

## 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

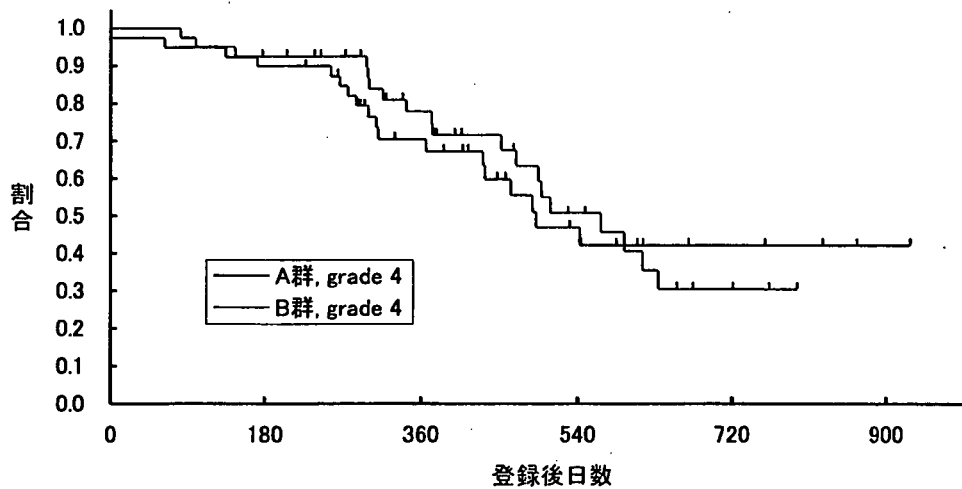
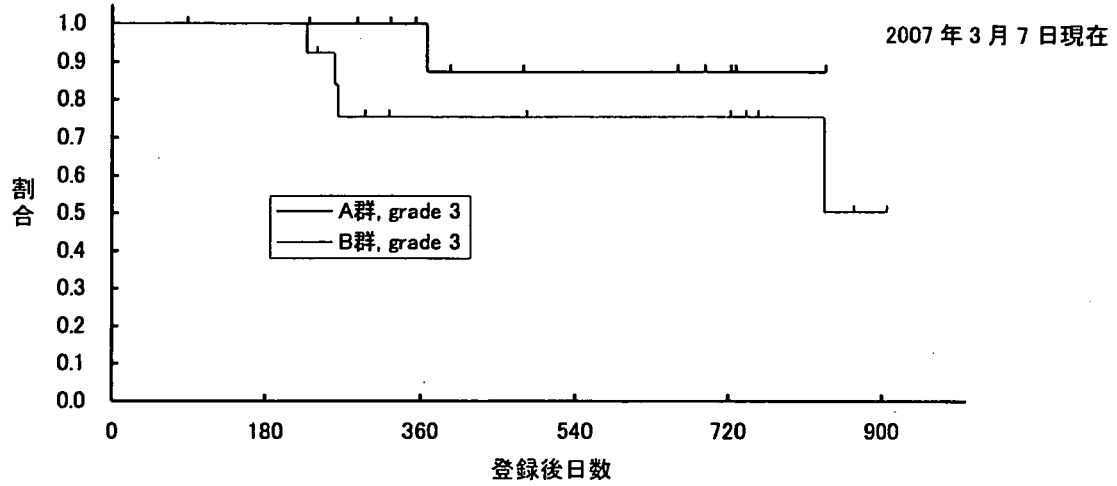
イベント: 死亡

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

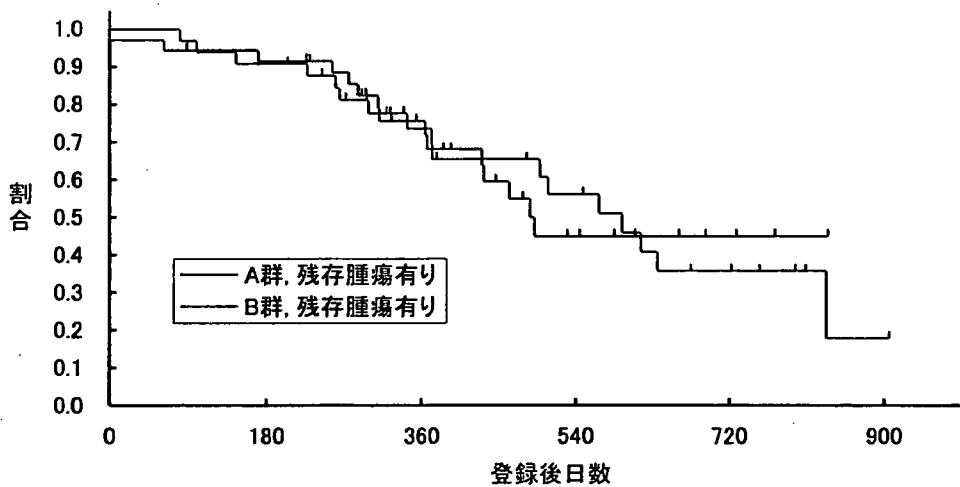
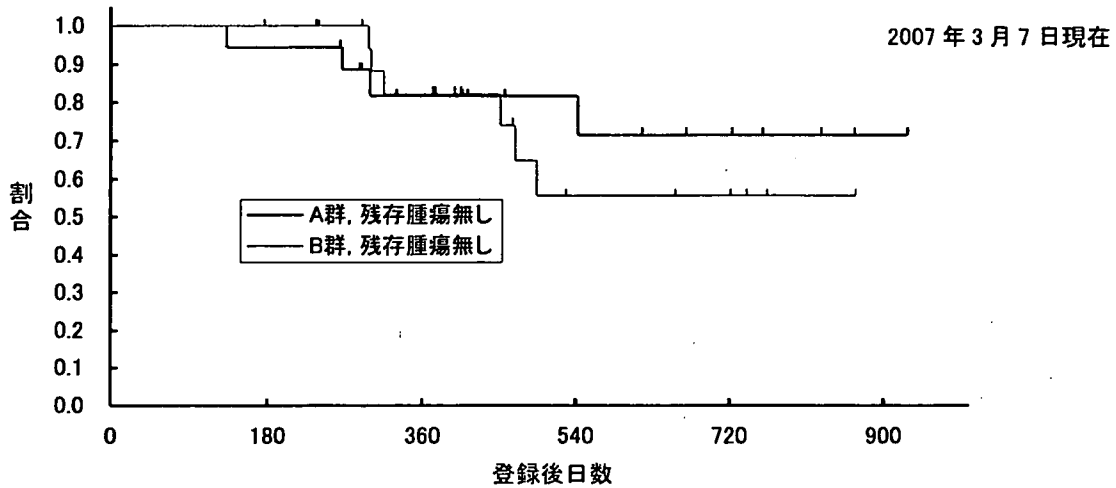
イベント：死亡

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

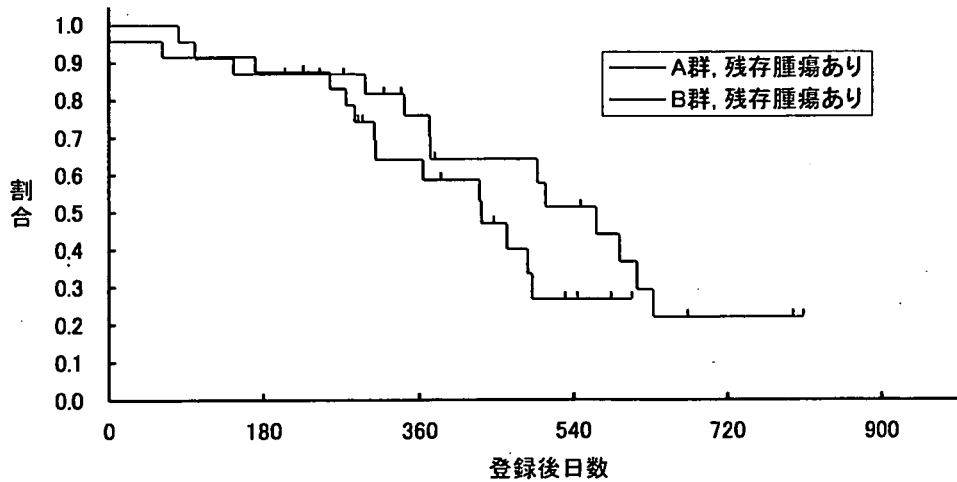
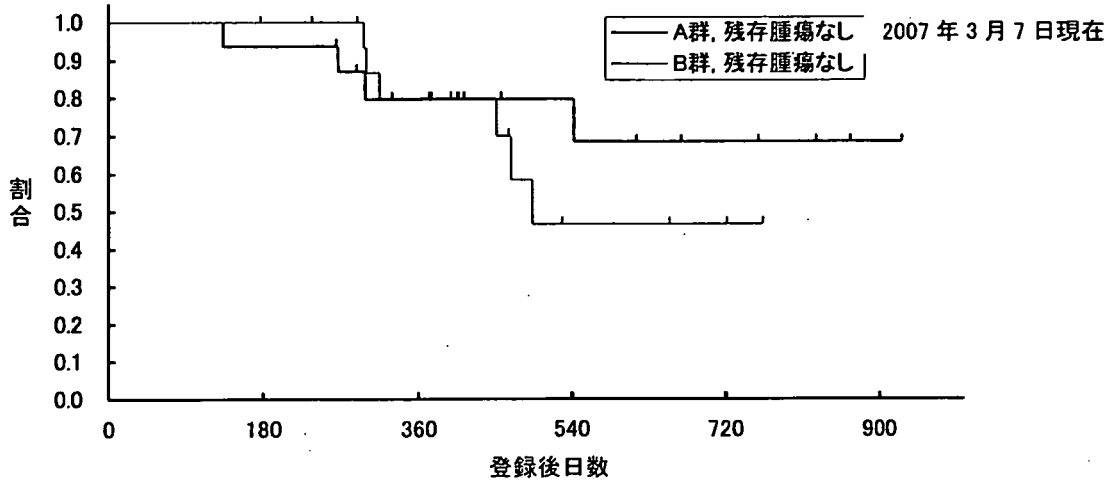
イベント: 死亡

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)

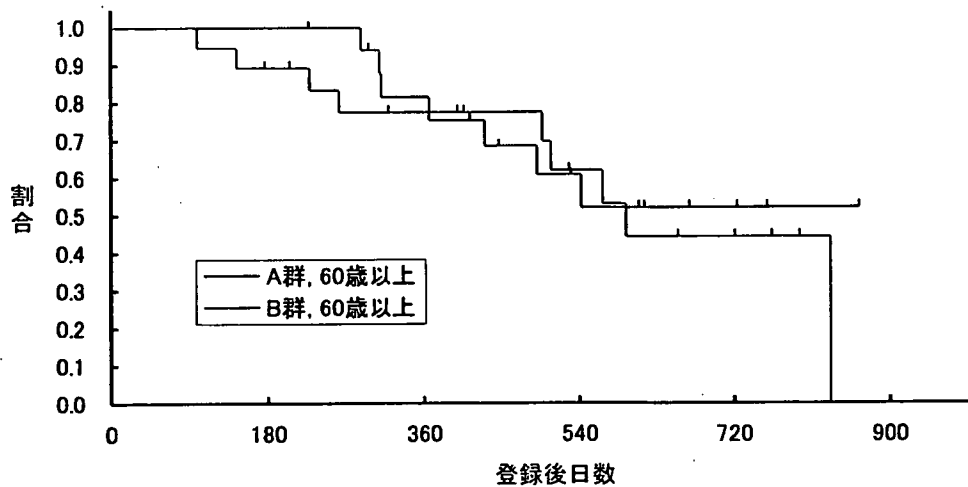
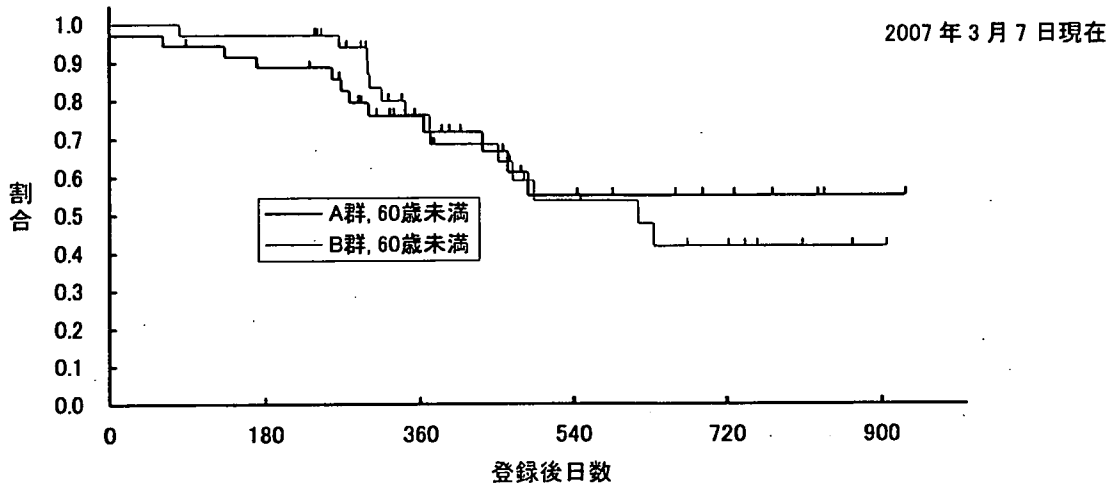
起算日：登録日

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)

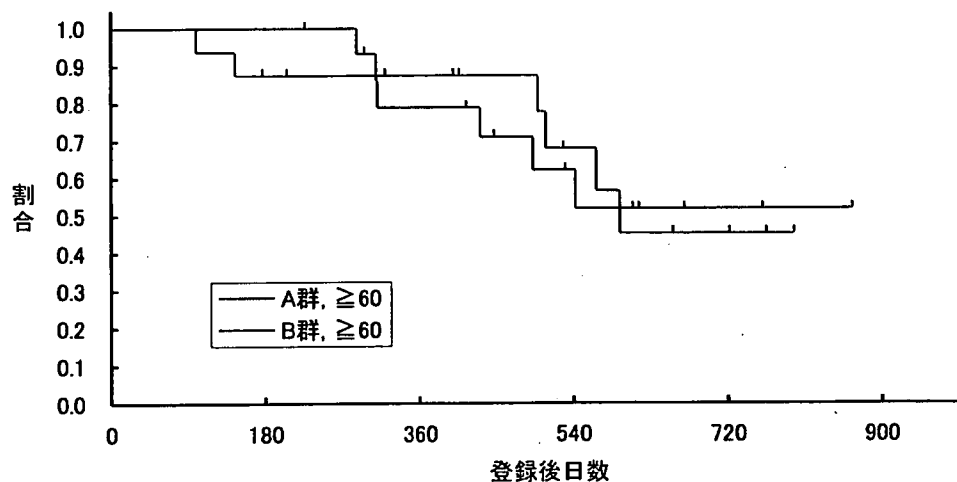
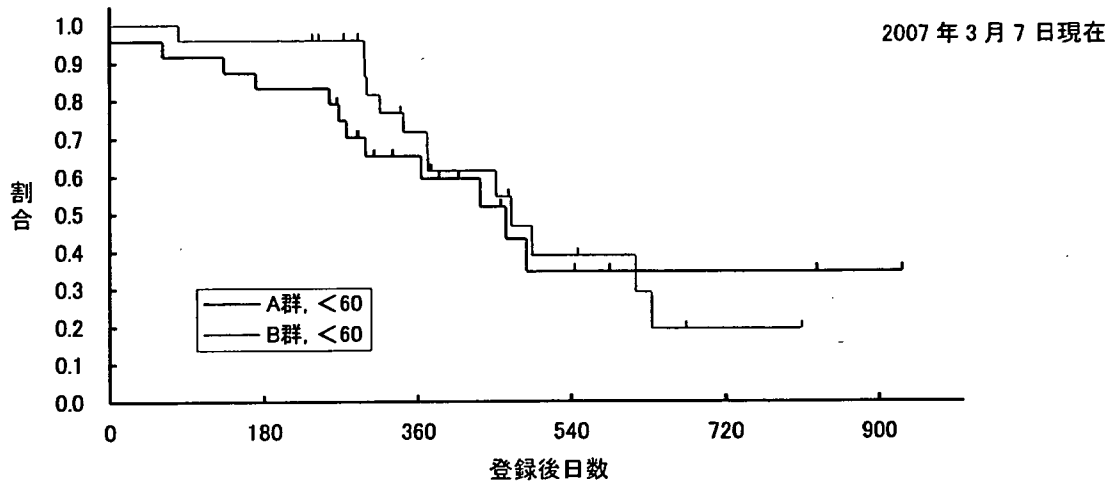
層間の交互作用に対する検定: p=0.73

## 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

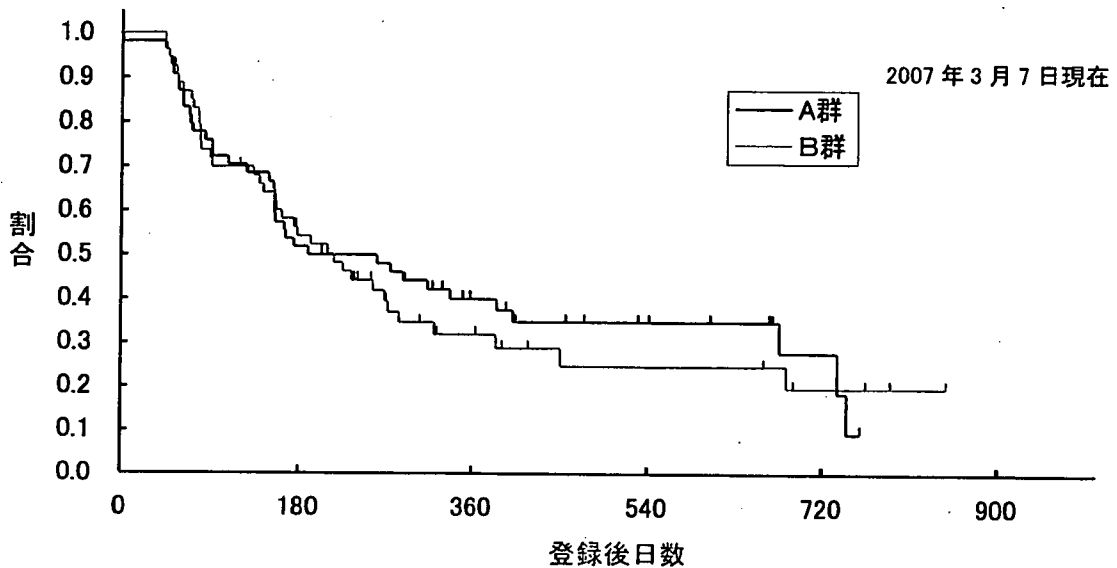
解析対象: 全登録例 111 例のうち転帰情報が一度も回収されていない 3 例を除く 108 例 (未回収の 3 例を除く)

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

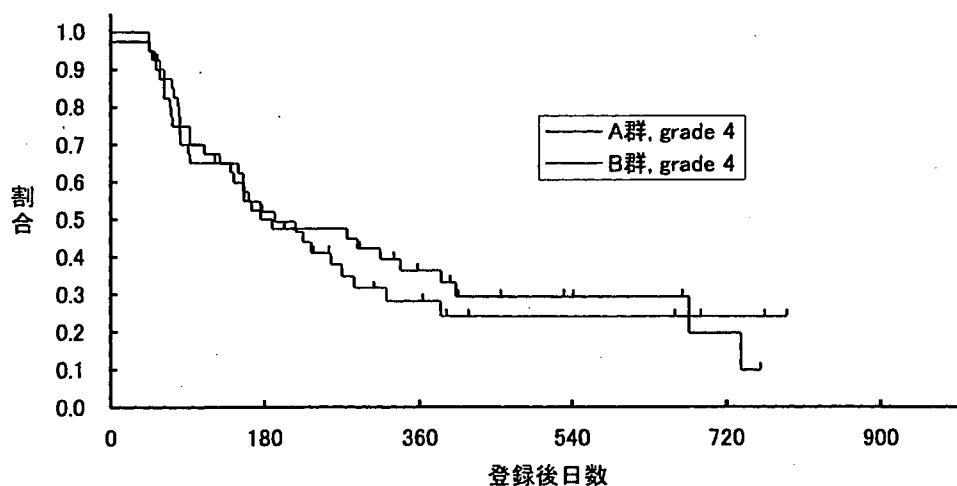
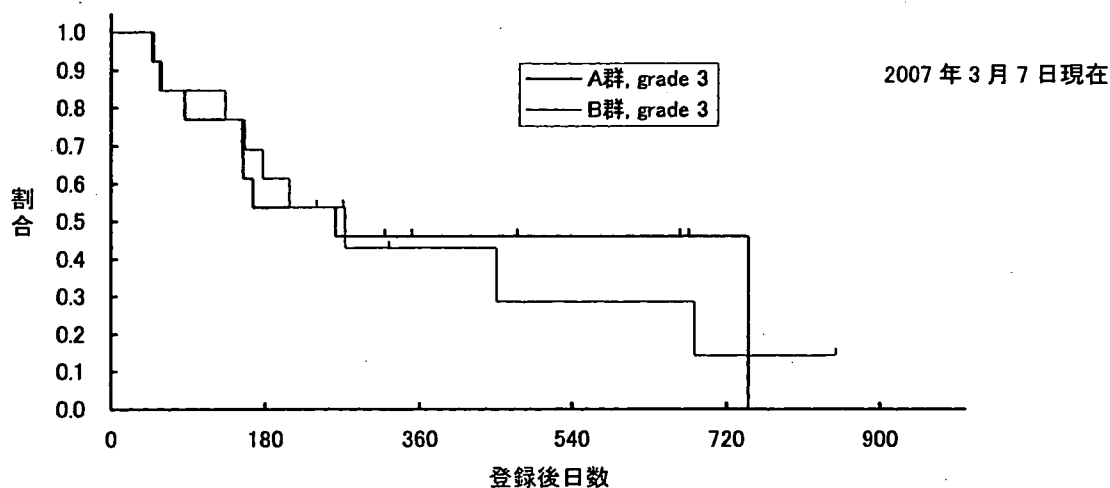
イベント: 増悪もしくは死亡

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:  $p=0.99$



## 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	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
渋井壮一郎	脳腫瘍の疫学	田淵和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリングー・フェアラー	東京	2006	7-20
永根基雄	血管新生	田淵和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリングー・フェアラー	東京	2006	113-125
竹島秀雄, 倉津純一	化学療法	田淵和雄	グリオーマ病態と治療	シュプリングー・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	脳腫瘍に対する新しい治療	医学のあゆみ	22	953-954	2007
成田善孝, 渋井壮一郎	新しい神経疾患の動き. グリオーマ.	脳神経外科ジャーナル	25	1242-1246	2007
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, <u>Kayama T</u>	Surgical resection of the tumors located in subcortex of language area	Acta Neurochir (Wien)	149	123-130	2007
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	793-796	2007
櫻田香, 嘉山孝正	皮質てんかんに対する gyrectomy	CLINICAL NEUROSCIENCE	24	954-955	2006
園田順彦, 嘉山孝正	外科治療の新展開	癌と化学療法	32	437-441	2005
園田順彦, 嘉山孝正	高齢者悪性神経膠腫の治療	Geriatric Neuro surgery	33	817-823	2005
嘉山孝正	Low grade glioma	脳と神経	57	1035-1042	2005
嘉山孝正	標準治療の意義と解釈- 外科の立場から	脳神経外科ジャーナル	14	749-755	2005
斎藤伸二郎, 嘉山孝正	頭蓋底外科における術中モニタリング	日本臨床	63	116-121	2005
<u>Kumabe T</u>	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
<u>Kumabe T</u>	Intraoperative localization of the lip sensory area by somatosensory evoked potentials-technical note-	J Clin Neurosci	12	66-70	2005
隈部俊宏	悪性星細胞腫の治療成績の変遷と手術療法の意義	脳神経外科ジャーナル	14	132-137	2005
Makino K, <u>Kuratsu I</u>	Complete response to temozolomide treatment in an elderly patient with recurrent primary central nervous system lymphoma.	Neurol Med Chir	47	229-232	2007
Nakamura H, <u>Kuratsu I</u>	C-kit expression in germinoma: an immunohistochemistry-based study	J Neurooncol	75	163-167	2005
Yano S, <u>Kuratsu I</u>	Comparative clinical study of the anti-emetic effects of oral ramosetron and injected granisetron in patients with malignant glioma undergoing ACNU chemotherapy.	Neurol Med Chir	45	294-298	2005
<u>Sawamura Y</u>	Role of surgery for optic p	Neuro-Oncology	10	(in press)	2007

	athway / hypothalamic astrocytomas in children.				
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
Kamada K, <u>Sawamura Y</u>	Functional identification of the primary motor area by corticospinal tractography.	Neurosurg	56	98-109	2005
澤村 豊	小児神経膠腫の化学療法, 脳腫瘍の診断と治療- 最新の研究動向	日本臨床	63	478-482	2005
Yoshida Y, <u>Tanaka K</u>	The significance of lipid resonances in proton MR spectroscopy of brain tumors.	St.Marianna Med J	32	329-338	2005
田中克之	統計学的にみた悪性神経膠腫の治療成績	Neuro-Oncology	14	15-18	2005
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
Tanaka M, <u>Todo T</u>	High-dose conformal radiotherapy for supratentorial malignant glioma: a historical comparison.	Lancet Oncology	6	953-960	2005
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
永根基雄	薬剤耐性関連遺伝子と個別化化学療法 脳腫瘍の診断と治療- 最新の研究動向-	日本臨床	63	460-471	2005
永根基雄	Gliomaの分子生物学	脳神経外科速報	15	243-252	2005
Aoki T, <u>Nishikawa R</u>	Pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-	Int J Oncol	12	341-349	2007

	5-days schedule in Japanese patients with relapsed malignant gliomas: first study in Asians				
Hu B, Nishikawa R	Neuropilin-1 promotes human glioma progression through potentiating the activity of the HGF/SF autocrine pathway	Oncogene	26	5577-5586	2007
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
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
Guo P, Nishikawa R	Up-regulation of angiopoietin-2, matrix metalloproteinase-2, membrane type 1 metalloproteinase, and laminin 5 $\gamma$ 2 c correlates with the invasiveness of human glioma.	Am J Path	166	877-890	2005
Adachi J, Nishikawa R	Mixed neuronal-glioma tumor of the fourth ventricle and successful treatment of postoperative mutism with bromocriptine: case report.	Surg Neurol	63	375-379	2005
西川 亮	小児神経膠腫 脳腫瘍の診断と治療- 最新の研究動向-	日本臨床	63	183-187	2005
西川 亮	外科治療 1 脳神経外科領域	外科治療	39	65-68	2005
Fujimaki T	Effectiveness of interferon-beta and temozolomide combination therapy against temozolomide-refractory recurrent anaplastic astrocytoma.	World J Surg Oncol	5	89	2007
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	17492-500	2006
Fujimaki T	Surgical Treatment of brain metastasis	Int J Clin Oncol	10	74-80	2005
藤巻高光	転移性脳腫瘍 脳腫瘍の診断と治療- 最新の研究動向-	日本臨床	63	615-622	2005

<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 Neurosurg	109	327-334	2007
<u>Kashimura H, Beppu T</u>	Diffusion tensor imaging for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after radiotherapy-Three case reports.	Clin Neurol Neurosurg	109	106-110	2007
<u>Muragaki Y</u>	Usefulness of intraoperative magnetic resonance imaging for glioma surgery	Acta Neurochir	98	67-75	2006
<u>村垣善浩</u>	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
<u>Hata N, Muragaki Y</u>	Intraoperative tumor segmentation and volume measurement in MRI-guided glioma surgery for tumor resection rate control	Acad Radiol	12	116-122	2005
<u>Chernov M, Muragaki Y</u>	Spectroscopy and navigation	J Neurosurg	102	405	2005
<u>村垣善浩</u>	覚醒下手術と機能マッピング (脳腫瘍の診断と治療)	日本臨床	63	330-340	2005
<u>Kanai R, Yazaki T</u>	Enhanced therapeutic efficacy of G207 for the treatment of glioma through Musashi promoter retargeting of $\gamma$ 34.5-mediated virulence	Gene Ther	13	106-116	2005
<u>Ito Y, 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
<u>Sekine I, Sumi M</u>	Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients	Radiother Oncol	80	93-97	2006
<u>Sekine I, Sumi M</u>	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
<u>Yonemori K, Sumi M</u>	Progastrin-releasing peptide as a factor predicting the	Cancer	104	811-816	2005

	incidence of brain metastasis in patients with small cell lung carcinoma with limited disease receiving prophylactic cranial irradiation				
浅井昭雄	消化器癌脳転移の治療	臨床消化器内科	20	243-248	2005
阿部敦, 浅井昭雄	脳腫瘍のSPECT	日本臨床	63	236-241	2005
Takahashi H	Stereotactic technique for radio-frequency antenna implantation for brain tumor treatment - Technical note and report of complications-	Jpn J Hyperthermic Oncol	21	221-229	2005
高橋英明	化学療法. 脳腫瘍の診断と治療 - 最新の研究動向-	日本臨床	63	452-455	2005
宇塚岳夫, 高橋英明	高齢者悪性神経膠腫の治療. 脳腫瘍の診断と治療- 最新の研究動向-	日本臨床	63	591-595	2005

# 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 (NF1) 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 (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, 腎や膵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)<sup>1)</sup>。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

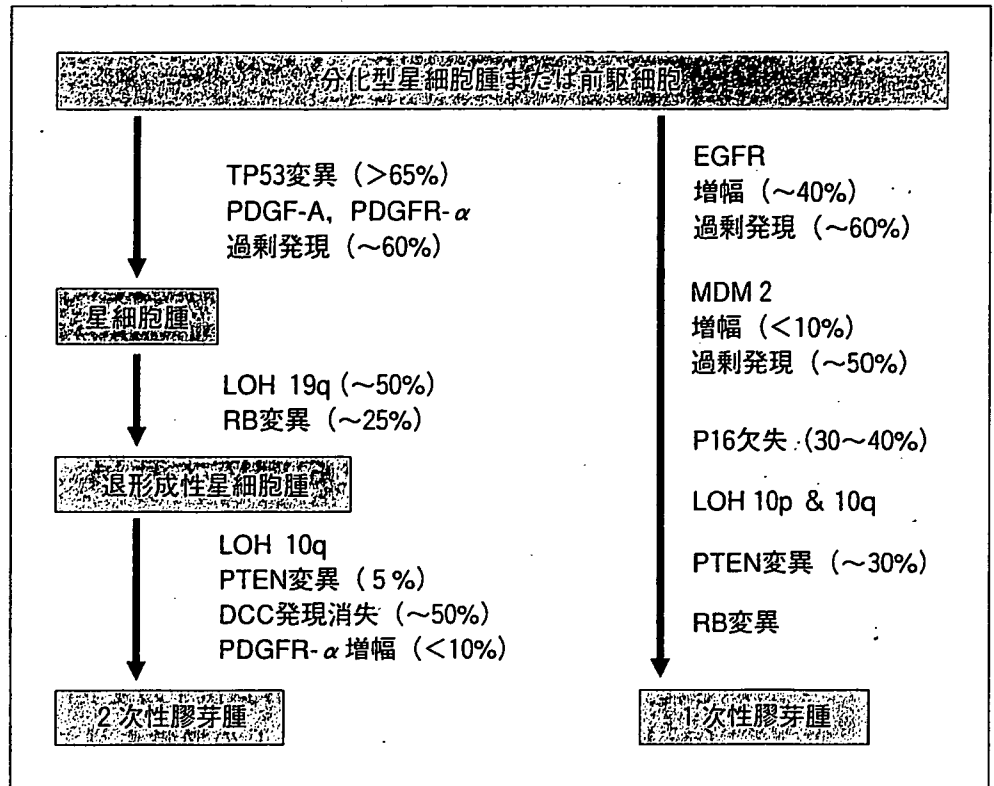
脳腫瘍の発生と環境因子との明確な関連性が証明されているものはないといえる。職業上で接触あるいは吸入する危険性がある各種有機溶媒, 潤滑油, ホルマリン, フェノール, 殺虫剤, 合成ゴム, 塩化ポリビニールおよび母親の喫煙などとの関連性も疑われたが決定的な証拠はない<sup>2)</sup>。これに対し, 通常的环境とはいえないが, 放射線照射は脳腫瘍の発生ときわめて関連性が深い。

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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。



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<sup>5)</sup>。

## 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

い<sup>6)</sup>。年次別の発生頻度は上昇傾向にあるが、その理由として、1970年代のCTスキャンや1980年代のMRIなどの非侵襲的検査の普及が考えられる。軽度の頭痛や神経症状のみでこれらの検査が実施されることで、偶発的に脳腫瘍が発見されることも珍しくない。近年、特に増加傾向の著しいのは悪性リンパ腫であり、そのほかには、神経鞘腫、下垂体腺腫などの良性腫瘍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の一つである。

## 2 脳腫瘍全国統計

### 1) 組織別頻度

脳腫瘍全国統計 (brain tumor registry of Japan)<sup>7)</sup>は、日本脳神経外科学会のもとで400あまりの脳神経外科施設からのデータを集積し解析したものである。1969 (昭和44) 年以來、年間おおよそ4000~5000症例、合計9万8000例あまりが登録されており、発生頻度、生存率など各種解析がなされている。

1984 (昭和59)~1996 (平成8) 年の症例5万1818例について、最も頻度の高いものは神経膠腫の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1-1)。年齢別でみると、15歳未満の小児では、神経膠腫が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、続いて神経膠腫26.9%、下垂体腺腫10.1%、神経鞘腫

表1-1 ●脳腫瘍全国統計による各種脳腫瘍の頻度 (1984~1996年登録症例)

	全例	年齢 (歳)		
		<15	15~69	>70
神経膠腫	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
胚細胞腫瘍	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)

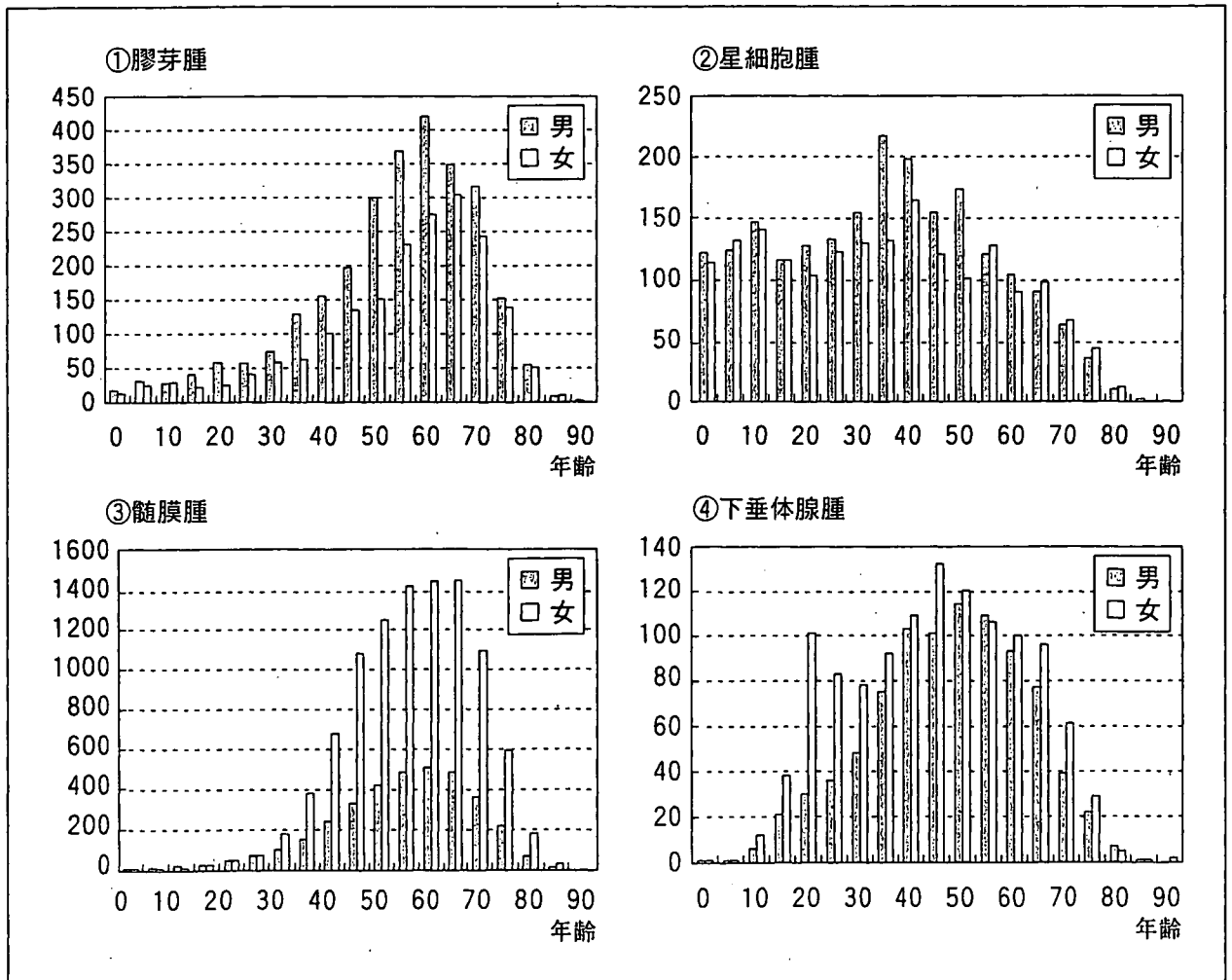
7.1%であり、これに悪性リンパ腫6.7%が続いている。

神経膠腫のなかでの頻度は、膠芽腫（星細胞腫 grade 4）が32.4%と最も多く、続いて星細胞腫（grade 2）27.0%、退形成性星細胞腫（星細胞腫 grade 3）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っている。15歳未満の小児では星細胞腫が29.2%、膠芽腫5.4%であるのに対し、70歳以上の高齢者では、59.9%が膠芽腫であり、組織診断上も高齢者の神経膠腫は予後が悪いことが予想される。

## 2) 年齢分布

代表的な原発性脳腫瘍の年齢分布を図1-2に示す。膠芽腫は60歳代をピークとする高齢者に多い腫瘍であり、男女比は1.4:1で男性に多い（図1-2①）。これに対し星細胞腫では男女ほぼ同数であり、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1-2②）。退形成性星細胞腫は、この二者の中間的存在である。

図1-2●代表的脳腫瘍の年齢分布



髄膜腫は男女比1:2.8と女性に多い疾患で、好発年齢は50歳代から70歳代まで広く分布する(図1-2③)。神経鞘腫の男女比も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。

下垂体腺腫は、全体では二峰性になっているが、ホルモン非分泌性下垂体腺腫は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(図1-2④)。最近頻度の増加している悪性リンパ腫は60歳をピークとした高齢者の男性に多く、男女比は1.3:1である。

### 3) 予後関連因子

脳腫瘍では、組織診断が決定された時点で予後の推察が可能なことが多い。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まれではなく、摘出によって治癒することも多い。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く、ほかの臓器のようなTNM分類があてはまらない。

表1-2に代表的な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、神経膠腫(グリオーマ)全体では38.1%であり、このうち、星細胞腫は66.5%、退形成星細胞腫は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、神経膠腫の予後に影響を与える因子として、手術、放射線、年齢、術前の活動レベル(performance status)があるといわれている。さらに放射線療法にニトロソウレア(ニトロソ尿素)系の化学療法薬を併用することで、予後の改善がみられることが確認された<sup>8)</sup>。脳腫瘍全国統計による生存率でも同様の傾向がみられる。

#### a) 年 齢

神経膠腫の生存率は50歳を過ぎると急激に低下する傾向をもっている。若年者の平均生存率は60%程度であるが、70歳代では40%、80歳代では

表1-2●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)

	症例数	1年	2年	3年	4年	5年
星細胞腫	1573	89.6%	79.7%	73.8%	70.9%	66.5%
退形成星細胞腫	1066	67.6	43.0	32.2	26.4	23.4
膠芽腫	2125	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
退形成乏突起膠腫	43	87.5	84.7	75.0	71.7	68.2
髄膜腫	6367	97.9	96.6	95.7	94.8	93.7
全グリオーマ	5757	73.3	51.9	44.4	40.9	38.1