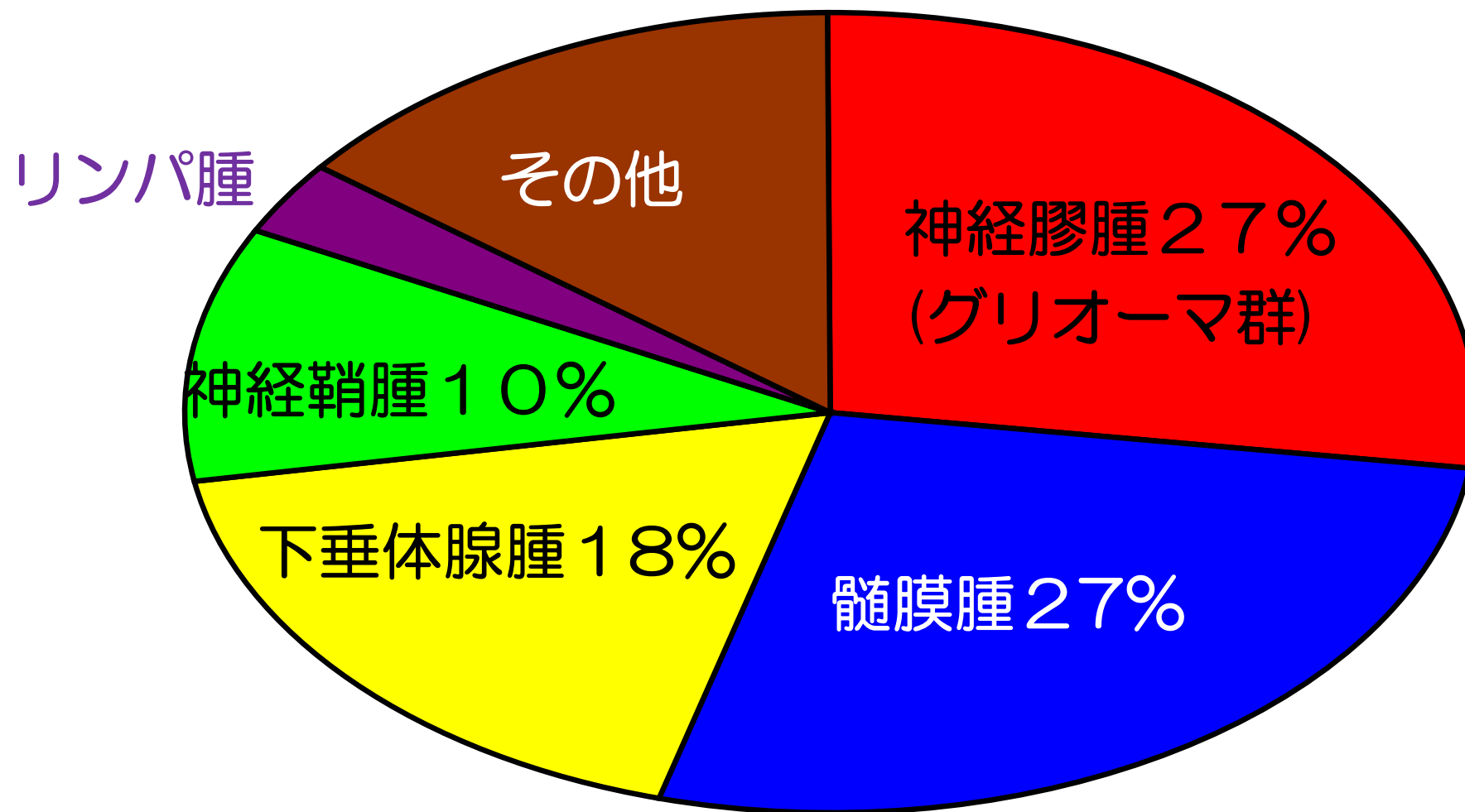


いまどきの脳腫瘍治療

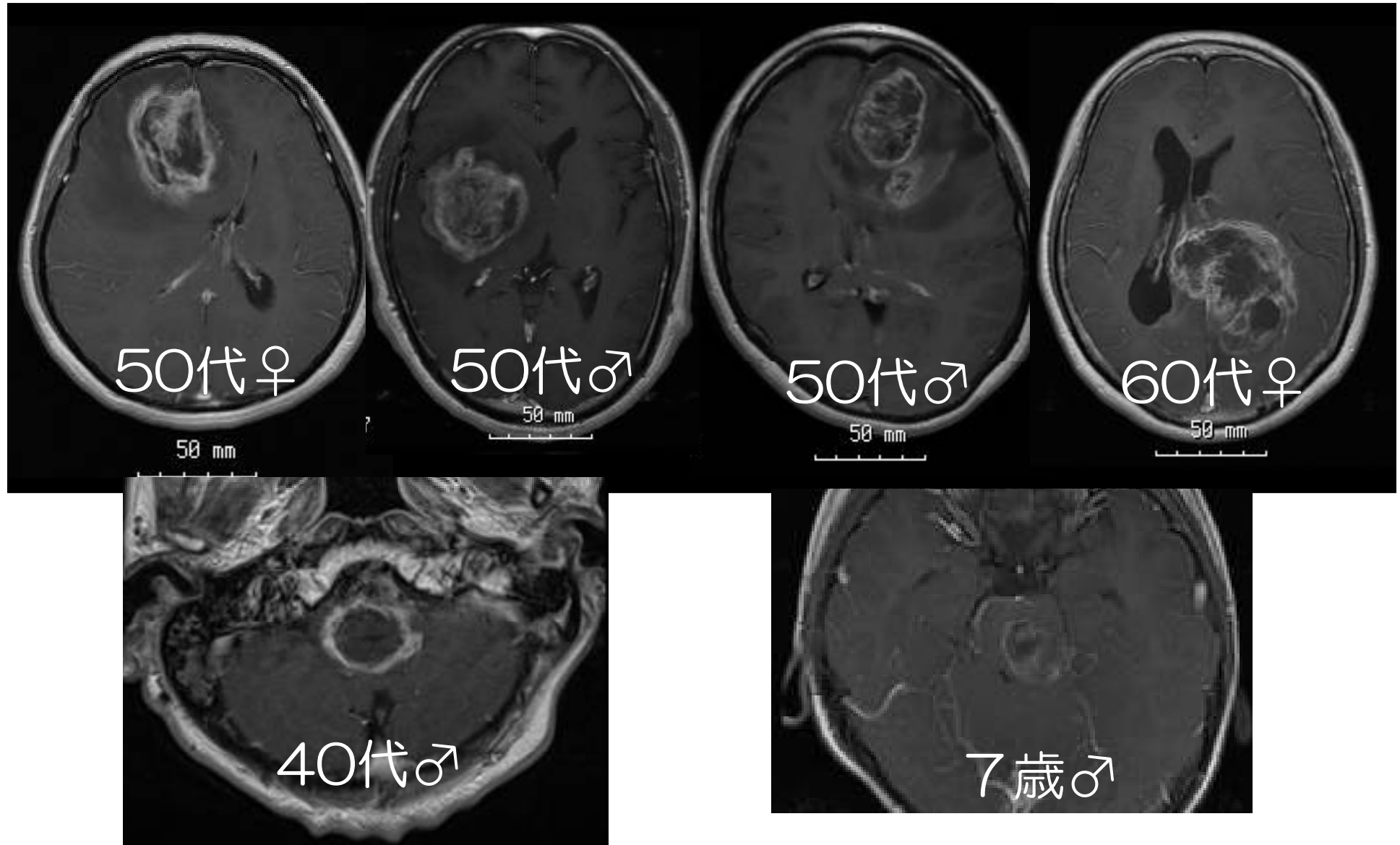
広島市立広島市民病院 脳神経外科
寺田欣矢

H24. 11. 15

主な原発性脳腫瘍の割合



GB(グリオブラストーマ：グリブラ)



GB(グリオブラストーマ：グリブラ)

悪性脳腫瘍の筆頭。

原発性脳腫瘍の約9.0%

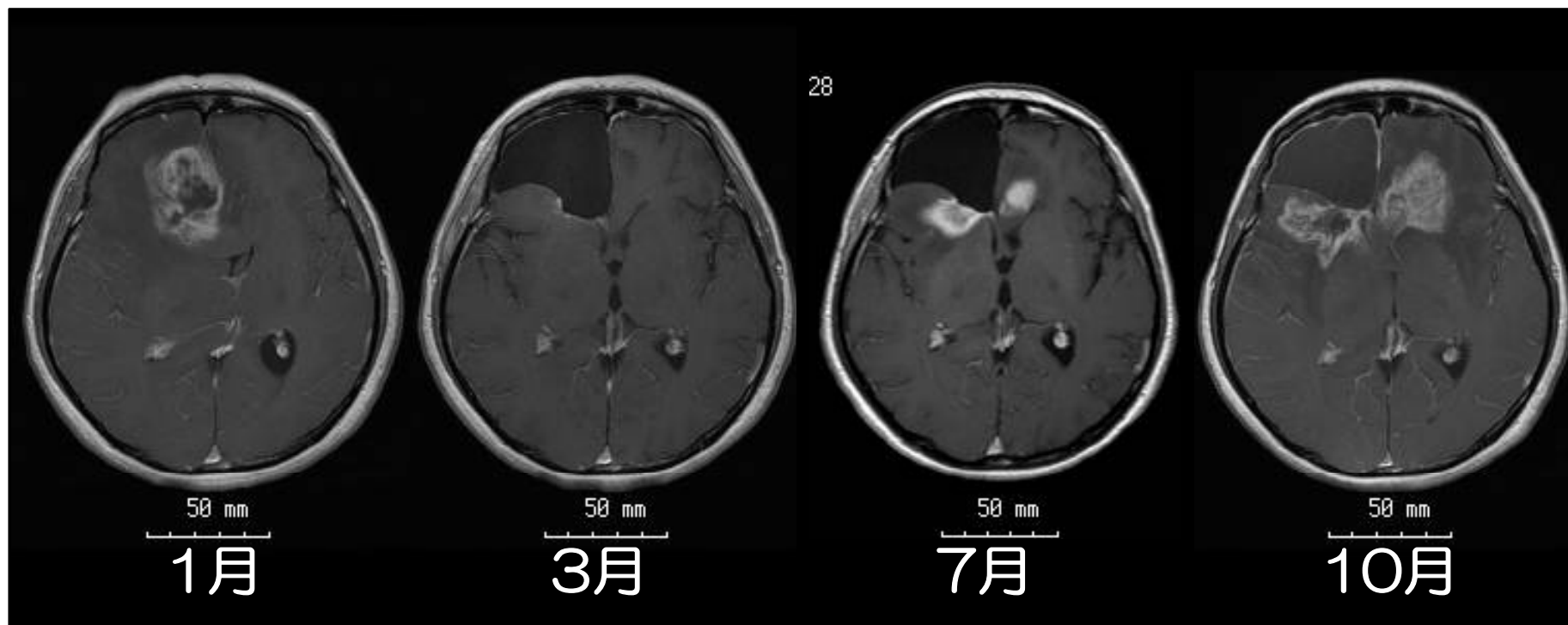
(グリオーマ群の約30%)

男性：女性＝1.4：1（中年以降に多い）

生存期間中央値：14カ月

何をやっても、ほぼ必ず、再発・悪化する

GB(グリオブラストーマ：グリブラ)



今回は、グリブラに限定したお話をします。

GB(グリオブラストーマ：グリブラ)

そのほか、グリブラでわかっていること・・・

- ・ 染色体1p, 19qが欠失していると予後が若干よい。
- ・ MGMT(DNA修復酵素) がメチル化（不活化）していると、治療効果が高い。

グリブラには2種類ある。

①Primary GB（原発性グリブラ）：

平均55歳、前病変なし。

②Secondary GB（続発性グリブラ）：

平均40歳、星細胞腫から数年で悪性化。

これらは、p53、EGFRなど、分子レベルでも異なる。

グリブラの治療戦略

昔から、基本的には・・・

できるだけ多く摘出して、後療法を加える。

最近は・・・

- ・ 後療法や補助手段が多様化している。
- ・ 染色体異常やMGMTの状態などによって、後療法の個別化が試みられている。

しかし、それでも再発するので・・・

QOL、ADL維持に配慮し、
現実的な治療計画を立てる。

脳腫瘍の積極治療手段

標準的治療

外科的治療

化学治療

放射線治療

実験的治療

遺伝子・ウイルス治療

分子標的治療

免疫治療

脳腫瘍の外科治療

腫瘍容積を減らす。

組織診断をする。

脳手術の歴史

新石器時代のフランスやペルーの遺跡から穿頭術の形跡。

古代メソポタミア（BC2600年頃）に、脳手術の記録。

ギリシアのヒポクラテス（BC400年頃）が穿頭術の記録。

三国志（AD180年頃）に、華陀が曹操に脳手術を勧める場面。

脳腫瘍手術の記録は19世紀以降。ただし、死亡率ほぼ100%。

20世紀、Harvey W.Cushingにより脳手術技術確立。

脳手術の進歩～摘出度・安全性を上げる

★術前画像診断技術の発達：CT, fMRIなど

★術式の多様性

顕微鏡手術（マイクロサージェリー）

定位的手術（ステレオタクティックサージェリー）

内視鏡手術（エンドスコピックサージェリー）

★補助的手段の発達

モニタリング

電気生理（SEP、MEP、ABRなど）

→設備や条件を整えば、

術中画像診断（術中DSA・CT・MRI）

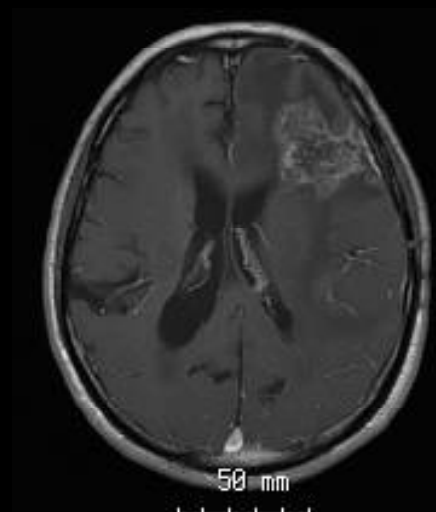
ナビゲーション

覚醒下手術

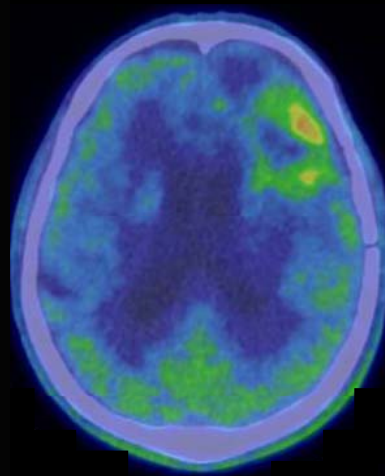
蛍光標識・光線力学的治療

術前画像診断のいろいろ

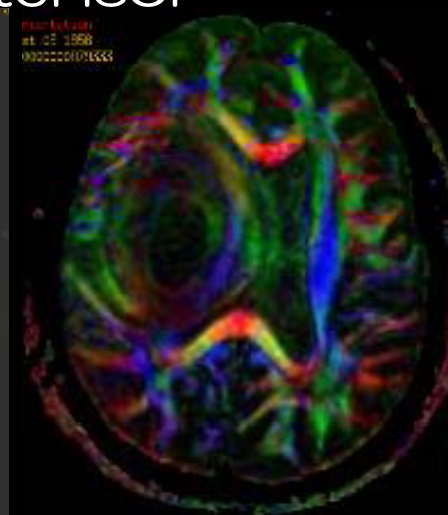
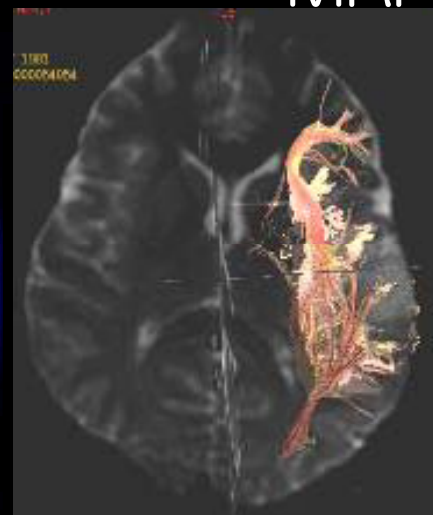
MRI



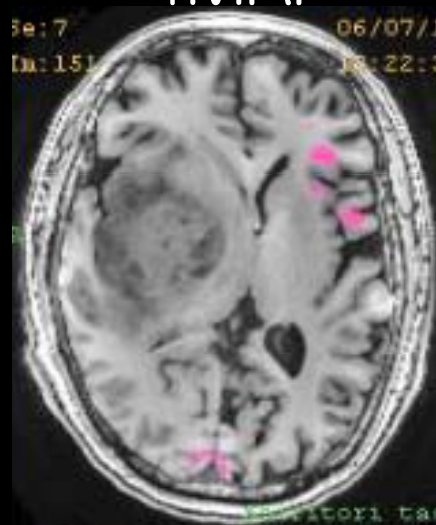
Met-PET



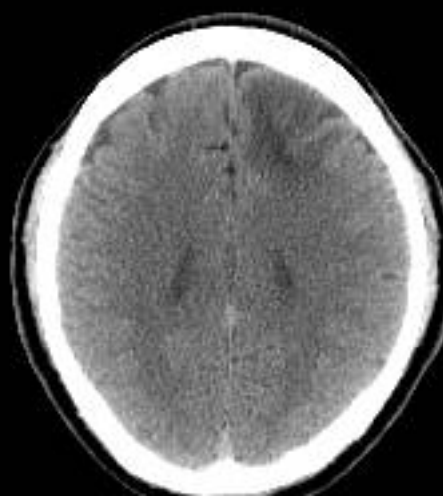
MRI tensor



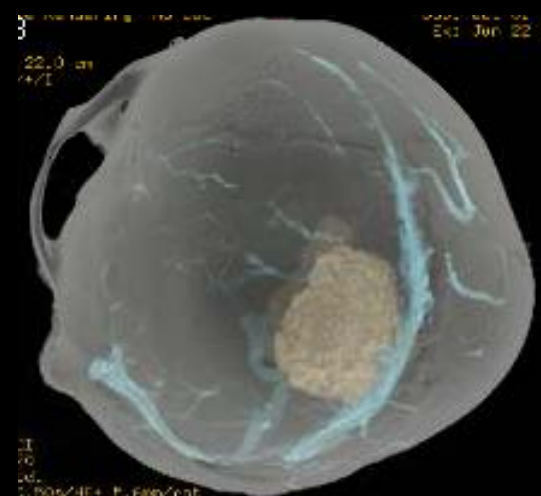
fMRI



CT



CTV



手術顕微鏡とナビゲーション

www.uni-duesseldorf.de

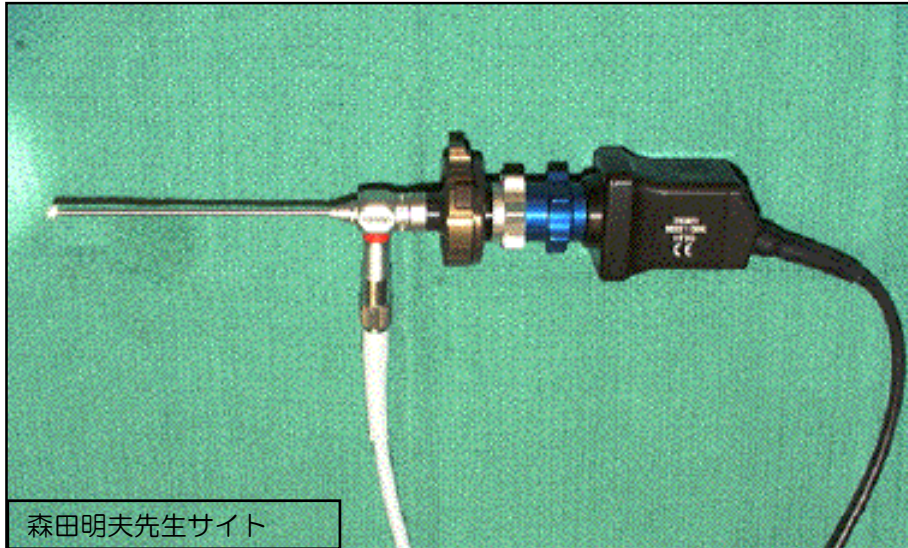


定位脳手術装置（ステレオ装置）



- ① フレームをつける。
- ② フレームごと、CTを撮る。
- ③ CT上のターゲットポイントの座標を測定（基準はフレーム）。
座標通りに設定すれば、どの位置から針を刺入してもターゲットに当たる仕組み。
- ④ 穿頭術を行い、針状の生検鉗子をターゲットに向けて挿入し、生検。

脳手術に使う内視鏡、神経モニタ装置



森田明夫先生サイト

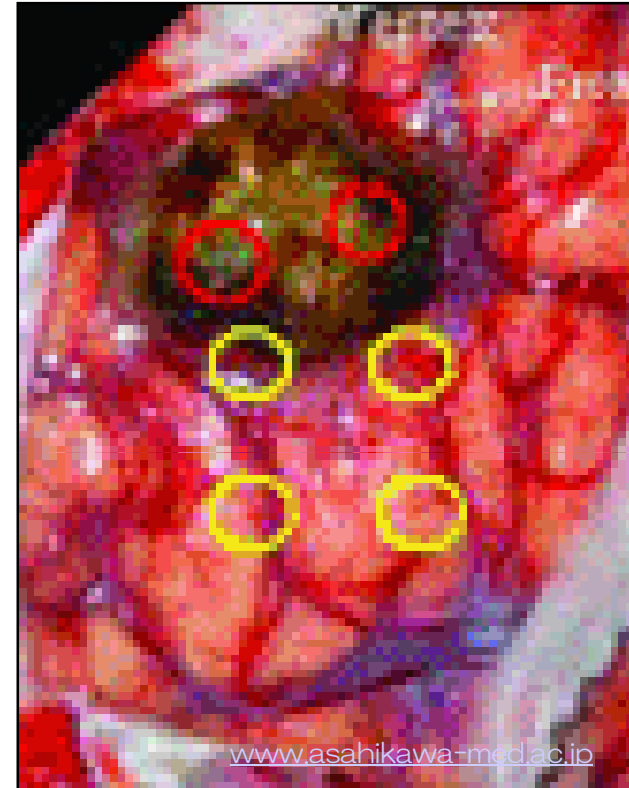
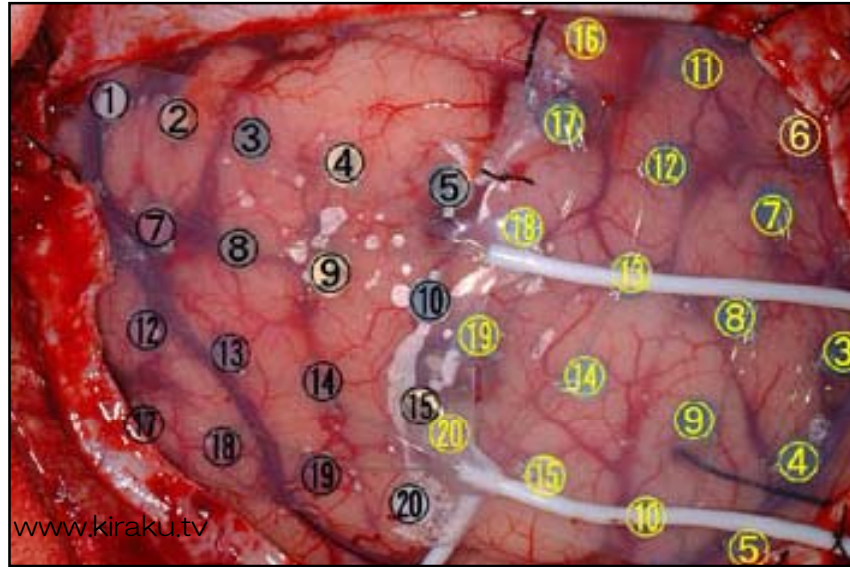
硬性鏡、軟性鏡いずれもあり↑

体性感覚誘発電位(SEP)、
聴性脳幹反応(ABR)、
網膜誘発電位 (VEP)など、
電気信号をモニタリングします→



日本光電サイトより

覚醒下手術

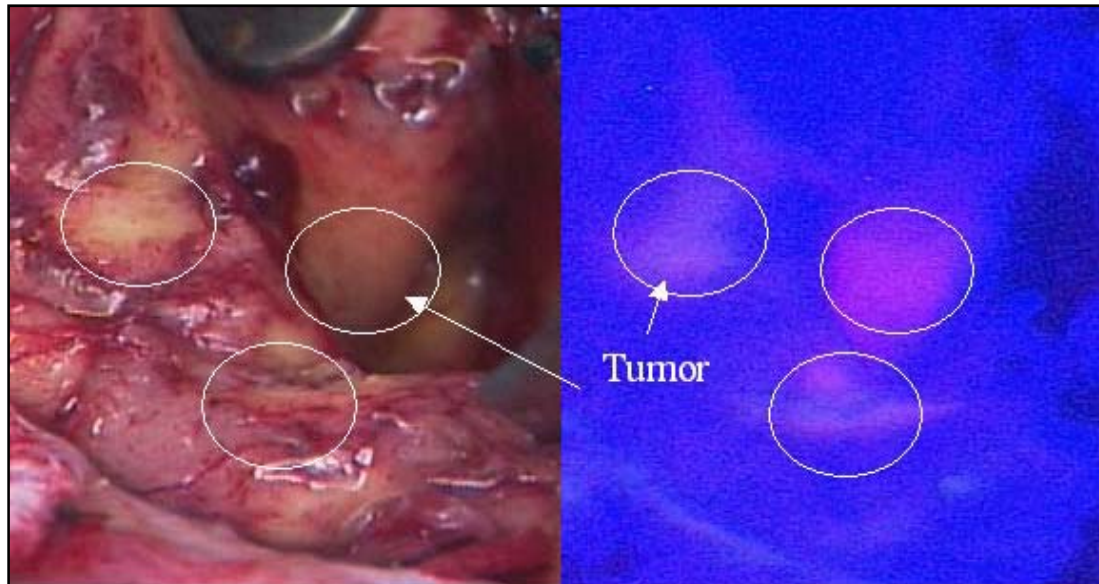


手術中、目を覚まさせます。

脳表面を刺激して障害がでるか確認（会話や指示応じ）したり、指示動作したときに信号変化する脳表部位を特定したりします。

光線力学診断(PDD) 光線力学治療(PDT)

- 24時間前に光感受性物質を投与。
(5-ALAやTalaporfin (レザフリン))
- 手術中に光感受性物質を励起する半導体レーザーを照射。
- 生じた蛍光をガイドに、可能な限り腫瘍摘出。
- レーザーの照射パワーをあげて酸素ラジカルを発生させ、
抗腫瘍効果(レーザー深達度6~7mm)。



脳腫瘍の化学治療

抗癌剤治療

脳腫瘍に用いられる抗癌剤

BBBを通過するもの

アルキル化剤：ACNU、MCNU、PCB、TMZ

代謝拮抗剤：5-FU

アルカロイド：VCR

BBBを通過しないが、用いられるもの

アルキル化剤：CPA

代謝拮抗剤：MTX

白金製剤：CDDP、CBDCA

その他：VP-16

髄注可能なもの

AraC、ACNU、MTX

標準的抗癌剤：TMZ

TMZ（テモゾロミド：テモダール^R）

- ・ Glioma群に対する標準的化学治療薬。
- ・ アルキル化剤（DNA合成と細胞分裂阻害）。
- ・ 血液脳関門を通過する。
- ・ 経口も注射も可能で、骨髄抑制が軽い。
- ・ 放射線との併用により、放射線単独と比べ、
生存期間：12カ月→14カ月
2年生存率：10%→27%
- ・ MGMT(DNA修復酵素)で作用が阻害される。
(インターフェロン β との併用でMGMTを抑制)

Gliadel[®]：近日認可になる抗癌剤

- ・ BCNU製剤（アルキル化剤；ニトロソウレア）
- ・ 抗癌剤を浸透させたウェファー状の製剤。
- ・ 手術摘出した空間の壁面に何枚も張り付ける。



脳腫瘍の放射線治療

工夫を凝らした「放射線」照射

グリブラに行われる放射線治療

器械があれば・・・

- ・ 定位的放射線照射(SRS, SRT)
ガンマナイフ
サイバーナイフ
- ・ 強度変調放射線治療(IMRT)
ノバリス

巨大設備があれば・・・

- ・ 重粒子線治療
- ・ 中性子捕捉療法(BNCT)

実験段階ですが・・・

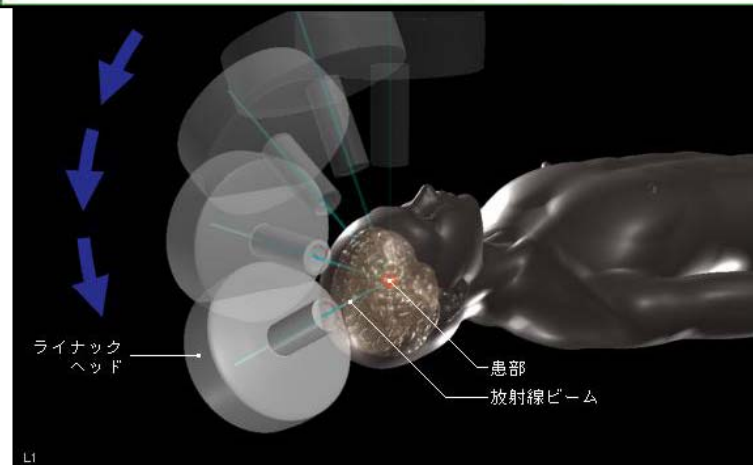
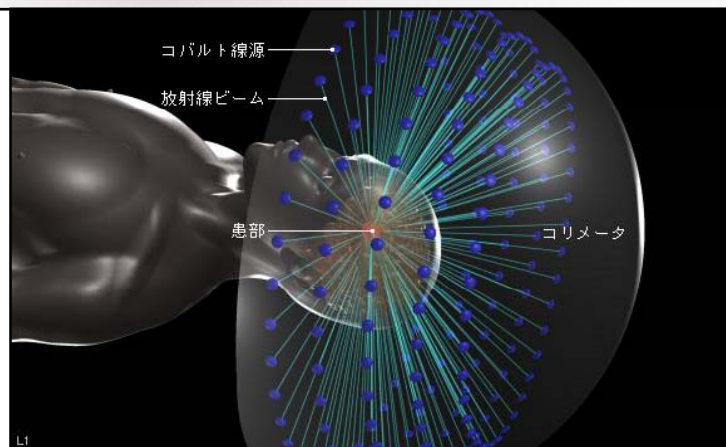
- ・ 空間的分割照射(格子状X線マイクロ平板ビーム照射)

定位的放射線照射治療

(stereotactic radiosurgery(SRS)/radiotherapy(SRT))

多方向から照射した放射線をターゲットに集中させる方法。

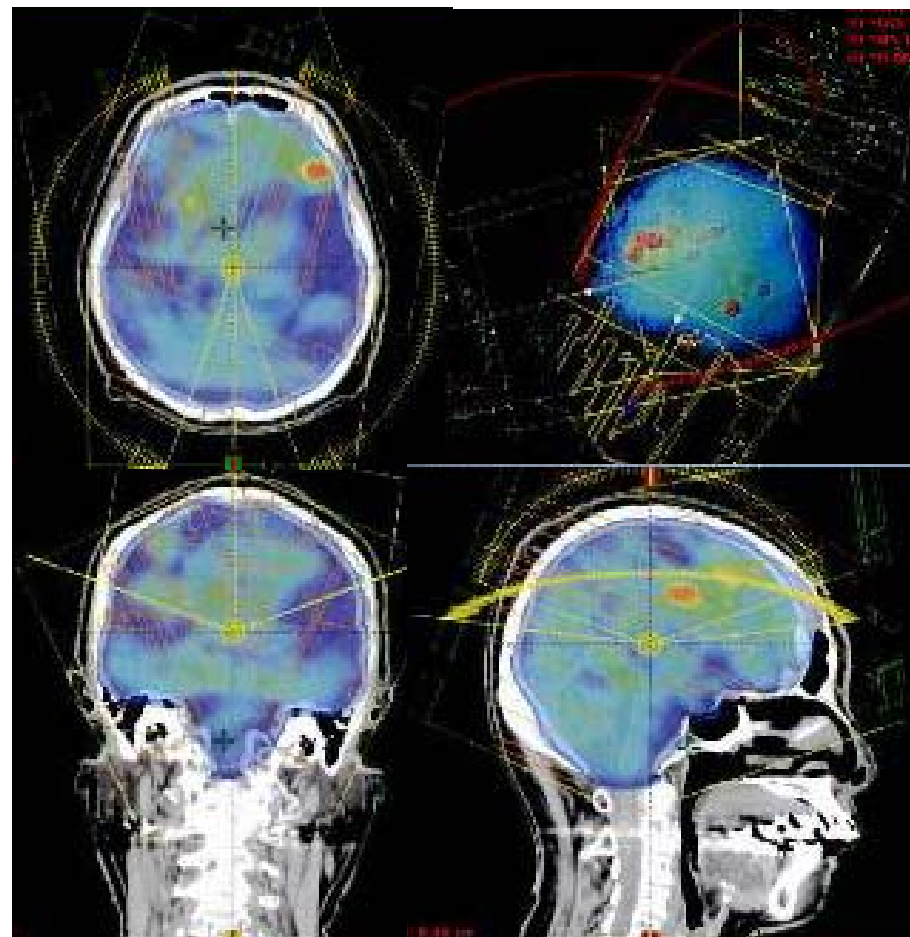
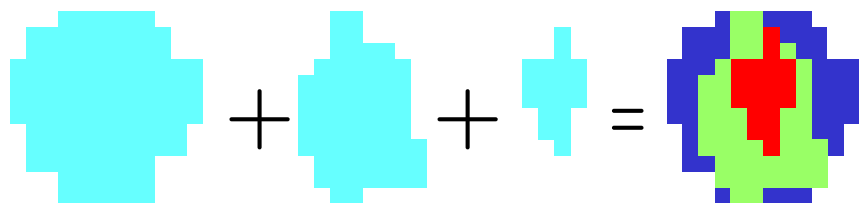
ピンポイント攻撃：浸潤性の高いグリブラにはやや不向き。



強度変調放射線治療：IMRT

(intensity modulated radiation therapy)

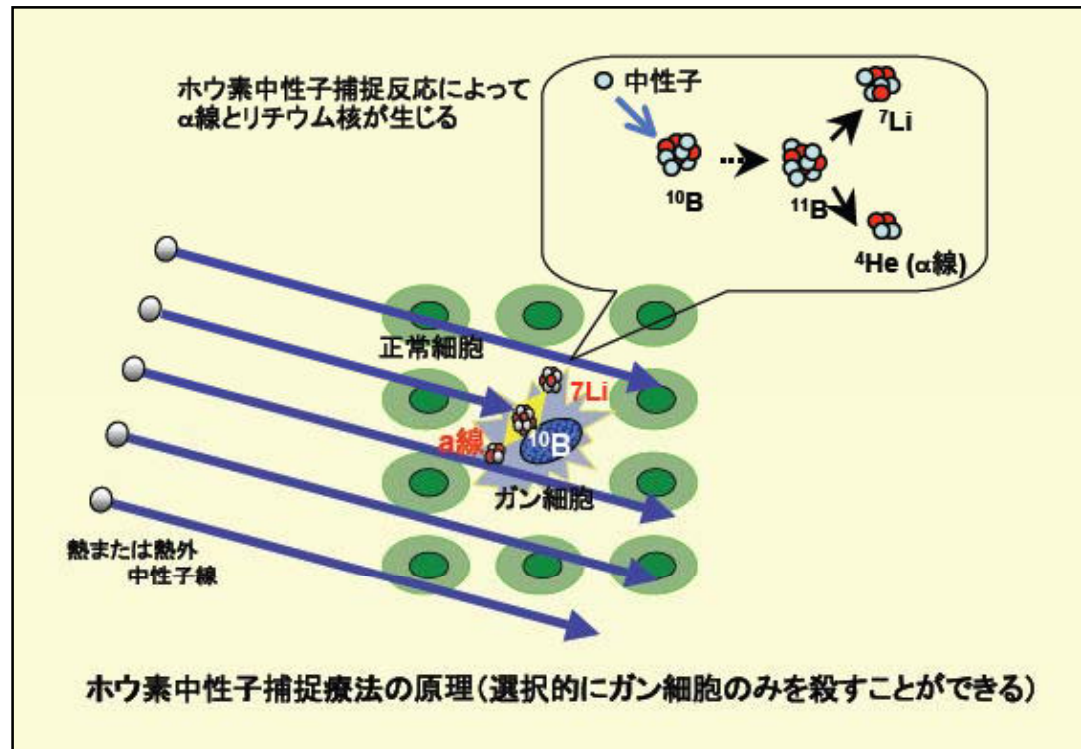
「絞り」を制御して意図的にムラをつくる照射技術。
グリブラに適しています。



中性子捕捉療法BNCT

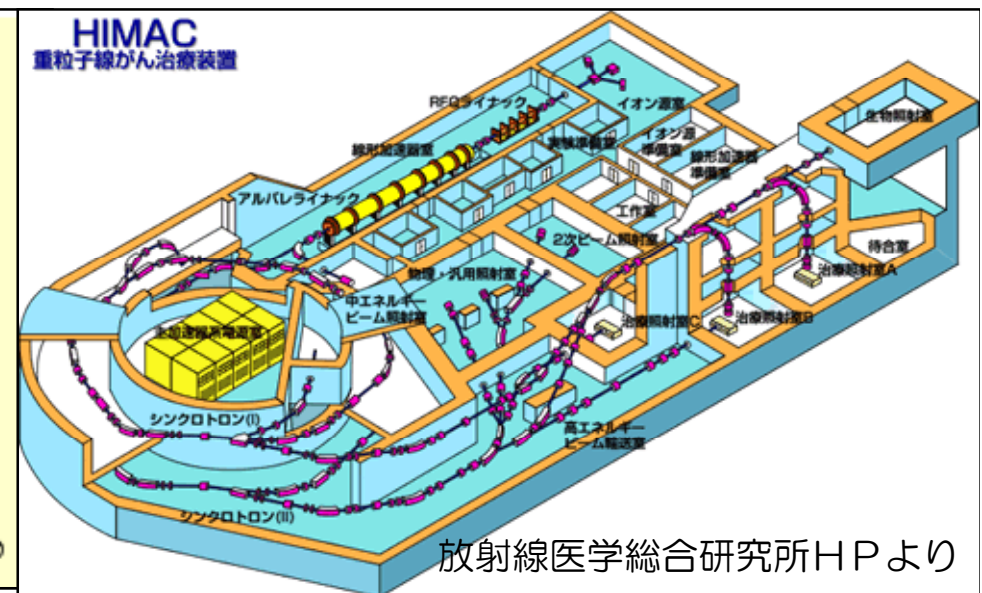
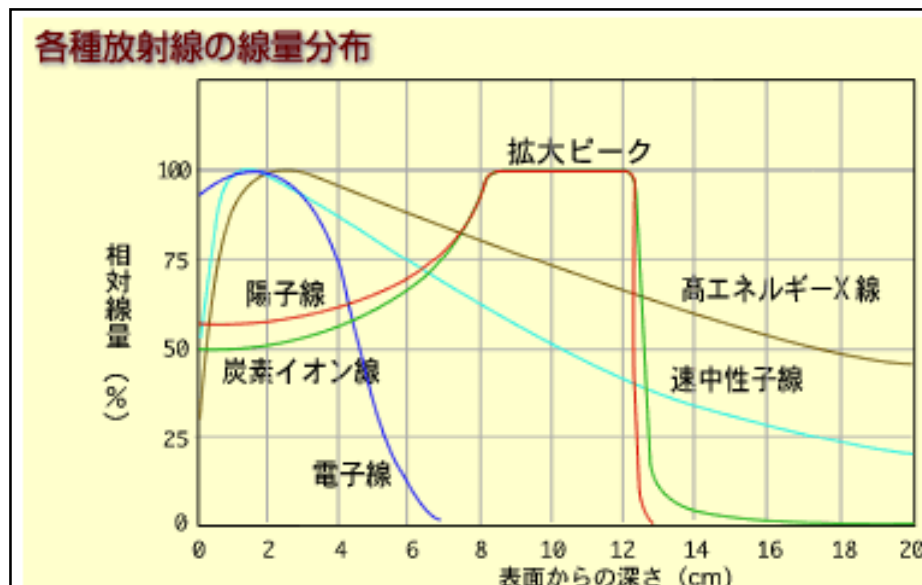
(Boron neutron capture therapy)

- ^{10}B (ホウ素10)化合物に中性子照射すると、ヘリウム原子核(α 粒子)とリチウム核が生じ、腫瘍細胞を破壊する。
- X線との併用で、グリブラでの生存期間は27カ月。



重粒子線(陽子線・重イオン線)治療

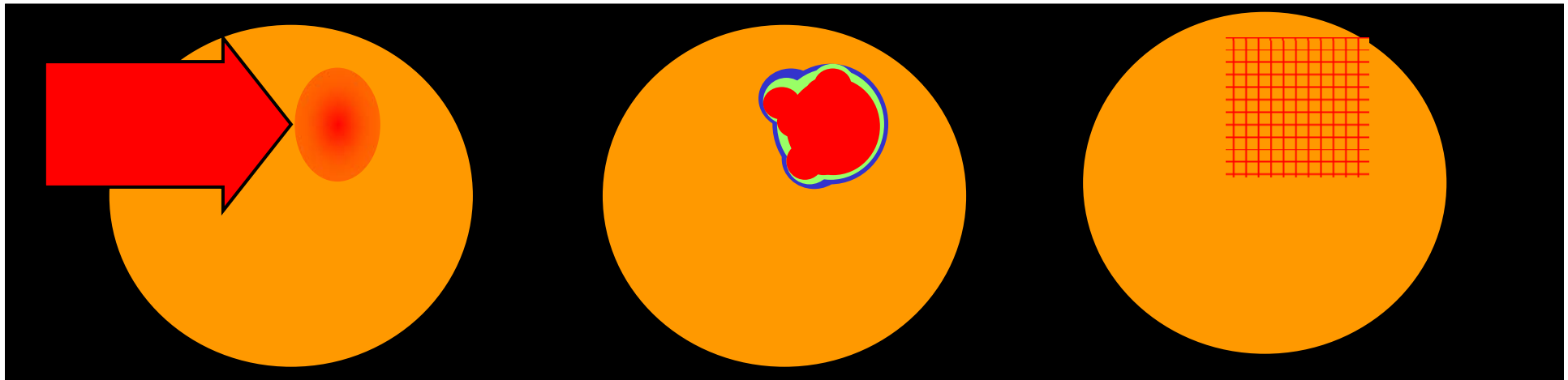
- ・ 重粒子線：電子線よりも重い粒子線の総称。
- ・ 重イオン線：ヘリウムイオンよりも重い重粒子線。
- ・ イオン加速器で作製し、照射する。
- ・ 病巣にエネルギーのピークを設定することで、通過経路の影響を少なくできる。
- ・ 陽子線や炭素イオン線でグリブラの生存期間延長。



空間的分割照射

(格子状X線マイクロ平板ビーム照射)

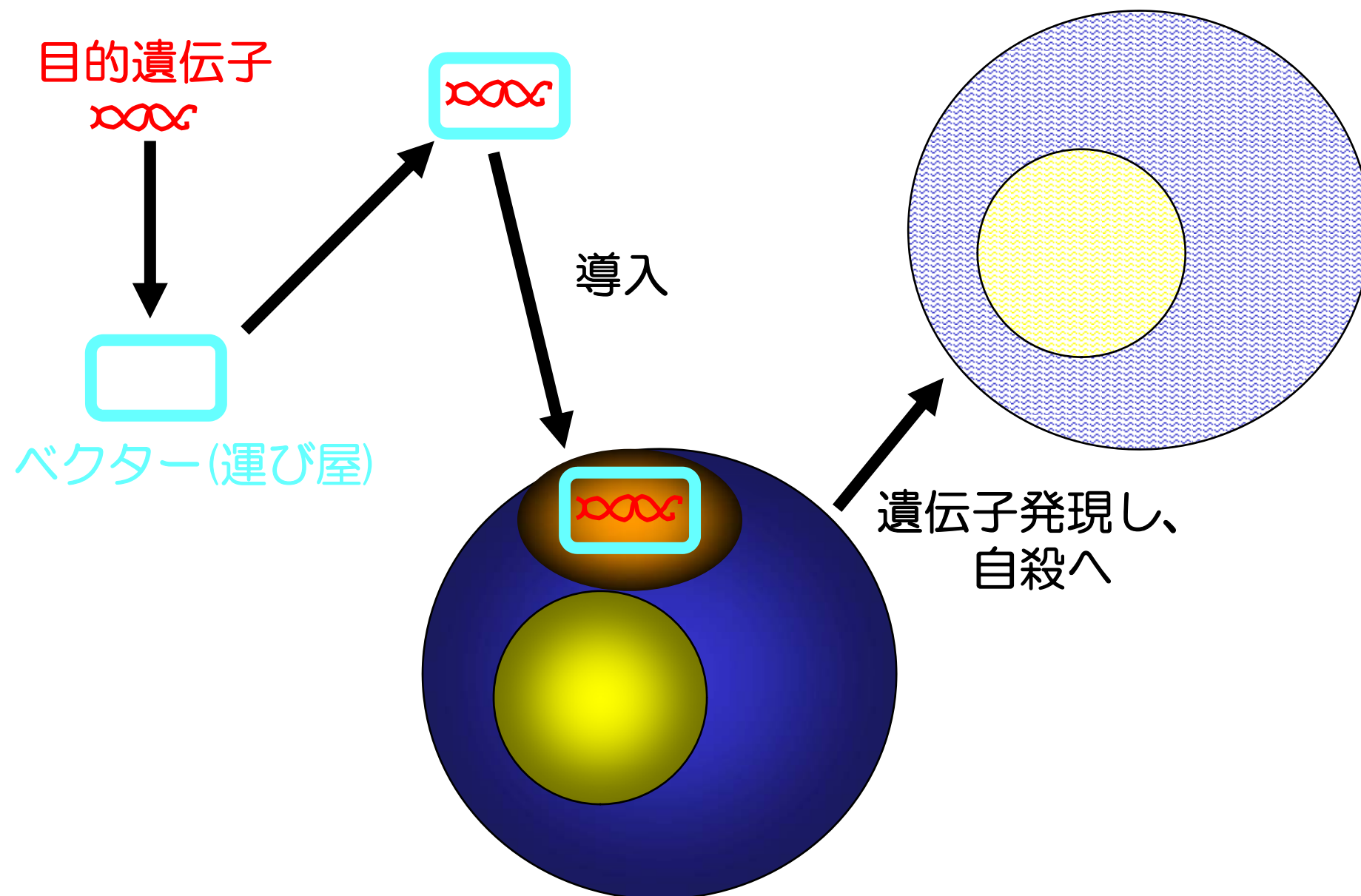
- ・ ミクロン単位で格子状に照射。
- ・ 「面」でなく、 $200\mu\text{m}$ 間隔の多くの「線」に分割。
(拡散しない高精度のX線ビームが必要)。
- ・ $200\sim 500\text{Gy}$ 1回照射。
- ・ 線状の照射域の細胞は死滅するが、隣接した非照射域は影響を受けない。



脳腫瘍の遺伝子治療, ウイルス治療

遺伝子・ウイルスを導入する治療

遺伝子治療



遺伝子治療

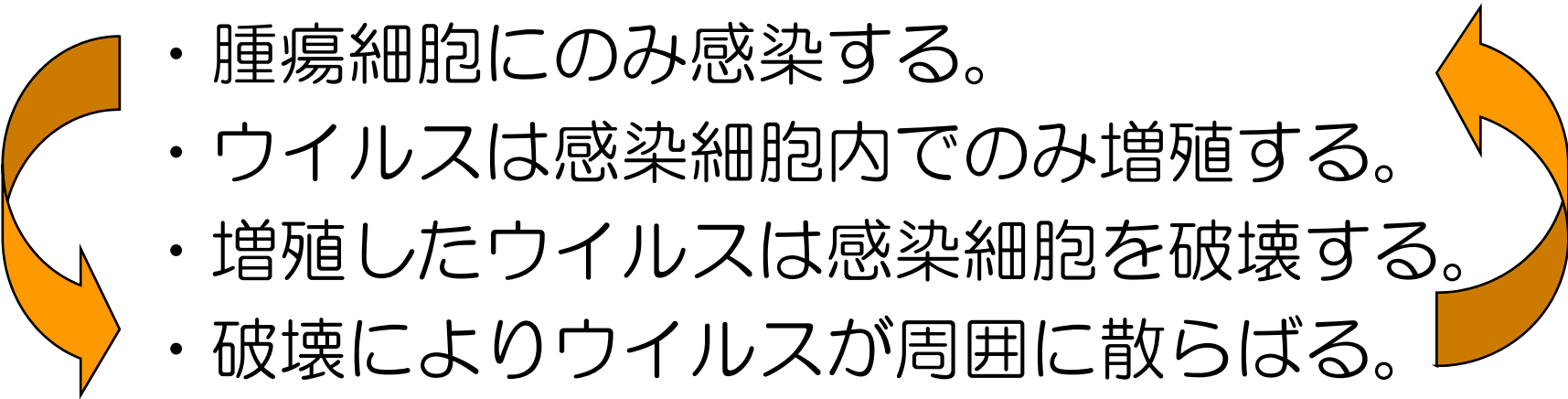
代表的な目的遺伝子

- ・ HSV-tk遺伝子：プロドラッグを変換。
導入細胞内でのみ、有効なドラッグに変換され、
腫瘍細胞を自殺させる。
- ・ インターロイキン(IL)遺伝子：免疫賦活。
導入細胞に対する、生体の免疫反応を高める。
- ・ p53遺伝子：アポトーシス誘導。
導入細胞を自殺（アポトーシス）に導く。

ウイルス治療： 増殖性ウイルス治療

遺伝子操作した

単純ヘルペスウイルスⅠ型(HSV-1：口唇ヘルペス)

- 
- ・ 腫瘍細胞にのみ感染する。
 - ・ ウイルスは感染細胞内でのみ増殖する。
 - ・ 増殖したウイルスは感染細胞を破壊する。
 - ・ 破壊によりウイルスが周囲に散らばる。

その他のメリット：

さらにいろいろな遺伝子を組み込める。
抗ウイルス剤があるので治療中断可能。

脳腫瘍の 分子標的治療

特定の分子を狙い撃ちする治療

標的となる特定分子とは・・・

悪化要素である、細胞増殖・血管新生・細胞浸潤のいずれかを抑制する分子。

チロシンキナーゼ：腫瘍増殖に必要な酵素
→ 阻害剤：イレッサ、タルセバ、グリベックなど
→ いずれも単剤で効果なし

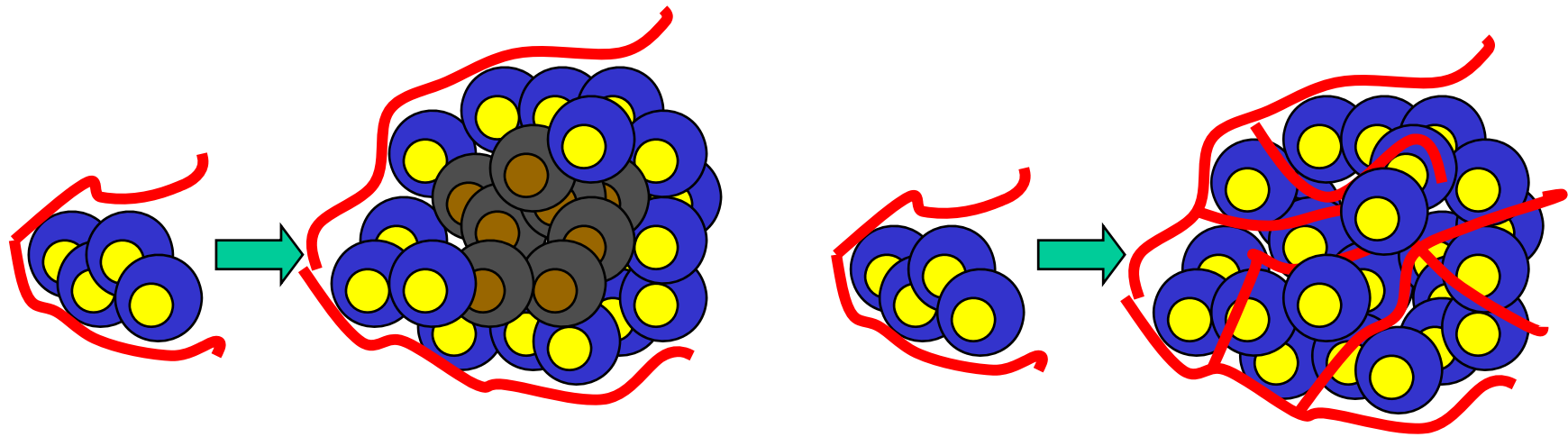
脳腫瘍で注目されているのが、

VEGF：血管新生因子 → 阻害剤：アバスチン

インテグリン：細胞接着因子 → 阻害剤：
Cilengitide

アバスチン：血管新生抑制抗体

血管新生とは・・・ 増殖のための栄養確保

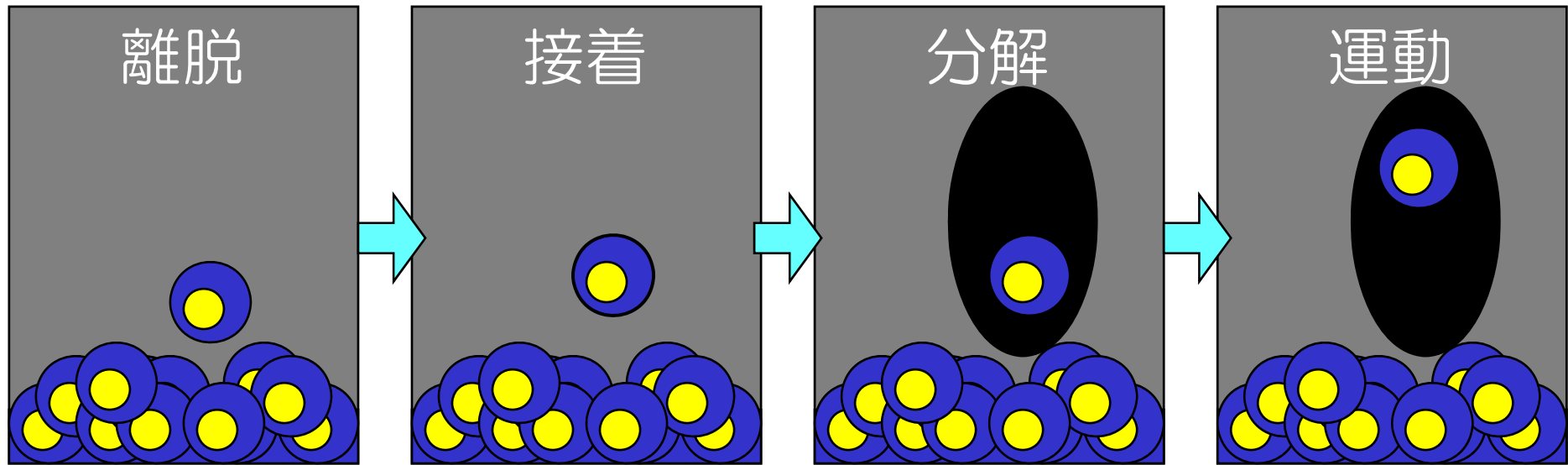


アバスチンによって、

- ・ 血管新生因子(VEGF)を中和し血管新生抑制
- ・ 放射線・テモダールとの併用で生存期間24カ月

Cilengitide：浸潤抑制ペプチド

浸潤とは・・・



Cilengitide によって、

- ・ 浸潤抑制：インテグリン阻害による接着抑制
- ・ 血管新生抑制
- ・ BBB（血液脳関門）通過
- ・ 放射線・テモダールとの併用で生存期間21カ月（条件付）

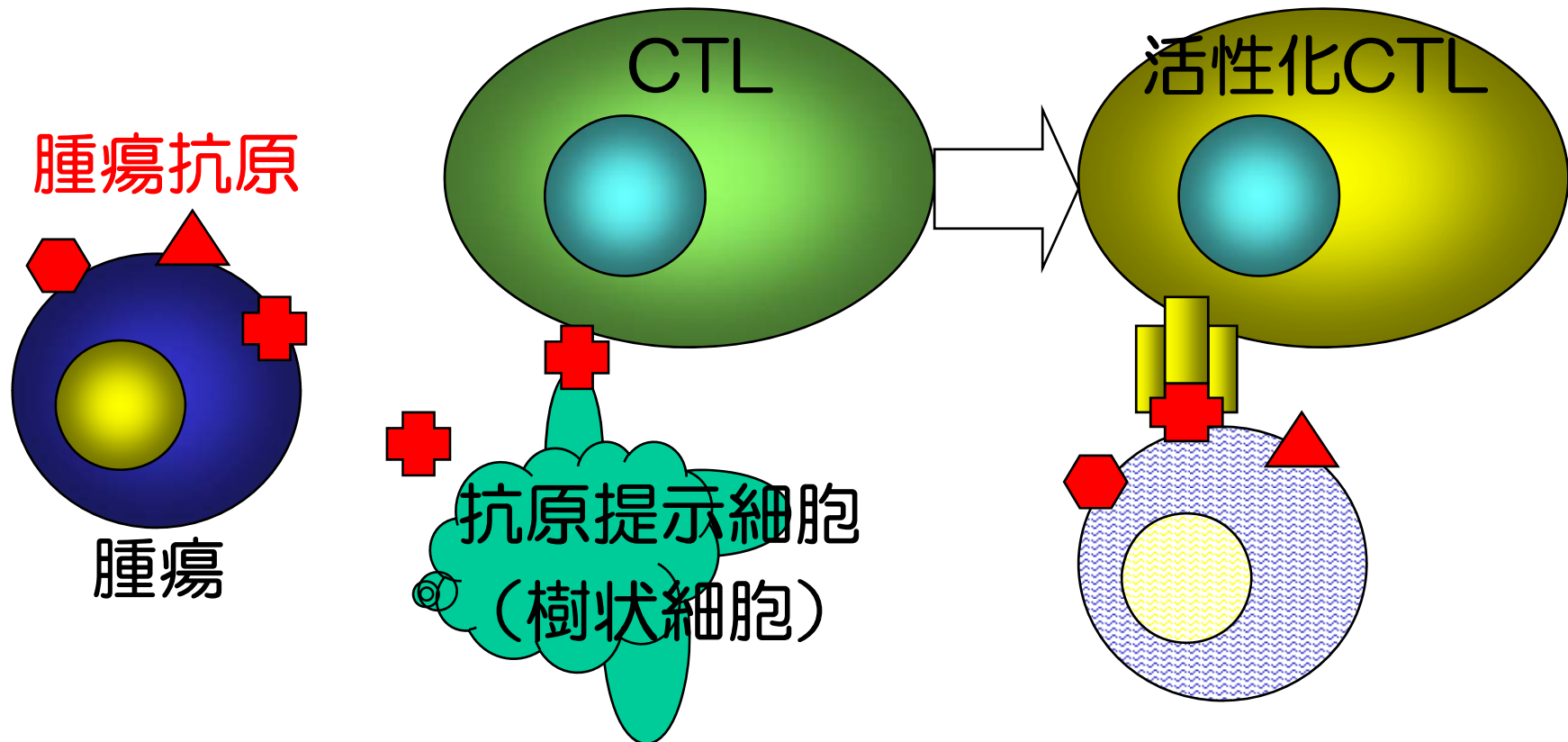
脳腫瘍の免疫治療

悪性腫瘍を排除するための
免疫機能を強める治療

免疫を強めるには・・・

悪性腫瘍を攻撃する免疫細胞：

CTL (cytotoxic T cell) を活性化させる。



脳腫瘍治療に期待される 主な免疫療法

樹状細胞ワクチン治療：

末梢血単球（樹状細胞相当）を腫瘍抽出物に曝し、皮内注射で戻す。

WT1ワクチン治療：

WT1を発現する腫瘍をもつ特定HLA患者に対し、アジュバントと共に皮内注射する。

（WT1:小児Wilms腫瘍から分離されたペプチド）

自家腫瘍ワクチン治療：

ホルマリン固定腫瘍と末梢血とから特異的CTLを誘導し、皮内注射。生存期間24カ月。