

もに通常分割照射と多分割照射で有意差を認めなかった。現在進行中の IRS-V では、1日1回 1.8 Gy/回の通常分割照射が採用され、新たに IMRT を含む 3D-CRT が推奨されており、小線源治療や陽子線治療を含む正常組織の線量を軽減した放射線治療が、放射線治療ガイドラインに取り入れられている。表3に IRS-V の放射線治療 Guidelines において示されている正常組織の耐容線量と DVH による評価が必要な正常組織を示す。今後、臨床試験の結果による evidence の蓄積により、さらに適切な照射線量の設定が可能となることが期待されている。

おわりに

小児の悪性腫瘍において、放射線治療の技術的進歩により応用範囲が拡大してきている。小児に対する放射線治療は、リスク臓器の線量に細心の注意をはらった治療が実施されるべきであり、さらに有害事象の経過観察が長期に必要である。

今後、線量分布の最適化による治療成績の向上と有害事象の軽減や、分割照射方法や化学療法や手術との併用の工夫に関する evidence の蓄積が求められている。

●文 献

- 1) 永田 靖, 平岡真寛: 三次元放射線治療計画 (IMRT を含む). 平岡真寛, 笹井啓資, 井上俊彦・編, 放射線治療マニュアル, 中外医学社, 東京, 45-60, 2001
- 2) International Commission on Radiation Units and Measurements Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). ICRU Publications, 1999
- 3) Morita K: Conformal RT and conformation RT. Int J Radiation Oncology Biol Phys 48:431-434, 2000
- 4) Leksell L: Stereotactic radiosurgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 46 (9): 797-803, 1983
- 5) Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH et al.: Analysis of neurological sequelae from radiosurgery of arteriovenous malformations: how location affects outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 40 (2): 273-278, 1998
- 6) Wisoff JH, Sanford A, Spoto R et al.: Low grade gliomas of childhood: Impact of surgical resection- A report from the Children's Oncology Group protocol CCG-9891/POG-9130. J Neurosurg 96:427-428, 2002
- 7) Shaw EG, Wisoff JH: Prospective clinical trials of intracranial low-grade glioma in adults and children. Neuro-Oncology, (in Press)
- 8) Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS 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
- 9) DelCharco JO, Bolek TW, McCollough WM et al.: Medulloblastoma: Time-dose relationship based on a 30-year review. Int J Radiation Oncology Biol Phys 42:147-154, 1998
- 10) Taylor RE, Bailey CC, Robinson K et al.: 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
- 11) Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al.: Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in Rhabdomyosarcoma: A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. J Clin Oncol 17:3468-3475, 1999
- 12) Maurer H, Beltangady M, Gehan E et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: A final report. Cancer 61:209-220, 1988
- 13) Maurer H, Gehan E, Beltangady M et al.: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 71:1904-1922, 1993
- 14) Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al.: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 13:610-630, 1995
- 15) Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al.: Intergroup

rhabdomyosarcoma study-IV:Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 19:3091-3102, 2001

- 16) Donaldson SS, Meza J, Breneman JC et al.:Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarco-

ma-A report from the IRSG. Int J Radiation Oncology Biol Phys 51:718-728, 2001

著者連絡先

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1
国立がんセンター中央病院放射線治療部
角美奈子

軟部腫瘍の病理とスライドセミナーのお知らせ

会 期 2004年11月20日(土) 午前9時30分~午後6時30分 (懇親会 午後7時~)
21日(日) 午前9時~午後5時
会 場 浜松市楽器博物館内研修室
対 象 軟部腫瘍の診断, 治療に従事する臨床検査技師, 病理医, 放射線科医, 整形
外科医, 形成外科医, 小児科医, 皮膚科医およびこの領域に関心のある方
講 師 Antonio G Nascimento Professor, Mayo School of Medicine, Rochester, USA
Angelo P Dei Tos Director, Regional Hospital of Treviso, Treviso, Italy
参 加 費 15,000円 (ハンドアウト代2,000円を含む) 懇親会は別途5,000円
申込締切 2004年10月 (定員が150名ですのでお早めに申し込みください)

問い合わせ先 〒430-8558 静岡県浜松市住吉2-12-12
聖隷浜松病院総務課 担当: 内山, 三室, 手嶋
TEL 053-474-2232 FAX 053-471-6050
e-mail: hm-hamak@sis.seirei.or.jp

再発腫瘍と放射線壊死の鑑別が困難で手術的摘出を 施行した glioma 症例の検討

山梨大学医学部 脳神経外科 橋爪和弘 長沼博文
貫井英明

要 旨

We report three cases with glioma who presented local enhanced area on magnetic resonance (MR) imaging after surgical resection and radiotherapy. Initial histological diagnosis were anaplastic astrocytoma in two patients, and oligodendroglioma in one. All three patients were operated on for the new developed lesions. The interval between the first operation and the second is 12, 14, and 20 months, respectively. The second histological examination showed the radiation necrosis and gliosis with scattered atypical glial cells in two patients with anaplastic astrocytoma who have never showed any clinical or radiological signs of recurrence since then. In one case of oligodendroglioma, mixed features of radiation degeneration and residual tumors were seen. This case showed same enhanced lesion on MR imaging repeatedly which disappeared by chemotherapy. The differentiation of progressive or recurrent brain tumor from radiation injury after radiotherapy is difficult using MR imaging and even special diagnostic tools such as single photon emission computed tomography and positron emission tomography. We chose the surgical resection for reliable diagnosis if the lesion is easily accessible on the second operation.

Key word : glioma recurrence radiation necrosis

はじめに

放射線壊死は中小血管の閉塞による慢性虚血と、free radicalによる細胞膜障害の結果であると言われる¹⁾。Computed tomography (CT) や magnetic resonance (MR) imagingにて放射線壊死と再発腫瘍の鑑別をすることはしばしば困難である²⁾。我々は直達手術にて組織を採取し病理診断した自験例を提示し検討した。

症例1, 43歳女性, 睡眠中全身痙攣発作を起し以来薬物療法中であったが, 11ヶ月後より向反発作が頻発するようになり, 画像左上前頭葉運動前野に脳腫瘍を認め入院した (Fig. 1)。意識は清明で神経脱落症状はなかった。腫瘍全摘出を施行し, 組織診断は astrocytoma grade 3であった。術後軽度の右片麻痺を認めた。化学療法と60 Gyの放射線療法を施行した。以後経過良好で

あったが, 術後1年3ヶ月で摘出部位に造影箇所が出現し (Fig. 2), その5ヶ月後に再手術を施行し摘出した。二回目の組織診断は gliosis (radiation necrosis) で再発は否定的であった (Fig. 3)。以後更に1年を経過し臨床上画像上再発徴候はない。

症例2, 43歳女性, 約1年3ヶ月来の繰り返す頭痛と, 最近2-3ヶ月の短時間の意識消失を主訴に他院に入院, 画像上右側頭葉腫瘍の診断で紹介入院となった (Fig. 4)。意識は清明で軽度の左片麻痺を認めた。右側頭葉切除術を施行し, 組織診断は astrocytoma grade 3であった。術後左上1/4半盲を認めた。化学療法, 60 Gyの放射線療法を施行し退院した。術後10ヶ月で摘出腔壁に造影箇所が出現し (Fig. 5), その2ヶ月後再手術にて摘出した。組織診断は gliosis が主で atypical glial cell の散在も認めるが再発や悪性変化とは考えにくかった (Fig. 6)。以後更に1年3ヶ月を経過したが再

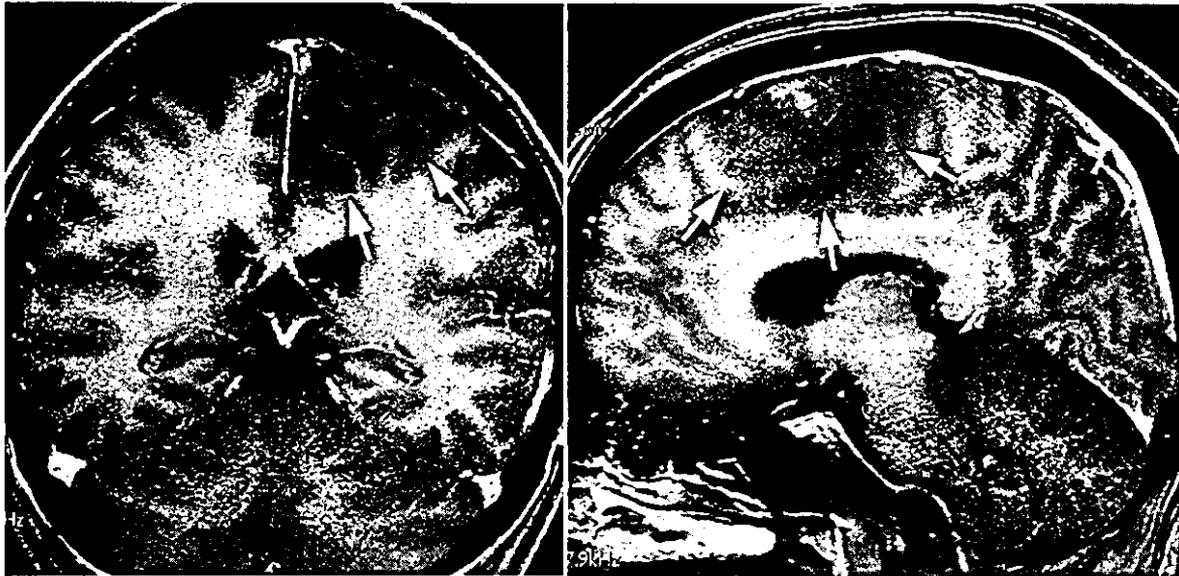


Fig. 1 Preoperative T₁-weighted MR imaging with gadolinium enhancement of case 1 showing low intensity area (arrow) with small enhanced area in left frontal lobe involving the premotor area.

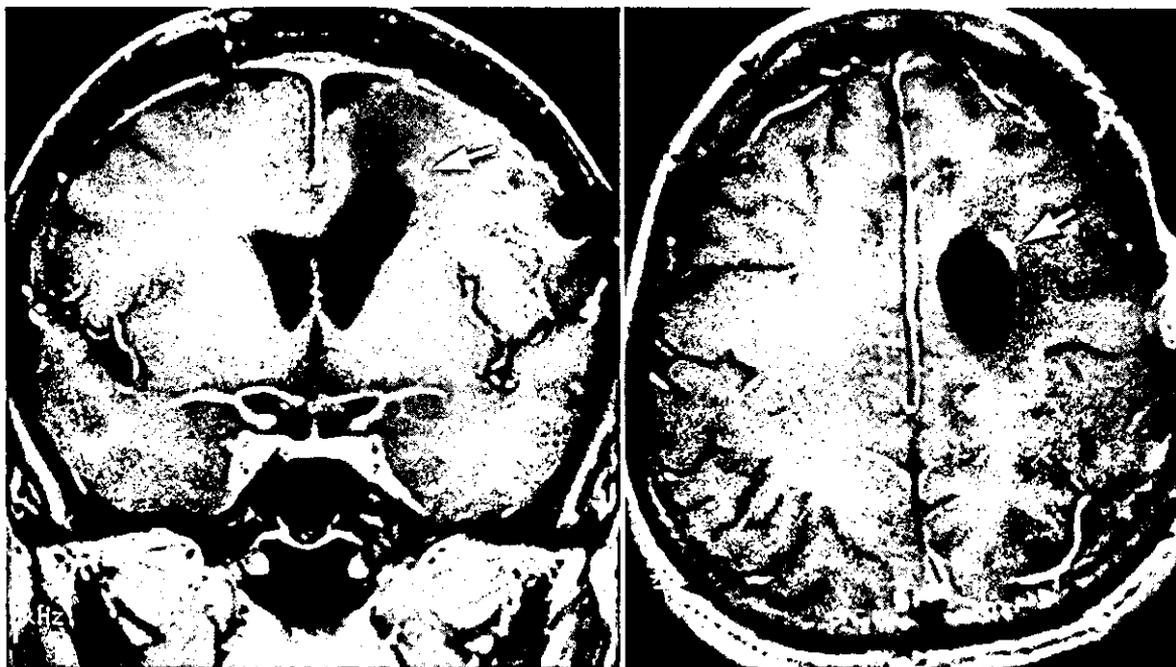


Fig. 2 T₁-weighted MR imaging with gadolinium enhancement obtained 15 months after the first tumor resection of case 1. Note the small enhanced lesion around the ventricle (arrow).

発徴候はなく MRI 上の造影箇所も消失している。

症例 3, 65歳女性, 約1ヶ月経過の失語症と頭痛のため入院, MRI 上, 左側頭葉腫瘍を認め (Fig. 7), 左側頭葉切除術を施行した。組織診断は oligodendroglioma であった。術後右上 1/4 盲を認めた。50 Gy の放射線

療法を施行し退院したが, 術後1年で側頭葉内側部に MRI 上造影箇所が出現し (Fig. 8), その1ヶ月半後再手術にて摘出した。組織は照射後の変化と残存腫瘍の混在であったが (Fig. 9), 再発とは考えにくく経過観察とした。再手術後1年7ヶ月後, 再び同様な造影箇所を

認め経過観察していたが増大したため2年5ヶ月後に化学療法を施行したところ消失した。その約2年後、更にその1年後にも造影箇所が現れ化学療法を施行している。現在再発徴候はないが外来で follow up 中である。

考 察

広範囲の境界不明瞭な low grade glioma に対し、術後の神経脱落症状を出さない配慮から切除部位を制限し、残存腫瘍に対しては放射線照射や化学療法を加える

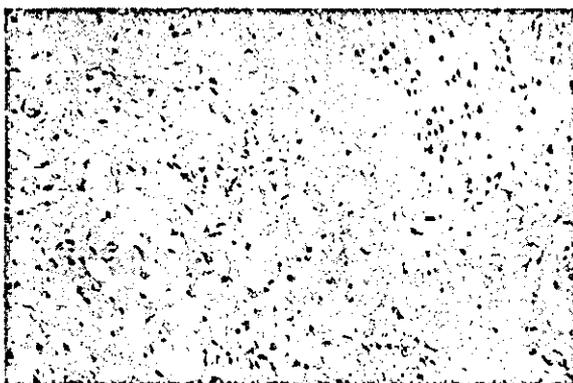


Fig. 3 A photomicrograph of the second surgical specimens. HE stain, x50. Hyalinized vessels and fibrosis are noted and proliferation of atypical glial cells are also seen although its cellularity is quite low.

という治療方針は受け入れられている。その場合、長期にわたり MRI などで腫瘍の再発を監視する必要がある。経過中、画像上造影箇所が出現した場合、その鑑別診断はしばしば困難ではあるが、その後の治療方針を決定する上で glioma の再発か radiation necrosis かの鑑別は不可欠である。

Thallium-201 single photon emission computed tomography (^{201}Tl -SPECT), fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG-PET) は従来両者の鑑別が可能な検査法として研究されてきたが、specificity が低く⁵⁹⁾再発腫瘍でなくても陽性になる場合が無視できないとされている。 ^{18}F -FDG-PET は放射線壊死と悪性 glioma の鑑別において、sensitivity は 80-90% であるが、specificity は 50-90% とばらつきが大きいと報告されている⁷⁾。また正常灰白質それ自体 FDG の取り込みが高く、low grade glioma は元来低いので悪性変化しない場合は再発の診断が困難である。 ^{18}F -FDG-PET で false positive になる可能性のある病態は様々あるが、放射線壊死もその一つで glucose の取り込みを呈す修復機構や炎症が起こっていると考えられる⁵⁾。

同様に ^{201}Tl -SPECT も両者の鑑別においてその specificity は 56% であるとの報告もあり⁶⁸⁾、放射線壊死でも陽性に出やすい。Schwartz らは、 ^{201}Tl -SPECT が中等

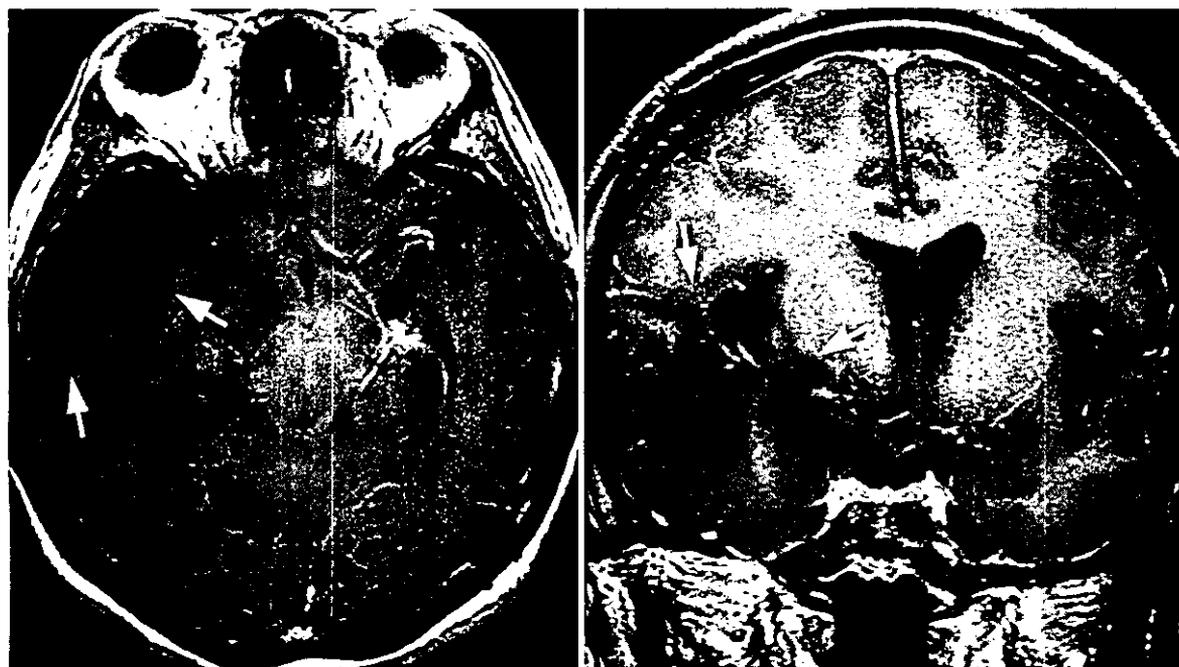


Fig. 4 Preoperative T1-weighted MR imaging with gadolinium enhancement of case 2 showing low intensity area (arrow) in whole area of right temporal lobe with mass effect.

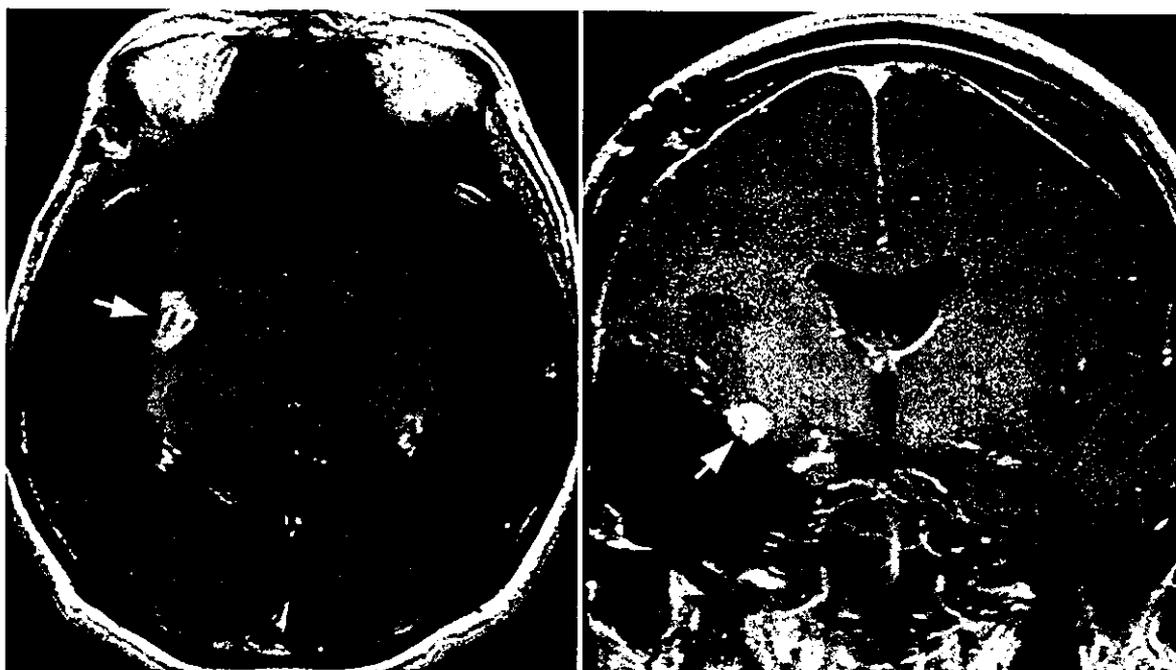


Fig. 5 T1-weighted MR imaging with gadolinium enhancement obtained 10 months after the lobectomy of case 2. The localized small enhanced mass is noted in the medial wall of the cavity (arrow).

度の取り込みを示した際に technetium-99 m-hexamethylpropyleneamineoxime ($^{99m}\text{Tc-HMPAO}$)にて血流評価を行い、両者の所見を合わせて検討すると、悪性gliomaと放射線壊死の鑑別が可能であると報告した⁹⁾。しかし症例数が少ないとか control study がされてない、SPECTでの集積部位が正確にCT画像に反映されてないなどの問題が指摘されている。以上より ^{201}Tl -SPECTも比較的普及している設備であるが陽性に出た際の判断が難しく有用性に疑問がある。

一方最近では、proton magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$)¹³⁾や、L-methyl-carbon-11-methionine PET ($^{11}\text{C-MET-PET}$)^{6),10)}の有用性が報告されている。 $^1\text{H-MRS}$ は関心領域の代謝を測定するため両者の本質的な相違を評価できる。放射線壊死巣では lactate (Lac) 値が上昇し、choline-containing compound (Cho) の低下が見られるので、Lac/Cho比が再発腫瘍から放射線壊死を区別するマーカーとなり、この値が1.0より大きいと放射線壊死であると報告された¹⁾。

また $^{11}\text{C-MET-PET}$ の有用性の報告も多い¹¹⁾⁻¹⁵⁾。Methionineの取り込みはアミノ酸転送、蛋白合成の活発化すなわち細胞増殖活動を反映し¹⁶⁾⁻¹⁸⁾、 $^{18}\text{F-FDG-PET}$ で取り込みの少ない low grade glioma¹⁹⁾でも methionineの取り込みは見られるため^{11),20)}、放射線壊死との鑑別が可能である。 $^{18}\text{F-FDG-PET}$ では良性病変でも取り込みが

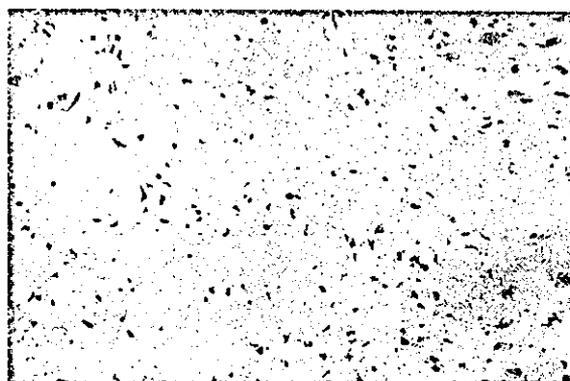


Fig. 6 A photomicrograph of the second surgical specimens. HE stain, $\times 50$. Degenerated glial cells, hyalinized vessels, and necrosis are noted although atypical cell infiltration is also observed.

見られることがあるが²¹⁾、 $^{11}\text{C-MET-PET}$ では、血液脳関門の破壊があつてMRI上造影効果を示すものでも、良性病変への集積はなく鑑別が可能である¹⁰⁾。同様にMRIで鑑別が困難な脳浮腫と浸潤性腫瘍の鑑別も可能である^{22),23)}。また、細胞増殖能を示すKi-67値と $^{11}\text{C-MET}$ uptakeが相関があると言われている²⁴⁾。しかし $^{18}\text{F-FDG-PET}$ は通常脳腫瘍への取り込みは顕著でありその取り扱いについても簡便である。従つて $^{11}\text{C-MET-PET}$ は病変の評価において、 $^{18}\text{F-FDG-PET}$ と合わせて総合診断

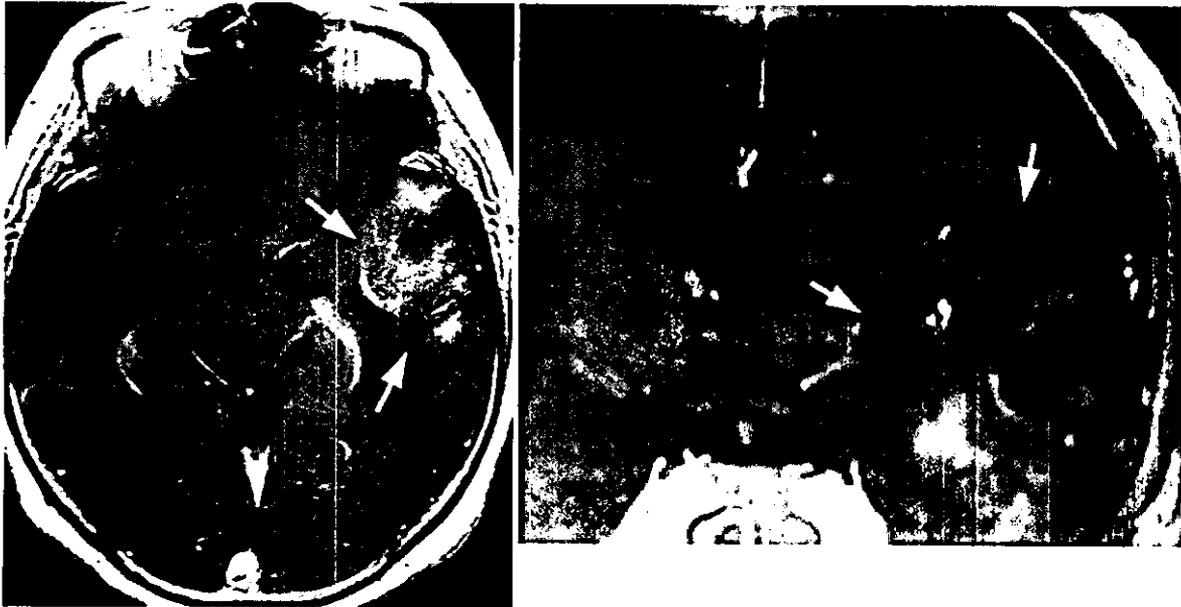


Fig. 7 Preoperative T₁-weighted MR imaging with gadolinium enhancement of case 3 showing low intensity area (arrow) and irregular enhancement in left anterior temporal lobe with mass effect.

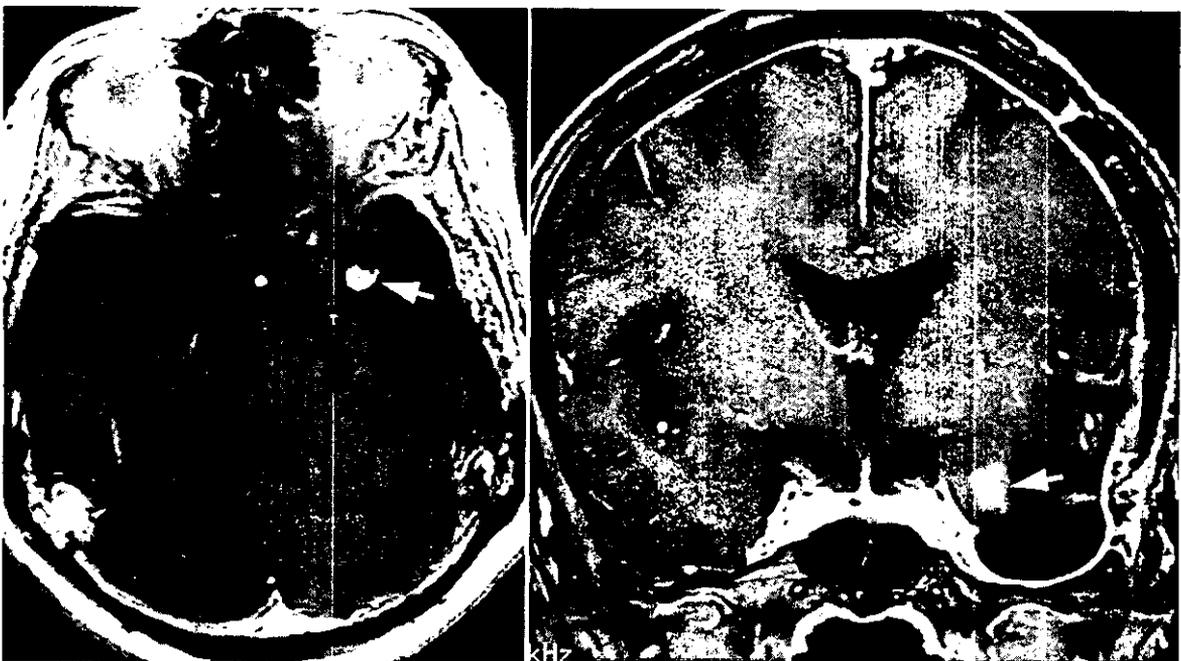


Fig. 8 T₁-weighted MR imaging with gadolinium enhancement obtained 12 months after the first operation of case 3. The localized small enhanced mass is noted in the anteromedial wall of the cavity (arrow).

することが望ましい¹⁰⁾。また Chung らによると sensitivity は89%であり false negative がある程度存在する¹⁰⁾。

一方腫瘍組織と放射線壊死が混在している場合も当然あり得るわけで、上述の検査法ではそこまで判断はつき

にくい。従って Forsyth らは biopsy が診断のために最も有用、安全、かつ正確な方法であり、予後の判定にも役立つと述べている²⁹⁾。Stereotactic biopsy の正確性に疑問があるとする意見もあるが、75-100%の確率で正

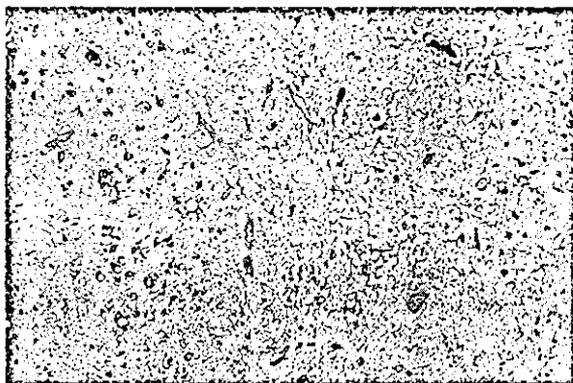


Fig. 9 A photomicrograph of the second surgical specimens. HE stain, $\times 25$. Hyalinized vessels and necrosis are noted although tumor cells of low cellularity also coexist with them.

確であり、特に複数の target を設定して行えば確実である。

提示した自験例は MRI 上造影箇所が初回手術の摘出腔壁近傍であり、一例はフルオロサイトを用いて術中染色しているが、直視下に確認可能な場所であった。これが直達手術に踏み切った根拠のひとつである。いずれの症例もびまん性な広がりを示す glioma であり初回の手術で全摘出は達成されていないため、どちらかと言うと再発を疑っていた。再発の場合は手術的摘出も含めて迅速な対処が必要である。結果的に2例は放射線壊死の診断で以後再発兆候はないが、確実な診断は病変の確実な採取による組織診断であると考え、直視下に疑い箇所を確認できる場合、我々は stereotactic biopsy ではなく直達手術を第一選択とした。しかし一方で無意味な再開頭を行ってしまう可能性がある。 ^{201}Tl -SPECT は普及した診断法で当施設でも日常的に駆使できる。陽性であった場合の specificity は高くなく解釈に疑問が残ることは上述したが、陰性であった場合は radiation necrosis の可能性が高いわけで、このような場合は治療方針決定の上で意味がある。今回の結果を踏まえ ^{201}Tl -SPECT の有用性も再認識し、慎重な診断を進めてゆくことが大切であると考える。

文 献

- 1) Kamada K, Houkin K, et al: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37 : 250-256, 1997
- 2) Glass PJ, Hwang TL, et al: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* 54 : 1966-1972, 1984
- 3) Doms GC, Hecht S, et al: Brain radiation lesions. MR imaging. *Radiology* 158 : 149-155, 1986
- 4) Lilja A, Bergstrom M, et al: Reliability of CT in assessing histopathological features of malignant supratentorial gliomas. *J Comput Assist Tomogr* 5 : 625-634, 1984
- 5) Shlemmer HP, Bachert P, et al: Differentiation of radiation necrosis from tumor progression using proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 44 : 216-222, 2002
- 6) Sonoda Y, Kumabe T, et al: Clinical usefulness of ^{11}C -MET-PET and ^{201}Tl -SPECT for differentiation of recurrent glioma from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38 : 342-348, 1998
- 7) Langleben DD and Segall GM: PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury. *J Nucl Med* 41 : 1861-1867, 2000
- 8) Black KL, Emerick T, et al: Thallium-201 SPECT and positron emission tomography equal predictors of glioma grade and recurrence. *Neurol Res* 16 : 93-96, 1994
- 9) Schwartz RB, Carvalho PA, et al: Radiation necrosis vs high-grade recurrent glioma: differentiation by using dual-isotope SPECT with ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO. *AJNR* 12 : 1187-1192, 1992
- 10) Chung JK, Kim YK, et al: Usefulness of 11 C-methionine PET in the evaluation of brain lesions that hypo- or isometabolic on 18 F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 : 176-182, 2002
- 11) Kaschten B, Stevenaert A, et al: Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 39 : 778-785, 1998
- 12) Ericson K, Lilja A, et al: Positron emission tomography with (^{11}C) methyl-L-methionine, [^{11}C] D-glucose, and [^{68}Ga] EDTA in supratentorial tumors. *J Comput Assist Tomogr* 9 : 683-689, 1985
- 13) Derlon JM, Bourdet C, et al: [^{11}C] L-methionine uptake in gliomas. *Neurosurgery* 25 : 720-728, 1989
- 14) Ogawa T, Shishido F, et al: Cerebral glioma: evaluation with methionine PET. *Radiology* 186 : 45-53, 1993
- 15) Sasaki M, Kuwabara Y, et al: A comparative study of thallium-201 SPECT, carbon-11 methionine PET and fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET for the differentiation of astrocytic tumours. *Eur J Nucl Med* 25 : 1261-1269, 1998
- 16) Bustany P, Chatel M, et al: Brain tumor protein synthesis and histological grade: a study by positron emission tomography (PET) with ^{11}C -L-methionine. *J Neurooncol* 3 : 397-404, 1986
- 17) Schober O, Duben C, et al: Nonselective transport of [^{11}C methyl]-L- and D-methionine into a malignant glioma. *Eur J Nucl Med* 13 : 103-105, 1987
- 18) Hatazawa J, Ishiwata K, et al: Quantitative evaluation of L-[methyl- ^{11}C] methionine uptake in tumor using positron emission tomography. *J Nucl Med* 30 : 1809-1813, 1989
- 19) Alavi JB, Alavi A, et al: Positron emission tomography in patients with glioma. A predictor of prognosis. *Cancer* 62 : 1074-1078, 1988
- 20) Derlon J-M, Petit-Taboue M-C, et al: The in vivo metabolic pattern of low-grade brain glioma: a positron emission tomographic study using ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{11}C -L-methylmethionine. *Neurosurgery* 40 : 276-288, 1997
- 21) Reul J: PET and neuro-imaging: diagnostic and therapeutic

- value, current applications and future perspective. In : Ruhlmann J, Oehr P, Biersack H-J, eds. PET in oncology. Basic and clinical application. New York Berlin Heidelberg : Springer ; 165-171, 1999
- 22) Mosskin M, von Holst H, et al : Positron emission tomography with ^{11}C -methionine and computed tomography of intracranial tumors compared with histopathologic examination of multiple biopsies. *Acta Radiol* 28 : 673-681, 1987
- 23) Mosskin M, Eriksson L, et al : Positron emission tomography compared with magnetic resonance imaging and computed tomography in supratentorial gliomas using multiple stereotactic biopsies as reference. *Acta Radiol* 30 : 225-232, 1989
- 24) Iuchi T, Iwadate Y, et al : Glucose and methionine uptake and proliferative activity in meningiomas. *Neurol Res* 21 : 640-644, 1999
- 25) Forsyth PA, Kelly PJ, et al : Radiation necrosis or glioma recurrence : is computerassisted stereotactic biopsy useful? *J Neurosurg* 82 : 436-444, 1995