Bromodeoxyuridine を用いたヒト脳腫瘍の growth fraction の測定

吉井与志彦・牧 豊・松木 孝之・小松 洋治・鶴嶋 英夫・山田 雄三
樋口 修・杉本 耕一・竹内 貞之・星野 孝夫*

Growth Fraction of Human Central Nervous System Tumors measured by using Bromodeoxyuridine

Yoshihiko YOSHII, Yutaka MAKI, Takayuki MATSUKI, Yoji KOMATSU,
Hideo TSURUSHIMA, Yuzo YAMADA, Osamu HIGUCHI, Koichi SUGIMOTO,
Sadayuki TAKEUCHI and Takao HOSHINO*

Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki;

**Department of Neurosurgery, University of California, San Francisco, California, U.S.A.*

Abstract

The growth fraction (GF) of brain tumors in 26 patients was estimated by counting the nuclei that incorporated fractionated doses of 200 mg/sq m of bromodeoxyuridine (BrdU) injected every 8 hours for 3 days prior to surgery. Each tumor section embedded in paraffin was reacted with monoclonal antibodies against BrdU and visualized by means of immunoperoxidase. To estimate the GF of each tumor, the areas containing histologically viable tumor cells were selected. The BrdU-labeled cells were scored in 3 to 6 microscopic fields for totals of 1,000 to 2,000 tumor cell populations. GF was expressed by a ratio of the BrdU-labeled cells divided by total cells counted. GFs were 9.1 to 46.5% in malignant gliomas, 2.0 to 24.8% in benign gliomas, 11.2 to 43.2% in central nervous system metastasis, 6.2 to 8.2% in meningioma, 3.9 to 4.6% in acoustic neurinoma, 0.8 to 1.9% in pituitary adenoma, and 6.1% in cerebellar hemangioblastoma. Average GFs of glioblastoma multiforme, giant cell glioblastoma, and astrocytoma grade IV were approximately 32%, whereas those of low grade astrocytoma and oligodendroglioma were 5%. In addition, the average intervals between onset of initial neurological signs and surgery, or relapse and surgery, were 3 months in malignant glioma and central nervous system metastasis, and were over 12 months in benign brain tumors including low grade glioma, meningioma, and acoustic neurinoma. Therefore, GFs estimated by this method appear to correlate with the biologically malignant nature of each human brain tumor *in situ*.

Key words: brain neoplasms, growth fraction, bromodeoxyuridine, monoclonal antibody

I はじめに

1953年, Howard and Pelc¹⁾によって cell cycle の概念が

提唱されて以来, 腫瘍の成長解析が盛んとなり, それとともにヒト脳腫瘍の成長解析の研究も発展し, 各種脳腫瘍の成長に関する生物学的情報を提供し, 今日の腫瘍の化学療

筑波大学臨床医学系脳神経外科 *UCSF 脳神経外科

Address reprint requests to: Y. Yoshii, M.D., Department of Neurological Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 3-1-1 Amakubo, Sakura-mura, Niihari-gun, Ibaraki 305.

受稿 1985年12月1日 受理 1986年9月12日

法に対する基本的な根拠を与えてきた。しかしながら、多くの成長解析の研究は ^3H -thymidineのpulse injectionによるautoradiography法によっていた^{1,7-10,12,13,18}。この方法は、個々の脳腫瘍患者の治療を考える上では、① ^3H -thymidineの投与は人体にとって歓迎できないこと、②結果を得るまで時間がかかりすぎることなどのために、当該患者の臨床応用に結び付けるには限界があった。一方、bromodeoxyuridine (以下 BrdU) は thymidine 類似体であり、DNA 合成 S 期細胞の核に取り込まれること、さらに成長解析研究に用いられる量では骨髄抑制¹⁷⁾や mutagenic effect もきわめて少ないこと²⁾が知られている。1982年、Gratzner⁵⁾により抗 BrdU 単クローン抗体が開発され、さらに Nagashima ら¹⁵⁾により、あらかじめ投与された BrdU を含有した S 期細胞がパラフィン切片で抗 BrdU 抗体、ペルオキシダーゼ間接法によって標識されることが報告された。これらの報告は、摘出標本からただちに腫瘍の成長解析が可能であることを示唆していた。我々は、ヒト悪性脳腫瘍の増殖能を直接的に表す growth fraction (以下 GF) を測定する方法を検討し、ヒト悪性 glioma において DNA 合成期が 7~10 時間であり、細胞回転時間または世代時間 (以下 Tc) は 2~3 日間であったという Hoshino ら^{7,9)}の報告を参考に、従来の thymidine の pulse injection とは異なった BrdU の分割投与法により GF の算出を試みたので報告する。

II 対象および方法

対象は、脳腫瘍 26 例 (悪性 glioma 9 例、良性 glioma 5 例、中枢神経系転移 4 例、その他 8 例) である。うち 6 例は再発腫瘍で、悪性 glioma 4 例、脳転移 1 例、聴神経鞘腫 1 例であった。再発腫瘍のうち、聴神経鞘腫の 1 例は手術後 3 年目の再発であり、他の 5 例は手術、放射線治療、化学療法から約 2~6 ヶ月後の再発であった。すべての患者に開頭術が施行され、24 例には腫瘍の全摘あるいは亜全摘出術がなされたが、脳転移の 1 例と thalamic glioma の 1 例は腫瘍の生検術のみであった。

BrdU 投与法は、全例に開頭術 3 日前から BrdU を体表面積 (m^2) 当り 200 mg として 8 時間ごとに 30 分かけて 3 日間、計 9 回静脈内投与した。摘出標本の一部を 70% 冷エタノールに 12 時間以上固定し、パラフィン包埋後、 $6\mu\text{m}$ の厚さに薄切し、キシレンにて脱パラフィン化、その後 100% エタノール、蒸留水にて洗滌後、BrdU に対する immunoperoxidase 反応を行った。

BrdU の染色手順は、0.03% H_2O_2 含有メタノール液中に 30 分間静置し、その後 2 規定塩酸にて DNA 変性処理、0.1 M 硼酸塩で中和し、アルブミンと Tween 20 液を含有

した PBS にて 30 倍希釈した抗 BrdU 単クローン抗体 (Beckton Dickinson 社製) を反応させた。PBS で洗滌後、発色反応として 200 倍希釈したペルオキシダーゼ抱合抗マウス Ig G 抗体 (Cappel Lab. 社製) を反応させたのちに、diaminobenzidine tetrahydrochloride にて発色させた。対比核染色法として Carazzi の 10% hematoxylin にて淡染し、脱水・洗滌後、カバーガラスに封入した。

各脳腫瘍の GF の算出には、組織学的に viable tumor cell を含んでいる場所を任意に選択し、400 倍の視野にて 3~6 視野、計 1,000~2,000 個の腫瘍細胞に対する BrdU 標識細胞を測定した (Fig. 1)。

III 症 例

<症例 1> 57 才、女性、glioblastoma multiforme

1985 年 4 月下旬、脳圧亢進症状を主訴として某病院に入院した。CT では両側前頭葉部に butterfly 型の、増強効果

Fig. 1 Schematic diagram of steps up to estimation of growth fraction. BrdU indicates bromodeoxyuridine; i.v., intravenously.

Fig 2 Computerized tomography (CT) scans and photomicrographs of a patient with glioblastoma multiforme. A, B: Plain (A) and enhanced (B) CT scans prior to surgery. Note the typical butterfly-shaped, ring and solid enhanced tumor involving the contralateral frontal lobe through the corpus callosum. C: Photomicrograph of an alcohol-fixed tissue section. Note high density of spindle-shaped cells with nuclear and cytoplasmic pleomorphism. Hematoxylin-eosin (HE) stain, $\times 400$. D: Photomicrograph of immunoperoxidase stain for BrdU. Note many labeled dark nuclei (arrows) containing BrdU in the pleomorphic cells and light nuclei (arrowheads) with no BrdU and counterstained with hematoxylin. Immunoperoxidase and hematoxylin stain, $\times 400$.

の強い ring 状, solid な mass を認めた (Fig. 2A, B). 同年 5 月 2 日, 同病院にて両側前頭開頭術施行, 左前頭葉の lobectomy および腫瘍の亜全摘出術が行われた. 術後脳圧亢進症状の改善がみられたが, 術後 13 日目, 心筋梗塞にて死亡した. 剖検は得られなかった. 摘出 HE 標本 (Fig. 2C) では glioblastoma multiforme と診断した. 抗 BrdU・核染色標本 (Fig. 2D) では, 淡青に染まる BrdU 非含有核に対比して, 茶褐色に濃染する核膜や, 核全体が茶褐色に染まる BrdU 標識細胞が多数みられ, 多型性細胞のなかでも DNA 合成細胞がまじまじに混在していることが判る. この症例の GF 値は約 38% であった.

< 症例 2 > 20 才, 女性, 再発 astrocytoma grade IV

1984 年 3 月 12 日, 脳圧亢進症状を主訴として当科入院し, 同年 4 月 25 日, 右前頭側頭開頭にて腫瘍亜全摘出術を施行した. 病理組織診断は astrocytoma grade III であった. 術後残存腫瘍に対して ^{60}Co 総線量 70.2 Gy の放射線治療を行い, 同年 7 月 25 日, 某病院に転院した. しかし, 1985

年 5 月 1 日, 多弁, 左片麻痺増悪, 意識傾眠傾向となり, さらに 7 月初め頃より痙攣が出現し, 意識障害, 左片麻痺も増悪したため, 7 月 11 日, 当科へ再入院した. 入院時の増強 CT では, 約 2 ヶ月前のそれと比べると, 増強域は右側頭葉部から後頭葉部にまで拡大伸展していた (Fig. 3A, B). 7 月 24 日, 右前頭側頭開頭にて側頭葉部の広汎な lobectomy を施行した. 術後, 一時的に頭痛軽減, 意識改善をみたが, 左片麻痺は不変であった. 同年 8 月下旬頃より意識レベルの低下とともに腫瘍の後頭蓋窩への伸展, 脊髄播種の所見が認められ, 10 月 26 日, 死亡した. 摘出 HE 標本 (Fig. 3C) では, 壊死巣を囲む pseudopalisading 像はどの標本においてもみられず, astrocytoma grade IV と診断した. 対応する抗 BrdU・核染色標本 (Fig. 3D) では, 多くの淡青する BrdU 非含有核のなかで, 核が茶褐色に濃染している BrdU 標識細胞が多数みられ, また DNA 合成期の細胞が多い血管周囲とそうでない場合とがみられた. この症例の GF 値は約 26% であった.

Fig. 3 CT scans and photomicrographs of a patient with recurrent astrocytoma grade IV. A, B: Sequential CT scans after contrast enhancement, revealing an enhanced tumor in the right temporal lobe in May, 1985 (A) and an enhanced tumor growing into the temporo-occipital lobe in July, 1985 (B). C: Photomicrograph of an alcohol-fixed tissue section. Note high cellularity with nuclear and cytoplasmic pleomorphism. Pseudopalisading is not seen in any specimen. HE stain, $\times 400$. D: Photomicrograph of immunoperoxidase stain for BrdU. Note many labeled dark nuclei (arrows) containing BrdU around a vessel and light nuclei (arrowheads) with no BrdU and counterstained with hematoxylin. Immunoperoxidase and hematoxylin stain, $\times 400$.

<症例3> 37才, 男性, fibrous histiocytoma の脳転移の再発

1984年4月20日, 某整形外科にて右大腿骨肉腫の診断で右股関節離断術施行, 病理診断は malignant fibrous histiocytoma であった. 1985年1月, 頭重感が出現し, CTにて左側頭頭頂後頭葉部に1個の脳転移巣が発見された. 同時に肺転移巣も発見された. 2月13日, 左側頭頭頂開頭にて硬膜付着部をわずかに残し, 脳転移巣を肉眼的に全摘出し, Ommaya reservoirを設置した. 3月12日には肺外科にて肺転移巣摘出術を行った. しかし, 同年6月初め頃より脳圧亢進症状が強くなり, 6月4日の増強CTで腫瘍は著明に増大し, 約1.5ヵ月前のそれと比べると, 腫瘍体積は約7倍にも増大していた(Fig. 4A, B). 6月13日, 再び左側頭頭頂開頭にて腫瘍全摘出術を行った. 術後脳圧亢進症状は著明に改善したが, 呼吸症状が悪化したため, 肺外科に転科した. 1985年6月13日の摘出HE標本(Fig. 4C)では, malignant fibrous histiocytoma の脳転移と診断

した. 抗BrdU・核染色標本(Fig. 4D)では, 淡青するBrdU非含有核のなかで, 茶褐色に濃染する巨大なBrdU標識細胞が多数認められ, また異型な巨大核細胞のなかでもDNA合成期とそうでない腫瘍細胞とがみられた. この症例のGF値は約37%であった.

IV GF測定結果

Table 1~5は, 今回GF測定を行った26例について各種瘍別にまとめたものである.

中枢神経系転移群では, GFは平均29%を示していた. 最低のGFを示したCase 4の症例は, 生検術のみの例であった. また, 発症から手術までの平均期間も2.5ヵ月と短い傾向であった(Table 1).

悪性glioma群では, 髄芽腫例を便宜的にこの群に含めているが, GFは平均27%を示していた. 手術までの臨床経過も平均3ヵ月と短い傾向であった. 最低のGFを示したCase 7の症例は, 増強CTでみられたring enhance-

Fig. 4 CT scans and photomicrographs of a patient with recurrent brain metastasis. A, B: Sequential CT scans after contrast enhancement, revealing an enhanced tumor in the left occipital lobe in April, 1985 (A) and an enhanced tumor grown seven times as large as in A in the temporo-occipital lobe in June, 1985 (B). C: Photomicrograph of an alcohol-fixed tissue section. Note many spindle-shaped cells, bizarre giant cells, and foamy cells. HE stain, $\times 400$. D: Photomicrograph of immunoperoxidase stain for BrdU. Note many labeled dark nuclei (arrows) containing BrdU and light nuclei (arrowheads) with no BrdU and counterstained with hematoxylin among giant, bizarre nuclei. Immunoperoxidase and hematoxylin stain, $\times 400$.

Table 1 Growth fraction of central nervous system metastasis

Case No.	Age (years)	Sex	Interval till operation (months)	Growth fraction* (%)	CT finding	Tumor location	Comments
1	49	F	2	43.2 ± 0.6	slightly enhanced solid tumor	lumbo-sacral	initial
2	37	M	2	36.8 ± 3.5	solid enhancement	lt. temporo-occipital	recurrent
3	45	M	5	24.4 ± 3.8	solid enhancement	rt. occipital	initial
4	64	F	1	11.2 ± 0.8	ring enhancement	bil. multiple	initial
Mean $\pm$ SE	49 ± 10		2.5 ± 1.5	28.9 ± 12.3			

*Values show the mean value with standard error (SE). Case 4 received a biopsy after craniotomy.

ment の rim の部分の viable part を標本に用いたものであった。また、Case 9 の髄芽腫の例は、測定に用いた摘出標本では大部分 astrocytic differentiation を示していた (Table 2)。

良性 glioma 群では、GF は平均 9 % で、手術までの臨床

経過も平均 16 ヶ月であった。9 % 以上の GF を示した Case 1 は側脳室に発生した subependymal giant cell astrocytoma 例であり、Case 2 は silent benign glioma で、増強 CT でも低吸収域を示したが、60 ヶ月後に頭痛、右脱力発作などの mass sign が出現したために手術された oligoden-

Table 2 Growth fraction of malignant glioma

Case No.	Age (years)	Sex	Interval till operation (months)	Growth fraction* (%)	CT finding	Tumor location	Comments
1	57	F	1	37.9 ± 1.2	ring enhancement	bil. frontal	initial glioblastoma multiforme
2	59	M	5	31.1 ± 19.1	ring enhancement	lt. fronto-parietal	recurrent glioblastoma multiforme
3	16	F	5.5	46.5 ± 1.9	solid enhancement	lt. parieto-temporal	recurrent giant cell glioblastoma
4	55	F	1	26.8 ± 1.4	solid enhancement	lt. temporal	initial astrocytoma grade IV
5	20	F	3	25.7 ± 2.8	solid enhancement	rt. temporo-parieto-occipital	recurrent astrocytoma grade IV
6	66	F	1.5	22.2 ± 3.2	ring enhancement	lt. frontal	recurrent astrocytoma grade IV
7	58	F	1.5	9.1 ± 0.9	ring enhancement	rt. temporo-parietal	initial astrocytoma grade III
8	8	M	2	32.4 ± 1.1	solid enhancement	cerebellar vermis	initial medulloblastoma
9	24	M	9	9.3 ± 3.5	solid enhancement	cerebellar vermis	initial medulloblastoma
Mean $\pm$ SE	40 $\pm$ 21		3.3 $\pm$ 2.6	26.8 $\pm$ 11.6			

*Values show the mean value with SE. Case 9 showed astrocytic differentiation histologically in the measured specimen.

Table 3 Growth fraction of benign glioma

Case No.	Age (years)	Sex	Interval till operation (months)	Growth fraction* (%)	CT finding	Tumor location	Comments
1	63	M	7	24.8 ± 4.6	slightly enhanced solid tumor	intraventricular	initial giant cell astrocytoma
2	47	F	60	9.2 ± 0.8	unenanced solid tumor	lt. parietal	initial oligodendroglioma
3	34	M	1	6.7 ± 0.7	solid enhancement	rt. thalamus	initial astrocytoma grade II
4	38	M	0.7	2.2 ± 0.6	unenanced solid tumor	lt. fronto-temporo-parietal	initial astrocytoma grade II
5	42	F	10	2.0 ± 1.5	unenanced solid tumor	rt. frontal	initial astrocytoma grade I
Mean $\pm$ SE	45 $\pm$ 10		15.7 $\pm$ 22.4	9.0 $\pm$ 8.4			

*Values show the mean value with SE. Case 2 was diagnosed as a silent low grade glioma by CT scan 60 months before, but the right-sided weakness and the mass effect on CT scan were observed 2 months before operation. Case 3 received an echo-guided biopsy after small craniotomy.

Table 4 Growth fraction of meningioma

Case No.	Age (years)	Sex	Interval till operation (months)	Growth fraction* (%)	CT finding	Tumor location	Comments
1	48	F	3	8.2 ± 0.6	solid enhancement	lt. pontine angle	initial
2	38	F	78	8.1 ± 0.9	solid enhancement	high cervical	initial
3	22	F	12	6.2 ± 1.0	solid enhancement	rt. frontal	initial
Mean $\pm$ SE	36 $\pm$ 11		31.0 $\pm$ 33.4	7.5 $\pm$ 0.9			

*Values show the mean value with SE.

Table 5 Growth fraction of acoustic neurinoma and pituitary adenoma

Case No.	Age (years)	Sex	Interval till operation (months)	Growth fraction* (%)	CT finding	Tumor location	Comments
1	40	F	37	4.6±0.2	solid enhancement	lt. pontine angle	recurrent acoustic neurinoma
2	49	F	28	3.9±0.6	solid enhancement	lt. pontine angle	initial acoustic neurinoma
Mean±SE	45±5		32.5±4.5	4.3±0.4			
1	57	M	13	1.9±0.9	solid enhancement	intracellar-suprasellar	initial pituitary adenoma
2	65	M	28	0.8±0.1	solid enhancement	intracellar	initial pituitary adenoma
Mean±SE	61±4		20.5±7.5	1.4±0.6			

*Values show the mean value with SE. Case 1 in acoustic neurinoma was recurrent 37 months after subtotal removal of the tumor.

droglioma 例であった (Table 3).

髄膜腫群では、GF は平均 7.5% を示し、臨床経過も平均 31 ヶ月と長い傾向を示していた (Table 4).

聴神経鞘腫群では、GF は平均 4.3% であり、Case 1 の再発腫瘍においても GF は 4.6% と、Case 2 の初発腫瘍に比べて著明な差はないと示唆された。また、手術までの臨床経過も約 33 ヶ月と長い傾向であった (Table 5).

下垂体腺腫群では、2 症例とも non-functioning adenoma であったが、GF は平均 1.4% であった。腺腫が suprasellar に伸展している Case 1 の場合には、GF は約 2% と Case 2 の intracellar に限局している場合に比して高い傾向を持っていた。手術までの臨床経過も約 21 ヶ月と長い傾向であった (Table 5).

Table 6 は、各脳腫瘍群別にまとめたものである。

V 考 察

Autoradiography を用いたヒト脳腫瘍の成長解析の研究は、方法が複雑なことや放射性物質を用いることのために、GF や Tc などの測定を個々の症例に行うには限界があった。そのために従来の報告では、³H-thymidine を 1 回投与 (pulse injection) して算出する labeling index (全腫瘍細胞数に対する S 期細胞の割合、以下 LI) で表現する方法をとることが多かった^{1,3,12,13)}。LI 値が予後と相関することは、すでに 1979 年、Hoshino ら⁹⁾によって報告されており、LI 値は増殖能の高い膠芽腫、髄芽腫では 5~15% と高く、良性の分化型の星状細胞腫では 1% 以下を示すので、LI も腫瘍患者の予後を知る一つの指標と思われる。しかしながら LI 値は、腫瘍が増殖性の組織であるか否かを示しているにすぎない。臨床的には腫瘍の増殖能は GF や Tc 値によって大まかに理解しているが、腫瘍細胞の

Table 6 Average growth fraction of each tumor type

Histology	Age (years)	Interval from neural sign to operation (months)	Growth fraction (%)
Central nervous system metastasis (n=4)	49±10	3±2	28.9±12.3
Malignant glioma (n=9)	40±21	3±3	26.8±11.6*
Benign glioma (n=5)	45±10	16±22	9.0±8.4**
Meningioma (n=3)	36±11	31±33	7.5±0.9
Acoustic neurinoma (n=2)	45±5	33±5	4.3±0.4
Pituitary adenoma (n=2)	61±4	21±8	1.4±0.6
Cerebellar hemangioblastoma (n=1)	18	1	6.1±2.0

*Glioblastoma multiforme, giant cell glioblastoma, astrocytoma grade IV: 32±8. **Astrocytoma grades I and II, oligodendroglioma: 5±3; giant cell astrocytoma: 25±5. Values show the mean value with SE.

Tc は悪性度にあまり関係なく一定値をとり、腫瘍の成長の決定因子はむしろ GF の差に依存している傾向にある⁹⁾。したがって、腫瘍の GF は生物学的悪性度を表す重要なパラメーターの一つと理解される。

GF は Mendelsohn¹⁴⁾によって定義付けられた細胞の成長解析学上の重要なパラメーターで、全細胞数に対する全増殖相細胞数の割合で表される。すべての増殖相細胞は必ず S 期を通過するので、³H-thymidine を Tc に相当する間投与していれば、すべての増殖相の細胞は ³H-thymidine により標識される。したがって、BrdU のような thymi-

dine 類似体を用いてこれらの細胞を標識し、抗 BrdU 単一クローン抗体で検出すれば増殖相にある細胞は算出することができる。多くの悪性脳腫瘍の S 期や Tc の測定結果^{7,9)}から、各種脳腫瘍患者に腫瘍摘出術 3 日前から BrdU 200 mg/m²¹⁵⁾を 8 時間ごとに投与すれば、ヒト脳腫瘍でも全増殖相細胞は BrdU を取り込むものと想定される。投与される BrdU は長期間投与や大量投与によって mutagenic あるいは teratogenic effect を示す^{4,6)}が、Davidson ら²⁾によれば、それらの出現は 36 時間投与実験にて 60 μ M 濃度以上であると言われている。長島ら¹⁶⁾によれば、BrdU 200 mg/m²を 1 時間かけて静脈内投与した直後の血中濃度は 8.2 $\pm$ 1.4 μ M であり、しかも 1 回投与量の 90% 以上が 20 分以内に肝において脱ブロム化されることを考えると、我々の用いた量はほぼ妥当な投与量であると言える。また、骨髄抑制に関しては、700 mg/m²/12 時間の BrdU を長期連続投与しても防げると報告されている¹⁷⁾ので、3 日間の投与期間では問題にならない。

本法によって算出された GF 値は、悪性脳腫瘍群では約 30% と高く、良性脳腫瘍群では 1~9% と低いことが判った。さらに、手術までの臨床経過期間も悪性腫瘍群では平均約 3 ヶ月であるのに対し、良性腫瘍群では平均約 1 年以上と長い経過をとっていた。一般的には臨床症状が出現して病期期間の限界近くで手術される場合が多いことから、手術までの臨床経過期間は腫瘍の成長速度として理解でき、GF が高い症例で臨床経過が短いのも納得できる。また、本法で得られた glioma の GF 値は autoradiography 法など異なった方法で得た Tym¹⁸⁾、Hoshino ら⁹⁾の GF 値とほぼ同じであり、本法も GF 算出法として有益であることを示唆している。

腫瘍を取り巻く種々の要素を無視して GF のみを考えた場合には、GF 値が約 30% を示す腫瘍は、腫瘍摘出によって臨床症状が完全に消失しても、残存部腫瘍が存在していれば、術後補助療法を追加しないかぎり、約 3 ヶ月後に再び手術を行わなければならないほどの臨床症状を呈する大きさに増殖する可能性を有している。一方、良性腫瘍群のなかでも GF が比較的高値を示す症例は、手術時期近くで腫瘍の増殖能が活発になったとも考えられ、臨床経過を合せての検討も必要である。

抗 BrdU 単一クローン抗体の出現で、腫瘍組織の生物学的特性を迅速に検討することが可能となってきた。このことは、一方では LI や GF 値の結果に基づいた予後の推定や治療法の選択に有力な情報を与え、また他方では腫瘍の増殖能に関するより本質的な研究、たとえば腫瘍組織のなかでの増殖の方向性(伸展性)や腫瘍血管の新生と腫瘍細胞の関係などの解析に応用できるため、今後この方法での成

果が期待される。

なお、最近著者らは BrdU 1 回投与量を 20 mg/m²に減量して 9 回静注し、同様の方法で GF 算出を行っているが、この投与量でも GF 測定が可能であることを追加しておく。

本研究は、一部、文部省科学研究費補助(No. 60015010, 60570661)、昭和 60 年度筑波大学助成金(代表 牧 豊 教授)の援助を受けたものであり、謝意を表します。

一部症例に関し、東京医科大学霞ヶ浦病院脳神経外科、筑波記念病院脳神経外科の諸先生の御協力を頂きました。ここに謝意を表します。また、免疫組織化学標本作製および資料整理に御協力頂きました塚田喜子 氏に著者一同深甚の謝意を表します。

本論文の要旨は、第 44 回日本脳神経外科学会総会(1985 年 10 月、長崎)において発表した。

文 献

- 1) 千ヶ崎裕夫: ³H-thymidine の腫瘍細胞内摂取に関する研究。脳と神 15: 767-781, 1963
- 2) Davidson RL, Kaufman ER, Dougherty CP, Ouellette AM, DiFolco CM, Latt SA: Induction of sister chromatid exchanges by BUdR is largely independent of the BUdR content of DNA. *Nature* 284: 74-76, 1980
- 3) 福岡誠之, 竹友重信, 上田 聖, 大町純一, 遠山光郎, 北村忠久, 吉田 悟, 前川治郎, 中島健二, 藤田哲也: ³H-thymidine in vivo local labeling による脳腫瘍の成長解析の試み。脳と神 21: 1029-1035, 1969
- 4) Goz B: The effects of incorporation of 5-halogenated deoxyuridine into the DNA of eukaryotic cells. *Pharmacol Rev* 29: 249-272, 1978
- 5) Gratzner HG: Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iodo-deoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication. *Science* 218: 474-476, 1982
- 6) Heartlein MW, O'Neill JP, Pal BC, Preston RJ: The induction of specific-locus mutations and sister-chromatid exchanges by 5-bromo- and 5-chlorodeoxyuridine. *Mutat Res* 92: 411-416, 1982
- 7) Hoshino T, Barker M, Wilson CB, Boldrey EB, Fewer D: Cell kinetics of human gliomas. *J Neurosurg* 37: 15-26, 1972
- 8) Hoshino T, Townsend JJ, Muraoka I, Wilson CB: An autoradiographic study of human gliomas: Growth kinetics of anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *Brain* 103: 967-984, 1980
- 9) Hoshino T, Wilson CB: Cell kinetic analyses of human malignant brain tumors (gliomas). *Cancer* 44: 956-962, 1979
- 10) Hoshino T, Wilson CB, Rosenblum ML, Barker M: Chemotherapeutic implications of growth fraction and cell cycle time in glioblastoma. *J Neurosurg* 43: 127-135, 1975
- 11) Howard A, Pelc SR: Synthesis of deoxyribonucleic acid in normal and irradiated cells and its relation to chromosome breakage.

- Heredity* [Suppl] 6: 261-273, 1953
- 12) Johnson HA, Haymaker WE, Rubini JR, Fliedner TM, Bond VP, Cronkite EP, Hughes WL: A radioautographic study of a human brain and glioblastoma multiforme after the in vivo uptake of tritiated thymidine. *Cancer* 13: 636-642, 1960
 - 13) Kury G, Carter HD: Autoradiographic study of human nervous system tumors. *Arch Path (Chicago)* 80: 38-42, 1965
 - 14) Mendelsohn ML: Autoradiographic analysis of cell proliferation in spontaneous breast cancer of C₃H mouse. III. The growth fraction. *J Nat Cancer Inst* 28: 1015-1029, 1962
 - 15) Nagashima T, DeArmond SJ, Murovic J, Hoshino T: Immunocytochemical demonstration of S-phase cells by anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody in human brain tumor tissues. *Acta Neuropathol (Berl)* 67: 155-159, 1985
 - 16) 長島 正, 星野孝夫: 脳腫瘍成長解析のあゆみと展望 —特に抗 bromouridine 単一クローン抗体による迅速解析法について—. *脳神経外科* 12: 1007-1018, 1984
 - 17) Russo A, Gianni L, Kinsella TJ, Klecker RW, Jenkins J, Rowland J, Glatstein EA, Mitchell JB, Collins J, Myers C: Pharmacological evaluation of intravenous delivery of 5-bromodeoxyuridine to patients with brain tumors. *Cancer Res* 44: 1702-1705, 1984
 - 18) Tym R: Distribution of cell doubling times in in vivo human cerebral tumors. *Surg Forum* 20: 445-447, 1969
- 〔別刷請求先: 〒305 茨城県新治郡桜村天久保3-1-1, 筑波大学臨床医学系脳神経外科, 吉井与志彦〕