

## 信州大学医学部附属病院で治療した 悪性神経膠腫125症例の治療成績

多田 剛<sup>1)\*</sup> 田中雄一郎<sup>1)</sup> 本郷一博<sup>1)</sup> 竹前紀樹<sup>2)</sup> 一之瀬良樹<sup>3)</sup> 青木俊樹<sup>3)</sup>  
外間政信<sup>4)</sup> 鳥山俊英<sup>5)</sup> 鷓木 隆<sup>5)</sup> 小林茂昭<sup>5)</sup> 宮武正樹<sup>6)</sup> 村岡紳介<sup>7)</sup>  
上條幸弘<sup>8)</sup> 黒柳隆之<sup>9)</sup> 鳥羽泰之<sup>10)</sup> 岩下具美<sup>11)</sup> 渡辺敦史<sup>12)</sup>

- 1) 信州大学医学部附属病院脳神経外科
- 2) 長野市民病院脳神経外科
- 3) JA 長野厚生連篠ノ井総合病院脳神経外科
- 4) 一之瀬脳神経外科病院脳神経外科
- 5) JA 長野厚生連小諸厚生総合病院脳神経外科
- 6) 市立大町総合病院脳神経外科
- 7) 昭和伊南総合病院脳神経外科
- 8) 諏訪赤十字病院脳神経外科
- 9) 佐久市立国保浅間総合病院脳神経外科
- 10) 小林神経内科・脳神経外科病院
- 11) 相沢病院脳神経外科
- 12) 国立松本病院脳神経外科

### Long-Term Follow-Up Results of 125 Patients with Malignant Glioma Treated at Shinshu University Hospital

Tsuyoshi TADA<sup>1)</sup>, Yuichiro TANAKA<sup>1)</sup>, Kazuhiro HONGO<sup>1)</sup>, Toshiki TAKEMAE<sup>2)</sup>, Yoshiki ICHINOSE<sup>3)</sup>  
Toshiki AOKI<sup>3)</sup>, Masanobu HOKAMA<sup>4)</sup>, Toshihide TORIYAMA<sup>5)</sup>, Takashi UNOKI<sup>5)</sup>, Shigeaki KOBAYASHI<sup>5)</sup>  
Masaki MIYATAKE<sup>6)</sup>, Shinsuke MURAOKA<sup>7)</sup>, Yukihiro KAMIJO<sup>8)</sup>, Takayuki KUROYANAGI<sup>9)</sup>  
Yasuyuki TOBA<sup>10)</sup>, Tomomi IWASHITA<sup>11)</sup> and Atsushi WATANABE<sup>12)</sup>

- 1) *Department of Neurosurgery, Shinshu University Hospital*
- 2) *Department of Neurosurgery, Nagano Municipal Hospital*
- 3) *Department of Neurosurgery, JA Nagano Koseiren Shinonoi General Hospital*
- 4) *Department of Neurosurgery, Ichinose Neurosurgical Hospital*
- 5) *Department of Neurosurgery, JA Nagano Koseiren Komoro Kousei General Hospital*
- 6) *Department of Neurosurgery, Omachi General Hospital*
- 7) *Department of Neurosurgery, Showainan General Hospital*
- 8) *Department of Neurosurgery, Suwa Red Cross Hospital*
- 9) *Department of Neurosurgery, Asama General Hospital*
- 10) *Department of Neurosurgery, Kobayashi Neurosurgical Hospital*
- 11) *Department of Neurosurgery, Aizawa Hospital*
- 12) *Department of Neurosurgery, National Matsumoto Hospital*

We retrospectively analyzed the long-term follow-up results of 125 patients with malignant glioma (63 glioblastoma (GB) and 62 anaplastic astrocytoma (AA)) treated at Shinshu University Hospital. The overall median survival times for GB and AA were both 16 months. In univariate analysis, age, radiation, nitrosourea, weekly administration of interferon  $\beta$  at the outpatient clinic and continuous administration for 5 weeks in hospital, and pre- and postoperative performance status (PS) were prognostic factors in GB patients. Postoperative PS, radiation and nitrosourea were also relevant in the survival of patients with AA. Multivariate analysis showed that the prognostic variables of age, weekly administration of interferon  $\beta$  and radiation were important in patients with GB. *Shinshu Med J* 52 : 87-95, 2004

(Received for publication December 1, 2003; accepted in revised form December 18, 2003)

---

**Key words :** glioblastoma, anaplastic astrocytoma, survival, outcome, prognostic factor  
膠芽腫, 退形成性星細胞腫, 生存率, 治療成績, 予後因子

---

\* 別刷請求先: 多田 剛 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科

## I はじめに

神経膠細胞由来の神経膠腫は原発性脳腫瘍の約1/3を占める<sup>1)</sup>。髄膜腫や神経鞘腫などの脳実質外から発生する境界明瞭な脳腫瘍と異なり、神経膠腫は脳実質内に広範に浸潤するため、境界は不明瞭で、手術のみで治癒するものは小脳星細胞腫など、ごくわずかの種類に限られる<sup>2)</sup>。また、神経膠腫は中枢神経系の毛細血管から自分自身に必要な分子のみを能動的に取り込む機能、つまり脳血液関門を不完全ながら持っているため、化学療法には極めて抵抗性である。さらに放射線照射に対しても抵抗性である。このため、神経膠腫に罹患した人はほとんど腫瘍死を免れない。なかでも脳実質への浸潤性の強い悪性神経膠腫の治療は脳神経外科領域の中で現在までもっとも進歩が遅れ、解決が困難な問題の一つとなっている<sup>3)</sup>。

1978年に信州大学医学部附属病院に脳神経外科が開設されてから、悪性神経膠腫の治療には手術による可及的な腫瘍切除に引き続いて、放射線照射とニトロソウレア系抗癌剤による化学療法が行われてきた。1992年からはこれらにインターフェロンβ剤を加えた三者併用療法を開始し、現在に至っている。開設から25年を経過した今、これまで信州大学医学部附属病院で行ってきた悪性神経膠腫の治療成績を振り返って客観的に評価するとともに、今後、治療成績を向上させるためにさらに改善すべき事柄について検討した。

## II 対象と方法

信州大学医学部附属病院で膠芽腫あるいは退形成性星細胞腫と組織学的に診断された125名を対象とした。組織診断は膠芽腫が63例、退形成性星細胞腫が62例だった。初回手術の病理診断が星細胞腫で、第2回目手術の病理診断が退形成性星細胞腫だった5例と、同じく星細胞腫、上衣腫、乏突起膠細胞腫だった膠芽腫の3例、また、病理検査をしていない脳幹部神経膠腫は対象から除外した。性別は男性79名、女性46名であった。年齢は1歳から82歳までで、平均46.8歳だった。表1に組織診断別の男女比と平均年齢を示す。腫瘍が主に占める場所は前頭葉が35例、頭頂葉が17例、後頭葉が5例、側頭葉が20例、大脳基底核部が32例、脳幹部8例、小脳4例、脊髄4例だった。

開頭手術では顕微鏡下で腫瘍摘出術が行われた。生検術は小開頭手術あるいは定位的脳手術で行われた。手術記録から腫瘍切除範囲を調べたところ、肉眼的全

摘出が33例、亜全摘が23例、部分摘出が52例、生検が17例だった。

全125名中、放射線科で腫瘍局所に50Gy以上の放射線照射療法が行われたのは103名、照射線量と照射箇所不明例が2名あった。ニトロソウレア系抗癌剤のラムニスチン(MCNU)あるいは塩酸ニムスチン(ACNU)を1から2 mg/kgの用量で6週から2カ月間隔で静脈投与した。125名中100名に1回以上使用し、治療中にも関わらず、再発したり、肝機能障害や骨髄造血能障害などの副作用が出現した時点で投与を中止した。1992年以降の77名の患者には入院中にインターフェロンβ剤を1日300万単位、1週間に5日間、4から5週間連続で静脈投与した。結局、入院中に5週間連続でインターフェロンβ剤を投与した患者は膠芽腫63名中33名、退形成性星細胞腫62名中40名だった。さらに、退院後にもインターフェロンβ剤を投与した患者は膠芽腫で30名、退形成性星細胞腫で24名だった。ただし、血小板や白血球数の減少等の副作用が出た膠芽腫と退形成性星細胞腫の各1名は副作用出現のために2週間で投与を中止した。薬剤と放射線照射とは特に同期させていない。

患者の状態はEastern Cooperative Oncology GroupのPerformance Status (PS)のGrading Systemに従い5段階に分類した。グレード0は社会活動ができ、制限を受けることなく、発病前と同等にふるまえる状況をさす。グレード1は肉体労働が制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる状況をさす。グレード2は歩行や身の回りのことはできるが、軽労働はできない。日中50%以上起居できる状態をさす。グレード3は身の回りのある程度はできるが、日中50%以上は介助が必要な状態をさす。グレード4は身の回りのこともできず、介助が必要で、終日就床を必要とする状況をさす<sup>4)</sup>。今回は解析を単純化するために、社会生活ができるグレード0,1とそれ以下のグレード2,3,4の2群に分類した。

生存率(over all survival)はKaplan-Meier法で計算した。125名中これまでに88名が死亡した。死因は1名の急性骨髄性白血病の合併による死亡を除いて

表1 組織診断別の性別人数と平均年齢

病理診断	年齢(歳)	性別人数(男/女)
膠芽腫	52.0±19.6	36/26
退形成性星細胞腫	43.0±20.6	43/20
全体	48.0±20.0	79/46

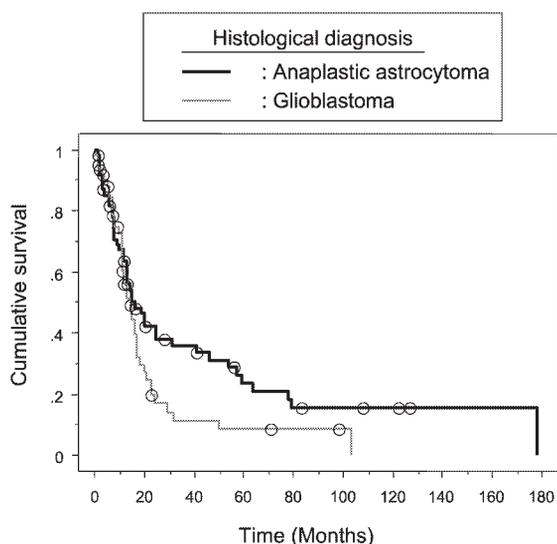


図1 膠芽腫 (glioblastoma) と退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma) 別の生存曲線  
横軸は生存月数, 縦軸は累積生存率を示す。両者間には統計的な有意差は認めなかった。

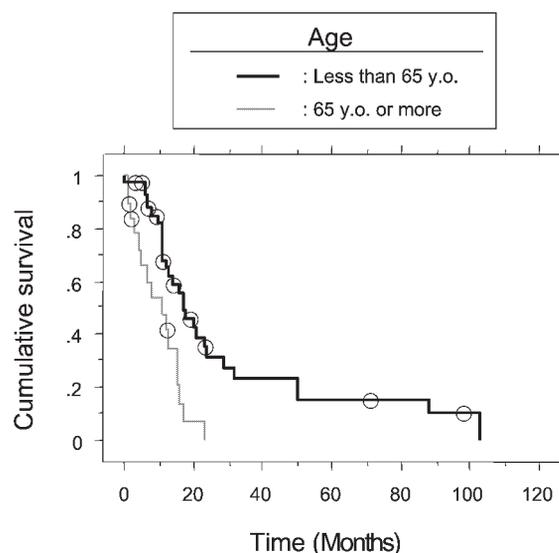


図2 65歳以上と未満での年齢による膠芽腫 (glioblastoma) 患者の生存曲線  
横軸は生存月数, 縦軸は累積生存率を示す。両者間にはLogrank法で $P=0.0004$ , 一般化Wilcoxon法で $P=0.001$ の統計的な有意差が見られた。

すべて脳腫瘍による腫瘍死だった。現在16名が生存中で、21名は経過の追跡ができなかった。グラフ上の○印は、観察打ち切り例を示す。生存率の比較にはLogrank検定と一般化Wilcoxon検定を行った。 $P \leq 0.05$ を統計学的に有意と判断した。さらに、予後因子の偏りを補正するために、Coxの比例ハザードモデルによる解析を追加した。統計解析ソフトウェアとしてSAS Institute社製StatView日本語版 version 5.0を使用した。

### III 結 果

悪性神経膠腫患者の病理診断別の生存曲線を図1に示す。手術日からの生存期間中央値は膠芽腫退形成性星細胞腫ともに16カ月で両者間に有意差を認めなかった。

膠芽腫では65歳を境に生存率に明らかな有意差(Logrank:  $P=0.004$ , 一般化Wilcoxon:  $P=0.001$ )が見られ、65歳以上では23カ月以上の生存例はなかった(図2)。一方、退形成性星細胞腫患者では年齢による生存率の有意差は認めなかった。

図3は膠芽腫の生存曲線を切除範囲別に示したものである。全摘出術群に対する亜全摘出群のハザード比は $P=0.008$ で3.38 (95%信頼区間1.37-8.32), 部分摘出群では $P=0.003$ で3.00 (95%信頼区間1.45-6.20)と有意差が見られた。生検術群は3例と少ないため統計学的な検討はできなかった。退形成性星細胞腫では切除範囲に有意差は認めなかった。

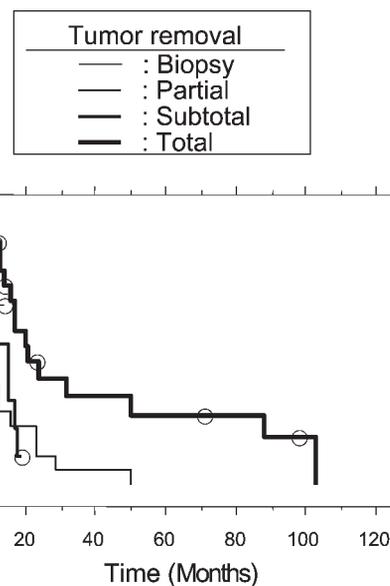


図3 膠芽腫 (glioblastoma) の切除範囲別の生存曲線  
切除範囲は全摘出, 亜全摘, 部分摘出, 生検術の4つに分類した。横軸は生存月数, 縦軸は累積生存率を示す。全摘術群に対するハザード比は $P=0.008$ の確率で亜全摘群で3.38 (95%信頼区間1.37-8.32), 部分摘出群では $P=0.003$ の確率で3.00 (95%信頼区間1.45-6.20)と統計的な有意差が見られた。

膠芽腫患者の手術前後のPS 0, 1群はPS 2, 3, 4群に比較して、ともに生存率が有意に延長していた。術前PSではLogrank法で $P=0.0027$ , 一般化Wilcoxon法で $P=0.032$ , 術後PSではLogrank法で $P=0.021$ , 一般化Wilcoxon法で $P=0.114$ だった(図4)。

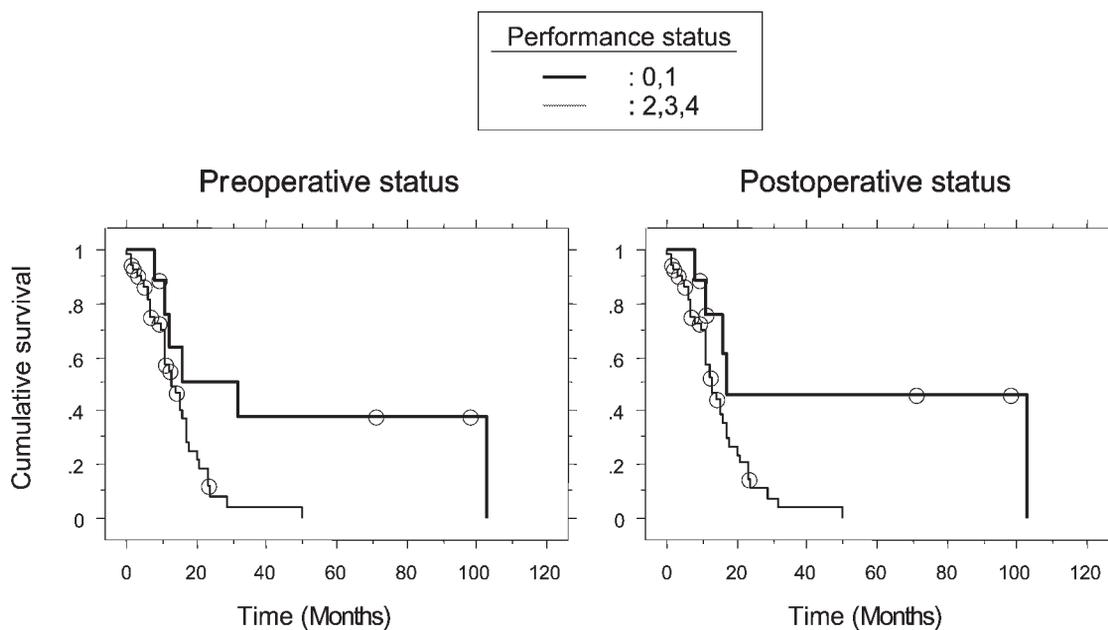


図4 膠芽腫 (glioblastoma) 患者の手術前、後の Performance Status (PS) 0, 1 群と PS 2, 3, 4 群の生存曲線

横軸は生存月数、縦軸は累積生存率を示す。術前 PS では Logrank 法で  $P=0.0027$ 、一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.032$ 、術後 PS では Logrank 法で  $P=0.021$ 、一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.114$  と有意差が見られた。

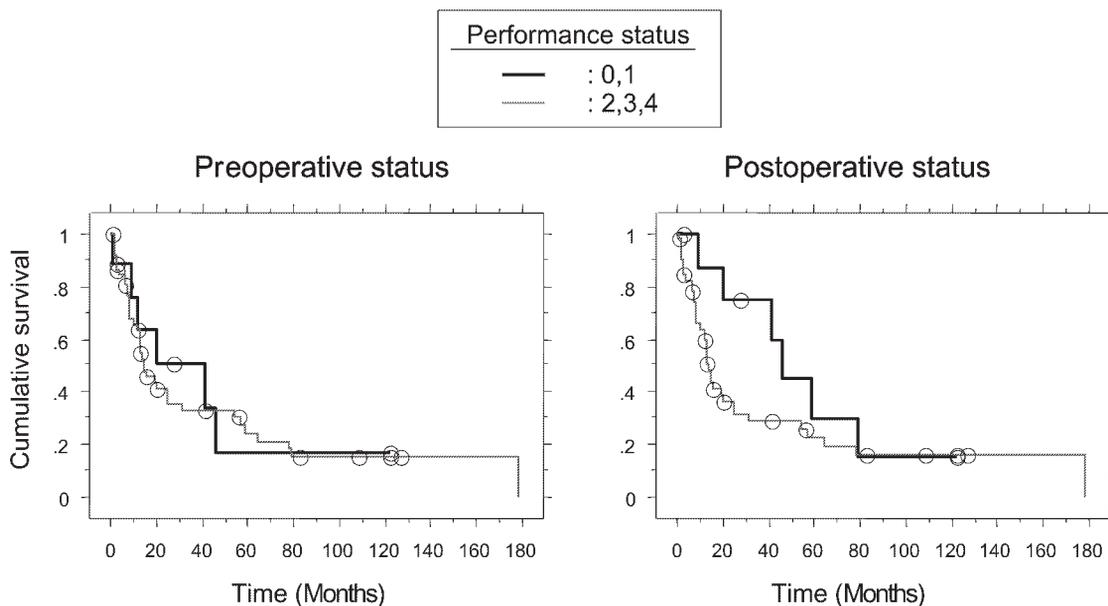


図5 退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma) 患者の手術前、後の Performance Status (PS) 0, 1 群と PS 2, 3, 4 群の生存曲線

横軸は生存月数、縦軸は累積生存率を示す。術前 PS では Logrank 法で  $P=0.77$ 、一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.62$ 、術後 PS では Logrank 法で  $P=0.20$ 、一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.05$  と術後 PS で有意差が見られた。

退形成性星細胞腫では、手術後の PS 0, 1 群は PS 2, 3, 4 群と比較して生存率が有意 (Logrank :  $P = 0.20$ , 一般化 Wilcoxon :  $P = 0.05$ ) に延長した (図 5)。

図 6 は放射線治療の有無による膠芽腫の生存曲線を示す。膠芽腫, 退形成性星細胞腫とも照射群は非照射群に比較して有意に生存率が延長していた。膠芽腫での P 値は Logrank 法で  $P = 0.0027$ , 一般化 Wilcoxon 法で  $P = 0.032$ , 退形成性星細胞腫での P 値は Logrank 法で  $P = 0.065$ , 一般化 Wilcoxon 法で  $P = 0.014$  だった。さらに詳しく非照射群の内訳を見ると, 総数 19 名の PS 4 の 14 名が非照射群 22 例中に集中していた。退形成性星細胞腫と膠芽腫の非照射群は各々 10 名, 12 名で, 各々 6 名は 4 カ月以内に死亡していた。退形成性星細胞腫の非照射群には 3 歳以下の小児が 3 名含まれていた。

ニトロソウレア剤の使用の有無によって膠芽腫と退形成性星細胞腫の患者の生存曲線を分けてみると, 投与群は非投与群に比較して生存日数が延長していた。図 7 は膠芽腫患者の結果を示す。膠芽腫では Logrank 法, 一般化 Wilcoxon 法とも  $P < 0.001$  だった。退形成性星細胞腫では Logrank 法で  $P = 0.500$ , 一般化 Wilcoxon 法で  $P = 0.03$  だった。退形成性星細胞腫と膠芽腫の非投与群の構成には, 患者の術後 PS に著しい偏りがあった。膠芽腫では 17 名中術後の PS 4 が 8 名で, さらに, 8 名が手術後 PS が悪化した。結局, 10 名が手術後 6 カ月以内に死亡していた。退形成性星

細胞腫では術後の PS 4 が 7 名あり, その内の 4 名が術前 PS より悪化していた。結局, 9 名が 4 カ月以内に死亡した。

図 8 はインターフェロン  $\beta$  剤を入院中に 5 週間集中投与した膠芽腫の治療群と非治療群の生存曲線を示す。インターフェロン剤集中投与群は非投与群に較べ生存率が有意 (Logrank :  $P = 0.007$ , 一般化 Wilcoxon :  $P = 0.002$ ) に延長した。退形成性星細胞腫では両者の生存率に有意差は認めなかった。

退院後毎週一度インターフェロン  $\beta$  剤を投与した膠芽腫群では, やはり非投与群に較べ生存率が有意 (Logrank :  $P = 0.0013$ , 一般化 Wilcoxon :  $P = 0.0005$ ) に延長した。(図 9) 退形成性星細胞腫では両者の生存率に有意差は認めなかった。

他の多くの論文で予後規定因子として検討されている, 年齢, 性, ニトロソウレア剤投与, 放射線治療, 術前および術後の PS, 摘出範囲, 病変部位に加えて, 入院中および, 通院でのインターフェロン  $\beta$  剤投与, の計 10 因子で多変量解析したところ, 膠芽腫群では  $P = 0.0003$  でハザード比が放射線照射で 12.8 (95% 信頼区間 3.17-5.15), 年齢は  $P = 0.004$  でハザード比が 3.34 (95% 信頼区間 1.47-7.58), 外来通院でのインターフェロン  $\beta$  剤の投与は  $P = 0.03$  でハザード比が 5.18 (95% 信頼区間 1.16-2.31) と, 3 項目で生存の延長に有意に寄与していた。退形成性星細胞腫では有意な因子は検出できなかった。

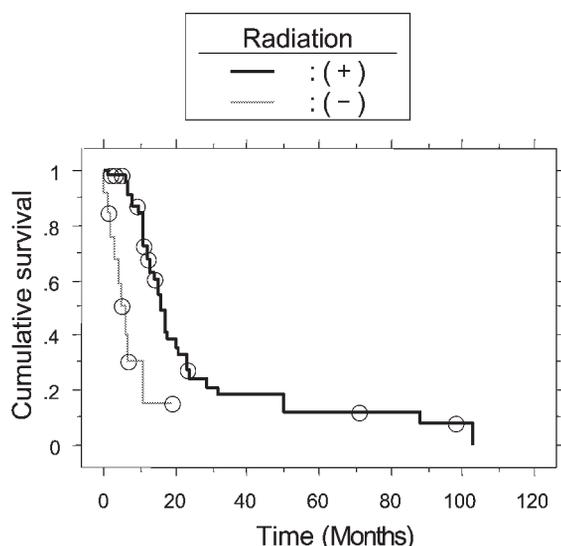


図 6 放射線治療の有無による膠芽腫 (glioblastoma) の生存曲線  
横軸は生存月数, 縦軸は累積生存率を示す。  
Logrank 法で  $P = 0.0027$ , 一般化 Wilcoxon 法で  $P = 0.032$  と有意差が見られた。

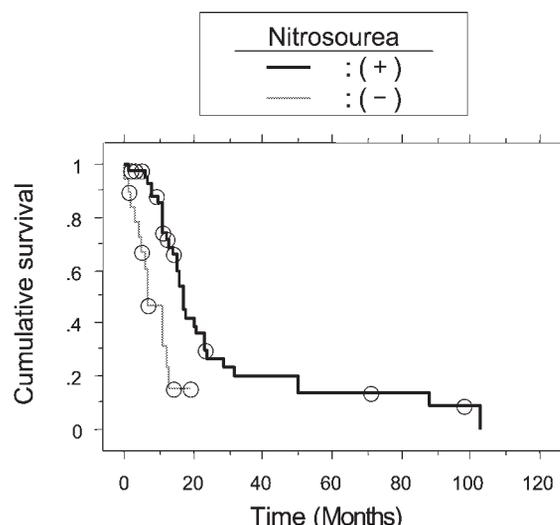


図 7 ニトロソウレア剤の使用の有無による膠芽腫 (glioblastoma) の生存曲線  
横軸は生存月数, 縦軸は累積生存率を示す。  
Logrank 法, 一般化 Wilcoxon 法とも  $P < 0.001$  と有意差が見られた。

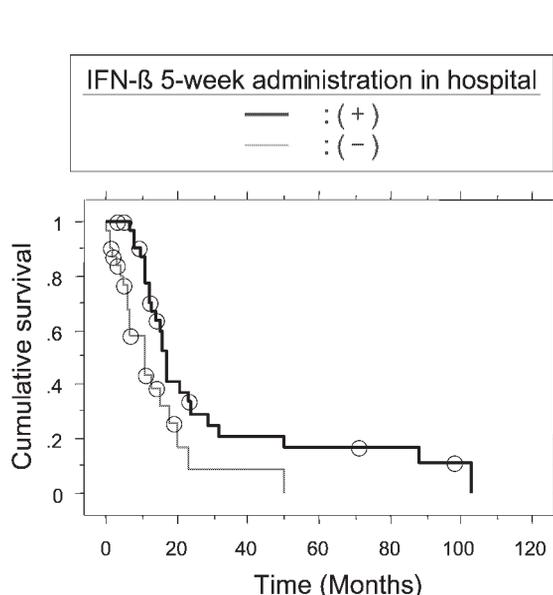


図8 入院中にインターフェロンβを集中投与した膠芽腫 (glioblastoma) の治療群と非治療群の生存曲線  
横軸は生存月数，縦軸は累積生存率を示す。  
Logrank法で  $P=0.007$ ，一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.002$ と有意差が見られた。

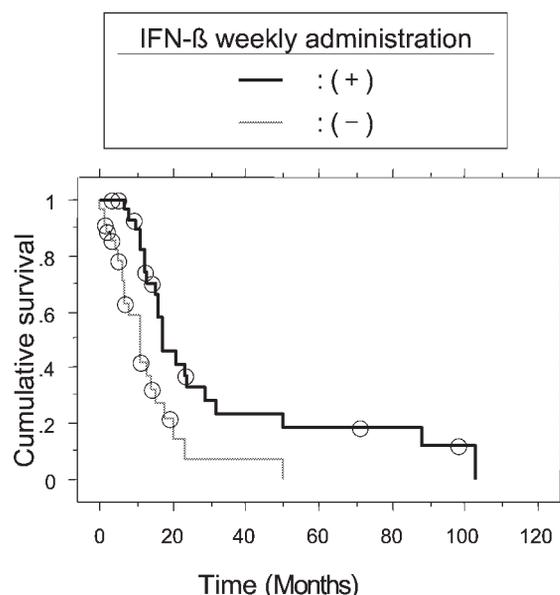


図9 退院後にインターフェロンβを毎週投与した膠芽腫 (glioblastoma) の治療群と非治療群の生存曲線  
横軸は生存月数，縦軸は累積生存率を示す。  
Logrank法で  $P=0.0013$ ，一般化 Wilcoxon 法で  $P=0.0005$ と有意差が見られた。

#### IV 考 察

膠芽腫は星状膠細胞系腫瘍の中で最も悪性かつ未分化な腫瘍細胞からなる。しばしば多彩な組織像を示し、著明な核異型性と活発な核分裂像が明らかで、著しい微小血管増生や壊死は診断に必須である<sup>5)</sup>。2000年以降に報告された膠芽腫の prospective study で、新しい治療法の対照群となる放射線とニトロソウレア剤を中心とした標準的な化学療法を施した膠芽腫の生存中央値は9.3カ月から12.5カ月だった<sup>6)-10)</sup>。

一方、退形成性星細胞腫はび漫性に浸潤する星状神経膠細胞系の腫瘍で、部分的に細胞密度が高く、明らかな核異型性や核分裂像が著明なものをさす。微小血管性増殖、花綵、壊死巣があることは膠芽腫に移行することを示している。分子生物学的にはP53遺伝子異常の頻度が高く、WHO分類のグレード2に相当するび漫性星状膠細胞腫から膠芽腫に移行する過渡期と言われている<sup>5)</sup>。退形成性星細胞腫の生存期間中央値は論文により44カ月、28.1カ月などかなり開きがみられた<sup>7)11)</sup>。

今回の我々の統計では膠芽腫と退形成性星細胞腫の生存中央値はともに16カ月だった。生存期間中央値が退形成性星細胞腫と膠芽腫でほぼ同じであったことは、組織標本の採取部位や大きさが不十分で、膠芽腫の特徴的な所見が観察されず、退形成性星細胞腫と診断さ

れた症例が多数あった可能性がある。

また、病理診断の基準もWHO分類に準拠しているとはいえ、施設によっていまだに大きく異なっている可能性がある。それは、膠芽腫と退形成性星細胞腫の患者数の割合が報告によって大きく異なるからである。Grantら<sup>12)</sup>の報告では膠芽腫/退形成性星細胞腫比は1と我々とほぼ同じ割合だった。一方、Yoshidaら<sup>13)</sup>の報告では膠芽腫/退形成性星細胞腫比は2だった。Kowalczykら<sup>14)</sup>の報告では2.3、さらにGundersenら<sup>15)</sup>の報告では3.7だった。このように報告によって膠芽腫/退形成性星細胞腫比が大きく異なることは、両者の組織学的な境界が現在でも極めて難しいことを示している。

今回の解析では症例数が限られるために膠芽腫と退形成性星細胞腫の両群のPSを社会生活できるか否かの2群で生存率を比較してみた。両患者群とも手術前から社会生活ができる患者が少なかったために比較に十分とは言い難かったが、膠芽腫では手術前後のPSが、退形成性星細胞腫では手術後のPSが統計学的に有意な差を持っていた。これより、今回検討した膠芽腫と退形成性星細胞腫の生存期間中央値を向上させるためには、手術後のPSを決して悪くしないこと、できれば向上させることが我々の今後の治療方針として極めて大切であることを示している。

検討対象を悪性神経膠腫全体とした論文<sup>16)</sup>でも、膠芽腫に限定した論文<sup>15)17)</sup>でも、患者の年齢、術前 PS、また、術後の合併症、放射線療法などの有無は予後に大きく影響することが多く報告されている。

なかでも年齢は極めて有意な予後因子で、我々の多変量解析の結果でも有意な予後因子だった。Krethら<sup>16)</sup>の retrospective study では患者の年齢が唯一の有意な予後因子だった。

悪性神経膠腫の造影される部分を摘出した場合は生検術よりも明らかに生存月数が延長する<sup>18)</sup>。また、退形成性星細胞腫の95%以上の腫瘍が摘出され、かつ初期治療で緩解が得られた症例のみで長期生存が得られたという報告もある<sup>19)</sup>。我々の解析でも全摘出できた膠芽腫群は他の群に比較して有意に生存月数が延長していた。しかし、逆に、手術による摘出度が生存率を有意に延長するかどうかについては議論が別れる<sup>20)–22)</sup>。これは境界不明瞭な腫瘍の摘出の範囲を客観的に評価することが難しいことや、これまで放射線や化学療法に関しての prospective study があっても、摘出度に関してはそれができないことによる。実際に我々の症例でも生検術群は全例が運動野、言語野などの機能野か大脳基底核、脳幹部に限られ、一方、全摘出群では33例中14例が前頭葉の腫瘍と著しい偏りがあった。

悪性神経膠腫に対する放射線治療は用量依存性に有効だが、60Gy を超えると合併症が増加してくるために、60Gy 前後を照射することが一般的である<sup>23)</sup>。放射線照射は膠芽腫に対しても生存率を有意に延長する<sup>24)</sup>、放射線照射に化学療法を加えることによって得られる治療効果は膠芽腫患者よりも退形成性星細胞腫患者の方がより大きい<sup>25)</sup>。高齢者ではもう一つの有力な予後決定因子である放射線照射に対する反応も悪くなるとの報告もある<sup>26)</sup>。今回の我々の解析でも膠芽腫の照射群は非照射群に比べて生存率が有意に延長していたが、非照射群は主に全身状態が悪かったり、3歳以下の小児例で放射線照射ができなかった例に限られ、母集団に大きな相違があった。また、退形成性星細胞腫では有意差は認めなかった。

1980年の Walker ら<sup>27)</sup>の randomized study で放射線照射にニトロソウレア剤を併用する治療が悪性神経

膠腫に有効であることがわかった。日本では CCNU や BCNU に代えて、日本で開発された ACNU と放射線の併用療法が悪性神経膠腫治療の標準的な治療として長らく使用されてきた<sup>28)</sup>。我々の解析でも、ニトロソウレア剤投与群は非投与群と比較して生存率が有意に延長していたが、非投与群を調べてみると、手術後の PS が低下したために抗癌剤を投与できなかった症例が多数を占めて母集団に大きな相違があり、単純な比較はできなかった。

インターフェロン  $\beta$  剤は Nagai と Arai<sup>29)</sup>が日本で randomized study を行ったもので、インターフェロン  $\beta$  剤、ACNU、放射線の併用療法は ACNU と放射線の併用療法より有効との結果が得られた。1994年 Yoshida ら<sup>13)</sup>も過去20年間に経験した退形成性星細胞腫および膠芽腫の解析から、手術後の治療としては ACNU、放射線、インターフェロン  $\beta$  剤の組み合わせが最も良いと報告した。彼らはその後、MCNU 放射線照射インターフェロン  $\beta$  剤に、通院維持療法を加えるとさらに生存率が改善することを報告している<sup>30)</sup>。

信州大学病院でも1992年よりインターフェロン  $\beta$  剤を悪性神経膠腫の治療に取り入れ現在に至っている。今回の我々の解析でも入院中のみならず外来通院でインターフェロン  $\beta$  剤を治療に加えたことで膠芽腫では非投与群の生存期間中央値が11カ月に比較して投与群のそれは17カ月と明らかに延長していた。さらに、外来でのインターフェロン  $\beta$  剤の投与は多変量解析でも有効なことが証明できた。

今回の我々の解析でも患者の PS を低下させない範囲で腫瘍摘出術を行い、診断確定後にインターフェロン  $\beta$  剤、ニトロソウレア剤、放射線照射の三者併用療法を行うことで、膠芽腫の生存率は他施設の報告と比較して遜色なく延長してきたことが明らかになった。しかし、退形成性星細胞腫患者の生存率は諸家の報告と比較して著しく劣っていた。これは、各施設の病理診断の差が第一に原因として考えられるが、それのみではない、重大な課題を含んでいる可能性もある。患者の手術後の PS を極力低下させないようにさらに努力することなど、今回の解析で明らかとなった事項を、今後の診療に役立てたいと考えている。

## 文 献

- 1) Special report of Brain Tumor Registry of Japan (1969–1990). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39: 59–107, 1999
- 2) Wallner KE, Gonzales MF, Edwards MS, Wara WM, Sheline GE: Treatment results of juvenile pilocytic

- astrocytoma. *J Neurosurg* 69 : 171-176, 1988
- 3) Prados MD, Chang S, Mack EE : Chemotherapy of brain tumors, Youmans neurological surgery, 4th ed, pp 2893-2907, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 1994
  - 4) Taylor AE, Olver IN, Sivanthan T, Chi M, Purnell C : Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. *Cancer* 52 : 997-1007, 1983
  - 5) Kleihues P, Burger PC, Collins VP, Newcomb EW, Ohgaki EW, Cavenee, WK, Pathology & Genetics Tumors of the Nervous system. In : Kleihues P, Cavenee WK (eds), World health organization classification of tumours, pp 27-39, IARC Press, Lyon, 2000
  - 6) Langer CJ, Ruffer J, Rhodes H, Paulus R, Murray K, Movsas B, Curran W : Phase II radiation therapy oncology group trial of weekly paclitaxel and conventional external beam radiation therapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51 : 113-119, 2001
  - 7) Jeremic B, Shibamoto Y, Grujicic D, Stojanovic M, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J : Concurrent accelerated hyperfractionated radiation therapy and carboplatin/etoposide in patients with malignant glioma : long-term results of a phase II study. *J Neurooncol* 51 : 133-141, 2001
  - 8) Fisher B, Won M, Macdonald D, Johnson DW, Roa W : Phase II study of topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme : results of Radiation Therapy Oncology Group 9513. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 980-986, 2002
  - 9) Chang CN, Chen WC, Wei KC, Ng SH, Ho YS, Huang DY, Lee SP, Hong JH : High-dose-rate stereotactic brachytherapy for patients with newly diagnosed glioblastoma multiformes. *J Neurooncol* 61 : 45-55, 2003
  - 10) Grossman SA, O'Neill A, Grunnet M, Mehta M, Pearlman JL, Wagner H, Gilbert M, Newton HB, Hellman R : Phase III study comparing three cycles of infusional carmustine and cisplatin followed by radiation therapy with radiation therapy and concurrent carmustine in patients with newly diagnosed supratentorial glioblastoma multiforme : Eastern Cooperative Oncology Group Trial 2394. *J Clin Oncol* 21 : 1485-1491, 2003
  - 11) Levin VA, Yung WK, Bruner J, Kyritsis A, Leeds N, Gleason MJ, Hess KR, Meyers CA, Ictech SA, Chang E, Maor MH : Phase II study of accelerated fractionation radiation therapy with carboplatin followed by PCV chemotherapy for the treatment of anaplastic gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53 : 58-66, 2002
  - 12) Grant R, Liang BC, Slattery J, Greenberg HS, Junck L : Chemotherapy response criteria in malignant glioma. *Neurology* 48 : 1336-1340, 1997
  - 13) Yoshida J, Kajita Y, Wakabayashi T, Sugita K : Long-term follow-up results of 175 patients with malignant glioma : importance of radical tumour resection and postoperative adjuvant therapy with interferon, ACNU and radiation. *Acta Neurochir (Wien)* 127 : 55-59, 1994
  - 14) Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G 3rd, Erickson RK, Hekmatpanah J, Krauss S, Krishnasamy S, Masters G, Mullan SF, Mundt AJ, Sweeney P, Vokes EE, Weir BK, Wollman RL : Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery* 41 : 1028-1036 ; discussion 1036-1038, 1997
  - 15) Gundersen S, Lote K, Watne K : A retrospective study of the value of chemotherapy as adjuvant therapy to surgery and radiotherapy in grade 3 and 4 gliomas. *Eur J Cancer* 34 : 1565-1569, 1998
  - 16) Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB : Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78 : 762-766, 1993
  - 17) Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, Isaacson S, Rotman M, Asbell SO, Nelson JS, Weinstein AS, Nelson DF : Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme : results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26 : 239-244, 1993

- 18) Devaux BC, O'Fallon JR, Kelly PJ : Resection, biopsy, and survival in malignant glial neoplasms. A retrospective study of clinical parameters, therapy, and outcome. *J Neurosurg* 78 : 767-775, 1993
- 19) Kayama T, Kumabe T, Tominaga T, Yoshimoto T : Prognostic value of complete response after the initial treatment for malignant astrocytoma. *Neurol Res* 18 : 321-324, 1996
- 20) Nazzaro JM, Neuwelt EA : The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73 : 331-344, 1990
- 21) Ransohoff J : Role of surgery in malignant gliomas. *J Neurosurg* 74 : 526-527, 1991
- 22) Gaspar LE, Schold SC Jr, Cairncross JG : Role of surgery for high-grade astrocytomas. *J Neurosurg* 74 : 1027-1029, 1991
- 23) Mornex F, Nayel H, Taillandier L : Radiation therapy for malignant astrocytomas in adults. *Radiother Oncol* 27 : 181-192, 1993
- 24) Barker FG 2nd, Prados MD, Chang SM, Gutin PH, Lamborn KR, Larson DA, Malec MK, McDermott MW, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB : Radiation response and survival time in patients with glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 84 : 442-448, 1996
- 25) Fine HA, Dear KB, Loeffler JS, Black PM, Canellos GP : Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71 : 2585-2597, 1993
- 26) Barker FG 2nd, Chang SM, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB, Prados MD : Age and radiation response in glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 49 : 1288-1297 ; discussion 1297-1288, 2001
- 27) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA : Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303 : 1323-1329, 1980
- 28) Takakura K, Abe H, Tanaka R, Kitamura K, Miwa T, Takeuchi K, Yamamoto S, Kageyama N, Handa H, Mogami H, Nishimoto A, Uozumi T, Matsutani M, Nomura K : Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J Neurosurg* 64 : 53-57, 1986
- 29) Nagai M, Arai T : Clinical effect of interferon in malignant brain tumors. *Neurosurg Rev* 7 : 55-64, 1984
- 30) Wakabayashi T, Hatano N, Kajita Y, Yoshida T, Mizuno M, Taniguchi K, Ohno T, Nagasaka T, Yoshida J : Initial and maintenance combination treatment with interferon- $\alpha$ , MCNU (Ranimustine), and radiotherapy for patients with previously untreated malignant glioma. *J Neurooncol* 49 : 57-62, 2000

(H 15. 12. 1 受稿 ; H 15. 12. 18 受理)