
脳腫瘍の放射線局所療法に関する 臨床的ならびに生物学的総合研究

(課題番号 06414152)

平成 6.7.8.9 年度科学研究費補助金
一般研究 A 研究成果報告書

平成 10 年 3 月

研究代表者

高倉公朋
東京女子医科大学医学部教授



脳腫瘍の放射線局所療法に関する 臨床的ならびに生物学的総合研究

(課題番号 06414152)

平成 6.7.8.9 年度科学研究費補助金
一般研究 A 研究成果報告書

平成 10 年 3 月

研究代表者

高 倉 公 朋

東京女子医科大学医学部教授

緒言

悪性脳腫瘍は全脳腫瘍の約60%以上をしめる悪性腫瘍である。一方、脳腫瘍そのものが頭蓋内に発生する腫瘍であることにより外科的根治手術が不可能なことが多く、病理学的に良性腫瘍であってもその治療は容易ではない。現在、手術療法、化学療法および放射線照射の組み合わせた種々の治療法が開発されているが、十分な効果は得られていない。脳腫瘍の治療法の早期解決が待たれるところである。脳腫瘍は小児をはじめ比較的頻度の高い腫瘍でありながら、その悪性度などに関して社会的認識が高くない。その為多くの脳腫瘍症例が十分な治療を受けられず、その治療予後が低いのが現状である。本研究は従来の治療法の結果を分析し、脳腫瘍の病理組織学的及び分子生物学的検索によりその病態を検討、脳腫瘍の病態を解明する。また従来の手術療法に補助療法としてのガンマユニットや術中照射法の一つである低X線照射装置である photon radiosurgery system (PRS)、遺伝子治療および抗腫瘍剤の局所投与などの各種初期治療の開発および実施と維持療法の開発をおこない、脳腫瘍患者の予後の向上を計ることを目的とする。この研究の意義は脳腫瘍は脳という発生部位の関係から根治的手術療法が不可能なため各種の組み合わせにより腫瘍細胞のみが標的となり得る治療法を開発を行うことである。そのためには神経膠腫などの脳腫瘍の分子生物学的特性やグリア細胞の悪性化（癌化）の機序を解明する事が必須である。さらに近年飛躍的に進歩しつつあるコンピューター支援による手術装置の開発は脳腫瘍の局所治療にとって重要な支援装置である。これらの開発も本研究の重要な一つである。本施設は多数の症例を経験することができ、既に多くの研究成果を上げている。従来を経験をもとにし、脳腫瘍症例に対し従来の手術療法と共にPRSや、ガンマユニットなどを用いた局所放射線療法を応用し、さらに維持療法として化学療法を行い脳腫瘍のの治療効果を上げさらに脳腫瘍症例のQOLの向上を計る事を主題に総合的研究を行った。

研究組織

研究代表者	高倉公朋	(東京女子医科大学 脳神経外科教授)
研究分担者	久保長生	(東京女子医科大学 脳神経外科助教授)
研究分担者	井澤正博	(東京女子医科大学 脳神経外科講師)
研究分担者	伊関 洋	(東京女子医科大学 脳神経外科講師)
研究分担者	竹下幹彦	(東京女子医科大学 脳神経外科講師)
研究分担者	田鹿安彦	(東京女子医科大学 脳神経外科助手)
研究分担者	日山博文	(東京女子医科大学 脳神経外科助手)
研究分担者	赤沼篤志	(放射線医学研究所部長)

研究経費

平成6年度	28640	千円
平成7年度	6780	千円
平成8年度	6780	千円
平成9年度	7380	千円
計	49580	千円

研究成果

1) 学会発表

- 1 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、丸山隆志 高倉公朋ほか ;
頭蓋内悪性リンパ腫(B-cell)における T-cell lymphocyte と GFAP
陽性細胞の腫瘍組織内分布について、第7回『脳と免疫』研究会 : 1994.7
- 2 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、高倉公朋ほか ;
頭蓋内悪性リンパ腫(B-cell)における T-cell lymphocyte と
GFAP 陽性細胞の 分布と予後について、
第14回腫瘍マーカー研究会・1994.10
- 3 : 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、日山博文、高倉公朋ほか ;
頭蓋内悪性リンパ腫の臨床病理像、第53回脳神経外科学会総会 : 1994.10
- 4 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、石崎律子、高倉公朋ほか ;
25例の Rathke's Cleft Cyst の臨床病理像、
第53回脳神経外科学会総会 : 1994.10
- 5 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、高倉公朋 ;
IFN療法および局所化学療法後の悪性神経膠腫の局所免疫反応の
相違について、
第7回 JBRM (日本生物学的治療学会) 学会学術集会総会 : 1994.12
- 6 : 久保長生、田鹿安彦、高倉公朋 ;
神経膠腫の免疫組織学的検索による増殖能の検討、
第11回日本ヒト細胞学会秋季シンポジウム : 1994.11
- 7 : Kubo,O., Tajika,Y. and Takakura,K. ;
Treatment of the malignant brain tumor with slowly-releasing
anticancer drug-polymers composites.
The 3rd China-Japan Friendship Symposium On Neurosurgery
1994.5、Shenyang,China
- 8 : Kubo,O., Muragaki Y.,Tajika,Y. and Takakura,K. ;
Clinicopathological study of malignant lymphoma of CNS,
XIIth International Congress of Neuropathology : 1994.9.,Toronto.
- 9 : 日山博文、井沢正博、高倉公朋ほか
Gamma knife surgery for pituitary tumors
1st Asian Congress of Stereotactic Functional and Computer-Assisted
Neurosurgery 1994.12

- 10 : 荒井孝司、伊関 洋、谷川達也、河村弘庸、井沢正博、高倉公朋
 Three dimensional graphic simulation system using light limited diode
 (LED) device for stereotactic radiosurgery (Gamma Knife)
 1st Asian Congress of Stereotactic Functional and Computer-Assisted
 Neurosurgery、1994.12
- 11 : 荒井孝司、中村 聡、日山博文、川俣貴一、井沢正博、高倉公朋
 Dose planning における gamma plan の使用経験－Kula system との比較－
 第3回日本定位的放射線治療研究会 1994.7
- 12 : 日山博文、荒井孝司、林 基弘、中村 聡、井沢正博、高倉公朋
 Stereotactic radiosurgery for brain muetastases – the efficacy of
 gamma
 knife to the larger tumors –
 1st Asian Congress of Stereotactic Functional and Computer-Assisted
 Neurosurgery 1994.12
- 13 : 林 基弘、伊関 洋、平 孝臣、河村弘庸、高倉公朋
 手術支援(hyper CASNIH image)による dry skull モデルでの開頭手術
 アプローチ シミュレーション
 第3回コンピューター外科研究会 1994.1
- 14 : 正宗 賢、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋ほか
 超小型 CCD 付きレーザーナビゲータによる画像誘導定位脳手術
 システムの開発、第33回日本定位脳手術研究会 1994.1
- 15 : 伊関 洋、波多伸彦、高倉公朋ほか
 超音波誘導定位手術システムと術中モニタリング定点支持装置
- 16 : Kubo Osami,Tajika Yasuhiko, Hiyama Hirohumi
 and Takakura Kintomo;
 Treatment of Intracranial Malignant germ cell tumors,
 1.Joint Meeting of DeutscheGesellschaft Fur Chirurgie and
 Japan Neurosurgical Society,1994.5,Nurnberg,Germany
- 17 : Kubo osami , Shimada yukie, Tajika Yasuhiko Hiyama hirohumi,
 and Takakura kintomo;
 Clinical and immunohistochemical study of mixed oligo-astrocytomas,
 10 th European congress of neurosurgery : 1995.5. Berlin,Germany.
- 18 : Kubo osami, Shimada yukie, Tajika yasuhiko, Hiyama hirohumi,
 Mugagaki Yoshihiro and Takakkura Kintomo
 Clinico-pathological study of mixed oligo-astrocytoma,
 The 9th Asian-Australasian congress of neurooogical surgery :

- 1995.11 Taipei, TAIWAN.
- 19 : 久保長生 ; DDS を応用した悪性星細胞系腫瘍の集学的治療、
第 10 回ニューロ・オンコロジーの会 : 1995.12, 東京。
- 20 : 久保長生 ; -CNS lymphoma の病態と治療-頭蓋内悪性リンパ腫の病理像、
第 54 回日本脳神経外科学会総会 ; 1995.10.18-20、名古屋。
- 21 : 久保長生、浅野研一郎、高倉公朋 ; 下垂体腺腫の分泌能と増殖能の検討、
第 5 回間脳下垂体腫瘍研究会 : 1995.2、東京、日本海運倶楽部。
- 22 : 正宗 賢、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋
Development of a MRI compatible needle insertion manipulator for
stereotactic neurosurgery
2nd Annual International Symposium on Medical Robotics and
Computer: Assisted Surgery 1995
- 23 : 高倉公朋、伊関 洋、土肥健純
Hivision computer aided surgery system (HivisCAS)
2nd Interanational Symposium on Computer Aided Surgery 1995.1
- 24 : 高倉公朋
Computed aided navigation system ;
Workshop on Image Directed Surgery for Brain Tumors、1995.8
- 26 : 高倉公朋
The role of stereotactic radiosurgery for skull base tumors
3rd Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery
1995.11
- 27 : 高倉公朋
Treatment of malignant brain tumors
9th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery ,1995.11
- 28 : 高倉公朋
Role of stereotactic radiotherapy for pituitary adenoma
9th Asian-Australasian Congress of Neurological Surgery ,1995.11
- 29 : 高倉公朋 久保長生
Therapeutic modallity of huge pituitary adenoma
10the European Congress of Neurosurgery ,1995.5
- 30 : 波多伸彦、鈴木 真、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋
術前三次元再構成像と術中超音波断層像の統合による術中ナビゲーション
第 34 回日本 ME 学会大会 1995.5
- 31 : 林 基弘、伊関 洋、土肥健純、高倉公朋
手術支援ツール(HyperCAS/NIH Image)による手術アプローチシ

- ミュレーション、第 24 回日本神経放射線研究会 1995.2
- 32 : 伊関 洋、高倉公朋、土肥健純
3 次元超音波 CT 誘導定位脳手術、第 14 回日本脳・神経超音波研究会、1995
- 33 : 伊関 洋、高倉公朋
超音波 CT ナビゲーター、第 54 回日本脳神経外科学会総会
1995.1
- 34 : 川島弘子、伊関 洋、高倉公朋、土肥健純
CT マーキング装置とマーキングドリルによる手術
第 4 回脳神経外科手術・機器研究会 1995.7
- 35 : 川島明次 伊関 洋土肥健純高倉公朋
手術支援ツール (Hyper CAS/NIH image) によるアプローチ
シュミレーション；第 4 回脳神経外科コンピュータ研究会 1995.8
- 36 : 正宗 賢、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋
画像誘導下脳神経外科手術支援マニプレータの開発
日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス講演会'95 1995
- 37 : 山根文孝、伊関 洋、高倉公朋
カテーテル先端の三次元的位置の同定の試みー血管内手術支援を
目的とした Computed aided surgery road mappingー
第 34 回日本定位脳手術研究会 1995.1
- 39 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、黄 銘超、高倉公朋；
悪性脳腫瘍周辺組織における免疫反応について
ー浸潤リンパ球の免疫組織学的検討ー、
第 8 回脳と免疫；1995.7.1、新潟。
- 40 : 久保長生、嶋田幸恵、田鹿安彦、日山博文、厚地正子、高倉公朋；
Mixed oligo-astrocytoma の臨床病理像、
第 36 回日本神経病理学会総会学術研究会：1995.6
- 41 : 久保長生、平沢研一、嶋田幸恵、田鹿安彦、日山博文、高倉公朋；
悪性星細胞系腫瘍の集学的治療、
第 54 回日本脳神経外科学会総会：1995.10
- 42 : 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、平沢研一、嶋田幸恵、高倉公朋；
頭蓋内胚細胞腫瘍の臨床病理像、第 6 回間脳下垂体腫瘍研究会、1996.2
- 43 : 久保長生、浅野研一郎、田鹿安彦、村垣善浩、高倉公朋；
悪性神経膠腫のカドヘリン発現と局所療法を併用した集学的治療の検討、
第 19 回日本癌病態研究会、1996
- 44 : 久保長、田鹿安彦、村垣善浩、石崎律子、厚地正子、高倉公朋；
頭蓋内悪性リンパ腫における CD44 の発現に関する免疫組織化学的検討、

- 第9回「脳と免疫」研究会：1996。
- 45：久保長生；
Immunohistochemical study of subependymal giant cell astrocytoma,
Second Congress of the European Association for
Neuro-Oncology：1996.
- 46：久保長生、高倉公朋；
中枢神経系悪性リンパ腫の免疫組織学的検索と臨床像、
第55回日本脳神経外科学会総会：1996。
- 47：久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、今村 強、佐々木久里、高倉公朋；
下垂体腺腫の分泌能と増殖能に関する免疫学的検討、
第1回日本外科病理学会学術総会：1996。
- 48：久保長生、高倉公朋；
BIOLOGY AND MANAGEMENT OF PRIMARY INTRACANIAL
MALIGNANT LYMPHOMA,
中華民国神経外科医学会,1996。
- 49：久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、丸山隆志、高倉公朋ほか；
高齢者髄膜腫 86 例の臨床病理学的検討、
第12回ニューロ・オンコロジーの会：1996。
- 50：谷川達也、伊関 洋、土肥健純、高倉公朋
三次元 digitizer を利用した術中ナビゲーションシステム"
第5回脳神経外科手術と機器学会；1996
- 51：村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋
脳腫瘍に対する小線源術中軟 X 線照射（Photon Radiosurgery System：
PRS）による放射線治療、
第5回日本コンピュータ外科学会大会 1996"
- 52：村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋
脳腫瘍に対する Photon Radiosurgery System（PRS）を用いた
放射線治療
第55回日本脳神経外科学会総会、1996
- 53：Takakura Kintomo、Iseki Hiroshi、Kubo Osami、
Taira Takaomi、Muragaki Yashihiro"
Photon Radiosurgical System（PRS）for Brain Tumor Treatment、
Second Joint Meeting：The Japan Neurosurgical Society Deutsche
Gesellschaft Fur Neurochirurgie 199610"Naruto,tokushima
- 54：村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋、大川智彦、
脳腫瘍に対する Photon Radiosurgery System（PRS）を用いた放射線治療

- 日本放射線腫瘍学会第9回学術大会、1996
- 55 : Takakura Kintomo、Kubo Osami、Izawa Masahiro
Stereotactic radiosurgery for Brain Tumor ,
Basic and Clinical Research in Brain Tumors1996.3
- 56 : Y.Masutani、T.Dohi、H.Iseki、K.Takakura、
Volumegraph: an intergral-photography based enhanced reality
visualization system "
"CAR'96 Computer Assisted Radiology Proceedings of the
International symposium on computer and Communication Systems
for Image Guided Diagnosis and Therapy. 1996.6
- 57 : K.Takakura、H.Iseki
CT-guided neurosurgical manipulator for photon radiosurgery system"
CAR'96 Computer Assisted Radiology Proceedings of the
International
symposium on computer and Communication Systems for Image
Guided Diagnosis and Therapy、1996.6
- 58 : Iseki Hiroshahi、Takakura Kintomo、Dohi Takeyoshi、
Neurosurgical operation under Volumegraphscope、
CAR'96 Computer Assisted Radiology Proceedings of the
International
symposium on computer and Communication Systems for Image
Guided Diagnosis and Therapy、1996.6
- 59 : 谷川達也、伊関 洋、高倉公朋
三次元 digitizer を利用した術中ナビゲーションシステム、
第5回脳神経外科手術と機器学会 1996.7、
- 60 : 伊関 洋、土肥健純、高倉公朋
三次元画像(Volumegraph)術中ナビゲーションシステム
第5回脳神経外科手術と機器学会 1996.7
- 61 : 村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋
脳腫瘍に対する小線源術中軟 X 線照射装置(Photon Radiosurgery
System: PRS)による放射線治療、第5回コンピュータ外科学会、1996
- 62 : 村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋
脳腫瘍に対する小線源術中軟 X 線照射装置 (Photon Raadiosurgery
System: PRS)による放射線治療、第35回日本定位脳手術研究会、1996.10
- 63 : Muragaki Yoshihiro、TairaTakaomi、Iseki Hiroshi、Imamura Tsuyoshi
Kubo Osami and Takakura Kintomo:Therapy for brain tumors using

- a photon radiosurgery system (PRS).
 Second Congress of the Asian Society for Stereotactic, Functional,
 and Computer Assisted Neurosurgery (ASSFCN II),1996.11
- 64 : 村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、久保長生、高倉公朋
 脳腫瘍に対する小線源術中軟 X 線照射装置 (photon radiosurgery
 system :PRS) による放射線治療、
 日本放射線腫瘍学会第 9 回学術大会、1996.10
- 65 : 厚地正子久保長生 ; 前頭骨巨大骨腫の一例
 第 20 回日本脳神経 CI 研究会 1997.2
- 66 : 久保長生、高倉公朋
 頭蓋内悪性胚細胞性腫瘍の治療、
 第 7 回間脳下垂体腫瘍研究会 1997.2
- 67 : 久保長生、高倉公朋
 間脳下垂体腫瘍放射線治療の進歩
 第 7 回間脳下垂体腫瘍研究会 1997.2
- 68 : 林元基、久保長生、井澤正博、高倉公朋 :
 下垂体腺腫に対するガンマナイフ治療成績
 第 7 回間脳下垂体腫瘍研究会 1997.2
- 69 : 久保長生、高倉公朋ほか
 高齢者髄膜腫の臨床病理学的特徴
 第 10 回日本老年脳神経外科研究会 1997.2
- 70 : 久保長生、高倉公朋、ほか : 高齢者髄膜腫 86 例の臨床病理像
 第 15 回日本脳腫瘍病理研究会 1997.4
- 71 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋、ほか : 再発星細胞腫の臨床病理学的検討
 第 15 回日本脳腫瘍病理研究会 1997.4
- 72 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋、ほか
 硬膜浸潤がみられた後頭葉未分化神経膠腫 (PNET) の一例
 第 15 回日本脳腫瘍病理研究会 1997.4
- 73 : 久保長生、伊関 洋、高倉公朋、ほか
 小児脳腫瘍に対する Photon radiosurgery system(PRS)を用いた
 局所放射線治療の経験
 第 25 回日本小児神経外科研究会 1997.5
- 74 : 石崎律子、久保長生、高倉公朋。ほか
 特異な画像所見、組織像を呈した小児神経膠腫の一例
 第 38 回日本神経病理学会学術研究会 1997.5
- 75 : 久保長生、高倉公朋、ほか

- Germ cell tumor の増殖能と細胞浸潤について
第10回脳と免疫研究会 1997.6
- 76 : 石崎律子、村垣善浩、久保長生、高倉公朋
成人の視神経悪性星細胞腫の一例
第66回日本脳神経外科学会関東地方会1997.6
- 77 : Muragaki Y.,Kubo O., Iseki H., and Takakura K.,
Radiotherapy for brain tumors using a photon radiosurgery system
11 th international congress of neurological surgery 1997.7
Amsterdam
- 78: Asano K.,Kubo O.,Takakura K et al:
Expression of cadherin and CSF dissemination in malignant astrocytic
tumors :
11 th international congress of neurological surgery 1997.7
- 79: Aoki N.,Kubo O., Takakura K., et al :
Treatment strategy for skull base meningiomas
11 th international congress of neurological surgery 1997.7
Amsterdam
- 80: Kubo O.,Takakura K., et al
Biology and management of primary intracranial malignant lymphoma,
11 th international congress of neurological surgery 1997.7
Amsterdam
- 81: Kubo O.,Takakura K., et al
Treatment of Brain tumor using a photon radiosurgery system
9 th annual international meeting of society for minimally invasive
therapy ,1997.7
- 82 : 久保長生、伊関 洋、高倉公朋ほか
脳腫瘍にたいする photon radiosurgery system(PRS) を持った
局所放射線治療の経験
第6回日本定位放射線治療研究会 1997.7
- 83 : 久保長生、村垣善浩、伊関 洋、高倉公朋
photon radiosurgery system(PRS) を用いた脳腫瘍の組織内照射に
よる治療経験 :
日本医学放射線学会生物部会第27回放射線による制癌
シンポジウム 1997.8
- 84 : 久保長生、伊関 洋、村垣善浩 、高倉公朋
脳腫瘍に対する photon radiosurgery system(PRS) を用いた

局所放射線治療の経験

第二回日本脳腫瘍の外科研究会 1997.9

- 85 : 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、加藤宏一、河本竹正、高倉公朋
下垂体腺腫の分泌能と増殖能に関する免疫組織化学的検討
第15回日本ヒト細胞学会大会、1997.9
- 86 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋ほか:多発性脳腫瘍の超微形態像
第29回日本臨床電子顕微鏡学会 1997.10
- 87 : 萩原信司、萩原信司、山本昌昭、神保実、久保長生
Pleomorphic xanthoastrocytoma の一例
第67回日本脳神経外科学会関東地方会 1997.9
- 88 : 伊関 洋、波多伸彦、片岡弘之、馬木清隆、土肥健純、高倉公朋ほか:
超音波 CT(US-CT)による術中モニタリング。
第16回日本神経超音波研究会 1997.5
- 89 : H.Iseki,K.Takakura,T.Tanikawa,T.Taira,K.Nambu,T.Dohi,
Three-dimensional video-microscope system in neurosurgery.
11th International Congress of Neurological Surgery. Amsterdam, 1997
- 90 : 村垣善浩、伊関 洋、高倉公朋、増谷佳孝、土肥健純、ほか:
脳の機能局在を投影した Volumegraph による脳手術支援システム。
第19回日本手術医学会総会 1997.9
- 91 : 伊関 洋: Volumegraph。シンポジウムI コンピュータ外科の最先端。
第19回日本手術医学会総会 ,1997.9.
- 92 : 加藤貴良、正崇 賢、鈴木 真、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋ほか:
術前画像誘導下脳穿刺マニピュレータの開発。
第6回コンピュータ外科学会,1997
- 93 : 正崇 賢、李 林紅、鈴木 真、土肥健純、伊関 洋、高倉公朋:
駆動分離型定位脳手術支援マニピュレータの開発。
第6回コンピュータ外科学会,1997
- 94 : 伊関 洋、波多伸彦、片岡弘之、馬木清隆、土肥健純、高倉公朋ほか:
ボリューム超音波(Volumetric Ultrasound:V-US)による術中モニタリン
グ。
第6回コンピュータ外科学会,1997
- 95 : 西澤幸司、田島不二夫、高倉公朋、伊関 洋、土肥健純ほか:
低侵襲手術のための高機能アシスタント(HUMAN)マニピュレータシステム。
第6回コンピュータ外科学会,1997
- 96 : Iseki H, Hata N, Masutani Y, Dohi T, Takakura K. et al:

Three dimensional image guided navigation and Ultrasound Computed Tomography (US-CT) system.

International Symposium on Computer Assisted Neurosurgery.

1997.Kobe

学会誌刊行物

1 : 久保長生、高倉公朋

脳腫瘍の免疫療法:BIOTHERAPY,8(8)1021-1024,1994

2 : 久保長生

中枢神経系悪性リンパ腫の放射線療法 :

BIOTHERAPY,8(8)1039-1043,1994

3 : 久保長生、高倉公朋

インターフェロン療法－脳腫瘍－:BIOTHERAPY,8(4)507-511,1994

4 : 久保長生、高倉公朋

(特集) 難治性癌に対する戦略 I - 脳腫瘍 - 癌と化学療法:

21(10)1583-1592,1994

5 : 久保長生、田鹿安彦、遠山隆、日山博文、下田仁恵、嶋田幸恵、

片平真佐子、内布英昭、高倉公朋

悪性神経膠腫の再発症例における ProteinKinase C アイソザイムの

免疫組織化学的検索 : 腫瘍マーカー研究会誌 : 9 : 189-191.1994

6 : 久保長生、高倉公朋

(特集) 遠隔転移巣の重点的治療－脳－

乳癌の臨床 : 9:22-30.1994

7 : 久保長生

原発性頭蓋内悪性リンパ腫の治療 : 神経治療学 : 11 : 25-33.1994

8 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋

神経膠腫の治療 : 神経治療学 : 11:34-42.1994

9 : Kubo Osami,Tajika Yasuhiko,Muragaki Yoshihiro,

Hiyama Hiroshi, Takakura Kintomo,Yoshida Masaru

and Kumakura Minoru :

Local chemotherapy with slowly-releasing anticancer drug-polymers for malignant brain tumors

J.of controlled release 32(1):1-8.1994

10 : Takeshita Mikihiro,Kubo Osami,Hiyama Hirofumi,

Tajika Yasuhiko Izawa Masahiro,Kagawa Mizuo and

Takakura Kintomo

Magnetic Resonance Imaging and Quantitative Analysis of

Contents of Epidermoid and dDermoid Cysts.
Neurologia medico-chirurgica 34(7):436-439,1994

- 11 : Ide M., Jimbo M., Kubo O., Yamamoto M., Takeyama E.,
and Imanaga H.
Peritumoral Brain Edema and Cortical Damage by
Meningioma. Acta Neurochi. 60(Suppl) :369-372, 1994
- 12 : Hiyama H., Kubo O., Tajika Y., Tohyama T., and Takakura K.
Meningiomas associated with Peritumoural Venous Stasis:
Three Types on Cerebral Angiogram
Acta Neurochirurgica. 129(1):31-38, 1994
- 13 : Kubo Osami, Muragaki Yoshihiro, Tajika Yasuhiko,
Uchinuno Hideaki, Hiyama Hirohumi, Tohyama
Takashi, Shimoda Masae, Shimada Yukie, Takakura Kintomo
Clinico-pathological study of malignant lymphoma of
the Central Nervous System,
Brain Tumor Pathology: 11:157-160, 1994
- 14 : 望月 亮ほか: ハイビジョン単カメラ立体視システムの顕微鏡手術への
応用。先端医療、4:101-104, 1994
- 15 : 久保長生; DDS を応用した悪性星細胞系腫瘍の集学的治療、
Neurooncology : 5, p.2, 1995。
- 16 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、高倉公朋;
IFN 療法および局所化学療法後の悪性神経膠腫の局所免疫反応の
相違について、Biotherapy 9 : 318-320, 1995.
- 17 : Huang Ming-Chao, Kubo osami, Tajika yasuhiko, Takakura kintomo;
Immunohistochemical and Electron Microscopic Study of
Subependymal Giant Cell Astrocytoma,
Brain Tumor Pathology 12 : 117-123, 1995.
- 18 : Demura Reiko, Kubo Osami, Tajima Saeko, Suzuki Tomoharu,
Yajima Rie; Inhibin α , β A Subunit and Activin Type II Receptor
mRNAs Are Expressed in Human Brain Tumors
Endocrine Journal 42 : 307-313, 1995.
- 19 : 中谷幸太郎、久保長生、竹下幹彦、寺坂則夫、佐々木寿之、高倉公朋
Superselective Venous Sampling で確定診断した Cushing 病の
一手術例、

- ACTH Related Peptides 6 : 85-88,1995。
- 20 : 厚地正子、田鹿安彦、久保長生、高倉公朋 ;
悪性脳腫瘍に対するインターフェロン α 臨床効果について、
Biotherapy 9 : 344-345,1995。
- 21 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、黄 銘超、高倉公朋 ;
悪性脳腫瘍周辺組織における免疫反応について
-浸潤リンパ球の免疫組織化学的検討-神経免疫研究 8 : 102-106,1995。
- 22 : 久保長生、竹下幹彦 ; 救急疾患 神経系救急疾患くも膜下出血、
最新救急医学 : 321-327,1995。
- 23 : 石崎律子、久保長生、田鹿安彦、日山博文、高倉公朋 ;
症候性 Rathke's Cleft Cyst の臨床病理像、
ホルモンと臨床・増刊「間脳下垂体腫瘍Ⅳ」別冊 : 155-158,1995
- 24 : 久保長生、高倉公朋 ; 単発性転移性脳腫瘍の治療、
MEDICAL BRIEFS IN Brain & Nerve 7 : 5-6,1995。
- 25 : 久保長生 : 頭蓋咽頭腫の局所化学療法、
CLINICAL NEUROSCIENCE 13 : 740-741,1995。
- 26 : 久保長生、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、下田仁恵、高倉公朋 ;
頭蓋内悪性リンパ腫 (B-cell) の T-cell, macrophage および
GFAP 陽性細胞の分布と予後について、
腫瘍マーカー研究会誌 10 : 9-11,1995。
- 27 : 伊関 洋、高倉公朋 ら
バーチャルリアリティーと外科手術。医科器械学 66 : 698-702,1996
- 28 : 白田頼仁、久保長生 ; 核医学検査、看護技術 42 : 105-107,1996。
- 29 : 久保長生、浅野研一郎、田鹿安彦、日山博文、嶋田幸恵、高倉公朋 ;
下垂体腺腫の分泌能と MBI-1 による増殖能との相関、
ホルモンと臨床 44・増刊 : 102-105,1996。
- 30 : Demura Reiko, Kubo Osami, Tajima Saeko, Suzuki Tomoharu,
Yajima Rie ;
Demonstration of Activine in Normal Pituitary and in Various
Human Pituitary Adenomas by Immunohistochemistry,
- 31 : 浅野研一郎、久保長生、田鹿安彦、黄 銘超、高倉公朋 ;
下垂体腺腫の増殖能と分泌能の検討、
BRAIN and NERVE 48 : 6,543-549,1996。
- 32 : Nakagima H., Kubo O., Himuro H., Takakura K.
Aneurysmal bone cyst of the skull,
Neuropathology 16 : 29-31,1996。

- 33 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋 ;
ヒトモノクローナル抗体 (CLN-IgG) が有効であった脳幹部腫瘍の
2例、Biotherapy10 : 547-549,1996.
- 34 : Shimada,Y., Kubo,O., Tajika,Y., Hiyama,H., Atuji,S., Takakura,K. ;
Clinicopathological Study of Mixed Oligoastrocytoma,
M.Nagai Ed. Brain Tumor Research and Therapy : 51-60,1996.
- 35 : Hyashi,M., Kubo,O., Sato,H., Tajika,Y., Izawa,M., Takakura,K. ;
Correlation between MR image characteristics and histological
features of acoustic Schwannoma,
Brain Tumor Pathol.13 : 1,139-144,1996.
- 36 : Kubo,O., Takakura,K.; Molecular biology of brain tumors,
Crit Rev Neurosurg 6 : 232-236,1996.
- 37 : Huang,M.,Kubo.O.Takakura K.
A Clinico-Immunohistochemical Study of Giant Cell
Glioblastoma, Brain Tumor Pathol ,13:11-16, 1996
- 38 : Kubo.O.,Takakura K,
Pleomorphic Xanthoastrocytoma with Neurofibromatosis
Type 1,Case Report,Brain Tumor Pathol ,13:79-83, 1996
- 39 : 久保長生、浅野研一郎。田鹿安彦、高倉公朋
下垂体腺腫の分泌能と MBI-1 による増殖能との相関:
ホルモンと臨床, 44(増刊):102-105,1996
- 40 : 久保長生
中枢神経系悪性リンパ腫の画像診断、医学の歩み、180:365-368,1996
- 41 : 久保長生、田鹿安彦、高倉公朋
頭蓋内悪性リンパ腫における CD44 の染色性と浸潤増殖能について
Neuroimmunological Research Vol.9 p.268-272,1996
- 42 : 浅野研一郎、久保長生、高倉公朋、蛭名国彦、鈴木重晴
悪性星細胞系腫瘍におけるカドヘリンの発現と髄膜播種
一臨床病理学的検討：東北脳腫瘍研究会誌 30、34-45、 1997
- 43 : Ide,M.,Jimbo M.,Kubo O.
Tumor cell counting using an image analysis program for
MIB-1 immunohistochemistry
Neuro Med Chir(Tokyo), 37:158-162, 1997
- 44 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋
神経膠腫に対するヒトモノクローナル抗体 (CLN-IgG)の臨床効果

- Biotherapy 11 (3) 397-399, 1997
- 45 : Ide M., Jimbo M., Yamamoto M., Kubo O.
Spontaneous regression of primary intracranial germinoma
cancer 79:558-563, 1997
- 46 : 久保長生、溝江純悦、高倉公朋
重粒子線による治療 : Annual review 神経 1997, 129-134 : 1997
- 47 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋
ヒトモノクローナル抗体と癌治療薬-脳腫瘍の免疫療法
ファルマシア 33 (1) 34-37, 1997
- 48 : 村垣善浩、久保長生、高倉公朋
転移性脳腫瘍の頭蓋内圧亢進症 : 癌と化学療法 24 (3) 297-302 : 1997
- 49 : Iseki H., Takakura K.,
Three-dimensional video-microscope system in neurosurgery.
11th International Congress of Neurological Surgery ;701-705.1997
- 50 : Takakura K., Iseki H., Dohi T.
Computer - Aided Surgery,
N.Tamaki (Eds), Computer - Assisted Surgery:Pp101-104.1997
- 51 : Iseki H., Takakura K., et al
Three-dimensional Image-Guided Navigation with Overlaid Three
Dimensional Image (volumegraph) and Volumetric Ultrasonogram
(V-US).
N.Tamaki (Eds), Computer - Assisted Surgery:Pp123-130.1997
- 52 : 高倉公朋
Photon Radiosurgery System(PRS) の使用経験
新医療 12 : 67-70.1997
- 53 : 伊関 洋、高倉公朋
脳神経外科における術中エコー、医学の歩み 183 : 264-265.1997
- 54 : 伊関 洋、土肥健純、高倉公朋
コンピュータ外科はここまできた。新医療 11 : 97-100.1997
- 55 : 伊関 洋ほか : 医療におけるマルチメディアの活用: 医療と VR 技術。
計測と制御。Vol.35(1):80-84,1996
- 56 : 伊関 洋、高倉公朋 : 医療-手術支援(先端工学外科学)。
バイオメカニズム学会誌。Vol.21(1):32-35,1997
- 57 : Hara N., Dohi T., Iseki H., Takakura K.:Development of a frameless and
armless stereotactic neuronavigation system with ultrasonographic
registration, Neurosurgery 41:608-614.1997

- 58 : Hara N.,Dohi T.,Iseki H.,Takakura K.et al :
Needle insertion manipulaotr for CT-and MR- guided stereotactic
neurosurgery:Interventinal MR-techniques and clinical experience
Pp 99-105.1997
- 59 : 田鹿安彦、久保長生、高倉公朋、ほか
Low garde astrocytoma の再発像の臨床病理学的検討 :
Neuro-Oncology 7:22-24.1997
- 60 : 伊関 洋、土肥健純、高倉公朋ほか
コンピューター外科とレーザー。日本レーザー医学会誌 : 18 : 43-48.1997
- 61 : 伊関 洋、土肥健純、高倉公朋ほか
3次元画像ナビゲーション、BME:11;3-8.1997
- 62 : 浅野研一郎、鈴木重晴、久保長生ほか
Ganlion cell 様大型細胞を多数認めた gliosarcoma の一例。
脳神経 49 : 938-944.1997
- 63 : Asano K.,Kubo O.,Takakura K. et al
Expression and role of cadherins in astrocytic tumors
Brain Tumor Pathol 14:27-33.1997

研究総括

頭蓋内腫瘍の治療は従来の治療法ではまだまだ十分な治療効果が得られていない。特に神経膠腫は脳腫瘍約30%以上をしめる脳実質内発生の悪性腫瘍である。現在まで手術、化学療法および放射線照射の組み合わせた種々の治療法が開発されているが、十分な効果は得られていない。さらに転移性脳腫瘍の発生頻度が増加した大きな問題となっている。このような神経膠腫を含めた脳腫瘍の治療法の早期解決が待たれるところである。

本研究では従来の治療法の結果を分析し、脳腫瘍の病態を検討し、従来の手術療法に補助療法としての γ 線や photon radiosurgery system、重粒子線治療を用いた局所放射線治療法の改良を主眼に総合的研究を行った。

1) 脳腫瘍の病態に関する免疫組織化学的及び分子生物学的研究

A) 脳腫瘍の増殖能

脳腫瘍、とくに神経膠腫の腫瘍増殖能を免疫組織化学的方法にて検討した。神経膠腫の増殖能はその予後、治療方針を考える上で極めて重要である。従来は凍結標本によるKi-67やホルマリン標本のPCNA染色でその増殖能の検索がなされていたがKi-67のモノクローナル抗体MIB-1はホルマリン固定、パラフィン包埋切片で検索が可能となり広く応用されている。MIB-1陽性率は glioblastoma 初発例17例では13.7%、再発8例では14.1%で大きな変化は見られなかった。Anaplastic astrocytomaの初発例では平均11%、再発時には9%程度でありました。Fibrillary astrocytoma 17例では1.0%から5.7%で、平均2.5%であった。Mixed oligo-astrocytoma 11例では平均4.5%で、再発群は6.5%であった。MIB-1染色は神経膠腫の増殖能を比較的良く反映していると考えられる。神経膠腫の従来の悪性度分類にこの陽性率も加えるべきであると考えられる。このことは神経膠腫の治療を考える上に極めて重要である。

B) 脳腫瘍の集学的治療の検討と髄液播種に関する研究

悪性神経膠腫はその病態及び発生部位の複雑さからまだまだ治療効果が上がっていない。我々は、局所治療を中心に集学的治療を行った症例と通常の治療法とを検討した。1990年から1994年までに経験した悪性星細胞性腫瘍58例について手術及び放射線化学療法を行った。手術時に徐放性抗腫瘍剤(5

FU)投与12例と46例の通常の集学的治療とを比較した。抗腫瘍剤はACNUおよびVCRを用いた。BRM剤はinterferonを用いた。更に22例の星細胞性腫瘍について初回手術時と再発時の腫瘍組織のを用いてカドヘリンの免疫組織化学的検索を行った。カドヘリンの発現と髄液播種の有無について検討した。これらの結果は悪性星細胞腫及び膠芽腫の1年及び2年生存率は78%、59%及び70%、22%である。局所療法として5Fu徐放性剤を用いその後放射線化学療法を行った症例では、平均生存期間がやや延長した。しかし、膠芽腫では差は見られなかった。このように治療効果が向上しない原因に腫瘍細胞の接着因子の発現の有無が関与しているのではないかと考えた。膠芽腫の13例中10例に再発時にカドヘリンの発現低下が見られ、このうち、9例に髄液播種が見られた。悪性神経膠腫の治療成績向上には通常の治療方法の他に髄液播種の予防するような方法を今後検討すべきである。

C) 下垂体腫瘍の分泌能と増殖能

下垂体腺腫のホルモン分泌能について共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) を用いて30例の下垂体腺腫について、GHとPRLの二重標識蛍光抗体法を行って観察した。その分別けは、PRL産生腫瘍10例、GH産生腫瘍10例、非機能性腫瘍10例である。PRL産生腫瘍10例はPPAが8例、MSLAが2例である。GH産生腫瘍10例はMSLAの3例とMSAの4例とPGAの3例である。非機能性腫瘍10例は、GH(-)PRL(-)5例とPGA2例とPPA、MSA、MSLAの1例ずつである。この結果、PRL産生腫瘍はPPAの方が多いが(8/10)、GH産生腫瘍はMGPAの方が多(7/10)。その7例のうち、MSAが大部分である(4/7)。共焦点レーザー顕微鏡 (CLSM) による下垂体腺腫の観察は今まで報告されていない。この利点は高解像システムによる、分泌顆粒のintracellular distributionがみえ、普通の免疫二重染色より、手技が簡便なことである。

さらに免疫組織化学的検索にて分泌能と増殖能について検索した。下垂体腺腫のMIB-1陽性率からみた増殖能は1%以下であるが、再発症例や鞍状部進展を来した症例の中には増殖能が高い症例がある。分泌能と増殖能とは関連がなかった。良性腫瘍でも増殖能の検索が重要であることがわかった。

2) 局所放射線治療法の改良

A) Photon Radiosurgery System (PRS) による局所放射線治療

低エネルギーX線で高線量を照射できる治療装置の開発がなされた。このシステムはPhoton Radiosurgery System (PRS) となづけられた。このPRSを用いた治療法は放射線同位元素である¹²⁵Iを用いる技術に比べて、調整可能な線量率及び急峻な線量勾配であるために、ターゲットの外側の健常組織への線量が少ないという利益がある。また放射性線源を取り扱う必要がない。

しかも発生する X 線は低実効エネルギーであるから、担当者への被曝量は 1 m R/h 以下が普通で、処置に携わる人への遮蔽を最低にできる。さらに治療ヘッドが小形であるから、腫瘍の定位的生検等により悪性度が判明した場合に、この装置を用いて直接腫瘍内に挿入可能であり、さらに開頭術後の残存腫瘍内に挿入し、直接組織内照射が可能な装置である。この装置を用いた臨床試験を行った。本装置の本体は約 1.9kg で、直径約 3mm 長さ 10cm の先端より照射される軟 X 線は、半径 1.5cm の部位で周辺線量 20Gy を 約 20 分で得られ、その急峻な線量曲線ため周囲脳組織への影響も少く、放射線同位元素を用いないので特別の遮蔽の必要がない。現在、適応症例を以下の如く限定して治療している。(1) 術中迅速染色にて診断された悪性神経膠腫あるいは既に外照射を受けた再発脳腫瘍に対し摘出後術照射。(2) 定位的生検で確定診断された脳腫瘍に対して同じ tract を用いての組織内照射。(3) 外部照射が重篤な合併症を起こす可能性がある小児あるいは高齢者脳腫瘍患者などである。これらの症例に対して 1995 年 6 月より 1998 年 2 月までに 39 例の症例に 45 回の PRS による照射療法を施行した。内訳は神経膠腫 32 例、転移性脳腫瘍 5 例、胚細胞性腫瘍 2 例、頭蓋咽頭腫 1 例、血管外皮腫 1 例、悪性リンパ腫 1 例、下垂体腺腫 1 例、髄膜腫 2 例であり、41 回は摘出後術中照射、4 例に定位的生検後照射を施行した。このうち小児例は膠芽腫 1 例 (4 回照射)、PNET 1 例 (2 回照射)、悪性胚細胞性腫瘍 1 例、頭蓋咽頭腫 1 例である。神経膠腫は初発例は本治療後通常の放射線照射を行い、ACNU とビンクリスチンによる集学的治療を行った。観察期間は 1 ヶ月から 28 ヶ月である。本法による局所照射法に関しては悪性リンパ腫や胚細胞腫では著効を呈した。悪性リンパ腫においては定位的に生検後同時に本法を行ったところ、24 時間後に腫瘍は消失した。悪性神経膠腫では早期に摘出腔の低吸収域がみられた。さらに長期では約二年後にても腫瘍の再発のみられない症例がある。悪性神経膠腫では手術と本法による術中局所照射を行った後に、通常の局所拡大照射と ACNU とビンクリスチンによる化学療法を行っている。さらに再発悪性胚細胞腫ではすでに放射線照射がなされており、手術摘出時に本治療がなされ、照射 14 日目には腫瘍の縮小効果が著明であった。悪性星細胞腫では平均生存期間は 9 ヶ月であり、再発症例は本治療から約 5 ヶ月で死亡した。この症例を除くとすべて初発例であり現時点では全例生存している。膠芽腫では平均生存期間は約 9 ヶ月である。このうち再発例は約 7 ヶ月で死亡した。このように現時点では転移性脳腫瘍の 3 例、悪性リンパ腫 1 例、悪性神経膠腫 5 例は死亡したが他の症例は生存し、局所制御は比較的良好であり、重篤な副作用は見られていない。剖検例での検索でも照射部位では腫瘍は見られなかった。

本法は特別な遮蔽を必要としないために CT 室や通常の手術室での治療がで

き、3c m以内の腫瘍の治療が管理室外で一定の精度で実施できの利点である。この治療はあくまでも、初期治療での局所照射か再発症例での局所再照射法であり、初発例では拡大局所照射と化学療法が追加された。本治療における adverse effect はみられていない。このように本治療は3c m以内の腫瘍の治療が、管理室外で一定の精度で放射線照射が実施できるので他臓器の治療に対する適応の拡大が期待できる。

B) Gamma Knife による局所放射線治療

Gamma Knife による局所放射線治療は当科では1993年から1997年にかけて1000例が治療された。その内訳は以下のごとくである。

AVM 205例、cavernous angioma 8例、meningioma 129例、acoustic schwannoma 291例、trigeminal-schwannoma 13例、other schwannoma 16例、pituitary adenoma 74例、craniopharyngioma 12例、hemangioblastoma 10例、pineal tumor 5例、glioma 45例、glioblastoma 12例、malignant lymphoma 11例、metastatic tumor 279例、chordoma 1例、others 30例である。

転移性脳腫瘍では、原発巣の状態などを考慮せずに転移性脳腫瘍症例に本治療を行ったが局所抗腫瘍効果が極めて高かった。予後調査ができた120例では平均生存期間は約8ヶ月である。

c) 重粒子線による脳腫瘍治療

放射線医学総合研究所重粒子線治療センターとの共同研究で脳腫瘍30例に本治療を行った。治療後6ヶ月の観察ではその奏効率は、星細胞腫では12%、悪性神経膠腫では31%、転移性脳腫瘍では100%である。今後さらに症例を重ねていかなければならないが、比較的治療効果が良好である。

4) コンピューター支援手術装置の開発

大きな開頭を必要としない低侵襲手術 (minimally invasive surgery) が発達しつつあり、これに伴って狭い術野での手術操作を支援する技術として、手術ナビゲーション技術が重要視されている。手術の計画立案・シミュレーション・ナビゲーション・術中撮影等の手術支援をそれぞれ別個の機器で行うと、画像の入力や位置の較正などの準備作業に重複が多く、また手術室内に沢山の機器を積み上げて煩雑な操作をこなさなくてはならない。短時間の準備で有効かつタイムリーな手術支援情報が利用できるようにするには、これらの支援手段を統合した「手術戦略システム」が必要である。これらの手術戦略システムに期待される役割は、(1)術前の手術計画の立案、(2)術中の手術進行状況と計画との照合及び修正、(3)術中の予期せぬ問題に対する手術計画の修正・再構築、(4)手術過程の手術チームへの伝達と記録である。

現在我々はこれらの点を考慮しつつ、手術療法、局所治療などに関して、コ

ンピューター志援手術装置を実用化し臨床応用している。すなわち、術前画像もとずく手術の計画、ナビゲーションに関してはMRIやCTを用いて3次元画像解析が可能になった。Volumegraph 投影 3次元画像ナビゲーションシステムの開発を行った。術中では超音波断層装置の開発で3次元超音波断層像が撮像可能となり手術 志援に有用となった。