

were used to define the irradiation target volume. Patients were treated using a megavoltage linear accelerator with 4–6 megavolt (MV) photons. Treatment was delivered with equally weighted right and left lateral fields, with the dose calculated on the central ray at mid-separation of the beams.

Of the 71 patients who received PCI, the majority of patients (52 of 71 [73.2%]) received 25 Gy in 2.5-Gy fractions daily, 12 patients received 30 Gy in 2-Gy fractions daily, 6 patients received 24 Gy in 1.5-Gy fractions twice daily, and 1 patient received 36 Gy in 2-Gy fractions daily. All PCI was performed a total of 5 days per week. The treatment was administered with a linear accelerator of 6 MV ($n = 53$ patients) or 4 MV ($n = 18$ patients). The median follow-up time after PCI was 16.3 months (range, 1.4–113.6 months).

Statistical Analysis

The first failure event due to brain metastasis (FBM) was defined as brain metastasis as a first event after PCI, and the overall incidence of brain metastasis (OBM) was defined as the overall incidence of brain metastasis found throughout the clinical course after PCI. Clinical and laboratory variables before PCI were chosen by considering possible factors indicated by our own experience. We determined the predictive factors for FBM and OBM using both univariate (Pearson chi-square test/Fisher exact test) and multivariate analysis.

Before PCI, 9 categorized variables for multivariate analysis were selected, as follows: gender (male vs. female), age (< 60 vs. ≥ 60 years), response to systemic treatment (CR vs. good PR), time between the start of systemic treatment and the start of PCI (duration: < 4 months vs. ≥ 4 months), hemoglobin level (< 10 g/dL vs. ≥ 10 g/dL), lactate dehydrogenase level (≤ 229 U/L vs. > 229 U/L), C-reactive protein (≤ 0.1 mg/dL vs. > 0.1 mg/dL), neuron-specific enolase (NSE) (≤ 10 ng/mL vs. > 10 ng/mL), and pro-gastrin-releasing peptide (Pro GRP) (≤ 46 pg/mL vs. > 46 pg/mL).

Time to progressive disease (PD) was measured from the first day of PCI until PD or the last day of follow-up without PD, and OS time was measured from the first day of PCI until death or the last day of follow-up. Median time to PD and median OS were estimated using the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were evaluated by multivariate analysis. All statistical analyses were performed using SPSS version 12.0J (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

Incidence of Brain Metastasis

FBM and OBM were observed in 16.9% (12 of 71; 95% confidence interval [95% CI], 8.2–17.3%) and 26.8% (19

TABLE 1
Univariate Analyses of Pretreatment Variables for FBM and OBM

Variables	No. of patients	No. of FBM	P value	No. of OBM	P value
Gender			0.27		0.99
Male	54	11		15	
Female	17	1		4	
Age (yrs)			0.71		
≥ 60	38	7		11	0.66
< 60	33	5		8	
Energy (MV)			0.99		0.36
4	18	3		3	
6	53	9		16	
Total dose (Gy)			0.99		0.08
≤ 25	58	10		13	
> 25	13	2		6	
Hyperfraction			0.27		0.33
Twice daily	6	2		3	
Once daily	65	10		16	
Response			0.63		0.70
Good PR	31	6		9	
CR	40	6		10	
Duration (mos) ^a			0.61		0.86
≥ 4	25	5		7	
< 4	46	7		12	
Hemoglobin level (g/dL)			0.75		0.79
< 10	43	8		12	
≥ 10	28	4		7	
LDH level (U/L)			0.99		0.99
> 229	6	1		1	
≤ 229	65	11		18	
CRP level			0.75		0.50
> 0.1 mg/mL	42	8		10	
≤ 0.1 mg/dL	29	4		9	
NSE level (ng/mL)			0.63		0.99
> 10	8	2		2	
≤ 10	59	10		16	
Pro GRP level (pg/mL)			0.007		0.029
> 46	12	5		5	
≤ 46	37	2		4	

FBM: first failure event due to brain metastasis; OBM: overall incidence of brain metastasis; MV: megavolt; Gy: grays; PR: partial remission; CR: complete remission; LDH: lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein; NSE: neuron-specific enolase; Pro GRP: pro-gastrin-releasing peptide.

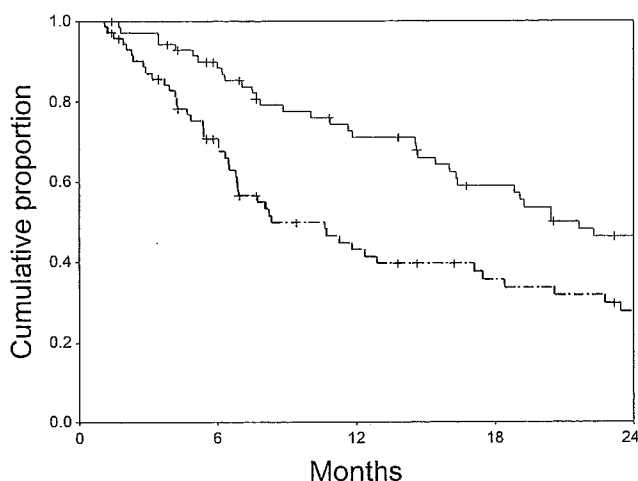
^a Duration indicates the time between the initiation of systemic induction treatment and the initiation of prophylactic cranial irradiation.

of 71; 95% CI, 16.5–27.3%) of patients, respectively. Nine patients with FBM had multiple brain metastases and the others had solitary lesions. Among these patients, six were reirradiated with WBRT or stereotactic multiarc radiotherapy, five were treated with systemic chemotherapy, and one received best supportive care. The median times to FBM and OBM were 9.4 months (range, 1.1–23.5 months) and 12.0 months (range, 1.1–92.9 months), respectively. In univariate analysis, an elevated Pro GRP level was found to be significantly related to FBM and OBM (Table 1) ($P = 0.007$ and $P = 0.029$, respectively). Using a complete dataset from

TABLE 2
First Progressive Disease Sites after PCI

Site	No. of patients	% of all patients
Local failure (inside the thorax)	20	28.2
Distant metastasis ^a	26	36.6
Abdominal organ	7	9.9
Bone	9	12.7
Spinal cord	1	1.4
Brain	12	16.9
Total	46	64.8

PCI: prophylactic cranial irradiation.

^a Three patients had more than one progressive disease site in distant metastasis.**FIGURE 1.** Kaplan-Meier analysis of time to disease progression (dotted line) and overall survival (solid line).

49 patients, a multivariate logistic regression model disclosed that an elevated Pro GRP level was a significant predictive factor for both FBM (hazard ratio [HR], 12.5; 95% CI, 2.00–77.9 [$P = 0.007$]) and OBM (HR, 5.89; 95% CI, 1.25–27.7 [$P = 0.025$]).

Time to Progressive Disease and Survival

In the current series, the majority of patients (46 of 71 [64.8%]; 95% CI, 53.7–65.4%) experienced PD in their clinical courses. The first sites of PD are listed in Table 2. The median time to PD and the median survival time were 8.4 months (95% CI, 3.9–12.8 months) (Fig. 1) and 21.6 months (95% CI, 14.1–29.2 months) (Fig. 1), respectively. A multivariate Cox regression model indicated that elevated Pro GRP level before PCI was a prognostic factor (HR, 2.97; 95% CI, 1.31–6.75 [$P = 0.009$]).

DISCUSSION

It is suggested that PCI eradicates subclinical brain metastasis that is protected from cytotoxic drugs by

the blood-brain barrier as a pharmacologic sanctuary.¹⁷ A recently reported metaanalysis of seven prospectively randomized trials demonstrated both an OS and disease-free survival advantage for patients with limited disease SCLC who received PCI compared with patients who did not receive PCI.¹⁵ However, the metaanalysis included various trials and often insufficient systemic chemotherapy regimens, different PCI techniques, and a mixed population of patients with limited and extensive disease.^{12–15} Therefore, Kotalik et al.¹⁸ found there was insufficient evidence to make a definitive recommendation in terms of the total dose, fractionation, indication, and timing of PCI according to this metaanalysis.

In the current study, 16.9% of patients had brain metastasis as a first site of failure, which is consistent with previous reports of 4–24%.^{6,12–14} The salvage treatment for brain metastasis after PCI would be restricted by the number of brain metastases, patient condition, and previous irradiation. To our knowledge, no report has described the predictive or prognostic factors for outcomes after PCI. Therefore, our results could provide useful information concerning the indication of PCI and close follow-up in patients with limited disease SCLC with CR or good PR who received intensive multidisciplinary treatment.

We found that elevated Pro GRP level before PCI was a significant predictive factor for FBM and for OBM ($P = 0.007$ and $P = 0.025$, respectively). The other pretreatment variables such as clinical and laboratory parameters had no influence on FBM or OBM. Among tumor markers, NSE is known to have a high false-positive rate due to hemolysis, whereas Pro GRP is a stable and reliable tumor marker for SCLC.¹⁹ In addition Pro GRP is found to have higher specificity than NSE, and its serum level was frequently elevated at an earlier stage compared with that of the NSE level in patients with SCLC at the time of diagnosis.^{20,21} It is reported that Pro GRP reflects tumor volume and the effect of treatment more sensitively than does NSE, and that it is useful in detecting PD because Pro GRP levels increase before disease recurrence becomes evident.^{19,21,22} From the results of the current study, the elevation of Pro GRP before PCI might reflect the existence of residual viable tumor cells after a series of induction treatments, even if CR or good PR is indicated by imaging. A PCI would be recommended for patients with limited and extensive disease SCLC with CR.¹⁵ However, PCI might not be sufficiently beneficial for decreasing the incidence of brain metastasis in patients with an elevated Pro GRP level. Therefore, by the completion of whole therapy, we should completely eliminate residual subclinical intracranial

and/or extracranial disease that causes the brain recurrence.

Several evidence-based guidelines for limited disease SCLC described uncertainty in terms of the optimal regimen, schedule of drug administration, duration of chemotherapy, and maintenance chemotherapy.^{23,24} Although there is a guideline that recommends a maximum of six cycles of chemotherapy,²³ the trend in clinical trials and practice, including the current study, has been to use only four cycles of cisplatin-based chemotherapy. In patients with CR with elevated Pro GRP after four cycles of chemotherapy, two additional cycles of chemotherapy might be possible to eliminate tumor cells, to normalize Pro GRP levels, and to reduce the risk of brain recurrence.

A previous study suggested that there may be a dose-response relation for PCI, and that higher doses were more effective in reducing the risk of brain metastasis.¹⁴ If currently ongoing trials that compare 25 Gy in 10 fractions with 36 Gy in 18 fractions¹⁸ indicate the superiority of high-dose PCI, this will be another option to optimize the PCI procedure for controlling the subclinical disease at pharmacologic sanctuary.

The previous WHO criteria for evaluation of tumor response¹¹ did not consider the value of tumor markers. However, the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) include tumor markers for assessment of CR.²⁵ Serum laboratory methods more accurately evaluate the evidence of viable tumor cells, and have a complementary role to the imaging studies when macroscopic tumor disappears or residual scar remains. In SCLC, tumor markers are well correlated to the response and tumor volume,^{19,21,22} as was observed with Pro GRP in the current study. Therefore, CR according to the RECIST guidelines might be more appropriate in the evaluation of patients with SCLC for PCI.

Several authors reported many prognostic factors of clinical and laboratory parameters for patients with SCLC.²⁶ Almost all the analyses in the previous reports showed pretreatment factors before the initiation of systemic therapies. We analyzed pretreatment parameters for patients with CR or good PR receiving PCI. In our study, most of the laboratory parameters fell within normal limits before PCI, except for Pro GRP as a prognostic factor.

Local failure occurred in approximately one-half of the patients with disease recurrence, in addition to distant failure. The Southwest Oncology Group reported the pattern of failure in 114 patients with limited disease SCLC treated with cisplatin plus etoposide and concomitant thoracic radiotherapy followed by PCI. Local failure and distant metastasis occurred in 49% and 35% of patients, respectively.²⁷ These results

also suggested that the main cause for disease recurrence was local or distant failure. Therefore, it is crucial to develop new drugs or regimens for improving local and distant control, which achieve a high rate of CR without elevation of tumor markers such as Pro GRP before PCI.

The results of the current study demonstrate that elevation of Pro GRP before PCI is a significant predictive factor for the first failure event due to brain metastasis. With regard to the indication of PCI, the assessment of clinical response according to RECIST might be evaluated more accurately using Pro GRP together with conventional imaging studies.

REFERENCES

1. Morita T, Sugano H. A statistical analysis of lung cancer registered in the annual of pathological autopsy cases in Japan between 1958 and 1987, with special reference to the characteristics of lung cancer in Japan. *Acta Pathol Jpn*. 1990;40:665-675.
2. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580 patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol*. 1990;8:1563-1574.
3. Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, De Cremoux H. Competing events determining relapse-free survival in limited small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1992;10:447-451.
4. Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-271.
5. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep*. 1981;65:811-814.
6. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:183-190.
7. Hirsh FR, Paulson OB, Hansen HH, Larsen SO. Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung. Prognostic aspects. *Cancer*. 1983;51:529-533.
8. Eagan RT, Frytak S, Lee RE, Creagan ET, Ingle JN, Nichols WC. A case for preplanned thoracic and prophylactic whole brain radiation therapy in limited small cell lung cancer. *Cancer Clin Trials*. 1981;4:261-266.
9. Newman SJ, Hansen HH. Frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 249 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1974;33:492-496.
10. Borgelt BB, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6:1-9.
11. Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer: potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med*. 1983;74:615-624.

12. Maurer LH, Tulloh M, Weiss RB, et al. A randomized combined modality trial in small cell carcinoma of the lung: comparison of combination chemotherapy-radiation therapy versus cyclophosphamide-radiation therapy effects of maintenance chemotherapy and prophylactic whole brain irradiation. *Cancer*. 1980;45:30-39.
13. Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsh FR, Hansen M, Rygard J. Prophylactic irradiation in bronchogenic small cell anaplastic carcinoma. A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer*. 1980;46:279-284.
14. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of multicentre randomized trial. United Kingdom Coordination Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Eur J Cancer*. 1997;33:1752-1758.
15. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341:475-484.
16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;147:207-214.
17. Hansen HH. Should initial treatment of small cell carcinoma include systemic chemotherapy and brain irradiation? *Cancer Chemother Rep*. 1973;4:239-241.
18. Kotalik J, Yu E, Markman BR, Evans WK. Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Lung Cancer Disease Site Group. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50:309-316.
19. Yamaguchi K, Aoyagi K, Urakami K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay of pro-gastrin-releasing peptide for small cell lung cancer patients in comparison with neuron-specific enolase measurement. *Jpn J Cancer Res*. 1995;86: 698-705.
20. Takada M, Kusunoki Y, Masuda N, et al. Pro-gastrin-releasing peptide (31-98) as a tumor marker of small-cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Br J Cancer*. 1996;73:1227-1232.
21. Okusaka T, Eguchi K, Kasai T, et al. Serum levels of pro-gastrin-releasing peptide for follow-up of patients with small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1997;3:123-127.
22. Sunaga N, Tsuchiya S, Minato K, et al. Serum pro-gastrin-releasing peptide is a useful marker for treatment monitoring and survival in small-cell lung cancer. *Oncology*. 1999; 57:143-148.
23. Laurie SA, Logan D, Markman BR, Mackay, JA, Evans WK. Practice guideline for the role of combination chemotherapy in the initial management of limited-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004;43:223-240.
24. Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer. *Chest*. 2003; 123:259S-271S.
25. Therasse P, Arbuck AG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
26. Yip D, Herper PG. Predictive and prognostic factors in small cell lung cancer: current status. *Lung Cancer*. 2000;28:173-185.
27. Thomas CR, Giroux DJ, Janaki LM, et al. Ten year follow up of Southwest Oncology Group 8269: a phase III trial of concomitant cisplatin-etoposide and daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001; 33:213-219.

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]。

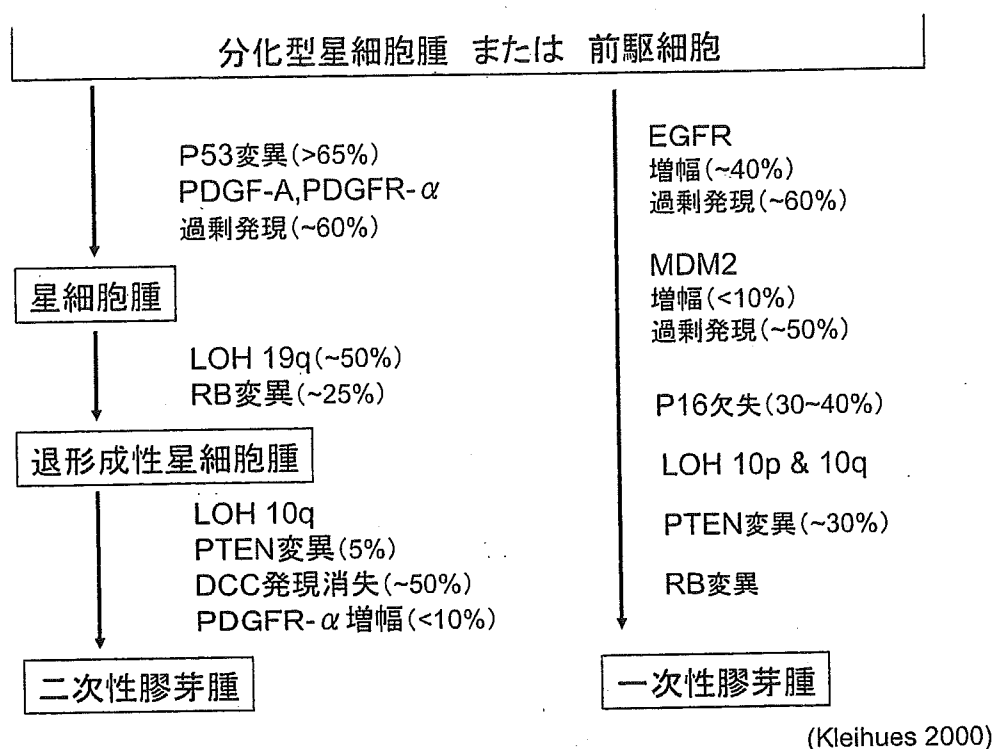


図1 多段階遺伝子異常によるグリオーマの悪性化 (Kleihues 2000 より改変) [1]

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，上衣腫，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
類表皮嚢胞・類皮嚢胞	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 ≤
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あり。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

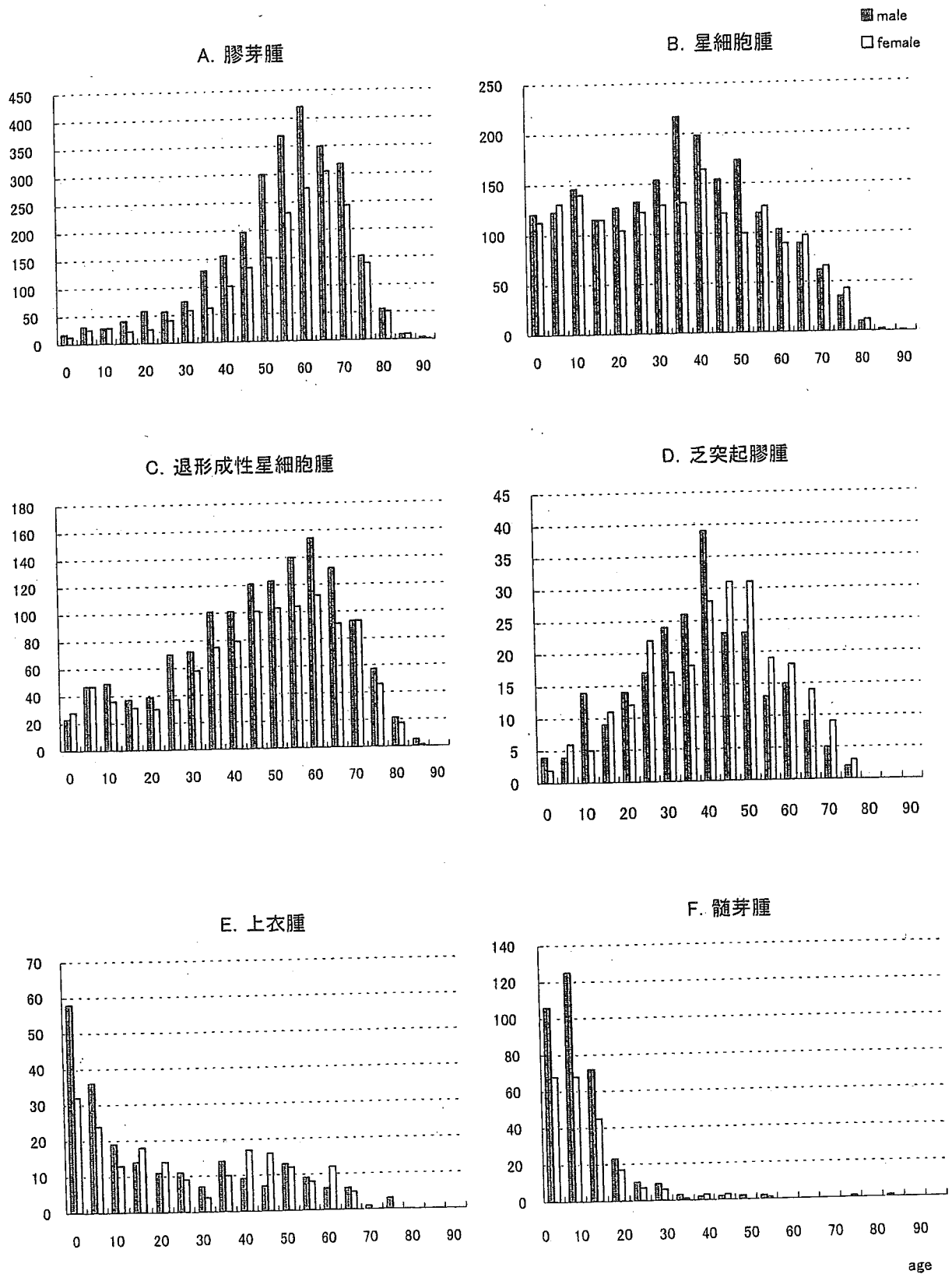


図2 脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の年齢分布（1984～1996年症例）[15]

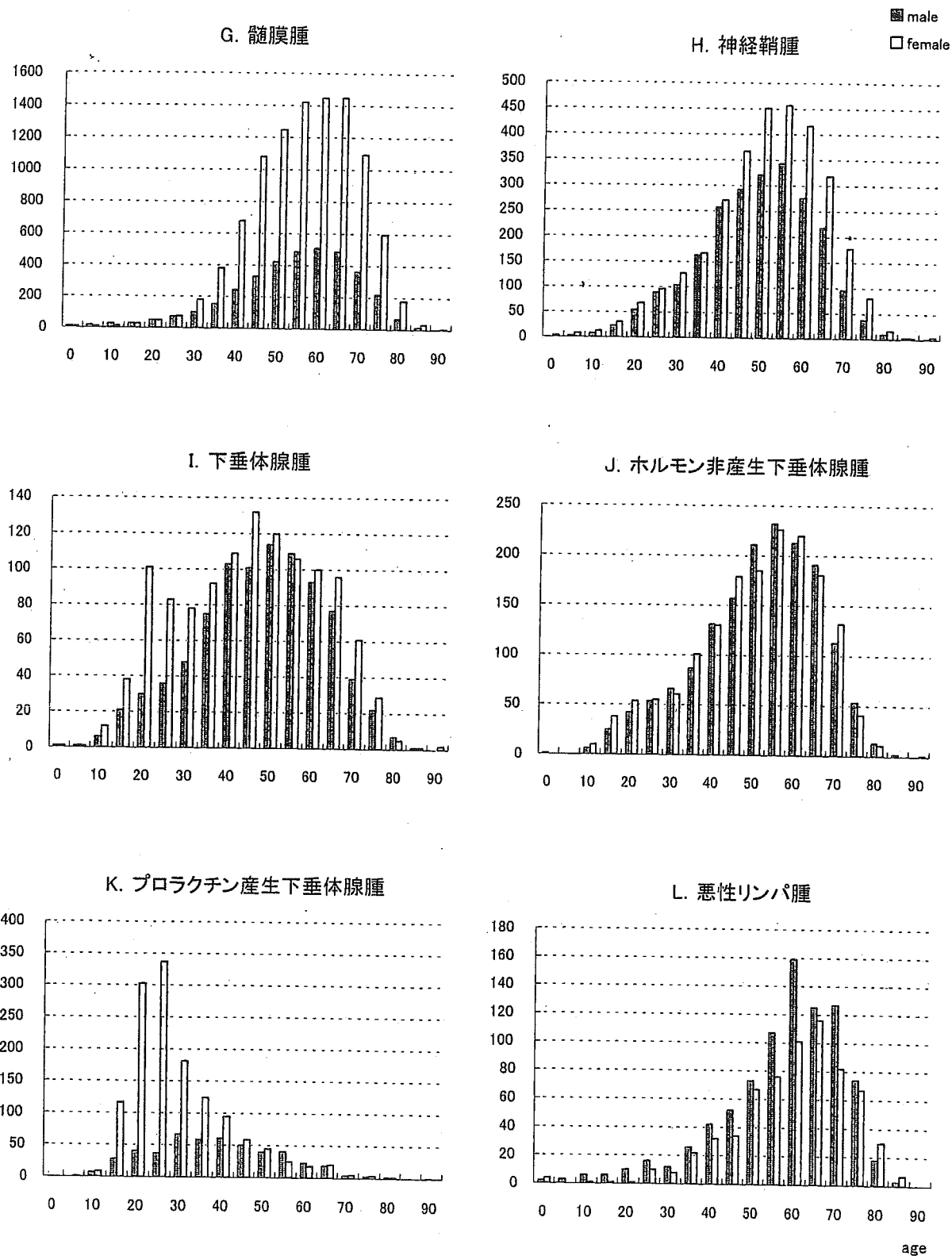


図2 (つづき)

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ことが多い。表3に各種脳腫瘍の累積生存率を示す。髄膜腫の5年生存率が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。

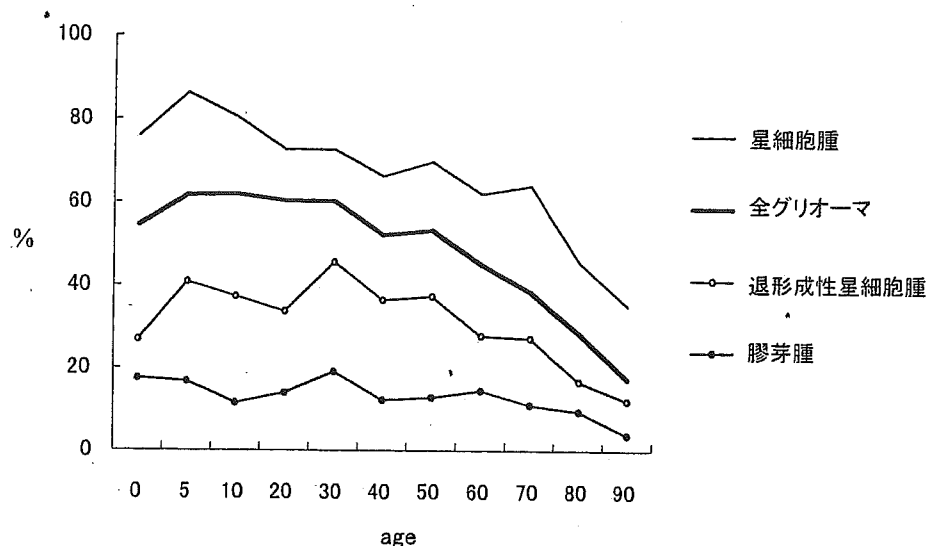


図3 疾患別，年齢別5年生存率

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

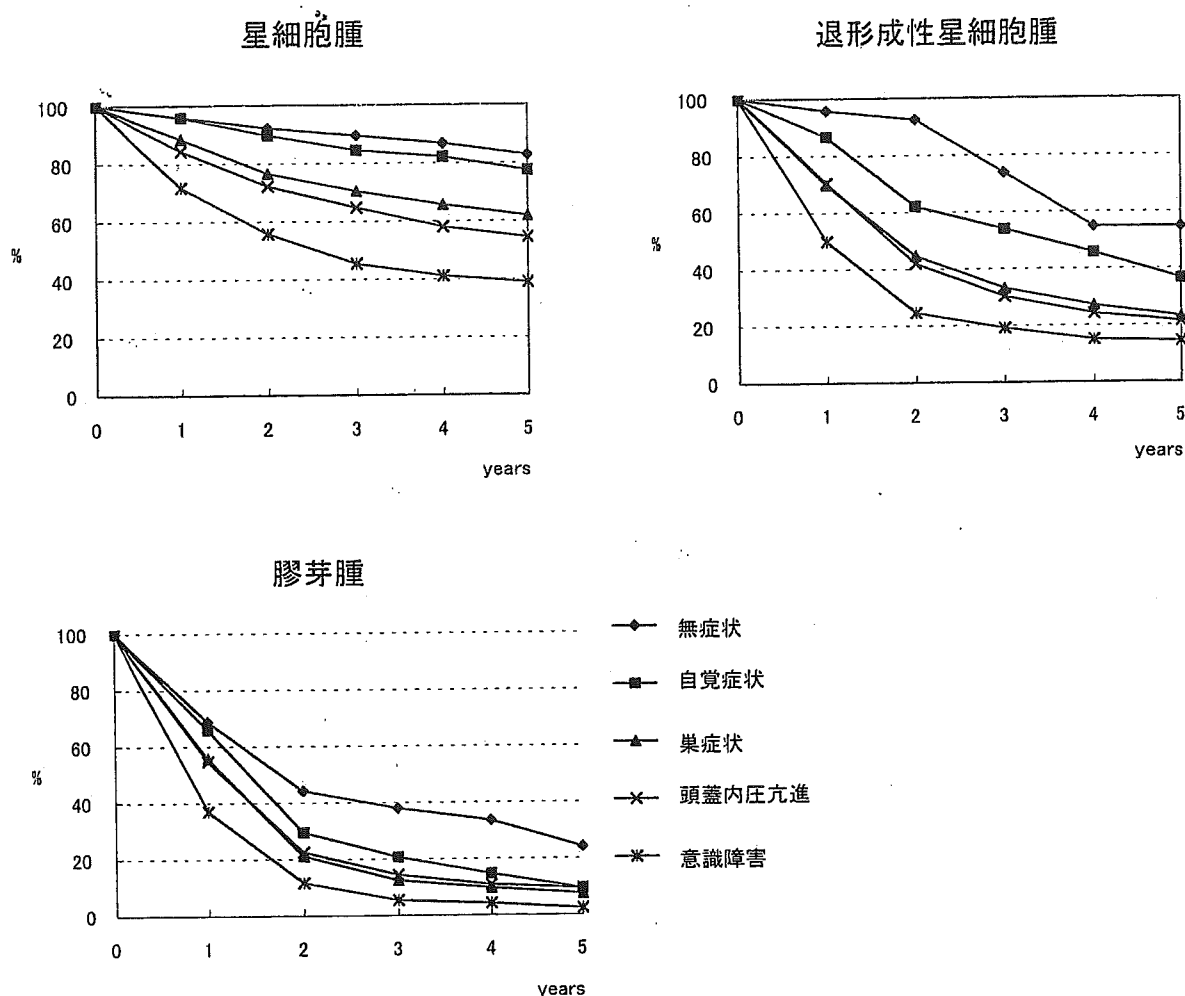


図4 治療前症状によるグリオーマの生存率

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、可及的最大限度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。

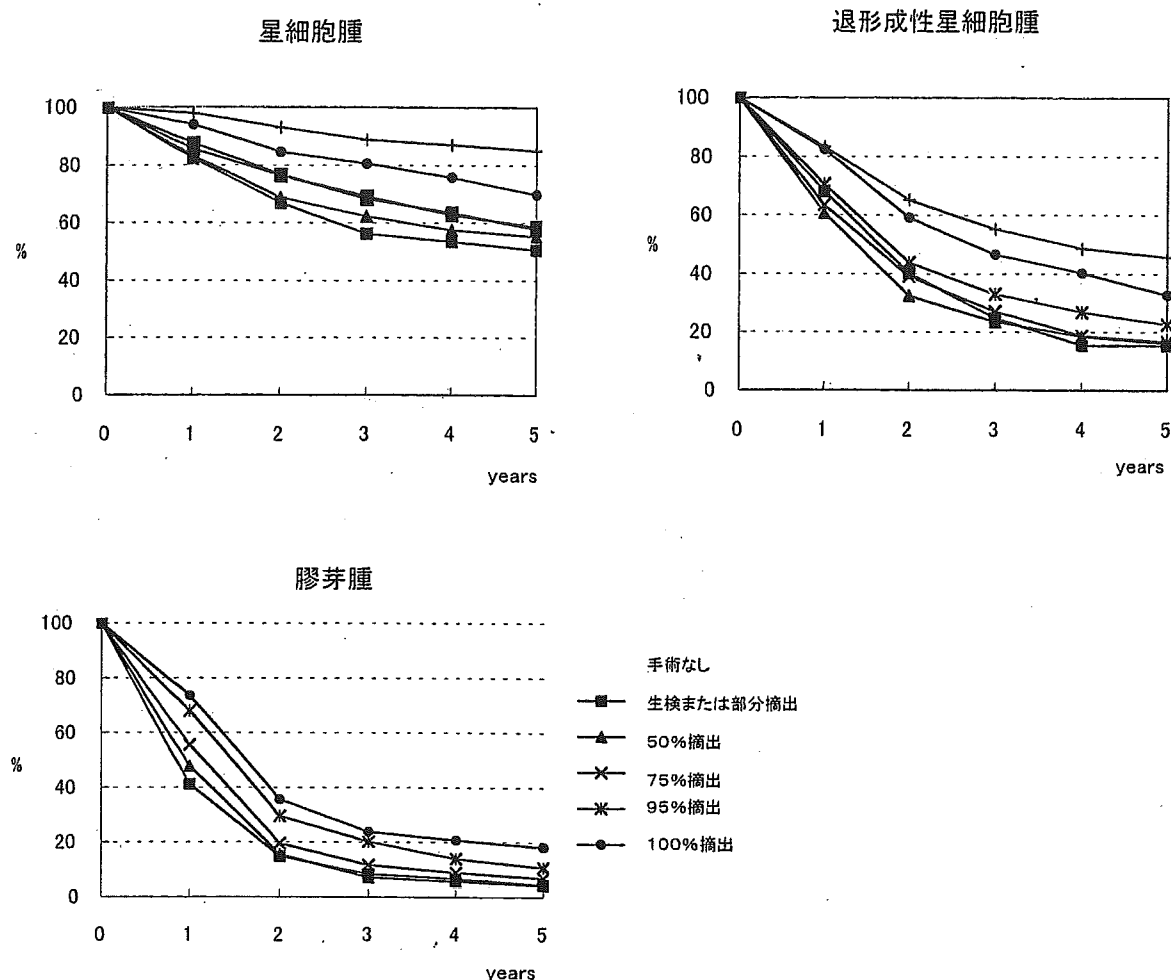


図5 手術摘出度によるグリオーマの生存率

おわりに

脳腫瘍の標準的治療を確立していくためには、確実なデータ管理のもとで、最もエビデンスレベルの高いランダム化臨床試験を行っていく必要がある。これに対し、疫学や統計は、過去の臨床例のデータの解析から、その疾患の特性を知り、有効な治療法を見つけ出そうというものである。ある環境条件が腫瘍の発生に影響をもつという事実を証明するには、大規模な調査が必要となるが、そこから得られた結果は予防医学へ通じるものであり、きわめて重要な情報を我々に提供してくれると考えられる。

参考文献

1. Kleihues P, Ohgaki H (1999) Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro-Oncol* 1: 44-51
2. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Gronberg H (2001) Genetic epidemiology of glioma. *Br J Cancer* 84: 429-434
3. Grossman SA, Osman M, Hruban R, Piantadosi S (1999) Central nervous system cancers in the first-degree relatives and spouses. *Cancer Invest* 17: 299-308
4. Hu J, Mao Y, Ugnat AM (2000) Parental cigarette smoking, hard liquor consumption and the risk of childhood brain tumors- a case control study in northeast China. *Acta Oncol* 39: 979-984
5. Thomas TL, Stolley PD, Stemhagen A, Fontham ET, Bleecker ML, Stewart PA, Hoover RN (1987) Brain tumor mortality risk among men with electrical and electronics jobs: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 79: 233-238
6. Bohnen NI, Kurland LT (1995) Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J Neurol Sci* 132: 110-121
7. Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE (1989) Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. *Cancer Res* 49: 6137-6143
8. Karlsson P, Holmberg E, Lundell M, Mattsson A, Holm LE, Wallgren A (1998) Intracranial tumors after exposure to ionizing radiation during infancy: a period analysis of two Swedish cohorts of 28,008 infants with skin hemangioma. *Radiat Res* 150: 357-364
9. Shapiro S, Mealey J Jr, Sartorius C (1989) Radiation-induced intracranial malignant gliomas. *J Neurosurg* 71: 77-82
10. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F, Salvati M (1991) A report on radiation-induced gliomas. *Cancer* 67: 392-397
11. Muscat JE, Malkin MG, Thompson S, Shore RE, Stellman SD, McRee D, Neugut AI, Wynder EL (2000) Handheld cellular telephone use and risk of brain cancer. *JAMA* 284: 3001-3007
12. Central brain tumor registry of the United States: CBRUS (2004). Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1997-2001
13. Jukich PJ, McCarthy BJ, Surawicz TS, Freels S, Davis FG (2001) Trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1994. *Neuro-Oncol* 3: 141-151
14. Legler JM, Ries LA, Smith MA, Warren JL, Heineman EF, Kaplan RS, Linet MS (1999) Brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 91: 1382-1390
15. The Committee of Brain Tumor Registry of Japan (2003) Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996) 11th edition. *Neurol med-chir* 43 (suppl)
16. Winger MJ, Macdonald DR, Cairncross JG (1989) Supratentorial anaplastic gliomas in adults: the prognostic importance of extent of resection and prior low-grade glioma. *J Neurosurg* 71: 487-493
17. Anderson AP (1978) Postoperative irradiation of glioblastoma. *Acta radiol* 17: 475-484
18. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA (1980) Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Eng J Med* 303: 1323-1329
19. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazar O, Perez-Tamayo R, Kramer S, Weinstein A, Nelson JS, Tsukada Y (1983) Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 52: 997-1007
20. Stewart LA, Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) (2002) Chemotherapy in adult high-grade glioma:

a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. Lancet 359: 1011-1018

21. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, Meropol NJ, Cohen GI, Broder G, Gradishar WJ, Green DM, Langdon RJ Jr, Mitchell RB, Negrin R, Szatrowski TP, Thigpen JT, Von Hoff D, Wasserman TH, Winer EP, Pfister DG (1999) American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants. J Clin Oncol 17: 3333-3355

3章 周術期合併症の予防と治療

化学療法の副作用とその対策

骨髄抑制

白血球 (好中球)

■ 顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)

脳神経外科領域においても、神経膠腫、髄芽腫、胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫などに対して抗癌薬による化学療法が行われる。程度の差はあっても、ほとんどすべての抗癌薬によって骨髄抑制が認められる。なかでも好中球は寿命が7～8時間と短いために急激に減少する危険があって、その対策はきわめて重要である。顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor; G-CSF) は血液幹細胞および好中球系造血前駆細胞の増殖・分化を促進し、その生存を支持し、さらに末梢血へ動員を促す作用をもっている¹⁾。G-CSFの導入によって、好中球を増加させることができるようになり、好中球減少に伴う感染症の治療が進歩し、また抗癌薬の増量や投与間隔の短縮も可能になったと考えられている。

G-CSFの適応は厳密に決められている。神経膠腫などでは好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で 38°C 以上の発熱が認められた場合 (発熱性好中球減少症)、または好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合に投与が許されている。ただし、胚細胞腫瘍あるいは髄芽腫などの小児癌では、抗癌薬投与翌日からの使用が可能である。いずれの場合も、好中球数が $5,000/\text{mm}^3$ を超えれば中止する。また、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合、あるいは好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱がみられた場合は、次の化学療法からは好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満になった時点で発熱がなくても使用できる。

ここで注意しなければいけないのは、たとえ胚細胞腫瘍や髄芽腫などの小児癌であっても、抗癌薬とG-CSFを同時に投与してはいけないということである。休止期にあって抗癌薬の影響を受け

がたい血液幹細胞の存在は、後の骨髄機能回復のために重要であるのだが、G-CSFによってこの休止期幹細胞が細胞周期 (cell cycle) に誘導され、同時に抗癌薬で攻撃されてしまうと、きわめて強く遷延する骨髄抑制をきたすことが知られている²⁾。G-CSFの使用はあくまで抗癌薬投与翌日以降に行うことと指定されている³⁾。

G-CSFの副作用は骨痛、発熱、腰痛、肝機能障害などであるが、頻度は少ない (各薬剤添付文書)。

■ G-CSFの使い方に関するガイドライン

G-CSFの導入によって抗癌薬の投与量を増量し、投与間隔を短縮することが可能になったと考えられている。しかし、はたしてそれが生存期間の延長に結びついているかどうかという問題がある。これは個々の腫瘍について検証されなければならない問題である。また、発熱のない好中球減少症にもG-CSFを使用する意味があるのかどうか、あるいは発熱があったとしても、G-CSF投与が感染症を早く消退させ、抗菌薬の使用量を減らすといった効果が本当にあるのかどうかという問題もある。これらの問題点については、G-CSFの使用法に関するガイドラインが発表されているので^{3,4)}要点を解説する。

①初めて抗癌薬を投与する患者においては、その化学療法による発熱性好中球減少症発現頻度が40%以上である場合にのみ、化学療法翌日からの予防的G-CSF投与が正当化される^{3,4)}。この規定が、日本において、胚細胞腫瘍や小児癌などに対しては化学療法翌日からの投与が認められていることの根拠である。

②発熱性好中球減少症の発現率が40%未満の化学療法でも、感染症のリスクが高い状況にある場合にはG-CSFの予防的投与が推奨される。すなわち、原病や大量化学療法、広範な放射線照射などによって化学療法開始時にすでに好中球が減少している患者、免疫能が低下していたり、開放

創をもっていたり、活動性の感染巣をもっていたりする場合である³⁾。

③初回の化学療法で好中球減少が遷延し発熱性好中球減少症が発現した場合、次の化学療法の際に、予防的にG-CSFを投与してよいかどうかという問題がある。ガイドラインでは、もし同じ強さの化学療法を続けることが必要であるという証拠がないならば、むしろ抗癌薬の用量を減量すべきであると指摘している³⁾。逆に、抗癌薬の量を維持する適応があると考えられる場合は、G-CSFを使用してもかまわない^{3,4)}。

④さて、次は治療的投与に関してであるが、まず、好中球が減少してきたが発熱を認めない場合にもG-CSFを投与する必要があるかどうかという問題がある。わが国における投与適応では、発熱がなくても好中球数500/mm³未満になれば投与してよいことになっているが、ガイドラインによれば、発熱していない好中球減少症においてもG-CSFを投与すべきであるという証拠はない、ということになっている^{3,4)}。

⑤では、発熱性好中球減少症が起こった場合はどうかであろうか。これに関しても、10日間以上の発熱、肺炎や膿瘍、副鼻腔炎、低血圧、多臓器不全、真菌症などが無い限り、G-CSFの投与の必要はないとされている^{3,4)}。つまり、G-CSFには、確かに好中球減少の期間を短縮する効果はあるが、感染症そのものに対する治療効果を高めているという証拠は認められないということである。一方、リスクをもつ患者の発熱性好中球減少症、たとえば100/mm³以下の好中球数、原病の状態が悪い場合、肺炎、低血圧、多臓器不全(敗血症)や真菌症が認められる場合は、G-CSFを投与しても構わないと記載されている^{3,4)}。

ガイドラインの指針の背景には、G-CSFは副作用が少ない薬剤ではあるが、有用性の裏づけなしに使用することは経済的な観点からも勧められないという姿勢が貫かれているようである。

血小板

血小板減少に対しては血小板輸血で対応する。一般に、血小板数が20,000/mm³を切った場合に10単位程度投与される。血小板輸血の必要血小板数は、

$$\frac{\text{目標血小板数}}{(\text{/mm}^3)} \times \frac{\text{循環血液量}}{(\text{mL})} \times (3/2) \times 10^3$$

で求められる。ここで3/2をかける理由は、投与された血小板の1/3が脾臓などに捕捉されてしまうからである。標準的に使われる血小板濃厚液は、20 mLで 0.2×10^{11} 個以上の血小板が含まれている。また、循環血液量は体重の1/13で計算される。たとえば、体重60 kgの患者に血小板輸血を行って血小板数を50,000(/mm³)増加させるためには

$$50000 \times \frac{60000}{13} \times \frac{3}{2} \times 10^3 \div (0.2 \times 10^{11}) = 17(\text{単位})$$

の血小板濃厚液が必要であると計算される。あるいは、この患者に10単位の血小板濃厚液を輸血すると、血小板数が

$$0.2 \times 10^{11} \times 10 \times \frac{13}{60000} \times \frac{2}{3} \times \frac{1}{10^3} = 29000$$

増加することが期待される⁵⁾。

赤血球

一般的に、ヘモグロビン(Hb)値が7 g/dLを下回った場合に人赤血球濃厚液(赤血球M・A・P®)を輸血し、Hb値8~10 g/dLを目標とする。赤血球M・A・P®を10 mL/kg輸血すると、Hbは3 g/dL増加するのが目安である。1単位の赤血球M・A・P®は約140 mLであるから、体重60 kgの患者のHbを3 g/dL上昇させるには、

$$600(\text{mL})/140(\text{mL}) = \text{約}4(\text{単位})$$

の赤血球M・A・P®が必要となる。輸血必要量の計算式は単純で、

$$\begin{aligned} &\text{輸血必要量(g)} \\ &= \text{増加予定Hb(g/dL)} \times \text{循環血液量(dL)} \end{aligned}$$

である。循環血液量は0.7 dL/kgで計算されるから、前記と同様に60 kgの患者のHbを3 g/dL増加させるためには

$$3 \times (0.7 \times 60) = 126(\text{g})$$

の輸血が必要であり、赤血球M・A・P®のHbは20 g/dLであるので、

$$126 \div 20 \div 1.4 = 4.5(\text{単位})$$

の赤血球M・A・P®が必要な計算である⁵⁾。輸血を要するほどに重篤ではないが、化学療法あるいは放射線照射によって貧血がもたらされ、とくに貧血による症状を認めるような場合には、エリスロポエチンによる治療が行われる⁶⁾。