

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2008, vol 18, No 1

第35回 ニューロ・オンコロジーの会 (2008, 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)

2008. vol 18. No 1

主題

“診断・治療に苦慮した症例 臨床研究”

“脳腫瘍における translational research”

第35回 ニューロ・オンコロジーの会 (2008,4)

【目次】

はじめに 研究会会長 埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 西川 亮

I 総説

- 『がん薬物療法とバイオマーカー研究』 2
埼玉医科大学 国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター 西山 正彦

II 診断・治療に苦慮した症例、臨床研究

- A case of multiple brain metastases from non-seminomatous germ cell tumor of testicular origin that responded to aggressive therapy** 9
Department of Neurosurgery, Toho University, Omori Medical Center. Akiko Goto et al.

- 前頭蓋底部髄外腫瘍の一例 14
北里大学病院 脳神経外科 馬淵一樹 ほか

- 白血病再発とともに急激に増大する頭蓋内腫瘍をきたした一例 17
帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 宇野健志 ほか

- 無月経、subclinical acromegaly を呈した下垂体 silent subtype-3 adenoma と思われる1例 22
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか

- 治療に難渋している chiasmatic-hypothalamic glioma の一例 25
旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明 ほか

- 放射線併用 temozolomide 療法により高度の汎血球減少をきたした膠芽腫の一例 30
杏林大学医学部 脳神経外科 野末恭子 ほか

- High Dose Methotrexate 療法による中枢神経系悪性リンパ腫の治療 35
国立がんセンター中央病院 脳神経外科 成田善孝 ほか

- 再発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する脳血液関門破壊下 Rituximab+テモゾロミド投与の治療効果 39
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

III 脳腫瘍における translational research

- DNA immunization と phage display 法による抗グリオーマ単鎖化抗体の作成 43
埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 脇谷健司 ほか

- グリオーマ血管内皮細胞から考えたグリオーマの治療 47
筑波大学 臨床医学系・脳神経外科 高野晋吾 ほか

- Glioblastoma における MGMT 遺伝子メチル化: 個別化治療に向けての MSP の検証 51
日本大学医学部 脳神経外科 谷地一成 ほか

- 追補) 脳神経外科にたずさわる若い先生方へ 56
Mayo Clinic 名誉教授 岡崎春雄

はじめに

このたび、埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科が担当を仰せつかり、平成20年4月5日に「第35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。今回は「脳腫瘍におけるtranslational research」を主題とし、特別講演には埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンターの西山正彦教授に「がん薬物療法とバイオマーカー研究」という御講演を頂戴しました。西山先生の御講演は、特に悪性脳腫瘍診療に携わるものにとって大変に刺激的な内容で、改めてこの分野の将来性を感じさせるお話でした。この主題に対しては4題の演題を頂戴し、いずれも大変に興味深いものだったと思います。

また、恒例の「診断・治療に苦慮した症例」のセッションには10題の演題を頂戴しました。活発な御討論をありがとうございました。

医学一般がそうなのだと思いますが、特に脳腫瘍の診療にとりましては、臨床上の疑問を臨床研究に、あるいは基礎研究に投げ掛け、そこから得られた知見を臨床にフィードバックするという作業が極めて重要だと考えております。このグリオーマは何故治療が著効したのか、この悪性リンパ腫は一見完全寛解のように見えて何故直ぐに再発してしまったのかなどといった疑問からスタートし、過去の症例を洗い出し、考えを巡らして問題点を基礎研究に投げ掛けること、この作業が私たち臨床家に課せられたいわば責務でございます。

このような意味で本研究会は極めて重要な役割を果たしているものと信じております。本研究会のますますの御発展を祈念申し上げます。

第35回 ニューロ・オンコロジーの会
埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科
西川 亮

がん薬物療法とバイオマーカー研究

埼玉医科大学 国際医療センター
トランスレーショナルリサーチセンター

西山 正彦

【はじめに】

「薬の効き目を投与前に正確に予測する」ことは「がんのみを葬る薬剤を開発する」こととともに、がん薬物療法にとって究極の到達目標である。その予測は、長きにわたり「夢のストーリー」とされてきたが、近年俄かに実現の可能性を帯びてきた¹⁾。ゲノム、遺伝子、蛋白などの生命体の根源的情報をマーカーとした「薬の効き目」の予測は、すでに臨床実践の場に広く根付きつつあり、「治療選択の意思決定に必須のアプローチ」に進化する兆しをもみせている。ゲノムワイドに展開するがん薬物療法のバイオマーカー研究について、近年の動向を概説する。

【ゲノム情報解析とがん薬物療法】

ゲノム情報は生体・生命応答の根源的情報であり、その個体差が、生命体の個性を生む。当然ながら、そこには、明らかに多様性が認められる薬剤応答を規定している情報も含まれており、それらを明らかにする学問がゲノム薬理学である。投与された薬剤は吸収、分布、代謝、排出の4過程を経て、体外へと排泄される。ここでは細胞膜薬物輸送蛋白や薬剤代謝酵素がきわめて重要な役割を担っており、その質的量的異常は高い薬剤血中濃度の持続を引き起こし、重篤な有害事象(副作用)を導く。一方、薬剤の効果は、そうした血中濃度・体内動態のみでは必ずしも推し量れず、腫瘍細胞の薬剤作用標的などの個体差(少なくともその一部)が深く関わっていると考えられる。副作用が強くとも効果は少ない場合や、同一症例で最初は効いたが、効かなくなる場合(同じ血中濃度・体内動態なのに効果が異なる)はしばしば経験される。ここにこれら関与因子を対象とした遺伝子多型・発現研究が活発に進められてきた。

当然、その解明は、投与前の個人応答の予測に基づく至適薬物療法(薬剤や投与量)の選択に結びつく。近年のゲノム薬理学の発展は目覚ましく、すでに実践医療への展開を通じて、一般にもその重

要性と可能性が広く認識されるに至っている。そのきっかけを作った研究として、Thioprine Methyltransferase (TPMT)の遺伝子多型解析による mercaptopurine (MP)や azathioprine (AZA)の投与量設定の試み^{2,3)}などがあげられる。MPやAZAは小児急性白血病治療の中心的薬剤であり、その不活性化に関与する酵素TPMTの欠損は重篤な有害事象を引き起こす。その欠損を決定する多型(TPMT2エクソン5(G238C)、TPMT3Aエクソン7(G460A)及びエクソン10(A719G)など)を有する患者の投与量を90%減量することで治療成績が有意に向上することを示唆したその研究は、ゲノミック・バイオマーカー解析の実践応用の可能性と意義を強く臨床医に印象付けた。研究も加速度を増し、5-フルオロウラシル(5-FU)におけるジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)^{4,5)}、塩酸イリノテカン(CPT-11)におけるUDP-グルクロノシル転移酵素1A1⁶⁾などをはじめ、様々な抗がん薬の効果や有害事象に関し、多くの有望なバイオマーカーが示されてきた(表1~3)^{1,5,7-14)}。こうした研究の潮流は、がん分子標的薬の登場によりさらに力強いものとなった。

【分子標的薬とゲノミック・バイオマーカー】

分子標的薬は、「がん細胞に特徴的で、その悪性形質・生死に深く関わる分子」を作用標的として開発された、ないしはされる薬剤である。理論上、その効果は、標的分子の質的量的変化によって大きく影響を受けることになり、その解析を無視しては開発研究も日常臨床も進まない。数種の分子標的薬の劇的な成功・広範な臨床展開は、バイオマーカー解析の必要性とともにこれを用いた個別化医療が現実のものとなりつつあることを実地医療の場に広く深く認識させることになった。例えば、慢性骨髄性白血病におけるイマチニブとそれに引き続く分子標的薬の開発のストーリーである^{1,15-17)}。疾患責任遺伝子Bcr-Ablの同定は、これを標的としたチロシンキナーゼ活性阻害薬イマチニブという「特効薬」を生み、さらに同剤への抵抗例

の解析により、複数の関連標的制御薬ダサチニブやBcr-Ablのより選択的な制御薬ニロチニブなどが開発されるに至った。このことは、Bcr-Ablの発現解析によるイマチニブの適応決定、さらには同多型解析による抵抗例の予測に基づくダサチニブやニロチニブなどの選択と、バイオマーカー解析による効果的な治療選択が可能になったこと、をも意味する。

こうした背景のもと、米国食品医薬品局は、2005年3月にGuidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissionを、同4月にはDrug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (Draft-Not for implementation)を示して(<http://www.fda.gov/cder/genomics/whatsNew.htm>)薬剤開発とバイオマーカーの確立研究を併行するco-development studyを推奨するとともに、実際に9種の既存抗がん薬、分子標的薬のバイオマ

カーとその投与前解析の必要性を薬剤添付文書に明示するに到った(表4)(http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm)。さらに踏み込んで、2006年9月には、バイオマーカーの実践的検査システムIVDMIA (in vitro diagnostic multivariate index assays)の確立へのガイダンス案を発表し、2007年4月には、初のデバイスとして乳がん再発リスクの遺伝子発現解析予測システムMamma Print®を承認した。たとえ少数ではあっても症例の選択に寄与するバイオマーカーが行政当局レベルで認証され、すでに実践医療の場にある。ゲノム・遺伝子情報解析ががん薬物療法の選択に必須となる時代はすでに始まっており、バイオマーカー研究は分子標的薬の開発研究と協調し相補いながらさらに急速に進化していくものと思われる。

表1 抗がん薬の有害事象との関連が示唆されている主なゲノミック・マーカー

| バイオマーカー | 関連する遺伝子多型 | 抗がん剤 |
|---------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 代謝酵素 | | |
| CYP1A1 | | タモキシフェン, イマチニブ, トレミフェン, フルタミド |
| IA2 | | タモキシフェン, トレミフェン, フルタミド |
| 1B1 | | テガフル, ドセタキセル, フルタミド |
| 2A6 | *2, *4, *5, *6, *7, *9, *10, *11, *12, *17など | イホスファミド, シクロフォスファミド, テガフル |
| 2B6 | *5, *7など | タモキシフェン, イホスファミド, シクロフォスファミド |
| 2C8 | *3, *4 | バクリタキセル, イホスファミド, シクロフォスファミド, テガフル, 全トランスレチノイン酸 |
| 2C9 | | タモキシフェン, トレミフェン, イマチニブ, イホスファミド, シクロフォスファミド, 9-シスレチノイン酸 |
| 2C19 | *2 | タモキシフェン, イマチニブ, イホスファミド, シクロフォスファミド, サリドマイド |
| 2D6 | *1, *3, *4, *5, *6, *10 | ビニレルビン, タモキシフェン, イマチニブ |
| 2E1 | | ビニレルビン |
| 3A4 | *2, *4, *5, *6, *V | バクリタキセル, ドセタキセル, ビンカルカルロイド, エトポシド, テノポシド, イリノテカン, トボテカン, ゲフィチニブ, イマチニブ, 4-ドロキシ-プロゲステロン, タモキシフェン, タグレチン, イホスファミド, シクロフォスファミド, 9-シスレチノイン酸 |
| 3A5 | *1, *3, *6など | イホスファミド, タモキシフェン, バクリタキセル |
| DNA合成および代謝酵素 | | |
| TPMT | *2, *3A, *3C | メルカプトプリン |
| UGT1A1 | *6, *7, *28 | イリノテカン |
| DPD (DPYD) | *2A | 5-フルオロウラシル |
| MTHFR | 677C>T, A1298A>C | 葉酸拮抗剤 |
| 薬剤膜輸送蛋白 | | |
| ABCB1 | 1236C>T, 3435G>T | イリノテカン |
| ABCC1 | 2012G>T | ドキシソルピジン |
| ABCC2 | 1271A>G, 3972C>T | メトレキセート, イリノテカン |

CYP, チトクロムP450; TPMT, チオプリンメチル転移酵素; UGT, ウリジン2リン酸グルクロノシル転移酵素; ABC, ATP結合カセット輸送体; DPD (DPYD), ジヒドロピリミジン脱水素酵素

表2 抗がん薬の効果との関連が示唆されている主なゲノミック・マーカー

| バイオマーカー | 遺伝子多型 | 抗がん剤 |
|-------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 代謝酵素 | | |
| GSTP | GSTP1105V, GSTP3*B, GSTP1*B, GSTA1*Bなど | クロラップシル, メルファラン, ニトロソウレア, ナイトロゲン・マスタード, イホスファミド, シクロフォスファミド, シスプラチン, オキサリプラチン |
| NQO1 | *2, *3, 609C>T, 465C>T | キノ系抗がん剤(マイトマイシンCなど) |
| 薬剤標的およびそのバクウェイ蛋白 | | |
| MTHFR | 677C>T, A1298A>C | メトレキセート, 5-フルオロウラシル |
| TS (TYMS) | *2, *3 | 5-フルオロウラシル, カベシタピン |
| CDA | 79A>C, 208G>A, 435A>C | シタラビン |
| EGFR | Exon 18-21 mutationsなど | ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ |
| 薬剤膜輸送蛋白 | | |
| ABCB1 | 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T | イリノテカン, バクリタキセル, シスプラチン |
| ABCC1 | 128G>C, 1298G>T | ピンクリスチン, ドキシソルピジン |
| DNA修復 | | |
| MGMT | 171C>Tなど多数 | アルキル剤 |
| XRCC1 | R399Q など多数 | オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法 |
| ERCC1 | 118C>Tなど | プラチナム併用療法 |
| ERCC2/XPD | SNPs including Lys 751Glnなど | オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法 |

GST, グルタチオンS転移酵素; NQO1, NADPHキノン酸化還元酵素; メチレンテトラ葉酸還元酵素; TS, チミジル酸合成酵素; CDA, シチジンデアミナーゼ; EGFR, エピダーマル増殖因子受容体; ABC, ATP結合カセット輸送体; MGMT, O6-メチルグアニンDNAメチル転移酵素; XRCC1, X線クロスコンプリメンタルグループ1; ERCC, イクシジョン修復クロスコンプリメンタルグループ

表3 抗がん薬の効果との関連が示唆されている主な発現マーカー

| バイオマーカー | 治療効果との関連 | 抗がん剤 |
|------------------|------------|--------------------------------------------|
| 代謝酵素 | | |
| GSTP | 低発現→高感受性 | シスプラチン, オキサリプラチン |
| DPD (DPYD) | 低発現→高感受性 | 5-フルオロウラシル |
| 薬剤標的およびそのバスキュー蛋白 | | |
| TS (TYMS) | 低発現→高感受性 | 5-フルオロウラシル, カベシタピン |
| TP | 低発現→高感受性 | 5-フルオロウラシル, カベシタピン |
| EGFR | 低発現→低感受性 | ゲフィチニブ, エルロチニブ, セトキシマブ |
| TOP1 | 低発現→低感受性 | イリノテカン |
| Her2/neu | 低発現→低感受性 | ハーセプチン |
| C-KIT | 低発現→低感受性 | イマチニブ |
| 薬剤膜輸送蛋白 | | |
| ABCB1 | 低発現→高感受性 | ドキシソルピシン, ビンクリスチン, イリノテカン, パクリタキセル, シスプラチン |
| ABCC1 | 低発現→高感受性 | ビンクリスチン, ドキシソルピシン |
| ABCC2 | 低発現→高感受性 | メソトレキセート, イリノテカン |
| ABCG2 | 低発現→高感受性 | トポテカン, イマチニブ, メソトレキセート |
| DNA修復 | | |
| MGMT | 低発現→高感受性 | アルキル化剤 |
| XRCC1 | R399Q など多数 | オキサリプラチン/5-フルオロウラシルなどプラチナム併用療法 |
| ERCC1 | 低発現→高感受性 | シスプラチン, オキサリプラチン |
| その他 | | |
| BCL-2 | 低発現→低感受性 | 5-フルオロウラシル |

GST, グルタチオンS転移酵素; DPD (DPYD), ジヒドロピリミジン脱水素酵; TS, チミジル酸合成酵素; TP, チミジル酸リン酸化酵素; EGFR, エピダーマル増殖因子受容体; TOP1; トポイソメラーゼ; Her2, エピダーマル増殖因子受容体タイプ2; KIT, レセプターチロシンキナーゼ; ABC, ATP結合カセット輸送体; MGMT, O6-メチルグアニンDNAメチル転移酵素; XRCC1, X線クロスコンプリメンタルグループI; ERCC, イクシージョン修復クロスコンプリメンタルグループ

表4 米国FDAが認めたバイオマーカー

| テスト要求度 | 薬剤数 | バイオマーカー | 薬剤 |
|--------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 要求 | 2 | EGFR Her2/neu | セトキシマブ(アービタックス®) 大腸癌 トラスツズマブ(ハーセプチン®) |
| 推奨 | 3 | Protein C TPMT UGT1A1 | ワーファリン(抗凝固剤) アザチオプリン(アザニン, イムラン®) イリノテカン(カンプト, トポテシン®) |
| 情報のみ | 12 | C-KIT CYP2C19 CYP2C9 CYP2D6 DPD EGFR G6PD NAT Ph1 PML/RAR | イマチニブ(グリーベック®) ポリコナゾール(抗真菌剤) セレコキシブ(非ステロイド系抗炎症薬) アトモキセチン(抗精神薬) フルオキセチン(抗精神薬) カベシタピン(ゼローダ®) エルロチニブ(タルセバ®) セトキシマブ(アービタックス®) 頭頸部癌 ラスプリケース(エリテック®) プリマキン(マラリア治療薬) リファンピシン(抗結核薬) ブスルファン(マブリン®) トレチノイン(ベサノイド®) |

【直面する課題と今後の展開】

しかしながら、既存抗がん薬、新規開発分子標的薬ともに確定的なバイオマーカーを有する薬剤はいまだ数少なく、それらの有用性も決して絶対的なものではない。薬剤の代謝や効果の発現には実に多くの因子が関与しており、責任因子(群)は一定ではない^{1,18)}。今後のゲノミック・マーカー研究のテーマは、生体の複雑系に対する挑戦にほかならない。いかにして複数の重要因子を同定しその相互作用を理解して有害事象や効果を予測していくか、ゲノム薬理学的解析に基づく薬物療法の選択は、今、単一マーカーによる予測から複合的指標による予測へと進化のステップを刻みつつある。実際、現時点において、マーカーの策定対象は遺伝的形質から後生的変化も含めた領域へと、

また単一から複数の因子へと急速に拡大しつつある^{19,20)}。一時期ゲノムワイドな網羅的遺伝子発現解析が盛んに行われ、その発現プロフィールそのものを効果予測指標とする試みが行われたが、現在では沈静化の傾向にある。網羅的遺伝子発現プロフィールに関しては、「予後予測指標」としての成功例はあるものの、個別治療の応答予測に関する有用性はいまだ確認されていない。最近では、こうしたマイクロアレイ解析に関し、その分析方法や結論に大きな不備があったことも指摘されている¹⁸⁾。薬物治療応答メカニズム、(特に腫瘍感受性機構)を理解してその重要な規定因子を求め、薬剤効果のより正確な予測系を確立するには、バイオインフォマティクスを駆使した全ゲノムレベルからの関連遺伝子の抽出に基づく機能ネットワー

クの推定とともに、それら既知の関連遺伝子群の詳細な検討を進める必要があるように思われる¹⁾。こうした背景のもとわれわれの研究室でも挑戦を続けており、新たな試みの例としてその一部を記したい。

【新たな試み】

試みは大きく2つにわかれる。ひとつは先に述べたDrug-Diagnostic Co-Development study(図1)、もう一つは既存の抗がん薬・分子標的薬を対象とした新規バイオマーカーの同定研究である。すなわち、もう一度最初の創薬シーズの発見から始めるリセット型と課題を克服する問題解決型のアプローチである。

前者に関しては、癌にのみに認められる特徴的な遺伝子(分子)を抽出することが最初の命題で、候補の抽出課程で、ある種の工夫、ある程度機能別に候補を求めるための特殊な研究デザインが求

められる²⁾。癌には、不死化と制御不能な増殖、すなわち転移・浸潤能という二大特性があり、我々は、前者を対象とした創薬標的の策定を行っている。hTERT遺伝子を導入して人為的に不死化した細胞株を用い、正常細胞、不死化正常細胞、有限寿命癌細胞、不死化癌細胞の4種の組み合わせによるcDNAマイクロアレイ解析を通じて、不死化形質の制御標的(テロメラーゼ活性化因子)を求め、その候補遺伝子を13に絞り込んだ。現在、創薬に向けそれらの機能解析を進めている(図2)。当然その機能解析はバイオマーカーの策定にも繋がる。われわれは遺伝子あるいは蛋白の配列類似性、網羅的発現解析データ、および文献情報に基づいて標的遺伝子に関わる他遺伝子との機能的ネットワークを推定し、機能解析を行うとともにより重要な効果・有害事象マーカーを求める試みを行っている(図3)。

図1 Drug-Diagnostic Co-development Study

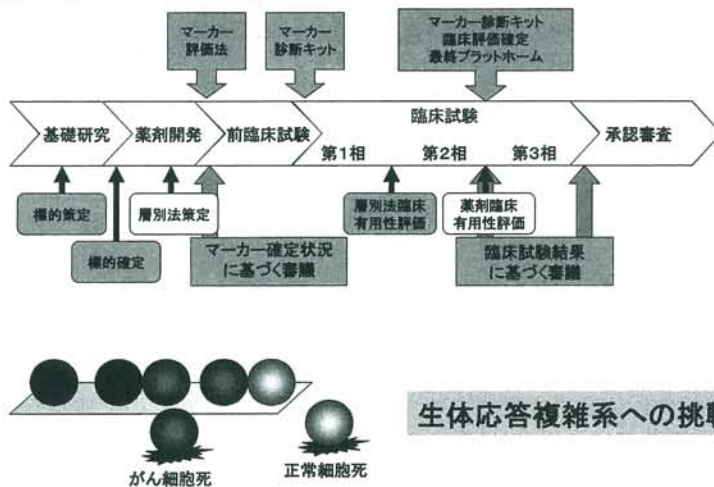


図2 新規創薬標的の策定研究の例

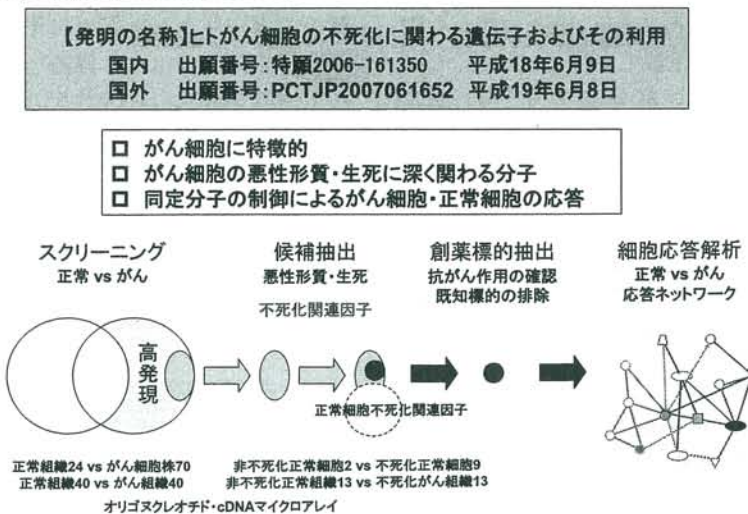
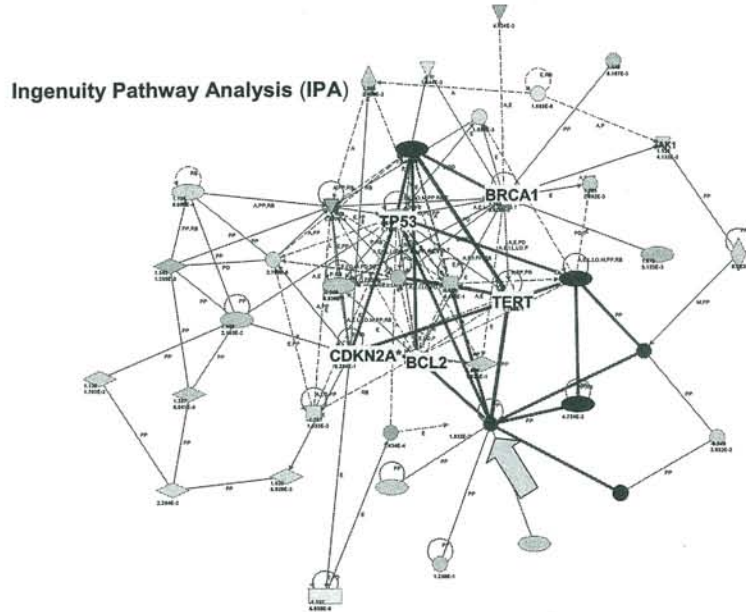


図3
新規創薬標的の機能的ネットワークの解析例



既存の抗がん薬・分子標的薬を対象とした新規バイオマーカーの同定研究では、原発臓器別解析を基本とし、上記に加えて、重要遺伝子群を抽出し、その発現情報を重回帰分析した統合的評価による予測などの試み(図4)^{19,20)}や、遺伝子発現の低下・亢進が遺伝子産物の機能と深く結び付いていることから、プロモーター領域のメチル化解析なども含めそれら遺伝子群の発現調節機構の解明研究(図5)²²⁻²⁶⁾などを推し進めている。実際、例えば、悪性膠芽腫ではほとんどの著名な薬剤耐性遺伝子

の発現亢進が認められる(表5)。他のがん腫での結果をそのまま悪性膠芽腫にあてはめることは難しい。一見何の関連もないように見えるバイオマーカー遺伝子群にもネットワークが存在する。それらには臓器別に特徴があるかもしれない、またそれらを束ねる因子や決定的な役割をなす特異なゲノム情報が存在する可能性もある。こうした試みはいまだ決定的な成果には結びついていないが、従来の方法論と並行して検討を重ねることで新たな展開が生まれるものと期待している。

図4
複数遺伝子の発現解析による効果予測系の開発

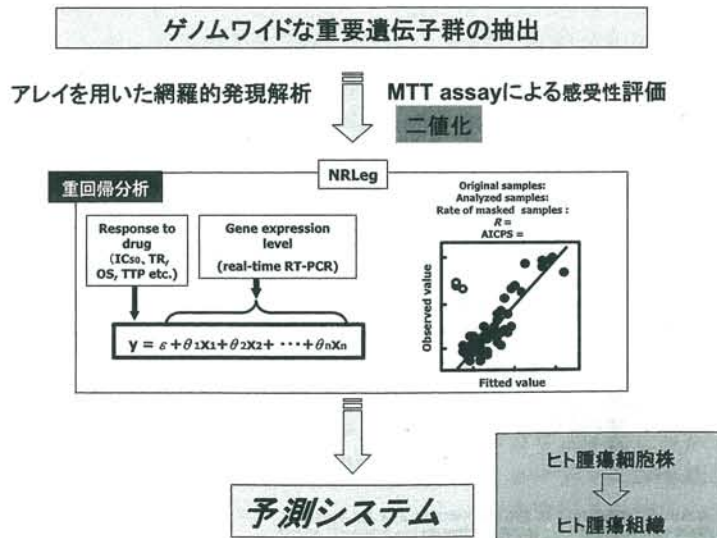


図5
DPYDにおけるプロモーター領域のメチル化解析

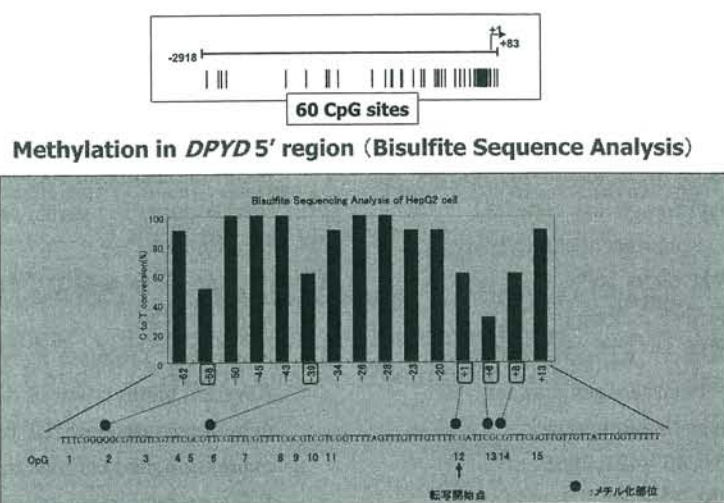


表5
悪性膠芽腫における薬剤耐性遺伝子の発現

| Biomarker | Expression | | | |
|---------------|------------|-----------|--------------|-----------|
| | Vs Breast | Vs Colon | Vs Esophagus | Vs Lung |
| <i>BCL2</i> | | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | P<0.01 ↓ |
| <i>CDKN2A</i> | | P<0.001 ↑ | P<0.01 ↑ | P<0.05 ↓ |
| <i>DHFR</i> | | P<0.05 ↑ | | |
| <i>DPYD</i> | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↑ |
| <i>EGFR</i> | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | | P<0.05 ↓ |
| <i>ERCC1</i> | P<0.05 ↑ | P<0.01 ↑ | P<0.05 ↑ | P<0.01 ↓ |
| <i>MGMT</i> | | | P<0.05 ↑ | |
| <i>TOP1</i> | | P<0.001 ↑ | P<0.05 ↑ | P<0.05 ↓ |
| <i>TP53</i> | P<0.05 ↑ | P<0.001 ↑ | P<0.01 ↑ | P<0.001 ↓ |
| <i>TYMS</i> | | P<0.001 ↑ | | P<0.001 ↓ |
| <i>VEGFA</i> | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↓ | P<0.001 ↑ |

【おわりに】

個々の薬剤応答を予測するバイオマーカーの同定研究について現況を概説した。その成果は着実に臨床の場に還元されてはいるが、いまだ決定的なマーカーの確定には至っていない。多因子の関与する複雑系である薬剤応答のメカニズムをいかに解明するか、複合的要因のネットワークをいかに予測系に組み入れるか、その同定研究はいよいよ本格的に複雑系への挑戦段階に入った。しかしながら、こうした研究も臨床評価なくしては成立しない。基礎研究のみではなく、イエスかノーか、明確にマーカーの有用性を評価する質の高い前向き臨床研究を計画・実行していくことが強く求められている。新たな研究の進展を見守りたい。

【文献】

- 1) 西山正彦: 抗がん剤効果・副作用予測法の現況 ゲノム・遺伝子解析. 癌と化学療法 35: 194-199, 2008.
- 2) Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 286: 487-491, 1999.
- 3) Evans, W. E., Hon, Y. Y., Bomgaars, L., et al.: Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. J. Clin. Oncol. 19: 2293-2301, 2001.
- 4) Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, et al.: Life-threatening toxicity in a dihydro-pyrimidine

- dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res* 5 : 2006-2011, 1999
- 5) Adlard JW, Richman SD, Seymour MT, et al : Prediction of the response of colorectal cancer to systemic therapy. *Lancet Oncol* 3 : 75-82, 2002.
 - 6) Ando Y, Saka H, Ando M, et al : Polymorphisms of UDP-glucuronosyl transferase gene and irinotecan toxicity : a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res*, 60 : 6921-6926, 2000.
 - 7) 西山正彦 : 薬剤感受性と遺伝子多型. *成人病と生活習慣病* 37 : 627-634, 2007.
 - 8) Efferth T, Volm M : Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy. *Pharmacol Ther* 107 : 407-421, 2005.
 - 9) Abraham J, Earl HM, Pharoah PD, et al : Pharmacogenetics of cancer chemotherapy. *Biochem Biophys Acta* 1766 : 168-183, 2006.
 - 10) Huang Y : Pharmacogenetics/genomics of membrane transporters in cancer chemotherapy. *Cancer Metastasis Rev* 26 : 183-201, 2007.
 - 11) Michael M, Doherty MM : Tumoral drug metabolism : Overview and its implications for cancer therapy. *J Clin Oncol* 23 : 205-229, 2005.
 - 12) Evans WE, McLeod HL : Pharmacogenomics-drug disposition, drug targets, and side effects. *The New Engl J Med* 348 : 538-549, 2003.
 - 13) Yong WP, Innocenti F, Ratain MJ : The role of pharmacogenomics in cancer therapeutics. *Br J Clin Pharmacol* 62 : 35-46, 2006.
 - 14) Lee W, Lockhart AC, Kim RB, et al : Cancer pharmacogenomics : powerful tools in cancer chemotherapy and drug development. *The Oncologist* 10 : 104-111, 2005.
 - 15) Talpaz M, Shah NP, Kantarjian M, et al : Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *New Engl J Med* 354 : 2531-2541, 2006.
 - 16) Walz C, Sattler M : Novel targeted therapies to overcome imatinib mesylate resistance in chronic myeloid leukemia (CML). *Oncol Hematol* 57 : 145-164, 2006.
 - 17) Deininger MWN : Optimizing therapy of chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol* 35 : 144-154, 2007.
 - 18) Dupuy A, Simon RM : Critical review of published microarray studies for cancer outcome and guidelines on statistical analysis and reporting. *J Natl Cancer Inst* 99 : 147-157, 2007.
 - 19) Tanaka T, Tanimoto K, Nishiyama M, et al : Concise prediction models of anticancer efficacy of 8 drugs using expression data from 12 selected genes. *Int J Cancer* 111 : 617-626, 2004.
 - 20) Komatsu M, Hiyama K, Nishiyama M, et al : Prediction of individual response to platinum/paclitaxel combination using novel marker genes in ovarian cancers. *Mol Cancer Ther* 5 : 767-775, 2006.
 - 21) ゲノムワイドな癌分子標的の探索と治療への応用 放射線
 - 22) Noguchi T, Tanimoto K, Nishiyama M. et al : Aberrant methylation of dihydropyrimidine dehydrogenase gene (DPYD) promoter, DPYD expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells. *Clin Cancer Res* 10 : 7100-7107, 2004.
 - 23) Ukon K, Tanimoto K, Nishiyama M, et al : Activator protein accelerates dihydropyrimidine dehydrogenase gene transcription in cancer cells. *Cancer Res* 65 : 1055-1062, 2005.
 - 24) Fumoto S, Shimokuni T, Nishiyama M, et al. : Selection of a novel drug-response predictor in esophageal cancer : a novel screening method using microarray and identification of IFITM1 as a potent marker gene of CDDP response. *Int J Oncol* 32 : 413-423, 2008.
 - 25) Tanimoto K, Kaneyasu M, Nishiyama M, et al. : Human carboxylesterase 1A2 expressed from carboxylesterase 1A1 and 1A2 genes is a potent predictor of CPT-11 cytotoxicity in vitro. *Pharmacogenet Genomics*. 17 : 1-10, 2007.
 - 26) Nakamura H, Tanimoto K, Nishiyama M, et al. : Human mismatch repair gene, MLH1, is transcriptionally repressed by the hypoxia-inducible transcription factors, DEC1 and DEC2. *Oncogene* Mar 17. [Epub ahead of print], 2008.

A case of multiple brain metastases from non-seminomatous germ cell tumor of testicular origin that responded to aggressive therapy

Department of Neurosurgery¹⁾, Department of Pathology²⁾,
Toho University, Omori Medical Center

Akiko Goto¹⁾, Masaaki Nemoto¹⁾, Hiroyuki Uekusa¹⁾,
Hiroyuki Masuda¹⁾, Daisuke Haga¹⁾, Tsutomu Hatori²⁾, Kosuke Kondo¹⁾,
Toshiyuki Kano¹⁾, Syozo Goto¹⁾, Yoshikatsu Seiki¹⁾, Nobuo Sugo¹⁾

[Abstract]

The prognosis of brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors (NSGCTs) is poor, and treatment methods are controversial. We encountered a 16-year-old male with multiple brain metastases from teratocarcinoma (teratoma+embryonal carcinoma) of testicular origin, a type of NSGCT, in relatively good general condition. Regarding treatment, the largest tumor was surgically excised, and whole-brain irradiation and multidrug chemotherapy were additionally performed. The brain metastatic lesions entered remission, and tumor markers were normalized. For brain metastasis from NSGCTs in patients showing a good general condition, aggressive therapy by the excision of tumors as extensively as possible in combination with radiation chemotherapy is recommended, even for multiple metastatic lesions.

[Key words] Non-seminomatous germ cell tumors, teratocarcinoma, brain metastasis.

[Introduction]

Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors (NSGCTs) of testicular origin is a poor prognostic factor, and causes the complication of lung metastasis in 80% of cases¹⁾. Although treatment methods for NSGCTs are still controversial, aggressive therapy by surgical excision combined with adjuvant therapy, such as whole-brain irradiation and chemotherapy, has recently been reported¹⁻³⁾.

We encountered a patient with a type of NSGCT, teratocarcinoma (teratoma+embryonal carcinoma) of testicular origin, in whom we aggressively treated multiple brain metastases, and achieved a favorable outcome.

[Case report]

[Patient] 16-year-old male

[Chief complaint] Headache

[Past medical history] None in particular

[History of present illness] Headache and vomiting suddenly occurred. The patient visited a hospital, and lung metastasis from a left testicular tumor was diagnosed. Brain metastasis was also detected in the left frontal and

parietal lobes, for which the patient was transferred to our hospital.

[Tumor markers] α fetoprotein (AFP), 230.9ng/ml ; human chorionic gonadotropin (hCG), 170,000mIU/ml ; hCG- β , 1,700ng/ml.

[Imaging findings] A tumor was present in the left frontal lobe. A high-density area was noted on plain computed tomography (CT) (Fig.1a), and iso- and low-signals on T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI), respectively (Fig.1b and 1c, respectively), showing intratumoral hemorrhage. Contrast MRI detected a 38 x 30-mm tumor in the left frontal lobe (Fig.2a,b,c) and a 9 x 9-mm tumor in the left parietal lobe (Fig.3a,b,c). Plain chest CT detected multiple metastatic lesions (Fig.4).

[Treatment] The intracranial pressure was acutely elevated due to intratumoral hemorrhage, for which emergency orchiectomy and tumorectomy of the left frontal lobe tumor were simultaneously performed on the admission day.

[Surgical findings] Intratumoral hemorrhage accompanied, and bleeding easily occurred during tumor excision. The tumor was separated from the normal brain by gliosis, and was excised as extensively as possible.

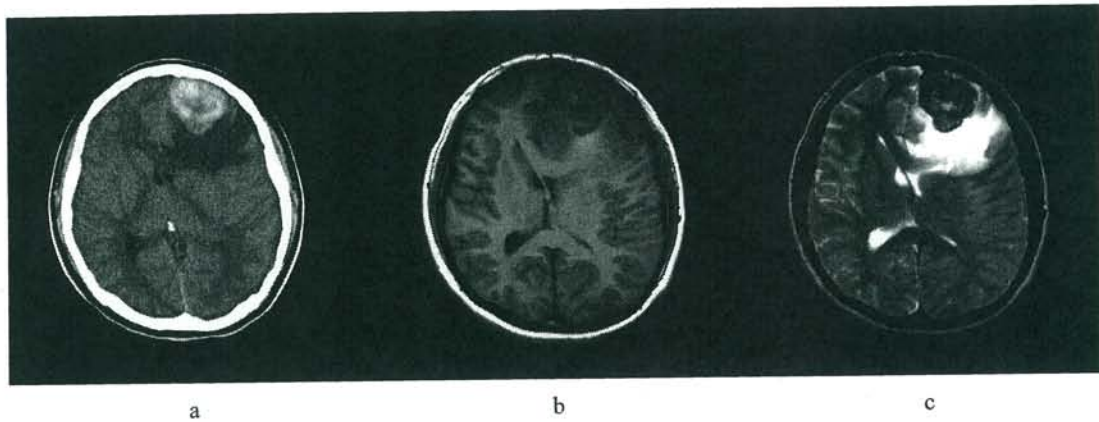


Fig.1

- a: Plain CT on admission
- b: T1-weighted plain MRT on admission
- c: T2-weighted MRT on admission

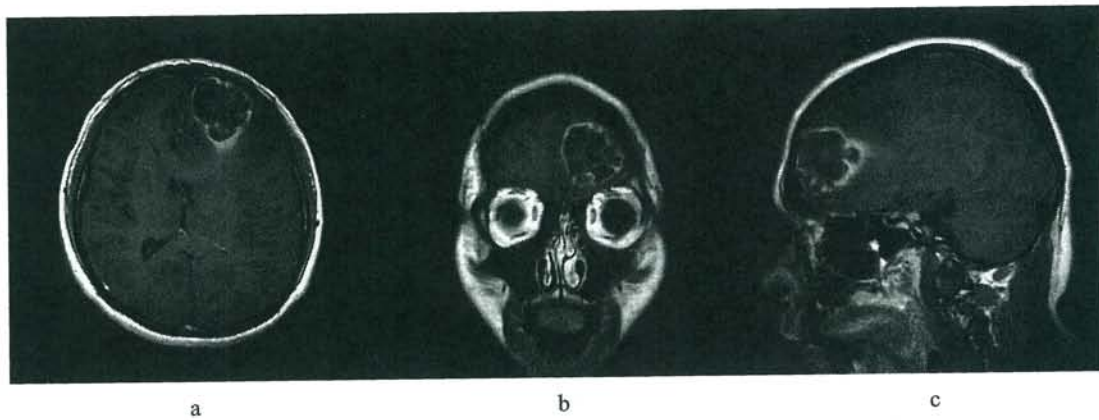


Fig.2

- a: Axial view of contrast MRI on admission
- b: Coronal view of contrast MRI on admission
- c: Sagittal view of contrast MRI on admission

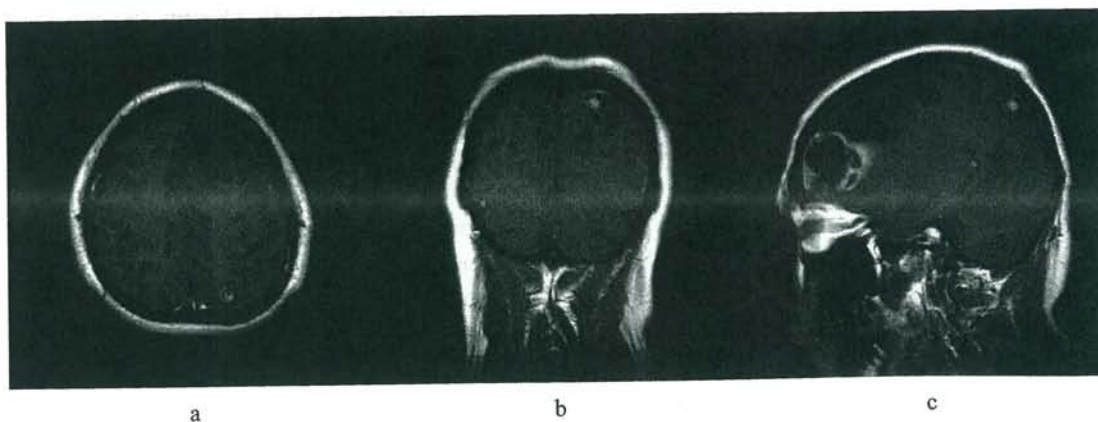


Fig.3

- a: Axial view of contrast MRI on admission
- b: Coronal view of contrast MRI on admission
- c: Sagittal view of contrast MRI on admission



Fig.4
Plain chest CT on admission

[Pathological findings]

[Primary lesion in the testis] The lesion was a mixed tumor (teratocarcinoma) of teratoma containing squamous epithelium-like tissue, immature mesenchymal tissue, and duct-like tissue and embryonal carcinoma with a solid palisade structure (Fig.5a,b,c). On immunostaining, the embryonal carcinoma region was positive for cluster of differentiation (CD) 30, and negative for AFP, placental alkaline phosphatase (PLAP), CD117 (C-kit), and hCG.

[Brain metastatic lesion] Hemorrhagic necrosis was marked, and the chromatin level was high with regard to the cell components. Cells with nuclear vacuolar degeneration and giant cells were present (Fig.6a,b). The cell components were similar to those of the primary lesion, being not contradictory to a metastatic lesion. On immunostaining, the lesion was positive and negative on reactions with anti-cytokeratin (CK) AE1/AE3 and anti-CD30 antibodies, respectively.

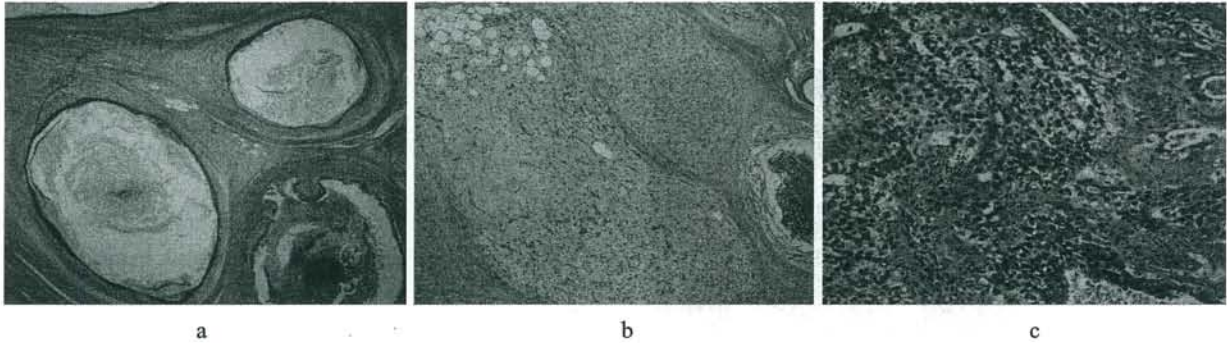


Fig.5

- a: Testicular tissue (HE stain, x4)
- b: Testicular tissue (HE stain, x20)
- c: Testicular tissue (HE stain, x40)

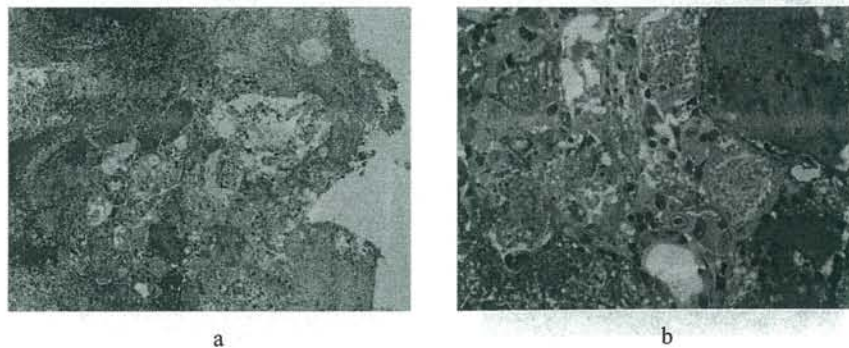


Fig.6

- a: Brain metastatic lesion (HE stain, x20)
- b: Brain metastatic lesion (HE stain, x40)

【Postoperative course and adjuvant therapy】

On plain and contrast CT performed on the day following surgery, the tumor in the left frontal lobe remained at a size of 17 x 13mm(Fig.7a,b), and the other tumor in the left parietal lobe developed intratumoral hemorrhage (Fig.8). TIP (Paclitaxel, cisplatin, ifosfamide) was initiated 12 days after surgery with concomitant whole-brain irradiation at a total dose of 40Gy. Both metastatic lesions were

cicatrized following CT after 8 weeks (Fig.9a,b), and the tumor markers were mostly normalized. As of 6 months after surgery, the general condition was favorable, although chemotherapy-induced digestive symptoms were present, and no recurrence of the intracranial lesions has occurred. The lung metastatic lesion had reduced in size. Multidrug chemotherapy will be continued.

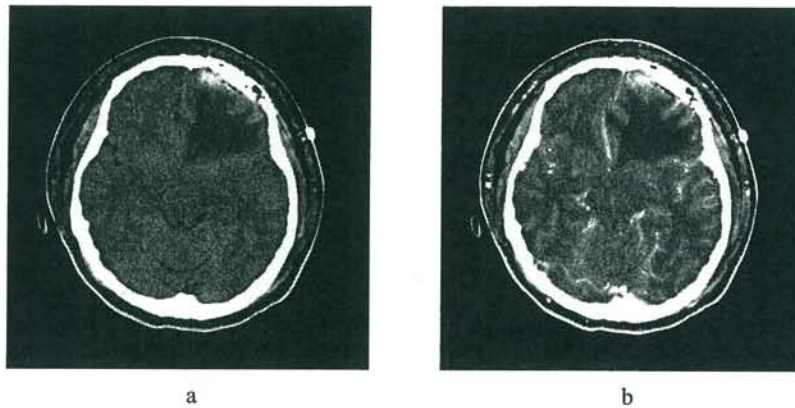


Fig.7

a: Plain CT on the day following surgery
b: Contrast CT on the day following surgery

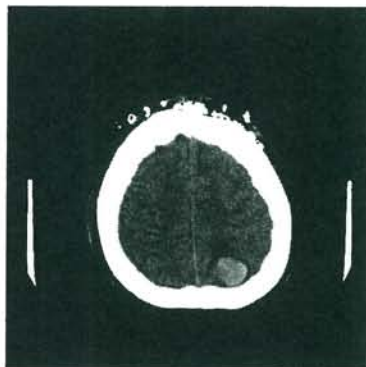


Fig.8

Plain CT 9 days after surger

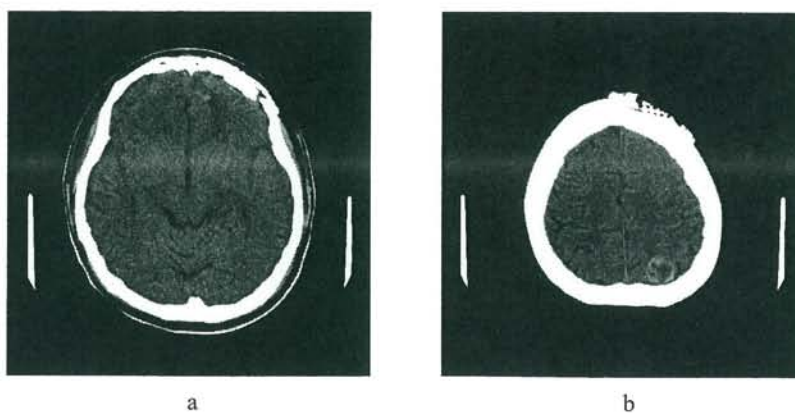


Fig.9

a: Plain CT 8 weeks after surgery
b: Plain CT 8 weeks after surgery

[Discussion]

Although the treatment of multiple brain metastases from NSGCTs is still controversial⁴⁾, many studies have reported the usefulness of active treatment because NSGCTs frequently occur in young men with a good general condition¹⁻³⁾. Salvati et al. performed whole-brain irradiation and chemotherapy after tumor excision in 15 patients with brain metastasis from NSGCTs with a mean age of 33 years and KPS score of 60 points or higher, and achieved good outcomes: the mean survival time was 38 months, and the 5-year survival rate was 53%, emphasizing the importance of aggressive treatment¹⁾. This patient was also a young male with a relatively good general condition, and intratumoral hemorrhage acutely elevated the intracranial pressure, for which emergency brain tumor resection was indicated as initial treatment. The surgery normalized the intracranial pressure, and facilitated subsequent radiation chemotherapy. Iwadate et al. also reported that excision of the largest tumor as extensively as possible prolonged the survival of patients with multiple brain metastases⁵⁾. The size of brain metastatic lesions from NSGCTs strongly affects radiation sensitivity³⁾. Irradiation shrank the tumor in 75% of cases when the postoperative residual tumor size was 2cm or smaller, but less than 30% when the size was greater than 2cm, based on which reduction of the tumor size to less than 2cm is recommended³⁾. In this patient, the residual tumor in the left frontal lobe after surgery was smaller than 2cm, for which whole-brain irradiation was sufficiently effective. The occurrence of fatal tumor hemorrhage due to tumor lysis in cases undergoing treatment of brain metastasis from NSGCTs involving chemotherapy alone has been reported^{6,7)}. In our patient, intratumoral hemorrhage requiring emergency surgery occurred in the left frontal lobe tumor. Moreover, hemorrhage from the left parietal lobe tumor located in a region unrelated to the surgery was detected by CT on the day following surgery. These findings suggested that brain metastasis from NSGCTs easily causes intratumoral hemorrhage, and the occurrence of intratumoral hemorrhage strongly affects the clinical course. Prioritizing surgical tumor reduction preceding chemotherapy may lead to the prevention of fatal intratumoral hemorrhage.

Pure choriocarcinoma (PC) and trophoblastic cell components contained in malignant trophoblastic teratoma (MTT) have been reported to be poor prognostic factors in NSGCTs¹⁾. Athanassiou et al. reported that when the primary lesion of NSGCTs is a malignant undifferentiated teratoma containing undifferentiated components or MTT, a portion of the lesion may alter the disease type to PC and metastasize to the brain⁸⁾. Salvati et al. also reported

brain metastasis from NSGCTs after chemotherapy as a factor indicating a poor prognosis¹⁾, suggesting the alteration of the disease type to PC. In our patient, metastasis had occurred before chemotherapy, and the effect of chemotherapy is sufficient at present. However, considering that the hCG level was markedly increased on admission, the primary lesion was assumed to be a mixed tumor containing PC components, from which the risk of becoming resistant to chemotherapy cannot be ruled out. Close course observation should be continued.

[Conclusion]

We encountered a case of multiple brain metastases from an NSGCT, which is relatively rare. Active treatment by surgical excision in combination with whole-brain irradiation and multidrug chemotherapy should be considered when the patient is young and the general condition is good, even though the lesions comprise multiple brain metastases.

[References]

- 1) Salvati M et al (2006) Brain metastasis from non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Neurosurg Rev* 29; 130-137.
- 2) Fossa SD et al (1999) Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumours. *Cancer* 85; 988-997.
- 3) Peckham MJ et al (1983) The treatment of metastatic germ cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP). *Br J Cancer* 47; 613-619.
- 4) Bokemeyer C et al (1997) Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* 15; 1449-1454.
- 5) Iwadate Y et al. (2000) Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res.*; 20; 573-7.
- 6) Rustin GJ et al (1986) Successful management of metastatic and primary germ cell tumors in the brain. *Cancer* 57; 2108-2113.
- 7) Lester SG et al (1984) Brain metastases and testicular tumors: need for aggressive therapy. *J Cl Oncol* 1; 1397-1403.
- 8) Athanassiou A et al (1983) Central nervous system metastases of choriocarcinoma. 23 years' experience at Charging Cross Hospital. *Cancer* 52; 1728-1735.

前頭蓋底部髄外腫瘍の一例

Extradural tumor of the frontal base : a case report

北里大学病院 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾

馬淵 一樹¹⁾、岡 秀宏¹⁾、宇津木 聡¹⁾、中原 邦晶¹⁾、藤井 清孝¹⁾、
原 敦子²⁾、岡安 勲²⁾

Key word : 前頭蓋底部髄外腫瘍、副鼻腔由来消化管型腺癌、CK 7、CK 20

【はじめに】

副鼻腔由来の消化管型腺癌は、比較的稀な疾患であり、副鼻腔の悪性腫瘍の約4%と報告されている¹⁾。その多くは、副鼻腔内に進展し、頭蓋内に主に浸潤することは稀である。今回、我々は篩骨洞由来が原発と考えられ、前頭蓋底部を主体に浸潤した消化管型腺癌の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

【症例】

症例は、73歳の男性。職業は農業で、木屑等の暴露はなかった。既往歴として高血圧、狭心症、両膝関節症があり、内服加療中であった。2008年1月上旬頃より、連日悪心と嘔吐を認め、また意欲の低下を自覚し近医を受診、頭部MRIで右前頭部に異常陰影を認めたため当科へ紹介となった。

受診時、軽度意識障害(JCSI-1)と失見当識(HDS-R 16点)を認めた。嗅覚を含め脳神経に異常所見は認めず、運動障害、感覚障害も認めなかった。検査所見は、血算・生化学には特記すべき異常は認めなかったが、腫瘍マーカーでは、PSAが6.21ng/ml(正常値0.0-2.67ng/ml)と高値であったが、CEA, CA19-9, CA125な

ど他の腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。頭部CTでは、右前頭部に約4cm大の等吸収域の腫瘍陰影を認め、造影剤によりほぼ均一な増強効果のある病変を認めた。同病変のMRI所見は、T1, T2強調画像で、共に等信号域で、一部に低信号域の部分も認め、Gd-DTPAではやや不均一な増強効果を認めた(Fig.1)。病変の周囲には、浮腫性変化を認めた。また、腫瘍の一部は篩骨洞と右眼窩内に進展していた(Fig.2)。脳血管造影検査では、主な腫瘍栄養血管は右中硬膜動脈であったが、右内頸動脈撮影で前極動脈からも淡い腫瘍濃染像がみられた(Fig.3)。FDG photon emission computed tomography (PECT)では異常集積を認めず、頭部以外の病変はなかった。

診断と治療の目的で、2008年1月31日に両側前頭開頭により腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は前頭蓋底部との癒着が強く、大脳鎌には接していたが癒着はなかった。腫瘍は赤褐色、易出血性で、腫瘍中心部は線維成分に富んでおりやや硬く、辺縁部は柔らかかった。腫瘍と前頭葉の癒着は強かったが剥離することができた。右嗅神経とも癒着しており、これを切断した。頭蓋内腫瘍は全摘出したが、篩骨洞内および眼窩内の腫瘍は摘出を行わなかった。



Fig.1

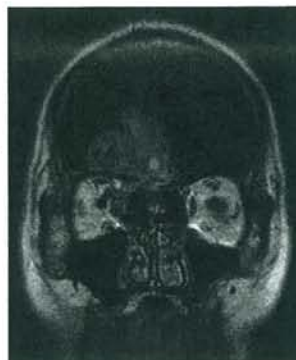


Fig.2

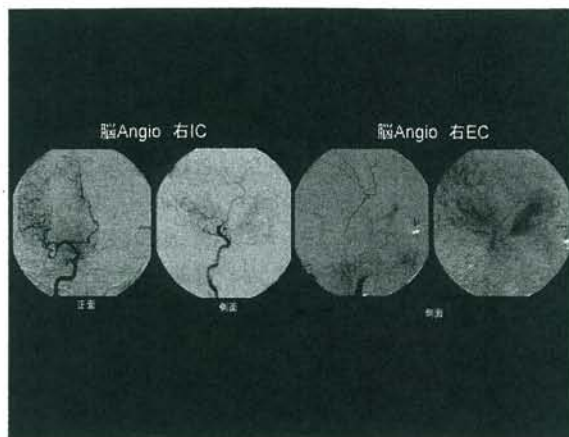


Fig.3

摘出標本の病理組織学的所見は、核異型のある腫瘍細胞が腺管構造を形成し、その腺管構造の内部にはムチンの貯留が認められた (Fig.4)。免疫組織化学的検索では、AE1/AE3, EMA, CEAで陽性を示し、PSA, GFAPは陰性であった。また、CK7は陰性であり、CK20は陽性であった (Fig.5)。CK7陰性、CK20陽性のパターンより結腸直腸癌由来の intestinal type adenocarcinoma が最も考えられた。

血中PSAが高値であったため、泌尿器科で前立腺生検を施行したところ、高分化型腺癌が認められた。この組織像は、頭蓋内腫瘍と全く異なるものであった。胸部・腹部CTでは、腎の単純嚢胞を認める以外に異常所見はなく、上部・下部消化管内視鏡では明らかな腫瘍性病変は認められなかった。これらのことから、本腫瘍は副鼻腔原発の消化管型腺癌と診断した。残存腫瘍に対して局所40Gyの放射線照射を施行し、現在外来にて経過観察中である。



Fig.4

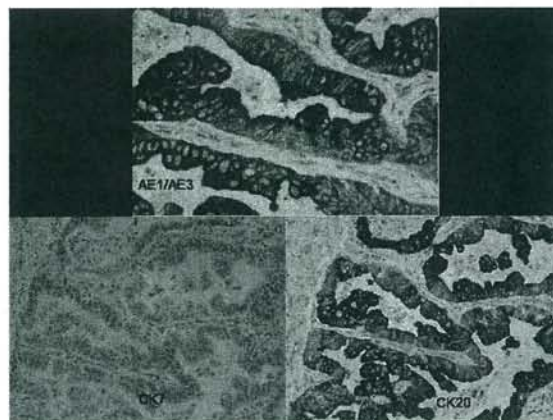


Fig.5

【考察】

副鼻腔原発腺癌は、唾液腺型腺癌と非唾液腺型腺癌に分類され、唾液腺型腺癌には、腺様嚢胞癌、粘表皮癌、腺房細胞癌などが含まれる。これに対し、非唾液腺型腺癌は、組織学的に大腸や小腸粘膜に類似し、腸管型腺癌と呼ばれている。本邦では、副鼻腔原発腺癌の50-60%が唾液腺型であるといわれており、腸管型腺癌の報告例は、過去に11例のみであった²⁻⁸⁾。

腸管型腺癌は男性に多く認められ、木材加工業者などの木屑暴露に多く発生するといわれている。Barnes⁹⁾は、腸管型腺癌患者の71%に、Schroeder¹⁰⁾は、87%に木屑暴露の職業歴があったと報告している。木屑暴露による発癌の機序として、Mace¹¹⁾らは木材研磨の際に発生する木屑の長期間の暴露により鼻粘膜の粘液線毛のクリアランスが障害されるためとし、Hadfield¹²⁾は木屑が機械で研磨されることにより高

熱に暴露され、そのため化学組成が変化し、発癌性を獲得すると推測している。しかし、本症例のように職業的要因のない症例もまれにみられ、職業性発癌誘因のある職業型に対して、散発型と区別されている。臨床的特徴として、職業型は大部分が鼻腔・篩骨洞より発生し、患者の85-95%が男性である。これは、木材加工業に従事者は、ほとんどが男性のためであると考えられる。一方、散発性には性差はなく、上顎洞に発生する頻度が20-50%といわれている。よって、散発型では早期発見されにくく、5年生存率は職業型で50%程度であるのに対し、散発型は20-40%とやや低くなっている⁹⁾。

WHO分類で腸管型腺癌は、高分化型、中分化型、低分化型、粘液型の4つに分類されている¹³⁾。3年生存率が高分化型で82%、中分化型54%、低分化型36%とされている^{9,14)}。本症例においては一部ムチンを多く含む腺組織を認めたが、大部分を中分化型腺癌が占めていた。眼窩内、頭蓋内へ直接浸潤しやすく、局所再発率が53%と高いが、頸部リンパ節転移は8%、遠隔転移は13%と低い⁹⁾。

副鼻腔原発の悪性腫瘍に対し、化学療法や放射線療法の単独療法のみでは効果が低く^{6,15)}、根治的には積極的な外科的切除が必要とされている。Claus¹⁵⁾は、篩骨洞悪性腫瘍の治療成績を検討しているが、5年生存率は手術単独では47%であるのに対し、手術と放射線治療を組み合わせた集学的治療で60~80%と良好な成績であったとしている。本症例は篩骨洞から発生し、頭蓋内進展した中分化型腸管型腺癌に対し手術切除および放射線治療を施行した。しかし、本症例では副鼻腔と眼窩内に腫瘍の残存がみられ、今後注意深い経過観察が必要である。

副鼻腔原発腫瘍は、頭蓋内に浸潤することも少なくないが、その場合でも副鼻腔内に腫瘍の大部分があることがほとんどである。本症例では、腫瘍の大部分が頭蓋内に存在し、副鼻腔に存在する腫瘍は少なく、その浸潤形式は副鼻腔原発腫瘍としては稀な症例と考えられた。本症例では、全身のPET検査と消化管のCT検査や内視鏡検査を行い、明らかな消化管の腫瘍は見られていないが、消化管系臓器の腺癌からの転移の可能性もまだ残されており、今後、消化器系臓器の定期的な検査も必要であると考えられた。

【文献】

- 1) Sklar EM, Pizarro JA: Sinonasal intestinal-type adenocarcinoma involvement of the paranasal sinuses. *AJNR* 24: 1152-1155, 2003.
- 2) 川上登史, 小川晃弘, 小池聰之, 他: 組織学的にCEA陽性を呈した頭頸部原発腸管型腺癌3症例の検討 *癌の臨* 31: 78-82, 1985.
- 3) 小川晃弘: 鼻副鼻腔癌の病理学的検討(1)腺癌. *日耳鼻会報* 92: 317-333, 1989.
- 4) 辰野 聡, 多田信平, 羽野 寛: 骨増生を伴う篩骨洞腸管型腺癌の1例. *日磁気共鳴医学会報* 16: 279-282, 1996.
- 5) 酒井俊一, 尾崎正義, 池田 寛, 他: 鼻・副鼻腔悪性腫瘍908例の観察. *耳鼻と臨* 21: 859-884, 1975.
- 6) 田村公一, 有澤嘉朗, 桂 周良, 他. 消化管ホルモン陽性の鼻腔原発腸管型腺癌の1症例. *耳鼻・頭頸外科* 61: 555-559, 1989.
- 7) 山本一博, 平山方俊, 佐藤賢太郎, 他. 鼻腔内に腺癌を伴った鼻性頭蓋内合併症の1例. *耳鼻・頭頸外科* 75: 983-986, 2003.
- 8) 河合晃充, 吉崎智一, 古川 亘, 他: 頭蓋底手術を行った篩骨洞原発高文化型腺癌(腸管型)の1例. *耳鼻・頭頸外科* 75: 59-63, 2001.
- 9) Barnes L: Intestinal-type adenocarcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Surg Pathol* 10: 192-202, 1986.
- 10) Schroeder HG: Adenocarcinoma of the nose after exposure to wood dust. *Adv Otorhinolarygol* 46: 107-115, 1984.
- 11) Mace AD, Lale AM, Capper JW: Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: a case of two primary tumors. *J Laryngol Otol* 116: 730-732, 2002.
- 12) Hadfield EH: A study of adenocarcinoma of the paranasal sinuses in woodworkers in the furniture industry. *Ann R Coll Surg Engl* 46: 301-319, 1970.
- 13) Franchi A, Gallo O, Santucci M: Clinical relevance of the histological classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Hum Pathol* 30: 1140-1145, 1999.
- 14) Kleinsasser O, Schroeder HG: Adenocarcinoma of the inner nose after exposure to wood dust. Morphological findings and relationships between histopathology and clinical behavior in 79 cases. *Arch Otorhinolaryngol* 245: 1-15, 1988.
- 15) Claus F, Boterberg T, Ost P, et al: Postoperative radiotherapy for adenocarcinoma of the ethmoid sinuses: treatment results for 47 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1089-1094, 2002.

白血病再発とともに急激に増大する 頭蓋内腫瘍をきたした一例

Rapid growing intracranial mass with leukemia relapse

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科

宇野 健志、松野 彰、村上 峰子、佐々木 光由、中口 博

【はじめに】

一般に2年以上の完全寛解期を経ての再発は稀と言われる急性骨髄性白血病(AML)の中でも、FAB(French-American-British)分類でM2のタイプは予後良好とされる。

遺伝学的に治癒と考えられた5年間のAML完全寛解の後に、末梢血での白血病細胞増殖に先立って頭蓋内腫瘍を形成し、AML再発と急激な頭蓋内腫瘍の増大をきたしたAML-M2患者の一例を報告する。

【症例】

患者：52歳 男性。

主訴：右顔面麻痺。

既往歴：2002年2月AML(M2)(8;21)を発症。寛解導入療法(イダルビシン、キロサイド)にて完全寛解を得た。以後、地固め療法を行い2006年12月の時点で骨髄生検検査を行い完全寛解が維持されていた。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2007年7月頃より左下肢、足底感覚異常を認めた。8月になり、めまい、右難聴を自覚し近医耳鼻咽喉科を受診した。内服治療を開始するも症状の改善みられなかった。9月2日に突然右末梢性顔面神経麻痺を認めた。同院で内服治療継続したが改善ないため、13日当院耳鼻咽喉科紹介となりラムゼイハント症候群の診断で外来内服治療を行った。10月11日に頭部MRIを施行(図1)したところ、右錐体骨から中

頭蓋窩頭蓋底硬膜に腫瘍を認め当科紹介となった。この時点で一般末梢血検査では異常を認めなかった。腫瘍性疾患、炎症性疾患など考えられたが外来経過観察することとなった。11月14日頭痛みられ、頭部CT施行(図2)すると腫瘍の明らかな増大がみられた。右錐体骨内は、骨構造が比較的保たれたまま、高吸収の組織充満を認めた。15日に耳鼻咽喉科外来で鼓膜切開をして組織採取を試みたが、易出血性の硬い腫瘍で十分な検体を採取できなかった。診断治療のため、17日当科入院となる。

入院時現症：意識清明。右末梢性顔面神経麻痺(House and Brackmann scale 5、伝音性難聴、右味覚消失)、他脳神経症状なし、左下肢底屈不可、足底部感覚異常、左下肢痩せあり、他明らかな運動麻痺なし、筋腱反射異常なし。

入院時検査所見：入院同日11月17日の末梢血検査(表1)ではWBC62000/ μ l(10月22日6200/ μ l)、Hb16.4g/dl、Plt 1.5×10^4 / μ l(10月22日 13.1×10^4 / μ l)、凝固PT11.8秒、APTT25.4秒、出血時間10分以上であり、外来採血とは明らかに異なる状態であった。白血病の再発が考えられた。

入院時画像所見：入院日同日に撮影したMRI(図3)。右側頭葉に長径4cmほどの造影される腫瘍があり、周囲に浮腫を伴って正中偏倚をきたしている。著明に増大している。

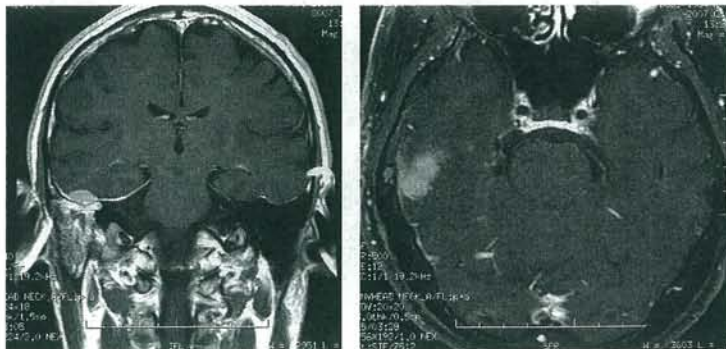


図1
10/11 頭部MRI

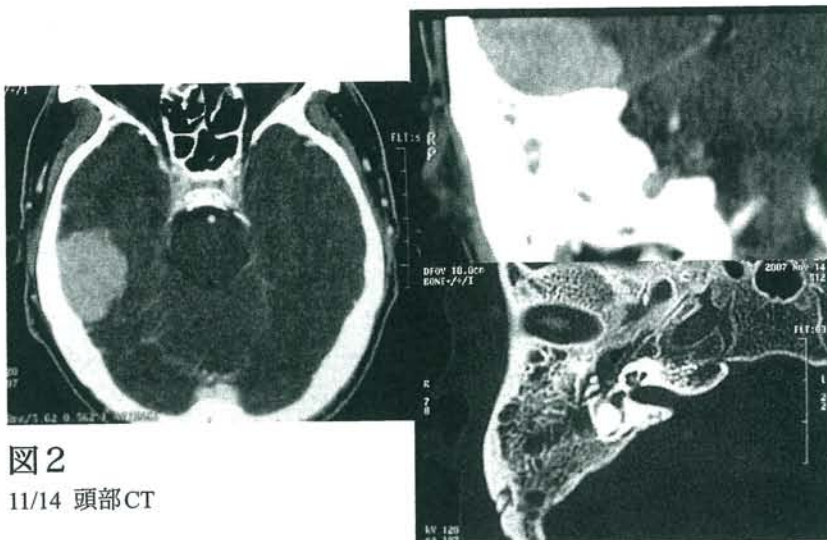


図2
11/14 頭部CT

表1

11/17 入院時検査所見

《血算》

RBC $506 \times 10^4 / \mu\text{l}$
 Hb 16.4 g/dl
 Ht 49.2 %
 Plt $1.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$
 (10/22 $13.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$)
 WBC $62000 / \mu\text{l}$ (芽球90%)
 (10/22 $6200 / \mu\text{l}$)

《生化》

TP 7.3 g/dl
 Alb 4.5 g/dl
 T-Bil 0.3 mg/dl
 AST 85 U/l
 ALT 69 U/l
 LDH 3131 U/l
 ALP 262 U/l
 γ GTP 72 IU/l
 CK 139 U/l

BUN 13.3 mg/dl
 Cr 0.9 mg/dl
 UA 7.9 mg/dl
 Na 149 mEq/l
 K 3.5 mEq/l
 Cl 106 mEq/l
 P 3.2 mEq/l
 BS 92 mg/dl
 CRP 2.2 mg/dl
 《凝固》
 PT 11.8 秒
 PT% 95.5 %
 APTT 25.4 秒
 《出血時間》
 10分以上

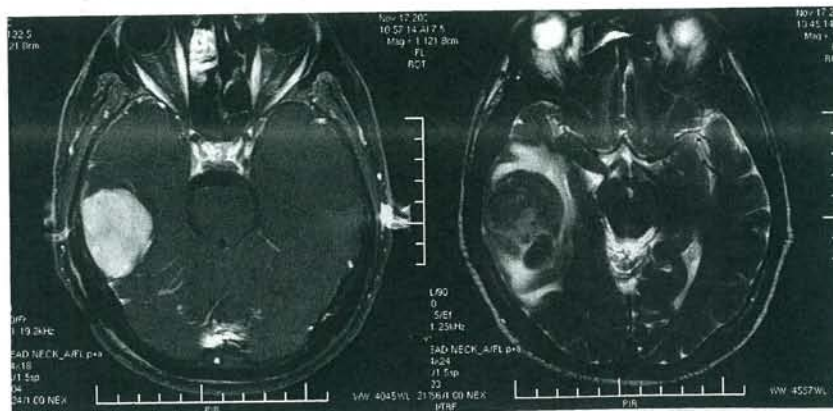


図3
11/17 頭部MRI

入院後経過：神経所見として左下肢の症状は説明し難いものであったが、徐々に精査していくこととした。入院同日の採血にて白血病の再発が疑われた。同日夜に頭痛と嘔吐があり、翌朝突然意識レベルが低下しJapan coma scale (JCS) 20となり、瞳孔不同(7mm/4mm)もみられた。右対光反射は消失し、左麻痺3/5であった。緊急頭部CT(図4)で右側頭葉に出血が見られ、正中偏倚をきたしていたため緊急減圧開頭血腫除去術を行った。血小板を投与しながら手術を行い、出血を除去した。緊急手術であり、出血コントロールなどの観点から安全のために、腫瘍摘出は腫瘍と骨を一部摘出して病理検体として提出するにとどめた。術後CT(図5)で血腫は良好に摘出された。術後の意識は手術直後よりJCS1桁まで回復した。病理診断はGranulocytic sarcoma (Myeloid sarcoma, MIB-1 index 80%)であった。術後も連日血小板投与を続けながら、ステロイド、マンニトール、グリセオールで頭蓋内圧をコントロールした。意識はJCS2程度であり強い頭痛を訴え続けた。著明に増大を続ける腫瘍のコントロールのため、再度の開頭による腫瘍摘出術を行い、その後に化学療法を行う方針とした。また、化学療法(Ara-C)は白血球がほぼ0にまで低下すること

が予想されたため、創の治癒が十分となつてからを考えた。開頭術の準備期間に、腹部や左大腿筋層内に腫瘍が確認され、全身への白血病細胞の浸潤が疑われた。左大腿筋層内の腫瘍は左下肢の運動感覚障害の原因であったと考えられた。全身状態は不良であり、各種臓器の急激な悪化がみられていた。26日に急激な意識の低下(JCS100)がみられ、頭部CT(図6)で腫瘍の増大による脳幹圧迫がみられたため緊急開頭腫瘍摘出術を行った。腫瘍は極めて易出血性であり、一部を摘出するにとどまった。術後も意識改善なく、翌日の頭部CT(図7)ではさらに出血が拡大していた。30日に死亡となった。

病理(図8,9)：核密度が非常に高く、分裂像を呈するあまり大きくない細胞が多数みられる。核小体を認め、不規則な形の非上皮性細胞腫瘍である。MIB-1 indexは80%を超えていた。

血液所見：芽球領域に89.4%の細胞があり、CD13,33,34(+)所見あり。8,21染色体の転座を伴う急性骨髄性白血病Acute Myeloid Leukemia (FAB-M2)の診断。

病理解剖：死後2時間で病理解剖を行った。急性骨髄性白血病の再発(頭蓋内のみならず、全身臓器に白血病細胞の浸潤を認めた)。脳ヘルニアによる死亡。

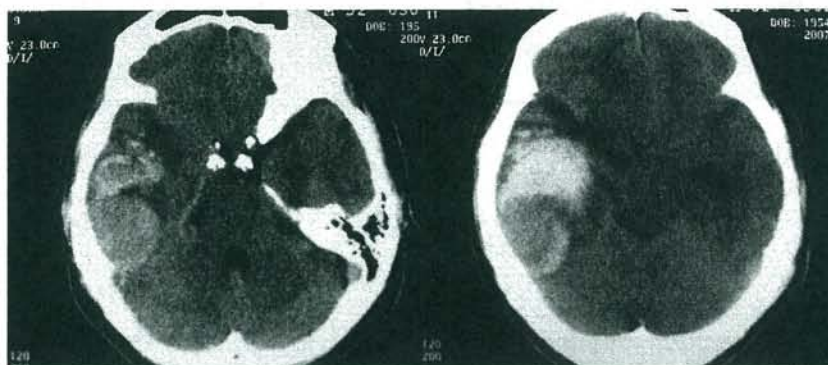


図4
11/18 頭部CT

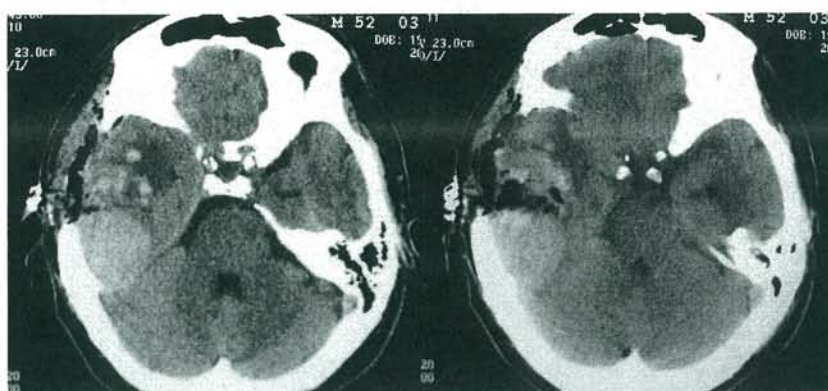


図5
11/18 頭部CT 術後

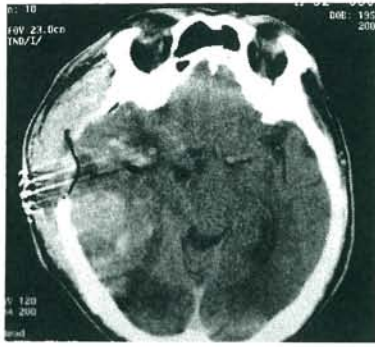


図6
11/26 頭部CT

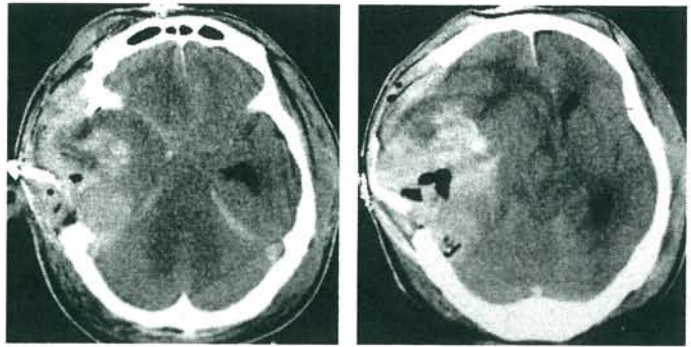
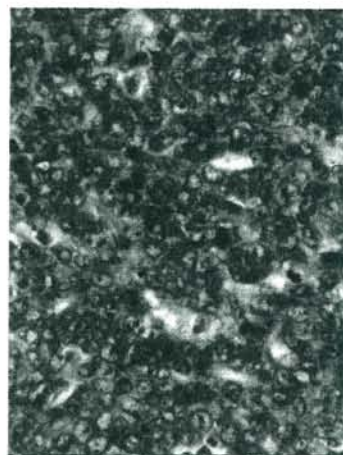


図7
11/27 頭部CT



弱拡大



強拡大

図8
病理診断
核密度高く、分裂像を呈するあまり大きくない細胞が多数あり核小体
みられ、不規則な形の非上皮性細胞。

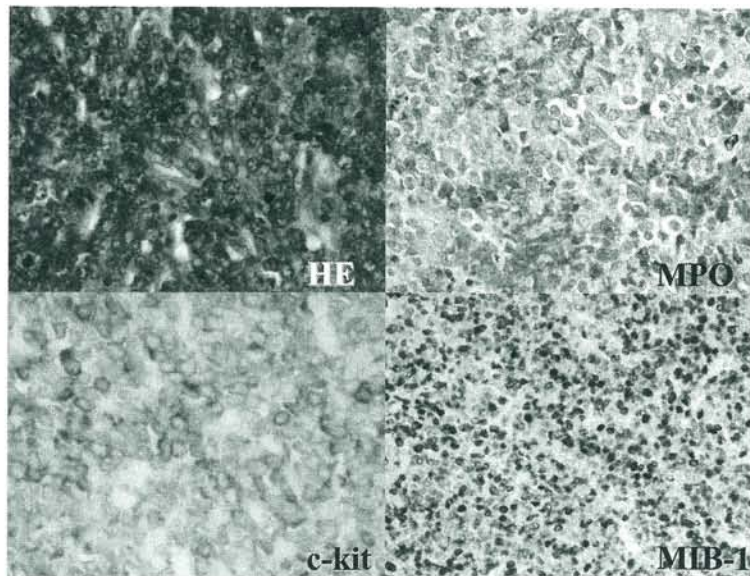


図9
病理診断

【考 察】

2年以上の寛解期を経てからの急性骨髄性白血病の再発は稀とされており、本症例では5年間の完全寛解期を経ての再発であった。とくにFAB分類におけるM2の8,21染色体転座を持つタイプでは、予後良好とされている。遺伝学的に完治と考えてもよい症例であった。

一方で、Granulocytic Sarcomaは骨、骨膜、縦隔、皮膚などにみられることが多く、年の単位を経てGranulocytic Sarcomaのみの再発形式をとることもであると報告されている。また、Granulocytic Sarcomaは、遺伝学的異常(t(8,21)、inv(16)、11q23)を伴うM2やM5でみられることが多い。

出血を伴わなければ、たとえGranulocytic Sarcomaのみで骨髄内の再発が無かったとしても、急性骨髄性白血病の再発として全身化学療法を行うことが治療の基本である。必要に応じて放射線治療や同種造血細胞移植を追加する。

白血病再発に関してもっと積極的に疑っていれば、早期の診断、治療へと繋がる可能性があったと思われる。

【結 語】

長期間の完全寛解期を経てから、Granulocytic Sarcoma形成にて再発する急性骨髄性白血病は非常に稀ながら存在する。末梢血採血所見に明らかな再発がなくとも、骨髄生検を含め白血病再発の可能性をできる限り調べ治療に当たることが必要である。

【文 献】

- 1) Byrd JC, Edenfield WJ, Shields DJ, Dawson NA. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia: a clinical review. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1800-16
- 2) Byrd JC, Edenfield WJ, Dow NS, Aylesworth C, Dawson N. Extramedullary myeloid cell tumors in myeloidysplastic-syndromes: not a true indication of impending acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996; 21: 153-9
- 3) Suzer T, Colakoglu N, Cirak B, et al. Intracerebellar granulocytic sarcoma complicating acute myelogenous leukemia; a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci* 2004; 11: 914
- 4) Yamaguchi K, Yasuda M. Comparison in treatments of nonleukemic granulocytic sarcoma. *Cancer* 2002; 6: 1739
- 5) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001

- 6) Ohta K, Kondoh T, Yasuo K, et al. Primary granulocytic sarcoma in the sphenoidal bone and orbit. *Child Nerv Syst* 2003; 19: 674
- 7) Katsuya Yamamoto, Hiroyuki Hamaguchi, Kaoru Nagata, Mutsuya Hara, Osamu Tone, Hiroki Tomita. Isolated Recurrence of Granulocytic Sarcoma of the Brain: Successful Treatment with Surgical Resection, Intrathecal Injection, Irradiation and Prophylactic Systemic Chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 214-218
- 8) Satoshi Nishimura, Yoshikazu Kyuma, Aki Kamijo, Atsuo Maruta. Isolated Recurrence of Granulocytic Sarcoma Manifesting as Extra- and Intracranial Masses. *Neurol Med Chir* 2004; 44: 311-316
- 9) Mahendra P, Ager S, Bedlow AJ, Bloxham DM, Green AR, Marcus RE. Two unusual neurological presentations of granulocytic sarcoma in Philadelphia positive chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994; 15: 351-5
- 10) Muss HB, Maloney WC. Chloroma and other myeloblastic tumors. *Blood* 1973; 42: 721-8
- 11) Azarelli B, Rossemann U. Pathogenesis of central nervous system infiltration in acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med* 1977; 101: 203-205

無月経、subclinical acromegalyを呈した 下垂体 silent subtype-3 adenomaと思われる1例

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、内科3・内分泌代謝内科²⁾

苗代 弘¹⁾、盛田 幸司²⁾、光来 理恵²⁾、藤井 博子²⁾、安谷屋 徳章²⁾、
内田 香介²⁾、川本 博嗣²⁾、濱田 耕司²⁾、前田 大介¹⁾、長田 秀夫¹⁾、
島 克司¹⁾、元吉 和夫²⁾、田中 祐司²⁾

【はじめに】

通常、下垂体腺腫は、海綿静脈洞など周囲へ浸潤することはあるが、増殖能の低い良性腫瘍(MIB-1 index 1~3%程度)である。しかし、稀に複数のホルモンを分泌し、強い増殖能を持ち、術後も増大・再発を繰り返すタイプもある。今回、我々は無月経という「PRL過剰症状」から下垂体のマクロ腺腫が見つかり、精査の結果、潜在性にGH分泌過剰も伴っていることが判明、さらにMIB-1 index 高値、核異型を伴う稀な下垂体腺腫を経験したので、報告する。

【症例】

33歳 女性。

【主訴】

無月経(乳汁分泌無し)。

【現病歴】

生来健康であったが、2006年3月頃から無月経となり、近医産婦人科に受診した。高PRL血症(詳細なデータは不明)を指摘され、ドパミン製剤で内服治療が行われたが、効果は不十分であった。下垂体MRIを施行されたところ、下垂体腫瘍が疑われたため、当

院脳神経外科へ紹介受診となった。

【家族歴】

母：メニエル病。

【既往歴】

小児喘息、虫垂炎。

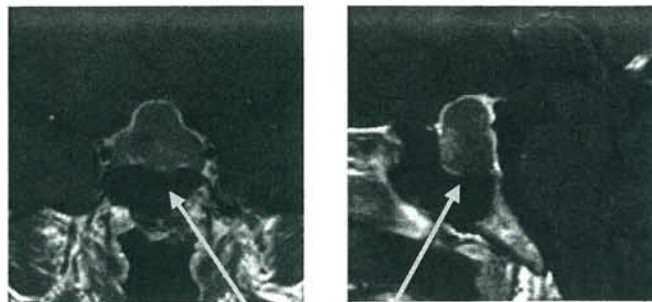
【身体所見】

身長155.8cm、体重50kg、体温35.8°C、血圧108/58 mmHg、脈拍58/分・整、対面視野異常なし、先端巨大症様体型は認めず。他、特記すべき異常所見を認めず。

【検査所見】

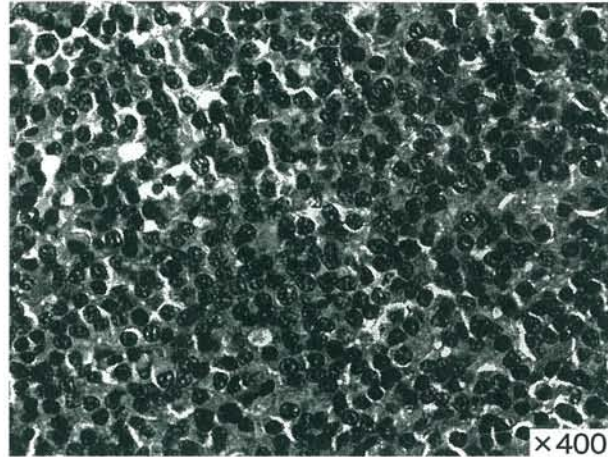
一般検査所見に異常を認めなかった。内分泌検査：PRL 105.9, LH 1.4, FSH 5.1, E₂ 85.2, GH 3.2, IGF-1 316, ACTH 14.7, Cortisol 10.7, TSH 2.15, fT₄ 1.32 下垂体4者負荷試験(TRH 200μg+LH-RH 100μg+CRH 100μg+GRF 100μg)では、反応性の低下や奇異反応は認めなかった。術前75g経口糖負荷試験：GHは1.0ng/ml以下に抑制されずSubclinical acromegalyと診断。

入院時のGd造影下垂体MRI (冠状断・矢状断)

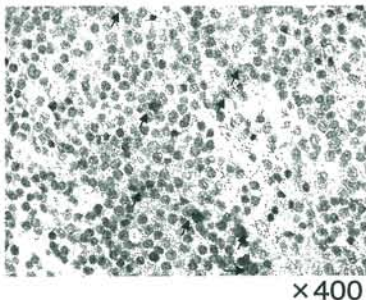


正常下垂体より造影効果が弱い、2cm強の腫瘍。
上方は視交叉に接し、側方は海綿静脈洞に浸潤し、下方は蝶形骨洞内に進展。

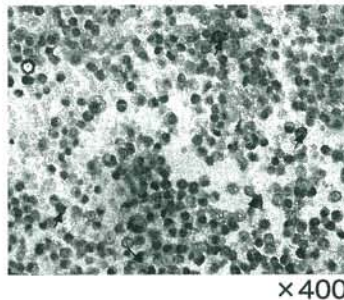
病理写真 (HE 染色)



病理所見 (免疫染色)

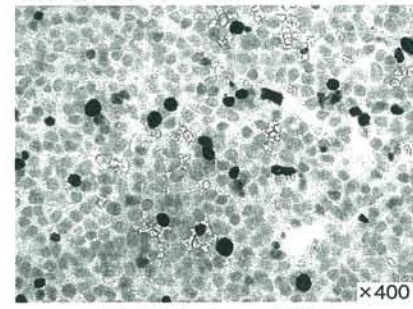


PRL(+)



GH(+)

病理所見 (Ki-67 染色)

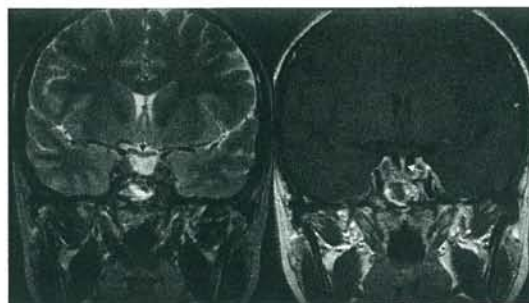


MIB-1 index : 10%

【結語】

- ・ 臨床的な特徴から、稀な腫瘍である silent subtype-3 adenoma が疑われる症例を経験した。
- ・ 強い増殖能で短期間に腫瘍増大が起きたため、GH分泌を伴いながらも、未だ先端巨大症の身体所見を呈していないものと思われる。
- ・ 若年例、巨大腫瘍、軽微でもGH等の産生能が疑われる症例(IGF-1軽度高値等)では、本症を疑い精査し、術後も注意深い経過観察を要すると考える。(注)放射線治療が術後の腫瘍増大予防に有効だが、本症例では挙児希望もあり、慎重な検討を要する。

手術1ヶ月後 MRI



T2WI

Gd(+)

手術1ヶ月後の検査所見

| | | | | | |
|---------|------|--------|------|------|--------|
| プロラクチン | 33.2 | ng/ml | GH | 0.83 | ng/ml |
| ソマトロピンC | 173 | ng/ml | LH | 0.9 | mIU/ml |
| FSH | 3.1 | mIU/ml | TSH | 3.28 | uIU/ml |
| FT4 | 1.01 | ng/dl | ACTH | 17.5 | pg/ml |
| コルチゾール | 10.7 | ug/dl | | | |

経蝶形骨洞手術を行った。術後、月経は再来。GH, IGF-1は正常化した。腫瘍の残存を認めるため、今後の経過観察・追加治療が重要である。

本症例の診断は？

Silent subtype 3 adenomaの可能性

- ① WHO分類(2004)でいずれのタイプにも属さない稀な特殊型で Unusual Plurihormonal adenomaとして分類されている(帰属不明)。
- ② 免疫染色でGH, PRL, TSHがしばしば陽性を示す。
- ③ しばしば軽度の核異型を伴い、増殖能が強い。
- ④ 最終的には、電顕所見で診断(内分泌顆粒が小型(200 nm以下)で細胞突起に集中、ないしは細胞膜に沿って配列し、細胞内小器官(ゴルジ装置、小胞体)の発達が良い)。

臨床的には？

- ① 好発年齢 女性平均27歳、男性平均41歳と比較的若年好発(女性>男性)。
- ② プロモクリプチン投与でPRLは減少するが、プロラクチノーマと異なり、腫瘍は縮小しない。
- ③ 術後、放射線治療が再発・増大予防に有効。

- GH productiong adenoma
- densely granuated somatotroph adenoma
- sparsely granuated somatotroph adenoma
- mixed somatotroph-lactotroph adenoma
- mammomatotroph adenoma
- PRL productiong adenoma
- sparsely granuated somatotroph adenoma
- densely granuated somatotroph adenoma
- acidophil stem cell adenoma
- TSH producing adenoma
- ACTH producing adenoma
- (variant)silent subtype 1 adenoma
- silent subtype 2 adenoma
- Crooke's cell adenoma
- Gonadotropin producing adenoma
- Null cell adenoma
- (variant)oncocytoma
- Unusual plurihormonal adenoma
- silent subtype 3 adenoma

→ 本症例と合致点が多い。
現在電顕診断を依頼中。

Horvath E: J Clin Endocrinol Metab 66:1111, 1988
堀口ら: 第77回 日本内分泌学会(2004年) 演題98

治療に難渋している chiasmatic-hypothalamic gliomaの一例

A case of recurrent chiasmatic-hypothalamic glioma

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、安栄 良悟、林 恵充、広島 覚、
斎藤 仁十、折本 亮介、佐藤 正夫、田中 達也

【はじめに】

Chiasmatic-hypothalamic gliomaは、まずその natural historyが一定しておらず、過誤腫様の病変であるとする報告や必ずしも予後良好ではないとする報告もある。このため、その治療に関しても議論の分かれるところである。以前我々は、本会において、diencephalic syndromeにて発症した視床下部前部原発の glioma について発表した。その後、放射線化学療法を施行したが、再増大を来し治療に難渋している。このため、前回報告後の治療経過や今後の治療方針等につき、検討したので報告する。

【症例】

8歳11ヶ月 女児 NS000210

主 訴：

頭痛、嘔吐。

現病歴：

平成11年1月30日、満期産(在胎40週4日)にて出生した。妊娠期間中及び分娩時には異常なく、生下時体重は2782gであった。生後5ヶ月より離乳食を開始したが、食思不振・嘔吐・下痢などは認めなかった。しかし、この頃より、体重増加が停止したため、同年9月に近医小児科を受診したが特に異常を指摘されず経過観察となった。しかし、その後も体重増加を認めなかったため、1歳2ヶ月時に当院小児科を初診し、精査のため同科入院となった。頭部MRIにて異常を指摘され、当科へ紹介され、1歳4ヶ月にて当科初回入院となった。身長71.6cm、体重5500g、胸囲38cm、頭囲44cmで、著明なるいそを認め、成長曲線では、体重のみ生後5ヶ月より増加が停止し、-4SD以下であった。また、眼瞼の tractionにより常に緊張しているような特有の警戒顔貌を認めた。皮膚の硬化や色素沈着は認めず、外性器等、外表の異常もなく、皮下脂肪は殆どないが、筋肉の発達は良好であった。神経学的には、やや多動傾向を認めるものの、精神運動発達は1歳相当であり、眼底に異常なく、明

らかな視力障害は認めなかった。内分泌学的には、GH:92.77ng/ml, IGF-1:25.0ng/mlとGHの異常高値を認めたもののIGF-1は軽度低下していた。頭部MRIでは、両側視床下部からトルコ鞍上部に進展する、T1WIで low から iso signal intensityで、T2WIで不均一な high signal intensityを呈し、Gdにて不均一に造影される腫瘍を認めた。¹H-MRSではコリンのみの上昇を認め、²⁰¹Tl-SPECTではこの腫瘍に一致した uptakeを認めた(Fig.1)。以上より、本症例は視床下部前部原発腫瘍により diencephalic syndromeを呈しているものと考えられ、開頭腫瘍摘出術を施行した。手術所見では、視交叉は腫瘍により全体的に腫大し、一部で腫瘍は側方に exophyticに進展しており、この部の部分摘出にて終了した。病理組織標本では、HE染色では腫瘍細胞はやや異型性のある類円形の核をもち、繊細な突起を多数認め、僅かに微小嚢胞を伴っており、fibrillary astrocytomaと考えられた(Fig.2)。免疫染色ではGFAPは強陽性でMIB-1 LIが4.4%であった。病理組織診断が astrocytoma, grade 2であること、1歳4ヶ月の年少児であること及び視力障害などの神経症状に乏しいため、当院小児科へ転科の上、後療法として、vincristine (1.5mg/m²)と carboplatin (175mg/m²)による化学療法を開始し、導入および維持療法で計16クールを施行した。頭部MRIでは(Fig.3上段)、約30%の腫瘍の縮小を認め、同時に体重も徐々に増加し、血清GH値も正常化傾向を示した。4歳5ヶ月時には、身長110.3cm、体重23.0kgとなり、GH値は0.14ng/mlとなった。このため、小児科再入院の上、45Gy/25Frの局所照射を施行し、次いでCDDP (20mg/m²)と vincristine (1.5mg/m²)による化学療法を4クール、VDS (2.6mg/m²/day)、CPM (1500mg/m²/day)、VP-16 (100mg/m²/day)、CDDP (30mg/m²/day)による多剤化学療法を更に4クール施行した。5歳6ヶ月時の頭部MRIでは、約70%の腫瘍の縮小を認めた(Fig.3下段)。その後、腫瘍は著変なかったが、腫瘍の上部に嚢胞形成を認めた。8歳7ヶ月時には、更に嚢胞は増大し、頭痛・嘔吐が出現したため、当科

へ再入院となった。

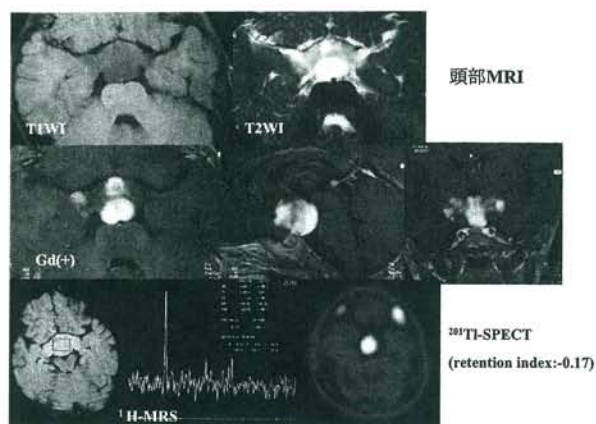


Fig.1

上段・中絶：初回術前の頭部MRIでは、両側視床下部からトルコ鞍上部に進展する、T1WIでlowからiso signal intensityで、T2WIで不均一な high signal intensityを呈し、Gdにて不均一に造影される腫瘍を認める。下段左の¹H-MRSではコリンの上昇を認め、右の²⁰¹Tl-SPECTではこの腫瘍に一致したuptakeを認めた。

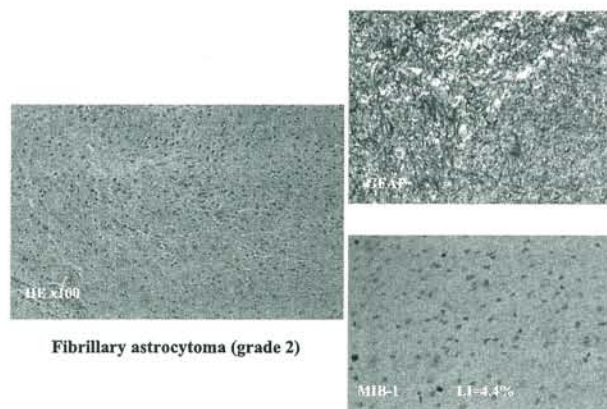


Fig.2

病理組織標本では、左側のHE染色では腫瘍細胞はやや異型性のある類円形の核をもち、繊細な突起を多数認め、僅かに微小嚢胞を伴っており、fibrillary astrocytomaと考えられた。右側の免疫染色ではGFAPは強陽性でMIB-1 LIが4.4%であった。

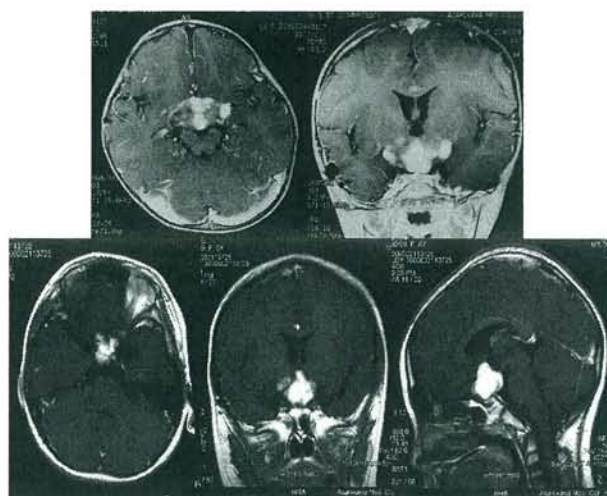


Fig.3

上段の導入化学療法終了時の頭部MRIでは、約30%の腫瘍の縮小を認めた。下段の放射線化学療法終了後の5歳6ヶ月時の頭部MRIでは、約70%の腫瘍の縮小を認めた。

全身理学所見：

身長113.4cm(-2.9SD)、体重24.1kg(肥満度+19.3%)にて低身長を認めた。その他全身的には異常を認めなかった。

神経学的所見：

意識清明にて、精神運動発達には異常を認めなかった。視力は、右0.08(矯正不能)と著変なく、左1.2で軽度の改善傾向を認めた。視野欠損は認めず、眼球運動にも異常を認めなかった。その他の神経症状を認めなかった。

内分泌学的所見：

IGF-1:125.0ng/mlで、その他のホルモン基礎値に異常を認めなかった。

神経放射線学的所見：

頭部MRIでは、腫瘍の実質成分に著変は認めなかったが、嚢胞成分は43x24x28mmと更に増大を呈し、モンロー孔を閉塞して水頭症を認めた(Fig.4)。

入院後経過：

入院後、直ちに開頭にて嚢胞開放およびOmmaya

reservoir留置術を施行し、嚢胞内の腫瘍組織の生検も行った。術後水頭症は軽快し、症状も消失し、一旦独歩退院となった。しかし、1ヵ月後に頭痛・嘔吐は再増悪し、Ommaya reservoir穿刺にて閉塞を認めた。このため、再入院の上、右側脳室前角穿刺下に、内視鏡的に嚢胞開放およびOmmaya reservoir留置術を施行した。同時に腫瘍組織の生検も行った。その後、水頭症は軽快し、症状軽快したため、一旦退院となった。術後6ヵ月の頭部MRIでもモンロー孔は開存しており(Fig.5)、現在経過観察中である。

病理組織学的所見：

Fig.6上段は、2回目生検時の、下段は3回目生検時の病理組織標本である。2回目生検標本では、Rosenthal fiberを含み、細胞密度は低く、繊維成分に富んでおり、GFAP強陽性で、pilocytic astrocytomaと診断され、MIB-1 indexは0%であった。3回目標本でも同様であったが、ヘモジデリン沈着とマクロファージを主体とする細胞浸潤を認めた。MIB-1<1%であった。

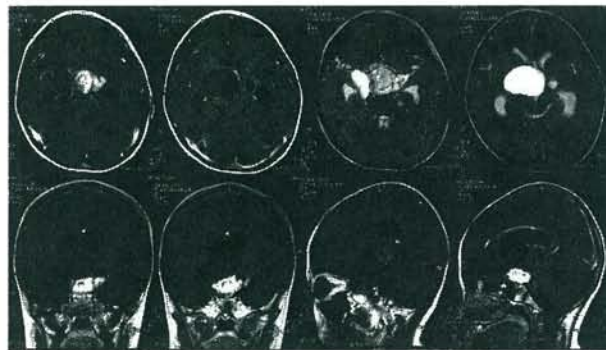


Fig.4

再入院時の頭部MRIでは、腫瘍の実質成分に著変は認めなかったが、嚢胞成分は43x24x28mmと更に増大を呈し、モンロー孔を閉塞して水頭症を呈していた。

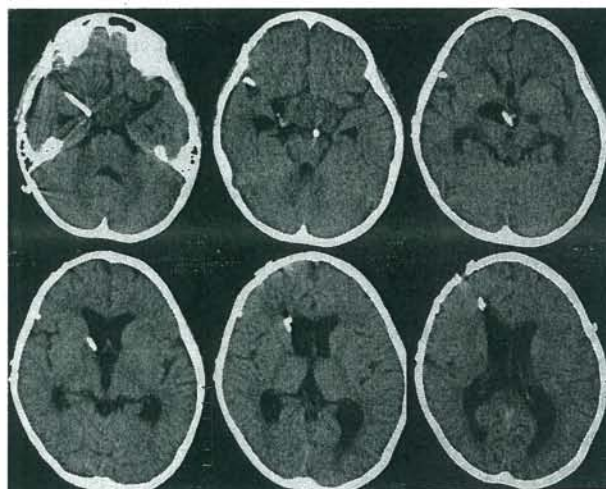


Fig.5

再度の嚢胞開放およびOmmaya reservoir設置術後6ヵ月の頭部CTでもモンロー孔は開存しており、水頭症は改善していた。

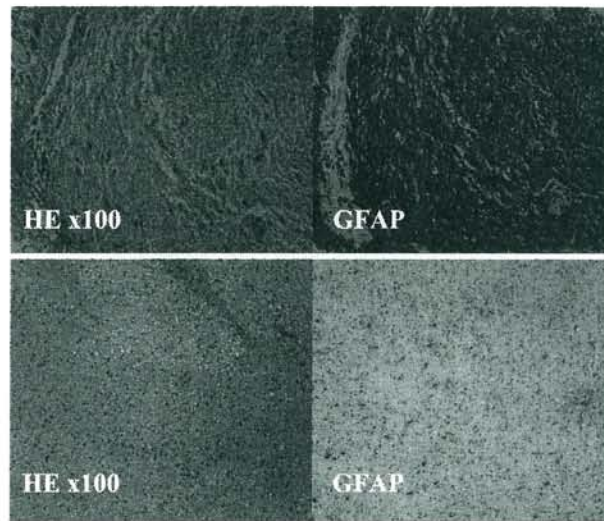


Fig.6

上段の2回目生検標本では、腫瘍はRosenthal fiberを含み、細胞密度は低く、繊維成分に富んでおり、GFAP強陽性で、pilocytic astrocytomaと診断され、MIB-1 LIは0%であった。下段の3回目標本でも同様であったが、ヘモジデリン沈着とマクロファージを主体とする細胞浸潤を認めた。MIB-1 LIは<1%であった。

【考察】

本症例は、生後5ヶ月時より高度なるいそうで発症し、内分泌学的にGHの異常高値も認め、diencephalic syndrome¹⁸⁾と診断された。頭部MRIにて両側視床下部前部から視交叉に進展する腫瘍が認められた。神経学的に視力・眼底に異常を認めず、開頭腫瘍生検術を施行された。病理組織学的にfibrillary astrocytomaと診断され、MIB-1 LIが4.4%であった。術後、多剤化学療法にて腫瘍の縮小を認め、4歳5ヶ月時には45Gyの局所照射を施行後、更に化学療法を追加し、約70%の腫瘍の縮小を認めていた。臨床的にも、いそうは徐々に改善し、GH値も正常化し、視野・視力も保たれていた。しかし、8歳7ヶ月時に嚢胞形成と増大により、水頭症を来たして、再入院となった。開頭および内視鏡手術にて嚢胞開放およびOmmaya reservoir留置術を施行し、水頭症は軽快した。2回の手術時の生検標本にて、共にpilocytic astrocytomaとの診断でMIB-1 LIも0%および<1%と低値であった。このため、現在経過観察中である。Chiasmatic-hypothalamic gliomaの治療に関しては、未だに議論の分かれるところで、確定した治療方針は得られていない。Garveyら⁶⁾は多くの文献をreviewしてchiasmatic-hypothalamic gliomaの治療の問題点として、(1) natural historyが一定しておらず、過誤腫様の病変であるとする報告⁸⁾がある一方、10年生存率が60%でその後も徐々に低下するという報告⁵⁾や悪性腫瘍と同等の増殖能を持つ症例の報告²⁾もある。(2) NF1合併例では進行が遅く若干予後良好であるが、非合併例では進行するものが多いと報告されている⁶⁾。(3) CT/MRI導入以前はoptic nerve原発gliomaとchiasmatic-hypothalamic gliomaが混同さ

れており、この事が治療方針や成績に影響を及ぼしている、と以上の3点を挙げている。一方、各種の治療法に関しては、手術治療はoptic nerve glioma以外はあまり十分な効果は得られず、却って手術操作による合併症の危険性が指摘されている⁶⁾。放射線治療は、Burrら³⁾は、平均生存期間で未治療群が約12ヶ月であるのに対し、照射群では25~29ヶ月に延長したと報告しているが、Garveyら⁶⁾は短期間の腫瘍進展の抑制効果はあるものの、成長障害や認知障害といったadverse effectの問題がある、としている。化学療法も多剤併用療法で44-80%で有効としているが、再増大までの期間の延長効果程度であるとされており⁶⁾、手術と後療法の組み合わせが提唱されている^{6,9,12)}。しかし、化学療法の有効性も近年徐々に見直され、放射線療法に取って代わるものになりつつある¹⁾。使用薬剤も以前はvincristineやactinomycin Dを主体としていたが¹⁴⁾、その後nitrosoureaを主体とするもの^{4,11,13,16)}やetoposide¹⁷⁾を併用するものが施行されている。Packerらは、5歳以下の小児例でcarboplatinとvincristineによる化学療法を施行し、2年間の経過観察で80%以上で有効と報告しており¹⁵⁾、Gropmanらは、同じ組み合わせで化学療法のみを施行し、2年4ヶ月の経過観察で、体重増加は平均80%で、MRI上50%以上の腫瘍縮小を57%の症例で認めたと報告している⁷⁾。また、Katoらは、cisplatinとvincristineによる化学療法で、腫瘍の縮小及び神経症状・内分泌症状の改善を共に75%の症例で認めたとし、化学療法を第一選択の治療に挙げている¹⁰⁾。本症例は、年齢・腫瘍の局在や文献的な治療成績などを考慮に入れて、初期治療としてcarboplatinとvincristineの併用による化学療法を施行し、一定の

効果が得られた後に、成長を待って、放射線および多剤化学療法を追加施行した。腫瘍は約70%の縮小を示し、臨床的には、るいそうは改善し、GH高値等の内分泌学的異常も軽快し、一方、視野視力に関しては温存された。しかし、発症から8年6ヵ月後に嚢胞形成による水頭症にて再入院となった。しかしながら、今回は腫瘍本体は再増大等の変化はなく、2回に亘る生検でも pilocytic astrocytoma との診断で増殖能も極めて低かった。このため、嚢胞の開放、Ommaya reservoir の留置と脳室系との交通を付けて治療を終了し、経過観察とした。前述のごとく chiasmatic-hypothalamic glioma の natural history については、一定の見解はなく、本症例においてもこれまでに強力に放射線化学療法を施行してきたが、現在までに明らかな再増大を認めないことより、今後は明らかな再増大や悪性転化を思わせる所見が得られない限り、慎重な経過観察も許容されるものと思われた。

【結語】

1. Diencephalic syndrome にて発症し、腫瘍生検後、化学療法・放射線療法にて腫瘍の縮小および臨床症状の軽快が得られていたが、8年6ヵ月後に嚢胞の形成および増大にて再入院となった、chiasmatic-hypothalamic glioma の一例を報告した。
2. 再手術時の病理組織学的検査では、腫瘍の悪性化は認められなかった。
3. 水頭症および嚢胞のコントロールには、ニューロナビゲーターと神経内視鏡を併用した、嚢胞開放と Ommaya reservoir 留置術が有用であった。
4. 腫瘍の再増大や悪性化が認められなかったことより、今後は、慎重な経過観察を予定している。

【文献】

- 1) Allen JC: Initial management of children with hypothalamic and thalamic tumors and the modifying role of neurofibromatosis-1. *Pediatr Neurosurg* 32: 154-162, 2000
- 2) Alvord EC, Lofton S: Gliomas of the optic nerve or chiasm. *J Neurosurg* 68: 85-98, 1988
- 3) Burr IM, Slonim AE, Danish RK, et al: Diencephalic syndrome revisited. *J Pediatr* 88: 439-444, 1976
- 4) Chamberlain MC, Levin VA: Chemotherapeutic treatment of the diencephalic syndrome. A case report. *Cancer* 63: 1681-1684, 1989
- 5) Chang CH, Wood EH: The value of radiation therapy for gliomas of the anterior visual pathway. In: Brockhurst RJ, Borouchoff SA, Hutchinson BT (eds) *Controversy in Ophthalmology*, Philadelphia, WB Saunders Company. 1977, pp 878-886

- 6) Garvey M, Packer RJ: An integrated approach to the treatment of chiasmatic-hypothalamic gliomas. *J Neurooncol* 28: 167-183, 1996
- 7) Gropman AL, Packer RJ, Nicholson HS, et al: Treatment of diencephalic syndrome with chemotherapy: growth, tumor response, and long term control. *Cancer* 83: 166-172, 1998
- 8) Hoyt WF, Baghdassarian SA: Optic gliomas of childhood: natural history and rationale for conservative management. *Br J Ophthalmol* 53: 793-798, 1969
- 9) 関貫聖二, 坂東一彦, 白川典仁, ほか: 広範囲腫瘍摘出術を施行した片側 hypothalamic juvenile pilocytic astrocytoma の2例. *小児の脳神経*, 21: 179-183, 1996
- 10) Kato T, Sawamura Y, Tada M, et al: Cisplatin/vincristine chemotherapy for hypothalamic/visual pathway astrocytomas in young children. *J Neuro-Oncol* 37: 263-270, 1998
- 11) Lefkowitz IB, Packer RJ, Sutton LN, et al: Results of the treatment of children with recurrent gliomas with lomustine and vincristine. *Cancer* 61: 896-902, 1988
- 12) Nishio S, Takeshita I, Fujiwara S, et al: Optico-hypothalamic glioma. An analysis of 16 cases. *Child's Nerv Syst* 9: 334-338, 1993
- 13) Nishio S, Morioka T, Takeshita I, et al: Chemotherapy for progressive pilocytic astrocytomas in the chiasmo-hypothalamic regions. *Clin Neurol Neurosurg* 97: 300-306, 1995
- 14) Packer RJ, Sutton LN, Bilaniuk LT, et al: Treatment of chiasmatic/hypothalamic gliomas of childhood with chemotherapy: An update. *Ann Neurol* 23: 79-85, 1988
- 15) Packer RJ, Allen JC, Phillips P, et al: Efficacy of chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas (Abstract). *Ann Neurol* 36: 496, 1994
- 16) Petronio J, Edwards MSB, Prados M, et al: Management of chiasmatic and hypothalamic gliomas of infancy and childhood with chemotherapy. *J Neurosurg* 74: 701-708, 1991
- 17) Pons M, Finlay JL, Walker RW, et al: Chemotherapy with vincristine (VCR) and etoposide (VP-16) in children with low grade astrocytoma. *J Neuro-Oncol* 14: 151-158, 1992
- 18) Russel A: A diencephalic syndrome of emaciation in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 26: 274-280, 1951

放射線併用 temozolomide 療法により 高度の汎血球減少をきたした膠芽腫の一例

Prolonged pancytopenia induced by combined radiotherapy and concomitant temozolomide
in a patient with newly-diagnosed glioblastoma

杏林大学医学部 脳神経外科¹⁾、血液内科²⁾

野末 恭子¹⁾、永根 基雄¹⁾、宮崎 寛¹⁾、栗田 浩樹¹⁾、甫守 正史²⁾、塩川 芳昭¹⁾

【はじめに】

DNAアルキル化剤であるtemozolomide (TMZ)は、初発膠芽腫に対する第3相臨床試験にて、放射線単独療法に比べ有意に生存期間を延長する効果が報告され、現在全世界的に膠芽腫に対する標準治療薬と考えられている¹⁾。他の抗癌剤に比べて毒性の頻度・程度がともに少なく、上記の標準的放射線治療+TMZ併用療法(RT+TMZ)ではgrade 3-4の血液毒性は4%以下と報告されている¹⁾。今回、RT+TMZ療法によって、治療中に急速で高度な血小板減少を主とする汎血球減少をきたした一例を経験したので報告する。

【症例】

50歳 女性。英国人。既往歴は甲状腺機能低下症がある。2007年10月に激しい頭痛にて来院した。初診時の神経学的所見では明らかな異常を認めなかった。頭部神経放射線画像上、腫瘍性病変を認めたため入院となった。頭部MRIにて左前頭葉に直径約5cmのmass lesionを認め、側脳室の圧排がみられた。病巣はgadolinium (Gd)造影にてリング状に造影増強され、FLAIR画像にて周囲にかなり強い浮腫が認められた。また、脳梁内にも淡い造影増強効果を認め、同部への腫瘍浸潤が疑われた(Fig.1)。同年11月7日に開頭腫

瘍摘出術を施行した。術後、意識清明であり神経学的欠落症状の出現を認めず、頭痛は改善した。術後MRIでは左前頭葉内の造影増強されていた主病巣は摘出され、mass effectの軽減が認められた(Fig.1)。病理組織所見では、核多形性を示すグリア細胞の増殖が認められ、mitosisが陽性で、内皮細胞の増殖を伴う血管増生が著しく、広範な壊死を伴っていた。また、免疫組織検査で、腫瘍細胞はすべてGFAP陽性で、MIB1陽性細胞は約30%に認められた(Fig.2)。Glioblastoma multiformeと病理診断され、引き続き同年11月16日よりRT+TMZ療法を開始した。

StuppらのRegimenに従い¹⁾、放射線治療は、総線量60Gy/30fr (2Gy/fr/day)の局所分割外照射を計画し、化学療法はTMZを75mg/m²/day=140mg/body/dayで照射開始日より連日服用とした。

治療開始後、明らかな治療関連有害事象は認めず順調に経過したため外来通院加療へと移行した。毎週の定期的血液検査上も開始3週までは著変を認めなかった(血小板数28万/μl)。12月12日の定期血液検査にて血小板値の著明な減少が認められたため、TMZを中止した。翌日の再検査上も更なる減少が認められたため、同日緊急入院となった。

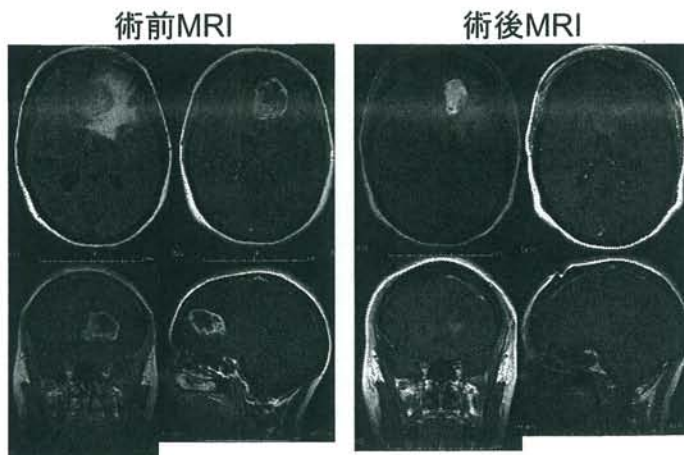


Fig.1

Gadolinium-enhanced MR images demonstrating a well-enhanced tumor in the left frontal lobe with infiltration into the corpus callosum. (Left) preoperative images. (Right) postoperative images.

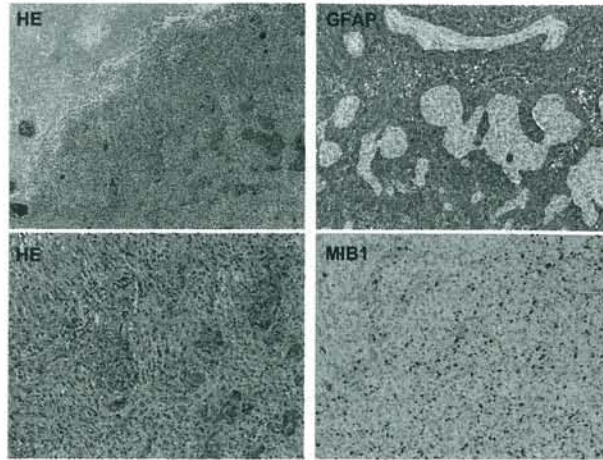


Fig.2

Photomicrograph of the resected tumor showing typical features of glioblastoma. There are numerous vascular proliferations and nuclear atypia. Tumor cells are positive for GFAP and highly proliferative demonstrated by high MIB-1 positivity.

【入院後経過】

血小板数は、Day 27で前週値の28万/μlから4万/μlへと急峻に減少し、翌日にも更なる低下が認められたため、血小板輸血を開始したが、その後も低下は止まらず、Day 35で1.6/μlまで減少した。約50日間にわたり血小板輸血を週2回継続したにもかかわらず、NCI-CTCAE version 3指標で grade 3~4の血小板減少が遷延した (Fig.3)。

引き続き白血球数の減少が出現し granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)の投与を行ったが、さらに減少しDay 40で700/μlとなり (grade 3)放射線治療も中止とした。好中球に関してはDay 43に31/μlと重篤な状況が持続した (grade 4)。Day 56頃より回復の兆しが現れ、G-CSF終了後も正常範囲内までに回復した (Fig.

4)。さらに、ヘモグロビンについても減少がみられ、Day 43で7.4g/dLまで減少し (grade 3)、濃厚赤血球輸血 (MAP)にて対応した (Fig.5)。三系統における骨髄抑制は血小板、白血球、ヘモグロビンの順に出現し、重篤な状態が遷延したが、経過中に明らかな出血傾向や感染症などは来たさなかった。回復期に入ったDay 117に、その後の治療方針を決定するため骨髄穿刺を行った。回復期の骨髄細胞の病理所見では、骨髄細胞：脂肪比は4:1、顆粒球系：赤芽球系は1:2であり、白血球系と赤血球系に関しては回復過程であると考えられた。一方、巨核球は1mm²中3-4個と少なく (正常では10個以上)、血小板減少の程度が強かった臨床経過と合致した (Fig.6)。

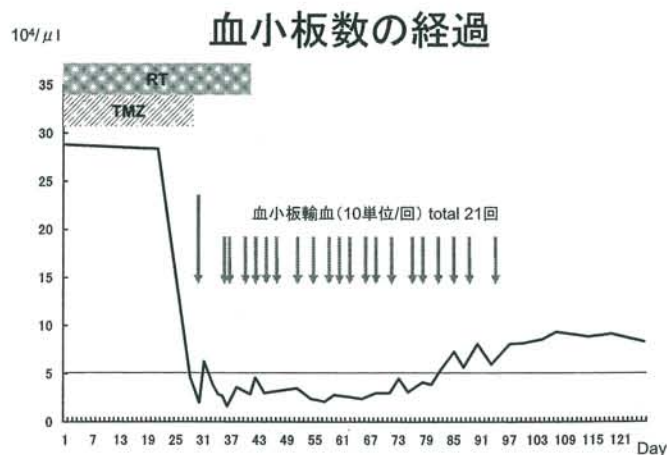


Fig.3

Changes in platelet number after radiotherapy concomitant with temozolomide. Platelet number dropped abruptly in the course of treatment and sustained at low levels despite periodical administration of platelet transfusion for two months.

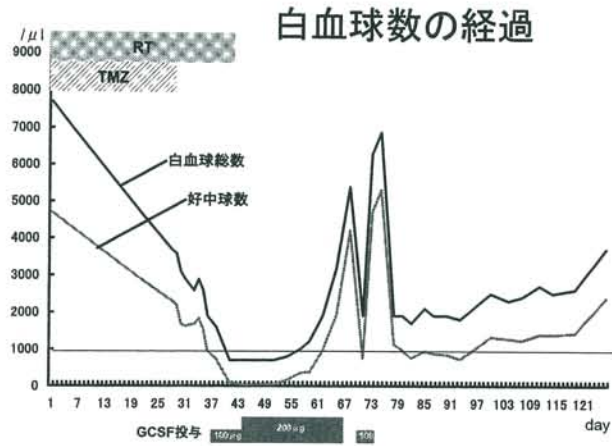


Fig.4

Changes in leucocytes and neutrophils by the combined radiochemotherapy with temozolomide. The patient was required to receive G-CSF injection until recovery of myeloid-lineage cells.

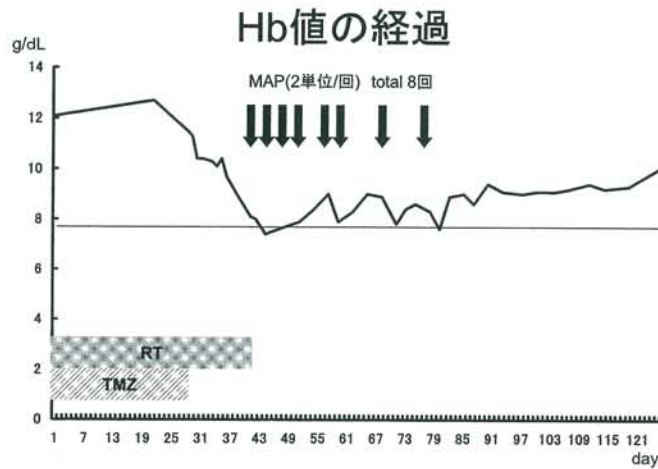


Fig.5

Changes in the hemoglobin level by the combined radiochemotherapy with temozolomide.

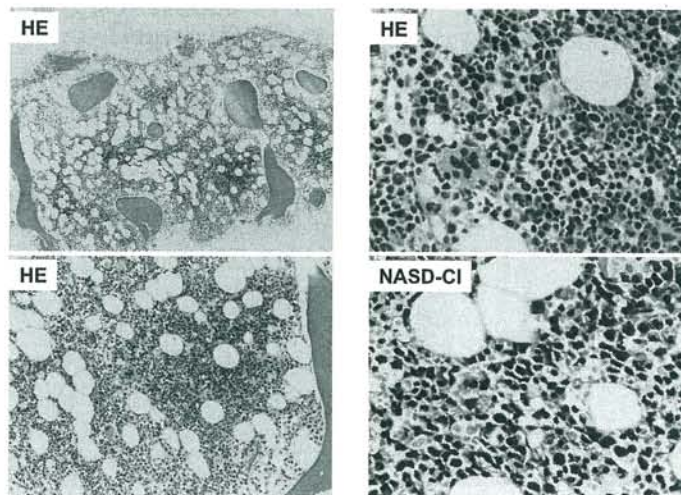


Fig.6

Microphotograph of the bone marrow aspirated at the recovery phase from severe pancytopenia. Note that number of megakaryocytes remains at a low level.

【考察】

TMZは従来より膠芽腫治療に使用される nitrosourea 剤やプラチナ製剤などに比べ、血液毒性についての有害事象の発生率・程度が比較的軽いことが報告されており、EORTC/NCICによる初発膠芽腫に対する放射線併用 TMZ療法 の第3相臨床試験では、grade 3以上の血小板減少は3%にのみ認められたに過ぎない¹⁾。しかし、その後 Johns-Hopkins 大学での52人の初発膠芽腫を対象とした検討では、grade 3以上の高度血小板減少の出現率は19%に及んだと報告され²⁾、しかも血小板減少は治療中に急速に発症し、長期間遷延する傾向があり、2名(4%)で200日以上もの血小板減少の遷延が認められ、これらの症例では半年以上にわたる継続的な血小板輸液が必要であった²⁾。また、同様にRT+TMZ療法により高度の血小板減少を含む骨髄抑制が認められた症例の報告も散見されており³⁻⁵⁾、放射線治療併用時のTMZ療法自体が必ずしも安全な治療であるとはいえない点が指摘され始めている。本症例でも、術後RT+TMZ療法開始後治療途中まで、明らかな有害事象なく順調に経過していたが、Day 27より急速に強力かつ遷延する血小板減少をはじめとする汎血球減少が出現した。その前週までには明らかな検査異常値を認めず、骨髄抑制の出現を予測することは困難であった。

本症例では、骨髄抑制は血小板減少から始まり、次いで好中球減少が出現し、その極期には高度の貧血も認められた。しかし回復は血小板減少が最後まで遷延し、約2ヵ月間にわたり、計21回の血小板輸血を継続することを余儀なくされた。回復期に施行した骨髄穿刺の所見でも巨核球の回復が遅延しており、TMZの主たる標的血液成分が血小板系であったことが示唆された。Gerberらの報告でも汎血球減少症とともに血小板の重篤な減少が指摘されており²⁾、何らかの理由でTMZによる選択的傷害がきたされやすい可能性があるとも考えられる。

TMZ感受性を規定する因子としては、DNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)、ミスマッチ修復機構 (mismatch repair; MMR)、細胞周期制御因子、p53機能などが指摘されている⁶⁻⁹⁾。特にMGMTはTMZにより生じる核DNA内 guanine 残基に付加される細胞傷害性 methyl基 (methylguanine) を単独で除去し、傷害DNAを正常DNAに修復する機能をもつことから、その発現及び発現を規定する遺伝子プロモーター領域のメチル化状態がTMZ感受性に強く関与する¹⁰⁻¹²⁾。われわれは再発膠芽腫症例に対するTMZ単独療法において、MGMT蛋白発現或いはプロモーター・メチル化の有無が有意に治療後の無再発生存期間及び全生存期間と相関することを報告した¹²⁾。全身投与であるTMZ療法ではDNA傷害が正常臓器へも波及すると考えられ、骨髄細胞にも一定

の影響が及べば骨髄抑制が出現することとなる。一般に正常細胞ではMGMT遺伝子プロモーターは非メチル化状態にあり、MGMTは一定レベルで発現しており、TMZによる強い毒性は発揮されにくい。本症例では、摘出した腫瘍組織でのMGMT蛋白発現は低レベルで、且つMGMTプロモーターのメチル化が陽性であり、本腫瘍に対してはTMZによる細胞傷害性がある程度高い可能性が示唆された。一方、治療開始前の末梢血リンパ球におけるMGMTプロモーターのメチル化については、定量的メチル化解析法であるpyrosequencing法にて解析をしたが¹³⁾、腫瘍と異なり非メチル化状態にあった (data not shown)。即ち、少なくとも末梢血レベルではTMZ誘発毒性に対するMGMT低下による脆弱状態の存在は確認できなかった。

自施設でのTMZ単独療法の経験では、多くの症例が化学療法による既治療例であるのかにかかわらず、血小板を含め、grade 3異常の骨髄抑制は殆どみられていない¹²⁾。放射線併用の低容量持続投与法と標準的5日間単独投与法の間、MGMT活性の枯渇能など生物学的活性の違いが存在する可能性も考えられ、今後の検討が必要であろう。

【結語】

放射線併用TMZ療法によって、高度の汎血球減少をきたした一例を報告した。TMZは我が国においても認可後急速にglioma治療の中心的薬剤になりかわったが、本症例のように特に放射線併用の初期治療では必ずしも安全性が高いとは言えず、十分な注意を払い治療にあたる必要がある。特に血小板減少が生じた際は、数ヶ月に亘り長期に遷延する可能性があり、適切なモニタリング、対応が望まれる。また、副作用発現の分子機序の解析により、高度の骨髄抑制をきたしやすい症例の予測が可能となることを期待したい。

【文献】

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987-996, 2005
- 2) Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M, Parisi MA, Kleinberg L: The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol* 9:47-52, 2007

- 3) Singhal N, Selva-Nayagam S, Brown MP: Prolonged and severe myelosuppression in two patients after low-dose temozolomide treatment- case study and review of literature. *J Neurooncol* 85: 229-230, 2007
- 4) Villano JL, Collins CA, Manasanch EE, Ramaprasad C, van Besien K: Aplastic anaemia in patient with glioblastoma multiforme treated with temozolomide. *Lancet Oncol* 7: 436-438, 2006
- 5) Jalali R, Singh P, Menon H, Gujral S: Unexpected case of aplastic anemia in a patient with glioblastoma multiforme treated with Temozolomide. *J Neurooncol* 85: 105-107, 2007
- 6) 廣瀬雄一, 佐野公俊: DNAメチル化剤 temozolomideの分子薬理学. *No Shinkei Geka* 35: 117-129, 2007
- 7) Karran P, Bignami M: DNA damage tolerance, mismatch repair and genome instability. *Bioessays* 16: 833-839, 1994
- 8) Gerson SL: MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 4: 296-307, 2004
- 9) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO: p53 effects both the duration of G2/M arrest and the fate of temozolomide-treated human glioblastoma cells. *Cancer Res* 61: 1957-1963, 2001
- 10) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med* 343: 1350-1354, 2000
- 11) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 997-1003, 2005
- 12) Nagane M, Kobayashi K, Ohnishi A, Shimizu S, Shiokawa Y: Prognostic significance of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in patients with recurrent glioblastoma treated with temozolomide. *Jpn J Clin Oncol* 37: 897-906, 2007
- 13) Mikeska T, Bock C, El-Maarri O, Hubner A, Ehrentraut D, Schramm J, Felsberg J, Kahl P, Buttner R, Pietsch T, Waha A: Optimization of quantitative MGMT promoter methylation analysis using pyrosequencing and combined bisulfite restriction analysis. *J Mol Diagn* 9: 368-381, 2007

High Dose Methotrexate療法による 中枢神経系悪性リンパ腫の治療

国立がんセンター中央病院 脳神経外科¹⁾、東京女子医科大学 脳神経外科²⁾

成田 善孝¹⁾、宮北 康二¹⁾、百田 洋之¹⁾、丸山 隆志²⁾、村垣 善浩²⁾、渋谷 壮一郎¹⁾

【はじめに】

中枢神経系悪性リンパ腫(Primary CNS Lymphoma, PCNSL)は高齢者に多く、近年増加傾向である。PCNSLは放射線治療反応性が高く奏効率は60-65%程度と、多くの症例で一時的な改善傾向を見る。しかし放射線治療のみでは数ヶ月以内に再発することが多く、生存期間中央値(Median Survival Time, MST)は14ヶ月程度で、5年生存率は20%前後と報告されている¹⁾。国立がんセンター中央病院においては、脳神経外科・血液内科・放射線治療科で議論を行い、PCNSLの患者に対して1995年よりAEV(ACNU, Etoposide, Vincristine)と大量citarabine(Ara-C)による化学療法を放射線治療と同時に行ってきた。High dose Methotrexate(MTX)の有用性が広く報告されるようになってからは、再発症例に対してHigh dose MTXを行い、2003年からは初発患者に対して放射線治療+High dose MTXにより初期治療を開始している。MTXは白質脳症をきたす代表的な抗癌剤であり、高齢者に対しては放射線治療とともに、認知症や記憶力障害を引き起こすことが問題となるが、これまでの治療症例を検討して、PCNSLの治療成績・治療上の問題点を検討した。

【方法】

1995年から2008年4月までに国立がんセンター中央病院脳神経外科にて初期化学放射線治療を行ったPCNSLの患者を対象とした。腫瘍生検・病理診断は国立がんセンター脳神経外科または東京女子医大脳神経外科(2007年からの症例)に行われた。再発および生存解析は2007年末までに初期治療を終了した患者について行った。

1995年から2003年7月までは、手術後にAEV療法を行い、その後Ara-Cを投与した。AEV療法開始とともに放射線治療を併用した。一方2003年8月からは手術後にまず3コースのHigh dose MTX療法(原則として3.5g/m²)を2週間おき(Day 1, 15, 29)または3週間おきに(70歳以上; Day 1, 22, 43)行い、その後放射線治療を行った。2003年以前には、70歳以上の患者は骨髄抑制によるPSの低下がみられるため、放射線治療は行わなかった。

放射線治療は、単発性病変に対しては全脳照射30 Gy+局所照射20Gyとし、多発性病変に対しては全脳照射46Gyの照射を行った。MTXは2時間で投与し、投与終了直後、Day 3・Day 6の朝に血中のMTX濃度を測定した。

【結果】

(1) 対象症例

① AEV/Ara-C/RT群は15人、② RT単独群は11人、③ High dose MTX+RT群は23人であった。2003年から2007年に治療を行った23人のPCNSLの患者のうち、男性は13人、女性は10人であった。年齢の中央値は62歳で、60歳未満は10人(46%)、60歳以上は13人(54%)だった。70歳以上の症例は5人(21%)だった。23人中22人(96%)はDiffuse large cell/B cell typeで、1例はT cell lymphomaであった。組織学的にIntraocular lymphomaの既往がある患者は2人(8.3%)だった。23人中、T cell lymphomaの1例と、80歳の症例はHigh dose MTXのみで放射線治療を行わなかったが、それぞれ17.9ヶ月・14.8ヶ月の経過中に再発は認められなかった。

(2) 治療成績

① AEV/Ara-C/RT群・② RT単独群・③ High dose MTX+RT群の再発までの期間中央値(Progression free survival, PFS)は、18.1ヶ月・6.8ヶ月・20.2ヶ月であった。MSTはそれぞれ、15.1ヶ月・7.1ヶ月・NR(Not reached)であった(図1)。それぞれの1年生存率は67%・46%・88%で、2年生存率は40%・0%・79%であった。

(3) High dose MTXの奏効率

High dose MTXを施行した23人の3回目のMTX後の治療効果は、CRが6例(26%)、PRが17例(74%)であったが、PR例17例のうち8例は3回目のMTX投与前に増悪した。MTX3回で、初回から段階的に腫瘍が縮小あるいは消失した患者は15例(65%)であった。またPR例17例のうち8例はRTにより最終的にCRとなり、MTX+RTにより14例(61%)がCRとなった。

(4) MTX血中濃度と再発の関係について

MTXは2時間で投与したが、投与終了直後のMTX血中濃度を測定した。図2に1年以上経過観察をおこなった15例について、MTX血中濃度とPFSの関係を示した。

示した(再発例(▲), 再発なし(■))。3回の平均MTX血中濃度が $500\mu\text{g/ml}$ に達しない症例では64%(7/11例)で再発をみると、3回の投与中、最高血中濃度が一度も $500\mu\text{g/ml}$ に達しない症例では全例(4/4例)で15ヶ月以内に再発を認めた。MTXの平均血中濃度および最高血中濃度と、PFSについて、MTX血中濃度が低い症例ほど早期に再発する傾向が認められた。

(5) High dose MTXによるKPSの変化

図3に治療前後のKPSの変化を示した。MTX+RT施行1ヶ月後のKPSの変化は、23例中1例(4.3%)で悪化を認めたのみで、KPSが改善した症例は13/23例(57%)であった。また治療開始1年後に腫瘍が消失症例ではすべてKPSが70以上で、9/10例(90%)でKPSが治療開始前より改善していた。

(6) 再発症例に対するMTX治療

High dose MTX+RT後に再発した10例について、MTXを $3.5\sim 4.5\sim 5.5\text{g/m}^2$ に増量し、CRになるまで3回以上治療を行った(表1)。8/10例(80%)で反応が見られ、6例はCR、2例はPRと奏率は80%であった。CRになった症例は、全例KPSが80に保たれており、再発時のMTXによるKPSの悪化は認められなかった。再発症例に対するMTXの効果は一時的な症例もあるが、再発後の生存期間中央値は10ヶ月以上であった。腫瘍が増大または完全に消失しなかった4例中3例で、KPSの低下がみられた。初回MTX+RTにより治療を行った症例では、MRI上は白質脳症を示しても、腫瘍が再発しない限りKPSは保たれている症例が多かった。

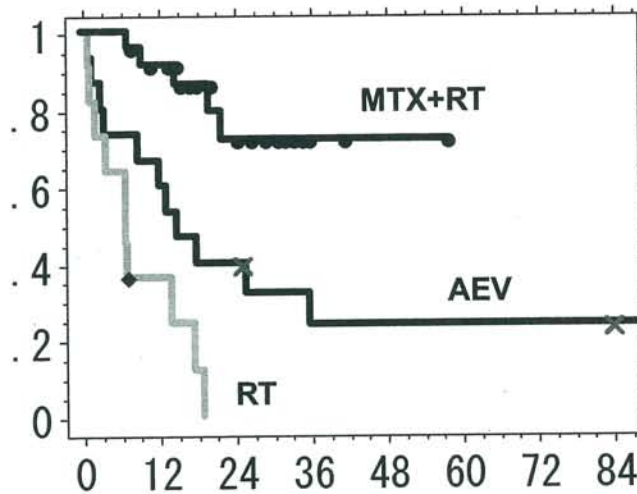


図1
PCNSLの生存期間

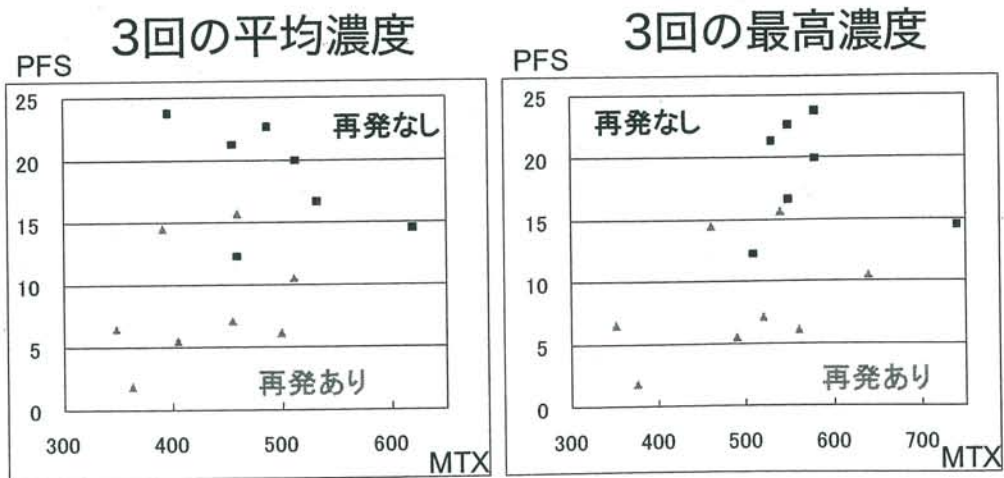


図2
PFSとMTX血中濃度

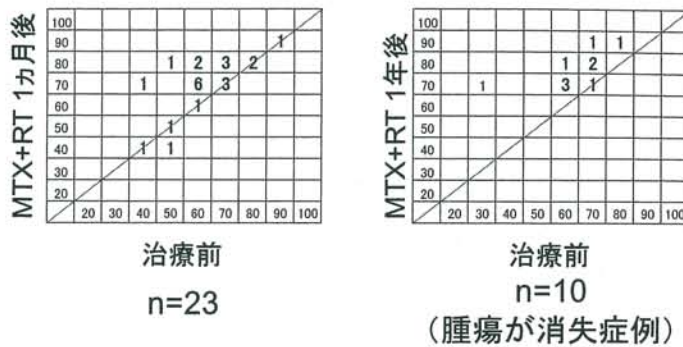


図3 治療前後のKPSの変化

| 症例 | KPS | | | | 初回治療 | 再発治療 | 効果 | TTP1 | TTP2 | 再発後生存 | OS | 転帰 |
|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----------|----|------|------|-------|------|--------|
| | 初発時 | 治療後 | 再発時 | 再発後 | | | | | | | | |
| 15M | 80 | 90 | 80 | 80 | AEV | MTX 3.5x5 | CR | 51.2 | 6.0 | 11.0 | 96.8 | 死亡 |
| 28M | 80 | 80 | 80 | 80 | AEV | MTX 3.5x5 | CR | 32.4 | 8.5 | 46.0 | 92.8 | 再発・生存 |
| 44M | 80 | 80 | 80 | 80 | MTX | MTX 3.5x3 | CR | 14.5 | 31.8 | 32.0 | 45.8 | 再発なく経過 |
| 63M | 70 | 80 | 80 | 80 | MTX | MTX 3.5x3 | CR | 6.1 | 23.8 | 24.0 | 29.3 | 再発なく経過 |
| 51M | 70 | 80 | 60 | 70 | MTX | MTX 4.5x6 | PR | 15.7 | 1.0 | 3.4 | 18.7 | 再発なく経過 |
| 49F | 60 | 80 | 70 | 70 | MTX | MTX 4.5x3 | CR | 7.1 | 3.1 | 10.0 | 16.7 | 緩和ケア中 |
| 63M | 60 | 70 | 50 | 70 | MTX | MTX 4.5x3 | CR | 6.5 | 2.5 | 8.3 | 14.9 | 死亡 |
| 59M | 60 | 70 | 60 | 50 | MTX | MTX 4.5x1 | PR | 5.5 | 1.3 | 4.0 | 8.9 | 緩和ケア中 |
| 79F | 60 | 70 | 50 | 40 | MTX | MTX 4.0x1 | PD | 1.8 | 1.0 | 1.5 | 7.3 | 死亡 |
| 60M | 70 | 70 | 60 | 50 | MTX | MTX 5.5x1 | PD | 1.9 | 2.0 | 1.0 | 6.5 | 緩和ケア中 |

表1 再発PCNSLに対するMTX療法

【考察】

PCNSLに対する標準治療はいまだ確立していないが、これまで様々な化学療法が行われてきた中で、MTXを含む化学療法+放射線治療の有用性が報告されてきた。High dose MTX+RTによる治療成績は、MSTが40-50ヶ月と報告され¹⁻³⁾、RT単独や他の化学放射線治療よりもMSTが延長している。当院におけるHigh dose MTXによる治療成績も1年生存率は88%で、2年生存率79%とこれまでの報告とほぼ同じ成績であった。有田等は初発PCNSLに対して、中枢神経系悪性リンパ腫研究会による多施設臨床試験を行い、HD-MTX+RTによる治療成績は、MSTが41.9ヶ月であると報告した⁴⁾。Abrey等は、MTX+AraC+PCZ+RTによりMTXが60ヶ月と報告している。一方High dose MTX+RTによる晩期神経毒性は15-42%であると報告され⁵⁾、特に化学療法後にRTを行うと晩期神経障害の頻度が上がるため、RTを避けてMTX単独の治療が試みられた。しかし、8g/m²のMTXを投与しても、CR率は30%であるものの、MSTは25ヶ月と⁶⁾MTX増量による明らかな効果は報告されておらず、化学療法単独ではPCNSLを治癒させることは困難である。当院でのHigh dose MTX (3.5g/m² x 3コース)によりCRとなった症例は26%であったが、脳腫瘍学会等の各施設での発表でもおおむねHigh dose MTX 3回でCRとなる症例は20-30%程度であり、RTを行わずMTXだけでCRを維持できる症例は20%以下と推測される。

High dose MTX+RT後の再発までの期間中央値(PFS)は20.2ヶ月であった。MTXの平均血中濃度および最高血中濃度と、PFSについて、MTX血中濃度が低い症例ほど早期に再発する傾向が認められた。3回の平均MTX血中濃度あるいは、MTX 3コースの最高血中濃度が500µg/mlに達しない症例では再発までの期間が短く、高率に再発することが明らかとなった。最高血中濃度が低い症例ではクレアチニンクリアランスに注意しながら、MTXの投与量を増量することも必要である。最近の症例ではMTX投与後にPDになった症例ではMTX投与量を1g/m²ずつ増量して治療を行い、PR・CRが得られる症例があることも経験している。

再発症例に対する治療法として、Carboplatin+Etoposide(CE療法)や大量Cytarabine(Ara-C)やrituximabやtemozolomideによる治療が報告されている⁷⁾。MTXの再投与も奏効率が90%と報告されているが⁸⁾、RT後にMTXを投与すると、高率に晩期神経毒性を併発する可能性が高く、MTX+RT後の再発例に対してMTX治療は差し控えるべきであるという考察が多い⁵⁾。当院でのMTX再投与による奏効率は80%であったが、CRとなった60%の症例ではKPSが改善または維持できるのに対し、腫瘍が残存・増悪した症例ではKPSが悪化し、MTXによる白質脳症などの有害事象よりも腫瘍の残存による播種等がPSの悪化に影響を与えて

いる可能性があると考えられた。これらのMTXを再投与した症例が、今後どこまで生存期間をのばし、晩期毒性がどの程度出現するか現在モニタリング中である。

【結語】

High dose MTXはRT単独やAEV+RT療法よりも治療成績は良好であった。MRI像上の白質脳症(T2/Flair high lesion)は高率に合併するが、PSとは必ずしも相関せず、腫瘍が消失した症例では、PSが保たれる症例が多い。PSを悪化させる因子として、白質脳症によるPSの低下よりも、腫瘍の再発・残存が影響し、再発によりPSが悪化する症例が多かった。再発症例に対するMTXの再投与は60%でCRが得られたが、MTXの再投与による晩期神経毒性について今後評価していく必要があると考えられた。

【文献】

- 1) Ferreri AJ, Reni M. Primary central nervous system lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Sep; 63 (3):257-68.
- 2) Meyer MA. Primary CNS lymphoma: 5-year survival in relation to dosage of methotrexate and radiation. *Ann Hematol*. 2004 Aug; 83 (8):549.
- 3) Omuro AM, Abrey LE. Chemotherapy for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurg Focus*. 2006; 21 (5):E12.
- 4) 泉本修一, 有田憲生, 中枢神経系悪性リンパ腫研究会. 悪性リンパ腫に対するHD-MTX療法の長期成績と問題点—多施設共同臨床研究から. 第26回 日本脳腫瘍学会抄録集. 2008: 130.
- 5) Blay JY, Conroy T, Chevreau C, et al. High-dose methotrexate for the treatment of primary cerebral lymphomas: analysis of survival and late neurologic toxicity in a retrospective series. *J Clin Oncol*. 1998 Mar; 16 (3): 864-71.
- 6) Herrlinger U, Kuker W, Uhl M, et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol*. 2005 Jun; 57 (6): 843-7.
- 7) Reni M, Mazza E, Foppoli M, et al. Primary central nervous system lymphomas: salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer Lett*. 2007 Dec 18; 258 (2): 165-70.
- 8) Plotkin SR, Betensky RA, Hochberg FH, et al. Treatment of relapsed central nervous system lymphoma with high-dose methotrexate. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 1; 10 (17): 5643-6.

再発中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)に対する 脳血液関門破壊下 Rituximab+テモゾロミド投与の 治療効果

Immunochemotherapy with Rituximab in conjunction with blood-brain barrier disruption
and temozolomide for relapsed central nervous system lymphomas

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科¹⁾、脳血管内治療科²⁾

三島 一彦¹⁾、上宮 奈穂子¹⁾、鈴木 智成¹⁾、脇谷 健司¹⁾、
安達 淳一¹⁾、山根 文孝²⁾、石原 正一郎²⁾、松谷 雅生¹⁾、西川 亮¹⁾

【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セート(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¹⁾。Salvage therapyは生命期間を延長させるが²⁾、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³⁾、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⁴⁾。PCNSLに対しRituximabの投与が有効であったとする報告もあるが⁵⁾、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の治療にも用いられている⁶⁾。我々は、再発・治療抵抗性PCNSLに対しBBBD下にRituximab静脈内投与とICE療法を併用する抗体化学療法(R-ICE療法)を行ない、その有効性を報告した⁷⁾。しかし、高齢者に対するR-ICE療法は骨髄抑制が遷延させるため他の化学療法剤の検討が必須であり、またR-ICE療法後に再発をきたした症例への新たな治療の開発が必須である。経口アルキル化剤のtemozolomide(TMZ)はBBBを容易に通過し、血液毒性も少なく高齢者にも使用可能な抗がん剤ある。最近PCNSLに対する化学療法としてTMZは単独あるいはrituximabとの併用投与で有効性が示され注目されている。そこで今回R-ICE後の再発症例と高齢者再発PCNSLに対し、BBBD下rituximab投与とTMZを併用する治療(R-TMZ療法)の

効果を検討した。

【対象と方法】

R-ICE療法後に再発をきたしたPCNSL 2例と76歳でHD-MTX+照射後再発をきたした1例を対象とした。骨髄、腎臓、肝臓の機能に問題がないことを確認し、BBBD下にRituximab投与を行った。Rituximab(375mg/m²)を静脈内投与開始後、プロフォ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3ml/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になるように調節した。BBBDの翌日よりTMZ(200mg/m²)を5日間経口投与、これを1サイクルとするR-TMZ療法を4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。CRとなった症例に対しTMZ(200mg/m²)の5日間投与を4週毎に繰り返す維持療法を行った。有害事象の評価はNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria(NCI-CTC) Version 3.0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】

3例(年齢35-76歳)の再発・治療抵抗性PCNSLに対しRT療法を計8サイクル施行した。MRIによる効果判定は、CR;2例、PR;1例で、CR例であった。PR例は3.8ヵ月で再発を来したが、CR例はTMZによる維持療法を行い4ヵ月と9ヵ月以上再発なく経過している。R-TMZ療法により1例でBBBDによりgrade2の小脳梗塞をきたしたが、grade3以上の有害事象は認めなかった。

【症例】

症例を呈示する。

[症例①(Fig.1)]

76歳、男性。高次機能障害、右不全片麻痺で発症した左前頭-頭頂葉の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3サイクル後全脳照射36Gyと局所照射10Gyを施行したが、3ヵ月後のMRIで腫瘍再発を認め

た(Fig.1左)。高齢でありICE療法は困難と考えBBBD下にR-TMZ療法を施行した。R-TMZ療法2サイクル終了後、脳梁部と左頭頂葉の残存腫瘍は消失した(Fig.1中)。その後TMZによる維持療法を10サイクル施行し、R-TMZ開始より9.5ヵ月後の現在まで再発を認めていない(Fig.1右)。有害事象としてBBBDによりgrade 2の小脳梗塞をきたした。

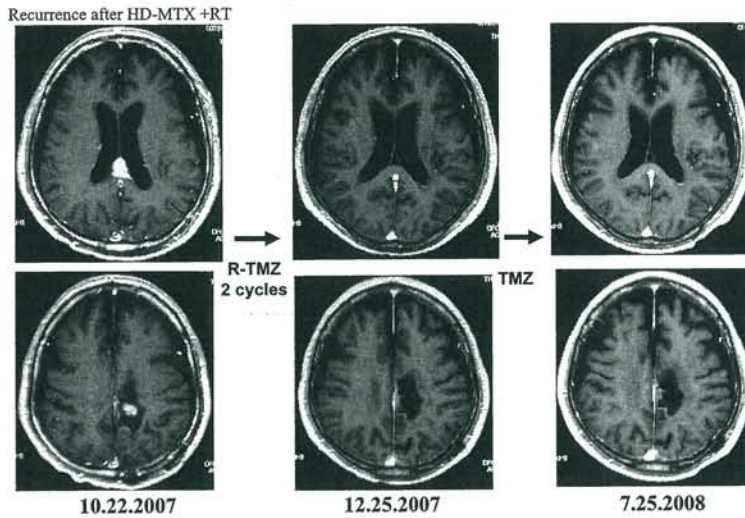


Fig.1
Case 1. 76 Y.O. Male

[症例②(Fig.2)]

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/m²)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/m²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きたが左尾状核に腫瘍が再発し、HD-MTX(5mg/m²)療法3サイクルでも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となったが、約4ヵ月で両側前頭葉に再発を来したためR-TMZを施行した(Fig.2左)。R-TMZ 3サイクルでわずかに増強される部分が残存するまでに腫瘍は縮小した(Fig.2右)。その後TMZによる維持療法を施行したが2ヵ月後に再発をきたし、R-TMZ開始より5ヵ月後に死亡した。

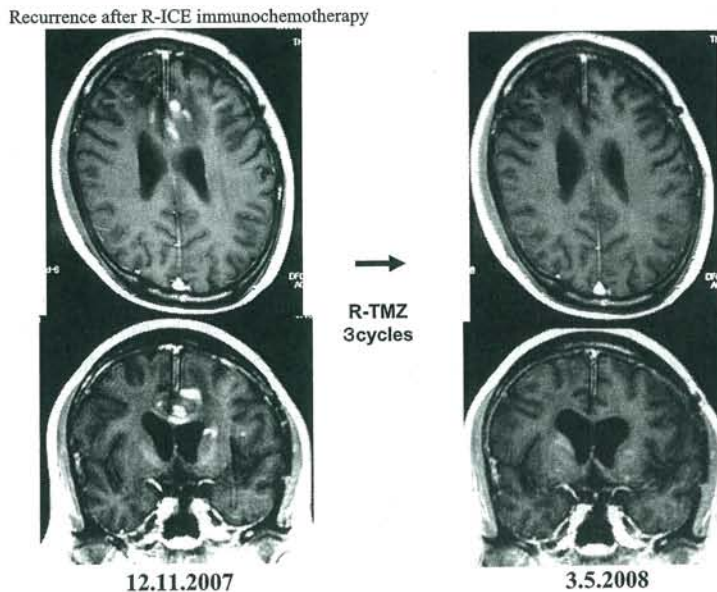


Fig.2
Case 2. 35 Y.O. Male

【症例③(Fig.3)】

50歳、男性。左前頭葉のPCNSLに対してHD-MTX 3サイクルと全脳30Gyと局所10Gyによる照射によりCRとなった。5年後に左前頭葉、右視床部に再発を来し、R-ICE療法を2サイクル施行しCRとなった。R-

ICE療法開始より2.7ヵ月後に右視床部に再発を来したためR-TMZ療法を施行した(Fig.3左)。R-TMZ 3サイクルで腫瘍は消失し(Fig.3中)、その後TMZによる維持療法を5サイクル施行、現在R-TMZ開始後より8ヵ月間再発なく自立生活を行っている(Fig.3右)。

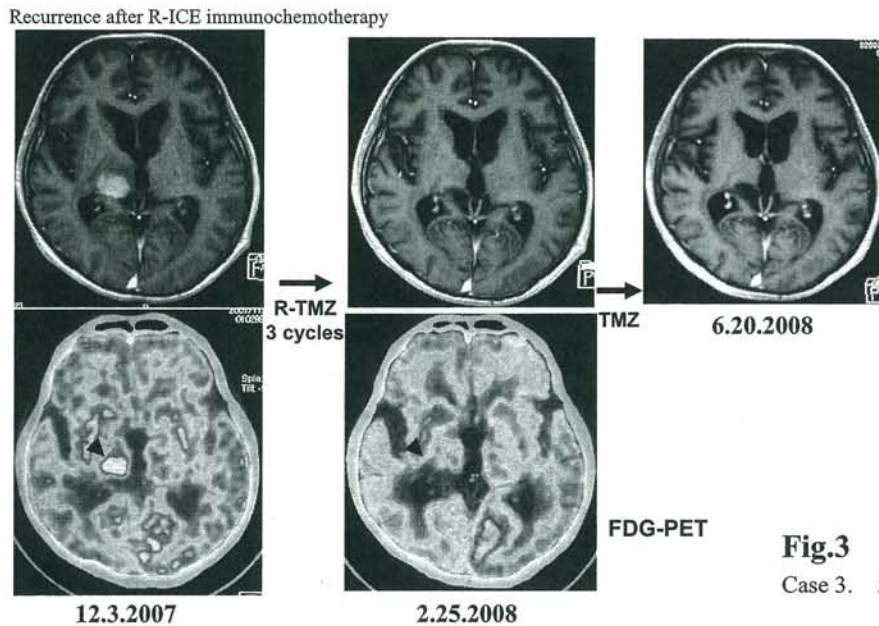


Fig.3
Case 3. 50 Y.O. Male

【考察】

初発PCNSLはHD-MTX療法と放射線照射により生存期間中央値が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²⁾。再発時の治療法としてはこれまでにPCV療法やMTXの再投与、topotecan、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が⁸⁾、最近BBBを容易に通過し、血液毒性が少ないTMZが再発PCNSLに対して有効であることが示された。Reniらの報告によると⁹⁾、36例の再発PCNSLに対し、TMZを150mg/m²/dayで5日間を4週毎に6サイクル投与した結果、奏成功率は31% Median OS; 3.9ヶ月、Median PFS; 2.8ヶ月、1-year OS; 31%であった。有害事象はGrade 3-4の血液毒性と消化器症状が2%にとどまり、TMZ単剤でもこれまでの多剤併用の治療成績と大差なく、grade 3/4の有害事象は少ない。さらにTMZとrituximabの併用の有効性も報告されている¹⁰⁾。また最近60歳以上の高齢者初発PCNSLに対し照射を行わずMTXとTMZによる化学療法の治療成績が報告された。それによると23例に

対し初期治療としてMTXとTMZの投与後、最大5サイクルのMTXとTMZの維持投与がなされ奏成功率は55%(全例CR)で、median EFS 8ヵ月、2年のOSは38%、median OSは35ヵ月であった¹¹⁾。Grade 3/4の有害事象は腎障害 3/23、血液毒性 5/23であった。この治療成績は高齢者を対象に照射をせず化学療法で初期治療してよい結果を報告しているSloan-Kettering Cancer centerの成績¹²⁾と比較しても同等で、しかも有害事象はより少ない結果であった。我々の経験でも高齢者に対してもTMZは比較的 safely に使用でき、2例ではR-TMZでCRとなった後にTMZ単独投与による維持療法を継続することで8ヵ月以上CRを維持できている。PCNSLの予後に影響する因子の1つに、HD-MTXにHD-cytarabineを維持療法で加えることが生存延長につながるとされている¹³⁾。HD-cytarabineは骨髄抑制等の有害事象も高い治療であることよりTMZによる維持療法がそれにかわるものであれば、より有害事象が少ない治療法となりうると思われる。Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)ではRTOG 0227としてRituximab MTXとTMZを併用し、照射後、TMZで維持療法を行う臨床試験が開始されている。今後は我が国でもPCNSLの初期治療としてTMZをHD-MTXや照射との組み合わせTMZの維持療法を行う臨床試験を検討すべきであろう。

【結語】

3例の再発PCNSLに対しR-TMZ療法を行いすべてで腫瘍縮小を認めた。本治療法は骨髄抑制も軽度であり、再発PCNSLに対し有効な治療法と考えられた。今後TMZを初発PCNSL例に使用する臨床試験を検討する必要があると考えられた。

【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) 三島一彦 他. 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. *Neurooncology* 2007 17: 40-45.
- 8) Reni M, Mazza E, Foppoli M, Ferreri AJ. Primary central nervous system lymphomas: salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer Lett.* 2007; 258: 165-170.
- 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) Omuro AM, Taillandier L, Chinot O, Carmin C, Barrie M, Hoang-Xuan K. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol.* 2007; 85: 207-211.
- 12) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3144-3150.
- 13) Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, Calderoni A, Tirelli U, Pivnik A, Aondio GM, Ferrarese F, Gomez H, Ponzoni M, Borisch B, Berger F, Chassagne C, Iuzzolino P, Carbone A, Weis J, Pedrinis E, Motta T, Jouvett A, Barbui T, Cavalli F, Blay JY. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2002; 58: 1513-1520.

DNA immunizationとphage display法による 抗グリオーマ単鎖化抗体の作成

Generation of anti-glioma single-chain antibody fragment
by DNA immunization and phage display technology

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科¹⁾、
Duke University Medical Center²⁾

脇谷 健司¹⁾、鈴木 智成¹⁾、安達 淳一¹⁾、三島 一彦¹⁾、柳澤 隆昭¹⁾、
西川 亮¹⁾、松谷 雅生¹⁾、Chien-Tsun Kuan²⁾、Darell D. Bigner²⁾

【要旨】

悪性腫瘍の診断・治療に有用であるものの、癌関連抗原、特に膜タンパク分子に対するモノクローナル抗体の作成は必ずしも容易ではない。Glycoprotein NMB (GPNMB)はヒトグリオプラストーマおよび悪性メラノーマに高発現するI型膜タンパクで、これら腫瘍に対するモノクローナル抗体療法の標的分子のひとつである。遺伝子組換え抗体作成法としてphage display法による抗GPNMB単鎖化抗体(single-chain antibody fragment, scFv)のクローニングを試みた。DNA immunizationによって免疫されたマウス脾臓からmRNA抽出後、phage display libraryを作成し、液相でのpanningによってnativeなGPNMBタンパク分子を認識する高親和性のGPNMB特異的scFv(K_D :10nM)を得た。DNA immunizationとphage displayは、従来のハイブリドーマ法とともに新たな遺伝子組換え抗体作成法として期待される。

【はじめに】

ヒトゲノム計画の完了、ゲノムスケールのDNAテクノロジーの急速な進歩に伴って中枢神経系腫瘍の診断・予後・治療効果判定に有用なマーカー遺伝子、さらには治療における標的分子の数はますます増えるものと予想される¹⁾。多くの場合、標的として対象となるのはDNAそのものではなく、遺伝子産物であるところのタンパク分子である。しかしながら、これら癌関連抗原に対するモノクローナル抗体の作成は必ずしも容易ではなく、特に、表面マーカー、抗体療法の標的として重要な膜タンパク質の場合、免疫原としてのタンパクの精製自体が困難であることが少なくない。

DNA immunizationは、免疫原としてペプチド、タンパクに替えてこれらをコードするプラスミドDNA(発現ベクター)を用いることによって、細胞性およ

び液性免疫を惹起するものである²⁾。従来の免疫法に比べて、(1)免疫原としてタンパクの精製を必要としないこと、(2)抗原タンパクの発現が真核生物によるため翻訳後修飾などがよりnativeな形に近いこと、などが利点とされる。現在、DNA immunizationは、第3世代の免疫法、DNA vaccineとして、感染症・癌などにおいて臨床研究が進行中である³⁾。

また、phage display法⁴⁾は、yeast surface display法⁵⁾などとともに、従来のハイブリドーマ法によるモノクローナル抗体に代わる遺伝子組換え抗体作成法である。一般に、phage display法によってクローニングされる単鎖化抗体(single-chain antibody fragment, scFv)は、免疫グロブリンのH鎖、L鎖の可変領域を15アミノ酸ほどのリンカーで結合した約26kDaのタンパク分子で、抗体の結合特異性を決定する最小単位である⁶⁾。scFvをコードする約725bpのDNAフラグメントは、遺伝子組み換え技術への適用が容易であり、融合タンパクの一部としてrecombinant immunotoxinなどの作成に用いられる⁷⁾。

Glycoprotein NMB (GPNMB)は、ヒトメラノーマのcDNAライブラリーよりクローニングされたI型の膜タンパク質で⁸⁾、serial analysis of gene expression (SAGE)法⁹⁾によって同定されたヒト悪性グリオーマ関連抗原である¹⁰⁾。

今回、我々は、従来のハイブリドーマ法によるモノクローナル抗体作成と並んで、遺伝子組換え抗体作成法として、マウスをDNA immunizationによって免疫した後、phage display libraryよりGPNMB特異的なscFv抗体のクローニングを試みた。

【材料と方法】

【Plasmid DNA】

DNA immunizationに使用する目的で、真核生物発現ベクターpCDNA3.1 (Invitrogen)のサイトメガロウ

イルスプロモーターの支配下にGPNMBの細胞外ドメイン(Fig.1)をコードするDNAフラグメントを挿入し(pCDNA3.1-GPNMBECD)(Fig.2)、アルカリ・SDS法(Qiagen)によってプラスミドDNAを精製した。

[Protein purification]

GPNMBの細胞外ドメインに相当するタンパク(GPNMBECD)を昆虫細胞(Sf9)において発現、精製し¹¹⁾、タンパクによるブースト、抗体価の測定およびBIAcore(Pharmacia Biotech)によるbinding kineticsの解析に用いた。

Phage displayによって得られたGPNMB特異的なscFv B401抗体を大腸菌HB2151の培養上清中よりマニュアル(Amersham)に従って精製した。

[DNA immunization with protein boost]

GPNMBに対するDNA immunizationおよびタンパクによるブーストをFig.2に示すプロトコールに従って実施した。バキュロウイルスの系で発現・精製した

GPNMBECDタンパクを抗原としてELISAによって血清中の抗体価をモニターした。

[Construction and panning of phage display library]

第192日目においてマウス脾臓を摘出し、mRNA(10µg)を抽出後、phagemidシステムpCANTAB5-E(Amersham)に従ってphage display libraryを構築した。トランスフォーメーション後の大腸菌TG1(Stratagene)のコロニー数(ライブラリーのdiversity)は 1.1×10^7 であった。

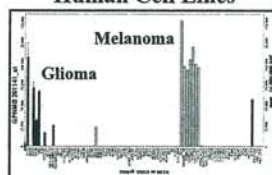
GPNMBECDタンパクを標的抗原として、Amersdorferらの方法¹²⁾により液相でのpanningを3ラウンド行った。特定のクローンのenrichmentの有無を確認するために、各ラウンド後のphage poolより10クローンを無作為に選び、scFvをPCRにて増幅後、Sau3AまたはBstNIで制限酵素処理し、DNA fingerprintパターンを比較した。

Glycoprotein NMB (GPNMB)

Type I Transmembrane Glycoprotein



Human Cell Lines



High-grade Gliomas

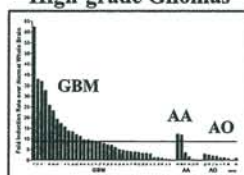


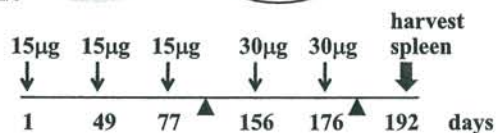
Fig.1
Structure and expression of GPNMB.

Upper; predicted membrane topology of GPNMB protein. Lower left; GPNMB gene expression profile in human cancer cell lines.

Lower right; GPNMB mRNA levels in human malignant gliomas. The level of 10-fold increase over normal whole brain extract is indicated by the horizontal line.

GBM; glioblastoma multiforme, AA; anaplastic astrocytoma, AO; anaplastic oligodendroglioma.

DNA Immunization with Protein Boost



Titer

50% end-point titer
Day 89 ; < 1/1,000
Day 188 ; > 1/5,000

FACS

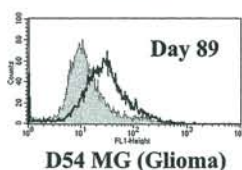


Fig.2
Immunization protocol for GPNMB.

Upper; DNA immunization for GPNMB (Day 1, 49 and 77) followed with protein boost (Day 156 and 176).

Lower left; serum titers at Day 89 and 188.

Lower right; FACS analysis using mouse serum at Day 89, demonstrating the reactivity with GPNMB-expressing D54 MG glioma cells.

【結果】

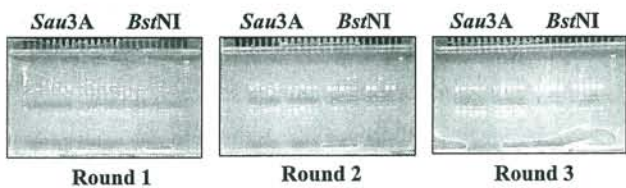
[Immunization]

pCDNA3.1-GPNMBECD プラスミド DNA (15 μ g) による DNA immunization 3 回 (第 89 日)、血清中の抗体価 (50% endpoint titer) は <1:1,000 であったが、この時点で FACS によってマウス血清と GPNMB 発現グリオーマ細胞 D54 MG との反応がみられた。GPNMBECD タンパク (30 μ g) によるブーストを 2 回追加後 (第 188 日) 抗体価の上昇 (>1:5,000) を認めた。最終ブーストの 16 日後 (第 192 日) にマウス脾臓を摘出し、phage display library を作成した。

[Panning]

GPNMB 細胞外ドメインタンパク GPNMBECD を標的としてマウス phage display library に対して液相での panning を 3 ラウンド行った。DNA fingerprinting の結果、3 ラウンドの panning の後ランダムに抽出した 10 クローンの digestion pattern はすべて一致しており (Fig.3)、

Panning and DNA Fingerprinting



さらに DNA sequencing によりこれら 10 クローンはすべて H 鎖、L 鎖ひとつずつから構成される同一の塩基配列を有することが判明した (B401 と命名)。

[GPNMB-binding scFv antibody, B401]

GPNMB 特異的単鎖抗体、B401 scFv (26kDa) を大腸菌 HB2151 の培養上清より精製した (Fig.4)。BIAcore による binding kinetics の解析の結果、B401 scFv 抗体の GPNMBECD タンパクに対する affinity は、 K_D :10nM であった (Fig.4)。

GPNMBECD タンパクを標的とした ELISA 反応によって B401 scFv と GPNMB との特異的な結合を確認した (Fig.5)。また、IP-Western 法により、B401 scFv 抗体は D54 MG グリオーマ細胞の cell lysate 中の GPNMB タンパクを pull down することが示され、B401 がヒト悪性グリオーマ細胞に発現する native form の GPNMB タンパクを認識することが明らかとなった (Fig.5)。

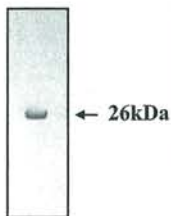
Fig.3

Panning of phage display library.

Ten clones were randomly picked up from phage pool after each round of panning. *Sau3A* or *BstNI* digestion pattern of scFv portion was analyzed on polyacrylamide gel. Note that all clones had identical DNA fingerprinting pattern after 3 rounds of selection.

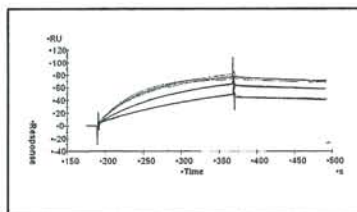
Anti-GPNMB scFv Antibody; B401

SDS-PAGE



B401 scFv

BIAcore



K_D ; 10 nM

Fig.4

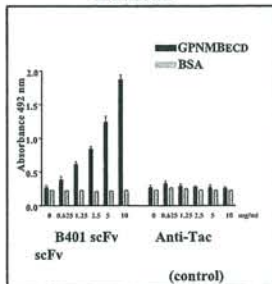
Purification of anti-GPNMB scFv antibody, B401.

Left; SDS-PAGE.

Right; Binding kinetic analysis by BIAcore (Pharmacia Biotech).

B401 scFv Antibody Binds to GPNMB

ELISA



IP-Western

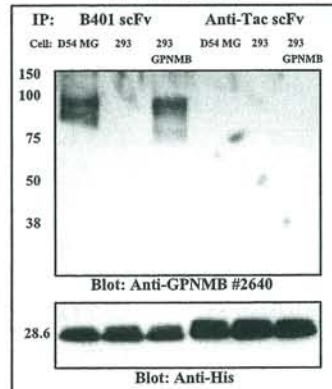


Fig.5

Binding properties of B401 scFv antibody.

Left; ELISA.

Right; IP-western. D54 MG, HEK293 or HEK293 transfected with GPNMB cell lysates were incubated with anti-GPNMB scFv B401 or control anti-Tac scFv. Immunoprecipitates were resolved on SDS-PAGE and probed with rabbit anti-GPNMB polyclonal antibody #2640.

【考察】

GPNMBタンパクの細胞外ドメインをコードするプラスミド(発現ベクター)でマウスを免疫し、第89日の時点で血清中抗体価の上昇およびFACSによるGPNMB発現グリオーマ細胞との反応を認めた。細胞表面上に発現されるnativeなGPNMBタンパク分子を認識する抗体が産生されたと考えられる。しかしながら、同様のDNA immunizationを続けても抗体価のさらなる上昇はみられず(data not shown)、十分な抗体価を得るにはタンパクによるブーストが必要であった。プラスミドDNAが皮下注射部位近傍細胞あるいは抗原提示細胞に取り込まれた後のタンパクとしての発現量が十分でないことが原因として考えられる。

一方、DNA immunizationを行わず、タンパクのみによって免疫した場合、GPNMBECDタンパクに対する高親和性抗体は産生されるものの、多くはヒトグリオーマ細胞 lysate 中のnativeなGPNMBタンパクとは反応しないことが判明した(data not shown)。GPNMBタンパクは糖鎖を豊富に有しており¹¹⁾、GPNMBECDタンパクの発現・精製に用いた昆虫細胞特有の糖鎖が強いimmunogenicityを発揮し、ほ乳類細胞中のGPNMBタンパクとは反応しない抗体の産生を誘導している可能性が挙げられる。

ヒトグリオブラストーマ細胞表面のGPNMBタンパクとの反応性という点においては、DNA immunizationによって免疫反応をプライムし、初期に産生されたnativeなGPNMBを認識するクローンをタンパクによるブーストによってexpandしたのではないかと推察された。

【文献】

- 1) Boskovitz, A., et al., *Monoclonal antibodies for brain tumour treatment*.
Expert Opin Biol Ther, 2004. 4(9): p. 1453-71.
- 2) Tang, D.C., M. DeVit, and S.A. Johnston, *Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response*.
Nature, 1992. 356(6365): p. 152-4.
- 3) Weiner, D.B. and R.C. Kennedy, *Genetic vaccines*.
Sci Am, 1999. 281(1): p. 50-7.
- 4) Lorimer, I.A., et al., *Recombinant immunotoxins specific for a mutant epidermal growth factor receptor: targeting with a single chain antibody variable domain isolated by phage display*.
Proc Natl Acad Sci USA, 1996. 93(25): p. 14815-20.
- 5) Chao, G., et al., *Isolating and engineering human antibodies using yeast surface display*.
Nat Protoc, 2006. 1(2): p. 755-68.
- 6) Colcher, D., et al., *Pharmacokinetics and biodistribution of genetically-engineered antibodies*.
Q J Nucl Med, 1998. 42(4): p. 225-41.
- 7) FitzGerald, D., et al., *Generation of chimeric toxins*.
Targeted Diagn Ther, 1992. 7: p. 447-62.
- 8) Weterman, M.A., et al., *nmb, a novel gene, is expressed in low-metastatic human melanoma cell lines and xenografts*.
Int J Cancer, 1995. 60(1): p. 73-81.
- 9) Velculescu, V.E., et al., *Serial analysis of gene expression*.
Science, 1995. 270(5235): p. 484-7.
- 10) Loging, W.T., et al., *Identifying potential tumor markers and antigens by database mining and rapid expression screening*.
Genome Res, 2000. 10(9): p. 1393-402.
- 11) Kuan, C.T., et al., *Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B, a potential molecular therapeutic target in patients with glioblastoma multiforme*.
Clin Cancer Res, 2006. 12(7 Pt 1): p. 1970-82.
- 12) Amersdorfer, P. and J.D. Marks, *Phage libraries for generation of anti-botulinum scFv antibodies*.
Methods Mol Biol, 2000. 145: p. 219-40.

グリオーマ血管内皮細胞から考えたグリオーマの治療

Glioma treatment based on glioma vascular endothelial cells

筑波大学 臨床医学系・脳神経外科¹⁾、基礎医学系・再生医学・幹細胞生物学²⁾

高野 晋吾¹⁾、益子 良太¹⁾、大須賀 覚¹⁾、山本 哲哉¹⁾、
中井 啓¹⁾、鶴淵 隆夫¹⁾、松村 明¹⁾、大根田 修²⁾、長野 真澄²⁾、山下 年晴²⁾

【はじめに】

グリオーマのうち膠芽腫では血管新生が盛んであり、内皮細胞増殖という病理所見が特徴である。盛んな血管新生に関与する血管内皮前駆細胞 (Peters, 2005) および、内皮細胞増殖に関係する腫瘍血管内皮細胞 (Pen, 2007) に注目し、これらを用いたグリオーマに対する新しい血管新生抑制療法の可能性を考察する。

【①グリオーマ血管新生への血管内皮前駆細胞の関与】 (目的)

腫瘍血管新生の新しい経路として骨髄から動員される血管内皮前駆細胞 (Endothelial progenitor cell: EPC) の関与が考えられている。臍帯血から同定されたEPCを利用したグリオーマの血管新生抑制療法の展開を考える上で、EPCがどの程度脳腫瘍の血管に取り込まれるかを検討した。

(対象および方法)

EPCの樹立：ヒト臍帯血より表面抗原CD31(+), CD105(+), Cd34(+), CD14(-)の細胞株を単離、Acetylated low-density lipoproteinのuptakeがあり、matrigel上でtube

formationがみられることよりEPCと同定した(Nagano, 2007)。EPCにGFPを導入し可視化した。

ヒトグリオーマ皮下腫瘍モデル：SCIDマウス皮下にU87グリオーマ細胞を移植し、7日後に 3×10^5 個のEPCを尾静脈から注入し、1日後、3日後、11日後、26日後に腫瘍を摘出し、凍結切片を作成し鏡検した。腫瘍摘出1時間前にpimonidazoleを腹腔内投与、直前にlectin 200 μ lを尾静脈より注入した。

ラットC6グリオーマ脳内モデル：8週齢の雄Wisterラット脳内(右前頭葉)に 10^5 個のC6グリオーマ細胞を移植し、2週間後に 5×10^5 個のEPCのEPCを尾静脈から注入した。1週間後に左半身麻痺がみられ、開頭して腫瘍を含んだ脳切片を作成した。

(結果)

EPCを蛍光顕微鏡で観察すると、U87腫瘍組織に24, 72時間でび慢性に分布、7日後には腫瘍血管に分布していた(図1)。EPCは低酸素領域周囲に集積していた。EPC投与群のパラフィン切片のCD31染色では、血管径の小さな腫瘍血管が有意に増加しており(図2)、低酸素領域も減少していた。C6脳内モデルでも蛍光観察により腫瘍内血管にEPCのホーミングを確認した。

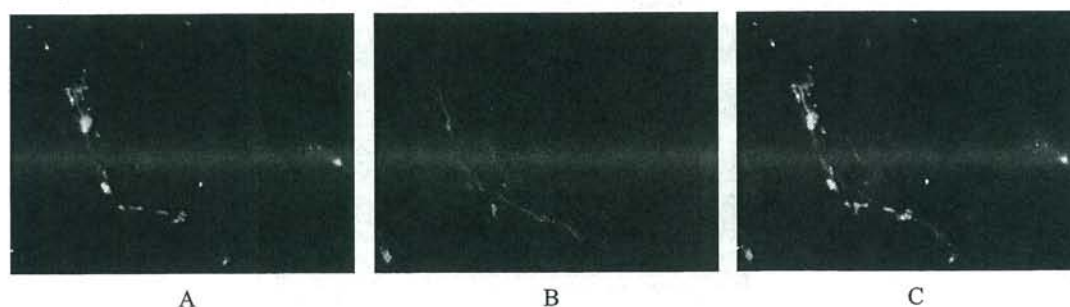


図 1

U87皮下腫瘍モデルの蛍光写真。

A: GFPラベルされたEPC, B: 血管腔を表すレクチン、C: 両写真の合成により、腫瘍血管にEPCが取り込まれているのがわかる。

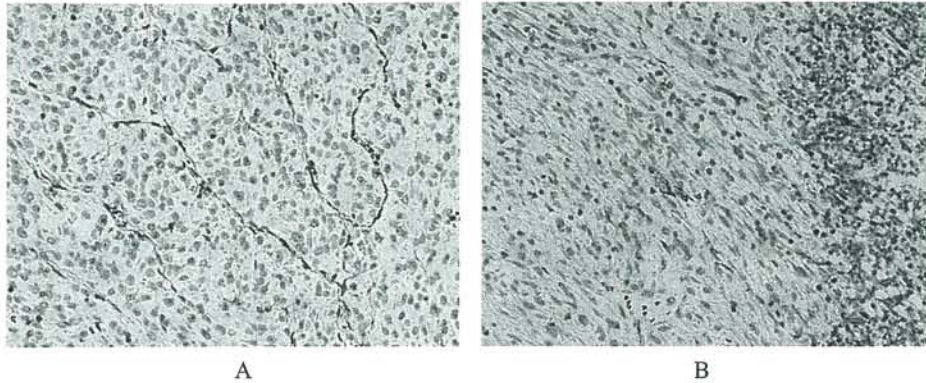


図2

U87皮下腫瘍モデルの腫瘍組織のCD31染色。

A: EPC投与群、B: 非投与群。EPC投与群では非投与群に比べて径の細い血管が網目のように新生している。

【②膠芽腫腫瘍血管の生物学的特徴】

〔目的〕

腫瘍血管の機能的な特徴を解明するために、腫瘍組織から腫瘍血管内皮細胞を分離、培養し、正常血管内皮細胞であるHUVECとの遺伝子発現、増殖能、遊走能の違いを *in vitro* で評価した。

〔対象および方法〕

65歳の女性、右前頭葉腫瘍に対して摘出術を行い、その際に得られた腫瘍組織から腫瘍血管内皮細胞を分離培養した(Ohneda, 1998)。表面抗原からCD31(+), CD45(-)の分画を内皮細胞として集め培養を続けた。培養細胞は免疫染色ではCD34(+), SMA(+), TEM7(+)で腫瘍血管内皮細胞(GBMEC1)とした。TEM7は腫瘍内皮細胞特異的のマーカ-としての抗体である

(Croix, 2000)。正常内皮細胞としてHUVECはCD34(+), SMA(-), TEM7(-)であった。GBMECの血管新生関連因子の遺伝子発現、増殖能、遊走能をHUVECと比較した。

〔結果〕

GBMECはVEGFおよびケモカインであるSDF-1の発現がみられ、その受容体であるVEGFR2およびCXCR4の発現がみられない点が、HUVECと大きく違っていた(図3)。GBMECのVEGF(1, 10ng/ml)に対する増殖能をWST8アッセイで測定すると、HUVECに比べて遅かった。また、ヒトグリオーマ細胞U87の培養上清液をchemo-attractantとするboyden chamber assayでは、GBMECの遊走能は、HUVECに比べて有意に低下していた。

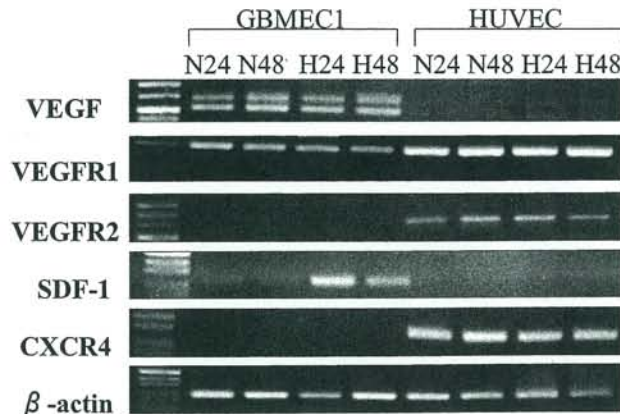


図3

GBMECとHUVECの血管新生関連因子のRT-PCR。

GBMECではVEGF, SDF1の発現が強く見られ、その受容体であるVEGFR2, CXCR4の発現がみられない。N: normoxia, H: hypoxia(1%の低酸素状態での培養、数字は培養時間)。すなわち、GBMECでは低酸素の状態特にSDF-1の発現が強く見られた。

【考察】

EPCはヒトグリオーマ組織に24時間後にはホーミングし、さらに11, 26日後には腫瘍血管へとホーミングし、構成していた。EPC投与群では豊富な血管網を形成し、低酸素領域が低下していたことから、投与したEPCがグリオーマの血管新生に関与し、腫瘍の低酸素領域を減少させた。しかしながら、EPC投与群と非投与群で皮下腫瘍および脳内腫瘍とも腫瘍の大きさに変化は見られなかった。

骨髄由来のEPCがマウスグリオーマに取り込まれることをMooreが報告すると、さらに鉄やGFPでマークされたEPCがマウス脳腫瘍の血管に取り込まれる(Anderson, 2005; Santarelli, 2006; Yung, 2004)ことが報告された。しかしながら各報告で取り込まれる時期、期間は様々であり、腫瘍全体での血管構築に言及している報告は見られない。我々はEPC投与群では豊富な血管網が形成されることを示し、結果として低酸素領域の減少を示すことができた。

EPCを用いた血管新生療法では、虚血に関する病態ですでに、心筋梗塞、下肢動脈閉塞症に対してEPC投与の臨床効果がみられている(Magri, 2007)。また、脳梗塞に対しても動物実験でEPCによる軽減効果が報告されている(Zhang, 2002)。腫瘍に対するEPCを用いた血管新生抑制療法はまだみられていないが、本研究の結果より、グリオーマの治療としてEPCに血管新生抑制因子(例えばthrombospondin-1やsoluble Flt1遺伝子)を遺伝子導入することで、局所に血管新生抑制因子を投与する状態とする遺伝子細胞療法の可能性が考えられる(Wei, 2004)。

膠芽腫腫瘍血管の生物学的特徴をin vitroで解明することも、グリオーマに対する新しい血管新生抑制療法を考える上で興味深い。近年、腫瘍血管内皮細胞の腫瘍組織からの分離培養の報告がみられるが、その機能はさまざまである(Charalambous, 2005)。本研究で得られたGBMECは血管新生に関連する遺伝子発現が正常内皮細胞と違っていたことが大きな発見であり、腫瘍血管内皮細胞は、正常血管内皮細胞ではないといえる。GBMECは機能的にも正常血管内皮細胞に比べて、増殖能、遊走能が低下しており、遺伝子発現とあわせてうなずける結果であった。また、免疫染色ではSMAが陽性であり、今回得られたGBMECは腫瘍辺縁でみられる増殖の盛んな内皮細胞ではなく、腫瘍中心部でみられるglomeruloid vesselを形成する内皮細胞と考えられた。今後は、microdissectionの技術を用いて更なる検討が必要であろう(Pen, 2007)。また、腫瘍血管内皮細胞は正常内皮細胞ではないことから、従来血管新生抑制療法で利点と考えられている、内皮細胞には耐性がないという点は今後慎重な検討が必要であろう。

【結語】

悪性グリオーマに対する新しい血管新生抑制療法の手段として、血管内皮前駆細胞および腫瘍血管内皮細胞を用いた遺伝子細胞療法が今後が重要と考えられた。

【文献】

- 1) Anderson SA, Glod J, Arbab AS, Noel M, Ashari P, Fine HA, Frank JA: Noninvasive MR imaging of magnetically labeled stem cells to directly identify neovasculature in a Glioma model. *Blood* 105: 420-425, 2005.
- 2) Charalambous C, Hofman FM, Chen TC: Functional and phenotypic differences between glioblastoma multiforme-derived and normal human brain endothelial cells. *J Neurosurg* 102: 699, 705, 2005.
- 3) Croix B, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, Lal A, Riggins GJ, Lengauer C, Vogelstein B, Kinzler KW: Genes expressed in human tumor endothelium. *Science* 289: 1197-1202, 2000.
- 4) Magri D, Fancher TT, Fitzgerald TN, Muto A, Dardik A: Endothelial progenitor cells: a primer for vascular surgeons. *Vascular* 15: 384-394, 2007.
- 5) Moore XL, Lu J, Sun L, Zhu CJ, Tan P, Wong MC: Endothelial progenitor cells 'homing' specificity to brain tumors. *Gene Ther* 11: 811-818, 2004.
- 6) Nagano M, Yamashita T, Hamada H, Ohneda K, Kimura K, Nakagawa T, Shibuya M, Yoshikawa H, Ohneda O: identification of functional endothelial progenitor cells suitable for the treatment of ischemic tissue using human umbilical cord blood. *Blood* 110: 151-160, 2007.
- 7) Ohneda O, Fennie C, Zheng Z, Donahue C, La H, Villacorta R, Cairns B, Lasky LA: Hematopoietic stem cell maintenance and differentiation are supported by embryonic aorta-gonad-mesonephros region-derived endothelium. *Blood* 92: 908-919, 1998.
- 8) Pen A, Moreno MJ, Martin J, Stanimirovic DB: Molecular markers of extracellular matrix remodeling in glioblastoma vessels: microarray study of laser-captured glioblastoma vessels. *Glia* 55: 559-572, 2007.
- 9) Peters BA, Diaz LA, Polyak K, Meszler L, Romans K, Guinan EC, Antin JH, Myerson D, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW, Lengauer C: Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature. *Nat Med* 11: 261-262, 2005.

- 10) Santarelli JG, Udani V, Yung YC, Cheshier S, Wagers A, Brekken RA, Weissman I, Tse V: Incorporation of bone marrow-derived Flk-1-expressing CD34+ cells in the endothelium of tumor vessels in the mouse brain. *Neurosurgery* 59: 374-382, 2006.
- 11) Wei J, Blum S, Unger M, Jarmy G, Lamparter M, Geishauser A, Vlastos GA, Gordon C, Fisher KD, Rattat D, Debatin, Hatzopoulos AK: Embryonic endothelial progenitor cells armed with a suicide gene target hypoxic lung metastases after intravenous delivery. *Cancer Cell* 5: 477-488, 2004.
- 12) Yung YC, Cheshier S, Santarelli JG, Huang Z, Wagers A, Weissman I, Tse V: Incorporation of naïve bone marrow derived cells into the vascular architecture of brain tumor. *Microcirculation* 11: 699-708, 2004.
- 13) Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M: Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. *Circ Res* 90: 284-288, 2002.

GlioblastomaにおけるMGMT 遺伝子メチル化： 個別化治療に向けてのMSPの検証

日本大学医学部 脳神経外科

谷地 一成、太田 隆、荻野 暁義、福島 崇夫、渡邊 学郎、吉野 篤緒、片山 容一

Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine

Kazunari Yachi, Takashi Ohta, Akiyosi Ogino

Takao Fukushima, Takao Watanabe, Atsuo Yoshino, and Yoichi Katayama

【はじめに】

Glioblastomaはその浸潤性ゆえ全摘出が困難であり、あらゆる治療に抵抗性を示す悪性脳腫瘍の一つである。2002年 Stewartら⁵が初めてnitrosoureaの有効性を報告し¹⁵、2005年にはStuppら⁶がtemozolomide (TMZ)と放射線併用療法の有用性を示し、わずかではあるがその予後は改善されてきている¹⁶。またHegiらはO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) プロモーター領域のメチル化がある症例では、TMZを投与することでその予後が有意に延長されることを示した⁷。この化学療法の感受性を決定する重要な biomarkerであるMGMTプロモーター領域のメチル化の有無を調べるために、簡便なmethylation specific PCR (MSP)法が広く用いられているが、最近その信憑性を疑問視する報告もなされている^{3,8,11}。そこで我々はbisulfite sequence法、免疫組織化学染色 (IHC)を用いてMSP法の信憑性を検証した。

【対象及び方法】

対象は、2002年5月から2007年12月までに当施設にて手術が行われ、追跡可能であった成人大脳半球 glioblastomaの25例と7つの glioma細胞株である。内訳は、男性が16例、女性が9例で、年齢は24歳から74歳、中央値は58歳であった。Glioma培養細胞はA-172、AM-38、T98G、U-87MG、U-138MG、U-251MG、及びYH-13を用いた。

MGMT遺伝子のメチル化において、MSP法についてはEstellerら⁵が報告したprimerを用いてPCRを行い検索した¹⁷。その結果をbisulfite sequence法にて比較検討した。Bisulfite sequence法¹¹では、MGMT遺伝子プロモーター内の27個のCpG siteの塩基配列を検索した。5'上流側よりCpG siteに1から順に27まで番号を振った場合、MSP法でのprimerはforwardで5~9、

reverseで13~16に相当した。またこの方法において、27個のCpG siteのうち50%以上がメチル化している場合、メチル化陽性と判断した¹²。またGrasbon-Frodら⁶の報告と同様、thymineのピークがcytosineの同等かもしくは50%以上の場合はpartial methylationと定義した⁶。MGMT蛋白の発現を調べるために、臨床症例では免疫組織化学染色、glioma細胞株ではwestern blotting法にてそれぞれ検討した。

【結果】

MSP法によるメチル化解析では、7つの glioma細胞株のうち5つの細胞株(71.4%)でメチル化陽性であった。そのうち、A-172、AM-38、U-87MGはmethylatedのみにバンドが見られ、T98GとU-251MGはmethylatedおよびunmethylatedの両方にバンドが見られた。YH-13、U-138MGはunmethylatedのみにバンドが見られた (Fig.1)。これら glioma培養細胞におけるMGMT発現をwestern blotting法にて調べたところ、MSP法でmethylatedのみにバンドが見られたA-172、U-87MG、AM-38ではMGMT蛋白は検出されず、MSP法にてunmethylatedのみにバンドが出現したU-138MGとYH-13ではMGMT蛋白発現が認められた。一方、methylatedおよびunmethylatedの両方のバンドが検出された細胞株においては、T98GではMGMT蛋白の発現が認められたのに対し、U-251MGでは発現していなかった (Fig.2)。MSP法でmethylatedのバンドが検出された場合、bisulfite sequence法で検索し得たCpG siteのうち50%以上がメチル化していた (Fig.3)。

臨床症例においては、Watanabeら⁶が以前報告した9例¹⁸を含め計25例で検討した。MSP法においては25例中8例(32%)でmethylatedにバンドが検出された。そのうち21例でbisulfite sequence法によるメチル化解析を行った。MSP法でメチル化陽性と判断した症例で

はCpG siteのうち88.5%がメチル化しており、MSP法にてメチル化陰性と判断した症例ではわずか5.8%にのみメチル化を認めるにすぎなかった。Case.2においてのみMSP法でmethylatedにバンドが検出されたにもかかわらず、bisulfite sequence法で59%のメチル化を示した(Fig.3)。このMSP法ではfalse-negativeであつ

た1例を除き、それ以外の症例ではMSP法とbisulfite sequence法の結果は合致していた(Fig.4, p=0.0003)。MSP法と免疫染色での陽性細胞数の割合(Fig.5)、およびbisulfite sequence法と免疫染色の結果の間では(cut off値5%のみFig.6で提示、10, 20, 30, 35% 結果記載せず)いずれも相関関係は認められなかった。

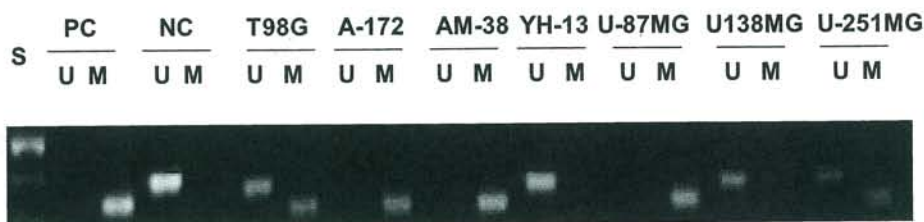


Fig.1

MSP of *MGMT* promoter in glioblastoma cell lines. *MGMT* methylation is present in T98G, A-172, AM-38, U-87MG, and U-251MG cells, and absent in YH-13 and U-138MG cells. A-172, AM-38, and U-87MG cells showed only the methylated band with no unmethylated *MGMT*, while both methylated and unmethylated sequences were found in T98G and U251-MG cells. S, molecular size marker; U, PCR product amplified by unmethylated-specific primers; M, PCR product amplified by methylated-specific primers; NC, normal control; PC, positive control.

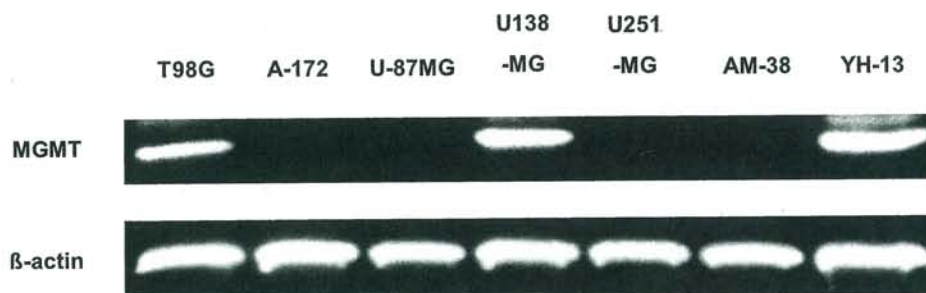


Fig.2

Western blotting analysis of *MGMT* in glioblastoma cell lines. A-172, U-87MG, U-251MG, and AM-38 cells showed loss of *MGMT* protein expression, while T98G, U-138MG, and YH-13 cells retained *MGMT* expression.

| Case no. | MSP | IHC(%) | MSP-F | | | | | | | | | | | | | | MSP-R | | | | | | | | | | | |
|----------|------|--------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|-------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| 1 | UM | 9.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | UM | 0.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | M,UM | 28.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | UM | 6.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | M,UM | 3.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | UM | 56.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | UM | 37.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | UM | 52.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | UM | 77.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | UM | 14.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | M,UM | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | UM | 14.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 15 | M,UM | 24.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 17 | UM | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 18 | M,UM | 64.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 20 | UM | 27.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 21 | UM | 15.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 22 | M,UM | 13.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 23 | UM | 60.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 24 | M,UM | 15.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 | UM | NA | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A-172 | M | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AM-38 | M | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T98G | M,UM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U-87MG | M | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U-138MG | UM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| U-251MG | M,UM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| YH-13 | UM | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Fig.3

Methylation profiles of 27 CpG islands in 7 analyzable glioblastoma cell lines and 21 primary glioblastoma samples. Black rectangle, completely methylated CpG island; gray rectangle, partially methylated CpG island; open rectangle, unmethylated CpG island; oblique rectangle, unable to be evaluated. NA, not analyzed.

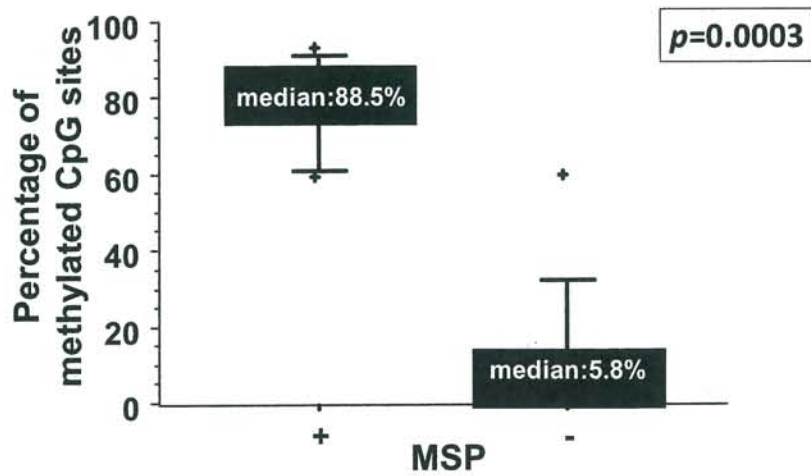


Fig.4
Relationship between MSP and percentage of methylated CpG sites.

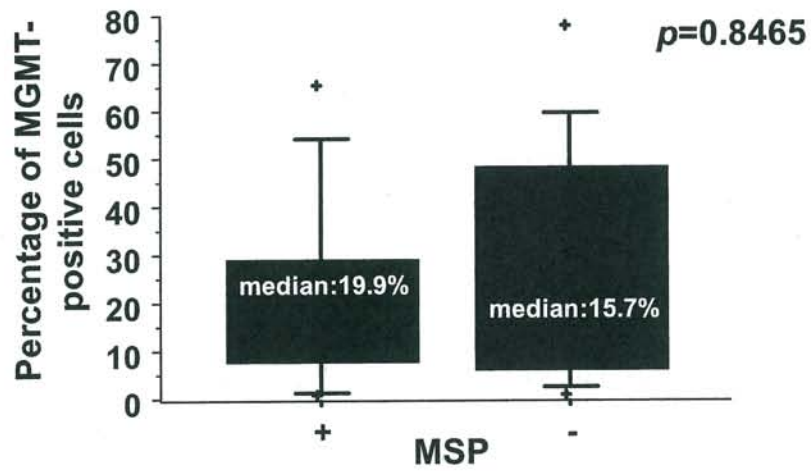


Fig.5
Relationship between MSP and percentage of MGMT-positive cells by immunohistochemistry.

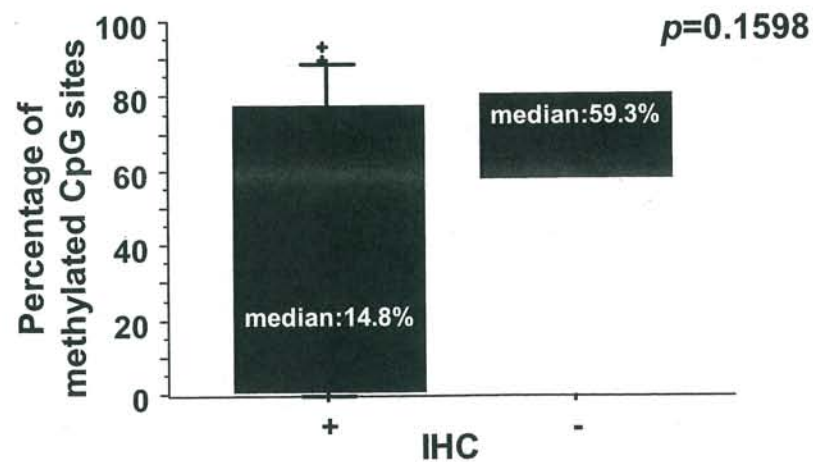


Fig.6
Relationship between immunohistochemistry and percentage of methylated CpG sites. A cutoff value is 5%.

【考察】

GlioblastomaにおいてMGMTプロモーター領域のメチル化は、化学療法感受性を決定する重要な因子の1つであり、この重要なbiomarkerを臨床応用するためには簡便かつ信頼のおける検索方法が求められる。多くの施設においてMSP法が行われているが、その信憑性に疑問を投げかける報告もある^{3,8,11)}。我々はglioblastoma 25症例と7つの培養細胞株を用いてMGMTプロモーター領域のメチル化をMSP法およびbisulfite sequence法で比較検討した結果、1例を除きすべて合致した($p=0.0003$)。この結果によりMSP法は臨床で使用されるMGMTメチル化解析として、充分信頼できる方法であると考えられる。しかし、その一方でわずかではあるが我々の症例と同様、両者の解析法による結果が一致しない例が報告されている^{12,13)}。Möllerannら¹²⁾は52例のoligodendrogliomaにおいて46例でMGMTのメチル化についてMSP法とbisulfite sequence法を用いて比較検討を行っている。3例でのみbisulfite sequence法でメチル化陽性にもかかわらず、MSP法にて陰性であったと報告している。その原因としてMSP法のprimerが認識する領域に含まれるメチル化されたCpG siteの割合の違いにより、PCRの不安定性が生じることを指摘している。またParkinsonら¹³⁾はglioblastoma 22症例において同様に検討しており、2つの再発症例においてbisulfite sequence法でメチル化陰性例であったにもかかわらず、MSP法にて陽性であったとしている。その原因については言及していないが、腫瘍内に僅かにメチル化している細胞が存在する場合、MSP法でメチル化陽性と判断されている可能性がある。その他の要因として壊死組織の混入、bisulfite処理によるDNAへの影響、PCRの条件などが考えられる。その対策として病理標本との比較、検体の採取場所を複数にする、PCRの条件を変更するなどを行う必要がある。またDNAの量と質を評価するために、MGMTメチル化の症例においてもinternal amplification controlとしてMSP法でunmethylatedにバンドが検出されることを常に確認することも重要である。我々の症例において、MSP法でunmethylatedのみにバンドが検出されたにもかかわらず、bisulfite sequence法でメチル化していると判断されたcase.2の症例においては以前MSP法を施行するため採取した際に、壊死組織の混入があった可能性があり、MSP法でメチル化陰性と判断された可能性がある。

免疫染色はMGMT蛋白発現を確認する最も一般的で簡便な方法であるが、その評価は観察した個々の判断にゆだねられるため、その評価法には客観性に欠ける問題がある。またMGMTメチル化と免疫染色の関係については、関連する^{4,5,10)}とする報告から、関連しない^{3,6,8,12,14)}とする報告もあり、未だ議論の分か

れるところである。さらにMGMT蛋白の発現はステロイド、放射線、遺伝子異常を引き起こしうる薬剤、p53などの様々な因子の影響を受けることから、その判断には慎重でなければならない^{1,2,9)}。

また現在EORTCではtemozolomideの維持療法において、従来通りの1week on/3weeks offと、増量した3 weeks on/1week offのtrialが行われている。このtrialではMGMTのメチル化はMSP法にて判定している。MGMTメチル化の有無で振り分けを行ってはいないが、MGMTメチル化陰性症例でも、あえてtemozolomideを増量することでMGMTの枯渇化を図り、その治療効果が得られるか否か結果が待たれるところである。こうしたことからMGMTメチル化の判定は、temozolomideが第一選択となった現在でも重要であると考えられる。MGMTメチル化の判定方法として、MSP法は簡便かつ安易で信憑性があり、MGMTメチル化の判定方法として、今後も有用であると考えられる。

【文献】

- 1) Alvino E, Castiglia D, Caporali S, Pepponi R, Caporaso P, Lacal PM, Marra G, Fischer F, Zambruno G, Bonmassar E, Jiricny J, D'Atri S: A single cycle of treatment with temozolomide, alone or combined with O⁶-benzylguanine, induces strong chemoresistance in melanoma cell clones in vitro: role of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and the mismatch repair system. *Int J Oncol* 29: 785-797, 2006.
- 2) Blough MD, Zlatescu MC, Cairncross JG: O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase regulation by p53 in astrocytic cells. *Cancer Res* 67: 580-584, 2007.
- 3) Brell M, Tortosa A, Verger E, Gil JM, Viñolas N, Villá S, Acebes JJ, Caral L, Pujol T, Ferrer I, Ribalta T, Graus F: Prognostic significance of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase determined by promoter hypermethylation and immunohistochemical expression in anaplastic gliomas. *Clin Cancer Res* 11: 5167-5174, 2005.
- 4) Cankovic M, Mikkelsen T, Rosenblum ML, Zarbo RJ: A simplified laboratory validated assay for MGMT promoter hypermethylation analysis of glioma specimens from formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Lab Invest* 87: 392-397, 2007.
- 5) Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA repair gene O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res* 59: 793-797, 1999.

- 6) Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruiter M, Schnell O, Bise K, Felsberg J, Reifenberger G, Tonn JC, Kretzschmar HA: Intratumoral homogeneity of MGMT promoter hypermethylation as demonstrated in serial stereotactic specimens from anaplastic astrocytomas and glioblastomas. *Int J Cancer* 121 : 2458-2464, 2007.
- 7) Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, Kros JM, Hainfellner JA, Mason W, Mariani L, Bromberg JE, Hau P, Mirimanoff RO, Cairncross JG, Janzer RC, Stupp R: MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 997-1003, 2005.
- 8) Jeuken JWM, Cornelissen SJB, Vriezen M, Dekkers MMG, Errami A, Sijben A, Boots-Sprenger SHE, Wesseling P: MS-MLPA: an attractive alternative laboratory assay for robust, reliable, and semiquantitative detection of MGMT promoter hypermethylation in gliomas. *Lab Invest* 87 : 1055-1065, 2007.
- 9) Margison GP, Povey AC, Kaina B, Santibáñez Koref MF: Variability and regulation of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase. *Carcinogenesis* 24 : 625-635, 2003.
- 10) Maxwell JA, Johnson SP, Quinn JA, McLendon RE, Ali-Osman F, Friedman AH, Herndon II JE, Bierau K, Bigley J, Bigner DD, Friedman HS: Quantitative analysis of O⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase in malignant glioma. *Mol Cancer Ther* 5 : 2531-2539, 2006.
- 11) Mikeska T, Bock C, El-Maarri O, Hübner A, Ehrentraut D, Schramm J, Felsberg J, Kahl P, Büttner R, Pietsch T, Waha A: Optimization of quantitative MGMT promoter methylation analysis using pyrosequencing and combined bisulfite restriction analysis. *J Mol Diagn* 9 : 368-381, 2007.
- 12) Möllemann M, Wolter M, Felsberg J, Collins VP, Reifenberger G: Frequent promoter hypermethylation and low expression of the MGMT gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 113 : 379-385, 2005.
- 13) Parkinson JF, Wheeler HR, Clarkson A, Mckenzie CA, Biggs MT, Little NS, Cook RJ, Messina M, Robinson BG, McDonald KL: Variation of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) promoter methylation in serial samples in glioblastoma. *J Neurooncol* 87 : 71-78, 2008.
- 14) Rodriguez FJ, Thibodeau SN, Jenkins RB, Schowalter KV, Caron BL, O'Neill BP, David James C, Passe S, Slezak J, Giannini C: MGMT Immunohistochemical expression and promoter methylation in human glioblastoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 16 : 59-65, 2008.
- 15) Stewart LA: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet* 359 : 1011-1018, 2002.
- 16) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005.
- 17) Watanabe T, Katayama Y, Komine C, Yoshino A, Ogino A, Ohta T, Fukushima T: O⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. *Int J Cancer* 113 : 581-587, 2005.
- 18) Watanabe T, Katayama Y, Ogino A, Ohta T, Yoshino A, Fukushima T: Preliminary individualized chemotherapy for malignant astrocytomas based on O⁶-Methylguanine-deoxyribonucleic acid methyltransferase methylation analysis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46 : 387-393, 2006.

脳神経外科にたずさわる若い先生方へ

Mayo Clinic 名誉教授

岡崎 春雄

今回の特別講演は、座長の清木義勝教授が十数年前に2年間sabbaticalの形でMayo Clinicの神経病理学教室と脳神経外科教室で過ごされた時のご縁で、依頼されたものと思っております。私は1991年にMayo Clinicを定年退職し、3年間の客員講師を務めていた時期で、研究者としては、すでに過去の人と思っておりましたので、少々、驚きもしました。

1996年に、福井医科大学の久保田教授より第1回 脳腫瘍の外科研究会においてB W Scheithauwer教授に macroscopic pathology of meningiomaという演題での講演依頼がありましたが、Scheithauwer教授の都合が合わず、私が講演を引き受けることがありました。その準備のため、1938年のCushing/Eisenhardtの古典名著であるMeningiomaを読み返すことから再勉強を始めました。この本は、とても興味深く、大変勉強になるものでした(現役を引退してから十数年も経過した今日の私にとっても)。そこで今回の講演にあたり、Microscopic Neuropathologyの再勉強も悪くはないと考え、清木先生と相談の上、講演題名を「Meningiomaの再発はどこまで予測出来るか」に決定させていただきました。

幸いにも、新しいClassification of Tumors of the CNSの第4版が2007年に出版され、meningiomaの章を書いた著者たちの中にMayo ClinicのB W Scheithauwer教授がおり、また、現在、St. LouisのWashington Univ.で活躍中で、以前、我々の教室でadvanced research fellowであったA. Perry君がいましたので、この新しい分類について容易に尋ねることもできました。WHOのCNS Tumor Classificationのgrading schemaは、1979年の第1版から2007年の第4版まで、すべて、これまで行われてきた伝統的なstrict histological gradingではなく、臨床dataも含めたmalignancy scaleで行われています。このgrading scaleは手術後の再発を予測するためには大変実用的であると強調されています。

さて、Meningiomaの場合には悪性度によって、3段階に分けられています。

第1は、髄膜腫の大部分(80%)を占めるbenign meningiomaと呼ばれているものです。別名commonあるいはclassicと呼ばれているもので、WHO分類ではgrade Iに相当します。組織学的には非常に多種多様で、subtypeも複雑すぎるほど多く、meningothelial, fibrous, transitional (mixed), psammomatousなどの名称がつけられています。いずれもpure typeは少なく、これらも一つのspectrumと見た方が良く、まとめてcore typeとも言われています。さらに、variantsとして、angiomatous, lymphoplasmacyte-rich, metaplasticなどが加えられていますが、これらは主としてstromaの組織像変化を表現しており、core typeの細胞が確かめられなければmeningioma groupに分類することすら困難です。

第2は、組織像の未分化度、即ち、悪性化度によって、髄膜腫はWHO grade II (atypical)とWHO grade III (anaplastic/malignant)とに分けられていますが、字で表現するとかなり感覚的な表現となり、客観性には劣るといえます。その実例を挙げますとgrade IIの定義にincreased cellularity, high nuclear to cytoplasmic ratio (small cells), また、grade IIIでは、このgroupの特性として“features of frank malignancy in excess of the abnormalities present in atypical meningioma”のようなあまり客観性のない表現で定義されています。

これに対して、数字を用いてこれらを表現するとなると、非常に客観性が増すことになります。すなわち、ここでcell proliferationをmitotic figuresの発生頻度(実は発見頻度)で表現しますと大変客観性が増すわけです。しかしながら、H&E染色でこのmitosesの数だけを数える仕事は大変tedious taskと言われており、Lab同士間で、その所見に差が出るのは当然のことです。H&E染色に比べ、MIB-1染色は計算する上ではより安易ですが、最近では、これらをさらに改良した方法としてKimらの別の抗体を利用した方法も報告されています(Am.J.Clin.Path 128: 125)。しかし、私自身、実用経験はありません。WHOの第4版においては、mitotic indexが4以上であればWHOのgrade II、20以上であればWHOのgrade IIIと規定されています。また、再発頻度はgrade IIで7~25%、grade IIIで50~90%という結果が報告されています。

第3は、core typeとは異なった、稀で、特殊な腫瘍細胞がいろんな率で混在している4種類の髄膜腫があります。

これらの腫瘍は前記した分類基準に頼らずとも、すべて、再発度の高い別格の腫瘍で、このうち clear-cell と chordoid 型は WHO grade II に、papillary と rhabdoid 型は WHO grade III にそれぞれ分類されています。この group の髄膜腫は生来悪性度をもった表現型であるといわれ、症例数も稀で少なく、長期の臨床データも不十分なことから、これ以上、ここでは取り上げないことにしました。

演題の「Meningioma の再発はどこまで予測出来るか」との答えとしましては、各 WHO の grade ごとに何パーセントという一通りの数字は出されてはいるものの、それはあくまで目安に過ぎず、また、かなり広い range のものであり、患者によって再発するまでの期間はまちまちであることなどからも、現段階で、個々の患者に自信を持って言える数字はないと考えています。最終的に、個々の患者の術後の再発を予測する方法としましては、定期的な imaging による follow up surveillance を続けるしか他に方法がないと考えます。

しかしながら、A, Perry 君のような若い神経病理学者達は過去十数年の間に急速に発達を遂げている molecular biology や genetics の知識を自ら体験しています。彼らが、いつの日か、遠からず髄膜腫をはじめ、他の脳腫瘍の発生や悪性化についてのメカニズムを解き明かし、その理論に応じた新しい治療法が開発されるものと信じています。

最後に、一つだけ最近の review article として Perry 君らの論文をご紹介します。この論文は Histological classification of molecular genetic of meningioma : Lancet Neurology 5 (12) : 1045-1054, 2006 です。今回、私にとっては WHO 第4版の副読本でしたので、是非、若い方々にお勧めします。

第35回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科
西川 亮

- 主 題 1) 診断・治療に苦慮した症例, 臨床研究
2) 脳腫瘍における translational research

日 時 : 平成 20 年 4 月 5 日 (土) 14:00~18:35

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. 診断・治療に苦慮した症例, 臨床研究 (発表 7 分 討論 3 分) 14:00~15:50

座 長 埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 三島一彦, 柳澤隆昭

- 1) 急速に増大を示した精巣腫瘍 (embryonal carcinoma + teratocarcinoma) 原発の転移性脳腫瘍の一例
東邦大学医療センター大森病院
後藤暁子, 根本匡明, 周郷延雄, 植草啓之, 梶田博之, 羽賀大輔, 近藤康介, 狩野利之, 後藤昌三, 清木義勝
- 2) 前頭蓋底部髄外腫瘍の一例
北里大学医学部 脳神経外科¹⁾, 病理²⁾
馬淵一樹¹⁾, 岡秀宏¹⁾, 宇津木聡¹⁾, 河島雅到¹⁾, 藤井清孝¹⁾, 原敦子²⁾, 岡安勲²⁾
- 3) 白血病再発とともに急激に増大する頭蓋内腫瘤を形成した一例
帝京大学ちば総合医療センター
宇野健志, 松野彰, 村上峰子, 佐々木光由, 中口博, 田中純一, 浅野修一郎
- 4) 多発性脳梗塞・心筋梗塞を発症した intravascular lymphoma の一例
国立がんセンター中央病院 脳神経外科
百田洋之, 成田善孝, 宮北康二, 澁井壯一郎
- 5) 無月経, subclinical acromegaly を呈した, 下垂体 silent subtype-3 adenoma とと思われる 1 例
防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾, 内科 3・内分泌代謝内科²⁾
苗代弘¹⁾, 盛田幸司²⁾, 光来理恵²⁾, 藤井博子²⁾, 安谷屋徳章²⁾, 内田香介²⁾, 川本博嗣²⁾, 濱田耕司²⁾
前田大介¹⁾, 長田秀夫¹⁾, 島克司¹⁾, 元吉和夫²⁾, 田中祐司²⁾
- 6) Diencephalic syndrome にて発症し, 治療に難渋している視床下部 glioma の一例
旭川医科大学 脳神経外科
程塚明, 安栄良悟, 広島寛, 田中達也
- 7) Temozolomide 投与後に悪性リンパ腫を合併した Glioblastoma の 1 例
昭和大学医学部 脳神経外科
藤島裕丈, 泉山 仁, 桑名亮輔, 谷岡大輔, 阿部琢巳
- 8) 放射線併用 temozolomide 療法により高度の汎血球減少をきたした膠芽腫の一例
杏林大学医学部 脳神経外科, 血液内科
野末恭子, 永根基雄, 宮崎寛, 栗田浩樹, 甫守正史, 塩川芳昭

9) 髄芽腫標準危険群に対する全脳全脊髄照射後のICE療法-本法における標準治療への可能性-

広島大学 脳神経外科¹⁾, 鹿児島大学 脳神経外科²⁾

杉山一彦¹⁾, 栗栖薫¹⁾, 花谷亮典¹⁾, 山崎文之¹⁾, 斎藤太一¹⁾, 有田和徳²⁾

10) High-dose MTXによるPCNSLの治療成績

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

成田善孝, 百田洋之, 宮北康二, 澁井壯一郎

11) 再発中枢神経悪性リンパ腫に対する脳血液関門破壊下 rituximab+テモゾロミド投与の治療効果

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科¹⁾, 脳血管内治療科²⁾

三島一彦¹⁾, 上宮奈穂子¹⁾, 鈴木智成¹⁾, 脇谷健司¹⁾, 安達淳一¹⁾, 山根文孝²⁾, 石原正一郎²⁾, 西川亮¹⁾

〈休憩〉

II. 脳腫瘍における translational research

(発表 15分 討論 5分)

16:05~17:25

座長

杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄

1) DNA immunization と phage display 法による抗グリオーマ単鎖化抗体の作成

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科

脇谷健司, 安達淳一, 三島一彦, 西川亮, 松谷雅生

2) グリオーマ血管内皮細胞から考えたグリオーマの治療

筑波大学 脳神経外科, 幹細胞生物学

高野晋吾, 益子良太, 長野真澄, 山下年晴, 大根田修, 山本哲哉, 坪井康次, 松村明

3) Pediatric non-ependymal gliomas have genetic aberrations different from adult tumors

慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾ 藤田保健衛生大学医学部 脳神経外科²⁾

三輪点¹⁾, 廣瀬雄一²⁾, 佐々木光¹⁾, 吉田一成¹⁾, 河瀬斌¹⁾

4) GlioblastomaにおけるMGMT遺伝子のメチル化, 個別化治療に向けてのMSPの検証

日本大学 脳神経外科

谷地一成, 太田隆, 荻野暁義, 福島崇夫, 渡邊学郎, 吉野篤緒, 片山容一

特別講演

17:25~18:25

座長

埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科

西川亮

『がん薬物療法とバイオマーカー研究』

埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター教授

西山 正彦 先生

*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37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 | 癌化学療法の進歩-基礎から臨床- (国立がんセンター・西條長宏) |
| 第3回 | 開催日 | H4.4.11 (土) |
| | 世話人 | 順天堂大脳神経外科・佐藤潔 |
| | テーマ演題 | 悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望 |
| | 教育講演 | 悪性グリオーマに対する β -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科・永井政勝) |
| | 特別講演 | 癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開- (東北大薬学部衛生化学・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 | フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍の cell kinetics と免疫 (関西医科大学脳神経外科・河本圭司) |
| 第9回 | 開催日 | H7.4.15 (土) |
| | 世話人 | 順天堂大学脳神経外科・新田泰三 |
| | テーマ演題 | 悪性グリオーマの手術に関する問題点 |
| | 教育講演 | 肝臓外科手術の進歩 (東京大学第2外科・幕内雅敏) |
| | 特別講演 | 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-201SPECT による腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科・利波紀久) |
| 教育講演 | DNA 修復と神経系 (放射線医学総合研究所・佐藤弘毅) | |

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

| | | |
|---------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| 第20回 | 開催日 | H12.12.9 (土) |
| | 世話人 | 東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝 |
| | テーマ演題 | 治療に難渋している脳腫瘍症例の検討 |
| | テーマ演題 | 脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状 |
| | テーマ演題 | その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」 |
| | 教育講演 | 脳腫瘍の遺伝子治療の現況 (ハーバード大学マサチューセッツ総合病院 脳神経外科・藤堂具紀) |
| | 教育講演 | 高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み (理化学研究所 細胞開発銀行・大野忠夫) |
| 第21回 | 開催日 | H13.4.14 (土) |
| | 世話人 | 北里大学 脳神経外科・岡 秀宏 |
| | テーマ演題 | 悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望 |
| | テーマ演題 | 脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献 |
| | 教育講演 | 悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療 (高知医科大学脳神経外科・清水恵司) |
| 第22回 | 開催日 | H13.12.15 (土) |
| | 世話人 | 千葉大学大学院医学研究院神経統御学 (脳神経外科) 岩立康男 |
| | テーマ演題 | Low grade astrocytoma に対する治療戦略 |
| | テーマ演題 | 遺伝子診断の臨床への貢献 |
| | 特別講演 | ゲノムの定量的解析: SNP アレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的 LOH 評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志) |
| 第23回 | 開催日 | H14.4.13 (土) |
| | 世話人 | 杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄 |
| | テーマ演題 | 悪性脳腫瘍治療における新規分子標的 |
| | テーマ演題 | 原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery - 適応と治療効果 - |
| | テーマ演題 | 診断/治療に難渋した症例 |
| | 教育講演 I | 「抗癌剤耐性のメカニズム-up to date」(国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長 西尾和人) |
| 教育講演 II | 「脳腫瘍の MRI 診断」(杏林大学 放射線科 助教授 土屋一洋) | |
| 第24回 | 開催日 | H14.12.14 (土) |
| | 世話人 | 東京慈恵医科大学 DNA 医学研究所 悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎 |
| | テーマ演題 | 悪性グリオーマに対する治療戦略 - 各施設における工夫 - |
| | 特別講演 | 「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」 |
| 第25回 | 開催日 | H15.4.12 (土) |
| | 世話人 | 筑波大学臨床医学系脳神経外科・人間総合科学研究科 坪井康次 |
| | テーマ演題 | 胚細胞腫の診断と治療 |
| | 教育講演 | 「血管新生における低酸素応答転写因子 HIF-2 α の機能解析」 (筑波大学基礎医学系・先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修) |
| 第26回 | 開催日 | H15.12.13 (土) |
| | 世話人 | 防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 |
| | テーマ演題 | 悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題 |
| | 教育講演 | 「悪性腫瘍と ER stress」(東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男) |
| | 教育講演 | 「神経膠腫の MRI 診断」(防衛医科大学校放射線科 徳丸阿耶) |
| 第27回 | 開催日 | H16.4.17 (土) |
| | 世話人 | 聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之 |
| | テーマ演題 | 悪性神経膠腫における手術療法の役割 |
| | 教育講演 | 「抗がん剤の臨床薬理」(国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信) |
| | 教育講演 | 「小児癌化学療法の現状と問題点」(聖マリアンナ医科大学 小児科 木下明俊) |

| | | |
|-------|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 第28回 | 開催日 | H16.12.4 (土) |
| | 世話人 | 東京医科歯科大学脳神経外科 脇本浩明 |
| | テーマ演題 | 悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか |
| | テーマ演題 | 脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望 |
| | テーマ演題 | 診断・治療に苦慮した症例 |
| | 教育講演 | 『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤譲治) |
| 第29回 | 開催日 | H17.4.2 (土) |
| | 世話人 | 日本大学脳神経外科 吉野篤緒 |
| | テーマ演題 | 悪性神経膠腫における最新の知見 |
| | テーマ演題 | 間脳下垂体腫瘍における現状と展望 |
| | テーマ演題 | 診断・治療に苦慮した症例 |
| | 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 データーセンター 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) |
| 第34回 | 開催日 | H19.12.1 (土) |
| | 世話人 | 東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科 清木義勝 |
| | テーマ演題 | 髄膜腫の診断と治療上の問題点 |
| | テーマ演題 | 診断・治療に難渋した症例、稀な症例 |
| | 特別講演 | 『再発性髄膜腫に関する病理診断上の問題点』-MIB-1 および従来の染色法で再発がどこまで予測できるか- (メイヨークリニック名誉教授 岡崎春雄) |
| | 第35回 | 開催日 |
| 世話人 | | 埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 西川 亮 |
| テーマ演題 | | 診断・治療に苦慮した症例、臨床研究 |
| テーマ演題 | | 脳腫瘍における translational research |
| 特別講演 | | 『がん薬物療法とバイオマーカー研究』 (埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター教授 西山正彦) |

| | | |
|------|-------|-------------------------------------------------|
| 第36回 | 開催日 | H20.12.6 (土) |
| | 世話人 | 帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野 彰 |
| | テーマ演題 | 悪性脳腫瘍の病態と治療戦略 |
| | テーマ演題 | 間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床 |
| | テーマ演題 | 診断・治療に難渋した症例、稀な症例 |
| | 特別講演 | 『神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療』(浜松医科大学 脳神経外科学 教授 難波宏樹) |
| 第37回 | 開催日 | H21.4.4 (土) |
| | 世話人 | 順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科 菱井誠人 |
| | テーマ演題 | 悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み |
| | テーマ演題 | 小児脳腫瘍の病態と治療 |
| | テーマ演題 | 診断・治療に苦慮した症例 |
| | 特別講演 | 『発がん - 温故創新 -』(順天堂大学 病理・腫瘍学講座 教授 樋野興夫) |

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

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

第二章 目的および事業

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

第3条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。

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

第三章 会員

第4条 本会は、会員および賛助会員によって構成される。

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

第四章 世話人会及び役員

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

| | |
|-------|-----|
| 代表世話人 | 若干名 |
| 世話人 | 若干名 |
| 会計 | 1名 |
| 会計監事 | 1名 |

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8条 研究会は、各回毎“テーマ”を決め、以下の内容にて行う。

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

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を2,000円徴収する。

第六章 会計及び事務局

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

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

第12条 本会の事務局は、東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

第七章 細則

第13条 本会は、日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会の3点が認められている。

第14条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。

第15条 本会則は、平成18年12月2日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジーの会 事務局(代表世話人 久保長生)

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科内 TEL 03-3353-8111(代)
FAX 03-5269-7398

ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成 21年 6月

| 世話人 | 施設 |
|---------------|--------------------|
| 秋元 治朗 (会計) | 東京医科大学付属病院 |
| 井内 俊彦 | 千葉県がんセンター |
| 泉山 仁 | 昭和大学医学部附属病院 |
| 岡 秀宏 | 北里大学医学部脳神経外科 |
| 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 |
| 常喜 達裕 | 東京慈恵会医科大学脳神経外科 |
| 周郷 延雄 | 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 | 埼玉医科大学病院 |
| 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)

tmaruyama@nij.twmu.ac.jp (Maruyama Takashi)

mtanaka@nij.twmu.ac.jp (Tanaka Masahiko)

編集後記

第35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 18, No1, 2008ができあがりました。

今回の研究会会長は埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 西川亮教授で、特別講演は『がん薬物療法とバイオマーカー研究』と題して埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター教授 西山正彦先生にご講演をしていただきました。脳腫瘍における薬物療法などの進歩がこの分野から出ることを望みます。今回も1)診断・治療に苦慮した症例、臨床研究、2)脳腫瘍における translational researchで多数の演題が発表されました。

本会は毎回機関誌をだすことになっていますが、皆様にご多忙で出版が遅れ遅れになります。事務局としても努力いたしますので宜しくご協力をお願いします。

すでに、第36回の本会は2008年12月6日に帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野彰教授の会長にて開催され、2009年4月4日には第37回の本会が順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科 菱井誠人先生の会長で開催されました。現在機関誌を編集中で有ります。皆様のさらなるご協力をお願いします。

本会が継続されることを会員の皆様をお願いします。

(久保 長生)

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 18 No 1. 2008

2009年7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