV療法を施行したoligodendroglial tumorの治療成績

症例	年齢・性	病理	手術	放射線治療	PAV療法	奏功	生存期間
1	50M	OA	STR	無	7c	PR	9M+
2	29F	OD	GTR	無	5c	SD	18M+
3	55F	AOA	GTR	拡大局所	5c, 再発後 2c	SD	21M
4	29M	AOA	STR	中性子	6c	PR	28M
5	37F	OD	PR	無	8c	SD	72M+
6	34F	rOA	STR	無	5c	SD	9M+
7	56F	rAOA	GTR	無	3c	SD	6M+

OA, oligoastrocytoma; AOA, anaplastic oligoastrocytoma; OD, oligodendroglioma; r, recurrent; GTR, gross total removal; STR, subtotal removal; PR, partial removal; c, course; M, month; +打ち切り

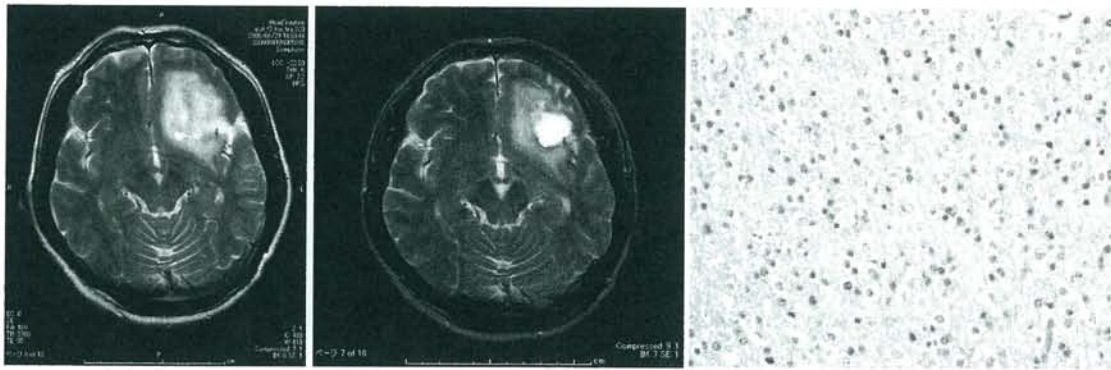


Fig.1 [症例①]

左 : 治療前MRI T2強調画像
 中央 : PAV療法3コース後MRI T2強調画像
 右 : 病理組織所見(H&E)

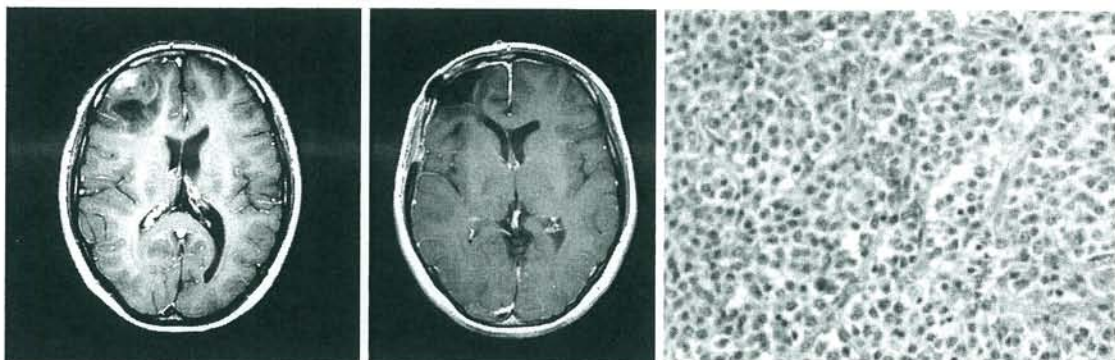


Fig.2 [症例②]

左 : 治療前MRI造影 T1強調画像
 中央 : PAV療5コース後MRI造影 T1強調画像
 右 : 病理組織所見(H&E)

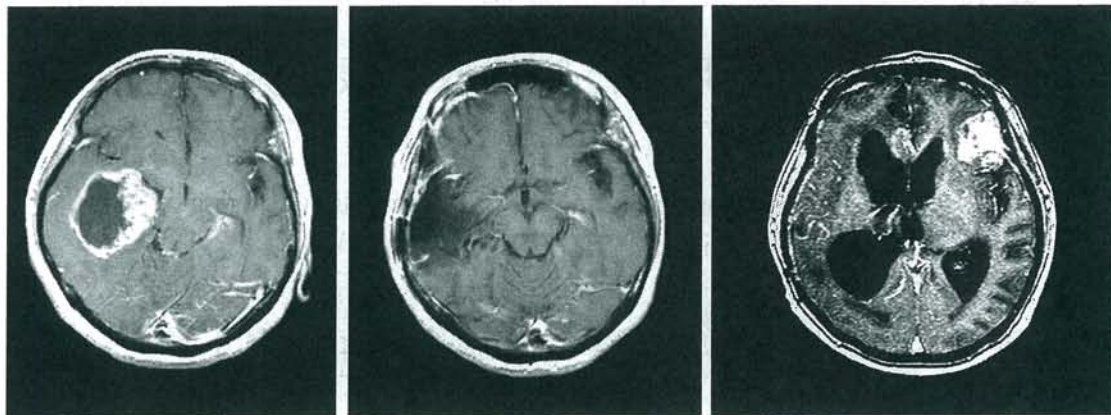


Fig.3[症例③]

左 : 治療前MRI造影 T1強調画像
 中央 : PAV療法5コース後MRI造影 T1強調画像
 右 : 再発時のMRI造影 T1強調画像

組み合わせによる治療は1p/19q lossの腫瘍の患者のグループの生存期間の延長をもたらすものはないが、1p/19q lossのグループは比較的予後良好な群であると規定しようと報告している⁶⁾。また、temozolamideをoligodendroglial tumorの治療に用いる報告もなされているほか⁴⁾、carboplatinとetoposideの2剤による化学療法も報告されている⁵⁾。Oligodendroglial tumorに対するPAV療法に関する報告は、Higuchiらによってなされており、low-gradeのoligodendroglial tumorの患者18例に対して、放射線療法を併用せずにPAV療法が施行され、平均follow-up期間4.7年で全例生存し、17例(94%)は再発(再増大)していないとしている³⁾。この報告だけでは、PAV療法が実際にoligodendroglial tumorの患者の生存期間の延長に最終的に寄与しているかは明らかではないが、われわれの今回の報告においてもSD(stable disease)を含めれば放射線療法の併用如何に関わらず奏成功率は100%であり、anaplastic oligoastrocytomaでは再発を認めるものの、PAV療法はoligodendroglial tumorに対して有用である可能性が高いと考えられる。

以上、oligodendroglial tumorに対するPAV療法の治療成績を報告した。PAV療法は放射線療法の併用如何に関わらずoligodendroglial tumorに対する化学療法として有用な治療法である可能性があると考えられた。

[文献]

- 1) 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(19):1473-1479, 1998
- 2) Glass J, Hochberg FH, Gruber ML, Louis DN, Smith D, Rattner B. The treatment of oligodendrogliomas and mixed oligodendroglioma-astrocytomas with PCV chemotherapy. *J Neurosurg.* 76(5):741-745, 1992
- 3) Higuchi Y, Iwadate Y, Yamaura A. Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy. *Neurology.* 63(12):2384-2386, 2004
- 4) 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 oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol.* 22(15):3133-3138, 2004
- 5) Scopece L, Franceschi E, Cavallo G, Paioli A, Paioli G, Conforti R, Palmerini E, Berzioli C, Spagnoli F, Esposti RD, Crino L. Carboplatin and etoposide (CE) chemotherapy in patients with recurrent or progressive oligodendroglial tumors. *J Neurooncol.* 2006
- 6) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sips L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 24(18):2715-2722, 2006

悪性グリオーマに対するTomotherapy Hi・Art Systemを用いた定位放射線治療の経験 ～¹¹C-methionine PETに基づいた線量計画の作成～

Helical Tomotherapy planning for malignant gliomas using
(11)C-methionine PET/CT/MRI image fusion

三輪 和弘¹⁾、篠田 淳¹⁾、上田 竜也²⁾、横山 和俊²⁾、山田 實紘²⁾、
矢野 大仁³⁾、岩間 亨³⁾、松尾 政之⁴⁾

木沢記念病院中部療護センター 脳神経外科¹⁾、木沢記念病院 脳神経外科²⁾、
岐阜大学大学院医学研究科 神経統御学講座 脳神経外科学部門³⁾、
木沢記念病院 放射線科⁴⁾

【はじめに】

Tomotherapy Hi・Art System (Tomotherapy) は、Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) を可能とする新しい定位放射線治療器であり、悪性グリオーマの治療に有用であると考えられる。Tomotherapy は、CT と Linac Radiosurgery の特徴を同時に備え、照射中に正確な位置の補正することができ、侵襲的な厳重固定を必要とすることなく定位分割照射を可能とする。更に multi-leaf collimator system が 360 度の方向から回転しながら照射をすることで、IMRT による標的のみへの正確な照射を可能としている。我々は悪性グリオーマの患者に対し、術後補助療法として Tomotherapy を用いた治療を開始した。

今回、悪性グリオーマに対し ¹¹C-methionine (MET)-PET に基づき治療計画を立て、Tomotherapy を用いた定位放射線治療を行ったので、その治療経験を報告する。

【対象・方法】

悪性グリオーマ 5 例 (Glioblastoma 1 例、Anaplastic astrocytoma 2 例、Atypical Neurocytoma 1 例、Anaplastic ependymoma 1 例) を対象とした。2006 年 1 月～3 月にかけて、全例において、術後残存腫瘍に対し Tomotherapy を用いた放射線治療を行った。照射方法として、腫瘍本体に加え周辺の正常組織との境界領域を同時に照射する Simultaneous integrated boost (SIB) 法を採用した。

¹¹C-methionine (MET)-PET 画像と造影 MRI を参照し、以下のように照射領域を決定した。すなわち、〈GTV1：病変部の MET の取り込みが強い部分、PTV1：GTV1+5mm margin、GTV2：病変部周囲の MET の取り込みが弱い部分、PTV2：GTV2+2mm margin〉とした。照射線量は、〈GTV1：8.5Gy/fr で総線量 68Gy

(NTD=104Gy)、PTV1：7Gy/fr で総線量 56Gy (NTD=80Gy)、PTV2：5Gy/fr で総線量 40Gy (NTD=50Gy)〉とした。以上の方法を用い 8 回分割照射による SIB 治療を施行した。

【結果】

いずれの症例においても、以下の知見を得ることができた。1) MET-PET を併用することにより、病変部および正常脳との境界領域を、MRI 単独で評価する場合に比べ更に正確に描出することができた。2) MET-PET による治療計画において、Conformity Index と Homogeneity Index はそれぞれ 107%、95% といずれも良好な値であり、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の必要条件を満たしていた。3) リスクオーガン (OAR) に対し、いずれも照射が概ね 5Gy 以下となるような治療計画がなされ、急性期放射線障害を認めなかった。4) 病変部における測定線量と計算線量は概ね一致しており、品質保証 (QA) は良好であった。代表例を図 1 に示す。

【考察】

腫瘍本体に加え、周辺の正常組織との境界領域を同時に照射する SIB 法は、悪性グリオーマに対する放射線治療として非常に有用と考えられる¹⁾。しかし、悪性グリオーマにおいて、腫瘍の浸潤範囲を正確に同定することは MRI のみでは困難である。一方、MET は MR 造影領域より広範囲に集積し、MET-PET 画像により正確に腫瘍の浸潤範囲を描出し得るものと考えられる²⁾。今回我々は Tomotherapy を用い、MET-PET 画像を基に線量計画を立てた SIB 法により治療を行ったところ、RTOG の必要条件を満たし、かつ QA の良好な結果を得ることができた。

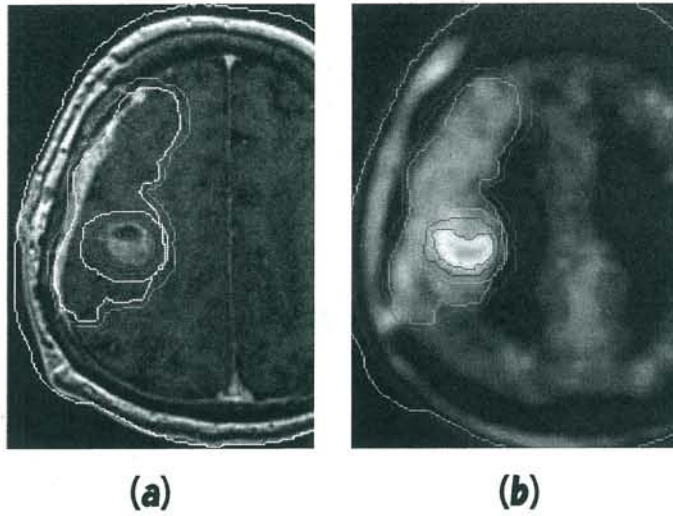


図1

66歳女性、Glioblastoma。MRIでは腫瘍の浸潤範囲の同定が困難であるが(a)、MET-PETにおいては、高集積領域として明瞭に描出される(b)。

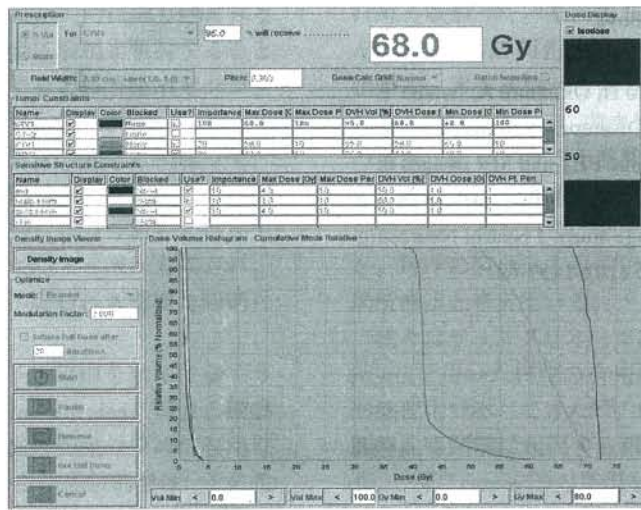


図2

図1と同一例のDose Volume Histogramを示す。病変部におけるHomogeneity Indexは95%と良好な値であり、リスクオーガン(OAR)に対し照射が概ね5Gy以下となるような治療計画がなされている。

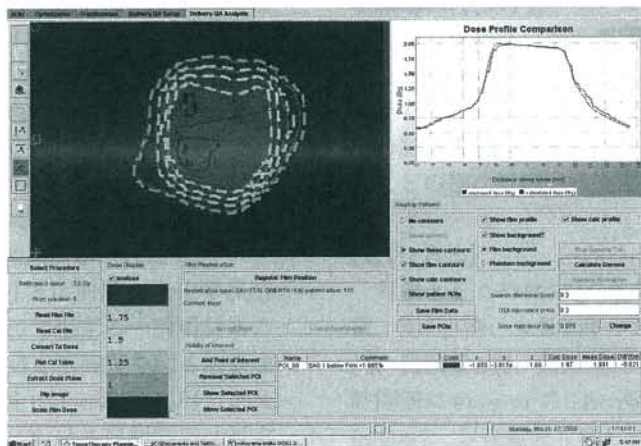


図3

図1と同一例の品質保証(QA)を示す。病変部における測定線量と計算線量は概ね一致している。

ライナックナイフ、ガンマナイフ、サイバーナイフといった従来の定位放射線治療機器では、IMRTによる放射線照射を行うことは困難であったが、Tomotherapyは、IMRTにより病変部にのみ高線量の照射を可能とする。一方、分割照射を併用することで、OARに対する照射を極力抑えることが可能である。更に、MET-PETを併用し線量計画を立てることにより、適切な照射標的の決定がなされ、治療効果の判定、経過観察にも有用である。以上より、今回我々の行ったTomotherapyとMET-PETを併用したSIB法は、悪性グリオーマに対する補助療法として有用な方法であると考えられた。

【文献】

- 1) Iuchi T, Hatano K, Narita Y, Kodama T, Yamaki T, Osato K. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1; 64 (5): 1317-24.
- 2) Miwa K, Shinoda J, Yano H, Okumura A, Iwama T, Nakashima T, Sakai N. Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Oct; 75 (10): 1457-62.

悪性グリオーマに対する光線力学的治療の展望 ～新規光感受性物質 Laserphyrin を用いた経験から～

Perspectives of photodynamic therapy for malignant glioma

東京医科大学医学部 脳神経外科¹⁾、早稲田大学理工学部 総合研究所²⁾

秋元 治朗¹⁾、原岡 襄¹⁾、會沢 勝夫²⁾

【はじめに】

ある種の光感受性物質に特異的な励起光を照射すると、その励起状態から基底状態へ戻る際にエネルギー較差が生じ蛍光を発する。この蛍光を悪性腫瘍の診断に用いようという概念がPDD (Photodynamic diagnosis) である。腫瘍細胞に選択的に取り込まれる蛍光色素を投与、細胞集積後に励起光照射することで、腫瘍細胞のみを光認識するという極めてシンプルかつロジックな概念が、5-ALA、Laserphyrin等といった安全性の高い光感受性物質の開発も相俟って、悪性脳腫瘍手術へのPDDの応用が試行錯誤を繰り返しながらも、方法論として普及しつつある。近年では実際の臨床成績への回帰に関する報告も成され、本方法論の妥当性や発展性が問われる重要な時期にある。

PDDを用いた悪性グリオーマ手術を重ねてゆくうちに感ずるのは、所謂non-eloquent areaに留まる腫瘍においては、PDDによる蛍光は切除の極めて有用なnavigatorとなることである。自験当該例では、その殆どが術前MRIにおけるGd造影領域を超え、脳室に至る摘出が成されている。しかし、一方でeloquent areaへ進展した腫瘍の場合は、摘出度は、当然monitoringを主とした機能的mappingに委ねられる。つまり、PDDにより明らかに浸潤腫瘍細胞の局在を同定し得ても、切除不可能であることに変わりはないのである。

実際ドイツの5-ALAを用いたFGR (fluorescein guided resection) の有用性を検討したデータによれば、蛍光部を全摘し得た症例と、残存せざるを得なかった症例の平均生存期間は、前者が101週であるのに対し、後者は51週であった。如何に蛍光部の腫瘍残存を減らすかが、改めて問われる結果が示された^{1,2)}。

PDT (Photodynamic therapy) とは前記の光化学反応によるエネルギー較差によって生ずる一重項酸素の cytotoxic effect を利用し、腫瘍細胞障害を図る治療法である。皮膚癌、肺癌などを中心に臨床応用が普及しつつあり、著者らの施設における早期肺癌に対するPDTの臨床経験をもとに、LaserphyrinのPDT用薬剤

としての国内認可に至った経緯がある。悪性グリオーマに対するPDTの報告は1970年代後半に多くの報告が成されたが、肝腎の光感受性物質のqualityの低さ、励起レーザー側の諸問題、光のdeliveryの悪さなど、所謂cost performanceの観点から到底普及するものとは思えなかった。それでも積極的にtryしたCanadaやAustraliaからの報告にPDTの有用性を見出すことは困難で、本方法論が世界の脳神経外科に受け入れられることはなかった。我々は、他臓器癌におけるPDTの発展を鑑み、今こそ悪性グリオーマに対するPDTを試みる時期と考えている。いかに蛍光が得られながら切除し得ない部の腫瘍細胞を選択的に障害するか。PDTの概念は本目的に近づくことができる術中局所療法と考えている。

我々はラットグリオーマ移植モデルに対するLaserphyrinを用いたPDTの有用性を病理組織像における形態変化で示してきた^{3,4)}。PDTによって生ずるのは、腫瘍血管閉塞に起因する組織の凝固壊死が殆どであり、一部にcaspase 9の発現を伴うapoptosis関連細胞死が惹起されていた。これらの結果を踏まえると、悪性グリオーマの浸潤先端組織に安易にPDTを行うことは、組織の循環障害性壊死を来す可能性が危惧される。いかに前者による組織破壊性変化を減らし、細胞選択的障害をメインと出来るかが悪性グリオーマにおけるPDTの重要課題であることが判明したのである。

そこで今回我々は、Laserphyrinを用いたPDDを試行中の脳腫瘍摘出組織に対し、PDDを行い、摘出後組織にどのような組織形態変化が生ずるかを検索した。

【対象・方法】

対象としたのは5例の初発膠芽腫で、年齢は24-56歳、男性3例、女性2例である。発生部位は前頭葉2例、側頭葉2例、頭頂葉1例であった。全例開頭12時間前に40mg/m²のLaserphyrin (明治製菓) をbolus injectionし、以後遮光管理した。手術中も100Lux以下の遮光環境下とし、我々が開発した664nmのdiode laser

を發振するlaser-microscopic systemを用いたPDD下摘出 (photonavigated surgery) を進めた。強い蛍光所見を呈する2cm角の組織を摘出、PDD下の蛍光所見を確認した後、照射径10mm、150mW/cm²、100J/cm²のPDTを施行した。Laser照射直後に再度組織のPDDを施行、photobleach (蛍光の消失) の有無を確認した。組織は直ちにRPMI1640培地に1時間浸漬し、その後10%緩衝ホルマリン液に固定した。組織検索は、HE染色に加え、血栓形成の評価目的にPTAH染色、組織破壊の検索目的にPAS染色、さらに免疫組織化学は、血管内皮障害の評価目的に抗8因子抗体、抗CD34抗体染色を、組織障害の評価として抗CD68抗体、抗GFAP抗体、MIB-1抗体を用い、ENVISION SYSTEM (DAKO社) にて染色した。

【結果】

- ①全例においてPDT施行前後において明らかなphotobleachが確認された。所謂strong fluorescenceを呈する腫瘍組織において、10mm径のdiode laser照射部に一致した、境界明瞭な蛍光の消失を術中に確認している。(Fig.1)
- ②組織学的検索では、HE染色においてdiode laser照射

部に一致した境界明瞭な細胞障害部位が同定された。障害部位の形態としては症例毎に差は見られたが、基本的に深部に至るにつれ障害部が狭くなる、楔状の組織障害形態を示していた。障害部の組織像としては、腫瘍細胞の核が濃縮し、細胞質が淡い好酸性を示しながら膨化し、細胞突起が消失した丸い細胞形態を示していた。一部ではapoptosisを連想させる核分画も認められ、細胞質に好塩基性、PAS陽性の顆粒状構造物が充満している細胞も認められた。(Fig.2A,B) GFAP染色では未だ細胞質に散在性に陽性を示したが(Fig.2C)、MIB-1染色では陽性細胞を殆ど認めなかった。CD68染色にてmacrophageの出現を検索したが、組織内への介入は殆ど認めていない。興味深いのは、同組織障害部に認められる腫瘍血管群の殆どに、所謂赤色—白色血栓が充満していたのに対し、周囲腫瘍組織の血管にはこれらの血栓が認められなかったことである。PTAH染色にてこれらの血管には淡青色に染まる血栓が充満しており、CD34、Factor VIII染色を行うと、同部血管の内皮障害が明らかに認められた。(Fig.3A-C)

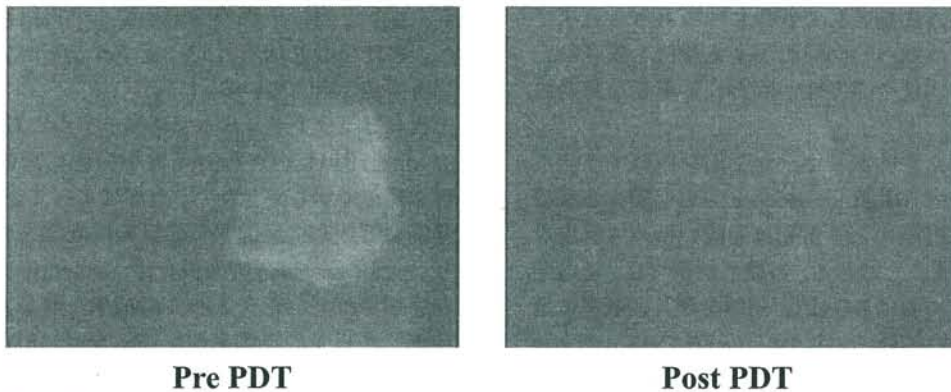


Fig.1

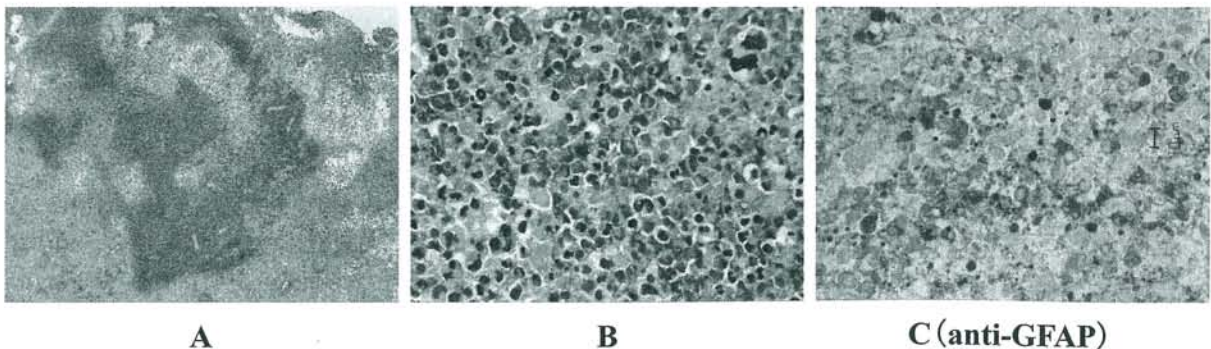


Fig.2

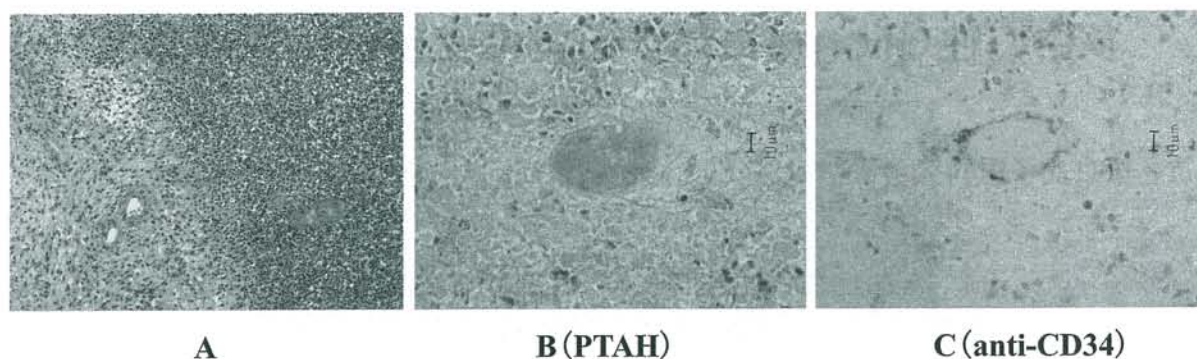


Fig.3

【考察】

前述した様にPDTの理論は、光感受性物質と励起レーザー光が惹起する、singlet oxygen(一重項酸素)による組織障害活性に起因する。狭義のPDT概念では細胞レベルでの障害、すなわちapoptosisをその機序としたdirect damageをtargetとしたものであるが、多くの報告は腫瘍血管内皮の障害によるfibrin血栓形成に起因する血管閉塞がPDT障害の主機序であるとしている。特にLaserphyrinとdiode laserを用いたPDT systemによって惹起される細胞障害はこのindirect damage、すなわち腫瘍血管閉塞による凝固壊死が主機序と考えられている。既に報告した我々の基礎実験系においても、C6 glioma組織はlaser照射した腫瘍表面に近い部分では凝固壊死組織が、遠い部分では細胞死が生じていた。しかし実際の組織障害の面積比を考えれば、その80%に及ぶ部分が前者による組織障害であった⁴⁾。今回の手術摘出標本に対するPDT施行結果を見ても、組織障害の殆どは所謂腫瘍組織の虚血性細胞変化を思わせる形態を示しており、PTAH染色の結果からも照射部位に局限した腫瘍血管内血栓形成が確認された。Yamamotoら⁵⁾は癌組織に対するPDT施行後、20秒以内に血管内皮細胞障害に起因するFactor VIIIの活性化が生じ、fibrin血栓が形成されるとされ、本機序がPDTのmain mechanismに他ならないと述べた。今回の実験系において、たとえ血流の途絶えた摘出組織においても、PDTに伴う血栓形成、組織凝固壊死が得られた事実は、如何にPDTの作用が急速で、強大なものかを連想させる結果となった。

前述した様に、我々のphotonavigated surgeryのstrategyは、PDDで認識される所謂tumor bulkを手術にて可及的に摘出し、eloquent cortexに進展する蛍光陽性組織に対してPDTを行うものである。PDTの血管障害性のみが前面に出た今回の検討結果を見ると、今回施行したPDT条件設定では正常脳組織へのdamageが生ずる可能性が高いものと思われる。Madsenら⁶⁾はPDT効果を左右する因子として、組織側の因子とし

ての光感受性物質の組織内濃度、組織の酸素化の程度、laser照射部からの深度を、照射laser側の条件としての照射energy、照射時間の設定をあげている。如何にしてvascular effectよりもcytotoxic effectを高められ、正常脳組織の障害を最小限に抑えられるかが、今後悪性グリオーマの治療にPDTが参入し得る否かの鍵となるであろう。最近Bislandら⁷⁾が低doseの5-ALAを数時間に分けて投与したラット脳腫瘍モデルに対し、低doseの光照射を長時間かけて行ったところ、血管障害性壊死は全く生じず、invading frontの腫瘍colonyにのみapoptosisを惹起できたと報告した。彼らの提唱するmetronomic PDTを臨床に应用する為には、植込み型のlaser probeなどのdeviceの開発が必要と思われる。すでに米国のLight Science社がLaserphyrin(LS11)-PDTのdevice開発に乗り出しており、わが国におけるこの分野のtranslational researchの発展が急務と思われる。

【文献】

- 1) Stummer W, et al: J Neurosurg 93, 1003-1013, 2000
- 2) Stummer W, et al: Lancet Oncol 7, 392-401, 2006
- 3) Matsumura H, Akimoto J et al: Lasers Med Sci(Submitted)
- 4) 生天目浩昭, 秋元治朗他: Neuro-Oncology(Tokyo) 13(2), 14, 2003
- 5) Yamamoto Y, Aizawa K, et al: Lasers Med Sci 14, 129-135, 1999
- 6) Madsen SJ, et al: Lasers Surg Med 38, 540-548, 2006
- 7) Bisland SK, et al: Photochem Photobiol 80, 22-30, 2004

多中心性 Glioma に対する画像上全摘出術の意義

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

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

【はじめに】

Multicentric Glioma は比較的稀な病態で、腫瘍の組み合わせや部位による多様性があり、その治療法に確立された指針はない。多発性であることから、予後不良と予想され、保存的治療となる傾向にあると予想される。過去3年間でMulticentric Glioma 5例を経験し、積極的な摘出術を施行したので、短期結果を報告する。

【対象と方法】

2003年より当科にて手術を含めた初期治療をおこなった、Multicentric glioma 5例を対象とした。症例毎でのMRI所見、手術戦略と組織診断、後療法と予後について検討した。

【結果】

5症例中3例は2病変、1例は3病変、1例は4病変、合計13病変であった(図1)。病変が両側半球3例、片側半球は2例であり、組織型とWHO gradeが多病変間で同一であったものが2例、異なるものが3例であった。MRIで造影されないもの5病変、造影されるもの8病変であった。部位は前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後

頭葉がそれぞれ1,6,3,3病変で、側頭葉病変の2例は島回・基底核に達していた。組織はastrocytoma 3病変、anaplastic astrocytoma 3病変、anaplastic oligoastrocytoma 2病変、GBM 5病変で、最悪gradeがIIIであるのが3例、IV 2例であった。平均follow up期間は20ヶ月で、4例生存、1例死亡(9ヶ月)で、グレードIII 3例は職場復帰しており、IVは1例死亡し1例はKPS 60%である。

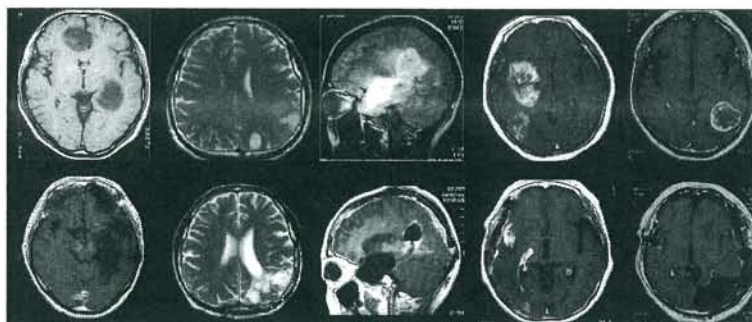
【症例① 35歳男性 右利き 左優位半球(図2)】

- ・右前頭葉；anaplastic astrocytoma,
- ・左側頭葉(海馬)；astrocytoma

術中MRIを使用し右前頭葉腫瘍のT2 high領域を画像上100%摘出し組織はanaplastic astrocytomaであった。左側頭葉内側部は優位半球で記憶に関係している可能性が高いため、深部電極を埋め込みマッピングを施行。明らかな機能がないことを電気刺激により確認の上、T2 high領域の画像上全摘出を施行。組織がanaplastic astrocytomaであったため外照射60Gyと化学療法(ACNU)施行。術後静脈灌流障害による失語症あるも徐々に軽快。外来にてACNU維持療法8回終了。初回手術より41ヶ月になるも再発なく、職場復帰している。

図1

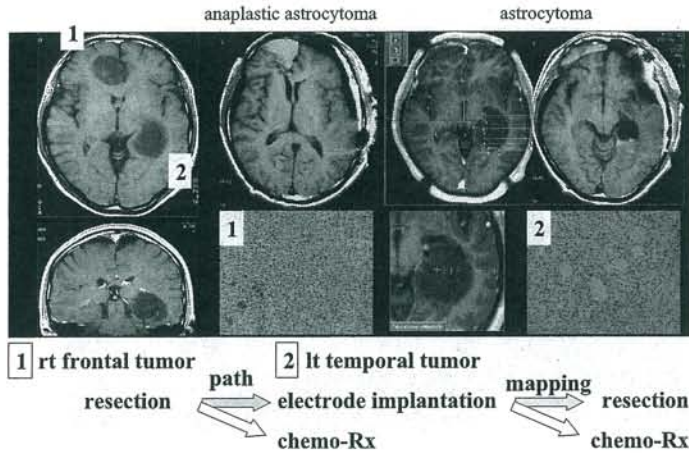
Case Summary



III + II	III + II	III + III	IV + IV	IV X 3 + III
AAwO+AwG	AAwG+AwG	AOwA X 2	GBM X 2	GBM + AA
KPS 100→90	KPS 100→90	KPS 90→70	KPS 50→70	KPS 80→80
42M, Rec-	34M, Rec-	11M, Rec-	9M expired	7M Rec+

図2

Case 1 (35 y.o. man rt F+ltT/ anaplastic astrocytoma+astrocytoma)



[症例② 25歳男性 右利き 左優位半球(図3)]

- ・左頭頂葉；anaplastic astrocytoma, astrocytoma,
- ・左後頭葉；astrocytoma

優位半球縁状回の病変のため左頭頂葉病変に深部電極埋め込みを施行。マッピングでは前方深部に運動反応あるも明らかな機能野が腫瘍内になかった。初回手術では、覚醒下開頭で腫瘍摘出施行。深部白質前方に運動反応、中央深部に言語停止あり、摘出限界としたがT2 high領域は100%摘出、前方T1 isoで淡く造影される病変はanaplastic astrocytoma, 後方T1 lowの病変はastrocytomaであった。術後一過性失語症あり。2回目手術は全身麻酔、腹臥位でT2 high領域全摘出。放射線化学療法(ACNU)施行、外来でもACNU維持療法8回施行し、34ヶ月再発なく、職場復帰している。

[症例③ 32歳女性 右利き 左優位半球(図4)]

- ・右側頭葉-島回, 右頭頂葉；anaplastic oligodendroglioma

軽度意識障害、ヘルニア徴候あるため初回右側頭葉から島回腫瘍を術中MRIを使用し仰臥位で>95%摘出を施行し、術後右片麻痺出現。頭頂葉内側腫瘍は腹臥位でinterhemispheric medial transependymal app-

roachでT2 highは60%程度、Gd造影領域は95%以上摘出を行った。術後放射線化学療法(PAV)施行し、術後10ヶ月で右片麻痺残存するも杖歩行可能な状態で近日常職場復帰予定である。

[症例④ 68歳女性 右利き 左優位半球]

- ・右側頭葉, 右頭頂葉；glioblastoma
- 意識障害あり、緊急にて左側頭葉腫瘍の部分摘出術(Gd領域80%)施行。術後3日目に残存腫瘍内の出血出現。再手術時、残存腫瘍と後方腫瘍を同時に摘出(Gd領域95%以上)し意識障害改善。術後放射線免疫療法施行したが2ヵ月後に反対側脳室壁に再発あり。全経過10ヶ月で死亡。

[症例⑤ 52歳男性 右利き 左優位半球(図5)]

- ・1, 左側頭葉外側後方 2, 左後頭葉 3, 右側頭葉 4, 左側頭葉内側前方；glioblastoma
- 4箇所の病変で4のみ造影されない腫瘍。1の病変がWernicke周辺であったが初回手術は全麻下腹臥位でまず1と2の病変を摘出(Gd領域100%)。2回目の手術でも全麻下でまず3の右病変を摘出後(Gd領域100%)、頭位を回転させ4の左側頭葉病変を摘出。放射線免疫療法施行し経過観察中。術前よりあった失語症は残存している。

図3

Case 2 (25 y.o. man/ lt P+O / anaplastic astrocytoma+astrocytoma)

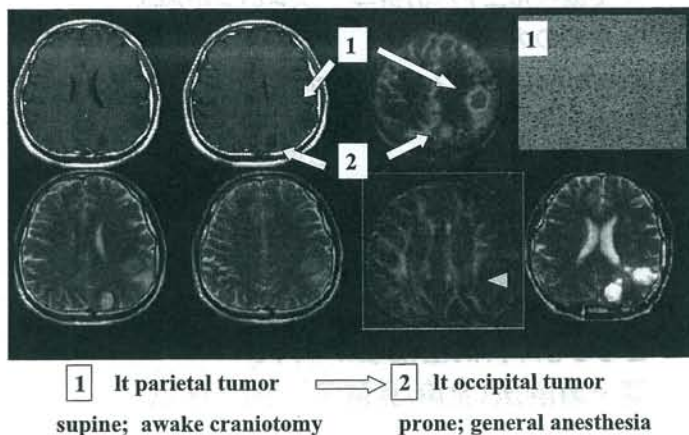


図4

Case 3 (32 y.o. woman rt T~insula+P/anaplastic oligodendroglioma)

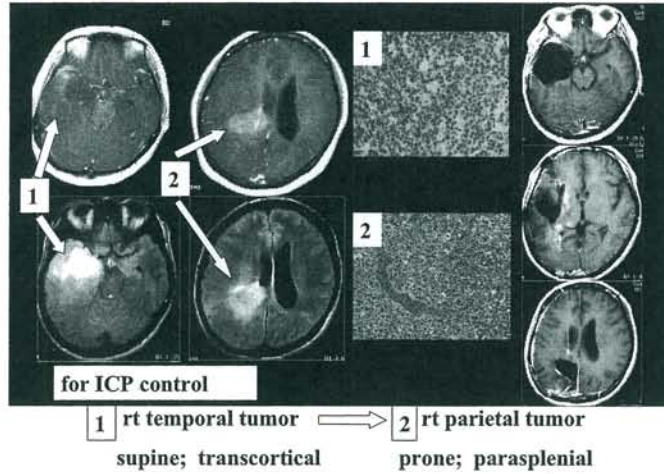


図5

Case 5 (52 y.o. man 2 lt. T 1 lt O, 1 rt. T/ GBM)

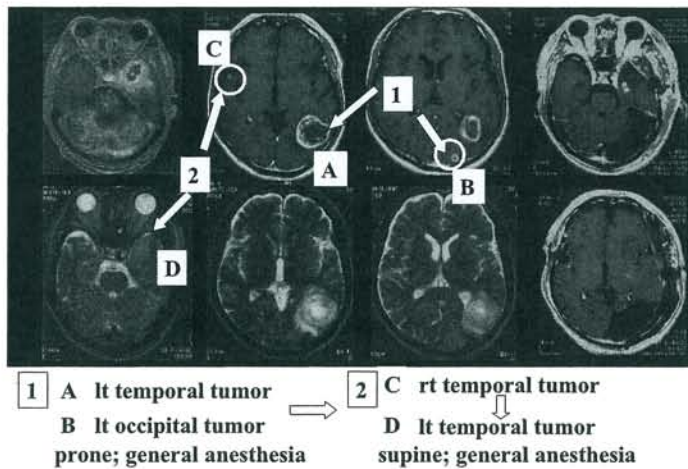


図6

摘出術優先順位

- ICPへの影響
 - 天幕ヘルニアへの寄与 大きい>小さい
 - 病変の大きさ 大きい>小さい
- Non eloquent > Eloquent
- 代謝 高 > 低

複数病変を単一手術で摘出できる条件

- 隣の脳葉に存在
- どちらも外科的重症度が高くない
- 同一麻酔法(全麻/覚醒下)、同一体位

【考察】

多発性神経膠腫はmultifocal gliomaとmulticentric gliomaに分類される¹⁾。前者はdisseminationによる多発巣、脳梁などの確立された経路を通じての浸潤成長、局所転移による多発病巣をさし、後者は異なる脳葉や半球など離れた部位にある多発病巣を指し、1-10%を占めるといわれている。当科では3年間初発神経膠腫113例中、multicentric gliomaは本報告での5例(4.4%)であった。

Salvatiらのmulticentric glioma 25症例の報告²⁾では、テント上が16例で、2箇所 22例、3箇所 1例、4箇所 4例であった。組織型はGBM12例、AA5例、GBM+AA 5例でLGG+GBM、LGG+AA、Glioma+METAが1例ずつであった。平均生存期間は診断後より7.6ヶ月(0.5-18ヶ月)と非常に短く、生存した4例(16%、8,9,9,18ヶ月の生存)全例、肉眼的全摘が施行されていた。また摘出術ごとの生存期間は生検術が平均2.8ヶ月で摘出術が平均9.5ヶ月であり、積極的な摘出が必要であるとのべている。当科は、全病変造影されない病変はT2 high領域、造影される領域はGd造影領域の95%以上の摘出を行っているが、Grade IIIの3例特に初期2例は、KPSが高い状態で再発なく2年半以上生存している。すなわち多発性だから予後不良で積極的治療を行わないのではなく、multicentricであれば多発病変中最悪gradeがIVでなければ単発病変と同様積極的な治療を考慮すべきと考えられた(図1)。

Multicentric gliomaの積極的治療を考慮した場合、どの病変から先に治療するか、一次的か二期的摘出か、麻酔方法や体位はどうするか、など手術戦略が必要になってくる(図6)。摘出優先順位は、まずテント切痕ヘルニアに与える影響の大きい病変からの処置を優先する(症例3,4;図4)。すなわち側頭葉病変や前頭葉病変が対象となる。同じ条件であれば体積が大きい病変となる。単発と比較し、ICP上昇が著明なものも多く(症例3,4)緊急の処置が必要になる。次にEloquent areaとnon eloquent areaかでは、non eloquent areaを優先する(症例1)。組織が確認できeloquent areaの病変の治療方針立案に役立つこと、合併症の可能性が高く2回目の手術を計画通り施行できる可能性が高くなるからである。もしPETが施行できれば、やはり代謝の高い病変からの処置を考えるべきである(症例2;図3)。

さて次に複数病変を単一手術で施行できるかどうかであるが、本シリーズでは5例すべて2期的手術となった。この経験から以下の条件であればmulticentric gliomaでも複数病変を単一手術での摘出を考慮できる。すなわち隣の脳葉に存在した場合、どちらも外科的な重症度が高くない場合、同一麻酔法(覚醒下か全麻か)で同一体位(仰臥位か腹臥位か)である場合などである。例えば症例5では4箇所であったので2

期的手術となったが、左側頭葉後方腫瘍1と左後頭葉腫瘍2は一度に摘出し、両側側頭葉腫瘍(右側頭葉3と左側頭葉前方4)も一度に摘出可能であった(図5)。症例2も頭頂葉腫瘍が右であれば覚醒下開頭にする必要がなく、全麻腹臥位で両腫瘍を一次的に摘出可能であったと考えられる。

【結論】

多中心性Gliomaであっても、正確な摘出を行い標準的な補助療法を行えば、単発Glioma(Gradeの悪い方)と同等の予後が期待できると示唆された。一次的手術で全病変を摘出することが困難なことが多い。手術計画の立案に関係する要素に、病巣のICPへの影響・代謝能、手術の体位・麻酔法、摘出の難易度などがあり、これらを勘案した上で最適な手術計画の立案が重要である。

【謝辞】

木沢記念病院 篠田淳先生、中山則之先生、加藤貴之先生にはメチオニンPET撮影を行っていただき深謝いたします。本研究の一部は平成15-16年度 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)産業技術研究助成事業と厚生労働科学研究費研究課題「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」「希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同試験」の助成を受けた。

【文献】

- 1) Batzdorf U and Malamud N: The problem of multicentric gliomas. J Neurosurg 20:122-36, 1963
- 2) Salvati M, Caroli E, Orlando ER, Frati A, Artizzu S, Ferrante L: Multicentric glioma: our experience in 25 patients and critical review of the literature. Neurosurg Rev. 26(4):275-9. 2003

脳腫瘍手術における白質線維モニタリング

Monitoring of white matter fibers in Brain tumor surgery

日本医科大学 脳神経外科¹⁾、日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経外科²⁾、
四谷メディカルキューブ 脳神経外科³⁾

山口 文雄¹⁾、足立 好司¹⁾、高橋 弘²⁾、小島 豊之³⁾、寺本 明¹⁾

【目的】

運動野、錐体路近傍の腫瘍摘出時に大脳皮質・白質電気刺激による錐体路の温存を図ることは一般的になってきた¹⁾。しかし、腫瘍摘出腔壁を電気刺激し、錐体路を同定した場合に術後麻痺が増悪することが知られている²⁾。我々はこの問題を解決すべく新しい電極を開発した。

【方法】

症例：錐体路もしくは1次運動野近傍に腫瘍をもつ患者で、術後の神経症状の悪化を避けたい症例を対象にした(Table1)。また、そのためには腫瘍の一部が残存する可能性を患者もしくはその家族に説明し同意を得た。また、この方法を始める以前に行われた1症例について比較検討した。

電気刺激：大脳皮質電気刺激はNeuropack8 (NIHON KOHDEN, Tokyo, Japan)を用い、電流は2相性矩形波、60Hz, 1msecパルス幅。強度は2から16mA。刺激時間

は皮質刺激には1-2秒、皮質下白質刺激では持続的に行った。Muscle-Motor Evoked Potential (m-MEP)は口輪筋、肩、上腕、前腕、手、大腿、下腿、足に挿入した16本の針電極から8チャンネルで記録を行った³⁾。

電極：大脳白質内の神経線維とくに錐体路を同定するために以下の特徴を持つ電極(Fig.1)を作成した。電極は先端のみ通電可能な双極針状電極で目盛りが付されている。また、先端方向を自由に屈曲できる。この電極は特許出願済み(特願2005-161858)である。1次運動野、錐体路近傍の腫瘍摘出時に腫瘍摘出腔の断端からこの電極を刺入し、錐体路電気刺激を行った。また、一部の症例でニューロナビゲーターのプローブとして登録し使用した。

麻酔：プロポフォール、フェンタニールを用いたTIVA (Total Intravenous Anesthesia)を行った。BISモニターで麻酔深度を測定し、プロポフォールの投与量を調整し、マッピング時はBIS index 40-60を維持した³⁾。

Table 1

Case	1	2	3	4	5
Age	55	50	65	34	51
Sex	M	M	M	F	F
Tumor Location	L Poc	R Poc	L poc	L Prec	R Prec
Pathology	AIII	AIII	GBM	AIII	AIII
Symptoms	R hemiparesis	L Hand numb	R hemiparesis	R Hand paresis	L hemiparesis
Usage of NY Tract Finder	no	yes	yes	yes	Yes
Identification of Pyramidal Tract	yes	yes	yes	yes	yes
Postoperative neurological deterioration	yes	no	no	no	no

Poc: postcentral gyrus, Prec: precentral gyrus; AIII: astrocytoma grade 3, GBM: Glioblastoma multiforme

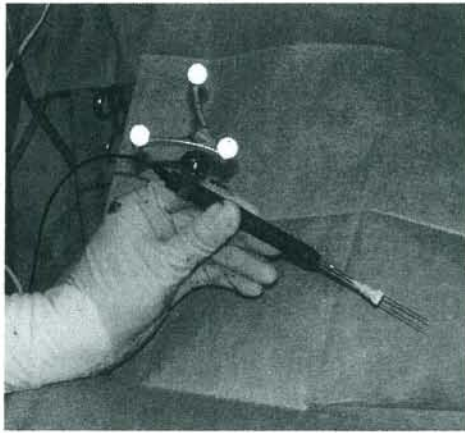


Fig.1

NY Tract Finder with Neuro-navigator passive markers.

【結果】

腫瘍摘出時に錐体路刺激による運動誘発を記録できた (Table 1)。腫瘍摘出断端から錐体路までの距離を測定可能であった。摘出断端から錐体路までの距離を5mm程度にとどめ腫瘍摘出を終了し、術後運動機能の悪化はなかった。術後の画像診断で刺入部分の出血は認めなかった。

代表症例を示す (Fig. 2)。50歳男性。以前astrocytoma grade 3の診断で右前頭葉腫瘍摘出術を受けている。今回は左手の痺れ感が出現し、MRI (Fig. 2A)にて右中心後回に腫瘍の出現を認めたため摘出術を行った。大脳皮質マッピングにて1次運動野を同定したところ中心後回に存在する腫瘍が後方に近接していることがわかった。そのため十分に中心溝から離れた部分の腫瘍摘出を行った後に、腫瘍摘出腔の中心溝側の壁よりNY Tract Finderを刺入していった。このとき刺激電流は大脳皮質マッピングにてm-MEPを誘発できた強度を用いた。電極が10mm進んだ時点でLower legとFootでのm-MEPの誘発が認められた。電極を抜去しこの壁を厚さ約5mm削除した。術後神経症状の悪化は認められなかった。

【考察】

神経膠腫が症状を呈して発症するときにはeloquent areaに腫瘍が浸潤もしくはぎりぎりまで迫っている場合が多い。脳表に近い病変は機能的部分と脳溝で境されていてgyrectomyの形で腫瘍を摘除できることがしばしばある。しかし、eloquent brainと同じ脳回に腫瘍が存在したり、脳溝よりも深部の白質に腫瘍の存在範囲が広がったりしている場合があり、この場合にどの範囲まで腫瘍摘出を行ったらよいかの判断は容易ではない。術前MRIのT2imageで高信号域の部分まで腫瘍の浸潤がありうるといわれるが、その部分を含めての摘出は時にeloquent cortexを破壊し、機能神経線維をも傷害する可能性がある。白質レベル

での機能的神経線維を同定する試みは長年、摘出腔壁の電気刺激という方法によって行われてきたが、これには問題がある。腫瘍摘出腔の壁に錐体路を検出すると術後の神経機能の悪化につながるがあると言われ、その原因として組織の牽引、細い穿通枝動脈の損傷が起り、虚血を引き起こすと推測されている¹⁾。

近年、術前から錐体路を同定する試みはFiber-trackingという方法で行われている⁴⁾。Diffusion tensor imageを解析して運動野、大脳脚を通過する錐体路線維を描出し、腫瘍との関係を術前検討するのだがこの方法にも問題がある。それは得られた情報が錐体路の全てを示しているとは限らないということである⁵⁾。また、腫瘍が錐体路に接近している場合は浮腫が影響し、錐体路線維を描出できないという点も挙げられる。Fiber-trackingにて描出した錐体路画像情報をナビゲーターに送り術野での錐体路の走行を見ながら腫瘍切除をおこなう場合はbrain shiftにより正確な錐体路の位置を把握するには信頼性に問題がある⁶⁾。

これらの不都合を回避することに我々が開発した電極NY Tract Finderは有用であると考えられる。この電極は刺入点から反応の見られる点までの距離を電極に記した目盛りで読み取ることでリアルタイムに術野での錐体路の位置を同定することができる。この距離を参考にさらにどれぐらいの厚さの腫瘍組織を切除すべきか判断できる。錐体路ぎりぎりまで腫瘍や白質を除去することで錐体路線維の虚血などの傷害が起きるとすれば、その除去を行わずして錐体路の存在を確認することは、思わぬ傷害を防ぐ良い方法と考えられる。本電極を導入する以前の症例では腫瘍を摘出しながら摘出腔壁の電気刺激を行い、MEPの反応を認めた段階で摘出をやめた。その時点では皮質刺激にてMEPの反応があったにも拘らず、術後に運動麻痺が出現してしまった。術中機能していた運動の神経路が術後に機能しなくなった原因として循環障害が最も考えやすく、Kelesら²⁾の経験もこれを支持するものである。

一方、この電極によって刺激される神経線維、神経軸索の電極先端からの距離が問題となる。もちろん、電流強度によって刺激範囲はかわるが、単極電極と比較するとその刺激範囲は限局するため⁹⁾、機能的神経線維の位置の推定は比較的行きやすいであろう。今後症例を重ね、望ましい切除範囲決定に適した刺激条件を見つけることが必要である。

さらに、本電極の応用として錐体路などの運動神経路だけでなく、知覚路、視覚路、言語関連神経線維などの電気刺激への利用が考えられる。今回報告した用途以外にも脳手術での応用範囲は広いと考えられる。

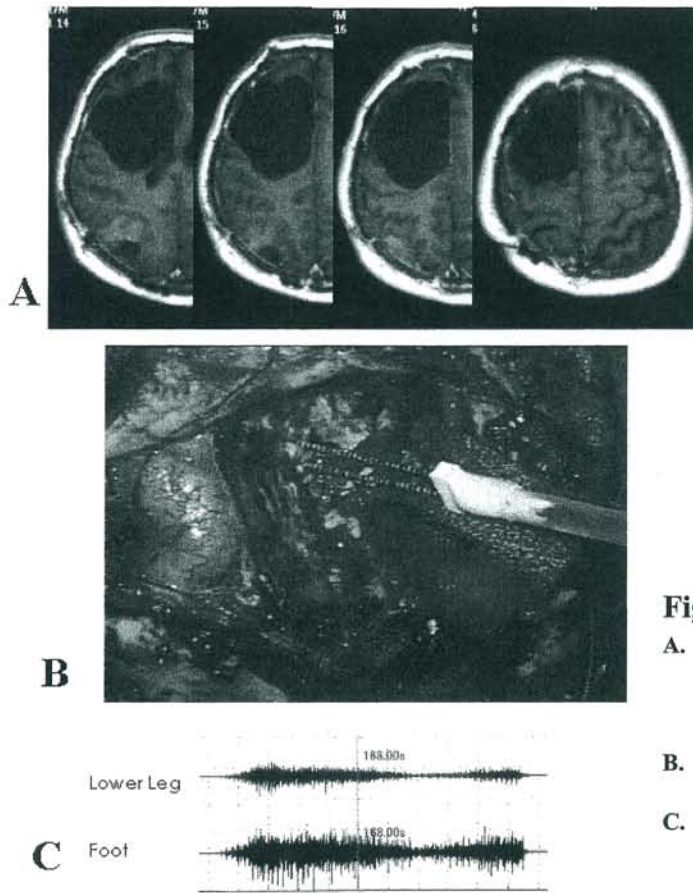


Fig.2

- A. 50 years old man, who had previously resection of right frontal astrocytoma grade3, presented tumor recurrence in the right parietal lobe. T1+Gd showed slightly enhanced mass in the right post central gyrus.
- B. NY Tract Finder was inserted in direction of pyramidal tract.
- C. m-MEPs from the left lower leg and foot were recorded when the tip of electrode reached at 10mm-deep from the wall.

【結論】

NY Tract Finderを用い錐体路を同定できた。錐体路までの距離を参考に腫瘍摘出術を行うことで術後の神経症状悪化を防ぐことができた。これにより患者のADLを守ることに貢献できた。

【文献】

- 1) Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Taillandier L, Lopes M, Mitchell MC, Roche S, Muller JC, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R: Usefulness of intraoperative electrical subcortical mapping during surgery for low-grade gliomas located within eloquent brain regions: functional results in a consecutive series of 103 patients. *J Neurosurg.* 98:764-778, 2003
- 2) Keles GE, Lundin DA, Lamborn KR, Chang EF, Ojemann G, Berger MS: Intraoperative subcortical stimulation mapping for hemispherical periorlandic gliomas located within or adjacent to the descending motor pathways: evaluation of morbidity and assessment of functional outcome in 294 patients. *J Neurosurg.* 100:369-375, 2004
- 3) 山口 文雄、大井 良之、青木 亘、中村 利枝、五十嵐 亜希、久保田 稔、澤田 恵子、志村 俊郎、高橋 弘、小林 士郎、寺本 明：脳腫瘍術中皮質マッピングにおけるBIS (Bispectral Index) モニタリングの有用性。 *脳神経外科* 30: 1181-1188, 2002.
- 4) Berman JI, Berger MS, Mukherjee P, Henry RG: Diffusion-tensor imaging-guided tracking of fibers of the pyramidal tract combined with intraoperative cortical stimulation mapping in patients with gliomas. *J Neurosurg* 101:66-72, 2004
- 5) Kinoshita M, Yamada K, Hashimoto N, Kato A, Izumoto S, Baba T, Maruno M, Nishimura T, Yoshimine T: Fiber-tracking does not accurately estimate size of fiber bundle in pathological condition: initial neurosurgical experience using neuronavigation and subcortical white matter stimulation. *Neuroimage.* 25:424-429, 2005
- 6) Stark P, Fazio G, Boyd ES: Monopolar and bipolar stimulation of the brain. *Am J Physiol* 203:371-373, 1962.

Proton Magnetic Resonance Spectroscopyによる 脳室内腫瘍の診断

Diagnosis of intraventricular tumor using Proton-magnetic resonance spectroscopy

筑波大学大学院人間総合科学研究科 機能制御医学 脳神経外科学¹⁾、
先端応用医学 放射線医学²⁾

柴田 靖¹⁾、川村 拓¹⁾、阿武 泉²⁾、片山 亘¹⁾、中村 和弘¹⁾、
松田 真秀¹⁾、室井 愛¹⁾、山本 哲哉¹⁾、高野 晋吾¹⁾、坪井 康次¹⁾、松村 明¹⁾

【目的】

2003年に報告された日本脳腫瘍全国統計(1969-1996)によると側脳室内腫瘍はastrocytoma 20.2%, Ependymoma 12.6%, Choroid plexus papilloma 10.2%, Glioblastoma 9.4%などとなっているが、その他も22.8%と多彩である¹⁾。第3脳室ではAstrocytoma 16.7%, Craniopharyngioma 37%, Germinoma 11.1%となっている。この時点ではCentral neurocytomaとの分類は普及しておらず、oligodendrogliomaに分類されていると考えられる。このように脳室内腫瘍は多彩な病理像を呈し、その診断は容易ではない。我々は以前よりProton Magnetic Resonance Spectroscopy (H-MRS)を脳腫瘍診断に応用している。今回、脳室内腫瘍におけるH-MRS所見を検討し、有用性と問題点について検討する。

【対象】

1998年より2006年までに本院にて経験した脳室内腫瘍のうち、H-MRSを撮像し、手術にて病理診断を確認した10例に対し、12回の撮像を行った。脳室内に主座を置く腫瘍を対象とし、松果体部に限局した腫瘍は除外した。年齢は1から59歳、男性5例、女性5例である。病理診断はCentral neurocytoma 3例、Craniopharyngioma 1例、Meningioma 1例、Anaplastic Meningioma 1例、Germinoma 1例、Anaplastic oligoastrocytoma 1例、Glioblastoma 1例である。すべて手術前に撮像し、Anaplastic oligoastrocytomaの1例は手術前後の経過中に3回の撮像を行っており、計12回のH-MRSを解析した。側脳室に主座を置くものが9例、第3脳室に主座を置くものが1例で、第4脳室に主座を置くものは含まれていない。

【方法】

H-MRSはGyrosan NT Intra (1.5T, Philips)とbird cage型head coilを使用し、MRI画像より出来るだけ均一な腫瘍本体のみにvoxelを設定した。Gadoliniumで増強

される腫瘍は増強される部位を、増強されない腫瘍ではT2 high intensityの均一な腫瘍をvoxelとした。Voxelのサイズは腫瘍ごとに異なり、均一な腫瘍であれば出来るだけ大きくとった。Proton regional imaging of metabolites (PRIME) sequence及びpoint resolved spectroscopy (PRESS) sequenceを使用し、Repetition time 2000msec, Echo time 68, 136, 272msecで撮像した。スペクトルの定性評価のほかに、可能な症例では内部水を標準物質としCholine (Cho), Creatine (Cre), N-acetylaspartate (NAA)を定量した。定量方法に関してはすでに報告した¹⁾。全例でH-MRS撮像後に開頭腫瘍摘出術を行い、組織診断を行った。

【代表症例】

症例①: 17歳、女性。視力障害にて発症し、両側眼底にうっ血乳頭を認めた。Magnetic Resonance Imaging (MRI) T1, T2強調画像、Gadolinium造影T1強調画像を図1に示す。透明中隔に接して側脳室内に腫瘍が存在する。腫瘍はT1, T2にてisointensityで内部にのう胞を伴い、Gadoliniumで不規則に造影された。図2にこの腫瘍のH-MRSを示す。Glycineのpeakを認め、Choは増加し、Cre, NAAは減少していた。開頭腫瘍摘出術が行われ、病理診断はCentral neurocytomaであった。
症例②: 29歳、男性。2001年2月に頭痛と痙攣にて発症した。治療前のMRIとH-MRSを図3に示す。T1にてlow intensity, T2にてhigh intensityの側脳室内腫瘍を認める。H-MRSではChoの増加とNAAの減少を認めた。Creはほぼ正常であり、Lactateのpeakを認めた。開頭脳腫瘍摘出術を行い、病理診断はanaplastic oligoastrocytomaであった。残存腫瘍に対する放射線、化学療法からなる初期治療を行った。6月のH-MRSを図4に示す。Choは治療前よりは低下したが、正常脳のよりは増加していた。Cre, NAAは低下していた。その後、臨床症状は落ち着いており、化学療法を継続した。8月のH-MRSを図5に示す。Choは増加し、Cre, NAAは

減少していた。この時期のMRIでは明らかな腫瘍再発は認めていない。この症例ではCho, Creの定量が可能であり、定量値の経時変化を図6に示す。手術、放射線治療、化学療法からなる初期治療によりChoは一

時的に低下したが、再上昇を示した。MRIではこの時点の再発は見られなかったが、約1年後に再発し死亡した。Choの再上昇が腫瘍の再発を示していた可能性が示唆された。Creは経過中は徐々に低下した。

図1

17歳 女性、うっ血乳頭

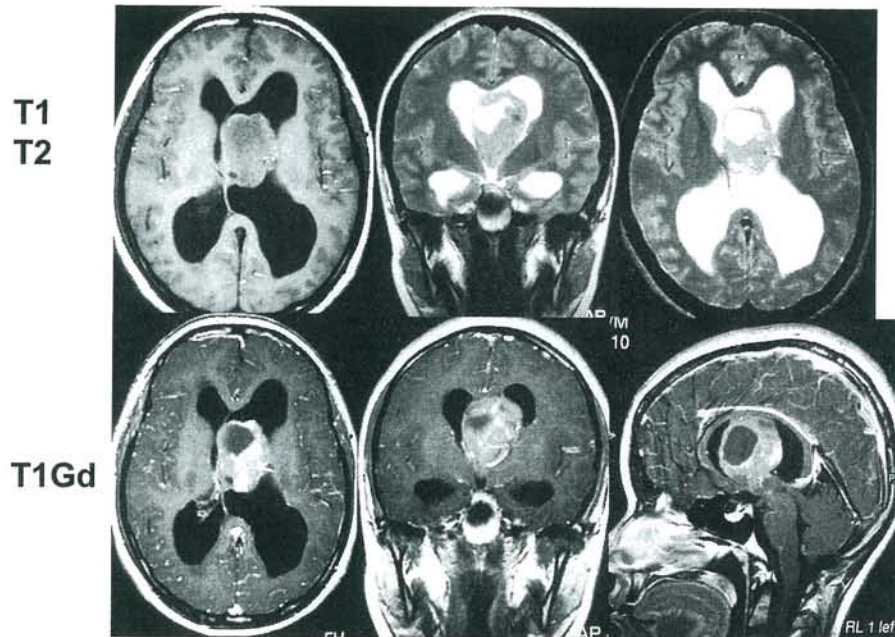


図2

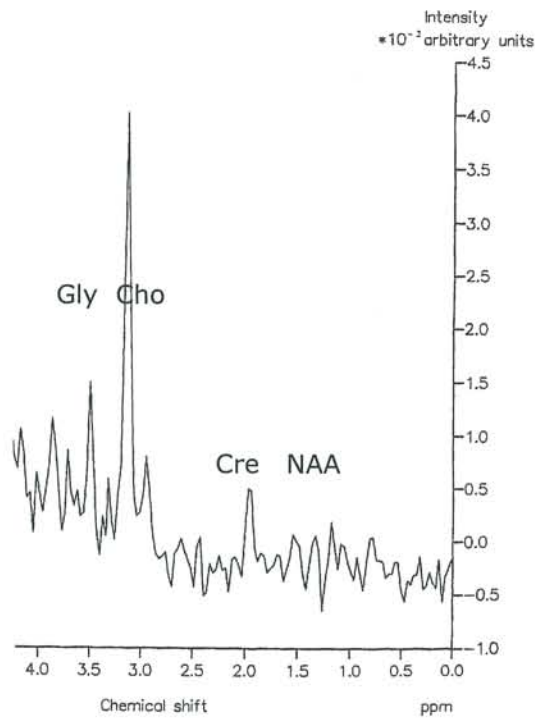


図3

29歳 男性、頭痛、痙攣

Cho 6.72 ↑, Cre 7.29, NAA ↓
Lactate+

Anaplastic oligoastrocytoma

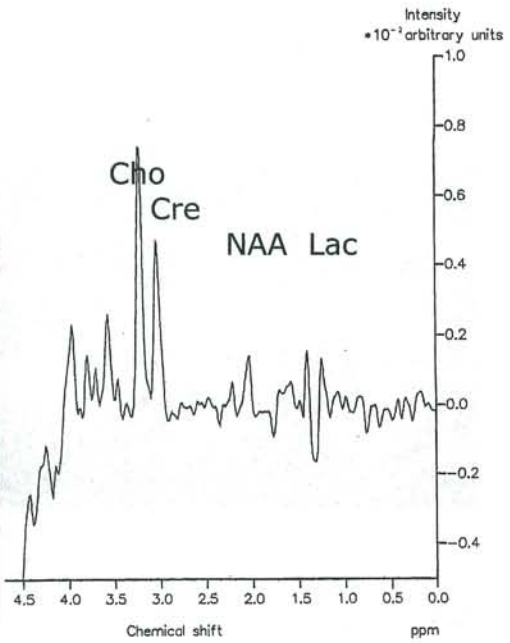
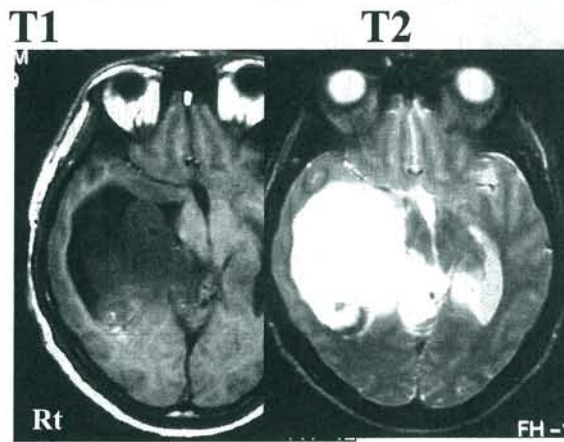


図4

29歳 男性、頭痛、痙攣

Surgery, Rx, Cx

Cho 2.91 ↑,
Cre 7.02 ↓, NAA ↓

T1 T1-Gd T2

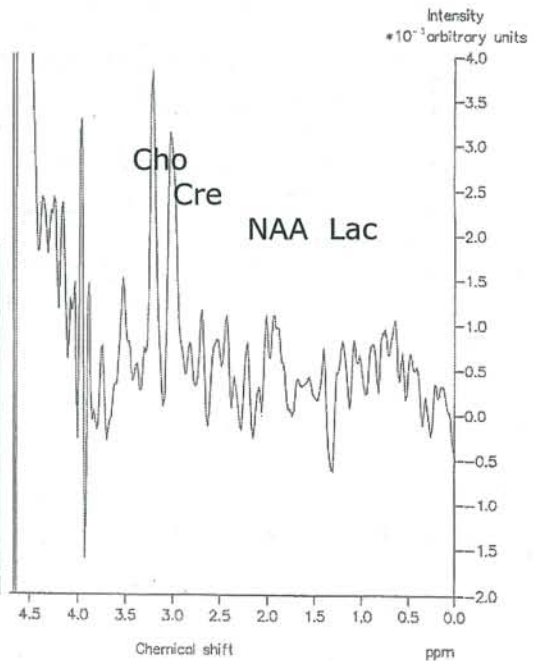
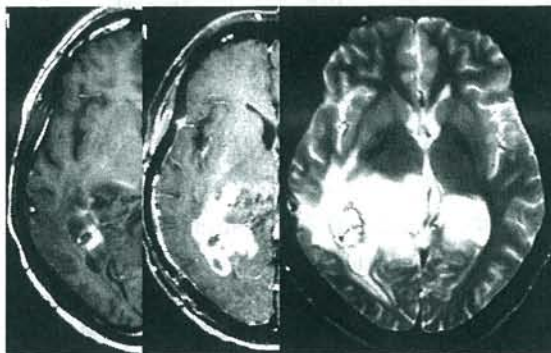


図5
29歳 男性、頭痛、痙攣

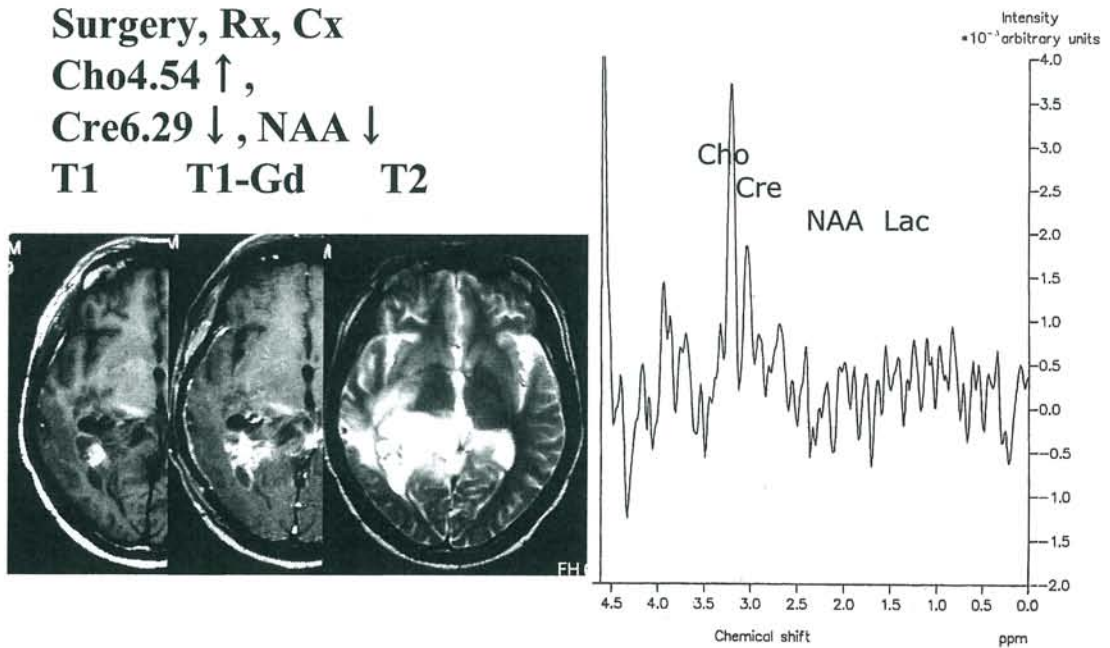
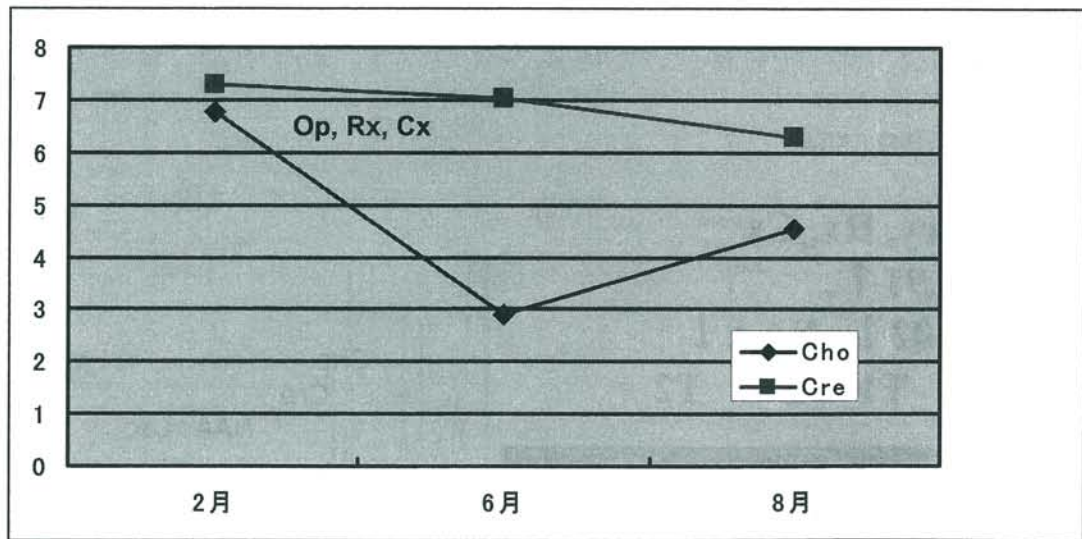


図6
29歳 男性、頭痛、痙攣



約1年後に再発し死亡

【結果】

症例一覧を表1に示す。Central neurocytomaの3例では3例ともChoの増加、Cre, NAAの減少、Glycineの増加を認めた。Choroid plexus papillomaの1例ではChoの増加とInositol, Taurine peakを認めた。Meningiomaの1例ではChoの増加、NAAは認めず、Alanine peakを認めた。Anaplastic meningiomaの1例ではAlanineは認め

ず、Lactateを認めた。Anaplastic oligoastrocytomaの1例とGlioblastomaの1例ではChoの増加、NAAの低下か消失とLactateを認めた。Craniopharyngiomaの1例ではLactateを認め、それ以外の明らかなpeakは認められなかった。Germinomaの1例はステロイドを投与された後の撮像であったが、Cho, Cre, NAAとも低下しており、それ以外の明らかなpeakは認めなかった。

表1

	Age	Sex	Pathology	Cho	Cre	NAA	Amino acid
1	22	M	central neurocytoma	high	low	low	Glycine+
2	18	M	central neurocytoma	high	low	low	Glycine+
3	17	W	central neurocytoma	high	low	low	Glycine+
4	1	W	plexus papilloma	high	low	low	Inositol+, Taurine+
5	59	W	meningioma	high	low	-	Alanine+
6	52	W	anaplastic meningioma	high	low	+	Lactate+
7	29	M	anaplastic oligoastrocytoma	high	+	low	Lactate+
				high	low	low	Lactate+
				high	low	low	Lactate+
8	34	M	glioblastoma	high	low	-	Lactate+
9	55	M	craniopharyngioma	-	-	-	Lactate+
10	25	W	germinoma	low	low	low	-

第3脳室腫瘍ではノイズの多いスペクトルであったが、側脳室内腫瘍では比較的ノイズが少なく、良好なスペクトルが撮像可能であった。頭蓋底や頭皮に近い部位では磁場の不均一性によるノイズを受けやすいが、側脳室内腫瘍ではそのようなノイズが少なく、single voxel H-MRSの非常に良い適応である。

今回の脳室内腫瘍のシリーズで治療経過をH-MRSで追跡できた症例は1例であったが、Cho定量値が治療効果判定に有用であり、Cho再上昇がMRIにおける変化に先行しており、Cho上昇が再発を示していた可能性が示唆された。

【考察】

Choは細胞膜成分であり、細胞膜代謝、細胞密度を示すとされている²⁻⁴⁾。Creは代謝産物であり腫瘍代謝が亢進すると減少する²⁻⁴⁾。NAAは正常のneuronal markerであり正常脳の破壊により減少する²⁻⁴⁾。Inositolは未熟脳、良性腫瘍で陽性となり、特にependymoma, medulloblastoma, astrocytomaで高値を示すと報告されている^{5,6)}。Glycineはcentral neurocytomaで陽性となり⁷⁾、taurineはchoroid plexus papilloma, pineoblastomaで高値と報告されている⁸⁾。Alanineはmeningiomaで陽性となる⁹⁾。これらアミノ酸解析はin vivo H-MRSでの報告は少なく、in vitro H-MRSの報告が多い^{10,11)}。これはin vivoでは磁場の不均一性などのノイズが多く、良好なスペクトルが得られにくいことによると思われる。今後、ノイズの少ない精度の高いin vivo H-MRSでデータを蓄積することによって、脳腫瘍におけるアミノ酸の診断意義が明らかになっていくものと考えられる。

【結語】

脳室内腫瘍のH-MRS所見を報告した。H-MRSの定性、定量所見を詳細に検討することにより組織診断、悪性度診断、治療効果判定、再発診断に有用である。アミノ酸などの診断意義等に関しては、症例数も少なく、今後更なる症例の蓄積と解析を要する。

【文献】

- 1) Isobe T, Matsumura A, Anno I, Yoshizawa T, Nagatomo Y, Itai Y, Nose T. Quantification of cerebral metabolites in glioma patients with proton MR spectroscopy using T2 relaxation time correction. Magn Reson Imaging. 2002 May;20(4):343-9.
- 2) Negendank WG, Sauter R, Brown TR, Evelhoch JL, Falini A, Gotsis ED, Heerschap A, Kamada K, Lee BC, Mengeot MM, Moser E, Padavic-Shaller KA, Sanders JA, Spraggins TA, Stillman AE, Terwey B, Vogl TJ, Wicklow K, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. J Neurosurg. 1996 Mar;84(3):449-58.
- 3) Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG, Chang SM, Dillon WP, Nelson SJ, Vigneron DB. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2001 Apr;22(4):604-12.
- 4) Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Ucoz T. Combination of single-voxel proton MR spectroscopy

- and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors.
AJNR Am J Neuroradiol. 2003 Feb;24(2):225-33.
- 5) Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas.
AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Oct;21(9):1645-9.
 - 6) Tzika AA, Cheng LL, Goumnerova L, Madsen JR, Zurakowski D, Astrakas LG, Zarifi MK, Scott RM, Anthony DC, Gonzalez RG, Black PM. Biochemical characterization of pediatric brain tumors by using in vivo and ex vivo magnetic resonance spectroscopy.
J Neurosurg. 2002 Jun;96(6):1023-31.
 - 7) Lee J, Chang SM, McDermott MW, Parsa AT. Intraventricular neurocytomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2003 Oct;14(4):483-508
 - 8) Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, Nelson MD Jr, Gilles FH, Bluml S. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization.
AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Mar;27(3):560-72.
 - 9) Byrd SE, Tomita T, Palka PS, Darling CF, Norfray JP, Fan J. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, Part II: Clinical analysis.
J Natl Med Assoc. 1996 Nov;88(11):717-23.
 - 10) Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery.* 1994 Oct;35(4):606-13
 - 11) Roda JM, Pascual JM, Carceller F, Gonzalez-Llanos F, Perez-Higueras A, Solivera J, Barrios L, Cerdan S. Nonhistological diagnosis of human cerebral tumors by 1H magnetic resonance spectroscopy and amino acid analysis. *Clin Cancer Res.* 2000 Oct;6(10):3983-93.

傍鞍部伸展の著しい巨大下垂体腺腫の治療

Management of giant invasive pituitary adenomas

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、南村 鎌三、大村 朋子、小林 弘明、
豊岡 輝繁、大角 篤、大井川 秀聡、小野 健一郎、長田 秀夫、
大谷 直樹、魚住 洋一、鈴木 隆元、大貫 明、都築 伸介、島 克司

【はじめに】

長径4cm以上の巨大下垂体腺腫の治療は、いまだ challengingである。経蝶形骨洞手術が第1選択となるが、一期的には摘出が困難でstaged operationも視野に入れた治療計画が必要となる。最近では、プロラクチン産生下垂体腺腫では巨大腺腫でもdopamine agonistの有効性と安全性が報告されており¹⁻³⁾、早期に正確にプロラクチン産生下垂体腺腫と診断し不要な手術を避けることが重要とも言われている。さらに巨大下垂体腺腫は、その大きさゆえに視床下部、視神経、脳神経等の周囲の重要構造物の圧迫症状が際立ち、閉塞性水頭症を合併することもある。意識障害を伴い緊急疾患としての様相を呈することがあり、診断と治療が急がれることも多い。今回、傍鞍部伸展の著しい巨大下垂体腺腫の3症例を提示し、とくに手術合併症について言及する。

【症例】

〈症例①〉

68歳女性。独り住まい。3週間ほど前から歩行時

に右に傾くようになったと言う。次第に歩行困難となり摂食もできず自宅に籠っていた。長女が実家を尋ね患者の病状に気づき当院へ救急搬送された。来院時には傾明状態で失見当識と記憶力の著明な低下を認めた。右上下肢MMT3の片麻痺を認めた。血液検査では、Free T4 0.5ng/dl PRL 33.3ng/ml cortisol 13.4μg/dl ACTH 19.2pg/ml 頭部造影MRI冠状断(Fig.1)、矢状断(Fig.2)、T2強調画像冠状断(Fig.3)を示す。電解質の補正と副腎皮質ステロイドの投与を開始した。トルコ鞍の拡大(ghost sella)がありsphenoid extensionも著明で、T2強調画像で高信号を呈することから柔らかい腫瘍であると思われた。前角穿刺し神経内視鏡下にモンロー孔の開存をモニターしながら経蝶形骨洞手術を行った。術前(Fig.4A)と術後翌日の造影CT(Fig.4B)を供覧する。腫瘍は柔らかく術中鞍内への下垂を待ち摘出を進めた。術後、意識障害と麻痺は改善。チラーヂンS2 5μg投与しADLも自立した。独居可能となり一旦退院し残存腫瘍の可及的摘出を目的とする再度の経蝶形骨洞手術を予定している。

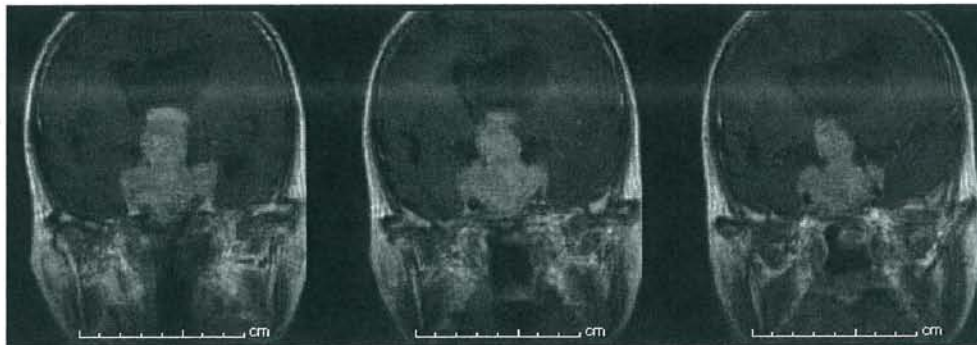


Fig.1

術前、頭部造影MRI冠状断

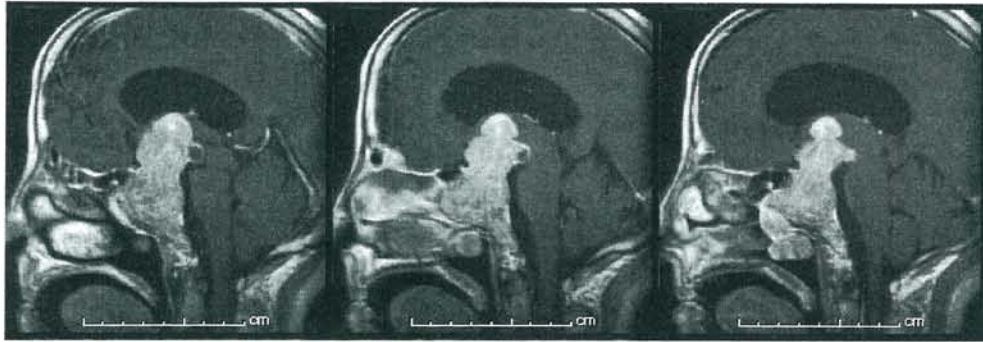


Fig.2
術前、頭部造影 MRI 矢状断



Fig.3
術前、頭部 MRIT2 強調画像冠状断

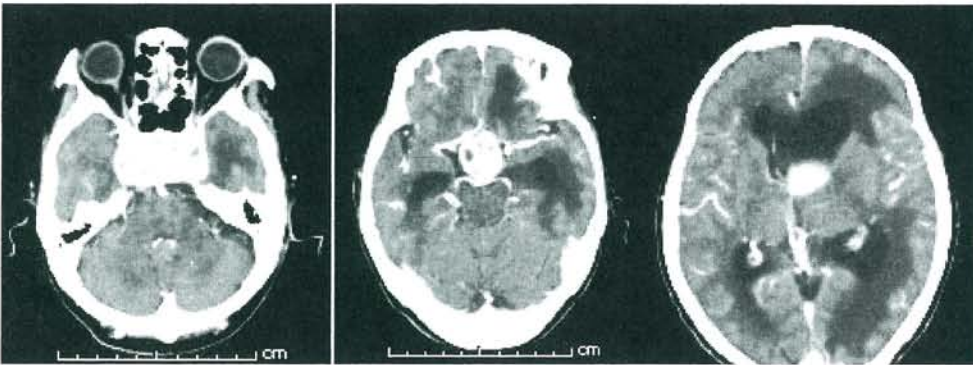


Fig.4A
術前、頭部造影 CT

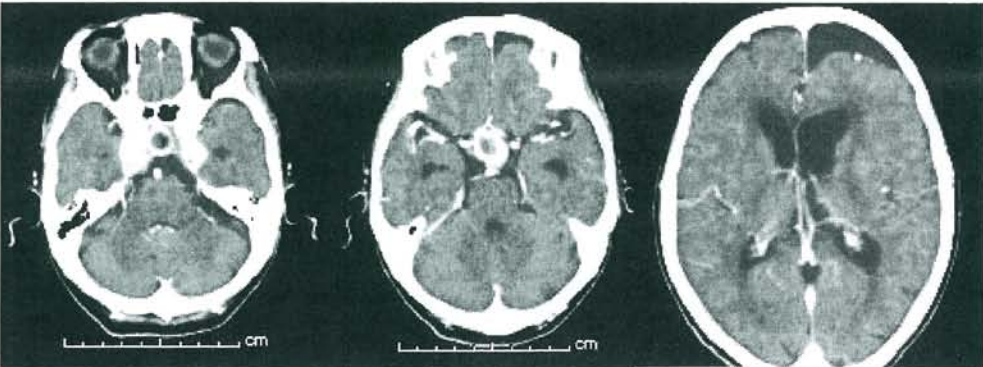


Fig.4B
術後、頭部造影 CT

〈症例②〉

14歳男児。9ヶ月前から左眼鼻側の視野欠損を自覚。1ヶ月前には左眼下方の視野が欠損。易疲労感と頭痛もあった。急速に左視力が低下し球後視神経炎を疑われ眼科に入院。高体温と尿崩症があり頭部CTで異常を認め当科に転科となった。転科時には傾眠傾向があり、左眼瞼下垂を認めた。血液検査では、Free T4 0.5ng/dl PRL 1061ng/ml (18年前の症例で、その当時はPRLを部外検査で行っており結果が出るのに数日を要し術前には結果は判明していなかった) GH 48ng/ml cortisol 12.4μg/dl 入院後も急速な視力低下があり、頭蓋内の側方進展が著明なことから緊急で開頭腫瘍摘出術を施行した。術前と術後の頭部造影MRI (Fig.5,6)を示す。術後パーロデル5mg投与しPRLとGH値は正常化した。永続する左動眼神経麻痺を後遺した。

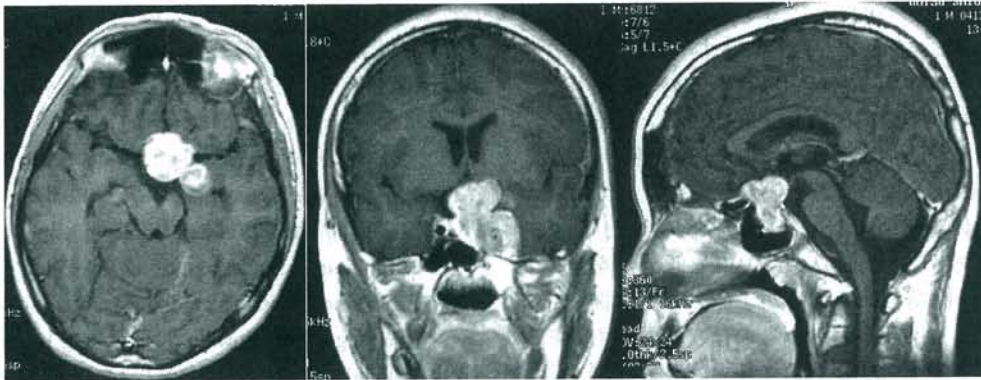


Fig.5

術前の頭部造影MRI

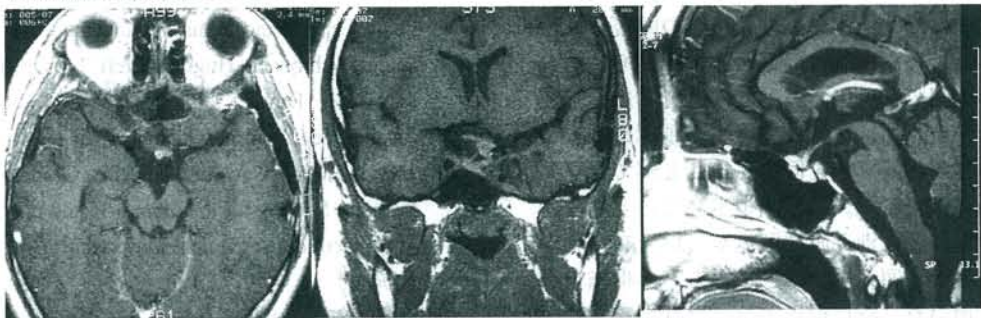


Fig.6

術後の頭部造影MRI

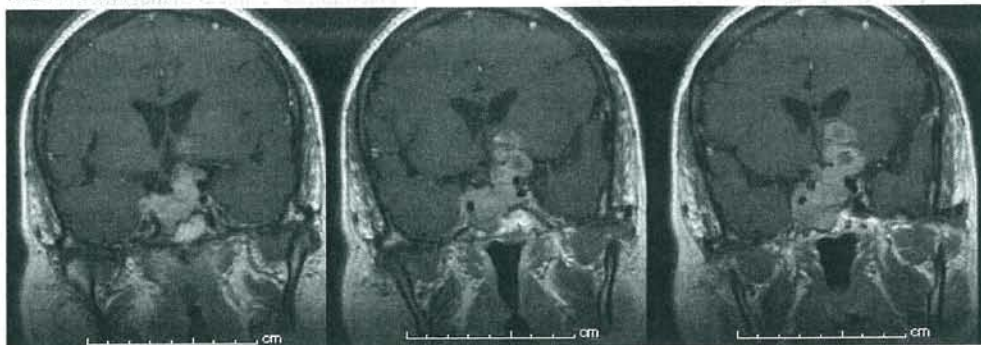


Fig.7

術前の頭部造影MRI

〈症例③〉

55歳女性。10年前に下垂体非機能性腺腫で経蝶形骨洞腫瘍摘出を受けている。最近、左視力低下、易疲労感と失見当識、右不全片麻痺が出現し徐々に進行。頭部MRIで著明な傍鞍部、鞍上部伸展を呈する腫瘍を認め入院となった。入院時に、失見当識と記憶力の低下を認めた。右上下肢MMT4の片麻痺を認めた。血液検査では、Free T4 1.27ng/dl PRL 3.0ng/ml cortisol 5.1μg/dl GH, FSH, LHの異常低値を認めた。術前と術後の頭部造影MRI (Fig.7,8)を示す。両側前頭開頭 interhemispheric approach で手術を行った。術後、幸い麻痺は改善したが術中Heubner recurrent arteryを損傷した。術後、視機能は改善したため残存腫瘍を認めるが定期的MRIで経過観察している。

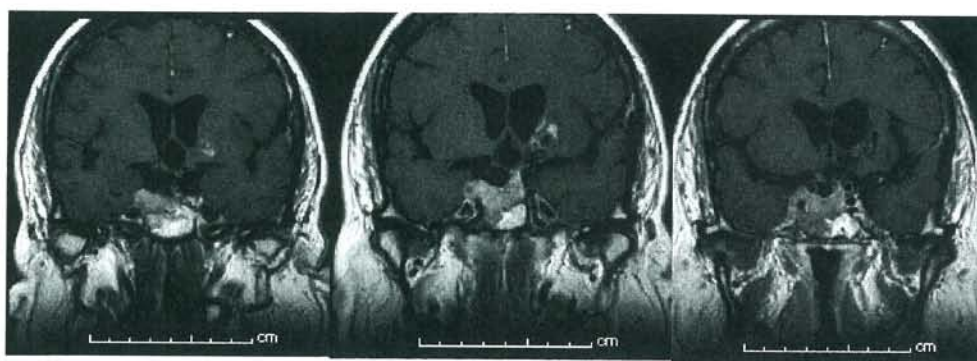


Fig.8
術後の頭部造影 MRI

【考 察】

巨大下垂体腺腫の治療において、開頭術は脳神経損傷、穿通枝動脈損傷などの合併症の頻度が高く経蝶形骨洞手術が第1選択となるが、一期的には摘出が困難でstaged operationも視野に入れた治療計画が必要となる⁴⁻⁹⁾。しかしながら経蝶形骨洞手術後に残存腫瘍の梗塞や腫瘍内出血を誘発することがあり、トルコ鞍の比較的小きな大きな鞍上部伸展を呈する症例では開頭術が安全であるとの報告もある¹⁰⁾。我々は巨大下垂体腺腫に対して経蝶形骨洞手術を第1選択としているが、術前のMRIT2WIで低信号を呈しfibrousで固い腫瘍であることが予測される症例や、頭蓋内前方側方進展の著しいものは、開頭術も選択している。症例①は、最大径7cmを超える腫瘍であったが、術前のMRIT2WIで高信号を呈したこともあって経蝶形骨洞手術を選択した。幸い術後に残存腫瘍からの出血は無く、水頭症も視機能の障害も改善した。術中の神経内視鏡は腫瘍切除に伴いモンロー孔の開存が確認でき有用であった。症例②は、術前に高プロラクチン血症を確認できず開頭術を選択し術前からの動眼神経麻痺を回復することができず反省点の多い症例である。第31回の本会での発表後の質疑応答で、年齢性別と画像所見から巨大プロラクチン産生腺腫を念頭に置くべきであるとの指摘を寺本先生から頂いた。特に最近ではプロラクチン産生巨大腺腫でもdopamine agonistの有効性と安全性が報告されており¹⁻³⁾、早期に正確にプロラクチン産生下垂体腺腫と診断し^{11,12)}、不要な手術を避けることが重要とも言われている。症例③は、脳内に伸展した症例で開頭術を選択したが術中Heubner recurrent arteryを損傷した。幸い麻痺は改善したがこれも反省点の多い症例である。

【結 語】

傍鞍部伸展の著しい巨大な下垂体腺腫は、症状発現時には意識障害を伴うこともあり、緊急手術を要する症例も少なくない。第31回の本会での発表後の

質疑応答でコメントを頂いたように経蝶形骨洞手術が第1選択となる。我々は術前の検討でT2WIで高信号を呈するものは原則として、まず経蝶形骨洞手術を選択している。開頭術は、脳神経損傷、穿通枝動脈損傷を伴うことがあり細心の注意を要する。

【文 献】

- 1) Zhe Bao Wu, Chun Jiang Yu, Zhi Peng Su, Qi Chuan Zhuge, Jin Sen Wu, Wei Ming Zheng ; Bromocriptine treatment of invasive giant prolactinomas involving the cavernous sinus : results of a long-term follow up. J Neurosurg 104:54-61,2006
- 2) Felipe F. Casanueva, Mark E. Molitch, Janet A. Schlechte, Roger Abs, Vivien Bonert, Marcello D. Bronstein, Thierry Brue, Paolo Cappabianca, Annamaria Colao, Rudolf Fahlbusch, Hugo Fideleff, Moshe Hadani, Paul Kelly, David Kleinberg, Edward Laws, Josef Marek, Maurice Scanlon, Luis G. Sobrinho, John A.H. Wass, Andrea Giustina: Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas Clinical Endocrinology 65:265-273, 2006
- 3) Raj K. Shrivastava, Marc S. Argenteanu, Wesley A. King, Kalmon D. Post: Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. J Neurosurg 97:299-306,2002
- 4) Hashimoto N, Handa H, Yamashita J, et al: Long-term follow-up of large or invasive pituitary adenomas. Surg Neurol 25:49-54,1986
- 5) King WA, Rodts GE Jr, Becker DP, et al: Microsurgical management of giant pituitary tumors. Skull Base Surg 6:17-26,1996
- 6) Dolenc VV: Transcranial epidural approach to pituitary tumors extending beyond the sella. Neurosurgery 41:542-552,1997

- 7) Goel A, Nadkarni T: Surgical management of giant pituitary tumours-a review of 30 cases.
Acta Neurochir 138:1042-1049,1996
- 8) Mohr G, Hardy J, Comtois R, et al: Surgical management of giant pituitary adenomas.
Can J Neurol Sci 17:62-66,1990
- 9) Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, et al: Giant invasive prolactinomas. *Am J Med* 83:995-1002,1987
- 10) Jefferson A: Chromophobe pituitary adenomata the size of the suprasellar portion in relation to the safety of the operation.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 32:633,1969
- 11) Petakov, M.S., Damjanovic, S.S., Nikolic-Durovic, M.M.,Dragojlovic, Z.L., Obradovic, S., Gligorovic, M.S., Simic, M.Z. Popovic, V.P.: Pituitary adenomas secreting large amounts of prolactin may give false low values in immunoradiometric assays. The hook effect. *Journal of Endocrinological Investigation* 21: 184-188,1998
- 12) St-Jean, E., Blain, F. Comtois,R: High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas.
Clinical Endocrinology 44:305-309,1996

トルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療戦略の課題 ～動眼神経麻痺について～

川崎市立多摩病院 脳神経外科¹⁾、
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 脳神経外科²⁾、
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科³⁾

吉田 泰之¹⁾、田口 芳雄²⁾、吉田 浩²⁾、酒井 晃治²⁾、
小野寺 英孝²⁾、干川 芳弘¹⁾、田中 克之³⁾、橋本 卓雄³⁾

【はじめに】

トルコ鞍上部近傍腫瘍における特徴として、胚細胞腫、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、髄膜腫等の組織型が多彩なこと、下垂体柄、視神経、内頸動脈、動眼神経等の複雑な解剖学的構造であることが挙げられる。その外科的治療戦略の課題として腫瘍の形状、性状を考慮し、多彩なアプローチを選択し、いかにこの様な重要構造物の機能を温存するかが問題となる¹⁾。

中でも動眼神経は繊細な神経であり重要な構造物であるにも関わらず、その麻痺について検討した報告は少ない²⁻⁶⁾。

今回我々は、トルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療戦略の課題として、動眼神経麻痺に着目し、今までの症例をまとめたので報告する。

【対象および方法】

1999年から2006年までに聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院におけるトルコ鞍上部近傍腫瘍例のうち、側方よりアプローチした手術症例、11例につき

検討した。年齢は39~80歳(平均64.3歳)、男性5例、女性6例であり、頭蓋咽頭腫の1例を除き10例が髄膜腫であった(Fig.1)。

動眼神経麻痺に着目し、術前後にて症状が変化したものを検討した。

【結果】

術前から動眼神経麻痺が存在したものは3例であり、いずれも一時的に症状が悪化した但最终的には改善、特に1例は術後2か月にて完全に回復した。術後も残存したものは2例とも海面静脈洞部髄膜腫であった。

術前症状が存在しなかった8例のうち、術後も症状が出現しなかったものは4例、一時的に複視が出現したが完全に改善したものが2例、症状が出現し徐々に改善するも眼瞼下垂のみが残存したものが2例であった(Fig.1)。

病理組織と動眼神経麻痺に明らかな相関は認めなかった。

代表症例を以下に示す。

NO.	AGE	SEX	DIAGNOSIS	III rd n.palsy		
				pre OP	post OP (soon)	post OP (6M)
1	57	Female	Rt.petroclival meningioma	(-)	complete	ptosis
2	59	Female	Rt.clinoidal meningioma	(-)	incomplete	ptosis
3	68	Male	Lt.cavernous sinus meningioma	diplopia ptosis	complete	ptosis
4	60	Male	Lt.cavernous sinus meningioma	diplopia ptosis	incomplete	diplopia
5	39	Female	Lt.sphenoid wing meningioma	incomplete	incomplete	(-)
6	65	Female	Rt.tuberculum sellae meningioma	(-)	(-)	(-)
7	77	Male	craniopharyngioma	(-)	(-)	(-)
8	70	Male	Lt.clinoidal meningioma	(-)	(-)	(-)
9	60	Female	Rt.clinoidal meningioma	(-)	(-)	(-)
10	72	Female	Lt.clival meningioma	(-)	diplopia	(-)
11	80	Male	Lt.sphenoid clinoidal meningioma	(-)	diplopia	(-)

Fig.1

Summary of patients.

〈症例①〉

57歳 女性

診 断：錐体斜台部髄膜腫。

病 理：髄膜細胞性髄膜腫。

経 過：ふらつきにて発症。術前、動眼神経麻痺なし。1999年6月に右開頭腫瘍摘出術施行、部分摘出(95%)した。術中所見は腫瘍が動眼神経を圧迫しながら巻き込むような形で存在し、くも膜を残して摘出した。術直後、右完全動眼神経麻痺出現、約3か月にて水平方向の運動に関しては改善、6か月の段階で上下方向の可動域も改善したが、その後変化認めず、現在も右眼瞼下垂が残存している(Fig.2)。

〈症例②〉

59歳 女性

診 断：蝶形骨隆起部髄膜腫。

病 理：髄膜細胞性髄膜腫。

経 過：視野障害にて発症。術前、動眼神経麻痺なし。2000年8月に右開頭腫瘍摘出術施行、部分摘出(90%)した。術中所見は腫瘍が動眼神経を巻き込むような形で存在し、くも膜を残して摘出した。術直後、右完全動眼神経麻痺出現、約3か月にて瞳孔、可動域に関しては改善、その後変化なし。現在も、軽度の右眼瞼下垂が残存している(Fig.3,4)。

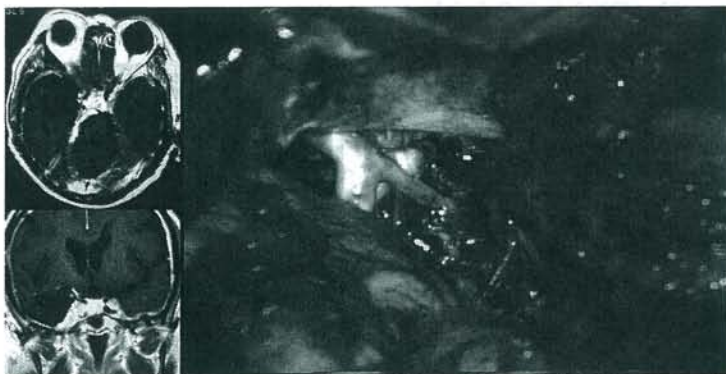


Fig.2
Post operative MRI and operative picture of case 1.

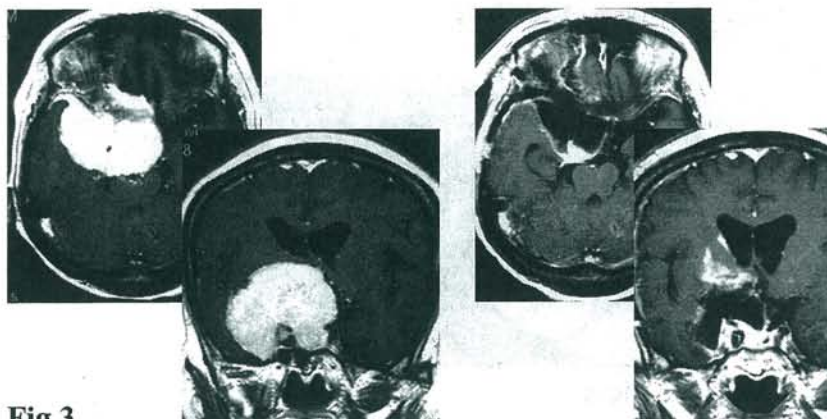


Fig.3
Pre and post operative MRI of case 2.



Fig.4
Operative picture of case 2.

〈症例④〉

60歳 男性

診断：海面静脈洞部髄膜腫。

病理：髄膜細胞性髄膜腫。

経過：眼瞼下垂、複視にて発症。2005年4月に左開頭腫瘍摘出術施行。部分摘出(90%)した。術直後症状改善なし、約3か月にて瞳孔、可動域、眼瞼下垂は改善、その後変化なし。現在も右外転位にての複視が残存している (Fig.5,6)。

〈症例⑦〉

77歳 男性

診断：頭蓋咽頭腫。

経過：視野障害にて発症。鞍上部に石灰化を含む腫瘍を認め、2002年7月に開頭腫瘍摘出術を施行、全摘出した。診断は頭蓋咽頭腫であった。術中所見は腫瘍と動眼神経の接触はなく、動眼神経は確認したのみ。経過中に動眼神経麻痺の出現は認めなかった (Fig.7,8)。

経過：ふらつきにて発症。術前、動眼神経麻痺なし。2004年1月に左開頭腫瘍摘出術施行、全摘出した。術直後、複視出現、約3か月にて改善、その後変化なし (Fig.9,10)。

〈症例⑩〉

80歳 男性

診断：前床突起部髄膜腫。

病理：移行型髄膜腫。

経過：ふらつきにて発症。術前、動眼神経麻痺なし。2004年1月に左開頭腫瘍摘出術施行、全摘出した。術直後、複視出現、約3か月にて改善、その後変化なし (Fig.9,10)。

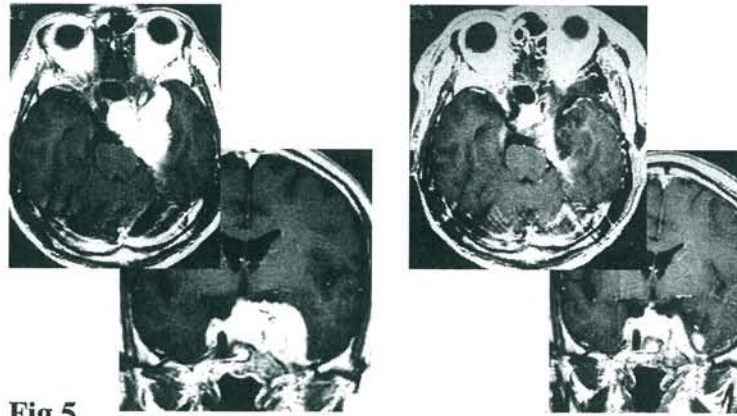


Fig.5
Pre and post operative MRI of case 4.



Fig.6
Operative picture of case 4.

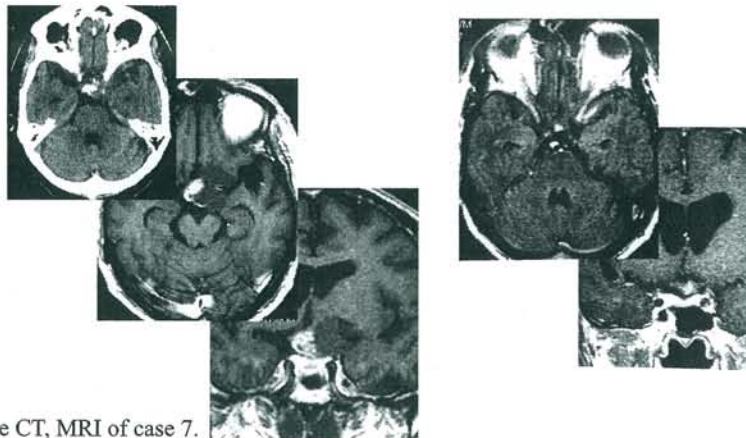


Fig.7
Pre and post operative CT, MRI of case 7.

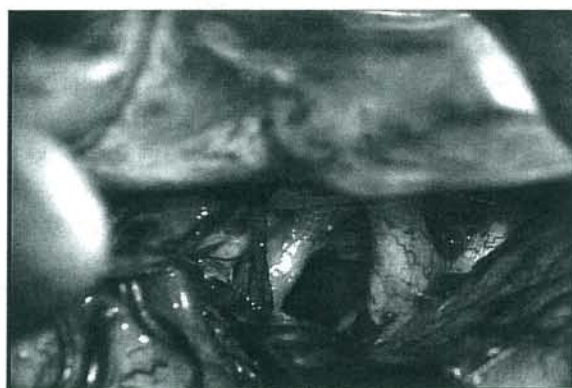


Fig.8
Operative picture of case 7.

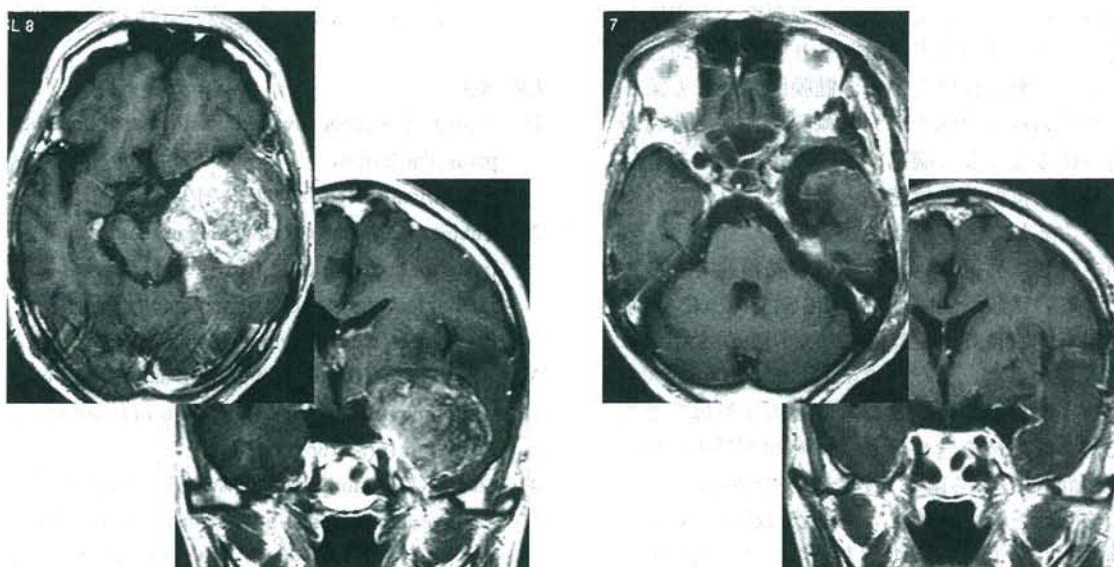


Fig.9
Pre and post operative MRI of case 11.



Fig.10
Operative picture of case 11.

【考察】

近年はガンマナイフを含む放射線療法の発達によりトルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療の機会は減少しているが、依然その役割は大きいものである^{7,9)}。その特徴として冒頭にも述べた通り、胚細胞腫、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、髄膜腫等の組織型が多彩なこと、下垂体柄、視神経、内頸動脈、動眼神経等の複雑な解剖学的構造であることがあげられる。外科的治療戦略の課題として腫瘍の形状、性状を考慮し、多彩なアプローチを選択し、いかにこの様な重要構造物の機能を温存するかが問題となる。中でも動眼神経は繊細な神経であり重要な構造物であるにも関わらず、その手術時の機能温存、麻痺について検討した報告は少ない^{1,6)}。

手術後に出現する動眼神経麻痺は、腫瘍の影響として圧迫の問題、手術手技の問題があげられる。腫瘍の特性として硬いか柔らかいかの弾性、充実性か嚢胞性か、またその発生部位があり、例えば頭蓋咽頭腫のような嚢胞性のものや、髄膜腫の中でも柔らかいものであれば穿刺や充分な減圧により重要構造物を傷つけることなく摘出することが可能であるし、腫瘍の発生部位が重要構造物と離れていれば容易に摘出することができるのは当然である。

今回検討した症例ではほとんどが髄膜腫であり、嚢胞性のものは頭蓋咽頭腫が1例のみであったため、病理組織と動眼神経麻痺に関しては明らかな相関は言及できなかった。また部位に関しては比較的大きな腫瘍が多かったため小さなものとの比較はできなかったが、術前後を含め経過中に麻痺を認めなかった4例は動眼神経から離れていたものであった。

圧迫の問題として解除により症状は改善するが、その理由として循環の改善が考えられる。術前から動眼神経麻痺が存在したものは3例であり、いずれも一時的に症状が悪化した但最终的には改善している。特に1例は術後2か月にて完全に回復しているし、術後も残存した2例の海面静脈洞部髄膜腫も腫瘍は残存しているが症状は改善している。

手術手技による問題として前述同様、循環の問題が考えられる。術前に症状がなく一時的に複視が出現したが完全に改善したものが2例、症状が出現し徐々に改善するも眼瞼下垂のみが残存したものが2例であった。4例とも髄膜腫であり、2群間に大きさや発生部位等の差はなく、手技としても腫瘍摘出の為に触れているが大きく牽引したこともなく特別な変化はない。時間的経過にて改善を認めていることから循環障害が起きていることは想像がつくが相対的に評価できる検査法もなく、機能を温存するためにどこまで触れば症状が出現するか、大丈夫であるか、可逆性か不可逆性かは今後の検討課題である。

【結語】

トルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療戦略の課題として、動眼神経麻痺について検討した。

検討した11例中、術前から動眼神経麻痺が存在したものは3例であり、いずれも一時的に症状が悪化した但最终的には改善、特に1例は術後2か月にて完全に回復した。術後も残存したものは2例とも海面静脈洞部髄膜腫であった。術前症状が存在しなかった8例のうち、術後も症状が出現しなかったものは4例、一時的に複視が出現したが完全に改善したものが2例、症状が出現し徐々に改善するも眼瞼下垂のみが残存したものが2例であった。

病理組織と動眼神経麻痺に明らかな相関は認めなかった。

トルコ鞍部腫瘍の場合、腫瘍の特性上、手術操作上、動眼神経を触らざるを得ないが、できる限り愛護的に操作することが必要と考えられた。

【文献】

- 1) Taguchi Y. Recent advances in surgical approaches to parasellar lesions. *St. Marianna Med J* 2004;32:219-226.
- 2) Babbitz JD, Harsh GR 4th. Concomitant ecstastic posterior communicating artery and tentorial meningioma as a source of oculomotor palsy: case report. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6)
- 3) Blake PY, Mark AS, Kattah J, Kolsky M. MR of oculomotor nerve palsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995 Sep;16(8):1665-72.
- 4) North KN, Antony JH, Johnston IH. Dermoid of cavernous sinus resulting in isolated oculomotor nerve palsy. *Pediatr Neurol*. 1993 May-Jun;9(3):221-3.
- 5) Nadeau SE, Trobe JD. Pupil sparing in oculomotor palsy: a brief review. *Ann Neurol*. 1983 Feb;13(2):143-8.
- 6) Taguchi Y. Oculomotor palsy. *No To Shinkei*. 1997 Aug;49(8):
- 7) Ojemann SG, Sneed PK, Larson DA, Gutin PH, Berger MS, Verhey L, Smith V, Petti P, Wara W, Park E, McDermott MW. Radiosurgery for malignant meningioma: result in 22 patients. *J Neurosurg (Suppl 3)* 2000;93:62-67.
- 8) Maire JP, Caudry M, Guerin J, Celerier D, San Galli F, Causse N, Trouette R, Dautheribes M. Fractionated radiation therapy in the treatment of intracranial meningiomas: local control, functional efficacy, and tolerance in 91 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Sep 30;33(2):315-21.
- 9) Abe T, Yamamoto M, Taniyama M, Tanioka D, Izumiyama H, Matsumoto K. Early palliation of

oculomotor nerve palsy following gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Eur Neurol.* 2002;47(1):61-3.

Disseminationをきたし診断に苦慮した spinal cord anaplastic astrocytomaの一例

A case report of spinal cord anaplastic astrocytoma with diffuse meningeal dissemination

昭和大学医学部 脳神経外科

村上 幸三、小林 信介、泉山 仁、今泉 陽一、福田 直、阿部 琢巳

【はじめに】

今回我々は、脊髄原発退形成星状細胞腫が頭蓋内播種を来たした非常に稀な一例を経験したので報告する。

【症 例】

患 者：22歳、女性
主 訴：頭痛、意識障害
家族歴：特記事項なし。
既往歴：特記事項なし。

【現病歴】

平成17年8月軽度の知覚障害を伴う腰痛が出現した為、整形外科受診。この際筋力の異常や感覚障害は認められなかった。腰椎MRI (Fig.1) 施行したところ椎間板ヘルニアが認められたが、様子観察となった。その後、早期に症状は改善した。

同年10月上旬、頭痛・嘔気が再出現し、脳外科外来受診。頭部CT上、明らかな異常所見なく様子観察となった。

10月中旬、意識障害、左動眼神経麻痺が出現。頭部MRI (Fig.2) 上、脳梁膨大部に異常信号が認められ、髄膜炎や急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) を疑い、神経内科に入院となった。

【神経内科入院時現症】

意識レベルはE4V3M5/GCS、左動眼神経麻痺によると考えられる瞳孔不同が認められた。四肢には明らかな麻痺は認められなかった。

髄液所見は、初圧350mmH₂Oと高く、細胞数もリンパ球優位に117/3と高値を示していた。タンパクも481mg/dlと高値であった。

【神経内科入院後経過】

神経内科にてADEMを疑い、ステロイドパルス療法施行された。一過性に症状改善したものの10月下旬、再度頭痛、意識障害が出現。髄液所見上、タン

パクの異常高値が認められた。細胞診の結果はclass IIであった。MRI上、全周性、特に脳底部を中心としたdiffuse meningeal enhancementが認められたため (Fig. 3)、結核性髄膜炎を疑い、抗結核薬の大量投与を開始。しかし症状の改善は認められなかった。また同時期、左中脳にDWI上高信号がわずかながら認められた。

11月上旬に腰椎穿刺を施行したところdry tapであり、原因検索として腰椎MRI施行したところ、Th11-12のレベルに、硬膜内に存在する膿瘍様の腫瘍性病変が認められた (Fig.4)。膿瘍を疑ったが症状が無く、抗結核薬や抗生剤を投与していたため手術は施行せず、様子観察とした。

11月中旬痙攣発作、意識障害の悪化が認められた。水頭症を認めた為、脳室ドレナージ術を施行した。同時に確定診断目的にて髄膜生検術を施行した。術中所見としては、硬膜の開放と共に、赤褐色の脳表が突出してきた。迅速病理では、異型を伴うリンパ球の浸潤が認められるのみであった。

術後、一時的に意識レベルは改善し、E4V4M6/GCSとなった。髄液の流出は1日あたり400ml前後認められた。

その後も抗結核薬の大量投与とステロイドパルス療法は継続して施行したが、11月27日、突然、両下肢完全麻痺が出現。そこでFig.4で認められたTh11-12の硬膜内腫瘍に対して手術を施行した。

術中所見としては、epidural spaceには問題なく、subdural spaceから髄内にまで達する赤褐色で易出血性、弾性硬な腫瘍が認められた。そのため超音波吸引器を用いて摘出したが、腫瘍は神経根と広範に強く癒着しており、部分摘出で終了とした。

病理所見は、一部壊死巣が認められ、かつ血管内皮細胞の増殖、多層化が認められた。紡錘形から多辺形の多形性のある異型細胞が増殖しており、核の異常分裂像が認められた。免疫染色はGFAPが陽性であった (Fig.6)。結果としてanaplastic astrocytomaと診断した。

一方脊髄腫瘍の所見に基づき髄膜生検の所見を再度検討したところ、GFAP陽性なastrocytic tumorと思われる所見が脳表に散在性に認められた(Fig.7)。

また、8月初旬の腰痛発症当時のMRIを再度検討すると、Th11のレベルに髄内異常信号を認めた(Fig.1)。

以上の結果よりspinal cord原発と考えられるanaplastic astrocytomaが頭蓋内にdisseminationをきたしたものと判断した。

術後、全脊髄のMRIを施行した。Th11-12のレベル以外に明らかな腫瘍は認められなかったが、び慢性に髄膜の増強効果が認められた。



Fig.1

MRI T2強調画像。L3-4のレベルに腰椎椎間板ヘルニアを認める。retrospectiveにみてTh11のレベルの髄内異常信号を認める。

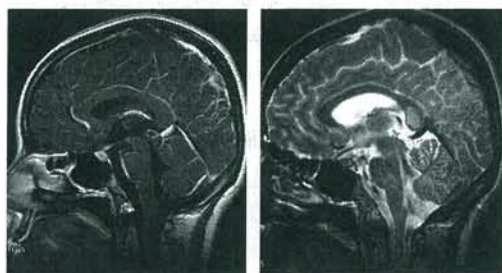


Fig.2

左：MRI造影T1強調画像。右：MRI T2強調画像。脳梁膨大部に異常信号を認める。



Fig.3

MRI造影。全周性、特に脳底部を中心とした増強効果を認める。

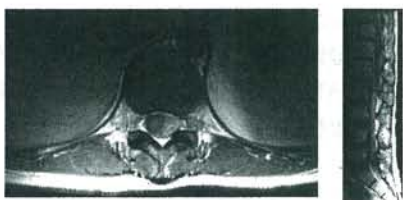


Fig.4

MRI造影T1強調画像。Th11-12のレベルに、硬膜内に存在する腫瘤性病変を認める。

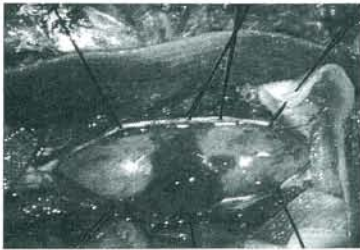


Fig.5
脊髄腫瘍摘出時の写真。

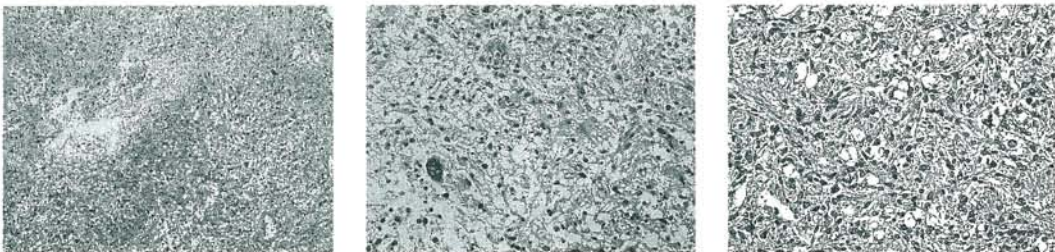


Fig.6
左：H-E染色40倍。中央：H-E染色400倍。右：GFAP染色400倍。
脊髄腫瘍の病理所見。一部壊死巣が認められ、かつ血管内皮細胞の増殖、多層化が認められる。紡錘形から多辺形の多形性のある異型細胞が増殖しており、核の異常分裂像を認める。GFAP陽性。

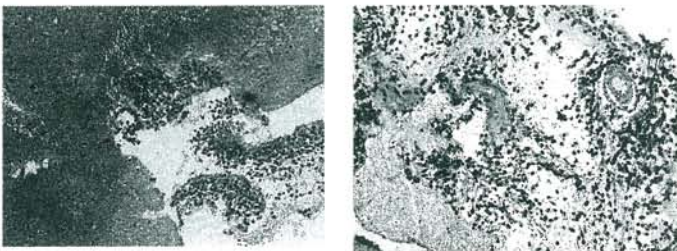


Fig.7
左：H-E染色100倍。右：GFAP染色200倍。
髄膜生検の所見。GFAP陽性なastrocytic tumorと思われる所見が脳表に散在性に認められる。

【脳神経外科入院後経過】

12月13日より脳神経外科に転科し、放射線療法と化学療法を行った。放射線療法は全脳、胸髄、腰髄に各40Gyずつ照射した。入院時class IIであった細胞診が12月に入りclass Vとなったため、化学療法としてMTX10mgの髄注を週2回ずつ開始した。

更に平成18年1月よりテモゾラミド内服も開始した。しかし改善することなく症状悪化し、平成18年4月26日、永眠となった。臨床経過を表1にまとめた。

【病理解剖所見】

Th11は、肉眼的には弾性硬で、一部茶褐色に変色した部分が認められた。固定後の切片も髄膜の強度肥厚が認められた (Fig.8)。

顕微鏡所見では、一部壊死巣が認められ、かつ血管内皮細胞の増殖、多層化が認められた。紡錘形の多形性のある異型細胞が増殖しており、核の異常分裂像が認められた。

免疫染色はGFAP陽性であった。MIB1も染色したが、反応は認められなかった。他の脊髄の所見も同様であった (Fig.9)。

表1

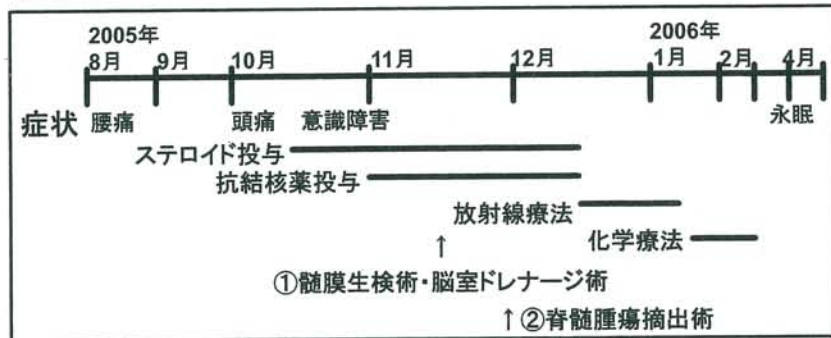


Fig.8

Th11の病理解剖肉眼所見。弾性硬で、一部茶褐色に変色した部分が認められる。固定後の切片では髄膜の高度肥厚を認めた。

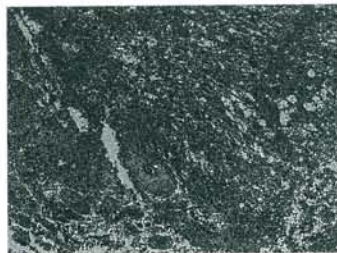


Fig.9

H-E染色100倍。
 Th11の病理解剖顕微鏡所見。一部壊死巣が認められ、かつ血管内皮細胞の増殖、多層化を認める。紡錘形の多形性のある異型細胞が増殖しており、核の異常分裂増を認める。

【考察】

山下¹⁾らの報告によれば、頭蓋内播種するprimary spinal cord anaplastic astrocytomaは非常に稀である。またアントニオラ²⁾の報告によれば、spinal cord astrocytomaのgrade IIIとIVの、術後平均余命は15.5ヵ月と短命である。

本症例は、初発症状より約9ヶ月で永眠され、その悪性度の高さが伺われる。また病理解剖の結果、髄膜にび慢性にastrocyticな細胞が認められ、かつ発症当初よりTh11-12に腫瘍が認められたことより脊髄原発と考えてよいと判断する。ただ、初発症状の主症状が意識障害、動眼神経麻痺と脳神経症状であることは非常に稀であると考えられた。診断に苦慮したために適切な治療が遅れてしまった。腰痛を初発

症状と考えるべきかどうかは判断に苦しむところである。推測の域を出ないが、その段階で治療を始めれば、び慢性に播種することなく治療効果をあげることができたかもしれない。

山下²⁾らの報告には、レトロウィルスなどの感染による免疫抑制状態が神経膠腫の播種に強く関連していることを示唆している。本症例においては、発症当時ADEMを疑い、ステロイドパルス療法を長期に亘って施行している。これが免疫抑制状態を招いた可能性も否定できない。そのために髄液播種の進行が早まったとも考えられる。いづれにしても、診断・治療に大変苦慮した症例であり、読者の方々の今後の診断・治療の役に立てば幸いである。

【結語】

今回我々は、意識障害、動眼神経麻痺といった頭蓋内症状を主症状に発症した spinal cord anaplastic astrocytoma のび慢性髄膜播種例を経験した。

【文献】

- 1) Yamashita Y, Kumabe T, Jokura H, Tominaga T, Yoshimoto T: Intracranial dissemination from thoracic spinal cord anaplastic astrocytoma in a patient with idiopathic CD4-positive T lymphocytopenia: a case report. *Surg Neurol.* 2001 56:39-41.
- 2) Raco Antonino, Esposito Vincenzo, Lenzi Jacopo, Piccirilli Manolo, Delfini Roberto, Cantore Giampaolo: Long-term Follow-up of Intramedullary Spinal Cord Tumors: A Series of 202 Cases. *Neurosurgery.* 2005 56:972-81.

診断に困難をきわめた鞍上部germinoma症例の検討

Pathological and clinical features of diagnostic difficult suprasellar germinomas

北里大学医学部 脳神経外科

宇津木 聡、岡 秀宏、近藤 宏治、谷崎 義徳、宮島 良輝、藤井 清孝

Key words : clinical features, fibrous tissue, germinoma, granulomatous reaction, pathological features

【はじめに】

seminomaにおいてその組織内に granulomatous reactionが50-60%にみられ、肉芽腫性睾丸炎と誤診されることがある²⁶⁾。一方で、頭蓋内germinomaにおいても、肉芽腫性変化や繊維組織がその組織の主体となりその診断が困難となる症例が報告されている^{1,3,8,11,12,24,27)}。今回我々は鞍上部germinomaで、肉芽腫性変化が著明で、その診断に苦慮した症例を経験し、典型的ないわゆる“two cell pattern”を示さない、肉芽腫性変化や繊維組織が組織のほとんどを示し診断に難渋するような鞍上部germinomaの組織学的、臨床的特徴について検討を行った。

【対象・方法】

1975年から2002年までに北里大学病院でgerminomaと診断し治療を行った57例のうち、手術が施行され、組織学的検索が行われた鞍上部germinomaの12例を対象とした。全例手術前の治療は行っていない。男

性3例、女性9例で、年齢は6歳から44歳、平均17歳。これらの手術で得られた組織切片のうち、典型的なtwo cell patternがその組織の大部分を示す症例群と、granulomatous reactionやfibrous tissueがその組織の大部分を示す症例群とに分けて、その臨床像の違いについても検討を行った。

【代表症例】

〈Case 1〉

9歳、男性。視力低下、尿崩症で発症し頭部MRI施行したところ、鞍上部にT1 WIでlow-intenseとiso-intenseの混在し、T2 WIでhigh-intense、Gdで均一に増強効果のあるcystic lesionを認めた(Fig.1)。開頭腫瘍摘出術施行。組織学的には大型の腫瘍細胞が集積する部分(Fig.2A)と典型的なtwo cell patternの像を示すgerminomaであった(Fig.2B)。術後50Gyの放射線照射を行い、照射終了時のMRIでは増強効果のある病変は描出されなくなっていた。

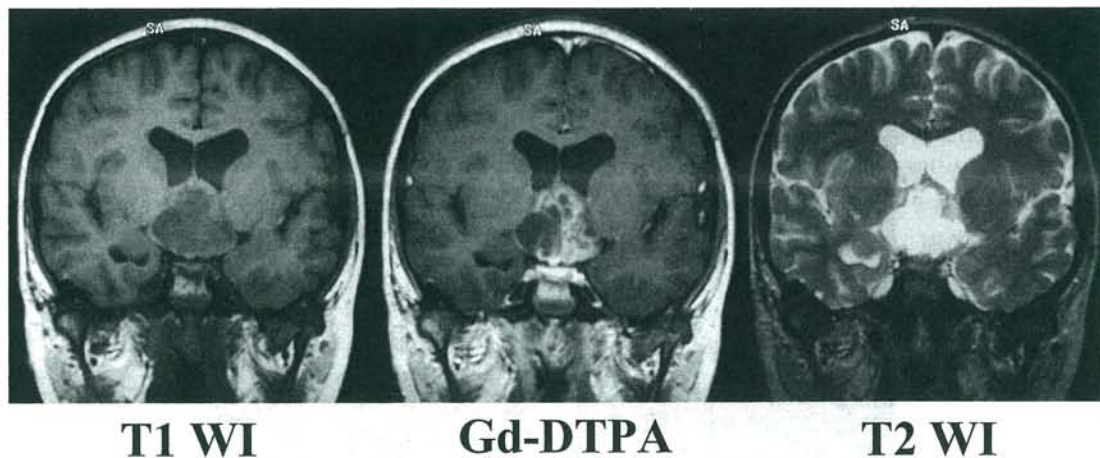


Fig.1

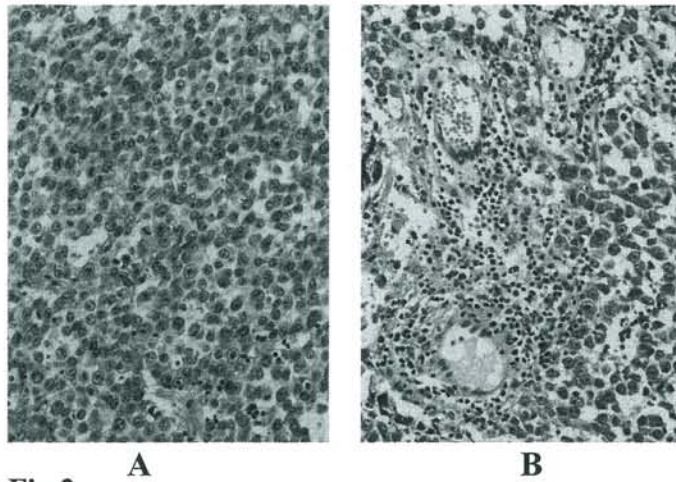
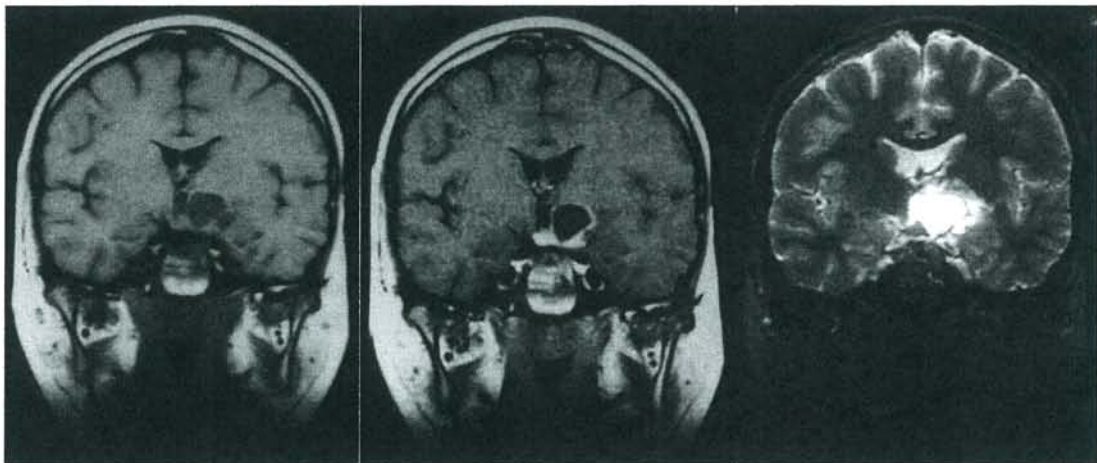


Fig.2

〈Case 2〉

14歳、男性。尿崩症で発症し頭部MRI施行したところ、鞍上部にT1 WIでlow-intenseとiso-intenseの混在し、T2 WIでhigh-intense、Gdで均一に増強効果のあるcystic lesionを認めた(Fig.3)。開頭腫瘍生検術施行。組織学的にはfibrous tissueが組織の大部分を占めており

(Fig.4A)、fibrous tissueの一部に大型の腫瘍細胞(arrow)とリンパ球の浸潤がみられた(Fig.4B)。術後50Gyの放射線照射を行い、照射終了1ヶ月後のMRIでは増強効果のある病変は残存していたが、4ヵ月後のMRIでは描出されなくなっていた。



T1 WI

Gd-DTPA

T2 WI

Fig.3

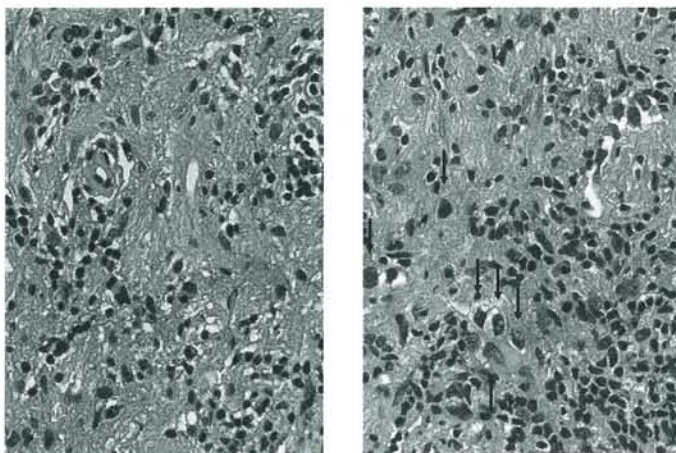


Fig.4

A

B

Table 1

	Two cell pattern germinoma	Granulomatous germinoma
Number	9	3
MRI T1 WI	Iso~low 5/5	Iso~low 2/2
Gd-DTPA	homogenous 5/5	homogenous 2/2
T2 WI	high 3/5	high 0/2
	Iso~low 2/5	Iso~low 2/2
Treatment response*	6/6	0/2

*enhancement mass disappearance within one month after treatment ended

【結果】

典型的なtwo cell patternの像が大部分を示すgerminomaは9例、granulomatous reactionやfibrous tissueがその組織の大部分を示し、two cell patternの像がほとんど無いgerminomaは3例であった(Table 1)。このうちの一例はgranulomatous reactionがその組織の大部分を占めており、免疫組織化学にて、組織のごく一部にplacental alkaline phosphataseに陽性の細胞のごく一部に認められることで診断できた、germinomaの診断が困難であった症例が1例あった¹¹⁾。

画像所見の特徴として、MRIでT1 WIにてiso~low-intense、Gd-DTPAにて均一に増強効果のある病変として描出された。T2 WIでは、典型的なtwo cell patternの像が大部分を示すgerminoma 5例中3例がhigh-intenseであるのに対し、granulomatous reactionやfibrous tissueがその組織の大部分を示すgerminomaでは2例中2例がiso~low-intenseを示していた。

術後の治療として、50~60Gyの放射線照射のみが行われた症例は、典型的なtwo cell patternの像が大部分を示すgerminomaの9例中7例、granulomatous reactionやfibrous tissueがその組織の大部分を示すgerminomaの3例中2例であった。術後の治療として、20~30Gyの放射線照射とPE(シスプラチン、エトポシド)療法が行われた症例は、それぞれ、2例、1例であった。

【考察】

Bjornssonらは、生検でその組織のほとんどがgranulomatous reactionで診断ができなかった症例が43例中2例に認められたことを報告し¹⁾、それ以降、頭蓋内germinomaにおけるgranulomatous reactionの頻度は彼らの論文を引用し4.7%としている^{3,11)}。しかし、germinomaの中には、その組織のほとんどがfibrous tissueであり、診断が困難になることもある²⁷⁾。今回、我々は、鞍上部germinomaにおいて、その組織のほとんどが、fibrous tissueやgranulomatous reactionであり、

two cell patternが少なく、biopsyをしたときに診断に難渋すると考えられる症例の検討を行った。症例数は少ないが、12例中3例(25%)の鞍上部germinomaの組織のほとんどが、fibrous tissueやgranulomatous reactionであり、biopsyの部分によってはその診断が困難となる可能性があった。頭蓋内germinomaにおいても、seminomaのように、その組織のほとんどが、fibrous tissueやgranulomatous reactionである頻度は決して少なくないと考えられた²⁶⁾。

これらfibrous tissueやgranulomatous reactionはgerminoma以外でもhypophysitisなどの炎症性疾患でも見られ、リンパ球浸潤がみられることもgerminomaと共通する^{14,25)}。近年、Tリンパ球より産生されるtransforming growth factor-beta 1やinterleukin-13がfibrous tissueの形成を促進していることがわかってきている¹³⁾。同様に、頭蓋内germinomaにおいても、浸潤しているT-lymphocyteのinflammatory reactionsの結果としてfibrous tissueが出現なのかもしれない。

頭蓋内germinomaの好初部位は、松果体、鞍上部、基底核などであり^{7,15)}、手術で全摘出せず、診断目的に生検術を行うことも多い^{12,21)}。また最近、生検を内視鏡下で行われることもある^{4,20)}。生検がなされた場合には、その組織片は小さいことが多い。fibrous tissueやgranulomatous reactionがその生検された組織の大部分を占める腫瘍であった場合には、特に、傍鞍部周囲にはコレステロリン肉芽腫⁵⁾や下垂体炎¹⁹⁾、頭蓋咽頭腫²²⁾など慢性炎症をきたす疾患が発生するため、診断が困難となることがある。頭蓋内germinomaにおいても、その組織のほとんどが、fibrous tissueやgranulomatous reactionである頻度は決して少なくないことから、組織片がfibrous tissueやgranulomatous reactionであったとしても、germinomaを積極的に疑い、PLAPなどの免疫染色を行う必要があると考えられた¹¹⁾。

頭蓋内germinomaは通常放射線感受性が高く、治療開始すぐに腫瘍陰影がなくなることが多い^{2,9,23)}。し

かし、組織学的にpure germinomaと診断されていても、放射線照射後にしばらく増強効果が残る症例もある^{16,17)}。また、germinoma以外のgerm cell tumorは、germinomaほど放射線感受性がよくないため、放射線照射で腫瘍が完全に消失しないこともある^{6,28)}。今回の検討では、治療終了1ヵ月後の画像検査にて増強効果が残っている症例はすべてfibrous tissueやgranulomatous changeがその組織の主体となるgerminomaであった。これは、fibrous tissueやgranulomatous changeは直接、放射線障害を受けないものであり²⁷⁾、それらが消失するのに時間がかかるために、画像上腫瘍がすぐに消えないのであろう^{17,28)}。しかし、頭蓋内germinomaはmixed germ cell tumorであることが32%にみられ¹⁵⁾、たとえ組織学的にgerminomaと診断されても、放射線照射後に放射線感受性の悪いgerminoma以外のgerm cell tumorが残存することも考えられる。また、初回組織診断がgerminomaであっても、再発時にteratoma¹⁸⁾や、immature teratoma¹⁰⁾となっている症例も報告されている。そのような危険があることをふまえ、fibrous tissueやgranulomatous changeがその組織の主体となるgerminomaにおいては、画像上、増強効果が残る場合でも追加治療は必要なく、慎重な経過観察だけでよいこともあると考えられた²⁸⁾。

【結語】

鞍上部germinomaにおいて、fibrous tissueやgranulomatousがその組織像の主体となることはまれではない。このような腫瘍の診断は、しばしば困難となることがあるが、免疫組織化学による診断が有用である。また、MRI T2 WIでiso~low-intenseとなることが多く、治療に対する増強効果の消失が遅れることもあると考えられた。

【文献】

- 1) Bjornsson J, Scheithauer BW, Okazaki H, Leech RW: Intracranial germ cell tumors: pathobiological and immunohistochemical aspects of 70 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 44:32-46, 1985
- 2) Dattoli MJ, Newall J: Radiation therapy for intracranial germinoma: the case for limited volume treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:429-433, 1990
- 3) Endo T, Kumabe T, Ikeda H, Shirane R, Yoshimoto T: Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. *Acta Neurochir(Wien)* 144:1233-1237, 2002
- 4) Ferrer E, Santamarta D, Garcia-Fructuoso G, Caral L, Rumia J: Neuroendoscopic management of pineal region tumours. *Acta Neurochir(Wien)* 139:12-21, 1997
- 5) Folkerth RD, Price DL Jr, Schwartz M, Black PM, De Girolami U: Xanthomatous hypophysitis. *Am J Surg Pathol* 22:736-741, 1998
- 6) Friedman JA, Lynch JJ, Buckner JC, Scheithauer BW, Raffel C: Management of malignant pineal germ cell tumors with residual mature teratoma. *Neurosurgery* 48:518-523, 2001
- 7) Fujimaki T, Matsutani M, Funada N, Kirino T, Takakura K, Nakamura O, Tamura A, Sano K: CT and MRI features of intracranial germ cell tumors. *J Neurooncol* 19:217-226, 1994
- 8) Gotoda H, Fujita M, Inoue K, Sawamura Y, Tada M, Abe H, Oka K, Yanagida N, Nanjo H, Nagashima K: Cerebral germinomas with marked granulomatous inflammation: Granulomatous germinomas. *Neuropathology* 16:165-171, 1996
- 9) Jenkin D, Berry M, Chan H, Greenberg M, Hendrick B, Hoffman H, Humphreys R, Sonley M, Weitzman S: Pineal region germinomas in childhood: Treatment considerations. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 18:541-545, 1990
- 10) Kon H, Kumabe T, Jokura H, Shirane R: Recurrent intracranial germinoma outside the initial radiation field with progressive malignant transformation. *Acta Neurochir(Wien)* 144:611-616, 2002
- 11) Konno S, Oka H, Utsuki S, Kondo K, Tanaka S, Fujii K, Yagishita S: Germinoma with a granulomatous reaction. Problems of differential diagnosis. *Clin Neuropathol* 21:248-251, 2002
- 12) Kraichoke S, Cosgrove M, Chandrasoma PT: Granulomatous inflammation in pineal germinoma. A cause of diagnostic failure at stereotaxic brain biopsy. *Am J Surg Pathol* 12:655-660, 1988
- 13) Lee CG, Homer RJ, Zhu Z, Lanone S, Wang X, Koteliensky V, Shipley JM, Gotwals P, Noble P, Chen Q, Senior RM, Elias JA: Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1). *J Exp Med* 194:809-821, 2001
- 14) Leung GK, Lopes MB, Thomer MO, Vance ML, Laws ER Jr: Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg* 101:262-271, 2004
- 15) Matsutani M, Sano K, Takakura K, Fujimaki T, Nakamura O, Funata N, Seto T: Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:446-455, 1997
- 16) Mizumatsu S, Matsumoto K, Kuriyama M: A pineal region tumor with marked desmoplasia: A case report. *Jpn J Neurosurg(Tokyo)* 7:256-261, 1998

- 17) Ochiai H, Yamakawa Y, Fukushima T, Sato Y, Hayashi T, Yamada H: Delayed resolution of intracranial germinoma after radiotherapy: a preliminary study of the correlation between histology and magnetic resonance imaging. *Neuropathol* 20:190-196, 2000
- 18) Ono N, Isobe I, Uki J, Kurihara H, Shimizu T, Kohno K: Recurrence of primary intracranial germinomas after complete response with radiotherapy: recurrence patterns and therapy. *Neurosurgery* 35:615-621, 1994
- 19) Paulus W, Honegger J, Keyvani K, Fahlbusch R: Xanthogranuloma of the sellar region: a clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathol (Berl)* 97:377-382, 1999
- 20) Robinson S, Cohen AR: The role of neuroendoscopy in the treatment of pineal region tumors. *Surg Neurol* 48:360-367, 1997
- 21) Sawamura Y, de Tribolet N, Ishii N, Abe H: Management of primary intracranial germinomas: diagnostic surgery or radical resection? *J Neurosurg* 87:262-266, 1997
- 22) Scanarini M, d'Avella D, Rotilio A, Kitromilis N, Mingrino S: Giant-cell granulomatous hypophysitis: a distinct clinicopathological entity. *J Neurosurg* 71:681-686, 1989
- 23) Shibamoto Y, Abe M, Yamashita J, Takahashi M, Hiraoka M, Ono K, Tsutsui K: Treatment result of intracranial germinoma as a function of the irradiated volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:285-290, 1988
- 24) Simson LR, Lampe I, Abell MR: Suprasellar germinomas. *Cancer* 22:533-544, 1968
- 25) Tashiro T, Sano T, Xu B, Wakatsuki S, Kagawa N, Nishioka H, Yamada S, Kovacs K: Spectrum of different types of hypophysitis: a clinicopathologic study of hypophysitis in 31 cases. *Endocr Pathol* 13:183-195, 2002
- 26) Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Seminoma: Pathologic Findings and Special Studies. *Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord, and Scrotum*. Washington, D.C. : AFIP, pp68-79, 1997
- 27) Utsuki S, Oka H, Tanizaki Y, Kondo K, Kawano N, Fujii K: Pathological features of intracranial germinomas with reference to fibrous tissue and granulomatous change. *Brain Tumor Pathol* 22:9-13, 2005.
- 28) Utsuki S, Oka H, Tanizaki Y, Kondo K, Kawano N, Fujii K: Histopathological features of intracranial germinomas that does not disappear immediately by radiotherapy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006 in press

頭蓋骨、肺、胸椎に多発性に再発を繰り返した anaplastic meningiomaの1例

A case of multiple anaplastic meningioma

平塚市民病院 脳神経外科¹⁾、
慶應義塾大学 脳神経外科²⁾、慶應義塾大学 病理学教室³⁾

林 拓郎¹⁾、戸田 康夫¹⁾、宮崎 宏道¹⁾、石山 直巳¹⁾、吉田 一成²⁾、亀山 香織³⁾

【緒言】

Anaplastic meningiomaはWHO分類grade IIIで、meningioma全体の1~3%を占める^{6,12)}。比較的稀ではあるが、その経過も含め極めて悪性で予後は不良である。今回、副腎褐色細胞腫を合併し、短期間のうちに頭蓋骨に再発し、肺、胸椎にも多発性に転移したと考えられたanaplastic meningiomaの1例を経験したので報告する。

【症例】

症例：55歳、女性。

主訴：右側頭部腫瘍、めまい。

既往歴：高血圧、帝王切開（頭蓋骨骨折の既往なし）

現病歴：2004年11月、右側頭部腫瘍に気づいたが経過観察していた。2005年3月、腫瘍の増大が著明となり、めまいを認めたため、同3月10日、当科受診した。CTで右側頭骨内腫瘍が疑われ、精査加療目的にて入

院となった。

入院時現症：JCS 0、右聴力は4分法で50dB、伝音声難聴、右顔面麻痺を認め、House & Blackman scale grade IIIであった。明らかな四肢麻痺は認めなかった。

神経放射線学的所見：頭部MRIで右側頭にほぼ均一に造影される直径5cm大の腫瘍性病変を認め、側頭葉も圧迫していた(Fig.1A)。骨条件CTでは右側頭骨と錐体骨の破壊像が著明であった(Fig.1C)。脳血管撮影では右外頸動脈写にてstainを認めた(Fig.1D)。転移性脳腫瘍、骨肉腫の鑑別のため施行した胸部/体部CTでは肺内に多発性に腫瘍を認め(Fig.2A)、左副腎にも直径7cm大の腫瘍を認めた(Fig.2B)。骨シンチグラフィでは第10胸椎に、MIBGシンチグラフィでは副腎と胸椎に集積像を認めたが、肺野には明らかな集積像は認めなかった。

臨床検査所見：血液生化学検査でノルアドレナリン値2183。

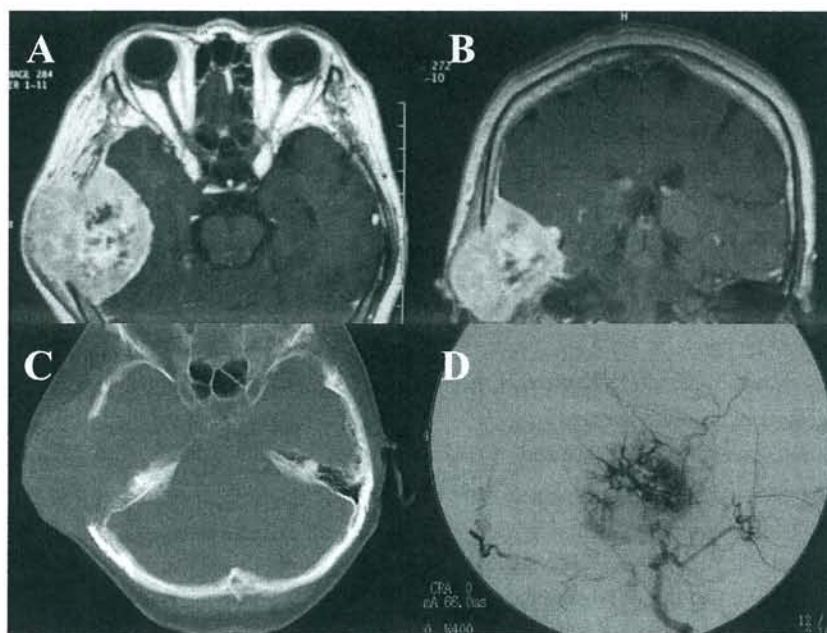


Fig.1

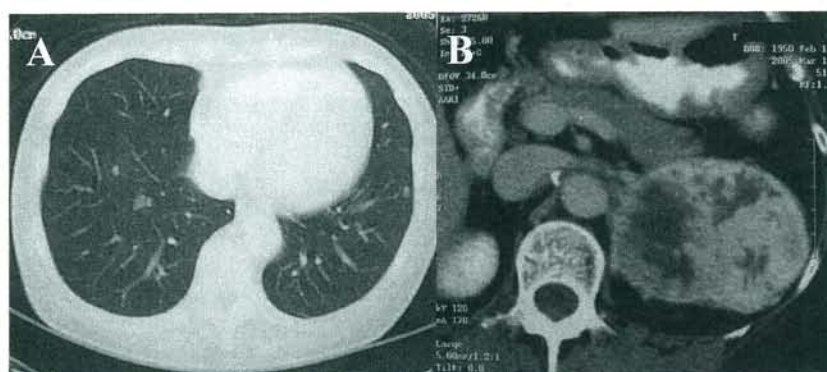


Fig.2

入院後経過：右側頭開頭腫瘍摘出術を施行した。皮膚、subgaleal flapを翻転すると側頭筋の下に腫瘍が存在し(Fig.3A)、側頭骨を貫通していた。腫瘍、側頭骨、硬膜を一塊に摘出したところ側頭葉の圧迫は著明であったが脳表はintactであった。錐体骨と中頭蓋窩の一部を削開すると顎関節包内、膝状神経節へも腫瘍は及んでいたが、肉眼的には全摘出した。術後のMRIでは明らかな残存腫瘍は認めなかった(Fig.3B)。病理組織学的所見では長円形核を有する紡錘型細胞が小胞巣を作り密に増生していた。壊死、出血も伴い、核異型は10/10HPFと多く、anaplastic meningiomaと診断した(Fig.3C)。Ki67(MIB-1)陽性率は10~15%であった。同4月、副腎腫瘍摘出術を施行し、褐色細胞腫の診断の下、化学療法を3Kur施行したが、胸部CTでは肺病変の改善は認めなかった。8ヶ月後、左前頭部

の腫瘍に気づき、MRIでは右側頭骨周辺に再発所見は認めなかったが、左前頭骨内に3cm大の腫瘍を認めた(Fig.4AB)。また、MRI、左総頸動脈派で頭頂骨内にも1cm大の腫瘍を認めた(Fig.4CD)。左前頭骨内腫瘍は開頭術にて摘出し、術中所見で骨破壊は著明であったが、硬膜内への明らかな浸潤は認めなかった。病理診断は初回と同様、anaplastic meningiomaであった。頭頂骨内病変に対しては定位的放射線照射を行った。2006年3月のMRIでは頭頂骨内病変の増大は認めなかったが、右錐体骨周辺に再発腫瘍を認めたため再度摘出術を行った。胸部CTでは肺内小病変が増加し、胸膜浸潤も認めた(Fig.6AB)。また、脊椎MRIでは第10~12胸椎と第2腰椎に造影される病変を認めた(Fig.6CD)。肺機能は正常であるが、背部痛、腰痛が強く内服加療中にある。

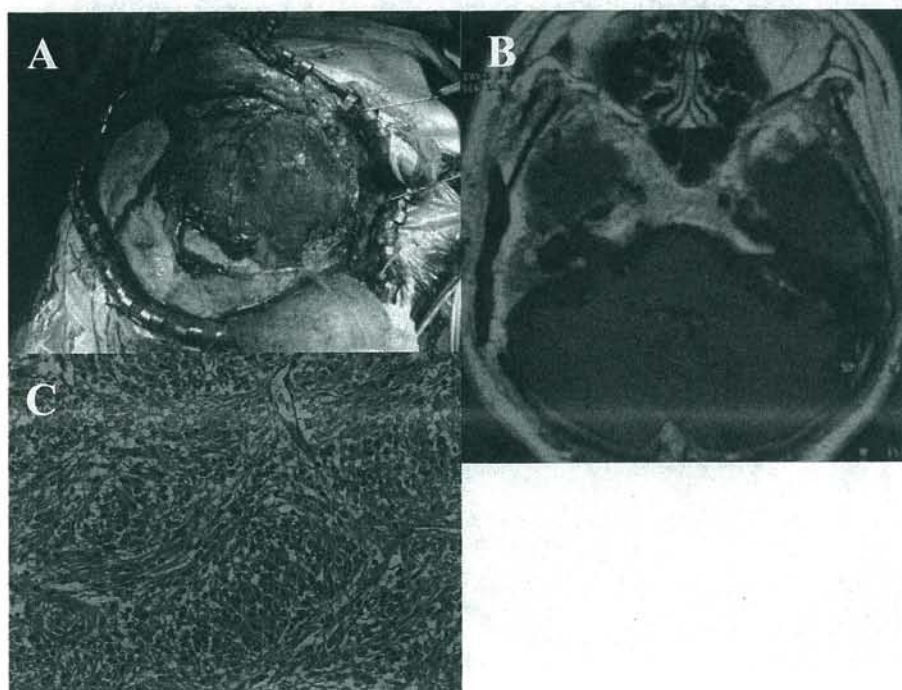


Fig.3

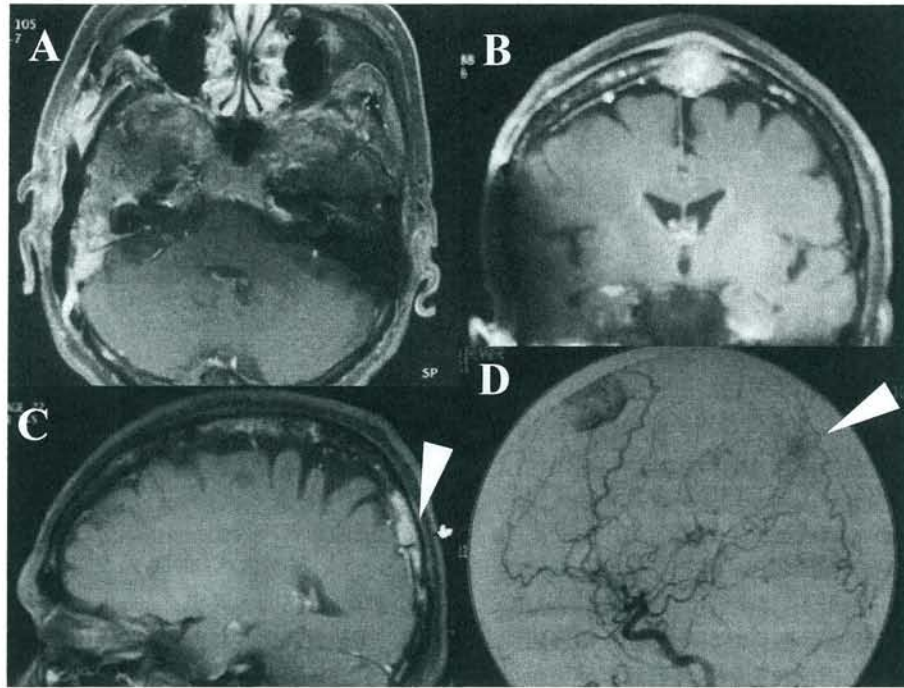


Fig.4

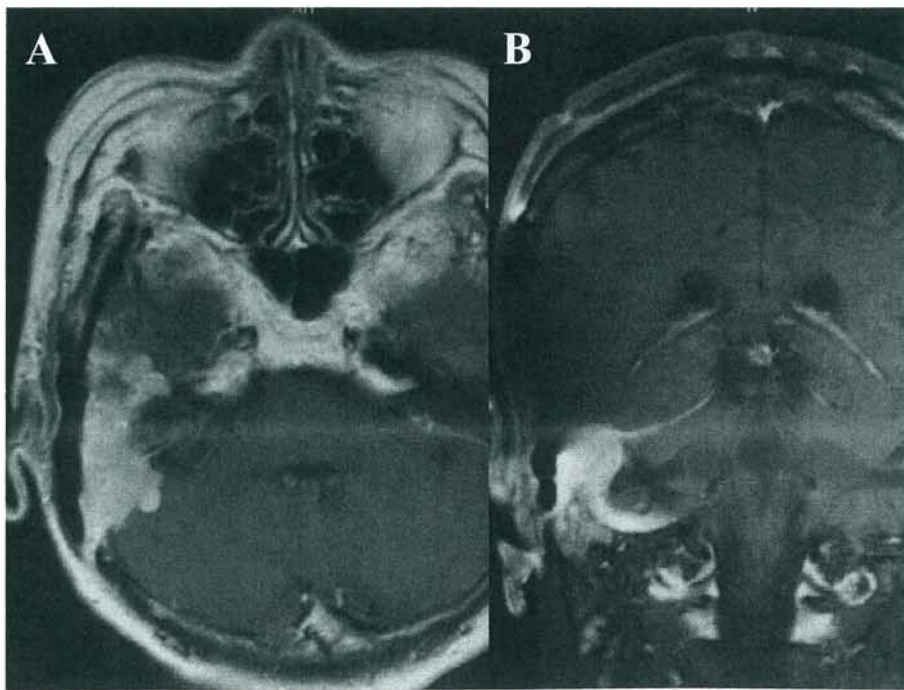


Fig.5

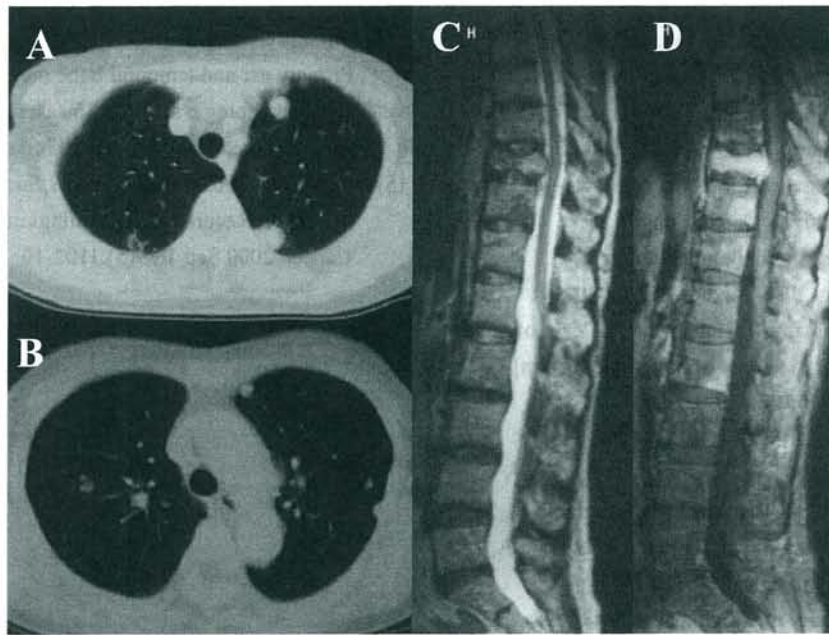


Fig.6

【考察】

atypicalおよびanaplastic meningiomaを合わせた malignant meningiomaの5年生存率は67.8%であるが¹³⁾、短期間に再発することが多く治療に難渋することが多い¹²⁾。

一般にmeningiomaはarachnoid cap cellから発生し¹⁵⁾、arachnoid cap cellの存在しない部位に発生するmeningiomaはectopic meningiomaとされる¹⁾。その中でも頭蓋骨に主座を置くものはintraosseous meningiomaとされるが、頭蓋骨内に発生母地を有するprimary intraosseous meningiomaと、頭蓋骨に浸潤したsecondary intraosseous meningiomaとに分類される⁷⁾。本症例では、頭蓋骨、錐体骨の破壊所見と側頭葉の圧迫は著明であったが、脳表はintactであったため腫瘍の主座は頭蓋骨であるprimary intraosseous meningiomaと考えている。Intraosseous meningiomaの病理所見はWHO分類grade Iであることが多い⁷⁾、頭蓋骨への浸潤が必ずしも悪性度を示すものではない⁶⁾。Thompsonらはtemporal bone meningiomaの病理所見も通常の頭蓋内のmeningiomaと同様の傾向を示し、meningothelialが多いと報告している¹⁴⁾。本症例はmalignant meningiomaに矛盾しない病理所見であり、稀な症例であった。

本症例は術前精査で頭部、副腎、肺、脊椎に病巣があり、原発病変と転移巣の決定が困難であった。頭部病変が原発巣であればosteosarcomaのようなosteogenic tumorを疑う。また、血中アドレナリン値が高値であったことから副腎病変を原発巣と考えればpheochromocytomaを疑うが、その頭蓋骨転移は稀である。また、MIBGシンチグラフィでは頭部、肺に

は明らかな集積がなく(pheochromocytomaの肺転移は必ずしもMIBGシンチグラフィで集積を示さない^{3,11)}との報告がある)、両者の合併も疑われたため、治療方針の決定や術前診断が困難でもあった。肺原発のmeningiomaの報告も散見されるが^{5,8)}、本症例では肺病変が化学療法に奏功せず、他の病変よりも大きく単発であったことも考慮すると、初回に手術をした右側頭骨/錐体骨病変が原発病変であり、肺、脊椎に転移したと考えている。一般に遠隔転移は悪性腫瘍の特徴であるが、meningiomaの遠隔転移は稀ながら報告されており、meningiomaではWHO grade Iでも遠隔転移を時に認めることがある⁴⁾。Meningiomaの約0.1%に遠隔転移を認め²⁾、転移症例のうち60%強が肺転移であると報告されている⁹⁾。遠隔転移の経路は血行性転移で術後に多いと報告されているが^{4,10)}、本症例では初診時から遠隔転移を認めていたことも本症例の悪性度を象徴している。

また、頭部腫瘍摘出後にmalignant meningiomaに対して放射線加療も考慮したが、pheochromocytomaの外科的加療、化学療法に時間を要したため長期入院を強いられることとなった。結果として患者のmeningiomaの治療への意欲が薄れ、放射線加療を施行しなかった。Malignant meningiomaの術後照射に関しては一定した見解はないが¹²⁾、本症例では初回手術後1年以内に再発していることから、積極的な術後照射を考慮すべきであったと考えている。病理所見に加え、多臓器に多発性に転移、再発を繰り返している点で臨床経過も悪性であり、治療に難渋した症例であった。

【文献】

- 1) Crawford TS, Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO. Primary intraosseous meningioma. Case report. *J Neurosurg.* 1995 Nov;83(5):912-5.
- 2) D' Aiuto M, Veronesi G, Pelosi G, Presicci PF, Ferraroli GM, Gasparri R, Spaggiari L. Two-year survival after multiple bilateral lung metastasectomies for cranial meningioma. *Ann Thorac Surg.* 2005 Sep;80(3):1129-30.
- 3) Fujimoto T, Nishiyama T, Hanaoka K. [A case of ectopic pheochromocytoma of pulmonary origin] *Masui.* 2004 May;53(5):537-9.
- 4) 船田信顕. 髄膜腫. *病理と臨床.* 2004;22(10):1023-30.
- 5) Kaneda Y, Miyoshi T, Hiratsuka M, Yamamoto S, Kato F, Maki K, Hayashi H, Shiraishi T, Iwasaki A, Iwasaki H, Nabeshima K, Shirakusa T. [Primary pulmonary meningioma; report of a case] *Kyobu Geka.* 2005 Jun;58(6):512-5.
- 6) Louis DN, Budka H, von Deimling A. Meningiomas. In: Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology and genetics Tumours of the nervous systems.* Lyon. IARC. 1997; p 134-41.
- 7) Nanto M, Tsuji N, Miki J, Tanaka S, Uematsu Y, Itakura T. [A case of intraosseous meningioma with extracranial progression having difficulty in making a preoperative diagnosis] *No Shinkei Geka.* 2005 Jan;33(1):51-6.
- 8) Picquet J, Valo I, Jousset Y, Enon B. Primary pulmonary meningioma first suspected of being a lung metastasis. *Ann Thorac Surg.* 2005 Apr;79(4):1407-9.
- 9) Sato M, Matsushima Y, Taguchi J, Kanai N, Hanada M, Hayakawa T. [A case of intracranial malignant meningioma with extraneural metastases] *No Shinkei Geka.* 1995 Jul;23(7):633-7.
- 10) Shuangshoti S, Hongsaprabhas CH, Netsky MG. Metastazing meningioma. *Cancer* 1970;26:832-41
- 11) Takehara K, Miyata Y, Matsuo M, Sakai H, Minami Y, Kanetake H. [A case of malignant pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease] *Hinyokika Kyo.* 2001 Apr;47(4):257-60.
- 12) 高橋潤, 橋本信夫. Meningioma. In: 橋本信夫, 編. *脳神経外科臨床指針.* 東京. 中外医学社. 2002; p. 325-32.
- 13) The committee of brain tumor registry of Japan. Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993). 10th ed. *Neuro Med Chir Supplement.* 2000: 40-5
- 14) Thompson LD, Bouffard JP, Sandberg GD, Mena H. Primary ear and temporal bone meningiomas: a clinicopathologic study of 36 cases with a review of the literature. *Mod Pathol.* 2003 Mar;16(3):236-45.
- 15) Yamasaki F, Yoshioka H, Hama S, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K. Recurrence of meningiomas. *Cancer.* 2000 Sep 1;89(5):1102-10.

第31回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 日本医科大学付属第二病院 脳神経外科
高橋 弘

- 主 題
- 1) 悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫
 - 2) 治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例
 - 3) 診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍

日 時 : 平成 18 年 4 月 1 日 (土) 14:00~18:40

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㈱ 03-3237-5560

プログラム

I 悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫 Part I (発表 7分 討論 4分) 14:00~15:10
座 長 日本医科大学付属第二病院 脳神経外科 高橋 弘

- 1) Glioblastoma に対する薬剤感受性に基づいた個別化治療
千葉大学大学院医学研究院 脳神経外科学¹⁾、千葉大学大学院医学研究院 病態病理学²⁾、
千葉県がんセンター研究局 化学療法部³⁾ 岩立康男¹⁾、松谷智朗¹⁾、永井雄一郎²⁾、藤本修一³⁾、佐伯直勝¹⁾
- 2) ダカルバジンを加えた新規化学療法その後
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、南村謙三、小林弘明、大村朋子、豊岡輝繁、鈴木隆元、大貫 明、
加藤 裕、都築伸介、島 克司
- 3) 悪性神経膠腫に対する double-dose/tandem VA (VCR+ACNU) 療法の試み
自治医科大学 脳神経外科¹⁾ 自治医科大学大宮医療センター脳神経外科²⁾
五味 玲¹⁾、山口 崇¹⁾、永井 睦¹⁾、鈴木 尚¹⁾、篠田宗次²⁾、渡辺英寿²⁾
- 4) 悪性星細胞腫における細胞周期関連遺伝子のメチル化
日本大学医学部 脳神経外科 太田 隆、谷地一成、荻野暁義、小峰千明、横山貴一、福島崇夫、渡辺学郎、
吉野篤緒、片山容一
- 5) oligodendroglial tumor に対する PAV 療法の治療成績
横浜市立大学 脳神経外科 菅野 洋、川崎 隆、田邊 豊、東田哲博、坂田勝巳、山本勇夫
- 6) oligodendroglioma における抗 olig2 抗体による染色性と病態について
東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生、田中雅彦、丸山隆志、村垣善浩、坂寄隆司、堀 智勝

<休 憩>

II 特別講演 15:20~16:10
座 長 日本医科大学 脳神経外科 寺本 明

『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 先生

III 悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫 Part II (発表 7分 討論 4分) 16:10~17:05
座 長 東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科 村垣善浩

- 1) 悪性グリオーマに対する Tomotherapy Hi・Art System を用いた定位放射線治療の経験
—¹¹C-methionine PET に基づいた線量計画の作成—
木沢記念病院 脳神経外科¹⁾ 岐阜大学大学院医学研究科神経統御学講座 脳神経外科学部門²⁾
木沢記念病院 放射線科³⁾ 三輪和弘¹⁾、中山則之¹⁾、上田竜也¹⁾、横山和俊¹⁾、篠田 淳¹⁾、矢野大仁²⁾、
岩間 亨²⁾、松尾政之³⁾
- 2) 悪性グリオーマに対する光線力学的治療の展望 ~新規光感受性物質 Laserphyrin を用いた経験から~
東京医科大学医学部 脳神経外科¹⁾、早稲田大学理工学部²⁾ 秋元治朗¹⁾、原岡 襄¹⁾、會沢勝夫²⁾

3) 多中心性 Glioma に対する画像上全摘出術の意義

東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野/脳神経外科
村垣善浩、丸山隆志、久保長生、伊関 洋、高倉公朋、堀 智勝

4) 脳腫瘍手術における白質線維モニタリング

日本医科大学脳神経外科 山口文雄、足立好司、高橋 弘、寺本 明

5) Proton Magnetic Resonance Spectroscopy による脳室内腫瘍の診断

筑波大学大学院人間総合科学研究科 機能制御医学 脳神経外科学¹⁾、先端応用医学 放射線医学²⁾
柴田 靖¹⁾、川村 拓¹⁾、阿武 泉²⁾、片山 亘¹⁾、中村和弘¹⁾、松田真秀¹⁾、室井 愛¹⁾、山本哲哉¹⁾、
高野晋吾¹⁾、坪井康次¹⁾、松村 明¹⁾

<休憩>

IV 治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例

(発表7分 討論4分)

17:15~18:00

座長 防衛医科大学校

脳神経外科

苗代 弘

1) くも膜下出血様症状で発症しテント下脳槽に広く進展した傍鞍部腫瘍の一手術例

医療法人 社団 松弘会 三愛病院 脳神経外科 牛渡一盛、済陽輝久

2) 傍鞍部伸展の著しい下垂体腺腫の治療

防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、南村謙三、小林弘明、大村朋子、豊岡輝繁、小野健一郎、長田秀夫、
大谷直樹、鈴木隆元、大貫 明、加藤 裕、都築伸介、島 克司

3) トルコ鞍上部近傍腫瘍における外科的治療の課題

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科¹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院脳神経外科²⁾、
川崎市立多摩病院脳神経外科³⁾ 吉田泰之³⁾、吉田 浩²⁾、酒井晃治²⁾、小野寺英孝²⁾、田口芳雄²⁾、
千川芳弘³⁾、田中克之¹⁾、橋本卓雄¹⁾

4) Xanthogranuloma of the sellar region の小児例

日本医科大学 脳神経外科 石井雄道、田原重志、竹井麻生、寺本 明

V 診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍

(発表6分 討論3分)

18:00~18:40

座長 日本医科大学

脳神経外科

足立好司

1) dissemination をきたし診断に苦慮した spinal malignant glioma の1例

昭和大学医学部 脳神経外科 村上幸三、泉山 仁、今泉陽一、福田 直、小林信介、阿部琢巳

2) 診断に困難をきわめた鞍上部 germinoma 症例の検討

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、宮島良輝、藤井清孝

3) 定位放射線療法が著効した骨肉腫の転移性脳腫瘍の一例

神奈川県立がんセンター 脳神経外科 佐藤秀光、林 明宗

4) 頭蓋骨、肺、胸椎に多発性に再発を繰り返した anaplastic meningioma の1例

平塚市民病院 脳神経外科¹⁾ 慶應義塾大学医学部 脳神経外科²⁾ 慶應義塾大学医学部 病理学教室³⁾
林 拓郎¹⁾、吉田一成²⁾、亀山香織³⁾

*参加費として、受付で1,000円頂きます

*ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます

共催：ニューロ・オンコロジーの会
日本化薬株式会社

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第32回)

第1回	開催日	H3.4.13(土)
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ演題	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療(熊本大脳神経外科・生塩之敬)
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開(国立がんセンター研究所・口野嘉幸)
第2回	開催日	H3.12.14(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断－脳放射線壊死との鑑別に於いて－(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法の進歩－基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床－今後の展開(東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
	第6回	開催日
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)
教育講演		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)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫(関西医科大学脳神経外科・河本圭司)
	教育講演	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)
	教育講演	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
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)
教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 - 各施設のプロトコールについて -
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄外腫瘍の治療の問題点について...特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について... (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	癌化学療法の分子標的 - 耐性とアポトーシス - (東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み
特別講演	変異型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療(慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)	
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次・増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ gradeⅢ の治療方針
特別講演	アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)	
第17回	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
	特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法(熊本大学脳神経外科・河内正人)
第18回	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍(1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
特別講演	悪性リンパ腫の治療 - 自施設の経験を中心に - (神奈川県立がんセンター第四内科・児玉文雄)	
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	テーマ演題	その他、最近経験した興味ある症例について
	特別講演	神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構(千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)

第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現況(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み(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—
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)	
第25回	開催日	H15.4.12(土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
教育講演	「血管新生における低酸素応答転写因子HIF-2 α の機能解析」 (筑波大学基礎医学系、先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修)	
第26回	開催日	H15.12.13(土)
	世話人	防衛医科大学校脳神経外科 苗代 弘
	テーマ演題	悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
	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 渋井 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)
第32回	開催日	H18.12.2(土)
	世話人	昭和大学医学部脳神経外科 泉山 仁
	テーマ演題	悪性グリオーマに対するtemozolomideの有用性・将来性(temozolomide以外の新たな治療法も含めて)
	テーマ演題	悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況
	テーマ演題	診断・治療に難渋した間脳下垂体腫瘍および稀な症例報告
	特別講演	『悪性脳腫瘍に関する最新のMRI診断』 (Department of Radiology, University of Iowa Hospitals & Clinics Assistant Professor 森谷 聡男)

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

第1条 本会は、ニューロ・オンコロジーの会 (Neuro-Oncology Conference) と称する。

第二章 目的および事業

第2条 本会は、脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の診断と治療の向上とわが国における neuro-oncology の発展を目的とする。

第3条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。

- (1) 研究会の開催
- (2) 研究会発表記録等の出版、発行
- (3) 関連学術団体との連絡および協力
- (4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

第三章 会員

第4条 本会は、会員および賛助会員によって構成される。

- (1) 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師および医療従事者とする。
- (2) 賛助会員は、本会の目的に賛同する個人または団体とする。

第四章 世話人会及び役員

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

代表世話人	若干名
世話人	若干名
会計	1名
会計監事	1名

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8条 研究会は、各回毎“テーマ”を決め、以下の内容にて行う。

- (1) 症例検討
- (2) 基礎および臨床研究
- (3) 教育講演または特別講演

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を2,000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18年12月2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12月2日

世話人	施設
秋元 治朗（会計）	東京医科大学付属病院
泉山 仁	昭和大学医学部附属病院
大里 克信	千葉県がんセンター
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	筑波大学医学部附属病院
松野 彰	帝京大学ちば総合医療センター
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	帝京大学医学部附属病院
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31回ニューロ・オンコロジーの会が終了し、Neuro-Oncology Vol 16, No1ができました。

第31回は2006年4月に開催されました。会長は日本医科大学付属第二病院(現日本医科大学武蔵小杉病院)脳神経外科 高橋弘先生でした。寺本明教授の座長による特別講演は『腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発』と題して、国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長 青木一教先生に御願いをいたしました。

このニューロ・オンコロジーの会がこの様に継続的に会を重ねられるのも皆様の脳腫瘍に対する熱意のおかげで有ります。関東地区に置ける脳腫瘍関係の研究会は多数有りますが、今後も可能な限り本会は継続させていただきます。

悪性脳腫瘍の診断は進歩しておりますが、治療に関してはまだまだ多くの問題が有ります。最近、テモゾロマイドという新薬がオーファンドラッグとして承認されましたが、これから本剤に対する検証も必要となります。皆様とニューロ・オンコロジーの分野で意見が共有されることを望みます。

第32回は2006年12月2日に昭和大学医学部 脳神経外科 泉山仁先生の会長のもとですで開催されました。多数の先生方のご出席ありがとうございました。現在、第32回の冊子も編集中です。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 16 No 1. 2006

2006年12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)