

ISSN 1346-9312

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

*2007, vol 17, No 1*

第33回 ニューロ・オンコロジーの会 (2007,4) 機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

2007. vol17. No1

## 主題

“脳腫瘍治療の基礎研究：臨床応用への展望”

“理論・Evidenceに基づいた脳腫瘍の治療戦略”

“診断・治療に難渋した症例 稀な症例”

第33回 ニューロ・オンコロジーの会 (2007,4)

## 【目次】

はじめに 研究会会長 慶應義塾大学 脳神経外科 吉田 一成

### I 総説

『抗がん剤作用の分子機構』 ..... 2

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 佐谷 秀行

### II 脳腫瘍治療の基礎研究:臨床応用への展望

不活化 HSV を用いた悪性神経膠腫に対する免疫療法 ..... 6

慶應義塾大学医学部 脳神経外科 深谷雷太 ほか

Convection-Enhanced Delivery of IL13-PE38QQR(NK408) for Glioblastoma Multiforme  
~The first case in Japan~ ..... 12

日本医科大学 脳神経外科 山口文雄 ほか

グリオーマの genetic subgrouping と臨床像との関係 ..... 16

藤田保健衛生大学 脳神経外科 廣瀬雄一 ほか

### III 理論・Evidence に基づいた脳腫瘍の治療戦略

Gliomatosis cerebri: Recent topics and future perspectives ..... 21

東京医科大学医学部 脳神経外科 秋元治朗 ほか

Low-grade glioma の治療方針  
~ Radiation 群の選別基準と成績~ ..... 26

東京女子医科大学 脳神経外科 篠原千恵 ほか

外来フェロン投与を行っている glioblastoma 症例の治療成績 ..... 29

北里大学医学部 脳神経外科 宇津木聡 ほか

初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用 PAV 変法療法 ..... 33

杏林大学 脳神経外科 小林啓一 ほか

膠芽腫に対する粒子線治療 ..... 36

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 山本哲哉 ほか

中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する脳血液関門破壊併用抗体化学療法 ..... 40

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

転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvege Radiation Therapy  
とのランダム化比較試験 (JCOG 0504 臨床試験) ..... 46

国立がんセンター中央病院 脳神経外科 成田善孝 ほか

IV 診断・治療に難渋した症例、稀な症例

診断に苦慮した Giant cell glioblastoma の一例 .....	50
昭和大学医学部 脳神経外科	桑名亮輔 ほか
片側もやもや病を合併した鞍上部 Germinoma の一例 .....	53
筑波大学附属病院 脳神経外科	伊藤圭佑 ほか
術前に esthesioneuroblastoma との鑑別が困難であった small cell carcinoma, neuroendocrine type の一例 .....	56
杏林大学医学部 脳神経外科	野末恭子 ほか
Spinal tanycytic ependymoma の一例 .....	60
昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科	飯田昌孝 ほか
ガンマナイフ後に悪性転化した前庭神経鞘腫の一例 .....	65
防衛医科大学校 脳神経外科	大村朋子 ほか
Cystic meningioma の一例 .....	69
東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科	周郷延雄 ほか

## はじめに

この度、慶應義塾大学脳神経外科の担当で、平成19年4月7日(土)に、『第33回ニューロ・オンコロジーの会』を開催させていただきました。1)脳腫瘍治療の基礎研究：臨床応用への展望、2)理論・Evidenceに基づいた脳腫瘍の治療戦略、3)診断・治療に難渋した症例 稀な症例、を主題として、演題を募集いたしましたところ、22演題の応募がありました。特別講演には、平成19年1月、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御部門に赴任されました、佐谷秀行教授に、『抗がん剤作用の分子機構』と題する特別講演を行っていただきました。微力ではございましたが、学内ならびに他学に出向した、慶應義塾大学脳神経外科腫瘍班、総出で会の運営をさせていただきました。立派な、多数の応募演題、非常に教育的で、impressiveな特別講演、活発な討論のお陰で、長時間にわたり、極めて意義深い研究になりましたことを、演者の先生方をはじめ、ご参加いただきました皆様に深謝申し上げます。

脳腫瘍の極めて多種多様で、私自身も毎年少なからず、これまでに経験したことのない脳腫瘍に遭遇しております。一人の脳神経外科医が経験できる症例数は限られており、このようなフラクナ研究会で、臨床、研究両面にわたり、お互いの経験を共有できることは、若い脳神経外科医にとりましてはもちろんです。ある程度経験を積まれた先生方に取りましても、有益であると思われ。このような存在意義、特徴を大切に、本会がますます発展いたしますことを心より祈念申し上げます。

第33回 ニューロ・オンコロジーの会  
慶應義塾大学医学部 脳神経外科

吉田 一成

# 抗がん剤作用の分子機構

## Molecular mechanism of anti-cancer therapies

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

佐谷 秀行

### 【はじめに】

現在臨床で使用されている抗癌剤の多くは、正常細胞の傷害は最小限にとどめ癌細胞のみを死滅させるという *in vitro* のスクリーニングによって得られたものであり、分子メカニズムに基づいて開発されたものではないため、その抗腫瘍効果の理論背景は意外にも明らかになっていない。多くの分子標的薬剤が開発されてきているが、今もなお大半の癌はDNA傷害性薬剤、分裂期作動性薬剤によって治療が行われている。理想的な新薬を開発するためにも、現在行われている抗癌治療の作用機構を知ることは極めて重要である。

### 【チェックポイント異常に起因する正常細胞と

#### 癌細胞の反応性の違い】

増殖能を持つ正常細胞は、DNA複製・細胞分裂の途上において遺伝子や染色体の異常が生じると、一時的に細胞周期を停止しその異常を修正する（あるいは異常細胞を除去する）能力があり、組織内に異常細胞が出現することを防いでいる。このように細胞周期中の異常を察知して、修復や細胞死を誘導することによって異常細胞を取り除く機構をチェックポイントと呼ぶ。細胞周期の各フェーズに設定されたチェックポイントは様々な細胞内分子が連係することにより制御されているが、それらの分子自身あるいは連係に異常が生じると遺伝子変異や染色体異常をもつ細胞が排除されずに分裂を繰り返していくことになり、細胞の腫瘍化の原因になると考えられている。遺伝子の異常を抱えていても生存できるようになった腫瘍細胞の中には、分裂するたびに新たな遺伝子変異を獲得したり、染色体構造や染色体数を変える、所謂「ゲノム不安定性」を有する細胞が存在することが明らかとなっている。このようなゲノム不安定性は塩基レベルから染色体レベルに及ぶ広い範囲で起こり、細胞周期チェックポイントの異常はそれを誘導する。

現在広く使用されている抗腫瘍薬としてDNA傷害性薬剤、分裂期作動性薬剤があるが、とくにDNA傷

害性薬剤は腫瘍細胞のチェックポイント異常という性質を利用して選択的に癌に細胞死を引き起こす治療法であることが分かりつつある。薬剤や放射線によってDNAや染色体に傷を与えると正常の細胞ではチェックポイントが作動し細胞周期は停止するが、癌細胞においてはチェックポイント障害があるため傷を抱えたまま次の周期に突入することになる。特にほとんどの癌細胞ではG2期チェックポイントに障害があるために、染色体に傷を抱えたままM期に突入し、その結果として多くの細胞に「分裂期崩壊」と呼ばれる細胞死が誘導されることが分かっている<sup>1,2,4)</sup>。つまりチェックポイント障害を抱えた癌細胞の「チェックポイント乗り越え」による細胞死誘導こそがDNA傷害性抗腫瘍剤治療の重要なメカニズムとなっているのである(図1)。

### 【分裂期崩壊】

正常細胞は薬剤や放射線などによってDNAに傷害を受けるとG1期あるいはG2期に停止するが、癌細胞ではこれらのチェックポイント機能に異常があるために、DNAに傷を持ったままM期に突入してしまう。細胞の動きをリアルタイムで記録し動画として再現出来る機能を持つタイムラプス顕微鏡を用いた観察では、染色体がいったんは赤道面に整列するものの両極への染色体分離が起らず、整列したはずの染色体が様々な方向に引っ張られるような不規則な挙動を見せた。このような分裂中期付近での停止状態が数時間～10時間前後持続した後、細胞が分裂期から直接崩壊する現象が観察された(図2)<sup>3)</sup>。私たちは、崩壊死に至るまでの分裂中期での停止期間中、分裂期チェックポイントが活性化していることを明らかにした。そこで分裂期チェックポイント機能と分裂期崩壊との関係を明らかにするため、RNA干渉によってMad2あるいはBubR1をノックダウンし分裂期チェックポイント機能をキャンセルした状態で分裂死が生じるか否かを観察した。その結果、分裂中期停止は見られなくなり、分裂死を免れて分裂期を脱出するのが観察された。このように分裂期チェック

ポイントにおける停止は、DNAに傷害を持つ細胞が分裂期に進入した際、分裂死の誘導に不可欠なファクターであることが明らかとなった。つまり、アドリアマイシンやシスプラチンのようなDNA傷害性の抗癌剤に対して、分裂期チェックポイント機能が保

たれている癌は感受性が高く、チェックポイント機能が損なわれている癌では感受性が低いということが言える。つまり、分裂期チェックポイントの機能をモニターすることが出来れば、薬剤の感受性を評価することが可能になると考えられる。

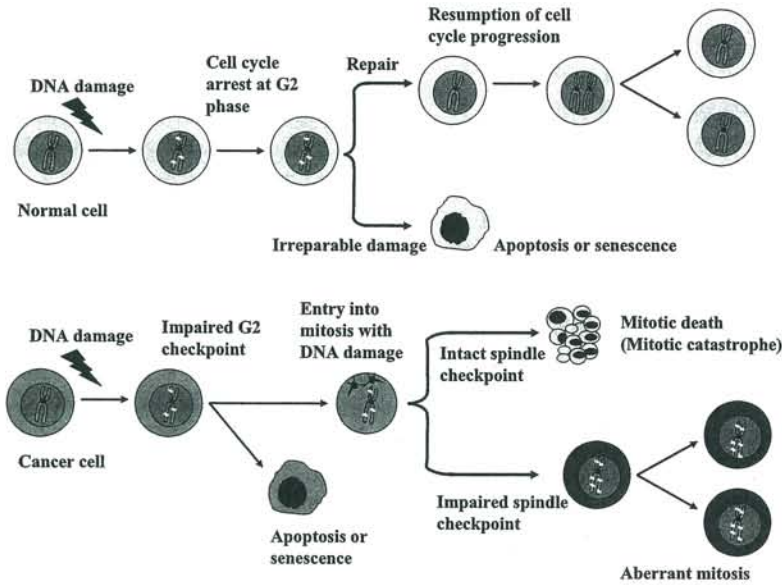


図1 DNA損傷後の正常細胞及び癌細胞の運命

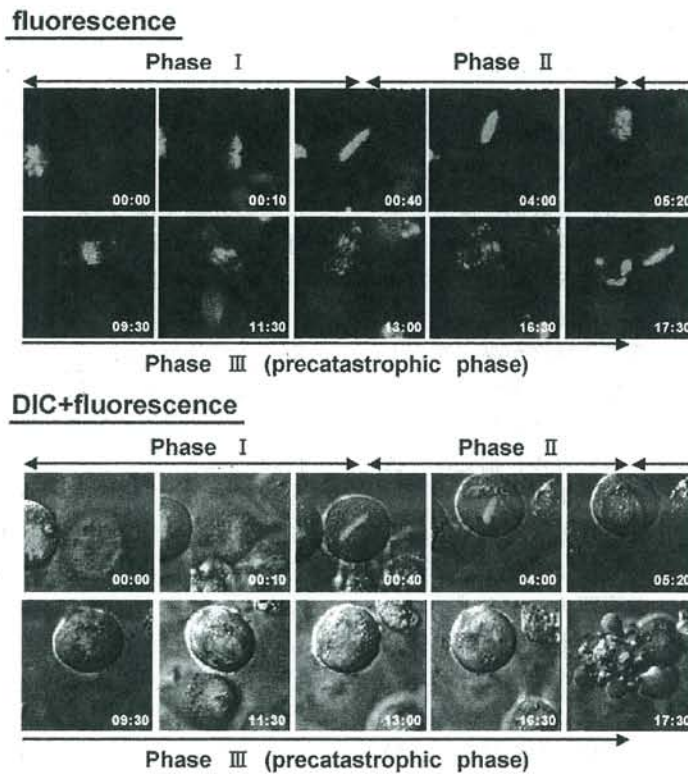


図2 DNA損傷によって引き起こされる分裂期崩壊の動態観察(文献3 Figure 2aより転載)

### 【分裂期作動薬による癌細胞死】

バクリタキセルやビンクリスチンなどの微小管重合に影響を与える薬剤は、分裂期において紡錘体の形成に異常をきたすために分裂期チェックポイントを活性化し、分裂期細胞の増加を誘導するが、分裂期に停止することでなぜ細胞が死んでいくのか、またどのような過程で死ぬのかはよく分かっていなかった。既に述べたように、DNA傷害を持った癌細胞が分裂期に入り分裂中期で分裂期チェックポイント依存性に停止することが細胞死を誘導するメカニズムであるならば、微小管作動薬によって分裂期に停止することこそがこれらの薬剤の有効性を決定する因子になるのではないかと私たちは考えた<sup>5)</sup>。タイムラプス顕微鏡による細胞の動態解析により、微小管阻害剤で誘導される細胞死も長時間の分裂期停止状態から直接に生じることが判明し、分裂期崩壊と同様の機構で細胞を死に至らしめていることが予想された。事実、RNA干渉を用いてMad2、BubR1など分裂期チェックポイントのキーとなるタンパク質発現を抑制したところ、微小管作動薬による細胞死誘導が回避されるという結果が得られ、このことから分裂期作動性これらの薬剤による細胞死誘導においてもDNA傷害性薬剤同様、分裂期チェックポイントの活性化が不可欠であることが強く示唆された。つまり、微小管作動薬に対する感受性もDNA傷害性薬剤同様、分裂期チェックポイントの機能に依存することが明らかになった。

### 【DNA傷害性薬剤と分裂期作動性薬剤の比較】

DNA傷害性薬剤も微小管阻害剤も分裂期チェックポイント依存性分裂死の誘導が癌細胞の主たる殺細胞機構であることが分かったが、2つの薬剤の間にはいくつかの重要な相違点がある。分裂期チェックポイントの活性が低下している癌細胞にこれらの薬剤を作用させた場合、DNA傷害性薬剤では細胞分裂が進行するため、染色体の不均衡分配や分裂異常が生じ、異数体細胞の出現を誘導する頻度が高くなると考えられる。それに対して微小管作動薬では、たとえば分裂期チェックポイントの機能が低下していても、紡錘糸が正常に形成されていないため、細胞は分裂することが出来ず、多倍体を形成することになる。私たちの観察では、多倍体細胞は細胞老化に陥る頻度が高く、最終的には細胞の増殖は停止することになる。これらのことから、分裂期チェックポイント機能が低下した細胞においても微小管阻害剤は効果を示すことが予想され、DNA傷害性薬剤に比べて安全で優れているように思われる。しかしながら、癌細胞と正常細胞の選択性という観点から見ると、微小管阻害剤が癌細胞だけでなく正常細胞の分裂も阻害し4倍体を形成するなど特異性に乏しいのに比べ

て、DNA傷害性の薬剤ではチェックポイントできちんと止まれる正常細胞とチェックポイントの障害で止まらない癌細胞との差を引き出すことが可能となる点ではDNA傷害性治療が優れていることになる。このように、それぞれの薬剤には短所と長所が存在し、正しい化学療法を今後考案し実施して行くためには、それらの性質がどのような分子背景で生じるのかを十分に理解する必要がある。

### 【分裂死の分子機構解明による新たな治療の可能性】

これまで述べてきたように、臨床の現場で用いられている抗癌剤の効果は、多くの場合分裂期における停止時間の長短に依存している。つまりDNA損傷や紡錘糸の形成異常は分裂期チェックポイントを活性化し、細胞を分裂中に停止させ、そこから直接細胞を殺すことになっている。微小管作動薬がDNA傷害性薬剤に比べて安全と考えられる根拠は既に示したが、やはり分裂期以外の微小管機能にも支障を来たす事から、神経系障害等好ましくない副作用が存在することは確かである。そこで、細胞を分裂中期に停止させ尚且つ微小管に影響を与えない薬剤があれば、理想的な抗癌剤となりうる。そうしたアイデアから、Eg5阻害剤など微小管に作用せず分裂中期に細胞を停止させる低分子化合物が新たに登場してきている。Eg5は分裂期に中心体を両極に分離する役割を果たすキネシンファミリーのモータータンパク質であり、他のキネシンファミリータンパク質と同様にATPase活性により細胞内物質を運搬する。それ故、本モータータンパク質のATPase活性を特異的に阻害する分子は、中心体分離を阻害し、微小管に何ら作用を及ぼすことなく分裂期チェックポイントを活性化して細胞を分裂中期に停止させる能力を持つ。私たちの実験ではEg5阻害剤は微小管作動性薬剤と同様の作用(分裂期崩壊死と細胞老化)を癌細胞に及ぼし、しかも間期の細胞の微小管には影響しないことが明らかになった。今後、分裂期の分子制御機構が明らかにされるにつれ、理想的な分子標的分裂期作動性抗癌剤が開発されていくことであろう。

### 【おわりに】

抗癌剤によって細胞分裂中期に停止することが分裂期崩壊を誘導する機構であることを述べてきたが、その分子背景についても幾分明らかになりつつある。私たちは中期での停止時間が長くなると細胞内の酸化ストレスが上昇し、その下流でp38MAPキナーゼの活性化が起り、このキナーゼの効果によって細胞死が誘導されることを見出している。つまり、これらの抗癌剤に抵抗性を示す腫瘍は、①分裂期チェックポイントが傷害されているために分裂中期での停止時間が短い、②分裂中期で停止しても抗酸化効果が



高いため酸化ストレスが上昇しない、③p38MAPキナーゼのシグナル経路に障害がある、などに分類することが出来る。これまで癌細胞が薬剤に対して抵抗性を示す機構としては、ABCトランスポーターである多剤耐性分子(MDR)の発現上昇による薬剤の細胞外への汲出し機構の亢進、またニトロソウレア剤に関してはO-6-methylguanine transferaseによるグアニンのメチル化解除が知られているが、私達が見出した耐性メカニズムも多くの悪性腫瘍で共通に見られることが分かり、この機構に作動する薬剤の開発は難治性腫瘍治療において急務であると考えられる。

#### 【文献】

- 1) Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B: 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 401: 616-620, 1999.
- 2) Fingert HJ, Chang JD, Pardee AB: Cytotoxic, cell cycle, and chromosomal effects of methylxanthines in human tumor cells treated with alkylating agents. *Cancer Res* 46: 2463-2467, 1986.
- 3) Nitta M, Kobayashi O, Honda S, Hirota T, Kuninaka S, Marumoto T, Ushio Y, Saya H: Spindle checkpoint function is required for mitotic catastrophe induced by DNA-damaging agents. *Oncogene* 23: 6548-6558, 2004.
- 4) Roninson IB, Broude EV, Chang BD: If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells. *Drug Resist Updat* 4: 303-313, 2001.
- 5) Sudo T, Nitta M, Saya H, Ueno NT: Dependence of paclitaxel sensitivity on a functional spindle assembly checkpoint. *Cancer Res* 64: 2502-2508, 2004.

# 不活化HSVを用いた悪性神経膠腫に対する免疫療法

## Immunotherapy for malignant glioma using inactivated HSV

慶應義塾大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、先端医科学研究所 細胞情報部門<sup>2)</sup>

深谷 雷太<sup>1)</sup>、戸田 正博<sup>1)</sup>、吉田 一成<sup>1)</sup>、河上 裕<sup>2)</sup>、河瀬 斌<sup>1)</sup>

### 【要旨】

腫瘍に対する免疫療法において、有効な抗腫瘍効果を発揮するためには、強力なanti-tumor CTLの誘導と、これに加えて腫瘍周辺での局所免疫の活性化(modification)が重要とされる。我々はここに注目し、ホルマリン不活化HSVがこの2つの免疫活性を誘導するためのadjuvantとして働き、マウスgliomaモデルに対する治療効果を示すか検討した。不活化HSVは体部でのanti-tumor CTLの誘導、及び脳腫瘍周辺でのmicrogliaの活性化に有効であり、これを治療に用いることで担癌マウスの生存期間の延長を導いた。不活化HSVは人間への投与を見据えた安全性を確保しており、今後のgliomaペプチドワクチン療法の実用の際に有効なadjuvantに成りうると思われた。

### 【はじめに】

神経膠芽腫に代表される悪性gliomaは、現在に至るまで、手術、化学療法、放射線療法と様々な方法で治療が行われてきたが、未だその治癒はもとより長期延命さえ困難な疾患である。このため、新たな治療法の開発が求められており、免疫療法はその候補の一つと考えられている<sup>4)</sup>。

これまでに、脳以外の様々な固形癌に対する免疫療法は、種々行われてきている<sup>3,11,13,14,18)</sup>。その多くで一定の効果は認められるものの、従来の治療法を上回る結果が得られないのが現状である。一方で、従来より脳は免疫学的に寛容な部位“immune privileged site”と見なされてきたが、近年の知見により、この認識は変化してきている<sup>2,5)</sup>。脳内でも種々の免疫細胞が働き、異物を認識し、これに対する免疫応答がなされている<sup>5)</sup>とされるが、他方で、何らかの免疫細胞を減弱させるシステムもまた存在する<sup>17)</sup>とされている。実際、glioma患者においても、抗腫瘍免疫細胞の存在が、いくつか報告されている<sup>4)</sup>。脳腫瘍とそれ以外の固形癌との大きな違いは、この免疫環境にあると考えられる。脳以外の固形癌では免疫反応の存在する中、それを乗り越え腫瘍を形成しており、免疫療法では、この腫瘍に対する免疫を増強

することで、抗腫瘍効果を求めている。一方で、脳腫瘍は、免疫反応の比較的少ない中で増殖している。このような免疫学的virginな脳腫瘍に対して、腫瘍特異的免疫反応を体部で惹起し、さらに、これを効果的に脳内に誘導してやれば、体部の癌とは異なり劇的な効果が得られると考えるのが、我々の仮説である。ポイントは2つある。すなわち、体部において有効な抗腫瘍免疫(抗腫瘍細胞障害性T細胞: anti-tumor CTL)の誘導と、脳腫瘍周囲の免疫環境の活性化によるanti-tumor CTLの抗腫瘍効果の増大である。

我々は、この仮説を実証するため、マウスgliomaモデルを用いて治療実験を行った。脳腫瘍周囲の免疫環境の活性化を誘導するため、脳内adjuvantとしてホルマリン不活性化Herpes simplex virus (HSV)の腫瘍近傍への注入を考案した。HSVは多くの成人が既に潜伏感染状態にあるウイルスであり、且つ、これまでに臨床試験にて既に脳内への注入の安全性が確認されている<sup>10)</sup>。またanti-tumor CTLを誘導するため、これまでに我々のグループで同定したマウスmalignant glioma cell line GL261のmajor histocompatibility complex (MHC) class I拘束性腫瘍抗原peptide: GARC1を用い、さらにadjuvantとしてここでも不活化HSVを注入した。これらの材料を用い、不活化HSVの脳内及び体部でのadjuvant作用と抗腫瘍効果を検討した。

### 【材料と方法】

#### 〈Cell line〉

GL261(マウスC57BL/6のmalignant glioma cell line: MHC haplotype H-2<sup>b</sup>)、B16(マウスmelanoma cell line: H-2<sup>b</sup>)、293TK<sup>b</sup>D<sup>b</sup>(マウスMHC class I H-2Kb, H-2Dbを発現するようtransformされたhuman embryonic kidney cell line)はDulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO)に10% heat-inactivated fetal calf serum (IFCS)及びpenicillin-streptomycinを加えた培地で培養した。

#### 〈不活化HSV〉

HSV-1 (KOS)は、これまでの報告同様に調整され<sup>12)</sup>、市販されているインフルエンザワクチンと同等のホ

ルマリン不活化処理を行った。感染性、増殖性が無いことを確認している。

**〈GARC1 peptide〉**

GARC1 peptideは我々が以前に同定、報告したAALLNKLYAの9アミノ酸からなるMHC class I拘束性のGL261腫瘍抗原である<sup>8)</sup>。実験に用いたペプチドは全てAmerican peptide company, INCにて合成されたものを用いた。

**〈Interferon Gamma assay〉**

C57BL/6のfoot padに7日空けて2回、GARC-1 peptide (100μg)+不活化HSV (1x10<sup>8</sup>pfu)+alum (水酸化アルミニウム: 50μl)をワクチンし、さらに7日後、脾臓を採取した。対照群にはGARC1 peptide+Mock+alumをワクチンした。この脾臓より抽出したリンパ球 (2x10<sup>6</sup> cell)とマイトマイシンCにて処理したGL261 (3x10<sup>5</sup> cell)を5日間、共培養しanti-tumor CTLのみ増殖させた。共培養後採取したリンパ球 (1x10<sup>5</sup> cell)を、さらにGL261 (1x10<sup>5</sup> cell)あるいはB16 (対照)と24時間共培養し、その培養上清中のinterferon gamma (IFN G)値をELISA法にて測定することで、リンパ球の腫瘍特異的IFN G産生能を計測した。また、5日間のGL261との共培養後、GARC1 peptide pulsed 293TK<sup>b</sup>D<sup>b</sup>、あるいはcontrol peptide pulsed 293TK<sup>b</sup>D<sup>b</sup>と共培養し、培養上清のIFN G値を測定することで、ペプチド特異的IFN G産生能を

計測した。

**〈マウス gliomaモデル〉**

C57BL/6 (♀: 6-8週)は日本クレア (東京)より調達した。このマウスの腹腔内に麻酔液 (生食84%, sodium pentobarbital 10%, ethyl alcohol 6%) 0.25ml 注入後、stereo tacticにbregmaより右方2mm、脳表より深さ3mmにGL261 (10<sup>5</sup> cell)を移植し、生存期間を計測した。

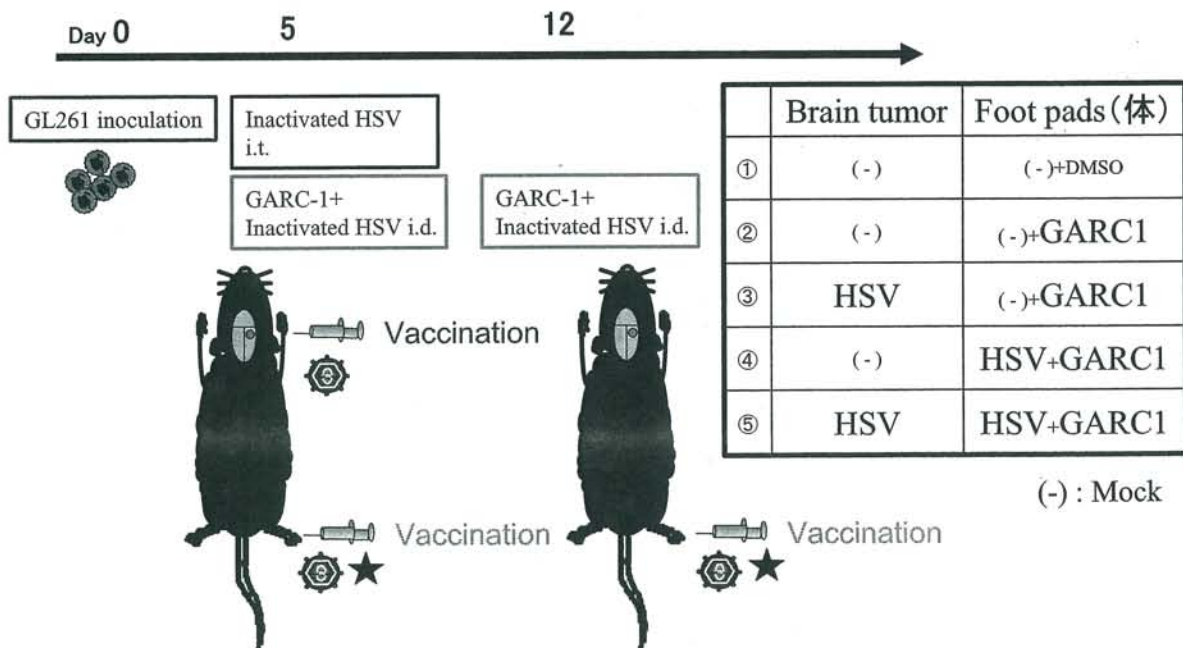
**〈Treatment method〉**

上記gliomaモデルに対して、5日目に脳腫瘍移植部位と同部位に不活化HSV (4x10<sup>6</sup> pfu)、foot padにGARC-1 peptide (100μg)+不活化HSV (1x10<sup>8</sup> pfu)+alum (50μl)をそれぞれワクチン。12日目には、今度は、food padにのみ同様のワクチンを施行。不活化HSVに対する対照としてMockを、また、GARC1 peptideに対する対照としてDimethylsulfoxide (DMSO)をおき、5群で生存期間を比較した (Fig.1)。

**〈Immunohistochemistry〉**

上記治療モデルの12日目に、脳を摘出し、脳内でのmicrogliaマーカーであるCD11b (BD pharmingen)の免疫染色を行い、microglia活性を比較検討した。摘出脳は包埋後、12μmの切片とし酵素抗体法にて免疫染色した。治療群 (脳: 不活化HSV/体: GARC1+IFA+不活化HSV) に対する対照として、脳: Mock/体: DMSO+IFA+Mockと無治療群をおき比較した。

**Treatment Methods**



**Fig.1**

Treatment method と 治療群 (5群)

**【結果】**

**〈Interferon Gamma assay〉**

腫瘍抗原GARC1に不活化HSVをadjuvantとしてワクチンした群で、腫瘍特異的、及びペプチド特異的なIFN Gの産生を認めた。一方、GARC1(+alum)のみをワクチンした群ではIFN G産生を認めなかった。(Fig.2a,b)

**〈マウス gliomaモデル〉**

腫瘍移植後、約4週間後より腫瘍死しはじめ、45日程で大半のマウスが腫瘍死した。最終的には全てのマウスが腫瘍死するモデルを確立した。(Fig.3)

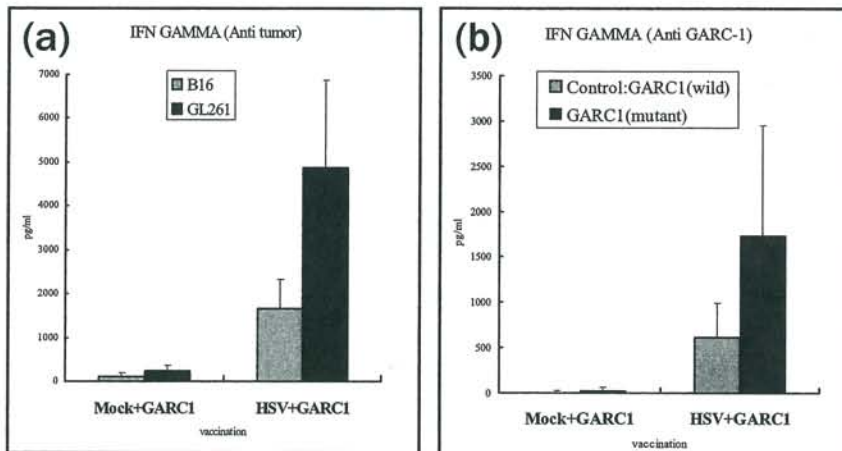
**〈治療モデル〉**

治療群(脳:不活化HSV/体:GARC1+alum+不活化HSV)で最も生存期間の延長を認め、38%で治癒が認められた。これに次いで不活化HSV/GARC1+alum+Mock群が生存期間の延長を認めた(Fig.4)。治療群は、

Mock/DMSO+alum+Mock, Mock/GARC1+alum+Mock, Mock/GARC1+alum+不活化HSVに対してそれぞれ $p=0.03, 0.01, 0.01$ で有意差をもって生存期間の延長を認めた(ログランク検定)。

**〈Microglia活性〉**

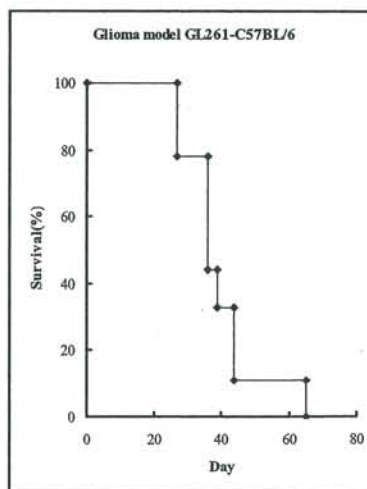
無治療群、Mock/DMSO+IFA+Mock、不活化HSV/GARC1+IFA+不活化HSVの3群で比較を行った。無治療群では腫瘍周辺にわずかにCD11b陽性細胞を認めた(Fig.5a)。対照群であるMock/DMSO+IFA+Mockでは無治療群と比較し、明らかに多くのCD11b陽性細胞を認めるものの、腫瘍は明らかに存在していた(Fig.5b)。治療群である不活化HSV/GARC1+IFA+不活化HSVでは明らかな腫瘍塊は存在せず(Fig.5c)、腫瘍が存在したと思われる部位にCD11b陽性細胞の多量な集積を認めた(Fig.5d)。



**Fig.2**

**体部での不活化HSVのadjuvant効果**

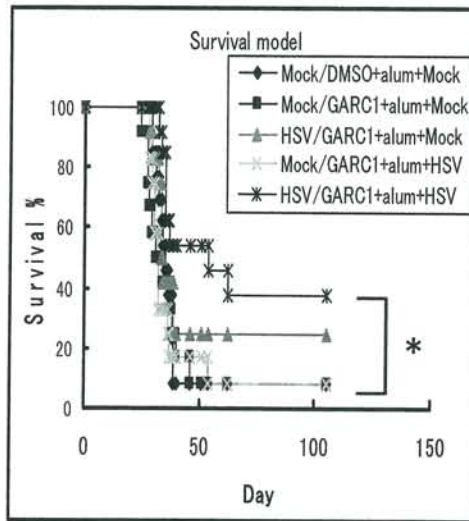
HSV+GARC1をワクチンした群で腫瘍特異的(a)、ペプチド特異的(b)なInterferon Gamma産生を認めた。一方、Mock+GARC1をワクチンした群ではInterferon Gammaの産生を認めなかった。



**Fig.3**

**GL261-C57BL/6 glioma model**

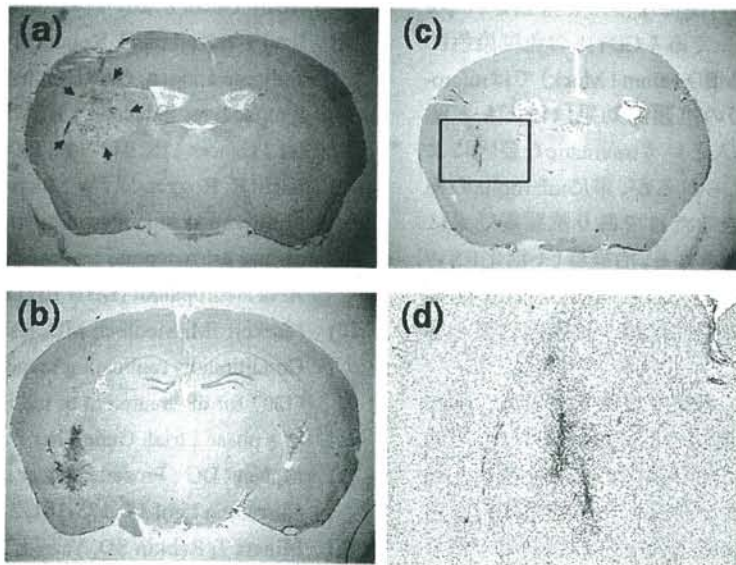
GL261 (1x10<sup>5</sup>cell)をC57BL/6の脳に移植。約4週間後より腫瘍死が始まり、45日前後でほとんどのマウスが腫瘍死するモデルを確立した。



**Fig.4**

各治療群における生存曲線

脳に不活化HSV/体部にGARC1+alum+HSVをワクチンした群で最も生存期間の延長、および治癒を認めた。Mock/DMSO+alum+Mock, Mock/GARC1+alum+Mock, Mock/GARC1+alum+HSVとの間に有意差を認め、p値はそれぞれp=0.03, 0.01, 0.0であった。



**Fig.5**

Day 12における腫瘍径とCD11b陽性細胞

無治療群(a)では移植部に腫瘍形成を認め(▲で囲まれた部位)、腫瘍内に進入するmicroglia (CD11b陽性細胞)をわずかに認めた。対照群(b) (Mock/DMSO+IFA+Mock)では(a)と比較し、多くの腫瘍内進入microgliaを認めるが、腫瘍塊は存在していた。治療群(c)では腫瘍塊は認められなかった。腫瘍移植部に強いmicrogliaの集積を認めた(d):□部を拡大。

**【考察】**

腫瘍に対する免疫療法において、有効な抗腫瘍効果を発揮するためには、強力なanti-tumor CTLの誘導と、これに加えて腫瘍周辺での局所免疫の活性化(modification)が重要であるとされる。骨髓由来樹状細胞を用いたCTLの誘導や、局所へのcryoablation<sup>16)</sup>など、様々な方法が検討される中、adjuvantの改良は重要なkey pointとされる。

抗原物質の認識から特異的CTLの誘導には、樹状細胞(DC)に代表される抗原提示細胞(APC)が非常に重要な役割を果たす。このAPCの活性化を導くものとしてToll-like receptor (TLR)が近年注目されている。TLRはAPC等に存在し、細菌およびウイルスの膜蛋白、DNAなどをligandとしAPCの活性化を導く。HSVもTLR2,9などに働き、APCを活性化することが

わかっている<sup>15)</sup>。HSVの膜蛋白glycoproteinはTLR2を、またHSVが有するCp G motifはTLR9をそれぞれ活性化するとされる。一方で、最近の研究では、脳内において、microgliaがAPCとして働き<sup>1)</sup>、悪性度の高いgliomaほどその周辺に多くの蓄積を認め<sup>9)</sup>、さらに、TLRの発現も増大していることが報告されている<sup>7)</sup>。このような免疫反応が起きていながら、脳内に特異的な免疫環境および、gliomaそのものが誘導する免疫抑制効果によって抗腫瘍効果が発揮されない<sup>17)</sup>と考えられている。これらの事実から、悪性gliomaに対する免疫療法において、腫瘍周辺に存在する脳内APCであるmicrogliaの活性化が重要であるとされている<sup>6)</sup>。

さて、我々はこの脳腫瘍周辺のmicrogliaの活性化と体部での強力なCTLの誘導を行うために、不活化HSVを脳内及び体部においてadjuvantとして用いた。

IFN G assay から、不活化HSVを腫瘍抗原とともにワクチンすることで、リンパ球による腫瘍特異的IFN G産生を誘導することを実証した。これはDCに対して、不活化HSVがadjuvantとして働き、よく知られたadjuvantであるalum+腫瘍抗原では誘導できなかったanti-tumor CTLの誘導が可能になったと推察される。

また、microgliaマーカーであるCD11bの免疫染色において、対照群(Mock/DMSO+alum+Mock)ではmicrogliaの集積は認めるものの抗腫瘍効果はほとんど認めていない。脳内への注入というtraumaticな要因によるmicrogliaの集積と考えられるが、単にmicrogliaの集積のみでは、炎症が起きるだけであり抗腫瘍効果に結びつかないことが示唆される。治療群(不活化HSV/GARC1+alum+不活化HSV)では、有効なCTLの誘導に、局所でのmicrogliaの活性化が、抗腫瘍効果を導いたと考えられる。

治療実験は、これらの結果を反映しており、体部での有効なCTLと腫瘍周辺のmodificationの2つを誘導した治療群で、有意に生存期間の延長を認め、最も多くの治癒をなした。体部での不活化HSVを用いたCTLの誘導のみではほとんど抗腫瘍効果が得られていない、反面、脳内への不活化HSV投与のみの群(不活化HSV/GARC1+alum+Mock)では一定の抗腫瘍効果を認めた。これは、GARC1+alum+Mockによるワクチンでも比較的弱いながらもanti-tumor CTLの誘導がなされることが原因として推察された。また、このことは、腫瘍周辺の免疫環境の活性化が、きわめて重要な要素であることを裏付けていると思われた。

マウスgliomaモデルを用いて、不活化HSVを脳内及び体部でのadjuvantとして用い、腫瘍特異的ペプチドワクチン療法での有効性を実証した。この実験で使用した不活化HSVは人間への投与を見据え、安全性を重要視し生成されており、今後、gliomaペプチドワクチン療法の実用に際して有効なadjuvantに成りうると考えられた。

## 【文 献】

- 1) Aloisi F, Ria F, Penna G, et al : Microglia are more efficient than astrocytes in antigen processing and in Th1 but not Th2 cell activation. *J Immunol* 160:4671-4680,1998
- 2) Bechmann I, Galea I, Perry VH : What is the blood-brain barrier (not)? *Trends Immunol* 28:5-11,2007
- 3) Butterfield LH : Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. *Swiss Med Wkly* 137:83-90,2007
- 4) Carpentier AF, Meng Y : Recent advances in immunotherapy for human glioma. *Curr Opin Oncol* 18:631-636,2006
- 5) Galea I, Bechmann I, Perry VH : What is immune privilege (not)? *Trends Immunol* 28:12-18,2007
- 6) Graeber MB, Scheithauer BW, Kreutzberg GW : Microglia in brain tumors. *Glia* 40:252-259,2002
- 7) Hussain SF, Yang D, Suki D, et al : The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses. *Neuro Oncol* 8:261-279,2006
- 8) Iizuka Y, Kojima H, Kobata T, et al : Identification of a glioma antigen, GARC-1, using cytotoxic T lymphocytes induced by HSV cancer vaccine. *Int J Cancer* 118:942-949,2006
- 9) Klein R, Roggendorf W : Increased microglia proliferation separates pilocytic astrocytomas from diffuse astrocytomas : a double labeling study. *Acta Neuropathol (Berl)* 101:245-248,2001
- 10) Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, et al : Conditionally replicating herpes simplex virus mutant, G207 for the treatment of malignant glioma : results of a phase I trial. *Gene Ther* 7:867-874,2000
- 11) McNeel DG : Prostate cancer immunotherapy. *Curr Opin Urol* 17:175-181,2007
- 12) Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, et al : Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med* 1:938-943,1995
- 13) Parmiani G, Castelli C, Santinami M, et al : Melanoma immunology : past, present and future. *Curr Opin Oncol* 19:121-127,2007
- 14) Ruttinger D, Winter H, van den Engel NK, et al : Immunotherapy of lung cancer : an update. *Onkologie* 29:33-38,2006
- 15) Sato A, Linehan MM, Iwasaki A : Dual recognition of herpes simplex viruses by TLR2 and TLR9 in dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:17343-17348,2006
- 16) Udagawa M, Kudo-Saito C, Hasegawa G, et al : Enhancement of immunologic tumor regression by

intratumoral administration of dendritic cells in combination with cryoablative tumor pretreatment and Bacillus Calmette-Guerin cell wall skeleton stimulation. *Clin Cancer Res* 12:7465-7475,2006

- 17) Watters JJ, Schartner JM, Badie B : Microglia function in brain tumors. *J Neurosci Res* 81 :447-455,2005
- 18) Yang JC, Childs R : Immunotherapy for renal cell cancer. *J Clin Oncol* 24 :5576-5583,2006

# Convection-Enhanced Delivery of IL13-PE38QQR (NK408) for Glioblastoma Multiforme ～ The first case in Japan ～

日本医科大学 脳神経外科

山口 文雄、足立 好司、戸田 茂樹、高橋 弘、寺本 明

## 【はじめに】

グリオーマの治療は腫瘍周囲の浸潤細胞をいかにコントロールするかがポイントである。しかし、正常組織内に存在するグリオーマ細胞を選択的に攻撃するためにはグリオーマ細胞特異的因子に対して認識をする薬剤を用いなければならない。この目的のためにIL-13受容体を標的とした薬剤NK408をConvection-Enhanced Deliveryによって投与する治療を行ったので報告する。

## 【症例】

症例は55歳男性。2005年12月に失語症を呈し、近医を受診。脳腫瘍を疑われ当院へ紹介された。画像診断から右側脳室三角部外側に存在する悪性神経膠腫の術前診断となり、2006年3月覚醒下開頭腫瘍摘出術を施行。膠芽腫の病理診断により、放射線60Gy照射、化学療法(シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド)を3クール施行した。しかし、2006年8月のMRIにて原発部局所再発が認められたため、本治療を行うこととなった。本治療は本邦において第1-2相臨床試験であり、日本医科大学 治験審査委員会の承認を得て、患者および家族に対する十分なインフォームドコンセントのもと施行された。

## 【方法】

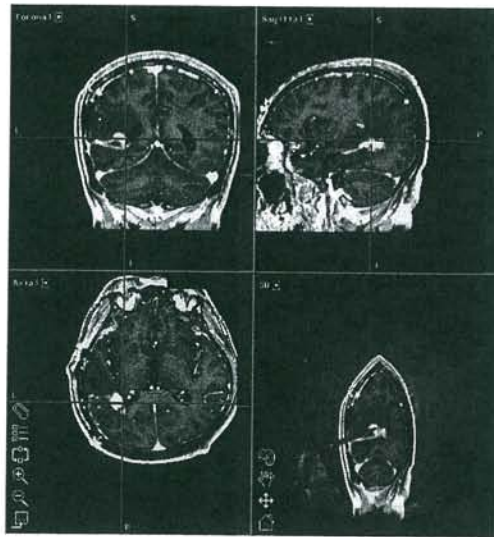
今回の治験のクライテリアは年齢18歳以上、初回再発、テント上、悪性神経膠腫(グレード3,4)(anaplastic astrocytoma, anaplastic oligo-astrocytoma, glioblastoma multiformeを含む)、95%以上を摘出できる大きさが1cm以上の腫瘍、Karnofsky Performance Status (KPS) 70以上などである。他の抗腫瘍治療を行っているものなどは治験対象から除外される。再発腫瘍に対する脳腫瘍摘出術を施行し、その後1から2日後にMRI撮影。摘出後2から7日後に腫瘍摘出腔の周囲白質でT2強調画像にて高信号部分に所定のルールに従いカテーテルを挿入。その後24時間以内に確認のCTを撮影し、NK408 (IL13-PE38QQR : cintredekin

besudotox)の注入を開始する。96時間にわたり注入後、カテーテルを抜去する。カテーテル留置計画と術中ナビゲーションはStealthStation (Medtronic Sofamor danek)を用い行った。

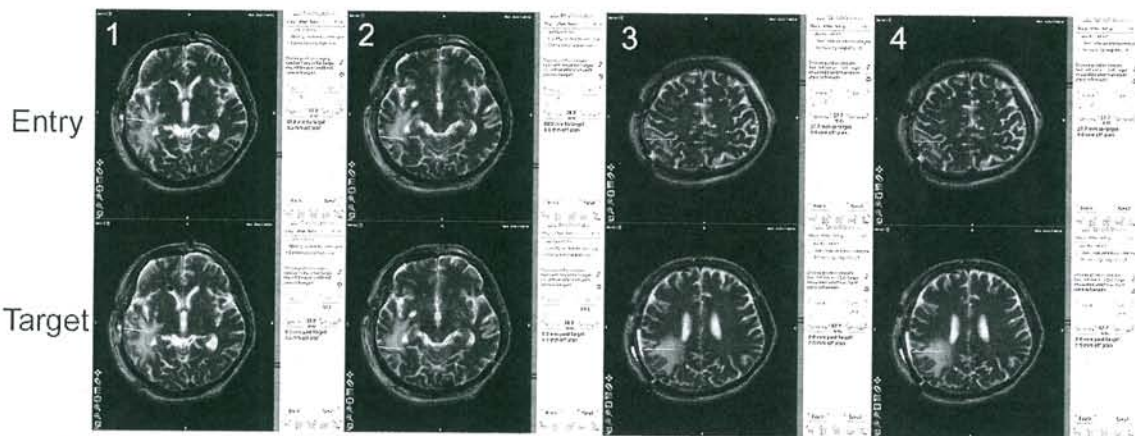
## 【経過】

2006年9月7日再発脳腫瘍(Fig.1)に対し開頭腫瘍摘出術を施行。同9日にMRIを施行し、ナビゲーションシステムでカテーテル留置計画を立てた。腫瘍摘出腔を取り囲み、MRI T2高信号部分に位置するように4本のカテーテルを留置する計画を立てた(Fig.2)。9月11日カテーテル留置術を施行した。翌12日、投与開始直前にCTスキャンを撮影し、この画像を留置計画時のMRIとナビゲーションシステム上でfusionさせ、実際のカテーテル位置が計画とどれほどのずれがあるかを評価した。その結果、ずれは許容範囲内であることがわかった。そこでNK408 (0.5 $\mu$ g/mL)をそれぞれのカテーテルから0.188mL/hrの速度で注入を開始した(Fig.3)。これにより4本のカテーテルから96時間をかけて総量36 $\mu$ gのNK408が注入されることになる。開始から96時間後カテーテルを抜去した。薬剤注入中バイタルサイン、神経徴候などに異常を認めなかった。NK408投与後経過良好にて自宅にて日常生活を送っていたが、2006年11月ごろより、失語症状が若干悪化した。MRIにてNK408が注入されていたカテーテル先端に一致する部分部分にMRIで造影効果をもつ腫瘍性病変を認め、薬剤による炎症と判断されたためステロイド投与を開始し経過を見ていた。しかし、病変の縮小はみられなかった。また2007年1月31日のMRIにて腫瘍摘出腔に腫瘍の増大を認めた(Fig.4)。これは薬剤注入部分ではなく腫瘍の再発と判断されたため2007年2月16日開頭腫瘍摘出術を行った。病理診断にて腫瘍摘出腔に存在した腫瘍はglioblastoma multiformeであり、腫瘍の再発と認められた。また、カテーテル先端部分に相当する部分の造影効果腫瘍はグリオーマを主とする炎症性病変であることが確認された。

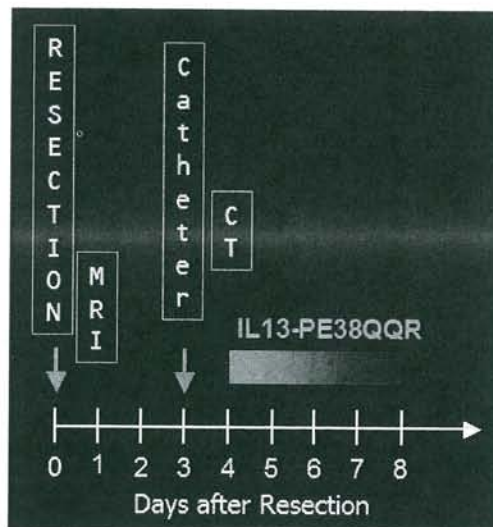




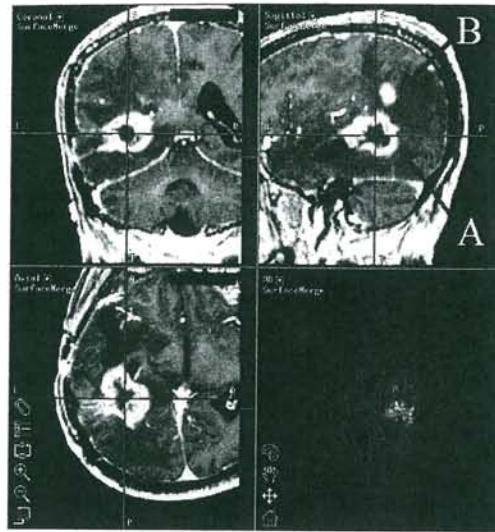
**Fig.1**  
Local recurrence of glioblastoma multiforme



**Fig.2**  
Catheter placement plan



**Fig.3**  
Treatment regimen



**Fig.4**  
Recurrence of Glioblastoma (A) and Inflammatory change (B) after CED

#### 【考察】

神経膠腫はその浸潤性がゆえに手術での切除が根治治療となることは少ない。切除術後に正常脳組織内に浸潤し残存している腫瘍細胞をいかにコントロールするかが治療のポイントとなってくる。正常細胞と腫瘍細胞を区別し選択的に腫瘍細胞のみを認識するために、正常脳組織細胞には存在せず、悪性神経膠腫での発現が増強しているIL-13のレセプターが注目された<sup>1,2,3)</sup>。NK408は米国ではIL13-PE38QQRという名称で開発された薬剤で、ヒトIL-13に緑膿菌が産生する殺細胞効果を有する毒素(Pseudomonas Exotoxin A)の変異体(非特異的結合部位の欠損体)を結合させたものである<sup>4)</sup>。この薬剤は全身投与では腎毒性を示し<sup>5)</sup>、また脳組織への移行が悪いために投与方法には工夫が必要である。その解決法として convection-enhanced delivery という方法が用いられた。これは脳組織内にチューブを挿入し、直接薬剤を注入するものである<sup>6)</sup>。IL13-PE38QQRはIL-13陽性グリオーマ細胞に対し強い殺細胞効果を持つことがわかっている<sup>1,7)</sup>。米国では悪性神経膠腫に対してIL13-PE38QQRをCEDで投与する治療法の第3相臨床試験が行われている<sup>8)</sup>。我が国では2006年2月から2008年7月までの予定で悪性神経膠腫に対するIL13-PE38QQR(NK408)の第1,2相臨床試験が行われている。

今回の症例は本治療の国内1例目となった症例である。そのため米国での施行例を参考にプロトコルにしたがって治療が行われた。初回手術でGBMと診断され、手術、放射線、化学療法と通常の当院のプロトコルどおりに治療をおこなったが、9ヵ月後に再発が認められた。再切除術により病理学的にGBM再発であることが確認でき、他の条件も適合し

たため本治療対象にあたるとして治療を進めた。カテーテル留置、それに引き続き薬剤注入もプロトコル通りに進んだ。

今回の治療において、問題点が2つ挙げられる。第一点は大脳白質にカテーテル先端に一致した部分に強い炎症性変化が起こったことである。腫瘍発生部分は左側頭葉深部であり初回手術時も覚醒下手術にて言語機能の温存に注意が向けられた。4本のカテーテルもこのような言語機能関連白質に挿入をせざるを得ないことから薬剤による炎症性変化は無視できない。米国における治療経験からも炎症性変化の報告はあるが一般的にはステロイド投与により反応は軽減すると言われている<sup>9)</sup>。われわれの症例においてもステロイド投与を行ったが、炎症性変化に改善は見られず、失語症は悪化、MRI上も造影効果を示す腫瘍性病変として徐々にその大きさが増した。3回目の腫瘍摘出時にこの部分の組織を採取し病理学的に検討をしたが、造影効果部分はグリオーマなどの腫瘍ではなく、やはり炎症性変化によるグリオーシスであった。この部分にIL-13レセプターを発現する組織は多いとは考えられず、NK408の非特異的な反応と考えられ、今後この薬剤による炎症反応の機序の解明が必須である。

次に本治療後の腫瘍再発についてである。悪性神経膠腫の60-80%の症例でIL-13レセプターを過剰発現している<sup>10)</sup>といわれているが、本症例の膠芽腫細胞におけるIL-13の発現の程度はまだ確認されていない。NK408投与前の腫瘍摘出標本はすでにIL-13発現評価のために当該検査機関に送られているが、まだ検査が行われておらず結果が待たれる。IL-13の発現が

認められないか、存在しても発現量が低い場合には本薬剤の効果は期待できない。また、仮にIL-13レセプターの発現量が十分増強しているとした場合にも実際にNK408が細胞表面に結合し細胞内に取り込まれたのかは確認できず、なぜ本症例において腫瘍抑制効果がみられなかったのかは不明である。今後はIL-13レセプターの発現の程度を確認してからNK408を投与するというシステムが必要と考えられる。

#### 【文献】

- 1) Debinski W, Obiri NI, Powers SK, Pastan I, Puri RK : Human glioma cells overexpress receptors for interleukin 13 and are extremely sensitive to a novel chimeric protein composed of interleukin 13 and pseudomonas exotoxin. *Clin Cancer Res.* 1 : 1253-1258, 1995.
- 2) Debinski W, Gibo DM, Hulet SW, Connor JR, Gillespie GY : Receptor for interleukin 13 is a marker and therapeutic target for human high-grade gliomas. *Clin Cancer Res.* 5 : 985-990, 1999.
- 3) Liu H, Jacobs BS, Liu J, Prayson RA, Estes ML, Barnett GH, Barna BP : Interleukin-13 sensitivity and receptor phenotypes of human glial cell lines : non-neoplastic glia and low-grade astrocytoma differ from malignant glioma. *Cancer Immunol Immunother.* 49 : 319-324, 2000.
- 4) Husain SR, Puri RK : Interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy : from bench to bedside. *J Neurooncol.* 65 : 37-48, 2003.
- 5) Puri RK, Leland P, Obiri NI, Husain SR, Kreitman RJ, Haas GP, Pastan I, Debinski W : Targeting of interleukin-13 receptor on human renal cell carcinoma cells by a recombinant chimeric protein composed of interleukin-13 and a truncated form of Pseudomonas exotoxin A (PE38QQR). *Blood.* 87 : 4333-4339, 1996.
- 6) Groothuis DR : The blood-brain and blood-tumor barriers : a review of strategies for increasing drug delivery. *Neuro-oncol.* 2 : 45-59, 2000.
- 7) Husain SR, Joshi BH, Puri RK : Interleukin-13 receptor as a unique target for anti-glioblastoma therapy. *Int J Cancer.* 92 : 168-175, 2001.
- 8) Kunwar S, Prados MD, Chang SM, Berger MS, Lang FF, Piepmeier JM, Sampson JH, Ram Z, Gutin PH, Gibbons RD, Aldape KD, Croteau DJ, Sherman JW, Puri RK : Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. Direct intracerebral delivery of cintredekin besudotox (IL13-PE38QQR) in recurrent malignant glioma : a report by the Cintredekin Besudotox Intraparenchymal Study Group. *J Clin Oncol.* 25 : 837-844, 2007.
- 9) Parney IF, Kunwar S, McDermott M, Berger M, Prados M, Cha S, Croteau D, Puri RK, Chang SM : Neuro-radiographic changes following convection-enhanced delivery of the recombinant cytotoxin interleukin 13-PE38QQR for recurrent malignant glioma. *J Neurosurg.* 102 : 267-275, 2005.
- 10) Kioi M, Husain SR, Croteau D, Kunwar S, Puri RK : Convection-enhanced delivery of interleukin-13 receptor-directed cytotoxin for malignant glioma therapy. *Technol Cancer Res Treat.* 5 : 239-250, 2006.

# グリオーマの genetic subgrouping と臨床像との関係

## Genetic subgrouping of gliomas by chromosomal DNA copy number aberrations

藤田保健衛生大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学 脳神経外科<sup>2)</sup>

廣瀬 雄一<sup>1)</sup>、佐野 公俊<sup>1)</sup>、

佐々木 光<sup>2)</sup>、大場 茂生<sup>2)</sup>、三輪 点<sup>2)</sup>、吉田 一成<sup>2)</sup>、河瀬 斌<sup>2)</sup>

グリオーマは組織学的に良性のものから悪性のものへと進行する腫瘍であるが、必ずしも組織診断が臨床像と一致しないことがある。特にWHO grade IIおよびIIIグリオーマの臨床経過は症例により異なり、また組織形態学的な診断が必ずしも容易でない場合がある。こうした差異は同一腫瘍として分類されている疾患の中に亜型が存在することを示唆しているが、近年では様々な遺伝学的な検討がおこなわれ、この仮説は強く支持されているといえる<sup>1,2)</sup>。ただし、これまでのところそうした遺伝学的検討の多くはglioblastomaについて行われておりdiffuse astrocytomaやanaplastic astrocytoma内の亜型の存在を分子生物学的に追求した研究は少ない。その原因のひとつにはこれらのWHO grade II-IIIグリオーマが正常脳組織内に浸潤性に発育して境界が明瞭でないことがあるため、凍結組織片を用いた遺伝学的解析では正常脳組織の混在を完全に除外することができず、特にdiffuse astrocytomaの場合にこのことは顕著であると考えられる。我々はグリオーマの遺伝学的分類の可能性を探るため、パラフィン包埋切片から腫瘍組織のみを切り出し、comparative genomic hybridization (CGH)法による染色体DNAコピー数の解析を行っている。CGHは1990年代後半に導入された染色体異常解析法で、23対の染色体上のchromosomal copy numberのgain(試料DNA中でcopyが増えている部分)とloss(試料DNA中でcopyが減っている部分)の領域を検出できる方法である<sup>3,4)</sup>。その原理は、スライドガラス上に展開したmetaphase期の正常(健康者白血球由来)染色体(targetと呼ぶ)を変性させ、それぞれ異なる蛍光色素で標識した2種類のDNA(probeと呼ぶ)をハイブリダイズさせて、蛍光顕微鏡でハイブリダイゼーション後の染色体を観察、コンピュータ解析するものであり、これにより各染色体上でgainおよびlossの領域の同定が可能である(Fig.1)。近年では染色体の代わりに数多くの既知の遺伝子をロボット技術によりスライドガラス上にtargetとして固定したもの(microarray)にprobeをハイブリダイズさせて、実際にgainあ

るいはlossしている遺伝子を同定する方法も普及している<sup>5)</sup>。区別のために、染色体をtargetとする方法をmetaphase CGH、microarrayを作成する方法をarray CGHと呼ぶが、我々は可及的に腫瘍本体の遺伝学的特徴を性格に解析するためにパラフィン包埋切片から微少な腫瘍組織を切り出し、抽出したDNAをdegenerate oligonucleotide-primed polymerase chain reaction (DOP-PCR)で増幅する手法を用いるため、DNA増幅のartifactによる影響の少ないmetaphase CGHを遺伝学的分類に適していると考え、またパラフィン包埋切片から抽出した微量DNAを用いて再現性の高いmetaphase CGHを行えることは既に確認しており<sup>6)</sup>、混在組織の影響を可及的に排除した遺伝学的解析を行う方法として確立したため、グリオーマの遺伝学的分類のための解析法としてmetaphase CGH法を用いた。

我々はパラフィン切片から腫瘍細胞が高密度に存在する部分をmicrodissectし、抽出した微少DNAをDOP-PCR法(理論上、数ngのゲノムDNAをほぼ均一に増幅する)で増幅したものを試料として検索を行ったが、解析領域の分離に際しては、隣接切片を参考にして①正常脳組織の混在を排除すること、②壊死・出血巣を避けること、③グリオーマ細胞以外の細胞成分が多い領域を避けること、④MIB-1陽性率の高い領域を選択すること、を基本として同一の基準によって各症例の解析を行った。

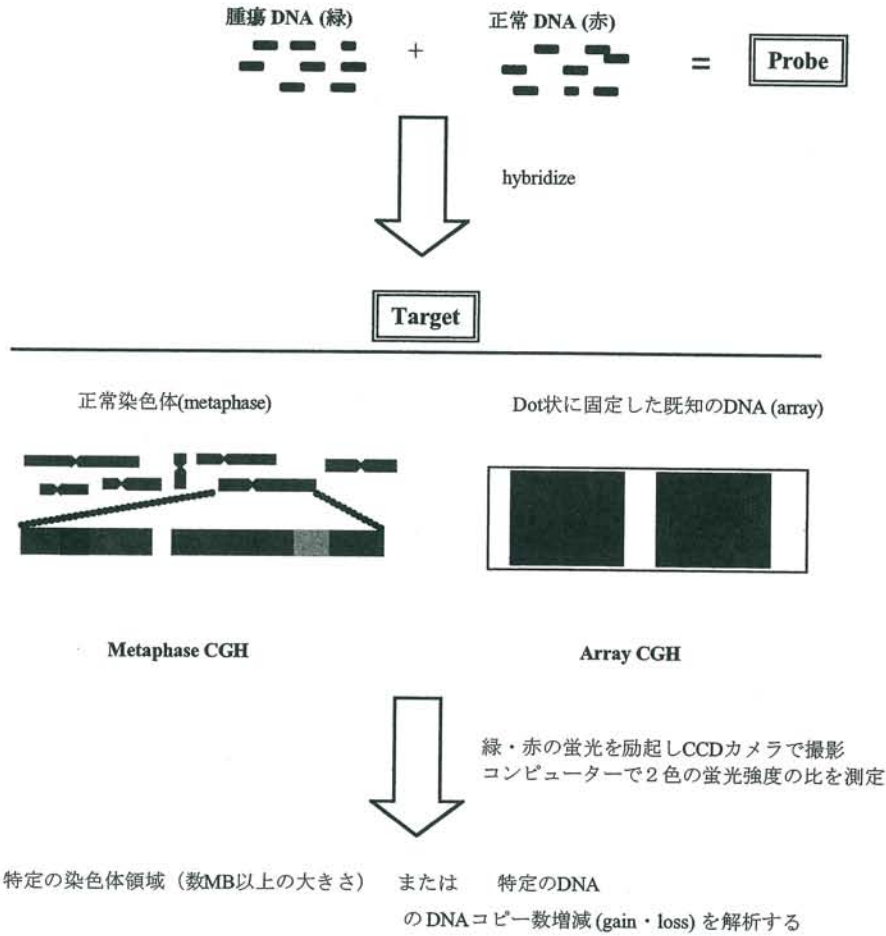
これまでにmetaphase CGHによるアストロサイト系とオリゴデンドロサイト系グリオーマの遺伝学的解析については幾つかの研究結果が発表されており、その結果から以下の点については概ねコンセンサスが得られているものと思われる。即ち、

- オリゴデンドロサイト系腫瘍は-1p/19qで特徴づけられる<sup>7,8)</sup>。
- アストロサイト系腫瘍は+7で特徴づけられる<sup>9,10)</sup>。
- 高分化型アストロサイト系腫瘍は+7qで特徴づけられる<sup>11,12)</sup>。
- アストロサイト系腫瘍悪性化の進行に伴い+7p、-9p、-10qが加わる<sup>1,13)</sup>。

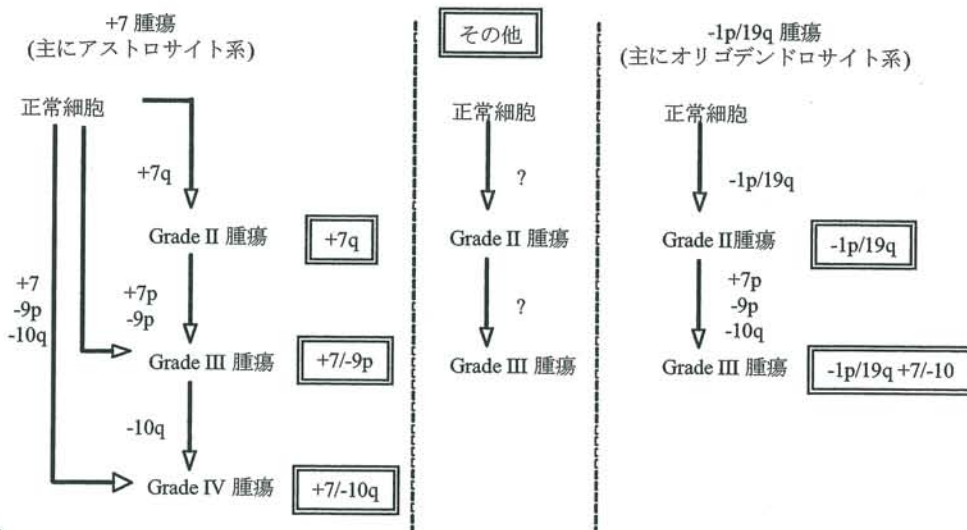
- 低分化型オリゴデンドロサイト系腫瘍には+7、-9pが加わる<sup>14,15</sup>。
- 高分化型グリオーマでは+7qと-1p/19qが合併することはない<sup>11</sup>。

●上記に当てはまらないグリオーマは少数ながら存在する。

これらの知見から (Fig.2) のようなグリオーマ進行の genetic pathway を模式的に作成した。



**Fig.1**  
CGH法によるDNAコピー数増減の解析



**Fig.2**

計150例のWHO grade II-III astrocytomaおよびoligodendroglioma、ならびgrade IV glioblastomaを解析し、前述のgenetic pathwayに基づいて腫瘍を(1)第7染色体にDNA gainがある群と(2)第1染色体p腕/第19染色体q腕にDNA lossがある群、および(3)その他に分け、(1)を+7q腫瘍、+7p/-9p腫瘍、+7/-10q腫瘍に、(2)を-1p/19q腫瘍、-1p/19q+7/-10q腫瘍に、また(3)をその他の異常を示す腫瘍と異常のない腫瘍にそれぞれ細分し

て、グリオーマのgenetic subgroupingを行ったところ、再発までの期間(progression-free survival)に関して、上記のような遺伝学的分類は組織学的分類よりも相関が強いとの結果を得た(Fig.3)。

またWHO grade II-III astrocytomaはより多くの遺伝学的分類群が混在したものであり、これらの腫瘍の臨床像に変化が多いことの一因であると考えられた(Fig.4)。

Grade II astrocytoma (48)	75.4 ± 8.0	+7q (20)	41.3 ± 2.9
Grade III astrocytoma (30)	34.7 ± 6.0	+7p/-9p (24)	21.0 ± 3.0
Grade IV astrocytoma (32) (Glioblastoma)	10.4 ± 1.1	+7/-10q (43)	10.4 ± 1.1
Grade II oligodendroglioma (20)	76.2 ± 6.1	-1p/19q (19)	80.5 ± 6.7
Grade III oligodendroglioma (20)	48.0 ± 9.8	-1p/19q+7 (22)	46.5 ± 6.6
		others (14)	73.0 ± 14.7
		none (8)	116.4 ± 3.4

(各群カッコ内は症例数)

**Fig.3**

組織学的分類／遺伝学的分類と progression-free survival (months) との関係

		Total	+7q	+7p/-9p	+7/-10q	-1p/19q	-1p/19q+7	none	others
Astrocytic	grade II	48	15	9	7	5	1	6	5
	grade III	30	4	9	9	1	5	0	2
	grade IV	32	0	1	27	0	3	0	1
Oligodendrocytic	grade II	20	0	2	0	8	5	2	3
	grade III	20	1	1	0	5	10	0	3
	Total	150	20	18	37	19	27	8	14

**Fig.4**

組織学的分類と遺伝学的分類との相関

本稿で述べた知見は成人のテント上アストロサイト系腫瘍およびオリゴデンドロサイト系腫瘍の解析から得られたものであるが、臨床データの解析はretrospectiveなものであり症例ごとの治療方法や手術時の腫瘍切除率に差異があるため、遺伝学的分類と治療予後との関係については統計学的解析に限界があり、progression-free survival(手術時からMRIにより腫瘍進行が確認されるまでの期間)のみ解析を行った。現状では-1p/19qが化学療法を選択を左右することが多い(治療方針決定のバイアスになる)ため、今後症例数を増やすことによって遺伝学的分類と予後との相関を厳密に分析できるようになることは困難

と思われる。しかし、本研究は遺伝学的分類による予後判定や治療方針決定の妥当性を提示し得たという点では意義のあるものと考えられる。更に解析を進めて遺伝子の解析領域を狭めることにより、簡便で有用性の高い診断法(代表的異常を示す領域に対するFISH法など)を確立することも可能と考えられる。そのためのpilot studyとしては我々の用いたmetaphase CGH法よりも、既知のDNAをtargetとするarray CGH法の方が優れていることは疑い得ないが、我々の検討結果からは腫瘍の分類作製の目的で行う解析法としてはmetaphase CGH法は十分な有用性を持っているものと思われる。

今回述べなかった小児グリオーマ、テント下グリオーマおよび上衣腫系腫瘍については、本項で述べた解析結果は応用できないことも確認されている(16, および雑誌投稿中データ)。遺伝学的背景の差異が腫瘍の細胞生物学的特徴の差異を直接説明するものではないものの、年齢、発生部位、由来細胞の違いによって腫瘍の遺伝学的特徴が大きく異なることは、有効な治療方法を開発する上でも留意すべきことと考えられる。また組織学的には高分化型グリオーマの像を呈することの多いgliomatosis cerebriが低分化型グリオーマの遺伝学的特徴を持つことも示されている<sup>17)</sup>。各腫瘍の発生・進行機序や生物学的特徴を理解する上でも遺伝学的解析が提供できる情報は多いと考えられる。

現在でもグリオーマの診断において病理組織学的手法が重要であることは論を待たないが、グリオーマに対してよりの確な症例選択に基づいた化学療法を行う上で遺伝学的診断は有用であり、時に困難な場合もある病理組織診断を補うものとしても有用であると考えられる。

#### 【文献】

- 1) Mohapatra G, Bollen AW, Kim DH, Lamborn K, Moore DH, Prados MD, Feuerstein BG. Genetic analysis of glioblastoma multiforme provides evidence for subgroup within the grade. *Genes Chromosomes Cancer* 21 : 195-206, 1998
- 2) Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, Misra A, Nigro JM, Colman H, Soroceanu L, Williams PM, Modrusan Z, Feuerstein BG, Aldape K. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 9 : 157-173, 2006
- 3) Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Grey JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258 : 818-821, 1992
- 4) Piper J, Rutovitz D, Sudar D, Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Waldman FM, Grey JW, Pinkel D. Computer image analysis of comparative genomic hybridization. *Cytometry* 19 : 10-26, 1995
- 5) Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 20 : 207-211, 1998
- 6) Hirose Y, Aldape K, Takahashi M, Berger MS, Feuerstein BG. Tissue microdissection and degenerate oligonucleotide-primed polymerase chain reaction (DOP-PCR) is an effective method to analyze genetic aberrations in invasive tumors. *J Mol Diag* 3 : 62-67, 2001
- 7) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, Silver JS, Stark PC, Macdonald DR, Ino Y, Ramsay DA, Louis DN. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90 : 1473-1479, 1998
- 8) Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, Kimmel D, Yates A, Burger PC, Scheithauer BW, Jenkins RB. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 18 : 636-645, 2000
- 9) Nishizaki T, Ozaki S, Harada K, Ito H, Arai H, Beppu T, Sasaki K. Investigation of genetic alterations associated with the grade of astrocytic tumor by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 21 : 340-346, 1998
- 10) Schröck E, Blume C, Meffert MC, du Manoir S, Bersch W, Kiessling M, Lozanowa T, Thiel G, Witkoeski R, Ried T, Cremer. Recurrent gain of chromosome arm 7q in low-grade astrocytic tumors studied by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 15 : 199-205, 1996
- 11) Hirose Y, Aldape KD, Chang S, Lamborn K, Berger MS, Feuerstein BG. Grade II astrocytomas are subgrouped by chromosome aberrations. *Cancer Genet Cytogenet* 142 : 1-7, 2003
- 12) Krupp W, Geiger K, Schober R, Siegert G, Froster UG. Cytogenetic and molecular cytogenetic analyses in diffuse astrocytomas. *Cancer Genet Cytogenet* 153 : 32-38, 2004
- 13) Kunwar S, Mohapatra G, Bollen A, Lamborn KR, Prados M, Feuerstein BG. Genetic subgroups of anaplastic astrocytomas correlate with patient age and survival. *Cancer Res* 61 : 7683-7688, 2001
- 14) Bigner SH, Matthews MR, Rasheed BK, Wiltshire RN, Friedman HS, Friedman AH, Stenzel TT, Dawes DM, McLendon RE, Bigner DD. Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 155 : 375-386, 1999
- 15) Jeuken JW, Sprenger SH, Vermeer H, Kappelle AC, Boerman RH, Wesseling P. Chromosomal imbalances in primary oligodendroglial tumors and their

- recurrences : clues about malignant progression  
detected using comparative genomic hybridization.  
*J Neurosurg* 96 : 559-564, 2002
- 16) Hirose Y, Aldape K, Bollen A, James CD, Brat D,  
Lamborn K, Berger M, Feuerstein BG. Chromosomal  
abnormalities subdivide ependymal tumors into  
clinically relevant groups.  
*Am J Pathol* 158 : 1137-1143, 2001
- 17) Ware ML, Hirose Y, Scheithauer BW, Yeh RF,  
Mayo MC, Smith JS, Chang S, Cha S, Tihan T,  
Feuerstein BG. Genetic aberrations in gliomatosis  
cerebri. *Neurosurgery* 60 : 150-158, 2007



# Gliomatosis cerebri : Recent topics and future perspectives

東京医科大学医学部 脳神経外科

秋元 治朗、原岡 襄

## 【はじめに】

Gliomatosis cerebri(以下GCと略す)は2000年のWHO脳腫瘍分類においては神経上皮型腫瘍の中のuncertain originというグループに含まれており、その発生母地どころかその存在さえ疑わしい腫瘍として扱われていた。しかし、脳実質内に明らかなmassを形成せず、MRIにて大脳白質広範に異常信号を認めるglioma病態の存在が次々に報告され、GCの臨床像、画像、病理、遺伝子変異などが解明されるにつれ、2007年のWHO分類ではgliomaの項に入り、一つの特殊型として認知された。今回は、GCの臨床病理学的トピックスと今後の展望について記す。

## 【GCとは】

Nevinが1938年にBrainに報告した論文<sup>9)</sup>を入手すると、当然ながら剖検症例であり、白質にびまん性に腫瘍細胞が進展している。“gliomatosis cerebri”と呼んだNevinの提唱が70年を経過して一つの病態として認知されたことになる。GCの明確な定義を病理学者であるScheinker and Evansが述べている<sup>14)</sup>。即ち、①腫瘍をつくらない広範な脳組織の腫大、②Glial細胞の脳組織への浸潤性増殖、③組織学的には髄鞘の破壊、が著明で、神経細胞や軸索は比較的保たれる、という3つの条件を満たすもののみをGCと呼ぶべきである<sup>1,14)</sup>。

新旧WHO分類によるGCの定義を比較すると、旧分類ではわずか5行の記載であり、2つ以上の脳葉、多くは両側性、しばしばテント下、脊髄にまで浸潤するびまん性グリオーマと記してある。新分類では13行に及ぶ記載で、少なくとも3葉以上、通常は両側性に大脳半白質から深部皮質に及ぶ、しばしば脳幹や脊髄まで浸潤すると記載されている。より浸潤の幅が広がり、連合線維を介した両側性病変であること、脳幹～脊髄などへの浸潤の頻度が高いことを強調している。さらに新分類の記載では、astrocytomaが主体でありながら、oligodendrogliomaが主体である病態<sup>1,2,6,8,12,16)</sup>もあり得ると述べている。組織学的悪性度の評価も重要であるが、旧分類でのGrade3との名言を避け、新分類では基本的にはGrade3と扱うも、組織

samplingの問題によりGradeを低く評価せざるを得ない場合があると記載した<sup>1,10)</sup>。これらのWHO記載の変遷は、この間の多くのGCに関する臨床病理学的検証の成果に他ならない。

我々脳腫瘍臨床医にとっては、いかに術前にGCを診断し得、可及的治療を施すかを求められる。その意味でWHO新分類に準拠した、MRIを主とした画像診断による腫瘍進展範囲の評価<sup>1)</sup>と、的確な病理組織診断に足る組織採取が重要<sup>1,10)</sup>となる。そして補助療法を主とした治療プロトコルの確立も重要な課題となろう。

## 【症例呈示】

### 【症例①】

46歳女性。2ヶ月前から右手の巧緻性障害と異常知覚を自覚していた。徐々に見当識障害が出現、さらに右半身脱力感を訴え、歩行もままならなくなったため来院した。頭部CT scanにて大脳半球の脳溝の消失を伴う全般的腫脹、脳室編位を認めたが、明らかな造影病巣は無かった(Fig.1A)。MRIでは左放線冠を主座とし、脳梁を介して右前頭頂葉白質に至る病巣を認めるが、明らかな造影効果は無かった(Fig.1 B,C)。髄液検査では初圧230mmH<sub>2</sub>O、軽度の蛋白上昇を認めたが、脱髄や脳炎を思わせる所見は得られなかった。確定診断目的に左前頭葉白質のCT-guided stereotactic biopsyを施行したが、浮腫状の白質基質にreactive astrocyteを思わせる、胞体が豊かで、太い突起を有する細胞浸潤を認めたが、腫瘍性病変との診断には至らなかった(Fig.1D)。術後に放射線治療を検討したが、痙攣重積を契機に病態が急速に悪化し、術後2ヶ月にて脳ヘルニアにて永眠された。剖検にて大脳を検索すると、左放線冠から基底核、さらに脳梁を介して右前頭葉から側頭葉白質にまで至る広範な浮腫が広がり、KB染色、Bodian染色、Holtzer染色などを施行することにより、病巣の進展範囲が明瞭となった(Fig.2A-D)。各部の病理像では神経線維の走行に平行に浸潤するgemistocyticな細胞を認め、その核に異型は乏しいものの、MIB-1陽性核が殆どであった。髄鞘障害の程度は各部で異なり脳梁で最も強かった

が、同部でもBodian染色にて軸索は保持されていた (Fig.2E,F)。剖検診断はgemistocytic astrocytomaからなるGCであった。

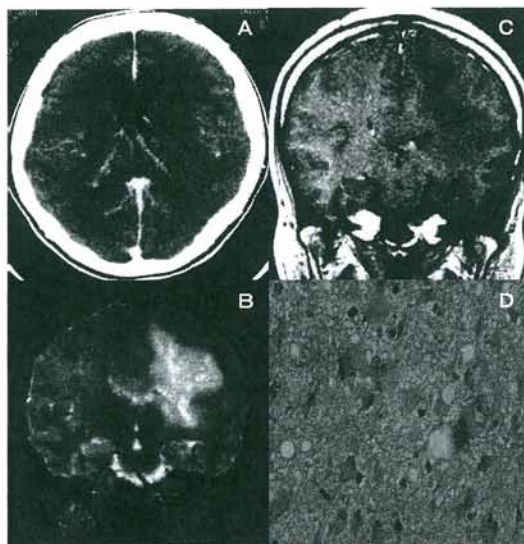


Fig.1

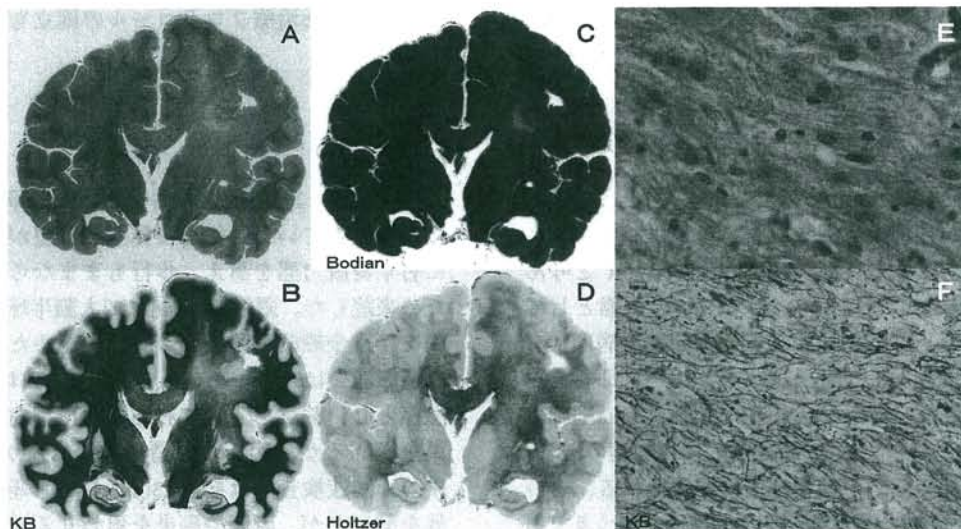


Fig.2

[症例②]

54歳男性。2ヶ月前から頭重感を自覚していた。徐々に仕事が手につかなくなり記憶障害も出現したため心配になって当院神経内科を受診した。頭部CT scanにて右側頭葉に白質の広範な低吸収域を伴う腫脹を認めた (Fig.3A)。MRIでは右側頭葉内側、基底核、右前頭葉内側、左前頭葉底部、脳幹など広範囲に進展するT2高信号域を認めた。Mass effectは殆ど認めず、造影効果も無かった (Fig.3B-D)。髄液検査では初圧は210mmH<sub>2</sub>O、軽度の蛋白上昇を認めたが、脱髄や脳炎を思わせる所見は無かった。確定診断目的に右側頭葉前半部切除を施行した。Holtzer染色ルーペ像にて

Holtzer染色ルーペ像にて白質に局限した反応性変化を認め (Fig.4A)、同部では浮腫状の白質組織に、胞体が乏しく、淡明な円形核を有するやや大型の細胞が浸潤していた。核異型、多核細胞なども認め、その殆どがMIB-1陽性核を有した (Fig.4B-D)。同細胞はmutant P53陽性核を有し、その乏しい胞体はGFAP陰性であった (Fig.4E,F)。電顕では保持された髄鞘の間隙を、乏しい胞体、突起を有する異型細胞が浸潤しており (Fig.4G)、atypical oligodendrogliomaからなるGCと診断した。術後全脳照射に加えACNU投与を行なったところT2高信号域の著明な縮小を認めた (Fig.4H)が、術後5ヶ月にて合併症にて永眠された。

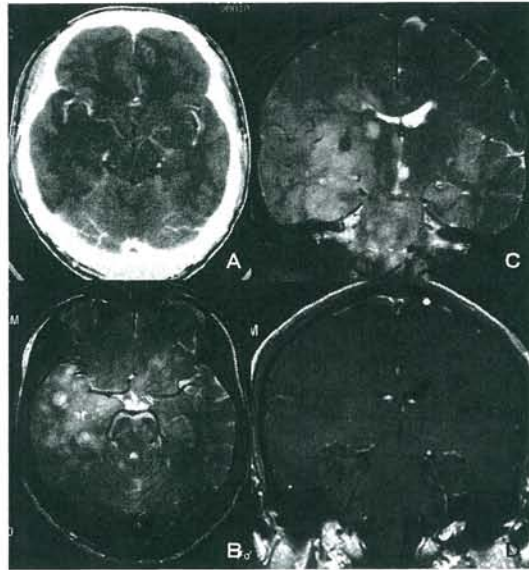


Fig.3

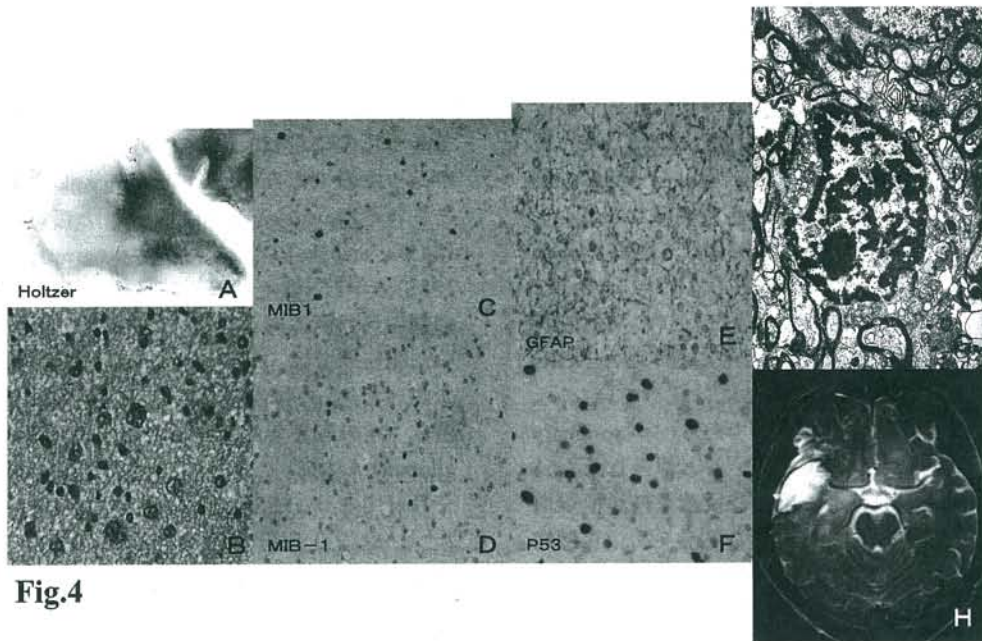


Fig.4

【画像診断のポイント】

WHO新分類の定義により、GCと画像診断を下す為には、明らかな腫瘍性病変を有さずに、少なくとも3葉以上に及ぶ両側性病変であることが必須であろう。さらに基底核や脳幹、小脳、脊髄への浸潤も認められれば、より確信をもった画像診断に繋がることとなる。つまりGCとは、ordinary glioma病態の増大機序である増殖性、浸潤性のうち、浸潤性のみが極めて強調された病態であることが推察されるのである<sup>1,11,12,17</sup>。MRIによるGC診断の決め手としてSansonら<sup>12</sup>)は①T2強調像、FLAIR像による高信号域の範囲が3葉以上、②1cm以上の造影腫瘍が無いこと③脳梁あるいは前交連の肥厚の存在をあげた。まさにWHO新分類の基準となったものである。このような明確な定義があればMRIにてGCを疑うことは可能である

うが、このような画像所見は腫瘍以外の白質病変、例えば脱髄疾患、脳炎、静脈血栓症などでも認められるものである<sup>1,5,11,12,17</sup>。その為どうしても組織診によって腫瘍細胞の存在を確認する必要性がある<sup>1,11,17</sup>。近年MR spectroscopyにてGCを評価した報告が相次いで<sup>3,6,13</sup>。それらによればGCにおいてはgliomaに特徴的なCholineの上昇やNAAの低下は必ずしも認められず、むしろNAAが上昇している報告が多い<sup>3,6,13</sup>。GCに特徴的な所見としては、glia細胞の活性上昇を意味するmyoinositol (m-Ins)の上昇があげられている<sup>3,13</sup>。WHO新分類においてはmultivoxel MRSを行なうことがbiopsyのtarget決定に有用とだけ述べているが、CholineあるいはmInsの上昇部をbiopsyすることが確実な組織診に繋がるものと思われる。

**【病理診断のポイント】**

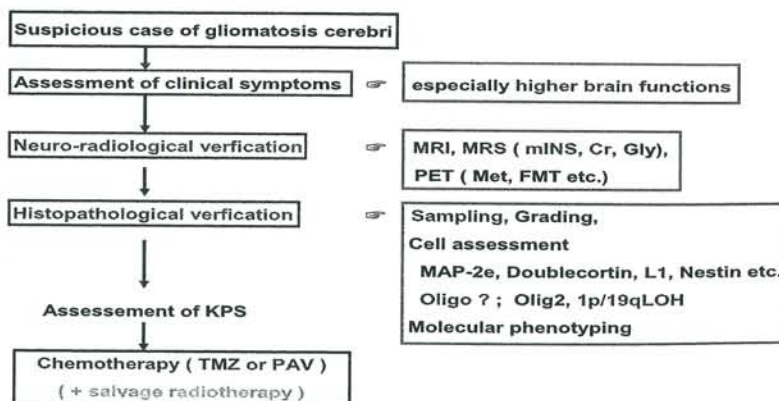
冒頭に記したScheinker and Evansの病理診断基準<sup>14)</sup>に忠実であることが重要である<sup>1)</sup>。即ち、白質中心の腫瘍を作らない浸潤性腫瘍性病変であり、髄鞘破壊があっても軸索が温存されることが基盤にある<sup>1,11,17)</sup>。これらの評価を完璧に行なうためにはstereotactic biopsyによるsampleでは困難な場合が多い。我々は可能な限り、画像上の病変を含有する脳葉の切除をするべきだと述べた<sup>1,10,11)</sup>。つまりGCの病理診断には腫瘍細胞の評価とともに、正常組織の評価も必要なのである。今回の症例呈示でKB染色による髄鞘、Bodian染色による軸索さらにHoltzer染色による正常gliaの反応性評価を加えることの意義を示した。正常神経線維間に浸潤する腫瘍細胞の評価は決して容易ではない。その核形態もelongated, fusiform, roundなど多彩であり、異型性の有無も一定しない。実際症例2で示した様なoligodendroglioma-like cellからなるGCの報告も散見されている<sup>1,2,4,12,16,17)</sup>。浸潤細胞におけるMIB-1やAgNORsによる増殖能評価を行なった上で、軸索構造の温存を確認すれば、よりGCの診断に近づけるものと考え<sup>1)</sup>。尚MIB-1 indexに関しては、WHO新分類では1%以下から30%の間と、なんとも理解し難い記載が成されている。しかし正常組織に浸潤し、反応性glia細胞も混在した組織におけるMIB-1 indexの客観的な算出は極めて困難であろう<sup>1,10,17)</sup>。それ故、著者らはAgNORsによる細胞1個あたりの増殖能評価が有用と考えている。しかしGCに対するAgNORsの報告はHaraらの2例報告<sup>7)</sup>以外には認めていない。近年、Suzukiら<sup>15)</sup>が細胞接着因子であるL1が、ordinary gliomaに比しGCに多く発現していると報告した。L1は発生時の神経細胞遊走に重要な役割を持つ糖蛋白であり、L1がGCの浸潤能に重要な関与を持つ可能性が示唆された。Suzukiら<sup>15)</sup>はL1の機能を制御することがGCの治療に繋がる可能性までも述べている。

**【治療について】**

WHO旧分類では極めて予後不良であり、1年、2年、3年生存率はそれぞれ48%、37%、27%とglioblastomaに近いデータが記載された。予後関連因子はMIB-1値のみを記載している。しかし新分類ではあえてデータを示さず、年齢、KPS、組織像、特にgradeとsubtype (oligodendrogliomaを意識している)が予後因子として重要と述べるに留めている。MIB-1に関する記載が除去されているのは、その評価が困難なことに起因するのであろう<sup>1,10,17)</sup>。多くの報告が極めて不良な予後を論じているのであるが<sup>1,16,17)</sup>、近年の報告に補助療法への感受性が高く、比較的良好な予後が得られたものが散見される<sup>6,8,12,16)</sup>。296例もの文献例を総括した報告<sup>16)</sup>ではGCのoverall survival(OS)は14.5ヶ月であった。予後因子毎の検討では、KPSの80以上と以下で、OSが27ヶ月と9ヶ月、grade2と4では20ヶ月と8.5ヶ月、と有意差があったが、放射線照射の有無に有意差は無く、化学療法追加がOSを伸ばす傾向が認められていた<sup>16)</sup>。最も注目されるのはastrocytic tumorとoligodendroglial tumorの差であり、前者では11ヶ月であったのに対し、後者では36ヶ月と著明な有意差があったのである<sup>16)</sup>。更にordinary gliomaで標準治療とされるTemozolomide(TMZ)に関しては、response rateは45%、median TTP 13ヶ月、1年progression free survival (PFS)、2年PFSはそれぞれ55%、23%との報告がある<sup>8)</sup>。63例の自験例に対してPCVとTMZをfirst lineとして用いた報告<sup>12)</sup>では、両者のresponse rateに有意差は認めなかった。この報告では年齢、組織grade、KPSなどにPFS、OSの有意差は無かったが、やはりoligodendrogliomaからなるGCではPFS、OSともに有意差を持って良好であり、PFSが21.2ヶ月、OSが33.9ヶ月であった<sup>12)</sup>。やはり十分な組織採取による1p, 19qLOHやMGMTのmethylation statusの検索などをGCにおいても施行し、化学療法感受性の評価を加えることがGCの治療の上でも重要と思われる。

**Table 1**

Proposed algorithm for management of gliomatosis cerebri



【今後の展望】

近年の報告から著者らが注目しているのは、診断面ではMR spectroscopyによるm-Insをtargetとしたchemical shift imaging、L1やIntegrinをマーカーとしたin vivo imaging技術の応用、oligodendrogliomaからなるGCの的確な抽出(病理組織像と遺伝子変異から)、治療面では化学療法感受性の評価、TMZの投与protocolの確立などである。実際に現在我々が考えているGCの診断から治療へのアルゴリズムをTable 1に示した。WHO新分類によりGC病態の診断が確立されても、GCがorphan diseaseであることに変わりはない。今こそ疑い無くGCと診断した症例を用い、治療に関する多施設共同研究を展開してゆく時期に来ているのではないだろうか。

【文献】

- 1) Akimoto J, Nishioka H, Miki T et al : Clinical diagnosis of gliomatosis cerebri. Brain Tumor Pathology 21, 87-95, 2004.
- 2) Balko MG, Brisard KS, Samaha FJ : Oligodendroglioma gliomatosis cerebri. Br J Neurosurg 10, 103-107, 1996.
- 3) Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R et al : MR spectroscopy in gliomatosis cerebri. Am J Neuroradiol 21, 375-380, 2000.
- 4) Benjelloun A, Delavelle J, Lazeyras F et al : Possible efficacy of temozolomide in a patient with gliomatosis cerebri. Neurol 57, 1932-1933.
- 5) Essig M, Schlemmer HP, Tronnier V et al : Fluid-attenuated inversion recovery MR imaging of gliomatosis cerebri. Eur Radiol 11, 303-308, 2001.
- 6) Galanaud D, Chinot O, Nicoli F et al : Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. J Neurosurg 98, 269-276, 2003.
- 7) Hara A, Sakai N, Yamada H et al : Assessment of proliferative potential in gliomatosis cerebri. J Neurol 238, 80-82, 1991.
- 8) Levin N, Gomori JM, Siegal T : Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri. Neurol 63, 354-356, 2004.
- 9) Nevin S : Gliomatosis cerebri. Brain 61, 170-191, 1938.
- 10) Nishioka H, Ito H, Miki T et al : Difficulties in the antemortem diagnosis of gliomatosis cerebri. Br J Neurosurg 10, 103-107, 1996.
- 11) Peretti-Viton P, Brunel H, Chinot O et al : Histological and MR correlation in gliomatosis cerebri. J Neurooncol 59, 249-259, 2002.
- 12) Sanson M, Caralat-Carel S, Taillibert M et al : Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. Neurol 63, 270-275, 2004.
- 13) Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM et al : Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri : Case report of elevated myoinositol with normal choline levels. Am J Neuroradiol 24, 946-951, 2003.
- 14) Scheinker IM, Evans JP : Diffuse cerebral glioblastomatosis. J Neuropathol Exp Neurol 2, 178-189, 1943.
- 15) Suzuki T, Izumoto S, Fujimoto Y et al : Clinicopathological study of cellular proliferation and invasion in gliomatosis cerebri : important role of neural cell adhesion molecule L1 in tumour invasion. J Clin Pathol 58, 166-171, 2005.
- 16) Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F et al : Gliomatosis cerebri : a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. J NeuroOncol 76, 201-205, 2006.
- 17) Vates GE, Chang S, Lamborn KR et al : Gliomatosis cerebri. A review of 22 cases. Neurosurg 53, 261-271, 2003.

# Low-grade gliomaの治療方針 ～ Radiation群の選別基準と成績～

Treatment strategy for low-grade gliomas  
～ selection criteria for radiation therapy and prognosis～

東京女子医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、  
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<sup>2)</sup>

篠原 千恵<sup>1)</sup>、村垣 善浩<sup>1,2)</sup>、丸山 隆志<sup>1)</sup>、及川 光照<sup>1,2)</sup>、  
久保田 有一<sup>1)</sup>、久保 長生<sup>1)</sup>、伊関 洋<sup>1,2)</sup>、高倉 公朋<sup>2)</sup>、堀 智勝<sup>1)</sup>

## 【はじめに】

WHO grade III/IVの悪性神経膠腫においては、手術後に放射線療法を施行することにより、primary end-point、特にoverall survival timeを改善するというevidenceが豊富にあり<sup>1,2)</sup>、放射線療法の適応に悩む機会はさほどなくなってきたと考えられている。しかしながら、WHO grade II、すなわちlow-grade gliomaに対しての放射線療法の適応に関しては、未だに十分なevidenceもなく、各施設で個々の症例に対応しているのが実情ではないかと思われる。

我々の施設では従来より、grade II gliomaの放射線療法の適応につき、摘出率とMIB-1をもとにしたcriteriaに沿った治療法の選択をしてきた。以上の方針に基づき、2000年より現在までの当院におけるgrade II gliomaの治療成績につき検討し、初発grade II gliomaの初期治療における放射線治療の必要性和有用性について考察した。

## 【対象および方法】

2000年より2006年6月に当科で手術を行った初発grade II glioma 57症例のうち、テント上病変、年齢16-65歳、術前KPS60以上の条件をみたす55例が対象である。詳細はTable 1に示す。

術後の放射線治療に関しては原則として以下のcriteriaに従って個々の症例ごとに検討する。まず、腫瘍の摘出率が全摘出あるいはそれに準ずる範囲であり、さらに、摘出組織のMIB-1が5%未満の場合、放射線治療を推奨しない。明らかな残存腫瘍がある場合、MIB-1が5%以上の場合、またはその両者の場合、放射線治療を推奨する。この検討結果に基づき、個々の症例ごとに説明を行い、最終的には患者の選択と同意に基づいて群分けする。

この結果、初期治療として放射線治療を行った症例群が20例(early-RT group)、初期治療に放射線を行

わなかった症例群が35例(no-RT group)となった。併用化学療法は、2004年まではACNUを基本とした治療、2005年よりは、1p19q LOHを認めた症例を中心にPAV療法が加わった<sup>4)</sup>。No-RT groupに属していた症例も、再発時には放射線療法を施行している。

初回手術日を起算日としてKaplan-Meier生存率曲線にて生存率を算出、primary end-pointとして、全生存期間(overall survival: OS)、非再発生存期間(progression-free survival: PFS)を求めた。2群間の生存率の比較はMann-WhitneyのU検定で行った。

## 【結果】

5年OSは、early-RT groupで72.2%、no-RT groupで100%で、 $p=0.61$ であり、有意差を認めなかった(Fig. 1)。5年PFSは、early-RT groupで83.3%、no-RT groupで80.3%で、 $p=0.93$ であり、有意差を認めなかった(Fig. 2)。

## 【考察】

Van den Bentらは最近、randomized studyとして314例のgrade II glioma患者を2群にわけ、一方には初回手術後早期の放射線療法を施し(early-RT group)、もう一方は初期の放射線療法はおこなわず(no-RT group;ただし再発時には放射線療法を施行)、2群を比較検討した結果、両者にoverall survivalの違いはないが、early-RT groupの方がprogression-free survivalが長かったため、low grade gliomaの初期治療に放射線療法を行うことは、progression-free survivalを延長し、quality of lifeを改善するために有用であると結論付けている<sup>3)</sup>。

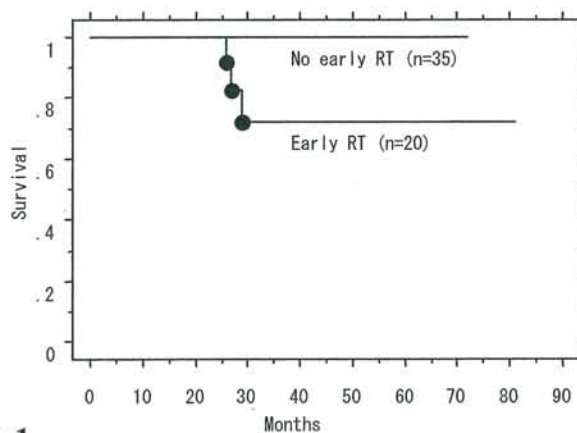
しかしながら、実際には脳腫瘍の病理学的gradingはしばしば不鮮明であり、かつ、病理学的診断と臨床所見が一致しないことも往々にしてある。従って、従来のWHOのcriteriaでgrade IIと診断された症例の個々の臨床経過を追っていくと、その予後にはかなりのばらつきが存在する。従って、grade IIの症例群をす

**Table 1**

Characteristics of the patients in no early RT and early RT groups.

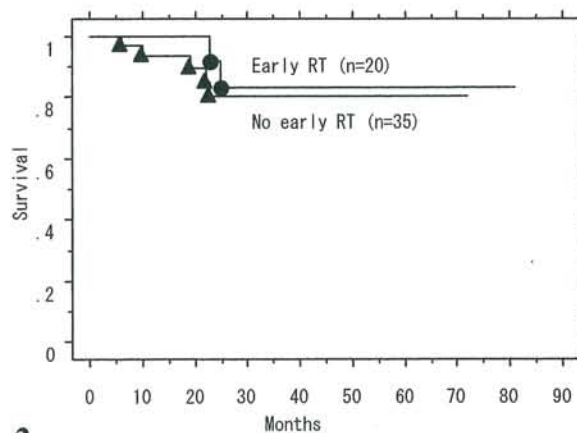
	No early RT	Early RT
Number of cases	35	20
Sex		
Male	15	7
Female	20	13
Age		
Median (range)	36.4(17-65)	40.1 (24-54)
<30	12 (34%)	1 (5%)
>50	8 (23%)	5 (25%)
WHO PS		
0	34 (97%)	15 (75%)
1	1 (3%)	3 (25%)
2	0 (0%)	1 (5%)
unknown	0 (0%)	1 (5%)
Extent of resection		
Biopsy or <50%	4 (11%)	3 (15%)
50-89%	6 (17%)	3 (15%)
>90%	25 (72%)	14 (70%)
Histology		
Astrocytoma	17 (49%)	5 (25%)
Oligodendroglioma	5 (14%)	0 (0%)
Mixed oligoastrocytoma	12 (34%)	15 (75%)
PXA	1 (3%)	0 (0%)

PXA=pleomorphic xanthoastrocytoma



**Fig.1**

Overall survival of no early RT versus early RT groups.



**Fig.2**

Progression-free survival of no early RT versus early RT groups.

べて同一に考えて放射線療法の検討をすることは臨床上、抵抗のある方法と考えられる。

今回我々は、摘出率とMIB-1 indexの組み合わせを、放射線治療推奨のcriteriaとして採用し、検討した。結果として、有意差は認められないまでもno-RT groupは100%の5年OSを保っており、また、PFSにはearly-RT groupとほとんど差が認められなかった。このことは、このcriteriaに沿って放射線治療の適応を検討することにより、不必要な放射線照射を回避し、かつ、照射が必要な症例の予後を改善することができたことを示唆すると考えられる。従って、摘出率とMIB-1 indexの組み合わせは、個々の症例に対するテーラーメイドな放射線治療のcriteriaとして提唱できる可能性があると考えられた。

#### 【まとめ】

初発 Grade II glioma に対する放射線治療の適応を、摘出率とMIB-1 indexの組み合わせにより分類して検討した。

全摘出あるいはそれに準ずる摘出、かつMIB-1 5%未満は初期治療に放射線照射を行わなかった (no-RT group)。

残存腫瘍あり、MIB-15%以上、またはその両方の場合、初期治療に放射線照射を行った (early-RT group)。

No-RT groupでは5年生存率100%であり、かつ、非再発生存期間もearly RT groupとほぼ同様であった。

摘出率とMIB-1 indexの組み合わせは、Grade II glioma に対する放射線治療の適応基準として採用できる可能性が示唆された。

#### 【文献】

- 1) Curran WJ Jr SC, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE : Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85 : 704-710, 1993.
- 2) Fine HA DK, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP : Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. Cancer 71, 1993.
- 3) van den Bent MJ AD, de Witte O, Ben Hassel M, Schraub S, Hoang-Xuan K, Malmstrom PO, Collette L, Pierart M, Mirimanoff R, Karim AB ; EORTC Radiotherapy and Brain Tumor Groups and the UK Medical Research Council : Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults : the EORTC 22845 randomised trial. Lancet 366 : 989-990, 2005.

- 4) van den Bent MJ CA, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, Frenay M, Tijssen CC, Grisold W, Sipos L, Haaxma-Reiche H, Kros JM, van Kouwenhoven MC, Vecht CJ, Allgeier A, Lacombe D, Gorlia T : Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas : a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 24 : 2689-2690, 2006.



# 外来フェロン投与を行っている glioblastoma症例の治療成績

Treatment outcome of ambulant interferon chemotherapy for glioblastoma

北里大学医学部 脳神経外科

宇津木 聡、岡 秀宏、宮島 良輝、近藤 宏治、清水 暁、鈴木 祥生、藤井 清孝

Key words : ambulant chemotherapy, glioblastoma, interferon, quality of life, radiotherapy

## 【はじめに】

Glioblastomaはいまだ長期生存が得られない腫瘍のひとつであり、積極的な化学療法が必要である半面、QOL (quality of life) に考慮した治療が必要である。この腫瘍の罹患者のQOLに考慮し、各地で外来での化学療法が行われるようになり、仕事をしながら化学療法を行えるようになってきている<sup>5,10)</sup>。しかし、この外来での化学療法は、肺、消化器、乳腺、婦人科疾患に対するものがほとんどであり、脳腫瘍での報告は少ない<sup>8)</sup>。

我々の施設では2003年4月に外来化学療法センターが開設されたのをきっかけとし、glioblastoma症例に対しても可能な限り外来での化学療法を行い、術前と同様の生活を維持できるようにしてきた。

今回、我々は当施設におけるglioblastomaの外来化学療法センターを利用した治療成績とその利点について検討を行った。

## 【対象・方法】

2003年から2006年3月までに当科で診断が行われた大脳半球発生のglioblastoma 24例を対象とした。年齢は21歳から73歳(平均54.1歳)、性別は男性12例、女性12例であった。経過観察期間は2ヶ月から33ヶ月(平均42.8ヶ月)であった。

全例、局所線量として60Gyの放射線療法を施行され、化学療法はIAV療法(Interferon $\beta$   $6 \times 10^6$  IU/day  $\times$  3 days/week  $\times$  6 weeks、ACNU 100mg/m<sup>2</sup> on day 2、Vincristin 1g/m<sup>2</sup> on days 1 and 2)もしくはIPE療法(Interferon $\beta$   $6 \times 10^6$  IU/day  $\times$  3 days/week  $\times$  6 weeks、Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> on days 1-5、Etoposide 60mg/m<sup>2</sup> on days 1-5)の2クール以上の施行を基本とした。退院後はInterferon $\beta$   $6 \times 10^6$  IU/dayを週一回継続した。この退院後のInterferon $\beta$ の継続投与が行われた群をgroup A、行われなかった群を

group Bとし、2群間での予後の違いについても検討を行った。生存曲線はKaplan-Meier法を用い、有意差検定はLog-rank testで行った。

## 【結果】

Group Aとgroup Bはそれぞれ10例と14例であり、年齢、男女比に両群間に差はなかったが、group A、group B間では、median overall survival time、median progression-free time、1年、2年生存率、摘出率、再手術の数には有意な差がみられた(Table 1)。それぞれの群間でoverall survival time、progression-free timeはそれぞれ、Log-rank testで $p=0.001$ 、 $p=0.01$ の有意差があった(Fig. 1, 2)。両群を合わせた24例の検討では、median overall survival time、median progression-free time、1年、2年生存率はそれぞれ、16.7ヶ月、9.8ヶ月、54.2%、27.5%であった(Table 1)。

## 【症例提示】

33歳、女性。2004年4月言葉がしゃべりづらいことを主訴に来院。頭部MRIで右前頭葉にGd-DTPAでリング状の増強効果のある腫瘍陰影を認めた。また左右の前頭葉に、連続性のないT2WIでhigh intense lesionを認めた(Fig. 3)。Wada testを施行し、右に言語中枢があることを確認後、右前頭葉のリング状の増強効果のある腫瘍性病変に対し、4月19日覚醒下手術を施行した。腫瘍下方を切除していくと保続がみられ、言語野が近いと判断し下方の腫瘍は残す事とした。術後、両側前頭葉を含め60Gyの放射線照射と化学療法としてIAV療法を2コース施行したが、8月に施行した頭部MRIで左前頭葉にGd-DTPAで増強効果のある腫瘍陰影を認めたため、9月22日、左前頭葉腫瘍に対し開頭腫瘍摘出術を施行した。術後外来にてACNU 100 mg/m<sup>2</sup>の単独投与を2回行ったが、National Cancer

Institute-Common Toxicity Criteriaで白血球数、好中球数、血小板数がそれぞれgrade 4のtoxicityをきたしたため、ACNUの投与は2回で中止としInterferon  $\beta$   $6 \times 10^6$  IU/dayの週一回投与を継続した。画像上右前頭葉

の残存腫瘍の大きさに変化はなく、2007年4月現在、Interferon  $\beta$   $6 \times 10^6$  IU/dayの週一回投与を継続している (Fig.4)。

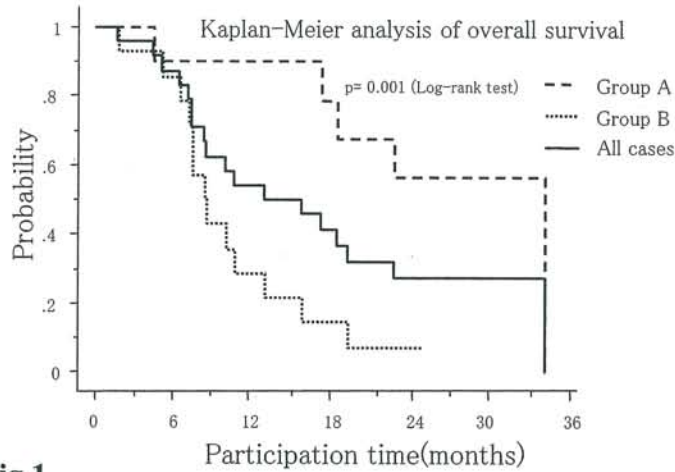


Fig.1

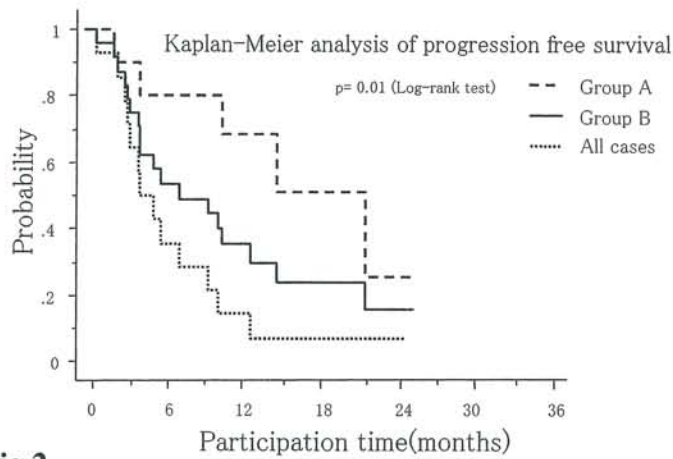


Fig.2

Table 1

	Group A (n=10)	Group B (n=14)	Total (n=24)
Mean age (years)	50.3	55.8	54
Male:Female	4:6	8:6	12:12
Median overall survival (months)	25.3	9.6	16.7
1-years survival rate(%)	90.0	28.6	54.2
2-years survival rate(%)	56.3	7.1	27.5
Median progression free survival (months)	15.0	5.9	9.8
Total removal	7/10	3/14	10/24
Reoperation	4/10	0/14	4/10

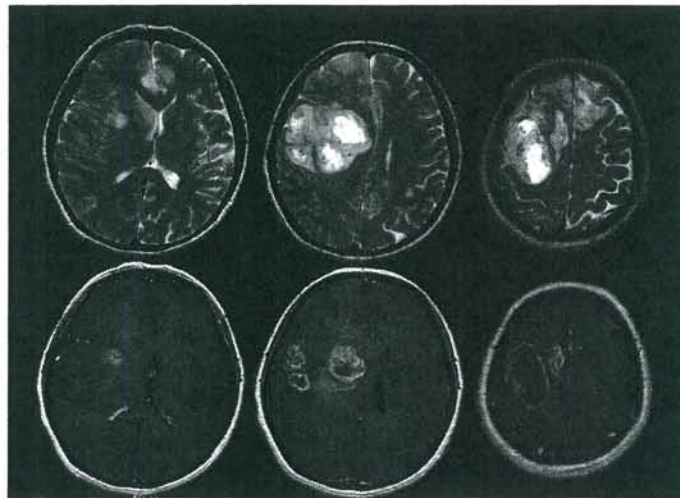


Fig.3

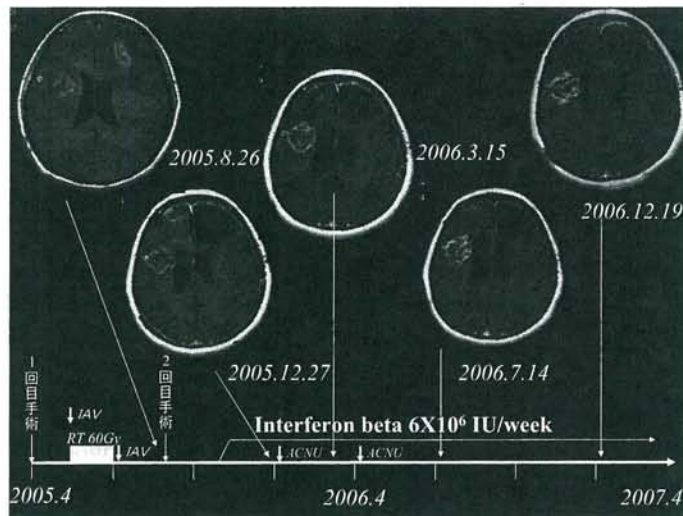


Fig.4

**【考 察】**

Interferon  $\beta$  の抗腫瘍効果としては、放射線の感受性の増強効果<sup>1)</sup>、apoptosis の誘導促進による細胞死<sup>6)</sup>、細胞増殖抑制<sup>12)</sup>などの直接作用と免疫細胞の活性化<sup>7)</sup>、血管新生の抑制効果<sup>4)</sup>などの間接作用があるといわれている。Glioblastoma に対する interferon の有効性の報告も多いが<sup>3,13)</sup>、初期治療後は adjuvant therapy としての他剤との併用での報告はあるものの<sup>2,13)</sup>、interferon  $\beta$  単独長期投与の治療成績の報告はない。我々の症例から、腫瘍が残存しているにもかかわらず、interferon  $\beta 6 \times 10^6$  IU/day の週一回投与を継続したことで腫瘍の増大抑制が可能であった事から (Fig.4)、細胞増殖抑制<sup>12)</sup> や免疫細胞の活性化<sup>7)</sup> などの間接作用が主に関与したと考えられる。

また、我々の結果では、adjuvant therapy としての interferon  $\beta$  投与を行った症例では、行わなかった症例に比べ有意に転帰が良い。しかし、interferon  $\beta$  の投与を行わなかった症例は、腫瘍の切除が十分でなかった症例が多く、また、腫瘍の進行が早く初期治療としての放射線治療の効果が十分でない症例が多く含まれている。このことから、この2群間の単純比較により adjuvant therapy としての interferon  $\beta$  投与が有効であるとはいえない。しかし、glioblastoma 症例で98%以上の摘出が行われ、術後に放射線治療が施行された症例での median survival が13ヶ月であると報告されており<sup>9)</sup>、この成績と比較すると、interferon  $\beta$  投与群の治療成績は良く、interferon  $\beta$  投与

群での腫瘍全摘出が行われた症例が7/10であることを考慮するとinterferon beta投与が有効であるといえる。

最近、大規模なglioblastomaの治療成績の報告としては、テモゾラミドの報告がある<sup>11)</sup>。この報告によると、テモゾラミドの投与と放射線治療を行う事で1年生存率、2年生存率がそれぞれ、61.1%、26.5%である。glioblastomaの年齢や腫瘍発生部位、腫瘍摘出率などを同一にできないため、治療成績を単純比較はできない。しかし、我々の一施設の一定期間の連続したglioblastomaの治療成績として、1年生存率、2年生存率がそれぞれ、54.2%、27.5%であることは、adjuvant therapyとしてのinterferon betaの投与は、テモゾラミドと同等以上の効果が期待できるといえる。

【結語】

glioblastoma症例に対し、術後60Gyの放射線療法と化学療法としてIAV療法を行い、引き続き外来にてinterferon  $\beta 6 \times 10^6$  IU/dayの週一回単独投与を行う方法は有効であり、実際に外来にてinterferon  $\beta 6 \times 10^6$  IU/dayの週一回単独投与を行え得た場合の1年生存率、2年生存率はそれぞれ90.0%、56.3%であった。

【謝辞】

本研究の一部は厚生労働省科学研究助成(16790830、19591700)、(独)日本学術振興会藤田記念医学研究振興基金研究助成事業の援助を得た。

【文献】

- 1) Angioli R, Sevin BU, Perras JP, Untch M, Koechli OR, Nguyen HN, Steren A, Schwade JG, Villani C, Averette HE : In vitro potentiation of radiation cytotoxicity by recombinant interferons in cervical cancer cell lines. *Cancer* 71 : 3717-3725, 1993
- 2) Aoki T, Takahashi JA, Ueba T, Oya N, Hiraoka M, Matsui K, Fukui T, Nakashima Y, Ishikawa M, Hashimoto N : Phase II study of nimustine, carboplatin, vincristine, and interferon-beta with radiotherapy for glioblastoma multiforme : experience of the Kyoto Neuro-Oncology Group. *J Neurosurg* 105 : 385-391, 2006
- 3) Hatano N, Wakabayashi T, Kajita Y, Mizuno M, Ohno T, Nakayashiki N, Takemura A, Yoshida J : Efficacy of post operative adjuvant therapy with human interferon beta, MCNU and radiation (IMR) for malignant glioma : comparison among three protocols. *Acta Neurochir (Wien)* 142 : 633-639, 2000
- 4) Hong YK, Chung DS, Joe YA, Yang YJ, Kim KM, Park YS, Yung WK, Kang JK : Efficient inhibition of in vivo human malignant glioma growth and angiogenesis by interferon-beta treatment at early stage of tumor development. *Clin Cancer Res* 6 : 3354-3360, 2000
- 5) 上坊敏子 : 癌と化学療法33 Suppl II : 369-371, 2006
- 6) Kaynor C, Xin M, Wakefield J, Barsoum J, Qin XQ : Direct evidence that IFN-beta functions as a tumor-suppressor protein. *J Interferon Cytokine Res* 22 : 1089-1098, 2002
- 7) Kito T, Kuroda E, Yokota A, Yamashita U : Enhancement of macrophage cytotoxicity against murine gliomas by interferon beta : increase in nitric oxide production in response to glioma-derived soluble factors. *J Neurosurg* 97 : 619-626, 2002
- 8) 蔵並勝, 金井督之, 原英則, 宇津木聡, 宮崎浩二, 増田典幸, 番匠章子, 木村和美 : 北里大学病院の外来化学療法. *癌と化学療法* 32 : 1494-1495, 2005
- 9) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95 : 190-198, 2001
- 10) 佐藤武郎, 國場幸均, 小澤平太, 旗手和彦, 中村隆俊, 小野里航, 井原厚, 渡邊昌彦 : 切除不能・再発大腸癌に対する外来化学療法の実際 : 癌と化学療法 33 Suppl II : 257-259, 2006
- 11) Stupp R et al : *N Eng J Med* 352 : 987-996, 2005
- 12) Vitale G, de Herder WW, van Koetsveld PM, Waaijers M, Schoordijk W, Croze E, Colao A, Lamberts SW, Hofland LJ : IFN-beta is a highly potent inhibitor of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cell growth in vitro. *Cancer Res* 66 : 554-562, 2006
- 13) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Fukaya C, Yamamoto T : Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *J Neurooncol* 72 : 57-62, 2005

## 初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用PAV変法療法

Modified PAV (mPAV) therapy for newly-diagnosed malignant gliomas

杏林大学 脳神経外科

小林 啓一、永根 基雄、塩川 芳昭

## 【はじめに】

悪性神経膠腫に対して、術後放射線療法にニトロソウレアを併用することで、有意に生存期間の延長をみることが報告されているが、その効果は僅かである<sup>1)</sup>。国内ではACNU(ニドラン®)が悪性神経膠腫に対する標準的治療薬として1980年代より使用されてきた<sup>2)</sup>。ACNUをはじめとしたニトロソウレア剤に対する神経膠腫の薬剤感受性は腫瘍細胞のO<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の発現と相関があり、MGMTの枯渇化によるニトロソウレア感受性化の試みもなされている<sup>3,4)</sup>。BrandesらはMGMTを枯渇化させることを目的に塩酸プロカルバジン(PCZ)を先行投与後、BCNUとvincristine (VCR)を併用投与し、生存期間の延長を報告した<sup>5)</sup>。今回我々は、初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用化学療法として塩酸プロカルバジン(PCZ)の先行投与を基本とした短縮型PAV変法療法(mPAV療法)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】

2005年7月から杏林大学医学部附属病院で治療を行った。初発anaplastic astrocytoma(AA)2例、glio-

blastoma (GBM) 7例の計9例を対象とした。年齢は23~57歳(平均46.2歳)、男性6人、女性3人であった。初期治療として全例60Gy局所分割照射施行が行われた。mPAV療法の全日程は5日間コースであり、放射線療法開始と同時に開始され、治療1日目から5日目まで連続5日間PCZを100mg/m<sup>2</sup>/dayの経口投与、加えて5日目にACNU 80mg/m<sup>2</sup>、VCR 1.4mg/m<sup>2</sup>を静注し、原則PAV療法による骨髄抑制のnadirを過ぎる約6~8週間間隔で可及的に繰り返し、目標3コース以上として施行した。

治療効果判定は臨床症状と造影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complete response (CR)、腫瘍体積の前比-50%未満の場合partial response (PR)、-50から+25%未満の場合stable disease (SD)、+25%異常の場合はprogressive disease (PD)と評価した。

## 【結果】

mPAV療法を施行した9症例の年齢、性別、病理診断、mPAV療法の治療コース数、本療法の反応、無増大期間(TTP)、転帰、全生存期間につきTable 1に示した。

No	Age	Sex	Pathology	No. of PAV	Response	TTP (Day)	Outcome	Survival-period (Day)
1	53	M	AA	2	SD	96	A	626+
2	39	M	AA	6	SD	585	A	592+
3	54	M	GBM	1	PD	73	D	600
4	57	M	GBM	3	SD	193	D	275
5	40	F	GBM	4	NA	200	A	415+
6	23	M	GBM	2	PD	61	D	306
7	48	F	GBM	2	SD	95	A	245+
8	47	F	GBM	1	NA	105	A	152+
9	55	M	GBM	1	NA	124	A	133+

AA: anaplastic astrocytoma, GBM: glioblastoma, SD: stable disease, PD: progressive disease, NA: not applicable, D: dead, A: alive, TTP: time to tumor progression

Table 1

Summary of cases with newly-diagnosed AA and GBM treated with mPAV therapy.

投与開始時のmedianKPSは90(50-100)、初回手術摘出は全摘出3例、部分摘出6例であった。9症例でmPAV療法は延べ22コース行われた。初回コースの治療効果は、SD 4例、PD 2例、評価病変なし(NED)3例であった。中間投与コース数は2(1-6)、奏効率(CR+PR)0%、増殖抑制効果(CR+PR+SD)は67%、中間無増大期間は3.4ヶ月(GBMに限っては6.35ヶ月)、MSTは19.7ヶ月(GBM:10.1)であった(Table 2)。

有意な予後因子は検出されなかったが、前頭葉病変で生存期間が長い傾向があった。有害事象はGrade 3以上の血液有害事象(好中球、血小板)が各33%で毒性の回復に時間を要し、75%に減量が必要となった症例が2例(22%)あった。Grade 2,3の肝機能障害が各

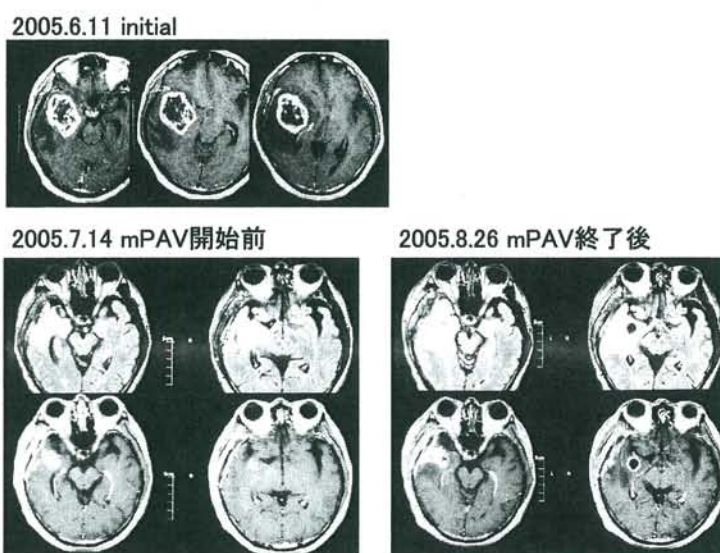
22%、33%、であり、塩酸プロカルバジンによると思われるGrade 2のアレルギー反応が22%(症例1,8)に認められ、アレルギー反応を示した2例は中止を余儀なくされた(Table 2)。

症例として本療法無効例を提示する。患者は54歳男性で右側頭葉を首座とするglioblastomaに対し、他院にて開頭腫瘍部分摘出術が施行された。その後当院へ放射線・化学療法目的で転院となった。翌月の7月20日から8月30日まで局所放射線療法60Gyが施行された。併用化学療法として、mPAV療法が7月19日から24日まで施行された。残存腫瘍は放射線療法中にも拡大傾向を示し、PDと評価されたため、mPAV療法の2コース目は中止となった(Fig.1)。

### Adverse Events

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
WBC count	1	3	3	
Neutrophils	2	2	1	2
Platelets	1	1	2	1
Hemoglobin	6	1		
Elevated transaminase	2	2	3	
Nausea	1	2		
Vomiting	1	1	1	
Fatigue	1	1		
Constipation		1		
Epilepsy		1	2	
Diarrhea		1		
Anorexia	1	1		
Allergic skin reaction		2		

**Table 2**  
mPAV療法に伴う有害事象例数(9症例中)



**Fig.1**  
Case 3: 54 year-old male: right temporal GBM.  
(Upper) Axial views of gadolinium-enhanced (Gd) magnetic resonance image (MRI) at initial diagnosis.  
(Lower left) FLAIR and Gd-MRI before mPAV therapy.  
(Lower right) After mPAV therapy, the lesion progressed.

## 【考察】

本邦におけるニトロソウレア剤のACNUを基本とした術後放射線併用化学療法の臨床試験は1986年に高倉らによって報告されている<sup>2)</sup>。結果は有意な生存期間の延長効果は認められなかったものの、腫瘍縮小率が放射線照射単独群と比べて優れていたことから、初発悪性神経膠腫の術後治療には放射線照射とACNUを併用する方法が、標準的治療として広く行われていた。BCNUを含めたニトロソウレア剤による放射線・化学療法の効果はcontroversialで、Medical Research Councilによるmeta-analysisによって僅かながらの有意差 (Hazard ratio 0.85 ; 95%信頼区間0.78-0.92) が認められたに過ぎない<sup>1)</sup>。

ニトロソウレア剤が無効である原因の一つに薬剤耐性機序が指摘されている。その主因としてMGMTの発現の関連性が考えられている<sup>3)</sup>。我々はMGMTの蛋白発現が高い症例において、ACNUをcarboplatin (CBDCA) に代替した個別化療法を以前に報告した<sup>6,7)</sup>。Brandesらは手術・放射線治療後に再発したGBM 58例に対し、PCV療法の変法で、PCZ+BCNU+VCRによるPBV療法の第II相臨床試験を施行した<sup>5)</sup>。われわれのmPAV療法と同様、PCZを5日間連日服用し、BCNUをday 3,4,5と最後の3日間併用するレジメンであり、PCZを先行投与することでMGMTの枯渇化を計り、その上でBCNUを投与することでBCNUの治療効果を促進することを目的としたものである。その結果は、CR 10.3%、PR 19%、SD 29.3%で中間無増大期間 (median TTP) は4.8ヶ月と比較的良好な治療結果が示された。一方、今回の我々の症例では、手術・放射線療法後の再発AA, GBMを対象として、CR/PRは認められず、SD 33.3%、median TTPが3.4ヶ月、中間生存期間は全体で19.7ヶ月、GBM症例に限ると10.1ヶ月と満足のいく結果は得られなかった。症例数も少なく、単純に比較することは出来ないが、PCZ 5日間投与によるMGMT枯渇効果が不十分である可能性も考えられ、今後の検討が必要である。臨床上の因子には、予後を規定する有意な因子は認められなかったが、既に予後良好な因子として報告されている前頭葉病変で比較的前後が良い (P=0.063) 傾向がみられた。

有害事象としては grade 3以上の血液毒性 (好中球減少、血小板減少) を33%に認め、更にその回復に時間を要した (Table 2) ほか、肝機能障害、消化器症状などを認めた。前述のBrandesらの報告では grade 3以上の血液毒性は好中球減少が13.8%、血小板減少が29.2%、肝機能障害5.2%であり<sup>5)</sup>、本法の方がやや好中球減少の頻度が高い傾向がみられた。血液毒性を含めた有害事象からの回復に時間を要する点は、もともと病巣の進行が速いGBMにおいては不利であり、放射線と併用した初期療法後の維持療法を行う上で、開始が遅延する場合は認められた。MGMTの発現と耐性

については、摘出検体を入手できた4症例では解析不能であった。以上、悪性神経膠腫の術後初期療法として本法を行うことは治療効果、血液毒性の観点からみても、現状では有効性が証明できなかった。

## 【結論】

初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用のmPAV療法を9症例に施行し、治療効果および副作用につき検討した。本療法は、施行した症例群においては腫瘍縮小効果に乏しく、生存期間延長効果も不十分であった。一方で grade 3,4の血液学的有害事象もみられ、回復にも時間を要した。進行の速いGBMなど悪性神経膠腫に対する初期補助療法としては、mPAV療法の有効性は明らかではない。今後新規抗癌剤のtemozolomideを基盤とした単独或いは他剤との併用療法の効果を検討することが必要と考えられる。

## 【文献】

- 1) Stewart LA. Glioma meta-analysis Trialists Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomized trials. *Lancet* 359: 1011-1018, 2002.
- 2) Takakura K., et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant gliomas. *J Neurosurg* 64: 53-57, 1986.
- 3) Nagane M., et al.: Expression of O6-methylguanine-DNA Methyltransferase and Chloroethylnitrosourea Resistance of Human Brain Tumors. *Jpn J Clin Oncol* 22: 143-149, 1992.
- 4) Nagane M., et al.: Application of antisense RNA complementary to O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) cDNA for the therapy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 41 (2): 434-441, 1997.
- 5) Brandes AA., et al.: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58 (12): 1759-1764, 2002.
- 6) Nagane M., et al.: Treatment strategy of malignant glioma in the Kyorin University Hospital (in Japanese). *Neuro-Oncology (Tokyo)* 12 (2): 51-58, 2002.
- 7) 永根基雄、山口竜一、水谷 徹、三木啓全、伊藤宣行、伊東聡行、塩川芳昭、齋藤 勇、薬剤耐性関連遺伝子の蛋白発現量によるグリオーマの個別化化学療法の試み。ポストシーケンス時代における脳腫瘍の研究と治療、田淵和雄・白石哲也編、九州大学出版：pp375-381, 2002.

# 膠芽腫に対する粒子線治療

## Charged particle therapy for glioblastoma

筑波大学大学院 人間総合科学研究科<sup>1)</sup>、筑波大学 陽子線医学利用研究センター<sup>2)</sup>

山本 哲哉<sup>1)</sup>、中井 啓<sup>1)</sup>、高野 晋吾<sup>1)</sup>、柴田 靖<sup>1)</sup>、松田 真秀<sup>1)</sup>、松村 明<sup>1)</sup>、  
徳植 公一<sup>2)</sup>、坪井 康次<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

現在の放射線治療は高い精度で行われており、聴神経腫瘍や髄膜腫などの髄外腫瘍、転移性脳腫瘍等での良好な局所制御が得られる一方で、正常組織への影響は最小限に抑えられている。放射線治療の精度(=線量集中性)の向上を可能にしたのは、定位放射線治療(SRS, SRT)や強度変調放射線治療(IMRT)などの照射手法と機器の改良、計算処理の高速化、治療計画ソフトウェアの改良などである。また近年では、炭素イオン線や陽子線が臨床応用され、粒子線の物理特性によっても良好な線量分布が得られるようになった。

低LET放射線であるX線分割照射は、放射線生物学的観点から再酸素化による抗腫瘍効果や正常脳組織の回復効果が期待でき、悪性神経膠腫に対する臨床研究では少なくとも45-60Gyの照射線量の範囲において一定の生存期間延長効果が証明されている<sup>1-4)</sup>。膠芽腫に対する現在の標準的放射線治療はこのX線分割照射を造影領域から2-3cmの範囲あるいは浮腫領域を1cm程度拡大した領域(拡大局所)に60Gy程度を分割照射するものである。膠芽腫における標準的なX線分割照射を用いた場合の治療効果に関する最近のデータとしては、Stuppらの研究における放射線単独治療群の成績により、生存期間および無増悪期間の中央値がそれぞれ12.1ヵ月および5.0ヵ月であったことが示されている<sup>5)</sup>。一方TMZをX線照射と併用した群での結果は14.6ヵ月および6.9ヵ月であり、WHO Performance Status 2以下を対象とした解析の結果であることを含め、この疾患が予後不良であることを再確認するものである。

当施設における膠芽腫に対する放射線治療では、標準的なX線分割照射に加え、より高い腫瘍線量を取り入れた2つのプロトコルを用いて治療を行っている。これらのうち陽子線を用いる方法では浸潤域に対し2段階に標的を設定し、中性子捕捉反応を用いる方法では細胞選択的な浸潤細胞への線量付加を行うことで、浸潤域に対しても線量増加を試みている。

本稿ではこれらの治療の概容と現在の治療成績について報告する。

### 【対象と方法】

対象は筑波大学附属病院で1998年以降に手術および放射線治療を行い追跡可能であった初発膠芽腫66例であり、年齢中央値60歳(31から84歳)、M:F=34:32である。放射線治療の内訳はX線分割照射35例、陽子線・X線併用17例、中性子捕捉療法14例であり、中性子捕捉療法は後半の7症例でX線分割照射30Gyを併用した。

陽子線治療ではX線1.8Gyと陽子線1.5Gyを連日照射する28 fractionの過分割照射法により、GTV(MR上の増強部)、GTV+2cmの領域、T2 high intensityの領域に対し原則としてそれぞれ92.4Gy, 70Gy, 60Gyでの照射を行った。また、中性子捕捉療法では正常脳組織に対する最大線量を基準として照射を計画し、X線分割照射30Gyに加え中性子捕捉療法による一回線量13Gyを上限として治療を行った。

それぞれの治療法について無増悪期間(TTP)、全生存期間(OS)を計算し、また既に報告のある年齢、KPS、手術摘出範囲、RTOG class、化学療法などに加え、放射線治療法の別を加えた予後因子についてCox比例ハザードモデルによる比較を行った。各治療群における無増悪期間、全生存期間の推定および統計学的検定にはSPSS ver.15.0を用いた。

### 【結果】

膠芽腫66例の平均観察期間は17.9ヵ月、KPS中央値70(20-70)、RTOG class III 9例、class IV 19例、class V 30例、class VI 8例であり、各放射線治療法間、X線治療対非X線治療間で有意な差は認めなかった。

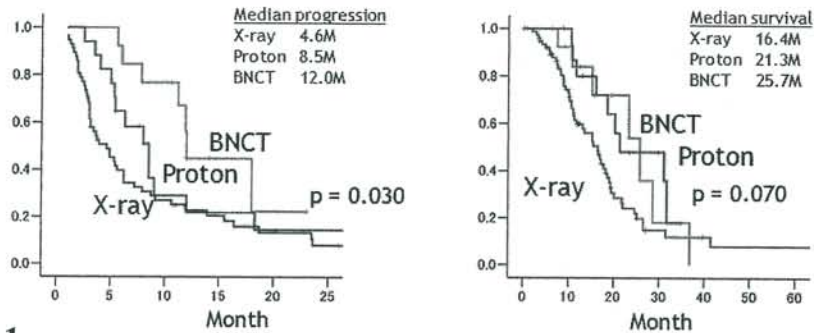
Fig.1にX線分割照射、陽子線治療、中性子捕捉療法でのTTP、OSをKaplan-Meier法を用いて示した。X線分割照射、陽子線治療、中性子捕捉療法それぞれのTTPは中央値4.6M, 8.5M, 12Mであり有意な差を認めた。またOSはそれぞれ中央値16.4M, 21.3M, 25.7M



でありX線分割照射に対し陽子線、中性子捕捉療法がより良好な値となったが有意差は示さなかった。高線量粒子線治療として陽子線治療、中性子捕捉療法を合わせX線分割照射と比較すると、TTPは11.2M、OSは23.3Mで有意に生存期間延長を認めた (Fig.2)。

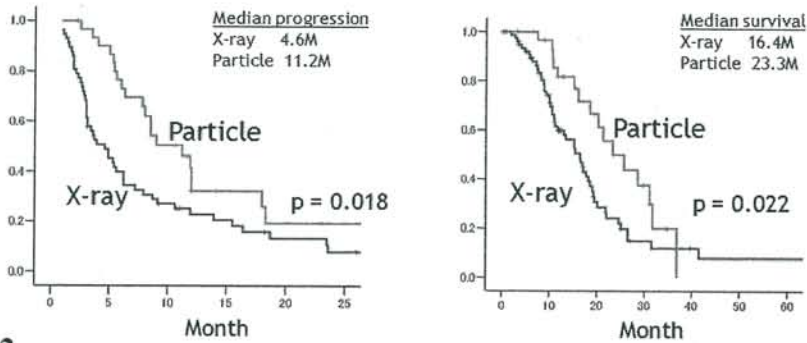
Cox比例ハザードモデルによる予後因子の比較では、X線分割照射を行った場合とそうでない場合(陽

子線治療または中性子捕捉療法)でのハザード比がTTP、OSでそれぞれ0.108 ( $p=0.034$ )、0.094 ( $p=0.022$ )であった。年齢、手術摘出度、KPS、RTOG class、化学療法についてはハザード比に部分的に違いがみられるものの、統計的有意なものとしてはfactor outされなかった (Table1)。



**Fig.1**

X線分割照射(X-ray)、陽子線治療(Proton)、中性子捕捉療法(BNCT)各群での無増悪期間(左)および全生存期間(右)。



**Fig.2**

X線分割照射(X-ray)、陽子線治療+中性子捕捉療法(Particle)各群での無増悪期間(左)および全生存期間(右)。

Variable	TTP		OS	
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	p
Age 60yr ≤	0.766	0.610	1.440	0.508
KPS ≤ 70	1.468	0.490	2.450	0.083
Surgery (vs. B)	GTR	1.998	0.429	0.522
	STR	2.225	0.300	0.688
	P	2.649	0.324	2.006
RTOG (vs. VI)	III	0.129	0.091	0.170
	IV	0.158	0.048	0.303
	V	0.981	0.976	0.385
X-ray vs. Particle	0.108	0.034	0.028	0.002
-1997 vs. 1998-	1.996	0.409	0.094	0.022
Chemo(vs. ACNU)	PAV	0.400	0.380	0.408
	Others	0.079	0.022	1.090
	None	0.108	0.034	2.253

**Table 1**

無増悪期間(TTP)および全生存期間(OS)についての予後因子。

## 【考察】

膠芽腫をはじめとする悪性神経膠腫での再発様式や病理学的な検討ではmain tumor mass周囲の2-3cm、または画像上の浮腫領域に浸潤細胞を有すると考えられている<sup>6-8)</sup>。したがって悪性神経膠腫に対する放射線治療は、局所(main tumor mass)から全脳までのどの範囲を照射しその範囲に対して何Gyの線量を用いるかという照射方法と生存期間延長効果を有するかといった観点から主に検討されてきた。main tumor massに対して高い腫瘍線量を集中できるのに伴い、この部分での再発の頻度が低下することが示されてきており、近い将来何Gyで完全に腫瘍中心部での再発が抑えられるかが明らかにされる可能性がでてきた<sup>11,12)</sup>。これに対し周囲の浸潤域に対する治療では、正常脳への影響の軽減を考慮し、標的とする範囲と使用する線量を設定する。これまでの研究ではSRSやIMRT、陽子線などの線量集中性の高い手法を用い腫瘍線量として80-90Gy程度までの線量増加が行われてきた。これらの高線量治療の研究では、生存期間延長を認めたとする報告も少なくないが<sup>9-12)</sup>、限られた症例数やretrospective studyなどの結果であることから十分なエビデンスとはなっていない。

今回の解析で陽子線治療、中性子捕捉療法での生存期間延長効果は、限られた症例数と観察期間のため今後の検討を要するものであるが、case controlされたX線治療群および粒子線(陽子線、中性子捕捉療法)では有意差がみられており、腫瘍中心部の線量増加と浸潤域の治療計画を適切に行うことで、一定の生存期間延長効果が得られる可能性が示された。当施設で行っているX線併用陽子線治療は、GTVの周囲2cmの浸潤域に70Gy領域を設定して正常脳への影響を軽減しながら局所制御を目指すものである。またX線併用中性子捕捉療法では、各症例の平均でGTVに対し約105Gy(X線2Gyfr換算)が付与されており、浸潤域では腫瘍組織と正常組織のホウ素取り込みの違いに応じて正常脳への照射が軽減される。今回解析したX線併用の7例では、腫瘍部の高線量に比して実際の脳組織線量は耐容線量レベル以下に抑えられており、30GyのX線照射を含め最大総線量の平均は約54Gyであった。

腫瘍線量については陽子線17例中6例(35.3%)、BNCT 7例中1例(14.3%)において、少なくとも90Gyで治療された領域での再発が確認された。膠芽腫の制御にはさらに線量増加が必要と考えられるが、このレベルの高線量では線量増加とともに放射線壊死の頻度が増加すると推定されており<sup>11)</sup>、線量増加を適用する条件を慎重に検討する必要がある。したがって、陽子線治療、中性子捕捉療法の治療効果をより明確にするためには大規模な臨床研究による確認が求められるのは言うまでもないが、その際には安易

に適応範囲を拡大して症例数を増やすのではなく、これら治療法で用いる放射線の特性を考慮した適応の選択が重要である。即ち、中性子捕捉療法では治療効率が高い比較的低いエネルギーの中性子の特性として、組織内での減速により脳深部への到達が困難であり、深部の線量を確保しようとするれば正常脳へ線量増加をきたしやすい。一方、陽子線は深部の線量分布に優れた特性を有するが、従来の非選択型照射であるため正常脳への影響を考慮する上で脳幹・基底核と腫瘍の位置関係、腫瘍径についての適応条件を十分に考慮しなくてはならない。また、浸潤域の標的設定にmethionine-PET画像を取り入れる方法も臨床効果に直結したviable tumorを標的として設定できることから有用と考えられる<sup>13)</sup>。

膠芽腫に対する放射線治療では、腫瘍中心部に対しどの程度の線量増加を行えば局所再発を完全に予防できるか、浸潤域に対し最適な標的設定と使用する線量といった問題がまだまだ十分に解明されておらず、粒子線を用いた膠芽腫治療の臨床効果の判定を行うとともに、今後これらの点についても明らかにしていかななくてはならない。

## 【文献】

- 1) Walker MD, Strike TA, Sheline GE. An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5: 1725-1731, 1979.
- 2) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, et al. Randomized trial of three chemotherapy regimes and two radiotherapy regimens in postoperative treatment of malignant glioma: Brain Tumor Cooperative Group trial 8001. *J Neurosurg* 71: 1-9, 1989.
- 3) Anderson AP. Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series. *Acta Radio Oncol Radiat Phys Biol* 17: 475-484, 1978.
- 4) Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. *Br J Cancer* 64: 769-774, 1991.
- 5) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 352: 987-996, 2005.
- 6) Oppitz U, Maessen D, Zunterer H, et al. 3D-recurrence-patterns of glioblastomas after CT-planned postoperative irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 53: 53-57(1999).
- 7) Bashier R, Hochberg F, Oot R. Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields.

- Neurosurgery 23, 27-30(1994).
- 8) Halperin EC, Bentel G, Heinz ER, et al. Radiation therapy treatment planning in supratentorial glioblastoma multiforme : an analysis based on post mortem topographic anatomy with CT correlations. *Int J Radiat Oncol Phys* 17, 1347-1350(1989).
  - 9) Nwokedi EC, DiBase SJ, Jabbour S, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 50: 41-47, 2002.
  - 10) Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, et al. Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme : report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 30 : 541-9, 1994.
  - 11) Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme : results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg.* 91 : 251-60, 1999.
  - 12) Tanaka M, Ino Y, Nakagawa K, et al. High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma : a historical comparison. *Lancet Oncol.* 6 : 953-60, 2005.
  - 13) Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 103 : 498-507, 2005.

## 中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する 脳血液関門破壊併用抗体化学療法

Immunochemotherapy with Rituximab in conjunction with blood-brain barrier disruption  
and ICE regimen for relapsed or refractory central nervous system lymphomas

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科

三島 一彦、上宮 奈穂子、鈴木 智成、安達 淳一、西川 亮

### 【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)は最も治療困難な悪性脳腫瘍の1つである。標準治療として手術摘出後大量メトトレキサート(HD-MTX)療法と放射線治療を行なうが生存期間中央値は約3年であり、初期治療に抵抗性である症例が30%、初期治療後完全緩解にいたっても60%が再発し、その後の治療に奏功するのは50%に満たない<sup>1)</sup>。Salvage therapyは生命期間を延長させるが<sup>2)</sup>、再発PCNSLに対する確立した治療法は存在しない。中枢神経以外の再発悪性B細胞リンパ腫に対しては、B細胞表面抗原CD20を標的とした抗体:Rituximabの有効性が示され<sup>3)</sup>、未治療例に対してもRituximabと化学療法との併用(R-CHOP療法)が標準的治療である<sup>4)</sup>。PCNSLに対しRituximabの投与が有効であったとする報告もあるが<sup>5)</sup>、一般に高分子である抗体は血液脳関門(BBB)を通過できず脳内病変には無効と考えられる。一方、マニトール動注投与によるBBB disruption(BBBD)法はBBBを通過しない薬剤を通過させる方法として有用性が示され、PCNSLの治療にも行われている<sup>6)</sup>。そこで今回、再発・治療抵抗性PCNSLに対し、BBBD下にRituximab投与と化学療法剤を併用する抗体化学療法を行ない、その効果を検討したので報告する。

### 【対象と方法】

腫瘍摘出術によりPCNSLのdiffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)と病理診断が確定されている患者で、HD-MTX療法を施行したにもかかわらずMRI上明らかに腫瘍の再発・治療抵抗性が確認され、骨髄、腎臓、肝臓の機能に問題がない患者を対象とした。Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>の初回静脈内投与でアナフィラキシー等の有害事象を認めないことを確認し、1週間後にBBBD下にRituximab投与を行った。Rituximab(375mg/m<sup>2</sup>)を静脈内投与開始後、プロフォポールによる静脈麻酔下に大腿動脈より挿入したカテーテルを腫瘍存在部を含む動脈に選択的に留置し、20%マニトールを2.0~

2.5ml/秒で30~60秒投与しBBBDを行った。この間Rituximabは最大投与量である200mg/hrになるように調整した。BBBDの翌日よりifosfamide(900mg/m<sup>2</sup>), cisplatin(20mg/m<sup>2</sup>), etoposide(60mg/m<sup>2</sup>)の3剤によるICE療法を5日間行い、これを1サイクルとするR-ICE療法を4-5週ごとに施行した。MRIでの腫瘍縮小効果判定はサイクル毎に施行した。有害事象の評価はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI-CTC) Version 2.0に従って判定した。尚、本治療法は当院の倫理委員会で承認されており、患者及び家族のインフォームド・コンセントを得たうえで投与を決定した。

### 【結果】

2006年11月より3例(年齢35-75歳)の再発・治療抵抗性PCNSLに対しBBBDによるR-ICE療法を計11cycle施行した。MRI上の治療効果判定では、2例がCR、1例がPRであり、3例すべてで腫瘍縮小を認めた。BBBDによる有害事象はみられず、grade3以上の好中球減少が3例、grade3の血小板減少が2例にみられた。高齢者の1例では骨髄抑制が遷延し化学療法終了後2ヶ月で肺炎から敗血症を合併した。

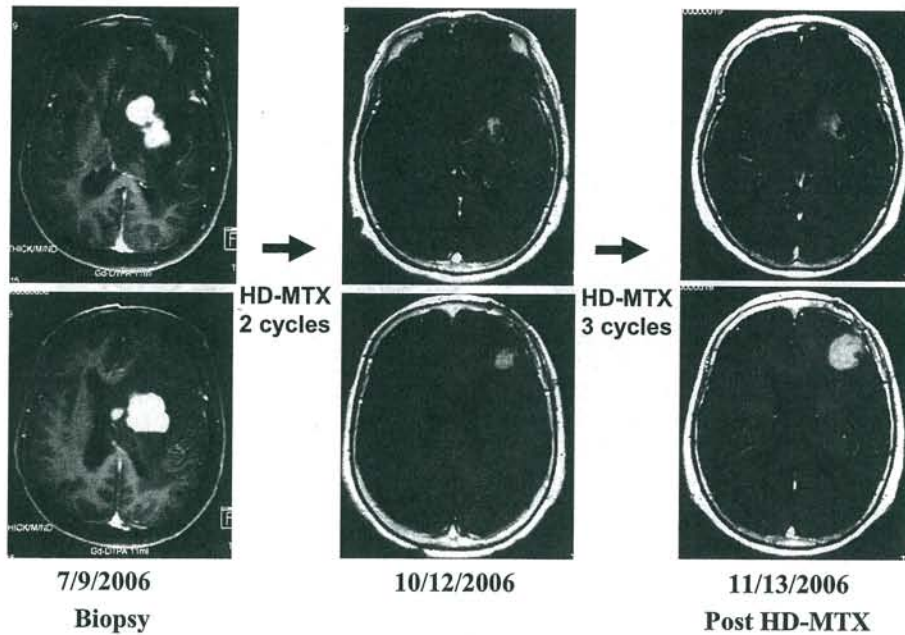
### 【症例】

#### 【症例①(Fig.1 A,B)】

75歳、女性。高次機能障害、右不全片麻痺で発症した左前頭葉から基底核部に広がる腫瘍に対して部分摘出術を行い、diffuse large B-cell lymphomaと診断した。術後にHD-MTX療法を3サイクル施行したが、左前頭葉に残存腫瘍を認めた(Fig.1A)。高齢であり放射線照射による白質脳症の発生を避けるため、BBBD下にR-ICE療法を施行した。左A1とM1に留置したカテーテルよりマニトールを動注しBBBDのもとrituximabの投与を行い、R-ICE療法を施行した。R-ICE療法3サイクル終了後、左前頭葉の残存腫瘍は著明に縮小した。わずかに残存した腫瘍に対しては、局所照射

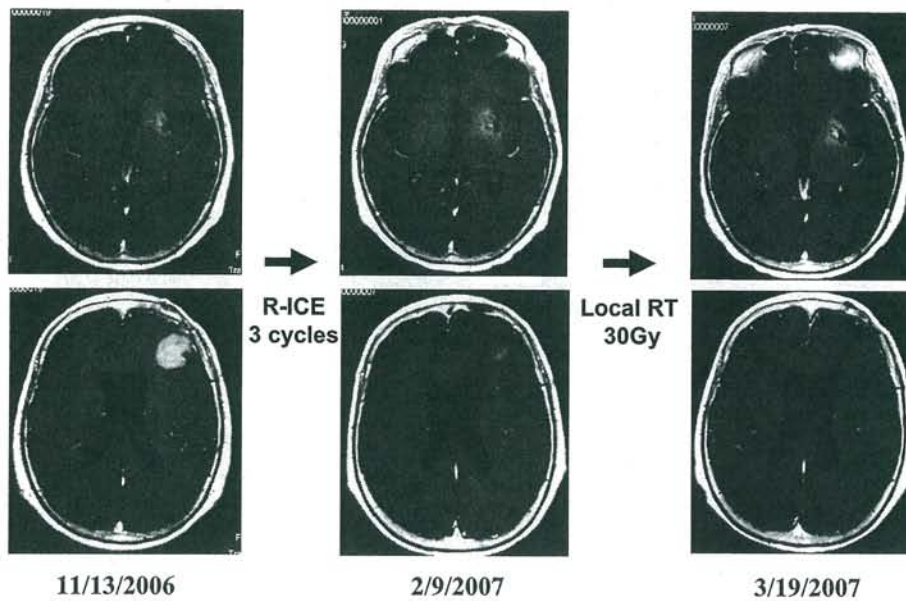
30Gyを行いCRとなった(Fig.1B)。有害事象としてgrade 4の白血球減少とgrade3の血小板減少が生じG-CSF投

与と血小板輸血を施行したがR-ICE療法3サイクル後に骨髄抑制が遷延し、肺炎より敗血症を併発した。



**Fig.1A**

Case 1. 75 Y-O. Female



**Fig.1B**

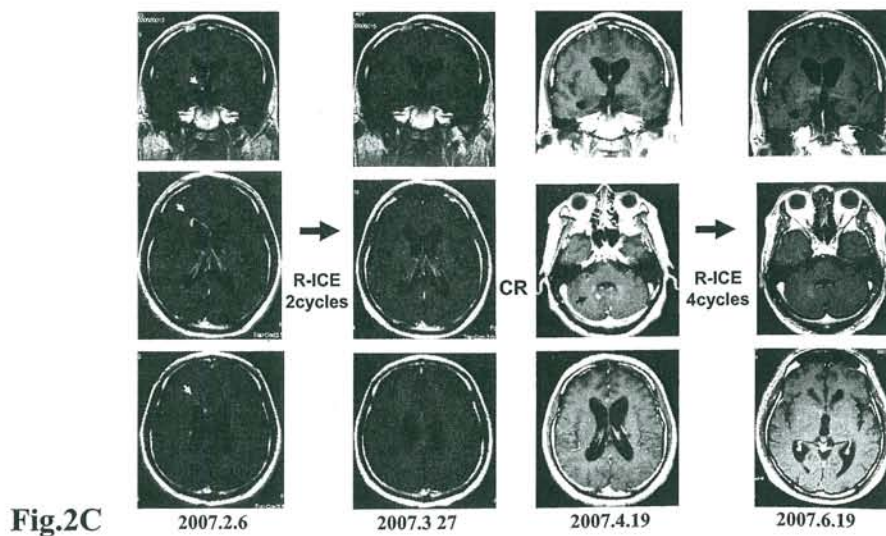
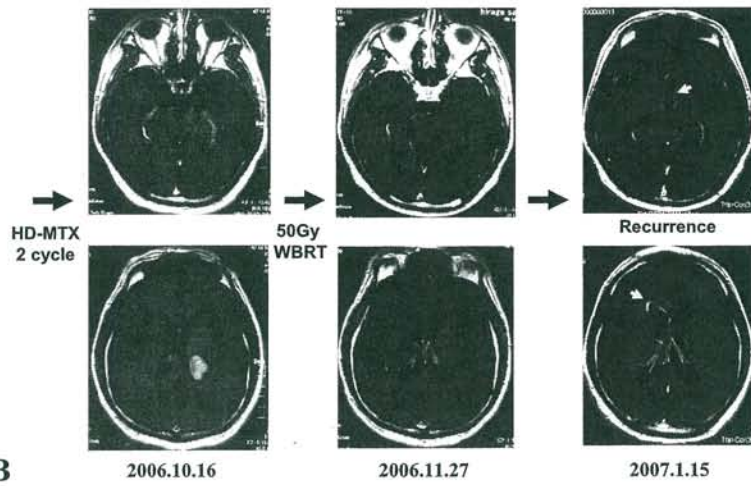
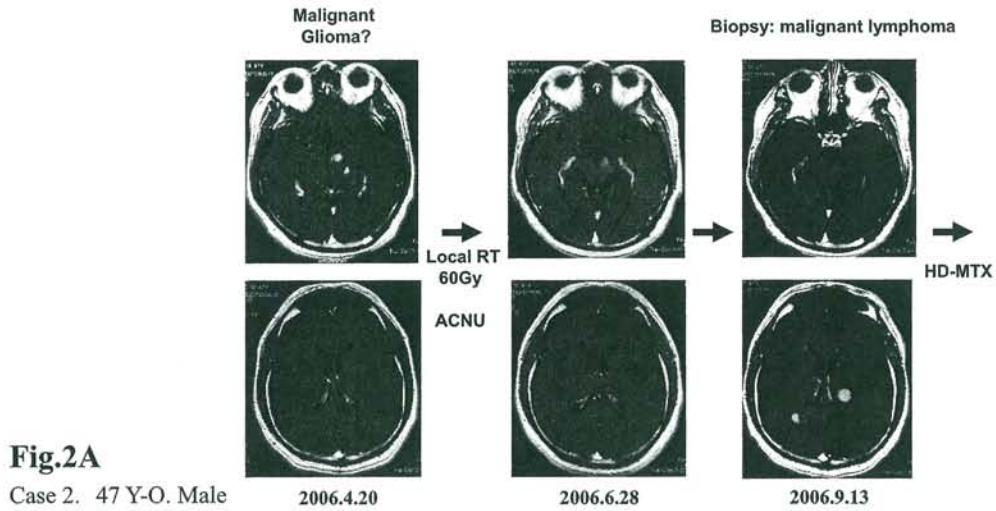
**[症例② (Fig.2 A,B,C)]**

47歳、男性。頭痛、複視で発症した脳幹部腫瘍に対し、悪性神経膠腫の診断のもと、ACNU併用による放射線治療(局所照射60Gy)が他院で施行された。照射3ヶ月後に大脳白質、脳室壁に多発性に腫瘍が出現したため生検術が施行され、diffuse large B-cell lymphoma

と診断された(Fig.2A)。そこでHD-MTX療法と全脳照射50Gyが施行されCRとなった。その後1ヶ月半の経過で視床下部、脳室壁に腫瘍が再発したため当科に紹介された(Fig.2B)。左A1とP1に留置したカテーテルよりマニトールを動注しBBBD施行下にRituximabを

静脈投与しR-ICE療法を施行した。R-ICE療法を2サイクル施行後、CRとなった(Fig.2C)。R-ICE療法3サイクル直前のMRIで第4脳室周囲に新病変が出現したため、左PICAにもマニトールを動注しBBBD下にR-

ICE療法を施行し、この病変も消失した。しかし、視床下部に腫瘍が再発し、4サイクルのR-ICE療法後この病変もほぼ消失した(Fig.2C)。有害事象としてgrade 3の白血球減少と血小板減少を認めたが回復した。



[症例③(Fig.3 A,B)]

35歳、男性。左基底核部腫瘍に対し部分摘出術が施行され、diffuse large B-cell lymphomaと診断、Ara-C, VP-16, VCR, ACNUによる化学療法と放射線照射(全脳30Gy+局所20Gy)が他院で施行され、CRとなった。2年8ヵ月後右側頭葉に再発きたしHD-MTX(3g/m<sup>2</sup>)療法を5サイクル施行され、病巣は消失したが、その後も右視床、右前頭葉と再発を繰り返し、その度にHD-MTXが再投与され、最終的にはMTXは5g/m<sup>2</sup>ま

でdose upされ計17サイクルのHD-MTX療法が施行され腫瘍はコントロールされていた。今回は左尾状核に腫瘍が再発し、HD-MTX(5mg/m<sup>2</sup>)療法が3サイクル施行されたが効果がなく腫瘍が増大したため当院に紹介された。この病変に対してBBBD下にR-ICE療法を4サイクル施行しCRとなった。有害事象としてgrade3の白血球減少を認めたが問題なく回復した。現在再発なく経過観察中である。

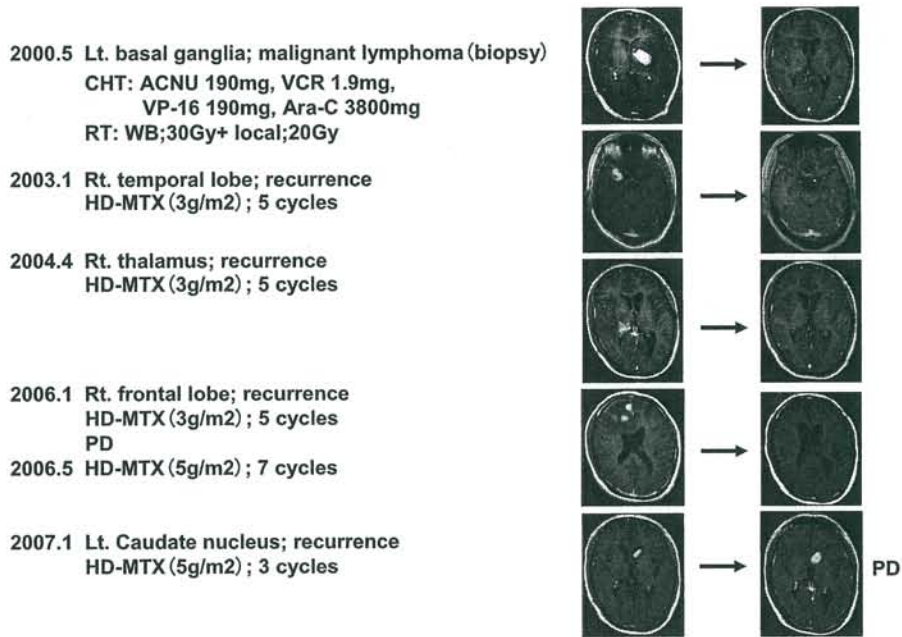


Fig.3A

Case 3. 35 Y-O. Male

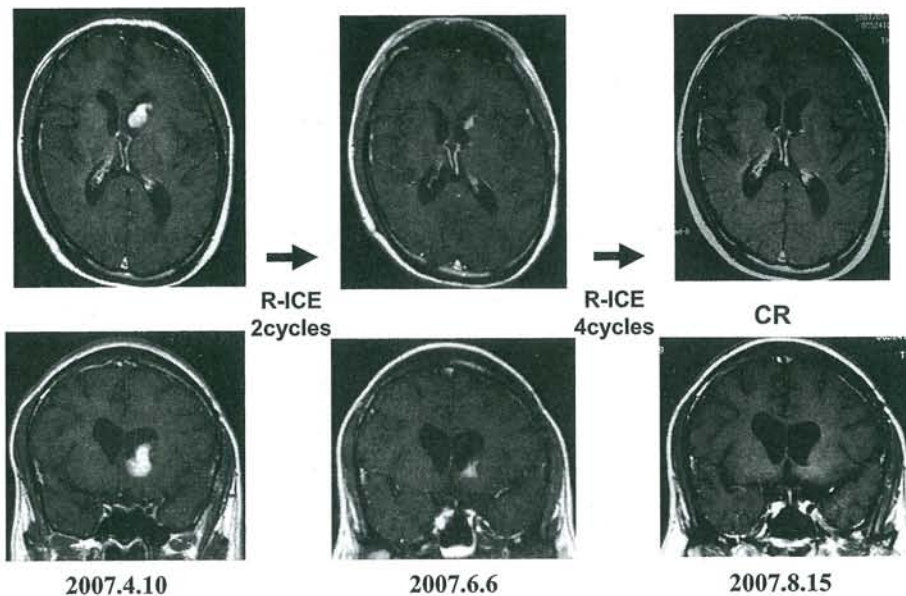


Fig.3B

## 【考察】

初発PCNSLに対しては、標準治療であるHD-MTX療法と放射線照射により生存期間中央値は3年に達するようになった。しかし、10-35%の症例はこの初期治療に抵抗性であり、初期治療でCRになった症例の35-60%は経過中に再発をきたす。再発時に何らかのsalvage therapyを行えば有意に生存期間が延長することが示され、その有効率は45-85%で、20-45%はCRに達すると報告されている<sup>2)</sup>。再発時の治療法として、これまでにPCV療法やMTXを再投与することで有効な症例があることが報告されている<sup>1,7)</sup>。その他に、topotecan, temozolomide, temozolomideとrituximabの併用、カルボプラチンの動注療法、etoposide, ifosfamideとhigh-dose cytarabineを併用する治療法などの報告がある<sup>8-12)</sup>。これらの治療法での成績をまとめると奏功率は26-37%、1年無増悪生存率は13-22%、1年生存率は25-41%である。

PCNSL以外の再発・再燃B細胞性リンパ腫に対してはキメラ型抗CD20抗体であるRituximabはヒト定常部とマウス抗CD20抗体重鎖および軽鎖の可変部がキメラ化された抗体が有効であり、その抗腫瘍効果の機序として、補体依存性細胞傷害(CDC)、抗体依存性細胞介在性細胞傷害、アポトーシスの誘導、があげられている。またRituximabは抗がん剤との併用でその抗腫瘍効果が増強することが示されている。

PCNSL以外の再発悪性リンパ腫に対するsalvage therapyとしてDHAP療法、ESHAP療法が施行されてきた。しかし最近、ICE療法がこれらの治療より高い奏功率を示すことが報告された。さらにICE療法にrituximabを加えるR-ICE療法は、ICE療法単独に比べ有意にCR率が向上することが示され、骨髄移植や末梢血幹細胞移植を行うための導入療法として期待がもたれている<sup>13)</sup>。ICE療法は胚細胞性腫瘍などの悪性脳腫瘍でも有効な治療であり、この報告を参考に我々もR-ICE療法を再発PCNSLに対する治療法として採用することを検討した。ここで問題となるのはrituximabが抗体薬であり、BBBを一般には通過しないと考えられることである。この問題を克服するため、我々はBBBD法でBBBを開き、その間にrituximabを静脈投与する方法を選択した。BBBDはマニトールなどの高張溶液を頸動脈などより投与することで以前より行われており、脳血管の内皮細胞が収縮しtight junctionが広がり一時的ではあるが脳血管の透過性亢進をひきおこす。NeuweltらはPCNSLに対してBBBD下にMTXを動注し、さらにcyclophosphamideあるいはetoposideを静脈投与する方法を4週毎に12サイクル施行し、照射することなく生存期間中央値が40.7ヵ月、65%のCR率を得、CRとなった86%でBBBD下化学療法後1年を経ても高次機能を低下させることはなかったと報告している<sup>6)</sup>。また、この治療法で再発した

際にはBBBD下にカルボプラチンを動注する方法が有効であったと報告している<sup>11)</sup>。今回3症例すべてでBBBD下R-ICE療法により腫瘍は縮小し、本法は再発・治療抵抗性PCNSLに対し有効な治療法であることが示された。

BBBDによる有害事象としては、頭痛、脳浮腫による神経症状の悪化、痙攣、徐脈などがあり、いずれも一過性であると報告されている。今回の3症例ではこのような有害事象の発生はなかった。一方、Rituximab投与による有害事象は主に急性のアナフィラキシーのほかgrade2以下の発熱、悪寒、掻痒、頻脈、頭痛、発疹、嘔吐などだが初回投与時に多く、1-2日で回復することが多いとされている。そこで我々はまずRituximab単独投与で急性の有害事象がないことを確認の上、BBBD下にRituximabを投与する方法をとった。今回rituximabによる急性の有害事象も発生しなかった。しかしICE療法によりgrade3以上の好中球減少が全例でみられ、特に高齢者では遷延した。今後高齢者には抗がん剤の投与量や、骨髄抑制の少ない抗がん剤の選択などを検討する必要があると考えられた。

## 【結語】

3例の再発・治療抵抗性PCNSLに対しBBBD併用による抗体化学療法を行った。すべての症例で腫瘍は縮小し、再発・治療抵抗性PCNSLに対し有効な治療法の1つと考えられた。今後、症例を蓄積し長期の治療成績を検討する必要がある。また、高齢者に対して本法は骨髄抑制が遷延する可能性があり、有害事象の少ない治療法の開発が必要である。

## 【文献】

- 1) Reni M, Ferreri AJM. Therapeutic management of refractory or relapsed primary central nervous system lymphomas. *Ann Hematol.* 2001;80:B113-117.
- 2) Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. *Br J Cancer.* 1999;79:530-534.
- 3) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, Engert A, Tilly H, Ma D, Johnson P, Lister A, Feuring-Buske M, Radford JA, Capdeville R, Diehl V, Reyes F. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood.* 1998;92:1927-1932.
- 4) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.



- N Engl J Med. 2002; 346: 235-242.
- 5) Pels H, Schulz H, Manzke O, Hom E, Thall A, Engert A. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J Neurooncol.* 2002; 59: 213-216.
  - 6) McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR, Neuwelt EA. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery.* 2000; 46: 51-60.
  - 7) Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, Kuker W, Dichgans J, Weller M. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2000; 54: 1707-1708.
  - 8) 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: 1885-1887.
  - 9) Reni M, Zaja F, Mason W, Perry J, Mazza E, Spina M, Bordonaro R, Ilariucci F, Faedi M, Corazzelli G, Manno P, Franceschi E, Pace A, Candela M, Abbadessa A, Stelitano C, Latte G, Ferreri AJ. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer.* 2007; 96: 864-867.
  - 10) Enting RH, Demopoulos A, DeAngelis LM, Abrey LE. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology.* 2004; 63: 901-903.
  - 11) Tyson RM, Siegal T, Doolittle ND, Lacy C, Kraemer DF, Neuwelt EA. Current status and future of relapsed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Leuk Lymphoma.* 2003; 44: 627-633.
  - 12) Arellano-Rodrigo E, Lopez-Guillermo A, Bessell EM, Nomdedeu B, Montserrat E, Graus F. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 219-224.
  - 13) Kewalramani T, Zelenetz AD, Nimer SD, Portlock C, Straus D, Noy A, O'Connor O, Filippa DA, Teruya-Feldstein J, Gencarelli A, Qin J, Waxman A, Yahalom J, Moskowitz CH. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood.* 2004; 103: 3684-3688.

# 転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と 腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとの ランダム化比較試験(JCOG0504臨床試験)

A Phase III study of OPE + WBRT vs OPE + Salvage Radiation Therapy  
for metastatic brain tumors (JCOG 0504)

国立がんセンター中央病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、  
山形大学 脳神経外科<sup>2)</sup>、JCOGデータセンター<sup>3)</sup>

成田 善孝<sup>1)</sup>、宮北 康二<sup>1)</sup>、渋谷 壮一郎<sup>1)</sup>、佐藤 慎哉<sup>2)</sup>、櫻田 香<sup>2)</sup>、嘉山 孝正<sup>2)</sup>、  
佐藤 暁洋<sup>3)</sup>、吉村 健一<sup>3)</sup>、福田 治彦<sup>3)</sup>、JCOG脳腫瘍グループ0504研究メンバー\*

## 【はじめに】

日本臨床腫瘍研究グループ(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<sup>1,2)</sup>。最初の臨床試験として悪性神経膠に対するACNU(ニドラン<sup>®</sup>)vs新治療のACNU+PCZ(プロカルバジン)による第II/III相試験を行い、2004年6月から2006年8月までの26ヶ月間で111例の登録を行い、第II相部分を終了した<sup>3)</sup>。

癌治療の進歩により癌患者の生存期間はのびており、それに伴い転移性脳腫瘍を合併する患者も増加しているが、癌患者の死亡者数は年間32万人にものぼり、少なくとも5万人以上の癌患者が新たに転移性脳腫瘍を合併すると考えられる。転移性脳腫瘍は癌患者の予後に影響を与え、神経症状出現によるQOLの低下をきたすため未だに予後不良であり、生存期間中央値(MST)は1年前後である。これまでの様々な臨床試験の結果、直径が3cm以上の単発の転移性脳腫瘍や神経症状の進行している症例に対しては、手術＋全脳照射が標準治療とされている<sup>4)</sup>。しかし、標準治療とされる術後の全脳照射について、痴呆などの神経障害による有害事象発生を心配し、手術を行った症例に対しても、放射線治療を行わずに経過観察したり、再発後にガンマナイフなどの定位放射線照射を追加するなど、国内では施設によって様々な治療が行われている。そこで、JCOG脳腫瘍グループでは転移性脳腫瘍の治療成績の改善および治療の標準化を目的に、2004年からJCOG0504をたちあげ臨床試験を開始した。

## 【試験の目的と試験仮説】

頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cm以上の転移巣が1つのみの転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較を行う。Primary endpointは全生存期間で、Secondary endpointsは有害事象、PS(ECOG)非悪化割合、MMSE非悪化割合とした。

試験治療群(定位放射線照射群)は、標準治療群(全脳照射群)に比べて、全脳照射を行わない事から、毒性が少ないことや、治療期間が短いといった臨床的有用性を期待できる。本試験の結果、全脳照射が不必要と判断されれば、全脳照射を行うことによって発生する痴呆が軽減し治療期間が短縮することから、転移性脳腫瘍の患者のQOLが大きく改善する事が期待される。そこで本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して全生存期間で劣らないことが証明された場合に、試験治療群をより有用な治療法と判断する(非劣性試験)」とする。登録3年、追跡1年、片側 $\alpha$ 5%、検出力80%と仮定し、1群135例、計270例の登録を予定した。

## 【試験対象】

以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRIにて、最大径の病変が3cm以上、かつその他の病変が3cm未満。
- 3) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。

- 4)術前のGd造影MRIにて、すべての病変が脳もしくは小脳に存在する。
- 5)原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌のいずれかである(後述)。
- 6)登録時の年齢が、20歳以上79歳以下。
- 7)腫瘍摘出術後21日以内である。
- 8)PS(ECOG)が0,1,2,もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。
- 9)頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

患者から臨床試験の同意が得られた後に、JCOGデータセンターに登録を行い、①施設、②PS(0,1 vs. 2,3)③原発巣(肺癌 vs. 大腸癌 vs. 乳癌 vs. その他)④転移個数(単発 vs. 多発)⑤肺・肝転移の有無(あり vs. なし)の割付調整因子に基づいて、A群・B群の割り付けを行う。

#### 【治療】

腫瘍摘出術後臨床試験の同意を得て登録を行い、21日以内にプロトコル治療を開始する。

A群：全脳照射群；残存病変の有無を問わず、全脳照射(37.5Gy/15fr/19日以上22日以内)を行う。照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B群：定位放射線照射群；①登録時に残存病変(MRI上の造影病変)がある場合には、腫瘍摘出術後21日以内に定位放射線治療(γナイフ、リニアック、サイバーナイフのいずれか)を開始する。②残存病変が無い場合には、無治療のまま経過観察を行う。プロトコル治療開始1ヶ月後より2ヶ月おきにMRIを行い、再発・増悪を認めた場合には合計8病変まで定位放射線照射を追加する。「再発した」病変の最大径が3cm以上・「定位放射線照射が行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が9個以上・全身状態などの悪化により治療継続不可能と判断した場合・脳幹への進展・再発・定位放射線照射を行った病変が増悪または再発した場合にはプロトコル治療を中止する。

#### 【臨床試験経過とプロトコル改定】

JCOG0504臨床試験は2004年9月にJCOG PRC(Protocol Review Committee)委員会によりコンセプトが承認され、最終的にプロトコルが承認されたのは2005年11月であった。各施設の倫理審査委員会で承認後、2006年2月より登録が開始された。JCOG0504臨床試験を開始する前に、各施設に転移性脳腫瘍の頻度・手術数など詳細なアンケートを実施し、270例の登録を行う期間を3年と設定した。しかし、予想以

上に登録が少なく2007年8月までの18ヵ月間の登録症例は22例であった(月7.5例の見込みに対して、登録は1.2例)。また22施設中、登録を行ったのは7施設のみであった。当初非小細胞肺癌・乳癌・大腸癌による転移性脳腫瘍を対象として、臨床試験を開始したが、登録症例を増やすために、試験対象として腎癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、胃癌、食道癌による転移性脳腫瘍も対象とし、2007年8月に第1回プロトコル改定が行われた。また、当初の手術部位は最大病変と規定したが、同一開頭であれば、最大病変を含む複数病変の摘出を行ってもいいこととした。

#### 【国立がんセンターにおける登録の状況】

国立がんセンター脳神経外科において、JCOG0504臨床試験が倫理審査委員会で承認された2006年2月より2007年8月までに開頭腫瘍摘出術を行った転移性脳腫瘍症例数は55症例だった。そのうちプロトコル改訂以前の肺癌・乳癌・大腸癌でJCOG0504適格例13例中、10例の登録を行った(適格症例は全体の約1/4であり、同意取得率は77%)。不適格例は42例であったが、その原因は組織診断不適合が最も多く13例であった。そのうち4例は食道癌・胃癌・卵巣癌で、プロトコル改訂後は登録可能となった。その他の組織診断は膀胱癌・メラノーマ・甲状腺癌・肝癌・肉腫・原発不明癌・PNETであった。他の不適格理由は、硬膜浸潤12例、放射線治療後の再発症例8例、病巣数4例、重複癌3例、年齢1例であった。転移性脳腫瘍は原発巣や全身状態など患者により様々であり、予想以上に適格症例が少なかった。プロトコル改訂後の当院の登録可能症例は約1/3となったが、登録数を増やすためには、多くの施設から症例をリクルートする必要がある。

#### 【2007年7月までのモニタリングレポートより】

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。2007年8月までの登録症例は22例で、非小細胞肺癌が13例、乳癌が5例、大腸癌が4例であった。転移個数が単発例は14例、2個の症例は7例、3個の症例は1例であった。肺・肝転移がある症例は13例、無い症例は9例であった。PSが0,1,2,3の症例はそれぞれ、5例、9例、4例、4例で、8例(36.6%)はPSが2以下であった。これらの割り付け調整因子に基づき、10例がA群(全脳照射群)、12例がB群(定位放射線照射群)に割りつけられた。

プロトコル治療が終了または中止した症例はA群で9例、B群で6例であった。B群に割りつけられた22例中、5例は再発や全身状態悪化によりプロトコル治療無効と判断された。1例で定位放射線照射後の

消失病変に再発が認められ、試験が中止となった。全身状態悪化によりプロトコル治療の継続が困難となったのは2例で、そのうち1例は定位放射線照射最終日より42日目に原病悪化で死亡した。また3例は摘出後の初回再発病変(造影病変)が3cm以上であったために、プロトコル治療(定位放射線照射)を中止、全脳照射が行われた。JCOG脳腫瘍グループ班会議は年2回行われているが、これらの症例について詳細に検討したところ、腫瘍の最大径は3cm以上であったが、いずれも三日月状の摘出腔辺縁再発であり、再発腫瘍体積は小さく、定位放射線照射が可能と考えられた。現在摘出腔の最大径が3cm以上であっても、腫瘍体積が小さい場合には定位放射線照射が可能かどうかも含めてプロトコル改訂を検討中である。

治療中および最終治療日から30日以内の治療関連死はいなかった。有害事象として、grade 4の傾眠がA群で最終照射日より255日目に認められ、現在経過を詳細に検討中である。Grade 3の心筋虚血が1例報告された。

プロトコル治療開始31-90日目までのgrade 3/4の有害事象は、A群のみに認められ、食欲不振、認知障害、運動障害、感覚障害、痙攣がいずれも12.5%の頻度で認められた。B群では特に有害事象の報告はない。プロトコル治療開始91日目以降の有害事象は、A

群で食欲不振が25%、悪心・嘔吐、痙攣、傾眠が12.5%で報告されたが、B群では報告されていない。登録後6ヶ月後のMMSEは9例で報告され、30点中24点以上の正常例は6例であったが、20-23点の軽度知能低下は2例、10-19点の中程度知能低下は1例と報告されている。登録後6ヶ月後のPSが0,1,2,3/4はそれぞれ4例、4例、1例、0例と、比較的PSは保たれていた。

生存追跡調査が行われた19例の生存期間中央値(MST)は311日で、無増悪生存期間中央値(PFS)は113日であった。

【おわりに】

転移性脳腫瘍を対象としたJCOG00504臨床試験は予想以上に適格症例が少なく登録が進んでいないものの、各研究代表者が定期的に集まり、登録・非登録症例などを詳細に検討することにより、治療プロトコル上の問題点について活発な議論を行っている。転移性脳腫瘍や稀少疾患である悪性神経膠腫の治療成績を改善するためには、多施設共同試験により少しずつエビデンスを積み重ねて行く必要がある。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8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。

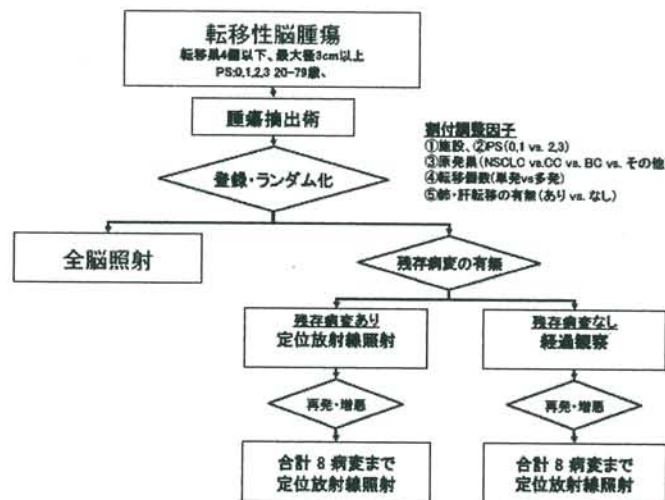


図 JCOG0504治療プロトコル

【文献】

- 1) 渋井壮一郎, 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(JCOG 0305臨床試験) Neuro-Oncology 15: 50-53, 2005.
- 2) 渋井壮一郎: 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) 成田善孝, 渋井壮一郎等, JCOG脳腫瘍グループ: JCOG 0305臨床試験について ACNU vs ACNU+PCZ Neuro-Oncology 16: 12-14, 2006.
- 4) 成田善孝: 転移性脳腫瘍治療の問題点と手術適応. 脳神経外科ジャーナル 16: 印刷中, 2007.

JCOG0504研究代表者

嘉山孝正 (山形大学)

JCOG0504研究事務局

佐藤慎哉 (プロトコール作成)、櫻田香 (山形大学)

JCOG0504放射線治療研究事務局

白土博樹 (北海道大学放射線科)、多湖正夫 (東邦大学放射線科)

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)

JCOG0504研究グループメンバー\*

澤村豊 (北海道大学)、中村博彦 (中村記念病院)、嘉山孝正 (山形大学)、  
小川彰 (岩手医科大学)、富永悌二 (東北大学)、城倉英史 (古川星陵病院)、  
佐伯直勝 (千葉大学)、芹澤徹 (千葉県循環器病センター)、  
渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)、西川亮 (埼玉医科大学国際医療センター)、  
藤堂具紀 (東京大学)、永根基雄 (帝京大学)、堀智勝 (東京女子医科大学)、  
矢崎貴仁 (慶應義塾大学)、田中克之 (聖マリアンナ医科大学)、木内博之 (山梨大学)、  
吉田純 (名古屋大学)、木田義久 (小牧市民病院)、橋本信夫 (京都大学)、  
青木友和 (北野病院)、杉山一彦 (広島大学)、  
秋光知英 (たかの橋中央病院ガンマナイフセンター)、大西丘倫 (愛媛大学)、  
倉津純一 (熊本大学)、西徹 (済生会熊本病院)、佐々木富男 (九州大学)、  
寺崎瑞彦 (久留米大学)、一ツ松勤 (新古賀病院)

JCOG0504プロトコール作成支援

福田治彦 (JCOGデータセンター長)

吉村健一 (統計部門)、加幡晴美 (DM部門)、

佐藤暁洋 / 山内みずき (研究支援部門)

JCOG0504モニタリングレポート

竹内千瑞子 / 長谷川恵己 (DM部門)

## 診断に苦慮した Giant cell glioblastoma の一例

昭和大学医学部 脳神経外科

桑名 亮輔、泉山 仁、谷岡 大輔、田中 俊生、中條 敬人、阿部 琢巳

### 【はじめに】

Giant cell glioblastoma (GCG) は、glioblastoma multiforme (GM) の亜型として、WHO の grade IV に分類されている。

今回我々は、診断に苦慮した Giant cell glioblastoma の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 【症 例】

42歳女性で、既往歴を認めなかった。平成18年11月、言葉のつじつまが合わない等の感覚性失語の症状が出現し、内科受診した。MRI上、左頭頂部に約3cmの均一に造影される腫瘤を認め、当科入院となっ

た。

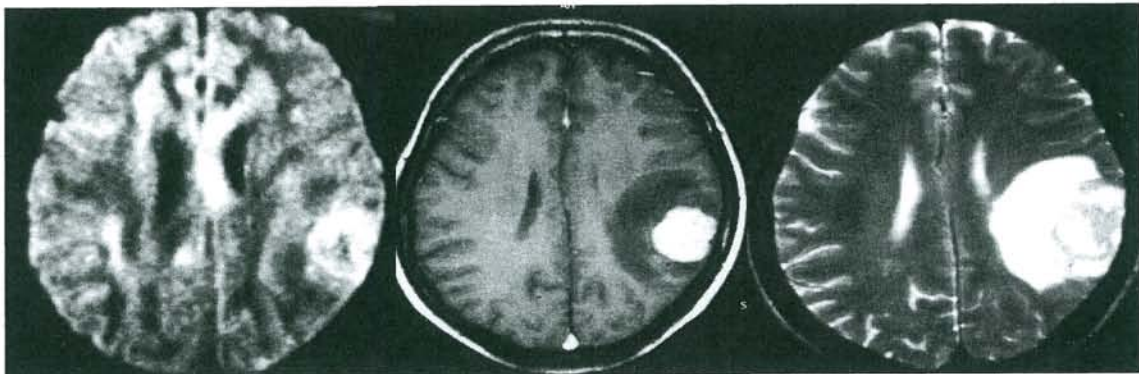
入院時、意識は清明で麻痺はなかったが、手指失認を認めた。左右失認、失算、失書は認めなかった。

### 【画像所見】

T1-WIGdにて、左頭頂葉に均一に造影される約3cmの腫瘤を認めた。DWIにて軽度高信号を呈した(Fig.1)。

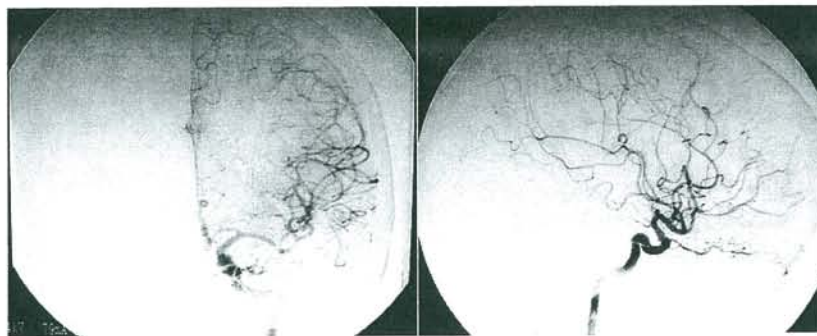
DSAにて左内頸動脈撮影にて腫瘍濃染を認めなかった(Fig.2)。

Ga scintigraphyにて、左頭頂部に高集積を認め、thallium scintigramにてearlyもdelayも高集積の所見を認めた(Fig.3)。



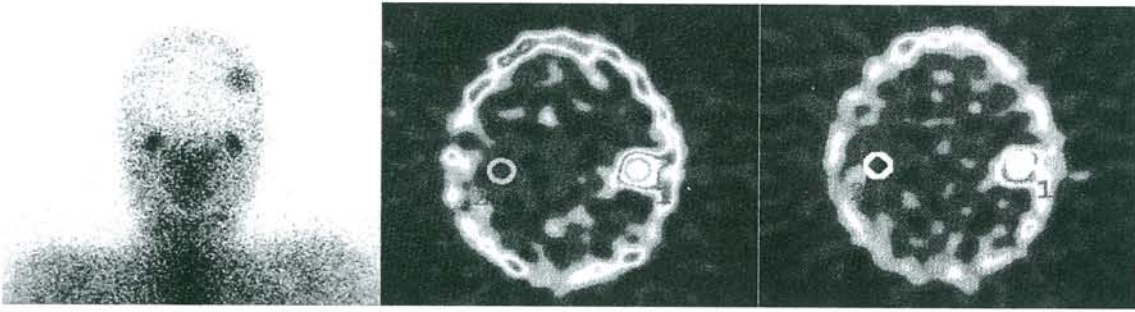
**Fig.1**

MRI imaging



**Fig.2**

DSA Lt CAG



**Fig.3**

Ga scintigraphy  
thallium scintigram early (T/N)=11 delay (T/N)=8.8

**【鑑別診断】**

画像所見より malignant glioma が強く疑われたが、腫瘍濃染がないこと、Ga scintigraphy にて高集積を認めることより、malignant lymphoma の可能性も考えられた。metastatic brain tumor は全身検索の結果、否定的であった。

**【経過】**

平成18年12月15日、穿頭生検術施行した。malignant glioma の診断にて、12月22日 開頭腫瘍摘出術施行した。腫瘍は灰白色、弾性で比較的境界明瞭であった。病理診断は giant cell glioblastoma であった。術後、radiation therapy (total 60Gy)、chemotherapy

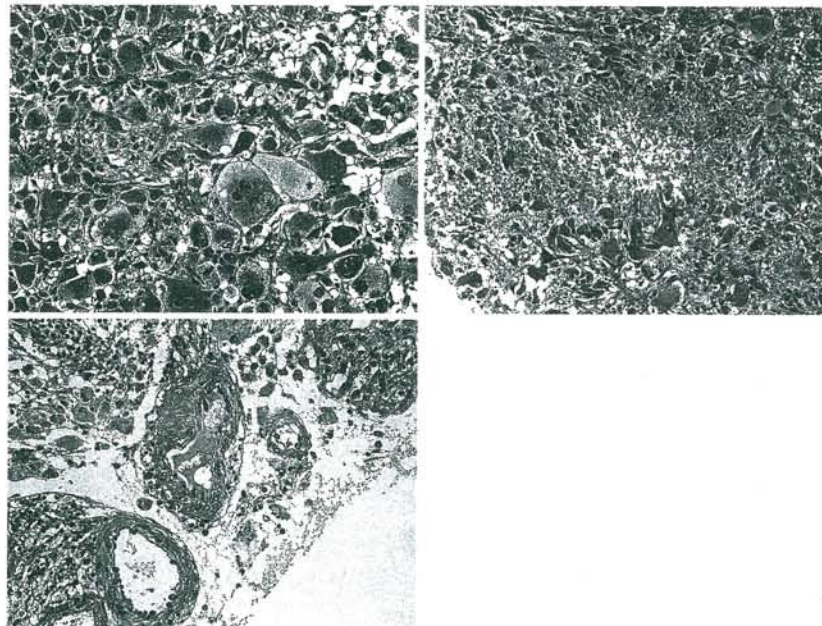
(VCR+ACNU)、INF- $\beta$  にて後療法を行っている。

**【病理所見】**

HE染色では巨細胞を多数認め、多核で異型性が強かった。

壊死を伴った、Pseudopalisading や lymphocytic cuffing、endothelial proliferation を認めた (Fig.4)。

免疫染色では GFAP、VIMENTIN 陽性で EMA は一部陽性、Synaptophysin は陰性で、リンパ球の浸潤を認めた。EGFR、p53 も陽性であった。銀染色では線維性の組織はほとんどなく、血管の蛇行を認めた。MIB-1 INDEX は 20.8% であった。



**Fig.4**

H&E×200  
giant cell がみられ多核で核異型強い。中心に壊死を伴う pseudopalisading を認める。lymphocytic cuffing, endothelial proliferation もみられる。

### 【考察】

Giant cell glioblastomaの発生率は、脳腫瘍の約0.8%、GMの約5%である。giant cell glioblastomaはglioblastoma multiformeより好発年齢は約10歳若く、全年齢層に報告があり、特に小児例はまれである。性差はやや男性に多く、嚢胞性のもが多い。glioblastoma multiformeより予後良好な例が散見され、比較的境界明瞭であることが多く、全摘出が重要とされる。他に、予後に関する因子として、年齢、積極的後療法、嚢胞性、リンパ球の浸潤、EGFR過剰発現等があげられる。また、p53の陽性率が悪性度、予後の予測につながるという報告もある。giant cell glioblastomaとpleomorphic xanthoastrocytoma (PXA)は、テント上、側頭葉、脳表に好発し、組織学的に巨細胞、レチクリン繊維が存在する点で類似する。壊死を伴ったpseudopalisadingやendothelial proliferation等にて鑑別する。

一般的にglioblastoma multiformeはMRIにてring enhancement massを呈し、DSAにて腫瘍濃染を認めるが、今回の症例では術前、MRIで均一に造影され、腫瘍濃染を認めなかった。また、Ga scintigraphyにて高集積を示し、malignant lymphomaの可能性も考えられた。

### 【文献】

- 1) De Prada I, Cordobes F, Azorin D, Contra T, Colmenero I, Glez-Mediero I: Pediatric giant cell glioblastoma: a case report and review of the literature Childs Nerv Syst, Mar, 22(3):285-9, 2006.
- 2) Kato M, Aida T, Sugimoto S, Suwamura Y, Abe H, Isu T, Kaneko S, Mitsumori K, Kojima H, Nakamura N, Nagashima K: Immunohistochemical analysis of giant cell glioblastoma. Pathol Int 45:275-282, 1995.
- 3) Alvarez-Betancourt L, López-Ortega S, Caldera-Duarte A: Giant cell glioblastoma. Case report Gac Med Mex. May-Jun; 140(3):341-2, 2004.
- 4) Katsetos CD, de Chadarévian JP, Legido A, Perentes E, Mörk SJ. Giant cell glioblastoma and pleomorphic xanthoastrocytoma. Arch Pathol Lab Med. Apr; 128(4):391-2, 2004.
- 5) Sabel M, Reifenberger J, Weber RG, Reifenberger G, Schmitt HP. Long-term survival of a patient with giant cell glioblastoma. Case report. J Neurosurg. Apr; 94(4):605-11, 2001.



# 片側もやもや病を合併した鞍上部Germinomaの一例

Moyamoya Disease Associated with Suprasellar Germinoma

筑波大学附属病院 脳神経外科

伊藤 圭佑、柴田 靖、松田 真秀、鈴木 謙介、松村 明

## 【緒言】

もやもや病を合併した脳腫瘍の症例報告はみられるが、胚芽腫に合併した報告は我々の渉猟しうる限り見られなかった。我々は、胚芽腫にもやもや病を合併した症例を経験したので、ここに報告する。また、過去のもやもや病を合併した脳腫瘍症例について文献的に考察した。

## 【症例】

15歳女性。2005年11月頃から、多飲多尿が出現し、2006年2月から無月経となり、2006年7月頃から、頭痛が出現した。2006年11月、前医を受診し、CT上鞍上部にmassを認めたため、当院紹介入院となった。既往歴・家族歴に特記事項はなく、TIAなどの脳卒中の病歴もなかった。

## 【入院時検査所見】

神経学的所見としては、右眼に若干中心感度の低下があり、視力が0.5と低下していたが、視野は正常であった。その他、神経学的に明らかな異常所見はみられなかった。尿所見では、比重1.002、一日尿量5500mlと尿崩症がみられた。血液検査では、血算・生化学・凝固系・糖代謝に異常所見は認められなかった。腫瘍マーカーでHCGの軽度上昇(2.8mIU/ml)が認められたが、その他は正常範囲内であった。髄液

では、HCG- $\beta$ の軽度上昇が認められた。内分泌学的検査の結果は、GH分泌の予備能及び性腺刺激ホルモン分泌の低下が認められ、完全型視床下部性尿崩症も認められた。

## 【画像所見】

頭部MRIでは、鞍上部にT1 (Fig.1)及びT2 (Fig.2)で脳皮質とほぼ等信号の分葉状の腫瘤を認め、内部に嚢胞が認められた。また、腫瘤は均一にenhanceされ、正常下垂体との境界は不明瞭であった (Fig.3)。さらに腫瘍は視神経を巻き込んでおり、視交叉及び視神経の同定ができなかった (Fig.4)。また、左ICAが右に比べ全体的に細く、左MCAの狭小化が疑われた (Fig.5)。MRAでも同様に、左ICAが右に比べ細く描出されており、左MCAの描出も不良であった (Fig.6)。

血管造影検査を施行すると、右総頸動脈造影では正常であったが、左内頸動脈造影 (Fig.7)にて左ICAのsupraclinoid portionでの完全閉塞が認められ、もやもや血管を介してACA及びMCAが描出された (Fig.8正面像、Fig.9側面像)。また、明らかな腫瘍濃染は認められず、腫瘍による圧迫も認められなかった。

術前に脳血流の評価のため脳血流SPECTを施行したところ、安静時では左のMCA領域で軽度血流の低下が認められたが、ダイアモックス負荷によって血流の増大は十分認められた。

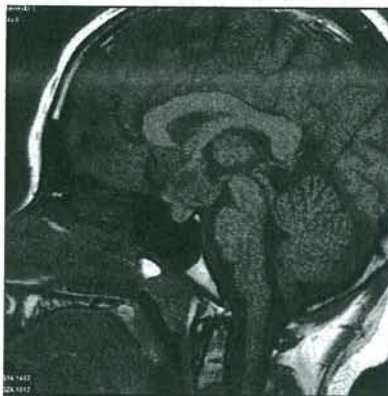


Fig.1



Fig.2



Fig.3

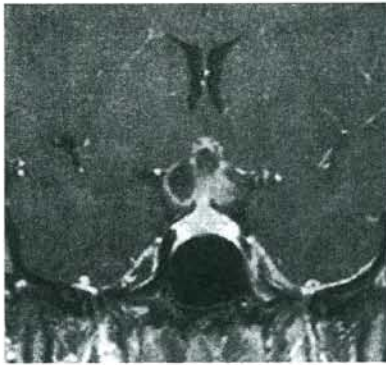


Fig.4

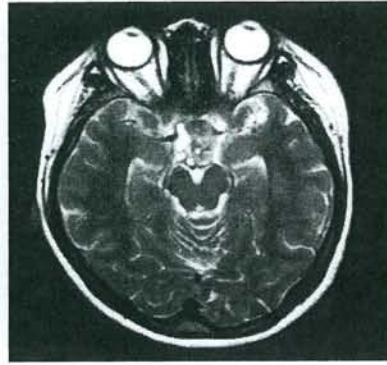


Fig.5

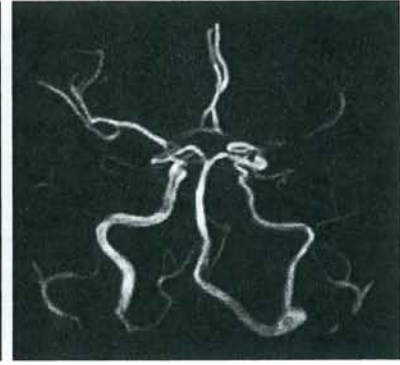


Fig.6

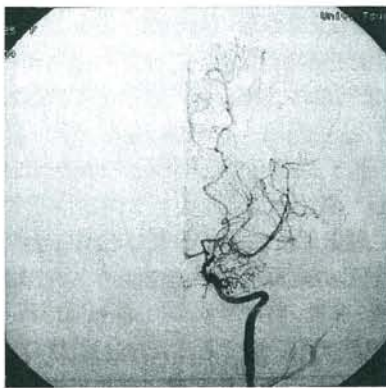


Fig.7

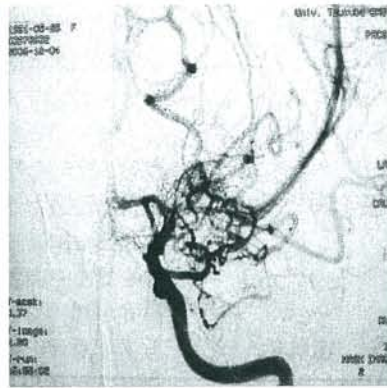


Fig.8

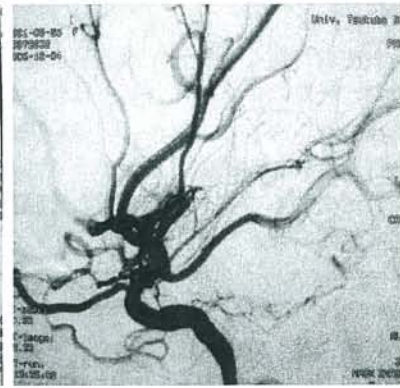


Fig.9

**【手術所見】**

手術は、将来のもやもや病に対する血行再建術の可能性も考慮し、STAの温存に努めた。また、術中はPaCO<sub>2</sub>を高めに保ち、左のもやもや血管を避け、右前頭側頭開頭にてアプローチした。右視神経から視交叉・左視神経・右視索まで露出したところ、視交叉を中心に右視神経・視索が膨大しているように見えた。腫瘍とこれらの境界は判別できなかったが、視交叉後方の膨大している部分の直下にcystが存在するように見え、ここを穿刺したところ、黄赤色の内容液が吸引され、そのcyst内部の腫瘍組織を採取した。

**【病理所見】**

HE染色で2cell patternを呈しており、免疫染色ではPLAP陽性であった。HCG-βはほぼ陰性で、わずかに陽性細胞が認められるものの、明らかなSTGCは認められなかった。また、MIB-1 indexは60%以上であった。以上より、Pure germinomaと診断された。

**【治療経過】**

CARE (Carboplatine+Etoposide) 療法を2クール投与し、終了後のMRIでは、腫瘍の著明な縮小が認められた。その後、放射線治療として、局所及び全脳室にtotal 40Gy X線分割照射を行った。その後、CARE

療法3クールを追加し、現在のところ腫瘍の再発はみられていない。放射線照射後ももやもや病の症状は見られず、MRI, MRA, 脳血流SPECTでも治療前とほぼ同様の所見である。

**【考察】**

脳腫瘍ともやもや病が合併する機序については、主に4つあると考えられている。①腫瘍による内頸動脈などの圧迫に伴う変化、②腫瘍に対する放射線照射による2次的変化、③神経皮膚症候群との関連によるもの、④偶然の合併である。今回の症例は、片側もやもや病であり、この事よりもやもや病の診断基準からは疑い例となる。脳腫瘍に関連したもやもや病類似の血管病変はもやもや病から除外されるが、本症例では、腫瘍による脳血管の圧迫は認められず、偶然の合併と考えられる。もやもや病と脳腫瘍の偶然の合併例の過去の報告は少なく、これを表に示す (Table 1)。症例は、全10例で、年齢は3から66歳、高齢者はなく、中央値は31.5歳であった。また、男女比は、1:1であった。腫瘍の内訳は、astrocytomaが3例、pituitary adenomaが3例、meningiomaが3例、cranio-pharyngiomaが1例となっており、全例とも脳腫瘍の精査を進める段階で偶然もやもや病が発見されたものであった。これらの中には、腫瘍に対する治療に

よってもやもや病が悪化した症例もあり、必要に応じて血行再建術が施行されていた。今回の症例は、現在まで、もやもや病に関する症状はないが、今後の過程で症状が出現する可能性も考えられ、その場合は血行再建術を考慮する必要もあり、今後継続して経過観察する必要があると考えられた。

#### 【結語】

片側もやもや病と鞍上部Germinomaの偶発の合併例の極めて稀な症例を報告した。脳腫瘍ともやもや病の合併例の過去の報告について文献的考察を加えた。両方の疾患の症状、経過、自然歴などに注意しながら治療を行うことが重要であると思われた。

**Table 1**

Case	Age	Sex	Brain tumor
1	4	M	Pilocytic astrocytoma (vermis of cerebellum) <sup>1</sup>
2	40	F	PRL-producing pituitary adenoma <sup>2</sup>
3	23	F	PRL-producing pituitary adenoma <sup>2</sup>
4	3	M	Craniopharyngioma <sup>3</sup>
5	40	F	GH-producing adenoma <sup>4</sup>
6	44	F	Malignant meningioma (lt. temporo-occipital) <sup>5</sup>
7	40	F	Meningioma (rt. sphenoid ridge) <sup>6</sup>
8	66	M	Secretory meningioma (lt. hemisphere) <sup>7</sup>
9	8	M	Pilocytic astrocytoma (brain stem) <sup>8</sup>
10	11	M	Astrocytoma (cerebellum) <sup>9</sup>

#### 【文献】

- 1) Aihara N et al.: Atypical Moyamoya disease associated with brain tumor. Surg Neurol 37: 46-50, 1992.
- 2) Arita K et al.: Moyamoya disease associated with pituitary adenoma. Neurol Med Chir(Tokyo)32: 753-757, 1992.
- 3) YL Lau et al.: Atypical presentation of craniopharyngioma associated with Moyamoya disease. Journal of the Royal Society of Medicine 79: 236-237, 1986.
- 4) Uchida K et al.: Growth hormone-secreting pituitary adenoma associated with primary Moyamoya disease. Neurol Med Chir 43: 356-359, 2003.
- 5) 水川典彦 他：脳腫瘍を合併した脳底部異常血管網症の1例 臨床神経学 10: 650-656, 1973.
- 6) 賀来素之 他：脳底部異常血管網を合併した髄膜腫の手術症例 手術 1159-1162, 1973.
- 7) Tada T et al.: Secretory meningioma associated with numerous meningotheial rosettes. Acta Neuropathol 84: 342-345, 1992.
- 8) Kitano S et al.: Moyamoya disease associated with a brain stem glioma. Child's Nerv Syst 16: 251-255, 2000.
- 9) 服部光男 他：小脳腫瘍術後に発症したウイルス動脈輪閉塞症の1例 脳と発達 5 319-324, 1973.

# 術前に esthesioneuroblastoma との鑑別が困難であった small cell carcinoma, neuroendocrine type の一例

Sinonasal small cell carcinoma of neuroendocrine type extending to the anterior skull base  
- A case report -

杏林大学医学部 脳神経外科<sup>1)</sup>、病理学<sup>2)</sup>

野末 恭子<sup>1)</sup>、池田 俊貴<sup>1)</sup>、栗田 浩樹<sup>1)</sup>、永根 基雄<sup>1)</sup>、藤岡 保範<sup>2)</sup>、塩川 芳昭<sup>1)</sup>

## 【目的】

画像診断上 esthesioneuroblastoma との鑑別が困難であった篩骨洞から前頭蓋窩に及ぶ sinonasal small cell carcinoma の一例を報告する。

## 【症例】

60歳男性。家族歴・既往歴に特記すべき事項なし。数日間で急速に進行する両眼の視力障害にて来院した。初診時、視力障害(右視力0.15、左視力光覚弁)と嗅覚障害を認めた。頭部CT上、篩骨洞から前頭蓋窩にかけて強い骨破壊を伴う腫瘍性病変を認めた(図1)。頭部MRI上、腫瘍は5x5x4cm<sup>3</sup>大で脳実質と境界明瞭であり、T1強調像で軽度低信号、T2強調像で等信号

を示した(図2)。Gd造影では dural tail sign を伴う強い増強効果を認めた。また、両側視神経の圧排を認めた。海綿静脈洞や内頸動脈への明らかな浸潤は認めなかった(図3)。

鼻鏡検査上、腫瘍の鼻腔内進展は確認されなかった。

腫瘍の局在、形状より esthesioneuroblastoma を疑い、前頭開頭による腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は弾性硬で脳実質との境界は明瞭であったが、易出血性であり視神経管や骨・鼻腔粘膜との癒着が強く剥離が困難であった。前頭蓋底の広範な硬膜欠損と骨破壊を認めた。腫瘍は肉眼的に全摘出し、前頭蓋底の形成を行った。

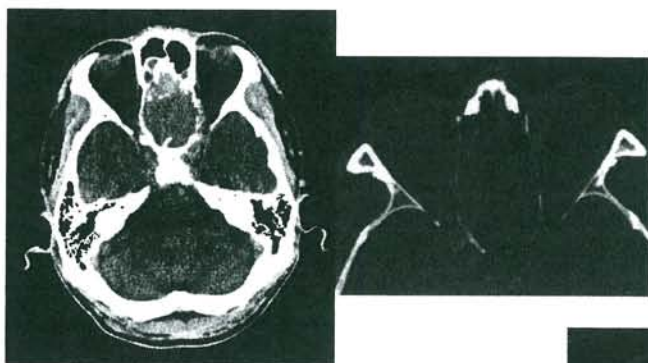


図1  
来院時CT

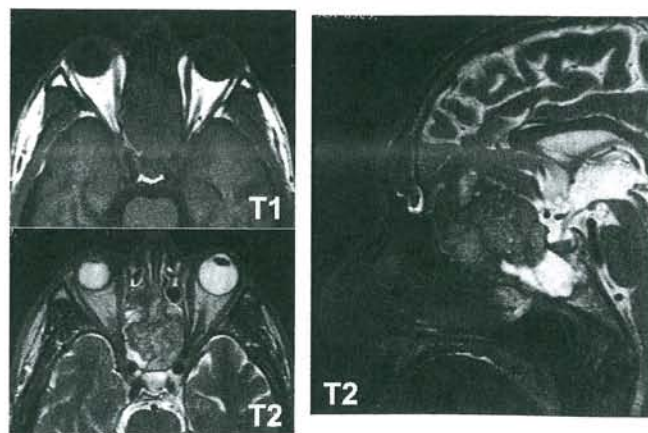


図2  
来院時MRI (T1/T2)

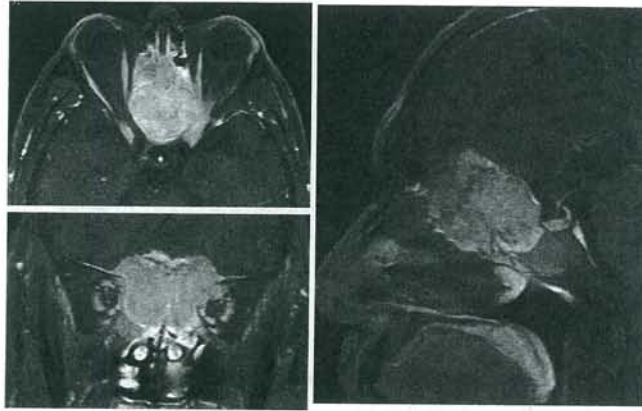


図3  
来院時MRI (Gd造影)

永久病理組織所見では、鼻腔粘膜上皮内に腫瘍細胞が存在し、上皮下に腫瘍塊が認められた(図4)。腫瘍細胞は、小型でNC比が小さく、blue tumorを形成した。免疫染色では上皮性マーカーであるcytokeratin AE1/AE3, 7, 19, 903, CAM5.2, EMAがそれぞれ陽性を示し(図5)、神経内分泌系マーカーのsynaptophysinやchromogranin A、更にCD56(NCAM)も陽性を示す細胞が存在した(図6)。腫瘍中心部では、密な増殖を示す部分に囲われる細胞成分の疎な胞巣も認められた。その密な部分では上皮性マーカーが強陽性であったが、疎な部分ではむしろ神経内分泌系マーカーが強

く陽性に発現していた。S100蛋白は(-)、LCA(-)、vimentin(+)であり、上皮性マーカーと神経内分泌系マーカーの陽性所見から、腫瘍はesthesioneuroblastomaではなく、sinonasal carcinomaのなかで、small cell carcinoma, neuroendocrine type(WHO)と診断された。

術後頭部MRI上、明らかな残存腫瘍は認めず、両側視神経への圧迫は解除されていた(図7)。術後、視力は右で0.15から1.2へ、左では光覚弁から0.04へと改善がみられた。補助療法として放射線治療(局所分割照射total 60Gy/30f)を行った。放射線治療が終了後3ヶ月の時点では明らかな再発は認められていない。



図4  
HE染色 腫瘍塊を認める。

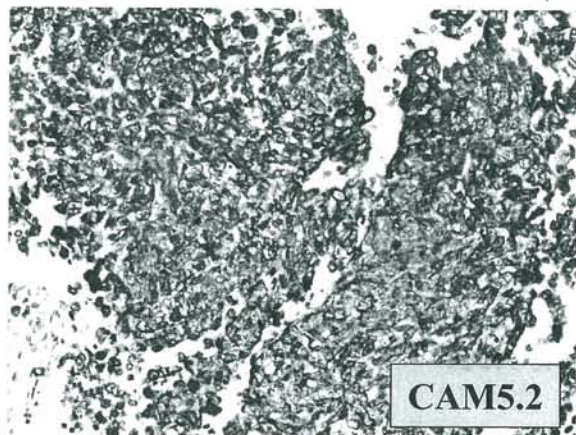


図5  
免疫染色 上皮性マーカー陽性

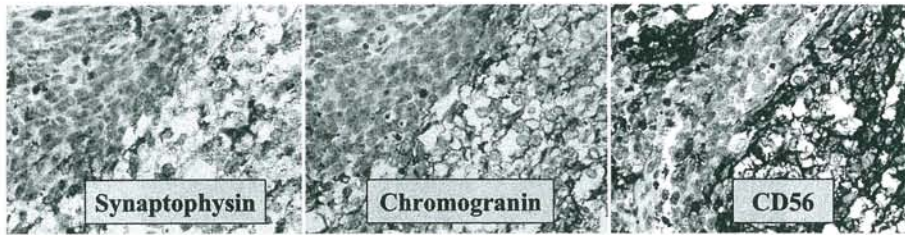


図6  
免疫染色 神経内分泌系マーカー陽性

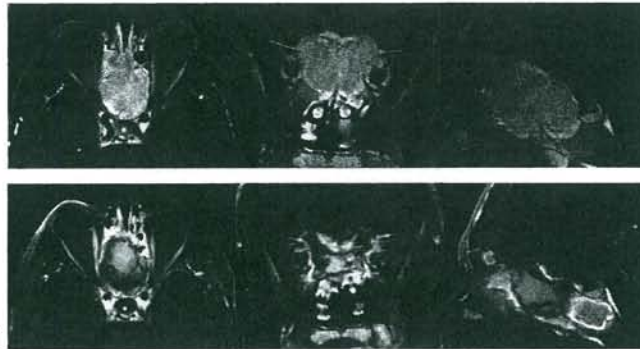


図7  
術前・術後MRI

【考 察】

Sinonasal tumorは、鼻腔・副鼻腔上皮由来が主であり、頻度は全腫瘍のうち1%以下と比較的稀な腫瘍である<sup>1)</sup>。初期症状としては鼻汁、頭痛、嘔気、顔面痛、鼻出血などが挙げられ<sup>1)</sup>、腫瘍の進行は通常速いとされている。5年生存率は、集学的治療を行った場合30~60%と報告されている。組織型は扁平上皮癌が約60%と主で<sup>2)</sup>、その他に腺癌、未分化癌が含まれる。未分化癌としてsinonasal undifferentiated carcinoma, small cell carcinoma, neuroendocrine typeが分類される。これらは頭蓋内や眼窩内へも浸潤傾向を示し、遠隔転移もしばしば発生する。生命予後は極めて不良であり、平均予後3年程度である<sup>3-7)</sup>。

一方、esthesioneuroblastomaは、嗅粘膜上皮の感覚神経細胞から発生し、前頭蓋底に浸潤して篩版から頭蓋内へと進展する。5年生存率は87%、10年生存率は54%であり、予後因子は全摘出か否かによる<sup>11)</sup>。Adjuvant therapyとしては、放射線治療と化学療法がある。放射線治療ではPFS, OSの延長効果が報告されているが、化学療法はその効果について未だcontroversialである。画像診断上、どちらの腫瘍も、MRIでT1:低~等信号、T2:高信号、Gdにて造影される<sup>8-10)</sup>。画像上両者を鑑別するのは極めて困難である。本症例では、硬膜に沿ったGd造影所見(dural tail sign)が認められるなど、より浸潤性性格の強い腫瘍性病変が考えられることから、sinonasal carcinomaの可能性も術前に鑑別診断の一つとして検討すべきであったと考えられる。

【結 語】

Sinonasal cavityにおける悪性腫瘍は非常に稀であり、esthesioneuroblastomaと神経内分泌系への分化を示すsinonasal carcinomaなどがある。これらの画像診断での鑑別は通常困難であり、病理学的検索が診断確定に必須である。Esthesioneuroblastomaに比べsinonasal neuroendocrine tumorは全身転移率も高く予後不良であり、前頭蓋底から鼻腔へ進展する腫瘍性病変の場合、本疾患も鑑別診断に加えることが必要である。更に、本疾患では積極的な集学的治療を行い定期的な経過観察が必要である。

【文 献】

- 1) Carrau RL, Segas J, Nuss DW, Snyderman CH, Janecka IP, Myers EN, D'Amico F, Johnson JT: Squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Semin Ultrasound CT MR* 109:230-235, 1999.
- 2) Commins D, Weiss M, Stereter O, Ghosh S, Sinha U, Chen TC: Drop metastasis from sinonasal undifferentiated carcinoma. *Spine* 26:1486-1491, 2001.
- 3) Aron BS, Francis F, Wilson KM, Righi PD, Weitzner S, Gluckman J: Sinonasal undifferentiated carcinoma: A 10-year experience. *Am J Otolaryngol* 17:167-171, 1996.
- 4) Deutsch BD, Stewart FM, Frierson HF Jr, Levine PA, Cantrell RW: Sinonasal undifferentiated carcinoma: A ray of hope. *Otolaryngol Head Neck Surg* 108:697-700, 1993.

- 5) Gallina E, Baroni G, Gallo O, Graziani P, Di Lollo S :  
Detection of Epstein-barr virus genome in sinonasal  
undifferentiated carcinoma by use of in situ  
hybridization.  
*Otolaryngol Head Neck Surg* 112: 659-664, 1995.
- 6) Stewart FM, Frierson HF Jr, Levine PA, Fechner RE,  
Cantrell RW, Mills SE :sinonasal undifferentiated  
carcinoma : a distinctive and highly aggressive  
neoplasm. *Laryngoscope* 97: 905-908, 1987.
- 7) Taxy JB, Frierson HF Jr, Levine PA, Fechner RE,  
Mills SE :sinonasal undifferentiated carcinoma : An  
aggressive neoplasm derived from schneiderian  
epithelium and distinct from olfactory neuroblastoma.  
*Am J Surg Pathol* 10: 771-779, 1986.
- 8) Ito M et al.:Magnetic resonance imaging of olfactory  
neuroblastoma.: 2006 Mar 20; 109(3): 142-8.
- 9) Derdeyn CP et al.:MRI of esthesioneuroblastoma.:  
1994 Jan-Feb; 18(1): 16-21.
- 10) Phillips CD, et al.:Sinonasal undifferentiated  
carcinoma :CT and MR imaging of an uncommon  
neoplasm of the nasal cavity.:  
1997 Feb; 202(2): 477-80.
- 11) 太田富雄、松谷雅生編著、脳神経外科 改訂9版、  
金芳堂、京都 : pp872-873

# Spinal tanycytic ependymomaの一例

Spinal tanycytic ependymoma : case report.

昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、昭和大学 脳神経外科<sup>2)</sup>

飯田 昌孝<sup>1)</sup>、池田 尚人<sup>1)</sup>、村上 幸三<sup>1)</sup>、田中 俊生<sup>1)</sup>、  
小林 信介<sup>2)</sup>、泉山 仁<sup>2)</sup>、阿部 琢巳<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

伸長細胞性上衣腫 (tanycytic ependymoma) は、伸長細胞 (tanocyte) 類似の形態的特徴を呈する上衣腫で、双極性の細長突起を有する紡錘状細胞が観察されるため毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma) との鑑別が問題となる腫瘍である。

脊髄に好発し、その予後は良好とされるが報告例が少なくその病態が明らかになっていない点も多い。

今回我々は、胸髄に発生し髄内から髄外へ突出したと考えられる稀な伸展様式を呈した tanycytic ependymoma の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

## 【症例】

症例：57歳、男性

主訴：対麻痺、両下肢の知覚障害

既往：高脂血症あり内服加療中。未治療の梅毒が当科入院時に発見された。

経過：平成18年7月から両下肢のしびれ感が出現持

続。9月からは背部痛も出現するようになった。11月から対麻痺が出現し徐々に増悪したため近医整形外科を受診した。脊髄MRIを施行され胸髄腫瘍の存在を指摘されたため、平成18年12月14日、精査加療目的で当科紹介受診となった。

現症：意識清明、他に脳神経症状を認めない。両側膝関節以下の対麻痺 4/5MMT、両側L1以下の知覚障害が併存する。残尿感の増悪があるが、明らかな膀胱直腸障害を認めない。血液生化学的所見は上記既往以外に著変なし。

神経放射線学的所見および入院後経過：胸髄MRIにてTh7-9 levelに長径約7cm大の髄内腫瘍を認め、尾側端は髄外に突出していた。正常脊髄は腫瘍により脊柱管前方に圧排され著明に薄化していた。腫瘍はT1WI iso-intensity, T2WI mixed intensity, Gd造影で不規則な造影を認め、腫瘍上下に脊髄空洞症を疑わせる high intensity area が連続していた。脳を含めた他所に播種を疑わせる所見を認めなかった (Fig.1,2)。

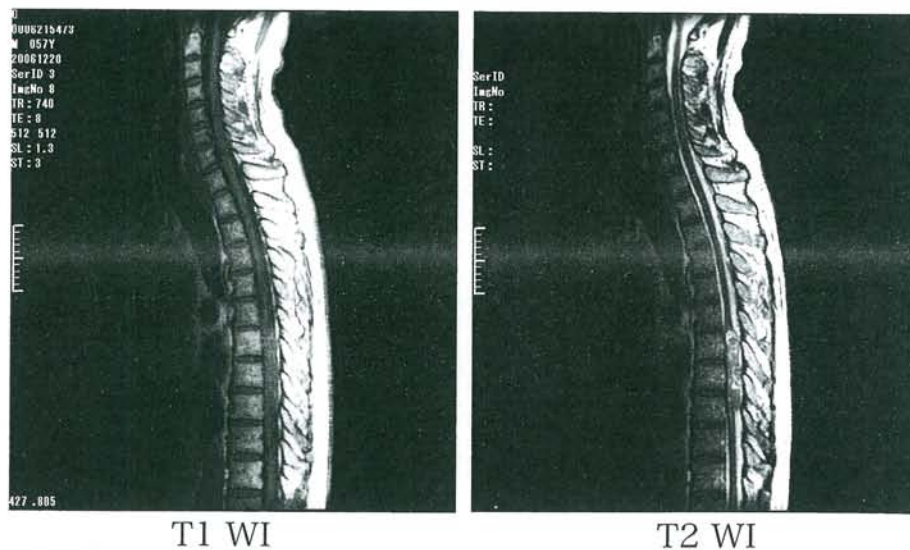
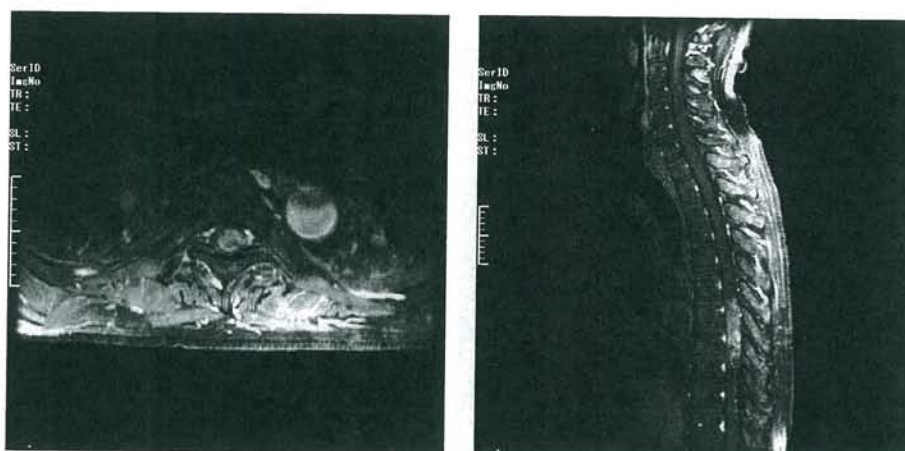


Fig.1

胸髄MRI・矢状断像





T1 WI, Gd(+)

**Fig.2**  
胸髄MRI

平成18年12月18日入院後に対麻痺の急速な悪化を認めたため、12月26日、椎弓切除・腫瘍摘出術を施行した。術中所見でもTh9 levelで腫瘍尾側端が脊髄後面を突き破る様に髄外へ突出しておりMRI所見を支持する所見であった(Fig.3)。術中迅速病理所見は核異型性のない紡錘状細胞が増殖する像が見られ神経鞘腫の診断であった。髄内に埋没した頭側腫瘍は境界不明瞭で軟化していたが、顕微鏡下に正常脊髄と考えられる部位を保護しながら腫瘍を全摘出した。

組織所見では、双極性の長い突起をもつ腫瘍細胞が束状に配列するが、核分裂像、壊死巣を認めなかった。また、perivascular pseudorosetteが散在するがependymal rosetteは存在しなかった(Fig.4,5)。免疫組

織化学的所見では、GFAP(+) S-100protein(+) Vimentin(+) Synaptophysin(-) MIB-1 index4.9%であり、tanycytic ependymomaと診断した(Fig.6)。

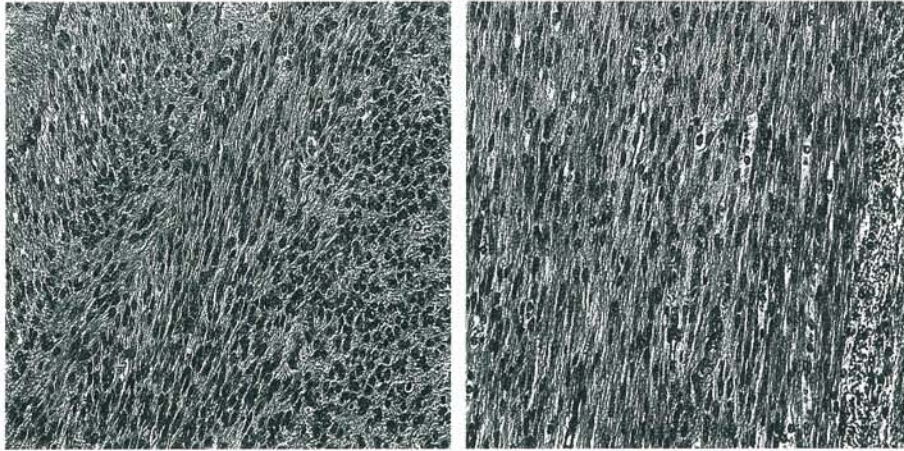
術後follow up MRIでは、明らかな残存腫瘍、再発、出血を認めなかった。

Tanycytic ependymomaは全摘出されれば放射線療法不要との報告が多いがMIB-1 index4.9%と高値を示したため、総線量39Gyの局所照射を追加した。

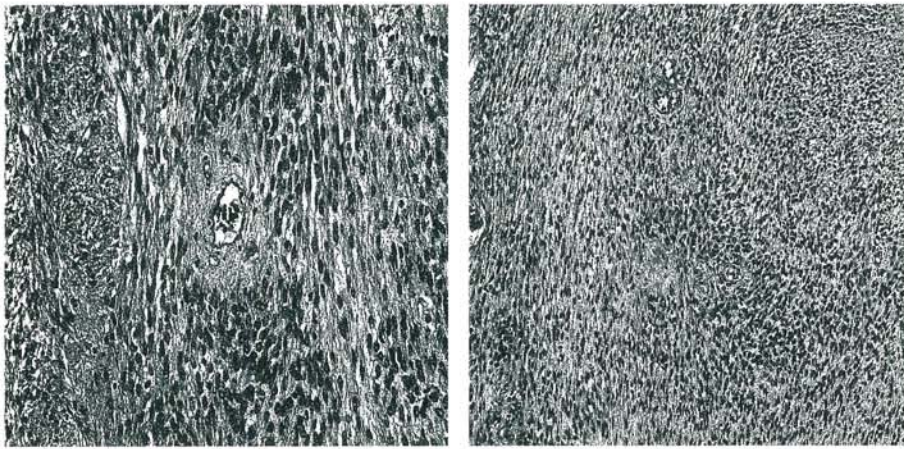
術後対麻痺を含めた臨床症状の悪化を認めたが、NASCIS-IIにそったメチルプレドニゾロン療法を追加し、リハビリテーションにより軽快したためリハビリテーション継続目的に平成19年3月26日転院となった。



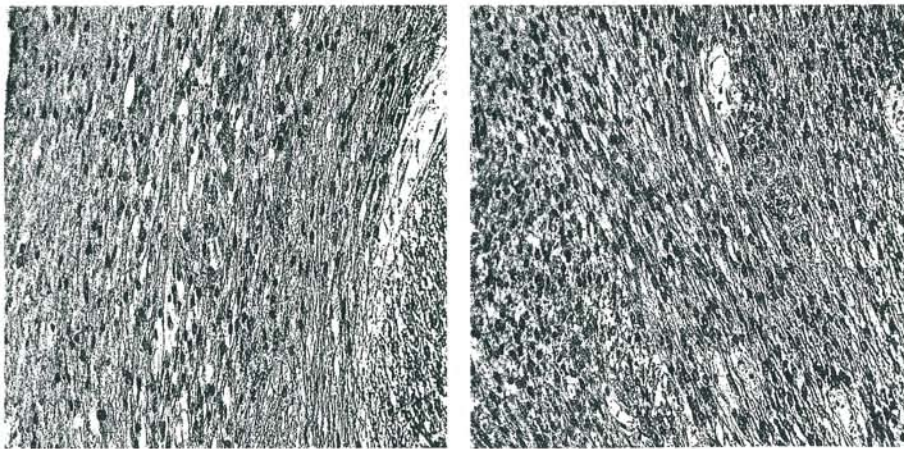
**Fig.3**  
術中所見



**Fig.4**  
H-E stain



**Fig.5**  
H-E stain



**Fig.6**  
GFAP

## 【考察】

Tanycytic ependymomaは紡錘状細胞の増殖が観察されるためpilocytic astrocytoma, neurinoma等との鑑別が問題となる腫瘍である。組織学的所見の特徴として(1)双極性の長い突起をもつ腫瘍細胞が束状に配列する。(2)ependymal rosetteは存在しない、perivascular pseudorosetteは存在しても目立たない。(3)核分裂像や壊死巣を認めない、といった特徴を有する。

免疫組織化学的所見では、GFAP(+) S-100 protein(+) Vimentin(+) Synaptophysin(-)等が確定診断に寄与する。

MIB-1 indexは1%前後の報告が多く、我々が検索範囲の最高値は4.6%であり、本症例の4.9%は最高値を上回った。Tanycytic ependymomaは全摘出されれば放射線療法不要で予後良好との報告が多いが、本症例ではMIB-1 index 4.9%と高値を示したため、総線量39 Gyの局所照射を追加しており、今後も慎重に経過観察していく予定である。

Tanycytic ependymomaは脊髄に好発するとされる

が、報告例が少なくその病態が明らかになっていない点も多い。検索範囲で本症例を含めて14例のtanycytic ependymomaの報告があり、サマライズすると、年齢13-58歳(平均40.4歳)、男性：女性=7：7、通常のspinal ependymomaと比較して頸髄に好発する傾向があった。また、腫瘍が全摘出されればその予後は良好であった(Table 1)<sup>1-6)</sup>。

他に、頭蓋内にtanycytic ependymomaが発生した報告<sup>7-10)</sup>、発生にNF-2遺伝子との関連性を指摘する報告もあり<sup>11)</sup>、今後、症例の蓄積によりtanycytic ependymomaの疫学、病態、予後が明らかになることが期待される。

## 【結語】

57歳、男性に発生した胸髄tanycytic ependymomaの一例を経験した。髄内腫瘍でありながら髄外へ突出したと考えられる稀な伸展様式を呈したため文献的考察を加えて報告した。

Table 1

Tanycytic ependymoma

Case	Author	Year	Age/sex	Location
1	Friede and Pollak	1978	38/F	C6-Th3
2			46/F	Th7-L2
3			45/M	C1-Th1
4			17/M	C1-C3
5			36/F	C1-C6
6			35/F	Th10-11
7	Spaar, et al	1986	32/M	Cervical
8	Langford and Barre	1997	52/F	Th6-7
9	Kawano, et al	2001	45/M	Th3-4
10			55/M	C7-Th2
11			36/F	C3-6
12	Ueki, et al	2001	13/F	C7-Th2
13	Sato, et al	2005	58/M	C2-4
14	Present case	2007	57/M	Th7-9

## 【文献】

- 1) The cytogenetic basis for classifying ependymomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1978 Mar-Apr; 37(2): 103-18. Friede RL, Pollak A.
- 2) DNA-flow fluorescence--cytometry of ependymomas. Report on ten surgically removed tumours. *Acta Neuropathol(Berl)*. 1986; 69(1-2): 153-60. Spaar FW, Blech M, Ahyai A.
- 3) Tanycytic ependymoma. *Ultrastruct Pathol*. 1997 Mar-Apr; 21(2): 135-42. Langford LA, Barre GM.
- 4) Spinal tanycytic ependymomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001 Jan; 101(1): 43-8. Kawano N, Yagishita S, Oka H, Utsuki S, Kobayashi I, Suzuki S, Tachibana S, Fujii K.
- 5) Spinal tanycytic ependymoma associated with neurofibromatosis type 2 -- case report. *Neurol Med Chir(Tokyo)*. 2001 Oct; 41(10): 513-6. Ueki K, Sasaki T, Ishida T, Kirino T.
- 6) Spinal tanycytic ependymoma with hematomyelia --

- case report--. *Neurol Med Chir(Tokyo)*. 2005 Mar; 45(3): 168-71. Sato K, Kubota T, Ishida M, Handa Y.
- 7) The tanycytic ependymoma of the lateral ventricle : case report. *Minim Invasive Neurosurg*. 1999 Dec; 42(4): 201-3. Daneyemez M, Can C, Izci Y, Beduk A, Timuckaynak E.
  - 8) Ganglioglioma with a tanycytic ependymoma as the glial component. *Acta Neuropathol(Berl)*. 2000 Mar; 99(3): 310-6. Hayashi S, Kameyama S, Fukuda M, Takahashi H.
  - 9) Supratentorial tanycytic ependymoma. *J Clin Neurosci*. 2004 Nov; 11(8): 928-30. Richards AL, Rosenfeld JV, Gonzales MF, Ashley D, Mc Lean C.
  - 10) Intraventricular tanycytic ependymoma : case report and review of the literature. *J Neurooncol*. 2005 Jan; 71(2): 189-93. Review. Ragel BT, Townsend JJ, Arthur AS, Couldwell WT.
  - 11) Tanycytic ependymoma in association with neurofibromatosis type 2. *Clin Neuropathol*. 2001 May-Jun; 20(3): 93-100. Kobata H, Kuroiwa T, Isono N, Nagasawa S, Ohta T, Tsutsumi A.

## ガンマナイフ後に悪性転化した前庭神経鞘腫の1例

防衛医科大学校 脳神経外科 病態病理\*

大村 朋子、苗代 弘、小林 弘明、前田 大介、  
長田 秀夫、鈴木 隆元、都築 伸介、島 克司、津田 均\*

### 【背景】

Malignant schwannomaは、malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) の概念に含まれる<sup>1)</sup>。MPNSTは、四肢や体幹の神経に発生する稀な軟部組織の悪性腫瘍で、50%はNF1に合併する。頭蓋内のMPNSTはさらに稀で、20例ほどの報告があり、三叉神経由来が多く報告されている<sup>1)</sup>。また良性腫瘍からの悪性転化は少なく、de novoの症例がほとんどとされている<sup>1)</sup>。今回、我々はgamma knife後にmalignant transformationしたと思われるvestibular schwannomaの一例を経験したので報告する。

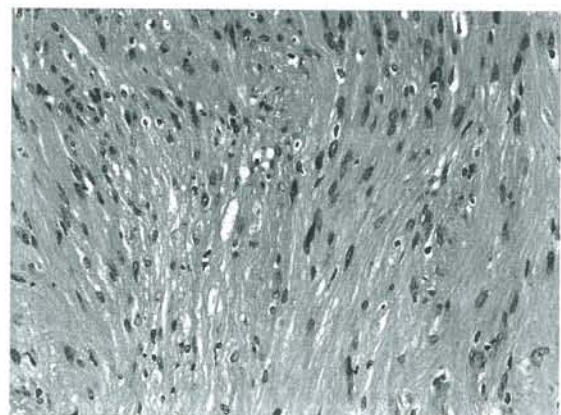
### 【症例】

65歳女性。めまいで発症した。家族歴に特記すべき事は無い。初回術前の造影MRIを示す(Fig.1)。Koos IVの大きな聴神経腫瘍を認めた。1994年10月に初回手術。retrosigmoid approachでsubtotal removalした。病理所見はVestibular schwannomaであった。初回切除標本のH-E染色を示す(Fig.2)。神経鞘腫にしては、

MIB-1は4.9%と高値であったが、異型性は無く、p53の免疫染色でも陰性であった。術後の造影MRIを示す。内耳道内に造影される残存を認めるが、ほぼ摘出されている(Fig.3)。3年3ヶ月後の1998年1月の造影MRIを示す(Fig.4)。1998年3月残存腫瘍の増大を認め、gamma knifeを施行(最大28Gy 辺縁14Gy)。1999年7月のMRIまでは軽度増大傾向認めたが、その後、画像上変化無く経過した。2003年1月の造影MRIを示す(Fig.5)。その後、残存腫瘍が増大し、新たに小脳失調が出現した。2006年5月の造影MRIを示す(Fig.6)。2006年7月に後頭下開頭腫瘍摘出術を施行し、垂全摘した。病理所見はmalignant schwannomaであった。切除標本のH-E染色を示す(Fig.7)。異型性が強く核分裂像が散見され、MIB-1は57.1%と極めて高値であった(Fig.8)。p53の免疫染色で核染色陽性であった(Fig.9)。術後残存腫瘍にγナイフを追加した。術後の2006年12月の造影MRIを示す(Fig.10)。しかし2007年2月の造影MRIでは局所再発を認めた(Fig.11)。



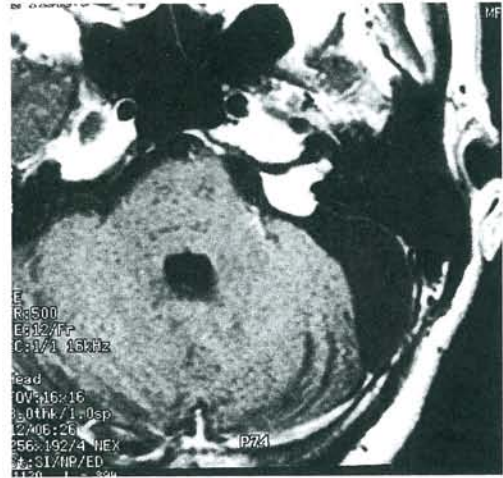
**Fig.1**  
初回術前の造影MRIを示す。



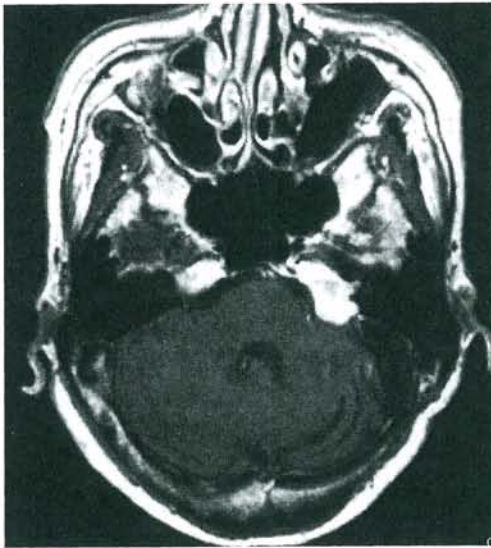
**Fig.2**  
初回切除標本のH-E染色を示す。



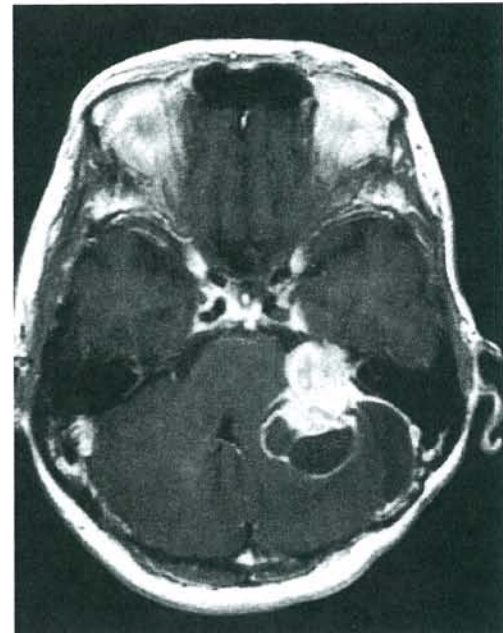
**Fig.3**  
術後の造影MRIを示す。



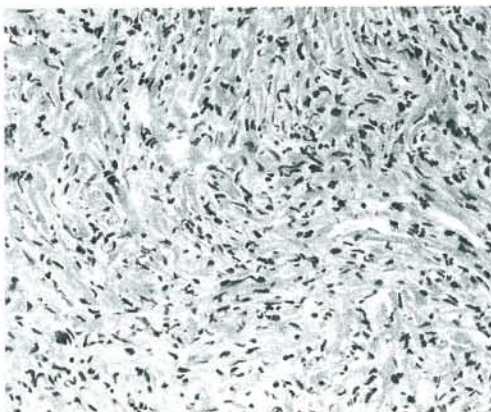
**Fig.4**  
3年3ヶ月後の1998年1月の造影MRIを示す。



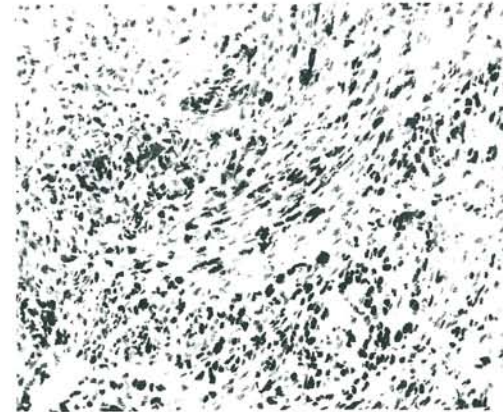
**Fig.5**  
2003年1月の造影MRIを示す。



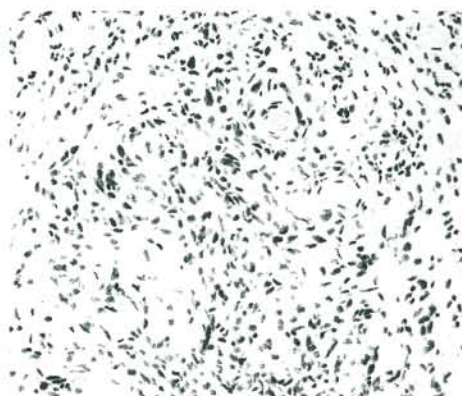
**Fig.6**  
2006年5月の造影MRIを示す。



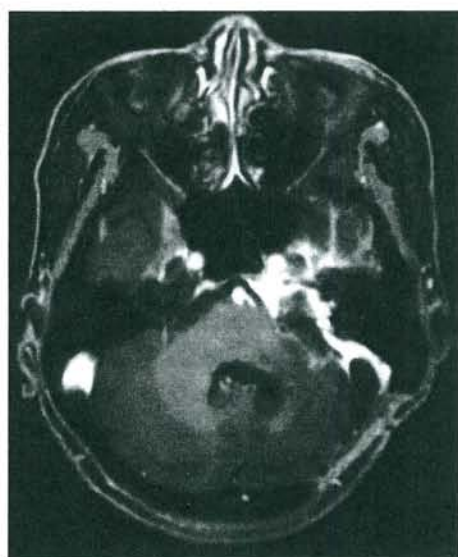
**Fig.7**  
2006年7月のH-E染色を示す。  
malignant shwannomaであった。



**Fig.8**  
MIB-1は57.1%と極めて高値であった。



**Fig.9**  
p53の免疫染色で核染色陽性であった。



**Fig.10**  
術後の2006年12月の造影MRIを示す。



**Fig.11**  
2007年2月の造影MRIで局所再発を認めた。

#### 【考察】

初回手術標本は、一般的な良性の前庭神経鞘腫にしては、MIB-1が4.9%と高値<sup>8-12)</sup>であったが、良性であった。内耳道内を残し、ほぼ全摘出したが、3年5ヶ月後に残存腫瘍の増大が明らかとなり、gamma knifeを施行した。gamma knife照射8年後の再発腫瘍の病理所見は、初回の良性の神経鞘腫の像とは大きく異なった。p53陽性で、MIB-1も57.1%と高値となり、悪性転化したものと思われる。

gamma knife後に悪性転化したvestibular schwannomaはこれまで4例報告されており<sup>2-7)</sup>、gamma knifeとの関連が疑われる。しかしながら、因果関係を断定するには至らず Malignant transformation と gamma knifeとの因果関係は不明である<sup>7)</sup>。gamma knife後の悪性転化の頻度は、今後同様の症例の集積で明らかとなっていくであろう。一方、MPNSTの10~20%はPNSTの放射線治療後、平均15年後に悪性転化した症例と報告されている<sup>1)</sup>。MPNSTの5年生存率は34%であるが、これまで報告されている頭蓋内のMPNSTの症例は、さらに予後不良で治療抵抗性である<sup>1)</sup>。本症例も再度の手術と再度のgamma knife治療にも関わらず局所再発を繰り返し、不帰の転帰をとった。

#### 【結語】

gamma knife照射8年後に、malignant transformationを来した vestibular schwannoma の一例を経験した。

#### 【文献】

- 1) Gupta G, Maniker A. Malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurg Focus. 22 (6):E12,2007.
- 2) Daniel J. Lee, William H. Westra, Hinrich Staecker, Donlin Long, John K. Niparko. Clinical and Histopathologic Features of Recurrent Vestibular Schwannoma (Acoustic Neuroma) after Stereotactic Radiosurgery. Otol Neurotol 24: 650-660,2003.
- 3) Kenichiro Hanabusa, Atsunori Morikawa, Tetsuya Murata, Waro Taki. Acoustic neuroma with malignant transformation. J Neurosurg 95: 518-521,2001.
- 4) Masahiro Shin, Keisuke Ueki, Hiroki Kurita, Takaaki Kirino Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery Lancet 360: 309-10,2002.
- 5) Hasegawa T, Fujitani S, Katsumata S, Kida Y, Yoshimoto M, Koike J. Stereotactic radiosurgery for vestibular schwannomas: analysis of 317 patients followed more than 5 years. Neurosurgery. 57 (2): 257-65,2005.
- 6) Chan AW, Black P, Ojemann RG, Barker FG 2nd, Kooy HM, Lopes VV, McKenna MJ, Shrieve DC,

- Martuza RL, Loeffler JS. Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas : favorable outcome with minimal toxicity. *Neurosurgery*. 57 : 60-70, 2005.
- 7) Kubo O, Chernov M, Izawa M, Hayashi M, Muragaki Y, Maruyama T, Hori T, Takakura K. Malignant progression of benign brain tumors after gamma knife radiosurgery : is it really caused by irradiation? *Minim Invasive Neurosurg*. 48 : 334-9, 2005.
  - 8) Light JP, Roland JT Jr, Fishman A, Miller DC, Cohen NL. Atypical and low-grade malignant vestibular schwannomas : clinical implications of proliferative activity. *Otol Neurotol*. 22 : 922-7, 2001.
  - 9) Perry A, Giannini C, Raghavan R, Scheithauer BW, Banerjee R, Margraf L, Bowers DC, Lytle RA, Newsham IF, Gutmann DH. Aggressive phenotypic and genotypic features in pediatric and NF2-associated meningiomas : a clinicopathologic study of 53 cases. *J Neuropathol Exp Neurol*. 60 : 994-1003, 2001.
  - 10) Niemczyk K, Vaneecloo FM, Lecomte MH, Lejeune JP, Lemaitre L, Skarzynski H, Vincent C, Dubrulle F. Correlation between Ki-67 index and some clinical aspects of acoustic neuromas (vestibular schwannomas). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 123 : 779-83, 2000.
  - 11) Aguiar PH, Tatagiba M, Samii M, Dankoweit-Timpe E, Ostertag H. The comparison between the growth fraction of bilateral vestibular schwannomas in neurofibromatosis 2 (NF2) and unilateral vestibular schwannomas using the monoclonal antibody MIB 1. *Acta Neurochir (Wien)* 134 : 40-5, 1995.
  - 12) Aguiar PH, Tatagiba M, Dankoweit-Timpe E, Matthies C, Samii M, Ostertag H. Proliferative activity of acoustic neurilemmomas without neurofibromatosis determined by monoclonal antibody MIB 1. *Acta Neurochir (Wien)*. 134 : 35-9, 1995.



# Cystic meningiomaの一例

A case with cystic meningioma

東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、病院病理<sup>2)</sup>

周郷 延雄<sup>1)</sup>、根本 匡章<sup>1)</sup>、横田 京介<sup>1)</sup>、原田 直幸<sup>1)</sup>、青木 美憲<sup>1)</sup>、  
野本 淳<sup>1)</sup>、羽鳥 努<sup>2)</sup>、宮崎 親男<sup>1)</sup>、狩野 利之<sup>1)</sup>、後藤 昌三<sup>1)</sup>、清木 義勝<sup>1)</sup>

## 【Summary】

We reported a case with cystic meningioma. A 38-year-old male complained of loss of consciousness. On magnetic resonance imaging (MRI), the solid tumor region and cyst wall were enhanced. Angiography showed a tumor from the middle meningeal artery. We performed total removal involving the cyst wall. The pathological findings indicated a meningothelial-type. In the cyst wall, tumor cells were also present. There was no malignancy. In this case, MRI and angiography were useful for preoperative diagnosis. When tumor cells are present in the cyst wall, total tumorectomy involving the cyst wall should be performed to prevent recurrence.

## 【はじめに】

頭蓋内腫瘍において嚢胞を伴うことはよく知られているが、meningiomaでの嚢胞形成は稀である<sup>1-5)</sup>。いわゆるcystic meningiomaは、その神経放射線学的特徴から、転移性脳腫瘍や悪性神経膠腫との鑑別に苦慮することが多い<sup>6-10)</sup>。また、手術治療においては、嚢胞壁での腫瘍細胞の有無が、再発を考慮した摘出範囲を決定する上で重要となる。われわれは、cystic meningiomaの一例を経験したので、文献的考察を加

えて報告する。

## 【症例】

症例：38才、男性

主訴：意識消失発作

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年8月、意識消失発作をきたし、他院で脳貧血と診断された。2005年7月、通勤途中に再び意識消失発作が出現、近医で脳腫瘍を疑われて、2005年9月、当院紹介となった。

入院時現症：神経学的異常所見なし。

神経放射線学的所見：computed tomography (CT) 上、左前頭葉に浮腫を伴う嚢胞性病変を認め (Fig.1a)、腫瘍の充実性部分で強い造影効果を示した (Fig.1b)。magnetic resonance imaging (MRI) T1強調画像では、CTと同様に嚢胞性病変を示し (Fig.2a)、T2強調画像で周囲浮腫が明瞭に描出された (Fig.2b)。ガドリニウム造影によって、大脳鎌に接した充実性部分とともに、嚢胞壁が増強効果を示した (Fig.2c)。左外頸動脈撮影では、左中硬膜動脈からの著明な腫瘍濃染像が認められ (Fig.3)、MRI所見と合わせてcystic meningiomaを疑った。

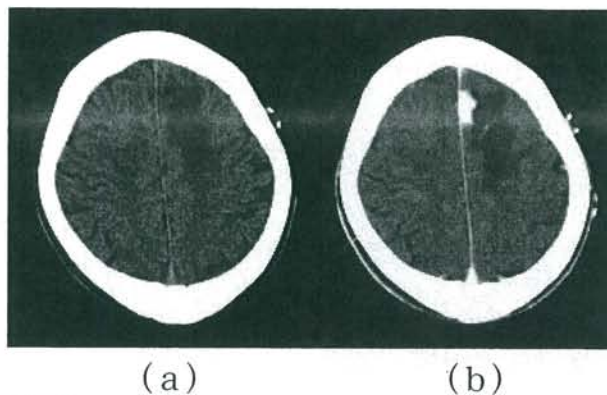
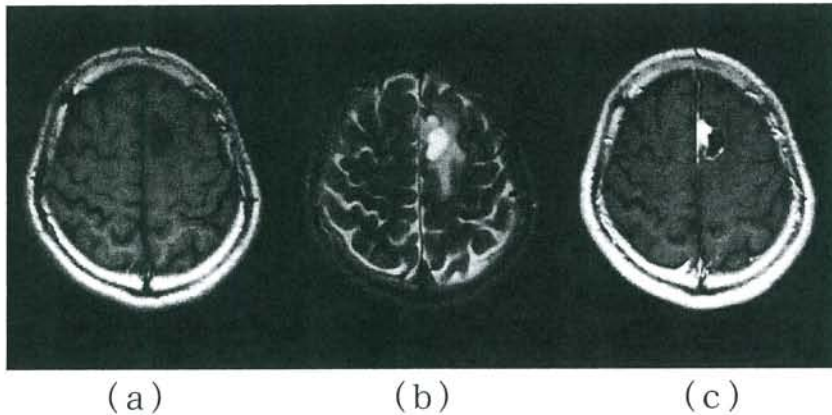


Fig.1

a: CT (plain)

b: CT (enhanced)



**Fig.2**

a: MRI (T1 weighted image) b: MRI (T2 weighted image) c: MRI (Gd enhanced)



**Fig.3**

Angiography (Lt-ECAG)

**入院後経過:** 2005年9月下旬に、頭蓋内腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は軟らかく、血管豊富で赤褐色を呈していた。大脳鎌に付着していたことから、falx meningiomaと診断、腫瘍は周囲脳組織と強く癒着していたものの、嚢胞壁を含めて全摘出した。術後、supplementary motor area (SMA) の症状によって一過性の運

動性失語がみられたが、2週後に改善し、神経症状を残すことなく退院した。

**病理所見:** HE染色にて、meningothelial meningiomaの所見が主であり (Fig.4a)、嚢胞壁にも腫瘍細胞が認められた (Fig.4b)。MIB-1陽性率は1%以下であった。



**Fig.4**

HE staining

## 【考察】

cystic meningiomaの頻度は、全meningiomaのうち、1.7から7.3%と稀である<sup>1-5)</sup>。著者らが渉猟し得た限り、自験例を含めて173例の報告がなされており、年齢は6から84才(平均50.4±14.7)で、女性に1.4倍多い<sup>1-27)</sup>。発生部位は、convexity, parasagittal, sphenoid ridge, falxの順で、通常のmeningiomaと差異はなかった<sup>1-27)</sup>。細分類をみると、meningothelial typeが最も多く、次いでfibrous, angiomatous, transitional typeであり、WHO分類では、grade I 89.1%, II 6.8%, III 4.1%であった<sup>1-27)</sup>。

一般にmeningiomaは、充実性で境界明瞭な画像所見を呈するのに対して、cystic meningiomaの特異的形態は、転移性脳腫瘍や悪性神経膠腫との鑑別を困難にしている<sup>6-10)</sup>。cystic meningiomaにおける術前診断率は、CTを用いた場合、約40%、脳血管撮影では約15%と低い<sup>7,11,12)</sup>。これに対してMRIでは、dural attachmentやdural tail signの描出が可能で、高い診断率が得られると述べられている<sup>2,10,12,14,16,19,27)</sup>。しかし、dural attachmentがないcystic meningiomaの報告もあり<sup>22,23)</sup>、必ずしもその診断は容易ではない<sup>6-10)</sup>。本症例では、MRI上、腫瘍が脳脊髄に付着していたことと、脳血管撮影にて中硬膜動脈からの腫瘍濃染像が示されたことを合わせて、術前にcystic meningiomaを疑った。

本疾患に対する手術計画を立てる上で、嚢胞壁に腫瘍細胞が存在するか否かが、再発予防を考慮した摘出範囲を決定する重要な点となる。Nautaらは、嚢胞の位置と壁内の腫瘍細胞の有無からcystic meningiomaを4型に分類している。Type 1は、嚢胞が腫瘍の中心にあり、腫瘍実質に取り囲まれているもの、Type 2は、嚢胞が腫瘍の辺縁に存在し、嚢胞壁に腫瘍細胞が認められるもの、Type 3は、嚢胞が腫瘍実質外に存在し、嚢胞壁に腫瘍細胞が存在しないもの、Type 4は、嚢胞が腫瘍と脳組織の間に存在するものとしている<sup>28)</sup>。嚢胞の発生機序としては、Type 1および2では、腫瘍壊死、出血、浮腫による二次的変化や、腫瘍細胞からの分泌機序が示唆され、Type 3は、腫瘍周囲脳組織のglial response、Type 4では髄液循環障害による髄液貯留が考えられている<sup>11,12,28)</sup>。嚢胞壁に腫瘍細胞が存在するType 1および2と、腫瘍細胞が存在しないType 3および4を鑑別することが、手術時に嚢胞壁を摘出すべきかどうかの判断基準になるといえる。Zeeらは、造影MRIにて、嚢胞壁が造影される場合には腫瘍細胞が存在し、造影されない場合は、嚢胞壁に腫瘍細胞は存在しないと述べている<sup>12)</sup>。Senbokuyaらは、文献上の検討から、嚢胞壁が増強された全例で腫瘍細胞が存在したが、嚢胞壁が増強されない例でも少なからず腫瘍細胞は存在していたと報告している<sup>24)</sup>。Calvalhoらもまた、画像上、嚢胞壁の増強がみられなかったにも関わらず、嚢胞壁内の腫瘍細胞を証明している<sup>26)</sup>。Junらは、cystic meningiomaに対する手術摘

出範囲について検討しており、嚢胞壁が造影剤で増強される場合には、嚢胞壁の完全摘出をめざし、嚢胞壁が造影されない場合には、multiple biopsiesを行って、嚢胞壁での腫瘍細胞の存在を注意深く検索することを勧めている<sup>5)</sup>。本症例では、MRI上、嚢胞が腫瘍の辺縁にあり、嚢胞壁での造影剤増強効果を認めたことから、Nauta分類Type 2と診断し、嚢胞壁を含めて全摘出した。Cystic meningiomaにおいては、嚢胞壁が周囲脳組織と強く癒着していることが多く、嚢胞壁の摘出が困難な場合もある<sup>7)</sup>。しかし、meningiomaは全摘出によって治癒可能な疾患であることを踏まえ、嚢胞壁に腫瘍細胞が存在する場合には可及的な全摘出を試みるべきであろう。

## 【結語】

cystic meningiomaの一例を経験した。術前診断には、MRIと脳血管撮影が有用であった。嚢胞壁に腫瘍細胞が存在する場合には、再発予防のために、嚢胞壁を含めて全摘出を検討すべきであると考えられた。

## 【文献】

- 1) Borovich B, Guilburd JN, Doron Y, Soustiel JF, Zaaroor M, Braun J, Gruszkiewicz J, Feinsod M. Cystic meningiomas. *Acta Neurochir Suppl(Wien)*. 1988; 42: 147-51.
- 2) De Jesus O, Rifkinson N, Negron B. Cystic meningiomas : a review. *Neurosurgery*. 1995; 36: 489-92.
- 3) Sridhar K, Ravi R, Ramamurthi B, Vasudevan MC. Cystic meningiomas. *Surg Neurol*. 1995; 43: 235-9.
- 4) Weber J, Gassel AM, Hoch A, Kilisek L, Spring A. Intraoperative management of cystic meningiomas. *Neurosurg Rev*. 2003; 26: 62-6.
- 5) Jung TY, Jung S, Shin SR, Moon KS, Kim IY, Park SJ, Kang SS, Kim SH. Clinical and histopathological analysis of cystic meningiomas. *J Clin Neurosci*. 2005; 12: 651-5.
- 6) Odake G. Cystic meningioma : report of three patients. *Neurosurgery*. 1992; 30: 935-40.
- 7) Fortuna A, Ferrante L, Acqui M, Guglielmi G, Mastronardi L. Cystic meningiomas. *Acta Neurochir(Wien)*. 1988; 90: 23-30.
- 8) Parisi G, Tropea R, Giuffrida S, Lombardo M, Giuffre F. Cystic meningiomas. Report of seven cases. *J Neurosurg*. 1986; 64: 35-8.
- 9) Pinna G, Beltramello A, Buffatti P, Signorini G, Colombari R, Bricolo A, Dalle Ore G. Cystic meningiomas-an update. *Surg Neurol*. 1986; 26: 441-52.

- 10) Qasho R, Epimenio RO. Cystic meningioma : neuroradiological(MRI, CT) and macroscopic intraoperative appearance. A case report. *Neurosurg Rev.* 1998; 21 : 155-7.
- 11) Pompili A, Occhipinti E, Mastrostefano R, Raus L, Cecconi L, Squillaci E, Riccio A. Cystic appearance of meningiomas : considerations on a series of 12 patients. *J Neurosurg Sci.* 1990; 34 : 41-9.
- 12) Zee CS, Chen T, Hinton DR, Tan M, Segall HD, Apuzzo ML. Magnetic resonance imaging of cystic meningiomas and its surgical implications. *Neurosurgery.* 1995; 36 : 482-8.
- 13) Worthy SA, Gholkar A, Ince PG. Unusual CT appearances with a supratentorial meningioma. *Br J Neurosurg.* 1995; 9 : 815-7.
- 14) Wasenko JJ, Hochhauser L, Stopa EG, Winfield JA. Cystic meningiomas : MR characteristics and surgical correlations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994; 15 : 1959-65.
- 15) Jimenez O, Nagore N. cystic lesions associated with intracranial meningiomas. Report of three cases. *Br J Neurosurg.* 2000; 14 : 595-6.
- 16) Ferrante L, Acqui M, Lunardi P, Qasho R, Fortuna A. MRI in the diagnosis of cystic meningiomas : surgical implications. *Acta Neurochir(Wien).* 1997; 139 : 8-11.
- 17) El-Fiki M, el-Henawy Y, Abdel-Rahman N. Cystic meningioma. *Acta Neurochir(Wien).* 1996; 138 : 811-7.
- 18) Ashkan K, Rose P, Walter P. Cystic meningioma : challenges in the diagnosis. *Br J Neurosurg.* 2002; 16 : 72-3.
- 19) Chen TY, Lai PH, Ho JT, Wang JS, Chen WL, Pan HB, Wu MT, Chen C, Liang HL, Yang CF. Magnetic resonance imaging and diffusion-weighted images of cystic meningioma : correlating with histopathology. *Clin Imaging.* 2004; 28 : 10-9.
- 20) Katayama S, Fukuhara T, Wani T, Namba S, Yamadori I. Cystic lymphoplasmacyte-rich Meningioma -case report. *Neurol Med Chir(Tokyo).* 1997; 37 : 275-8.
- 21) Goyal A, Singh AK, Gupta V, Singh D, Tatke M, Kumar S. Suprasellar cystic meningioma : unusual presentation and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2002; 9 : 702-4.
- 22) Takara K, Cho K, Mori K, Maeda M. Intraventricular, cystic, atypical meningioma. *Neurol Med Chir(Tokyo).* 1997; 37 : 856-60.
- 23) Shimizu K, Furuhashi S, Sasai S, Tominaga S, Takamiya Y. Intracerebral cystic meningioma -case report. *Neurol Med Chir(Tokyo).* 1999; 39 : 530-3.
- 24) Senbokuya N, Asahara T, Uchida M, Yagishita T, Naganuma H. Atypical meningioma with large cyst. Case report. *Neurol Med Chir(Tokyo).* 2006; 46 : 147-51.
- 25) Awada A, Scherman B, Palkar V. Cystic meningiomas, a diagnostic and pathogenic challenge. *Eur J Radiol.* 1997; 25 : 26-9.
- 26) Carvalho GA, Vorkapic P, Biewener G, Samii M. Cystic meningiomas resembling glial tumors. *Surg Neurol.* 1997; 47 : 284-9.
- 27) Ueno Y, Tanaka A, Nakayama Y, Nomoto Y. Intracerebral cyst associated with meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 1999; 101 : 271-4.
- 28) Nauta HJ, Tucker WS, Horsey WJ, Bilbao JM, Gonsalves C. Xanthochromic cysts associated with meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42 : 529-35.

# 第33回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 慶應義塾大学 脳神経外科  
吉田 一成

- 主 題
- 1) 脳腫瘍治療の基礎研究：臨床応用への展望
  - 2) 理論・Evidenceに基づいた脳腫瘍の治療戦略
  - 3) 診断・治療に難渋した症例、稀な症例

日 時 : 平成19年4月7日(土) 14:00~19:00  
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 脳腫瘍治療の基礎研究：臨床応用への展望

14:00~15:00

座 長 慶應義塾大学 脳神経外科 戸田 正博

- 1) ヒトグリオブラストーマ細胞株における Hsp90 阻害剤による DNA アルキル化剤の増強効果  
慶應義塾大学医学部脳神経外科<sup>1)</sup>、藤田学園保健衛生大学脳神経外科<sup>2)</sup>  
大場茂生<sup>1)</sup>、廣瀬雄一<sup>2)</sup>、吉田一成<sup>1)</sup>、河瀬 斌<sup>1)</sup>
- 2) 不活化 HSV を用いた悪性神経膠腫に対する免疫療法  
慶應義塾大学医学部脳神経外科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所<sup>2)</sup>  
深谷雷太<sup>1)</sup>、戸田正博<sup>1)</sup>、吉田一成<sup>1)</sup>、河上 裕<sup>2)</sup>、河瀬 斌<sup>1)</sup>
- 3) Convection-Enhanced Delivery of IL13-PE for Glioblastoma - The first case in Japan-  
日本医科大学脳神経外科 山口文雄、足立好司、高橋 弘、寺本 明
- 4) 再発悪性神経膠腫に対する convection enhanced delivery 法による新規治療 (NK408) の治療経験  
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<sup>1)</sup> 東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科<sup>2)</sup>  
村垣善浩<sup>1,2)</sup>、丸山隆志<sup>2)</sup>、落合 卓<sup>2)</sup>、及川光照<sup>2)</sup>、久保田有一<sup>2)</sup>、久保長生<sup>2)</sup>、篠原千恵<sup>2)</sup>、伊関 洋<sup>1,2)</sup>、  
高倉公朋<sup>1)</sup>、堀 智勝<sup>2)</sup>
- 5) グリオーマの genetic subgrouping と臨床像との関係  
藤田学園保健衛生大学脳神経外科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学脳神経外科<sup>2)</sup>  
廣瀬雄一<sup>1)</sup>、佐々木光<sup>2)</sup>、大場茂生<sup>2)</sup>、三輪 点<sup>2)</sup>、吉田一成<sup>2)</sup>、河瀬 斌<sup>2)</sup>

### II 理論・Evidenceに基づいた脳腫瘍の治療戦略

15:00~16:35

座 長 藤田学園保健衛生大学 脳神経外科 廣瀬 雄一

- 1) Gliomatosis cerebri 病態について  
東京医科大学脳神経外科 秋元治朗、原岡 襄
- 2) Low-grade glioma の治療方針 - radiation 群の選別基準と成績 -  
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<sup>1)</sup> 東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科<sup>2)</sup>  
篠原千恵<sup>2)</sup>、村垣善浩<sup>1,2)</sup>、丸山隆志<sup>2)</sup>、及川光照<sup>2)</sup>、久保田有一<sup>2)</sup>、久保長生<sup>2)</sup>、伊関洋<sup>1,2)</sup>、高倉公朋<sup>1)</sup>、堀智勝<sup>2)</sup>
- 3) 外来フェロン投与を行っている glioblastoma 症例の治療成績  
北里大学医学部脳神経外科 宇津木聡、岡 秀宏、宮島良輝、近藤宏治、清水 暁、鈴木祥生、藤井清孝
- 4) 初発悪性星細胞腫に対する術後放射線併用 PAV 変法療法  
杏林大学医学部脳神経外科 小林啓一、永根基雄、塩川芳昭
- 5) 膠芽腫に対する X 線・粒子線治療の適応と限界  
筑波大学臨床医学系脳神経外科<sup>1)</sup>、陽子線医学利用研究センター<sup>2)</sup>  
山本哲哉<sup>1)</sup>、坪井康次<sup>2)</sup>、高野晋吾<sup>1)</sup>、柴田 靖<sup>1)</sup>、松田真秀<sup>1)</sup>、松村 明<sup>1)</sup>

6) 中枢神経系悪性リンパ腫に対する脳血液関門破壊併用抗体化学療法の経験

埼玉医科大学 脳神経外科 三島一彦、鈴木智也、上宮奈穂子、安達淳一、西川 亮

7) サイバーナイフによる脳腫瘍の治療

日立サイバーナイフセンター<sup>1)</sup>、帝京大学医学部脳神経外科<sup>2)</sup>、三井記念病院脳神経外科<sup>3)</sup>、デューク大学脳神経外科<sup>4)</sup>  
宮崎紳一郎<sup>1)</sup>、藤巻高光<sup>2)</sup>、田草川豊<sup>3)</sup>、福島孝徳<sup>4)</sup>

8) 転移性脳腫瘍に対する多施設共同臨床試験(JCOG 0504)

国立がんセンター中央病院脳神経外科<sup>1)</sup>、山形大学脳神経外科<sup>2)</sup>、JCOG 脳腫瘍グループ  
成田善孝<sup>1)</sup>、宮北康二<sup>1)</sup>、渋井壮一郎<sup>1)</sup>、佐藤慎哉<sup>2)</sup>、嘉山孝正<sup>2)</sup>

III 特別講演

16:35~17:20

座長 慶應義塾大学 脳神経外科 矢崎 貴仁

『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

佐谷 秀行 教授

<休憩 17:20~17:30>

IV 診断・治療に難渋した症例、稀な症例

17:30~19:00

座長 慶應義塾大学 脳神経外科 佐々木 光

1) 診断に苦慮した giant cell glioblastoma の1例

昭和大学医学部脳神経外科 桑名亮輔、泉山 仁、谷岡大輔、田中俊生、中條敬人、小林信介、阿部琢巳

2) 片側もやもや病を合併した鞍上部 Germinoma の1例

筑波大学 大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科学 伊藤圭佑、柴田 靖、松田真秀、鈴木謙介、松村 明

3) 鞍上部germinoma治療後に精巣腫瘍を認めた1例 -転移か、多中心発生か?

慶應義塾大学脳神経外科<sup>1)</sup>、泌尿器科<sup>2)</sup>  
高橋里史<sup>1)</sup>、吉田一成<sup>1)</sup>、大家基嗣<sup>2)</sup>、村井 勝<sup>2)</sup>、河瀬 斌<sup>1)</sup>

4) 術前に esthesioneuroblastoma との鑑別が困難であった sinonasal undifferentiated carcinoma の一例

杏林大学医学部脳神経外科<sup>1)</sup>、同病理学<sup>2)</sup>  
野末恭子<sup>1)</sup>、栗田浩樹<sup>1)</sup>、池田俊貴<sup>1)</sup>、永根基雄<sup>1)</sup>、藤岡保範<sup>2)</sup>、塩川芳昭<sup>1)</sup>

5) 胸髄 tancytic ependymoma の一例

昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、昭和大学 脳神経外科<sup>2)</sup>  
飯田昌孝<sup>1)</sup>、池田尚人<sup>1)</sup>、杉山耕一<sup>1)</sup>、村上幸三<sup>1)</sup>、小林信介<sup>2)</sup>、阿部琢巳<sup>2)</sup>

6) ガンマナイフ後に悪性転化した前庭神経鞘腫の1例

防衛医科大学校 脳神経外科 大村朋子、前田大介、小林弘明、鈴木隆元、都築伸介、苗代 弘、島 克司

7) 脳外科における蜂巣状軟部肉腫の治療と遺伝子診断

神奈川県立がんセンター 脳神経外科<sup>1)</sup>、病理診断科<sup>2)</sup>、骨軟部外科<sup>3)</sup>、検査4科<sup>4)</sup>  
佐藤秀光<sup>1)</sup>、林 明宗<sup>1)</sup>、出張玲子<sup>2)</sup>、竹山昌信<sup>3)</sup>、比留間徹<sup>3)</sup>、増田謙治<sup>3)</sup>、吉田 力<sup>4)</sup>

8) Cystic meningioma の一例

東邦大学大森病院 脳神経外科 周郷延雄、狩野利之、原田直幸、青木美憲、清木義勝

\*参加費として、受付で2,000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 $\beta$ -Interferon療法(獨協医大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法法の基礎と臨床-今後の展開(東北大学薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子(国立がんセンター生物学部長・横田 純)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメ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	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTI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・田淵和雄)
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
	特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)
第14回	開催日	H9.12.13(土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	癌化学療法の分子標的耐性とアポトーシス(東京大学分子細胞生物学研究所・鶴尾 隆)
第15回	開催日	H10.4.11(土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み
	特別講演	変異型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療(慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)
第16回	開催日	H10.12.12(土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ gradeIII の治療方針
	特別講演	アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)
第17回	開催日	H11.4.10(土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
	特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法(熊本大学脳神経外科・河内正人)
第18回	開催日	H11.12.11(土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍(1) 脊髄(髄内)腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
第19回	開催日	H12.4.8(土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	テーマ演題	その他、最近経験した興味ある症例について
	特別講演	神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構(千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)



第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現況(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み(理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫)
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療(高知医科大学脳神経外科・清水恵司)	
第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
特別講演	ゲノムの定量的解析:SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)	
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム — up to date」(国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」(杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略—各施設における工夫—
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)	
第25回	開催日	H15.4.12(土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
教育講演	「血管新生における低酸素応答転写因子HIF-2 $\alpha$ の機能解析」 (筑波大学基礎医学系、先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修)	
第26回	開催日	H15.12.13(土)
	世話人	防衛医科大学校脳神経外科 苗代 弘
	テーマ演題	悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
	教育講演	「悪性腫瘍とER stress」(東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男)
教育講演	「神経膠腫のMRI診断」(防衛医科大学校放射線科 徳丸阿耶)	
第27回	開催日	H16.4.17(土)
	世話人	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之
	テーマ演題	悪性神経膠腫における手術療法の役割
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における在宅療法の現状
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『抗がん剤の臨床薬理』(国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信)
教育講演	『小児癌化学療法の現状と問題点』(聖マリアンナ医科大学 小児科 木下 明俊)	

第28回	開催日	H16.12.4(土)
	世話人	東京医科歯科大学脳神経外科 脇本 浩明
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか
	テーマ演題	脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤 謙治)
第29回	開催日	H17.4.2(土)
	世話人	日本大学脳神経外科 吉野 篤緒
	テーマ演題	悪性神経膠腫における最新の知見
	テーマ演題	間脳下垂体腫瘍における現状と展望
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	特別講演	『癌のシステムバイオロジー』 (株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石 哲也)
第30回	開催日	H17.12.3(土)
	世話人	国立がんセンター中央病院脳神経外科 渋井 壮一郎
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の基礎研究
	テーマ演題	悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	特別講演	『がん治療開発における臨床試験デザイン』 (国立がんセンター情報研究部/JCOGデータセンター 東京大学大学院医学研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 吉村 健一)
第31回	開催日	H18.4.1(土)
	世話人	日本医科大学付属第二病院脳神経外科 高橋 弘
	テーマ演題	悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫
	テーマ演題	治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例
	テーマ演題	診断・治療に苦慮したまれな脳腫瘍
	特別講演	『腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発』(国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 室長 青木 一教)
第32回	開催日	H18.12.2(土)
	世話人	昭和大学医学部脳神経外科 泉山 仁
	テーマ演題	悪性グリオーマに対するtemozolomideの有用性・将来性(temozolomide以外の新たな治療法も含めて)
	テーマ演題	悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況
	テーマ演題	診断・治療に難渋した間脳下垂体腫瘍および稀な症例報告
	特別講演	『悪性脳腫瘍に関する最新のMRI診断』 (Department of Radiology, University of Iowa Hospitals & Clinics Assistant Professor 森谷 聡男)
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
	テーマ演題	診断・治療に難渋した症例、稀な症例
	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 世話人一覧

平成 19年 12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	自治医科大学附属さいたま医療センター
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	筑波大学陽子線医学利用研究センター
永根 基雄	杏林大学医学部脳神経外科
苗代 弘	防衛医科大学校脳神経外科
西川 亮	埼玉医科大学国際医療センター
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

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)

## 編集後記

第33回 ニューロ・オンコロジーの会が終了し、遅くなりましたが、Neuro-Oncology Vol 17. No1ができあがりました。

第33回は2007年4月7日に開催されました。会長は慶應義塾大学医学部 脳神経外科 吉田一成先生でした。今回は、熊本大学から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にご就任された佐谷秀行先生の特別講演が有りました。佐谷先生は脳神経外科ではおなじみで「抗がん剤作用の分子機構」と題して御講演をいただきました。脳腫瘍の分野でもtemozolomideが認可され、化学療法に対する関心が深まる中、大変有意義なご講演内容でした。その他にも多数の発表がなされました。毎回活発な討論がなされ、脳腫瘍に関する診療と研究への興味が高いことが伺え、本会の意義を感じております。

第34回の本会は2007年12月1日 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ました。

本誌も内容が充実しておりますが、毎回、出版が遅れております。先生方にはさらなるご協力をお願いします。

(久保 長生)

## Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 17 No 1. 2007

2008年4月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社