

Figure 5. Inhibition of angiogenesis and tumor formation in nude mice by antisense RNA of GUCY1B3. A, Tumor formation in nude mice. The average volume of tumors formed at eight sites was determined at the indicated times after injection of 10^5 cells from the following U-87MG derivatives: U87cp (■), U87asGUCY1B3-5' (○) and U87asGUCY1B3-3' (□). The average volumes of tumors in autopsy at day 32 were 910 mm³, 0.4 mm³, and 0.4 mm³, respectively. B and C, Microscopic examination of the tumors derived from U87cp (B) and U87asGUCY1B3-5' (C) with hematoxylin and eosin staining. Microvessels per field: 21.9±8.9 (U87cp), 2.25±0.95 (U87asGUCY1B3-5'), and 2.33±1.15 (U-87asGUCY1B3-3').

media were essentially the same as that with 0.2% FBS alone (Fig. 4A). Similar results were obtained in a series of experiments using U-87MG cells with a vector alone and U-87MG-derived cells expressing the antisense RNA of GUCY1B3. Mitogenic activity towards HUVEC cells was much stronger in the media of a 72-h culture with U-87MG cells carrying a vector alone than in the medium with 10 ng/ml of VEGF. Since 10 ng/ml of VEGF generates almost full mitogenic activity to HUVEC cells, U-87MG cells appear to secrete other mitogenic factors in addition to VEGF (Fig. 4B).

Inhibition of angiogenesis and tumor formation in nude mice by the antisense RNA of GUCY1B3. We finally examined the angiogenic activity and its inhibition *in vivo* by the antisense RNA of GUCY1B3. Because only U-87MG cells, and not CCF-STTG1 cells, formed subcutaneous tumors when injected into nude mice, we tested the tumorigenicity of U-87MG cells with a vector alone as well as that of two U-87MG-derived cell lines expressing the antisense RNA of GUCY1B3. U-87MG cells with a vector developed tumors, which continued to grow rapidly and aggressively, at all injection sites (8/8) (Fig. 5A). The average volume of the tumors was 910 mm³ when the mice were sacrificed at day 32. Tumors were soft and round; they were also rich in veins, some of which could be observed macroscopically on the surface of the tumors (data not shown). In sharp contrast, the incidence and size of the tumors were dramatically decreased in two U-87MG-derived cell lines expressing the antisense RNA of GUCY1B3 (Fig. 5A). Palpable tumors could not be detected until the mice were sacrificed at day 32, when only one very small tumor with a volume of 0.4 mm³ could be recognized in each cell line at autopsy. A microscopic examination demonstrated that the vascular index of tumors derived from U-87MG cells with a control plasmid (average 21.9 per field) was significantly higher than that of the small tumors derived from cells expressing the antisense RNA of GUCY1B3 (average 2.3 per field) (Fig. 5B and C).

Discussion

Numerous studies have demonstrated that hypoxia and several cytokines are the major inducers of VEGF expression in various cells, including those of gliomas (7-11). In addition, some experiments have suggested that NO can also induce VEGF through activation of the GC, although this pathway might overlap, at least in part, with the signals from hypoxia or several cytokines (12,13). In the present study, we have newly demonstrated that the soluble GCs/cGMP cascade is autonomously activated in a subset of human malignant glioma cells. Furthermore, blocking this cascade by the antisense RNA of either subunit of soluble GCs type 3 reduced cGMP content and VEGF expression, inhibited angiogenic activity both *in vitro* and *in vivo*, and suppressed tumor formation in glioma cells. It is promising that the inhibition of either subunit of GCs is sufficient to inhibit angiogenesis. These findings strongly suggest that a pair of subunits of soluble GCs, GUCY1A3 and GUCY1B3, is an upstream mediator of VEGF expression in glioma cells and provides a possible molecular target for anti-angiogenic therapy in a subset of human gliomas.

Downstream cascades from cGMP to VEGF in tumor cells, including some cGMP-dependent kinases, would also be important for intervening in tumor neo-vascularization. Such molecules might regulate VEGF expression either by transcriptional control or through some specific cytokines (13,22,23). Several studies have demonstrated that the hypoxia inducible factor 1 complex is involved in the transcription of the *VEGF* gene at the downstream of hypoxia stimulation as well as NO generation. In this connection, it is noteworthy that U-87MG cells showed very strong mitogenic activity to HUVEC cells that cannot be explained by VEGF activity alone. Nonetheless, the inhibition of the GCs suppressed most of the angiogenic activity of U-87MG both *in vitro* and *in vivo*, suggesting that additional cytokines regulated by cGMP could be involved in the elevated activity of angiogenesis and tumorigenesis in U-87MG cells. Furthermore, drastic suppression of tumorigenicity observed in U-87MG cells by antisense GUCY1B3 suggests that GC/cGMP might also be involved in some pathways regulating tumor formation other than the angiogenesis. Modification of soluble GC activity by some specific inhibitors could provide a novel strategy against human malignant gliomas.

Acknowledgements

The authors acknowledge Drs Yoshiro Maru and Masabumi Shibuya for their helpful comments and participation in fruitful discussions. This work was partially supported by a Grant-in-Aid for the Second Comprehensive 10-Year Strategy for Cancer Control from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan; and a Grant from the Promotion of Fundamental Studies in Health Sciences of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research (OPSR) of Japan. M.S. is a recipient of a Research Resident Fellowship from the Foundation for Promotion of Cancer Research of Japan.

References

- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC and Cavenee WK: The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 61: 215-225, 2002.
- Folkman J: Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med* 1: 27-31, 1995.
- Skobe M, Rockwell P, Goldstein N, Vosseler S and Fusenig NE: Halting angiogenesis suppresses carcinoma cell invasion. *Nat Med* 3: 1222-1227, 1997.
- Ferrara N and Davis-Smyth T: The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 18: 4-25, 1997.
- Plate KH, Breier G, Weich HA and Risau W: Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas *in vivo*. *Nature* 359: 845-848, 1992.
- Cheng SY, Nagane M, Huang HS and Cavenee WK: Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 8502-8507, 1996.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D and Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359: 843-845, 1992.
- Tsai JC, Goldman CK and Gillespie GY: Vascular endothelial growth factor in human glioma cell lines: induced secretion by EGF, PDGF-BB, and bFGF. *J Neurosurg* 82: 864-873, 1995.
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G and Levi BZ: Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 271: 736-741, 1996.
- Wang D, Huang HJ, Kazlauskas A and Cavenee WK: Induction of vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells by platelet-derived growth factor through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Cancer Res* 59: 1464-1472, 1999.
- Moriyama T, Kataoka H, Hamasuna R, *et al*: Up-regulation of vascular endothelial growth factor induced by hepatocyte growth factor/scatter factor stimulation in human glioma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 249: 73-77, 1998.
- Chin K, Kurashima Y, Ogura T, Tajiri H, Yoshida S and Esumi H: Induction of vascular endothelial growth factor by nitric oxide in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 24: 437-442, 1997.
- Kimura H, Weisz A, Kurashima Y, *et al*: Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia of hypoxia-inducible factor-1 by nitric oxide. *Blood* 95: 189-197, 2000.
- Ziche M, Morbidelli L, Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Granger HJ and Bicknell R: Nitric oxide synthase lies downstream from vascular endothelial growth factor-induced but not basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis. *J Clin Invest* 99: 2625-2634, 1997.
- Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA and Sessa WC: Nitric oxide contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells. *J Clin Invest* 100: 3131-3139, 1997.
- Kroll J and Waltenberger J: VEGF-A induces expression of eNOS and iNOS in endothelial cells via VEGF receptor-2 (KDR). *Biochem Biophys Res Commun* 252: 743-746, 1998.
- Parenti A, Morbidelli L, Cui XL, *et al*: Nitric oxide is an upstream signal of vascular endothelial growth factor-induced extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in postcapillary endothelium. *J Biol Chem* 273: 4220-4226, 1998.
- Gallo O, Masini E, Morbidelli L, Franchi A, Fini-Storchi I, Vergari WA and Ziche M: Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor suppression in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 587-596, 1998.
- Mayer B: Nitric oxide/cyclic GMP-mediated signal transduction. *Ann NY Acad Sci* 733: 357-364, 1994.
- Drewett JG and Garbers DL: The family of guanylyl cyclase receptors and their ligands. *Endocr Rev* 15: 135-162, 1994.
- Giulli G, Scholl U, Bulle F and Guellaen G: Molecular cloning of the cDNAs coding for the two subunits of soluble guanylyl cyclase from human brain. *FEBS Lett* 304: 83-88, 1992.
- Liu Y, Cox SR, Morita T and Kourembanas S: Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ Res* 77: 638-643, 1995.
- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD and Semenza GL: Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol* 16: 4604-4613, 1996.

Clinical Article

Multimodal strategy for managing meningiomas in the elderly

Y. Sonoda, K. Sakurada, M. Saino, R. Kondo, S. Sato, and T. Kayama

Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Published online December 2, 2004
© Springer-Verlag 2004

Summary

Background. The incidence of brain tumors in elderly patients is increasing. It has become possible to treat meningiomas in the elderly by several modalities. We developed a successful multimodal strategy to treat these patients.

Methods. We registered 35 patients with meningiomas. Symptomatic meningiomas were treated surgically at the time of diagnosis ($n = 19$). Of the 16 asymptomatic meningiomas, 5 were removed at the time of diagnosis. The other asymptomatic meningiomas ($n = 11$) were treated conservatively and when the tumors increased in size, surgical treatment was considered. "Operated" patients with residual or recurrent tumors underwent radiosurgery with a gamma knife.

Findings. Surgical mortality and morbidity were 4% and 16%, respectively. Of the 25 "operated" patients, 21 (84.0%) had a good Karnofsky scale ($\geq 80\%$) at discharge. In all but two of the 11 patients with asymptomatic, conservatively treated meningiomas, the tumors did not increase during the follow-up period. Gamma knife radiosurgery, performed to treat 3 residual and 1 recurrent tumor, resulted in very good tumor control and none of the tumors increased after gamma knife surgery.

Conclusions. Meningiomas in elderly patients require a multimodal approach. Our strategy, which includes surgery, radiosurgery, and conservative treatment, resulted in good tumor control and made it possible for patients to pursue their activities of daily life.

Keywords: Meningioma; elderly patients; gamma knife; asymptomatic.

Introduction

The apparent increase in the incidence of brain tumors in the elderly is due in part to improved diagnostics such as computed tomography (CT) scanning and magnetic resonance imaging (MRI), and an increase in life expectancy [15]. Meningiomas are benign tumors which can be removed surgically and they are often curable. However, in elderly patients, surgical intervention is associated with significant morbidity and mortality [1, 2, 5,

9, 14, 16] although advances in microsurgical techniques and anesthetics have led to improved results [3, 4, 8, 12]. Niino *et al.* [11] recommended surgical removal even in elderly patients with symptomatic meningiomas, however, the surgical indication for asymptomatic meningiomas remains unclear.

We monitor patients with asymptomatic meningiomas and obtain follow-up MRI at 3–6 month intervals. If the tumors increase in size, surgical resection is considered. The introduction of gamma knife surgery has resulted in the good control of residual and recurrent tumors [7] and it is now possible to manage meningiomas in the elderly multimodally. We now report the results of our strategy for treating elderly patients with meningiomas.

Materials and methods

Treatment strategy

In this study, patients over 70 years old are defined as elderly patients. Figure 1 is a flowchart of our treatment strategy. In principle, patients with symptomatic meningiomas are operated on. In patients with asymptomatic meningiomas we usually perform MRI at 3–6 month intervals. If the tumor size increases or the patient becomes symptomatic, surgical resection is considered. In cases where the tumor measures ≥ 3 cm, is located around eloquent areas, or is surrounded by severe peritumoral edema, surgery is performed at the time of diagnosis. The surgical risk in all patients is carefully evaluated by a neuro-anesthesiologist and/or other experts. If the tumor adheres to or shows evidence of invasion into important structures, we intentionally do not resect the adhering or invading portion(s) but deal with them radiosurgically using a gamma knife. Meningiomas that recur after initial resection are also treated by gamma knife.

Patients

Between 1994 and 2003, 131 intracranial meningiomas were diagnosed in our Department of Neurosurgery. Of these, 35 (26.7%) were

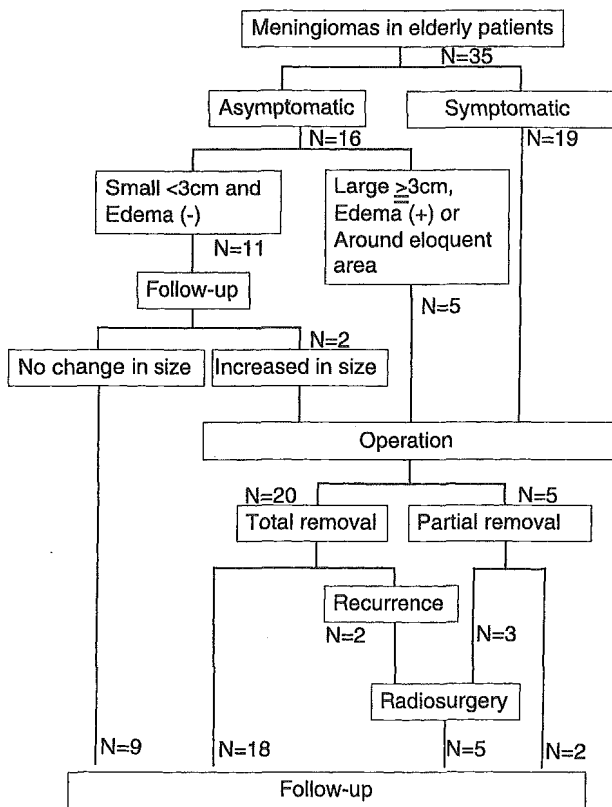


Fig. 1. Our strategy for treating meningiomas in elderly patients

found in patients between 70 and 84 years of age (mean, 73.4 years); these patients, 23 women (65.7%) and 12 men (34.3%), were enrolled in our protocol. We used the Karnofsky performance scale (KPS) for standardization of the patients' pre- and postoperative condition [6]. Clinical data on the 35 patients are presented in Tables 1 and 2.

Results

Patient characteristics

Our treatment strategy is presented in Fig. 1. Of the 35 patients, 19 (54.3%) were initially symptomatic and underwent surgical treatment. One patient (case 25) was asymptomatic at the time of meningioma diagnosis. However, this 70-year-old man became symptomatic during the course of conservative treatment and underwent surgery.

Of the 16 asymptomatic tumors, 5 were removed at the time of diagnosis; 3 of these were large (cases 21, 22, and 24) and 2 (cases 20 and 23) were located around eloquent areas. The large tumor in case 21 manifested peritumoral edema. The other 11 asymptomatic tumors were treated conservatively and monitored by MRI at 3–6 month intervals.

During the 13-month (average) follow-up period, 2 initially asymptomatic tumors increased in size; one (case 25) was operated on, in the other (case 26) we

continued follow-up due to associated disease (COPD). The remaining 9 asymptomatic, conservatively treated tumors did not increase in size during a 23.2-month (average) follow-up period. Ultimately, 25 of the 35 (71.4%) elderly patients underwent surgical treatment. Their tumors ranged in size from 20–70 mm; 8 were located at the convexity and 5 were parasagittal tumors. The medical history of 5 patients (20%) included hypertension. In all but 5 patients the preoperative KPS was 80% or higher. The low KPS of the 5 patients was attributable to tumor symptomatology. Total resection was performed in 20 cases (Simpson I, $n=11$; Simpson II, $n=9$), partial resection in 5 (Simpson III, $n=1$, Simpson IV, $n=4$). Three of the partially resected symptomatic meningiomas (one each petroclival, falco-tentorial, and clinoidal) required additional gamma knife surgery.

Histologically, of the 25 surgically treated tumors, 8 were meningotheliomatous, 10 were fibrous, 2 were transitional, 2 were psammomatous, 1 was angiomatous, and 2 were anaplastic meningiomas.

Operative morbidity (Table 3)

Postoperative complications were encountered in 4 patients (16%); 2 suffered permanent morbidity consisting of hemiparesis (cases 17 and 14). The other 2 manifested transient mild 7th nerve palsy (case 11) or cerebrospinal fluid leakage (case 15). Of the 4 patients with operative morbidity, 2 suffered additional postoperative medical complications. Patient 17, a 71-year-old man with a large olfactory groove meningioma developed pneumonia. Patient 14, a 76-year-old woman whose tumor was located at the convexity manifested pulmonary embolism. There was no operative morbidity among the 6 asymptomatic patients.

Operative mortality

Only one patient (case 9), a 78-year-old man with severe visual disturbance and hemiparesis whose preoperative KPS was 50%, died within 30 days of total removal of a large (60 mm) sphenoid ridge meningioma. The cause of death was cerebral infarction that occurred 2 weeks after surgery. Overall, the mortality rate for the 25 "operated" patients was 4%.

Postoperative KPS

At the time of discharge, 9 of the 25 "operated" patients (36%) manifested an improved KPS, in 13

Table 1. Intracranial meningiomas in elderly patients treated by surgery

Case no.	Age/sex	Tumor location	Size (mm)	Edema	Symptom	Medical history	KPS on admission	Tumor resection (simpson)	KPS on discharge	Histology	KPS during follow-up	Postop follow-up (months)	Adjuvant therapy
1	71/F	petroclival	25	-	cerebellar ataxia	not relevant	60%	IV	60%	meningotheioma	D	74	gamma knife
2	75/F	convexity	60	-	trigeminal neuralgia	not relevant	90%	I	100%	fibrous	100%	110	-
3	71/M	convexity	60	+	motor weakness	not relevant	90%	I	100%	meningotheioma	ND	ND	-
4	71/F	parasagittal	40	+	visual disturbance	not relevant	90%	II	100%	transitional	ND	ND	-
5	71/F	falcotentorial	50	-	dementia	not relevant	70%	IV	90%	fibrous	100%	96	gamma knife
6	71/F	parasagittal	40	-	headache	breast cancer	100%	II	100%	meningotheioma	ND	ND	-
7	71/M	tuberculum sellae	35	-	visual disturbance	not relevant	80%	II	80%	meningotheioma	80%	81	-
8	75/F	convexity	45	+	headache	gastric ulcer	100%	I	100%	angioma	ND	ND	-
9	78/M	sphenoid ridge	60	+	visual disturbance paresis	hypertension	50%	I	20%	meningotheioma	D	NA	-
10	74/F	parasagittal	50	++	headache, vertigo	hypertension	80%	I	100%	anaplastic	D	14	gamma knife (recurrent tumor)
11	71/F	cerebellopontine angle	20	-	dizziness	diabetes mellitus	90%	II	90%	fibrous	90%	57	-
12	72/M	clinoital	40	-	visual disturbance	not relevant	80%	III	100%	meningotheioma	100%	59	gamma knife
13	72/F	cerebellopontine angle	25	-	vertigo	not relevant	90%	II	100%	fibrous	100%	54	-
14	76/F	convexity	70	++	convulsion	not relevant	100%	I	50%	anaplastic	D	28	**
15	73/F	tentorial	50	-	dizziness	hypertension	100%	IV	100%	fibrous	100%	38	-
16	71/F	convexity	40	-	tinnitus	not relevant	90%	II	90%	fibrous	100%	12	-
17	71/M	olfactory groove	70	-	visual disturbance	hypertension	70%	IV	50%	fibrous	D	7	-
18	72/F	convexity	40	-	cerebellar ataxia	not relevant	90%	I	100%	psammoma	100%	8	-
19	71/F	foramen magnum	20	-	dizziness	not relevant	90%	II	90%	fibrous	100%	3	-
20	78/F	parasagittal	20	-	asymptomatic	not relevant	100%	II	100%	meningotheioma	ND	ND	-
21	73/M	convexity	35	++	asymptomatic	not relevant	100%	I	100%	transitional	100%	60	-
22	71/F	parasagittal	40	-	asymptomatic	uterine cancer	100%	II	100%	psammoma	100%	12	-
23	78/M	tentorial	20	-	asymptomatic	not relevant	100%	I	100%	meningotheioma	100%	10	-
24	76/F	convexity	40	-	asymptomatic	not relevant	100%	I	100%	fibrous	100%	6	-
25	70/M	lateral ventricle	50*	-	dementia*	hypertension	50%	I	80%	fibrous	ND	ND	-

* This initially asymptomatic meningioma subsequently increased in size and became symptomatic.

** The tumor recurred 25 months after operation.

D Dead, ND not done, NA not applicable.

Table 2. *Asymptomatic intracranial meningiomas in elderly patients treated conservatively*

Case no.	Age/sex	Tumor location	Size (mm)	Follow-up (months)	Follow-up results	Medical history	KPS at diagnosis	KPS at follow-up
25	70/M	lateral ventricle	20	33	growth (at 10 mos)	hypertension	90%	*50%
26	71/M	clinoidal	25	30	growth (at 16 mos)	COPD	80%	80%
27	84/M	clinoidal	35	22	no change	not relevant	100%	100%
28	80/M	sphenoid ridge	30	21	no change	not relevant	100%	100%
29	70/F	olfactory groove	20	29	no change	not relevant	100%	100%
30	75/M	sphenoid ridge	30	30	no change	not relevant	100%	100%
31	70/F	sphenoid ridge	20	30	no change	angina	100%	100%
32	77/F	convexity	15	25	no change	parkinsonism	80%	80%
33	76/F	falx	20	13	no change	hypertension	100%	100%
34	73/F	parasagittal	15	34	no change	hypertension	100%	100%
35	75/F	tentorial	14	5	no change	diabetes mellitus	100%	100%

* The KPS of this patient worsened during follow-up due to enlargement of the tumor and he subsequently underwent surgery.

Table 3. *Summary of treatment-related (30 day) morbidity in elderly surgically treated meningioma patients*

Case no.	Age/sex	Tumor site	Surgical complication	Medical complication
17	71/M	olfactory groove	hemiparesis (permanent)	pneumonia
14	76/F	convexity	hemiparesis (permanent)	pulmonary embolism
15	73/F	tentorial	CSF leakage (transient)	
11	71/F	cerebellopontine	7th nerve palsy (transient)	

(52%) it was unchanged, and in 3 (12%) it was worse than their preoperative score. None of the 6 asymptomatic patients experienced postoperative neurological deterioration.

Follow up evaluation

Of the 5 partially resected meningiomas, 3 required gamma knife surgery 3–6 months after the initial operation. Follow-up MRI studies were performed in 18 patients. During a mean follow-up period of 33.1 months, 2 of 20 totally resected tumors (10.0%) recurred. The average interval between treatment and recurrence was 18.5 months. Of 2 operated anaplastic meningiomas, 1 (case 10) was also treated by gamma knife surgery. The other patient with a surgically treated anaplastic meningioma (case 14) had an admission KPS

score of 100%; it fell to 50% and she died without receiving further treatment 28 months after establishment of her diagnosis. A total of 4 patients (residual tumors, $n = 3$; recurrent tumor, $n = 1$) underwent gamma knife surgery which resulted in very good tumor control; all 3 residual tumors decreased in size during a mean follow-up period of 73.3 months. The cause of death in 3 patients (cases 1, 10, and 17) was due to associated disease. At the time of this writing, we are continuing to monitor 10 asymptomatic patients by MRI (mean follow-up period 23.3 months).

Discussion

High morbidity and mortality rates raise doubts about the advisability of surgical intervention in elderly meningioma patients. Following the introduction of CT scanning, 2.2–45.0% of elderly patients succumbed to operative mortality; 30–52% suffered perioperative morbidity (Table 4) [1, 2, 5, 9, 14, 16]. Advances in MRI and microsurgical techniques, neuroanesthetics, and intensive care management have led to better results [3, 4, 8, 12]. Some [3, 12] have reported that there is no significant difference in the morbidity rate of younger and older patients and surgical removal has been recommended even in aged patients with symptomatic meningiomas [3, 11]. The introduction of gamma knife surgery not only led to changes in the treatment of benign tumors but also provided a useful tool for dealing with residual and recurrent

Table 4. Operated intracranial meningiomas in the elderly reported in the literature

Author and year	Patient age	No. of cases	30-day mortality	Perioperative morbidity
Papo (1983)	>70	50	45%	NA
Awad <i>et al.</i> (1989)	>65	25	8%	52%
Cornu <i>et al.</i> (1990)	>65	96	16%	43%
Arienta <i>et al.</i> (1990)	>70	34	12%	44%
Umansky <i>et al.</i> (1992)	>70	37	5.4%	41%
Maurice-Williams and Kitchen (1992)	>65	46	2.2%	30%
Nishizaki <i>et al.</i> (1994)	>70	78	13%	
Black <i>et al.</i> (1998)	>65	57	1.5%	11%
Kuratsu <i>et al.</i> (2000)	>70	30	0%	23%
Buhl <i>et al.</i> (2000)	>70	66	7.6%	18%
Our series	>70	25	4%	16%

tumors [7]. In patients with adhering tumors and those with tumors adjacent to important structures we can reduce postoperative morbidity by subsequent gamma knife surgery. We treated our 19 patients with symptomatic meningiomas by surgery alone or by combined surgery and gamma knife surgery. Two meningiomas (cases 25 and 26) were initially asymptomatic but subsequently increased in size and became symptomatic during follow-up; one of these patients (case 25) was treated by total resection, the other (case 26) received conservative treatment due to associated disease (COPD). Of the 35 patients reported here, 20 (57.1%) were initially or subsequently recorded as symptomatic and treated by surgical resection. A single patient (case 9), a 78-year-old man with a meningotheliomatous tumor at the sphenoid ridge, succumbed to operative mortality. The cause of death was cerebral infarction. Operative morbidity occurred in 4 (16%) of our patients, 2 (8%) suffered permanent neurological morbidity.

The surgical indication in elderly patients with asymptomatic meningiomas demands careful evaluation. Regarding the natural history of asymptomatic meningiomas [8, 11, 13, 17], 22–35% of these tumors increased in size and there was no significant difference with respect to age, tumor size, and gender between patients with and without tumor growth during the follow-up period [8]. Asymptomatic meningiomas with CT evidence of calcification and/or hypo-intensity on T2-weighted MRI scans reportedly have a slower growth rate [8].

In our series, 2 of 11 (18.2%) conservatively treated asymptomatic tumors increased in size over a 23.2-month follow-up period (cases 25 and 26). This tumor growth rate is somewhat lower than that reported pre-

Table 5. Studies on the natural history of asymptomatic meningiomas

Author and year	Mean age	No. of cases	Tumor growth rate
Olivero <i>et al.</i> (1995)	66	45	22.0%
Niuro <i>et al.</i> (2000)	76.1	40	35.0%
Yoneoka <i>et al.</i> (2000)	61	37	24.3%
Kuratsu <i>et al.</i> (2000)	66.5	63	31.7%
Our series	74.6	11	18.2%

viously (Table 5), possibly because our strategy addresses high-risk asymptomatic meningiomas at the time of diagnosis. Like others [10, 11], we consider large meningiomas and those with peritumoral edema as high-risk tumors. When we encounter meningiomas around eloquent areas we carefully weigh our treatment options because resection of these tumors carries a high risk of morbidity. In our series, all 6 such asymptomatic tumors were totally removed and none of these patients succumbed to operative mortality or morbidity.

We assessed our treatment strategy not only by the patients' discharge KPS but also by their final morbidity and mortality rates. Of 25 "operated" patients, 21 (84%) had a good KPS ($\leq 80\%$) at discharge. In addition, 10 of our 11 conservatively treated elderly meningioma patients manifested a high KPS throughout follow-up, suggesting that repeated routine MRI scanning is highly useful in this group of meningioma patients.

Conclusions

The most important treatment aim in elderly meningioma patients is tumor control and the maintenance of their ability to pursue their activities of daily life. With this in mind, we developed our multimodal treatment strategy comprised of surgery, gamma knife surgery, and careful follow-up.

References

1. Arienta C, Caroli M, Crotti F *et al* (1990) Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old. *Acta Neurochir* 107: 47–55
2. Awad IA, Kalfas I, Hahn JF *et al* (1989) Intracranial meningiomas in the aged: surgical outcome in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 24: 557–560
3. Black P, Kathiresan S, Chung W (1998) Meningioma surgery in the elderly: a case-control study assessing morbidity and mortality. *Acta Neurochir (Wien)* 140: 1013–1016
4. Buhl R, Hasan A, Behnke A *et al* (2000) Results in the operative treatment of elderly patients with intracranial meningioma. *Neurosurg Rev* 23: 25–29
5. Cornu P, Chatellier G, Dageou F *et al* (1990) Intracranial meningiomas in elderly patients. Postoperative morbidity and mortality. Factors predictive of outcome. *Acta Neurochir (Wien)* 102: 98–102

6. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF *et al* (1948) The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma, with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1: 634–656
7. Kondziolka D, Levy EI, Niranjan A *et al* (1999) Long-term outcomes after meningioma radiosurgery: physician and patient perspectives. *J Neurosurg* 91: 44–50
8. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y (2000) Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg* 92: 766–770
9. Maurice-Williams RS, Kitchen ND (1992) Intracranial tumours in the elderly: the effect of age on the outcome of first time surgery for meningiomas. *Br J Neurosurg* 6: 131–137
10. Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K *et al* (1995) Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery* 37: 1049–1055
11. Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K *et al* (2000) Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 25–28
12. Nishizaki T, Kamiryo T, Fujisawa H *et al* (1994) Prognostic implications of meningiomas in the elderly (over 70 years old) in the era of magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 126: 59–62
13. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW (1995) The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 83: 222–224
14. Papo I (1983) Intracranial meningiomas in the elderly in the CT scan era. *Acta Neurochir (Wien)* 67: 195–204
15. The committee of brain tumor registry in Japan (2003): Report of brain tumor registry of Japan (1969–1996). *Neurol Med-Chir [Suppl]* 43: 2–3
16. Umansky F, Ashkenazi E, Gertel M *et al* (1992) Surgical outcome in an elderly population with intracranial meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 481–485
17. Yoneoka Y, Fujii Y, Tanaka R (2000) Growth of incidental meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 142: 507–511

Comments

The authors present a series of 35 elderly patients (70 to 84 years) treated for meningioma. Reading the report through and through, a neurosurgically thinking reader does not get a clear message. Even the conclusions are very general: “*The most important treatment goal in elderly meningioma patients is tumor control and the maintenance of their ability to pursue the activities of daily life. With this in mind, we developed our multimodal treatment strategy comprised of surgery, gamma knife surgery, and careful follow-up.*” A neurologically minded reader might swallow this, since for him a petroclival meningioma or a left-sided parasagittal parietal meningioma, or a giant tuberculum sellae meningioma, do not represent very different categories, but just an intracranial meningioma. However, for a neurosurgical reader no doubt the age does indeed count, but much more do: the location, the size, and the conflict of the lesion with the vital neighbouring structures. There is no doubt that, not only for elderly meningioma patients but also (and even more so) for younger meningioma patients, their ability to pursue the activities of daily life after the treatment is most important. I am always questioning myself when the experts are “quoting careful follow-up” in whatever disease. Is it a good strategy or is it just waiting to minimize our responsibility in the act of treatment, since when we are treating a symptomatic patient, we certainly are not under such a burden as when we are treating a symptom-less patient. In other words, surgical or any other treatment of a symptom-less meningioma patient should have an end-result within the lowest margin of morbidity (less than 1–2%), and with no mortality.

It goes without saying that in any age group any residual meningioma should be additionally treated, most probably optimally by radiosurgery. However, to treat a large meningioma (over 3 cm in diameter) only with radiosurgery – unless other medical conditions of the patient do not allow surgery – is not a justifiable option. Since we do still believe that meningioma represents a benign disease, in my opinion, surgery is the first option for all meningiomas, over 2.5 cm in diameter. Furthermore, the location, and the conflict with neural and vascular structures have to be dealt with prior to surgery. In cases of parasagittal meningiomas, venography is inevitable, and again, all the veins should be preserved despite difficulties at surgery. To leave a part of meningioma around the bridging veins is far better than to risk the rupture of this extremely important drainage without collateral. And then additional gamma-knife treatment is the option, particularly in elderly patients.

Age does represent just one factor in meningioma patients, although certainly not the most important one, providing that the brain perfusion tests preoperatively are within normal limits. In our experience, anaesthesia – and any, even short-lasting, drops of mean arterial pressure may lead to serious consequences – is more dangerous than an appropriately designed and conducted microsurgical resection of a meningioma. Just for comparison: in meningiomas encasing the main draining veins at the parietal region or in meningiomas encasing the optic nerve and growing into the optic canal(s) and compressing the optic nerve(s) and similar situations all over the skull base, are always dangerous situations if handling at the time of the tumor resection is not optimal. Performing an optimal resection of the tumor at any location in a patient with generally diseased arteries in his 50s might be more dangerous than an optimal resection of meningioma in another patient in his 80s, when his arteries are in good condition. The age of the patient, according to his birth date is one thing, but the biological age of the patient is another thing. Age in meningioma patients is important, however it is not the most important factor in decision-making for surgery.

The authors should be congratulated for having opened up a problem which should be studied further, probably most appropriately in a co-operative study. The ideal would be to collect in such a study much larger groups of elderly patients with meningiomas at the same location. Personally, I am convinced that this study will continue, respecting all the important factors: location, size, conflicts with the vital structures, as well as regarding the type of meningioma.

Having personal experience with over 1000 intracranial meningiomas, I believe less and less that a meningioma is a benign disease – providing that the follow-up has been long enough. In this context, the age of the patient – when the disease is established – and the chosen modality of treatment have a different meaning, and management by “careful follow-up” in elderly patients, should be reconsidered.

Vinko V. Dolenc
Ljubljana, Slovenia

In this small series of patients over 70 years of age harbouring meningiomas, the authors have demonstrated that good clinical results can be achieved by a thoughtful and surgically conservative approach. I believe that most neurosurgeons would treat their elderly patients in a similar fashion. While similar and larger series are present in the bibliography, the present paper is well presented and has a nice summary of the literature on the subject.

Z. H. Rappaport
Ramat-Hasharon, Israel

Correspondence: Takamasa Kayama, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan. e-mail: nouge@med.id.yamagata-u.ac.jp

テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針

嘉山孝正 園田順彦 佐藤慎哉
藤巻高光* 渋井壮一郎** 野村和弘**

A Proposed Staging System for Glioma Surgery

by

Takamasa Kayama, M.D., Yukihiro Sonoda, M.D., Shinya Sato, M.D.,
Takamitsu Fujimaki, M.D.*, Soichiro Shibui, M.D.**, and Kazuhiro Nomura, M.D.**

from

Department Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine,
*Department Neurosurgery, Teikyo University School of medicine, and
**Neurosurgery Division, National Cancer Center Hospital

Among the significant prognostic factors such as the patient's age, performance status, or tumor histopathology, the most important prognosticator for glioma patients is the degree of tumor removal. On the other hand, surgical removal should not induce aggravation of the patient's performance status. As a result, surgical planning for glioma should be carefully considered. However, there is no standard guide for preoperative planning at present. In this study, we tried to divide 390 gliomas into 5 stages according to the difficulty of surgery and then analyzed the relation between removal rate and each stage. The results demonstrated that the stage correlates with both the removal rate and the patient's survival. This grouping can be useful to discuss the feasibility of surgical planning among multiple neurosurgical institutions.

(Received August 11, 2003; accepted October 10, 2003)

Key words : glioma, surgery, MRI, stage, removal rate

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 448-453, 2004

はじめに

グリオーマの予後因子に関する報告は以前より多数あるが、そのうち摘出度が予後に関係するか否かにおいては、賛否両論があった¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。しかしながら、近年 MRI の普及により、摘出度の判定がより正確になり、それらを見るかぎりにおいては、摘出度は予後に有意に関係すると思われる¹⁾⁷⁾¹⁰⁾。実際に Lacroix ら¹⁰⁾により、グリオーマの摘出率が 98%以上であれば、有意に生存期間が延長するとの報告がなされている。したがって手術

の目的は、可能なかぎり、最大限の摘出を目指すということになるが、摘出により患者の ADL が明らかに低下すると予想される場合は、全摘出の適応にはならない。このことから、現時点でグリオーマの手術治療方針を検討するうえで問題になるのは、症状を増悪させないで腫瘍を摘出し得るかどうか判断することにある。しかしながら、それらの判断は各施設が独自に行っており、基準となるグローバルスタンダードは存在していない。そこで今回、厚生労働省「野村班、悪性神経膠腫の予後を改善するための標準的治療法の確立」における班員、班長

山形大学医学部脳神経外科 / 〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2 (連絡先: 嘉山孝正)

Address reprint requests to: Takamasa Kayama, M.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iidanishi, Yamagata-shi, Yamagata 990-9585, Japan

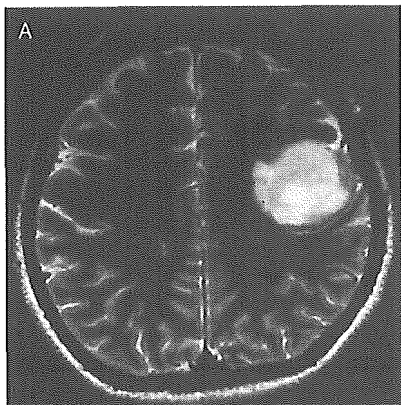


Fig. 1 A : A preoperative T2-weighted MR image showed a tumor that seemed to be motor glioma.

B : A magnified image showed that the motor gyrus located between the tumor and the central sulcus (CS). This tumor is a premotor glioma.

C : A preoperative diffusion tensor MR image displayed that the corticospinal tracts (arrow) were intact.

D : A postoperative diffusion tensor MR image displayed that corticospinal tracts (arrow) were preserved.

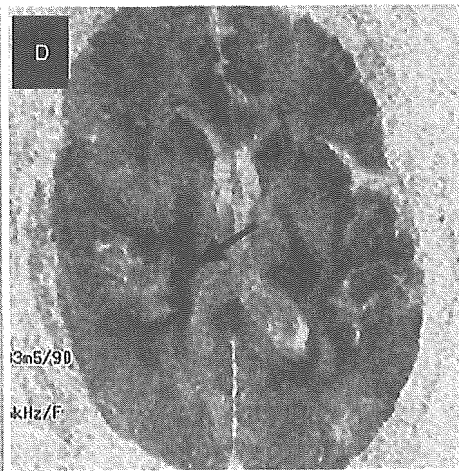
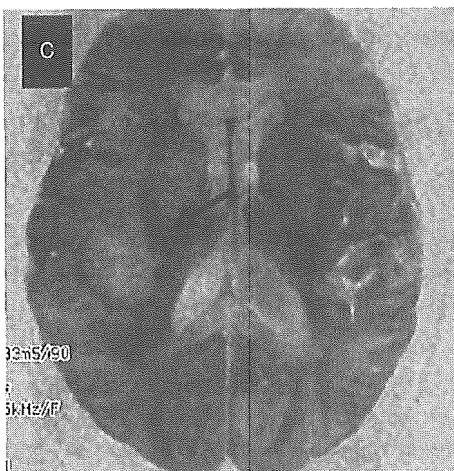
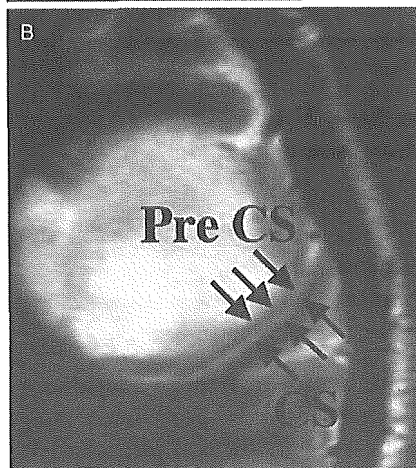


Table 1 Eloquent area

Motor and sensory cortex
Visual center
Speech center
Internal capsule
Basal ganglia
Hypothalamus or thalamus
Brain stem
Dentate nucleus

協力者に依頼し、各施設におけるグリオーマの術前の大きさ、存在部位、摘出度を検討することで共通のグリオーマの手術ステージ分類を作成することを試みた。

方法

Ⅰ 手術ステージ分類における問題点

ポイントは以下の3点である。

- 1) Tumor bulk の定義
- 2) Eloquent area の定義
- 3) Removal rate の定義

原則的には、腫瘍が T1 強調画像で造影される場合は、造影される領域を bulk と定義する。造影されない場合は T1 強調画像で、低信号の領域を bulk とする。最後に T2 強調画像でのみ所見がある場合は、T2 強調画像の高信号領域を bulk と定義する¹⁰⁾。

2) Eloquent area の定義

さまざまな考え方があり、一定の見解がないが、基本的には手術前、手術後で患者の ADL を明らかに低下するものが eloquent area という考え方をすることができる。一般的には Table 1 のような領域が eloquent area として知られている¹⁰⁾。しかしながら eloquent と思われる領域を摘出しても、術後症状の悪化しない症例等もあり、真の意味での eloquent area の定義は慎重でなくてはならない。eloquent area と鑑別すべき事例を提示する。

症例：31 歳，男性，left frontal diffuse astrocytoma.

画像上腫瘍は central sulcus (CS) に接し，motor area 上に存在しているように見える (Fig. 1A)。しかしながら MRI を詳細に検討してみると，腫瘍と CS の間には 1 つの gyrus が存在しており，premotor area の astrocytoma と考えられた (Fig. 1B)。結果的に腫瘍は全摘出され，術後の麻痺は認められなかった。自験例 30 例の検討で

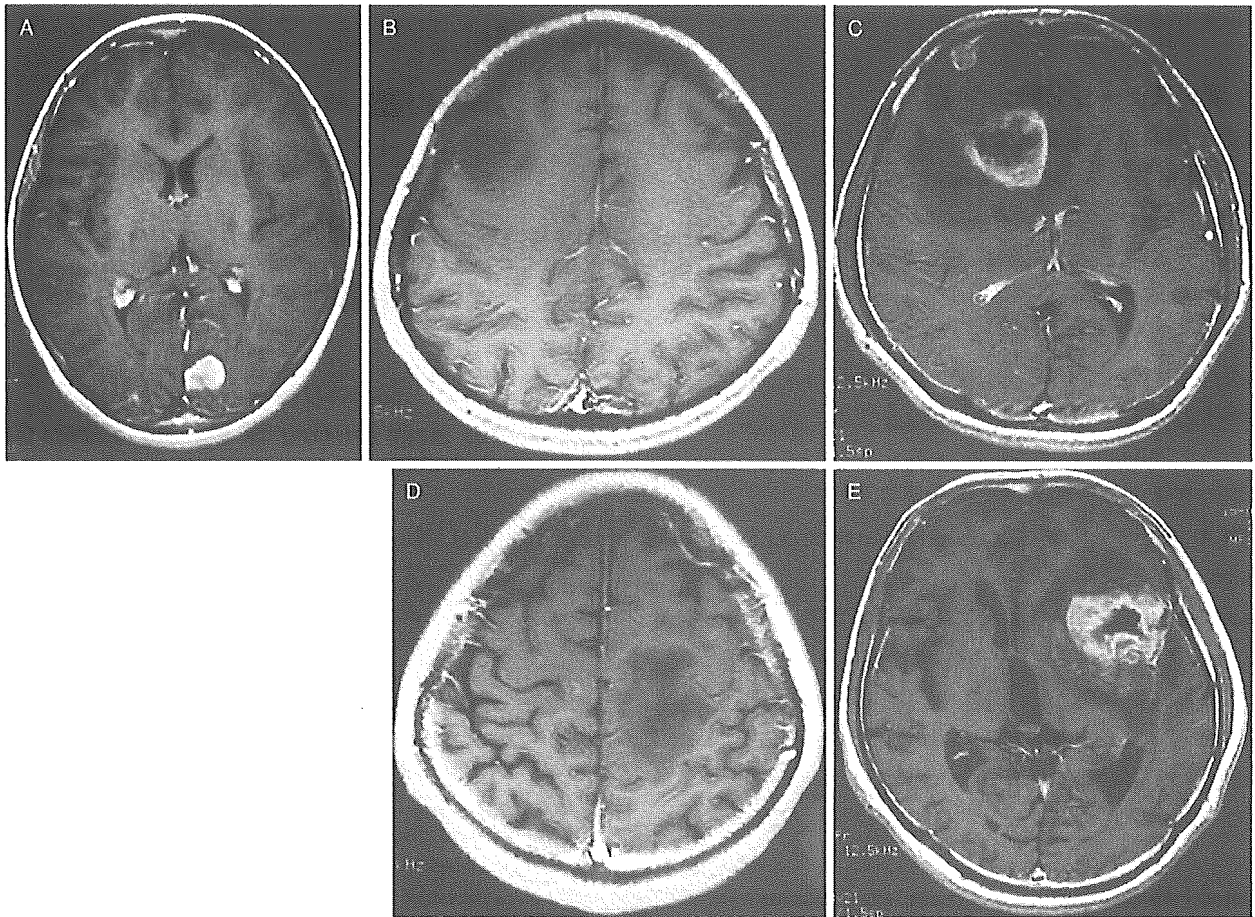


Fig. 2 A : Stage 1 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor was located within one gyrus in the non-eloquent area.
 B : Stage 2 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (2 cm) was located in the right frontal lobe.
 C : Stage 3 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (5 cm) was located in the right frontal lobe.
 D : Stage 4 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (3 cm) was located in the right fronto-parietal lobe. The tumor was beyond the eloquent area.
 E : Stage 5 glioma. A T1-weighted MR image with Gd-DTPA showed that the tumor (4 cm) was located in the left fronto-temporal lobe. The tumor was beyond the sylvian fissure and extended to the basal ganglia.

Table 2 Surgical staging for glioma

Stage 1: T size (≤ 1 cm) or within one gyrus
Stage 2: Stage 1 (+1) or T size ($1 < T < 3$ cm)
Stage 3: Stage 2 (+1) or T size (> 3 cm)
Stage 4: Stage 3 (+1) or Stage 2 (+1+1)
Stage 5: Stage 3 (+1+1) or Stage 2 (+1+1+1) or Multiple lesions, Disseminated lesions, Extra CNS lesions
+1: Eloquent area (motor, speech, visual)
Thalamus, Basal ganglia, Bilateral lesions
Sylvian fissure (insular cortex)

T: tumor, CNS: central nervous system

は、CT上 motor area 近傍に腫瘍が存在するように見えても、MRIあるいは magnetoencephalography (MEG) よ

り、実際に motor area に存在していた症例は 9 例 (30%) であった。次に深部白質の錐体路に関しても同様のことがいえる。腫瘍が錐体路にかかっているように見える症例でも、diffusion tensor MR image で、錐体路が intact に描出されることがある (Fig. 1C)。実際このような症例では麻痺の程度も軽いことが多く、本症例もほぼ全摘出し、麻痺の改善を認め、術後の tensor image でも錐体路は保たれていた (Fig. 1D)。このように詳細な検討を行い、eloquent area を同定することが必要である。

3) Removal rate の定義

問題になるのは、術後、摘出率を検討するためのその評価法である。MRI は必須の検査であり、かつ benign enhancement を除外するために、術後 72 時間以内に撮像

することが望ましい¹⁾。

② 手術ステージ分類の作成

前述の問題点をふまえながらステージ分類を作成した。まず腫瘍の大きさから、Stage 1~3 に分類した (Table 2)。eloquent area (motor, speech, visual)、視床、基底核に存在する病変、sylvian fissure を超え (insular cortex を含み) 進展する病変、corpus callosum を超え対側に進展した病変に関しては Stage を 1 段階上げることとした。また多発病変、髄腔内播種、頭蓋外転移があるものは例外とし、大きさに関係なく Stage 5 とした。以上をまとめると Table 2 のようになった。

実際のステージ分類の例を紹介する。

症例 1: 12 歳、女性、left occipital pleomorphic xantho-astrocytoma。

tumor size は 1 つの gyrus に局限しており、non-eloquent area に存在していた (Fig. 2A)。Stage 1 と判断し、腫瘍は全摘出された。

症例 2: 24 歳、女性、right frontal astrocytoma。

tumor size は 1~3 cm で、non-eloquent area に存在していた (Fig. 2B)。Stage 2 と判断し、腫瘍は全摘出された。

症例 3: 45 歳、男性、right frontal glioblastoma。

tumor size は 3 cm 以上で、non-eloquent area に存在していた (Fig. 2C)。Stage 3 と判断し、腫瘍は全摘出された。

症例 4: 51 歳、女性、left fronto-parietal astrocytoma。

tumor size は 3 cm 以上であるが、eloquent area (motor area) に存在していた (Fig. 2D)。Stage 4 と判定し、部分摘出にとどまった。

症例 5: 58 歳、男性、left fronto-temporal glioblastoma

tumor size は 3 cm 以上で、eloquent area かつ sylvian fissure を超えており Stage 5 と判定、biopsy を行い、診断を確定した。(Fig. 2E)

このような判定基準にのっとり、厚生労働省「野村班、悪性神経膠腫の予後を改善するための標準的治療法の確立」における班員、班長協力者を通じて 22 施設にステージ分類を依頼し、各施設において手術の施行された 390 例のグリオーマに関して、手術ステージ分類と摘出率の関係を検討した。同時に各症例の overall survival から他の因子とステージ分類の多変量解析を行い、Hazard ratio を計算した。

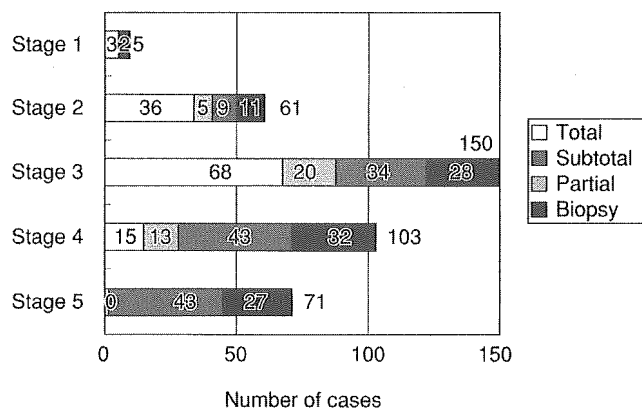


Fig. 3 Bar graph showing the number of cases for each stage

Table 3 Survival (multivariate analysis)

	<i>p</i>	Hazard ratio	
Sex	<i>p</i> =0.3173	0.859	
Age	<i>p</i> <0.0001	1.025	
AA	<i>p</i> =0.0462	1.760	
GBM	<i>p</i> <0.0001	4.500	
Partial	<i>p</i> =0.0185	0.629	
Subtotal	<i>p</i> =0.0153	0.492	
Total	<i>p</i> =0.0004	0.446	
Stage	<i>p</i> =0.0003	1.424	

AA: anaplastic astrocytoma

GBM: glioblastoma multiforme

結果

各 Stage における症例数と摘出率の関係を Fig. 3 に示す。Stage 3 が最も多く、150 例 (38%) を占めた。以下 Stage 4 が 103 例 (26%)、Stage 5 が 71 例 (18%)、Stage 2 が 61 例 (16%) の順であり、Stage 1 は 5 例ときわめて稀であった。おおむね各施設間において摘出率に明らかな差はなかった (Fig. 3)。各 Stage での摘出率は Stage 1~3 までは、約 60% の症例で subtotal removal 以上が可能であった。一方で、Stage 4 では subtotal removal 以上の摘出率は 28%、Stage 5 では全例 partial removal 以下の摘出率であった。また多変量解析の結果では年齢、組織学的悪性度、摘出率などの従来から報告されている予後不良因子に加え、手術ステージ分類の Stage の高いものほど、予後不良である結果が示された (Table 3)。

考察

脳腫瘍の病期分類に関しては、他臓器腫瘍と同様に UICC (International Union Against Cancer) による TMN 分類が提案された¹⁶⁾。しかしながら N 因子がないことや脳の臓器としての特殊性から、一般的に普及しなかった。

また下垂体腺腫、聴神経鞘腫などの脳実質外腫瘍に対しては、独自の分類がそれぞれ提唱されている⁵⁾¹³⁾。

一方、グリオーマ等の脳実質内腫瘍における病期ステージ分類の試みは髄芽腫、脳幹グリオーマ、視床グリオーマで認められているが、一般的な広義のグリオーマにおいてはステージ分類は認められていない⁴⁾⁸⁾¹⁵⁾。その理由として、グリオーマは浸潤性に存在するとの考えから tumor bulk を同定することが、CT 時代には困難であったからである。Burger³⁾の報告によれば、グリオーマは CT で造影される領域の周辺 3 cm まで浸潤しているとされている。したがって CT の造影領域より判定される摘出度は、予後との関連があるという報告は散見されるものの、正確な摘出度を反映しているとはいいがたかった²⁾。しかし MRI 出現後、その空間分解能の向上とともに、たとえグリオーマといえども、ある程度 Tumor bulk の同定が可能になった。そこでわれわれは、Tumor bulk を同定したところ、グリオーマの約半数にて Tumor bulk の同定が MRI 上可能であることがわかった¹²⁾。この事実が今回の手術ステージ分類を可能にしたと考えている。

今回、考案したグリオーマの手術ステージ分類と手術摘出率の検討から、大きく分ければ Stage 3 以下は全摘出が可能であり、Stage 4 以上は全摘出が困難であるということが示唆された。それをふまえて Stage 3 以下で部分摘出以下になった症例を検討すると、次のようなことが原因になっていると考えられた。まず、診断目的で biopsy を行っている症例に関しては、解析対象から除外できるものと考えられた。次に non-eloquent area に存在し、理論的には subtotal removal 以上は可能ではあるが partial removal になっている症例が、Stage 2 で 10 例 (50%)、Stage 3 で 34 例 (55%) 存在した。これに関しては、eloquent area 近傍であった可能性などさまざまな問題点があり、今後の検討の必要がある。また、eloquent area に存在しながら、total removal となっている症例が Stage 3 で 2 例 (3%)、Stage 4 において 11 例 (73%) 存在した。これに関しては eloquent area の定義がきちんととされていない可能性もあるが、年齢、組織学的悪性度、症例の KPS など、各施設間における治療方針の違いなども考慮しなくてはならない。

手術ステージ分類と予後に相関があるという多変量解析の結果は、手術ステージ分類の当初の目的とは異なるものであるが、今後グリオーマの治療成績を議論するうえでも、ステージ分類が重要な因子になっていく可能性が示唆された。

今回の手術ステージ分類は、手術の難易度に関係する

腫瘍の大きさ、存在部位に焦点を当てたものであるが、全国的な多施設における調査でも、手術ステージと摘出率には一定の傾向がみられた。今後さらに eloquent area 等に関する詳細な基準を設定することで、より有用な分類法になる可能性がある。このようなグローバルスタンダードが、今後は必要になってくるものと思われた。

本稿の一部は、第 23 回日本脳神経外科コンgres (2003, 大阪) にて発表した。

謝 辞

以下の厚生労働省がん研究助成金 野村班「神経膠腫の標準的治療の確立に関する研究, 11-9」班員、および班長協力者にご協力いただき、本研究を行うことができました。以下、協力施設に感謝いたします。

北海道大学、東北大学、宮城県立がんセンター、山形大学、筑波大学、埼玉医科大学、東京大学、帝京大学、国立がんセンター中央病院、新潟大学、金沢大学、名古屋大学、京都大学、大阪大学、大阪医科大学、兵庫医科大学、岡山大学、広島大学、九州大学、熊本大学、佐賀医科大学、鹿児島大学

文 献

- 1) Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S: Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: Objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery* 34: 45-60, 1994.
- 2) Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 21: 201-206, 1987.
- 3) Burger PC: Pathologic anatomy and CT correlations in the glioblastoma multiforme. *Appl Neurophysiol* 46: 180-187, 1983.
- 4) Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr: An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93: 1351-1369 1969.
- 5) Hardy J: Transsphenoidal microsurgical treatment of pituitary tumors. in linfoos J (ed): *Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors*. New York, Raven Press, 1979, pp.375-388.
- 6) Hirakawa K, Suzuki K, Ueda S, Nakagawa Y, Yoshino E, Ibayashi N, Hayashi K: Multivariate analysis of factors affecting postoperative survival in malignant astrocytoma: Importance of DNA quantification. *J Neurooncol* 2: 331-340, 1984.
- 7) Keles GE, Anderson B, Berger MS: The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol* 52: 371-379. 1999.
- 8) Kelly PJ: Thalamic tumors. *Neurosurgeons* 8: 103-114, 1989.
- 9) Kreth FW, Warnke PC, Scheremet R, Ostertag CB: Surgical resection and radiation therapy versus biopsy and radiation therapy in the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 78: 762-766, 1993

- 10) Lacroix M, Abi-Said D, Fournay DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: Prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* **95**: 190-198, 2001.
- 11) Nazzaro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* **73**: 331-344, 1990.
- 12) Ohki M, Sakurada K, Sonoda Y, Sato S, Saito S, Kayama T: Analysis of the extent of astrocytic tumour resection evaluated by magnetic resonance images. *Neurosurg Rev* **26**: 262-265, 2003.
- 13) Samii M, Matthies C: Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): The facial nerve-preservation and restitution of function. *Neurosurgery* **40**: 684-694, 1997.
- 14) Shinoda J, Sakai N, Murase S, Yano H, Matsuhisa T, Funakoshi T: Selection of eligible patients with supratentorial glioblastoma multiforme for gross total resection. *J Neurooncol* **52**: 161-171, 2001.
- 15) Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP: Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* **65**: 745-750, 1986.
- 16) UICC: Brain Tumors (ICD-0191). in Spiessl B, Behrs OH, Hermonek P (eds): *TNM atlas, illustrated guide to the TNM/pTNM-classification of malignant tumours. third Edition*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Springer-Verlag, 1989, pp.302-307.

要 旨

テント上グリオーマの手術ステージ分類と手術方針

嘉山 孝正 園田 順彦 佐藤 慎哉 藤巻 高光 渋井壮一郎 野村 和弘

神経膠腫の予後を決定する因子として、手術の摘出度は最も重要な因子であり、最大限の摘出が望まれる。その一方で、腫瘍が eloquent area にある場合は、その部位の摘出は不可能とされる。したがって病変の摘出が可能であるかを判断する標準ガイドラインが必要である。そこで、腫瘍の存在部位、大きさから手術ステージ分類を作成し、国内の施設において実際に手術治療された神経膠腫をそれに基づき分類し、摘出率との関係を検討した。結果としてわれわれの作成した手術ステージ分類のステージが上がるにつれ、摘出率が下がる傾向が認められた。またステージ分類は患者の予後とも相関していた。神経膠腫の手術方針を決定するうえで、この手術ステージ分類が有用なグローバルスタンダードとなる可能性が示唆された。

脳外誌 13 : 448-453, 2004

4. 無症候性脳腫瘍*

寺本 明¹⁾ 嘉山 孝正²⁾ 倉津 純^{—3)}
 有田 憲生⁴⁾

Key words : brain check, asymptomatic brain tumor, meningioma, pituitary tumor, incidentaloma

はじめに

脳健康診断(通称:脳ドック)において腫瘍が発見されることは稀である。未破裂脳動脈瘤や無症候性脳梗塞と比べると、脳腫瘍は脳ドックの分野では‘orphan disease’とも言える。しかし、腫瘍の場合は継時的に成長していく可能性があり、発見・診断時点で治療の必要性の判断が求められる。悪性腫瘍が疑われる場合は別として、無症候性の良性腫瘍の場合はその自然史が判明しないと治療の適応が決められない。しかし、MRIの一般普及後いまだ10数年であり、疾患の頻度が低いこともあって大規模な自然史研究の成果は極めて乏しい。

今回のガイドラインでは初めて「脳腫瘍および腫瘍様病変」がとりあげられた。しかし、上記のような理由でエビデンスに基づいた確たる指針は打ち出し難いのが現状である。そのため日常臨床、比較的常識的と思われる内容となっている(表1)。

I. 無症候性脳腫瘍の種類と頻度

大きなシリーズでよく引用される論文は目下3つである。中村(1997)は、1,305例(1991年11月～1997年9月)の受診者(男843例、女462例)の中に、3例(0.2%)の脳腫瘍を発見した¹⁾。内訳は、髄膜腫、下垂体腺腫および聴神経腫瘍が各1例である。Katzmanら(1999)は、1,000例(1996年5月～1997年6月)の健常者(男546例、女454例)のMRIを検討し、3例

(0.3%)のグリオーマを発見した⁵⁾。組織学的には、low grade oligodendroglioma, pilocytic astrocytomaが各1例と、low grade glioma疑いが1例である。Onizukaら(2001)は、4,000例(1996年4月～2000年3月)の受診者(男1,987例、女2,013例)の中に、11例(0.3%)の脳腫瘍を診断した¹²⁾。内訳は、髄膜腫6例、下垂体腺腫3例、星細胞腫1例、類上皮腫1例である。

これら3編の論文はその対象群や検査法がそれぞれ異なっている。対象例の年齢や性別、職業や受診動機も異なるであろうし、検査法としてMRIの機種や撮像法も疾患発見率に大きな影響を与える。実際、Katzmanらの1,000例にグリオーマが3例みられ、髄膜腫がなかったというのも容易には納得しがたい。

ただ、いずれも脳腫瘍としての頻度が0.2～0.3%であったことは興味深い。一般人口における原発性脳腫瘍の年間発生頻度は人口10万人につき9.2例(0.0092%)と報告されている¹⁾。そのため日常臨床ではおよそ人口1万人に1例(0.01%)と解釈している。もちろんこのような発生率と、主として中年以降の受診者における発見率とは意義が異なるが、数字の上では20～30倍という大きな隔りがある。無症候例は無症候のまま長期経過するものが多いことを想定させる頻度差である。

なお、本ガイドラインでは、真の腫瘍のみならず腫瘍と鑑別を要する様々な嚢胞性疾患を腫瘍様病変としてガイドラインの腫瘍の項に加えて論じている。

* Asymptomatic Brain Tumor

¹⁾ 日本医科大学脳神経外科(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5) Akira Teramoto: Department of Neurosurgery, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan ²⁾ 山形大学脳神経外科 Takamasa Kayama: Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine ³⁾ 鹿児島大学脳神経外科 Junichi Kuratsu: Department of Neurosurgery, Kagoshima University School of Medicine ⁴⁾ 兵庫医科大学脳神経外科 Norio Arita: Department of Neurosurgery, Hyogo College of Medicine

表1 無症候性脳腫瘍および腫瘍様病変
(脳ドックのガイドライン)

<p>(推奨)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下垂体部腫瘍が発見された場合、実質性でかつ鞍上進展(視神経に接触または軽度挙上)がみられれば手術(おもに経蝶形骨手術)が勧められる。嚢胞性病変およびより小さな実質性病変に対しては、当初6カ月毎に2回、以後年1回MRIによる経過観察を行う。この際同時に下垂体前葉機能を検査する。 2) 髄膜腫とみられる病変が発見された場合、蝶形骨縁内側型の腫瘍以外は、MRIで経過観察する。MRI検査の間隔は1)と同様である。蝶形骨縁内側型の髄膜腫は視力障害発症後はその回復が困難であるため、予防的な摘出術が勧められる。 3) 頭蓋内の様々な嚢胞性腫瘍(クモ膜嚢胞, コロイド嚢胞, 松果体嚢胞など)が発見された場合、CTあるいはMRIで経過観察する。MRI検査の間隔は1)と同様である。 4) 1) 2) 3)とも、経過観察中に腫瘍の増大傾向あるいは個々の特殊な事情があれば、年齢、局在、手術リスクなどを考慮した上で患者に説明し、十分な理解を得て治療を行う。治療とは主として手術療法を指すが、1)と2)については定位的放射線療法(ガンマナイフなど)の適応も考慮する。 5) グリオーマを疑わせる病変が発見された場合、診断をある程度確定するための追加検査を行う。グリオーマが強く疑われる場合は手術により組織診断を確定させるが、摘出程度は発生部位によって異なる。疑診例に対しては、2カ月後再度MRIを行い、主に梗塞性病変と鑑別する。

II. 下垂体部腫瘍

下垂体の無症候性腫瘍には2つの意味がある。その1つは、従来から報告されているが、剖検下垂体における subclinical microadenoma のことである。その頻度は、大きなシリーズのみを挙げると、2.7% (27/1,000, Hardy, 1969)⁴⁾, 9.1% (145/1,600, McCormick and Halmi, 1971)⁷⁾, 22.5% (225/1,000, Costello, 1936)²⁾ とかなり大きな開きがある。これは‘腺腫’の定義と検索の方法の差によるものと推測される。筆者らは以前(1981年)¹⁶⁾, 1,000例の剖検下垂体中に58例(5.8%)の subclinical microadenoma を見出した。これらは‘腺腫’例のみであるが、筆者らは直径2mm以上の全ての腫瘍様病変を検討しなおしたところ(1994)¹⁵⁾, 1,000例中61例(6.1%)にこれが発見された。内訳は、ラトケ嚢胞37例、腺腫20例、出血2例、梗塞2例であった。2mm以上の病変としたのは当時のMRIでの検出限界であり、ホルモン産生 microadenoma の画像診断上 false positive となる頻度を知ることが目的であった。

一方、通常の画像診断で偶然発見される下垂体病変は臨床用語として下垂体偶発腫(pituitary incidentaloma)と呼ばれる。この概念に包含されるものは、下垂体腺腫やラトケ嚢胞以外に、様々な嚢胞性病変、下垂

体過形成や下垂体炎(後2者はいずれも症候の乏しい病変)などである。CTスキャンのみの時代はルーチンの撮影が水平断である上、頭蓋底の骨によるアーチファクトで、下垂体病変の発見率は低かった。しかし、MRIでは鮮明な正中矢状断が基本的画像となったため、下垂体偶発腫が一躍注目されるようになった。

先にも述べたとおり、自然史がわからないと治療方針が立たないため、厚生労働省の間脳下垂体機能障害調査研究班では筆者を責任者としてその調査を実施した。その結果、下垂体疾患に関心の深い40施設から506症例が回答された。そのうち手術を施行した258例を除き、6カ月以上の間隔でMRIを行った248例について以下記述する^{14,17)}。

248例の内訳は、男性102例、女性146例、平均年齢48.7歳であり、追跡期間は6~173カ月(平均26.9カ月)であった。推定診断は、下垂体腺腫115例(46.4%)、ラトケ嚢胞98例(39.5%)、下垂体嚢胞8例(3.2%)、クモ膜嚢胞2例(0.8%)、生理的肥大6例(2.4%)、下垂体炎1例(0.4%)、その他18例であった。画像評価が可能であった242例において、腫瘍の経過は、不変180例(74.4%)、増大30例(12.4%)、縮小29例(12.0%)、縮小と増大を繰り返すもの3例であった。

一方、腺腫と診断した例(実質性成分主体の腫瘍)の

みで腫瘍容積の変化をみると、不変72%、増大20%、縮小10%であり、ラトケ嚢胞と診断した例では、それぞれ77%、5%、16%であった。

すなわち、腺腫と考えた例では2年強の追跡中に約20%が増大するのに対し、ラトケ嚢胞では約5%にすぎなかった。

以上の事実より、今回のガイドラインでは、実質性腫瘍で、かつ鞍上進展(視神経に接触または軽度挙上)がみられれば手術(主に経蝶形骨手術)が勧められる、とした。一方、ラトケ嚢胞を主体とする嚢胞性病変および上記よりも小さい実質性腫瘍に対しては、原則的に経過観察を勧めることとした。嚢胞性の腫瘍でももちろん増大はありうるが、視神経に対してはより圧迫が軽度であると思われる上、急激に増大する心配も少ないものと想定した。小さな実質性病変に関しては意見の分かれるところである。中高年者では経過観察でもよいが、若年者では、手術(経蝶形骨手術)を勧めるべきかもしれない。本ガイドラインでは、経過観察中に増大傾向がみられた場合に、様々な個人的背景を考慮した上で主として手術療法を行うとした。なお、実質性、嚢胞性を問わず、蝶形骨洞側に大きく進展した腫瘍に関しては言及していないが、やはり個別の事情に応じて治療適応を考慮すべきである。筆者自身としては、蝶形骨洞側へ大きく進展した実質性腫瘍はやはり経蝶形骨手術で摘除すべきであると考ええる。

経過観察の期間と内容であるが、当初は半年毎2回(1年)、以後は年1回のMRIと、下垂体前葉機能検査とした。最初のチェックを半年毎としたのは、稀に比較的早く増大する症例があるからである。内分泌検査は外来での採血であるので、各前葉ホルモンとともに甲状腺ホルモン(fT3とfT4)、副腎皮質ホルモン(cortisol)および性腺のホルモン(testosteroneまたはestradiol)を測定しておく。各々基礎値の単回検査であるので、末梢ホルモンのほうが意義が大きい。前葉ホルモンについてはプロラクチンの値が下垂体茎圧迫の程度を反映するが、他のホルモンは大きな変動がなければ数値自体は参考所見である。

III. 髄膜腫

無症候性の髄膜腫は、剖検時に2.3%(231/10,033)発見されるとの報告があるが(Nakasuら, 1987)⁸⁾、先にも述べたごとく、Onizukaらによると¹²⁾脳ドックでは0.15%(6/4,000)の発見率である。剖検例では、より高齢者に多く、高齢者ほど腫瘍サイズも大きいとされているので、脳ドックの受診者の年齢層やMRIの撮像条件なども発見率に関与しているものと考えら

れる。

無症候性髄膜腫の自然史に関する大規模な研究はない。Kuratsuら⁹⁾は、63例を平均2.3年みて、20例(32%)が増大したと報告した。Niuroら¹⁰⁾は、高齢者例を40例、平均3.5年みて、14例(35%)が増大、Goら³⁾は、35例を平均6.2年みて、4例(11%)が増大、さらにOliveroら¹³⁾は、45例を平均2.4年みて10例(22%)が増大したとそれぞれ報告している。観察期間や方法、増大の定義などは一定していないが、およそ2~3年の経過で20~30%の症例が増大を示すとみることが出来る。

増大に関与しうる因子としては、腫瘍の大きさ(大きい腫瘍)と周辺の浮腫が増大示唆要因として、腫瘍内石灰化とMRIのT2低信号が非増大示唆要因として挙げられている^{3,6,9)}。

無症候性髄膜腫の治療方針には未だ確たるものはないが、大半はまず経過観察でよいのではないかと考える。その観察方法はやはりMRIで当初半年毎2回、以後1年に1回とした。ただし、例外は蝶形骨縁内側型の髄膜腫である。この部位の髄膜腫は視神経管内に進展し、一度視力低下を発症すると手術により腫瘍を摘出しても視力の回復は難しい。そのため、蝶形骨縁内側型の髄膜腫が疑われた場合は、患者に十分説明をした上で予防的な腫瘍摘出術を行うことが勧められる。

IV. グリオーマ

グリオーマは基本的に悪性腫瘍であるため無症候で偶然発見されることは極めて稀である。確かにKatzmanら⁵⁾は、1,000例中3例(0.3%)のいわゆるlow grade gliomaを発見しているが、一方でYueら¹⁸⁾は、3,672例のMRIで1例もグリオーマを認めていない。Onizukaらの報告による¹²⁾4,000例中1例(0.025%)のlow grade astrocytomaという頻度が妥当な上限ではないかと思われる。

しかし、他の偶発性腫瘍の大半が良性疾患であるのに対し、グリオーマは悪性疾患であるため、低頻度といえどもその対処には慎重でなくてはならない。主たるポイントは、low grade gliomaと脳梗塞との鑑別に求められる。そのため、グリオーマを疑わせる病変が発見された場合は、診断をある程度確定するための追加検査を行う必要がある。すなわち、MRI(ガドリニウム造影, diffusion, FLAIR), MRS, CTスキャン(造影前後)などである。

これらの検査からグリオーマが強く疑われる場合は手術によって組織診断を確定させるが、その摘出程度は発生部位によって大きく異なる。一方、追加検査を

しても確定診断に至らない場合は、2～3カ月後に再度MRIを行う。梗塞性病変なら low intensity 病変周辺が萎縮しているが、グリオーマでは不変か何らかの進展、発育がみられる。

V. 様々な嚢胞性腫瘍など

頭蓋内には様々な嚢胞性病変が偶然発見されることが稀でない。これらの多くは非腫瘍性疾患であるが、中には腫瘍類似病変も含まれる。

具体的には、コロイド嚢胞、クモ膜嚢胞、松果体嚢胞が主であり、更には少し異なったものとして孔脳症 (porencephaly)、透明中隔腔 (cavum septi pellucidi)、ベルガ腔 (cavum Vergae) などが挙げられる。しかし、これらの各論を述べるのは本稿の主旨ではないので省略する。

上記前3者のような頭蓋内の嚢胞性病変が無症候で発見された場合は、やはり前述したような間隔でCTスキャンあるいはMRIで経過観察を行う。

さらに、CTスキャンで low density を呈する疾患として、脂肪腫や類上皮腫があるが診療指針としては基本的に良性腫瘍のそれに準ずる。

おわりに

脳ドックの検診において脳腫瘍が発見されることは比較的稀である。もちろん広義の脳腫瘍の中には多くの種類の腫瘍類似病変も含まれる。しかし、中には真の neoplasm も存在し、これらは原則的には成長・増大する性格を有する。ただし、その成長速度や成長限界は未だ十分に知られていない。そのため今回日本脳ドック学会の示したガイドラインにおいても大半の例で経過観察を勧めている。

今後、脳ドックをはじめ画像検査で偶然発見された脳腫瘍の成長解析が進めば、より明確な診療方針を提唱できるものと考えられる。

文献

- 1) Annegers JF, Schoenberg BS, Okazaki H, Kurland LT : Epidemiologic study of primary intracranial neoplasms. Arch Neurol 38 : 217-219, 1981
- 2) Costello RT : Subclinical adenoma of the pituitary gland. Am J Pathol 12 : 205-216, 1936
- 3) Go RS, Taylor BV, Kimmel DW : The natural history of asymptomatic meningiomas in Olmsted County, Minnesota. Neurology 51 : 1718-1720, 1998
- 4) Hardy J : Transsphenoidal microsurgery of the normal and pathological pituitary. Clin Neurosurg 16 : 185-216, 1969
- 5) Katzman GL, Dagher AP, Patronas NJ : Incidental findings on brain magnetic resonance imaging from 1,000 asymptomatic volunteers. JAMA 282 : 36-39, 1999
- 6) Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y : Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. J Neurosurg 92 : 766-770, 2000
- 7) McCormick WF, Halmi NS : Absence of chromophobe adenomas from a large series of pituitary tumors. Arch Pathol 92 : 231-238, 1971
- 8) Nakasu S, Hirano A, Shimura T, Liena JF : Incidental meningiomas in autopsy study. Surg Neurol 27 : 319-322, 1987
- 9) Nakasu S, Nakajima M, Matsumura K, Nakasu Y, Handa J : Meningioma : Proliferating potential and clinicoradiological features. Neurosurgery 37 : 1049-1055, 1995
- 10) Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J : Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 25-28, 2000
- 11) 中村博彦 : 脳神経疾患の予防と脳ドック : 脳腫瘍. Clin Neurosci 15 : 69-71, 1997
- 12) Onizuka M, Suyama K, Shibayama A, Hiura T, Horie N, Miyazaki H : Asymptomatic brain tumor detected at brain check-up. Neurol Med Chir (Tokyo) 41 : 431-435, 2001
- 13) Olivero WC, Lister JR, Elwood PW : The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas : A review of 60 patients. J Neurosurg 83 : 222-224, 1995
- 14) Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y : A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol 149 : 123-127, 2003
- 15) Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y : Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. Radiology 193 : 161-164, 1994
- 16) 寺本 明, 田村 晃, 堀 智勝, 佐野圭司, 平川公義, 長村義之, 渡辺慶一 : Subclinical pituitary microadenoma. 脳神経 33 : 625-632, 1981
- 17) 寺本 明, 大山健一, 梅岡克哉, 田原重志, 山王直子 : 下垂体偶発腫に関する全国多施設調査報告. 厚生労働省間脳下垂体機能障害調査研究班 平成13年度総括研究事業報告書 : 157-159, 2002
- 18) Yue NC, Longstreth WT, Elster AD, Jungreis CA, O'Leary DH : Clinically serious abnormalities found incidentally at MR imaging of the brain : Data from the Cardiovascular Health Study. Radiology 202 : 41-46, 1997

特集/悪性脳腫瘍に対する最近の治療

2. Low Grade Glioma*

嘉山孝正** 毛利 涉 櫻田 香 佐藤慎哉

Key words : low grade glioma, surgery, radiation, therapy

はじめに

Low grade glioma (LGG) は一般的には, high grade glioma が malignant glioma という感覚から, 'low' ゆえに benign glioma という印象がある。しかし, WHO の悪性度分類では LGG に grade I, II glioma が含まれる¹⁾。基本的に手術により治癒可能な grade I は benign glioma といってよいものであるが, 50~70% が最終的に腫瘍死し⁷⁾, 平均生存期間も 5~10 年程度である grade II glioma は悪性脳腫瘍のカテゴリーに入るべき疾患である^{7, 18, 28, 37)}。本稿では誌面の都合で grade II glioma の治療に限定し紹介することとする。LGG の予後因子に関して, さまざまなもの(年齢, 神経症状, 腫瘍体積, 組織型, 手術のタイミング, 手術における摘出率, 放射線治療の有無など)が検討されているが, 明らかな予後因子として受け入れられているものは現時点では年齢と組織型だけである^{12, 27, 40, 41)}。

治療法も, 生検術の後の経過観察から手術, 放射線治療まで様々な報告があるが, randomized controlled trial (RCT) が行われていないため明確な治療法は確立してしない。

したがって, 現時点での治療法は Class III evidence に基づくものであるが, 比較的最新の文献をレビューし, 最近の治療法に関してわれわれの治療の考え方を併せて紹介する。

I. LGG 治療の現状

成人テント上 LGG が画像上疑われる場合, 「組織診断をまず確定させるべきである」ことに関してはコンセンサスが得られている^{7, 12)}。この理由としては, 1) 非腫瘍病変, 腫瘍病変の鑑別, 2) 悪性腫瘍の早期診断

(MRI で Gd 造影されない glioma の 1/3 は malignant), 3) LGG 中の subtype を確定させるといったことが挙げられる⁶⁾。しかし, 1) 手術をどのタイミングで行うか, 2) 腫瘍をどこまで摘出するか, 3) 放射線治療をどのタイミングで行うか, 4) 化学療法を併用するかということに関してはコンセンサスが得られていない。

II. 手術のタイミング

LGG の手術のタイミングに関しては, いくつかの論文が早期手術に対して疑問を投げかけている^{5, 30, 31, 41)}。早期に手術を行ったほうが予後が良いということに関する十分なエビデンスがないというのが彼らの主張であるが, 逆に待機手術のほうが予後良好であるというエビデンスもまた存在しない。一方で, 待機手術には以下のリスクが存在する。1) 悪性変化, 2) 腫瘍の増大にともなう不可逆的な神経脱落症状の出現, 3) 難治性のてんかん発作の出現。特に悪性変化に関してはいくつかの報告がある。LGG が再発時に悪性化する頻度は 13~86% であり, その期間は, およそ 28~60 カ月と報告されている^{2, 18, 31, 33, 43, 44)}。治療の影響に関しては controversial であるが, Recht らは LGG が疑われた症例に関し, biopsy を行わず, 経過観察を行ったが, 平均 29 カ月で手術が必要となり, 50% の患者が anaplastic change をきたしたと報告している³¹⁾。また, 発症年齢が高いほうがより悪性で予後が悪いとの報告から, 現時点では 35 歳以上の患者には診断時に摘出術を行うべきであるとの意見が多い⁴²⁾。一方, 35 歳未満の患者にも, 1) 頭蓋内圧亢進症状を呈するもの, 2) mass effect により神経脱落症状を認めるもの, 3) コントロール不良のてんかん発作

** Treatment for Low Grade Glioma Focusing on Grade II Glioma

** 山形大学医学部情報構造統御学講座神経機能再生外科学分野 (〒 990-9585 山形市飯田西 2-2-2) Takamasa Kayama, Wataru Mouri, Kaori Sakurada, Shinya Sato : Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata 990-9585, Japan

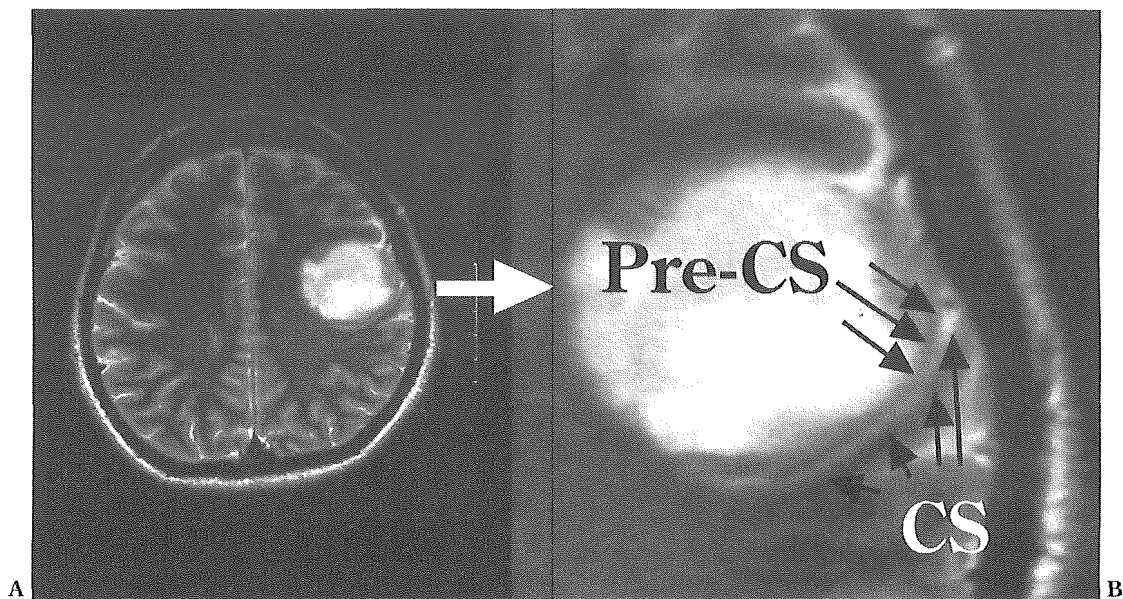


図1 Diffuse astrocytoma 患者のMRI T2 強調画像

A: 腫瘍は左前頭葉に存在し、境界は比較的明瞭である。B: 拡大して検討すると腫瘍は前頭葉の中心溝(CS)のすぐ前方の中心前回(一次運動野)には存在せず、中心前溝(pre-CS)の前方の運動前野に存在する。結果的に運動機能を悪化させることなく腫瘍は全摘出可能であった。

を認めるものには積極的な治療が推奨されている¹²⁾。

われわれの施設では、年齢にかかわらず、診断時に腫瘍摘出術を行うことを原則としている。

その理由として、1)若年者でも、高齢者同様に腫瘍が将来悪性化する可能性が否定できないこと(すなわち、LGGを多臓器の新生物(がん)と同様に考える)、2)若年者の場合、てんかんが初発症状であることが多く、適切な治療を行うことで発作は消失し、抗てんかん薬の服用を中止できる利点があることが挙げられる。

III. 手術による摘出率

手術による摘出率の向上が、LGGの患者の生存期間を延長させるか否かという問題も未だ controversial である。これはRCTが行われていないためであり、現在のところ手術の摘出率に関するエビデンスは、すべて Class III evidence である。Keles らのレビューによれば、CT時代以降の30の論文を検討すると、1990年以前は摘出率は全生存期間に影響しないという結論が優勢であったが、1996年以降は、radical resectionは全生存期間を延長させるとの意見が優勢になってきている¹²⁾。手術摘出を論ずる場合の問題点は、腫瘍塊(tumor bulk)の範囲を決定することであるが、現時点ではMRIを用いるしか方法がなく、それも施設により相違がある。したがって、摘出率の評価が術者に

よって一定でないなど問題点が多い。現時点では症状を改善させる目的で腫瘍の最大限の摘出を目指すという点は、おおむね受け入れられており、いかに症状を悪化させないで手術を行うかということに主眼が置かれつつある。そのためには、最新の医療診断技術、手術支援装置を用いることが必須になってきている。以下、われわれの morbidity を最小限にするための術前評価法、摘出法を紹介する。

IV. 術前評価法

症状を悪化させることなく、腫瘍をどこまで摘出可能であるかを術前に検討することは極めて重要である。そのためには、まず腫瘍の広がり、周囲脳との関係(境界が明瞭であるか、機能野と接しているかなど)を詳細に検討する必要がある。現在、行われている検査に関してその有用性を簡単に解説する。

1. MRI

造影される頻度の低いLGGにおいては、腫瘍の存在部位を正確に描出するMRIは最も有用な検査の1つである。MRIを検討すると、diffuseに浸潤するLGGといえどもある程度の腫瘍塊(tumor bulk)が存在する症例が多いことが明らかになった²⁶⁾。また、図1に示すような症例では、腫瘍は中心前回には存在せず、その1つ前方の脳回に存在していることが