

脳腫瘍グループのみ

有効性の評価

* :グループからの要望にて追加解析した生存曲線

Primary endpoint: 全生存期間

解析対象: 全登録 111 例のうち転帰情報が回収された 108 例 (未回収の 3 例を除く)

起算日: 登録日

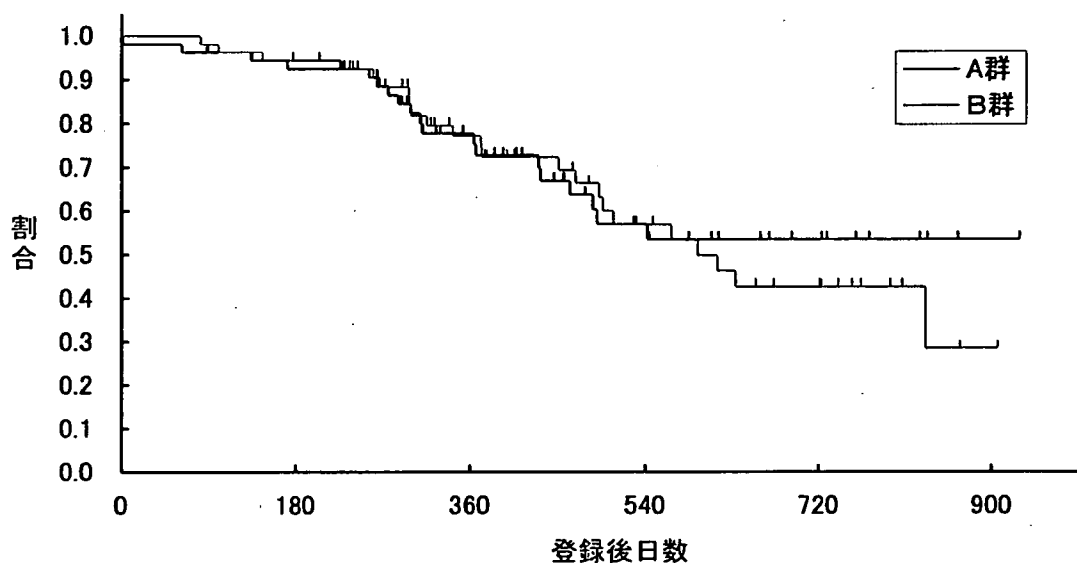
イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線

2007 年 3 月 7 日現在



群	解析対象	イベント (死亡)	打ち切り例の最長追跡期間	生存期間中央値	0.5 年生存割合 (95%信頼区間)	1 年生存割合 (95%信頼区間)	2 年生存割合 (95%信頼区間)
A 群	54	19	929 日	推定不能 (463 日—推定不能)	92.5% (81.3%—97.1%)	75.3% (60.4%—85.2%)	53.5% (36.0%—68.1%)
B 群	54	23	907 日	595 日 (494 日—推定不能)	94.4% (83.8%—98.2%)	77.2% (62.4%—86.7%)	42.7% (25.8%—58.6%)

主たる解析

施設を除く割付調整因子を層とした層別ログランク検定: 片側 $p=0.39$ > 片側有意水準 $\alpha=0.05$ (統計的有意ではない)

参考. ログランク検定 (層調整無し): 片側 $p=0.67$

層別ログランク検定の詳細

層	施設を除く割付調整因子			解析対象数		ログランク統計量	分散		
	病理 grade	残存腫瘍	年齢	A 群	B 群				
1	grade 3	あり	$60 \leq$	2	3	0.07	0.96		
2			< 60	11	9	0.53	0.25		
3		なし	$60 \leq$	1	0	イベント数 0 より寄与なし			
4			< 60	1	2				
5	grade 4	あり	$60 \leq$	9	9			0.13	2.31
6			< 60	12	12			-1.54	2.97
7		なし	$60 \leq$	6	7	-0.38	0.23		
8			< 60	12	12	0.36	2.70		
計				54	54	0.82	9.43		

A 群に対する B 群のハザード比 (施設を除く割付調整因子による層調整済) = **0.92, 95%信頼区間 (0.49, 1.73)**

参考. A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.15, 95%信頼区間 (0.62, 2.10)

脳腫瘍グループのみ

脳腫瘍グループのみ

全生存期間におけるサブグループ解析： 病理標本での星細胞腫 grade

解析対象： 全登録 111 例のうち転帰情報が回収され、かつ grade3 または grade4 である 107 例
(未回収の 3 例とその他 2 例を除く(未回収例にその他の 1 例が含まれる))

起算日：登録日

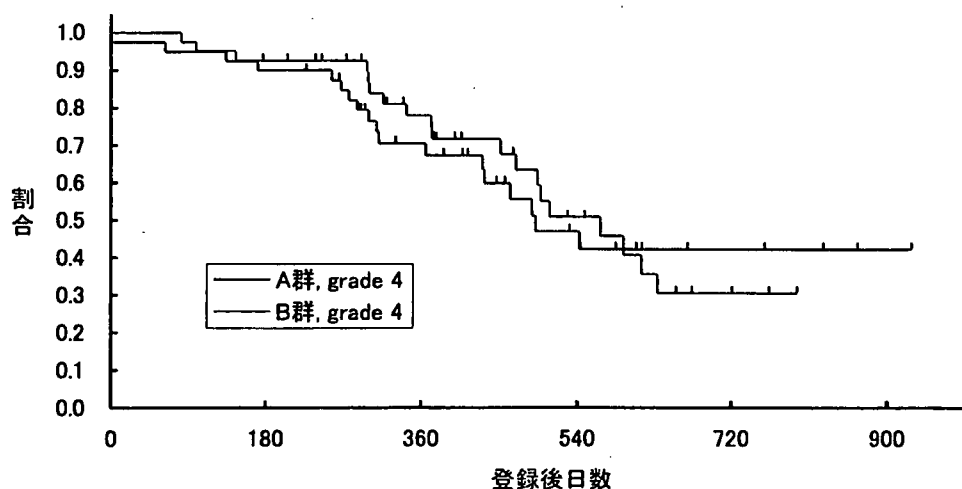
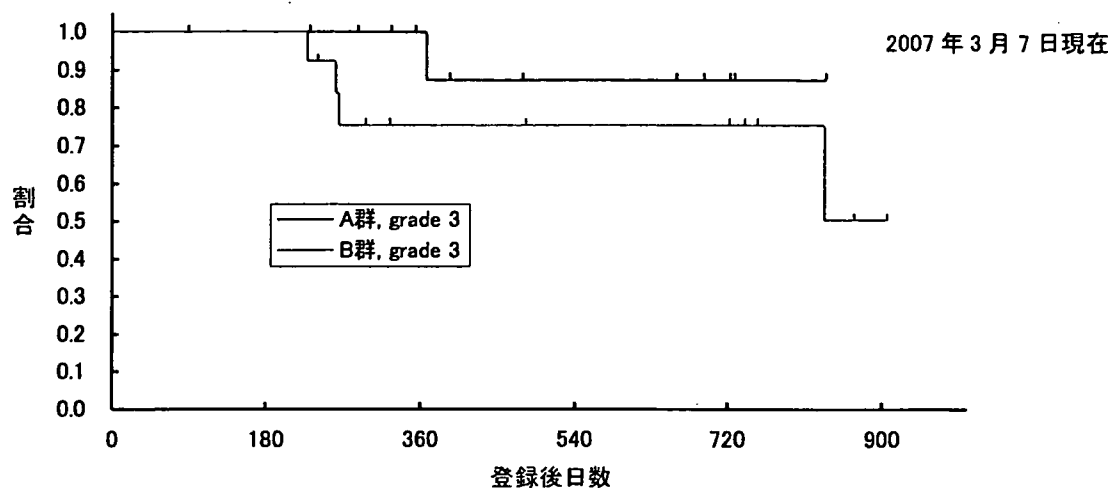
イベント：死亡

打ち切り：生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

病理標本での星細胞腫 grade： 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



grade	群	解析対象	イベント(死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
3	A群	13	1	推定不能	100%	87.5% (38.7%—98.1%)
	B群	13	4	推定不能 (833日-推定不能)	75.5% (41.6%—91.4%)	75.5% (41.6%—91.4%)
4	A群	40	18	492日 (431日-推定不能)	67.3% (49.4%—80.1%)	42.3% (23.7%—59.8%)
	B群	41	19	568日 (469日-635日)	78.0% (60.6%—88.4%)	30.5% (13.4%—49.6%)

層別ハザード比

grade 3におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 3.51, 95%信頼区間 (0.38, 32.19)

grade 4におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 0.92, 95%信頼区間 (0.48, 1.76)

層間の交互作用に対する検定: p=0.26

脳腫瘍グループのみ

全生存期間におけるサブグループ解析: 術後 MRI での残存腫瘍の有無

解析対象: 全登録 111 例のうち、転帰情報が回収された 108 例 (未回収の 3 例を除く)

起算日: 登録日

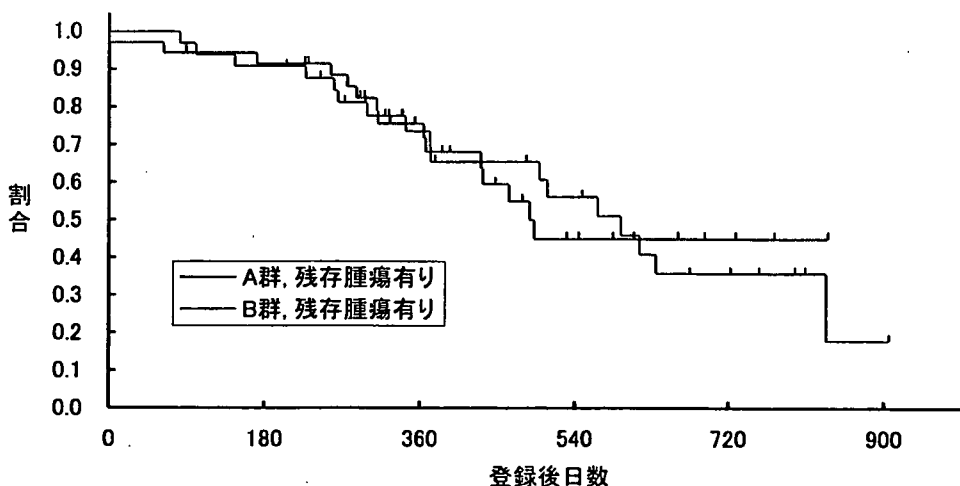
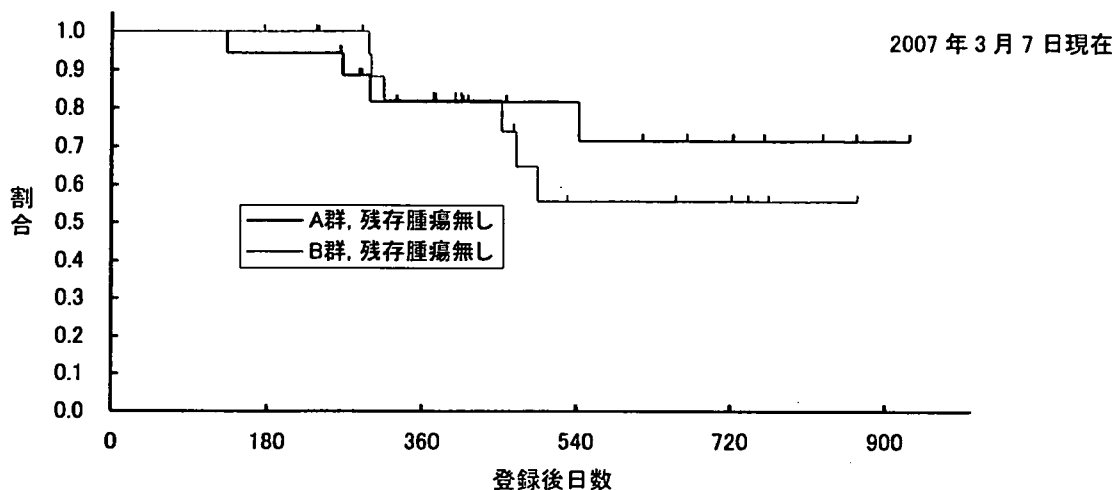
イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算

術後 MRI での残存腫瘍の有無: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



残存腫瘍	群	解析対象	イベント (死亡)	生存期間中央値	1 年生存割合 (95%信頼区間)	2 年生存割合 (95%信頼区間)
なし	A 群	18	4	推定不能 (543 日-推定不能)	81.7% (53.1%—93.8%)	71.5% (38.7%—88.8%)
	B 群	21	6	推定不能 (469 日-推定不能)	82.4% (54.7%—93.9%)	55.6% (25.2%—77.9%)
あり	A 群	36	15	492 日 (431 日-推定不能)	71.9% (52.6%—84.4%)	45.0% (24.9%—63.2%)
	B 群	33	17	595 日 (373 日-833 日)	73.6% (53.8%—86.0%)	35.7% (16.8%—55.1%)

層別ハザード比

残存「なし」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.40, 95%信頼区間 (0.39, 4.98)

残存「あり」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.05, 95%信頼区間 (0.52, 2.11)

層間の交互作用に対する検定: $p=0.70$

脳腫瘍グループのみ

* 全生存期間におけるサブグループ解析: 術後 MRI での残存腫瘍の有無 (病理標本星細胞腫 grade4 に限定)

解析対象: 全登録 111 例のうち、転帰情報が回収され、かつ grade4 である 81 例

起算日: 登録日

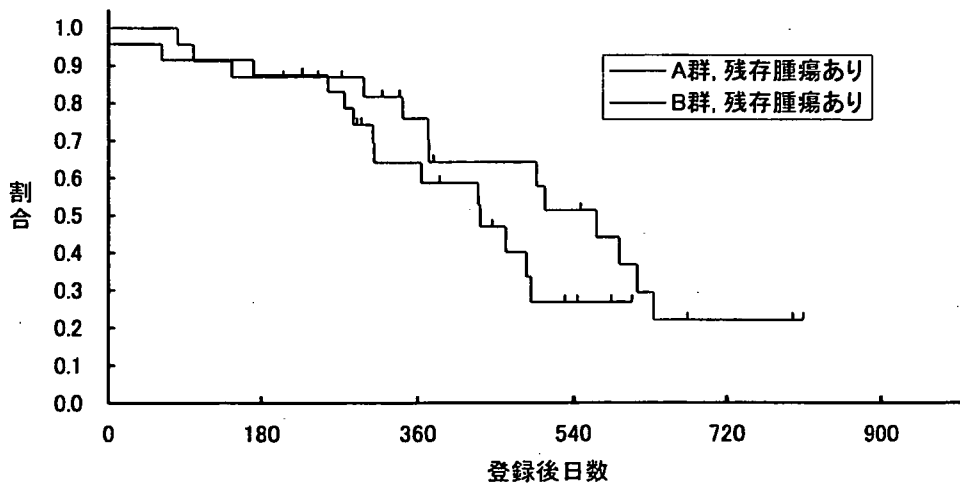
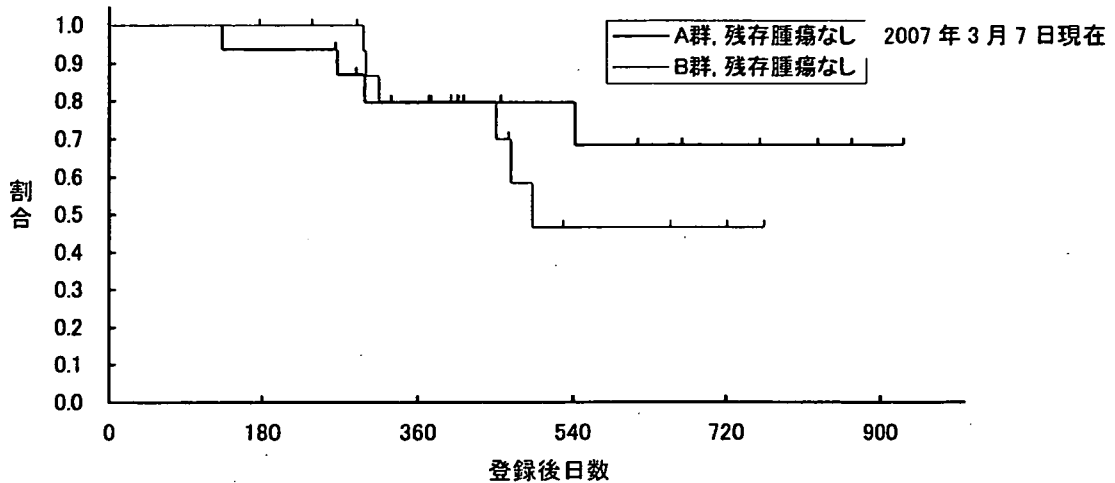
イベント: 死亡

打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1年 = 365.25 日」「1カ月 = (365.25/12) 日」で計算

病理標本での星細胞腫 grade、術後 MRI での残存腫瘍の有無: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



残存腫瘍	群	解析対象	イベント (死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
なし	A 群	16	4	推定不能 (543 日-推定不能)	79.8% (49.4%—93.0%)	68.4% (33.9%—87.5%)
	B 群	18	6	494 日 (452 日-推定不能)	80.0% (50.0%—93.1%)	46.7% (15.8%—73.0%)
あり	A 群	24	14	433 日 (311 日-492 日)	58.7% (35.2%—76.3%)	26.9% (9.0%—48.8%)
	B 群	23	13	568 日 (372 日-635 日)	76.0% (51.1%—89.4%)	22.0% (5.7%—45.1%)

層別ハザード比

残存「なし」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 1.56, 95%信頼区間 (0.43, 5.60)

残存「あり」における A 群に対する B 群のハザード比 (層調整無し) = 0.60, 95%信頼区間 (0.27, 1.34)

層間の交互作用に対する検定: $p=0.22$

脳腫瘍グループのみ

全生存期間におけるサブグループ解析： 年齢(60歳未満/60歳以上)

解析対象： 全登録 111例のうち転帰情報が回収された108例(未回収の3例を除く)

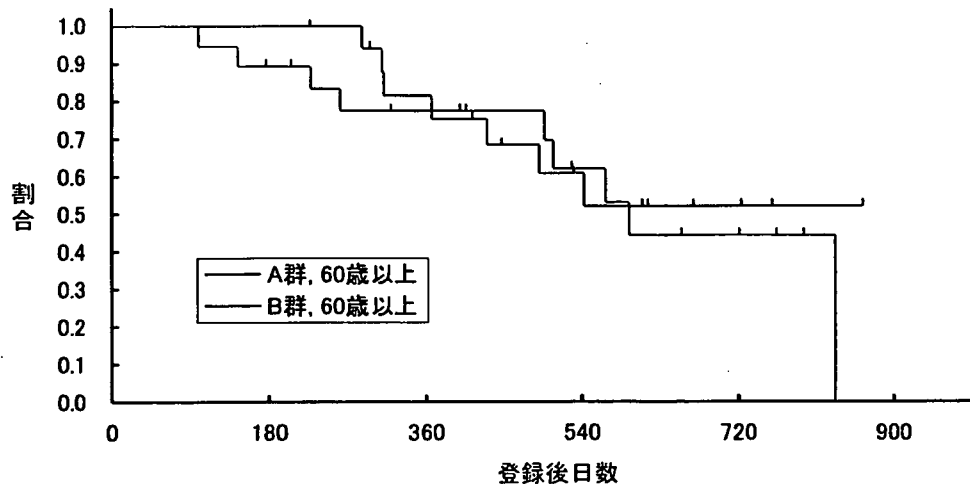
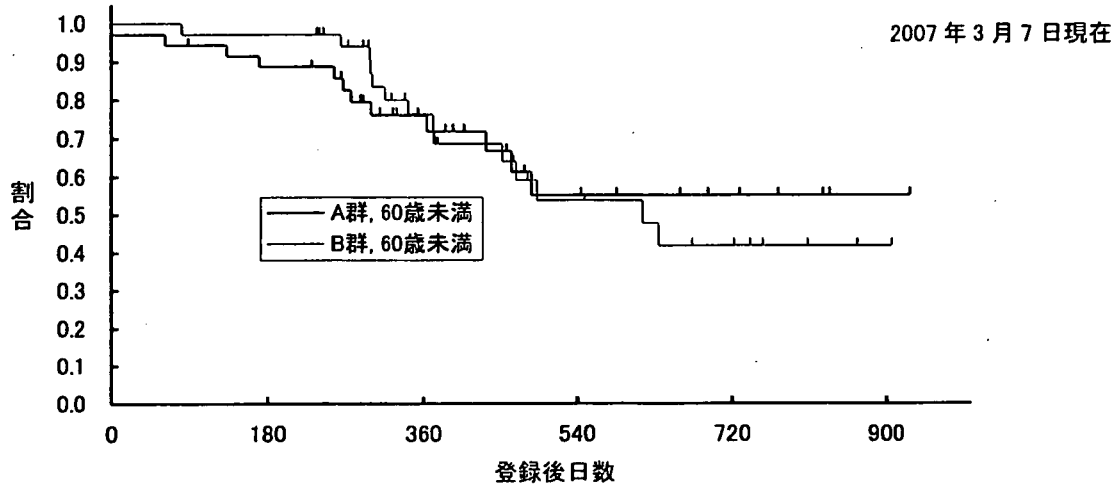
起算日：登録日

イベント：死亡

打ち切り：生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り

「1年 = 365.25日」「1カ月 = (365.25/12)日」で計算

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



年齢	群	解析対象	イベント(死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
<60歳	A群	36	12	推定不能 (433日-推定不能)	71.9% (52.5%—84.5%)	55.1% (32.6%—72.9%)
	B群	35	14	616日 (452日-推定不能)	76.3% (56.4%—88.0%)	41.8% (20.8%—61.6%)
60歳≦	A群	18	7	推定不能 (431日-推定不能)	81.6% (53.0%—93.7%)	52.2% (24.2%—74.2%)
	B群	19	9	595日 (498日-833日)	77.5% (50.5%—91.0%)	44.3% (17.7%—68.2%)

層別ハザード比

<60歳におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.05, 95%信頼区間 (0.49, 2.28)

60歳≦におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.31, 95%信頼区間 (0.49, 3.53)

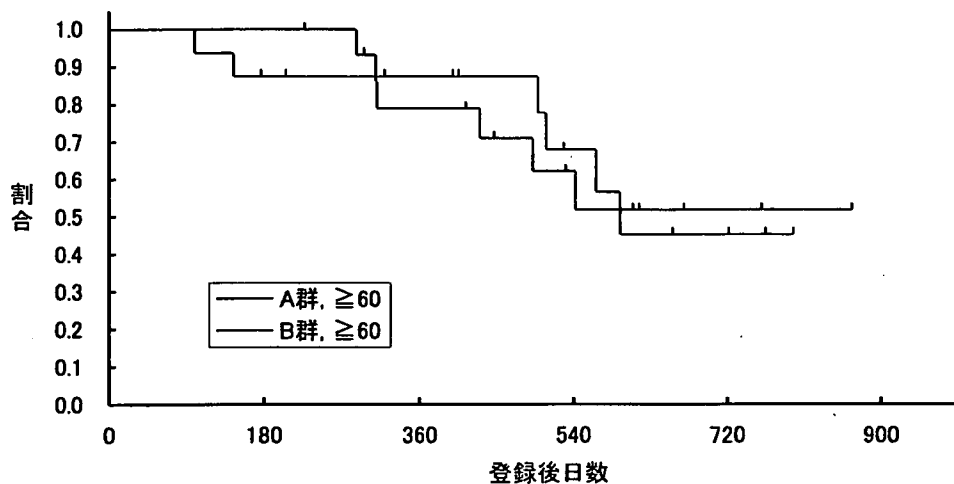
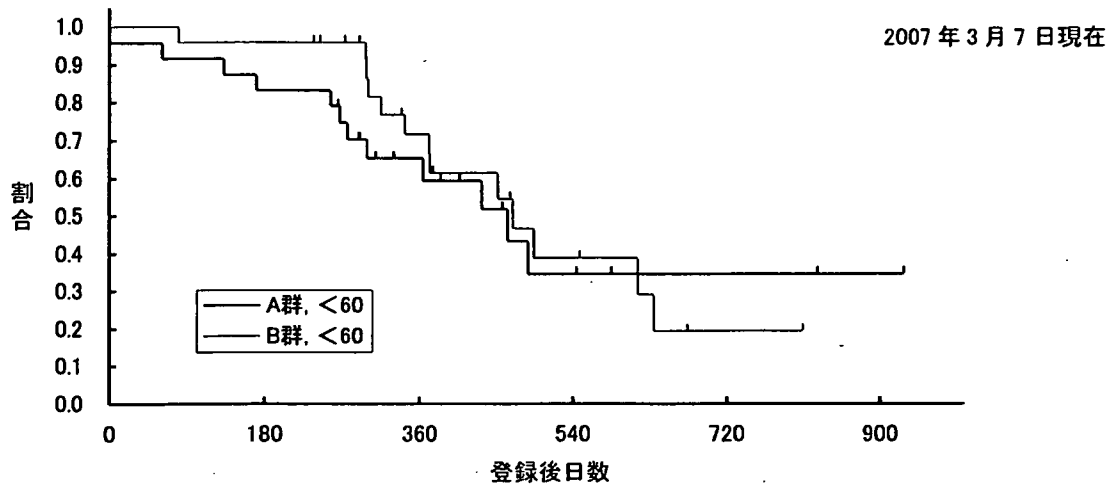
層間の交互作用に対する検定: $p=0.73$

脳腫瘍グループのみ

* 全生存期間におけるサブグループ解析: 年齢(60歳未満/60歳以上、病理標本星細胞腫 grade4に限定)

解析対象: 全登録 111 例のうち、転帰情報が回収され、かつ grade4 である 81 例
 起算日: 登録日
 イベント: 死亡
 打ち切り: 生存例、追跡不能例は最終生存確認日で打ち切り
 「1年 = 365.25 日」「1カ月 = (365.25/12) 日」で計算
 病理標本での星細胞腫 grade: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定生存曲線



年齢	群	解析対象	イベント(死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
<60歳	A群	24	12	463日 (299日-推定不能)	59.4% (35.8%—76.8%)	34.7% (12.4%—58.3%)
	B群	25	13	469日 (372日-635日)	71.7% (47.3%—86.2%)	19.5% (3.6%—44.8%)
60歳≦	A群	16	6	推定不能 (431日-推定不能)	79.0% (47.9%—92.7%)	51.8% (21.5%—75.5%)
	B群	16	6	595日 (508日-推定不能)	87.5% (58.6%—96.7%)	45.4% (15.1%—71.9%)

層別ハザード比

<60歳におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 0.84, 95%信頼区間 (0.38, 1.84)

60歳≦におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 0.98, 95%信頼区間 (0.32, 3.05)

層間の交互作用に対する検定: p=0.82

脳腫瘍グループのみ

Secondary endpoint: 無増悪生存期間

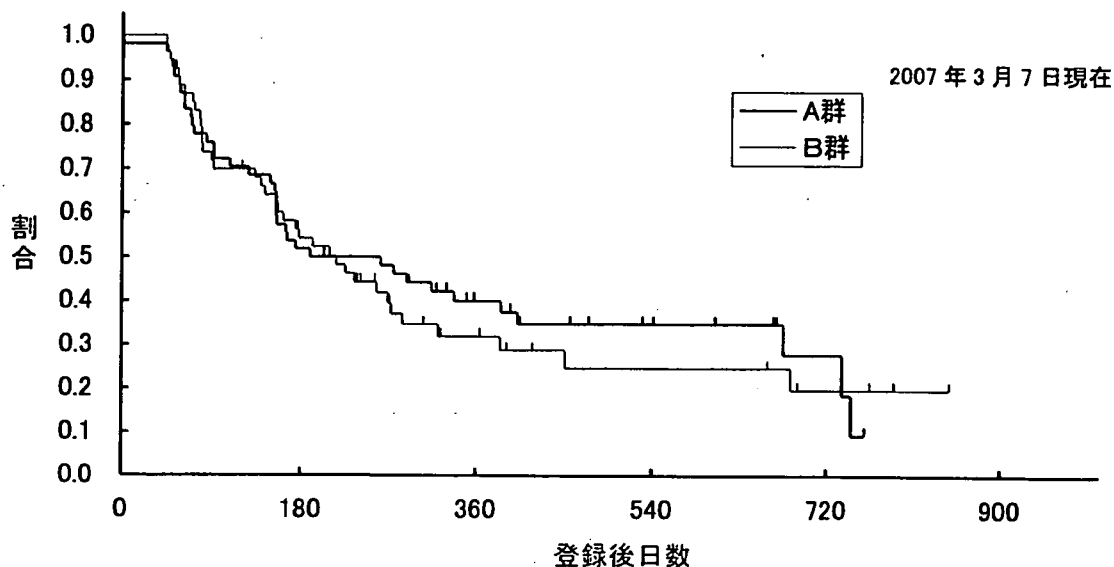
解析対象: 全登録例 111 例のうち転帰情報が一度も回収されていない 3 例を除く 108 例 (未回収の 3 例を除く)

起算日: 登録日

イベント: 増悪もしくは死亡

打ち切り: 無増悪生存例、追跡不能例は最終無増悪生存確認日で打ち切り

Kaplan-Meier 法による推定無増悪生存曲線



群	解析対象	イベント (死亡)	打ち切り例の最長追跡期間	無増悪生存期間中央値 (95%信頼区間)	1年無増悪生存期間割合 (95%信頼区間)	2年無増悪生存期間割合 (95%信頼区間)
A群	54	37	760日	225日 (155日—403日)	40.0% (26.8%—52.8%)	27.9% (13.3%—44.5%)
B群	54	37	848日	216日 (156日—284日)	32.0% (19.2%—45.5%)	19.7% (8.1%—35.1%)

施設を除く割付調整因子を層とした層別ログランク検定: 片側 p=0.61

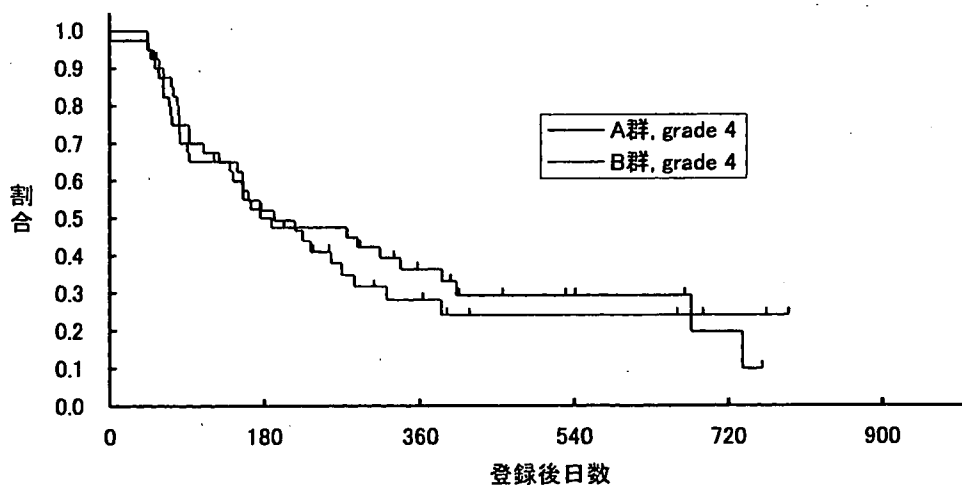
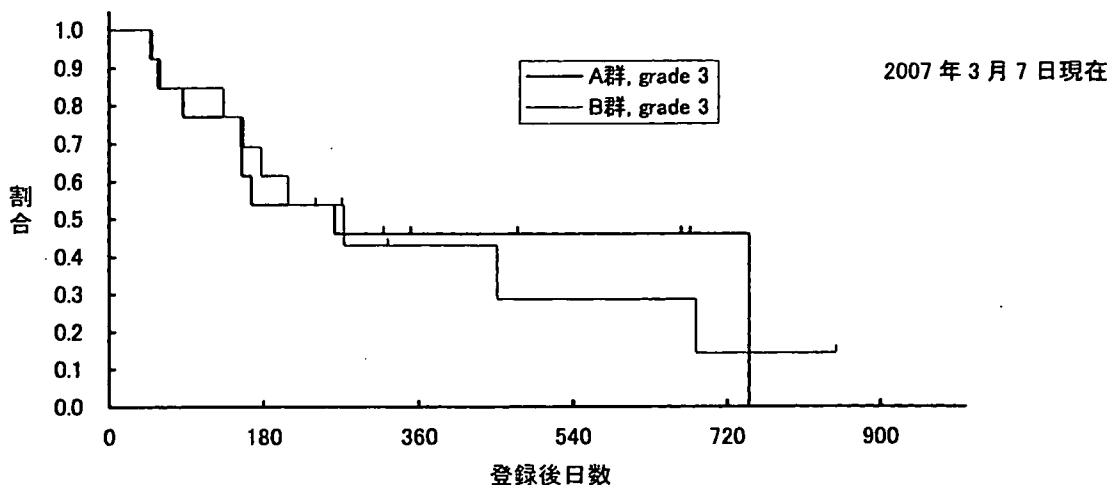
A群に対するB群のハザード比 (施設を除く割付調整因子による層調整済) = 1.11, 95%信頼区間 (0.68, 1.79)

参考: A群に対するB群のハザード比 (層調整無し) = 1.09, 95%信頼区間 (0.69, 1.73)

脳腫瘍グループのみ

- * 無増悪生存期間におけるサブグループ解析: 病理標本での星細胞腫 grade
 解析対象: 全登録例 111 例のうち転帰情報が回収され、かつ grade3 または grade4 である 107 例
 (未回収の 3 例とその他 2 例を除く(未回収例にその他の 1 例が含まれる))
 起算日: 登録日
 イベント: 増悪もしくは死亡
 打ち切り: 無増悪生存例、追跡不能例は最終無増悪生存確認日で打ち切り
 「1 年 = 365.25 日」「1 カ月 = (365.25/12) 日」で計算
 病理標本での星細胞腫 grade: 割付後に修正された場合、修正後の情報に基づく

Kaplan-Meier 法による推定無増悪生存曲線



grade	群	解析対象	イベント(死亡)	生存期間中央値	1年生存割合 (95%信頼区間)	2年生存割合 (95%信頼区間)
3	A群	13	8	262日 (154日-746日)	46.2% (19.2%-69.6%)	46.2% (19.2%-69.6%)
	B群	13	9	273日 (157日-684日)	43.1% (15.6%-68.3%)	14.4% (0.9%-45.2%)
4	A群	40	29	182日 (149日-386日)	36.4% (21.6%-51.3%)	19.6% (5.4%-40.3%)
	B群	41	28	192日 (140日-284日)	28.1% (14.5%-43.5%)	24.1% (11.2%-39.7%)

層別ハザード比

grade 3におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.06, 95%信頼区間 (0.41, 2.77)
 grade 4におけるA群に対するB群のハザード比(層調整無し) = 1.06, 95%信頼区間 (0.63, 1.77)
 層間の交互作用に対する検定: p=0.99

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験

分担研究者

嘉山孝正	山形大学脳神経外科教授
隈部俊宏	東北大学脳神経外科准教授
倉津純一	熊本大学脳神経外科教授
澤村 豊	北海道大学神経外科講師
高橋 潤	京都大学脳神経外科講師
田中克之	聖マリアンナ医科大学脳神経外科准教授
藤堂具紀	東京大学脳神経外科講師
永根基雄	杏林大学脳神経外科准教授
西川 亮	埼玉医科大学脳神経外科教授
藤巻高光	埼玉医科大学脳神経外科教授
別府高明	岩手医科大学脳神経外科講師
南田善弘	札幌医科大学脳神経外科助教
村垣善浩	東京女子医科大学脳神経外科講師
矢崎貴仁	慶応大学脳神経外科講師
角美奈子	国立がんセンター中央病院放射線治療部医長

研究協力者 野村和弘（東京労災病院病院長）、浅井昭雄（関西医科大学脳神経外科教授）、泉本修一（大阪大学脳神経外科講師）、河内正人（三愛病院脳神経外科部長）、高橋英明（新潟県立がんセンター新潟病院脳神経外科部長）、中村博彦（中村記念病院理事長病院長）、吉田 純（名古屋大学脳神経外科教授）、松村 明（筑波大学脳神経外科教授）

研究要旨

主任研究者の指導のもとに、悪性脳腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究のための臨床試験「星細胞腫 grade3・4 に対する化学放射線治療としての ACNU 単独療法と Procarbazine+ ACNU 併用療法とのランダム化比較試験（Phase II/III 試験）」を開始し、第 II 相段階の症例登録を終了した。

A. よりFおよびH.の報告内容は主任研究者と同一であるため、省略する。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Sakurada K, Kayama T: Surgical resection of tumors located in subcortex of language area. Acta Neurochir (Wien) 149(2):123-9, 2007
- 2) 渡辺茂樹, 嘉山孝正: 補足運動野症候群を呈した神経膠腫手術例の検討. Brain Nerve 59(7): 793-6, 2007.
- 3) Kumabe T: Ischemic complications associated with resection of opercular gliomas. J Neurosurg 106:263-239, 2007
- 4) 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
- 5) Makino K, Kuratsu J: Complete Response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma. Neurol Med Chir 47(5): 229-232, 2007
- 6) Sawamura Y: Role of Surgery for Optic pathway / Hypothalamic Astrocytomas in Children. Neuro-Oncology 10, 2007 (in press)
- 7) Kamada K, Sawamura Y: Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. Neurosurgery 60: 296-306, 2007
- 8) Nagane M: Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing irradiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. J Neurosurg 106: 407-416, 2007
- 9) 永根基雄: 悪性神経膠腫の化学療法. No Shinkei Geka 35 (5): 433-450, 2007
- 10) Aoki T, Nishikawa R: Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians. Int J Clin Oncol 12:241-249, 2007
- 11) Hu B, Nishikawa R: Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway. Oncogene 2007 Mar 19, Epub ahead of print.
- 12) Jarzynka MJ, Nishikawa R: ELM01 and Dock180, a bipartite Rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion. Cancer Res 67:7203-7211, 2007
- 13) Fujimaki T: Effectiveness of interferon-beta and temozolomide combination therapy against temozolomide-refractory recurrent anaplastic astrocytoma. World J Surg Oncol 5:89, 2007
- 14) Beppu T: Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion

recovery images in high-field magnetic resonance imaging. Clin Neurol Neurosurg 109(4):327-34, 2007

- 15) Kashimura H, Beppu T: Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy-Three case reports. Clin Neurol Neurosurg 109(1):106-110, 2007

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

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	疫学からみた脳腫瘍の実態	渋井壮一郎	がん看護実践シリーズ1 脳腫瘍	メヂカルフレンド社	東京	2007	4-12

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	脳腫瘍に対する新しい治療	医学のあゆみ	22	953-954	2007
渋井壮一郎	悪性グリオーマに対する化学療法 ー大規模臨床試験とテーラーメイド治療ー	Jpn J Neurosurg	15	3-9	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 (JCOG0305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
渡辺茂樹, 嘉山孝正	補足運動野症候群を呈した神経膠腫手術例の検討	Brain and nerve	59	793-796	2007
Sakurada K, Kavama T	Surgical resection of tumors located in subcortex of language area	Acta Neurochir(Wien)	149	123-130	2007
Kumabe T	Ischemic complication associated with resection of opercular gliomas.	J Neurosurg	106	263-269	2007

Makino K, <u>Kuratsu I</u>	Complete response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma.	Neurol Med Chi	47	229-232	2007
<u>Sawamura Y</u>	Role of surgery for optic pathway / hypothalamic astrocytomas in children.	Neuro-Oncology	10	(in press)	2007
Kamada K, <u>Sawamura Y</u>	Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography.	Neurosurgery	60	296-306	2007
永根基雄	悪性神経膠腫の化学療法	NO Shinkei Geka	35	433-450	2007
<u>Nagane M</u>	Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing radiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand	J Neurosurg	106	407-416	2007
Aoki T, <u>Nishikawa R</u>	Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians	Int J Oncol	12	341-349	2007
Hu B, <u>Nishikawa R</u>	Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway	Oncogene	26	5577-5586	2007
Jarzynka MJ, <u>Nishikawa R</u>	ELM01 and Dock180, a Bipartite Rac1 Guanine Nucleotide Exchange Factor, Promote Human Glioma Cell Invasion	Cancer Res	67	7203-7211	2007
<u>Fujimaki T</u>	Effectiveness of interferon-beta and temozolomide combination therapy against temozolomide-refractory recurrent anaplastic astrocytoma.	World J Surg Oncol	5	89	2007

<u>Beppu T</u>	Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion recovery images in high-field magnetic resonance imaging.	Clin Neurol Neuro surg	109	327-334	2007
Kashimura H, <u>Beppu T</u>	Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy-Three case reports.	Clin Neurol Neuro surg	109	106-110	2007

Makino K, <u>Kuratsu J</u>	Complete response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma.	Neurol Med Chi	47	229-232	2007
<u>Sawamura Y</u>	Role of surgery for optic pathway / hypothalamic astrocytomas in children.	Neuro-Oncology	10	(in press)	2007
Kamada K, <u>Sawamura Y</u>	Expressive and receptive language areas determined by a non-invasive reliable method co-using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography.	Neurosurgery	60	296-306	2007
永根基雄	悪性神経膠腫の化学療法	NO Shinkei Geka	35	433-450	2007
<u>Nagane M</u>	Synergistic cytotoxicity through the activation of multiple apoptosis pathways in human glioma cells induced by combined treatment with ionizing radiation and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand	J Neurosurg	106	407-416	2007
Aoki T, <u>Nishikawa R</u>	Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians	Int J Oncol	12	341-349	2007
Hu B, <u>Nishikawa R</u>	Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway	Oncogene	26	5577-5586	2007
Jarzynka MJ, <u>Nishikawa R</u>	ELM01 and Dock180, a Bipartite Rac1 Guanine Nucleotide Exchange Factor, Promote Human Glioma Cell Invasion	Cancer Res	67	7203-7211	2007
<u>Fujimaki T</u>	Effectiveness of interferon-beta and temozolomide combination therapy against temozolomide-refractory recurrent anaplastic astrocytoma.	World J Surg Oncol	5	89	2007

<u>Beppu T</u>	Preoperative imaging of superficially located glioma resection using short inversion-time inversion recovery images in high-field magnetic resonance imaging.	Clin Neurol Neuro surg	109	327-334	2007
Kashimura H, <u>Beppu T</u>	Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy-Three case reports.	Clin Neurol Neuro surg	109	106-110	2007

I

疫学からみた脳腫瘍の実態

脳腫瘍の診断・治療を行う際に、対象とする疾患の発生状況や自然経過などはきわめて重要な情報であり、実際の診療はその情報をもとに行われているといっても過言ではない。疫学とは、どの程度その疾患が蔓延しているかを調べ、疾病の原因や要因を見出すとともに、自然経過と予後を調べる学問であり、まさしく診療の基礎となり得る情報をもたらす学問といえる。脳腫瘍の発生原因については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。

A | 脳腫瘍の発生要因

1 遺伝性疾患

遺伝子の変化が原因となって発症する脳腫瘍があるが、下記の疾患では、原因となる遺伝子がどの染色体上にあるかについても解明されている。

1) 神経線維腫症

神経線維腫症 (neurofibromatosis) type 1 (NF 1) は、常染色体優生遺伝の疾患で、3000~4000人に1人の割合で発生するとされている。末梢の神経線維腫、虹彩小結節、カフェオレ斑 (café-au-lait spot)、視神経膠腫などを特徴とする。これに対して、数万人に1人の発生といわれる type 2 (NF 2) 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17番染色体長腕上に、後者は22番染色体長腕上にあるとされている。

2) リ・フラウメニ症候群

リ・フラウメニ症候群 (li-fraumeni syndrome) は多くの悪性腫瘍の発生に関係が深いとされている17番染色体短腕上にある TP 53 遺伝子の異常による疾患で、乳がん、骨肉腫、白血病、悪性神経膠腫などの各種腫瘍を発生する。TP 53 は星細胞腫の発生の原因の一つとされている。

3) 結節性硬化症

結節性硬化症 (tuberous sclerosis ; TS) は、顔面皮疹、上皮巨細胞

星細胞腫 (subependymal giant cell astrocytoma), 知能発育遅延を3主徴とし, 責任遺伝子は16番染色体短腕上および9番染色体長腕上にあることが判明している。

4) フォン・ヒッペル-リンダウ病

フォン・ヒッペル-リンダウ病 (von Hippel-Lindau disease) は常染色体性優生遺伝をし, 小脳, 脳幹, 脊髄, 網膜などに血管腫を生じ, 腎や脾臓などには嚢胞性腫瘍を形成するほか, 副腎の褐色細胞腫などを合併する。責任遺伝子は3番染色体短腕上にあるとされている。

2 神経膠腫 (グリオーマ) における遺伝子異常

神経膠腫の代表といえる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 (grade 2) に変化する時点でTP53および血小板由来成長因子 (PDGF) などの変異が必要であるとされ, さらに19番染色体長腕, RB 遺伝子の変異により退形成性星細胞腫 (grade 3) になり, 10番染色体などの異常を経て, 膠芽腫 (grade 4) へ変化していくものと考えられている。

最も悪性度の高い膠芽腫には, このように星細胞腫が順次悪性化してなるもの (2次性膠芽腫) と, このような変化を経ないもの (1次性膠芽腫) が存在するとされ, これらはまったく別の遺伝子異常を伴い, 後者のほうがより予後が悪いとされている (図1-1)¹⁾。しかしながら, 星細胞腫でのTP53の異常は30~40%に認められるのみで, この遺伝子異常のみでは星細胞腫の発生について説明は不能であり, 環境因子などの他の要因の関与も考えられる。

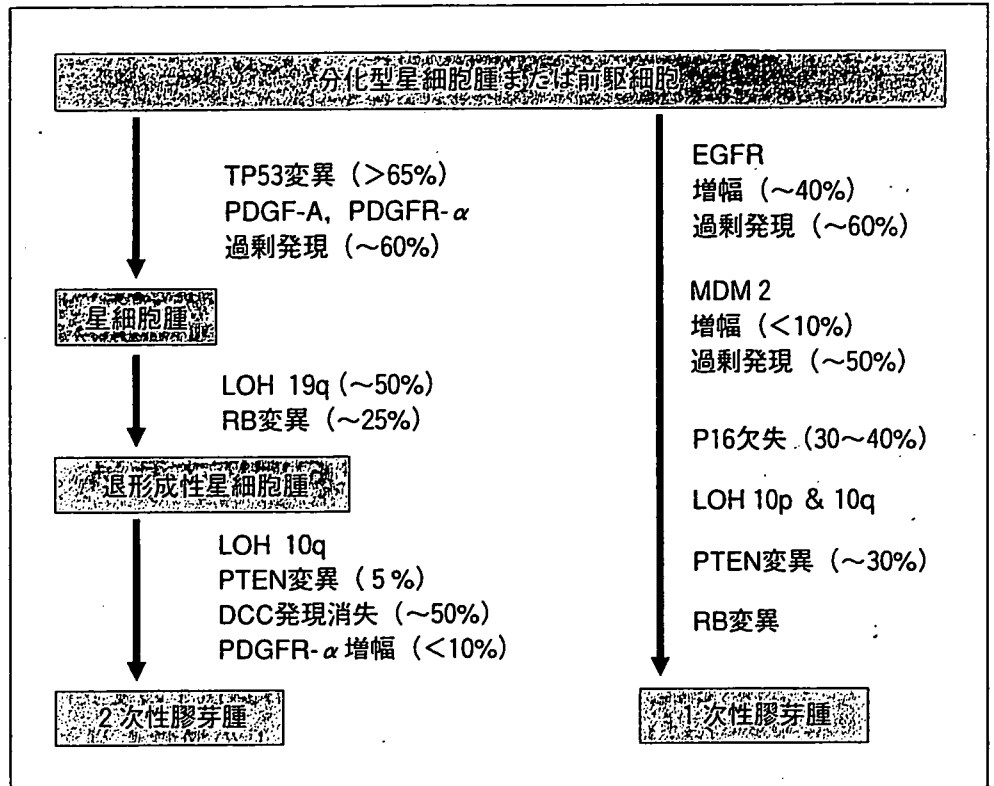
3 環境因子

脳腫瘍の発生と環境因子との明確な関連性が証明されているものはないといえる。職業上で接触あるいは吸入する危険性がある各種有機溶媒, 潤滑油, ホルマリン, フェノール, 殺虫剤, 合成ゴム, 塩化ポリビニールおよび母親の喫煙などとの関連性も疑われたが決定的な証拠はない²⁾。これに対し, 通常的环境とはいえないが, 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いたことがあり, 数年後あるいは10数年後に神経膠腫, 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³⁾。また, 小児期の白血病患者に対する頭部への予防照射が後の神経膠腫発生の誘因になりうるとも考えられている⁴⁾。

図1-1 ●多段階遺伝子異常による星細胞腫の悪性化

(kleihues2000)



一方、高圧線の付近に居住する子ども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、これに関連して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いる。現在、国内においても脳腫瘍のなかでも特に聴神経腫瘍との関連性についての疫学調査が実施されている。

現時点では関連性に否定的な結論を出している報告もあるが、完全にその関連性が否定できていないことに加え、携帯電話の使用頻度や使用時間がますます増加する傾向にあることから、今後さらに調査が必要になる可能性もある⁹⁾。

B | 脳腫瘍の疫学調査

1 脳腫瘍の発生頻度

国内においては地域がん登録のシステムがまだ十分に整備されておらず、脳腫瘍の発生頻度について正確な数字は得られていない。2006年版の米国中央脳腫瘍登録 (central brain tumor registry of the United States; CBTRUS2006) 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14.8人 (良性腫瘍7.4人, 悪性腫瘍7.4人) であり、男女別では、男性14.5人, 女性15.1人とされており、女性に若干多