

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

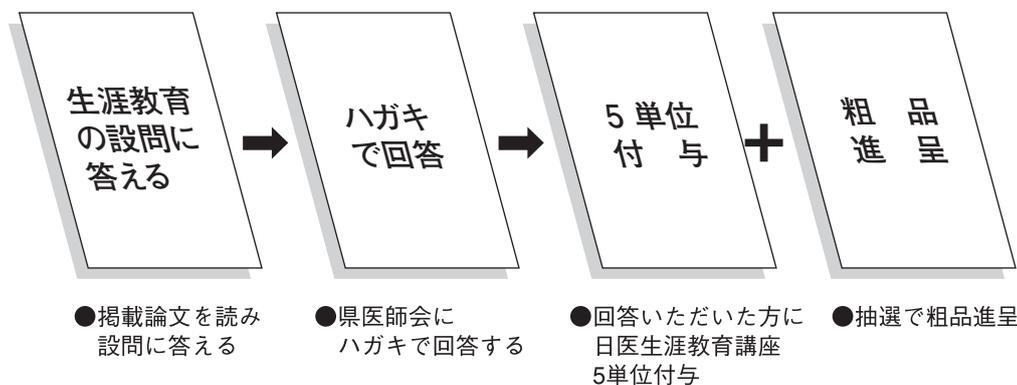
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



グリオーマ治療の問題点

琉球大学医学部脳神経外科 教授 吉井 興志彦

【要旨】

グリオーマ診療に関して、私達のこれまでの研究成果、及び最近の文献的知見も加えて、グリオーマの生物学的性質を、clonal/genetic heterogeneity, proliferative potential/tumor cord, therapy related factor, therapy strategy based on glioma biology からグリオーマの持っている治療に対する生物的したたかさを解説し、次にその状況の中で、臨床的な診断、手術、術後補助療法について現状の治療法を紹介した。さらに、治療に伴う深刻な認知機能を含めた副作用に言及し、今後の治療展望についても私見を述べ、グリオーマ治療が抱えている多くの問題点を概説した。

1. グリオーマの生物学的性質

(1) clonal/genetic heterogeneity

グリオーマの生物学的性質に腫瘍細胞の不均一性がある。初発時は良性であったグリオーマが再発時には悪性化した場合、DNAのDiploidyがAneuploidyとなり、p53 mutationが出現してくる(subclonal expansion)ためと説明されたり(図1)、一方では、初発時良性と診断されても詳細に検討すると、p53のmutationをもった悪性組織がわずかに存在し、再発時にそれが主体となり(図2)、結局は腫瘍のclonal/genetic heterogeneityの存在が示唆されている。治療の側からは、グリオーマの腫瘍組織から、cell line化したsubclonal cellの中には、radiationやchemotherapyに、sen-

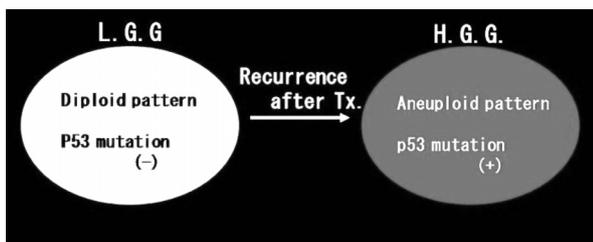


図1

sitiveなcloneもあれば、resistantなcloneもあるという、therapeutic heterogeneityの性質もあることがわかっている。

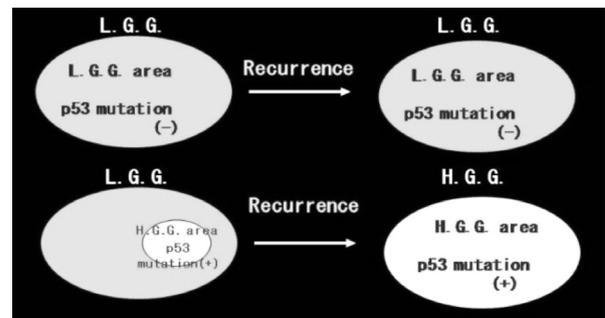


図2

(2) proliferative potential/tumor cord

悪性腫瘍は高い増殖能をもつことがその本質であるが、腫瘍増殖能の測定は、腫瘍細胞がG1-M期の細胞周期に入っている細胞が染色されるKi-67 (MIB-1) 抗体での陽性細胞率算出によって評価ができるようになり、悪性度の指標となる。我々は、この陽性率が10%を越えた場合は要注意としている。しかし抗癌剤や放射線治療の投与・照射のタイミングはこの情報



からは得られない。実験的なデータやこれまでの臨床例から推測される値は、悪性グリオーマでは、増殖率は30～40%であり、腫瘍倍加時間は、約3～9ヶ月である。

また1本の血管がどのくらいの半径で、どのくらいの数の腫瘍細胞を養うか分かれば、薬剤の投与方法や放射線照射法を効率的に行える利点がある。増殖の活発な部位での、我々の試算では約40 μ mの半径内で、約16ケの細胞、しかも細胞周期の細胞はその約30%であるので、それらに殺細胞効果の維持出来る薬剤であれば、腫瘍はコントロールされると推測された¹³⁾。

(3) therapy related factor

治療感受性に関係する genetic factor の報告例をまとめると、p53 変異や Bax 発現の上昇や FGFR-2 (Bek) の上昇は治療感受性を高めるとい報告、Oligodendroglioma に関しては 1p/19q LOH が PCV 治療の感受性を高めるとい報告、一方 Detoxifying enzyme (SOD、GST-pi、methallotionein 等) の発現や bcl-2 oncogene の発現と治療抵抗性を報告している例もある。

一方 clonality の面からも同様に、1つの治療感受性(抵抗性)株から成っているグリオーマもあれば、治療感受性(抵抗性)株が2つから成っている場合もあり、3つ以上の株から成っているグリオーマ等、色々ある(図3)。

また治療抵抗性という点で、初発、再発時に同じ monoclonality であった、同じ患者のグリオーマのラジカルスカベンジャーの発現が、再発時には高い症例もあり(図4)、治療抵抗能

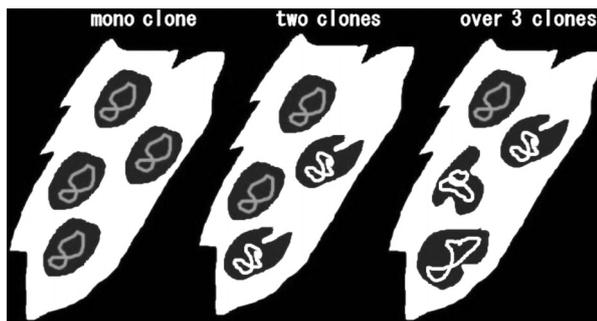


図3

力を獲得する事実があるように考えられる¹⁴⁾。

さらに臨床例の蓄積から、グリオーマの生命予後因子として年齢、組織型、残存腫瘍容積、Karnofsky performance scale が報告され、治療適応の参考にすべき要素もコンセンサスとして一般化している。

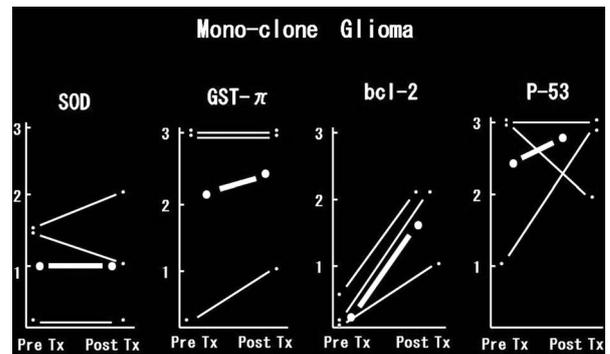


図4 治療抵抗性因子であるラジカルスカベンジャー SOD,bcl-2,GSTpi を見ると治療後再発した症例には、クローンが単一のままであるにも拘わらず、再発時にそれら因子の高発現を見る場合がある。

(4) therapy strategy based on glioma biology

結局グリオーマの治療は、前述のような生物学的特性を考慮して治療計画を組むべきで、治療者は積極的・重点的な治療計画たてる事が必要である(図5)。

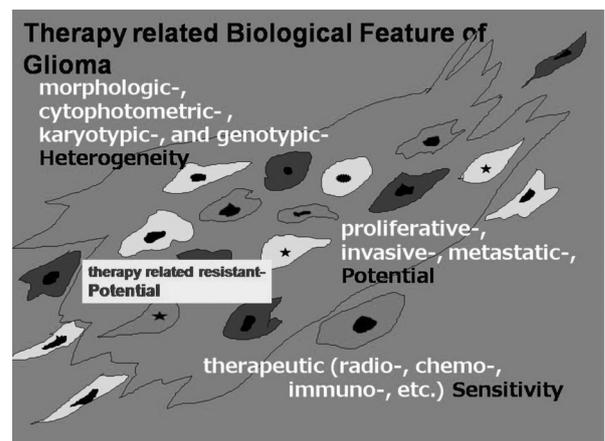


図5

我々の施設でも、腫瘍を手術によって肉眼的全摘し、術後高気圧・放射線治療、化学療法により初期寛解導入し、その後画像の定期的チェックや化学療法をしつこくやっている(図6)。

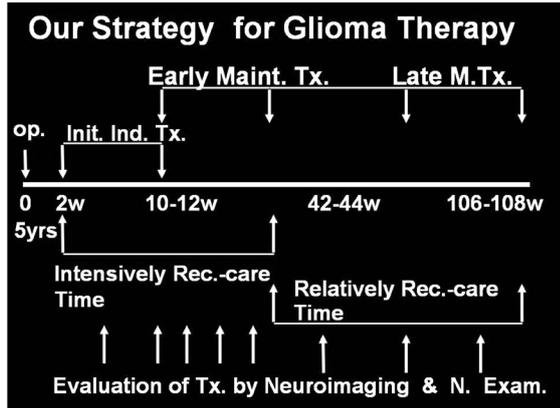


図6

2. グリオーマ診断

グリオーマの診断に、Gd-MRIは一般的であり、画像的な特徴も確立されている。しかしgradingの鑑別診断には、他の補助検査も必要である。一般的には、核医学検査の²⁰¹Tl-SPECT検査で、悪性度が高いほど取り込みが強い（²⁰¹Tlは細胞膜のNa-KポンプにおいてKと同じ動態を持つため、代謝の活発な悪性腫瘍に細胞膜を介してKの代わりに²⁰¹Tlが取り込まれるという機序から）。Magnetic resonance spectroscopy (MRS)も有効で、悪性度が高いほどcholine値が高いことで診断できるが、補助療法後に再発組織と壊死所見が混在している場合は、鑑別診断が困難な時がある。またpositron emission tomography (PET)では、ブドウ糖代謝を標的にした画像で診断できる。viability診断には、C¹¹-methioninePETがより精度が高く有効だが、現状では保険診療になっていない。MRIによるADC評価も診断に試みられているがまだ一般的ではない。

グリオーマの初発診断は、通常の診断機器で高い精度で診断出来るが、放射線・化学療法等の補助療法後の再発診断は困難なことが多く、種々の機器による所見を組み合わせるべきであり、ときには腫瘍生検術を行うこともある。

3. グリオーマ手術

グリオーマ手術は、境界鮮明に見えても、浸潤範囲が正確に診断できない場合が多く、摘出範囲と神経機能の温存との兼ね合いが常に術者

を悩ませている。解決する方法として、手術の際に術者に、どの部位の腫瘍を摘出しているのかが示される手術支援装置としてのneuronavigatorの使用⁷⁾や、手術場にCT, MRIを設置して、手術中に撮像し、摘出範囲を確認する方法⁹⁾、また言語野などの高次脳機能野付近の腫瘍を摘出する際に、手術中に脳を刺激して、高次機能野を確認・温存しながら摘出する覚醒手術 (awake neurosurgery)、5-ALAという特殊な蛍光剤を手術前に静注し、手術中に赤い蛍光を発する腫瘍組織を摘出するphotodynamic neuronavigation surgery等が行われている。最近には術前にdiffusion MRIによって撮像されたtractographyを用いて、重要な神経線維路と腫瘍の関係を画像化して摘出時に神経線維を損傷させない工夫もされている¹⁾。

我々のグリオーマ手術には、neuronavigatorを使用して、一塊として摘出し、術後は、集学的治療を行い、数年間は、きめ細かく治療計画を立て、維持療法を行っている (図6)。このようにして広範囲に摘出術を行ったグリオーマ症例とそうでない症例の生存率では、広範囲摘出群のほうが生存率は有意に延長しており、摘出範囲はできる限り大きくするほうが予後がよいといえる¹⁵⁾。

4. グリオーマの術後補助療法

グリオーマが浸潤性の性質を持っているので、手術だけの根治は、ごく特殊なグリオーマのみで、多くは術後に補助療法を行う。術後補助療法として、放射線治療、化学療法、免疫療法がある。放射線治療は、慣用放射線治療が標準治療であるが⁵⁾、放射線の生物・物理学的長所からは重粒子放射線治療が有効であるとされている。現在千葉県放射線医学総合研究所の重粒子医科学センターで臨床試験がなされているがまだ治療法が確立されていない。定位放射線もグリオーマ治療に関しては、適応に限られている。我々は、術後は悪性のグリオーマには、高気圧治療と、慣用放射線・化学療法の3者併用療法を行っている。

化学療法は、その限界である骨髄抑制と毒性の問題を解決すべく、腫瘍内のみの濃度を高める投与方法や既存薬剤の新しい組み合わせ方、新しい薬剤の応用が模索されている。近年標的化学療法が一般的となりつつあり^{2,3)}、腫瘍血管を標的とした thalidomide¹⁰⁾、アバスタチン肝代謝を経ない経口薬剤の temozolomide が臨床応用されている。現状では thalidomide はあまり期待できなかったが、temozolomide が放射線治療と併用することによって生存期間を有意に延長しており、本邦でも普及して来ている。

腫瘍の分子生物学的評価と薬剤の抗腫瘍効果との研究成果から、染色体 1p19q 欠乏の oligodendroglioma には PCV 療法が有効であり、MGMT (0⁶-methylguanine-DNA methyltransferase の略で、単独で 0⁶ 部位のアルチル基を除去し、DNA を正常に復する作用のある酵素。この活性が高いと抗癌剤への耐性が強くなる) 発現のない悪性グリオーマには、ACNU、temozolomide などが有効であるとされ^{4,8,9)}、また EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor の略、腫瘍増殖因子の 1 つである) の発現によってはその発現を抑える薬剤の使用が考慮されるようになった。

免疫療法は、現在まで種々試みられてきたが、どれも決定的ではない。近年腫瘍ワクチン療法も期待される治療法と位置づけられており、我々の施設も東京女子医大の共同研究に入って 3 例ほど行ったが、まだ十分な成果は得られていない。

5. グリオーマ治療後の認知機能と adverse effect

我々のグリオーマ治療も積極的・集学的にやっているが、得られた長期生存者に、幾つかの社会的・生活的な問題が出ている事実もある。琉球大学教育学部臨床神経心理学分野との共同研究で、腫瘍の存在部位、悪性度、摘出範囲による認知機能の評価を検討したが、腫瘍が右脳(劣位半球)の場合は、良性悪性グリオーマ共に手術前後の認知機能は正常であった(図7)。

左脳(優位半球)の場合は、悪性グリオーマは、どの部にあっても認知機能は手術前から低下し、手術後も正常化せず(図8)、腫瘍悪性度や摘出度と認知機能低下は相関なかった。結論的には「グリオーマに対する摘出術は、認知機能からは右脳(劣位半球)は積極的に、改善を目指して行うべきであり、一方左脳(優位半球)は改善を期待せず、生命予後を考慮した適応となる」ということであった¹⁶⁾。

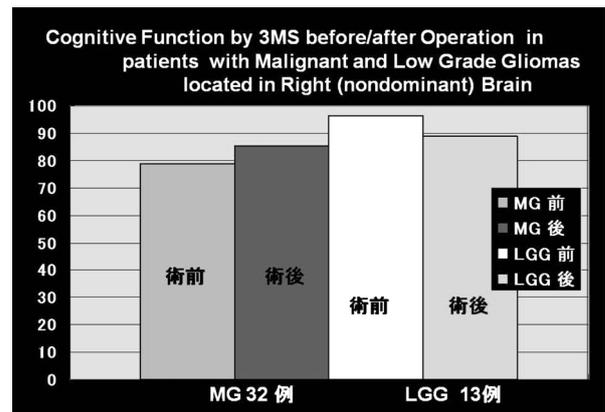


図7 (タテ軸は3MS得点、85点以上は正常)

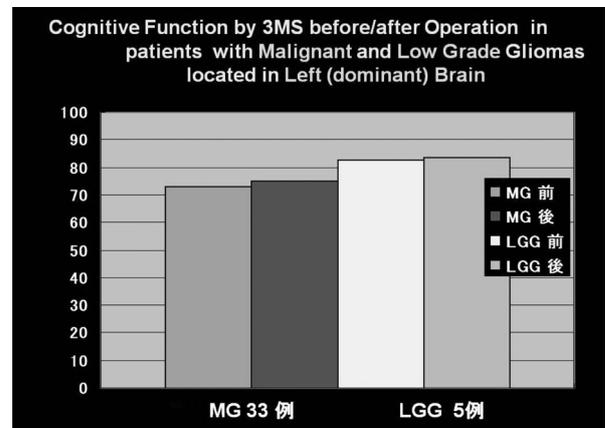


図8 (タテ軸は3MS得点、85点以上は正常)

認知機能の他に、補助療法後の合併症として、摘出腔周辺に Gd 増強域が出現し、腫瘍再発と

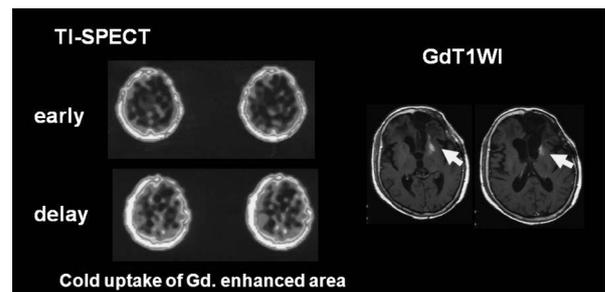


図9

鑑別が困難な放射線壊死がある。これによっても認知症を発症することはある。脳放射線壊死は、一般には、GdMRIでは、増強効果を持ち、²⁰¹Tl-SPECTで²⁰¹Tlの取り込みがないことで腫瘍再発と鑑別される(図9)。しかし最近の研究では、²⁰¹Tlの取り込みのみられる例もあり、また照射野内であれば、部位や時期を変えて何時でも出現しうる合併症であるといえる(図10)。この合併症を防ぐために、改良治療法が考えられているが、まだ解決していない。

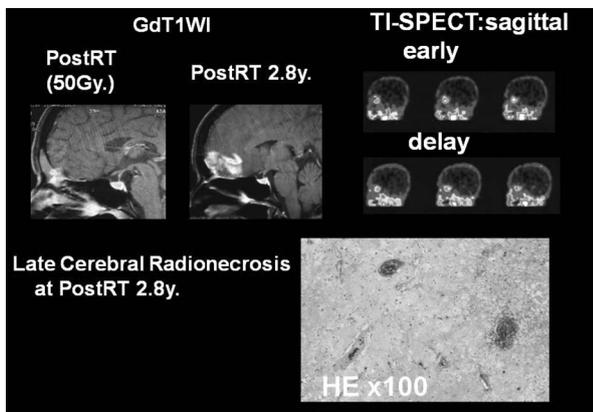


図10

6. グリオーマの今後の治療展望

グリオーマに画期的な治療法がない現状においては、これまでの研究成果を基にすると、根治が期待できしかも手術、放射線、化学療法すべてで副作用が出にくいグリオーマは、劣位半球にあって、腫瘍は比較的境界鮮明で、発生部位は前頭葉、側頭葉、後頭葉の非高次機能部である。左脳、優位半球の場合は、組織型は良性グリオーマで、比較的境界鮮明な非高次機能部にある腫瘍で、このような腫瘍には、全摘術を行い、放射線・化学・免疫療法を根治的に行う。

根治を期待するが副作用が出る可能性のあるグリオーマは、左脳、優位半球にあって、比較的境界鮮明腫瘍で、前頭葉、側頭葉、後頭葉の非高次機能部に存在する場合である。

このようにグリオーマ治療は、腫瘍因子、治療因子、予後因子、副作用因子を考える必要があり、その4つの因子がうまくかみ合うグリオーマが根治治療の適応になると考えられ、近未

来の治療戦略としては、complete cure, relative cure, palliationと3つの治療グループに分けて適応を決める必要があるように思える。

文献

1. Christopher N, etal: Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery* 56 (1) : 130-138, 2005
2. Idubai A, etal: Molecular genetic markers as predictors of response to chemotherapy in gliomas. *Curr Opin Oncol* 19 (6) : 606-11, 2007
3. Idoate MA, etal: Update on the molecular biology of gliomas: towards a pathomolecular classification of gliomas. *Rev Neurol* 44 (4) : 217-24, 2007
4. Ishii D, etal: Efficacy of temozolomide is correlated with 1p loss and methylation of the deoxyribonucleic acid repair gene MGMT in malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47:341-350, 2007
5. Jeremic B, etal: Hyperfractionated radiation therapy for incompletely resected supratentorial low-grade glioma: a 10-year update of a phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57 (2) : 465-71, 2003
6. Kouwenhoven CMM, etal: 1p/19q loss within oligodendroglioma is predictive for response to first line temozolomide but not to salvage treatment. *Eur J Cancer* 42 (15) : 2499-2503, 2006
7. Lindner D, etal: Application of intraoperative 3D ultrasound during navigated tumor resection. *Minim Invasive Neurosurg* 49 (4) : 197-202, 2006
8. 永根 基雄: 悪性神経膠腫の化学療法. *No Shinkei Geka* 35 (5) : 433-450, 2007
9. Oh DS, etal: A low-field intraoperative MRI system for glioma surgery : is it worthwhile? *Neurosurg Clin N Am* 16 (1) : 135-41, 2005
10. Riva M, etal: Temozolomide and thalidomide in the treatment of glioblastoma multiforme. *Anticancer Res* 27 (2) : 1067-71, 2007
11. Stephen Y, etal: Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: A practical update on predictive markers. *J Neuropath Exp Neurol* 67 (1) : 1-15, 2008
12. Stupp R, etal: Changing paradigms-an update on the multidisciplinary management of malignant glioma. *The Oncologist* 11 (2) : 165-180, 2006
13. 吉井與志彦: Gliomaと放射線治療, pp 1-164, にゅーろん社, 1992
14. Yoshii Y, etal: Expression of enzymes and oncogene induced after radiotherapy and/or chemotherapy in patients with brain tumors. *Hum Cell* 14: 95-103, 2000
15. 吉井與志彦 他: Glioma手術のコツ. 脳腫瘍の外科 (長尾省吾編), メディカ出版, pp138-149, 2002
16. Yoshii Y, etal: Cognitive function of patients with brain tumor in pre- and postoperative stage. *Surg Neurol* 69: 51-61, 2008



QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：グリオーマ治療は一筋縄ではいかない難治性腫瘍であるが、根治が期待できる腫瘍はどんな場合か？誤りをひとつ選べ。

1. 劣位半球に存在する
2. 腫瘍の境界は鮮明である
3. 非高次機能部に存在する
4. 全摘出術が可能である
5. ²⁰¹Tl-SPECTで²⁰¹Tlの取り込みのある腫瘍である

CORRECT ANSWER!

9月号 (Vol.44) の正解

不育症の診断と治療成績

問題：不育症の診断・治療に関する以下の記述の中で、誤っているものはどれか。

1. 抗リン脂質抗体が原因と診断された例の治療として、抗凝固療法が行われる。
2. 自然流産における胎児の約1/4に染色体異常を認める。
3. HLA-G、HLA-Eは胎盤に特異的に発現するHLA抗原である。
4. 染色体相互転座保因者では、夫婦の正常出生児に同様の転座が認められる場合がある。

正解 2

10月号に掲載しました生涯教育コーナーの設問の部分（62ページ）に誤りがありましたので、下記のとおり訂正し、お詫び申し上げます。

- (正) 3) 肺腫瘍ラジオ波焼灼術は、高温により腫瘍の壊死を起こさせる。
- 4) 肺腫瘍ラジオ波焼灼術は、通常全身麻酔下で行われる。
- (誤) 3) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、高温により腫瘍の壊死を起こさせる。
- 4) 肺腫瘍ラジオ波焼却術は、通常全身麻酔下で行われる。

著者紹介



琉球大学医学部脳神経外科
教授 吉井 與志彦

生年月日：
昭和19年1月1日

出身地：
東京都

出身大学：
千葉大学医学部
昭和44年卒

略歴

- 昭和44年3月 千葉大学医学部卒業
- 昭和50年4月 国立習志野病院脳神経外科医長
- 昭和51年5月 筑波大学講師（臨床医学系）
- 昭和53～55年 米国カリフォルニア大学（UCSF）留学
- 平成元年6月 筑波大学助教授（臨床医学系）
- 平成9年5月 琉球大学医学部教授
（脳神経外科学講座）
- 平成10～14年 琉球大学医学部附属病院
救急部長 兼任
- 平成11～14年 琉球大学医学部附属病院
総合診療センター部長 兼任
- 平成14～16年 琉球大学医学部附属病院
手術部長 兼任
- 平成17～18年 琉球大学医学部附属病院病院長補佐
- 平成17年～ 琉球大学医学部離島医療人養成教育
プログラム（RITOプロ）
専門部会長、教育企画室長
- 平成18～20年 琉球大学医学部医学科長

専攻・診療領域

脳神経外科、脳・脊髄腫瘍、脳腫瘍病理、神経放射線

著書

- 「Gliomaと放射線治療」（吉井與志彦著）1992
- 「脳腫瘍・脊髄腫瘍のMRI診断」（能勢忠男、吉井与志彦編）1993
- 「脳腫瘍の外科—脳腫瘍の外科のコンセプトと治療向上の工夫—」（吉井與志彦編）2004
- 他

資格

日本脳神経外科学会専門医、医学博士、日本脳卒中学会専門医、日本がん治療認定機構暫定教育医

学会および社会における活動等

日本脳神経外科学会評議員、沖縄県医師会脳神経外科分科会会長、日本脳腫瘍病理学会世話人、「Brain Tumor Pathology」査読委員、重粒子線がん治療中枢神経腫瘍臨床研究班班員、脳神経外科救急学会顧問、日本老年脳神経外科学会世話人、日本脳神経外科救急学会理事、「Neurologia medico-chirurgica」査読委員、日本脳腫瘍の外科学会理事

趣味

釣り、テニス、読書、植物