

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1995. vol 5. No 1

主題

“悪性グリオーマの手術に関する問題点”

第9回 ニューロ・オンコロジーの会 (1995,4)

第9回ニューロ・オンコロジーの会

第9回世話人：順天堂大学
脳神経外科 新田 泰三
TEL 03-3813-3111
FAX 03-5802-1085

主題 悪性グリオーマの手術に関する問題点

1. 日時：平成7年4月15日（土） 2:00pm～7:00pm

2. 場所：東京富士見ビル（九段下） 日本化薬2階会議室
住所：東京都千代田区富士見町1-11-2
TEL：03-3237-5346

3. プログラム

1. 一般演題 第1部：（発表8分、討論4分） 座長 新田泰三

A. 悪性グリオーマ手術の工夫（14:00～14:36）

- 1) 20Gyの術前照射を併用した悪性グリオーマの摘出術
長野赤十字病院 齊藤隆史、大塚 顕、市川昭道、白旗正幸、宇塚岳大
- 2) 悪性脳腫瘍手術におけるフィブリン糊包埋 ACNU の局所投与
帝京大学市原病院 田中 聡、松野 彰、長島 正
鳥取大学医学部 紙谷秀規、堀 智勝
- 3) 脳室開放の髄腔内播種への影響 -To Open or Not To Open the Ventricle?-
順天堂大学医学部 鈴木一成、新田泰三、佐藤 潔

B. 腫瘍をどこまで切除すべきか？（14:36～15:12）

- 4) 悪性グリオーマに対する手術療法に関する検討
横浜市立大学医学部 菅野 洋、鈴木範行、西村 敏、藤井 聡、山本勇夫
- 5) 悪性グリオーマに於ける外科切除率と予後との関連
-101症例の retrospective study-
順天堂大学医学部 屋田 修、新田泰三、佐藤 潔
- 6) 悪性グリオーマに対する定位的生検術
東京女子医科大学 佐々木寿之、平 孝臣、河村弘庸、谷川達也、
伊関 洋、久保長生、高倉公朋

C. 再発グリオーマに対する手術（15:12～15:36）

- 7) 再発悪性グリオーマ手術の意義と問題点
杏林大学医学部 前田達浩、中村正直、塩川芳昭、原 充弘、齊藤 勇
- 8) 再発悪性神経膠腫に対する手術 -タイミングと切除範囲の検討-
筑波大学臨床医学系 山本哲也、坪井康次、吉井與志彦、能勢忠男

【コーヒーブレイク】（5分）

II. 教育講演-1 (15:50~16:35) 座長 佐藤 潔
「肝臓外科手術の進歩」
東京大学医学部 第2外科 幕内雅敏 教授

III. 一般演題 第2部：(発表8分、討論4分)

D. 術中迅速病理診断の応用 (16:35~17:11) 座長 久保長生

9) 膠芽腫の手術治療方針および予後

群馬大学医学部 田村 勝、座間 朗、栗原秀行、小野伸夫、
中里洋一* (*第一病理)

10) 悪性グリオーマの手術における術中迅速診断の応用と問題点について

千葉大学医学部 大里克信、峯清一郎、山浦 晶、
県立佐原病院 澤浦宏明

11) グリオーマに対する組織学的全摘術の試み

慶應義塾大学 大谷光弘、吉田一成、左合正周、若本寛起、上口裕之、
佐々木光、小川恵弘*、戸谷重雄 (*埼玉県立医療センター病理)

E. Eloquent area の手術 (17:11~17:35) 座長 長島 正

12) 安全な腫瘍摘出に対する当科での工夫

— cortical mapping法、定位脳手術法の応用—
神奈川県立がんセンター 林 明宗、久間祥多

13) 大脳半球運動領野の悪性神経膠腫に対する積極的外科治療

— motor evoked potential とその有用性—
日本大学医学部 渡辺学郎、吉野篤緒、木村重吉、片山容一、坪川孝志

【休憩】(15分) —軽食をご用意しております—

IV. 特別講演 (17:50~18:20) 座長 野村和弘
「マッピング下の functional area の手術」
鳥取大学医学部 脳神経外科 堀 智勝 教授

V. 教育講演-2 (18:20~19:05) 座長 新田泰三
「癌免疫の進歩」
順天堂大学医学部 免疫学 奥村 康 教授

【目次】

はじめに	世話人 順天堂大学 新田 泰三	1
教育講演-2		
癌免疫学の進歩	順天堂大学医学部 免疫学 奥村 康	2
特別講演		
Eloquent 領域のグリオーマに対する機能マッピングを用いた手術	鳥取大学医学部脳神経外科 堀 智勝	5
一般演題 第1部		
A. 悪性グリオーマ手術の工夫		
術前照射を併用した悪性脳腫瘍摘出術	長野赤十字病院 斎藤隆史ほか	15
悪性脳腫瘍手術におけるフィブリン糊包埋 ACNU の局所投与	帝京大学市原病院 田中 聡ほか	23
Ventricular Entry Greatly Influences the Rate of Dissemination and the Prognosis of Patients with Malignant Gliomas	Juntendo University School of Medicine Kazunari Suzuki et al	27
B. 腫瘍をどこまで切除すべきか？		
悪性グリオーマに対する手術療法に関する検討 － grading system による切除範囲決定の試み－	横浜市立大学医学部 菅野 洋ほか	38
The Prognostic Implications of the Extent of Surgical Resection in Patients with Intracranial Malignant Gliomas	Juntendo University School of Medicine Osamu Okuda et al	43
悪性グリオーマに対する定位的生検術	東京女子医科大学 佐々木寿之ほか	54
C. 再発グリオーマに対する手術		
再発悪性グリオーマ手術の戦略と問題点	杏林大学医学部 前田達浩ほか	57
再発悪性神経膠腫の手術治療	筑波大学臨床医学系 山本哲哉ほか	58
一般演題 第2部		
D. 術中迅速病理診断の応用		
膠芽腫の手術治療方針および予後	群馬大学 田村 勝ほか	65
悪性グリオーマの手術における術中迅速診断の応用と問題点について	千葉県がんセンター 大里克信ほか	68
グリオーマに対する組織学的全摘術の試み	慶應義塾大学 大谷光弘ほか	71
E. Eloquent area の手術		
安全な脳手術に対するわれわれの工夫	神奈川県立がんセンター 林 明宗ほか	72
運動領野近傍の神経膠芽腫に対する積極的外科治療 － Moter Evoked Potential (MEP) の術中モニタリングとその有効性－	日本大学 渡辺学郎ほか	77

はじめに

今回、第9回ニューロオンコロジーの会のお世話をさせて頂き深く感謝致しております。私も米国留学から帰国した平成3年の第2回より本会に出席させて頂いておりますが、小人数でホットな議論がなされております。回を重ねる度に、脳腫瘍治療の難しさ、また学問の深さを感じるようになりました。今回は、悪性グリオーマの手術をテーマにさせて頂きました。私なりに、皆様から頂いた13演題を5部門に細分化しました。つまり、手術に関する問題点を違った方向で検討して頂ければと考えたからです。土曜日のわずか5時間で結論を出すまでには勿論行かないまでも種々の問題点をうきぼりにし、今後の悪性グリオーマに於ける臨床、研究のたたき台にできればと考えたからです。各部門とも皆様方からたくさんの constructive criticism を頂き、口角泡を飛ばす議論がなされたと思います。もっと時間があればと思いつつも有意義な時間を過ごせたのではないかと考えております。

今回は、鳥取大学・堀 智勝教授にVTRを混じえた「マッピング下の functional area の手術」を勉強することができ、悪性グリオーマ手術の新しい展開が見えてきたように思えました。教育講演では脳を離れて、世界の肝臓外科の第一人者であられる東京大学第2外科・幕内雅敏教授に「肝臓外科の最近の進歩」に関するお話を拝聴し、悪性脳腫瘍の手術を向上せしめる上でいくつかのヒントが得られたように思います。最後に順天堂免疫学・奥村 康教授にパーフォリン、B7、B70の研究および臨床への応用といった癌免疫の最先端のお話を伺い、ただ感動するのみならず自らの研究の遅々たるを痛感いたしました。本研究会の為に御多忙の中、快く御講演いただいた先生方、また座長の労をお取り頂いた先生方に深く感謝いたしますとともに、積極的に会に参加して頂いた78名の各先生方に感謝いたします。さらに、陰となって御尽力頂いた(株)日本化薬関係各位に感謝いたします。

順天堂大学

新田泰三

癌免疫学の進歩

順天堂大学医学部 免疫学 教授

奥村 康

1. パーフォリン（キラーが放出する弾丸蛋白）

免疫反応に関与する多くの分子が一つ一つ遺伝子として捉えられるようになってからは、昔は文学的にしか説明されていなかった現象を、唯物論的に説明することが可能になってきました。ですから、遺伝子を見つけ出すことは、今ではきわめて単純な作業のようになっていきます。私が現職につき、はじめに入ってきた一人の若い大学院生と話し合っていた疑問は、リンパ球のうち標的を殺してしまうキラー細胞は、いったいどんな武器を使って癌細胞やウイルスに感染した細胞を殺して溶かしてしまうのか、といった単純なものでした。この問題については、その頃、いろいろな想像がなされており、キラーと呼ばれるリンパ球は、最終的に何か相手に穴を開けるような分子を出して、殺すのだという説がありました。ピストルで人を殺すようなやり口です。この実態はつかめていませんでしたが、そのような分子を仮定して、pore forming protein 略してパーフォリン (perforin) とも言っていました。これは免疫系が体を守るときも、間違っって自分を傷つけてしまうアレルギーと呼ばれる反応でも、とにかく最終的に組織を壊すために働く分子の一つと考えられ、この分野の研究の競争はかなり熾烈なものでした。その分子の遺伝子をつかみ出しさえすれば、実態を明らかにする大きな手がかりができるのです。

このパーフォリンの遺伝子探索は、米国の工場のような大研究室に専門家が集まって行われているということのみならず、友人にこの方面の仕事をしたいと相談しても勝ち目はないと、誰も相手にしてくれませんでした。誰が遺伝子を初めにとっつかまえようと、その遺伝子を使って、免疫反応や病気の仕組みを明らかにすることがもっと大切だということは、若い分子生物学者には理解されないことがあります。ですから、どんな分子でも遺伝子をつきとめることだけに生き甲斐を求めている狩人のような人もたくさんいます。

私たちは竹槍しか備えがありませんでしたが、彼はほとんど寝ずに努力しました。この院生は私と違って冷静沈着で思慮深く、結果としては、世界に先駆けて、キラー細胞の殺傷分子の遺伝子を釣り上げることに成功しました。私たちに遅れること三か月、米国の大研究室で同じく成功したのですが、彼等が地団駄を踏んで悔しがったという話を後から人伝えに聞きました。当時の新聞記者がこのパーフォリン分子のことを、「弾丸蛋白の発見」と書いたのを覚えております。これはリンパ球が、癌細胞や異物、また、ウイルスが感染した細胞を傷つけ殺す、といういちばん大切な免疫反応のための分子です。このピストルの弾分子でだいたいのリンパ球のキラー活性は説明できます。T細胞のキラーも、NK と呼ばれる細胞の傷害活性もそうです。

私は、はじめこの武器が唯一キラーの武器と単純に考え、すべてはこれで解釈できると説明してきました。ところが、研究が進むにつれ、キラーといえどそんなに単純でないということが、最近明らかになってきました。ピストルのほかに相手の膜を傷つける分子、また、毒素分子など、ますます複雑な実態が明らかになっています。

2. アポトーシスとネクローシス（リンパ球の二つの死に方）

人間という個体の老化の尺度は、いろいろな角度からみることができます。しかし免疫を司るリンパ球のひとつひとつの老化の指標は、いまのところはっきりしていません。百歳の方のリンパ球も二十歳の方のも、その働き方を調べると、ほとんど差は見られません免疫グロブリンをつくり出すB細胞も、胸腺でつくられて外にでてきたT細胞も、何か刺激があればいつでも分裂をしたり分化をしたりして、免疫グロブリンやリンフォカインを出す準備ができており、その細胞自身が百年くらいでヨボヨボになるということはありません。リンパ球の死に関して唯一知られているのは、老化や寿命と関係なく、胸腺の中でT細胞がつくられていくときです。はじめは何とでも反応するT細胞が、何の規則もなくたくさんつくられてくるのですが、用のない細胞はそこで死んでもらうのです。細胞の膜表面から死の伝令が飛ぶと、細胞の中心にあるいちばん大切な核の中のDNAはバラバラに切れてしまい、あっというまに死んでゆきます。この、“核爆発”と呼んでもいいような死に方の場合、核をとり囲んでいる胞体はそのまま、中心の細胞核がいちばんはじめに壊れてしまうような死に方をアポトーシス (Apoptosis) と呼んでいます。一方、細胞の外側すなわち胞体が壊れて行って細胞が死んで行く場合をネクローシス (Necrosis) と呼んで、その死に方を二つに分けています。

大まかに言えば、正常の体ができあがるため、また正常に体が維持されている時に必要な細胞の死は、アポトーシスです。オタマジャクシの尾がとれてカエルになる時、尾の細胞はアポトーシスによってなくなっていきます。いかにも生物学的に計画されたような死であるため、programmed cell death などと呼ぶこともあります。胸腺リンパ球のアポトーシスは薬剤で誘導したり、また、逆に自爆を止めてしまうこともできます。前者はグルココルチコイドのようなステロイドホルモンが知られていますし、アポトーシスを止めるものとしてはサイクロスポリンがあります。

一方ネクローシスと呼ばれる死に方は、何か細胞に都合の悪い環境が生じた、病的な場合に起こることが多いようです。たとえば栄養状態が悪かったり酵素が少なかったり、イオン濃度が適当だったり、異常に上がったたり下がったりといった場合が考えられます。免疫反応において代表的なネクローシスは、血清中の補体が働く時です。医学部では、何らかの実習に「溶血反応」という項目があるはずですが、赤血球が壊れて溶血を起こします。これと同じことが細胞や細菌を相手に起こるのです。すなわち、抗体が標的細胞にくっついて、それがきっかけで標的の細胞の上で補体が活性化されると、補体によって細胞膜に穴があいて、やがて胞体が壊れて

しまいます。この場合、ネクローシスの特徴なのですが、中心の核はかなり最後まで残っています。しかし免疫系のキラー細胞が働く時にはアポトーシスのようなやり口でも相手を殺すということが最近わかってきました。

免疫学のみならず癌化の仕組みとも関係して、この生命維持のために必要な計画された細胞死、アポトーシスの研究はいまや花盛りです。個体の老化や寿命を考える時と細胞の死を考える時は、少し視点を変えて見る必要があるようです。

Eloquent 領域 のグリオーマに対する機能マッピングを用いた手術

堀 智勝、近藤慎二、渡辺悟史 鳥取大学医学部脳神経外科

Mitchel Bereger Department of Neurosurgery, University of
Washington

I. はじめに

eloquent areaに発生したグリオーマの手術は、腫瘍摘出にともなう機能障害を考慮すると、摘出が不十分になりがちである。中心溝付近のグリオーマでは、正中神経刺激によるSEPを記録し中心溝の前後でN20の位相の逆転を指標として中心溝を同定する⁸⁾ことはほぼroutine化した手技としてどここの施設でも最近を行っている。しかしBroca領やWernicke領などの近傍にあるグリオーマでは、言語領域を中心溝のように解剖学的にも生理学的にも明確に同定することは、困難である。従って、解剖学的に言語優位半球の第三前頭回付近や、第一側頭回後部付近を言語領と定め、当該部位に発生したグリオーマでは部分摘出あるいは生検にとどめてしまうのが一般的であろう。

しかし、てんかんの焦点摘出術では言語領あるいはその近傍に焦点が想定された場合には、1)硬膜下電極を術前に挿入して言語領をあらかじめ同定しておく方法、あるいは2)awake craniotomyを行い術中に皮質刺激を行なって、患者にspeech arrestが起こらない場所では大胆に焦点を摘出する方法、あるいはさらに3)前2者を併用した方法、即ち術前に硬膜下電極で言語野を同定しておき、さらにawake craniotomyを行い言語野を再確認しつつ必要十分な焦点摘出を行う方法などが取られている。これらの治験をグリオーマの手術に応用して好成績を挙げているのがシアトルのワシントン大学脳外科のバーガー博士である。筆者は最近、シアトルのオジェマン教授のてんかん手術およびバーガー博士の言語マッピング下のブローカ領域の良性グリオーマの全摘出手術を見学する機会を得た。

バーガー博士の許可を得たので、ワシントン大学の症例と自験例を合わせて

ここに紹介する。

方法> 硬膜下電極をあらかじめ腫瘍およびその周辺に開頭して挿入する。挿入後2-3日したら、言語マッピングを中心とした機能マッピングを行う。ビデオ脳波モニタリングを記録しながらグリッドの隣接する2極の双極刺激を次々で行う。言語野刺激ではスライドを見せながら物品呼称をさせる。刺激によって物品呼称の停止が生じる部位を言語野と同定する。刺激はOjemannの刺激装置を用いる⁵⁾。この刺激装置は刺激波がbiphasicになっているので通常のmonophasic刺激に比して脳皮質に対するDC currentの障害は少ないので理想的な皮質刺激が行われる⁴⁾

。刺激の条件はconstant current; biphasic square waveで1msec, 60Hzで刺激の強度は2-16mAまでとする¹⁾。まず可能であれば、運動野の同定を行ないこの患者での刺激域値を大体設定する。さらに、脳波をモニターしておき、after dischargeが隣接部位に波及しないで刺激部位にのみ見られた場合、after dischargeを起こした刺激条件より0.2-0.5mA程度低い刺激を刺激条件とする。この刺激条件で物品呼称の停止やanomiaが起こる点を言語野と同定する。

症例1(ワシントン大学例) > 4歳の男児、入院1か月前に突然の言語停止を伴った痙攣発作が起こった。CT scanでは左の前頭葉後下部に造影剤で増強されない低吸収性病変が認められた。MRIでは境界鮮明な低吸収域病変が認められた。抗てんかん薬を服用したが発作のコントロールは不十分であった。発作間では神経学的に正常であった。患者は全身麻酔下に左前頭側頭頭頂部に硬膜下電極を挿入した。次の1週間発作のモニターと言語と運動野のマッピングが行われた。運動皮質は2-4mAの刺激で容易に同定された。言語領は運動領の前方約1cmの所で同定された。発作波は中および下前頭回に連続して認められた。手術範囲は、後端は言語野を含む脳回の直前の軟膜直前まで、前端は前頭葉の前部の発作波が稀になるまで前頭葉の腫瘍とてんかん焦点を含めて十分に切除した。病理ではgangliogliomaと診断された。腫瘍の前方のてんかん焦点切除部位では腫瘍の侵潤は見られていない。術後11か月、患者は抗てんかん薬を服用しておらず、発作は消失している、患者に対するこれ以上の治療は行なわれてい

ない¹⁾。

症例 2 : 36 歳の主婦 (ワシントン大学の例) : *dysphasia* を伴うてんかん発作を主訴に某院脳外科に入院した。CT Scan では左前頭回下部、ブローカ領直下に最大長径 5 c m の低吸収域病変が認められ、某院脳外科で *transylvian approach* で部分摘出が行なわれた。しかし腫瘍の体積は殆ど減少しなかった。診断は *astrocytoma grade 2* であった。某院脳外科から紹介でワシントン大学脳外科に入院した。Propofol による *awake craniotomy* を行なった。Ojemann の刺激プローベを用いて患者にスライドによる物品呼称をさせながら言語野を同定した。同時に超音波スキャンを用いて腫瘍の範囲を同定した。幸い運動野の前方にある言語野は腫瘍の範囲に含まれていなかった。そこで皮質を含めて左第三前頭回に主座を占める腫瘍を全摘出した。腫瘍の深部では内包に摘出範囲がおよばないように内包線維を同定するためにプローベで運動反応をチェックしながら摘出していった。術後言語障害も運動麻痺も起こらず、腫瘍は CT scan 上全摘出されていた。

症例 3 > 左頭頂葉後部の *anaplastic astrocytoma* の女性 (ワシントン大学症例、32 歳女性) である。やはり Propofol を用いて *awake craniotomy* を行なった。刺激装置を用いて感覚野、運動野を同定した。さらに *anomia* のおきた場所を言語野とした。術中写真 (Fig 1) で No1,4,5 の点では感覚反応が手と顔面に得られた。No3,2,6 の点では手指の運動反応が得られた。*anomia* の起きた唯一の点は 27 の点であった。Fig 2 は腫瘍摘出後の写真であるが、27 点を避けて腫瘍を十分に除去した。術後患者は軽い *expressive aphasia* と読字困難を呈したが、10 日程で回復した。

症例 4 > 45 歳男性タクシー運転手。本年 1 月 12 日会話で言葉がでなくなる (*expressive aphasia*) 状態が続き、そわそわして歩き回り異常行動を呈した。

CT にて左頭頂部の白質に異常所見があり、徐々に増大傾向を示した (Fig 3) 。定位的生検術で *glioblastoma multiforme* と診断された。左頭頂部にあって、言語障害を伴っているために、マッピングをして手術をすることとした。本邦では Propofol が未だ使用できず、*awake craniotomy* ができないので、術前に硬膜下電極を挿入してマッピングを行なった。硬膜下の

電極を双極で刺激したところ、speech arrestが起きた手術に関するポイントはFig 4の2-10;55-56の2点で、60Hz、1msec、6mAでspeech arrestが起きた。そこで手術ではこの2点と手の感覚反応3点と顔面の感覚反応が得られた1点、さらにその前の口の動きが得られた1点を避けて左頭頂部にcorticotomyを置き、左側脳室の三角部まで達していた腫瘍を肉眼的に亜全摘した。術後の患者の状態は神経学的に軽いdysphasiaがあるものの変化なく、放射線治療およびACNUを中心とした化学療法を行ない現在自宅療養している。術直後のCTをFig 5に示す。術後6か月の現在、腫瘍の再増大は見られていない。

考察> グリオーマの手術では可及的に腫瘍を摘出することが生存期間の延長をもたらすと言われている。しかし、腫瘍がeloquent areaにある場合、片麻痺；失語症などのmorbidityを来たすような結果に終わったのでは困るのでいきおい、摘出度があまくなる。しかし機能マッピングを行なえば、そこを避けて充分摘出することも可能である。中心溝付近の腫瘍の摘出に関してはマッピングを行なえば安全に少なくとも運動野を避けて手術が行なえることは多くの施設で経験している⁸⁾。しかし言語野付近の腫瘍摘出に関しては現在のところ、針麻酔を用いる以外、日本ではawake craniotomyを行ない言語マッピングすることは困難である。米国では、Propofolを用いて、てんかん手術の経験を生かして手術時に言語マッピングを行ない摘出度を高める工夫が行なわれている施設もある。特にワシントン大学のOjemann教授はてんかん手術の経験から皮質刺激装置を作製し、その刺激装置でnaming arrestの起きる場所を言語野と定め、そのポイントより1cm以上離れた部位の切除では術後2週間で完全に言語障害が回復することを報告した^{3,5)}。バーガーはこの事実を利用して言語野付近の腫瘍の手術でも大人ではawake craniotomyを、子供では硬膜下電極による刺激を行ないspeech arrestの起こる場所を同定し、約1cm離れた部位まで皮質も含めて腫瘍を露天堀りのように摘出しても、言語障害が起きないので亜全摘あるいは全摘出可能であることを報告した¹⁾。本邦では米国で使用可能なPropofolが、現在使用できないのでawake craniotomyを行なうには針麻酔

などを利用するしか方法が無い。我々の施設では針麻酔は行なっていないので、大人でも硬膜下電極を術前に留置して摘出術の前に機能マッピング特に言語マッピングを行なうこととしている。これらはてんかん焦点の摘出術に主な効用があるが、最近では悪性腫瘍でもマッピングを行なって手術を行なっている。本項ではその経験の一端とワシントン大学の症例をバーガー博士の許可を得て、紹介した。

悪性グリオーマの治療成績は、多くの研究者の努力にも関わらず改善していない。手術摘出度を高める工夫は今まであまり注目されていなかったといっても過言でなかろう。我々はてんかん焦点の摘出に際して functional mapping が必須と考え、特に硬膜下電極を用いて言語野の同定に努力を払っている。我々は医学生時代から、個体間の変異が多少あるにせよ、言語領域が解剖学的にはほぼ同一部位に存在するような固定観念にとらわれた教育を受けてきた。しかし、Ojemannらによると言語野は個体間でも解剖学的にも非常に変異に富んでいる⁵⁾。Ojemannらの報告による言語野が本当の言語中枢であると言えるかは議論の余地があるが、彼らの成績は少なくとも信用できるものである。そこで悪性腫瘍の摘出度を高めるためには皮質刺激による言語野の同定が必須となる。また運動皮質に関しては最近新しい知見が次々と発表されているが⁷⁾、我々脳外科医は運動皮質の同定には注意を払っても、皮質下の運動線維の同定をおろそかにしているのが現状である。皮質下運動線維の検出にも、電気刺激を術中に多用することにより不必要な morbidity の発生を防ぐ事が可能である。外科医にとって最も大事なのかはいかにして多くの腫瘍細胞を手術時に摘出するかである、その点で言語野を含めたマッピングの重要性は強調し過ぎることは無いように思われる。Propofol という麻酔薬は大変有用なものであり、一日も早く日本でも使用できるようになることを希望して本項を終わる。

なおバーガー博士は第16回日本脳神経外科コンgresに於て、“グリオーマ手術のマッピング”について、第2目目の evening seminar < operation supporting system > で発表してもらう予定であるので興味のある方のご参加を期待している。

文献

- 1) Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, Lettich E: Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. *Neurosurgery* 25:786-792, 1989.
- 2) Berger MS, Cohen WA, Ojemann GA: Correlation of motor cortex brain mapping data with magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 72:383-387, 1990.
- 3) Haglund MM, Berger MS, Shamseldin BSc, Lettich E, Ojemann GA: Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. *Neurosurgery* 34:567-576, 1994.
- 4) Lilly JC, Hughes JR, Alvord EC Jr, Galkin TW: Brief, noninjurious electric waveform for stimulation of the brain. *Science* 121:468-469, 1955.
- 5) Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M: Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *J Neurosurg* 71:316-326, 1989.
- 6) Rostomily RC, Berger MS, Ojemann GA, Lettich E: Postoperative deficits and functional recovery following removal of tumors involving the dominant hemisphere supplementary motor area. *J Neurosurg* 75:62-68, 1991.
- 7) Sanes JN, Donoghue JP, Thanagaraj V, Edelman RR, Warach S: Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science* 268:1775-1777, 1995.
- 8) 竹信敦充、渡邊高志、堀 智勝：中心溝近傍AVMにおける術中皮質SEP記録の有用性。 *脳神経*42:253-260, 1990.

図表の説明

Fig 1: 左頭頂葉anaplastic astrocytomaの手術写真No 1,4,5の点で手と顔面に感覚反応が得られた。 No 3,2,6の点では手指の運動反応が得られた。

anomiaが得られたのはNo27 だけであった。 27点を避けて皮質切開を加え腫瘍を十分に除去した。

Fig 2: Fig1 と同一症例の腫瘍除去後の術中写真。

Fig 3: 45歳の glioblastoma multiforme患者の腫瘍除去前のMRI(Gd(+))。左頭頂葉深部のring like enhancementを示す急速に増大した腫瘍が認められる。

Fig 4: 同症例の術中写真。 左は腫瘍除去前白い三角は術中エコーによる深部腫瘍の範囲を示す。 No 2-9;55-56の刺激でスライド呈示の際のnaming arrest が認められた。 6-7点では手の感覚反応が得られた。 これらの点を避け、橋静脈を避けてcorticotomyを行ない腫瘍を除去した(右)。

Fig 5:術直後の造影CT:腫瘍は十分に摘出されている。 術後の患者の状態は僅かの視野障害以外は不変であり、術前の激しい頭痛は消失した。

Fig-1

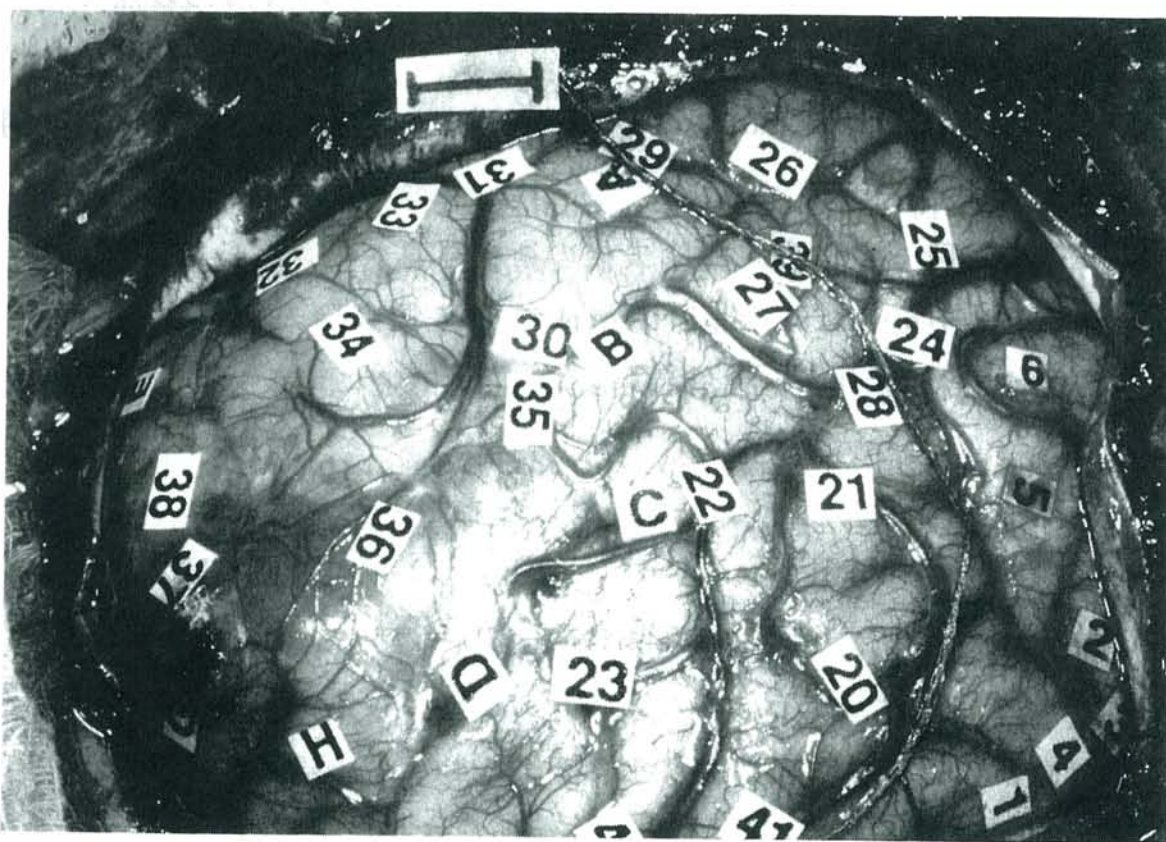


Fig-2

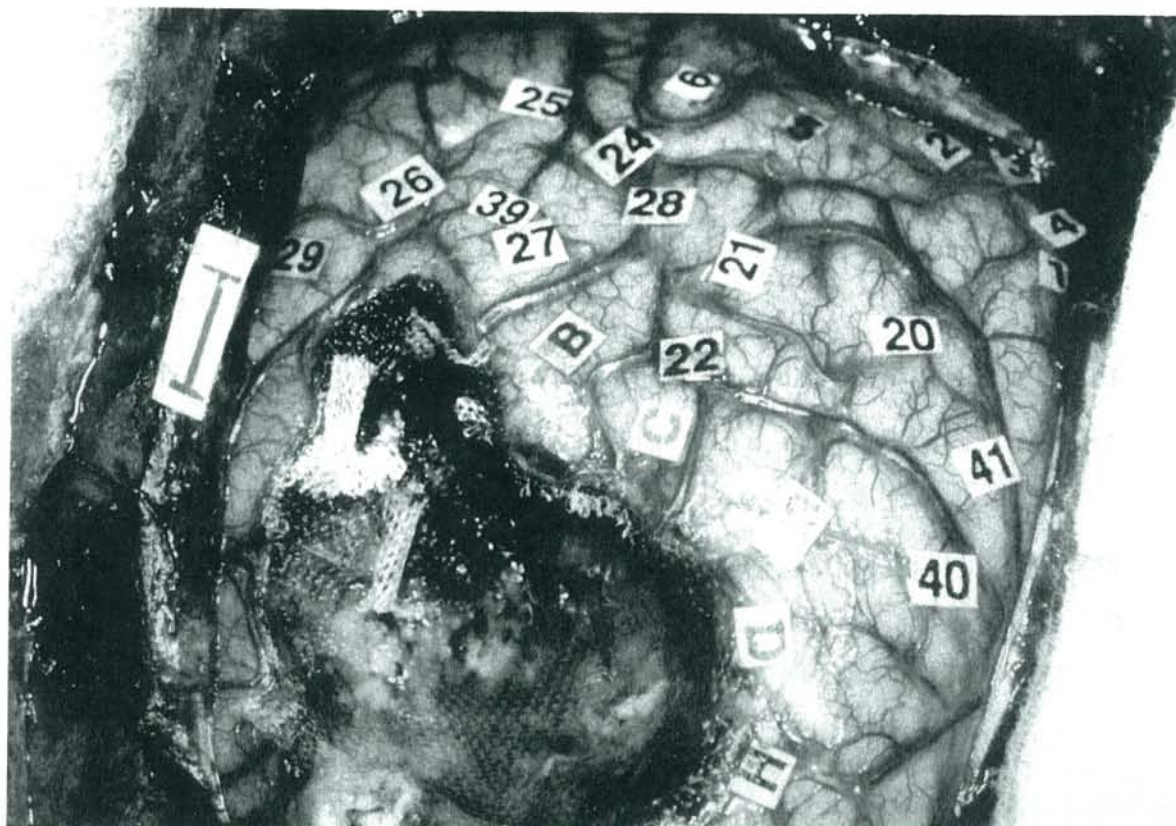


Fig-3

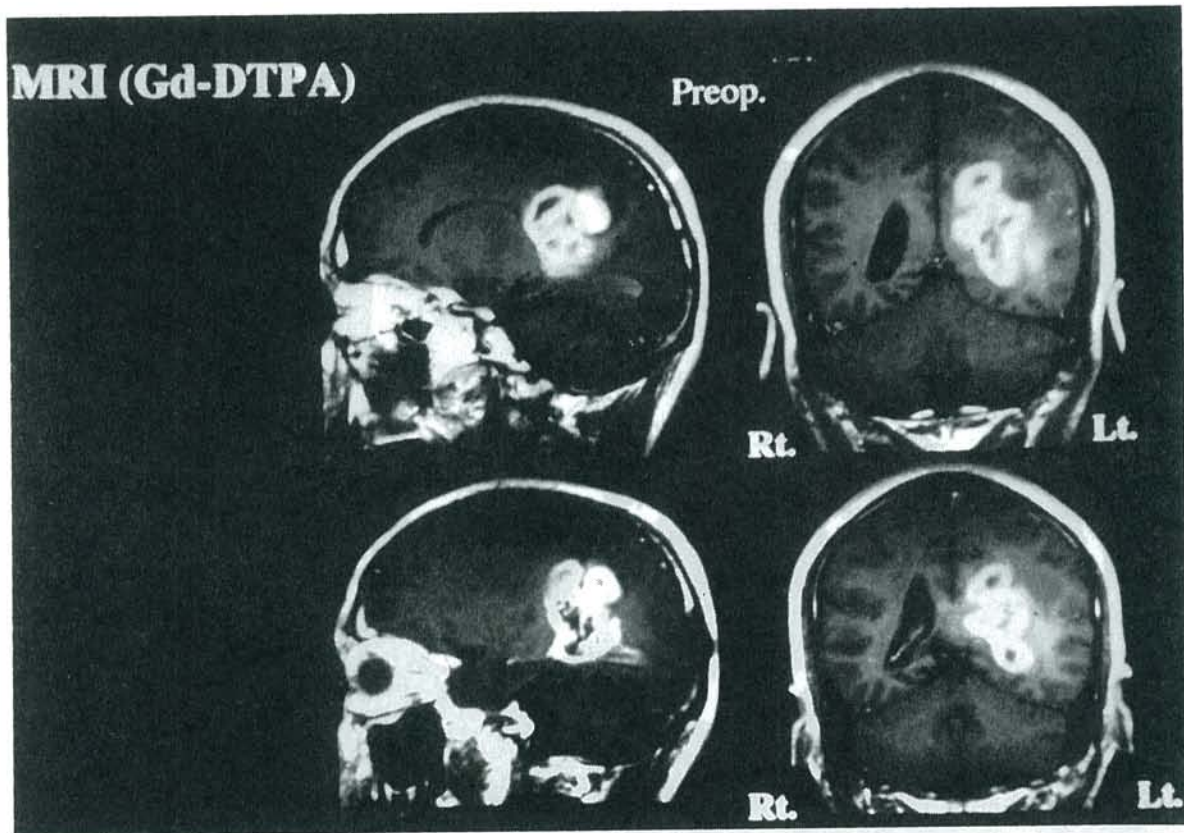


Fig-4

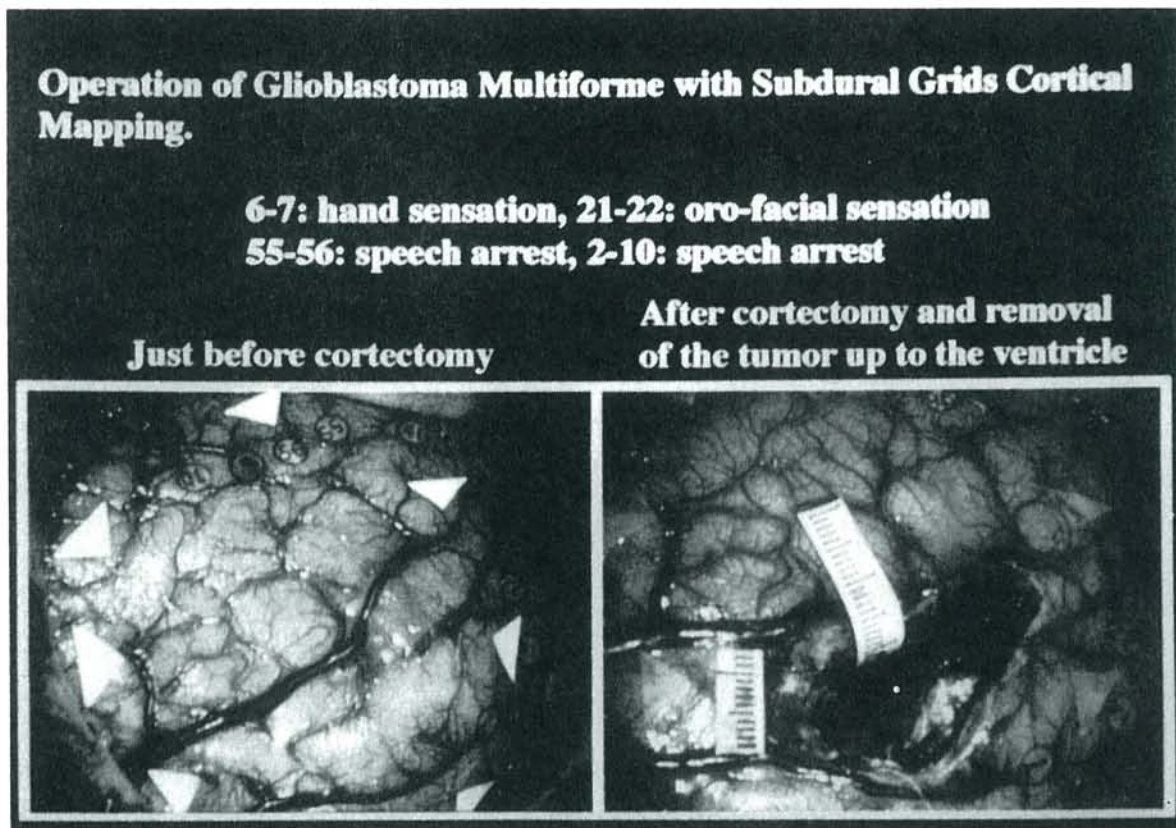
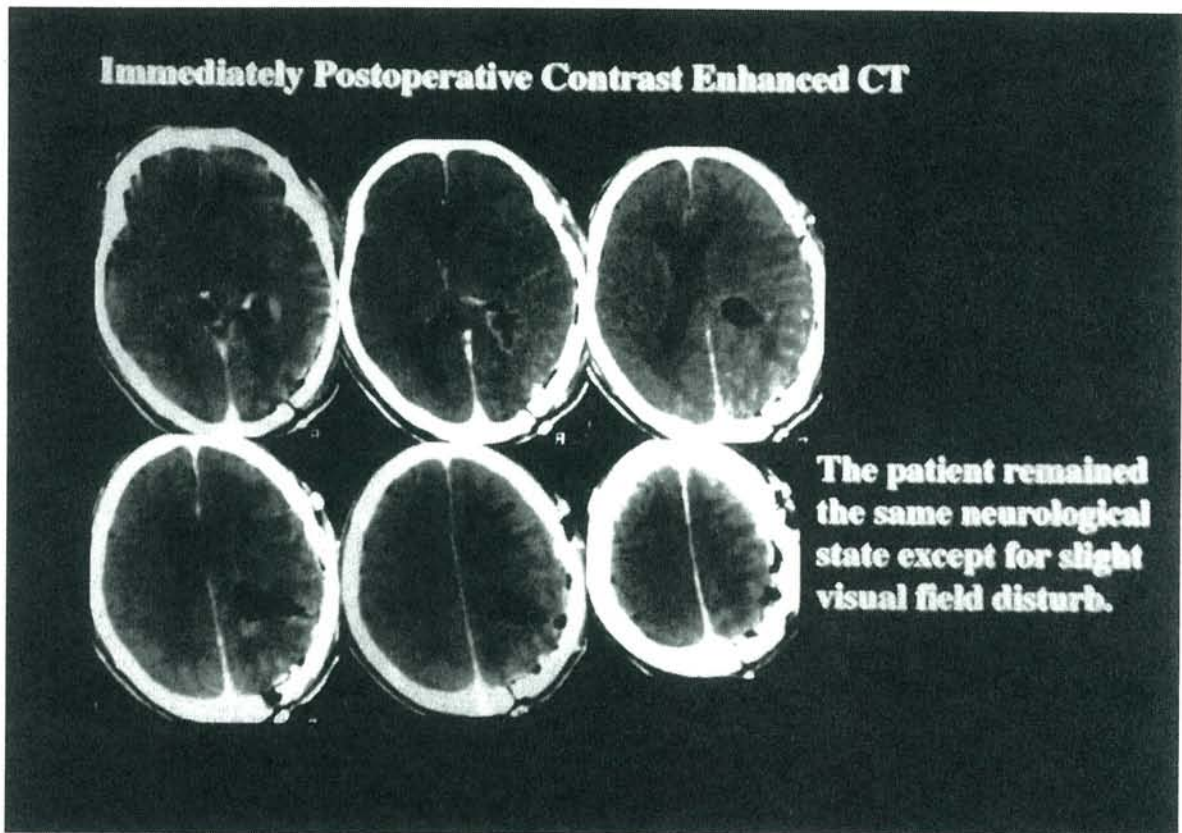


Fig-5



術前照射を併用した悪性脳腫瘍摘出術

Evaluation of preoperative irradiation therapy
for malignant gliomas

斎藤隆史、大塚顕、市川昭道、白旗正幸、宇塚岳夫

長野赤十字病院 脳神経外科

はじめに

悪性グリオーマの治療に際し、外科的摘出術時での摘出量が予後を決める因子であることが知られている¹⁾。そこで当科では手術により症状を悪化させることなく、より多くの腫瘍を摘出する目的で以前より悪性グリオーマの摘出術に際し、20Gy 程度の術前照射を行ってきた。今回 1982 年 7 月より 1994 年 12 月までの 12 年間に当科で加療された、悪性グリオーマ症例のうち術前に 20Gy 前後の照射がなされた症例と照射がなされなかった症例につき、腫瘍摘出術時における摘出量および初期治療終了後の Performance status、抗腫瘍効果ならびに生存率などを検討したので報告する。

対象と方法

当科でこの 12 年間に治療したグリオーマは 60 例である。このうち手術がなされず組織学的確定診断が得られなかったものは 7 才から 73 才までの男性 4 例、女性 3 例の 7 例であった。この 7 例を除く 53 例は手術により組織診断がなされた。このうち low grade glioma は grade 1 が 3 例 grade 2 が 13 例の合計 16 例であり、年齢は 2 才から 63 才まで、男性 10 例、女性 6 例であった。また悪性グリオーマは grade 3 が 10 例 grade 4 が 27 例の合計 37 症例であり、年齢は 7 才から 82 才まで、男性 23 例、女性 14 例であった。この悪性グリオーマ 37 症例のうち術前に 20Gy 程度の照射がなされたものは、男性 14 例、女性 10 例の 24 症例であり、Grade 3 が 9 例、Grade 4 が 15 例であった。また術前照射がなされなかった症例は、男性 9 例、女性 4 例の 13 症例であり、Grade 3 が 1 例 Grade 4 が 12 例であった (Table 1)。この 13 例の術前照射がなされなかった症例に関し、その原因を検討すると、8 例はたまたま術前照射がなされなかったものであり、術前照射群と比べ背景因子に何ら差は認められなかったが、残りの 5 例は高齢者であったり、また全身状態がすでに著しく不良であったため十分な初期治療がなされなかったものであり、従って術前照射群と非照射群とではその背景因子が異なるた

め単純に両群での比較は出来ないが、参考になるものと考えられた。

当院の悪性グリオーマ治療計画は、入院後組織診断確定と照射療法による脳浮腫軽減の目的で減圧開頭生検術を行い、症例により若干異なるが、約20Gy程度の術前照射を全脳に行った後、摘出術を行っている。その後化学療法及び全脳と局所に局所線量で40Gy程度の術後照射を行い初期治療を終了する (Fig. 1)。

腫瘍摘出術時における摘出量は術前及び術後の増強CTより算出した。また初期治療終了時における抗腫瘍効果の判定は厚生省研究班の基準を用いた²⁾。生存率の算定はKaplan-Meier法で行った。平均生存期間は生存期間中央値を用いた³⁾。

結 果

悪性グリオーマのうち術前照射が行われた24例の術前の照射線量は、20Gy前後が22例と大半を占めており、30Gy以上行われた症例が2例であった。この2例は術前照射が終了し、摘出術を行う予定であったが肝機能障害のため全身麻酔が行えず、やむなく照射療法を続行した症例であり1例は41Gyの術前照射の後摘出術を行い、その後24Gyの術後照射を行った。他の1例は60Gyの照射終了後、摘出術が行われており術後照射は行われなかった。

腫瘍摘出術時の摘出量の検討を行うと、術前照射が行われた症例では75%以上腫瘍摘出ができた症例は24症例中15例63%であった。一方照射がなされなかった症例では75%以上腫瘍摘出が出来た症例は13例中6例46%であった。

全照射線量の検討では50Gy以上照射が行われた症例は術前照射群では24例中22例92%であったのに比べ、術前照射が行われなかった症例では12例中8例66%であった。全照射線量が40Gy以下の症例を検討すると術前照射群の2例は術後照射中ブレオマイシンによると思われる肺繊維症にて中断した71才の男性例と、腫瘍増大のために中断した72才の男性例である。

また術前照射がなされなかった症例の4例中3例は照射中に全身状態が悪化したため照射を中断した症例であり、他の1例は脳ヘルニアにより植物状態となったため照射が行われなかった症例である。

初期治療終了後の Performance status の検討では PS 2 以上の症例は術前照射群で 23 例中 13 例 57% であり、また術前照射が行われなかった症例では 11 例中 5 例 36% であった。また初期治療終了時の治療効果の判定では CR PR は術前照射の行われた症例で 23 例中 14 例 61% であり、術前照射が行われなかった症例では 11 例中 4 例 36% であった (Table 2)。

生存率の検討を行うと当院において治療がなされたグリオーマ 60 例全例の 5 年生存率は 30%、low grade glioma で 73%、malignant glioma では 17% であった (Fig 2)。悪性グリオーマのうち術前照射の行われた 24 例の 5 年生存率は 25% であったが、術前照射を受けなかった症例は 0% であり著しく低下していた。また平均生存期間は術前照射群で 21 ヶ月、術前照射を受けなかった群では 14 ヶ月であった (Fig 3)。

考 察

1982 年 7 月から 94 年 12 月の 12 年間に、当院で治療したグリオーマは、low grade glioma が 16 例 malignant glioma が 37 例、組織診断が確定できなかったもの 7 例の合計 60 症例であった。この 37 例の malignant glioma のうち術前照射が行われた症例は 24 例であった。腫瘍摘出術の検討では、75% 以上摘出できた症例が術前照射群では 24 例中 15 例 63% であったが、術前照射が行われなかった群では 13 例中 6 例 46% であった。これは術前照射群では照射による腫瘍血管の閉塞や腫瘍組織の凝固壊死等により、摘出術時の腫瘍組織からの出血量が少なく、また腫瘍組織と正常脳との境界が比較的明瞭になるためと推察されるが、今後組織学的な検索も行う予定である。一方術前照射がなされなかった群には高齢者や全身状態の不良な症例も含まれており摘出量も少ない傾向にあった。

初期治療終了時の PS の検討では、PS 2 以上の症例は術前照射群で 23 例

中 13 例 57%であり、術前照射が行われなかった群では 11 例中 5 例 45%であった。初期治療終了時の治療効果の検討では、CR, PR が術前照射群で 23 例中 14 例 61%、術前照射が行われなかった群では 11 例中 4 例 36%であった。

両群における生存率の検討では、5 年生存率は術前照射群で 25%、術前照射を受けなかった群では 0%と低値であった。また平均生存期間は術前照射群で 21 ヶ月であり、術前照射を受けなかった群では 14 ヶ月であった。以上の検討から術前照射を併用した悪性グリオーマ摘出術では、腫瘍摘出が容易なため、合併症が少なくより多くの摘出が可能であった。この結果、退院時の PS も比較的良好であり、また治療効果も CR, PR 群 61%と良好であった。これはまた生存率の向上にも寄与しているものと考えられた。

文 献

- 1) Jelsma R, Bucy P. C. : The treatment of glioblastoma multiforme of the brain. J Neurosurg. 27, 388-400, 1967
- 2) 最上平太郎、生塩之敬、佐野圭司、高倉公朋、半田肇、山下純宏、植木幸明、田中隆一、畠中坦、野村和弘：脳腫瘍の治療効果判定基準について。Neurol Med Chir(Tokyo)26, 191-194, 1986
- 3) 日本癌治療学会：生存率算出規約。金原出版、1985

Table 1 Glioma Cases ('82.7 - '94. 12)

	Age	Sex		Grade			
		M	F	1	2	3	4
No Operation (7)	7-73	4	3				
Low Grade (16)	2-63	10	6	3	13		
Malignant (37)	7-82	23	14			10	27
Preope. IR (24)	7-78	14	10			9	15
No Preope. IR (13)	25-82	9	4			1	12
Total (60)	2-82	37	23	3	13	10	27

M : Male, F : Female, Preope. IR : Preoperative Irradiation

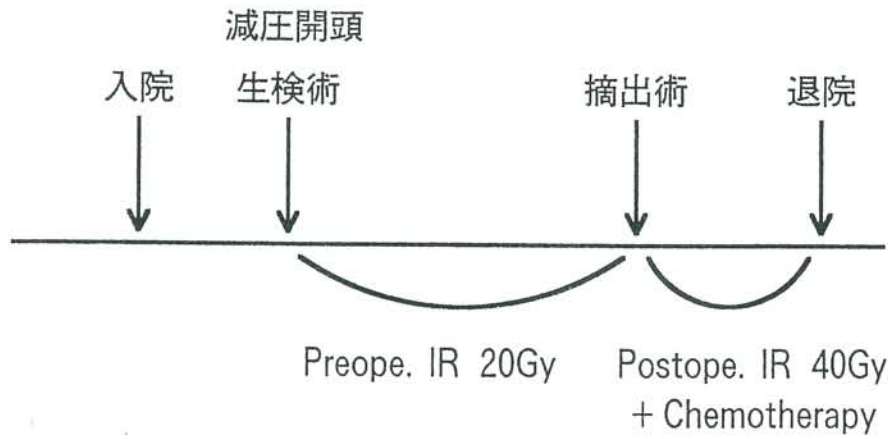
Table 2 Results of Treatment ('82. 7 - '94. 12)

	PS				
	0	1	2	3	4
Preope. IR (23)	1	3	9	7	3
No Preope. IR (11)	0	0	5	3	3

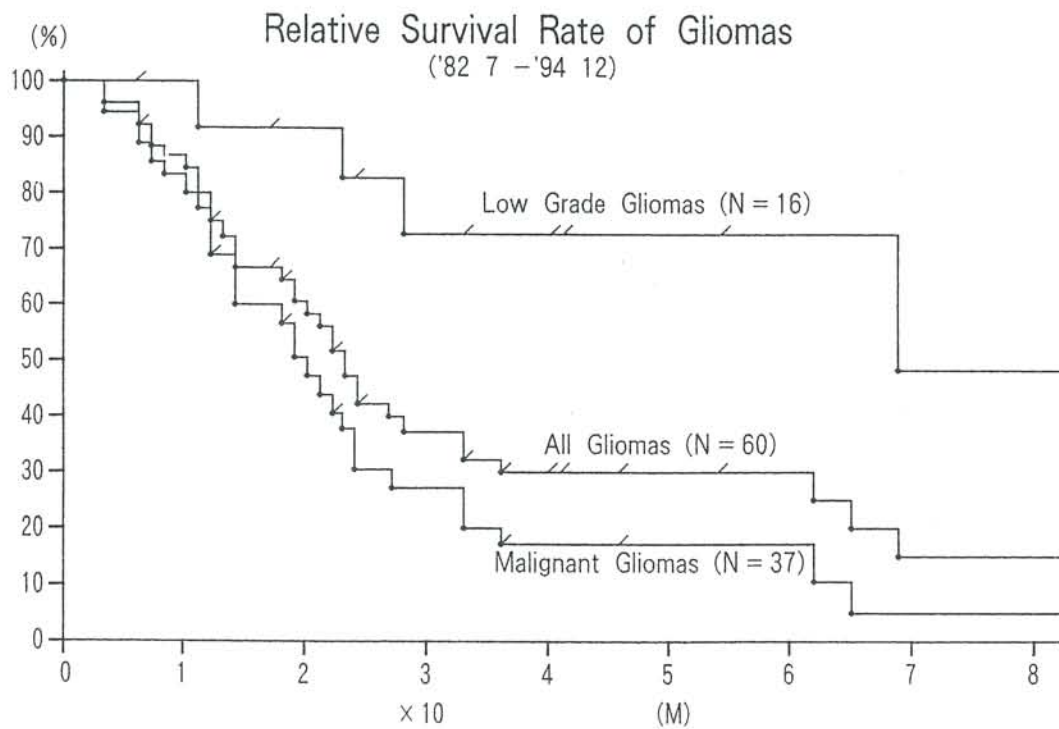
	Evaluation			
	CR	PR	NC	PD
Preope. IR (23)	1	12	8	0
No Preope. IR (11)	1	3	7	0

PS : Performance status, Preope. IR : preoperative irradiation,
 CR : complete response, PR : partial response,
 NC : No change, PD : Progressive disease,

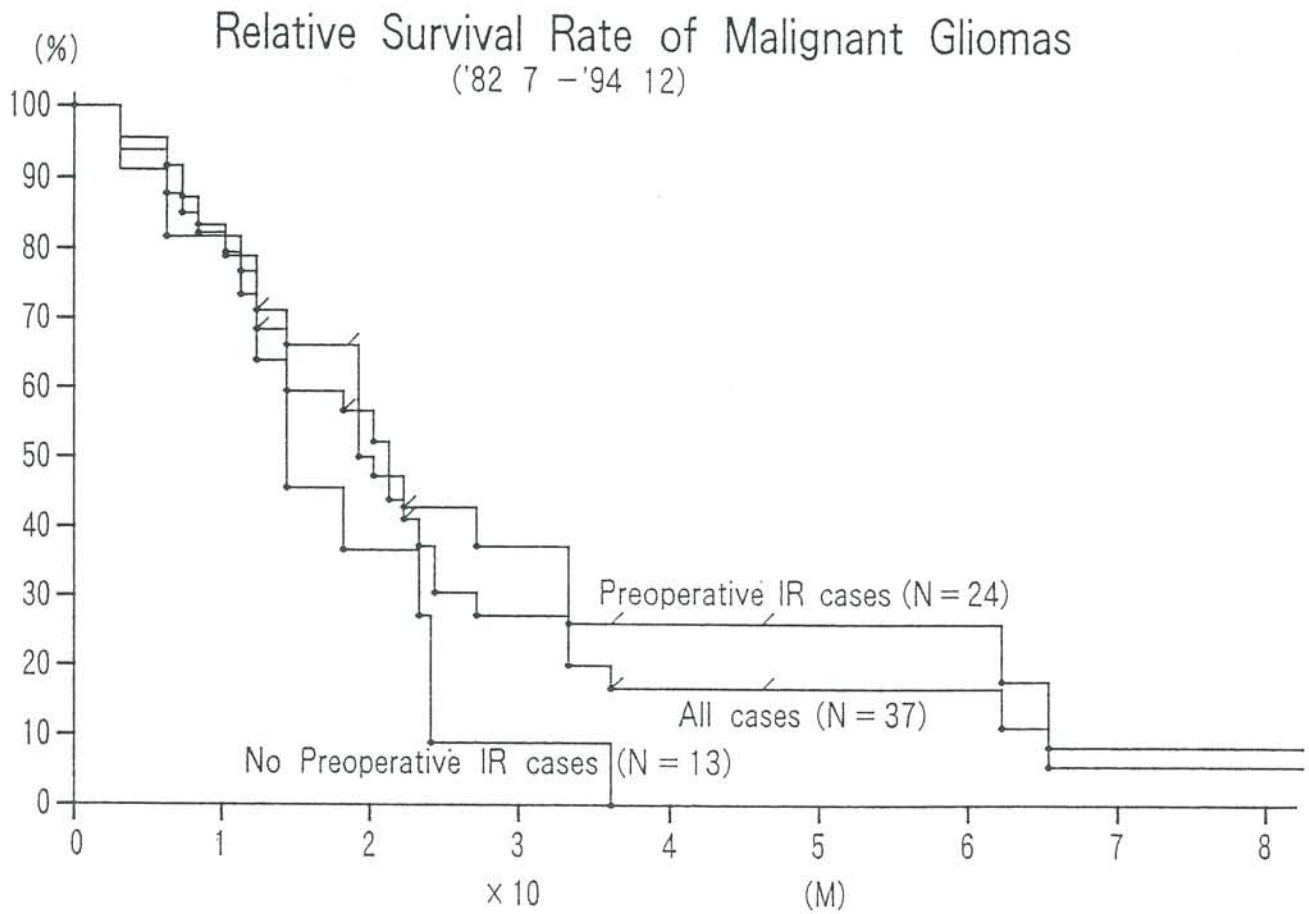
当院における悪性グリオーマ治療計画



F i g . 1



F i g . 2



F i g . 3

Figure legends

Fig. 1. Schedule for treatment of malignant gliomas.

Preope. IR : preoperative irradiation

Postope. IR : postoperative irradiation

Fig. 2. Survival curves for patients with glioma.

Fig. 3 Survival curves for each treatment groups of patients with malignant glioma.

IR : irradiation

悪性脳腫瘍手術におけるフィブリン糊包埋ACNUの局所投与

Intraoperative local administration of fibrin glue containing ACNU for malignant brain tumors

田中 聡¹、松野 彰¹、長島 正¹、紙谷秀規²、堀 智勝²

1. 帝京大学市原病院脳神経外科

2. 鳥取大学医学部脳神経外科

はじめに

1991年よりグリオーマを中心とする23例の悪性脳腫瘍手術に際し、術中化学療法としてACNU包埋fibrin glueの腫瘍摘出腔への局所投与を行ってきた¹。本法の問題点として抗腫瘍効果、安全性、および抗癌剤のCarrierとしてfibrin glueは徐放性が期待できるかどうかの3点について基礎実験および臨床的検討を行った。

基礎実験

方法

(1) 抗腫瘍効果

C6グリオーマ移植ラットの脳腫瘍面上にACNU2.5mg粉末をfibrin glue 0.6mlにて包埋固着させ、4日後に腫瘍表面を組織学的に観察した。

(2) 徐放性

試験管内に以下の各方法でACNUを包埋し、蒸留水2.5ml中に溶出するACNU量をHPLCにて経時的に測定した。

A: ACNU粉末2.5mg + Oxycel、B: ACNU粉末2.5mg + Oxycel + fibrin glue 0.6ml

C: ACNU粉末2.5mgをフィブリンノゲン末アプロチニン液0.3mlに溶解 + トロンピン末塩化カルシウム液0.3ml

結果

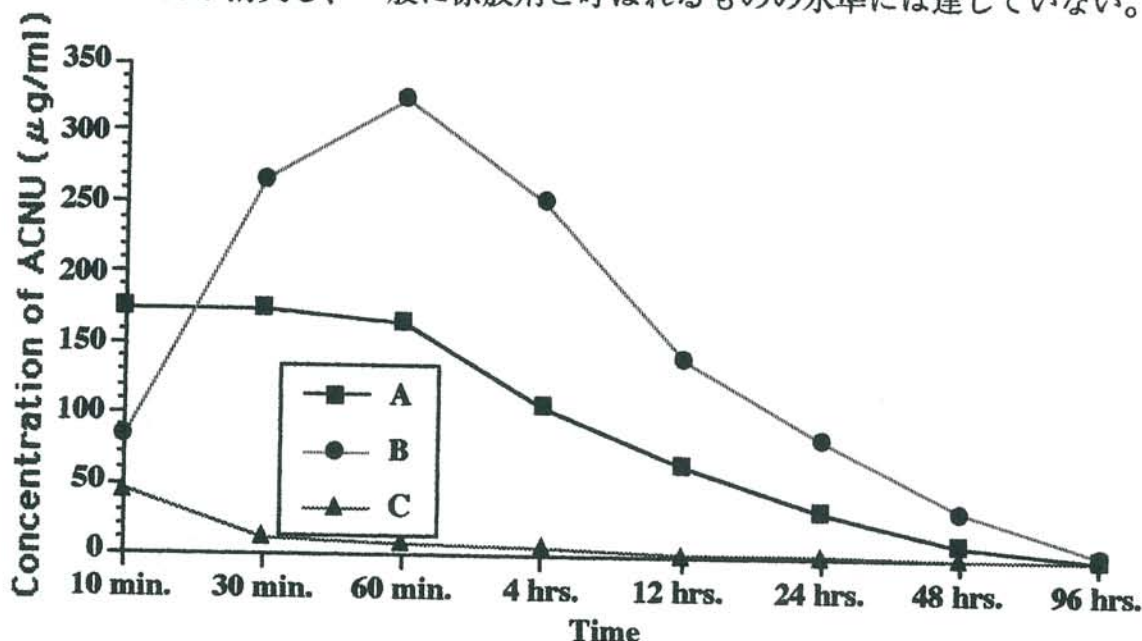
(1) 抗腫瘍効果

フィブリン糊包埋ACNU局所投与により、4日後に腫瘍表面に組織学的壊死像が観察された(下図)。



(2) 徐放性

ACNUは溶解してしまうと、*in vitro* でも速やかに分解・消失してしまうことがわかった(下図C)。一方、粉末のまま包埋しても(B)フィブリン糊を使用しなかった場合(A)に比べてやや徐放的と言えるものの、96時間後にはほとんど消失し、一般に徐放剤と呼ばれるものの水準には達していない。



臨床的検討

対象と方法

次頁の表のように23例の悪性脳腫瘍に対して本法を行った。

(1) 投与方法

腫瘍摘出腔をある程度 dry にしてサージセルを敷き詰めた上にACNU粉末25mg(～50mg)を均等に散布する。フィブリン末アプロチニン液とトロンビン末塩化カルシウム液を混合しながら均等に流し込み固める。ここで附属のスプレーを使用するとACNUの粉末が飛んでしまうので注意を要する。最後にオキシセル(またはサージセル)でパッキングする。

(2) 腫瘍内(嚢包内)濃度の測定

55歳女性。術中ACNU 25 mg を fibrin glue にて包埋し、Ommaya Reservoir より Cyst 液を経時的に採取し、ACNU濃度をHPLCにて測定した。

結果

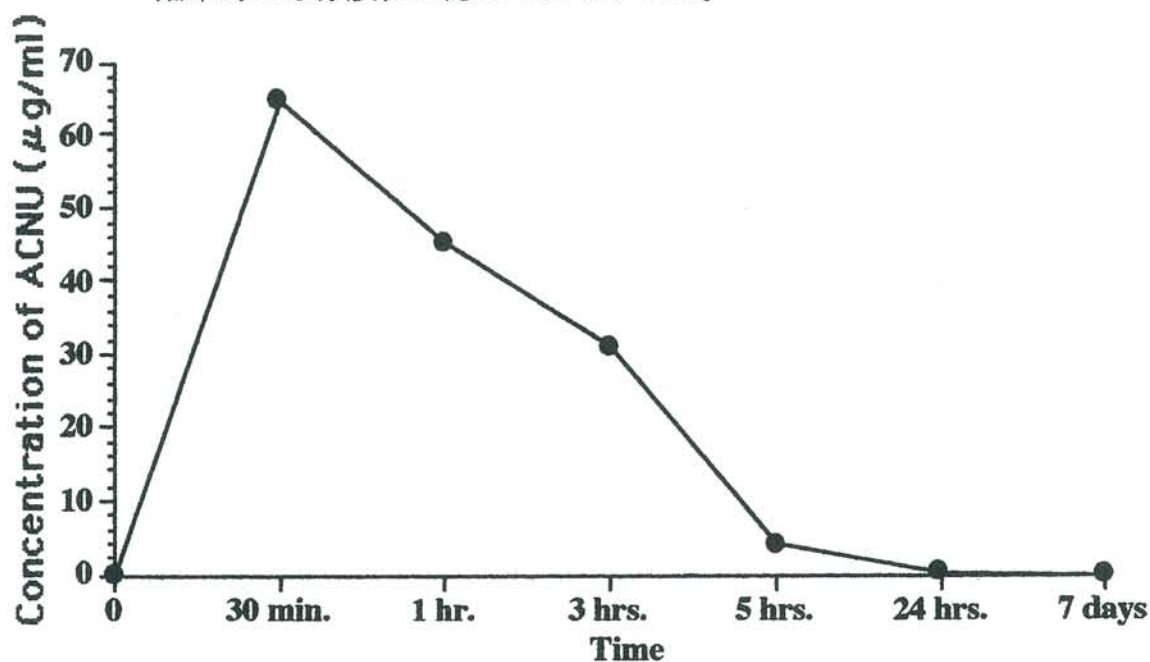
(1) 症例一覧(次頁)

全症例に関して、明らかに本法に起因すると思われる重篤な副作用は認められなかった。

No.	Age/Sex	診断	部位	手術	ACNU	効果 (局所)	副作用 (直後)	術後 療法	効果
1	60/F	Astro (III)	L.Frontal	Subtotal	40	NC	Nausea	IAR	NC
2	45/F	Astro (III)	C.Callosum	Partial	25	NC	-	Rad	PR
3	12/M	Astro (III)	Pons	Partial	25 x 2	NC	Nausea	IAR	NC
4	60/M	Astro (III)	L.Parietal	Partial	25	NC	-	AR	PR
5	7/M	Meta	R.Occipital	Total	25 x 2	NC	-	Rad	NC
6	13/F	Astro (III)	Midbrain	Partial	25	NC	-	BMT+ Multi Drug	NC
7	79/M	Meta	L.Parietal	Subtotal	25	NC	-	-	NC
8	67/M	Meta	L.Occipital	Subtotal	25	NC	-	UFT	PD
9	36/M	Oligo (III)	L.Parietal	Subtotal	25	NC	-	-	NC
10	50/F	Astro (III)	L.Frontal	Subtotal	25	NC	-	ACNU	NC
11	80/M	Meta	R.Parietal	Subtotal	25	NC	-	-	PD
12	70/M	Meta	P. Fossa	Partial	25	NC	-	-	PD
13	59/M	Astro (III)	L.Parietal	Partial	25	NC	-	ACNU	NC
14	64/F	Astro (III)	R.Temporal	Partial	25	NC	Headache	TNF	PD
15	55/F	Glioblastoma	R.Temporal	Subtotal	50	NC	-	ACNU	PD
16	18/F	Astro (II)	R.Temporal	Subtotal	25	NC	-	Rad	NC
17	31/F	Astro (III)	R.Frontal	Subtotal	50	NC	-	Rad	NC
18	69/F	Meta	L.Parietal	Total	25	NC	-	UFT	NC
19	67/F	Glioblastoma	L.Parietal	Partial	50	NC	-	IAR	PD
20	79/M	Oligo (III)	R.Temporal	Subtotal	30	NC	-	IA	NC
21	48/F	Meta	R.Temporal	Total	50	NC	-	-	NC
22	35/M	Astro (III)	R.Frontal	Subtotal	50	NC	-	IA	PD
23	55/F	Astro (II)	L.Parietal	Partial	25	NC	-	-	NC

(2) 腫瘍内 (嚢包内) 濃度の測定

Cyst 液中で本法により投与されたACNUは下図の如く、24時間でほぼ消失し、臨床的にも徐放性は認められなかった。



考察

抗癌剤を fibrin glue に包埋する方法は、癌性胸膜炎などにおいても行われている²。われわれの方法に期待される効果としては、1) 抗癌剤 (ACNU) の局所での抗腫瘍効果、2) 薬剤の正常脳組織や脳槽への拡散防止、3) 薬剤の徐放的溶出³、の3点が挙げられる。

これらのうち、まず抗腫瘍効果に関しては、ラットを用いた実験においては一応の局所的な効果を認め、fibrin glue への包埋によりACNUの抗腫瘍効果が損なわれることはないことが示されたが、臨床においては、通常は術後速やかに補助療法を行っている関係上、はっきりしない。薬剤の拡散防止に関しては、さらに検討を要すると思われるが、われわれの20例を越える経験からは、これらを含めた安全性に関しては、本法は特に問題はないものと考えられる。また、徐放性については、*in vitro* の実験および臨床的な検討からは、ほとんど期待できないことが明らかになった。

また、われわれは術中局所投与する薬剤として、ACNUを用いてきたが、本法にACNUが最も適した薬剤であるかは不明である。頭蓋内に直接投与可能で、ACNUより安定な抗癌剤として、アドリマイシン、プレオマイシン、ネオカルチノスタチンなどの抗癌性抗生物質や抗腫瘍性サイトカインの有効性についても今後検討を要すると思われる。

Fibrin glue は抗癌剤の徐放性には乏しく、drug carrier として優れたものとは言いがたいかもしれない。しかし、抗腫瘍剤を術中に局所投与する場合に、本法は簡便で、腫瘍摘出腔の止血作用を合わせ持ち、かつ安全な方法である。現在、脳腫瘍手術において fibrin glue は高頻度に用いられており、これに抗腫瘍剤の局所投与を同時に行うことは、安全性に問題がなければ、今後も行っていくことに異論はないと思われる。薬剤の種類や投与量については今後も慎重に検討をすすめるべきである。

文献

- 1 紙谷秀規、渡辺高志、堀 智勝・他：悪性脳腫瘍摘出腔へのフィブリン糊包埋ACNU局所投与の試み 脳神経外科速報 4(6): 501-506, 1994
- 2 Sugitachi A, Takatsuka Y, Kido T, et al: Bio-Adhesio-Chemo (BAC) therapy for patients with malignant pleural effusion. Am J Clin Onc (CCT) 12: 156-161, 1989
- 3 久保長生、喜多村孝一、吉田 勝・他：徐放性制癌剤複合体による悪性脳腫瘍の治療に関する研究 脳神経外科 14(10): 1189-1195, 1986

Ventricular Entry Greatly Influences the Rate of Dissemination and the Prognosis of Patients with Malignant Gliomas

Kazunari Suzuki, Taizo Nitta, Kiyoshi Sato

Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Abstract

Background In addition to high rate of local tumor recurrence, tumor dissemination has become an important issue to be dissolved. However, it is still debate whether ventricular entry during resection of malignant glioma induce tumor dissemination or not.

Methods We retrospectively examined 96 patients with supratentorial malignant gliomas who underwent a total or subtotal resection. Appearance of cerebrospinal dissemination was monitored by magnetic resonance imaging. The influence of ventricular entry upon the rate of tumor dissemination, survival periods, time to dissemination after surgery was analyzed statistically.

Results The overall rate of tumor dissemination was observed in 26 patients(27.1%), and 16 out of 39 patients (41.0%) had ventricular entry, but only 10 out of 57(17.5%) were without ventricular entry($p < 0.01$). The mean time to dissemination after surgery was 12.1 weeks in patients with ventricular entry($N=16$) and 35.9 weeks in those without ventricular entry($N=10$). Among 39 patients with ventricular entry, patients without disseminations($N=23$) could survive longer than those with dissemination($N=16$) ($p < 0.01$). However, there was no significant difference in survival periods among patients once dissemination has occurred regardless of ventricular entry.

Conclusions The prognosis of patients who revealed tumor dissemination was extremely poor. Ventricular entry during surgery greatly influenced the rate of cerebrospinal dissemination upon the patients with malignant gliomas. These findings should be of help in designing operation for patients with supratentorial malignant gliomas.

Introduction

Intracranial malignant gliomas mainly infiltrate the brain parenchyma widely, but it is now well documented that they often show leptomeningeal dissemination through cerebrospinal fluid(CSF)¹⁻⁴. Although cumulative data have shown that radiotherapy and chemotherapy following radical operation could improve the survival rates of patients with malignant gliomas, the incidence of CSF dissemination has been increasing⁵⁻⁹. Many reports have shown that more than 80% of recurrence are confined to the resected area and/or peritumoral area, but this multifocal tumor spread, CSF dissemination nearly always leads to a fatal outcome¹⁰⁻¹³.

Most reports regarding leptomeningeal tumor dissemination are of autopsy series and symptomatic CSF dissemination of malignant gliomas are infrequently reported¹⁴⁻¹⁷. The reason may be due to the short survival of patients with malignant glioma, especially glioblastoma. From many reports, the incidence of CSF tumor dissemination are varied from less than 5% to 50%, depends upon which kinds of subjects were analyzed^{2,5,8,19}. That is to say, a high incidence was shown in autopsy series, but lower in clinical, antemortem studies. However, with the introduction of a high-resolution CT scan and a magnetic resonance imaging (MRI), we often encounter patients with ependymal tumor seeding along the ventricular walls⁸. It can be speculated that an improvement for the survival of patients with malignant gliomas by new modalities of treatment also facilitate the CSF tumor dissemination, even though the local tumor recurrence are controlled^{20,21}. The reasons why some tumors disseminate while others do not remain speculative.

To date, some predisposing factors for tumor dissemination have been discussed, such as age, sex, tumor location, amount of residual tumors, and ventricular entry during surgery^{15,19}. Among them, only patients' age has been regarded as a statistically significant factor causing tumor dissemination¹⁹. A recent report demonstrated that ventricular entry and/or proximity of the tumor to the ventricle did not affect CSF dissemination and prognosis of patients with supratentorial malignant gliomas⁶. However, we often experienced the patients who showed ependymal tumor seedings on MRI shortly after radical operation with ventricular entry. Cumulative lines of evidence have shown that an favorable prognosis is associated with gross total resection of malignant gliomas compared to subtotal or partial resection of tumors^{12,22,23}. It seems to be critical whether the neurosurgeon should radically resect malignant gliomas until ventricular entry or refrain from gross total resection in order to avoid ventricular entry with subsequent high incidence of dissemination.

Present study was designed to examine the influence of ventricular entry upon the rate of tumor dissemination by analyzing survival periods, time to dissemination after surgery statistically in patients with supratentorial malignant gliomas.

Materials and Methods

Patients

Ninety-six patients with supratentorial malignant gliomas treated at Department of Neurosurgery Juntendo University Hospital from 1988-1994 form the subject of this retrospective study. Their clinical profiles were summarized in Table 1. Male to female ratio was 56:40. All patients were diagnosed as glioblastoma(N=63) or anaplastic astrocytoma(N=33) histologically according to WHO classification. The location of tumors were 43 patients in frontal lobe, 24 in temporal lobe, 14 in parietal lobe and 15

in occipital lobe, respectively. Only patients whose tumors were located within the cerebral hemispheres and subjected to a total or a subtotal resection including lobectomy were entered into this study. Patients whose tumors extended into the basal ganglia or thalamus and were partially resected were excluded from the study. From postoperative CT scan or MRI, they were grouped into 39 patients with ventricular entry and 57 without ventricular entry.

Treatment schedule

All patients were considered for radical resection and the goal of the surgery was to achieve a gross total resection. All patients received adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Radiotherapy consisted of a daily dose of 1.8 to 2.0 Gy to the local field, up to 50-60 Gy. The chemotherapeutic regimen consisted of a single, intravenous injection of nitrosourea (ACNU or MCNU: 80 mg/m²) in all patients.

Monitoring for tumor dissemination

All patients were monitored for tumor recurrence by use of gadolinium(Gd)-DTPA enhanced MRI, T1-weighted image every two months after surgery. CSF dissemination of tumors were defined as contrast-enhancing ependymal or subependymal lesions distant from the primary tumor site, or the finding of extraventricular subarachnoid metastases.

Statistical analysis

Parametric tests were used to compare results among groups. Survival was measured from the time of a definitive radiological diagnosis to the time of patient death. Survival of patients after the appearance of CSF dissemination on MRI was also assessed. Time to tumor dissemination was measured from the time of surgery to the time when CSF dissemination was confirmed on MRI. Median survival time, time to dissemination were compared using the generalized Wilcoxon test. The proportional hazards regression model of Cox was used to analyze the prognostic importance of various simultaneously acting factors. Survival curves were computed based upon actuarial life table (Kaplan-Meier) analysis.

Results

Overview

Among all patients assessed, 26 patients(27.1%) revealed CSF tumor dissemination on MRI. Tumor dissemination occurred in 16 out of 39 patients (41.0%) with ventricular entry and 10 out of 57 patients(17.5%) without ventricular entry, respectively(Table 1). From this result, it is clear that a significantly higher frequency of CSF dissemination was observed in patients who had ventricular entry than those without ventricular entry. Next, 26 patients with tumor dissemination were classified into group A, with ventricular entry and group B, without ventricular entry. Their clinical profiles were summarized in Table 2. Male to female ratio

was 11:5 in group A and 6:4 in group B, respectively. A mean average age was 54.5 years in group A, and 67.1 years in group B. From this result, it becomes clear that younger patients with ventricular entry are more likely to reveal CSF dissemination than those without ventricular entry.

From histological point of view, patients with glioblastoma tend to show CSF dissemination in group A, but which was not apparent in group B. We could not find specific location, which reveals high rate of dissemination.

Regarding with operation, 11 in 60 patients with gross total resection(18.3%), and 15 in 36(41.7%) with subtotal resection reveals CSF dissemination. This finding indicates that the residual tumors predispose CSF dissemination of malignant gliomas.

Influence of dissemination upon survival

Among 39 patients whose ventricles were entered, we compared the survival rate between patients with and without CSF dissemination. As Fig. 1 shows, patients free from CSF dissemination(N=16) could survive longer than those who revealed dissemination(N=23)($p < 0.01$, Cox-Mantel test=3.59). The median survival times are 25 months and 8 months, respectively.

Next, we analyzed the effect of ventricular entry upon the survival rate of patients with tumor disseminations. As Fig. 2 shows, there was not significant difference between group A and group B(N.S., =0.556). The median survival times are 8 months and 9 months, respectively. From this result, it was shown that patients could not survive longer regardless ventricular entry once CSF dissemination has occurred.

Time to tumor dissemination

We next examined the period from the surgery to the date when CSF dissemination was confirmed on MRI. The median time to dissemination was 12 weeks in group A and 36 weeks in group. As Fig. 3 shows, patients with ventricular entry revealed tumor dissemination in a shorter period compared to those without ventricular entry($p < 0.01$, =2.813). From this finding, it was strongly suspected that ventricular entry during surgery facilitated the CSF dissemination in patients with malignant gliomas.

Taken together, the prognosis of patients with CSF tumor dissemination was poor, and ventricular entry during greatly influence the rate of occurrence of CSF dissemination from present study.

Discussion

To date many reports have documented leptomeningeal dissemination of various types of tumors and anaplastic glial tumors may metastasize via the CSF pathways^{5,14,18,19}. Recent advances in adjuvant radiotherapy and chemotherapy have increased the survival periods of patients with high-grade astrocytoma^{1,9,22}. Despite this multimodal therapy, tumor

recurrence remains the most common cause of morbidity and mortality in these patients. As was repeatedly described, the tumor recurrence, while often local, may sometimes spread in the neural axis via the CSF pathways^{5,7,10}. The mortality is extremely high once dissemination has occurred^{6,17,24}. From our study, the median survival period of patients after dissemination was only 8-9 months. From these findings, it may be crucial to prevent CSF tumor dissemination by predicting risk factors of CSF dissemination.

Some reviews regarding CSF disseminations have raised several risk factors of disseminations, such as age, sex, location of tumors, ventricular operative entry and multiple resections and histological subtypes of tumors^{15,19}. Regarding the affected age, some reports described that there are increasing the incidence of dissemination by prolonging the survival of patients^{19,25}. Other reports also described that leptomeningeal dissemination tends to develop more commonly in younger patients and in patients with extended survival^{2,6,19}. However, from our study there was no difference between the patients with and without revealing dissemination, 57.7 and 59.3 years old, respectively. In addition to age, sex preponderance was not demonstrated among both populations.

It can be easily speculated that the tumors adjacent or contiguous to the CSF pathways are liable to disseminate easily. Some reports described a high incidence of tumor dissemination seen in thalamic gliomas and brain stem gliomas^{2,26}. The incidence of CSF dissemination of spinal malignant glioma has shown to be greater than 50%¹⁸. In contrast, a negative correlation between the rate of dissemination and proximity of the tumor to ventricle was reported⁶. In our study, we excluded the tumors in infratentorium and adjacent to the ventricle in order to evaluate the effect of ventricular entry during surgery upon the occurrence rate of CSF dissemination. Therefore, we could not address this issue.

Erlich et al. emphasized surgery as predisposing factor for dissemination³. Unfortunately, only few cases of multiple surgery were included in this study and we are unable to know the influence of multiple resections on dissemination.

From histological standpoints, it has been well documented that the more anaplastic gliomas are likely to recur and disseminate. This was also confirmed from our study. However, patients with low-grade glioma reported to develop CSF dissemination infrequently due to their extended survival^{2,15,25}.

Among above possible risk factors, the neurosurgeons should consider whether ventricular entry during surgery facilitate CSF dissemination or not. If this is so, patients cannot enjoy longer survival due to tumor dissemination even though the tumors are resected totally with entering the ventricle. If this is not, we are encouraged to resect tumors as much as possible not to leave residual tumors in order to improve the survival patients^{11,22,23}. Regarding to

this issue, two opposite opinions were described so far. Grabb et al. reported that in 82%(9 in 11) patients with dissemination ventricles were entered, but only 27%(6 in 22) in those without dissemination¹⁹. He recommended not to open the ventricle for glioma surgery. An analysis of autopsy series also showed a high rate of tumor dissemination in patients who receive radical operation than those who were not¹². Elliott et al. analyzed the survival rate and time to tumor dissemination among patients with and without ventricular entry¹¹. They concluded that there was no significant difference in time to tumor dissemination between groups compared. From our study, CSF dissemination was documented in 41.0 % with ventricular entry, but only in 17.5% without ventricular entry. In addition, the mean time to dissemination in patients without ventricular entry was three times longer than in those with ventricular entry. These values are statistically significant. From this result, it was strongly suggested that ventricular entry during surgery greatly influenced the rate of cerebrospinal dissemination on the patients with malignant gliomas. However, we cannot simply conclude that CSF dissemination will occur through the direct contact of glioma cells to CSF pathway since some gliomas disseminate while others do not²⁶. Some recent reports shows the importance of intercellular adhesion molecules expressed on glioma cells and leptomeningeal tissues²⁷⁻²⁹.

Further studies including more number of cases and basic studies regarding cell biology will be required, but these findings should be of help in designing operation for patients with supratentorial malignant gliomas.

References

1. Burger PC, Green SB: Patient age, histological features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59:1617-25.
2. Eade OE, Urich H: Metastasizing gliomas in young subjects. *J Pathol* 1971; 103: 245-256.
3. Erlich SS, Davis RL: Spinal subarchnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. *Cancer* 1978; 42: 2854-2864.
4. Packer RJ, Allen J, Nielsen S, Petito C, Deck M, Jereb B: Brain stem glioma: Clinical manifestations of meningeal gliomatosis. *Ann Neurol* 1983; 14: 177-182.
5. Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MSB et al.: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* 1986; 65: 654-658.
6. Elliott JP, Keles GE, Waite M, Temkin N, Berger MS: Ventricular entry during resection of malignant gliomas: effect on intracranial cerebrospinal fluid tumor dissemination. *J Neurosurg* 1994; 80: 834-839.
7. Gaspar LE, Fisher BJ, Macdonald DR, Leber DV, Halperin EC, Schold SC et al: Supratentorial malignant glioma: Patterns of recurrence and implications for external

- beam local treatment. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1992; 24: 55-57.
8. Kramer ED, Rafto S, Packer RJ, Zimmerman RA: Comparison of myelography with CT follow-up versus gadolinium MRI for subarachnoid metastatic disease in children, *Neurology* 1991; 41: 46-50.
 9. Salcman M, Kaplan RS, Samaras GM, Ducker TB, Broadwell RD: Aggressive multimodality therapy based on a multicompartamental model of glioblastoma. *Surgery* 1982;92:250-9.
 10. Bashir R, Hochberg F, Oot R: Regrowth patterns of glioblastoma multiforme related to planning of interstitial brachytherapy radiation fields. *Neurosurgery* 1988; 23: 27-30.
 11. Heros DO, Renkens K, Kasdon DL, Adelman LS: Patterns of recurrence in glioma patients after interstitial irradiation and chemotherapy: Report of three cases. *Neurosurgery* 1988; 22: 474-478.
 12. Nitta T, Sato K: The prognostic implication of the extent of surgical resection in supratentorial malignant gliomas. *Cancer* 1995, in press
 13. Wallner KE, Galicich JH, Krol G, Arbit E, Malkin M: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1405-1409.
 14. Batzdorf U, Gold V: Dispersion of central nervous system tumors. Correlation between clinical aspects and tissue culture studies. *J Neurosurg* 1974; 41: 691-698.
 15. Dropcho EJ, Wisoff JH, Walker RW, Allen JC: Supratentorial malignant gliomas in childhood: A review of fifty cases. *Ann Neurol* 1987; 22: 355-364.
 16. Kellie SJ, Kovnar EH, Kun LE, Horowitz ME, Heideman RL, Douglass EC et al: Neuraxis dissemination in pediatric brain tumors. *Cancer* 1992; 69: 1061-1066.
 17. Yung WA, Horten BC, Shapiro WR: Meningeal gliomatosis: A review of 12 cases. *Ann Neurol* 1980; 8: 605-608.
 18. Bell WO, Packer RJ, Seigel KR, Rorke LB, Sutton LN, Bruce DA et al.: Leptomeningeal spread of intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg* 1988; 69: 295-300.
 19. Grabb PA, Albright AL, Pang D: Dissemination of supratentorial malignant gliomas via the cerebrospinal fluid in children. *Neurosurgery* 1992; 30: 64-71.
 20. Nitta T, Sato K, Okumura K, Ishii S: Induction of cytotoxicity in human T cells coated with anti-glioma Xanti-CD3 bispecific antibody against human glioma cells. *J Neurosurg* 1990;72:476-81.
 21. Nitta T, Sato K, Yagita H, Okumura K, Ishii S: Preliminary trial of specific targeting therapy against malignant glioma. *Lancet* 1990;I:368-76.
 22. Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric I, Mikhael M: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987;21:201-6.

23. Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: Surgical considerations and immediate postoperative results. *Neurosurgery* 1987;21:21-6.5.
24. Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, Litmann P, Bruce DA, Schut L: Leptomeningeal dissemination of primary central nervous system tumors of childhood. *Ann Neurol* 1985; 18: 217-221.
25. Civitello LA, Packer RJ, Rorke LB, Siegel K, Sutton LN, Schut L: Leptomeningeal dissemination of low-grade gliomas in childhood. *Neurology* 1988; 38: 562-566.
26. Vertosick FT, Selker RG: Brain stem and spinal metastases of supratentorial glioblastoma multiforme: A clinical series. *Neurosurgery* 1990; 27: 516-522.
27. Matsukado YM, Kuratsu J, Uemura S: Immunopathology of leptomeningeal dissemination of brain tumors. *Prog Exp Tumor Res* 1987; 30: 215-223.
28. Paulus W, Tonn JC: Basement membrane invasion of glioma cells mediated by integrin receptors. *J Neurosurg* 1994; 80: 515-519.
29. Pedersen PH, Rucklidge GJ, Mork SJ, Terzis AJA, Engebraaten O, Lund-Johansen M et al: Leptomeningeal tissue: a barrier against brain tumor cell invasion. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1593-1599.

Table 1 Clinical Profiles of Patients with Malignant Glioma

	All	CSF entry(+)	CSF entry(-)
<i>No. of patients</i>	96	39	57
<i>Sex</i>			
male	56	21	35
female	40	18	22
<i>Age(Ave; yr)</i>	57.7	56.3	58.6
<i>Diagnosis</i>			
*AA	33	13	20
G	63	26	37
<i>Location of tumors</i>			
frontal lobe	43	18	25
temporal lobe	24	11	13
parietal lobe	14	5	9
ccipital lobe	15	5	10
<i>Operation</i>			
total resection	60	25	35
subtotal resection	36	14	22
<i>Dissemination</i>			
(%)	27.1	41.0	17.5

*Abbreviations; AA; anaplastic astrocytoma,
G; glioblastoma

Table 2 Clinical Profiles of Patients with Disseminated Gliomas

	All	CSF entry(+)	CSF entry(-)
<i>No. of patients</i>	26	16	10
<i>Sex</i>			
male	17	11	6
female	9	5	4
<i>Age(Ave; yr)</i>	59.3	54.5	67.1
<i>Diagnosis</i>			
*AA	6	2	4
G	20	14	6
<i>Location of tumors</i>			
frontal lobe	13	8	5
temporal lobe	6	4	2
parietal lobe	3	2	1
ccipital lobe	4	2	2
<i>Operation</i>			
total resection	11	9	2
subtotal resection	15	7	8
<i>Time to dissemination</i>			
(mean; weeks)	21.3	12.1	35.9

*Abbreviations; AA; anaplastic astrocytoma,
G; glioblastoma

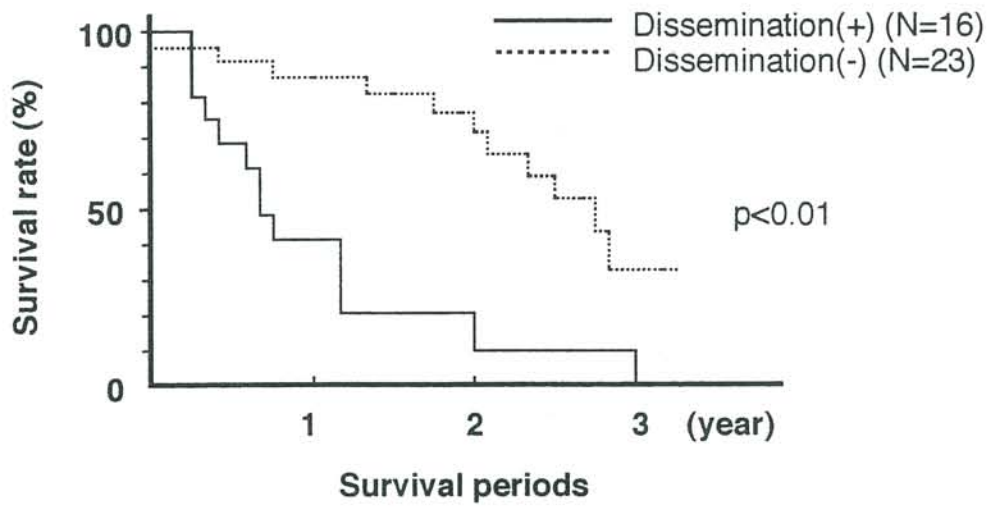


Fig. 1

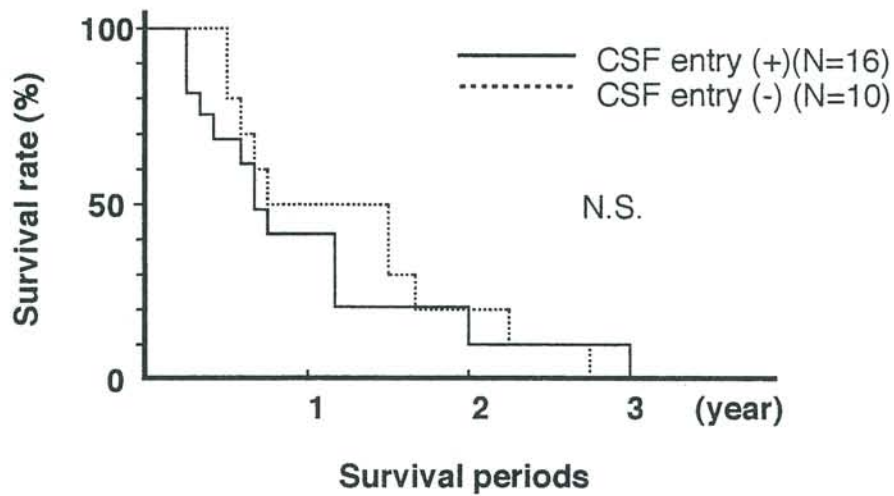


Fig. 2

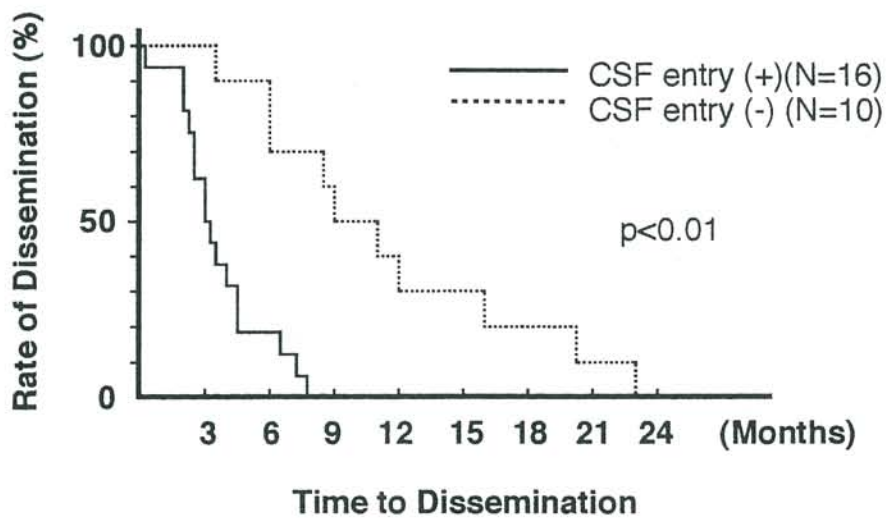


Fig. 3

悪性グリオーマに対する手術療法に関する検討 -grading systemによる切除範囲決定の試み-

Surgical Treatment of Malignant Gliomas: Decision of Resected Area by Grading System

菅野 洋、鈴木範行、西村 敏、藤井 聡、山本勇夫

横浜市立大学医学部脳神経外科

1. 緒言

グリオーマは、中枢神経のあらゆる部位にみられる腫瘍であり、浸潤性に発育し、全摘が不可能な場合も多い。したがって、手術治療はそれぞれの症例ごとに異なり、切除範囲の決定に苦慮することも少なくない。そこで切除範囲の目安となるgrading systemを試作し、それに基づいて分類し、実際に施行した切除範囲、術後に新たに出現した神経脱落症状、転帰との関連について検討した。

2. 対象および方法

対象は、過去3年間に開頭手術を施行した悪性グリオーマ19例とした。男性12例、女性7例、年齢は26歳から76歳であった。腫瘍の部位は、前頭葉8例、側頭葉5例、その他6例であった(Table 1)。腫瘍の病理組織学的なうちわけは²⁾、gradeⅢ: anaplastic astrocytoma 12例、anaplastic oligoastrocytoma 1例、gradeⅣ: glioblastoma 6例であった。これらの対象の19例のグリオーマを、試作したgrading system(Table 3)で評価し、手術の切除範囲との関係を検討した。手術は、新たな神経脱落症状の出現をきたさないようにして、可能な限り、腫瘍を切除するという方針で臨んだ。Grading systemは、腫瘍がeloquentな部位にあるかどうか、腫瘍は表在性か深部か、腫瘍の限局性か瀰漫性か、片側性であるか両側性に広がっているか、腫瘍の大きさはどうかという、5項目について検討し、合計点数により、1

点をstage I、7点をstage VIIとし、実際に施行した手術をtotal resection, subtotal resection, partial resectionに分類した。更に、stage分類と手術の結果出現した神経脱落症状との関係およびstage分類と転帰との関係を検討した。

Table 1. Site of tumor

Site	Case
frontal	8
temporal	5
parieto-occipital	2
pineal	2
parietal-intraventricular	2

Table 2. Tumor pathohistology

Grade	Pathological diagnosis	Case
grade III	anaplastic astrocytoma	12
	anaplastic oligoastrocytoma	1
grade IV	glioblastoma multiforme	6

Table 3. Grading system for gliomas

Graded Feature	Points Assigned
eloquence of adjacent brain: non-eloquent	0 eloquent 1
depth of tumor: superficial	0 deep 1
extent of tumor: localized	0 diffuse 1
laterality of tumor: unilateral	0 bilateral 1
size of tumor: small (<3 cm)	1, medium(3-6 cm)2, large(>6 cm)3

3. 結果

Grading systemに従って分類すると、対象例ではstage Iはなく、stage IIは6例あったが、これらはtotal resection 5例、subtotal resection 1例であった。stage III以上ではtotal resectionはなく、stage V以上ではsubtotal resectionよりもpartial resectionに留まる例のほうが多くなった (Table 4)。Stage分類と手術の結果出現したdeficitとの関係の検討では、stage IIIまでは、minor deficitまでで留まるものの、stage IV以上では、手術

をすることでmajor deficitも少なくないことが示された(Table 5)。

Stage分類と転帰との関係の検討では、follow-up期間がさまざまで、また組織学的悪性度が異なるため、評価は難しいが、あえて言えば、stageⅢまではglioblastoma以外は比較的良好な転帰を示したのに対し、stageⅣ以上では組織学的分類でgradeⅢでも早く死亡した例が少なくなかった(Table 6)。

Table 4. Tumor stage and performed surgery

Case	resection		
	total	subtotal	partial
Stage I : 0			
II : 6	5	1	0
III : 3	0	2	1
IV : 4	0	3	1
V : 5	0	2	3
VI : 1	0	0	1
VII : 0			

Table 5. Tumor stage and surgical results

Case	Surgical results		
	Deficit		
	No	Minor	Major
Stage I : 0			
II : 6	5	1	0
III : 3	1	2	0
IV : 4	0	2	2
V : 5	1	1	3
VI : 1	0	1	0
VII : 0			

Table 6. Tumor stage and outcome of glioma patients

Case	Outcome (months since 1st ope)			
	Alive		Dead	
	Histological grade			
	III	IV	III	IV
Stage I : 0				
II : 6	24, 8, 4, 3			22, 17
III : 3	17, 9, 4			
IV : 4	25	16	8, 8	
V : 4	28	10, 9	19, 13	
VI : 1	1			
VII : 0				

4. 考察

悪性グリオーマの治療は、現在、手術による切除および補助療法として放射線療法、化学療法、免疫療法などがおこなわれているが、補助療法に決定的なものが存在しない現在、手術によって可能な限り切除することは、悪性グリオーマの治療において最も重要であると考えられる¹⁾。しかしながら、悪性グリオーマは、境界不鮮明で浸潤性に発育することが多いため、手術において全摘出来ないことが多い。こうした場合、それぞれの症例ごとにどこまで切除すべきかと、切除範囲の決定に苦慮することも少なくない。グリオーマの場合、組織学的悪性度と予後とはよく相関することは知られているが、悪性グリオーマでも表在性で境界鮮明であれば、全摘することで長期生存する例があることも経験される。しかし、これをgrading systemによって分類し、転帰、切除可能範囲（手術難度）との関係を検討した報告はみられていない。脳動静脈奇形においては、Spetzler³⁾によるsurgical gradeが発表されているが、脳腫瘍においてはこうしたsurgical gradeは発表されていない。著者らが、試作した悪性グリオーマのgrading systemは、腫瘍の大きさ、深

さ、周辺の機能、境界の鮮明度、片側性か両側性かという5種類の要素の合計点数でstageを決定し、腫瘍摘出度、術後の神経脱落症状、転帰との相関について検討した。この結果、stageが低いほど腫瘍摘出度が高く、すなわち全摘が可能であり、術後の神経脱落症状も少なく、転帰も良好であった。詳細に検討すると、stage IIIまでとIV以上では上記の3項目について異なる傾向を示した。このことは、試作したgrading systemは、これらの項目を評価するのに有用であることを示唆している。これは、見方を変えれば、画像診断により、術前にstageを決定すれば、自ずから切除範囲が決まってくることを意味しており、悪性グリオーマの治療を行う上で参考になるものと考えられた。

文献

- 1) Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: surgical considerations and immediate postoperative results: gross total resection versus partial resection. *Neurosurgery* 21:21-26, 1987
- 2) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: *Histological typing of tumours of the central nervous system*. Springer-Verlag, 1993
- 3) Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65: 476-483, 1986

The Prognostic Implications of the Extent of Surgical Resection in Patients with Intracranial Malignant Gliomas

Osamu Okuda, Taizo Nitta, Kiyoshi Sato

Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Abstract

Background. The goal of treating patients with malignant gliomas by intracranial surgery has been to remove as much tumor as possible without causing new neurologic deficits. However, it is still debatable whether the degree of surgical resection correlates with survival times of patients with supratentorial gliomas.

Methods. We evaluated 101 patients with supratentorial malignant gliomas who underwent either a gross total resection, a subtotal resection, and or a partial resection. A correlation between their length of survival and the degree of surgical resection was determined.

Results. The survival rates of patients who underwent total resections were significantly higher than those of patients who underwent subtotal or partial resections ($p < 0.01$). However, there was no significant difference in the survival rates between the subtotal and partial resection groups. These results also were confirmed by independent variables, such as age, location of the tumors, and histologic subtypes, with the exception of temporal gliomas and patients younger than 60 years.

Conclusions. The favorable prognosis of patients with malignant gliomas depends upon the total resection of these tumors. These findings should be of help in designing preoperative surgical intervention.

Introduction

Recent attempts at prolonging median survival of cancer patients have been focused on developing new chemotherapeutic regimens, radiotherapy methods, and immunotherapies, less emphasis has been directed towards determining appropriate surgery for patients with gliomas¹⁻⁵. Although cumulative data have shown that adjuvant radiotherapy and chemotherapy can improve the survival rates of patients with malignant gliomas, the role of cytoreductive surgery remains to be addressed^{2,6,7}. Some reports have described prognostic values associated with the extent of resection in cases of supratentorial gliomas, however, other studies have not demonstrated significant differences in the median survival rates between patients treated with gross total resection and those who only underwent biopsies to facilitate a histologic diagnosis⁸⁻¹⁵. The extent of resection, alone did not appear to predict the outcome of 5,691 patients with supratentorial

malignant gliomas¹⁶. Alternatively, some reports have demonstrated that adjuvant therapy can offer a favorable prognosis in patients who underwent total rather than partial resections¹⁷⁻²⁰. Therefore, it is crucial to be aware of the role cytoreductive surgery in the treatment of malignant gliomas. Consequently we evaluated the correlation between the length of survival and the degree of resection in a series of 101 patients with supratentorial malignant gliomas.

Materials and Methods

Patients

The study consisted of 65 male and 36 female patients with supratentorial gliomas who underwent tumor resections from 1988 to 1994 (Table 1). The mean age was 55 years, and ranged from 16 to 79 years. All patients had tumors which were located within the cerebral hemispheres. Patients whose tumors extended into the basal ganglia or thalamus were excluded from the study as were patients whose tumors infiltrated into the contralateral hemisphere. Fifty patients had gliomas that were located in the frontal lobe, 34 in the temporal lobe, 8 in the parietal lobe, and 9 in the occipital lobe. All patients had a Karnofsky performance score of greater than 60 points. There were 68 patients with glioblastomas and 33 with anaplastic astrocytomas according to the WHO classification²¹.

Treatment schedule and radioimaging

All patients underwent plain and enhanced computed tomography (CT), and some also underwent magnetic resonance imaging (MRI), prior to the surgery and during the first postoperative week. We estimated the amount of mass reduction using postoperative enhanced CT scans. A gross total resection was associated with no residual enhancing lesion, whereas a subtotal resection was associated with a 75% to less than 100% reduction in the mass of the lesion. Volumetric analysis was performed by measuring the area of enhanced lesions on CT scans using Macintosh computer software (^RImage). A partial resection (biopsy) revealed less than a 75% reduction in lesion size. Factors that influenced the extent of the resection included: patient age, general conditions and the location of the tumor. However, the goal of the surgery was to achieve a gross total resection. Intraoperatively, we used the operative microscope to identify the macroscopic boundaries of the tumors.

Postoperatively, all patients received adjuvant radiotherapy and chemotherapy. Radiotherapy consisted of a daily dose of 1.8 to 2.0 Gy to the local field and/or the whole brain, up to a cumulative dose of 60 Gy. The chemotherapeutic regimen consisted of a single, intracarotid or intravenous injection of nitrosourea (ACNU or MCNU: 75 mg/m²) in all patients^{1,6}.

Evaluation of response and statistical analysis

All patients underwent serial CT scans with contrast enhancement and were re-evaluated every 3 months. Survival rate was assessed with respect to (1) patient age, (2) histologic features of the tumor, and (3) tumor localization. The neurologic status and the occurrence of complications were monitored in all patients.

Parametric tests were used to compare results between treatment groups. Survival was measured from the time of a definitive surgical diagnosis to the time of patient death. Median survival times were compared using the generalized Wilcoxon test⁸. The proportional hazards regression model of Cox was used to analyze the prognostic importance of various simultaneously acting factors. Survival curves were computed based upon actuarial life table (Kaplan-Meier) analysis²². Qualitative data (histologic characteristics, tumor, location, and the extent of surgical resection) were analyzed with using chisquare tests⁸.

Results

Overview

No patient died within the first postoperative month. Twenty-six patients (25.7%) underwent gross total resection, 36 (35.6%) underwent subtotal resection, and 39 (38.6%) underwent partial resection of their tumor. A survival curve for all glioma patients was determined (Fig. 1). It is clear that patients who underwent a successful gross total resection survived longer than those who underwent only subtotal ($p < 0.01$; 3.91, Cox-Mantel test) or partial resections ($p < 0.01$; 4.26). The median survival times were 20, 12, and 11 months in the total, subtotal, and partial resection groups, of patients, respectively. Both the subtotal and partial, resection groups demonstrated similar year-to-year declines; thus the difference between these groups was not statistically significant (N.S.; 0.428). From these results, it becomes clear that the patient prognosis was superior in the patients who underwent total resections. However, it cannot be simply concluded that the survival rate of glioma patients depends upon the degree of surgical resection, since no obvious difference was seen between the latter two groups.

Tumor pathology

Next, we histologically classified the 101 patients into a glioblastoma (N=68, 67.3%) and an anaplastic astrocytoma group (N=33, 32.7%)²³. The survival rate of patients with glioblastoma who underwent a gross total resection was significantly higher than that of patients who underwent a subtotal or a partial resection ($p < 0.01$). From the results of the overall analysis, there was not a statistically significant difference between the subtotal and partial resection groups (N.S.; 0.123). Regarding the patients with anaplastic astrocytomas, although the survival rate of patients who underwent a total resection appeared to be

superior to that of the other two groups, there was no statistically significant difference in the survival times between the total resection group and the subtotal (N.S.; 1.598), or partial (N.S.; 0.937) groups. Thus, the patients with glioblastomas whose tumors were totally resected survived longer than did patients who underwent incomplete resections. This finding was not observed in the patients with anaplastic astrocytomas.

Location of tumors

The survival rates of patients also were compared on the basis of the glioma location within the brain. The number of patients with parietal gliomas (N=8) and occipital gliomas (N=9) was too few to analyze statistically. Therefore, only patients frontal gliomas (N=41) and temporal gliomas (N=31) were subjected to this portion of the study. The survival rate of the gross total resection group was better than those of the subtotal ($p < 0.01$; 3.04) and partial ($p < 0.05$; 2.44) resection groups in the case of frontal gliomas (Fig. 3). The median survival times were 20, 10, and 11 months in the total, subtotal, and partial resection groups, respectively.

However, there were no significant differences in the survival rates of patients with temporal gliomas among these three types of groups (Fig. 3). The median survival times for these patients were 12, 9, and 10 months in the total, subtotal, and partial resection groups, respectively. No statistically significant difference was observed between the total and subtotal (N.S.; 0.907) or total and partial (N.S.; 1.240) groups. In addition, no difference was observed between the subtotal and partial groups both in the cases of patients with frontal or temporal gliomas. From these results, it appears that patients with frontal gliomas who undergo gross total resections survive longer than those who undergo incomplete resections. A similar finding was not observed in the case of patients with temporal gliomas, however.

Age

All of the patients were divided on the basis of age into an older than 60 years group (N=44) and a younger than 60 years group (N=57). The survival rate of the older patients, in whom the tumors were totally resected, was statistically higher than that of the patients in this age group whose tumors were partially resected ($p < 0.01$; 3.095). However, the survival rate associated with the total resection group did not statistically differ from that of the subtotal group (N.S.; 1.796). Among the younger patients, the survival rate associated with the total resection group was higher than that of the a subtotal and partial resection groups ($p < 0.01$; 3.27, $p < 0.05$; 2.56, respectively). There was no statistical difference in survival between patients in the subtotal and partial resection groups.

Discussion

The role of surgery in obtaining biopsy specimens for diagnosis and for reducing the tumor burden in patients with neurologic deficits secondary to increases in intracranial pressure has been well documented²⁴. However, it remains debatable whether the degree of surgical resection correlates with patient survival in case of supratentorial gliomas. Some reports have suggested that cytoreductive surgery can prolong survival, allowing adjuvant therapy to be more effective¹⁷⁻²⁰. Others investigators have reported that tumor size, location, patient age, Karnofsky performance status, and tumor histology (but not the type of surgery) are important factors for predicting of the long-term prognosis^{10,11,23,25-27}. Quigley et al. have concluded, from a literature analysis of an enormous number of patients, that the extent of resection, itself, does not appear to predict prognosis. Nazzario et al. also have failed to demonstrate a relationship between aggressive surgery for supratentorial malignant gliomas and increasing patient survival rates¹⁹. The complexity of this problem may be due to a number of simultaneously acting prognostic variables, such as patient age, tumor histology, performance status, and various types of adjuvant therapy^{14,23,28}. In addition, until the era of CT and MRI the degree of resection was largely determined by the surgeon's impression.

Recent advances in adjuvant radiotherapy and chemotherapy have increased the survival periods of patients with high-grade astrocytoma^{1,2,26}. Therefore, all studied patients received similar dosages of external radiation and the same chemotherapeutic agents. In addition, the performance status score of all of the patients was greater than 60 points, and individuals with gliomas involving the basal ganglia, thalamus, or other deep cerebral regions were excluded from the study.

The association of patients who have undergone a gross total resection with longer survival may not be simply due to the amount of tumor resected during the surgery, since we could not demonstrate a difference between the subtotal and partial resection groups of patients. However, some reports have claimed that either gross total or subtotal resections are superior to biopsies in terms of prolonging survival^{1,28-30}. One explanation for this discrepancy is the theory that a gross total resection allows adjuvantive therapy to be more effective¹⁷⁻²⁰. Therefore, we strongly suggest that supratentorial gliomas should be resected as extensively as possible. Malignant gliomas, located in the frontal, temporal and occipital lobes, are appropriate for feasible to radical resection, but parietal tumors, (especially in the dominant hemisphere) are inappropriate for radical extirpation^{14,24,29}. Therefore, a partial resection rather than a subtotal resection might be recommended in the case of a parietal glioma. Further studies are required to more clearly define the importance of the extent of resection in cases of supratentorial malignant gliomas. We also should evaluate

the relationship between the volume of tumor remaining and prognosis rather than the relationship between the extent of tumor resection and prognosis. However, our results should be of help in designing appropriate preoperative surgical interventions in such cases.

References

1. Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, Salazer O, Perez-Tamayo R, Kramer S, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. *Cancer* 1983;52:997-1007.
2. Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, Alexander Jr E, Batzdorf U, et al: Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep* 1983;67:121-32.
3. Nitta T, Sato K, Okumura K, Ishii S: Induction of cytotoxicity in human T cells coated with anti-glioma Xanti-CD3 bispecific antibody against human glioma cells. *J Neurosurg* 1990;72:476-81.
4. Nitta T, Sato K, Yagita H, Okumura K, Ishii S: Preliminary trial of specific targeting therapy against malignant glioma. *Lancet* 1990;I:368-76.
5. Shapiro WR, Young DF: Treatment of malignant glioma. *Arch Neurol* 1976;33:494-500.
6. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS, Mealey Jr J, et al: Evaluation of BCNU and/of radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. *J Neurosurg* 1978;49:333-43.
7. Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander Jr E, Batzdorf U, Brooks WH, et al: Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980;303:1323-9.
8. Ammirati M, Vick N, Liao Y, Ciric I, Mikhael M: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. *Neurosurgery* 1987;21:201-6.
9. Coffey RJ, Lunsford LD, Taylor FH: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. *Neurosurgery* 1982;22:465-73.
10. Gehan EA, Walker MD: Prognostic factors for patients with brain tumors. *Natl Cancer Inst Monogr* 1977;46:189-95.
11. Jelsma R, Bucy PC: Glioblastoma multiforme: Its treatment and some factors affecting survival. *Arch Neurol* 1969;20:161-71.
12. Kelly PJ: Stereotactic biopsy and resection of thalamic astrocytomas. *Neurosurgery* 1989;25:185-95.
13. Marshall LF, Jennett B, Langfitt TW: Needle biopsy for the diagnosis of malignant glioma. *JAMA* 1974;228:1417-8.

14. Nazzaro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 1990;73:331-44.
15. Wood JR, Green SB, Shapiro WR: The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: a computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1988;6:338-43.
16. Quigley MR, Maroon JC: The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1991;29:385-9.
17. Hochberg FH, Linggood R, Wolfson L, Baker WH, Kornblith P: Quality and duration of survival in glioblastoma multiforme: Combined surgical, radiation and lomustine therapy. *JAMA* 1979;241:1015-8.
18. Hoshino T, Wilson CB, Rosenblum ML, Baker M: Chemotherapeutic implications of growth fraction and cell cycle time in glioblastoma. *J Neurosurg* 1975;43:127-35.
19. Salzman M, Kaplan RS, Samaras GM, Ducker TB, Broadwell RD: Aggressive multimodality therapy based on a multicompartamental model of glioblastoma. *Surgery* 1982;92:250-9.
20. Shapiro WR: Treatment of neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1982;12:231-7.
21. Kim TS, Halliday AL, Hedley-Whyte ET, Convery K: Correlates of survival and the Daumas-Duport grading system for astrocytomas. *J Neurosurg* 1991;74:27-37.
22. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich CN, Voorhees GJ, Ransohoff J: Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults-1977-1988. *Neurosurgery* 1992;31:636-42.
23. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike T: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. *Cancer* 1985;56:1106-13.
24. Ransohoff J: Role of surgery in the treatment of malignant gliomas. *Cancer Treat Rep* 1976;60:717-8.
25. Burger PC, Green SB: Patient age, histological features, and length of survival in patients with glioblastoma multiforme. *Cancer* 1987;59:1617-25.
26. Kinsella TJ, Rowland CJ, Klecker R: Pharmacology and phase I/II study of continuous intravenous infusions of iododeoxyuridine and hyperfractionated radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 1988;6:876-9.
27. Nelson DF, Nelson JS, David DR: Survival and prognosis of patients with astrocytoma with atypical or anaplastic features. *J Neurooncol* 1985;3:99-103.
28. Fadul C, Wood J, Thaler H, Galicich J, Patterson RH, Posner JB: Morbidity and mortality of craniotomy for excision of supratentorial gliomas. *Neurology* 1988;38:1374-9.

29. Ciric I, Ammirati M, Vick N, Mikhael M: Supratentorial gliomas: Surgical considerations and immediate postoperative results. *Neurosurgery* 1987;21:21-6.
30. Winger MJ, MacDonald DR, Cairncross JG: Supratentorial anaplastic gliomas in adults. *J Neurosurg* 1989;71:487-93.

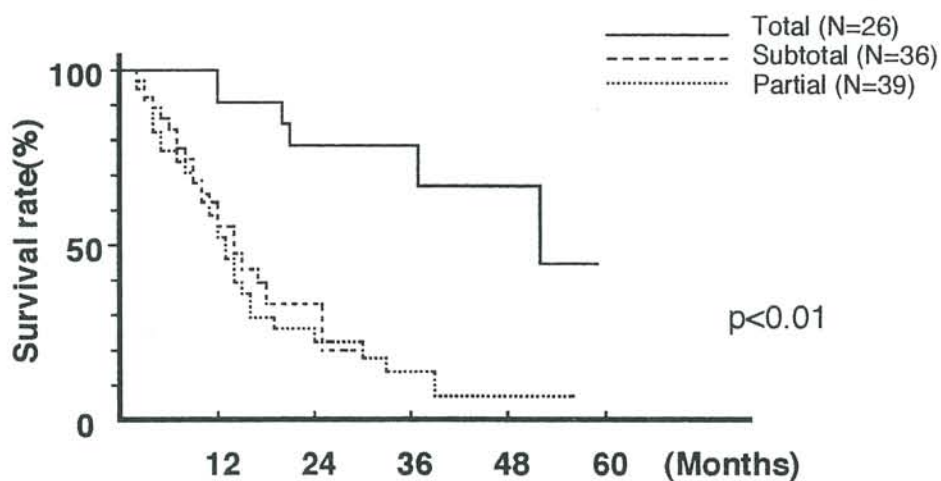
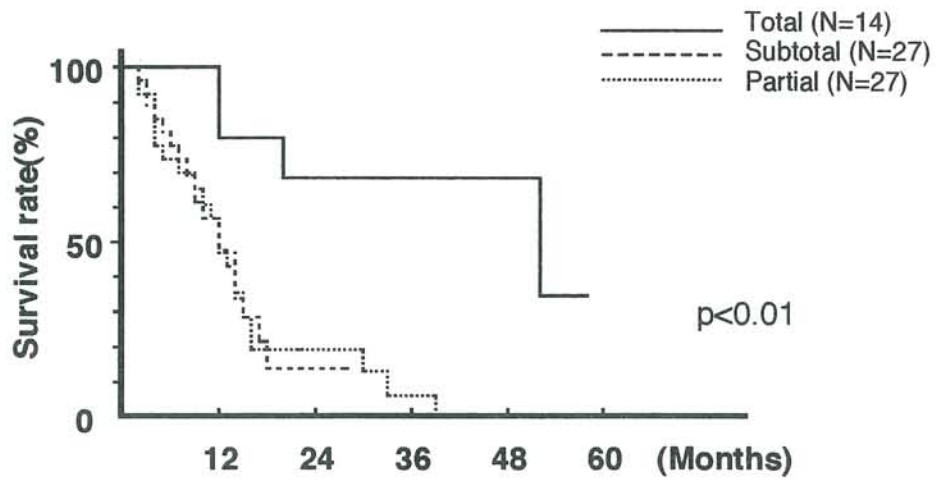


Fig. 1

Glioblastoma



Anaplastic Astrocytoma

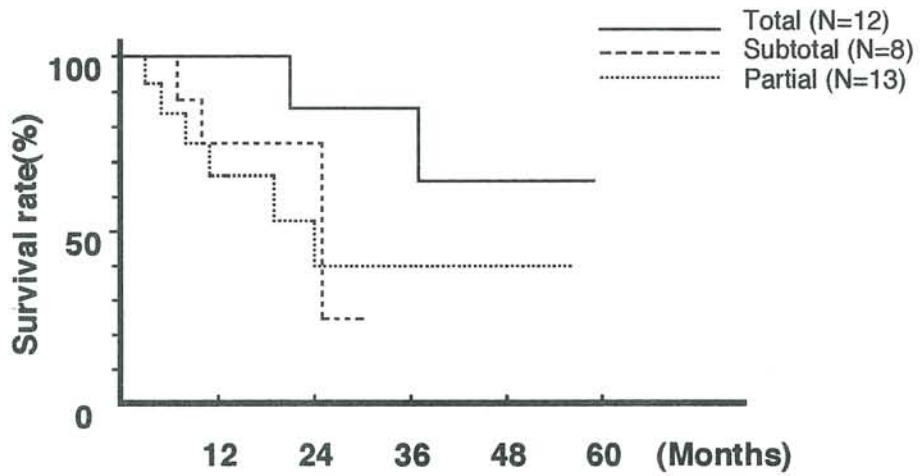
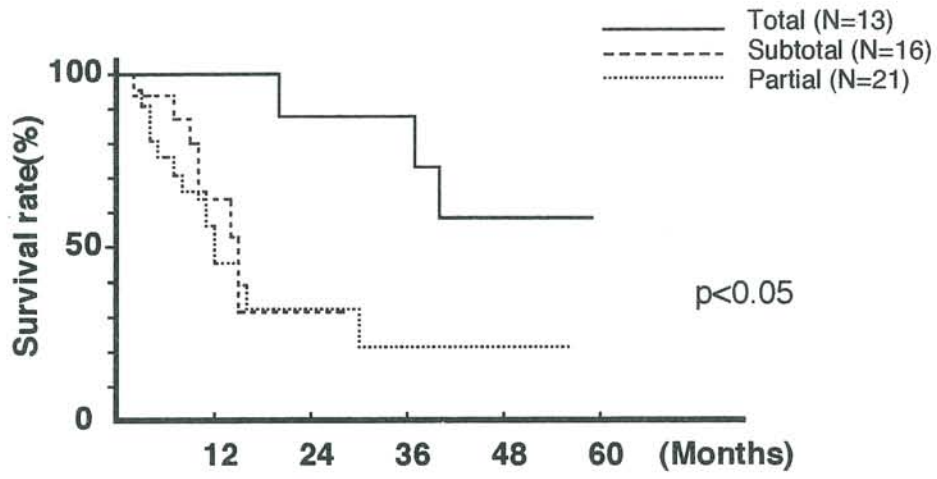


Fig. 2

Frontal



Temporal

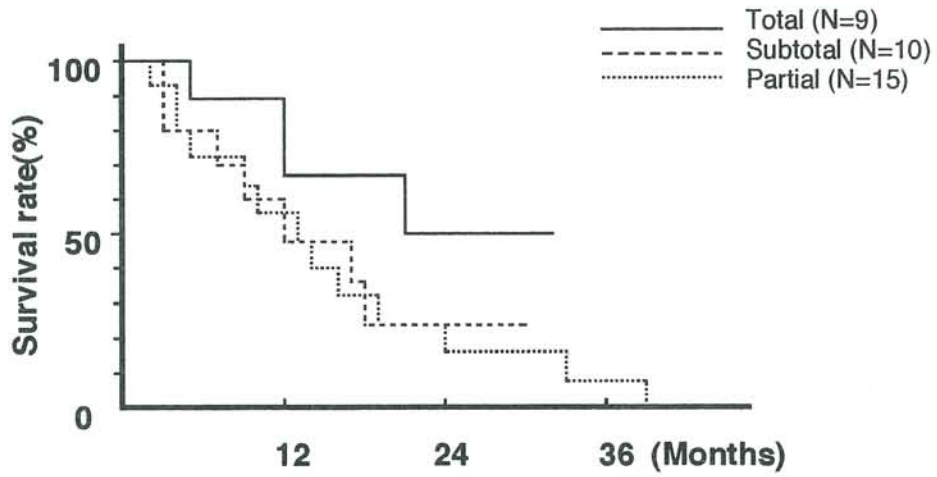
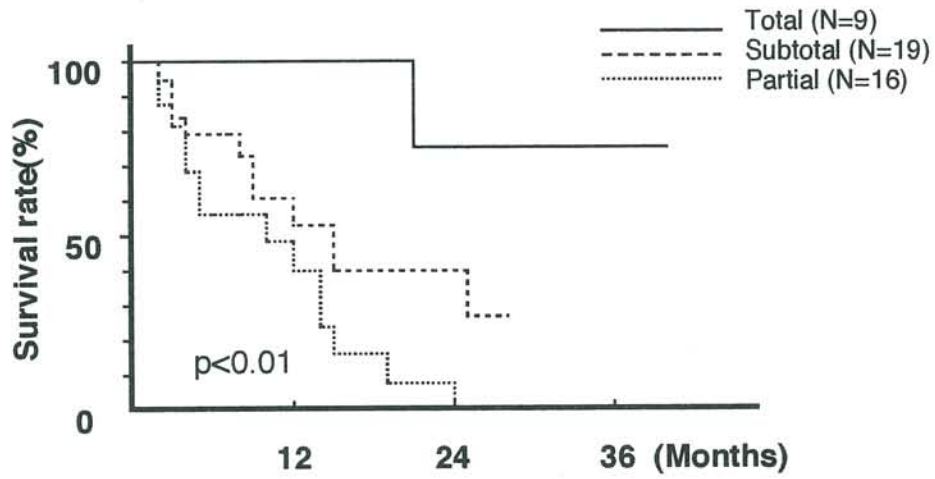


Fig. 3

> 60 years



< 60 years

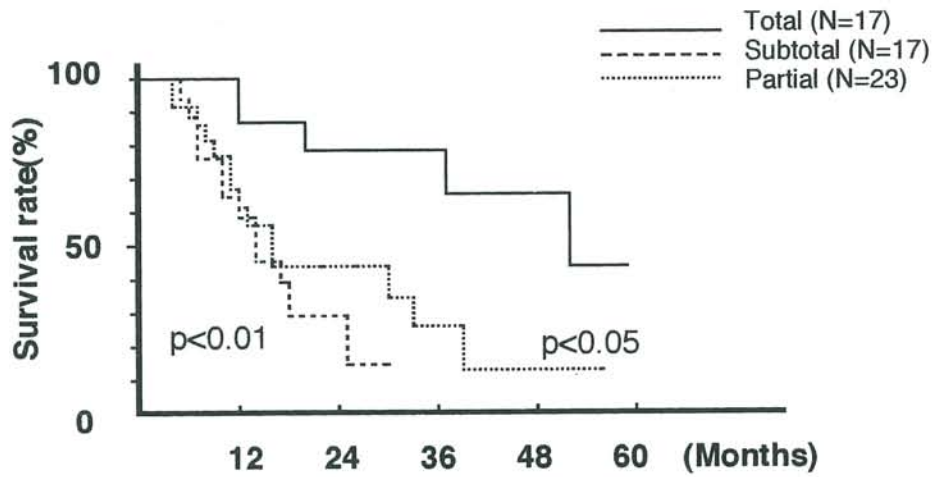


Fig. 4

悪性グリオーマに対する定位的生検術

Stereotactic biopsy for malignant gliomas

東京女子医科大学 脳神経外科 : 佐々木 寿之、平 孝臣、河村弘庸、
谷川達也、伊関 洋、久保長生、
高倉公朋

[はじめに]

脳内病変に対する定位的生検法は、最小の外科的侵襲によって CT で描出されるものであれば、どのような目標部位へも到達し、病理組織を確定する方法として CT の臨床応用と共に発展してきた。特に病変部位が小さく、深部に存在する場合には、確定診断のために絶対的な適応となる。しかし、手術の方法、各生検針の選択基準、診断確定に必要な最小限の組織の量などについては、一定の基準がないのが現状だと考えられます。当施設では現在までに 86 例の定位的生検術を行っている。これらの症例を通して上記の問題に考察を加える。

[方法]

現在当施設では主に 2 つの方法を症例に応じて使い分けている。一つは CT 室内で生検を行う場合で、まず手術室内にて Burr hole を開けてから CT 室に移動し、CT のテーブルに固定した伊関式定位脳手術装置を用いるものである。この装置は CT 施行時の artifact の混入を極力排除するために、装置の主要部分はアルミニウムであり、垂直方向の座標決定のために Z 型のアルミニウム棒を用いている。この CT 室内法では、患者は仰臥位しかとれないため、Burr hole の位置が制限され、おのずと到達可能な病変の部位も限られてくる。CT 室内法の最大の利点は、術中に生検針が確実に病変内に到達しているのが術中 CT で、確認できることである。しかし、Burr hole を開ける位置は、ある程度 rough に決定するため、生検針が通過する経路を術前に正確に予測することは困難である。もう一つの方法は、病室で Hitchcock 式定位脳手術装置を装着し、CT で target を決定してから手術室で生検を行う方法である。この方法では、CT 室の占拠時間を 20~30 分と節約できる上、患者の体位は自由であるので後頭蓋窩や、後頭葉の病変でも容易に到達することが出来る。また、脳幹部病変のように、生検針の通過する経路が重要になる場合では、術前の経路の予測が可能であるため、CT 室内法よりも適していると言えるし、全身麻酔や定位的開頭を予定する場合、Onmmaya reservoir を設置する場合には、手術室内法が適切である。当施設では CT 室内法を基本とし、症例によって手術室内法と使い分けている。世界的に見ると、手術室内法での定位的生検がほとんどであり、以上のような点が当施設

の特色と考えられる。

Biopsy needle には数種類のものを用意しているが、通常は① 0.8mm axial cutting needle あるいは② 2.5×5mm side cutting needle を用いる。

①のものでは得られる組織が小さいため、診断が難しい場合があり病理医からの不満も多いが、合併症の危険が少なく外科医としては安心して使用できる。②のものでは診断に十分な組織が採取できるが、直径が太いため合併症の危険が大きい事が問題である。当施設ではこれら数種類をいつでも使用出来るように用意しておき、side cutting needle では採取できない固い組織の場合には、cup forceps などを臨機応変に用いるという事である。

[結果]

現在までに当施設では 86 例の定位的生検を行っているが、glioma が 57 例、全体の 66% を占めている。その内訳は glioblastoma 20 例、anaplastic astrocytoma 28 例、astrocytoma G II 9 例となっている。また、生検をした部位別に見てみると frontal 24 例, parietal 11 例, temporal 3 例, occipital 5 例, thalamus 20 例、III rd ventricle 4 例となっている。thalamus に多くなっているのは手術的に到達しにくく、定位的脳手術の適応になりやすいからであると考えられる。また合併症は biopsy 後に CT 検査にて high density area が認められたものが 4 例あった。そのうちで臨床症状の認められたものは 1 例であり、症状は一過性であった。biopsy による重大な悪化例、死亡例はなく、注意を払って行えば比較的安全であると思われる。

[考察]

以上のような経験から、定位的生検において困難を伴いやすいと考えられるのは、腫瘍が cystic な場合、性状が固い場合、脳室近傍あるいはの室内にある場合、腫瘍内出血を起こしている場合などである。このような症例からいかに病理診断に有効な組織を採取するかというのが今後の課題であろう。定位的生検は開頭術による生検に比較して、標本の絶対量が少ないことから、組織診断はどうしても困難である。この解決策としては、複数の部位から出来るだけ多くの標本を採取する事である。しかしこれに伴う出血という合併症の増加、すなわち一カ所での生検の出血率が 2~3% として、これが五カ所採取すれば 10~15% となるわけで、それでも serial biopsy の法が病理診断の点ではなく患者の治療のために有用であるというコンセンサスが得られていなければ、このような方法は困難である。結論として定位的生検法は簡単そうに見えるが、個々の症例に応じて十分な考慮が必要であり、術中の迅速診断を待ってから手術を終了することがきわめて重要である。

- 文献 1) M.Galanda:Stereotactic Biopsy of Brainstem Tumors:Acuta
Neurochirurgica 33,213-217
- 2) G.Edner:Stereotactic Biopsy of Intracranial Occupying:Acuta
Neurochirurgica 57,213-234
- 3) 新妻 博:脳腫瘍の CT-guided stereotaxic biopsy 104 例の経験
脳神経外科 16(2),141-146
- 4) 新妻 博:CT-guided stereotaxic system による脳腫瘍の Biopsy
脳神経外科 12(1),55-61

table 1 pathology of tumor (cases)

	CT room	Ope room	total
glioblastoma	18	2	20
anaplastic astrocytoma	20	8	28
astrocytoma G II	9	0	9
lymphoma	8	3	11
metastasis	2	2	4
germ cell tumor	4	0	4
others	2	1	3
unknown	5	2	7
total	68	18	86

table 2 Distribution of biopsy sites (cases)

frontal	24
parietal	11
temporal	3
occipital	5
basal ganglia	9
thalamus	20
III ventricle	4
midbrain	5
pons	3
cerebellum	2

再発悪性グリオーマ手術の戦略と問題点

杏林大学脳神経外科

前田達浩

中村正直

塩川芳昭

原充弘

斎藤勇

再発悪性グリオーマ手術の意義、適応や方法には一定の見解がなく問題点も多い。今回我々は再手術例からその問題点を提起し検討した。

（対象）最近5年間に経験した成人大脳半球再発悪性グリオーマ12例。anaplastic astrocytoma 5例、glioblastoma 7例。男6例、女6例。再発時KPSは50-80%。全例とも再手術時のBUdR-LIは4%以上。

（結果）1）原発巣局所再発例（4例）：亜全摘できた3例は再発後のmedian survival time(MST)は25ヶ月であったが部分摘出の1例は術直後脳浮腫が著明で再手術後6ヶ月で死亡した。しかし外減圧術により一時的にKPSを改善できた。2）脳室近傍腫瘍の局所再発例（4例）：MSTは8ヶ月でKPSも低下、早期に髄腔内播種し死亡した。3）再発時髄腔内播種例（4例）：原発部位再発も著明でKPSも低下しており従来は再手術不可能であったが、最近この種の例に局所再発部の摘出と局所療法のための脳室チューブ、腫瘍腔チューブ設置にて補助療法を施行しKPSも改善し再手術後18ヶ月経過中の例も経験している。4）再手術時腫瘍腔チューブ設置は腫瘍摘出部に脳浮腫を伴う例は閉塞する事が多く使用不可であった。

（結語）局所再発例では再手術であっても根治性を上げることは予後を左右する。外減圧術は一時的でも患者のQOLを改善させる。脳室近傍局在腫瘍は髄腔内播種を予測して初回手術時に脳室チューブを装着し局所療法を開始する必要がある。すでに局所再発と髄腔内播種を伴う例でも手術によりQOLを改善可能で、補助療法支援の認識で手術を計画すべきである。

再発悪性神経膠腫の手術治療

Reoperation for Recurrent Malignant Gliomas

山本哲哉、坪井康次、吉井與志彦、能勢忠男

筑波大学臨床医学系脳神経外科

はじめに

再発悪性神経膠腫に対する手術治療では、再手術の適応や時期を決定するのに際し、手術法や全身状態の面で初回手術に比してより個々の条件に左右されることが多い。したがって、これらを **mass** として扱った報告も少なく^{1,2)}、実際の悪性神経膠腫の治療においても、再手術後の生存期間・**quality of life** の両面で満足すべき結果が得られていないのが現状である。再発悪性神経膠腫に対する治療の困難さは、放射線治療、化学療法をはじめとする補助治療についても同様である。われわれは、再発悪性神経膠腫に対する手術治療での問題点を明らかにするために、再手術例19例を含む悪性神経膠腫84例について調査を行ったので報告する。

対象と方法

対象は1981年から1994年までに筑波大学付属病院脳神経外科に入院し、病理学的診断の得られた悪性脳神経膠腫患者85例で、**Anaplastic Astrocytoma** (以下 **AA**) 43例、**Glioblastoma Multiforme** (以下 **GM**) 42例である。これらのうち、再手術を行ったものは **AA** 9例、**GM** 10例であった (**Table 1**)。

85例の悪性神経膠腫のうち、再手術を行ったものを **repeated surgery** 群 (以下 **RS**群)、行わなかったものを **single surgery** 群 (以下 **SS**群)とし、生存曲線および5年生存率を比較した。また、**RS**群については、再手術時の **Karnofsky performance status score** (以下 **KS**値)、再手術の時期、再手術後の生存期間の検討を行った。

結果

対象とした悪性神経膠腫全体の5年生存率は、AAで29.2%、GMで11.5%であった(Fig.1)。SS群およびRS群の1年・2年生存率では明らかな差は認められないが、4年以上の生存はSS群にのみ認められた(Fig.2, Table2)。

RS群の平均生存期間は、AAで 20.2 ± 7.07 ヵ月、GMで 20.3 ± 11.6 ヵ月であり、SS群と間に明らかな差は認められなかった(Fig.3)。また、RS群で、再手術後の平均生存期間は、AAで 13.1 ± 3.95 ヵ月、GMで 13.2 ± 9.21 ヵ月であり、組織型による差は認められなかった(Fig.4)。

RS群の中で、再手術時のKS値が高い症例では、再手術後の生存期間が長い傾向が認められた(Fig.5)。またRS群では、初回手術から再手術が行われるまでの期間の長短に関わらず、生存期間は20ヵ月前後に最も多く分布していた(Fig.6)。

考察

悪性神経膠腫における再発手術後の prognostic factor としては、手術時のKS値^{1,2)}、摘出率¹⁾、年齢²⁾などがあげられるが、初回手術から再手術までの期間や、組織型と生存期間との間には明らかな相関は認められていない^{1,2)}。今回のわれわれの結果は、これらの報告とほぼ一致する。しかし実際の治療の際には、performance status の良好な状態での再手術の決定や摘出率の追求は、自宅退院の機会を失い quality of life の低下をきたす risk を孕んでおり、われわれ脳神経外科医が頭を悩ませるところである。再手術の時期については、再発腫瘍の浸潤が深部あるいは広範囲に及ばないより早期に行う方が、理論上良好な結果を期待し得ると思われる。しかし、retrospective にはより早期に対処可能な症例であっても、確実な再発診断にはまだまだ問題が多く、われわれの結果でも再手術の時期は生存期間と明らかな相関は示していない。

SS群とRS群の比較では、平均生存期間において明らかな差を認めないという結果が得られた。これは、再手術を行っても生存期間の延長は望めないという見方ができる一方、再発例であっても適切な外科治療と補助療法を行うことで、非再発例と同等の予後を期待できると考えることもできる。SS群の中には初期治療に反応せず進行性に不良転帰をとったものや、逆に5年以上の長期生存も含まれ決して比較の対象としては

均一ではないが、再発グリオーマの手術治療を考える上で決して絶望的なデータとは言えない。

再発悪性神経膠腫の手術治療が、再手術後の生存期間・quality of lifeの両面でどの程度有効かの判断は、手術可能な再発例での手術非施行例が少ないため困難であった。既に統計学的手法により prognostic factor などについての知見が得られてはいるが、今後の調査によりこの点をさらに明確にすることが、再発悪性神経膠腫の手術治療を考える上で第1の問題点であろう。現在悪性神経膠腫の再発診断は主としてCT、MRI、PET、SPECTなどを用いて行われている。これらの診断能の向上は、手術時期の決定、とくに初回治療後のいわゆる benign linear enhancement の状態から再発する場合により早期に手術を行うことが可能かという疑問とあいまって、第2の問題点である。我々としても、今後さらに検討を進めて行きたいと考えている。

まとめ

1. 悪性神経膠腫の再手術では performance status の良好なものほど生存期間が長かった。
2. 再手術を行った悪性神経膠腫の平均生存期間はAAで 20.2 ± 7.07 カ月、GMで 20.3 ± 11.6 カ月であり、再手術を行わない悪性神経膠腫の平均生存期間とはほぼ同等であった。
3. 再手術後の平均生存期間は、AAで 13.1 ± 3.95 カ月、GMで 13.2 ± 9.21 カ月であった。

REFERENCES

- 1) Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y: Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 21:607-614, 1987.
- 2) Harsh GR, Levin VA, Gutin PH, Seager M, Silver P, Wilson CB: Reoperation for recurrent glioblastoma and anaplastic astrocytoma. *Neurosurgery* 21:615-621, 1987.

Table 1 Cases with Repeated Surgery

Case No.	Age, Sex	Pathology	Timing of Recurrence	Karnofsky Score	Interoperative Interval	Postoperative Survival	Total Survival
1	67, F	AA	Pre-irrad.	70	2 mo	13 mo	16 mo
2	61, M	AA	Intra-irrad.	70	2 mo	13 mo	21 mo
3	56, F	AA	Intra-irrad.	50	1 mo	11 mo	12 mo
4	59, F	AA	Post-irrad.	70	5 mo	14 mo	19 mo
5	18, F	AA	Post-irrad.	60	3 mo	15 mo	19 mo
6	38, F	AA	Post-irrad.	80	4 mo	22 mo	26 mo
7	68, M	AA	Post-irrad.	50	6 mo	10 mo	16 mo
8	63, F	AA	Post-irrad.	90	21 mo	12 mo(A)	36mo(A)
9	33, M	AA	Outpatient	80	9 mo	27 mo	37 mo
10	37, F	AA	Outpatient	60	9 mo	8 mo	17 mo
11	74, F	GM	Intra-irrad.	40	2 mo	8 mo	10 mo
12	48, M	GM	Outpatient	70	13 mo	14 mo	27 mo
13	59, F	GM	Pre-irrad.	70	4 mo	11 mo	15 mo
14	56, M	GM	Intra-irrad.	60	2 mo	9 mo	12 mo
15	69, F	GM	Intra-irrad.	60	4 mo	38 mo	42 mo
16	29, M	GM	Intra-irrad.	50	2 mo	7 mo	9 mo
17	71, M	GM	Post-irrad.	50	5 mo	7 mo	12 mo
18	46, F	GM	Post-irrad.	80	7 mo	15 mo	22 mo
19	63, F	GM	Post-irrad.	80	3mo	14mo(A)	17mo(A)

AA:Anaplastic AA:Anaplastic glioma, GM:Glioblastoma Multiforme, (A):Alive

Table 2 Relative Survival Rate

	1	2	3	4	5 year
Anaplastic Astrocytoma	81.2 (88.9)	58.2 (34.6)	45.9 (0)	29.2	29.2
Glioblastoma Multiforme	62.7 (60.0)	33.6 (45.0)	19.2 (30.0)	11.5 (0)	11.5
All Malignant Gliomas	72.0 (73.7)	45.7 (39.3)	31.7 (23.6)	19.8 (0)	19.8 %

(repeated surgery)

Fig.1 Survival Curves in Malignant Gliomas

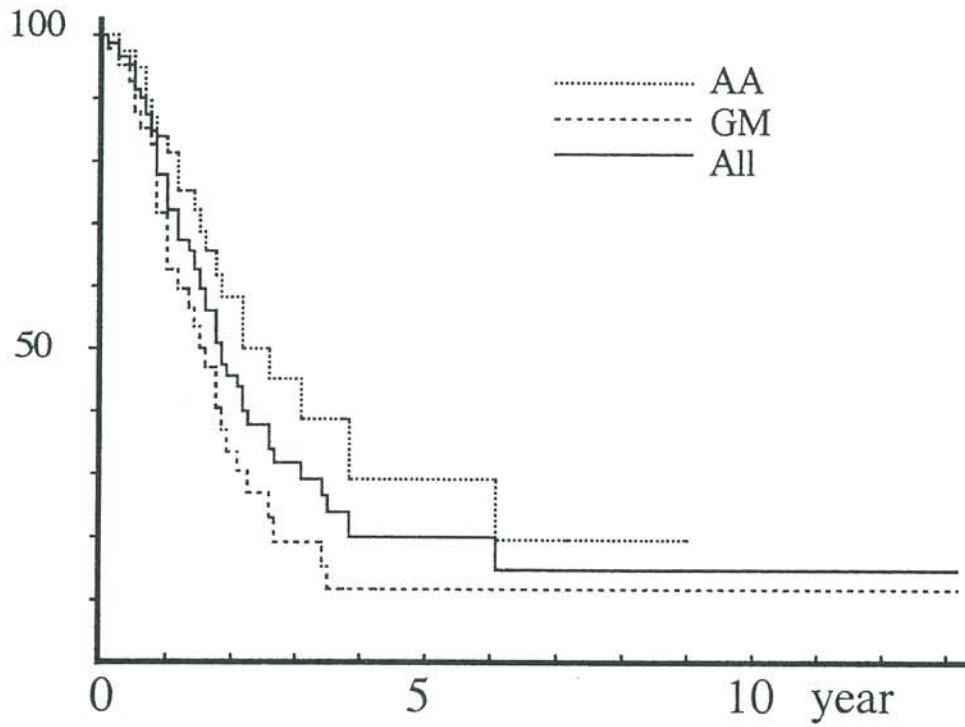
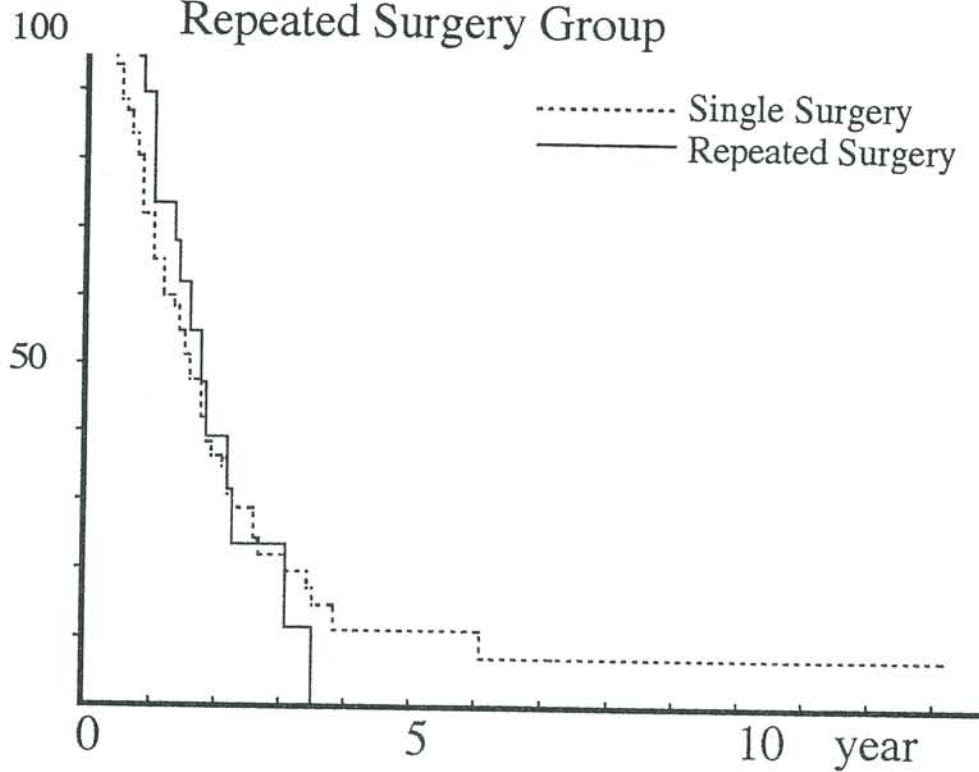


Fig.2 Survival Curves in Repeated Surgery Group



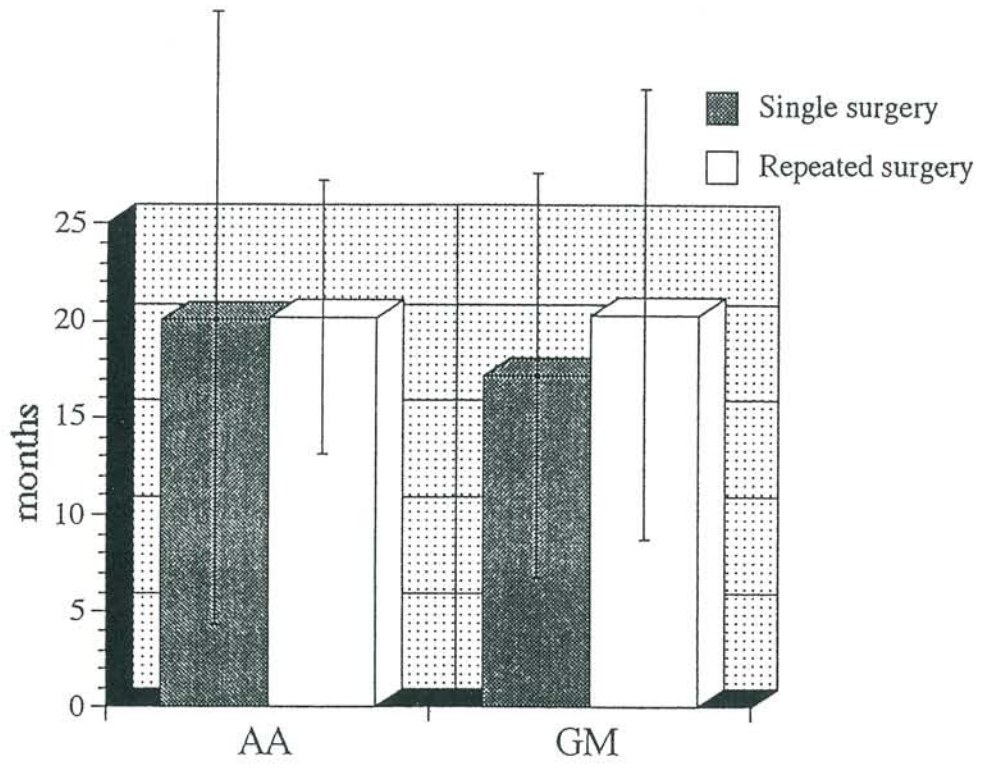


Fig.3 Mean Survival Time

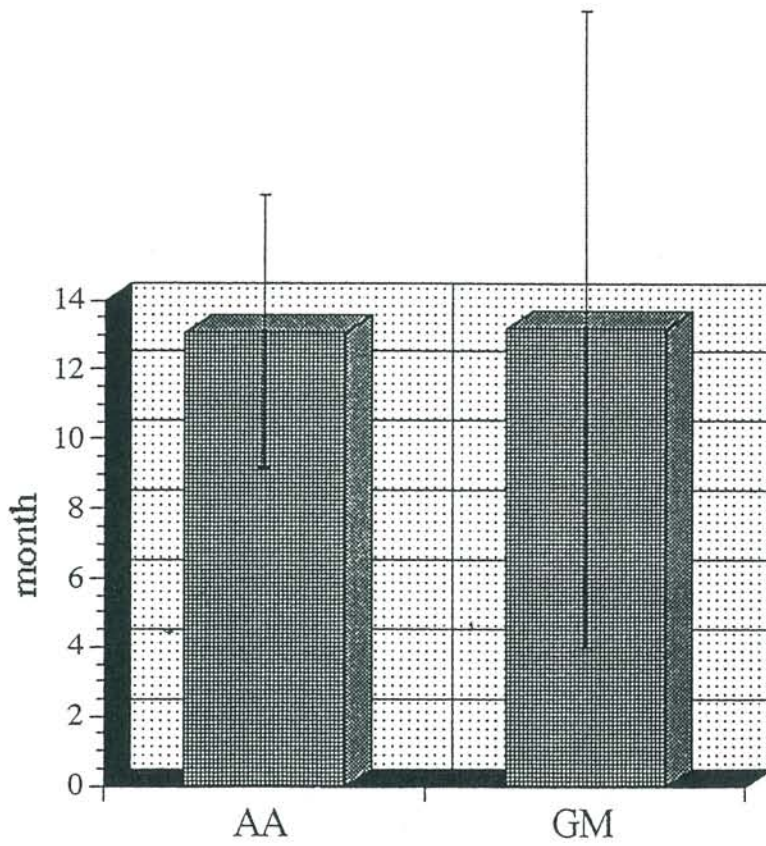


Fig.4 Mean Survival Time arter Reoperation

Fig.5 KS and Postoperative Survival Time

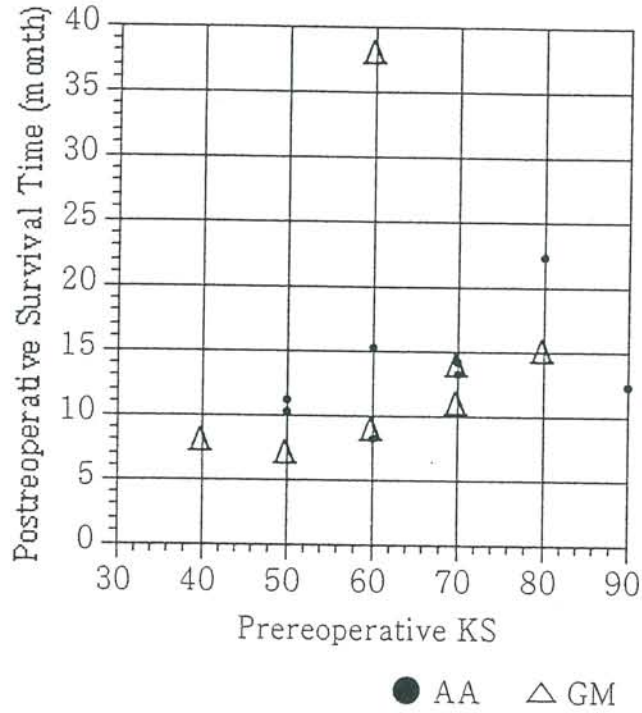
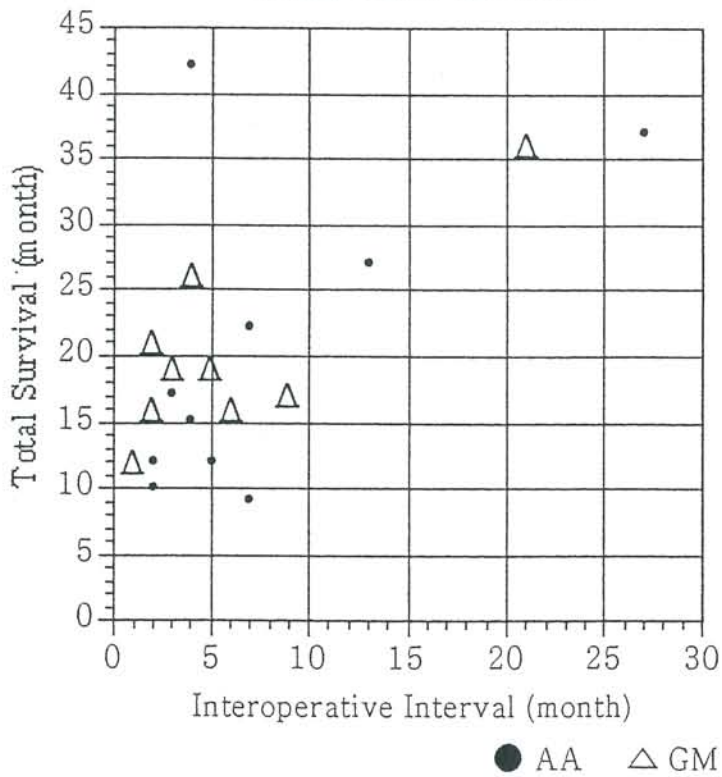


Fig.6 Interoperative Interval and Total Survival Time



膠芽腫の手術治療方針および予後

Operative results and outcome in the management of glioblastoma

田村 勝¹⁾、坐間 朗¹⁾、栗原秀行¹⁾、小野伸夫¹⁾、卯木次郎²⁾

1)群馬大学脳神経外科、2)埼玉県立がんセンター脳神経外科

悪性グリオーマ、なかでも膠芽腫は浸潤性発育が顕著で、白質内線維に沿って広範に浸潤し、全摘や手術のみによる治癒は一般に不可能と考えられている。しかしながら手術により腫瘍の体積を確実に減らすことができればその後の補助療法と併せ長期生存へと導くことも可能と思われる。ここでは膠芽腫を対象に、手術の有用性や実際に亜全摘に相当する手術の可能性と予後につき検討した。

〔症例および方法〕群馬大学および関連病院を主としたグリオーマ共同研究（群馬脳腫瘍研究会）に登録されたグリオーマ症例のうち、組織学的に膠芽腫と診断された症例につき手術の摘出度と予後との相関を検討した。また群馬大学における膠芽腫症例において以下に述べる手術治療方針で臨み、腫瘍摘出後の周辺組織の組織学的検索により、腫瘍細胞の残存の程度を検討した。手術治療方針としては造影MRIで増強される腫瘍性病変が 1) 1頭葉に限局し、eloquent areaに及んでいない場合は広範摘出術を目指し、2) 二つ以上の頭葉や深部に及ぶものやeloquent areaに及ぶものは生検ないし部分摘出、必要に応じて外減圧術を加えるという方針で臨んだ。

〔結果〕1988年以降群馬脳腫瘍研究会に登録されたグリオーマ症例は285例で、そのうち組織学的に膠芽腫と診断された症例は109例である。109例の膠芽腫の手術摘出度による生存率をKaplan-Meier法で求め、log-rank検定を行うと、95%以上の全摘ないし亜全摘のmedian survival time (MST) は16.2カ月で最も良く、75% 摘出群のMST 12.8カ月より良好であるが、この2群間には有意差はみられなかった。50% 摘出群、生検群のMSTはそれぞれ9.4カ月、10.0カ月で、95%摘出群との間には有意差がみ

られた($p < 0.001$)。

同時期群馬大学で手術を行った29例の膠芽腫についてみると、18例は生検ないし部分摘出で、11例が亜全摘術が行われた。亜全摘が行われた11例の腫瘍摘出後の周辺組織4-5カ所の組織学的検索で、腫瘍細胞の浸潤が全くみられなかったもの3例、1カ所のみ浸潤がみられたもの3例、以下2カ所2例、3カ所1例、全てにみられたもの2例であった。腫瘍細胞浸潤のみられなかったものほど、すなわち全摘にちかい腫瘍摘出ができたものほど再発までの期間が長く、長期生存している傾向がみられた。

〔代表的症例〕症例1：49才、男性。頭痛、嘔気、嘔吐を主訴に来院。入院時、鬱血乳頭、両下肢麻痺を認めた。CT, MRIで脳梁から左右前頭葉に及ぶ大きなring-like enhanced lesionがみられた。生検術と外減圧術を行い、術後CDDP, MCNUによる化学療法と60Gyの局所照射を行ったが、進行性に症状が悪化し、3カ月の経過で死亡した。

症例2：44才、男性。頭痛、左片麻痺を主訴に来院した。入院時、鬱血乳頭、左運動および知覚障害を認めた。MRI上、右前頭頭頂葉にsolidな部とring-like enhancementを示す大きな腫瘍がみられ、生検術と外減圧術を行った。術後CDDP, MCNUによる化学療法、60Gyの照射療法とIFN- β の併用療法を行ったが、11カ月の経過で死亡した。

症例1, 2で示される如く、膠芽腫で生検程度に終わった症例の予後はその後の補助療法の効果もあまり期待ができず、極めて不良である。

症例3：69才、女性。頭痛を主訴に来院。MRIで右側頭葉にring-like enhancementを示す腫瘍がみられ、亜全摘術を行った。術後CDDP, MCNUによる化学療法3コース、60Gyの放射線療法を行い、経過観察となった。1年5カ月後、画像上の再発がみられ、対象療法を行い、経過観察中である。

症例4：65才、女性。物の名前がでない、数字を忘れやすいなどを主訴に来院。入院時Gerstmann症候群がみられ、MRIでは左頭頂葉にring-like enhancementがみられた。手術ではmarginal gyrusからangular gyrusにかけて径約4cmの嚢胞性腫瘍がみられ、亜全摘術を行った。術後CDDP, MCNUによる化学療法3コース、60Gyの局所照射療法を行い、1年6カ月経

過し、再発がみられていない。

症例3, 4は亜全摘、全摘ができたと思われる症例で、膠芽腫の中において、術後のADLも良く、再発までの期間も長く、長期生存が期待出来る症例である。

症例5：47才、男性。頭痛、失書、失読を主訴に来院。MRI上、左中側頭回到ring-like enhancementを示す腫瘍がみられ、亜全摘術を行った。術後1コース目の化学療法を行い、照射療法を行っている最中、左前頭葉の側脳室に接するあたりにenhanced lesionが認められ、当初髄液による播種性病変と考えたが、術前のMRIをみなおしてみると、T1WIでGdでenhanceされず、T2WIでhigh intensityを示す小病変がみられ、最初から多発性ないし多中心性に腫瘍性病変が存在したと思われた。CDDP, VP-16による化学療法、放射線療法60GyとIFN- β の併用を行ったが、1年6カ月の経過で死亡した。

[まとめ] (1)膠芽腫の予後は全摘にちかい程予後良好であった。(2)およそ1/3の症例で亜全摘ないし広範摘出術が可能であった。(3)嚢胞性膠芽腫は周囲脳への浸潤が少ない傾向にあった。(4)腫瘍摘出後の周辺組織の生検で腫瘍細胞浸潤のみられない場合の方が予後良好な傾向がみられた。(5)およそ5%の症例で多中心性発育をしめす膠芽腫がみられた。

[参考文献]

- 1.田村 勝、卯木次郎、半田一郎、河野徳雄、宮崎瑞穂、西松輝高、小野田公夫：膠芽腫に対する術後照射および化学療法(CDDP-MCNU-IFN)の検討。脳神経外科速報2:317-321, 1992.
- 2.Tamura M, Ohye C, Nakazato Y: Pathological anatomy of autopsy brain with malignant glioma. Neurol Med Chir 33:77-80, 1993.
- 3.Wilson CB: Glioblastoma: The past, the present, and the future. Clinical Neurosurgery 38:32-48, 1992.

悪性グリオーマの手術における術中迅速診断の応用と問題点について

Practice of smear technique at the operation of glioma

大里克信¹ 峯清一郎² 山浦晶² 澤浦宏明³

¹千葉県がんセンター脳神経外科 ²千葉大脳神経外科

³成田日赤病院脳神経外科

はじめに

術中迅速診断には凍結切片法と圧挫法によるものがある。診断の信頼性は凍結切片法が優れており、一般にはこの方法で行われている。しかし凍結切片法では短時間に処理できる件数に制限があり、手術の摘出範囲を決定するなど多数の検体を処理しなければならない時に困難が生じる。一方圧挫法は診断まで短時間しか要さず、非常に簡便な診断方法といえるが、診断の信頼性に疑問を投げ掛ける人々も多い。我々は圧挫法による診断を過去10年間行ってきたが、その結果いくつかの問題点と利点を指摘でき得たので報告する。

方法と対象

手術にて摘出した $1\text{mm}^3 - 8\text{mm}^3$ の組織片をスライドグラス上に注射針で伸展し、その上に1%トルイジン液を滴下。これにカバーグラスを載せ、その上から指にて組織を圧挫し、検鏡。全行程は約2分で終了する。対象は千葉大脳神経外科にて1986年から1995年までに手術された90例で、始めの3年間は可能な限り全手術症例に行い、その後は臨床診断の困難な例に対し施行した。

結果

手術にて摘出された組織のパラフィン切片での診断を確定診断とし、迅速診断の結果を比較してみた (Table 1)。neurinoma, meningioma, cranio-pharyngioma, epidermoid, lymphoma, metastatic tumor, ependymoma, gliosisは全例とも確定診断の結果と一致した。pituitary adenomaは9例中8例が一致したが、1例は古い出血としか診断できなかった。chordomaのうち1例はmetastatic tumorと診断、hemangioblastoma, cavernous angiomaの各1例はgranulomaと診断している。medulloblastomaの1例はlymphomaと

確定診断	cases	一致	不一致	診断率	
pituitary adenoma	9	8	1	89%	診断。germ cell
neurinoma	10	10		100	tumor の1例は
meningioma	6	6		100	小脳に発生したも
hemangiopericytoma	1		1	0	のでmedulloblas-
craniopharyngioma	4	4		100	tomaと診断してい
chordoma	2	1	1	50	る。astrocytic
epidermoid	2	2		100	tumor は24例中
hemangioblastoma	4	3	1	75	8例で診断結果が
cavernous angioma	1		1	0	確定診断と違って
lymphoma	3	3		100	いた(Table 2)。
metastatic tumor	9	9		100	astrocytoma の4
medulloblastoma	2	1	1	50	例は正しく診断で
astrocytic tumor	24	16	8	67	きているが、ana-
oligodendroglioma	3	2	1	67	plastic astrocy-
ependymoma	2	2		100	tomaは3例が悪性
gliosis	1	1		100	度を低く診断して
germ cell tumor	7	6	1	86	している。また
計	90	74	16	82	glioblastomaでは

Table 1 迅速診断の診断率

8例中5例でやはり悪性を低く診断している。

確定診断 (症例数)	迅速診断		
	astrocytoma	anaplastic astrocytoma	glioblastoma
astrocytoma (4)	4		
anaplastic (12)	3	9	
glioblastoma(8)	1	4	3

Table 2 astrocytic tumor の迅速診断結果

astrocytic tumorの迅速診断は腫瘍の悪性度を低く診断してしまうという結果であった。

グリオーマの手術への応用

グリオーマの手術においては残存腫瘍を可能な限り減少させることが重要となる。圧挫法によるグリオーマの迅速診断はその悪性度を評価するのに難があるが、診断までに要する時間が極めて短いことから腫瘍摘出後の残存腫瘍の有無を検索するのに適していると判断される。すなわち腫瘍を肉眼的に摘出した後、残存部の全辺縁から少量の組織を再摘出し、その部に腫瘍組織が残存するか否かを検索する。残存する場合更に腫瘍の摘出範囲を広げ最終的に顕微鏡的な腫瘍全摘を試みるものである。

この方法で手術を行った例は3症例で、1例は右前頭葉のastrocytomaで術後のMRIでは残存腫瘍は認められない。76才と高齢だったため放射線化学療法は施行せず、経過を観察しているが6ヵ月を経た今も再発はなく、元気に暮らしている。2例目は右前頭葉のoligodendrogliomaですが、腫瘍は運動領と接していた。術後のMRIでは残存腫瘍は認められないが、組織学的にatypicalなところが含まれていたため放射線60 Gyを照射。3ヵ月を経過している。3例目は左前頭-頭頂葉のoligodendrogliomaであるが、運動領に浸潤した部分は摘出せず、前頭葉の部のみ摘出。摘出した範囲は今のところ満足のいく結果である。

結論

smearによる迅速診断は信頼性に疑問が持たれている事と診断技術の獲得に要する時間が長い事などから脳神経外科領域ではなかなか実践されなかった。しかし臨床的データから鑑別すべき疾患を考慮に入れれば実用範囲は広いもので、診断の信頼性も十分に得られるものと判断される。またグリオーマの手術においては摘出範囲を決定する際の有用な技術となると期待される。

グリオーマに対する組織学的全摘術の試み

Histologically total removal of localized gliomas

大谷光弘、吉田一成、左合正周、若本寛起、上口裕之、
佐々木光、小川恵弘*、戸谷重雄

慶應義塾大学 脳神経外科

埼玉県立医療センター病理*

【目的】私どもはgliomaに対して可及的摘出を原則とし、1982年以降はCT、MRI所見から全摘可能と考えられた症例には、術中腫瘍の摘出断端の迅速病理を検査し組織学的全摘を試み報告してきた。今回は手術法を紹介し治療成績を検討した。【方法】対象は6ヶ月以上経過したlow grade glioma35例 (astrocytoma 27例、others 8例)とmalignant glioma31例 (anaplastic astrocytoma: AA 18例、glioblastoma: GB 13例)である。手術法は予め決定した切除範囲(原則としてT2WI、運動野同定に皮質SEPまたは電気刺激、定位的に摘出範囲にマーカー挿入、Brain pointer等を応用)を顕微鏡下に摘出し(可及的gyrectomyを行う)、ついで摘出部の断端数カ所より組織を採取、腫瘍細胞の残存について迅速診断を行い、残存に対しては可能なかぎり摘出を追加し組織学的全摘を試みた。なお、悪性例では術中MTXまたはACNUを局所投与、術後放射線、化学療法を併用した。【結果】1) low grade gliomaではastrocytomaの14例とothers4例の計18例(51%)に断端negativeが得られ、いずれも再発は認められない。なお、断端positiveの亜全摘例では3例(18%)が再発したが現在までに死亡は1例のみである。2) malignant gliomaではAAの8例(44%)に断端negativeが得られ、5例は再発を認めない。GBでは断端negativeはわずか3例(23%)で、うち2例は再発を認めた。亜全摘でもAAの10例中3例、GBの10例中2例には再発を認めていない。なお、17例が死亡しているが5例は播種が致命的であった。悪性例の生存率中間値は約3年であった。【考察および結語】Nazzaroらは成人天幕上悪性グリオーマで術後放射線療法を行った症例については、生命予後に対するaggressive surgeryの意義は疑問であるとしているが、本邦の脳腫瘍統計では明らかに摘出度と生存期間には相関が認められている。近年MRIの導入によりいわゆるlocalized gliomaとして発見される例が増加してきており、本法は限られた標本、迅速診断の困難性など問題はあるものの、早期に本法を用いた可及的摘出は意義があると考えられる。とくにlow grade gliomaでは長期予後が期待でき、悪性化再発に対する予防的意義もあるのではないかと考えられる。なお、malignant gliomaでも延命は期待できるが、むしろ髄腔内播種が致命的となる例が増加しており積極的な対策が必要である。

文献：1.Nazzaro JM,Neuwelt EA：The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high grade astrocytomas in adults.J neurosurg 73：331-344,1990

安全な脳手術に対するわれわれの工夫

Strategy for less-invasive neurosurgical operation

- Cortical mapping and stereotactic surgery -

林 明宗, 久間祥多

神奈川県立がんセンター脳神経外科

I はじめに

Eloquent area の近くにある病変や脳の深部に位置する腫瘍の手術に際しては、術後の機能障害を防止するためにさまざまな工夫が必要とされてきている。現在、われわれはこのような場合に、cortical mapping 法ならびに定位脳手術による手術支援を行なっており、その経験について報告する。

II Cortical mapping法

運動野・感覚野あるいは言語野などの eloquent areaを形態的にあるいは機能的に判定する手段として、通常の診断画像上で解剖学的に判定する以外に、functional imaging の技術が開発されてきている。また、術中の判定法としては evoked potential 法があるが、時間がかかりあまり簡便な方法とはいえない。われわれは術中に機能的局在を簡便に判定する方法として、局所麻酔下に覚醒状態で手術を行ない、電極刺激によるcortical mappingの結果を参考にして摘出術を行なっている。

麻酔は局所浸潤麻酔のみで行なっているが、できるだけ疼痛の緩和をはかるため、針麻酔を一部併用している。前処置の30分前に病室で、両側の攢竹Zanzhu(B2)もしくは魚腰Yuyao(EX-NH3)、顴髎Quanliao(SI18)、風池Fengchi(G20)ならびに合谷Hegu(LI4)の4カ所に刺針する。電気刺激は併用していない。

術中、頭部は局所麻酔下でメイフィールド・ヘッドレストで3点固定する。運動野ならびに感覚野近傍の手術の場合、患者には上下肢を露出してもらい、

cortical mappingに対する反応を観察できるようにする．言語野の場合には，患者と会話を交わしながら，皮質の電気刺激を行なう．

頭皮の局所麻酔には 1%キシロカインと0.5%マーカインの等量混合液を使用して局所麻酔の効果が長時間持続するようにしている．開頭し，硬膜を開いた後，術中超音波診断装置でまず腫瘍の占拠部位を観察する．腫瘍が小さいなどの場合には，定位脳手術の支援をあおいで位置決定を行なう場合もある．ついで，病巣周囲の皮質の電気刺激を行なう．

刺激電極は，先端の直径が0.5 mmの双極銀電極を使用し，電極間の距離は5mmである．電気刺激は 3Hzおよび50Hz，2 ms幅の矩形波として出力され，電流強度はmAの単位の刺激を指標とした．無反応もしくは閾値の高いところに皮質切開を加え，白質に向かって手術操作を進めながら，適宜，刺激を繰り返し機能テストを行なってゆく．

これまでに15例（神経膠腫4例，転移性脳腫瘍10例，血管腫1例），計19回の手術を行なった（table 1）．腫瘍の主たる占拠部位を fig. 1 に示した．OM lineより 6,7,8,および 9cm上方のスライスを示しており，矢印で中心溝の位置を示した．運動野は 3mAから 5mAの閾値の電気刺激で同定されている．運動反応の誘発には，3Hzよりも50Hzの方が閾値が低い傾向にあった．手術中に問題が生じた症例は2例認められた．一例は刺激中に痙攣発作が誘発されてしまった症例である．他の一例は術中に不穏状態となったもので，途中で全身麻酔に切り替えざるを得なかった．

電気刺激に対する運動反応の有無と術後の運動機能障害発生との関連について検討した（fig.2）．皮質刺激で反応がなく，深部の白質の刺激でも反応が認められなかった手術8例では1例を除き術後の運動機能の悪化は認められなかった．障害の出た1例は，刺激中には異常知覚が感じられていたのみであったため手術を進めていたところ，運動症状が悪化したものである．皮質刺激で反応がなく，白質刺激で反応が出た4例では，3例でMMT 1段階の低下が認められた．皮質刺激で反応のあったのは6例では，反応の無かった部位を選んで手術できた3例では，術後運動機能の悪化は認められなかった．

今回発表した症例の中には，皮質刺激によって運動反応が惹起されたとし

ても、再発例であるがために手術を進めざるを得なかった症例も含まれているが、皮質刺激に対する反応が無いか、もしくは弱い部位を選んで手術を行えば、症状を軽くすませることが可能と考えられた。

結論として、各種の同定法を勘案したうえで、この cortical mapping 法を術中に併用することによって、重大な神経脱落症状を回避もしくは軽減できる可能性が高いと考えられた。

なを、これまでの経験から本法を施行するにあたって留意すべき点がいくつか存在する。その第一は、皮質表面の刺激で無反応な症例、すなわち、腫瘍表面の皮質切開部が運動野からはずれていると考えられた症例であっても、白質に手術操作が進んで行けば、隣接する錐体路を障害する危険性が常に存在し得るということである。各種の脳皮質の機能判定法によって、開頭時に運動領が正確に同定し得たとしても、腫瘍が拡がっている白質内での錐体路の走行までも肉眼で確認することは困難である。本法では白質内部での操作時においても、随時電気刺激を行なってこれらの確認操作を簡便に行なえるため、術中での判定法としては有用な方法と考えられた。第二に、運動反応のあるところを切開することは確かに危険であるが、運動反応を惹起せずにしびれ感のみが出現した場合でさえも、そのまま手術操作を進めてゆくと、運動障害を生じることがあり得るため注意が必要である。第三に、逆に、術前に腫瘍が運動あるいは言語野に近いと予想されても、実際には何も起こらない症例も存在することである。これは腫瘍によって関心領域が正常な解剖学的位置から偏位しているものと推定されるもので、単純に解剖学的な同定のみを行うことは不確実であることを示唆するものである。

III Stereotactic surgery

開頭腫瘍摘出術における定位脳手術の応用としては、table 2 に示したとおり、①きわめて小さな脳腫瘍の位置決定、②深部腫瘍への到達経路決定の補助、ならびに③腫瘍切除範囲を決定する際の補助の3点が挙げられます。

われわれが経験した定位脳手術による開頭術は30例（神経膠腫11例、転移性脳腫瘍16例、その他3例）で、脳表近くでの位置決定が21例と最も多く、深部腫瘍（脳室内腫瘍、視床部腫瘍など）への到達経路決定の補助が4例、ならびに腫瘍切除範囲を決定する際の診断画像上腫瘍像の境界決定

に際しての補助が5例であります。

定位脳手術ではほぼ pin-pointに位置を決定できるため、微小な腫瘍の局在を決定するにはきわめて有用である。これは特に eloquent areaに位置する腫瘍の摘出術に際して、皮質の損傷を最小限に抑えるために有用である。深部腫瘍への到達経路決定に関しては、画像上で決定した進入経路を直視下に見ながら手術を進めることができ、やはりより少ない侵襲での手術が可能となる。同様に、腫瘍切除範囲の決定に際しても、画像診断上、腫瘍像の境界に定位的にマーキングをほどこせば、切除範囲がよりの確なものになる可能性がある。ただし、腫瘍は不整形であるため、腫瘍切除範囲の決定の正確さを要求しようとするほどマーキングを行なう操作が増えて行き、定位操作が煩雑になってくるといふ欠点がでてくる。

この他の手術支援の方法として neuronavigatorが存在している。脳表近くでの腫瘍の位置決定には有用であり、定位脳手術にとって替わりうるものと考えられるが、脳深部の疾患に対しては、画像上で決定した進入経路を直視下において手術を進めることは難しく、その的確な運用にあたってはかなりの熟練が必要である。また、腫瘍切除範囲の決定に際してもやはり熟練が必要である。これらの点で定位脳手術の操作のほうがはるかに簡便と考えられる。

Fig. 1

腫瘍の局在

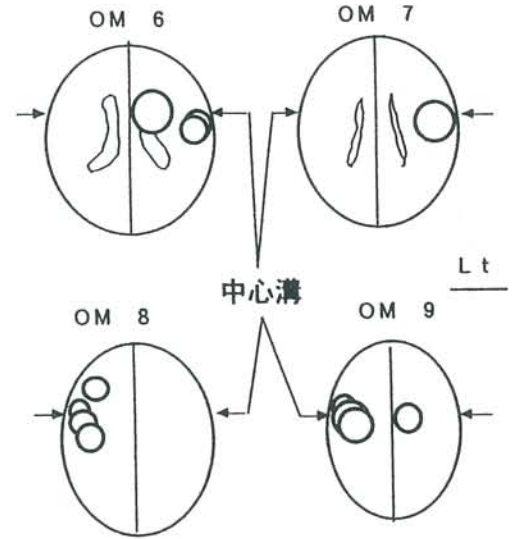


Table 1

症 例 内 訳	
神経膠腫	4 (6)
転移性脳腫瘍	10 (12)
血管腫	1 (1)
	15 (19)

(*) 手術件数

Table 2

	神経膠腫	転移性脳腫瘍	その他	合計
・位置決め	3	15	3	21
・脳室内腫瘍	4	0	0	4
・切除範囲の決定	4	1	0	5
	11	16	3	30

Fig. 2

・皮質刺激	反応	(+) 6		(-) 13		
		(+) 3	(-) 3	(+) 4	(-) 8	全麻移行 1
・深部刺激	反応	3	3	4	8	1
・MMT	低下	3	0	3	1	
	不変	0	3	1	7	

運動領野近傍の神経膠芽腫に対する積極的外科治療

—Moter Evoked Potential (MEP) の術中モニタリングとその有効性—

Maximal surgical treatment for glioblastomas at para-moter area : Usefulness of monitoring of moter evoked potential

渡辺学郎 吉野篤緒 木村重吉 片山容一 坪川孝志

日本大学 脳神経外科

1. 目的

神経膠芽腫 glioblastoma は浸潤性格が強く、その手術摘出は神経機能保存のために絶対的非治療切除となる。特に運動領野近傍の glioblastoma では切除範囲がより制限されるために、その生存日数は他の発生部位に比べ有意に短いことが知られている。私どもは以前より術中の運動機能のモニタリングとして Moter Evoked Potential (MEP) が有用であると報告しており、1987年以降は運動領野近傍の glioblastoma の全症例に対して MEP を用いて積極的に可及的大量切除を行なってきた。この治療成績より、MEP の有効性と運動領野近傍の glioblastoma に対する可及的大量切除の意義について報告する。

2. 対象と方法

1982年4月より1993年12月までに当施設にて手術を施行した運動領野近傍の glioblastoma のうち、術後に放射線および化学療法を行ない、1994年12月まで follow up することができた32例を対象とした。

私どもでは術中運動機能のモニタリングとして、大脳皮質の運動領野を直接に電気刺激し、脊髄硬膜外腔に挿入した記録電極から活動電位を記録する cortico-spinal MEP を用いている。手術前日、脊髄硬膜外麻酔の手技に準じて X 線透視下に、探査電極を上位頸髄および下位頸髄の硬膜外腔に挿入する。探査電極は Medtronic M-8483 を使用し、基準電極は、記録部位の近傍の皮膚あるいは傍脊柱筋に留置する。刺激電極は多連円板電極 Medtronic M-3586 を使用している。この刺激電極を開頭部の脳表に置き、運動領野を検索する。多連円板電極は径 5 mm の円板電極が 5 mm 間隔で 4 個並べられており、4 個のうち 2 個を選択して、運動領域にあたる電極を陽極とし、他の 1 個を陰極として刺激する。非麻酔下では、運動領野が刺激されると、D-response、I-response、M の三つの evoked potential が生じる。D-response は皮質脊髄路ニューロンが直接刺激されることによって生じる最初のインパルスであり、I-response は刺激が大脳皮質内の介在ニューロンの活動を起こせさせ、これが間接的に皮質脊髄路ニューロンにインパルスを発生させたものである。M は傍脊柱筋の筋電図反応を表わす。D-response はシナプスを介さないインパルスであり、全身麻酔や筋弛緩薬の影響を受けることはほとんどない。したがって術中運動機能のモニタリングには最適であるといえる。D-response を誘発させる最低刺激閾値は、刺激電極間距離が 2 cm で、その一極が運動領域にあれば、0.2 msec の期

間で、3 mA、1 秒間 3-5 回の刺激頻度である。D-response の伝導速度は 50-67 msec で、シナプスを經由しない反応なので、500 Hz の高頻度刺激にも応答する。刺激を漸増していくと、潜時は短縮、振幅は増大し、9--10 mA で潜時も振幅も一定となるのが特徴である。刺激電極間距離が 1 cm の場合は、刺激電極の両極が運動領域上にないと D-response は検出されない。このようにして D-response の出現状況を検索することにより、運動領域を容易に同定することができる。

運動領域が同定されたならば、これを避けるように corticotomy を加える。手術操作中は刺激電極を運動領域上に置き、繰り返し D-response を記録する。D-response の潜時延長、振幅低下を警告反応とし、皮質脊髄路ニューロンの損傷程度をモニターしながら腫瘍の摘出を進め、D-response に変化がなければ、摘出は肉眼的に正常白質が確認されるまで行なう。さらに迅速病理にて surgical margine における腫瘍細胞の残存を検索し、残存が認められた場合には、可能な限り切除を進めている。

このように術中 MEP モニタリングを行なった症例は 1987 年以降 18 例であった。この 18 例を A 群とし、1987 年以前のモニタリングを行なわなかった 14 例を B 群とし、各群における腫瘍摘出度、術前、術後の Karnofsky performance scale (K.P.S) の変化および生存期間を比較、検討した。

3. 結果

術前 K.P.S の中央値は、A 群では 85 %、B 群では 80 %であった。腫瘍摘出度は、A 群では全摘 45 %、亜全摘 33 %、部分摘出 22 %であり、B 群では全摘 14 %、亜全摘 22 %、部分摘出 64 %であった。これは、各摘出度に差異は認めないものの、A 群の方が腫瘍摘出量が多い傾向にあった。

手術による K.P.S の変化は、A 群では改善 22 %、不変 61 %、悪化 17 %であり、B 群では改善 14 %、不変 50 %、悪化 36 %であった。これは、有意差ではないものの、A 群の方が K.P.S の改善が良好な傾向にあった。

A 群のなかでも K.P.S が悪化した症例が 3 例あった。D-response が完全に消失しない限り、完全麻痺に陥ることはないが、これらの経験より、運動麻痺を残さずに切除の限界を知る基準として、D-response の 50% 以上の振幅低下、潜時の 10% 以上の延長を警告の条件としている。

Kaplan-Meier 法による median survival time は、A 群では 26 ヶ月、B 群では 14 ヶ月であり、両群間で有意差を認めた。また、K.P.S 80% 以上の high quality survival time も A 群では 22 ヶ月、B 群では 8 ヶ月であり、A 群では有意に high quality survival time が延長していた。

4. 考察

A 群では survival time、high quality survival time とともに有意に延長していたが、これは、A 群では腫瘍摘出量が多く、手術による K.P.S の改善が良好であったことが independent variable として反映されたためと思われる。このことから、MEP を用いて神経症状を悪化させずに可及的大量に腫瘍組織を切除することは、生存期間の延長のみならず、良質

な延命につながるものと思われた。

延命率が腫瘍の切除率の高さに相関しているという事実がある以上、glioblastoma の手術では可能な限り腫瘍を全摘出することが原則となる。しかし、迫りくる死を避けるために、quality of life の低下につながるような切除が必要かどうかを術前によく検討すべきであり、その検討した結果を患者および家族が容認しうるか否かについても考慮しなければならない。そして、術前に決定した切除方針の完遂のために、MEPをはじめとした数々のモニターを駆使すべきであると考ええる。

ニューロ・オンコロジーの会（第1回～第8回）

第1回	開催日	H3. 4. 13（土）
	世話人	東京大学医学部脳外科・松谷雅生
	テーマ	再発髄芽腫の治療
	講演	再発髄芽腫の治療（熊本大脳神経外科・生塩之敬）
	特別講演	最近の癌遺伝子と癌抑制遺伝子研究の展開（国立がんセンター研究所・口野嘉幸）
第2回	開催日	H3. 12. 14（土）
	世話人	東京女子医大脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断－脳放射線壊死との鑑別に於いて－（筑波大脳神経外科・吉井与志彦）
	特別講演	癌化学療法の進歩－基礎から臨床（国立がんセンター・西條長宏）
第3回	開催日	H4. 4. 11（土）
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法（獨協医大脳神経外科・永井政勝）
	教育講演	癌免疫療法の基礎と臨床－今後の展開（東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸）
特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況（名古屋大脳神経外科・吉田純）	
第4回	開催日	H4. 12. 12（土）
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery （国立がんセンター放射線治療部・秋根康之）
特別講演	悪性髄膜腫瘍（九州大脳神経外科・福井仁士）	
第5回	開催日	H5. 4. 10（土）
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	テーマ	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子（国立がんセンター生物学部長・横田純）
第6回	開催日	H5. 12. 11（土）
	世話人	群馬大脳神経外科・田村勝
	テーマ	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理（群馬大第一病理・中里洋一）
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法（東京女子医大血液内科・押味和夫）
第7回	開催日	H6. 4. 9（土）
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現況と今後の展望－悪性グリオーマ治療を中心に－ （国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸）
教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際（日本大学医学部放射線科・田中良明）	
第8回	開催日	H6. 12. 10（土）
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋弘
	テーマ	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫 （関西医科大学脳神経外科・河本圭司）
教育講演	遺伝子治療の現状（日本医科大学第2生化学・島田隆）	

編集後記

第9回ニューロ・オンコロジーの会の講演集ができましたのでお届けいたします。第9回は『悪性グリオーマの手術に関する問題点』を取り上げ開催いたしました。堀智勝教授のマッピング下の手術についてのご講演は大変興味深く拝聴致しました。講演集も次第に充実されてきて大部分の講演された先生方から原稿をいただきました。次回は第10回となりさらに意義ある会にしたいと思います。

第10回は筑波大学脳神経外科吉井興志彦先生のお世話で平成7年12月9日(土)に『悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択』をテーマ演題としグリオーマ全体についての診断および治療での問題点を討議したいと思います。

今回から会場が変更になりますのでよろしくお願い申し上げます。多数の先生方のご出席をお願い申し上げます。

(久保長生)

NEURO-ONCOLOGY
(Vol. 5, No. 1, 1995)

1995年10月10日

発行 : ニューロ・オンコロジーの会
庶務幹事 : 久保長生
事務局 : 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学脳神経外科内
〒162 東京都新宿区河田町8-1
Tel 03-3353-8111
Fax 03-5269-7438