

統一したコンセンサスは存在しない。Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍研究グループ16施設から得られた昨年1年間の実態調査によると、単発の転移性脳腫瘍に対して摘出術後全脳照射が行われていたのは約1/3にすぎなかった。

またわが国では、特に腫瘍径3cm未満で、利用可能であれば定位放射線照射が第一選択とされている場合も多い。

2. 多発の場合

多発性の転移性脳腫瘍では画像上明らかではないほかの転移巣があると考えられるため、それらに対する治療も含めて全脳照射が選択される場合が多い。しかし、多発性であってもその中の一つ以上の腫瘍の径が大きい場合(3cm以上)や、放置すると致死的と考えられる場合、症状がある場合などでは大きな病変に対して摘出術の適応となる場合がある。

また転移巣の最大の腫瘍径が3cm未満の場合には、数個程度であれば単発の場合と同様に定位放射線照射が選択される場合もある。

上記より、十分なエビデンスは存在しないが、少なくとも3cm以上の大きな腫瘍がある場合には単発の場合と同様に摘出術+全脳照射が現時点での標準治療と考えられる。

Ⅲ. わが国における転移性脳腫瘍に対する臨床試験

これまでわが国においては国際的評価に耐え得る転移性脳腫瘍治療に対する臨床試験は行われてこなかった。しかしながら、国際的評価に耐え得る臨床試験への取り組みとして、前出のJCOGの臨床試験が現在計画中であり、この試験を紹介したい。

JCOGとは、厚生労働省がん研究助成金指定研究班(14指-1~4)を中心とする多施設共同

臨床研究グループ(十がん研究助成金計画研究2班+効果的医療技術の確立推進臨床研究19班)で、法人格を有さない任意団体である。JCOGの目的は、「各種悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、患者に対する最善の治療法や標準的治療法を確立する」ことにある。JCOGにおける臨床試験ではそのプロセスにおいて第三者評価と倫理性の確保による試験の品質保証に力を入れている。

脳腫瘍に関しては、厚生労働省科学研究費補助金の事業として「悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者: 渋井壮一郎)」、「転移性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究(主任研究者: 嘉山孝正)」がJCOG脳腫瘍グループ(グループリーダー: 野村和弘)として活動している。今回紹介する臨床試験プロトコルはこのJCOG脳腫瘍グループの計画である(表, 図)。

1. 本臨床試験の治療法選択根拠

1) 単発病変への治療方針

単発の転移性脳腫瘍に対してはランダム化比較試験の結果、腫瘍摘出術+全脳照射が標準治療である。腫瘍摘出術+全脳照射vs腫瘍摘出術単独の比較試験が行われた1980~1990年代前半は転移巣の診断には主に造影CTが用いられていたが、造影CTは現在多く用いられているガドリニウム造影MRIと比較して小さい病変に対する診断能が低いとされている。

Davisら¹⁾の報告では、転移性脳腫瘍患者23人の造影MRIにて67病変を発見できたのに対して、診断能力を上げるために2倍量の造影剤を用いた造影CTにても37病変しか診断できなかったとされている。

このように腫瘍摘出術vs腫瘍摘出術+全脳照射の比較試験が行われた時期にはCTで単発

表 プロトコール概略

「転移性脳腫瘍に対する、腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験 (JCOG0504)」

(目的) 頭蓋内の転移個数が4個以下で、最大病変の腫瘍径が3cm以上の転移性脳腫瘍を対象として、標準治療である腫瘍摘出術＋全脳照射に対して、腫瘍摘出術後に全脳照射を行わず、残存病変、および新病変に対して定位放射線照射の追加を行うことの有効性の比較(非劣性)を行う。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象, PS (ECOG) 非悪化割合, MMSE非悪化割合

(対象) 以下の条件を満たす転移性脳腫瘍患者を対象とする。

- 1) 術前のGd造影MRIにて、転移巣が4個以下である。
- 2) 術前のGd造影MRIにて、最大径の病変が3cm以上である。
- 3) 最大径の病変に対して、腫瘍摘出術が行われている。
- 4) 術前のGd造影MRIにて、すべての病変が大腦もしくは小脳に存在する。
- 5) 原発巣および転移巣の組織型が、非小細胞性肺がん、乳がん、大腸がんのいずれかである。
- 6) 登録時の年齢が、20歳以上79歳以下
- 7) 術後21日以内である。
- 8) PS (ECOG) が0, 1, 2, もしくは腫瘍による神経症状のみに起因するPS3のいずれかである。
- 9) 頭蓋内への放射線治療、開頭を伴う手術の既往がない。

(治療) 腫瘍摘出術後21日以内にプロトコール治療を開始する。プロトコール治療は以下である。

A群: 全脳照射群

残存病変のありなしを問わず、全脳照射 (37.5Gy / 15fr / 19日以上22日以内) を行う。
照射終了後、再発・増悪までは無治療で経過観察を行う。

B群: 定位放射線照射群

腫瘍摘出術後21日以内にプロトコール治療を開始する。プロトコール治療は以下である。

- ①登録時、残存病変がある場合 残存病変に対して、定位放射線照射を行う。
- ②登録時残存病変がない場合 再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。
- ③再発時 「定位放射線照射を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が8個以下
 - 最大径が3cm以下→定位放射線照射を行う。
 - 最大径が3cmを超える、もしくは脳幹への進展・再発
→プロトコール治療中止「定位放射線照射を行われた病変数」と「再発した病変数」の合計が9個以上→プロトコール治療中止

(予定登録数と研究期間) 予定登録数: 270例

登録期間: 3年. 追跡期間: 登録終了後1年. 総研究期間: 4年

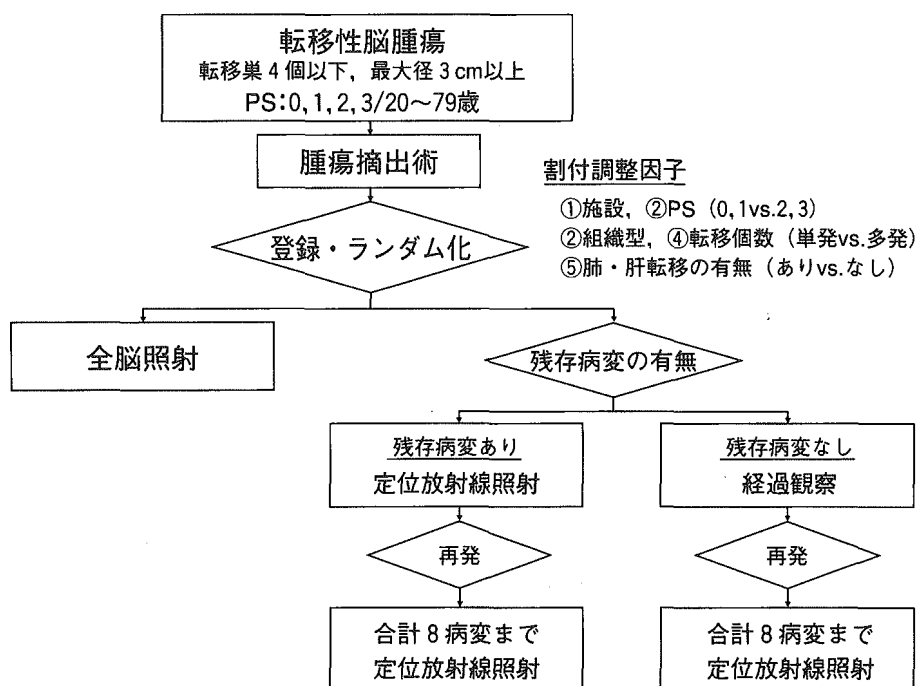


図 現在計画中の転移性脳腫瘍治療臨床試験フローチャート

転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術＋全脳照射と腫瘍摘出術＋Salvage Radiation Therapyとのランダム化比較試験 (JCOG0504)

と診断されていても微小な多発転移を見逃しており、その微小病変に対して治療が行われなかったために腫瘍摘出術群で再発が多かったのではないかという可能性が指摘されている。

それに対して、現在は微小転移をより発見しやすいガドリニウム造影MRIを用いており、造影MRIで単発と診断される場合には予防的な全脳照射を行わず、再発を発見した際に定位放射線照射を行えばよいとの考え方がある。

以上より、3 cm以上の病変が手術で画像上全摘された対象に対して、予防的な全脳照射を行わずに経過観察をし、再発時にSalvage Radiation Therapyを行うことによって、生存に関して全脳照射を行った場合と同等の有効性が得られる可能性がある。実際に脳腫瘍研究グループで行ったアンケート調査によると、単発性脳腫瘍に対しては腫瘍摘出術単独が選択される場合が

9 / 21 (43%) あり、その際には再発時に定位放射線照射が選択される場合が多い。

また、腫瘍摘出術＋全脳照射に比べて、①患者のQOLを著しく損なう可能性のある痴呆や認知障害などの晩期有害事象が少ない、②治療・入院期間が短い、などの理由からより低侵襲の治療であると考えられる。

上記より、標準治療に比べて同等の有効性とより低侵襲であることが期待できると考えられたために、腫瘍摘出術＋(残存病変がある場合)定位放射線照射＋Salvage Radiation Therapy (再発病変に対しての定位放射線照射)を試験治療として採用した。

2) 多発病変への治療方針

多発転移が存在する場合には明らかではない微小転移があると考えられるため、理論的には全脳照射が必要となると考えられる。

しかし、Sneedら⁵⁾は単発十多発転移性脳腫瘍で定位放射線照射単独62例と定位放射線照射十全脳照射43例のretrospectiveな比較を行った結果、治療後1年の段階では非再発生存割合が定位単独群の28%に対して定位十全脳群の69%と有意に定位単独群で再発が多かったが、Salvage Radiation Therapyを行うことによってMSTは定位単独群11.3ヵ月、定位十全脳群11.1ヵ月と差がなかったと報告している。

この結果を受けて、SneedらはSalvage Radiation Therapyを行えば全脳照射を行わず定位放射線照射のみで治療が可能と結論している。

以上より、3cm以上の病変が手術で摘出され3cm未満の病変が残存している対象に対しても残存病変に定位放射線照射のみを行い、再発時には単発例と同様にSalvage Radiation Therapyを行うことによって標準治療である全脳照射と同様の有効性が得られる可能性がある。

以上より、単発の場合と同様に、標準治療と同等の有効性と、より低侵襲であることが期待できると考えられるため、腫瘍摘出術+(残存・再発病変に対して)Salvage Radiation Therapyを試験治療として採用した。

IV. おわりに

今回は転移性脳腫瘍に対する標準治療確立のための臨床試験を中心に解説したが、脳神経外科が関連するいずれの分野においても標準治療の確立のためには臨床試験が不可欠であるのはいうまでもない。しかしながら、転移性脳腫瘍に限らず、過去の日本における臨床試験は必ず

しも適切に行われてきたわけではない。これにはこれまで臨床試験が製薬会社を中心として行われてきたことが無関係ではないと思われる。しかしながら、薬事法の改正などにより医師主導の臨床試験も可能となり、臨床試験のプロセスと質の保証に関する医療界そして社会の関心が高まっている。医師主導の臨床試験は特にがん治療の分野で進んでおり、前述のようにJCOG脳腫瘍グループでは転移性脳腫瘍だけでなくグリオーマの術後化学療法に関する臨床試験も行われている。

今後はさらに血管障害など脳神経外科のほかの分野においても国際的評価に耐え得る臨床試験の必要性が増加するものと考えられる。

文 献

- 1) Davis PC, Hudgins PA, Peterman SB, et al: Diagnosis of cerebral metastases: Double-dose delayed CT vs contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 12: 293, 1991
- 2) Mintz AP, Cairncross JG: Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection [editorial; comment]. *JAMA* 280: 1527, 1998
- 3) O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, et al: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 1169, 2003
- 4) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494, 1990
- 5) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al: Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 549, 1999
- 6) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583, 1993

III. 脳腫瘍の病理 分類/神経膠腫

上衣腫

Ependymoma

園田 順彦
嘉山 孝正

Key words

上衣腫, 第4脳室, 退形成上衣腫, 粘液乳頭状上衣腫, 上衣下腫

はじめに

グリオーマの中で上衣細胞への分化を示す異型細胞からなる腫瘍は上衣系腫瘍に分類される。上衣細胞は、発生学的に星状細胞や乏突起膠細胞と近縁のグリア細胞の一種である。上衣系腫瘍はWHO分類第3版によれば、上衣腫, 退形成上衣腫, 粘液乳頭状上衣腫, 上衣下腫に大きく分類される¹⁾。

1. 上衣腫 (ependymoma)

a. 概念, 定義

脳室壁あるいは脊髓中心管の上衣細胞が腫瘍化し、緩徐に増大したもの。若年成人あるいは小児に多い。

b. 分類, 頻度

すべての神経上皮性腫瘍の3-9%を占める。小児頭蓋内腫瘍の6-12%を占める^{2,3)}。脊髄では上衣腫は最も高頻度な神経上皮性腫瘍である。小児と若年成人に多いが、あらゆる年齢層に発生する⁴⁾。テント下上衣腫は、小児発生が多く平均年齢は6.4歳である。成人例のピークは30-40歳代で脊髄に好発する。テント上上衣腫に好発年齢はない。また全般を通じて性差はない^{5,6)}。テント上では側脳室に好発する。テント下では第4脳室が好発部位であり、脊髄では頸

髓, 頸胸髄に発生する。

c. 病因, 病態生理

病因は不明であるが、分子生物学的には上衣腫でみられる異常は、星細胞腫あるいは乏突起神経膠腫でみられる異常とは明らかに異なっている。上衣腫で認められる遺伝子異常のうち高頻度なものは、第22染色体長腕のアレルの欠失である。また1qのgainや6qのlossといった異常は後頭蓋窩の上衣腫に特徴的な所見である。一方、p53遺伝子の異常はまれである⁷⁾。

d. 臨床症状

1) 第4脳室上衣腫

第4脳室の閉塞により、閉塞性水頭症となり、吐気、嘔吐、頭痛といった症状を呈する。他の神経学的症状として、小脳失調、眼振、注視麻痺、めまい、麻痺などが出現する⁸⁾。

2) テント上上衣腫

mass effectと巣症状が合わさり、多彩な症状を呈する。吐気、嘔吐、頭痛、てんかん、うっ血乳頭、片麻痺、視野障害、知能障害、異常行動などである⁹⁾。2歳以下の幼児では頭圍拡大で発見されることがある⁸⁾。

3) 脊髄上衣腫

脊髄の圧迫に伴い、運動、感覚障害を呈する。

Yukihiko Sonoda, Takamasa Kayama: Department of Neurosurgery, Center for Clinical Neuro-Regeneration, Major of Environmental Life Science, Yamagata University Graduate School of Medical Science 山形大学大学院医学系研究科 生命環境医科学専攻, 臨床的機能再生部門 神経機能再生外科学講座

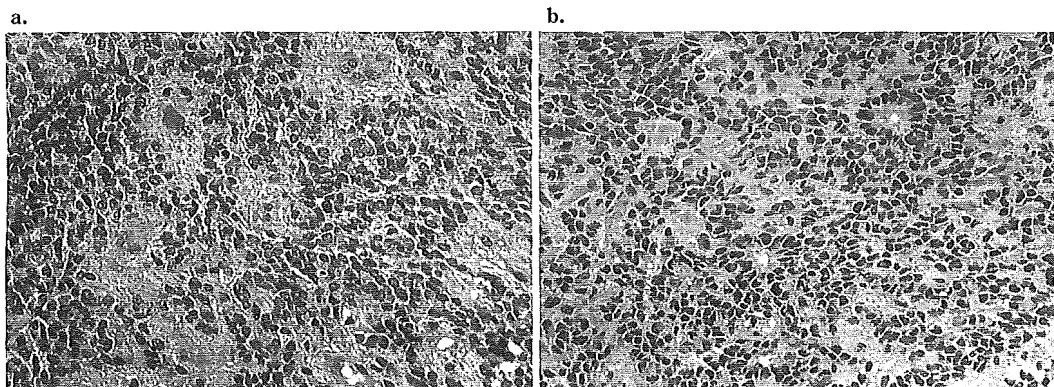


図1 上衣腫

- a: 血管周囲性偽ロゼット. 腫瘍細胞が血管周囲を取り囲むように、細胞突起を伸ばし、その結果、核のみられない無核帯を形成する。
 b: 上衣ロゼット. 管腔を囲む上衣様細胞配列が認められる。
 (HE染色)(写真提供 東北大学脳神経外科 池田秀敏先生)

e. 病理所見

1) 肉眼所見

脳室内に突出する腫瘤を形成することが多い。周囲組織との境界は星細胞腫に比較して明瞭である⁹⁾。充実性、灰白色の柔らかい腫瘤で、出血や壊死は目立たない。部分的な嚢胞形成や石灰沈着をみることもある。

2) 光顕所見

組織学的にはよく分化した中等度の細胞密度を有するグリオーマである。核は類円形あるいは楕円形で異型に乏しく核分裂像は少ないか認められない。典型的な所見としては血管周囲性偽ロゼット(図1-a)、上衣ロゼット(図1-b)があげられるが、この2つのロゼットの性質は根本的に異なる。血管周囲性偽ロゼットは腫瘍細胞が血管に向かって長い細胞突起を伸ばして配列したものであり、本腫瘍の大多数で認められる。したがって、血管周囲には細胞突起のみからなる無核帯が形成される。一方で上衣ロゼットは上衣腫に最も典型的な構造であり、管腔を囲む上皮様細胞配列であるが、実際に認められる症例は少ない。免疫組織化学的にはGFAP, vimentin, S100, cytokeratinが陽性である。GFAPは細胞質、特に突起の部分が陽性となる。管腔に面する細胞質表面はEMAが線上に陽

性となる。MIB-1陽性率は数%以下であり、WHO grade IIに分類される。

(1) 細胞性上衣腫(cellular ependymoma): 上衣腫の中で細胞密度が高いが、核分裂像は乏しく、その他の悪性所見も、認められないものを細胞性上衣腫と呼んでいる。

(2) 乳頭状上衣腫(papillary ependymoma): 乳頭状細胞配列の目立つ上衣腫である。腫瘍の細胞突起はGFAP陽性のことが多い。鑑別診断として、脈絡叢乳頭腫、乳頭状髄膜腫、転移性脳腫瘍などがあり、GFAP, EMAなどが鑑別に有用である。

(3) 明細胞上衣腫(clear cell ependymoma): 細胞質が淡明で類円形の核をもつ腫瘍細胞からなる上衣腫である。この亜型はoligodendroglioma, central neurocytoma, hemangioblastomaなどと類似しており鑑別する必要がある。血管周囲の細胞がGFAP陽性のことが多く、鑑別に重要である。最終的には電顕像で診断を決定することが多い。

(4) 伸長細胞性上衣腫(tanycytic ependymoma): まれな特殊型であり、脊髄に多い。繊細な細長い突起を伸ばす双極性細胞が流れるような線維束を作りながら増殖する腫瘍である。pilocytic astrocytomaとの鑑別を要する。

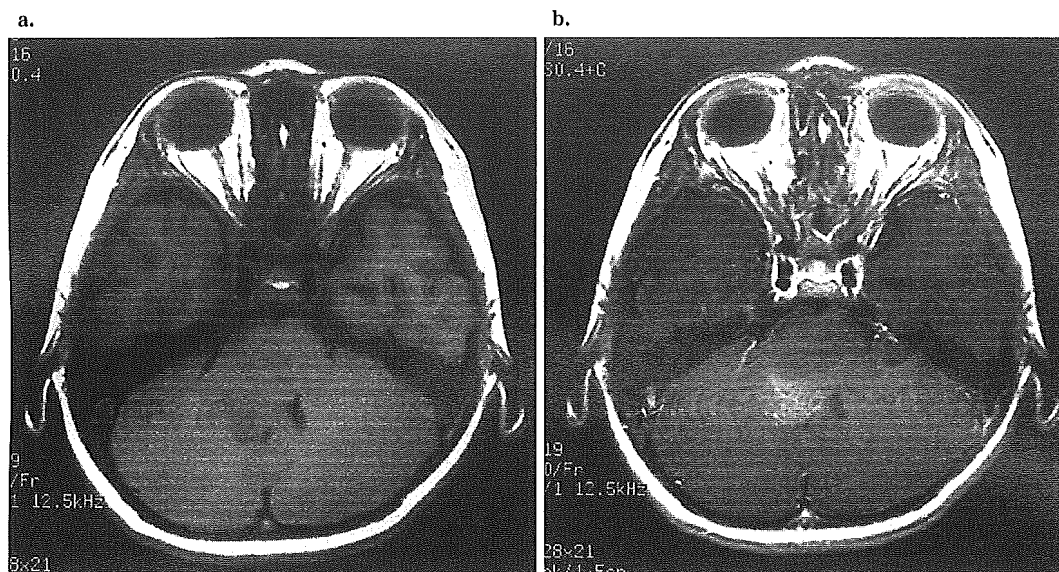


図2 上衣腫のMRI像

T1強調画像(a)では髄液より低信号で、白質よりやや低信号域を呈し、Gd増強MRIでは強く増強される。T2強調画像(b)では淡い高信号域で、腫瘍周囲に拡張した第4脳室を認める。

3) 電顕所見

上衣腫においても上衣細胞の特徴を残している。すなわち、細胞はmicrorosetteを形成し腔内にはmicrovilliとciliaが塊をなしている。細胞間はjunctional complexes(zonula adherentesやgap junction)が発達している。

f. 検査

1) CT

単純CTでは脳実質と等吸収値あるいは高吸収値で石灰化を約半数に認める。テント上上衣腫では嚢胞を伴うことが多いが、テント下病変ではほとんどが充実性である。造影剤増強効果は中等度で、均一あるいは不均一に増強されるが、髄芽腫、星細胞腫より軽度な傾向がある。

2) MRI

基本的にT1WIで低信号、T2WIでは高信号となるが、内部構造により不均一な信号強度を示すことが多い。T1WI、ガドリニウム増強像では強く増強を受けることが多い(図2)。髄液腔に沿って広がることより、小脳橋角槽、中脳水道、上部頸椎管にまで進展している場合は上衣腫が疑われる。テント上上衣腫は脳室内にと

どまるものは少なく、多くは脳実質内に進展することから、画像から他の神経膠腫と鑑別することは困難である。

3) 血管撮影

腫瘍血管は認められないことが多い。

g. 診断、鑑別診断

第4脳室発生例では、小児後頭蓋窩に好発する髄芽腫との鑑別が問題となる。鑑別点としては、上衣腫は発生母地が第4脳室底であり、髄芽腫は小脳虫部であるという点があげられる。

h. 予後、転帰

上衣腫の予後に関しては多くの報告があるが、おおむね5年生存率は60-70%前後である¹⁰⁾。明らかに予後に影響を与える因子は手術による摘出率である^{11,12)}。ほぼ全摘出されたものの5年生存率は80%程度であるが、全摘出率は低く、この場合は追加照射が必要となる。ほかに予後因子として、年齢があげられており、成人例は小児例に比較し、予後良好である。また補助療法としての放射線治療の有無は、予後因子の一つである。

2. 退形成上衣腫 (anaplastic ependymoma)

a. 概念, 定義

上衣細胞由来の悪性グリオーマであり, 急速な増大を示し, 特に小児において転帰不良である。

b. 分類, 頻度

脊髄の上衣系腫瘍には悪性のもはまれであり, 頭蓋内発生がほとんどである。

c. 病因, 病態生理

退形成上衣腫に特徴的な遺伝子異常は知られていない。

d. 臨床症状

基本的には上衣腫と似た症状を呈するが, 症状の進行は, 上衣腫より急速であり, 早期に頭蓋内亢進症状を呈する⁹⁾。

e. 病理所見

上衣腫の特徴である血管周囲性偽ロゼットが認められ診断に有用であるが, 上衣ロゼットなどの上衣様細胞配列はほとんどみられない。退形成所見として細胞密度の増加, 多数の核分裂像, 組織壊死巣, 血管内皮の増殖, pseudopalisading necrosis などがみられる。MIB-1 陽性率は 10% 以上の高値を示し, WHO grade III に分類される。

f. 検査

1) MRI

MRI では典型的な造影効果を呈する。

g. 診断, 鑑別診断

テント上発生の場合は多形性膠芽腫, 松果体芽腫, PNET, テント下発生の場合は髄芽腫などがあげられる。いずれも確定診断は病理診断で行われる。

h. 予後, 転帰

組織学的な悪性度が予後に影響を及ぼすという報告はほとんどなく, 生存率と組織学的悪性度に関連性は認められなかった¹³⁾。一方で, 細胞密度と細胞分裂像が予後に影響するとの報告や, 3歳以下の上衣腫では, 腫瘍の摘出率, 組織学的悪性度, 髄腔内播種の有無が予後に影響するとの報告もある¹⁴⁾。

3. 粘液乳頭状上衣腫 (myxopapillary ependymoma)

a. 定義

若年成人の脊髄終糸に特異的に発生する。組織学的には血管周囲に粘液性間質を伴った腫瘍が乳頭状に配列する。

b. 分類, 頻度

上衣系腫瘍の 13% を占める。成人の馬尾から発生する腫瘍の 83% を占める。平均年齢は 36.4 歳で男性に多い¹⁵⁾。

c. 病因, 病態生理

脊髄終糸の上衣グリア細胞から発生すると考えられている。

d. 臨床症状

長い経過の背部痛を呈することが多い。

e. 病理所見

1) 肉眼所見

ゼラチン様の腫瘍としてみられる。性状は分葉状で柔らかく灰色である。

2) 顕微鏡所見

立方状ないし細長い腫瘍細胞が豊富な粘液性基質を伴って血管の周囲に乳頭状に配列するものである。血管外膜に著明な硝子様肥厚が認められることもある。WHO grade I。免疫組織学的には GFAP, S-100, vimentin が陽性で, cytokeratin は陰性である。MIB-1 陽性率は 0.4-1.6% と低値を示す。

f. 検査

1) MRI

T1 強調画像では房状の低信号域として, T2 強調画像では境界明瞭な高信号域として, 描出される。T1 強調-ガドリニウム増強像では均一に造影される。

g. 髄液所見

髄液蛋白値の上昇が特徴的で, 報告例の平均は 2,000 ng/dl になる。

h. 診断, 鑑別診断

鑑別としては chordoma などの馬尾に発生する腫瘍があげられる。GFAP 陽性, cytokeratin 陰性などの免疫組織学的所見より確定診断がされる。

i. 予後, 転帰

全摘出あるいは部分摘出されたものは, 10年以上の生存が期待できる. 再発や播種は極めてまれである.

4. 上衣下腫(subependymoma)

a. 定義

脳室壁に付着した極めて成長の緩徐な良性腫瘍.

b. 分類, 頻度

成人に発生する比較的まれな腫瘍で, 第4脳室発生が58.4%で最も多く, 次いで側脳室発生が多い. 性差はなく, あらゆる年齢で発生するが, 中年あるいは高齢の男性に多い.

c. 病因, 病態生理

家族発症の報告もあるが, 一般的には孤発例である.

d. 臨床症状

第4脳室の小さいものはほとんど無症状である. 側脳室発生例はしばしば増大し, 閉塞性水頭症を呈し, 頭蓋内圧亢進症状を呈する. ときに無症状でも腫瘍内出血で発症することがある.

e. 病理所見

1) 肉眼所見

脳室壁から腔内に突出する, やや白色で比較

的柔らかい充実性の腫瘍である.

2) 光顕所見

グリア細胞の突起からなる密な線維性基質の中に小型細胞が集簇し, 基質には囊胞形成がみられる. 細胞密度は低く, 核は小型の類円形で, 分裂像は乏しい. 石灰沈着あるいは出血を認めることもある. 免疫組織学的には細胞質がGFAP陽性である. MIB-1陽性率は1%以下で極めて低く, WHO grade Iに分類される.

f. 検査

1) MRI

上衣下腫は成人に多く, T2WIでは高信号で, T1WIで造影効果を認めないことが多い. 第4脳室発生例では石灰化や, 不均一に増強効果を認めることが多いが, 側脳室発生例ではまれである.

g. 診断, 鑑別診断

他の脳室内発生腫瘍との鑑別は画像診断からは困難であり, 確定診断は摘出術後の病理組織学的診断でなされる.

h. 予後, 転帰

上衣下腫の予後は良好で, 手術により治癒が期待できる. 上衣腫と上衣下腫の成分が混在している場合, 臨床経過は上衣腫に準ずる.

■ 文 献

- 1) Kleihues P, et al: Histological typing of tumours of the central nervous system. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993.
- 2) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会(編): 脳腫瘍取扱い規約—臨床と病理カラーアトラス, 金原出版, 1995.
- 3) Duncan JA, Hoffman HJ: Intracranial ependymomas. In: Brain Tumors(ed by Kaye AH, Lows ER Jr), p493-504, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.
- 4) Zulch KJ: Brain tumors. In: Their Biology and Pathology, 3rd ed, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1986.
- 5) Nazar GB, et al: Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. J Neurosurg 72: 408-417, 1990.
- 6) Schiffer D, et al: Histologic prognostic factors in ependymoma. Childs Nerv Syst 7: 177-182, 1991.
- 7) Tominaga T, et al: Apaplastic ependymomas: clinical features and tumour suppressor gene p53 analysis. Acta Neurochir Wien 135: 163-170, 1995.
- 8) Wiestler OD, et al: Ependymoma. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System (ed by Kleihues P, Cavenee WK), International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
- 9) Rusenblum MK: Ependymal tumors: A review of their diagnostic surgical pathology. Pediatr Neurosurg 88: 160-165, 1998.

- 10) van Veelen-Vincent MC, et al: Ependymoma in childhood: prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy. *J Neurosurg* 97: 827-835, 2002.
- 11) Guyotat J, et al: Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol* 60: 255-268, 2002.
- 12) Figarella-Branger D, et al: Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg* 93: 605-613, 2000.
- 13) Schifter D, et al: Ependymoma: internal correlations among pathological signs: the anaplastic variant. *Neurosurgery* 29: 206-210, 1991.
- 14) Horn B, et al: A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol* 21: 203-211, 1999.
- 15) Sonneland PR, et al: Myxopapillary ependymoma. A clinicopathogenic and immunohistochemical study of 77 cases. *Cancer* 56: 883-893, 1985.

VI. 脳腫瘍の治療 外科療法

頭蓋底外科における術中モニタリング

Intraoperative monitoring during skull base surgery

斎藤伸二郎
嘉山孝正

Key words

intraoperative monitoring, skull base surgery, evoked potential, brainstem function, cranial nerve function

はじめに

頭蓋底部の腫瘍を摘出する際には、腫瘍周囲に存在する脳幹や脳神経の機能をいかに温存するかが重要な課題である。近年の医療機器の発達により、手術室の中でも種々の誘発電位の記録が以前に比べ容易になり、術中機能モニタリングが普及してきた。これらのモニタリングについて概説する。

1. 脳幹機能モニタリング

運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP)、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP)、聴覚誘発脳幹電位 (brainstem auditory evoked potential: BAEP) などでモニタリングを行う。市販の多用途誘発電位計で種々の誘発電位の記録が可能である(図1)。腫瘍の局在によってモニタリングする誘発電位を選択する。

a. MEP モニタリング

脳幹前面を下降する錐体路に手術操作が及ぶ腫瘍の摘出時に用いる。MEPには大脳運動野を電気(10-20mA)または磁気で刺激し、脊髓硬膜外に留置した電極から錐体路神経活動電位(D反応)を記録する方法¹⁾と四肢から筋電図を記録する方法²⁾とがある(図2, 3)。D反応は第



図1 術中モニタリングで使用する多用途誘発電位計

Shinjiro Saito, Takamasa Kayama: Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine 山形大学医学部 脳神経外科

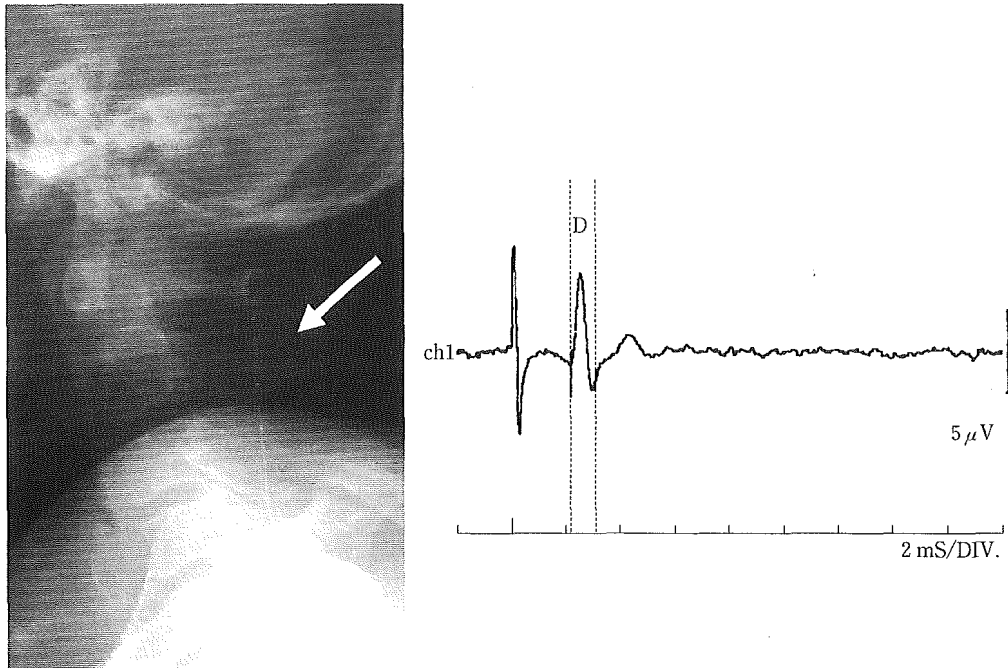


図2 運動誘発電位の記録

頸髄硬膜外腔に挿入されたD反応記録電極(矢印)とこれより記録されたD反応(10回加算). 2極の電極の電位差を記録する.

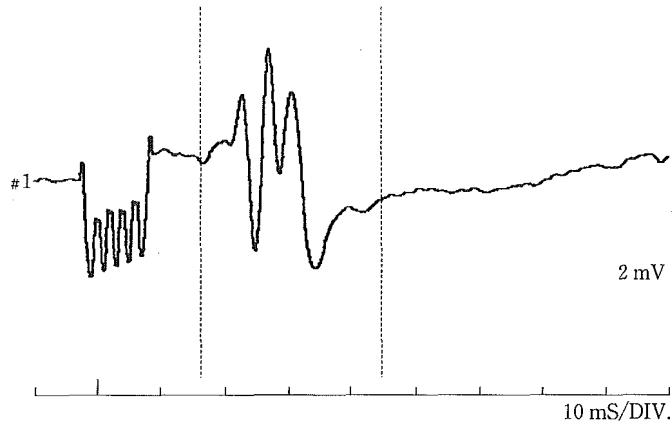


図3 運動誘発電位の記録

第一次運動野刺激により, 対側母指球から記録された筋電図. 刺激は20 mA, 0.2 ms, 2 Hzで5回の連続刺激で筋電図を記録している.

一次運動神経の興奮そのものを観察しており, 脊髄硬膜外腔への記録電極挿入や加算の必要もあるが, 筋弛緩薬も含めた麻酔の影響を受けにくい利点がある. 筋電図は簡便に記録可能であるが, 麻酔の影響を受けやすい. どちらをモニ

ターするかは症例に応じて決定している. D反応の振幅が50%, 筋電図の振幅が30%以下に低下すると術後の運動麻痺の恐れがある³⁾.

b. SEPモニタリング

SEPは麻酔の影響を受けにくく, 安定した記

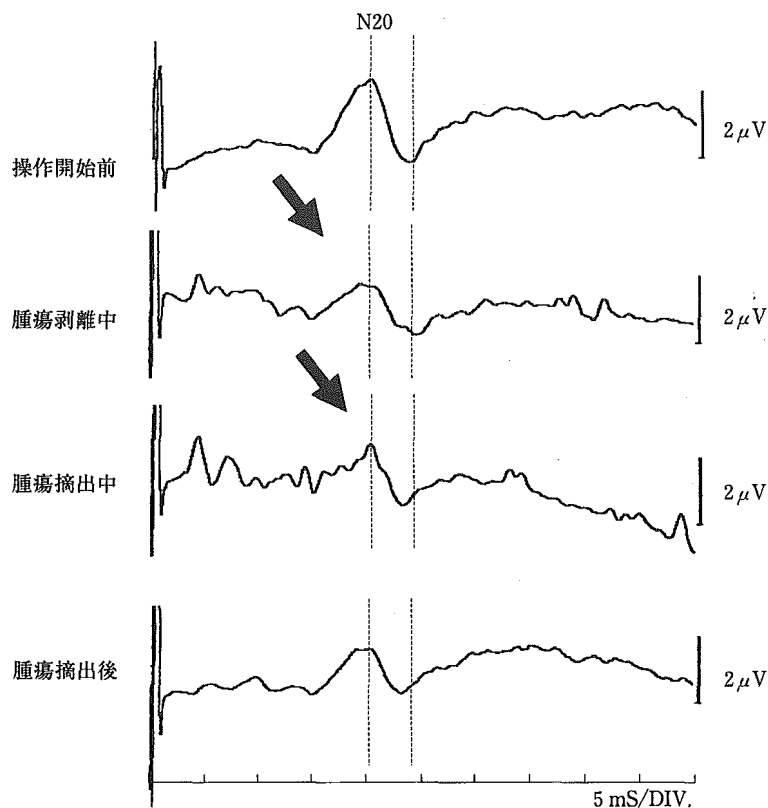


図4 延髄背側の神経膠腫摘出中のSEPモニタリング

腫瘍を脳幹から剥離中にN20の振幅が低下し始め、摘出中には約40%まで低下した(矢印)。より慎重な操作を続けていくうちに振幅は回復し、摘出終了時には操作開始前の約60%まで回復した。術後、知覚障害は認めなかった。

録が可能であり、脳幹背面や頸髄脊髓移行部の腫瘍摘出時に用いられる。正中神経を3-5 Hzで電気刺激し、刺激後50-100 ms以内の脳波を100-200回加算平均する。前額部を基準電極として刺激と対側の第一次体性感覚野上の頭皮から記録する。第一次体性感覚野が発生起源と考えられているN20の振幅をモニターするのが一般的である⁴⁾。N20の振幅の50%以下への低下が術後機能障害出現の指標である(図4)。

c. BAEPモニタリング

耳にクリック音刺激(95-100 db)を与え、刺激から10 ms以内の脳波を1,000-2,000回加算平均することにより得られる誘発電位である。耳朶と頭蓋正中中心部(Cz)との間の電位差を記録する。10 msの中に7つの陽性電位が記録され、IからVII波と命名されている(図5)。手

術室では最も記録されやすいV波の潜時、振幅をモニターするが、脳幹内の伝導機能をみるためにI(III)-V波間の潜時差を指標にすることもある⁵⁾。

2. 脳神経機能モニタリング

脳神経周囲の髄外性腫瘍の摘出時に行う。聴覚、視覚に関してはBAEP、視覚誘発電位(visual evoked potential: VEP)を記録する。眼球運動系、顔面神経、下位脳神経に関しては脳神経の電気刺激による誘発筋電図をそれぞれの目的筋より記録する。モニタリングのほかに、腫瘍に埋没している脳神経の走行を探索・同定するマッピングの目的でも使用される。

a. BAEPモニタリング

聴覚のモニタリングとして聴神経腫瘍をはじ

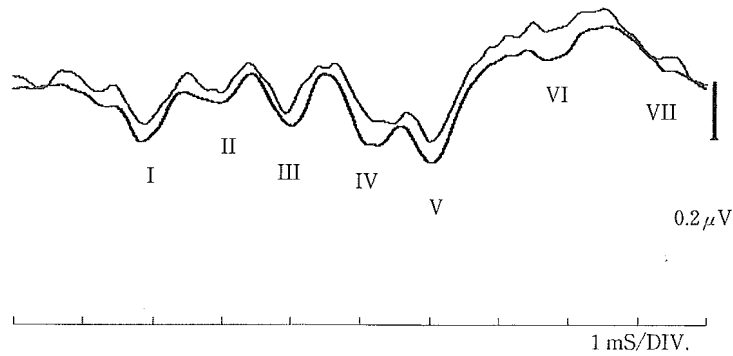


図5 手術室で記録されるBAEP

下向きの振れが陽性電位を示す。

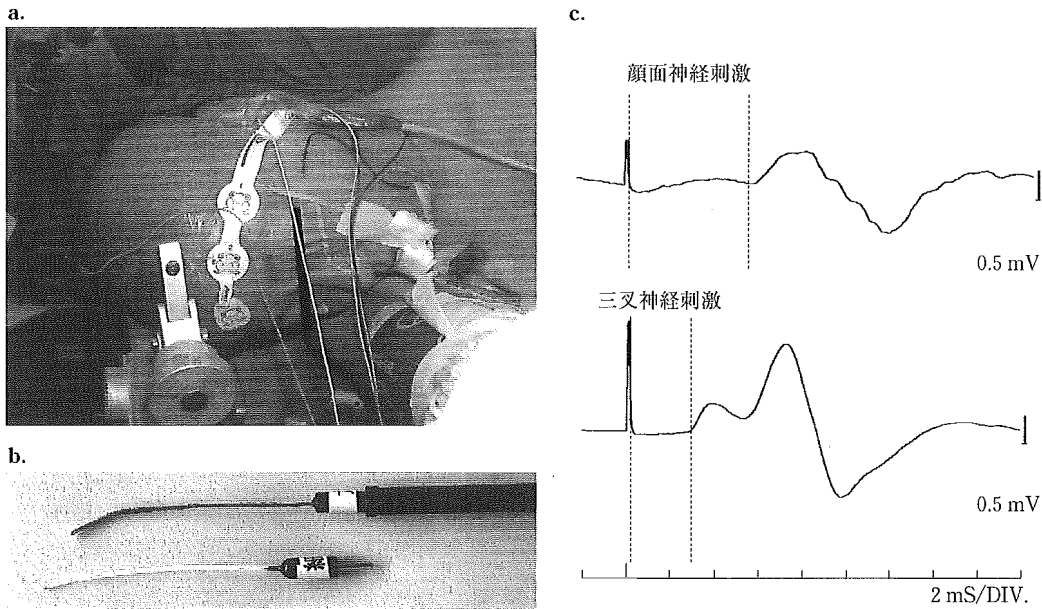


図6 聴神経腫瘍摘出時の顔面神経モニタリング

a: 顔面に刺入した針電極。本症例ではBAEPモニタリングのために患側耳にイヤークラスターも挿入してある。

b: 脳神経刺激用電極。用途に応じて電極先端の太さ(直径1mmと0.5mm)を変更している。

c: 顔面神経刺激による筋電位と三叉神経刺激による筋電位。同一の電極から記録している。三叉神経刺激による筋電位(咬筋)の方が約2ms潜時が短いので、刺激神経の鑑別が可能である。

めとする小脳橋角部腫瘍摘出時に広く用いられている。術前に患側の聴力消失を認めないことやBAEPが記録されることが前提である。脳幹機能モニタリングと同様にV波の潜時、振幅をモニターすることが多いが、蝸牛神経に電極を置き、蝸牛神経活動電位を記録する方法もあ

る⁹⁾。V波潜時の1ms以上の延長が術後聴力障害に関する警告ポイントとされている。

b. VEPモニタリング

視神経、視交叉、視索近傍腫瘍の摘出時に用いる。後頭部でN75やP100を記録するが、刺激や記録法の改良がなされている最中である⁹⁾。

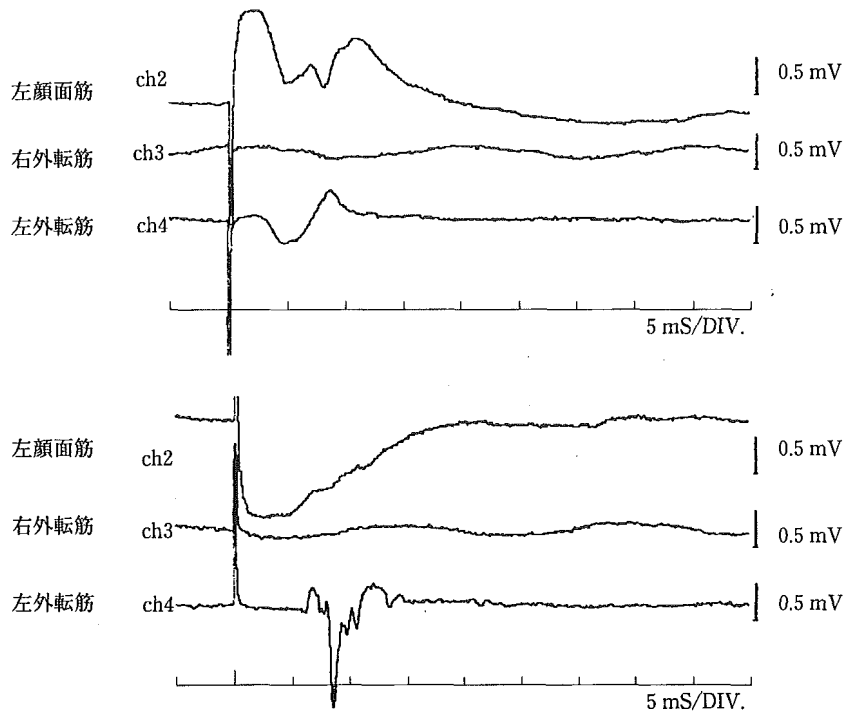


図7 第四脳室内腫瘍摘出時に第四脳室底刺激により得られた筋電図
刺激部位により反応する筋肉が異なり、脳幹内の顔面神経および外転神経の走行の把握が可能である。

c. 誘発筋電図モニタリング

施設により種々の刺激電極が工夫されている。著者らは、単極銀性の刺激電極を用いている⁷⁾(図6-a)。

1) 顔面神経モニタリング

小脳橋角部腫瘍摘出時には必須のモニタリングである。記録電極は患側の眼輪筋と口輪筋に針電極を1本ずつ刺入し、両者を用いて双極記録としている(図6-b)。刺激は持続0.2ms、頻度1-3Hz、強度0.2-2mAで行う。顔面神経を探索する際は1mA以上の強度で刺激し、反応が得られなければ腫瘍の摘出を進める。顔面神経が同定され、更に腫瘍被膜との境界を微細に同定する場合は電流の滑走を避けるために0.2-0.5mA程度まで刺激強度を下げる。腫瘍被膜と神経の剥離操作中は適時0.2-0.5mAの強度で機能モニタリングを行う。また、三叉神経運動枝と顔面神経との鑑別は筋電図の潜時から可能である。三叉神経運動枝刺激による筋電図

(咬筋の筋電図)は顔面神経刺激による筋電図より潜時が約2ms短い(図6-c)。

2) 眼球運動系神経モニタリング

手術操作が眼窩内、海綿静脈洞内あるいは脳幹周囲、第四脳室底に及ぶ場合にモニターする。刺激電極は顔面神経刺激と同じ物を使用している。記録は眼窩内の外眼筋に電極を装着する方法や、眼裂周囲に電極を置き眼電図として記録する方法があるが、後者で十分である。神経走行の探索、マッピングが主な目的となる(図7)。

3) 下位脳神経モニタリング

主に迷走神経、副神経、舌下神経の探索のために行う。刺激強度は顔面神経モニタリングのときと同様で、軟口蓋、胸鎖乳突筋、舌から筋電図を記録する(図8)。

おわりに

以上、頭蓋底外科における術中モニタリング

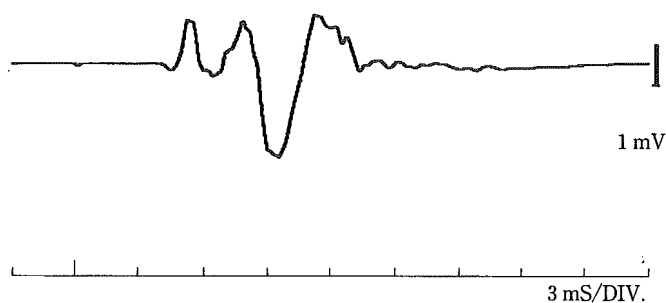


図 8 舌下神経刺激により得られた舌筋電図

の概要を述べた。モニタリングを有効に行うた おくこと、術者との密接なコンタクトを常にと
めには、各種誘発電位の特徴や限界を理解して っておくことが重要である。

■ 文 献

- 1) Katayama Y, et al: Corticospinal direct response in human: Identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 50-59, 1998.
- 2) Kombos T, et al: Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *J Neurosurg* 95: 608-614, 2001.
- 3) 近藤 礼ほか：一次運動野近傍病変の手術における運動誘発電位モニタリングの意義について。 *脳神経* 56: 496-502, 2004.
- 4) 鈴木明文：体性感覚野の腫瘍摘出術。 *神経モニタリングアトラス* (片山容一ほか編), p37-43, 医学書院, 2003.
- 5) Møller AR(ed): Monitoring of sensory systems. In: *Evoked Potentials in Intraoperative Monitoring*, p25-98, Williams & Wilkins Ltd, Baltimore, Hong Kong, London, Sydney, 1988.
- 6) 佐々木達也ほか：視神経近傍腫瘍摘出術。 *神経モニタリングアトラス* (片山容一ほか編), p50-58, 医学書院, 2003.
- 7) 黒木 亮ほか：聴神経腫瘍摘出時の誘発筋電図による顔面神経モニタリング。 *Facial N Res Jpn* 15: 133-136, 1995.

急速な視力視野障害を呈した80歳の頭蓋咽頭腫に対して 可及的摘出術と放射線療法が奏効した1例*

佐藤 篤** 櫻田 香** 小久保安昭**
佐藤 慎哉** 嘉山 孝正**

An Elderly Case of Craniopharyngioma: Treatment by Limited Surgery and Radiation Therapy

Atsushi SATO, Kaori SAKURADA, Yasuaki KOKUBO
Shinya SATO, Takamasa KAYAMA

Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine

Craniopharyngioma accounts for approximately 3.5% of all intracranial neoplasm and may occur at any age. However craniopharyngioma in the elderly was rare. We report a rare case of craniopharyngioma in an elderly patient, who was treated by radical surgery successfully.

An 80-year-old male was admitted to our hospital with a history of visual disturbance and bitemporal hemianopsia. CT scan of the brain revealed a hypodense cystic mass with calcification in the suprasellar area. MRI demonstrated the optic chiasm was displaced superiorly. Her symptom deteriorated day short time of her hospitalized life. We decided to removal tumor radically because of saving her visual function.

Subtotal removal of the suprasellar lesion was performed, followed by radiotherapy to the residual lesion. A visual impairment was improved after surgery. No recurrences had been detected on MRI eighteen months after the initial operation. Based on previous report and the clinical course of our case, radical surgery is sometimes needed for saving visual function in spite of elderly patient. However, in this case, sparing hypothalamic and pituitary function is essential for good prognosis.

(Received: September 13, 2004, Accepted: September 1, 2005)

Key words craniopharyngioma, elderly patient, surgery, radiotherapy

No Shinkei Geka 33(12): 1183-1189, 2005

I. はじめに

頭蓋咽頭腫は全脳腫瘍の3.5%を占め、5～15歳の小児と40～60歳の成人に好発し¹⁷⁾、その治療方針は「小児は全摘をめざし、成人は可及的

摘出にとどめる」と一般に認識されている^{4,5,8,12,13)}。一方、高齢で発症する頭蓋咽頭腫は稀で、特に80歳以上の高齢者の発症は日本脳腫瘍統計でも頭蓋咽頭腫1,823例中9例と全体の0.5%を占めるに過ぎず、一施設の経験数も少なく、高齢者

*(2004. 9. 13 受稿, 2005. 9. 1 受理)

** 山形大学医学部脳神経外科

〔連絡先〕 嘉山孝正 = 山形大学医学部脳神経外科 (☎ 990-9585 山形市飯田西 2-2-2)

Address reprint requests to: Takamasa KAYAMA, M.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, JAPAN

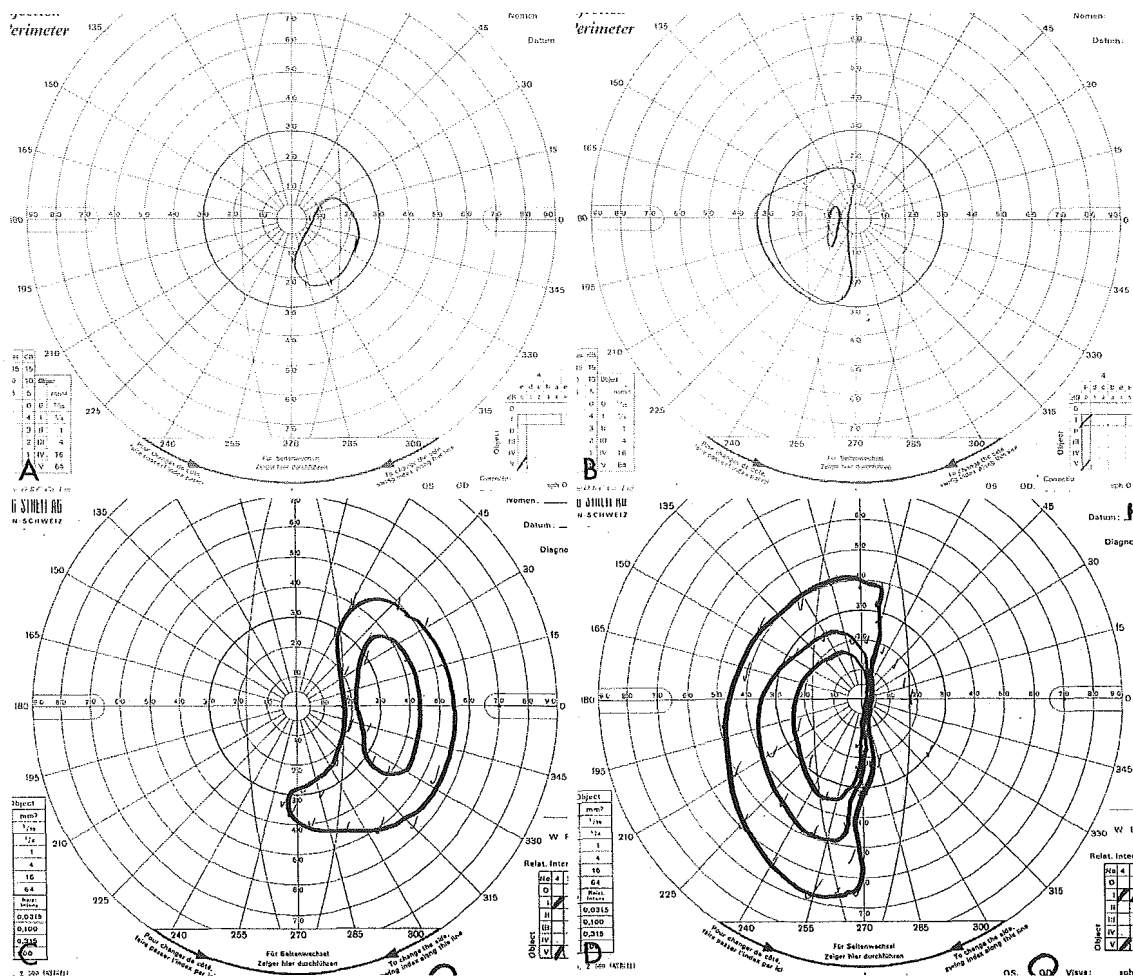


Fig. 1 Ophthalmologic examination revealed a bitemporal hemianopsia. (A: Lt eye, B: Rt eye; preoperation) Visual field impairment improved after operation (C: Lt eye, D: Rt eye).

頭蓋咽頭腫に対する治療方針については明らかではない。

今回われわれは、急速な視力視野障害を呈した80歳頭蓋咽頭腫の稀な症例に対し可及的摘出術と放射線療法を行い良好な結果を得たので、高齢者頭蓋咽頭腫に対しての手術適応、手術方法に関する考察を加え報告する。

II. 症例

〈患者〉80歳 女性

主訴 視力、視野障害

家族歴、既往歴 特記事項なし

現病歴 2001年1月頃より視力障害が出現し

たが、白内障と診断され某眼科で加療されていた。しかしながら、2002年1月には視力障害の進行に加え、両耳側の視野狭窄も出現したため頭部CT検査、MRI検査を施行され、その結果、異常所見を指摘され当科に紹介入院となった。

入院時所見 神経学的には視力は右眼：0.2、左眼：0.02で、両耳側半盲を認めた (Fig 1 A, B)。その他、神経学的に異常所見は認めなかった。下垂体機能低下症や尿崩症は認めなかった。長谷川式簡易痴呆スケールは25/30点であった。

神経放射線学的所見 頭部単純CTでは鞍上部に2×2cm大の石灰化を伴う内部が低吸収、単房性の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2A)。頭部MRI

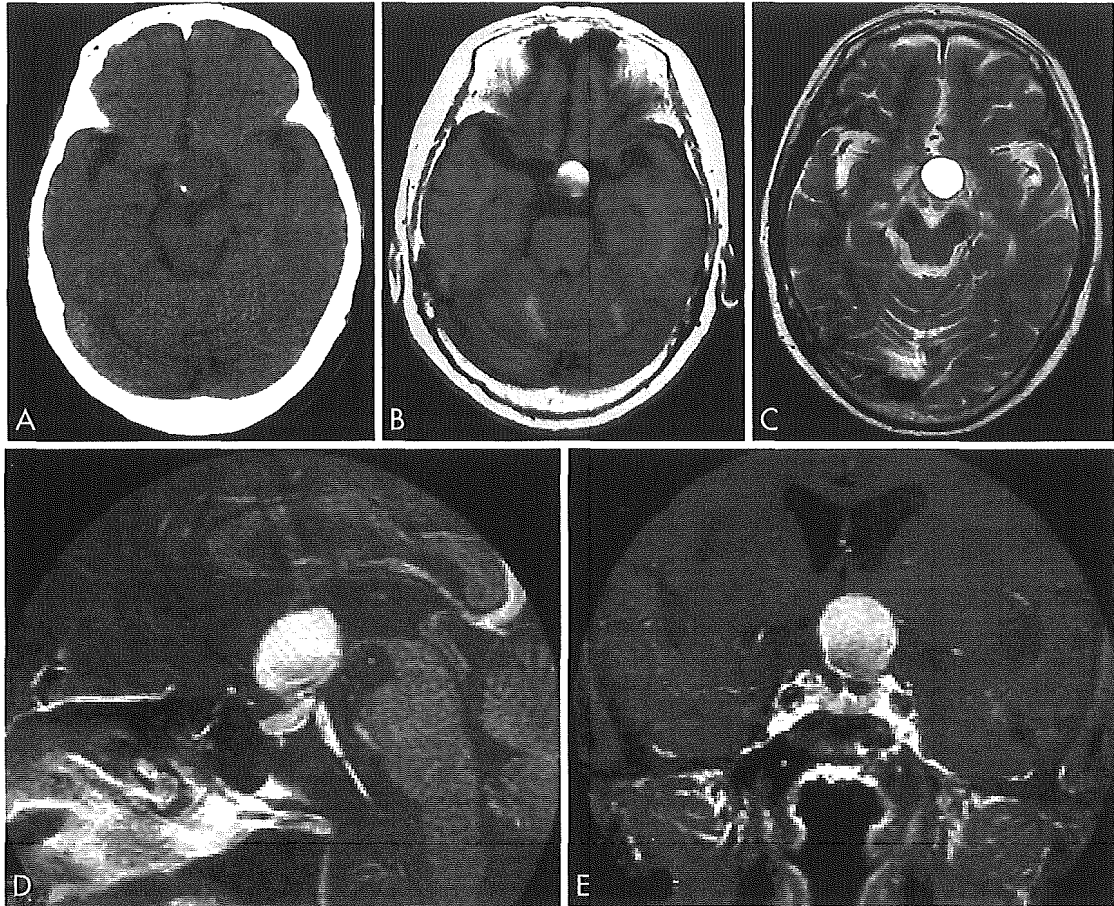


Fig. 2 Preoperative plain CT scan findings: CT demonstrates a cystic mass on the suprasellar region (A). Preoperative MRI findings: A suprasellar mass shows a heterogeneous intensity on T1-weighted image (B) and high intensity on T2-weighted image (C). The mass displaced the optic chiasm superiorly (D: sagittal image, E coronal image).

でこの病変は、T1強調画像では heterogeneous intensity, T2強調画像では high intensity, Gd-DTPAでは嚢胞壁が均一に増強された (Fig. 2 B-D). 腫瘍の首座は鞍上部にあり、腫瘍により視交叉は左上方、下垂体柄は右後方に圧排されており、正常下垂体はトルコ鞍内に存在していた (Fig. 2D, E). 脳血管撮影検査では腫瘍濃染を認めなかった。

以上の検査所見より、腫瘍は鞍上部にあり石灰化を伴う単房性の腫瘍であることから、頭蓋咽頭腫と診断した。入院後短期間に、左の視力は眼前手動弁まで急速に悪化したため、視力の温存・回復を図るべく、開頭にて可及的に腫瘍摘出術を行

うこととした。

手術 2002年5月中旬、両側前頭開頭、interhemispheric approachにて腫瘍摘出術を施行した。視交叉は腫瘍により強く上方強く圧排されており、特に左視神経は菲薄化していた。嚢胞を穿刺し、内部より黄褐色の内容液を排出し減圧を行ったのち、嚢胞と視交叉、視神経との癒着をマイクロ剪刀を用い鋭的に剝離していくと腫瘍と癒着した下垂体柄が確認された。下垂体柄と腫瘍の癒着部には石灰化が認められた。腫瘍の一部は視交叉の下部から乳頭体に強く癒着し境界が不明瞭であった。術後の下垂体機能不全や記名力障害を回避するため、癒着が高度な部分を意図的にわずか

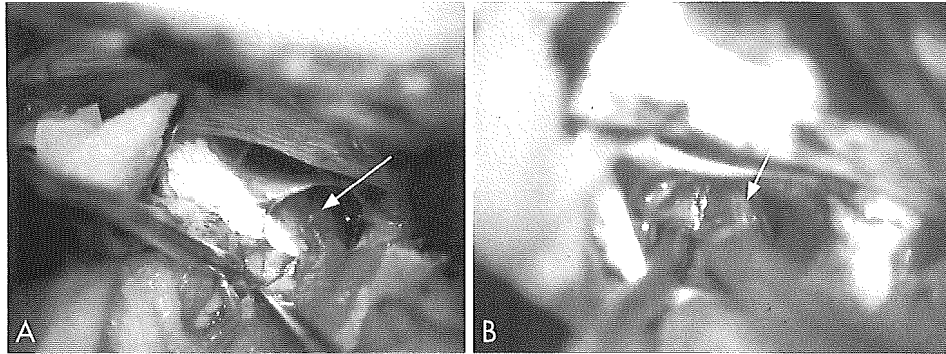


Fig. 3 Intraoperative photographs. Cystic tumor (arrow) existing the optic chiasm (A). Pituitary stalk (arrow) was preserved after tumor resection (B).

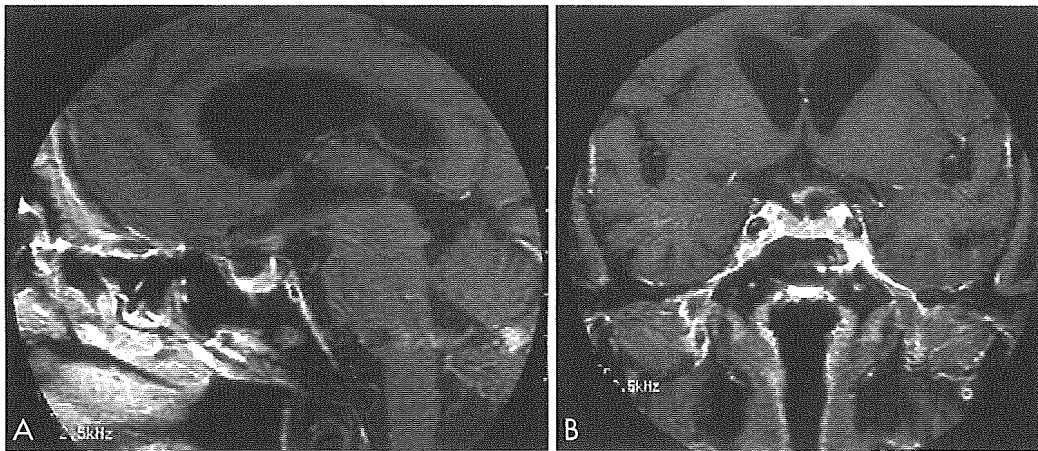


Fig. 4 Postoperative gadolinium-enhanced MRI (A: sagittal image, B: coronal image). The tumor was remained existing the optic chiasm.

に残し内頸動脈，後交通動脈からの穿通枝を剝離温存し，腫瘍の可及的摘出を行った。(Fig. 3).

術後経過 術後新たな神経脱落症状の出現なく，視力は右眼：0.4，左眼：0.2まですみやかに改善した (Fig. 1C, D). また，術後の長谷川式簡易痴呆スケールの点数も 25/30 と術前と同様であった。

術後のMRIでは，術中意図的に残した腫瘍が視交叉下面にわずかに残存するものの，その他の部位に腫瘍の残存は認めなかった (Fig. 4). その後，残存腫瘍に対し，原体照射で 54 Gy の放射線療法を施行後，患者は独歩退院した。術後 18 カ月後のMRIでも腫瘍の再増大は認めず，認知症(痴呆)の進行なく自立した生活を送っている。(Fig.

5).

III. 考 察

「頭蓋咽頭腫の手術」に関する報告^{4,8,17)}は多々あるが，「高齢者」に焦点を当てた報告はわれわれが渉猟し得た限りでは認められなかった。渉猟した症例報告のうち，治療，経過について詳しい記述のあった 70 歳以上の頭蓋咽頭腫症例は 5 例であった^{9,14-16)} (Table).

一般的に，小児と成人例の頭蓋咽頭腫では臨床症状に相違がみられ，小児例では内分泌障害，頭蓋内圧亢進症で発症することが多く，成人例では視力視野障害，尿崩症で発症することが多いとされている¹⁷⁾. Table にわれわれの症例と今回渉猟