

肺転移をきたすが、さらに肺を通過し、脳内に至る。通常は多数の細胞塊が血中に入るため、多発性病変を形成する。多発性腫瘍が発見された場合、まず転移性脳腫瘍を考えるのは当然であり、原発癌があるさいにはなおさらである。

1は、転移性脳腫瘍を疑わせる多発性脳腫瘍のMRIである。**1a**は膠芽腫であるが、多発性でかつガドリニウムによりリング状に増強される。広汎な脳浮腫があり、そのなかの一部が増強効果を示す場合は、このような多発性腫瘍の形態を示すことがある。**1b**は脳膿瘍である。先行する感染症や発熱があり、MRI上は広汎な脳浮腫を伴う。悪性脳腫瘍とはまったく治療法が異なることから、鑑別には慎重を期する。悪性リンパ腫(**1c**)も多発性病変を形成する。転移性脳腫瘍同様に放射線治療が有効であり、最終的な治療方針としては大きく変わらないが、最近では放射線治療前の大量メトトレキサート療法が広く行われ、一定の成果が報告がされているため、鑑別は重要である。悪性リンパ腫の画像は、転移性脳腫瘍に比較して不整形で、かつ内部が一様にガドリニウムで増強されることが多い。

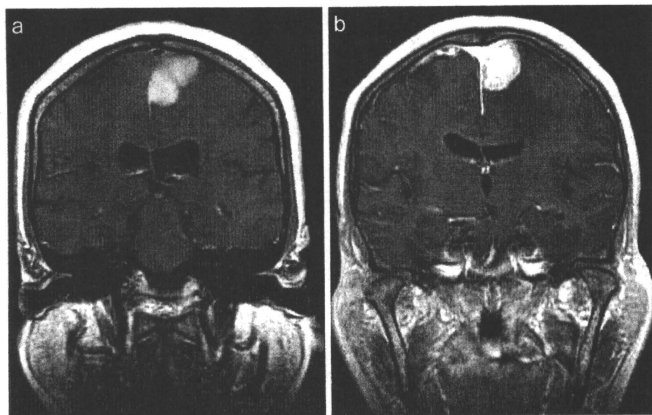
良性腫瘍との鑑別

脳表との癒着が強い髄膜腫は、周囲の脳浮腫を伴うこともあり、転移性脳腫瘍との鑑別が困難となる。

乳癌は、脳実質内のほかに高率に硬膜転移をきたすため、時に髄膜腫との鑑別が必要となる。

2aは傍矢状部髄膜腫、**2b**は乳癌の硬膜転移である。

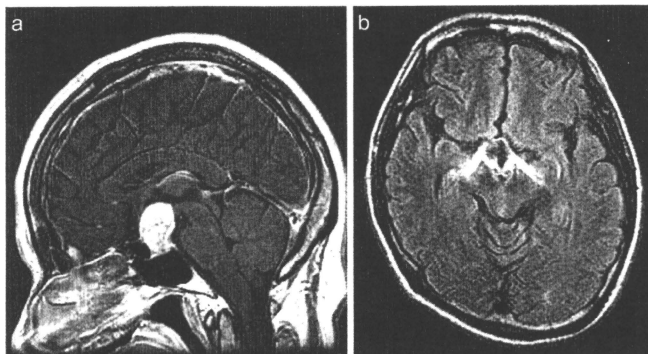
硬膜転移ではガドリニウムによる硬膜自体の増強効果もあり、いわゆるdural tail sign様の画像を呈することもある。一方、髄膜腫でも脳表との癒着が強い場合には、周囲の脳浮腫を伴うこともあって鑑別が困難となる。また、乳癌と髄膜腫の合併例も数多く報告されており³⁾、小さなものであれば、一定の観察期間を置いて大きさの変化をみることで鑑別しなければならないこともある。また、脳下垂体への転移は、下垂体腺腫との鑑別が必要である。転移巣は下垂体動脈から直接血流を受け、さらに硬膜との接触面が大きいう理由で、比較の後葉に多く、尿崩症が45%程度に発生すると報告されている⁴⁾。さらに上方へ進展すれば視床下部にも脳浮腫がみられるようになる(**3**)。



2
硬膜に付着した腫瘍

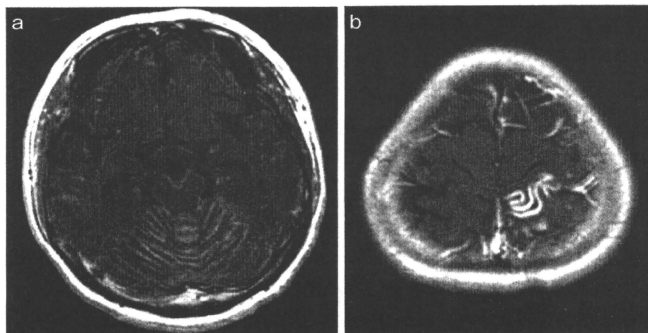
a: 傍矢状部髄膜腫。大脳鎌がガドリニウムで増強され、dural tail signを示す。

b: 乳癌の硬膜転移。広汎な脳浮腫を伴い、腫瘍の一部は上矢状洞に浸潤している。



3
下垂体転移

a: 脳下垂体から鞍上部に伸びるガドリニウムで増強される病変。
b: 通常の下垂体腺腫ではみられない脳浮腫を伴っている。尿崩症を呈することも多い。



4
癌性髄膜炎と
脳梗塞のMRI像

a: 癌性髄膜炎。小脳の小葉に沿ってガドリニウムで増強される線状陰影が認めれる。
b: 脳梗塞。脳回に沿って増強陰影がみられる。

血管障害との鑑別

脳梗塞は巣症状を伴うことが多いのに対し、MRIで描出される程度まで進行した癌性髄膜炎は両側に広汎な異常像を呈する。

癌の髄腔内播種（癌性髄膜炎）では、MRIにて脳表に沿ったガドリニウムでの増強効果がみられる。とくに小脳上面の小葉に沿った線状陰影が特徴的である（4）。この部分はMRIのaxial面に近いことにより、病変部が際立って描出されるものと考えられる。病状の進行とともに大脳表面も増強効果が目立つようになる。同様の線状陰影は脳梗塞においても観察される。脳梗塞では、通常は急性発症し、巣症状を伴うことが多いのに対し、MRIで描出される程度まで進行した癌性髄膜炎で

は、髄膜刺激症状を伴い、さらに画像上両側に広汎な異常を呈するために鑑別は可能である。

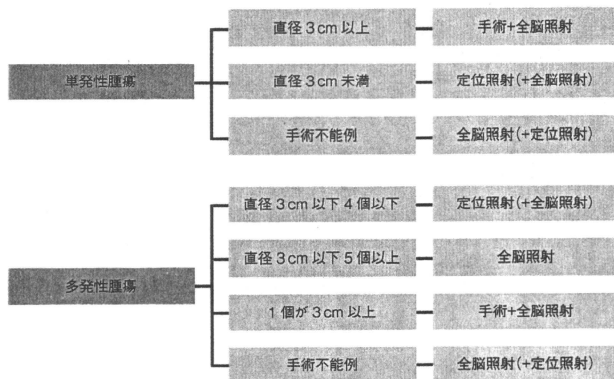
転移性脳腫瘍に対する治療方針

単発性脳転移に対しては手術+全脳照射の重要性が認められるようになった。

転移性脳腫瘍が発見された場合、原発癌にとってはstage IVということになり、もっぱら全脳照射が行われていた。さまざまな1回線量、総線量による治療が試みられたが、予後は数か月であり、治療期間も考慮に入れたうえで、1回3Gyで10回、総線量30Gyという照射が最も一般的な治療として行われてきた。一方、Patchellらにより、単発性脳転移に対しては手術+全脳照射が放射線照射単独に比べ、局所コントロールも全生存期間も有

5 転移性脳腫瘍の治療方針

直径3cm以上は開頭手術により摘出し、全脳への放射線治療が行われ、小病変は放射線治療が原則。また、小病変4個程度までは定位放射線治療が行われている。



正しい診断あつての治療方針 **Point!**

脳転移の診断は必ずしも容易ではなく、癌患者の脳腫瘍は転移性脳腫瘍であると決めつけることは危険である。また、その治療にあたっては、つねに全身状態を考慮することが必要であり、個々の患者で、何を優先するかを十分に考慮した治療方針を立てることが重要である。

意に優っていることが証明され、手術の重要性が認められるようになった⁵⁾。また、ガンマナイフを始めとする定位放射線治療も導入され、直径3cm以下の腫瘍に対しては、第1選択となっていることも多い。

多彩な治療法のなかから、転移性脳腫瘍の部位、大きさ、数、全身状態などを考え、最も適切な治療を選択する必要があるが、現時点で妥当と思われる治療方針は下記のとおりである。原発巣のコントロールがよく、重篤な神経症状を出さずに摘

出可能な3cm以上の腫瘍は開頭により摘出し、術後全脳照射(30G/10Fまたは37.5Gy/15F)を行い、4個までの小転移巣は定位照射を原則とし、そのうち1個が3cmを超える場合は、それに対し開頭摘出を行ったあとに全脳照射(または定位照射)とする。5個以上の腫瘍の場合は全脳照射を行う(5)。

引用文献

1. 国立がんセンターがん対策情報センター：がんの統計'08, 2008
2. Central Brain Tumor Registry of the United States: CBRUS (2008). Statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2000-2004.
3. Kubo M, et al. Association of breast cancer with meningioma: Report of a case and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 510-513.
4. Komninos J, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: Case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 574-580.
5. Patchell RA, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 1990; 322: 494-500.

2 脳腫瘍全国統計による頻度と治療成績

Summary

- 1 脳腫瘍の発生頻度は、年代別に各年齢における発生頻度を並べると、最も頻度の高い年齢層が年代とともに40歳代から50歳代、60歳代へと移行している。
- 2 グリオーマの予後を規定する要因は、若年齢であること、手術前のperformance status (PS) が良好なこと、腫瘍摘出度が高いことなどである。

- 3 悪性グリオーマ治療において術後の放射線治療は有効であるが、手術摘出率、術後のPSなど多くの要因が関係するので、放射線治療を評価するには注意を要する。
- 4 近年、悪性脳腫瘍の治療成績は向上しつつあるが、さらなる向上を望むには、遺伝子治療、免疫療法などの新しい手法の開発が望まれる。

脳腫瘍全国統計

わが国の脳腫瘍の頻度、治療成績などを調査する目的で、1974年に脳腫瘍全国統計委員会が組織され、翌年より調査が開始された。1977年第1回調査報告が出され、2000年には第10巻がNeurologia medico-chirurgicaのsupplementとして英文にて刊行された¹⁾。国内の400余りの脳神経外科施設より年間5,000例前後が登録され、同時期のCentral Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) による10万人に14.8人という原発性脳腫瘍の発生頻度からの単純計算によれば、わが国で発生する原発性脳腫瘍の40%程度が登録されていることになる²⁾。本項は、この「脳腫瘍全国集計調査報告 第12巻」をもとに作成された。

頻度

米国における原発性脳腫瘍の発生率は1980年代に増加がみられたが、その後は小児例および高齢者以外は横ばいの状態といわれている。増加傾向は特に85歳以上の高齢者に著明で1975～1979年の人口10万人に対する発生率5.4人に対し、1991～1995年には15.7人と約3倍になっていると報告されている³⁾。原発性脳腫瘍患者の高齢化は脳腫瘍全国統計においても明らかで、年代別に各年齢における発生頻度を並べると最も頻度の高い年齢層が、年代とともに40歳代から50歳代、60歳代へと移行している(図1)。

腫瘍別の発生頻度も年代とともに変化してきている。1970年代は原発性脳腫瘍の30%以上を占めていたグリオーマが1980年代には20%台に減少し、1992年のデータでは23.6%になった。それに対し髄膜腫、神経鞘腫、下垂体腺腫などの良性腫瘍の頻度が増加し、1992年には髄膜腫の頻度は25.1%に至り、グリオーマとの頻度が逆転し、

単独で最も頻度の高い脳腫瘍となった(図2)。グリオーマのなかでの頻度を1969～1983年の症例と1984～1993年の症例と比較してみると、glioblastomaやmalignant(anaplastic) astrocytomaなどのhigh grade gliomaが増加傾向にあり、逆にlow grade gliomaが減少傾向にある(表1)。これは脳腫瘍患者の高齢化とも関係が深く、高齢者ほどhigh grade gliomaが多いという事実を反映しているものとも考えられる(図3)。

生存率の計算

脳腫瘍全国統計においては、生存率の計算はCutler-Ederer法により算出している。これは生命表による方法でactuarial法ともよばれ、異なる観察期間をもったすべての症例のすべての観察期間の結果を用いるということが特徴である⁴⁾。これは一定期間ごとの死亡率と生存率に基づいて累積生存率を算出する方法であり、次のように計算される。

$$\begin{aligned} \text{有効観察症例} & L'X = LX - (UX + WX)/2 \\ \text{期間死亡率} & QX = DX/L'X \\ \text{期間生存率} & PX = 1 - QX \\ \text{累積生存率} & P'X = P1 \times P2 \times \dots \times Pn \end{aligned}$$

ここでLXは観察当初の症例数、UXは追跡不能例、WXは打ち切り例、DXは期間死亡例数である。さらに、累積生存率を生命表より算出した期待生存率で割ったものが対生存率である。

グリオーマの予後決定因子

グリオーマの予後を規定する因子として、これまでの報告の多くが若年齢であること、手術前のperformance status (PS) が良好であること、術後の残存腫瘍の体積が

図1 原発性脳腫瘍(年齢区分)の年次動向

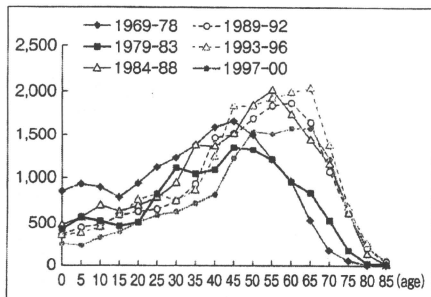


図3 星細胞系腫瘍の年齢分布

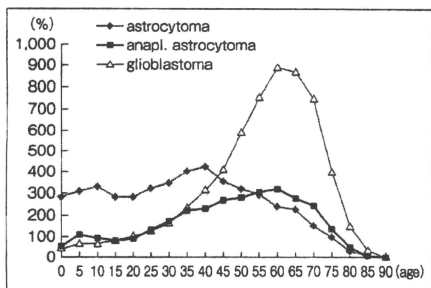


表1 グリオーマの頻度

	1969-1983	1984-1993
glioblastoma	29.7%	34.5%
astrocytoma	31.0	28.5
anapl. astrocytoma	15.1	18.3
oligodendroglioma	5.8	3.6
anapl. oligodendroglioma	0.5	0.7
ependymoma	4.5	3.1
anapl. ependymoma	1.4	1.0
mixed glioma	1.1	1.9
medulloblastoma	7.5	4.3
others	4.4	4.0

小さい、すなわち摘出度の高いものなどをあげている³⁴⁾。それぞれについて脳腫瘍全国統計のデータと照らし合わせる。

年齢

図4にグリオーマについて、年齢別の累積生存率を示す。乳児期の生存率が若干悪く、小児期に比較的良好な生存率を示すが、それ以降は年齢とともに下降している。グリオーマ全体についていうと小児期に60%以上を示す生

図2 原発性脳腫瘍(頻度)の年次動向

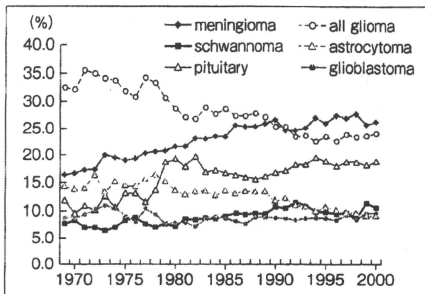
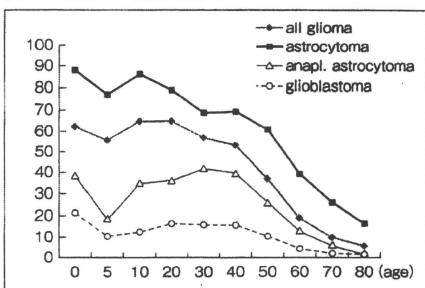


図4 年齢別の5年累積生存率



存率が70歳を超えると20%程度まで下降しており、astrocytoma, malignant astrocytoma, glioblastomaそれぞれについてみても、高齢者の生存率は小児期のほぼ1/2~1/3となっている。 χ^2 検定を行うと、glioblastomaでは75歳以上と65歳未満の間に有意差があり、malignant astrocytomaおよびastrocytomaでは75歳以上とそれ未満との間に有意差がみられた。若年発症に比べ、高齢者のグリオーマは、予後は不良であるといえる。

術前PS

術前のPSも予後を左右する因子の1つといわれている。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段階に分けている。このうち、症例数の少ない無症状群、昏睡、呼吸中枢障害群を除いて生存曲線を描くと、glioblastoma, malignant astrocytoma, astrocytomaいずれも自覚症状のみの群が最もよく、巣症状群と頭蓋内圧亢進群はほぼ重なり、意識障害群が最も悪いという順になり、これら3群の間に有意差がみられる(図5~7)。

手術摘出率

腫瘍を除去するという意味で最も確実に多くの腫瘍

図5 臨床悪性度別にみた膠芽腫の累積生存率

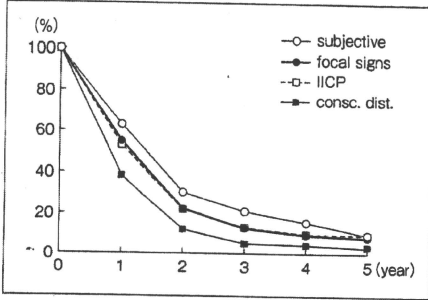


図6 臨床悪性度別にみた退形成性星細胞腫の累積生存率

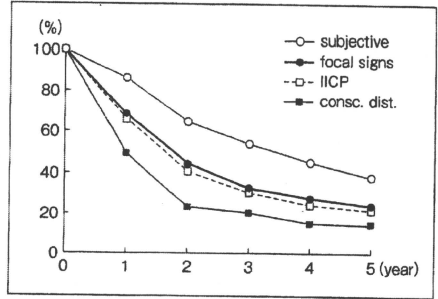


図7 臨床悪性度別よりみた星細胞腫の累積生存率

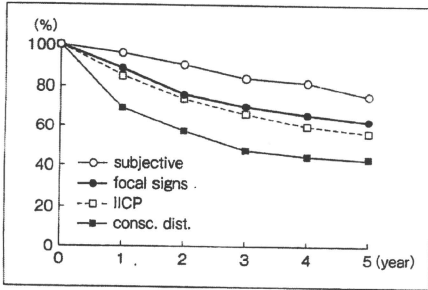


図8 手術摘出率よりみた膠芽腫の累積生存率

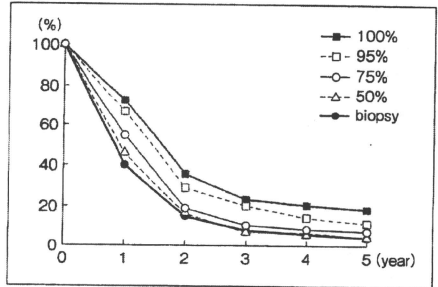


図9 手術摘出率よりみた退形成性星細胞腫の累積生存率

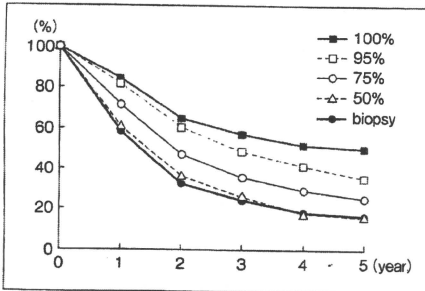
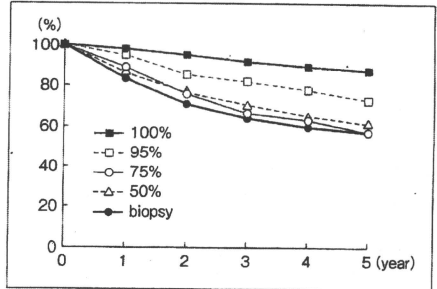


図10 手術摘出率よりみた星細胞腫の累積生存率



を取り除くことができるのは手術である。内減圧を図ることで頭蓋内圧亢進症状を軽減することができ、神経症状も軽快する可能性がある。その結果、患者のPSはよくなるとともに、後療法をより効果的に進めることができる。悪性腫瘍に対してもより多くの腫瘍を摘出することは生存率の向上にも大きく寄与することが考えられる。図8~10に手術による摘出率と生存率の関係を示したが、astrocytoma

および malignant astrocytoma では一見して95%以上の摘出が高い生存率をもたらしているが、glioblastomaでは全体の予後が不良であるため、その差は小さく、75%の摘出を境に生存率に有意差がみられる。すなわち、astrocytoma および malignant astrocytoma では75%程度の摘出では予後を改善する意味が少なく、肉眼的全摘をめざすことが重要であるといえる。それに対し、glioblastoma では75%程

図11 治療法（手術と放射線治療の有無）の違いによる膠芽腫の累積生存率

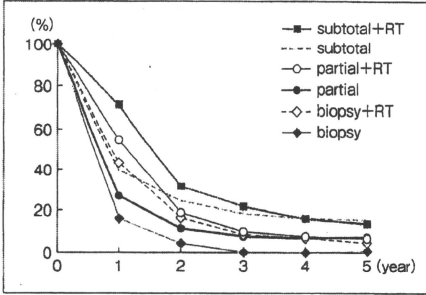


図12 治療法（手術と放射線治療の有無）の違いによる退行性星細胞腫の累積生存率

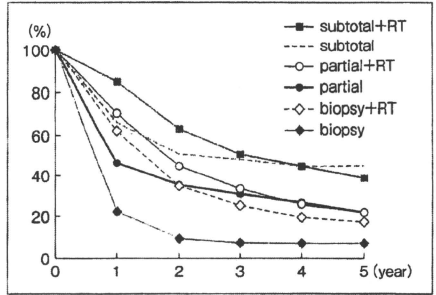


図13 治療法（手術と放射線治療の有無）の違いによる星細胞腫の累積生存率

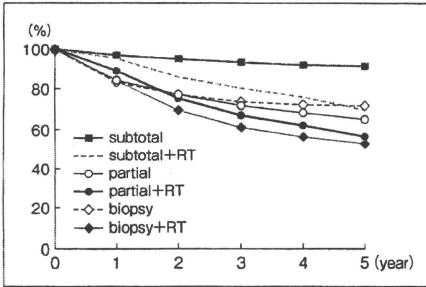
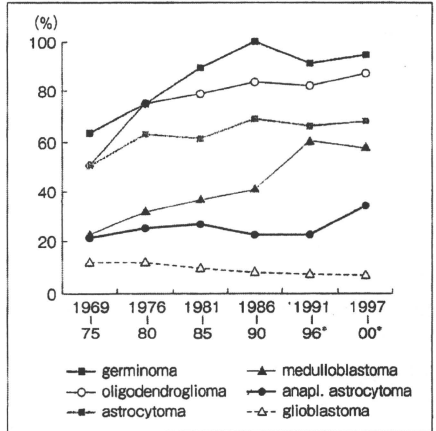


図14 原発性脳腫瘍の5年生存率の推移



* Cumulative survival

度の摘出でも有意に予後の改善がみられるが、さらに摘出率を増やすことにも意義があるという結果である。

↳放射線治療

悪性グリオーマの治療において、手術のみでのコントロールは困難で、術後の放射線治療が有効であることは誰もが認めるところである。しかしながら、全国統計での術後放射線治療の効果については、手術摘出率、術後のPSなど多くのバイアスが入るため、評価は容易ではない(図11~13)。特にastrocytomaでは限局性で確実に摘出されたものについては、術後放射線治療を行わないこともあるためむしろ非照射群の生存率が高くなっている。また、malignant astrocytomaではbiopsy群のみ放射線照射が有意に生存率を高めているという結果であった。それに対

しglioblastomaではbiopsy群、partial removal群、extensive removal群いずれも放射線照射群が有意に非照射群に比べ生存率が高い。しかしながらこの疾患については通常放射線治療が行われているため、非照射群にはPSの悪さなど照射が不能であった他の理由が存在することも考えられ、評価には注意を要する。

各種腫瘍の5年生存率の推移

近年の診断学、治療学の進歩により悪性脳腫瘍の治療成績は向上しつつある。表2に1997~2000年に登録された代表的脳腫瘍の累積生存率を示す。また、図14に年代別の各種悪性脳腫瘍の5年生存率の推移を示すが、このなか

表2 各種脳腫瘍の累積生存率 (1997~2000)

	N	1y	2y	3y	4y	5y
astrocytoma	698	91.5%	81.4%	75.0%	72.3%	68.3%
anaplastic astrocytoma	523	72.9	50.7	41.0	35.4	33.9
oligodendroglioma	108	96.0	91.0	87.8	87.8	87.8
anaplastic oligodendroglioma	64	85.3	81.5	74.1	63.0	63.0
ependymoma	113	94.4	83.9	82.5	79.7	75.1
anaplastic ependymoma	27	87.9	83.5	66.8	66.8	60.1
glioblastoma	1,195	55.1	22.1	12.3	9.1	6.9
medulloblastoma	120	85.3	71.7	66.0	62.1	58.0
neurinoma (schwannoma)	1,296	99.4	98.5	98.1	98.1	98.0
meningioma	3,380	98.3	97.7	96.9	96.5	95.9
malignant meningioma	63	86.6	78.8	66.3	66.3	66.3
germinoma	209	97.9	95.4	94.6	94.6	94.6
pituitary adenoma	2,407	98.9	98.5	97.9	97.9	97.4
craniopharyngioma	454	96.9	94.9	94.5	93.7	93.3
metastatic tumor	2,711	45.0	27.7	20.5	17.3	15.0

で最も生存率の上昇率が著しいのはgerminomaとmedulloblastomaであり、前者については放射線治療のみでも大半の症例を治癒にもっていくことが可能であること、後者については手術的な摘出と術後の全脳、全脊髄に対する放射線治療が広く行われるようになったことなどが誘因と考えられる。最近では、生存率の向上を図るのみでなく、化学療法との併用により、放射線照射量を減らし、知能面や内分泌面での合併症を軽減しつつ治療効果を高めようとする試みがなされている⁹⁾。Oligodendrogliomaやastrocytomaなどのlow grade gliomaの治療成績も着実に向上している。これらは手術の摘出率が大きく予後に関与する疾患であり、CT、MRIなどの診断学の進歩により、摘出可能な早期に見えられ、かつ腫瘍の広がりや正確に把握できるようになったことも大いに関係が深いと考えられる。それに対しhigh grade gliomaの治療成績については20年にわたってほとんど進歩がないといえる。各種治療が試みられているが、いまだにその予後を改善させるに至っておらず、1991~1993年のglioblastomaの5年生存率は6.3%に過ぎない。現在行われている治療法を単に延長したのみでは治療成績の向上は望めず、遺伝子治療、新しい形の免疫療法などまったく新しい手法の開発が望まれる。

脳腫瘍全国統計には、国内の多くの脳神経外科施設の協

力により8万例を超える症例が登録され、そのデータはいろいろな意味で日本の脳腫瘍治療の基準となっている。エビデンスに基づいた医療を行う際には、科学的根拠を元にした臨床試験から得られるデータが必要であり、その点、本統計は各施設でいろいろな治療が行われた結果の集合であり、比較試験ではない。しかしながら、ここに示された数値は現在の国内の脳神経外科の水準を示すものであり、これを超える治療成績を出すことが新たな臨床試験の目的でもある。今後にもさらに多くの施設から正確なデータが集積されていくことを望みたい。

今回、2009年10月に、1984年より2000年までのデータを取載したReport of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000) 12th Editionが発行された。これには、MRI時代の最新のデータに基づく解析結果が掲載されることになり、日常診療の基準として大いに参考になるものと考えられる。また、症例登録も従来の登録用紙を用いたものから、University Hospital Medical Information Network (UMIN) のオンラインシステムを用いたものに変更され、国内に発生する原発性脳腫瘍の大半の登録が可能になるものと期待される。

◎文献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan(1984-2000)12th ed. Neurol Med-Chir, 49(suppl), 2009.
- 2) The Central Brain Tumors Registry of the United States : Statistical report : Primary brain tumors in the United States, 1998-2002. CBTRUS, 2005.
- 3) Legier JM, Gloeckler Ries LA, Smith MA, et al : Brain and other central nervous system cancers : Recent trends in incidence and mortality. J Natl Cancer Inst 91 : 1382-1389, 1999.
- 4) 重永祐民 : 治療効果判定のための実用統計学. 生命喪法の解説. 養書房, 1983.
- 5) Burger PC, Green SB : Patient age, histologic features, and the length of survival in patients with glioblastoma multiforme. Cancer 59 : 1617-1625, 1987.
- 6) Levin VA, Wara WM, Davis RL, et al : Phase III comparison of BCNU and the combination of procarbazine, CCNU, and vincristine administered after radiotherapy with hydroxyurea for malignant gliomas. J Neurosurg 63 : 218-223, 1985.
- 7) Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J, et al : Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three oncology group malignant glioma trials. J Natl Cancer Inst 85 : 704-710, 1993.
- 8) Walker MD, Strike TA, Sheline GE : An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5 : 1725-1731, 1979.
- 9) Matsutani M, Ushio Y, Abe H, et al : 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 : 1-5, 1998.

(浅井社一郎)

59

Metastatic tumors

転移性腫瘍

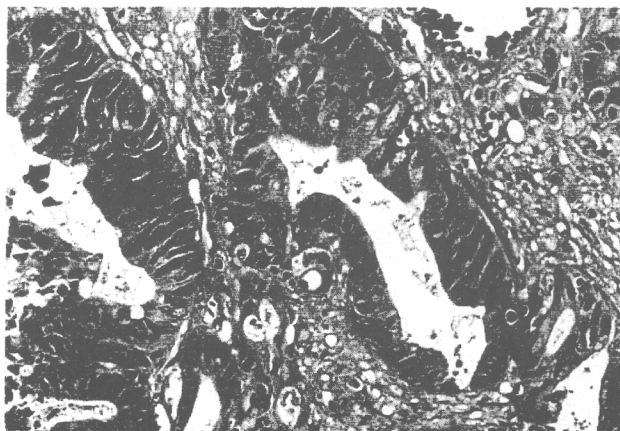


図1 癌肉柱状の腫瘍細胞が明瞭な管腔形成を示して増殖する大腸癌の脳転移集 (HE染色, 中倍)

定義

頭蓋外に発生した悪性腫瘍が血行性に頭蓋内に到達し腫瘍を形成したものを転移性脳腫瘍という。通常は、硬膜またはその内部の腫瘍を指し、頭蓋骨転移は含まない。また、腫瘍を形成せず、脳脊髄液内に腫瘍細胞が播種したものを癌性髄膜炎 leptomeningitis carcinomatosa と呼ぶ。

発生頻度・部位

国内におけるがんによる死亡数は年間約30万人であり、そのうち1/3程度が転移性脳腫瘍を持っているといわれている。このことから、少なくとも年間約10万人の転移性脳腫瘍患者が発生することになり、これは原発性脳腫瘍の発生頻度のおよそ10倍に相当する。原発病巣としては肺癌がほぼ半数(52%)を占め、乳癌(9%)、腎癌(5%)、直腸癌(5%)がそれに続く。通常は血行性に転移するため、部位別の頻度は脳の体積に比例し、前頭葉(18%)、頭頂葉(12%)に多く、後頭蓋窩は13%程度である¹⁾。

肉眼所見

腫瘍は通常灰質下に存在する。浮腫を伴う周

▶ 臨床症状

転移性脳腫瘍は、増殖速度が速く、しかも周囲に広汎な脳浮腫を伴うことが多いので、小さな腫瘍でも頭蓋内圧亢進症状を呈することが珍しくない。腫瘍の局在による集症状も比較的速く進行する。通常は、原発癌の治療中あるいは治療後に、頭痛・悪心・嘔吐・運動麻痺・言語障害などにて発症するが、脳転移が初発症状となり、後に原発癌が見つかることもある。

▶ 画像所見

Gdを用いたMRI T1強調画像で、円形病変として描出されることが多い。周囲には広汎な脳浮腫を伴う。内部は壊死または囊腔形成により低輝度になることが多い(図1)。嚢性髄膜炎では脳溝に沿って線状に造影病変がみられる(図2)。

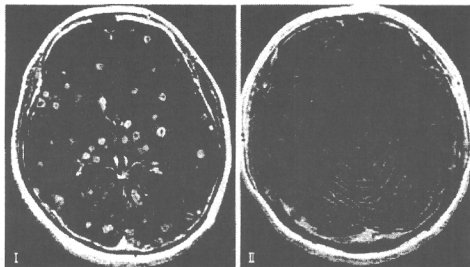


図1 乳癌多発性脳転移のMRI像 (T1強調Gd造影)

図2 肺癌癌性髄膜炎のMRI像 (T1強調Gd造影)

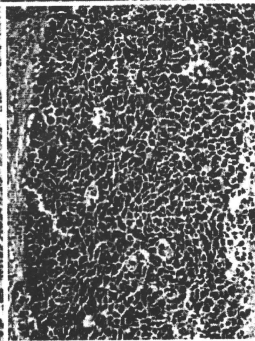
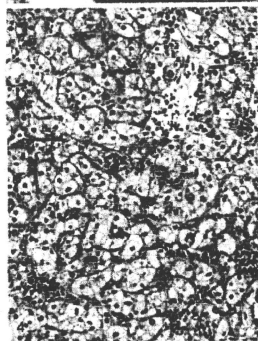
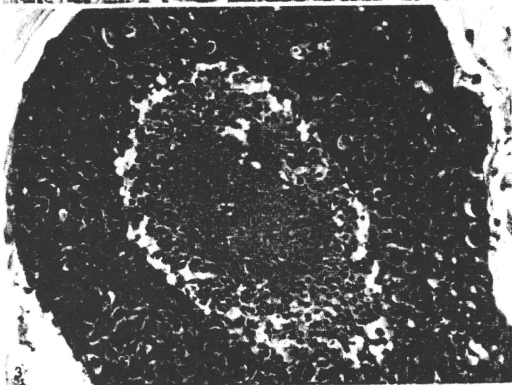
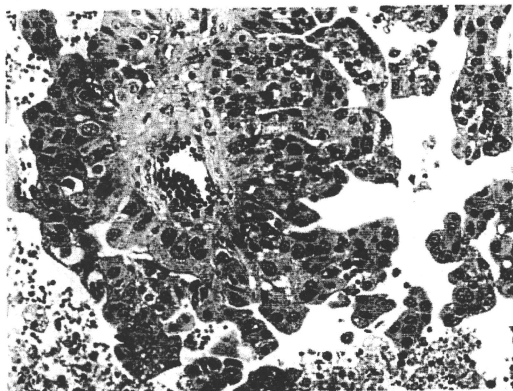


図2 乳頭状増殖を示す肺腺癌の脳転移巣。(HE染色, 中倍)
 図3 Comedo typeの壊死を伴った充実性癌巣を形成して増殖する乳癌の脳転移巣(HE染色, 中倍)
 図4 明るい細胞質を持つclear cellの増殖より成る腎癌の脳転移巣。(HE染色, 中倍)
 図5 未分化な腫瘍細胞の充実性増殖より成る小細胞癌の脳転移巣。(HE染色, 中倍)

開の脳に比べ若干硬い印象を受けるが、消化器癌の転移は軟らかく崩れやすいことが多い。Malignant melanomaや出血を伴う腫瘍は暗赤色を呈するが、それ以外では、わずかに赤色がかった灰色調で、内部に壊死あるいは腫瘍が分泌する液体を有することも多い。

光顕所見

基本的には原発巣と類似の組織所見を呈することが多い。Astrocytomaの浸潤様式とは異なり、通常は脳実質とは明瞭な境界を有する腫瘍を形成し、一般的に壊死傾向が強い。Virchow-Robins 腔に沿った伸展や髄膜播種を呈することもある。特徴的な細胞形態や細胞配列を示す場合は、組織所見のみからでも原発臓器の推定が可能である。例えば、同じ腺癌でも、大腸癌は高円柱状の腫瘍細胞から成ることが多く(図1)、肺癌では乳頭状構造を呈することが多い(図2)、また、乳癌では腔状構造やいわゆるcomedo typeの壊死を伴った充実性癌巣を形成することが多い(図3)。しかしながら、扁平上皮癌では、肺癌、食道癌、喉頭癌などにより腫瘍細胞の配列傾向に違いが出ることはなく、原発臓器を推定することは困難である。また、肝癌は、肝細胞索を模倣した構造や胆汁産生を示すことが多く、甲状腺乳頭癌はnuclear grooveを有するスリガラス状の異型核を有している。腎癌は、明るい細胞質を有する腫瘍細胞から成ることが多い(図4)。原発巣が見つからない場合は、組織診断に難渋することはほとんどないが、腎癌とhemangioblastoma、膵小細胞癌(図5)とmedulloblastoma、高分化腺癌とchoroid plexus carcinomaなどは組織所見が類似しており、それぞれの鑑別を慎重に行う必要がある。

免疫組織化学的所見

HE染色標本のみでの確定診断の困難な症例あるいは原発不明癌などの場合は、免疫組織化学的検索が有用である。腫瘍細胞の組織型あるいは原発巣の推定に有用なマーカーは表1にまとめた。ただし、それぞれのマーカーは100%特異的なわけではないので、免疫染色の結果に逆に惑わされることのないように注意する必要がある。原発不明癌では、cytokeratin 7とcytokeratin 20の染色結果の組み合わせによりある程度原発臓器を推定することが可能である(表2, 図6, 7)²⁾。

分子生物学的知見

原発腫瘍の分子生物学的知見を参照^{3,4)}。

表1 組織型あるいは原発巣の推定に有用な免疫組織化学的マーカー

マーカー	組織型あるいは原発臓器
TTF-1, サーフアクトタンクアポ蛋白	肺癌
クロモグラニンA, シナプトフィジン, NCAM (CD56)	神経内分泌機構
PSA, PAP	前立腺癌
AFP	肝細胞癌
CEA	腺癌(消化管癌, 肺癌, 乳癌など)
CA19-9	胆管癌, 膵癌
CA125	卵巣癌
GCDFP-15 (アポクリンマーカー)	乳癌
S-100蛋白, HMB-45, Melan A, Mart-1	悪性黒色腫
Thyrogloblin	甲状腺癌
CD99 (MIC2)	PNET
リン(球表面マーカー CD3, CD20, CD45 etc)	悪性リンパ腫
beta-HCG	絨毛癌
CDX2	消化管癌(大腸癌, 胃癌など)

TTF-1: thyroid transcription factor 1, NCAM: neural cell adhesion molecule, PSA: prostate specific antigen, PAP: prostate acid phosphatase, AFP: alpha-fetoprotein, CEA: carcinoembryonic antigen, GCDFP-15: gross cystic disease fluid protein-15, PNET: primitive neuroectodermal tumor, HCG: human chorionic gonadotropin

表2 Cytokeratin 7および20の発現パターンと原発臓器の関係

Cytokeratin 7および20の発現パターン	原発臓器
CK7(+)/CK20(+)	肺癌, 膀胱癌, 胃癌
CK7(+)/CK20(-)	肺癌, 乳癌, 卵巣癌, 子宮体癌, 子宮頸癌, 甲状腺癌, 悪性中皮腫
CK7(-)/CK20(+)	大腸癌, 胃癌
CK7(-)/CK20(-)	肺癌, 腎癌, 前立腺癌, 肺小細胞癌
CK: cytokeratin	

鑑別診断

診断はMRIによって行われることが多い。既に原発病巣と考えられる他臓器の悪性腫瘍があり、脳に腫瘍性病巣が認められる場合は、まず転移性脳腫瘍を疑う。60~70%は多発であり、Gdにて増強され、周囲に広汎な脳浮腫を伴う。症状の進行は比較的速いが、肝癌、絨毛上皮癌のように腫瘍内出血により急性発症することもある。癌性髄膜炎は髄液細胞診により確定するが、MRIにて脳溝に沿った線状の病変として描出される。多発性病変としては、近年増加している中枢神経原発悪性リンパ腫との鑑別は、治療法が異なることから重要である。

治療・経過・予後

従来、全脳照射が広く行われてきたが、手術の有用性も証明され、直径3cmを超える腫瘍に対しては、摘出+全脳照射が標準となった⁴⁾。一方、ガンマナイフ⁵⁾などの定位照射が普及し、直径3cm以下で数個(通常4~5個以下)であれば、定位放射線照射が用いられることが多くになっており、全脳照射との効果を比較する臨床試験も行われている⁶⁾。しかしながら、脳腫瘍全固集計による5年生存率は、いまだに14%程度に過ぎない。

(渡井壯一郎・中西幸浩)

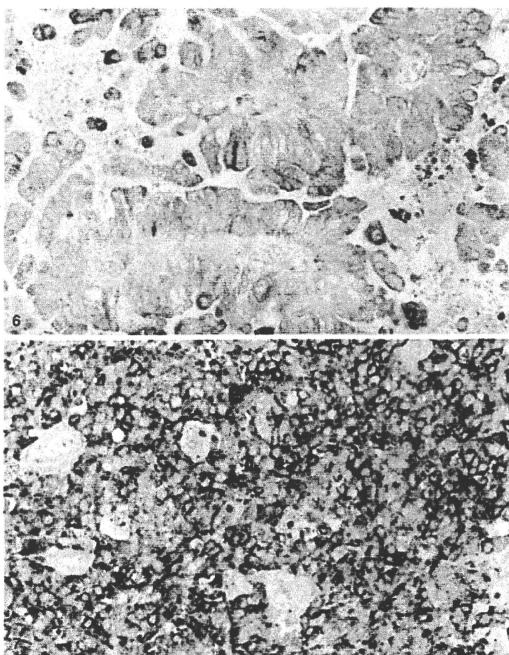


図6 脳腫瘍におけるcytokeratin 7免疫染色陽性所見。肺癌ではcytokeratin 7(+), cytokeratin 20(-)の染色パターンを示すことが多い。(中野)

図7 肺小細胞癌におけるクロモグラニンA免疫染色陽性所見。(中野)

Introduction

Kobayashi T, Lunsford LD (eds): Pineal Region Tumors. Diagnosis and Treatment Options. Prog Neurol Surg, Basel, Karger, 2009, vol 23, pp 1–11

Statistical Analysis of Pineal Tumors Based on the Data of Brain Tumor Registry of Japan

Soichiro Shibui^a · Kazuhiro Nomura^b

^aNeurosurgery Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, ^bTokyo Labour Welfare Hospital, Tokyo, Japan

Abstract

In this study, we present statistical analyses of pineal tumors based on the data from Brain Tumor Registry of Japan. The most frequent tumor in the pineal region was germinoma, and it accounted for 49.2% of all pineal tumors; it was followed by pineocytoma (8.5%), glioma (6.5%), pineoblastoma (5.1%), malignant teratoma (5.2%) and teratoma (5.1%). Germinoma is most frequent among patients between 10 and 19 years of age, and there are some patients aged >30 years; however, there are few patients with choriocarcinoma, embryonal carcinoma, and yolk sac tumor who are aged >30 years. Pineoblastoma is most frequent among patients under 5 years of age, while pineocytoma is evenly distributed in patients between 10 and 60 years of age. The 5-year survival rate of germinoma was 89.4%, while those of embryonal carcinoma, yolk sac tumor and choriocarcinoma were 35.3, 37.3 and 58.1%, respectively.

Copyright © 2009 S. Karger AG, Basel

The Committee of Brain Tumor Registry of Japan (BTRJ) was founded in 1975 in order to investigate the incidence and characteristics of brain tumors in Japan; it is organized by 80 professors of neurosurgical departments of universities and medical colleges throughout Japan. The first report was published in 1978, and in September 2003 the 11th edition of the report was issued [1]. The number of collaborating neurosurgical institutions is now 473. This report was based on the data of the 11th edition of BTRJ (1969–1996) and 12th edition of BTRJ (1984–2000), which we are now preparing to publish. Statistical analyses of the pineal region tumors were performed mainly for the patients registered during 1984 and 2000. Permission to use the data was obtained from the Committee of BTRJ in June 2008.

Registration

Patients with brain tumors who were treated during 1969 and 2000 have been registered in the brain tumor registration office of National Cancer Center Hospital according to the registration forms which had been sent from the collaborating neurosurgical institutions throughout Japan. The numbers of the patients by diagnosis, age, location and treatment were summarized, and survival rates were calculated using Cutler's method [1]. Every year about 5,000 cases are registered, and more than 117,000 cases have been registered so far. According to the Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), the incidence rate of all primary and brain and central nervous system tumors was 14.8 cases per 100,000 person-years [2]. If the incidence rate in Japan was similar to that of the United States, the registration rate of the primary brain tumors would be estimated at 40% of the brain tumors occurring in Japan in a year.

Frequencies of Primary Brain Tumors

The frequencies of various primary brain tumors registered between 1984 and 2000 are listed in table 1. Meningioma was the most frequent and accounted for 26.5% of the primary brain tumors; it was followed by glioma (25.6%), pituitary adenoma (17.9%) and schwannoma (10.5%); however, the frequency of each tumor was different by age of patients. Among patients under 15 years of age, glioma was the most frequent. It accounted for 54.1% of all primary brain tumors; it was followed by germ cell tumors (14.6%), craniopharyngiomas (8.5%), meningioma (2.0%) and pituitary adenomas (2.0%). Frequency was quite different among patients over 70 years of age. Among elderly patients, meningioma was the most frequent. It accounted for 41.3%, followed by glioma 25.6%, pituitary adenoma 9.6% and schwannoma 7.0%. Malignant lymphoma was as high as 6.7%.

Compared with the data of CBTRUS 1998–2002, glioma and meningioma were less frequent, and pituitary adenoma and germ cell tumor were much more frequent in Japan.

Neuroepithelial Tumor

Frequencies of neuroepithelial tumors are listed in table 2. Glioblastoma was the most frequent neuroepithelial tumor. It accounted for 34.5% of all neuroepithelial tumors and was followed by astrocytoma (26.7%) and anaplastic astrocytoma (17.6%). Among patients under 15 years of age, astrocytoma was the most frequent. It accounted for 32.9% of all neuroepithelial tumors and was followed by

Table 1. Frequencies of primary brain tumors (Brain Tumor Registry of Japan 1984–2000)

	Total	Age			CBTRUS 1998–2002
		≤14 years	15–69 years	≥70 years	
Meningioma	26.5	2.0	26.5	41.3	31.4
Glioma	25.6	54.1	23.4	25.6	43.6
Schwannoma	10.5	1.4	11.9	7.0	8.0
Pituitary adenoma	17.9	2.0	20.6	9.6	6.3
Germ cell tumor	2.7	14.6	1.9	0.0	0.6
Craniopharyngioma	3.9	8.5	3.3	1.6	0.7
Dermoid, epidermoid	1.5	1.4	1.6	0.4	N/A
Hemangioblastoma	1.7	4.9	1.9	1.0	0.9
Sarcoma	2.1	5.2	1.9	0.2	N/A
Malignant lymphoma	3.0	0.3	2.7	6.7	3.1
Others	4.6	5.6	4.3	6.6	5.4
Total	100.0 (n = 67,293)	100.0 (n = 5,148)	100.0 (n = 53,674)	100.0 (n = 8,471)	100.0 (n = 63,698)

Figures indicate percentages.

medulloblastoma (22.2%), anaplastic astrocytoma (9.1%), ependymoma (8.7%) and glioblastoma (6.9%). Among patients over 70 years of age, glioblastoma was the most frequent and it accounted for 59.4% of all neuroepithelial tumors; it was followed by anaplastic astrocytoma (19.6%). It was observed that 80% of neuroepithelial tumors in aged patients were malignant gliomas.

Pineal Region Tumor

Apart from 105 histologically unknown cases, 1,188 cases of pineal region tumor were registered during 1984 and 2000. The most frequent tumor was germinoma. It accounted for 49.2% of all pineal region tumors and was followed by pineocytoma (8.5%), glioma (6.5%), pineoblastoma (5.5%), malignant teratoma (5.2%), and teratoma (5.1%; table 3). There was a 13:1 male predominance in germinoma, 14:1 in teratoma and malignant teratoma, 2:1 in pineoblastoma and totally 5:1, while there was no predominance in pineocytoma.

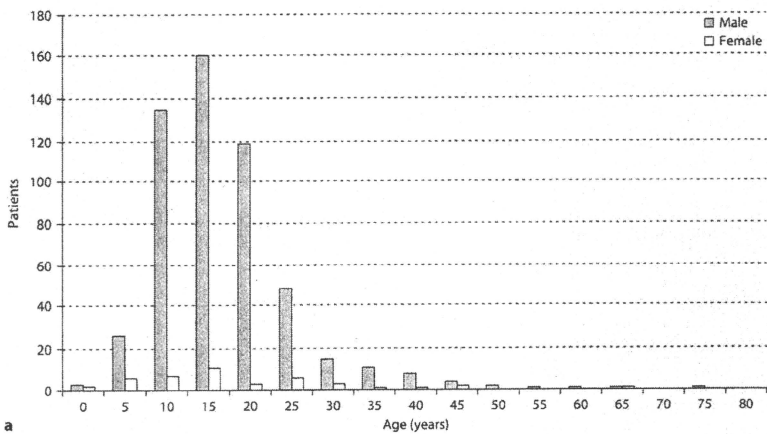
Table 2. Frequencies of neuroepithelial tumors (Brain Tumor Registry Japan 1984–2000)

	All	Age		
		≤14 years	15–69 years	≥70 years
Glioblastoma	34.5	6.6	36.1	60.9
Astrocytoma	26.7	32.9	27.6	13.2
Anaplastic astrocytoma	17.6	9.5	19.0	19.8
Oligodendroglioma	3.5	1.4	4.3	1.2
Anaplastic oligodendroglioma	0.9	0.1	1.1	0.7
Ependymoma	3.1	8.1	2.4	0.4
Anaplastic ependymoma	0.9	3.4	0.5	0.2
Plexus papilloma	1.0	2.8	0.7	0.4
Medulloblastoma	4.0	21.3	0.8	0.1
Other glioma	7.8	14.0	7.5	3.1
Total	100.0 (n = 17,492)	100.0 (n = 2,787)	100.0 (n = 12,536)	100.0 (n = 2,169)

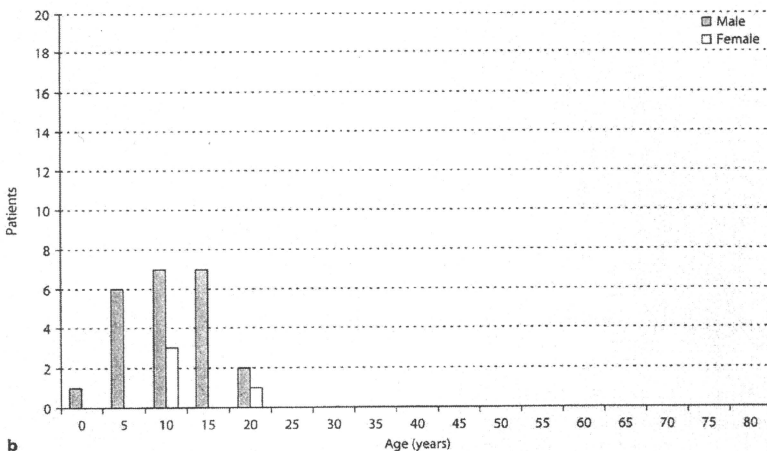
Figures indicate percentages.

Age distribution of patients with various pineal tumors is shown in figure 1. Germinoma is most frequent among patients between 10 and 19 years of age and there are some patients over 30; however, there are a few patients over 30 with choriocarcinoma, embryonal carcinoma, and yolk sac tumor. Pineoblastoma is most frequent among patients under 5 years of age, while pineocytoma is evenly distributed in patients between 10 and 60 years of age. Benign teratoma is common in patients under 20 years of age, and so is malignant teratoma.

Treatment of pineal region tumors depends on the histological diagnosis, and it will be discussed in the other chapters. Generally, the benign tumors, such as teratoma, dermoid and epidermoid tumors, are resected surgically, and the malignant tumors are treated with chemotherapy and radiotherapy after histological diagnosis by biopsy or surgical removal. Germinoma is sensitive to chemotherapeutic agents such as cisplatin and carboplatin. They are usually administered with etoposide and followed by low-dose radiation [3–6]. Most of malignant tumors such as choriocarcinoma, embryonal carcinoma and yolk sac tumors are usually treated with ifosfomide, cisplatin and etoposide and radiation in Japan.

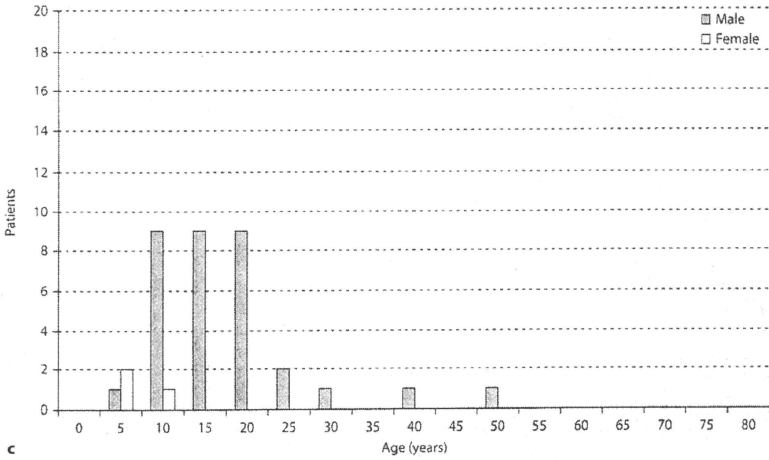


a

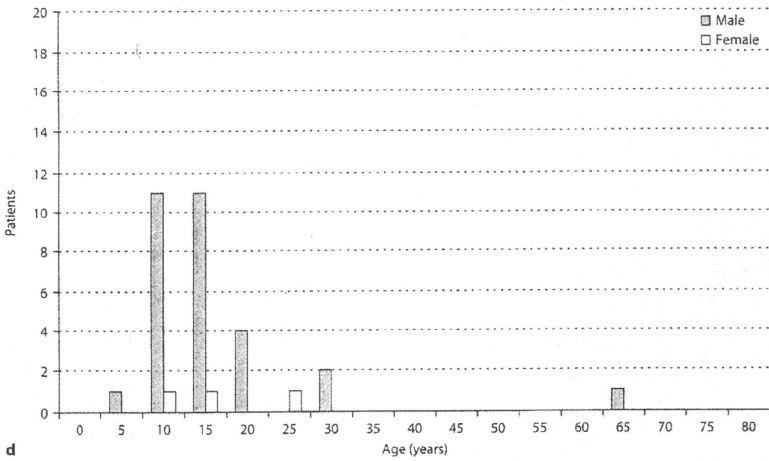


b

Fig. 1. Age distribution and sex ratio of patients with primary brain tumors in the pineal region. **a** Germinoma (n = 585; male:female ratio = 12.6:1). **b** Choriocarcinoma (n = 27; male:female ratio = 5.8:1).

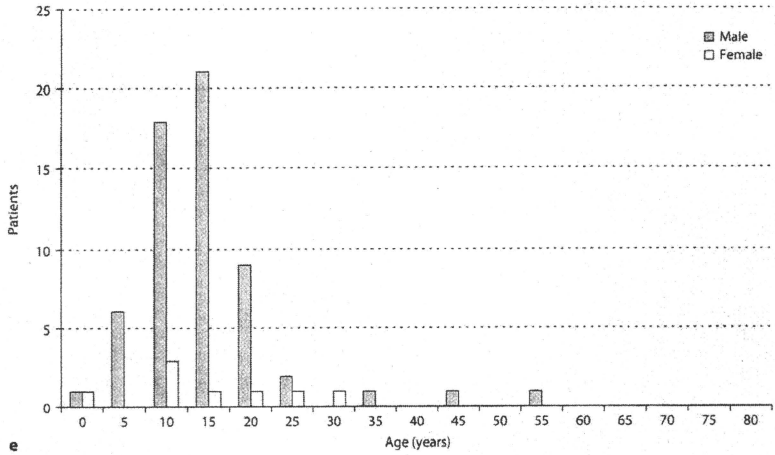


c

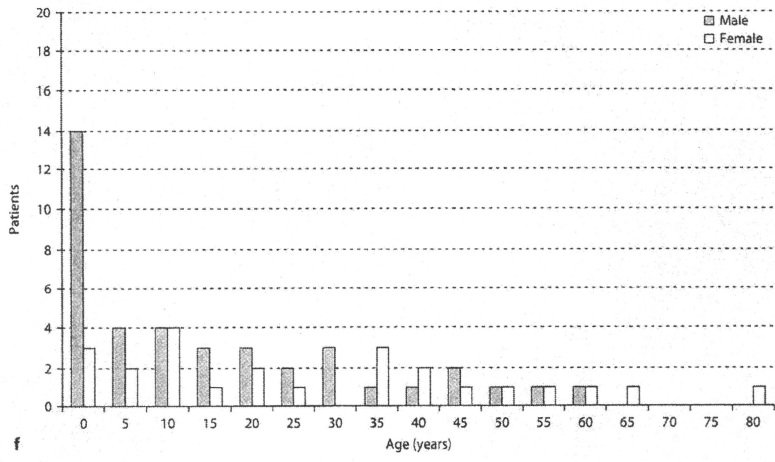


d

Fig. 1. c Embryonal carcinoma (n = 34; male:female ratio = 10.3:1). **d** Yolk sac tumor (n = 34; male:female ratio = 10.3:1).

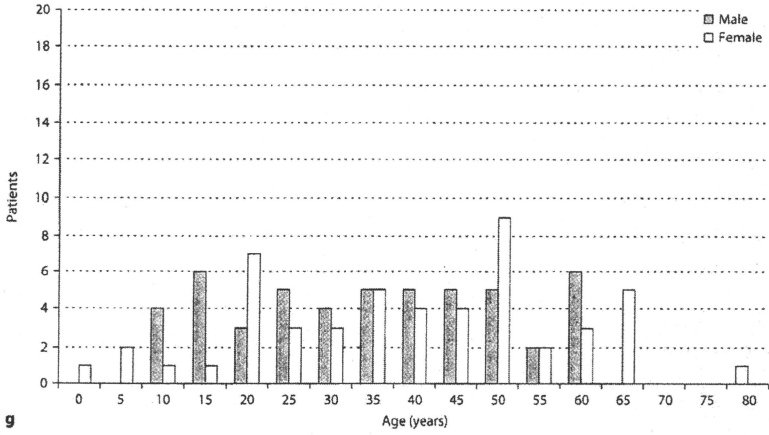


e

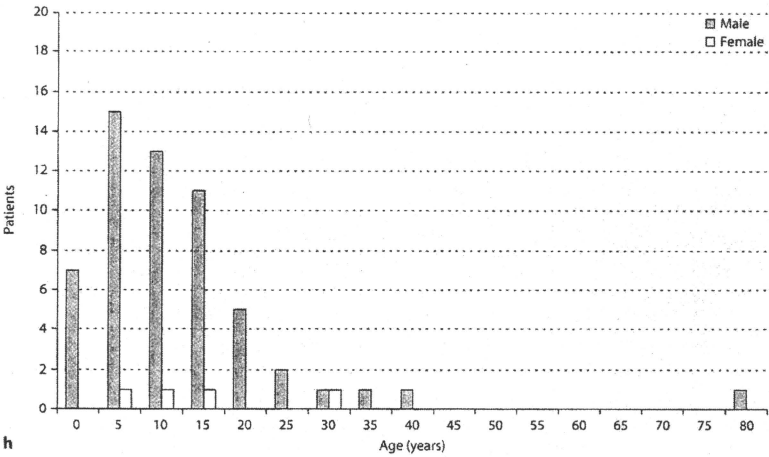


f

Fig. 1. e Other germ cell tumor (n = 68; male:female ratio = 7.5:1). **f** Pineoblastoma (n = 65; male:female ratio = 1.7:1).



g



h

Fig. 1. g Pineocytoma (n = 101; male:female ratio = 1:1). h Teratoma (n = 61; male:female ratio = 14.3:1).