

神経膠腫に対する ACNU および 5-FU の効果

河野 寛一・久保田紀彦*・林 実・山本信二郎*・山嶋 哲盛*・伊藤 治英
古林 秀則・半田 裕二・兜 正則・石倉 彰**・村田 秀秋***・羽場 勝彦**
駒井杜詩夫****

Evaluation of ACNU and 5-FU in the Treatment of Gliomas

Hirokazu KAWANO, Toshihiko KUBOTA*, Minoru HAYASHI, Shinjiro YAMAMOTO*,
Tetsumori YAMASHIMA*, Haruhide ITOH, Hidenori KOBAYASHI, Yuji HANDA,
Masanori KABUTO, Akira ISHIKURA**, Hideaki MURATA***, Katsuhiko HABA***
and Toshio KOMAI****

*Department of Neurosurgery, Fukui Medical School, Fukui; *Department of Neurosurgery, Kanazawa University, Kanazawa; **Department of Neurosurgery, Kanazawa National Hospital, Kanazawa; ***Department of Neurosurgery, Fukui Prefectural Hospital, Fukui; ****Department of Neurosurgery, Koseiren Takaoka Hospital, Takaoka, Toyama*

Abstract

Combination therapy with radiation and (1-4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) and/or N₁-(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (5-FU) was given to 102 patients with malignant gliomas. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of two treatment protocols after operative resection as compared with the control treatment, radiotherapy+5-FU. The three protocols were (A): adequate operation (OP)+radiation (R) (40-60 Grey/6-7 weeks)+ACNU [1-3 mg/kg, intravenously (IV) or intraarterially (IA), two times with a week interval, and repeated after 6 months]±OK-432 (2.0 "Klinische Einheit" or clinical unit/week, intramuscularly), (B): OP+R+ACNU (1-3 mg/kg, IV or IA, two times with 6-8 weeks interval, and repeated after 6 months)+5-FU (8-16 mg/kg/day orally)±OK-432, (C): OP+R+5-FU.

The combination therapy with ACNU and radiation significantly improved survival time as compared with protocol (C) ($p < 0.01$). Malignant gliomas treated with protocol (A) had 40.5 months mean survival time (MST) and (B) had 25.7 months MST. On the other hand (C) group had a MST of 11.3 months (A:B, not significant, A:C $p = 0.00$, B:C $p = 0.0002$). Several important prognostic factors were identified. Histological type, initial performance status and operative resections were significant factors but ACNU total dosage, administration route and OK-432 had no influence on the survival after surgery. Nausea and vomiting were noticed immediately after ACNU administration, and later myelosuppression occurred in 25-29% of the patients. No relationship was observed between toxicity, and the single dosage of ACNU or administration routes.

Key words: malignant glioma, chemotherapy, ACNU, 5-FU

福井医科大学脳神経外科 *金沢大学脳神経外科 **国立金沢病院脳神経外科 ***福井県立病院脳神経外科
****厚生連高岡病院脳神経外科

Address reprint requests to: H. Kawano, M.D., Department of Neurosurgery, Fukui Medical School, 23 Shimoaizuki, Matsuoka-cho,
Yoshida-gun, Fukui 910-11.

受稿 1984年11月19日 受理 1985年7月16日

I はじめに

神経膠腫の治療に血液脳関門通過性を有する DNA アルキル化剤であるニトロソウレア系抗腫瘍剤が導入され、米国の中心にその有効性が評価されてきた³⁷⁾。本邦では水溶性のニトロソウレア系抗腫瘍剤(1-4-amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl-3-(2-chloroethyl)3-nitrosourea hydrochloride (ACNU) が合成され¹⁹⁾、1976年より臨床治験が始まりその有効性が報告されている。最近では細胞同調法²⁸⁾や代謝拮抗剤との併用¹⁶⁾、免疫療法併用法⁴⁰⁾など、放射線照射や他の抗腫瘍剤との組み合わせや投与法の工夫が行われてきた。また、ACNU の動脈内投与²⁵⁾や局所投与についても検討されている。

我々も1977年からACNUの臨床投与を行ってきたが、1983年までの7年間における神経膠腫症例の予後調査を行い、ACNUを中心とした放射線-化学療法併用の有効性につき検討した。また、腫瘍の組織学的分類、年齢、術前の全身状態、手術内容など予後に影響すると思われるいくつかの要素について検索したので報告する。

II 対象および方法

1. 対象

1977年から1983年の間に金沢大学および関連施設へ入院し、病理学的診断の確定した悪性神経膠腫症例102例を対象とした。その内訳は、anaplastic astrocytoma grade 3 (G3) 48例, glioblastoma (G4) 54例である。なお、組織学的診断はWHOの分類⁴¹⁾に準じた。

2. 治療方法

手術は生検から肉眼的全摘出まで種々であったが、50%以下、ほぼ75%、95%以上の3群に分けた。骨弁は戻し減圧開頭は行わず、術後約1週間ステロイドを漸減使用した。補助免疫療法として1施設の全症例31例(G3 13例, G4 18例)にピシバニール(OK-432)を週1回、2.0 KE/回、筋肉内投与を行った。放射線療法は、全例に術後約2週間を経てリニアックまたはコバルト60を使用し、1日180~

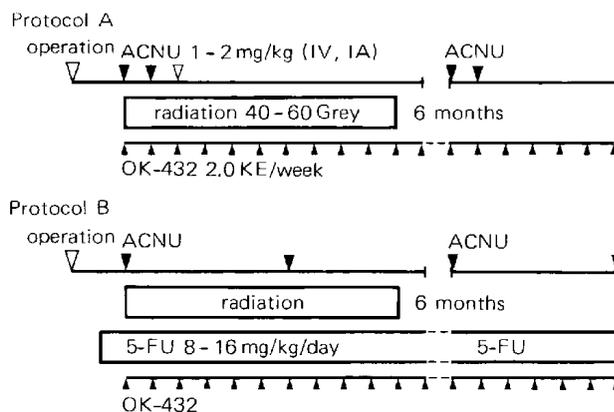


Fig. 1 Protocols of the trials. IV indicates intravenous administration; IA, intraarterial; KE, "Klinische Einheit" or clinical unit.

200 rad, 計40~60 Gyを照射した。併用化学療法は、ACNUおよびフェンタール [N_1 -(2'-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil] (5-FU)を用い、Fig. 1のごとく治療プロトコールを作製した。

A群(54例)では、放射線照射開始時にACNU 1~3 mg/kgの静脈あるいは動脈内投与を週1回、2週ないし3週続けて1クールとした。副作用などの経過をみて可能な限り半年ごとに2年間追加投与を行った。B群(18例)は術後照射開始時にACNU 1~3 mg/kgを静脈または動脈内投与し、6~8週ごとに2回投与し、同時に5-FU (8~16 mg/kg/day)の経口投与を行った。なお、5-FUは外来通院中も連続投与し、ACNUは半年ごとに2年間追加投与した。C群(30例)はACNUを投与せず、放射線照射と5-FUを併用した。なお、A・B・C群は脳腫瘍懇話会(1980年、東京)の封筒方式で指示された群に準じた(Table 1)。

3. 判定

術前状態(IPS)の評価はKarnofskyのperformance status⁴²⁾に準じた。また術後生存の分析には、generalized Wilcoxon test (Breslow)およびgeneralized savage (Cox-

Table 1 Characteristics of patients

Group	Total	Male: Female	Age (years)	Histological type		Dosage of ACNU (mg) (average±SD)	% operative resection		
				Grade 3	Grade 4		95%	75%	50%
A	54(30)*	20:34	44.8	26 (8)	28(22)	255±158	31	8	15
B	18 (8)	13: 5	41.6	7 (2)	11 (6)	208±124	5	7	6
C	30(30)	23: 7	39.3	15(15)	15(15)		9	7	14

A: operation (OP)+radiation (R)+ACNU±OK-432, B: OP+R+ACNU+5-fluorouracil (5-FU)±OK-432, and C: OP+R+5-FU.

*Numerals in parentheses indicate no. of cases which died.

Mantel test)を用いた。

III 結 果

1. 神経膠腫症例の予後と併用法の検討

ACNU 投与群(A+B 群)は72例で術後の mean survival time (MST)は39.25ヵ月、50%生存は21ヵ月であった。ACNU 非投与群(C 群)は30例で MST は11.3ヵ月、50%生存は6ヵ月であり、この両群の術後生存率には統計学的に有意の差が認められた。また、A 群の MST は40.5ヵ月で50%生存は21ヵ月、B 群の MST は25.7ヵ月で50%生存は21ヵ月、C 群の MST は11.3ヵ月で50%生存は6ヵ月であった。A 群と B 群の間には統計学的有意差を認めなかったが、2年までの短期生存では B 群の生存率が高かった (Fig. 2, Table 2)。

2. 組織型と予後 (Fig. 3, Table 3)

ACNU 投与群において、組織学的悪性度と術後生存との関係を検索した。G3 群の MST は59ヵ月、75%生存30ヵ月、G4 群の MST は21.1ヵ月、50%生存13ヵ月であり、術後生存に関して両群間に有意差が認められた。

3. 術前の performance status と予後 (Table 4)

ACNU 投与例のうち G3 群の IPS は65.5%であったの

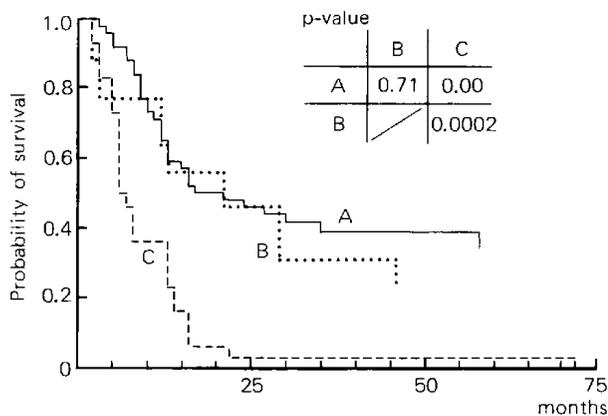


Fig. 2 Survival curves of malignant gliomas treated by protocols A, B and C.

Table 2 Results of the treatment of malignant gliomas by protocols A, B and C

Protocol	Total	Died	Censored	Median survival time (months)
A	54	30	24	21
B	18	8	10	21
C	30	30	0	6

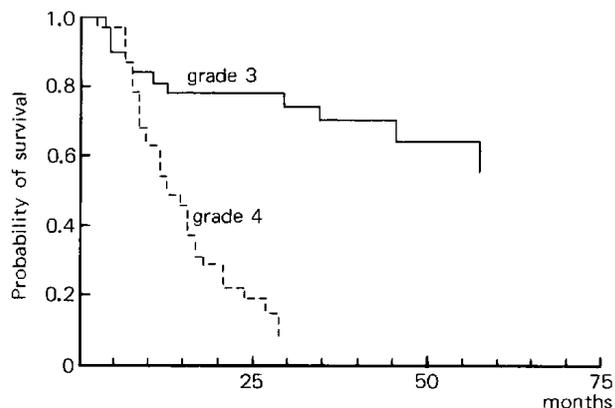


Fig. 3 Survival curves of the patients treated with ACNU and/or 5-FU. grade 3: anaplastic astrocytoma, grade 4: glioblastoma.

Table 3 Histological type and results of the ACNU treatment

Histological type	Total	Died	Censored	Median survival time (months)
Grade 3	33	10	23	30*
Grade 4	39	28	11	13.0

p=0.0005. *75 percentile survival time.

Table 4 Initial performance statuses of the cases treated with ACNU

Histological type	Total		Died within one year		Alive over 2 or 3 years	
	No.	KPS	No.	KPS	No.	KPS
Grade 3	33	65.5	7	37.1	16(over 3 years)	70.6
Grade 4	39	39.0	16	36.3	5(over 2 years)	56.0

KPS indicates Karnofsky performance status.

に比べ、G4 群は39.0%と術前の全身状態の低下が認められた。また、1年以内に死亡した例はG3 群が7例でIPSは37.1%、G4 群は16例でIPSは36.3%と、いずれも40%以下であった。一方、G3 群のうち3年以上生存した症例は16例でIPSは70.6%であり、2年以上生存したG4 群5例のIPSも56.0%であった。この2年以上生存したG4 群の症例では、1クール終了時のPSが82.5%と著明な回復が得られていた。

4. 手術内容と予後 (Fig. 4, Table 5)

ACNU 投与群のうち、95%以上切除群は36例で、G3 20例、G4 16例であった。75%切除群はG3 6例、G4 9例の計15例、50%以下切除群はG3 7例、G4 14例の計21例で

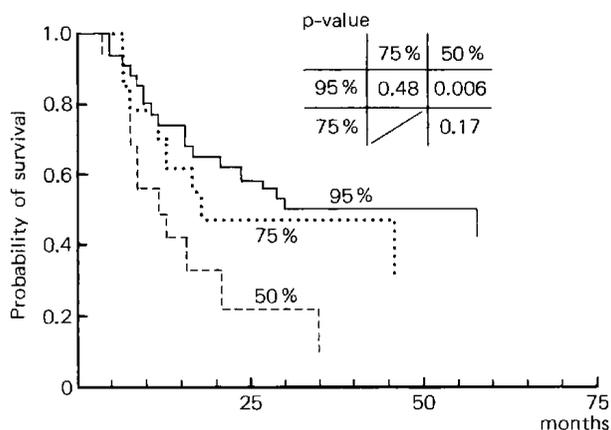


Fig. 4 Survival curves of patients according to % operative resection. 95%: over 95%, 75%: about 75%, and 50%: under 50% and biopsy.

Table 5 Results of % operative resection

Resection*	Total	Died	Censored	Median survival time (months)
95%	36	15	21	58
75%	15	7	8	18
50%	21	16	5	12

*95%: excision more than 95%, 75%: excision about 75%, 50%: excision less than 50% and biopsy.

あった。95%群のMSTは48.2ヵ月、50%生存は58ヵ月、75%群のMSTは38.9ヵ月、50%生存は18ヵ月、50%群のMSTは18.2ヵ月、50%生存は12ヵ月であった。95%群と75%群の間には統計学的有意差を認めなかったが、95%群と50%群の間には有意差が認められた。

5. 年齢、ACNU投与量および投与経路、OK-432の及ぼす影響

ACNU投与群は、20才以下8例、21~49才34例、50才以上30例であった。50才以上群(MST 17.7ヵ月)では、

21~49才群(MST 44.2ヵ月)($p < 0.01$)や20才以下群(MST 33.9ヵ月)($p < 0.05$)よりも術後生存率が低下した。ACNU動脈内投与群は14例(G3 5例, G4 9例)でMSTは29.0ヵ月、50%生存は16ヵ月であった。静脈内投与群は58例(G3 28例, G4 30例)でMST 36.5ヵ月、50%生存は28ヵ月であったが、この両群間には有意差がみられなかった。さらに、ACNU総投与量により290 mg以下(42例)、300 mg(19例)、310 mg以上(11例)の3群に分けて検討した。290 mg以下群のMSTは37.3ヵ月、50%生存は21ヵ月、300 mg群のMSTは34.6ヵ月、50%生存は27ヵ月、310 mg以上群のMSTは24.9ヵ月、50%生存は17ヵ月で、いずれの群の間にも予後に関して有意差は認められなかった。OK-432投与群のMSTは37ヵ月、50%生存は30ヵ月であった。一方、OK-432非投与群のMSTは34ヵ月で50%生存は27ヵ月であり、予後に関してこの両群間に有意差は認められなかった。

6. 副作用

ACNU投与直後に嘔気・嘔吐、発熱などが数例に認められたが、これらの症状とACNUの1回投与量との関係は認められなかった。また、白血球や血小板減少は25および29%にみられ(Table 6)、白血球は初回投与後6週前後に、血小板は4週を中心として低下が認められたものの、その後2~3週で回復が得られた(Fig. 5)。

IV 考 察

中枢神経原発性腫瘍である神経膠腫は浸潤性で境界も不明瞭なことが多く、外科的切除や放射線照射を併用してもなお予後が不良であり、近年では化学療法や免疫学的療法も併用されている。化学療法剤のうち、腫瘍細胞のDNA塩基のアルキル化を起し抗腫瘍効果を示すものとしてニトロソウレア系抗腫瘍剤があり、なかでも血液脳関門通過性を有する1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU)⁸⁾、1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea (CCNU)²⁴⁾、methyl-CCNU (me-CCNU)³⁶⁾などの誘導体が米国を中心

Table 6 Major complications from ACNU treatment

Injection	Immediate symptoms after injection of ACNU			No. of cases	Myelosuppression after ACNU administration					
	Nausea	Vomiting	Fever		WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)			Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		
					<2	2-3	Total (%)	<3	3-6	Total (%)
IV	34%	26%	2%	58	4	12	16(28)	4	9	13(22)
IA	17%	17%	—	14	1	4	5(36)	3	2	5(36)
Total				72	5	16	21(29)	7	11	18(25)

IV indicates intravenous; IA, intraarterial.

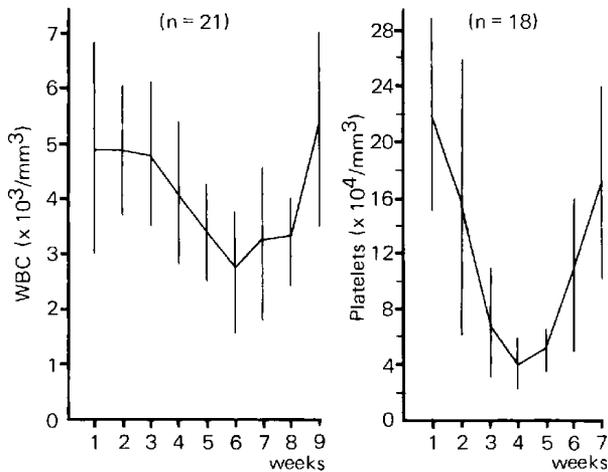


Fig. 5 Myelosuppression after ACNU administration. WBC indicates white blood cell.

として臨床に用いられ、その有効性が報告されている。本邦で開発された ACNU¹⁹⁾は水溶性で血管内投与ができるという特長を有し、より高い腫瘍組織内濃度が得られる可能性がある。これらニトロソウレア系抗腫瘍剤を組み合わせた併用療法の成績について、本邦での報告も増えつつある。

Malignant glioma の治療では、手術(OP)のみの場合その MST は 7~19 週であるが^{3,34)}、放射線照射(R)を併用すると^{37³⁵⁾~51 週²⁶⁾であるとされている。OP と抗腫瘍剤との併用は OP+R に比べ有効性は認められないという評価が一般的であり、OP+BCNU 群の MST は 25~31 週^{4,34,35)}、OP+CCNU で 6.6 カ月²³⁾、OP+me-CCNU で 16 週⁴⁾とされている。また、従来より OP+R 群と OP+R+抗腫瘍剤併用群では差がみられないとする報告^{6,23,26,27,34)}もあるが、最近では抗腫瘍剤併用群が有効であるとする報告^{1,4,21,35)}がしだいに増えつつあり、OP+R+BCNU の MST は 40~69 週^{4,34)}、OP+R+CCNU は 43~62 週^{6,35)}、OP+R+me-CCNU は 92 週⁴⁾とされている。我々の A 群(OP+R+ACNU)では 40.5 カ月(約 174 週)と好成績が得られたが、そのうち G4 症例のみに限ってみると 13 カ月(約 56 週)であった。多剤併用療法では、OP+R+CCNU+4'-dimethyl-epidodophyl-lotoxine-D-theniliden-β-D-glucopyranoside (VM-26) が 58 週⁷⁾、OP+R+CCNU+procarbazine+bleomycin は 56 週²⁶⁾である。また、OP+R+BCNU+hydroxyurea の組み合わせでは tumor progression time が 72 週¹⁵⁾という報告もある。我々は、B 群(OP+R+ACNU+5-FU)で 25.7 カ月(約 110 週)の術後 MST を得た。A 群、B 群のいずれにせよ、我々の ACNU 併用療法では好成績が}

得られたが、その特徴の一つとして G3 症例の成績が良いことが挙げられる。これは、CT スキャンの普及により腫瘍が早期に発見され IPS の良好な症例が多くなったことや、ACNU 投与により残存腫瘍の消失が認められることなどがその理由と考えられる。

5-FU の脳腫瘍に対する有効率は 40~60%^{2,9)}で、*in vitro* での ACNU および 5-FU の併用が有効であるとする報告もある¹⁴⁾。OP+R+ACNU+5-FU 併用法では OP+R+ACNU 併用に比べ術後約 2 年間で生存率の改善が報告されている^{16,33)}。今回の我々の成績では、統計上では 5-FU 併用群と非併用群の間に有意差はみられないが、併用群では 2 年前後の生存例が多く、今後統計学的にも有意差が認められる可能性がある。しかし、5-FU は S phase specific の作用を有する²⁹⁾ため、北原ら¹⁴⁾の報告にもあるごとく静止期の細胞には効果を示さない。また放射線照射も G₂M 期に作用するため、この 2 者の併用は相加的效果を示すと思われる。一方、ACNU は細胞周期に関係なく DNA 塩基をアルキル化するため、染色体損傷が生じた細胞は G₂M 期に集積する¹²⁾。このように R+5-FU 併用に比べ ACNU+R 併用は相乗効果が期待でき、臨床上でも有意差が認められるものと考えられる。

ACNU は水溶性であり、より高い腫瘍組織内濃度を得るために動脈内投与も試みられている²⁵⁾。また、BCNU の動脈内投与では 60% に有効であったとの報告もある³⁹⁾。我々は、今回の検索において ACNU の動脈内投与群の有効性を見出しえなかったが、これは 1 回投与量が動脈内投与群では少なかったことや、実験レベルで認められるような殺細胞効果を示す濃度は臨床投与量では動注しても腫瘍全般には得られず、G₂M 期への集積効果がその主作用となるためと思われる。

OK-432 には直接の抗腫瘍効果と宿主を介した抗腫瘍効果があり²²⁾、近年は後者による非特異的免疫が主と考えられ、OK-432 によるマクロファージ³⁰⁾や T リンパ球¹³⁾の活性化や補体系²⁰⁾に対する作用が報告されている。臨床例でも OK-432 の全身投与法の有効性が報告されているが、生存例の多い群では統計的に有意差が出にくいこともあり³⁸⁾、今回の我々の症例もさらに追跡調査を続ける必要がある。また、Yoshida ら⁴⁰⁾は N-CWS と ACNU を併用し好成績を報告しているが、統計的有意差は認めていない。最近では、これら全身投与に対して免疫賦活剤の局所投与がより有効であるとする報告がみられ、脳腫瘍に関しても好成績が報告されている³¹⁾。

腫瘍組織や年齢により術後生存率が異なることはよく知られている³⁾。悪性神経膠腫のなかでも glioblastoma は anaplastic astrocytoma に比し術後生存が悪く^{15,32)}、glio-

blastoma の MST は 8~9 ヶ月³⁾とされているが、我々の今回の検討では 21.1 ヶ月という結果を得た。脳腫瘍全国統計委員会の報告²⁾では、1974~1978 年の相対生存率で glioblastoma の 1 年生存率は 44.6%、2 年生存率 21.0%とされており、我々の検討では 1 年生存率 65%と好成績を得たものの 2 年生存率は 20%と低下し、長期生存率ではほぼ全国統計と同様の曲線となった。年齢的条件では、EORTC⁷⁾は 50 才以上とそれ以下に、また Chang ら³⁾は 40 才以下、40~60 才、60 才以上の 3 群に分けて検討し、40~60 才以上では予後が悪いと報告している。我々の検討でも生塩³²⁾や Yoshida ら⁴⁰⁾と同様に、50 才以上の群では予後が悪いという結果を得た。

IPS の評価は予後の推測に重要であり、IPS が日常生活可能な 70%以上と 60%以下では予後に差が認められる³⁾。我々の結果も同様であり、G3・G4 の両群ともに IPS の良い例は予後も良好であった。さらに長期生存例では 1 クール終了時に著明な PS の改善が多く認められた。

手術による 95%以上の腫瘍切除や内減圧の効果が認められ、神経膠腫の治療には手術による内減圧が有効であるという報告は少ないものの認められる^{10,17)}。我々の成績では、良性の神経膠腫まで含めると 75%切除でも有効であったが、一般的に特に glioblastoma 症例においては手術内容とその予後には関係がないとする意見が多数を占めている⁵⁾。我々の今回の症例には IPS の良好な G3 群が含まれており、この群には外科的切除・内減圧と ACNU+R 併用法によく反応した症例が多くみられたが、1 年生存率が 50%前後とされる glioblastoma 症例では長期生存は手術の内容に関係なく困難であるというのが実状であった。

ACNU 投与による副作用としては、他の報告¹⁶⁾と同様に投与直後の消化器系の症状、および後期の骨髄抑制作用が認められた。しかし、これらは ACNU の 1 回投与量や動脈内・静脈内など投与経路との関連性は認められなかった。これら副作用を認めた症例のなかに、投与回数を重ねるに従って骨髄抑制作用の回復が不十分となり ACNU 投与量を減量¹⁸⁾せざるをえなかった症例もみられ、今後投与法の再検討が必要であると考えている。

V ま と め

悪性神経膠腫症例 102 例に対して、手術、放射線照射、ACNU、5-FU の併用療法を行い予後を検討した。

1. ACNU 投与により術後生存の改善が得られた。5-FU の追加投与では短期生存の改善が得られたが、非投与群との間に有意差は認められなかった。

2. 悪性神経膠腫のうち、特に anaplastic astrocytoma 群に ACNU の併用効果がみられ、著明な術後生存の改善

が得られた。

3. 予後と initial performance status には関連性がみられ、長期生存例は 1 クール終了時に performance status の著明な改善が得られた例に多く認められた。

4. 副作用として、ACNU 投与直後の悪心・嘔吐、および 4~6 週後の骨髄抑制作用が認められた。

本研究データのコンピューター処理に多大な御援助を頂きました三共株式会社 三村祥二氏、山口廣一郎氏に深謝致します。

文 献

- 1) 阿部 弘: ACNU 第一次共同研究報告. 第 3 回脳腫瘍懇話会記録集. 1982, pp 87-93
- 2) Blokhina NG, Vozny EK, Garin AM: Result of treatment of malignant tumors with futraful. *Cancer* 30: 390-392, 1971
- 3) Chang CH, Horton J, Schoefeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y: Comparison of 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
- 4) Chin HW, Young AB, Maruyama Y: Survival response of malignant gliomas to radiotherapy with or without BCNU or methyl-CCNU chemotherapy at the University of Kentucky Medical Center. *Cancer Treat Rep* 65: 45-51, 1981
- 5) Cobb CA, Youmans JR: Glial and neuronal tumors of the brain in adults, in Youmans JR (ed): *Neurological Surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1982, pp 2759-2835
- 6) EORTC brain tumor group: Effect of CCNU on survival rate of objective remission and duration of free interval in patients with malignant brain glioma. Final evaluation. *Eur J Cancer* 14: 851-856, 1978
- 7) EORTC brain tumor group: Evaluation of CCNU, VM-26 plus CCNU, and procarbazine in supratentorial brain gliomas. Final evaluation of a randomized study. *J Neurosurg* 55: 27-31, 1981
- 8) Fewer D, Wilson CB, Boldrey EB, Enot KJ, Powell MR: The chemotherapy of brain tumors. Clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* 222: 549-552, 1972
- 9) 藤原 潔, 峠本勝司, 玉木紀彦, 松本 悟, 千原卓也: 脳腫瘍に対する FT-207 の取込みと臨床治験. *癌と化療* 5: 361-368, 1983
- 10) Jelsma R, Bucy PC: Glioblastoma multiforme. Its treatment and some factors effecting survival. *Arch Neurol (Chicago)* 20: 161-171, 1969
- 11) Karnofsky DA, Abelman WH, Graver LF, Burchenal JH: The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* 1: 634-656, 1948
- 12) 河野寛一: 実験グリオーマ細胞に対するアルキル化剤の影響 一同調培養及び染色体分析による検索一. *十全医会誌* 91:

- 1095-1111, 1982
- 13) 木村郁郎：溶連菌製剤 OK-432 と癌の免疫化学療法の可能性. *癌と化療* 2: 21-33, 1975
 - 14) 北原正和, 片倉隆一, 森 照明, 鈴木二郎, 佐々木武仁：グリオーマに対する ACNU と 5-Fu の併用効果 — 単層培養細胞と多細胞スフェロイドにおける比較—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 747-757, 1984
 - 15) Levin VA, Wilson CB, Davis R, Wara WM, Fischer TL, Irwin L: A phase III comparison of BCNU, hydroxyurea, and radiation therapy to BCNU and radiation therapy for treatment of primary malignant gliomas. *J Neurosurg* 51: 526-532, 1979
 - 16) 松本健五, 田淵和雄, 古田知久, 藤原 敬, 仲宗根進, 大西林吉, 守屋芳夫, 西本 詮, 土井章弘, 浅利正二, 菅健：悪性脳腫瘍に対する ACNU と 5-FU の併用補助化学療法. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 625-632, 1983
 - 17) 峯浦一喜, 森 照明, 片倉隆一, 鈴木二郎：Glioblastoma の遠隔成績 — 179例の検討—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 229-237, 1979
 - 18) 森 照明, 峯浦一喜, 片倉隆一：Nitrosourea 系抗癌剤 ACNU による悪性脳腫瘍の治療. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 19: 1157-1171, 1979
 - 19) 中尾英雄, 福島正美, 清水総明, 荒川順生：抗白血病薬の研究(第3報) — N-(2-chloroethyl)-N-nitrosourea 誘導体の合成及び抗癌作用—. *薬誌* 94: 1032-1037, 1974
 - 20) Natsuume SS, Ryoyama K, Koshimura S, Migita S: Studies on the properties of a streptococcal preparation OK-432 (NSC-B 116209). I. Activation of serum complement component and peritoneal exudate cells by group A streptococcus. *Jpn J Exp Med* 46: 123-133, 1976
 - 21) 脳腫瘍全国統計委員会：脳腫瘍全国集計調査報告, vol 5. 東京, 1984, pp 59-97
 - 22) Okamoto H, Shoin S, Koshimura S, Shimizu R: Studies on the anticancer and streptolysin S-forming abilities of hemolytic streptococci. *Jap J Microbiol* 11: 323-336, 1967
 - 23) Reagan TJ, Biseil HF, Childs DS, Layton DD, Rhoton AL Jr, Taylor WF: Controlled study of CCNU and radiation therapy in malignant astrocytoma. *J Neurosurg* 44: 186-190, 1976
 - 24) Rosenblum ML, Reynold AF, Smith KA, Rumack BH, Walker MD: Chloroethyl-cyclohexy-nitrosourea (CCNU) in treatment of malignant brain tumors. *J Neurosurg* 39: 306-314, 1973
 - 25) 斉藤義一, 村岡浄明, 中屋康博, 藤原 正：悪性脳腫瘍に対する新しいニトロソウレア(ACNU)の治療経験. *癌と化療* 5: 779-794, 1978
 - 26) Seiler RW, Greiner RH, Zimmerman A, Markwalder H: Radiotherapy combined with procarbazine, bleomycin, and CCNU in the treatment of high-grade supratentorial astrocytomas. *J Neurosurg* 48: 861-865, 1978
 - 27) Shapiro WR, Young DF: Treatment of malignant glioma. A controlled study of chemotherapy and irradiation. *Arch Neurol* 33: 494-500, 1976
 - 28) 設楽信行, 河野 武, 高倉公朋, 佐野圭司：Cellular synchronization-radiation therapy 一同調法の検討と臨床例の実際一. 第10回脳神経外科特別問題懇話会講演録. 東京, 1977, pp 97-106
 - 29) Skipper HE: The cell cycle and chemotherapy of cancer, in Baserga R (ed): *The Cell Cycle and Cancer*. New York, Dekker, 1971, pp 375-388
 - 30) 田中憲一, 鈴木利光, 大星章一：溶連菌製剤 OK-432 処理マクロファージの抗腫瘍性に関する研究. *癌と化療* 5: 1233-1241, 1978
 - 31) 田中隆一, 関口賢太郎, 鈴木康夫, 祖父江八紀, 武田憲夫, 村上直人：悪性脳腫瘍の局所的免疫療法 — BCG および溶連菌製剤の腫瘍内投与の意義について—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 376-384, 1984
 - 32) 生塩之敬：悪性グリオーマの化学療法. *Neurosurgeons (Tokyo)* 2: 61-84, 1982
 - 33) 生塩之敬：ACNU 第二次共同研究成績報告. 第5回脳腫瘍懇話会記録集. 東京, 1984, pp 73-83
 - 34) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt W, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G, Ransohoff J, Wilson CB, Gehan EA, Strike TA: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49: 333-343, 1978
 - 35) Walker MD, Green SB, Byar D, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA: Randomized comparison of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 303: 1323-1329, 1980
 - 36) Walker MD, Strike TA: An evaluation of methyl CCNU, BCNU and radiotherapy in the treatment of malignant glioma. *Proceedings of American Association of Cancer Research* 17: 163, 1976
 - 37) Wasserman TH, Slavik S, Carter SK: Clinical comparison of the nitrosoureas. *Cancer* 36: 1258-1268, 1975
 - 38) 渡辺洋宇, 小森吉晴, 山田哲司, 村田修一, 横井克己, 岩喬：肺癌術後における OK-432 免疫療法の意義. *癌と化療* 6: 811-820, 1979
 - 39) West CR, Avellanosa AM, Barua NR, Patel A, Hong CI: Intraarterial 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and systemic chemotherapy for malignant gliomas: A follow-up study. *Neurosurgery* 13: 420-426, 1983
 - 40) Yoshida J, Kobayashi T, Kageyama N: Multimodality treatment of malignant glioma. Effect of chemotherapy with ACNU and immunotherapy with N-CWS. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 19-26, 1984
 - 41) Zülch KJ: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Geneva, World Health Organization, 1979, pp 14-62

[別刷請求先：〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23, 福井医科大学脳神経外科, 河野寛一]