

はじめに

第38回ニューロ・オンコロジーの会の会長をおおせつかりました自治医科大学附属さいたま医療センターの篠田です。この会は年に2回開催されており、19年目になる長い歴史があります。脳腫瘍治療を行っている関東の脳外科医を中心に、全国から演題が集まるユニークな会です。内容は脳腫瘍の基礎から臨床的研究・臨床症例まで幅広く発表されていることから、現在の脳腫瘍知識を知る上で、私にとっては大変うれしい企画の会です。グリオーマを中心とした標準的治療から特殊な治療、可能性のある治療、最近の遺伝子レベルでの異常分類と治療選択など、勉強になることが多いと常々感じております。

今回のテーマとしては、悪性グリオーマに対するTemozolomideという画期的治療薬が出てきましたが、この治療による成績とその他の化学療法治療での比較を、各施設で検討していただくことをテーマといたしました。Temozolomideが日本で承認されて久しくなり、確かにその治療効果は臨床的にも画像的にもその効果を感じるのですが、データでの比較や生存期間や再発無しの期間の延長はどの程度であるかなどを発表していただきたいと考え、テーマといたしました。また投与方法もMGMTmethylationや遺伝子欠損の有無など、個々の症例の腫瘍を遺伝子レベルでの分類により、その成績の違いや効果など、数値での差の比較を期待しての募集といたしました。

次のテーマとして悪性脳腫瘍再発時にどのような治療法やコンセプトがあるかをお聞きしたく、テーマといたしました。セカンドライン・サードラインの治療方法、さらには基本的な考えなどを述べていただき、さらに脳腫瘍の終末医療についても哲学的な面も含めてお聞きしたいと考えました。残念ながら終末期医療に関する演題はすくなく、今後グリオーマをどのように考えて治療するか、今後の道筋などのご意見が伺えればと思っておりましたが、次の機会にでも皆さんにお聞きしたいと考えております。

特別講演は自治医科大学神経内科の村松慎一先生に遺伝子治療についてのご講演をお願いしました。先生の教室ではパーキンソン病に対する遺伝子治療を動物実験での好成績の結果を基に、人に対する治験が実際に行なわれ、現在第2相試験がほぼ終了しました。遺伝子治療の今後の可能性についてさらには腫瘍の遺伝子治療の可能性など話が聞ければと考えております。また現時点で遺伝子治療の治験を行うときのいろいろな手続き・方法・また倫理問題など、多くの点に関しても、行政対策を含めた経験を話していただければと考えました。今後の遺伝子治療のさきかけとして、さらには脳腫瘍の遺伝子治療の可能性なども聞き出せればと思っております。

一般演題としては診断・治療に難渋した症例報告をお願いしました。いずれも珍しい症例の報告であり、各施設でのご苦勞が手に取るように発表されており、興味深い症例ばかりでした。

残念なことは20年近くこの会の牽引役をしてこられた久保長生先生が現役を離れるとのことでした。このため先生にはぜひ今までの先生のご研究内容や数多くの臨床経験など、超・特別講演として拜聴をお願いしたかったのですが、どうしてもご都合がつかないとのことで、またの機会となってしまったことです。しかし今後もこの会を見守っていただけるとのことでしたので、この会で、あの鋭い久保先生のご意見が拜聴できることと思います。またこのニューロ・オンコロジーの会が更なる発展させることが残されたわれわれの使命とも考えます。

今後この雑誌の電子版が作られ、日本脳神経外科学会のホームページより容易に入ることができ、閲覧できるとのことです。この会での成果が容易に広く見られることは、会員の皆様の大変大きな励みになると思われます。ぜひこの雑誌を検索していただき、閲覧・引用文献としていただきます。この点につきましては村垣善浩先生をはじめ、東京女子医大の先生方のお骨折りに深く感謝いたします。

第38回 ニューロ・オンコロジーの会
自治医科大学附属さいたま医療センター
(現：茨城県 古河赤十字病院)

篠田 宗次

AAVベクターによる遺伝子治療

自治医科大学 内科学講座 神経内科学 特命教授

村松 慎一

【はじめに】

治療用の遺伝子を細胞内で発現させることにより機能を回復させる遺伝子治療は、1990年に先天性免疫不全症のADA欠損症の患児リンパ球にADA遺伝子を導入する臨床研究が米国NIHで開始されてから20年が経過した。画期的な夢の治療として登場した遺伝子治療であったが、1999年には大量のアデノウイルスベクターの肝動脈内投与を受けたオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症の患者が全身性炎症反応症候群(SIRS)により死亡するという事例が生じた¹⁾。また、レトロウイルスベクターを使用したX連鎖重症複合免疫不全症(X-SCID)に対する遺伝子治療では、一部の患児で原癌遺伝子の活性化に起因すると考えられる白血病が生じた²⁾。際立った成果が得られないまま重篤な有害事象の報告が続き、遺伝子治療に対する当初の期待感はかなり薄らいだ感がある。しかし、最近、アデノ随伴ウイルス adeno-associated virus (AAV)ベクターを使用したParkinson病に対する遺伝子治療の臨床試験で好成績が得られており、近い将来に深部脳刺激 deep brain stimulationと同様に普及すると期待される。

【AAVベクター】

遺伝子治療では、治療用遺伝子を効率よく目的の細胞に導入する技術が重要である。脳内の神経細胞へ定位脳手術により遺伝子を導入する場合、ウイルスベクターを利用する方法が優れている。なかでもアデノ随伴ウイルス adeno-associated virus (AAV)由来のベクターの応用が広がってきている³⁾。

AAVは、パルボウイルスに属する直径25nmの一本鎖DNAウイルスで、自然界ではアデノウイルスやヘルペスウイルスの存在下でのみ増殖がおこる。ヒトに対する明らかな病原性はなく、多くの人は小児期に不顕性感染している。細胞内ではエピゾームに存在し染色体に組み込まれることはまれである。霊長類のAAVには100種類以上の遺伝子型が分離されているが、臨床応用されているベクターの大部分は2型AAV (AAV2)に由来する。AAV2の約4.7kbのゲノムは両端が inverted terminal repeats (ITR) というヘアピン構造となっており、その間に非構造蛋白Repと外被蛋白VPをコードする領域が存在する (Fig.1)。ベクターを作製する際にはRepとVPをコードする部分を切り出し、代わりに目的とする治療用遺伝子をプロモーターと poly (A) 配列の間に挟んで組み入れる。

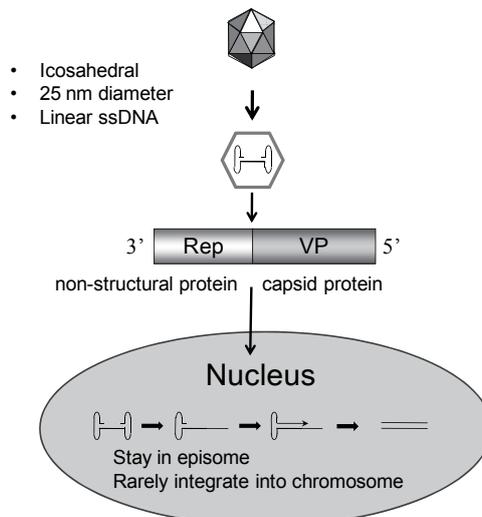


Fig.1 アデノ随伴ウイルス (AAV) の構造

AAVは直径25nmの小さな単鎖DNAウイルスで非構造蛋白質Repとカプシド蛋白VPの2種類をコードする。染色体に組み込まれることはまれである。

AAVベクターは脳内で炎症反応や免疫反応をほとんど生じることなく目的の遺伝子を長期間(7年間以上)発現させることができる。搭載可能な遺伝子の長さがプロモーターとpoly(A)配列を合わせて4kb以下という制限があるが、大部分の治療用遺伝子はこの範囲に収まる。また、一つの細胞に数種類の異なるAAVベクターを同時に感染させ複数の遺伝子を同時に導入することもできる。これまで血友病や嚢胞性線維症など多くの疾患を対象にAAVベクターを使用した遺伝子治療の臨床試験が実施されてきたがベクターに起因すると考えられる副作用は見出されていない。

【神経科学研究への応用】

遺伝子治療用に開発が進められてきたAAVベクタ

ーであるが、上述した優れた特徴を活かした神経科学の基礎研究手段としての利用が普及してきた。最も単純には疾患関連遺伝子を脳内で過剰発現させる方法で、 α -synucleinのcDNAを搭載したAAVベクターを黒質に投与しParkinson病のモデル動物を作製することなどが行われている⁴⁾。また、loxP配列の間に目的の遺伝子を組み込んだ遺伝子組換えマウスにCre recombinaseを発現するAAVベクターを定位脳手術で投与することにより、発達の影響を受けることなく目標部位の遺伝子をknock downする手法も応用されている^{5,6)}(Fig.2)。さらに、AAV2では遺伝子導入されるのは神経細胞がほとんどであるが、8型AAVにミエリン塩基性蛋白のプロモーターを組み込んでoligodendrocyteへも遺伝子導入可能なベクターも開発されている。

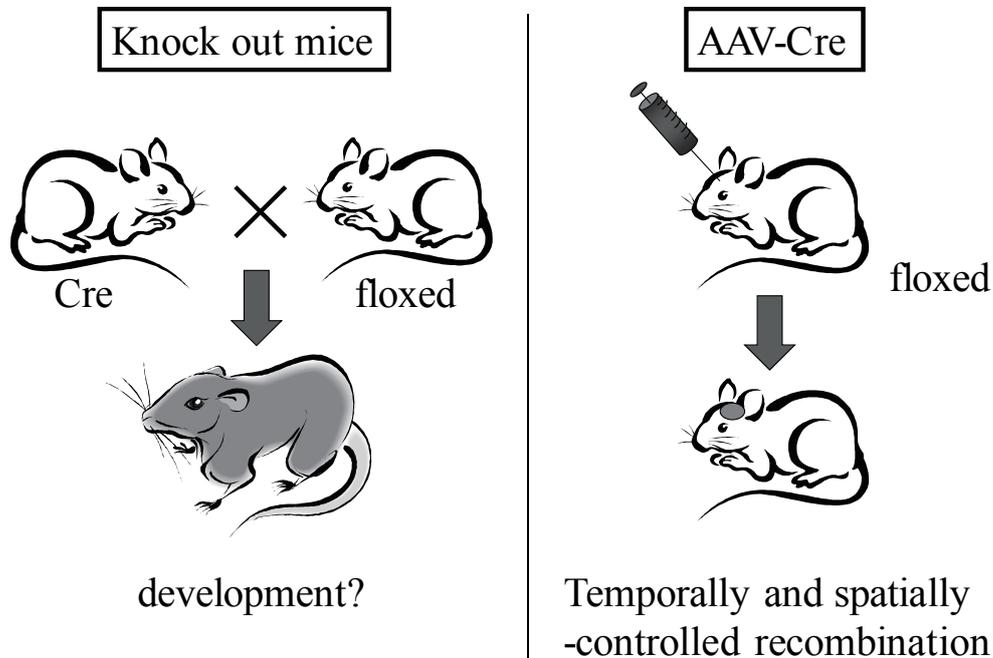


Fig.2 Cre recombinaseを発現するAAVベクターの応用

左図：通常のconditional knock outマウスの作製においては、knock outしたい目的の遺伝子をloxP配列の間に含むマウスとCre recombinaseを発現するマウスを交配させる。この場合、発達の過程で目的の遺伝子の機能が代償される可能性がある。

右図：Cre recombinaseを発現するAAVベクターを定位脳手術で導入すれば、局所で組換えが起こる。

【Parkinson病の遺伝子治療】

進行したParkinson病に対して治療用遺伝子を搭載したウイルスベクターを定位脳手術により注入する遺伝子治療の臨床試験が行われている。1) ドパミン合成に必要な芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) などの遺伝子を被殻に導入する方法⁷⁾、2) 神経栄養因子 neurturinの遺伝子を被殻で持続的に発現させる方法⁸⁾、3) 抑制性神経伝

達物質 γ -aminobutyric acid (GABA) の合成に必要なグルタミン酸脱炭酸酵素 glutamic acid decarboxylase (GAD-65, GAD-67) の遺伝子を視床下核に導入する方法⁹⁾、という3種類の戦略がある (Fig.3)。AAVベクターを使用してこれらの3種類のプロトコールについて少数例の患者を対象とする第1相試験が実施された。いずれも安全性が確認されるとともに運動障害の改善効果が認められている。

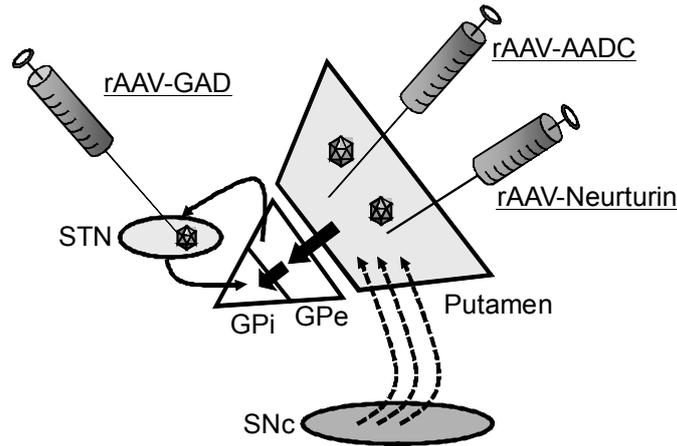


Fig.3 Parkinson病に対する遺伝子治療

1) AADC遺伝子を被殻に導入し経口投与したL-dopaからドパミンの産生を行う方法、2) 神経栄養因子Neurturinの遺伝子を被殻に導入し黒質緻密部からの神経終末の脱落を抑制する方法、3) 抑制性神経伝達物質GABAの合成に必要なGAD遺伝子を視床下核に導入し神経細胞の活動性を調整する方法、などがある。

このうち、米国のカリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF) と自治医大で実施されたAADCを発現するAAVベクターを両側の被殻に投与する第1相臨床試験について紹介する。UCSFと自治医大では同一ロットのAAVベクターを使用しており、UCSFでは総投与量 9×10^{10} vector genome (vg) の第1群と 3×10^{11} vg の第2群の各群5名合計10名を対象とし、自治医大ではUCSFの第2群に相当する 3×10^{11} vg の6名に遺伝子導入した (Fig.4)。UCSFの10例についての報告⁷⁾では運動症状の改善効果が得られており、unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) の運動スコア (Part III) でoff時に36% (14ポイント)、on時に28% (4.3ポイント) 改善した。また、AADCに結合する $[^{18}\text{F}]$ fluoro-*m*-tyrosine (FMT) をトレーサーとして使用したpositron emission tomography (PET) 計測の結果、遺伝子導入6か月後には導入前と比較して低用量群で30%、高用量群では75%の取り込み (K_i 値) の増加を認めている⁴⁾。自治医大の高用量6人についてもoff時における改善

効果が得られており、UPDRSの運動スコアでは46% (11.6ポイント) 改善し、FMT-PETでも6か月後に56%の取り込みの増加が認められている (Fig.5)。

AADCに加えてL-DOPAの合成に必要なチロシン水酸化酵素 tyrosine hydroxylase (TH) と guanosine triphosphate cyclohydrolase I (GCH) の遺伝子も導入すればドパミンを持続的に供給することになり、不随意運動やwearing offを改善できる可能性がある^{10,11)}。細胞移植と異なり免疫抑制剤の投与は必要ないので、単に線条体にドパミンを補充する目的なら細胞移植より簡便である。

レンチウイルスの一種であるequine infectious anemia virus (EIAV) ベクターを応用して、両側の被殻でTH, GCH, AADCの遺伝子を発現させる遺伝子治療の第I相臨床試験がフランスで開始されている。低・中用量の各群3人、合計6人の結果では、低用量群は1年後に29%、中用量群は3か月までの評価で28%の運動機能の改善を得ているという (Oxford Biochem社の発表)。

Injection of AAV-hAADC-2

Number of Subjects	Total Dose (vg)	Infusion Rate ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Total Volume (μL)
6	3×10^{11}	1	200

- Bilaterally infused spread over 4 sites
- 2 sites in each putamen
- 50 μL per site

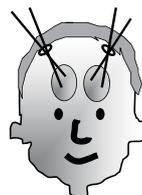


Fig.4 AADC遺伝子治療

自治医大で実施したAADC遺伝子導入の第1相臨床研究。6名のParkinson病患者を対象として、片側の被殻に2か所、合計4か所にAAVベクターを注入した。

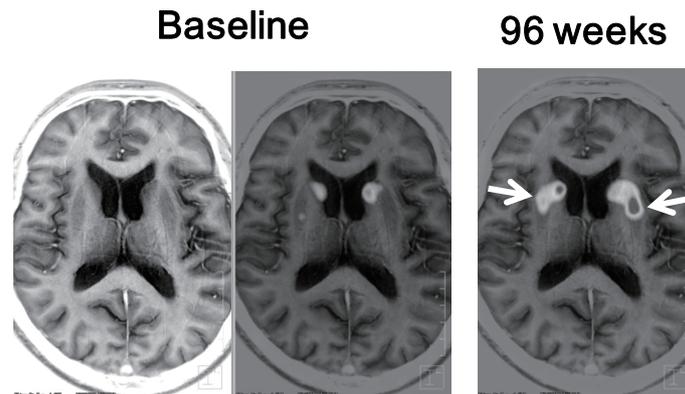


Fig.5 遺伝子治療前後のFMT-PET画像

AADCに対するリガンドの ^{18}F fluoro-*m*-tyrosine (FMT)をトレーサーとして使用したPET画像。遺伝子導入96週後にも集積の増加が持続している。

【他疾患への応用】

AAVベクターを使用した中枢神経疾患に対する遺伝子治療の前臨床試験が進んでいる。筆者らはこれまでにParkinson病の他、Alzheimer病に対してAβ分解作用のあるnephyrisinを海馬に導入する方法¹²⁾、筋萎縮性側索硬化症に対して神経栄養因子を筋肉に導入する方法などを開発してきた¹³⁾。導入した遺伝子の過剰発現を制御するベクターや¹⁴⁾、カプシド蛋白とゲノム構造の改変により血管内投与により脳内に遺伝子導入可能なAAVベクターも作製しており、今後さらに臨床応用が発展すると期待される。

【文献】

- 1) Raper SE, Chirmule N, Lee FS et al. Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Mol Genet Metab.* 2003; 80: 148-158
- 2) Nienhuis AW, Dunbar CE, Sorrentino BP. Genotoxicity of retroviral integration in hematopoietic cells. *Mol Ther.* 2006; 13: 1031-1049
- 3) Muramatsu S, Tsukada H, Nakano I, Ozawa K. Gene therapy for Parkinson's disease using recombinant adeno-associated viral vectors. *Expert Opin Biol Ther.* 2005; 5: 663-671
- 4) Sanchez-Guajardo V, Febbraro F, Kirik D, Romero-Ramos M. Microglia acquire distinct activation profiles depending on the degree of a-synuclein neuropathology in a rAAV based model of Parkinson's disease. *PLoS One.* 2010; 5: e8784
- 5) Fukushima F, Nakao K, Shinoe T, et al. Ablation of NMDA receptors enhances the excitability of hippocampal CA3 neurons. *PLoS One.* 2009; 4: e3993
- 6) Kadkhodaei B, Ito T, Joodmardi E, et al. Nurr1 is required for maintenance of maturing and adult midbrain dopamine neurons. *J Neurosci.* 2009; 29: 15923-15932
- 7) Christine CW, Starr PA, Larson PS et al. Safety and tolerability of putaminal AADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 73: 1662-1669
- 8) Marks WJ, Jr., Ostrem JL, Verhagen L et al. Safety and tolerability of intraputamenal delivery of CERE-120 (adeno-associated virus serotype 2-neurturin) to patients with idiopathic Parkinson's disease: an open-label, phase I trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 400-408
- 9) Kaplitt MG, Feigin A, Tang C et al. Safety and tolerability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Parkinson's disease: an open label, phase I trial. *Lancet.* 2007; 369: 2097-2105
- 10) Muramatsu S, Fujimoto K, Ikeguchi K et al. Behavioral recovery in a primate model of Parkinson's disease by triple transduction of striatal cells with adeno-associated viral vectors expressing dopamine-synthesizing enzymes. *Hum Gene Ther.* 2002; 13: 345-354
- 11) Jarraya, B. Boulet S, Ralph S, et al. Dopamine gene therapy for Parkinson's Disease in a nonhuman primate without associated dyskinesia. *Science Trans Med.* 2009; 1: 2ra4
- 12) Iwata N, Mizukami H, Shirotani K, et al. Presynaptic localization of neprilysin contributes to efficient clearance of amyloid-beta peptide in mouse brain. *J Neurosci.* 2004; 24: 991-998

- 13) Wang LJ, Lu YY, Muramatsu S, Neuroprotective effects of glial cell line-derived neurotrophic factor mediated by an adeno-associated virus vector in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci.* 2002;22: 6920-6928
- 14) Li XG, Okada T, Kodera M, et al: Viral-mediated temporally controlled dopamine production in a rat model of Parkinson disease. *Mol Ther* 13 : 160-166,2006

高齢者初発神経膠芽腫に対する テモゾロミドによる治療成績

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 智也、
福岡 講平、柳澤 隆昭、松谷 雅生、西川 亮

【はじめに】

近年高齢者の膠芽腫 (glioblastoma : GBM) は増加傾向にあり、2009年度のが国の全国脳腫瘍集計によると65歳以上のGBMは全GBM症例の36.3%を占める¹⁾。GBMの治療成績において年齢は予後を規定する重要な因子の一つであり、高齢者のGBMはきわめて予後が不良である。したがって高齢者GBMの治療法を確立し治療成績を上げることはGBM治療における重要な課題である。一般に高齢者GBMは臨床試験の適格規準から除外されることが多いが、これまでに高齢者GBMを対象に施行された臨床試験として重要なものにフランスのグループが70歳以上のGBM患者を対象としたものがある²⁾。この臨床試験は、術後best supportive care群をコントロールとして50Gyの術後照射をテストアームとするランダム化比較試験であり、照射群の予後がQOLを損なうことなく有意によりことが示された。この試験の結果、高齢者GBMの標準治療は術後放射線照射であることが示された。またカナダのグループは60歳以上のGBMを対象に、通常の60Gy/30frの照射と、いわゆるshort courseの照射40Gy/15frを比較した臨床試験を行い、両者の治療成績には差がないことを示した³⁾。高齢者に対する化学療法は一般に若年者とは薬剤代謝が異なり副作用がでやすいと考えられ、その使用が限られると考えられる。しかし経口アルキル化剤であるTemozolomide (TMZ) の薬効動態は年齢や肝機能、腎機能、アルブミン値や喫煙の有無により影響されないことが知られており、またGrade3以上の血液毒性も10%未満と比較的少なく、外来でも投与可能である。またランダム化試験の結果ではないが、高齢者に対する単剤の投与でも照射に匹敵する治療成績が示されている^{4,5)}。以上より高齢者においても若年者同様に比較的 safely に投与でき有効性が期待できる。また、高齢者に照射後TMZを維持療法として加えることで予後が改善するとの報告がなされた⁶⁾。一方、TMZを放射線治療に加えることが、GBMにおける標準的治療として確立した根拠となった第III相臨床試験の対象年齢は70歳以下であった⁷⁾。しかしこの臨床試験の結

果では年齢が上がるにつれて照射にTMZを加える治療の有効性が低くなることも示されている。従って、現時点で70歳を越えるGBMにおいても若年者同様にTMZを放射線に併用し、さらにTMZで維持療法を行うことに意義があるかどうかは証明されていない。そこで今回65歳以上の高齢者GBMに対し腫瘍摘出後、TMZ併用放射線照射にTMZ維持化学療法を行ったので、その治療効果と安全性について検討した結果を報告する。

【対象と方法】

2006年4月以降、埼玉医科大学脳神経外科、及び埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科で開頭腫瘍摘出にてGBMと確定診断がつき照射にTMZを併用した初期治療、TMZによる維持療法を行った65歳以上の連続GBM 30例を対象とした。初期治療の照射線量は70歳未満60Gy/30fr、70歳以上は2008年3月以降40Gy/15frとし、照射中にTMZを75mg/m²で連日投与した。有害事象の評価にはNational Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) Version 3.0に従って判定した。好中球1,500/mm³未満、血小板100,000/mm³未満、Grade (Gr.) 3以上の好中球減少を伴う感染、38°C以上の発熱、AST (GOT) >100 IU/L ALT (GPT) >100 IU/Lを認める場合は再開規準 (好中球1,500/mm³以上、血小板100,000/mm³以上、解熱、AST (GOT) ≤100 IU/L ALT (GPT) ≤100 IU/L) を満たすまでTMZの投与を中止した。初期治療完了日より28日後よりTMZを150-200mg/m² 5日間投与、その後23日休薬する28日間を1サイクルとし、28日毎に再発するまで投与した。TMZは好中球が1,500/mm³、血小板が100,000/mm³以上あれば投与し、いずれかがこの値を下回る場合は骨髓機能が回復するまで投与を中止した。TMZの次のクール of 投与量は、好中球、血小板の最低値に基づく用量調節基準と有害事象発現における用量調節基準に基づき⁸⁾ 100,150,または200mg/m²/日から選択した用量を投与した。また各サイクル開始に際して開始を延期する基準を設定した。すなわち、好中球数が1,500/mm³未満あるいは血小板数が100,000/

mm³未満であればそれぞれ1,500/mm³あるいは100,000/mm³以上に回復するまで次サイクルの投与は延期し、またgrade 3/4でTMZとの因果関係が否定できない血液学的異常を除く有害事象が出現した場合はgrade 2以下に回復するまで次サイクルの投与を延期した。

腫瘍組織よりDNAを抽出し、O6 methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子に対するメチル化感受性高解像能融解曲線分析法にて、MGMT遺伝子のプロモーターのメチル化の有無を解析した。Bisulfite処理した各DNAサンプル0.2μgを最終容量20μlに溶解した。メチル化スタンダードは、100%メチル化コントロールDNAを100%非メチル化コントロールで希釈して100%から0%まで10%毎に段階希釈したサンプルを準備した。PCR primerはWojdaczら⁹⁾の論文に従ってデザインした。DNAインターカレート色素を含むLight Cycler 480 High Resolution Meltingマスターミックスを使用し、PCRの条件はSYBR Green I検出フォーマットにて、95°C 10分X1サイクル、95°C10秒-60°C 20秒-72°C 20秒X45サイクル、高解像能融解曲線分析法のステップとして、95°C1分、50°C1分、72°C5秒反応させた後、95°Cへ向かって1°Cにつき30回連続して蛍光を取得した。

EGFRの遺伝子増幅の有無はFISH (Fluorescence in situ hybridization) 法で解析した。FISHのprobeとしてはEGFR (7p12)上のprobeをBacterial artificial chromosome (BAC)からNick translation法を用いて作成した。

【結果】

【患者背景】

30症例の臨床的特徴をまとめたものを表1に示す。年齢中央値は73歳(66-86歳)、70歳以下が11例、71歳以上が19例であった。男性は13例、女性は17例で、KPS中央値は60(50-90)であり、80-100:7例、60-60:12例、50:11例であった。手術による摘出術率は亜全摘出:14例、部分摘出:12例、生検4例であった。術後照射線量は60Gyが18例、40Gyが12例であった。TMZによる維持化学療法のサイクルは0:3例、1-3:10例、4以上が17例であった。MGMT遺伝子プロモーターを検索できた症例は29症例でメチル化14例、非メチル化が15例であった。

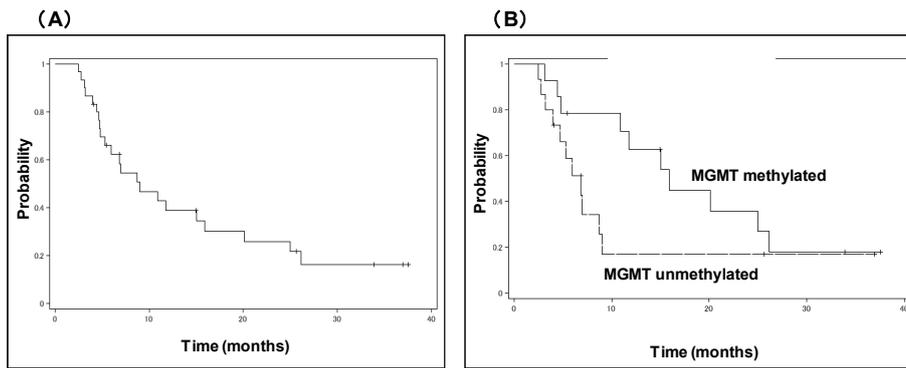
【治療成績】

無増悪生存期間中央値(mPFS)9.0ヵ月、6ヵ月無増悪生存割合62.3%、12ヵ月無増悪生存割合38.9%であった(図1A)。MGMT遺伝子のメチル化のある症例14例のmPFSは15.8ヵ月、非メチル化11例のmPFSは6.8ヵ月であり、両者に有意差は認められた(P=0.04)(図1B)。全生存期間中央値(mOS)は16.1ヵ月、6ヵ月生存割合86.0%、12ヵ月生存割合63.0%であった(図2A)。MGMT遺伝子プロモーターのメチル化のある症例の全生存期間中央値は25.8ヵ月、非メチル化症例の全生存期間中央値は12.7ヵ月であった(P=0.1)(図2B)。またEGFR遺伝子増幅のない症例のmPFSは15.0ヵ月、遺伝子増幅がある症例のmPFSは5.6ヵ月であり、EGFR増幅のある症例は増幅のない症例に比べ有意に再発までの期間が短かった(P=0.02)(図3)。

表 1

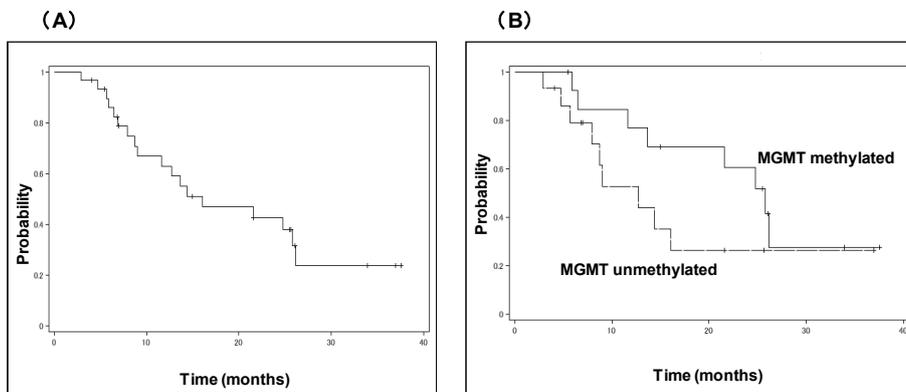
Patient's Characteristics

Characteristics	No. of patients
Age(years)	
Median	73
Range	66-86
≤70	11
>70	19
Gender	
Male	13
Female	17
KPS	
Median	60
80-100	7
60-70	12
50	11
Extent of resection	
Subtotal	14
Partial	12
Biopsy	4
Radiotherapy	
60Gy	18
40Gy	12
Adjuvant TMZ	
None	3
1-3	10
>3	17



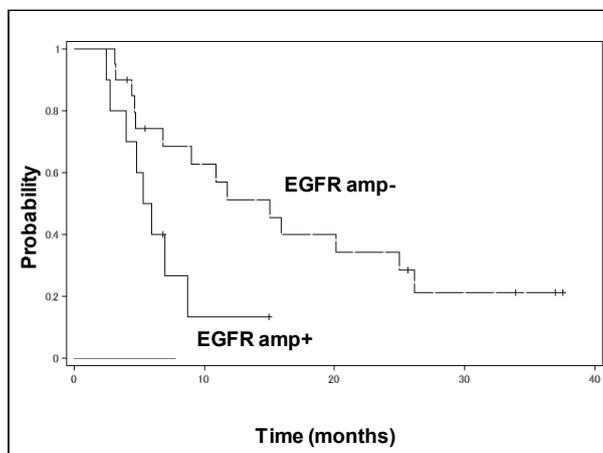
☒ 1

Kaplan-Meier estimates of progression-free survival (A).
Progression-free survival in relation to MGMT promoter methylation status (B).



☒ 2

Kaplan-Meier estimates of overall survival (A).
Survival according to MGMT promoter methylation status (B).



☒ 3

Progression-free survival in relation to EGFR gene status.

[安全性]

照射中 grade (Gr.) 3 の骨髄抑制、感染症のためテモゾロミドを中止した症例が 1 例あった。維持療法中 Gr.3 以上の有害事象が認められたのは、Gr.3 の白血球減少 4 例、Gr.3 の感染症 2 例、Gr.3 の血小板減少 1 例、Gr.3 のリンパ球減少 10 例、Gr.4 のリンパ球減少 1 例、Gr.3 の痙攣 2 例、Gr.3 の低ナトリウム血症 1 例であった。

また、12ヶ月以上生存した 2 例において Gr.3 の白質脳症がみられ、Gr.2 の記憶障害を伴った。図 4 は 73 歳男性で Gerstmann 症候にて発症した左頭頂葉の GBM に対し、腫瘍の部分摘出後、照射 40Gy に TMZ を併用し、18 サイクルの TMZ による維持療法を施行し、腫瘍は消失したが白質脳症をきたし認知機能の低下をきたした症例である。

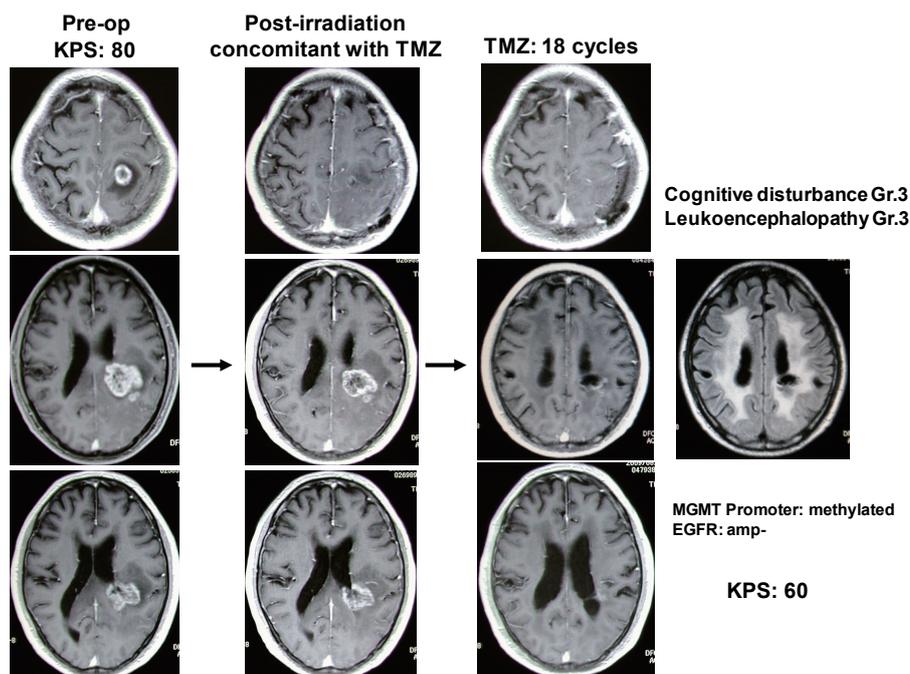


図 4 73 Y.O. Male, Lt. Parietal GBM, Gerstmann's syndrome

73 歳 男性：左頭頂葉 GBM 部分摘出後、照射 (40Gy) に TMZ を併用し TMZ による維持療法で腫瘍は消失したが、照射 12 ヶ月後に白質脳症をきたした。

【考察】

高齢者 GBM に対しての現時点での標準治療は放射線治療である。これは 50Gy (1.8Gy/fr) の照射と best supportive care を比較した臨床試験において照射群の生存延長 (6.8 ヶ月対 3.9 ヶ月) があきらかとなったことによる²⁾。また、60 歳以上を対象とした別の臨床試験において、60Gy の照射群と 45Gy の照射群において全生存期間は 5.1 ヶ月対 5.6 ヶ月と両群間に有意差は認められなかった³⁾。高齢者 GBM に対する補助化学療法役割に関しては、Brandes ら⁶⁾ が腫瘍の全摘出できた KPS 80 以上の予後良好群の 79 症例を対象に、60Gy の照射単独群 (A 群)、照射に PCV による維持化学療法施行群 (B 群)、照射に TMZ による維持化学療法施行群 (C 群) を比較した結果を報告している。それによると、無増悪生存期間 (PFS) は C 群が 10.7 ヶ月と A 群の 5.3 ヶ月、B 群の 6.9 ヶ月と比較し有意に延長し、KPS と TMZ

が独立した予後規定因子であった。全生存期間 (OS) においては C 群 (14.9 ヶ月) と A 群 (11.2 ヶ月) には有意差を認めたものの A 群と B 群、また B 群 (12.7 ヶ月) と C 群の間には有意差は認めなかった。しかし TMZ に比較し、PCV 療法は grade 3/4 の血液毒性が多く認められ、予後良好群に属する高齢者 GBM に対しては照射後 TMZ による補助療法が推奨されるとしている。また Minniti ら¹⁰⁾ は 43 例の 70 歳以上 (KPS 60 以上) の GBM 患者を対象に、30Gy/6fr の低分割照射 (hypofractionated RT) に 12 サイクルの TMZ 維持療法を行い、mOS は 9.3 ヶ月、mPFS は 6.3 ヶ月であったと報告している。EORTC/NCIC が行った照射単独群と照射に TMZ を併用し TMZ を維持療法で加える群を比較する第 III 相臨床試験は 70 歳以下を対象とした場合、TMZ 群が有意に OS と PFS を延長する結果であったが、年齢が高くなる毎にその有益性は減少することも示され⁷⁾、また

RPA Class Vの患者では照射単独とTMZを加える有益性はわずかなものであった¹¹⁾。これまでに高齢者GBMに対してTMZ併用照射あるいはTMZ併用照射及びTMZの維持療法を行った報告のまとめを表2に示した。Combsら¹²⁾によると65歳以上の43症例で照射(60Gy)に50mg/m²のTMZを併用した結果、mPFS 4ヵ月、mOSは11ヵ月であった。Minnitiら¹³⁾は70歳以上(KPS 70以上)の32例を対象に照射60Gyと75mg/m²のTMZを併用し、6サイクルのTMZを投与した結果、mPFS 7ヵ月、mOSは10.6ヵ月であった。Fioricaら¹⁴⁾は42例に照射併用TMZを投与し、22例でTMZ維持療法を行いmOSは10.2ヵ月であると報告した。Brandesら¹⁵⁾は65歳以上のGBM 58症例に対し、照射60GyにTMZを併用し、TMZの維持療法を12サイクル投与することでのmPFS 9.5ヵ月、mOSは13.7ヵ月であった。また

この論文ではMGMT遺伝子プロモーターのメチル化の有無を検討し、メチル化のある症例のPFSは22.9ヵ月、メチル化のない症例のPFSは9.5ヵ月で両者には有意差があり、また2年、3年の生存率の比較でも、メチル化のある症例が83%, 69%に対し、メチル化のない症例では56%, 38%と、MGMTプロモーターメチル化の有無は有意な予後規定因子であった。精神症状の悪化がGr.2 31%, Gr.3 25%, またGr.3の白質脳症が6%に認められた。認知機能の低下がみられた年齢中央値は66歳で8%の患者が70以上であり、認知機能低下と年齢は必ずしも相関しない。神経毒性の出現期間中央値は照射後6ヵ月であった。認知機能の悪化は腫瘍の再発に起因することもあるが、再発までの期間は9.5ヵ月であるため、治療による副作用による可能性があるとしている。

表2 Studies on Elderly GBM Patients

Author	Treatment	No. of Patients	Median KPS	Median Age	OS mo	PFS mo
Keime-Guibert ²⁾	BSC	42	70	73	3.9	1.3
	RT (50 Gy)	39	70	75	6.8	3.5
Roa ³⁾	RT (60 Gy)	47	70	72	5.1	NA
	RT (40 Gy)	48	70	71	5.6	NA
Brandes ⁶⁾	RT (60 Gy) → TMZ	23	77	68	14.9	10.7
Combs ¹²⁾	TMZ (50 mg/m ²)+RT(60 Gy)	35	NA	67	11	4
Minniti ¹⁰⁾	RT(30Gy)→ TMZ(12 cyc)	43	70	73	9.3	6.3
Minniti ¹³⁾	TMZ (75 mg/m ²)+RT(60 Gy) → TMZ(6 cyc)	32	80	74	10.6	7
Fiorica ¹⁴⁾	TMZ (75mg/m ²)+RT(60 or 45Gy) → TMZ	42	NA	71	10.2	NA
Brandes ¹⁵⁾	TMZ (75 mg/m ²)+RT(60 Gy) → TMZ(12 cyc)	58	80	68	13.7	9.5
Present study	TMZ (75mg/m ²)+RT(60 or 40Gy) → TMZ	30	60	73	16.1	9.0

RT, radiotherapy ; TMZ, temozolomide ; BSC, best supportive care

我々の今回の解析結果ではmPFS 9.0ヵ月、mOS 16.1ヵ月と、これまでの照射併用TMZにTMZ維持療法を加えた治療成績と同様の結果であり、照射にTMZを加えると、生存期間は10ヵ月以上が期待できる。しかし長期生存例では放射線障害による認知機能の低下や白質脳症の出現が問題となる。

MGMTはTMZの感受性を規定する主要な因子と考えられている。今回のわれわれの解析でも、MGMT遺伝子プロモーターのメチル化の有無はTMZ治療による予後を規定する因子の1つである可能性が示された。MGMTのメチル化の有無と予後との関係を高齢者GBMで調べた報告は少ない。Sijbenら¹⁶⁾はMGMTのメチル化の有無はTMZ治療による予後と関係がなかったとしているが16例の少数の解析にすぎない。一方、Gerstner¹⁷⁾は70歳以上のGBM 64例において治

療に関係なくMGMTのメチル化のあるものは予後がよいとした。また前述したようにBrandesら¹⁴⁾はMGMTメチル化の有無は70歳以下で示されているように高齢者でもTMZ治療による有意な予後規定因子であったとしている。今後多数例の前向き臨床試験において、高齢者におけるMGMTメチル化の有無とTMZ治療による予後との関係については詳細に検討すべき課題であろう。

今回の我々の解析では、EGFR遺伝子の増幅の有無が予後を規定する因子の1つである可能性が示された。これまでEGFR増幅と高齢者GBMの予後との関係では、60歳以上の高齢者でEGFRの増幅があるものはないものに比較し予後がよいとする報告¹⁸⁾、増幅の有無は予後と関係ないとする報告¹⁹⁾、また40歳以上では増幅があるものは予後が悪いとする報告²⁰⁾が

あり、いまだ統一した見解がない。しかしこれらの報告は統一した治療法で行われたものではなく、retrospectiveに行われた研究であることが問題点であり、今後のさらに検討すべきと考えられる。

高齢者では放射線治療による遅発性障害を考えた場合、TMZによる治療が照射に取って代われないかという問題を解決することが必要である。そこでこの問題を解決すべく2つの臨床試験の結果が報告された。Nordic brain tumor study groupは60歳以上のGBM (WHO PS 0-2)を対象に照射60Gy群、照射34Gy群、TMZ(200mg/m² 5q 28d)6サイクル群を比較し、OSはそれぞれ6.0ヵ月、7.5ヵ月、8.3ヵ月であり、60Gy照射群とTMZ群ではTMZ群の治療成績が有意によかった²¹⁾。さらに70歳以上で検討するとOSはそれぞれ5.2ヵ月、7.1ヵ月、9.0ヵ月とその差はより明らかとなった。この結果より60Gyの照射はむしろ避けるべきであると結論している。German Cancer Societyは65歳を越えるGMB症例とanaplastic astrocytoma症例を対象に、放射線照射なしでのTMZのone week on/one week off法で治療を開始しPDとなれば照射する群と、照射(54-60Gy)で治療し、PDになればTMZを投与する群を比較する第III相試験を行い、OSはそれぞれ8.1ヵ月と9.7ヵ月で後者の治療成績がよいことを示した²²⁾。今後さらに高齢者に適したTMZの投与法を検討する必要があると考えられる。

現在までに照射単独群とTMZ併用群を比較した大規模な臨床試験の結果は報告されていないが、これまで述べてきたようにTMZを併用する方が、治療成績が良いことが予想される。70歳以下GBMの標準治療が60Gyの照射にTMZの併用とTMZによる維持療法であること、高齢者GBMには40Gyと60Gyの照射で生存期間に差がなかったことに基づき、現在EORTCとNCIカナダを中心とするグループはNCIC-CE.6/EORTC 26062で65歳以上のGBM症例に対して40Gy/15frの放射線治療を標準治療と位置付け、これとTMZを照射中併用および照射後12サイクル投与する治療群を比較する第III相試験を開始している。我々の施設もこの臨床試験に参加し患者登録をしており、今後この臨床試験の結果が待たれる。

【結語】

これまで高齢者GBMを対象としたランダム化比較試験はほとんど行われておらず、治療医の経験や高齢者を対象としない臨床試験の結果をもとに、高齢者GBMの治療法が選択されてきた。高齢者GBMを対象とした現在進行中のNCIC-CE.6/EORTC 26062の結果をふまえた標準治療の確立、また分子標的薬などを加えた新たな治療法の開発により高齢者GBMの予後改善を期待したい。

【文献】

- 1) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 49 Suppl: 1-101, 2009.
- 2) Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 356: 1527-35, 2007.
- 3) Roa W, Brasher PM, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 22: 1583-8, 2004.
- 4) Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. *Cancer* 100: 2208-14, 2004.
- 5) Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer.* 97: 2262-6, 2003.
- 6) Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 97: 657-62, 2003.
- 7) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 10: 459-66, 2009.
- 8) 西川 亮、渋谷 壮一郎、丸野 元彦、他 初回再発の退形成性星細胞腫患者に対する Temozolomide 単独投与の有効性および安全性の検討 *Jpn J Cancer Chemother* 33: 1279-1285, 2006.
- 9) Wojdacz TK, Dobrovic A. Methylation-sensitive high resolution melting (MS-HRM): a new approach for sensitive and high-throughput assessment of methylation. *Nucleic Acids Res.* 35: e41, 2007.
- 10) Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol.* 91: 95-100, 2009.
- 11) Mirimanoff RO, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 24: 2563-9, 2006.
- 12) Combs SE, Wagner J, Bischof M, et al. Postoperative treatment of primary glioblastoma multiforme with radiation and concomitant temozolomide in elderly patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 70: 987-992, 2008.

- 13) Minniti G, De Sanctis V, Muni R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol.* 88 : 97-103, 2008.
- 14) Fiorica F, Berretta M, Colosimo C et al. Glioblastoma in elderly patients : safety and efficacy of adjuvant radiotherapy with concomitant temozolomide. *Arch Gerontol Geriatr.* 51 : 31-5, 2010.
- 15) Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma : correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 115 : 3512-8, 2009.
- 16) Sijben AE, McIntyre JB, Roldán GB, et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 89 : 97-103, 2008.
- 17) Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al. MGMT methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 73 : 1509-10, 2009.
- 18) Smith JS, Tachibana I, Passe SM, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 93 : 1246-56, 2001.
- 19) Quan AL, Barnett GH, Lee SY, et al. Epidermal growth factor receptor amplification does not have prognostic significance in patients with glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 63 : 695-703, 2005.
- 20) Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer* 104 : 825-32, 2005.
- 21) Malmstrom A, Grønberg BH, Stupp R et al. Glioblastoma (GBM) in elderly patients : A randomized phase III trial comparing survival in patients treated with 6-week radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus temozolomide single-agent chemotherapy (TMZ). *J Clin Oncol* 28 : 18s, 2010 (suppl ; abstr LBA 2002)
- 22) Wick W, Engel C, Combs SE et al. NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved-field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). *J Clin Oncol* 28 : 18s, 2010 (suppl ; abstr LBA 2001)

テモゾロミド不応性悪性神経膠腫に対する アバスチン単独療法の治療効果

Bevacizumab monotherapy for temozolomide-refractory malignant glioma

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、小林 啓一、林 基高、佐藤 研隆、塩川 芳昭

【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、新規分子標的治療薬のbevacizumab(Bev)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2009年8月以降、当院にてBev単独療法を施行した再発神経膠腫4例。年齢51-77歳、男2例/女2例、KPS 40-70、先行病変は2例で退形成性星細胞腫(AA)、2例でGBM。Bevは院内IRB承認の下自費診療として施行し、10mg/kgを2週間毎に点滴静注にて投与し、治療効果をMacdonald criteriaで評価した。

【結果】

Bev治療は2nd lineが3例、3rd lineが1例。Bev投与サイクル数は各1, 3, 5, 6サイクル。1例の髄腔播種例で1サイクルのみの他は、現在まで継続症例が1例(11サイクル)で、他の2例は3ヶ月以内に再発し、終了した。この3例での最大腫瘍縮小率は100%, 65%, 33%で、ステロイド投与量のためCRとならないPR例が1例、他はSD2例であった。いずれの症例でも初回投与後急速な治療反応が認められ、2例で投与後片麻痺などの症状の改善が認められた。有害事象は脳出血を含め認められなかった。MRI画像上、Bevが著効を示した病巣は拡散強調画像にてADC値が $1,200 \times 10^{-6} \text{mm}^2/\text{sec}$ 以上の腫瘍に限られ、1200未満の病巣はいずれも無効であった。

【結論】

Bev単独療法は過半数のTMZ不応再発悪性神経膠腫に対して著明な腫瘍縮小効果が認められたが、効果持続期間は4ヶ月に満たない症例が多かった。多発病巣症例を含め、有効病巣はMRI上高ADC値を呈する腫瘍に顕著であった。現在進行中の国内治験も含め、今後bevacizumabは悪性神経膠腫に対する重要な治療薬となる可能性が示唆された。

(本発表の詳細は、脳神経外科ジャーナル Vol.19, No. 10, p758-766, 2010に掲載されているので参照のほど)

初発悪性神経膠腫に対する アルキル化剤別放射線併用化学療法の治療成績

杏林大学医学部 脳神経外科

林 基高、永根 基雄、小林 啓一、塩川 芳昭

【要旨】

【目的】 当院で術後初期治療として放射線化学療法を施行した初発膠芽腫における治療レジメンによる治療成績と予後因子を後方視的に解析することを目的とした。

【対象・方法】 症例は2000年4月から2009年6月に杏林大学医学部附属病院にて術後放射線化学療法が初期治療として施行された膠芽腫66例。化学療法レジメンは、ACNU+VP16療法、CBDCA+VP16療法、PCZ+ACNU療法、m-PAV療法、ACNU単独療法、TMZ療法が施行された。術後放射線照射は60Gy/30frを原則施行したが、2009年以降75歳以上の高齢者では40Gy/15frへ減量した照射を行った。患者背景因子、MGMT status、治療経過を記録し、全生存期間 (overall survival ; OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) をKaplan-Meier法にて解析し、因子の有意性についてlogrank検定及び有意因子についてはCox proportional regression解析にて多変量解析を施行した。

【結果】 平均年齢58.3歳(19-80歳)、男性32例、女性34例、診断時KPS中間値70(≥80, 27例、≤70, 35例)、切除率は100%の全摘21例、部分摘出42例、生検3例であった。全症例におけるPFS中間値は6.3ヶ月、OS中間値は17.0ヶ月であった。MGMT status及びKPSが独立した予後因子として抽出された。ACNU基盤療法とTMZ療法間にOSの有意差は認められなかったが、ACNU群は殆どが70歳以下であり、再発後のTMZ治療施行群で有意にOSが延長していた。またTMZ群では70歳超の高齢者症例でも70歳以下の症例群とOSに有意差は認められなかった。また過半数の症例が未だ生存し観察中であった。

【結論】 術後放射線化学療法を施行した初発膠芽腫において、ACNU基盤療法とTMZ療法の群間には明らかなOSの有意差は認められなかったが、前者は70歳超の高齢者が殆ど含まれていないこと、再発時にTMZによる救済療法が施行されている例が多い事、後者は観察中の症例が多く含まれていることなどのバイアスも多く、結果については慎重な解釈が必要である。高齢者に多い膠芽腫の治療において、高齢者に対しても施行が可能なTMZ療法は、全体としての膠芽腫治療の予後を改善する可能性が示唆された。

【はじめに】

2005年に発表されたEORTC/NCICによる第III相ランダム化比較臨床試験によりtemozolomide(TMZ)の有効性が証明されて以来¹⁾、膠芽腫(glioblastoma; GBM)を主とする悪性神経膠腫に対する標準治療は、可及的腫瘍切除後の放射線照射+TMZ併用療法(concomitant TMZ ; cTMZ)及びその後のTMZ維持療法である。本邦においては2006年にTMZが保険収載されたが、それ以前まではニトロソウレア系アルキル化剤であるACNUが本邦ではcommunity standardとして放射線照射との併用及び補助療法として使用されており²⁾、悪性神経膠腫の治療はこの10年間に大いなる転換期を迎えたといえる。当院でも、2000年以降2006年まではACNUを基盤とする放射線化学療法を行い、2007年以降は初発膠芽腫に対してTMZ併用照射+TMZ維持療法に変更してきている。今回、これら異なるア

ルキル化剤による初発膠芽腫の治療成績を比較検討し、その効果および予後・予測因子に関して解析を行った。

【対象・方法】

症例は2000年4月から2009年6月に杏林大学医学部附属病院にて術後化学療法併用放射線治療が施行された初発膠芽腫66例(膠肉腫2例を含む)を対象とした。放射線治療併用化学療法として、ACNU+VP16療法、carboplatin(CBDCA)+VP16療法³⁾、procarbazine(PCZ)+ACNU療法(JCOG 0305臨床試験B群)²⁾、modified-PAV(mPAV)療法⁴⁾、ACNU単独療法(JCOG 0305試験A群含む)、cTMZ療法を施行した。全2者は2000年から2005年まで、その次の3つのレジメンは2005年以降、2007年まで、ACNU単独は症例によっては現在も施行する場合がある。cTMZ療法は2007年以降の主たる

治療レジメンとなっている。治療対象年齢は、cTMZ導入以前は70歳以下を原則としたが、cTMZ導入後は80歳台も治療対象とした。術後放射線照射は60Gy/30frを原則施行したが、2009年以降75歳以上の高齢者では40Gy/15frへ減量した照射を行った。

患者背景因子として年齢、性別、診断時Karnofsky Performance Scale (KPS)、病変部位、切除率 (extension of resection; EOR)、DNA修復酵素であるO⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子プロモーター領域のメチルの化有無 (MGMT methylation status)⁵⁾、治療レジメンなどの因子につき、全生存期間 (overall survival; OS)、無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) をKaplan-Meier法にて解析し、因子の有意性についてlogrank検定及び有意因子についてはCox proportional regression解析にて多変量解析を施行した (SPSS version 17.0使用)。

【結果】

【背景因子】

解析対象となった膠芽腫66例の平均年齢は58.3歳 (19-80歳)、男性32例、女性34例、診断時KPS中間値70 (≥80, 27例、≤70, 35例)、切除率は100%の全摘 (gross total removal; GTR) 21例、部分摘出 (partial removal; PR) 42例、生検 (biopsy; Bx) 3例であった。診断時年齢では、高齢者にも適用しているcTMZ療法群では平均63.9歳と最も高く、次いでACNU単独群の62.5歳 (上限70歳) となっている。また初回手術でのGTR症例は2007年以降に増加しているが (12/28例。それ以前では9/38例に留まる)、術中ナビゲーションや5-amino-levalulinic acidによる術中蛍光診断の導入などの手術手技・支援装置の向上に起因すると考えられる。

【生存期間と予後因子解析】

全66症例におけるPFS中間値 (mPFS) は6.3ヶ月 (95% confident interval; 95% CI 5.4-7.3ヶ月)、OS中間値 (median survival time; MST) は17.0ヶ月 (95% CI 14.7-19.3ヶ月) であった。

OSに対し、有意あるいは有意に近い予後因子としては、MGMT status (methylated promoter vs. unmethylated promoter: MST 19.7ヶ月 vs. 14.7ヶ月、p=0.005)、KPS (KPS ≥80 vs. ≤70: MST 24.0ヶ月 vs. 16.1ヶ月、p=0.033)、EOR (GTR vs. それ以外: MST 42.1ヶ月 vs. 16.1ヶ月、p=0.050)、局在 (前頭葉限局 vs. それ以外: MST 17.3ヶ月 vs. 16.1ヶ月、p=0.073)、治療時代 (2005年以前 vs. 2006年以降: MST 18.2ヶ月 vs. 16.1ヶ月、p=0.083) がlogrank testで抽出された。一方、初期治療法としてACNU基盤療法を施行した群とcTMZ群では、明らかなOSの相違は認められなかった (ACNU基盤 vs. cTMZ: MST 16.7ヶ月 vs. 17.0ヶ月、p=0.960) (Fig.1, 2, Table 1)。化学療法の各レジメン毎に比較しても、治療症例数の少ないレジメンもあり、OSに差は認められなかった (Fig.3)。しかし、ACNU群の中でACNU+VP16療法のみを選択し、cTMZ療法と比較すると、Kaplan-Meier曲線では若干cTMZ群の方が予後良好にも見える (Fig.4)。また、前者では90%の症例が既にeventあり (死亡) であるのに対し、後者ではまだ45%の症例でのみeventが生じているに過ぎず、観察期間が異なることが明確な治療予後の差が認められない理由の一つにある可能性は考えられる。

これらの因子から多変量解析を行うと、MGMT status (p=0.002)、KPS (p=0.025) が独立した有意な予後因子として抽出され、EORは有意とならなかった (Table 1)。PFSに対してはいずれの因子も有意差は認められなかった (data not shown)。

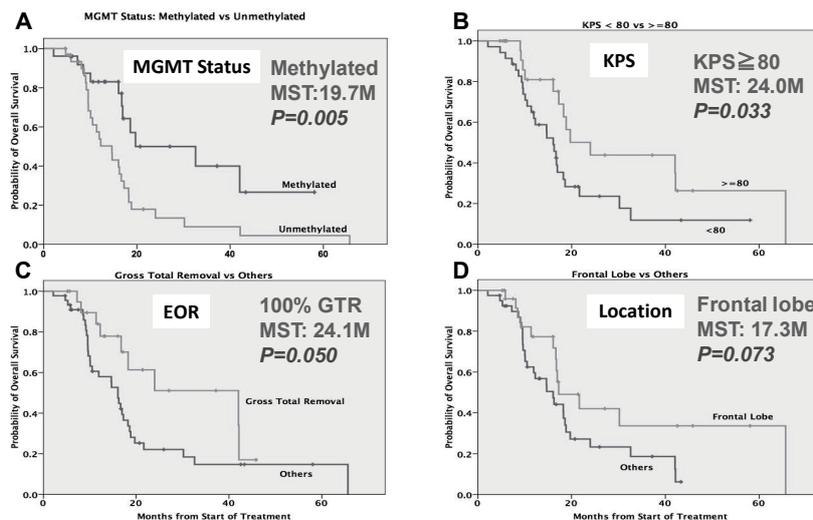


Fig.1

初発膠芽腫全症例におけるKaplan-Meier法による全生存期間の解析とlogrank testによる予後因子解析 (1)。
 A. MGMT statusによる解析。B. KPS (≥80, ≤70)による解析。C. 摘出度 (extent of resection; EOR)による解析。
 D. 腫瘍局在 (前頭葉限局、その他)による解析。

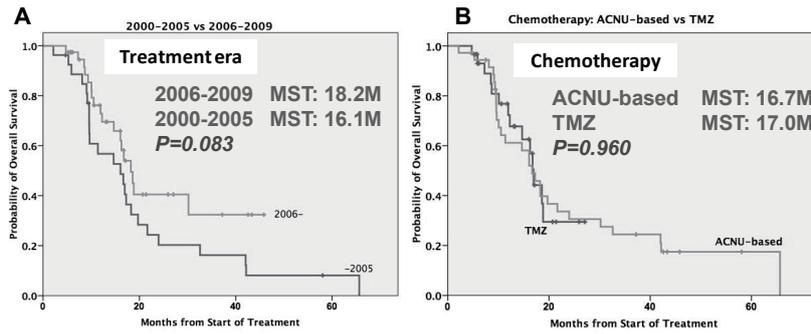


Fig.2

初発膠芽腫全症例におけるKaplan-Meier法による全生存期間の解析とlogrank testによる予後因子解析(2)。A. 治療年代(2005年まで、2006年以降)による解析。B. 化学療法レジメンによる解析。

Table1

Prognostic Factors for OS

	Number (event)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Median Survival Time (M)	Logrank test (p)	Hazard Ratio	Cox Proportional Regression
MGMT					
Methylated	26 (11)	19.7	0.005	0.27	0.002
Unmethylated	28 (27)	14.7			
KPS					
≥ 80	27 (13)	24.0	0.033	0.35	0.025
< 80	35 (26)	16.1			
Extent of resection					
100% GTR	21 (9)	42.1	0.050	0.54	0.403
Others	45 (33)	16.1			
Chemotherapy					
ACNU-based	36 (28)	16.7	0.736	TMZによる生存延長効果は??	
TMZ	28 (12)	16.8			

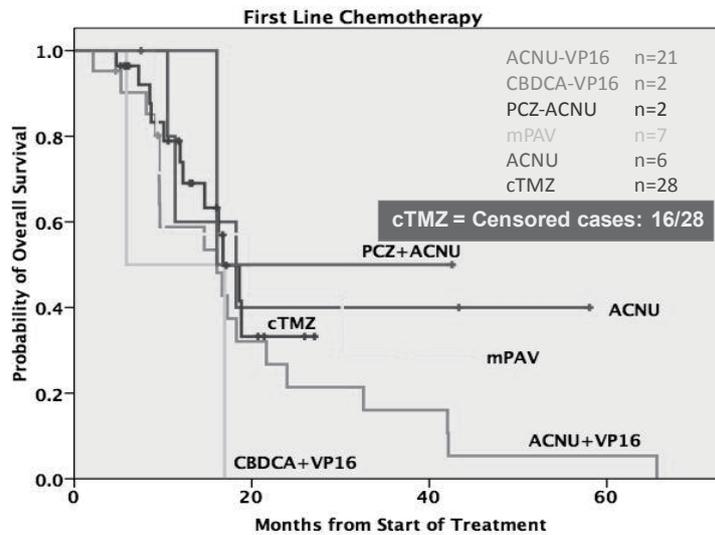


Fig.3

初発膠芽腫全症例における化学療法レジメン毎のKaplan-Meier法による全生存期間の解析。

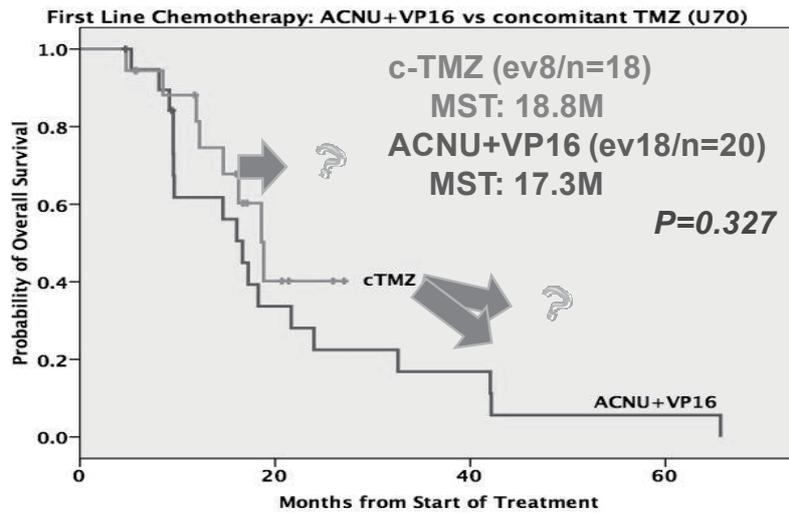


Fig.4
ACNU+VP16療法群とTMZ群間の全生存率の解析。

[ACNU基盤療法での予後因子]

ACNU基盤療法群で予後解析を行うと、全症例での解析と同様にMGMT statusが有意に近い因子であり(p=0.062)、また治療時代は2005年以前がやや良好な傾向が認められた(p=0.097)。注目すべきは、再発後にTMZによる追加治療がなされている症例とされなかった症例で比較すると、有意にTMZにてrescueされた群が良好なOSを示した(MST 19.7ヶ月 vs. 9.6ヶ月、p=0.018)点である。多変量解析を行うと、MGMT status(p=0.011)とともに再発時のTMZ rescueが独立した有意な予後因子として抽出された(p=0.025)(Fig. 5, Table2)。

[TMZ療法群での予後因子]

cTMZ療法群で予後解析を行うと、全症例での解析と同様にMGMT status(p=0.045)が有意な因子であった。またKPSも有意に近い値を示した(p=0.070)。これらの2因子は、多変量解析においても独立した有意な予後因子として抽出された(各p=0.010, 0.009)(Table3)。一方で、cTMZ療法は高齢者にも施行しているが、年齢(70歳を境界に)別では明らかな生存予後の違いは認められなかった(70超 vs. 70以下: MST 16.8ヶ月 vs. 18.8ヶ月、p=0.165)。すなわち、一般に高齢者では予後が不良となるが、cTMZ療法を行った初発膠芽腫では、高齢者においても比較的通常年齢の症例と同様なOSが得られていることが明らかとなった。

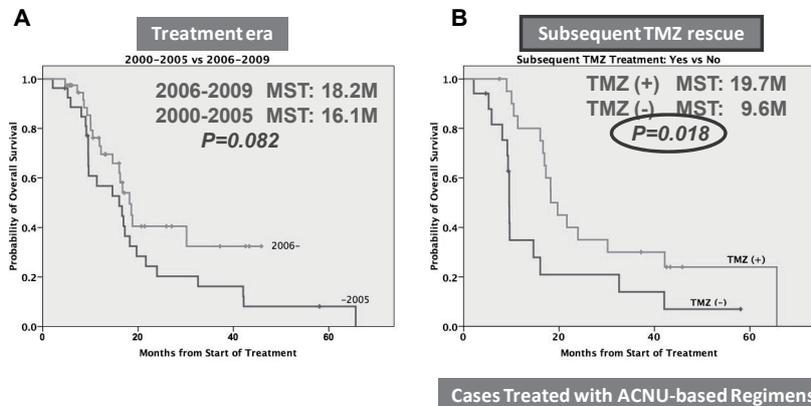


Fig.5

TMZ導入による全生存期間への影響。A. 治療時代間の全生存期間の解析。B. ACNU基盤療法施行後の再発時TMZ治療の有無による生存期間の解析。

Table 2

ACNU-Based Regimens Prognostic Factors for OS

	Number (event)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Median Survival Time (M)	Logrank test (p)	Hazard Ratio	Cox Proportional Regression
MGMT					
Methylated	9 (6)	32.6	0.062	0.22	0.011
Unmethylated	20 (18)	14.7			
TMZ rescue at Rec					
Yes	20 (15)	19.7	0.018	0.27	0.025
No	16 (13)	9.6			
Treatment era					
2000-2005	25 (22)	18.2	0.097	0.66	0.496
2006-2009	11 (6)	16.1			

↑
TMZ導入によるACNU群の生命予後改善あり

Table 3

TMZ : Prognostic Factors for OS

	Number (event)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Median Survival Time (M)	Logrank test (p)	Hazard Ratio	Cox Proportional Regression
MGMT					
Methylated	16 (4)	18.6	0.045	0.11	0.010
Unmethylated	11 (8)	12.3			
KPS					
≥80	16 (4)	18.8	0.070	0.10	0.009
< 80	11 (7)	12.3			
Age					
> 70	10 (4)	16.8	0.165		
≤ 70	18 (8)	18.8			
Extent of resection					
100% GTR	12 (3)	-	0.175		
Others	16 (9)	16.3			

年齢による生存期間に大差無し

【考 察】

悪性神経膠腫に対する治療は、以前より手術、放射線治療、化学療法を組み合わせた集学的治療が行われてきているが、2005年に発表されたEORTC/NCICによる初発膠芽腫に対する第III相試験の結果、放射線照射にTMZを同時併用後TMZ維持療法を施行する群が、放射線照射単独群に比較して有意にPFS, OSともに延長することが認められて以来、TMZが初発膠芽腫治療における標準治療薬とみなされている¹⁾。しかし、TMZとそれ以前に用いられていたニトロソウレア系抗癌剤の治療効果を直接比較する臨床試験の結果報告は未だなく (RTOG 9813でgrade III gliomaに対するTMZ vs. BCNU or CCNU試験が行われていたが、治療成績は未報告⁶⁾)、後方視的ではあるものの同一施設におけるこれら異なる治療法による治療成績を比較検討する意義は大きいと考えられる。

今回の解析では、2000年から2006年までの症例のうち2例のMGMT高発現例でplatinum基盤治療を施行した以外は、初回術後に放射線治療と併用してACNUを基盤とする化学療法を施行している。一方、2007年以降の症例ではTMZが初期治療から使用されている。従って、ほぼ治療時期により治療の内容がACNU基盤療法とTMZ療法に分かれる形になっている。ACNUもTMZも、ともにそのアルキル化剤としての作用機序から、MGMTが重要な感受性規定因子であることから、全症例を含めた解析でMGMT statusが有意な独立予後因子として抽出されたことは、予想通りと言える。また、よい状態、すなわち良好なKPSもこれまでの多くのstudyと同様に有意な因子であった。

ところが、ACNU基盤療法群とTMZ療法群の比較

では、MSTが前者で16.7ヶ月、後者が16.8ヶ月と明らかかな有意差が認められない結果となった($p=0.736$)。ここでACNU基盤療法群の症例のみで検討をすると、MGMT statusはやはり独立した予後因子となっていたが、さらに初期治療後の再発時にTMZによる救済治療が行われた群とTMZは使用されなかった群を比較すると、有意にTMZ救済群で予後が良好であり、多変量解析でも独立した予後因子となっていた($p=0.025$, Cox)。半数以上(56%)のACNU基盤療法群の症例でTMZ救済がされていることから、この群の生存予後が比較的良好である理由の一つに、再発後のTMZによる有効な治療の結果がある可能性が考えられる。もちろん、再発時にTMZを施行することができるだけの状態が維持されていた症例というバイアスがあることも否定はできないが、TMZ群には同等の期待もてるsecond line以降の治療法が少ないことと比較すると重要な要素であるといえよう。

さらに、ACNUには治療後に遷延する骨髄抑制が起りやすい傾向があり、特に高齢者で合併症発症のリスクが高くなると考えられていることから、当院では70歳を超える症例においては初期治療での化学療法を施行しない方針をACNU基盤時代には採用していた。一方、TMZでは骨髄抑制等の有害事象の発現率や程度が低い傾向がみられることから^{7,8)}、TMZ療法には年齢の上限を設けず、全身状態がよければ初期治療からTMZによる化学療法を施行した。従って、TMZ群では一般に生命予後が不良である70歳超の高齢者症例がACNU基盤療法群に比較して多く解析に含まれており、生存解析に影響が出た可能性がある。実際、TMZ療法群のみでの解析で、70歳以下と70歳超の治療群間に、OSの有意な差は認められず($p=0.165$)、逆にTMZ療法により高齢者の治療成績が向上したとの見方もできよう。その結果、年代別の治療成績でも後期の方が前期よりややOSの延長効果が認められたのかもしれない($p=0.083$)。この点については、65歳以上、70歳以上の初発膠芽腫を対象とした解析を別個行い、特に70歳超の症例で放射線治療単独に対しTMZ併用療法による有意なOSの延長効果が認められたことを報告した⁹⁾。

また、TMZ療法群は今回の解析期間の中で後期の治療群であり、その症例の多くが未だ生存し、治療を継続中であることがACNU基盤療法群との相違点のひとつでもある。すなわちOSの解析上過半数の症例がcensored caseとなり、最終的な治療結果がどのようになってくるか現時点では不明確である。症例の中には初期治療後TMZ単独療法の維持により未だ再発なく経過している例もあり、観察期間が今後延びることで生存曲線も右方にシフトして行く可能性も考えられる。また、bevacizumab(BV)などの新規治療薬による再発後のrescueが新たに加わることも考え

られ(実際に数例で既にBV療法が施行されている¹⁰⁾)、ACNU群におけるTMZの役割と同様にTMZ群においてもこのような新規治療法によるpositiveな影響がみられてくることも今後あり得る。

【結語】

2000年以降に当院で初期治療として化学療法併用放射線治療が施行された初発膠芽腫につき、その治療成績と予後因子の解析を行った。殆どの症例でACNU基盤療法かTMZ療法が施行され、MGMT statusとKPSが有意な独立した予後因子として抽出された。ACNU基盤療法とTMZ療法の群間には明らかなOSの有意差は認められなかったが、前者は70歳超の高齢者が殆ど含まれていないこと、再発時にTMZによる救済治療が施行されている例が多い事、後者は観察中の症例が多く含まれていることなどのバイアスも多く、結果については慎重な解釈が必要である。高齢者に多い膠芽腫の治療において、高齢者に対しても施行が可能なTMZ療法は、全体としての膠芽腫治療の予後を改善する可能性が示唆された。また、今後再発後に新規の分子標的治療薬などを使用することにより、TMZ群の予後がさらに延長することも期待される。

【文献】

- 1) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al: Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10: 459-466, 2009
- 2) Shibui S: 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
- 3) 永根基雄, 山口竜一, 水谷徹, et al: 薬剤耐性関連遺伝子の蛋白発現量によるグリオーマの個別化化学療法の試み, in 田淵和雄, 白石哲也 (eds): ポストシークエンス時代における脳腫瘍の研究と治療. 福岡, 九州大学出版, 2002, pp 375-381
- 4) 小林啓一, 永根基雄, 塩川芳昭: 初発悪性神経膠腫に対する術後放射線併用 PAV変法療法. *Neuro-Oncology (Tokyo)* 17: 33-35, 2007
- 5) Nagane M, Nozue K, Shimizu S, et al: Prolonged and severe thrombocytopenia with pancytopenia induced by radiation-combined temozolomide therapy in a patient with newly diagnosed glioblastoma--analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase status. *J Neurooncol* 92: 227-232, 2009

- 6) Chang SM, Seiferheld W, Curran W, et al: Phase I study pilot arms of radiotherapy and carmustine with temozolomide for anaplastic astrocytoma (Radiation Therapy Oncology Group 9813): implications for studies testing initial treatment of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59: 1122-1126, 2004
- 7) Nishikawa R, Shibui S, Maruno M, et al: [Efficacy and safety of monotherapy with temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma at first relapse--a phase II clinical study]. *Gan To Kagaku Ryoho* 33: 1279-1285, 2006
- 8) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005
- 9) 永根基雄, 小林啓一, 林基高, et al: 高齢者初発膠芽腫に対する放射線化学療法の治療成績と因子解析. *Geriatric Neurosurgery* in press, 2010
- 10) 永根基雄, 小林啓一, 林基高, et al: テモゾロミド不応性悪性神経膠腫に対するベバシツマブ単独療法の治療効果. *脳外誌* 19: 758-766, 2010

悪性神経膠腫に対する放射線・テモゾロミド 初期治療中の副作用 ～特にリンパ球減少について～

Adverse effects during focal radiotherapy plus concomitant temozolomide
in malignant glioma cases

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 脳神経外科¹⁾、陽子線医学利用センター²⁾

石川 栄一¹⁾、高野 晋吾¹⁾、坂本 則彰¹⁾、
中井 啓¹⁾、山本 哲哉¹⁾、坪井 康次²⁾、松村 明¹⁾

【はじめに】

様々な施設において、可及的摘出後の局所照射(focal radiotherapy, RT)およびテモゾロミド(temozolomide, TMZ)の連日投与(RT/TMZ)およびその後のTMZ維持療法が新規膠芽腫(glioblastoma, GBM)および退形成星細胞腫に対する治療のスタンダードとなっている。一方、RT/TMZ治療を受けた症例にしばしばリンパ球減少等の副作用が認められることが知られている。StuppらはCommon Toxicity Criteria version 3.0 (CTC) grade 3/4レベルのリンパ球減少がRT/TMZ中の80%に、KocherらはCTC grade 2以上のリンパ球減少が68%に認められると報告している^{3,7)}。通常量のTMZ治療によりカリニ肺炎を含む重症感染症になった報告も散見される^{6,11)}。一方、TMZは実験レベルでは獲得免疫を増強する効果があるとされており^{2,4)}、様々な施設でTMZと免疫療法を併用した臨床研究が開始されつつある^{1,5)}。この治療戦略の観点からも、RT/TMZ中のあるいは後のリンパ球減少は治療成績に影響を与える重要なポイントとなりうる。しかしながら、重度のリンパ球減少の予測因子については報告がない。本研究では、著者らは重度のリンパ球減少の頻度について、またその予測因子について報告する。

【方法】

2007年12月から2009年11月の間に組織学的に malignant glioma (WHO 2007 grade III or IV) と診断され、初期治療としてRT/TMZを施行した連続28例(治療開始後2日目に誤嚥性肺炎でTMZを中止した高齢者1例のみ除外)を対象とした。組織診断は2-4名の病理医によってなされ、治療前に各症例に対し治療のインフォームドコンセントが行われた。対象症例の平均年齢は58.6歳(range, 36-75)で、男女比は17:11であった。28例のうち、7例がGrade III gliomaで21例がGrade IV gliomaであった。60Gyの放射線治療は20例に、45Gy、

61.2Gy、50Gyの放射線治療がそれぞれ3,1,1例に、97Gyの陽子線治療が3例に施行された。放射線の開始日から終了日までの最大49日間、一日75mg/m²のTMZ治療が行われた。TMZの休業は若干修正した標準プロトコール(好中球数 $1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満、血小板数 $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満、CTC grade 2以上の非血液毒性、 $0.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満のリンパ球減少の継続)に従った。カリニ肺炎に対する抗真菌薬予防投与はRT/TMZ中、継続的に行われた。28例の白血球減少、リンパ球減少、好中球減少、胃腸症状、皮膚障害などの有害事象をCTC分類し、白血球、リンパ球、好中球については、RT/TMZ開始日から1コース目のTMZ維持療法までの経時的变化を調べた。また、重度リンパ球減少に最も影響を与える因子を調べるためCTC grade 4リンパ球減少と諸因子との関連を統計学的に調べた。

28例中4例については、同意を得たうえで、RT/TMZ治療前、治療終了直後、治療終了4週間後(治療後4週)のCD4⁺CD3⁺細胞(CD4T細胞)の頻度(%), CD8⁺CD4⁻細胞(CD8T細胞)%, CD56⁺CD3⁻細胞(NK細胞)%, およびCD4⁺CD25^{hi}(Treg細胞)%をフローサイトメトリーにて調べた。

【結果】

全症例の82%に1つ以上の有害事象が発生していた。特に68%の症例はリンパ球減少を呈しており、CTC grade 2(800/ μl 未満)、grade 3(500/ μl 未満)、grade 4(200/ μl 未満)のリンパ球減少をそれぞれ5,5,9例に認めた。RT/TMZ前のリンパ球数(治療前リンパ球数)平均値およびRT/TMZ中の最低リンパ球数の平均はそれぞれ、 1618.2 ± 807.6 および $721.3 \pm 909.0/\mu\text{l}$ であった。CTC grade 2以上の白血球減少、消化器症状、好中球減少、感染症、皮膚障害、肝障害、うつ症状、上肢の痙攣はそれぞれ、32%、32%、25%、21%、18%、14%、11%、4%に認めた。

CTC grade 4のリンパ球減少と各因子の関係を調べ

たところ、CTC grade4のリンパ球減少を呈した症例の治療前リンパ球数($1.09 \times 10^3/\mu\text{l}$)は、CTC grade 0-3のリンパ球減少を呈した症例における治療前リンパ球数($1.87 \times 10^3/\mu\text{l}$)より低値であった($p=0.0085$)。同様にRT/TMZ前の白血球数(治療前白血球数)、腫瘍摘出率に関しても、CTC grade4のリンパ球減少症例とCTC grade 0-3のリンパ球減少症例とで差異があった($5.07 \times 10^3/\mu\text{l}$ 対 $7.17 \times 10^3/\mu\text{l}$ および、74.9%対47.8%)。更に、CTC grade4のリンパ球減少は他の重度有害事象(CTC grade 3以上、 $p=0.0001$)およびTMZの休薬($p=0.0004$)と関連性があった。CTC grade4のリンパ球減少と主要3因子(治療前リンパ球数、治療前白血球数、腫瘍摘出率)との関連性をより明確にするため、それぞれを2群($1.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満対以上、 $6.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満対以上、60%摘出以上対未満)に分け多変量解析を行っ

たところ、治療前リンパ球数のみがCTC grade4のリンパ球減少と関連した独立因子であった(Table 1、 $p=0.0321$, Exp13.2)。治療前リンパ球数が高値($1200/\mu\text{l}$ 以上、19症例)の群と低値($1200/\mu\text{l}$ 未満、9症例)の群におけるRT/TMZ中の最低リンパ球数の平均値($782/\mu\text{l}$ および $203/\mu\text{l}$)を調べたところ、両群は統計学的に異なっていた(Fig.1, MWU test, $p=0.0017$)。

リンパ球分画を調べた4症例について、RT/TMZ治療前、治療終了直後、治療後4週の平均リンパ球数、CD4T細胞%、CD8T細胞%、NK細胞%、およびTreg細胞%をFig.2に示す。RT/TMZ療法によりCD8T細胞%は増加する傾向にあるが、その他の分画は不変から減少傾向にあった。また、CD8T細胞についても絶対数に換算すると、治療による細胞数増加はなかった。

Table 1

主要3因子とCTC grade4リンパ球減少との関連

		単変量解析		多変量解析	
		p Value	EXP	p Value	EXP
摘出率(%)	≥ 60	0.2891	-	0.6211	-
治療前白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	< 6.0	0.0890	4.33 (0.799-23.3)	0.7194	-
治療前リンパ球数 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	< 1.2	0.0124	10.6 (1.67-66.7)	0.0321	13.2 (1.25-143)

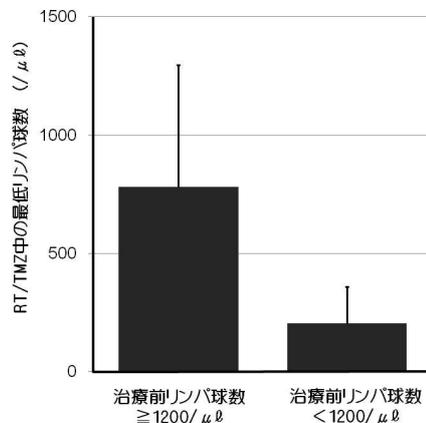


Fig.1

治療前リンパ球数が高値($1200/\mu\text{l}$ 以上、19症例)の群と低値($1200/\mu\text{l}$ 未満、9症例)の群におけるRT/TMZ中の最低リンパ球数の平均値($782/\mu\text{l}$ および $203/\mu\text{l}$)。両群は統計学的に異なる(MWU test, $p=0.0017$)。

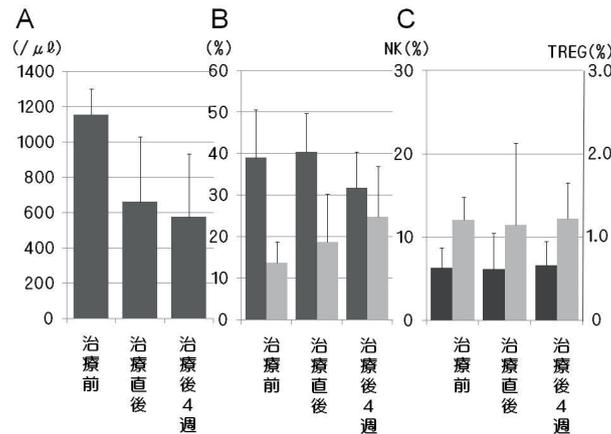


Fig.2

4症例におけるRT/TMZ治療前、治療終了直後(治療直後)、治療終了4週間後(治療後4週)の平均リンパ球数(A)、CD4T細胞の頻度(%) (B黒バー)、CD8T細胞(%) (B白バー)、NK細胞(%) (C黒バー)、およびTreg細胞(%) (C白バー)を示す。RT/TMZ療法によりCD8T細胞率は増加する傾向にあるが、その他の分画は不変から減少傾向にある。

【考 察】

本研究では、82%の症例に何らかの有害事象を認め、特にリンパ球減少(68%)は最も高頻度の有害事象であった。また、CTC grade4のリンパ球減少は他のCTC grade3 or 4の有害事象およびTMZの休薬と関連性があった。これらの点より、リンパ球減少はRT/TMZ療法において重要かつ鍵となる有害事象であると考えられた。なお、本研究におけるリンパ球減少の頻度は他の文献の頻度と比較しても矛盾しない値であった³⁾。

TMZは実験レベルでは獲得免疫を増強する作用が知られているが^{2,4)}、一方で、TMZがCD4陽性リンパ球の機能低下につながるとする論文もある^{6,10)}。実際、本研究においても、CD4T細胞は治療により減少する傾向にあり、抑制性リンパ球分画であるTregが優位に低下するという傾向も得られなかった。これらの結果および、RT/TMZ療法中の免疫抑制状態を避けるという観点からも、高度のリンパ球減少の予測因子を知ることは重要な事と思われ、本研究はその予測因子を調べた初の報告と考えられる。1200/μl未満の治療前リンパ球数および6000/μl未満の治療前白血球数は、RT/TMZ中のCTC grade4のリンパ球減少と関連性があり、特に前者は最も影響のある予測因子であった。したがって、治療前リンパ球数が1200/μl未満の症例においては、治療中細心の注意を要すると考えられる。むしろ、治療前リンパ球数が高値の症例群であってもCTC grade4のリンパ球減少が起こりうることも考慮すべきであろう。

本研究の限界点として、重度のリンパ球減少が予測にどのような影響をもたらすのかについて、あるいは治療前リンパ球数が低値の症例において、重度のリンパ球減少や他の有害事象を回避する方法については検証していないことが挙げられる。これらの疑問については今後も症例を積み重ねることにより評価・検討していきたい。

結論として、1200/μl未満の治療前リンパ球数は重度のリンパ球減少を予測するため、このような症例においては細心の注意を要する。

【文 献】

- 1) Heimberger AB, Sun W, Hussain SF, et al.: Immunological responses in a patient with glioblastoma multiforme treated with sequential courses of temozolomide and immunotherapy: case study. *Neuro Oncol.* 2008; 10(1):98-103.
- 2) Kim CH, Woo SJ, Park JS, et al.: Enhanced antitumour immunity by combined use of temozolomide and TAT-survivin pulsed dendritic cells in a murine glioma. *Immunology.* 2007; 122(4): 615-22.
- 3) Kocher M, Frommolt P, Borberg SK, et al.: Randomized study of postoperative radiotherapy and simultaneous temozolomide without adjuvant chemotherapy for glioblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2008; 184(11):572-9.

- 4) Park SD, Kim CH, Kim CK, et al. : Cross-priming by temozolomide enhances antitumor immunity of dendritic cell vaccination in murine brain tumor model. *Vaccine*. 2007 ; 25 (17): 3485-91.
- 5) Sampson JH, Aldape KD, Gilbert MR, et al. : Temozolomide as a vaccine adjuvant in GBM. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2020.
- 6) Schwarzberg AB, Stover EH, Sengupta T, et al. : Selective lymphopenia and opportunistic infections in neuroendocrine tumor patients receiving temozolomide. *Cancer Invest*. 2007 ; 25 (4): 249-55.
- 7) Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. : Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002 ; 20 (5): 1375-82.
- 8) Stupp R, Hegi ME, Gilbert MR, et al. : Chemoradiotherapy in malignant glioma : standard of care and future directions. *J Clin Oncol*. 2007 ; 25 (26): 4127-36.
- 9) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 987-96.
- 10) Su YB, Sohn S, Krown SE, et al. : Selective CD4+ lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide : a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol*. 2004 ; 22 (4): 610-6.
- 11) Yu SK, Chalmers AJ. Patients receiving standard-dose temozolomide therapy are at risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Oct ; 19 (8): 631-2.

初発Glioblastomaに対するTMZの治療成績 —VA療法・PVA療法との比較検討—

Effectiveness of temozolomide therapy for glioblastoma compared with VA and PVA therapy

自治医科大学 脳神経外科¹⁾、
自治医科大学とちぎ子ども医療センター 小児脳神経外科²⁾、
自治医科大学さいたま医療センター 脳神経外科³⁾

益子 敏弘¹⁾、五味 玲²⁾、山口 崇¹⁾、永井 睦¹⁾、篠田 宗次³⁾、渡辺 英寿¹⁾

【はじめに】

悪性神経膠腫の補助化学療法としては、ニトロソウレア(ACNU・BCNU)かこれを基本にビンカルカロイド、シスプラチン、インターフェロンなどを組み合わせた多剤併用療法が1970年代から広く用いられてきた^{1,2)}。これらの個々の臨床試験では腫瘍縮小効果はあるものの生存期間の優位な延長は示されていない。

テモゾロミド(TMZ)は2005年のStuppら³⁾による報告で生存期間の延長が初めて示された化学療法薬である。日本では2006年に承認され、現在の標準治療薬となっている。

当院においても約40例のTMZの使用経験を得たの

で、その有用性の評価のため、glioblastoma(GBM)にしぼって従来の化学療法と治療成績を比較検討した。

【方法】

1985年1月から2009年11月までに当院にて治療した初発GBMのうち、組織診断の確実なものを対象とした。手術は可能であれば肉眼的全摘を目指したが、症例に応じて部分摘出や生検のみにとどめざるを得ない場合もあった。手術摘出率の判断はMRIのT1強調Gd増強画像による計測に術者の判断を加味して行った。放射線治療として術後に60~62Gyの局所または拡大局所照射を行った。

補助化学療法は以下の通りに行った(Fig.1)。

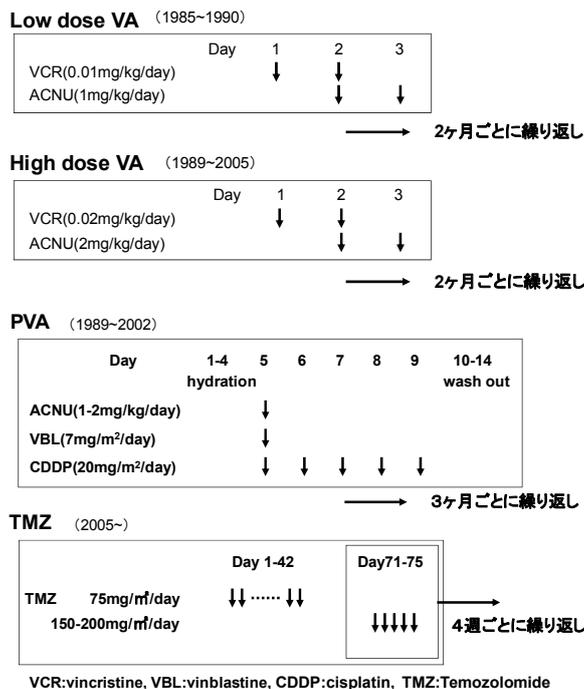


Fig.1

各化学療法のProtocol

***Low dose VA療法(1985~1990)**

Vincristine(VCR)(0.01mg/kg/day)をday1・2に、ACNU(1mg/kg/day)をday2・3に、それぞれ静注した。導入・維持ともこれを2か月ごとに繰り返した。

***High dose VA療法(1989~2005)**

VCR(0.02mg/kg/day)をday1・2に、ACNU(2mg/kg/day)をday2・3にそれぞれ静注した。導入・維持療法ともこれを2か月ごとに繰り返した。

***PVA療法(1989~2002)**

Day1にACNU(1-2mg/kg/day)を動注、Vinbrastine(7mg/m²/day)を静注、Day1~5にcisplatin(20mg/m²/day)を静注した。治療前後に十分なhydrationを行った。導入・維持ともこれを3か月ごとに繰り返した。

***TMZ療法**

導入療法としてTMZ(75mg/m²/day)を42日間連続経口投与し、維持療法としてTMZ(150~200mg/m²/day)5日間連続経口投与した。これを4週ごとに繰り返した。

Kaplan-Meier法を用いてそれぞれの補助化学療法治療群のoverall survival、progression free survivalを求めた。

有害事象の検討として、NCI-CTCAE ver 3.0のGrade 3,4に相当する血液毒性(白血球減少・好中球減少・血小板減少)の出現頻度を比較した。

【結果】

***患者内訳**

Low dose VA群は7例(男性:女性=2:5、以下同様)で平均53(21-75)歳、high dose VA群は15例(6:9)で平均51(19-67)歳、PVA群は18例(10:8)で平均53(16-66)

歳、TMZ群は15例(5:10)で平均50(30-73)歳であった。各群間の性別・年齢分布に有意差はなかった(Table1)。

***手術摘出率**

Table2に示す。各群間に有意差はなかった。

***TMZの生存曲線**

Median survivalは16か月、6か月後のPFSは94%であった(Fig.2)。

***Overall survival(OS)**

各治療群のOSをFig.3に示す。TMZ療法はLow dose VA療法に対して有意にOSを延長させた。High dose VA療法・PVA療法群に対しては有意差を認めなかった(Fig.3)。

***Progression free survival(PFS)**

各治療群のPFSをFig.4に示す。TMZ療法はLow dose VA療法に対して有意にPFSを延長させた。High dose VA療法・PVA療法群に対しては有意差を認めなかった。TMZ群は他の3群に比して6か月のPFSが高い傾向があった(Fig.4)。

***摘出率によるOSの比較**

全摘・亜全摘された症例におけるOSはTMZ群でlow dose VA群よりも有意に延長した。High dose VAおよびPVA群との間には統計学的な差はみられなかった(Fig.5)。

部分摘出・生検に終わった症例では各治療群間のOSに差はなかった(Fig.6)。

***有害事象**

low dose VA療法群では重篤な白血球減少の出現はほとんど見られなかった。TMZ群ではlow dose VA療法群よりは高頻度であったが、high dose VA療法・PVA療法と比較すると少ない傾向にあった(Fig.7)。

Table1

患者内訳

Characteristics	Treatment arms (no. of patients)			
	Low VA	high VA	PVA	TMZ
No. of patients	7	15	18	15
Gender (male:female)	2:5	6:9	10:8	5:10
Median age in years at diagnosis (range)	53 (21-75)	51(19-67)	53(16-66)	50(30-73)

Table2

手術摘出率

Surgery	Treatment arms (no. of patients)			
	low VA	high VA	PVA	TMZ
Macroscopic total resection	1	4	4	3
Subtotal resection (>90%)	5	2	3	2
Partial resection	0	5	9	3
Biopsy	1	4	2	7
Total	7	15	18	15

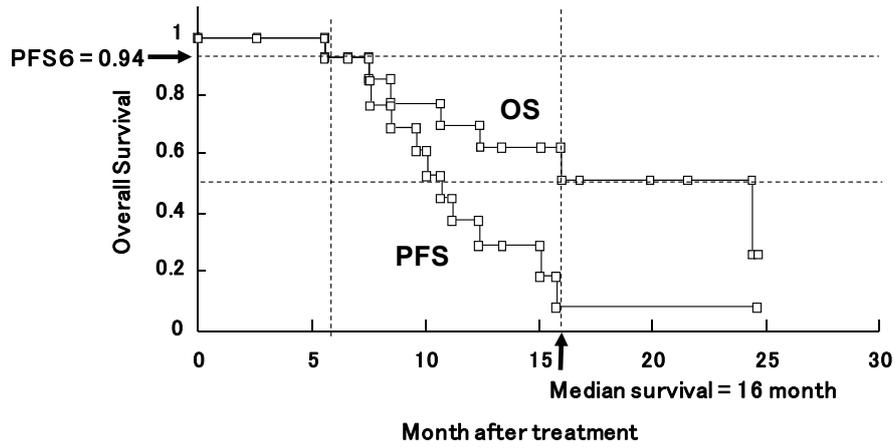


Fig.2
TMZ治療群の生存曲線 (OS、PFS)

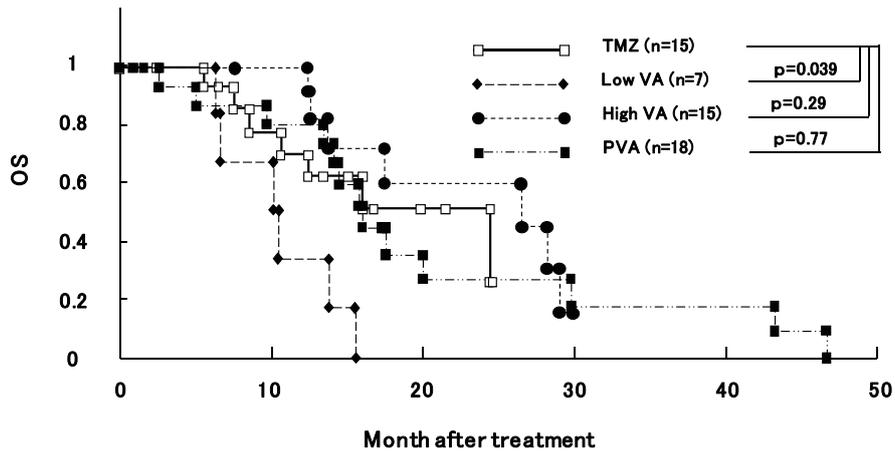


Fig.3
各治療群の生存曲線 (OS)

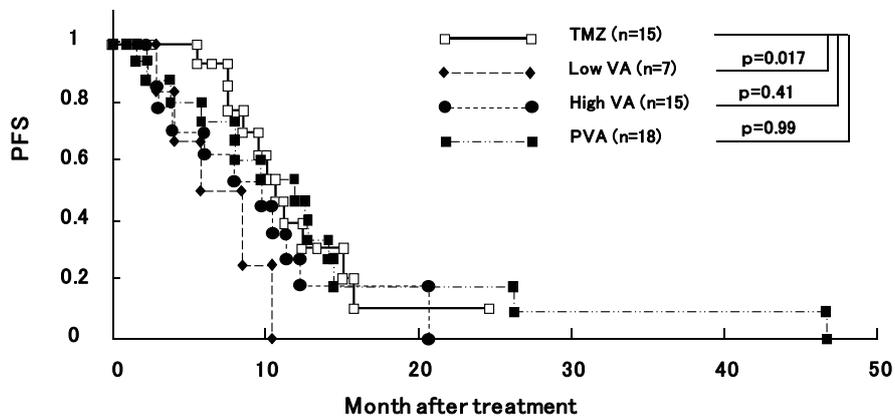


Fig.4
各群の生存曲線 (PFS)

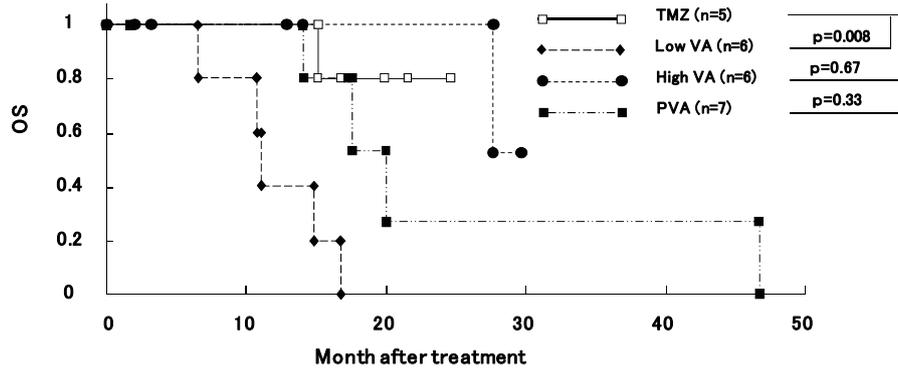


Fig.5
全摘・亜全摘症例における各群の生存曲線 (OS)

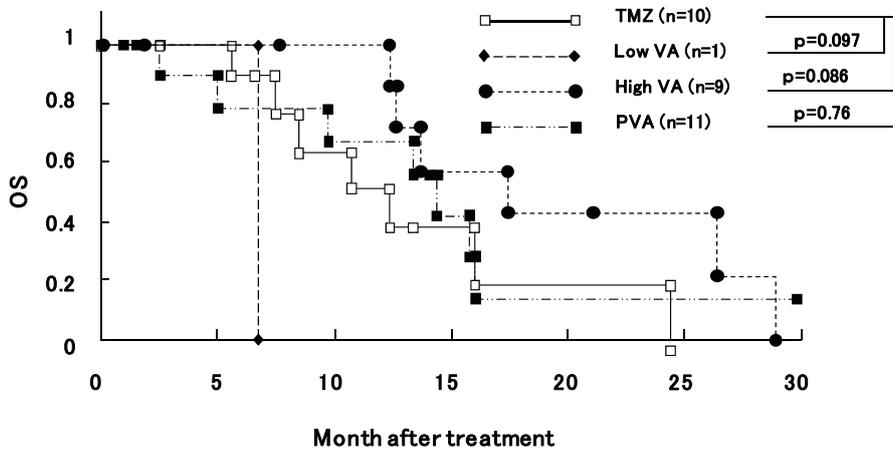


Fig.6
部分摘出・生検症例における各群の生存曲線 (OS)

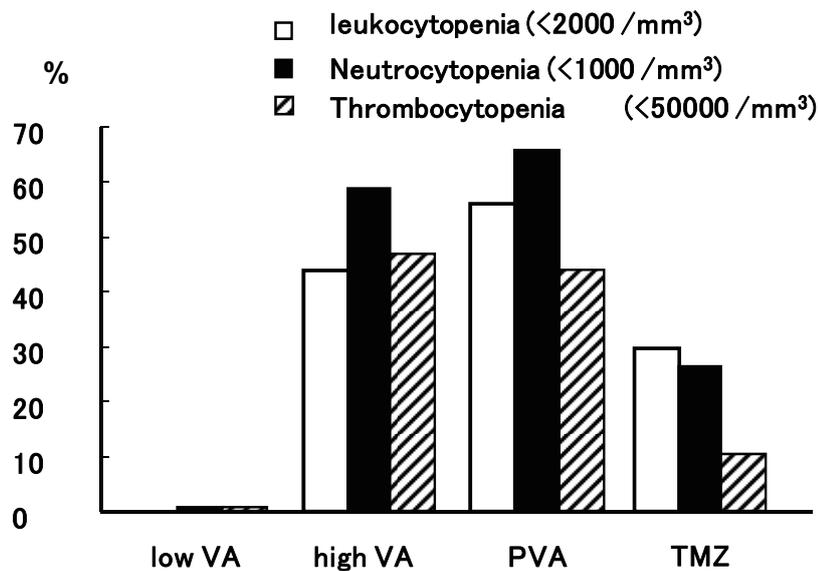


Fig.7
骨髄抑制の出現頻度 (grade 3・4)

【考 察】

自治医科大学脳神経外科では1985年からvincristineとACNUを組み合わせたVA療法(low dose VA療法)を行ったが、GBMに対しては満足な延命効果は得られなかった。このため、1989年よりvinblastineとACNUにcisplatinを加えたPVA療法を導入した。これにより有意差はないものの生存期間が延びる傾向が見られた。しかし、CDDPによる腎障害の危険があることから、5日間の抗癌剤投与に対し前後にhydrationが必要であり、2~3週間の入院が必要であった。また、骨髄抑制も比較的高頻度に見られ高齢者には使用しにくいといった欠点があった。そこでdouble doseでのVA療法(high dose VA療法)を導入したところ、有害事象の軽減とPVA療法並みの生存期間が得られ、さらに維持化学療法1クールあたりの入院期間が短縮され、TMZの登場まで当院における第一選択の治療となった。

TMZはStupp³⁾の報告以来、悪性神経膠腫の補助化学療法の標準治療となった。当院でも2005年より、悪性神経膠腫に対する化学療法の第一選択として使用しており、現在までに40例以上の悪性神経膠腫に使用している。今回は組織診断のついた初発のGBMに絞って検討を行った。

TMZ単独の生存曲線を見ると、少なくとも従来の成績を下回ることなく、median survivalの16か月は概ね満足できる値と考えている。他の治療法との比較では、TMZはlow dose VA療法と比較し、OSもPFSも有意に延長させた。一方、high dose VA療法およびPVA療法と比較し、有害事象がより軽微であるのにもかかわらず同等の抗腫瘍効果が得られた。このことは従来のニトロソウレアを中心とした治療に対する有用性を示唆するものと考えられる。また、TMZ療法群には比較的長期に良好なADLを保ちつつ経過観察中の症例も複数含まれている。従って、もう少し観察期間が延びればTMZの優位性が示せるかも知れない。6か月時点のPFSが90%を越えており、このことも今後の展開に期待を抱かせる要因となっている。

診療上の印象として、TMZでは嘔気・嘔吐・腎障害はほとんど見られず、骨髄抑制も軽微であることが多い。従来の治療のdata baseに基づき、今回はgrade 3・4の集計を行ったが、grade 4の症例はなかった。このことは、高齢者や全身合併症を有する患者にも使いやすいと言える。

全摘・亜全摘を行った症例に限ってみると、TMZ療法はlow dose VA療法に対してはOSを有意に延長させた。High dose VA、PVAに対しては有意差が出なかったが、観察期間が延びれば生存期間の延長が認められるかもしれない。一方、部分摘出・生検に終わった症例では各群間に差は見られなかった。このグループではlow dose VA療法群は1例のみなので評

価困難だが、グリオーマ治療の基本は可及的な摘出であることを示す結果とも考えられる。

限られた余命でuseful lifeを送るためには入院期間の短縮も重要な要素である。TMZ療法に伴う入院期間は、導入療法こそ42日間を要するが、その多くは放射線照射を行っている期間に重なり、維持療法は外来で行えるので、overallの入院期間は比較した3つの治療群よりも短縮されている。

現在のTMZ療法のプロトコールはStupp³⁾らの報告をもとに定められたものであるが、これと異なるプロトコールでの複数の臨床試験が行われており、今後の展開に注目したい。今回の解析では症例数に限りがあり、観察期間も不十分であるので、引き続き観察の継続と症例の蓄積を図りたい。

【結 語】

Glioblastoma (GBM) に対するTMZ療法の有効性を検討した。TMZ療法はlow dose VA療法と比較し、生存期間を延長させた。High dose VA療法およびPVA療法との間には延命効果に有意差はなかったが、より軽度の有害事象のもと、同等の効果が得られた。このことから、TMZはGBMの化学療法として有効であると考えられる。

症例を蓄積し観察期間を延長することにより、さらに有用性が示せる可能性があると思われる。

【文 献】

- 1) Takakura K, Abe H, Tanaka R, et al: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. J Neurosurg 64:53-57, 1986.
- 2) Rozental JM, Robins HI, Finlay J, et al: "Eight-drugs-in-one-day" chemotherapy administered before and after radiotherapy to adult patients with malignant gliomas. Cancer 63:2475-2481, 1989.
- 3) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 352:987-996, 2005.

再発悪性グリオーマのサイバーナイフ治療と 一部検例の考察

A case report of autopsy received cyberknife for recurrent malignant glioma

神奈川県立がんセンター 脳神経外科¹⁾、同 病理診断科²⁾、横浜市立大学 脳神経外科³⁾

佐藤 秀光¹⁾、林 明宗¹⁾、亀田 陽一²⁾、横瀬 智之²⁾、土橋 人士²⁾、山田 幸子³⁾

【要旨】

再発した悪性グリオーマの治療法として、当施設ではサイバーナイフ(以下CK)治療も選択肢の一つとしている。今回、再発グリオーマに対してCK治療の後、腫瘍が増殖・浸潤を来し永眠された症例の剖検を得ることができた。病理学的に検討した結果、CK治療の照射野の中心からはずれた脳室周囲が腫瘍細胞の供給源になっており、そこから血管壁、神経繊維、脳室壁を介して脳全体に浸潤している所見が得られた。低線量の放射線の影響により、腫瘍細胞の分裂・浸潤が促進された可能性について、文献的考察をふまえて報告する。また、subependymal spreadの機序は髄液を介した髄液播種と考えられていたが、本症例の病理学的検討からその本体はsubventricular zoneなどを介した直接浸潤ではないかと推察した。本症例の経験をふまえ、今後の再発悪性グリオーマのCK治療においては、再発部とその付近の脳室壁にまで照射すること、腫瘍血管に対する治療法を併用することを提案する。

【緒言】

再発悪性グリオーマの治療法は、いまだ標準的治療法は無く、新しい治療法が模索されている。当院では、再発時、腫瘍を形成し摘出可能ならば再手術を行っているが、摘出困難ならばサイバーナイフ治療(以下CK)を試みている¹⁾。今回我々は、再発膠芽腫にCKを行ったあと、急速な勢いで再び再発し、脳室壁に沿って脳全体に腫瘍が広がり永眠された症例の剖検例を得たので、考察を含めて報告する。CK直後の再発例では、CKの効果が十分でなかったのか、照射野設定が問題であるのか、そもそもCK治療が再発グリオーマに対して単独治療として成立するのか、明らかにすべき多くの疑問がある。また、悪性グリオーマが進展すると、脳室壁に広がりsubependymal spreadと呼ばれる病態をよく見かけるが、その機序はこれまでいわれているような髄液を介した播種なの

か、それとも脳実質内を浸潤して広がっている可能性はないのかという疑問があり、それらをあきらかにすべく本症例の病理学的検討をおこなった。

【症例】

63歳 女性

主訴：

てんかん発作

既往歴：

特記すべきことなし。右利き。

現病歴：

200X年2月てんかん発作を主訴に、近医受診。感覚性失語と右麻痺が認められた。MRI検査で左側頭葉の左側脳室三角部外側部に接した部分6x4cmの不整に造影される病変が指摘され、治療目的で当院紹介受診となった(Fig.1)。開頭腫瘍摘出術を施行し、ほぼ全摘とした。病理は神経膠芽腫であった。放射線療法として、拡大局所照射60Gy、テモゾロミド(以下TMZ)75mg/m²を48日間連続投与し、治療終了後は外来で、TMZを5days on 23days offのペースで初回は150mg/m²を投与、二回目以降は200mg/m²投与とした。5コース終了した時点で「漢字が読めない」との訴えがあり、MRI施行。左側脳室三角部外側部に接して局所再発が認められた。再手術を行ったところ、腫瘍は部分摘出となったため、残存病変に対し12月にCKを施行。3日間連日の3分割で辺縁線量35Gyの照射を行った(Fig.2)。「漢字の読み」は照射後一時的に回復した。翌年1月に左慢性硬膜下血腫がみとめられ、穿頭血腫除去術施行。血腫に伴うふらつきは、改善した。2月のMRIでは、硬膜下血腫は消失していたものの、照射野の局所および左側脳室前角脳室壁に播種が出現、さらに3月に右側脳室前角脳室壁に播種像が認められた。最終的に、再発してから半年後、脳室壁への播種が指摘されてから11週目の4月に永眠された。ご遺族の了承を得て剖検を行った。

【結果】

肉眼所見：

腫瘍の中心とおもわれる断面のスライス1とその尾側のスライス2(Fig.3)の詳細な検討を行った。

スライス1については、全面、スライス2については、左側半分について、図のように1~44まで番号を

ふりわけ、ミクロの検討を行う際の番地とした。

まず、腫瘍細胞密度の高い部分を 浮腫の強い部分を で色分けした。

病理所見：

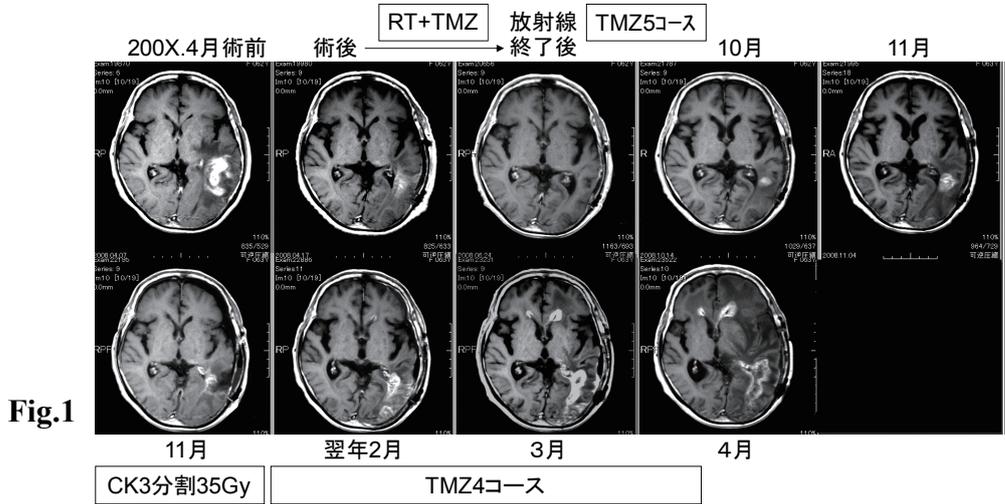


Fig.1



Fig.2

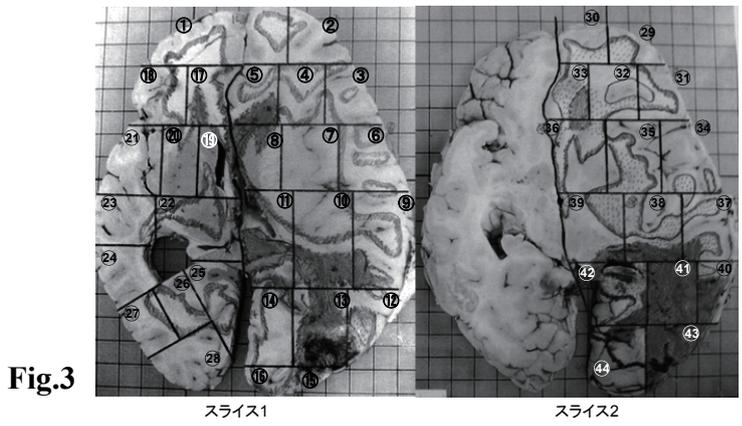


Fig.3

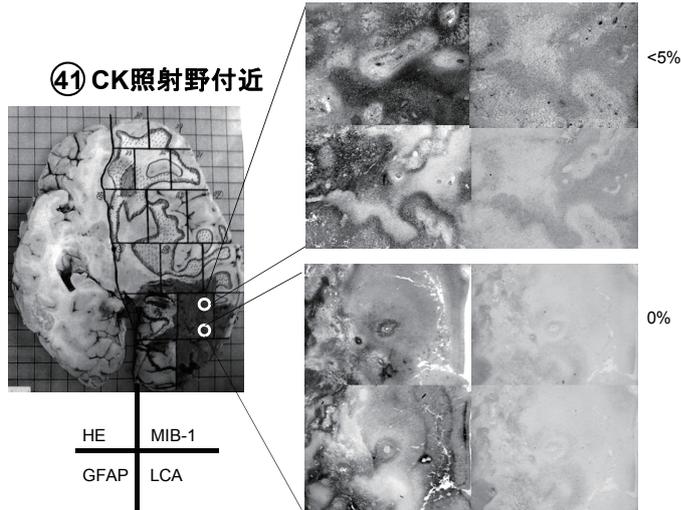


Fig.4

<5% CKの中心部にあたる41番の後方側の組織(Fig.4下)は、壊死組織であり、viableな細胞は全く見られなかった。しかし、その前方の境界部(Fig.4上)には、血管周囲に多数の浸潤細胞が認められた。この細胞は、リンパ球ではなく、腫瘍細胞であった。多数の細胞があるがMIB-1 indexは<5%であり、分裂よりも浸潤が主体といえる組織像であった。血管周囲の浸潤細胞はGFAP陰性であった。

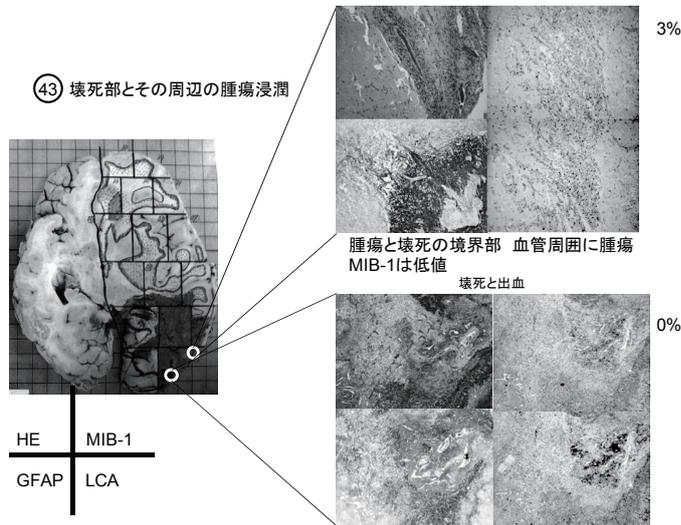


Fig.5

3% 43番は、CK照射野にあたる部分で、壊死像と出血が見られる(Fig.5下)、その壊死組織を貫いて、新生血管とその血管周囲の浸潤腫瘍細胞が認められた(Fig.5上)。やはり多数の細胞があるがMIB-1 indexは3%であり、分裂よりも浸潤が主体といえる組織像であった。血管周囲の浸潤細胞はGFAP陰性であった。

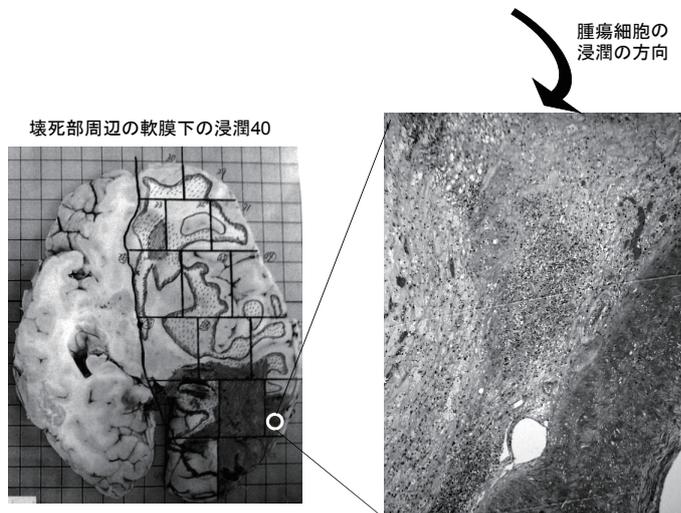


Fig.6 & 7

40番は、新生血管と浸潤細胞が壊死組織を貫いて浸潤し脳表軟膜に突き当たった部分の組織である。新生血管は、脳室壁がわから、放射状に脳表に向かって浸潤がおきており、軟膜に突き当たるまである一定の方向性をもっている。そして、軟膜を超えることはなく、脳表に平行に方向転換をしていた。この部位では、後方側に方向転換している浸潤像がみられた。その延長が、43番である。やはり、血管周囲の浸潤細胞はGFAP陰性であった。

壊死部周辺の軟膜下の浸潤43

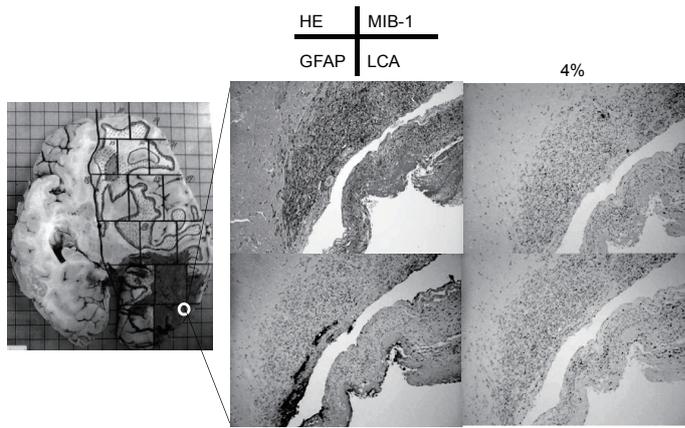


Fig.7

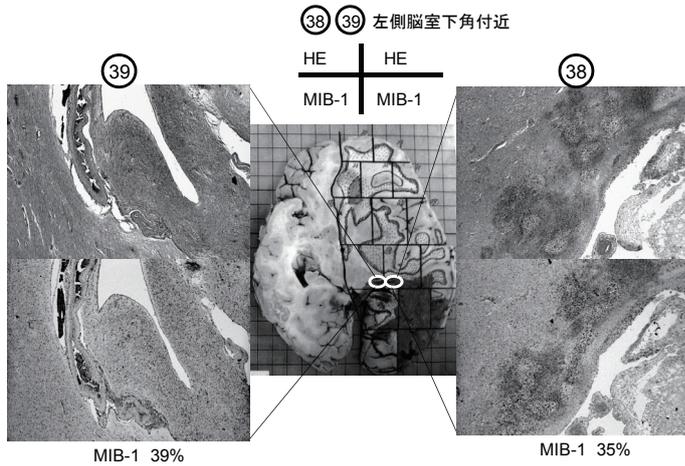


Fig.8

38,39番は、左側脳室下角付近であり、MIB-1indexが35~39%ともっとも高かった。この部分は、CK照射野の中心からははずれており、低線量の放射線が照射された部位と考えられる。40,41,43に存在する腫瘍細胞は、すべてこの38,39の腫瘍細胞と連続性があり、血管周囲の浸潤が認められた。

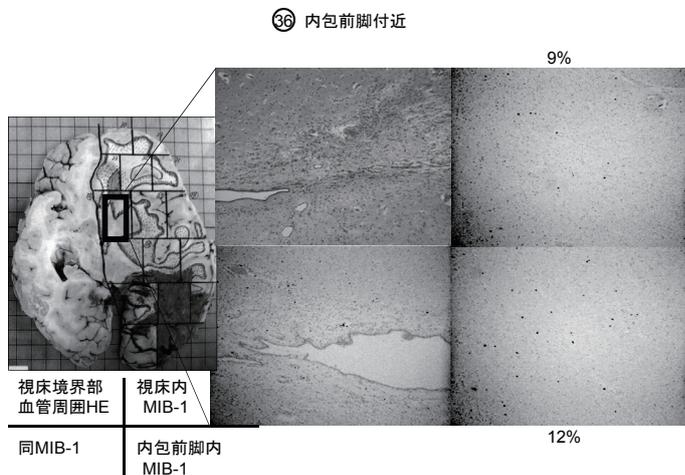


Fig.9

36番は、内包前脚とレンズ核を含む組織である。病変としては、浮腫が目立ち、Fig.4~8にみられたような血管周囲の浸潤像はみられなかった。むしろ白質の繊維の方向に沿って、後方から前方への腫瘍細胞の浸潤がみられた。

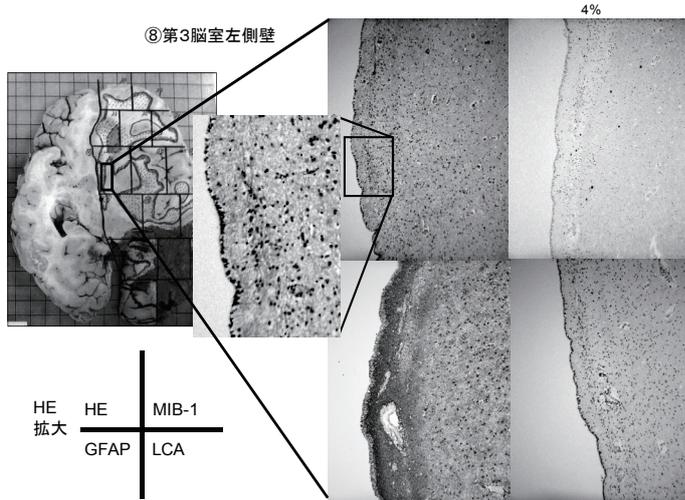


Fig.10

8番は、第三脳室左側壁側の組織である。明らかな腫瘍塊はなく、一部だけ他の脳室壁部分とは異なる細胞密度の高い部位(拡大図参照)が存在した。

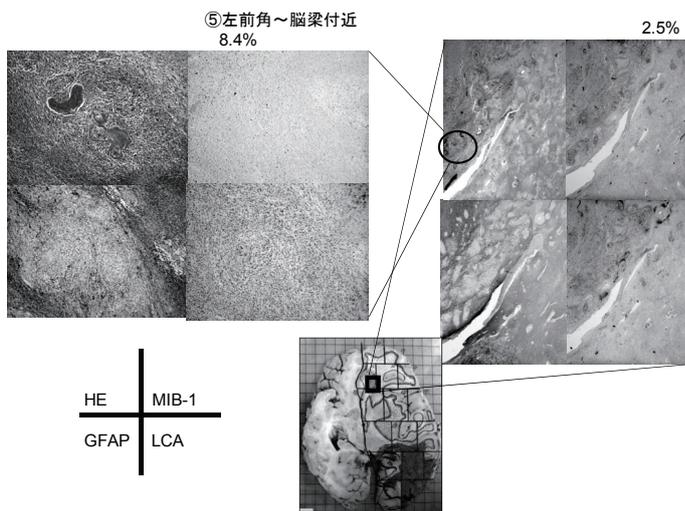


Fig.11

5番は、左側脳室前角周辺の組織である。MRI上も腫瘍が認められるように、HEでも腫瘍組織が認められたが、MIB-1 indexは、平均2.5%程度とそれほど高くない。そのなかで、局所的に特に高かった部分を拡大した。この部分は、MIB-1 indexは、8.4%程度であった。この部分は、血管周囲の浸潤もみられた。しかし脳梁内に多数の腫瘍細胞があり、その紡錘状の細胞形態は、脳梁の繊維の方向に沿ったものであった。右側脳室前角への浸潤の主体は脳梁を介したものであったと思われる。経髄液の播種は否定はできないが、左右の前角の病変は脳梁内に連続性が確認された。また、5,8,11,19,22番で脳室壁をみる事ができたが、腫瘍組織が脳室へ直接露出している像や、脳室壁に付着している腫瘍細胞は確認できなかった。

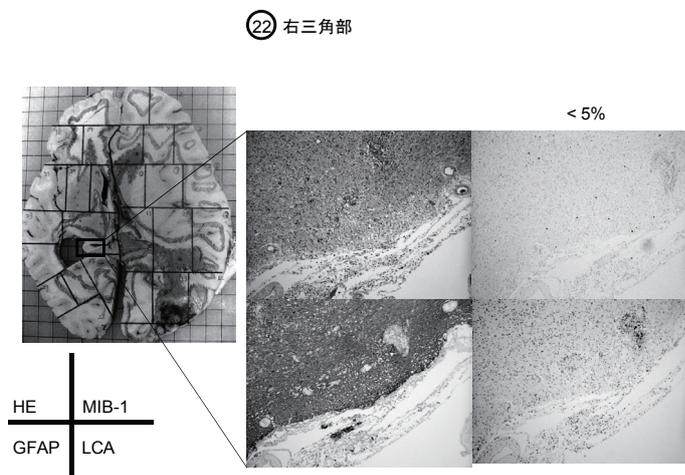


Fig.12

22番は、右側の側脳室三角部付近の組織である。腫瘍細胞がわずかに認められたが、MIB-1 indexは<5%と低かった。

MIB-1陽性細胞の存在部位

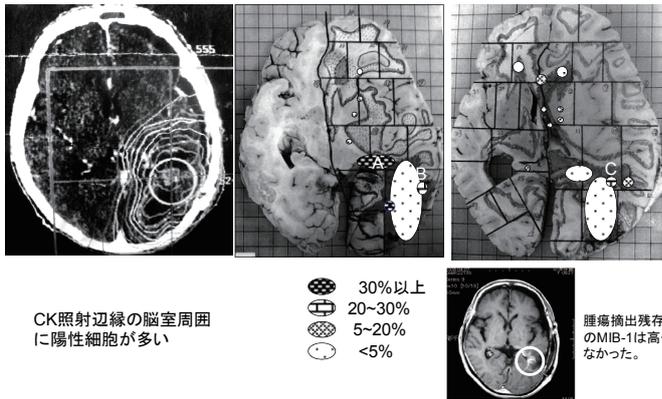


Fig.13

各部位のMIB-1 indexの分布をまとめたものである。もっとも高値を示した場所が、脳室周囲の部分A (Fig.13中)であり、35~39%であった。CKの治療計画図 (Fig.13左)を参考にするるとAは放射線照射の辺縁部にあたりとおもわれる。この部分には、放射線による壊死組織はみられなかった。A以外にもMIB-1 indexが高い部分は多少みられた (Fig.13中B, Fig.13右C)が、浸潤細胞の連続性を考慮するとこのAの部分が今回再発した腫瘍細胞の供給源の主体と考えられた。手術後の腫瘍残存部のMIB-1 indexは低かった。CKの治療の中心部にあたるためと考えられる。

CK後再発したグリオーマの浸潤経路

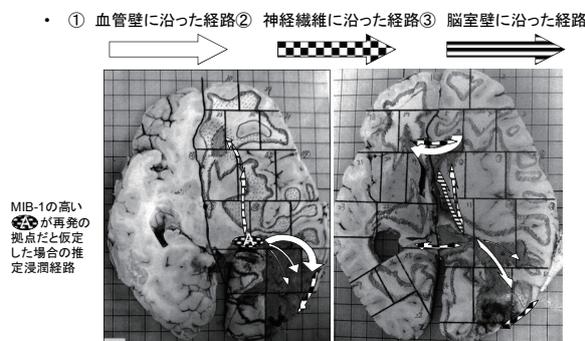


Fig.14

CK後再発した腫瘍細胞の浸潤経路をまとめたものである。Aが細胞の供給の主体と考えると、浸潤経路は、1.血管壁に沿った浸潤、2.神経やグリアの繊維に沿った浸潤、3.脳室壁に沿った浸潤に分類できる。Aから側頭葉後半部～後頭葉の脳表の経路及び、左前角から右前角への経路は1,側頭葉後半部から後頭葉の軟膜下の浸潤やAから左前角、左前角から右前角への浸潤は2,Aから脳室壁を通して左前角への浸潤は3としてまとめられた。特に左前角から右前角への浸潤は、血管壁を介するものと脳梁に沿った浸潤との両者がみられた。

【考察】

本症例では、画像上でも、病理学的にも、両側側脳室前角の脳室壁への浸潤がみられた。このような所見は、髄膜播種と考えられている。髄膜播種の形態は、Parsaら²⁾によれば、3つのタイプに分類される。

Type 1 : single focus with subependymal spread (以下SES) or subarachnoid spread (以下SAS)

Type 2 : multiple focus without SES or SAS

Type 3 : multiple focus with SES or SAS

このうち、Type1がもっとも予後が良いとされており、播種が認められたあとの生存期間中央値は30週を超えている。本症例は、このType1に属すると考えられる。もちろん個人差は考慮する必要があり、一例では結論を出すことは無理があるが、本症例においては、画像上播種が認められてから、死に至るまでの経過が11週と短かった。また、再発グリオーマに対するCK治療後の死に至るまでの中央値は、7ヶ月という報告があるが³⁾、本症例では4ヶ月後の永眠であり中央値よりは短めであった。再発グリオーマに対して行ったCKがグリオーマの進行を促進した可能性について文献的に検討した結果、壊死組織の乳酸と低線量放射線の二つの原因がありうるということがわかった。

病理所見では、CK照射範囲では、壊死組織が明らかであった (Fig.4下)。CK照射自体は治療効果があったと考えられる。照射野の中心からややはずれた脳室壁付近にMIB-1 indexで30%を超えるような細胞増殖が盛んな部分 (Fig.13A)があり、そこから腫瘍細胞が分裂し増殖が起きていたと考えられる。そして、壊死組織においては、血管に沿って脳表付近まで達した後 (Fig.5上)、神経繊維に沿って広がっている (Fig.6, 7)。グリオーマ細胞は、血管や神経繊維など、脳内の既存の構造物に沿う分布をすることが知られている⁴⁾。壊死部については、腫瘍細胞は、神経繊維よりもむしろ血管壁に沿った浸潤が圧倒的に多かった。

Farinら⁵⁾は、ラットのモデルにおいて、グリオーマが浸潤する経路として、血管を足がかりにしていることを示した。本症例でも、血管周囲の浸潤像がみられている (Fig.5上, 11)。

グリオーマ前駆細胞が、血管内皮細胞に分化するという報告もあることから⁶⁾放射線照射により、血管を含んだ既存の構造物が破壊され、浸潤の足がかりとなるものを失ったが、新たに腫瘍血管を作りながら浸潤をしていった像なのかもしれない。

壊死組織の乳酸による免疫細胞を介した腫瘍増殖：

照射範囲外のCKにより、細胞増殖や浸潤が促進された可能性について考察する。CKにより、腫瘍は壊死すると、MRSの解析から、lactateのピークが検出される。このlactateがマクロファージや樹状細胞にIL-23の産生を惹起し、IL-17+IFN γ -型のmemory T細胞に作用し、その結果腫瘍増殖を促すという報告がある⁷⁾。脳内にマクロファージや樹状細胞がそれほど多く存在するとはあまり考えられないが、抗原提示細胞として、MHC class IIの発現をするミクログリアが存在することは知られている。ミクログリア自身からも、IL-23, IL-17を産生する能力があることが知られていることから⁸⁾脳内でもlactateから腫瘍増殖への機序が成立する可能性はあると考えられる。つまりlactateを産生するような壊死を促す放射線治療は、一時的には効果があっても残存腫瘍細胞にはむしろ増殖を促す刺激になる可能性がある。MIB-1 indexが20~30%と比較的高値であった(Fig.13中B, 13右C)については、付近に壊死組織が存在するため、乳酸による増殖刺激も可能性は否定できない。

低線量放射線による細胞分裂と腫瘍浸潤の促進：

Oishiらは、5Gy~10Gyの低線量の重粒子線照射をグリオーマ細胞におこなったところ、24時間後は、MIB-1 indexが低下したものの、48時間後はかえって増加する細胞があることを示している⁹⁾。stereotactic radiotherapy (以下SRT)の照射間隔は施設によってまちまちであるが、この実験結果から考えると、グリオーマの治療の場合には分裂が促進される前に次の照射を行うべきであり、連日照射を推奨する。

石内のグリオーマ腫瘍塊に放射線照射を行った報告¹⁰⁾では、その遊走能は10 μ m/hであるのに対し、X線や炭素線を10Gy照射するとそれぞれ遊走能は、20及び30 μ m/hに能力が向上することが示された。そしてその放射線照射後にも生き残る細胞の特徴は形態的に紡錘形であることを示している。本症例でも(Fig. 13A)の部分、低線量の放射線が照射されていた可能性があり、分裂・浸潤が促進されたと考えられる。Kappadakunnelらの報告¹¹⁾では、SVZに接している群と、そうでない群では、前者の方が、予後が悪い傾向であることを示している。この接している群の腫瘍細胞の分子は、CD133やMELK(maternal embryonic leucine zipper kinase)比較的高値であり、後者は、MAPK8(mitogen activated protein kinase)が比較的高値であった。つまり、両者の細胞には、遺伝子的な違いがあることがわかったのである。SVZ付近から発生する細胞の性質として悪性度が高いのか、SVZに腫瘍が到達することにより高悪性度を獲得するのかわからないが、SVZ付近に対して、より強化された治療が必要となると思われる。またCD133陽性

細胞は、放射線照射を生き残り、腫瘍増殖へむかうことが知られている¹²⁾。

本症例において(Fig.13中A)はSVZにあたる。つまり、致死に至らない低線量放射線がSVZのグリオーマ幹細胞を刺激し、腫瘍細胞の分裂をかえって促した結果、SVZが腫瘍細胞の供給源になった可能性がある。そして、低線量放射線で移動能が促進された腫瘍細胞が、勢いをまして各方向へ浸潤したものと考えられる。

側脳室前角脳室壁の腫瘍発生機序について：

脳室壁への経路は、一般的には癌性髄膜炎で髄液を介していることが考えられる。しかし、癌性髄膜炎の治療のために、脳室に設置したオマヤ貯留槽から採取した細胞診では必ずしも陽性になるとは限らない。今回の検討では、脳室壁に腫瘍が露出していると思われる部分は見られなかった。もちろん、脳室壁を立体的にすべての範囲で観察できているわけではないので、腫瘍の脳室への露出に伴う髄液播種の機序について否定はできない。髄液中の細胞診の検出率の問題もあるかもしれない。しかし、今回は前角脳室壁の腫瘍発生機序にて経髄液ではなく、別の可能性について考察する。

本症例では、前角への浸潤細胞は、GFAP陰性であり、MIB-1 indexも低値であった。GFAP陰性の膠芽腫の場合、より未分化なnestinが陽性のこともあるが今回はnestinの免疫染色は行っておらず、今後の検討課題とさせていただきます。むしろMIB-1 indexが低値という事実注目すると、分裂よりも浸潤のほうに特化した細胞とおもわれる。つまり他の場所で分裂・増殖した細胞が前角脳室壁に浸潤していると考えられる。

グリア前駆細胞はsubependymal zone (以下SVZ)に局在し、そこからa.脳室壁に平行な方向に移動する細胞群と、b.脳室壁と直交して脳表方面にSVZから出て行く細胞群がある¹³⁾。同じような移動能をもつグリオーマ幹細胞もこの既存の道を使用していると考え、本症例の浸潤を説明できる。つまり、SVZで分裂したグリオーマ幹細胞がa.SVZ内を伝って側脳室前角へ移動した細胞とb.血管を新生しながら脳表へ向かったものと考えられる。そしてaの細胞群が、subependymal spreadを形成していると考えられる。これまで、髄液播種と考えられていたsubependymal spreadの本態がSVZを介した浸潤だと考えれば、髄液細胞診で陽性にならないことも説明がつく。

放射線感受性の低いグリオーマ幹細胞がSVZで放射線治療を生き延びた結果、グリオーマ幹細胞自身や分化したグリオーマ細胞がSVZの経路を移動したものが、本症例のsubependymal spreadとなった機序ではないかと考えられる。

再発悪性グリオーマに対する追加放射線療法を行う際の治療方針の提案：

Eversらは幹細胞が存在するといわれているSVZを含んだ側脳室周囲を放射線照射することにより、予後が改善するという報告を行った¹⁴⁾。このようなニッチに対する治療が再発グリオーマに対する追加照射戦略のヒントになるのではないかと考えた。

本症例のような悪性グリオーマの再発の場合、腫瘍本体に近い脳室壁を含めた範囲の照射野の設定を提案したい。SRTにおける照射間隔は24時間程度を目安とし、連日照射を推奨する。

脳室壁に高線量が照射された場合、放射線壊死の対策が必要になるが、新規治療薬ベバシツズマブの放射線壊死に対する治療効果が期待される。本症例では、脳室周囲の細胞分裂の盛んな部位が浸潤細胞の供給源となり、既存組織の放射線照射後の壊死組織に新たな腫瘍血管がつくられ、その血管に沿って浸潤している。今後は、放射線治療に加えて、新生血管、腫瘍血管を標的にする治療も考慮すべきであろう¹⁵⁾。再発悪性グリオーマに対する追加放射線療法を行う際には、放射線壊死に対しても、新生血管に対しても治療となりうるベバシツズマブ併用療法を提案する。

【文献】

- 1) Minim Invasive Neurosurg. 2006 Apr; 49 (2) : 110-5. CyberKnife stereotactic radiotherapy for patients with malignant glioma. Yoshikawa K, Saito K, Kajiwara K, Nomura S, Ishihara H, Suzuki M.
- 2) J Neurosurg. 2005 Apr; 102 (4) : 622-8. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, Prados MD, McDermott MW, Berger MS, Chang SM.
- 3) Neurosurg Rev. 2009 Oct; 32 (4) : 417-24. Survival following stereotactic radiosurgery for newly diagnosed and recurrent glioblastoma multiforme : a multicenter experience. Villavicencio AT, Burneikiene S, Romanelli P, Fariselli L, McNeely L, Lipani JD, Chang SD, Nelson EL, McIntyre M, Broggi G, Adler JR Jr.
- 4) Am. J. Cancer. 40 : 159-198, 1940. Scherer HD : Cell proliferation and invasion in malignant gliomas.
- 5) Glia. 2006 Jun; 53 (8) : 799-808. Farin A, Suzuki SO, Weiker M, Goldman JE, Bruce JN, Canoll P. Transplanted glioma cells migrate and proliferate on host brain vasculature : a dynamic analysis.
- 6) Stem Cell Rev. 2010 Aug 10 Glioma Stem/Progenitor Cells Contribute to Neovascularization via Transdifferentiation. Dong J, Zhao Y, Huang Q, Fei X, Diao Y, Shen Y, Xiao H, Zhang T, Lan Q, Gu X.
- 7) J Immunol. 2008 Jun 1; 180 (11) : 7175-83. Tumor-secreted lactic acid promotes IL-23/IL-17 proinflammatory pathway. Shime H, Yabu M, Akazawa T, Kodama K, Matsumoto M, Seya T, Inoue N.
- 8) Neuroscience. 2010 Dec 20. Roles of inflammation response in microglia cell through Toll-like receptors 2/interleukin-23/interleukin-17 pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury. Lv M, Liu Y, Zhang J, Sun L, Liu Z, Zhang S, Wang B, Su D, Su Z.
- 9) Neuropathology. 2008 Aug; 28 (4) : 408-16. Epub 2008 Feb 16. Proliferation and cell death of human glioblastoma cells after carbon-ion beam exposure : morphologic and morphometric analyses. Oishi T, Sasaki A, Hamada N, Ishiuchi S, Funayama T, Sakashita T, Kobayashi Y, Nakano T, Nakazato Y.
- 10) 癌の臨床 54 (2) P115 2008 ヒト神経膠芽腫細胞における重粒子線の生物学的効果 石内勝吾 篠原出版社
- 11) J Neurooncol. 2010 Feb; 96 (3) : 359-67. Stem cell associated gene expression in glioblastoma multiforme : relationship to survival and the subventricular zone. Kappadakkunnel M, Eskin A, Dong J, Nelson SF, Mischel PS, Liau LM, Ngeimphu P, Lai A, Cloughesy TF, Goldin J, Pope WB.
- 12) Nature. 2006 Dec 7; 444 (7120) : 761-5. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, Lamorte G, Binda E, Broggi G, Brem H, Olivi A, Dimeco F, Vescovi AL.
- 13) J Neurosci. 2003 May 15; 23 (10) : 4240-50. Multiple cell populations in the early postnatal subventricular zone take distinct migratory pathways : a dynamic study of glial and neuronal progenitor migration. Suzuki SO, Goldman JE.
- 14) BMC Cancer. 2010 Jul 21; 10 : 384. Irradiation of the potential cancer stem cell niches in the adult brain improves progression-free survival of patients with malignant glioma. Evers P, Lee PP, DeMarco J, Agazaryan N, Sayre JW, Selch M, Pajonk F.
- 15) J Oncol. 2010; 2010 : 251231. Antiangiogenic therapy and mechanisms of tumor resistance in malignant glioma. Rahman R, Smith S, Rahman C, Grundy R.

グリオーマの化学療法後再発診断における メチオニンPETの有用性

Usefulness of ^{11}C -methionine PET as a diagnostic tool
for recurrence in glioma patient after chemotherapy

慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾、東京医科歯科大学医学部 脳神経外科²⁾

佐野 圭昭¹⁾、佐々木 光¹⁾、成相 直²⁾、狩野 忠滋¹⁾、
北村 洋平¹⁾、吉田 一成¹⁾、大平 貴之¹⁾、河瀬 斌¹⁾

【はじめに】

近年、amino acid tracerを用いた、Positron Emission Tomography(以下PET)はグリオーマの画像検査として、その有用性が注目されている¹⁾。特に造影効果の乏しいグリオーマにおいては、CTやMRIでは、その進展範囲や再発を評価することがしばしば困難であるため、PETによる評価が有用であると期待されている。今回我々は、グリオーマの化学療法後再発診断において、 ^{11}C -methionine PET(以下Met-PET)が有用であった症例を1例経験したので報告する。

【症例】

症例は、49歳の男性。1999年8月に意識消失で発症し、近医にて左側頭葉腫瘍を指摘され当科へ紹介された。同年11月左側頭葉切除術を施行した。病理診断はoligodendroglioma。MIB-1陽性率は1.5であった。遺伝子解析で1p19q codeletionを認めた。MCNUとVCRでの化学療法と50Gyの放射線局所照射を施行した。

以後外来でフォローしていたが06年6月MRIで再発所見を認め、同年8月開頭部分摘出術を施行した。病理診断はoligodendroglioma。MIB-1陽性率18.1であった。1p19q codeletionを認めた。術後、temozolomide(以下TMZ)150-200mg/m²×14サイクルを施行。TMZ開始以降3か月に1度のMRIおよび6か月に1度のMet-PETでfollow upしていたが、再発所見は認めなかった(Fig.1)。

09年2月上旬、MRIでは明らかな変化を認めなかったものの、Met-PETで左側頭葉弁蓋部に集積を認め、再発が疑われた(Fig.1)。09年5月navigation下に、

awake-surgeryにてgross total removalを施行した(Fig.2)。病理診断はoligodendroglioma(Fig.3)。MIB-1陽性率は9.9であった。1p19q codeletionを認めたが、これまでは認めなかった10q lossなどの予後不良因子が新たに認められた。術後経過良好で退院し、職場復帰された(Fig.4)。術後9カ月の時点で、明らかな再発は認めず、KPS100%を維持している。

【考察】

近年Met-PETはグリオーマの悪性度や活動性、治療効果判定に有用であるとして注目されている²⁾。

Terakawa Y.らは、グリオーマの再発と放射線壊死の鑑別にMet-PETが有用であったと報告しており³⁾、Ullrich T. R.らはgrade II-IIIのグリオーマにおいて悪性転化の有無とMet-PETの取り込み率との相関を報告している⁴⁾。

さらには、Galldiks N.らはTMZを施行した悪性グリオーマの患者で、Met-PETの取り込みが減少している患者群の方が、取り込みの増加している患者群よりもmean TTP(time to progression)が有意に長かったと報告しており⁵⁾、Tang B.らは、PCV(procarbazine, CCNU, vincristin)による化学療法を行ったoligodendroglioma患者で、その治療効果判定をMet-PETとFLAIRで行ったところ、Met-PETの方がより感度がよかったと報告している⁶⁾。

今回我々は、TMZ治療後のグリオーマ再発の診断にMet-PETが有用であった症例を経験した。グリオーマ化学療法後の治療効果判定および再発診断にMet-PETが有用であると期待される。

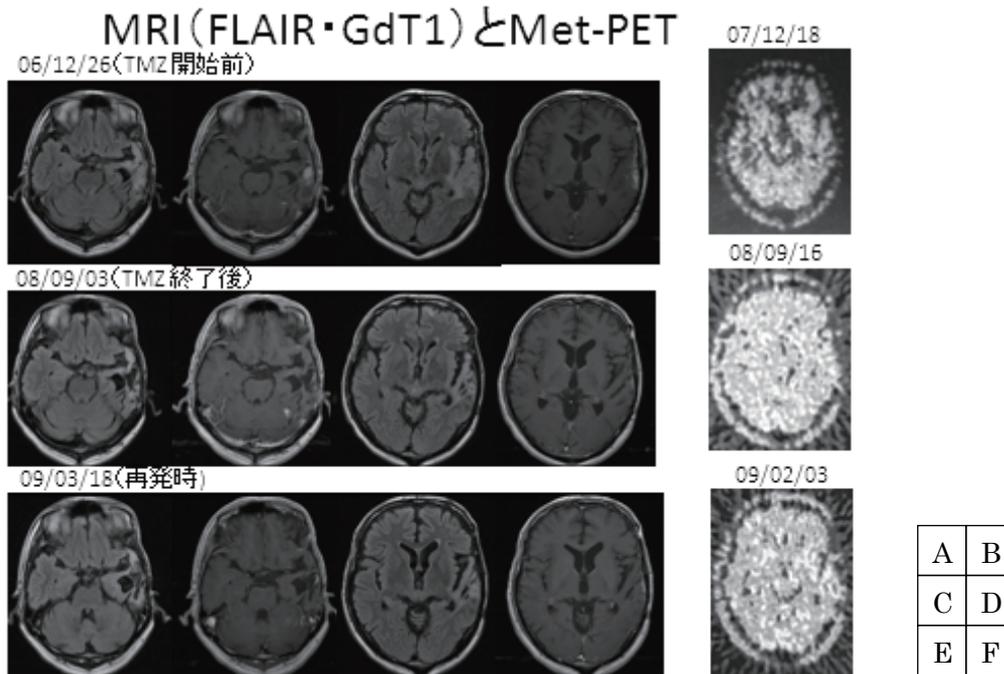


Fig.1

- A : TMZ開始前MRI。FLAIRにて左側頭葉から島にかけて高信号を示す浸潤性病変を認める。GdT1ではこれらの一部に結節状の増強効果を認める。
- B : TMZ 12cycles施行後のMet-PET。左側頭弁蓋にわずかに集積を認めるが、TMZによる良好な腫瘍のコントロールが示唆される。
- C : TMZ 14cycles終了後のMRI。Gdによる増強効果はほぼ消失し、FLAIR高信号域も著明に縮小している。
- D : TMZ 14cycles終了後のMet-PET。左側頭弁蓋の集積がほぼ消失している。
- E : 再発時(TMZ 14cycles終了後12ヶ月)のMRI。FLAIRおよびGdT1いずれも明らかな変化は認められず、再発の診断は困難である。
- F : 再発時(TMZ 14cycles終了後13ヶ月)のMet-PET。左側頭葉弁蓋部に集積が出現し、再発が示唆された。

術前術後のMRI (FLAIR)

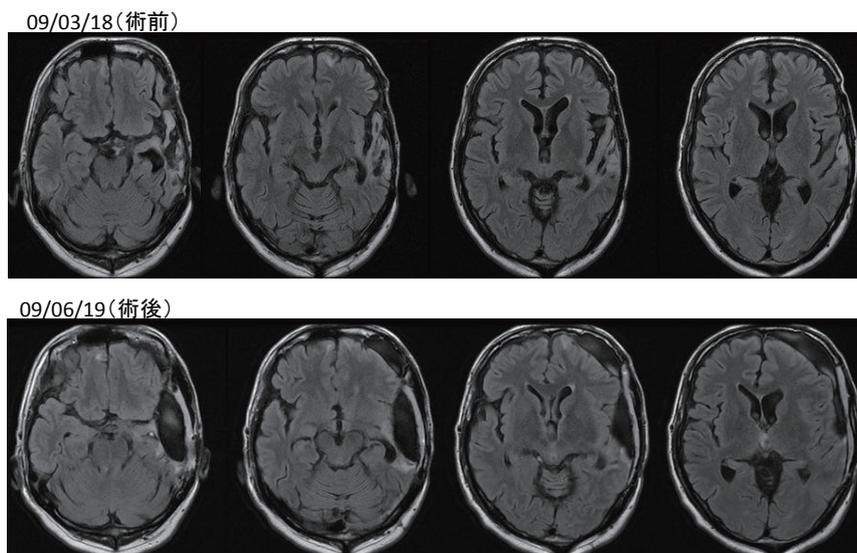


Fig.2

09年の術前術後のFLAIR画像：
 左側頭葉弁蓋部の病変は切除されている。腫瘍の残存を示唆する所見は認めていない。

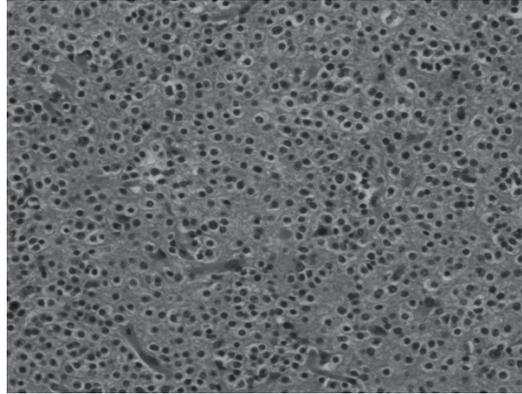
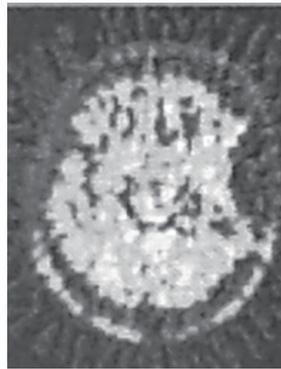


Fig.3

手術検体のHE染色像：類円形の核、淡明な胞体を有する腫瘍細胞が密に増生している像を認め、核の大小不同を軽度認める。また、間質には部分的に毛細血管の増加を認める。oligodendrogliomaの再発として矛盾しない所見である。

Met-PET



09/06/23

Fig.4

術後1ヶ月のMet-PET：集積は認めない。

【文献】

- 1) 牧野敬史、中村英夫、倉津純一：PET-脳腫瘍診断への応用：脳神経外科速報18:1246-1254,2008
- 2) 河合信行、香川昌弘、畠山哲宗ほか：脳腫瘍におけるメチオニンPET：
No Shinkei Geka 36: 847-859,2008
- 3) Terakawa Y., Tsuyuguchi N., Iwai Y. et al. :
Diagnostic Accuracy of ^{11}C -Methionine PET for Differentiation of Recurrent Brain Tumors from Radiation Necrosis After Radiotherapy :
J Nucl Med 49: 694-699, 2008
- 4) Ullrich T. R., Kracht L., Brunn A., et al. :
Methyl- ^{11}C -Methionine PET as a Diagnostic Marker for Malignant Progression in Patients with Glioma :J Nucl Med 50: 1962-1968, 2009
- 5) Galldiks N, Kracht W. L., Burghaus L et al. : Use of ^{11}C -Methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas :
Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 516-524, 2006
- 6) Tang B., Sadeghi N., Branle F., et al. :
Semi-quantification of methionine uptake and flair signal for the evaluation of chemotherapy in low-grade oligodendroglioma :
J Neurooncol 71: 161-168, 2005

悪性転化に伴い、急速増大を来した anaplastic hemangiopericytomaの1例

Anaplastic hemangiopericytoma manifesting as a rapidly enlarging extracranial mass lesion
- Case report -

防衛医科大学校 脳神経外科

南村 謙三、大谷 直樹、藤井 和也、長田 秀夫、
鈴木 隆元、都築 伸介、苗代 弘、島 克司

【はじめに】

今回我々は、悪性転化に伴い、急速増大を来した anaplastic hemangiopericytoma の1手術例を経験したので報告する。

【症例提示】

症例は57歳男性。平成19年12月初旬、右手巧緻運動障害にて近医受診され、頭部CTにて左前頭葉に腫瘍性病変を指摘されたため当院に紹介入院となった。造影MRIで左傍矢状洞部に径45mm大の髄外腫瘍性病変認め、上矢状静脈洞への腫瘍浸潤が示唆された。画像診断から髄膜腫を考え、鑑別疾患として hemangiopericytoma や solitary fibrous tumor を考えた (Fig.1A-C)。既往歴にクモ膜下出血があり、破裂前交通動脈瘤に対して両側前頭開頭クリッピング術が施行されていた。平成20年1月に第一回目の開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍性状は易出性で正常脳との境界は比較的明瞭であった。上矢状静脈洞内への浸潤腫瘍は残存せざるを得なかった (Fig.1D,E)。約1ヶ月後に残存病変に対してガンマナイフ照射(最大線量24Gy、辺縁線量12Gy)を施行した。病理所見 (Fig.2) は、HE染色の弱拡大ではいわゆる hemangiopericytomatous pattern を呈していた。腫瘍血管は staghorn appearance を呈しており、比較的細胞密度が高かった。一部に壊死や出血を認めた。拡大像では、核が類円形～楕円形で、細胞の間に豊富な膠原線維を認めた。強視野で核分裂像を1個か2個認めた。塗銀染色では細胞間に網目状に線維増生が認められた。免疫染色ではCD34陰性、EMA陰性、Bcl-2陽性でMiB-1 indexは10-15%程度であった。また、S-100 5%未満で陽性、 α -actin陰性、vimentin陽性、CD99陽性であった。上記より病理診断はHemangiopericytoma (WHO grade II) とした。術後1年間の腫瘍コントロールは良好であったが、その後の半年間に腫瘍が急激に増大したため (Fig.3A-C)、平成21年7月に第2回目の開頭腫瘍摘出術を施行した。術前に両側

中硬膜動脈の腫瘍血管塞栓術を施行した。外表面には堅く突出する腫瘍を認め、皮弁を翻転するとチタンプレートよりも上に波及する腫瘍を認めた。硬膜内の腫瘍は正常脳と境界明瞭で超音波破砕吸引装置 (CUSA) にて内減圧しながら摘出し、上矢状静脈洞後端の cortical vein が流入する部分を残したが、上矢状静脈洞と大脳鎌の一部を含んで腫瘍を摘出した。病理所見では (Fig.4)、HE染色の弱拡大ではかなり出血、壊死が広がっていた。また、細胞密度が増加し、核分裂像は初回手術検体よりも増えていた。免疫染色では、CD34が一部染色され、EMAも一部陽性、Bcl-2陽性であった。病理診断はAnaplastic hemangiopericytoma (WHO grade III) で悪性転化と考えられた。術後、髄膜炎を併発したため抗生剤治療を施行した。術後1週間後のMRIでは残存腫瘍は明らかではなかった (Fig.3D-F) が、その後のMRIにて腫瘍の再増大を認めた、経時的には術後1週間 (Fig.3D-F)、術後1ヶ月 (Fig.5A-C)、術後1ヶ月半 (Fig.5D-F) の経過で残存腫瘍の腫瘍倍加時間 (Tumor doubling time) が約1週間という速度で増大した。平成21年8月に第3回目の開頭腫瘍摘出術を施行した。上矢状静脈洞後端周囲の腫瘍を含めて出来る限り腫瘍を摘出した。病理所見では (Fig.6)、HE染色で壊死と出血が広がり、細胞密度が増加していた。3回目もいわゆる hemangiopericytomatous pattern が残っていた。拡大像では核分裂像がさらに増加していた。免疫染色ではCD34は陽性で塗銀染色でも同じく細胞間に網目状に線維増生が認められた。MiB-1は100%に近い部分もあった。病理診断はAnaplastic hemangiopericytoma (WHO grade III) であった。術後3日後、2週間後、4週間後で施行したMRIでは腫瘍再発はみられなかった (Fig.5G-I)。上矢状静脈洞内の残存腫瘍と考えられる部位にガンマナイフ照射を追加施行した。Gaシンチグラフィでは全身転移を示唆する異常な集積を認めなかった。現在、外来にて経過観察中である。

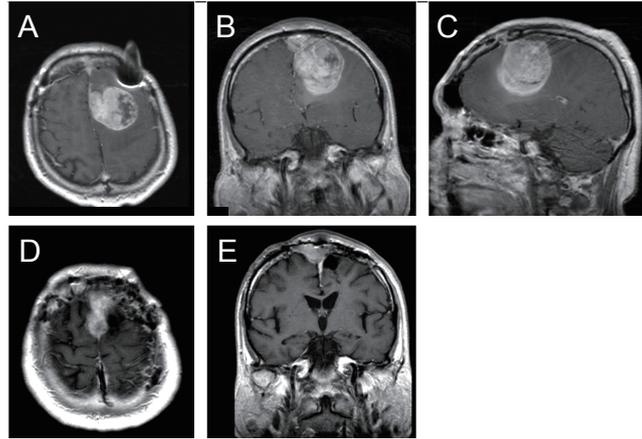


Fig.1

A-C: 初回術前造影MRI D, E: 初回術後造影MRI

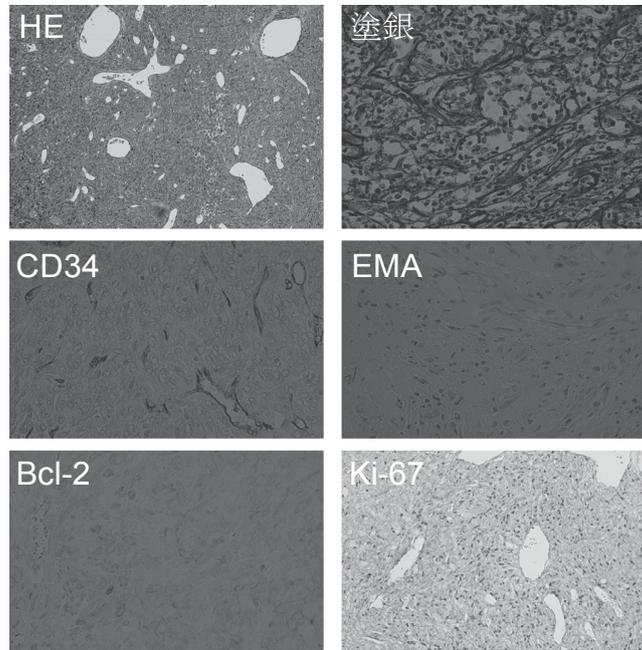


Fig.2

初回手術時の組織学的所見

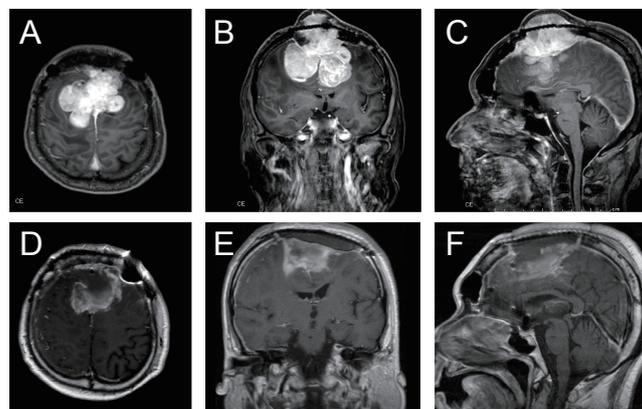


Fig.3

A-C: 術後1年後の再発画像所見 D-F: 再発腫瘍に対する2度目の開頭腫瘍摘出術後1週間での造影MRI

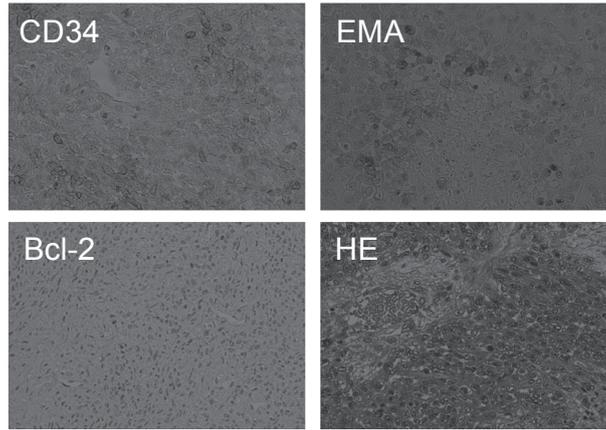


Fig.4
2度目の手術時の組織学的所見

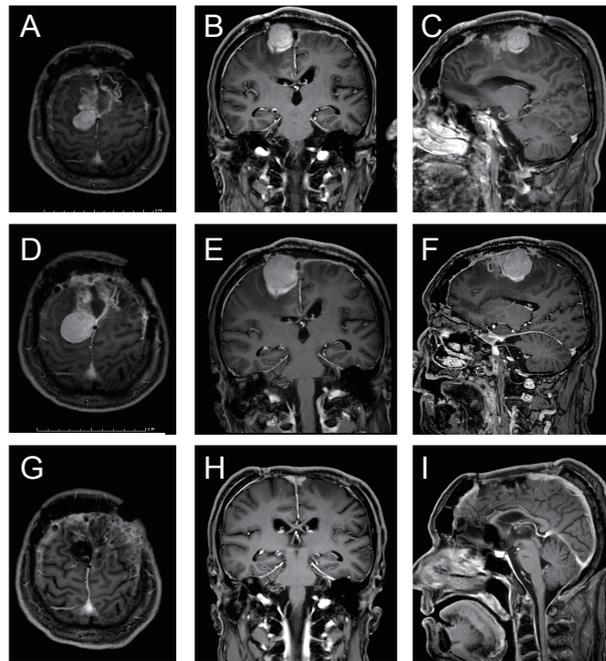


Fig.5
A-C: 2度目の術後1ヶ月 D-F: 2度目の術後1ヶ月半 G-I: 3度目の術後1ヶ月

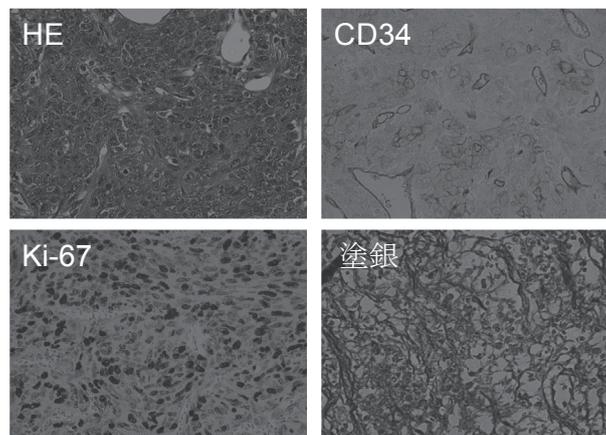


Fig.6
3度目の手術時の組織学的所見

【考 察】

Hemangiopericytoma (HPC)は細胞密度が高く、シート状に増殖し、大小の血管が豊富に認められ、鹿角状(staghorn)の血管腔が特徴的である。硬膜に付着して発育し、その半数以上が再発や多臓器に転移する悪性傾向をもつ腫瘍である。悪性度はHemangiopericytomaがWHO grade II、Anaplastic Hemangiopericytomaがgrade IIIである。HPCの頻度は髄膜種の2%前後(1.6%、あるいは2.4%)と比較的まれな腫瘍である^{1,2)}。頭蓋内のHPCは硬膜に付着して発育する。ほとんどが孤立性に発育し、小脳テントや大脳鎌、傍糸状洞に付着する頻度が高い^{3,4)}。

本症例の鑑別すべき疾患として、Hemangiopericytoma (HPC)、Solitary fibrous tumor (SFT)、Fibrous meningioma (FM)等が考えられた。SFTとの鑑別の一助とし

てCD34が陽性ということがある。HPCはHE染色でwhorl formationや合胞体形成を認めない。また、HPCは細胞接着装置に乏しくdesmoplakin、E-cadherin、connexinなどが染色されず、FMとの鑑別に有用とされる(Table 1)¹⁾。Anaplastic hemangiopericytomaはWHO 2007より新たに追加された(Table 2)。Anaplastic typeの診断には、少なくとも5個以上の核分裂像の存在、あるいは、組織学的悪性度(核異型像、壊死巣、高細胞密度など)が必要である。本症例は、第一回目の組織学的検討で核分裂像や壊死、さらには出血も認めしたが、核異型や細胞密度がmoderateとはいえずHemangiopericytoma (WHO grade II)と診断した。2回目の摘出術以降の組織学的診断では、明らかに核異型や細胞密度が増加したため、Anaplastic hemangiopericytoma (WHO grade III)と診断した。

Table 1

鑑別診断

	Hemangiopericytoma	Solitary fibrous tumor	Meningioma
年齢	40歳代	成人	50歳代
性別	男性>女性		女性>男性
組織像	HPC	線維化, HPC	Whorl, 石灰化
免疫染色	CD34 (focal)	CD34 (diffuse)	EMA, S-100
電顕	非特異的	非特異的	突起, 接着装置
WHO grade	II ~ III	(I ~ II)	I (~ III)

Table 2

Anaplastic hemangiopericytoma criteria (WHO 2007)

● **High mitotic index (≥ 5 mitoses/10 HPF)**

and/or

Necrosis

plus

● **At least 2 of the following:**

Heamorrhage

Moderate to high nuclear atypia

Moderate to high cellularity

Hemangiopericytomaの治療方針に対する明確な指針は提唱されていない。諸家の報告によると、5年生存率はおおむね90%程度であるが、10年以内の再発率は約50%と高く、中枢神経系外転移率も10~20%程度みられている。手術全摘出のみでも再発なく5年生存するものも少なくない⁵⁾。また、Anaplastic typeはlow grade typeに比較して早期(3.3年対10.0年)に再発をきたすと報告されている⁶⁾。HPCの腫瘍摘出術後や放射線療法後の再発例、また、残存腫瘍に対する γ -ナイフ照射についての検討されている最近の文献⁷⁾では、平均観察期間68ヶ月で、腫瘍の局所コントロールは46.7%(10/21 patients)の患者で可能であった。28腫瘍のうち、8腫瘍(28.6%)は縮小し、5腫瘍(17.9%)は不変であった。しかし、15腫瘍(53.6%)については明らかに増大していた。 γ -ナイフ照射は再発例に対する治療の選択肢と考えられるが、再発コントロールについては十分な結果は得られていないのが現状である。

【結語】

悪性転化に伴い急速増大を来したHemangiopericytomaの一手術例を報告した。本腫瘍に対しては外科的切除が有効であるが、残存腫瘍がある場合には急速増大しやすい。残存腫瘍や再発例に対する γ -ナイフ等のRadiosurgeryの有用性は報告されているが、 γ -ナイフ施行後にもprogressionする可能性が十分あると考えられる。慎重な画像フォローが必要と考えられた。

【文献】

- 1) 久保田紀彦, 他: 脳腫瘍の病理と臨床 改訂第2版. 2008; 200-205
- 2) Gianni C, et al.: Hemangiopericytoma. In: WHO classification of tumors of the central nervous system. 4th edn, Louis DN, et al (eds), pp.178-180, IARC, Lyon, WHO press, 2007
- 3) Guthrie BL, et al.: Meningial hemangiopericytoma: Histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. Neurosurgery 1989; 25: 514-522
- 4) Jaaskelainen J, et al.: Intracranial hemangiopericytoma: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome in 21 patients. Sug Neurol 1985; 23: 227-236
- 5) 太田富雄, 他: 脳神経外科学 改訂10版. 2008; 1129-1130
- 6) Ecker L, et al.: Hemangiopericytoma in the central nervous system: treatment, pathological features, and long-term follow up in 38 patients. J Neurosurg. 2003; 98: 1182-1187
- 7) Olson C, et al.: Radiosurgery for intracranial hemangiopericytomas: outcomes after initial and repeat Gamma Knife surgery. J Neurosurg. 2010; 1: 133-139

中枢性悪性リンパ腫に対するESHAPを用いた救援療法

Salvage treatment for relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma after high dose Methotrexate therapy.

横浜市立大学大学院 医学研究科 脳神経外科学

立石 健祐、菅野 洋、安久 正哲、川原 信隆

【はじめに】

中枢性悪性リンパ腫 (Primary central nervous system lymphoma: PCNSL) は中枢神経系原発性非ホジキンリンパ腫で、多くはB細胞リンパ腫である。その中でもREAL分類上中等度悪性群であるびまん性大細胞B細胞リンパ腫が最も多いとされる²⁾。High dose-methotrexate (HD-MTX) 療法を中心とした化学療法と全脳放射線療法が標準的治療とされて以来、PCNSLの生命予後は著しく改善した³⁾。一方PCNSL患者の多くが高齢者であることから標準治療の完遂が困難な状況にしばしば遭遇する。更には標準的治療に奏功しても長期的には35~60%に再発が認められ、またHD-MTX抵抗例も10~35%存在する¹⁰⁾。また腎機能障害例にはHD-MTX療法の適応は限られる。しかしながら再発時無治療であった場合の生存期間は2か月であるのに対し、second line treatmentを行うことで14か月の生存期間の延長が得られるといった報告からも、再発例、不応例あるいは腎機能障害例における救援療法の重要性は極めて高い¹¹⁾。一方で、現時点における標準的治療は確立していない。その背景として多様なregimenに基づくretrospective studyが中心であり大規模prospective studyが存在しないことが挙げられる。我々の施設では2002年よりHD-MTX治療後再発ないしは不応PCNSL例において、再発systemic lymphomaにおけるsalvage therapyの1つであるESHAP (Etoposide, Methylprednisolone, High dose Ara-C, CDDP or CBDCA) 療法を選択しており、後ろ向き研究における有効性を解析するとともに、血液毒性を中心とした有害事象を検討し報告する。

【対象・方法】

2002/1以降、当施設にて生検術により確定診断に至った中枢性悪性リンパ腫(PCNSL)症例のうちHD-MTX後再発または不応と診断、あるいは腎機能障害によるHD-MTX療法の適応外とした23症例を対象とした。男性17例、女性6例、平均年齢66.6±6.2歳、免疫学的診断にて全例B細胞リンパ腫と診断された。内訳はMTX後再発群15例、不応群2例、腎機能障害群6例であった。

PCNSLの確定診断後クレアチニンクリアランス(Ccr)を測定し70ml/min以上の症例では3.5g/m²量に相当するHD-MTXをadjuvant therapyとして3クール行い、その後70歳未満の症例では引き続いて全脳照射30Gyを追加した。奏功(CRあるいはPR)症例では最大6クールまでHD-MTXを継続後、MRIを指標とした慎重な経過観察を行った。一方で画像所見上再発と診断された症例、あるいは初回HD-MTX治療にて不応と診断された症例では、救援療法(salvage therapy)として大量Ara C (HD-Ara C)を中心としたESHAP療法(Etoposide, methylprednisolone, HD-Ara C, cisplatin)を行った(Fig.1)。治療の適応基準としてKarnofsky Performance Status (KPS) 70以上の症例を原則対象とした。またCcr 70ml/min未満の症例ではCcrに応じた投薬量の調整とともにcisplatin (CDDP)の代わりにmodified ESHAP療法としてcarboplatin (CBDCA)を投与した。再発あるいは不応と診断された時点を起点とし、salvage therapyとしてのESHAP療法における奏効率、2年無増悪生存期間(2-yPFS)、全生存期間(OS)並びにCommon Terminology Criteria for Adverse Events ver3 (CTCAE)に即した有害事象をretrospectiveに解析した。ESHAP療法を開始するにあたり、治療前日より中心静脈を確保後補液を開始し十分な利尿を確保するよう努めた。5-HT₃受容体拮抗剤を投与しつつEtoposide 40mg/m² (Day1~4), Cisplatin 25mg/m² (Day1~4) or Carboplatin 80mg/m² (Day1~4), Methylprednisolone 500mg/Body (Day1~5), High dose Ara-C 2000mg/m² (Day5)の4剤併用療法を28日サイクルで継続した(Fig.2)。本療法では治療後骨髄抑制の頻度が高いため血算評価を頻回に行い、WBC<3000を指標にG-CSF製剤の投与を適宜施行した。またPlt>20000を維持するべく必要に応じて血小板輸血を行った。MRIを指標とした治療効果判定を行い有効(PR)以上の症例では引き続きESHAPを継続した。KPSの著しい低下例では40以下を中止の基準とした。CTCAE grade4の血液毒性が認められた場合、有効症例に限り以後のプロトコールは投与量を減量し継続を図るよう努めた。

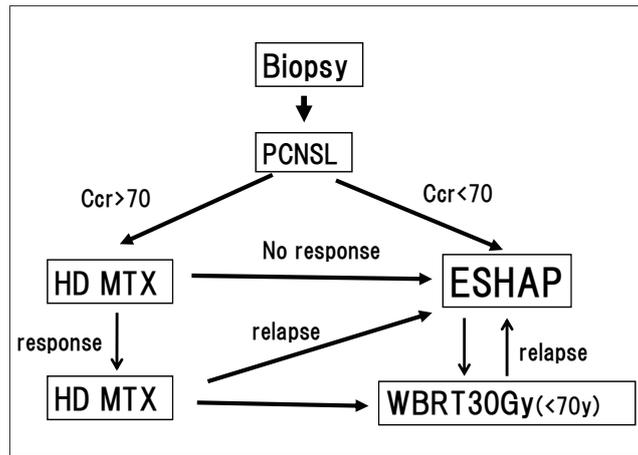


Fig.1 Treatment strategy for primary central nervous system lymphoma

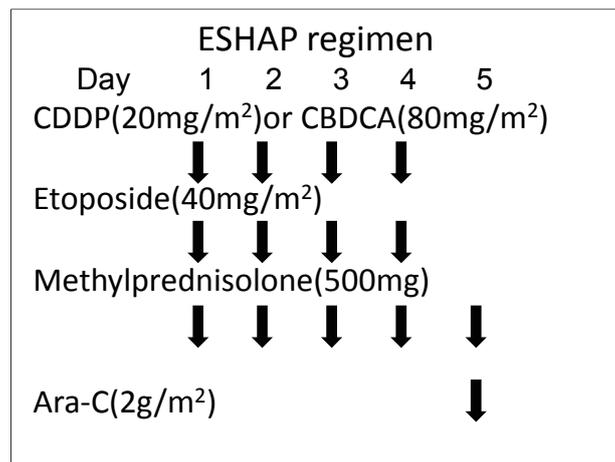


Fig.2 ESHAP (or modified ESHAP) regimen

【症例呈示】

[症例①]

患者：67歳 女性

臨床経過：左不全麻痺を主訴に当院入院となった。右前頭葉に造影MRIにて均一に増強される腫瘍性病変を認め、生検にてdiffuse large B cell lymphomaと診断された。HD-MTX療法3クールに続き全脳照射30Gyを施行し、初期治療後MRI所見よりCRと診断した。その後腫瘍の再増大を認めたため (Fig.3A) salvage therapyとして ESHAP療法を開始した。ESHAP療法3クール後再びCRと診断した (Fig.3B)。CTCAE ver 3血液毒性はgrade 2と軽度であった。ESHAP療法開始後21か月が経過したが、再発所見を認めず良好なKPSを維持している (Fig.3C)。

[症例②]

患者：67歳 男性

臨床経過：意識障害及び失語で発症し当院紹介となった。造影MRIにて左大脳基底核並びに硬膜に不均一な増強効果を伴う病変を認めた (Fig.4A)。diffuse large B cell lymphomaの病理診断後HD-MTX療法を開始するも、1クール終了後基底核病変の増大を認め不応と判断した (Fig.4B)。salvage therapyとしてのESHAP療法を2クール施行したところMRI上著明な腫瘍病変の縮小が認められた (Fig.4C)。計3クール終了後全脳照射30Gyを追加した。その後追加治療としてESHAP療法を3クール (計6クール) 施行した。血液毒性 grade 4を認め頻回のG-

CSF投与を要した。現在24か月経過したが画像上明らかな再発は認めていない(Fig.4D)。

[症例③]

患者：63歳 女性

臨床経過：記憶力低下で発症。造影MRIにて左尾状核から脳梁膝部に及ぶ均一な造影効果を認めた(Fig.5A)。diffuse large B cell lymphomaの確定診断もCcr所見より

HD-MTX治療基準に該当せずmodified ESHAP療法を選択した。2クール終了時、MRI上造影病変の縮小を認めた(Fig.5B)。計3クール施行後全脳照射を追加した。画像上残存造影部位を認めるものの再発所見なく12か月経過した(Fig.5C)。本症例では血液毒性grade4を呈したため投与量の減量が必要であった。

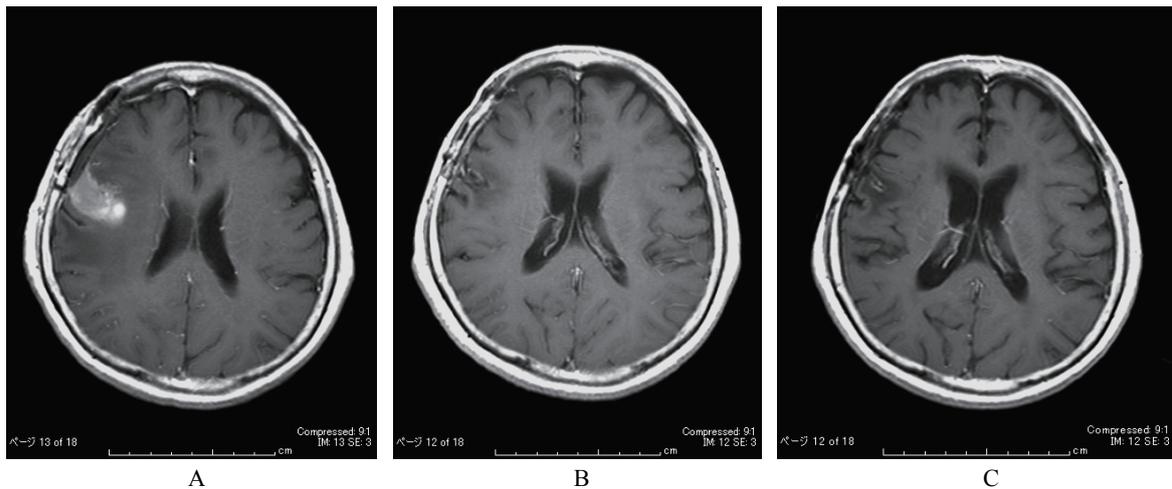


Fig.3 67-year-old woman with relapsed PCNSL (Case1)

- 3A : T1-weighted gadolinium-enhanced MRI (after the six course of HD-MTX and WBRT 30Gy) demonstrated a relapsed mass lesion in the rt frontal lobe.
- 3B : After the 3 course of ESHAP therapy.
- 3C : 21months after salvage therapy.

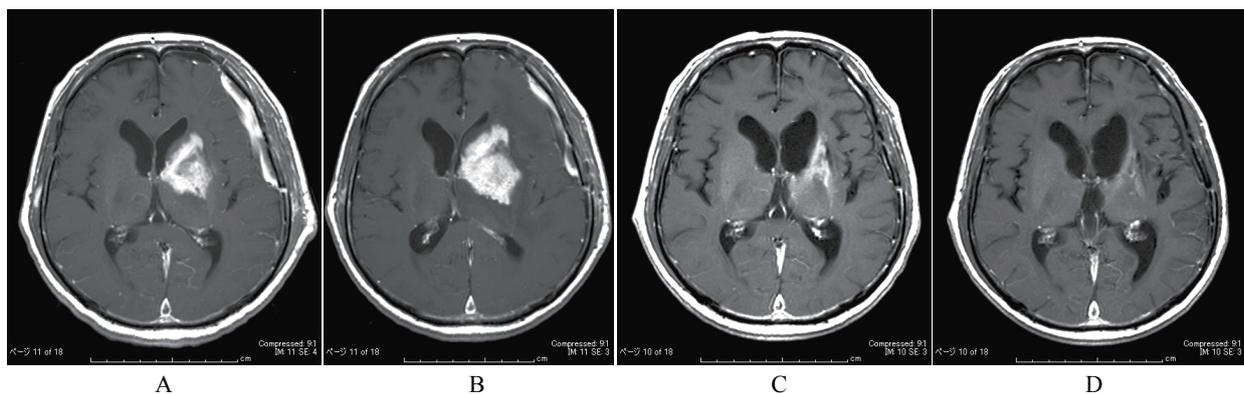


Fig.4 67-year-old man with refractory PCNSL (Case2)

- 4A : T1-weighted gadolinium-enhanced MRI (pretreatment) demonstrated a enhanced lesion in the lt basal ganglia and dura matter.
- 4B : After the first course of HD-MTX.
- 4C : After the second course of ESHAP.
- 4D : After the six course of ESHAP and WBRT 30Gy.

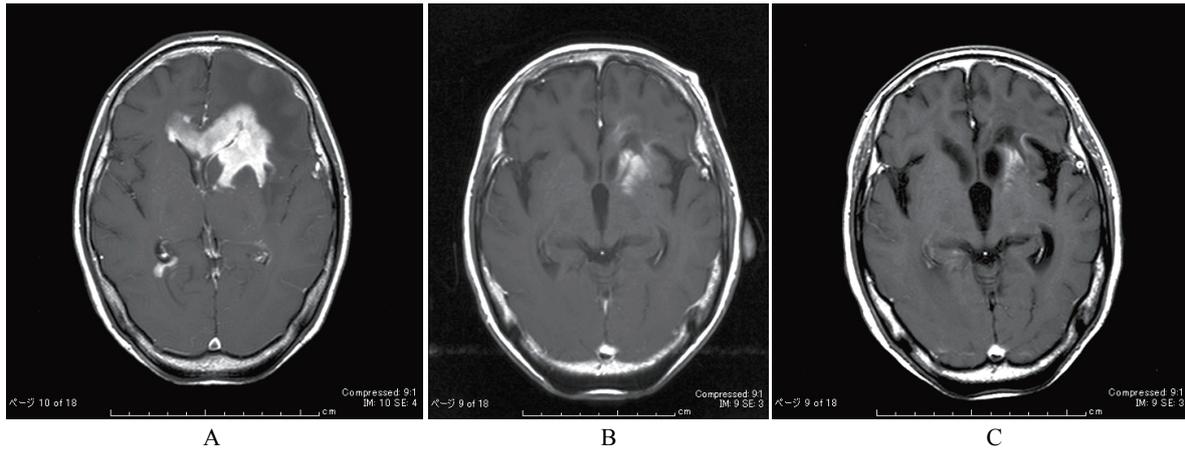


Fig.5 63-year-old PCNSL woman with renal dysfunction (Case3)

5A : T1-weighted gadolinium-enhanced MRI (pretreatment) demonstrated a enhance mass lesion in the Lt caudate nucleus and genu of corpus callosum.

5B : After the second course of modified ESHAP.

5C : After the third course of modified ESHAP and WBRT 30Gy.

【結果】

【ESHAP奏効率】

再発群では14/15 (93.3%)、不応群では2/2 (100%)、また腎機能障害群でも5/6 (83.3%)であり全体では91.3%の奏効率であった。各群とも初回ESHAP治療における良好な治療効果が認められた。

【2年無増悪生存率並びに平均全生存期間】

再発群51.8%、不応群50.0%、腎機能障害群33.3%といずれも症例数は少ないものの、特に再発群及び不応群ではsalvage療法としての治療効果が認められた。また平均全生存期間は再発群64ヵ月、不応群36ヵ月、腎機能障害群は7.5ヵ月であった。

【血液毒性】

CTCAE grade4の血液毒性は全体の39.1%に認められた。特に腎機能障害例では67%と高率に発現した。

【考察】

中枢性原発悪性リンパ腫(PCNSL)は我が国の全脳腫瘍の1.7%と比較的まれな疾患に相当する。発症年齢は60歳台をピークとし50歳台以後に多く認められる¹⁻²⁾。PCNSLの予後は従来不良とされており、保存的治療のみではmedian overall survival(MST)2~3ヵ月と不良である^{3,11)}。放射線照射単独でのMST10~18ヵ月と比較しhigh dose methotrexate (HD-MTX)療法と放射線治療の併用により33~60ヶ月とMSTの改善が認められ、現在の標準的治療として広く用いられている^{4,5)}。最近では晩期高次機能障害は限られた生命予後の中での大きな問題とされ、そのため現在放射線を初期治療に導入しない試みがなされている⁶⁻¹⁰⁾。しかしながら、腎機能障害を認める症例ではHD-MTXの適応は限られる。またHD-MTX初期治療後奏功例でも35~60%では再発を呈

し、また初回治療における不応が10~35%に認められることから、これらの状況におけるsalvage therapyの重要性は高い¹¹⁾。注目すべき点として再発時無治療であった場合のMSTは2ヵ月であるものの、治療を加えることで14ヵ月のMSTの延長が得られるとの報告からも再発時積極的治療が推奨される¹¹⁾。一方初回治療後再発あるいは不応を呈したPCNSLにおいて標準的治療は未だ存在しないのが現状である。再発例では初発時と比較し治療が困難となる。原因として腫瘍細胞が既に投与された抗がん剤耐性となっている点、また再発時performance statusの低下が多くの場合認められることが挙げられる。再発時の治療として全脳照射、定位放射線、MTXによる再治療、PCV、topectan、rituximab、多剤併用化学療法などが各施設にて手探り状態に行われているのが現状である。我々は再発あるいは不応時におけるsalvage療法としてESHAP療法を選択している。ESHAP療法はVelasquezらによって1994年に報告されて以来、全身性再発非ホジキンリンパ腫のsalvage療法としてDHAP、EPOCH療法などとともに頻用されている¹⁸⁻²⁰⁾。ESHAP療法に関してこれまでPCNSLに対する有用性を示した報告はないが我々の施設における初回治療後再発群における奏効率は93.3%、不応群は100%といずれも少数例ではあるが満足の結果となった。また2年無増悪生存率(2yPFS)は再発群51.8%、不応群50%と約半数は再発を認めず経過した。これらの結果はESHAP療法がHD-MTXに対する交叉耐性を示さないことに起因すると考えられる。Cytarabine (Ara-C)はMTXとの交叉耐性がなくHD-MTX治療での再発時のkey drugの一つとして注目されている^{12-14, 17)}。MTXと同様にS期に作用する細胞周期特異性代謝拮抗剤であるが、MTXと異なり腎毒性がないことから

も腎機能障害患者にも使用が可能である。またEtoposideはS~G2期に作用し初発PCNSLに対する有効性が報告されている¹⁴⁻¹⁵⁾。CDDPあるいはCBDCAは細胞周期非特異的に作用する。これらの併用療法によるbiochemical modulationにより薬剤の相加、相乗効果が期待できる。しかしながら骨髄抑制を中心とした有害事象について注意が必要である。実際我々の経験でもCTCAE grade4以上の血液毒性は再発群で27%、不応群で50%、腎機能障害群では67%、全体では39.1%と高率に認められた。これらのことから頻回の血液検査とともにG-CSFの予防的投与が必要である。多剤併用化学療法は重篤な有害事象が発現する危険性も高いため治療医は化学療法に精通し、また腫瘍内科医との連携を密にしながら治療を行うことが重要と思われる。少数症例ではあるものの我々のデータではPCNSLの再発時、不応時治療における比較的良好な成績をあげている。一方高率な血液毒性を伴う結果でありdose limiting toxicity (DLT)を元に推奨容量の決定が今後の課題に挙げられる。PCNSLの治療にあたってはHD-MTX療法がその予後を大きく改善したものの、再発時や不応時における標準治療を構築することが更なる治療成績の向上の為に必要不可欠である。多施設共同研究によるevidenceの構築が期待される場所である。

【結論】

HD-MTX療法後における再発あるいは不応PCNSLに対する治療としてESHAP療法は高い奏功性と長期生存が示された。一方血液毒性の頻度が高いことから薬剤の組み合わせ、投与量など多くの課題が残る。

【文献】

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告. Neuro Med Chir (Tokyo) 43 (Suppl), 2003
- 2) Panageas KS, Elkin EB, De Angelis, et al. Trends in survival from primary central nervous system lymphoma, 1975-1999: a population-based analysis. Cancer 104: 2466-2472, 2005
- 3) Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68: 835-853, 1998
- 4) Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous system lymphomas-an update. J Cancer Res Clin Oncol 119: 7-27, 1992
- 5) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: Long-term outcome. J Neurosurg 81: 188-195, 1994
- 6) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J Clin Oncol 2003; 21: 1044-1049.
- 7) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003; 21: 4489-4495.
- 8) Sandor V, Stark-Vancs V, Pearson D, et al. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. J Clin Oncol 1998; 16: 3000-3006.
- 9) Gerstner ER, Carson KA, Grossman SA, et al. Long-term outcome in PCNSL patients treated with high-dose methotrexate and deferred radiation. Neurology 2008; 70: 401-402.
- 10) Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. Neurology 2002; 58: 1513-1520.
- 11) Reni M, Ferreri AJ, Villa E. Second-line treatment for primary central nervous system lymphoma. Br J Cancer 79: 530-534, 1999.
- 12) Pottgen C, Stuschke M, Stuben G, et al. Long-term survival following radiotherapy and cytarabine chemotherapy for sporadic primary central nervous system lymphoma. Strahlenther Onkol 2003; 179: 626-32.
- 13) Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. J Clin Oncol 2003; 21: 4151-6.
- 14) Arellano-Rodrigo E, Lopez-Guillermo A, Bessell EM, et al. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. Eur J Haematol 2003; 70: 219-24.
- 15) Yamanaka R, Morii K, Shinbo Y, et al. Results of treatment of 112 cases of primary CNS lymphoma. Jpn J Clin Oncol 2008; 38: 373-380.
- 16) Soussain C, Suzan F, Hoang-Xuan K, et al. Results of intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue in 22 patients with refractory or recurrent primary CNS lymphoma or intraocular lymphoma. J Clin Oncol 2001; 19: 742-749.
- 17) Pels H, Juergens A, Glasmacher A, et al. Early relapses in primary CNS lymphoma after response to polychemotherapy without intraventricular treatment: results of a phase II study. J Neurooncol 2009; 91: 299-305.
- 18) Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP-an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994; 12: 1169-1176.

- 19) Akhtar S, Tbakhi A, Humaidan H, et al. ESHAP+ fixed dose G-CSF as autologous peripheral blood stem cell mobilization regimen in patients with relapsed or refractory diffuse large cell and Hodgkin's lymphoma: a single institution result of 127 patients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:277-282.
- 20) Oztürk MA, Barişta I, Altundağ MK, et al. Modified ESHAP as salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results of single-center study of 32 patients. Modified etoposide, methylprednisolone, cytarabine and cisplatin. *Chemotherapy* 2002; 48:252-258.

嚢胞を形成した small cell glioblastoma の一例

A case of small cell glioblastoma with cyst formation

東邦大学医療センター 大森病院 脳神経外科¹⁾、同病院 病院病理²⁾

植草 啓之¹⁾、原田 直幸¹⁾、近藤 康介¹⁾、野本 淳¹⁾、
福島 大輔¹⁾、梶田 博之¹⁾、北島 悟¹⁾、根本 匡章¹⁾、羽鳥 努²⁾、周郷 延雄¹⁾

Key words : glioblastoma, cyst formation, GFAP

【Abstract】

Glioblastomaの病理組織学的所見は、一般的に、pleomorphismが特徴であるが、稀に腫瘍細胞がほぼisomorphicで小型の未分化な細胞からなるものも存在し、small cell glioblastomaと呼ばれる。今回、大脳半球に嚢胞状に発育し、small cell glioblastomaと診断した症例を経験したので報告する。

症例は60歳、男性で、運動性失語を主訴に受診。MRIにて左側頭葉に大きな嚢胞を伴う脳実質内病変を認めた。temporal lobectomyにて腫瘍実質部分を摘出した。病理組織所見にて未分化な小型類円形細胞がシート状に増殖しており、一部にGFAP陽性の肥胖性星細胞腫様細胞を認めた。Primitive neuroectodermal tumor (PNET)との鑑別を要したが、一部の細胞が膠細胞系へ分化していたことと、その好発年齢から、最終的にsmall cell glioblastomaと診断した。また、術後早期にMRIにて腫瘍の再増大を認めたことからsmall cell glioblastomaはより悪性度が高く、早期の再発に注意を要すると考えられた。

In general, glioblastoma is histopathologically characterized by cellular pleomorphism. However, in rare cases, it presents as a tumor composed of small, isomorphic, undifferentiated cells, and is referred to as small-cell glioblastoma. Recently, we encountered a patient with a cerebral hemispheric tumor showing cystic growth, diagnosed as small-cell glioblastoma. A 60-year-old man visited our hospital with a chief complaint of motor aphasia. Brain MRI showed a large cystic lesion in the parenchyma of the left temporal lobe. He underwent temporal lobectomy for tumor resection. Histopathological examination showed the proliferation of undifferentiated, small, round cells in sheets and the presence of GFAP-positive, gemistocytic astrocytoma-like cells in some areas. This tumor needed to be differentiated from primitive neuroectodermal tumor (PNET), and was finally diagnosed as small-cell glioblastoma because of the differentiation of some tumor cells into glial-lineage cells and the age at onset. Since early postoperative MRI showed re-enlargement of the tumor, small-cell glioblastoma seems to have a higher malignant potential, requiring careful follow-up for early recurrence.

【はじめに】

Glioblastomaは最も分化度の低い悪性神経膠腫であり、成人の大脳半球に浸潤性に発育することが多い。また、病理組織学的所見として、一般的に、細胞密度が高く、細胞は小型類円形から多角形、さらには多核巨細胞などの形態を呈し、多種多様な細胞の増殖をきたすことが特徴である。

しかし、稀に、腫瘍細胞がほぼisomorphicで小型の未分化な細胞からなるものも存在し、small cell glioblastomaと呼ばれている^{1,2)}。

今回、我々は中年男性の大脳半球に嚢胞状に発育し、small cell glioblastomaと診断した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】 60才、男性。

【主訴】 運動性失語

【現病歴】

平成21年5月より発語困難を自覚し、同年8月、起床時の頭痛が出現したために、近医を受診した。頭部computed tomography (CT)上、脳腫瘍を疑われて当院に紹介となった。

【入院時神経学的所見】

運動性失語は著明であり、短期記憶障害も呈していた。その他、運動麻痺等の神経学的異常所見は認めなかった。

【神経放射線学的所見】

頭部CTにて、左側頭葉内に嚢胞と考えられる60×45×35mm大の均一な低吸収域を認めた。造影CTでは、嚢胞壁の一部が増強され、また、嚢胞に接した側頭葉内側の脳実質部分において造影剤による不規則な

増強効果を示した (Fig.1)。

magnetic resonance imaging (MRI)でもCTと同様に嚢胞および側頭葉底部に病変を認め、さらに嚢胞内に隔壁を形成していた (Fig.2A-D)。造影MRIにおいてもCTと同様に左側頭葉脳実質内および嚢胞壁に造影効果を認めた (Fig.3A-D)。左内頸動脈撮影にて、左中大脳動脈は嚢胞により圧迫され、上方へ大きく偏位していた。腫瘍濃染像は認められず、無血管野を呈していた (Fig.4A&B)。

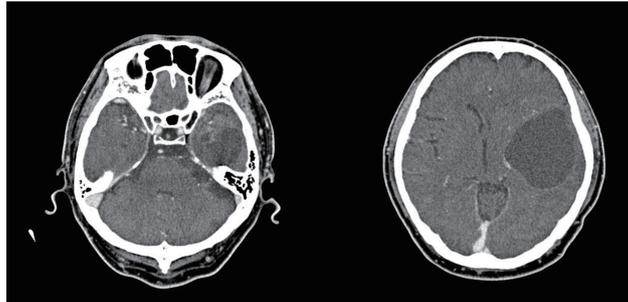


Fig.1

術前 頭部造影CT

左側頭葉実質内に嚢胞と思われる60×45×35mm大の均一な低吸収域を認める。嚢胞底部に造影増強効果を伴う壁在結節を認め、嚢胞壁も均一に増強効果を示している。

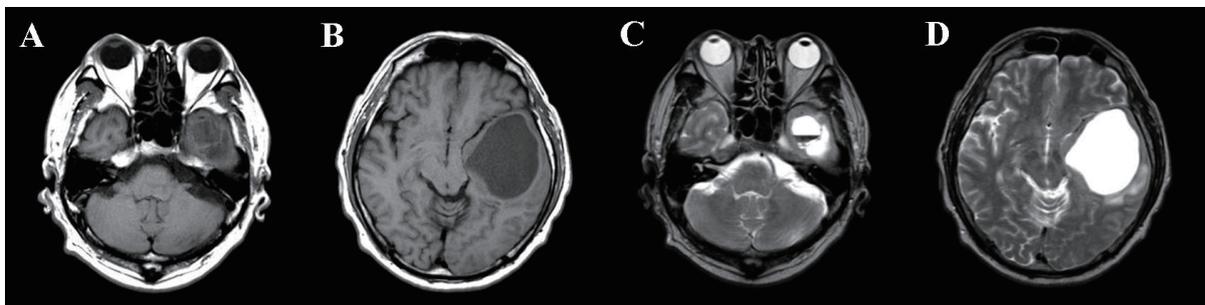


Fig.2

術前 頭部MRI (A,B) T1強調像・水平断 (C,D) T2強調像・水平断

頭部CTと同様に左側頭葉内に巨大な嚢胞を認める。また、側頭葉底部近傍に嚢胞内隔壁形成を認めた。

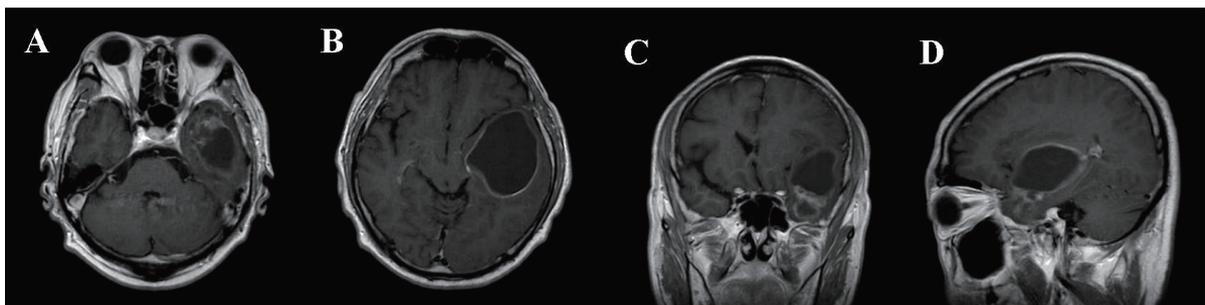


Fig.3

術前 頭部造影MRI (A,B) 水平断 (C) 冠状断 (D) 矢状断
左側頭葉内の壁在結節および嚢胞壁に造影効果を認める。

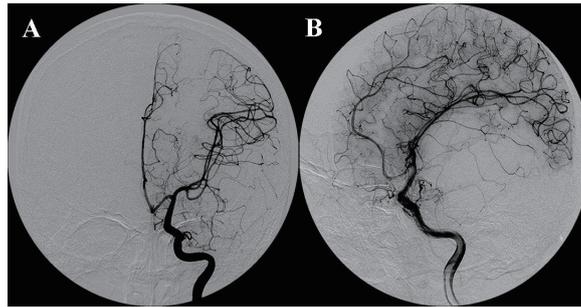


Fig.4

左内頸動脈撮影 (A) 正面像 (B) 側面像

腫瘍濃染像は明らかでない。また、左中大脳動脈は嚢胞により圧迫、挙上されている。

[手術所見]

術前診断は、大きな嚢胞を伴う悪性神経膠腫と考え、腫瘍摘出術を施行した。硬膜切開後、左中側頭回より穿刺することで、黄色透明でやや粘調な嚢胞内容液を吸引した。次に、腫瘍実質部位を摘出するために、左上側頭回を残して左側頭葉先端から3cmまでの側頭葉切除を行った。腫瘍実質は黄白色で軟らかく、易出血性であり、脳実質との境界は比較的明瞭であった。また、嚢胞壁にも肉眼的に腫瘍組織を認めたものの、失語を含む術後の神経症状の悪化を危惧し、嚢胞壁および左側頭葉後上方部の腫瘍組織は残存させた (Fig.5A-C)。

[病理組織学的所見]

HE染色標本にて腫瘍組織の多くに、未分化な類円形細胞がシート状に増殖しており、pseudopalisadingを呈する壊死組織も認めた (Fig.6A-C)。小型円形細胞は一部ロゼットを形成しており、免疫組織学的にGFAP(-)、Synapto P(-)、Cluster1(+), NSE(+), CD56(+)であり、神経系への分化を示していた。また、Mib-1 indexは50%と極めて高値を示していた (Fig.7A-C, Fig.8A-C)。その他、周囲組織との境界部に細胞突起を有する肥胖性星細胞腫類似の細胞が認められ、こ

れらはGFAP(+)であり、膠細胞系への分化を示していた (Fig.7D-F)。

Thyroid transcription factor-1 (TTF-1)(+)であることより、小細胞癌の脳転移も考えられたが (Fig.8D)、CT、MRI、Gaシンチ、positron emission tomography (PET)等を用いた全身検索において原発巣を認めなかったことから、原発性脳腫瘍のうち、非常に分化度の低いglioblastomaやPrimitive neuroectodermal tumor (PNET)が疑われた。好発年齢および一部の細胞に膠細胞系への分化を認めたことより、最終的にsmall cell glioblastomaと診断した。

[術後経過]

術後、運動性失語は消失し、頭痛等の頭蓋内圧亢進症状も改善した。後療法として、手術5週後よりtemozoromideを併用した拡大局所照射 (70Gy)を施行したが、Temozoromide投与2週後に全身の発疹が出現したため中止とし、放射線治療のみとした。術後1.5ヶ月後 (局所照射14Gy後) に造影MRIを施行したところ、腫瘍の再増大を認めた (Fig.9A-C)。その後も拡大局所照射を継続したところ、術後2.5ヵ月後 (局所照射44Gy) において、腫瘍の縮小を認めた。

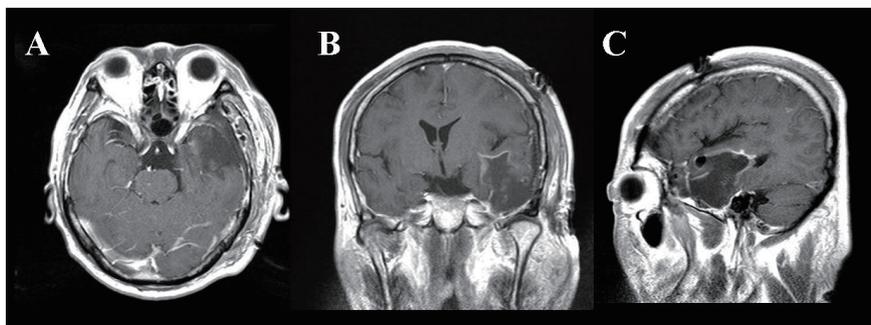


Fig.5

術直後 頭部造影MRI (A) 水平断 (B) 冠状断 (C) 矢状断

左上側頭回を残して左側頭葉先端から3cmまでの側頭葉切除を施行。一部の嚢胞壁および左側頭葉後上方部の腫瘍組織は残存している。

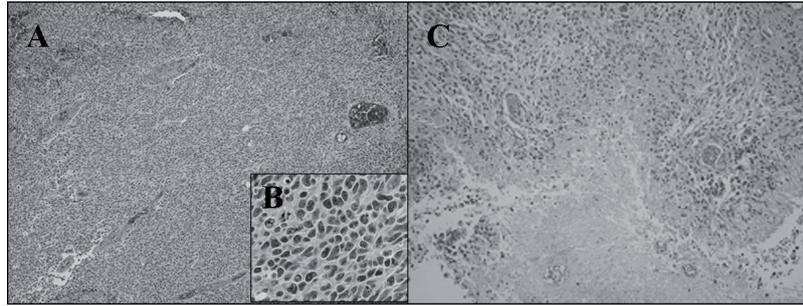


Fig.6

病理組織 (A) HE×100 (B) HE×400 (C) HE×200

充実性、シート状に増殖する小型類円形細胞を認める (A,B)。pseudopalisadingを呈する壊死組織を認める (C)。

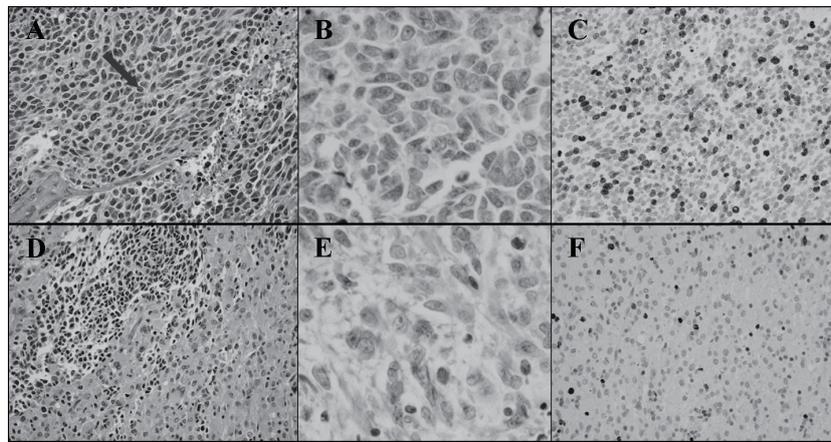


Fig.7

病理組織；腫瘍大部分 (A) HE×400 (B) GFAP×400 (C) Ki-67×400、腫瘍境界部 (D) HE×400 (E) GFAP×400 (F) Ki-67×400
腫瘍の大部分を占める小型類円形細胞は、大小不同・多形性・クロマチンに富む核を有し、細胞質は比較的狭く、核分裂像が目立つ。一部でロゼットを形成している (矢印)(A)。その細胞はGFAP免疫染色で陰性であり (B)、Ki-67免疫染色で約50%に陽性であった (C)。

腫瘍の周囲組織との境界部に、肥胖性星細胞様の腫瘍細胞の増殖を認める (D)。その細胞はGFAP免疫染色で多くが陽性であり (E)、Ki-67免疫染色で約3%に陽性であった (F)。

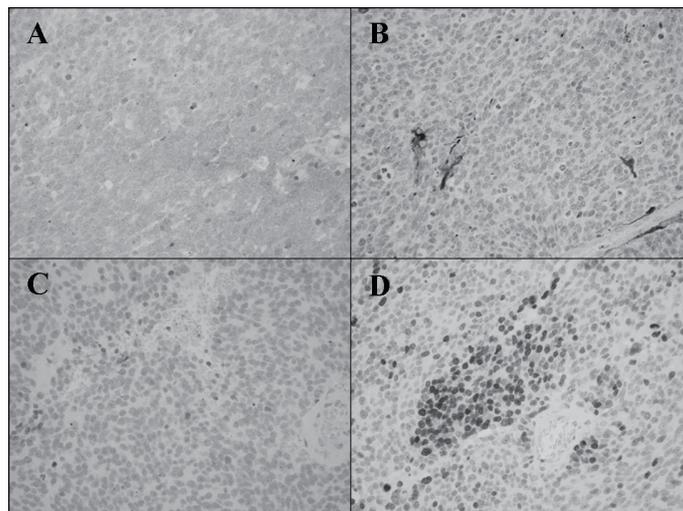
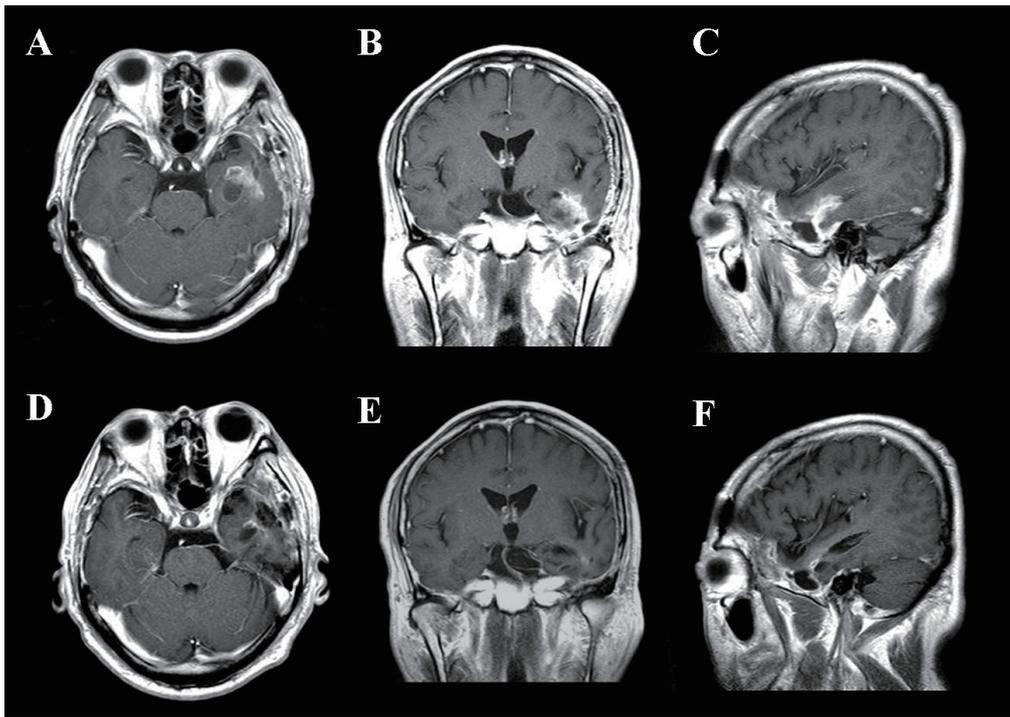


Fig.8

病理組織 免疫染色

(A) NSE×400 (B) S100×400 (C) Synaptophysin×400 (D) TTF-1×400
NSE(+), S100(±), SynaptoP(-), TT-F-1(+)

**Fig.9**

手術1.5ヶ月後 頭部造影MRI (A)水平断 (B)冠状断 (C)矢状断

手術2.5ヶ月後 頭部造影MRI (D)水平断 (E)冠状断 (F)矢状断

手術1.5ヶ月後において、左側頭葉内に不規則な造影効果を認める腫瘍性病変を認め、残存腫瘍の再増大と思われた(A-C)。手術2.5ヵ月後(局所照射44Gy施行)には、腫瘍の縮小効果を認めた(D-F)。

【考察】

Glioblastomaを病理組織学的に分類する場合、Hortegaにより、その腫瘍細胞形態からisomorphic gliomaとheteromorphic gliomaに分類され、腫瘍細胞がほとんどisomorphicで小型な未分化の細胞よりなるものはsmall cell glioblastomaと呼ばれている¹⁾。その特徴は、クロマチンに富む核をもつ小型類円形細胞からなり、通常のglioblastomaと同様に核異型、核分裂像や壊死像を呈するが、nuclear pleomorphismは認められず、giant cellも存在しないことである。この未分化な小型円形細胞は、glioblastomaに対して放射線治療や化学療法を施行後に、再発や髄腔内播種をしたときに認められるもので、腫瘍の生物学的悪性度を示すといわれている³⁻⁶⁾。さらに手術治療においては、腫瘍を含む脳葉切除の際、small cellで構成されるmalignant gliomaやglioblastomaではより広範囲の切除範囲を要するとも報告されている⁷⁾。本症例においても、Mib-1陽性率50%程度と高値であったこと、術後数週間にて明らかな再増大を認めていることから、増殖能力が高く、悪性度が高いことが示唆され、今後の早期における再発に注意する必要があると考えられた。

本症例における病理診断では、PNETとの鑑別に注意する必要があった。稀であるが、本症例以外にもPNET様要素を伴うmalignant gliomaが報告されている⁸⁾。PNETは若年者の大脳に発生する分化傾向のみられない未分化な腫瘍であり、病理組織学的に小脳のmedulloblastomaに類似した小型の未分化な細胞がびまん性、高密度に増殖する像を呈する腫瘍である。本症例でも組織学的所見はPNETに類似していたが、膠細胞系への分化を示し、好発年齢においても否定的であった。

また、本症例では嚢胞を形成していたが、過去の報告のなかで、宇津木らは嚢胞状に発育したglioblastomaと非嚢胞性群を腫瘍の性状、予後について検討している。それによると、嚢胞性群は非嚢胞性群に比べ、腫瘍サイズや腫瘍周囲の浮腫が有意に小さく、腫瘍境界面が有意にはっきりしており腫瘍細胞浸潤が少なく、予後も良好であったと述べている⁹⁾。本症例においても腫瘍実質部分は嚢胞部分に比し小さく、脳浮腫は軽度であった。しかし嚢胞が大きく、嚢胞壁の腫瘍組織を残存せざるを得なかったことが、術後短期間で再増大をきたした原因の一つと考えられ

た。嚢胞状に発育したglioblastomaでは、嚢胞壁を含めて腫瘍組織を可能な限り摘出することが重要であると思われた。

【まとめ】

左側頭葉の嚢胞性病変に対して、腫瘍摘出術を施行し、その病理組織学的診断に難渋した一例を経験した。PNETとの鑑別が困難であったが、グリア系へ分化した細胞の存在や好発年齢により、small cell glioblastomaと診断した。本症例において、嚢胞が巨大であり全摘出困難であったことに加え、small cell glioblastomaであったことが、術後短期間で再増大をきたしたと考えられた。

【文献】

- 1) Rio-Hortega PD: The microscopic anatomy of tumor of the central and peripheral nervous system. III Charles C Thomas, Springfield, 1962
- 2) 松山武, 下村隆英, 川田和弘, 他: 成人の脳に嚢胞状に発育したsmall cell glioblastoma. 臨床放射線40: 1601-1604, 1995
- 3) Willson N, Duffy PE: Morphologic changes associated with combined BCNU and radiation therapy in glioblastoma multiforme. Neurology 24: 465-471, 1974
- 4) Schiffer D, MT Giordana, R Soffietti, et al: Histological observations on the regrowth of malignant gliomas after radiotherapy and chemotherapy. Acta Neuropathol (Berl) 58: 291-299, 1982
- 5) Peter C, Burger M.D., Philip J, et al: Computerized tomographic and pathologic studies of the untreated quiescent and recurrent glioblastoma multiforme. J Neurosurg 58: 159-163, 1983
- 6) Peter C, Burger M.D., Sylvan B, et al: Patients age histologic features and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 59: 1617-1625, 1987
- 7) 栗坂昌宏, 森本雅徳, 森惟明: 脳葉切除により悪性脳腫瘍全摘出における超音波診断の応用. Neurosonology 11: 1-4, 1998
- 8) Perry A, Miller CR, Gujrati M, et al: Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components; A clinicopathologic and genetic study of 53 cases. Brain Pathol 19: 81-90, 2009
- 9) Satoshi Utsuki, Hidehiro Oka, Sachio Suzuki, et al: Pathological and clinical features of cystic and noncystic glioblastomas. Brain Tumor Pathology 23: 29-34, 2006

術後多発再発を認めた glioblastoma の一例

A case of glioblastoma of multiple recurrence

横浜労災病院 脳神経外科¹⁾、同病理部²⁾

都築 俊介¹⁾、周藤 高¹⁾、松永 成生¹⁾、末永 潤¹⁾、
善積 哲也¹⁾、大竹 誠¹⁾、長谷川 直樹²⁾、角田 幸雄²⁾

【はじめに】

Glioblastomaをはじめとする悪性 glioma の予後は近年の治療法や基礎研究の進歩にもかかわらず依然不良であり、集学的治療を行っても glioblastoma では通常6~12ヵ月で再発する。術後後療法としての化学療法と放射線照射を行っても局所再発を来し、再手術を余儀なくされることもしばしば経験する^{1,2,3)}。

今回我々は画像上腫瘍形成が明らかでない時期から追跡することができ、初発時から多発で、かつ術後に局所再発以外に多発再発を来した稀な一例を経験したので文献的考察とともに報告する。

【症 例】

52歳 女性

主訴：左麻痺

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：2008年9月左上肢から全身に広がる初発の痙攣発作があり、当院へ搬送され、神経内科に精査入院となった。頭部MRIにて右島皮質から側脳室周囲白質、脳梁などに広範な異常信号を認め、脳炎・脳

腫瘍・脱髄疾患等を疑ったが、明らかな原因は不明のまま症候性てんかんとして退院した。その後も数回左上肢を中心とする痙攣発作で入院を繰り返したが、いずれも投薬治療のみで経過観察されていた。2008年12月末から左上下肢の使いにくさを自覚し、2009年3月左麻痺が増悪した。造影MRIでは悪性神経膠腫が疑われたため、手術目的に当科転科となった。現症：意識清明、脳神経：異常所見なし、運動：左上下肢不全麻痺(MMT 3/5)、感覚：異常所見なし、協調運動：異常なし

神経放射線学的所見：

当科入院時頭部MRI：

FLAIR画像では、神経内科入院時明らかでなかった病変が、半年後の当科入院時には両側前頭葉皮質下に明らかな腫瘍性病変として認められる(Fig.1)。

左前頭葉皮質下に最大径29mm、右前頭葉皮質下に最大径38mmの拡散低下・T2強調像高信号・T1強調像等信号の環状造影効果を伴う腫瘍性病変を認める。

当初は造影効果を持つ腫瘍性病変を認めなかったが、半年の経過で ring-enhancement を呈する腫瘍性病変が認められた(Fig.2)。

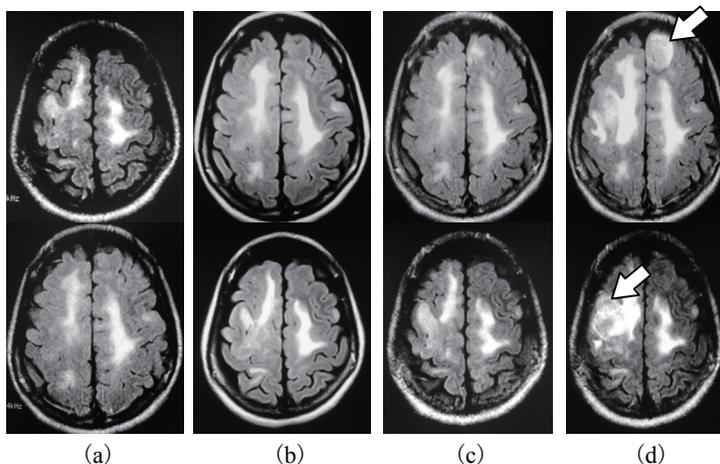


Fig.1

(a) 2008年9月、(b) 2008年11月、(c) 2008年12月、(d) 2009年2月

初発の痙攣発作から5ヵ月の経過で、両側前頭葉皮質下に腫瘍性病変として認められる(矢印)。

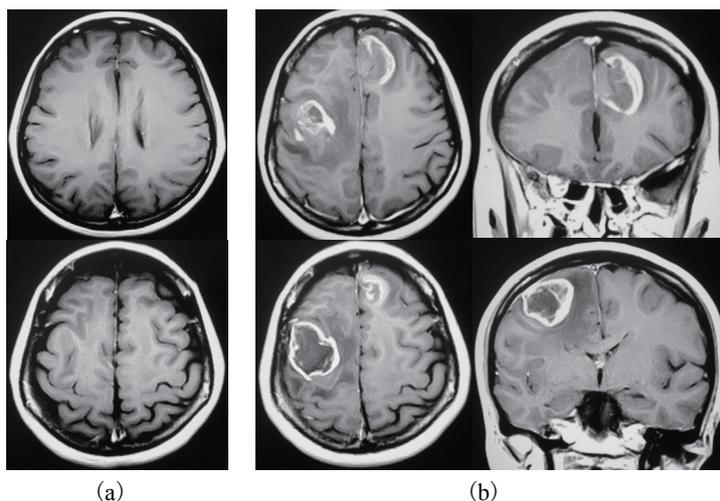


Fig.2

(a) 2008年11月、(b) 2009年3月
当初は造影効果を持つ腫瘍性病変を認めなかったが、半年の経過でring-enhancementを呈する腫瘍性病変が認められた。

初回入院後経過：

神経内科入院時からの経過で画像上明らかでなかった腫瘍が認められ、悪性神経膠腫を疑い、2009年3月初回手術を施行した。術中迅速診断は両側ともにglioblastomaであり、gross total removalし得た。

病理学的所見 (Fig.3 (a)-(d))：

血管の樹枝状増生を伴いながら、クロマチンの粗い不整形核を持つ腫瘍細胞が境界不明瞭に増殖し、中心部に出血・壊死を伴う。地図状の壊死巣が散見され、壊死周囲では腫瘍細胞が柵状に配列しており、これらの所見からglioblastomaと診断した。

初回手術後経過：

病理組織診断はglioblastomaであり、拡大局所照射(60Gy)およびTemozolomideによる後療法を行った後、神経学的脱落症状なく退院した。

外来で継続して画像フォローしていたが、術後5ヶ月で摘出腔以外の部位2ヶ所に再発を認めた (Fig.5)。

右前頭葉の2ヶ所の再発病変に対して2回目の腫瘍摘出術を行った。

gross total removalし、病理組織学的には両側ともに放射線治療の影響が認められるものの、glioblastoma再発と診断された (Fig.6)。

現在もTemozolomide内服を継続し、経過観察中である。

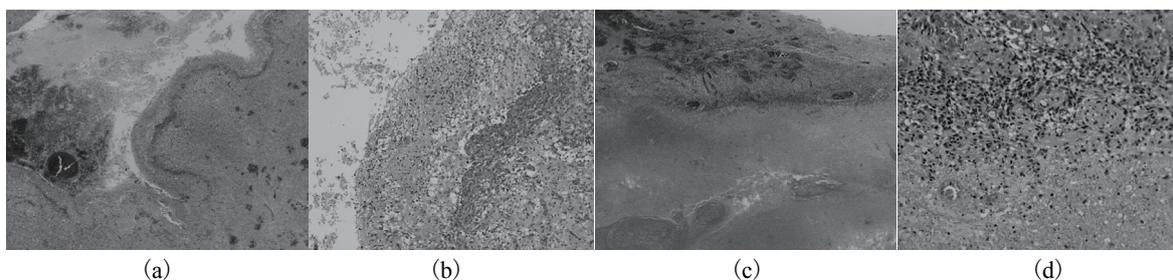


Fig.3

初回摘出病理組織像
(a) HE×4 (b) HE×20 (c) HE×4 (d) HE×20
(a)、(b)は右前頭葉腫瘍、(c)、(d)は左前頭葉腫瘍

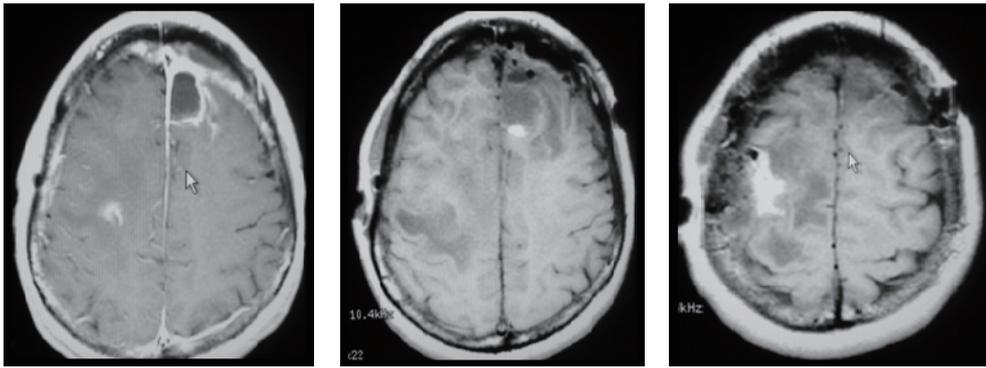


Fig.4
初回術後造影MRI
摘出腔周囲に軽度造影効果を認める。

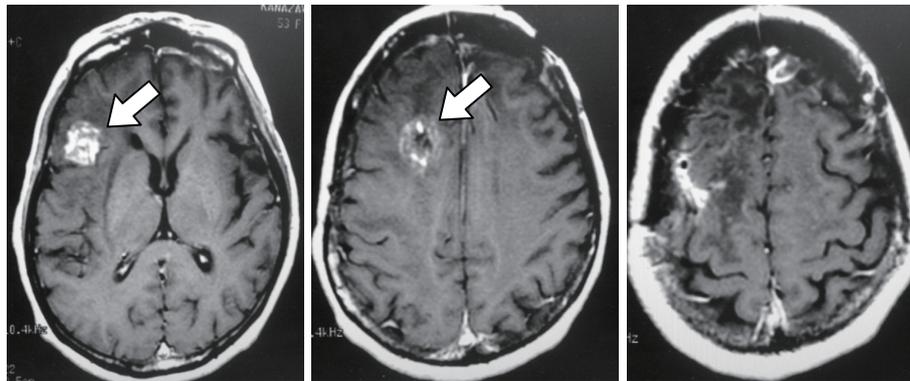


Fig.5
初回手術5ヶ月後造影MRI
摘出腔以外の2か所に再発を認める(矢印)。

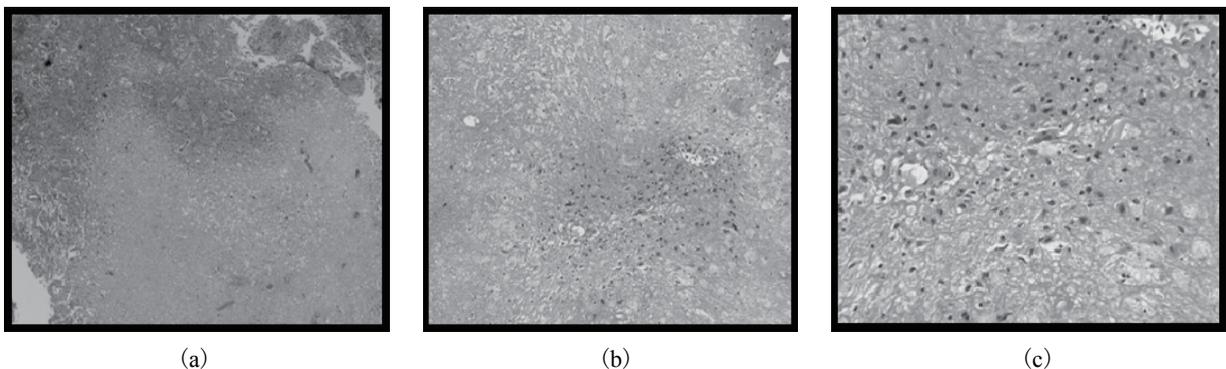


Fig.6
2回目手術後病理組織像
(a) HE×4 (b) HE×10 (c) HE×20
両側ともほぼ同様の組織像で、glioblastoma再発と診断された。

【考 察】

Glioblastomaの術後再発や多発例は稀ならず経験するが、本症例は以下の3点について考察したい。

第1に初発時には腫瘍は明らかでなかったものの、短期間に腫瘍が出現、増大し、鑑別に苦慮した点である。神経内科で精査中も当科での術前も多発性硬化症などの腫瘍形成性の脱髄疾患が鑑別に挙げられ、悪性神経膠腫との鑑別に苦慮した⁴⁾。多発性硬化症などの脱髄疾患ではOpen-ring signと呼ばれる画像上の造影効果が特徴的で⁵⁾、このsignを認めれば腫瘍性病変より5倍、感染性病変より17倍脱髄性疾患である可能性が高いと報告されている⁶⁾。本症例においても左前頭葉病変にはOpen-ring signが認められ、脱髄性疾患との鑑別が問題となり、確定診断を得る意味からも手術が必要であると判断した。

また、本症例は腫瘍が明らかではない初発時から時間経過とともに追跡しえた点で大変貴重な症例であると考えられる。

第2に初発時から左右大脳半球に分かれて存在する多発例であった点である。この点ではmulticentric glioblastomaか否かについて議論になることも多いと思われるが、本症例ではMRI (T2, coronal)において脳梁を介した交通が疑われ、この通路を介してmultipleに形成された腫瘍と考えている。

第3に局所再発ではなく、摘出腔以外の部位に多発再発を来した点である。Glioblastomaでは通常は局所再発で生じることが多く、それが局所でなく離れた部位に2か所再発した点で極めて珍しい症例と考えられる。このような場合、髄液播種や転移も考慮する必要があるが⁷⁾、本症例ではそれらは画像上明らかではなかった。Danielらはneural stem cellの存在が疑われる脳室壁近傍から発生したglioblastomaではその他の部位から発生するものと比較して、浸潤性および多発性に増殖することが多いことを報告しており、腫瘍発生や再発パターンの予測に役立つことが期待されている⁸⁾。本症例では脳室壁近傍からの発生は認めなかったが、多発再発を示しており、画像で示される以上の浸潤性の強さを示唆していると考えられた。

【結 語】

Glioblastomaにおいて術後の局所再発や多発例はしばしば経験する。本症例は腫瘍形成の過程を画像上追跡でき、さらに局所再発以外の形で短期間に多発再発を来した点において興味深く、あらためてglioblastomaの強い浸潤性格を再認識させられた症例であった。

【文 献】

- 1) Huncharek M, Muscat J: Treatment of recurrent high grade astrocytoma; results of a systematic review of 1415 patients. *Anticancer Res* 18: 1303-11, 1998
- 2) Nieder C, Grosu AL, Molls M: A comparison of treatment results for recurrent malignant gliomas. *Cancer Treat Rev* 26: 397-409, 2000
- 3) Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al: Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-brain Tumor Treatment Group. *Lancet* 345: 1008-12, 1995
- 4) Heyman D, Delhaye M, Fournier D, et al: Pseudotumoral demyelination: a diagnosis pitfall (report of three cases). *J Neurooncol* 54: 71-6, 2001
- 5) Masdeu JC, Moreira J, Trasi S, et al: The open ring. A new imaging sign in demyelinating disease. *J Neuroimaging* 6: 104-7, 1996
- 6) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, et al: Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 54: 1427-33, 2000
- 7) Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, et al: Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *J Neurosurg* 102: 622-8, 2005
- 8) Lim DA, Cha S, Mayo MC, et al: Relationship of glioblastoma multiforme to neural stem cell regions predicts invasive and multifocal tumor phenotype. *Neuro Oncol* 9: 424-9, 2007

側頭葉および眼窩内の原発性悪性黒色腫の一例

Primitive malignant melanoma arising from dura matter of the middle fossa and the orbit :
A case report

北里大学 脳神経外科

木島 千尋、岡 秀宏、宇津木 聡、馬淵 一樹、安井 美江、藤井 清孝

Key words : malignant melanoma, central nervous system

【はじめに】

悪性黒色腫は、異形成の強いメラノサイトの増殖からなる腫瘍である。我が国においての原発性中枢神経系悪性黒色腫の発生頻度は頭蓋内腫瘍の0.1%と稀である¹⁾。今回我々は、melanocytomaが悪性化したと考えられる稀な頭蓋内原発悪性黒色腫の一例を経験したため文献的考察を含めて報告する。

【症例】

【患者】 24歳、女性

【主訴】 右視力低下

【既往歴】

小児期に右口腔内の先天性母斑、同時に右側頭葉に結節性病変を指摘されるも受診継続せず。

【家族歴】 祖母：先天性母斑症(現在健在)

【現病歴】

2009年3月から右の霞目、視力低下を自覚し近医の眼科を受診するも原因がわからなかった。視力低下は次第に悪化し、右は失明となった。6月に他院眼科を受診し、原因精査目的にて当院眼科を受診となった。部CTで右眼窩内、右側頭葉に腫瘍性病変が認められたため当科紹介となり、頭部MRIで悪性黒色腫

が疑われたため、8月手術目的で入院となった。

【入院時現症】

一般身体所見：体表上には母斑や神経線維腫症等の異常なし。右口腔内(Fig.1)と、右鼓膜(Fig.2)に母斑を認めた。眼底には母斑なし。右眼球突出あり。

神経学的所見：意識清明、精神正常、右視力消失、眼瞼下垂、瞳孔不同(右6mm>左3mm)、右対光反射消失、右眼球運動障害(全方向)、左の視力視野障害はなかった。痙攣の既往なし。

【画像所見】

頭部単純CTでは右眼窩内に0.5×1cm大の境界明瞭な結節性病変と側頭葉底部に1×1cm大の結節性病変を認めた。両者ともに等吸収域を示した。画像上の連続性は認めなかった。周囲骨には異常を認めなかった。造影CTでは、眼窩内腫瘍性病変はわずかに増強効果がみられる程度であったが、側頭葉底部の腫瘍性病変は強い増強効果がみられた(Fig.3)。頭部MRIでは、側頭葉の腫瘍はT1で高信号、T2で低信号を示し、眼窩内部はT1、T2で高信号と低信号が不均一に混在していた。Gd造影では境界明瞭に均一に造影された(Fig.4)。全身検索のために行ったガリウムシンチグラフィーでは頭蓋外に病変を認めなかった(Fig.5)。



Fig.1

出生時より右口腔内母斑を認めた。最近、右眼球突出も出現した。

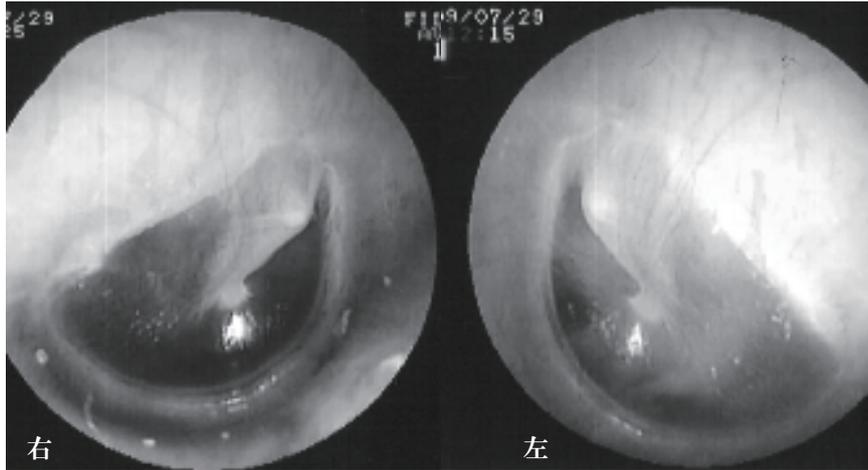


Fig.2
右鼓膜のみ母斑あり。

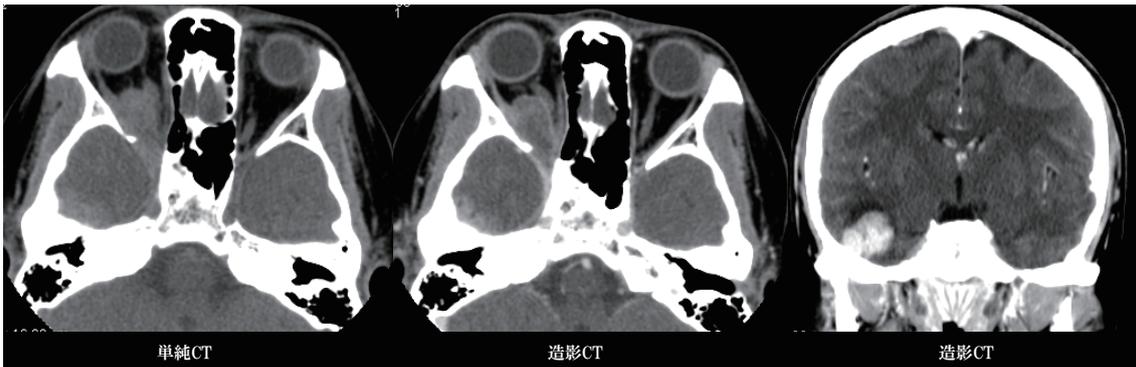


Fig.3
頭部単純CTで右眼窩内に0.5×1cm大の境界明瞭な結節性病変と側頭葉底部に1×1cm大の結節性病変を認める。両者ともに等吸収であり、造影では良好に造影された。周囲骨には画像上の異常は認めなかった。



Fig.4
頭部MRIでは、側頭葉の腫瘍はT1で高信号、T2で低信号を示し、眼窩内部はT1、T2で高信号と低信号が不均一混在していた。Gd造影では境界明瞭に均一に造影された。

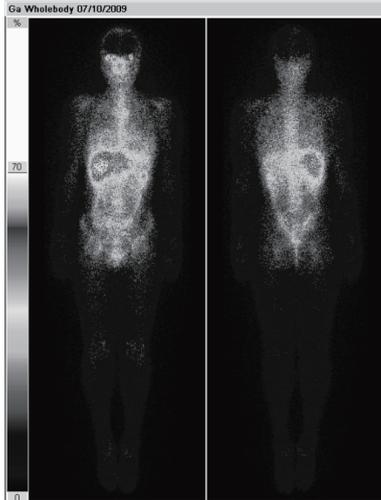


Fig.5

ガリウムシンチグラフィーでは頭蓋以外に病変を認めず。

[手術所見]

Front-temporal craniotomyで開頭腫瘍摘出術を施行した。皮膚を翻転したところ、骨膜の一部が黒色であり、頭蓋骨の内板の一部が黒色であった。骨を開けると側頭葉から側頭葉底部、中頭蓋窩にかけて硬膜が黒く、中硬膜動脈も黒色であった。硬膜を開けると脳表に墨をまいたような点状の黒色斑点を認めた。中頭蓋窩を観察すると、硬膜から連続する黒色の腫瘍が認められた。脳実質との境界は明瞭であった。腫瘍は軟かく、内部も黒いどろどろとしたものであった(Fig.6)。海綿静脈洞内も黒色であった。眼窩上壁の骨も黒色で、眼窩内脂肪織や外眼筋、視神経には黒色の斑点が認められた。眼窩内脂肪織を分

けると結節性の腫瘍がみられこれを摘出した。視神経、眼球は本人の希望で摘出せず手術を終了した。

[病理組織所見]

腫瘍細胞は紡錘形または多角形の上皮様細胞であり、これらの細胞は黒褐色のメラニン顆粒が含まれていた。細胞は大小不同が強く、核分裂像や多核巨細胞を認めた。眼窩内腫瘍には広汎な壊死を認め、眼窩上壁骨には腫瘍細胞が浸潤していた。中硬膜動脈の中膜(Fig.7)、前頭骨骨膜、腫瘍付着部以外の硬膜にはmelanocytomaが認められた。

[術後経過]

術後合併症なく、全脳照射のみ施行した。症状出現から10ヶ月経過した現在も独歩通院中である。

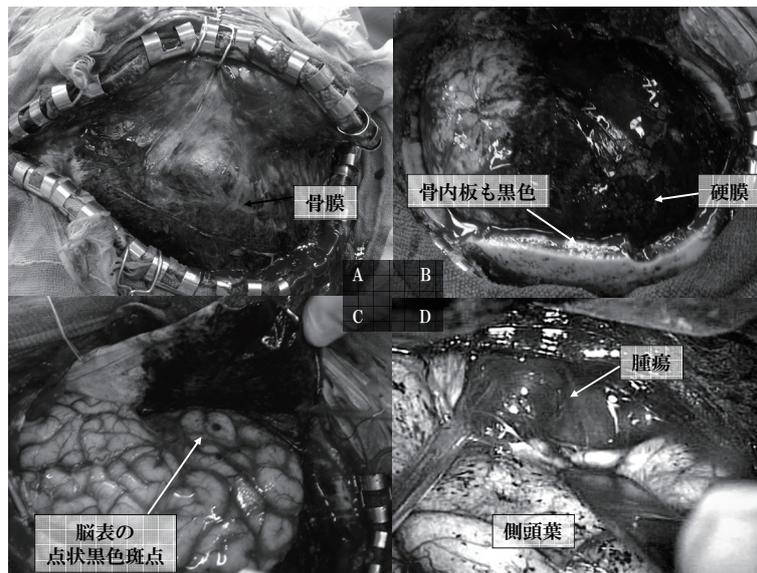


Fig.6

- A: 皮膚を翻転したところ、骨膜の一部が黒色であった。
- B: 頭蓋骨の一部も内板が黒色であり、その下の硬膜も同様に黒色。
- C: 硬膜を翻転すると脳表に墨を撒いたように点状の斑点を認める。
- D: さらに頭蓋底にすすむと、腫瘍がみえる。黒く易出血性で脳実質との境界は明瞭であるが、頭蓋底に癒着していた。

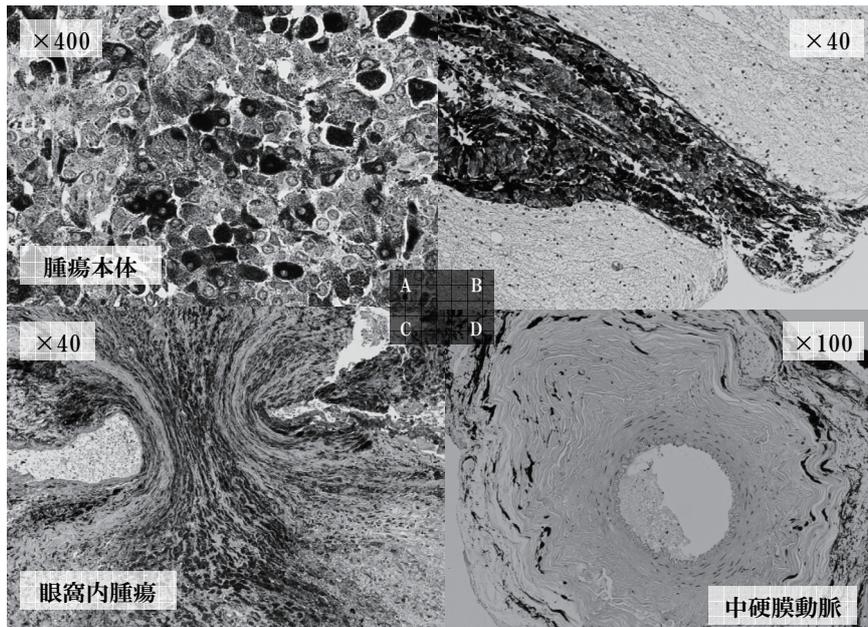


Fig.7

- A: 腫瘍細胞は紡錘形または多角形の上皮様細胞であり、これらの細胞は黒褐色のメラニン顆粒が含まれていた。細胞は大小不同が強く、核分裂像や多核巨細胞を認めた。
 B: 境界明瞭にシート状に脳表軟膜に増殖しているmelanomatosis。
 C: 眼窩内腫瘍には広汎な壊死を認めた。
 D: 中硬膜動脈は中膜までmelanomatosisが確認された。

【考 察】

頭蓋内悪性黒色腫は、異形成の強いメラノサイトの増殖からなる腫瘍である。発生学的にメラノサイトは神経提neural crest由来の細胞と考えられており、頭蓋内の軟膜、脳内血管鞘に分布している。頭蓋内悪性黒色腫の好発部位は下部延髄前面、橋の底面、小脳上下面、大脳脚、四丘体、視交叉、シルビウス裂、前頭葉、側頭葉底面などであり、本症例は側頭葉底面、中頭蓋窩硬膜からの発生と考えられた。

中枢神経系悪性黒色腫の約90%が多臓器からの転移であり、その原発巣は皮膚、粘膜、眼球などである³⁾。本症例はPETにおいて頭蓋内以外に原発巣は見当たらず、中枢神経原発と考えられた。多臓器からの転移が多くを占める中枢性悪性黒色腫だが、転移性脳腫瘍の中では1.5%と稀である。しかし世界統計において皮膚悪性黒色腫の増加率が全ての癌腫の中で一位であり⁴⁾、今後、転移性中枢神経系悪性黒色腫も増加することが予想される。

症状は疾患に特異的なものは無く、腫瘍の発生部位により、痙攣、頭蓋内圧亢進症状、精神症状などが初発症状となることが多い。眼球突出は眼球に発生した悪性黒色腫ではみられるが、本症例のように、骨への浸潤のみられるような症例では、頭蓋内から眼窩内へ腫瘍が浸潤し、眼球突出で発症することも稀ながらある。

頭部CTでは腫瘍は軽度高吸収域として認められ、境界明瞭に造影される。MRIのT1強調画像で高信号、T2で等から低信号を示すことが特徴であり、ガドリニウム造影で均一に造影される。ただし、悪性黒色腫の中でも無色素性黒色腫はメラニン内の常磁性体が無いため、MRIではT1で等から低信号、T2は等から高信号を呈する。本症例では、中頭蓋窩の腫瘍は典型的な所見であったが、眼窩内腫瘍はT1、T2ともに高信号と低信号が不均一に混在していた。これは、眼窩内腫瘍に多く壊死を含んでいたためと考えられた。

腫瘍の肉眼所見は血腫を思わせるような黒色の境界明瞭なものであり、軟らかく易出血性で、軟膜に沿って浸潤するものはくも膜下出血様に脳表を覆っている。病理所見では、腫瘍細胞は黒褐色のメラニン顆粒を含んでいる。核異型のある大型の多角形細胞と、それとは対照的に核/細胞質比が高い紡錘形細胞の2種類の細胞が混在して増殖していることが多い。メラニン顆粒は漂白法で脱色されるため、ヘモジデリンとの鑑別ができる。免疫染色はHMB-45、S-100、MART-1陽性、SMA陰性である。MIB-1は2~15%と報告にはばらつきがある⁵⁾。これは黒いメラニン顆粒によってMIB-1の判定が困難であること、また悪性黒色腫と診断された症例の中にmelanocytomaが含まれている可能性があるためと考えられる。

現在の一般的治療は、皮膚科領域の悪性黒色腫に準じて手術療法および術後化学療法が行われる。標準的放射線療法は現在の研究段階では無効とされている。化学療法としてはDTIC(ダカルバジン)単独療法が最も頻用されてきたが、その奏成功率は約20%、完全奏成功率は5~10%、長期完全奏成功率は2%以下と満足できるものではない^{6,7)}。この為、多剤併用化学療法が試みられてきた。いくつかの併用化学療法では奏成功率を上昇させるものも認められたが、平均生存期間に有意差は認められなかった。本邦ではDAV療法(ダカルバジン、ニドラン、ビンクリスチン)が最も頻用されている。近年、皮膚悪性黒色腫に対して、DAV療法にInterferon β の病変部局所注射を加える治療が行われるようになり、従来のDAV療法に比べて5年生存率46.2%から65.1%へ有意に上昇している⁸⁾。しかしランダム化比較試験は施行されておらず、エビデンスレベルは低い。またDTICと比較してTMZ(200mg/m²/日×5日間を4週間毎に内服)の無作為投与試験も行われ、DTICと同等の効果が示された。短い生存期間を考慮し、QOLを維持する目的で経口投与であるTMZを選択する医療機関が増えてくることが予想される⁹⁾。また免疫療法も近年試みられている。第一世代のBRM療法、第二世代のサイトカイン療法、第三世代のがん免疫療法(NK細胞療法や活性化リンパ球療法などの非特異的免疫細胞療法)、そして第四世代のがん標的免疫療法(がん樹状細胞療法をはじめとする特異的免疫療法など)などがあるが、いずれも現在は臨床試験のみ行われるべきものに留まっている。

メラノサイトから発生する新生物は①diffuse melanocytosis②melanocytoma③melanomatosis④malignant melanomaの4種類があり、①、②は良性、③、④は悪性といわれている¹⁰⁾。前2者がひとたび悪性転化すると、その増殖速度が急激に速くなる。転移性頭蓋内悪性黒色腫の生存期間中央値は約7ヶ月である⁹⁾。それに比べて脳原発性悪性黒色腫は約9ヶ月とやや長い¹¹⁾。時折、長期生存例が散見されることもあるが、この中にはmelanocytomaが含まれている可能性もあり、病理学的に異形成、核分裂像、壊死、出血などを確認することが必要である。

一般的に悪性黒色腫の死亡原因は脳転移巣によるものが95%を占めており、その原因は腫瘍内出血である。予後良好要因としては単一転移、初発症状が転移巣であること、外科的切除可能症例である。

中枢神経原発の悪性黒色腫の中に、本症例のように皮膚や粘膜に母斑を伴うものがある。これは神経皮膚黒色症と呼ばれ、神経線維腫症の一種と考えられており、中枢神経原発の悪性黒色腫の約40%に認められる。これは出生時より皮膚に巨大又は多数の色素性母斑(良性)を伴い¹²⁾、中枢神経、主に軟膜に色素細胞増殖を有する疾患である。出生時に皮膚の母

斑には気づくが、中枢神経病変は痙攣、水頭症、精神発達遅延などで、2歳ころに気づかれることが多い。この中枢神経病変は高率(40~62%)に悪性を来すため¹³⁾、正常人に比べ悪性黒色腫の発生頻度が約1.5倍であると言われている¹⁴⁾。一度悪性転化すれば原発性中枢性悪性黒色腫と同様その多くが12ヶ月以内に死亡するとも言われる¹³⁾。このためこの病変の早期切除が試みられたが、必ずしも黒色腫の発生予防にはつながらないことも近年分かってきた。これは予防切除が部分切除になることが多いこと、黒色症の病巣外に悪性黒色腫が発生することがあるなどが理由である。さらに部分切除になることで、生存率が低下したというデータもある¹⁵⁾。頭蓋内の瀰漫性melanocytomaを手術した症例で、その後の度重なる手術でmalignant melanomaに転化し、さらに核分裂や壊死が急激に増加し、死亡した症例報告もある¹⁶⁾。このため予防切除は慎重に検討しなければならない。本症例の祖母も患者と同様の母斑が認められていたが、悪性転化や増殖することなく、現在も健在である。さらには瀰漫性にmelanocytomaが認められ、予防的完全切除は不可能であった。これをふまえると本症例においては母斑症の注意深い経過観察を行い、早期に眼窩内腫瘍の発生を診断できた可能性はあったと考えられる。

なぜmelanocytomaが悪性転化するのか、それも未だに不明である。近年、黒色腫細胞株がメラニン細胞及び母斑細胞株よりもエンドセリン受容体B(Ednrb)の発現が減少していることが報告された¹⁷⁾。また、Ednrbの機能が低下した患者では、悪性黒色腫のリスクが有意に増加することが示された¹⁸⁾。しかし一方で黒色腫ではEdnrbの発現が亢進しているとも報告されており^{19,20)}、Ednrbの役割が依然として不明であることを示している。

【結 語】

今回われわれは、小児期に診断された先天性色素細胞性母斑症より頭蓋内悪性黒色腫を来した症例を経験した。本症例のように早期に母斑の診断がついても切除不能な場合は、悪性黒色腫の発生を早期発見するため定期的な観察が必要であると考えられた。また中枢神経系悪性黒色腫を診た時は、転移であることが多いために、原発巣の検索を行う必要があると考えられた。未だに有効な治療法が無い現在、正確な診断のもとでQOLを重視した治療選択が重要であるとともに、新たな治療の開発が切望される。

【文 献】

- 1) Committee of Brain Tumor Registry of Japan. Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). Neurol Med Chir (Tokyo) 49 Suppl part 1: 1-25, 2009.

- 2) Greco Crasto S, Soffietti R, Bradac GB et al. Primitive cerebral melanoma : case report and review of the literature. *Surg Neurol*.55 (3) : 163-8, 2001.
- 3) Greenlee R.T, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*. 50 : 7-33, 2000.
- 4) Brat DJ, Giannini C, Scheithauer BW, et al. Primary melanocytic neoplasms of the central nervous systems. *Am. J. Surg Pathol*. Jul 23 (7) : 745-54, 1999.
- 5) Hill GJ 2nd, Krementz ET, Hill HZ. et al : Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A. *Cancer*. Mar 15 ; 53 (6) : 1299-305, 1984.
- 6) Atkins M, Buzaid A, Houghton A, et al : Systemic chemotherapy and biochemotherapy. *Cutaneous melanoma 4th ed* : 589-601, 2003.
- 7) Yamamoto A, Ishihara K. Clinical study of DAV+ IFN-beta therapy for malignant melanoma. *Int J Immunother* 12 (3/4) : 73-78, 1996.
- 8) Margarita G, Xavier Garcia, Alejandro Tres, et al : Phase II multicentre study of temozolomide in combination with interferon alpha-2b in metastatic malignant melanoma. *Melanoma Research Vol.16 No.4* : 365-570, 2006.
- 9) David Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar Wiestler et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC Lyon 2007.
- 10) Yin H, You C, Mao Q, et al. Diagnosis and treatment of malignant melanoma in central nervous system. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 22 (10) : 1209-1212, 2008.
- 11) 兜 正則. 太田母斑を伴った原発性頭蓋内悪性黒色腫. *脳神経外科*16 : 875-880, 1988.
- 12) Fox H. Neurocutaneous melanosis, *Handbook of clinical Neurology* : 414-428, 1972.
- 13) Zaal LH, Mooi WJ, Klip H, et al. Risk of malignant transformation of congenital melanocytic nevi : a retrospective nationwide study from The Netherlands. *Plast Reconstr Surg*. 116 (7) : 1902-1909, 2005.
- 14) Austin JR, Byers RM, Brown WD, et al. Influence of biopsy on the prognosis of cutaneous melanoma of the head and neck. *Head Neck* 18 (2) : 107-17, 1996.
- 15) Roser F, Nakamura M, Brandis A, et al : Transition from meningeal melanocytoma to primary cerebral melanoma. Case report. *J. Neurosurg*. 101 (3) : 528-31, 2004.
- 16) Eberle J, Weitmann S, Thieck O, et al. Downregulation of endothelin B receptor in human melanoma cell lines parallel to differentiation genes. *J Invest Dermatol*. 112 : 925-32, 1999.
- 17) Soufir N, Meziani R, Lacapere J.J, et al. Association between endothelin receptor B nonsynonymous variants and melanoma risk. *J Natl Cancer Inst*. 97 : 1297-301, 2005.
- 18) Bittner M, Meltzer P, Chen Y, et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling. *Nature*. 406 : 536-40, 2000.
- 19) Demunter A, De Wolf-Peeters C, Degreef H, et al. Expression of the endothelin-B receptor in pigment cell lesions of the skin. Evidence for its role as tumor progression marker in malignant melanoma. *Virchows Arch*. 438 : 485-91, 2001.

子宮平滑筋肉腫の脳転移の1例

A case of brain metastasis from uterine leiomyosarcoma

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科

山田 創、保谷 克巳、山田 昌興、恩田 泰光、中口 博、村上 峰子、松野 彰

【要旨】

【背景】

子宮平滑筋肉腫は子宮に発生する稀な悪性腫瘍であり、さらに脳転移は非常に稀である。今回、子宮平滑筋肉腫の多発脳転移例を経験し、良い治療効果を得たので報告する。

【症例】

2年前に子宮平滑筋肉腫に対し、子宮摘出術、化学療法、放射線治療を受けた50才女性が、突然の頭痛、歩行障害および嘔吐にて当科に搬送された。搬送時 Japan coma scale (JCS) 2、左片麻痺を認め、Karnofsky performance scale (KPS) 40%の状態であり、頭部CTにて左後頭葉に4cm径の出血を認め緊急入院となった。造影MRIでは、小脳虫部、両側側頭葉、右前頭葉、脳梁膨大部と多発性の病巣を認め転移性脳腫瘍と診断された。左後頭葉の血腫除去術および小脳の腫瘍摘出を施行したが、小脳の腫瘍は直静脈洞に癒着していたため、亜全摘に終わった。病理学的検査の結果、原発の子宮平滑筋肉腫と同様の組織像であった。術後残存腫瘍に γ ナイフ照射を行った結果、follow-up MRIにて腫瘍の縮小を認め、臨床症状も改善し、JCS 0、KPS 60%、食事自己摂取可能、車椅子への単独移乗も可能となり自宅退院した。8ヵ月を経た現在も自宅で生活をしている。

【考察】

今回の症例を経験し、平滑筋肉腫からの脳転移例には、可能な限り外科的摘出を行い、定位放射線治療を追加することでquality of lifeの改善が期待できる。

【はじめに】

子宮平滑筋肉腫は、子宮悪性腫瘍の1~5%を占める稀な腫瘍である¹⁻³⁾。子宮肉腫は組織発生的に複雑であり、国際的に統一された明確な分類はないが、Kempson and Bariの分類が一般的であり、その中で、平滑筋肉腫は25%と2番目に多い⁴⁾。この腫瘍は極めて悪性度が高く、肺、肝臓、腹腔内へ高率に転移するものの、頭蓋内転移は非常に稀である⁵⁾。今回、子

宮平滑筋肉腫の多発性脳転移症例に対し、開頭手術および γ ナイフ照射が有効であったので報告する。

【症例】

2007年3月、50才女性が腹痛を主訴に当院婦人科を受診し、検査にて子宮内腫瘍を指摘された。2007年4月、子宮摘出術、両側付属器切除および骨盤リンパ節郭清術を受け、子宮平滑筋肉腫の診断に至った。化学療法(ifosfamide, adriamycin, cisplatin)を受けていたが、2008年7月に腫瘍の腹壁、膀胱への伸展を認め、出血防止目的に放射線治療を受けた。化学療法は継続していたが、2009年7月、突然の頭痛およびふらつきを自覚し当科に紹介され、頭部CTを施行した結果、左後頭葉に4cm径の脳内出血を認め、当科に緊急入院した。その後、頭部MRIによる精査にて左後頭葉の出血に加え、小脳虫部、両側側頭葉、右前頭葉、脳梁膨大部と数か所の造影効果のある病巣を認め、病巣周囲の強い浮腫もあることから(Fig.1)、転移性脳腫瘍と診断した。

入院時、意識レベルはJapan coma scale (JCS) 2であり、左片麻痺(upper limb 3/5, lower limb 3+/5)、右同名半盲を認め、Karnofsky performance scale (KPS)は、40%であったが、血圧112/78mmHg、心拍数78回/分、体温37.2°Cと落ち着いていた。同時期に行われた胸部CTでは、小さな肺転移が数か所指摘され(Fig.2 left)、骨シンチグラフィーでは、左大腿骨転移も認められた(Fig.2 right)。小脳部の腫瘍は最大径3cmあり、小脳失調が著しく、歩行困難であり、頻回に嘔吐していた。後頭葉の血腫除去および小脳腫瘍の切除は一期的に可能であるため、2009年8月に開頭腫瘍摘出術を施行した。小脳テント上下に及ぶ大開頭を行い、左後頭葉の血腫内に腫瘍組織が認められ、腫瘍ごと血腫を除去した。また、小脳正中からの腫瘍全摘を試みたが、腫瘍の一部は直静脈洞に癒着していたため、癒着部の腫瘍を残し亜全摘に終わった。病理所見は、原発の子宮平滑筋肉腫と同様の肉腫であり、大小不同の核、紡錘形の胞体を持つ腫瘍細胞が高密度で認められ、平滑筋アクチン陽性細胞を認めた(Fig.3)。

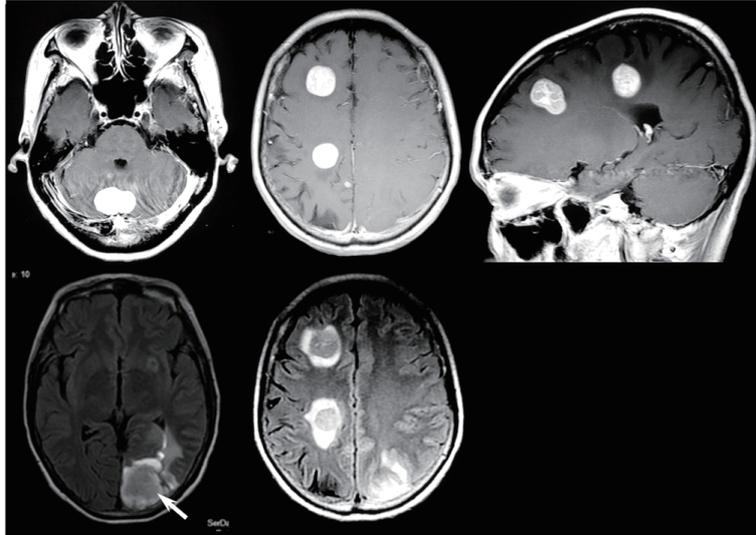


Fig.1

Gadolinium-dimeglumin (Gd) enhanced MRI shows multiple enhanced lesions in both the cerebellum and cerebrum. Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR : left lower) revealed fresh hematoma in the left occipital lobe (white arrow) .

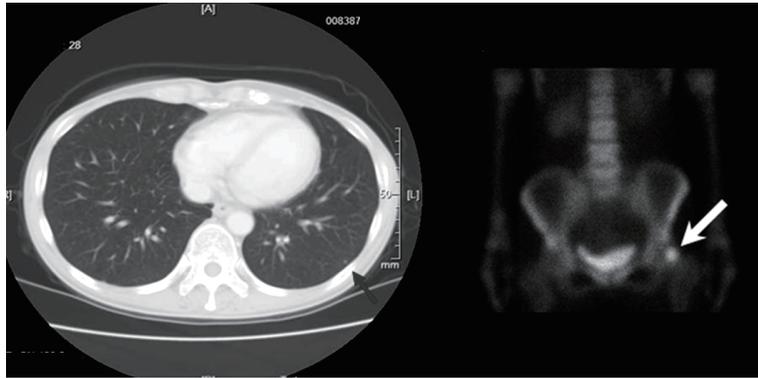


Fig.2

Chest CT scan (left) demonstrates tiny metastatic lesion in the left lung (red arrow) , and gallium scintigraphy (right) shows definite uptake of gallium in the left femor (white arrow) .

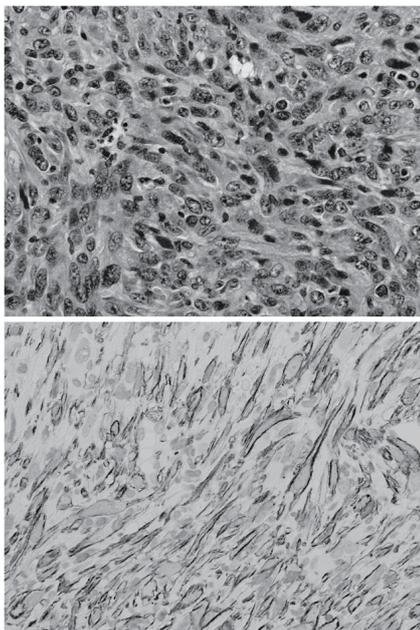


Fig.3

The picture shows high cellularity of spindle shape tumor cells with variable sizes of nucleus in hematoxylin-eosin staining (upper) . The tumor is definitely positive in α -smooth muscle actin staining (lower) .

また、S-100(-)、CMG(-)、snaptophysin(-)、NSE(-)、Desmin(-)、CD31(-)であった。

術後、徐々に臨床症状は改善傾向を呈し、抜糸が終了した後、残存腫瘍にγナイフ照射を行った。照射後1ヶ月のMRIでは、摘出部に腫瘍の再発なく、また、

γ照射された腫瘍の縮小も認めた(Fig.4)。術後2カ月には、左麻痺は改善しており(upper limb 4+/5, lower limb 5-/5)、自分で立ち上がり、車椅子移乗可能となった。食事も自己摂取し、KPS 60%となり自宅退院した。現在、当科と婦人科に外来通院している。

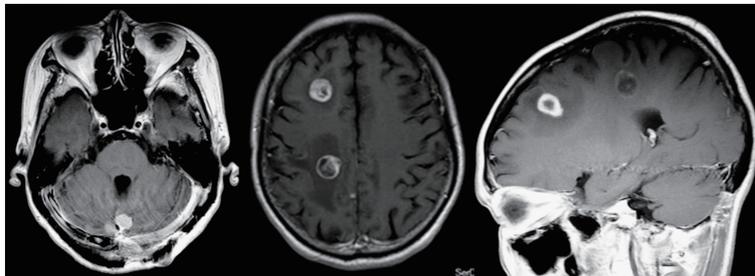


Fig.4

MRI performed one month after γ -knife therapy exhibits significant shrinking of all metastatic lesions. Sulci become more apparent because of improvement of brain edema.

【考察】

子宮平滑筋肉腫の好発年齢は30~59才であり、子宮原発巣に対する治療は摘出術が第一選択であり、放射線療法は、大量出血の緊急時や手術療法の補助療法として行われる。また、遠隔転移、再発に対しては化学療法(ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミド)が有効である。早期から血行性、リンパ行性に転移する悪性度の高い腫瘍で、Roseらが報告した剖検例では、主な転移先は肺(63%)、腹腔内(52%)、骨(31%)、骨盤・傍大動脈リンパ節(26%)であり、脳への転移は5%と決して多くない⁶⁾。脳転移が非常に稀であるため、これまで16例の報告しかなく¹⁻¹²⁾、データとして十分な数には至っていないが、脳転移と診断されてからの平均生存期間は22.4ヶ月である。転移のほとんどは単発例であり、多発転移はSalvatiらの前頭葉への多発例報告しか見当たらない⁷⁾。また、後頭蓋窩への転移報告は、Mawrinらの橋への転移例のみである⁸⁾。これら2例の、脳転移と診断されてからの平均生存期間は、多発例で5ヶ月、橋への転移例で2ヶ月と極めて悪い。本例は、小脳テント上下におよぶ多発例であり、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、脳梁と散在しており、明らかに予後不良と思われた。しかし、脳転移が診断されてから8ヶ月を経ているが、自宅での生活を続け、外来通院している。本症例ではγナイフ照射が有効であったが、出血巣および小脳部分の腫瘍を開頭手術にて摘出したことも、早期のQOL改善および良好な予後につながったと考えている。脳転移を認めた症例のほとんどは、肺転移も合併しているため、脳転移に対する治療は、早期のQOL改善が重視される。Vaqueroらの長期生存例では、肺転移がありながらも、脳転移巣に対し繰り返し摘出術を施行しており、積極的な外科的治療が予後の改善につながると結論している¹⁰⁾。

【文献】

- 1) Ziyal IM, Musluman M, Bejjani GK, Tanik C, Türkmen CS, Aydin Y. Cerebral metastasis of a uterine leiomyosarcoma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 39(3):238-41, 1999:
- 2) Wroński M, de Palma P, Arbit E. Leiomyosarcoma of the uterus metastatic to brain: a case report and a review of the literature. *Gynecol Oncol*. 54(2):237-41, 1994 Review.
- 3) Salazar OM, Bonfiglio TA, Patten SF, Keller BE, Feldstein ML, Dunne ME, Rudolph JH: Uterine sar-comas: Analysis of failures with special emphasis on the use of adjuvant radiation therapy. *Cancer* 42: 1161-1170, 1978
- 4) Kempson RL, Bari W. Uterine sarcomas. Classification, diagnosis, and prognosis. *Hum Pathol*. 1(3):331-49, 1970
- 5) Prussia PR, Clarke HA, Mansoor G, Garriques S, Maheswaran B. Uterine leiomyosarcoma with intracerebral metastasis: a case report. *J Natl Med Assoc*. 84(4):368-70, 1992
- 6) Rose PG, Piver MS, Tsukada Y, Lau T. Patterns of metastasis in uterine sarcoma. An autopsy study. *Cancer*. 63(5):935-8, 1989
- 7) Salvati M, Cervoni L, Caruso R, Gagliardi FM, Delfini R. Sarcoma metastatic to the brain: a series of 15 cases. *Surg Neurol*. 49(4):441-4, 1998
- 8) Mawrin C, Kirches E, Dietzmann K, Weis S. Uterine leiomyosarcoma metastatic to the brain stem. *Arch Gynecol Obstet*. 266(2):119-21, 2002
- 9) Munakata S, Asano K, Hatakeyama T, Itou K, Suzuki S, Ookuma H. Leiomyosarcoma of the uterus metastatic to brain. *No Shinkei Geka*, 34(4):409-413, 2006

- 10) Vaquero J, Martinez R, el Barkani A, Gómez-Angulo JC, Escandón J. Leiomyosarcoma metastatic to the brain with prolonged survival. *J Neurosurg Sci.* 33 (3) : 291-2, 1989
- 11) Melone GA, D'Elia A, Brogna C, Salvati M. Uterine leiomyosarcoma metastatic to the brain : case report. *Tumori.* 94 (6) : 856-60, 2008
- 12) Honeybul S, Ha T. Leiomyosarcoma of the uterus metastatic to the brain : a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 279 (3) : 391-3, 2009