

determination of key motor areas: fMRI, MEG, SEPs, transcutaneous stimulation, DTI, and direct cortical stimulation. Integrating different functional and structural information and bringing it into the operating room for use by neurosurgeons is an important and increasingly feasible goal. The preoperative noninvasive delineation of eloquent tissue has the potential to facilitate surgical resections in eloquent brain and (it is hoped but not yet demonstrated) to improve outcomes.

The present report constitutes a prospective case series using DTI traced from the corticospinal tract in the brainstem to delineate the PMA of the cerebral cortex in 29 patients. Kamada et al. compare three of these techniques: fMRI, MEG, and DTI. They find that DTI is as accurate as the others in the face of a lesion in or around the motor cortex. A significant advantage noted by the authors is that patient cooperation is not required. Therefore, unlike fMRI, patients with motor or cognitive deficits precluding accurate performance can be studied using the DTI technique. This has major implications for preoperative planning if it is substantiated by other investigators. In our experience with fMRI at the Brigham and Women's Hospital, we have found that behavioral paradigms are sometimes difficult to carry out in uncooperative or impaired patients. We have found, however, that there may not be complete overlap between these methods. In part, this difference may relate to the fact that the DTI technique is not able to assess functional integrity. It is possible that the white matter fibers of the corticospinal tract could lead to cortex that has been infiltrated with tumor and may no longer be functional. Nevertheless, the use of DTI as a preoperative tool to localize motor cortex is a novel approach to an important problem, which is distinguished by its simplicity.

This article demonstrates how neurosurgical neuroscientists can make substantial contributions to the emerging world of brain imaging and structure function correlation. It is an important and useful contribution.

Alexandra Golby
Peter McL. Black
Boston, Massachusetts

The study by Kamada et al. evaluates the potential of tractography using DTI to identify motor cortex in patients with tumors in the vicinity of the motor strip. The authors conclude that the method is likely to become one of the major brain mapping techniques for motor cortex identification.

The physical basis of tractography is DTI, in which diffusion-weighted imaging data are acquired in six noncollinear directions, thus providing information on the molecular motion in three-dimensional space (the so-called "diffusion tensor"). Using DTI, diffusion data can be analyzed in three ways to provide information on tissue microstructure and architecture for each voxel: the mean diffusivity, which characterizes the overall mean-squared displacement of molecules and the overall presence of obstacles to diffusion; the degree of anisotropy, which describes how much molecular displacements vary in space and is related to the presence of oriented structures; and the main direction of diffusivities, depending

on the orientation in space of the structures (3). Tractography is performed on the basis of DTI, allowing for three-dimensional reconstruction of white matter tracts (4).

Kamada et al. compared three-dimensional tract reconstruction on the basis of the information acquired on fractional anisotropy in the DTI set with identification of the PMA using intraoperative SEPs, fMRI, and somatosensory evoked magnetic fields by MEG in 30 patients with brain tumors affecting the motor system. fMRI and somatosensory evoked magnetic fields failed to identify the PMA in four cases. Tract reconstruction after placing a "seed area" in the corticospinal tract at the level of the midbrain allowed identification of the PMA in all cases.

The pyramidal tract and its connections have been identified using tractography in normal individuals. In addition, data on various diseases, including tumors (2), are rapidly accumulating.

Limitations of diffusion tensor tractography include artifacts during image acquisition and limitations in spatial resolution (1). Visualization and isolation of white matter pathways require evaluation of connectivity, which can be inferred using a variety of mathematical algorithms. Tracking into cortical white matter is compromised by low anisotropy. Furthermore, technical difficulties and possible sources of error when computing the tracts, including the fact that any given voxel may include various geometric patterns such as crossing fibers, challenge reconstruction. Identification of the target tract for the purpose of placing a seed point is also subjective, and pathological tissue may introduce further challenges.

Knowledge of the link between functional brain regions and anatomic fiber connections is essential to an integrated understanding of the organization of the human nervous system. The study by Kamada et al. provides evidence that a functional anatomic region can be inferred from tract reconstruction using DTI and thus offers us a glimpse of the potential of this new technology for brain mapping and exploring connectivity.

Tractography may play a large role in presurgical planning in the future, visualizing destruction or displacement of tracts. However, in light of the various limitations and the lack of a "gold standard" with which to compare it, more experience needs to be gained before we can safely rely on this promising new technique. It remains to be seen whether the technique also proves to be reliable for visualization of smaller tracts and how reliable it is in various pathological conditions.

Beate Diehl
Hans Lüders
Cleveland, Ohio

1. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44:625-632, 2000.
2. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL: Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: A pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:356-369, 2004.
3. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H: Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 13:534-546, 2001.
4. Mori S, van Zijl PC: Fiber tracking: Principles and strategies—A technical review. *NMR Biomed* 15:468-480, 2002.

VI. 脳腫瘍の治療 化学療法

小児神経膠腫の化学療法

Chemotherapy for gliomas in children

澤村 豊

Key words

小児脳腫瘍, 化学療法, 星細胞腫, 髄芽腫, 胚細胞性腫瘍

1. 概 論

神経膠腫(グリオーマ)とは神経外胚葉起源の腫瘍をいう。したがって、星細胞腫などのグリア系腫瘍のみならず小児の髄芽腫やPNET(原始神経外胚葉性腫瘍)も神経膠腫の範疇に入る。

小児に発生する固形癌の中で神経膠腫の頻度は高く、また死亡率の高い疾患として知られる。最大の特徴は病理組織が多彩なことであり、逆に個々の組織型の発生頻度は極めて低い。更に組織診断が同一であっても発生部位と年齢によって予後が変わるために治療法の選択が複雑になるという治療する側にとってはやっかいな特徴を有している。

低年齢児の中枢神経は放射線治療に対して耐性が低いため化学療法が極めて重要な治療手段となっており、手術摘出することができない幼小児の視床下部/視交叉星細胞腫、あるいは悪性度の高い髄芽腫、PNETなどの胎児性腫瘍(embryonal tumors)、分化型であっても化学療法感受性を有する乏突起膠細胞系腫瘍などが化学療法の対象となる。

なべて神経膠腫は放射線抵抗性であるとともに化学療法抵抗性であるので、化学療法単独で治癒を導けることは少ない。したがって、化学療法は患児を治すための集学的治療の一端を担うと理解した方がよい。また、小児神経膠腫に

対して科学的に立証された標準的治療というべき化学療法プロトコルはない。

2. 髄 芽 腫

髄芽腫を治癒に導く確実性が最も高い治療法は現在においても脳脊髄照射である。しかし、発達過程にある乳幼児の中枢神経は放射線治療に対して著しく耐性が低く脆弱であり、特に3歳以下の小児に放射線治療を行えば重篤な中枢神経発達障害を招く確率が高い。3歳になってからも成人と同様の放射線治療ができるわけではなく年齢に正の相関となるように放射線量を調節するために、低年齢児ほど化学療法の役割は大きい。またそれによって治療期間が長期になる。

1990年 Hoppe-Hirsch らは髄芽腫 120 例を追跡し、治療5年後には42%の患児でIQは80を下回り、治療10年後には85%の患児でIQは80を下回ると報告した¹⁾。2001年のRisらの報告によれば、23.4 Gyの低線量脳脊髄照射によっても知能低下は明らかではあるが、旧来の放射線治療と比較すれば知的機能の温存率は改善の傾向があったという。しかし、患児のIQは1年あたり4.3低下していき、7歳以下で低下率は著しく、3年経過観察した15症例の平均FSIQは75.7であり更に低下の傾向をたどるとい²⁾。更に近年、5歳以下の標準リスク群に脳

Yutaka Sawamura: Department of Neurosurgery, Hokkaido University Hospital 北海道大学病院 脳神経外科

0047-1852/05/¥40/頁/JCLS

脊髄18Gyという低線量も用いられたが、内分泌機能障害と知能の低下は避けられないと報告された³⁾。これらの知見が髄芽腫の化学療法に対する期待を高めた。

髄芽腫では高リスク群と標準リスク群で治療法が選択される。高リスク群とは、3歳未満の乳幼児、髄腔内転移の存在、術後の1.5cm²以上の残存腫瘍の存在の1つを含むものと理解される⁴⁾。標準リスク群には、手術による全摘出の後に脳脊髄照射を行うが、化学療法の併用には結論はない。現在においても高い生存率を求めるならば標準治療は35-36Gyの脳脊髄照射である。一方、高リスク群には可能なかぎりの摘出の後に脳脊髄照射35-36Gyと多剤併用化学療法が用いられる。いずれも腫瘍局所線量は55Gy程度である。しかしながら前述の理由から、化学療法を併用しながらより低い線量を用いて治療しようとする方向性にあるのが世界的な傾向である。

標準リスク群に対する照射前化学療法の有用性には議論がある。放射線治療の時期を遅らせることで中枢神経の発達を待つことができるという利点の一方で、生存率を下げるという意見も多い^{4,5)}。2003年に報告された217例のランダム化試験の結果では、放射線治療単独群と照射前化学療法併用群の無増悪5年生存率はそれぞれ59.8%と74.2%であり統計学的に有意な差($p=0.366$)がみられたが、全生存期間では有意な差($p=0.0928$)がなかったとされた⁶⁾。この試験で用いられた薬剤は、ビンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン、シクロホスファミドである。

この研究結果は照射前化学療法が少なくとも長期生存率を下げないことを証明している。しかしながら、ここで用いられた脳脊髄線量は35Gyであり現在日本で多用されている23-25Gyよりも多いので、35Gyという脳脊髄照射のバックアップがあつて初めて得られる成績であることを認識しなければならないし、この治療に類似した照射前化学療法プロトコルを用いるのに線量を24Gyあるいは更に18Gyに下げられるという根拠はない。

著者らは1992年からイホスファミド、シスプラチン、エトポシドを併用するICE化学療法を6コース用いる化学療法と年齢に応じた18-24Gyの脳脊髄照射を併用するプロトコルを用いているが、治療後追跡期間中央値60カ月での5年生存率は64%であり欧米からの報告と大差はないものである。

高リスク群において、低線量照射を用いる代表的成績は、23.4Gyの照射とロムスチン、シスプラチン、ビンクリスチンの併用化学療法を用いるもので、約65%の5年生存率が得られたとの報告がある⁶⁾。また、高リスク群の中でも特に3歳未満の症例では、放射線治療を待機するために化学療法が先行して行われることが世界標準になった。しかし本邦ではロムスチンが使用できないのでこのプロトコルを使用できないし、経口投与が可能なロムスチンと静注のニムスチンを差し替えての治療方法で同様の成績が得られるという保証はない。

3歳以下の低年齢層には造血幹細胞救援を併用する大量化学療法の有用性が期待されている。しかしこれも明らかな利点を証明するには至ってはならず、化学療法死を含めた副作用と生存期間延長の利害が厳密に比較検討されなければならない時期にある。カルボプラチン、チオテーパー、エトポシドを用いる地固め療法を21例の高リスク群に用いた研究結果では、無増悪3年生存率が49%であったと報告された。この研究は髄液播種を伴う低年齢児を多数含んでおり照射を6歳まで待機する方針であるので期待がもてる成果とはいえるが、逆に大量化学療法といえども単独では半数以上に再燃が生じることを示している^{7,8)}。2005年初頭時点において、大量化学療法によって治療された患児の5年生存率あるいは長期的な知的機能予後に関しての成績を記述した報告はない。

髄芽腫のおよそ1/4にみられ悪性型と分類される退形成性髄芽腫(large cell/anaplastic medulloblastoma)は高頻度にERBB2蛋白を発現する。Gajjarらによれば、標準リスク群かつERBB2陰性の26例での5年生存率が100%であり、一方ERBB2陽性の13例での5年生存率

が54% ($p=0.0001$)であったという。この事実が検証されれば近い将来、標準リスク群の治療強度はERBB2の発現の有無により大きく変化するのであろう⁹⁾。また化学療法感受性の異なりを把握できるから化学療法に重点を置いた個別化治療の道が開かれるのかもしれない。

髄芽腫の再発/再燃は髄液播種によって生じることが多いので、髄腔内メトトレキサート注入による化学療法が広く試みられたが失敗に終わった。播種の予防と脳脊髄照射の負担を軽減するために水溶性アルキル化剤マホスファミドなどを用いる髄腔内化学療法の開発は現在も続けられているが結論をみるには至っていない¹⁰⁾。

3. 乳幼児の毛様細胞性星細胞腫

WHOでは毛様細胞性星細胞腫をgrade Iとして規定し、全摘出できれば予後の良い腫瘍として知られる。思春期の小脳星細胞腫の長期生存率は95%を越え神経脱落症状を残すことも少ないが、乳幼児の視床下部/視交叉に発生したときには死亡率が高くかつ生存し得たとしても社会的に自立できる児はほとんどいない。

乳幼児の視床下部と視交叉に発生するものの多くは毛様類粘液性星細胞腫 (pilomyxoid astrocytoma) であり、概して増大速度が早く髄腔内播種することもある。またこれは視床下部と両側の視路へ浸潤するために摘出が困難であり、時としては視交叉に限局するために生検術さえ危険な症例もある。放射線照射が有効であるが、この年齢層と部位での重篤な放射線脳障害を鑑みればこれも選択し難い。このような状況から近年、この腫瘍に対してはプラチナ製剤 (シスプラチンもしくはカルボプラチン) とビンクリスチンを用いた併用化学療法が第一選択肢として用いられる¹¹⁾。

シスプラチンを用いる場合には第1日目から5日目までの連続投与として、ビンクリスチンを第1, 8, 15日に併用、1コースを4週間ごととしてこれを反復する。カルボプラチンの点滴静注の方が一般的ではありまた投与の方法が容易ではあるが、著者はシスプラチンの5日間連続投与を用いている。カルボプラチンよりもシ

スプラチンの方が長時間腫瘍に対する有効血中濃度が保ち得ると考えられるからである。グリオーマの中でも毛様細胞性星細胞腫は細胞周期が遅い固形腫瘍であるので、理論的には高い血中濃度を短時間曝露する投与方法より持続投与が優る。これは最近、ロムスチン、テモゾロマイド、プロカルバジンなどグリオーマ全般に経口抗腫瘍薬が多用されることにも一致する考え方である。

この腫瘍においては数カ月かけて化学療法を継続することにより徐々に腫瘍縮小効果が明らかとなるので、1コースや2コースの化学療法で顕著な腫瘍縮小がないから無効であると判断してはいけない。この観点からの化学療法の奏効率は高く、化学療法の開始とともに間脳症候群の改善や進行性視力視野障害の停止が得られることが多い。著者はシスプラチンとビンクリスチンの併用化学療法をまず6コース行って経過をみることにしている。再燃時には、化学療法の再開が部分摘出か半定位的分割照射かの選択となるが、腫瘍の残存部位と年齢を考慮して決定する必要が生じるし、逆に年長児になれば自然寛解して治癒に至る症例もあるので、化学療法後の残存腫瘍の観察には慎重な判断を要する。

4. 乏突起膠細胞系腫瘍

乏突起膠細胞系腫瘍は星細胞系腫瘍より予後がよく、小児において高分化型の乏突起膠腫を全摘出できた場合には補助療法は不要である。部分摘出であってもまずは経過観察した方がよいし、成人と異なり悪性型は頻度が低い。また放射線治療への感受性も高い腫瘍型であるので、無条件に化学療法を加えるのではなく個々の症例で化学療法が必要か否かの判断をまず行う必要がある。しかしgrade IIIの乏突起膠細胞系腫瘍には一般的に化学療法を加えた方がよいとされている。

第1染色体短腕に欠失を認める退形成性乏突起膠腫 (grade III) と退形成性乏突起星細胞腫 (grade III) に対するPCV (プロカルバジン、ロムスチン、ビンクリスチン) 化学療法の有効性

は広く知られるに至った。この化学療法は神経膠腫の中では唯一の標準的治療といえるものであり、grade IIIの乏突起膠細胞系腫瘍に対しては60%強の奏効率があるとされる。しかしながら寛解後の再燃率は高くPCV化学療法のみでの治療への期待は低い。

また最近ではgrade IIの乏突起膠腫と乏突起星細胞腫にもPCV療法は有効であり、かつ第1染色体短腕あるいは第19染色体長腕の欠失がなくとも効果が認められたという報告も現れた¹²⁾。特に大きな乏突起神経膠腫においてT2強調画像高信号領域の縮小と症状の改善があり、放射線治療なくしても化学療法後再燃までの中央期間は24カ月を越えたという。

日本ではロムスチンが使用できないので乏突起膠腫に対してPAV(プロカルバジン、ニムスチン、ビンクリスチン)療法が2005年に承認される予定である。しかし髄芽腫と同様にロムスチンとニムスチンを差し替えられるという臨床的な検証はない。更に成人例では第1染色体短腕欠失を認める乏突起膠腫と乏突起星細胞腫(grade II)にテモゾロマイドの非常に高い有効性が報告され、PCV化学療法に代用し得る薬剤であるとされている¹³⁾。小児においても乏突起膠細胞系腫瘍はテモゾロマイドに反応する神経膠腫であるのかもしれない。

5. 悪性神経膠腫とテモゾロマイド

乏突起膠細胞系腫瘍に対するPCV療法を除けば、grade III-IVに相当する悪性神経膠腫に対する有効な化学療法はほとんどないと言って

も過言ではなかった。近年開発されたテモゾロマイドは第2世代の経口アルキル化剤であり、乏突起膠腫のみならず成人の退形成性星細胞腫と膠芽腫に対して有効性が認められ、小児の悪性神経膠腫の治療にも期待がもたれた。

従来最も多用されたニトロソウレア剤に対する悪性神経膠腫の薬剤抵抗性はDNA repair protein O6 methylguanine DNA methyl transferase(MGMT)の発現の程度に依存するとされるが、テモゾロマイドにおいてもこれは同様である。

小児の治療抵抗性 high-grade gliomaと脳幹部神経膠腫に対するテモゾロマイドの第2相試験が欧州で行われた。200mg/m²を5日間連続投与したものであったが、登録された55例における客観的な奏効率は極めて低く有効性は認められないと結論された¹⁴⁾。更に初発例のびまん性脳幹部膠腫29例(年齢中央値6歳)に対し放射線治療後に同様なテモゾロマイドの投与を行った報告では、生存期間中央値12カ月で全例が死亡し脳幹部神経膠腫の予後を改善することはできないとされた¹⁵⁾。

現在、成人と同様に放射線治療期間中に75-90mg/m²を42日間連続投与して用いる方法が検討されているが、明らかな有効性を示唆する報告はいまだみられない。本邦でも近い将来テモゾロマイドの保険診療が認められる可能性が高いが、小児神経膠腫に対する有効性のエビデンスはなく、また欧米の臨床試験では期待されていたような効果が否定されつつある傾向に留意する必要がある。

■ 文 献

- 1) Hoppe-Hirsch E, et al: Medulloblastoma in childhood: progressive intellectual deterioration. *Childs Nerv Syst* 6: 60-65, 1990.
- 2) Ris MD, et al: Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 19: 3470-3476, 2001.
- 3) Jakacki RI, et al: A pilot study of preirradiation chemotherapy and 1800 cGy craniospinal irradiation in young children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60: 531-536, 2004.
- 4) Zeltzer PM, et al: Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17: 832-845, 1999.
- 5) Taylor RE, et al: International Society of Paediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group: Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone

- for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol* 21: 1581-1591, 2003.
- 6) Packer RJ, et al: Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136, 1999.
 - 7) Chi SN, et al: Feasibility and response to induction chemotherapy intensified with high-dose methotrexate for young children with newly diagnosed high-risk disseminated medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22: 4881-4887, 2004.
 - 8) Fouladi M, et al: White matter lesions detected by magnetic resonance imaging after radiotherapy and high-dose chemotherapy in children with medulloblastoma or primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 22(22): 4551-4560, 2004.
 - 9) Gajjar A, et al: Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol* 22: 971-974, 2004.
 - 10) Blaney SM, et al: Phase I clinical trial of mafosfamide in infants and children aged 3 years or younger with newly diagnosed embryonal tumors: a pediatric brain tumor consortium study (PBTC-001). *J Clin Oncol* 23: 525-533, 2005.
 - 11) 澤村 豊ほか: 乳幼児 hypothalamic/chiasmatic pilocytic astrocytoma に対するシスプラチン・ビンクリスチン併用化学療法の効果. *小児がん* 39: 187-191, 2002.
 - 12) Stege EM, et al: Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer* 103: 802-809, 2005.
 - 13) Hoang-Xuan K, et al: Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22: 3133-3138, 2004.
 - 14) Lashford LS, et al: Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol* 20: 4684-4691, 2002.
 - 15) Broniscer A, et al: Role of temozolomide after radiotherapy for newly diagnosed diffuse brainstem glioma in children: results of a multiinstitutional study (SJHG-98). *Cancer* 103: 133-139, 2005.

Stereotactic Technique for Radio-frequency Antenna Implantation for Brain Tumor Treatment — Technical Note and Report of Complications —

HIDEAKI TAKAHASHI*, RYUICHI TANAKA, TAKEO UZUKA,
IGOR GRINEV

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University 1-757 Asahimachi-dori, Niigata
951-8585, Japan

Japanese Journal of Hyperthermic Oncology

Vol.21, No.4. December, 2005

Original Contribution

Stereotactic Technique for Radio-frequency Antenna Implantation for Brain Tumor Treatment — Technical Note and Report of Complications —

HIDEAKI TAKAHASHI*, RYUICHI TANAKA, TAKEO UZUKA,
IGOR GRINEV

Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University 1-757 Asahimachi-dori, Niigata
951-8585, Japan

Abstract : *Purpose :* Over the past 20 years we have developed techniques and clinical experience of radio frequency (RF) interstitial hyperthermia. This technique is particularly applicable in the treatment of unresectable tumors and in the management of elderly patients with malignant brain tumors. In this report, we introduce stereotactic intratumoral implantation of electrodes (RF antennas) for interstitial hyperthermia and we also present the achievement and complication rate. Our objective was to assess the feasibility of the stereotactic implantation technique for brain hyperthermia.

Methods : A total of 144 procedures (108 for gliomas, 24 for metastatic tumors, 5 for malignant lymphomas, 5 for meningiomas, and 2 for other tumors) have been performed to treat 125 patients with hyperthermia for brain tumor. RF antennas and catheters for thermistor probes were inserted into the tumor using a stereotactic apparatus under local anesthesia. We confirmed the electrode position in the tumor and complications such as hemorrhage in postoperative craniogram and brain computed tomography (CT).

Results : The numbers of RF antenna insertions were one in each of 85 cases, two in 43 cases, three in 2 cases, four in 12 cases, five in 1 case, and six in 1 case. Surgical insertion of RF antennas was achieved successfully in 138 of 144 procedures (95.8%). In six of these patients, intratumoral hemorrhage was observed after surgery in 3 patients, one patient had liquorrhea, and antennas were misimplanted in another 2 patients. Incompletion rate was 4.2%.

Conclusion : Stereotactic implantation of RF antennas was a safe and effective technique for interstitial hyperthermic treatment of brain tumors.

Key Words : complication, interstitial hyperthermia, stereotactic technique

Introduction

Hyperthermia has been reported as an effective experimental treatment modality for cancer therapy¹⁾²⁾. Clinical application has also been trialed in some organs²⁾³⁾. However, because heating

Received 27 July 2005, Accepted 8 September 2005. *Corresponding author, Phone : +81-25-227-0651 ; Fax : +81-25-227-0819 ;
E-mail : takahash-nii@umin.ac.jp

methods at tumor sites are so varied, it is difficult to say that an optimal heating method has been established⁴⁾. Similarly in brain tumors, various heating methods have been used to date⁵⁻¹¹⁾.

We have used radio frequency (RF) interstitial hyperthermia since 1990 at our institution¹²⁻¹⁴⁾, and RF capacitive heating methods in the 1980s¹⁵⁾. Interstitial hyperthermia employs needle type electrodes, it is a method for heating the tumor centrifugally, and it is necessary to hold the needle electrode at the center of a tumor for hyperthermic treatment.

Fortunately, using a biopsy technique for brain tumors, it is not difficult to hold electrodes at tumor centers in a predetermined manner by using a stereotactic apparatus¹⁶⁾. At the same time, the biopsy can be accompanied by hyperthermic treatment as an added value.

We discuss the technology and complications associated with the implantation of electrodes for RF interstitial hyperthermia in this report.

Material and methods

Hyperthermia

A needle-shaped, 130-mm-long applicator (RF antenna) with a diameter of 1 mm was used (Fig. 1). The frequency of RF generator used for hyperthermia was 13.56 MHz. Thermistor probes were positioned in catheters inserted into the tumor. The temperature was recorded at the edge of the tumor or at the border of eloquent areas (internal capsule, motor cortex and speech center). RF antennas and catheters for thermistor probes were inserted into the tumor using a stereotactic apparatus under local anesthesia. RF antenna was placed in the center of tumor which diameter was less than 3cm because the heating width

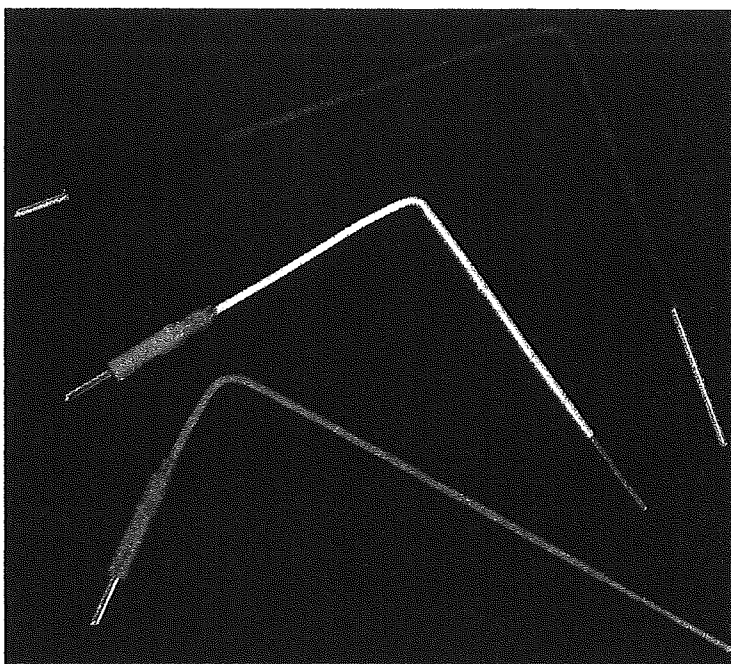
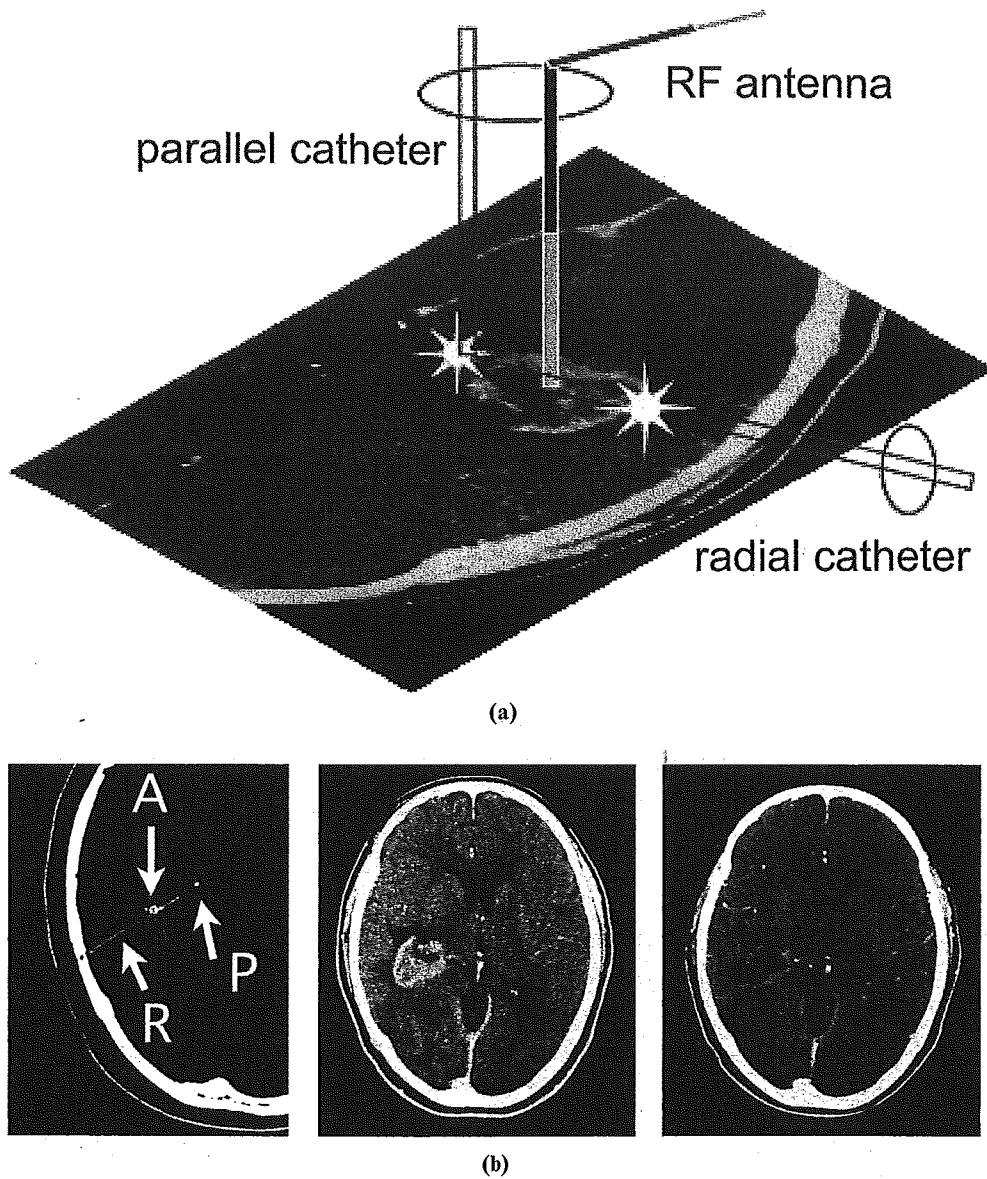


Fig. 1.

with one RF antenna is limited to about 3cm. One to five additional antennas were stereotactically implanted spacing at 1.5-2.0cm intervals in tumor which diameter was over 3cm depending on the volume of tumor. Recently, it is possible to calculate adequate tumor coverage for the decision of the number of antenna by preoperative computer simulation. The operation time was ordinarily 40 min. Figure 2-a illustrates typical RF antenna positioning, and parallel and radial catheters for thermistor probes. Figure 2-b is a bone window CT and shows an RF antenna (A), parallel catheter (P) and radial catheter (R). Figure 2-c and 2-d are preheating and post-heating CT. The tumor had necrosis in an enhanced area after hyperthermia.

Fig. 2.

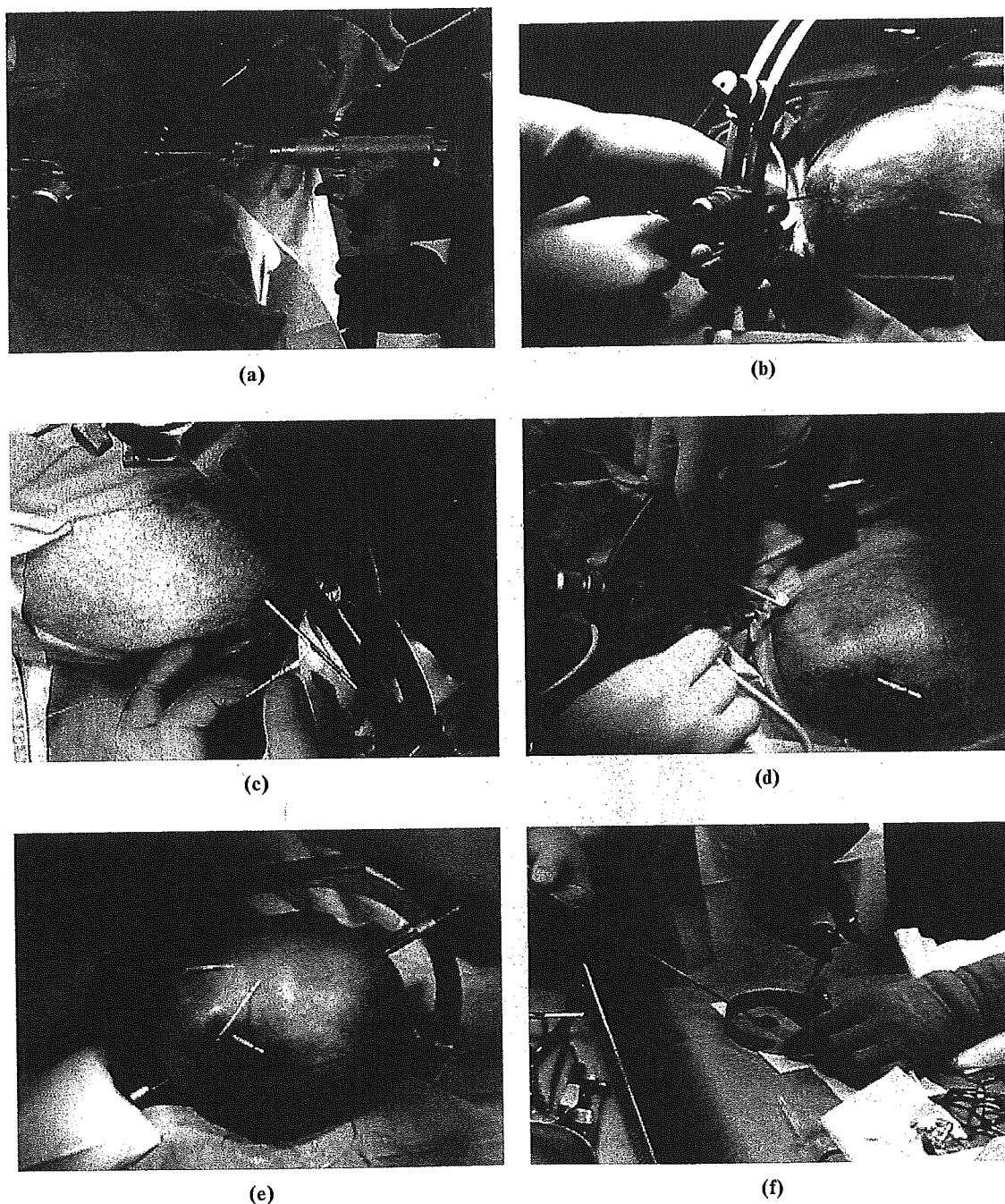


The head ring of the stereotactic apparatus was secured to the patient using pin fixation under local anesthesia. CT with contrast enhancement was then obtained. The positions of implanted RF antennas and the approach direction of the catheters for thermistor probes were determined using CT scans.

Intraoperative procedure is shown in Fig. 3. Figure 3-a shows skull-drilling with an electric twist drill, 3-b shows the insertion of a stereotactic probe into the target, 3-c shows implantation of an RF antenna along the stereotactic probe, 3-d shows implantation of the radial catheter, 3-e shows fixation of 3 implants and 3-f shows a tumoral biopsy specimen.

CT scans were made to assess the position of antennas and catheters for thermistor probes after operation. Hyperthermic treatment was performed in 3 to 9 sessions with and without radiation. The

Fig. 3.



treatment time was 40-60 min at 42°C as measured by thermistors at the margin of the tumor lesion.

An RF generator (HEH250 or HEH50, OMRON Co., Kyoto) was used between RF antennas in the brain and external electrode on the anterior chest wall. The catheters and antennas were explanted maximally 2 weeks after placement, when the treatment was completed. Steroids were continued until CT demonstrated reduction of edema.

Patients

A total of 144 procedures (108 for gliomas, 24 for metastatic tumors, 5 for malignant lymphomas, 5 for meningiomas, and 2 for other tumors) in 125 patients with brain tumors to be treated with hyperthermia were preformed and the patients underwent implantation surgery for RF antennas and catheters for thermistor probes.

Results

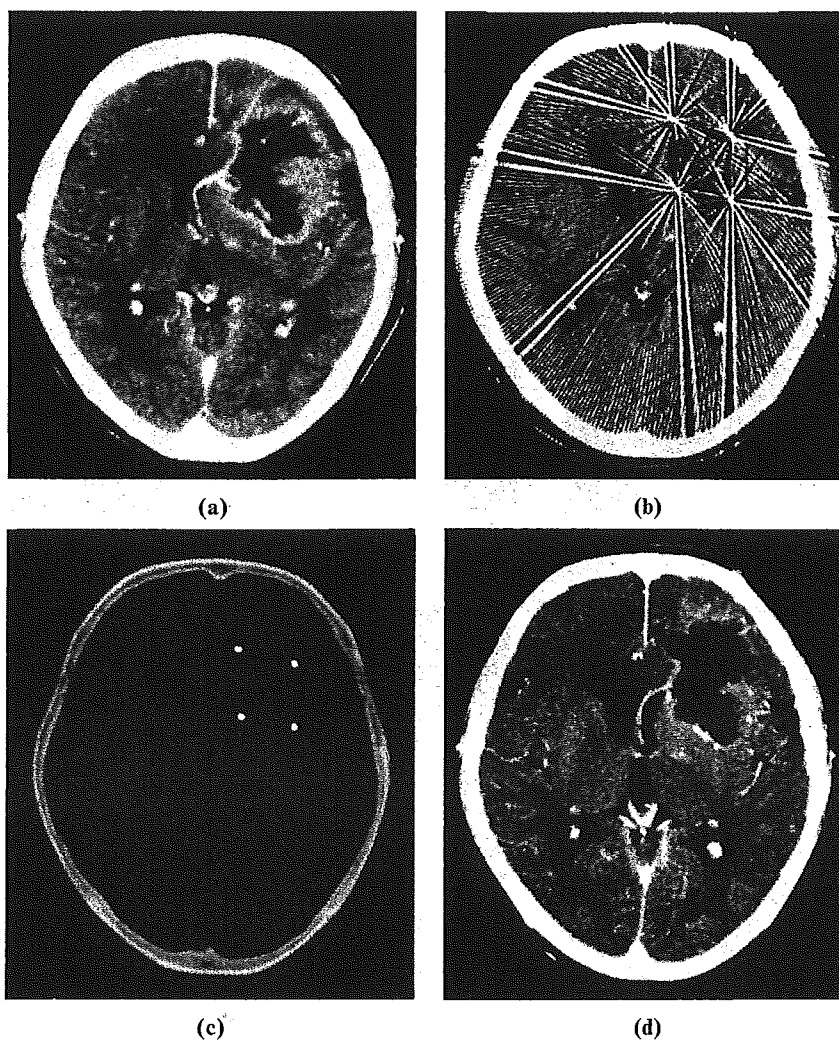
Numbers of RF antennas

The numbers of RF antenna insertions were one in each of 85 cases, two in 43 cases, three in 2 cases, four in 12 cases, five in 1 case and six in 1 case.

Completion rate

Surgical insertion of RF antennas was achieved successfully in 138 of 144 procedures (95.8%). In six of these patients, 3 patients were observed to have intratumoral hemorrhage after surgery, one patient

Fig. 4.



had liquorrhea, and another 2 patients had misimplanted electrodes. Incompletion rate was 4.2%.

Figure 4 shows a representative case. Figure 4-a is a preoperative CT scan and it shows a left frontal glioblastoma with ring enhancement. Figure 4-b and 4-c are postimplantation CT scans. Four RF antennas were implanted into the square of the tumor. Figure 4-d shows posttreatment CT scans and the necrosis of the tumor due to hyperthermia.

Complications

Intratumoral hemorrhage was observed in five patients. Three of these patients had massive hematoma and hyperthermic potentiation was discontinued; the remaining 2 cases had only a small amount of hemorrhage and treatment was continued. Liquorrhea (one case), infection (two cases), and dislocation of RF antennas (two cases) were also noted.

Figure 5 shows a representative case with complication. Figure 5-a is a preoperative CT scan and shows a right thalamic glioma with hydrocephalus. Postoperative CT revealed intratumoral hemorrhage (Fig. 5-b). The patient underwent a craniotomy and evacuation of the hematoma. Then, the patient underwent radiotherapy alone without hyperthermia. Figure 5-c shows posttreatment CT, and the tumor is seen to remain.

The hyperthermic treatments were rather well tolerated.

Fig. 5.

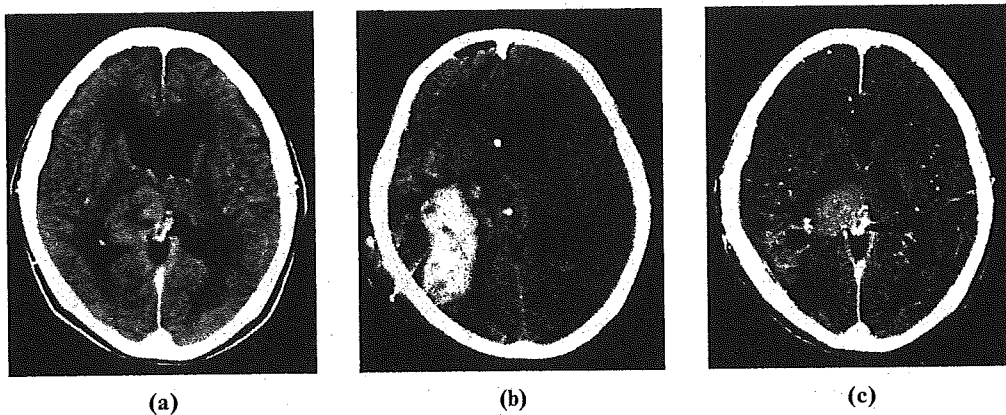


Fig. 6.

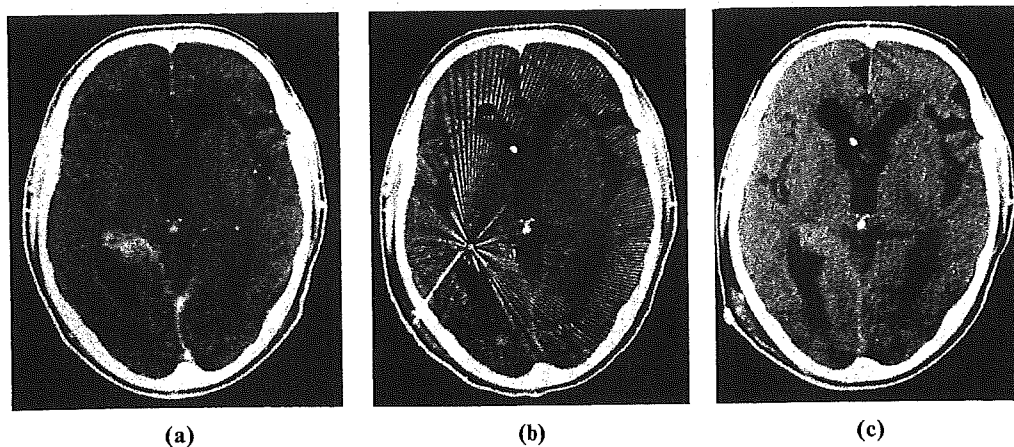
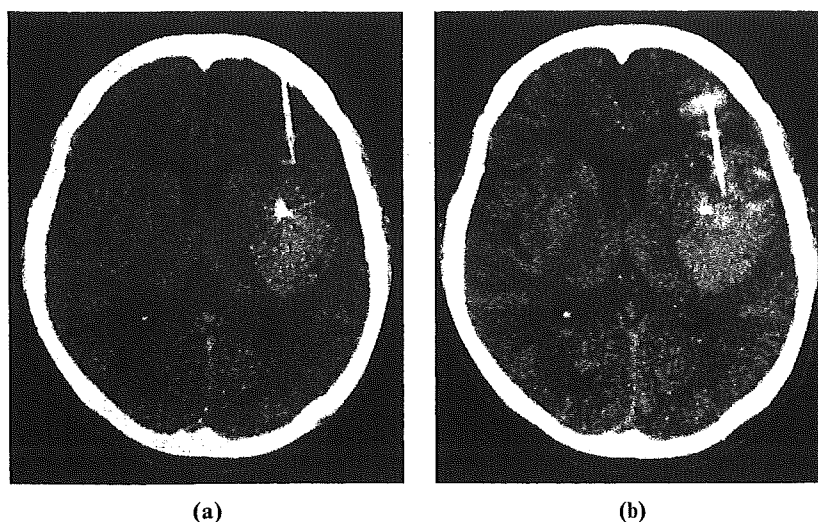


Fig. 7.



Discussion

Various hyperthermic treatments have been clinically applied to brain tumors⁵⁻¹³). Methods such as microwave treatment⁸⁻⁹⁾, RF¹²⁾ and ferromagnetic implants¹⁰⁾ have been used, but there is no currently established method. In brain tumors, indication for hyperthermia is malignant glioma¹²⁾. This is because surgical removal of deep-seated malignant gliomas is contraindicated, and surgery tends to be used only for biopsy¹⁶⁾. Using a stereotaxic instrument, biopsy is performed using a burr-hole method under local anesthesia, and a specimen is obtained from the tumor center¹⁶⁾. RF antenna implantation is performed after having obtained tissue in a 3-mm probe from a 3.8-mm burr hole made using an electric burr. It is a characteristic of brain hyperthermic treatment that electrode implantation can be performed in a predetermined precise manner using a stereotaxic instrument. In hyperthermic treatment of the brain, two functional points are required to avoid edema: not heating an area beyond 43°C and RF electrode positioning.

Malignant gliomas have a central necrosis, and active tumorous tissue forms their circumference. The tumor shows an area of contrast enhancement on CT or MRI that lies scattered out in the circumference. The reasons that interstitial hyperthermic treatment is chosen for malignant glioma are as follows. Firstly, hyperthermic potentiation is suitable to heat the tumor center because there is little blood flow there. Secondly, the effect of radiotherapy and chemotherapy on the tumor center is inferior. It is thought in particular that interstitial hyperthermia in which temperature distribution acts centrifugally on the tumor is reasonable for the treatment of malignant glioma.

Specific technology is not needed for RF antenna implantation; routine brain stereotactic biopsy techniques are used. We make a small perforation in the skull using an electric burr and insert the RF antenna into the tumor using a specific probe. It is easy to position a catheter for a thermistor probe perpendicular to an electrode inserted in the tumor center with a stereotaxic instrument, and intratumoral temperature distribution can then be known during the nearby heating in real time. There is a tendency to use a template for the electrode implantation at other sites where hyperthermia has been used⁵⁾, but a template is unnecessary where a stereotaxic instrument is available. In addition, a stereotaxic instrument

is advantageous because its accuracy is higher than that of template placement. We can use the tumor border as a reference point for precise placement of the thermistor catheter, and this can then be used to monitor the heating of the tumor to 42-43°C.

There is a report concerning the complications of biopsy by stereotaxic technique based on the experience of 201 cases in our institute¹⁶⁾. Hemorrhage as a maximal complication of tumor biopsy is found in around 2% of cases. Hemorrhage in a tumor as a complication was present in 5 cases of electrode implantation surgery, and in 3 cases hyperthermic treatment was not possible. In addition, we often found that neurological symptoms worsened after biopsy and electrode implantation in malignant glioma. Brain edema became intense in two cases; hyperosmotic solution and steroid were used after the electrode implantation. Because an electrode is directly inserted through a small skin incision, liquorrhea and infection was experienced in this series. It was important to use a steroid for malignant glioma patients. However, this problem is resolved due to electrode removal 2 weeks after treatment. The mislocation of electrodes is also a major problem, in which case it is impossible to treat the tumor hyperthermically. An error in the use of the stereotaxic instrument, an error in CT planning or a gap in the small burr hole is regarded as elements of mislocation. The single largest cause of placement errors is an electrode fixation gap on the scalp.

The achievement of a 98% yield in correct electrode implantation without many complications rates this as a suitable surgical procedure. However, the future establishment of a noninvasive heating method is desirable.

References

- 1) Overgaard J.: The current and potential role for hyperthermia in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 535-549, 1989.
- 2) van der Zee J., Gonzalez Gonzalez D., van Rhoon G. C., van Dijk J. D. P., van Putten W. L. J., Hart A. A. M.: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective, randomized, multicentre trial. Dutch Deep Hypothermia Group. *Lancet*, 355: 1119-1125, 2000.
- 3) Seegenschmiedt M. H., Martus P., Vernon C. C.: Can hyperthermia improve cancer therapy? I. Rationale and techniques. *Curr Oncol*, 1: 34-39, 1994.
- 4) Seegenschmiedt M. H., Martus P., Fietkau R., Iro H., Brady L. W., Sauer R.: Multivariate analysis of prognostic parameters using interstitial thermoradiotherapy (IHT-IRT): Tumor and treatment variables predict outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 29: 1049-1063, 1994.
- 5) Lulu B. A., Lutz W., Stea B., Cetas T. C.: Treatment planning of template-guided stereotaxic brain implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18: 951-955, 1990.
- 6) Marchofsky J. A., Moran C. J., Fearnot N. E., Babbs C. F.: Hyperthermia catheter implantation and therapy in the brain. Technical note. *J Neurosurgery*, 72: 975-979, 1990.
- 7) Salcman M., Samaras G. M.: Hyperthermia for brain tumors. Biophysical rationale. *Neurosurgery*, 9: 327-335, 1981.
- 8) Roberts D. W., Coughlin C. T., Wong T. Z., Fratkin J. D., Douple E. B., Strohbehn J. W.: Interstitial hyperthermia and iridium brachytherapy in treatment of malignant glioma. A phase I clinical trial. *J Neurosurgery*, 64: 581-587, 1986.
- 9) Sneed P. K., Stauffer P. R., Gutin P. H., Phillips T. L., Suen S., Weaver K. A., Lamb S. A., Ham B., Parados M. D., Larson D. A., Wara W. M.: Interstitial irradiation and hyperthermia for the treatment of recurrent malignant brain

tumors. *Neurosurgery*, 28 : 206-215, 1991.

- 10) Kobayashi T., Kida Y., Tanaka T., Hattori K., Matsui M., Amemiya Y. : Interstitial hyperthermia of malignant brain tumors by implant heating system : clinical experience. *J Neuro-oncol*, 10 : 153-163, 1991.
 - 11) Stea B., Cetas T. C., Cassady J. R., Guthkelch A. N., Iacono R., Lulu B., Lutz W., Obbens E., Rossman K., Seeger J., Shetter A., Shimm D. S. : Interstitial thermoradiotherapy of brain tumors : preliminary results of a phase I clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 19 : 1463-1471, 1990.
 - 12) Takahashi H., Tanaka R., Hondo H., Nakajima T., Watanabe M., Sekihara Y., Kakinuma K. : [Clinical experiences of RF hyperthermia for malignant brain tumors. *Neurosurgeons*, 12 : 245-255, 1993 (Japanese).
 - 13) Takahashi H., Tanaka R., Watanabe M., Kakinuma K., Suda T. : Clinical strategy and treatment planning of RF interstitial hyperthermia for malignant brain tumors. *Hyperthermic Oncology 1996 : Proceedings of the 7th International Symposium on Hyperthermic Oncology*. Roma, pp 149, 1996.
 - 14) Takahashi H., Suda T., Motoyama H., Uzuka T., Takahashi S., Morita K., Kakinuma K., Tanaka R. : Radiofrequency interstitial hyperthermia of malignant brain tumors : development of heating system. *Exp Oncol*, 22 : 186-190, 2000.
 - 15) Tanaka R., Kim C. H., Yamada N., Saito Y. : Radiofrequency hyperthermia for malignant brain tumors. Preliminary results of clinical trials. *Neurosurgery* 21, 478-483, 1987.
 - 16) Takahashi H., Sugai T., Uzuka T., Kano M., Honma J., Igor G. : [Complications and diagnostic yield of stereotactic biopsy for the patients with malignant brain tumors.] *No Shinkei Geka*, 32 : 135-140, 2004 (Japanese).
-

脳腫瘍に対する組織内加温用電極の定位的挿入法について — テクニックと合併症について —

高橋 英明・田中 隆一・宇塚 岳夫・Grinev Igor

新潟大学脳研究所脳神経外科

要 旨: [目的] これまで我々は摘出術の不可能な脳腫瘍に対して 13.56 MHz RF 組織内温熱療法を試みてきた。今回、組織内加温用の電極 (RF アンテナ) の定位的腫瘍内刺入、留置法についてその達成率、合併症について検討した。

[方法] 脳腫瘍 125 例、144 回の電極設置術施行例を対象とした。内訳は神経膠腫 108 例 (初発 54, 再発 54 例)、転移性脳腫瘍 24 例、悪性リンパ腫 5 例、髄膜腫 5 例、その他 2 例である。設置手術は、局所麻酔下に定位脳手術装置を用い、直径 1mm の針状電極と温度センサー用のカテーテルを刺入、留置した。術後頭蓋単純写および頭部 CT にて腫瘍内電極位置と出血などの合併症の有無を確認した。

[結果] 電極を 1, 2, 3, 4, 5, 6 本挿入した症例はそれぞれ 85, 43, 2, 12, 1, 1 例であった。144 例中、138 例は適切な位置に電極ならびにカテーテルが設置され、温熱治療を施行し得た (95.8%)。一方、3 例に術後出血を認め、2 例は電極の位置が不適切であり、1 例は髄液漏となり計 6 例 (4.2%) が温熱治療未実施におわった。

[結語] 組織内温熱治療のため、定位的電極およびカテーテル設置術は安全でかつ有効な方法であった。

日本臨牀 63 卷 増刊号 9 (2005 年 9 月 28 日発行) 別刷

脳腫瘍の診断と治療

—最新の研究動向—

VI. 脳腫瘍の治療

化学療法

高橋英明 田中隆一

VI. 脳腫瘍の治療

化学療法

Chemotherapy for brain tumor

高橋 英明
田中 隆一

Key words

brain tumor, chemotherapy, glioma, malignant lymphoma, germ cell tumor

はじめに

脳腫瘍の化学療法は、中枢神経系の独特の機構である血液脳関門(BBB)の存在、脳腫瘍の遠隔転移が少ないこと、髄液播種の存在と化学療法剤の髄液移行が悪いことの4点に特徴づけられる。他の固形癌や白血病に代表される血液癌では、全身治療が主であるのに対して、局所制御が主たる治療であった脳腫瘍ではその治療の歴史においても化学療法が手術治療や放射線治療の次に考えられてきた所以である。

本稿では、悪性脳腫瘍の化学療法について適応や化学療法剤そしてdrug deliveryについて概説し、各種脳腫瘍に対する化学療法の現状について述べ、化学療法の臨床試験についても言及する。

1. 化学療法の適応

化学療法の適応となる脳腫瘍は、神経膠腫、悪性リンパ腫、胚細胞性腫瘍の3疾患に大別される。転移性脳腫瘍は、摘出やガンマーナイフをはじめとする放射線治療が主であり、化学療法の適応とはならない。神経膠腫のうち、悪性神経膠腫、乏突起細胞腫、髄芽腫が主たる化学療法の適応となる疾患である。また、脳腫瘍では放射線感受性が認められる疾患でありながら、

3歳以下の小児では放射線治療の晩発性脳障害の軽減を図る目的でfirst choiceの治療法となることもある。

2. 化学療法剤

脳腫瘍に用いられる化学療法剤は極めて少なく、腫瘍の感受性や薬剤のテーラーメイド化というには使用できるものに限りがあるのが現状である。主な化学療法剤を表1に示す。

アルキル化剤は、主にDNA合成阻害が作用機序である。その中のACNUはニトロソウレア系の薬剤で、悪性神経膠腫の治療において最も繁用されている化学療法剤である。また放射線増感効果も認められている。BBBを通過することでも有名である。

白金製剤は主に小児脳腫瘍、特に胚細胞性腫瘍や髄芽腫の治療に用いられている。作用機序はDNA合成および細胞分裂阻害による。抗腫瘍効果が高い反面、副作用も強い。

代謝拮抗剤に分類されるmethotrexateは、悪性リンパ腫に用いられる。主に核酸の合成に関係した代謝の阻害が作用機序である。

植物アルカロイドは細胞分裂阻害を作用機序として、ニチニチ草から抽出される化学療法剤で、vincristineに代表される。また、トポイソメラーゼ阻害薬のetoposideはDNA合成阻害が

Hideaki Takahashi, Ryuichi Tanaka: Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University
新潟大学 脳研究所 脳神経外科

0047-1852/05/¥40/頁/JCLS

表1 脳腫瘍に用いられる主な化学療法剤一覧

一般名	商品名	使用される脳腫瘍
アルキル化剤 cyclophosphamide ACNU MCNU melphalan ifosfamide procarbazine	エンドキサン ニドラン ラニムスチン アルケラン イホマイド ナツラン	悪性リンパ腫 悪性星細胞腫, 乏突起細胞腫 悪性星細胞腫 胚細胞性腫瘍, 髄芽腫 胚細胞性腫瘍, 髄芽腫 乏突起細胞腫
代謝拮抗剤 methotrexate	メソトレキセート	悪性リンパ腫
白金製剤 cisplatin carboplatin	ランダ, プリプラチン パラプラチン	胚細胞性腫瘍, 髄芽腫 胚細胞性腫瘍, 髄芽腫
植物アルカロイド vincristine	オンコピン	悪性リンパ腫, 乏突起細胞腫
その他 etoposide	ベプシド	胚細胞性腫瘍, 髄芽腫

作用機序であり, これらの化学療法剤は多剤併用薬として用いられている。

化学療法剤の副作用は, 骨髄抑制, 消化器症状, 脱毛などが主なものであるが, 白金製剤の聴力障害や腎障害など固有の副作用も認められ, 各薬剤の用法, 用量には十分注意が必要である。小児や大量化学療法などは小児科医や血液内科医との連携が必要であることはいうまでもない。骨髄抑制に対する G-CSF 製剤, 輸血, 抗菌剤投与, 悪心に対するセロトニン受容体拮抗薬, 腎毒性に対する輸液管理などの対策に対しても精通しておくべきである。

3. Drug delivery

薬剤の脳腫瘍への到達には, BBB の存在という問題点が存在する。多くの悪性脳腫瘍では, BBB が破綻しているものの, 腫瘍周辺の浸潤領域には BBB が保たれており, そこへの薬剤の到達が阻止されている。前項の薬剤のうち, BBB を容易に通過するニトロソウレア剤が多く用いられてきた理由の一つがそこにある。しかし, 脳腫瘍が薬剤感受性が低いことや, 薬剤の髄液移行が低いこともあって, これまで様々

な投与経路が試されてきた。ほとんどが静脈内投与であるが, ACNU では動注療法が試みられてきた。静注に比べ腫瘍内薬剤濃度が高くなることが期待され, 動物実験レベルでは有効性が確かめられたものの, 臨床試験レベルではその有効性が確認されていない。髄腔内投与や髄液灌流療法が髄芽腫や胚細胞性腫瘍に用いられている。特に髄腔内播種例において有効例が報告されている¹⁾。悪性神経膠腫例に腫瘍内局注療法も試みられてきた。主に維持療法として用いられ, 再発までの期間延長に有効とされている。また, まだ実験レベルであるが, リポソーム封入抗癌剤投与も魅力ある方法として期待されているものの, 臨床応用には更に時を待たねばならないようである²⁾。

4. 神経膠腫

a. 悪性星細胞腫

放射線治療とともに ACNU 静注による化学療法が我が国における標準的治療として考えられており, これまで厚生労働省がん研究悪性脳腫瘍の標準的治療の確立を目指す野村班班会議において維持化学療法の必要性が論じられてき