

## G. 研究発表

### 論文発表

- 1) 永根基雄 : 血管新生. 田渕和雄 (編) グリオーマ -病態と治療- p113-125, シュプリンガー・フェアラーク東京, 2006
- 2) 竹島秀雄, 倉津純一 : 化学療法. 田渕和雄 (編) グリオーマ -病態と治療- p201-210, シュプリンガー・フェアラーク東京, 2006
- 3) Sakurada K, Kavama T: Surgical resection of the tumors located in subcortex of language area. Acta Neurochir (Wien) 149:123-130, 2006
- 4) 櫻田香, 嘉山孝正 : 皮質てんかんに対する gyrectomy. CLINICAL NEUROSCIENCE 24:954-955, 2006
- 5) Kumabe T: Ischemic complications associated with resection of opercular gliomas. J Neurosurg 106:263-239, 2007
- 6) Sugiyama S, Kumabe T: Safety and efficacy of convection-enhanced delivery of ACNU, a hydrophilic nitrosourea, in intracranial brain tumor model. J Neurooncol 82: 41-47, 2007
- 7) Higano S, Kumabe T: Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis. Radiology 241: 839-846, 2006
- 8) 宮本伸哉, 藤堂具紀 : 増殖型ヘルペスウイルスを用いた脳腫瘍治療. 脳神経外科ジャーナル 15: 97-104, 2006
- 9) Ino Y, Todo T: Triple combination of oncolytic Herpes Simplex virus-1 vectors armed with interleukin-12, interleukin-18, or soluble B7-1 results in enhanced antitumor efficacy. Clin Cancer Res 12: 643-652, 2006
- 10) 西川 亮 : 悪性神経膠腫の治療戦略. 脳神経外科ジャーナル 15: 694-699, 2006
- 11) 西川 亮, 渋井壯一郎 : 初回再発の退形成性星細胞腫に対する Temozolomide の単剤投与の有効性および安全性の検討 - 多施設共同第 II 相試験- Jpn J Cancer Chemother 33: 1279-85, 2006
- 12) Kishi Y, Fujimaki T: Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid. J Biol Chem 281: 17492-17500, 2006
- 13) Muragaki Y: Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery. Acta Neurochir 98: 67-75, 2006
- 14) 村垣善浩 : 情報誘導によるグリオーマ手術. 脳神経外科ジャーナル 15: 384-395, 2006
- 15) Ito Y, Sumi M: Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly Gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Anticancer Res 26: 3755-3760, 2006
- 16) Sekine I, Sumi M: Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. Radiother Oncol 80:

93-97, 2006

- 17) Sekine I, Sumi M: Doxorubicin consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiation in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 1: 810-815, 2006

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渋井壮一郎	脳腫瘍の疫学	田渕和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリンガー・フェアラー	東京	2006	7-20
永根基雄	血管新生	田渕和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリンガー・フェアラー	東京	2006	113-125
竹島秀雄, 倉津純一	化学療法	田渕和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリンガー・フェアラー	東京	2006	201-210

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渋井壮一郎	悪性グリオーマに対する化学療法 一大規模臨床試験とテーラーメイド治療	Jpn J Neurosurg	15	3-9	2006
Narita Y, Shibui S	Cases with carcinomatous meningitis and cerebral infarction	Jpn J Clin Oncol	36	676	2006
渋井壮一郎	悪性脳腫瘍治療の新しい展開 化学療法の新展開	Jpn J Cancer Chemother	32	442-447	2005
渋井壮一郎	悪性脳腫瘍に対する最近の治療 1. 悪性グリオーマ	脳神経	57	1027-1033	2005
渋井壮一郎	星細胞腫grade3/4に対するACNU vs ACNU+PCZによる第II/III相試験 (JCOG 0305臨床試験)	Neuro-Oncology	15	50-53	2005
Shibui S	A randomized controlled trial on malignant brain tumors. The activities of Japan Clinical Oncology Group (JCOG)-Brain Tumor Study Group (BTSG)	Neurol med chirur	44	220-221	2004
Sakurada K, Kavama T	Surgical resection of the tumors located in subcortex of language area	Acta Neurochir (Wien)	149	123-130	2006
櫻田香, 嘉山孝正	皮質てんかんに対するgyrectomy	CLINICAL NEUROSCIENCE	24	954-955	2006
Kumabe T	Ischemic complications associated with resection of opercular glioma	J Neurosurg	106	263-269	2007

Sugiyama S, <u>Kumabe T</u>	Safety and efficacy of convection-enhanced delivery of ACNU, a hydrophilic nitrosourea, in intracranial brain tumor model	J Neurooncol	82	41-47	2007
Higano S, <u>Kumabe T</u>	Malignant astrocytic tumors: clinical importance of apparent diffusion coefficient in prediction of grade and prognosis	Radiology	241	839-846	2006
宮本伸哉, 藤堂 具紀	増殖型ヘルペスウイルスを用いた脳腫瘍治療	脳神経外科ジャーナル	15	97-104	2006
Ino Y, <u>Todo T</u>	Triple combination of oncolytic Herpes Simplex virus-1 vectors armed with interleukin-12, interleukin-18, or soluble B7-1 results in enhanced antitumor efficacy	Clin Cancer Res	12	643-652	2006
西川 亮	悪性神経膠腫の治療戦略	脳神経外科ジャーナル	15	694-699	2006
西川 亮, 渋谷 壯一郎	初回再発の退形成性星細胞腫に対するTemozolomideの単剤投与の有効性および安全性の検討-多施設共同第II相試験-	Jpn J Cancer Chemother	33	1279-85	2006
Kishi Y, <u>Fujimaki T</u>	Autotaxin is overexpressed in glioblastoma multiforme and contributes to cell motility of glioblastoma by converting lysophosphatidylcholine to lysophosphatidic acid	J Biol Chem	281	17492-500	2006
<u>Muragaki</u> Y	Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery	Acta Neurochir	98	67-75	2006
村垣善浩	情報誘導によるグリオーマ手術	脳神経外科ジャーナル	15	384-395	2006
Ito Y, <u>Sumi M</u>	Evaluation of acute intestinal toxicity in relation to the volume of irradiated small bowel in patients treated with concurrent weekly Gemcitabine and radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer	Anticancer Res	26	3755-3760	2006
Sekine I, <u>Sumi</u> M	Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients	Radiother Oncol	80	93-97	2006

Sekine I, <u>Sumi</u> M	Doxetaxel consolidation therapy following cisplatin, vinorelbine, and concurrent thoracic radiation in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer	J Thorac Oncol	1	810-815	2006
----------------------------	--	----------------	---	---------	------

## 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。

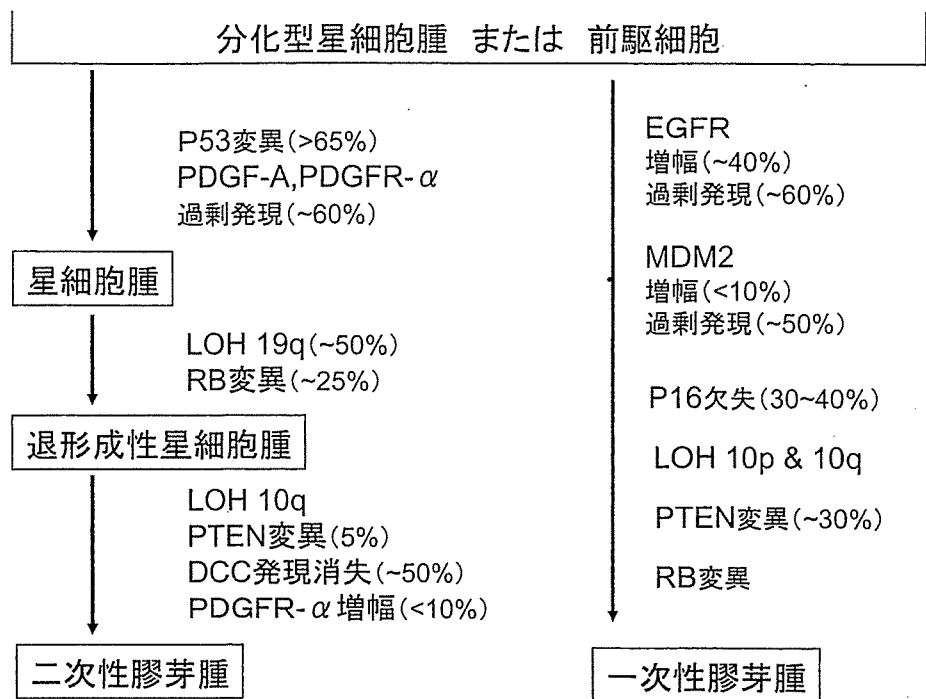
#### 2. 1. 1. 4 von Hippel-Lindau 病

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]。



(Kleihues 2000)

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歳前後にもう一つのピークがある (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

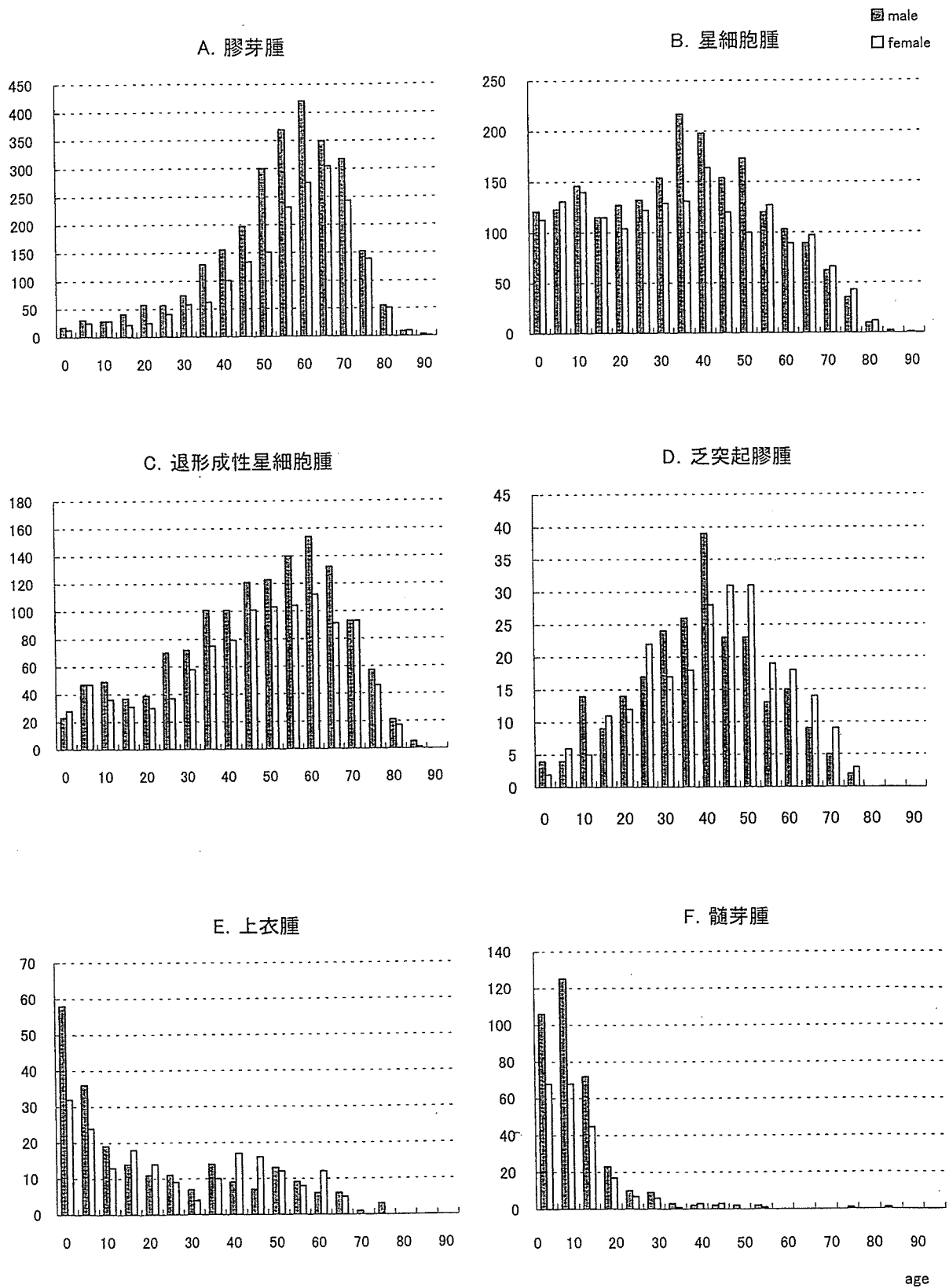


図2 脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の年齢分布 (1984～1996年症例) [15]

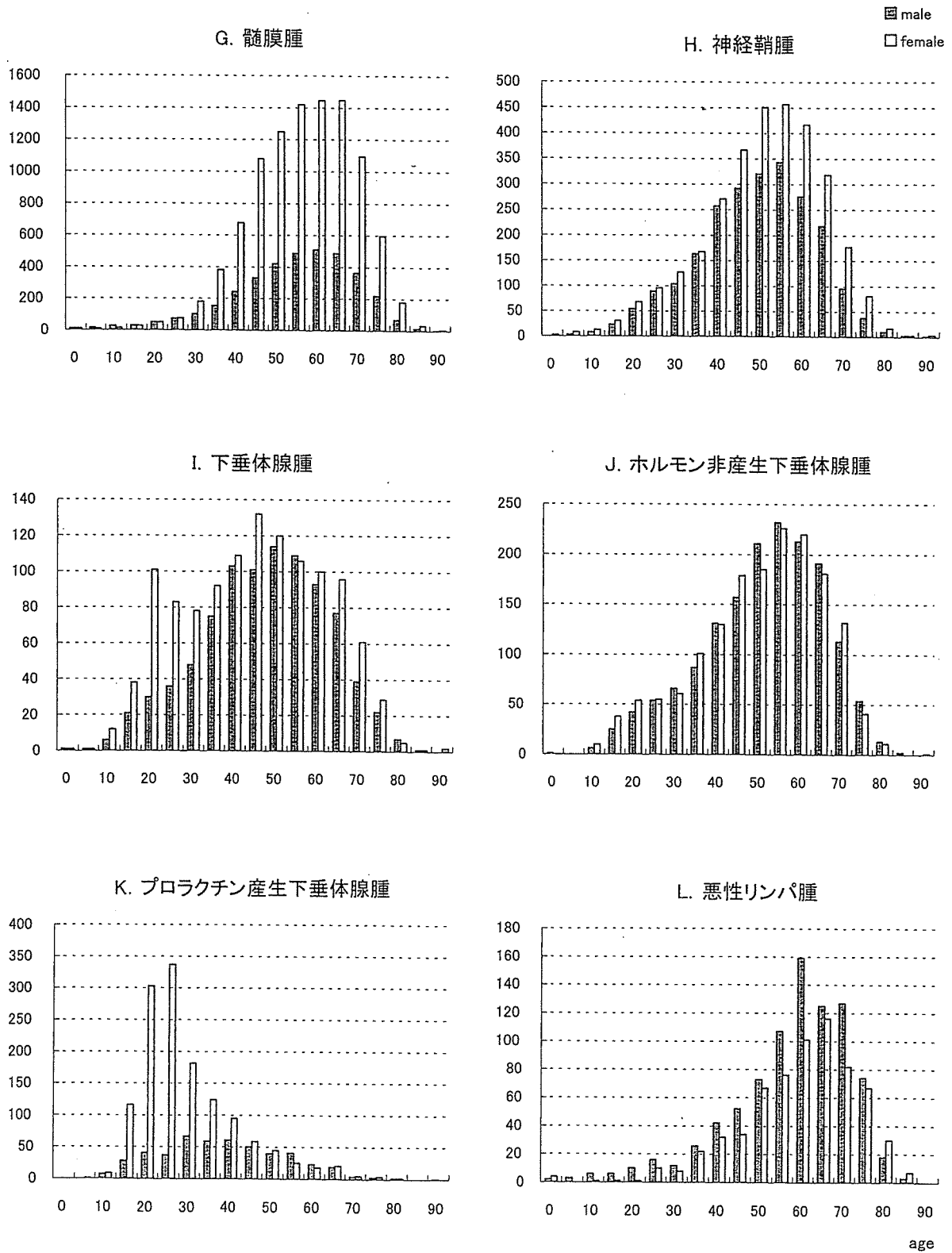


図2 (つづき)

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 ( $\chi^2$ ) 検定では、55歳未満とそれ以上の間には有意差がみられ、以降65歳未満とそれ以上、75歳未満とそれ以上、85歳未満とそれ以上のそれぞれに有意差があり、高齢者では10歳進むごとに有意差をもって生存率の低下がみられる (図3)。これは、星細胞腫、退形成性星細胞腫、膠芽腫のすべてに共通する傾向であり、高齢者のグリオーマは組織診断に関係なく予後不良であると言える。

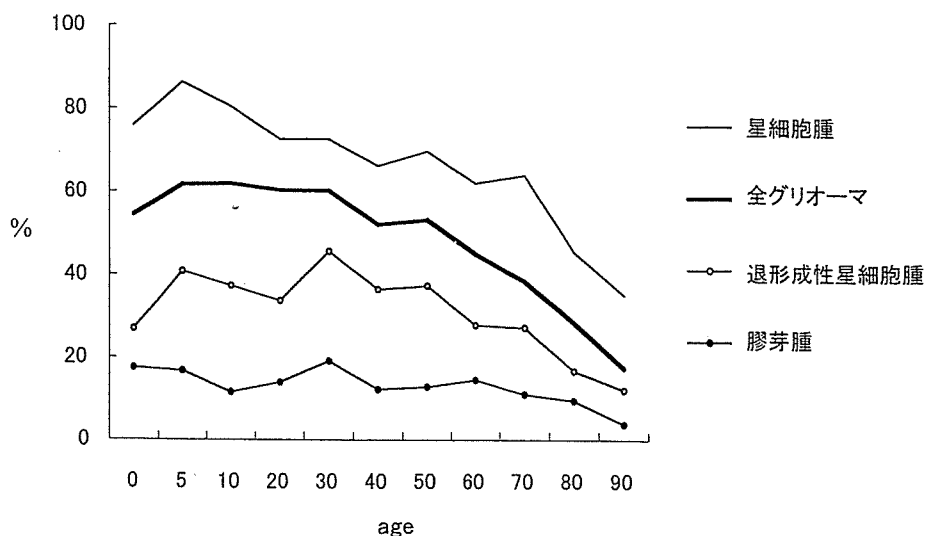


図3 疾患別、年齢別5年生存率

### 2.3.3.2 術前 performance status

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

### 2.3.3.3 手術摘出度

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

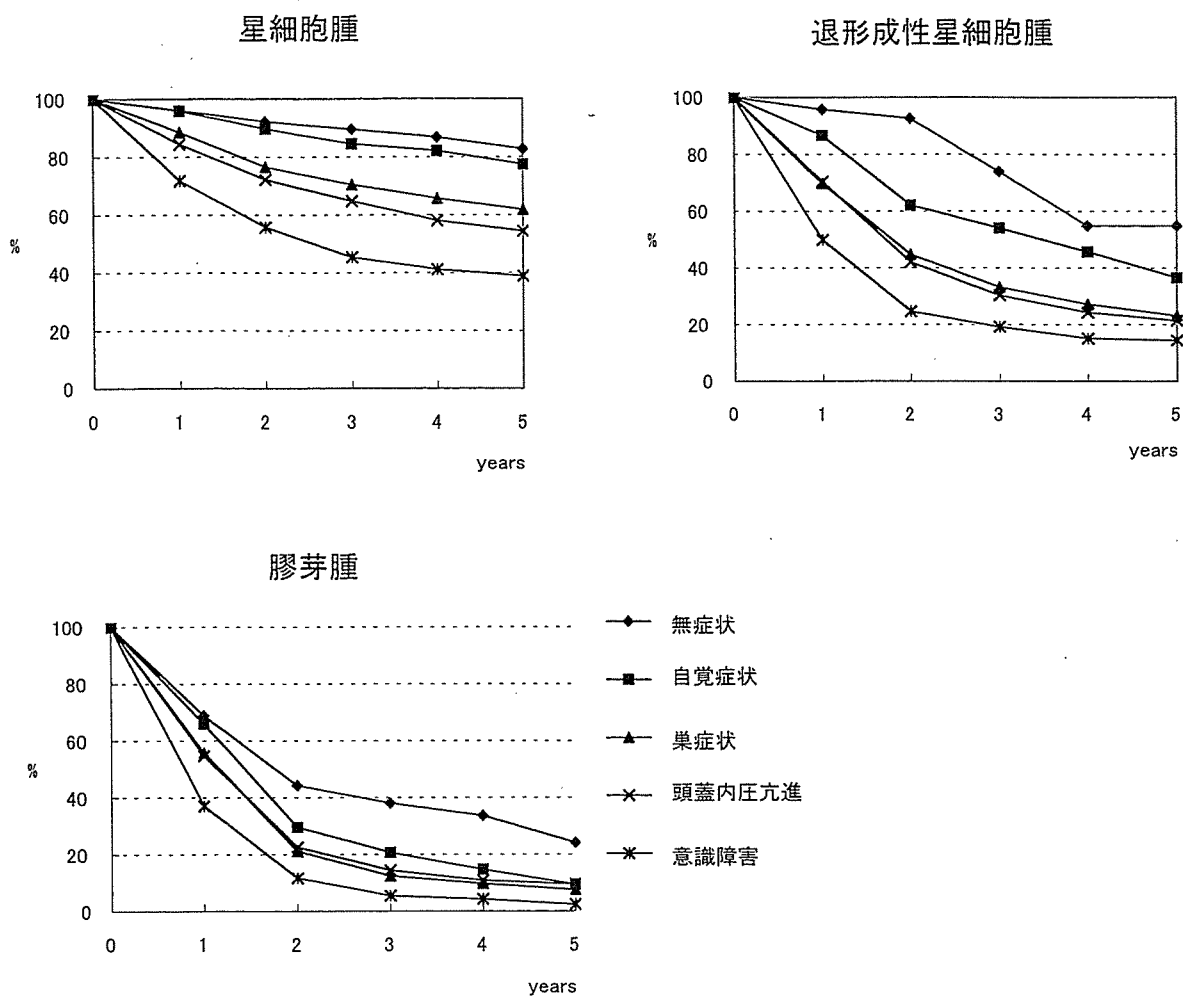


図4 治療前症状によるグリオーマの生存率

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



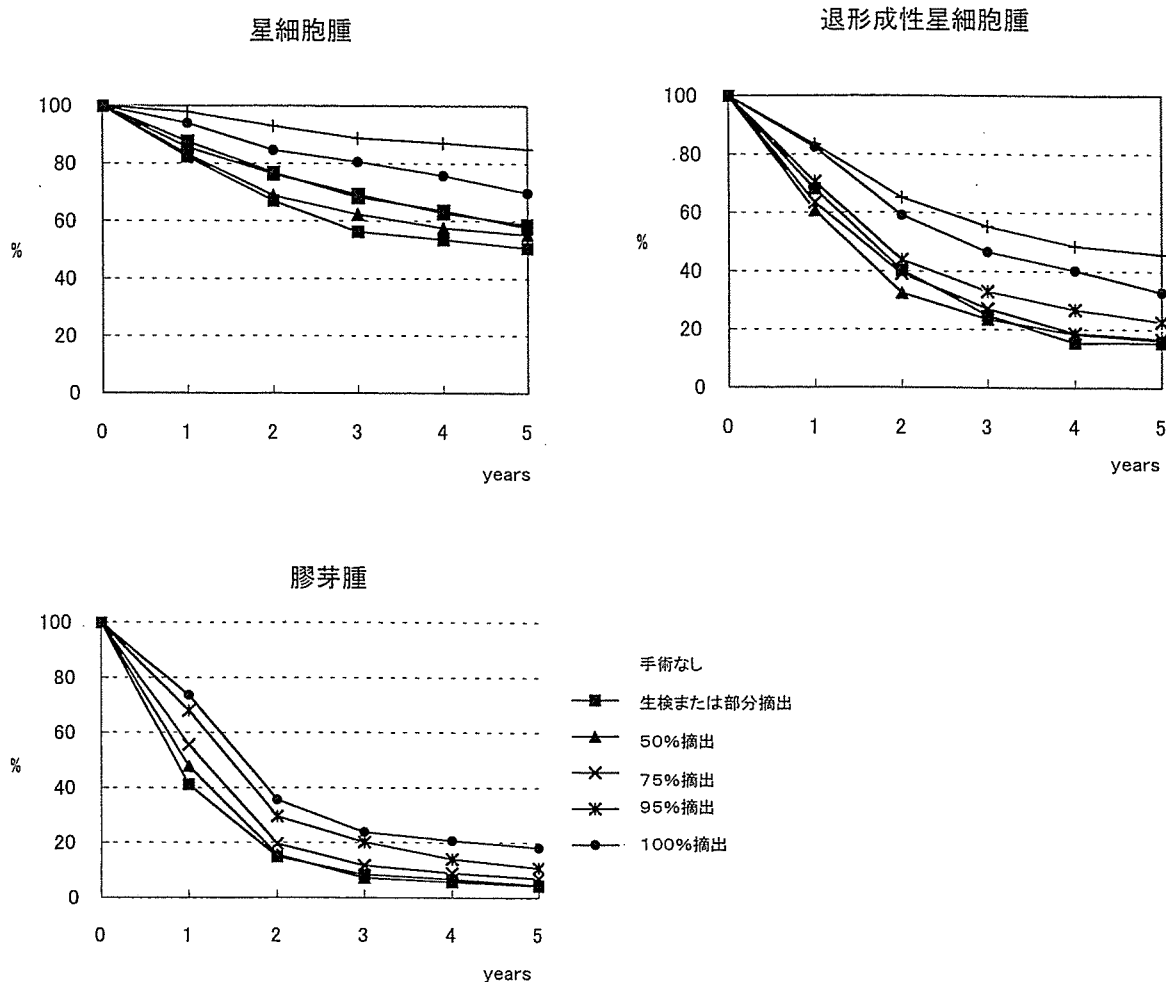


図5 手術摘出度によるグリオーマの生存率

## 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-chirur* 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

# 11 血管新生

永根 基雄

## はじめに

悪性脳腫瘍の代表疾患である神経膠腫 (glioma) は腫瘍形成に伴う血管新生が盛んな腫瘍であり、悪性度の進行に伴い血管新生 (angiogenesis) の増強が認められる。低悪性度 (WHO 基準の grade II) の星細胞腫では、血管の密度が軽度増加している程度であるのに対し、grade III の退形成星細胞腫 (anaplastic astrocytoma; AA) や grade IV の膠芽腫 (glioblastoma multiforme; GBM) では、微小血管密度の増加と血管新生像の存在が悪性度の診断基準ともなっている。特に GBM では、腎糸球体様の血管内皮細胞の増生像と、局所的壊死 (necrosis) およびそれを囲む picnotic な細胞配列 (偽柵状配列 pseudopalisading) が診断的意義の高い病理組織像である。necrotic な領域は低酸素状態 (hypoxia) の焦点となっており、hypoxia の刺激が血管新生の一因と考えられている [1]。

glioma や他の固形癌でこのような腫瘍血管新生像がみられることや、腫瘍や組織が増大するためには栄養供給のために良好な血管網が形成される必要があることから、血管新生を標的とし破壊することが新規の抗腫瘍治療法となることは明らかである [2]。内皮細胞などの血管を構成する細胞は、腫瘍細胞と異なり正常細胞であるため、治療に対する耐性を獲得する可能性が低く、またより治療に反応しやすいと考えられることも重要な点である。さらに、成人では血管形成は、創傷治癒過程と女性における月経周期に関与する子宮と卵巣に限られるため、細胞周期阻害や DNA 傷害を主軸とする化学療法に比べ、正常の全身機能への障害は低いことが期待しうる。

血管新生は腫瘍の浸潤性増殖や生理的臓器・組織の維持に必要な現象であり、内因性の血管新生促進因子 (proangiogenic factors) (表 1) と血管新生阻害因子 (antiangiogenic factors) (表 2) の間のバランスにより制御されていると考えられている [3]。腫瘍の増殖に際しては、このバランスが崩れ、促進因子が優勢になるという angiogenic switch が「on」の状態になることが必要であろうとされている。

本稿では、glioma における血管新生を制御する分子機構を俯瞰し、血管新生を標的とした anti-angiogenic therapy につき概説する。