

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2008, vol 18, No 2

第36回 ニューロ・オンコロジーの会 (2008, 12) 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 2

主題

“悪性脳腫瘍の病態と治療戦略”

“間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床”

“診断・治療に難渋した症例、稀な症例”

第36回 ニューロ・オンコロジーの会 (2008,12)

【目次】

はじめに 研究会会長 帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野 彰

I 総説

『神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療』	2
浜松医科大学 脳神経外科 難波 宏樹	

II 悪性脳腫瘍の病態と治療戦略

テモゾロマイドの著効した悪性神経膠腫症例について	9
横浜市立大学医学部 脳神経外科 菅野 洋 ほか	

悪性神経膠腫に対する TMZ と IFN- β の相乗効果に関する基礎研究	12
日本大学医学部 脳神経外科学系神経外科学分野 吉野篤緒 ほか	

再発悪性神経膠腫に対する bevacizumab/irinotecan の使用経験	20
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	

再発悪性神経膠腫に対する carboplatin/etoposide 併用療法	25
杏林大学医学部 脳神経外科 横矢重臣 ほか	

小児急性リンパ性白血病に対する放射線照射後に生じた悪性脳腫瘍の2剖検例	29
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 鶴淵隆夫 ほか	

膠芽腫における xCT の発現と xCT を標的とした治療の可能性	33
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘 ほか	

中枢神経系リンパ腫に対する大量MTX療法単独による初期治療の検討	36
杏林大学医学部 脳神経外科 小林啓一 ほか	

脳腫瘍全国統計オンライン登録について	40
国立がんセンター 脳神経外科 成田善孝 ほか	

III 間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床

難治性 Cushing 病: Crooke's cell adenoma の1例	43
東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科 西岡 宏 ほか	

3.0T Dynamic MRI が有用であった Cushing 病の一例	46
昭和大学医学部 脳神経外科 谷岡大輔 ほか	

肉芽形性を主体とする鞍上部ラトケ嚢胞の一例	50
北里大学 脳神経外科 木島千尋 ほか	

IV 診断・治療に苦慮した症例

MTX 大量療法に抵抗性の頭蓋内原発悪性リンパ腫に対するリツキシマブとテモゾロミドの併用療法	56
帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 村上峰子 ほか	

術前診断に苦慮した頭蓋骨腫瘍の一例	60
東邦大学医学部 脳神経外科 横田京介 ほか	

はじめに

このたび、帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科が担当を仰せつかり、平成20年12月6日に「第36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「悪性脳腫瘍の病態と治療」を主題とし、特別講演には浜松医科大学脳神経外科学 難波宏樹教授に「神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療」という御講演を頂戴しました。難波先生の御講演は、特に悪性脳腫瘍の診療に携わるものにとって大変に興味深い内容で、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9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。

一方で本会では取り上げられることが比較的少なかった、間脳下垂体疾患もテーマの一つに取り上げ、「間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床」のセッションも企画いたしました。こちらには5題の演題をいただき、活発な議論がかわされました。また、恒例の「診断・治療に苦慮した症例」のセッションには4題の演題を頂戴しました。白熱した御討論をありがとうございました。

本研究会は、基礎から臨床にわたり、脳腫瘍について探求するものにとっては、お互いに情報交換を行い、議論しあう、大変有意義な会と考えております。また、個々の症例を共に考え、いかに困難な脳腫瘍の治療に立ち向かっていくかを、じっくりと考える会でもあります。本研究会はこのように極めて重要な役割を果たしているものと思います。本研究会のますますの御発展を祈念申し上げます。

第36回 ニューロ・オンコロジーの会
帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科
松野 彰

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

難波 宏樹

【はじめに】

グリオーマは成人原発脳腫瘍の約25%を占め、WHOにより悪性度に応じてgrade IからIVの4段階に分けられているが、最も悪性の膠芽腫 (glioblastoma, grade IV) では診断からの生存中間値はせいぜい一年であり、ほとんどの患者は2年以内に死亡する。悪性グリオーマ (grade III, IV) に対する治療は、神経症状の悪化をきたさない範囲での最大限の外科的切除とそれに続く放射線治療およびnitrosourea系の薬剤を中心とした化学療法である。近年、ニューロナビゲーションや神経モニタリング技術の発達により切除率は確実に上がっており、予後に貢献しているといわれる。また放射線治療により有意な生存期間の延長が得られることも古くから証明されている。2006年より本邦でも使用可能になったTemozolomideを放射線治療と併用することにより生存中間値が12.1ヶ月から14.6ヶ月に延長し、2年生存率は10.4%から26.5%に増加することが示され、現在の標準治療となっている¹⁾。しかしながら治癒が得られたわけではなく、さらなる治療戦略の開発が急務であることには変わりはない。

【悪性グリオーマに対する自殺遺伝子治療】

ウイルスなどの遺伝子を用いて、哺乳類に対しては無害な薬物を遺伝子導入細胞内で毒物 (抗癌剤) に変化させ、癌細胞を殺す方法を自殺遺伝子治療とよんでいる。中でもherpes simplex virus-thymidine kinase (HSVtk) 遺伝子と抗ウイルス剤 ganciclovir (GCV) による自殺遺伝子治療においては、遺伝子導入細胞の近傍にある遺伝子非導入細胞にまで殺細胞効果がおよぶ「バースタンダー効果」という現象が知られている²⁾。高力価のウイルスを用いても遺伝子導入効率が高々10%以下であることを考慮するとバースタンダー効果は極めて好都合な現象である。特にグリオーマにおいては再発の多くは局所再発であり遠隔転移することが稀であることや、脳自体が分裂能をもたないpost-mitoticな細胞であるためレトロウイルスを用いれば遺伝子が腫瘍細胞に選択的に導入されることなどから、1990年代後半に悪性グリオーマに対する

HSVtk/GCV自殺遺伝子療法の臨床試験が行われた³⁾。しかしラットなどの動物実験では腫瘍消失も含めた画期的な治療効果が見られたのに対し、臨床第3相試験では安全性は確認されたものの有効性を証明することはできなかった⁴⁾。その理由の一つとして、遺伝子導入のために用いたレトロウイルス産生線維芽細胞や産生されたレトロウイルス自体の脳内での移動能が極めて低いため、浸潤性に発育するグリオーマ全体をカバーしきれなかったことがあげられている。この第3相試験の結果以後、HSVtk/GCV遺伝子治療の研究は低迷傾向にあるが、HSVtk/GCV systemに伴う極めて強力なバースタンダー効果は、遺伝子導入効率が問題となる遺伝子治療において極めて魅力的な現象であり、われわれもこの効果を利用した遺伝子治療の可能性を追求し続けている。

【HSVtk 遺伝子導入腫瘍細胞を

治療用細胞とするモデル】

悪性グリオーマは脳内を浸潤性に広がってゆくのが特徴であり、またこれが治療の難しさの一因でもある。そこで治療細胞として浸潤性に移動する腫瘍細胞を用いる研究を行った。すなわち、遺伝子を導入した治療用の腫瘍細胞を作成し、あらかじめ移植した腫瘍を治療しようというものである。Fisherラットに野生型9Lグリオーマ細胞 (1×10^5) を移植し、翌日に同部位にHSVtk遺伝子導入9L細胞 (3×10^5) を注入、day 7より2週間GCV (30mg/kg/day) または生食を腹腔内投与する (図1)。GCV投与群では、そこに生じるバースタンダー効果により腫瘍縮小効果が現れ (図2)、生存期間が有意に延長することがわかった (図3)。この方法は治療用の細胞が治療対象の細胞と遺伝子が導入されていること以外まったく区別がつかないことより、「スパイ療法」またはTK-tumor cell therapyと名付けられた⁵⁾。

治療用の細胞が治療対象の細胞と同じであることは、患者から取り出した腫瘍細胞に遺伝子導入し、その後また戻すことになり、临床上は不都合である。そこで治療対象の細胞 (9L) を、これとは異なったHSVtk遺伝子導入ラットグリオーマ細胞 (C6tk) で治療す

るモデルを検証したが、このモデルでも一定の効果が得られることがわかった⁶⁾。さらにこのモデルのバイスタンダー効果には、細胞間の情報伝達蛋白であるコネキシン43が関与することも明らかになった⁷⁾。このようにHSVtk遺伝子導入腫瘍細胞の腫瘍内注入とGCVの全身投与によるバイスタンダー効果を介したTK-tumor cell therapyは臨床的に応用可能と考えら

れたが、いかに致死的な腫瘍であっても、その治療に増殖可能な腫瘍細胞を用いることには倫理的問題が残る。しかし放射線照射などの処置をすれば、治療用細胞はその腫瘍追跡能を失い、効果は期待できない。そこで、新たな治療用細胞として、1990年代より注目されてきた神経幹細胞 (neural stem cell, NSC) を用いる研究を開始した。

TK-tumor cell therapy

day 0 : wild type 9L細胞 (9Lwt, 1×10^5)
day 1 : TK遺伝子導入9L細胞 (9Ltk, 3×10^5)
day 7~20 : GCV (30mg/kg /day) ip

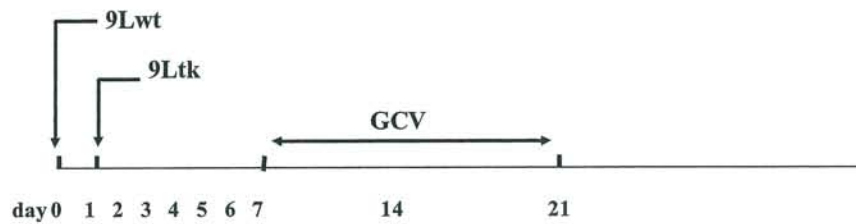


図1 : TK-tumor cell therapyのプロトコル

Fisherラットに野生型9Lグリオーマ細胞 (1×10^5) を移植し (day 0)、翌日に同部位にHSVtk遺伝子導入9L細胞 (3×10^5) を注入 (day 1)、day 7より2週間GCV (30mg/kg/day) または対照群として生食を腹腔内投与する。7日ごとにMRI (Gd-DTPA造影T1強調画像) を撮像し、腫瘍の大きさを評価するとともに生存期間を測定する。

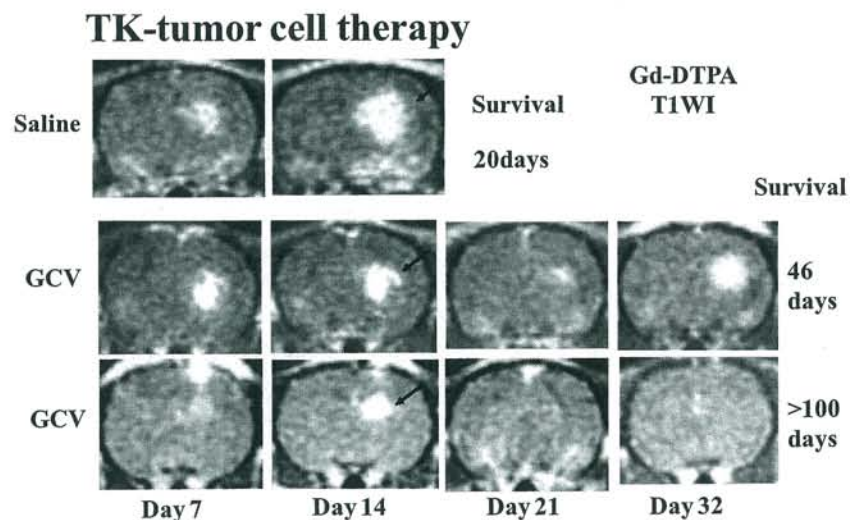


図2 : TK-tumor cell therapyのラットMRI

GCV投与群 (下2段) ではday 14から腫瘍の増殖抑制が見られ (矢印)、さらに消失し治癒するものもあった。(文献6より引用、改変)

TK-tumor cell therapy (Kaplan-Meier survival curve)

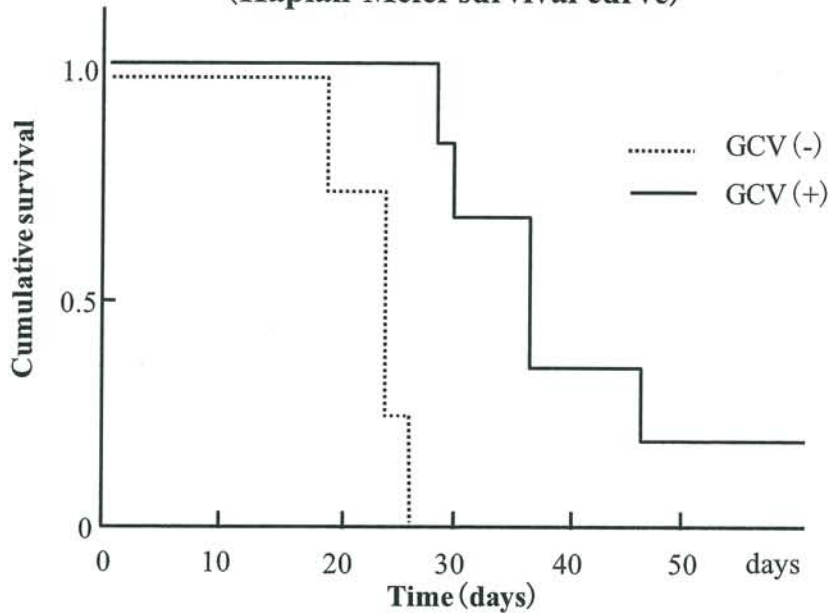


図3：TK-tumor cell therapyのラットの生存曲線

対照群では全例約3週間腫瘍死するが(点線)、GCV群では有意に生存期間が延長し、中には100日以上生存するものもあった(実線)。(文献6より引用、改変)

【HSVtk遺伝子導入神経幹細胞を

治療用細胞とするモデル】

NSCが脳組織の中の病的な部位に向けて速やかに遊走・集積することはNSC研究のかなり早い時期から注目されていた。成人脳におけるNSCの生理的な役割が、損傷された脳を修復することだとすれば、この遊走能は納得の行くものであるが、驚くことにこの遊走能は腫瘍に対して特に著しい⁸⁾。しかもNSCは神経再生・修復を目的として開発されており、その安全性は腫瘍細胞に比較して十分に高いといえる。

胎生14日のSprague-Dawley系ラットからNSCを採取し、レトロウイルスを用いてHSVtkを導入し、野生型のNSCと同等の増殖能を持つ細胞株を作成した(NSCtkと呼ぶ)。Sprague-Dawley系ラット由来のC6グリオーマ細胞とNSCtkを1/1で混合し、GCV存在下(1 μ g/ml)で培養すると、C6は速やかに死滅し、C6とNSCtkの間には強力なバイスタンダー効果が生ずることがわかった。培養液中にGCVを入れないときの増殖速度は、C6のみを培養したときと同じであり、NSCtk自身には抗腫瘍効果はないと考えられた。混合するNSCtk/C6比を1/4, 1/16, 1/32と徐々に下げることによりバイスタンダー効果の強さを検討すると、この比が1/16でもすべてのC6細胞が完全に死滅することがわかった(TK neural stem cell therapy, NSCtk therapy)⁹⁾。

同様の実験をin vivoで行った。C6とNSCtkを1/1で混合し、ラット脳内に移植すると、GCV投与しない場合の腫瘍は、C6のみを移植したときと同様の速度で増殖し、ラットは全例約3週間で腫瘍死し、NSCtkによる抗腫瘍効果は認められなかった。一方、GCVを腹腔内投与すると(30mg/kg/day, 10日間)、移植2週間後には腫瘍は存在しない。In vitroの実験と同じように移植するNSCtk/C6比を徐々に下げ(移植するC6細胞数は常に1 \times 10⁵個)、2週間後に腫瘍の大きさを評価すると、in vivoでも同様に1/16までは腫瘍が存在せず、全例長期生存した⁹⁾。

臨床に即した実験として、既存のC6脳腫瘍に対し腫瘍内にNSCtkを打ち込み、GCVを全身投与することにより治療するモデルを用いた(図4)。MRIを用いて経時的に評価した(図5)。ラット脳内にC6細胞1 \times 10⁵個を移植すると、全例約3週間で腫瘍死することはすでに述べた(図5上段)。移植1週後の時点でGd-DTPA造影MRIを撮ると図のように腫瘍が確認される。この時点で、腫瘍の中心をねらってNSCtk細胞2 \times 10⁶個を打ち込むが、GCVを投与しないと腫瘍は増殖しラットはやはり約3週間で腫瘍死する(図5中段)。一方、GCVを全身投与すると(30mg/kg/day, 10日間)、移植1週後にみられた腫瘍は9例中6例で消失した(図5下段)。これらのラットは長期生存し、治癒したものと考えられた(図6)^{10,11)}。

NSCの移動能を検証する目的でラットの右脳に腫瘍細胞を移植、左脳に蛍光ラベルしたNSCtkを移植した。一週間後に腫瘍周辺を蛍光顕微鏡で観察すると、多数の蛍光細胞が見られ、これらは対側から脳梁を介して腫瘍に向けて遊走してきたNSCである。さら

に、このモデルでGCVを投与すると、著明な腫瘍の増殖抑制が見られ、これは右脳の腫瘍細胞と左脳から遊走してきたNSCtkとの間のバイスタンダー効果によるものと考えられた¹²⁾。

TK-neural stem cell therapy

day 0 : C6 (1×10^5)

day 7 : TK遺伝子導入NSC (NSCtk, 2×10^6)

day 7~17 : GCV (30mg/kg/day) ip

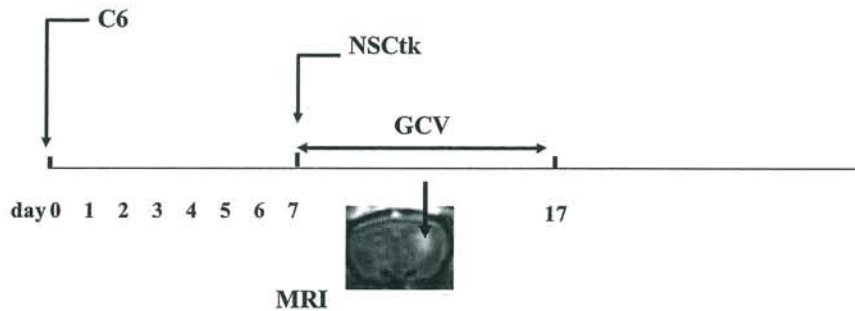


図4 : TK-neural stem cell therapyのプロトコル

S-DラットにC6グリオーマ細胞(1×10^5)を移植し(day 0)、1週間後MRI(Gd-DTPA造影T1強調画像)を撮像すると、全例に図のような造影される腫瘍が認められる。その後、腫瘍内にNSCtk細胞(2×10^6)を移植する。その日より10日間、GCV (30mg/kg/day)または対照群として生食を腹腔内投与する。7日ごとにMRIを撮像し、腫瘍の大きさを評価するとともに生存期間を測定する。

TK-neural stem cell therapy

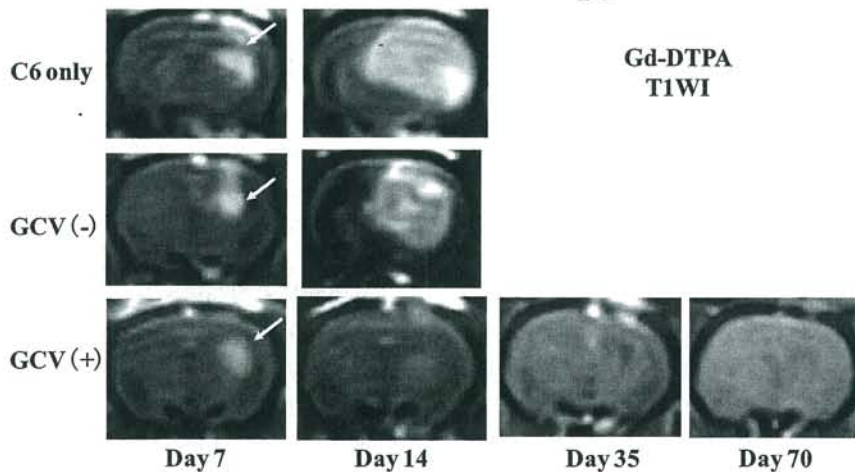


図5 : TK-neural stem cell therapyのラットMRI

Day 7に確認された腫瘍(矢印)にNSCtk細胞を移植するもGCVを投与しないと(中段)、C6細胞のみの移植(上段)の際と同様に、腫瘍はどんどん増殖する。一方、GCVを腹腔内投与すると、2週目には腫瘍が消失し、その後も再増大せず、動物は長期生存する(下段)。(文献10より引用、改変)

TK-neural stem cell therapy (Kaplan-Meier survival curve)

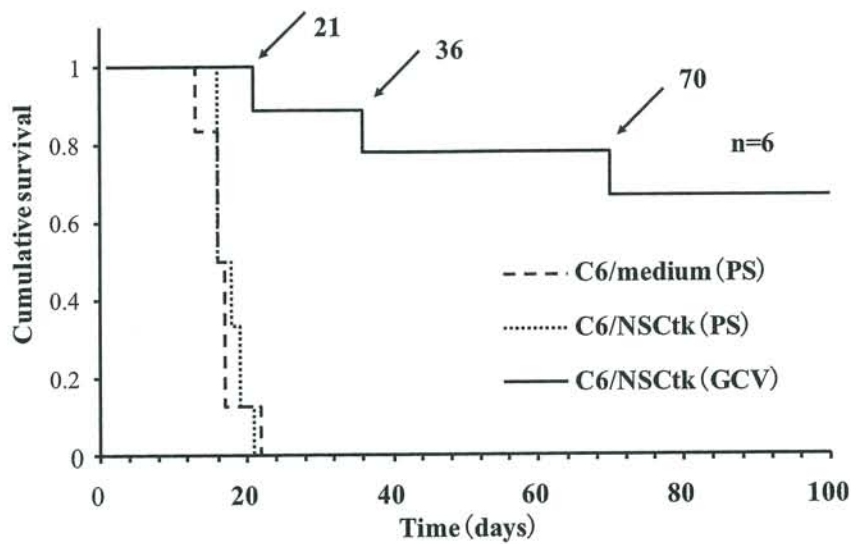


図6：TK-neural stem cell therapyのラットの生存曲線

対照群 (C6のみ、または生食投与：点線) では全例約3週間腫瘍死するが、GCV群では有意に生存期間が延長し、6/9匹では100日以上生存し、治癒した。(文献10より引用、改変)

【HSVtk 遺伝子導入間葉系幹細胞を

治療用細胞とするモデル]

以上のように、NSCは脳内で活発な腫瘍への移動能を持つことより、遺伝子導入NSCによる遺伝子療法には期待が持てるが、患者自身の脳から十分量のNSCを採取、遺伝子を導入し、増殖させることは簡単ではない。最近、成人の骨髄から採取される間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell, MSC) からNSC様の細胞が得られ、神経やグリアに分化すること、さらにNSCと同様に腫瘍に向けての移動能があることが報告された¹³⁾。これを受けて、われわれもHSVtk/GCV systemの継続としてNSCtkに代わってHSVtk導入MSC (MSCtk) を用いた実験を行っている (TK mesenchymal stem cell therapy, MSCtk therapy)。MSCtkとC6を混合し、GCV存在下に培養したりラット脳内に移植する実験では、MSCtkはNSCtkと同等の *in vitro* and *in vivo* バイスタンダー効果をもつことが確認されている (図8)。また既存のC6脳腫瘍に対するMSCtkの腫瘍内注入とGCV全身投与による治療モデルにおいても、腫瘍の増殖抑制と生存期間の延長を認めた (MSCtk therapy)¹⁴⁾。NSCは血清の存在化下では分化が進むため、血管内投与は望ましくないとされるが、MSCではその限りではないため静脈内や動脈内投与も可能である¹⁵⁾。このようにMSCでは採取や投与方法がより容易であることなどNSCより優れた特質も多く、臨床応用に向けた研究の蓄積が望まれる。

近年、成人の皮膚の細胞から胚性幹細胞類似の多機能細胞が作られ、再生医療への応用が期待されている (induced pluripotent stem cell, iPS)¹⁶⁾。この細胞が使えれば、骨髄からの採取も必要なくなる。現在HSVtk導入iPS細胞の実験が始まったところであり、その結果に期待が寄せられる。

【おわりに]

レトロウイルスを用いたHSVtk/GCV自殺遺伝子治療の臨床試験は一回は失敗したが、強力なバイスタンダー効果など魅力的な遺伝子治療であり、その後も各領域で研究は続けられてきた。最近、アデノウイルスを用いた方法の第3相試験が行われている。われわれは細胞の移動能に着目し、腫瘍細胞、NSC、そしてMSCと臨床応用を視野に研究を展開し、最近ではiPS細胞の実験も行っている。現在のところ、いずれの細胞も有効であり、特にMSCtk therapyに関しては臨床応用へのハードルはかなり低くなった。NSC、MSC、iPSなどは基本的には再生医療のためのツールであり、したがって安全性には特に配慮された細胞である。致死的な悪性グリオーマへの応用は、それらの細胞の安全性を確認する上でも適切であるし、また再生医療と異なり神経等への分化や生着が不要であることより臨床応用への第一歩として適切な疾患といえよう。現在、治療細胞の質や量の設定、GCVの投与タイミング、さらにバイスタンダー効果

の正常脳への安全性など、臨床応用に向けての補助実験も進行中である。

In vivo migration of NSCtk cells in the rat brain

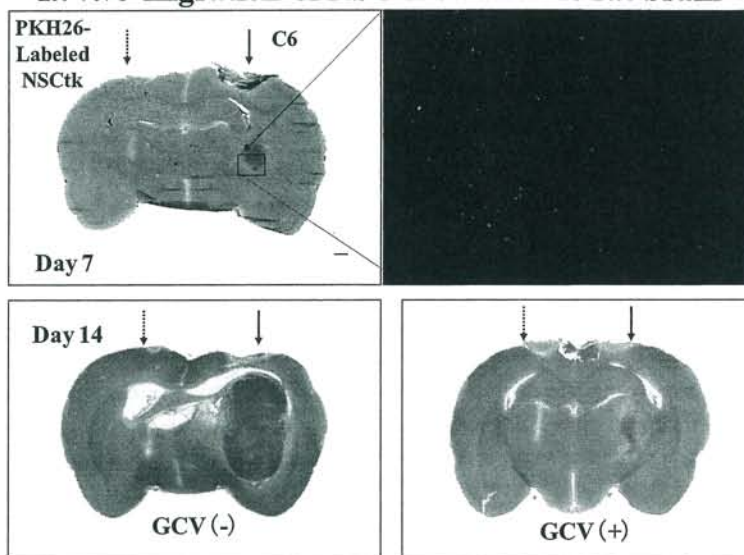


図7：NSC細胞の腫瘍に対する遊走能と対側NSCtk移植によるTK-neural stem cell therapyの効果

S-Dラットの右脳にC6細胞(1×10⁵)、左脳にPKH26で赤色に蛍光ラベルしたNSCtk細胞を移植し、1週間後に腫瘍部を蛍光顕微鏡で観察すると、多数の蛍光細胞が見られる(上段左：H-E染色、上段右：拡大した蛍光顕微鏡所見)。C6細胞は蛍光ラベルされていないので、これらは対側から脳梁を介して腫瘍に向けて遊走してきたNSCtk細胞と考えられる。さらにGCV投与群(下段右)では生食投与群(下段左)に比し、著明な腫瘍増大抑制が見られ、これは右脳のC6細胞と左脳から遊走してきたNSCtk細胞との間に生じたバイスタンダー効果によるものと考えられる。(文献11より引用、改変)

Bystander effect between MSCtk and C6 cells

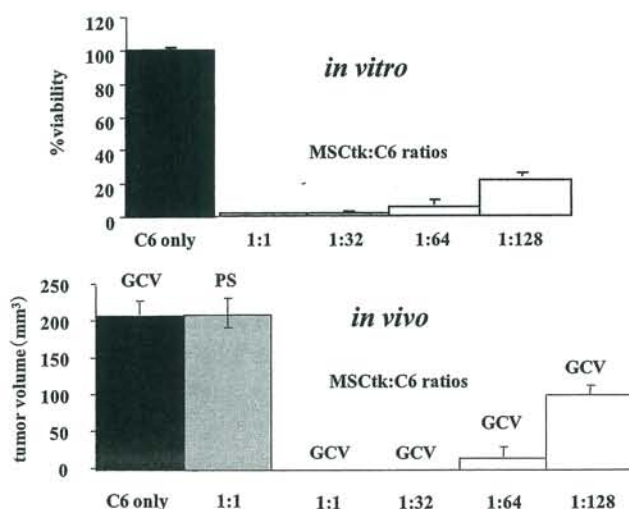


図8：TK-mesenchymal stem cell therapyにおけるバイスタンダー効果

(上段) C6グリオーマ細胞とMSCtkをさまざまな比率で混合し(MSCtk/C6=1/1~1/128、C6細胞は常に1×10⁴)、GCV存在下(1μg/ml)で培養すると、C6は速やかに死滅し、MSCtkとC6の間にはNSCtkとC6の間と同じくらい強力なin vitroバイスタンダー効果が生ずる。
 (下段) C6グリオーマ細胞とMSCtkをさまざまな比率で混合し(MSCtk/C6 ratio: 1/1~1/128、C6細胞は常に1×10⁵)、S-Dラット脳内に移植、その日より10日間、GCV(30mg/kg/day)または対照群として生食を腹腔内投与する。生食投与群ではMSCtk/C6 ratioが1/1でもC6 only群と変わらず腫瘍が増大するが、GCV投与群ではMSCtk細胞が1/32まで腫瘍は生着せず、1/128でも有意な増殖抑制が認められ、MSCtkとC6の間にはNSCtkとC6の間と同じくらい強力なin vivoバイスタンダー効果が発揮された。

【文献】

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group): Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005
- 2) Culver KW, Ram Z, Wallbridge S, Ishii H, Oldfield EH, Blaese RM: In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumors. *Science*; 256: 1550-1552, 1992
- 3) Ram Z, Culver KW, Oshiro EM, Viola JJ, DeVroom HL, Otto E, Long Z, Chiang Y, McGarrity GJ, Muul LM, Katz D, Blaese RM, Oldfield EH: Therapy of malignant brain tumors by intratumoral implantation of retroviral vector-producing cells. *Nat Med* 3: 1354-1361, 1997
- 4) Rainov NG. A phase III clinical evaluation of herpes simplex virus type 1 thymidine kinase and ganciclovir gene therapy as an adjuvant to surgical resection and radiation in adults with previously untreated glioblastoma multiforme. *Hum Gene Ther* 11: 2389-2401, 2000
- 5) Namba H, Tagawa M, Iwadate Y, Kimura M, Sueyoshi K, Sakiyama S: Bystander effect-mediated therapy of experimental brain tumor by genetically engineered tumor cells. *Hum Gene Ther*; 9: 5-11, 1998
- 6) Namba H, Tagawa M, Miyagawa T, Iwadate Y, Sakiyama S: Treatment of rat experimental brain tumors by herpes simplex virus thymidine kinase gene-transduced allogeneic tumor cells and ganciclovir. *Cancer Gene Ther* 7: 947-953, 2000
- 7) Namba H, Iwadate Y, Kawamura K, Sakiyama S, Tagawa M: Efficacy of the bystander effect in the herpes simplex virus thymidine kinase-mediated gene therapy is influenced by the expression of connexin43 in the target cells. *Cancer Gene Ther* 8: 414-20, 2001
- 8) Aboody KS, Brown A, Rainov NG, Bower KA, Liu S, Yang W, Small JE, Herrlinger U, Ourednik V, Black PM, Breakefield XO, Snyder EY: Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: evidence from intracranial gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 12846-12851, 2000
- 9) Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H: Potent bystander effect in suicide gene therapy using neural stem cells transduced with herpes simplex virus thymidine kinase gene. *Oncology* 69: 503-508, 2005
- 10) Li S, Tokuyama T, Yamamoto J, Koide M, Yokota N, Namba H: Bystander effect-mediated gene therapy of gliomas using genetically engineered neural stem cells. *Cancer Gene Ther*; 12: 600-607, 2005
- 11) 難波宏樹: 神経幹細胞を用いた脳腫瘍治療の最新治験 *脳神経外科速報* 16: 31-39, 2006
- 12) Li S, Gao Y, Tokuyama T, Yamamoto J, Yokota N, Yamamoto S, Terakawa S, Kitagawa M, Namba H: Genetically engineered neural stem cells migrate and suppress glioma cell growth at distant intracranial sites. *Cancer Lett*; 251: 220-227, 2007
- 13) Lee J, Elkahoul AG, Messina SA, Ferrari N, Xi D, Smith CL, Cooper R Jr, Albert PS, Fine HA: Cellular and genetic characterization of human adult bone marrow-derived neural stem-like cells: a potential antiglioma cellular vector. *Cancer Res*; 63: 8877-8889, 2003
- 14) Amano S, Li S, Gu C, Gao Y, Koizumi S, Yamamoto S, Terakawa S, Namba H: Use of genetically engineered bone marrow-derived mesenchymal stem cells for glioma gene therapy, 2009, in press
- 15) Nakamizo A, Marini F, Amano T, Khan A, Studeny M, Gumin J, Chen J, Hentschel S, Vecil G, Dembinski J, Andreeff M, Lang FF: Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res*; 65: 3307-3318, 2005
- 16) Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131: 861-872, 2007

テモゾロマイドの著効した悪性神経膠腫症例について

Malignant gliomas showing markedly effective for temozolomide

横浜市立大学医学部 脳神経外科

菅野 洋、田邊 豊、横山 高玲、濱田 幸一、
村田 英俊、立石 健祐、森信 哲、川原 信隆

【はじめに】

悪性神経膠腫は、現在でもなお完全な治癒の望むことができない疾患で、平均生存期間は膠芽腫で約1年である。これに対する治療としては、手術による摘出と後療法として放射線療法、化学療法がある。悪性神経膠腫に対する化学療法剤として、これまでアルキル化剤であるニトロソウレア製剤 (ACNU, CCNU, MCNU, BCNU) を中心に使用されてきたが、その薬剤の使用により有意な生存期間の延長は科学的に証明されていなかった。これに対して、膠芽腫においてDNAのメチル化作動薬であるテモゾロマイド (temozolomide) が無作為対照試験を行って放射線治療単独の治療に対して、放射線治療との組み合わせで2.5ヶ月の平均生存期間の延長を示し¹⁾、初めて悪性神経膠腫に対する化学療法剤として有効性が科学的に証明され、2007年9月から本邦でも本薬剤は臨床で使用可能となった。現在では、本薬剤は悪性神経膠腫に対する標準治療薬剤として広く使用されるようになってきている。しかし、テモゾロマイドは生存期間の少しの延長をもたらせるものの、決して治癒させる薬剤ではない。ただ、テモゾロマイド投与例中には著効を示し、部分寛解から完全寛解にまで至る例を経験し、放射線併用で9.8%は5年間生存すると報告されている²⁾。これらの著効例あるいは長期生存例は、悪性神経膠腫のテモゾロマイドによる治癒の可能性を示唆し、治癒への糸口を提示している症

例と思われる。今回、悪性神経膠腫でテモゾロマイド投与にて著効を示した症例を経験したので報告し、テモゾロマイドの治療にて著効の認められる機序、テモゾロマイド治療の問題点について考察した。

【症例】

[症例①：59歳 男性]

病歴：一ヶ月前より始まった頭痛、複視を訴え、近医を受診。MRI施行され、松果体部に顕著な造影効果を示す腫瘍性病変と水頭症を認めた。当科を紹介され、神経内視鏡で腫瘍生検術と第三脳室開窓術を施行した。水頭症はこの手術により改善し、頭痛、複視も消失したが、上方注視障害が残存した。生検を行った腫瘍組織は、異型性が強く、壊死像、血管内皮増生を認め、膠芽腫 (grade IV) と診断された。MIB-1 indexは21%であった。術後、拡大局所で計60Gyの放射線治療を行い、カルボプラチンとエトポシドの2剤による化学療法を6コース、更にACNUを用いた化学療法を8コース行った。腫瘍はこれらの治療により、約1/3に縮小し、その後テモダールを初回150mg/m²×5日間、以降4週毎に200mg/m²×5日間を用いた治療を行い、4コース終了後にはほぼ消失、その後、4週毎に200mg/m²×5日間を12コース行ったのち、150mg/m²×5日間として、6コースの治療を行った。発症後6年、テモゾロマイド投与後3年で、腫瘍の再発は認めていない (Fig.1,2)。

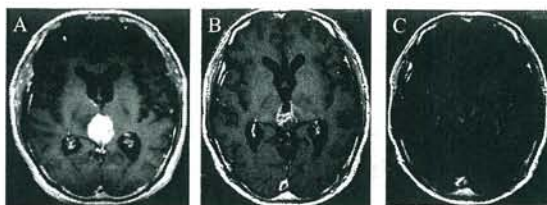


Fig.1 Gd-enhanced T1 weighted MRIs in Case 1. A, before treatment of radiation and chemotherapy with carboplatin and etoposide. A marked enhanced mass lesion is shown in the pineal region. B, before treatment with temozolomide, a reduced enhanced mass lesion is shown. C, after treatment with 4 courses of temozolomide, an enhanced mass lesion is not shown completely.

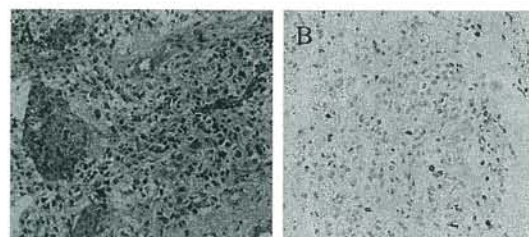


Fig.2 Pathohistological study for the tumor tissue of Case 1, glioblastoma. A, hematoxylin eosin stain. B, Immunohistochemistry using anti-MIB1 antibody. MIB-1 index is 21%.

[症例②：46歳 男性]

病歴：1ヶ月位前より始まった頭痛を訴えて、近医受診。CT施行され、脳腫瘍と診断され、当科紹介され受診した。腫瘍は、嚢胞性で左側脳室～視床に認められた。Left high-parietal approachにて腫瘍の部分摘出術を施行。腫瘍は、細胞密度が高く、中等度の異型性を示し、退形成性星細胞腫 (grade III)と診断された。MIB-1 index 27%と高く、免疫染色ではMGMTの発現は認められなかった。術後、計56Gyの拡大局所照射を行い、化学療法はテモゾロマイドを初回75mg/m²×42日間、以後4週間毎に200mg/m²×5日間の投与を24コース行った。腫瘍は、テモゾロマイド200mg/m²×5日間投与6コース投与後にほぼ造影される病変が消失した (Fig.3,4)。

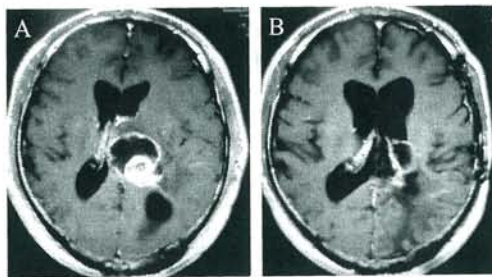


Fig.3 Gd-T1 weighted MRIs in Case 2, anaplastic astrocytoma. A, before treatment with temozolomide, an enhanced mass lesion with a cyst is shown in the left thalamus. B, after treatment with 2 courses of temozolomide, an enhanced mass lesion is not shown.

[症例③：73歳 男性]

病歴：約1ヶ月前よりの言動異常、記憶障害を呈し、近医受診し、脳腫瘍と診断され、当科を紹介され、受診。MRIでは、左側頭葉から前頭葉に及ぶ一部嚢胞性の腫瘍を認め、部分摘出術を施行。腫瘍組織は、高度の異型性、壊死像、血管内皮細胞増生を認め、膠芽腫 (grade IV)と診断。免疫染色ではMGMTの発現は認められなかった。術後は、放射線治療を行わず、テモゾロマイド投与を初回150mg/m²×5日間、2回目以降200mg/m²を行ったところ、著明な腫瘍の縮小をみた。3回目のテモゾロマイド投与後、顕著な活動性低下と倦怠感、食欲不振を呈し、テモゾロマイドの量を減らして経過をみた (Fig.5,6)。

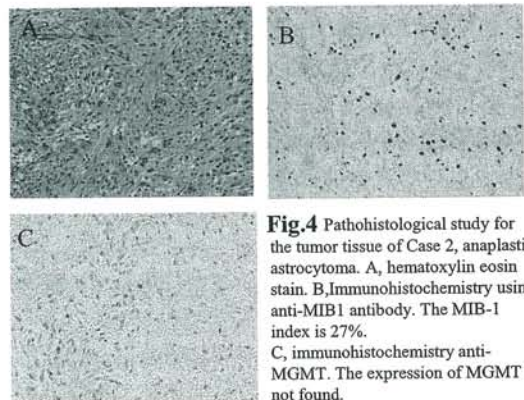


Fig.4 Pathohistological study for the tumor tissue of Case 2, anaplastic astrocytoma. A, hematoxylin eosin stain. B, immunohistochemistry using anti-MIB1 antibody. The MIB-1 index is 27%. C, immunohistochemistry anti-MGMT. The expression of MGMT is not found.

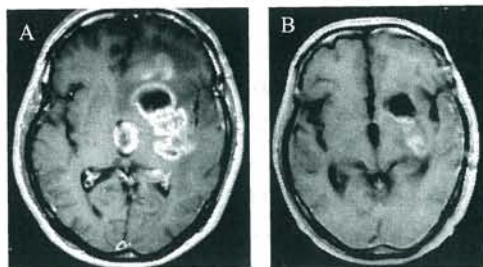


Fig.5 Gd-T1 weighted MRIs in Case 3, glioblastoma. A, before treatment with temozolomide, a large enhanced mass lesion is shown in left basal ganglia to frontal lobe and the third ventricle. B, after treatment with 2 courses of temozolomide, a marked reduced enhanced mass lesion is shown.

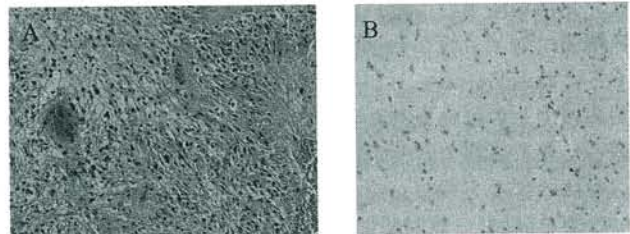


Fig.6 Pathohistological study for the tumor tissue of Case 3, glioblastoma. A, hematoxylin eosin stain. B, immunohistochemistry anti-MGMT. The expression of MGMT is not found.

[考察]

悪性神経膠腫に対する新規治療薬であるテモゾロマイドは、化学式C₆H₆N₆O₂で分子量は194で小さくて脳血管関門通過性が高く、脂溶性が高い経口アルキル化剤であり、DNAのメチル化作用を示し、MGMTのプロモーター領域のメチル化が治療効果に影響する³⁾。膠芽腫の平均生存期間中央値は、放射線療法単

独の12ヶ月に対し、放射線療法とテモゾロマイドとの併用で14.5ヶ月と2.5ヶ月の延長を示し、2年生存率は放射線療法併用群で26.5%と報告され¹⁾、初めて有効性の証明された悪性神経膠腫の化学療法剤であり、この薬剤の使用例で、著効する例に遭遇することも少なくない。

2006年9月から2008年6月まで当科のテモゾロマイド使用例は20例であったが、そのうち3例(15%)が著効を示し、うち2例では造影される病変の消失をみている。わずか3例のみではあるが、これらの著効例の年齢は46~73歳で、手術はいずれも生検か部分摘出であり、テモダール使用前のKPSは60-90であった。悪性神経膠腫の予後との関連が認められる因子として、年齢、腫瘍摘出度、KPSが上げられるが⁴⁾、少なくともここでの報告例でみる限り、テモダールが奏効するか否かとこれらの因子は関係ない可能性が高いのではないかと考えられる。これまで言われているMGMTプロモーターのメチル化との関係からは、ここで検討した2例はいずれもMGMTの発現を認めておらず、メチル化されているものと考えられた。症例①においては、テモゾロマイド投与以前に使用した化学療法でも反応を認めており、テモゾロマイドのみならず、化学療法の種類如何に関わらず、奏効する腫瘍であった可能性があると考えられる。また、病理像では、乏突起膠腫の成分を含んでいると化学療法に反応し、テモゾロマイドでも反応する傾向があるとされているが、ここで報告した3例については乏突起膠腫の成分はほとんどみられず、星細胞腫系の腫瘍であった。したがって、星細胞腫系の腫瘍でもテモゾロマイドが奏効する例が存在することは明らかである。しかし、著明に奏効する例は、これまでいわれているように単にMGMTプロモーターのメチル化のみならず、他の因子も関与する可能性が高いのではないかと考えられるが、その因子に関しては明らかではない。症例③では、短期間でテモゾロマイドが著効し、腫瘍容積が激減したが、同時に顕著な活動性低下と倦怠感が出現した。これはテモゾロマイドの副作用と考えられるが、こうした副作用と奏効するか否かとの関連に関しても不明である。顕著な奏効を示した例では、腫瘍崩壊症候群の様な現象がみられる可能性も否定できず、そうした現象との症状との検討は今後必要であろうと考えられる。

テモゾロマイドが著効するのは、悪性神経膠腫の患者にとっては望ましいことだが、著効した例でもテモゾロマイドを中止したのちに、再発あるいは再増大をみることがあるので注意が必要である。しかし、腫瘍が消失後もテモゾロマイドを永遠に使用しつづけるか否かについてはよく考慮する必要がある。現実的な対応としては、テモダールの投与量を漸減するか、投与間隔を長くするという方法が考えられる。これまでほとんどみられなかった悪性神経膠腫の長期生存症例がテモダールの出現以降、珍しくなくなってきた現状では、腫瘍の消失した例でテモダールをどう使用してゆくのか、どの時点で中止するのか今後検討が必要と考えられる。

【文献】

- 1) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 352:987-996, 2005.
- 2) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Lancet Oncol.* 10: 459-66, 2009.
- 3) Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, Dugan M, Bigner SH, Henry AJ, Ashley DM, Krischer J, Lovell S, Rasheed K, Marchev F, Seman AJ, Cokgor I, Rich J, Stewart E, Colvin OM, Provenzale JM, Bigner DD, Haglund MM, Friedman AH, Modrich PL. *J Clin Oncol.* 16: 3851-3857, 1998.
- 4) Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, Ramirez C, Maura CA, Blond S, Dam-Hieu P. Prognosis factors of survival time in patients with glioblastoma multiforme: a multivariate analysis of 340 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 149: 245-252, 2007.

悪性神経膠腫に対する TMZとIFN-βの相乗効果に関する基礎研究

Synergistic effect of IFN-β and TMZ on malignant glioma cell lines

日本大学医学部 脳神経外科学系神経外科学分野

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

【はじめに】

悪性神経膠腫に対する化学療法の歴史を振り返ると、1993年Fineらにより、16のrandomized controlled trial (RCT)におけるmeta-analysisが報告され、(放射線治療群と比較して)化学療法併用群で生存率が有意に優れていることがはじめて示された¹⁾。その後、2002年British Medical Research Councilより、12のRCT(計3004例)についてのmeta-analysisからnitrosourea系薬剤の併用使用が、わずかではあるが悪性神経膠腫の生存期間を延長させることが再確認された²⁾。そして2005年に、Stuppらが初発の膠芽腫(glioblastoma)において、放射線治療単独群とtemozolomide(TMZ)併用群の比較でTMZの有用性を示した³⁾。この報告(phase III study)は、TMZを非常に注目させるものであり、悪性神経膠腫における化学療法の中心がnitrosourea系薬剤からTMZに移行させるものであった。しかしながら、生存期間の中央値(median OS)が、12.1ヶ月から14.6ヶ月へ延長した2.5ヶ月の上乗せ効果に過ぎず、TMZのみで膠芽腫の治療が十分であるという状況には至っていない。そしてその効果を高めることを目的に、様々な他剤との併用療法や、維持療法にTMZの3-weeks-on/1-week-off(RTOG 0525/EORTC 26052 phase III RCT)などが試みられている。

一方、nitrosourea系薬剤やTMZが属するアルキル化薬の耐性機序を考える上で、*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase(MGMT)が重要な因子と考えられてきたが、上述したTMZの有用性を示したphase III studyの付随研究で、HegiらはMGMTプロモーター領域のメチル化がある場合にTMZの有意な効果があると報告している⁴⁾。MGMT高発現の腫瘍では(nitrosourea系薬剤や)TMZへの感受性が低いことが予想され、MGMT活性を抑制(枯渇)することで感受性化をはかる耐性克服法も期待されている。*O*⁶-benzylguanineやprocarbazine(PCZ)などを中心に検討されているが、有意な臨床効果を得たとのevidence levelの高い報告はない。

我々がかねてより、interferon-beta(IFN-β)に対して

注目しており、星細胞腫においては手術摘出度とIFN-β療法(軽微な副作用にて高い奏功率)が有意な予後因子であること⁵⁾、悪性神経膠腫においてはIAR(IFN-β+ACNU+放射線療法)が有効であることなどを報告してきた⁶⁾。そんななか、Natsumeらにより*in vitro*におけるIFN-βによるTMZの増強効果が報告されている⁷⁾。また、RTOG 9710の報告ではIFN-βとTMZとの併用療法の有効性が示唆されている⁸⁾。そこで、我々なりに6種類のヒト悪性神経膠腫細胞株を用いてTMZとIFN-βの抗腫瘍効果を検討した。

【方法と結果】

6種類のヒト悪性神経膠腫細胞(A-172,AM-38,T98G,U-87MG,U-138MG,U-251MG)を用いて以下の実験を行った。

1) IFN-βとTMZの細胞増殖抑制効果

Fig.1に示すごとく、6種類のヒト悪性神経膠腫細胞に対するIFN-βの抗腫瘍効果はdose-dependentに認められた。一方、TMZの抗腫瘍効果において、A-172、AM-38、U-87MGとU-251MGではIC₅₀(50%-inhibition concentration)が100μM以下であるのに対して、T98GとU-138MGではIC₅₀が100μM以上であった。T98GとU-138MGがTMZに対して抵抗性(耐性)であると考えられた。

2) TMZとMGMTとの関係

TMZの耐性機序を考える上で、MGMTが重要な因子と考えられており、以下について6種類のヒト悪性神経膠腫細胞に対して観察を行った。

① Methylation-specific PCR(MSP) of MGMT promoter

Estellerらの方法による⁹⁾。

Fig.2に示すように、A-172、AM-38とU-87MGはMGMTプロモーター領域のメチル化が有り、U-138MGはメチル化が無く、T98GとU-251MGは部分的メチル化と判定した。

② Western blot analysis of MGMT expression

at the protein level

Yachiらの方法による¹⁰⁾。

Fig.3に示すように、A-172、AM-38、U-87MGとU-251MGではMGMT(蛋白レベル)の発現を認めなかったが、T98GとU-138MGではMGMTの発現を認めた。

③Direct promoter sequencing that profiled the methylation status of 27CpG site within the *MGMT* promoter
Mikeskaらの方法により¹¹⁾、また判定はGrasbon-Frodらの方法を参考とした¹²⁾。
*MGMT*プロモーター領域のうち、A-172は78%、AM-38は82%、T98Gは100%、U-87MGは100%、U-138MGは0%、U-251MGは67%においてメチル化し

ていた。また、50%以上をメチル化(陽性)と判定すると¹²⁾、MSPの結果と一致するものと考えられた(Fig.4)。

④Quantitation of *MGMT* mRNA by real-time quantitative RT-PCR
Tanakaらの方法による^{13,14)}。
MGMT mRNAは、T98GとU-138MGにおいて、それぞれ 5.9×10^3 、 6.3×10^3 copy/ μg RNAと測定できたが、A-172、AM-38、U-87MGとU-251MGでは測定できていない。これらはWestern blot analysisの結果と一致するものと考えられた(Fig.4)。

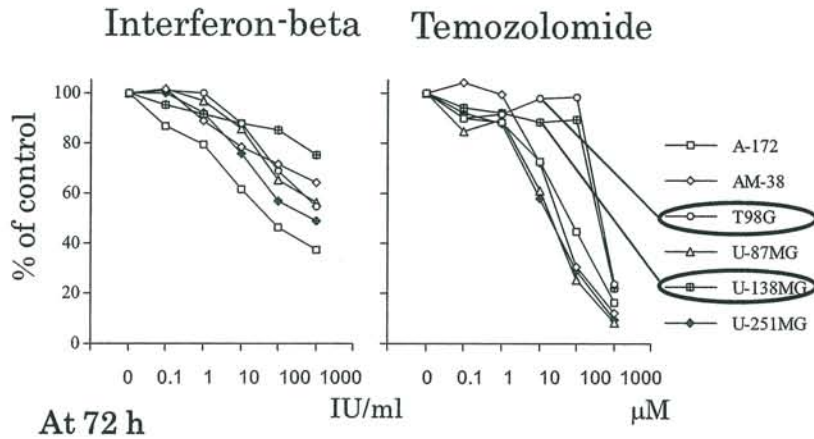


Fig.1 Cell growth inhibitory effect of interferon-beta (IFN- β) and temozolomide (TMZ).

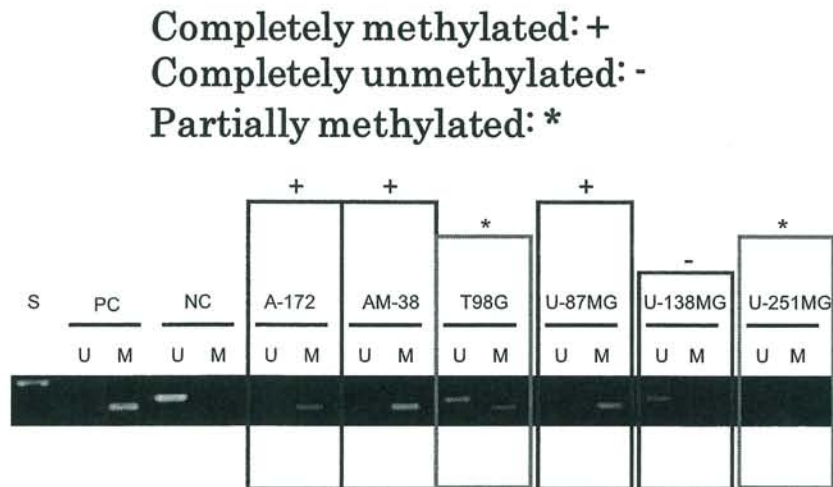


Fig.2 Promoter hypermethylation of the *MGMT* gene determined by the methylation-specific polymerase chain reaction (MSP).

Completely methylated *MGMT*: +
 Completely unmethylated *MGMT*: -
 Partially methylated *MGMT*: *

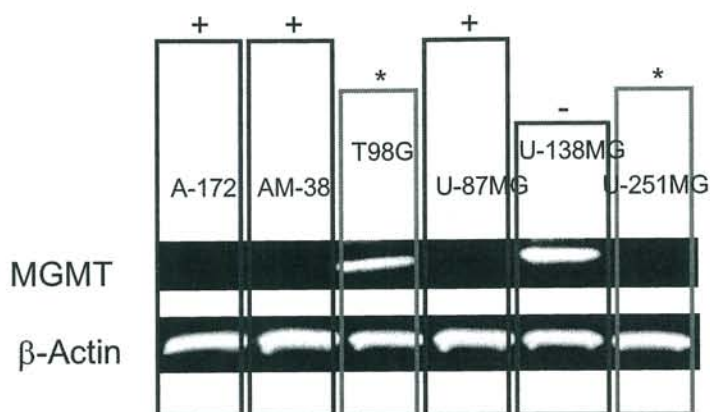


Fig.3
 MGMT protein expression determined by Western blot analysis.

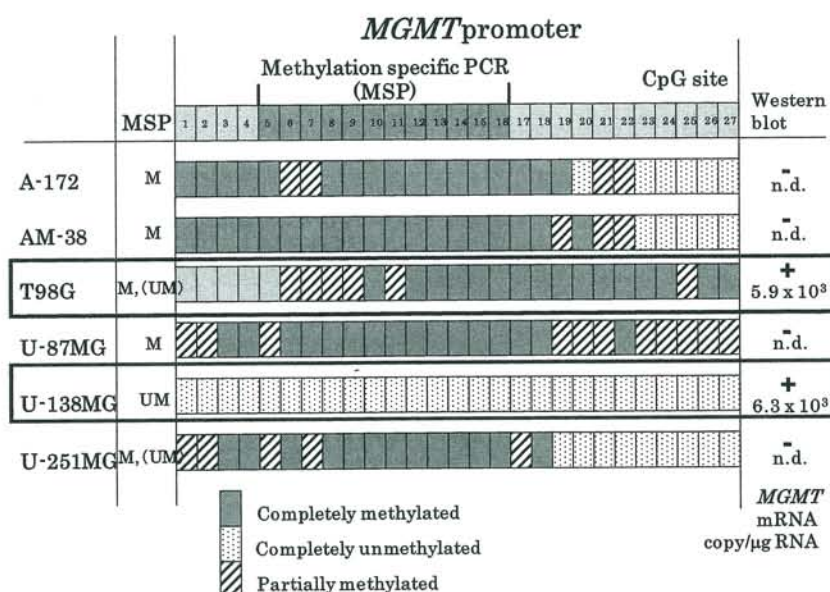


Fig.4
 Direct promoter sequencing that profiled the methylation status of 27 CpG site within the *MGMT* promoter.

3) TMZとIFN- β の相乗効果

次にTMZとIFN- β の相乗効果を観察するために、培養液にIFN- β (0~1000IU/ml)のみを投与したものと、IFN- β (0~1000IU/ml)にTMZ10 μ Mを加えたものの細胞増殖抑制効果を観察した(72時間後)。

Ostermanらは¹⁵⁾、悪性神経膠腫患者における通常のTMZ投与において、TMZの血中濃度が0.1~13.99 μ g/mlであり髄液中濃度が0.16~1.93 μ g/mlであったと報告している。1.93 μ g/mlはほぼTMZ10 μ Mに一致するために、IFN- β との併用療法における観察にこの濃度

(10 μ M)を選んだ。

Fig.5に示すごとく、A-172、T98GとU-138MGの3種類の細胞に相乗効果が認められた。このうち、T98GとU-138MGはMGMT(mRNAと蛋白レベル)が発現しており、TMZに対して抵抗性(耐性)であった細胞である。

4) T98GにおけるTMZとIFN- β の相乗効果

最後に、TMZに対して抵抗性(耐性)であり、MGMT(mRNAと蛋白レベル)を発現しているT98Gにおいて以下の実験を行った。

① IFN- β 、TMZ、IFN- β とTMZの細胞増殖抑制効果

TMZの投与濃度は上記のごとく10 μ Mとした。一方、IFN- β は1x10⁶または3x10⁶IUの点滴終了直後(1時

間)の血中濃度が、40~96IU/mlであったとの報告がある。そこで、IFN- β の投与濃度は10IU/mlとした¹⁶⁾。

Fig.6にcontrol、IFN- β 、TMZ、IFN- β とTMZを投与した時のT98Gにおける細胞増殖抑制効果を示す。有意にIFN- β とTMZの併用投与における相乗した細胞増殖抑制効果が認められた。

② Quantitation of MGMT mRNA

by real-time quantitative RT-PCR

Fig.7にcontrol、IFN- β 、TMZ、IFN- β とTMZを投与した時の6時間後のT98GにおけるMGMT mRNAを示しているが、有意にIFN- β とTMZの併用投与における相乗したMGMT mRNAの抑制効果が認められた。

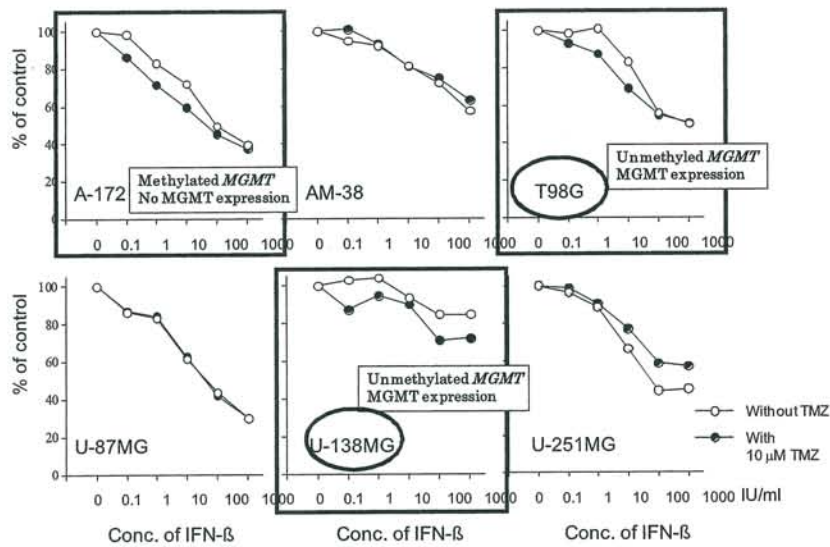


Fig.5

Antitumor effects of a combination of interferon-beta with 10 μ M temozolomide.

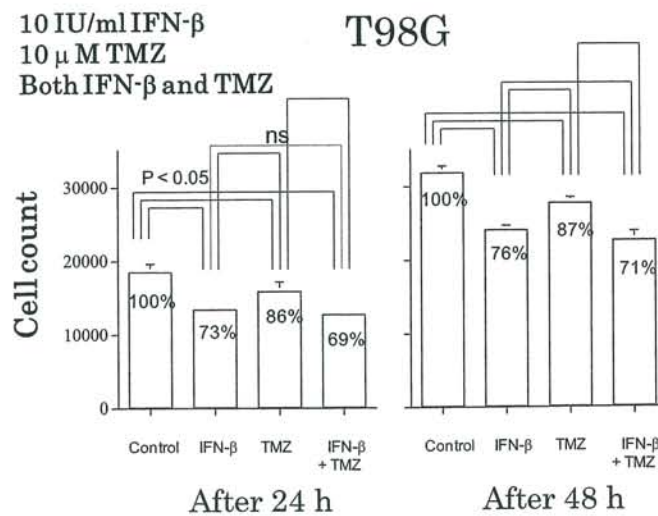


Fig.6

Antitumor effect of a combination of 10IU/ml interferon-beta or/and 10 μ M temozolomide in T98G.

The ANOVA was followed by Tukey-Kramer test for significant difference assessment among multiple comparisons.

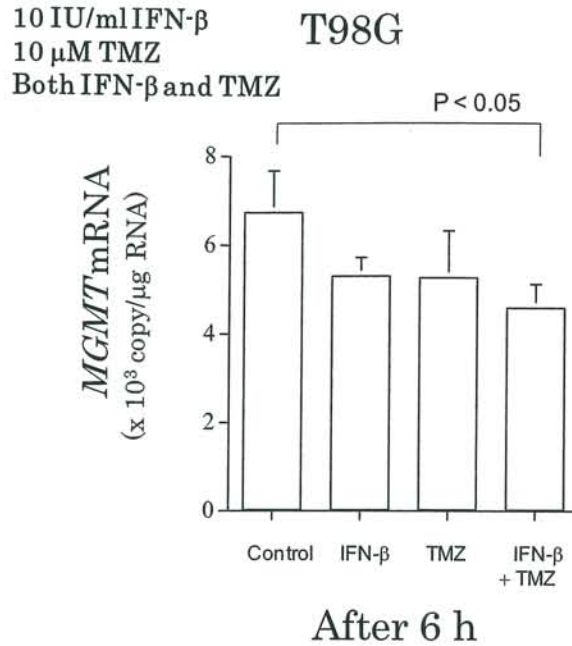


Fig.7

The quantitative *MGMT* mRNA level after exposure to the combination of 10IU/ml interferon-beta or/and 10 μ M temozolomide in T98G.

【考察】

2005年のStuppらの報告以来、TMZが非常に注目される事と成るとともに、悪性神経膠腫における化学療法を中心がnitrosourea系薬剤からTMZに移行した。TMZは経口吸収性にすぐれた第2世代のアルキル化剤であり、dacarbazine (DTIC)と似た構造をもつ。Monomethyl trianoimidazole (MTIC)に変化し、DNA塩基のグアニンのO⁶およびN⁷位にメチル基を付加してアルキル化を起こす(抗腫瘍効果は主にO⁶位のメチル化に帰せられる)。TMZは生理的pHにおいて容易にMTICに加水分解し、分子量も194と小さいために脳血液関門の通過性もよく、内服4時間後に髄液中の薬物濃度は血中の約40%に達するとされている。悪心・嘔吐などの一過性の消化器症状をしばしば認めるが、骨髄抑制など治療に支障をきたす重篤な副作用の頻度は低いとされている¹⁷⁻¹⁹⁾。

MGMTは単独でO⁶位のグアニン残基を自身のシステイン残基に付加することによって、DNAを正常に復すと同時に自身は不活化される自殺酵素である^{20,21)}。このような作用からMGMT活性が高ければ、nitrosourea系薬剤やTMZが属するアルキル化薬の耐性が生じると考えられる。そして、耐性機序の重要な因子であるとの報告も多数ある^{9,13,21-33)}。今回の検討結果からも、MGMT (mRNAと蛋白レベル)を発現しているT98GとU-138MGが、TMZの抗腫瘍効果において抵抗性(耐性)であり、TMZの感受性にはMGMTが強く関与していることが再確認された。

一方、MGMT蛋白発現の喪失は、*MGMT*遺伝子の欠失や突然変異、再構成あるいはmRNAの不安定性によって起こるものではなく、プロモーター領域のメチル化(不活化)によるとされている³⁴⁾。そして、MSP法が頻用されてきたが、MikeskaらはMSP法はcost-efficientであるが、false-negativeを起こす可能性に言及しており¹¹⁾、Mollemanらもメチル化の頻度を実際よりも低く見積もる傾向にあるとし、MSP法の正確性に疑問を呈している³⁵⁾。今回の検討では、MSP法によるMGMTのメチル化解析とsequence法によるMGMTのメチル化解析は一致し、MGMT遺伝子プロモーター領域のメチル化という重要なbiomarkerをルーチンに臨床応用する手段として、MSP法は簡便で信頼できる方法であると考えられた。

MGMTによるnitrosourea系薬剤やTMZへの耐性を克服する手段として、MGMTを抑制・枯渇化させることで感受性を高めることが試行されている。その一つとして、MGMTの基質となるO⁶-benzylguanineを前投与してbenzyl基をMGMTのシステイン残基に付加させ、MGMTを枯渇させた後にnitrosourea系薬剤を投与する方法が検討されている³⁶⁾。しかしながら、phase II studyの結果は耐性の克服にはほど遠い結果であった(奏効率0%)³⁷⁾。他方、同じ意図でPCZを用いて、膠芽腫に対して優れた成績を挙げているものもある(奏効率29.3%。無増悪生存期間中央値4.8ヵ月)³⁸⁾。現在、渋井らを中心として国内で進行中のJapan Clinical Oncology Group study (JCOG 0305)も同じ意図

によるものである³⁹⁾。ごく最近、NatsumeらはIFN-β前投与によるTMZの増強効果を報告した⁷⁾。このglioma培養細胞を用いた実験では、IFN-βはMGMT発現を抑制し、TMZの抗腫瘍効果を増強し得ることが示されている。RTOG 9710でもその可能性を示唆している⁸⁾。今回の検討では、TMZに対して抵抗性(耐性)である(T98GとU-138MG)細胞株において、IFN-βとの同時併用は相乗的な(細胞増殖)抑制効果が認められた。また、(T98Gにおいて)臨床における薬剤濃度において(10μM TMZ, 10IU/ml IFN-β)、単剤では認められなかった有意なMGMT mRNAの発現減少が認められた(real-time PCRを用いたmRNAの定量)。IFN-βは、本邦では神経膠腫全般にわたっての適応が認可される保険薬であり、TMZとIFN-βとの併用療法は臨床に即応した治療戦略といえよう。本邦ではIFN-β and TMZ for Glioma in combination with Radiotherapy (INTEGRA study)として臨床試験が進行しつつあり、その結果が期待される⁴⁰⁾。しかしながら、T98Gに認められた結果がすべての抵抗性(耐性)症例に通用するのか、また、投与方法(回数や時期)等、検討すべき今後の課題は非常に多い。

【結語】

膠芽腫はきわめて難治性であり治療成績の改善は大きな課題である。現在、TMZが認可され、大きな役割をもつ薬剤になると注目されている。しかし、TMZは延命効果を示すものの、満足すべき治療効果を約束するものではない。特にメチル化修復酵素であるMGMTの関与が示唆される薬剤抵抗性や、その克服を考えたTMZ+αが大きな課題でもある。本研究からTMZ抵抗性細胞株において、TMZとIFN-βとの同時併用は相乗効果が認められ、臨床での併用療法に期待がもたれる。

【謝辞】

本研究は科研費(19591706, 19591707)の助成を受けたものである。

【文献】

- 1) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597, 1993.
- 2) 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.
- 3) 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 Eng J Med* 352: 987-996, 2005.
- 4) 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.
- 5) 渡邊学郎、小峰千明、横山貴一、吉野篤緒、片山容一: Diffuse astrocytomaの治療成績とその予後因子. *No Shinkei Geka* 31: 767-773, 2003.
- 6) Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Fukaya C, Yamamoto T: Human interferon beta, nimustine hydrochloride, and radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant astrocytomas. *J Neuro-Oncol* 72: 57-62, 2005.
- 7) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, hatano H, Mizuno M, Yoshida J: IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res* 65: 7573-7579, 2005.
- 8) Colman H, Berkey BA, Maor MH, Groves MD, Schults CJ, Vermeulen S, Nelson DF, Mehta MP, Yung WK: Phase II Radiation Therapy Oncology Group trial of conventional radiation therapy followed by treatment with recombinant interferon-beta for supratentorial glioblastoma: results of RTOG 9710. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66: 818-824, 2006.
- 9) 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.
- 10) Yachi K, Watanabe T, Ohta T, Fukushima T, Yoshino A, Ogino A, Katayama Y, Nagase H: Relevance of MSP assay for the detection of MGMT promoter hypermethylation in glioblastomas. *Oncol Rep* 33: 469-475, 2008.
- 11) Mikeska P, 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 Diag* 9: 368-381, 2007.
- 12) Grasbon-Frodl EM, Kreth FW, Ruitter 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.
- 13) Tanaka S, Kobayashi I, Oka H, Fujii K, Watanabe T, Nagashima T, Hori T: *O*⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase gene expression in gliomas by quantitative real-time RT-PCR and clinical response to nitrosoureas. *Int J Cancer* 103 : 67-72, 2003.
- 14) Tanaka S, Oka H, Fujii K, Watanabe K, Nagao K, Kakimoto A: Quantitation of *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase gene messenger RNA in gliomas by means of real-time RT-PCR and clinical response to nitrosoureas. *Cell Mol Neurobiol* 25 : 1067-1071, 2005.
- 15) Ostermann S, Csajka C, Buclin T, Leyvraz S, Lejeune F, Decosterd LA, Stupp R: Plasma and cerebrospinal fluid population pharmacokinetics of temozolomide in malignant glioma patients. *Clin Cancer Res* 10 : 3728-3736, 2004.
- 16) 樋口ゆり子、橋田 充 : インターフェロンの薬物動態、総合臨床 9 : 2499-2505, 2003.
- 17) 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, 2006.
- 18) 西川 亮 : 新しい化学療法ーテモゾロミドー. *脳神経* 58 : 1035-1041, 2006.
- 19) Tsang LL, Quarterman CP, Gescher A, Slack JA: Comparison of the cytotoxicity in vitro of temozolomide and dacarbazine, prodrug of 3-methyl- (triazene-1-yl) imidazole-4-carboxamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 27 : 342-346, 1991.
- 20) Gonzaga PE, Potter PM, Niu TQ, Yu D, Ludlum DB, Rafferty JA, Margison GP, Brent TP: Identification of the cross-link between human *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea-treated DNA. *Cancer Res* 52 : 6052-6058, 1992.
- 21) Pegg AE: Mammalian *O*⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase: regulation and importance in response to alkylating carcinogenic and therapeutic agents. *Cancer Res* 50 : 6119-6129, 1990.
- 22) Belanich M, Pastor M, Randall T, Guerra D, Kibitel J, Alas L, Li B, Citron M, Wasserman P, White A, Eyre H, Jaecle K, Schulman S, Rector D, Prados M, Coons S, Shapiro W, Yarosh D: Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltransferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine. *Cancer Res* 56 : 783-788, 1996.
- 23) Bobola MS, Blank A, Berger MS, Silber JR: Contribution of *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase to monofunctional alkylating agent resistance in human tumor-derived cell lines. *Mol Carcinog* 13 : 70-80, 1995.
- 24) Crinière E, Kaloshi G, Laigle-Donadey F, Lejeune J, Auger N, Benouaich-Amiel A, Everhard S, Mokhtari K, Polivka M, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Thillet J, Sanson M: *MGMT* prognostic impact on glioblastoma is dependent on therapeutic modalities. *J Neurooncol* 83 : 173-179, 2007.
- 25) Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, Otten P, Van Melle G, de Tribolet N, Stupp R: Clinical trial substantiates the predictive value of *O*-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res* 10 : 1871-1874, 2004.
- 26) Hermisson M, Klumpp A, Wick W, Wischhusen J, Nagel G, Roos W, Kaina B, Weller M: *O*⁶-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. *J Neurochem* 96 : 766-776, 2006.
- 27) Hirose Y, Berger MS, Pieper RO: Abrogation of the Chk1-mediated G₂ checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 61 : 5843-5849, 2001.
- 28) Jaecle KA, Eyre HJ, Townsend JJ, Schulman S, Knudson HM, Belanich M, Yarosh DB, Bearman SI, Giroux DJ, Schold SC: Correlation of tumor *O*⁶ methylguanine-DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bis-chloroethylnitrosourea: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 16 : 3310-3315, 1998.
- 29) Mineura K, Yanagisawa T, Watanabe K, Kowada M, Yasui N: Human brain tumor *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase mRNA and its significance as an indicator of selective chloroethylnitrosourea chemotherapy. *Int J Cancer* 69 : 420-425, 1996.
- 30) Nagane M, Asai A, Shibui S, Nomura K, Matsutani M, Kuchino Y: Expression of *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and chloroethylnitrosourea resistance of human brain tumors. *Jpn J Clin Oncol* 22 : 143-149, 1992.

- 31) Paz MF, Yaya-Tur R, Rojas-Marcos I, Reynes G, Pollan M, Aguirre-Cruz L, García-Lopez JL, Piquer J, Safont MJ, Balaña C, Sanchez-Cespedes M, García-Villanueva M, Arribas L, Esteller M: CpG island hypermethylation of the DNA repair enzyme methyltransferase predicts response to temozolomide in primary gliomas. *Clin Cancer Res* 10: 4933-4938, 2004.
- 32) Silber JR, Blank A, Bobola MS, Ghatan S, Kolstoe DD, Berger MS: *O*⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase-deficient phenotype in human gliomas: frequency and time to tumor progression after alkylating agent-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 5: 807-814, 1999.
- 33) Watanabe T, Katayama Y, Komine C, Yoshino A, Ogino A, Ohta T, Fukushima T: *O*⁶-Methylguanine-DNA methyltransferase methylation and TP53 mutation in malignant astrocytomas and their relationships with clinical course. *Int J Cancer* 113: 581-587, 2005.
- 34) Esteller M, Hamilton SR, Burger PC, Baylin SB, Herman JG: Inactivation of the DNA repair gene *O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase by promoter hypermethylation is a common event in primary human neoplasia. *Cancer Res* 59: 793-797, 1999.
- 35) Mollemann M, Wolter M, Felsberg J, Collins VP, Reifenberger G: Frequent promoter hypermethylation and low expression of the *MGMT* gene in oligodendroglial tumors. *Int J Cancer* 113: 379-385, 2005.
- 36) Friedman HS, Keir S, Pegg AE, Houghton PJ, Covin OM, Moschel RC, Bigner DD, Dolan ME: *O*⁶-benzylguanine-mediated enhancement of chemotherapy. *Mol Cancer Ther* 1: 943-948, 2002.
- 37) Quinn JA, Pluda J, Dolan ME, Delaney S, Kaplan R, Rich JN, Friedman AH, Reardon DA, Sampson JH, Covin OM, Haglund MM, Pegg AE, Moschel RC, McLendon RE, Provenzale JM, Gururangan S, Tourt-Uhlig S, Herndon JE 2nd, Bigner DD, Friedman HS: Phase II trial of carmustine plus *O*⁶-benzylguanine for patients with nitrosourea-resistant recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol* 20: 2277-2283, 2002.
- 38) Brandes AA, Turazzi S, Basso U, Pasetto LM, Guglielmi B, Volpin L, Iuzzolino P, Amista P, Pinna G, Scienza R, Ermani M: A multidrug combination designed for reversing resistance to BCNU in glioblastoma multiforme. *Neurology* 58: 1759-1764, 2002.
- 39) Shibui S; Japan Clinical Oncology Group - Brain Tumor Study Group: Randomized controlled trial on malignant brain tumors - activities of the Japan Clinical Oncology Group - Brain Tumor Study Group. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 220-221, 2004.
- 40) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, Takahashi H, Yoshimine T, Hashimoto N, Aoki T, Kurusu K, Natsume A, Ogawa M, Yoshida J: A multicenter phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas (INTEGRA Study). *Jpn J Clin Oncol* 38: 715-718, 2008.

再発悪性神経膠腫に対する bevacizumab/irinotecanの使用経験

Salvage chemotherapy with bevacizumab plus irinotecan for recurrent malignant gliomas

埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科

三島 一彦、脇谷 健司、安達 淳一、松谷 雅生、西川 亮

【はじめに】

最近の手術、放射線治療、化学療法の進歩にもかかわらず再発悪性神経膠腫の予後は依然不良であり、新たな治療法の開発が望まれている。悪性神経膠腫ではVEGF (vascular endothelial growth factor)をはじめとする血管新生因子の過剰発現により血管新生の著明な亢進が起こり、腫瘍の増殖に深く関与していることから、血管新生阻害剤を用いた新たな治療法が注目されている¹⁾。Bevacizumab (Avastin) はヒト化抗VEGFモノクローナル抗体でVEGFと結合することで受容体への結合を抑制し血管新生を阻害する。臨床的にはすでに大腸癌や非小細胞肺癌に対しての有効性が認められている。悪性神経膠腫に対しても抗腫瘍効果が期待されており、32例の再発悪性神経膠腫に対するbevacizumabとirinotecan治療による最初の第II相臨床試験の結果では、奏効率63%、再発神経膠腫の6ヵ月無増悪生存割合が30%、退形成性神経膠腫 (AG) の6ヵ月無増悪生存割合が56%と報告され、いずれもhistorical controlと比較してよい治療成績であった²⁾。最近発表された米国での再発神経膠腫に対する大規模な第II相臨床試験 (AVF3708g)³⁾の結果をうけ、2009年5月に米国FDAは再発神経膠腫に対してbevacizumabの適応を承認した。

我々は、temozolomideに対する治療に抵抗性を示した再発悪性神経膠腫に対して、当院の倫理委員会承認のもとbevacizumab/irinotecanによる治療を試みたので、その効果と安全性について報告する。

【方法】

2008年10月以降に、再発悪性神経膠腫に対するtemozolomideによる化学療法を行ったにもかかわらず腫瘍が増大進行した、KPS 50%以上、血液・生化学所見で好中球 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ 、血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、肝機能障害、腎機能障害を認めず、MRIで頭蓋内出血性病変を認めない症例に対して、bevacizumab (10mg/kg)、irinotecan (酵素誘導性抗癌薬剤 (EIAEDs) の服用者は340mg/m²、その他は125mg/m²) の静脈内投与を2

週毎に施行した。bevacizumabとirinotecanは個人輸入にて購入し、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した。効果判定は臨床症状、MRI (Macdonald criteria) で行った。有害事象はNCI-CTC AE v.3.0にもとづき判定した。

【結果】

前記基準を満たした再発悪性神経膠腫5例 (GBM; 2例, AG; 3例) に対してbevacizumabとirinotecanによる治療を施行した。年齢中央値48歳 (26歳-70歳)、KPS中央値は70 (60-90) であった (Table 1)。Bevacizumab/irinotecanによる治療は計48サイクル施行し、奏功割合は40% (CR; 1例, PR; 1例) であった。有害事象としては、Gr.1の鼻出血を3例に、Gr.2の蛋白尿を3例に、Gr.3の白血球減少を1例に認めたが、Gr.4以上のものは認めなかった。症例①ではbevacizumab/irinotecan療法により標的病巣の腫瘍縮小効果を認めたが、治療中に延髄から頸髄部への腫瘍浸潤をきたした。症例②は患者の希望により8サイクルで治療を中止した。また症例④はPRの治療効果を得たが、経済的理由のため4サイクルで治療を中止したところ1.5ヵ月後には再発腫瘍により増悪をきたした。症例③、⑤に対しては腫瘍抑制効果がみられており、現在も治療継続中である。

以下に代表症例を提示する。

【症例①】 64歳 女性

脳幹部悪性神経膠腫に対して、temozolomide併用局所照射を60Gy施行し、CRとなったが1年後に左片麻痺が出現し、MRIで右前頭葉に造影される腫瘍が認められたため開頭腫瘍摘出を施行した。病理組織診断は神経膠腫であり、temozolomide併用局所照射を追加したが病巣の拡大を認めたため、bevacizumab/irinotecanによる治療を開始した。2サイクルの治療で麻痺の改善、4サイクル終了時にはMRIでの造影病変の縮小と浮腫の減少を認めた (Fig.1-1)。しかし5サイクル終了後より頸部痛が出現し、頸椎MRIで上部頸

髄の腫大と淡い造影性病変を認め、同部にはFDG-PETでも集積が確認され(Fig.1-2)、腫瘍浸潤による増悪と診断した。

【症例④】 58歳 男性

痙攣で発症した左側頭葉の anaplastic astrocytoma に対して部分摘出後、照射 temozolomide による初期治療を施行し、temozolomide 維持療法を9サイクル施行した。その後右前頭葉に新病変が出現したため同部に局所照射を40Gy追加し、さらに temozolomide を4サイクル投与したが、左側頭葉の腫瘍が増大し、失語症、右不全片麻痺をきたしたため bevacizumab/irinotecan による治療を開始した。4サイクル後には腫瘍は縮小し浮腫も著明に軽減しPRと判定した。その後経済的理由により治療を中止したところ神経症状の悪化をきたし、1.5ヵ月後のMRIでは右前頭葉病変の増悪を

認めた (Fig.2)。

【症例⑤】 26歳 男性

5年前に痙攣発作で発症した右前頭葉腫瘍に対し開頭腫瘍摘出が施行され diffuse astrocytoma (WHO Gr.2) の診断にて局所照射が50Gy施行され他院にて経過観察されていた。2008年10月に痙攣発作をおこし、MRIで右前頭葉に再発腫瘍が認められたため、当院に紹介となった。開頭腫瘍摘出を施行し、神経膠芽腫の診断のため temozolomide (200mg/m²で5日間投与23日休業) による治療を開始した。3サイクルを終了した時点で摘出腔に沿って腫瘍の再発を認めたため bevacizumab/irinotecan による治療を開始した。1サイクル終了後のMRIで造影病変の著明な縮小を認め、6サイクル後にはCRとなり (Fig.3)、現在も治療継続中である。

Table 1

Patient characteristics, treatment response and complications of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant gliomas.

Case	Age /sex	KPS	Histogy	Cycles	Response	Adverse effect	PFS (mo.)	Survival (mo.)
1	64F	60	GBM	6	SD	Neutropenia; Gr. 2 Leukopenia; Gr. 3 Proteinuria; Gr. 2	2	2.8
2	70M	70	AO	8	SD	Nasal bleeding; Gr. 1 Proteinuria; Gr. 2	3.7	8+
3	46M	80	AO	23	SD	Nasal bleeding; Gr. 1 Fatigue; Gr. 1	10+	10+
4	58M	60	AA	4	PR	Nasal bleeding; Gr. 1	2	5.5+
5	26M	90	GBM	7	CR	Diarrhea; Gr. 1, Neutropenia; Gr. 2 Proteinuria; Gr. 2 Fatigue; Gr. 1, Seizure; Gr. 2	3+	3+

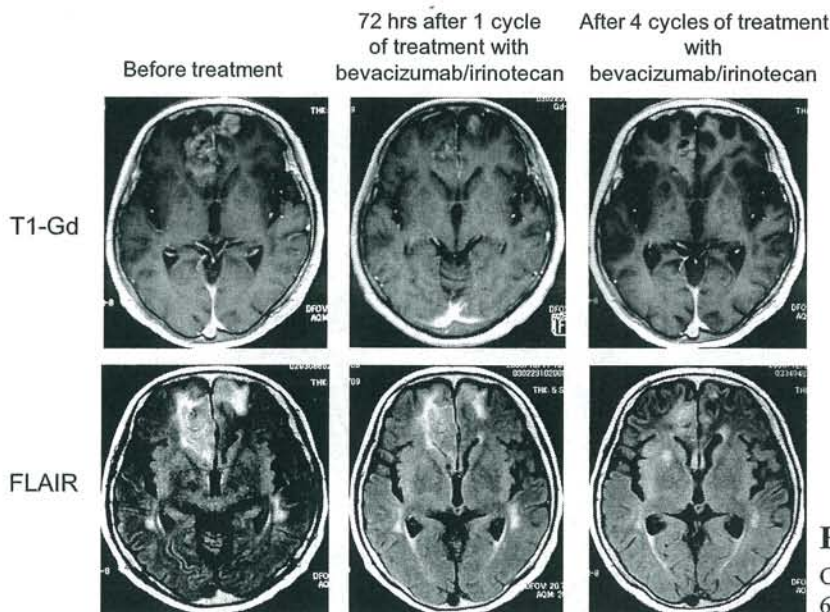


Fig.1-1
Case 1.
64 Y.O. Female

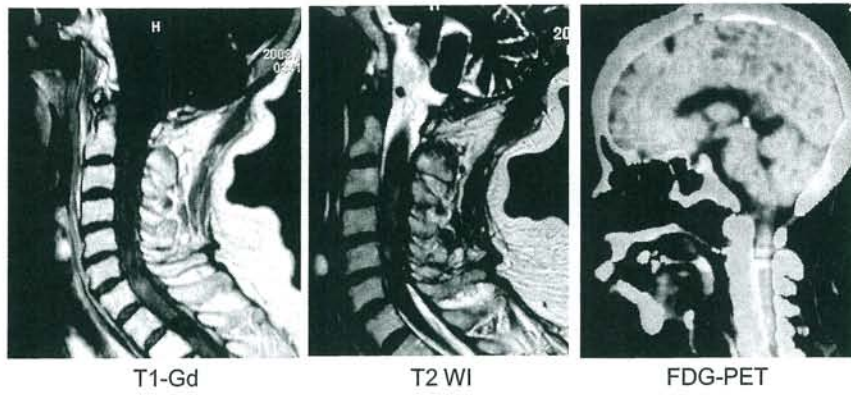


Fig.1-2
Case 1.
64 Y.O. Female

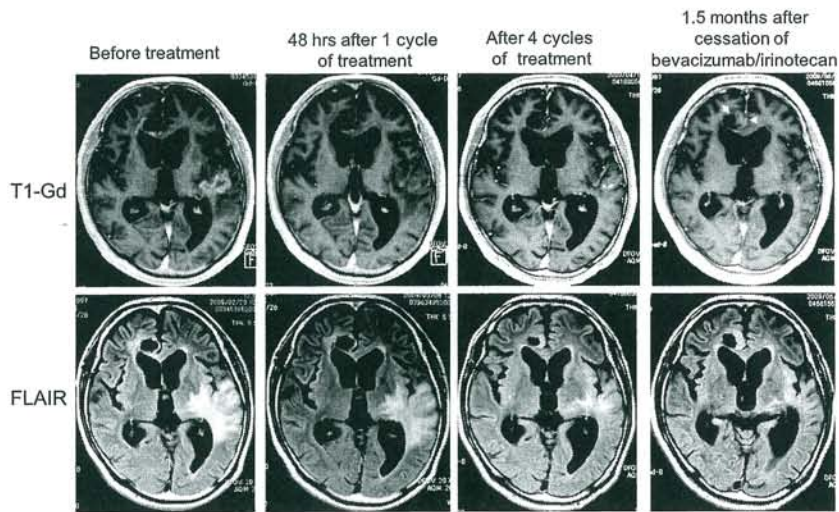


Fig.2
Case 4.
58 Y.O. Male

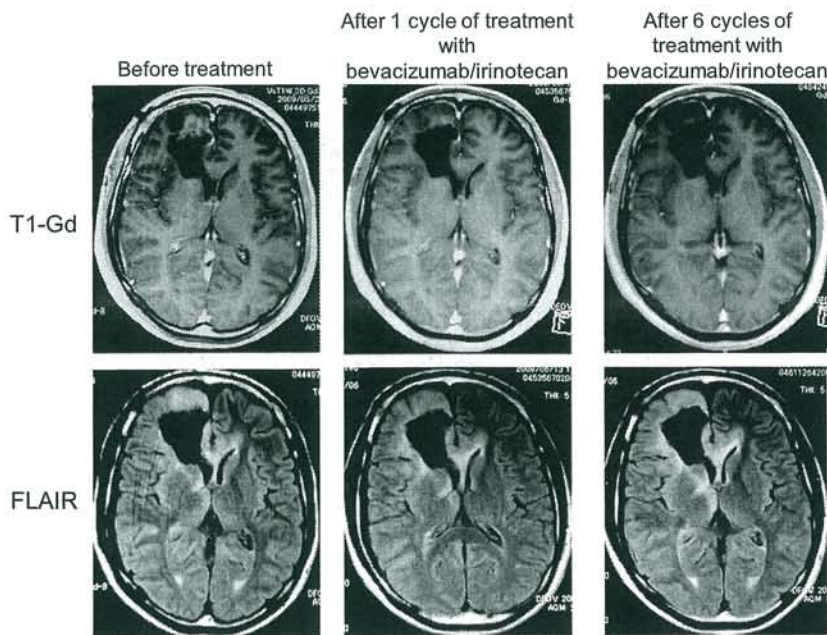


Fig.3
Case 5.
26 Y.O. Male

【考察】

temozolomideによる治療に抵抗性となった5例の悪性神経膠腫に対し bevacizumab と irinotecan を併用した治療を行い、40%の奏功割合 (CR; 1例、PR; 1例) を認めた。また Gr.4 以上の重篤な有害事象は生じなかった。

Bevacizumab が悪性神経膠腫に抗腫瘍効果を示す機序としては、1) bevacizumab 自身のもつ血管新生抑制作用、2) bevacizumab が浮腫を軽減し、組織間圧を下げて腫瘍血管を正常化することにより、抗癌剤が腫瘍に到達しやすくなる、3) glioma 幹細胞の維持に必要な血管ニッチの形成が抑制され、腫瘍幹細胞の増殖、さらに腫瘍の増殖抑制がみられる、4) 腫瘍細胞の VEGF 機能の抑制、などがあげられている。血管内皮細胞を標的とした抗血管新生療法は、腫瘍細胞による薬剤耐性の影響を受けないこと、抗血管新生療法自体が腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する可能性も示されている¹⁾。

Vredenburgh らは 35 例の再発膠芽腫に対し bevacizumab と irinotecan を併用した第 II 相臨床試験を行い、奏功割合 57%、6 か月の無増悪生存割合 46%、6 か月生存割合 77% と報告し⁴⁾、これまでの再発膠芽腫に対する temozolomide による salvage 治療の第 II 相試験の成績として報告⁵⁾されている、奏功割合 8%、6 か月の無増悪生存割合 21% を上まわる良い治療成績であることを示した。また Kreis らは bevacizumab 単独で 48 例の再発膠芽腫に対する治療を行い、奏功割合 35%、無増悪生存期間中央値 16 週、6 か月無増悪生存割合 29%、生存期間中央値 31 週、6 か月生存割合 57% と報告している⁶⁾。有害事象としては血栓塞栓事象 12.5%、高血圧 12.5%、血小板減少 6% であった。またこの治療後の再発に対して bevacizumab と irinotecan を併用した治療を行ったが、効果はみられなかったとしている。さらに 167 人の再発膠芽腫を対象とした bevacizumab 単独と bevacizumab/irinotecan の治療効果を比較する大規模な第 II 相臨床試験 (AVF3708) が行われ³⁾、bevacizumab 単独治療群の奏功割合は 28.2%、6 か月無増悪生存割合 42.6%、無増悪生存期間中央値 4.2 か月、全生存期間 9.3 か月に対して、bevacizumab/irinotecan 群の奏功割合は 37.8%、6 か月無増悪生存割合 50.3%、無増悪生存期間中央値 5.6 か月、全生存期間 8.8 か月でありいずれの群でも、6 か月無増悪生存割合が 15% である historical control²⁾ に比較しよい成績であり、また irinotecan 併用の有無は治療成績に差をもたらさないことが示された。有害事象としては高血圧 31.9%、動脈血栓塞栓事象 6.1%、静脈血栓塞栓事象 8%、消化管穿孔 1.6%、蛋白尿 3.7%、中枢神経系出血 4.9% であった。

これらの臨床試験により再発膠芽腫に対する有効性と安全性が示されたことから、初発神経膠芽腫に対しての bevacizumab の抗腫瘍効果が期待されている。

放射線暴露により膠芽腫細胞における VEGF 産生が増加することが実験的に示されており⁷⁾、bevacizumab はこの機構をブロックすることで照射により増強される血管新生反応を抑制し治療感受性を増強することが期待される。これまでに初発膠芽腫例に照射中 bevacizumab を temozolomide に併用する第 II 相の pilot study が Lai らにより報告されている⁸⁾。それによると 70 例の初発膠芽腫に対して照射中 temozolomide と bevacizumab を併用し、照射後 temozolomide と bevacizumab を増悪するまで投与することで、無増悪生存期間中央値 13.6 か月、12 か月無増悪生存割合 58.4% と報告されている。一方有害事象として grade 3/4 の創部の離解が 4 例にみられたことから、3 週間以内にこの治療を行う危険性を示している。現在プラセボと比較するランダム化第 III 相試験 (BO21990) が進行中であり、照射 30Gy までは temozolomide と併用し、その時点でランダム化して照射に temozolomide を併用しプラセボ投与さらに temozolomide とプラセボで維持療法を行うコントロール群と照射と temozolomide に bevacizumab を併用しさらに temozolomide と bevacizumab で維持療法を行う試験群を比較する RTOG 0825 が計画されている。

Bevacizumab による血管新生抑制療法は治療抵抗性の悪性神経膠腫に対して有効な治療であるが、一方で治療効果の限界があり治療抵抗性を示すことも明らかになってきた⁹⁾。その機序としては VEGF 以外の血管新生にかかわる因子である、FGF, SDF-1, tie-1 などによる血管新生経路の発達、骨髄からの血管内皮前駆細胞の動員による血管新生、VEGF 経路のブロックにより退縮した血管が周皮細胞で覆われ生存し続ける、血流の豊富な正常組織方向に向かう浸潤性を増す、などが考えられている。今回我々が治療を行った症例①においても bevacizumab 治療により頸髄にかけて浸潤が生じた可能性がある。従って、他の血管新生物質を抑制したり、浸潤を抑制する治療薬との併用が今後検討されるべき課題であると考えられる。

【文献】

- 1) Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007; 8: 610-622.
- 2) Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, Levin VA, Yung WK. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 2572-2578.
- 3) Cloughesy TF, Prados MD, Wen PY et al. A phase II, randomized non-comparative clinical trial of the effect of bevacizumab alone or in combination with

- irinotecan on 6-month progression free survival in recurrent, treatment-refractory glioblastoma.
J Clin Oncol 26:2008; May 20 suppl; abstr 2010b
- 4) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, Rich JN, Sathornsumetee S, Gururangan S, Wagner M, Bigner DD, Friedman AH, Friedman HS. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma.
Clin Cancer Res. 2007; 13:1253-1259.
 - 5) Yung WK, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, Brada M, Spence A, Hohl RJ, Shapiro W, Glantz M, Greenberg H, Selker RG, Vick NA, Rampling R, Friedman H, Phillips P, Bruner J, Yue N, Osoba D, Zaknoen S, Levin A. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse.
Br J Cancer. 2000; 83:588-593.
 - 6) Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma.
J Clin Oncol. 2009; 27:740-745.
 - 7) Steiner HH, Karcher S, Mueller MM, Nalbantis E, Kunze S, Herold-Mende C. Autocrine pathways of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in glioblastoma multiforme: clinical relevance of radiation-induced increase of VEGF levels.
J Neurooncol. 2004; 66:129-138.
 - 8) Lai P, Nghiemphu R, Green L, Spier S, Peak S, Phuphanich L, Fehrenbacher T, Kolevska J, Polikoff T, Cloughesy Phase II trial of bevacizumab in combination with temozolomide and regional radiation therapy for up-front treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme.
2009; ASCO Meeting Abstracts May 20:2000.
 - 9) Bergers G, Hanahan D. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy.
Nat Rev Cancer. 2008; 8:592-603.

再発悪性神経膠腫に対する carboplatin/etoposide併用療法

Combination therapy with carboplatin and etoposide for recurrent malignant gliomas

杏林大学医学部 脳神経外科

横矢 重臣、永根 基雄、小林 啓一、塩川 芳昭

【要旨】

【目的】初発膠芽腫(GBM)に対する化学療法にはtemozolomide(TMZ)が第一選択剤として使用されているが、TMZ治療後の再発時における標準的chemotherapy regimenは未だ確立していない。今回、TMZとは作用機序の異なるcarboplatin(CBDCA)とetoposide(VP-16)併用(CBET)による再発悪性神経膠腫に対する化学療法について検討した。

【対象・方法】症例は2001年12月～2008年4月に当院にてCBET療法を施行した神経膠腫24例のうち、再発退形成性星細胞腫(AA)4例とGBM10例の計14例(中間年齢52歳。19-65。中間KPS70)。2003年3月以降(11例, AA2; GBM9)はintensified dose: CBDCA 360mg/m², day 1; VP-16 120mg/m², day 1-3で投与した。

【結果】後期11例でのCBET療法は、2nd lineとして3例、3rd lineが8例であり、10例(91%)でTMZ治療後に施行された。施行回数は1cycleのみが6例、3cycles以上が5例。CR+PR 0例、SD 5例、PD 6例、中間PFS 1.7ヶ月(95%CI 0.3-3.1)、MST 5.6ヶ月(0.0-11.4)であった。2nd lineとしての治療の方が3rd lineとしてより有意にPFSが長く(4.7mvs 0.7m, p=0.03)、最大反応がSDの場合、PDに比べ有意にOSが延長した(16.7mvs 2.9m, p=0.02)。初期の低容量例も含め、TMZ未施行(4例)では既施行(10例)に比べ有意にPFSが延長した(10.1mvs 1.6m, p=0.02)。治療時KPS70以上で60以下に比べMSTが延長する傾向がみられた(16.7mvs 2.9m, p=0.10)。有害事象は高度で、grade 3-4好中球減少(NP)100%、血小板減少(TP)55%、貧血27%、grade 4 NP 64%、TP 36%であった。

【結論】CBET療法は約半数の再発悪性神経膠腫に対して増殖抑制効果が認められたが、TMZ不応例や3rd lineでの治療の際は無効例が多かった。Intensified doseでは高度の血液毒性が認められ、適応症例や投与量の検討が必要と考えられる。

【はじめに】

2006年秋より悪性神経膠腫に対してtemozolomide(TMZ)が国内でも認可され、現在初発膠芽腫(glioblastoma; GBM)に対する化学療法にはTMZが第一選択剤として使用されている。しかし、TMZ治療後の再発時における標準的chemotherapy regimenは未だ確立しておらず、適応がある場合には手術・追加放射線治療が施行されるが、化学療法は各施設の方針に委ねられているのが現状である。

再発膠芽腫に対する第1相・2相臨床試験の計10試験の結果では、中間生存期間(median survival time; MST)が4.9-10.4ヵ月¹⁾、TMZ単独療法ではMST 5.4-6.5ヵ月、6ヶ月の無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)(PFS-6m)21%と報告されており、満足のいく結果は得られていない。その中で、2007年にはbevacizumab+CPT11療法が6ヵ月での全生存期間(overall survival: OS)(OS-6m)77%、PFS-6m: 46%、中間PFS(mPFS)24週²⁾と高い治療効果が報告されたが、本邦での治療経

験はまだ僅少である。

Carboplatin(CBDCA)及びetoposide(VP-16)はTMZとは薬理作用機序が異なり、原発性脳腫瘍に対して主たる治療薬として使用されている。再発悪性神経膠腫に対する治療も試みられており³⁻⁵⁾、今回、我々の施設における再発悪性星細胞腫系神経膠腫に対するCBDCA/VP-16併用療法(CBET)の治療結果につき解析したので報告する。

【対象・方法】

症例は2001年12月から2008年4月に杏林大学医学部付属病院にてCBET療法を施行した神経膠腫24例のうち、再発退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma; AA)4例とGBM10例の計14例(中間年齢52歳。範囲19-65。中間KPS70)。このうち2003年3月以降の11例(AA2例; GBM9例)はintensified dose(CBDCA 360mg/m², day 1; VP-16 120mg/m², day 1-3)にて施行した。Intensified CBETは原則4週間cycleで投与し、PD或いは有害事

象のため継続が困難と判断されるまで施行した。高度の好中球減少の際にはG-CSFを、血小板減少に対しては血小板輸血を施行した。

【結果】

全症例での観察期間は平均6.4ヵ月(範囲1-19)であった。CBET療法は、intensified regimenを施行した11例中3例でsecond lineとして、8例でthird lineとして行われ、内10例(91%)でTMZ治療後の再発時に施行された。施行回数は1cycleのみが6例、3cycles以上が5例であった。1サイクルのみの施行症例の内5例(83%)はPD例であった。治療反応性(best response)は、CR 0例、PR 0例、SD 5例、PD 6例であり、response rate (RR)は0%、腫瘍増大抑制効果を含めると45.5%であった

(Table 1)。中間PFSは1.7ヶ月(95%信頼区間:0.3-3.1)(Fig.1A)、MSTは5.6ヶ月(95%信頼区間:0.0-11.4)であった(Fig.1B)。

予後因子に関する単変量解析では、second lineとしてのCBET療法の方がthird lineとしての治療より有意にPFSの延長が認められた(4.7ヵ月vs 0.7ヵ月, p=0.03)(Fig.2A)。本療法に対するbest responseがSDの場合は、PDに比べ有意にOSが延長した(16.7ヵ月vs 2.9ヵ月, p=0.02)(Fig.2B)。初期の低容量での治療も含め、TMZ未施行例(4例)では既施行例(10例)に比べ有意なPFSの延長が認められた(10.1ヵ月vs 1.6ヵ月, p=0.02)。また、本療法開始時のKPSが70以上の症例では、60以下であった症例と比べMSTが延長する傾向がみられた(16.7ヵ月vs 2.9ヵ月, p=0.10)(Table 2)。

Table 1

Summary of cases of recurrent high grade gliomas treated with CBDCA plus VP16 (intensified regimen)

Case	Age	Sex	Pathol	Pre-CT#	Regimens	Pre-TMZ	TMZ#	Re-ope	KPS	CBET#	BestResp	Rec	PFS	Subsq CT	O/C	OS
1	52	M	AA	1	AE	-	0	-	70	4	SD	+	14.7	TMZ	D	16.7
2	41	M	AA	2	mPAV-TMZ	+	1	-	30	1	PD	+	0.7	-	D	1.9
3	36	F	GBM	2	AE-TMZ	+	8	+	70	1	PD	+	0.5	-	D	3.2
4	25	M	GBM	2	AE-TMZ	+	8	+	60	1	PD	+	1.6	-	D	2.9
5	48	F	GBM	2	AE-TMZ	+	6	+	70	1	PD	+	1.7	ADM	D	5.6
6	32	M	GBM	2	VACf-TMZ	+	12	+	90	16	SD	+	3.2	PAV	D	18.9
7	54	M	GBM	2	PA-TMZ-SRT	+	9	+	70	1	PD	+	0.5	-	D	1.6
8	59	F	GBM	1	TMZ	+	8	+	40	1	SD	-	1.2	-	A	1.2
9	59	F	GBM	1	TMZ	+	1	+	100	9	SD	+	4.7	-	A	11.8
10	66	M	GBM	2	A-TMZ	+	9	-	50	3	SD	-	2.5	-	A	2.5
11	54	M	GBM	2	TMZ-A	+	1	-	70	3	PD	+	0.7	mPAV	A	3.7

Pre-CT#: previous chemotherapy lines, AE: ACNU+VP-16, mPAV: modified PAV, VACf: VAC feron, A: ACNU, SRT: stereotactic radiotherapy, Pre-TMZ: previously treated with TMZ, BestResp: best response, Subsq: subsequent, O/C: outcome

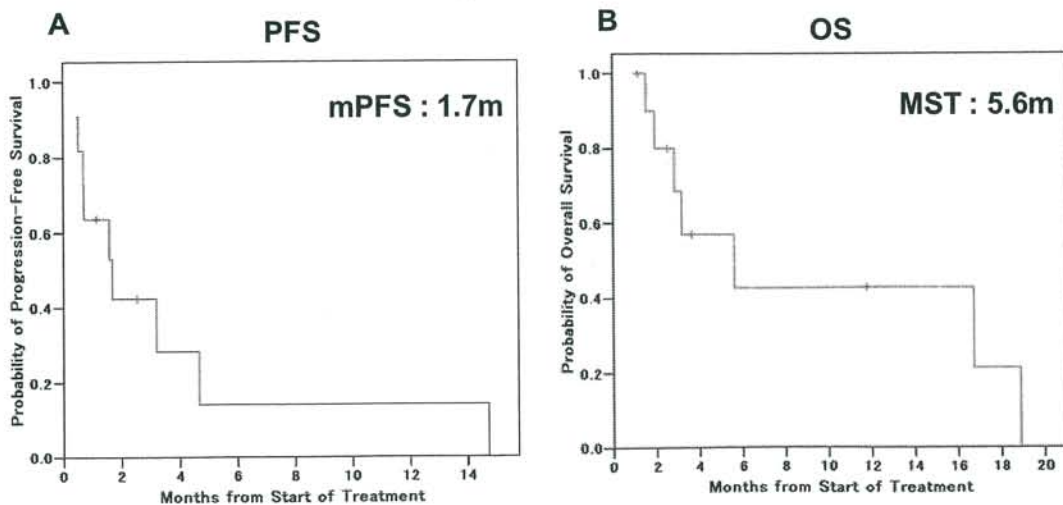


Fig.1

Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival and (B) overall survival following the start of CBDCA+VP-16 therapy for recurrent high grade gliomas.

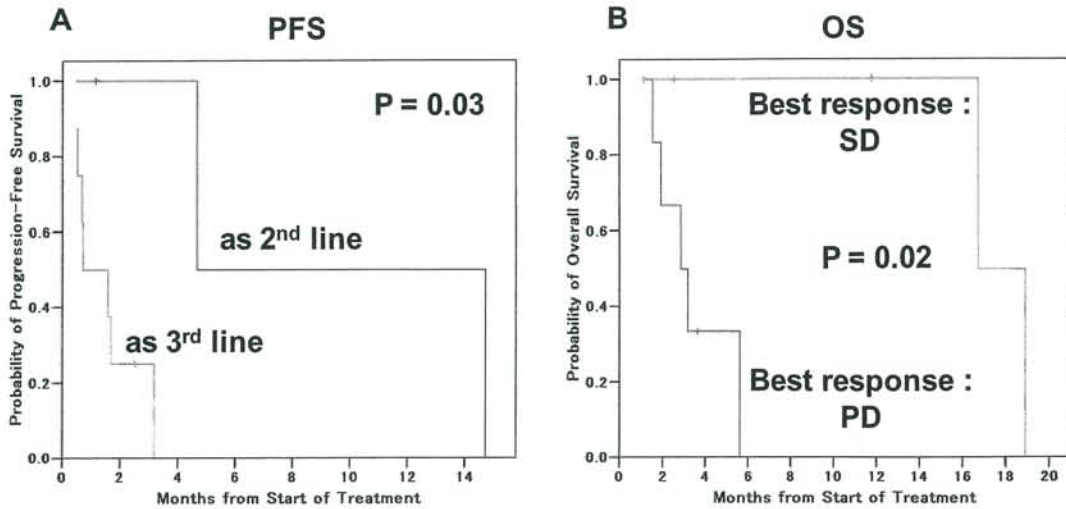


Fig.2

Kaplan-Meier estimates of (A) progression-free survival by the number of previous chemotherapy, and (B) overall survival by best response, following the start of CBDCA+VP-16 therapy for recurrent high grade gliomas.

Table 2

予後因子の単変量解析

		N	PFS			OS		
			mPFS	95%CI	P*	MST	95%CI	P*
全体		11	1.7	0.3-3.1		5.6	0-11.4	
組織型	AA	2	0.7			1.9		
	GBM	9	1.7	0.4-3.0	0.38	5.6	0.7-10.5	0.61
age	<51	5	1.6	0-3.4		3.2	2.5-3.9	
	≥51	6	4.7	0-10.6	0.153	16.7		0.475
KPS	<70	4	1.6	0.3-2.9		2.9		
	≥70	7	1.7	0-4.2	0.835	16.7	4.0-29.5	0.1
Best response	SD	5	4.7	2.3-7.0		16.7		
	PD	6	0.7	0.5-0.9	0.002	2.9	1.4-4.4	0.02
前 CHT line 数	1	3	4.7			16.7		
	2	8	0.7	0-2.0	0.031	3.2	2.4-4.0	0.353
再手術	0	4				16.7		
	1	7				3.2	0-6.5	0.854

*: logrank test

有害事象としては高度な骨髄抑制が認められ、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0におけるgrade 3-4好中球減少 (NP) が100%、血小板減少 (TP) が55%、貧血は27%に出現し、特にgrade 4のNP、TPはそれぞれ64%、36%と高頻度で認められた。肝機能障害はgrade 3が18%でみられたが、grade 4は認めなかった。明らかな治療関連死亡は認めなかった。

【考察】

再発悪性神経膠腫の予後は一般に不良であり、再発時には病状や治療経過、病変の部位などにより、再

手術、放射線治療、化学療法などから実施可能な治療手段を検討することになるが、salvage化学療法が施行されることも多い。再発時には初期治療に耐性をもつ腫瘍細胞が増殖してきている可能性が高く、一般に初期治療に使用した化学療法剤とは異なる regimenの化学療法が用いられる。ACNUやTMZの治療後に再発した悪性神経膠腫に対しては、cisplatinやcarboplatinなどのプラチナ系抗癌剤やtopoisomerase阻害による細胞分裂期阻害剤 (etoposide, CPT-11など)、その他のアルキル化剤などを併用する治療が試みられることが多い。CBDCAは白金製剤で、核DNAのguanine残基と結合することにより二本鎖DNAの架

橋形成を誘導し、DNA複製障害を起こし殺細胞効果を示す。ヒトの腫瘍治療薬として広く用いられ、小児、成人を問わず使用されている。VP-16は、DNA鎖の切断と再結合を触媒して立体構造を変化させる酵素であるtopoisomerase IIの選択的阻害剤で、細胞周期のS期後半からG2期にある細胞に対して殺細胞作用をもつ。

当院では標準的化学療法が失効した再発悪性神経膠腫に対してCBDCA+VP-16(CBET)療法を行ってきた。同様の治療として、Watanabe Kらは、悪性神経膠腫(AA及びGBM)に対しCBDCA300mg/m²を1日目に、VP-1660mg/m²を5日間投与のスケジュールで治療し、MSTがAA、GBMに対し、各々19.0ヶ月、6.0ヶ月と報告している³⁾。Franceschi Eらは、CBDCA100mg/m²、VP-16120mg/m²をともに3日間投与し、GBMに対しRR 24%、PFS-6m 20%、MST 9.0ヶ月と報告した⁴⁾。更にScopece Lらは、乏突起膠腫群に対しCBDCA AUC5を1日目に、VP-16120mg/m²を3日間投与し、再発AO/AOAに対してはPFS-6m 60%、MST 21.0ヶ月の効果を示した⁵⁾。当院でのintensified regimenでの投薬量は、CBCDAが360mg/m²とWatanabeやFranceschiらの使用量に比べるとわずかながら多くなっているにもかかわらず、GBMを主とする再発悪性神経膠腫症例でのMSTは5.6ヶ月と、これらの報告と比べるとほぼ同等あるいはやや不良な結果であった。PFSに関しても今回の症例ではmedianで1.7ヶ月にすぎず、6ヶ月でのPFSも14%に留まり、十分な結果は得られなかった。さらに、CBET療法による腫瘍縮小効果を示した症例は認められず、約半数の症例で腫瘍増殖抑制効果が得られたにとどまる結果であった。この治療成績は、当院における再発GBMに対するTMZ単独療法の治療結果、すなわち、RR 17.9%、MST 9.9ヶ月、median PFS 3.4ヶ月、PFS-6m 25%と比較して劣る結果であった⁶⁾。今回の症例で治療反応を示さなかった群には、前治療として既にTMZを使用しPDとなった後の症例が多い点、初回再発時ではなく、third line以降としての治療であった症例が多いという特徴がみられ、これらの因子が治療効果に負の影響を与えた可能性も考えられる。逆に言えば、TMZ治療後の再発悪性神経膠腫は、既にglobalな治療耐性機構を獲得しており、これらの薬剤への反応が既に不良となっている可能性も指摘されよう。

有害事象としては、今回使用したCBETのintensified regimen(CBDCA 360mg/m², day 1; VP-16 120mg/m², day 1-3)では、高度の骨髄抑制が認められた。最大有害事象を症例単位で検討すると、半数以上の症例でgrade 3以上の高度の好中球減少・血小板減少が出現し、grade 4レベルにも前者は64%、後者は36%で認められた。また、リンパ球減少も同様にgrade 3以上が45%に認められた。G-CSFの投与が高頻度で必要となり、また

抗生剤の投与や血小板輸血が必要となる症例もみられた。上記の治療効果を考慮すると、点滴治療以外の期間での入院加療を余儀なくされる可能性の高いintensified regimenは、少なくとも再発悪性神経膠腫に対する治療量としては適切ではない面が指摘される。諸家の報告では本regimenに比べやや投薬量が少ない設定にもかかわらず有害事象の発現率は低いことが示されており、症例背景に違いがあるなど、本療法以外の因子が関与した可能性も否定はできない。いずれにせよ、投与量の減量を含めた再検討が必要と考えられる。

【結語】

再発悪性神経膠腫に対するCBET療法は、腫瘍増殖抑制効果が約半数の症例で認められたが、intensified regimenでは毒性が高度にみられ、今後投与量の検討が必要であると考えられた。

【文献】

- 1) Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG. Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol* 25: 2601-2606, 2007.
- 2) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 25: 4722-4729, 2007.
- 3) Watanabe K, Kaneya H, Fujiyama Y et al. Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET Therapy) for recurrent malignant gliomas: A phase II study. *Acta Neurochir* 144: 1265-1270, 2002.
- 4) Franceschi E, Cavallo G, Scopece L et al. Phase II trial of carboplatin and etoposide for patients with recurrent high-grade glioma. *British J Cancer* 91: 1038-1044, 2004.
- 5) Scopece L, Franceschi E, Cavallo G et al. Carboplatin and etoposide (CE) chemotherapy in patients with recurrent or progressive oligodendroglial tumors. *J Neurooncol* 79: 299-305, 2006.
- 6) 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.

小児急性リンパ性白血病に対する 放射線照射後に生じた悪性脳腫瘍の2剖検例

Secondary malignant brain tumor after whole brain radiation therapy
to pediatric acute lymphoblastic leukemia - case report -

筑波大学臨床医学系 脳神経外科¹⁾、病理診断部²⁾

鶴淵 隆夫¹⁾、高野 晋吾¹⁾、山本 哲哉¹⁾、石川 栄一¹⁾、
大須賀 覚¹⁾、佐藤 允之¹⁾、松田 真秀¹⁾、坪井 康次¹⁾、工藤 寿子²⁾、
福島 敬²⁾、坂田 晃子³⁾、永田 千種³⁾、野口 雅之³⁾、松村 明¹⁾

【背景および目的】

小児の急性リンパ性白血病(ALL)においては、特に高リスク群には一般的に予防的全脳照射が行われる。近年、小児ALL治療後の長期生存例が増えるに従い、二次性脳腫瘍が問題となってきた。

今回、我々は、小児ALLに対する放射線照射後に radiation induced tumor が生じ最終的に剖検となった2症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症例①】

16歳 男性。

9歳時に近医小児病院でALL発見され、化学療法、予防的全脳照射(18Gy)施行された。寛解状態となり一旦治療終了となった。

16歳時に、1か月前より頭痛を自覚、徐々に左上肢のしびれ出現し、近医受診した。入院時頭部MRIで右側頭頂葉に多発囊胞有する腫瘍性病変指摘された

(Fig.1)。全身麻酔下の開頭腫瘍摘出術(右頭頂葉)を施行し、病理組織診断はPNETであった。その後腫瘍が再増大したため、全身麻酔下の開頭腫瘍摘出術施行(右側頭葉)をおこなったところ、病理組織診断は前回と同様にPNETであった。後療法として放射線照射:50.4Gy(拡大局所)および化学療法(ICE)を施行し、一旦自宅退院となった。その後、倦怠感、頭痛時々あり。定期外来受診にて経過観察していた。定期的化学療法(ICE)目的で入院し、その時に施行した、頭部MRIで両側前頭葉にT2WI高信号の拡大と腫瘍浸潤、白質変化等が考えられたためTMZ150mg/m²(5日間)投与し、以降外来でTMZ投与継続し計8クール施行した。

しかし、照射後13か月目より腫瘍が再増大傾向をしめし、徐々に進行し症状悪化し、照射後14か月前に永眠された(Fig.2)。

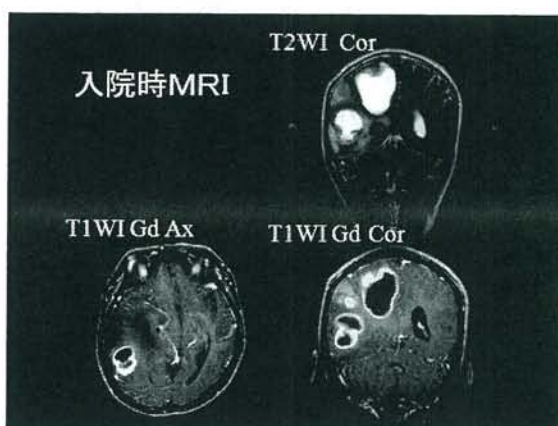


Fig.1

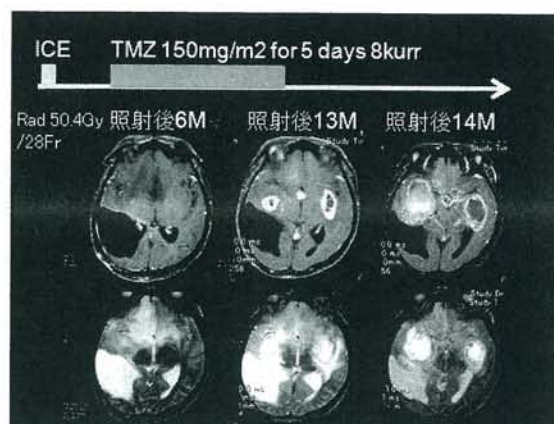


Fig.2

【症例②】

24歳 女性。

9歳時にALLと診断され、全脳照射18Gy/10frと化学療法を施行され、寛解を得て一旦治療終了となった。

24歳時、1か月前から右片麻痺が出現し徐々に増悪し、徐々に構語障害が出現したため、近医受診したところMRIにて多発性脳腫瘍を認め、当院紹介入院となった(Fig.6)。全身麻酔下に定位的脳腫瘍生検術(左前頭葉の造影病変)を施行したところ、病理組織診断は、anaplastic astrocytomaであった。術後ステロイド投与、化学療法(TMZ150mg/m²5日間)を施行して

症状改善したため自宅退院となり、以後外来にて化学療法(TMZ)継続した。再発腫瘍に対し摘出術施行し、病理組織診断はGBMであった。後療法として、放射線照射30Gy/15fr、化学療法(TMZ150mg/m²5日間)を施行し、症状が安定したため、外来でTMZ化学療法の方針となり一旦自宅退院となった。

しかし、退院後すぐにHICP(頭痛・歩行障害)が出現し再入院となった。MRI上は脊髄髄腔内広範に髄腔内播種を認めた。放射線治療(脊髄Th9以下、30Gy/10fr)施行した。しかし、徐々に呼吸状態悪化していき再手術後2か月目に永眠された(Fig.7)。



Fig.6

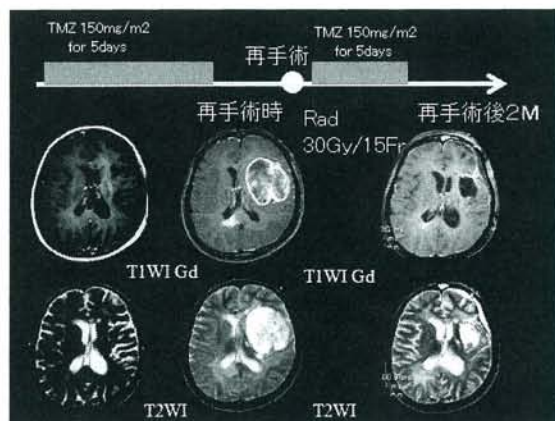


Fig.7

【考 察】

1. ALL治療後の放射線誘発腫瘍について

ALL治療後の放射線誘発腫瘍の頻度に関しては、累積発症危険率として1.39(20年間)~3.3%(15年間)との報告がある^{1,2)}。照射線量との関係は、18-24Gyで22倍の発症危険度がある³⁾。潜在期間としては、ALLに対する予防的全脳照射後7.9-12.6年である^{1,2)}。治療は、手術による摘出術や放射線再照射があるが、予後は、平均7か月と厳しいのが現状である¹⁾。一般的に危険因子として、6歳以下、照射線量(18Gy \leq)、ALLの遺伝子(染色体)多型、代謝拮抗薬と放射線照射の併用(thiopurine, MTX)があげられる^{2,4,5)}。

我々の報告した2症例においても、ALLに対する予防的全脳照射の、それぞれ7年後、15年後に巣症状をともない、脳腫瘍がみとめられた。我々の2症例において共通する点として、予防的全脳照射として18Gyが照射されており、かつ化学療法として、thiopurineやMTXの使用がおこなわれて、いずれも危険因子と考えられた。

年間脳腫瘍発生率は、本邦および諸外国の報告によると0.53~1.39%程度である。Malignant gliomaの18Gy以上の特に24Gy照射群では、その頻度は上昇するとの報告も散見される³⁾。

2. 後療法と剖検所見について(Fig.11)

症例①の剖検所見(Fig.3,4,5)では、肉眼的にも組織上も画像所見よりも広い範囲に腫瘍の浸潤がみとめられていた。局所よりも全脳照射の方が広く腫瘍にたいして照射できていた可能性もあるが、逆に放射線壊死のリスクが増大するともおられる。一方、症例②の剖検所見(Fig.8,9,10)では全脳照射で広く腫瘍にたいして照射していたものの、髄腔播種をおこした。ALL治療後の放射線誘発腫瘍生物学的特性については、いまだに不明である^{6,7)}。我々の2症例ではp53 mutationの免疫染色はwild typeであった。現時点において、ALL治療後の放射線誘発腫瘍の予後は厳しく、なかなか有効な治療法がないのが現状である。今後の病態の把握とTMZなどを組み合わせた、新たな治療方法がのぞまれる。

【結 語】

小児ALLに対する放射線照射後に類似した臨床経過をとり、radiation induced tumorが生じ最終的に剖検となった2症例を経験した。放射線照射後に発生する脳腫瘍に関しては、いまだに生物学的特性が不明である。小児ALLの長期生存例では、以前に施行した予防的全脳照射線量に十分留意して、経過を見ていく必要がある。

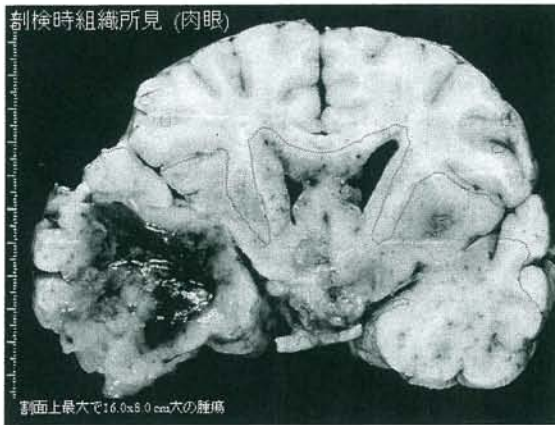


Fig.3

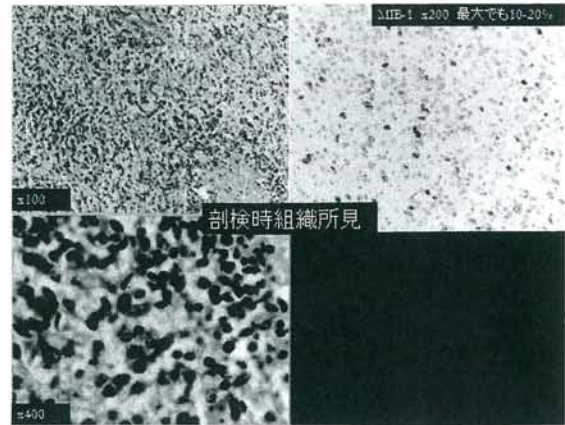


Fig.4

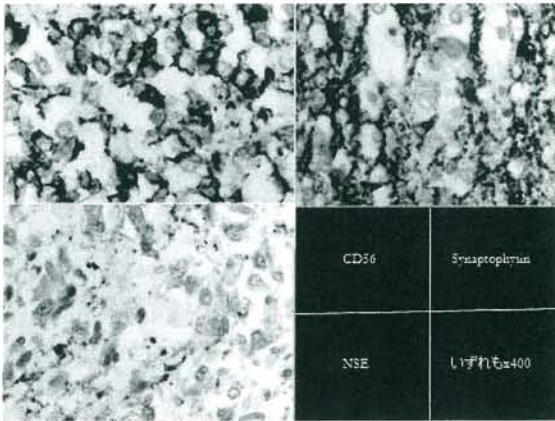


Fig.5

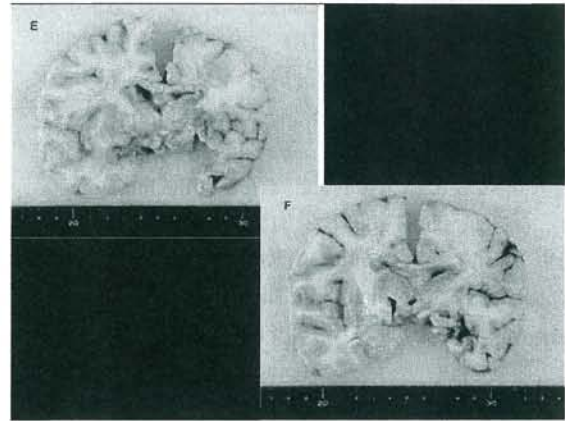


Fig.8

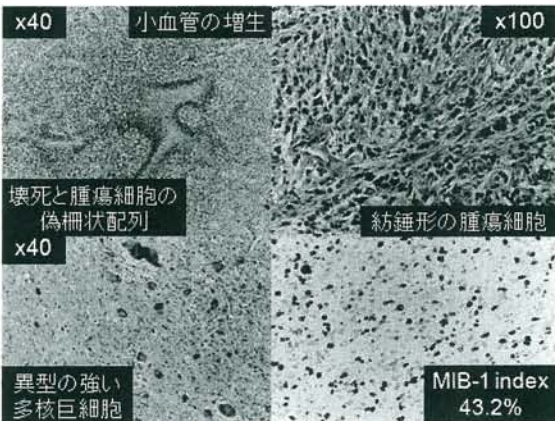


Fig.9

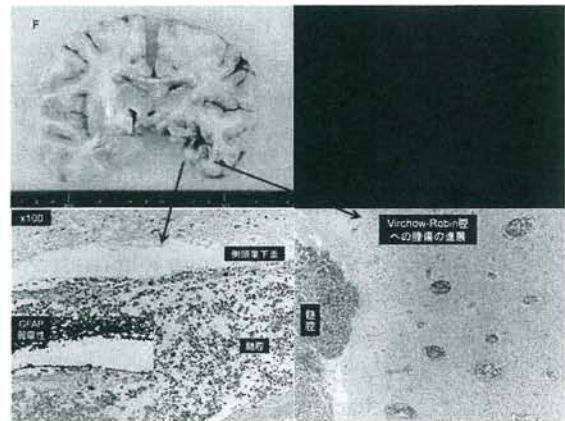


Fig.10



Fig.11

【文献】

- 1) Andrew WW, Hancock ML, Pui C-H, Hudson MM, Ochs JS, Rivera GK, Pratt CB, Boyett JM, Kun LE. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude children hospital. *J. Clinical Oncology* 1998; 16: 3761-3767.
- 2) Loning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M. Secondary neoplasm subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95: 2770-2775.
- 3) TCCSG東京小児がん研究グループの2006年の追跡調査結果より引用
- 4) Sawayama T, Nishihara M, Tanaka K, Mizukawa K, Ehara K, Kanomata Nm Kobmura E. Two metachronous tumors induced by radiation therapy: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2008; 88: 315-320.
- 5) Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, Kun LE, Walter AW, Evans WE, Pul C-H. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34-39.
- 6) Chang SM, Barker FG, Larson DA, Bollen AW, Prados MD. Sarcomas subsequent to cranial irradiation. *Neurosurgery* 1995; 36: 685-690.
- 7) Tada M, Sawamura Y, Abe H, Richard I. Homozygous p53 gene mutation in a radiation-induced glioblastoma 10 years after treatment for an intracranial germ cell tumor: case report. *Neurosurgery* 1997; 40: 393-396.

膠芽腫におけるxCTの発現と xCTを標的とした治療の可能性

xCT as a potential molecular target in glioblastoma multiforme

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、分子生体制御学²⁾

苗代 弘¹⁾、豊岡 輝繁¹⁾、長田 秀夫¹⁾、島 克司¹⁾、四ノ宮 成祥²⁾

【はじめに】

星細胞腫、膠芽腫は、星細胞またはその前駆細胞から発生すると考えられる。本来、星細胞は細胞外グルタミン酸を取り込み、神経伝達を調整し、細胞外グルタミン酸を低濃度にコントロールし、神経細胞を高濃度グルタミン酸の興奮毒性から守る役割を担っている。グルタミン酸トランスポーター glutamate transporter 1 (GLT-1) (別名 EAAT-2) が、その役割を務める。星細胞腫、膠芽腫においては、星細胞で見られる GLT-1 の発現が低下し⁸⁾、代わって glutamate-cystine exchanger (Xc antiporter) の発現が亢進することが分かっている^{4,7)}。system x_c⁻ の軽鎖である xCT の発現は、system x_c⁻ の活性を規定する⁶⁾。system x_c⁻ は、細胞外 cystine を取り込み、代わりに glutamate を放出する。この系が亢進すると細胞外 glutamate が高濃度となり神経毒性を発揮することが分かっていた^{4,7)}。一方、細胞内に取り込まれた cystine は、細胞内グルタチオンの生成に直結し、グルタチオンは酸化ストレス抵抗性の獲得に寄与する⁷⁾。かくして、xCT の高発現が細胞外グルタミン酸の異常高値をもたらし、腫瘍周辺の神経細胞死を引き起こし、さらに腫瘍細胞が放射線、化学療法剤に抵抗性を有する一因となっていると考えられる。さらに xCT の高発現は腫瘍細胞の遊走能の亢進につながり、膠芽腫の浸潤性発育と密接な関係があることが基礎的実験で確かめられている^{1,3,4)}。そこで、我々は臨床症例では十分に検討されていない膠芽腫における xCT の発現を検討し、予後、画像所見との相関があるかないかを検討することにした。

【対象と方法】

最近の病理学的診断の確定した膠芽腫 38 症例を対象とした。観察期間が短かったので Progression-free survival (PFS) を、検討した。本研究は、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得て、すべての患者の文書による同意に基づいて行った。治療は造影剤増強効果を呈する病変の可及的切除後にテモゾロマイドと

拡大局所分割放射線治療 (30 分割 60Gy) を施行した。xCT (SLC7A11)、GLT-1 (EAAT2) の免疫染色と評価
パラフィン包埋された腫瘍組織の厚さ 5μ の切片を作成し avidin-biotinyl peroxidase complex method で免疫染色を行った。

1 次抗体は anti-human xCT rabbit polyclonal antibody clone (bioreagents #PA1-19893) (1:1000)、anti-human excitatory amino acid transporter 2 mouse monoclonal antibody clone : 1HB (Novocastra #NCL-EAAT2) (1:200) を用いた。免疫染色の結果を、強度は “weak” または “strong” と判定した。xCT と GLT-1 (EAAT2) の陽性細胞数を high-power field で算定し 75% 以上の細胞が陽性のとき diffuse staining と判定した。75% 未満の時は patchy staining と判定した。計 1,000 個以上の細胞を数えて判定した。強度と密度の総合判定は、weak patchy または not stained を “weak” とし、diffuse weak, patchy strong または diffuse strong を “strong” と判定して群分けした。

Western blot analysis

液体窒素に保存してあった腫瘍組織が検討可能な 18 症例で (男性 7 女性 11) (年齢 28 から 79 歳) Western blot を行い、GAPDH との比をとって半定量した。1 次抗体は antibodies against xCT (PA1-16893, Affinity Bio Reagents, CO); or GAPDH (sc-32233, Santa Cruz Biotechnology, CA) を用いた。2 次抗体は horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies (Santa Cruz Biotechnology) を用いた。ECL reagent (GE Healthcare) でインキュベーションし、chemiluminescence signals を定量した。

MRI 画像による分類

術前の MRI 画像 (造影と FLAIR 画像) を検討した。造影される腫瘍本体に隣接する大脳皮質に造影されないうが FLAIR で高信号が認められる場合、infiltrative imaging phenotype に分類した^{2,9)}。典型的な白質浮腫 “pseudopod” appearance のみを呈するものを expansive imaging phenotype とした^{2,9)}。

統計解析

Progression-free survivalはKaplan-Meier methodで検討した。Log-rank analysisを行った。Univariateとmultivariate analysesをxCT、MGMT staining score、年齢、performance status (the Karnofsky performance status)、切除率、minimal status examination (MMSE) score、を因子として検討した。stepwise multivariate Cox regression analysisで独立性の検定を行った。xCT scoreと他の因子の相関は χ^2 test、Spearman's rank correlationで検定した。P<0.05を有意とした。

【結果】

対象患者の特性

38症例の病理診断はすべて膠芽腫であった。診断までの臨床経過は平均2ヶ月ですべてprimary glioblastomaと判定した。平均年齢59歳(21-79歳)男性17例、女性21例。診断時の平均Karnofsky performance scoresは60。平均MMSE scoreは20.4±8.4。切除率はpartialが19、gross totalが19例であった。

xCT, GLT-1とMGMTの免疫組織染色の結果

正常脳においては、弱いxCT免疫原性をleptomeningeal cellsと一部のastrocytesに認めた。神経細胞にはxCTの染色性を認めなかった。xCTのpositive controls

として絨毛上皮が有用であった。28例(74%)においてstrong xCT expressionを認め、10例がweak xCT expressionを呈した(Fig.1)。腫瘍に隣接する正常脳の軟膜下と血管周囲腔にはGLT-1陰性、xCT陽性の腫瘍細胞の集簇を認めた。GLT-1の発現は例外なく微弱であった。xCTの発現を認めた。免疫染色でstrong xCT expressionと判定されたものは、有意に高いprotein levelsをWestern blotting (Fig.2)で示した(p=0.013)。

progression-free survival (PFS)とxCTの関連

Kaplan-Meier法でPFSはstrong xCT群で有意に短かった(P=0.048)(Fig.3)。6 variables (age, MMSE score, type of surgery, xCT staining)のうち、univariate analysisでage (P=0.125), MMSE score (P=0.0641)は有意ではなかった。Type of surgery (P=0.0193)とxCT staining (P=0.048)有意であった。multivariate analysisでは、type of surgery (P=0.0008), xCT staining (P=0.0017)がともに独立した予後規定因子であった。

MRI所見とxCTの発現の関連

xCT expressionとMR imaging phenotypes (infiltrative vs expansive imaging phenotype)は有意な相関を示した(P=0.0226)。強いxCTを示すものはinfiltrativeである頻度が高かった。

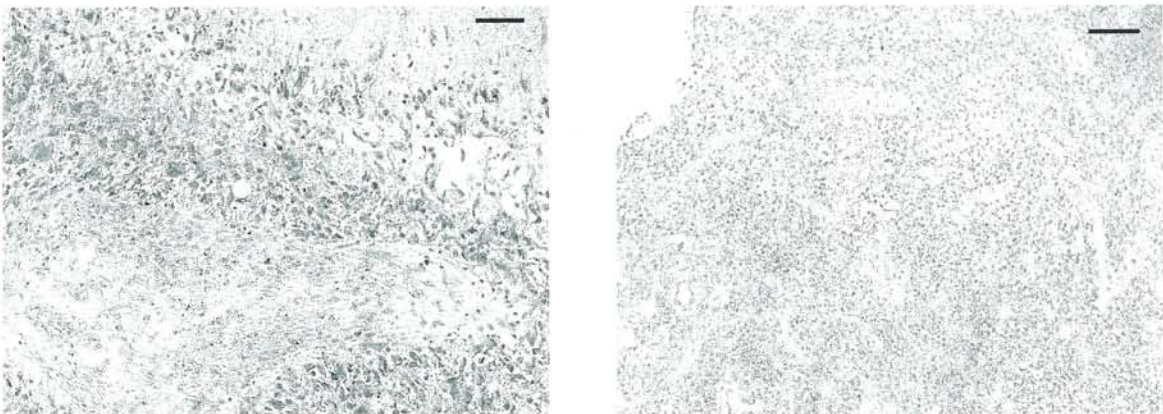


Fig.1

Glioblastoma with strong xCT staining (left), and with weak. xCT staining (right). Immunoreactions were visualized with diaminobenzidine and nuclear counterstaining was performed with Mayer's hematoxylin.

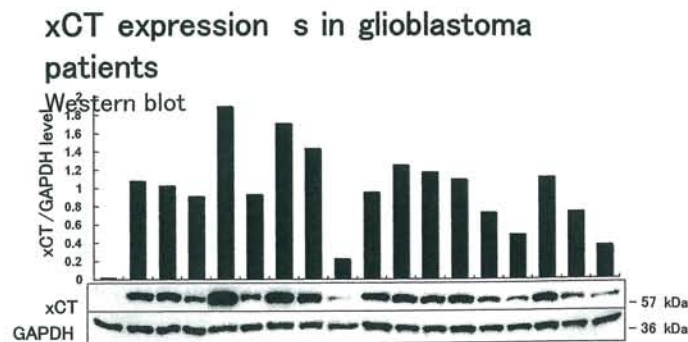


Fig.2

Western blot analysis for expression of xCT and GAPDH.

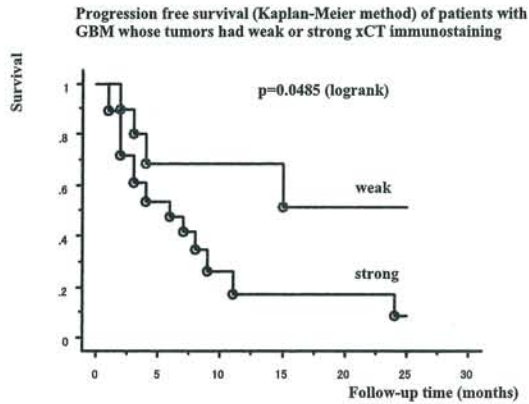


Fig.3

Progression free survival (Kaplan-Meier method) of patients with GBM whose tumors had weak or strong xCT immunostaining.

【考察】

今回の検討で、強いxCTの発現を呈する膠芽腫は予後不良であり、かつ浸潤性発育を呈する可能性があることが示唆された。しかし症例数が38例と少なく今後の検討を要する。Kaplan-Meier法でPFSはstrong xCT群で有意に短かったが、P valueは0.048と比較的大きく症例を重ねると、容易に有意差が消失しうるレベルである。しかしxCTのheavy chainである4F2 heavy chain (CD98)が、神経膠腫の予後規定因子の一つであること²⁾を考え合わせると、膠芽腫の新たな治療標的となる可能性がある。今回の検討では、増殖能とxCTの発現に相関は無く、MGMTの蛋白発現とも相関は無かった。しかし、xCTの高発現が膠芽腫の浸潤性発現と関連していることと、今回の検討で切除率が大きく効いていることを考え合わせると、xCTの低発現症例で外科的切除率の高い症例は予後良好であった可能性があると考えている。さらに、このシステムはcystineからglutathioneの細胞内合成に欠かせず、腫瘍細胞の酸化ストレス抵抗性、放射線抵抗性に関わっていることが報告されており、adjuvant therapyへの抵抗性に関連して予後に影響した可能性がある³⁾。抗炎症剤のsulfasalazineは、xCTの阻害剤で、なおかつNuclear Factor-B阻害剤でもあり悪性神経膠腫に効果が期待され、欧米で臨床試験が行われている。2008年1月に学内の倫理委員会の承認を得て、社団法人日本脳神経外科学会の推薦を頂き、医師主導試験を計画し、標準治療の拡大局所放射線分割照射にテモダール(Temozolomide)を投与する放射線化学療法に抗炎症剤であるsulfasalazine(サラゾピリン)の常用量を併用する治療を行っている。Sulfasalazine(サラゾピリン)は、本邦でも認可され、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、クローン病、リウマチ等に用いられている安全性の確認されている薬剤である。Phase I/II trialの初期の結果(安全性、耐容性、初期成績)ではリンパ球減少等の副作用はテモダール単独と比較して大差なかった。今後症例を重ねて有効性についても検討する予定である。

【文献】

- 1) Chen RS, Song YM, Zhou ZY, et al; Disruption of xCT inhibits cancer cell metastasis via the caveolin-1/ beta-catenin pathway. *Oncogene.*; 28: 599-609, 2009.
- 2) Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al; Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A.*; 105: 5213-5218, 2008.
- 3) Lo M, Ling V, Wang YZ, et al; The xc cystine/ glutamate antiporter: a mediator of pancreatic cancer growth with a role in drug resistance. *British Journal of Cancer*; 99: 464-472, 2008.
- 4) Lyons SA, Chung WJ, Weaver AK, et al; Autocrine Glutamate Signaling Promotes Glioma Cell Invasion. *Cancer Res* 67: 9463-9471, 2007.
- 5) Nawashiro H, Otani N, Shinomiya, et al; L-type amino acid transporter 1 as a potential molecular target in human astrocytic tumors. *Int J Cancer.* 119: 484-492, 2006.
- 6) Sato H, Tamba M, Ishii T, et al; Cloning and expression of a plasma membrane cystine/ glutamate exchange transporter composed of two distinct proteins. *J Biol Chem.* 274: 11455-11458, 1999.
- 7) Savaskan NE, Heckel A, Hahnen E, et al; Small interfering RNA-mediated xCT silencing in gliomas inhibits neurodegeneration and alleviates brain edema. *Nat Med.*; 14: 629-632, 2008.
- 8) Takano T, Lin JH, Arcuino G, et al; Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nat Med.* 7: 1010-1015, 2001.
- 9) Tang YM, Ngai S, Stuckey S; The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis? *AJNR Am J Neuroradiol.* 27: 609-611, 2006.

中枢神経系リンパ腫に対する 大量MTX療法単独による初期治療の検討

High-dose methotrexate therapy with radiotherapy deferment
for the central nervous system lymphoma.

杏林大学医学部 脳神経外科

小林 啓一、永根 基雄、塩川 芳昭

【要旨】

中枢神経系リンパ腫 (central nervous system lymphoma; CNSL) は標準的治療である大量 methotrexate (HD-MTX) 療法 + 放射線療法 (radiation therapy; RT) によっても依然高頻度で再発を免れず、再発時の標準的治療法は確立されていない。今回HD-MTXが著効した例で再発時までRTを温存した症例につき臨床的検討を行った。

【対象】

症例は2000年4月～2008年4月に当院にてHD-MTX療法を施行したCNSL32例(中間年齢63歳。19-76。KPS中央値65)。HD-MTX単独療法3cyclesにてcomplete response(CR)となった6例で更にHD-MTX療法を追加し(総計4-6cycles)、RTを施行せず経過観察とした。

【結果】

全症例の中間progression-free survival (PFS)は10.2ヶ月、median survival time (MST)は32.7ヶ月であった。CR後RT待機群6症例のうち無再発症例は2例(観察期間10.8ヶ月、14.5ヶ月)で、4例で再発した(各PFS:1.8, 5.4, 10.1, 19.0ヶ月)。RT待機群(6例)と非待機群(26例)のPFSは各12.4ヶ月、7.8ヶ月($p=0.92$)、overall survival (OS)は各26.3ヶ月、32.7ヶ月($p=0.17$)であった。MTXの反応継続群(13例)は非継続群(16例)よりPFSが延長する傾向を認めた(19.7vs. 7.0ヶ月、 $p=0.12$)。反応継続群内でRT待機群(5)と非待機群(8)を比較すると、中間PFSは各19.0ヶ月、33.7ヶ月、MSTは26.3ヶ月、32.8ヶ月であった。HD-MTX 3cycles以上の症例でOSの有意な延長を認めた($p=0.04$)。

【結論】

初期治療HD-MTXの反応継続群において、RT待機群ではRT初期施行群に比べ早期に再発する傾向が認められたが、全生存期間には差が認められず、RT待機によるOS延長効果は認められなかった。HD-MTX反応群では、PFS延長のためにMTX療法後にRT追加が望ましいと考えられる。今後HD-MTXの延長後、引き続きのlow dose WB (whole brain) RTによる治療効果を検討していく予定である。

【はじめに】

中枢神経系リンパ腫 (central nervous system lymphoma; CNSL) に対する標準的治療である大量 methotrexate (HD-MTX) 療法 + 全脳照射を含む放射線療法 (radiation therapy; RT) により、全生存期間は約3年以上が期待されるようになってきた¹⁾。しかし約30%の症例は治療抵抗性であり、これらの治療をもってしても最終的には再発を免れず、未だ再発時の標準的治療法は確立されていない。また60歳以上の高齢者においては、本治療後の遅発性神経毒性(白質脳症や脳萎縮による進行性認知障害、失調、失禁など)が発症しやすく臨床的な問題となる^{2,3)}。CNSL患者の半数以上が60歳以上での発症であるため、放射線照射による神経毒性は治療のmodalityにも影響を与え、神経

毒性を回避するために高齢者の放射線照射を遅らせたり、あるいは化学療法のみで治療することも試みられている⁴⁾。今回HD-MTXが著効した例で、HD-MTX療法をさらに追加し、再発時までRTを待機することによる、progression-free survival (PFS)やoverall survival (OS)の延長効果の有無など、臨床的検討を行った。

【対象・方法】

2000年4月から2008年4月の間に杏林大学医学部付属病院でHD-MTX療法を施行したCNSL32例を対象とした(Table 1)。年齢は19~76歳(中間年齢63歳)、男性・女性とも16例ずつであり、Karnofsky performance status (KPS)は20~90(中央値65)であった。HD-MTX

療法は3,500mg/m²を隔週で計3cycles施行し、complete response (CR)となった6例では更にHD-MTX療法を追加し(総計4-6cycles)、RTを施行せず経過観察とした。

治療効果の判定には、臨床症状の変化と造影MRIによる腫瘍径の計測を行い、RECISTに基づき腫瘍消

失の場合はCR、腫瘍体積が前比-50%未満の場合はpartial response (PR)、-50%~+25%未満の場合 stable disease (SD)、+25%以上の場合はprogressive disease (PD)と評価した。生存解析にはSPSS ver.15.0を用いてlog-rank testを施行した。

Table 1

Baseline demographic and clinical characteristics.

Table 1 患者背景および治療効果			
32例 HD-MTX 3cycles		26例 SD/PD RT	
		6例 HD-MTX 計4-6 cycles	待機 4例 PD RT 2例経過観察中
Age	n	放射線待機	
<63	16	あり	6
63≦	16	なし	26
Sex		MTX反応	
Male	16	継続群 (CR/PR)	13
Female	16	RT待機群	5
KPS		RT非待機群	8
<70	16	非継続群	16
70≦	16		

【結果】

観察期間は1.6~65.1ヶ月で平均30.1ヶ月であった。HD-MTX 施行 cycle 数は初回導入時施行 cycle 数が1~6cycles (median: 3cycles)、総施行 cycle 数は1~10cycles (median: 3cycles)であった。治療効果は最大反応はCR (5)、PR (20)、SD (5)、PD (1)、最終回反応はCR (5)、PR (10)、SD (7)、PD (9)であった。全症例の中間PFSは10.2ヶ月、median survival time (MST)は32.7ヶ月であった。CR後RT待機群6症例のうち無再発症例は2例(観察期間10.8ヶ月、14.5ヶ月)で、4例で再発した(各PFS: 1.8ヶ月、5.4ヶ月、10.1ヶ月、19.0ヶ月)。RT待機群(6例)と非待機群(26例)のPFSは各12.4ヶ月、7.8ヶ月(p=0.92)、OSは各26.3ヶ月、32.7ヶ月(p=0.17)であった。MTXの反応継続群(13例)は非継続群(16例)よりPFSが延長する傾向を認めた(19.7 vs. 7.0ヶ月、p=0.12)。さらに

反応継続群内でRT待機群(5)と非待機群(8)を比較すると、中間PFSは各19.0ヶ月、33.7ヶ月、MSTは26.3ヶ月、32.8ヶ月であった(Table 2)。HD-MTX療法の cycle 数で比較すると3cycles以上の症例でOSの有意な延長を認めた(p=0.04)。

代表症例を呈示する(Fig.1)。症例は52歳女性で頭痛と左片麻痺で発症し、右尾状殻と右大脳脚の複数病変を画像上認めた。右尾状殻病変に対して開頭生検術(open biopsy)を施行し、PCNSL(diffuse large B-cell lymphoma)と病理診断された。HD-MTX療法を計3cycles行ったところでCRとなり、更に3cycles(合計6cycles)のHD-MTXを追加し、画像上評価病変なく、RTを待機とした。その2ヶ月後に右大脳脚部に再発病変を認めRT(全脳+局所46Gy)施行してCRとなった。

Table 2

Univariate analysis of significant factors for survival (Logrank Test).

Table 2 生存にかかわる因子-単変量解析(Logrank test)					
	Number	mPFS	P	MST	P
Age<63	16	7.7m	(CI95% 6.3-9.2)	0.51	26.3m (CI95% 1.0-51.6)
63≦	16	14.7m	(CI95% 7.6-21.9)		32.7m (CI95% 0.0-66.8)
KPS					
<70	16	12.4m	(CI95% 3.3-21.6)	0.64	17.6m (CI95% 4.7-30.4)
70≦	16	9.9m	(CI95% 4.1-15.7)		32.7m (CI95% 22.9-42.5)
RT待機					
あり	6	12.4m	(CI95% 7.9-16.9)	0.92	26.3m
なし	26	7.8m	(CI95% 4.0-11.7)		32.7m (CI95% 3.4-62.0)
HD-MTX回数					
<3	14	7.8m	(CI95% 4.4-11.2)	0.45	14.8m (CI95% 7.7-21.8)
3≦	18	12.4m	(CI95% 1.6-23.3)		37.8m (CI95% 16.1-59.6)
MTX Best 反応					
CR	5	7.8m	(CI95% 0.0-17.2)	0.98	26.3m
≦PR	24	19.0m			32.7m (CI95% 3.6-61.8)
MTX反応					
継続群 (CR/PR)					
13	19.7m	(CI95% 0.0-40.3)	0.12	26.3m (CI95% 9.6-42.9)	0.97
非継続群(他)					
16	7.0m	(CI95% 6.5-7.4)		32.7m (CI95% 8.0-57.5)	

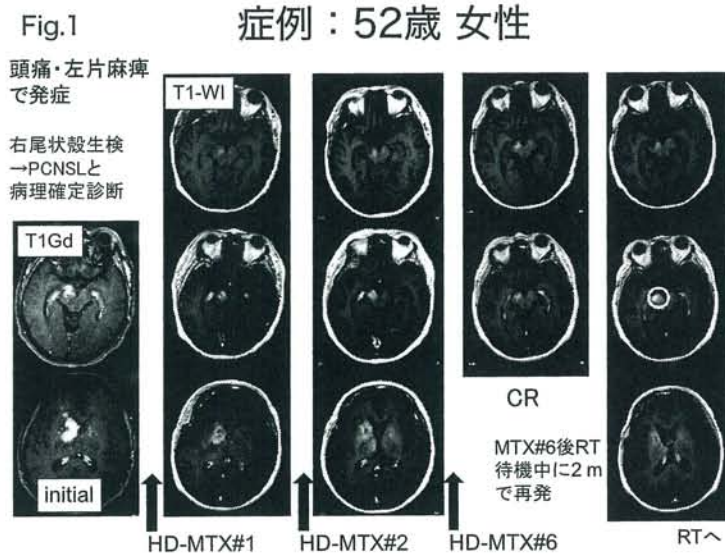


Fig.1

52 year-old female PCNSL. Recurrence after MTX#6 treatments without radiotherapy in 2 months.

【考察】

中枢神経系リンパ腫 (CNSL) に対するHD-MTX療法と、全脳照射を含む放射線治療の発達により、その生存期間中央値は33-39ヶ月にまで延長してきた⁵⁾。しかし、現在のCNSLの標準治療の問題点の一つには、放射線治療により腫瘍が消失したままであっても、白質脳症などの遅発性脳障害を生じることが多く、QOLは著しく低下することが挙げられる。晩発性神経障害の病態については不明な点も多く、有効な治療法はない。白質病変と認知障害、歩行障害や意識障害を生じ、進行性に発症から1年で半数が死亡すると言われ、特に60歳以上の高齢者と放射線治療の既往が危険因子となっている⁶⁾。神経毒性の回避の試みとしてFreilichらは照射を行わず、HD-MTXをベースとした化学療法のみを行い、奏効率92%、MSTが30.5ヶ月という成績を発表した⁴⁾。化学療法のみで治療した方が高次機能障害は少なかったとの報告もある⁷⁾。一方、化学療法のみではやはり治療効果が不十分であることを示唆する報告も存在し⁸⁾、放射線治療の治療奏効率が極めて高く、CNSLにおけるOS規定因子の中で中心的意義を持つとも考えられる。従って、HD-MTXが奏効を示し、CRに至る症例では、HD-MTX療法を強化することで、RTを待機し、再発が認められた時点でRTを加えた放射線化学療法を施行することで放射線脳障害の発症を遅らせるとともに、OSの延長が得られる可能性が仮説として考えられる。

今回の症例では、HD-MTX療法3cycles終了後CRとなった6症例では、RTを待機して、更に1-3cyclesのHD-MTX療法を追加した。経過中、無再発症例は2

例(観察期間10.8ヶ月、14.5ヶ月)であったが、4例では平均1年以内に再発し、放射線化学療法を施行した。全ての症例でのRT待機群(6例)と非待機群(26例)では、PFSが各12.4ヶ月、7.8ヶ月(p=0.92)とRT非待機群で短かった。HD-MTX不応例が多く、元来予後不良な傾向の症例が含まれていることが一因と考えられる。MTXの反応継続群(13例)内でRT待機群(5)と非待機群(8)を比較すると、中間PFSは各19.0ヶ月、33.7ヶ月であり、HD-MTXへの反応が良好な場合であっても、最大6cycles以下の治療では、3cycles以下+RTによる初期治療と比較して早期に再発する傾向が認められた。また、MSTはRT待機群26.3ヶ月、非待機群32.8ヶ月であり、再発時に初回RTを施行(即ち、RTを遅く開始)しても、初期治療時にRTを施行した場合に比べ、OSの延長効果は乏しいと考えられた(Fig.2)。今回の検討では、症例数も少なく、高次脳機能の評価も不十分ではあるが、これらの結果よりHD-MTX療法より強力且つ長期効果継続が得られる新規化学療法が確立するまでは、RTは初期治療として施行すべきと考えられる。

Gauravらは導入化学療法後にCRとなった後に、low-dose whole brain radiation (WB) therapy 23.4Gyを行い、PFS 40ヶ月であったと報告している⁹⁾。初期治療時にMTX療法に引き続いて低線量照射(WB24Gy程度)を行うことで、再発予防の強化及び神経毒性の軽減を期待すると同時に、再発時に追加照射の余地を残すことが可能となると予想され、今後の検討課題と考えられる。

Fig. 2 放射線照射待機による効果

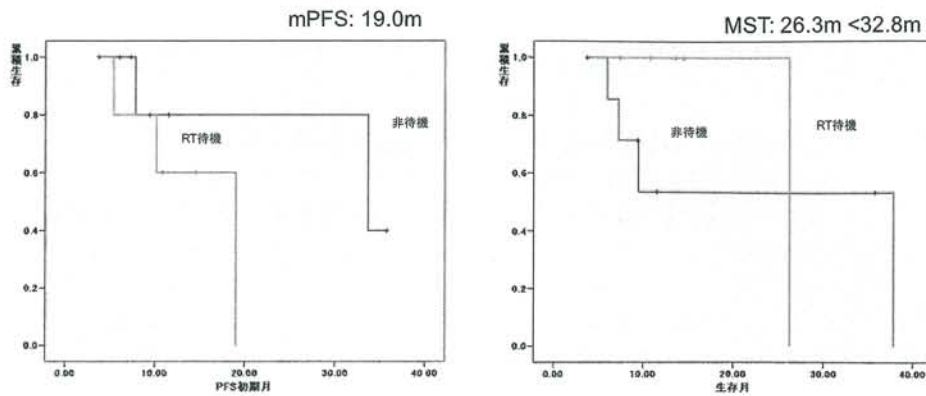


Fig.2

Progression free survival and overall survival with or without radiotherapy.

【結論】

初期治療HD-MTXの反応継続群において、RT待機群ではRT初期施行群に比べ早期に再発する傾向が認められた。HD-MTX反応群では、PFS延長のためにMTX療法後にRT追加が望ましいと考えられる。今後HD-MTX療法の継続投与後に引き続き、低線量WBRTによる治療効果を検討していく予定である。

【文献】

- 1) 大西丘倫, 吉峰俊樹. CNSリンパ腫に対する治療の進歩 -Methotrexate大量療法より-。脳外誌 10: 135-41, 2001.
- 2) 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 16: 864-871. 1998.
- 3) O'Brien P, Roos D, Pratt G, et al.: Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. J Clin Oncol 18: 519-526, 2000.
- 4) Freilich RJ, Delattre JY, Monjour A, et al.: Chemotherapy without radiation therapy as initial treatment for primary CNS lymphoma in older patients. Neurology 46: 435-439, 1996.
- 5) Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al.: Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. J Clin Oncol 24: 5711-5715, 2006.
- 6) Omuro, Ben-Porat L, Panageas KS, et al.: Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. Arch Neurol 62: 1595-1600, 2005.

- 7) Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, et al.: Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. Neurology 62: 548-555, 2004.
- 8) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al.: German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 51: 247-252, 2002.
- 9) Shah GD, Yahalom J, et al.: Combined Immunochemotherapy With Reduced Whole-Brain Radiotherapy for Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma. J Clin Oncol 25: 4730-4735, 2007.

脳腫瘍全国統計オンライン登録について

On line registration of Brain Tumor Registry of Japan

国立がんセンター 脳神経外科

成田 善孝、宮北 康二、渋谷 壮一郎

【脳腫瘍全国統計の歴史】

脳腫瘍全国統計委員会は1973年に設立され、我が国の脳腫瘍の発生頻度・治療法・治療成績などの実態を明らかにし、その治療の進歩に貢献することを目的としている。当初より約300の施設の協力によってデータが登録され、2009年までに12巻の脳腫瘍全国集計調査報告を刊行してきた^{1,2)}。第10版からは社団法人日本脳神経外科学会誌 Neurologia medico-chirurgicaの supplementに Report of Brain Tumor Registry of Japanとして英語版を掲載している。2004年からは日本脳神経外科学会 学術委員会の下部組織となり、全国80大学の脳神経外科施設長を委員として調査・解析を続けている。本委員会による脳腫瘍登録・データ解析は「疫学研究に関する倫理指針(平成19年)」に基づいて行っている。

第12版に掲載した1984年から2000年までのデータについては、紙ベースの調査表を日本脳神経外科学会認定施設に配布し、患者の氏名・生年月日・各施設のID番号などの個人情報とともに、脳腫瘍疾患名・部位・治療法・転帰などの情報を脳腫瘍全国統計委員会事務局に収集し、国立がんセンター 全国臓器がん登録室で解析してきた。年間およそ4000-5000例の登

録があり、そのうち原発性脳腫瘍は3000-4000例で、国内で発生する原発性脳腫瘍の約3-4割を占めていると考えられる。また4年ごとに行われて来た調査では、過去に提出された患者のID・生年月日・氏名などの個人情報を集め患者の生存確認を行ってきたが、2003年5月の個人情報保護法の成立に伴い追跡調査は困難となった。そこで、国立がんセンターにおいて、追跡調査実施について倫理審査委員会の承認を得て調査を実施した。

2001-2004年までを対象とした調査は、治療開始後5年間経過した症例について、連結可能匿名化した既存の情報をもとに病理診断・患者背景・診断・治療内容・転帰などをインターネット上で登録し、5年生存率・再発率なども明らかにすることができるようになった。脳腫瘍全国統計委員会のホームページは2008年に開設され(図1)、年間のテスト登録を経て、2009年4月よりオンライン登録を開始した。脳腫瘍全国統計により、患者の腫瘍別分類、発生頻度、治療法の種類、生存率などが詳細に報告され、日本における脳腫瘍に関する推移を知ることもできる貴重な資料となっている。



図1

【調査方法】

データ登録・収集は、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN; University Medical Information Network, 本部は東京大学)内のインターネット医学研究データセンター(Internet Data and Information Center for Medical Research; INDICE)を利用したオンラインシステムを利用している。各施設のデータ登録者は、医療従事者のみに利用が許されるUMINのIDを取得した上で、脳腫瘍全国統計委員会に届け出て、INDICEおよび脳腫瘍登録のためのID/パスワードを取得することにより、脳腫瘍全国統計登録HP(図1)³⁾へのアクセスが可能となる。登録は連結可能匿名化されたデータであるが、さらにセキュリティーを厳しくして情報の散逸を防いでいる。オンライン登録によって回収されたデータは、適宜脳腫瘍全国統計委員会事務局でチェックし、不十分なデータについてe-mailで登録者に確認を行っている。

2009年に脳神経外科専門医の存在する施設は全国約500施設で、INDICEのIDを取得した医師は誰でも登録することが可能である。

登録されたデータは、脳腫瘍全国統計事務局のある国立がんセンター中央病院脳神経外科内で厳重に保管し、国立がんセンターならびに東京理科大学理学部数学科 宮岡悦良研究室で解析を行っている。

【登録内容】

A. 調査対象症例

2001-2004年に治療を開始し、治療から5年経過した症例の登録を2009年から行っている。個人情報保護法により、患者の氏名・生年月日だけでなく、施設内IDなど個人が特定できる内容は登録ができなくなり、患者の生年月日・手術日・死亡日などは年・月までの登録となった。重複登録症例を防ぐために、組織診断を最初に確定した症例または初回治療を行った症例のみを原則登録している。

B. 病理組織分類

オンライン登録の開始とともに、2001年の症例からは2007年WHO分類(The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system)⁴⁾と脳下垂体腫瘍をあわせた、約150種類の組織分類を行っている。

C. 登録項目

登録は、A. 個人識別情報、B. 原発性脳腫瘍病理情報、C. 転移性脳腫瘍病理情報、D. 診断・治療情報、E. 転帰情報の5つの項目からなる。病理診断を除いて、A・D・Eの項目は原発性脳腫瘍・転移性脳腫瘍とも共通である。

【解析項目とオンライン登録により変わること】

これまでの解析項目に加え、2011年頃に発行予定の脳腫瘍全国統計第13版では、WHO2007年にに基づい

た疾患数・疾患別の5年生存率・生存期間中央値・再発までの期間中央値がKaplan Meier法にて解析できるようになる。WHO2007年に基づいた病理診断による生存期間・再発期間が算定できるようになり、極めて希な脳腫瘍についても国内のデータを算出することができる。

脳腫瘍全国統計調査は世界にさきがけて行われた脳腫瘍の国レベルでの調査であるが、米国では1992年より大規模な調査が行われ、Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) Statistical Report⁵⁾として刊行されている。2000-2004年の5年間に登録された原発性脳腫瘍の数は28,821人である。これは16州で治療を開始した症例の全例登録であり、このデータから人口10万人に対しての原発性脳腫瘍の発症件数は年間16.5人(男性15.8人、女性17.2人)であることが報告されている。米国では癌登録の全例登録がすすめられているのに対して、国内でも癌拠点病院での登録がすすめられているが、脳腫瘍は病理学的に様々な種類があるため、より正確なデータを得るためには、治療に直接関わった医師の登録が必要と考えられる。

脳腫瘍全国統計委員会では集積された資料を有意義に利用するために別に統計資料利用審査委員会を設置して希望者の要請に応じている。脳腫瘍全国統計がオンラインで行われることにより、これまで希な疾患として施設単位・大学関連施設等で行われていた希な疾患の治療について、より詳細な全国調査が行うことが可能になり、脳腫瘍の診断・治療成績等の疫学調査に大いに貢献することが期待される。

【登録のために行うこと】

① UMINのIDの取得

1999年に日本脳神経外科学会では会員に対して[****-nsu@umin.ac.jp]というUMINのIDとパスワードを交付していますが、パスワードを紛失した方・IDを持っていない方は以下のホームページからオンラインで申請してください。

<http://www.umin.ac.jp/id/>

また所属が変わった方はこのホームページから登録情報を変更してください。

UMINのメールアドレスから、現在使用中のメールアドレスへの転送設定を行ってください。勤務先変更が行われていないと、INDICEのパスワードを送付できませんのでご注意ください。

～転送設定のしかた～

- (1) 上記 website へアクセス
- (2) 画面の[電子メールサービスについて]をクリック
- (3) メール転送方法[umin.ac.jpメールアドレスから他のメールアドレスへのメール転送方法]をクリック
- (4) [メール転送を行う]をクリック。転送先を入力し

てください。

(5) [上記で転送設定を行う]これで完了です。同じ操作で解除もできます。

② オンライン登録のためのINDICEへの登録

脳腫瘍全国統計委員会ホームページ (BTRJ-HP) へのアクセス・オンライン登録のために、脳腫瘍全国統計委員会事務局へ登録を行う必要があります。

(a) 氏名・(b) ふりがな・(c) UMIN アドレス・(d) 勤務先・(e) 勤務先住所・(f) UCAS 登録の経験の有無・(g) INDICE のパスワードの有無・(i) UMIN アドレスから現在のメールアドレスへの転送設定の有無を記載して、日本脳神経外科学会・脳腫瘍全国統計事務局の村上へ e-mail でお送りください。

村上道子 mmurakam@ncc.go.jp

INDICE のパスワード・アクセス先について折り返しメールでご連絡いたします。

(UCAS 登録のための INDICE のパスワードと共通ですが、登録のためには脳腫瘍全国統計委員会への登録が必要です)

1 施設で何名でも ID・PW を取得し、症例を登録することができます。

③ HP と オンライン登録画面

UMIN ID と INDICE ID は同じものですが、パスワード (PW) が異なります。

・ UMIN ID/PW → 脳腫瘍全国統計 HP

<https://center.umin.ac.jp/islet/btrj/>

・ INDICE ID/PW → オンライン登録

【文献】

- 1) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1996).
Neurol Med Chir (Tokyo) 43 Suppl: i-vii, 1-111, 2003.
- 2) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000).
Neurol Med Chir (Tokyo) 49 Suppl, 1-101, 2009.
- 3) 脳腫瘍全国統計委員会 HP,
<http://square.umin.ac.jp/~btrj-isl/>
- 4) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. WHO Press, Geneva, 2007
- 5) Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) Statistical Report 2004-2005,
<http://www.cbtrus.org/>

難治性Cushing病：Crooke's cell adenomaの1例

A case of intractable Cushing's disease caused by pituitary Crooke's cell adenoma

東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科¹⁾、病理²⁾、
滋賀医科大学 内分泌代謝内科³⁾

西岡 宏¹⁾、卯木 智³⁾、渋谷 誠²⁾、伊澤 仁之¹⁾、池田 幸穂¹⁾

【はじめに】

Crooke変性は、ACTH産生下垂体前葉細胞にみられる、細胞質内にサイトケラチンフィラメントが大量に蓄積した状態であり、光顕HE染色では特徴的な細胞質内の好酸性硝子化像として認められる。硝子化像はその程度により、核周囲に沿ったring状の分布から細胞質全体にまでおよび、PAS陰性、免疫組織化学的にACTH陰性である。この所見は糖質コルチコイドの過剰状態(Cushing病、異所性ACTH腺腫、コルチゾール産生副腎腫瘍やステロイド長期内服)に反応した、正常ACTH細胞にのみ出現する変性像と従来は考えられてきた。これに対して、ACTH産生腺腫細胞には通常Crooke変性を認めない。

近年、Crooke変性を呈した腺腫細胞からなるACTH腺腫(Crooke's cell adenoma；以下CCA)の存在が知られるようになり、ACTH腺腫の稀な一亜型として位置付けられている²⁾。CCAに関する報告は未だ少ないが、上記のような形態的な特徴的所見だけでなく、浸潤性のmacroadenomaで再発が多い、予後が悪い、等、通常のACTH腺腫よりも臨床的にaggressiveな経過を

示す症例の多いことが明らかとなってきた²⁻⁵⁾。今回、当初はACTH産生microadenomaと考えたが、その後治療に難渋しているCCAの一例を経験したので報告する。

【症例】

20歳女性。生来健康で既往歴や家族歴に特記すべきものはないが、約半年前からの進行性の体重増加を主訴に来院。来院時、体重は77.5kg(身長152cm)であり、満月様顔貌、中心性肥満、近位筋の萎縮、月経障害、多毛、皮膚線条、等を認めた。血中ACTH118pg/ml(正常：9-52)とコルチゾール39.5μg/dl(4.0-18.3)と高値を示し、CRH試験は陽性、デキサメサゾン負荷試験では1mg、8mgとともに抑制されなかった。他の前葉および関連ホルモンは正常値であった。MRIでは海綿静脈洞(CS)に接した鞍内右側に直径10mmの腫瘍性病変を認め(Fig.1)、選択的CSサンプリングでも右CSで著しいACTH高値(>3200pg/ml)を示したため、下垂体性Cushing病と診断。経鼻的腫瘍摘出術を行い、弾性軟腫瘍を肉眼的に全摘出した。

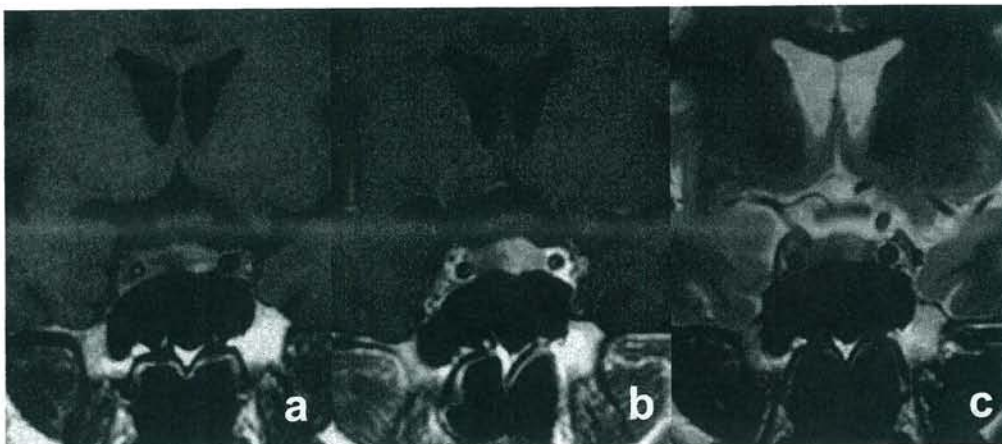


Fig.1

Coronal MRI showing an intrasellar tumor (a: T1-weighted, b: Gd-enhanced, c: T2-weighted images). Note swelling of the right cavernous sinus.

組織学的に、腺腫細胞の大多数は大きな好酸性の硝子化胞体を有しており (Fig.2a)、軽度の核腫大は認められたが、核異型やmitosisはみられなかった。免疫組織化学的にACTHは主に細胞質辺縁の細胞膜直下で陽性を示し、サイトケラチン (CAM5.2)は細胞質全体が強陽性であった。一方、MIB-1およびp53陽性率はともに1%以下であった。電顕的検索では大量の中間径フィラメントが細胞質内を占拠しており、大小の分泌顆粒と少数の細胞内小器官を認めた (Fig.2b)。以上の所見からCCAと診断した。

術直後のACTHは48.3pg/ml、コルチゾールは18.1μg/dl、CRH試験も陽性であり、Cushing病の寛解は得られなかった。その後ACTH値の再上昇をみたため、手術11ヶ月後に右CS内側部にガンマナイフ照射を行っ

た (中心線量 60Gy、辺縁線量 30Gy)。その後も寛解は得られず、照射16ヶ月後に経鼻的再手術を行い、初回手術時の摘出腔と接した部分の下垂体前葉組織を追加摘出した。しかし同部には残存腺腫は認められず、Cushing病の寛解も得られなかった。

その後のMRI検索で、内頸動脈より外側の右CSへの腫瘍浸潤を認めたため、再手術から15ヶ月後に2度目のガンマナイフ照射を行っている (中心線量 33Gy、辺縁線量 20Gy)。なお、retrospectiveにMRIを検討すると、同部は初回治療前のMRIですでに異常を呈していた (Fig.1)。2度目の照射から約5ヶ月 (初回手術から47ヶ月)の現在、Cushing病の寛解は得られていないため、薬物治療 (ミトタン) を行っている。

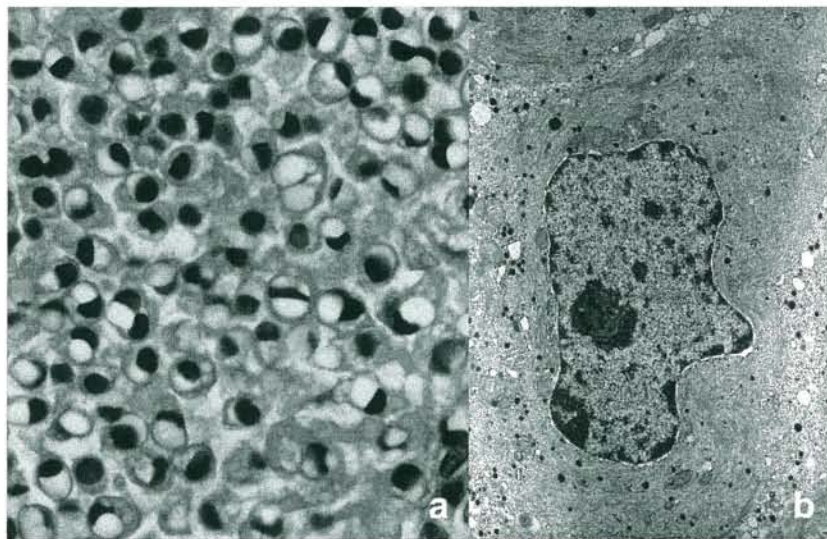


Fig.2
Histological (a) and ultrastructural feature (b) of the tumor showing distinct hyalinized appearance and abundant intermediate filaments, respectively.

【考察】

Crooke変性とは前述のように、過剰な糖質コルチコイドに対してステロイド受容体を介したnegative feedbackにより、正常なACTH細胞に出現する変性像である。細胞質内の硝子化、すなわちサイトケラチンフィラメントの異常蓄積は、同時に細胞内小器官や分泌顆粒の減少をもたらし、この結果、ACTH産生能が抑制されるとされている。したがって、『Crooke変性=機能的に抑制されたACTH細胞』であり、一方、ACTH腺腫細胞は機能的なステロイド受容体を欠くためCrooke硝子化をきたさない、と従来考えられてきた^{2,4)}。なお、糖質コルチコイド以外にCrooke変性をきたす因子は知られていない⁴⁾。

これに対して、CCAにおけるCrooke変性の機序は不明であるが、糖質コルチコイドによる持続的な刺激を受けていることは明らかであり、ステロイド受容体が関与していると考えられる^{2,4,5)}。そもそもACTH腺腫は腫瘍でありながらautonomyを完全には失ってはならず、実際、多くのACTH腺腫に軽度のサイトケラチンフィラメントの蓄積を認める。一方、異常に蓄積した中間径フィラメントが、必ずしも細胞機能を抑制していない可能性も指摘されている²⁾。

多くの下垂体性Cushing病は中年女性にみられ、microadenomaであり (75-90%)、組織学的には好塩基性でPAS強陽性のDensely-granulated adenomaからな

る。これに対して、比較的頻度が少ないACTH macroadenoma (9-22%)は、その多くが嫌色素性腺腫でPAS陰性・弱陽性のSparsely-granulated adenomaであり、やや内分泌活性(ACTH分泌能)の低下した腺腫とされている³⁾。一方、形態的にACTH腺腫と同一の組織像を呈しながら、血中ACTH高値およびCushing病を呈さない(したがって臨床的には非機能の)腺腫はsilent ACTH腺腫と呼ばれ、全ACTH腺腫の7.9%を占める⁶⁾。このようにACTH産生腺腫の病態は多彩であり、臨床像も各病型で大きく異なる。

CCAのこれまでの報告例はきわめて少ない。ACTH腺腫の稀な一亜型と位置付けられているが、その定義(Crooke変性の程度や腺腫細胞における割合、等)は確立されておらず、原因、病態も含めて不明な点が多い。多数例の報告としては唯一2003年にGeorge等²⁾がMayo Clinicでの症例を中心とする36例をまとめている。それによるとCCAの頻度は、全ACTH腺腫の4.4%、Cushing病の4.9%、silent ACTH腺腫の3.4%であった。通常Cushing病よりも若干年長の女性に多く、臨床内分泌像は様々であり(65%のみが明らかなCushing病)、81%がmacroadenoma、72%がinvasiveであった。全例に経蝶形骨洞手術が行われたが、39%に1年以内の追加治療が必要となり、また1年以上観察されている25例中60%が再発(24%が複数回再発)し、3例(12%)が腫瘍死している。後者の3例中2例は悪性転化により、また1例は局所再発を繰り返し失っている。これらの結果から、CCAはCrooke変性を認めない通常のACTH腺腫(Densely-granulated type)と比べて、明らかにaggressiveな腫瘍であり、したがってACTH腺腫ではあってもその一亜型として明確に区別する必要があると強調されている²⁾。

上記のようなCCAのaggressiveな臨床像はACTH macroadenomaのそれと類似する。すなわち、ACTH macroadenomaは腫瘍が大きいだけでなく浸潤性であることが多く、microadenomaと比べ外科的治療率、再発率ともに明らかに劣る^{1,3)}。再発時の再手術でも治療率は低く、放射線治療にも抵抗性のことが多いとされる。一方、Silent ACTH腺腫もその大多数はmacroadenomaであり、周囲組織への浸潤、再発や腫瘍内出血が多い等、aggressiveな経過をたどることが多い⁶⁾。

Aggressiveな臨床像を示すことの多いCCAではあるが、増殖能(MIB-1陽性率)は、一部の報告⁵⁾を除き、高くないとする報告が多い^{2,3)}。浸潤性の違いによって、MIB-1陽性率に差を認めなかったとも報告されている²⁾。同様にACTH macroadenomaやsilent ACTH腺腫でも増殖能は通常低いとされる^{3,6)}。一方、p53陽性像はCCA例の83%に種々の程度に認められとされ、特に再発を繰り返すと染色性・陽性率が高くなると報告されている^{2,5)}。

自験例は20歳の女性であり、Cushing病に典型的な

臨床・内分泌像で発症した。当初は通常のACTH microadenomaと考え治療を開始したが、初診時からすでに右CSの外側まで広範に浸潤していたものと考察された。これまで2度の手術とガンマナイフ照射を行い、初回手術から約4年経過しているが寛解は得られていない。ほぼ全ての腺腫細胞にCrooke変性を生じており、核異型に乏しく、MIB-1、p53陽性率はともに1%以下と低かった。今後もCushing病の寛解が得られなければ、転移(悪性転化)の可能性も視野に入れて治療していく必要があると考えている。

【結論】

治療に難渋している稀なCCAの一例を報告した。CCAは、MIB-1陽性率が低いにもかかわらず、aggressiveな臨床経過をとることが多い。このため通常のACTH腺腫とは明確に区別して対処する必要がある。CCAという、ACTH腺腫の一亜型の存在の啓蒙と、症例の蓄積による詳細な病態の把握が今後の課題である。

【文献】

- 1) Blevins Jr LS, Christy JH, Khajavi M, Tindall GT: Outcomes of therapy for Cushing's disease due to adrenocorticotropin-secreting pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 63-7, 1998.
- 2) George DH, Scheithauer BW, Kovacs K, Horvath E, Young Jr WF, Lloyd RV, Meyer FB: Crooke's cell adenoma of the pituitary: an aggressive variant of corticotroph adenoma. *Am J Surg Pathol* 27: 1330-6, 2003.
- 3) Ikeda H, Yoshimoto Y, Ogawa K, Mizoi K, Murakami O: Clinico-pathological study of Cushing's disease with large pituitary adenoma. *Clin Endocrinol* 46: 669-679, 1997.
- 4) Kovacs K, Horvath E, Stefanescu L, Bilbao JM, Singer W, Muller P, Scheithauer BW: Two cases of pituitary Crooke's cell adenoma without Cushing's disease: a histologic, immunocytochemical, electron microscopic and in situ hybridization study. *Endocr Pathol* 10: 65-72, 1999.
- 5) Kovacs K, Diep CC, Horvath E, Cusimano H, Smyth H, Coire C, Lombardero M, Scheithauer BW, Lloyd RV: Prognostic indicators in an aggressive pituitary Crooke's cell adenoma. *Can J Neurol Sci* 32: 540-5, 2005.
- 6) Scheithauer BW, Jaap AJ, Horvath E, Kovacs K, Lloyd RV, Meyer FB, Laws Jr ER, Young Jr WF: Clinically silent corticotroph tumors of the pituitary gland. *Neurosurgery* 47: 723-730, 2000.

3.0T Dynamic MRIが有用であったCushing病の一例

A case of Cushing disease diagnosed with 3.0T dynamic MRI

昭和大学医学部 脳神経外科

谷岡 大輔、阿部 琢巳、藤島 裕丈、村上 幸三、杉山 耕一、松本 浩明、泉山 仁

【はじめに】

Cushing病の大半は下垂体前葉内のACTH産生腺腫であり特に小型の病変が多い。まれに異所性ACTH産生腺腫が下垂体周辺、海綿静脈洞内、鞍上部に発生する。時に、通常のホルモン負荷試験のみでは、これらの鑑別が困難な場合がある。さらに、これまでの1.5T MRIでは病変を描出できるのは60-80%と言われており診断に苦慮する。今回、我々は高解像度の3.0T MRIと海綿静脈洞サンプリングを用いて診断し、確実に摘出し得たCushing病を経験したので、文献的考察を加え報告する。

【症例】

【主訴】

呼吸苦

【既往歴】

高血圧症(28才)、妊娠中毒症(28才)

【家族歴】

父：糖尿病、大腸ポリープ、痛風 母：高血圧症
姉：子宮癌

【現病歴】

28才時、妊娠中に高血圧を指摘された。妊娠中毒症と診断され妊娠9か月で男児を出産した。高血圧症については、出産後特に加療なく放置していた。34才になり労作時呼吸苦が出現した。また、起坐呼吸が出現し前医内科を受診した。うっ血性心不全の診断のもと入院となる。

以前より体重変動がみられ、80kg(15才)・48kg(18才)・60kg(26才)・70kg(出産後)と大きく変化している。

前医入院時、身長155cm、体重69.2kg、血圧221/142mmHg、脈拍160/min、体温36.2℃、頭頸部は満月様顔貌・赤ら顔・ざ瘡・産毛を呈していた。腹囲は90cm、腹部は中心性肥満・皮膚線条を認めた。また四肢には浮腫を認めていた。

【検査所見】

WBC 19000/ μ l (Seg 80%, Stab 9%, Lymph 3%, Mono 6%, Eosino 0%), RBC 535 \times 10⁴, Hb 15.7g/dl, Ht 48.2%, Plt

32 \times 10⁴, TP 7.0g/dl, Alb 3.9g/dl, BUN 17.4mg/dl, Cr 0.74mg/dl, UA 7.9mg/dl, GOT 37U/l, GPT 72U/l, LDH 460U/l, ALP 350U/L, t-bil 0.6mg/dl, Na 138mEq/l, K 3.2mEq/l, Cl 99mEq/l, BS 135mg/dl, LDLc 214mg/dl, HDLc 65mg/dl, TG 264mg/dl, CRP 0.2mg/dl, HbA1c 6.1%であり、高脂血症・糖尿病を呈していた。

【内分泌学的所見】

血清コルチゾール値(38.4(早朝)-31.6(16時)-21.3(23時)[μ g/dl])、血清ACTH値(123.8(早朝)-101.7(16時)-65.1(23時)[pg/ml])の日内変動の消失がみられ、尿中遊離コルチゾール値(312 μ g/day)、尿中17-KS値(13mg/day)、尿中17-OHCS値(15.9mg/day)も高値であった。他のホルモン値は正常範囲内であった(LH 1.8mIU/ml, FSH 8.3mIU/ml, TSH 0.036 μ IU/ml, f-T3 2.59pg/ml, f-T4 0.92ng/dl, GH 0.08ng/ml, IGF-1 89ng/ml, PRL 8.5ng/ml, アルドステロン11.5ng/dl)。over night デキサメサゾン負荷試験は1mg・8mg負荷において両者とも抑制されなかった。また、CRH負荷試験・DDAVP負荷試験を施行したところ両者とも前値に比較して1.5倍以上とならなかった。

【腹部超音波検査】

副腎腫大なし、胆嚢内debris(+)、肝臓fatty change、脾・腎 異常なし。

【下垂体部MRI検査】

前医にて1.5T MRIを施行したが下垂体腫瘍の存在を確認できなかった(Fig.1)。

以上より、血清ACTH高値、血清cortisol日内変動消失、尿中遊離cortisol上昇、1mgデキサメサゾン抑制試験で抑制されず、Cushing症候群であることは明白であるが、CRH負荷試験、DDAVP負荷試験では1.5倍以上に増加せず、また8mgデキサメサゾン抑制試験で抑制されず、下垂体部MRIにて腫瘍の存在を確認できなかったためCushing病の確定診断に至らなかった。このため、Cushing病の診断をすすめ、手術治療を施行する目的で当科に紹介となった。

【3.0T Dynamic MRI検査】

前医にて施行した1.5T MRIでは腫瘍の存在を確認できなかったが、3.0T Dynamic MRIではトルコ鞍左側

に2.0-3.0mmのless enhancing massを認めた(Fig.2a,2b)。
[海綿静脈洞サンプリング]

海綿静脈洞サンプリングを施行し、MRIと同側の左側に優位にACTH値高値を認めた(Table 1)(Fig.3a,3b)。末梢血中のACTH値の2.0倍以上(C/P比>2.0)であった。

3.0T MRIと海綿静脈洞サンプリングの結果より左側ACTH産生腺腫によるCushing病との確定診断に至り経鼻の下垂体腫瘍摘出手術を施行した。

[手術所見]

手術は左鼻腔粘膜下からのアプローチで行った。トルコ鞍底部は保たれており鞍底部を開窓した。硬膜を切開するとトルコ鞍左側に黄白色の柔らかい腫瘍を認めた。一部を術中迅速病理に提出し下垂体腺

腫の診断を得た。腫瘍を可及的に摘出し手術を終了とした。

[病理学的所見]

術中に採取された標本では胞体の豊かな細胞が一樣に増殖していた。また、免疫染色においてACTH染色が陽性であった。

[術後経過]

内分泌学的には血清ACTH<5[pg/ml](早朝)、血清コルチゾール3.4[μg/dl](早朝)とACTH値は測定感度以下に低下し腫瘍は全摘出されたものと考えられた。その他の下垂体ホルモン基礎値は正常範囲内であった。術後経過は良好であり、独歩退院となった。現在、コルチゾールの補充療法のみ施行している。



Fig.1

MR imaging performed by 1.5TMRI scanning. This examination could not detect a tumor mass.



Fig.2

MR imaging performed by 3.0TMRI scanning with gadolinium enhancement, coronal (a) and sagittal view (b). These could present a 2.0mm less enhancing mass located in left side of sella turcica (an arrow head).

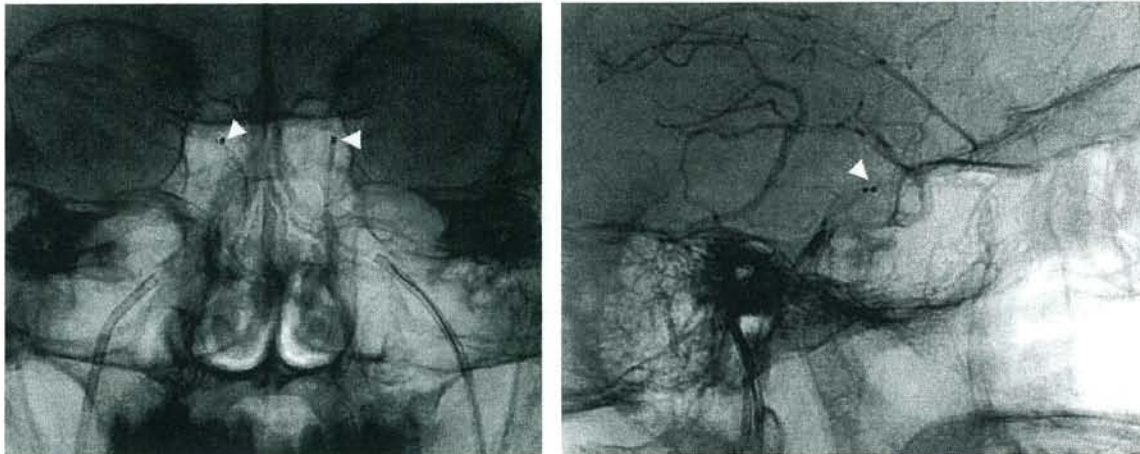
Table 1

Cavernous sampling loading with CRH.

The examination revealed ACTH dominant in left side cavernous sinus, and C/P ratio was 2.0 or more.

Cavernous sinus sampling

ACTH	0分	3分	5分	(CRH 負荷後)
左	10700	41200	29900	[pg/ml]
右	181	574	361	
末梢	103	—	189	

**Fig.3**

Angiography for cavernous sinus sampling, A-P view (a) and lateral view (b). Arrow heads indicate the end of catheters located in medial-posterior of cavernous sinus.

【考 察】

Cushing病は、Cushing症候群の中でACTH依存性下垂体病変をさす。大半は、下垂体前葉内のACTH産生腺腫が原因である。特に小型の病変が多く、内分泌学的検査において非典型的な反応を示す場合がある。また、MRI上、下垂体病変が描出されない症例が存在し、描出されても下垂体偶発腫 (incidentaloma) が10%程度存在するといった特徴がある。以上のことからCushing病と異所性ACTH産生腺腫の明確な鑑別が困難なことがあり、診断確定のために選択的下垂体静脈または、海綿静脈洞サンプリングが有用である。

3.0T MRIはACTH産生腺腫の描出困難さを改善できる新しいツールである。microadenomaの従来のMRI (1.5T)の検出率は60-80%であったが、3.0T MRIの描出率は90%以上であると考えられており、治療上の

planningに非常に有用であると報告されている^{1,2)}。本症例においても3.0T MRIにおいて初めて腫瘍が描出されており治療上非常に有用であった。しかし、Panteliaらも報告しているように下垂体偶発腫の存在は常に念頭におく必要がある³⁾。3.0T MRIを撮影する上では海綿静脈洞サンプリングの優位側と一致していることが確定診断に至る必要条件である。選択的静脈サンプリングは、異所性ACTH産生腫瘍との鑑別に用いられる⁴⁾。本検査を施行することにより腫瘍のトルコ鞍内での左右の偏りを特定できる⁵⁾。

本症例では、1.5T MRIにて描出されなかったCushing病疑い例に対して、海綿静脈洞サンプリングの優位側と一致した病変を3.0T MRIにて確定診断し経鼻的手術にて確実に摘出することができたことが特筆すべきことである。

【結語】

高解像度の3.0T MRIと海綿静脈洞サンプリングを用いて腫瘍を特定し、確実に摘出し得たCushing病の1例を経験した。術前に腫瘍の位置を特定できない症例では治癒率が低下するため、3.0T MRIの導入により手術治療による成績が向上するものと考えられた。

【文献】

- 1) Kim LJ, Lekovic GP, White WL, Karis J. Preliminary Experience with 3-Tesla MRI and Cushing's Disease. *Skull Base*. 17(4):273-7, 2007.
- 2) Pinker K, Ba-Ssalamah A, Wolfsberger S, Mlynarik V, Knosp E, Trattnig S. The value of high-field MRI (3T) in the assessment of sellar lesions. *Eur J Radiol*. 54(3):327-34, 2005.
- 3) Pantelia E, Kontogeorgos G, Piaditis G, Rologis D. Triple pituitary adenoma in Cushing's disease: case report. *Acta Neurochir* 140(2):190-3, 1998.
- 4) Corrigan DF, Schaaf M, Whaley RA, Czerwinski CL, Earll JM. Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 296:861-2, 1977.
- 5) Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki Y, Machida T. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome. *JCEM* 76(3):637-641, 1993.

肉芽形成を主体とする鞍上部ラトケ嚢胞の一例

Suprasellar granuloma with Rathke's Cleft Cyst : A case report

北里大学 脳神経外科¹⁾、北里大学 病理部²⁾

木島 千尋¹⁾、岡 秀宏¹⁾、宇津木 聡¹⁾、安井 美江¹⁾、徳山 宣²⁾、
原 敦子²⁾、岩淵 啓一²⁾、岡安 勲²⁾、川野 信之¹⁾、藤井 清孝¹⁾

Key words : Rathke's cleft cyst, granuloma, hypophysitis

【はじめに】

間脳下垂体領域の腫瘍性病変に対する手術施行例中、炎症性病変の頻度は0.38%程度と非常に稀である¹⁾。肉芽腫は持続性の炎症性病変が慢性期に結節状に形成されたものであり、手術による完全摘出は必要無い²⁾。しかし、画像診断のみで腫瘍と鑑別することは困難であり、組織を摘出しないと正確な診断ができないことがある。今回我々は術前診断が困難であり肉芽形成が主体の鞍上部ラトケ嚢胞の一例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

【症例】

【患者】67歳 女性。

【主訴】視野障害。

【既往歴】甲状腺小胞状腺腫(20年前)、正常圧緑内障(10年前)、白内障、結核既往無し、梅毒感染無し

【家族歴】兄：胃癌

【現病歴】2005年12月、後頭部の鈍痛を自覚し、整形外科医院を受診。頰椎症の診断のもと加療したが、痛みが増悪したため当院脳神経外科受診となった。頭部MRI検査を施行したが異常は指摘されず、後頭部の痛みも自然軽快したため終診となった。2008年3月、裁縫中に突然目の前が暗くなり、眼科を受診した。その際頭痛は認めなかった。白内障の診断を受け、同年5月に白内障手術を施行したが、その後も全体的に視野が暗いと感じていた。同年9月近医で頭部MRI検査を行い鞍上部に腫瘍性病変を認め、当院脳神経外科に紹介受診となった。

【入院時現症】意識清明、精神正常、視力正常、視野検査にて両側下半盲を認めた(Fig.1)。その他に神経学的脱落所見は認めなかった。また発熱、倦怠感、体重減少、色素沈着、多飲多尿、口渇感、月経不順(55歳閉経)などホルモン異常を疑う所見も認めなかった。

【検査所見】WBC4300/ μ l, Hb12.5g/dl, PLT 19.3×10^4 / μ l,

BUN12mg/dl, Cr0.87mg/dl, GOT19IU/l, GPT10IU/l, Na144mEq/l, K4.1mEq/l, Cl106mEq/l, CRP<0.03mg/dlと正常範囲内であった。日中のホルモン基礎値はTSH:2.55 μ IU/mL(基準値0.38~3.64), fT3:3.14pg/mL(2.13~4.07), T4:1.38ng/dL(0.95~1.74), GH:0.17ng/mL(<0.42), LH:3.24mIU/mL(1.22~11.05), FSH:7.80mIU/mL(1.7~25.8), PRL:35.1ng/mL(3.58~24.1), コルチゾール:16.5 μ g/dL(3.8~18.4), ACTH:11.8pg/mL(7.4~55.7)とPRLのみ軽度高値を示していた。

【画像所見】頭部単純撮影上異常は認めず、トルコ鞍はやや拡大が認められるも鞍背の脱灰所見は認めなかった(Fig.2)。胸部単純撮影上、サルコイドーシスを疑わせるBHLや結核の既往の所見は認めなかった。頭部単純CTでは鞍内から鞍上部にかけて16 \times 11mm大のisodensityで内部がlow densityの嚢胞性病変を認めた。石灰化は認められなかった。嚢胞は均一な造影効果を認めた。頭部MRIで腫瘍は、トルコ鞍内から鞍上部にかけて、下垂体柄と連続しT1WIで等~低信号、T2WIで高信号であり、嚢胞壁は厚くガドリニウムで均一に増強された。下垂体後葉のT1WIでの高信号は消失していた。視交叉は腫瘍によって押し上げられ、A1との間で挟まれていた(Fig.3)。また周囲の硬膜炎は認められなかった。

【入院後経過】腫瘍の主座が正常下垂体の上方にあることから、2008年9月4日、右front-temporal approachにて開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は視交叉の下に存在していたが、視交叉との癒着は軽度であったが認めていた。鞍隔膜は白濁しており周囲組織との癒着は高度であった。腫瘍は下垂体柄に連続しており、黄色硬の繊維性の被膜で覆われていた。被膜に切開をおき、内部を吸引すると、淡黄色の漿液がわずかに認められた。下垂体柄自体が腫瘍によって膨張しているような状態であり、下垂体柄を温存することは困難であったため、腫瘍と一塊に切除した。迅速

組織所見で肉芽組織のみとの診断であったため、腫瘍の上方部分は残し手術を終了とした。

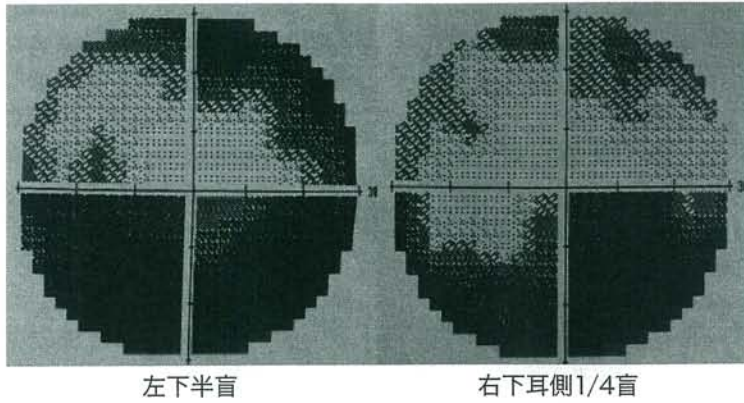


Fig.1
2008年9月(入院時)の視野検査 左下半盲、右下自側1/4半盲。



Fig.2
トルコ鞍はやや拡大が認められるも鞍背の脱灰所見は認めなかった。

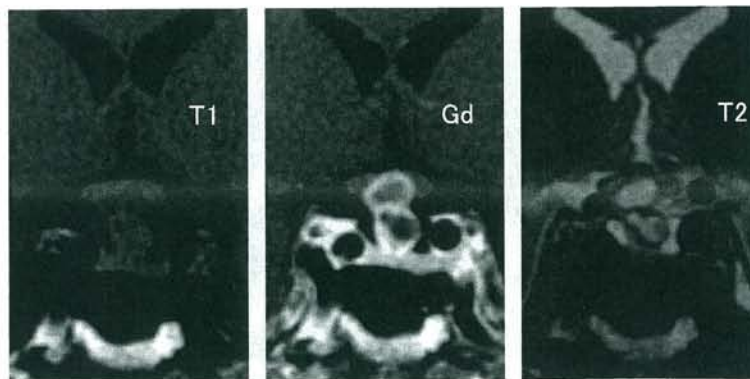


Fig.3
トルコ鞍内から鞍上部にかけて、下垂体柄と連続しT1WIで等～低信号、T2WIで高信号であり、嚢胞壁は厚くガドリニウムで均一に増強された。下垂体後葉のT1WIでの高信号は消失していた。視交叉は腫瘤によって押し上げられ、A1との間で挟まれていた。

[病理組織所見]組織のほとんどがリンパ球を主体とした炎症性細胞が占めていた(Fig.4)。また扁平上皮の集積塊が多数認められた。組織を縁取るように上皮性の配列を認め、これらの細胞は免疫組織化学上AE-1、EMAに陽性であった(Fig.5)。これら上皮性配列のほとんどは扁平上皮であったが、切片を切り出すと一部にciliaを伴う円柱上皮細胞やPAS、CAM 5.2陽性のgoblet cellが認められ、肉芽腫内にラトケ囊

胞が存在することが判明した(Fig.6)。黄色腫にみられる、コレステリン結晶やヘモジデリンの沈着は認めなかった。以上より肉芽形成主体の扁平上皮化生を伴う鞍上部ラトケ囊胞と診断した。

[術後経過]視野障害は改善せず、尿崩症が出現し、DDAP点鼻を継続している。また下垂体前葉機能も低下したため、コートリル20mgを内服中である。現在術後1年経過しているが残存腫瘍は不変である。



Fig.4
組織のほとんどがリンパ球を主体とした炎症性細胞が占めていた。



Fig.5
組織を縁取るように上皮性の配列を認め、これらの細胞は免疫組織化学上AE-1、EMAに陽性。
□の拡大がFig.6。

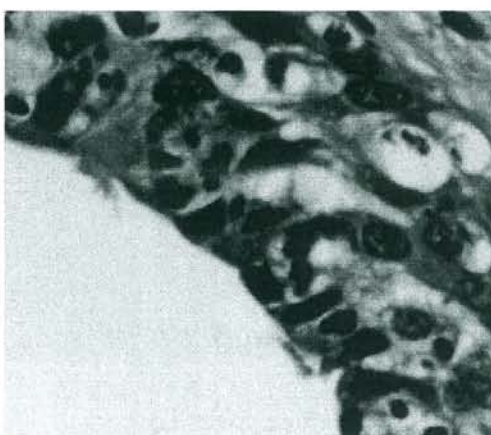


Fig.6
一部にciliaを伴う円柱上皮細胞やPAS、CAM5.2陽性のgoblet cellが認められた。

【考察】

下垂体炎症性疾患はAngrlika Gurtenbergらにより、その病理組織像の違いによって3つのタイプに分類された³⁾。すなわちリンパ球性、肉芽腫性、黄色腫性である。頻度は圧倒的にリンパ球性が多く、肉芽腫性は1%程度であり⁴⁾、1980年から現在まで、43例の報告があるのみであった^{1,2,5-24)}。

肉芽腫性は男女差が無く、多くの場合は尿崩症で発症し、画像では66%に下垂体柄の腫大が認められる⁴⁾。また上方に伸展しやすく、ダンベル型を呈することが多い。視床下部まで伸展するものも認められる。視神経の圧迫も生じやすいが、しかし典型的な半盲よりも、霧視のような視野の暗さを訴えることが多く、視神経の周囲の炎症が強いためと考えられる。組織学的には炎症性リンパ球も認められるが、ヒストサイト集合と多核巨細胞が目立ち、類上皮細胞、線維芽細胞も認められる。

これに対して、リンパ球性は女性に好発し、自己免疫性疾患との関連が強いことが特徴である。多彩な臨床症状を呈するが、これは炎症の発症部位が下垂体前葉(リンパ球性腺下垂体炎)と後葉(リンパ球性神経下垂体炎)どちらにも及ぶ可能性があるからである。組織学的には前葉の間質と腺房にリンパ球と形質細胞が密集しているものでリンパ濾胞が胚中心に認められる。

黄色腫性は女性に多く、無月経、汎下垂体機能低下症状が著明である。組織所見は泡沫状のマクローファージ、コレステリン結晶、ヘモジデリンの沈着、扁平上皮様の微小上皮集塊を認める。頭蓋咽頭腫の亜型との考え方もある²⁵⁾が、黄色腫性下垂体炎は頭蓋咽頭腫と比べ若年男性にピークがあり、鞍内に腫瘤が存在することが多く、異なる病態の可能性があるとしてPaulusらの110例の頭蓋咽頭腫の経験をもとに報告している²⁶⁾。

肉芽腫は前駆病変にリンパ球性下垂体炎があるとの考えもある。Honeggerらはリンパ球性と肉芽腫性下垂体炎の髄液中の細胞数が同程度であったことから、同じ病態であると考えた¹⁵⁾。しかし一方で厳密には髄液の組成も異なり³⁾、リンパ球性と肉芽腫性は性差も違いが見られることから、別個の病態であるとの考えもあり²⁷⁾、その分類方法は混沌としている。同一組織に黄色腫と肉芽腫が同等に存在することも良くあり、オーバーラップしている病態とも考えられている²⁸⁾。

肉芽腫性下垂体炎は、結核、サルコイドーシス、梅毒、ヒストサイトーシスX、ウェゲナー肉芽腫などの原発性肉芽腫病変と自験例のような続発性肉芽腫が存在する。続発性肉芽腫性下垂体炎には、頭蓋咽頭腫や下垂体腺腫、ラトケ嚢胞に伴うものなど様々な原因が報告されており、腫瘍が直接濾胞細胞

を刺激して炎症を引き起こすとも考えられている¹⁴⁾。以前は肉芽腫をリンパ球性下垂体炎の慢性期ととらえ、肉芽腫も自己免疫性疾患が関係しているとの考え方が有力であった¹⁵⁾。

Tolosa-Hunt症候群に合併したトルコ鞍周囲の特発性肥厚性硬膜炎が、後に下垂体部に肉芽腫を形成したという報告もあり²⁹⁾、さらにこの肥厚性硬膜炎がIgG4関連の自己免疫性下垂体炎と関連しているとの報告も近年多数報告されている³⁰⁾。

ラトケ嚢胞に伴う肉芽腫性下垂体炎の報告は自験例を含めて9例存在した(Table1)³¹⁾。それらのうちわけは男女比1:8、年齢19歳から67歳とばらつきが認められた。女性に優位であることはラトケ嚢胞に伴う肉芽腫に特徴的である。初期症状は、無月経3例、多尿2例、視野障害(霧視)2例、全身倦怠感1例、乳汁分泌1例であった。そのうち4例が頭痛を伴っていた。これは一般的な肉芽腫性下垂体炎と異なる。画像上は嚢胞を伴うものが5例あり、2例は充実性の病変であった。原発性肉芽腫下垂体炎では均一に増強される病変が多い中、ラトケに伴う肉芽腫の場合は嚢胞を伴うものが多い。いずれにせよ肉芽腫性下垂体炎に特徴的な画像所見は無く、術前画像診断で頭蓋咽頭腫などとの腫瘍性病変と鑑別することは困難である。治療は1例が全摘出術をしており、その他は生検術を含む部分摘出と嚢胞内容物の吸引にとどめている。全例で術後にホルモンの補充療法を必要とした。手術後の治療はステロイドの投与がなされており、残存病変は不変か縮小しており、臨床症状は改善している。このように肉芽腫性下垂体炎はステロイドによる治療が可能であり、全摘出術は不要であるばかりか、下垂体機能を障害する可能性が強く避けるべきである。しかし、感染性肉芽腫性下垂体炎の症例で血液検査と髄液検査にて感染が否定されたにもかかわらず、ステロイドに反応がなく、抗結核薬で著明に改善した例もあり、組織検査にて感染性下垂体炎を否定する必要がある⁴⁾。また、迅速診断では組織のすべてを見ているわけではなく、肉芽腫性病変が主体であるような場合には、生検検体のみでは炎症を引き起こしている本体が含まれない可能性もあり、誤った診断となりうる。自験例でも、検体の追加切片をすることで、ラトケ嚢胞の上皮が認められた。これら病態解明のためにはある程度の組織を摘出する必要があると考えられた。

今回の症例は、扁平上皮化性を伴うラトケ嚢胞であった。その発生機序は、ラトケ嚢胞の内容物によって強い炎症を引き起こされ、多くの肉芽形成が生じ、さらに上皮が扁平上皮化性することで生じたものと考えられた。

Table 1

ラトケ嚢胞に伴う肉芽腫性下垂体炎の9症例

Case	Authors	Age	Sex	Duration	CC.	D.I.	CT/MRI
1	Albini	19	F	6M	乳汁分泌/頭痛	+	cyst
2	Wearne	19	F	9M	月経不順/頭痛	-	cyst
3	Roncaroli	37	F	36M	無月経/頭痛	-	ring enhanced
4	Hama	48	F	7M	多尿	+	cyst
5	Tashiro	24	F	記載無し	無月経/視野障害	+	記載無し
6	Tashiro	33	F	記載無し	視野障害	-	記載無し
7	Komoribayashi	50	F	3M	多尿	+	solid
8	Murakami	57	M	6M	倦怠感/頭痛	+	solid
9	Present Case	67	F	6M	視野障害	-	cyst

【文献】

- 小守林靖一, 荒井啓史, 久保慶高ら: ラトケ嚢胞に伴う下垂体柄部肉芽腫性病変の1手術例. 脳神経外科 31巻11号: 1193-1196, 2003
- Tashiro T, Sano T, Xu B et al: Spectrum of different types of hypophysitis: a clinico pathologic study of hypophysitis in 31 cases. *Endocrine pathology* 13: 183-195, 2002
- Gurtenberg A, Hans V, Puchner JA et al: Primary hypophysitis clinical-pathological correlations. *European journal of endocrinology* 155: 101-107, 2006
- Unlu E, Puyan FO, Bilgi S et al: Granulomatous hypophysitis presentation and MRI appearance. *Journal of clinical neuroscience* 13: 1062-1066, 2006
- Albini CH, MacGillivray, Fisher JE et al: Triad of hypopituitarism, granulomatous hypophysitis, and ruptured Rathke's cleft cyst. *Neurosurgery* 22: 133-136, 1988
- Bhansali A, Velayutham P, Radotra D et al: Idiopathic granulomatous hypophysitis presenting as non-functioning pituitary adenoma: description of six cases and review of literature. *Br J Neurosurg* 18: 489-494, 2004
- Chung CC, Ezzat S, Smyth HS et al: The spectrum and significance of primary hypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1048-1053, 2001
- Cooper R, Belilos E, Drexler S et al: Idiopathic giant-cell granulomatous hypophysitis mimicking acute meningitis. *Am J Med Sci* 318: 339-342, 1999
- Del Pozo JM, Roda JE, Montoya JG et al: Intracellular granuloma: case report. *J Neurosurg* 53: 717-719, 1980
- Fujiwara T, Ota K, Kakubo N et al: Idiopathic giant cell granulomatous hypophysitis with hypopituitarism, right abducens nerve paresis and masked diabetes insipidus. *Intern Med* 40: 915-919, 2001
- Gazioglu N, Tuzgen S, Oz B et al: Idiopathic granulomatous hypophysitis: are there reliable, constant radiological and clinical diagnostic criterias? *Neuroradiology* 42: 890-894, 2000
- Hama S, Arita K, Tominaga A et al: Symptomatic Rathke's cleft cyst coexisting with central diabetes insipidus and hypophysitis: case report. *Endocr J* 46: 187-192, 1999
- Higuchi M, Arita N, Mori S et al: Pituitary granuloma and chronic inflammation of hypophysis: clinical and immunohistochemical studies. *Acta Neurochir (Wien)* 121: 152-158, 1993
- Holck S, Laursen H: Prolactinoma coexistent with granulomatous hypophysitis. *Acta Neuropathologica* 61 (3-4): 253-257, 1983
- Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A et al: Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 40: 713-723, 1997
- Inoue T, Kaneko Y, Mannoji H et al: Giant cell granulomatous hypophysitis manifesting as an intrasellar mass with unilateral ophthalmoplegia. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37: 766-770, 1997
- Leung GKK, Lopes MBS, Thorner MO et al: Primary hypophysitis: a single-center experience in 16 cases. *J Neurosurg* 101: 262-271, 2004
- Roncaroli F, Bacci A, Frank G et al: Granulomatous

- hypophysitis caused by a ruptured intrasellar Rathke's cleft cyst: report of a case and review of the literature. *Neurosurgery* 43 : 146-149, 1998
- 19) Scanarini M, d'Avella D, Rotilio A et al : Giant-cell granulomatous hypophysitis : a distinct clinicopathological entity. *J Neurosurg* 71 : 681-696, 1989
- 20) Shimizu C, Kubo M, Kijima H et al : Giant cell granulomatous hypophysitis with remarkable uptake on Gallium-67 scintigraphy. *Clin Endocrinol* 49 : 131-134, 1998
- 21) Taylon C, Duff TA : Giant cell Granuloma involving the pituitary gland. Case report. *J Neurosurg* 52 : 584-587, 1980
- 22) Vasile M, Marsot-Dupuch K, Kujas M et al : Idiopathic granulomatous hypophysitis : clinical and imaging features. *Neuroradiol* 39 : 7-11, 1997
- 23) Wearne MJ, Barber PC, Johnson AP : Symptomatic Rathke's cleft cyst with hypophysitis. *Brit J Neurosurg* 9 : 799-803, 1995
- 24) Wilson DJ, Jacobs M, Shuer L et al : Idiopathic giant-cell granulomatous hypophysitis. *Clin Neuropathol* 19 : 300-304, 2000
- 25) 村尾孝児, 井町仁美, 石田俊彦 : 汎下垂体機能低下症を伴った頭蓋咽頭腫特殊型 xanthogranuloma の一例. *日本内科学会雑誌* 94 : 2579-2599, 2005
- 26) Werner Paulus, Honegger J, Keyvani K et al : Xanthogranuloma of the sellar region : a clinicopathological entity different from adamantinomatous craniopharyngioma. *Acta Neuropathologica* 97 (4) : 377-382, 1999
- 27) Bellastella A, Bizzarro A, Coronella C et al : Lymphocytic hypophysitis : a rare or underestimated disease? *Euro J Endocrinol* 149 : 363-376, 2003
- 28) Tajima T, Sawamura Y, Ishizu K et al : Two children with xanthogranuloma of the sellar region. *Clinical pediatric endocrinol* 15 (3) : 85-91, 2006
- 29) Kita D, Tachibana O, Nagai Y et al : Granulomatous pachymeningitis around the sella Turcica (Tolosa-Hunt Syndrome) involving the hypophysis -case report-. *Neurol Med Chir* 47 : 85-88, 2007
- 30) Wong S, Lam WY, Wong WK et al : Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Human Pathology* 38 : 1720-3, 2007
- 31) Murakami M, Nishioka H, Izawa H et al : Granulomatous hypophysitis associated with Rathke's cleft cyst : A case report. *Minimum Invasive Neurosurgery* 51 : 169-172, 2008

MTX大量療法に抵抗性の頭蓋内原発悪性リンパ腫に 対するリツキシマブとテモゾロミドの併用療法

Combination therapy of rituximab and temozolomide
for recurrent or refractory primary central nervous system lymphoma

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科¹⁾、埼玉医科大学 脳神経外科²⁾

村上 峰子¹⁾、藤巻 高光²⁾、中口 博¹⁾、佐々木 光由¹⁾、宇野 健志¹⁾、松野 彰¹⁾

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫(PCNSL)の初期治療としては、大量メトトレキサート(MTX)・ロイコボリン救援療法後に放射線治療を行うものが、最も有効とされている。しかし、生存期間中央値は35~40ヵ月、5年生存率は約22~40%と、いまだ予後不良であり、再発例やMTX抵抗例に対するsecond line chemotherapyはいまだ確立したものがない¹⁾。今回我々は、1例は再発例、1例はMTX抵抗例に対し、テモゾロミド(TMZ)とリツキシマブの併用療法を行ったので報告する。

【症例①】

53歳男性。2005年7月に失語、右片麻痺が出現し当科入院となった。既往歴には特記事項はない。入院時のMRIで左大脳基底核から側頭葉にかけてGdで強く均一に造影される腫瘍を認め(図1-A)、8月18日開頭腫瘍部分摘出術を行った。病理所見は、N/C比の高い異型細胞が血管周囲に充実性に増生しており、免疫組織学的にCD20強陽性、CD3陰性の結果からdiffuse large B cell type lymphomaの診断となった。術後MTX大量療法(3.5g/m²)を3コース施行し、腫瘍の縮小を見た(図1-B)。さらに全脳30Gy、局所10Gyの放射線治療を行い、腫瘍は消失した(図1-C)。失語、右片麻痺のためperformance status (PS) 2で自宅退院となった。2007年8月、腫瘍の初発から25ヵ月で、歩行障害の悪化があり、MRIで右尾状核頭部に腫瘍の再発を認めたため再入院となった(図1-D)。入院後、TMZとリツキシマブの併用療法を行った。TMZ 150mg/m²をDay 1~5に内服、Day 6にリツキシマブ375mg/m²を点滴静注し、28日サイクルで3コース施行した。TMZ投与前には制吐薬を前投与し、リツキシマブ投与前には、infusion reaction予防の目的で、アセトアミノフェン650mgとジフェンヒドラミン25mgを前投与した。3コース終了後、腫瘍は消失し(図1-E)、その後TMZの単独維持療法として、TMZ 150mg/m²をDay 1~5に内服、

28日サイクル、8コース施行した。併用療法中には特に副作用はなく、TMZ単独維持療法中にgrade3の白血球減少を見たのみであった。失語、右片麻痺に加えて白質脳症による意欲低下が強くなり、PSは4と悪化したが、TMZ単独維持療法終了後も腫瘍消失のまま12ヵ月経過している。

【症例②】

66歳男性。2007年3月より右片麻痺が出現し当科入院となった。既往歴として、糖尿病、2006年に突発性多発神経麻痺・前立腺癌がある。入院時のMRIで左大脳基底核から側頭葉にかけてGdで強く均一に増強される大きな腫瘍を認め(図2-A)、3月29日開頭腫瘍部分摘出術を施行した。病理所見は、N/C比の高い異型細胞が充実性に増生しており、免疫組織学的にCD20陽性、CD3陰性の結果からdiffuse large B cell type lymphomaの診断となった。尚、MGMT陽性率は50%であった。術後、MTX大量療法(3.5g/m²)を3コース行ったが、腫瘍の増大がありMTX抵抗例であった(図2-B)。全脳30Gy、局所10Gyの放射線治療を行ったが放射線治療終了後も腫瘍の残存があったため(図2-C)、引き続いてTMZとリツキシマブの併用療法を行った。レジメンは症例①と同様であるが、MGMT陽性率50%であったため、TMZ投与Day 1にインターフェロンβ 300万単位の点滴静注を追加し、4コース施行した。併用療法終了後に腫瘍は消失し(図2-D,E)、続いてTMZ単独維持療法を8コース行った。TMZ単独維持療法終了後も腫瘍の再発はなく、神経症状としては失語、重度右片麻痺のためPS4の状態での自宅退院となった。この症例は初期治療に抵抗性であり、早期再発が懸念されたため、TMZ+リツキシマブ+インターフェロンβの併用療法を維持化学療法としてさらに28日サイクルで行うことにした。しかし、4コース目、腫瘍の初発より20ヵ月の時点で多発再発巣を認めた(図2-F)。尚、併用療法、TMZ単独療法ともに副作用は認められなかった。

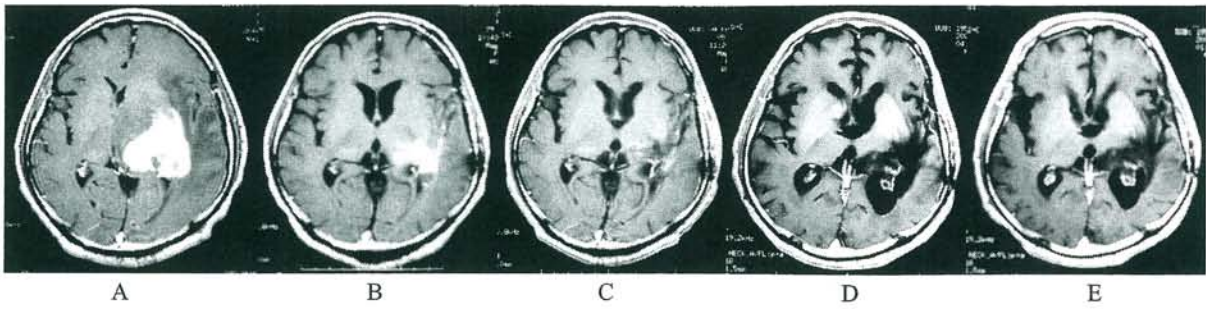


図1 症例①

- A : 入院時MRI(Gd増強T1強調画像)。左大脳基底核から側頭葉にかけて強く均一に造影される腫瘍を認める。
 B : MTX大量療法後MRI(Gd増強T1強調画像)。腫瘍の残存を認める(PR)。
 C : 放射線治療後MRI(Gd増強T1強調画像)。腫瘍は消失している(CR)。
 D : 再発時MRI(Gd増強T1強調画像)。右尾状核頭部に腫瘍の再発を認める。
 E : TMZとリツキシマブ併用療法3コース施行後のMRI(Gd増強T1強調画像)。腫瘍は消失している(CR)。

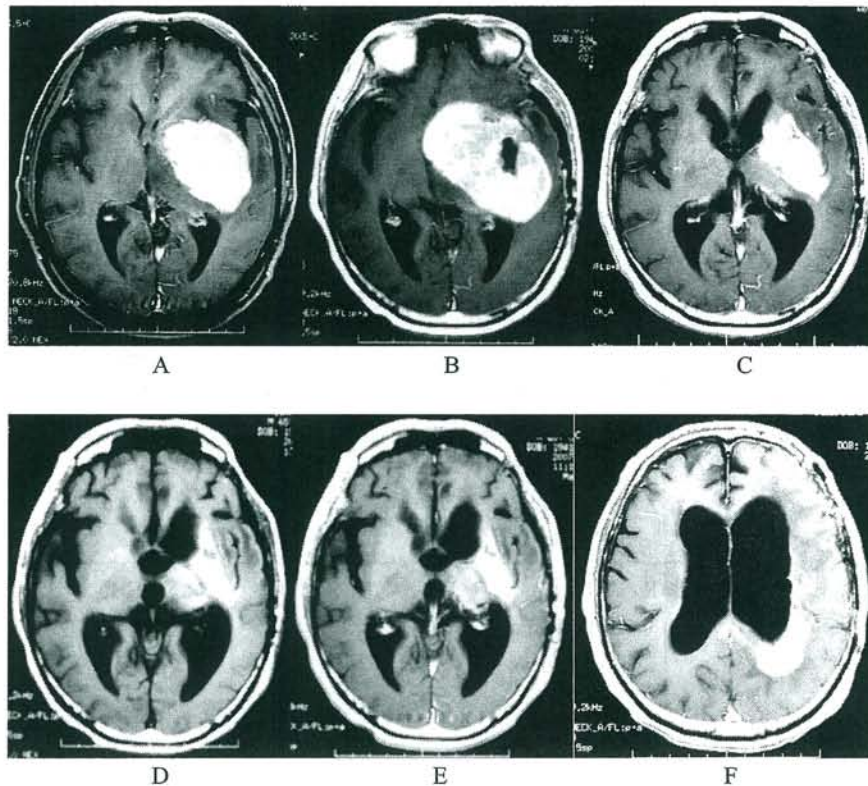


図2 症例②

- A : 入院時MRI(Gd増強T1強調画像)。左大脳基底核から側頭葉にかけてGdで強く均一に造影される腫瘍を認める。
 B : MTX大量療法後MRI(Gd増強T1強調画像)。腫瘍はさらに増大している(PD)。
 C : 放射線治療後MRI(Gd増強T1強調画像)。腫瘍は縮小している(PR)。
 D : TMZとリツキシマブ併用療法4コース施行後のMRI(T1強調画像)。左大脳基底核にhigh intensity lesionを認める。
 E : TMZとリツキシマブ併用療法4コース施行後のMRI(Gd増強T1強調画像)。T1強調画像でみられた左大脳基底核のhigh intensity lesionはGdではわずかに増強されるのみである(CR)。
 F : 再発時MRI(Gd増強T1強調画像)。側脳室体部に連続した右前頭葉および左頭頂側頭葉深部白質などに多発再発巣を認める。

【考察】

リツキシマブ(リツキサン[®])はキメラ型抗CD20抗体であり、正常及び腫瘍化したBリンパ球の細胞膜に結合して細胞傷害作用を起こす。その機序としては、補体依存性の細胞傷害、NK細胞などのeffector細胞を介在した細胞傷害、あるいは直接アポトーシスに関わるシグナルの伝達などが考えられている^{2,3}。リツキシマブの特徴的な副作用としてはinfusion reactionがある⁴。Infusion reactionは投与開始から2時間程度で発生し、発熱、悪寒、悪心など軽症のものは約90%にみられる。血圧低下、気管支攣縮など重症のアナフィラキシー様症状も頻度は極めて低いながら報告されているため、特に初回投与時には注意が必要である。リツキシマブは単独投与でも抗腫瘍効果があるが、骨髄抑制が軽微なため従来のfull doseの化学療法との併用が可能で、腫瘍細胞の薬剤感受性を増強する作用があるという利点がある。脳以外のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫や濾胞性リンパ腫においては、従来の化学療法にリツキシマブを追加することにより、奏効率、生存期間をともに改善することが知られている。しかし、リツキシマブの血液脳関門の移行性は不良であり^{5,6}、PCNSLでは単独投与による治療効果は期待できない。

PCNSLに対するsecond line chemotherapyとしてのTMZ単独療法とリツキシマブ併用療法について、文

献的に渉猟した結果をTable1に示す。Reniら⁷のTMZ単独療法は再発例のprospective studyであり、TMZ 150mg/m²をDay1から5まで投与、28日毎に繰り返すレジメンで、PRとCRを足したresponse rateは31%、median response durationは7か月と報告している。併用療法については、Wongら⁵、Entingら⁸のretrospective studyがある。response rateはWongらは100%、Entingらは53%と報告している。しかし、Wongらは、再発例だけでなく初発例1例とsystemic lymphomaの脳のみで再発した症例3例を含んでおり、またEntingらは15例中5例の髄腔内播種例に対しMTXの髄注を併用しており、この群のresponse rateが80%ときわめて高い。このように併用療法の報告例ではレジメンの違いや対象患者の違いがあり、治療効果についてTMZ単独療法と単純に比較することは困難であるが、併用療法のほうがTMZ単独療法より奏効率は高いように思われる。しかし、奏効期間については併用療法でも目立った延長はみられていないようである。我々の症例でも再発例、MTX抵抗例ともに併用療法でCRが得られたものの、MTX抵抗例では約1年で再発を認めた。

TMZとリツキシマブの併用療法の有効性については、今後、統一したレジメン、プロトコールでの症例の蓄積が必要と考えられた。

Table 1
TMZ単独療法とTMZとリツキシマブの併用療法の比較

	Authors	Regimen	RR	MRD	Survival
TMZ	Reni M. et al (2007) n=36	T: 150mg/m ² day1~5 every 28days 1-12cycles (median 2)	31%	7mo (1-70+)	1-year: 31%
TMZ+ Rituximab	Wong ET. et al (2004) n=7	R: 350mg/m ² day1 T: 150~200mg/m ² day1~5 every 28days 4cycles T: alone day1~5 every 28days 8cycles	100%	6mo (3~12+)	median: 8mo (3+~12+)
	Enting RT. et al (2004) n=15	R: 750mg/m ² day1,8,15,22 T: 100~200mg/m ² day1-7,15-21 every 28days 1~2cycle T: alone day1~5 every 28days, median 4cycles *(MTX i.t. 5cases)	53%	responder 7.7mo (2~22+) overall 2.2mo (0~22+)	1-year: 39% overall median: 14mo (0~30+)

T=temozolomide, R=rituximab, RR=response ratio (CR+PR), MRD=median response duration

【文献】

- 1) 田村 晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編集. EMBに基づく脳神経疾患の基本治療指針: 悪性リンパ腫. メジカルビュー社, 東京, 2006, pp111-115.
- 2) 飛内賢正. 免疫療法 1) 抗体療法. 血液・腫瘍科. 2004, 49[suppl.4]: 392-398.
- 3) 鏡味良豊. 免疫療法 2) Rituximabによる抗腫瘍作用の機序. 血液・腫瘍科. 2004, 49[suppl.4]: 399-404.
- 4) 永井宏和. 免疫療法 3) Rituximabによる有害反応と輸注時の注意点. 血液・腫瘍科. 2004, 49[suppl4]: 405-409.
- 5) Wong ET, Tishler R, Barron L, Wu JK. Immunochemotherapy with Rituximab and Temozolomide for Central Nervous System Lymphomas. Cancer. 2004, 101: 139-145.
- 6) Pels H, Schulz H, Manzke O, Hom E, Thall A, Engert A. Intraventricular and intravenous treatment of a patients with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. J Neuro-Oncology. 2002, 59: 213-216.
- 7) 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.
- 8) 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.

術前診断に苦慮した頭蓋骨腫瘍の一例

A rare case of leiomyosarcoma in the cranium

東邦大学医学部 脳神経外科¹⁾、病院病理²⁾

横田 京介¹⁾、黒木 貴夫¹⁾、周郷 延雄¹⁾、野口 悦孝¹⁾、
近藤 康介¹⁾、根本 匡章¹⁾、清木 義勝¹⁾、羽鳥 努²⁾、長尾 建樹¹⁾

【abstract】

We report a rare case of leiomyosarcoma arising in the cranium. A 55-year-old woman visited our department with a chief complaint of an occipital mass. CT and MRI revealed a cranial tumor of 8cm in maximum diameter, involving the upper and lower regions of the transverse sinus. The resected lesion was immunohistochemically positive for α -SMA, desmin, and vimentin, leading to a diagnosis of leiomyosarcoma. In the differential diagnosis of cranial tumors, leiomyosarcoma should also be considered.

Key words : Leiomyosarcoma, bone tumor, occipital bone

【はじめに】

頭蓋骨に発生する腫瘍性病変としては転移性骨腫瘍が最多で、原発性悪性腫瘍は多発性骨髄腫、骨肉腫、Ewing肉腫などが知られている¹⁻⁴⁾。一方、平滑筋肉腫は子宮、消化管に発生することが多く、骨原発は稀とされる⁵⁻⁸⁾。

今回、われわれは頭蓋骨に発生した稀な平滑筋肉腫例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【症例提示】

症例：

55歳 女性

主訴：

後頭部腫瘍

既往歴：

50歳時に子宮筋腫の診断で他院にて子宮全摘術施行。

家族歴：

特記すべきことなし。

現病歴：

2008年4月ごろから後頭部腫瘍を自覚した。徐々に腫瘍が増大し、痛みも伴ってきたため、8月中旬に他院を受診した。診察所見および頭部 magnetic resonance imaging (MRI) から脳腫瘍を疑われ、精査加療目的で当科紹介となった。

入院時所見：

意識清明で小脳症状、視野障害などの神経脱落症

状はみられなかった。後頭部には7-8cm大の弾性硬の痛みを伴う腫瘍を認めた。

神経放射線学的所見：

単純computed tomography (CT)で後頭部の頭蓋内外にわたってisoからややhigh densityの腫瘍を認めた (Fig.1)。頭蓋骨の三次元CTでは腫瘍は静脈洞交会上にあり、横静脈洞の上下にわたり存在していた (Fig.2)。MRIでは後頭部の腫瘍はT1強調画像でやや低信号 (Fig.3a)、T2強調画像で等からやや高信号に描出された (Fig.3b)、ガドリニウムによってモザイク状に造影された (Fig.3c)。静脈洞交会周囲のflow voidは消失していたが、静脈洞が腫瘍により閉塞しているか、圧迫されているだけかはMRIでは判断できなかった。左右の内頸動脈撮影では、静脈相で左右の横静脈洞が淡く描出されたが、静脈血の多くは板間静脈へ流出していた。頭蓋内の動脈からの腫瘍濃染像はなく、左右の後頭動脈が栄養血管となっていた。

塞栓術：

血管撮影所見から摘出の際にかなりの出血が予想されたため、開頭術の5日前と2日前の2回に分けて、左右の後頭動脈からのfeederをコイルと液体塞栓物質を用いて閉塞した。

手術所見：

ナビゲーションを使用し、静脈洞、頭蓋骨欠損部、腫瘍の位置を確認した後、左耳介後部から後頸部正中にかけてL字に皮膚を切開した。腫瘍上面は皮下、筋肉組織とは癒着しておらず、容易に剥離できた。

腫瘍は易出血性の弾性硬の腫瘤で、電気メスを用いて、削ぐように少しずつ摘出した。硬膜に近くなるほど塞栓術の効果が低いためか、切除面からの出血が多くなり止血に難渋した。静脈洞周囲を除いて腫瘍は硬膜とはあまり癒着しておらず、また硬膜下にも進展していなかった。静脈洞交会周囲では腫瘍が静脈洞壁に浸潤している部位もあり、これを剥離する際に静脈性出血が多くみられたため、静脈洞近傍の一部を残して亜全摘出した。

病理所見：

Hematoxylin-eosin染色において、紡錘状の細胞がシート状に増殖しており、核の大小不同や核分裂像が認められた (Fig.4)。免疫組織学的に α smooth muscle actin (α SMA)、desmin、vimentinが陽性であったことから (Fig.5)、平滑筋肉腫と診断した。また、ガリウムシンチ、骨シンチ、胸腹部造影CT、PET-CTで他病変を認めなかったことから、頭蓋骨原発と考えられた。

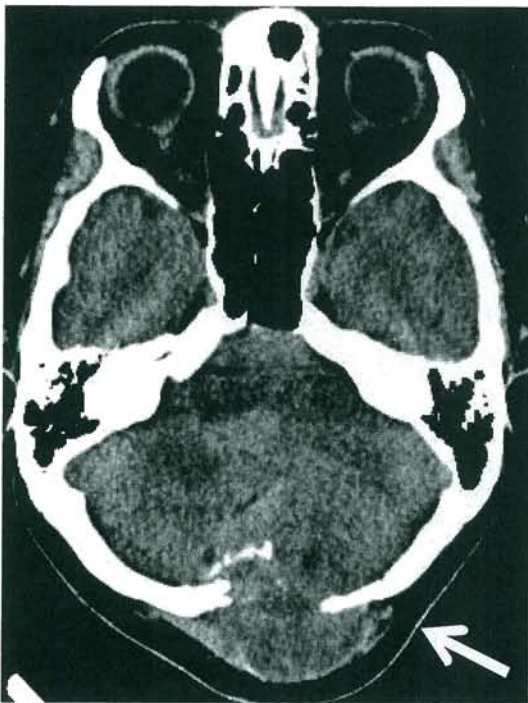


Fig.1
Computed tomography

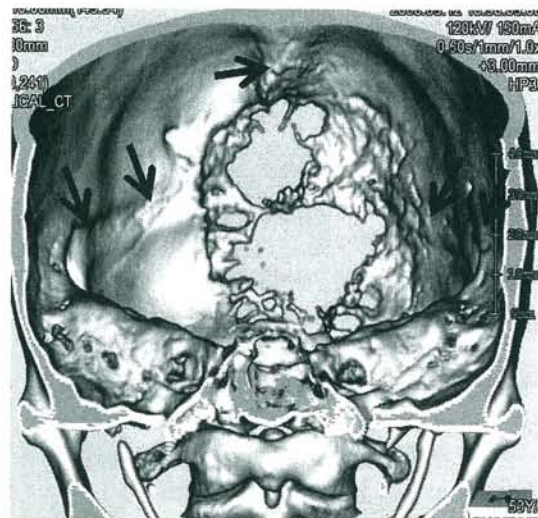


Fig.2
Three-dimensional computed tomography

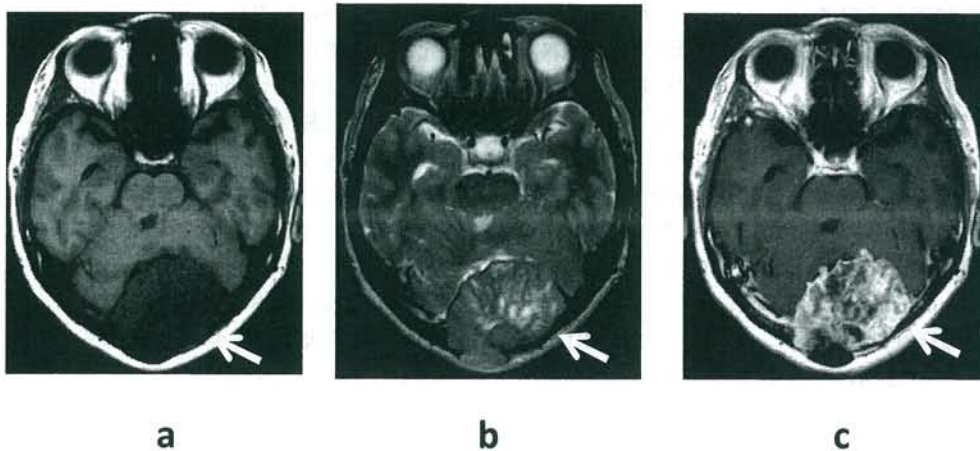


Fig.3
Magnetic resonance imaging
a : T1 weighted image, b : MRI T2 weighted image, c : Gadolinium enhancement

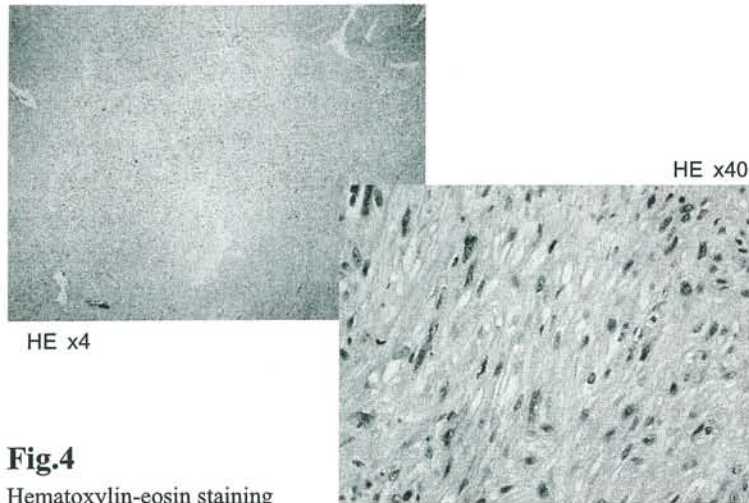


Fig.4
Hematoxylin-eosin staining

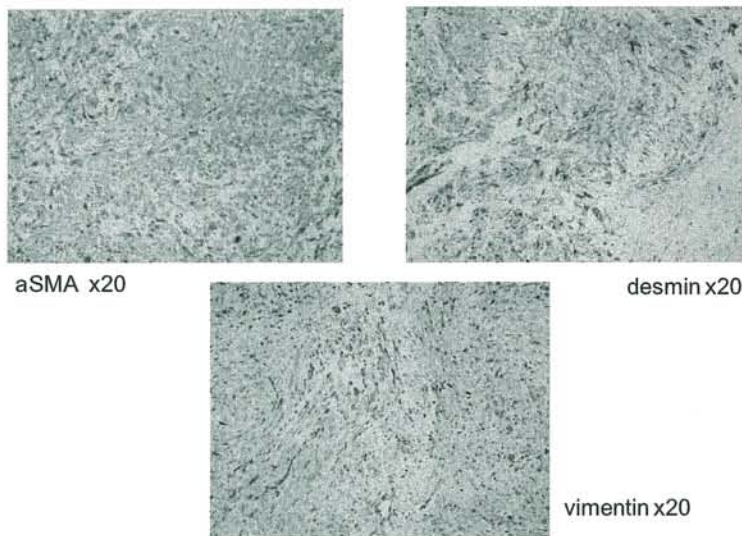


Fig.5
Immunological staining (α smooth muscle actin, desmin, vimentin)

【考 察】

間葉系新生物である肉腫は soft tissue sarcoma (STN) と primary bone sarcoma に大別され、平滑筋肉腫は STN の1つに分類されている⁹⁾。平滑筋肉腫は稀な腫瘍であり、その発生率は STN 全体の 6-7% とされ、全悪性腫瘍に占める割合は 0.1% 以下と推定される^{8,10-14)}。一般的にその予後は不良で、高率に局所再発や血行性遠隔転移をきたす疾患である^{8,11)}。骨原発の平滑筋肉腫と画像上鑑別を要す疾患としては悪性リンパ腫、形質細胞腫、malignant fibrous histiocytoma (MFH)、fibrosarcoma、Ewing 肉腫などがあり、その診断には MRI が有用とされる^{5,6)}。腫瘍は T1 強調画像で筋組織と同等の low-iso intensity、T2 強調画像で iso-high intensity に描出されると報告されており⁹⁾、本症例においても、病変部は T1 強調画像で周囲筋組織と同様の low-iso intensity、T2 強調画像でやや high intensity であった。

平滑筋肉腫の組織像では好酸性の細胞質を持つ異型紡錘形細胞が錯綜配列をなし、しばしば核分裂像や壊死が観察される^{5,8,12)}。fibrosarcoma、MFH、myofibrosarcoma、malignant schwannoma との組織学的鑑別において、免疫染色が有用である^{5,8,12,13)}。平滑筋肉腫は α SMA、desmin、vimentin、HHF-35、common muscle actin が陽性となり、S100 および CAM5.2 はほとんどの例で陰性となる。S100、CAM5.2 はごくまれに陽性となることがあるが、筋原性マーカーである α SMA、desmin が陽性であれば平滑筋肉腫と診断できる^{5,8,12,13)}。本症例では、紡錘状の細胞がシート状に増殖しており、核の大小不同や核分裂像が認められた。免疫組織化学的に α SMA、desmin、vimentin が陽性であったことから平滑筋肉腫と診断した。

平滑筋肉腫の好発部位は、子宮、消化管、後腹膜腔であり、平滑筋組織が乏しい口腔内、骨に発生す

ることは稀である^{5-8,12)}。Miuraらは1944年から2001年までの間に報告された骨原発平滑筋肉腫136例を検討し、膝関節周囲、大腿骨、骨盤に発生することが多く、頭部の発生は上顎骨、下顎骨合わせてわずか11例だったと述べている⁹⁾。また、平滑筋肉腫全体でも頭頸部原発は3-10%と少なく、その多くは下顎骨と副鼻腔から発生している¹³⁾。頭蓋骨原発例は極めて稀であり、われわれが渉猟し得たかぎり、本症例を含め2例であった¹³⁾。骨発生の平滑筋肉腫に対しては、まず他病巣からの転移を考えるべきとされ⁹⁾、本症例でも胸腹部造影CT、上部下部消化管内視鏡検査、骨シンチ、ガリウムシンチ、全身のPET-CTによる検索を行ったが、頭部以外の病変は認めなかった。本症例は、以前に子宮を摘出されているため、子宮に原発巣があった可能性を完全に否定することはできない。しかし、通常、平滑筋肉腫において腫瘍径が7cm以上のものは原発巣、骨の転移巣は4cm以下といわれており⁹⁾、本症例の腫瘍径を考えると臨床的に頭部病変が原発巣と考えられた。

平滑筋肉腫発生に関わる遺伝子としては、TP53、MDM2、CDKN24などが知られており、最近の見解では子宮に発生したものと子宮外に発生したものでは遺伝子の発現に差があることが示唆されている⁹⁾。今後、さらに平滑筋肉腫発生に関する遺伝子の役割が明らかになることで、診断や治療に役立つことが期待されている。

【文献】

- 1) Nakai Y, Yanaka K, Iguchi M, Fujita K, Narushima K, Meguro K, Doi M, Nose T. A case of multiple myeloma presenting with a subcutaneous mass: significance of "dural tail sign" in the differential diagnosis of the meningeal tumors. *No Shinkei Geka*. 1999 Jan; 27(1): 67-71.
- 2) Balasubramaniam S, Nadkarni T, Menon R, Goel A, Rajashekar P. Primary Ewing's sarcoma of the petroclival bone. *J Clin Neurosci*. 2008 Jun; 15(6): 712-4. Epub 2008 Mar 14.
- 3) Garg A, Ahmad FU, Suri A, Mahapatra AK, Mehta VS, Atri S, Sharma MC, Garg A. Primary Ewing's sarcoma of the occipital bone presenting as hydrocephalus and blindness. *Pediatr Neurosurg*. 2007; 43(2): 170-3.
- 4) Kanazawa R, Yoshida D, Takahashi H, Matsumoto K, Teramoto A. Osteosarcoma arising from the skull--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003 Feb; 43(2): 88-91.
- 5) Atalar H, Gunay C, Yildiz Y, Saglik Y. Primary leiomyosarcoma of bone: a report on three patients. *Clin Imaging*. 2008 Jul-Aug; 32(4): 321-5.
- 6) Miura K, Hatori M, Hosaka M, Kokubun S, Watanabe M, Ehara S. Primary leiomyosarcoma with the invasion into the intertrabecular space of bone: a case report and the review of the literatures. *Clin Imaging*. 2001 May-Jun; 25(3): 209-14.
- 7) Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug; 20(6): 470-8.
- 8) Pinheiro Jde J, Alves Sde M Jr, Okuda E, Jorge WA, Jaeger RG, de Araújo NS. Primary leiomyosarcoma of the mandible. A case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Jan 1; 12(1): E 56-9.
- 9) Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc*. 2007 Nov; 82(11): 1409-32.
- 10) Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer*. 2008 Aug 1; 113(3): 616-27.
- 11) Gutierrez JC, Perez EA, Franceschi D, Moffat FL Jr, Livingstone AS, Koniaris LG. Outcomes for soft-tissue sarcoma in 8249 cases from a large state cancer registry. *J Surg Res*. 2007 Jul; 141(1): 105-14.
- 12) Ethunandan M, Stokes C, Higgins B, Spedding A, Way C, Brennan P. Primary oral leiomyosarcoma: a clinico-pathologic study and analysis of prognostic factors. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007 May; 36(5): 409-16.
- 13) Tokiya R, Imajo Y, Yoden E, Hiratsuka J, Kobatake M, Gyoten M, Imai S, Kajihara Y. A long-term survivor of leiomyosarcoma around the right side of the base of the skull: effective radiotherapy combined with intra-arterial chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2002 Feb; 7(1): 57-61.
- 14) Karavasilis V, Seddon BM, Ashley S, Al-Muderis O, Fisher C, Judson I. Significant clinical benefit of first-line palliative chemotherapy in advanced soft-tissue sarcoma: retrospective analysis and identification of prognostic factors in 488 patients. *Cancer*. 2008 Apr 1; 112(7): 1585-91.

第36回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科
松野 彰

- 主 題
- 1) 悪性脳腫瘍の病態と治療戦略
 - 2) 間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床
 - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成 20 年 12 月 6 日(土) 14:00~18:20

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

TEL : 03-5291-2611

事前連絡先: 日本化薬㈱ 03-3237-5560

プログラム

I. 悪性脳腫瘍の病態と治療戦略 (発表 8 分 討論 2 分) 14:00~15:30

座 長 筑波大学臨床医学系 脳神経外科 高野晋吾
横浜市立大学 脳神経外科 菅野 洋

- 1) テモゾロマイドの著効した悪性神経膠腫症例について
横浜市立大学 脳神経外科
菅野 洋、田邊 豊、横山高玲、濱田幸一、村田英俊、立石健祐、森信 哲、川原信隆
- 2) 悪性神経膠腫に対する TMZ と IFN-beta の相乗効果に関する基礎研究
日本大学医学部 脳神経外科学系 神経外科学分野
吉野篤緒、谷地一成、太田 隆、荻野暁義、福島崇夫、渡邊学郎、片山容一
- 3) 再発悪性神経膠腫に対する bevacizumab + irinotecan の使用経験
埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科
三島一彦、脇谷健司、安達淳一、鈴木智成、柳澤隆昭、松谷雅生、西川 亮
- 4) 再発悪性神経膠腫に対する carboplatin/etoposide 併用療法
杏林大学医学部 脳神経外科
横矢重臣、永根基雄、小林啓一、塩川芳昭
- 5) 放射線治療後の悪性神経膠腫の再発と CD133 陽性腫瘍幹細胞
東京医科歯科大学 脳神経外科¹⁾、勝田病院水戸ガンマハウス 脳神経外科²⁾
田村 郁¹⁾、青柳 傑¹⁾、脇本浩明¹⁾、玉置正史¹⁾、成相 直¹⁾、山本昌昭²⁾、大野喜久郎¹⁾
- 6) 小児急性リンパ性白血病に対する放射線照射後に生じた悪性脳腫瘍の 2 剖検例
筑波大学 臨床医学系 脳神経外科
鶴淵隆夫、高野晋吾、山本哲哉、石川栄一、松田真秀、坪井康次、松村 明
- 7) 膠芽腫における xCT の発現と xCT を標的とした治療の可能性
防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、防衛医科大学校 分子生体制御学²⁾
苗代 弘¹⁾、豊岡輝繁¹⁾、長田秀夫¹⁾、島 克司¹⁾、四ノ宮成祥²⁾
- 8) 中枢神経系リンパ腫に対する大量 MTX 療法単独による初期治療の検討
杏林大学医学部 脳神経外科
小林啓一、永根基雄、塩川芳昭
- 9) 脳腫瘍全国統計オンライン登録について
国立がんセンター 脳神経外科
成田善孝、宮北康二、渋谷壮一郎

<休 憩>

II. 特別講演 15:40~16:40

座 長 帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野 彰

『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 先生

<休 憩>

Ⅲ. 間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床 (発表 8 分 討論 2 分)

16:50~17:40

座長 北里大学医学部 脳神経外科

岡 秀宏

東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科

西岡 宏

1) 難治性 Cushing 病 : Crooke's cell adenoma の 1 例

東京医科大学八王子医療センター 脳神経外科¹⁾、病理²⁾、滋賀医科大学 内分泌代謝内科³⁾
西岡 宏¹⁾、卯木 智³⁾、渋谷 誠²⁾、伊澤仁之¹⁾、池田幸穂¹⁾

2) 治療に難渋している ACTH 産生下垂体腺腫の一症例

日本医科大学 武蔵小杉病院 脳神経外科¹⁾、日本医科大学 脳神経外科²⁾、東海大学 基盤診療学系 病理診断学³⁾
竹井麻生¹⁾、田原重志²⁾、石井雄道²⁾、長村義之³⁾、高橋 弘¹⁾、寺本 明²⁾

3) 3.0T Dynamic MRI が有用であった Cushing 病の一例

昭和大学 医学部 脳神経外科

谷岡大輔、阿部琢巳、藤島裕丈、村上幸三、杉山耕一、松本浩明、泉山 仁

4) 診断に苦慮した鞍上部腫瘍の一例

北里大学医学部 脳神経外科

木島千尋、岡 秀宏、宇津木聡、大澤成之、山崎友也、安井美江、藤井清孝

5) 外眼筋麻痺で発症した下垂体腺腫の臨床病理学的検討

筑波大学 臨床医学系 脳神経外科

阿久津博義、高野晋吾、大須賀 覚、松村 明

Ⅳ. 診断・治療に苦慮した症例 (発表 8 分 討論 2 分)

17:40~18:20

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

杏林大学医学部 脳神経外科

永根基雄

1) MTX 大量療法に抵抗性の頭蓋内原発悪性リンパ腫に対するリツキシマブとテモゾロマイドの併用療法

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科¹⁾、埼玉医科大学 脳神経外科²⁾
村上峰子¹⁾、藤巻高光²⁾、中口 博¹⁾、佐々木光由¹⁾、宇野健志¹⁾、松野 彰¹⁾

2) 術前診断に苦慮した頭蓋骨腫瘍の一例

東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科

横田京介、周郷延雄、榊田博之、羽賀大輔、野口悦孝、近藤康介、根本匡章、狩野利之、後藤昌三、清木義勝

3) 診断・治療に難渋している、左側頭葉腫瘍の一例

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、林 恵充、安栄良悟、広島 覚、齋藤仁十、折本亮介、佐藤正夫、田中達也

4) 1ヶ月男児の oligodendroglioma の 1 例

昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科¹⁾、昭和大学医学部 脳神経外科²⁾

河面倫有¹⁾、池田尚人¹⁾、桑名亮輔¹⁾、小林信介¹⁾、泉山 仁²⁾、阿部琢巳²⁾

*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39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)
	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開- (東北大学薬学部衛生化学 橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12 (土)
	世話人	日本大脳神経外科 宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対する Lineac を用いた stereotaxic radiosurgery (国立がんセンター放射線治療部 秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍 (九州大脳神経外科 福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10 (土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科 野村和弘
	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	マッピング下の functional area の手術 (鳥取大学脳神経外科 堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科 吉井与志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECT による腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科 利波紀久)
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	良性脊髄腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科 高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義 (佐賀医科大学脳神経外科 田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科 大谷光弘
	テーマ演題	Low grade glioma に対する adjuvant therapy の適応と timing について
	一般演題	Low grade glioma の興味ある症例
	特別講演	T 細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH 河上 裕)
第14回	開催日	H9.12.13 (土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科 秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
	特別講演	『癌化学療法の分子標的—耐性とアポトー시스—』(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	『変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療』(慶應義塾大学生理学教室 矢崎貴仁)
第16回	開催日	H10.12.12 (土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科 篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ grade III の治療方針
	特別講演	『アデノ随伴ウイルス (AAV) を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用』 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部 小澤敬也)
第17回	開催日	H11.4.10 (土)
	世話人	東京大学脳神経外科 藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymoma の臨床像・その他
	特別講演	『悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法』(熊本大学脳神経外科 河内正人)
第18回	開催日	H11.12.11 (土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科 林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍 (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍 (2) 母斑症 (Phacomatosis) に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOL を重視したグリオーマの治療
	特別講演	『本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム』 (高知医科大学泌尿器科 執印太郎)
特別講演	『悪性リンパ腫の治療—自施設の経験を中心に—』(神奈川県立がんセンター第四内科 児玉文雄)	
第19回	開催日	H12.4.8 (土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	特別講演	『神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構』(千葉県がんセンター生化学研究部 中川原 章)

第20回	開催日	H12.12.9 (土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	『脳腫瘍の遺伝子治療の現況』(ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科 藤堂具紀)
	教育講演	『高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み』(理化学研究所 細胞開発銀行 大野忠夫)
第21回	開催日	H13.4.14 (土)
	世話人	北里大学 脳神経外科 岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討 (診断および治療に難渋した症例)
	教育講演	『悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療』(高知医科大学脳神経外科 清水恵司)
第22回	開催日	H13.12.15 (土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学 (脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytoma に対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	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 西尾和人)
教育講演 II	『脳腫瘍の MRI 診断』(杏林大学 放射線科 土屋一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14 (土)
	世話人	東京慈恵医科大学 DNA 医学研究所 悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略 - 各施設における工夫 -
	特別講演	『癌免疫遺伝子治療の臨床開発』(東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 田原秀晃)
第25回	開催日	H15.4.12 (土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科・人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	教育講演	『血管新生における低酸素応答転写因子 HIF-2 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 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 稲澤諒治)
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 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 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- (メイヨクリニック 岡崎春雄)
第35回	開催日	H20.4.5 (土)
	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 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
	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 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
	特別講演	『発がん -温故創新一』(順天堂大学 病理・腫瘍学講座 樋野興夫)
第38回	開催日	H21.12.5 (土)
	世話人	自治医科大学さいたま医療センター 脳神経外科 篠田宗次
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する新薬アルキル化剤を中心とした治療とその他の治療との比較
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療後の患者管理 -再発治療から末期治療-
	特別講演	『AAV ベクターによる遺伝子治療』(自治医科大学 内科学講座 神経内科部門 村松慎一)
第39回	開催日	H22.3.27 (土)
	世話人	千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における研究から臨床への translation
	テーマ演題	転移性脳腫瘍に対する治療戦略
	特別講演	『脳腫瘍に対する新しい放射線治療の最前線』 (名古屋市立大学大学院 医学研究科 生体総合医療学講座 放射線医学分野 芝本雄太)

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

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

第二章 目的および事業

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

第3条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。

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

第三章 会員

第4条 本会は、会員および賛助会員によって構成される。

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

第四章 世話人会及び役員

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

代表世話人	若干名
世話人	若干名
会計	1名
会計監事	1名

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8条 研究会は、各回毎“テーマ”を決め、以下の内容にて行う。

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

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を2,000円徴収する。

第六章 会計及び事務局

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

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

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

第七章 細則

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

第14条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。

第15条 本会則は、平成18年12月2日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジーの会 事務局(代表世話人 久保長生)

東京都新宿区河田町8-1

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

ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成 22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	昭和大学藤が丘病院
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 顧問
篠田 宗次	古河赤十字病院
渋井 壮一郎	国立がん研究センター中央病院
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)	春日居リハビリテーション病院
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(丸山隆志・田中雅彦)

Tel:03-3353-8111(代), Fax:03-5269-7438

編集後記

第36回 ニューロ・オンコロジーの会が終了し、大変遅くなりましたが、Neuro-Oncology Vol 18, No2, 2008ができあがりました。

今回の研究会会長は、帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野彰教授で、特別講演は『神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療』と題して浜松医科大学 脳神経外科学 教授 難波宏樹先生にご講演を頂きました。脳腫瘍における遺伝子治療のさらなる進歩を望みます。今回も1)悪性脳腫瘍の病態と治療戦略、2)間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床、3)診断・治療に苦慮した症例、で多数の演題が発表され熱心な討論が行われました。

本会は毎回機関誌を発刊し、先生方のご発表をまとめておりますが、出版が遅れ遅れになり、ご迷惑をお掛け致しております。事務局としても努力いたしますので宜しくご協力御願ひ致します。

すでに、第37回の本会は2009年4月4日に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にて、第38回は2009年12月5日に自治医科大学さいたま医療センター 脳神経外科 篠田宗次教授の会長にて、第39回は2010年3月27日に千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦先生の会長にて開催されました。現在機関誌を編集途中で有ります。

本会ならびに機関誌発刊に、皆様のさらなるご協力を御願ひ致します。

(事務局)

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 18 No 2, 2008

2010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