

第8回近畿脳腫瘍研究会

昭和53年9月9日(土)午後1時~5時

於 大阪・グランドホテル

(世話人代表 駒井則彦)

1. 脳腫瘍症例及びグリオーママウスの血清抗腫瘍抗体の検討

和歌山医大 脳神経外科

○板谷勝美, 津田耕平, 駒井則彦

大阪大学 第2病理

宇多弘次, 辻 求

(目的) methyl cholanthrene 誘発 C57BL マウス glioma に於て放射線処理腫瘍片皮下移植により免疫したマウスは脳移植腫瘍に対して皮下移植腫瘍よりも弱い抵抗性を示し, 組織学的にもリンパ球浸潤は少く, 細胞膜に Ig が結合している事を前々回津田が報告した. 今回同 glioma の培養細胞について血清抗腫瘍抗体及び抗体協同性リンパ球付着 (ACLA; FAKH-RI 1972) を検索し, 又臨床例にも応用した.

(材料) 標的組織及び細胞: 1) マウス glioma の凍結切片, 2) 4~7日の初代培養細胞, 3) 臨床例の glioma (多形型を含む) 5例, 転移癌5例, 髄膜腫3例の手術時の凍結切片.

血清: 1) 担 glioma マウスの血清. 2) 免疫マウスの血清. 3) 未処置マウスの血清. 4) 患者の血清.

効果細胞: 1) 正常人血液から Ficoll-Isopaque で分離したリンパ球. 2) 未処置マウスの脾細胞. 3) 同脾細胞から Ficoll-Isopaque で分離したリンパ球.

(方法) 凍結切片又は培養細胞に非働化した後 Trasylol で稀釈した血清を反応させた後上記リンパ球又は脾細胞を1時間30分反応させた. 又蛍光抗体間接法は PBS で稀釈した血清を反応させた後 FITC 標式抗マウス r.GI 又は抗ヒト IgG で染色した.

(結果) 免疫マウスの血清では一部の腫瘍細胞膜に抗腫瘍抗体の結合と, ACLAが認められた. しかし担 glioma マウス, 未処置マウス血清では陰性であった. 臨床例では glioma 3例に抗体結合及び ACLA が部分的に認められた上, 転移癌では glioma より強かった. 髄膜腫では陰性であった. 又血清抗体の交叉性については転移癌の血清が glioma 1例と反応した.

(考案) ACLA が所謂抗体依存性細胞性細胞障害 (ADCC) の現象を意味しているか否かは現在の所不明であるが, 対照動物で陰性である点から密接な関係を有し, この腫瘍系に適応される.

2. BCG-CWS 腫瘍内投与による脳腫瘍免疫療法の検討

兵庫医大 脳神経外科

○森村達夫, 蒲 恵蔵, 谷 栄一

悪性脳腫瘍患者では, 遅延型過敏反応であるツベルクリン反応, PHA テスト, DNCB テスト等の皮膚テストが陰性化し, 末梢血リンパ球, 特にTリンパ球が減少し, リンパ球幼若化反応が低下し, 細胞性免疫能の低下を示唆する所見が多く報告されている. 更に悪性脳腫瘍に対する, 第4の, そして最も本質的な治療法としての腫瘍特異的免疫療法の可能性が注目され, 腫瘍特異抗原の検索と平行して追求されている.

今回我々は methylcholanthrene 誘発 glioma を皮下に継代移植した C57BL 16J マウスに, BCG-CWS (阪大山村教授より供与) を腫瘍内投与し, その抗腫瘍効果を観察した.

腫瘍移植と同時に BCG-CWS を投与するか, 或いは腫瘍移植後早期に, つまり腫瘍径が5mm以内(推定腫瘍細胞数 1×10^7 個以下)の時期に BCG-CWS を腫瘍内投与する事によって腫瘍が退縮し, 生存日数が延長する例を認めたが, 径が5mm以上になった, 確立された腫瘍に対しては無効であった. 更に BCG-CWS腫瘍内投与群では, 腫瘍単独或いは BCG-CWS 単独投与群に比し, 早期に体重減少を来し, 死亡する例を認めた. 腫瘍増殖曲線では BCG-CWS 腫瘍内投与群が有意に低く, 増殖率の低いもの程 histiocytosis~degenerative changes が強かった. 腫瘍細胞 $6 \times 10^5/\mu\text{l}$ を頭蓋内移植し, 同時に BCG-CWS $100\text{r}/25\mu\text{l}$ を投与した群では, 対照に比し, 7日の延命効果を認めた. ($P < 0.1$)

BCG Scarification* & CMI

Histology	age sex	PHA mm	PPD mm ²	DNCB	WBC mm ³	Ly mm ³	T-cell %	Predonin mg day
Medulloblastoma*	11 M a	5	5×5	—	2600	780	45.7(356.5)	5
	b	26	15×15		6100	671	69(463.0)	0
	c	5	10×10		3800	228	40.6(92.6)	0
Glioblastoma*	36 M a	5	5×5	+++	7400	19(1406)	34.6(486.5)	30
	b	8	9×15	+++	8300	1162	44.5(517.1)	30
	c	14.5	7×9	+++			67	30
Mixed Glioma*	39 M a	8	8×10	+++	5700	2850	21(598.5)	30
	b	30	18×21	+++	5100	2550	54(1377)	30
	c		15×15	+++	5700	2508	68(1705.4)	30
Astrocytoma G II	a	17.5	18×21	++	6600	792	44(348.5)	30
	b	17.5	5×5		12100	726	48(348.5)	30
Glioblastoma	29 M a	5	—		8500	1700	44(748)	30
	b	5.5	—		6200	682	50(341)	30

a. Before BCG Scarification.

b. Immediately After Scarification.

c. 2 Months Later Scarification.

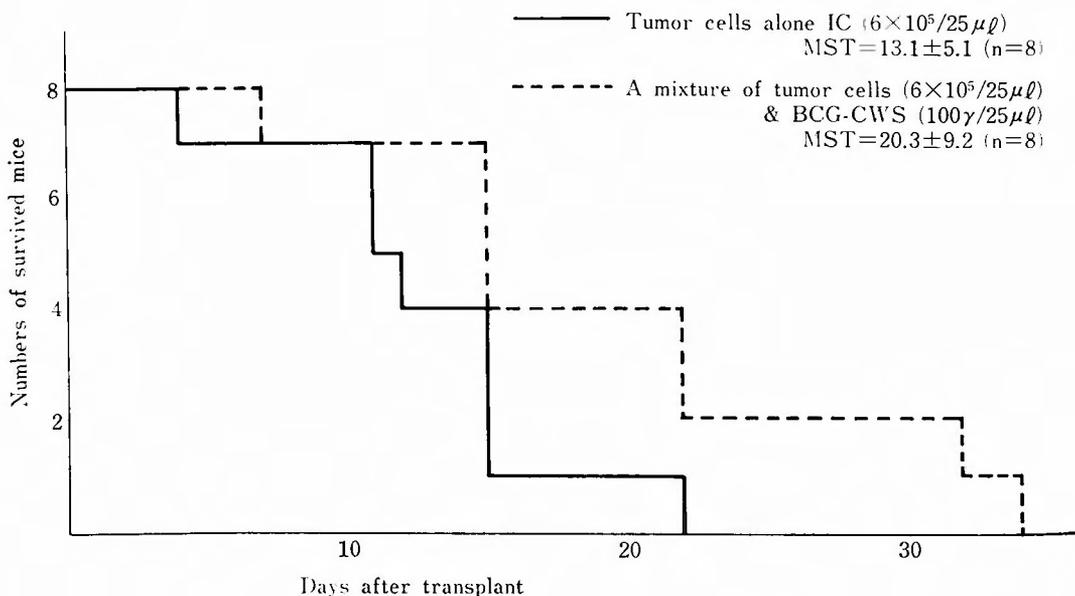


図 1

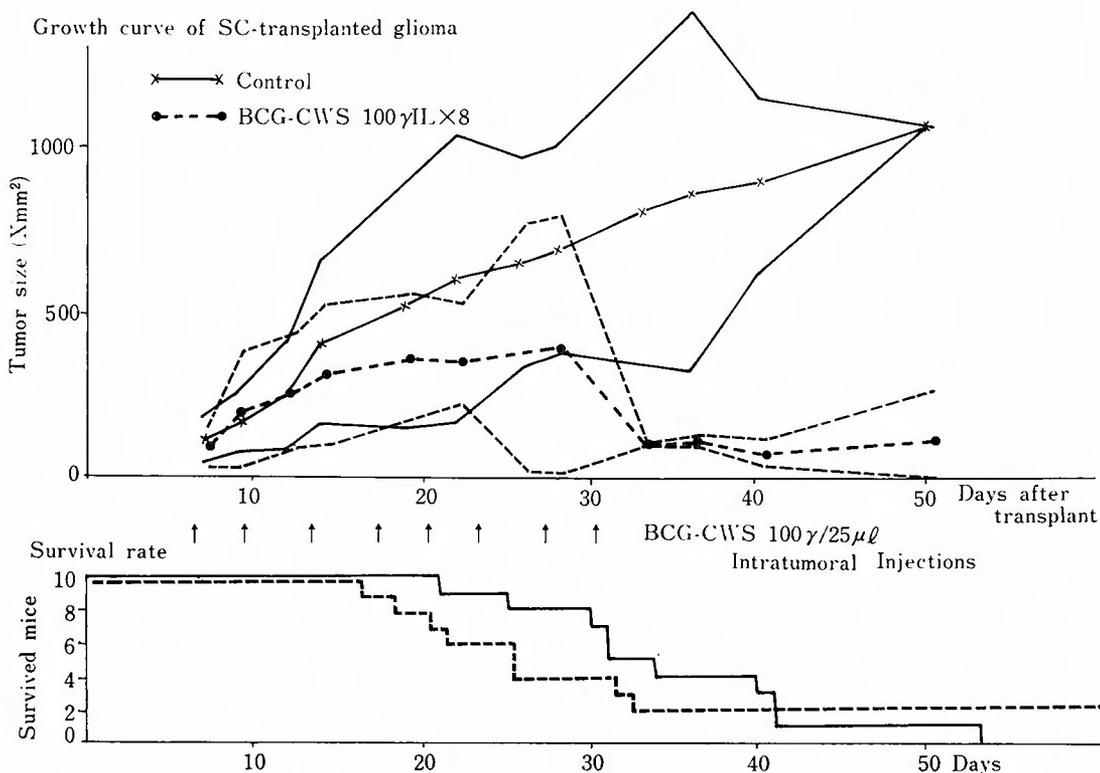


図 2

臨床例では、手術、放射線化学療法を終えた時点で、寛解維持療法として、週2回、上腕皮膚に BCG 生菌 2mg を接種する BCG scarification を施行した所、神経学的所見や CT スキャンでは効果を認めなかったが、PHA skin test の陽性化及び末梢血リンパ球 T-cell% の上昇を認めた。

3. 脳腫瘍に対する補助免疫療法の免疫学的パラメーターに及ぼす影響について

京都大学脳神経外科

○山下純宏, 中尾 哲, 岩城和男
武内重二, 織田祥史, 徳力康彦
半田 肇

患者の非特異的免疫能を鋭敏に反映し、しかも簡便に行なえる方法として、1) 末梢血リンパ球数、2) PPD皮内反応、3) 微量全血培養法による末梢血リンパ球の PHA 幼若化率を選び、これらを経時的に測定して、補助免疫療法剤ピシバニールの影響を検討した。ピシバニールは、通常 0.2-5.0KE、筋注入院中は週3

回、外来通院中は1~2週に1回の割合で投与した。その結果、次のことが判明した。

- 1) 悪性脳腫瘍患者の術前の末梢血リンパ球数は、特に低下してはいなかった。
- 2) 一方、PPD 皮内反応および PHA 幼若化率は、悪性脳腫瘍の症例では、術前に既に低下していた。
- 3) 個々の症例について経時的に観察すると、末梢血リンパ球数と PHA 幼若化率とはよく平行した。
- 4) 各症例において、放射線治療による免疫抑制作用は著明に認められたのに対して、ピシバニールのこれら免疫学的パラメーターに及ぼす影響は明日ではなかった。
- 5) 個々の症例について経時的に観察すると、末梢血リンパ球数が減少している時に、自然幼若化率が、むしろ上昇する傾向が認められた。これは免疫予備能の消耗涸渇状態を示しているものと解釈した。

4. 実験的脳腫瘍の発生に関する研究 (IV) 脳腫瘍および異型細胞群の酵素組織化学的検討

奈良医大脳神経外科

○乾 松司, 信岡 淳, 内海庄三郎
同癌センター腫瘍病理

伝田阿由美, 小西陽一, 小島清秀

我々は前回までに ethylnitrosourea (ENU) の経胎盤投与法によるラット脳腫瘍の発生過程における glioma の前駆病変として異型細胞群が重要であることを示したが, 今回はこの異型細胞群の腫瘍発生過程における位置づけをより一層明瞭にすることを目的として酵素組織化学的検索を行なった. 但し今回は glioma の所見について主として報告した.

脳腫瘍の作製にあたっては前回までと同様 ENU 50 mg/kg 体重を妊娠18日および20日目の Wistar系ラットの静脈内へ投与した. 出生仔ラットは30週で各群雄雌それぞれ7匹と無処置群10匹の計38匹を屠殺し, 断頭後直ちに脳を摘出し liquid nitrogen で凍結し, -70°C の freezer で保存した. 組織化学的検索にあたっては frozen brain を 3mm 間隔で coronal section し各々の block より連続して 8 μ の厚さの frozen section を作製し酵素組織化学的検討を行なった. 今回は hydrolytic enzyme として Alkaline phosphatase (ALP: Burstone's method, 1961), Acid phosphatase (ACP Barka and Anderson's method, 1965) Dehydrogenase, として Lactic dehydrogenase (LDH: Nachlas, Walker and Seligman's method, 1958), Succinic dehydrogenase (SDH: Nachlas, Walker and Seligman's method, 1958) を選択した.

結果は Table 1 に示す. ALP については血管にのみ activity がみられた. ACP については検索した全腫瘍で高い activity がみられた. LDH については正常脳および腫瘍で明らかな差がみられず activity は低かった. SDH については脳腫瘍で明らかな acti-

vity の低下がみられた. 異型細胞群については LDH でのみではあるが activity の変化は認められなかった.

今回は異型細胞群については十分な case が得られなかったが今後 case を増して, この異型細胞群の腫瘍発生過程における位置づけを明らかにしたい.

5. 実験的脳膜癌腫症に対する多剤併用化学療法と放射線治療

大阪大学 脳神経外科

○清水恵司, 生塩之敬, 有田憲生
最上平太郎

大阪府立成人病センター 脳神経外科
早川 徹

脳膜癌腫症は, 癌患者のおよそ4%に発生するきわめて重篤な疾患である. 最近の癌治療の進歩により, この合併症は増加する傾向にあるが, その生存日数は, 最もすぐれた報告でもおよそ5カ月にすぎない. 私達は, 第6回近畿脳腫瘍研究会で発表したと同様の実験モデルを用い, 脳膜癌腫症に対する多剤併用化学療法および放射線治療の効果を検討した.

SD系ラットの大槽内に Walker 256 癌肉腫細胞 10^4 個を移植することにより, 100%のラットに脳膜癌腫症を発生させることが出来た. この腫瘍ラットの Median Survival Time (MST) は11日前後であった. 腫瘍移植後5日目に腫瘍ラットを各種制癌剤単剤または多剤の静脈内投与で治療すると, MST は無治療対照群と比較し以下の如く延長した. cyclophosphamide 30mg/kg \times 1: 52% ($P<0.01$), bleomycin (BLM) 5mg/kg \times 1: 29% ($P>0.05$), BLM 5mg/kg \times 5, q2d: 38% ($P>0.05$), ACNU 15mg/kg \times 1: 82% ($P<0.01$), cyclophosphamide 30mg/kg \times 1+ACNU 15mg/kg \times 1: 73% ($P<0.05$), ACNU 15mg/kg \times 1+BLM5mg/kg \times 1: 191~200% ($P<0.01$), ACNU 15mg/kg \times 1+BLM 5mg/kg \times 5, q2d: 362%以上 ($P<0.001$).

ACNU と BLM 併用治療群は, 単剤または他の組み合わせによる併用治療群と比較し, 著しく生存日数が延長した. これは, ACNU と BLM の副作用が重ならないこと, また ACNU が腫瘍細胞を G_2M 期に持続的に同調させる作用を有するのに対し, BLM が G_2M 期の細胞に最も殺細胞効果を発揮するとする cell kinetics の観点からも, この2剤の併用が優れ

Table 1

Enzyme histochemical activity* in normal brain and glioma

Enzyme	Normal brain	Glioma
Alkaline phosphatase	-	-
Acid phosphatase	±~+	++
Lactic dehydrogenase	±	±
Succinic dehydrogenase	++	±

* ++: strong, +: mild, ±: weak, -: negative.

ていることを示唆した。

脳膜癌腫症ラットを Co^{60} 400rads, 600rads または 800rads の全身照射で治療すると, MST は対照群と比較し, おのおの54%, 23%, 0%と延長したが, いずれも統計学的有意差は認められなかった。

(本研究は厚生省がん研究助成金および文部省科学研究費補助金によった)。

6. 神経鞘腫 Antoni B 型の電顕像

天理病院 脳神経外科

○上条純成, 牧田泰正, 鍋島祥男
元持雅男, 増田彰夫, 青山育弘

Antoni B 型は光顕的に loose な配列を示す部分で, 星芒状, 網状或いは泡沫状細胞から成る。密な線維束配列を示す A 型と混在する。

13例の聴神経鞘腫について光顕的, 電顕的に観察した。肉眼的に灰色調を示す部分は A 型を示し, 黄色調を帯びた部分は B 型を示した。全例共同一腫瘍内に A および B 型成分が認められた。

B 型の電顕所見は 3 群に大別することができた。

I. 網状型: 細胞間隙は著しくひらき, 細胞は星芒状に突起を出し, 網状にからみ, 基底膜によっておおわれている。細胞内小器官は A 型と基本的には同様であり, 細胞間隙には Luse body も認められる。

II. 変性型: 胞体は膨化し, lysosome の著しい増加が特徴的で, 細胞膜, 核膜の破壊像も認められる。基底膜も断続的に認められる。

III. 泡沫細胞型: 胞体は脂肪小滴によって満たされ, 核は圧縮されてクロマチンに富む。細胞は基底膜によっておおわれていない。中性脂肪染色によって濃染する部分と一致する。

I 型と III 型が Antoni B 型の主要構成要素であり, II 型は13例中 2 例に認められたのみである。I 型は Antoni A 型と同一の細胞から成るが, III 型は基底膜をもたない点で全く異なる。又, III 型細胞は血管周囲に多く認められることがある。III 型泡沫細胞の由来は明らかでないが, 2つの可能性が考えられる。1つは組織培養による観察で, 時間の経過と共に A 型細胞は徐々に泡沫化してくるとの報告がある。schwann 細胞の貪食作用は既知の事実であるが, 基底膜を全く失ってしまうかどうかの疑問が残る。第2の可能性は, monocyte 由来である。monocyte は A 型組織の中にも血管周囲にも散在性に認められ, 脂肪小滴を僅かに

認めるものから, 完全に泡沫化したものまで移行型が認められる。

7. 脳原発悪性リンパ腫の臨床病理学的検討

京都府立医大脳神経外科

○遠山光郎, 藤木正人
小竹源也, 平川公義

中枢神経系の悪性リンパ腫には, 1. 頭蓋内原発性悪性リンパ腫, 2. 悪性リンパ腫が全身性並びに神経系を侵す, という2つの場合がある。後者では頭蓋内腫瘍は原発性であるのか, 転移性なのか, または全身性一神経系に同時発生したのかという疑問がおこるが, それはこの腫瘍の本質に関連する問題である。前者は普通 primary reticulum cell sarcoma と呼ばれているが, その母細胞の起源と渡銀性に関する見解の相異から microgliomatosis (Russell) ともいわれてきた。我々は臨床上頭蓋内に原発した primary malignant lymphoma の10例を経験しているが, それ等の約半数に (剖検及び開腹術) 他臓器の病巣を証明している。これ等を臨床病理学的に検討し, この腫瘍の本質を理解する手掛りを得たいと考えた。表1は全症例を年令順に case ナンバーを符し原発部位, 死亡原因, 生存期間, 予後についてみたものである。症例5は15年, 症例9は2年生存中である。(表2では○印) malignant lymphoma は radiosensitive で, コバルト治療をうけたものでは primary site の腫瘍は剖検時に消失しているものが殆んどであった。併し頭蓋内に原発 (臨床上) した悪性リンパ腫が, 開頭術後全身の他臓器 (visceral) に腫瘍形成を認めたものがあり, 表2に CNS と visceral の関係をまとめた。右端に case ナンバーを記した。CNS での再発が primary site 或は Secondary site に有る無しにかかわらず, visceral に変化をみなかったものは症例5・10・7, visceral に変化をみたものは症例9・1・2・3・4で, 小児例は全例 visceral の変化を合併していた。硬膜が原発であった2例は leukemic transformation をおこした。malignant lymphoma の組織学的 subclassification と予後については判然とした結論はえられなかった。未分化な間葉系細胞, 幼若な細網系細胞は造血組織に限られて存在するのでなく, 身体各部特に血管の adventitia に広く存在するので, 脳原発悪性リンパ腫が, このように多彩な経過を示すことは理解できるが, 予後に関して著しい差が

表 1

Case#	Age	Sex	Primary site	Outcome
1.	2Y.	F.	Ant. 3rd ventricle	Visc. lymphms (10ms) +
2.	8Y.	M.	Rt. temporal lobe	Visc. lymph. (15ms) +
3.	10Y.	F.	Duramater, rt. temporal	Leukemia (31ms) +
4.	23Y.	M.	Epidural, Cervical spine	Leukemia (6ms) +
5.	31Y.	M.	Lt. temporal obel	(15yrs)
6.	49Y.	M.	Multil; lt. frontal, midbrain	Postop. hemo. (3ms) +
7.	50Y.	M.	Multiple; both hemispheres	(4wks) +
8.	50Y.	F.	Multiple; cerebellum, splenium	Postop. hemo (24hs) +
9.	57Y.	M.	Rt. frontal lobe	(2yrs)
10.	70Y.	F.	Lt. frontal lobe	Cerebellum (4yrs) +

表 2

	C N S		Visceral	
	Primary	Secondary		
Unieocal (Radiocurable)	< { - } { - }	→ { - } { - }	5 10	
Multifocal		→ (-)	7, 6? 8?	
Unifocal (Recurrence)	< { + } { - }	→ { + } { + }	⑨ 1, 2	
Dural tumor (Radiocurable)		Meningeal infiltration	→ LEUKEMIA	3, 4

あるのは何かかの問題等を解決するには更に症例を重ねて検討したい。

8. 脳腫瘍摘出後の造影剤増強陰影の時間的経過

京都市立病院 脳神経外科
 ○寺浦哲昭, 寺野允将, 内田泰史
 大塚信一

第1例は髄膜腫全摘後、術後8日では腫瘍浮腫内に帯状、輪状に増強される高吸収域が存在し、術後16日ではこの高吸収域は濃縮され、範囲が狭くなり吸収に向う。この高吸収域は plain で CT No. 32.0, enhance に 50.6 であった。患者の術前の歩行障害、左半身不全麻痺、失明、手指振戦、失見当識の症状は全て消失した。神経症状は全く認められない。

第2例、右肺癌脳転移、腫瘍摘出、前頭葉部分切除を行ったが瞳孔異同が改善されたのみで左半身不全麻痺は変化なし。術後25日の CT では帯状、輪状に enhance される高吸収域が認められ、CT No. は 28.7, 低吸収域は 14.0 で、白質灰白質に及び梗塞浮腫に似

る、術後3ヵ月、4ヵ月の CT では enhancement は全く見られず同側脳室拡大、脳萎縮、reversed shift がみられる。この例は Lineac 照射、抗癌剤投与を行っており、術後3ヵ月、4ヵ月の脳萎縮は radiation necrosis の結果とも考えられる。

第3例、61才、男子。右頭頂葉腎癌転移1年6ヵ月後同部に再発、再び全摘を行った。術後11日の CT では mass effect 強く、plain でも高吸収域より (No. 57) 少く enhance され、斑状に出現して、低吸収域は白質に多く見られた。術後1ヵ月の CT では脳は陥凹し、脳表及び低吸収域内部に膜状及び輪状の enhance される高吸収域を認める。

術前でも梗塞を glioma と誤認する率は3%もあるといわれる。梗塞の浮腫は4時間~10日で現れ、白質灰白質を同様に侵し、mass effects は3週間以内である。造影剤増強効果は3~60日後間に現れ、最大効果は12~21日後である。時々浮腫の周囲に輪状に増強される luxury perfusion が現れる。ここから、以上3例の術後高吸収域は、手術の侵襲による脳組織の虚血性病変であろうと推定する。

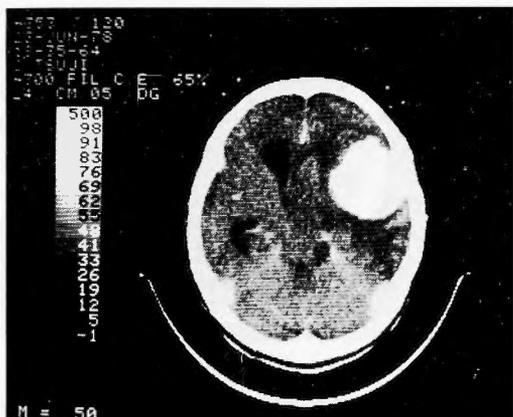


Fig. 1. R. Sphenoid ridge meningioma

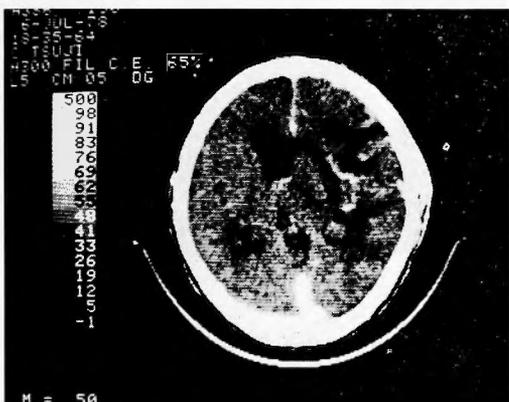


Fig. 2. Meningioma 全摘出後8日目

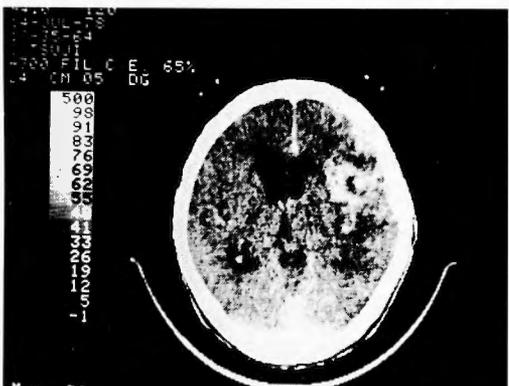


Fig. 3. Meningioma 全摘出後16日目

鑑別診断として、① radionecrosis & low density with enhancing edges を持ち、再発と区別しにくい。② 残存腫瘍は術前 CT と全く同一であり、ただ術前的一部分が出るのみなので容易に見分けられる。

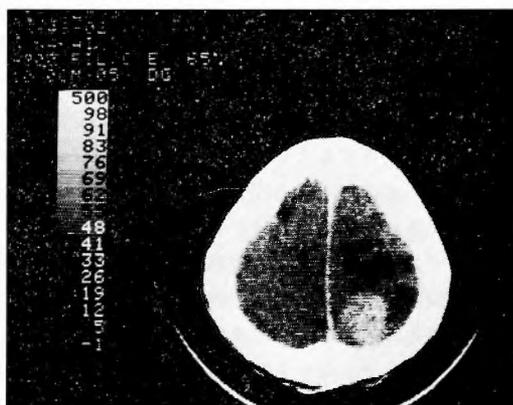


Fig. 4. Metastasis of lung cancer (Squamous cell carcinoma)

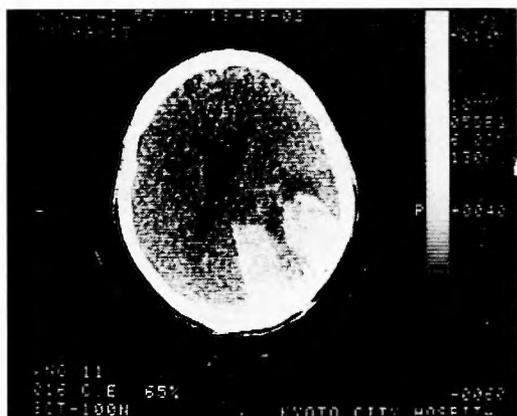


Fig. 5. Metastasis 全摘出後49日, 正中部, 側方部陰影両者共再発.

③ resolving hematoma でも ring enhancement が出る。④ bandlike enhancement は infarct の他に encephalitis や, subdural hematoma に圧迫された脳組織でも見られる。⑤腫瘍摘出後40日で近接場所に再発した癌転移巣を1例経験した。臨床症状は全く downhill である。

9. 炭酸ガスレーザーメスによる脳腫瘍治療

大阪府立成人病センター 脳神経外科

○大西俊輝, 吉峰俊樹, 早川 徹
神川喜代男

脳腫瘍に対しては、化学療法、放射線療法、免疫療法は現時点において補助療法にすぎなく、手術で根治が可能なものは全摘出に努力を払うべきである。グリオーマのような浸潤性腫瘍の場合でも、手術侵襲によ

る脳機能障害が考慮されるが、積極的に手術を行い腫瘍の摘除量が多い方が良い術後の生存率が得られ、各種補助療法を併用する際もより効果的である。しかし腫瘍の容積が大きく、血管に富み、周囲に重要な中枢や伝導路が存在するような場合には、手術時間の延長、大量の輸血、術者の疲労などの条件が重なり、腫瘍の摘出は容易でない場合が少なくない。

炭酸ガスレーザーメスの登場は、接触することなく組織を瞬間的に高温で凝固、炭化、蒸発させるため、血管に富む腫瘍組織の切除に要する時間を短縮させ、出血量を減らす効果をもたらした。しかも組織侵襲はレーザービームの中心を離れば、急激に軽微となり、そのため障害は極めて限局的である。

炭酸ガスレーザーメス導入後、使用手術例は Fig. 1

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	OPERATION
1	50	F	R-PARIETAL GLIOBLASTOMA	TOTAL REMOVAL
2	55	M	R-FRONTOPARIETAL ANAPLASTIC A	SUBTOTAL REMOVAL
3	62	F	R-PARASAGITTAL MENINGIOMA	TOTAL REMOVAL
4	64	F	R-OCCIPITAL METASTATIC CA	TOTAL REMOVAL
5	67	M	R-PARIETAL METASTATIC CA	TOTAL REMOVAL
6	37	M	L-FRONTAL AVM	TOTAL REMOVAL
7	60	M	R-FRONTOPARIETAL METASTATIC CA	TOTAL REMOVAL
8	57	M	R-FRONTOPARIETAL MELANOMA	TOTAL REMOVAL

Fig. 1

に示す通りである。このうち症例3以外は全例輸血する事なく終了し、また腫瘍の境界不明瞭な症例2以外、すべて肉眼的に全摘が行なわれている。Fig. 2, 3に示したのは症例1の術前後のCTで、全摘が行なわれた後も全く神経脱落症状はない。腫瘍摘出に際して正常脳は出来るだけ保存し、切開する際も可能な限り小領域にとどめるようにしている。一部でも腫瘍表面が現われれば、ここからレーザー照射により凝固を開始する。凝固の後、組織を瞬間的に蒸発させる vaporization を行う。vaporize された組織の下層は既に凝固巣が形成されるため、これを繰り返して行う事に

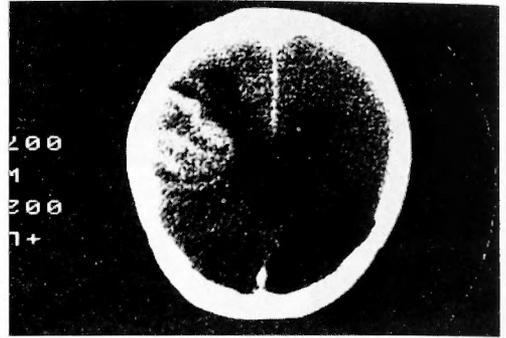


Fig. 2

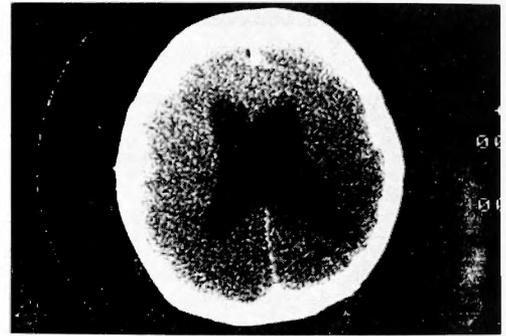


Fig. 3

より出血する事なく腫瘍内減圧がなされる。大きく内減圧を受けた腫瘍塊は出血程度も低下し摘出は容易である。しかも操作が非接触性で、照射された腫瘍細胞は熱で活性を失うので、術中腫瘍を播種するおそれはないという利点もある。

特別講演 抗体依存性細胞免疫 (ADCC) について

大阪大学 第2病理
宇多弘次