

## 第29回 近畿脳腫瘍研究会

会 期 平成元年 4月1日 (土) 13時00分  
会 場 三和化学研究所 4・5階 メディカルホール  
世 話 人 京都大学医学部脳神経外科 菊池 晴彦

### A-1) 胃癌術後19年を経て特異な頭蓋内転移をきたした1例

国立奈良病院 脳神経外科

○桐野 義則, 乾 松司  
竹村 潔, 知禿 史郎

胃癌の頭蓋内転移では meningeal carcinomatosis の形をとるものが多く solid な huge mass lesion を形成することは稀である。今回我々は胃癌術後19年後に頭蓋内転移をきたした症例を経験したので報告する。

症例は66才男性で昭和43年(47才)に胃癌のため gastrectomy (B-1) を受けている。その後長期にわたり経過良好であったが、62年2月頃より複視を訴え同3月4日入院した。神経学的には瞳孔不同 (R>L), 右眼球運動障害を認めた。CT では prepontine cistern を中心に clivus 後方に plain で iso, CE により enhance を受ける mass lesion が見られた。malignancy の history があり metastasis も疑われたが、長期間経過しており確定診断のため4月6日 biopsy and partial removal を行った。組織学的には poorly differentiated adenocarcinoma <por> であり、いわゆる signet ring cell が多数みられ胃癌よりの転移が強く示唆された。局所および他臓器への metastasis は見られなかった。手術による摘出は不可能であり化学療法等も試みたが、CT 上腫瘍陰影は急速に増大し、海綿静脈洞を経て bit. orbit へと進展していった。神経学的にも両側の多発性脳神経まひ、四肢まひ、意識障害が出現し、複視出現後約1年半後の63年7月2日死亡した。

本例は、胃癌手術後19年という長期間を経て meningeal carcinomatosis の variation と考えられる頭蓋内転移をきたした稀な症例であり、その剖検所見等に若干の考察を加え報告する。

### A-2) 両側の orbital apex syndrome へと進行した蝶形骨洞原発の扁平上皮癌

済生会中和病院 脳神経外科

○合田 和生, 角田 茂  
奈良県立医科大学 脳神経外科  
榊 寿右, 橋本 宏之  
南 茂憲

<はじめに> 副鼻腔に発生する扁平上皮癌は、そのほとんどが上顎洞に由来するもので、蝶形骨洞原発のものはきわめてまれである。今回我々は、両側の orbital apex syndrome へと急速に進行した蝶形骨洞原発の扁平上皮癌を経験したので報告する。

<症例> 53歳女性。主訴は頭痛・複視。1988年8月5日頃より右側頭痛。8月21日頃より複視を訴え、8月22日当科に入院する。入院時、神経学的には右動眼神経麻痺のみ存在。単純 CT では蝶形骨洞内に iso-dense mass があり、後節骨洞部への伸展が認められ、造影 CT では軽度増強された。3 vessels angiography を行うも、腫瘍陰影は認められず右内頸動脈 C<sub>1</sub> の上方偏位のみ認められた。この時点で我々は、pyocoele と診断した。8月31日朝、患者は右失明を訴え、神経学的には右 orbital apex syndrome を呈し、緊急手術を施行した。手術は、sublabial transseptal approach にて行ったが、膿の排出は認められず、蝶形骨洞内の腫瘍をすべて摘出した。

<組織所見> 腫瘍組織は、比較的分化した部分と低分化部分より構成されていた。前者では、基底細胞、有棘細胞、keratohyalin granule を有する顆粒細胞が確認された。後者では、胞体が比較的明るい細胞が密に増殖し、核分裂も多数認められ、低分化型扁平上皮癌と診断した。また粘膜には、高度の扁平上皮化生が認められ、腫瘍はここから連続して発育しており、蝶形骨洞原発と考えられた。

<術後経過> 手術一週間後、反対側の orbital apex syndrome が出現し、全盲となる。総頸動脈より、(DDP 50 mg, PEP 10 mg, MTX 10 mg) をそれぞれ左右1日おいて動注するも全く改善傾向なく、最終的には死亡した。術後施行した全身ガリウムシンチでも、他に原発巣は認められなかった。

### A-3) 初期診断が困難であった多発性 転移性脳腫瘍の一例

八尾徳洲会病院 脳神経外科

○野上 予人, 小原 進  
門間 文行

症例: 64歳男性

主訴: 歩行障害, 複視, 痴呆

既往歴: 家具塗装工として慢性にシンナー吸入, タバコ20本/日×40年, 海外居住経験なし

家族歴: 特記すべき事なし.

現病歴: 1988年10月下旬より歩行障害, 複視, 痴呆症状が出現してきたため11月15日当科を受診し, plain CT scan で水頭症が認められたため11月16日入院となった.

入院時所見: 栄養状態やや不良. 血圧は右上肢 160/90 mmHg, 左上肢 120/90 mmHg と左右差が認められた. 軽度の見当識障害と両下肢の軽度反射亢進を認める以外, 神経学的検査では異常を認めなかった.

入院後経過: enhanced CT scan で両側大脳半球, 後頭蓋窩に multiple ring enhancement lesion を認めた. 中脳右背側にあるものが最も大きく, 中脳水道を圧迫し水頭症を来したと考えられた. CT scan では perifocal edema は認めず, 転移性脳腫瘍よりは脳寄生虫症を疑った. 脳血管撮影では腫瘍陰影は認めなかったが, 左鎖骨下動脈が完全閉塞, 左椎骨動脈の起始部も99%狭窄し右椎骨動脈を介して逆行性に左椎骨動脈が造影され, さらに筋肉枝を介して鎖骨下動脈が造影された. 右椎骨動脈起始部にも50%狭窄があった. MRI では CT scan では認め難かった perifocal edema が認められた. まず血行動態改善のため12月6日左総頸動脈椎骨動脈吻合術を行った. この際, 頸部リンパ節の生検を行い, 肺小細胞癌転移を認めた. 12月20日局所麻酔下で前頭開頭を行い falx に接した前頭葉より腫瘍生検と持続脳室ドレナージを施行した. 組織診断は肺小細胞癌の脳転移であった.

### A-4) 特異な経過をたどった腎細胞癌 脳転移の2例

天理よろづ相談所病院 脳神経外科

○飯原 弘二, 牧田 泰正  
鍋島 祥男, 鄭 台項,  
樺 篤, 新阜 宏文

当施設にて過去経験した特異な経過をたどった腎細胞癌脳転移の2例を報告し, 若干の文献的考察を加える.

症例1. 66才女性. 15年前に胃癌にて右腎摘出の既往あり. 頭痛, 嘔気, 嘔吐, 歩行障害にて発症. CT, 血管撮影にて右側脳室, 第4脳室に腫瘍を認めた. VP shunt を施行後, 第4脳室内の腫瘍を摘出した. 術後3カ月, 6カ月に, 各々, 肺, 骨に多発転移巣出現. 術後14カ月に死亡した.

症例2. 44才男性, 腎癌にて左腎摘出. 10カ月前には肺転移にて左肺上葉切除を受けた. 以前より腎機能障害を指摘されていた. 頭痛, 嘔吐, 複視, 歩行障害にて発症. CT にて水頭症を指摘された. CECT 施行後, 乏尿となり急性腎不全に移行. 脳室ドレナージ施行後, 血液透析を行い腎機能回復を待った. 1カ月後に MRI にて認められた小脳転移巣を摘出した. 術後 IFN を投与し, 術後4カ月後の現在再発を認めていない.

腎細胞癌の脳転移は, 肺, 肝, 骨, リンパ節などに次ぎ決して稀なものではない. しかし腎細胞癌は, その biological behavior が予測しがたく, 症例1のように原発巣出現から10数年経て転移巣が発見された例も散見され, 転移の可能性を常に念頭におく必要がある.

症例2は, 造影剤による急性腎不全合併例である. 一般に血液透析中には, ICP の上昇, 抗凝固剤の使用による腫瘍内出血の可能性がある. 特に転移性脳腫瘍例での血液透析中における脳室ドレナージの有用性を強調したい.

### A-5) Pleomorphic malignant xantho- astrocytoma の1例

兵庫医科大学 脳神経外科

○増田 敦, 藤川 浩一  
松本 強, 横田 正幸  
蒲 恵蔵, 前田 行雄  
幸地 延夫, 谷 栄一

合志病院 脳神経外科

山浦 生也

Kepes 等により最初に報告された pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) は, 良性的経過を辿る腫瘍と考えられている. 今回我々は, 臨床経過が極めて早く, 組織学的には壊死, 血管新生の豊富な悪性像を示しながら, PXA の特徴も有する腫瘍を経験したので

報告する。

症例は13歳の女性。88年11月初旬より早朝時頭痛を訴え、同月中頃より右手のしびれ、巧緻運動の障害、11月28日急激に頭痛、嘔吐、右不全片マヒ出現したため合志病院受診。CT で左シルビウス裂内を中心に、径5 cm 大の cyst を伴い、造影剤投与により辺縁が増強される腫瘍を認め、CAG では腫瘍陰影は見られず、中大脳動脈分枝の壁の不整や一部造影遅延と径の細小化を認めた。11月29日当科転床入院する。入院時傾眠、右不全片マヒ、圧脈あり。同夜急に意識レベル低下し半昏睡、右片マヒ、瞳孔不同出現したため Cyst drainage 施行、濃黄色透明液 25 ml 流出する。翌30日開頭術を行い腫瘍を垂全摘する。2×3 cm 長円形黄色の腫瘍が側頭葉表面に認められ、シルビウス裂より側頭葉と前頭葉に暗赤灰色の柔らかい腫瘍が深く伸展していた。また中大脳動脈上行枝の多くが腫瘍に巻き込まれており、一部暗青色に血栓化した動脈も存在した。術後経過は順調で、化学放射線治療を終了し、右手の巧緻運動の障害をこのみで独歩退院した。病理組織学的検査では、脳表部黄色の腫瘍は多型性を示す foamy cell からなり、巨細胞、多核巨細胞を多く認めた。増生した reticulin 線維が、腫瘍細胞を葉状に取り囲んでおり、mitosis は少ない。一方深部の腫瘍は、比較的均一な類円型の核を持つ fibrillary astrocyte からなり、異型性には乏しいものの著明な血管増生と広範な壊死部が存在した。以上より PXA の像を持つ astrocytoma grade III と診断した。

この症例は、悪性 astrocytoma が xanthomatous な変化を誘発したのだと推測される。

#### A-6) Pleomorphic xanthoastrocytoma の1例

近江八幡市民病院 脳神経外科  
 ○遠山 光郎, 久保山哲彦  
 山本 和明,  
 同 小児科 西川 僚一  
 滋賀医科大学 中央検査部病理  
 岡部 英俊

1979年, Kepes 等は若年者の側頭葉に好発する glioma のうち、組織学的に pleomorphism が特徴で giant cell ではあるが necrosis や血管の endothelial proliferation 等の malignant の所見はなく、cytoplasm に豊富な lipid droplets を有し、stroma には reticulin

fiber の net work が証明され、且つ予後良好な腫瘍があることに注目し Pleomorphic xanthoastrocytoma と呼ぶことを提唱している。

<症例> 7才男児

<主訴> Petit mal seizures

1988. 8. 22. 朝ポットから湯を出してそのまま10数秒間意識を消失、一点を凝視する発作で発症した。

CT では右前頭葉で falx に接した場所の脳実質内に solid な tumor がみとめられ、perifocal edema を伴っていた。神経学的検査では特記すべき所見はなかった。

<手術所見> 脳表面と、falx 及び dura との癒着はなく、arachnoid はわずかに肥厚して、その直下に大きさ約 2.5 cm のサクランボ様の球形、弾性硬、境界明瞭、表面 smooth な腫瘍があり、脳実質との剝離は容易で腫瘍は全摘出された。

<組織学的所見> 腫瘍は紡錘形細胞からなる疎な部分と、胞体の大きい astrocyte が密に集合する部分を有する pleomorphism が特徴的で、bizzarr な giant cell も多くみられ、細胞質内に lipid droplets とおもわれる vacuole が多数みられている。GFAP 染色が陽性で、この腫瘍は astrocyte 由来のものであることが証明された。銀染色では reticulin 陽性で、Pleomorphic xanthoastrocytoma の criteria を満足していると診断された。

今日まで、文献には35例が報告されており、本邦では5例の報告がある。本報告例では、frontal lobe に発生しており、術後6カ月の現在患児は元気に通学しているが、再発例も報告されており、今後注意深く follow up したいと考えている。

#### A-7) Ganglioglioma の1例

神戸市立西市民病院 脳神経外科  
 ○谷本 尚穂, 島村 裕  
 河上 靖登  
 枚方市民病院 中検病理  
 堤 啓  
 兵庫医科大学 病院病理  
 名方 保夫

症例は19才男性。昭和56年1月に、一点を凝視し、oral automatism を伴う発作が1分間あった。同様な発作が1週間に1度程度出現するため、同年3月に当院小児科を受診した。頭部CTで左側頭葉に低吸収域病変がみられ、脳波で左後側頭部に限局性徐波及び鋭

波が見られた。くも膜嚢胞の診断で外来にて経過観察をしていたが、抗痙攣剤の投与に関わらず、月に1回ほどの頻度で複雑部分発作あるいは全身間代性痙攣を来すため、昭和63年9月に当科紹介された。初診時神経学的にはやや多動傾向がある以外は異常なし。頭部CTでは、左後側頭葉に直径約4cmの境界鮮明で造影効果の無い均一な低吸収域がみられたが、占拠効果はなく、昭和56年のCTと比較し低吸収域の拡大はみられなかった。脳血管撮影は、占拠性病変の所見のみで、異常血管はみとめられなかった。超電導MRIを行ったところ病変は脳実質内にあることが判明し、T1強調画像で低信号域、T2強調画像で高信号域として描出された。昭和63年9月21日穿頭による biopsy を行った後、同年10月17日開頭による腫瘍摘出術を行った。皮質下の腫瘍は充実性で、灰白色を呈し、境界は比較的鮮明であった。腫瘍の硬度は正常組織よりやや軟らかく、超音波吸引装置にて容易に除去できた。出血は軽度であった。術後、神経脱落症状はなく、痙攣発作の頻度は著明に減少し、抗痙攣剤でのコントロール可能となった。病理組織所見は、核の大小不同をともなう astrocyte の軽度な増生を示す部分と、microcystic degeneration のみられる組織の中に、多数の nerve cell が散在し、神経突起も多数見られた。また一部の神経突起には myelin sheath がみられた。以上より ganglioglioma と診断した。

中枢神経系に生じる ganglioglioma は稀であり、全脳腫瘍の0.3-0.6%程度と言われている。CT、脳血管撮影では cystic lesion との鑑別が困難な例があり、両者の鑑別には、超電導MRIが有用と思われた。

#### A-8) Cyst を伴った pineocytoma の1例

多根病院 脳神経外科

○山田 高嗣, 鈴木 俊久  
得能 永夫, 宮川 秀樹  
韓 正訓

大阪市立大学 脳神経外科

勝山 諄亮, 白馬 明

松果体腫瘍の中で、pineocytoma の発生頻度は極めて少ない。今回は cyst の形成をともなった pineocytoma の1例を経験したので報告する。

症例は37歳の女性で、昭和63年9月中旬、頭痛を自覚していたがその後軽快した。しかし、10月中旬より

再び頭痛が出現し、悪心、嘔吐をともなうようになり、12月5日入院した。神経学的には、うっ血乳頭、対光反射の遅鈍、輻輳反射の消失、上方注視麻痺などが認められた。

plain CT scan では両側側脳室、第Ⅲ脳室の著明な拡大があり、第Ⅲ脳室後方に直径2.5cmの iso-density の腫瘍を認め、その腫瘍は造影剤により均一に造影をうけた。また右側脳室三角部から体部にかけて、脳脊髄液に比しやや高い density を呈する cyst をともない、その cyst の辺縁にのみ増強効果が認められた。

MRI では、松果体部の腫瘍は、T<sub>2</sub>強調画像では high intensity を、T<sub>1</sub>強調画像ではやや low の intensity を示していた。12月6日に、まず水頭症に対して脳室一腹腔短絡術を施行し、その2週間後、infratentorial supracerebellar approach により手術を施行した。

腫瘍と cyst との連続性を確認することができ、cyst を含め全摘出した。病理組織検査により、円形ないし類円形の核を有し、胞体に乏しい小型の腫瘍細胞が不規則に分布しているのが観察され分葉構造を呈していた。腫瘍細胞は比較的異型性に乏しかったが部位によりその程度は異なり、巨大な核をもつ細胞も散見された。Bielschowsky 染色では神経線維の存在が証明され pineocytoma と診断した。

#### A-9) 前頭葉に伸展し、脳動脈瘤を合併した松果体部腫瘍の一例

医仁会武田総合病院 脳神経外科

○山上 達人, 東 健一郎

京都大学 脳神経学科

南川 順, 田代 弦

西原 毅, 橋本 研二

秋山 義典, 織田 祥史

菊池 晴彦

症例は22歳男性。主訴は集中力低下。入院1ヶ月前より、嗜眠傾向、集中力低下、頭痛、物忘れに気付くようになり、当院を受診した。

入院時には、意識はほぼ清明であるが、表情に乏しく、思考が続かず、記憶力障害、集中力低下を認めた。神経学的には、瞳孔同大であるが、対光反射は鈍く、眼底検査で両側のうっ血乳頭を認めた。歩行はやや不安定であった。血液学的な異常はなく、また、血清の

HCG, AFP は正常範囲内であった。

頭蓋単純撮影では、トルコ鞍は扁平で、鞍背の破壊があり、松果体部に 6×3mm の石灰化を認めた。CT では、松果体部と、鞍上部から両側前頭葉(主に右側)、右側脳室前角を被い隠すように high density mass があり、一部に石灰化を含んでいた。側脳室は拡大していた。Mass は CE にて homogeneous に enhance された。

MRI では T<sub>1</sub> 強調画像にて、松果体部、右側頭葉から前角に沿って、左前頭葉までやや low intense な mass が伸びており、T<sub>2</sub> 強調画像では、松果体部と右前頭葉に high intensity があり、その周辺にやや強い high intensity を伴っていた。

脳血管撮影では、CAG の側面像にて、ACA の un-rolling, MCA の主要枝の伸展を認めた。正面像では、ACA の軽度の左方への shift が認められた。VAG では、PCA の側方への伸展、PCA の側頭頭頂枝の下方への圧排とともに、左 SCA に小さな動脈瘤を認めた。静脈相では、vein of Galen が後方へ圧排されていた。

両側前頭開頭術にて、右前頭葉の腫瘍を部分切除した。腫瘍は cellularity に富み、大きな上皮様の細胞とリンパ球様の小さな細胞とから成り、germinoma と診断された。その後、放射線治療(全脳及び脊髄照射)を行ない、かつ、化学療法(PVB therapy)を施行し、CT 上、腫瘍陰影は消失した。

#### A-10) Etoposide と cisplatin による化学療法が奏効した germinoma の 2 症例

市立岸和田市民病院 脳神経外科

○林田 修, 景山 直樹  
緒方 伸好, 奥村 禎三  
中尾 哲

Etoposide は Einhorn らによって germ cell tumor への有効性が報告されて以来、PVB 療法に置き換わる薬剤として注目され、その有効性も確立されつつある。今回我々も頭蓋内胚細胞腫の 2 症例に対し、etoposide, cisplatin の化学療法を施行し良好な結果を得たので、文献の考察を加えて報告する。

症例 1 は数年来の尿崩症と hypopituitarism の既往をもつ 17 才の女性で、左眼の視力低下と耳側の視野欠損を主訴に来院した。CT, MRI で鞍上部への伸展を伴う鞍内の腫瘍が認められ、均一な造影効果を示した。

transsphenoidal approach で腫瘍は部分摘出され、病理組織学的に germinoma と診断された。術後に化学療法のみが施行され、術直後には残存していた腫瘍陰影の消失を認めた。

症例 2 は 14 才の男性で頭痛、嘔気、嘔吐で発症し、CT で松果体部の石灰化と脳室拡大を認めた。造影 MRI で松果体部の腫瘍が明瞭に認められた。手術、放射線療法は施行せず、化学療法のみで MRI 上、腫瘍陰影の消失を認めた。2 例とも嘔気嘔吐、禿髪、軽度の骨髄抑制が現れたものの重篤な副作用は認められず、現在のところ再発の兆候を認めない。

#### A-11) 交通性水頭症を呈した類皮腫の一例

国立療養所宇多野病院 脳神経外科

○徳永 隆司, 武内 重二

患者は 44 才男性、昭和 63 年 12 月に自宅で意識消失発作が出現した。約 30 分後意識は回復し、他に神経学的異常所見は認められなかった。入院時 CT 所見では左側頭葉内側部に強度低吸収域を示すのう胞状病巣が一部石灰化を示す高低吸収域を伴って存在し、側脳室下角と交通していた。両側側脳室前角に強度低吸収域が髄液と鏡面形成を示し、シルビウス裂をはじめとする脳溝に点状低吸収域が多数認められた。また脳室系の中程度拡大を示し、慢性水頭症を呈した。髄液一般検査では細胞数、蛋白、糖、電解質は全て正常値であった。脳波所見でも特記すべき異常は示さなかった。MRI 所見では T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 強調画像で左側頭葉内側部病変は高信号と低信号が混在した不均一な陰影を示し、側脳室前角、クモ膜下腔に short T<sub>1</sub>, long T<sub>2</sub> を示す陰影が認められた。側頭葉内側部に発生した類上皮腫の診断の下、腫瘍摘出を行なった。脳表のクモ膜は強く肥厚、混濁し、髄液中に脂肪滴が浮遊していた。腫瘍は淡黄色を呈し容易に吸引可能であり一部のう胞状を示した。内部に毛髪も認められた。腫瘍摘出の過程で側脳室下角は開放され、腫瘍内容部を残して亜全摘を行なった。腫瘍組織は類皮腫であった。術後数週間微熱と軽度頭痛が持続し、炎症所見を示すデータは軽度上昇していた。髄液中細胞数は 1500~2000/mm<sup>3</sup> と著明に増加したが、蛋白は軽度上昇を認めるのみで、化学的髄膜炎と考えられた。さらに側頭葉てんかんの複雑部分発作と思われる意識消失発作に遭遇し、発作時脳波で左前側頭部のてんかん原性病巣が示唆された。

## A-12) 骨破壊を伴わず硬膜内に発育した clival chordoma の 1 例

大阪市立大学 脳神経外科

○成瀬 裕恒, 江藤 誠  
山中 一浩, 北野 昌平  
勝山 諄亮, 白馬 明

chordoma は notochord の遺残組織から発生し、頭蓋内において斜台部に好発する。レ線的には骨破壊の所見が認められ、一般に腫瘍は硬膜外に発育する。骨破壊を伴わず硬膜内に発育した clival chordoma の 1 例を経験したので報告する。

56歳の女性で、1988年8月頃より、顔面左半のしびれ感、舌左半の味覚低下、左側の聴力障害が出現した。同年10月頃より、構語障害、嚥下障害、歩行障害が出現し、それらの症状は進行した。神経学的には、右第IX, X, XI, XII, 左第V, VII, VIII, IX, X, XI, XII脳神経麻痺と、四肢麻痺を認めた。レ線頭部単純写および断層撮影では、斜台を含め頭蓋底に骨破壊の所見は認めなかった。CT scan では、骨陰影に異常はみられなかったが、中脳から延髄の腹側に石灰化を伴う isodensity mass を認め、造影剤により不均一に enhancement を受けた。MRI では、軽度 T<sub>1</sub> は延長し、T<sub>2</sub> は不均一に延長した mass として描出され、Gd-DTPA で不均一に enhancement を受けた。血管撮影上、脳底動脈は右背側へ、左上小脳動脈、後大脳動脈のcisternal portion は上方へ偏位している所見がみられたが、明らかな栄養血管、腫瘍陰影の所見は認められなかった。

同年12月15日左側頭後頭下開頭術を行い、経錐体骨経天幕進入法により腫瘍全摘出を施行した。硬膜を切開すると、橋の腹側に暗赤紫色をした軟性の腫瘍が認められた。腫瘍は被膜でおおわれ、境界明瞭であった。病理組織学的検索では、細胞質内に空胞形成あるいは泡状を呈する担空胞細胞が認められ、基質は粘液基質からなり、chordoma と診断した。

術後左第VII, VIII脳神経麻痺を残すのみで他の神経症状は軽快し、経過は良好である。骨破壊を伴わない chordoma の報告は極めてまれであり報告する。

## A-13) 舌下神経から生じた神経鞘腫の 1 例

奈良県立医科大学 脳神経外科

○青木 秀夫, 石田 泰史  
金 良根, 京井喜久男  
内海庄三郎

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉科

北奥 恵之, 松永 喬

頭蓋内神経鞘腫は全脳腫瘍のうち7.5%を占めその大半は聴神経および三叉神経より発生し他の神経から生じるのは稀である。特に舌下神経鞘腫は極めて稀であり今日までわれわれが知りえたのは38例にすぎない。今回われわれは舌下神経鞘腫の1例を経験したので報告する。

症例は34歳女性、約5年前から左舌下神経の軽度の麻痺に気付きその後徐々に進行してきたが放置していた所、昭和63年10月頃からめまいが生じ左耳痛、左後頭部痛が生じたため近医を受診した。そして眼振とえん下障害も指摘され、CT スキャンにて左小脳橋角部に腫瘍もみられたため64年1月6日紹介されてきた。来院時、第12脳神経の麻痺による舌左半分の萎縮の他に、左8, 9, 10, 11脳神経の麻痺も認められたが、第8脳神経以外は中等度の障害であった。CT ならびにMRI にて腫瘍は錐体骨内に発育進展し、また硬膜外から小脳橋角部へ圧排発育していた。さらに舌下神経管、頸静脈孔および頸動脈管を破壊しつつ頭蓋外へも進展し、左頸動脈は強度の狭窄をきたしていた。手術はFischのアプローチにて外耳孔より錐体骨をエアードリルで削除しつつ、顔面神経を温存し、腫瘍の摘出をおこなったが、第9, 10, 11脳神経とはうすい被膜との軽度の癒着があるのみで、腫瘍は第12脳神経から生じているのが認められた。

舌下神経鞘腫は頻度も少なく、症状も多彩であることから診断の遅れる場合が多いが、舌下神経麻痺が必発(38例中36例)し、第2頸神経への圧迫による後頭部から後頸部にかけての痛みがみられるなどの特徴があり、小脳橋角部下位の腫瘍では舌下神経鞘腫も考慮する必要がある。なお手術はわれわれの施行したFischの方法が有用と思われる。

## A-14) 内分泌症状で発症しMRIにて発見された鞘上部腫瘍の一例

兵庫県立こども病院 脳神経外科

○及川 奏, 坂本 敬三  
小林 憲夫

症例は9歳男児。7歳頃より身長伸びが不良とな



り、88年1月中旬より多飲・多尿を示し、同年3月小児科で尿崩症と診断された。このときのCTでは異常を指摘されていない。腎性尿崩症も否定され、DDAVPの点鼻を開始した。同年4月15日MRIにて鞍上部腫瘍が認められたが、両親の同意が得られず、手術は施行せず経過観察とした。同年7月、20 Gy の試験照射をしたが腫瘍は縮少せず、89年1月手術的入院となる。入院時、神経学的に左眼下内側に軽度の視野欠損を認め、内分泌学的には中枢性尿崩症、成長ホルモンの分泌低下とACTHの軽度分泌低下を示した。CTでは単純造影ともに異常は認めなかった。CT脳槽造影では鞍上部に円形の充盈欠損を認め、MRIではT<sub>1</sub>・T<sub>2</sub>強調画像とも高信号域をしめす鞍上部腫瘍が認められた。手術は右前頭側頭開頭で、subfrontal approachで行われた。腫瘍は下方から視神経を圧迫するように存在し、その表面には下垂体茎を認めた。視神経及び下垂体茎を傷つけないように腫瘍を摘出した。病理組織診断は頭蓋咽頭腫が最も疑われた。術後、尿崩症の悪化はなかったが、術後2週間の下垂体機能検査では、甲状腺素、副腎皮質系のホルモンの低下を認めたため、これらホルモン補充療法を施行し、退院となった。

文献的には、頭蓋咽頭腫のMRI所見は多様で、T<sub>1</sub>強調画像ではHigh, Iso, Low-intensityのいずれも示すことがある。この理由としてPusey等はコレステロールの含有率とメトヘモグロビンの存在を上げている。また、Lee(85)、Pusey(87)、Hashimoto(88)のMRIによる報告例33例中2例(6%)がCTでは検出されず、頭蓋咽頭腫の疑われる症例ではMRIは不可欠と考えられた。

内分泌症状で発症し、CTでは異常を認めず、MRIで発見された鞍上部腫瘍の一例を経験したので、文献的考察を加え報告した。

#### A-15) 頭蓋内 plasmacytoma と考えられる1例

兵庫県立成人病センター 脳神経外科  
 ○埜本 勝司, 行田 明夫  
 片山 重則  
 神戸大学 脳神経外科  
 山田 洋司

頭蓋内の solitary plasmacytoma は比較的稀な腫瘍であるが、特に頭蓋底部に発生した例は極めて稀である。これ迄トルコ鞍近傍に発生した plasmacytoma は

文献上数例しか報告がなく、本症例はトルコ鞍上部に発生した極めて稀な例と考えられるので報告する。

〈症例〉45歳男性。主訴は左眼の視力障害と視野狭窄で約半年前から進行性の視力障害を訴え眼科で左眼の視神経萎縮と右眼外上方の視野欠損を指摘された。検査及びMRIにてトルコ鞍上部から視交叉後部に至る腫瘍が認められ、開頭術にて視交叉部を前上方に圧排している固い充実性腫瘍を部分摘出したが、肉眼的には meningioma 様であった。

〈病理組織学的所見〉腫瘍は nonepithelial な少数の cluster 状の細胞とそれを取り囲む reticulin fiber の増生からなり、細胞は eosinophilic で車輪状の核を有するものが多く、軽度の核異型と mitosis が散見された。IgA, IgG, IgM, Kappa および Lambda light chain 免疫組織染色では、凍結切片およびホルマリン固定標本の両者で一部の細胞に IgG が陽性を呈したが、その他の immunoglobulin は陰性であった。電顕的には円形の細胞核が多く、一部は heterochromatin が核膜周辺部に集まった mature plasma cell の核に似ており、細胞質には多くの mitochondria や rough ER が認められた。

〈結論〉鑑別すべき病変に plasma cell granuloma や malignant fibrous histiocytoma が考えられたがいずれも典型的な所見を欠くことより plasmacytoma と考えた。術後 50 Gy の放射線治療を施行し、現在 follow up 中であるが、全身の骨に異常所見なく、血清、髄液の免疫グロブリン値は正常である。

#### A-16) 髄液中 $\beta_2$ -microglobulin が腫瘍マーカーとして有用であった頭蓋内原発悪性リンパ腫の2例

天理よろづ相談所病院 脳神経外科  
 ○樺 篤, 牧田 泰正  
 鍋島 祥男, 鄭 台瑣  
 新阜 宏文, 飯原 弘二

$\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -m) は MHC 抗原であるクラス I HLA の L 鎖分子として腫瘍細胞や免疫担当細胞など有核細胞に広く分布し細胞外へ単鎖ポリペプチドとして遊離される。なかでも悪性腫瘍患者血中の  $\beta_2$ -m はしばしば著増を示すことから腫瘍マーカーとして応用されている。今回、私達は髄液中  $\beta_2$ -m を経時的に測定しその臨床経過との相関において腫瘍マ

ーカ―として有用と考えられた頭蓋内原発悪性リンパ腫を2例経験したので報告する。

〈症例〉1例は60歳女性で右同名性半盲を主訴として来院し頭部CTスキャンで左視床後部と左前頭葉の2カ所に造影剤で強く増強される病変を認めた。全身他の部位に悪性疾患を疑わせる所見なく、入院検査中に病変部の増大並びに右片麻痺の出現をみたため悪性リンパ腫を疑いステロイドを投与したところ病変部の縮小をみた。髄液細胞診は陰性であったが髄液中 $\beta_2$ -mは $4.53 \mu\text{g/ml}$ と血清値の2倍以上の高値を示し、放射線治療による病変部の縮小とともに低下した。

2例目は70歳男性で、体重減少、口渇を訴え来院、頭部CTスキャンで視床下部と左側脳室近傍に造影剤で強く増強される病変を認めた。髄液細胞診で悪性リンパ腫と診断され、また髄液中 $\beta_2$ -mは $6.0 \mu\text{g/ml}$ と血清値の6倍近い高値を示した。全脳並びに脊髄への放射線治療、化学療法により $2.0 \mu\text{g/ml}$ 以下に低下し、臨床症状の著明な改善をみた。

〈考察〉血清中の $\beta_2$ -mは悪性リンパ腫、白血病などの造血管悪性腫瘍および消化器、肺、泌尿器系の癌で高値を示し、悪性腫瘍の診断および進展を知る有用な指標となり得ることが報告されている。髄液中 $\beta_2$ -mに関しては、悪性リンパ腫や急性白血病の髄膜浸潤例、転移性脳腫瘍で高値を示すといわれ、腫瘍マーカーとしての有用性について若干の文献的考察を加えて報告する。

#### A-17) 小脳橋角部に原発した悪性リンパ腫の1例

大阪医科大学 脳神経外科

○住岡 慎也, 黒岩 敏彦  
西村 進一, 佐藤 元  
小畑 仁司, 藤井 省吾  
永野 雄三, 母里 誠  
太田 富雄

Malignant lymphoma が中枢神経系に発生することは稀といわれ、中枢神経系腫瘍の約3%を占めるにすぎない。近年増加傾向にあるものの、C-P Angle に発生することはきわめて稀であり、現在までに8例(原発性5例)を数えるにすぎない。今回我々は、小脳橋角部に原発した malignant lymphoma の1例を経験したので報告する。

症例は51歳の男性。昭和63年6月頃、右の聴力障害

を認め、近医にて加療するも、7月には歩行障害、8月には右の顔面神経麻痺・嚥下障害が加わり、当科受診となる。

入院時神経学的異常所見としては、左への水平性眼振・右の顔面感覚障害と末梢性顔面神経麻痺・右聴力障害・右舌咽迷走神経麻痺・右小脳半球症状を認めた。

CT では右の小脳橋角部に単純で、等吸収域からやや高吸収域の多結節性腫瘍が周囲に低吸収域を伴って認められ、均一に増強された。MRI では、腫瘍は T<sub>1</sub> 強調画像で低信号、T<sub>2</sub> 強調画像で等信号で、周囲には T<sub>1</sub> で低信号、T<sub>2</sub> で高信号の浮腫を認めた。脳血管写では明らかな腫瘍陰影は認められなかった。

8月18日腫瘍摘出手術を施行した。腫瘍は白色で柔らかく、易出血性であり、亜全摘した。組織所見では、腫瘍細胞は円形から楕円形の大型の核を有し、胞体に乏しくクロマチンに富み核分裂もしばしば認められ、malignant lymphoma と診断した。また、酵素抗体法による染色では B cell 由来のものと考えられた。

術後、神経学的には変化がなく、steroid 投与と、局所と全脳に 50 Gy を照射、CT 上腫瘍は消失し、軽快退院された。

小脳橋角部に発生する他の腫瘍との鑑別をも含めて報告した。

#### A-18) Meningioma 全摘出後の局所再発に関する検討 —硬膜附着部周辺の硬膜内における腫瘍細胞の生存—

奈良県立医科大学 脳神経外科

○南 茂憲, 角田 茂  
橋本 宏之, 多田 隆興  
榑 寿右, 宮本 誠司  
京井喜久男, 内海庄三郎

〈目的〉良性頭蓋内腫瘍である meningioma の全摘出後、しばしば局所再発をきたすことはよく知られている。1957年、Simpson は手術時の摘出の程度を5段階に分け、再発予後の指標としたが硬膜附着部、骨の異常をも含めて全摘する Grade I においても約9~10%に再発をみることは特記すべき点である。我々はこのことに着目し硬膜附着部のみならず周辺硬膜内にも meningioma の腫瘍細胞が存在している可能性を考えた。

〈方法〉convexity meningioma 7例、parasagittal meningioma 1例に対し Simpson grade I の全摘出



術を行った。この際硬膜は腫瘍附着部周辺2~3 cm と大きく摘除し、標本は附着中心より放射状に各症例5枚程度切り出した。通常の操作でホルマリン固定、パラフィン切片作成後、HE染色し光顕的に硬膜内のmeningioma 腫瘍細胞の有無を検索した。対照群として他の疾患による開頭術施行時に得られた正常硬膜5症例、25標本を検索した。

〈結果〉7例中3例(meningotheliomatous type 1例中0例, transitional type 4例中1例, fibroblastic type 1例中1例, angiomatous type 1例中1例)に腫瘍附着部から2 cm 以内の硬膜内にmeningiomaと思われる細胞塊を認めた。いずれも腫瘍本体との連続性はなかった。一方、対照群においては15標本中同様の所見を認めたものはなかった。以上よりmeningioma 附着部から少なくとも2 cm 以内の硬膜内に、腫瘍本体とは非連続性にmeningioma の腫瘍塊が存在する例のあることがわかった。

〈結論〉本報告の結果から、従来(Simpson grade I)におけるmeningioma 全摘術では、再発予防という点で不十分な例のある可能性が示唆された。附着部周辺硬膜の摘除も併せて行うことが再発予防には有利であると思われるが、その適応、摘除の範囲などについては、今後さらに症例を重ね検討する予定である。

## A-19) 嚢胞性髄膜腫

### — 3 症例の臨床病理学的検討 —

大阪警察病院 脳神経外科

○川口正一郎, 鎌田喜太郎  
星田 徹, 富永 正夫  
中村 光利, 辻 英彦  
浦西龍之介

同 病理

辻本 正彦

嚢胞形成を伴う髄膜腫は、画像診断の進歩に伴いその診断は容易になったものの、全髄膜腫症例中2-4%と比較的稀なものである。1976年から1988年までの過去13年間に当科にて診断、治療された髄膜腫は91例で、そのうち嚢胞形成を伴った症例は3例(3.3%)である。

〈症例1〉53歳、女性、頭痛・嘔吐を主訴として来院。CTにて左側頭部円蓋部に低吸収域を伴う均一な造影効果のあるmassを認め、嚢胞性腫瘍と診断し手術施行した。組織学的所見はmeningotheliomatous

meningioma with psammomatous componentで、嚢胞壁にも同様の腫瘍細胞が見られた。

〈症例2〉48歳、女性、主訴は左片麻痺、CT及び脳血管撮影で右前頭部の嚢胞を伴う大脳鎌髄膜腫を疑った。手術ではmultilobularなcystとsolid massが混在する形であった。組織所見は嚢胞壁を含めてmeningotheliomatous meningiomaであった。

〈症例3〉31歳、男性。右上肢より始まる痙攣を初発症状とし、CT、脳血管撮影、MRIにて数個のcystを有する左前頭葉腫瘍を認め、multilobularなcystと硬膜を含めて全摘した。組織はangioblastic meningiomaで嚢胞壁も同様の所見を呈した。嚢胞性髄膜腫の嚢胞と実質性腫瘍の関係については諸説があるが、大別してintratumoral cystとperitumoral cystに別けられる。更にintratumoral cystは嚢胞壁の腫瘍細胞が肉眼的に認められる程度のものか否かにより2群に分類できる。本報告に於ける3症例はいずれもintratumoral cystの範疇に入るものと考えられた。一般に、嚢胞形成機序としては諸説が唱えられており、未だ定説はない。演者らの3症例では、症例2及び3は組織型は異なるが、何等かの原因により腫瘍組織内に微小嚢胞が形成され、それらの融合によりlarge cystを形成したものと思われる。又、症例1は、腫瘍組織の変性崩壊に、血漿成分の漏出も加わり、嚢胞の拡大を来した可能性が考えられた。

## A-20) 髄膜腫を合併した von Hippel-Lindau syndrome の2 症例

神戸市立中央市民病院 脳神経外科

○中津 正二, 山本 豊城  
伴 貞彦, 本崎 孝彦  
佐藤 慎一, 大塚 信一  
松本 茂男

von Hippel-Lindau syndromeは小脳血管芽腫、網膜血管腫のほか腎、副腎、睪などの多臓器疾患を併発しうることはよく知られた事実である。しかし髄膜腫を合併した小脳血管芽腫は、渉猟した範囲では19例が報告されているにすぎず、きわめて稀である。今回われわれは多発性血管芽腫にテント上髄膜腫を伴った2症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症例1は2世代4人にLindau病が確認された家系の初発時28歳の男性である。右小脳半球血管芽腫と右

第6頸髄神経根血管芽腫と右中頭蓋窩髄膜腫を手術的に摘出し、現在欠落症状なく外来で経過観察中である。

症例2は2世代2人に Lindau 病が確認された初発時29歳の男性で、14年間に延髄血管芽腫1個を含む合計6個の血管芽腫と前頭部左傍矢状洞髄膜腫1個を摘出し、やはり欠落症状なく外来で経過観察中である。

### A-21) トルコ鞍部嚢胞性病変の病理組織学的検索

神戸大学 中央手術部

○白瀧 邦雄

同 脳神経外科

西田 吉充, 玉木 紀彦

松本 悟

トルコ鞍部嚢胞性病変(下垂体腺腫を除く)18例の病理組織像を検討した。18例の病理組織像の内訳は

- 1) cystic craniopharyngioma with ciliated cells and/or goblet cells: 3例
- 2) simple cyst of craniopharyngioma (Landolt): 1例
- 3) Rathke's cleft cyst: 8例
- 4) pituitary cyst without epithelium lining: 1例
- 5) arachnoid cyst: 1例
- 6) cholesterol granuloma: 4例である。

1)は鞍上部にあって、繊毛細胞、杯細胞、あるいは扁平上皮細胞で被覆された嚢胞とともに、重層扁平上皮細胞層の部分が認められた。2)は主に鞍内にあり、摘出された嚢胞内壁は重層扁平上皮細胞層で被覆されていたが、繊毛細胞や杯細胞は見られなかった。

3)は一部あるいは全体に繊毛細胞や杯細胞の介在する円柱~立方上皮細胞で縁取られた嚢胞で、時にこの被覆上皮と基底膜との間に、重層扁平上皮細胞層が認められる。4)は繊毛細胞や杯細胞などの上皮性被覆を持たない嚢胞である。5)はくも膜細胞で被覆された嚢胞である。6)は生検あるいは手術材料でその上皮成分や角化物質が確認されず、コレステロール裂隙を含んだ肉芽組織のみが認められたものである。

これらの病理組織像の意義を検討するとともに1)~3)における相互の関係についても、若干の考察を加える。

### A-22) 頭蓋内良性嚢腫の微細構造の検討

関西医科大学 脳神経外科

○河本 圭司, 坂井 信幸

岡 信行, 久保田千春

今堀 巧, 野々山 裕

奥山 輝美, 稲垣 隆介

河村 倭夫, 松村 浩

中枢神経系内に cyst が主座を占め solid な部分が少ない嚢腫性病変についてはいろいろな名称で報告されているが、光顕所見からの組織診断はしばしば困難なことがある。我々は CT 上 cyst が大部分を占める種々の良性嚢腫性病変について電顕的検査(TEM)を行い、その微細構造上の特徴について比較検討したので報告する。

症例: arachnoid cyst 2例, craniopharyngioma 1例, epidermoid cyst 1例, Rathke's cleft cyst 1例, neuroepithelial cyst 2例の5種類である。

Arachnoid cyst: 光顕上表層にクモ膜細胞類似の細長い細胞が一層ないし数層みられる。TEM ではクモ膜細胞からなる細長い多数の突起を出し、隣接細胞と複雑に絡み合い、inter-digitation, intracytoplasmic filament, 細胞間に desmosome, tight junction 等が特徴であった。

Craniopharyngioma: 外層に一層に円形ないし立方上皮が配列し、石灰化を有す。TEM では細胞間に desmosome, 細胞間隙に microvilli, 細胞質に tonofilament が発達しているのが特徴である。

Epidermoid cyst: 内腔面は重層扁平上皮で覆われている。TEM では内腔内に角層が形成され、ケラトヒアリン顆粒, tonofilament, desmosome が特徴。

Rathke's cleft cyst: 内腔には、円柱ないし立方上皮細胞が整列し、線毛を一部有している。TEM では内面に多数の microvilli と cilia がみられた。

Neuroepithelial cyst: 一層ないし二層の円柱上皮細胞が整列し、内腔面に微細な突起がみられた。TEM では、内腔面に多数の cilia が認められ、tight junction により接合し、細胞層の下に基底膜がみられた。

まとめ: 頭蓋内良性嚢腫について、電顕的検索を行い、その特徴を明らかにし、電顕が組織診断に有用であると考えられた。

## A-23) 髄膜腫の成長動態解析

—抗 5-Bromodeoxyuridine (BUdR) 抗体を用いた酵素抗体法を中心として—

大阪市立大学 脳神経外科

○江頭 誠, 勝山 諄亮  
西村 周郎

川崎医科大学 数学科教室 有田清三郎

髄膜腫は良性腫瘍とされているが、なかには速やかに発育するなど良性とは言えない臨床経過を示す症例もあり、幅広い生物学的特性をもつ可能性が考えられる。そこで DNA 合成期の細胞内に選択的に取り込まれる 5-bromodeoxyuridine (BUdR) を用いた免疫組織化学的手法を中心に分析し、これらの手技の予後の推定や治療方針の決定など臨床応用に関する有用性について検討した。

〈対象および方法〉過去18カ月の脳神経外科手術により得られた髄膜腫18例を対象とした。手術開始時に 200 mg/m<sup>2</sup> の BUdR を静脈内に投与し、摘出標本を 70%エタノールで固定し、抗 BUdR 単クローン抗体による免疫組織化学的染色に供した。うち8例については flow cytometry (FCM) による分析も行った。増殖能は BUdR 標識細胞の全腫瘍細胞に対する百分率 labeling index (LI) として表現され、BUdR 標識細胞が最も多く分布する部位を選択し、LI を求める算出法 (算出法1) が広く用いられている。しかしこの方法には腫瘍相互間の増殖能を比較する上で不安定な要素が存在する可能性があり、LI 算出のための基礎研究として、空間パターン解析により2症例の BUdR 標識細胞の分布を分析し、この結果に基づき LI 算出法 (算出法2) を考察し算出法1と対比した。

〈結果〉①LIの算出法2は再現性に優れた腫瘍相互間の増殖能の比較に適していた。

②算出法1と算出法2の間には相関が認められ臨床経過と対比した結果、増殖能を反映する有意に高い数値は算出法1では1.0%以上、算出法2では0.4%以上と考えられた。

③FCMによるDNAヒストグラムのG<sub>2</sub>M期細胞により構成されるものと思われる、second (4C) peakの大きさとLIの対比を試みたが相関はなく、今後さらに4C構成細胞の意義について検討を重ねる必要がある。

## A-24) グリオーマ再発と放射線壊死の識別

京都第一赤十字病院 脳神経外科

○中村 公郎, 福岡 誠之

垣田 清人

京都第一赤十字病院 放射線科

小川 史顕

京都府立医科大学 脳神経外科

水川 典彦, 今堀 良夫

脳腫瘍の治療を行なっていくうえで、その経過中に腫瘍の再発と放射線壊死に代表されるような治療行為にともなう脳障害なのかの判断が困難なことがあります。近年、脳内の代謝環境を非侵襲的に見ることの出来る PET でグルコース代謝を見ることにより容易に鑑別できるのではないかと期待がかけられてきております。私共は、脳腫瘍患者で放射線壊死が問題となった2例で PET を施行する機会に恵まれました。そこで、放射線壊死の PET 所見につき報告いたします。

症例1は37才女性で、1976年より、脳梗塞として経過観察中に脳腫瘍の診断がなされ手術、放射線療法、インターフェロン、化学療法などの治療を行ないました。放射線照射後の早期から白質病変が出現継続するため1987年11月 PET を施行しております。健側の灰白質の CMRglu (mg/100g・min) が7.5であるのに対し、病変部のそれは2.8と著しい糖代謝の低下を示していた。放射線壊死が疑われ、経過観察としたが、1989年3月に施行した PET でも健側8.7に対し病側3.4と同様の傾向を保っていた。

症例2は39才男性で、1977年脳腫瘍摘出術を受け、1984年再発し手術を施行、anaplastic change が見られたため放射線、インターフェロン、制癌剤による治療を行なった。1988年11月になり、歩行障害、失語が強くなり CT を施行し enhanced lesion を認めた。PET を施行したところ病変の中央部の糖代謝は健側皮質 (7.0) より低いものの (4.0) 周辺組織 (2.0) より高くなっており再発の回答を得た。生検で変性組織の回答を得たが、CT で確認するとやや代謝の低いところの組織であるようである。その後の PET でも高い代謝を示す病変は拡大をしており、再発が疑われている。

以上、糖代謝の検討は放射線壊死の検索に有用であると考えられた。

## A-25) Glioblastoma の治療における Interferon- $\beta$ の使用経験

兵庫医科大学 脳神経外科

○松本 強, 進藤 秀樹  
浦 恵蔵, 前田 行雄  
幸地 延夫, 谷 栄一

当教室で行った Glioblastoma の補助療法として Interferon- $\beta$  (IFN) の治療効果及び副作用を検討した。対象は, Glioblastoma 13例で, 初発 8例, 再発 5例であり年齢は, 40歳~75歳で, 男性 7例, 女性 6例である。初発例では, 全例手術を施行し, 術後, 化学療法 (ACNU 単独又は, ACNU+Cisplatin) と放射線療法に IFN の投与を行い, 再発例では, IFN 単独, 又は, 上記化学療法を行った。IFN 投与は, 初発例では, 放射線療法開始前から, IFN 100万単位を 5日間連日投与し, 2日間休薬するコースを 1か月施行, 続いて IFN 300万単位隔日投与で週 3回のコースを 1ヶ月施行, 以後 IFN 300万単位 2週に 1回の維持を行い, 再発例では, 上記の IFN 投与のプロトコールにて投薬した。IFN の効果を CT 上でみると, 初発 8例中, RC 3例 NC 5例, 再発 5例, NC 3例 PD 2例であった。IFN 投与による副作用は, 骨髄抑制がみられ, Thrombocytopenia (5万/mm<sup>3</sup> 以下) は 3例, Leukopenia (3000/mm<sup>3</sup> 以下) は, 5例にみられたが, いずれも一過性であり, 投薬の中止にてすみやかに回復した。貧血, 肝機能障害はみられなかった。発熱は, Indomethacin の前投薬にて, コントロール可能であった。

〔結論〕Glioblastoma は, 最も予後不良な悪性腫瘍であり, その治療成績を向上させるため, 種々の治療法が検討され, 最近では, 化学療法に Biological Response Modifier (BRM) を併用した治療が試みられている。中でも, IFN は, ACNU, 放射線療法と組み合わせた IAR 療法が従来の治療成績よりもよい結果が報告されているが, 我々の IFN 使用経験からも, IFN 投与による重篤な副作用は認められず, BRM として, IFN を併用することは, 初期治療のみならず, 長期維持療法にも有用であることが示唆された。

## A-26) 髄芽腫の手術・放射線治療後の 維持化学療法 (maintenance chemotherapy) の可能性について

## —文献的考察—

兵庫県立淡路病院 脳神経外科

○井澤 一郎, 糸村 圭一  
中川 紀充

髄芽腫に対して現在一般的に行われている手術+放射線治療の 5年生存率は, 50~70%と報告されている。これらの再発症例に対しては, 単独・併用化学療法 (vincristine, cyclophosphamide, procarbazine, CCNU, adriamycin など) が主として行われているのが現状であり, その結果は満足すべきものではない。しかし, 初回治療後より再発までの間に予防的に維持化学療法を試みた報告は少ない。今回我々は, 肉眼的全摘出後, 放射線療法を施行した 9歳女児の 1例を呈示し, ①髄芽腫の維持化学療法の是否, ②行うとすれば, どのような薬剤の選択があり得るか, について若干の文献的考察を加える。あわせて, 会員の皆様方から, この 2点に関して御経験・御意見を伺いたい。

〈症例〉9歳女児

主訴: 嘔吐・歩行障害

現病歴: 昭和62年 7月頃より嘔吐出現し, しだいに増悪するため, 同年 9月, 兵庫県立淡路病院脳神経外科に入院した。

入院後経過: 入院時, 意識清明であったが, 両側うっ血乳頭を認めた。CT 上, 小脳虫部腫瘍・水頭症を認め, 昭和62年 9月, 肉眼的全摘出術施行し, 髄芽腫と診断。術後, posterior fossa に 51 Gy, whole brain に 26 Gy, whole spine に 20 Gy の irradiation を施行した。術後 CT・MRI 上, 腫瘍は全摘出されており, 18カ月を経過した。現在も再発を認めていない。

## B-1) 脳腫瘍に対する抗癌剤感受性試験としての subrenal capsule assay の有用性の基礎的検討

関西医大 脳外科

大内 雅文, 河村 悌夫  
川上 勝弘, 松村 浩

目的: 免疫正常マウスを用いる subrenal capsule assay (SRCA) は xenograft のため, 原法に準じた判定法では宿主反応により移植腫瘍の生着率, 抗癌剤効果判定に関し疑問を持つ報告も多い。特に脳腫瘍においてはその困難性のためか報告は少ない。我々は脳腫瘍材料においても SRCA が応用可能か否かを実験的

脳腫瘍細胞とその皮下移植腫瘍を用い、単層培養法、免疫正常 ddY 雌マウスを用い cyclophosphamide (CPM) 前処置による SRCA にて抗癌剤感受性試験の基礎的検討を行った。

方法：使用した実験腫瘍は脳腫瘍株化 T9 rat glioma cell, 使用した抗癌剤の種類は, ACNU, MCNU, BLM, 5-FU, MMC, MTX, VCR の7種である。単層培養法では抗癌剤の臨床常用量の1/1000を基本濃度とし、24時間接触後の生長曲線を作成した。SRCA は T9 cell 皮下移植腫瘍片を材料とし、抗癌剤の投与量・投与法は癌研法に準じ、無処置 (N) 群と CPM 200 mg/kg 前日投与群に分け腫瘍生着率、抗癌剤感受性を観察し in vitro の結果と比較検討した。

結果と結論：(1)試験した7種の抗癌剤のうち、VCR では in vitro 法と SRCA 法の間に効果判定に差を認めた。(2)移植腫瘍片は CPM 群で12日目も増大傾向を認め、N群では9日目より縮小を認めた。(3)N群に比し CPM 群では抗癌剤投与群と対照群間に移植脳腫瘍片の容積差が顕著であり、抗癌剤効果判定が容易かつ有用であった。(4)免疫抑制を行えば SRCA は抗癌剤感受性試験として有用で、脳腫瘍も応用可能であると考えられた。

## B-2) モルフォリノアンスラサイクリン系化合物 MX2 の脳内分布 — 静脈内および動脈内投与の比較 —

関西労災病院 脳神経外科

○泉本 修一, 奥 謙

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 早川 徹

大西 丘倫, 瀧 琢有

最上平太郎

クリンビール医薬開発研究所

米島 伸泰

目的：モルフォリノアンスラサイクリン系化合物 MX2 は  $\log P=2.75$  と脂溶性が高い。私達は今までに in vivo および in vitro で悪性グリオーマに対して MX2 が強い増殖抑制効果があることを報告してきた。MX2 の臨床応用が開始されるにあたり、投与法の1つとして、頸動脈内投与が期待されるため、今回その基礎的実験検討を行った。

方法：動注は正常 Wistar ラットで外頸動脈より逆行性にカテーテルを頸動脈分岐部まで挿入することによ

り行った。(1)動注の毒性を知るために、1.5 mg/kg より 15 mg/kg の MX2 を投与し、死亡までのラットを観察し、脳の組織学的検討を行った。(2)動注後の脳組織内移行の検討では、投与5分より120分後ラットを経時的に屠殺し、MX2 の脳組織内濃度を測定した。比較のため、静脈内投与したラットにおいても同様の実験を行った。

結果：(1)3 mg/kg 以上を動注したラットは4日以内に死亡、2 mg/kg 以下では急性期死亡を認めなかった。静注群でもほぼ同様の結果が得られた。組織学的検討では HE 染色、抗 GFAP 染色で有意の異常所見を認めなかった。(2)動注後の脳組織内濃度は、投与5分後が最高で 24.5  $\mu\text{g/g}$  を示し、対側の26倍、静注群の24倍に達した。その後濃度は徐々に低下し、120分後に静注群と同レベルとなった。投与2時間までの AUC は 7.844  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$  で対側の8.1倍、静注群の7.3倍を示した。それらの結果を ACNU の動脈投与の報告と比較した。

結論：脂溶性抗癌剤 MX2 は頸動脈内投与により高濃度の脳組織内移行が認められた。現在、既に白血病、リンパ腫などにおいて phase II study が開始されており、悪性脳腫瘍に対する臨床応用が期待される。

## B-3) FK 973 の悪性脳腫瘍に対する in vitro および in vivo 抗腫瘍効果

大阪大学医学部 脳神経外科

森内 秀祐, 清水 恵司

山田 正信, 馬淵英一郎

田村 和義, 松井 豊

朴 啓彰, 早川 徹

最上平太郎

(目的) 新規制癌剤 FK973 の悪性脳腫瘍に対する抗腫瘍効果を、in vitro 及び in vivo において、既存の制癌剤との比較にて検討すると共に、中枢神経系に対する神経毒性を調べ、髄腔内投与の可能性について検討した。

(方法)

1) マウス 203 グリオーマ及びヒト悪性脳腫瘍培養細胞に対する FK973 の抗腫瘍効果を、crystal violet を用いた microcytotoxicity assay にて、各種制癌剤 (ADM, ACNU, MTX, Ara-C, BLM 等) と比較検討した。

2)  $5 \times 10^6$  個の 203 グリオーマ培養細胞を C57BL/6

マウスの大槽内に移植してグリオマトーシスモデルを作製し、FK973 と ACNU の治療効果を Median survival time (MST) にて判定した。

3) 妊娠15日目の C3H/HeN マウス胎仔全脳細胞を96穴平底マイクロプレートにて初代培養し、培養5日目に先の各種制癌剤を添加し、2-3日後に生細胞数を同様に測定した。

4) FK973 5 $\mu$ g の大槽内注入に対する神経毒性を、注入後1日目および7日目の病理組織標本にて検討した。

(結果)

1) FK 793 は悪性脳腫瘍に対し著名な抗腫瘍効果を示し、ACNU 耐性グリオーマ細胞に対しても同等の抗腫瘍効果を示した。

2) マウス Meningeal gliomatosis モデルを用いた治療実験では、FK973 5 $\mu$ g 投与群の MST は21日で、コントロール群の15日に対し有意な抗腫瘍効果を認められた。

3) マウス胎仔培養細胞を用いた FK973 の神経毒性は、ACNU, MTX よりやや毒性は強いが、ADM 程強いものではなかった。

4) in vivo での病理組織学的検討にて明確な神経毒性を認めなかった。

(結論) FK973 は悪性脳腫瘍に対し著名な抗腫瘍効果をも有し、治療濃度内では神経毒性が許容範囲内であることにより、局所髄腔内投与可能な薬剤であろうと思われた。

#### B-4) Medulloblastoma 樹立株による治療法の検討

大阪大学医学部 脳神経外科

○馬淵英一郎, 清水 恵司  
山田 正信, 森内 秀祐  
田村 和義, 松井 豊  
岡本 裕, 早川 徹  
最上平太郎

〈目的〉 Medulloblastoma は小児の後頭蓋窩腫瘍の中で最も多く、また、最も悪性の脳腫瘍である。種々の補助療法によって術後生存率はかなり上昇してきているものの、社会復帰の観点から見た場合、決して予後がいいとは言えないのが現状である。その理由として、化学療法および放射線療法によって正常神経細胞が障害されること、また、この腫瘍が髄腔内に播種性

転移を来し易いことが考えられる。我々は、培養困難な Medulloblastoma 株 2例 (ONS-76・ONS-81) を樹立し得たので、これを用いてより根治的な治療法の検討を行ったので報告する。

〈方法〉①96穴平底マイクロプレートに ONS-76・ONS-81 を  $10^3$ - $10^4$  well 播き、単剤および2剤の制癌剤で治療後、3~5日間培養し crystal violet を用いて生細胞を染色した。その後、540 nm の波長で吸光度を測定 (NJ-2000) し、ONS-76・ONS-81 に対する制癌剤の感受性を検討した。②同様の方法を用いて、fetal brain cell に対する制癌剤の細胞障害性を検討した。

〈結果〉①5-FU, VCR, MTX, Ara-C に感受性を示し、ACNU, IFN- $\beta$  に対して抵抗性を示した。また、ONS-76 に比して ONS-81 でより高い抗腫瘍効果を認めた。②各種制癌剤の単剤治療効果に対し、より低濃度の2剤併用療法で感受性を示した。③fetal brain cell に対し IFN- $\beta$ , MTX は、比較的細胞障害性を示さなかったが、ADR, FK973, Ara-C, BLM は強い細胞障害性を示した。

〈結論〉病理診断による画一的な制癌剤の選択は困難であり、各摘出標本に対する制癌剤の感受性および細胞障害性を検討した上で、制癌剤の種類・濃度を決定する必要があると考えられる。さらに、現在8週齢のヌードマウス (BALB/C nu.nu) を用い、経皮的に ONS-76 を大槽内に移植した meningeal dissemination モデルを作成し、in vivo での感受性の検索を行っている。

#### B-5) ラット脳グリア細胞の増殖能におよぼす放射線照射の影響

大阪大学 脳神経外科

○中田 博幸, 吉峰 俊樹  
早川 徹, 最上平太郎

〈目的〉悪性脳腫瘍の治療に重要な位置をしめる放射線照射が正常脳組織に与える影響を観察するため、抗 BrdU 抗体および抗 GFAP 抗体を用いて、脳内増殖細胞の変化を検討した。

〈方法〉体重 150 g の Wistar rat に20あるいは 80 Gy の全脳放射線照射を行い、照射後 1, 3, 6, 30 日目に BrdU を静注し、30分後にエタノールによる灌流固定を行った。摘出脳よりパラフィン包埋冠状切片を作製し、抗 BrdU 抗体および GFAP 抗体を用いた ABC 法を行った。5連続切片の大脳半球全体、皮



質および脳梁における BrdU 標識細胞を算定した。

〈結果〉正常脳においてはグリア細胞と考えられる多くの細胞が抗 BrdU 抗体により標識され (139.0 cells/slice), このうち大脳皮質および脳梁においては21.3および34.3 cells/slice 細胞が標識された。これら BrdU 陽性細胞のほとんどは GFAP 陰性であった。放射線照射より BrdU 標識細胞数は著しく減少し, 20 Gy 照射では3日後に, また 80 Gy 照射では1日後に標識細胞数が最少となった。(各々照射前の8.9%, 3.4%)。標識細胞はその後増加傾向を示したが, 照射前値まで回復することはなかった。標識細胞数の減少は皮質にくらべて脳梁においてより著しく (20 Gy 照射の大脳皮質および脳梁で各々照射前の17.4%および2.3%, 80 Gy では各々3.8%, 1.7%), その後の標識細胞の増加は脳梁に比べ大脳皮質において顕著であった。照射後増加した標識細胞はとくに大脳皮質表在層に多く分布した。

〈結論〉正常脳においては放射線照射によりグリア細胞の増殖能が著しく障害されることが明らかとなった。その障害の程度には部位による相違がみられた。照射前, 照射後いずれの時期においても BrdU 標識細胞のほとんどは GFAP 陰性であり, 今後この細胞種の詳細な同定を行いたい。

## B-6) 培養 glioma 細胞における DNA の nick 出現と細胞周期に関する検討

市立豊中病院

瀧 琢有, 金井 信博

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 山本 弘志

泉本 修一, 大西 丘倫

早川 徹, 最上平太郎

〔目的〕悪性 glioma 寛解期には, 多くの  $G_0/G_1$  期細胞が存在すると考えられる。この様な細胞の biology を理解し, 有効な寛解維持療法を確立することを目的とし, 以下の検討を行なった。

〔方法〕human glioma cell line T98G は serum-free の培養条件において,  $G_1$ -arrest となるとされる。そこで, 60時間 serum-free で培養した本細胞を実験に用いた。(1)細胞周期と DNA の切れ目 "nick" の存在との関係を検討するために in situ nick translation 法を行った。細胞周期の同定の為, FCM 解析 (EPIC-S-V) ならびに Ki67, 抗 DNA polymerase  $\alpha$ , 抗 P53, 抗

BrdU を用いた ABC 法による免疫染色を行った。

〔結果〕serum-free で60時間培養した T98G 細胞では, chromatin 濃度が高く細胞質の小さい細胞が多数出現した。in situ nick translation 法による autoradiogram では, 多くの grain がこの細胞の核に一致して特異的に認められた。血清添加後この小細胞は徐々に消失し, 3時間後にはみられなくなった。24時間後には多数の分裂像が初めて出現したが, 分裂期細胞には grain を認めなかった。血清と同時に DNA 修復酵素 poly ADP ribosyl transferase 阻害剤である 3-aminobenzamid を添加するも, 血清単独添加群と同様の経過を示したが, DNA topoisomerase II 阻害剤 VP-16 を添加すると, 6時間後においてもこの小細胞は消失しなかった。一方, 4種の免疫染色に於ても, この小細胞は陰性であった。FCM 解析では, serum-free で  $G_0/G_1$  期に約80%集積し, 血清添加24時間後には50%以下に低下した。

〔結論〕T98G glioma cell を serum-free で培養すると,  $G_1$  初期に相当すると思われる chromatin の濃縮した細胞が出現し, この状態の細胞核 DNA には多数の生理的 nick が存在した。nick の消失には, DNA topoisomerase II が関与している事が示唆された。

## B-7) ヒト悪性脳腫瘍におけるニトロソウレア剤による DNA 架橋形成

神戸大学 脳神経外科

穀内 隆, 玉木 紀彦

松本 悟

〔目的〕第28回本研究会にて Ethidium bromide (EB) を用いた DNA 架橋形成の解析法を基礎的に検討報告したが, 今回は手術時採取ヒト glioma 組織より得られた初代培養細胞を主体に, ニトロソウレア剤による DNA 架橋形成について検討を加えた。

〔方法〕用いた細胞は, 2種類のヒト glioma 株化細胞 (ニトロソウレア感受性 U-251 MG 細胞およびニトロソウレア耐性 SF-188 細胞) およびヒト初代培養 glioma 細胞 (glioblastoma 3例, anaplastic astrocytoma 4例, および astrocytoma 3例)。さらにヒト正常脳組織より得られた2例の初代培養細胞についても解析を加えた。上記各細胞に対して, 各種条件下に ACNU を作用させた後, 各 cell lysate に対して EB fluorescence assay を行い %DNA cross-linked を算出

した。

〔結果および考察〕株化培養細胞では、ニトロソウレア感受性の程度と本解析法による DNA 架橋形成の程度とは良く相関した。glioblastoma では、ACNU による DNA 架橋形成の程度に、症例によりかなりの差異を認めた。しかし、astrocytoma および正常脳組織に比べてその程度は強かった。このことは glioblastoma では、ニトロソウレアによる DNA の損傷程度が強いことを示唆しているが、その感受性には個々の腫瘍によって違いが存在する点が推測しえる。さらに症例は少ないが、臨床的な ACNU 感受性の予測に、本解析法が応用しうる可能性も示唆された。今後、本解析法は簡便であり、ヒト悪性 glioma におけるニトロソウレアによる DNA 損傷程度の評価に応用しえらるると考えられた。

### B-8) マーカー染色体, double minute chromosome を有した悪性脳腫瘍の3例

京都府立医科大学 脳神経外科

○法里 高, 藤本 正人  
上田 聖

同 第三内科

津田昌一郎

同 衛生学

稲沢 譲治

今回、我々は悪性脳腫瘍3例に対して染色体分析を行い、それぞれにマーカー染色体, double minute chromosome (dmin) の存在を認めたので文献的考察を加えて報告する。

〈対象および方法〉〔症例1〕37才♀(右前頭側頭葉 malignant astrocytoma), 〔症例2〕33才♀(右前頭葉 glioblastoma), 〔症例3〕72才♀(左頭頂葉 glioblastoma) を対象とした。

症例1では初回手術時の摘出組織を培養した。本例は術後2カ月目に死亡した。症例2では、当初 astrocytoma (grade II) の診断で手術後放射線療法が行われていたが、経過中悪性化を来し第2回目の腫瘍摘出手術を受けた時の摘出組織を培養した。本例は初回手術後4年を経過している。症例3は初回手術の摘出組織と、その後の手術(第2回)、放射線療法, INF 療法, 化学療法(ACNU, VCR, PCZ) 施行後行われた第3回目手術の摘出組織を培養した。本例は第3回目手

術直後に死亡した。全経過は2年であった。すべて摘出組織を細切後, 10%FCS 加 Ham's F-10で培養した。症例1, 3は10~20継代後、症例2では直接、細胞を固定した。固定前12時間前にコルセミドを添加し(終濃度 0.1 μg/ml)、型のごとく染色体標本を作製した。G一分染法ならびにQ一分染法を施行し、染色体を分析した。

〈結果〉染色体数は症例1で44-112 (n=38), 症例2で45-137 (n=34), 症例3で39-247 (n=30) に分布していたが3例とも tri~tetraploid 域の細胞が大部分を占めていた。また3例ともそれぞれにマーカー染色体と dmin を有していた。

〈まとめ〉現在、脳腫瘍に特異的な染色体異常の報告はない。我々の検討した3例でも個々にマーカー染色体を認めたが、それらは症例間で共通の染色体を involve するものではなかった。また、遺伝子増幅の染色体変化と考えられている dmin が3例ともに観察されたことは、臨床的に全例とも予後不良であったことと併せ、腫瘍の増殖, 悪性化に何等かの遺伝子増幅が関与したものと考えられる。

### B-9) 頭蓋内 germ cell tumor における抗 NSE および抗 Leu 7 による免疫組織学的検討

大阪厚生年金病院 脳神経外科

○山本 弘志, 尾藤 昭二

大阪大学 脳神経外科

有田 憲生, 早川 徹  
大西 丘倫, 泉本 修一  
瀧 琢有, 最上平太郎

AFP および HCG は、頭蓋内 germ cell tumor の腫瘍マーカーとして臨床的有用性が確立しているが、最近これら以外にも病理組織診断上有用と考えられるマーカーが報告されている。そこで、抗 PLAP, NSE, Leu7 抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。

〈方法〉germinoma 11例および、それ以外の germ cell tumor 6例の計17例について、ホルマリン固定パラフィン包埋した手術標本より組織切片を作成しABC法により免疫組織染色を行った。また、germ cell tumor, pineoblastoma, glioma の症例より得られた髄液、血清中の NSE 濃度を測定した。

〈結果〉germinoma の PLAP 染色では、11例全例に大型腫瘍細胞の主に細胞膜にびまん性の強度陽性所見

が認められた。組織内のリンパ球は、染色されなかった。NSE 染色では PLAP と同様に、大型腫瘍細胞の核及び細胞質に陽性所見を認めた。Leu7 染色では、陽性率は、PLAP, NSE に比べて低く、大型腫瘍細胞の一部の細胞質が陽性であった。germinoma の浸潤リンパ球は、数は少ないものの Leu 7 陽性のリンパ球が認められた。embryonal carcinoma の NSE 染色では、神経管様構造を示す腫瘍細胞あるいは上皮様細胞の基底層に相当する部分などが染色陽性を示した。Leu 7 染色では、陽性細胞は認められなかった。choriocarcinoma の trophoblast は、NSE, Leu 7 とともに染色されなかった。脳腫瘍患者より得られた髄液、血清中の NSE 濃度では、germ cell tumor の2例の髄液で高値を示し、glioma, pineoblastoma などでは血清及び髄液中とも高値は認められなかった。

〈まとめ〉1. 従来、報告されてきた AFP, HCG, PLAP などの腫瘍マーカー以外に、NSE あるいは Leu 7 が、頭蓋内 germ cell tumor, とくに germinoma の腫瘍マーカーとして使用できることが示された。2. 血清あるいは髄液中 NSE 濃度測定が臨床経過の追跡に有用であることが示唆された。

## B-10) ヒト悪性グリオーマにおける脳毛細血管透過性因子(CPF)の産生

大阪大学 脳神経外科

○大西 丘倫, 有田 憲生  
早川 徹, 平賀 章壽  
泉本 修一, 瀧 琢有  
山本 弘志, 最上平太郎

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

W. R. Shapiro, J. B. Posner

〈目的〉悪性グリオーマにおける毛細血管透過性の亢進は脳浮腫を惹起させる一方、血漿蛋白の脳血管外漏出を許し腫瘍増殖に必要な腫瘍基質の成分を提供すると共に、組織間隙を拡大することによって腫瘍の浸潤性増殖を促進させる要因となっている。これまで我々は、C6 グリオーマが脳毛細血管透過性を亢進させる因子(CPF)を産出していることを証明してきた。今回、ヒト悪性グリオーマが同様な因子を産出しているかどうかについて検討を行った。

〈方法〉ヒト悪性グリオーマとして MSKCC にて確

立された2種類の培養細胞, EI 及び HFA を、また対照細胞としてヒト正常グリア(HNG)を用いた。各細胞を無血清培地で4時間及び20時間培養後その上清を得、分子量10 kdの透析膜を用いて約60倍の蛋白濃縮画分(SUP-C)を調製した。各 SUP-C 及び対照液を共に正常ラット脳内へ微量持続注入し、6時間後静脈内に投与された <sup>14</sup>C-aminoisobutyric acid (AIB) の脳内分布を定量的 autoradiography により観察した。一方、glucocorticoid の抗浮腫作用を調べるため、SUP-C 注入1時間前に dexamethasone (DEX) をラット腹腔内投与し SUP-C 効果への影響をみた。また EI 細胞を DEX 添加培地で培養、CPF 産性能への dexamethasone の効果についても検討した。

〈結果〉(1)2種のヒト悪性グリオーマ細胞 EI 及び HFA の SUP-C は著明に脳毛細血管透過性を亢進させたが、ヒト正常グリア細胞(HNG)のそれはささなかった。(2)EI, HFA の SUP-C は共に長時間(20 h)培養の方が短時間(4 h)培養より、より著明に毛細血管透過性亢進効果を示した。(3)SUP-C の毛細血管透過性亢進効果は DEX 前処置により著明に抑制された。(4)DEX 処置細胞は未処置細胞より約1.5倍の CPF 活性を示した。

〈結論〉ヒト悪性グリオーマは脳毛細血管透過性を高める蛋白性因子(MW>10 kd)を産出している。

glucocorticoid の抗浮腫効果は腫瘍細胞による因子産生を抑制することではなく、毛細血管レベルでその因子の作用を抑制することにより発現していることが示唆された。

## B-11) LAK 細胞大量投与による養子免疫療法の新展開：ヒト LAK 細胞の長期大量培養法とその臨床応用について

大阪大学 脳神経外科

○朴 啓彰, 清水 恵司  
山田 正信, 松井 豊  
田村 和義, 森内 秀佑  
馬淵英一郎, 早川 徹  
最上平太郎

〈目的〉養子免疫療法の治療効果を高める為、濃縮回転培養システムを採用してヒト LAK 細胞の長期大量培養を行い、初期治療に抗した悪性脳腫瘍患者に

LAK 細胞の大量投与による養子免疫療法を施行し、従来の静置法・ローラボトル法による LAK 治療の成績と比較検討した。

〈結果〉半透膜による還流方式の濃縮回転培養システムと培養しながらその半量の LAK 細胞を投与する我々のプロトコル下では、最高 $2 \times 10^7$ 個/ml の細胞密度で4週間にわたるヒト LAK 細胞の長期大量培養が可能である。悪性脳腫瘍患者に1回に $10^9$ レベルで週2度約10回の、初期培養量から換算して約10倍量の LAK 細胞を局所投与する事が可能であった。この培養期間中の LAK 細胞の殺細胞能・生存細胞率は高値を維持し得た。LAK 細胞投与毎に補充する培地を無血清培地に順次置き換えていけば、投与 LAK 細胞の殺細胞能・生存細胞率に低下はなく、無血清培地代用の可能性が示唆された。静置法・ローラボトル法による平均投与 LAK 細胞数  $6.3 \times 10^9$  個の養子免疫療法を施行した24症例では11例に有効所見が得られ、7例に脳脊髄腔内に播種した腫瘍細胞が消失し、3例に長期生存例を見た。濃縮回転培養システムによる平均投与 LAK 細胞数  $1.9 \times 10^{10}$  個の養子免疫療法を施行した6症例では、5例に有効所見が得られ、4例に脳脊髄腔の腫瘍細胞が陰性化した。静置法で水頭症を1例認めたが、その他の全症例とも発熱以外の重篤な副作用はみられていない。特に、生存細胞率の高い濃縮回転培養システム下では、LAK 細胞投与直後の嘔気・嘔吐も起こっていない。

〈結語〉濃縮回転培養システム下では、最高  $2 \times 10^7$  個/ml の細胞密度が可能であり、初期培養量の10倍量の LAK 細胞が効率よく誘導できた。また、4週間の長期培養下に於ける LAK 細胞の殺細胞能・生存細胞率は高値を維持し得た。LAK 細胞の大量投与による養子免疫療法では、特に発熱以外の副作用はなく初期治療に抗する悪性脳腫瘍患者の維持療法に有効であると考えられる。

## B-12) サイトカインのカクテルによる養子免疫療法の基礎的研究

京都大学 脳神経外科

青木 友和, 近藤 精二  
高橋 潤, 岩崎 孝一  
宮武 伸一, 山崎 俊樹  
織田 祥史, 菊池 晴彦

〈目的〉現在、臨床では、養子免疫療法が施行されて

いるが、killer 活性の誘導、LAK 細胞の培養等に問題を残している。より killer 活性の高い effector が得られれば、より少ない effector で、同様の効果、または、それ以上の効果が、期待できるものと思われる。

また、IL-4, IL-5, IL-6, 等のサイトカインが、CTL を誘導する報告も散見される。よって、これらをカクテルすることにより、より killer 活性の高い effector が得られる可能性がある。

〈材料、方法〉C57BL/6 (6~8週) の spleen, thymus, bone marrow を採取し、effector として使用し、target cell として、P815 (NK resistant), YAC-1 (NK sensitive) を使用した。effector を、 $2 \times 10^6$  cell/ml で、3日間培養した。効果は  $^{51}\text{Cr}$  release assay にて測定した。

〈結論〉①マウス IL-5 は、IL-2 存在下で、LAK 活性を著明に増強する。②LAK 活性は、IL-5 の濃度に比例して、増強される。③IL-5 は、培養期間の後期に作用しているものと思われる。

## B-13) ELISA 法によるヒト脳腫瘍組織中 interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) の定量

大阪府立成人病センター 脳神経外科

○中島 義和, 中川 秀光

大阪大学 脳神経外科

吉峰 俊樹, 早川 徹  
菟井 武, 最上平太郎

〈目的〉単球やマクロファージの産生するリンパ球活性化因子として見いだされた interleukin-1 (IL-1) は、グリオーマ細胞をはじめ種々の細胞からも産生され、免疫担当細胞、グリア細胞、血管内皮細胞など多くの細胞に作用することが明らかにされてきた。しかしながらこの cytokine がヒト脳腫瘍組織において実際に細胞生物学的に有意なレベルで存在するか否かについてはまだ明らかでない。そこで本研究では recombinant ヒト IL-1 $\beta$  (rHuIL-1 $\beta$ ) に対するモノクローナル抗体を用いた ELISA 法により各種ヒト脳腫瘍組織中 IL-1 $\beta$  の定量を行った。

〈方法〉手術時摘出した各種脳腫瘍組織 (45~250 mg) を 1 ml の PBS にて homogenate し、遠沈上清を得た。マイクロプレートに mouse anti-rHuIL-1  $\beta$  monoclonal antibody を固相化した後、非特異的吸着をブロックし、検体および標準液を加え 4°C にて2時間反応させた。洗浄後 rabbit anti-rHuIL-1  $\beta$  anti-

body, ついで peroxidase-labelled goat anti-rabbit IgG antibody を反応させ, o-phenylene diamine にて発色後, 492 nm における吸光度から IL-1  $\beta$  量を算出した. 本法の検出限界は 2 pg/m<sup>3</sup> である.

〈結果〉neurinoma, meningioma や low-grade の mixed glioma および astrocytoma における IL-1  $\beta$  量はそれぞれ 98, 128, 86, 122 pg/mg tissue であった. Grade 3 および grade 4 の astrocytoma では 234, 198, 212 pg/mg tissue と高値をとる傾向がみられ, 特に grade 4 の再発腫瘍では増加が著しく, 527 pg/mg tissue であった (Grade 3 再手術例の radiation necrosis 部では検出感度以下であった).

〈考察〉今回検出したヒト脳腫瘍組織中 IL-1  $\beta$  量は, in vitro を主体とした従来の検討結果からみて種々の生物活性を示すレベルであると考えられる. その産生細胞として腫瘍細胞自身の他に浸潤血液由来細胞の関与も考えられ, この点さらに検討を加えている.

#### B-14) 神経鞘腫のレクチン結合態度

滋賀医科大学 脳神経外科

○松村 憲一, 中洲 敏  
半田 譲二

糖結合性タンパク質であるレクチンは, 特定の糖鎖と結合することが知られており, 細胞の腫瘍化に伴う細胞膜表面の複合糖質の変化の同定に有用な方法と考えられる. 我々は, 神経鞘腫のレクチン結合態度について研究したので報告する.

〈対象と方法〉対象は23例の神経鞘腫で, 部位は, 脳神経19例 (V: 2例, VII: 1例, VIII: 14例, IX: 2例), 脊髄3例, 腕神経叢1例であった. そのうち3例は再発腫瘍であったが, HE 染色にて悪性像は見られなかった. 方法は, 手術時に採取した標本を10%ホルマリンで固定後, パラフィン包埋し, UEA-1, Con A, PSA, LCA, RCA-1, PNA, SBA, DBA, SJA, BSL-1, WGA, succinylated WGA の12種類のレクチンに反応させ, ABC 法にて結合部位を調べた. 尚, 3例の正常末梢神経の結合態度も検索し, 神経鞘腫と比較した.

〈結果〉1) Con A, PSA, LCA, RCA-1, WGA の5種類のレクチンは, 腫瘍細胞の胞体, 結合組織, 血管内皮細胞と結合したが, 核と有意に結合したのは Con A と RCA-1 のみであった. 2)  $\alpha$ -D-N Acetyl Galactosamine をハブテン糖とするレクチンは, どの

部位にも結合しなかった. 3) 再発腫瘍におけるレクチン結合態度は, 他に比べ顕著な差はなかった.

4) シュワン細胞の腫瘍化に伴い, 核と胞体に対する Con A, RCA-1 の結合が若干強くなる傾向が見られたが, 他のレクチンは変化がなかった.

〈結論〉シュワン細胞と神経鞘腫細胞のレクチン結合態度を提示した. 今後は電顕レベルでの観察を加え, また, 腫瘍化に伴うレクチン結合の態度の変化についても, 他のレクチンの使用や悪性腫瘍との比較も含めた多岐に亘る検討を要する.

#### B-15) 尿中ポリアミン濃度測定によるグリオーマ増殖能の評価

京都府立医科大学 脳神経外科

○今堀 良夫, 法里 高  
藤本 正人, 上田 聖

京都第一赤十字病院 脳神経外科  
中村 公郎

ポリアミンは細胞増殖の活発な組織でその濃度が増す事が知られている. 脳外科領域でも髄芽腫などで髄液ポリアミンが増殖能の判定に用いられたことがある. 近年酵素法による尿中ポリアミン測定法の開発により容易に尿中ポリアミンが測定出来るようになった.

今回この方法を用いてグリオーマ患者における悪性度 (増殖能) の評価法としてその有用性を検討した.

術前患者において grade II では全例が正常範囲 (17.2~51.0  $\mu$ mol/gr) であった. grade III, IV ではほぼ全例が高値を示したが, 腫瘍体積の少ない症例 (脳幹部病変など) では正常値を示した. grade III, IV の手術後では尿中ポリアミン値の低下を認めた. 一方再発例では全例に尿中ポリアミン値の上昇を認めた. ACNU, vincristin による化学療法後では施行前値に比し低下した. 化学療法直後に尿中ポリアミンの一過性上昇を認めるがこれは抗癌剤により G<sub>2</sub>-M block が起こるため一過性に ODC 活性の上昇を示唆するものと思われる. ポリアミン合成の律速酵素は ODC (ornithine decarboxylase) であるが, この ODC は体内で最も寿命の短い酵素であるため増殖能を経時的半定量測定を行うことが可能であると考えられる.

#### B-16) ヒトグリオサルコーマ細胞株 GI-1 の腫瘍特異抗原に対するモノク

## ローナル抗体の作製

京都大学 脳神経外科

○近藤 精二, 宮武 伸一

岩崎 孝一, 山崎 俊樹

織田 祥史, 菊池 晴彦

京都大学 ウイルス研究所病理部

難波雄二郎, 花岡 正男

〈目的〉脳腫瘍細胞膜上に表現される腫瘍特異抗原の解析とそれを用いた新しい免疫療法を検討するため、まず、ヒトグリオサルコーマ細胞株 (GI-1) の腫瘍特異抗原に対するモノクローナル抗体を作製した。

〈方法〉BALB/c mouse に GI-1 を免疫源として免疫を行なった。既に、初回免疫は、GI-1 ( $3 \times 10^7$  cells) をそのまま腹腔内に投与。二回目の免疫は、1ヶ月後、GI-1 ( $5 \times 10^7$  cells) の細胞膜成分を抽出し、腹腔内に投与。3日後に spleen cell を取り出し、mouse myeloma cell (NS-1) と融合。クローニングを行ない、600個の融合細胞を得た。これらの分泌するモノク

ローナル抗体に対し、順次 screening を行なった。最初に、蛍光抗体法にて、アセトン固定した GI-1 の膜抗原と反応し、ヒト T cell の膜抗原と反応しないものを56個選別。これらは、viable な GI-1 では、細胞膜全周にわたって反応するもの19個、細胞膜で1、2ヶ所のみ反応し、cell adhesion molecules (CAM) を疑わせるもの18個、全く反応しないもの19個に分類された。

次に、酵素抗体法にて、正常脳組織、脳腫瘍、脳以外の悪性腫瘍等の、細胞株や凍結切片との反応をみた。

〈結果〉ヒトグリオサルコーマ細胞株 GI-1 で免疫した mouse を用いて作製した600個のモノクローナル抗体中、正常脳組織とは反応しないが、ヒトグリオーマの細胞膜上の抗原を認識するものが9個得られた。

〈結論〉現在、得られた9個のモノクローナル抗体の characterization と、その認識する抗原の解析中であり、今後、新しい免疫療法の可能性について検討を行なう予定である。