

悪性脳腫瘍に対する adriamycin と BCNU による 計画的併用化学療法

河野 武・松谷 雅生・星野 孝夫
佐野 圭司・設楽 信行*・高倉 公朋*

Scheduled Combination Chemotherapy of Adriamycin and BCNU to Malignant Brain Tumors

TAKESHI KOHNO, MASAO MATSUTANI, TAKAO HOSHINO
KEIJI SANO, NOBUYUKI SHITARA*, KINTOMO TAKAKURA*

Department of Neurosurgery, University of Tokyo

**Department of Neurosurgery, National Cancer Center Hospital*

Summary

Thirty-five patients with primary malignant brain tumor were treated with scheduled combination chemotherapy using Adriamycin and BCNU, CCNU or methyl CCNU after surgical treatment and BAR therapy. Adriamycin (0.8 mg/kg) on the first and second day and 100 mg/m² of BCNU, CCNU or methyl CCNU on the second or the third day were given. This combination chemotherapy was repeated every two months. The survival rates at 1 and 1.5 year after operation of highly malignant glioma (13 patients: 11 with glioblastoma, 1 with oligodendroblastoma and 1 with medulloblastoma) were 83%, 45% respectively, and for moderately malignant glioma (15: 11 with low grade astrocytoma, 2 with oligodendroglioma and 2 with ependymoma), they were 86%, 78% at 1 and 2 years respectively. The 1 year survival rate of this chemotherapy with BAR therapy is better than that of BAR only in highly malignant glioma. The average survival time of pontine glioma was 13.8 months. The complications were alopecia (49%), nausea and vomiting (46%) and leucocytopenia below 4,000 (60%). When 0.8 mg/kg of Adriamycin and 100 mg/m² of BCNU were administered, the sudden leucocyte decrease was frequently observed after days from the administration, whereas 0.4 mg/kg of Adriamycin and 60 mg/m² of BCNU or methyl CCNU was given, decrease of WBC was moderate.

The minimum duration for the repopulation of treated human glioblastoma may be computed with the knowledge of a cell cycle time of 3 days and growth fraction of 0.3. For one tumor cell to become 100 cells without cell loss, it will take a minimum of 53 days. In this case, chemotherapeutic agents resulting in a 2 log cell kill will be effective. Therefore, in order to obtain a stepwise reduction in tumor mass using agents of 2 log cell kill, a second course of therapy should be administered within 53 days. It is reasonable that the administration of Adriamycin and BCNU or CCNU is repeated every 8 weeks, assuming this combination chemotherapy results in 2 log kill.

Key words: brain tumor, combination chemotherapy, adriamycin, BCNU, survival rate

東京大学脳神経外科

*国立がんセンター脳神経外科

〔連絡先: 〒113 東京都文京区本郷7-3-1, 東京大学脳神経外科, 河野 武〕

1976年3月5日 受稿

I はじめに

原発性悪性脳腫瘍の治療成績は、手術・放射線療法により向上してきたが、悪性度の高いものは1年以内にその半数以上が再発・死亡している。これらの治療法に加えて種々の化学療法が試みられてきた。特にニトロソウレア系の制癌剤は、1963年、臨床に取り入れられてより脳腫瘍にも積極的に使用され、最近の総括では緩解率40%に及んでおり、BCNUによる長期生存例も報告されるようになった²⁾⁴⁾¹⁸⁾。しかし全般的な延命効果の点からみると、いまだ十分な成績を得ているとはいいがたい。

一方、腫瘍の生長解析の進歩・脳担癌動物モデル実験による研究の成果は、化学療法の治療方針・薬剤の選択・投与方法に基礎的な情報を提供し、今までの化学療法に反省すべき点のあることを指摘している。また、他の悪性腫瘍の分野では、小児の白血病のごとく、制癌剤の併用療法が大きな成果をあげていることが注目されている⁹⁾。

脳腫瘍の治療成績をさらに向上させるためには、手術・放射線などの初期治療で緩解した状態をさらに治癒の方向に近づける合理的な化学療法が必要であろう。これは、再発を待って化学療法を始めるのではなく、初期治療に引き続き、残存する腫瘍細胞に対して行う計画的化学療法であり、殺細胞効果をよりあげるための制癌剤の併用にあると考える。今回われわれは、初期治療後の再発を防止し延命効果をあげる目的で、adriamycin (以下ADMと略す)とBCNU (1, 3-bis (2-chloroethyl)-1-nitrosourea)を始めとするニトロソウレア系の制癌剤による計画的併用化学療法 (scheduled combination chemotherapy) を行い、その結果をまとめたので報告する。

ADMは、1967年、イタリアのFarmitalia研究所でstreptomyces peucetiusの変異株の培養液より分離された制癌性抗生物質で、核内成分のDNAと結合してDNA・RNAの合成阻害を起こすDNA binderであり、cell-cycle-non-specific agentに属する²¹⁾。マウスにADMを静注した実験では、正常脳組織内濃度は低く血脳関門は通過しない¹⁾。しかし、血脳関門の破壊された脳腫瘍では制癌剤が腫瘍細胞に達するであろうし、事実ドンリュエ・ラットの脳に佐藤肺癌を移植し1週間後にADMを5 mg/kg 静注したわれわれの実験では、4時間後脳内濃度はほとんど認められないのに対し、腫瘍では1.00 µg/g-tissueであった。また、cell-cycle-non-specific agentとしての性質は、proliferating cellとともに脳腫瘍細胞の70%を占めるnon-proliferating cellにも殺細胞効果を持ち、固形腫瘍に有効な点、他の制癌剤と完全交叉耐性

が存在する点など脳腫瘍にも効果的な薬剤となりえよう。

BCNU, CCNU (1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea), MeCCNU (1-(2-chloroethyl)-3-(4-methyl cyclohexyl)-1-nitrosourea)は、ニトロソウレア系の制癌性アルキル化剤であり cell-cycle-non-specific agentに属する。その脂溶性の為血脳関門を容易に通過し、髄液・脳腫瘍中にも高濃度に移行する⁶⁾²²⁾。したがって、正常脳組織に侵入した腫瘍細胞までその作用が及ぶことは脳腫瘍の治療に適した制癌剤といえる。

II 方 法

手術・単純放射線またはBAR療法を終了した脳腫瘍患者に、ADMを体重1 kgに0.8 mg (またはdaunomycin 1.0 mg)を2日間、BCNUを体表1 m²に100 mgを2日または3日目に点滴静注し、これを8週に1回くり返し2年間継続するという計画をたてた。BCNUの代わりにCCNU, MeCCNU 100 mg/m²を経口にて投与した場合もある。投与前には、血液・心電図の検査を行い、白血球2,000~4,000、血小板8~15×10⁴のときは投与量を減少し、これ以下のときは投薬を中止した。腫瘍の変化は主に脳シンチグラムで追跡した。退院後は近医に連絡をとり、1~2週に1回血液検査を受けるように指導したが、外来で行った場合もある。

III 対 象

1975年6月末までに手術をし、このスケジュールに入ったのは35例である。

1) Highly malignant glioma 13例。4~77才、男性10、女性3。Glioblastoma 11例、oligodendroblastoma 1例、medulloblastoma 1例。このうち開頭術は全例に行われており、術後4例に単純照射、11例にBAR療法が行われている。化学療法は、放射線治療終了後2カ月以内に開始したもの10例、2カ月以後1例、再発時2例である。また、9例は2~9回の投与を受け、総量は成人でADM 160~490 mg、BCNU または CCNU, MeCCNU 300~880 mgとなる。1回で終了したものは4例であり、遠隔地に帰ったままのもの、退院後通院しなかったもの、投与後重症肝炎で死亡したもの、副作用の嘔気嘔吐が激しく2回目を中止したもの各1例である (Table 1)。

2) Moderately malignant glioma 15例。2~78才、男性10、女性5。Low grade astrocytoma 11例、oligodendro-glioma 2例、ependymoma 2例。手術またはBAR療法の

Table 1 Patients of highly malignant glioma with combination chemotherapy (Dec. 1975)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Previous Treatment		Chemotherapy		Post Ope. Survival (months)
			Histology	Location	Surgery	Irrad.	Total Courses	Total Doses ADM/BCNU* (mg) (mg)	
1	42	m	glioblastoma	lt T.	partial	BAR	1	80/60	+10
2	35	m	glioblastoma	rt P.O.	partial	BAR	9	370/880	22
3	28	f	glioblastoma	rt F.P.	biopsy	BAR	4	270/430	+14
4	60	m	glioblastoma	rt F.	partial	+	1	80/150	+12
5	15	m	glioblastoma	lt T.	biopsy	BAR	7	340/700	+20
6	54	m	glioblastoma	lt F.	subtotal	+	6	490/740	18
7	32	m	glioblastoma	septum pellucidum	partial	BAR	2	160/300	14
8	51	m	glioblastoma	rt T.	subtotal	BAR	3	240/460	9
9	33	m	glioblastoma	lt F.P.	partial	BAR	5	348/360	+15
10	27	m	glioblastoma	rt T.	partial	BAR	1	100/100	+12
11	77	m	glioblastoma	rt F.	partial	+	1	148/82	+10
12	5	f	oligodendroblastoma	rt P.O.	partial	BAR	4	92/233	+20
13	4	f	medulloblastoma	vermis	subtotal	+	3	76/197	18

* ADM: adriamycin or daunomycin + dead
BCNU: BCNU, CCNU or MeCCNU

み各1例。他は開頭術および単純照射、または BAR 療法を受けている。化学療法を放射線療法後2カ月以内に始めたもの7例、2カ月後6例、手術2カ月後・再発時各1例であり、投与回数は次回投与前に死亡したために1回で終了したもの2例、2回以上は13例、後者の総量は成人で ADM 115 ~ 720 mg, BCNU または CCNU, MeCCNU 290 ~ 1,095 mg となる。

3) Pontine glioma 4例。9~21才、男性3、女性1。3例に後頭下減圧開頭術が施行され、単純照射3例、BAR療法1例であり、化学療法は1回のみ2例、2回以上2例である。

4) その他 pinealoma, unverified IIIrd ventricle tumor, endodermal sinus tumor各1例に化学療法が行われている (Table 2)。

IV 結 果

1. 治療成績

1975年12月末までの術後生存期間（非手術例は治療開始後）により判定した。Highly malignant glioma の生存率は1年83%, 1.5年45%であり、moderately malignant glioma は、medulla oblongata, thalamus, 左前頭葉 astrocytomaがそれぞれ4カ月、3カ月、3年で死亡した以外は生存しており、その生存率は1年86%, 2年78%である。Pontine glioma は全例死亡しており、その平均生存期間は14.0カ月であった。Highly malignant glioma

の成績を、手術のみ（東大、1965）、手術および単純放射線療法（Jelsma と Bucy）¹⁶⁾、手術および BAR療法（東大、1975）と比較してみると、1年生存率はかなり良い成績となっているが、1.5年では手術および BAR 療法とほぼ同程度となってしまう (Fig. 1)。

Glioblastoma の1例を示す。

症例2：35才、男性。右頭頂後頭葉 glioblastoma multiforme。1973年11月末、左手掌しびれ感にて発症。1974年2月26日、開頭腫瘍部分切除術。術後、右総頸動脈挿管にて BAR 療法を開始したが、5週後投与総量 methotrexate 25 mg, BUdR 37.5 g になった時点でアレピアチンのためと思われる hemolytic anemia となり中止。以後単純放射線にて全量 5,000 rads に及ぶ。術後経過は良好で、以後 ADM, CCNU, MeCCNU の投与をほぼ8週に1回くり返し、総計9回、総量 ADM 370 mg, CCNU または MeCCNU 880 mg となった。4回以降は外来通院時に行ったため、ADM 0.4 mg/kg, CCNU, MeCCNU は 60 mg/m² に減量して投与した。現在元気であり完全に社会生活に復帰している。脳シンチグラムにて経過を追っているが再発の徴候はない (Fig. 2, 3)。

2. 副作用

ADM の副作用として、Bonadonna は脱毛・口内炎が高頻度で発生し骨髄抑制が2週間前後にくることをあげており、また、cardiac toxicity のため心電図上に変化がくることが多く、死亡例中の 1.7% が cardiac toxicity に

Table 2 Patients with combination chemotherapy (Dec. 1975)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Previous Treatment		Chemotherapy		Post Ope. Survival (months)
			Histology	Location	Surgery	Irrad.	Total Courses	Total Doses ADM/BCNU* (mg) (mg)	
14	31	m	astrocytoma (II)	lt F.	partial	BAR	1	80/80	+36
15	35	m	astrocytoma (II)	rt T.	partial	—	6	470/700	30
16	42	m	astrocytoma (II)	lt T.	partial	BAR	11	550/1095	24
17	46	f	astrocytoma (II)	rt F.	subtotal	+	2	220/310	14
18	38	m	astrocytoma (II)	rt F.T.	partial	+	6	720/966	14
19	53	m	astrocytoma (II)	rt F.	partial	+	2	220/310	6
20	9	f	astrocytoma (II)	rt F.T. base	partial	BAR	3	136/252	72
21	35	m	astrocytoma (II)	medulla oblongata	partial	+	1	40/100	+ 4
22	78	m	astrocytoma (II)	rt thalamus	—	BAR	2	210/325	+ 3
23	42	m	astrocytoma (I)	rt F.P.	partial	BAR	5	330/670	39
24	7	m	astrocytoma (I)	cerebellum	partial	BAR	4	126/201	31
25	31	f	oligodendroglioma	rt F.	subtotal	BAR	7	255/600	25
26	31	m	oligodendroglioma	corpus callosum	subtotal	BAR	9	640/995	23
27	2	f	ependymoma	lt T.	subtotal	+	6	120/305	17
28	19	f	ependymoma	IVth ventricle	partial	+	2	115/290	14
29	21	f	pontine glioma		—	+	1	40/80	+22
30	9	m	pontine glioma		suboccipital craniectomy	BAR	3	250/370	+ 7
31	20	m	pontine glioma		suboccipital craniectomy	+	1	40/80	+15
32	11	m	pontine glioma		suboccipital craniectomy	+	4	146/240	+12
33	32	m	pinealoma		biopsy	+	2	160/160	36
34	4	m	IIrd ventricle tumor			+	1	52/80	8
35	7	m	endodermal sinus tumor	chiasmal	partial	+	1	52/80	+ 6

* ADM: adriamycin or daunomycin + dead
BCNU: BCNU, CCNU or MeCCNU

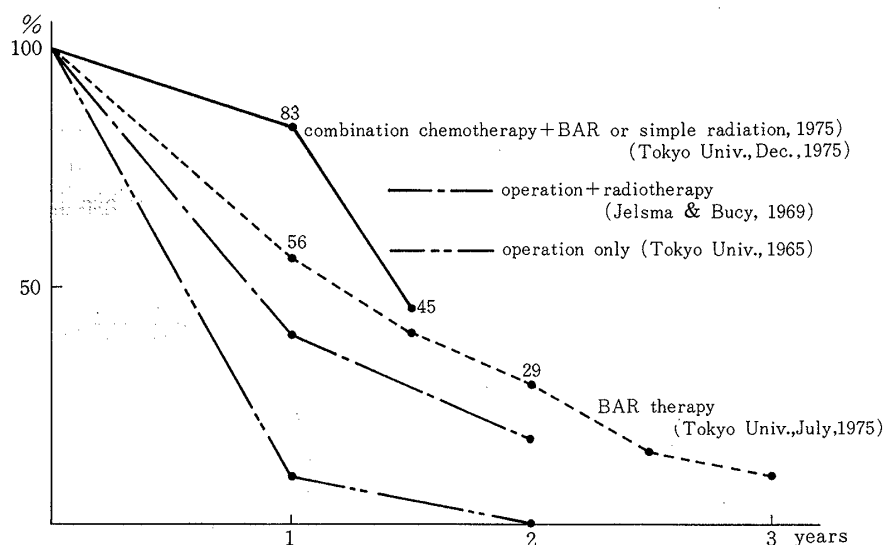


Fig. 1 Survival rate of highly malignant glioma

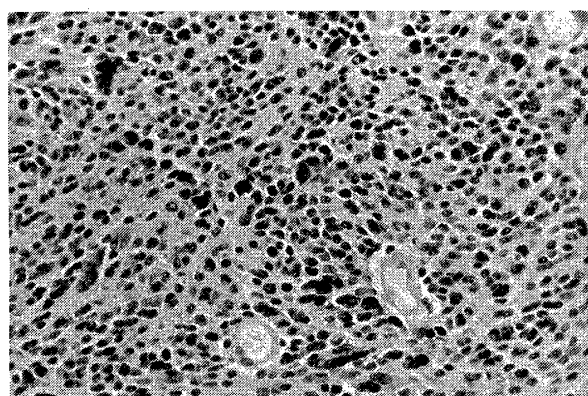


Fig. 2 Case 2. Photomicrograph of glioblastoma multiforme showing hypercellularity and pleomorphism. H & E $\times 200$

Table 3 Side effects of combination chemotherapy of Adriamycin and BCNU (35 cases) (Dec. 1975)

	Cases	%
alopecia	17	49
nausea & vomiting	16	46
loss of appetite	3	9
dullness	2	6
hepatitis	1	3
glotitis	1	3
fever	1	3
facial flush	1	3
change of ECG	1	11
moderate leucocytopenia (< 4000) or thrombocytopenia (< 150000)	21	60
severe leucocytopenia (< 2000) or thrombocytopenia (< 80000)	8	23

関連していたと述べている³⁾. BCNU は、投与直後の嘔気・嘔吐・静脈炎、投与後3～4週後に生ずる骨髄抑制、肝・腎障害などがある⁵⁾.

われわれの35例についてみると、脱毛49%、嘔気・嘔吐46%が多く、その他食欲不振・倦怠感・肝炎・舌炎・

発熱・顔面紅潮が少数に認められた。1例に見られた肝炎は激烈なもので、投与後21日目 GOT 140, GPT 250, 25日目 GOT 520, GPT 1,800 以上、総ビリルビン439 mg/dl に達し、全身に黄疸が出現、33日目に死亡した。心電図上の変化をきたしたものは11%で、ST 下降を示す中等度の心筋障害であり、重篤な cardiac toxicity はない (Table 3)。

骨髄抑制は、継続投与中1回でも白血球 4,000, 血小板 15×10^4 以下となったものは60%, 白血球 2,000, 血小板 8×10^4 以下となったものは23%である。これは投与2～3週後急激に生ずる。特に ADM 0.8 mg/kg, BCNU 100 mg/m²を与えたときは著明であるが、投与量を約半分にすると減少度も軽減される。その回復は単独投与の場合、減少後それぞれ2～3週間で自然に戻るが、併用療法の場合も同様の傾向が見られる。しかし、白血球・血小板の減少とともに一般状態も悪化して輸血が必要となった一例がある。Walker は BCNU 使用時最大の問題となるのは血小板の減少だと指摘し、100 mg/m²を3日間連続して投与したとき、約半数が血小板 3×10^4 以下となり血小板輸血を必要としたと述べている²⁵⁾。さらに投与をくり返していくと、毒性が蓄積され減少度も激しく回復も遅くなることが知られている¹⁹⁾。Fig. 5 は長期投与を行なった症例の白血球・血小板の変動をグラフにしたものである (Fig. 4, 5) (Table 3)。

V 考 察

化学療法の治療成績を向上させるためには、生長解折・動物実験の結果を取り入れて制癌剤の種類・投与量・投与期間などを決めることが大切である。

腫瘍の発育に関してその増大する時間を考えてみると、ある時点の腫瘍細胞数を N_0 個、 t 時間後の細胞数を N_t 個、細胞世代時間 (cell cycle time) を T , 分裂しえる細胞の割合 (growth fraction) を GF としたとき、cell loss を考慮しなければ

$$N_t = N_0 (1 + GF)^{\frac{t}{T}}$$

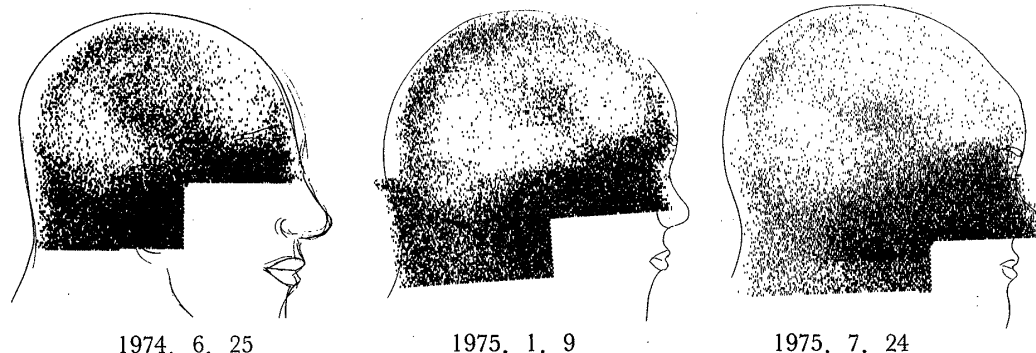


Fig. 3 Case 2. Brain scans in course of combination chemotherapy

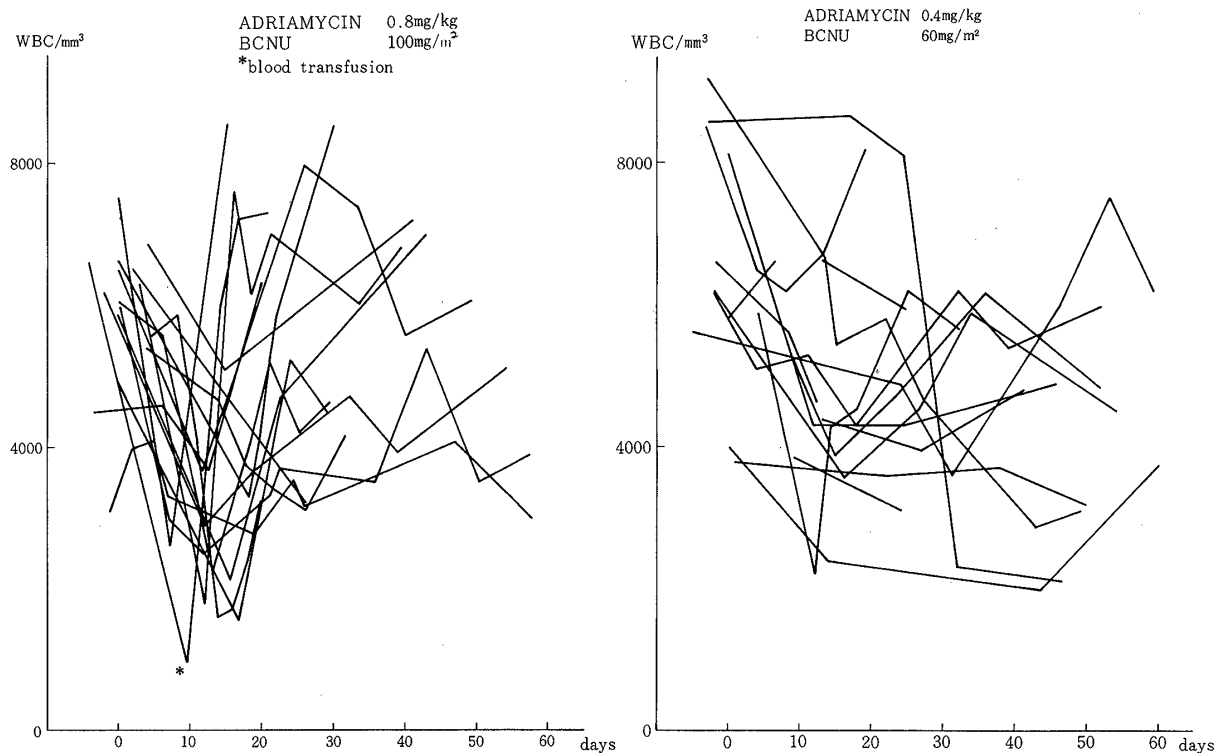


Fig. 4 Effect of combination chemotherapy on WBC

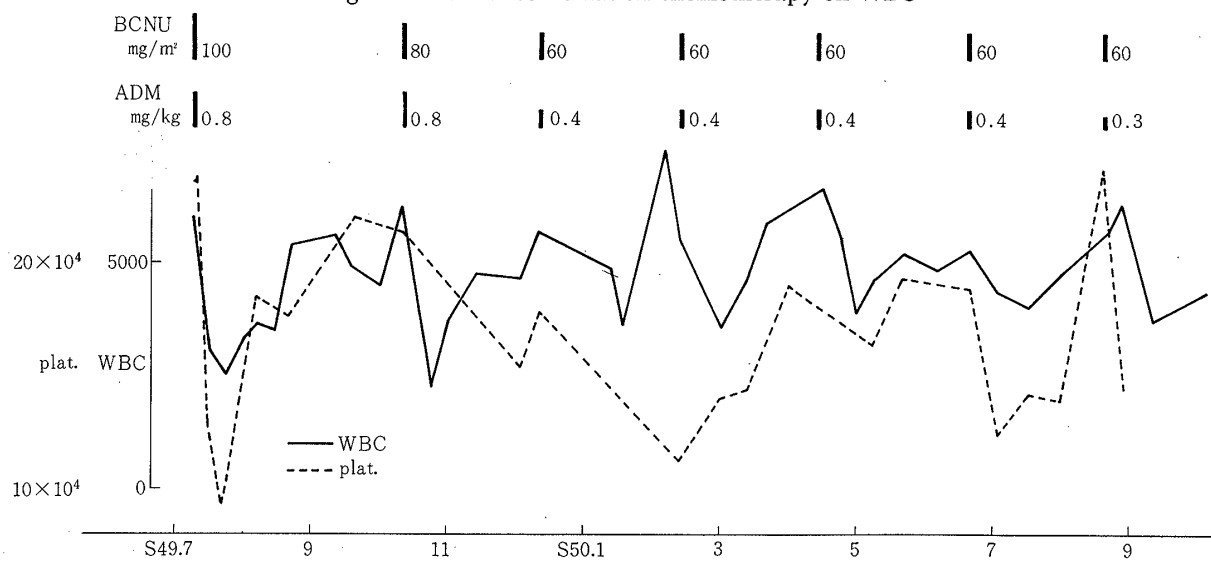


Fig. 5 Case 26. WBC & platelet count during combination chemotherapy

の関係が成立する。星野らは、 C^{14} -thymidine および H^3 -thymidine による二重標識法、あるいは H^3 -thymidine および mitostatic agent を用いて、4 例のヒト glioblastoma multiforme の growth fraction, cell cycle time を測定し、それぞれ 0.3, 2 ~ 3 日という値をだしている¹⁵⁾。したがって、腫瘍細胞が 100 倍, 1,000 倍となる時間は $N_t = 10^2 N_0$, $N_t = 10^3 N_0$ と置くことにより上式を用いて計算され、それぞれ 53 日, 78 日となることがわかる。これにより、腫瘍細胞が 100 倍, 1,000 倍となる 53 日, 78 日以内に腫瘍細胞を 1/100, 1/1,000 にする殺細胞作用を持つ 2

log kill, 3 log kill の制癌剤の投与をくり返すことにより、段階的に腫瘍が縮小していくことが考えられる。ヒトにおいてどの位の量の制癌剤が 2 log kill, 3 log kill の作用を持つか決めるのはむずかしい問題であるが、脳担癌ラットを用いた実験において、BCNU の LD_{10} (13.3 mg/kg) の 0.75 (10 mg/kg) がほぼ 3 ~ 4 log kill に相当することが知られており、これはヒトにとって 225mg/m² 以上になるという¹¹⁾²⁰⁾。すでにこの量を用いた治療は行われつつあるが、これはかなり大量であり、副作用の点で常時使用は困難である。事実、De Vita は肺癌な

ど11例に 300 mg/m² 以上の BCNU を投与しているが、このうち 2,000以下の白血球減少を 3 例 (27%), 50,000以下の血小板減少を 6 例 (46%) に認めており、1 例は点滴後死亡している⁵⁾。ここに、BCNU 量を減じ、他剤を併用して 2 ~ 3 log kill の効力をもたらしめ、副作用を少なくするような併用療法の必要が生じてくる。

ニトロソウレア系制癌剤の脳腫瘍への使用例は多く、Wilson は BCNU 60 ~ 100 mg/m² を 3 日連続、Fewer は CCNU 120 ~ 130 mg/m² を 6 週ごとに用いて、glioblastoma に関しそれぞれ 7/18 : 39%, 5/15 : 33% に有効であったとし、Young は MeCCNU 40 ~ 290 mg/m² を 6 週間隔で投与、malignant glioma に 2/15 : 13% に緩解を見たとしている⁷⁾²⁷⁾²⁸⁾。

一方 ADM は血脳関門を通過しないため、脳腫瘍への応用はあまりなされていないが、Frei の報告の中に 50% 以上の腫瘍の減少を見た astrocytoma の 1 例が含まれている¹⁰⁾。

以上の報告では、特に延命効果については言及していないが、松谷らは BCNU 100 mg を 3 日間連続使用し、glioblastoma 5/8 : 63% に反応があるも延命効果はなかったとしている¹⁷⁾。しかし、Walker は malignant glioma の術後、無作為的に非治療、BCNU 使用、放射線療法、BCNU と放射線療法の併用の 4 群に分けた追跡調査で、併用群は平均生存期間が 41 週と他群の 15 ~ 30 週よりもよく、延命効果があったと述べている²⁶⁾。

今回のわれわれの成績を検討してみると、highly malignant glioma は再発までの期間が延長した印象を受け、これが 1 年生存率の上昇となって表れているが、1 年をすぎると急に再発が増え、1.5 年では BAR 療法の成績と同程度になってしまう。しかし、放射線治療後早期より化学療法を開始した 10 例のうち、1 回のみの投与に終わった 3 例の平均生存期間は 11 カ月、2 回以上の投与を行った 7 例では現存の人も含めて 16 カ月であり、くり返し計画的に制癌剤を投与する化学療法が有効であることがうかがわれる。

ここで、投与間隔を 8 週ごととすることが glioblastoma にとって適当か問題であろう。先にも述べたごとく、glioblastoma の再発には 2 log kill, 3 log kill のときで 53, 78 日かかる予想されるが、これも腫瘍細胞数の減少により growth fraction が大きくなり、元の大きさに戻る時間は短縮される可能性もある。その意味で growth fraction を 1 と仮定して計算してみると、100 倍、1,000 倍となるに要する時間は 20 ~ 30 日となり、3 ~ 4 週に 1 回の制癌剤の投与が必要となる。したがって、glioblastoma に関してはより短い投与期間が考慮されるべきであろう¹⁵⁾。

Moderately malignant glioma の手術・BAR 療法の生存率は 1 年 86%, 2 年 73% (東大, 1975) であり、これに併用化学療法を行ったものはそれぞれ 86%, 78% とあまり大差なく、より長期の経過をみる必要がある。

Pontine glioma は、4 例に関してその平均生存期間は 14.0 カ月であり、諸家の報告する 8 ~ 14 カ月と変わりなく効果があったとは考えられない。

併用化学療法は、種々の薬剤を組み合わせ、それぞれの薬理作用の増強をはかり、副作用をできる限り少なくすることにあり、できれば作用機序の異なった薬が相乗効果をもたらすことがもっとも望ましい。この意味でどの薬剤を組み合わせるかが重要な点である。脳腫瘍に対しては BCNU, vincristine; CCNU, vincristine, methotrexate; CCNU, procarbazine, vincristine などの併用療法の報告がある⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。Fewer は、BCNU と vincristine を選んだ理由を、BCNU は cell-cycle-non-specific agent として、vincristine は cell-cycle-specific agent としての作用機序の相違に注目し、主な副作用も骨髄抑制と神経障害で異なり、両者とも十分な量を使用できるとしている。しかし、glioblastoma に対する有効性は 25% で、BCNU 単独使用の 53% には及んでいない。ADM と BCNU の併用は、われわれの用いた BCNU, CCNU の量ではむしろ 2 ~ 3 log kill は達成できず、またこれに ADM を併用することで満足できる cell kill が得られるか疑問ではあるが、DNA binder とニトロソウレア系の作用機序は異なり、血脳関門はこえないものの、広く固形腫瘍に有効であることからこの組み合わせを考えた。また、この両者の併用は、L1210 において相乗効果のあることが報告されている¹²⁾。

最近、竹内らは、主として bleomycin による glioblastoma の化学療法の効果を延命期間によって検討しており、化学療法群は非化学療法群と比して生存期間の延長が見られるが、統計的に有意差はないと述べている²³⁾²⁴⁾。そして 5 年以上の生存者を除いた追跡可能な 88 例の平均生存期間は術後 13.8 カ月であったという。われわれの成績は 1 年生存率では高いが、glioblastoma 8 人の平均生存期間は 15.5 カ月であり、glioblastoma の治療の困難さを示している。しかし、手術・放射線治療・BAR 療法の初期治療終了後も、絶えず患者から目を離さないような計画的化学療法を継続することが、2 年生存率の成績向上につながるものと思われる。

VI 結 論

35 例の原発性悪性脳腫瘍の手術・放射線・BAR 療法後に、ADM と BCNU による計画的併用化学療法を行い、

その生存率から効果を検討した。Highly malignant gliomaの1年生存率は83%と向上し、この化学療法の有効性が示唆されたが、1.5年では45%と手術・BAR療法のみのときと同程度となり、より成績をのばすためには生長解析・動物実験の成果を取り入れた制癌剤の選択・投与法の検討がなされていくべきであると考え。

協力していただいた三井記念病院・警察病院・都立大塚病院に感謝します。

本研究の一部は、文部省がん特別研究費ならびに厚生省がん研究助成金の援助を受けました。

本論文の要旨は第34回日本脳神経外科学会において発表した。

文 献

- 1) BACHUR, N. R.: Adriamycin (NSC-123127) pharmacology. *Cancer Chemoter. Rep.* part 3, 6: 153-158, 1975
- 2) BLOOM, H. J. G.: Combined modality therapy for intracranial tumors. *Cancer* 35: 111-120, 1975
- 3) BONADONNA, G., MONFARDINI, S., DE LENA, M., FOSSATI-BELLANI, F. & BERETTA, G.: Clinical trials with adriamycin. Result of three-years study. pp 139-152, In Carter, S. K., Di Marco, A., Ghione, M., Krakoff, I. H. & Mathe, G. (eds): International Symposium on Adriamycin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1972
- 4) CALOGERO, J., CRAFTS, D. C., WILSON, C. B., Boldrey, E. B., ROSENBERG, A. & ENOT, K. J.: Long-term survival of patients treated with BCNU for brain tumors. *J. Neurosurg.* 43: 191-196, 1975
- 5) DE VITA, V. T., CARBONE, P. P., OWENS, A. H. JR., GOLD, G. L., KRANT, M. J. & EDMONSON, J.: Clinical trials with 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res.* 25: 1876-1881, 1965
- 6) DE VITA, V. T., DENHA, E. C., DAVIDSON, J. D. & LOIVERIO, V. T.: The physiological disposition of the carcinostatic 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) in man and animals. *Clin. Pharmacol. Ther.* 8: 566-577, 1967
- 7) FEWER, D., WILSON, C. B., BOLDREY, E. B. & ENOT, K. J.: Phase II study of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU; NSC-79037) in the treatment of brain tumor. *Cancer Chemoter. Rep.* 56: 421-427, 1972
- 8) FEWER, D., WILSON, C. B., BOLDREY, E. B., ENOT, K. J. & POWELL, M. R.: The chemotherapy of brain tumors—clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* 222: 549-552, 1972
- 9) FREI, E. III.: Combination cancer therapy; presidential address. *Cancer Res.* 32: 2593-2607, 1972
- 10) FREI, E. III., LUCE, J. K., & MIDDLEMAN, E.: Clinical trials of adriamycin. pp 153-160, In Carter, S. K., Di Marco, A., Ghione, M., Krakoff, I. H., & Mathe, G. (eds): International Symposium on Adriamycin. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1972
- 11) FREIREICH, E. J., GEHAN, E. A., RALL, D. P., SCHMIDT, L. H. & SKIPPER, H. E.: Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse rat, hamster, dog, monkey and man. *Cancer Chemoter. Rep.* 50: 219-245, 1966
- 12) GOLDIN, A. & JOHNSON, R. K.: Experimental tumor activity of adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemoter. Rep.* part 3, 6: 137-145, 1975
- 13) GUTIN, P. H., WILSON, C. B., KUMAR, A. R. V., BOLDREY, E. B., LEVIN, V., POWELL, M., & ENOT, K. J.: Phase II study of procarbazine, CCNU and vincristine combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer* 35: 1398-1404, 1975
- 14) HILDEBRAND, J., BRIHAYE, J., WAGENKNECHT, L., MICHEL, J. & KENIS, Y.: Combination chemotherapy with 1-(2-chloroethyl-3-cyclohexyl-1-nitrosourea) (CCNU), vincristine and methotrexate in primary and metastatic brain tumors—a preliminary report. *Eur. J. Cancer* 9: 627-634, 1973
- 15) HOSHINO, T., WILSON, C. B., ROSENBLUM, M. L. & BARKER, M.: Chemotherapeutic implications of growth fraction and cell cycle time in glioblastomas. *J. Neurosurg.* 43: 127-135, 1975
- 16) JELSMA, R. & BUCY, P. C.: Glioblastoma multiforme: Its treatment and some factors effecting survival. *Arch. Neurol.* 20: 161-171, 1969
- 17) 松谷雅生, 高倉公朋, 橋爪敬三, 永井政勝, 佐野圭司: 脳腫瘍の BCNU < 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, (NSC-409962) > による化学療法. *脳神経* 24: 757-762, 1972
- 18) RALL, D. P., BEN, M. & MCCARTHY, D. M.: 1, 3-bis-β-chloroethyl-1-nitrosourea (BCNU): Toxicity and initial clinical trial. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 4: 55, 1963
- 19) ROSENBLUM, M. L., REYNOLDS, A. F., SMITH, K. A., RUMACK, B. H. & WALKER, M. D.: Chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea (CCNU) in the treatment of malignant brain tumors. *J. Neurosurg.* 39: 306-314, 1973
- 20) ROSENBLUM, M. L., WHEELER, K. T., WILSON, C. B., BAKER, M. & KNEBEL, K. D.: In vitro evaluation of in vivo brain tumor chemotherapy with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea.

- Cancer Res.* 35: 1387-1391, 1975
- 21) SCHABEL, F.: New experimental drug combinations with potential clinical utility. *Biochem. Pharmacol.* 23, suppl. 2: 163-176, 1974
 - 22) SPONZO, R. W., DE VITA, V. T. & OLIVERIO, V. T.: Physiological disposition of 1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU) and 1-(2-chloroethyl)-3-(4-methylcyclohexyl)-1-nitrosourea (MeCCNU) in man. *Cancer* 3: 1154-1159, 1973
 - 23) 竹内一夫: Glioblastoma の長期生存例と化学療法. 脳神経外科 3: 815-820, 1975
 - 24) 竹内一夫, 星野桂子: 膠芽腫の化学療法—その効果の推計的分析—. 脳神経 27: 1159-1164, 1975
 - 25) WALKER, M. D. & HURWITZ, B. S.: BCNU <1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea>; NSC-409962 in the treatment of malignant brain tumor—a preliminary report. *Cancer Chemother. Rep.* 54: 263-271, 1970
 - 26) WALKER, M. D. & GEHAN, E. A.: An evaluation of 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and irradiation alone and in combination for the treatment of malignant glioma. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 13: 67, 1972
 - 27) WILSON, C. B., BOLDREY, E. B. & ENOT, K. J.: 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (NSC-409962) in the treatment of the brain tumors. *Cancer Chemother. Rep.* 54: 273-281, 1970
 - 28) YOUNG, R. C., WALKER, M. D., CANELLOS, G. P., SHEIN, P. S., CHABNER, B. A. & DE VITA, V. T.: Initial clinical trials with methyl-CCNU 1-(2-chloroethyl)-3-(4-methyl cyclohexyl)-1-nitrosourea (MeCCNU), *Cancer* 31: 1164-1169, 1973