

研究成果の刊行に関する一覧表

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
Sakurada K Saino M Mouri W Sato A Kitanaka C <u>Kayama T</u>	Nestin expression in central nervous system germ cell tumors	Neurosurg Rev	31	173-177	2008
齋藤佑規 土谷大輔 櫻田 香 佐藤慎哉 黒木 亮 嘉山孝正	斜台部における経鼻孔内視鏡手術の経験一術式の工夫一	脳神経外科ジャーナル	17(1)	50-54	2008
櫻田 香 松田憲一郎 嘉山孝正	後頭蓋窩正中部に発生した巨大腫瘍	脳神経外科ジャーナル	18(1)	64-68	2008
櫻田 香 嘉山孝正	特集3. グリオーマに対する手術治療と放射線治療の進歩「グリオーマ手術時の覚醒下手術」	脳21	12(1)	86-90	2009
佐藤 篤 櫻田 香 久下淳史 伊藤美以子 赤坂雅弘 嘉山孝正	自然退縮を呈した鞍上部・松果体部germinomaの1例	No Shinkei Geka	37(3)	277-282	2009
A Natsume <u>T Wakabayashi</u> D Ishii H Maruta M Fujii S Shimato M Ito <u>J Yoshida</u>	A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models: implication of p53-mediated MGMT downregulation	Cancer Chemother Pharmacol	61(4)	635-639	2008
S Shimato A Natsume <u>T Wakabayashi</u> M Fujii M Ito <u>J Yoshida</u>	Identification of an HLA-A24-restricted T-cell epitope derived from a glioma-associated antigen, interleukin 13 receptor alpha 2 chain	J Neurosurg	109(1)	117-122	2008

T Wakabayashi A Natsume H Hatano M Fujii D Ishii H Takeuchi Shinji Shimato M Ito S Ito M Ohno J Yoshida	p16 promoter methylation in the serum as a basis of the molecular diagnosis of gliomas	Neurosurg			(in press)
Yonemori K Tsuta K Shimizu C Hatanaka Y Hashizume K Ono M Nakanishi Y Hasegawa T Miyakita Y Narita T Shibui S Fujiwara Y	Immunohistochemical profiles of brain metastases from breast cancer	J Neurooncol	90	223-228	2008
Miyakita Y Shibui S	Three cases of sub-scalp tumor presenting with protrusion of the head	Jpn J Clin Oncol	38	223	2008
成田善孝 宮北康二 百田洋之 渋谷壮一郎	悪性神経膠腫に対する長期temozolomide投与例の検討	脳神経外科速報	18	496-503	2008
渋谷壮一郎	悪性神経膠腫の化学療法	脳神経外科エキスパート 前頭葉・側頭葉 (伊達編)	中外医学社 東京	163-158	2008
Beppu T Sato Y Uesugi N Kuzu Y Ogasawara K Ogawa A	Desmoplastic infantile astrocytoma: Report and review of characteristics of the accompanying cyst - Case report	J Neurosurg, Pediatrics	1 (2)	148-151	2008
Kashimura H Ogasawara K Arai H Beppu T Inoue T Takahashi T Matsuda K Takahashi Y Fujiwara S Ogawa A	Fusion of magnetic resonance angiography and magnetic resonance imaging for surgical planning for meningioma technical note	Neurol Med Chir (Tokyo)	48 (9)	418-421	2008

Beppu T Hirooka R Fujiwara S Kashimura H Nishimoto H Ogasawara K <u>Ogawa A</u>	Choice of posterior subtemporal trans-tentorial approach for tumor resection in deep anteromedial superior cerebellum - Case report	Neurol Med Chir (Tokyo)			(in press)
O Nagano Y Higuchi T Serizawa J Ono S Matsuda I Yamakami <u>N Saeki</u>	Transient expansion of vestibular schwannoma following stereotactic radiosurgery	J Neurosurg	109	811-817	2008
Yasuda K Taguchi H <u>Sawamura Y</u> Ikeda J Aoyama H Fujieda K Ishii N, Kashiwamura M Iwasaki Y Shirato H	Low-dose craniospinal irradiation and ifosfamide, cisplatin and etoposide for non-metastatic embryonal tumors in the central nervous system	Jpn J Clin Oncol	38	486-492	2008
Kamoshima Y <u>Sawamura Y</u> Ikeda J Shirato H Aoyama H	Late recurrence and salvage therapy of CNS germinomas	J Neurooncol	90	205-211	2008
<u>Sawamura Y</u> Kamada K Kamoshima Y Yamaguchi S Tajima T Tsubaki J Fujimaki T	Role of Surgery for Optic pathway/Hypothalamic Astrocytomas in Children	Neuro Oncol	10	725-733	2008
Iwakawa R Kohno T Anami Y Noguchi M Suzuki K Matsuno Y Mishima K <u>Nishikawa R</u> Tashiro F Yokota J	Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma	Clin Canc Res	14	3746-3753	2008
Hayatsu N Kaneko M Mishima K <u>Nishikawa R</u> Matsutani M Price JE Kato Y	Podocalyxin expression in malignant astrocytic tumors	Biochem Biophys Res Commun	374	394-398	2008

<u>Wakabayashi T</u> <u>Kayama T</u> <u>Nishikawa R</u> Takahashi H Yoshimine T <u>Hashimoto N</u> Aoki T Kurusu K Natsume A Ogura M <u>Yoshida J</u>	A multicenter phase I trial of interferon- β and temozolomide combination therapy for high-grade gliomas. (INTEGRA study)	Jpn J Clin Oncology	38	715-718	2008
Kato Y Hayatsu N Kaneko MK Ogasawara S Hamano T Takahashi S <u>Nishikawa R</u> Matsutani M Mishima K Narimatsu H	Increased expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in malignant astrocytic tumors	Biochem Biophys Res Commun	369	1041-1046	2008
Kumabe T Fujimura M <u>Jokura H</u> <u>Tominaga T</u>	Surgical treatment for choroid plexus tumors in the fourth ventricle: brainstem infiltration hinders total extirpation	Neurosurg Rev	31	165-172	2008
Kikuchi T Saito R Sugiyama S Yamashita Y Kumabe T Krause M Bankiewicz K <u>Tominaga T</u>	Convection-enhanced delivery of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin: characterization and efficacy in rat intracranial glioma models	J Neurosurg	109	867-873	2008
中川敦寛 隈部俊宏 金森政之 斎藤竜太 平野孝幸 高山和喜 富永悌二	パルスレーザージェット メス：神経膠腫手術への 臨床応用	No Shinkei Geka	36	1005-1010	2008
<u>Todo T</u>	"Armed" oncolytic herpes simplex viruses for brain tumor therapy	Cell Adhesion & Migration	2 (3)	208-213	2008
高橋雅道 藤堂具紀	脳腫瘍のウイルス療法	分子細胞治療	7 (2)	129-134	2008

田中 実 藤堂具紀	脳実質内脳腫瘍の化学治療—最近の薬物治療の動向—	画像診断	28(4)	430-437	2008
Okaji Y Tsuno NH Tanaka M Yoneyama S Matsushashi M Kitayama J Saito S Nagura Y Tsuchiya T Yamada J Tanaka J Yoshikawa N Nishikawa T Shuno Y Todo T Saito N Takahashi K Nagawa H	Pilot study of anti-angiogenic vaccine using fixed whole endothelium in patients with progressive malignancy after failure of conventional therapy	Eur J Cancer	44(3)	383-390	2008
福原 浩 藤堂具紀	ウイルスによる癌治療	ゲノム医学	8(3)	173-181	2008
田中 実 藤堂具紀	悪性脳腫瘍に対する樹状細胞療法	実験医学			(in press)
Koga T Morita A Maruyama K Tanaka M Ino Y Shibahara J Louis DN Reifenberger G Itami J Hara R Saito N Todo T	Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation	Neuro-Oncology			(in press)
K Nakagawa H Yamashita H Igaki T Terahara K Shiraishi K Yoda	Contrast medium-assisted stereotactic image-guided radiotherapy using kilovoltage cone-beam computed tomography	Radiat Med			(in press)

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Nestin expression in central nervous system germ cell tumors

K. Sakurada · M. Saino · W. Mouri · A. Sato ·
C. Kitanaka · T. Kayama

Received: 21 April 2007 / Revised: 5 September 2007 / Accepted: 9 September 2007 / Published online: 19 December 2007
© Springer-Verlag 2007

Abstract Central nervous system (CNS) germ cell tumors constitute a unique class of rare tumors that mainly affect children and adolescents. These tumors are believed to originate from displaced primordial germ cells. Recently, results of treatment of germ cell tumors have improved with use of radiotherapy and combination chemotherapy. However, some tumors have proven refractory to intensive treatment with surgery, radiation, and combination chemotherapy. Nestin is an intermediate filament protein expressed in undifferentiated cells during CNS development and in CNS tumors and is used as a marker of immature elements of tumors, including brain tumor stem cells. In this study, we examined for the first time nestin expression in 19 CNS germ cell tumors (nine pure germinomas, five germinomas with syncytiotrophoblastic giant cells, one yolk sac tumor, one choriocarcinoma, one embryonal carcinoma, and two mature teratomas). Nestin was expressed in 14 cases but was not expressed in three pure germinomas and two mature teratomas. Clinically, nestin-negative tumors did not exhibit dissemination, while all tumors that exhibited dissemination also strongly expressed nestin protein. These findings suggest that the detection of nestin expression could be useful in the management of CNS germ cell tumors, as an auxiliary predictor of dissemination and/or progression.

Keywords CNS germ cell tumor · Nestin · Tumor stem cell · Dissemination · Immunohistochemistry

Introduction

Central nervous system (CNS) germ cell tumors constitute a unique class of rare tumors that affect mainly children and adolescents. These tumors originate from displaced primordial germ cells. Matsutani et al. [6, 7] reported that radiotherapy and combination chemotherapy improved the results of treatment of germ cell tumors, especially in patients in the group with good prognosis, with pure germinomas. However, some tumors have proven refractory to intensive treatment with surgery, radiation, and combination chemotherapy.

Nestin is an intermediate filament protein (IFP) expressed in undifferentiated cells during CNS development and in CNS tumors and used as a marker of immature elements of tumors, including brain tumor stem cells. There is increasing evidence that cancers might contain their own stem cells. Many cancers, like normal organs, seem to be maintained by hierarchical organization that includes slowly dividing stem cells, rapidly dividing transit amplifying cells, and differentiated cells. Similar to normal stem cells, cancer stem cells have drug export systems. This property has been used for selection of cancer stem cells from tumor specimens and cancer cell lines [4, 5]. We suspected that stem cell drug resistance contributes to cancer stem cell chemo-resistance. In addition, the presence of a small subpopulation of slowly dividing cancer stem cells might explain why primary CNS germ cell tumors recur after treatment with radiation or chemotherapy.

Given the possibility of resistance of stem cells to therapy, detection of nestin expression in CNS germ cell tumors might be useful as an indicator of dissemination and/or progression.

K. Sakurada (✉) · M. Saino · W. Mouri · A. Sato · T. Kayama
Department of Neurosurgery,
Yamagata University School of Medicine,
2-2-2 Iidanishi,
Yamagata, Yamagata 990-9585, Japan
e-mail: kasakura@med.id.yamagata-u.ac.jp

C. Kitanaka
Department of Molecular Cancer Science,
Yamagata University School of Medicine,
2-2-2 Iidanishi,
Yamagata, Yamagata 990-9585, Japan

In this study, we therefore examined nestin expression in 19 CNS germ cell tumors (nine pure germinomas, five germinomas with syncytiotrophoblastic giant cells (STGCs), one yolk sac tumor, one choriocarcinoma, one embryonal carcinoma, and two mature teratomas) and their clinical course.

Materials and methods

Tissue specimens

CNS germ cell tumor specimens were obtained from 19 patients (3 women and 16 men) undergoing craniotomy or biopsy at Yamagata University Hospital. The histological diagnosis for 19 patients were: nine pure germinomas, five germinoma with STGCs, one yolk sac tumor, one choriocarcinoma, one embryonal carcinoma, and two mature teratomas.

Immunoperoxidase staining

All specimens were fixed in 10% formalin, embedded in paraffin, and cut into 3- μ m-thick sections. The tissue sections were immunostained with anti-Nestin (1: 1,500, Chemicon, California, USA) using the biotin–streptavidin immunoperoxidase method (Nichirei, Tokyo, Japan). Immunoreaction was visualized with diaminobenzidine, and tissue sections were briefly counterstained with hematoxylin. Nestin positivity was evaluated semiquantitatively, as follows: 0, no

staining; 1+, less than 1–10% of total tumor cell population positive; 2+, 11–20% of total tumor cell population positive; 3+, more than 20% of total tumor cell population positive.

Results

Five patients (one with pure germinoma, three with germinomas with STGCs, one with embryonal carcinoma) exhibited dissemination. The time from diagnosis to dissemination ranged from 9 to 79 months (mean 24.2 months; Table 1).

Nestin immunopositivity was found in 14 (73.6%) cases. Two mature teratomas were nestin negative. All cases of dissemination were strongly positive (2+/3+) for nestin immunostaining. Germinomas with STGCs expressed nestin protein more strongly than pure germinoma. This finding correlated with clinical outcomes; that is, germinomas with STGCs were more refractory to radiochemotherapy than pure germinomas. Other clinical parameters such as tumor size, location, and treatment modalities did not appear to correlate with tumor dissemination.

Representative case (case 6)

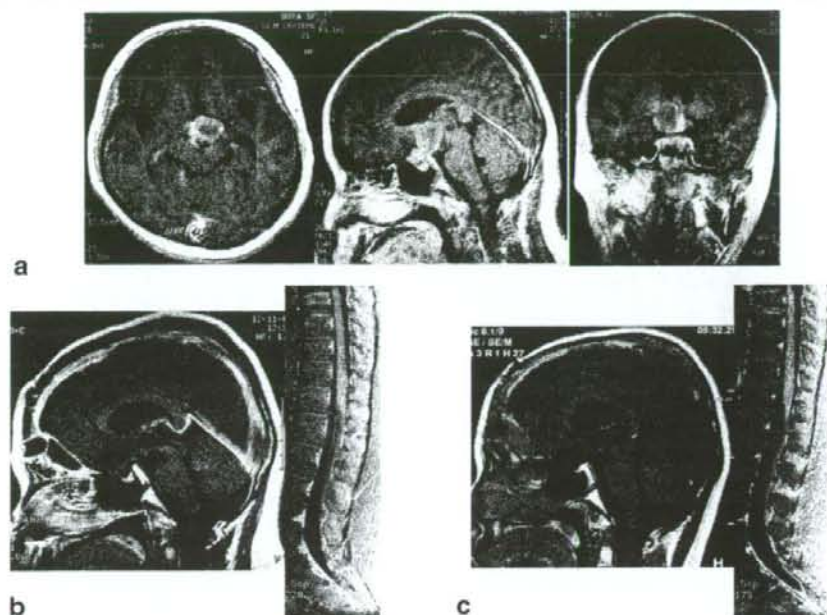
Clinical course A 14-year-old boy suffered from visual disturbance and pan-hypopituitarism. Magnetic resonance (MR) imaging revealed a suprasellar mass and optic nerve

Table 1 Summary of cases

Case	Age	Sex	Histological diagnosis	Size (mm)/location	Treatment	FT (M)/status	TTD (M)	Intensity of nestin staining
1	9	M	Pure germinoma	30/BG	SB+RT	158/alive	–	–
2	17	M	Pure germinoma	30/P	RS+RT	131/alive	–	+
3	31	M	Pure germinoma	20/P	SB+RT+CHT	101/alive	–	++
4	10	M	Pure germinoma	40/P	RS+RT+CHT	85/alive	–	+++
5	13	M	Pure germinoma	20/S+P	RS+RT+CHT	66/alive	–	–
6	14	M	Pure germinoma	30/S	RS+RT+CHT	51/alive	11	+++
7	8	F	Pure germinoma	30/S	RS+RT+CHT	39/alive	–	–
8	9	F	Pure germinoma	35/BG	RS+RT+CHT	35/alive	–	++
9	32	M	Pure germinoma	10/S+P	EB+RT+CHT	40/alive	–	++
10	10	M	Germinoma with STGC	30/BG	SB+RT+CHT	194/alive	–	+
11	17	M	Germinoma with STGC	30/P	RS+RT+CHT	59/dead	10	+++
12	20	M	Germinoma with STGC	50/BG-frontal	SB+RT+CHT	52/dead	12	++
13	24	M	Germinoma with STGC	40/S	EB+RT+CHT	98/alive	79	+++
14	17	M	Germinoma with STGC	20/S+P	EB+RT+CHT	55/alive	–	++
15	16	F	Yolk sac tumor	15/S+P	EB+RT+CHT	114/alive	–	+
16	12	M	Choriocarcinoma	40/P	RS+RT+CHT	123/alive	–	++
17	16	M	Embryonal carcinoma	30/P	RS+RT+CHT	13/dead	9	++
18	14	M	Mature teratoma	30/P	RS+RT+CHT	180/dead	–	–
19	35	M	Mature teratoma	40/S	RS	16/alive	–	–

FT Follow-up terminated month, TTD Time to dissemination (months), S suprasellar, P pineal, BG basal ganglia, RS radical surgery, EB endoscopic biopsy, SB stereotactic biopsy, RT radiation therapy, CHT chemotherapy

Fig. 1 MRI at first admission (**a**, upper column) shows a suprasellar mass and optic nerve swelling. MRI (**b**, lower left) shows two nodular disseminated lesions in floor of the fourth ventricle and the cauda equina. MRI (**c**, lower right) after additional chemotherapy and radiation demonstrates complete disappearance of the two disseminated lesions



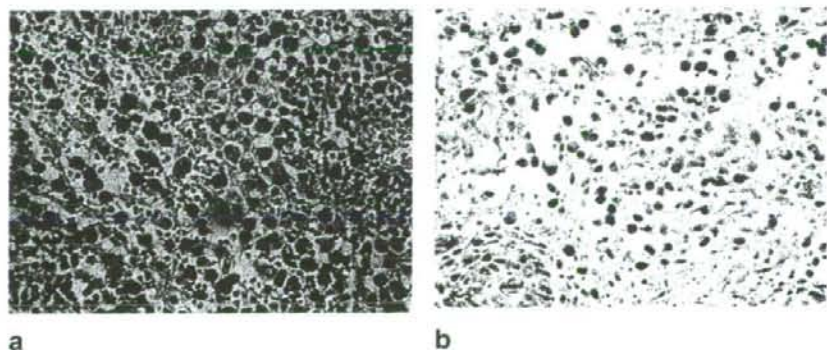
swelling. The preoperative diagnosis was optic glioma. Craniotomy was performed, but because the intraoperative pathologic diagnosis was pure germinoma, we performed only biopsy. He was treated with extended local irradiation and three cycles of combination chemotherapy (ifosfamide–cisplatin–etoposide therapy), according to the protocol of the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. The tumor completely disappeared after this treatment. However, 10 months after initial treatment, MR imaging revealed dissemination along the fourth ventricle and in the spinal cord. After additional chemotherapy and whole-brain and whole-spine irradiation, the disseminated lesions disappeared, and he has remained alive for 4 years with neither recurrence nor dissemination (Fig. 1).

Pathologic findings The tumor was composed of uniform cells resembling primitive germ cells with lymphoid cell infiltration. Nestin immunopositivity was strongly positive (Fig. 2).

Discussion

CNS germ cell tumors constitute a unique class of rare tumors that mainly affect children and adolescents. The incidence of intracranial germ cell tumors is higher in Asia than in Western countries. Matsutani and the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group reported excellent

Fig. 2 Staining in case 6. **a** Hematoxylin and eosin staining ($\times 400$). Tumor cells are present with abundant clear cytoplasm, with infiltrating lymphocytic cells. **b** Immunostaining for nestin ($\times 400$). The intensity of nestin staining is +++



clinical results with use of radiation and combination chemotherapy [6, 7]. They treated germinoma with STGC as an intermediate prognosis group, providing more intensive treatment than would be given to patients of pure germinoma. Although intracranial germ cell tumors are believed to originate from displaced primordial germ cells, whether the “germ cells” correspond to the primordial germ cells known in embryology or to a certain stage of differentiation of primordial germ cells is not clear. Sano [8] propounded the hypothesis that tumors composed of cells resembling the cells that appear in the earlier stages of embryogenesis are more malignant than those composed of cells resembling the cells that appear in the later stages of embryogenesis [9].

Nestin is an IFP expressed in undifferentiated cells during CNS development and in CNS tumors and is used as a marker of immature elements of tumors, including brain tumor stem cells. Many studies have revealed that various brain tumors such as glioblastomas, anaplastic astrocytomas, ependymomas, and medulloblastomas contain cancer stem cells [1, 11, 12]. Nestin was originally thought to be a marker of immature neural lineages. However, recently, many studies have revealed expression of nestin in various lineages, such as melanomas, gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, and others [3, 10]. In a review, Wiese et al. [13] noted that nestin expression is a property of multilineage progenitor cells. Cancer stem cells have the same abilities as normal stem cells and are tumorigenic. Similar to normal stem cells, cancer stem cells have drug export systems. We suspected that stem cell drug resistance contributes to cancer stem cell chemoresistance. In addition, the presence of a small subpopulation of slowly dividing cancer stem cells might explain why malignant primary CNS germ cell tumors recur (dissemination and metastasis) after treatment with radiation or chemotherapy. Recently, Ehrmann et al. [2] reported that immunohistochemical detection of nestin expression could be useful as a diagnostic and prognostic marker of gliomas.

In this study, we examined nestin expression in 19 CNS germ cell tumors and compared nestin expression and tumor dissemination and/or recurrence. This is the first study to examine nestin expression in intracranial germ cell tumors. Nestin was expressed in 14 cases but not expressed in three pure germ cell tumors and two mature teratomas. Nestin-negative tumors did not exhibit dissemination, whereas all tumors with dissemination (one pure germ cell tumor and three germinomas with STGC, one embryonal carcinoma) expressed nestin strongly. The Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group separated intracranial germ cell tumors into three groups (good prognosis group: pure germinomas, intermediate group: germinomas with STGCs, poor prognosis group: embryonal carcinoma, choriocarcinoma, yolk sac tumor) [7]. We treated tumors on an

individual basis according to group with radiation and multidrug chemotherapy and obtained mostly excellent results. However, a few patients had poor results despite being in the good prognosis group. Although more precise and long follow-up is needed, the present findings indicate that detection of nestin expression could be useful in the treatment of CNS germ cell tumors, as an auxiliary indicator of dissemination and/or progression.

References

- Almqvist PM, Mah R, Lendahl U, Jacobsson B, Henderson G (2002) Immunohistochemical detection of nestin in pediatric brain tumors. *J Histochem Cytochem* 50:147–58
- Ehrmann J, Kolar Z, Mokry J (2005) Nestin as a diagnostic and prognostic marker: immunohistochemical analysis of its expression in different tumours. *J Clin Pathol* 58:222–223
- Grichnik JM, Burch JA, Schulteis RD, Shan S, Liu J, Darrow TL, Vervaeke CE, Seigler HF (2006) Melanoma, a tumor based on a mutant stem cell? *J Invest Dermatol* 126:142–53
- Kondo T, Setoguchi T, Taga T (2004) Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:781–786
- Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tuncic P, Ng H, Abdulkadir IR, Lu L, Irvin D, Black KL, Yu JS (2006) Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer* 5:67
- Matsutani M (2001) Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors—the Japanese experience. *J Neurooncol* 54:311–316
- Matsutani M, Ushio Y, Abe H, Yamashita J, Shibui S, Fujimaki T, Takakura K, Nomura K, Tanaka R, Fukui M, Yoshimoto T, Hayakawa T, Nagashima T, Kurisu K, Kayama T (1998) Combined chemotherapy and radiation therapy for central nervous system germ cell tumors: preliminary results of a Phase II study of the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group. *Neurosurg Focus* 5:e7
- Sano K (1999) Pathogenesis of intracranial germ cell tumors reconsidered. *J Neurosurg* 90:258–264
- Sano K, Matsutani M, Seto T (1989) So-called intracranial germ cell tumours: personal experiences and a theory of their pathogenesis. *Neurol Res* 11:118–126
- Sarlomo-Rikala M, Tsujimura T, Lendahl U, Miettinen M (2002) Patterns of nestin and other intermediate filament expression distinguish between gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *APMIS* 110:499–507
- Schiffer D, Manazza A, Tamagno I (2006) Nestin expression in neuroepithelial tumors. *Neurosci Lett* 400:80–85
- Sugawara K, Kurihara H, Negishi M, Saito N, Nakazato Y, Sasaki T, Takeuchi T (2002) Nestin as a marker for proliferative endothelium in gliomas. *Lab Invest* 82:345–351
- Wiese C, Rolletschek A, Kania G, Blyszczuk P, Tarasov KV, Tarasova Y, Wersto RP, Boheler KR, Wobus AM (2004) Nestin expression—a property of multi-lineage progenitor cells? *Cell Mol Life Sci* 61:2510–2522

Comments

Matthias Kirsch, Gabriele Schackert, Dresden, Germany

In the present paper, Sakurada et al. demonstrated the preferential appearance of Nestin-positive tumor cells in disseminated versus local

germ cell tumors. This finding might be relevant for therapeutic decisions upon early, although radiologically unproven dissemination.

In addition, the authors relate to the possibility of a potential germinoma stem-like cell population. For this purpose, CD133 or prominin-1 is most prominently used as a tumor stem cell marker although neither function nor pathogenetic role is known. Recently, CD133+ glioma-initiating cells are tumorigenic *in vivo* even after serial transplantation (reviewed in [1, 3]). These brain tumor stem cells represent 1% to 30% of the total cell number and show characteristics of neural stem cells. Their unique potential for chemotherapy and radiation therapy resistance has enormous implications on our current understanding of tumor biology and treatment rationals. Regarding germ cell tumors, up-to-date, only one additional embryonic stem cell factor has been associated with another type of germ cell tumors: *sox2*

is expressed in embryonal carcinoma but not pure seminoma [2]. Therefore, an exciting road of future investigations lies ahead: characterization of CD133 and other stemness markers in germinomas, isolation and propagation of tumor-initiating cells, as well as a demonstration of their tumorigenicity *in vivo*.

References

1. Dirks PB (2006) Stem cells and brain tumours. *Nature* 444 (7):687
2. Santagata S, Ligon KL, Hornick JL (2007) Embryonic stem cell transcription factor signatures in the diagnosis of primary and metastatic germ cell tumors. *Am J Surg Pathol* 31(6):836
3. Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA (2006) Brain tumour stem cells. *Nature Reviews Cancer* 6(June):425

斜台部腫瘍摘出における経鼻孔内視鏡手術の経験

—術式の工夫—

斎藤 佑規 土谷 大輔 櫻田 香
佐藤 慎哉 黒木 亮 嘉山 孝正

Technical Notes on Endoscopic Transnasal Transsphenoidal Approach for Clival Tumor

by

Yuki Saito, M.D., Daisuke Tsuchiya, M.D., Kaori Sakurada, M.D.,
Shinya Sato, M.D., Akira Kuroki, M.D., and Takamasa Kayama, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine

Although there are various operative approaches for clival tumors, a transsphenoidal approach is one of choices when the main tumor extension is in an anterior-posterior direction with a slight lateral extension. However, this approach sometimes provides only narrow and deep operative fields. The recent development of a neuroendoscope and neuronavigation system allow for a wide operative field and easy identification of the surrounding important structures. As a result, an endoscopic transsphenoidal approach is now quite an effective approach for clival tumors. In this report, we describe the effectiveness, technical problems, and solution of this approach based on our experience with a chondrosarcoma that was removed by endoscopic transsphenoidal approach.

(Received March 22, 2007; accepted May 25, 2007)

Key words: chondrosarcoma, clival tumor, endoscope, neuronavigation, transsphenoidal approach

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 17: 50-54, 2008

緒言

頭蓋底の chondrosarcoma は浸潤性に発育することが多く、外科的切除は, transbasal approach, transmaxillary approach, transoral approach, transfacial approach, subtemporal approach, transsphenoidal approach など、多くの手術アプローチが報告されているが¹⁾⁷⁾⁹⁾、いずれのアプローチでも広い術野を得ることは困難で、また周囲に存在する重要血管や脳神経が術野を制限するので、不十分な切除に終わることが少なくない³⁾⁶⁾。

斜台部腫瘍に対する transsphenoidal approach⁴⁾¹⁰⁾は、

1960年代²⁾から用いられているが、当時の手術用顕微鏡では視野の確保に制限があり、また閉創の困難さから髄液漏が問題となった¹⁰⁾。そのため、chordoma の手術アプローチとしてはあまり普及しなかった。今回は、最新の神経内視鏡システムを駆使し、transnasal transsphenoidal approach にて摘出を行った chondrosarcoma の1例を経験したので、内視鏡手術の有用性と限界について、われわれが行った技術的工夫を中心に本症例の手術に対して報告する。

山形大学医学部脳神経外科/〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2 [連絡先: 嘉山孝正]

Address reprint requests to: Takamasa Kayama, M.D., Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine, 2-2-2 Iida-nishi, Yamagata-shi, Yamagata 990-9585, Japan

Fig. 1 Pathological specimen from the first operation.
The diagnosis is chondrosarcoma (HE, $\times 200$).

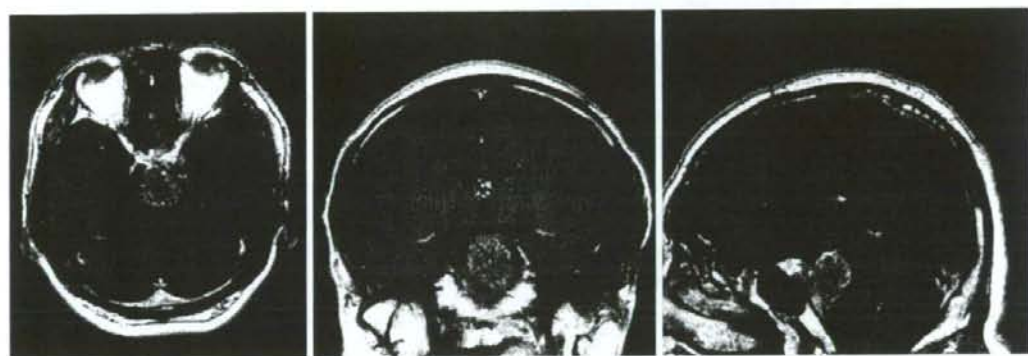


Fig. 2 MRI (T1-Gd enhanced) 33 months after the first operation. The residual tumor is regrowing.

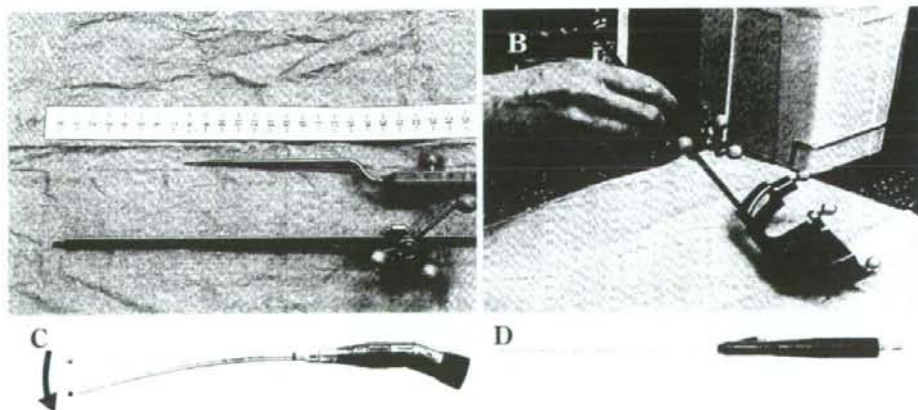


Fig. 3 An original long navigation pointer (A) registered by the Universal Instrument Integration system (B: VectorVision®: BrainLAB Co.,Ltd.) for this operation. Long and slim instruments we used for this operation, Primado® (C: Nakanishi Co.,Ltd.) and SONOPET® (D: M & M Co.,Ltd.).



Fig. 4 Intraoperative photograph. Basilar artery (*), capule of tumor (#), and forceps (+).

症例提示

患者: 56 歳, 男性

主 訴: 複視

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 2002 年より左方視時の複視を自覚するも放置していた。翌年 3 月に近医で眼精疲労と診断されていた。2004 年 8 月時点でも症状の改善を認めず、原因検索のため頭部 MRI を施行され、頭蓋内病変を指摘、当科紹介となった。

入院時現症: 意識は Japan Coma Scale: 0。神経学的所見としては左の外転神経麻痺を認めた。

神経放射線学的所見: 術前の頭部 MRI (T1-Gd) では、トルコ鞍から斜台にかけて後方に突出し、内部が不均一に増強される最大径 2.5 cm の腫瘍を認めた。橋は腫瘍により後方に強く圧排され、脳底動脈は右方に偏移していた。

第 1 回手術: 斜台部 chondrosarcoma の術前診断の下、2003 年 3 月、Lt. subtemporal approach で摘出術を行った。手術は、ニューロナビゲーションにて腫瘍を確認しながら摘出を行い、右側に圧排された脳底動脈が確認できたところで摘出終了とした。腫瘍の病理診断は、術前診断どおり chondrosarcoma であった (Fig. 1)。

第 1 回術後経過: 術後 MRI では残存腫瘍は内減圧されており、今後腫瘍が縮小し脳幹の減圧が期待されるため、後療法は行わず、自宅退院し経過観察となった。その後、およそ 4 カ月ごとに MRI による経過観察を行ったが、術後 33 カ月目の MRI で、明らかな腫瘍の再増大を認めた。

第 2 回手術: 再発腫瘍は側方進展が少なく、後方進展が主体であったため、第 2 回手術は内視鏡下経鼻蝶形骨洞手術で行うこととした (Fig. 2)。

手術には OLYMPUS 社製の 4 mm の 0 度、30 度、70 度の視野角を持つ硬性内視鏡と、BrainLAB 社製のニューロナビゲーションシステム (VectorVision®) を用いた。また通常のナビゲーション用ポインターは、本症例のように斜台より後方に進展する腫瘍の手術には短いため、任意の手術器械をナビゲーションポインターとして使用できるナビゲーションシステム付属の Universal Instrument Integration を用いて長いポインターを自作して使用した。さらに、狭い空間での斜台の掘削、斜台後方の腫瘍摘出のため、細径で長い経鼻手術用に開発されたハイスピードドリル (Primado®: ナカニシ社製)、ラバロスコブ用の超音波手術器 (SONOPET®: エムアンドエム社製) などの手術器械を用いた (Fig. 3)。

第 2 回手術所見: 蝶形骨洞前壁を drill out し、蝶形骨内に進入すると、蝶形骨洞内に両側の内頸動脈隆起、トルコ鞍が確認された。また、それら 3 つの構造物に囲まれた斜台の骨は、腫瘍により一部破壊されていた。その部分をナビゲーションシステムにて確認し、これら重要構造物を傷つけないように開窓した。

腫瘍はもろく、出血も少なく、超音波手術器で容易に吸引可能であった。自作したポインターで摘出深度を確かめながら摘出を進め、脳底動脈を避けながら橋の前面まで到達し、クモ膜が摘出腔に下垂してきたところで摘出終了とした (Fig. 4)。摘出後、蝶形骨洞内を脂肪とフィブリン糊で充填し、手術を終了した。

第 2 回術後経過: 第 2 回術後の MRI では、斜台左上方部分に残存腫瘍が認められた。この部分は、今回用いた下垂体腫瘍に用いる硬性鏡の長さでは短く、視野角のついた内視鏡であっても blind となる部分であった (Fig. 5)。術後は、新たな神経脱落症状、髄液漏などの合併症もなく、自宅独歩退院し、現在も外来にて画像による経過観察を行っており、腫瘍増大時には定位放射線照射を行う予定である。

考 察

斜台部腫瘍に対する手術アプローチには、種々のものが報告されている¹⁾⁷⁾⁹⁾。腫瘍の側方進展が少ない場合、transsphenoidal approach は考慮されるべきアプローチである⁵⁾。

斜台部腫瘍に対する transsphenoidal approach は、古くは 1966 年の Bouche らの報告²⁾にさかのぼることができるが、当時の手術顕微鏡では側方の視野が確保できず、摘出に限界があり、斜台部腫瘍に対する transsphenoidal approach は普及しなかった。しかしながら、近年の神経

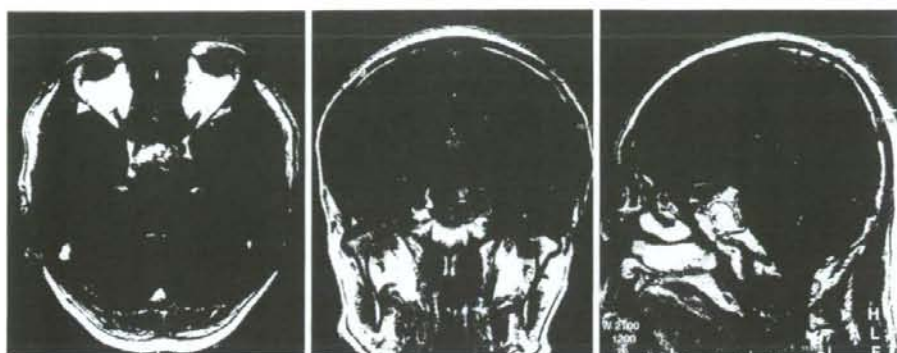


Fig. 5 MRI (T1-Gd enhanced) after the second operation. The remaining tumor was shown in the left superior portion. It seems to be a blind corner with the endoscope that we use, because the endoscope is too short to see there.

内視鏡の発達とともに、広い視野が確保され、摘出率が向上し、手術アプローチとして再評価されるようになった⁸⁾。さらに今回症例で明らかとなったごとく、細径のドリルや超音波手術装置といった手術器械や、ニューロナビゲーションシステムといった最新の技術に応用することによって、より安全、確実に腫瘍摘出術が可能となった。今後、ますます斜台部腫瘍に対する内視鏡下経蝶形骨洞手術の適応が拡大するものと考えられる。ただし、今回の症例の経験から得られた問題点としては、現在トルコ鞍部の手術に用いられている硬性内視鏡では、斜台部後方に存在する腫瘍を側視鏡でみるには短く、blindとなり摘出しきれない部位があることが明らかとなった (Fig. 6)。今回用いた内視鏡は、脳用の有効長 155~160 mm、外径 4 mm のものであるが、例えば婦人科用としては有効長 280 mm、外径 3 mm のものも存在することから、有効長の長い内視鏡の開発は技術的には可能と考えられ、脳用の 160 mm を超える内視鏡の開発が必要である。また今回使用した超音波吸引器は、先端がまっすぐであるために直視下の腫瘍の摘出には効果を発揮するが、側方の腫瘍の摘出には限界がある。これは顕微鏡下の手術においても同様であり、内視鏡によって側方の視野がより確保されたとしても、側方に存在する腫瘍を摘出するための器材の開発も今後の課題である。

斜台部腫瘍摘出術に際しては、髄液漏が最も危惧される³⁾⁶⁾¹⁰⁾。斜台部腫瘍に対する内視鏡下経蝶形骨洞手術の報告は少ないが、Frank らの報告⁵⁾によると、chordoma, chondrosarcoma に対して内視鏡下経蝶形骨洞手術を行い、髄液漏は 11 例中 2 例 (18%) に認めたのみで、その 2 例もフィブリン糊と脂肪組織の充填により治癒していることから、通常のトルコ鞍部の腫瘍摘出と同様の

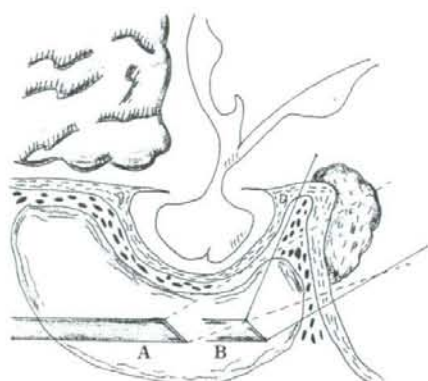


Fig. 6 Illustration showing the difference of range of the endoscopic visual field due to its lengths. A is the length we used this time. B is the ideal length.

手技で髄液漏のコントロールは可能であると考えられる。しかしこの部位の腫瘍摘出に関して、髄液漏は最終的な手術の成否を分ける重要な合併症であり、症例によっては積極的な腰椎ドレナージの利用や、fascia を用いた硬膜の形成など、症例ごとに十分な髄液漏防止についての検討が必要なのはいうまでもない。また 11 例中 1 例 (9%) に腫瘍摘出時の内頸動脈損傷による出血を認めたと報告しているが、これは不用意にモノポール凝固装置を用いた結果とされており、ニューロナビゲーションシステムで内頸動脈を十分確認することで回避可能であったと推測され、術中の出血もコントロール可能な症例が多いと考えられる。内視鏡手術においては、止血方法が問題とされることが多いが、本論文からは、斜台部の chordoma, chondrosarcoma は出血が少なく、内視

鏡手術のよい適応であると考えられる。今回の症例も出血が少なく、止血操作に難渋することはなかった。このように、側方進展の少ない斜台部の chordoma, chondrosarcoma は、内視鏡下経蝶形骨洞手術のよい適応疾患と考えられた。

結 語

Clival chondrosarcoma の内視鏡下経鼻経蝶形骨洞手術に際して、われわれが行った手術手技の工夫について報告した。内視鏡手術用に開発された手術機器とナビゲーションシステムの応用により、斜台部腫瘍を安全に摘出することができた。侵襲度が高い手術アプローチが多い斜台部腫瘍に対して、より低侵襲な内視鏡下経蝶形骨洞手術の適応拡大が期待される。

問題点としては、斜台部後上方や後下方に進展した腫瘍摘出のためには、現在のトルコ鞍部手術用の硬性内視鏡よりも長い内視鏡の開発が必要であると同時に、今後の課題としては、確保した側方視野に存在する腫瘍を摘出するための器械の開発が挙げられる。

文 献

- 1) Al-Mefty O, Borba LA: Skull base chordomas: A management challenge. *J Neurosurg* 86: 182-189, 1997.
- 2) Bouche J, Guiot G, Rougerie J, Freche C: The trans-sphenoidal route in the surgical approach to chordoma of the clivus. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 83: 817-834, 1966.
- 3) Colli B, Al-Mefty O: Chordomas of the craniocervical junction: Follow-up review and prognosis factors. *J Neurosurg* 95: 933-943, 2001.
- 4) de Divitiis E, Cappabianca P, Cavallo LM: Endoscopic transsphenoidal approach: Adaptability of the procedure to different sellar lesions. *Neurosurgery* 51: 699-705, 2002.
- 5) Frank G, Sciarretta V, Calbucci F, Farneti G, Mazzatenta D, Pasquini E: The endoscopic transnasal transsphenoidal approach for the treatment of cranial base chondromas and chondrosarcomas. *Neurosurgery* 59: 50-57, 2006.
- 6) Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, Wright DC, Sen C, Janacka IP, Snyderman CH: Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: Result and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 36: 887-897, 1995.
- 7) Hadley MN, Martin NA, Spetzler RF, Sonntag VK: Comparative transoral dural closure techniques: A canine model. *Neurosurgery* 22: 392-397, 1988.
- 8) Jho HD, Carrau RL, McLaughlin MR, Somaza SC: Endoscopic transsphenoidal resection of a large chondroma in the posterior fossa. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 343-347, 1997.
- 9) Lanzino G, Sekhar LN, Hirsch WL, Sen CN, Pomoni S, Snyderman CH: Chondromas and chondrosarcomas involving the cavernous sinus: Review of surgical treatment and outcome in 31 patients. *Surg Neurol* 40: 359-371, 1993.
- 10) Maira G, Pallini R, Anile C, Fernandez E, Salvinelli F, La Rocca LM, Rossi GF: Surgical treatment of clival chordomas: The transsphenoidal approach revisited. *J Neurosurg* 85: 784-792, 1996.

要 旨

斜台部腫瘍摘出における経鼻孔内視鏡手術の経験 —術式の工夫—

斎藤 佑規 土谷 大輔 櫻田 香
佐藤 慎哉 黒木 亮 嘉山 孝正

斜台部腫瘍への手術アプローチには種々の方法があるが、前後方向への進展が主体で側方進展が軽度の場合には、経蝶形骨洞手術も選択肢の 1 つである。従来の顕微鏡手術による本アプローチは、術野が狭く、手術アプローチとしては普及しなかった。しかし、近年の神経内視鏡やニューロナビゲーションシステムの発達により、広い術野の確保と周囲の重要構造物の同定に威力を発揮し、経蝶形骨洞手術の斜台部腫瘍への適応が拡大している。今回は、内視鏡下経蝶形骨洞手術にて摘出術を行った chondrosarcoma の 1 例を経験したので、その手術に際してわれわれが行った技術的工夫と手術における問題点につき報告する。

脳外誌 17: 50-54, 2008

後頭蓋窩正中部に発生した巨大腫瘍

山形大学医学部脳神経外科

櫻田 香, 松田 憲一郎
嘉山 孝正

臨床経過

症例: 16歳, 女性

主訴: 頭痛, 複視

既往歴・家族歴: 特記事項なし

現病歴: 2006年1月より起床時の頭痛を自覚。後頭部優位の持続性の頭痛であった。2007年1月初旬より右方視時の複視が出現し、近医眼科を受診。右外転神経麻痺を指摘され、当科紹介となった。

初診時神経学的所見: 後頭部を中心とした強い持続性の頭痛および右外転神経麻痺を認めた。四肢麻痺や失調は認められなかった。

身体外表所見: 項部には紅斑、皮膚小孔などの外表面の異常は認められなかった。

画像所見: 入院時 CT では後頭蓋窩正中の両側小脳半球間に high density の mass lesion を認め、第1頸椎下端まで伸展していた。内部には索状の iso density area を認めた。Bone window では、病変の主体は骨よりも CT 値が低く、一部に石灰化と考えられる high density の部分を認めた (Fig. 1)。

MRI では、T1 強調画像で iso intensity からやや low intensity、T2 強調画像、FLAIR で low intensity、内部に iso intensity を示す索状物を認めた。周囲小脳実質を圧排しているが、明らかな浮腫や MRI 信号強度の変化は認められなかった。拡散強調画像では、病変は全体的に low intensity であった。病変の圧排による非交通性の水頭症を認めた。ガドリニウム造影 MRI では腫瘍後端に一部造影される部分を認めたが、その他の大部分には明らかな造影効果は認めなかった (Fig. 2)。脳血管撮影では病変による血管の圧排を認めたが、明らかな腫瘍濃染や feeder は認められなかった。

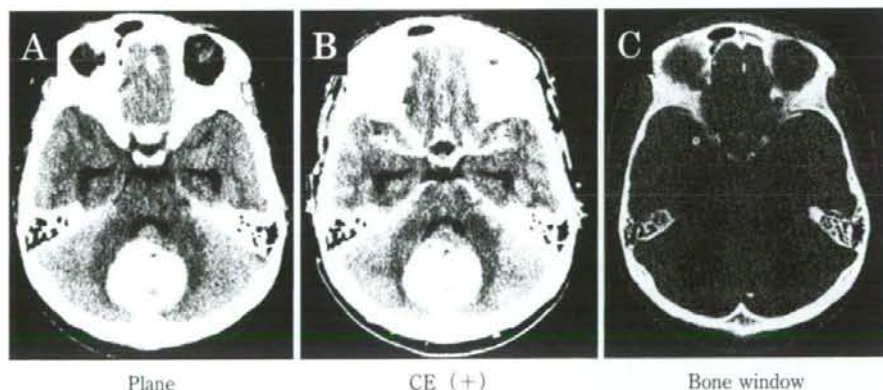
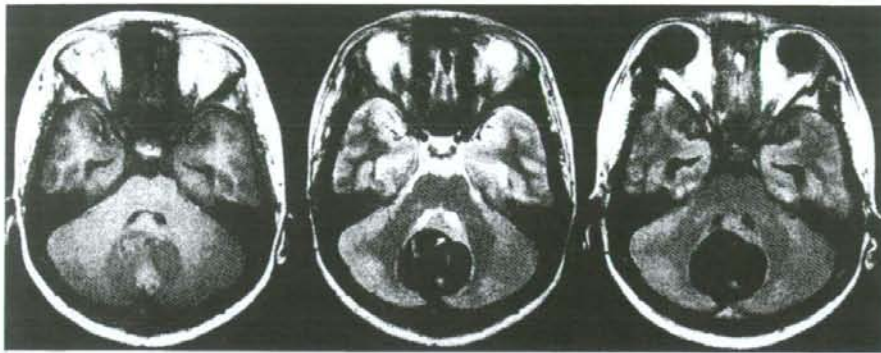


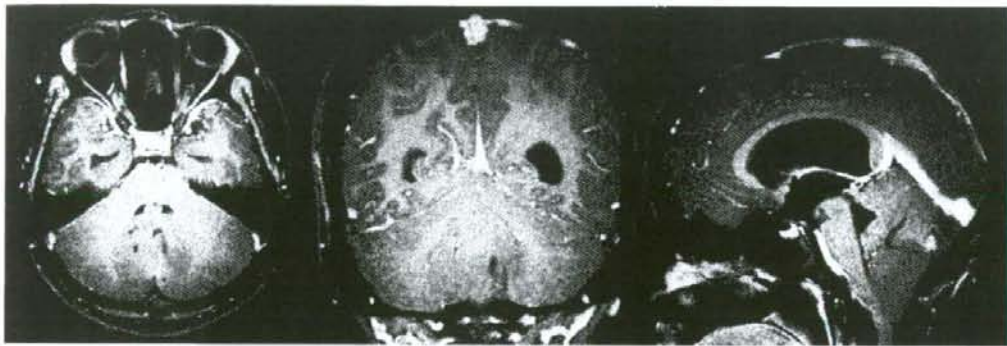
Fig. 1



T1

T2

FLAIR



Gd-MRI



DWI

Fig. 2

Q1 画像所見よりどのような腫瘍を考えるか？

A1 画像からの鑑別診断

後頭蓋窩の正中部に発生した腫瘍である。硬膜に付着部を持ち、CTでも high density を示すことから髄膜腫が鑑別に挙げられるが、MRI T2 強調画像では low intensity を呈し、また明らかな腫瘍濃染は認められないことから非典型的と考えられた。拡散強調画像は low intensity を呈しており、細胞密度が低い腫瘍と考えられ、腫瘍内部に一部石灰化と思われる部や柵状の構造物の存在が示唆されることから、奇形種 (teratoma)、類皮嚢胞 (dermoid cyst) などが鑑別疾患に挙げられた。

手術所見

手術は腫瘍が foramen magnum を超え第1頸椎まで進展していることから、midline skin incision, suboccipital

craniotomy + 第1頸椎 laminectomy でアプローチした。腫瘍内容は黄褐色で粘稠度がきわめて高い液体であった。内溶液中に石灰化成分と毛髪を認め、類皮嚢胞が強く疑われた (Fig. 3)。類皮嚢胞の本体と思われる比較的白色の部分には、PICA から細い feeder の流入がみられた。Feeder を焼灼処理し、全周性に丁寧に剥離を進め、肉眼的に全摘出した。

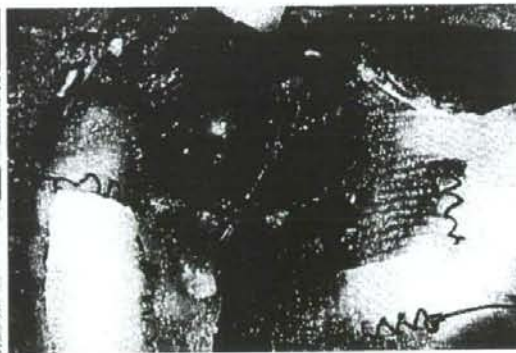
病理組織学的所見

病理組織としては、重層扁平上皮からなる上皮組織と、皮下組織として線維性結合組織、血管、毛嚢・毛髪、および石灰化が認められた。明らかな異型細胞は認められなかった (Fig. 4)。



*: 石灰化, →: 毛髪

Fig. 3



*: 石灰化, →: 毛髪



*: 石灰化, →: 毛嚢, 毛髪

Fig. 4



Q2 病理所見からの診断は?

Table 1

Authors	Journal	Year	No. of cases	Location	CT density
Sanchez-M, et al.	<i>J Neurosurg</i>	2006	1	CM	High
Layadi, et al.	<i>Pediatr Neurosurg</i>	2005	2	CM	Low
van Calenbergh, et al.	<i>Surg Neurol</i>	2005	1	4th V	Low
Caldarelli, et al.	<i>J Neurosurg</i>	2004	8	CM: 4 cases	Low
Ciurea, et al.	<i>Surg Neurol</i>	2004	1	4th V	Low
Neugraschl, et al.	<i>Eur Radiol</i>	2002	1	CM	High
Our case				CM	High

CM: cisterna magna, 4th V: fourth ventricle

Table 2

Authors	Case	MRI		Pathological findings
		T1WI	T2WI	
Sanchez-M, et al.	A 16-year-old male	High	Low	Microbleeding
Neugraschl, et al.	A 73-year-old male	Mixed	Low	Intratumoral hemorrhage
Our case	A 16-year-old female	Low-iso	Low	Calcification
	Usual dermoid	High	Low	

A2 病理診断: 類皮嚢胞 dermoid cyst

一般に類皮嚢胞の嚢胞壁は厚く、嚢胞内容は毛髪や脂肪性分泌物、汗を混じり酒粕様である。毛嚢や汗腺、皮脂腺などの皮膚の付属器官があれば類皮嚢胞と診断できる。対して類表皮嚢胞 (epidermoid cyst) は、異所性の扁平上皮に囲まれた嚢胞で、皮膚の付属器を欠く。嚢胞壁は薄く内部に膜状の keratin 物質を入れていて、嚢胞内は肉眼的に白く光沢があり、真珠腫 (pearly tumor) ともいわれている。奇形腫 (teratoma) は三胚葉組織の異常増殖からなる腫瘍であり、皮膜を有し皮膚付属器や軟骨、脂肪組織、神経などの組織の無秩序な増殖を呈する。それぞれの組織が分化している場合と未分化な場合があり、成熟奇形腫 (mature teratoma) と未熟奇形腫 (immature teratoma) といわれる。未熟な場合には脳組織が多く、神経管構造が存在すれば未熟の目安になる。類皮嚢胞には軟骨や骨の小片を混じることがあるので、これのみでは奇形腫との鑑別はできない。逆に類皮嚢胞が、成熟奇形腫の一部としてみられることがあり、病理診断に難渋することがある。特に松果体の成熟奇形腫では、類皮嚢胞と類表皮嚢胞が奇形腫の大部分を占めることがしばしばである。

まとめ

類皮嚢胞は、全頭蓋内腫瘍の中でも 0.1~0.7% と頻度としてはまれであり、正中部に多く発生し、小児から若年者にみられるという特徴がある³⁶⁾。発生部位は第四脳室と小脳虫部が多い。対して類表皮嚢胞は、小脳橋角部

や傍鞍部、頭蓋骨板間層、脊髄などに好発し、中年以降に発症する。類皮嚢胞は胎生期の外胚葉組織の迷入であると考えられ、時に皮膚と連続する先天性皮膚洞 (congenital dermal sinus) を有し感染を合併することが知られているが⁴⁾、本症例では明らかな外表異常や感染症状、既往は認められなかった。後頭蓋窩に発生した類皮嚢胞の報告は、近年の文献を渉猟した範囲でも少数であり¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾、中でも本症例のように CT 上 high density であった報告は、本症例を含めわずか 3 例であった (Table 1)。

一般的に類皮嚢胞は、CT では low density, MRI では T1 強調画像で high intensity, T2 強調画像では low intensity を示すといわれている。CT で high density を示した 3 例の画像所見、病理所見を比較すると (Table 2)、他の 2 症例では病理組織学的に腫瘍内出血を呈しており²⁾³⁾、これにより CT 上 high density を呈したものと考えられたが、今回の症例では、腫瘍内出血は認めず石灰化成分を多く含んだ高粘稠度の内容物であり、これが CT で high density として非典型的な画像所見を示した原因と考えられた。

治療法としては、全摘出術にて根治可能と考えられ、放射線治療、化学療法は効果がないと考えられている。類表皮嚢胞と同様に、内容物の漏出で髄膜炎症状 chemical meningitis を呈することがある。髄膜炎症状が強い場合にはステロイド投与が有効とされている。本症例では、全摘出後に髄膜炎もきたさず、術前より存在していた水頭症、頭痛、複視も消失した。