

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2006. vol 16. No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2006. vol 16. No 2

主題

“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)”

“悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況”

“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”

第32回 ニューロ・オンコロジーの会 (2006,12)

【目次】

はじめに 研究会会長 昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁

I 総説

Imaging of glioblastoma multiforme: Typical and atypical presentations and their pathologic basis 2
Department of Radiology, University of Iowa Hospitals and Clinics 森谷 聡男

II 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)

JCOG0305 臨床試験について ACNU vs ACNU+PCZ 12
国立がんセンター中央病院 脳神経外科 成田善孝 ほか

再発悪性グリオーマに対する Temozolomide の有用性:
再発退形成性星細胞腫に対する第2相臨床試験の結果をふまえて 15
埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 三島一彦 ほか

Temozolomide の使用経験 (17症例の初期成績と副作用) 21
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか

高齢者 Glioblastoma に対する Temozolomide の使用経験 23
昭和大学医学部 脳神経外科 桑名亮輔 ほか

再発悪性神経膠腫に対する Temozolomide 単独療法の治療成績 26
杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄 ほか

悪性脳腫瘍細胞に対する Temozolomide(TMZ)の抗腫瘍効果の検討 30
名古屋大学 環境医学研究所 生体適応防御研究部門 脳生命科学 神澤孝夫

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (AG1478) による悪性グリオーマ治療の可能性について 34
—In-vitro と In-vivo による検討—
弘前大学医学部 脳神経外科 浅野研一郎 ほか

膠芽腫患者に対する自家腫瘍ワクチンを用いた多施設共同臨床研究
オープンラベル臨床第 I/IIa 相多施設共同試験 40
東京女子医科大学大学院 先端生命医学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩 ほか

悪性神経膠腫における MGMT 遺伝子のメチル化と個別化化学療法 44
日本大学医学部 脳神経外科 渡邊学郎 ほか

III 悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況

| | |
|--|----|
| 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する放射線治療回避の取り組み | 48 |
| 静岡がんセンター 脳神経外科 堀口聡士 ほか | |
| 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する ESHAP 療法の治療成績 | 51 |
| 横浜市立大学附属病院 脳神経外科 岡村 泰 ほか | |
| Oculocephalic lymphomatosis 第2報 High dose methotrexate の治療効果について | 56 |
| 東京医科大学医学部 脳神経外科 秋元治朗 ほか | |
| 当院における中枢神経原発悪性リンパ腫治療の新たな取り組み | 63 |
| 筑波大学臨床医学系 脳神経外科 中村和弘 ほか | |
| 脳原発悪性リンパ腫に対する MTX 大量動注療法の治療成績と今後の課題 | 69 |
| 神奈川県立がんセンター 脳神経外科 林 明宗 ほか | |
| 再発中枢神経系リンパ腫に対する second line PAV 療法 | 74 |
| 杏林大学医学部 脳神経外科 小林啓一 ほか | |
| 頭蓋内腫瘍性病変の鑑別診断における ¹²³ I-Iodoamphetamine SPECT の有用性 | 78 |
| 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科学 秋本 学 ほか | |

IV 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

| | |
|--|----|
| 多発する脳出血にて発症した multiple myeloma の1例 | 81 |
| 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 和久井大輔 ほか | |
| 診断・治療に難渋している小脳テント腫瘍の一例 | 86 |
| 旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明 | |
| Clear cell meningioma の二症例 | 93 |
| 慶應義塾大学医学部 脳神経外科 大場茂生 ほか | |
| MRIで著明な蝶形骨洞粘膜肥厚と液体貯留を認めた下垂体卒中の1例 | 98 |
| 防衛医科大学校 脳神経外科 前田大介 ほか | |

はじめに

このたび2006年12月2日に「第32回 ニューロ・オンコロジーの会」を主催させていただき、皆様のいつも通りの活発なご討論ご助言を賜り、この会を盛会裏に終えることができました。あらためて参加していただいた皆様に深くお礼申し上げます。

本邦でも新薬テモゾラマイドが承認申請され、有用性や将来性が期待されるところであります。当会におきましても、「悪性グリオーマに対する新薬の有用性・将来性」を第1の主題に挙げさせていただきました。この主題に関しては10題という多くの演題を頂き、実際の使用経験に基づき、賛否いずれの立場からも、活発なご発表、ご討論を展開していただき大変に実り多いセッションとなりました。第2の主題に「悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況」について7題の演題を頂き、high dose MTX therapyが普及した最近の10年間を振り返り、その有効性だけでなく問題点についても十分に討論出来たと考えております。第3は本会の原点ともいえる、診断・治療に難渋された間脳下垂体腫瘍または珍しい症例報告に6題の演題を頂き、期待どおりのニューロ・オンコロジーの会ならではの症例報告でありました。

特別講演には、神経放射線分野において目覚ましい活躍をされている森谷聡男先生を米国よりお招きして、悪性脳腫瘍に関する最新のMRI診断について貴重な講演をいただき、感銘いたしました。お忙しい中を来日していただき感謝しております。ますますのご活躍を期待しております。

本会にてご発表いただいた23題の一般演題と特別講演が、会員の皆様にとってこれからの悪性脳腫瘍治療に少しでも貢献出来ることを心から願っております。この会もすでに32回を数え16年の伝統をもつ会に発展してきました。私自身はこの会に育てていただいたという感謝の気持ちで一杯です。今後ますます本会が発展することを祈念いたします。

最後に、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申し上げます。

第32回 ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長
昭和大学医学部 脳神経外科

泉山 仁

Imaging of glioblastoma multiforme : Typical and atypical presentations and their pathologic basis

アイオワ大学 放射線科¹⁾、アイオワ大学 病理科²⁾、
ロチェスター大学 放射線科³⁾、ロチェスター大学 病理科⁴⁾、昭和大学 放射線科⁵⁾

森谷 聡男¹⁾、ウェンディー スモーカー¹⁾、パトリシア カービー²⁾、
岡 正樹³⁾、扇谷 芳光³⁾、バーバラ ジャーミン⁴⁾、清野 哲孝⁵⁾

Department of Radiology, University of Iowa Hospitals and Clinics¹⁾
Department of Pathology, University of Iowa Hospitals and Clinics²⁾
Department of Radiology, University of Rochester Medical Center³⁾
Department of Pathology, University of Rochester Medical Center⁴⁾
Department of Radiology, Showa University School of Medicine⁵⁾

Toshio Moritani¹⁾, Wendy RK Smoker¹⁾, Patricia Kirby²⁾,
Masaki Oka³⁾, Yoshimitsu Ohgiya³⁾, Barbara I Germin⁴⁾, Tetsutaka Seino⁵⁾

【Introduction】

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most common malignant primary brain tumor. Despite advances in microneurosurgery, radiation therapy, chemotherapy, and advances in imaging, only 10% of patients will survive 3 years following diagnosis¹⁾. Recent molecular and genetic approaches have provided dramatic insights into glioma biology, including genetic alterations in tumorigenesis; primary (de novo) or secondary GBM and molecular mechanisms of angiogenesis²⁻⁴⁾.

We demonstrate various usual and unusual imaging findings of GBM, including diffusion tensor/perfusion imaging and MR spectroscopy. Pathologies include primary and secondary GBM, gliomatosis cerebri with GBM, multifocal/multicentric GBM, gliosarcoma, giant cell GBM, congenital GBM, and GBM associated with multiple sclerosis and old brain contusion. We also illustrate GBM histology.

【Primary and Secondary GBM】

Primary GBM, the more common type of GBM, usually occurs among older patients (mean age 55 yrs). The prognosis of patients with primary GBM is worse than that for patients with secondary GBM. Primary GBM is characterized by epidermal growth factor receptor (EGFR) overexpression (60%) / amplification (40%) in ch7p, and other chromosome abnormalities (PTEN ch10q, MDM2 mutations, p16 deletion in 9p21, LOH in ch10) (Fig.1).

GBM cells are usually small and undifferentiated.

Secondary GBM usually occurs among younger patients (mean age 40 yrs), and frequently results from histologic progression of lower grade diffuse or anaplastic astrocytomas. It contains TP53 mutations (65%) and subsequent allelic loss of ch19q and 10q. Secondary GBM with oligodendroglial components (GBMO) is transformed from astrocytic components of oligoastrocytoma (LOH, p16, EGFR), although other possibilities have been suggested in the literatures^{1,3)} (Fig.1).

Malignant transformation to GBM has also been reported to occur from ganglioglioma (p16)⁵⁾, pleomorphic xanthoastrocytoma⁶⁾ and gliomatosis cerebri (Fig.2). GBM variants include giant cell GBM (de novo, TP53 mutations, PTEN) and gliosarcoma (primary or secondary). In secondary GBM, sequential imaging studies can show prior low grade or anaplastic tumor or residual components. These components can be proven pathologically. Secondary GBM and GBMO have relatively better prognoses and respond to radiation and chemotherapy.

【CT and Conventional MRI】

CT and MRI have both been used for anatomic imaging of GBM. Typical MR findings consist of single or multiple enhancing necrotic masses with surrounding vasogenic edema (Fig.3), often involving the internal capsules, fornix, anterior commissure, optic tract/radiation, and corpus callosum (Fig.4) with symmetric (butterfly

GBM) or asymmetric white matter involvement. Associated brain herniation, and intratumoral calcifications and hemorrhage are often associated (Fig.5). Leptomeningeal, dural and ependymal enhancement are sometimes noted, often associated with intracranial dissemination (Fig.6,7)⁷. Venous sinus involvement can occur, but is rare (Fig.8).

Posterior fossa GBM (cerebellum and brainstem) and spinal cord GBM are rare (Fig.9)⁸. Spinal cord GBM usually carries a poor prognosis⁹. MRI can delineate secondary GBM components within, or adjacent to, low grade or anaplastic tumor components (Fig.10-16).

Fig 1.

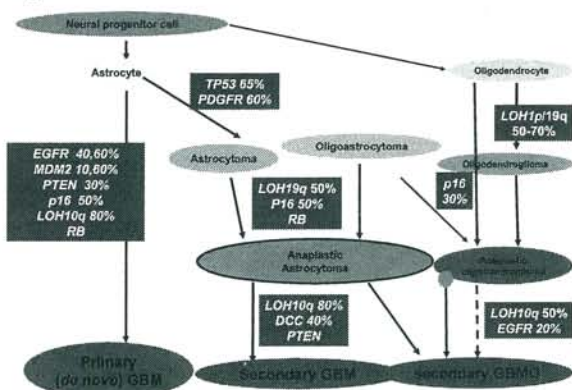


Fig 2.

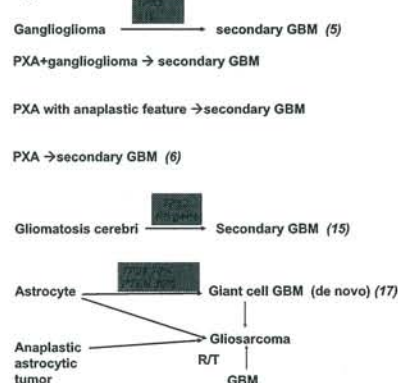


Fig 3. Primary GBM with a single mass and edema. 61 year-old female with mental status changes. MRI shows an inhomogeneous enhancing mass with prominent surrounding vasogenic edema. On pathology, GBM cells appear small and undifferentiated.

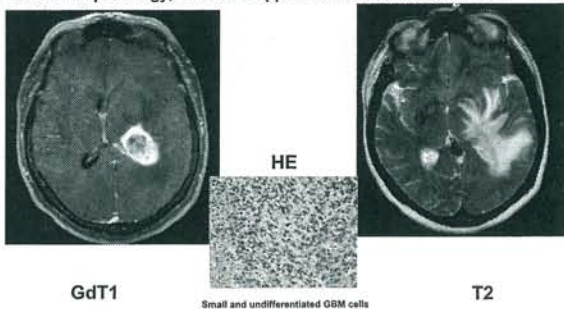


Fig 4. Primary GBM with corpus callosum involvement. 58 year-old female with mental status changes. Multiple enhancing lesions are seen throughout the corpus callosum. The primary tumor is located in the right parieto-occipital white matter.

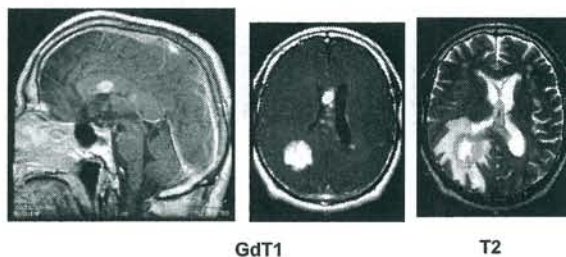


Fig 5A. 55 yo F decreased mental status, confusion, weakness

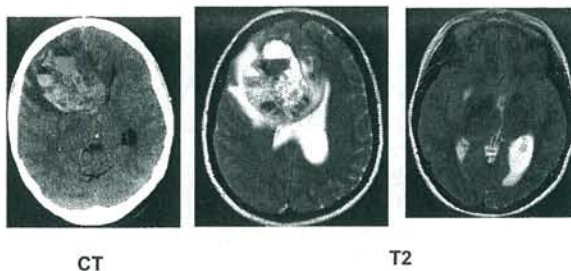
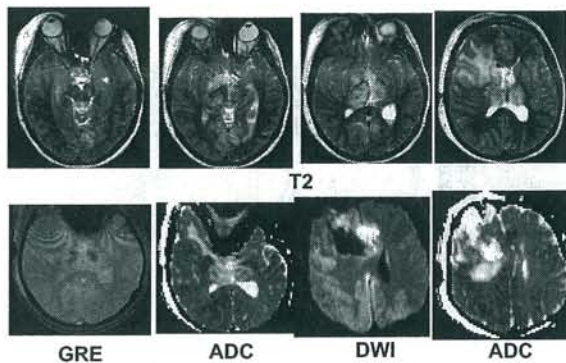


Fig 5B. Post-op



Dx. Central brain hernia due to hemorrhagic GBM and hypoxic ischemic encephalopathy

Fig 6. Leptomeningeal extension of multifocal GBM. 54 year-old male. Sagittal GdT1 shows necrotic mass in the left parietal region, with associated prominent leptomeningeal enhancement, which extends to another small necrotic mass. Pathology shows leptomeningeal tumor infiltration.

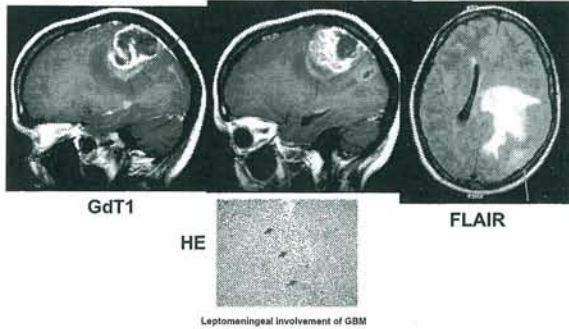


Fig 7. Dural involvement by GBM. 67 year-old male. T2 and T1WIs show a hemorrhagic and necrotic mass in the left frontal lobe. GdT1 shows an enhancing dural tail.

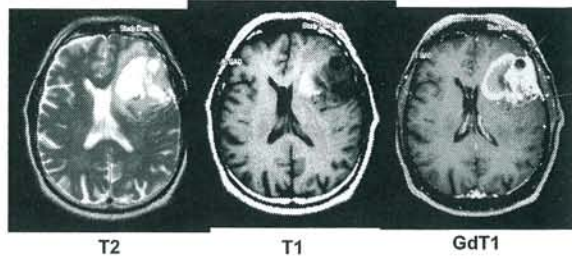


Fig 8. Subacute phase thrombosis in the superior sagittal sinus and hemorrhage due to invasion of glioblastoma multiforme.

57 year-old female with glioblastoma multiforme. FLAIR shows hemorrhagic mass lesions with surrounding edema in the occipital lobes bilaterally. Sagittal Gd-T1WI shows enhancing tumors invading the superior sagittal sinus causing thrombosis. Sagittal T1WI shows superior sagittal sinus thrombosis as hyperintense, consistent with subacute phase thrombi.

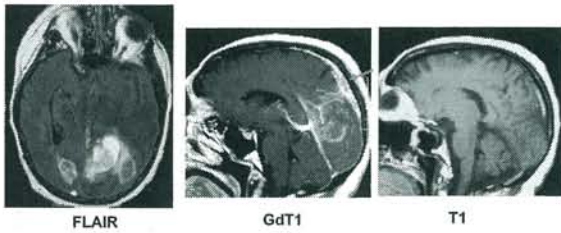
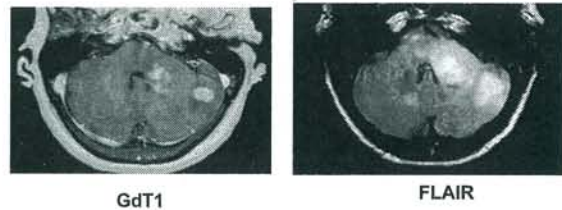


Fig 9. Multifocal cerebellar and brainstem GBM. 76 year-old female. Multiple partially necrotic enhancing masses are noted in the left side of the pons, left middle cerebellar peduncle and left cerebellar hemisphere.



cf. Pontine GBM: ventral, children, primary

Fig. 10 Secondary GBM from low grade astrocytoma.

26 year-old male. MRI shows a non-enhancing mass, representing low grade astrocytoma (a) in the left frontal lobe 3 years prior to the occurrence of GBM. 4 year follow-up postoperative MRI shows inhomogeneously enhancing masses with edema representing recurrent GBM (b).

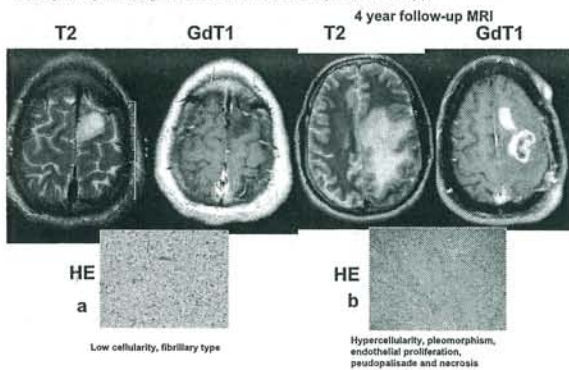


Fig 11. Secondary GBMO from mixed oligoastrocytoma, 35 M

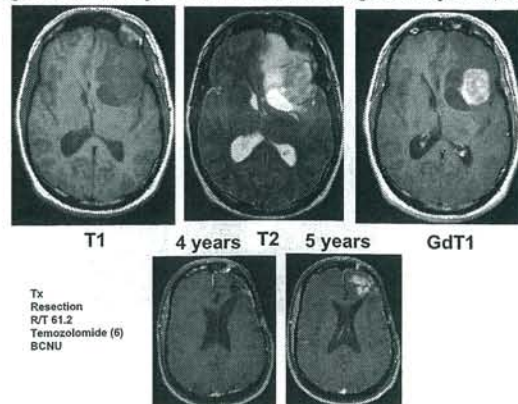


Fig 12. Secondary GBMO from anaplastic oligodendroglioma 45 year-old female.

MRI shows a slightly enhancing mass biopsy proven to be anaplastic oligodendroglioma (a) in the right frontal lobe 2 years prior to the occurrence of GBM. 2 year's follow-up MRI shows multiple enhancing mass lesions proven to be GBM (b).

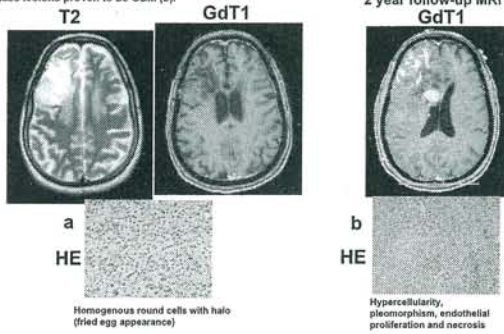


Fig 13. Secondary GBMO from anaplastic oligodendroglioma 26 y M (high grade glioneuronal tumor with oligodendroglial and neuroblastic features, LOH1p19q)

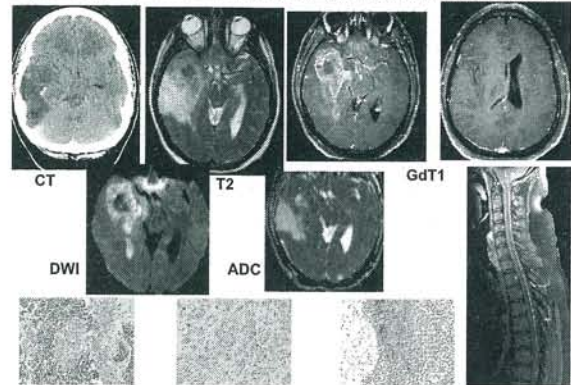


Fig 14. Secondary GBM from ganglioglioma 27 y F

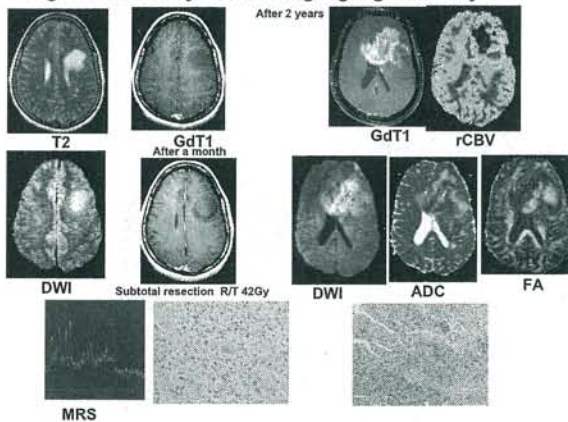


Fig 15. GBM secondary to ganglioglioma and pleomorphic xanthoastrocytoma with neurofibromatosis type 1. 35 year-old male with a history of neurofibromatosis type 1. MRI shows an enhancing mass surrounded by non-enhancing components in the right frontal lobe. The pathology of the tumor was proven by biopsy to be pleomorphic xanthoastrocytoma and ganglioglioma. 10 mo follow-up MRI shows increased size of the tumor, pathologically proven GBM.

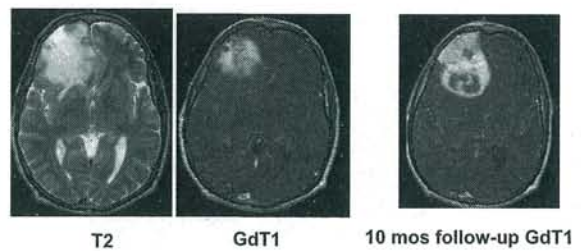
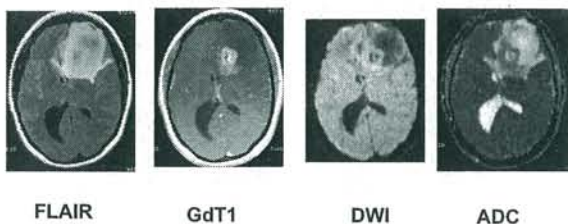


Fig 16. Secondary GBMO from mixed glioma with Li-Fraumeni syndrome, 26 y F

Father: melanoma/sarcoma/unknown origin carcinoma (53)
 Brother: rhabdomyosarcoma (2)
 Sister: adrenal carcinoma (6)



[GBM and Syndromes]

Primary or secondary GBM can occur in association with several syndromes, often associated with genetic mutations.

- 1) Neurofibromatosis 1 (Fig.15)
 mutations of NF1 gene (17q) astrocytoma
- 2) Tuberous sclerosis
 mutations of TSC1 and 2 (9q) giant cell astrocytoma
- 3) Turcot's syndrome
 replication error and p53 mutations (3q, 5q) colorectal and brain tumors
- 4) Li-Fraumeni syndrome (Fig.16)
 p53 mutations (17p), 6 tissue type tumors (brain, breast, bone, adrenal, soft tissue and leukemia)
- 5) Familial gliomas (Fig.25)
 5% of all gliomas (1p, 4q, 6q, 15q, 22q?)

【Diffusion-Weighted Imaging】

Solid components of GBM are typically hyperintense on DWI with slightly decreased or slightly increased ADC (Fig.17). Cystic necrotic components of GBM are usually hypointense on DWI with increased ADC. One of the important differential diagnoses is brain abscess in which cystic components are hyperintense on DWI with decreased ADC (Fig.18). Hypercellularity of solid tumors is the major determinant of the decreased ADC values (Fig.19). ADC values in GBM tend to be slightly higher than those in lymphoma¹⁰. Background vasogenic edema and micro-necrosis affect the DWI signal intensity and ADC values (Fig.20). Prominent decreased ADC can be observed in non-enhancing cystic components of GBM. Coagulative necrosis (tumoral ischemia)(Fig.21) and tumoral hemorrhage can cause decreased ADC. Decreased ADC in the non-enhancing solid portion of GBM can represent tumor cell infiltration(hypercellularity) and, possibly, cytotoxic edema due to tumoral ischemia, or excitotoxic injury due to high concentrations of excitotoxic amines (glutamate) released by GBM cells (Fig.22,23)^{11,12}.

【MR Spectroscopy】

MR spectroscopy often shows low NAA, with high choline, lactate and glutamine/glutamate (gln/glu) peaks in GBM¹³. MRS can also detect high choline, lactate and gln/glu peaks of tumor infiltration in surrounding white matter edema (Fig.24). The choline peak in the enhancing portion of the tumor is typically more than double the creatine peak, suggestive of high grade tumor (Fig.25). An elevated lactate peak is suggestive of high grade tumor with the exception-of pilocytic astrocytoma. An elevated gln/glu peak is suggestive of high grade tumor (Fig.26). MRS may be useful-for detection of recurrent tumors, differentiating them from postoperative changes or radiation necrosis based on choline and lipid peaks. However, MRS is still limited by low-spatial resolution compared to other MR sequences. MRS is sometimes suboptimal due to artifacts from skull/scalp, and from background vasogenic edema, necrosis, hemorrhage, etc.

Fig 17. 69 y F headache

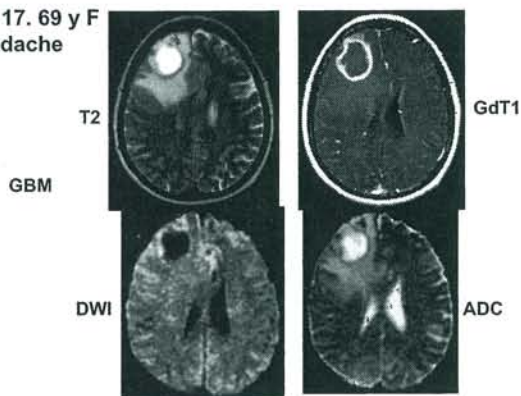


Fig 18 Bacterial brain abscess 7 y boy

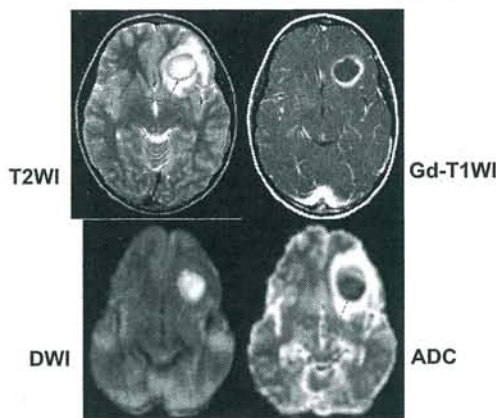


Fig 19. GBM secondary to anaplastic astrocytoma. 37 y F.

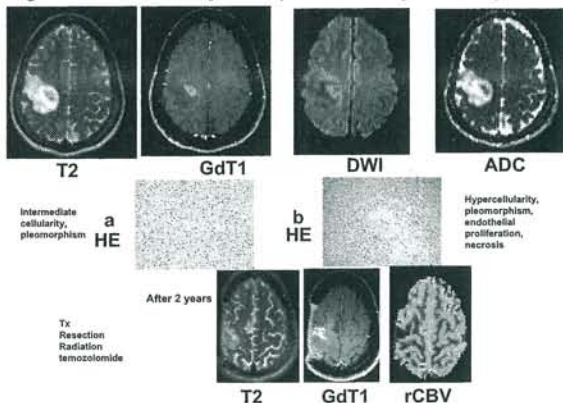


Fig 20. Primary GBM. 62 year-old male with headaches. Multiple enhancing lesions with surrounding edema are seen in the genu, left frontal white matter, and left insula with asymmetric involvement. DWI shows these lesions as high signal intensity associated increased ADC.

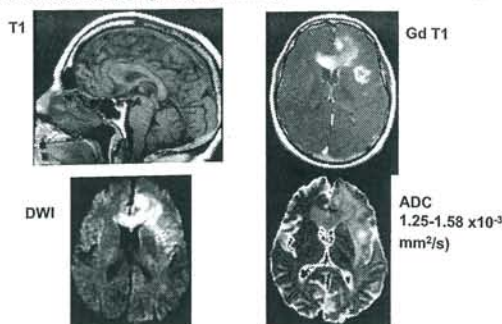


Fig 21. Butterfly primary GBM. 81 year-old male. Gd T1WI shows a butterfly-shaped enhancing necrotic mass. T2WI shows this lesion as hyperintense. DWI shows hyperintensity with decreased ADC ($0.67 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) within the necrotic area. This decreased ADC probably corresponds to coagulative necrosis due to ischemia in GBM.

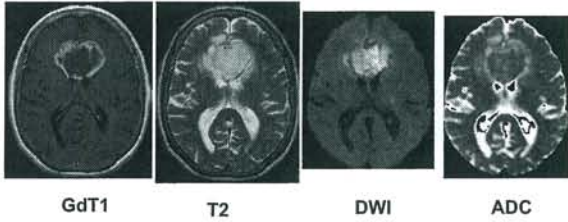


Fig 22. Cytotoxic edema with GBM cell Infiltration. 63 year-old male.

On initial MRI, a necrotic enhancing mass and non-enhancing lesion in the right frontoparietal regions are noted. The enhancing mass was resected. The non-enhancing white matter lesion is continuously high on DWI with prominent decreased ADC ($0.31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) on 3 mo follow-up MRI. 6 mo follow-up MR showed enhancing mass in this area. This pathology is presumably cytotoxic edema associated with GBM cell infiltration. Pathology of another patient shows cytotoxic edema associated with GBM cell infiltration.

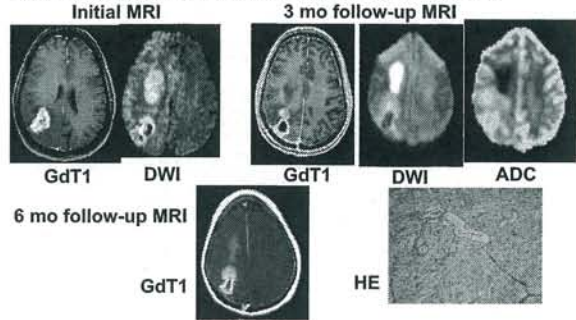


Fig 23. Vasogenic edema

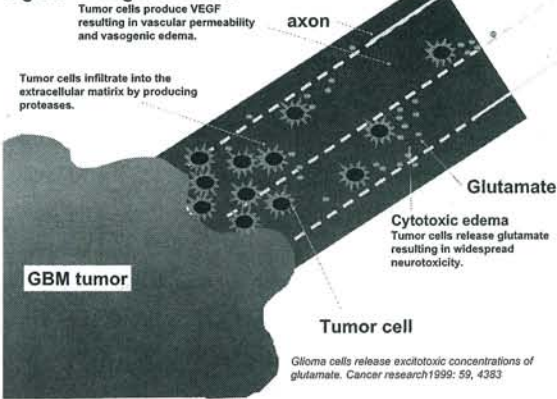


Fig 24. MR spectroscopy. 65 year-old female with primary GBM. Multivoxel MRS (TE=135 ms) shows abnormally high choline and lactate peaks in both an enhancing necrotic tumor and the surrounding edema. Thus, MRS is useful to delineate tumor infiltration in the surrounding edema.

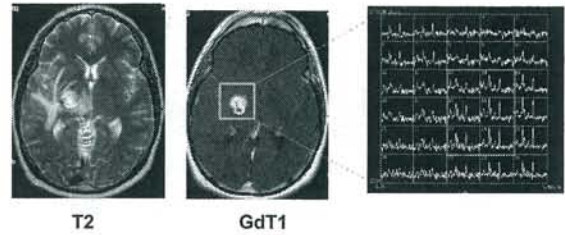


Fig 25. MR spectroscopy. 51 year-old female with family history of GBM (familial glioma). Single-voxel MRS (TE=135 ms) shows a very high choline peak in inhomogeneously enhancing tumor, consistent with GBM. However, non-enhancing cortical lesion shows normal pattern of MRS peaks. MRS seems to be useful to differentiate GBM from adjacent pathology which may include low grade or anaplastic glioma, or other pathologies such as cortical dysplasia or MS plaques.

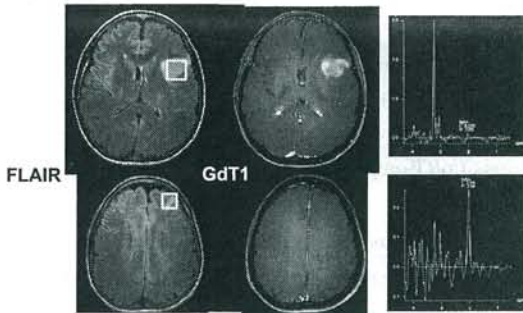


Fig 26A. Gliomatosis cerebri. 70 year-old male with seizures.

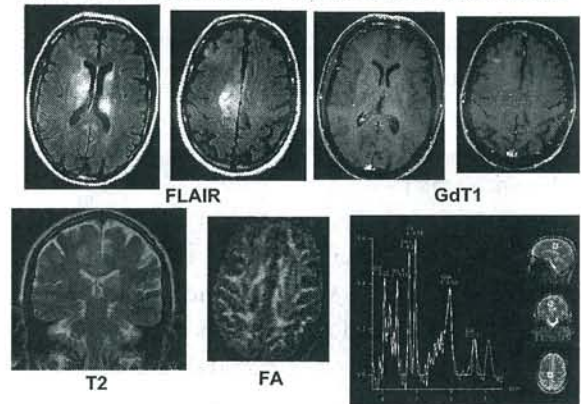
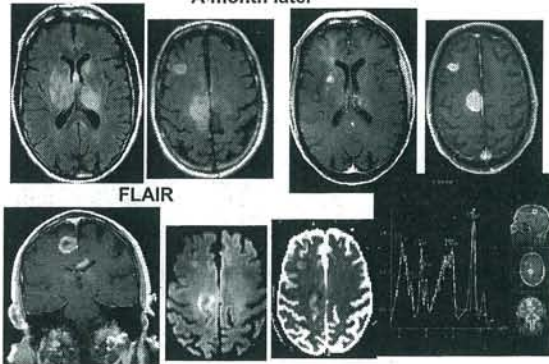


Fig 26B. GBM secondary to gliomatosis cerebri. 71 year-old male.



【Perfusion-Weighted Imaging】

Markedly increased rCBV and rCBF represent high tumor vascularity, typically associated with high grade gliomas such as GBM (Fig.27)¹⁴⁾. A recurrent or residual GBM also manifests increased rCBV and rCBF (Fig.28), although there are exceptions. PWI maps can be affected by background vasogenic edema, necrosis, hemorrhage, postoperative granulation tissue, etc (Fig.29). PWI may be useful in differentiating tumor from radiation necrosis which demonstrates decreased rCBV and rCBF.

【Gliomatosis Cerebri】

The World Health Organization (WHO) classification defines gliomatosis cerebri as a malignant grade IV neuroepithelial neoplasm of uncertain origin, infiltrating at least 2 lobes¹⁵⁾. Genetic abnormalities are detected in the p53 or Rb gene. Pathologically, features differentiating gliomatosis cerebri from multiple gliomas are continuity of cellular infiltration and lack of clear distinction from adjacent normal brain tissue. Myelin sheaths are destroyed but axons and neurons are relatively preserved. If GBM occurs in-gliomatosis cerebri, it presents as multiple enhancing mass lesions (Fig.26). It is often difficult to differentiate multicentric GBMs (Fig.30) from multifocal GBMs associated with gliomatosis cerebri, based on MR imaging¹⁶⁾.

【Gliosarcoma】

Gliosarcoma is a subtype of GBM characterized by neoplastic glial cells and sarcomatous components. It is rare (1.8-8.0% of GBMs, M>F). Gliosarcomas have an age distribution and survival characteristics similar to typical GBMs. The exact origin of the sarcoma cells in gliosarcomas remains obscure. Macroscopically, gliosarcomas tend to have a hard consistency and are usually well-delineated

from the surrounding tissue. In contrast, the typical GBM usually infiltrates surrounding white and gray matter. Gliosarcomas can either arise de novo (Fig.31) or secondary to irradiation of GBM (Fig.32) or anaplastic gliomas (Fig.33). Dwyer et al. reported that gliosarcomas tends to abut a dural surface but they may be indistinguishable from the typical GBM¹⁷⁾.

【Giant Cell Glioblastomas】

Giant cell glioblastoma is a subtype of GBM (5%) histologically characterized by the presence of abundant multinucleated giant cells, which is thought to be related to a host-enhanced immune response (Fig.34)¹⁸⁾. Giant cell GBMs occur for a short period as de novo GBMs, genetically associated with p53 mutations (90%), and PTEN (30%). The mean age of occurrence is 42 years; however, occasional cases have been documented at younger ages, even in childhood. Clinically, giant cell glioblastomas are associated with a better prognosis than typical GBMs, with a few reports documenting prolonged survival up to 17 years following diagnosis.

【Congenital GBM】

The incidence of congenital primary central nervous system tumors is 1.1-3.4 per million live births with glioblastoma accounting for 3.1-8.9% of congenital brain tumors^{19,20)}. Genetic abnormalities of the tumor are seen in p53, and often associated with a family history of p53-related neoplasm. Pathology shows a typical GBM appearance including pleomorphic astrocytic tumor cells, pseudopalisading necrosis, and microvascular proliferation (Fig.35). Tumoral hemorrhage has been reported with high frequency. The prognosis is poor and death occurs within several months.

【Multiple Sclerosis and GBM】

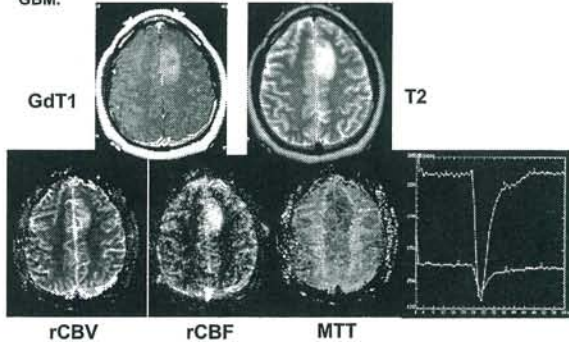
The co-existence of multiple sclerosis and glioma occurs more frequently than can be explained by chance. Histologically, co-existing glioma is typically anaplastic astrocytoma or glioblastoma²¹⁾.

There are several observed variations :

- 1) astrocytoma merged with patches of demyelination with underlying similarity between tumor cells and glia of a demyelinating plaque;
- 2) transition from demyelination with gliosis to overt glial tumor;
- 3) no tumor formation at the margins of the demyelinating plaques,
- 4) periventricular gliomatosis with transition from acute demyelination.

The demyelinating disorder is usually present for several years and most plaques appear old and inactive (Fig.36,37). MS plaques may produce a promotion-like effect that increases the risk of malignant transformation in the glia cell population.

Fig 27. Perfusion MRI. 50 year-old male with GBM. PWI provides time-intensity curve and maps (rCBV, rCBF, MTT) that reflect microcirculation and permeability. rCBV and rCBF increase in GBM.



[Posttraumatic GBM]

There have been various reports of posttraumatic gliomas. Severe head injury is a significant risk factor for development of GBM in adults. Gliosis after open trauma is presumably the origin of GBM-like scar malignancy (Fig.38)²².

Fig 28. 53 y F primary GBM

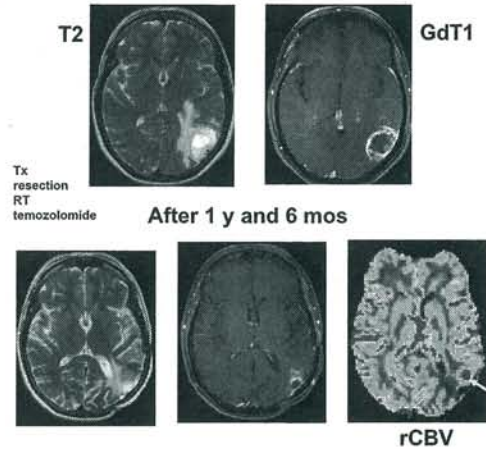


Fig 29. 57 F primary GBM

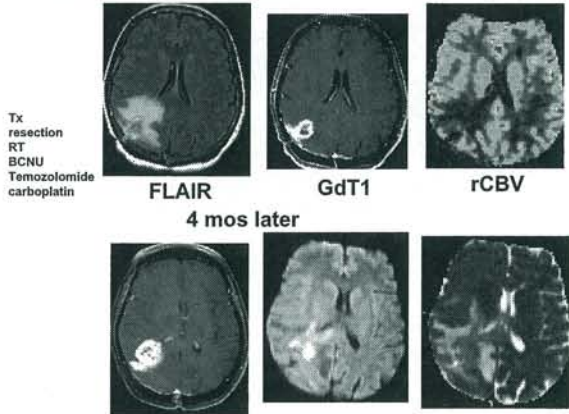


Fig 30. Multifocal/multicentric GBM. 79 year-old male. Multiple necrotic enhancing masses are noted in the fronto-parieto-occipital regions bilaterally and cerebellum. However, there are no continuous white matter abnormalities among these masses on FLAIR and diffusion tensor images suggestive of gliomatosis cerebri.

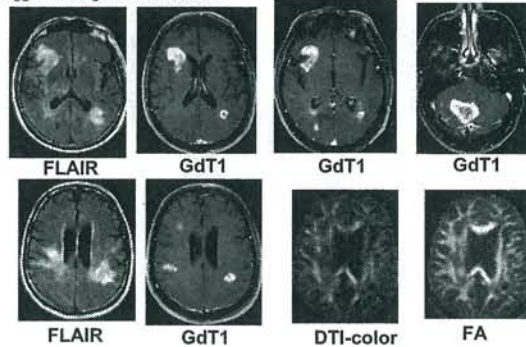


Fig 31. Gliosarcoma (de novo). 74 year-old male presenting with a focal motor seizure. There is a cystic / necrotic tumor in the right frontal lobe. On Gd-T1WI, the tumor shows peripheral and irregular solid enhancement. A solid part is attached to a dural surface. There is another smaller enhancing nodule posterior to this mass. On DWI, the solid part of the tumor shows increased signal intensity with mildly elevated ADC. CBV is increased in the solid parts. The tumor has a biphasic histologic pattern with areas displaying astrocytic (a) and sarcomatous (b) differentiation.

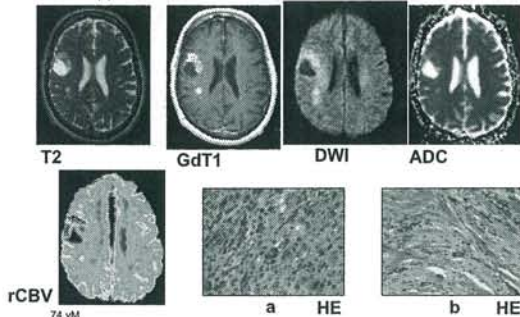


Fig 32. Gliosarcoma after irradiation to GBM. 60 year-old male presenting with scalp mass after radiation therapy for GBM. T2 and Gd-T1WI show an inhomogeneously enhancing dural-based mass with edema in the right temporo-occipital lobe, extending to the scalp through the postoperative skull defect, which was pathologically proven to be gliosarcoma, probably secondary to irradiation of a GBM.

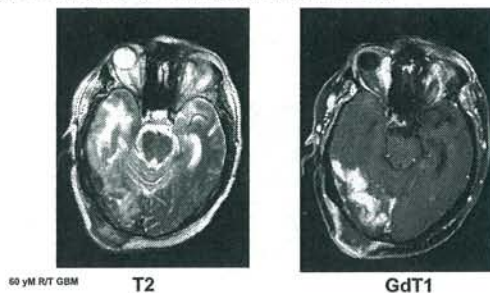


Fig 33. Secondary gliosarcoma from anaplastic oligoastrocytoma. 54 year-old male. T2 and Gd-T1WI show enhancing foci within a round mass in the left frontal lobe. Pathology was anaplastic oligoastrocytoma: (a) oligodendrocytic component; (b) astrocytic component. 2 year follow-up MRI after radiation and chemotherapy shows increased size of the enhancing mass with associated decreased ADC suggesting a highly cellular tumor, pathologically proven to be gliosarcoma (c).

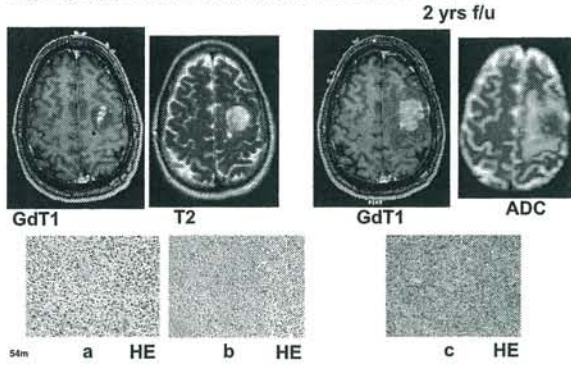


Fig 34. Giant cell glioblastoma, possibly radiation induced. 40 year-old male with ataxia, and a history of radiation therapy for suprasellar tumor. MRI (FLAIR, GdT1) shows a residual suprasellar mass, and a large inhomogeneously enhancing mass lesion in the cerebellum. Pathology shows multinucleated giant cells.

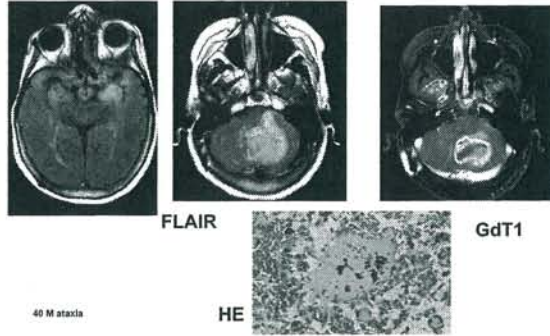


Fig 35. Congenital GBM 2 month-old boy. CT and CECT show an inhomogeneously enhancing large necrotic mass. Pathology showed typical GBM: pleomorphic astrocytic tumor cells, pseudopalisading necrosis, and microvascular proliferation.

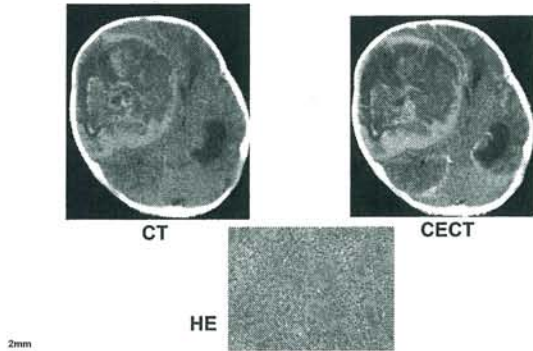


Fig 36. Multiple sclerosis and GBM. 42 year-old female. MRI (FLAIR) at the age of 36 shows multiple sclerosis plaques in the periventricular and deep white matter. MRIs (T2 and GdT1) 6 years later show a round necrotic enhancing mass arising from one of the MS plaques.

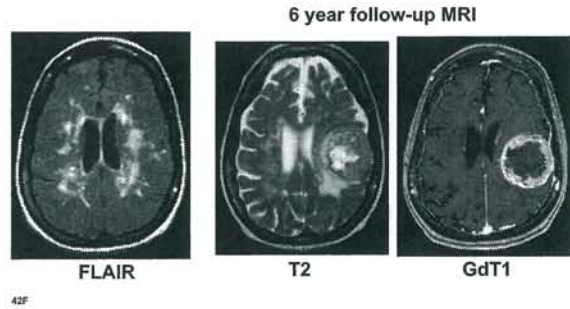


Fig 37A. Multiple sclerosis and GBM. 51 year-old female with double vision, numbness worsened over 2 wks. with a history of MS for 23 years. FLAIR shows multiple sclerosis plaques in the periventricular and deep white matter. T2 and GdT1 show an enhancing mass in the tectum, which is increased in size on 6 month follow-up MRI.

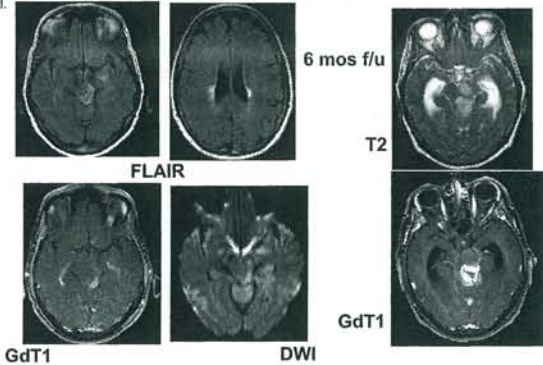
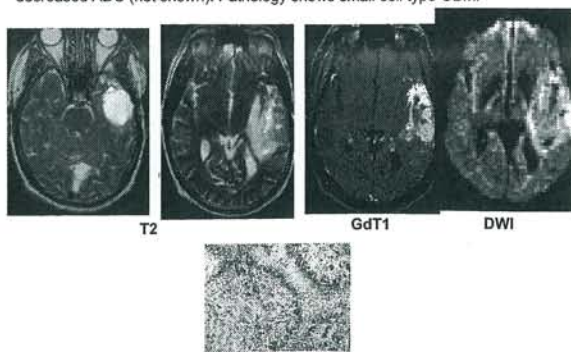


Fig 38. Posttraumatic GBM. 37 year old man with a remote history of brain contusions. T2WI shows recurrent GBM in the left temporal lobe and old contusions in the frontal and left temporal lobes. DWI shows hyperintensity with decreased ADC (not shown). Pathology shows small cell type GBM.



【Summary】

1. We demonstrated primary and secondary GBMs with various usual and unusual imaging findings, and illustrated their pathologic bases.
2. We demonstrated rare GBM cases including two subtypes of GBM: giant cell GBM and gliosarcoma, the coexistence of multiple sclerosis and GBM, and posttraumatic GBM.
3. We demonstrated DWI/ADC, PWI, and MR spectroscopy findings, and emphasized their usefulness and pitfalls.

【References】

- 1) Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *Lancet*. 2003;361:323-331.
- 2) Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-oncol*. 1999;1:44-51.
- 3) Preusser M, Haberler C, Hainfellner JA. Malignant glioma: neuropathology and neurobiology. *Wien Med Wochenschr*. 2006;156:332-337.
- 4) Kleihues P. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:215-225.
- 5) Kim NR, Wang KC, Bang JS, et al. Glioblastomatous transformation of ganglioglioma: case report with reference to molecular genetic and flow cytometric analysis. *Pathol Int*. 2003;53:874-882.
- 6) Nakajima T, Kumabe T, Shamoto H, Watanabe M, Suzuki H, Tominaga T. Malignant transformation of pleomorphic xanthoastrocytoma. *Acta Neurochir(Wien)*. 2006;148:67-71.
- 7) Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *J Neurosurg* 2005;102:622-628.
- 8) Kuroiwa T, Numaguchi Y, Rothman MI, et al. Posterior fossa glioblastoma multiforme: MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:583-589.
- 9) Santi M, Mena H, Wong K, Koeller K, Olsen C, Rushing EJ. Spinal cord malignant astrocytomas. Clinicopathologic features in 36 cases. *Cancer*. 2003;98:554-561.
- 10) Guo AC, Cummings TJ, Dash RC, Provenzale JM. Lymphoma and high-grade astrocytomas: comparison diffusivity and histologic characteristics. *Radiology* 2002;224:177-183.
- 11) Ye ZC, Sontheimer H. Glioma cells release excitotoxic concentration of glutamate. *Cancer research* 1999;9:4383-4391.
- 12) Moritani T, et al. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:216-228.
- 13) Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1404-1411.
- 14) Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1147-1157.
- 15) Yu A, Li K, Li H. Value of diagnosis and differential diagnosis of MRI and MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. *Eur J Radiol* 2006;59:216-221.
- 16) Lafitte F, Morel-Precetti S, Martin-Duverneuil N, et al. Multiple glioblastomas: CT and MR features. *Eur Radiol*. 2001;11:131-136.
- 17) Dwyer KW, Naul LG, Hise JH. Gliosarcoma: MR futures. *J Comput Assist Tomogr* 1996;20: 719-723.
- 18) Deb P, Sharma MC, Chander B, Mahapatra AK, Sarkar C. Giant cell glioblastoma multiforme: report of a case with prolonged survival and transformation to gliosarcoma. *Childs Nerv Syst* 2006;22:314-319.
- 19) Seker A, Ozek MM. Congenital glioblastoma multiforme. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 2006;105:473-479.
- 20) Shimamura N, Asano K, Ogane K, Yagihashi A, Ohkuma H, Suzuki S. A case of definitely congenital glioblastoma manifested by intratumoral hemorrhage. *Child Nerv Syst* 2003;19:778-781.
- 21) Shuangshoti S, Hjardermaal GM, Ahmad Y, Arden JL, Herman MM. Concurrence of multiple sclerosis and intracranial glioma. Report of a case and review of the literature. *Current Neuropathol* 2003;22:304-308.
- 22) Moorthy RK, Rajsakhar V. Development of glioblastoma multiforme following traumatic cerebral contusion. *Surg Neurol* 2004;62:180-188.

JCOG0305臨床試験について ～ACNU vs ACNU+PCZ～

A Phase II/III study of ACNU vs ACNU+PCV
for malignant gliomas conducted by JCOG Brain Tumor Study Group

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

成田 善孝、宮北 康二、渋谷 壮一郎、
JCOG脳腫瘍グループ 0305研究メンバー*

【はじめに】

日本臨床腫瘍グループ (Japan Clinical Oncology Group) は、エビデンスに基づいた癌治療の臨床研究を行うために1990年に設置され、様々な癌種ごとのグループが存在し、2002年にはJCOG脳腫瘍グループが発足した^{1,2)}。国内ではACNU(ニドラン®)が悪性神経膠腫に対する標準治療薬として1980年より使用されてきたが、その効果や有害事象について高倉等³⁾の報告など多数あるものの、大規模な臨床試験は行われてこなかった。そこであらゆる癌の中で最も難治性である悪性神経膠腫(Grade 3/4 星細胞腫)を対象に初の大規模臨床試験に向けて活発な意見が交わされた。

ACNUをはじめとしたアルキル化剤に対する神経膠腫の感受性は、腫瘍細胞のMGMT(O6-methylguanine-DNA methyltransferase)の発現と相関があり、PCZ(プロカルバジン)を服用することにより、MGMT活性が低下することが報告されている⁴⁾。そこで、ACNU投与に先立ちPCZを服用することによりMGMT活性が低下し、ACNUの効果が上がることを仮説としてこれまでの本邦での標準治療であるACNU vs 新治療のACNU+PCZ(プロカルバジン)による第II/III相試験が行われた。

【試験仮説】

ACNU+PCZの大規模な安全性試験が行われていないため、まずランダム化第II相試験から開始した。脳腫瘍全国統計では、6ヶ月生存割合がAAで89.4%、GBMで83.9%であり、AA:GBMの登録数を2:3と仮定し、B群(ACNU+PCZ)の6ヶ月生存割合が80%を下回らない場合に第III相試験を継続することとした。第II相試験はB群56例登録後(A群(ACNU)とB群あわせて112例)までとして、6ヶ月生存割合をPrimary endpoint、有害事象発生割合をsecondary endpointとして解析する。続いて第III相試験を行い、標準治療A群の2年生存割合をAAで50%、GBMで20%と仮定し

(脳腫瘍全国統計ではAA 43.3%、GBM 19.9%、Stupp等のGBM 2年生存割合⁵⁾ RT群:10.4%、RT+TMZ群:26.5%)、B群(ACNU+PCZ)の2年生存割合との差が10%より小さければ臨床的に意味がないと判断する。 $\alpha=0.1$ 、 $\beta=0.2$ とし、中央病理判定により10%前後の不的確例が発生することを予測すると、第II/III相試験合わせて310例の登録が必要と考えられた。第III相試験では、primary endpointは生存期間とし、secondary endpointは無増悪生存期間・奏効割合・完全奏効割合・有害事象とした。

【試験の方法】

試験プロトコールは、いずれも腫瘍摘出術後局所放射線治療(60Gy)を行い、標準治療群であるA群(ACNU)は、ACNU 80mg/m²を放射線照射第1日目・36日目に投与する。B群(ACNU+PCZ)では、放射線照射第1日目・36日目よりPCZ 80mg/m²を服用し、PCZ服用8日目にACNU 80mg/m²を投与する。その後、骨髄抑制などの有害事象をもとに、詳細に決められた減量・休業基準に基づき、それぞれ8週おきに12コース(約2年間)の維持療法を行うこととした。

試験は20歳以上70歳未満で、 TENT上に50%以上の腫瘍が存在し、術後grade 3/4の星細胞腫(乏突起膠腫はのぞく)と診断された初発患者を対象とした。PSは0-2(神経症状によるPS 3は可)で、文書による同意をとり、14日以内にJCOGに登録する必要がある。登録後、Grade(3/4)、施設、年齢(60歳以上・未満)、残存腫瘍(あり・なし)を割付因子として、A群(ACNU)・B群(ACNU+PCZ)に割り付けられた。

【臨床試験経過】

2002年末にJCOG脳腫瘍グループが発足後、2003年3月にJCOG0305プロトコールをJCOGに提出し、4月のPRC(Protocol Review Committee)委員会を経て、最終的にプロトコールが承認されたのは2004年3月であった。各施設の倫理審査委員会で承認後、2004年6

月より登録が開始され、111例の第II相部分が終了したのは2006年8月であった。111例を登録するために、19施設で2年3ヶ月を要したが、1ヶ月あたりの登録数は平均4.2例であった。この間、世界的にはTemozolomide (TMZ)が悪性神経膠腫として標準治療薬として広く認知された。本邦でも2006年9月よりTMZが発売されたため、ACNUを標準治療群とした臨床試験の継続は困難との意見が多くなり、JCOG0305は第II相の段階で終了することとなり、現在第II相結果のデータを解析中である。

【2006年6月までのモニタリングレポートより】

第II相試験は2006年8月に終了し、治療終了後6ヶ月を経過した2007年3月をもって、全登録症例の生存調査・有害事象調査が行われ解析が始められた。今後解析結果が大きく変わる可能性があるが、2006年6月までに登録され、経過が判明している症例について、JCOGデータセンターがまとめたモニタリングレポートから有害事象を中心に報告する。

94例中20例が死亡し、その生存期間中央値(MST)は490日(16ヶ月)であった(Stupp等⁵⁾のRT群は12.1ヶ月、RT+TMZ群は14.6ヶ月)。また92例中47例に腫瘍増悪が見られ、その無増悪生存期間中央値(PFS)は7.0ヶ月(Stupp等⁵⁾のRT群は5.0ヶ月、RT+TMZ群は6.9ヶ月)であった。

2006年7月31日までの登録例105例中51例でプロトコル治療が終了または中止されたが、その理由は原病の増悪が、A群・B群でそれぞれ15例・17例であった。また有害事象との関連が否定できない患者拒否はそれぞれ1例・4例であった。

これまでの治療関連死はA群:1/53(1.9%)、B群:2/52(3.8%)で、いずれも肺炎や肺線維症によるものであった。また放射線壊死は、5年間で5%程度と予想しているが、現在のところ、A群・B群とも1例(1.9%)に放射線壊死が見られた。

有害事象の中で、grade III/IVの血液毒性はB群(ACNU+PCZ)で高かった。初期治療を行った78例のgrade III/IVの白血球および血小板減少の頻度は、A群・B群でそれぞれ、39.5%・75.0%、5.3%・52.5%であった。Brandes等⁶⁾のBCNU+PCZ+VCRによる治療や、河内等⁷⁾のACNU+PCZ+VCRによる初期治療におけるgrade III/IVの白血球減少は13.8%・43.9%で、血小板減少の頻度は29.2%・11.7%と報告されている。また維持療法を行った30例のgrade III/IVの白血球および血小板減少の頻度は、A群・B群でそれぞれ、25.0%・69.2%、37.5%・61.5%であった。本邦における再発性悪性星細胞腫におけるTemozolomideのgrade III/IVの白血球および血小板減少は、それぞれ3%・9%と報告されている。

JCOGデータセンターでは各症例のCRF(Case Report

Form)を定期的に回収し、治療がプロトコル通り行われているかどうか、有害事象が見られないかなど詳細に検討を行っている。薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱と定義する。プロトコル逸脱にはさらに、臨床的に不適切な(a)違反(violation)、臨床的に不適切で臨床試験上減らしたい(b)逸脱(deviation)、さらに試験ごとに設けた(c)許容範囲内の逸脱(acceptable deviation)に分類される。これまでにプロトコル逸脱項目は57例103項目で認められた。最も多いのはCaやT-Bilなどの血液生化学検査を正しく行っていない症例で、40例に認められた。また初期治療中のACNU/PCZの投与量・投与時期や放射線線量などの誤りは18例だった。さらに術後3日以内に施行すべきMRIが行われていない症例は11例に認められた。維持療法中のACNU/PCZの投与量・投与時期が守られていない症例は17例だった。MRI上PD後に治療を中止していない症例も9例に認められた。JCOG脳腫瘍では初の臨床試験であるが、予想以上に逸脱が多く認められている。

【おわりに】

JCOG0305臨床試験は111例を登録し、第II相試験を終了するまでに2年2ヶ月を要した。本邦初の悪性脳腫瘍に対する大規模臨床試験であり、現在その解析結果を待っているところであるが、臨床試験のプロトコルの作り方・進め方など多くのことを学んだ。JCOG脳腫瘍グループは開かれた組織であり、参加全施設が症例登録することにより年間6施設まで施設を増やすことが可能であり、今後も多数の施設が参加することが望まれる。あらゆる癌の中で最も難治性である膠芽腫をはじめとした神経膠腫の治療成績を改善するためには、今後も様々な大規模臨床試験を迅速に行っていく必要がある。

【文献】

- 1) 渋谷壯一郎, JCOG脳腫瘍グループ: 星細胞腫 grade 3/4に対するACNU vs ACNU+PCZによる第II/III相試験(JCOG0305臨床試験) Neuro-Oncology 15: 50-53, 2005
- 2) 渋谷壯一郎: 悪性グリオーマに対する化学療法—大規模臨床試験とテーラーメイド治療— Jpn J Neurosurg 15: 3-9, 2006
- 3) Takakura K., et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 1986; 64: 53-7.
- 4) Valavanis C., et al.: Differential effect of procarbazine and methylnitrosourea on the accumulation of O6-methylguanine and the depletion and recovery of O6-methylguanine-DNA alkyltransferase in rat tissues.

- Carcinogenesis 1994; 15:1681-1688.
- 5) Stupp R., et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar 10; 352(10):987-96.
 - 6) Brandes AA., et al: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. Neurology 2002; 58:1759-1764.
 - 7) 河内正人ら: 成人大脳半球膠芽腫に対する Procarbazine, ACNU, Vincristine, Interferon-beta (PAV-IFN) vs. PAV: 第III相試験. 第61回 日本脳神経外科学会総会発表要旨

JCOG 脳腫瘍グループ*

代表 渋井 壮一郎 (国立がんセンター中央病院)
事務局 成田 善孝 (国立がんセンター中央病院)

JCOG0305研究グループメンバー

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

再発悪性グリオーマに対するTemozolomideの有用性 ～再発退形成性星細胞腫に対する第2相臨床試験の結果をふまえて～

Efficacy of Temozolomide in Patients with Recurrent Malignant Gliomas

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科

三島 一彦、西川 亮、松谷 雅生

【はじめに】

Temozolomide(テモゾロミド)は経口アルキル化抗がん剤で、諸外国では1990年代末より再発、あるいは治療抵抗性の退形成性星細胞腫や神経膠芽腫に対する効果が認められ使用されている薬剤である。さらに2005年には膠芽腫に対する初回治療として放射線照射との併用効果がEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) と National Cancer Institute of Canada (NCIC)との共同研究による第III相臨床試験により証明され¹⁾、初発膠芽腫に対する標準的治療として考えられつつある。

本邦では、2002年10月より再発神経膠腫の患者を対象に第I相臨床試験(薬物動態試験)が行われ、薬物動態プロファイルには人種差がないこと、また有害事象も外国人と同程度であることが確認された²⁾。引き続き2003年から初回再発退形成性星細胞腫に対する第II相臨床試験が行われ、欧米の第II相試験の結果とほぼ同等の有効性と有害事象であることが最近報告された³⁾。この第II相試験の結果を基に厚生労働省によって優先審査を受け2006年7月には悪性神経膠腫を適応として承認され、9月15日より市販されるに至った。現在本邦では、市販直後調査(販売後6ヶ月間)と初発膠芽腫に対する初回治療として放射線照射との併用効果をみる第II相試験が進行中であるが、今後悪性神経膠腫治療における中心的薬剤となる可能性が高い。

今回、当院での再発神経膠腫症例に対するtemozolomideの使用経験をまとめ、本邦と欧米での第II相臨床試験の結果とを比較検討し報告する。

【対象および方法】

初回手術時に神経膠腫と確認されている患者で、MRIにより明らかに腫瘍の再発が確認され、3ヵ月以上の生命予後が期待できる12歳以上の患者を対象とした。初回治療として放射線照射単独、もしくは放射線治療とニトロソウレア系抗がん剤を中心とした併用療法がなされており、Karnofsky performance status

(KPS)が60以上で、骨髄、腎臓、肝臓の機能に問題がないことを条件とした。Temozolomide投与に関しては、当院の倫理委員会での承認を得て、患者及び家族のインフォームド・コンセントを得たうえで投与を決定した。Temozolomideの投与法は第I相、第II相臨床試験の投与法に準じて、制吐剤内服後初回量150mg/m²の5日間内服後23日休薬(28日を1クールとする)とした³⁾。有害事象の評価にはNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 2.0に従って判定した。Temozolomideの次のクールの投与量は、好中球、血小板の最低値に基づく用量調節基準と有害事象発現における用量調節基準に基づき決定した³⁾。すなわち、各クールで好中球の最低値が1,000/mm³未満または血小板数が50,000/mm³未満では50mg/m²減量し、好中球1,500/mm³以上かつ血小板100,000/mm³以上では50mg/m²増量(最高200mg/m²/日、最低100mg/m²/日)した。好中球数及び血小板数以外でNCI-CTC grade3以上の有害事象を認めない場合には50mg/m²増量し、CTC grade3以上の有害事象を認めた場合には50mg/m²減量するという用量調節を行った。MRIを2クール毎に1回施行し、効果判定にはRECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor)を用いた。Complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD)の判定はMRIで4週間以上持続したものとした。無増悪生存期間(PFS)はtemozolomide投与開始から画像の増悪まで、全生存期間(OS)は投与開始から死亡までとした。

【結果】

2002年6月より2006年11月末までに、52例の再発神経膠腫患者に対しtemozolomideによる治療を行った。男性36例、女性16例で、治療開始時年齢は12-69才(中央値44才)で、初発時の組織型はglioblastoma (GBM) 19例、anaplastic astrocytoma (AA) 20例、diffuse astrocytoma (DA) 3例、anaplastic oligodendroglioma (AO) 6例、oligodendroglioma (O) 4例であった。temozolomide投与は最少2クールから最高39クール(中央値7クール)が

投与された。観察期間は6ヵ月-45ヵ月であった。

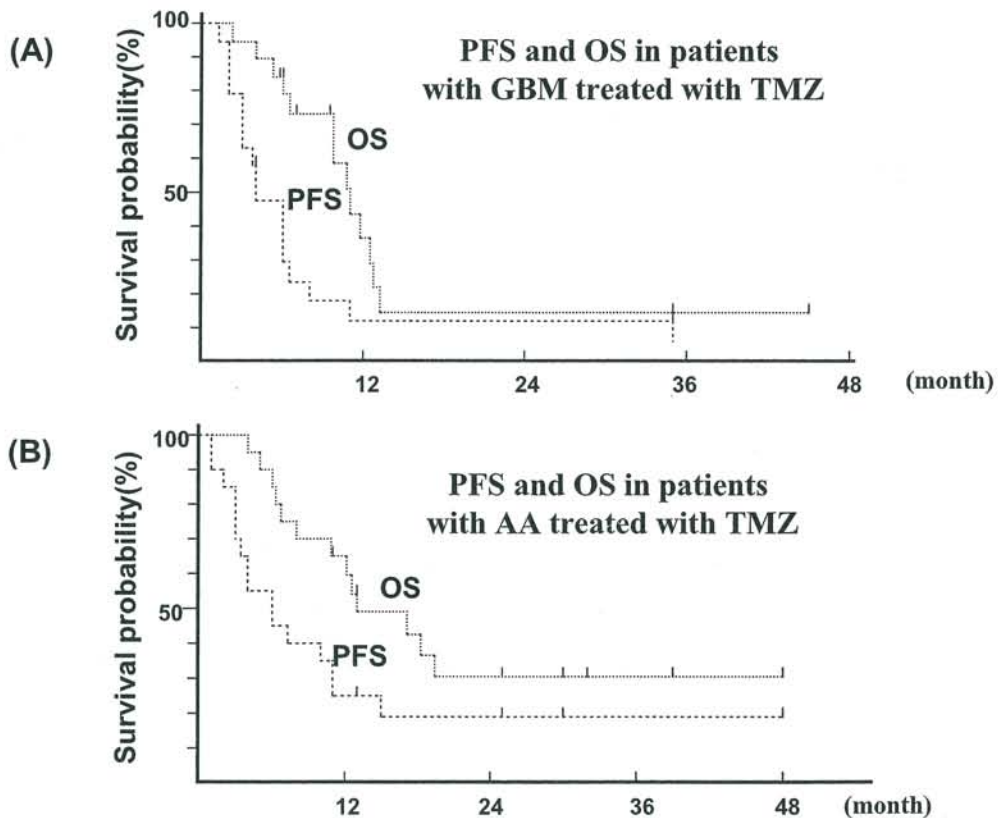
Temozolomideによる治療関連死はなかった。血液学検査においてはCTC grade3以上の白血球減少が3例(6%)、リンパ球減少が8例(15%)、血小板減少が3例(6%)に認められた。CTC grade3の痙攣が4例(8%)にみられた。また、CTC grade3のニューモシスチス肺炎を1例(2%)、CTC grade4の中脳神経系出血(腫瘍内出血)を1例(2%)に認めた。

MRIによる治療効果判定では、GBM19例中CR例はなくPR1例(5%)、SD11例(58%)、PD7例(37%)であった。AA20例ではCRは1例(5%)、PR4例(20%)、SD12

例(60%)、PD3例(15%)であった。AO6例中、CRはなく、PR3例(50%)、SD2例(33%)、PD1例(17%)であった。O4例はすべてSDであり、DA3例ではSD2例(67%)、PD1例(33%)であった。

GBM19例の無増悪生存(PFS)および全生存期間(OS)のKaplan-Meier曲線を図1(A)に示した。PFSの中央値は4ヵ月、OS中央値は9.8ヵ月であった。AA20例のPFSおよびOSのKaplan-Meier曲線を図1(B)に示した。PFSの中央値は6ヵ月、OS中央値は12.6ヵ月であった。

Figure 1



【代表的症例】

〈症例1 図2〉

54歳、男性。左頭頂葉のGBMに対して他院にて亜全摘出され、放射線照射ACNU、インターフェロンβによる化学療法が施行された。術後6ヵ月で腫瘍再発をきたしたため、当科に紹介され第I相臨床試験に登録してtemozolomideの投与を開始した²⁾。経過中CTC grade3の痙攣発作を認めたため用量基準に従いtemozolomideを100mg/m²に減量投与しSDの状態であったが、投与9.5ヵ月目に左側脳室壁周囲に新病変

を認めた(図2A下段左)。この時点で第I相臨床試験は中止となりtemozolomideを200mg/m²に増量し投与を継続したところ、増量2ヵ月後にはこの病変は消失した(図2A下段右)。さらにtemozolomideを継続投与し、開始2年後には左頭頂葉の腫瘍内部に壊死が出現し、3年後には造影される腫瘍部分は著明に縮小した(図2B)。臨床的にはtemozolomide投与3年目には徐々に右片麻痺が進行し、3年4ヵ月後には側脳室後角部に新たな病変が出現したため、この部分に対してガンマナイフ照射が施行された。

〈症例2 図3〉

45歳、女性。脳梁から右前頭葉に広がるGBMに対して、部分摘出後、放射線照射、ACNUによる化学療法を施行しPRとなった。術後6ヵ月で右前頭葉の腫瘍が再増大しtemozolomideの投与を開始した(図3下段左)。9クールの投与で徐々に腫瘍は縮小しPRとなった(図3下段中)。しかし、temozolomide開始より11ヵ月後に脊髄播種をきたし(図3右上段)、対麻痺から四肢麻痺へと進行したため脊髄照射を施行した。Temozolomide投与は継続したが、その後も播種病変は進展し球麻痺をきたした。この間も右前頭葉の腫瘍は縮小傾向を示した(図3右下段)。

〈症例3 図4〉

68歳、女性。右頭頂葉のAAに対し他院にて腫瘍摘出後、放射線照射とACNU、VP16による化学療法が施行されCRの状態であった。術後20ヵ月で同部位に再

発をきたしたため当科に紹介され、第II相臨床試験³⁾に登録しtemozolomideの投与を開始した。4クール投与後にPRとなり、計14クール投与後にはCRとなった(図4右)。その後12ヵ月にわたりCRを維持している。有害事象としてはCTC grade3のリンパ球減少を認めたのみであった。

〈症例4 図5〉

25歳、男性。左前頭側頭葉から島部のDAに対して部分摘出後、放射線照射とACNUによる維持化学療法を施行した。CRの状態であったが、術後23ヵ月で左側脳室後角から頭頂葉、脳幹に腫瘍再発をきたした。Temozolomideを3クール投与し、左側脳室後角から頭頂葉の病変は縮小したが、脳幹病変と播種病変は進行し、呼吸不全の状態となった(図5右)。経過中CTC grade3の血小板減少とCTC grade4のリンパ球減少を認めた。

Figure 2A

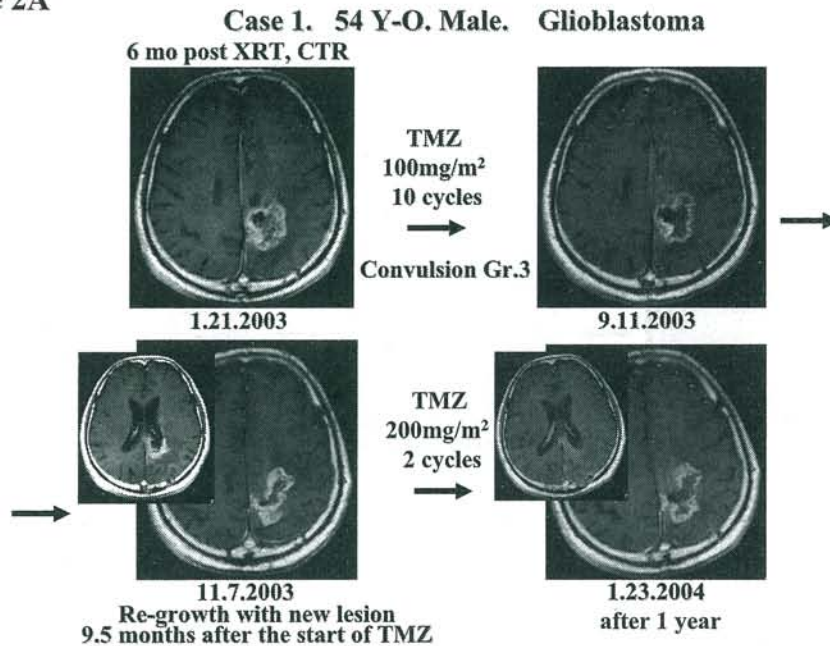


Figure 2B

Gradual effect of temozolomide

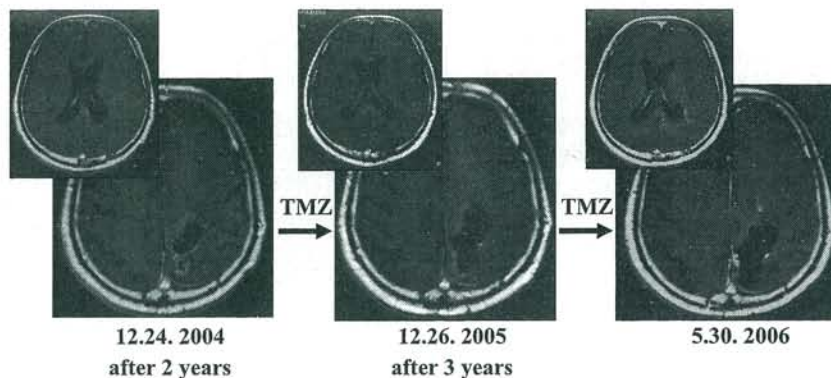


Figure 3

Case 3. 45 Y-O. Female. Glioblastoma

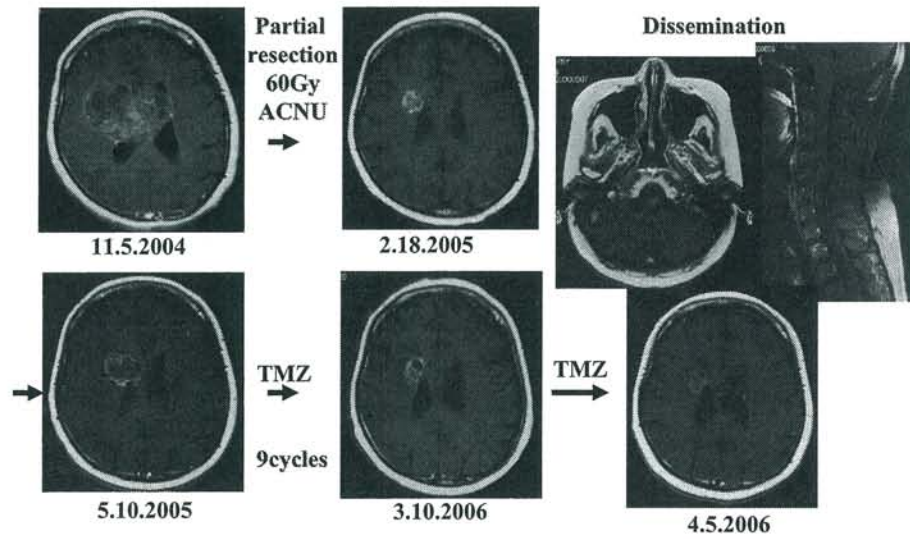


Figure 4

Case 3. 68 Y-O. Female. Anaplastic astrocytoma

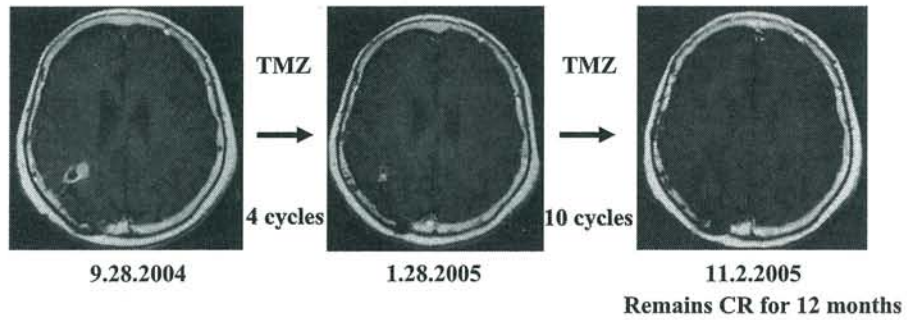
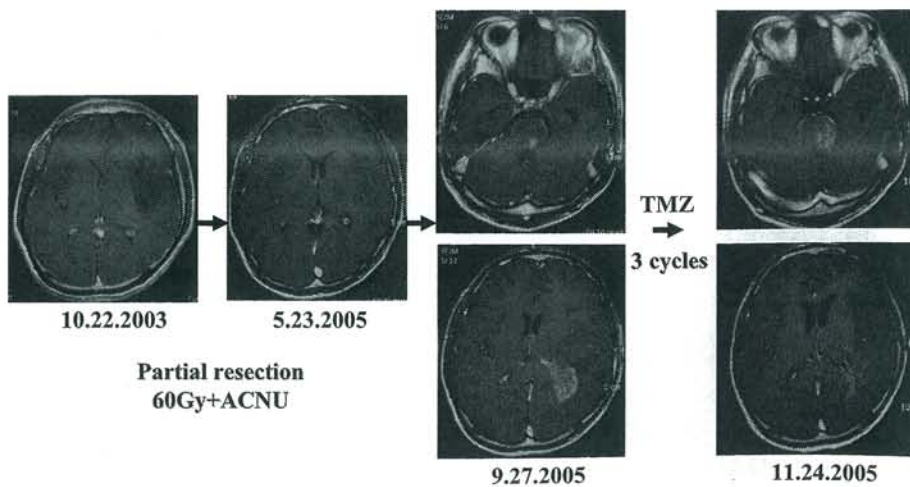


Figure 5

Case 4. 24 Y-O. male. Diffuse astrocytoma



【考察】

これまで再発悪性神経膠腫に対しては様々な化学療法が試みられてきたが、標準治療となるエビデンスレベルの高い有効性が証明されるにいたっていなかった。その中で欧米においてtemozolomide単独治療による再発悪性神経膠腫に対する有効性、安全性が報告され注目を集めた。腫瘍縮小効果に関しては、再発AA及びAOAを対象とした米国の第II相試験において、中央病理診断でAA及びAOAと診断されたものを合わせた111例での奏功率は35%(CR7%, PR28%), SDは29%、また中央病理診断でAAと診断された97例に限った奏功率は34%(CR6%, PR28%), SD32%と報告されている⁴⁾。一方、日本での再発退形成性星細胞腫に対する第II相試験における奏功率は34%(CR9%, PR25%), SDは56%、そのうち中央病理診断でAAと診断された22例に限ると奏功率32%(CR9%, PR23%), SDは55%であると報告された³⁾。今回の我々の解析においてAA20例とAO6例を合わせた26例での奏功率は31%(CR4%, PR27%), SDは54%で、AA20例に限った奏功率は25%(CR5%, PR20%), SDは60%であり、これまでの臨床試験の結果と比較すると、奏功率はやや低いものの、SDの比率はやや高いものであった。また、再発GBMを対象とした米国の第II相試験での奏功率は5%、SD40%と報告されている⁵⁾。今回の解析においてGBM症例での奏功率は5%、SD58%であり米国の第II相試験の結果と奏功率は同等だがSDの比率は高かった。次にAA症例の無増悪生存期間であるが米国第II相試験⁴⁾におけるPFS中央値は5.5ヵ月、日本の第II相試験³⁾の結果は3.9ヵ月であった。今回の解析ではPFS中央値は6ヵ月であり、米国第II相試験の結果とほぼ同等であった。また、全生存期間であるが、AA症例のOS中央値は米国第II相試験⁴⁾においては14.2ヵ月、今回の結果は12.6ヵ月とやや短かった。再発GBMに対する米国第II相試験ではPFS中央値が2.9ヵ月、OS中央値は7.3ヵ月と報告され⁵⁾、また欧米の多施設共同第II相試験ではPFS中央値が2.1ヵ月、OS中央値は5.4ヵ月と報告されている⁶⁾。今回の我々の解析ではPFS中央値が4ヵ月、OS中央値は9.8ヵ月と欧米の第II相試験よりPFS、OS共にややよい成績であった。

有害事象については、血液毒性のうちCTC grade3/4の白血球減少、血小板減少はいずれもこれまでの報告のように10%以下であった³⁻⁵⁾。Grade3以上のリンパ球減少は日本の第II相試験では25%と報告され³⁾、我々の今回の解析では15%にみられた。ニューモシスチス肺炎は生命に危険を及ぼす可能性がある有害事象としてあげられるが、今回の解析ではgrade3の肺炎が1例発生した。市販後調査においても致死的なニューモシスチス肺炎が予想以上に多く発生していることが通達されている。ニューモシスチス肺炎はステ

ロイドの長期投与や免疫抑制状態と関連し発症する可能性があるため、このような症例にはペンタミジンやスルファメトキサザール・トリメトプリム製剤の予防投与が考慮されるべきだと考えられる。また生命を脅かすに至るgrade4の有害事象として、腫瘍内出血が1例で生じた。この症例では血小板が30,000/mm³まで低下していた。血小板減少時には注意すべき合併症の1つと考えられた。本邦での報告は未だないが⁷⁾ temozolomideによるmyelodysplastic syndrome (MDS)や急性白血病(AL)の報告が散見される⁷⁻⁹⁾。報告された3症例中2例はtemozolomide投与後4ヵ月、8.4ヵ月でMDSやALが発症しており、従来のアルキル化剤による白血病より早期に発病する可能性が指摘されている。また、残る1例は25クルのtemozolomide投与後ALを発症している⁸⁾。現時点では残念ながらMDSやALの発生を予測することはできない。Temozolomideによる維持療法が長期にわたる場合や、low grade gliomaに対して今後temozolomideが使用されていく場合にも問題となりうる副作用であると考えられる。従って、遷延する血液毒性をきたす症例については造血機能を慎重に観察し、骨髓生検も考慮する必要があるだろう。

今回提示した症例1は、本シリーズ中temozolomideを39クルと最も長期に使用した例である。この例ではtemozolomideの用量に依存し、抗腫瘍効果増強がみられたこと、また腫瘍縮小効果の発現がゆっくりと進んだことが、temozolomideの効果を判定する上で注目すべき点である。今回の検討では症例2や4のように髄腔播種をきたしてくる症例に対しtemozolomideは播種病変の進行を抑制できず、また播種した病変には効果がみられなかった。このように播種病変に対しての抗腫瘍効果は不十分であり、あらたな治療法の開発が必要である。また症例4のように同一患者でも腫瘍部位の違いによりtemozolomideの効果が違いをみることがある。この症例で大脳病変に対しtemozolomideは効果を示したが、脳幹部病変には無効であった。腫瘍の部位によりtemozolomideの効果の違いがみられる理由として、脳組織部位別に薬剤移行性が違うため、腫瘍のheterogeneityにより薬剤感受性が異なるため等が考えられる。我々はtemozolomide治療を行ったmulticentric GBM症例で腫瘍の遺伝子解析の結果、temozolomideで縮小効果がみられた腫瘍部では1p欠失があり、効果がみられなかった腫瘍部では1p欠失がみられなかった例を経験している¹⁰⁾。またDNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)のプロモーターのメチル化のある症例ではtemozolomideによる治療反応性が良好であることが報告されている¹¹⁾、temozolomideに対する耐性にはDNAミスマッチ修復系も関与することが示唆されている¹²⁾。Temozolomideに対する感受性、耐性

機序と遺伝子異常やDNA修復酵素の状態との関連は今後も症例を重ね検討すべき課題であろう。

【結語】

TMZは、再発悪性神経膠腫に対して比較的安全に投与でき、抗腫瘍効果が期待できる治療薬である。一方で、髄腔播種病変の進行を抑制する効果は少ないと考えられる。今後temozolomideに耐性となった腫瘍に対する治療法の開発、長期投与による2次性発癌の問題点などにつき検討を加える必要があると思われる。

【文献】

- 1) 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.* 2005 352(10):987-96.
- 2) Aoki T, Nishikawa R, Mizutani T, Nojima K, Ishikawa M, Mishima K, Adachi J Matsutanin M. Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas-First study in Asians (submitted)
- 3) Nishikawa R, Shibui S, Maruno M, Sugiyama K, Sato S, Fujimaki T, Takahashi H, Wakabayashi T, Takahashi J, Kochi M, Nakamura H, Sawamura Y, Ikeda J, Hori T, Aoki T, Matsutani M. Efficacy and safety of monotherapy with temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse-a phase II clinical study *Gan To Kagaku Ryoho.* 2006 33(9):1279-85.
- 4) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 1999 17(9):2762-71.
- 5) Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin VA. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000 83(5):588-93.
- 6) Brada M, Hoang-Xuan K, Rampling R, Dietrich PY, Dirix LY, Macdonald D, Heimans JJ, Zonnenberg BA, Bravo-Marques JM, Henriksson R, Stupp R, Yue N, Bruner J, Dugan M, Rao S, Zaknoen S. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Ann Oncol.* 2001 12(2):259-66.
- 7) De Vita S, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Reddiconto G, Fiorini A, Leone G, Sica S. Secondary Ph+ acute lymphoblastic leukemia after temozolomide. *Ann Hematol.* 2005 84(11):760-2.
- 8) Noronha V, Berliner N, Ballen KK, Lacy J, Kracher J, Baehring J, Henson JW. Treatment-related myelodysplasia/AML in a patient with a history of breast cancer and an oligodendroglioma treated with temozolomide: case study and review of the literature. *Neuro-oncol.* 2006 8(3):280-3.
- 9) Su YW, Chang MC, Chiang MF, Hsieh RK. Treatment-related myelodysplastic syndrome after temozolomide for recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2005 71(3):315-8.
- 10) 当院での第2世代経口アルキル化抗癌剤 Temozolomide(TMZ)の使用経験. 三島一彦, 西川 亮, 松谷 雅生 *Neuro-oncology* 2003 13:61-7.
- 11) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 352(10):997-1003.
- 12) Friedman HS, Johnson SP, Dong Q, Schold SC, Rasheed BK, Bigner SH, Ali-Osman F, Dolan E, Colvin OM, Houghton P, Germain G, Drummond JT, Keir S, Marcelli S, Bigner DD, Modrich P. Methylator resistance mediated by mismatch repair deficiency in a glioblastoma multiforme xenograft. *Cancer Res.* 1997 57(14):2933-6.

Temozolomideの使用経験 ～17症例の初期成績と副作用～

Temozolomide monotherapy for malignant gliomas

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘、大村 朋子、小林 弘明、前田 大介、鈴木 隆元、
豊岡 輝繁、都築 伸介、島 克司

【はじめに】

1990年代から2000年にかけて悪性神経膠腫に対する経口薬の temozolomide の有効性が注目され¹⁾、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²⁾。しかし有意だが生存期間の延長は2.5ヶ月にとどまり、temozolomide に対するMGMT等を介する抵抗性も今後の課題である。

Temozolomide が日本で市販され5ヶ月半が経過した。悪性神経膠腫の化学療法法の first line chemotherapy となりつつあるが、はたして今後どのように治療の選択をしていくか、考えさせられる。Temozolomide は今回、日本では広く悪性神経膠腫を対象として適応が認められた。すなわち、退形成性乏突起神経膠腫、anaplastic oligodendroglioma も適応とされたのである(これに関しては高いレベルのevidenceはない)。一方、他剤との併用に関して添付文書中に注意事項として併用療法の有効性と安全性が確立していない(evidenceがない)と記載され注意喚起されている。今までのnitrosourea等を、今後どう位置づけるのかも考えざるをえない。Temozolomide が無効な症例に対する多剤併用化学療法、免疫療法についても探索的臨床試験を要するであろう。当科では temozolomide 市販後17症例に使用したが、その経過をまとめ今後の展望についても言及したいと思う。

【対象と方法】

悪性神経膠腫(神経膠芽腫10例(初発6例、再発4例)、退形成性星細胞腫2例(いずれも再発)、退形成性乏突起星細胞腫3例(いずれも再発)、退形成性乏突起神経膠腫2例(いずれも初発))の患者を対象とした。

男性8例、女性9例。平均年齢53.2歳(18-80歳)、KPS平均67%(20-100%)。Temozolomide の投与方法は添付文書どおりである。治療開始後2ヶ月目のresponseをMRIで評価可能であった15例を短期効果判定の対象とした。

【結果】

観察期間が短く評価に耐えないが、治療開始後2ヶ月目にCR0例、PR3例、NC10例、PD2例であった。CR+PRは3例/15例でresponse rateは20%であった。2例が治療の効なく死亡した。

80歳初発の神経膠芽腫の1例でgrade3の白血球減少と血小板減少及び急性胆嚢炎を併発し投与を中止した。他の症例では今のところgrade3以上の副作用は認めていない。

【考察】

初発の神経膠芽腫の症例で、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²⁾。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 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、無効例に対する多剤併用化学療法が模索されている³⁻⁶⁾。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、膠芽腫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。今回の我々の使用経験は、観察期間が短く、全く比較に耐えないが、CR+PRは3例/15例(20%)であった。NCの症例は10例であった。17例中2例は効果なく死亡した。NCの比率が比較的高いのが temozolomide の効果の特徴と言える。また遅発性に効果を認める症例もあるので、画像上増大傾向を認めても神経学的所見や performance status に悪化がなければ、治療を継続することも考慮すべきである。

一方、画像上PDで performance status も悪化する temozolomide が無効な症例においては、今後、多剤併用化学療法、免疫療法の可能性について探索的臨床試験を要するであろう。1970年半ばから1980年代に

かけて悪性神経膠腫に対するtemozolomideのアナログのdacarbazineの有効性が報告されているが^{7,8)}、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)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⁹⁾。多剤併用化学療法における各薬剤の投与量の決定の難しさを示唆する。

2006年の第32回ニューロ・オンコロジーの会で発表したtemozolomideのアナログのdacarbazineを用いた多剤併用化学療法の短期的効果:治療終了後3ヶ月目の評価が可能であった19例中、CR+PRが12例 response rate 63%、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の血小板球減少を3例(13.6%)、grade3のリンパ球減少(<0.5x10⁹/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例のみの結果を踏まえ、2007年1月に防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て、temozolomideが無効な症例に対するtemozolomideを基軸とした多剤化学療法(Temozolomide ACNU vincristine interferon beta combination chemotherapy)を計画している。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) Friedman HS, Kerby T, Calvert H. Temozolomide and treatment of malignant glioma. Clin Cancer Res.6:2585-97,2000
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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

高齢者 Glioblastoma に対する Temozolomide の使用経験

Temozolomide for elderly patient with glioblastoma

昭和大学医学部 脳神経外科

桑名 亮輔、泉山 仁、田中 俊生、河面 倫有、
藤島 裕丈、谷岡 大輔、和田 晃、小林 信介、阿部 琢巳

【はじめに】

Temozolomide (TMZ) は、アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤で、経口投与にも係わらず脳脊髄液に良好な移行性を示すことにより高い治療効果をもたらす新規化合物であり、2006年9月15日、本邦でも発売開始以来、急速に汎用されつつある。

最近、高齢者の glioblastoma (GBM) 4例に対して TMZ を使用する経験をした。2例にて比較的長期投与を行えたため、報告する。

【症 例】

〈症例①〉

79歳 女性。Rt-frontal tumor に対して (Fig.1)、2006年4月14日開頭腫瘍摘出術施行した (病理: glioblastoma)。2006年4月27日から6月15日 local irradiation 66Gy/33Fr 施行した。後療法として外照射に加えて TMZ を経口投与した。

TMZ 投与は 150 to 200mg per square meter for 5 days during each 28-day cycle とし、空腹時の午前11時 (投与

前) に制吐剤プリンペランまたはナゼアを服用した。

現在まで7クール施行しているが局所再発はない。

副作用として、第1,3クールの TMZ 初日投与後に嘔吐がみられたが、血液毒性もなく (表1)、現在までプロトコル通り施行できており、第3クール後より外来にて投与している。

〈症例②〉

82歳 女性。Rt-parietal tumor に対して (Fig.2)、2006年9月15日駒井式定位脳生検術施行した (病理: glioblastoma)。家族の強い希望により外照射はせず、TMZ を経口投与した。

TMZ 投与は 75mg per square meter for 42 days とし、空腹時の午前11時 (投与前) に制吐剤プリンペランまたはナゼアを服用した。現在1クール終了したが腫瘍の増大はない。

副作用として、TMZ 投与後12日目より嘔気のみられ、19日目より肝機能障害が出現したが、GOT・GPT 200 (IUL) 以下で横ばいのままであった (表2)。骨髄抑制はなく、42日間 TMZ 内服した。

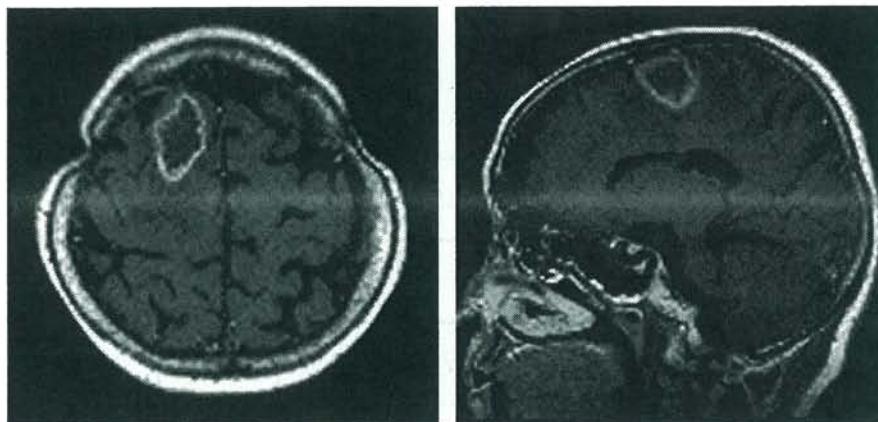


Fig.1

CASE① 初診時 MRI 造影 T1 強調画像

表1

CASE① 化学療法中のlabo. data推移

| | 投与前 | 1 クール | 2 クール | 3 クール | 4 クール | 5 クール | 6 クール |
|------------------------------|-----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| WBC (10^3mm^3) | 7.6 | 5.3 | 4.8 | 6.1 | 4.6 | 4.3 | 5.3 |
| PLT (10^4mm^3) | 33 | 23 | 33 | 39 | 35 | 33 | 31 |
| GOT (IUL) | 27 | 38 | 15 | 31 | 20 | 30 | 16 |
| GPT (IUL) | 38 | 107 | 16 | 27 | 16 | 22 | 11 |
| Cr (ULN) | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.7 |

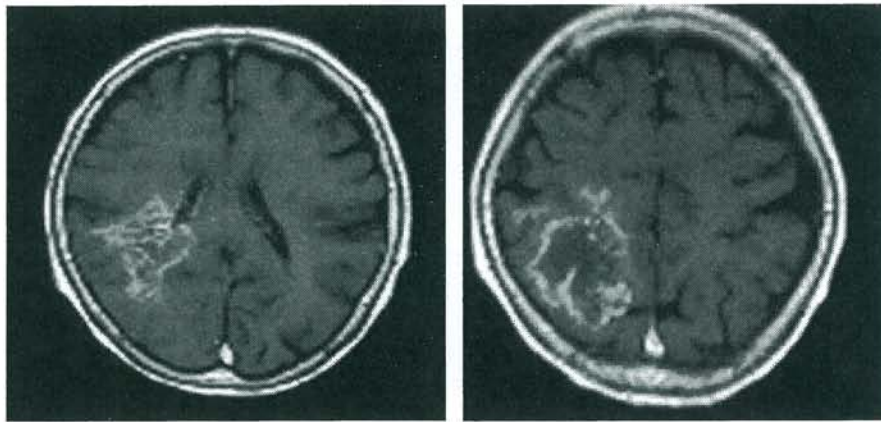


Fig.2

CASE② 初診時MRI造影T1強調画像

表2

CASE② 化学療法中のlabo. data推移

| | 投与前 | 1W | 2W | 3W | 4W | 6W | 8W |
|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| WBC (10^3mm^3) | 5.4 | 8.8 | 7.2 | 5.1 | 3.2 | 3.1 | 4.3 |
| PLT (10^4mm^3) | 20 | 19 | 16 | 17 | 18 | 15 | 18 |
| GOT (IUL) | 61 | 46 | 77 | 127 | 160 | 143 | 159 |
| GPT (IUL) | 53 | 49 | 87 | 145 | 179 | 149 | 138 |
| Cr (ULN) | 0.6 | 0.8 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.7 |

【考察】

TMZの内服加療において、高齢者は、70歳以下にくらべて重度の好中球の減少(高齢者25%、非高齢者7%)、血小板の減少(高齢者20%、非高齢者5%)が多く慎重投与である。TMZ単剤投与において国内臨床試験成績の副作用ではリンパ球減少(42%)、好中球減少(42%)、血小板減少(26%)、GPT上昇(26%)、GOT上昇(15%)、悪心(31%)、嘔吐(13%)、頭痛(10%)がある。本症例では軽度の肝機能障害を認めるのみで、他の血液毒性は認めなかった。

重大な副作用としてニューモシスチス肺炎(2.6%)があり、免疫力の低下、骨髄抑制の可能性の高い高齢者に対してはST合剤(パクタ1g×3回/W)を内服が必要と考えられる。

Glantzらの論文では、高齢者悪性神経膠腫(MG)初発例の治療で、外照射単独群とTMZ単独群ではMSTは有意差がないとしている。これは、TMZ治療が外照射に代わる有用な治療となる可能性を示唆している。

しかし、高齢者に対して非高齢者と同様に75mg/m²/day 42daysの投与方法は安易ではなく、今後工夫が必要かもしれない。TMZが本邦でも承認されたが、本症例はこれまでに難しかった高齢者MGの化学療法として使用する新たな方向性を示している。

【文献】

- 1) Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2262-6.
- 2) Eberlein KH, Nagel B, Franz K, Imhoff D, Seifert V, Boettcher HD, Mose S Concomitant radiochemotherapy with temozolomide in non-selected patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Anticancer Res*. 2006 Nov-Dec;26(6C):4959-64.

再発悪性神経膠腫に対する temozolomide単独療法の治療成績

Temozolomide single therapy for recurrent malignant gliomas

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、小林 啓一、塩川 芳昭

【はじめに】

Temozolomide (TMZ) は、第2世代の経口アルキル化系 imidazotetrazinone 抗癌剤であり、血漿中で加水分解を受け活性型の 5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) に自動変換されアルキル化剤として作用する¹⁾。経口摂取により殆どが吸収され、髄液・中枢神経系内に血漿中の30-40%が透過すると報告され²⁾、欧米での臨床試験の結果³⁾、悪性神経膠腫への新規治療薬として2000年以降世界各国で認可されてきた。本邦においても2006年7月に悪性神経膠腫に対する新規抗癌剤としては約20年ぶりに認可され、9月の販売開始後、急速に全国的に使用される機会が増加してきている。

杏林大学医学部付属病院では、2003年9月以降、再発悪性神経膠腫に対しTMZ単独療法を施行してきており、今回われわれの施設での治療成績と副作用につき報告する。

【対象・方法】

〈症例〉

悪性神経膠腫の再発症例に対して、2003年9月以降2006年9月までに杏林大学付属病院でTMZを投与された54症例。再発腫瘍の内訳は、GBM 27例、anaplastic astrocytoma (AA) 20例、anaplastic oligodendroglioma (AO)/oligoastrocytoma (AOA) 4例、anaplastic ependymoma (AE) 2例、gliosarcoma 1例である。原則的に、初発時の初期治療あるいは維持療法で化学療法を施行した後に再発した症例を対象としたが、高齢のため、初期治療を術後放射線治療単独とした後の再発例も全身状態が良好の際には対象とした。

〈TMZ治療〉

TMZはSchering-Plough社よりCompassionate Programのもと無償供与され、杏林大学医学部の倫理委員会による承認を受け、患者および家族のインフォームド・コンセントを得た上で投与された。

投与法は、標準的な5日間投薬法を行った。制吐剤(5HT3 blocker)内服後、TMZ 150mg/m²を5日間連日投

与し、その後23日間休業する28日周期を1サイクルとし、好中球・血小板の最低値に基づく容量規定基準に従い、次サイクル以降の投与量を調節した(一日最大投与量200mg/m²、一日最低投与量100mg/m²)。原則、各コース毎に採血・MRI検査を施行し、治療効果と有害事象の発現について検証した。TMZ療法は腫瘍のprogressionやperformance status (PS)の低下を伴う症状の悪化が出現するまで継続投薬を原則とし、最低3コース以上の投与を目標とした。

【結果・考察】

全54症例で、2006年9月までに延べ314コースのTMZ療法を施行した。各症例での治療コース数は1-22コースで、最小の1コースのみは2例、PDのため2コースで中止した5例以外の47症例で、少なくとも3コース以上のTMZ療法を継続して施行した。2コース目以降はほとんどの症例で投与量を増大でき、200mg/m²/dayで投与した。最大投与コースはAAの22コースで、治療反応性が認められるため継続中である。TMZ療法の中止した症例では、ほとんどが場合、腫瘍の再増大ならびにPSの低下に伴う積極的抗腫瘍治療が適応外と判断されたことが理由であった。

TMZ投与期間中の有害事象は、51症例で評価可能であった(表1)。血液毒性は稀かつ軽度であり、CTCAE ver3を指標として白血球減少が18症例、血小板減少は9例、貧血は19例で認められたが、grade3以上の高度異常を認めたのは白血球減少では1例、血小板減少は2例、貧血は1例のみで、grade4の出現は一例も認めず、特殊な治療を要した症例はなかった。肝機能障害はやや多く出現したが(24/51)、grade2以下が20例で、grade3は4例のみであった。嘔気・下痢・便秘などの消化器症状や、倦怠感2割程度で認められたが、通常軽度であった。けいれん発作は3例で認められたが、TMZとの因果関係は不明である。カリニ肺炎が疑われた症例が1例あったが、確定診断は得られず、またTMZとの因果関係も明らかではない。その他の有害事象としては、下腿浮腫1例、発熱1例、四肢疼

痛1例、低酸素血症1例、腫瘍出血1例(血小板数は正常値)、脳梗塞(片麻痺)1例などが認められたが、いずれもTMZ療法との関連性は低いと判断された。全体にgrade3以上の高度の症状を伴う有害事象の発現は稀であった。TMZ治療に伴う有害事象が原因で治療を中止した症例は、上記の肺炎症例と下肢疼痛をきたした症例の計2例のみで、後者は脊髄播種が原因と考えられた。血液毒性が原因で中止した症例はなかった。TMZ療法以前にニトロソウレア剤を含む化学療法がほとんどの症例で施行されていることから、5日間/28日間のTMZ療法は安全性の高い治療法であると考えられた。

TMZ治療効果は、MRI上の主評価腫瘍病巣の最大径変化及び新規病巣の出現の有無により判定した(RECIST)。GBM 27症例(平均年齢49.7才、7-71)では、

CR 1例、PR 2例、SD 12例、PD 11例、NE 1例で、objective response (OR) 11.5%、disease stabilization 57.7%であった。AA 20症例(平均年齢47.7才、5-73)では、CR 1例、PR 4例、SD 14例、PD 1例で、OR 25%、disease stabilizationは95%で認められた。この再発AAに対する治療効果は、本邦における初回再発AAに対するTMZ単独療法のphase II試験の結果、OR 31.2%、disease stabilization 90.6%、とほぼ同様の成績であり(西川ら。第24回日本脳腫瘍学会抄録)、本療法の有効性を裏付けるものと考えられる。また、AOおよびAOAの4症例ではいずれもPRとなり、OR 100%であった。一方、AEの2例はSDとNEであり、gliosarcomaの1例はPDと良好な反応は認められなかった。図1にCRとなったGBM (secondary type)の症例を示す。

表 1

Temozolomide単独療法に伴う有害事象例数 (51症例中)

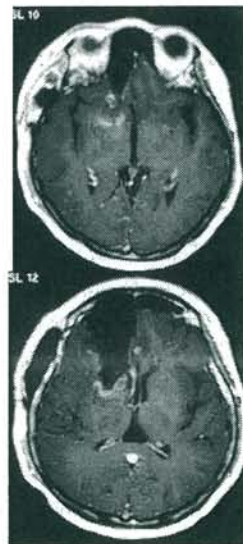
| Grade | WBC↓ | 血小板↓ | 貧血 | 肝障害 | 嘔気 | 嘔吐 | 食欲↓ | 疲労 | 便秘 | 下痢 | 咳 | 頭痛 | 痙攣 | アレルギー |
|-------|------|------|----|-----|----|----|-----|----|----|----|---|----|----|-------|
| 1 | 10 | 5 | 16 | 10 | 6 | 5 | 2 | 6 | 10 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| 2 | 7 | 2 | 2 | 10 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 1 | 2 | 1 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

各症例での最悪有害事象の発現頻度を示す。

図 1

Case 2: 36 year-old female: secondary GBM. CR was achieved following TMZ therapy.

Pre-TMZ
2004. 3. 22



2004. 9. 15
TMZ
6 courses



CR

Total 8 courses

TTP: 219 days
Surv T: 337 days

TMZ療法開始後の効果持続期間では、GBMで中間無再発期間(time to tumor progression; TTP)66日、AAで154日、AO/AOAで214日であった。TMZ療法開始後の中間生存期間(MST)は、GBMで317日、AAで344日であった。GBMでは再発後の生存期間は一般に6~8ヶ月であり⁴⁾、今回10ヶ月以上の再発後生存期間が得られたことは、ニトロソウレア剤使用後の再発腫瘍に対してもTMZが有効であることを示唆する所見と考えられる。一方、AA症例ではMSTが11.5ヶ月に過ぎず、GBMと明らかな差が認められなかった。再発時に多くは再手術が施行されておらず、再発腫瘍が悪性転化をきたし、grade IV化していた症例が多く含まれていた可能性も考えられる。先行病変がないprimary typeのGBM、AAでの初発時からのoverall survival periodは、前者で18.5ヶ月、後者で37.1ヶ月であった。GBM症例の生存期間としては、StuppらのTMZ併用術後放射線治療群におけるMST 14.6ヶ月に比べても良好な結果であった⁵⁾。必ずしも術後初期治療からTMZ療法を開始するのではなく、再発時のsecond line化学療法としてTMZ療法を導入する方法もGBMに対する有用な治療戦略となりえる可能性が示唆された。

TMZ療法に反応が認められた症例の中には、TMZ投与開始直後にはむしろ腫瘍の増大が継続し、PDと判定された後に、更に数コース継続することで腫瘍が縮小に転じた遅発性の反応を示した腫瘍が認められた(AA, GBMともに)。その理由としては、初回治療容量が150mg/m²/dayであるのに対し、通常2コース目からは200mg/m²/dayと33%の容量増になることや、その後の継続投与による容量蓄積効果などが考えられるが、詳細は不明である。また、投与を中断することで腫瘍の再増大をきたし、その後投与を再開しても奏効しない症例も認められた。腫瘍そのものの自然経過として再燃の時期であった可能性もあるが、定期的な(4週ごと)維持療法が中断したことで、dormancy状態にあった腫瘍細胞が再活性化した可能性も考えられ、治療効果が認められている際の治療中止の時期については今後の検討を要する。また、TMZはアルキル化剤であるため、明らかにmutagenesisを持ち合わせる薬剤であり、比較的長期の生存が期待されるような腫瘍種では、二次がん発生の予防のため、いたずらに長期の治療継続には慎重であることが必要である。

悪性神経膠腫のTMZ感受性については、特異的DNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)の発現や遺伝子プロモーターのメチル化の有無との関連性が示唆されているが⁶⁾、今回のTMZ単独療法を施行した症例においては、腫瘍におけるMGMT蛋白の発現とTMZ療法の治療効果との関連を検討し、MGMT蛋白発現の多い腫瘍では

TMZ治療後の生存期間が短い傾向がみられている(unpublished data)。

TMZは明らかに再発悪性神経膠腫に対する活性を有すると考えられるが、その効果は未だ不十分であり、今後は、TMZ単独療法が無効な症例に対する多剤併用化学療法の開発が重要な課題と考えられ、質の高い多施設共同臨床試験を進めていくことが重要である。

【結語】

われわれの施設でTMZ単独療法を施行した再発悪性神経膠腫の治療成績を報告した。ほとんどの症例で、ニトロソウレア剤を含む化学療法の前治療が施行されていたにもかかわらず、高率に腫瘍増大抑制効果を認めたことは、TMZがこれまで神経膠腫に使用されてきた他の抗腫瘍薬に比べ高い治療活性を持つことが示唆される。また重篤な有害事象がほとんど認められず、安全に在宅にて治療を継続できる点も高く評価できる。しかし多くの症例で治療効果は一時的であり、本療法のみで悪性神経膠腫を根治できないことも自明である。今後は、TMZを基調に分子生物学的にもrationaleが示される多剤との併用療法の開発が重要な課題と考えられる。

【文献】

- 1) Yung WK: Temozolomide in malignant gliomas. *Semin Oncol* 27: 27-34, 2000
- 2) Newlands ES, Stevens MF, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C: Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Cancer Treat Rev* 23: 35-61, 1997
- 3) Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, Rosenfeld SS, Brada M, Friedman HS, Albright R, Olson J, Chang SM, O'Neill AM, Friedman AH, Bruner J, Yue N, Dugan M, Zaknoen S, Levin VA: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol* 17: 2762-2771, 1999
- 4) 永根基雄: 再発 glioma に対する再手術の適応と化学療法の選択はどのような考え方で行っていくのか? 脳神経外科-専門医にきく最新の臨床, 中外医学社, 2006, p142-147
- 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: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.

N Engl J Med 352: 987-996, 2005

- 6) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 352: 997-1003, 2005

悪性脳腫瘍細胞に対する Temozolomide (TMZ) の抗腫瘍効果の検討

Role of autophagy in Temozolomide-induced cytotoxicity in malignant glioma cells

名古屋大学 環境医学研究所 生体適応防御研究部門 脳生命科学、
新潟大学 脳研究所 脳神経外科、テキサス大学 MDアンダーソン癌センター

神澤 孝夫

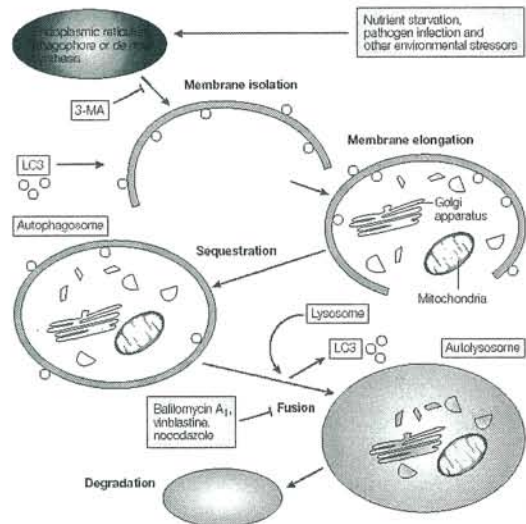
【要約】

すでに臨床的に治療効果が認められた新規アルキル化剤Temozolomide (TMZ) の抗腫瘍効果を検討した結果、TMZは悪性脳腫瘍細胞にアポトーシスにみられるようなすばやい細胞死を生じる事はなかったが、かわって、オートファジーを生じ、数日間増殖を停止していた。さらにオートファジー阻害薬で処理すると抗腫瘍効果が増強する事からこのオートファジーは細胞保護に働いていると考えている。この現象は、放射線照射処理された悪性脳腫瘍細胞でもみられた。この緩やかな細胞障害が、生体において延命的な治療効果を有するのは非常に興味深く、また、オートファジーのシグナルが、近年、明らかになりつつあり、TMZの新しい併用療法の開発が可能と考える。

【オートファジーとは】

オートファジー (autophagy; 自己食) とは、本来、飢餓にさらされた細胞が、生存するため、自己内に存在する蛋白、小器官などを分解、再利用する一連の防御機構である。その研究は、近年、劇的に躍進し、オートファジーは細胞内のリサイクリングシステムにとどまらず、細菌感染、抗原提示、細胞死、老化、そして癌に関与するとする報告が増加している。2004年、ユビキチン依存性タンパク質分解系の発見が、ノーベル化学賞を受賞したのは記憶に新しいが、オートファジーはユビキチンプロテアソーム系に並ぶ、細胞内の主要な蛋白分解系の一つである。ユビキチンプロテアソーム系が選択的な蛋白分解であるのに対して、オートファジーは非選択的な分解と考えられている。癌におけるオートファジーの役割は、まだ研究が始められたばかりであるが、抗癌剤、放射線などにより、悪性脳腫瘍にオートファジーが生じ、オートファジーのシグナルを増強あるいは阻害する事により、細胞障害性が変化する事がわかってきた¹⁻⁴⁾。これは、蛋白分解系のシグナルを変

化させる事により、人為的に細胞死を制御させる事が可能であり、オートファジーの詳細な機構の解析は、悪性脳腫瘍の創薬ターゲットの同定や新規治療法の開発につながると考えられる。今回、近年、臨床応用されたTMZ (Temozolomide) の悪性脳腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果をオートファジーに注目し解析したので報告する。



【TMZの作用機序】

TMZはpH5以下の酸性条件では安定で、pH7以上のアルカリ条件下で急速に加水分解されて活性型の5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC)に変換される。TMZそのものに細胞毒性はないが、生体内や実験的細胞培養条件下の生理的pHで非酵素的に速やかに活性体のMTICに変換される。MTICによる細胞毒性はDNAのアルキル化によって生じる。また、TMZの分子量は194と小さく、そのため脳実質への移行性に優れている。アルキル化剤を含め多くのDNAに障害性を示す抗癌剤が腫瘍細胞にアポトーシスを生じる事は多く報告されているが、同時に、

骨髄抑制、腎障害などの副作用の発現が強い。反面、TMZは臨床的な効果を有しながらも、副作用の発現が緩やかであるとされている。これらTMZの特徴はいかなる機序に由来するのでしょうか。TMZが単に脳への移行性が良いだけでは説明がつかないと考えられる。

【悪性脳腫瘍に対するTMZの抗腫瘍効果の解析】

すでに臨床で効果をあげているTMZの詳細な抗腫瘍効果の解析は、意外にも、最近までなされていなかった。TMZの臨床での有効性を考えると、逆にin vitroでその抗腫瘍効果を解析する事は有用であると考えられる。図1は、TMZの悪性脳腫瘍細胞株に対するcell viabilityである。T98Gを除いては、ほぼdose dependentに抗腫瘍効果がみられた。Cisplatin処理された悪性脳腫瘍がアポトーシスを生じる事は知られているが、TMZ処理された細胞は、典型的なアポトーシスを生じる事がなかった(核染色; 図2、TUNEL染色; 図3)。引き続き、電子顕微鏡による形態学的な解析を行なうと、核は全く正常と言えないものの、アポトーシスに見られる核の断片化はみられず、代わって、細胞質に空胞を生じていた(図4)。培養細胞を用いて、この空胞を解析すると、アクリジンオレンジ染色にて、TMZ処理された細胞では、dimredの

蛍光を呈する小器官の誘導が見られた(図5)。アクリジンオレンジは、生体膜を通過し、酸性下でdim redの蛍光を呈する事から、ライソゾームをはじめとする何かしらのAVO(acid vesicle organelles)が誘導され示唆された。AVOの誘導はライソゾームの誘導も含まれ、オートファジーには特異的とは言えない。

これまで、オートファジーをとらえる方法は電子顕微鏡による検索によるところが大きく、生細胞における観察が困難であった。図に示すように、オートファジーは、オートファゴソームが形成され、その後、ライソゾームと融合する事により、内部基質が消化されていく一連の分解システムである。LC3蛋白質は、正常状態では細胞質に存在するが、オートファジーの刺激に伴い、オートファゴソームの膜蛋白とし、動員される⁹⁾。この性質を用い、GFP-LC3発現ベクター(東京医科歯科大学、水島教授より供与)を生細胞に遺伝子導入する事により、オートファジーをモニターする事が可能となった(図6)。GFP-LC3発現ベクターを悪性脳腫瘍細胞株に遺伝子導入し、TMZで処理を行なうと、細胞質に瀰漫性に存在していたGFPがpunctate pattern(斑状)を呈していた(図7)。これらから、TMZ処理された悪性脳腫瘍細胞はオートファジーを生じている事が示唆された。

図1

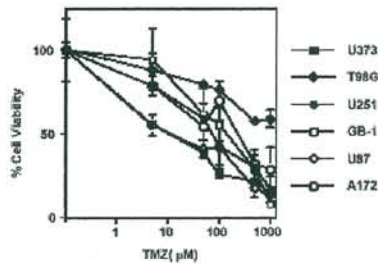


図2

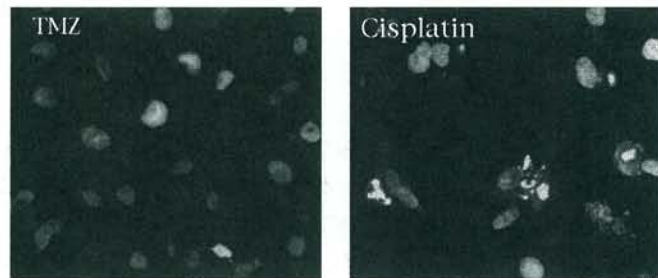


図3

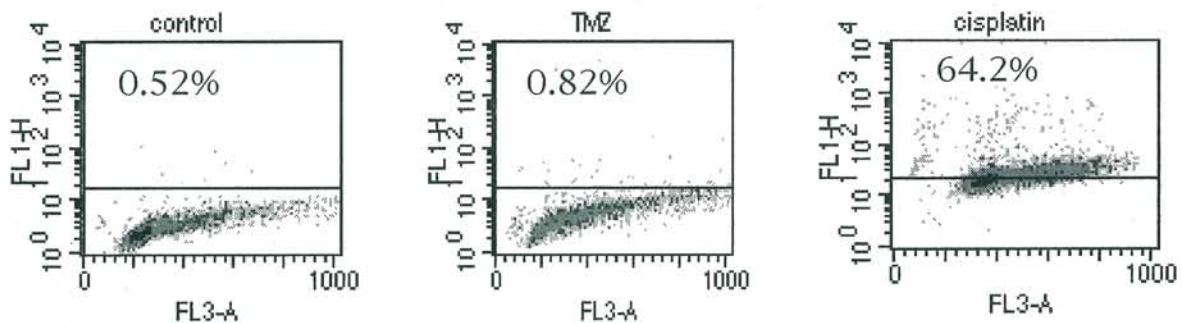


図4

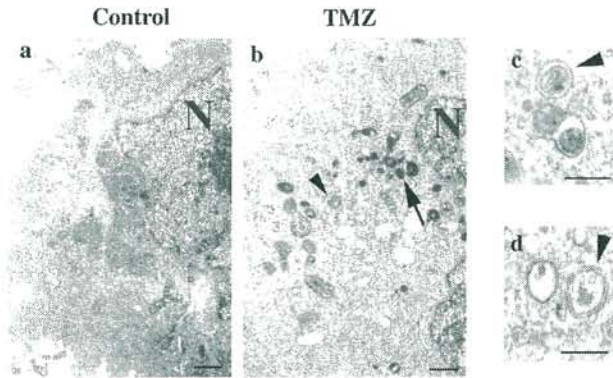


図5

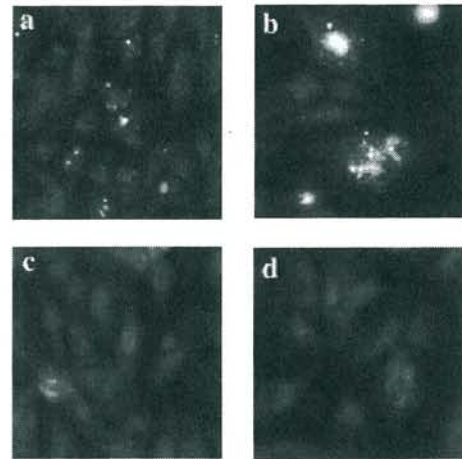


図6

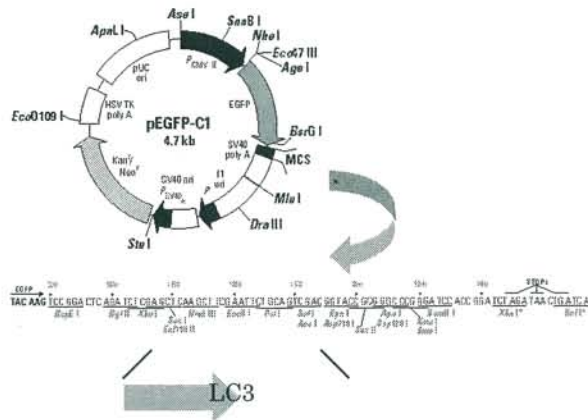
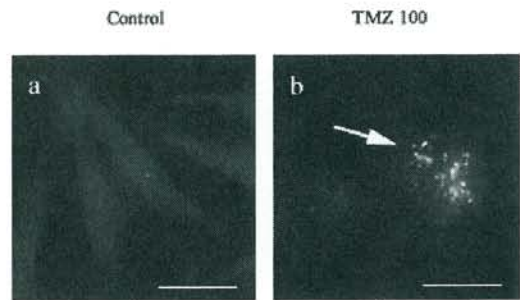


図7



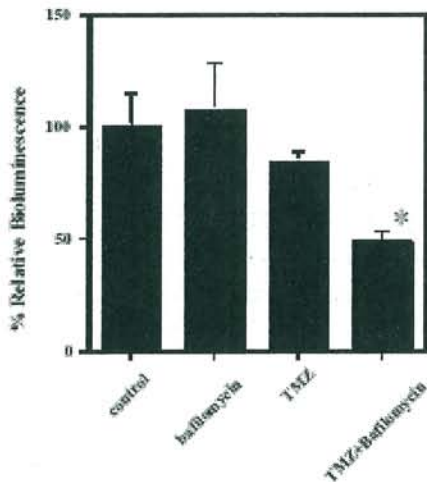
【悪性脳腫瘍細胞に生じたオートファジーの意義】

冒頭に述べたように、本来、オートファジーは飢餓時の細胞の防御機構のひとつであるが、このオートファジーを伴う細胞死 (autophagic cell death) が、近年、第2のプログラム細胞死とし、急速に注目を集めている⁶⁻¹¹⁾。この細胞死はネクロシスとも異なり、アポトーシスを駆動する caspase の活性に independent な事が知られているが、この際生じるオートファジーの働きに関しては、議論が現在なされているところである。TMZ が悪性脳腫瘍細胞にオートファジーを誘導していると考えられるが、積極的な細胞死、autophagic cell death を誘導しているとは考えていない。TMZ 処理された悪性脳腫瘍細胞は β -galactosidase 活性が上昇し、senescence (老化) を生じる事が知られ¹²⁾、同時に、オートファジーが老化に関与する事は多く報告されている^{12,13)}。TMZ 処理により生じたオートファジーの意義を考える手段として、オートファジーの阻害薬の使用が考えられるが、その影響を調べると、TMZ とオートファジー阻害薬の併用によりその

作用が増強する事から、オートファジーは細胞防御に働いていると考えられる。Baifilomycin はオートファゴゾームとライソゾームの融合を阻害する事によって、オートファジーを阻害している。この際、LC3-GFP 導入細胞株を観察すると、ドット形成がむしろ亢進してみられ、一見、オートファジーが亢進しているように思われるが、実際は、オートファジーが阻害されており、消化されないオートファゴゾームが蓄積されている。最近、この蓄積されたオートファゴゾームがアポトーシスのシグナルを活性化し、アポトーシスを誘導する事が示された^{4,7,14)}。これは2つのプログラム細胞死 (apoptosis と autophagic cell death) の cross talk を示唆するが、我々も、TMZ 処理後、さらに Baifilomycin 処理を加えると、caspase-3 の活性が上昇する事を検証している (図8)。この知見は、TMZ の新しい併用療法の可能性を示唆している。TMZ はこれまで、ほとんど進歩の見られなかった悪性脳腫瘍の化学療法に光明を与えたが、その効果は延命的であり、その生存期間の延長は十分とはいえ、さら

なる併用療法の開発が望まれる。しかし、TMZの作用は緩やかであるが故に、副作用の出現が穏やかであるとも考えられ、一概に、細胞障害作用の増強が望ましいものではない。癌細胞に抗癌剤により生じるオートファジーの誘導と正常細胞に生じるオートファジーの誘導との程度に差異が見られるか、腫瘍選択性を考える上で、今後、検証しなければならないと考えている。また、これまで、抗癌剤の開発においてその効果のスクリーニングにアポトーシスが用いられる事が多かったが、オートファジー、autophagic cell deathによる細胞障害性のモニターが、TMZのような副作用の少ない、かつ、延命効果を有するユニークな抗癌剤開発の手法になるのではないかと考えている。

図 8



【文献】

- 1) Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer*. 2005 Sep;5(9):726-34. Review.
- 2) Ito H, Daido S, Kanzawa T, Kondo S, Kondo Y. Radiation-induced autophagy is associated with LC3 and its inhibition sensitizes malignant glioma cells. *Int J Oncol*. 2005 May;26(5):1401-10.
- 3) Kanzawa T, Germano IM, Komata T, Ito H, Kondo Y, Kondo S. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant gliomacells. *Cell Death Differ*. 2004 Apr;11(4):448-57.
- 4) Kanzawa T, Kondo Y, Ito H, Kondo S, Germano I. Induction of autophagic cell death in malignant glioma cells by arsenic trioxide. *Cancer Res*. 2003 May 1;63(9):2103-8.

- 5) Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, Yamamoto A, Kirisako T, Noda T, Kominami E, Ohsumi Y, Yoshimori T. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosomal membranes after processing. *EMBO J*. 2000 Nov 1;19(21):5720-8.
- 6) Bredesen DE, Rao RV, Mehlen P. Cell death in the nervous system. *Nature*. 2006 Oct 19;443(7113):796-802. Review.
- 7) Amaravadi RK, Yu D, Lum JJ, Bui T, Christophorou MA, Evan GI, Thomas-Tikhonenko A, Thompson CB. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest*. 2007 Feb 1;117(2):326-336.
- 8) Comes F, Matrone A, Lastella P, Nico B, Susca FC, Bagnulo R, Ingravalle G, Modica S, Lo Sasso G, Moschetta A, Guanti G, Simone C. A novel cell type-specific role of p38alpha in the control of autophagy and cell death in colorectal cancer cells. *Cell Death Differ*. 2006 Dec 8;
- 9) Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, Syed N, Smith P, Harrison PR, Gasco M, Garrone O, Crook T, Ryan KM. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell*. 2006 Jul 14;126(1):121-34.
- 10) Liang C, Feng P, Ku B, Dotan I, Canaani D, Oh BH, Jung JU. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol*. 2006 Jul;8(7):688-99. Epub 2006 Jun 25.
- 11) Marx J. Autophagy: is it cancer's friend or foe? *Science*. 2006 May 26;312(5777):1160-1.
- 12) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1-mediated G(2) checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res*. 2001 Aug 1;61(15):5843-9.
- 13) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res*. 2001 Mar 1;61(5):1957-63.
- 14) Boya P, Gonzalez-Polo RA, Casares N, Perfettini JL, Dessen P, Larochette N, Metivier D, Meley D, Souquere S, Yoshimori T, Pierron G, Codogno P, Kroemer G. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2005 Feb;25(3):1025-40.

EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (AG1478) による 悪性グリオーマ治療の可能性について ～ In-vitro と In-vivo による検討 ～

New therapy agent of epidermal growth factor receptor (EGFR)
tyrosine kinase inhibitor (AG1478) for malignant glioma.
- In-vitro and In-vivo experiments -

弘前大学医学部 脳神経外科

浅野 研一郎、竹田 哲司、小笠原 ゆかり、大熊 洋揮

Department of Neurosurgery, Hirosaki University School of Medicine

Kenichiro Asano, Tetsuji Takeda, Yukari Ogasawara, Hiroki Ohkuma

【はじめに】

AG1478は上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害剤の1つであり抗腫瘍効果を持つ¹⁾。EGFRは悪性グリオーマ細胞をはじめ多くの腫瘍細胞に発現し腫瘍細胞の増殖活動に関与している。近年悪性グリオーマ患者におけるEGFRの発現や過剰発現は腫瘍の悪性度が高く、予後不良であることが報告されている²⁻⁴⁾。

本薬剤はEGFRへのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害することにより⁵⁾、EGFRの過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する¹⁾。さらにEGFRはGSK3βとβ-cateninを介し細胞内で細胞接着因子のcadherinを制御しており、AG1478の間接的なcadherin増強効果が期待される。N-cadherinは細胞浸潤と髄液播種に密接に関与していることが従来の検討にて明らかであるため⁶⁻⁸⁾、AG1478を投与することにより、悪性グリオーマ細胞の抗腫瘍効果と浸潤防止効果があるかどうか、実験的検討を行い新しい化学療法としての可能性を検討する。

【対象と方法】

【使用細胞】

C6 glioma cell line(C6)の可視化を容易にする目的でgreen fluorescent protein(GFP)のcDNAをレトロウイルスベクター(pFb)を用いC6に導入し、GFP高発現C6細胞を得た(C6-GFP)。これはaggregation test⁹⁾とadhesion assay(Chemicon, Temecula, CA)によりその生物学的特性に変化がないことを確認している。またC6-GFPに

同様のレトロウイルスベクター法を用いN-カドヘリンをC6-GFPに導入しN-カドヘリンが強制発現されたC6-GFP細胞(C6-GFP-NCH)を作成した⁸⁾。このC6-GFPとC6-GFP-NCHはwestern blotにて発現の差を確認しており、aggregation testにおいてN-カドヘリン活性を確認している⁸⁾。これらC6-GFPとC6-GFP-NCHを用いて検討した。

【使用薬剤】

AG1478 4-(3-Chloroanilino)-6,7-dimethoxyquinazolin(e(Calbiochem)¹⁾をDMSOにて溶解し、各濃度に調整した後使用した。

【Western blotting】

C6-GFPへAG1478を0.01, 0.05, 0.1, 0.5nmol/mlとなるように投与し、2時間反応させた。その後それぞれ40μgのタンパクを抽出し、SDS-PAGE sample bufferにて泳動した。1次抗体はanti-rat-N-cadherin(1:2,500, BD Transduction Laboratories, San Jose, CA)とanti-rat-β-actin(1:1,000, Sigma, St Louis, MO)を使用した。2次抗体はanti-mouse secondary antibody(6:10,000, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)を使用した⁸⁾。

【細胞接着阻害実験(N-cadherin活性試験)】

C6-GFPとC6-GFP-NCHを 2.0×10^5 /mlに濃度調整した後0.5mlとし、AG1478を0.1nmol/ml投与、2時間反応させる。その後TC処理(カドヘリンを保護しトリプシン処理)とTE処理(カドヘリンを除去しトリプシン処理)を行い、さらにTC処理とTE処理をCa²⁺存在下と非存在下の4群にわけて検討を行う。37度70RPMにてincubationを行い、15、30、60、120分後にsingle cellとcluster cellのcell countを行いAggregation Index(A.I.)

を算出する^{8,9)}。

[細胞浸潤実験]

直径8 μ のpolyvinylpyrrolidonefree polycarbonate filterが使用されているECMatrigel[®](Chemicon, Temecula, CA)を使用した。C6-GFP、C6-GFP-NCHを2.0x10⁶/mlに調整し、AG1478をそれぞれ0.01, 0.05, 0.1, 0.5nmol/ml投与、24時間反応させ、0.2% crystal violetにて染色した後脱色。540nmのmicropate readerにて計測した⁸⁾。

[動物実験]

動物実験は、250~300gのオスSprague-Dawleyラットを用い、sodium pentobarbitalの腹腔内投与後(50mg/kg body weight)、定位脳手術装置(Kopf Instruments, Tnjnnga, CA)に固定した。Burr holeはmidlineより右外側3mm冠状縫合上に設けた。接種する細胞群は以下に分けた。

Group A : C6 GFP接種. Control : N=10

Group B : C6 GFP接種. AG1478を2日ごと腹腔内投与 : N=8

Group C : C6 GFP接種. AG1478をday 5 and 10に髄注 : N=9

Group D : C6 GFP接種. AG1478をday 5 and 10に直接接種 : N=8

Group E : C6 GFP NCH接種. Control : N=10

他PBSコントロール群(n=3)をもうけた。

各々の腫瘍を1.0 x 10⁷/ml, 10 μ lを50 μ lのHamilton syringe (Hamilton, Reno, NV)にて脳表より深さ4mmの部位に約30秒かけて注入した。AG1478はDMSOに溶解し、0.1nmol/ml、10 μ lをHamilton syringeにて接種した。術創は生食にてよく洗浄しburr holeにはbone waxを詰め閉鎖した。術後毎日神経症状を確認し、術後14日目深麻酔下4%パラホルムアルデヒドにて灌流固定した。全ての標本はさらに4%パラホルムアルデヒドにて4°C一昼夜追加固定を行いoptimal cutting temperature (OCT) compound (Sakura, Tokyo, Japan)に包埋した。標本は4 μ の厚さで薄切し、蛍光顕微鏡にて観察し写真撮影を行った。

[結果]

[Western blotting]

本来C6はEGFRとN-カドヘリンの発現は弱い(Fig.1の如くAG1478を加えると濃度依存的にN-カドヘリンの増強効果が見られた。またEGFRは抗腫瘍効果が見られるが、反応時間が2時間程度では抗腫瘍効果よりN-カドヘリンの増強効果が優れていることが示された。

[細胞接着阻害実験 (N-cadherin 活性試験)]

37度70RPMにてincubationを行うと、TE処理群のCa²⁺添加群、非添加群、TC処理群のCa²⁺非添加群はカドヘリンが失活してしまい、いずれの群も2時間反応させても全く凝集が見られなかった。しかしTC処

理Ca²⁺添加を行った全ての群は15後より凝集が観察された。その2時間後の凝集の程度としてC6-GFP群、C6-GFP AG1478添加群、C6-GFP-NCH群のA.I.はそれぞれ0.68, 0.39, 0.22であった。C6-GFP-NCHほどではないが、AG1478を添加することにより、細胞間接着力が増強されることが示された(Fig.2)。

[細胞浸潤実験]

直径8 μ のpolyvinylpyrrolidonefree polycarbonate filterを通過した腫瘍細胞はFig.3の如く、AG1478の濃度依存的に細胞浸潤が抑制された。特にAG1478の入らないコントロール群はもっとも浸潤度が強く、AG1478が0.1nmol/ml以上になればC6-GFP-NCHと同等の浸潤抑制効果が見られた。

[動物実験]

実験動物の冠状断における腫瘍直径はA群が6.8 x 5.7mm、B群は7.1 x 5.2mm、C群は6.3 x 5.5mm、D群は3.8 x 3.4mm、E群は5.8 x 5.7mmであった。A、B、C、E群間に有意差は見られなかったが、D群とA、B、C群間に有意差が見られた。つまりAG1478の腫瘍内への直接接種が抗腫瘍効果により、腫瘍塊の縮小効果が見られた。AG1478の腹腔内投与や髄腔内投与では腫瘍縮小効果は見られなかった。

対側大脳半球の脳表を200倍にて観察し、Vilchow-Robin腔への浸潤や脳内への浸潤を蛍光顕微鏡にて観察した。するとA群は10例全例(100%)、B群は8例中7例(87.5%)、C群は9例中8例(88.9%)、D群は8例中1例(12.5%)、E群は10例中1例(10.0%)の症例に脳梁転移が見られた。AG1478の直接接種群は腫瘍細胞に対する抗腫瘍効果のみならず、浸潤抑制効果が見られ、C6-GFP-NCHと同程度の浸潤抑制効果が見られた(Fig.4)。

[考察]

カドヘリンは、Ca依存性細胞接着因子の一つで細胞と細胞接着に関与するとされ、多細胞生物の組織構築や器官発生に重要な役割を果たすとされている⁹⁾。カドヘリンは当初、E-カドヘリン(上皮由来)¹⁰⁾、P-カドヘリン(胎盤由来)¹¹⁾、N-カドヘリン(神経由来)¹²⁾が発見され、現在まで10種類以上のカドヘリンが発見されている。またカドヘリンは細胞外ドメインと細胞内ドメインをもち、細胞内ドメインはカテニンに結合し細胞内からのさまざまな制御を受けている¹³⁾。

N-カドヘリンは主に中枢神経に発現が見られるが、胎生期の神経細胞や膠細胞に強い発現が見られる^{12,14-18)}。カドヘリン発現の動態として、いわゆるon-off現象を示すとされる^{14,19)}。つまり胎生期神経細胞や膠細胞が盛んに分裂とnetwork形成をする際に強い発現が見られるが、成人においては胎生期に比べ弱い発現に留まるとされる^{6,14,19)}。しかしグリオーマにおけるN-カドヘリンの発現は正常星細胞よりも強い発現

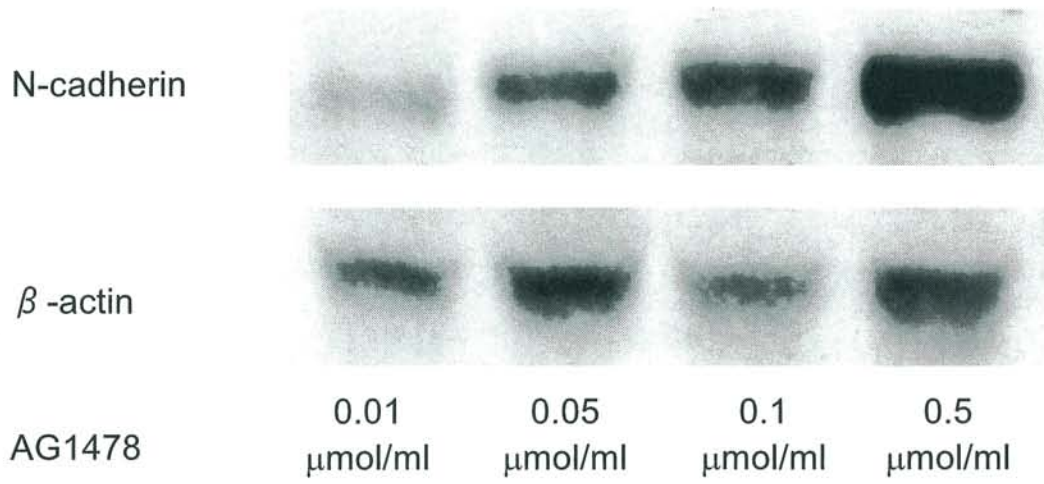


Fig.1
Western blotting

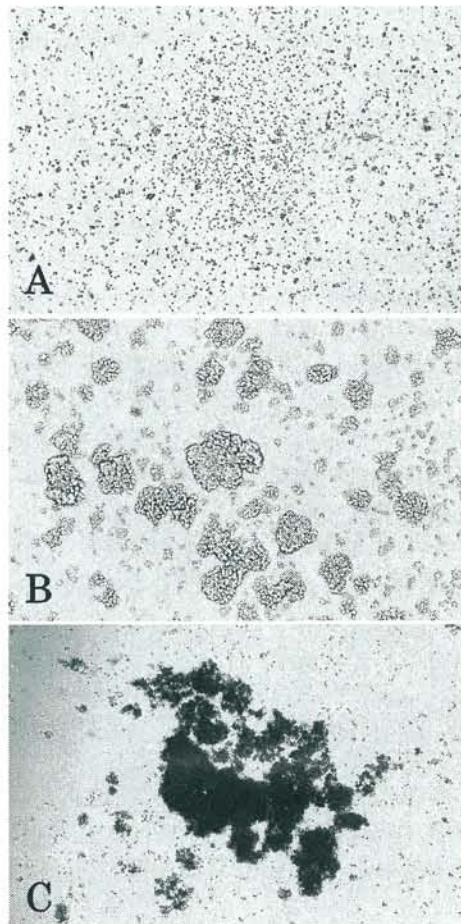


Fig.2

A~C 細胞接着阻害実験、2時間反応後

A : C6 GFPへAG1478無添加。ほとんど凝集が見られない。

B : C6 GFPへAG1478を0.1nmol/ml添加。凝集が見られる。

C : C6 CGF NCH control。強い凝集が見られる。

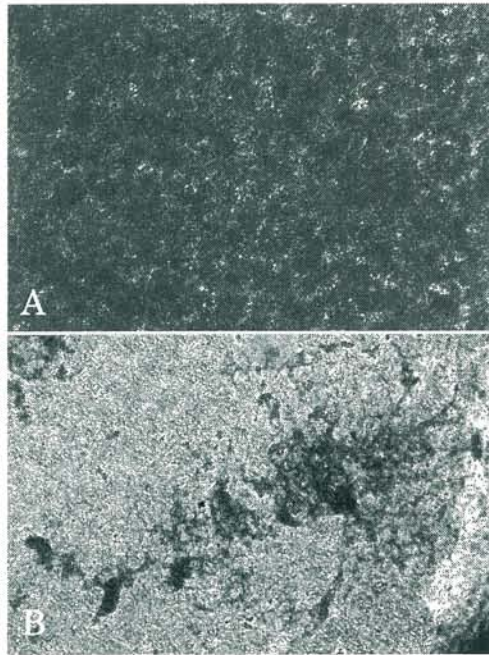


Fig.3

A,B 細胞浸潤実験 Crystal violet染色 X100

A : AG1478無添加。強い細胞浸潤が見られる。

B : AG1478を0.1nmol/ml添加。細胞浸潤抑制効果あり。

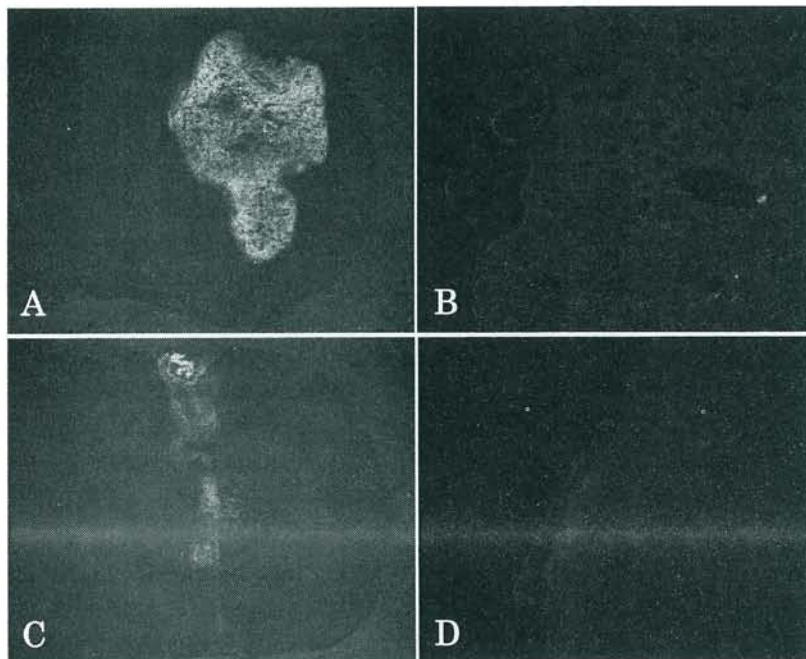


Fig.4

A~D 動物実験

A : Group A C6 GFP 接種コントロール群。移植腫瘍の発育が見られる (X12.5)。

B : Group A C6 GFP 接種コントロール群。対側大脳半球へ腫瘍細胞の浸潤が観察される (X200)。

C : Group D C6 GFP 接種後AG1478を腫瘍内に接種。腫瘍細胞の縮小が見られ抗腫瘍効果が見られる (X12.5)。

D : Group D C6 GFP 接種後AG1478を腫瘍内に接種。対側大脳半球には腫瘍細胞の浸潤は見られず、浸潤防止効果が見られる (X200)。

- 7) Asano K, Kubo O, Tajika Y, et al. Expression of cadherin and CSF dissemination in malignant astrocytic tumors. *Neurosurg Rev* 23: 39-44, 2000
- 8) Asano K, Dunsch CD, Zhou Q, et al. Correlation of N-cadherin expression in high grade gliomas with tissue invasion. *J Neurooncol* 70: 3-15, 2004
- 9) Takeichi M. The cadherins: cell-cell adhesion molecules controlling animal morphogenesis. *Development* 102: 639-655, 1988
- 10) Takeichi M. Functional correlation between cell and cell adhesion properties and cell surface protein. *J Cell Biol* 75: 464-474, 1977
- 11) Nose A, Takeichi M. A novel cadherin cell adhesion molecule: its expression patterns associated with implantation and organogenesis of mouse embryos. *J Cell Biol* 103: 2649-2658, 1986
- 12) Hatta K, Okada TS, Takeichi M. A monoclonal antibody disrupting calcium-dependent cell-cell adhesion of brain tissues: possible role of its target antigen in animal pattern formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 2789-2793, 1985
- 13) Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 8: 1711-1717, 1989
- 14) Hatta K, Takagi S, Fujisawa H, Takeichi M. Spatial and temporal expression pattern of N-cadherin cell adhesion molecules correlated with morphogenetic processes of chicken embryos. *Dev Biol* 120: 215-227, 1987
- 15) Letourneau PC, Shattuck TA, Roche FK, Takeichi M, Lemmon V. Nerve growth cone migration onto Schwann cells involves the calcium-dependent adhesion molecule, N-cadherin. *Dev Biol* 138: 430-442, 1990
- 16) Matsunaga M, Hatta K, Takeichi M: Role of N-cadherin cell adhesion molecules in the histogenesis of neural retina. *Neuron* 1: 289-295, 1988
- 17) Redies C, Takeichi M. N- and R-cadherin expression in the optic nerve of the chicken embryo: N- and R-cadherin expression in the optic nerve of the chicken embryo. *Glia* 8: 161-171, 1993
- 18) Schnadelbach O, Blaschuk OW, Symonds M, et al. N-cadherin influences migration of oligodendrocytes on astrocyte monolayers. *Mol Cell Neurosci* 15: 288-302, 2000
- 19) Tomaselli KJ, Neugebauer KM, Bixby JL, et al. N-cadherin and integrins: two receptor systems that mediate neuronal process outgrowth on astrocyte surfaces. *Neuron* 1: 33-43, 1988
- 20) Shinoura N, Paradies NE, Warnick RE, et al. Expression of N-cadherin and β -catenin in astrocytomas and glioblastomas. *Br J Cancer* 72: 627-633, 1995
- 21) Fontanini G, Vignati S, Bigini D, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFr) expression in non-small cell lung carcinomas correlates with metastatic involvement of hilar and mediastinal lymph nodes in the squamous subtype. *Eur J Cancer* 31A: 178-183, 1995
- 22) Neal DE, Marsh C, Bennett MK, et al. Epidermal-growth-factor receptors in human bladder cancer: comparison of invasive and superficial tumours. *Lancet* 16: 366-368, 1985
- 23) Raizer JJ. HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 74: 77-86, 2005
- 24) Penne K, Bohlin C, Schneider S, et al. Gefitinib (Iressa, ZD1839) and tyrosine kinase inhibitors: the wave of the future in cancer therapy. *Cancer Nurs* 28: 481-486, 2005
- 25) Rich JN, Reardon DA, Peery T, Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 22: 133-142, 2004
- 26) Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al, Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353: 2012-2024, 2005

が見られる^{6,20}。また glioblastoma は anaplastic astrocytoma に比し N-カドヘリンの発現が低く、しかも再発や浸潤髄液播種を来した glioblastoma はより N-カドヘリンの発現低下が見られる^{6,7}。つまり細胞分裂のない成人脳における N-カドヘリンの発現は低いが、一度腫瘍化すると高発現となり、再発を繰り返し悪性化するに従って N-カドヘリンの発現低下が進行すると推定される。そこで N-カドヘリン遺伝子を腫瘍細胞に組み込むと、腫瘍細胞の浸潤や髄液播種が起りづらくなるのではないかと仮説に立ち動物実験にて検証を行ったところ、有意に浸潤や髄液播種予防効果が見られた経緯がある。

一方 AG1478¹⁾ は上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤の 1 つであり抗腫瘍効果や腫瘍血管新生抑制効果を持ち、近年脚光を集めている。臨床で用いられている EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は gefitinib と erlotinib であり、日本では grfitinib²⁾ が非小細胞肺癌に認められている。EGFR は膠芽腫をはじめとする、非小細胞肺癌、大腸癌、進行胃癌、膵臓癌、卵巣癌などに発現が見られ、予後不良因子の 1 つとの報告が多い^{21,22}。したがって EGFR チロシンキナーゼ阻害剤はまさに薬理的にも理論的にも整合性が有り、分子標的治療薬とも言われる。AG1478 は分子量 315 であり血液脳関門は通過しないとされる。しかし基本的に腫瘍血管には血液脳関門を欠くため、EGFR 陽性の膠芽腫の治療薬としても期待される。

また EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は細胞内分子機構として EGFR へのリガンドの結合により引き起こされる細胞増殖シグナルの伝達を阻害することにより EGFR の過剰発現する腫瘍細胞の分裂を阻害し、腫瘍増殖を抑制する⁵⁾。さらに EGFR は GSK3 β と β -カテニンを介し細胞内で細胞接着因子のカドヘリンを制御しており、AG1478 の間接的なカドヘリン増強効果が期待される。したがって膠芽腫患者に投与した場合、抗腫瘍効果のみならず、生命予後と機能予後低下を来す浸潤や転移を防止できる可能性がある。

In vitro の細胞接着阻害実験はカドヘリンの細胞間接着力を特異的に示す実験であり、AG1478 の投与により N-カドヘリンの増強作用を機能的な側面で証明できた。また細胞浸潤実験に用いた ECMatrigel は基底膜を模してつくられた in vitro の実験系で細胞浸潤の浸潤実験においては多用される⁸⁾。本実験でも C6-GFP は AG1478 の投与により、濃度依存的に細胞浸潤を阻害することができ、N-カドヘリン遺伝子を発現させた C6-GFP-NCH とほぼ同等の効果が得られた。In vivo の実験において腫瘍縮小効果が見られた群は AG1478 を腫瘍内に直接投与した群であり、腹腔内投与には効果が見られなかった。これは腫瘍血管の血液脳関門は破綻しているといわれているが、基本的に

AG1478 に血液脳関門を通らないことに主因があると推定される。しかし今回は腫瘍血管の検索や EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の腫瘍血管新生抑制効果等については検討しておらず推測の域はでない。また脳梁転移により対側脳内や Vilchow-Robin 腔への浸潤も有意に抑制され、C6-GFP-NCH とほぼ同等の効果が見られ、抗腫瘍効果のみならず浸潤防止効果も併せ持つと考えられ、有望な治療薬と考えられる。

この様に EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は理論的にも有望的と考える。実際海外では再発膠芽腫に対し gefitinib または erlotinib を用いた臨床試験が行われている。Raizer²³⁾ は再発性膠芽腫に対し gefitinib を使用したが全生存率に変化はないと報告しており、Penne²⁴⁾ らは膠芽腫の全生存率は 40 週としており従来とあまり変わらないと報告している。また、Rich²⁵⁾ らは gefitinib を用いた 57 例の再発膠芽腫に対する第 2 層試験を行い、副作用は軽微であったが、6 ヶ月無病生存率 13%、全生存率 39.4 週であり、著明な腫瘍縮小は見られなかった報告しており、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤の効果はめざましいものではない。しかし Mellinghoff²⁶⁾ らは MRI における造影効果が見られる部分の 25% 以上の縮小効果が見られた例は 49 例中 9 例見られ、治療反応性決定分子として EGFRvIII と PTEN 双方の発現が見られる場合を治療反応性が良いと結論づけている。つまり膠芽腫患者に対するテーラーメイド療法の可能を示唆している。また本実験も合わせて、膠芽腫患者に対するテーラーメイド療法の可能性は十分可能性があると思われた。

【文献】

- 1) Levitzki A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 267: 1782-1788, 1995
- 2) Collins VP. Gene amplification in human gliomas. *Glia* 15: 289-296, 1995
- 3) von Deimling A, Louis DN, von Ammon K, et al. Association of epidermal growth factor receptor gene amplification with loss of chromosome 10 in human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 77: 295-301, 1992
- 4) Chaffanet M, Chauvin C, Laine M, et al. EGF receptor amplification and expression in human brain tumours. *Eur J Cancer* 28: 11-17, 1992
- 5) Wakeling AE, Guy SP, Woodburn JR, et al. ZD1839 (Iressa): an orally active inhibitor of epidermal growth factor signaling with potential for cancer therapy. *Cancer Res* 62: 5749-5754, 2002
- 6) Asano K, Kubo O, Tajika Y, et al. Expression and role of cadherins in astrocytic tumors. *Brain Tumor Pathol* 14: 27-33, 1997

膠芽腫患者に対する 自家腫瘍ワクチンを用いた多施設共同臨床研究 ～オープンラベル臨床第I/IIa相多施設共同試験～

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⁾、
筑波大学大学院 人間総合科学研究科 脳神経機能制御医学³⁾

村垣 善浩^{1,2)}、丸山 隆志²⁾、伊関 洋^{1,2)}、高倉 公朋¹⁾、田中 雅彦²⁾、
久保田 有一²⁾、篠原 千恵²⁾、堀 智勝²⁾、山本 哲哉³⁾、坪井 康次³⁾、松村 明³⁾

【はじめに】

Glioma特にGBMの治療成績は満足すべきものではない。一方自家腫瘍ワクチンは腫瘍のホルマリン固定組織^{2,3)}から作成したもので、肝癌の再発予防等で効果が認められている¹⁾。我々は再発神経膠腫で自家腫瘍ワクチンに適応し、効果・安全性を検討してきた。今回初発膠芽腫に対する多施設共同臨床研究を行ってきたので中間解析結果を報告する。

【対象と方法】

対象は病理学的診断を得ている悪性神経膠腫のうち膠芽腫(WHO Grade IV)であって、初発症例のうち手術を受け標準的局所放射線療法を受ける症例とした。

適格条件は以下の如くである。1)各々の施設で、WHOの分類基準に従った病理学的診断を付けられたテント上の膠芽腫(WHO Grade IV)の初発症例であって、画像上播種を認めない(多発例は適応)。2)年齢は満16歳以上、75歳未満。3)最大限の外科的摘出がされている。4)1.5g以上の量の摘出腫瘍組織が確保できる見込み、または、1.5g以上の量の固定または凍結されている摘出腫瘍組織が存在する。5)Karnofsky Performance Scale (KPS, 別紙-7参照)60%以上。6)60Gyの放射線療法がされる予定である。7)本人の病名および病態の告知がされており、さらに本人または本人が未成年の場合は正当な代諾者に同意能力がある。8)本研究参加施設でフォローアップ可能な症例である。

不適格条件は1)副腎皮質ステロイド剤、抗がん剤を投与したことがある、または、現在投与中である。2)著しい頭蓋内圧亢進症状を呈している。3)骨髄機能が著しく低下している。4)血液疾患および、本治療法の遂行が困難と考えられる合併症がある。5)脳腫瘍以外の悪性腫瘍の既往がある。6)妊婦、授乳婦、

および妊娠している可能性、またはその意志がある。7)投与前6ヶ月以内に他の治療目的の臨床研究に参加した、または、現在他の治療目的の臨床研究に参加している。8)その他、臨床研究責任医師が不適格と判断した患者。

主要評価項目は全生存率とし、手術後、標準的局所放射線療法に併用する自家腫瘍ワクチン投与症例全生存率を測定し、Kaplan-Meier法により評価する。また、その効果を歴史対照群と比較することとした。

副次評価項目は以下の5項目とした。1)原疾患で死亡した症例の生存率(Cause-specific survival)。2)無増悪生存率(Progression-free survival: PFS)手術後、標準的局所放射線療法に併用する自家腫瘍ワクチン投与症例の全生存率を測定し、Kaplan-Meier法によりその効果を評価する。3)奏効率、局所制御率。

治療プロトコールは図1に示す。概略は手術後2週間以内に同意取得し、3週間以内に放射線治療を開始する。ワクチンは放射線治療中、前腕内側皮内に3回注射する(初回36-40Gy、2回目46-50Gy、3回目56-60Gyの間)。評価のためのDTHはワクチン注射前後2回施行する。MRIは2ヶ月毎に施行し、経過Followは2年、目標症例数は25例とした。

2005年7月より2005年11月末日までの17ヶ月で16例を登録した。2ヶ月以上経過した症例は11例であったが、1例不適格症例(症例7)(表1)と判断されたため、10例の検討となった。症例7は両側大脳半球にわたり4病変をみとめ、1病変に高線量放射線照射が行われていなかった。男性:女性が7:3で平均年齢52歳、平均follow-up期間は316日であった。

【結果】

対象10例中2例が死亡し、1年生存率は74%であった(図1左上)。PFSは6ヶ月が60%、1年が24%であった(図1右上)。奏効率は0%(CR:0症例/1症例、PR:0

症例/1症例)であるが、対象10例中9例は造影領域の全摘出が行われているため、画像上評価可能な残存病変がある1例での検討となっている。局所制御率は40%(SD:4症例/10症例)で、残り6例は再発した(PD)。症例のまとめを表1に示す。

再発した6例の後療法に関しては、死亡した2例は再発時 supportive careのみであった。残り4例中、1例(症例11)は手術+陽子線治療+Temozolomide(TMZ)+VP-16、2例(症例2,3)は手術+TMZ、1例(症例8)は

TMZを施行した。

再発とDTH-2(ワクチン注射後の遅延型反応)や放射線照射との関係を検討した。180日以上followしている8例中4例が再発しているが、内3例はDTH-2の反応が陰性(直径10mm以下)で、DTH-2反応陰性の3例は全例180日以内で再発していた。また再発した6例中、照射野内再発4例、照射野境界1例、照射野外1例であった。また不適格症例となった症例7では照射内病変はコントロールされ、照射野外病変が再発した。

プロトコール

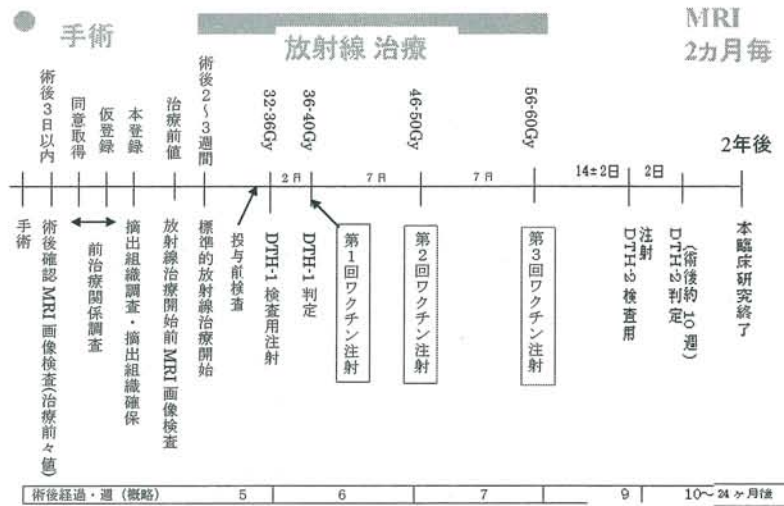


図1 自家腫瘍ワクチン治療プロトコール。

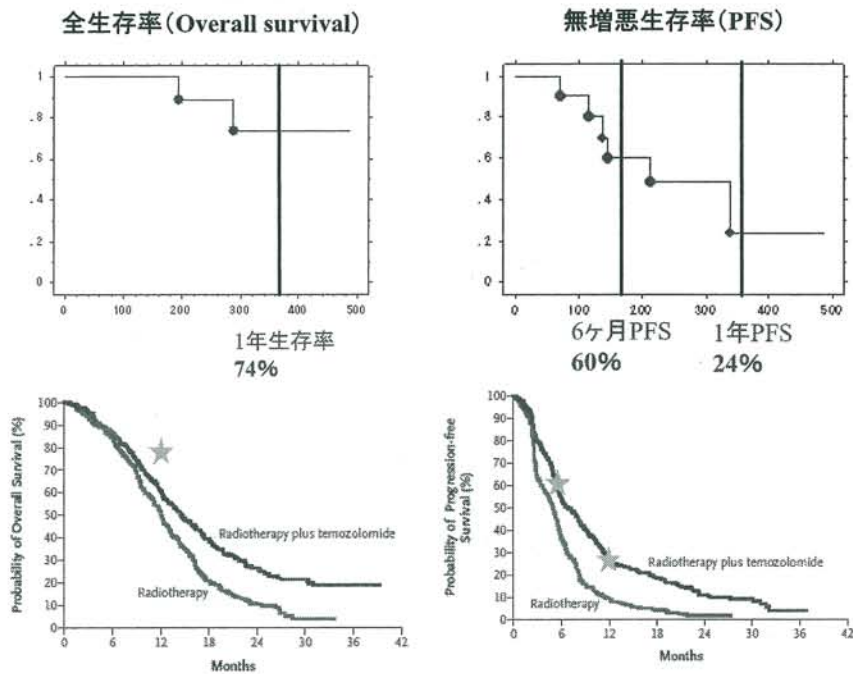


図2 全生存率と無増悪生存率。

1年生存率は74%(A)、1年無増悪生存率24%(B)であり、これを放射線+TMZと比較した((C)(D)の星印)。

症例9 54歳女性 左側頭葉

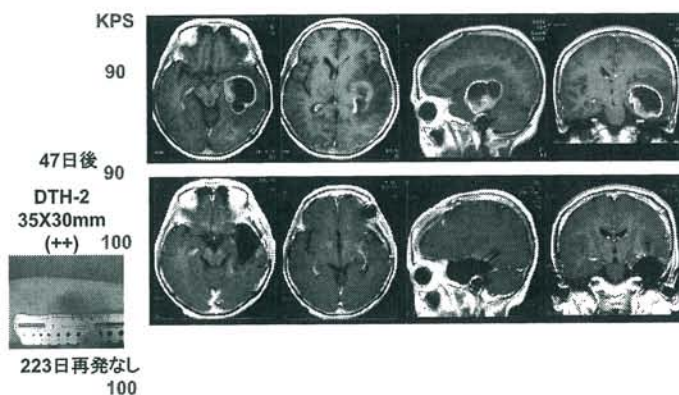


図3 症例9 自家腫瘍ワクチン治療のSD例。
造影領域の画像上全摘出後、放射線とワクチン療法施行。DTH2強陽性で手術日より223日となるが再発なし。

症例11 36歳女性 左前頭葉

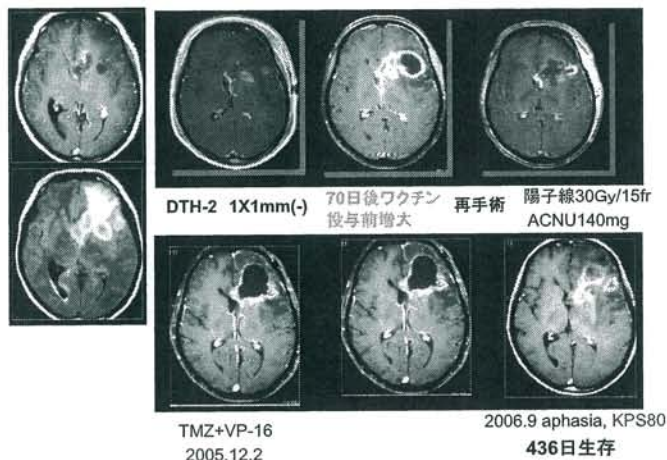


図4 症例11 自家腫瘍ワクチン治療のPD例。
部分摘出と放射線ワクチン治療早期に再発(DTH-2反応は陰性)。しかし陽子線とTMZを含めた後療法で再発後増悪なく生存している(436日)。

症例のまとめ

| No | イシシアル性別 | 年齢 | 手術日 | DTH-2 | 再発 | TTP | 死亡 | OS(0月) | 生存 | 経過日数 |
|----|---------|----|-----|------------|----------|-----------------------|-----|-------------------|------------|------|
| 1 | OK | M | 65 | 2005/7/29 | 17x18(+) | なし | 489 | なし | 2006/11/30 | 489 |
| 2 | NF | M | 48 | 2005/8/22 | 10x7(-) | 再発 | 337 | なし | 2006/11/30 | 465 |
| 3 | JK | M | 18 | 2005/10/12 | 35x14(+) | 再発 | 212 | なし | 2006/11/30 | 414 |
| 4 | ST | F | 88 | 2005/11/23 | 8x2(-) | 再発 | 146 | 2006/9/2 死亡(腫瘍死) | 238 | |
| 5 | KS | M | 83 | 2005/12/2 | 11x10(+) | 再発 | 137 | 2006/8/14 死亡(腫瘍死) | 194 | |
| 6 | MS | M | 58 | 2005/12/28 | 12x10(+) | モヤモヤあり再摘出 効不安 再発なし | 337 | なし | 2006/11/30 | 337 |
| 7 | MY | M | 52 | 2006/2/24 | 12x8(+) | 2006/8/16 再発 | 202 | なし | 2006/11/30 | 279 |
| 8 | FI | M | 70 | 2006/3/31 | 4x4(-) | 再発 | 116 | なし | 2006/11/30 | 244 |
| 9 | YA | F | 64 | 2006/4/21 | 25x30(+) | なし | 223 | なし | 2006/11/30 | 223 |
| 10 | YK | M | 41 | 2006/6/18 | 12x12(+) | なし | 167 | なし | 2006/11/30 | 167 |
| 11 | KM | F | 36 | 2005/9/20 | 1x1(-) | 再発 | 70 | なし | 2006/11/30 | 436 |

CR 0/1 PR 0/1 SD 4/10 PD 6/10
奏効率0%、局所制御率40%

表1 症例のまとめ。

【考察】

中間解析の治療結果を歴史的対象としてGBMに對するT2M治療の多施設共同研究(EORTC 26981)⁴⁾と比較した(図1下)。今回の放射線+ワクチン治療症例は、PFSに関して放射線単独群より良好で、放射線+TMZ群とほぼ同等であった(図1右上下)。また、OSに関して、一年生存率は、放射線単独群のみならず放射線+TMZ群よりも良好であった(図1左上下)。

PFSが同等でOSが良好であった理由として以下の2点が考えられる。第一に再発時のTMZ使用である。再発後生存している4例ともTMZ治療を併用しており、ワクチン後のTMZ治療の有効性が示唆される。Suらは、TMZが白血球を減らさないが、Killer T cellを抑制するregulatory T cell (Treg)を含むCD4+CD25+ T cellsを特異的に抑制している⁵⁾。すなわちTMZ投与によりTregを減少させ、結果tumor lesionで相対的にCD8+killer T cellsの活動が活性化され、SD期間を延ばす可能性が考えられる。第二には、造影領域が全摘出された症例では再発病変が早期に発見されやすいすなわちPFSが短くなりやすい傾向があると思われる。残存病変がある場合にはわずかな体積の再発の場合判断困難なことが多いが、全摘出例で残存病変がない場合には僅かな体積の再発でも同定しやすいからである。これによりPFSはかわらずOSがよいという結果の理由付けは可能である。

再発例と種々の因子を検討したところ、ワクチンの反応をみるDTH-2の陰性例では全例6ヶ月以内に再発している。一方再発4例中3例はDTH-2陰性例であった。すなわちDTH-2はワクチン治療が有効であるための十分条件ではないが、必要条件であった。同様に症例7から放射線治療も十分条件ではないが、必要条件であると示唆された。

自家腫瘍ワクチン療法の利点の一つが、副作用が極めて軽いことである。血液毒性も出現した症例でも程度は最も軽度なものであった(NCI-CTC grade 0)。治療によるQOLの低下は認められなかった。

【結論】

膠芽腫に対するワクチン療法は6ヶ月PFS60%であり、再発予防効果は現時点で著明でない。しかし1年生存率が74%であり、副作用が少なくQOLを低下させないことから、試験継続は可能と考える。Follow-upによる最終効果判定が待たれる。

【謝辞】

埼玉医科大学 脳神経外科 松谷雅生先生には効果安全性評価委員長として、東京都立駒込病院 放射線科 唐沢先生には委員としてのご検討深謝いたします。群馬大学 病態病理学教室 中里洋一先生には中央病理診断、東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学

[第二]講座教授 山口直人には統計解析を御担当いただき深謝いたします。

セルメディシン社 大野忠夫氏には調剤技術に関して、佐藤敬喜氏には症例モニタリングを御担当いただきありがとうございました。

東京女子医科大学 脳神経外科 久保長生先生には病理診断を含めた臨床でのご指導に感謝いたします。

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) Kuang M, Peng BG, Lu MD, Liang LJ, Huang JF, He Q, Hua YP, Totsuka S, Liu SQ, Leong KW, Ohno T(2004) Phase II randomized trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for postsurgical recurrence of hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res 10:1574-1579
- 2) Liu SQ, Shiraiwa H, Kawai K, Hayashi H, Akaza H, Kim BS, Oki A, Nishida M, Kubo T, Hashizaki K, Saijo K, Ohno T(1996) Tumor-specific autologous cytotoxic T lymphocytes from tissue sections. Nat Med 2:1283
- 3) Ohno T(2005) Autologous formalin-fixed tumor vaccine. Curr Pharm Des 11:1181-1188
- 4) 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(2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352:987-996
- 5) Su YB, Sohn S, Krown SE, Livingston PO, Wolchok JD, Quinn C, Williams L, Foster T, Sepkowitz KA, Chapman PB(2004) Selective CD4+lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. J Clin Oncol 22:610-616

悪性神経膠腫における MGMT遺伝子のメチル化と個別化化学療法

MGMT methylation and individualized Chemotherapy in malignant gliomas

日本大学医学部 脳神経外科

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

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Takao Watanabe, Kazunari Yachi, Takashi Ohta, Chiaki Komine,
Takakazu Yokoyama, Takao Fukushima, Atsuo Yoshino, and Yoichi Katayama

【はじめに】

O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)はDNA塩基のグアニン-O6位に付加されたアルキル基を特異的に修復するDNA修復酵素であり、その活性亢進はアルキル化剤耐性の主因と考えられている。プロモーター領域の高メチル化によるMGMTの不活性化とnitrosourea剤にて治療された悪性神経膠腫患者の生命予後との有意な関係は、2000年のEstellarらの報告以来¹⁾、数多くの臨床試験で証明されており^{2,3)}、同様な関係は、最近ではtemozolomideにて治療された膠芽腫患者においても報告されている⁴⁾。これらの結果は、MGMTメチル化腫瘍に対してnitrosourea剤を中心としたアルキル化剤を選択的に投与するテーラーメイド化学療法の方角性を示唆するものである。一方、白金製剤は、初発神経膠腫に対しては従来のnitrosourea化学療法を凌駕するものではないが、nitrosourea剤治療後の再発腫瘍に対してはある程度有効であり⁵⁻⁷⁾、その耐性機構にはMGMTは介在しないことから^{8,9)}、MGMT非メチル化腫瘍に対する白金製剤の有用性が示唆される。

以上の論理的背景より、当施設では2002年4月よりMGMT遺伝子のメチル化解析に基づく個別化化学療法を行っている。2006年3月末までの4年間で合計46例の悪性神経膠腫患者を治療しており、当初の20例については既に過去の論文で報告している¹⁰⁾。現時点で退形成性星細胞腫のほとんどが生存中で、その生存率を評価できないので、本研究では膠芽腫に限定して本テーラーメイド療法の有用性を検証した。

【対象および方法】

対象は、前述のように、2002年4月1日から2006年3

月31日までに、本臨床試験に登録された成人大脳半球の初発膠芽腫患者32例である。内訳は、男性が19例、女性が13例で、年齢は24才から79才までで、中央値60才であった。

MGMT遺伝子のメチル化は、methylation-specific polymerrase chain reaction (MSP)にて検索した¹¹⁾。MGMTメチル化腫瘍に対しては、day 1の1-(4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)-3-nitrosourea (ACNU) 120mg/m²の静脈内投与、day 8およびday 29のvincristine 1.5mg/m²の静脈内投与、day 8からday 21までのprocarbazine 60mg/m²の経口投与から成るPAV療法を、合計8コースを目標に6週間間隔で行った。MGMT非メチル化腫瘍に対しては、当初、day 1のcarboplatin 300mg/m²の静脈内投与、day 1からday 5までのetoposide 60mg/m²の経口投与から成るCE療法を、合計8コースを目標に6週間間隔で行ったが、2コース前に再発する症例が多くみられたので、2004年1月からは、carboplatinを450mg/m²、etoposideを80mg/m²に増量し、3週間間隔で投与する強化CE療法に変更した。day 1より放射線治療を併用し、照射期間中には、週3回から5回のinterferon-β 300万単位の静脈内投与を行なった²⁰⁾。維持療法としては、2週間に一度のinterferon-β 300万単位の静脈内投与を原則とした。補助療法の治療効果は、術後72時間以内の造影MRIでの増強部分を対象病変として、脳腫瘍全国統計委員会および日本脳神経外科学会による脳腫瘍治療効果判定基準に基づいて判定した。

【結果】

① MGMTメチル化腫瘍

メチル化腫瘍は10例で、全例にてPAV療法が行わ

れた。10例中7症例が測定可能病変を有しており、complete response (CR)が3例、partial response (PR)が3例、stable disease (SD)が1例で、奏効率は6/7(87%)であった。無増悪生存期間の中央値は13ヶ月、全生存期間の中央値は26ヶ月であった (Fig.1)。

②MGMT非メチル化腫瘍

非メチル化腫瘍は22例であった。当初のCE療法で治療された10例のうち、腫瘍縮小効果がみられたも

のはなく、SDが3例、progression disease (PD)が3例、not able to be evaluated (NE)が4例であった。2004年以降の強化CE療法が行われた12例においては、CRが1例にみられたものの、依然としてPDが5例と多く、SDは1例、NEは5例であった(奏効率14%)。全体での奏効率は1/13(8%)であった。無増悪生存期間の中央値は6ヶ月、全生存期間の中央値は13ヶ月であった (Fig.1)。

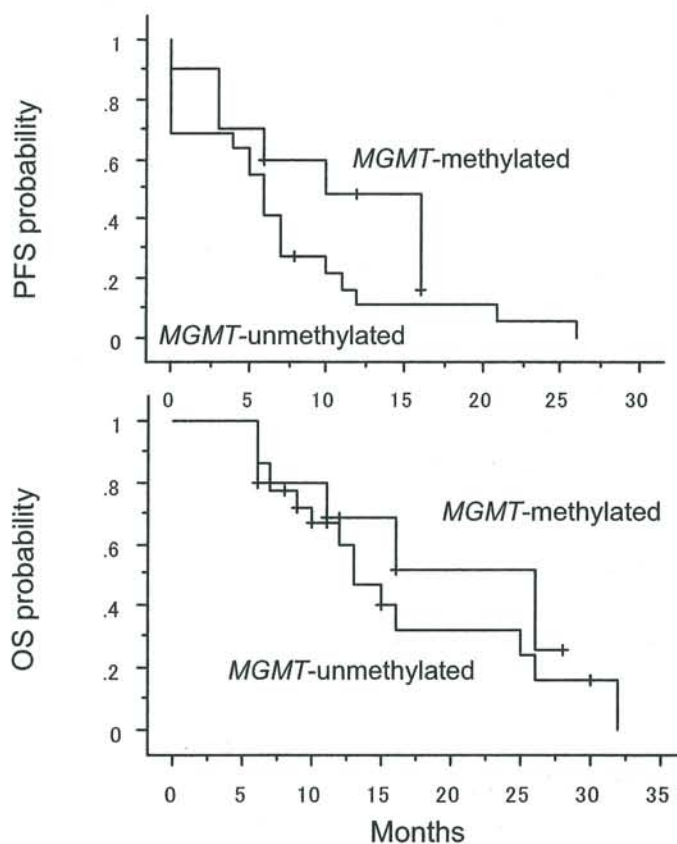


Fig.1

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) of 32 patients with glioblastomas, according to methylation status of MGMT promoter.

【考察】

MGMTメチル化膠芽腫では、PAV療法の腫瘍縮小効果は測定可能病変を有する症例の87%に認められ、生存期間中央値が26ヶ月と良好な治療成績が示された。一方、MGMT非メチル化膠芽腫では、投与量を増量して間隔を短くした強化CE療法を行っても奏効率は14%と満足すべきものではなく、生命予後に関しても生存期間中央値が13ヶ月と従来の治療成績を凌駕するものではなかった。

MGMT非メチル化腫瘍に対する化学療法の向上として、従来のnitrosourea剤にMGMTを枯渇させる革新的な薬剤を併用する方法が考えられる。その候補としては、O6-benzylguanine, topoisomerase I阻害薬であるirinotecan hydrochloride, procarbazine, temozolomideなどが挙げられるが、最も注目すべきはtemozolomideであろう。Temozolomideは第2世代のアルキル化剤であり、骨髄抑制などの副作用が軽度なうえ、経口投

与にて脳血液関門を容易に通過することから、脳腫瘍の新規抗癌薬として期待されている薬剤であり、本邦においても2006年9月に保険薬として悪性神経膠腫に対する使用が認可されている。Nitrosourea剤とtemozolomideとの併用療法を検証した報告として、Journal of Clinical Oncologyの2006年9月号にUniversity of Tuebingen Medical Center (UKT)-03第II相試験の結果が発表された¹²⁾。この臨床試験では初発膠芽腫を対象としており、放射線照射と併用してday 1にCCNU 100mg/m²の経口投与、day 2からday 6までにtemozolomide 100mg/m²の経口投与が行われ、6週間の休薬をおいて6コース繰り返すことを目標としている。31例が登録され、奏効率は、測定可能病変を有する20例中CRが1例の5%と低いものの、無増悪生存期間中央値が9ヶ月、全生存期間中央値が23ヶ月と良好な治療成績が示されている。このUKT-03第II相試験ではMGMTメチル化と予後との関係も検証している。それによると、MGMTメチル化腫瘍の無増悪生存期間中央値が19ヶ月、全生存期間中央値が28ヶ月以上(半数以上が生存中のため、正確な評価ではない)であったのに対して、MGMT非メチル化腫瘍の無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ6ヶ月と13ヶ月であり、化学療法の恩恵はMGMTメチル化腫瘍に限定したものであった。このUKT-03第II相試験におけるMGMT非メチル化腫瘍の無増悪生存期間中央値6ヶ月、全生存期間中央値13ヶ月という数字は、放射線治療と同時にtemozolomide 75mg/m²を42日間連続経口投与したEuropean Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/National Cancer Institute of Canada (NCIC) 多施設共同第III相試験におけるMGMT非メチル化膠芽腫のものと同様であった⁴⁾。ちなみに、本試験のCE療法にて治療されたMGMT非メチル化膠芽腫の無増悪生存期間と全生存期間の中央値はそれぞれ6ヶ月と13ヶ月であり、UKT-03試験やEORTC/NCIC試験と比べてほとんど差異はない。すなわち、MGMT非メチル化膠芽腫に対しては、nitrosourea剤とtemozolomideを組み合わせても、白金製剤にて治療しても、治療成績は同等と言える。

MGMT非メチル化腫瘍に対する化学療法として、残る組み合わせは白金製剤とtemozolomideである。前述のように、temozolomideはMGMTに耐性機構が規制されるアルキル化剤であるが、cisplatinの併用によってその抗腫瘍効果が増強されることが知られている¹³⁾。最近報告された2つの臨床試験では、temozolomide/cisplatin併用療法は再発神経膠腫に対して有用であることが示されているが^{14,15)}、そのエビデンスレベルは高いものではなく、投与スケジュールについてもさらなる検証が必要である。Georger¹⁶⁾は、temozolomide/cisplatin併用療法の適切な投与量を決定するために、脳腫瘍を含む小児の固形腫瘍を対象

として様々な投与スケジュールにおける血中のMGMT活性と副作用とを検討したところ、化学療法の治療歴がなければday 1のcisplatin 80mg/m²の静脈内投与、day 2からday 6のtemozolomide 200mg/m²の経口投与が推奨されるとの結論に至っており、この数字が今後の悪性神経膠腫治療の目安になり得ると考えられる。

一方、MGMTメチル化という一つの分子マーカーだけを指標に治療オプションを変えることが妥当かどうかという根本的な問題が存在する。前述のEORTC/NCICの試験結果によって、temozolomideは勧告されるべき治療として高い推奨グレードに位置付けられている。MGMT非メチル化腫瘍においても、コントロールの放射線単独治療群に比べてtemozolomide併用群の全生存期間中央値は1ヶ月程延長していた(P=0.06)⁴⁾。一方、悪性glioma治療における白金製剤のエビデンスレベルは高いものではなく、最近報告されたNorth Central Cancer Treatment Group 93-72-52およびSouthwest Oncology Group 9503の第III相試験でも、BCNUにcisplatinを併用することによる生存期間延長効果は証明されていない¹⁷⁾。すなわち、MGMTメチル化のないことを根拠にエビデンスレベルの高いtemozolomideを使わずに必ずしも効果が保証されていない白金製剤を使用することについては、慎重な検討を要するものと考えられる。本来、個々の症例に応じて治療法を選択するテーラーメイド治療は大規模臨床試験におけるエビデンスによって治療法を確立しようとする試みとは相反するものであるが、白金製剤のエビデンスがある程度のレベルに達していない現状では、本剤を選択肢の1つとするテーラーメイド化学療法は時期早々と言わざるを得ない。現時点ではtemozolomideを標準的治療とし、これを対象アームとして有効と思われる抗癌剤の効果を質の高い臨床試験にてひとつ一つ着実に検証していく必要がある。

【文献】

- 1) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, 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.
- 2) Balaña C, Ramirez JL, Taron M, et al: *O*⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation in serum and tumor DNA predicts response to 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea but not to temozolomide plus cisplatin in glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 9:1461-1468, 2003.
- 3) Watanabe T, Katayama Y, Komine C, et al: *O*⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and *TP53* mutation in malignant

- astrocytomas and their relationships with clinical course. *Int J Cancer* 113:581-587, 2005.
- 4) 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.
 - 5) Jeremic B, Grujicic D, Jevremovic S, et al: Carboplatin and etoposide chemotherapy regimen for recurrent malignant glioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 7:1074-1077, 1992.
 - 6) Ameri A, Poisson M, Chauveinc L, et al: Treatment of recurrent malignant supratentorial gliomas with the association of carboplatin and etoposide: a phase II study. *J Neuro-Oncol* 32:155-160, 1997.
 - 7) Watanabe K, Kanaya H, Fujisawa Y, et al: Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant glioma: a phase II study. *Acta Neurochir (Wein)* 144:1265-1270, 2004.
 - 8) Preuss I, Thust R, Kaina B: Protective effect of *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) on the cytotoxic and recombinogenic activity of different antineoplastic drugs. *Int J Cancer* 65:506-512, 1996.
 - 9) Beith J, Hartley J, Darling J, et al: DNA interstrand cross-linking and cytotoxicity induced by chloroethylnitrosoureas and cisplatin in human glioma cell lines which vary in cellular concentration of *O*⁶-alkylguanine-DNA methyltransferase. *Br J Cancer* 75:500-505, 1997.
 - 10) Watanabe T, Katayama Y, Ogino A, et al: Preliminary individualized chemotherapy for malignant astrocytomas based on *O*⁶-methylguanine deoxyribonucleic acid methyltransferase methylation analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46:387-394, 2006.
 - 11) Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, et al: Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9821-9826, 1996.
 - 12) Herrlinger U, Rieger J, Koch R, et al: Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03. *J Clin Oncol* 27:4412-4417, 2006.
 - 13) D'Atri S, Graziani G, Lacal PM, et al: Attenuation of *O*(6)-methylguanine-DNA methyltransferase activity and mRNA levels by cisplatin and temozolomide in jurkat cells. *J Pharmacol Exp Ther* 294:664-671, 2000.
 - 14) Silvani A, Eoli M, Salmaggi A, et al: Phase II trial of cisplatin plus temozolomide in recurrent and progressive malignant glioma patients. *J Neuro-Oncol* 66:203-208, 2004.
 - 15) Brandes AA, Basso U, Reni M, et al: First-line chemotherapy with cisplatin plus fractionated temozolomide in recurrent glioblastoma multiforme: a phase II study of the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *J Clin Oncol* 9:1598-1604, 2004.
 - 16) Georger B, Vassal G, Doz F, et al: Dose finding and *O*⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase study of cisplatin combined with temozolomide in paediatric solid malignancies. *Br J Cancer* 93:529-537, 2005.
 - 17) Buckner JC, Ballman KV, Michalak JC, et al: Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine alone and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: North Central Cancer Treatment Group 93-72-52 and Southwest Oncology Group 9503 trials. *J Clin Oncol* 24:3871-3879, 2006.

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する放射線治療回避の取り組み

Avoidance of radiation therapy for primary CNS lymphoma

静岡がんセンター 脳神経外科 血液幹細胞移植科

堀口 聡士、三矢 幸一、中洲 庸子、川上 公宏

【緒言】

現在の中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する標準治療は大量メソトレキセート (MTX) 療法の後、放射線治療 (全脳30Gy+局所20Gy) と考えられている。この方法により80%以上の症例で90%以上の腫瘍縮小率が認められており、生存期間中央値は42.5ヶ月と報告されている¹⁾。

悪性リンパ腫に対する放射線治療は腫瘍縮小効果は認められているが、同時に白質脳症などの放射線障害の危険性が懸念される。このことから、放射線治療を施行せずに大量化学療法を行い、PCNSLを制御する試みがなされている。

当院では組織学的に悪性リンパ腫と診断された、65歳未満、腎機能および肝機能が良好であること、ウイルス感染のないことの条件を満たす症例に対し、大量化学療法によるPCNSL制御の試みを行っている。

【方法】

当院での治療ガイドラインを示す (Fig.1)。組織診断の確定後、治療法を検討する。高齢者については大量MTX療法、放射線治療あるいはbest supportive careと、患者の状態に応じて個々に検討している。

当院でのPCNSL治療プロトコルを示す (Fig.2)。組織診断の確定後に大量MTX療法を施行。8日目よりMTXの髄注療法を隔日で3回施行。これを1コースとして、4コース繰り返す。2コース目終了時にMRIで評価を行い、効果が乏しい場合は放射線治療に移行する。4コース施行し、効果が見られた例については、Ara-Cによる誘導を行い、末梢血幹細胞を採取する。ついで大量ICE療法を施行し、骨髄抑制の回復のために末梢血幹細胞移植を行う。化学療法終了後は定期的にMRIでの経過観察を行う。

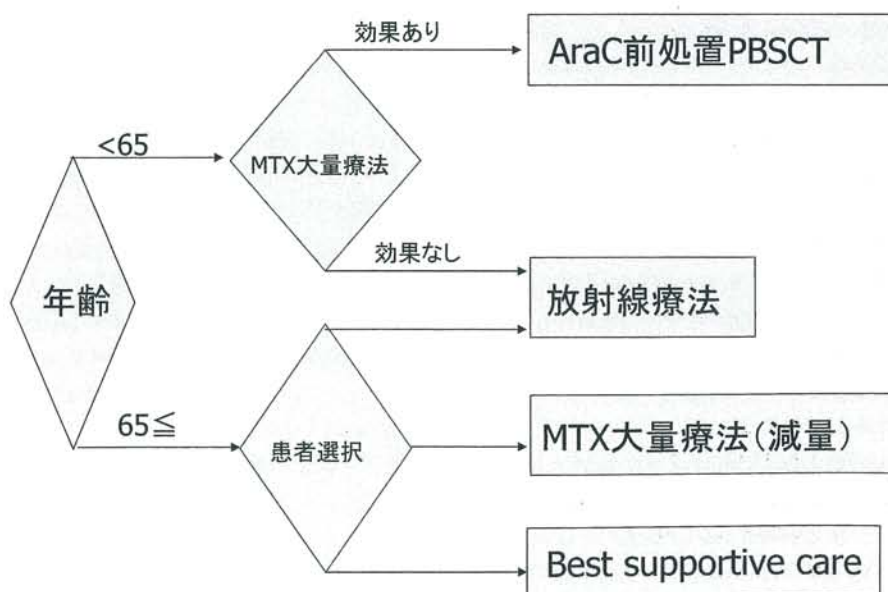


Fig.1
治療ガイドライン

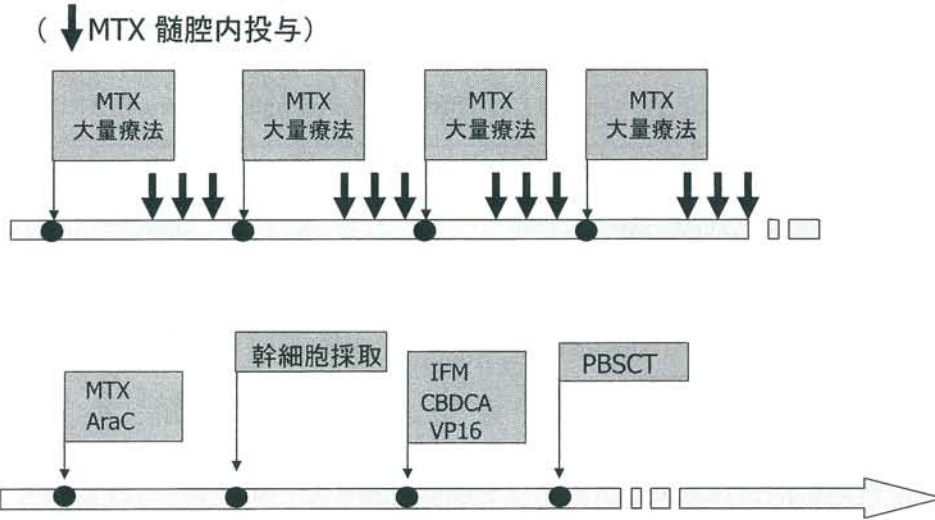


Fig.2
PCNSL 治療プロトコール

【結果】

本治療を施行した2症例を呈示する。

〈症例① (Fig.3)〉

60歳、男性。主訴は頭痛、嘔気。近医で精査の結果PCNSL (Diffuse large B cell lymphoma) と診断され、当院紹介受診。高次機能障害あり。治療により造影病変は消失を29ヶ月維持している。KPS40→70に改善。

〈症例② (Fig.4)〉

58歳、男性。主訴は右下肢運動障害。全身倦怠感と平衡感覚異常を自覚し、近医精査の結果PCNSL (Diffuse large B cell lymphoma) と診断され、当院紹介受診。当院初診時は右上肢不全片麻痺4+/5のみ認め。治療により造影病変は消失を7ヶ月維持している。現在神経学的異常を認めず。KPS70→100に改善。

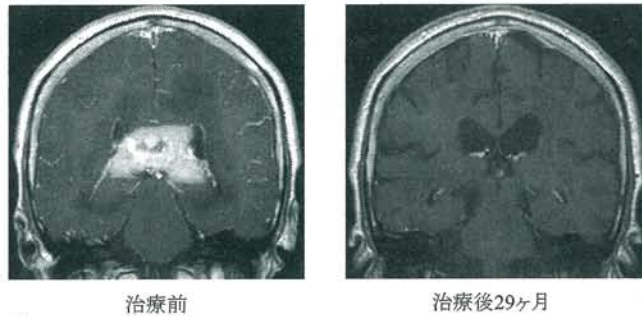


Fig.3
症例①

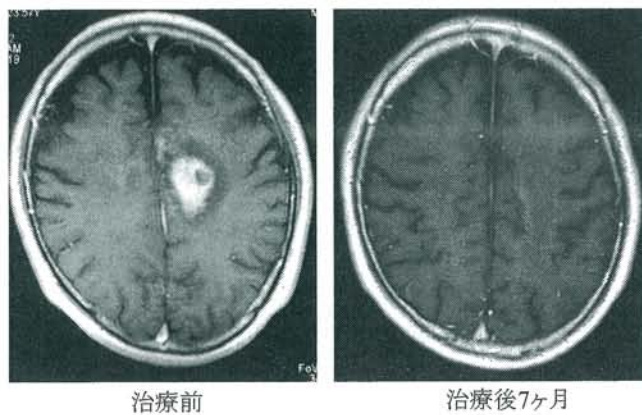


Fig.4
症例②

Review

| | n. | ORR(%) | PFS (mo.) | OS (mo.) | TRD(%) |
|--|----|--------|-----------|----------|--------|
| MTX alone <small>J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1044-9.</small> | 25 | 78 | 12.8 | - | - |
| MTX based polychemo. and intraventricular chemotherapy <small>J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4489-95.</small> | 65 | 71 | 21 | 50 | 9 |
| MTX based polychemoradiotherapy <small>J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4483-8.</small> | 52 | 81 | - | 46 | 10 |
| MTX and AraC followed by HDT with ASCT <small>J Clin Oncol. 2003 Nov 15;21(22):4151-6.</small> | 14 | - | 9.3 | NR | 7 |

Fig.5

【考察】

PCNSL治療の問題点は、放射線治療により延命効果が見られても、白質脳症など放射線障害によりQOLの低下を来すことである。これを回避し、PBSCTを併用した大量化学療法を行うことによりQOLを維持した状態での延命を期待できると考えている。

大量MTX療法を基本とした場合、その後の治療として多剤併用化学療法、または放射線治療を選択した場合、治療関連の死亡が10%程度見られている。一方でPBSCT併用大量化学療法を施行した場合、治療関連の有害作用は少なくできる可能性があるが、現時点では結論は出ていない²⁻⁵⁾。(Fig.5)

【結論】

現在までの知見では、大量MTX療法後の寛解後治療に全脳照射を行う場合と、幹細胞移植を併用した大量化学療法を行う場合とで、全生存率の優劣は不明である。しかし、治療関連脳神経毒性については、大量化学療法の方が低いと考えられる。これまで、当センターではPBSCT併用大量化学療法を施行した2症例を経験しており、本治療施行の安全性については確認された。観察期間中の再発は認めていない。今後もPCNSLに対するfirst-lineとしてMTX大量/PBSCT併用大量ICE療法の効果と安全性を血液幹細胞移植科と共同で検証してゆく予定である。

【文献】

- 1) Glass et al.: J. Neurosurg 1994; 81: 188-.
- 2) Abrey LE et al.: J Clin Oncol. 2003 Nov15;21(22):4151-6.
- 3) Batchelor T et al.: J Clin Oncol. 2003 Mar 15;21(6):1044-9.
- 4) Pels H et al.: J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4489-95.
- 5) Poortmans PM et al.: J Clin Oncol. 2003 Dec 15;21(24):4483-8.

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する ESHAP療法の治療成績

Outcome of ESHAP therapy
(Etoposide+Methylpredonisolone+Ara-C+Cisplatin/Carboplatin)
for primary central nervous system lymphoma

横浜市立大学附属病院 脳神経外科、神奈川県立がんセンター 脳神経外科

岡村 泰、菅野 洋、林 明宗、佐藤 秀光、東田 哲博、山本 勇夫

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫(以下、PCNSL)に対する化学療法は、methotrexate(以下、MTX)大量療法が標準治療である。しかし、MTX大量療法で再発した場合やMTX抵抗性の場合の代替療法については、一定の治療法は確立されていない。PCNSLは高齢者(50~60歳)に好発し、腎機能が良好でない症例も多い。頭蓋外非ホジキンリンパ腫(以下、NHL)の再発例、難治例に対する代表的救援療法としては、Devic療法、DHAP療法、ESHAP療法等が提示されている。DHAP療法に奏効した症例に対しては、自家造血幹細胞移植併用の大量の化学療法を実施することが長期生存を期待できる治療法であることがランダム化比較試

験(Parma study)で検証されている¹⁾。ESHAP療法は、Day1~4にEtoposide 40mg/m²、Day1~5にMethylpredonisolone 500mg/day、Day5にAra-C2g/m²、Day1~4にCisplatin 25mg/m²またはCarboplatin 80mg/m²を投与する化学療法で、DHAP療法で認められた、腎毒性や骨髄抑制といった有害事象の軽減を意図して開発された治療法である。当院ではFig.1に示す治療方針に従ってPCNSLを治療している。今回我々は、PCNSLに対するMTX大量療法の代替療法として、ESHAP療法を施行した症例について、その治療成績を検討し、PCNSLに対する治療戦略を確立することを目的とした。

中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療

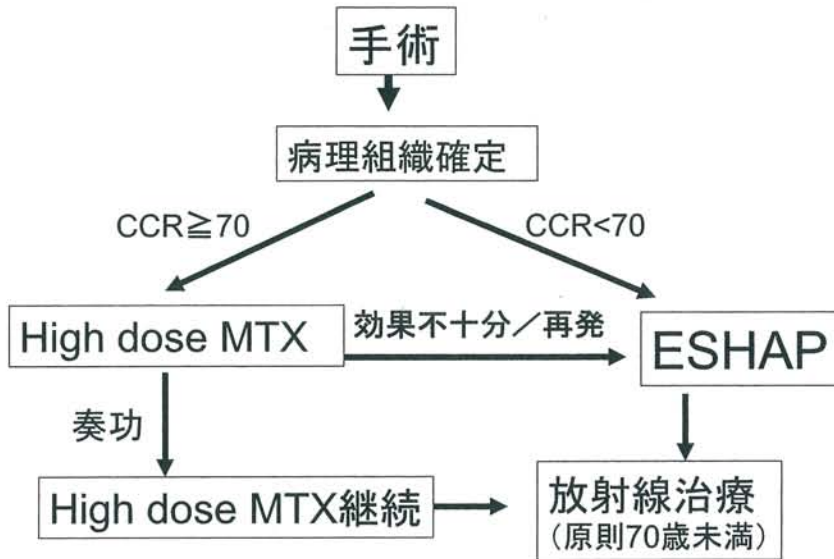


Fig.1

当院での中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療方針

【対象・方法】

対象は、2000年1月から2006年11月に横浜市立大学附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、および神奈川県立がんセンターに入院した中枢神経系原発悪性リンパ腫患者のうち、Fig.2に示すプロトコルでESHAP療法を施行した17例(男12例、女5例)である。発症時の年齢は46~74歳、平均63歳であった。ESHAP療法の選択理由は、9例はMTX大量療法後再発、2例はMTX抵抗性のため、5例は腎機能低下のため、1例はMTX感受性試験陰性のためであった。ESHAP療法施行回数は1人1~9回(のべ63回、1人平均3.7回)であった。

治療効果判定は、腫瘍縮小率(奏効率)とtime to tumor progression (TTP)によって判定した。脳腫瘍取り扱い規約に基づき、MRIまたはCTで腫瘍の造影される領

域が50%以上縮小した場合をpartial response(以下、PR)、造影される領域が完全に消失した場合をcomplete remission(以下、CR)、腫瘍の造影される領域が50%未満の縮小かほぼ変化が無い場合をno change(以下、NC)、腫瘍の造影される領域が増大した場合をprogressive disease(以下、PD)とした。PRかCRとなった場合に、治療が奏効したと判断し、治療が奏効した症例の割合を算出し、これを奏効率とした。ESHAP療法が1度奏効した患者で、別部位に再発しその別部位に対し再びESHAP療法が奏効した場合、同一症例内でも、複数の奏効とみなした。TTPは、ESHAP療法を開始した時点から、再発までの期間とした。

ESHAP療法に伴う主な有害事象は日本癌治療学会薬物有害反応判定基準(1997年)に従った。

High dose MTX療法(CCR \geq 70)

| | | | | |
|-------------------|---|---|---|-----------------|
| Day | 1 | 2 | 3 | |
| MTX 4~6g/body | ↓ | | | |
| Leucovorin 15mgx6 | | ↓ | ↓ | (MTX<0.1) |

ESHAP療法(CCR<70)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Day | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| carboplatin 80mg/m ² /24h or cisplatin 20mg/m ² /24h | → | → | → | → | |
| etoposide 40mg/m ² /day | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | |
| methylprednisolone 500mg/body | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Ara-C 2g/m ² | | | | | ↓ |

Fig.2

High dose MTX療法とESHAP療法の治療プロトコル

【結果】

21例のESHAP療法の治療評価の結果をTable.1に示す。CR 10例、PR 7例、NC 2例、PD 2例であり、奏効率(CR+PR/total)は81%、TTPは6.2ヶ月であった。Table.2に示すようにMTX療法後再発群と腎機能低下群を分けて評価すると、MTX療法後再発群では、CR 7例、PR 4例、NC 1例、PD 1例であり、奏効率(CR+PR/total)は85%、TTPは5.3ヶ月であった。腎機能低下群では、CR 3例、PR 1例、NC 1例、PD 1例であり、奏効率(CR+PR/total)は67%、TTPは9.8ヶ月であった。ESHAP療

法に伴う主な有害事象は骨髄抑制であったが、輸血やG-CSF投与等により治療関連死は生じなかった。骨髄抑制の内訳は、Grade 0, 1, 2, 3, 4の白血球減少は、各々3例(5%)、6例(10%)、17例(27%)、21例(30%)、16例(25%)であった。Grade 0, 1, 2, 3の貧血は、各々9例(14%)、8例(13%)、31例(49%)、15例(24%)であった。Grade 0, 1, 2, 3, 4の血小板減少は、各々8例(13%)、5例(8%)、15例(24%)、24例(38%)、11例(17%)であった。次に代表的症例を挙げる。

Table.1

ESHAP療法を施行した中枢神経系原発悪性リンパ腫の症例のまとめ

| No. | 年齢 | 性 | 組織 | 手術 | 放射線療法 | 先行化学療法 | ESHAP選択理由 | 回数 | 奏功 | TTP | 転帰 |
|-----|----|---|----|----|----------|----------|-----------|----|----|-----|-----|
| 1 | 58 | m | BL | P | W30,L50 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 1 | NC | 1m | 死亡 |
| 2 | 60 | m | T | B | W30,L20 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 2 | PR | 4m | 死亡 |
| | | | | | | | | 3 | PR | 5m | |
| 3 | 59 | m | BL | B | W45 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 1 | CR | 2m | 死亡 |
| | | | | | | | | 3 | CR | 5m | |
| | | | | | | | | 4 | CR | 7m | |
| 4 | 46 | m | BL | B | W50,L10 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 2 | CR | 3m | 死亡 |
| 5 | 69 | f | BL | B | none | MTX,TOOP | MTXで再発 | 1 | PD | 0m | 死亡 |
| 6 | 68 | m | T | T | W30 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 6 | CR | 13m | 再発- |
| | | | | | | | | 3 | CR | 4m | |
| 7 | 57 | m | BL | P | W57,L100 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 2 | PR | 10m | 死亡 |
| 8 | 67 | m | BL | B | SRS | MTX,TOOP | MTXで再発 | 3 | PR | 4m | 生存 |
| 9 | 64 | m | BL | B | W60 | MTX,TOOP | MTXで再発 | 3 | CR | 5m | 生存 |
| 10 | 62 | m | BL | P | W50 | none | CCR<70 | 7 | PR | 14m | 死亡 |
| | | | | | | | | 1 | CR | 8m | |
| 11 | 72 | m | BL | B | W50 | MTX | CCR<70 | 1 | NC | 14m | 死亡 |
| 12 | 74 | m | BL | P | none | none | CCR<70 | 1 | PD | 0m | 死亡 |
| 13 | 66 | f | BL | B | W30 | MTX | CCR<70 | 2 | CR | 8m | 再発- |
| 14 | 68 | m | BL | B | none | MTX,TOOP | CCR<70 | 5 | CR | 9m | 再発- |
| 15 | 54 | f | BL | B | none | MTX | MTX抵抗性 | 3 | PR | 4m | 生存 |
| 16 | 74 | f | BL | B | SRS | MTX | MTX抵抗性 | 1 | PR | 4m | 死亡 |
| | | | | | | | | 6 | CR | 11m | |
| 17 | 59 | m | BL | B | W40,L20 | VP-16 | MTX感受性陰性 | 2 | PR | 3m | 死亡 |

BL : B cell lymphoma, T : T cell lymphoma, B : biopsy, P : partial removal, T : total removal, W : whole brain radiation therapy, L : localized radiation therapy, SRS : stereotactic radiosurgery

Table.2

MTX療法後再発群と腎機能低下群を分けた症例のまとめ

| | MTX後再発 13例 | MTX抵抗性 2例 | 腎機能低下 6例 |
|--------------|---------------|--------------|-------------|
| CR=10 | 7 | 0 | 3 |
| PR=7 | 4 | 2 | 1 |
| 奏成功率=81% | 85% | 100% | 67% |
| TTP=6.2month | 5.3month | 4month | 9.8month |
| NC=2 | 1 | 0 | 1 |
| PD=2 | 1 | 0 | 1 |
| 平均年齢=63歳 | 58歳 | 64歳 | 69歳 |

〈68歳 男性〉(Fig.3)

2004年5月頭痛で発症。MRIで右前頭葉に腫瘤を認めた。意識障害と片麻痺の急速な進行を認めたため2004年5月緊急開頭腫瘍摘出術施行。MTX療法5クール施行後、腫瘍は消失した(CR)が、2006年1月左脳幹部に再発。2006年2月よりESHAP療法6クール+全脳照射(30Gy)後、腫瘍は消失し、2006年11月CR9ヶ月が得られ外来フォロー中である。

〈66歳 女性〉(Fig.4)

2006年2月頭部打撲で撮影したCTで前頭部、側脳室壁の腫瘍が見つかった。3月3日生検術施行、PCNSLの診断確定後、CCR=52<70のため、初回よりESHAP

療法2クール+全脳照射(30Gy)後、腫瘍はほぼ消失した。2006年11月CR6ヶ月が得られ外来フォロー中である。

〈54歳 女性〉(Fig.5)

2006年4月、認知障害、失禁、右不全片麻痺で発症、左放線冠に病変を認め、生検術で診断確定後MTX2クール施行した。しかし、腫瘍の残存を認めMTX抵抗性のため、2006年6月よりESHAP療法2クール施行し腫瘍はほぼ消失し、2006年11月PR2ヶ月が得られている。今後もESHAP療法を継続していく方針である。

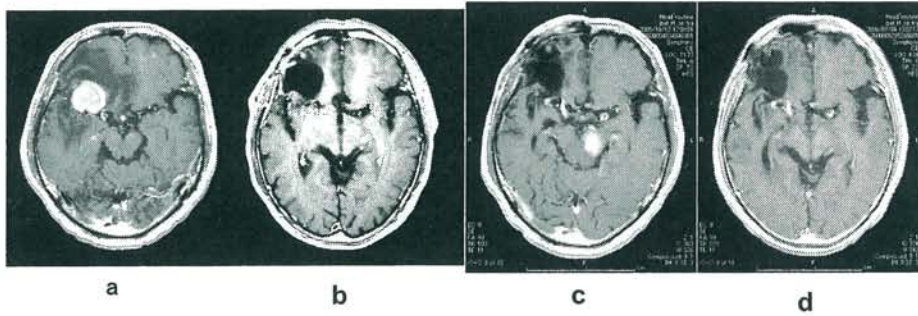


Fig.3

症例6 (MTX療法後再発したためESHAP療法を6クール施行し、CR9ヶ月が得られた68歳、男性、Gd-MRI)
 (a)2004年5月初発時右前頭葉PCNSL。(b) Total Removal+MTX5クール後、2004年7月腫瘍は消失した。
 (c)2006年1月左脳幹部に再発。(d) ESHAP療法6クール開始+全脳照射(30Gy)後、2006年2月腫瘍は消失した。

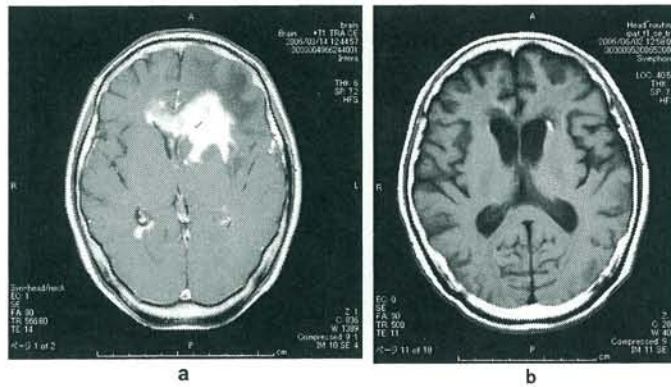


Fig.4

症例14 (腎機能低下のため初回よりESHAP療法を2クール施行し、CR6ヶ月が得られた66歳、女性、Gd-MRI)
 (a)初発時、左前頭部から脳梁にかけて腫瘍を認める。
 (b) ESHAP療法2クール+全脳照射(30Gy)後、2006年6月腫瘍はほぼ消失した。

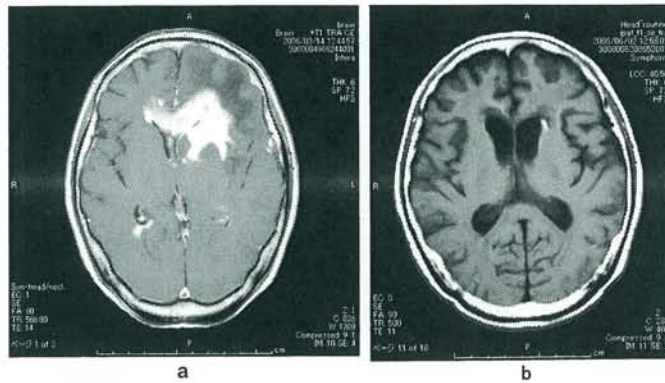


Fig.5

症例16 (MTX抵抗性のため、途中からESHAP療法を施行しPR2ヶ月が得られた54歳、女性、Gd-MRI)
 (a)生検術後MTX2コース施行したが、2006年7月左放線冠に腫瘍を認めた。
 (b) ESHAP療法2コース後2006年9月、腫瘍はほぼ消失した。

【考察】

奏効率は、81%、TTPは6.2ヶ月であり、NHLに対するESHAP療法の過去の文献²⁻⁶⁾Table.3に比べて、奏効率は良好で、TTPは同程度の結果が得られた。以上から、ESHAP療法は、PCNSLにも効果が十分に期待できると考えられた。またESHAP療法に伴う主な有害事象は骨髄抑制であり、87%以上の症例でGrade1以上の骨髄抑制を生じたが、輸血、G-CSF投与等により治療関連死は生じなかった。過去の文献の一部では、G-CSFの使用ができなかったが、使用できる現在、ESHAP療法に伴う薬物有害事象を抑えつつ、腫瘍縮小効果を期待できると考えられる。

次にMTX療法後再発群と腎機能低下群を分けて評価する。奏効率は、MTX療法後再発群(85%)が腎機能低下群(67%)を上回っており、MTX療法後再発群は、腎機能低下群よりESHAP療法が高い奏効率をもつと考えられた。TTPは、腎機能低下群(9.8ヶ月)はMTX後再発群(5.3ヶ月)を上回った。平均年齢はMTX

療法後再発群(58歳)、腎機能低下群(69歳)であることも考慮に入れると、ESHAP療法は、高齢者で腎機能低下群のTTPを長くする可能性があることが示唆された。ただ今回は母集団が小さいので、ESHAP療法がPCNSLの代表的な代替療法として確立されていくかは、さらに症例の集積の検討が必要である。あくまで代替療法であることを踏まえた上で、MTX療法後再発例や腎機能低下例に対して、ESHAP療法の治療成績が向上し、PCNSL患者の予後の改善、さらには新たな治療法の開発につながることを期待している。

【結論】

中枢神経系原発悪性リンパ腫のMTX大量療法後再発例や抵抗例、高齢者、腎機能低下例に対してESHAP療法は、MTX大量療法の代替療法として有用であると考えられた。

Table.3

難治性、再発頭蓋外非ホジキンリンパ腫に対するESHAP療法(文献)

| | 奏効率 | 平均生存期間 | TTP |
|--|------------------|--------|------|
| 122例NHL(W.S.Velasquez et al,USA,1994):ESHAP | 64%(CR45例、PR33例) | 14m | |
| 25例NHL(Ezzat AA et al, 1994):ESHAP(Ara-C 1g/m ²) | 72%(CR7例、PR11例) | 6.3m | |
| 32例NHL(Wang WS et al,Taiwan,1999):ESHAP | 53%(CR10例、PR7例) | 8.6m | |
| 40例NHL(Chu Won Choi et al,Korea,2002):ESHAP | 70%(CR9例、PR19例) | 2m | 9m |
| 32例NHL(Mehmet et al,Turkey,2002):modified ESHAP | 53%(CR9例、PR8例) | | 6m |
| 今回17例NHL:ESHAP | 81%(CR10例、PR7例) | | 6.2m |

【文献】

- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn J, Harousseau J, Coiffier B, Biron P, Mandelli F, Chauvin F: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma; The New Eng J Med,333(23):1540-1545,1995
- Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S., Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA., Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F: ESHAP-An Effective Chemotherapy Regimen in Refractory and Relapsing Lymphoma: A 4-Year Follow-Up Study; J Clin Oncol12(6):1169-1176,1994
- Ezzat AA, Khalifa F, Berry J, Khan B, Raja MA, Abdel-Warith A: E-SHAP: an effective treatment in selected patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma; Ann Oncol. 5(5):453-456.1994
- Wang WS, Tzeng CH, Chiou TJ, Liu JH, Hsieh RK, Yen CC, Chen PM: High-dose Cytarabine and mitoxantrone as salvage therapy for refractory non-Hodgkin's lymphoma; Jpn J Clin Oncol.27(3):154-157.1997
- Choi C, Paek C, Seo J, Kim B, Shin S, Kim Y, Kim J: ESHAP Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; J Korean Med Sci,17:621-624,2002
- Ozturk MA, Barista I, Altundag MK, Turker A, Yalcin S, Celik I, Gullu I, Guler N, Ozisik Y, Kars A, Kansu E, Baltali E, Tekuzman G: Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of a single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin; Chemotherapy. 48(5):252-258,2002

Oculocephalic lymphomatosis 第2報 ～ High dose methotrexate の治療効果について～

The efficacy of high dose methotrexate with radiotherapy for oculocephalic lymphomatosis

東京医科大学医学部 脳神経外科¹⁾、同 眼科²⁾

秋元 治朗¹⁾、深見 真二郎¹⁾、原岡 襄¹⁾、後藤 浩²⁾

【はじめに】

胎生初期に原始脳胞の前方から前外側に向かって左右2つの突出が生ずる。この突出は原始眼胞または一次眼胞と呼ばれ、眼球の原基となる。胎生4週に原始眼胞の前壁は陥凹して後壁に近づき、二重壁からなる杯状の形態をとり、二次眼胞または眼杯と呼ばれる。眼杯を構成する細胞は、神経外胚葉由来の上皮性細胞であり、内壁から視細胞、水平細胞、双極細胞、ミュラー細胞が分化して神経網膜になり、外壁からは網膜色素上皮細胞層が形成される。

網膜を構成する細胞には神経細胞、グリア細胞、血管系細胞の3種類の細胞群があり、大脳、小脳皮質同様に各細胞層が整然と並んでいる。眼球の最重要構造である網膜が脳の一部であることが容易に理解できよう¹⁾。

中枢神経系原発悪性リンパ腫(以下PCNSL: primary central nervous system lymphomaと略す)とは、中枢神経系内に原発したと診断できる節外性リンパ腫の一種である。つまり網膜もPCNSLの発生部位になり得る部位である。多くの脳神経外科の書物には、PCNSLの5-20%に葡萄膜炎を伴うとの記載がある^{1,2)}。葡萄膜炎とは、網膜とその支持構造である脈絡膜からなり、眼球内リンパ腫(以下PIOL: primary intraocular lymphomaと略す)は網膜下層の網膜色素上皮層と脈絡膜上層のブルッフ膜の間、まさに葡萄膜に発生する^{1,7)}。つまりPCNSL患者が葡萄膜炎様症状を呈した場合はPIOLの合併を意味する。

PIOLの初発症状は霧視、眼痛などで、80-90%が両側性であり、虹彩毛様体炎、前房蓄膿、硝子体混濁、乳頭浮腫、網膜深層の黄白色滲出斑など多彩な葡萄膜炎様所見を呈する^{5,7,10)}。しかし、サルコイドーシスなどによる葡萄膜炎と考えるとステロイド治療を行っても無効であることから、眼腫瘍診断に長けた眼科医でなければ診断が遅れる場合が多く、仮面症候群と呼ばれる^{7,10)}。特にPCNSL同様、PIOLの病態進行も極めて急速であるため、診断の遅れは眼科医にとっても極めて重要な問題である^{7,10)}。又、近年ではPCNSL

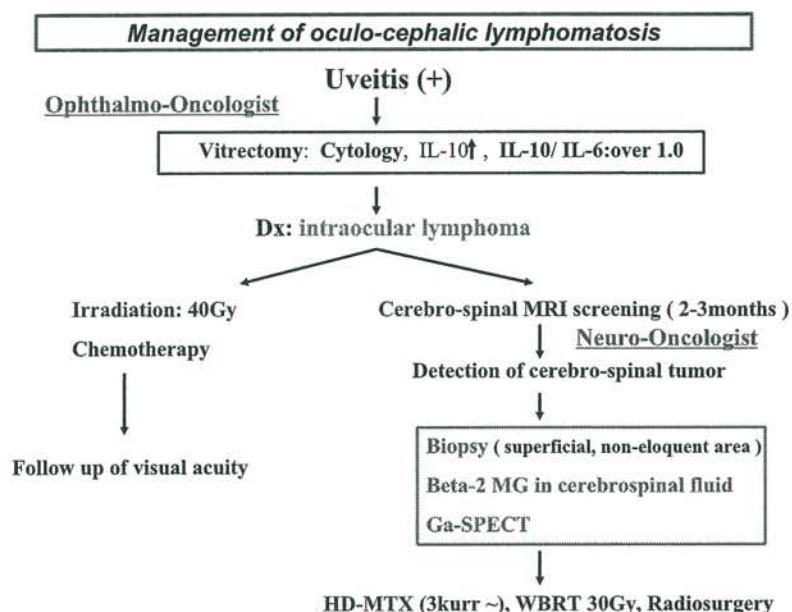
同様、PIOLの報告も急速に増加しており、本病態の認識は眼科医のみならずPCNSLを取り扱う脳神経外科医にも必須となりつつある。

我々は7年前より眼腫瘍医によってPIOLと診断された症例に対し、PCNSLの発生を定期的にチェックしてきた。今回は10例の経験のなかから、特に大量メソトレキセート療法(以下HD-MTX: high dose methotrexate chemotherapyと略す)を中心とした治療効果につき報告したい。

【対象・方法】

Table 1に我々のフォローアップの内容を記した。即ち葡萄膜炎様の症状を呈した患者に対し、眼腫瘍医が蛍光眼底撮影や光干渉断層計によりPIOLを疑って硝子体切除を施行^{5,7,10)}。硝子体切除あるいは網脈絡膜生検により得られた検体の細胞診や、浸潤リンパ球の単クローン性増殖性の証明としての免疫グロブリン遺伝子再構成の検索などにより確定診断に至る^{5,7,10)}。しかし実際には得られる組織のpreparationの問題や、組織に反応性細胞の混在も見られるため、補助診断として硝子体液中のサイトカインの測定が行われる。特に炎症性サイトカインであるIL-6が低値である場合はPIOLの可能性が高いとされ、具体的にはIL-10のIL-6に対する比が1.0以上をもって診断の一助とされる^{5,7)}。確定診断が成された後、速やかに眼科医は両眼に対して30-40Gyの放射線治療を開始する。それと同時に脳神経外科医にPIOL症例の存在を伝え、脳神経外科にて2-3ヶ月毎の脳脊髄MRI精査を開始する。MRIはT2WI、FLAIR、造影像に加え拡散強調画像(DWI)も併用している。画像上PCNSLの存在が疑われた時点で、脳神経外科病棟に早急に入院させ、血液、髄液中β2-microglobulin(以下β2MGと略す)と可溶性Interleukin-2 receptor(以下IL-2rと略す)を測定、Gallium SPECT、IMP SPECTを行う¹²⁾。PCNSLの発生部位を鑑み、生検による組織診断が安全に行し得る場合は、積極的に組織診断を図る。

Table 1



【治療】

PCNSLの存在を確定した後、早急にHD-MTX療法を開始する。プロトコルはHiragaら⁸⁾の方法に準じ、Methotrexate (MTX) は3.5g/m²を3時間で急速点滴し、day2-5にかけホリナートカルシウムによる葉酸救援を行う。MTX投与後3,6,24,48時間後にMTX血中濃度を測定、中毒域に無いことを確認している。HD-MTXを1kurr終了する毎にMRI画像にての反応性を確認、血液データ上のcomplianceを評価しつつ、10-14日間隔で3kurrまでを第一目標とする。3kurr施行の後、全脳に対する放射線照射30Gyを施行、腫瘍のCR得られない場合は、10-20Gyのboost照射を行う。これを初期治療とし、治療終了後にMRI画像、KPS (karnofsky performance status) を評価する。その後も2-3ヶ月毎の画像follow upを繰り返してゆく。

〈症例②〉

66歳女性。平成16年2月に右霧視が出現、硝子体混濁を認め、PIOLが疑われ、硝子体手術を施行、細胞診断にて確定診断された。その後右眼に対して30Gyの放射線照射が行われ、同時に脳神経外科にて神経画像のfollow upを2ヶ月毎に開始した。同年7月(眼発症5ヶ月後)のMRIにて左上前頭回にPCNSLの出現が疑われ緊急入院(Fig.1A-C)。血液β2MG 1.43mg/L、髄液β2MG 3.88mg/Lと髄液にて高値であり、Gallium SPECTにて同部に強い集積を認めたため(Fig.1D)、腫瘍のlocationが補足運動野にあることから生検診断は行わず、HD-MTX療法を開始した。1kurr施行後造影される腫瘍の増大と周囲浮腫の増悪が見られ、軽度の右半身麻痺と構語障害を来したが(Fig.2A,B)、HD-MTX 3kurr施行後には画像上、臨床症状とも軽快傾向を認め、全脳30Gy、局所10Gyの放射線照射を施行した。画像上造影病変は消失、軽度の浮腫は残す

も、T2WIにてtumor burn outの所見が得られ、CRと判断、KPS90%(右視力低下のみ)にて独歩退院した(Fig.2 C,D)。以後外来にてfollow upし、眼科発症より2年10ヶ月、脳神経外科治療開始より2年5ヶ月を経て、再発兆候は無い。

〈症例④〉

53歳女性。平成14年8月両側視力低下を自覚、近医にて両眼硝子体混濁を認め、葡萄膜炎の診断でステロイド投与。しかし症状は悪化傾向を示した為、当院眼科に入院、左硝子体手術にてPIOLと診断された。その後、両眼に40Gyの放射線照射を開始、同時に脳神経外科にて神経画像のfollow upを開始した。平成16年4月(眼発症後1年8ヶ月)に左小脳上面に小腫瘍を認めた(Fig.3A-C)。明らかな神経脱落症状は無かった。血液β2MG 1.53mg/L、髄液β2MG 3.42mg/Lと髄液にて高値、Gallium SPECTにて腫瘍部に強い集積を認めた(Fig.3D)。組織診断を行わず、HD-MTX療法を開始した。1kurr終了後のMRIにてすでに造影病変は消失(Fig.4A,B)、嘔気と軽度の骨髄抑制(WBC nadir 2300/μl)を認めたため、全脳30Gy、局所10Gyの放射線照射を行った。腫瘍のCRが得られ、KPS90%(視力低下のみ)にて独歩退院した。その後も神経画像のfollow upを2ヶ月毎に行ったが、平成17年12月の定期診断(眼発症後3年4ヶ月)にて左前頭葉内側面(運動野近傍)に造影される小病変と周囲浮腫を認め(Fig.4 C,D)、髄液中β2MG 3.82mg/Lと高値、Gallium SPECTでhot imageを認めたため、今回も組織生検を行わずにHD-MTX療法を早急に開始した。2kurr施行した時点で病変のCRを認めたため(Fig.4 E,F)、KPS90%にて独歩退院。以後も外来にて神経画像のfollow upを行い、眼発症より4年4ヶ月、脳神経外科治療開始より2年8ヶ月を経て、再発兆候は無い。

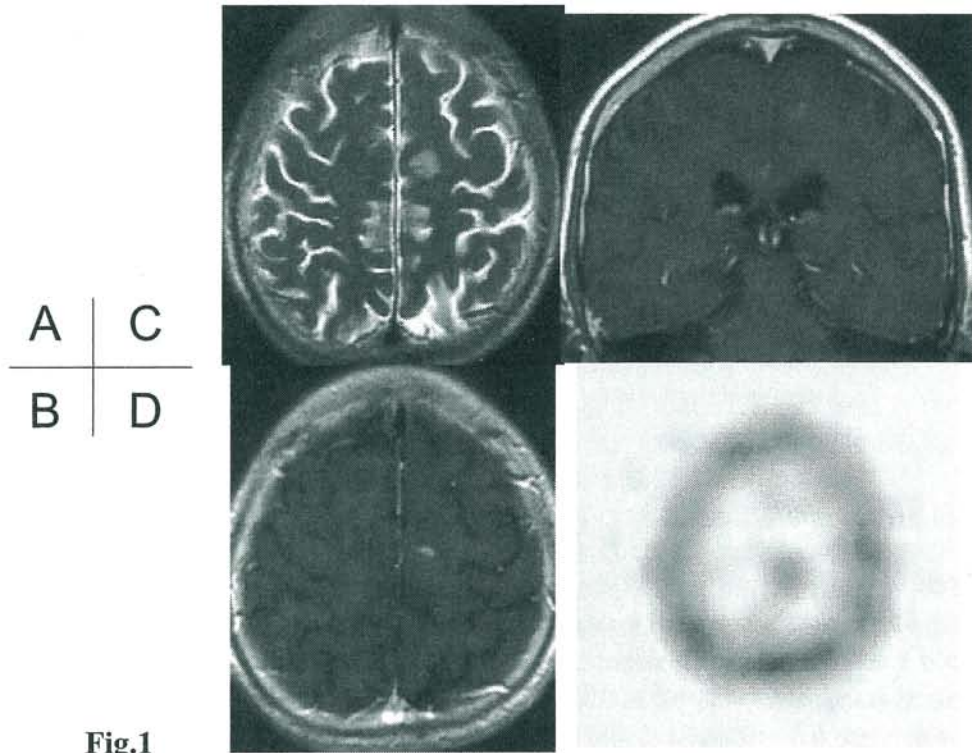


Fig.1

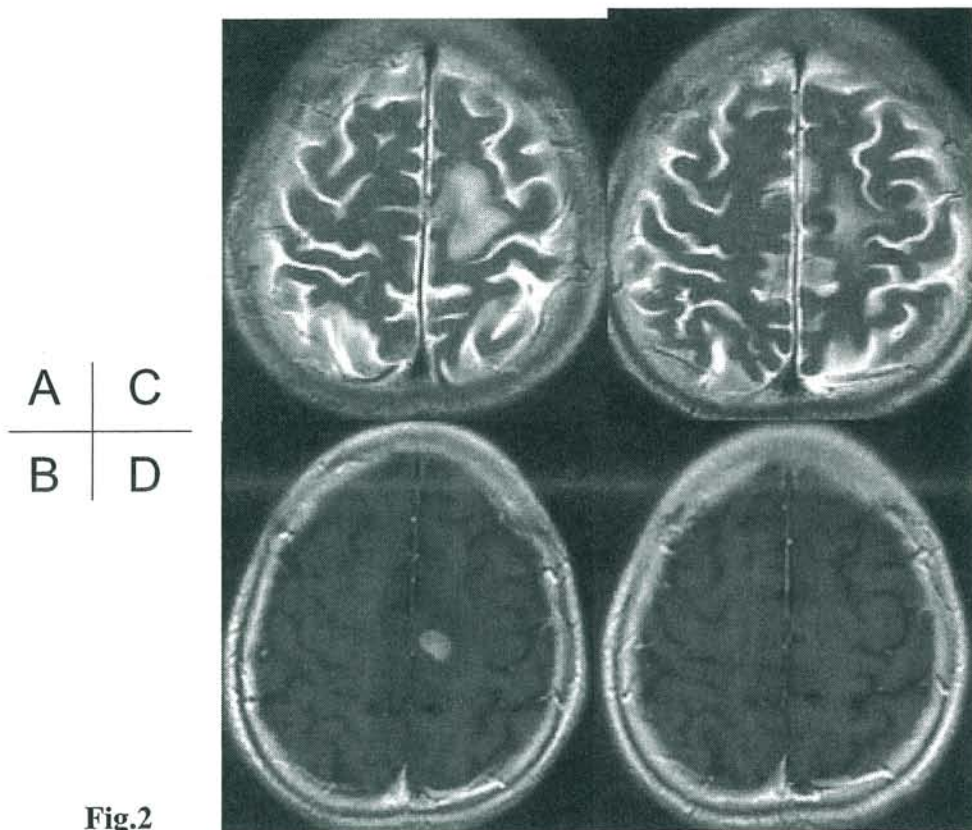


Fig.2

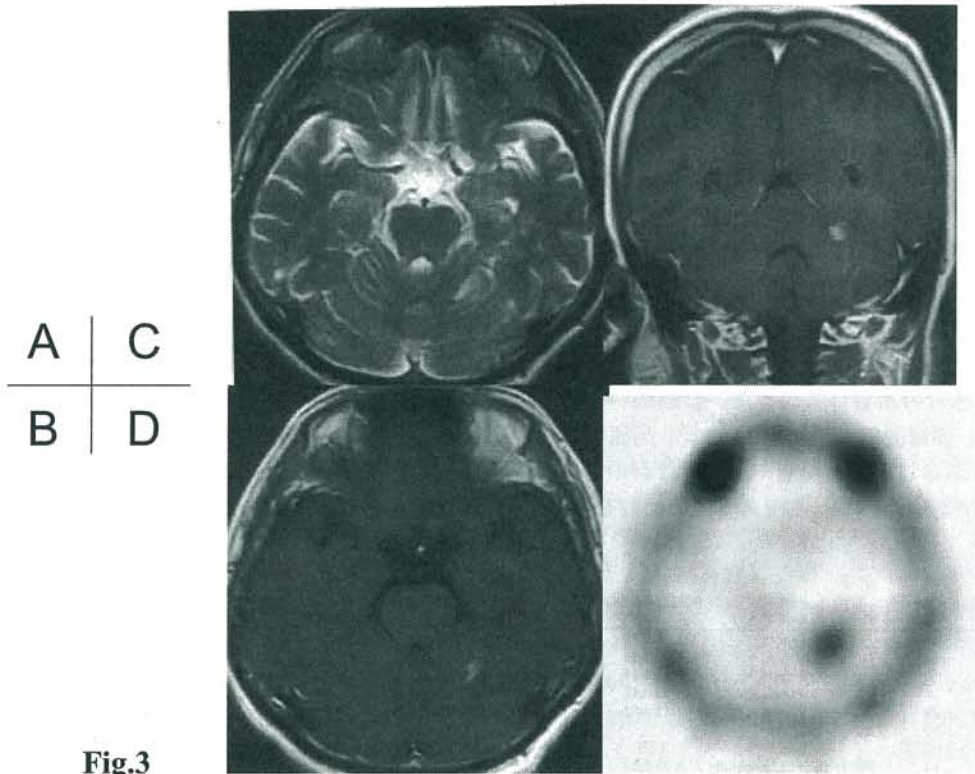


Fig.3

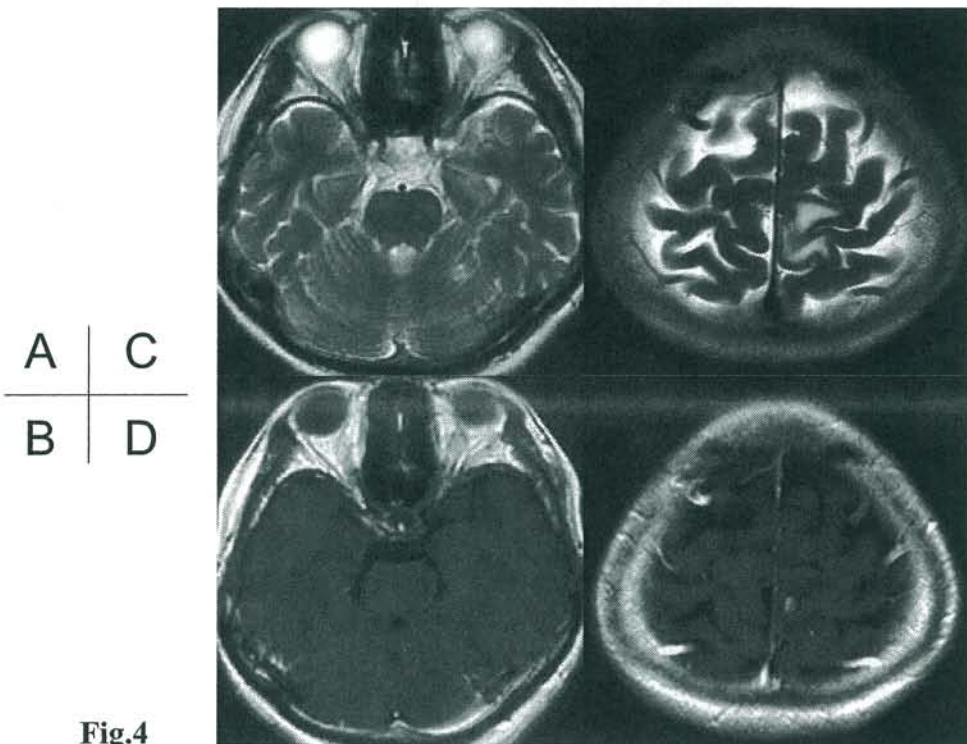


Fig.4

【結果】

Table2に眼科より紹介されたPIOL例10例の臨床経過を示した。年齢は53-92歳(平均70.1歳)で全例女性であった。1例の再発を含めたのべ11例の内、脳内腫瘍形成を認めたのは6例で、1例は髄液中にリンパ腫細胞が同定された。3例においては頸部あるいは鎖骨上リンパ節の腫脹を認め、リンパ節生検にてリンパ腫細胞が同定された。PIOLの確定診断からPCNSLの診断に至るまでの期間は、5-34ヶ月(平均15.6ヶ月)であった。PCNSLの診断に組織生検を行った症例は無かった。これは腫瘍局在が深部やeloquent組織近傍であったこともあるが、主としては眼科での手術を経験してきた患者の希望が強かった。診断にいたる傍証としては、髄液β2MGが血清β2MGより高値で、3.0 mg/L以上であることを重視した。症例においては、血清β2MG平均値が1.45mg/Lであったのに対し、髄液

β2MG平均値は4.14mg/Lと有意に高かった。細胞数は13/3から230/3であり、細胞診にてリンパ腫細胞が同定されたのは1例のみであった。もう一つの診断の為の傍証として行った核医学検査においては、全例でGallium SPECTにおける集積像を認めたが、一般にPCNSLに取り込みが多いとされるIMP SPECTでは1例も集積が見られなかった。PCNSLのみが同定された6例に対しては1-3kurrのHD-MTX療法を施行、放射線照射も併用している。リンパ節への波及を認めた3例では2例にHD-MTXとRituximabの併用化学療法を、1例にCHOP療法をそれぞれ6kurr施行した。治療結果としては全例で腫瘍のCRが得られ、KPS90%を維持している。治療後の寛解期間は、PIOL発症より19-82ヶ月(平均37.2ヶ月)、PCNSL発症より11-51ヶ月(平均26.7ヶ月)が現在まで得られている。

Table2

Clinical summary of OCL

| Case | Age/Sex | Duration(m.) | Location | B2MG(S:CSF) | IL2-R | CSF | Ga | HD-MTX | Radiation | KPS | Follow up from CNS | (m.) from eye |
|------|---------|--------------|-----------------------|-------------|-------|------------------|------|------------|----------------|-----|--------------------|---------------|
| 1 | 63/ F | 34 | Lt-Frontal | 1.26:2.79 | n.e. | 13/3, class I | (+) | 3 kurr | WB 30Gy | 90 | 51 | 82 |
| 2 | 66/ F | 5 | Lt-SMA | 1.33:3.88 | 586 | n.e. | (+) | 3 kurr | WB30Gy, FB10Gy | 90 | 29 | 34 |
| 3 | 71/ F | 7 | Rt-Frontal+L.N. | 1.11:4.21 | 1880 | 18/3, class I | (+) | 2 kurr+Rit | n.d. | 90 | 28 | 44 |
| 4 | 53/ F | 14 | Lt-cerebellum | 1.53:3.42 | 325 | 26/3, class I | (+) | 1 kurr | WB30Gy, FB10Gy | 90 | | |
| | | 33 | Lt-Frontal | 1.42:3.82 | 353 | 14/3, class I | (+) | 2kurr | | 90 | 32 | 47 |
| 5 | 71/ F | (-) | | | | | | | | 90 | 32 | 32 |
| 6 | 64/ F | (-) | L.N. | 1.58 | 943 | | (-) | CHOP 6kurr | n.d. | 90 | 29 | 29 |
| 7 | 67/ F | 11 | Rt-Thalamus, Splenium | 2.13:5.89 | 465 | 230/3, class I | (+) | 2kurr | WB30Gy | 90 | 11 | 22 |
| 8 | 74/ F | 3 | Falx, L.N. | 1.85 | 466 | n.e. | (+) | 6kurr+Rit | n.d. | 90 | 19 | 22 |
| 9 | 76/ F | 5 | CSF, L.N. | 1.4:4.98 | 9160 | 18/3, class IIIa | (-) | 3kurr+Rit | n.d. | 90 | 14 | 19 |
| 10 | 92/ F | (-) | | 1.54 | 199 | | n.e. | n.d. | n.d. | 90 | 12 | 12 |

【考察】

PCNSLが増加している。従来は免疫不全症例を除けば、原発性脳腫瘍の2%前後の頻度とされる稀な病態であった。近年増加しているのは免疫能に障害の無い高齢者であり^{2,10,11}、PCNSL病態が極めて急速に進行することからも、早期に病態を把握し、高齢者というcomplianceの低い対象に対し、いかに低侵襲に有効な治療を行えるかが重要である。神経腫瘍学においてPCNSLは膠芽腫に匹敵するほどの極めて悪性な臨床経過を辿っていた。しかし、化学療法を主とした本病態克服への努力は、Glassら⁶のHD-MTXを放射線照射に先行させるプロトコルの画期的な成果がPCNSLに対する神経腫瘍医の認識を一変させたといつて過言ではないだろう。しかしHD-MTXが高齢者に低侵襲に行えるという訳でもなく、骨髄抑制や白質脳症の発現は、本治療への期待とともに大きな課題となっている^{2,8,11}。

眼科領域で診断、治療が行われる悪性リンパ腫には、眼付属器悪性リンパ腫と眼内悪性リンパ腫(PIOL)の2つの病型がある。前者は甲状腺や胃に発生する悪性リンパ腫と同様、放射線照射などの治療によく反応し、予後良好な場合が多い。一方、後者については葡萄膜炎との鑑別が困難なため診断が遅れることに加え、PCNSLを併発することが多いため生命予後は極めて不良である^{7,10}。PIOLは極めて稀な病態である

が、PCNSL同様原因は不明であるが急速に増加している^{5,7,10}。前述した様にPIOLの発生部位である網脈絡膜は中枢神経系の一部であり、PIOLとPCNSLの併存は中枢神経系の多発性腫瘍と考えられる病態である^{1,9}。Chenら⁵は”PIOL is a subset of PCNSL: PCNSL/PIOL”と表現したが、我々はOculo-cephalic lymphomatosis (以下OCLと略す)と呼んでいる。これはBaehringら³が末梢神経に多発したlymphomaを”Neurolymphomatosis”と呼んだことに起因する。OCL病態は50-60歳台に好発し、男女比は1.2-1.7:1と若干男性に多いとされる^{5,10}。特徴的な事は、OCL病態の80%がPIOLが先行し^{5,10}、29ヶ月以内にPCNSLが発症することである⁵。ただPCNSLが先行した場合にも、その15-25%にPIOLの合併があり、これらの症例では先行したPIOLを診断し得なかったことを意味する。しかし、実際にPIOLを迅速に診断し得る眼腫瘍医は極めて少なく、眼底所見、蛍光眼底造影、超音波、光干渉断層計などを駆使してPIOLの疑いを持つことが一般的である^{5,7,10}。CT scanやMRIといった神経画像での診断は困難であり、⁶⁷Galliumや²⁰¹ThaliumをtracerとしたRI studyが診断に有効な場合がある^{7,12}。確定診断は網膜下や硝子体中に浸潤したリンパ腫細胞の細胞診断によって得るべきだが^{5,7,10}、前述した様に硝子体液中のIL10/IL6の値を傍証として診断している場合が多い^{5,7}。

PIOLと確定されたならば速やかに放射線照射を行

う。PIOLの80%は両側性に発生する⁵⁾ことから、両眼に30-40Gyの照射を行うことが一般的であるが^{5,7,10)}、発症時にPCNSLを伴っている場合は、眼を含めた50 Gyの全脳照射を行う⁷⁾。しかし放射線照射のみでは高率にPIOLの再発を来し、さらに白内障、網膜障害、視神経障害、ドライアイなどの放射線障害もあるため^{7,10)}、種々の化学療法が試みられてきた。しかしPCNSLにおけるBBBの問題同様、PIOLにもblood-ocular barrierがあるため、近年ではPIOLに対してもMTXやcytosine arabinoside(Ara C)を用いた化学療法が積極的に行われつつある^{4,5)}。この点はPCNSLのHD-MTXへの優れた感受性が先行した感があり、PIOLに対するMTXの治療効果に関する報告は未だ少ない。9例のPIOL(内7例がOCL)に対して、8g/m²のHD-MTXを行ったBatchelorら⁴⁾によれば、静注後4時間で硝子体液中のMTX濃度が1 μ m以上とcytotoxic levelを得ていることを証明、結果的に7例のPIOLが改善、PCNSLは全例CRを示していた。2例のPIOL無効例も放射線照射に移行した結果CRを示している。さらに近年では再発PIOLに対するMTX(400 μ g)の硝子体注入の有効性も報告されている⁵⁾。

今回の我々のシリーズは従来のOCLの報告に比較し、平均70.1歳と高齢で、全例が女性であった¹⁾。PCNSLもPIOLも男性優位の病態と考えられており、前例高齢女性であったことに我々も驚いている。PIOLからPCNSLまでの期間は平均15.6ヶ月と従来の報告よりも短かった。これは我々がPIOL発症から積極的に短いスパンでMRIによるscreeningを重ねた成果であろう。即ち、病態としての発症を予測し、殆どの症例が症候性となる前に診断が可能であった¹⁾。腫瘍学の本質からして、PCNSLに対して組織診断を行うことが望ましいことは十分理解しているが、既に眼科での手術、放射線治療を受けた高齢者は、手術、特に頭蓋の手術にはnegativeな認識を抱いている。又、PCNSLの生検術に際しても、その深部のlocation、出血のリスクもあることから、我々は眼科での確定診断が成されていることも考慮し、髄液中 β 2MGの高値(3.0mg/L以上)、MRIにおける特徴的所見、RI studyの結果などの傍証を持って臨床診断し、可及的早期にHD-MTX療法を導入した。このstrategyは胚細胞性腫瘍に対するマーカー診断と、化学放射線療法による診断的治療の概念に通ずるものである。実際、PCNSLを発症した全例で、主として皮質下、基底核、大脳辺縁系といったPCNSLの好発部位に、浮腫を伴い、Gadoliniumにて均一に造影される典型的画像所見を呈していた¹⁾。 β 2MGに関しては全例で髄液中が血清中より高く、殆どの症例が3.0mg/L以上(平均4.14 mg/L)を示した。RI studyでは通常のPCNSLがIMP SPECT上陽性所見を呈するが多いのに対し、OCL例では全例陰性であった¹⁾。ただGallium SPECT

で全例強陽性を示しており、診断価値が高い印象を抱く¹⁾。

OCL症例に対する早期治療の結果、全例でCRを得ている。PCNSLのみを認めた症例に対してはHD-MTXに放射線照射を加え、リンパ節転移も伴った症例では血液内科によりHD-MTXにRituximabの投与を6kurr行い、CRが得られたため放射線照射は行っていない¹³⁾。Rituximabはnon-Hodgkin B cell lymphomaに発現している表面マーカーCD20をターゲットとするキメラ型monoclonal抗体であり、PIOLもその殆どがCD20を発現していることから、分子標的療法として現在注目されている薬剤である^{5,13)}。いずれの治療regimeneにおいて、対象が平均70歳の高齢者でありながら、治療に起因する有害事象は一例も生じていない。これは早期診断により無症候の状態での治療に踏み込めたことが大きいと思われる。しかし、やはり高齢者であり、特に放射線照射に伴う認知障害を中心とした遅発性神経障害の発生に関しては今後留意する必要がある^{2,11)}。PCNSLに対する本regimeneの治療成績は、Glassら⁶⁾、Hiragaら⁸⁾のデータでは、平均生存期間がそれぞれ33ヶ月、39.3ヶ月、response rateが88%、79%である。今回のOCL例では、PCNSL発症から11-51ヶ月(平均26.7ヶ月)以上が得られており、全例CRを示していることからresponse rateは100%である。今後更にfollow up期間を延ばしてゆきたい。著者らはPCNSL発症例も多く本regimeneにて治療してきたが、OCL例ではHD-MTX療法に対する感受性が極めて高く、1kurr終了時に腫瘤のかなりの縮小が得られる印象を持っている。実際、1例の再発例(症例④)でもHD-MTXを再度行ったところ、1kurr終了後直ちに消失しているのである。OCL例が通常のPCNSL例とbiologicalに何らかの差異があるのか。しかし、我々が渉猟し得た限りではこのような報告は無い。この点に関しても今後症例を重ねながら検討してゆきたい。

【結語】

1. 眼内悪性リンパ腫に対するMRIによる定期的screeningは、脳病変の早期診断につながり、KPSの維持された状態でHD-MTX、WBRTなどの治療を安全に遂行できる。
2. 既に眼病変の確定診断が成されており、脳病変の診断に的確な傍証を得ることが出来れば、深部発生例やeloquent area近傍腫瘍が多い本腫瘍に対する生検をskipし得、早期に治療導入することが出来る。
3. 症例も未だ少なく、follow up期間も短い³⁾、現状ではHD-MTX+WBRTは極めて有効と思われる。
4. 眼腫瘍医、神経腫瘍医が^oculo-cephalic lymphomatosis病態に精通し、お互いが密なcommuni-

cationを持つことが重要と考える。

【文献】

- 1) 秋元治朗、佐野哲郎、深見真二郎、原岡襄、後藤浩：Oculo-cephalic lymphomatosis ~眼科医との連携~ Neuro-Oncology(Tokyo) 14(2), 41-42, 2004
- 2) 有田憲生：中枢神経原発悪性リンパ腫の診断と治療 脳神経56(3), 195-203, 2004
- 3) Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH : Neurolymphomatosis. Neuro-Oncology 5, 104-115, 2003
- 4) Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW : High-dose Methotrexate for Intraocular Lymphoma. Clin Cancer Res 9, 711-715, 2003
- 5) Chan CC, Wallace DJ : Intraocular lymphoma : Update on diagnosis and management. Cancer Control 11(5), 285-295, 2004
- 6) Glass J, Gluber ML, Cher L, Hochberg FH : Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma : Long-term outcome. J Neurosurg 81, 188-195, 1994
- 7) 後藤浩：眼科領域の悪性黒色腫と悪性リンパ腫のマネージメント：眼と全身の連携 あたらしい眼科 19(5), 593-602, 2002
- 8) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, Yamamoto K, Oku Y, Taki T, Sato M, Aosaka K, Yoshimine T : Rapid infusion of high-dose mesothrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68, 835-853, 1999
- 9) Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM : Primary CNS lymphoma : A whole-brain disease? Neurology 59, 1557-1562, 2002
- 10) 野田航介、鈴木参郎助、安藤靖恭、桂弘、神園純一、宗司西美、小口芳久：眼と中枢神経系に原発した悪性リンパ腫の9例 日眼会誌102, 348-354, 1998
- 11) 大西丘倫：中枢神経原発悪性リンパ腫の治療 Jpn J Neurosurg(Tokyo) 15, 177-184, 2006
- 12) Yoshizawa T, Makiyama Y, Nakazato K, Kojima H, Honmura S, Mizusawa H, Shoji S : Primary ocular and central nervous system malignant lymphoma first manifested as uveitis : Possible role of single photon emission computed tomography with N-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine in the diagnostic procedure. Internal Medicine 33, 92-96, 1994
- 13) Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK : Immunochemotherapy with rituximab and temozolomide for central nervous system lymphomas. Cancer 101, 139-145, 2004

当院における中枢神経原発悪性リンパ腫治療の 新たな取り組み

New Treatment Regimen for Primary Central Nervous System Lymphoma in Our Institution

筑波大学臨床医学系 脳神経外科¹⁾、同血液内科²⁾

中村 和弘¹⁾、高野 晋吾¹⁾、小島 寛²⁾、長谷川 雄一²⁾、
山本 哲哉¹⁾、柴田 靖¹⁾、坪井 康次¹⁾、松村 明¹⁾

【はじめに】

中枢神経原発悪性リンパ腫(primary central nervous system lymphoma; PCNSL)に対するMTX(methotrexate)急速大量療法と、全脳照射を含む放射線治療は、良好な成績を出してきた¹⁾。一方、これらの治療による晩発性神経障害(delayed neurotoxicity)は、有効な治療法はなく、患者のQOL(quality of life)を著しく低下させる。さらに、晩発性神経障害は、60歳以上の高齢者や全脳照射を含む放射線治療が危険因子とされ、PCNSLの治療には、できる限り全脳照射は避けることが重要と考えられる。

当院では、2004年まで全脳照射を含む放射線治療を中心とした化学療法を初期治療として行ってきた

(Fig.1)。当時は、全身状態の悪い症例が多く、全脳照射を含む放射線治療のみの場合が多かったものの、初期治療でCRまたはPRの症例がほとんどであったが、その予後は不良であり、生存例でもKPS(Karnofsky's performance scale)は30%以下であった(Table 1)。

当院では、2005年以降、PCNSLに対する初期治療として、放射線を使用しない化学療法で治療を行っており、この取り組みを報告する。

【対象】

2005年1月以降、当院で初期治療を施行したPCNSLの7例(Table 2)。

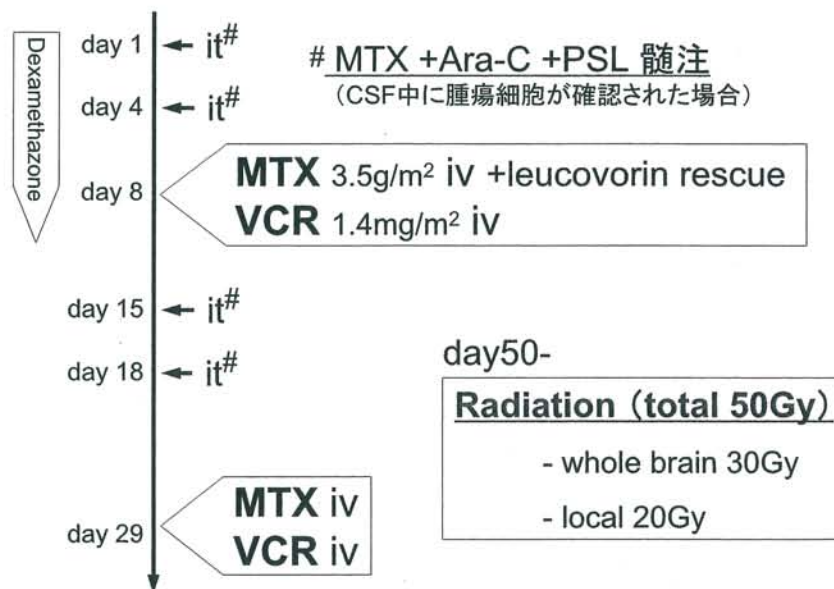


Fig.1

2004年以前の当院におけるPCNSL初期治療 regimen

Primary CNS lymphoma (2000-2004)

| No. | Age/ Sex | KPS | Operation | Chemotherapy | Radiation | Response | Prognosis |
|-----|-------------|-----|-----------|--------------|-----------|----------|--------------|
| 1 | 76/F | 30 | biopsy | none | 54Gy | CR(9m) | dead |
| 2 | 43/M | 90 | biopsy | PCNSL 2000 | 30.6Gy | PR(2m) | dead(24m) |
| 3 | 70/M | 40 | biopsy | PCNSL 2000 | 54Gy | CR(12m) | dead(36m) |
| 4 | 81/F | 20 | removal | none | 20Gy | NC(2m) | dead |
| 5 | 66/M | 30 | biopsy | PCNSL 2000 | none | CR(1m) | dead(6m) |
| 6 | 70/F | 30 | removal | none | 50Gy | CR(1m) | KPS=30%(29m) |
| 7 | 71/F | 60 | biopsy | none | 50Gy | CR(1m) | dead(19m) |
| 8 | 72/M | 30 | biopsy | none | 50Gy | PR(1m) | dead(14m) |
| 9 | 72/M | 30 | removal | none | 50Gy | PR(1m) | dead(4m) |
| 10 | 74/F | 20 | biopsy | none | 50Gy | PR(2m) | KPS=20%(19m) |
| 11 | 68/M | 30 | biopsy | none | 50Gy | CR(2m) | dead(4m) |

Table 1

2004年以前の当院のPCNSL症例

Primary CNS lymphoma (2005-)

| No. | Age/ Sex | KPS | Operation | Chemotherapy | Response | Radiation | Prognosis |
|-----|-------------|-----|-----------|---------------|----------|-----------|---------------------------|
| 12 | 18/M | 90 | biopsy | PCNSL 2005 | CR(9m) | none | KPS=90%(21m) |
| 13 | 67/M | 70 | biopsy | PCNSL elderly | CR(50d) | none | KPS=90%(20m) |
| 14 | 73/M | 10 | removal | PCNSL elderly | CR(64d) | none | KPS=100%(19m) |
| 15 | 61/F | 40 | removal | PCNSL elderly | CR(3m) | WB | relapse(12m) dead(14m) |
| 16 | 61/M | 30 | biopsy | PCNSL elderly | PD(43d) | WB, WS | KPS=40%(5m) |
| 17 | 69/M | 40 | removal | PCNSL elderly | CR(45d) | none | KPS=90%(14m) |
| 18 | 58/F | 60 | biopsy | PCNSL elderly | CR(5m) | none | KPS=90%(7m) |

Table 2

2005年以降の当院のPCNSL症例

【方法】

2005年以降は、年齢と全身状態に応じて2種類の化学療法 regimen を使用して初期治療を施行している。初期治療では原則として放射線治療は行わない。初期治療 regimen として、60歳未満にはPCNSL 2005、60歳以上にはPCNSL for elderlyを使用している。

【PCNSL 2005 regimen (Fig.2)】

全身状態の良好な60歳未満の症例には、methotrexate (MTX) の急速大量療法と cytarabine (Ara-C) を中心とする導入療法の後、TBC (thiotepa, busulfan and cyclophosphamide) の3剤で大量化学療法施行し、そのrescueとして、auto-PBSCT (peripheral blood stem cell transplantation; 自家末梢血幹細胞移植) を施行した。

Regimenの概略をFig.2に示す。MTX 3.5g/m²/dの急速静注をleucovorin rescueの下、14日おきに5クール施行。Day 60とday 88にAra-C 3g/m²/dの静注を2日間、2クール施行した。髄液中に腫瘍細胞が確認された場合には、MTXとAra-Cの静注の前処置として、各クール前日に、Ara-C 20mg+MTX 10mg+PSL 10mgの髄注を行った。一連の化学療法、PBSCHによって、十分な幹細胞が得られた場合には、引き続きauto-PBSCTを施行した。PBSCT前の大量化学療法として、TBC: thiotepa (250mg/m²/d, day-9~-7)、busulfan (total dose 10mg/kg, day-6~-4)、cyclophosphamide (60mg/kg, day-3~-2) の静注を施行した。

[PCNSL for elderly regimen (Fig.3)]

60歳以上の高齢者には、MTXとMCNU(ranimustine)の静注、procarbazineの経口投与と、MTX+Ara-Cの髄注を基本とする導入療法を施行後、CRまたはPRの症例に対して同様の維持療法を施行した。

Regimenの概略をFig.3に示す。導入療法では、MTX 1g/m²/dの静注(day1, 10, 20)、MCNU 40mg/m²/dの静注(day1)、procarbazine 60mg/m²/dの経口投与(day1-7)、methylprednisolone 120mg/m²/d(day1-20) and 60mg/m²/d(day21-45)の静注または経口投与と、MTX 15mg+Ara-C 40mgの髄注(day1, 5, 10, 15)を施行した。原法で

はCCNU (lomustine) 40mg/m²となっていたが、本邦では認可されていないため、MCNUで代用した。MTX投与24時間後から、3日間に渡りleucovorin 25mgを6時間おきに経口投与し、髄注施行後には、2日間に渡りleucovorin 10mgを6時間おきに経口投与した。導入療法でCRまたはPRとなったときには、6週間おきに計5クール of 維持療法を行った。維持療法では、day1にMTX 1g/m²/dとMCNU 40mg/m²/dの静注とMTX+Ara-C 40mgの髄注を施行し、procarbazine 60mg/m²/dの経口投与(day1-7)を行った。

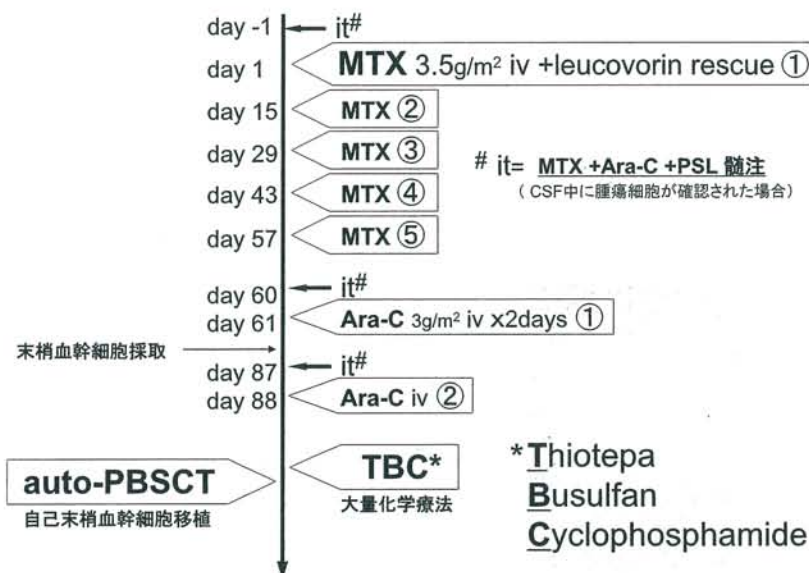


Fig.2
PCNSL 2005 regimen

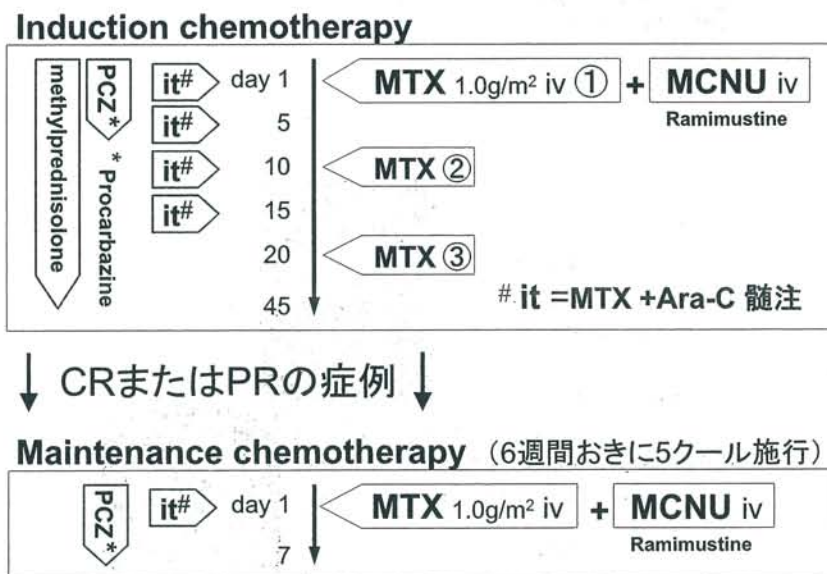


Fig.3
PCNSL for elderly regimen

【結果】

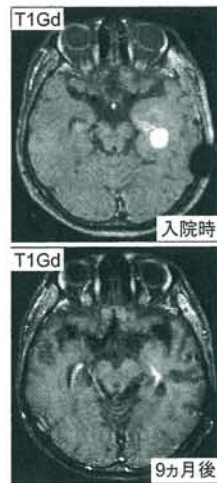
2005年1月以降、生検または摘出にて診断を得た7例のPCNSLのうち、1例にPBSCT併用の大量化学療法(PCNSL 2005)を施行し、6例に高齢者用のregimen(PCNSL for elderly)で治療を行った(Table 2)。

PBSCT併用大量化学療法で治療した症例は、18歳の男性で視野障害で発症した(Fig.4, case12)。左側頭葉のmassに対してopen biopsyを施行し、diffuse large B-cell lymphomaの病理診断を得、PCNSL 2005 regimenにて初期治療を行った。MTX/Ara-C療法ではCRに至らず、PBSCT併用の大量化学療法(TBC)を施行した。経過は良好で、9ヶ月目にCRに至り、21ヶ月後においてもCRであり、KPSも90%を維持している。

高齢者用のregimen(PCNSL for elderly)で初期治療を開始した6例のうち、導入化学療法で5例がCRに至り維持化学療法に移行した。維持化学療法を開始した5例中、1例で12ヶ月目に再発し、全脳照射を施行したが、14ヶ月目に死亡した(case15)。維持化学療法中の症例もあるが、5例中4例はCRを維持し、KPSも

90%以上であった。放射線治療は施行しておらず、晩発性の神経障害もなかった。導入化学療法でCRに至らなかった症例(case16)では、脊髄内に播種があり、全脳・全脊髄照射を施行したが、転帰は不良であった。全ての症例で、化学療法による重大な副作用の出現は認めなかった。

代表症例を呈示する(Fig.5)。見当識障害で発症した67歳の男性(case13)で、前頭葉、脳梁部にかけてのmassを認め、長谷川式認知症スケール(HDS-R)では21点と低下し、KPSは70%であった。Stereotactic biopsyにてdiffuse large B-cell lymphomaの病理診断を得、高齢者用のregimen(PCNSL for elderly)で導入化学療法を開始した。経過は良好で、導入化学療法後、診断から50日目のMRIでCRに至り、維持化学療法を5クール施行した。診断から20ヶ月後においてもCRであり、KPSも90%を維持している。各維持療法は3日間程度入院で可能であり、患者のQOL (quality of life) に対して大きな影響はなかった。



- JCS 0
- 右上1/4盲
- KPS=90%

- Open biopsy
 - Patho. 「Diffuse large B-cell lymphoma」
- **PCNSL protocol 2005**
 - TBC and auto-PBSCT

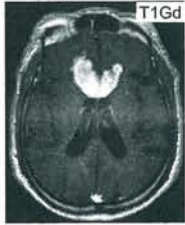
- 21m follow
 - CR
 - KPS=90%

Fig.4
症例12. PCNSL protocol 2005治療例


- JCS 2
- disorientation
- HDS-R=21/30
- KPS=70%

- Stereotactic biopsy
 - Patho. 「Diffuse large B-cell lymphoma」
- **PCNSL protocol 2005 for elderly**
 - maintenance chemotherapy 5クール

- 20m follow
 - CR
 - KPS=90%



MRI(入院時)



MRI(6ヵ月後)

Fig.5
症例13. PCNSL protocol 2005 for elderly治療例

【考察】

中枢神経原発性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma ; PCNSL) に対するMTXの急速大量投与を中心とする化学療法と、全脳照射を含む放射線治療の発達により、その平均生存期間は30-60ヶ月にまでに延長してきた。しかし、腫瘍は消失したままであっても、晩発性神経障害が生じることが多く、患者のQOLは著しく低下する。晩発性神経障害の病態については不明な点が多く、有効な治療法はない。白質病変と認知症、歩行障害、排尿障害や意識障害を生じ、進行性で、発症から1年で半数が死亡するといわれている。Omuroらは、PCNSLの185例をretrospectiveに検討している²⁾。彼らによると、晩発性神経障害は、5年で24%に発症し、生存例の約半数に及ぶという。単変量解析では、60歳以上の高齢(P=0.01)や放射線治療(P<0.001)が危険因子とされ、化学療法は有意な危険因子ではなく(P=0.65)、多変量解析では放射線治療のみがリスクとなったという。

中枢神経病変を含まない、化学療法感受性のある再発性aggressiveの全身性non-Hodgkin's lymphoma (NHL)に対する自家造血幹細胞移植併用超大量化学療法は、標準的治療として確立されており、特にauto-PBSCT(peripheral blood stem cell transplantation ; 自家末梢血幹細胞移植)は有効性が高いと考えられ、今後の治療成績向上が期待されている。最近、欧米において、PCNSLに対する初期治療として、放射線治療を施行せず、自家造血幹細胞移植を併用した超大量化学療法を行い、良好な成績であることが報告されている³⁻⁵⁾。超大量化学療法に使用する薬剤として、比較的中枢神経系への移行がある、TBC(thiotepa, busulfan and cyclophosphamide)^{3,4)}やBEAM(carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan)⁵⁾が使用されている。当院では、auto-PBSCT併用の超大量化学療法を施行した症例は1例のみであるが、TBCを採用し、良好な結果を得た(Fig.2,4, case12)。

PCNSLの50%以上の症例が60歳以上といわれ、上記のauto-PBSCT併用の超大量化学療法は60歳以上の症例で合併症による死亡が多いとされている。60歳以上の高齢者に対する初期治療として、放射線治療を行わない方法は、欧州でのprospective multicenter phase II studyにて、その有効性が報告された⁶⁾。このstudyでは、60歳以上(平均72歳)のPCNSL 50例に対して、初期治療として全脳照射は施行せず、MTX、CCNU (lomustine)の静注とPCB(procarbazine)の経口投与に加え、MTX、Ara-Cの髄注を行っている。結果、導入化学療法で68%がCRまたはPRで維持化学療法に移行し、50例中21例(42%)でCRを得、神経障害は8%に抑えられたと報告されている。当院では、このstudyと同様のregimen(Fig.3)で6例に対して導入化学療法を施行し、5例(83%)が維持化学療法に移行し、現在

維持療法中の症例もあるが、4例(67%)でCRを維持しており、晩発性神経障害の発症はなかった。さらに、この方法では、導入化学療法こそ45日間の導入化学療法を要するが、維持化学療法は7日間で1クールが終了し、入院も3日程度で可能であり、長期入院による患者への負担も少ないという利点がある。

初期治療で放射線治療を行わない方法は、その有効性が証明されつつあるが、再発時の治療法や治療抵抗性のPCNSLに対する治療について定まったものはない。最近では、ガンマナイフやサイバーナイフによる定位放射線治療⁷⁾や、temozolomide⁸⁾、topotecan⁹⁾などの新しい抗腫瘍剤、rituximabの脳室内投与¹⁰⁾など報告されている。米国National Comprehensive Cancer Networkの2005年のガイドライン¹¹⁾においても、60歳以上の高齢者にはできる限り全脳放射線治療は避けるよう薦められており、再発例や治療抵抗性の症例には放射線治療や更なる化学療法を薦めているが、全脳照射をいかに遅らせられるかが重要と考えられる。

【結語】

Auto-PBSCT併用の超大量化学療法や、60歳以上の高齢者に対する髄注併用の化学療法による、全脳照射を施行しない治療法は、PCNSLの初期治療として今後標準的なものとなる可能性がある。

【文献】

- 1) 大西丘倫、吉峰俊樹. CNSリンパ腫に対する治療の進歩 -Methotrexate大量療法より-。脳外誌 10:135-41, 2001.
- 2) Omuro Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, DeAngelis LM, Abrey LE. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol.2005;62(10):1595-600.
- 3) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, Cassoux N, Levy V, Azar N, Belanger C, Achour E, Ribraq V, Gerber S, Delattre JY, Leblond V. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. J Clin Oncol. 2001;19(3):742-9.
- 4) Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A, Morris D, Gluck S, Russell JA, Stewart DA. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. Bone Marrow Transplant. 2003;31(8):679-85.
- 5) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, Crump M, Stewart D, Forsyth P, Paleologos N, Correa DD, Anderson ND, Caron D, Zelenetz A, Nimer SD,

- DeAngelis LM. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4151-6
- 6) Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O, Soubeyran P, Bogdhan U, Hildebrand J, Frenay M, De Beule N, Delattre JY, Baron B; European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2726-31.
- 7) 泉本修一、丸野元彦、吉峰俊樹. 悪性リンパ腫再発時の治療. *脳外誌* 2005 12:772-7.
- 8) Reni M, Mason W, Zaja F, Perry J, Franceschi E, Bernardi D, Dell'Oro S, Stelitano C, Candela M, Abbadessa A, Pace A, Bordonaro R, Latte G, Villa E, Ferreri AJ. Salvage chemotherapy with temozolomide in primary CNS lymphomas: preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer.* 2004;40(11):1682-8.
- 9) Fischer L, Thiel E, Klasen HA, Kirchen H, Jahnke K, Korfel A. Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology.* 2004;62(10):1885-7.
- 10) Takami A, Hayashi T, Kita D, Nishimura R, Asakura H, Nakao S. Treatment of primary central nervous system lymphoma with induction of complement-dependent cytotoxicity by intraventricular administration of autologous-serum-supplemented rituximab. *Cancer Sci.* 2006;97(1):80-3.
- 11) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice guidelines in Oncology. Ver.1.2004. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site

b. 多分割放射線照射

2000年5月～2006年1月にかけてperformance scale (以下PS)が0～1であるPCNSL 9例(男性7例、女性2例、年齢54-74才、平均61.2才)に対して、充分なinformed consentのもとに多分割放射線照射を施行した。

照射法は原則として1.2Gy X 2回/日、総線量60Gy (全脳40Gy、局所20Gy)を目標とし、全例に照射前の化学療法(TCOMP+/-B化学療法 7例、ACNU+VCR 1例、VP-16+ACNU, VP-16+CBDC 交互注法1例)を併用した。TCOMP+/-B化学療法を施行しなかった2症例は、薬剤感受性試験の結果によってTCOMP+/-B化学療法に使用する全薬剤が無効である旨判明した症例であった。

c. 高齢者PCNSL症例

1981年から2006年末までの約25年間に、70歳以上の脳原発悪性リンパ腫症例23例(男性13例、女性10例、年齢70歳～86歳、平均74.5歳)に対して治療を行った。治療内容の内訳は、手術単独群2例、手術+放射線群(内radiosurgery 2例)7例、手術+化学療法群6例、手術+放射線+化学療法群8例(内radiosurgery 1例)であった。

放射線療法は、全脳照射で46～60Gy(平均48.8Gy)の線量が、Radiosurgeryでは20～30Gyの線量がそれぞれ照射されている。

化学療法の内訳としては、①HD-MTXに他の化学療法を併用したもの9例、②ACNU単独3例、③その他1例であった。

なお、化学療法剤の使用量は70歳未満症例の70%を基準使用量とした。

【結果】

a. TCOMP+/-B化学療法の治療成績

奏効率率は100%(CR30, PR7)、TTP中央値は29.5ヵ月

(1～88ヵ月)であった(図2)。

治療に直接関連する合併症は、間質性肺炎1例、重篤な骨髄抑制2例、および代謝性アシドーシス1例(原因不明)であった。これら症例はこのレジメンが開始されたごく初期に経験した症例であり、全例不幸な転帰をとったが、以後の症例でこのような合併症の発生は認めていない。また、MTXによる白質脳症は経験しなかった。

b. 多分割放射線照射の治療成績

放射線治療は9例全例において予定通り完遂することができた。

照射野内に再発を認めなかった期間は4.1～37.5ヶ月(平均19.7ヶ月)であった。

照射にともなう放射線性宿酔・皮膚炎や、経過観察期間中での脳の晩期障害の程度も、通常の照射法とくらべて悪化していると思われた症例は認めなかった。

c. 高齢者PCNSL症例の治療成績

全体の生存率をみると、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月での生存率はそれぞれ72.3%, 59.0%, 45.4%, 31.8%, 18.1%であった。

各群間の成績でみると、手術単独群(2例)、手術+放射線群(7例)、手術+化学療法群(6例)、手術+放射線+化学療法群(8例)における治療前のPSおよび生存期間(平均)はそれぞれ以下ようになった。PS:3, 2.7, 2.8, 2.4, 生存期間(平均):1.0～1.3ヶ月(1.1), 2.9～28.8ヶ月(9.6), 1.3～50.5ヶ月(20.5), 1.4～27.3ヶ月(14.3)であった。

また、化学療法別での生存期間(平均)は、①HD-MTXに他の化学療法を併用したもの:1.3～50.5ヶ月(22.3), ②ACNU単独:1.6～9.6ヶ月(3.2), ③その他:2.4ヶ月であった。

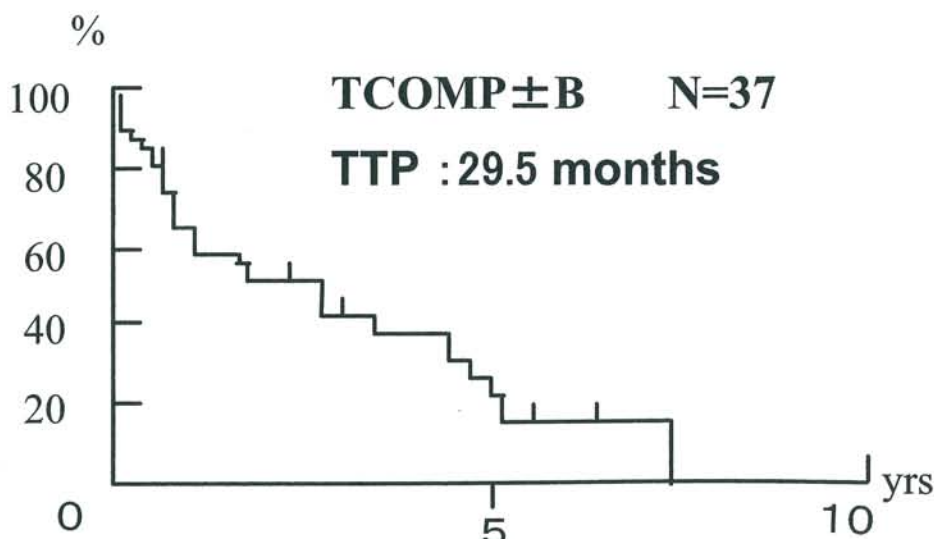


図2

【考案】

a. TCOMP+/-B化学療法の治療成績

現在の本邦における脳原発悪性リンパ腫の標準的治療として考えられているものは、MTX大量化学療法(HD-MTX)を先行させてから、放射線治療を引き続き行う方法である。そして、一般に頭蓋外悪性リンパ腫に対して施行されるCHOPなどの多剤併用化学療法は、脳原発悪性リンパ腫には無効とされている。

しかしながら、頭蓋外に転移した脳原発悪性リンパ腫症例や、血液脳関門が開いていると考えられている脳原発悪性リンパ腫造影像に対しては、上記の多剤併用化学療法が相応の効果を示すことは、少なからず経験している。このことを踏まえて、われわれはMTXの使用量を可及的に少なくすることによって、その合併症を軽減させるとともに、血液脳関門を開放させてMTXのみならず、他の併用化学療法剤の腫瘍組織内濃度を高めることを目的として、われわれは1981年から、高浸透圧液による血液脳関門開放処置を併用した動注化学療法を継続してきている^{4,6)}。

血液脳関門開放処置を併用した動注化学療法に関連した正常脳組織の合併症、とくに白質脳症をおそれる向きもあるが、われわれは神経膠腫に対する動注化学療法を含めて、いまだ重篤な神経合併症を経験してはいない。

その治療成績を見てみると、TTP中央値29.5ヵ月は、MTX単剤による大量化学療法の成績と比較して遜色はないと考えられる。しかし、多剤併用化学療法の併用による治療成績の向上についてはいまだ結論を出すまでには至っていないのが現状である。合併症に関しては、現在では安全に管理できている。

また、今後、高齢者症例が増加してきた場合には、動注は技術的に困難になってくるが、腎機能の低下によるHD-MTX施行困難例もあわせて出現してくるため、HD-MTXそのものの適応が今後問題になってくると考えられる。

b. 放射線照射割愛の可否について

当科における化学療法単独での治療成績を図3に示す。化学療法の内容は一定ではなく、あくまで参考値ではあるが、23例でMST(median survival time)は9ヶ月であった。化学療法単独での治療成績は、稀に良好な結果を得ることがあるものの、全体としては非常に悪いと言わざるを得ない。これは、上述したような抗癌剤のBBB透過性の問題と薬剤感受性の問題がからんでいるが、当面は治療倫理上からみて、いまだ治療の根幹をなしている放射線治療を割愛することは困難である。

c. 多分割放射線照射の治療成績

放射線照射法については、全脳照射が標準で最高

で50Gy(1fractionが2Gyとして)の線量であるが、近年は化学療法の併用にあわせて、線量を少なくする傾向になってきている。

ふりかえれば、悪性リンパ腫は悪性グリオーマとは異なり、放射線感受性がきわめて高い腫瘍であり、多分割照射法の応用が理論的には期待できると考えられてきた。この点を文献的に考察してみると、Daveyら(1993)⁷⁾は多分割全脳照射(64.8Gy. 1.2Gy X 2/day)単独で8例治療し、MST102週の成績を得ているが、6例が腫瘍再発なしに神経学的悪化を認めため、このためプロトコルは中止となっている。Laperriereら(1998)⁸⁾はやはり多分割全脳照射(50Gy. 2 Gy X 2/day)単独で10例治療し、MST17月の成績を得ているが、この治療レジメンは合併症が強く、治療効果も格段優れているとはいえないと結論している。

これ以降は、化学療法を併用した成績の報告が主体となってくる。Dabajaら(2003)⁹⁾は併用化学療法[MTX 3.5g/m², Idarubicin 1.5g/m² X 4days, AraC 2.0g/m², dexamethasone 40mg, CDDP 25mg/m² X 5 days)+(BUdR 1.5mg/m²)]と多分割全脳照射(45Gy. 1.5Gy X 2/day)を9例に行い、MST18.0月の成績を得たが、この治療レジメンは神経毒性が強く、治療効果も格段優れているとはいえないと結論され、プロトコルは中止となっている。

Fisherら(2005)¹⁰⁾は併用化学療法(MTX 2.5mg/m², VCR 1.4g/m², procarbazine 100mg/m² X 7days, 1,3,5週)X 5 cyclesを先行させ、通常的全脳照射(45Gy)66例、多分割全脳照射(36Gy. 1.2Gy X 2/day)16例と比較した。MST36.9月。多分割全脳照射は神経毒性の発生を遅らせはするものの、予防するには至らなかった。治療効果についても有意差なしと結論。一方、Illerhausら(2006)¹¹⁾は併用化学療法[MTX 8g/m² X 3, AraC 3g/m² X 2, Thiotepa 40mg/m² + 5mg/Kg X 2, BCNU 400/m²]施行後に末梢血幹細胞移植を行い、その後多分割全脳照射(45~50Gy. 1Gy X 2/day)を追加している。65歳以下の30症例で、23例が治療を完遂できた。5年生存率は87%でそれまでの成績69%を上回り、唯一全脳多分割照射の併用は有意義であったと結論している。

われわれの今回の検討では、症例が9例といまだ少ないので傾向としての判断しか出来ないが、通常分割照射の成績を上回るとは判定できなかった。ただし、文献上示されているような治療を中断するような重篤な合併症は経験しなかった。

今後、多分割照射法単独での治療効果を研究することは倫理的に困難であり、また、化学療法併用での成績でもとくに有用性が認められるとは言えず、今後多分割照射法をあえて併用する必然性は乏しいと結論した。

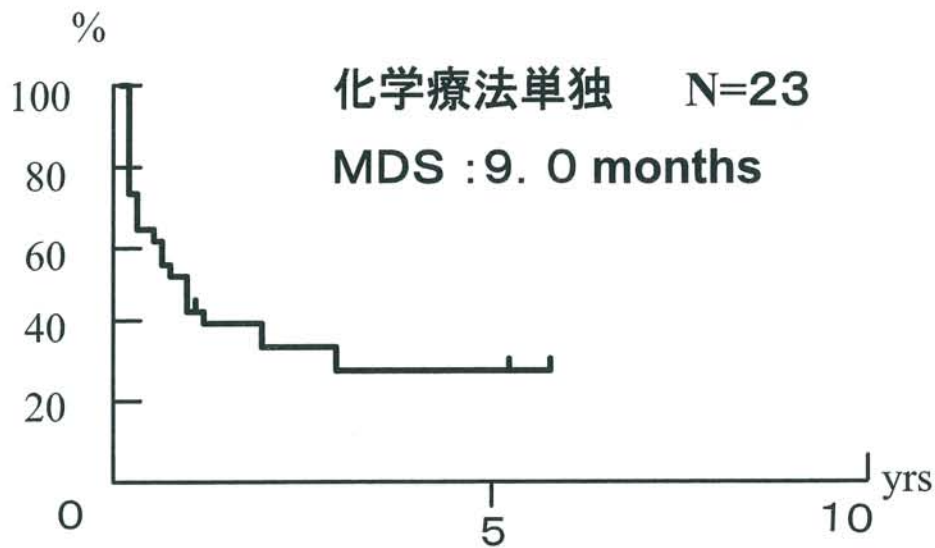


図3

d. 高齢者PCNSL症例の治療成績

高齢者PCNSL症例の治療前PSは全体に低く、全脳照射や強力な化学療法は施行し難いことが少なくない。したがって、その治療成績もPSに比例して悪い傾向が認められる¹²⁻¹⁴⁾。生存期間は全体にやはり不良であるが、治療法の選択としては三者併用群に長期生存者が多い傾向がみうけられた。また、化学療法ではHD-MTXは十分に施行できていた。

治療法選択には高齢という大きなバイアスがかかっているため、やはりcase by caseにならざるを得ないのが現実である。

現状では、やみくもに施設内のプロトコルを完遂しようとしてせずに、各症例において許容される範囲内で個別に判断し、治療を行うのが最善と結論せざるを得ない。症例によっては、定位放射線照射による腫瘍の局所制御にとどめる他、ステロイド投与によって短期の寛解を得るといふ姑息的治療だけでも良いのではないかと考えている。また、治療方針決定にあたっては、治療後の患者受け入れ環境の差、家族の介護への意欲も大きい決定要素となる。1例であるが、御本人のliving willに基づく治療中止例があり、注目に値する事例と考えられた。

【文献】

- 1) 有田憲生: 中枢神経系原発悪性リンパ腫の診断と治療. 脳神経56:195-203, 2004
- 2) 大西丘倫: 中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療. Jpn J Neurosurg 15:177-183, 2006
- 3) Neuwelt EA, et al : Primary CNS lymphoma treated with osmotic blood-brain barrier disruption : Prolonged survival and preservation of cognitive function. J Clin Oncol 9:1580-1590, 1991

- 4) Kroll RA. et al : Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: Osmotic opening and other means. Neurosurgery 42:1083-1100, 1998
- 5) Siegal T. et al : In vivo assessment of the window of barrier opening after osmotic blood-brain barrier disruption in humans. JNS 92:599-605, 2000
- 6) Groothuis DR.: The blood-brain and blood-tumor barriers : A review of strategies for increasing drug delivery. Neuro-Oncology 2:45-59, 2000
- 7) Davey P, et al : Phase 1 study of hyperfractionated whole brain irradiation(HWBI). In the treatment of primary cerebral lymphoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 5:159-164, 1993
- 8) Laperriere NJ, et al : Accelerated radiation therapy for primary lymphoma of the brain. Radiother Oncol47:191-195, 1998
- 9) Dabaja BS, et al : Primary central nervous system lymphoma : Phase 1 evaluation of infusional bromodeoxyuridine with whole brain accelerated fractionation radiation therapy after chemotherapy. Cancer 98:1021-1028, 2003
- 10) Fisher B, et al : Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group study(RTOG)9310 : an intergroup phase II combined modality treatment of primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol.74:201-205, 2005
- 11) Illerhaus G, et al : High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. J Clin Oncol. 24:3865-3870, 2006

- 12) 泉山 仁, 他: 高齢者悪性リンパ腫の治療上の問題点とDiffusion MRI の有用性.
Geriatric Neurosurgery 14:33-38, 2001
- 13) 埜本勝司, 他: 高齢者悪性リンパ腫の治療成績と機能予後. Geriatric Neurosurgery 14:39-43, 2001
- 14) 泉本修一, 他: 高齢者悪性リンパ腫の予後不良因子についての検討.
Geriatric Neurosurgery 14:51-55, 2001

再発中枢神経系リンパ腫に対する second line PAV療法

PAV Therapy as a Second Line Chemotherapy
for Recurrent Central Nervous System Lymphomas.

杏林大学医学部 脳神経外科

小林 啓一、永根 基雄、塩川 芳昭

Key words : PCNSL, PAV, chemotherapy

【要旨】

Methotrexate (MTX) 急速大量投与を中心とした中枢神経系リンパ腫 (central nervous system lymphoma : CNSL) の治療プロトコールは比較的良好な効果を示すが、依然として永続的治癒は難しい。近年再発時に、MTXの再投与や、temozolomide, topotecan, rituximabなどの新しい薬剤を用いた再発時化学療法が報告されている³⁾。今回我々は、再発CNSLに対するsecond line 化学療法としてPAV療法 (procarbazine, ACNU, vincristine併用) を施行し、治療効果および副作用につき検討した。

【対象】

2004.9から杏林大学で治療した再発CNSL 5例。年齢：19~56歳 (平均44.4歳)、男性1人、女性4人。中枢神経系原発3例、2次性2例。

【結果】

PAV療法 (PCZ 60mg/m² x 14days, ACNU 70mg/m² x 1, VCR 1.4mg/m² x 2) 初回コースの効果はPR 3, SD 1, PD 1。中間投与コース数は2 (2-3)、奏効率 (CR+PR) 80%、増殖抑制効果 (CR+PR+SD) は100%、PAV療法後の中間無増大期間は5.5ヶ月、中間生存期間 (MST) は6.3ヶ月 (6.3, 2.1, 6.3, 20.3+, 10.4) で初期治療開始からのMSTは40.1ヶ月 (66.0, 41.7, 26.0, 40.1+, 17.8) であった。2例で一旦CRとなった。定位放射線照射 (SRS) は3例に延べ4回、局所放射線照射1例。Grade3の好中球減少4例、血小板減少2例、grade4の好中球減少と敗血症が各1例認められた。

【結論】

再発CNSLに対する化学療法として、本療法は一定の治療効果を示した。一方でgrade3,4の血液毒性が高率に認められ、full doseでの継続投与は困難であることが多く、投与量設定の検討が必要である。次コース開始までに、SRSなどの局所放射線療法を併用することで一定期間の病勢制御が期待され、予後不良な

再発CNSLに対する治療optionの1法となる可能性がある。

【はじめに】

Methotrexate (MTX) 急速大量投与を中心とした中枢神経系リンパ腫 (central nervous system lymphoma : CNSL) の治療プロトコールは比較的良好な効果を示すが、依然として永続的治癒は難しい^{1,2)}。CNSLの再発時の特徴としては、初期治療2年以内に生じやすいこと、しかし5年以上でも再発しplateau phaseは存在しないことがあげられる。しかも一旦再発すると無治療の場合には約2ヶ月の生存しか期待できない。近年再発時に、MTXの再投与や、temozolomide, topotecan, rituximabなどの新しい薬剤を用いた再発時化学療法が報告されている³⁾。今回我々は、再発CNSLに対するsecond line 化学療法としてPAV療法 (procarbazine, ACNU, vincristine併用) を施行し、治療効果および副作用につき検討した。

【対象と方法】

2004年9月から杏林大学医学部付属病院で治療を行った再発CNSL 5例を対象とした (Table 1)。年齢は19~56歳 (平均44.4歳)、男性1人と女性4人であり、中枢神経系原発 (PCNSL) 3例、2次性2例であった。PAV療法は、治療1日目にACNU 70mg/m²を静注し、治療8, 15日目にそれぞれvincristine (VCR) 1.4mg/m²を静注、加えて2日目から15日目まで連続14日間procarbazine (PCZ) 60mg/m²経口投与を行い、原則PAV療法による骨髄抑制のnadirが過ぎる約6~8週間隔で可及的に繰り返し、目標3コースとして施行した。

治療効果の判定には、臨床症状の変化と造影CTあるいはMRIによる腫瘍体積の計測を行った。また有害事象につき観察した。腫瘍消失の場合はCR (complete response) 腫瘍体積が前比-50%未満の場合PR (partial

response)、-50%から+25%未満の場合SD (stable disease)、+25%以上の場合はPD (progressive disease) と評価した。

【結果】

PAV 療法を施行した5症例の初期治療後再発までの期間、初期 high dose (HD)-MTX 療法の治療コース数、本併用療法開始までの期間、本治療の治療コース数、本療法初回コース、2コース目に対する反応、及び転帰につき、Table 1に示した。

本PAV 治療初回コースから再発までの期間は平均122日 (63-405+日)、初期治療から再発までの期間は平均471日 (210-994日)であった。

症例1はHD-MTX 4コース後に全脳照射40Gy 施行。その後に度重なる局所再発に対して計7回のstereotactic radiosurgery (SRS) を施行し、second line 化学療法としてPAV 療法を2コース施行後、一旦PR となった。

その後再発し、全身状態不良のため2コースで終了した。症例2はHD-MTX 2コース終了後に全脳照射40Gy 施行しCR となった。その後腹腔内にリンパ腫が見つかり、R-CHOP を施行。更に頭蓋内に再発し、14Gy の局所追加照射を行い、PAV 療法を2コース行ったが、2コース途中でより強い骨髄抑制から汎血球減少をきたし、治療を中断、対症療法を強力に施行したが、最終的に敗血症となり死亡した (Fig.1)。

症例4は5コースのHD-MTX 後CR であったが、9ヵ月後に再発し、全脳照射40Gy 行いCR となった。その後再発したが、second line 化学療法としてPAV 2コースとSRS 2回施行し、CR となった。しかし8.4ヵ月後に再々発し、PAV の血液毒性と次回治療可能となる期間までのブランクが長いことから、再度HD-MTX を4コース行ってPR となり現在も治療継続中である (Fig.2)。

Table 1

Summary of 5 cases with CNSL treated with PAV.

| No | Age | Sex | First TTP | No. of MTX | Time to PAV | PAV treatment | | | | | | Survival period overall (Day) | others |
|----|-----|-----|-----------|------------|-------------|---------------|------|------|----------|----------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | | | | | | Response | | | Out-come | Survival period PAV- | others | | |
| | | | | | | No. of Tx | Tx#1 | Tx#2 | | | | | |
| 1 | 39 | F | 212 | 4 | 1791 | 2 | PD | PR | D | 190 | 1981 | W S 7 th | |
| 2 | 54 | F | 994 | 2 | 1187 | 2 | PR | | D | 63 | 1250 | W+14Gy | |
| 3 | 56 | F | 559 | 7 | 591 | 2 | PR | CR | D | 188 | 779 | W | |
| 4 | 54 | F | 378 | 5 | 594 | 2 | PR | SD | A | +608 | +1202 | W S 2 nd | |
| 5 | 19 | M | 210 | 3 | 223 | 3 | PD | PR | D | 311 | 534 | W S ArC | |

Resp: response, Tx: treatment, SD: stable disease, PD: progressive disease, D: death, A: alive, RTx: radiotherapy, W: whole brain radiotherapy 40Gy, SRS: stereotactic radiosurgery, ArC: high dose AraC.

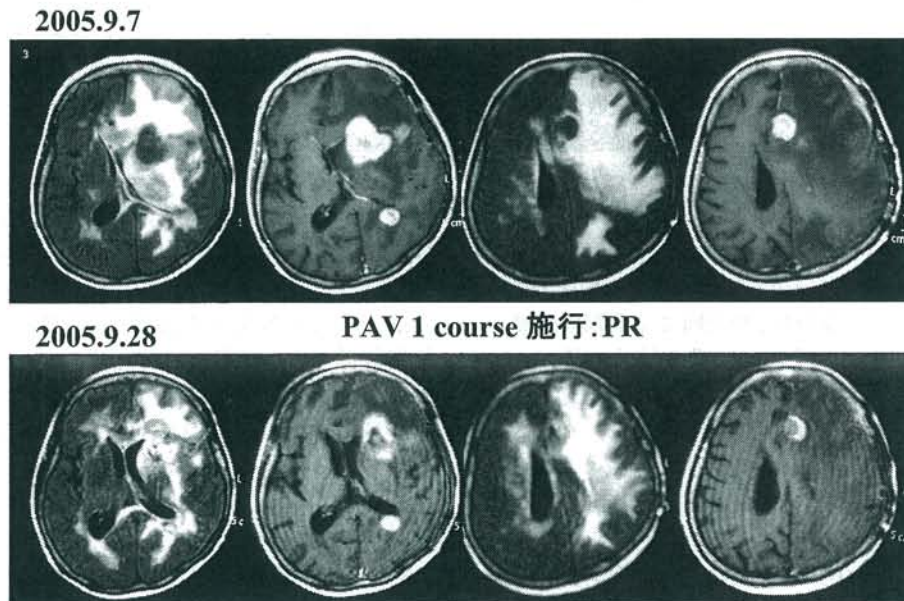
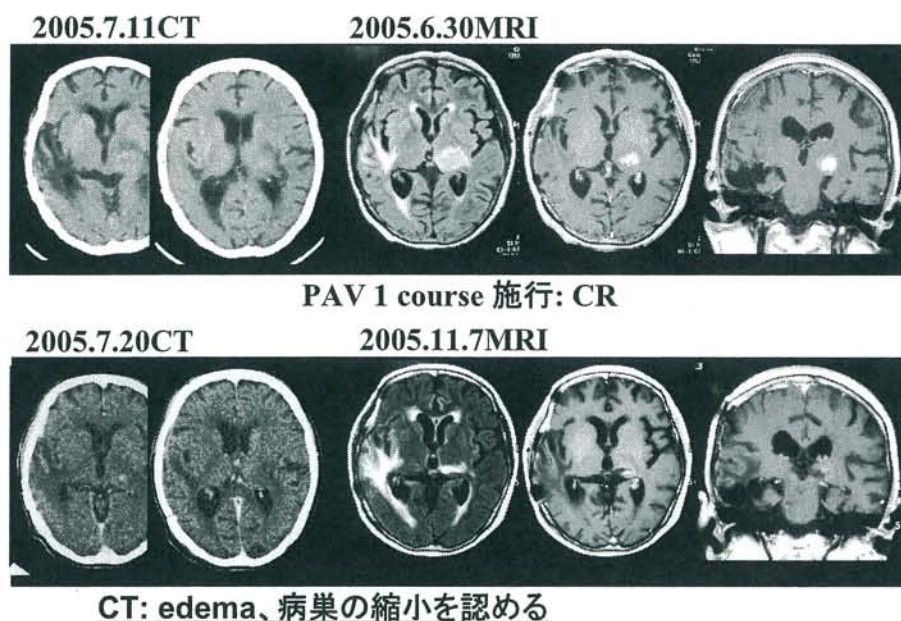


Fig.1

(Upper) Axial views of FLAIR and gadolinium-enhanced magnetic resonance image (MRI) of the patient #2 taken before the first course of PAV therapy.

(Lower) After the first course of PAV therapy, the patient achieved a partial response.

**Fig.2**

(Upper) Axial views of non-enhanced CT, axial view of FLAIR MRI, axial and coronal views of gadolinium-enhanced MRI of the patient #4 taken before the first course of PAV therapy.

(Lower) After the first course of PAV therapy, the patient achieved a complete response.

PAV療法の初回コースの治療効果はPR 3, SD 1, PD 1であったが、初回コースPDであった症例も2コース目には一旦PRとなった(症例5)。中間投与コース数は2(2-3)、奏効率(CR+PR)80%、増殖抑制効果(CR+PR+SD)は100%、PAV療法後の中間無増大期間は5.5ヶ月、中間生存期間(MST)は6.3ヶ月(6.3, 2.1, 6.3, 20.3+, 10.4)で初期治療開始からのMSTは40.1ヶ月(66.0, 41.7, 26.0, 40.1+, 17.8)であった。2例で一旦CRとなった。併用療法としてSRSを3例に延べ10回、局所放射線照射を1例に施行した。

有害事象は血液毒性が主で、grade3の好中球減少4例、血小板減少2例、grade4の好中球減少と敗血症が各1例認められ、G-CSFの投与、血小板輸血を要した症例がそれぞれ4例、1例であった。

【考察】

米国 National Comprehensive Cancer Network の2005年のガイドライン⁴⁾によれば、再発時には全脳放射線照射後に再発したものは何らかの化学療法を行い、放射線治療が未施行の症例には、以前HD-MTXで良好な反応を示したものは再度HD-MTX治療を、反応が弱い例には放射線治療が推奨されている。また、60歳以上の高齢者症例には出来るだけ全脳照射を避けることが望ましいとされる。しかし、多くの症例では初期療法としてHD-MTX療法単独で完全寛解には至らず、引き続き全脳放射線照射が行われている。初期治療としてのHD-MTX療法でCRあるいは腫瘍縮小が継続する症例では、HD-MTX療法を更に継続

することにより、放射線治療を初期療法では施行せず遅延させることも検討しえる。その場合、維持療法も含めて10コース以上のHD-MTX療法を検討すべきである^{5,6)}。自験例においても、HD-MTX療法5コースにてCRとなった2例で放射線治療を待機し、ともに約1年後に再発をきたした症例を経験している。

近年、再発時あるいは難治性リンパ腫の治療法として、小規模ながら新しい抗腫瘍薬の報告もあり、temozolomideでは26%の有効性⁷⁾、topotecanでは37.5%の有効性⁸⁾が認められた。末梢血幹細胞移植を併用した化学療法の組み合わせでは3年生存率63.7%と優れた成績も報告されている⁹⁾。CD20を標的とした分子標的治療薬であるrituximabは、中枢神経系以外のリンパ腫で優れた成績をあげているが、脳への移行性が不良であることから、髄膜播種に対しては脳室内投与で効果が認められた報告もあるものの、実質内腫瘍に対しては効果が不十分である^{10,11)}。

LevinらはPCNSL 16例に対して、開頭腫瘍摘出後に放射線療法とPCV及びhydroxyurea(HU)併用療法を行うことで、中間生存期間を41ヶ月、25%生存期間を65ヶ月に延ばし、毒性は軽度であったと報告している¹²⁾。またHerrlingerら再発PCNSL 7例に対するPCV salvage chemotherapyで奏効率86%(CR 57%, PR 28%)、中間生存期間は16ヶ月と報告している¹³⁾。我々はこれらをもとに本邦で認可されていないCCNUの代わりにACNUを用い、HD-MTX・放射線療法後のsecond line化学療法としてPAV療法を行った。

本療法では上記の如く、奏効率、増殖抑制効果が

らは、再発 CNSL に対し一定の治療効果が認められた。一方で grade 3, 4 の高度骨髄抑制が多く、多くの症例で認められ、full dose での継続治療は困難であった。また nadir に至るまでの期間が比較的長く、次コース PAV 療法開始までの 6~8 週間のブランク期間に腫瘍の増悪をみる症例も少なくなく、PAV 初回コース投与後に早期に局所照射あるいは SRS などを併用することで十分な局所病巣制御を施すことを検討することが望ましい。再発時に再発病巣のみを SRS で治療を重ねる方法も有用であるが¹⁴⁾、他部位に更に新規再発病巣が出現することを予防できず、PAV 療法などの systemic な化学療法が必要になると考えられる。

今回のわれわれの症例では、再発時に PAV 療法に加え、SRS や局所照射を適宜追加施行することで、再発時点から中間生存期間約 7 ヶ月の延命が得られた。中には 1 年以上再々発を防止できた症例もあり、再発 CNSL の治療 option として、あくまでも palliative ではあるが、PAV 療法 +/- SRS を含めた局所放射線治療は一法となり得る可能性があると考えられる。

【結 論】

初期集学的治療及び維持療法後に再発した CNSL に対する second line 化学療法として、PAV 療法を施行し、その有効性及び副作用を検討した。本療法では奏効率、増殖抑制効果の点から、一定の治療効果が認められた。一方で grade 3, 4 の血液毒性が高率に認められ、full dose での継続投与は困難であることが多く、投与量設定の検討が必要である。次コース開始までに、SRS などの局所放射線療法を併用することで一定期間の病勢制御が期待され、予後不良な再発 CNSL に対する治療 option の一法となる可能性がある。今後も症例の蓄積と投与量の検討が必要である。

【文 献】

- 1) Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, et al, for the International Extranodal Lymphoma Study Group: A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 58: 1513-1520, 2002
- 2) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, Kohmura E, et al: Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 91: 221-230, 1999
- 3) Reni M, Ferreri AJ: Therapeutic management of refractory or relapsed primary central nervous system lymphomas. *Ann Hematol* 80 suppl 3: B113-117, 2001.
- 4) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice guidelines in Oncology. Ver. 1. 2004. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 5) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al: Treatment of Primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: A report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 21: 1044-1049, 2003.
- 6) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, Kortmann RD, et al: German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 51: 247-252, 2002.
- 7) Reni M, Mason W, Zaja F, et al: Salvage chemotherapy with temozolamide in primary CNS lymphomas: Preliminary results of a phase II trial. *Eur J Cancer* 40: 1682-1688, 2004.
- 8) Fischer L, Thiel E, Klasen HA, et al: Response of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma (PCNSL) to topotecan. *Neurology* 62: 1885-1887, 2004.
- 9) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al: Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 742-749, 2001.
- 10) Schultz H, Pels H, Schmidt-Wolf I, et al: Intraventricular treatment of elapsed central nervous system lymphoma with anti-CD-20 antibody rituximab. *Hematologica* 88: 753-754, 2004.
- 11) Eric T. Wong, Roy Tishler, Loretta Barron, et al: Immunochemotherapy with Rituximab and Temozolomide for Central Nervous System Lymphomas. *Cancer* 101: 139-145, 2004.
- 12) Chamberlain MC, Levin VA: Primary central nervous system lymphoma: a role for adjuvant chemotherapy. *J Neurooncol* 14: 271-275, 1992.
- 13) Herrlinger U, Brugger W, et al: PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 54: 1707-1708, 2000.
- 14) 永根基雄, 中村正直, 野口明男, 栗田浩樹, 藤塚光幸, 小林啓一, 山口竜一, 脊山英徳, 宇都宮利史, 池田俊貴, 塩川芳昭, 齋藤勇: 中枢神経系悪性リンパ腫に対する大量 methotrexate 療法の試み. *Neuro-Oncology* 11(1): 82-87, 2001.

頭蓋内腫瘍性病変の鑑別診断における¹²³I-Iodoamphetamine SPECTの有用性

The Diagnostic Value of ¹²³I-IMP SPECT in intracranial tumor

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科学

秋本 学、柴田 靖、山本 哲哉、高野 晋吾、坪井 康次、松村 明

【目的】

¹²³I-Iodoamphetamine (IMP) は中枢神経系の悪性リンパ腫に対して、特異的に集積する性質を有し、Single photon Emission Computed Tomography (SPECT) 後期像でより強い集積を呈すると報告されている^{5,7,8)}。また悪性リンパ腫以外での脳腫瘍でのIMP SPECTの取り込みも報告されている^{1,4)}。我々は頭蓋内腫瘍性病変にIMP SPECTを施行し、その有用性を検討した。

【対象】

2003年から2006年に筑波大学附属病院に入院した臨床所見、画像所見よりリンパ腫を疑う19症例を対象とした。性別は男性:8例、女性:11例、年齢は16から84歳で中央値63歳である。病理診断はDiffuse Large B cell Lymphoma (DLBL):7例、Burkitt Lymphoma:1例、Glioma (astrocytoma~Glioblastoma):6例、多発性硬化症 (MS):1例、脳炎:1例、非生検にて病理診断不明:3例の内訳である。

【方法】

¹²³I-IMP 222MBqを静注し、15分後の早期像、4~6時間後の後期像を撮像した。症例によっては24、48時間後の後期像を撮像した。多検出器型SPECT装置

を使用し、吸収補正を行い、再構成画像を評価した。

【症例】

〈症例①〉

58歳女性。食欲低下、嘔吐にて発症。活動性の低下、構音障害が徐々に進行し当院紹介となった。既往歴は特になし。免疫不全なし。入院時JCS-1、右片麻痺 (MMT 4/5)、軽い構音障害を認めた。MRIでは左基底核に3cm大の境界やや不鮮明なほぼ均一にenhanceされる病変を認める (Fig.1)。IMP SPECTでは同部位に直後から24時間後までuptakeを認める。定位生検術施行し、病理はDLBLと診断された。化学療法施行し、経過良好である。

〈症例②〉

63歳男性。めまい、歩行のふらつきで発症し当院紹介となった。既往歴は胃潰瘍、上顎洞炎あり。免疫不全なし。入院時JCS-0 水平眼振認め、ふらつきにて歩行不能であった。MRIでは左小脳に2cm大の境界明瞭なやや不均一にenhanceされる病変を認める (Fig.2)。IMPでは同部位にuptakeを認めなかった。後頭開頭腫瘍部分摘出術を施行し、病理はDLBLと診断された。化学療法を施行し、経過良好である。

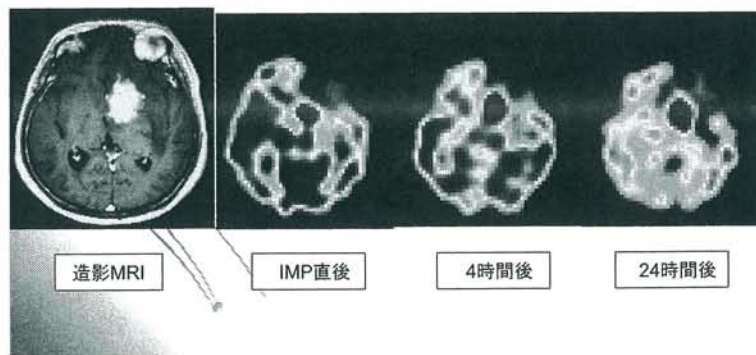


Fig.1

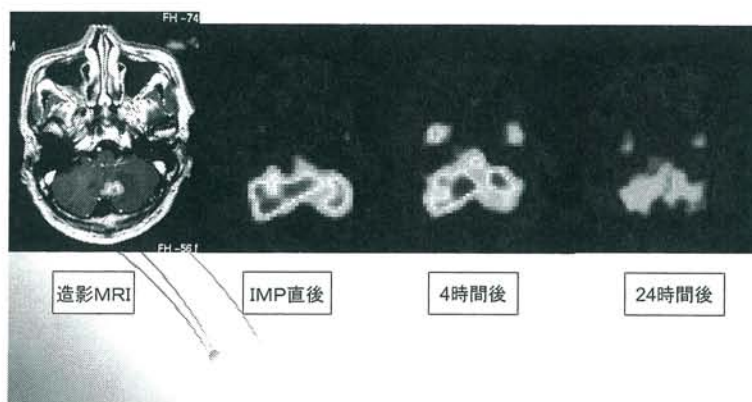


Fig.2

【結果】

結果を2つの表(Table1,2)にまとめたが非lymphomaの症例であるGlioma、MS、脳炎ではuptakeを認めなかった。Lymphomaと非生検症例では、DLBLの7例中5例でuptakeを認めた。2cm大の小脳のDLBL、Burkitt's lymphomaではuptakeを認めなかった。非生検群3例中2例にuptakeを認め、ステロイドと放射線療法によく反応しlymphomaを示唆する臨床経過であった。DLBL全体の診断感度は71%であり、特異度は100%であった。

【考察】

悪性リンパ腫では、IMP SPECTにて後期集積が報告されており、その集積機序にアミンレセプターの関与が示唆されている。Fukahori, Akiyama, Shinodaらの報告があるが、腫瘍の部位、大きさに関して詳細に検討はされていなかった^{2,3,6)}。IMP SPECT所見は腫瘍サイズ、血流量、partial volume effect、artifact、吸収補正などの影響を受ける。これらの影響により小脳の小さな病変は検出されにくいと考えられる。

Table 1

(Glioma,MS,Encephalitis)

| 年齢 | 性別 | 病名 | 腫瘍部位 | 直径 |
|----|----|-------------|------------|-----------|
| 41 | F | GBM | 前頭葉 | 4 cm |
| 84 | F | GBM | 頭頂葉 | 5 cm |
| 83 | F | GBM | 側頭葉 頭頂葉 | 2 cm 5 cm |
| 72 | F | AA | 側脳室下角 | 4 cm |
| 39 | F | Astrocytoma | 後頭葉 | 6 cm |
| 52 | F | Origodendro | 右島部 | 4 cm |
| 59 | F | MS | 前頭葉 側頭葉 多数 | 2 cm 2 cm |
| 31 | M | cerebritis | 放線冠 | 1 cm |

GBM=Glioblastoma AA=Anaplastic astrocytoma Oligo=oligodendroglioma
MS=Multipple sclerosis Astro=astrocytoma

Table 2

(Lymphoma, etiology unknown)

| 年 齢 | 性 別 | 病名 | 腫瘍部位 | 直径 | IMP uptake | | |
|--------|--------|---------|---------|-------------------|------------|------------|-------|
| | | | | | 15min | 4~ 6hrs | 24hrs |
| 68 | F | DLBL | 小脳 | 3 cm | - | + | + |
| 58 | F | DLBL | 尾状核 | 3 cm | + | + | + |
| 18 | M | DLBL | 脳室下角 | 3 cm 4 cm | - | + | |
| 67 | M | DLBL | 脳梁 | 5 cm | - | + | |
| 69 | M | DLBL | 側脳室下角 | 4 cm | - | + | |
| 63 | M | DLBL | 小脳3箇所 | 2 cm 2 cm 1 cm | - | - | - |
| 72 | F | DLBL | 小脳 | 2 cm | - | - | - |
| 16 | M | Burkitt | 側頭葉 頭蓋底 | 2 cm 5 cm | - | - | - |
| 61 | F | 非生検 | 脳梁膨大部 | 1.5 cm | - | + | + |
| 76 | M | 非生検 | 左右視床 | 3 cm 3 cm | + | + | |
| 82 | M | 非生検 | 脳梁 放線冠 | 2 cm 3 cm | - | - | |

【結語】

¹²³I-IMP SPECTによる頭蓋内腫瘍性病変の鑑別診断の有用性を検討した。Glioma、MS、脳炎、Burkitt lymphomaではuptakeを認めず、直径3cm以上またはテント上のDLBL病変では後期集積を認めた。DLBLの鑑別診断にIMP SPECTは有用であったが、直径2cm以下の小脳病変では制限があった。

【文献】

- 1) 浅井昭雄、松谷雅生、中村 治、田中秀樹、藤巻高光、河野 武、他：N-Isopropyl-(123I)-p-Iodoamphetamine(IMP)を用いたsingle photon emission CTによる脳腫瘍局所血流量の解析。癌の臨床 33 : 337-344, 1987
- 2) Tetsuhiro Fukahori, Takashi Tahara, Hutoshi Mihara, et al: Diagnostic value of high N-isopropyl-p-{123I} Iodoamphetamine(IMP) Uptake in Brain Tumors. Nippon ACTA Radiologica 56 : 53-56, 1996
- 3) Jun Shinoda, Hirohito Yano, Satoru Murase, et al: High 123I-IMP retention on SPECT image in primary central nervous system Lymphoma. Journal of Neuro-Oncology 61 : 261-265, 2003
- 4) 周郷延雄、柴田家門、根本暁央、他：123I-IMPが高集積を呈した神経膠腫の検討。核医学 33 : 695-704, 1996
- 5) S.Ohkawa, A.Yamadori, M.Tabuchi, et al: A case of primary malignant lymphoma of the brain with high uptake of 123I-IMP. Neuroradiology 31 : 270-272, 1989
- 6) Yasuhiko Akiyama, Kouzu Moritake, Toshiki Yamasaki, Yoriyoshi Kimura et al: The Diagnostic Value of 123I-IMP SPECT in Non-Hodgkin's Lymphoma of Central Nervous system. Journal of Nuclear Medicine 41 : 1777-1783, 2000
- 7) Tomonori Yoshikai, Tetsuhiro Fukahori, Junichiro Ishimaru, et al: 123I-IMP SPET in the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. European Journal of Nuclear Medicine 28 : 25-32, 2001
- 8) Yamamoto Y, Nishiyama Y, Kawakita K, et al: Malignant lymphoma of the central nervous system with delayed increased accumulation on I-123 IMP SPECT. Clin Nucl Med 26 : 105-108, 2000

多発する脳出血にて発症した multiple myeloma の 1 例

A case of multiple myeloma due to multiple intra cranial hemorrhages

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科¹⁾、病理学教室²⁾、血液・腫瘍内科³⁾

和久井 大輔¹⁾、古屋 優¹⁾、干川 芳弘¹⁾、田中 克之¹⁾、橋本 卓雄¹⁾、
小池 淳樹²⁾、田所 衛²⁾、滝本 円³⁾、加藤 雅之³⁾

【緒言】

Multiple myeloma の頭蓋内転移は悪性リンパ腫や白血病など造血器腫瘍の中でも稀であり報告例は散見されるに過ぎない。さらに頭蓋内転移巣より脳出血を来した症例は非常に稀である。今回我々は、脳実質への浸潤により頭蓋内出血を来した multiple myeloma の剖検例を経験したため文献的考察も含めて報告する。

【症例】

〈起始経過〉

63歳男性。2004年10月Multiple myeloma IgD type と診断。ビンクリスチン(VCR)、アドリアマイシン(ADR)、ステロイドによるVAD療法後、メルファラン、ステロイドによるMP療法施行した。

2005年3月病的骨折を来し、同年6月に髄腔転移を指摘された。メトトレキサート(MTX)、ステロイド髄注療法施行し、髄腔内腫瘍細胞は消失した。同年8月に退院し、外来治療としてサリドマイド、ステロイドの他、サリドマイドによる過粘調度症候群への予防としてワーファリンも内服し経過観察されていた。

同年9月28日、嘔吐出現。その後も症状改善なく、10月1日当院受診。頭部CT上頭蓋内出血を認めため緊急入院となった。

〈神経学的所見〉

神経学的には意識清明、脳神経として視野障害は評価困難であったが、その他局所症状は認めなかった。その他明らかな運動麻痺や感覚障害なし、左上下肢に小脳失調性運動障害を認めた。

〈血液・生化学的検査所見〉

採血データはWBC 5100/ μ l、Hb 9.1g/dl、Plt 17.4x10⁴/ μ l、PT 40%、APTT 79.4sec (cont. 29.0sec)、PT-INR 1.94、総蛋白5.9g/dl、Alb 3.9g/dl (A/G比 1.63)、Cr 2.08mg/dl、BUN 42.9mg/dl、Na 141mEq/l、K 4.2mEq/l、Ca 9.1mg/dl、IgG 444mg/dl、IgA 37mg/dl、IgM 53mg/dl、IgD <1.0mg/dl、尿蛋白(-)

ワーファリンによる凝固異常や腎機能障害を認める以外、免疫グロブリンや尿所見にも異常なく、そ

の後施行された血清あるいは尿免疫電気泳動でもM蛋白を認めず、骨髄所見も幼弱化した形質細胞も認めるが正常範囲内の変化であった。

〈画像所見〉

来院時の画像所見では頭部単純レントゲン像では典型的なpunched out lesionが確認できた(Fig.1)。頭部単純CTでは左小脳から後頭葉にかけ脳出血を認め、右円蓋部硬膜下血腫が存在し、さらに松果体も腫大していた(Fig.2)。造影CT上両側小脳半球・虫部の頭側から両側後頭葉にかけ、広く造影効果があり、単純CTにてhigh density areaとなった松果体・右円蓋部にも造影効果を認めた(Fig.3)。

10月3日の頭部単純MRI T2強調画像では脳内血腫はlow intensity area、周囲浮腫・硬膜下血腫はhigh intensity areaとして描出されるが、CTにて血腫がある部位以外にもhigh intensity areaが存在し、これらの部位にも骨髄腫転移があるものと考えられた。

FFEにてlow intensity areaを示す部位もほぼ、転移巣がある部位に一致し、来院時CTではhigh density areaとして描出されなかった左側頭葉にも出血を確認した(Fig.4)。造影MRIでは小脳頭側から後頭葉にかけ広く造影され、右円蓋部硬膜、松果体、右側頭葉にも造影所見を呈した(Fig.5)。

〈入院後経過〉

入院後はワーファリンの拮抗、脱水剤・抗癌薬の投与など、保存的加療にて経過した。

画像所見より脳ヘルニアを起こす所見ではないと判断し、腰椎穿刺施行し多数の異型細胞の存在を確認した(Fig.6)。2005年10月27日敗血症にて死亡し剖検施行となった。

〈剖検所見〉

頭蓋内に小脳虫部・両側小脳半球、中脳、両側後頭葉、右側頭葉に転移巣が確認され(Fig.7)、その他頭蓋骨、大腿骨、膀胱、直腸、腸間膜にも骨髄腫細胞を認めた。

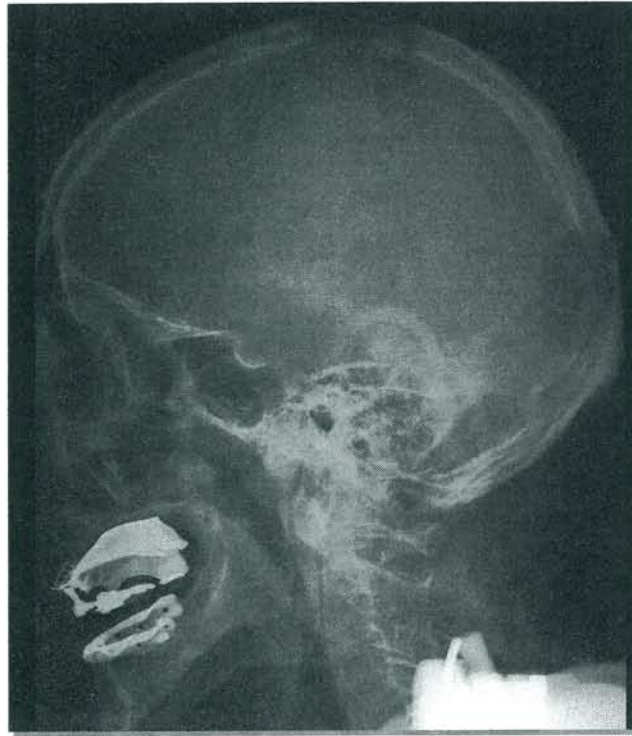


Fig.1
頭部単純レントゲン. 頭蓋骨に多発性のpunched out lesionを認める

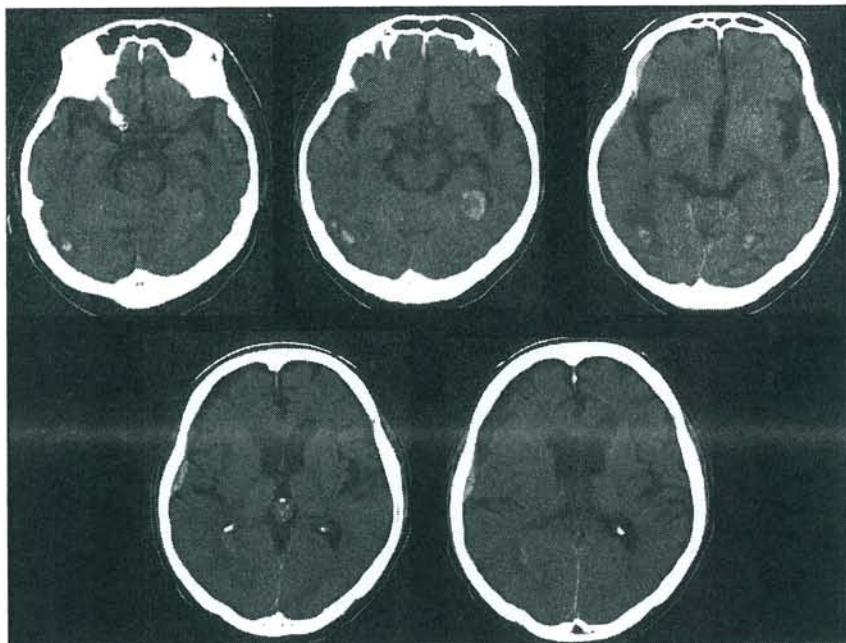


Fig.2
頭部単純CT. 両側小脳半球から後頭葉にかけて脳出血、右円蓋部に硬膜下出血が存在し、松果体も腫大している

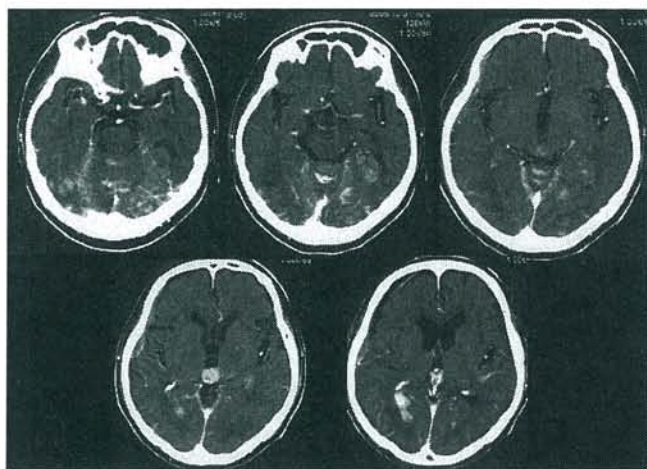


Fig.3
頭部造影CT. 小脳虫部・両側小脳半球から後頭葉にかけ出血部を中心に広く造影され、松果体にも造影所見を認めた

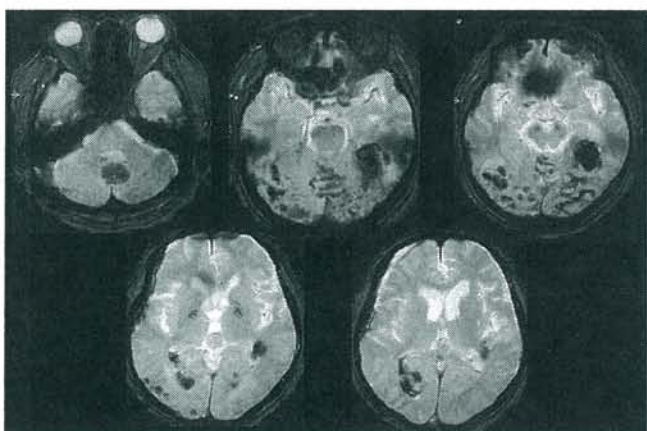


Fig.4
入院3日目の頭部単純MRI FFE. CT像よりも出血部位は拡大していた

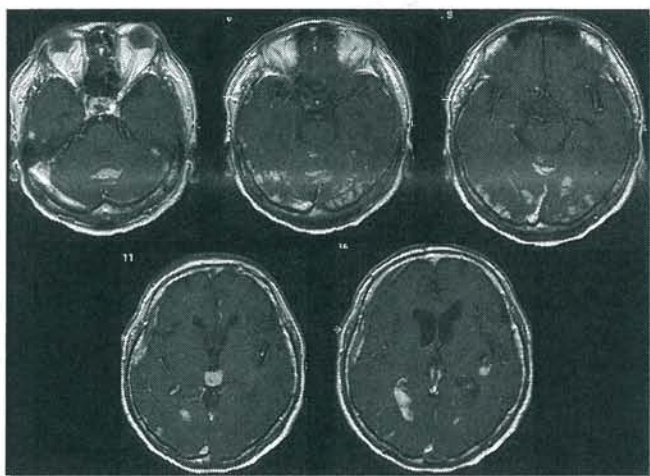


Fig.5
造影MRI. 小脳から後頭葉、松果体、右円蓋部硬膜に転移と思われる造影所見を呈した



Fig.6
脳脊髄液細胞診. Giemsa 染色にて核が偏在し、核周明庭があり、車軸様の核を有する形質細胞を多数認めた

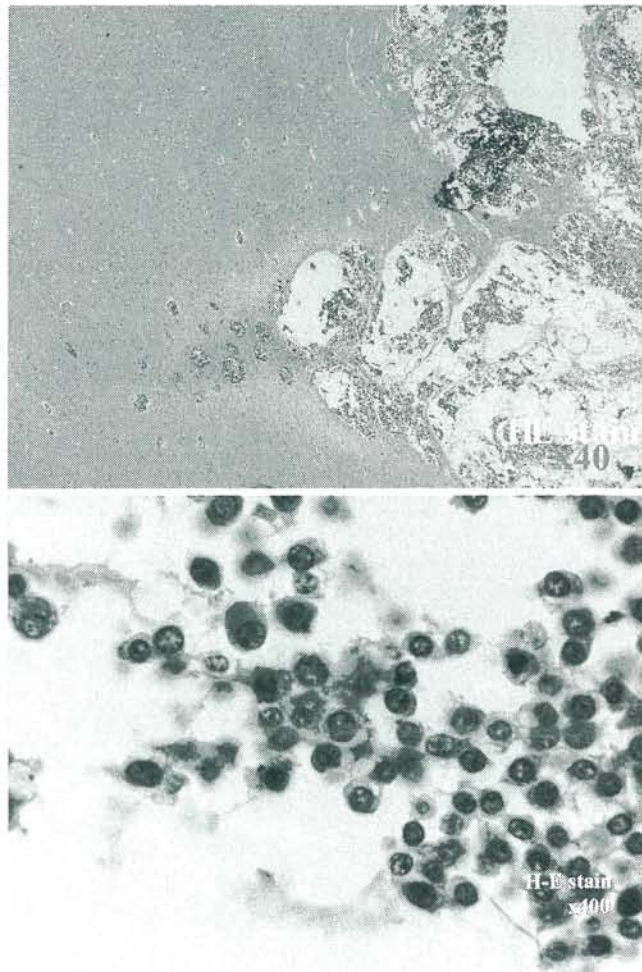


Fig.7
剖検所見. H-E 染色においても膜下腔および脳実質内に多発性転移巣があり、強拡大にて同部位に形質細胞を多数認めた

【考察】

Myelomaは形質細胞が単クローン性に腫瘍性増殖したM蛋白による疾患で、出現したM蛋白によりIgG, IgA, IgD, IgE, Bence jone typeに分類される。Multiple myelomaとはこのうち多発性に腫瘤を形成するものを示し、70~75歳と高齢者に多い疾患である。

Multiple myelomaの頭蓋内転移については報告例が少なく、転移性脳腫瘍のうち原発巣が血液疾患であるものは0.6%であり、そのうちMultiple myelomaによる脳実質内転移は1%といわれている¹⁾。

さらにMultiple myelomaが中枢神経浸潤した症例として、北村らは意識障害、嘔吐、構語障害が出現した患者について髄腔浸潤のみを指摘している²⁾。脳実質内の転移例としては馬原らが興奮傾向、構音障害を来した患者について松果体、さらには松果体周囲のくも膜下腔やそれを介した第三脳室周囲の脳実質への転移を指摘している³⁾が、頭部画像検索は施行されていない。また、原田らは痴呆症状を来した患者に頭部画像検索にて左前頭葉と右基底核にmass lesionを指摘し、左前頭葉のmassについてはmultiple myelomaの脳実質内転移と診断している。画像的な特徴として単純CTではiso density areaとして描出、造影CTにて軽度heterogenousに造影され、腫瘍辺縁は不明瞭であり、単純MRIではT1WIでiso-low intensity areaとなり、T2WIにてhigh intensity areaとして描出され、造影MRIでは著明にenhanceされるmass lesionとして報告されている。また周囲広範な浮腫があり、悪性脳腫瘍との鑑別が必要であると指摘している⁴⁾。Husainらは右前頭葉と右小脳半球への転移巣が多発性に脳実質内出血を来した症例を報告しており、これによれば頭蓋内に進展した骨髄腫は眼科内腫瘍となるもの、頭蓋骨・硬膜浸潤し脳実質内へ直接播種するもの、骨や硬膜浸潤がなく脳実質内転移をきたすもの、以上のうちいずれかの形態をとり、硬膜浸潤があるものは髄膜腫との鑑別が必要であり、脳実質へ直接浸潤するものでは出血性梗塞との鑑別が必要と提言している⁵⁾。

頭蓋内浸潤は今回のように進行例やLDH高値例で多く、転移後治療としてはMTX・シタラビン(Ara-C)の髄注療法や頭蓋脊髄照射が奨励されているが²⁾奏功しないことが多く、予後は診断後約1.5ヶ月といわれており⁶⁾、今回のように一度寛解することはほとんどないといわれている。

今回の症例での転移様式としては、頭蓋骨レントゲンや硬膜下血腫の存在・脳実質の出血は髄液槽に面していることを総合して考慮すると、まず頭蓋骨転移が起り、硬膜下より脳実質内へ播種し、それから転移巣が出血した可能性が高いと判断できるが、転移様式は髄腔内直接浸潤の他、血行性転移もあり³⁾、頭蓋骨異常を認めないまれな症例も報告されている⁴⁾。

Multiple myelomaは頭蓋内占拠性病変として巣症状より診断される例がほとんどである。脳出血合併症例は報告例が少なく、渉猟しえた範囲内で骨髄腫を含めた形質細胞腫の頭蓋内進展による出血例は本例を含めわずかに4例であった⁵⁾。

今後進行期のmultiple myeloma患者の経過観察において、全身的には経過良好であってもBBBの存在により、頭蓋内の骨髄腫細胞には抗腫瘍薬が到達していないことがあり神経所見を注意深く観察し、疑わしいときは積極的に髄液や頭蓋内画像検索を行うことが、頭蓋内転移や転移巣からの脳出血に関して早期診断につながると考えられた。

【結語】

今回我々は脳実質内転移より脳出血を起こした稀なMultiple myelomaの1例を経験した脳実質への転移がなくても髄膜浸潤あるいは頭蓋骨浸潤にて神経症状を呈する可能性があり、これを考慮した神経所見の診察が重要であり、また疑わしいときは積極的に髄液や頭蓋内画像検索を行うべきと思われた。

【文献】

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告 vol.7
- 2) 北村ら 髄膜浸潤をきたしたIgD-λ型多発性骨髄腫 臨床血液45(10):2004
- 3) 馬原ら 松果体および脊髄硬膜への浸潤を認めた多発性骨髄腫の1例 脳外49(7):1997
- 4) 原田ら 脳実質内に転移したMultiple myelomaの1例 脳外20(10):1992
- 5) Muhammad M. Husainら Multiple intraparenchymal brain plasmacytomas with spontaneous intratumoral hemorrhage Neurosurgery20(4):1987
- 6) Pretersonら cerebral and meningeal multiple myeloma after stem cell transplantation. A case report and review of the literature Am J Hematol.62:1999

診断・治療に難渋している小脳テント腫瘍の一例

A case of malignant tumor originating from cerebellar tentorium

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、林 恵充、安栄 良悟、渡辺 剛助、高杉 和雄、菊地 統、田中 達也

【はじめに】

小脳テントに原発する腫瘍としては、髄膜腫が代表的であり、その他には、epidermoidやschwannomaなどの報告も散見される。今回、我々は、若年成人症例で、小脳テントに原発し、著明な進展と短期間に再発・再増大や髄液播種を繰り返し、その診断及び治療に極めて難渋している一例を経験したので、報告する。

【症 例】

21歳 男性 NS040244

主 訴：進行性の意識障害

現病歴：既往歴として、18歳時に急性の意欲低下、軽度意識障害、嘔気・嘔吐、尿失禁にて発症し、頭部造影MRI (Fig.1)にて中脳水道狭窄による水頭症との診断にて当科にてV-Pシャント術を施行された、という既往があったが、その後は健常で、専門学校生として通常の学生生活を送っていた。当初は定期的に外来follow-upしていたが、最近1年間は通院していなかった。2週間前より特に誘因なく、時折ボーっとするようになり、その後急速に増悪し、通学不能となり、当院救急外来を受診し、脳腫瘍との診断にて当

科再入院となった。

入院時現症：意識は、JCS3-20程度で変動を認めた。また、左同名半盲を認めた。その他、脳神経系・四肢に特に異常を認めなかった。

神経放射線学的所見：再入院時の頭部単純CT・造影MRI (Fig.2)にて、右小脳テントからテント上下に進展する5x5x7cm大の不整形のextraaxial tumorを認めた。頭部CTでは腫瘍はisodensityで腫瘍内出血を認め、MRIではT1WIでは低～等信号、T2WIでは軽度高信号、DWIでは高信号を呈し、著明な脳浮腫を伴い、Gdにて著明に造影された。脳血管造影では、tentorial arteryをfeederとする、sunburst appearanceを認めた。

臨床検査所見：血液生化学検査では、特に異常なく、腫瘍マーカーも全て陰性であった。また、全身検索では、造影CTや核医学検査でも特に異常は認めなかった。

入院後経過：悪性髄膜腫との診断にて、右側頭開頭にて腫瘍摘出術を施行した。腫瘍の付着部位は小脳テントで、暗赤色で軟らかく、易出血性であった。周囲脳や脳室上衣との癒着は認められたが、境界明瞭で剥離可能であり、肉眼的に腫瘍はほぼ全摘できた (Simpson's grade 2)。

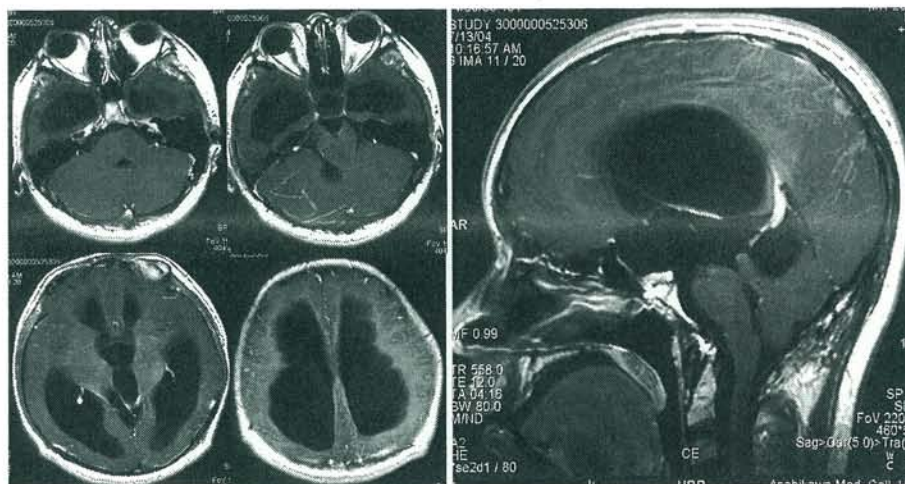


Fig.1

3年前のV-Pシャント術前頭部造影MRI：第4脳室以外の全脳室系の拡大を認める。中脳水道狭窄も認め、これに伴う水頭症と診断された。その他異常な造影所見を認めない。

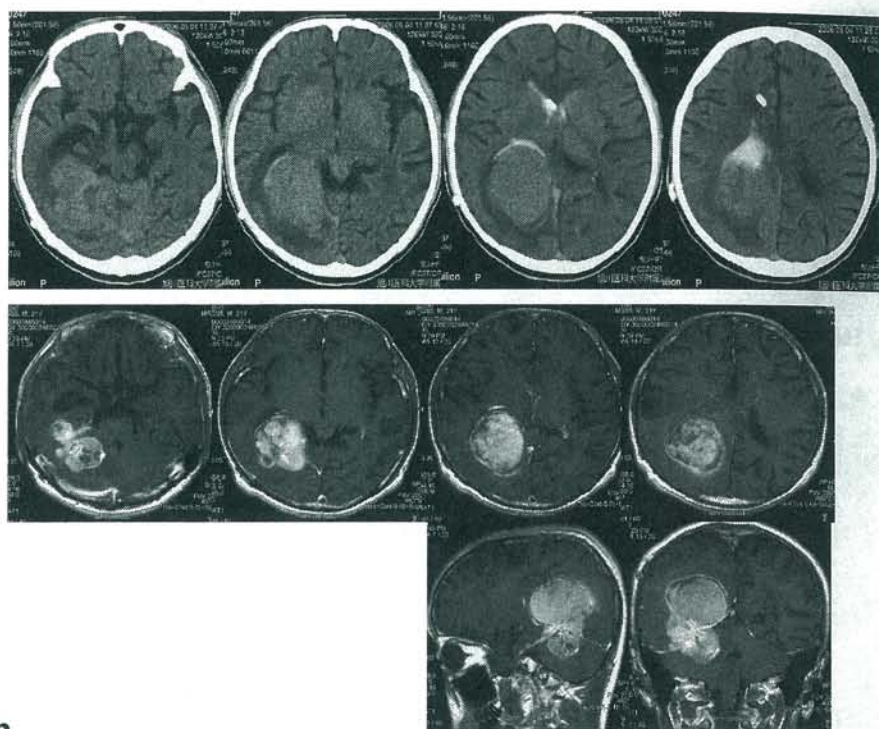


Fig.2

今回入院時頭部単純CT(上段)及び頭部造影MRI(下段):右小脳テントからテント上下に進展する5x5x7cm大の不整形のextraaxial tumorを認めた。頭部CTでは腫瘍はisodensityで腫瘍内出血を認め、MRIではT1WIでは低~等信号、T2WIでは軽度高信号、DWIでは高信号を呈し、著明な脳浮腫を伴い、Gdにて著明に造影された。

病理組織学的所見: HE染色標本(Fig.3)では、弱拡大では腫瘍細胞は密に増殖しシート状に配列し、一部で血管繊維性間質により胞巣状に区画されており、地図状の壊死巣を伴っていた。強拡大では腫瘍細胞は、多角形で類円形の偏在する核と好酸性ないし淡明な胞体を有していた。また、核分裂像やapoptosis像も散見された。壊死巣の周囲では、核破砕像や核変性像を多数認めた。毛細血管の増生を認めるが、内皮の増生は認めなかった。クモ膜下腔には出血やうっ血も認めるが、大脳実質への浸潤は認めなかった。特殊染色標本(Fig.4,5)では、鍍銀染色では腫瘍細胞は上皮様配列を示し、PAS染色では一部でPAS陽性顆粒を認めた。免疫染色標本では、vimentinは腫瘍細胞の多くで陽性であったが、EMA, Cytokeratin, CAM 5.2などの上皮性マーカーは陰性で、その他、MIC-2, Desmin, α -actin, S-100, GFAP, synaptophysin, CD56, α β -crystalline, AFP, HCG, PALP, CEA, PG-M1, LCAなど明らかな有意な所見は認められなかった(Table 1)。また、MIB-1標識率は49.5%と極めて高値であった。このため、日本病理学会にコンサルテーションしたが、髄膜腫や髄膜への転移性腫瘍は否定的にてclear cell tumor of unknown primaryとの診断で、髄膜腫の分化・性格をほぼ喪失したという意味でanaplastic meningiomaとのコメントであった。このため、更に日本脳

腫瘍リファレンスセンターへコンサルテーションを行った。同センターでは、腫瘍細胞はrhabdoid細胞に類似した悪性度の高い腫瘍で、malignant rhabdoid tumor (MRT)やAT/RTに類似するものの、EMA陽性細胞は僅かでINI-1陽性であることより、high grade tumor with rhabdoid featureとの診断で、rhabdoid meningiomaなどmeningiomaは否定的とのコメントであった。

術後経過: 術後、神経学的には、意識は清明となり、左同名半盲も1/4盲に改善した。術後頭部MRI(Fig.6)では、腫瘍は全摘されており、上記のように、病理組織診断が確定しないため、本人・家族の強い希望にて一旦退院となり、復学した。しかし、術後1ヶ月のfollow-up MRIにて(Fig.7)、右小脳テントに再発腫瘍と大脳鎌にも腫瘍を認めた。このため、当科再入院の上、二期的に小脳テント(Simpson's grade 3)及び大脳鎌(Simpson's grade 2)の腫瘍摘出術を施行した。神経学的には著変なかった。しかしながら、更に術後1ヶ月の頭部MRI(Fig.8)にて腫瘍再増大と著明な髄液播種を認めた。このため、50.4Gyの全脳照射を施行したところ、照射終了時には(Fig.9)、腫瘍の縮小と空洞化が認められた。神経学的には著変を認めず、更に強力な化学療法を検討していたが、本人・家族の強い希望もあり、再度退院となり、経過観察中である。

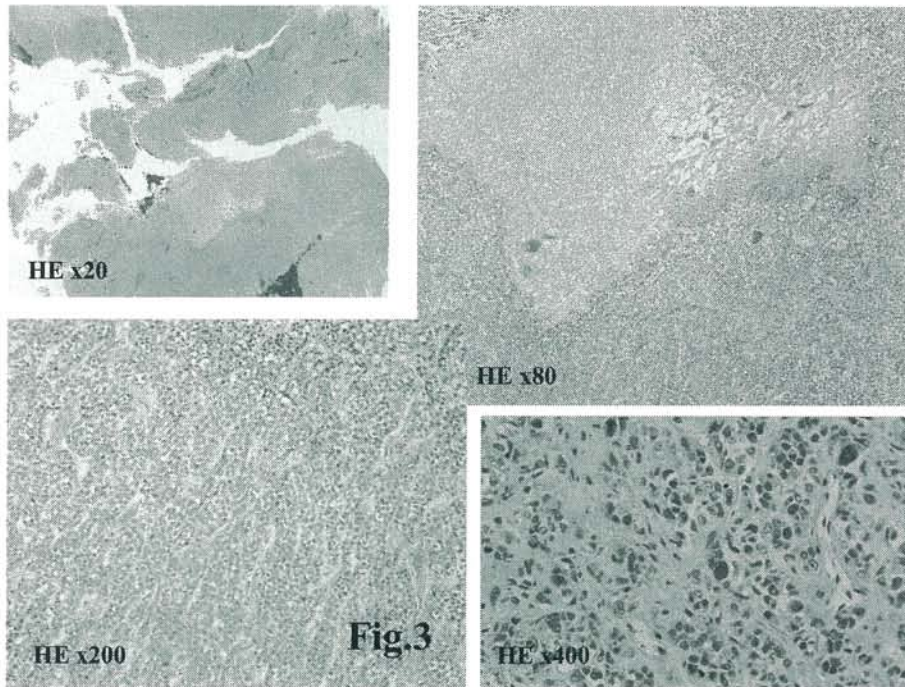


Fig.3

摘出腫瘍組織のHE染色標本：弱拡大では腫瘍細胞は密に増殖しシート状に配列し、一部で血管繊維性間質により胞巣状に区画されており、地図状の壊死巣を伴っていた。強拡大では腫瘍細胞は、多角形で類円形の偏在する核と好酸性ないし淡明な胞体を有していた。また、核分裂像やapoptosis像も散見された。壊死巣の周囲では、核破砕像や核変性像を多数認めた。毛細血管の増生を認めるが、内皮の増生は認めなかった。

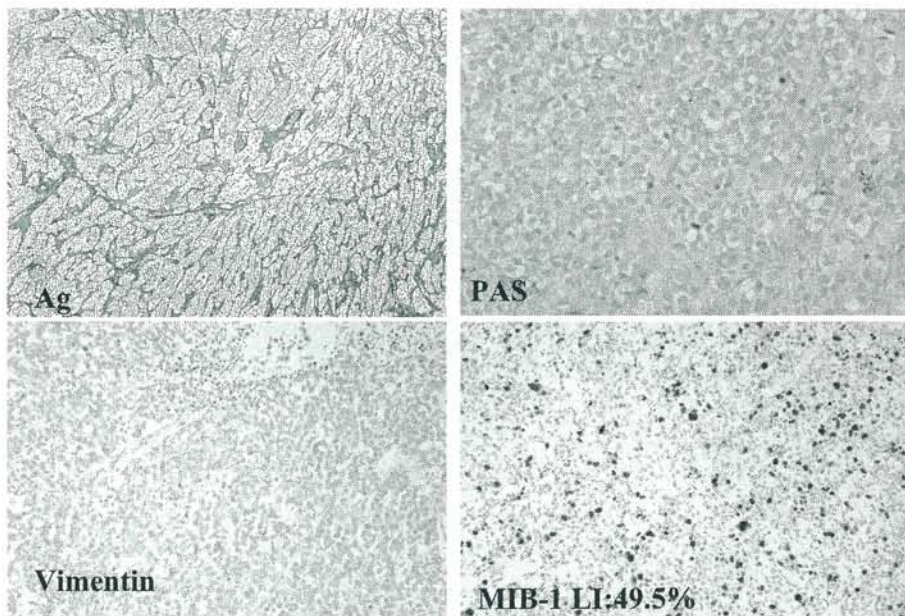


Fig.4

摘出腫瘍組織の特殊及び免疫染色標本：鍍銀染色では腫瘍細胞は上皮様配列を示し、PAS染色では一部でPAS陽性顆粒を認めた。免疫染色標本では、vimentinは腫瘍細胞の多くで陽性であった。MIB-1標識率は49.5%であった。

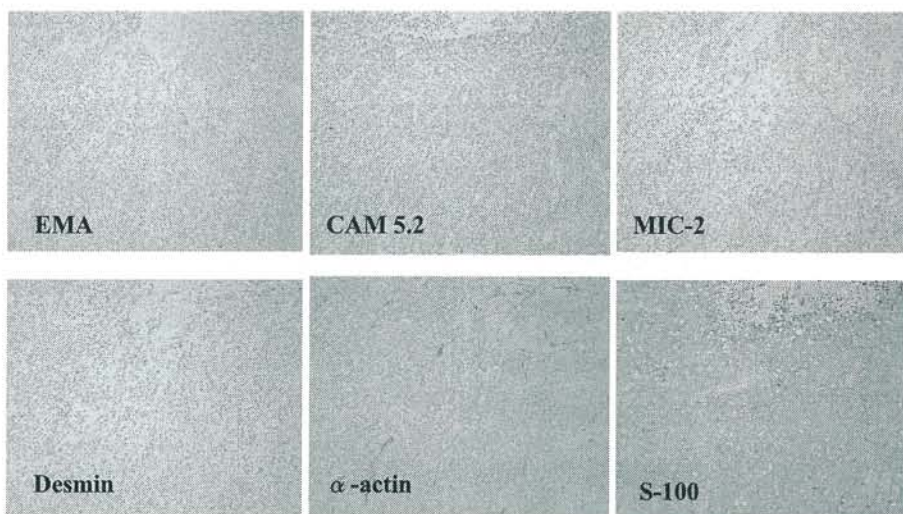


Fig.5

摘出腫瘍組織のその他の免疫染色標本：EMA, CAM5.2などの上皮性マーカーは陰性で、その他、MIC-2, Desmin, α -actin, S-100も陰性であった。

Table 1

免疫組織化学的所見のまとめ

陽性所見：

鍍銀染色 上皮様配列 PAS 一部(+) Vimentin (+)

陰性所見：

| | | |
|---------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Cytokeratin (AE1/AE3) (-) | CAM 5.2 (-) | Cytokeratin 7 (-) |
| Cytokeratin 20 (-) | EMA (-) | S-100 (-) |
| synaptophysin (-) | GFAP (-) | mic-2 (-) |
| desmin (-) | α -actin (-) | $\alpha\beta$ -crystallin (-) |
| CD56 (-) | PG-MI (-) | AFP (-) |
| hCG (-) | PALP (-) | CEA (-) |
| LCA (-) | | |

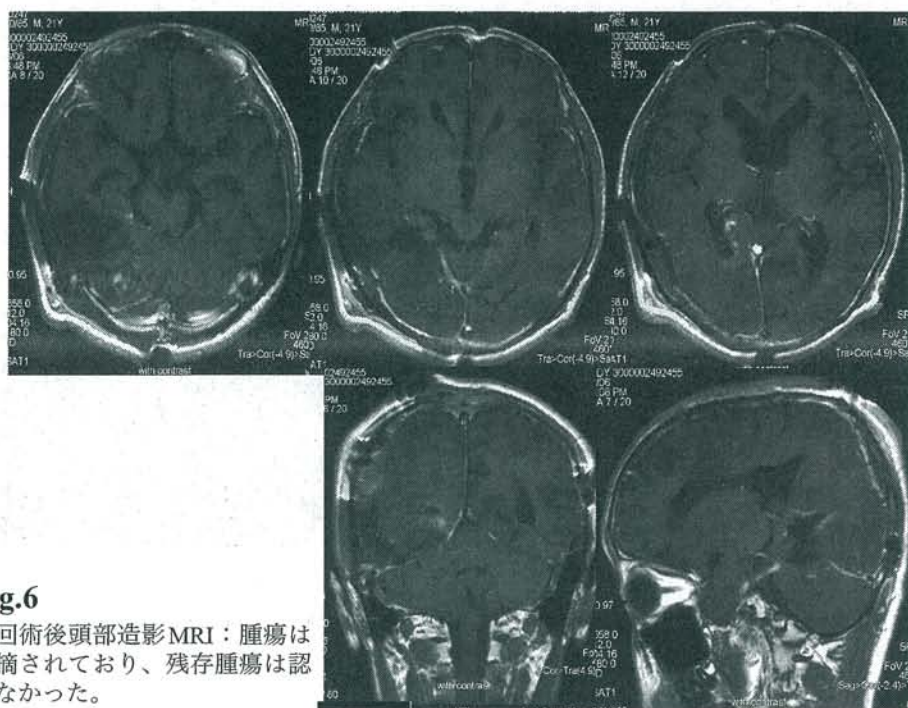


Fig.6

初回術後頭部造影MRI：腫瘍は全摘されており、残存腫瘍は認めなかった。

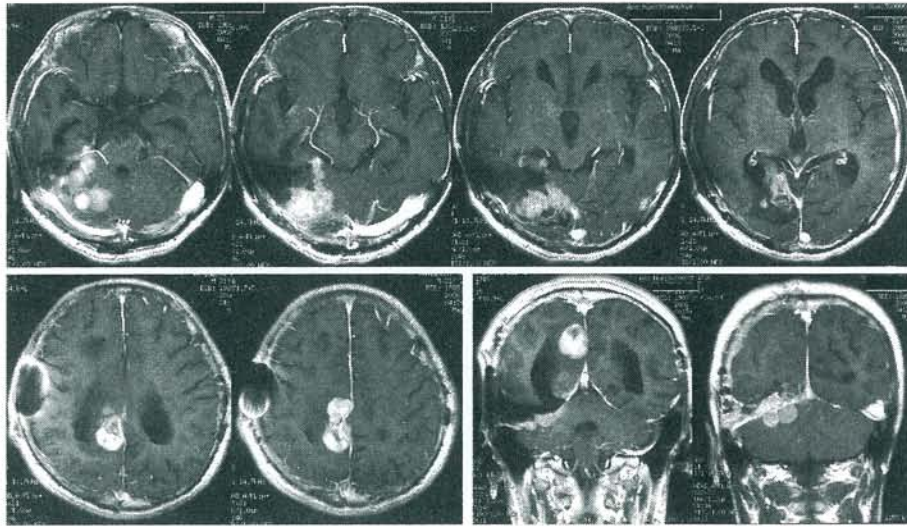


Fig.7

初回術後1ヵ月後頭部造影MRI：右小脳テント上下に再発腫瘍を認め、その他、大脳鎌右側にも新たな腫瘍を認めた。

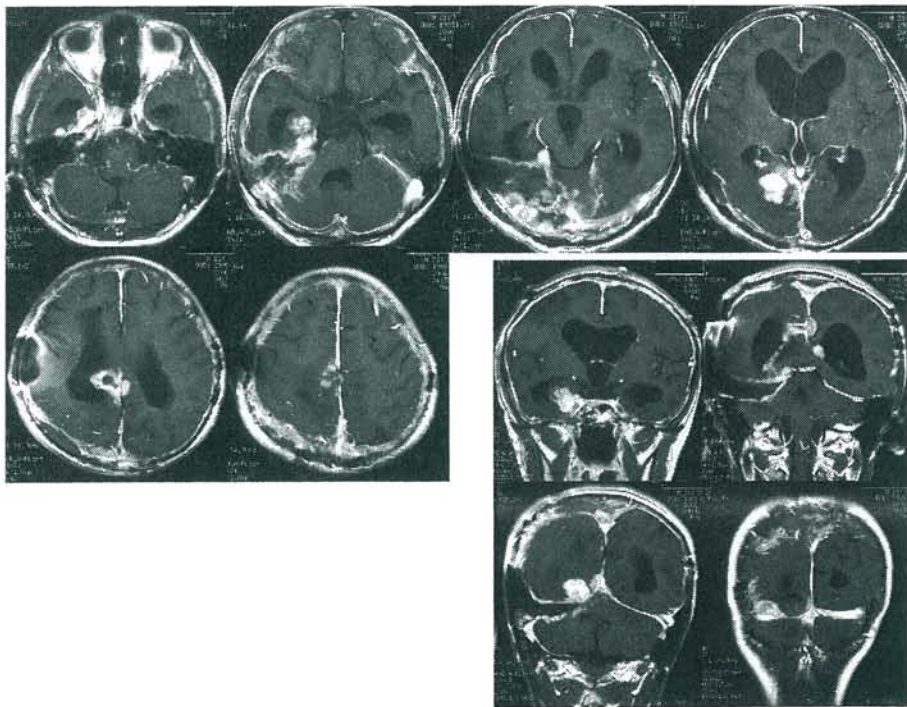


Fig.8

2回目術後1ヶ月後頭部造影MRI：右小脳テントと大脳鎌の両側に腫瘍再増大を認める。側脳室内等に髄液播種を認める。

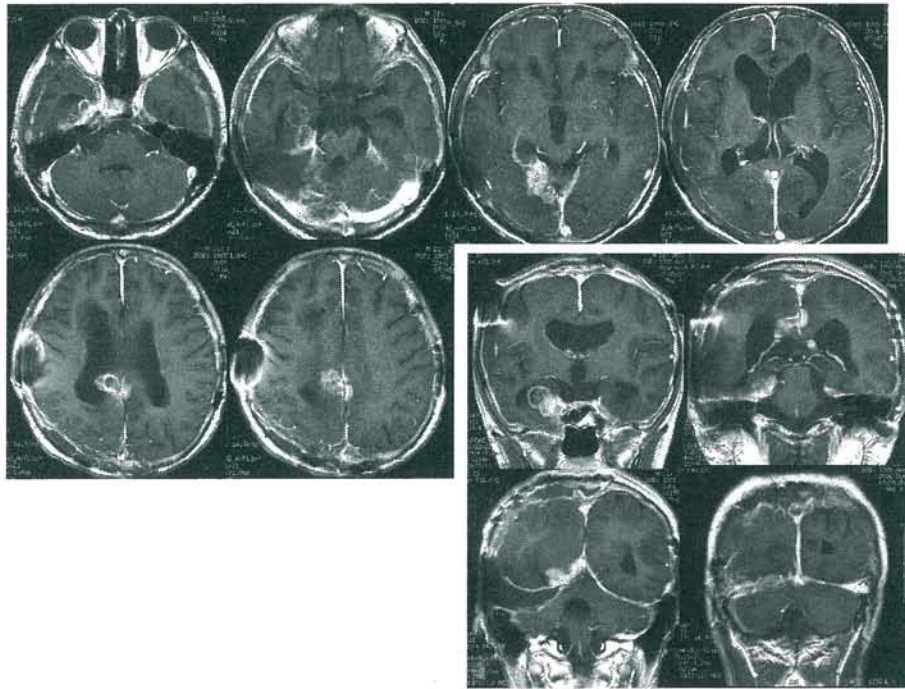


Fig.9

2回目術後放射線照射終了時頭部造影MRI：殆んどの腫瘍は縮小傾向を示し、腫瘍内には空洞化を認めた。

【考察】

本症例は、比較的急速に発症した、若年成人の小脳テント原発腫瘍であると考えられる。小脳テントに原発する腫瘍としては、髄膜腫が代表的であり、その他には、epidermoidやschwannomaなどの報告も散見される。本例においては、MRI所見や脳血管造影所見および手術所見より、当初は髄膜腫が疑われた。しかしながら、その病理組織所見は極めて特異的で悪性度も高度であり、その診断に難渋した。種々のコンサルテーションも行ったが、その間に再発、再増大や髄液播種を短期間に繰り返した。また、外科的摘出術や放射線療法には一定の効果を示している。病理組織学的には、いわゆるrhabdoid cellを主体にしているものの、免疫染色等では、MRTやAT/RTの所見とも異なっていた。また、その発生母地も小脳テントとextra-axial tumorであった。以上より、本例の病理組織診断においては、今後更に慎重で詳細な検討を要するものと思われた。また、MRTやAT/RTなどrhabdoid cellを主体とする腫瘍の治療においては、一部で放射線化学療法が有用であったとする報告も散見されるもの、一定の知見はなく、今後はICE等の多剤併用化学療法を計画している。

【結論】

1. 短期間に再発再増大を繰り返す、小脳テント原発腫瘍の一例を経験した。
2. 病理組織学的所見からは、rhabdoid cellを主体とする極めて悪性度の高い腫瘍と考えられたが、確診には至っていない。現在のところ、放射線治療に良好な反応が得られているが、今後も厳重な経過観察と更なる後療法を要すると思われた。

【文献】

- 1) Rorke L B, Biegel J A : Atypical teratoid/rhabdoid tumour. In : Kleihues P & Cavenee W K(Ed.) Pathology & Genetics, Tumours of the Nervous System. IARC, 2000, pp 145-148.
- 2) Goel A, Muzumdar D, Desai K : Anterior tentorium-based epidermoid tumours : results of radical surgical treatment in 96 cases. Br J Neurosurg. 20 (3);139-145, 2006
- 3) Anton T, Gutierrez J, Rock J : Tentorial schwannoma: a case report and review of the literature. J Neurooncol. 76 (3); 307-311, 2006

- 4) Oikawa A, Takeda N, Aoki N et al : Schwannoma arising from the tentorium at an unusual location : case report. *Neurosurgery* 50 (6), 1352-1355, 2002
- 5) Ito T, Nakamura H, Oka K et al : A case of clear cell meningioma originating from the cerebellar tentorium. *No Shinkei Geka* 26 (3) 265-270, 1998
- 6) Wakabayashi Y, Kodama T, Yamashita M et al : Intracranial mesenchymal chondrosarcoma arising from the cerebellar tentorium.: case report. *No Shinkei Geka* 26 (1) 59-64, 1998
- 7) Yamamoto M, Suzuki N, Hatakeyama N et al: Treatment of stage IV malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) with ICE and VDCy : a case report *J Pediatr Hematol Oncol* 28 (5) 286-289, 2006
- 8) Donovan D J, Smith A B, Petermann G W : Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the velum interpositum presenting as a spontaneous intraventricular hemorrhage in an infant : case report with long-term survival. *Pediatr Neurosurg* 42 (3) 187-192, 2006
- 9) Chen Y W, Wong T T, Ho D M et al : Impact of pediatric CNS atypical teratoid/rhabdoid tumor (single institute experience) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 64(4) 1038-1043, 2006
- 10) Chen M L, McComb J G, Krieger M D : Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system : management and outcomes. *Neurosurg Focus* 18 (6A), E8, 2005
- 11) Zimmerman M A, Goumnerova L C, Proctor M et al : Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. *J Neurooncol* 72 (1) 77-84, 2005
- 12) Kuwahara Y, Hosoi H, Osone S et al : Antitumor activity of gefitinib in malignant rhabdoid tumor cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 10 (17) 5940-5948, 2004

Clear cell meningiomaの二症例

Two cases of clear cell meningiomas

慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾、慶應義塾大学医学部 病理学教室²⁾

大場 茂生¹⁾、池田 栄二²⁾、三輪 点¹⁾、吉田 一成¹⁾、河瀬 斌¹⁾

【序論】

clear cell meningioma は World Health Organization (WHO)分類でgrade 2に分類されるmeningiomaの1亜型であり、非常に稀な疾患である。その組織学的な特徴として、patternlessであり明るくグリコオーゲンに富んだ細胞質を有する細胞の増殖と記されている¹⁰⁾。非常に稀であり、全meningiomaの0.2%を占めるとの報告もある¹⁵⁾。脊髄や小脳橋角部に多く発生するとされ、頭蓋内発生例は過去に31例の報告がある^{1-9,11-15)}。今回頭蓋内発生例のclear cell meningiomaを2症例経験したので文献的考察を交えて報告する。

【症例】

〈症例①〉

38歳 女性。

現病歴:1997年2月頃より右下顎の痛みを訴え歯科受診。歯科学的には異常を認めず、頭部MRI施行したところ脳腫瘍を認め当院紹介となった。

入院時神経学的所見:左顔面のしびれ、左角膜反射消失、失調。

既往歴・家族歴:特記すべきもの認めず。

神経放射線学的所見:

頭部MRI:左小脳橋角部を中心に、T1強調画像にてやや低信号、T2強調画像にて等信号なmassを認めた。内部にcystによる高信号を多数認める。ガドリニウムにて均一に造影されるが、cystの部分は造影認めず(図1)。

血管造影:PCAとSCAが腫瘍により圧排されている。明らかな腫瘍濃染は認めず。



図 1

MRI(T1WI Gd(+))

左小脳橋角部にcystを伴い不均一に造影される腫瘍を認める。

入院後経過：

1997年11月Transzygomatic transpetrosal approachにて手術施行。頬骨弓を離断し、側頭筋を下方に翻転。脳室三角部に脳室ドレナージを留置。Squamous suture外側に沿い開頭し、頬骨弓基部まで中頭蓋底を削除。大錐体神経を保存し、MMAを切離し錐体を露出。弓状隆起をさけて錐体前半を削除した。中頭蓋窩硬膜をT字に切開後、下錐体静脈洞を二重結紮しテントを切開。テントのfree edgeには腫瘍が進展していた。メッケル腔を切開すると腫瘍が充満し三叉神経と錯走していた。滑車神経を遊離し三叉神経を保存しつつ腫瘍摘出を試みるも脳幹に近くなるにつれ、三叉神経はばらばらであり保存不可能であった。腫瘍内に上小脳動脈がencaseされておりこれを遊離した。頬骨弓の方向から上方に見上げ腫瘍上端を確認して摘出。腫瘍は比較的やわらかく、クモ膜との癒着は少なかったが、上小脳脚の部分は癒着が強かった。腫瘍後下方に顔面神経、聴神経が圧排され前下小脳動脈が一部腫瘍内に入り込みこの部分の摘出には難渋した。

外転神経は腫瘍下方、内方にあり癒着は少なかった。切断された三叉神経は6-0糸でつなぎ合わせた。削除した錐体骨の部分を腹部より摘出した脂肪片と筋膜で覆い、骨片を戻し閉頭した。術翌日、意識レベル低下し、CTにて左側頭葉にcontusional hemorrhageを認めたため、血腫除去術施行した。術後経過は良好であり、外来にて経過を観察するも術8年後のMRIでは腫瘍の再発を認めておらず。軽度の失語と歩行障害を認めるのみである。

病理所見：

好酸性の胞体を有し、小さく明るい小型の楕円形の核を有する細胞の増殖を認めた。腫瘍細胞の淡明化を呈する部分も多く認めた(図2)。一部にはwhorl formationを呈する部分を伴っていた。免疫染色ではepithelial membrane antigen (EMA)陽性、サイトケラチン陰性であった。また、H-E染色で明るく抜ける腫瘍細胞の細胞質はPeriodic Acid Schiff (PAS) 染色にて陽性であった(図3)。以上の所見よりclear cell meningiomaと診断された。MIB1 indexは1.8%であった。



図2

H-E x40

好酸性の胞体を有し、小さく明るい小型の楕円形の核を有する細胞の増殖を認める。腫瘍細胞の淡明化を呈する部分も多く認める。



図3

PAS染色 x40

H-E染色で明るくぬけた細胞質はPAS染色で陽性である。

〈症例②〉

60歳 男性。

現病歴：1998年頃より後頭部痛あり。2000年12月頃より右上肢の痺れを認め2001年他院受診。頭部MRIにて腫瘍を認め当院紹介された。

入院時神経学的所見：左上下肢麻痺、右上肢痺れ、右反射亢進。

既往歴・家族歴：特記すべきもの認めず。

神経放射線学的所見：

頭部MRI：頭蓋頸椎移行部にT1強調画像にて等信号、T2強調画像にてやや高信号、ガドリニウムにて均一に造影されるmassを認めた(図4)。

血管撮影：C2/3高位にて椎骨動脈から内側に分岐する動脈から腫瘍濃染像を認めた。

入院後経過：

2001年2月20日手術施行。手術はsuboccipital condylar approach + C1 hemilaminectomyで行った。ホッケースティック型の皮切後、後頭下開頭とC1椎弓切除を行った。開頭は下方はforamen magnumまで、側方はoccipital condyleまで行った。Occipital condyleをドリルで削った。硬膜を切開すると、腫瘍は椎骨動脈、C2、頸髄で囲まれる範囲に認めた。腫瘍は非常に硬くC1-

VA間にattachを認めた。VAとの癒着は少なかった。C1-2間、C1-VA間より腫瘍をpiece mealに摘出し、全摘出した。2002年4月の頭部MRIにて腫瘍の増大を認め、2004年4月には摘出前とほぼ同じ大きさまで増大した。2004年6月再手術行うも、前回の手術の影響で筋層、硬膜が強固に肥厚、癒着し剥離困難であり、十分な術野を得ることができなかった。また、腫瘍と血管、脳幹の癒着もあるため、腫瘍基部を凝固し、部分摘出にとどまった。2004年11月放射線療法 (conventional 50Gy) 施行した。放射線後2年経過するが、現在では腫瘍の再増大は認めていない。

病理所見：

類円形の核、淡明から淡好酸性の細胞質を有する細胞が胞巣状、あるいは索状に増殖した像を認めた(図5)。間質には硝子化した線維の増生を伴っていた。一部にはwhorl formationを呈する部分を伴っていた。免疫染色ではEMA陽性、サイトケラチン陰性であった。PAS染色にて細胞質が染まる細胞を認めた(図6)。以上よりclear cell meningiomaと診断された。また、MIB1 indexは1.7%であった。また再発後のMIB1 indexは10%に増加していた。

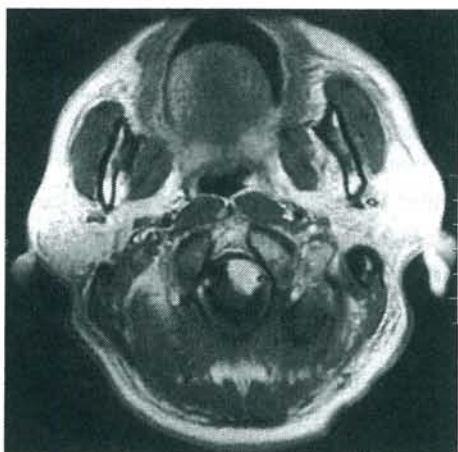


図4

MRI(T1WI Gd(+))
頭蓋頸椎移行部にて均一に造影されるmassを認める。

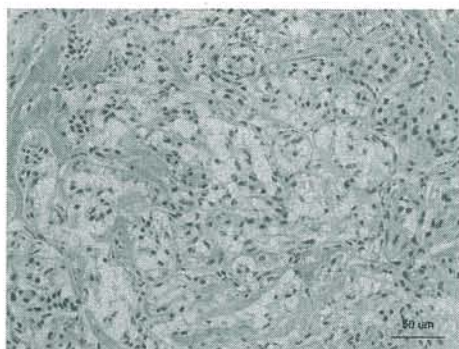


図5

H-E x40
類円形の核、淡明から淡好酸性の細胞質を有する細胞が胞巣状、あるいは索状に増殖した像を認める。



図6

PAS染色 x40

PAS染色にて細胞質が染まる細胞を認める。

【考察】

我々が調べ得た限りにおいて、clear cell meningiomaの頭蓋内発生例は本2症例を含め33例の報告しかない^{1-9,11-15)}。33例の報告をまとめると、年齢は2から82歳で平均31.6歳。約半数が10代、20代と通常のmeningiomaに比べ若年に発症の傾向がある。14例が男性、19例が女性と女性に多い。症状として多いのは頭痛、嘔気、片麻痺、聴力障害などである。発生部位としては後頭蓋窩(特に小脳橋角部)、大脳円蓋部に多い。治療としては64%がgross total resection (GTR)で18%がsubtotal resection (STR)+放射線、15%がSTRのみであった。観察期間は1ヶ月から13年と幅があるが、約半数が再発した。MIB1 indexは0.4から20%で平均4.4%であった。再発とMIB1 indexの関係に関して、Zorludemi¹⁵⁾らは再発例でのMIB1 indexが非再発例でのMIB1 indexよりも高値であったとしている。一方Jain⁶⁾らの報告ではMIB1 indexは非再発例の方が高かった。我々の症例では再発例と非再発例とで差はなかった。

Clear cell meningiomaの病理組織学的な鑑別診断として、microcystic meningioma、hemangioblastoma、clear cell ependymoma、renal cell carcinomaの転移などが挙げられる。全てclear cellな様相を呈するが、clear cell meningiomaではPAS染色で染まるグリコーゲンが蓄積されている部位が細胞質であるのに対して、microcystic meningiomaでは細胞と細胞の間に空胞がみられ、PAS陽性となる。HemangioblastomaではEMAが陰性であり、clear cell ependymomaではGFAPが陽性、renal cell carcinomaではサイトケラチンが陽性となる。PAS染色や、EMA、GFAP、サイトケラチンといった免疫染色が鑑別法として有用である。Clear cell meningiomaはmeningiomaのなかでgrade 2に属し、再発も多く、全摘出した場合でも慎重な経過観察が必要である。そのためにも正確な診断が必要である。

【文献】

- 1) Ahn ES, Chin LS, Gyure KA, Hudes RS, Ragheb J, Dipatri Jr AJ. Long-term control after resection and gamma knife surgery of an intracranial clear cell meningioma. *J Neurosurg* 102: 303-306, 2005
- 2) Carlotti CG Jr, Neder L, Colli BO, dos Santos MB, Garcia AS, Elias J Jr, Chimelli LC. Clear cell meningioma of the fourth ventricle. *Am J Surg Pathol* 27: 131-135, 2003
- 3) Heth JA, Kirby P, Menezes AH. Intraspinal familial clear cell meningioma in a mother and child. *J Neurosurg (Spine)* 93: 317-321, 2000
- 4) Ide M, Yamamoto M, Hagiwara S, Tanaka N, Kawamura H. Rapid regrowth of intracranial clear cell meningioma after craniotomy and gamma knife radiosurgery: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 321-325, 2004
- 5) Imlay SP, Snider TE, Raab SS. Clear-cell meningioma: Diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 18: 131-136, 1998
- 6) Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Suri V, Garg A, Singh M, Sharma BS, Mahapatra AK. Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma: a clinicopathologic study of nine cases. *J Neurooncol*
- 7) Kakita A, Takahashi H, Fusejima T, Konno K, Nakazawa T, Aoki K, Tanaka R, Ikuta F. Clear cell variants of intracranial tumors: Meningioma and ependymoma. *Brain Tumor Pathol* 12: 111-116, 1995
- 8) Kuzeyli K, Cakir E, Usul H, Karaarslan G, Kadir Reis A, Temiz C. clear cell meningioma: case report and literature review. *J Clin Neurosci* 10: 264-266, 2003
- 9) Lee W, Chang KH, Choe G, Chi JG, Chung CK, Kim IH, Han MH, Park SW, Shin SJ, Koh YH.

- MR imaging features of clear-cell meningioma with diffuse leptomeningeal seeding.
AJNR 21: 130-132, 2000
- 10) Louis DN, Scheithauer BW, Budka H. Meningioma. In: Kleihues P, Cavenee WK, eds. Pathology & Genetics: Tumors of the Nervous System. Lyon, France: LARC Press, 2000: 176-184.
 - 11) Pimentel J, Fernandes A, Pinto AE, Fonseca I, Moura Nunes JF, Lobo Antunes J. Clear cell meningioma variant and clinical aggressiveness. Clin Neuropathol 17: 141-146, 1998
 - 12) Shih DF, Wang JS, Pan RG, Tseng HH. Clear cell meningioma: A case report. Chin Med J (Taipei) 57: 452-456, 1996
 - 13) Shiraishi K. Glycogen-rich meningioma. Case report and short review. Neurosurg Rev 14:61-64, 1991
 - 14) Teo JG, Goh KY, Roseblum MK, Muszynski CA, Epstein FJ. Intraparenchymal clear cell meningioma of the brainstem in a 2-year-old child. Case report and literature review. Pediatr Neurosurg 28: 27-30, 1998
 - 15) Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Houten CV, Miller G, Meyer FB. Clear cell meningioma: A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. 493-505, 1995

MRIで著明な蝶形骨洞粘膜肥厚と液体貯留を認めた下垂体卒中の1例

Pituitary apoplexy associated with sphenoid sinus mucosal thickening: case report

防衛医科大学校 脳神経外科

前田 大介、苗代 弘、大村 朋子、小林 弘明、鈴木 隆元、都築 伸介、島 克司

【目的】

下垂体卒中に蝶形骨洞粘膜肥厚を認めることは最近知られるようになった^{1,2)}。今回我々はMRI上著明な蝶形骨洞粘膜肥厚と蝶形骨洞の液体貯留を認める下垂体卒中を経験したので報告する。

【症例】

比較的突然の頭痛、複視と下垂体機能低下症で発症した43歳男性。頭部CT骨条件で蝶形骨洞粘膜の肥厚(Fig.1)を認めた。MRIで鞍内から鞍上部に進展する腫瘍性病変と、随伴する著明な蝶形骨洞粘膜肥厚と蝶形骨洞の液体貯留を認めた(Fig.2,3)。38度台の発熱、白血球増加：13,000/mm³、CRP高値：3.1mg/dlを

呈した。Free T4 0.8ng/dl(0.97-1.79) testosterone 0.56ng/ml(2.0-7.6) GHRP2 test：無反応であった。経蝶形骨洞手術を行い症状は軽快消失した。病理検査で広範な壊死を伴う腺腫組織(Fig.4)と蝶形骨洞粘膜の粘膜肥厚と炎症性細胞浸潤は病理学的にも明らかであったが(Fig.5)、細菌感染を示唆する所見はなかった。術後複視は消失した。術後3ヶ月で、Free T4 1.14ng/dl(0.97-1.79) testosterone 2.45ng/ml(2.0-7.6)と正常化した。GHRP2 test(GHRP 100μg負荷テストを行う前、15分、30分、45分、60分で採血)低反応であるが30分ピーク値が5.0ng/mlまで回復した。術後のMRIを示す(Fig.6)。

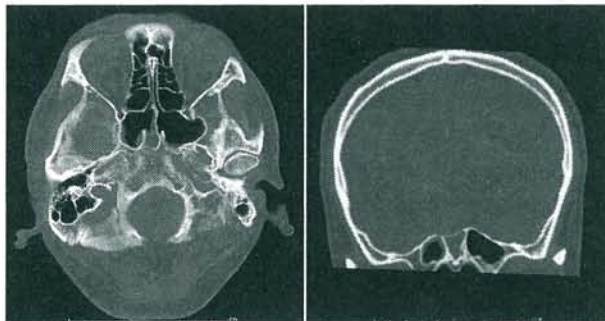


Fig.1
頭部CT骨条件

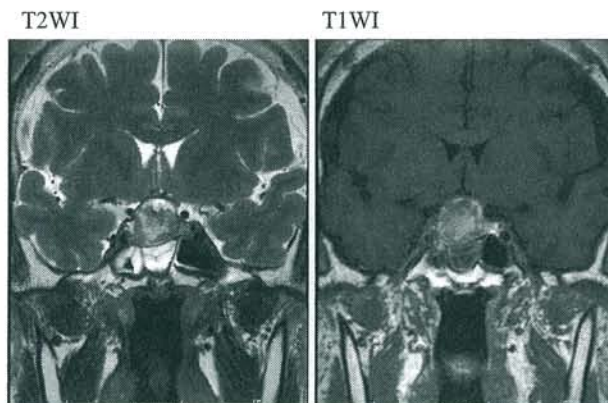


Fig.2
頭部MRI

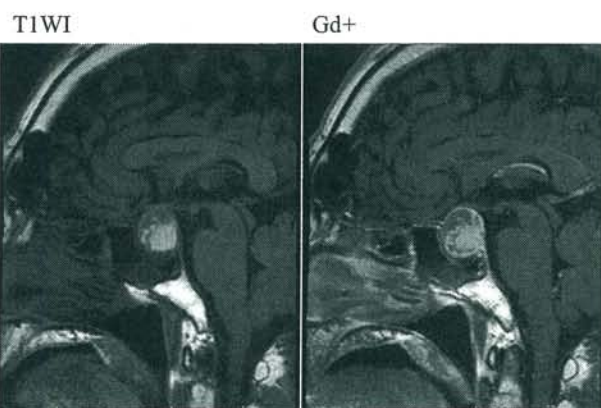


Fig.3
頭部 MRI

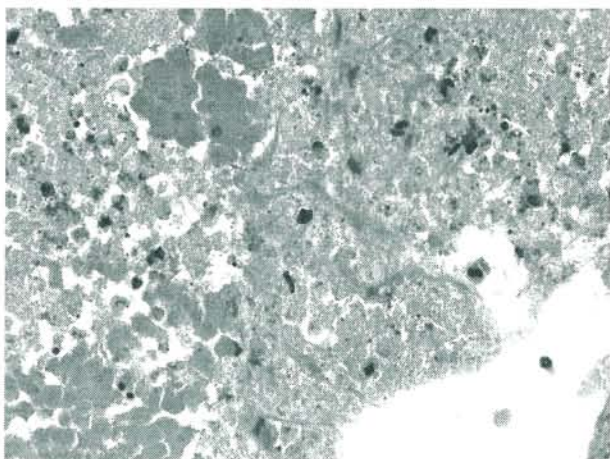


Fig.4
広範な壊死を伴う変性した腺腫組織 HE染色(X400)

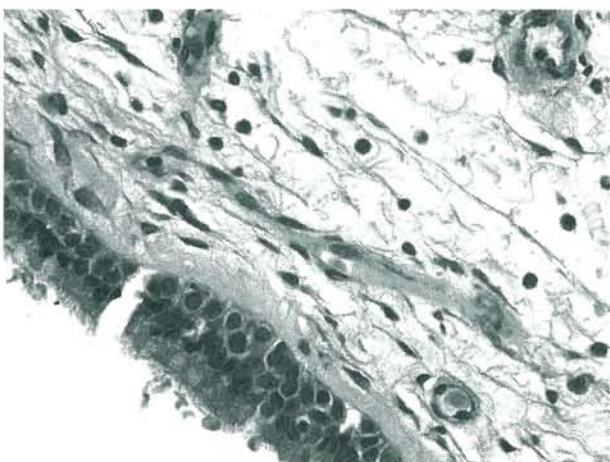


Fig.5
蝶形骨洞粘膜 HE染色(X400)

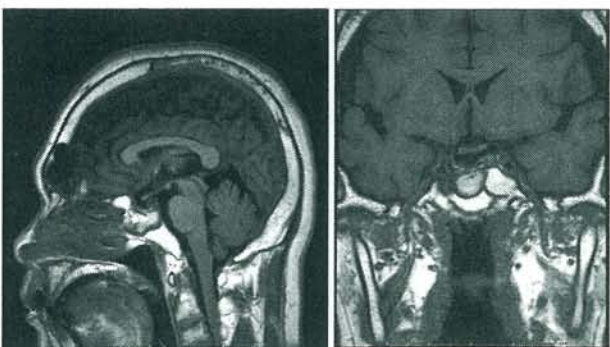


Fig.6
術後MRI

【結 論】

全身の炎症所見(CRP高値、白血球増多)を伴い、著明な蝶形骨洞粘膜肥厚と蝶形骨洞の液体貯留を認める下垂体卒中症例を経験した。蝶形骨洞内の感染合併との鑑別を要し、診断と治療上、留意すべきと思われたので報告した。

【文 献】

- 1) Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Ikawa F, Yoshioka H, Sumida M, Kanou Y, Yajin K, Ogawa R. Thickening of sphenoid sinus mucosa during the acute stage of pituitary apoplexy. J Neurosurg 95:897-901, 2001
- 2) Liu JK, Couldwell WT. Pituitary apoplexy in the magnetic resonance imaging era : clinical significance of sphenoid sinus mucosal thickening. J Neurosurg 104:892-898, 2006

第32回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 昭和大学 医学部 脳神経外科
泉山 仁

- 主 題
- 1) 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)
 - 2) 悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況
 - 3) 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

日 時 : 平成 18 年 12 月 2 日(土) 14:00~19:15

場 所 : 東京女子医科大学 健保会館

住所 : 東京都新宿区若松町 10-2
当日連絡先 : 東京女子医科大学健康保険組合 03-3357-4996
事前連絡先 : 日本化薬㈱ 03-3237-5560

プログラム

I 悪性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)
(発表 8 分 討論 3 分) 14:00~15:50
座 長 昭和大学 医学部 脳神経外科 泉山 仁

- 1) JCOG0305 臨床試験について
国立がんセンター 脳神経外科 成田善孝
- 2) 悪性グリオーマに対する Temozolomide の有用性:再発退形成性星細胞腫に対する第 2 相試験の結果をふまえて
埼玉医科大学 脳神経外科 三島一彦、西川 亮
- 3) Temozolomide の使用経験(9症例の初期成績と副作用)
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘、鈴木隆元、大村朋子、小林弘明、前田大介、大貫 明、都築伸介、島 克司
- 4) 高齢者 Glioblastoma に対する Temozolomide の使用経験
昭和大学医学部脳神経外科 桑名亮輔、泉山 仁、田中俊生、河面倫有、藤島裕丈、谷岡大輔、和田 晃、
小林信介、阿部琢巳
- 5) 再発悪性神経膠腫に対するテモゾロマイド単独療法の治療成績
杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄、小林啓一、塩川芳昭
- 6) 悪性脳腫瘍細胞に対する Temozolomide(TMZ)の抗腫瘍効果の検討
名古屋大学 環境医学研究所 生体適応防御研究部門 脳生命科学 神澤孝夫
- 7) EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(AP1478)による悪性グリオーマ治療の可能性について -動物実験による検討-
弘前大学 医学部 脳神経外科 浅野研一郎、竹田哲司、小笠原ゆかり、大熊洋揮
- 8) 膠芽腫患者に対する「自家腫瘍ワクチン」治療の第 I/IIa 相多施設共同試験
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⁾ 同大学 脳神経センター 脳神経外科²⁾
筑波大学 大学院人間総合科学研究科脳神経機能制御医学³⁾
村垣善浩¹⁾²⁾、丸山隆志²⁾、伊関 洋¹⁾²⁾、田中雅彦²⁾、久保田有一²⁾、篠原千恵²⁾、
及川光照²⁾、高倉公朋¹⁾、堀 智勝²⁾、山本哲哉³⁾、坪井康次³⁾、松村 明³⁾
- 9) 悪性神経膠腫における MGMT メチル化と個別化化学療法
日本大学医学部脳神経外科学講座 渡邊学郎、谷地一成、太田 隆、荻野暁義、小峰千明、横山貴一、
福島崇夫、吉野篤緒、片山容一
- 10) 膠芽腫患者に対する免疫療法(自家ワクチン療法)に関する経過報告
東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科¹⁾ 同大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野²⁾
セルメディシン株式会社³⁾ 丸山隆志¹⁾、村垣善浩¹⁾²⁾、久保田有一¹⁾、篠原千恵¹⁾、及川光照¹⁾、
久保長生¹⁾、大野忠夫³⁾、堀 智勝¹⁾

(休 憩)

II 悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況 (発表7分 討論3分)

16:00~17:20

座長 神奈川県立がんセンター 脳神経外科 林明宗

- 1) 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する放射線治療回避の取り組み
静岡がんセンター 脳神経外科、血液幹細胞移植科 堀口聡士、三矢幸一、中洲庸子、川上公宏
- 2) 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する ESHAP 療法の治療成績
横浜市立大学附属病院脳神経外科、神奈川県立がんセンター脳神経外科
岡村 泰、菅野 洋、林 明宗、佐藤 秀光、東田 哲博、山本 勇夫
- 3) Oculocephalic lymphomatosis 第2報:HD-MTX の治療効果と文献考察
東京医科大学脳神経外科¹⁾、同眼科²⁾ 秋元治朗¹⁾、深見真二郎¹⁾、原岡 襄¹⁾、後藤 浩²⁾
- 4) 当院における悪性リンパ腫治療の新たな取り組み
筑波大学臨床医学系 脳神経外科・血液内科
中村和弘、高野晋吾、小島 寛、長谷川雄一、山本哲哉、柴田 靖、坪井康次、松村 明
- 5) 脳原発悪性リンパ腫に対するMTX大量動注療法の治療成績と今後の課題
神奈川県立がんセンター脳神経外科¹⁾ 横浜市立大学医学部脳神経外科²⁾ 林 明宗¹⁾、佐藤秀光¹⁾、菅野 洋²⁾、山本勇夫²⁾
- 6) 再発中枢神経系リンパ腫に対する second line PAV 療法
杏林大学医学部 脳神経外科 小林啓一、永根基雄、塩川芳昭
- 7) 頭蓋内腫瘍性病変の鑑別診断における I-123 iodoamphetamine SPECT の有用性
筑波大学 大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科学 秋本 学、柴田 靖、高野晋吾、山本哲哉、坪井康次、松村 明
(休憩)

III 特別講演

17:30~18:15

座長 昭和大学 医学部 脳神経外科 阿部琢巳

『悪性脳腫瘍に関する最新のMRI診断(仮題)』

Department of Radiology, University of Iowa Hospitals & Clinics 森谷 聡男 先生

IV 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 (発表6分 討論3分) 18:15~19:15

座長 埼玉医科大学 脳神経外科 三島一彦

- 1) 多発する脳出血にて発症した multiple myeloma の1例
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 和久井大輔、干川芳弘、古屋 優、田中克之、橋本卓雄
- 2) 診断・治療に難渋している、小脳テント腫瘍の一例
旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明
- 3) Two cases of intracranial clear cell tumor
慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾ 同病理学教室²⁾ 大場茂生¹⁾、池田栄二²⁾、三輪 点¹⁾、吉田一成¹⁾、河瀬 斌¹⁾
- 4) PRL cell adenoma を伴った PANCH (Pituitary adenoma with neuronal choristoma) の一例
慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾、同病理診断部²⁾
高橋里史¹⁾、吉田一成¹⁾、三上修治²⁾、林 俊行¹⁾、亀山香織²⁾、向井万起男²⁾、河瀬 斌¹⁾
- 5) 著明な蝶形骨洞粘膜浮腫と液貯留を認めた下垂体卒中の1例
防衛医科大学校 脳神経外科 前田大介、苗代 弘、大村朋子、都築伸介、島 克司
- 6) Maffucci 症候群に合併した下垂体腺腫の一例
日本医科大学脳神経外科 竹井麻生、石井雄道、田原重志、長村義之、寺本 明

* 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33回)

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

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

| | | |
|---------|---|---|
| 第20回 | 開催日 | H12.12.9(土) |
| | 世話人 | 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝 |
| | テーマ演題 | 治療に難渋している脳腫瘍症例の検討 |
| | テーマ演題 | 脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状 |
| | テーマ演題 | その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」 |
| | 教育講演 | 脳腫瘍の遺伝子治療の現況(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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 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) |
| 第33回 | 開催日 | H19.4.7(土) |
| | 世話人 | 慶應義塾大学脳神経外科 吉田 一成 |
| | テーマ演題 | 脳腫瘍治療の基礎研究: 臨床応用への展望 |
| | テーマ演題 | 理論・Evidenceに基づいた脳腫瘍の治療戦略 |
| | 特別講演 | 『抗がん剤作用の分子機構』(慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門 教授 佐谷 秀行) |

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 19 年 6 月

| 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 | 東邦大学医療センター大森病院 |
| 高野 晋吾 | 筑波大学附属病院 |
| 高橋 弘 (会計監事) | 日本医科大学武蔵小杉病院 |
| 坪井 康次 | 筑波大学基礎医学系応用医学(医学物理学) |
| 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 |
| 松野 彰 | 帝京大学ちば総合医療センター |
| 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 |
| 吉野 篤緒 | 駿河台日本大学病院 |

編集後記

第32回 ニューロ・オンコロジーの会が終了し、Neuro-Oncology Vol 16. No2が出来上がりました。

第32回は2006年12月に開催されました。会長は昭和大学医学部 脳神経外科 泉山仁先生でした。阿部琢巳主任教授にも御尽力をいただき、アメリカで御活躍の森谷聡男先生を講師にお呼びしていただきました。森谷先生は昭和大学医学部の御出身で現在 Department of Radiology, University of Iowa Hospitals & Clinicsの助教授です。阿部琢巳教授の座長で『悪性脳腫瘍に関する最新のMRI診断』と題して豊富な症例から御講演をしていただき大変有意義でした。また今回もTMZの使用経験などが活発に討論されました。

世話人会では世話人の一人である浅井昭雄先生が関西医科大学 脳神経外科の教授に御栄転となり、さらに帝京大学医学部附属市原病院 長島正先生は退職され世話人をご辞退されましたので新たに帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野彰先生を世話人に御推薦しました。2007年4月には筑波大学 脳神経外科の坪井康次先生が筑波大学陽子線医学利用研究センターの教授に御栄転されましたので筑波大学臨床医学系 脳神経外科 高野真吾助教授を新たに世話人に追加させていただきました。

第33回の本会は2007年4月に慶應義塾大学医学部 脳神経外科 吉田一成助教授が会長で開催されました。第34回の本会は2007年12月1日東京女子医科大学 外来センター会議室で東邦大学医学部 脳神経外科 清木義勝教授の会長のもと開催される予定です。

今回の本誌も内容が充実し日常診療にも参考になると考えます。今後も本会と本誌への御支援御協力御願ひします。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 16 No 2. 2006

2007年6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)