

Teratoma

Mature Teratoma

It is generally accepted that mature teratoma should be treated by surgical resection without additional therapy. The completeness of tumor resection has been established as the most powerful prognostic parameter for this disease.⁷ According to the analyses of the Brain Tumor Registry of Japan in 2000, it was reported that the relative survival rate of teratoma at 5 years was 81.2%.⁴ Brandes et al showed a 5-year survival rate of 100%.³

Immature Teratoma

In this tumor, one finds mature teratoma along with primitive, malignant elements. Even after total-gross total resection, most cases show recurrence, and adjuvant therapy is essential to prolong survival. If serum HCG or AFP levels are elevated, prognosis is generally less favorable. However, Yoshida et al have described immature teratomas in which HCG and AFP tumor makers are negative, and the tumors are resistant to combination chemotherapy of.²⁵ Matsutani et al analyzed the long-term outcome of patients with immature teratoma and showed a 10-year survival rate of 70.7%.¹² Brandes et al reported a 5-year survival rate of 67%.³

As a case illustration, a 3-year-old boy sought treatment for vomiting. MRI with gadolinium showed an enhanced solid and cystic mass in the right occipital region. At surgery, a gross-total excision was performed, and histologic examination revealed an immature teratoma. Extensive chemoradiation therapy was performed. One year after treatment, follow-up MRI revealed a local recurrence with dissemination in the contralateral ventricle. After several months, regrowth of the original tumor with diffuse CSF dissemination were seen (Figure 96-3).

Teratoma with Malignant Transformation

Teratoma with malignant transformation includes the mature teratoma with a malignant component such as carcinoma or sarcoma inside the tumor mass. This tumor subtype is associated with a poor prognosis and a less than 50% chance of 5-year survival. The elements that may demonstrate malignant transformation include adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, sarcoma, or mesenchymal carcinoma. That is why aggressive chemoradiotherapy has been performed. Despite heavy treatment strategies, Deamaley et al reported a 5-year survival rate of only 18.2%.⁵

Other Malignant Germ Cell Tumors

Other malignant germ cell tumors include yolk sac tumors, choriocarcinomas, and embryonal carcinomas. Despite extensive surgical resection and aggressive postoperative treatment, these tumors show a poor response rate, early tumor recurrence, and frequent CSF dissemination into the spine. The prognosis for these patients remains poor at 20% to 40% chance of a 5-year survival.¹²

For these highly malignant germ cell tumors, extensive resection may be associated with improved survival, and neoadjuvant chemotherapy and high-dose craniospinal radiotherapy must be given.^{8,23,24}

Yolk Sac Tumors (Endodermal Sinus Tumor)

Yolk sac tumors are rare, comprising less than 0.1% of all intracranial tumors. This tumor usually shows a remarkable elevation of AFP level in serum or CSF. This tumor has a tendency to disseminate within the CSF pathways. According to the analyses of the Brain Tumor Registry in Japan in 2000, it was reported that the 1-year, 2-year, and 5-year survival rates for patients with yolk sac tumors were 50.0%, 39.7%, and 27.2%, respectively.⁴ One report suggests that extensive tumor resection followed by repeated intensive chemotherapy (PVB + PE) may improve prognosis.¹⁶

Choriocarcinoma

The rare tumor choriocarcinoma is mainly located in the pineal region and has a male predominance. Choriocarcinoma usually exists as a part of a mixed germ cell tumor.

Clinically, intratumoral bleeding may occur as the initial symptom. The serum HCG levels correlate well with tumor progression, and it is a reliable tumor marker. According to the analyses of the Brain Tumor Registry in Japan in 2000, the 1-year, 2-year, and 5-year survival rates of choriocarcinomas are 55.9%, 44.8%, and 44.9%, respectively.⁴ Jennings et al showed that none of 10 choriocarcinoma patients survived longer than 1 year.¹⁰ To attain longer survival rates, radical surgery followed by intensive radiation therapy (total dose 52.2 Gy) and chemotherapy using ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE therapy), has been proposed.¹⁸

Embryonal Carcinoma

Intracranial embryonal carcinoma usually exists as a part of mixed germ cell tumor with immature teratoma or choriocarcinoma. HCG- β or AFP may be positive in serum or CSF. This tumor is mainly located in the pineal region but sometimes within the suprasellar region. CSF dissemination is common. The 1-year, 2-year, and 5-year survival rates for embryonal carcinomas are 80.4%, 56.4%, and 50.6%, respectively.⁴ Sawamura et al treated nine patients with embryonal carcinoma before 1990. No patients survived longer than 2 years after diagnosis. Packer et al treated six patients with embryonal carcinoma using radiation therapy, either alone or with adjuvant chemotherapy. All patients initially responded to therapy, but only one survived longer than 1 year.¹⁴

Mixed Germ Cell Tumors

Mixed germ cell tumors are composed of various combinations of two or more types of germ cell tumor elements. More than half of the described mixed germ cell tumors show combinations of germinoma and teratoma with or without immature components. The prognosis of mixed germ cell tumors relates to the most malignant element present. According to a report by Sano, germinoma components are found in 79%, teratoma components in 63%, yolk sac tumor components in 33.3%, and embryonal carcinoma components in 15.8% of mixed germ cell tumors.¹⁹ Matsutani et al analyzed the long-term outcome of patients with mixed tumors whose predominant characteristics were germinoma and teratoma combined with minor elements of pure malignant tumor. The analysis revealed a 3-year survival rate of 70%.¹² Brandes et al reported a 5-year survival rate

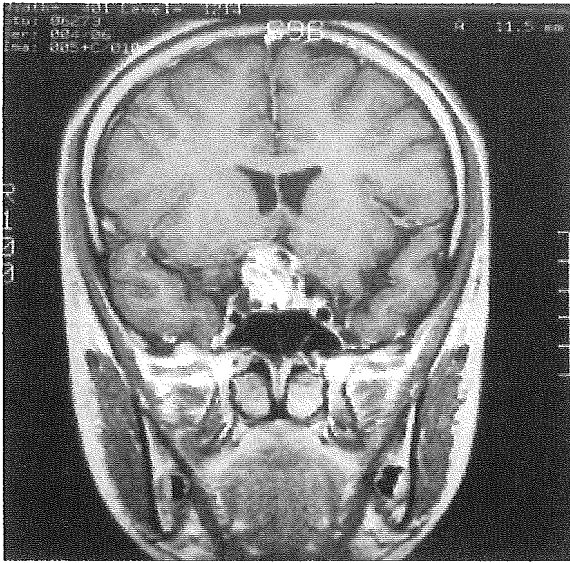
of 69% for immature teratoma mixed with germinomas.³ At least one report of a mixed germ cell tumor treated by extensive tumor resection followed by repeated intensive chemotherapy led to a survival of 4.5 years.¹⁶

The following is a case of a patient with a choriocarcinoma and teratoma located in the left basal ganglia who had right hemiparesis. The patient received extensive chemoradiation therapy and after treatment saw a marked reduction in tumor

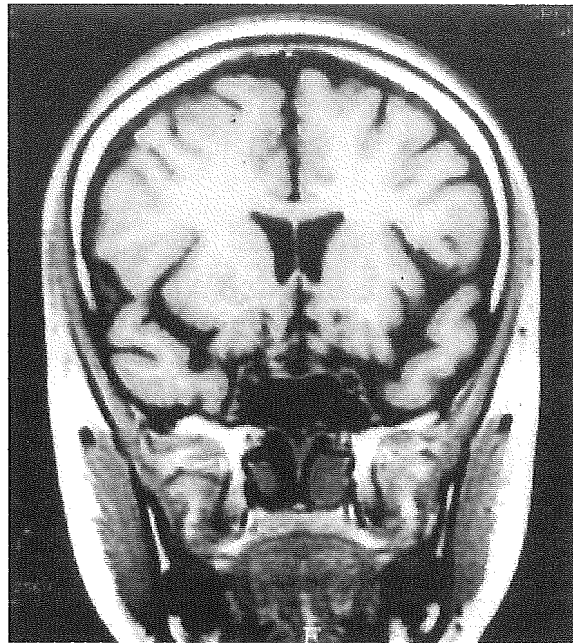
size. Six years after initial treatment, this patient complained of headache with progressive left hemiparesis and follow-up MRI revealed local recurrence with an irregularly enhanced huge mass in the same area. After repeat gross-total excision of tumor (Figure 96-4), the histologic examination revealed a mature teratoma. This patient has now been followed for more than 4 years and shows no recurrence.

References

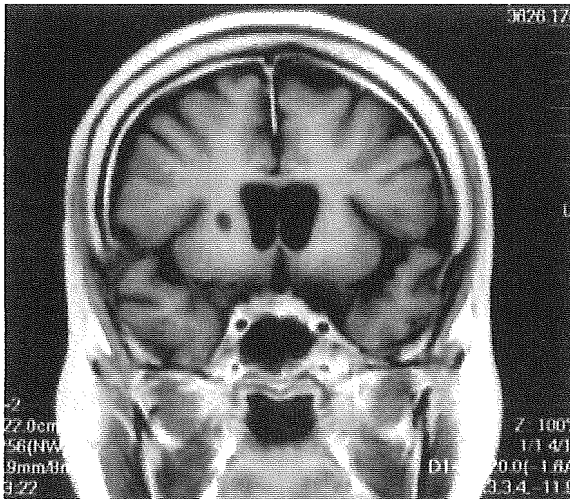
- Aoyama H, Shirato H, Ikeda J, et al: Induction chemotherapy followed by low-dose involved-field radiotherapy for intracranial germ cell tumors. *J Clin Oncol* 20:857-865, 2002.
- Balmaceda C, Modak S, Finlay J: Central nervous system germ cell tumors. *Semin Oncol* 25(2):243-250, 1998.
- Brandes AA, Pasetto LM, Monfardini S: The treatment of cranial germ cell tumours. *Cancer Treat Rev* 26(4):233-242, 2000.
- Committee of Brain Tumor Registry of Japan, 10th ed: *Neurol Med Chir* 40 (Supplement), 2000.
- Dearnaley DP, A'Hern RP, Whittaker S, Bloom HJ: Pineal and CNS germ cell tumors: Royal Marsden Hospital experience 1962-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:773-781, 1990.
- Diez B, Balmaceda C, Matsutani M, Weiner HL: Germ cell tumors of the CNS in children: Recent advances in therapy. *Childs Nerv Syst* 15(10):578-585, 1999.
- Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al: Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 11(3):263-271, 2000.
- Hoffman HJ, Otsubo H, Hendrick EB, et al: Intracranial germ-cell tumors in children. *J Neurosurg* 74:545-551, 1991.
- Inaguma T, Nishio S, Ikezaki K, Fukui M: Human chorionic gonadotrophin in CSF, not serum, predicts outcome in germinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:654-657, 1999.
- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F: Intracranial germ-cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63: 155-167, 1985.
- Kleihues P, Cavenee WK (eds): Pathology and genetics of tumours of the nervous system. In: *Germ Cell Tumours*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2000.
- Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al: Primary intracranial germ cell tumors: A clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 86:446-455, 1997.
- Nakajima T, Kumabe T, Jokura H, Yoshimoto T: Recurrent germinoma in the optic nerve: Report of two cases. *Neurosurgery* 48(1):214-218, 2001.
- Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, et al: Intracranial embryonal cell carcinoma. *Cancer* 54:520-524, 1984.
- Paulino AC, Wen BC, Mohideen MN: Controversies in the management of intracranial germinomas. *Oncology* 13(4):513-521, 1999.
- Sakai N, Yamada H, Andoh T, et al: Long-term survival in malignant intracranial germ-cell tumors: A report of two cases and a review of the literature. *Childs Nerv Syst* 9(7):431-436, 1993.
- Saki N, Tamaki K, Kurai H, et al: Long-term outcome of endocrine function in patients with neurohypophysial germinomas. *Endocr J* 47(1):83-89, 2000.
- Sakurada K, Kayama T, Kawakami K, et al: A successfully operated case of choriocarcinoma with recurrent intratumoral hemorrhage. *No Shinkei Geka* 2881:67-72, 2000.
- Sano K: Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 90(2):258-264, 1999.
- Sawamura Y, Ikeda J, Shirato H, et al: Germ cell tumours of the central nervous system: Treatment consideration based on 111 cases and their long-term clinical outcomes. *Eur J Cancer* 34:104-110, 1998.
- Sawamura Y, Shirato H, de Tribolet N (eds): *Intracranial germ cell tumors*. In Sawamura Y: *Prognosis of CNS GCTs*. New York, Springer-Verlag (Wien), 1998.
- Sawamura Y, Shirato H, Ikeda J, et al: Induction chemotherapy followed by reduced-volume irradiation for newly diagnosed central nervous system germinoma. *J Neurosurg* 88:66-72, 1998.
- Schild SE, Haddock MG, Scheithauer BW, et al: Nongerminomatous germ cell tumors on the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:557-563, 1996.
- Wolden SL, Wara WM, Larson DA, et al: Radiation therapy for primary intracranial germ-cell tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:943-949, 1995.
- Yoshida J, Sugita K, Kobayashi T, et al: Prognosis of intracranial germ cell tumours: Effectiveness of chemotherapy with cisplatin and etoposide (CDDP and VP-16). *Acta Neurochir (Wien)* 120:111-117, 1993.



A



B

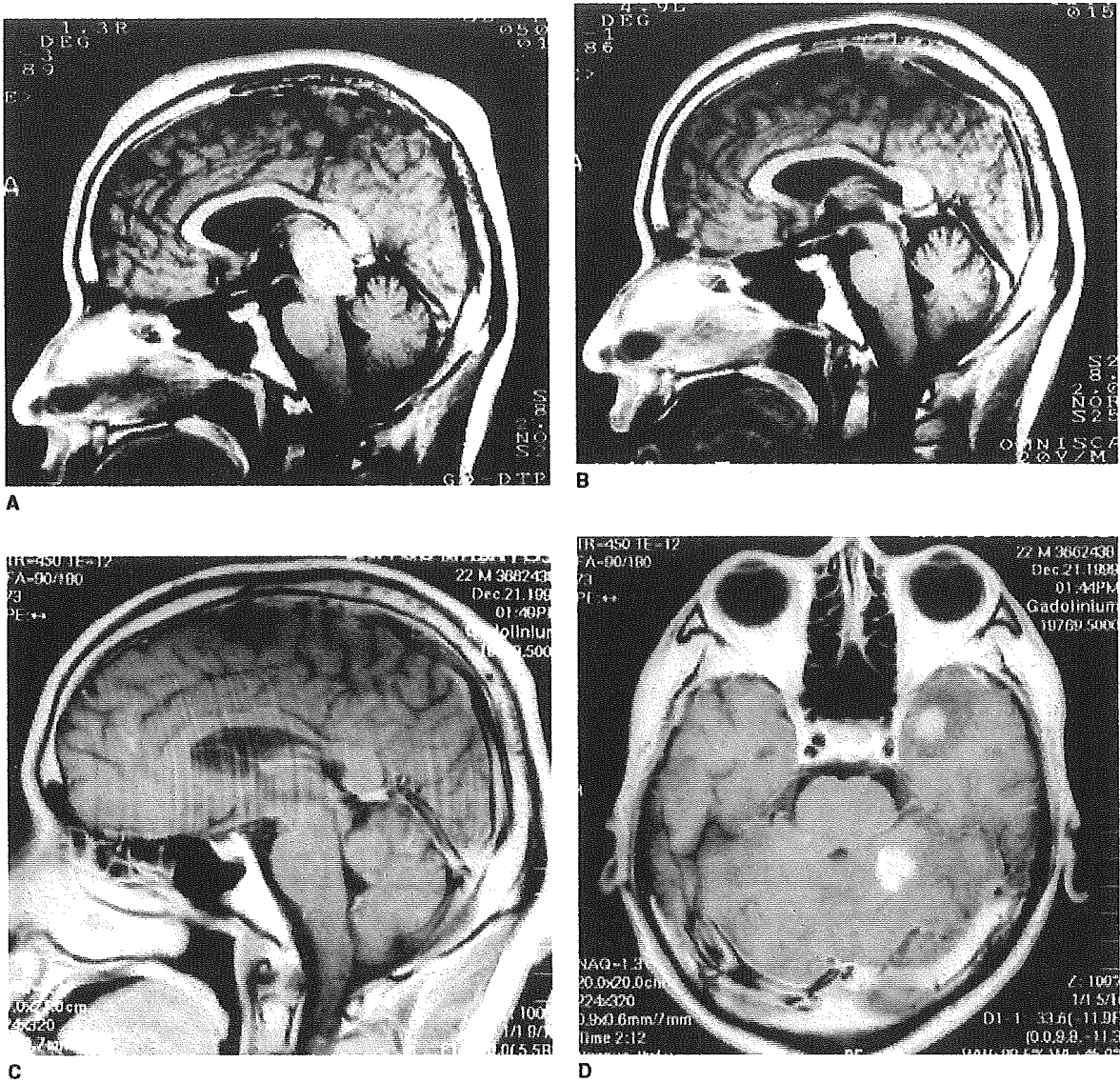


C

FIGURE 96-1 A, A 14-year-old boy complained of visual disturbance. Magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium enhancement revealed an enhanced solid mass in the suprasellar (neurohypophysis) region. Histologic examination revealed a immature teratoma. Extensive chemoradiation therapy was performed, and total radiation dose was 60 Gy (whole-brain 40 Gy + boost 20 Gy). B, After treatment, MRI revealed complete remission of tumor. Patient's condition was excellent and, after graduating from high school, he worked in computer programming. C, Six years after initial treatment, the patient complained of headache and slight depression. Follow-up MRI revealed a low-intensity lesion in the right basal ganglia with mild brain atrophy. After 6 months, his mental status gradually become worse. He is suspected to have brain damage induced by radiotherapy.

8

9



10 **FIGURE 96-2** A, A 15-year-old patient complained of headache. Magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium showed an enhanced solid mass in the pineal region. The level of β -human chorionic gonadotropin was elevated in both CSF and serum. B, After treatment with chemoradiation, MRI revealed complete remission. C, Four years after treatment, the patient complained of a floating sensation and showed cerebellar ataxia. Repeated MRI still showed complete remission in the original pineal lesion. Multiple intramedullary dissemination is not only in the brain (D) but also in the spinal cord (E).

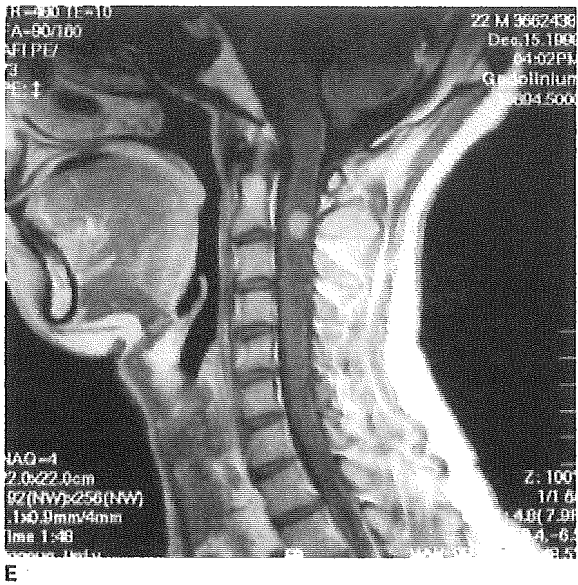
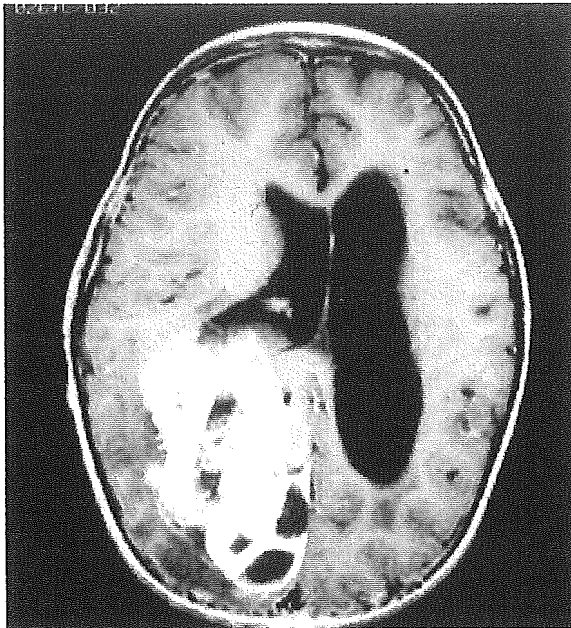
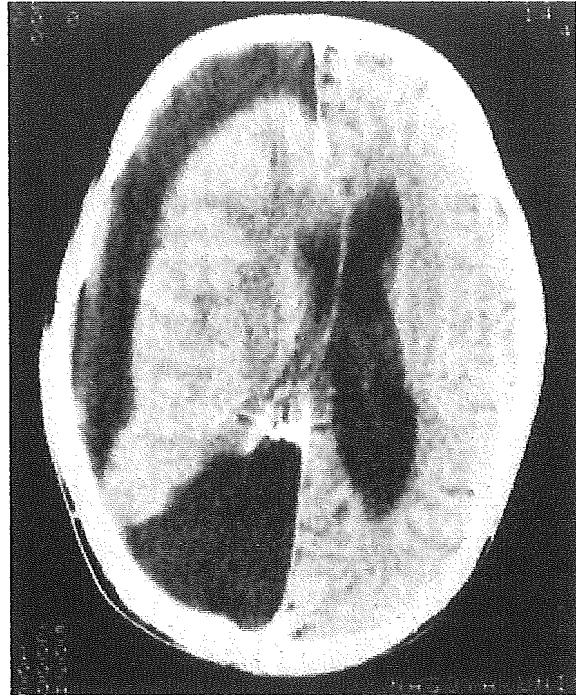


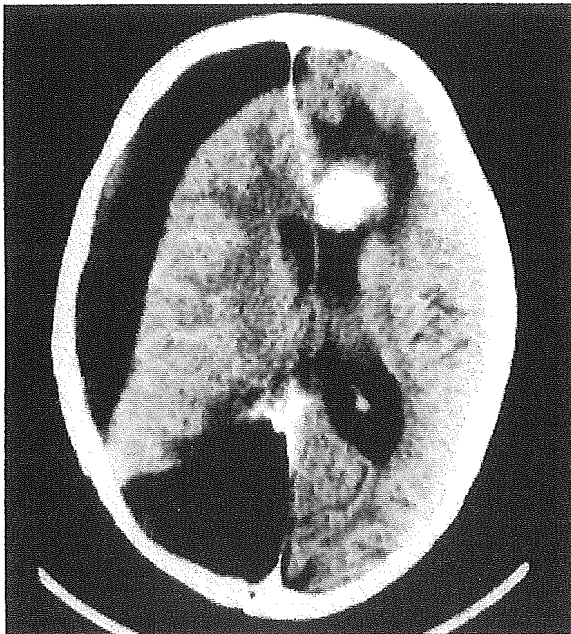
FIGURE 96-2 cont'd.



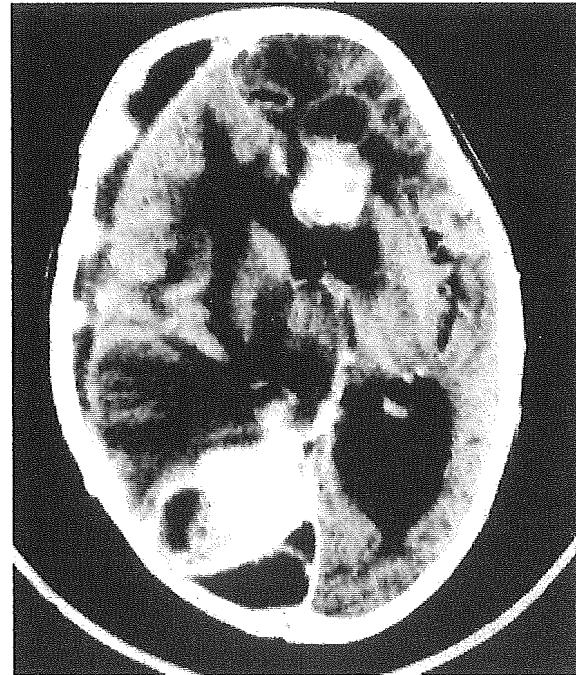
A



B



C



D

FIGURE 96-3 A, A 3-year-old boy experienced frequent vomiting. Magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium showed an enhanced solid and partly cystic mass in the right occipital lesion. B, After gross-total removal of the tumor, histologic examination revealed an immature teratoma. Extensive chemoradiation therapy was performed. C, One year after treatment, the 4-year-old patient had no complaints, but follow-up MRI revealed local recurrence with dissemination at the contralateral lateral ventricle. D, After several months, MRI showed local recurrence of tumor with diffuse dissemination to CSF.

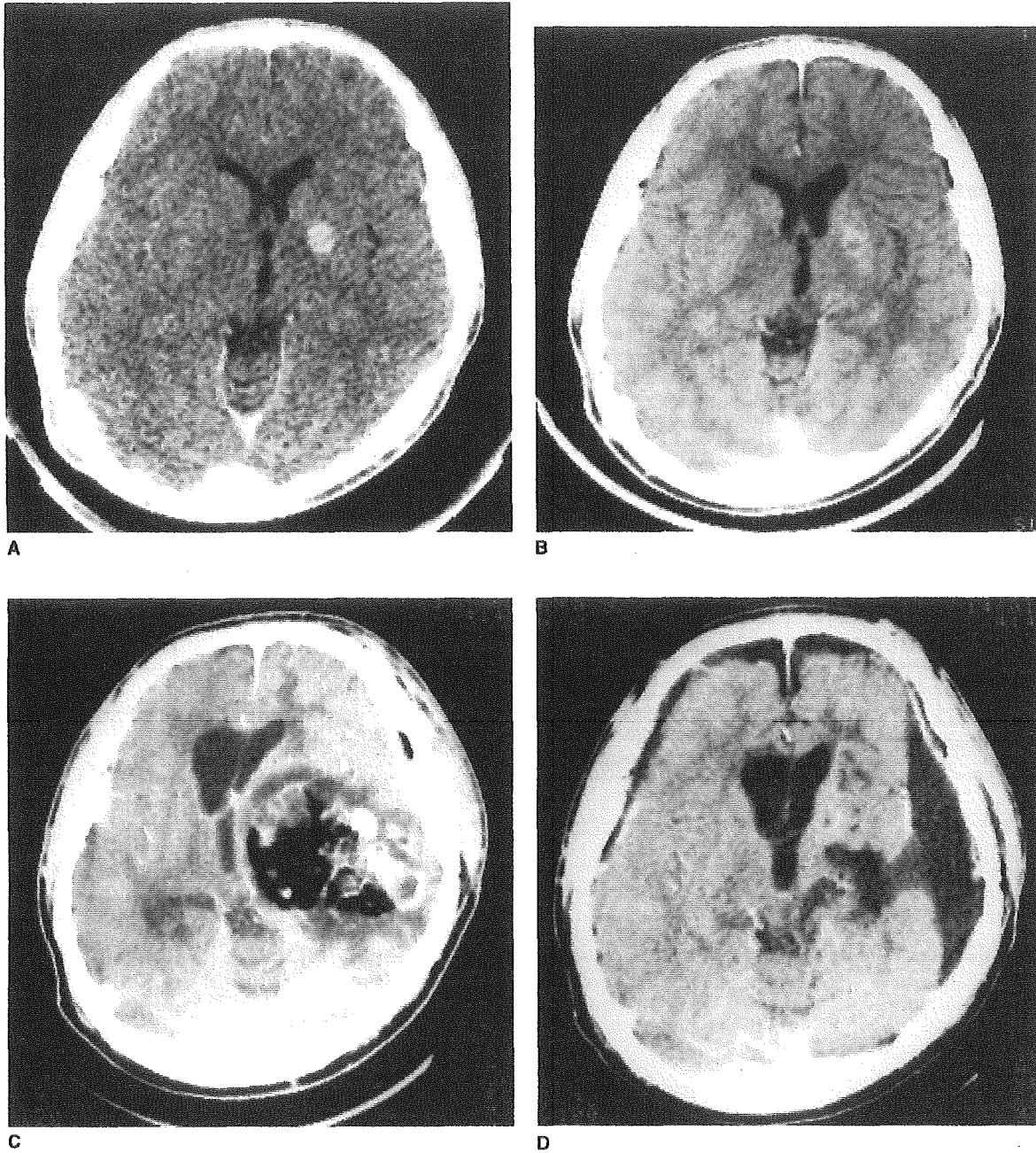


FIGURE 96-4 *A*, An 8-year-old boy showed mild right hemiparesis. Computed tomography (CT) revealed an enhanced solid mass in the left basal ganglia. We obtained a specimen by stereotactic biopsy, and histologic examination revealed a choriocarcinoma. Extensive chemoradiation therapy was performed and the patient's condition was quite good. *B*, After treatment, CT scan revealed reduced mass effect and a less enhanced tumor. *C*, Six years after initial treatment, the patient complained of headache with progressive left hemiparesis, and follow-up magnetic resonance imaging revealed local recurrence, with an irregularly enhanced huge mass. *D*, After gross-total removal of tumor, subsequent CT showed no tumor, but histologic examination revealed a teratoma. The patient received no additional treatment and at 4-year follow-up showed no recurrence.

AUTHOR QUERY FORM

Dear Author,

During the preparation of your manuscript for publication, the questions listed below have arisen. Please attend to these matters and return this form with your proof.

Many thanks for your assistance.

Query References	Query	Remarks
1	AU: OK as edited? "United States," not American	
2	AU: OK as edited? "PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin), PE (cisplatin, etoposide), and ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)"	
3	ED: see hardcopy edit of table 96-1	
4	AU: OK as edited? "which can also cause peripheral neuropathy"	
5	AU: please spell out DDAVP	
6	AU: please provide missing information: "resistant to combination chemotherapy of" what?	
7	AU: OK as edited? "carboplatin"	
8	AU: OK as edited? "region" not "lesion"	
9	AU: OK as edited? "Patient's condition was excellent and, after graduating from high school, he worked in computer programming"	
10	AU: OK as edited? "region"	

Gliomas: *Research and Therapy*

グリオーマ

病態と治療

Kazuo Tabuchi (Ed.)

田淵和雄 [編]

 Springer

シュプリンガー・フェアラーク東京

2 脳腫瘍の疫学

渋井 壮一郎・野村 和弘

はじめに

疫学とは、対象とする疾病の原因とそのリスクファクターを見出すとともに、その集団の中でどの程度その疾患が蔓延しているかを調べ、自然経過と予後を調べる学問であると言える。脳腫瘍の診断・治療を行う際においても、対象とする疾患がその集団の中でどの程度発生し、どのような経過をたどるかということは、きわめて重要な情報であり、その情報をもとに実際の診療が行われているといっても過言ではない。すなわち、ある疾患を診断するためには、各種臨床情報から、それに最も適合する確率の高いものを選択していくという過程をたどっているわけである。そしてそのためには、その疾患の頻度の情報が必要であり、治療にあたっては、疾患の自然経過についての情報が有用である。脳腫瘍の発生原因については各方面からいろいろな研究がなされているが、現在までのところ、いくつかの遺伝性疾患以外では明確な要因が判明しているものはないと言える。

2.1 脳腫瘍の発生要因

2.1.1 遺伝子異常を伴う遺伝性疾患

2.1.1.1 神経線維腫症(neurofibromatosis)

neurofibromatosis type1 (NF1) は、常染色体優生遺伝をする疾患で、3,000～4,000人に1人の発生率とされており、末梢の神経線維腫、虹彩小結節、café-au-lait spot、視神経膠腫などを特徴とする。これに対し、数万人に1人の発生と言われる neurofibromatosis type 2 (NF2) は、両側聴神経鞘腫、髄膜腫、神経膠腫などを発症する。前者の責任遺伝子は17q11、後者は22q11-22q13上にあるとされている。

2. 1. 1. 2 Li-Fraumeni 症候群

乳癌，骨肉腫，白血病，悪性神経膠腫などの各種腫瘍を発生し，責任遺伝子は染色体 17p13 上にある TP53 とされている。TP53 は多くの悪性腫瘍との関係が指摘されており，後述する星細胞腫の発生の原因の 1 つとされている。

2. 1. 1. 3 結節性硬化症 (tuberous sclerosis, TS)

結節性硬化症は，顔面皮疹，subependymal giant cell astrocytoma，知能発育遅延を 3 主徴とし，責任遺伝子は染色体 16p13 および 9q34 にあることが判明している。

2. 1. 1. 4 von Hippel-Lindau 病

von Hippel-Lindau 病は常染色体性優生遺伝をし，小脳・脳幹・脊髄や網膜などに血管腫を発生し，腎・脾などには嚢胞性腫瘍を形成する他，腎臓癌や副腎の褐色細胞腫などを合併する。責任遺伝子は 3p25 とされている。

2. 1. 2 グリオーマにおける遺伝子異常

星細胞腫の発生においても遺伝子的な変異が指摘されている。まず，前駆細胞から星細胞腫に癌化する時点で TP53 および PDGF などの変異が必要であるとされ，さらに 19 番長腕染色体，RB 遺伝子の変異により退形成性星細胞腫になり，10 番染色体などの異常を経て，膠芽腫 (glioblastoma) へ変化していくものと考えられている。このように星細胞腫が順次悪性化して膠芽腫になっていく一群は secondary glioblastoma と呼ばれるが，これに対し，このような変化を経ない膠芽腫 (primary glioblastoma) も存在し，これらは EGFR, MDM2, PTEN, p16 など全く別の遺伝子異常を伴うとされている (図 1) [1]。星細胞腫において，TP53 の異常は 30～40% に認められるのみで，TP53 のみでは星細胞腫の発生についての説明は不可能であり，他の要因の関与も考えられる。

グリオーマを含め，脳腫瘍の家族発症例の報告は稀でなく，遺伝的素因も否定できないが，むしろ生活上の環境因子の影響が大きいという解釈もある [2,3]。

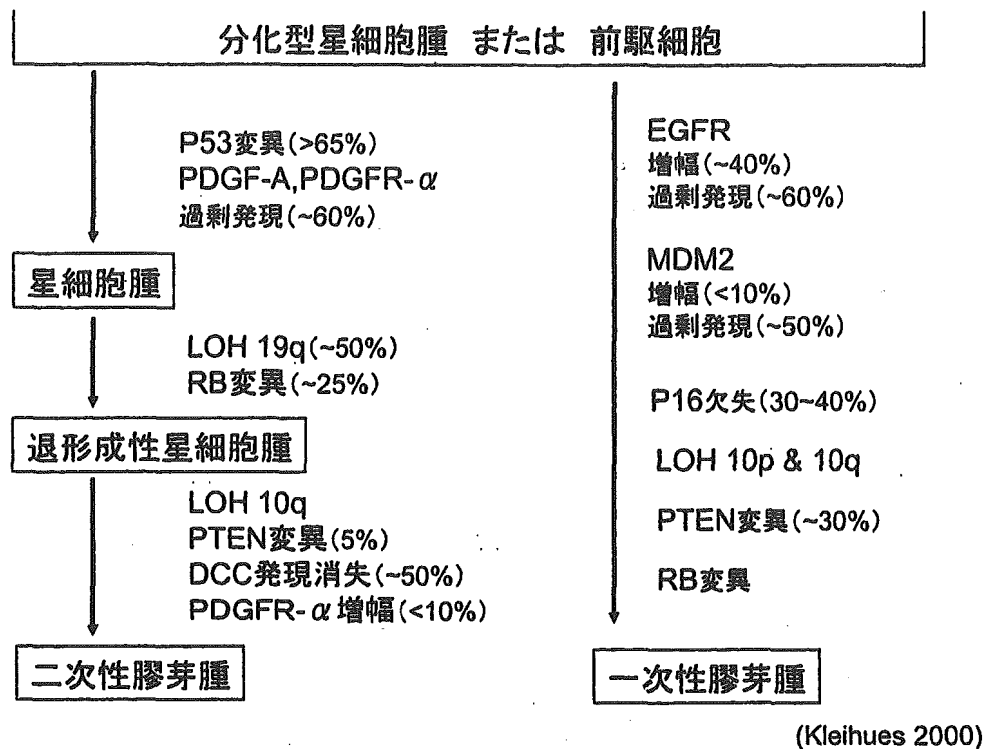


図1 多段階遺伝子異常によるグリオーマの悪性化 (Kleihues 2000 より改変) [1]

2.1.3 環境因子

環境因子としても脳腫瘍の発生との明確な関連性が証明されているものはないと言える。母親の喫煙、職業上での各種有機溶媒、潤滑油、ホルマリン、フェノール、殺虫剤、合成ゴム、塩化ポリビニールとの接触も、必ずしも決定的な関連性の証拠はない [4-6]。これに対し、放射線照射は脳腫瘍の発生ときわめて関連性が深い。かつては、頭皮白癬症や血管腫に対して低線量の放射線照射がなされており、数年後あるいは十数年後にグリオーマ、髄膜腫、神経鞘腫などが多発していることが報告されている [7,8]。また、小児期の白血病に対する頭部への照射が、後のグリオーマ発生の誘因になっていると考えられている [9,10]。一方、高圧線の付近に居住する子供に脳腫瘍や白血病が多発するという報告から、電磁波と脳腫瘍の関係が注目されている。これに関連して、近年普及の著しい携帯電話から発生する電磁波が脳腫瘍の発生につながる危険性が危惧されており、国内においても疫学調査が実施されている。これについても決定的な関連性は証明されておらず、現時点では否定的な結論を出している報告もある [11]。しかしながら、今後ますます携帯電話の使用頻度や使用時間が増加する傾向にあり、新たな調査が必要になる可能性もある。

2.2 脳腫瘍の疫学調査

国内における脳腫瘍の発生頻度について、正確な数字は得られておらず、米国の調査報告を代用することが多い。Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS 2004) によれば、米国における原発性脳腫瘍の発生率は人口 10 万人あたり年間 14.1 人（良性腫瘍 6.8 人，悪性腫瘍 7.3 人）であり、男女別では、男性 13.9 人，女性 14.3 人とされており、若干女性に多い [12]。米国では、この他に Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), National Cancer Data Base (NCDB), The North American Association of Cancer Registries などの調査報告がある。年次別の発生頻度は上昇傾向にあり、その理由の 1 つとして、1970 年代の CT スキャンや 1980 年代の MRI 等の非侵襲的検査の普及が考えられる [13]。近年特に増加傾向の著しいのは悪性リンパ腫であり、多発性脳腫瘍が指摘された際、転移性脳腫瘍との鑑別が重要になっている。その他、上皮腫、神経鞘腫、下垂体腺腫などの増加が指摘されている。また、小児および高齢者の脳腫瘍が増加しているのも、近年の傾向として見逃せない特徴の 1 つである [14]。

2.3 脳腫瘍全国統計 (Brain Tumor Registry of Japan)

2.3.1 組織別頻度

国内における脳腫瘍統計については、1974 年に設立された脳腫瘍全国統計委員会により実施されている。1977 年の第 1 回の調査報告書以来、現在までに 11 巻の報告書が発行されており、最新のものは 2003 年 9 月に *Nuerologia medico-chirurgica* の supplement として英文にて刊行された。ここには、全国 300 余りの脳神経外科施設より 1969 年以来、年間おおよそ 4,000 ~ 5,000 症例、合計 98,647 例が登録されており、発生頻度、生存率など各種解析がなされている [15]。1984 ~ 1996 年の症例 51,818 例について、最も頻度の高いものはグリオーマの 27.3% で、髄膜腫 26.2%、下垂体腺腫 15.2%、神経鞘腫 10.4% がそれに続いている (表 1)。また、年度ごとに頻度を比較すると、かつてはグリオーマが最も多かったが、1992 年以降では、髄膜腫の頻度が最も高くなっている。年齢別にみると、15 歳未満の小児ではグリオーマが 57.5% と半数以上を占め、続いて胚細胞腫 15.4%、頭蓋咽頭腫 9.0%、髄膜腫 2.0% となっており、成人とはかなり頻度が異なっている。また、70 歳以上の高齢者で最も頻度の高いものは髄膜腫 42.3% で、続いてグリオーマ 26.9%、下垂体腺腫 10.1%、神経鞘腫 7.1% であり、これに悪性リンパ腫 6.7% が続いている。

表1 脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の頻度 (1991～1996年登録症例) [15]

	全例	年齢 (歳)		
		< 15	15～69	70≦
グリオーマ	27.3%	57.7%	24.3%	26.9%
髄膜腫	26.2	2.0	26.2	42.3
下垂体腺腫	15.2	1.9	17.2	10.1
神経鞘腫	10.4	1.1	11.8	7.1
頭蓋咽頭腫	3.5	9.0	3.3	1.6
悪性リンパ腫	2.9	0.4	2.6	6.7
血管芽腫	1.7	0.4	2.0	1.0
頬表皮嚢胞・頬皮嚢胞	1.6	1.6	1.7	0.5
胚細胞腫	2.8	15.4	2.0	0.0
その他	8.4	10.5	8.9	3.8
合計	100.0 (n=51,818)	100.0 (n=4,070)	100.0 (n=41,653)	100.0 (n=6,095)

これに対しCBTRUSでは、グリオーマが45.3%ときわめて頻度が高く、これに髄膜腫29.2%、神経鞘腫7.9%、下垂体腺腫5.9%が続いている。

グリオーマの中での頻度は、膠芽腫 (glioblastoma) が最も多く32.4%を占め、続いて星細胞腫 (astrocytoma) 27.0%、退形成性星細胞腫17.2%、乏突起膠腫5.5%となっているが、これも年齢によってその頻度は大きく異なり、15歳未満の小児では星細胞腫が29.2%を占めるのに対し膠芽腫は5.4%にすぎず、これに対し70歳以上の高齢者では、59.9%が膠芽腫である。組織診断のみから考えても高齢者のグリオーマの予後はきわめて悪いことが予想される (表2)。

2.3.2 年齢分布

1984年から96年までのデータから、代表的な原発性脳腫瘍の年齢分布を示す (図2A-I)。膠芽腫は60歳代をピークとして、高齢者に多い腫瘍であり、男女比は1.4:1と男性に多い (図2A)。これに対し星細胞腫では男女比は1.15:1とほぼ同数となり、30歳代後半から40歳代に多く、10歳前後にもう1つのピークがある (図2B)。退形成性星細胞腫は、この二者の中間的存在であり、男女比は1.27:1と男性優位で、年齢分布でも50歳代から60歳代にピークを有する (図2C)。これらの点からも星細胞腫から退形成性星細胞腫を経て、

表 2 脳腫瘍全国統計による各種グリオーマの頻度 (1991 ~ 1996 年登録症例) [15]

	全例	年齢 (歳)		
		< 15	15 ~ 69	70 歳
膠芽腫	32.4%	5.4%	35.0%	59.9%
星細胞腫	27.0	29.2	28.4	14.1
退形成性星細胞腫	17.2	8.7	18.9	20.4
乏突起膠腫	5.5	12.7	4.3	1.2
退形成性乏突起膠腫	0.6	0.1	0.8	0.5
上衣腫	2.9	6.9	2.3	0.2
退形成性上衣腫	0.9	2.7	0.6	0.2
脈絡叢乳頭腫	1.2	2.9	0.9	0.3
髄芽腫	4.0	18.3	0.9	0.1
その他のグリオーマ	8.3	13.1	7.9	3.1
合計	100.0 (n=14,418)	100.0 (n=2,650)	100.0 (n=10,132)	100.0 (n=1,636)

膠芽腫へと変化してく様子が窺い知れる。乏突起膠腫は、40 歳代をピークとして、それより若年では男性に多く、それ以降は女性に多いため、全体では性比はほぼ 1:1 となっている (図 2D)。上衣腫、髄芽腫は小児に多い腫瘍であるが、上衣腫では中年以降にもう 1 つのピークを有する (図 2E, F)。髄膜腫は 1:2.8 と女性に多い疾患である。好発年齢は 50 歳代から 70 歳代まで広く分布する (図 2G)。神経鞘腫も 1:1.3 と女性に若干多く、50 歳代から 60 歳代にピークがある (図 2H)。下垂体腺腫は、その種類により好発年齢や性比が異なる。全体では二峰性になっているが、ホルモン非産生下垂体腺腫は 50 歳代から 60 歳代に 1 つのピークを示すのみであり、20 歳代から 30 歳代にかけてのピークは、女性を主体としたプロラクチン産生性下垂体腺腫であることがわかる (図 2I-K)。最後に、最近頻度の増加している悪性リンパ腫の年齢分布を示す (図 2L)。これも高齢者の男性に多く、男女比は 1.3:1 である。

2.3.3 生存率に影響を及ぼす因子

脳腫瘍においては他の臓器で用いられている TNM 分類は適応されていない。巨大な腫瘍でも髄膜腫であれば、症状は軽微であることも稀ではなく、摘出によって治癒することも多い。それに対し、膠芽腫の場合は、かなり早期に発見されたとしても予後はかなり厳しいと言える。脳腫瘍では、組織診断が決

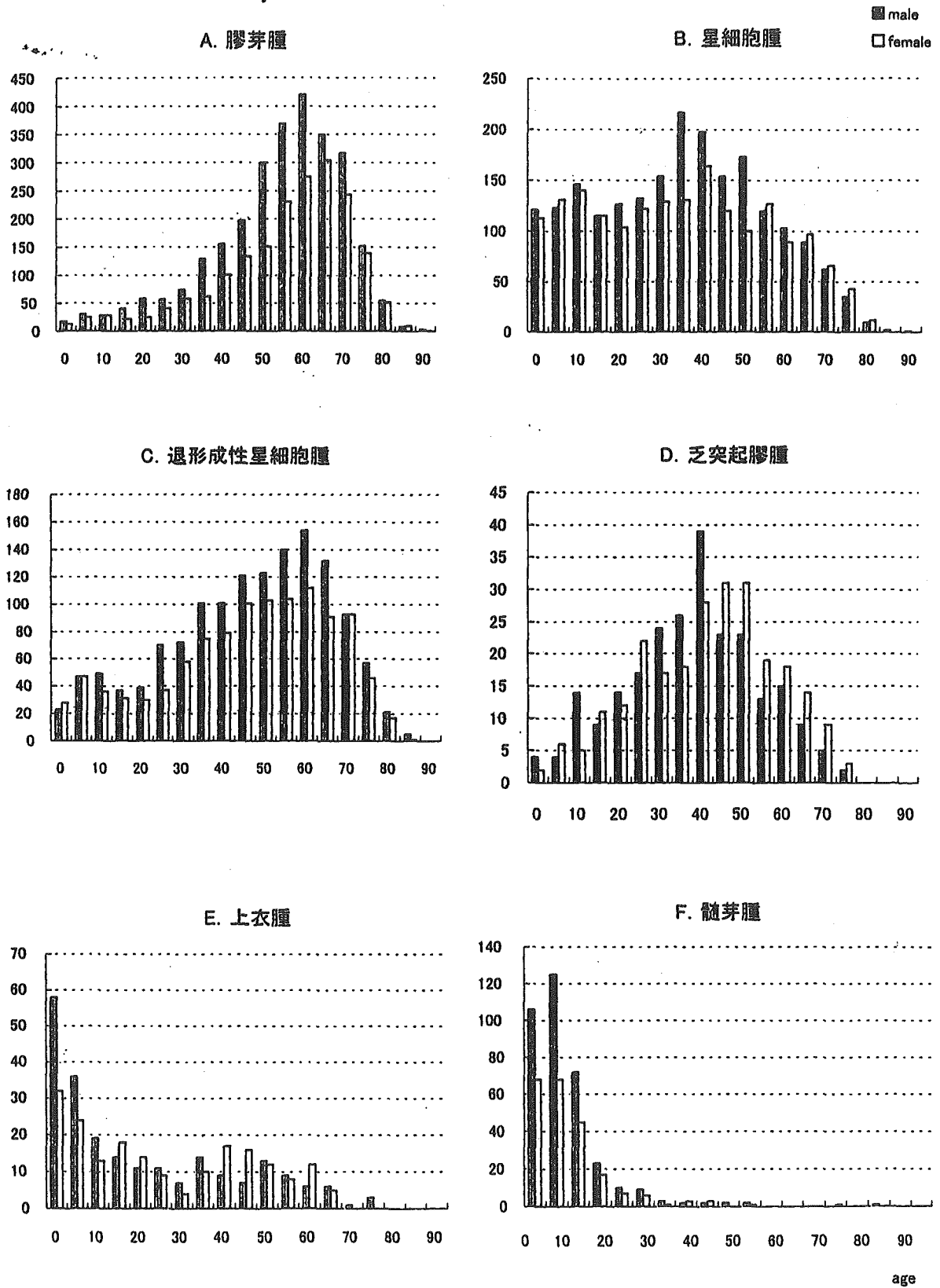


図2 脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の年齢分布 (1984～1996年症例) [15]

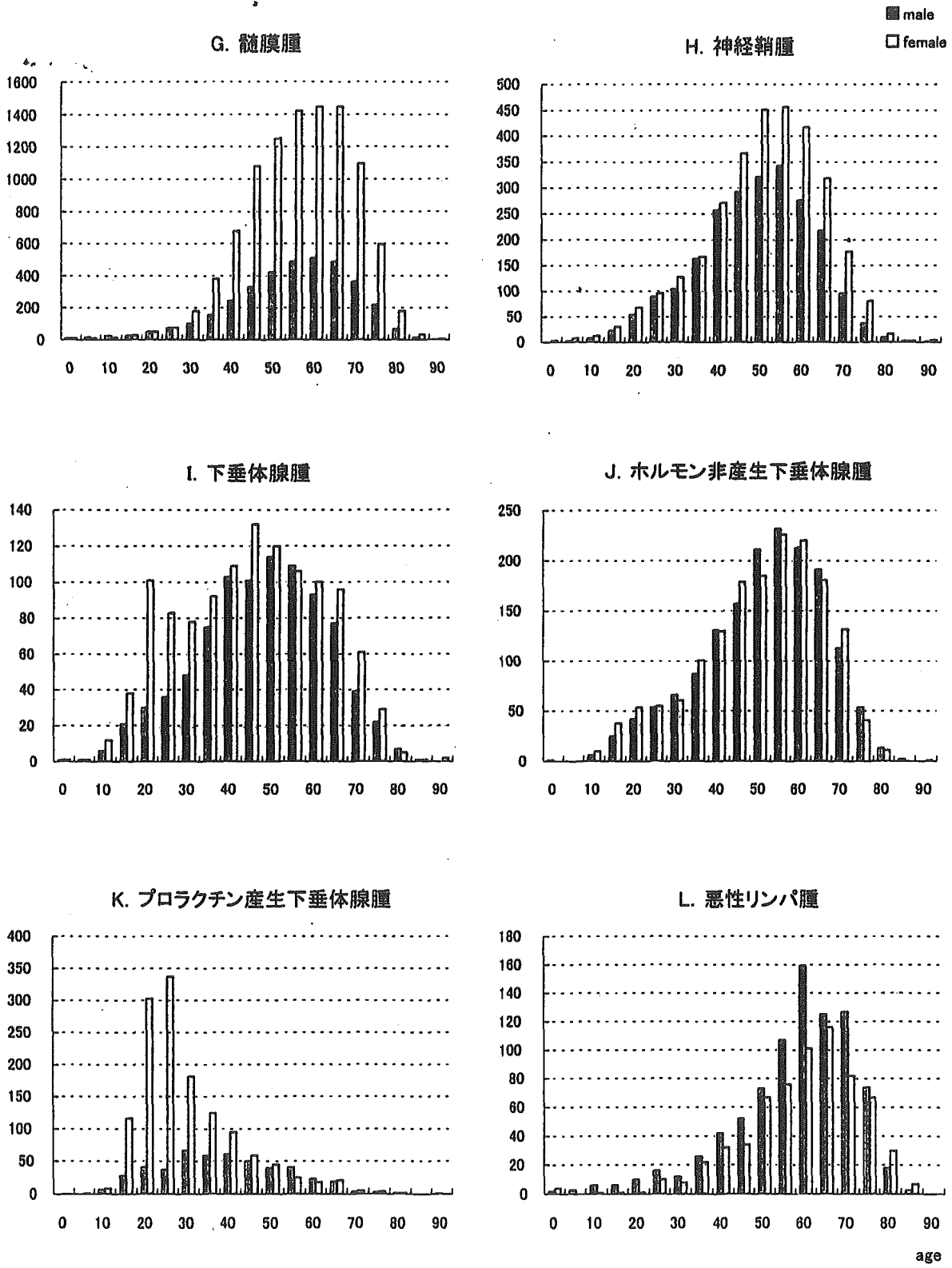


図2 (つづき)

表3 脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の5年累積生存率(1991～1996年登録症例)[15]

	症例数	1年	2年	3年	4年	5年
星細胞腫	1,573	89.6%	79.7%	73.8%	70.9%	66.5%
退形成性星細胞腫	1,066	67.6	43.0	32.2	26.4	23.4
膠芽腫	2,125	55.2	19.6	11.4	8.8	7.0
乏突起膠腫	152	95.3	91.8	87.1	83.8	82.0
退形成性乏突起膠腫	43	87.5	84.7	75.0	71.7	68.2
髄膜腫	6,367	97.9	96.6	95.7	94.8	93.7
全グリオーマ	5,757	73.3	51.9	44.4	40.9	38.1

定された時点で予後の推察が可能なが多い。表3に各種脳腫瘍の累積生存率を示す。髄膜腫の5年生存が93.7%であるのに対し、グリオーマ全体では38.1%であり、このうち、星細胞腫では66.5%、退形成性星細胞腫は23.4%、膠芽腫は7.0%である。

髄膜腫などの良性腫瘍では、基本的に手術的に摘出することで治癒させることができる。これに対し、グリオーマの予後に影響を与える因子として、手術、放射線、年齢、術前のperformance statusなどが挙げられている[16-19]。さらにメタアナリシスにより、放射線治療にnitrosourea系の化学療法剤を併用することで、予後の改善がみられることが確認された[20]。脳腫瘍全国統計による生存率でも同様な傾向がみられる。生存率への影響を考える上で、エビデンスレベルとしては症例研究の域を出ず、Level IV程度と言えるが、数千例を対象とした調査であるため、比較的信頼度は高いと言える[21]。

2.3.3.1 年齢

グリオーマの生存率は50歳を過ぎると急激に低下する傾向をもっている。若年者では60%程度の平均生存率が、70歳代では40%、80歳代では30%以下に低下する。カイ二乗(χ^2)検定では、55歳未満とそれ以上の間に有意差がみられ、以降65歳未満とそれ以上、75歳未満とそれ以上、85歳未満とそれ以上のそれぞれに有意差があり、高齢者では10歳進むごとに有意差をもって生存率の低下がみられる(図3)。これは、星細胞腫、退形成性星細胞腫、膠芽腫のすべてに共通する傾向であり、高齢者のグリオーマは組織診断に関係なく予後不良であると言える。

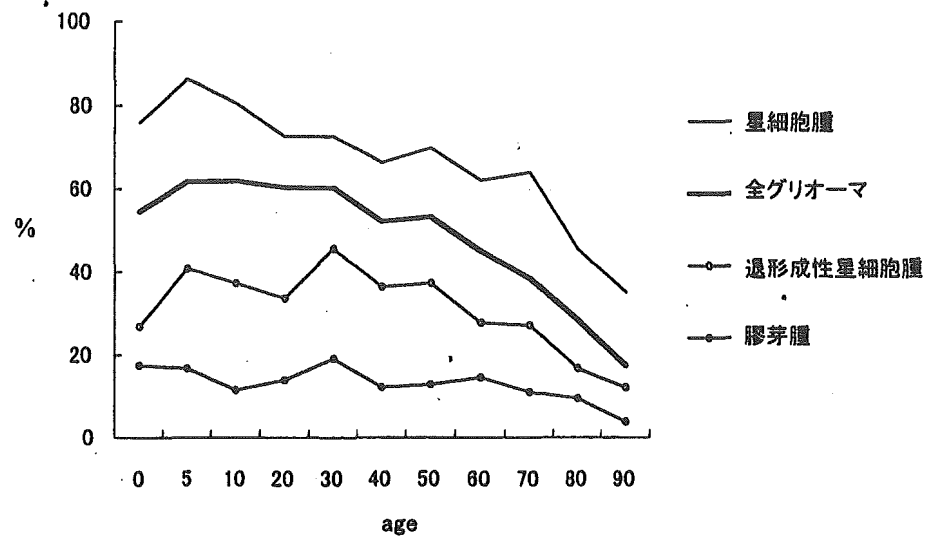


図3 疾患別，年齢別5年生存率

2.3.3.2 術前 performance status

脳腫瘍患者の performance status を現す表現法として，Karnofsky scale と Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) が繁用されているが，脳腫瘍全国統計では臨床悪性度を無症状，自覚症状のみ，巣症状，頭蓋内圧亢進，意識障害，昏睡，呼吸中枢障害の7段階に分けて評価をしている。呼吸障害例および昏睡例はいずれも1%以下の症例であるため，図4にこれらを除いた5段階での生存曲線を示す。星細胞腫では，無症状と自覚症状の間に有意差がみられなかったが，退形成性星細胞腫および膠芽腫ではその差は大きく，悪性腫瘍での早期発見の重要性を示している。また，星細胞腫および退形成性星細胞腫では，自覚症状と巣症状の間に有意差がみられ，巣症状が出現した場合の予後の悪さを示している。

2.3.3.3 手術摘出度

悪性腫瘍でも手術的に全摘できれば治癒可能である。しかしながら，他臓器と異なり脳腫瘍は手術における制限がきわめて大きいため，断端に余裕をもって摘出することは不可能である。膠芽腫などでは，CTやMRIにて造影剤で増強を受ける領域から数cm先まで腫瘍の浸潤がみられ，周辺の脳の機能を温存したまま摘出することは困難である。最近では，各種モニタリングやナビゲーションの発達により，安全にしかも最大限に腫瘍を摘出することができるようになってきたが，運動や言語の機能をもつ領域に浸潤した腫瘍には外科的侵襲

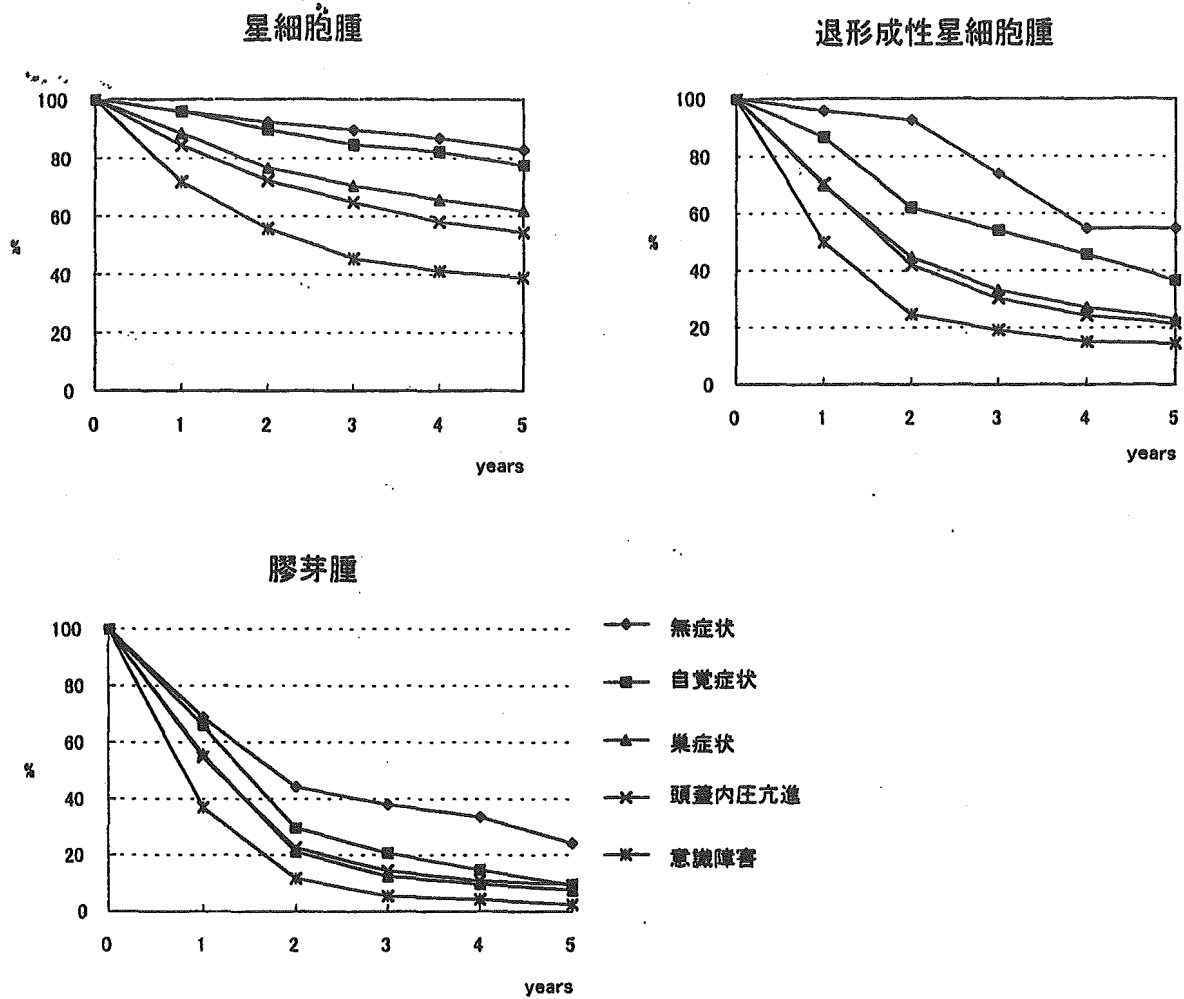


図4 治療前症状によるグリオーマの生存率

を加えることができない。図5にグリオーマの摘出度別の生存曲線を示す。膠芽腫では50%摘出と生検との間に有意差がないが、75%摘出により50%以下の摘出と有意差が出る。さらに摘出度が進むにつれ、それぞれ有意差をもって生存率の上昇がみられる。最も悪性度の高い膠芽腫でも、手術が予後に及ぼす影響の強いことがわかる。退形成性星細胞腫および星細胞腫では、75%までの摘出ではそれ以下と有意差がなく、95%の摘出により75%以下の摘出と有意差をもつようになる。グリオーマは元来、全摘の困難な疾患であるが、可及的最大の摘出を図ることが予後の改善につながるものと言える。