

John W. L. Fielding
Department of Surgery
The Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

Michael T. Hallissey
Department of Surgery
The Queen Elizabeth Hospital
Birmingham, UK

British Library Cataloguing in Publication Data
Upper gastrointestinal surgery – (Springer specialist surgery series)
1. Digestive organs – Surgery
I. Fielding, J. W. L. (John William Lewis) II. Hallissey, Michael T.
617.4'3
ISBN 1852336072

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data
Upper gastrointestinal surgery/[edited by] John W. L. Fielding and Michael T. Hallissey.
p.cm. – (Springer specialist surgery series)
Includes bibliographical references and index.
ISBN 1-85233-607-2 (h/c: alk. paper)
1. Digestive organs – Surgery. 2. Gastrointestinal system – Surgery. 3. Liver – Surgery.
4. Upper Gastrointestinal Surgery. I. Fielding, J. W. L. II. Hallissey, Michael T. III. Series.
[DNLM: 1. Digestive System Surgical Procedures. 2. Biliary Tract Diseases – surgery.
3. Gastrointestinal Diseases – surgery. 4. Liver Diseases – surgery. WI 900 H529 2004]
RD540.5.H47 2004
617.4'3–dc22 2004042555

Apart from any fair dealing for the purposes of research or private study, or criticism or review, as permitted under the Copyright, Designs and Patents Act 1988, this publication may only be reproduced, stored or transmitted, in any form or by any means, with the prior permission in writing of the publishers, or in the case of reprographic reproduction in accordance with the terms of licences issued by the Copyright Licensing Agency. Enquiries concerning reproduction outside those terms should be sent to the publishers.

ISBN 1-85233-607-2 Springer-Verlag London Berlin Heidelberg
Springer-Verlag is part of Springer Science+Business Media
Springeronline.com

© Springer-Verlag London Limited 2005

The use of registered names, trademarks, etc. in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant laws and regulations and therefore free for general use.

Product liability: The publisher can give no guarantee for information about drug dosage and application thereof contained in this book. In every individual case the respective user must check its accuracy by consulting other pharmaceutical literature.

Typeset by Florence Production Ltd, Stoodleigh, Devon, UK
Printed and bound in the United States of America
28/3830-543210 Printed on acid-free paper SPIN 10873594

診断と治療の変遷

野村 和弘*

〔*Jpn J Cancer Chemother* 32(4): 432-436, April, 2005〕

はじめに

膵がんは治療の最も難しいがんとして広く認識されている。しかし、さらに難しいがんが脳実質に発生する膠芽腫であることは一般には知られていない。膵がんの5年生存率は17.1%¹⁾と最近になってやや向上してきているのに対し、膠芽腫はがんのなかで最も難治性の腫瘍で7.0%と、この30年間治療の向上は認められていない²⁾。脳実質に発生し神経細胞を破壊しながら増殖するこのがんは、文学的にいえば人間の人間たるゆえんを特徴付ける意識(心)を破壊してしまうことになり、悲惨さはこの上ない。この超難治がんに対して、これまでの研究・診療面での発展・進歩の過程を振り返ってその足跡をみることは、現在の進んだ医学のなかで取り残された領域である脳実質性悪性腫瘍の治療向上に必ず役立つものと考えられるので、筆者の経験を中心に記述することとする。

I. 脳腫瘍の診断学の進歩

1950年代から1975年くらいの脳腫瘍の診断は神経症候の把握が第一であり、進行性症状増悪、これが重要所見であった。増大する占拠性病変により生じる頭蓋内圧亢進症候として当時把握できる3大症候は頭痛、鬱血乳頭、嘔気(嘔吐)であり、この症候は正に頭蓋内占拠性病変診断の基本的な知識であった^{3,4)}。これらの症候をとらえた時に、まず脳腫瘍が疑われ、次の検査に進むプロセスがとられた。そのプロセスは、局在診断をするために神経所見をいかに正確にとらえるかが重要であり⁵⁾、その正確さは医師の経験と知識の蓄積によってなされて

いた。さらに得られた局在診断から、摘出手術を行うのに必要な腫瘍の悪性度診断、局在の確認、腫瘍血管の多寡、脳実質性か脳実質外かを判定することが必要となる。この先は身体に侵襲を加えなければできない検査をすることになる。それが脳血管撮影⁶⁾であり、今ではほとんど使われなくなったが気脳検査⁷⁾、脳室撮影である。この他に脳波診断、超音波診断、放射線同位元素診断⁸⁾、髄液検査などがあった。1970年代前半までは正にその時代であり、脳血管撮影をいかに正確に読影できるかが、診療に大きな影響を与えたわけである。この時代に登場したのが神経放射線学者であり、卓越した学者の出現でこの学問は飛躍的進歩を遂げた。1971年、イギリスのハンスフィールドにより実用化されたCT画像診断は、1974年代以降日本にも導入され、脳腫瘍の診断学は飛躍的に進歩した^{9,10)}。その当時の脳外科医にしてみれば、正に診断分野における革命的变化であった。

1. コンピュータ断層画像診断検査の出現

CTの出現によって、脳腫瘍の診断は飛躍的に進歩した。従来奥深い知識の集積と経験を必要とした診断学が、脳の構造とともに腫瘍を描出するこの技術によって深遠なる経験と知識を要した診断学から、具体的かつ客観的診断学へと発展した。その結果、医療者および受診者ともに腫瘍の局在と大きさが明確に認識できるようになった。一方で、手術による摘出率の記載も従来の主観的記述から、より客観的な提示を余儀なくされた。このことが外科医の認識を変える大きな要因となり、手術による摘出率の向上を来した。結果的には、短期生存率に関する限りにおいて治療成績の向上をもたらしたわけである¹¹⁾。

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

野村 和弘

Brief Review of the Neuro Oncology for Recent Three Decades in Japan: Kazuhiro Nomura (*National Cancer Center Hospital*)

Corresponding author: Dr. Kazuhiro Nomura, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan 0385-0684/05/¥500/論文/JCLS

2. MRIとPETの出現

1971年、英国のダマジオンがMRIの特許の申請を経て、CT出現から数年遅れでMRIが脳疾患の診断に導入された¹²⁾。MRIはCTよりもさらに軟部組織の診断にその機能を発揮し、CTでは境界の不明瞭な浮腫の範囲など明確に表示することができるようになった。さらにMRIの進歩は急速であり、diffusion weighted imagingなどにより髄液と区別の難しいcysticな腫瘍に対しても診断が容易になった。一方、PETの出現は核医学画像診断として生体の糖代謝、アミノ酸代謝あるいは血流など生理、生化学的現象を画像でとらえられるようになった。現在、主な応用は神経膠腫の再発あるいは腫瘍壊死の判定などであるが、その特性から近い将来には腫瘍の生化学的面からの腫瘍の特性などの解析、化学療法剤の腫瘍内分布や感受性の解析、治療効果判定などにも大きく貢献するはずである。

3. 機能MRIと脳磁図(magnetoencephalography: MEG)

一方、手術に際しては脳の機能分野と腫瘍の局在との関係は不可欠な情報となる。教科書的解剖図譜による機能局在は、個々の症例にとって必ずしも一致したものではなく、個人差が認められることがわかってきた。さらに、腫瘍の存在によって脳の機能分野が変移するので、実際の手術においては患者個人における機能分野の確認が必要となる。従来は腫瘍を摘出するに当たって機能障害を引き起こさないか否かの判断は、CT出現以後も教科書的図譜と術者の勘と経験によるところが大きかったわけであるが、最近のこの分野の進歩はさらに著しく、機能MRI (fMRI)¹³⁾の登場は術前に機能分野、特に運動野の同定を可能とした。また、電気生理学的検査法としてハンスバーガーによって発見された脳波は、1970年代には脳の磁場を測定するsuper-conductive quantum interference device (SQUID)が開発され、極めて正確に脳内電流の発生源、誘発磁場の検査を可能とし、究極の成果として脳磁図(MEG)が開発された。MEG¹⁴⁾を用いた大脳皮質における神経活動の把握、さらにMRIのdiffusion tensor imaging (DTI)を利用したfiber tracking¹⁵⁾法も開発され、現在では錐体路などの神経線維路の画像描出が実用化しつつある。このことは脳機能の存在部位を一括したアトラスで知るだけでなく、治療の対象となる個人における解剖図を確認できるメリットがあり、治療する側も受ける側も治療結果が正確に予測できるためたいへん有益である。これらの実際については、それぞれの項において解説されているので参照されたい。

4. 画像診断の進歩と手術摘出率

前述したように画像診断は手術後の摘出結果を明確に

提示できることにより、術者に緊迫感を与え、全摘出を合併症なく実行する意欲を喚起することとなった。しかも、腫瘍の局在から脳機能局在部位、神経線維路との関係に至るまで提示可能になった結果、摘出が機能損傷なくして行えるのか否かなどの正確な術前検討を可能とした。さらに術中の機能マッピングモニタリング法¹⁶⁾の導入により、脳外科の手術はより安全に、より効果的に実施できるようになってきている。

5. 画像の進歩と放射線治療

画像の進歩はコンピュータの進歩と平行している。これらの技術は当然のことながら悪性脳腫瘍の放射線治療にも応用され、著明な進歩、発展を遂げている。

stereotactic radiosurgery (treatment)¹⁷⁾の実施は正にその具現化である。従来の多門照射による正常脳への放射線の障害を極力少なくするという方式の急速な展開は、強度変調放射線治療(IMRT)¹⁸⁾の世界を実現し、局所治療をさらに有効なものにするべく臨床研究が進められている。すでに導入されたガンマナイフ¹⁹⁾はその有効性と安全性から、従来の放射線治療の概念に革新的考えを導入する契機となったものと考えられる。

この他、過去において術中照射による治療、放射線同位元素を用いた組織内照射による治療²⁰⁾などが行われてきたが、これらの効果については未だ確実な有効性は確認されていない。むしろその適応はstereotactic radiosurgery (-therapy)の導入以来、縮小傾向にある。これらの放射線治療は高精度集中治療によって、従来晩発放射線障害の防御のため腫瘍に十分な照射量にて治療できなかった状況を打破して、効果的治療が進められる可能性が高くなってきている。

II. 脳腫瘍の成長解析と治療

1. 脳腫瘍の増殖動態に関する研究

がんは無制限に増殖する細胞群からなるいわゆる、正常細胞の増殖形態を逸脱した細胞の集団であるとの概念を修正した研究が脳腫瘍に関して行われたのが1970年代に入ってからである。その成果は今でも悪性の指標として利用されている増殖細胞の標識率である²¹⁾。現在ではモノクローナル抗体を用いた簡略な方法(MIB-1標識率など)で行われているが、初期には放射性同位元素、H³あるいはC¹⁴標識チミジンをを用いて行われた。この成果の多くは、日本から米国に留学し、カリフォルニア大学サンフランシスコ脳腫瘍研究所にて活躍した故星野孝夫教授の功績によるものである²²⁾。

まず増殖細胞群の測定により、最も悪性とされる膠芽腫でもすべての細胞が分裂、増殖しているのではなく、増殖細胞の占める率は悪性グリオーマで約30%程度に

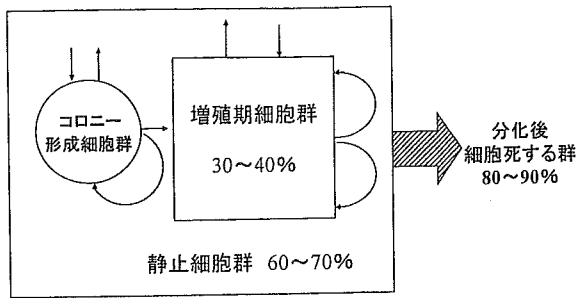


図1 脳腫瘍の細胞動態

すぎないことを実証した。残りの70%の細胞は静止期にあるが、この細胞群は常時、静止期に存在するのではなく、交互に増殖期、静止期の間を移行しているものである。

また、放射線のエネルギーの違う C^{13} と H^3 チミジンを用いて時間差を付けて標識する二重標識法によって、S期の長さを測定する簡便法の開発、この成果によって細胞世代時間を経時的に追跡せずに測定可能とした(図1)。

こうした研究の結果、悪性脳腫瘍の成長解析のパラメータとして細胞世代時間2~3日、S期8~10時間、 G_2+M 期約3時間と計測され、細胞周期の多くは G_1 期で占められることも判明した。

このころ、多くの細胞周期依存性抗癌剤 (cell cycle phase specific drug) と呼ばれる5-FU, MTXなどは、このうちS期に作用して増殖抑制効果を発揮すると分類され、nitrosourea系の薬剤などは細胞周期非依存性抗癌剤 (non-cell cycle phase specific drug) と分類されたわけである。その結果、70%近い静止期細胞で構成される悪性脳腫瘍は、このnon-cell cycle phase specific drugを使用することで効果が期待できるとされてきた。

1) 血液脳関門

正常脳に認められる血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の存在は脳実質性脳腫瘍、すなわち多くの低悪性度の神経膠腫において保たれている場合が多く、膠芽腫においてもその辺縁部では血液関門は保たれていると報告されている²³⁾。Levinらは抗癌剤とBBBとの関係に関する研究を重点的に行い、その通過にはオクタノールと水との溶解性の比、 $\log p$ 値 (\log octanol solubility/water solubility)が0.37に近いほどBBBをよく通過するという実験結果を報告した²⁴⁾。薬剤の面からみると、イオン化しない場合には水溶性薬剤で分子量180以下、脂溶性では450以下であればBBBを通過し得るとされている。たとえば、BCNUは分子量234、 $\log p=1.53$ 、CCNU 234、 $p=2.83$ 、ACNU 309、 $p=0.92$ 、PCNUは p 値が0.37の薬剤であると報告されている。さらにdrug delivery systemには、血清蛋白との結合性にも関係した種々の因子が絡んでくることは確かであり、この分野

の研究も進展している。

また、髄注投与も頭蓋内疾患に対して行われるが、この場合、浸透圧によってのみ薬剤が脳実質内に到達するもので、水溶性の薬剤でラットの実験では約1.5 cmしか到達しない。脂溶性では、髄液から逆にBBBを通過して血管内に流れてしまうため脳(脳腫瘍)内にとどまる時間が短くて、深部までの到達は見込めないとされている。さらに脳実質に長時間とどまることは薬剤の作用時間が長いことでは長所であるが、神経毒性からすると逆に欠点になることも考慮した治療研究が必要である。

2. 放射線治療と化学療法

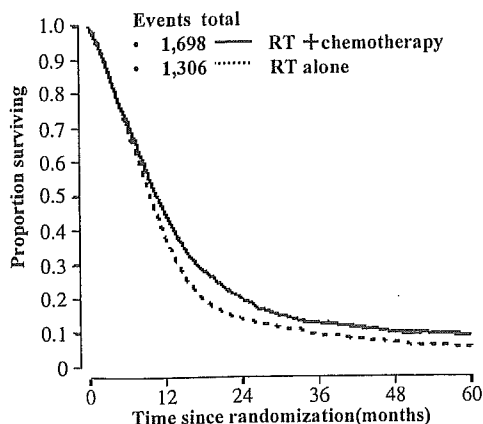
放射線治療は外科と匹敵する重要な治療である。最近では放射線治療単独で治癒可能な悪性腫瘍が確認されている。効果を期待できる治療である。細胞周期の研究が報告されるに伴って、細胞を放射線治療感受性のある G_2 期に集積させる力のある化学療法剤を併用した放射線治療によって相乗効果を狙った臨床試験が行われた。高倉らによって実施された多施設共同研究²⁵⁾では、ACNU (100 mg/m² 6週ごと)併用放射線治療 (2.0 Gy×30腫瘍照射量)が放射線照射単独よりも、固形腫瘍のサイズ縮小効果で前者が47%、後者が15%と有意であることを実証した。しかし生存期間中央値は前者が14か月、後者が12か月と有意差は認められなかった。

この後、生塩らによるACNU+放射線治療 (40~60 Gy)対ACNU+tegafur+放射線治療との第III相多施設臨床試験では前者30.1%、後者50.1%と腫瘍縮小効果を認めたが、やはり生存期間には有意差は認められなかった²⁶⁾。この後の本邦での臨床試験は、いずれも小規模のものであり比較対照にならない報告が多い。なお、米国でのBCNU併用の放射線治療は303例の悪性神経膠腫に対し、無治療群、BCNU単独群、放射線治療単独群、BCNU+放射線治療併用群の4群に分け、第III相臨床研究を実施した。その結果、それぞれの生存期間中央値は14, 18.5, 36, 34.5と手術のみ群に対し、放射線治療併用群が有意な生存期間延長を示した。しかし、BCNU追加による上乗せ効果は認められなかった。大規模臨床研究として実施されたBCNUを選択的に内頸動脈に投与する臨床試験では、結果的には正常脳に対する白質脳症を来す頻度が高くなることが判明し途中で中止になった²⁷⁾。

3. 化学療法単独での効果

化学療法単独での効果は、米国のLevinらによってPCV (procarbazine, CCNU, vincristine)療法が第II相試験として1980年に報告され奏効率29%を得た²⁸⁾。

一般に脳腫瘍に対する化学療法の臨床試験は、症例の絶対数が少ないために大規模試験が困難であり信頼でき



Patients at risk						
RT + chemotherapy	1,698	720	295	149	96	68
RT alone	1,306	456	155	86	45	28

図2 高悪性度神経膠腫に対する化学療法の効果
(メタアナリシスの結果)²⁹⁾

るデータをとり難いのであるが、2002年のStewartらの報告によれば12文献、3,004例の症例を用いたメタアナリシスの結果、1年生存率は放射線治療後に化学療法を行った群で46%、放射線治療のみの群では40% (95%CI 3~9)、生存期間では2か月の延長が期待できるとしている(図2)²⁹⁾。しかし臨床試験全体をみると、ヨーロッパでの研究成果も含めて、再発悪性神経膠腫に対しては、約3~6か月の延長効果を認めるにすぎない。

この30年間で、特筆に値する化学療法は乏突起神経膠腫に対するPCV療法であり、優れた効果が再認識されている。特に悪性乏突起細胞主の効果は著しく、染色体欠失1p, 19qの存在は化学療法効果良好群として報告されている。最近ではテロモゾマイドの臨床試験が始まり、間もなく終了するはずである。これらのことについては化学療法の新展開での記述を参照されたい。

4. 血液幹細胞移植の併用による超大量化学療法

幹細胞移植を応用した超大量化学療法も最近、髄芽腫、胚芽細胞腫の再発例には応用されている。これらの新しい治療の開発には、やはりしっかりしたプロトコルが必須である。外科医の実施している化学療法は何かと非難の対象になるが、専門家として実施するにはそれなりの研修と知識の集積が必要であることはいままでの経験と予測に頼った治療はすでに終焉を迎えたと考えて、確実な知識と技術をもって行う必要がある。

5. 免疫療法

免疫療法は昔から隆盛期を迎えたり、それが衰退したりの繰り返しである。約20年前にはinterferonが出現し、免疫力強化を含めた大きな期待が寄せられたものである。しかし、脳腫瘍に関する限りにおいて、 β interferonの効果は膠芽腫に対しわずか14% (8/57例)の奏効率

しか得られていない³⁰⁾。期待したほどの力がないことがわかり、現在では放射線、他化学療法剤との併用で少数の施設で実施されている。約20数年前では免疫療法はOK-432, PSKなどとともBCGの臨床応用が研究されていた。BCGに関しては、皮内注射による免疫能賦活に効果ありとして進められた³¹⁾。しかし、これらの臨床研究は単発的なものであり、何ら臨床試験としての意味をもったものでなく単なる臨床で使用したという段階を超えていない。サイトカインによる治療として、TNFやIL-2などの報告もあるが、その効果も著明な効果を示したとされる症例が数例紹介された程度で影を潜めてしまっているのが現状である。

遺伝子治療の代表的臨床試験は米国で行われ³²⁾、HSV-tkdウイルスを用いた研究である。第III相試験まで至ったが、生存期間に有意差を認めることができずに消退している。

現在、臨床に利用されている治療は名古屋大学脳神経外科にて実施されている、リポゾームを用いたinterferon遺伝子の導入による治療ぐらいである。これは日本発の治療でありその成果が期待されている。これらの遺伝子治療の課題は、いかに目標の細胞に遺伝子を繰り込むかであってその方策が現在は検討されている。特に遺伝子を細胞に運んでいくベクターの開発に重点は移ったようである。安全で効果のあるベクターが開発されることを切に期待する。

まとめ

以上、悪性脳腫瘍の診断・治療の変遷について通覧したが、最近では分子標的薬剤が一般のがん治療の分野では効果を発揮している。しかしこういった最新の薬剤も悪性脳腫瘍治療分野においては、現在までのところ期待されたほどの効果は報告されていない。その原因などが明らかにされ、この難病である神経膠腫治療のブレークスルーとなるような事実が発見されることを期待する。

文献

- 1) 財団法人がん振興財団: 脳腫瘍がん in がんの統計 '03, 2003, p57.
- 2) The committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996), 11th edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 (suppl): 2003.
- 3) 大槻菊男: 大槻外科学各論 第4版 上巻 I 頭部, 文光堂, 東京, 1956, pp 1-408.
- 4) 佐野圭司: 脳腫瘍 その病理と臨床, 医学書院, 東京, 1972.
- 5) Merritt HH: A textbook of neurology, Chapter 3, Tumors. Lea and Febiger, Philadelphia, 1963, pp 226-323.
- 6) Newton TH and Potts DG (ed): Radiology of the skull and brain. Volume 2, Book 1-6, The C. V. Mosby

- Company, Saint Louis, 1974.
- 7) 長尾朋典: 頭蓋・脳レントゲン造影 主として神経学の領域 (奈良林博太郎・監), 文京書院, 東京, 1964.
 - 8) Deland FH and Wagner HN: Atlas of nuclear medicine vol. 1 Brain, W. B. Saunders Co., Philadelphia, London, Tronto, 1969.
 - 9) Ramsey RG: Advanced exercises in diagnostic radiology, W. B. Co., Philadelphia, London, Toronto, 1977.
 - 10) 松井孝嘉, 平野朝雄: CT SCAN 診断のための脳解剖図譜, 医学書院, 東京, 1977.
 - 11) Sawaya R, Hammond M, Schoppa D, *et al*: Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. *Neurosurgery* **42**: 1044-1055, 1998.
 - 12) 高倉公朋・編: 39 外科モック 脳腫瘍, 金原書店, 東京, 1984.
 - 13) Ogawa S, Tank DW, Chesler DA, *et al*: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**: 5951-5955, 1992.
 - 14) Burger MS, Cohen MA and Ojeman GA: Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* **72**: 383-387, 1990.
 - 15) Conturo TE, Lori NF, Cull TS, *et al*: Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 10422-10427, 1999.
 - 16) Duffau H, Capelle L, Sichez N, *et al*: Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An autonomo-functional study. *Brain* **125**: 199-214, 2002.
 - 17) 高倉公朋, 野村和弘, 吉田 純・他: 放射線治療. 先端医療シリーズ 18・脳神経外科 脳腫瘍の最新医療 (高倉公朋・監), 先端医療技術研究所, 東京, 2003, pp 187-209.
 - 18) 芝本雄太, 高山賢二: 強度変調放射線治療 放射線治療 (高倉公朋・監), 先端医療シリーズ 18・脳神経外科 脳腫瘍の最新医療, 先端医療技術研究所, 東京, 2003, pp 210-214.
 - 19) Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, *et al*: The Mayo Clinic gamma knife experience: indications and initial. *Mayo Clin Pro* **74**: 5-13, 1999.
 - 20) Bernstein M, Laperriere N, Glen J, *et al*: Radiotherapy for recurrent malignant astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **24**: 583-591, 1992.
 - 21) Review of basic concepts of cell kinetics as applied to brain tumors. *J Neurosurg* **49**: 123-127, 1975.
 - 22) Hoshino T, Wilson CB, Rosenblum ML, *et al*: Chemotherapeutic implications of growth fraction and cell cycle time in glioblastoma. *J Neurosurg* **43**: 127-135, 1975.
 - 23) Levin VA, Freeman-Dove M and Landahl HD: Permiability characteristics of brain adjacent tumors in rats. *Arch Neurol* **32**: 785-791, 1975.
 - 24) Levin VA, Landahl HD and Freeman-Dove M: The application of brain capillary permiability coefficient measurement to pathological condition and the selection of agents which cross the blood-brain barrier. *J Pharmacokinet Biopharm* **4**: 499-519, 1976.
 - 25) 高倉公朋: 脳腫瘍の集学的治療法. 外科診療 **28**: 2-8, 1983.
 - 26) 生塩之敬, 阿部 弘, 鈴木二郎・他: 悪性グリーマに対する ACNU および ACNU-tegafur 併用化学療法の効果に関する phase III study 脳腫瘍化学療法研究班. 脳神経外科 **37**: 999-1006, 1985.
 - 27) Shapiro WR, Green SB, Burger PC, *et al*: A randomized comparison of intra-arterial versus intravenous BCNU, with or without intravenous 5-fluorouracil, for newly diagnosed patients with malignant glioma. *J Neurosurg* **76**: 772-781, 1992.
 - 28) Levin VA, Edwards MS, Wright DC, *et al*: Modified procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV-3) combination chemotherapy in the treatment of malignant brain tumors. *Cancer Treat Rep* **64**: 237-241, 1980.
 - 29) Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patients data from 12 randomised trials. *Lancet* **359**: 1011-1018, 2002.
 - 30) 永井正勝: 悪性脳腫瘍に対する human fibroblast interferon の効果. 日癌治療会誌 **16**: 60-68, 1983.
 - 31) 高倉公朋, 渡辺 卓: 脳腫瘍の免疫療法. 脳神経外科 **10**: 1245-1254, 1982.
 - 32) Freeman SM, Ramesh R and Marrogi AJ: Immune system in suicide-gene therapy. *Lancet* **349**: 2-3, 1997.

脳腫瘍取扱い規約の概要

Overview of the general rules for clinical and pathological studies on brain tumors, published by the Committee of Brain Tumor Registry of Japan, and the Japanese Pathological Society in 2002

野村和弘

Key words

脳腫瘍取扱い規約, WHO 分類, 脳腫瘍病理, 脳腫瘍登録頻度, 小児・成人の登録別頻度

はじめに

脳腫瘍取扱い規約¹⁾は1991年, 京都国際会議場で開催された脳腫瘍全国統計委員会において悪性脳腫瘍取扱い規約作成委員会の設立が出発点となる。委員には脳腫瘍全国統計委員会より8人(委員長 高倉公朋東京女子医大教授), 日本病理学会より長嶋和郎教授(北海道大学), 中里洋一教授(群馬大学)2人の推薦を受けて発足した。翌年1992年の夏, 第1回脳腫瘍取扱い規約作成委員会が開催され, 悪性のみではなく良性を含めた全脳腫瘍を対象として決定され, 執筆者の選出が行われた。特に画像診断については神経放射線学に造詣の深い前原忠行教授(順天堂大学)の協力を得ることになった。編集方針としてWHO分類を用いること, 規約内容の全体的統一を図るため, 原稿について企画委員会でレビューし執筆者に修正要請を行うことが決定された。1993年の京王プラザでの脳腫瘍全国統計委員会では上記のことが承認され実行に移された。1995年の4月と6月に病理部門の編集会議が行われ, 掲載される組織写真の再検討, 修正などが行われ, 9月初版の運びとなった。

その後, 1999年7月, Lyonで採択された脳腫瘍の新しいWHO分類に準拠して内容を改訂し, 診断, 治療内容ともに新しい知見を補足し

て2002年に改訂版が刊行された。

その内容は3部からなり, 第1部では脳腫瘍の一般的事項を, 脳腫瘍の診断, 治療について総論的に記し, 参考のために脳腫瘍全国集計調査の資料解析による治療成績を掲載した。第2部では病理組織分類とそのカラーアトラスを簡潔, 明解に記し, 日本における病理診断の全国的統一を期待して掲載された。第3部においては日本における脳腫瘍の診断と治療として, それぞれの腫瘍の特徴と説明, 治療についても当時の共通認識とされた治療法について記された。

第1部 脳腫瘍取扱い規約

a. 脳腫瘍の種類と頻度

日本における原発性脳腫瘍の発生頻度は人口10万人に対し8~10人程度(最近の報告では11~12人)と考えられ, 規約に記載されている1993年までの資料では神経上皮性腫瘍(広義の神経膠腫: グリオーマ glioma)が全脳腫瘍の28%, 続いて髄膜腫が26%, 下垂体腺腫17%, シュワン細胞腫11%で, この4種で約80%を占める。しかし脳腫瘍の疫学(本誌のI章1)にて記述したように, 1990年を境に髄膜腫が頻度としては1位になり, 1996年では, その割合は27.8%, 神経膠腫は2位で22.8%である。図1には1984~96年に集計された約5万例の症例の登録頻度割合が示されている(図1)。表1に

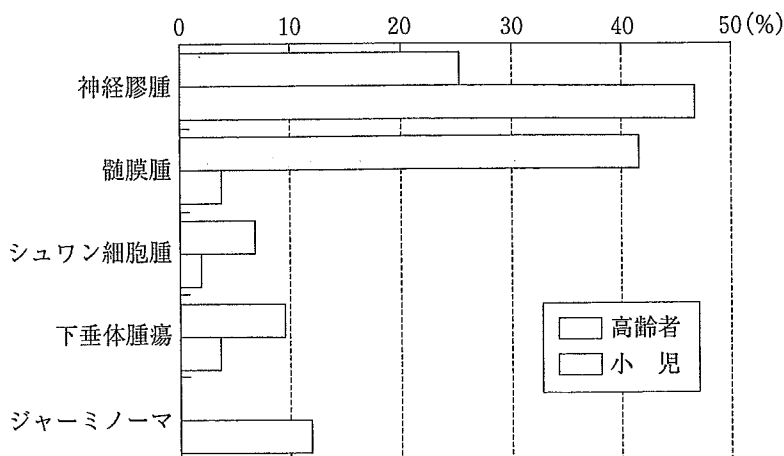


図 1 脳腫瘍の種類と年齢区分別登録頻度

表 1 脳腫瘍の種類と登録頻度
(全国脳腫瘍統計 1984-96)

腫瘍の種類	登録頻度 (%)
脳実質外腫瘍	
髄膜腫	26.8%
下垂体腺腫	17.9%
神経鞘腫	10.3%
頭蓋咽頭腫	3.5%
脳実質内腫瘍	
神経膠腫	24.9%
膠芽腫	9.0%
星細胞腫	7.5%
悪性星細胞腫	4.8%
その他	3.6%
胚細胞腫	2.9%
悪性リンパ腫	2.9%

は理解を容易にするため、脳実質内腫瘍と実質以外と分類したが、WHO 分類にはこの分類は採用されていない。更に、小児、高齢者層それぞれでの代表的脳腫瘍登録頻度を検討すると、髄膜腫が高齢者に圧倒的に多いことがわかる。逆に小児には神経膠腫が圧倒的に多い(図 1)。同様に神経膠腫のみを取り上げて分析してみると、膠芽腫は高齢者に圧倒的に多く、小児にはまれであることがわかる(図 2)。高齢者の約 60% に達する膠芽腫は治療が困難であり、解決されるべき多くの課題を残している。

b. 脳腫瘍の診断と病期分類

病期分類は、治療効果を的確に決定するうえで重要である。良性の脳腫瘍においては、手術の難易度を示す良い分類となり、術者の技術の達成度をみるためにも重要である。しかし、神

経膠腫においては、その病期分類が確立されていない。その理由の一つに、脳のもつ複雑な機能分野との関係がある。むしろ進展度による手術の困難性よりも、機能欠損を来すことなく、いかに手術を施行するかの方が困難度は高い。脳の機能を把握する方法は簡単ではなく高度な術中管理を必要とする。そのために、幾つかの分類が提案されるが、広く利用され成果を上げるまでに至っていない。取扱い規約の中ではこのような意味で、今まで報告され、比較的脳外科医に知られた分類について掲載してある。これらは、将来更に改善され、実際の治療に応用されるようにならない。

掲載されている分類は、UICC の TM 分類、その元になったと思われる AANS/CNS Joint Tumor Sections Staging Form である。そのほか、下垂体腫瘍、聴神経腫瘍(シュワン細胞腫)などの既報告の分類を掲載しているが、将来的にはそれぞれの腫瘍に対し標準的手術法を示す必要がある。

効果判定法に関する記載は、1975 年の厚生省がん研究助成金判定基準によるもので、脳腫瘍の効果判定基準が掲載されているが、現在では、国際基準としての、RECIST (Revised Evaluation Criteria in Solid Tumor) 基準が汎用されているので注意する。規約では 2 方向測定にて縮小率を算出しているが、RECIST では、1 方向測定を採用している。その結果、評価は最大径の合計が 30% の縮小をもって効果ありとする

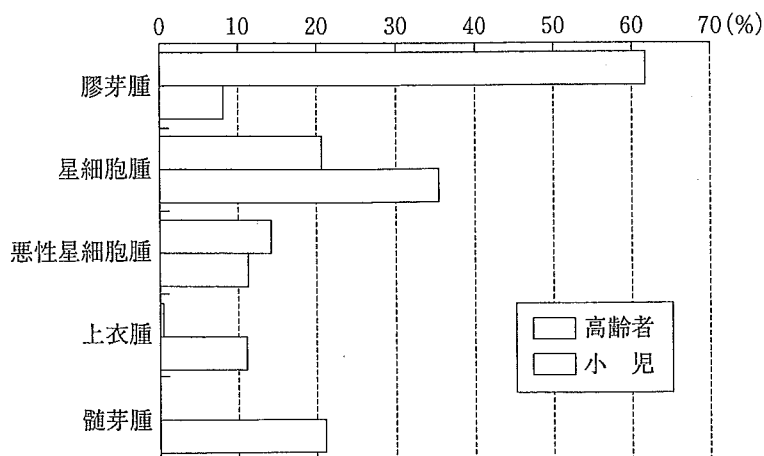


図2 神経膠腫の種類別と年齢区分別登録頻度

(2方向では50%縮小)。また、1方向20%の増加で増悪と判定する。

c. 脳腫瘍の登録

脳腫瘍全国登録の均一性を確保するために、調査用紙の記入法について規約で説明をしている。調査用紙は、第1頁(表2)の調査用紙Aに個人識別項目があるが、個人情報保護法に準拠して実施するためにこの項目は削除され、施設ナンバーとして登録されることになる。従来は、重複登録例を氏名、生年月日を調べることによって除いていたが、重複登録を排除できなくなるために、5年に1度の調査に変更することになった。

調査用紙Bにおいては、治療を調査する。手術摘出率、放射線治療、化学療法、免疫療法、遺伝子治療も記入できるようになっている。また、術前、術後の performance state を記入することでQOLへの影響を検索できるように工夫されている。続いて、2頁(表3)中の、調査用紙Cには原発性脳腫瘍の診断、局在、肉眼所見、病理診断の記入、調査用紙Dには転移性脳腫瘍に関する同一の調査項目がある。調査用紙Eが予後調査として活用される。脳腫瘍登録を精度の高いものにするために、統計調査用紙は時々改訂されて今日まで至っているが、1969年からのデータをそのまま生かして継続登録できるような工夫はされている。最近では、2000年にWHO病理組織分類が改定されたことによる修正として、従来の組織分類との整合性を保つた

めに組織対応表を掲載した(表4)。このコードは、従来登録された症例について自動的に従来の組織コードが新コードに変換されるようになっている。更に病理組織について、大分類と細分類を採用して、大分類で探し、その中に細分類を並べることによって、たくさんの病理分類の中から探し出す煩わしさを軽減している。また、調査協力施設へのインセンティブを維持するために、調査収集データの論文への利用を可能としている。具体的には、調査資料利用依頼の申請書(表5)を送付することによって、統計利用審査委員会での審査を受け、論文作成に利用できる仕組みになっている。また、この仕組みはデータを私物化して使用するために起こる、問題の回避にもなっている。

第2部 病理組織診断・カラーアトラス

病理診断の均一性を保つために、日本病理学会からの代表による力作である。これらは腫瘍の病理学的な診断のための特徴を明確に記載し、可能なかぎりの精細な病理所見を鮮やかなカラーで掲載している。他に類を見ない貴重な病理組織写真は、執筆者、協力者の賜物である。さて、分類はWHO分類に準拠しているが、WHO分類は神経組織腫瘍分類であるため下垂体腺腫や嚢胞性病変などは包括していない。しかし本規約では、特別に項を設けて嚢胞性病変、下垂体腫瘍と下垂体炎、頭蓋骨および隣接する軟部に発生する腫瘍ないしは腫瘍様病変、周囲組織よ

表 2 調査用紙 1 頁

脳腫瘍調査用紙 A (個人識別)										施設患者番号 (カルテ番号)					
施設コード		施設名		施設コード		登録番号コード		登録年月日		年		月		日	
A															
個人識別	患者氏名	ふりがな										性別: 1男 2女		コード	
		氏名										1 2 3 4 明 大 昭 平 治 正 和 成	年号	年	月
	現住所	郵便番号										99不明		コード	
		郵便番号										99不明		コード	
	出生地	部・道・府・県 99不明			コード		職業 00なし あり() 99不明		コード		人種: 1日本人 2その他のアジア人 3白人 4黒人 5その他 99不明		コード		

調査用紙 B (治療)										治療開始年月日					
										年		月		日	
手術	0なし 1減圧のみ 2試験切除又は部分切除 350%切除 475%切除 595%以上切除 6全摘出 99不明							5 両 手 術	コード	6 野 射 手 術	コード				
放射線治療	時期	0照射なし(以下の項目を記入せず化学療法に移る) 照射あり { 1術前 2術(中)後 3術前+術(中)後 4その他 }							99不明		コード				
	照射法	1外照射 2内照射(組織内照射) 3radiosurgery 4その他							99不明		コード				
		1Co60 2Linac 3β-tron 4重粒子 5Isotope 6その他							99不明		コード				
		放射線増感剤	0なし 1ニトロソウレア(ACNUなど) 2白金製剤(CDDPなど) 3代謝拮抗剤(5FUなど) 4その他の抗癌剤 5その他 ()							99不明		コード			
	脊髄への照射	0なし あり(量) Gy							99不明		コード				
主病巣に対する線量: () Gy							99不明		コード						
化学療法	導入療法	0化療なし(以下の項目を記入せず維持に進む) 化療あり { 1術前 2術(中)後 3術前+術(中)後 4その他 }							99不明		コード				
	投与方法: 1単剤投与 2多剤 (concomitant) 3多剤 (sequential)							99不明		コード					
	維持	0なし 1単剤 2多剤 99不明		コード		薬剤名 (a, b, c, d 表1)		99不明		a	b	c	d		
免疫療法	0なし 1腫瘍抗体 2ペプチド抗体 3非特異的免疫賦活剤 (PSK, OK432, BCG等) 4サイトカイン 5免疫担当細胞の応用 6その他							99不明		コード					
遺伝子療法	0なし 1遺伝子導入による直接治療 (HSV-TKなど) 2免疫遺伝子的治療 3遺伝子導入による脱癌化 4造血細胞への抗癌剤耐性導入 5その他 ()							99不明		コード					
初期治療前後の PS の変化 (Karnofsky PS)	1社会生活可能 (KPS90%) 2多少障害あるが一応社会生活可能 (80%) 3家庭生活がとどこおりなく行える (70%) 4家庭生活介助にて可 (60%) 5ほとんど臥床状態 (50%~40%) 6入院が必要な臥床状態 (30%) 7死期が近い状態 (20%~10%)							99不明		治療前		コード			
										治療後		コード			

表3 調査用紙2頁

調査用紙C (原発性脳腫瘍)											
診 断	手術または診断確定日	年	月	日	発症から手術(または診断確定日)までの期間(月)	999 不明	コード				
	診断根拠	01手術材料 02髄液細胞診・培養 03X-ray, Isotope 04症状 05剖検 06CT 07MRI 08PET 09その他 99不明								コード	
	既往歴	1primary 2recurrent 9不明			コード	他の腫瘍との合併		0なし 1他臓器がん 2中枢神経系 9不明		コード	
局 在	腫瘍の数	1単発 2多発 3その他 9不明			コード	場所①: 1テント上 2テント下 3テント上下 4その他 9不明		コード			
	場所②:	1右 2左 3両側にまたがる 3中央 (central neuroaxis)に発生したもの 5その他 9不明								コード	
	発育部位	0髄膜腫以外(表2-A) 99不明			コード	大脳半球腫瘍の場合 1frontal 2temporal 3parietal 4occipital 5bifrontal 6その他のmultilobar 9不明					コード
肉 眼 所 見	進展度	01該当せず 02大脳皮質回(functional)に限局 03大脳皮質回(nonfunctional)に限局 041脳葉内(functional)に限局 051脳葉内(nonfunctional)に限局 99不明								コード	
	性 状	1diffuse 2circumscribed 9不明			コード	形 状		1solid 2cystic 3both 9不明			
	浸 潤	0なし 1くも膜 2硬膜 3頭蓋骨 4頭皮 5該当せず 9不明								コード	
病 理 学	頭蓋外転移(播種)	0なし 1脊髄 2その他の部位 9不明			コード	腫瘍の直径 縦()cm, 横()cm 8cm以上 9不明		コード			
	病理または臨床診断(表3)	診断名 () 9901 不明							コード		

調査用紙D (転移性脳腫瘍) (連続性浸潤を含む)											
診 断	手術または診断確定日	年	月	日	脳症状発症から手術(または診断確定日)までの期間(月)	99 不明	コード				
	診断根拠	01手術材料 02髄液細胞診・培養 03X-ray, Isotope 04症状 05剖検 06CT 07MRI 08PET 09その他 99不明								コード	
	原発巣診断確定日から脳転移診断確定日まで (ヶ月)	999 不明			コード	1初回治療 2再発治療 9不明		コード			
局 在	臨 床 悪 性 度	0無症状 1自覚症状のみ 2巣症状 3頭蓋内圧亢進 4意識障害 5昏睡またはそれに近い高度の意識障害 7呼吸中枢障害 9不明								コード	
	脳転移診断確定時	原発巣再発 0なし 1あり 9不明			コード	他臓器転移 0なし 1あり 9不明		コード			
	腫瘍の発育	1単発 2多発 3髄膜炎型 9不明								コード	
原 発 巣	場 所	1右 2左 3両側にまたがる 3中央 4該当せず 5不明			コード	1テント上 2テント下 3テント上下 4その他 9不明		コード			
	部 位 (表2-A)	98多発のため該当項目なし 99不明								コード	
	治 療	0なし 1手術・放治・化療 2手・放 3手・化 4放・化 5手術 6放治 7化療 8その他 9不明								コード	
組 織 診 断	ホ ル モ ン 法	0なし 1Oophorectomy 2Adrenalectomy 3Hypophysectomy 4Steroid 5その他 9不明								コード	
	手 術 式	0なし 1radical 2non-radical 9不明								コード	
組 織 診 断	診 断 名	01adeno 02squamous 03anaplastic 04oat cell (small cell) 05transitional 06AML 07ALL 08CML 09CLL 10other L 11sarcoma 12retinobl. 13neurobl. 14melanoma 15lymphoma 16clear cell 17large cell 18その他 99不明							コード		
	診 断 名 ()									コード	

調査用紙E (転帰)											
転 帰	調査時の状況: 1死亡 2生存 3不明 (生存または不明の場合、最終生存確認年月日に移る)	年			月	日	剖検 0なし 1あり (死亡の場合のみ記入) 9不明	コード			
	死亡年月日	99 99 99 不明			年	月	日	コード			
	死 因	1脳腫瘍による死(含転移性脳腫瘍) 2治療に起因する死 3事故あるいは他病死 4がんの原発部または他の臓器転移による死 9不明								コード	
最 終 生 存 確 認 年 月 日	他病死の場合、脳腫瘍(含転移性脳腫瘍)の再発	1あり 2なし 9不明								コード	
	最終生存確認年月日 (生存及び不明の場合のみ記入)	99 99 99 不明			年	月	日	コード			
				年	月	日	記者名				

表 4 原発性脳腫瘍組織分類

表 3 原発性脳腫瘍組織分類

01 Gangliocytic, neuronal tumors	08 Vascular tumors
0101 Ganglioglioma	0801 Hemangioblastoma
0102 Anaplastic (malignant) ganglioglioma	0802 Hemangiopericytoma
0103 Paranglioma	09 Pituitary tumors
0104 Gangliocytoma	0901 Pituitary adenoma
0105 Dysplastic gangliocytoma of cerebellum	0902 Non-functioning pituitary adenoma
0106 Desmoplastic infantile ganglioglioma	0903 HGH producing pituitary adenoma
0107 Dysembryoplastic neuroepithelial tumor	0904 PRL producing pituitary adenoma
0108 Central neurocytoma	0905 ACTH producing pituitary adenoma
0109 Hypothalamic neuronal hamartoma	0906 Other functioning (mixed) pituitary adenoma
02 Astrocytic tumors, glioma (詳細不明)	0907 Pituitary carcinoma
0201 Astrocytoma	0908 Granular cell tumor (Choristoma)
0202 Pilocytic astrocytoma	0909 Pituicytoma
0203 Pleomorphic xanthoastrocytoma	10 Cystic lesions
0204 Subependymal giant cell astrocytoma	1001 Craniopharyngioma
0205 Astroblastoma	1002 Rathke cleft cyst
0206 Gliomatosis cerebri	1003 Dermoid cyst
0207 Anaplastic (malignant) astrocytoma	1004 Epidermoid cyst
0208 Glioblastoma	1005 Colloid cyst of the third ventricle
0209 Glioma (詳細不明)	1006 Other cystic lesion
03 Oligodendroglial tumors	11 Germ cell tumors
0301 Oligodendroglioma	1101 Mature teratoma
0302 Anaplastic (malignant) oligodendroglioma	1102 Immature (malignant) teratoma
0303 Oligo-astrocytoma	1103 Germinoma
0304 Anaplastic (malignant) oligo-astrocytoma	1104 Embryonal carcinoma
0305 Other mixed glioma	1105 Yolk sac tumor (Endodermal sinus tumor)
04 Ependymal, choroid plexus tumors	1106 Choriocarcinoma
0401 Ependymoma	1107 Mixed germ cell tumor
0402 Anaplastic (malignant) ependymoma	12 Chordoma and bone tumors
0403 Ependymoblastoma	1201 Chordoma
0404 Myxopapillary ependymoma	1202 Malignant chordoma
0405 Subependymoma	1203 Chondroma
0406 Choroid plexus papilloma	1204 Chondrosarcoma
0407 Choroid plexus carcinoma	1205 Plasmacytoma
05 Medullo- and neuroblastomas	1206 Tumor of skull and cartilage (Osteomaなど)
0501 Neuroblastoma	13 Malignant lymphoma, sarcoma, melanoma, lipoma
0502 Medulloepithelioma	1301 Malignant lymphoma
0503 Medulloblastoma	1302 Fibrous histiocytoma
0504 Primitive neuroectodermal tumor (PNET)	1303 Malignant fibrous histiocytoma
0505 Olfactory neuroblastoma	1304 Other sarcoma (Sarcoma of soft tissue, fibrosarcoma, giant cell sarcoma, osteogenic sarcoma, liposarcomaなど)
0506 Neuroepithelioma (retinoblastoma)	1305 Malignant melanoma
06 Pineal tumors	1306 Lipoma
0601 Pineocytoma	96 Multiple
0602 Pineoblastoma	9601 Multiple
0603 Pineal tumors of intermediate differentiation	97 その他
07 Nerve and meningeal tumors	9701 その他
0701 Schwannoma (Neurilemmoma, Neurinoma)	98 Unclassified tumors
0702 Neurofibroma (von Recklinghausen's disease)	9801 Unclassified tumors
0703 Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST)	99 不明
0704 Meningioma	9901 不明
0705 Atypical meningioma	
0706 Papillary meningioma	
0707 Anaplastic (malignant) meningioma	

1) 1982年3月 (1979-83年度分) code変更
 2) 1989年1月 (1984-99年度分) code変更
 3) 2002年1月 (2001年度分以降) code変更

記入時の注意

- ① 施設コード、登録番号コード、ふりがなコード、現住所コード、本籍地コード、出生地コード、職業コードは記入しないで下さい。施設名、氏名、住所などはそのまま文字で記入して下さい。
- ② 腫瘍局在、組織診断、化学療法剤の項は表1~3の中より該当する項目を選び番号を各コード欄に記入して下さい。
- ③ 組織診断名は、所定の欄に具体的に記入して下さい。(念のため)
- ④ 原発性脳腫瘍の場合は、調査用紙 A B C E を完全に記入して下さい。
 転移性脳腫瘍の場合は、調査用紙 A B D E を完全に記入して下さい。
- ⑤ 各項目につき、不明の場合はコード欄に数字9を記入して下さい。

表5 調査資料利用依頼のための手続

脳腫瘍全国統計委員会では集積された資料を有意義に利用するために別に統計資料利用審査委員会を設置して、希望者の要請に応じている。この委員会の目的と手続は以下の通りである。

<統計利用審査委員会規約>

第1項 目的および対象

本委員会は協力施設に所属する者等が脳腫瘍全国統計の資料を利用して研究ならびに発表を行おうとする場合、その妥当性および学術的貢献度などを考慮して申請者に助言ないしは許可を与えることを目的とする。したがって、統計調査報告書を引用文献として利用する場合にはこの限りではない。

第2項 組織

- (1) 本委員会の委員は暫定的に地区代表委員会の委員によって構成され、委員長は脳腫瘍全国統計委員会の委員長が兼任する。
- (2) 委員の任期は2年とする。
- (3) 研究利用の承認は審査委員会の過半数の賛成によって行われる。
- (4) 委員会の事務局は統計委員会により指定された集計施設内に置くこととする。

第3項 運営

- (1) 統計利用希望者はその目的および調査の方法を書面で事務局を通じ委員会に提出する。委員会は申請に対し、統計利用の適否、学問的価値および利用者の妥当性など総合的に判断し許可ないしは助言を行う。
- (2) この研究によって作製された学術論文は投稿前に委員会の承認ないしは助言を受けるものとする。
- (4) 必要に応じ経費を調達する。

付則1 論文の発表に際し、著者は脳腫瘍統計委員会の資料に依ったことを明記する。

付則2 本規則は昭和62年10月14日より発効する。

現在この審査を要求する場合の手続用紙表1-29は次のような項目が含まれている。この用紙は事務局(国立がんセンター中央病院 脳神経外科内)に申し込むことで郵送される。

り頭蓋内へ浸潤する腫瘍、血管奇形と籠腫的病変などを加えて、頭蓋内腫瘍および腫瘍様病変すべてを網羅している。

第3部 診断と治療

a. 診断

画像診断では、神経上皮性腫瘍、神経細胞系および混合神経細胞・膠細胞腫瘍、松果体実質腫瘍、胎児性腫瘍、脳神経および脊椎神経腫瘍、髄膜の腫瘍、血管系腫瘍、嚢原発悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍、頭蓋骨腫瘍、下垂体腫瘍、家族性腫瘍症候群それぞれについて、典型的な画像を提示して特徴を説明している。画像による腫瘍の種類推定、他腫瘍との診断上の違いなどが記されていて、標準的診断法として臨床に役立つように工夫されている特集である。

b. 治療

規約では当時、臨床研究の成果として報告された結果を、そのまま引用しているのみで、報告された研究が、どのくらいの信憑性をもっていかは記されていない。したがって、この後の改訂版においては、EBM(evidence based medicine)の観点から信頼レベルに分けて記載して、指針とする必要がある。

コメントを加えれば、現時点で、化学療法単独での維持療法の有用性を立証する報告はない。放射線治療併用でのニトロソウレア剤による治療では、無作為的多施設臨床試験の結果、有用とされた^{2,3)}。

1) 悪性神経膠腫に対する治療

既述したごとく、治療の第一は手術である。手術には組織診断を得ることも重要な目的であるが、腫瘍容積を可能なかぎり減量することが

あげられる。このことによって生存期間の延長を期待できる。取扱い規約では、機能障害を来すことなく可及的な摘出を期待している。そのほかに、手術の目的には頭蓋内圧亢進状況、巣症状の軽減があげられる。手術の適応、術前、術後管理、手術法についても取扱い規約の中で一般的な注意点を記している。

〔化学療法〕

脳腫瘍に対する化学療法を行う場合、他の臓器と違った特性の理解が必須である。血液脳関門の存在、脳における薬剤の到達性、投与経路、腫瘍の血流などの要素がその効果には大きく影響する。

従来、使用された抗がん剤の種類は限られたものであり、アルキル化剤、代謝拮抗薬、植物アルカロイド、白金製剤、procarbazine などに限られている。これらの通常の用量を掲載しているが、使用には経験と十分な知識を必要とする。規約には化学療法における実際が綴られているが、リスクを最小にして、しかも効果ある化学療法を実施するための要件などの記述が欠落している。早急に改訂する必要がある。

〔放射線治療〕

放射線治療基準については、日本放射線腫瘍学会に準拠して記載されているが、照射方法に関しては早急に改訂が必要である。

そのほか、免疫賦活を目的とした、生体応答修飾物質(BMR)による治療については、まだ確実な効果を確認していない。

当時導入された新しい治療については、ガンマナイフ、リニアックナイフの放射線治療について概略を知ることができる。radiosurgeryの原理から、治療の基礎を理解し実際の治療を患者に受けさせようとするときに、医療者として最低限、理解しておくべき知識を説明している。

radiosurgeryは、小さな病巣に対して高線量を1回照射にて治療を完結する方法であるが、 ^{60}Co の小線源201個を同心円上に並べ、それから放射される γ 線が中心に収束するように設計された精密なコリメータを用いた治療装置である。一方、X線利用のliniac radiosurgeryは頭

部を中心に治療台を回転させ、更にライナック治療放射線治療装置の線源を回転することによって立体的に病巣に集中して照射する方法である。更にサイバーナイフの原理の説明も加えてある。radiosurgeryの脳腫瘍の適応については、現在なお、臨床研究の域を出ていないが、数個、大きさ3cm以下の転移性脳腫瘍は適応の確認された腫瘍である。良性腫瘍では、聴神経腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、血管芽腫、脊索腫、過誤腫などが、手術で摘出困難な場合に治療選択の一つとされる。悪性脳腫瘍については、転移性脳腫瘍については既述したとおりであるが、悪性星細胞腫、膠芽腫などの治療に術後分割外照射後のradiosurgeryを用いて好成績を取めたという報告がある。また、その後のケースコントロール研究で併用群に生存率の延長が得られたとの報告もあるが、文献のレベルは高くない^{4,5)}。

radiosurgeryによる放射線障害について、急性期障害として嘔気、ふらつき、けいれんなどが経験される。亜急性期障害としては一過性の腫瘍の増大が認められることがあることや、晩期障害の放射線感受性の比較的高い視神経や聴神経障害、あるいは放射線壊死が出現する可能性などがあるため注意が必要である。

おわりに

脳腫瘍取扱い規約は第2版が発刊されて、既に3年経過した。この数年の画像診断の進歩は著しく、正に隔世の感がある。その成果を利用して、手術における機能分野の確認と全摘出率の向上、放射線治療の強度変調放射線治療法(IMRT)など新たな治療手段が実施されている。最近の分子生物学的手法の発展進歩、これらを取り入れた病理診断の必要性などを考えると、2002年版の脳腫瘍取扱い規約も早急に改訂が必要である。特に、治療に関する章では、最近、特段と重要視されているEBMに基づいた記載が必要である。それは、脳腫瘍取扱い規約として世に出す以上、早急に果たさねばならない責務でもある。

■ 文 献

- 1) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会(編): 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約, 第1版, 1995年, 第2版, 2002年, 金原出版.
- 2) Green SB, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as addition to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 67: 121-132, 1983.
- 3) Fine HA, et al: Meta-analysis of radiation therapy with and without adjuvant chemotherapy for malignant gliomas in adults. *Cancer* 71: 2585-2597, 1993.
- 4) Nwokedi EC, et al: Gamma knife stereotactic radiosurgery for patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 50: 41-47, 2002.
- 5) Prisco FE, et al: Radiosurgical boost for primary high-grade gliomas. *J Neurooncol* 57: 151-160, 2002.

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—

I. 脳腫瘍の疫学

本邦および世界における脳腫瘍の
発症に関する疫学的動向

野村和弘

I. 脳腫瘍の疫学

本邦および世界における脳腫瘍の
発症に関する疫学的動向Epidemiologic trend of brain tumors in Japan and
in the world

野村 和弘

Key words

脳腫瘍の疫学, 脳腫瘍全国統計, 発生要因, 発生年齢の年次別変化

1. 原発性脳腫瘍の発生頻度

日本における脳腫瘍の発生頻度を知るには、津熊らが報告している地域がん登録(厚生労働省のがん研究助成金による)を基にした推計以外に確実な調査資料は存在しない¹⁾。

この報告によると、本邦の原発性悪性脳腫瘍の粗罹患率は1998年、人口10万人につき、男性3.3人、女性2.9人である。この数値は悪性の脳腫瘍の発生数を人口比で示したものであるが、粗罹患率は調査年の年齢構成に強い影響を受けるため、経年的な増減を比較するためには、通常、1985年人口の年齢構成を基準年とした調整罹患率を算出する。原発性悪性脳腫瘍の1985年を基準とした年齢調整罹患率は、男性、女性それぞれ、2.9人、2.3人である¹⁾。一方、金子らが、1969～93年までの過去25年間に脳腫瘍全国統計委員会の下で収集された資料²⁾を用い仮説計算式で算出した結果は(後述)、10万人につき、男性10～12人、女性11～14人である³⁾。

米国でも、大規模な脳腫瘍調査がCBTRUS(The central brain tumor registry of the United States, 1995～99)によって実施されているが、原発性脳腫瘍の年間発生率は人口10万人対男性14.22人(2000年調整人口統計)、女性13.86人(同)、全体では14.02人と報告されている⁴⁾。従来、日本で頻繁に引用された米国ロチェスタ

ー市における調査結果では、年間10人との報告であった^{5,6)}から、最近では増加していることになる。CBTRUSの値は、熊本地域の脳腫瘍登録から求めた倉津らの報告(10万人対9.47人:調査年1989～94年)よりは高い値を示している⁷⁾。

金子らの報告³⁾は、罹患率の算定を目的とした地域がん登録による場合と違って、その算出法はいまだ研究段階にある。しかし、年次別罹患率の趨勢をみるためには有用なデータと考えられるのでここに記述する。算出方式は、脳腫瘍全国統計委員会にて集計されたデータと厚生省(現厚生労働省)人口動態報告⁸⁾を組み合わせ統計学的手法を用いて脳腫瘍の年間発生頻度(年齢補正;1985年人口構成による)を推計³⁾したものである。

この報告によれば、1975年には、人口10万人対男性5.8人、女性5.0人であった(図1)が、5年後、1980年では男性7.9人、女性8.0人と増加の傾向を認めると同時に、従来男性に頻度が高いとされた脳腫瘍の性差が逆転し、女性に多い腫瘍となった。更に1987年にかけて、男性12人、女性12.8人となって、脳腫瘍全体の発生頻度も急増している(図1)。この増加傾向は、これ以降は中断している。これらの1970年代後半から1980年代にかけての増加は、脳腫瘍の診断機器、特にCTスキャンなどの画像診断の日本への導入が本格化した時期(1975年頃)

Kazuhiro Nomura: National Cancer Center Hospital, Japan 国立がんセンター中央病院

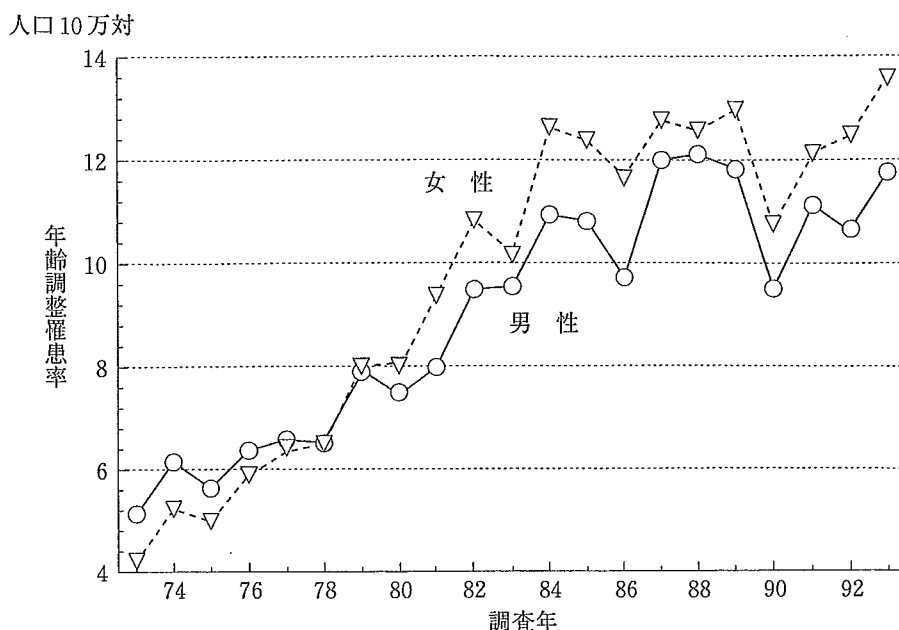


図1 原発性脳腫瘍罹患率の年次推移

と一致している。更に1970年代後半には下垂体腫瘍の検索に必須な血中ホルモン測定法に格段の進歩があったことや、脳神経外科領域からすると、同時期に下垂体の経鼻的手術が盛んに実施されるようになったことにも一致する。したがって、これらの背景因子が脳腫瘍の発生頻度を見かけ上、上昇させていたと考えられる⁹⁾。欧米においても、この傾向は認められるとの報告がされているが、一方で、これらの要因を加味しても、脳腫瘍が真に増加している可能性は否定できないとする報告も出されている^{3,9)}。北欧では、1970～99年までの20世紀後半の分析が報告されている。それによれば、やはり人口10万対1970年代6.49人が1999年では12.02人と増加している。特に1995年からの5年間では、5歳以下の小児および60歳以上の高齢者の脳腫瘍の増加を認める¹⁰⁾。

2. 主要原発性脳腫瘍の罹患率

良性脳腫瘍の代表は髄膜腫である。金子らの報告では、髄膜腫は、1980年代前半において、女性が1970年代の3.5倍以上の増加を示しているのに対し、男性では約1.5倍の増加である。この増加が、画像診断の導入による変化であれば、女性、男性においてその増加は近似した数

値が出るはずであるのに、この増加率の大きい差は議論の的となっている。原因として環境ホルモンの影響などがあげられている^{7,11,12)}が、この結論は今後の研究に待つよりほかない。

主要原発性脳腫瘍の発生頻度の年代別推移について、金子らの報告(図2)³⁾から推計値を求めると、それぞれ1975年と比較して下垂体腺腫(図2)は、男性0.6人、女性0.6人であったが、1989年では、それぞれ1.7人、2.0人と約3倍、シュワン細胞腫(神経鞘腫)(図2)は1975年、男性0.4人、女性0.5人に対し、1989年にはそれぞれ1.0人、1.3人となって、その年間発生率は倍増している。

悪性脳腫瘍のほとんどが、脳実質内腫瘍の神経膠腫(図2)である。この発生率は1975年、男性、女性それぞれ1.9人、1.3人、1989年では3.9人、2.9人と約2倍の増加を示している。男性に多いことは従来の統計と同じである。主要神経膠腫の病理組織別年間発生率を同じく図3に示した。膠芽腫、星細胞腫が1975年にはそれぞれ、10万人対、男性0.6、0.5人であったが、1993年では1.2、1.0人と約2倍、一方、女性では、両者同率で0.4人、1993年には、約1.0、0.8人で2.5～2倍となっている。

悪性星細胞腫の方は男性、女性それぞれ1975

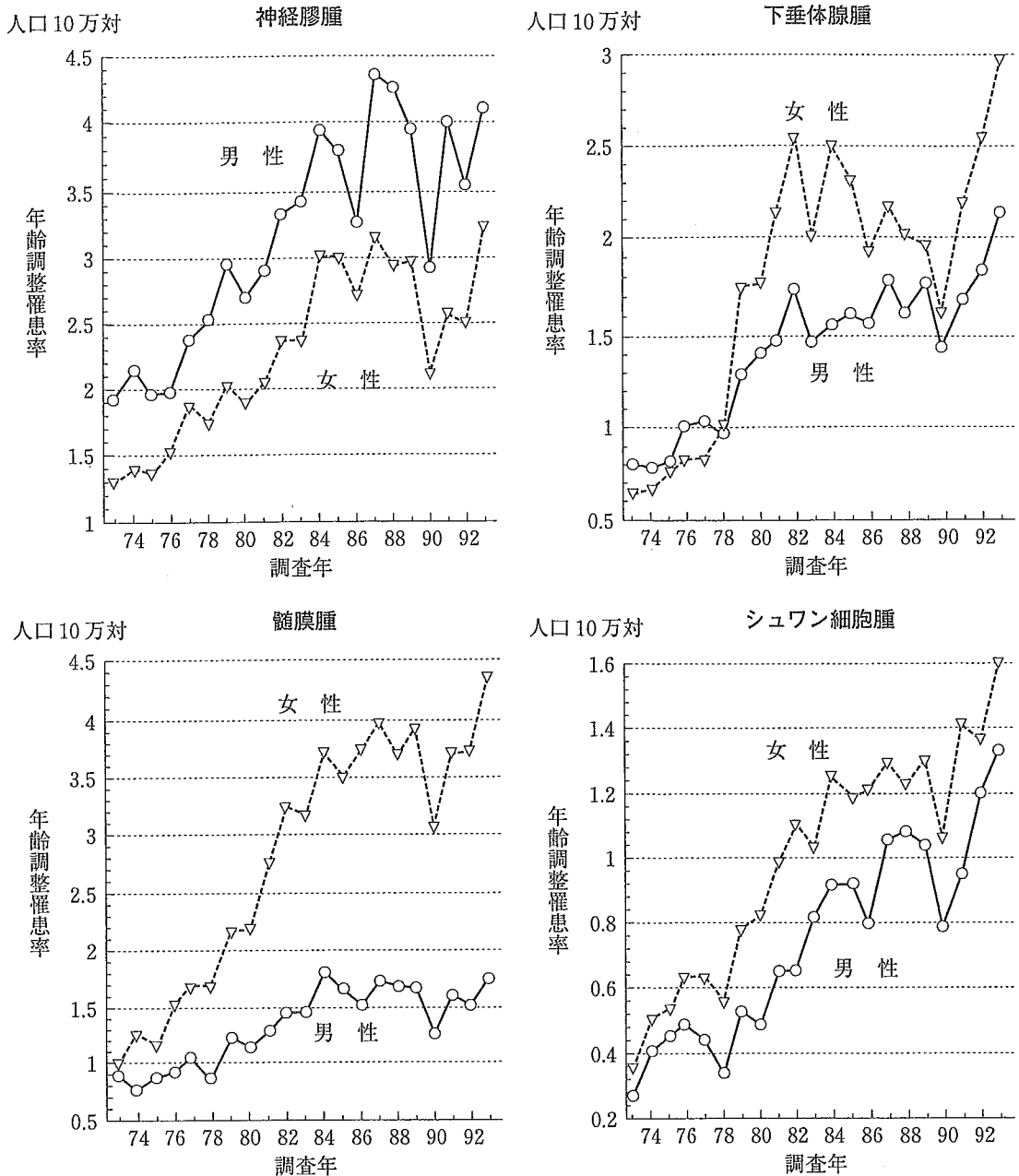


図2 各種脳腫瘍罹患率の年次推移

年には0.4人、0.3人、1993年では0.8人、0.5人である。

脳原発性悪性リンパ腫は最近特に注目されてきている疾患である。HIVウイルスによるエイズ感染症の場合には脳原発性悪性リンパ腫の発生が高頻度に認められているが、エイズとは無関係に脳原発性悪性リンパ腫の患者が増加している。その年間発生率は1975年が10万人対男性、女性とも、0.04人の発生率であったものが、1993年には男性0.4人、女性0.25人と絶対数は

少ないものの、約10~6倍に増加している。悪性リンパ腫の病理診断の確立によるとも考えられるが、著しい増加は注目に値する。

3. 諸外国の原発性脳腫瘍罹患率

これら年次推移の報告は、北歐4国、スウェーデン、ノルウェー、フィンランド、デンマークの統計では、神経膠腫の発生頻度は1975年代、男性6.6人、女性5.0人だったが、1989年代では、7.9人、5.5人と徐々にではあるが増加

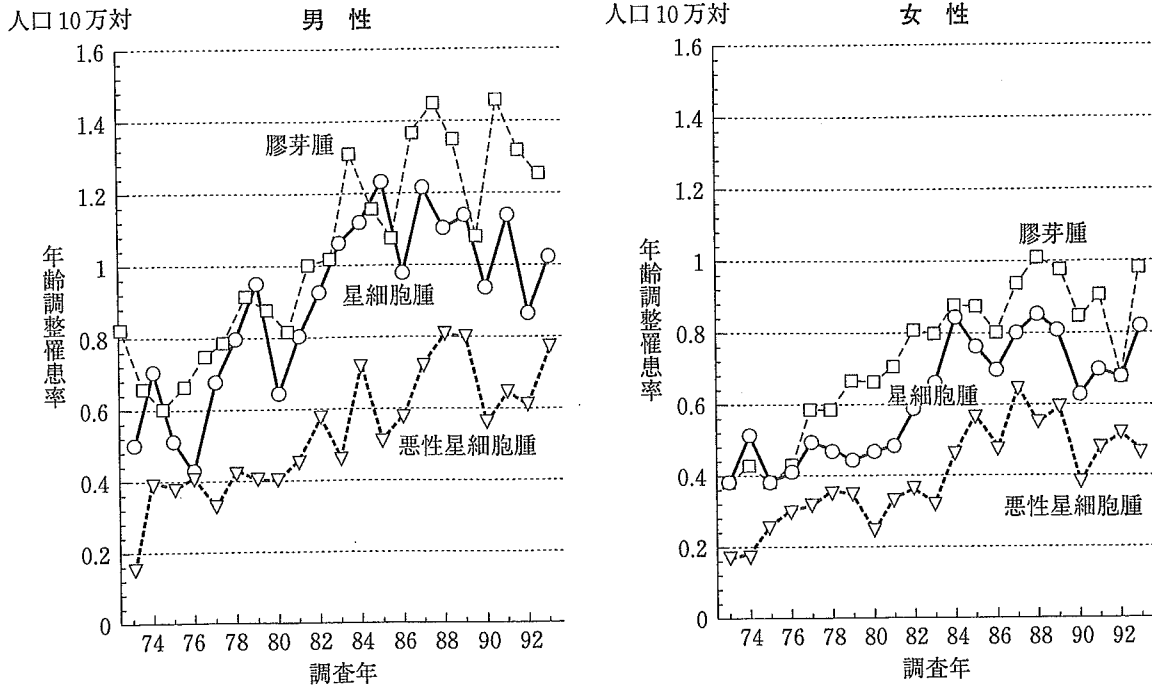


図3 神経膠腫の種類別男女別罹患率の年次推移

傾向にある⁹⁾。なかでも膠芽腫の頻度は、1993～98年の推移が報告され、人口10万対3.3人から5.1人に増加している。英国では正確なデータベースに基づいた脳腫瘍統計はないようである。報告では脳腫瘍の発生頻度が人口10万人対7人と報告されている¹³⁾。英国の統計においても欧米の統計でも、良性腫瘍は除外されているために、髄膜腫、下垂体腫瘍の頻度は不明であるが多い。現在、改善策が考えられている。

4. 罹患に関する本邦および欧米における疫学的動向

放射線曝露による脳腫瘍の発生については多くの報告がある¹⁴⁾。低レベルの電磁波に関しては、動物においても人類においても、現在のところ脳腫瘍の発生に関係するとの事実はない¹⁵⁾。高圧線の下や携帯電話などから発生する電周波による脳腫瘍の発生については、大規模なWHO主催の国際研究が進行中であり、日本も参加して調査が実施されている¹⁶⁾。この結論は、次稿において詳しく説明されることと思われるが、要点は0.4 μ T(マイクロテスラー)以上の電磁波を長期間受けた場合に小児の白血病や脳腫瘍の罹患率が增大する可能性があるということ

である¹⁷⁾。しかしこの研究に対する評価レベルは低いとされている。

そのほか、生活環境、職業と脳腫瘍発生に関する研究は、更に推進されなければならないが、現状では散発的な報告にとどまる。石油化学プラントの従業員から4人の脳腫瘍の患者が発生したとの報告や¹⁸⁾、鉛、錫、カドミウムを扱う職場では、髄膜腫の発生が高くなる傾向があるなどの報告がある¹⁹⁾。しかし断定するまでには至っていないようである。

食事と脳腫瘍が関連するという報告は少ないが、母体栄養については葉酸の摂取が出生する子供たちの脳腫瘍の発生率を低下させる、あるいは脳腫瘍患者の調査から、アスコルビン酸やトコフェノールの血清レベルが脳腫瘍患者では低い傾向が認められるなどの報告がある²⁰⁾。

家族性の要因についても関心の高いところであるが、スウェーデンの研究で星細胞腫をもつ患者の一親等内に同腫瘍が発生する危険が高いことが報告されている。その遺伝的要因にp53遺伝子の変異(13.6%)などが関係する可能性があるとされる。染色体易変異性(chromosomal instability)の研究が行われ、神経膠腫患者において有意に高いこと、染色体易変異性が神経膠