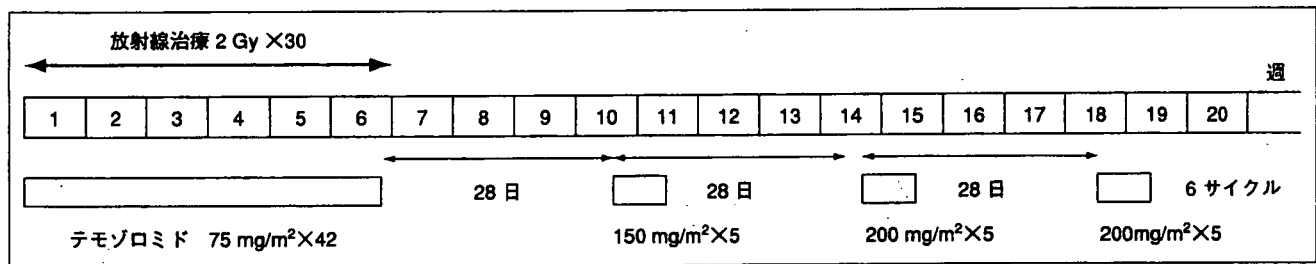


◀図2 EORTC-NCICによる膠芽腫に対するテモゾロミド+放射線治療と放射線単独治療との比較試験結果



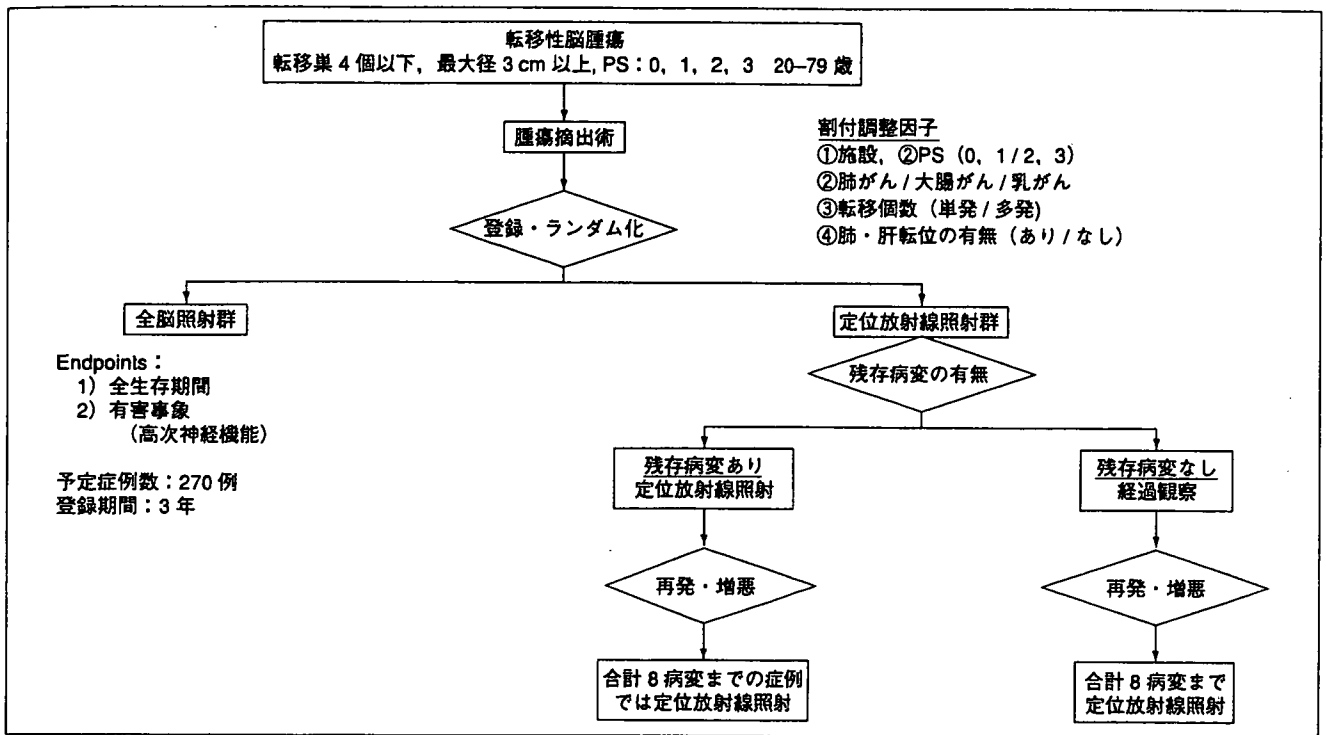
▲図3 テモゾロミドによる悪性グリオーマ治療のスケジュール

照射が行われていたが、再発の大半が腫瘍の周辺から起こるといふ事実から、前述のEORTCやJCOGの試験をはじめ、最近では局所照射が行われることが多い。治療計画はCTによる3次元計画が原則であり、腫瘍本体を囲むように数cmの幅をもたせて60Gy、さらにその外側の脳浮腫の部分には40~50Gyの照射が行われる。

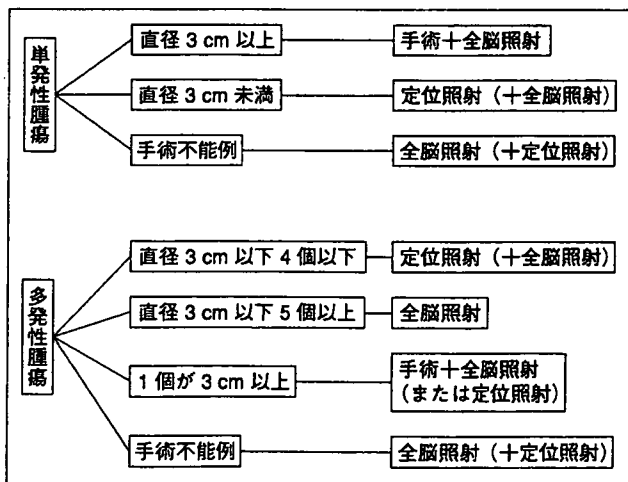
✂ 転移性脳腫瘍の治療

転移性脳腫瘍に対して一定の化学療法は行われていない。原発病巣に対する化学療法が行われている場合は、それらが優先されるが、使用されている薬剤が必ずしも脳転移病巣に有効といえず、また血液脳幹門を通過しない薬剤であることもあるため、むしろ無効であることが多い。転

移性脳腫瘍には放射線治療が有効であり、とくに直径3cm以下の病巣にはガンマナイフなどの定位放射線照射が行われる。しかしながら、直径3cmを越える病巣では、定位照射により放射線壊死が出現する可能性が高く、手術が優先される。いくつかの臨床試験から確認されていることは、(1)直径3cm以上の単発性腫瘍は放射線単独よりも手術+放射線治療の予後がよいこと、(2)手術不能の単発性腫瘍では、全脳照射単独より定位照射を追加したほうが予後がよいこと、(3)定位照射単独とそれに全脳照射を加えたものでは生存期間に差はないが、併用した群で、脳内の他の部分への再発が少ないこと、などである。全脳照射に伴う高次脳機能障害を予防する目的で、JCOG脳腫瘍グループでは、多発性脳転移に対して手術後に、残存腫瘍に対する定位照射だけで治療をする方法と手術直後に全脳照射をする方法との比較試験を行っている(図4)。現時点では、3



▲図 4 転移性脳腫瘍に対する JCOG 臨床試験のシエーマ



▲図 5 転移性脳腫瘍に対する治療方針

cm 以上の腫瘍に対しては手術 + 全脳照射を行い, それ以下の小さな腫瘍は, 4~5 個くらいまでは定位照射を優先することが多い。現時点でのわれわれの治療方針を図 5 に

示す。

おわりに

現在なお悪性脳腫瘍の予後はきわめて悪く, 脳腫瘍全国統計による 5 年生存は膠芽腫では 7%, 転移性脳腫瘍では 11% 程度である。最近の手術, 放射線, 化学療法の進歩により, これら数字は向上する傾向はみられるものの, まだまだ十分とは言えない。画期的な治療法というのはたやすく生まれるものではなく, 今, われわれにできることは一つひとつのエビデンスを積み重ねて, わずかでも良好な結果を期待できる治療法を実施していくことであると言える。昨今, 国内においても, 臨床試験の重要性が浸透し, JCOG をはじめとする多施設共同試験の基盤ができつつある。これらのグループの活動を通じて, 悪性脳腫瘍治療のエビデンスが確立していくことが望まれる。

1998.
 2) Calvillo, L. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** : 4802-4806, 2003.
 3) Namiuchi, S. et al. : *J. Am. Coll. Cardiol.*, **45** : 1406-1412, 2005.
 4) Suzuki, N. et al. : *Blood*, **100** : 2279-2288, 2002.
 5) Tada, H. et al. : *Cardiovasc. Res.*, **71** : 466-477, 2006.
 6) Asaumi, Y. et al. : *Circulation*, **115** : 2022-2032, 2007.

7) Druke, T. B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **355** : 2071-2084, 2006.
 8) Singh, A. K. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **355** : 2085-2098, 2006.

加賀谷 豊, 下川宏明 / Yutaka KAGAYA and Hiroaki SHIMOKAWA
 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学分野

脳神経外科学

悪性脳腫瘍に対する新しい治療

Current advances in treatment for malignant brain tumors

悪性脳腫瘍の代表ともいえる悪性神経膠腫(グリオーマ)は、いまなお治療困難な疾患のひとつであり、治療のスタンダードも確立していない。1970年代から欧米では第Ⅲ相試験を含む臨床試験が実施され、その結果、予後を改善する因子として手術による摘出、放射線治療などがあげられてきた。化学療法については有意に予後の改善につながる薬剤はなく、BCNU (carmustine)などの nitrosourea 系薬剤が、そのなかでも生存期間延長の傾向があり、20年来補助療法の薬剤として用いられてきた。2002年に発表されたメタアナリシスでは、悪性神経膠腫に対し nitrosourea 系抗癌剤を併用した放射線治療群と放射線単独療法群の比較を、過去に発表された12の無作為化試験に登録された3,004例の症例について行った¹⁾。その結果、抗癌剤併用群の1年生存率が46%、放射線単独群が40%であり、有意に前者の生存率が勝っているという結果であり、nitrosourea 併用の有効性が証明された。

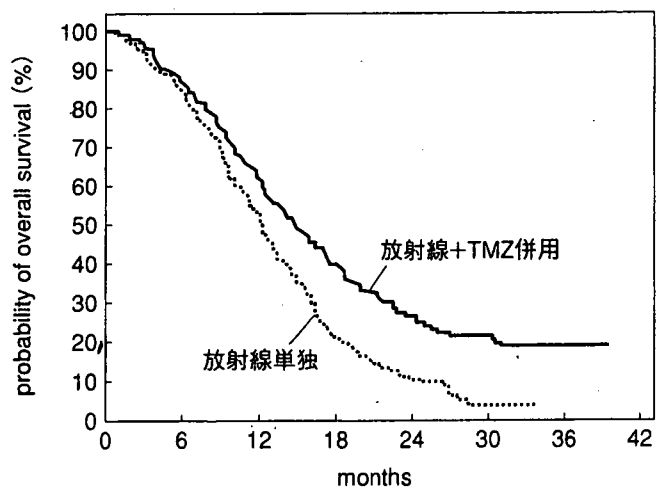
nitrosourea 系抗癌剤である ACNU (nimustine hydrochloride)を併用した放射線治療群と放射線単独群の効果を比較した第Ⅲ相比較試験で、その結果、生存率では両者の差は認められなかったが、奏効率で前者が勝っているというものであり、これらの結果を踏まえ、国内では ACNU+放射線治療が悪性神経膠腫治療のスタンダードとして用いられるようになった²⁾。しかし、その効果は不十分であり、実際には各脳神経外科施設が独自の治療を行ってきたというのが実情である。

国内でのスタンダード確立のため

に、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)内の脳腫瘍グループが第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施している。これは術後の化学放射線治療として ACNU 併用治療と procarbazine および ACNU を併用する治療を比較するものである。後者は procarbazine を ACNU に先行して投与し、ACNU に対する薬剤耐性を発揮する O⁶-methylguanine DNA-methyltransferase (MGMT) という酵素を阻害して、その効果を高めようという治療法である³⁾。現在、第Ⅱ相段階が終了し、その有効性、安全性について検討中である。

Temozolomide(TMZ) 併用放射線治療

2005年、European Organisation for Research and Treatment of Cancer(EORTC)から悪性神経膠腫の治療について画期的な報告がなされた。これは悪性神経膠腫のなかでもっとも悪性度の高い膠芽腫を対象とし、手術後に temozolomide (TMZ)併用放射線治療を行い、さらに6コースの同剤による化学療法を行う群と放射線単独群とを比較した第Ⅲ相試験であり、両群とも280例を超える登録がなされ



放射線単独	286	240	144	59	23	2	0
放射線+TMZ併用	287	246	174	109	57	27	4

図1 膠芽腫に対する放射線単独照射と放射線+Temozolomide (TMZ)の比較試験結果⁴⁾

生存期間中央値は前者が12.1カ月に対し、後者は14.6カ月で、有意に生存期間の延長がみられた。

日本の現状

一方、国内で確立されたエビデンスはほとんどなく、前述のメタアナリシスに加えられた論文も Takakura らの1編のみであった。これは、国内で開発された nitro-

た⁴⁾。その結果、併用群の生存期間中央値が14.6カ月、放射線単独群が12.1カ月であり、有意に前者の生存期間の延長がみられた。2年生存率も前者が26.5%、後者が10.4%であり、膠芽腫を対象とした臨床試験ではじめて有意な差をもって、放射線単独治療に対し、より有効な治療法として証明された(図1)。TMZは経口投与で髄液移行もよく、他の抗癌剤と比べ骨髄抑制も軽微であり、欧米ではすでに標準治療薬として用いられている。これらの試験結果を受け、国内でも第Ⅱ相試験が行われ、2006年9月保険治療薬として認可された。

治療法は、放射線治療開始時より6週間、75 mg/m²を連日服用し、放射線終了後は28日ごとに最初の5日間に150 mg/m²、減量基準に該当しなければ、2回目より200 mg/m²を6コース服用するというものである。国内でも認可後6カ月で2,000例あまりに使用されているといわれ、有効例も数

多く報告されている。有害事象として嘔気、嘔吐、便秘などがめだつほか、リンパ球減少との関連性も考えられるニューモシスチス肺炎(カリニ肺炎)による死亡が3例報告されており、ST(sulfamethoxazole/trimethoprim)合剤の使用が推奨されている。

おわりに

国内でも今後、TMZが悪性神経膠腫に対する標準治療薬として使用されると考えられるが、本剤の膠芽腫に対する効果も平均生存がたかだか14カ月であり、まだまだ十分なものとはいえない。とくに前述のMGMTの発現がみられる腫瘍については発現のない腫瘍に比べ、その効果が半減する(生存期間中央値12.7カ月 vs. 21.7カ月)といわれ、併用薬の工夫などが必要である。

TMZの出現により、30年来変化のなかった悪性神経膠腫の治療成績も若干向上することが期待できる。しかし、その治療成績はま

だまだ満足できるものではなく、今後さらなる治療薬・治療法の開発が望まれる。

- 1) Stewart, L. A. and Meta-analysis Group: Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet*, 359: 1011-1018, 2002.
- 2) Takakura, K. et al.: Effects of ACNU and radiotherapy on malignant glioma. *J. Neurosurg.*, 64: 53-57, 1986.
- 3) Shibui, S. and Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group: Randomized controlled trial on malignant brain tumors—activities of the Japan Clinical Oncology Group-Brain Tumor Study Group. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*, 44: 220-221, 2004.
- 4) Stupp, R. et al.: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 352: 987-996, 2005.

渋井壮一郎 / Soichiro SHIBUI
国立がんセンター中央病院第二領域外来
部脳神経科

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、上皮下巨細胞

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)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。

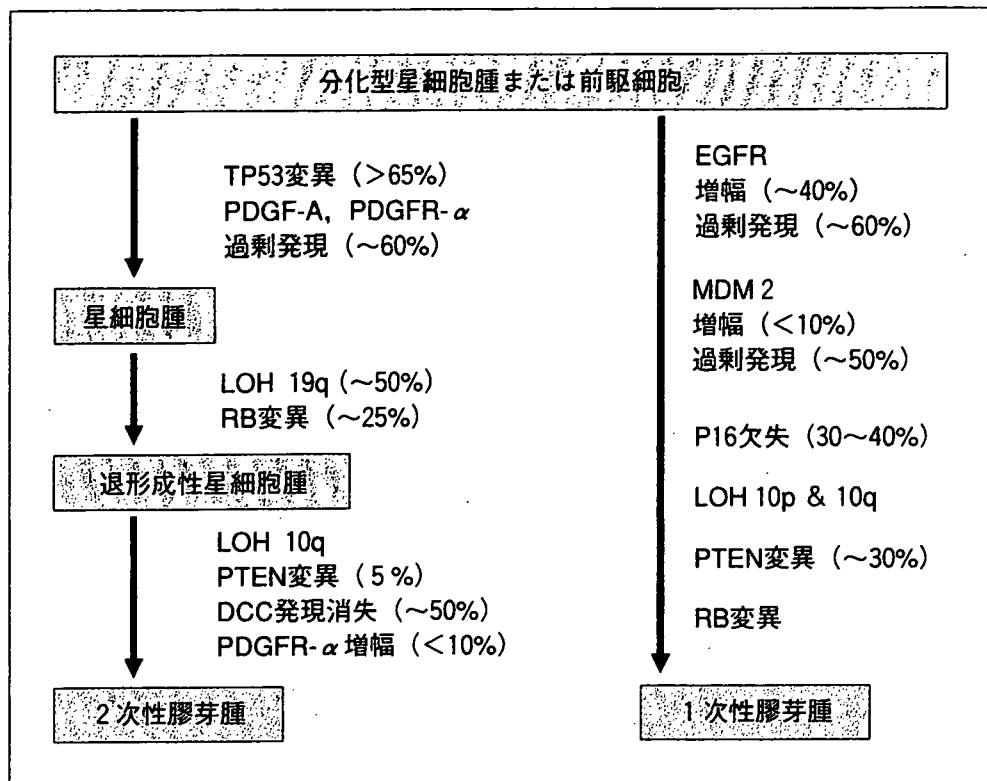
3 環境因子

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, 通常環境とはいえないが, 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⁵⁾。

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⁶⁾。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)⁷⁾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)

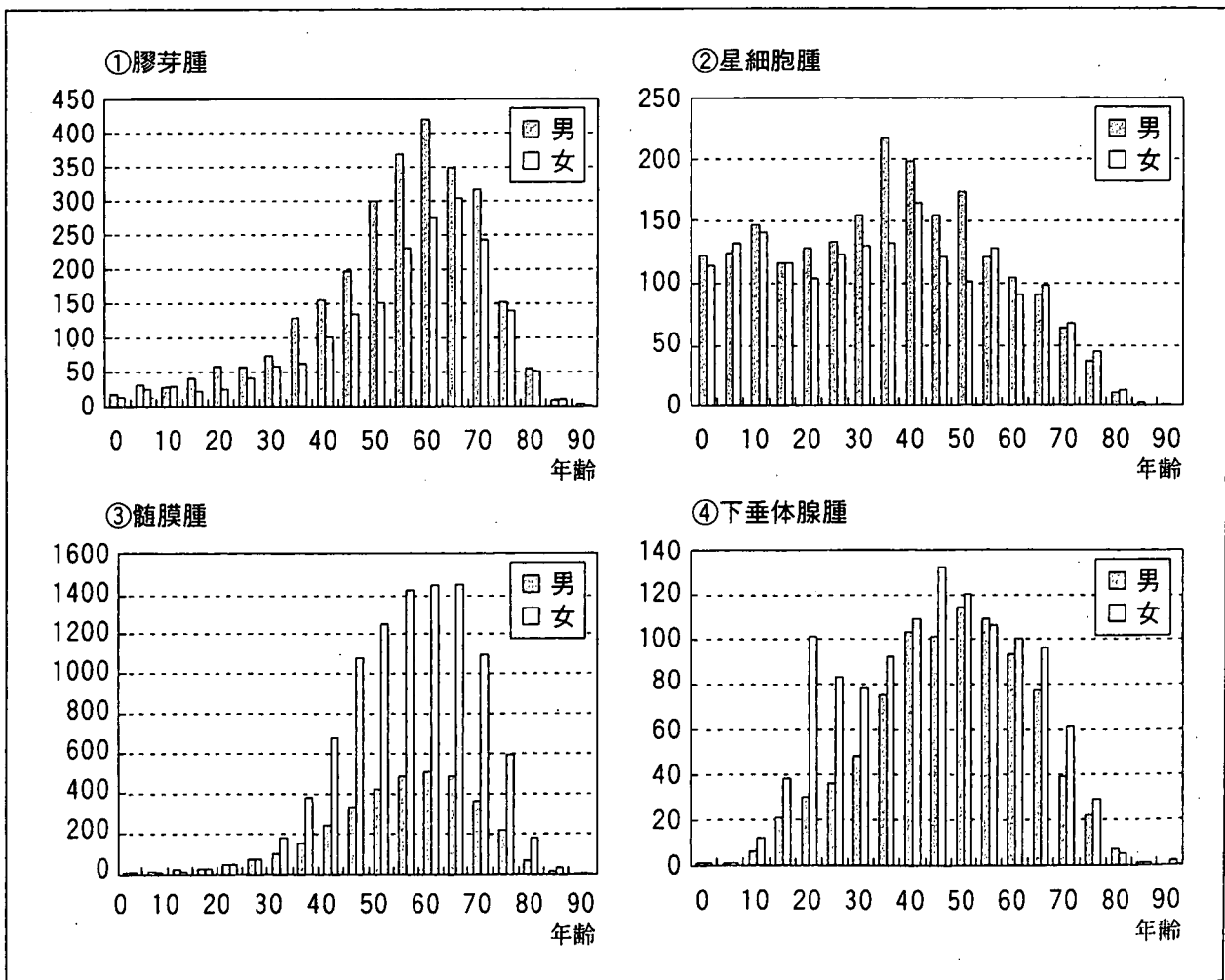
7.1%であり、これに悪性リンパ腫6.7%が続いている。

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⁸⁾。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。

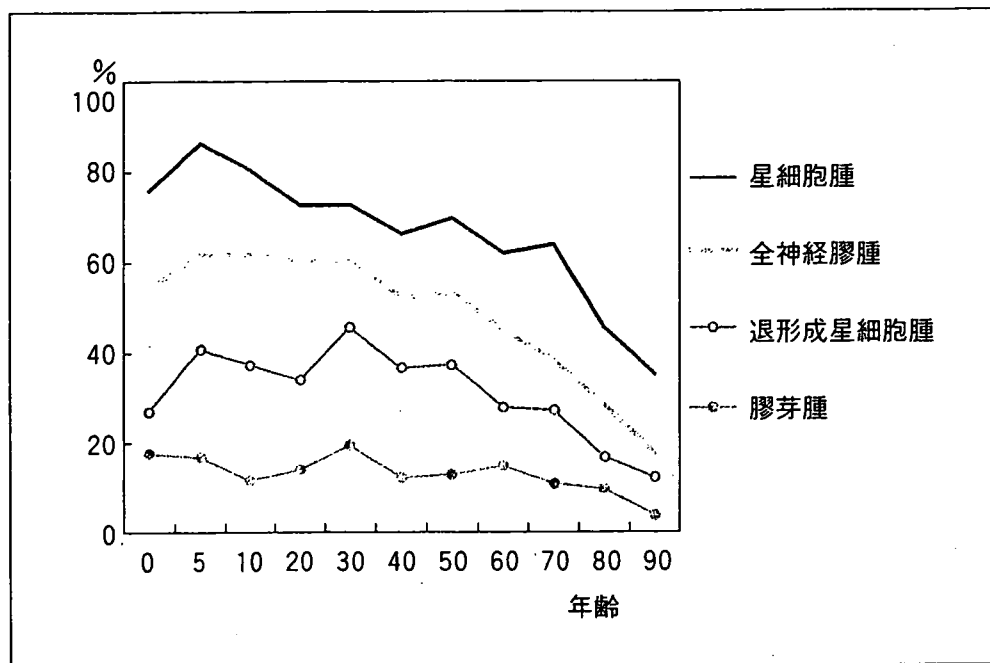
a) 年 齢

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

図1-3 ●疾患別、年齢別5年生存率



30%以下に低下する。高齢者では10歳進むごとに統計的な有意差をもって生存率の低下がみられる(図1-3)。これは、星細胞腫、退形成星細胞腫、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いえる。

b) 術前の活動レベル (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、これらを除いた5段階での生存曲線を(図1-4)に示す。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、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。

c) 手術摘出度

悪性神経膠腫をはじめとする悪性脳腫瘍は、浸潤性に発育するため、手術的に全摘出をすることは不可能である。膠芽腫などでは、CTやMRIにより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試みがなされているが、すでに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を加えることができない。

図1-5に膠芽腫と星細胞腫の摘出度別の生存曲線を示す。膠芽腫では

図1-4 ●臨床悪性度別生存率（5段階）

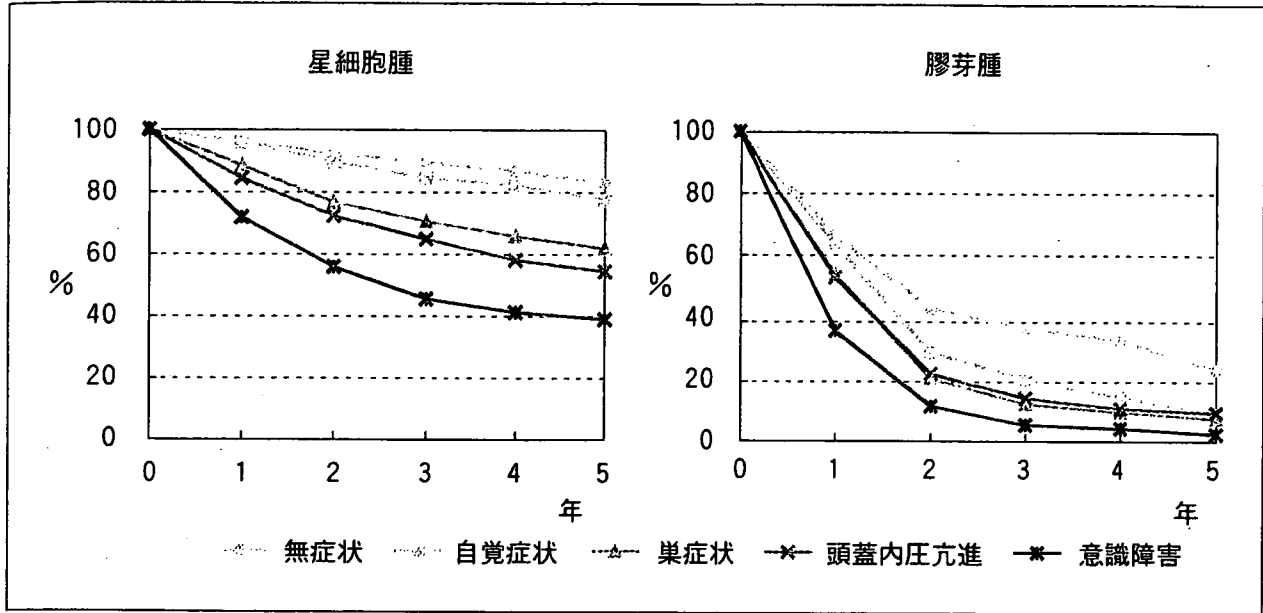
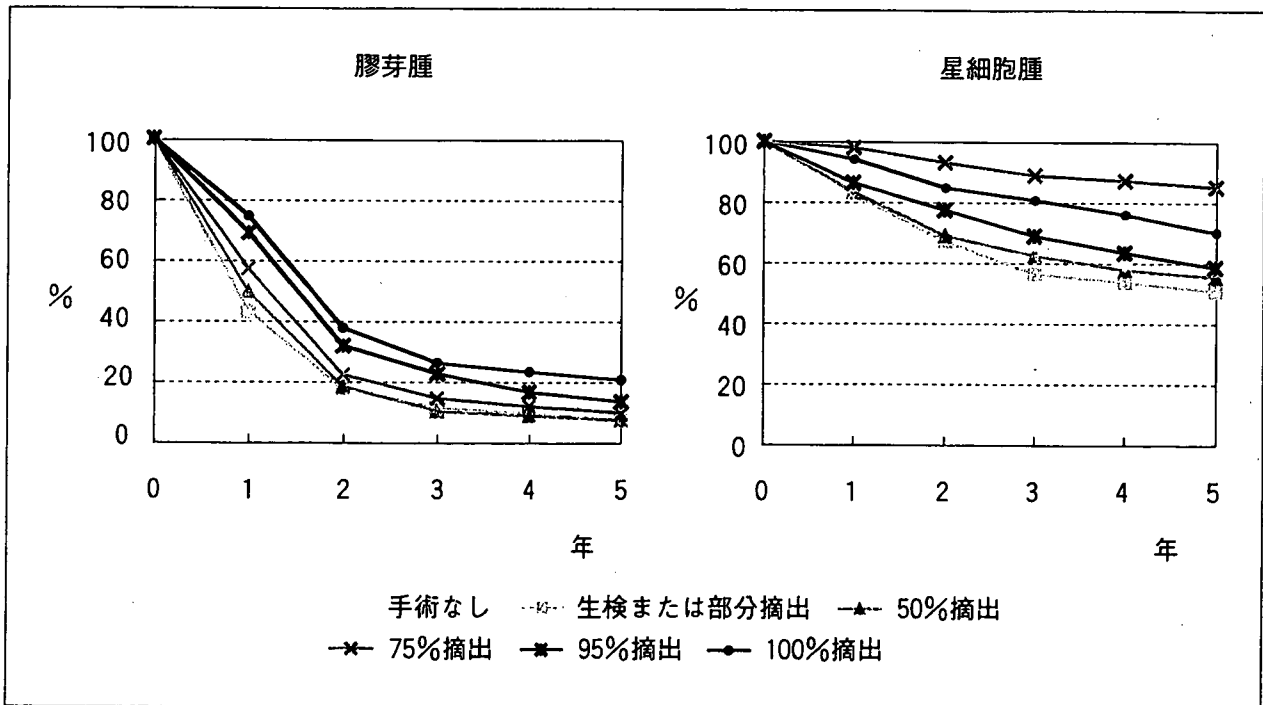


図1-5 ●手術摘出率別生存率



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。

そのため最も悪性度の高い膠芽腫でも手術が予後に及ぼす可能性を示すことがわかる。

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。このように本来

全摘出術のできない神経膠腫でも可及的最大の摘出を図ることが予後の改善につながり、外科手術の重要性を示している。

d) 放射線療法と化学療法

悪性神経膠腫に対し、術後の放射線療法は予後を改善する。さらにニトロソウレア系抗がん薬の併用でさらに生存率が改善することが確認された。化学療法薬としては、従来 BCNU や ACNU などが用いられていたが、2005年にテモゾロマイド (temozolomide) を用いた大規模臨床試験結果が発表され、統計的な有意差をもって放射線療法単独に比べ、生存期間の延長をみた⁹⁾。最近になって、従来、化学療法にほとんど期待がもてなかった悪性神経膠腫に対し、このほかにも有望な薬剤が出現し始めている。30年来改善されなかった悪性神経膠腫の生存率も徐々に改善することが期待されている。

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、有効な治療法をみつけ出し、さらにはその環境を改善することで、疾患の予防にもつながる重要な情報を提供してくれるものである。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り、各臓器の学会と地域がん登録のシステムなどとの密接な連携が必要である。

II

脳腫瘍の病態と予後

A

I 脳の構造と機能

脳腫瘍の病態を理解するために、脳の構造とその機能を知ることは重要である。ここでは、特に知っておかなければならない構造と機能について解説する。

1

頭蓋骨と頭蓋内圧亢進

脳は頭皮や筋肉の下にある頭蓋骨という強固な骨の容器におさまっており、さらに、髄膜によって覆われている。このことは、脳腫瘍でしばしばみられる頭蓋内圧亢進の病態を理解するうえで重要である。すなわち、伸展性のない骨性容器の中にある脳は、外気圧に対して一定の圧を保っており(頭蓋内圧)、正常では50~200mmH₂Oの陽圧を示す。

Case Report

Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis followed with serial magnetic resonance images

Satoshi Ishige,¹ Yasuo Iwadate,¹ Hiroshi Ishikura² and Naokatsu Saeki¹

Departments of ¹Neurological Surgery and ²Molecular Pathology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan

We report a case of primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG) followed up with serial magnetic resonance images (MRI). A 45-year-old man manifested with bilateral abducens nerve palsy and meningisms. Repeated MRI revealed diffuse leptomeningeal enhancement throughout the central nervous system without intra-axial mass accompanied with the dilatation of ventricles and focally enlarged cerebral sulci. Brain biopsies showed a leptomeningeal gliomatosis. The MRI findings described here would contribute to the diagnosis of PDLG among other common diseases diffusely spreading along the leptomeningeal structures.

Key words: glioblastoma, glioma, leptomeninges, magnetic resonance image, meningitis.

INTRODUCTION

Dissemination of the parenchymal glial tumor cells along the cerebrospinal fluid (CSF) pathway, called secondary leptomeningeal gliomatosis, is a common disorder which is detected in 20% of malignant glioma cases examined by autopsy.¹ In contrast, primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG), in which glial tumor cells extend diffusely throughout the leptomeninges without forming intra-axial lesions, is a quite rare disease.^{2–16} Because of its non-specific clinical features and diagnostic images, the ante-mortem diagnosis of PDLG is very difficult to do. We report a case of PDLG followed up with serial MRI and successfully diagnosed in life. The clinical manifestations

and sequential changes of the MRI findings described here would be helpful in leading to a correct diagnosis of PDLG.

CLINICAL SUMMARY

A 45-year-old Japanese man without significant past medical history, complained of general fatigue and noticed a weight loss of 10 kg over 6 months. These symptoms gradually worsened and 4 months after the first symptom, he was admitted to hospital when he developed diplopia, nausea and vomiting. Neurological examinations revealed in him bilateral abducens nerve palsy and meningisms. The CSF analysis showed moderate pleocytosis and elevated proteins. The cytology for malignant cells was also consistently negative. A MRI on admission showed mild dilatations of the ventricles, cortical sulci and Sylvian fissures as well as leptomeningeal enhancement on the brain surface at the bilateral frontal opercular regions and the pineal region (Fig. 1). Repeated MRI revealed progressive nodular dilatations of the cerebral sulci which indicated multiregional trapped CSF. Diffuse leptomeningeal enhancement along the whole brain and spinal cord was also noticed with prominent enhancement at the brainstem and upper cervical spinal cord (Fig. 2).

To establish a histopathological diagnosis, an open biopsy was performed through the right frontal craniotomy and some affected cerebral gyri were resected. After the operation, three courses of chemotherapies were administered, including methotrexate, doxorubicine, vincristine, nimustine and procarbazine. Although the leptomeningeal enhancement on MRI was slightly reduced after the chemotherapies, the nodular dilatation of cerebral sulci gradually progressed (Fig. 1). Repeated MRI studies demonstrated that no tumor was present within the parenchyma of the brain and spinal cord. He became comatose

Correspondence: Yasuo Iwadate, MD, PhD, Department of Neurological Surgery, Chiba University Graduate School of Medicine 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, 260-8670 Chiba, Japan. Email: iwadatey@faculty.chiba-u.jp

Received 5 June 2006; revised and accepted 28 July 2006.

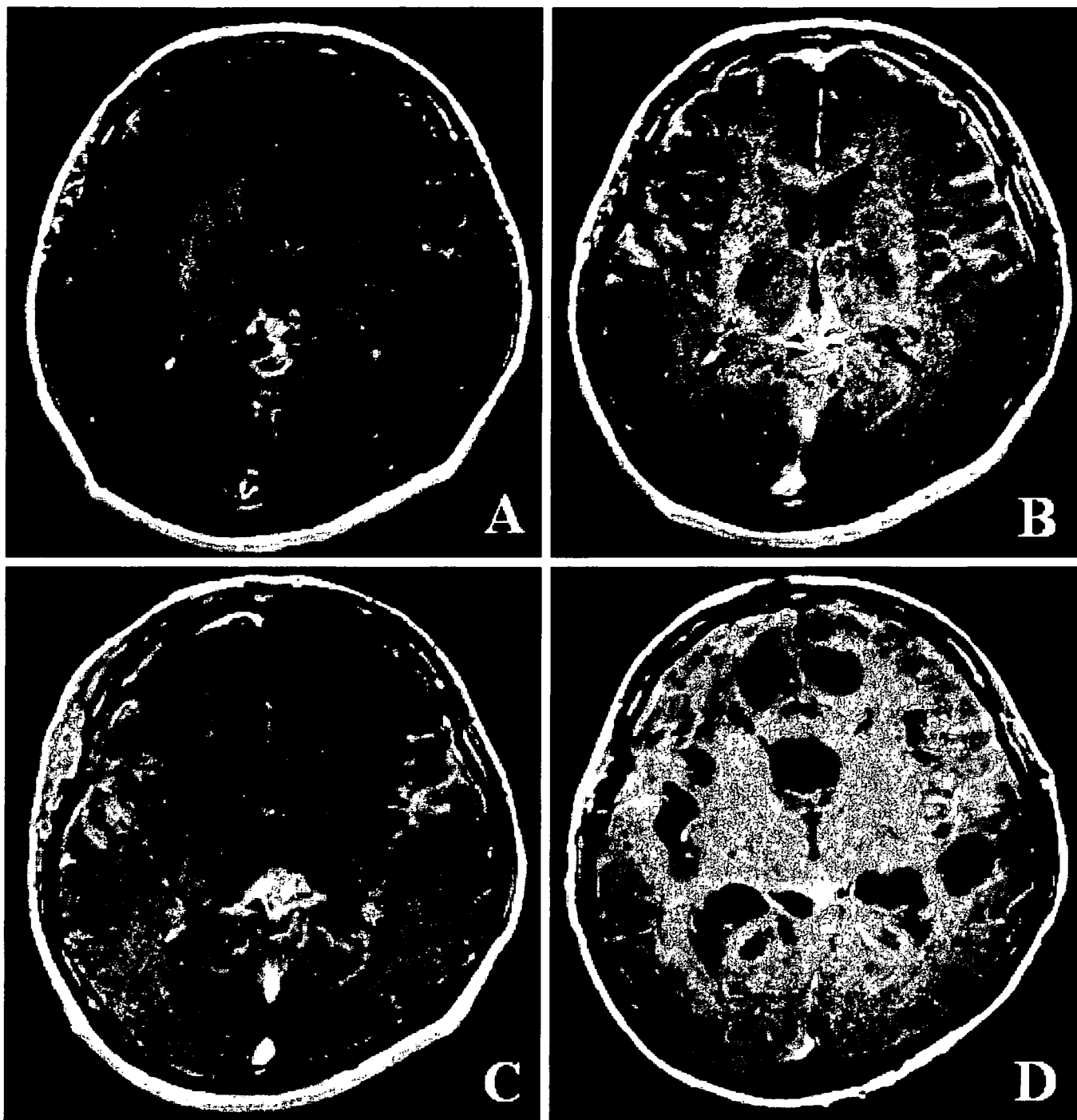


Fig. 1 Sequential axial T1 weighted magnetic resonance images (MRI) with gadolinium-enhancement, (A) on admission. Mild dilatations of the ventricles and cortical sulci as well as leptomeningeal enhancement on the brain surface at the bilateral frontal opercular regions and in the pineal region were noted, (B) three months after admission. A ventriculoperitoneal shunt was made and the dilated cortical sulci was shrunk, (C) six months after admission. An open biopsy in the right frontal lobe was performed, (D) one year after admission. The dilatation of the cerebral sulci, suggesting multiregional trapped cerebrospinal fluid (CSF), became more apparent and mimicked multiple cysts with the progression of the disease. The serial MRI images clearly showed that there was no intra-parenchymal tumor mass.

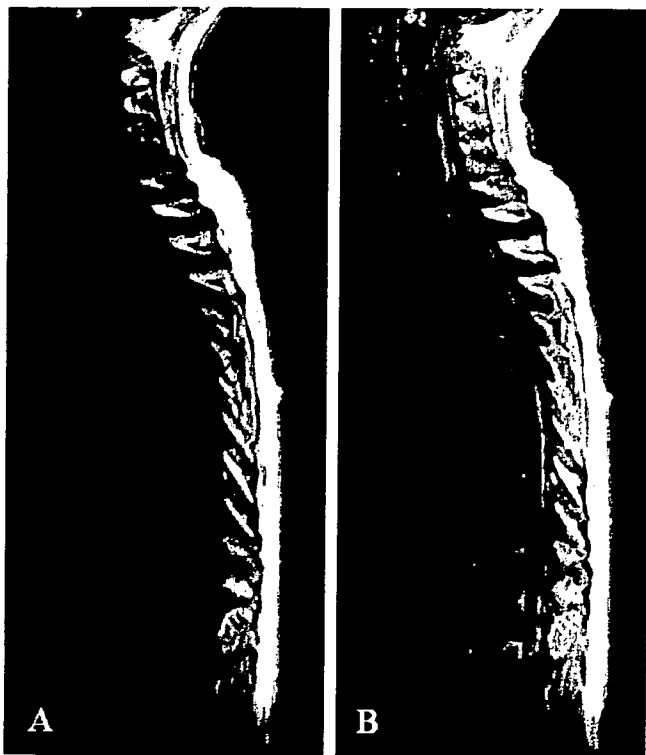


Fig. 2 A magnetic resonance image of whole spinal cord taken 3 months after admission, (A) a sagittal T1 weighted image showed a swollen spinal cord and narrowing of subarachnoid space, (B) a sagittal T1 weighted image with gadolinium-enhancement showed diffuse leptomeningeal enhancement throughout the spinal cord. The anterior median fissure at C4-5 level was especially enhanced. There was no intramedullary mass.

and quadriplegia 3 months after the biopsy, and died after an 18-month course of illness. No autopsy was performed.

PATHOLOGICAL FINDINGS

At the time of biopsy, it was found that the cerebral sulci were dilated and filled with yellowish, friable and gelatinous materials, which also covered the cortical surface. These materials did not invade the dura mater through arachnoid. Resected specimen included these materials. A microscopic analysis of the resected specimen revealed polygonal- to spindle-shaped tumor cells with pleomorphic hyperchromatic nuclei diffusely extending throughout the subarachnoid space, but no subpial infiltrations were confirmed. Necroses with pseudopalisading were found in some areas (Fig. 3). Immunohistochemical analysis for the glial fibrillary acidic protein (GFAP) was positive on the cytoplasm of the tumor cells. The MIB-1 labeling index was 13.4% (Fig. 3). Based on these findings, a final diagnosis of primary diffuse leptomeningeal gliomatosis with the histological features of glioblastoma was made.

DISCUSSION

The diffuse expansion of primary glial tumors through leptomeninges without subpial infiltration, called PDLG, is an aggressive disorder with diagnostic challenges. In previous reports, the initial symptoms, radiological features and laboratory data of PDLG were non-specific and mimicked meningitis; a CSF analysis showed elevated proteins, pleocytosis, negative bacterial culture and no apparent tumor cells.^{3,4,9,10,13} When suspicious cells are seen in CSF, staining for GFAP may facilitate identification of malignant glial cells.^{3,16} In the present case, although the clinical manifestations were non-specific, as in previous reports, MRI studies provided some characteristic findings. The sequential MRI showed progressive focal dilatation of the cerebral sulci accompanied by leptomeningeal enhancement. In previous reports, MRI studies of leptomeningeal gliomatosis usually demonstrated the enhancement of the leptomeninges and peri-ventricular regions, ventricular enlargement and the effacement of the cortical sulci.^{7,8,10,12,14,15} The progressive dilatation of the cerebral sulci observed in this case was not reported previously and its diagnostic value should be elucidated.

The leptomeningeal enhancement was reported as being seen predominantly around the brainstem, cerebellum, or spinal cord.¹⁵ PDLG is thought to be a neoplastic transformation of cellular elements of heterotrophic neuroglial tissue within the leptomeninges.¹⁷ These tissues are found in 1% of autopsies and many of them are detected around the brainstem or cervical spinal cord.¹⁷ In the present case, the MRI at early stage also showed leptomeningeal enhancements in the pineal region and cervical spinal cord as well as on the brain surface at the bilateral frontal opercular regions.

For the present case, an ante-mortem diagnosis was established by a histopathological examination of the surgically obtained brain tissue. Furthermore, repeated MRI studies confirmed that the tumor was not present within the parenchyma of the brain and spinal cord. In most reported cases, however, rapid neurological deterioration resulted in death within a few weeks from the first symptoms, making an ante-mortem diagnosis difficult.^{6,9,12} Since most PDLG cases were diagnosed by autopsy, no anti-neoplastic treatment has commonly been administered. Irradiation or chemotherapy was attempted only in 13 cases, four of which survived for over 15 months. In contrast, most of the other reported cases died within 6 months from the first symptoms. Since many cases of PDLG with longer survival times were reported as being treated with combined radio-chemotherapy, these aggressive treatments may have some efficacies in a subset of PDLG. However, we did not choose radiation therapy because the expected radiation field was extremely large. Instead, three courses of chemotherapy

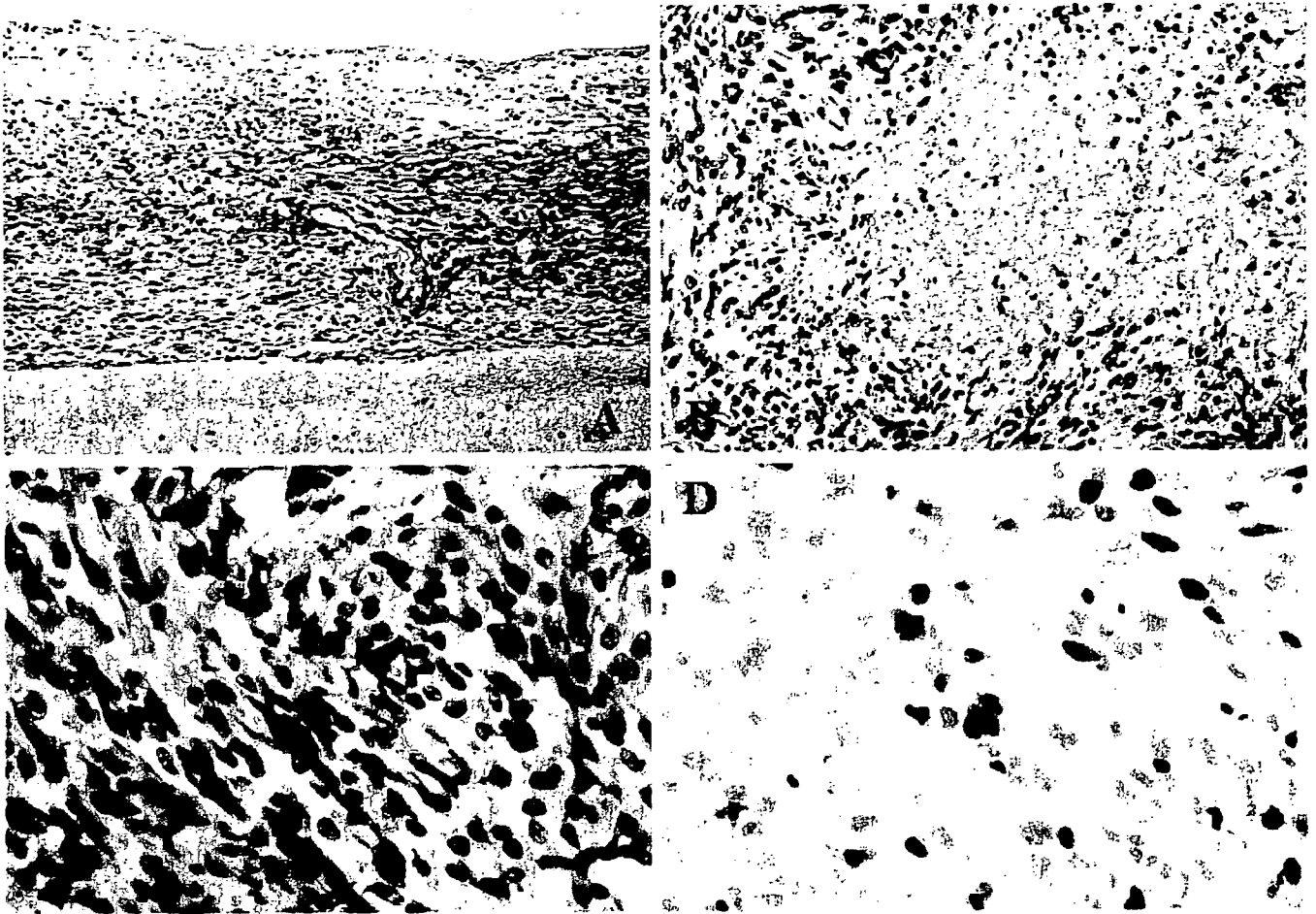


Fig. 3 Histological examinations of a large specimen obtained in the right frontal lobe, (A) the tumor cells extended diffusely throughout the subarachnoid space, but no subpial infiltration was confirmed (HE stain $\times 100$), (B) the tumor cells were polygonal to spindle-shaped and had pleomorphic hyperchromatic nuclei. Necrosis and pseudopalisading were also found (HE stain $\times 200$), (C) The glial fibrillary acidic protein staining of the cytoplasm of the tumor cells was positive, (D) MIB-1 labeling index was 13.4%.

were administered and the patient lived for 18 months. Although the efficacy of chemotherapy was not proved, these facts suggest that the anti-neoplastic treatment might improve the prognosis of PDLG. Recently, the efficacy of temozolomide in the treatment of PDLG has been reported.¹⁸ This new drug will be an important option in the treatment for PDLG. To start the anti-neoplastic treatment for PDLG, an early diagnosis is necessary. We should be aware of the possibility that PDLG may be the cause of disorders diffusely affecting the leptomeninges.

REFERENCES

1. Ehrlich SS, Davis RL. Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma. *Cancer* 1978; **42**: 2854–64.
2. Korein J, Feigin I, Shapiro MF *et al.* Oligodendrogliomatosis with intracranial hypertension. *Neurology* 1957; **7**: 589–94.
3. Wechsler LR, Gross RA, Miller DC. Meningeal gliomatosis with “negative” CSF cytology: the value of GFAP staining. *Neurology* 1984; **34**: 1611–15.
4. Bailey P, Robitaille Y. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Can J Neurol Sci* 1985; **12**: 278–81.
5. Davila G, Duyckaerts C, Lazareth JP, Poisson M, Delattre JY. Diffuse primary leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 1993; **15**: 45–9.
6. Dietrich PY, Aapro MS, Rieder A, Pizzolato GP. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis (PDLG): a neoplastic cause of chronic meningitis. *J Neurooncol* 1993; **15**: 275–83.
7. Chen R, Macdonald DR, Ramsay DA. Primary diffuse leptomeningeal oligodendroglioma [Case report]. *J Neurosurg* 1995; **83**: 724–8.
8. Beauchesne P, Pialat J, Duthel R *et al.* Aggressive treatment with complete remission in primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 1998; **37**: 161–7.

9. Baborie A, Dunn EM, Bridges LR, Bamford JM. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis predominantly affecting the spinal cord: case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 256–8.
10. Corsten LA, Raja AI, Wagner FC. Primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *Br J Neurosurg* 2001; **15**: 62–6.
11. Havlik DM, Becher MW, Nolte KB. Sudden death due to primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *J Forensic Sci* 2001; **46**: 392–5.
12. Tsui EYK, Loo KT, Mok CK, Yuen MK, Cheung YK. Primary multifocal leptomeningeal gliomatosis. *Eur J Radiol* 2001; **37**: 5–7.
13. Bohner G, Masuhr F, Distl R *et al.* Pilocytic astrocytoma presenting as primary diffuse leptomeningeal gliomatosis: report of a unique case and review of the literature. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; **110**: 306–11.
14. Riva M, Bacigaluppi S, Galli C, Citterio A, Collice M. Primary leptomeningeal gliomatosis: case report and review of the literature. *Neurol Sci* 2005; **26**: 129–34.
15. Debono B, Derrey S, Rabehenoina C *et al.* primary diffuse multinodular leptomeningeal gliomatosis. Case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2006; **65**: 273–82.
16. Bilic M, Welsh CT, Rumboldt Z, Hoda RS. Disseminated primary diffuse leptomeningeal gliomatosis: a case report with liquid based and conventional smear cytology. *Cytojournal* [serial on the internet] 2005 [cited 20 September 2005]; 16. Available at: <http://www.cytojournal.com/articles/>
17. Cooper IS, Kernohan JW. Heterotropic glial nests in the subarachnoid space: histopathologic characteristics, mode of origin and relation to meningeal gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1951; **10**: 16–29.
18. Franceschi E, Cavallo G, Scopece L *et al.* Temozolomide-induced partial response in a patient with primary diffuse leptomeningeal gliomatosis. *J Neurooncol* 2005; **73**: 261–264.

解剖を中心とした脳神経手術手技

Anatomical and Surgical Note

下垂体腺腫の内視鏡下経鼻的経蝶形骨洞手術 —自然口経由法の手術手技を中心に—

佐伯 直勝, 村井 尚之, 長谷川 祐三, 堀口 健太郎, 花澤 豊行

Key words pituitary adenoma, endoscope, endonasal approach

No Shinkei Geka 35(10): 971 - 985, 2007

I. はじめに

経蝶形骨洞的下垂体部腫瘍手術では、開頭術と違い脳を牽引することなく下垂体部腫瘍を摘出できる。通常の下垂体腺腫に対しては第一選択の手術法である。

従来、顕微鏡が使用されてきたが、最近内視鏡手術が盛んに行われるようになり、その手術法には、種々のバリエーションがある。顕微鏡も内視鏡も同じ鼻腔到達経路を取る。その鼻腔操作法には、上部口唇粘膜下経由法と経鼻法があり、後者にはさらに鼻中隔粘膜下経由法と自然口経由法がある。ただ、経鼻法で開創器を使わない方法は内視鏡特有の方法といえる。

内視鏡を使う長所として以下の点がある。

①より明るく広い術野を確保できる。対象に近づくことで、蝶形骨洞内では視神経管隆起、視神経内頸動脈陥凹、蝶形骨水平部、斜台、さらにトルコ鞍底を開けると、鞍内、海綿静脈洞部内頸動脈や鞍上部など、トルコ鞍周囲の構造物が観察可能となる。

②開創器を使用する方法では、粘膜切開創を鼻腔奥に置くことから、通常、鼻栓が片側で済み、その期間も短く、患者の術後の負担が軽減する。さらに、粘膜切開を施行しない自然口経由法では、術後の鼻栓が不要となり患者の負担がさらに軽減され、低侵襲な手術が可能である。

③開創器未使用下では、器具の進入角度の制限が減少し操作性が向上する³⁾。

一方、短所としては以下の点がある。

①内視鏡で得られる像は二次元で、立体感が少ないため術者が習熟するのに時間がかかる。

②中心部は鮮明だが辺縁部の画像がゆがむ。

③内視鏡先端のレンズに血液が付着しやすく、頻回の洗浄を必要とする。

④特有の手術器具を必要とする。

⑤煙突状の狭い術野に内視鏡のシャフトが挿入され、さらに操作野が狭くなる³⁾。

顕微鏡手術、内視鏡手術には、それぞれ特徴がある。それぞれの長所を生かして併用すればよいという考えもある。しかし、筆者らは、開創器未使用の内視鏡単独経蝶形骨洞手術を積極的に行っ

*Endoscopic Endonasal Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas

1) 千葉大学大学院医学研究院脳神経外科学, Naokatsu SAEKI, M.D., Ph.D., Hisayuki MURAI, M.D., Yuzo HASEGAWA, M.D., Kentaro Horiguchi M.D., Department of Neurosurgery, Chiba University Graduate School of Medicine

2) 同耳鼻咽喉科学, Toyoyuki HANAZAWA, M.D., Department of Otorhinolaryngology, Chiba University Graduate School of Medicine

〔連絡先〕佐伯直勝=千葉大学大学院医学研究院脳神経外科 (〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

Address reprint requests to : Naokatsu SAEKI, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Chiba University Graduate School of Medicine, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba-city, Chiba 260-8670, JAPAN

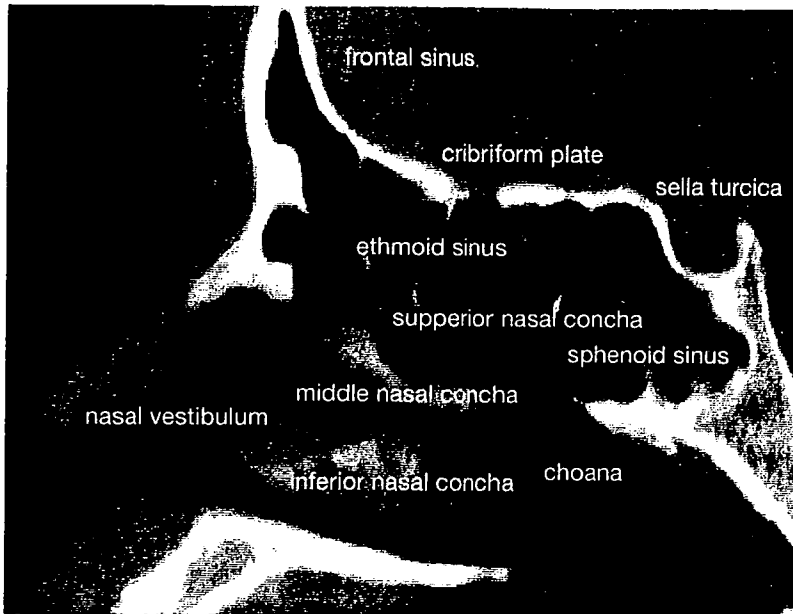


Fig. 1 3D-CT scan of the lateral nasal cavity. Sellar type.

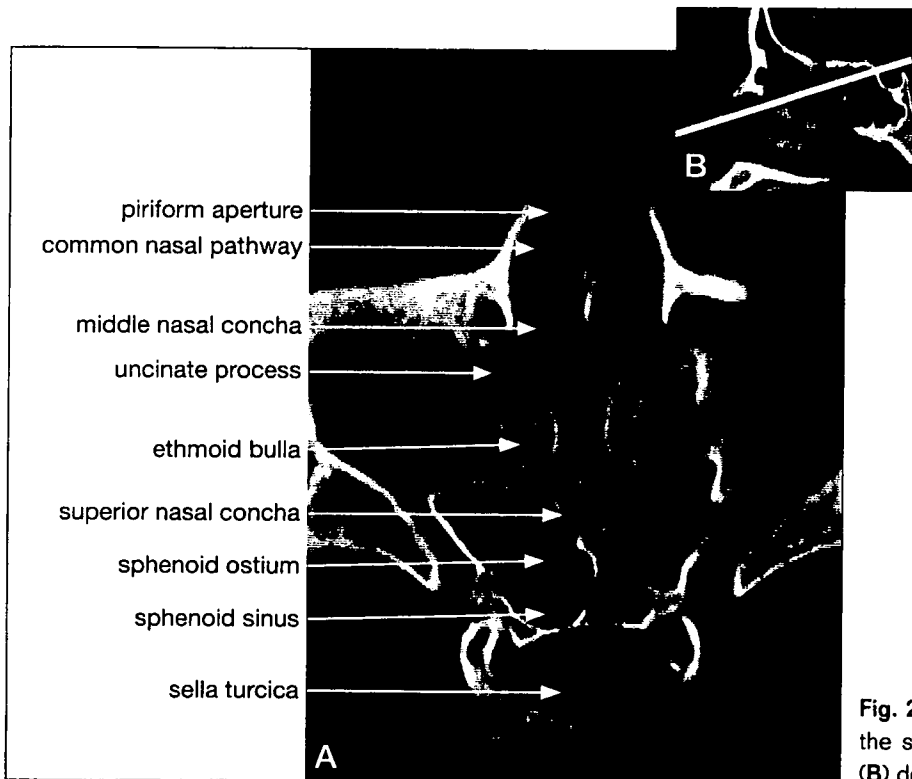


Fig. 2 Bone window CT scan (A) parallel to the surgical approach. Upper right CT scan (B) demonstrating the slicing plane.

ている。これは、内視鏡手術の習熟に時間はかかるものの、その特徴を最大限に活用することで、低侵襲性に加えて、前頭蓋底、海綿静脈洞、斜台部腫瘍へ拡大手術が可能になると考えるからである。ここでは、現在筆者らが行っている手術法を紹介する。

II. 術前画像評価項目

術前の画像評価として通常のMRIに加え骨モードのCTスキャンが重要である (Fig. 1, 2)。海綿静脈洞の進展例での摘出を目指す場合や、大きな腺腫で、明らかに蝶形骨洞手術後に開頭術を行うことが予想される例を除き、原則的に血管撮影は