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．

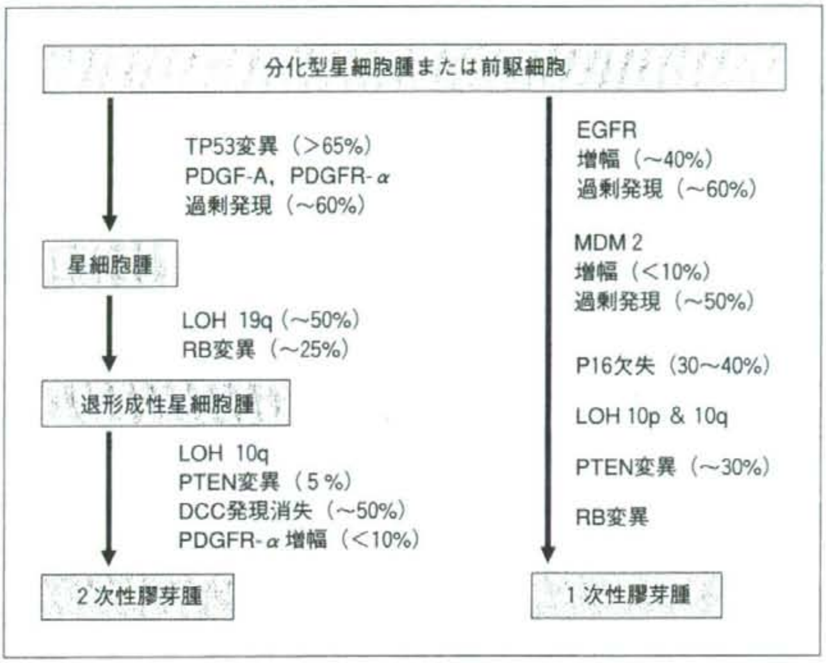
最も悪性度の高い膠芽腫には，このように星細胞腫が順次悪性化してなるもの（2次性膠芽腫）と，このような変化を経ないもの（1次性膠芽腫）が存在するとされ，これらはまったく別の遺伝子異常を伴い，後者のほうがより予後が悪いとされている（図1-1）[1]．しかしながら，星細胞腫でのTP53の異常は30～40%に認められるのみで，この遺伝子異常のみでは星細胞腫の発生について説明は不能であり，環境因子などの他の要因の関与も考えられる．

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，通常の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）年以来，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）

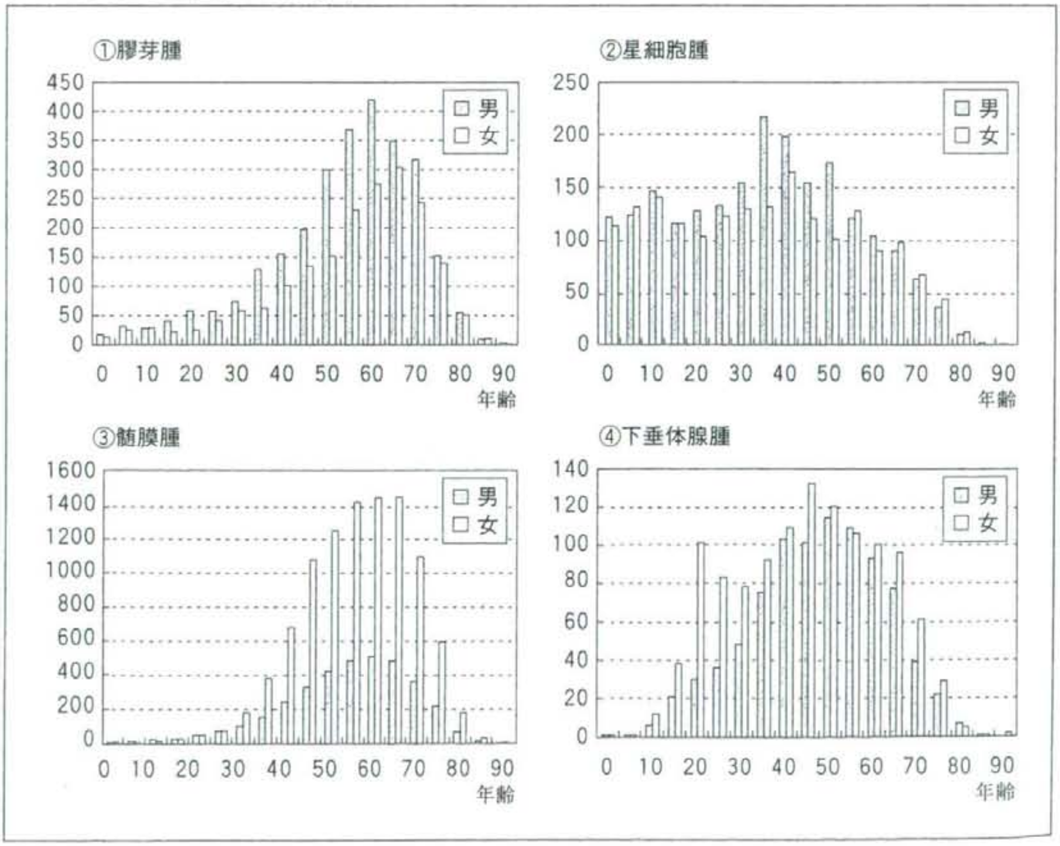
7.1%であり，これに悪性リンパ腫6.7%が続いている．

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．

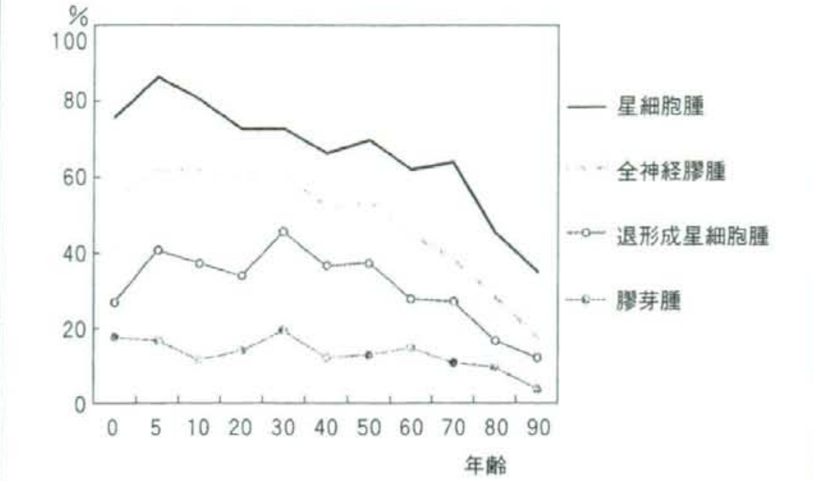
a）年　齢

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）

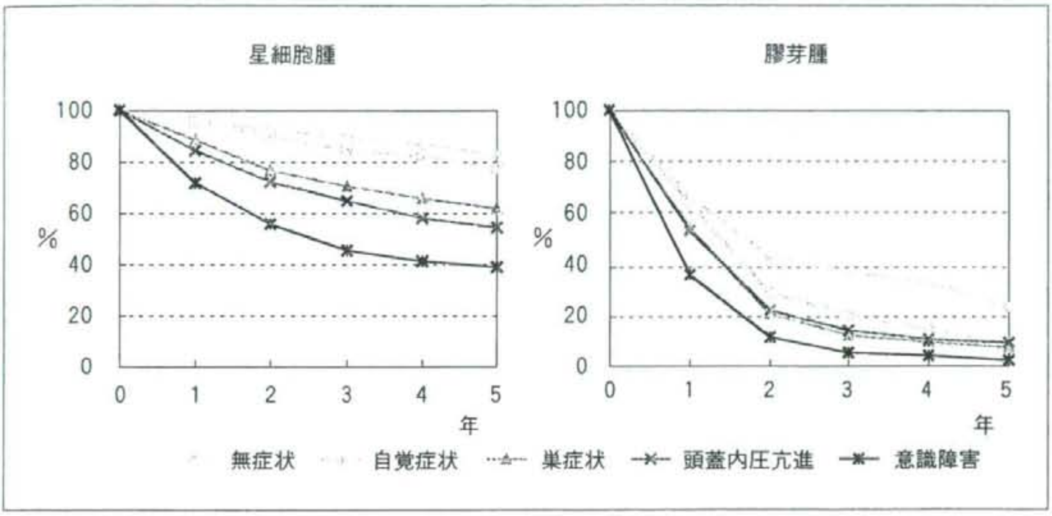
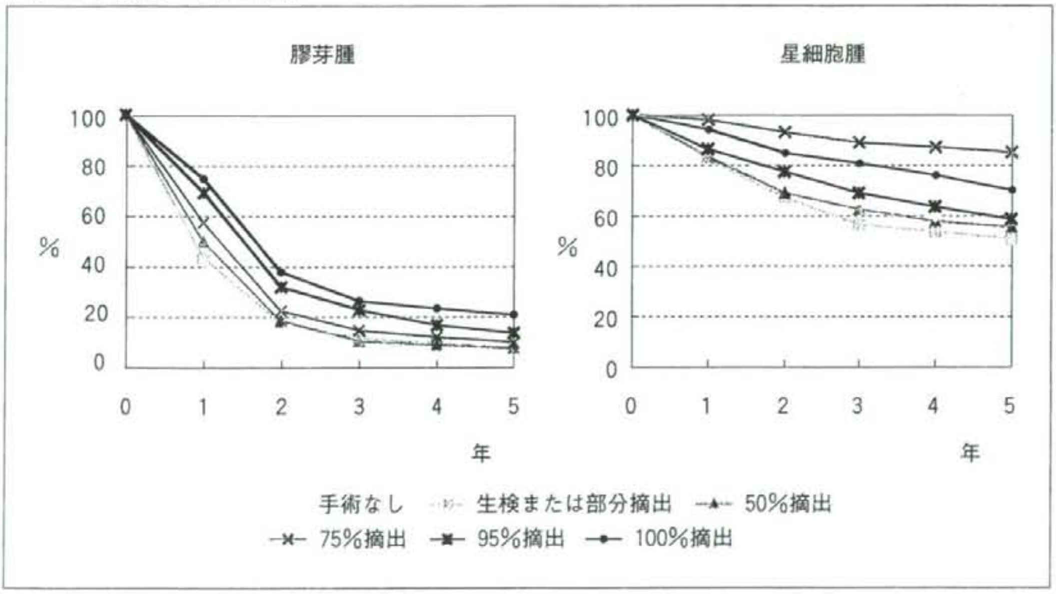


図1-5●手術摘出率別生存率



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限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 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50～200mmH_2O の陽圧を示す．

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績

―予防的全脳照射を併用しない局所治療プロトコールの適応と限界―

芹澤　徹[*1]　永野　修[*2]　樋口佳則[*3]　町田利生[*2]
沖山幸一[*2]　小野純一[*2]　岩立康男[*3]　佐伯直勝[*3]

Results of Gamma Knife Surgery alone for Brain Metastases : Indications for and Limitations of Local Treatment Protocol without Prophylactic Whole Brain Radiation Therapy

by

Toru Serizawa, M.D.[*1], Osamu Nagano, M.D.[*2], Yoshinori Higuchi, M.D.[*3], Toshio Machida, M.D.[*2], Koichi Okiyama, M.D.[*2], Junichi Ono, M.D.[*2], Yasuo Iwadate, M.D.[*3], and Naokatsu Saeki, M.D.[*3]

from

[*1]Gamma Knife House and [*2]Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, and [*3]Department of Neurological Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

Objective : The effectiveness of gamma knife surgery (GKS) for brain metastases without prophylactic whole brain radiation therapy (WBRT) was analyzed and indications for and limitations of the local treatment protocol are discussed herein. **Methods** : Among 1,474 cases with newly diagnosed brain metastases, 1,386 patients who satisfied the following 3 criteria were analyzed in this study, 1) newly diagnosed brain metastases, 2) tumor number and size within 10 Joules of total skull internal dose, 3) no symptomatic carcinomatous meningitis. Large tumors were totally removed or irradiated by hypo-fractionated stereotactic radiotherapy using the gamma knife, while all small lesions were irradiated with GKS. Without upfront WBRT, new distant lesions identified on follow-up MRI every 2 to 3 months were appropriately re-treated with GKS. Overall, neurological, qualitative and new lesion-free survival curves were calculated and compared according to tumor number. **Results** : In total, 2,355 separate GKS sessions were required to treat 13,319 lesions. The median overall survival period was 9.4 months. Neurological, qualitative, and new lesion-free survival rates at one year were 88.5%, 81.5% and 56.3%, respectively. The higher the tumor number, the poorer the prognosis for each type of survival. **Conclusion** : In meeting the goal of preventing neurological death and maintaining activities of daily living for patients with brain metastases who satisfy the 3 aforementioned inclusion criteria, GKS alone provides excellent palliation without prophylactic WBRT. Close observation and appropriate salvage treatment are essential.

(Received May 12, 2007 ; accepted June 25, 2007)

Key words : gamma knife surgery, metastatic brain tumor, whole brain radiation therapy, neurological survival, qualitative survival

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 16 : 833-839, 2007

[*1]千葉県循環器病センター ガンマナイフ治療部／〒290-0512 市原市鶴舞 575〔連絡先：芹澤　徹〕
Address reprint requests to : Toru Serizawa, M.D., Gamma Knife House, Chiba Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara-shi, Chiba 290-0512, Japan
[*2]同脳神経外科
[*3]千葉大学大学院医学研究院脳神経外科

はじめに

これまで，担癌患者にとって脳転移は進行癌を意味し，積極的な治療の対象とならないことが多かった．近年，化学療法剤の進歩により生存期間が延長し，MRI の普及により脳転移の発見が増加している[9]．さらに informed consent の普及，患者の治療選択権の確立に伴い，全脳照射（whole brain radiation therapy；WBRT）が標準的治療である 5 個以上の脳転移に対しても，放射線誘発痴呆の発生のリスクのある WBRT を敬遠し[3)4)]，1 日で治療が終了し治療効果の高いガンマナイフ治療を希望する患者が増加している．千葉県循環器病センターでは，1998 年から初診時造影 MRI で 10 個程度を限度として，初回ガンマナイフ治療後，予防的 WBRT を併用せず，ガンマナイフのみで脳転移を制御する局所治療プロトコールで治療してきた．すでにその概要は報告済みであるが[11)12)14)〜16)]．本稿では最新の治療成績を報告し，転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療の適応と限界について考察する．

対象と方法

1998 年 1 月〜2006 年 12 月までの 9 年間に当センターでガンマナイフ治療した 1,474 症例のうち，①初回治療として紹介，②頭蓋総線量が 10 J 以下でガンマナイフ治療可能な転移個数と大きさ[11)12)14)〜16)]，③症候性癌性髄膜炎がない，という 3 条件を満たす連続 1,386 例を今回の対象とした．全症例，以下の単一局所治療プロトコール下に治療した．すなわち，3.5 cm 以上の腫瘍は開頭腫瘍摘出術あるいはガンマナイフを用いた定位的放射線治療（stereotactic radiotherapy；SRT：1 回線量 10 Gy/2 週間ごと/3 回）を，3.5 cm 以下の腫瘍はガンマナイフ

Table 1　Patient Characteristics

Characteristics		
Age (years)	Minimum-Maximum	7〜94
	(Mean, Median)	(64.2, 65)
	<65	676
	≥65	710
Sex	Male	874
	Female	512
Extracranial disease	Controlled	148
	Active	1,238
Pre-treatment KPS score	<70	202
	≥70	1,184
Primary organ	Lung	940
	Gastro-intestinal	170
	Breast	114
	Urinary tract	65
	Others/undetermined	97
Number of brain lesions	≤4	844 (single 382)
	>4	542
Maximum lesion size (mm)	<25	893
	≥25	493
Total tumor volume (cm^3)	≤10	1,002
	>10	384
CSF dissemination	Yes	120
	No	1,266
Chemotherapy	Yes	595
	No	791
Craniotomy	Yes	201
	No	1,185
SRT	Yes	57
	No	1,329
Metastasis	Synchronous	542
	Metachronous	844

KPS；Karnofsky performance status, CSF；cerebrospinal fluid,
SRT；stereotactic radiotherapy

で 20 Gy を目標に治療した．開頭術後は，術者が残存病変ありと判断した場合は，腫瘍床に 18 Gy 以上を目標にガンマナイフで照射を行った．その後，予防的 WBRT を施行せず，2〜3 カ月ごとに施行した follow-up 造影 MRI で新規病変が確認された際には，頭蓋外病変の進行度および本人の闘病意欲などを考慮し，適宜ガンマナイフで追加照射を行った．腫瘍再増大は MRI で造影部分の長径が 20%以上増大したものとした．腫瘍再発と放射線障害の鑑別はタリウムスペクトを用いて行った[13]．神経死（neurological survival）は，"すべての頭蓋内疾患が原因で死亡した場合"とし，神経機能温存（qualitative survival）は，"頭蓋内病変が原因で KPS（Karnofsky performance status）score が 70 未満（functionally dependent）にならない"と定義した．

累積生存率，神経死予防率，神経機能温存率，新規病変非出現率曲線について，初診時脳転移個数により単発（A 群），2 個以上 4 個以下（B 群），5 個以上 10 個以下（C 群），11 個以上 25 個以下（D 群）の 4 群に分けて，Kaplan-Meier 法を用いて比較検討した．また **Table 1** に示した既知の 13 予後因子について各 survival に対する影響度を，Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った．$p<0.01$ を統計学有意とした．

結　果

A 群 382 例，B 群 462 例，C 群 319 例，D 群 223 例であった．初回治療，追加治療を合計して，2,355 回のガンマナイフ治療で 13,319 病変を照射した．腫瘍体積は 0.1〜24.0 cm^3（平均 0.90 cm^3，中央値 0.08 cm^3），辺縁線量は 30〜98%，10〜33.3 Gy（平均 73%，20.3 Gy，中央値 75%，20 Gy）で照射した．体積別の累積腫瘍制御率曲線を **Fig. 1** に示した．1 年における腫瘍制御率は，1 cm^3未満の腫瘍 99.6%（11,169 病変，平均辺縁線量 20.5 Gy），1 cm^3以上 4 cm^3未満 93.4%（1,258 病変，20.2 Gy），4 cm^3以上 10 cm^3未満 85.7%（588 病変，18.8 Gy），10 cm^3以上 68.4%（247 病変，15.0 Gy，SRT 67 病変を含む）で，腫瘍体積が大きくなるにつれ有意に腫瘍制御率が低下した（$p<0.0001$）．経過観察中，再増大を 240 病変に認め，再発 99 病変，放射線障害 141 病変と診断した．

初診時よりの中央生存期間は 9.4 カ月，多変量解析の結果，生存に有意に影響する因子は，性別（予後不良因子：男性，$p<0.0001$），頭蓋外病巣（活動性，$p<0.0001$），初診時 KPS score（70 未満，$p<0.0001$）であった．転移個数別の累積生存率曲線を **Fig. 2** に示した．中央生存期間は A 群 0.89 年，B 群 0.78 年，C 群 0.73 年，D 群 0.66

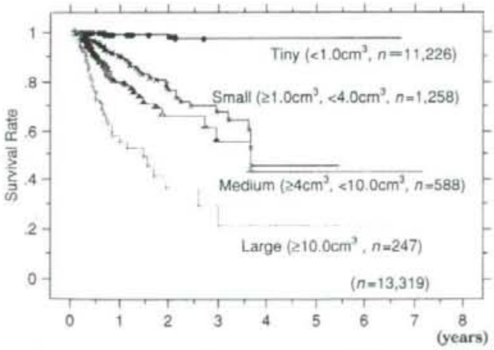


Fig. 1　Tumor progression-free survival curves according to tumor volume

Cumulative tumor progression-free survival curves, according to tumor size are shown. The calculated tumor volumes of tiny, small, medium and large lesions are classified as ≤ 1.0 cm^3, >1.0 but ≤ 4.0 cm^3, >4.0 but ≤ 10.0 cm^3, and >10.0 cm^3, respectively. The mean prescribed peripheral doses were 20.5 Gy in 11,169 tiny, 20.2 Gy in 1,258 small, and 18.8 Gy in 588 medium-sized, and 15.0 Gy in 247 large lesions. The tumor control rates at one year were 99.6% in tiny, 93.4% in small, 85.7% in medium-sized, and 68.4% in large lesions. The differenes are statistically significant ($p<0.0001$).

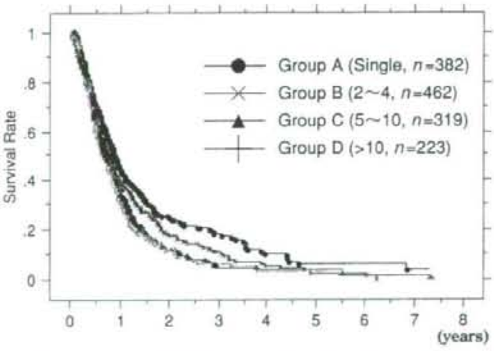


Fig. 2　Overall survival curves according to tumor number

Cumulative overall survival curves according to tumor number are presented. The median overall survival periods were 0.89 years in group A ($n=382$) with a single metastasis, 0.78 years in Group B ($n=462$) with 2 to 4, 0.73 years in group C ($n=319$) with 5〜10 and 0.66 years in group D ($n=223$) with >10. The difference was statistically between groups A and D ($p<0.0001$).

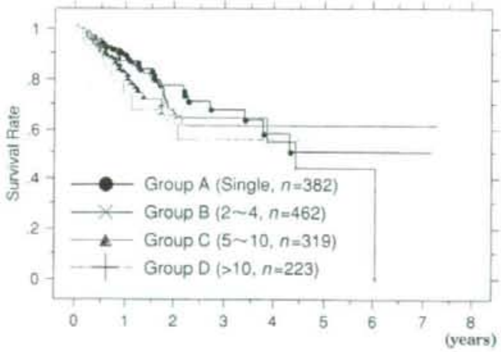


Fig. 3 Neurological survival curves according to tumor number

Cumulative neurological survival curves according to tumor number are shown. The neurological survival rates at one year were 91.7% in group A ($n=382$) with a single metastasis, 90.7% in Group B ($n=462$) with 2 to 4, 86.8% in group C ($n=319$) with 5~10 and 80.5% in group D ($n=223$) with >10. Differences were statistically significant between groups A and D ($p<0.0001$) and between groups B and D ($p<0.0001$).

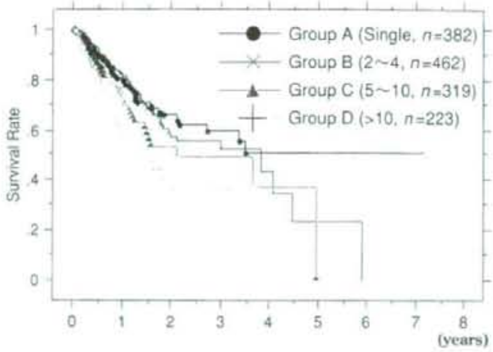


Fig. 4 Qualitative survival curves according to tumor number

Functional preservation curves according to tumor number are presentated. The functional preservation rates at one year were 84.2% in group A ($n=382$) with a single metastasis, 86.0% in Group B ($n=462$) with 2 to 4, 79.6% in group C ($n=319$) with 5~10 and 70.2% in group D ($n=223$) with >10. Differences were statistically significant between groups A and D and between groups B and D ($p<0.0001$).

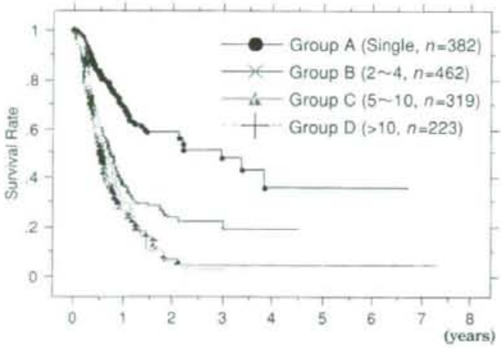


Fig. 5 New lesion-free survival curves according to tumor number

Cumulative new distant lesion-free survival curves are compared according to tumor number. The new lesion-free rates at one year were 75.3% in group A ($n=382$) with a single metastasis, 51.8% in Group B ($n=462$) with 2 to 4, 44.4% in group C ($n=319$) with 5~10 and 51.6% in group D (223) with >10. Differences were statistically significant between groups A and B, A and C and A and D ($p<0.0001$).

年であった．A-C 群間($p=0.0004$)，A-D 群間($p<0.0001$)で有意差を認めた．転移個数別の累積神経死予防率曲線を Fig. 3 に示した．1 年神経死予防率は，全体で 88.5%，A 群 91.7%，B 群 90.7%，C 群 86.8%，D 群 80.5%であった．A-D 群間のみに有意差を認めた（$p=0.0017$）．神経死予防に有意に影響を及ぼす因子は，造影 MRI で髄液播種所見であった（$p<0.0001$）．転移個数別の累積神経機能温存率曲線を Fig. 4 に示した．1 年神経機能温存率は，全体で 81.5%，A 群 84.2%，B 群 86.0%，C 群 79.6%，D 群 70.2%であった．A-D 群間（$p<0.0001$），B-D 群間（$p<0.0001$）に有意差を認めた．神経死予防に有意に影響を及ぼす因子は，造影 MRI で髄液播種所見と初診時 KPS 70 未満であった（$p<0.0001$）．転移個数別の累積新規病変非出現率曲線を Fig. 5 に示した．1 年での新規病変非出現率は，全体で 56.3%，A 群 75.3%，B 群 51.8%，C 群 44.4%，D 群 51.6%であった．A 群と B，C，D 群間（$p<0.0001$）に有意差を認めた．新規病変出現に対する有意な影響因子は 5 個以上の脳転移（$p<0.0001$）と頭蓋外病巣が活動性（$p=0.0005$）であった．新規病変に対する追加治療施行回数は，1~21 回，平均 0.69 回で，0 回が 941 例（67.9%），1 回が 244 例（17.6%），2 回が 87 例（6.3%），3 回が 45 例（3.2%），4 回以上は 69 例（5.0%）であった．平均追加治療回数は A 群 0.36 回，B 群 0.68 回，C 群 0.84 回，D 群 1.00 回であった．経過中，

ガンマナイフで制御不可能になった脳内播種，髄液播種を伴う 45 例（3.3%）に対して全脳照射を追加した．

考　察

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフを代表とする定位放射線外科（stereotactic radiosurgery；SRS）では，3 cm 以下の小さな腫瘍に対し良好な制御率が報告されている[1)2)7)9)10)～12)14)～17)]．今回，10,000 病変を超える腫瘍制御率の分析でも，1 年で 1 cm^3未満では 99%，1 cm^3以上 4 cm^3未満では 90%，4 cm^3以上 10 cm^3未満では 80% と満足できる結果であった．しかし，10 cm^3以上の腫瘍では 1 年で 50% 程度の腫瘍制御率であった．10 cm^3以上の大きな腫瘍に 20 Gy 以上の辺縁線量を用いると許容できない放射線障害が発生するため，姑息的な線量での照射となり再発率が高くなる[5)]．これに対し当センターでは，2004 年から低分割定位的放射線治療を行ってきた[6)]．2 週間ごとに 10 Gy で 3 回ガンマナイフを用いて SRT を行う独自のプロトコールを用いている．2 週間の治療間隔を取ることにより腫瘍が縮小すること，および 3 回に分割することで周囲正常脳への被曝を低減することが可能である[6)]．一方で linear-quadratic model の計算上，SRS 換算で 20 Gy に相当する線量を腫瘍に照射することができる[8)]．10 cm^3 以上の腫瘍 247 病変中 67 病変において施行したが，その初期治療成績は良好であった[6)]．今後症例を集積して，10 cm^3以上の大きな腫瘍に対して，SRT，開頭腫瘍摘出術，姑息的線量で SRS との選択基準を明らかにしていきたい．

脳転移診断からの中央生存期間は 9.4 カ月と，これまでの報告と同様 1 年に満たない[9)]．これまで報告してきたが，転移個数，腫瘍体積や髄液播種など，頭蓋内病態は単変量解析では有意な予後影響因子であるが，多変量解析ではこれら頭蓋内病態因子は脱落し，頭蓋外病巣の活動性や初診時 KPS などの頭蓋外因子が有意な予後影響因子となる[10)11)13)～15)]．したがって，脳転移があれば短い生存期間しか期待できず，たとえ頭蓋内病態が重篤でも，治療期間や侵襲度の大きい開頭腫瘍摘出術や全脳照射を安易に選択すべきではないといえる．

われわれ脳神経外科医の責務は，最小限の時間的肉体的負担で，短い生存期間中，神経死を予防し，頭蓋内病変が原因で ADL が低下することを防ぐことにある．今回の検討では，エビデンスの確立された 4 個以下の脳転移症例に比べ，5 個以上の転移症例は神経死予防，ADL 維持とも予後が悪い傾向にあったが，おおむね満足できる結果であった．頭蓋総線量が 10 J 以下でガンマナイフ治療可能な転移個数と大きさで，初診時造影 MRI で髄液播種所見がなければ，予防的全脳照射を併用しないガンマナイフ単独治療プロトコールで神経死予防，ADL の維持が期待できる．

新規病変に関しては，単発性脳転移では有意に出現頻度は少ない．これに対して多発性脳転移に関しては，転移個数が増えるにしたがって増加する傾向はあるものの有意差は認めなかった．新規病変の出現から予防的全脳照射の必要性を Andrews ら[1)]は 3 個，Aoyama ら[2)]は 4 個とし randomized control study を行っている．今回のわれわれの検討では，単発性脳転移と多発性脳転移の間には，生存，神経死予防，ADL 維持，新規病変出現とも有意差を認めた．一方，転移個数が増加するにつれ各予後は悪化したが，3～4 個で境界線を引く妥当性は認めなかった．さらに，微小な転移個数の検出能力は，MRI 本体あるいは撮影条件によっても影響を受けることから，各施設の MRI 本体および撮影条件が異なる日本の現状では，転移個数だけで SRS と全脳照射の適応を決定するのは困難である．さらに，多発性脳転移症例においては 1 年以内の新規病変出現率はほぼ同等であったことを考えると，単に初診時脳転移個数のみでは予防的 WBRT の是非を決定するのは不可能と考えられた．今回のクライテリア内では，初回ガンマナイフ治療後，予防的 WBRT を併用しなくても，2～3 カ月ごとに造影 MRI で経過を観察し，適宜ガンマナイフで追加治療を施行すれば，高率に頭蓋内病変の制御は可能であった．新規病変出現時には，個数，腫瘍局在，大きさ，癌性髄膜炎の有無などの頭蓋内病態に加え，全身状態や闘病意欲を総合的に判断し，SRS，全脳照射，経過観察のうち最良の方法を患者に呈示し，選択してもらえばよいとわれわれは考える．

結　語

単一局所プロトコール下に治療した転移性脳腫瘍患者 1,386 例に対するガンマナイフ治療成績を報告した．頭蓋総線量 10 J 以下でガンマナイフ照射可能な個数と大きさを有し，初診時脳転移個数 4 個以下で，髄液播種所見を認めなければ，本プロトコールのよい適応である．転移個数 4 個以上でも，初回ガンマナイフ治療後，予防的 WBRT を施行しなくても，造影 MRI で経過観察を行い，新規病変出現時には適宜ガンマナイフで追加治療を施行すれば，神経死予防，ADL 維持が満足できる確率で期待できる．

文　献

1) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gasper LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryu J, Bahary JP, Shouhami L, Rotoman M, Mehta MP, Curran WJ Jr : Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases : Phase 3 results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* **363** : 1665-1672, 2004.
2) Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobayashi G : Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases : A randomized controlled trial. *JAMA* **295** : 2483-2491, 2006.
3) Asai A, Matsutani M, Kohno T, Nakamura O, Tanaka H, Fujimaki T, Funada N, Matsuda T, Nagata K, Takakura K : Subacute brain atrophy after irradiation therapy for malignant brain tumor. *Cancer* **63** : 1962-1974, 1989.
4) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB : Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* **39** : 789-796, 1989.
5) Flickinger JC : An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **17** : 879-885, 1989.
6) Higuchi Y, Serizawa T, Ono J, Matsuda S, Sato M, Nagano O, Saeki N : Hypofractionated stereotactic radiotherapy for large metastatic brain tumors. *13th International Meeting of the Leksell Gamma Knife Society* (*Abstract*), 2006, p.56.
7) Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC : Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **45** : 427-434, 1999.
8) Liu L, Bassano DA, Prasad SC, Hahn SS, Chung CT : The linear-quadratic model and fractionated stereotactic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **57** : 827-832, 2003.
9) Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L : The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **63** : 37-46, 2005.
10) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B : A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* **322** : 494-500, 1990.
11) Serizawa T, Iuchi T, Ono J, Saeki N, Osato K, Odaki M, Ushikubo O, Hirai S, Sato M, Matsuda S : Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg* (Suppl 3) **93** : 32-36, 2000.
12) Serizawa T, Ono J, Iuchi T, Matsuda S, Sato M, Odaki M, Hirai S, Osato K, Saeki N, Yamaura A : Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from lung cancer : A comparison between small cell cancer and non-small cell carcinoma. *J Neurosurg* (Suppl 5) **97** : 484-488, 2002.
13) Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Sato M, Yanagisawa M, Iuchi T, Nagano O, Yamaura A : Diagnostic value of thallium-201 chloride single-photon emission computed tomography in differentiating tumor recurrence from radiation injury after gamma knife surgery for metastatic brain tumors. *J Neurosurg* (Suppl 2) **102** : 266-271, 2005.
14) Serizawa T, Saeki N, Higuchi Y, Ono J, Iuchi T, Nagano O, Yamaura A : Gamma knife surgery for brain metastases : Indications for and limitations of a local treatment protocol. *Acta Neurochir* (*Wien*) **147** : 721-726, 2005.
15) Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Iuchi T, Nagano O, Saeki N : Gamma knife surgery for metastatic brain tumors from lung cancer without prophylactic whole brain radiation therapy. in Kondziolka D (ed) : *Radiosurgery*. Basel, Karger, 2006, pp.186-198.
16) Serizawa T, Higuchi Y, Ono J, Matsuda S, Nagano O, Iwadate Y, Saeki N : Gamma knife surgery for metastatic brain tumors without prophylactic whole-brain radiation therapy : Results of 1,000 consecutive cases. *J Neurosurg* **105** : 86-90, 2006.
17) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA : Radiosurgery for brain metastases : Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **43** : 549-558, 1999.

要　旨

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ単独治療成績
—予防的全脳照射を併用しない局所治療プロトコールの適応と限界—

芹澤　徹　永野　修　樋口　佳則　町田　利生
沖山　幸一　小野　純一　岩立　康男　佐伯　直勝

転移性脳腫瘍に対し予防的全脳照射を施行しないガンマナイフ単独治療成績を検討し，その適応と限界を明らかにした．千葉県循環器病センターでガンマナイフを施行した 1,474 例の転移性脳腫瘍患者のうち，①新規に脳転移と診断され，②頭蓋総線量 10 J 以下で照射可能な腫瘍体積と個数，③症候性の癌性髄膜炎がない連続 1,386 例を対象とした．3.5 cm 以上の腫瘍には開頭腫瘍摘出術あるいはガンマナイフによる低分割定位的放射線治療を，それ以外の腫瘍はすべてガンマナイフを施行した．初回治療後，予防的全脳照射を施行せず，2〜3 カ月ごとに施行した造影 MRI で新規病変出現時には，頭蓋外病変の進展度や闘病意欲を加味し，適宜ガンマナイフを用いて再照射を施行した．転移個数別に，累積生存率，神経死予防率，神経機能温存率，新規病変出現率を検討した．2,355 回のガンマナイフ治療で 13,319 病変を照射した．中央生存期間は 9.4 カ月，1 年における神経死予防率，神経機能温存率，新規病変非出現率は，それぞれ 88.5%，81.5%，56.3%であった．転移個数が増加するにつれて各 survival の予後は不良となった．上記 3 クライテリアを満たす転移性脳腫瘍患者に対し，予防的全脳照射を併用しないガンマナイフ単独治療は，容認できる範囲の新規病変の出現頻度と追加照射の施行状況で，神経死予防，神経機能温存が期待できる．

脳外誌　16：833-839，2007

Expressive and Receptive Language Areas Determined by a Non-invasive Reliable Method Using Functional Magnetic Resonance Imaging and Magnetoencephalography

Kyousuke Kamada, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
The University of Tokyo,
Tokyo, Japan

Yutaka Sawamura, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
Hokkaido University,
Sapporo, Japan

Fumiya Takeuchi, Ph.D.
Research Institute for Electric Science,
Hokkaido University,
Sapporo, Japan

Shinya Kuriki, Ph.D.
Research Institute for Electronic Science,
Hokkaido University,
Sapporo, Japan

Kensuke Kawai, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
The University of Tokyo,
Tokyo, Japan

Akio Morita, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
The University of Tokyo,
Tokyo, Japan

Tomoki Todo, M.D., Ph.D.
Department of Neurosurgery,
The University of Tokyo,
Tokyo, Japan

Reprint requests:
Kyousuke Kamada, M.D., Ph.D., and
Tomoki Todo, M.D., Ph.D.,
Department of Neurosurgery,
The University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku,
Tokyo 113-8655 Japan.
Email: kamady-k@umin.ac.jp

Received, March 23, 2006.
Accepted, October 13, 2006.

OBJECTIVE: It is known that functional magnetic resonance imaging (fMRI) and magnetoencephalography (MEG) are sensitive to the frontal and temporal language function, respectively. Therefore, we established combined use of fMRI and MEG to make reliable identification of the global language dominance in pathological brain conditions.

METHODS: We investigated 117 patients with brain lesions whose language dominance was successfully confirmed by the Wada test. All patients were asked to generate verbs related to acoustically presented nouns (verb generation) for fMRI and to read three-letter words for fMRI and MEG.

RESULTS: fMRI typically showed prominent activations in the inferior and middle frontal gyri, whereas calculated dipoles on MEG typically clustered in the superior temporal region and the fusiform gyrus of the dominant hemisphere. A total of 87 patients were further analyzed using useful data from both the combined method and the Wada test. Remarkably, we observed a 100% match of the combined method results with the results of the Wada test, including two patients who showed expressive and receptive language areas dissociated into bilateral hemispheres.

CONCLUSION: The results demonstrate that this non-invasive and repeatable method is not only highly reliable in determining language dominance, but can also locate the expressive and receptive language areas separately. The method may be a potent alternative to invasive procedures of the Wada test and useful in treating patients with brain lesions.

KEY WORDS: Expressive language function, Functional magnetic resonance imaging, Language dominance, Magnetoencephalography, Receptive language function

Neurosurgery 60:296–306, 2007   DOI: 10.1227/01.NEU.0000249262.03451.0E   www.neurosurgery-online.com

Brain asymmetries have been of considerable interest in neurology for more than a century. Based on clinicopathological studies, the "classical mode" of language organization consists of a frontal "expressive" area for planning and executing speech and writing, and a temporal "receptive" area for analysis and identification of linguistic sensory stimuli. This basic scheme of language functions has generally been accepted, with the assumption that both expressive and receptive functions dominantly exist in the same hemispheric side.

The Wada test has been considered the most reliable method to determine language dominance. According to one of the largest studies performed to date, 4 and 96% of right-handed subjects with chronic epilepsy have speech dominance in the right and left hemispheres, respectively (3). Furthermore, several studies suggested the possibility of atypical language representation in patients with chronic epilepsy (20–30%) (9, 28). However, the procedure of successive anesthetization of each hemisphere by intracarotid injections of sodium amobarbital requires catheterization and irradiation. Furthermore, the Wada test results can only demonstrate a relative distribution of language functions across the two hemispheres. More detailed information on localization of specified language functions within a hemisphere is important for understanding the language networks, as well as the treatment of brain lesions.

The use of functional magnetic resonance imaging (fMRI) has recently been developed to identify the hemisphere with language dominance. Most language fMRI studies have observed activations in the inferior frontal gyrus (IFG) and middle frontal gyrus (MFG) using tasks such as word generation and categorization (16, 24, 29). Detection of the receptive language area by fMRI has been reported to be more difficult than that of the expressive language function, and the use of listening or sentence comprehension tasks has resulted in visualization of only a few pixels in the temporoparietal region (8, 16, 25, 26). In addition, a fundamental limitation of an fMRI-based brain mapping is the varying degrees of regional hemodynamic responses under pathological brain conditions (7, 10, 15). Therefore, a clinical interpretation of localized activations on fMRI remains complicated and controversial.

Magnetoencephalography (MEG) reflects intracellular electric current flow in the brain and allows accurate localization of the current dipole sources. Dipoles of MEG deflections that peaked at approximately 400 milliseconds after word presentation (late responses) have been observed to localize in the temporoparietal regions. These late responses have been considered to be related to the receptive language function (19, 20). We have also observed dense dipole clusters of the semantic late responses in the superior temporal gyrus (STG), supramarginal gyrus (SmG), and fusiform gyrus (FuG) of the suspected dominant hemisphere (11, 12). Therefore, we sought to use MEG not only as an additional diagnostic tool for identifying the language dominance, but also to localize the receptive language center.

In the present study, we describe a non-invasive method to locate the expressive and receptive language areas by co-utilizing fMRI and MEG. The language dominance determined by our method matched the results from the Wada test with 100% accuracy. The usefulness of the method was well demonstrated, especially in those patients who showed dissociated expressive and receptive language functions. The data show that this method is highly reliable and may be useful in the management of patients with brain lesions as well as in studying normal brain functions.

METHODS

Patients

The functional brain mapping using fMRI (with the verb generation task) and MEG was performed in 117 patients with brain lesions since August 1999 (>7 yr) after this project was approved by the Institutional Committee for Ethics (*Table 1*). fMRI studies with the abstract/concrete (A/C) categorization task were also performed in 106 patients. Ninety-seven patients also underwent the Wada test to confirm the dominant cerebral hemisphere for language functions. Six patients showed negative Wada test results owing to the steal effect of a large arteriovenous malformation (AVM) or an overdose. The final analyses were performed in 87 patients (48 men, 39 women), who underwent Wada test, fMRI, and MEG investigations. The mean age (± standard deviation) was 43.6 ± 14.1 years. The Edinburgh Handedness Inventory was used to estimate the patients' handedness (18). A written informed consent was obtained from the patient or his/her family before participation in the study.

Magnetic Resonance Protocols

Anatomic magnetic resonance imaging (MRI) and fMRI were performed during the same session with a 1.5-T whole-body magnetic resonance scanner with echo-planar capabilities and a standard whole-head transmit-receiver coil (Siemens Vision, Erlangen, Germany). During the procedures, foam cushions were used to immobilize the head.

Language fMRI

The patients were instructed to respond to all language tasks silently. fMRI data was acquired with a T2-weighted echo-planar imaging sequence (echo time, 62 ms; repetition time, 114 ms; flip angle, 90 degrees; slice thickness, 4 mm; slice gap, 2 mm; field of view, 260 mm; matrix, 64 × 128; 14 slices). Each fMRI session consisted of three dummy scan volumes followed by three activation and four baseline (rest) periods. During each period, five echo-planar imaging volumes were collected, yielding a total of 38 imaging volumes and 2 minutes 32 seconds in measurement time for each session. fMRI data of language-related semantic responses were acquired as follows. All subjects were examined with two different lexical semantic language paradigms; verb generation by listening to nouns and A/C categorization by reading words. All words for semantic tasks were selected from common Japanese words listed in the electronic dictionary of the National Institute for Japanese Language.

Verb Generation Task

For the auditory stimuli (duration ranges were between 400 and 600 ms), common concrete nouns spoken by a native Japanese speaker with a flat intonation were recorded and digitized with a sampling rate of 44,000 Hz. A backward playback of the sound files (reference sounds) was used to eliminate the primary auditory activation during the rest periods with the same inter-stimuli intervals (1600–2400 ms) as the active periods. The auditory stimuli were delivered binaurally via two 5-m-long plastic tubes terminating at a headphone. The sound intensity was approximately 95 dB sound pressure level at the subject's ear. Subjects were instructed to silently generate a verb related to each presented noun during the active periods and passively listen to the reference sounds during the rest periods.

A/C Categorization Task

Visual stimuli were presented on a liquid crystal display monitor with a mirror above the head coil allowing the patients to see the stimuli. Words consisting of three *Kana* letters (Japanese phonetic symbols) were presented in a 300-millisecond exposure time with interstimuli intervals ranging from 2800 to 3200 milliseconds. Patients were instructed to categorize the presented word silently into "abstract" or "concrete" based on the

TABLE 1. Summary of patients' brain lesions types[a]

	Glioma	Chronic Epilepsy	AVM	Meningioma	Cavernous malformation	Cerebral ischemia	Total
fMRI with VG + MEG	44	39	18	6	4	6	117
fMRI with A/C	41	34	15	6	4	6	106
Amytal test	42	29	16	6	4	0	97
Final analyses	39	26	12	6	4	0	87

[a] AVM, arteriovenous malformation; fMRI, functional magnetic resonance imaging; VG, verb generation task; MEG, magnetoencephalography; A/C, abstract/concrete categorization task.

nature of the word. During interval periods, patients passively viewed random dots of destructured *Kana* letters that were controlled to have the same luminance as the stimuli to eliminate primary visual responses.

Before scanning, all patients had a brief practice time, and the fMRI examinations were repeated for each task to confirm the reproducibility. After data acquisition, a motion detection program (MEDx; Medical Numerics, Sterling, VA) discarded fMRI sessions containing motion artifacts exceeding 25% of the pixel size. A Gaussian spatial filter (6 mm in half width) was applied, and functional activation maps were calculated by estimating the Z-scores between the rest and activation periods using Dr. View (Asahi Kasei, Tokyo, Japan). Pixels with Z-scores higher than 2.2 ($P < 0.05$) were considered to indicate real activation and were used for mapping. Image distortion of fMRI was corrected by maximizing the mutual information of the fMRI data sets and three-dimensional T1-weighted MRI (3D-MRI) scans of the patient's brain (morphing compensation). The result from each fMRI session was co-registered with the 3D-MRI by the Affine transformation (5). After total number of the activated pixels in the IFG and MEG were automatically counted, a patient was considered to have unilateral language dominance when hemispheric pixels of one hemisphere counted less than 70% of the other hemisphere. Otherwise, the language dominance was considered bilateral.

Language MEG

The MEG signals were recorded with a 204-channel biomagnetometer (VectorView; Neuromag, Helsinki, Finland) in a magnetically shielded room. To confirm the reproducibility, we acquired two data sets for each task by repeating the MEG recording on two different days. One hundred fifty nouns consisting of three *Kana* letters were visually presented with a 300-millisecond exposure time with interstimuli intervals ranging from 2800 to 3200 milliseconds. Patients were instructed to judge whether or not the presented word was "abstract" or "concrete" based on the nature of the word and to push a button with the index or middle finger (*Kana* reading task). Each epoch consisted of a 500-millisecond prestimulus baseline and a stimulus followed by a 1500-millisecond analysis period. Epochs with a reaction time exceeding 1200 milliseconds and MEG examinations with a successful task performance less than 70% were discarded.

One hundred fifty epochs of the magnetic signals were averaged and digitally filtered between 0.1 to 30 Hz. Significant MEG deflections were visually identified based on the square root mean fields of more than 10 sensors in the frontotemporal (FT) or temporo-occipital (TO) regions. Locations and dipole moments of equivalent current dipoles were calculated every 2 milliseconds from 250 to 600 milliseconds after the stimulus onsets using the single equivalent dipole and sphere head models. Only those dipoles of which the measured and the calculated field distributions showed a correlation value of more than 0.85 and confidence volumes less than 1000 mm^3 were used. To confirm the calculated results, the same MEG time sections were analyzed using a current density map (low-resolution tomography; LORETA, Curry, Neuroscan, and Compumedics USA, El Paso, TX). The coordinates of the MEG system were transformed into anatomic 3D-MRI scans by identifying external anatomic fiduciary markers (nasion, left/right preauricular points), and estimated dipoles were superimposed onto the 3D-MRI scans.

Dipoles located in the temporal region, including the STG, MTG, SmG, and FuG, were manually counted. A patient was considered to have unilateral language dominance when hemispheric dipoles of one hemisphere counted less than 70% of the other hemisphere. Otherwise, the language dominance was considered bilateral.

Determination of Language Dominance using fMRI and MEG

On the basis of the results of language fMRI and MEG, we determined language dominance for each patient. When the semantic activation in one side of the IFG and MFG was wider than that of the other side during the language fMRI tasks, a patient was considered to have unilateral dominance for the expressive language function. When one side of the temporal region included more MEG dipoles than the other during the language MEG task, we determined that a patient had laterality of the receptive language function.

The Wada Test

All patients received injections of amobarbital (100 mg in a 10% solution, Amytal; Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN) through a catheter placed in the internal carotid artery. Language testing was performed during the observation period of maximal amobarbital action as indicated by contralateral

brachial plegia. Patients were given the following tasks in the following order and up to four points were given, depending on the severity of the language disturbance: 0, no response; 1, meaningless utterance; 2, incorrect repetition or paraphasia; 3, self-correction; and 4, unimpaired.

The tasks were as follows:

1) Spontaneous counting. Patients were instructed to count, starting immediately before the amobarbital administration and continuously until the next task was given. If the patient could continue to count even after brachial plegia appeared, obvious speech arrest and no impairment indicate 0 and 4 points, respectively.
2) Letter reading. Patients were instructed to read aloud seven words consisting of three or four *Kana* letters. The maximum score was 28 points (seven items × four points).
3) Naming. Patients were asked to name aloud the five objects presented pictorially. The maximum score was 20 points (five items × four points).
4) Auditory comprehension. Patients were asked to carry out three simple tasks such as blinking eyes, opening the mouth, and raising the unparalyzed arm. The maximum score was 12 points (three items × four points).
5) Pointing objects. Patients were shown a picture with a set of four objects and were instructed to point to one chosen by the investigator (e.g., "Point to the cat."). The maximum score was 16 points (four items × four points).

Performance in Tasks 1 and 3 were considered to reflect the expressive language capabilities (maximum score, 24 points); performance in Tasks 2, 4, and 5 reflected receptive language functions (maximum score, 56 points).

RESULTS

Handedness and the Wada Test

Ninety-one patients (80 right-, eight left-, and three bilateral-handers) successfully underwent the Wada test. Language dominance was left, right, and bilateral hemispheres in 81, six, and four patients, respectively. The language dominance of the right-handed patients was left in 75 patients (93.8%), right in two patients (2.5%), and bilateral in three patients (including one patient with dissociated expression and receptive functions [3.8%]), respectively. For left-handed patients, four patients showed left and four showed right dominance. For both-handed patients, two showed left dominance and one bilateral (dissociated). These results were similar to those of previous reports on language dominance (3, 4).

For further analysis, we subdivided the subjects into groups with chronic epilepsy and with non-epilepsy. In the epilepsy group (n = 29), left, right, and bilateral dominance was 24 (82.8%), three (10.3%), and two (6.9%), respectively. In the non-epilepsy group (n = 62), left, right, and bilateral dominance was 57 (91.6%), four (6.4%), and one (1.6%), respectively.

fMRI with the Verb Generation Task

The verb generation task was designed to locate the expressive language area by fMRI. Among 117 patients who underwent the verb generation task, 100 patients (84.6%) completed the task and provided useful fMRI data. The results showed that the dominant hemisphere for the expressive language function was left, right, and bilateral in 90, eight, and two patients, respectively. In the epilepsy group (n = 34), left, right, and bilateral dominance was 29 (85.2%), three (8.8%), and two (8.5%), respectively. In the non-epilepsy group (n = 66), left, right, and bilateral dominance was 61 (92.4%), five (7.6%), and zero (0%), respectively. The activated regions on fMRI mainly involved the IFG and MFG, the lateral precG, AG, and the supplementary motor area (SMA) (*Figs. 1* and *2*).

In some patients, activations were observed in bilateral hemispheres. Except for two patients who showed bilateral dominance, the activations in the non-dominant hemisphere were restricted to MFG and precG and smaller in size, so the pixels did not reach a cluster significance (maximum values of Z-score, <2.2 or <10 pixels).

Compared with successful results of the Wada test, the successful rate of fMRI with the verb generation task was 90.1%. Seven patients with aphasia or dementia failed to complete the task. Three glioma patients with marked surrounding, four patients with brain ischemia and three patients with large arteriovenous malformations failed to exhibit significant activations in the frontal lobe (*Fig. 3*). These incomplete results are accounted for by the reported disadvantage of fMRI that data may be affected by the pathological changes of cerebral circulation (7, 10, 15).

fMRI with the A/C Categorization Task

The A/C categorization task was designed to locate the receptive language area by fMRI. Among 106 patients who performed the A/C categorization task, 71 (67.0%) completed the task and provided useful fMRI data. Compared with the verb generation task, the A/C categorization task more often activated wider areas in bilateral hemispheres (*Fig. 2*). Activations generally involved the bilateral frontal lobes, including the IFG, MFG, and precG, with laterality. The superior temporal regions, such as the STG and SmG, demonstrated activation spots in only 45% (n = 32) of the investigated patients, and the side predominance was not apparent in most cases. The fMRI data of the A/C categorization task were considered unsuitable to determine the receptive language areas and were not used for the final analyses.

Language MEG Profiles and Dipole Locations

The *Kana* reading task was designed to locate the receptive language area by MEG. The language MEG was performed in 117 patients, of whom 99 (85.4%) completed the task and provided useful data (*Figs. 1* and *2*). Results showed that the dominant hemisphere for the receptive language function was left, right, and bilateral in 85, 11, and three patients, respectively. In the epilepsy group (n = 31), left, right, and bilateral dominance was 26 (83.9%), three (9.7%), and two (6.5%), respectively. In the non-epilepsy group (n = 68), left, right, and bilateral dominance was 59 (86.8%), eight (11.8%), and one (1.5%), respectively.

Dipole clusters of late deflections localized mainly in the superior temporal region (STG, MTG, and SmG), and 60% of investigated patients also showed dipoles in the inferior tempo-