

悪性脳腫瘍、 グリオブラストーマの治療について

—その遺伝子治療も含めて—

米川 泰弘



米川 泰弘 / よねかわ・やすひろ

1939年、三重県津市生まれ。64年、京都大学医学部卒業。

京都大学医学部助教授、国立循環器病センター・脳神経外科部長などを経て、93年より、チューリッヒ大学脳神経外科主任教授。

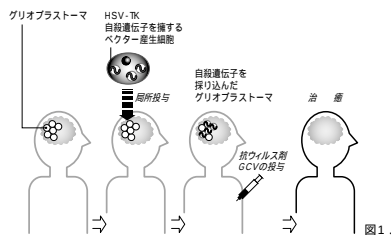
“ベートーベンのピアノコンチェルト第5番の音楽が楽しめなくなった。分からなくなった”というのが今回のテーマのグリオブラストーマを発病した、49歳で働き盛りの内科医の第一症状であったという。グリオブラストーマは日本語で神経膠芽腫といい、脳腫瘍全体の中で10%強を占める最も悪性の腫瘍である。今のところ残念ながらどのような治療をしてもやがては死に至る病とされており、その平均余命は発病後わずか1.5年となっている。従って治療にあたる医師が常に忘れてはいけない大切なことは、患者に残された貴重な日々の、クオリティオブライフ(以下QOL)をできるだけ維持すること、またはこれをできるだけ高めることである。自ら開業医、ホームドクターとしてこれまで第一線で活躍、たくさんの患者を診察治療してきたB医師は、職業柄この病気の予後についても、近いうち自分に訪れるであろう(悲観的にならざるを得ない)結末についてもよく承知していた。彼が自身の脳のMRI写真を携えて私の診察時間に現われたのは1996年の4月のことであった。それを見てみると明らかに直径4cm強の腫瘍が右の側頭葉に発生していた。右利きの人の右側頭葉は通常あまり大した機能を持っていないとされているが、このように、音楽を理解して楽しむことにも大きな意味を持っているのを実際に確認したのは初めてである。腫瘍は造影剤を取り込んで明らかにエンハンス(増強撮像)され、また右大脳半球に血液を送りこんでいる重要な中大脳動脈本幹がその腫瘍の中に巻き込まれているのが認められた。外来来院後2週間のちに私の行った手術では、マイクロサージェリー(顕微鏡下での手術)によって腫瘍の全摘出を施行した。この際に前述の問題個所である中大脳動脈にしっかりとまとわりついた腫瘍部分は、超音波破砕器を用いてできるだけ根治的に取り除いた。腫瘍切除中に中大脳動脈が損傷されると、片麻痺、視野障害(同名性半盲)などを引き起こし、腫瘍は切除されてもQOLは極端に悪くなるので細心の注意を払った。術後は当科の治療方式にのっとり放射線治療を行った。

2002年の今日この稿を書くにあたって、今は亡きB医師のカルテを病院地下にある死者のカルテ倉庫(Totenarchiv)から取り寄せたのであるが、その中に彼からの私に宛てた私信がある。手術から4ヵ月経ち放射線療法も終えて闘病も小康状態という時点で書かれたものである。手術後集集中治療室にて麻酔から覚めて気がつき、

私から手術の経過と迅速標本の結果を聞いたこと。五体を満足に動かすことができ、ひと安心したこと。翌日チェックのためのCTを撮りすぐに歩く練習をしたが、うまくいったこと。そのまた翌日曜日であったが、冒頭に述べた彼の最も愛していたピアノコンチェルトのCDを聞いたところ、この音楽が心の琴線に深く触れ、聞きながら身体を揺り動かしていることに気づき嬉しくて涙が出たこと。手術前はこの音楽を楽しむことができないという慰めようのない地獄に陥っていたが、それから解放されたのは最高に素晴らしい体験であったこと。その後着々と体力も回復して、よいQOLを楽しみ、徐々に心の負担を軽減して長年のしがらみから解放されていること。開業していた医院を引き継いでくれるよい後任も見つけることができたので、以前不可能であったこのようなことができること。などなどが記されていた。

その彼も、しかし2年後には再発のために再手術をすることになった。その手術の際、QOLを考えて片麻痺になるのを避けるために意図的に取り残した部位には、術後定位的に放射線を少量追加照射した。その後化学療法を2クール行ったが、半年後に局所に浸潤性の再発を認めた。この頃には視野障害(同名性半盲)が起こり、そのため新聞や書物を読むことが困難になった。さらには左手の失行症状(自分の手をどのように動かしたらよいかわからない状態)のため独りで服を着ることができなくなり、また焦点性癇癇発作がたびたび起こるようになった。その上に精神神経症状も加わってきた。第3回目の手術をするかどうかについて本人及び家族とよく相談したのであるが、QOLの観点からも延命の観点からもあまり意味がないという結論に達し、そのまま化学療法、対症療法を続けたが、初回手術からちょうど3年の闘病で彼はその生涯を閉じることになった。以上がB医師のグリオブラストーマの経過である。彼の場合は通常の平均余命の2倍以上生きることができたのであるが、一般に5年生存率は5%前後とされている。従って手術を行うことの意義は、主に患者のQOLの維持あるいは向上にあると考えてよい。

ところで今、遺伝子治療が各種の難病に試みられている。このグリオブラストーマに対しても同様で、私どもも非常に大きな期待を抱いてヨーロッパの共同臨床研究に参加した。当科からは研究室の室長と病棟主任(Oberarzt)の一人が臨床研究遂行の任に当た



グリオブラストーマの遺伝子治療のシエマ

原図(日経サイエンス 1997年9月号46頁)の説明を多少改変したものの。

った。ちょうど山口大学から留学していた安達直人博士も献身的にその仕事に貢献した。結果的には期待したほどの効果は得られなかったものの、その安全性が確認され、また症例によっては著効を得たという事実が今後への期待につながろう。詳しくは安達博士らの論文に明らかにされているが、その理論的な治療方式は図1に示すごとくである。レトロウィルスベクターを用いて抗ウィルス剤(GCV)に反応する自殺遺伝子(HSV-TK)をまず腫瘍細胞に導入しておいて、その後GCVを全身投与することによりその自殺遺伝子に働かせ選択的に腫瘍細胞を殺そうというものである。実際的には、腫瘍再発例の手術時において、腫瘍摘出した後の周りの個所(まだそこにはその後の再々発の原因となる腫瘍細胞が残っていると想定される)にベクターを産生する細胞(マウス由来)を含有する液を、ある一定の深さで計100か所均等に注入する方法である。さらに手術後約2週間目から上記のGCVを2週間にわたって静脈注射し、ウィルスに感染してHSV-TK遺伝子を保有している残った腫瘍細胞を殺そうという試みである。理論的、方法論的に優れたはずのこの方法が、なぜ予期した効果を伴わなかったのかは専門家間で検討中であるが、いずれ形を変えて再登場するのは間違いないと思われる。

現在この病気に対しては他にも種々の手術・治療法があり、その効果が謳われている。例えばレーザーを用いた温熱療法、放射線免疫療法、ある種の色素を利用して腫瘍摘出の範囲を確実にする方法、既存の化学療法剤とはまた違った新薬の開発など、挙げていくときりがない。新聞・雑誌やインターネットからのあふれる情報に接し、当然のことながら右往左往する患者やその家族の気持は重々理解できるのだが、時としてその対応に難渋することもある。中にはまだ長期追跡調査の結果を伴っていないものや、責任の所在に欠ける報道も多いのであるが…。

さて最後に、忘れられないグリオブラストーマの症例の一例をここに紹介する。私がチューリッヒに着任後間もなくの1993年の初め、当時53歳であったこの女性は夫が経営する消火器を扱う小さな会社の秘書をパートでしていたのだが、“集中力がなくなった、物覚えが悪くなった”とのことで受診に来た。早速精密検査をしたところ、左側頭葉に直径約5cmものグリオブラストーマ(図2a)ができていたことが分かった。手順としてまずマイクロサージェリーによってこの



図2a



図2b

2回の手術と、1回の放射線治療で以後10年近く再発なしのグリオブラストーマの稀な症例(本文参照)

a 第1回手術前のMRI前像。悪性大脳半球側頭葉内に直径5cm大の典型的なグリオブラストーマを認める。これを全摘手術後、放射線照射を行った。

b 第2回手術前のMRI前像。8ヵ月後の再発は局所及びそこから離れた脳幹部に転移した計2つの腫瘍を認める。この2つの腫瘍を摘出した後は再発を認めていない。

大きな悪性腫瘍を全摘出したのであるが、その際大切な機能のある左半球なので、腫瘍を取るための侵入口の設定には特に注意を払った。術後彼女は幸い機能障害を残さずことなく回復して退院した。しばらくの間通院で放射線治療を受けた後、もとの生活に復帰することができた。しかし初回手術より8ヵ月後に再び集中力がなくなり、計算能力が落ち、言葉を見つけるのが難しくなって来院した。精密検査の結果腫瘍の再発が認められた。一般に再発の場合はほとんど前と同じ場所に発生することが多いのであるが、彼女の場合それ1つだけでなくもう1つの転移を伴っていた。つまり今度は以前に腫瘍のあった同じ左側頭葉に直径4cmのものが発生しただけでなく、脳幹近くの小脳脚にも直径2cmの腫瘍ができていたのである(図2b)。このように“飛び火”して転移することは脳腫瘍では稀である。脳脊髄液の流れに乗って側頭葉から転移したのと考えられた(Abtropfmetastase, seeding)。今回もマイクロサージェリーによる手術でそれぞれの腫瘍を新しい神経脱落症状を引き起こさずことなく摘出することができた。術後彼女はまたもとの主婦兼秘書の仕事に復帰した。それから、既に最初で放射線治療を施した後であるので、定期的に外来で経過観察のみをしている。副作用の少ない化学療法も行っていないが、幸運なことに再発の徴候はなく、毎年御主人と連名でクリスマスカードを送ってくれている。前述の平均余命15年をとうくに超え、発病以来もう10年にもなろうとしている。このように特別なことをしないのに、この死に至る難病から治癒した例が稀にある。なぜ再発がでないのか、今の医学では説明不可能である。

私はこれまで数多くのグリオブラストーマを扱ってきた経験から、この病気を診断されて失意の患者とその家族に、“まずQOLを考えると、そして上記のような例外もあるので決して諦めない、never give upの精神で病気と闘うこと”を勧めている。近代の外科の礎を築いた16世紀のフランスの外科医 Ambroise Paréの“Je le pensay, et Dieu le guarit.”「われは処置し、神はいやしたもう」という言葉がある。これは現代にも通ずるところがある。処置にあたる私も外科医は、自分の技術や知識を過信することなく謙虚な姿勢で日々研鑽し、また当事者たちを励まし支えとともに医師自らも決して諦めることなく責務を果たすことが大切であると考えている。