Glioma に対する長期免疫・化学療法の治療成績

久間 祥多・中島 麓・篠永 正道
山下 俊紀・桑原 武夫

Maintenance Immunochemotherapy for Gliomas

YOSHIKAZU KYUMA, FUMOTO NAKAJIMA, MASAMICHI SHINONAGA,
TOSHINORI YAMASHITA and TAKEO KUWABARA

Department of Neurosurgery, Yokohama City University, Yokohama 232

Summary

Adjuvant immunochemotherapy and irradiation therapy were applied following surgery for gliomas from 1975 to 1978. It is the authors' principle to remove the tumor extensively. About one week after the operation, irradiation was started. Along with the irradiation, adjuvant immunochemotherapy was also started. For supratentorial gliomas, initially, adriamycin was given in three divided doses of 0.5 mg/kg, up to 30 mg, on every other day. After a rest of 6 weeks, methyl-CCNU was given in a single dose of 3 mg/kg orally. This course of treatment was repeated after another 6 weeks. Along with the chemotherapy, OK-432 was given as an immunopotentiator. For medulloblastomas, methyl-CCNU was given at first, in a single dose of 3 mg/kg. After a rest of 6 weeks, methotrexate was given intrathecally via an Ommaya reservoir on five successive days in a single dose of 0.25 mg/kg. After another 6 weeks methyl-CCNU was repeated every 6 weeks. Methotrexate was also given during the spring, summer and winter vacations. OK-432 was also administered. This combined therapy was applied to 14 cases of supratentorial malignant gliomas, seven cases of supratentorial low grade gliomas, and 10 cases of medulloblastomas. In addition, nine low grade gliomas in the brain stem without surgery received this therapy.

The survival rate of supratentorial malignant gliomas was 79% for one year, 50% for two years and 46% for three years. The survival rate of medulloblastomas was 80% for one year, 67% for two years, and 57% for three years. All the survivors among medulloblastoma cases could go to school or kindergarten.

Toxicity was examined by white blood cell count, liver function, renal function and lymphocyte count. The difference of mean white blood cell counts between the first postoperative year and thereafter was not significant. GOT and GPT were elevated in the early postoperative period, but returned to normal values in the late postoperative period. ALP increased in the late postoperative period. Throughout the course of immunotherapy, it is necessary to measure immunoparameters. Lymphocyte count and PPD skin test were measured. Difference of lymphocyte counts between the first postoperative year and thereafter was not significant. Although the lymphocyte count was said to be depressed in glioma cases, and especially during chemotherapy, this series showed no apparent immunosuppression. Because some toxicity, such as elevating ALP, was noted, it seems better to discontinue the combined therapy at the end of the second postoperative year.

Key words: glioma, combined immunochemotherapy, Me-CCNU, methotrexate, streptococcus pyogenes preparation (OK-432)

横浜市立大学脳神経外科

[連絡先: 〒232 横浜市中区浦舟町4-56, 横浜市立大学脳神経外科, 久間祥多]

1981年4月13日 受稿

I はじめに

脳腫瘍に対する化学療法は、nitrosourea 系の制癌剤の導入以来、本剤を中心として活発に行われるようになり、欧米における randomized study においても、手術および放射線治療に加えて化学療法を施行することにより、コントロール群に比して好成績を収めうることが報告されている¹⁷⁾。さらに成績を向上させるために、計画的に長期にわたり、かつ多剤併用による治療が一般的になりつつある。我が国において、脳腫瘍に対する化学療法の現状は、全国脳腫瘍集計調査⁸⁾によれば、3%の施設で実施されているにすぎない。我々は glioma に対して 1-(2-chloroethyl)-3-(4-methyl-cyclohexyl)-1-nitrosourea (Me-CCNU) を軸とする多剤療法に、さらに免疫療法剤として OK-432 を加えた免疫・化学療法を実施しており、開始より5年が経過し、症例が増加したので、治療成績ならびに長期投与による全身的な影響について検討した。

II 対象および方法

症例は、天幕上 malignant glioma 14 例、low grade glioma 7 例、および medulloblastoma 10 例の手術例のほかに、橋および脳幹の low grade glioma と診断された非手術例 9 例の計 40 例である。手術例においては、神経学的な欠損症状を生じない範囲で可及的広汎固にわたり腫瘍を剔出するのを原則としている。通常は吸引管により腫瘍と正常脳組織の間を吸引しつつ切離し、すなわち sucker dissection technique により腫瘍を一塊として剔出する。手術後、天幕上の glioma に対しては (Fig. 1)、6,000 R の Lineac 照射と平行して、まず adriamycin 0.4 ~ 0.6 mg/kg を隔日に 3 回投与し、6 週後に Me-CCNU を 3 mg/kg 投与する。以後はこの繰り返しで治療を続ける。しかし、adriamycin は副作用が強いので術後 1 年以内に投与を止めて、以後は Me-CCNU を 6 週間ごとに続ける。OK-432 は術後すぐより 0.5 KE で開始し、漸増して 2 KE を維持量として、入院中は週 3 回、退院後は週 1 回を続ける。Medulloblastoma には (Fig. 2)、術後 Lineac を全脳に 5,000 R、脊椎に 3,500 R を照射する。これと平行して、まず Me-CCNU を 3 mg/kg 投与し、6 週後に Ommaya reservoir より methotrexate を 0.25 mg/kg ずつ、5 回連続髄液腔内へ投与する。その後は Me-CCNU を 6 週間ごとに投与しつづける。Methotrexate は、春夏冬の休みに入院させて前と同じ方法によって投与する。OK-432 は 0.05 KE より漸増して、入院中は週 3 回、退院後は 0.5 KE を維持量として週 1 回続

Fig. 1 The authors' policy of immunochemotherapy for malignant gliomas. Me-CCNU: methyl-CCNU, ADR: adriamycin.

Fig. 2 The author's policy of immunochemotherapy for medulloblastomas. MTX: methotrexate.

ける。非手術的に脳幹部の glioma と診断された群は、天幕上 glioma に対する術後療法と同じ方法で治療される。治療継続の期限は設定してなく、最長では3年間、Me-CCNU の総量は2,760 mg に達した。

III 結 果

1. 治療成績

治療成績は術後の生存期間によって判定した。Benign cases は follow up 期間が不十分であるため、malignant cases のみの生存期間について述べる。天幕上の malignant glioma では (Fig. 3)、1 年生存率が 79%、2 年生存率が 50%、3 年生存率が 46% であった。生存期間とともに生存の質も重要であり、生存率のグラフに Karnofsky scale も記入した。手術後 1 年ごとに全国脳腫瘍集計委員会の scale に従い、各生存者の scale の分布を百分率で示した。術後 3 年目といえども手術時に比して大差のないことがわかる。Medulloblastoma では、1 年生存率が 80%、2 年生存率が 67%、3 年生存率は 57% であった。生存者は全例、学校または幼稚園へ通っている。

2. 造血臓器への影響

Me-CCNU 投与後、1 週間ごとに 6 週間目まで白血球数および血小板数を算定し、それらの平均値および標準

Fig. 3 Survival rate of malignant glioma cases above and distribution of Karnofsky scale of living patients below.

偏差を求めると Fig. 4 のごとくであった。すなわち、白血球数は3週間後にもっとも低値を示し、 $4,758 \pm 904$ まで低下し、その後は元の値へ戻った。これを成人例と小児例に分けてみると、成人例では同様に3週間後にもっとも低値を示すが、 $4,833 \pm 847$ とその影響は少なく、小児例においては、2週間後に $4,150 \pm 1,293$ と低値を示すものが多かった。血小板数は、4週間後にもっとも低下し $(22.3 \pm 6.7) \times 10^4$ となっているが、すぐに元の値へ戻った。ついで長期にわたる併用療法の影響をみるために、白血球数について、1年以内と1年後以降に分けて影響を比較すると、Fig. 5 のごとく明らかな差は示していなかった。しかし個々の例では、術後2年を過ぎてから骨髓抑制が目立ってくるものが散見され、2年過ぎまで何の抑制もみられなかったにもかかわらず、術後2年2~3カ月で赤血球が300万以下、白血球が3,000以下に低迷したものが3例みられた。

3. 肝機能への影響

肝機能として GOT, GPT, アルカリフォスファターゼについて検査を行った。GOT では術前および術直後ややばらつきがあるものの、1年以上経過した遠隔時には、ほとんどの例が正常範囲に落ち着いた。GPTは術前および術直後では GOT に比してばらつきがやや大きい。遠隔時にはほとんどが正常範囲内に戻った。一方、アルカリフォスファターゼは (Fig. 6), 手術直後から遠隔時にかけて上昇している例が6例あり、そのうちの3例が異常値を示し、3例は正常上限にあった。一番の高値を示した例で Me-CCNU を中断して経過をみていたが、3カ月後でも変化がないので投与を再開している。

Fig. 4 Weekly measurement of WBC count after administration of Me-CCNU and OK-432.

Fig. 5 Late effect of immunochemotherapy to WBC count. Comparison between the first post-operative year and thereafter.

4. 腎機能への影響

腎機能は BUN を参考にして長期の経過をみているが、変動幅は小さく、すべて 18 mg/dl 以下にあり、腎不全の徴候を示した例はなかった。

Fig. 6 Late effect of immunochemotherapy on alkalinephosphatase.

5. 免疫能への影響

免疫学的パラメーターの推移を追跡していくことは、免疫療法を行っていく上に重要なことである。初めより一貫して検査しているパラメーターは、末梢リンパ球数および PPD 皮内反応である。Me-CCNU 投与による影響をみるために、リンパ球数の平均値を1週間ごとに算定すると、変動はきわめて小幅であった。1年以上の長期投与による影響をみるために、1年以内と1年後以降の値を比較してみると (Fig. 7), 同様にほとんど差はなく、リンパ球数からは免疫抑制は認められなかった。我々の免疫療法の目的は、腫瘍を広汎切除した後に、その再発を防止するために免疫能を維持することである。臨床的に再発が明らかになるに従い、免疫能の変化をとらえられるのかどうかは興味あることである。定期的に追跡されている CT スキャンで初めて再発が検出された時点で、末梢血リンパ球数および PPD 皮内反応の動向をみると、その両者とも低下は示さず、terminal stage で初めて低下を示した (Fig. 8)。

IV 考 按

悪性脳腫瘍に対する制癌剤としては、脳血液関門を通過することが望ましい。Nitrosourea系化合物は易脂溶性

Fig. 7 Late effect of immunochemotherapy on lymphocyte count.

Lymphocyte count during recurrence

Fig. 8 Lymphocyte count and PPD skin test during recurrence of the tumor.

で脳血液関門を容易に通過するため、脳腫瘍に対しては高い抗腫瘍性を示す。米国における研究により、300種類もある nitrosourea の誘導体の中より BCNU, CCNU, Me-CCNU の3種が臨床に供されている。最近になり我が国でも ACNU が登場してきた。先の3種の nitrosourea の中で、Me-CCNU は化学的性状として他の2種と比べて脂質にもっとも溶解しやすく、脳血液関門を越えるのにより有利である。また、抗腫瘍性という面では、Lewis lung cancer での実験では、宿主の生存延長、腫瘍の完全な消失、長期にわたり再発のない点で他の2

者より優れている。このほか副作用も軽く¹⁹⁾、経口摂取ができるので投与しやすい面もあり、我々の脳腫瘍の治療計画の柱として Me-CCNU を採用した。米国 National Cancer Institute の Brain Tumor Study Group の Phase III study である BTSG III¹⁰⁾ によれば、Me-CCNU + radiation therapy は、Me-CCNU または radiation therapy 単独に比して有意の差があったという。制癌剤の普及に従い、多剤併用療法が一般的になってきており、最近では glioma の治療も、ほとんど多剤併用療法で行われている。その中心は nitrosourea であり、それに procarbazine, VM 26, adriamycin, vincristine 等が組み合わされて計画的に投与されている。我々が併用した adriamycin は anthracycline 系の抗生物質であって、固形腫瘍に対して大きな効力を示す。作用機序は、DNA と結合して RNA ポリメラーゼを阻害するのが主な作用点と考えられている。脳血液関門は通過しないが、腫瘍本体への移行は良好であり、nitrosourea の補助剤という形で使用した。我が国においては、Me-CCNU の使用経験の報告は少ない。末吉ら¹³⁾ は Me-CCNU と FT-207 の併用療法を malignant glioma 7 例に対して施行して、まったく化学療法を受けなかった症例の生存率と比較して、危険率 10% で有意の差を認めたという。

Medulloblastoma に対する従来の一般的な制癌剤の投与法は、まず最初に手術と放射線治療を行い、1～2年後再発した例に対しては、再度の放射線治療は副作用が強いので、制癌剤を投与して延命をはかるという方針が多くとられている。治療剤としては、vincristine, BCNU あるいは methotrexate が軸になっていることが多く、特に最近では、nitrosourea 系の制癌剤の適用が増えつつある。各施設とも症例の積み重ねはいまだ不十分で、統計的にはっきりした結論はだせないが、有効例が散見されている²⁾。我々が併用している methotrexate は代謝拮抗物質であり、meningeal leukemia に対して著効を示すことにより広く用いられている。脳腫瘍の治療に対しても、主として髄腔内投与で用いられている。副作用として necrotizing leucoencephalopathy を中心とする neurotoxicity の出現が最近各方面で報告されており⁷⁾、その投与間隔には十分注意する必要がある。Bleyer¹⁾ は、1週間以上の間隔があるときには安全であるが、間隔を短縮するときには methotrexate の髄液中濃度をモニターするのが安全であると述べている。

Me-CCNU が使用されはじめて6年たつ最近になって、Schacht ら¹¹⁾ により、160例の小児および成人例のうち、14例に interstitial nephritis および腎不全が生じたことが報告された。Harmon ら²⁾ も同様の経験を相ついで

報告し、Me-CCNU を体表面積当たり 1,500 mg 投与した全例に腎不全が発生したという。さらにその発生時期を検討すると、Me-CCNU の投与中は、血清 BUN およびクレアチニンは正常範囲内にあるが、2年間の予定の治療期間を終了した後に初めて異常が出現している。我々の症例にはまだ腎障害の発生はないが、本邦においても発生例が報告されている¹⁴⁾。Leucoencephalopathy、腎障害、および我々の症例での遠隔時の骨髄抑制、アルカリフォスファターゼの高値のごとく、急性実験ではみられなかった副作用が、長期投与で初めて出現することがあり、無期限の投与は慎重でなければならない。

近代免疫学の目覚ましい発達により、宿主の抵抗力は T リンパ球を中心とした免疫学的監視機構に存することが明らかにされ、tumor host relationship が具体的なものとなった。脳腫瘍の治療の経過を通じて免疫能がどう変動するかは、末梢血リンパ球数、リンパ球幼稚化、各種皮内反応で総合的に判定されているが、免疫力低下の兆しがあれば、予後不良を意味している。腫瘍の進行による続発性免疫不全のほか、放射線、化学療法も免疫力を低下させる。手術に引き続き、強力な放射線および化学療法を行えば、確かに腫瘍は縮小するが、生体の免疫力を低下させて過度の消耗をきたし、かえって早く死んでしまったり、免疫不全により腫瘍の再発を促進することもありうるということが知られている。祖父江ら¹²⁾ は、放射線および Bleomycin 併用投与後の免疫能につき述べているが、その中で末梢血リンパ球は、治療の半ばで前値の $63 \pm 18\%$ に低下した。この低下した免疫能を回復し、延命をはかるのが免疫療法の目的である。OK-432 は溶連菌乾燥菌体であり、当初直接的な抗腫瘍作用が検討されていたが、その後、BCG 類似の adjuvant 効果による宿主の免疫能賦活作用を通して抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった⁴⁾。確かに本剤投与後、免疫能、ことにリンパ球・T細胞・PHA および遅延型皮膚反応が改善ないし増加されることが報告されている。このほか小川ら⁹⁾ は、悪性腫瘍患者に対する OK-432 の投与で白血球数が増加することを報告している。我々の例では、経過を通して末梢血リンパ球の算定を行っていくと、Me-CCNU 投与後もほとんど影響を受けず、前述の祖父江らの成績と対比しても、免疫能の低下は最小に抑えられたと考えてもよいであろう。CT スキャン上で再発がみられたときには免疫能には変化がないので、パラメーター上より腫瘍の再発をとらえることは CT には及ばないと言える。しかし、さらに進行して末期にはパラメーターは低下しており、再発時に免疫能をある程度保持するように再手術、再照射をとどめ、制癌剤の量も加減した上

で、積極的に免疫療法を行うことが生存の延長につながるのかもしれない。また免疫能とは直接関係はないが、骨髄抑制が軽くすんだのは、OK-432の骨髄刺激作用が一部影響しているのであろうと思われる。

脳腫瘍に対する化学療法の評価は、我が国においてはまだ高くない。竹内¹⁶⁾らはsupratentorial glioblastomaの遠隔成績を報告している中で、手術+radiation+化学療法(Bleomycin等)の成績は、従来の成績と差がなかったと述べている。しかし長期生存例においては、やはり化学療法が何らかの形で寄与しているように思われると述べている。峯浦⁶⁾は、glioblastomaに対してBleomycin, Exal, Carboquine, FT-207, ACNUを使って化学療法を行ったが、非治療例に比して有意の差はなかったと述べている。しかし、我々の方法に近い河野⁵⁾のADR+BCNUによる計画的併用療法では、1年生存率は83%と我々の成績と同様の好成績を報告した。また最近になり高倉¹⁵⁾らは、同調化学放射線療法を提唱して良好な成績をあげている。しかし、いずれも2年目以後の生存率の低下が指摘されており、いかに長期にわたり治療を継続するかも、今後の重要な課題であろう。

さて、それではどのくらいの期間にわたって免疫化学療法を続けるのが適当であろうか、Me-CCNUの蓄積作用が一番問題になるが、前述のごとく、2年以上の投与で腎不全をきたしやすいと言われている。我々の症例では、2年以上経過して骨髄抑制が著明になってきた例が3例あり、またアルカリフォスファターゼの上昇傾向も看過できぬことである。一方、山下¹⁸⁾によれば、悪性脳腫瘍の再発例の89%が術後1年半以内に再発の徴候を表していた。すなわち、術後の積極的な補助療法の後に、1年半たってもCT上に腫瘍像が描出されなければ、以後の再発の可能性ははなはだ少ないと考えられる。これより、手術後2年を期限として、一応の区切りをつけるのが良いであろうと考えている。

V 結 語

1. Gliomaに対して、手術および放射線治療の後、Me-CCNUを軸とする化学療法と、OK-432による免疫療法の合併治療を長期にわたり計画的に施行した。

2. 1年生存率は、supratentorial malignant gliomaで79%、medulloblastomaで80%、2年生存率は前者で50%、後者で67%と好成績を取めた。

3. 骨髄機能・免疫機能・肝機能・腎機能は、2年以内では著変なく、それ以後になると骨髄機能の抑制、アルカリフォスファターゼの高値を示す例がでてきた。

本論文の要旨は、第39回日本脳神経外科学会総会(1980, 金沢)で発表した。

文 献

- 1) BLEYER, W. A.: The clinical pharmacology of methotrexate. New application of an old drug. *Cancer* 41: 36-51, 1978
- 2) DUFFNER, P. K., COHEN, M. E., THOMAS, P. R. M., SINKS, L. F. & FREEMAN, A. I.: Combination chemotherapy in recurrent medulloblastoma. *Cancer* 43: 41-45, 1979
- 3) HARMON, W. E., COHEN, H. J., SCHNEEBERGER, E. E. & GRUPE, W. E.: Chronic renal failure in children treated with Me-CCNU. *N Engl J Med* 300: 1200-1203, 1979
- 4) 木村郁郎, 大熨泰亮, 高野純行, 大沢 汎, 安原尚蔵, 渡部達夫, 杉山元治, 平木 潔: 癌化学療法における溶連菌製剤の宿主を介する作用. 臨床と研究 50: 2965-2969, 1973
- 5) 河野 武, 松谷雅生, 星野孝夫, 佐野圭司, 設楽信行, 高倉公朋: 悪性脳腫瘍に対するadriamycinとBCNUによる計画的併用化学療法. 神経外科 16: 545-553, 1976
- 6) 峯浦一喜, 森照 明, 片倉隆一, 鈴木二郎: Glioblastomaの遠隔成績. 神経外科 19: 229-237, 1979
- 7) NORRELL, H., WILSON, C. B., SLAGEL, D. E. & CLARK, D. B.: Leucoencephalopathy following the administration of methotrexate into the cerebrospinal fluid in the treatment of primary brain tumor. *Cancer* 33: 923-932, 1974
- 8) 脳腫瘍全国集計調査報告: Vol. 2, 脳腫瘍 全国統計委員会
- 9) 小川一誠, 尾山 高, 後藤達彦, 太田和雄: 溶連菌製剤OK-432. 医学のあゆみ 91: 498-504, 1974
- 10) RANSOHOFF, J., LIEBMAN, A. & WALKER, M. D.: Multiple therapies in the management of malignant glioma. pp 55-68, In proceeding of the International Symposium on Multiple Disciplinary Aspect of Brain Tumor Therapy. Elsevier/ North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1979
- 11) SCHACHT, R. G. & BALDWIN, D. S.: Chronic interstitial nephritis and renal failure due to nitrosourea therapy. *Kidney Int* 14: 661, 1978
- 12) 祖父江八紀, 谷村憲一, 寺林 征, 皆川 信, 井上啓一, 植木幸明: 脳腫瘍の免疫学的研究. 第2報, グリオーマ患者治療経過中の免疫機能低下について. 脳神経 28: 87-93, 1974
- 13) 末吉貫爾, 魚住顕正, 馬島 尚: FT-207とnitrosourea系化合物併用による悪性グリオーマの臨床治験. 癌と化学療法 133: 1083-1088, 1979

- 14) 末吉貫爾, 魚住顕正, 馬島 尚: Nitrosourea
系化合物による腎機能障害. 癌と化学療法 7:
1030-1034, 1980
- 15) 高倉公朋: 脳腫瘍の化学療法. 神経外科 19:
933-940, 1979
- 16) 竹内一夫: Glioblastoma の長期生存例と化学
療法. 脳外 3: 815-820, 1975
- 17) WALKER, M. D.: The contemporary role of
chemotherapy in the treatment of malignant
brain tumor. *Clin Neurosurg* 25: 288-396, 1978
- 18) 山下俊紀, 藤井 聡, 藤野英世, 持松泰彦,
中島 麓, 久間祥多, 桑原武夫: 悪性脳腫瘍の
growth rate の CT による計測. *Neurol Med Chir*
(Tokyo) 20: 1095-1101, 1980
- 19) YOUNG, R. C., WALKER, M. D., CANELLOS,
G. P., SCHEIEN, P. S., CHAMBER, B. A. &
DEVITA, V. T.: Initial clinical trials with Me-
CCNU. *Cancer* 31: 1164-1169, 1973