

ISSN 1341-1993

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1996. vol 6. No 2

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology

ニューロ・オンコロジー

1996 .vol 6. No 2

主題

“高齢者（70歳以上）の髄膜腫に対する治療”

“高齢者の脳腫瘍治療における現況”

第12回 ニューロ・オンコロジーの会 (1996,12)

第12回ニューロ・オンコロジーの会

第12回世話人：昭和大学

脳神経外科 松本 清

TEL 03-3784-8605

FAX 03-3784-8432

主題 高齢者（70歳以上）の髄膜腫に対する治療

1. 日時：平成 28年12月 7日（土）14:00～18:50

2. 場所：日本化薬（株）東京支社会議室

住所 東京都豊島区高田2-17-22 目白中野ビル5階

TEL 03-5955-1800（代）

3. プログラム（発表 5分、討論 4分）

I. 一般演題 高齢者の脳腫瘍治療における現況

（14:00～14:45）

座長 筑波大学 能勢忠男

1) 70歳以上の高齢者脳・脊髄腫瘍患者の手術経験

自治医科大学脳神経外科 橋本雅章、姚 長義、永井 睦、篠田宗次、増沢紀男

2) 高齢者転移性脳腫瘍患者の治療成績

国立がんセンター中央病院脳神経外科 渋井壮一郎、稲生 靖、野村和弘
放射線治療部 角 美奈子、徳植公一、池田 恆

3) 高齢者転移性脳腫瘍における予後因子の検討

日本大学脳神経外科 福島崇夫、渡辺学郎、吉野篤緒、片山容一

4) 高齢者脳腫瘍患者の在宅治療における諸問題

千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信、伊藤誠朗、難波宏樹、末吉貫爾
看護部 猪俣桜子

5) 高齢者Gliomaの臨床病理学的検討

筑波大学脳神経外科 木村 泰、吉井與志彦、土田幸広、坪井康次、能勢忠男

II. 教育講演-I 14:45～15:30

座長 東邦大学 寺尾榮夫

「脳腫瘍におけるアポトーシスの意義」

佐賀医科大学 脳神経外科 教授 田淵 和雄 先生

III. テーマ演題 高齢者（70歳以上）の髄膜腫に対する治療

15:30～18:00

第1部（15:30～16:06）

座長 昭和大学藤が丘病院 藤本 司

1) 高齢者髄膜腫の特徴－Progesteron receptorおよびMIB-1を用いた免疫組織学的検討－

昭和大学藤が丘病院脳神経外科 長島悟郎、鈴木龍太、保格宏務、高橋 誠、浅井潤一郎、
三代貴康、藤本 司

2) 高齢者髄膜腫86例の臨床病理学的検討

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、丸山隆志、
今村 強、平澤研一、高倉公朋

3) 高齢者（70歳以上）髄膜腫のMIB-1増殖能の検索と手術治療の考察

豊橋市民病院脳神経外科 加納道久、岡村和彦、渡辺正男、井上憲夫、
加藤恭三、三井勇喜、若林健一

4) 高齢初発髄膜腫における臨床病理学的特徴および再発関与因子の分析－Part II－

慶應義塾大学医学部脳神経外科 佐々木 光、吉田一成、島崎賢仁、
星 道生、大谷光弘、河瀬 斌

【休憩】（15分）－軽食をご用意しております－

第2部 (16:21~16:57)

座長 日本医科大学 寺本 明

5) 高齢者髄膜腫の臨床的特徴と治療方針

日本医科大学脳神経外科 野手洋治、寺本 明
日本医科大学附属第2病院脳神経外科 高橋 弘

6) 高齢者髄膜腫の手術適応について

東京都老人医療センター脳外科 田鹿妙子、松岡浩司、小林 秀

7) 高齢者髄膜腫の外科的治療における留意点

東邦大学医学部第1脳神経外科 宮崎親男、清木義勝、福井康二、柴田家門、寺尾榮夫

8) 当教室における高齢者髄膜腫の手術治療を振り返って

昭和大学脳神経外科 泉山 仁、嶋津基彦、神保洋之、佐々木 健、須永茂樹、飯田冒孝、
広田暢夫、池田尚人、岩田隆信、松本 清

第3部 (16:57~17:33)

座長 日本大学 宮上光祐

9) 高齢者髄膜腫の病態と治療

日本大学脳神経外科 笠井正彦、宮上光祐、福島崇夫、片山容一、中村三郎

10) 当院における高齢者髄膜腫の治療の現況

杏林大学脳神経外科 前田達浩、富田泰彦、佐藤榮志、小西善史、塩川芳昭、斎藤 勇

11) 当院6年間における高齢者の髄膜腫に対する治療状況

東京都立府中病院 北原功雄、伊地俊介、濱田真輝、幸田俊一郎、
水谷 徹、有竹康一、三木啓全

12) 本施設における高齢者髄膜腫

岩手医科大学脳神経外科 荒井啓史、別府高明、吉田雄樹、和田 司、小川 彰

第4部 (17:33~18:00)

座長 横浜市立大学 山本勇夫

13) 高齢者髄膜腫の臨床的検討

横浜市立大学脳神経外科 菅野 洋、林 明宗、片岡桃子、鈴木範行、久保田 毅、
佐藤博信、藤井 聡、山本勇夫

14) 当院における高齢者髄膜腫の治療成績

東京医科大学脳神経外科 鈴木信宏、仙石祐一、名倉正利、原岡 襄、伊東 洋

15) 経過観察を行っている高齢者髄膜腫症例

群馬大学脳神経外科 田村 勝、坐間 朗、栗原秀行、狩野友昭、今井英明

【休憩】 (5分)

IV. 教育講演-2 (18:05~18:50)

座長 昭和大学 松本 清

「良性脊髄腫外腫瘍治療の問題点について

・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・」

東京都立神経病院 脳神経外科 高橋 宏 先生

【目次】

はじめに	世話人	昭和大学	松本 清	1
I. 一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況			
	70歳以上の脳・脊髄腫瘍患者の手術経験			2
	自治医科大学	橋本雅章	ほか	
	高齢者（70歳以上）の転移性脳腫瘍患者の治療成績			6
	国立がんセンター中央病院	渋井壮一郎	ほか	
	高齢者転移性脳腫瘍における予後因子の検討			8
	日本大学	福島崇夫	ほか	
	高齢者脳腫瘍患者の在宅治療における諸問題			10
	千葉県がんセンター	大里克信	ほか	
	高齢者Gliomaの臨床病理学的検討			13
	筑波大学	木村 泰	ほか	
II. 教育講演-1				
	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義			16
	佐賀医科大学	田淵和雄		
III. テーマ演題	高齢者（70歳以上）の髄膜腫に対する治療			
	第1部			
	高齢者髄膜腫の特徴－Progesterone receptor及び			
	MIB-1を用いた免疫組織学的検討－			20
	昭和大学藤が丘病院	長島梧郎	ほか	
	高齢者髄膜腫の臨床病理学的検討			21
	東京女子医科大学	久保長生	ほか	
	MIB-1 index of meningioma in patients aged more than 70 years			23
	Toyohashi Municipal Hospital	Michihisa Kano et al		
	高齢初発髄膜腫における臨床病理学的特徴及び			
	再発関与因子の分析－第2報－			28
	慶應義塾大学	佐々木 光	ほか	
	第2部			
	高齢者髄膜腫の臨床的特徴と治療方針			32
	日本医科大学	野手洋治	ほか	
	高齢者髄膜腫治療の問題点			34
	東京都老人医療センター	田鹿妙子	ほか	
	高齢者髄膜腫における外科的治療の留意点			36
	東邦大学	宮崎親男	ほか	
	当教室における高齢者髄膜腫の手術治療を振り返って			40
	昭和大学	泉山 仁	ほか	
	第3部			
	高齢者髄膜腫の病態と治療			43
	日本大学	笠井正彦	ほか	
	当院における高齢者髄膜腫の治療の現況			47
	杏林大学	前田達浩	ほか	
	当院6年間における高齢者の髄膜腫に対する治療状況			48
	東京都立府中病院	北原功雄	ほか	
	本施設における高齢者髄膜腫－臨床病理学的検討－			50
	岩手医科大学	荒井啓史	ほか	

第4部

高齢者髄膜腫の臨床的検討	54
横浜市立大学 菅野 洋ほか	
当院における高齢者髄膜腫の治療成績	56
東京医科大学 鈴木信宏ほか	
経過観察を行っている高齢者髄膜腫症例	59
群馬大学 田村 勝ほか	

IV. 教育講演-2

脊髄髄膜腫と脊髄神経鞘腫—外科的治療の問題点—	61
都立神経病院 高橋 宏	

はじめに

この度、第12回ニューロ・オンコロジーの会の世話人を引き受けることとなりました。『高齢者（70歳以上）の髄膜腫に対する治療』を主題として口演20題、教育講演として佐賀医科大学の田淵和雄先生と東京都立神経病院の高橋 宏先生のお二人の先生に講演を戴き、活発な討論の中で無事終わることが出来ました。出席者は過去最高の79名を数え、皆様の積極的な参会に深謝申し上げます。

さて、日本における高齢化社会の現状は、国全体を平均でみればいまのところヨーロッパ諸国のそれと比して、それほど深刻な問題となっていませんが、高齢者人口の占める割合は14.5%であり、その医療費は国全体の医療費の43%にもなっています。さらに、厚生省の推計によると、2000年には17.0%、2020年には25.5%と推計されており、日本の人口高齢化速度は世界の中でも群を抜いて速いといえます。それとともに医療技術も目覚ましい進歩を遂げて診断率も向上し、高齢者を対象とする外科的治療の機会も増えているのが現状です。ますます医療の質が問われる時代となり、患者のQOLを重視したminimal surgeryの導入が急務となっております。今回はこれまで何度も繰り返された悪性脳腫瘍のテーマから離れて、一般に遭遇する髄膜腫を高齢者に限り、各施設の治療の特色およびphilosophyについて検討をしたいと考えました。髄膜腫は良性腫瘍として脳外科において最も摘出術の効果が期待できる腫瘍であり、老人医療のQOLの向上を考える上で、高齢者の髄膜腫の手術症例を振り返ることは大変有意義なことであると考えています。

その他一般演題として『高齢者脳腫瘍治療における現況』も用意いたしました。

平成8年12月吉日

第12回世話人

昭和大学医学部脳神経外科

松本 清

70歳以上の脳・脊髄腫瘍患者の手術経験

Surgical results of brain or spinal tumors in the aged

自治医科大学脳神経外科

橋本雅章、姚 長義、永井 睦、篠田宗次、増沢紀男

【目的】

高齢化社会の到来とともに、高齢者脳・脊髄腫瘍患者の治療経験が増してきている。高齢者の身体的特徴を反映すると思われる術後合併症の重篤さや治療反応性の低さにより、術後成績は若年者に比して悪いのが現実である。そこで、我々の施設にて経験した70歳以上の高齢者脳・脊髄腫瘍患者の手術例をretrospectiveに検討し、今後の高齢者治療に生かすべく問題点について考察した。

【対象】

対象症例は1990年1月より1996年10月まで自治医科大学脳神経外科にて手術を施行した70歳以上の脳・脊髄腫瘍患者42例中follow upが可能であった20例(A群)であり、対照として同時期に手術を施行した60歳以上70歳未満の脳・脊髄腫瘍患者87例(B群)とし、両群を、年齢・性別・初発症状・初発から確定診断までの期間・発生部位・CT所見・術前のKPS (Karnofsky Performance Status)・手術方法・麻酔時間・術後合併症につき比較検討した。また、病理学的所見によりA, B群ともに比較的良性群と悪性群に分類し生存期間との相関を検討した。

【結果】

A群は男性6例、女性14例で内訳はTable 1に示す。B群は男性43例、女性44例であった。平均年齢はA群で73.8歳、B群で64.3歳であった。腫瘍の種類はTable 2のごとくで、Neurinoma, Meningioma, Pituitary adenomaを比較的良性群、Glioma, Metastatic tumor, Malignant lymphomaを悪性群に分類した。初発症状ではA群で痴呆様症状で発症することが多く(Fig.1)、発生部位ではA, B両群間に相違はみられなかった(Fig.2)。初発から診断確定までの期間はA, B両群ともに比較的良性群で長い傾向を認めたが、A群では1ヶ月以内に診断確定という短い症例も含まれていた(Fig.3)。CTスキャン上の

Table 1-1. 高齢者脳・脊髄腫瘍(比較的良性群)

age	sex	location	symptom	pathology	KPS ¹⁾	outcome
71	F	supratent.	motor weak.	meningioma	40%	good
75	F	infratent.	appetite loss	neurinoma	30%	good
78	M	supratent.	dementia	meningioma	80%	excellent
72	F	supratent.	local effect	meningioma	80%	excellent
73	F	infratent.	ventricle deformity	hemangioblastoma	50%	good
72	F	supratent.	convulsion	meningioma	80%	excellent
74	F	spinal	gait dist.	meningioma	40%	fair
74	F	supratent.	motor weak.	meningioma	80%	excellent
70	F	supratent.	visual dist.	meningioma	80%	excellent

1) Karnofsky Performance Scale

Table 1-2. 高齢者脳・脊髄腫瘍(悪性群)

age	sex	location	symptom	pathology	KPS ¹⁾	outcome
73	F	supratent.	dementia	glioblastoma	40%	dead(6M)
72	F	infratent.	dysarthria	metastatic T.	30%	dead(4M)
71	M	supratent.	dizziness	glioblastoma	80%	dead(20M)
78	M	supratent.	dementia	anapla. astro.	40%	dead(12M)
73	F	supratent.	cons. dist.	anapla. astro.	30%	dead(15M)
82	F	infratent.	dementia	anapla. astro.	40%	dead(3W)
72	F	infratent.	dementia	anapla. astro.	40%	dead(10M)
80	F	supratent.	motor weak.	glioblastoma	30%	dead(6M)
71	F	infratent.	gait dist.	metastatic T.	60%	fair
70	F	spinal	gait dist.	metastatic T.	20%	dead(2W)
75	M	supratent.	motor weak.	metastatic T.	40%	fair

Table 2. 脳腫瘍の種類

	A群	B群	
low grade astrocytoma	0	2	
high grade astrocytoma	7 (3)	13 (9)	
Neurinoma	1	10	
Meningioma	7	29	
Metastatic tumor	4	16	
Others	1	17	
()glioblastoma	total	20	87

Fig.1 初発症状

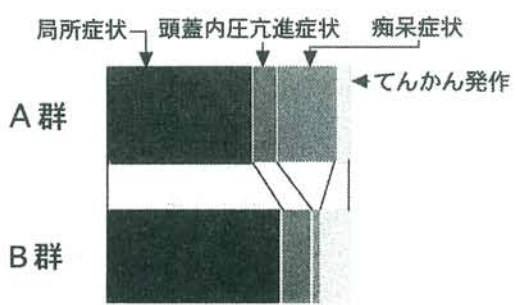


Fig.2 発生部位

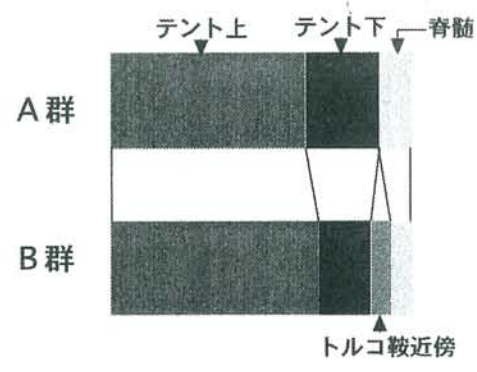


Fig.3 初発から診断確定までの期間

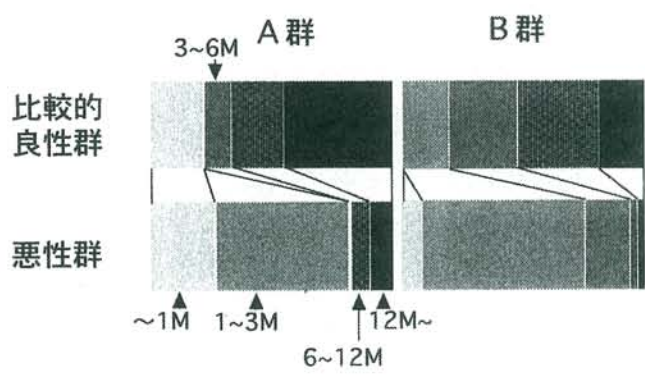


Fig.4 CT上, mass effectの強さのgrading

- Gr.1 no mass effect
- Gr.2 local mass effect
- Gr.3 midline shift
- Gr.4 brain stem compression

Fig.5 CT分類

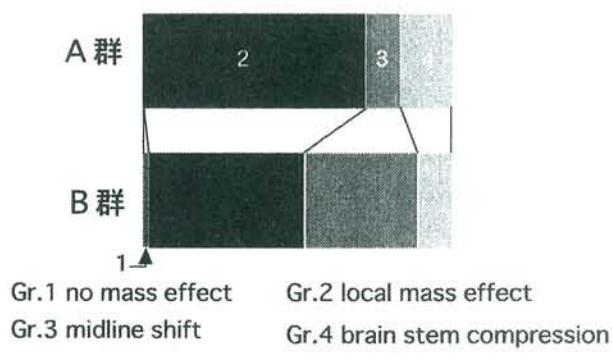
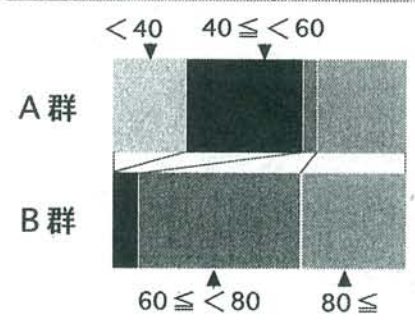


Fig.6 術前KPS (Karnofsky Performance Scale)



mass effectの強さをFig.4のように4群に分類すると、A群ではlocal mass effectとして脳溝の消失や脳室の変形程度の軽いものが多い傾向があり、B群ではmidline shiftがより多くみられた (Fig.5)。術前の

Karnofsky Performance Scaleの比較では、A群で40未満の低い例が多く、これは高齢者ではもともとADLの低い状態の上に軽度の麻痺でも介助を要するなど老人の特徴を示しているのではないかとされた

Fig.7 比較的良性群の生存曲線

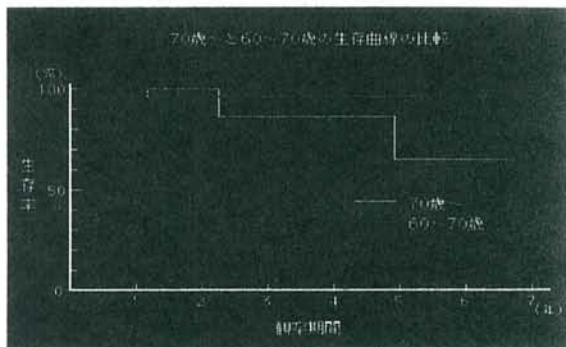


Fig.8 悪性群の生存曲線

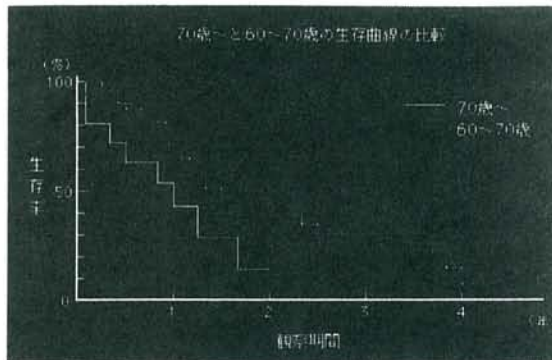
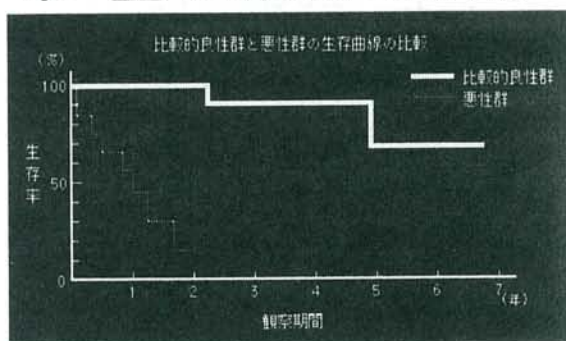
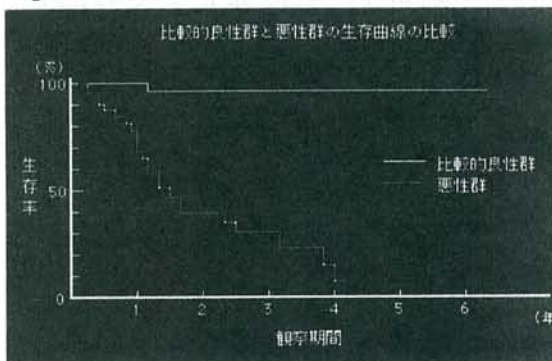


Fig.9 A群(70歳以上)の生存曲線



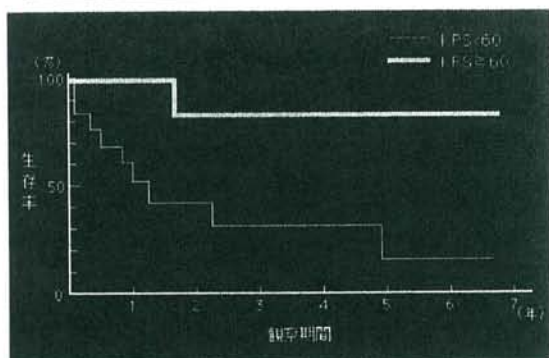
$p < 0.01$

Fig.10 B群(60~70歳)の生存曲線



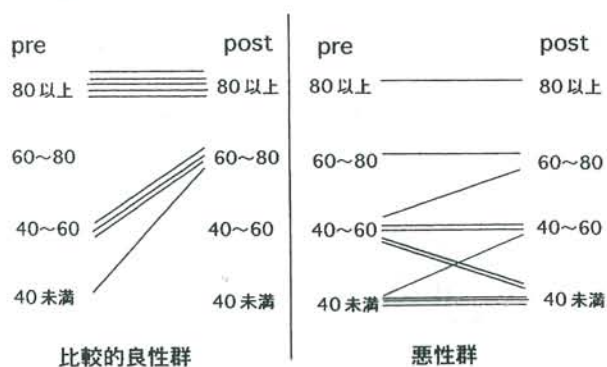
$p < 0.01$

Fig.11 A群(70歳以上)の術前KPSと生存曲線



$P < 0.05$

Fig.12 手術によるKPSの変化(A群)



(Fig.6) . 他に手術方法や麻酔時間にA, B両群に差は認められなかった.

次に年齢, 病理学的悪性度, 術前KPSと予後の関係を Kaplan-Meier法にて描出すると比較的良性腫

瘍群, 悪性腫瘍群ともにA, B群間に有意差は認められなかった (Fig.7, Fig.8) . 当然のことながら, A, B群ともに病理学的悪性度は予後に影響する重要な因子であった (Fig.9, Fig.10) .

最後に、A群について術前の KPSと生存期間との関係を検討すると、KPSが60%以上で有意に生存期間が延長した (Fig.11) . そこで、腫瘍の病理学的悪性度別に術前および術後1ヶ月のKPSの変化をみると、統計的には有意ではなかったが、比較的良性群で術前のKPSが高く、術後の改善が良いことが示された (Fig.12) . 他の因子について予後との相関を見ると、術後の合併症の有無が $p=0.02$ で相関し、特に呼吸器合併症が多く認められた。手術での腫瘍摘出量、麻酔時間は生存期間と相関がないことが認められた (データ未提出) .

【考察】

70歳以上の高齢者脳・脊髄腫瘍患者の手術例は女性に多く、初発症状は痴呆症状で発症することが比較的多く認められた。腫瘍の種類、発生部位、CTでの mass effectの程度は60歳代、70歳以上で有意差なく、病理学的に比較的良性群で初発から診断確定までの期間が長い傾向を示したが、70歳以上では初発時より1ヶ月未満に手術が行われている例もあり、初発時にすでに腫瘍が大きく、CT上は脳萎縮のために mass effectは少ないものの、早期手術が必要であったものと思われ、これは高齢者の特徴を示していると考えられる。70歳以上の高齢者群でも比較的良性腫瘍群では術前KPSが高いのみならず、手術によるKPSの改善傾向がみられ、術後の早期離床、嚴重な呼吸管理により術後成績の向上が期待できる。生存期間に影響を及ぼす因子をまとめると、腫瘍の悪性度、術前のKPS、術後合併症の有無が重要であり、比較的良性腫瘍群、術前KPSが60%以上、術後合併症の無い症例で生存期間の延長を認めた。

【結語】

70歳以上の脳・脊髄腫瘍患者でも術前のKPSの良好な比較的良性腫瘍群では、適切な手術法の選択とともに呼吸器系を中心とする嚴重な術後管理により良好な手術成績が得られるものと考えられた。

【参考文献】

- 1) 橋本雅章, 山田 武, 増沢紀男, 他 :
高齢者破裂脳動脈瘤患者の手術適応.
自治医大紀要12 : 125-135, 1989
- 2) Yung WKA, Janus TJ, Feun LG, et al. :
Adjuvant chemotherapy with carmustin and cisplatin for patients with malignant gliomas.
J Neuro-Oncol 12 : 131-135, 1992
- 3) Chan RC, Thompson GB : Morbidity, mortality,
and quality of life following surgery for

intracranial meningiomas. J Neurosurg 60 :
52-60, 1984

高齢者（70歳以上）の転移性脳腫瘍患者の治療成績

Treatment for metastatic brain tumors of elderly patients

国立がんセンター中央病院脳神経外科¹⁾、放射線治療部²⁾

渋井壮一郎¹⁾、稲生 靖¹⁾、野村和弘¹⁾
角 美奈子²⁾、徳植公一²⁾、池田 恢²⁾

【はじめに】

高齢化社会に伴い高齢者の脳腫瘍の発生頻度も高まりつつある。特に肺癌、乳癌、消化器癌などに対する治療の進歩に伴い、癌の終末像としての脳転移が増加している。今回、70歳以上の肺癌脳転移患者の治療成績を検討し、高齢者の脳転移に対する治療法の選択について考察する。

【対象および方法】

1976年より1996年3月までに国立がんセンター中央病院に入院し、治療を行った肺癌脳転移例810症例の内、その12%に相当する99症例の70歳以上の患者を対象とした。組織学的には腺癌51例、小細胞癌31例、大細胞癌8例、扁平上皮癌5例、その他4例であった。放射線感受性、化学療法感受性が極めて高い小細胞癌を除いた非小細胞癌 (nonsmall cell lung cancer, NSCLC) 脳転移例について、開頭手術および放射線治療を行った13例（手術群）と放射線治療のみを行った51例（放治群）の治療後の生存期間中央値 (median survival time, MST) を比較し、さらに治療によるPSの変化、長期生存例の頻度について調べた。また、肺癌脳転移症例の内、脳神経外科で管理を行った115例の70歳未満のNSCLC脳転移患者の手術群91例および放治群24例の治療成績と比較し、高齢者転移性脳腫瘍患者の特徴を検討した。

【結果】

70歳以上のNSCLC脳転移患者13例の手術群の術後のMSTは3.9ヵ月 (range 0.8-12.9) であり、放治群の51症例では3.7ヵ月 (range 0.2-36.9) とほぼ同等であった (Table 1)。これに対し70歳未満の91例の手術群ではMST 9.2ヵ月 (range 0.2-98.2)、放治群6.7ヵ月 (range 1.4-27.6) であった。2年以上の長期生存例は70歳未満では手術群16%、放治群11%であり、3年以上の生存は前者11%、後者0%であった。70歳以上では手術群の2年生存はなく、放治群で2例の2年生存、1例の3年生存があるのみであった。

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)による performance status (PS)の比較では、70歳未満の手術群の治療前PSの平均が1.5、放治群1.3であったのに対し、70歳以上ではそれぞれ1.9、2.0と、治療開始以前にPSが悪かった。退院時のPSは70歳未満の手術群で2.0、放治群で2.5に対し、70歳以上では手術群3.0、放治群3.4であり、若年群との差がさらに大きくなっている。死亡退院を除いた退院時PS平均は、70歳未満の手術群で0.8であり、治療前の1.5に比べ改善しているが、70歳以上では治療前と変わりなかった (Table 2)。

Table 1. Change in Performance Status of Patients with Metastatic Brain Tumors from NSCLC

	Number	Before Tx	At discharge
Age > 70			
Surgery	13	1.9	3.0 (1.9*)
Radiation	51	2.0	3.4 (1.8*)
Age < 70 (admitted to Neurosurgical Dept.)			
Surgery	91	1.5	2.0 (0.8*)
Radiation	24	1.3	2.5 (0.9*)

* Patients who died before discharge excluded.

Table 2. Median Survival Time after Treatment for Metastatic Brain Tumors from NSCLC

Treatment	MST	Range
Surgery (N=13)		
Admission to death	3.9 M	1.1 - 13.2
Surgery to death	3.9	0.8 - 12.9
	9.2*	0.2 - 98.4
Radiation (N=51)		
Admission to death	4.2 M	0.5 - 36.9
Radiation to death	3.7	0.2 - 36.9
	6.7**	1.4 - 27.6

MST, Median survival time;

*, **, MST of 91 surgical* and 24 radiotherapy** cases aged <70

死亡退院も70歳未満の手術群26%, 放治群36%に対し, 70歳以上ではそれぞれ36%, 52%と高率であった。

【考察】

転移性脳腫瘍は着実に増加傾向にある。高齢者人口の増加に伴う悪性腫瘍患者の発生頻度の増加によるばかりでなく, 各種臓器での悪性腫瘍に対する治療の進歩により, 生存期間が延長すれば, 化学療法の効果及びにくい脳転移が最終的に出現する可能性が高い。単発性脳転移に対する手術および放射線治療と放射線治療のみを比較したcontrolled studyでは, 有意に手術群の生存期間が長く, 再発率も低いとされ, 可能な限り積極的な手術が行われるようになっていく。著者らの施設でも次の4つを転移性脳腫瘍の手術適応として手術を行っている。1) 単発性転移で直径が2cmを越えているもの, 2) 多発性転移でもひとつの開頭で摘出可能であるもの, 3) 多発性転移のひとつが生命危機に直結しているもの, 4) 6ヵ月以上の生命予後が期待できるものの4つである。脳神経外科に入院し治療を行った70歳未満のNSCLC脳転移患者では, 放治群のMST 6.7ヵ月に比べ手術群は9.2ヵ月, また3年以上の長期生存も手術群でのみ認められ, 手術の有効性を示している。一方, 70歳以上の高齢者では, MSTは手術群, 放治群ともに4ヵ月足らずで, 手術群でも2年以上の長期生存例がなく, 必ずしも手術が有効であると言えない。PSを比較しても, 高齢者では治療前にすでに若年群より悪く, 手術, 放治にても改善が見られなかった。退院できずに死亡した症例を除いたPSの平均も治療前と比べ良くなっていない。死亡退院も高齢者では高率であり, 手術群36%, 放治群52%に至り, 治療後PSの悪いまま死亡していく症例が極めて多いことを示している。死因としては, 肺合併症が最も多く, 特に術後は肺炎の併発に注意すべきで, 十分な呼吸管理, 早期離床が大切である。また, 高齢者に全脳照射を行った場合に, 痴呆症状の出現する頻度が高く, 脳転移はコントロールされていながら, 臥床状態が続き, 肺炎などの肺合併症を来すことも多く, 局所照射や定位的照射などにより正常脳の被曝を少なくする工夫が重要である。

【結論】

高齢者の転移性脳腫瘍では, 治療前より患者のPSが悪く, 治療によっても改善することが少ない。若年の患者では, 適応を十分に考慮して手術を行うことにより, MSTは延長し長期生存も望めるが, 高齢者では放治群との差がほとんどない。手術の意義は急性期における頭蓋内圧亢進症状や局所症状の軽減であり, 一時的なPSの改善が主体となる。高齢者

では若年者以上に手術適応を慎重に考慮する必要がある。また, 放射線治療については, 従来の一律全脳照射の考えは避けるべきであり, 可能な限り局所照射や定位的照射を選択することが望まれる。

高齢者転移性脳腫瘍における予後因子の検討

Study of prognostic factors in aged patients with metastatic brains tumors

日本大学脳神経外科

福島崇夫、渡辺学郎、木村重吉、吉野篤緒、片山容一

【はじめに】

高齢者の転移性脳腫瘍の発生頻度は、平均寿命の延長と目覚ましい癌治療の進歩により増加しつつあるが、治療方針については一定の見解が得られていない。一般に転移性脳腫瘍の手術適応は、原発巣のコントロールが良好で他臓器転移がなく、単一の開頭で摘出可能な症例とされているが、当施設では performance status の改善と quality of life の向上という観点から手術適応を検討し、積極的外科治療をおこなっている。高齢者についても全身状態を考慮したうえで同様の方針にて治療を行ってきた。この治療成績をもとに、術後の合併症を含めどのような因子が予後に影響するかを検討した。

【対象と方法】

当施設にて摘出術を施行した70歳以上の転移性脳腫瘍患者24例を対象とし、原発巣の内訳は肺癌16例(67%)、乳癌5例(21%)、腎癌1例(4%)、大腸癌1例(4%)であった。治療方針としては、原発巣に再発所見がなく、脳以外の他臓器転移を認めず全身状態が良好であり、脳転移巣が単発あるいは多発であっても単一の開頭で摘出可能な症例を手術適応とした。また、多発脳転移症例や多臓器転移合併症例に対しても、神経症状の責任病巣の摘出により quality of life の改善が期待できると考えられる症例には、患者本人や家族の意向をふまえて、積極的外科治療をおこなった。

以上のように治療を行った高齢者転移性脳腫瘍の治療成績、術後合併症、死亡原因、および予後を左右する因子について検討した。とくに予後に関しては、予後を左右すると考えられる因子を以下の12項目に設定した。年齢、原発巣手術から脳転移巣手術までの期間 (free interval)、術前の Karnofsky performance score (KPS)、術後の KPS の4項目については、術後の生存期間との相関関係を Spearman Rank 法にて検討し、また、性別、既往歴、腫瘍部位、原発巣残存、多臓器転移、脳転移巣の個数、術後合併症、放射線治療併用の8項目についてはそれぞれ2群に分類し、Mann-Whitney 法にて生存期間の差を調べた。

【結果】

1) 患者背景

free interval は、21週から136週までで、平均59.3

週、中央値51.5週であった。12例(50%)において高血圧、糖尿病、心疾患などの既往症を有し、8例(33%)において原発巣の再発を認めた。脳以外の他臓器転移は7例(29%)に認められ、脳転移は単発性が16例(67%)、多発性が8例(33%)であった。術前の KPS は、平均65.8%、中央値65%であり、術後の KPS は15例(62.5%)に改善が認められ、不変5例(20.8%)、悪化4例(16.7%)であった。Kaplan-Meier 法による手術後の median survival time は36週であり、KPS80%以上の high quality survival time の中央値は28週であった。

2) 死亡原因

死亡原因は、原発巣の悪化が14例(58%)、脳転移巣の再発、悪化が5例(21%)であった。

3) 術後合併症

重篤な合併症は11例(45.8%)に認められ、肺炎6例、心疾患3例、脳梗塞2例であった。肺炎を合併した患者のうち、2例が DIC を併発したが、この2例はいずれも糖尿病の既往が認められた。そこで、術後合併症の発生が術前に予想できるか検討したが、既往歴の有無および術前の KPS から合併症発生の差異は認められなかった。一方、術後の KPS では、80%を境にして有意な発生率の増加が認められた。

4) 予後因子

Spearman Rank 法による検討では、術後の KPS において生存期間との有意な相関関係が認められた。Mann-Whitney 法による検討では、原発巣残存、他臓器転移、術後合併症の有無において両群間に有意差を認めた。

【考察】

高齢者転移性脳腫瘍では、その治療成績は非高齢者に比べ不良であることが、指摘されている。高齢者では、術前より存在する心、肺、肝、腎等の疾患のために、一般的に術後の全身合併症は多いといわれている。今回の検討でも術後合併症の発生率は45.8%と高率であった。死亡原因からみても、術後合併症によるものが21%を占め、非高齢者を含めた従来の報告に比べ、術後合併症による死亡例が多いという結果になった。このことから、より厳重なる術前評価と術後管理が必要であると考えられるが、既往

歴の有無および術前のKPSからは合併症発生率の差異はなく、術前に術後合併症発生を予想することは困難であった。心肺予備能の乏しい高齢者では、明らかな既往症がなくとも循環器系や呼吸器系の障害が起こりやすく一旦、このような合併症が起こると生命に関わる重篤な状態になりやすいためであると考えられる。

転移性脳腫瘍の予後を左右すると考えられる因子については数々の報告があるが、今回の検討では、原発巣残存、他臓器転移、術後合併症の有無、術後KPSが、統計学的有意差を認めた予後因子であった。とくに、術後KPSにおいて生存期間との有意な相関関係を認めた。すなわち、手術によりKPSが良好に改善された症例ほど、長期の生存を示すという結果となった。このことから、速攻性のある外科的治療は、performance statusを改善させ、肺炎などの合併症発生を防止し、useful lifeの延長につながると考えられる。転移性脳腫瘍は、進行癌の末期の状態であり、もはや根治を期待することができない以上、その手術適応については絶対的なものはないとの印象をうける。しかしながら、高齢者といえども、外科的摘出を行うことにより、7ヵ月のuseful lifeが得られることを、患者および家族に説明する必要がある。そして、そのことが好ましく受け入れられた場合には、外科的治療を試みるべきであるとする。

【文献】

- 1) Mandell L ,et al : The treatment of single brain metastasis from non-oat cell lung carcinoma. *Cancer* 58:641-649,1986.
- 2) 松谷雅生、他：肺癌脳転移の治療、癌と化学療法 14 : 567-573, 1987
- 3) 中川秀光、他：脳実質内転移性腫瘍の摘出例における検討、脳外20 : 115-121, 1992.
- 4) 小松洋治、他：多発性転移性脳腫瘍症例および他臓器転移合併症例の治療方針の検討、脳外20 : 663-668, 1992.
- 5) Pellettieri L et al : Prognostic evaluation before operative extripation and radiotherapy of solitary brain metastasis. *Acta Neurochir(Wien)*86 : 6-11, 1987.
- 6) Zimm S ,et al : Intracerebral metastases in solid-tumor patients : Natural history and results of treatment. *Cancer* 48 : 384-394,1981
- 7) Sundaresan N,Galicich JH : Surgical treatment of brain metastasis ; Clinical and computed tomography evaluation of results of treatments. *Cancer* 55 : 1382-1388,1985.

高齢者脳腫瘍患者の在宅治療における諸問題

Care of Aged Brain Tumor Patient at Home

千葉県がんセンター脳神経外科、看護部°

大里克信、伊藤誠朗、難波宏樹、末吉貫爾、猪俣桜子°

【はじめに】

グリオーマの患者の予後は年齢に大きく左右される。体力の低下により合併症が高頻度に生じること、生じた合併症が重篤となってしまうことがその要因と考えられる (Table 1)。

グリオーマの治療では手術、放射線照射、化学療法が支柱となるがそのいずれもが高頻度に合併症を誘発させるものである。このため高齢者 (70才以上) グリオーマ患者の治療は成人と異なる観点から臨まなければならない。画期的な治療法が確立してない現在、我々は手術のみ施行し、後は家庭での生活を送らせることが最良と考え、いわゆる在宅治療を勧めてきた。その過程でいくつかの問題に遭遇したので報告する。

【過去の治療成績】

1995年までの当院におけるグリオーマの症例は140例であるがそのうち70才以上は6例である (Fig.1)。年齢が増すごとに悪性例が多くなる傾向がみられる。若年者例が少ないのは当院の特殊性のためである。それらに対する主な後療法は放射線照射+MeCCNU&FT207が19例、放射線照射+ACNU&Cis iaが27例、放射線+感受性抗ガン剤投与25例である。治療結果を年齢別にみると Grade 3 (Fig. 2)、Grade 4 (Fig. 3) ともに年齢が増すごとに治療成績が悪くなっている。ことに70才以上の患者の予後は悪く、1年2ヶ月を越えられた例がない。70才を越えたグリオーマ例に対しては入院期間を短くすることが残された時間を有意義に過ごせる道と考えられ、在宅治療がひとつの有効な手段と考えられる。

【現在の治療】

臨床的に悪性グリオーマと考えられても他の治療可能な疾患である可能性もあり組織学的な診断は必要である。1996年より我々は手術可能な領域に発生した例では可及的に摘出術を施行し、手術が症状改善に効果を持たないと判断された例には定位的生検術を施行し診断だけは確定させるようにしてきた

(Fig.4)。1996年より現在まで70才未満14例、70才以上3例のグリオーマを治療した (Fig.5)。70才未満例

年齢(例数)	消化器 症状	腎機能 障害	造血機能障害 無顆粒症	持続期間
30(11)	1	0	9(82%)	4 2.5日
40(5)	4	0	4(80%)	1 1日
50(5)	3	0	3(60%)	0
60(5)	5	0	5(100%)	0
70(4)	4	0?	4(100%)	3 5.6日

Table 1 年齢別化学療法合併症 (第3回日本老年脳外科学会 千葉大会例)

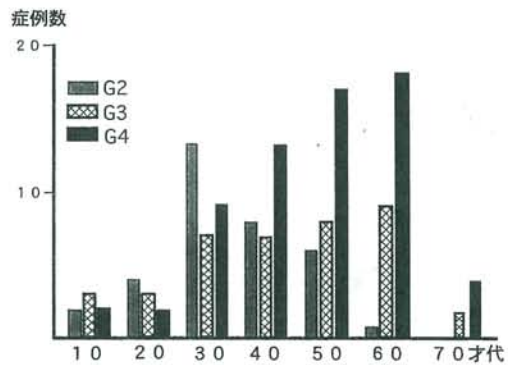


Fig 1 年代別症例数 (~1995)

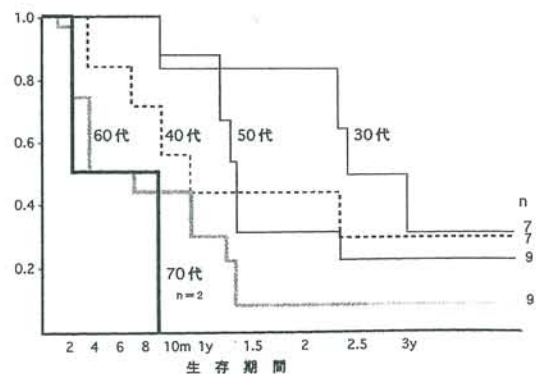


Fig 2 年齢別 Astrocytoma Grade3 生存率

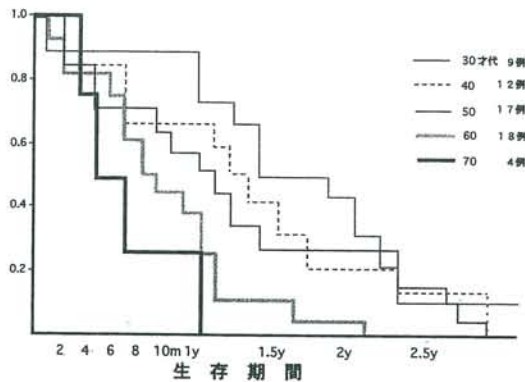


Fig 3 年齢別 Astrocytoma Grade4の生存率

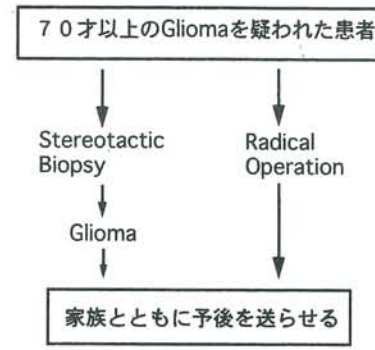


Fig 4 70才以上の患者の治療方針

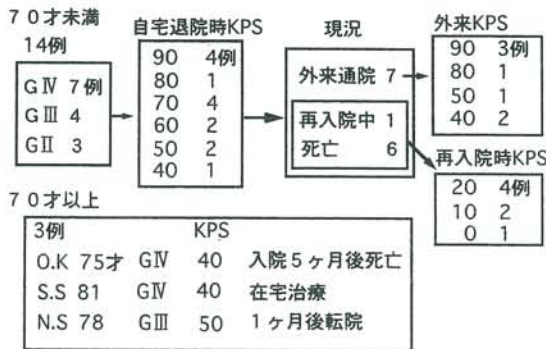


Fig 5 治療経過(現プロトコル)

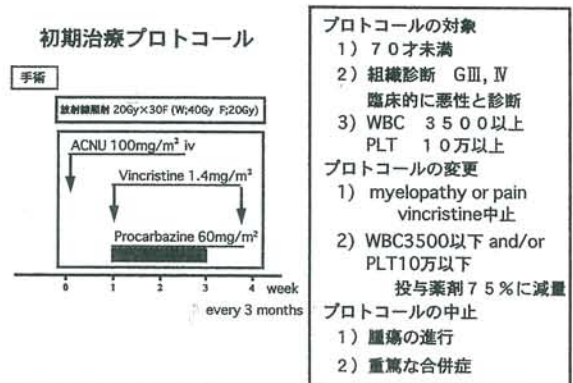


Fig 6 プロトコルとその対象

にはFig.6に示す後療法を行っているが全例とも初期治療後家庭に戻ることができている。しかし70才以上になると我々の推奨どおり家庭に戻せたのは1例のみであった。初期治療終了時の Karnofsky Performance Status (KPS) は70才未満例では比較的良好であったが、70才を越えた例では40から50と悪かった。

【高齢者転移性脳腫瘍例の治療成績】

在宅に戻せないのはグリオーマ例の特徴であるか否かを検討するため転移性脳腫瘍例と比較した。1992年より96年までの5年間に当院で治療した70才以上の高齢者転移性脳腫瘍例は23例である (Table 2)。原発腫瘍は肺癌が最も多く11例、ついで乳癌、腎癌などであった。治療後退院できた例は13例、転院3例、退院できず入院のまま死亡したものが7例であった。肺癌からの転移例で転院の2例と死亡まで入院した1例は多発転移例で放射線治療のみ施行している。治療後の転帰と治療前との関係を検討した結果がFig.7である。治療前KPSが70以下となると治療後も退院できない例が増えており、治療前KPSが治療後の転帰を左右しているといえる。死亡例のうち3例は治療中も症状が進行し、退院する機会が無

かったと推定される。また1例は入院時心肺機能停止の状態であった。

【高齢者グリオーマ治療転帰】

1995年までは高齢者グリオーマにも積極的な治療をおこなってきた。Table3の症例1から6までがそのプロトコルに従った例でその治療転帰は先に述べたように燦々たるものであった。入院時十分なKPSがあっても急速に悪化し死亡する例が多かった。そのため退院する機会に乏しかったといえる。症例2と6は治療後退院を勧めたが退院せずに、死亡まで入院生活を送った例である。症例7から9までは現プロトコル下の例であり、退院を強く勧めた経緯がある。

【在宅治療の問題点】

退院し在宅治療を勧めたグリオーマ患者5例と先の転移性脳腫瘍患者のうち退院を強く勧めた経緯のある6例を比較してみる (Fig.8)。症例8とM5は在宅治療をおこなえた例で、他は在宅治療が受け入れられなかった例である。グリオーマの患者は会話が不能で栄養摂取も nasogastric tube (NGT) や percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) に頼っている例が大半を占めている。転移性群では会話も食事でも自律してい

原発腫瘍	症例数	退院	転院	入院のまま死亡
肺癌	1	8	2	1
乳癌	3	2		1
腎癌	3	1		2
大腸癌	1			1
胃癌	1		1	
甲状腺癌	1			1
原発不明	3	2		1
計	23	13	3	7

Table 2 高齢者転移性脳腫瘍患者の転搬(過去5年間の当院症例)

No	腫瘍部位	入院時KPS	治療終了時KPS	生存月数	転搬
1.	T	90	20 (DIC)	4	死
2.	CC	50	40	6	死
3.	ggl	40	20	3	死
4.	ggl	70	60	13	退院
5.	CC	60	20	2	死
6.	P	70	50	10	死
(7.)	CC	40	40	5	死
(8.)	P	40	40	5 (生)	退院
(9.)	CC	50	40	3	転院

Table 3 70才以上のGlioma患者の転搬

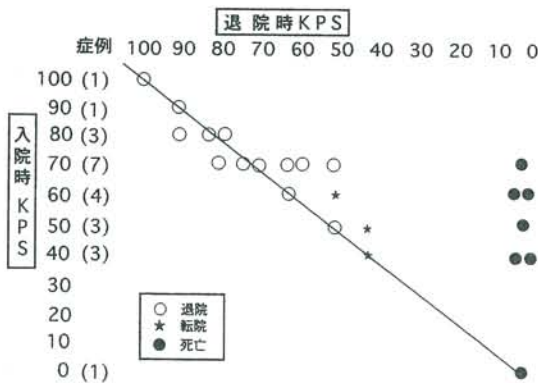


Fig 7 高齢者転移性脳腫瘍患者の初回入院後の転搬

	会話	食事	排痰	排尿	褥瘡	介護力	積極性
グリオーマ	2. 不可	NGT	吸引	留置		-	?
	6. 不可	NGT	吸引	留置		+	-
	7. 不可	PEG	吸引			-	-
	8. 不可	NGT	吸引	留置	あり	+	+
	9. 不可	経口		留置		-	?
転移性腫瘍	M1 可	経口				+	+
	M2 不可	経口				-	?
	M3 可	経口				-	?
	M4 不可	NGT	吸引	留置		-	?
(M5)	不可	NGT	吸引	留置	あり	+	+
M6	可	経口				-	-

Fig 8 KPS 30~50で在宅治療可能と判断された例

る患者が半数を占めている。在宅治療を行えている2例はこの点に関してはいずれも不利な条件にあり、患者の状態だけが在宅治療を困難にしている原因ではないと推測される。これに対し家族の介護力と介護への積極性が在宅治療を行えている群とそうでない群には違いがみられ、家族の介護力の差が重要な要素と考えられる。介護のための器具が完備しても介護する人間の問題は乗り越えられないといえる。しかし一方家族が受け入れを希望していても患者自身が家族への配慮から自ら在宅を拒否したMIのような症例もあり、患者一人一人のそれぞれ異なる状況に対応する必要性も考えていかなければならない問題である。

【参考文献】

- 1) A. Levin, et al; Phase III comparison of BCNU and the comparison of procarbazine, CCNU and the vincristine administration after radiotherapy with hydrourea for malignant gliomas. J Neurosurg 63;218-223,1985
- 2) 大里克信 他; 悪性グリオーマに対する当院のプロトコールとその結果について. Neuro-Oncology 6;4-6,1996

高齢者Gliomaの臨床病理学的検討

Clinicopathological Analysis for Aged Glioma

筑波大学脳神経外科

木村 泰、吉井與志彦、土田幸広、坪井康次、能勢忠男

【はじめに】

70歳以上の高齢者Gliomaは1993年の脳腫瘍全国集計調査報告では原発性脳腫瘍の約1.4%であり、Anaplastic Glioma、Glioblastoma Multiformeがその中でも75%をしめている⁽¹⁾。一般に、高齢者の悪性腫瘍治療に於いては、術前のADL、全身状態等が少なからず術後QOLに反映したり、合併症、入院期間の問題点が指摘されている⁽²⁾。高齢者悪性Glioma治療に於いては、それらの問題点以外に、多くの患者は、術前より既に、病巣の直接、間接的な脳機能障害で生存の質に影響を受けているので、単に生存期間での治療成績だけで論じられない問題点がある。今回、我々は高齢者Gliomaの手術例に対し、QOLを中心に臨床病理学的に検討したので報告する。

【対象と方法】

対象は1985年から1996年の12年間で本院当科で手術し、病理学的にGliomaと診断された161例のうち70歳以上の10例につき検討した(表1)。患者数は10例で、平均年齢は73歳(70-80歳)であった。性別は男性4例、女性6例であった。病理学的にはLow grade gliomaが1例、Anaplastic Glioma(以下 AG)が4例、Glioblastoma Multiforme(以下

GM)が5例であった。AG群で女性が多く(男女比1:3)、GM群では男性が多かった(男女比3:2)。臨床的検討項目として、初発症状、発症から手術までの期間、術前のKarnofsky Scale(以下 KS)、術後1ヶ月のKS、手術、補助療法、生存期間、死因についてを検討した。また、免疫組織学的項目として、p53陽性率、MIB-1陽性率をそれぞれのホルマリン固定、パラフィン切片標本から検討した。

【結果】

AG群(4例)では、平均年齢は71歳(70-72歳)で、多くはIICP症状で発症し、初発症状から手術までの期間は平均300日(24から約1000日)であった。術前のKSは平均73(70-80)で、手術はSubtotalが1例、Partialが3例であった。全例に放射線照射(平均63Gy)、ACNU動注あるいはLAK局注などの補助療法を施行した。術後1ヶ月のKSは平均70(50-80)で、平均生存期間は31ヶ月(17-39ヶ月)で、4例中3例は肺炎による死亡であった(表2)。

一方、GM群(5例)では、平均年齢は74歳(71-80歳)で、5例中4例が片麻痺などの局所症状で発症し、5例中3例でIICP症状を伴っていた。初発症状から手

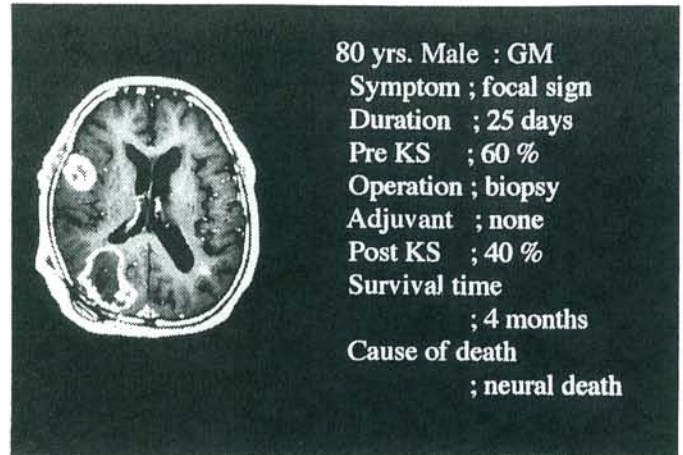
(表1) Patients' list in aged gliomas

pathology	No. of cases	Mean age (years)	Sex (M/F)
LGG	1	70	0/1
AG	4	71	1/3
GM	5	74	3/2

LGG; low grade glioma, AG; anaplastic glioma, GM; glioblastoma multiforme

(表2) Clinical summary in aged malignant gliomas

	AG (n=4)	GM (n=5)
Duration (days)	300 (24-1000)	58 (25-106)
preop.KS	73 (70-80)	60 (50-70)
Operation	subtotal; 1, partial; 3	subtotal; 2, partial; 2, biopsy; 1
Adjuvant therapy	Rad.+ACNU ia; 4	Rad.+ACNU ia; 3
postop.KS	70 (50-80)	52 (40-70)
Survival time(months)	30 (17-39)	6.4 (3-10)
Cause of death	neural; 1, pneumonia; 3	neural; 4, pneumonia; 1



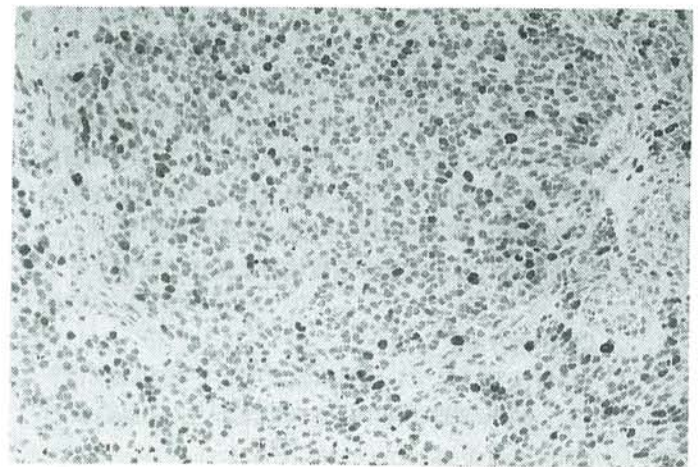
80 yrs. Male : GM
 Symptom ; focal sign
 Duration ; 25 days
 Pre KS ; 60 %
 Operation ; biopsy
 Adjuvant ; none
 Post KS ; 40 %
 Survival time ; 4 months
 Cause of death ; neural death

(Fig.1)

Immunohistochemical staining of the tumor cells, showing positive for MIB-1 (MIB-1 index>40%), X200

(表3) Immunohistological studies in aged malignant gliomas

type	age(years)	p53	MIB-1 index	survival time(months)
AG	70	(+++)	<5%	39
AG	70	(-)	<5%	39
AG	72	(+++)	<5%	29
AG	72	(-)	<5%	17
GM	72	(-)	<5%	9
GM	74	(+++)	<5%	10
GM	80	(-)	>40%	4
GM	71	(-)	<5%	3



(Fig.2)

Axial T1-weighted MR imaging with Gd-DTPA showing ring-like enhanced tumor in the parietal lobe and homogeneously enhanced tumor in the frontal lobe.

(表4) Comparison with our cases and brain tumor registry data in survival time

Our cases	Age (years)	Survival time (months)	Brain tumor Registry(1992)	Age (years)	Survival time (months)
AG (4 cases)	71	30	AG	65-74	19
				75-84	11.7
GM (5 cases)	74	6.4	GM	65-74	9.6
				75-84	5.6
Adjuvant (+)	72	8			
Adjuvant (-)	76	3.5			

術までの期間は25から約106日で、平均58日であった。術前のKSは平均60 (50-70) で、手術はSubtotalが2例、Partialが2例、Biopsyが1例であった。5例中3例に放射線照射 (平均36Gy)、ACNU動注あるいはLAK髄注を施行したが、2例は家族の希望で補助療法を施行しなかった。術後1ヶ月のKSは52% (40-70) で、平均生存期間は6.4ヶ月 (3-10ヶ月) で、5例中4例が原疾患による死亡であった (表2)。

免疫組織学的検討としてp53とMIB-1による染色を行った。p53染色ではAG群の半数で陽性率が高かったが、GM群では1例のみで強陽性を示したのみであった。また、MIB-1染色ではGMの1例でMIB-1 indexが40%を越えていた(表3)。これら免疫染色とそれぞれの組織型との間に予後に関する傾向はなかったが、中にはp53陽性率が低く、MIB-1 indexが高い(Fig.2)場合は、全経過4ヶ月腫瘍死する症例(Fig.1)もあった。

【考察】

従来、稀とされていた高齢者のGliomaは、平均寿命の延長と神経画像診断の発達により年々急速に増加してきている。その中でも、悪性Gliomaの比率が高い傾向にある。今回の検討結果では、AG群では、全例に亜全摘あるいは部分摘出術により腫瘍体積を減らし、その後、補助療法を追加施行したが、この結果平均生存期間30ヶ月と1992年の脳腫瘍全国統計より長期の予後が得られた(表4)。補助療法に関しては、放射線照射は通常量を施行し得たが、化学療法はACNUの動注のみで全身投与は施行しておらず、治療目標を術後のKSを、家庭内で生活できる程度に維持することが生命の質や予後に影響することが考えられた。また、死因のほとんどが肺炎などの全身合併症であり、高齢者一般に対する全身管理の必要性も重要であると思われた。従ってAGの治療に際しては、高齢者であっても、術後のKSを家庭内生活が可能に維持しながら、合併症に注意すれば比較的長期の延命が期待できると示唆された。一方、GM群では、亜全摘あるいは部分摘出術により腫瘍体積を減らし、その後、補助療法を追加施行した症例においてもその平均生存期間は8ヶ月と短かった。しかし腫瘍生検のみで補助療法を加えなかった症例のそれは3.5ヶ月と極端に短く(表4)、高齢者GMは開頭術による腫瘍体積減少も症例によっては適応があると思われた。補助療法に於いては、術後補助療法を十分に施行し得た症例は皆無であり、術後1ヶ月のKSも、何らかの介助を必要とすることが多く、高齢者のGMの治療の難しさであろう。更にGM群はAG群に比べ、発症から手術までの期間が短く、発症の時点で症状が進行しており、術前のKSが低いことも問題であろう。従ってGMの治療は、術前のKSが低い傾向にあり、かつ手術、補助療法を施行し得たとしても、残存腫瘍の増大と臨床症状の急激な悪化をみることも多く、MIB-1 indexなどを検討した上で、QOLを考慮した治療計画を検討

すべきであると思われた。今回、検討症例が10例と少なく、更に症例を重ねて検討していきたい。

【結語】

1. 高齢者のGMでは術前のKSが、AGに比べ低い傾向にあり、外科的治療後も更に低下することが多かった。
2. 高齢者のAGでは外科的治療、補助療法の組み合わせで長期の延命効果が得られた。
3. GMでも補助療法を追加することで短期間ではあるがQOLを比較的良好な状態にできる症例もあった。
4. 高齢者のGMではp53の発現が低い傾向にあり、MIB-1 indexの高い例では予後は悪かった。

【参考文献】

- 1) Neurologica medico-chirurgica 32, Special Issue, 1992
- 2) Bharucha NE, Raven RH, Schoenberg BS: Primary malignant nervous system neoplasms. Birth cohort effect in the elderly. Arch Neurol 42(11) : 1061-1062, 1986

脳腫瘍におけるアポトーシスの意義

佐賀医科大学脳神経外科

田渕 和雄

【はじめに】

細胞のアポトーシス (apoptosis, 自爆死) という概念は、そもそも細胞核の崩壊、DNAの規則的な断断などを特徴とする細胞死の一形態として提唱された¹⁾。しかし、その後の研究の飛躍的進展により、アポトーシスに関連する数多くの遺伝子が分離・同定されるに伴って、アポトーシスの機序が分子レベルで理解できるようになってきた。言うまでもなく生体の恒常性の維持には細胞の増殖、分化のみならずアポトーシスも深く関与している。そこでアポトーシスの立場から脳腫瘍、特に神経膠腫を見ると、細胞がアポトーシスから逸脱することにより、不死化や増殖の優位性がもたらされ、その結果、神経膠腫が発生、増大するものとも考えられる。一般にアポトーシスの機序は、1) アポトーシス情報の受容と伝達、2) アポトーシスの決定、3) アポトーシスの実行、の3つに大別できる。これまで我々は脳腫瘍の細胞生物学的特性をアポトーシスの観点から種々検索し、得られた情報を基に悪性脳腫瘍に対するアポトーシス誘導療法 (apoptosis inducing therapy, AIT) の開発を進めている。本稿では、脳腫瘍におけるアポトーシスの機序について、我々の研究結果を中心に Fas ligand/Fas系 (情報の受容と伝達)、Bcl-2 family (アポトーシスの決定)、interleukin-1 beta converting enzyme (ICE) family (アポトーシスの実行) の3つの観点から概説し、さらにアポトーシスの機序を応用した脳腫瘍の新しい治療法の開発についても言及する。

1. Fasの発現と抗Fas抗体によるアポトーシスの誘導

Fasは腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) /神経増殖因子 (nerve growth factor, NGF) 受容体群に属するtype I膜蛋白である。Fas ligandがその受容体であるFasに結合すると、通常、細胞は数時間で死に至る。その際、核の凝縮、断片化など典型的なアポトーシスの形態が見られる。このように Fas ligand/Fas系はアポトーシスを誘導するdeath factorと

して、現在、最も詳しい解析が進んでいる²⁾。そこで我々は先ず、Fas ligand/Fas系が、ヒト培養グリオーマ細胞にアポトーシスを誘導するか否かを検索した。フローサイトメトリー解析の結果、Fasは検索した3種のヒトグリオーマ細胞株 (T98G, U251, A172)のいずれにも強く発現していることが判明した。一方、Fasの局在を免疫細胞化学的に調べたところ、Fasの陽性反応は細胞膜のみならず細胞質にも観察された。さらにRT-PCR法によってこれら3種のヒトグリオーマ細胞株でFas mRNAの発現が認められた。

しかもそのPCR産物は一種類であり、soluble typeのFas (sFas) は検出されなかった。T98G細胞においてはIgM型抗Fas抗体(50ng/ml)による強い殺細胞効果が認められた。すなわちIgM抗体処置60時間後にはほぼ全細胞が死滅した。細胞死を来したT98G細胞では、クロマチンの凝集、核の断片化およびアポトーシス小体など、アポトーシスに特徴的な形態変化が観察された。さらにDNAのアガロースゲル電気泳動では、典型的なladder patternが認められた。ところが、この抗Fas抗体はU251に対しては弱い増殖抑制効果を示すのみで、A172に対しては全く増殖抑制効果はもたらさなかった。次に、スフィンゴミエリン代謝系はアポトーシスの細胞内情報伝達経路のひとつとして注目されている。そこで抗Fas抗体によるT98G細胞のアポトーシスに同代謝系が関与しているか否かを検索した。T98G細胞にスフィンゴミエリンの代謝物質 (ceramide) の誘導體であり、細胞膜透過性のあるC2-ceramide (N-acetyl-sphingosine) を培養液中に添加すると、生細胞数は濃度および時間依存性に有意に減少した。細胞死を来したT98G細胞はアポトーシスに特有の形態学的並びに生化学的变化を有していた。さらに抗Fas抗体を作用させたT98GからFolch液で脂質を抽出し、スフィンゴミエリン量を経時的に測定した。その結果、抗体作用15

分後にスフィンゴミエリン分画が初期値に比べ約50%減少していることが判明した。これはスフィンゴミエリンからセラミドへの水酸化が惹起されていることによると考えられた。これらの結果は抗Fas抗体によって誘導されるT98G細胞のアポトーシスにおいても、スフィンゴミエリン代謝系が深く関与していることを示唆するものである³⁾。

2. 脳腫瘍でのBcl-2およびアポトーシス関連遺伝子産物の発現

フローサイトメトリーによるBcl-2の発現の検索では、上記3種のヒトグリオーマ細胞株のいずれにもBcl-2の明らかな発現が認められ、T98Gよりも、抗Fas抗体に抵抗性のA172, U251においてBcl-2はより強く発現していた。共焦点レーザー顕微鏡による観察で、Bcl-2陽性反応はミトコンドリアおよび核膜に認められた。通常、bcl-2遺伝子は遺伝子再構成

(rearrangement)により活性化される。しかしSouthern blotによるグリオーマ細胞のgenomic DNAの検討の結果、bcl-2遺伝子のrearrangementは検出されなかった。これらのことから、グリオーマにおけるBcl-2蛋白の発現は転写あるいは翻訳レベルで制御されているものと考えられる。我々は各種脳腫瘍におけるBcl-2関連遺伝子産物 (Bcl-2alpha, Bcl-xL, Bax)の免疫組織化学的検索をおこなった。これらの局在を示す陽性反応の何れもが腫瘍細胞の細胞質にび漫性に観察された。表1に示す如く、検索した全ての脳腫瘍でBcl-2alphaの発現が見られたことから、

Bcl-2alphaは腫瘍細胞の存続に深く関与しているものと思われた。病理組織学的に悪性度の高い腫瘍の中で、膠芽腫におけるBcl-2alphaの陽性率は低く、逆にBcl-xLの陽性率は高い傾向を示した。このことから、膠芽腫においてはBcl-2alphaとBcl-xLとが相補的にアポトーシスを抑制している可能性が考えられる。因みに比較的高いapoptotic index(AI、全腫瘍細胞中に占めるアポトーシスを来している細胞の割合)を示す悪性リンパ腫ではBaxの陽性率が高いことから、BaxがBcl-2alphaの作用を抑制している結果、本腫瘍ではアポトーシスが惹起され易くなっているものと推測される。いずれにしても脳腫瘍の各組織型でアポトーシス関連遺伝子産物の発現パターンが異なっていることは興味深い。

3. 脳腫瘍でのICE familyの発現とアポトーシス

ICE(interleukin-1beta converting enzyme, インターロイキン-1ベーター変換酵素)は不活性型のインターロイキン-1ベーター(IL-1beta)をAsp27/Gly28とAsp116/Ala117の2カ所で切断して活性型のIL-1betaに変換する酵素である⁴⁾。我々は上記3種のヒトグリオーマ細胞株について、ICEおよびICEにホモロジーを持つIch-1のmRNAsの発現をRT-PCR法にて検索した。その結果、3種の細胞株の何れにもICEおよびIch-1のPCR産物が認められた。T98G細胞では抗Fas抗体を作用させてもICEおよびIch-1 mRNAsの発現は変化することなく、アポトー

表1 脳腫瘍組織におけるアポトーシス関連遺伝子産物の免疫組織化学的発現とapoptotic index (AI)

組織	症例数	AIの平均	Fas	FasL	ICE	Ich-1	Bcl-2α	Bcl-xL	Bax
星細胞腫	13	0.6	○	△	△	×	◎	○	×
膠芽腫	18	0.9	◎	○	○	△	○	◎	×
髄芽腫	5	3.9	△	○	○	×	◎	○	×
悪性リンパ腫	6	4.7	◎	◎	◎	×	◎	◎	◎
髄膜腫	14	0.3	◎	×	△	×	○	△	×
神経鞘腫	3	0.3	×	×	△	×	◎	△	×
下垂体腺腫	26	0.8	△	×	○	×	◎	×	×

◎：ほぼ全ての細胞で強陽性

○：約半数の細胞で陽性

△：わずかの細胞が弱陽性

×：陰性

シスが誘導された。しかし、ICE inhibitorであるYVAD-CMK(1 μ M)を作用させるとアポトーシスは明らかに抑制された。抗ICE抗体を、ICEの活性中心付近のconservative region (270-287アミノ酸残基)をMAP法にてペプチド合成し、家兎に免疫して作製した。このICE抗体を用いて脳腫瘍の免疫組織化学的検索を試みた結果、対象とした脳腫瘍症例の90%以上で腫瘍細胞の細胞質および核にICEの局在を示す陽性反応が観察された(表1)。しかし、その陽性率は0.7-4.8%であり、AIが高い症例ほどICEの陽性率が高い傾向を示した。

ICE primerを使ったin situ RT-PCR法では検索し得た11例のグリオーマ凍結切片中2例で陽性シグナルが認められた。一方、抗Ich-1抗体を用いた免疫組織化学染色では約10%の脳腫瘍症例で陽性反応が観察された。今後、個々の症例でアポトーシス関連遺伝子産物の発現をより詳細に検討していくことは、種々の治療法の実施やその効果の予測、予後の推定などに役立つと考えられる。将来、これらアポトーシス関連遺伝子の発現を制御することができれば、脳腫瘍に人為的にアポトーシスを誘導する新しい治療法が開発できるものと思われる。

4. アポトーシス誘導療法の可能性

我々は数年前から、悪性脳腫瘍患者より分離した末梢血単核球をOK-432で刺激することによりOK-MC(OK-432 activated mononuclear cells)を作製し、これを再び悪性脳腫瘍摘出腔内に投与する、いわゆる養子免疫療法(adoptive immunotherapy)を行っている。しかし、OK-432の腫瘍に対する細胞傷害活性の

機序は明らかではなかった。ところが、偶然にもOK-MCの腫瘍細胞に対する傷害活性に Fas ligand/Fas系が深く関与していることが、最近、以下のような検索等を通じて判明した。つまり、健康成人の静脈血より単核球細胞を分離し、OK-432を加えて37 $^{\circ}$ Cにて24時間培養した。回収したOK-432からmRNAを抽出し、cDNAを調整した。ついで、human Fas ligandに特異的なprimerによるPCRで、Fas ligand cDNAによるPCR産物の増幅を観察した⁹⁾(図1)。一方、OK-MCをT98Gに作用させるとアポトーシスが誘導されたが、T98G細胞表面のFasをZB4抗体を用いて予めブロックしておくこと、上記のアポトーシスは抑制された。以上の結果などから、OK-MCの作用機序の少なくとも一部にはFas ligand/Fas系が関与していると考えられる。実際、OK-MCを用いた養子免疫療法が劇的に奏効した大腸癌脳転移例では腫瘍細胞におけるFasの発現は強く、同患者から作製したOK-MCはFas ligandを強く発現していることが判明した。今後、脳腫瘍細胞でのFasの発現を人為的に増強させるとか、Fas ligandを直接腫瘍局所に作用させることによって、アポトーシスの機序を介する殺細胞効果を得ることが可能になるものと予測される。我々は細胞工学的的手法により比較的容易にFas ligandを精製することに成功しており、現在、それを用いて悪性脳腫瘍に対するアポトーシス誘導療法(apoptosis inducing therapy, AIT)の基礎研究を進めている。

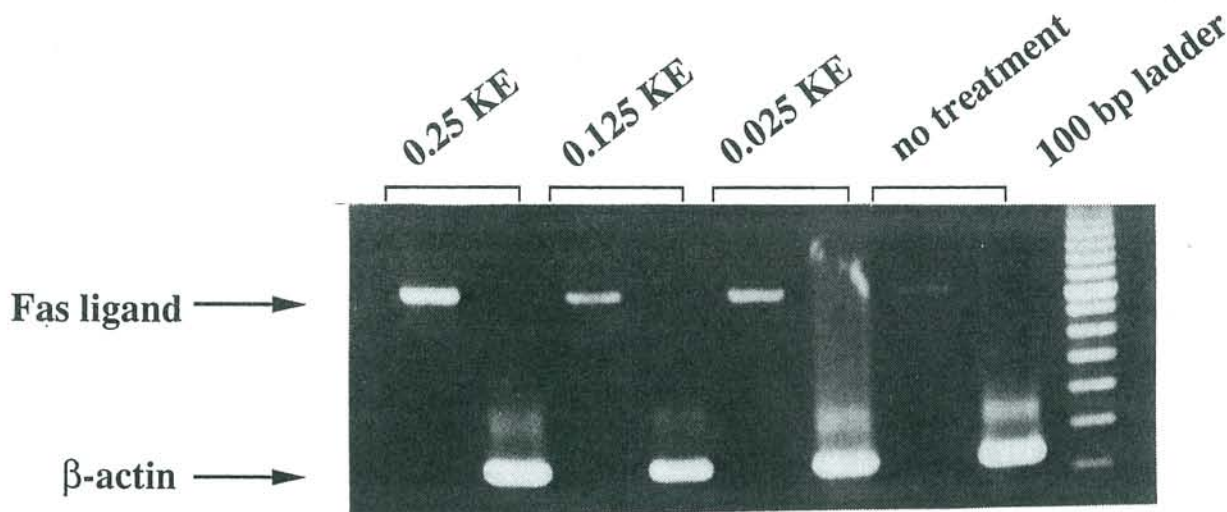


図1 OK-MCにおけるFas ligandの発現(材料、方法については本文参照)

【おわりに】

脳腫瘍におけるアポトーシスの機序と意義について、我々の研究結果を中心に概説した。最近、アポトーシスにおけるFas以外のdeath factorも知られるようになってきたが、これからの研究の一層の進展が期待される。近い将来、アポトーシスの機序を応用した悪性脳腫瘍に対するよりよい治療法が実現するものと予測される。

【文献】

- 1) Kerr jF, Wyllie AH and Currie AR: Apoptosis:
A basic biological phenomenon with wide-ranging
implications in tissue kinetics.
Brit J Cancer 26:239-257, 1972
- 2) Nagata S and Golstein P: The Fas death factor.
Science 267:1449-1456, 1995
- 3) 白石哲也、田淵和雄：アポトーシスの分子
機構と神経疾患
脳神経外科 23:563-575, 1995
- 4) Enari M, Hug H and Nagata S: Involvement of an
ICE-like protease in Fas-mediated apoptosis. Nature
375:78-81, 1995
- 5) Toda K, Shiraishi T, Hirotsu T, Fukuyama K, Mineta
T, Kawaguchi S and Tabuchi K: The cytotoxic activity
of OK-432 activated mononuclear cells against
human glioma cells is partly mediated through
the Fas ligand/Fas system. Jpn J Cancer Res
87:972-976, 1996
- 6) 田淵和雄、白石哲也、戸田啓介、川口昭二郎：脳
腫瘍におけるアポトーシス関連遺伝子の発現とア
ポトーシス誘導療法
日本臨床 54:1922-1928, 1995

高齢者髄膜腫の特徴 — Progesterone receptor 及びMIB-1を用いた免疫組織学的検討—

Character of meningioma occurred in elderly people
— immunohistochemical detection using Progesterone receptor
and MIB-1 monoclonal antibody —

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科

長島 悟郎、鈴木 龍太、保格 宏務、高橋 誠、
浅井 潤一郎、三代 貴康、藤本 司

【目的】

高齢者髄膜腫の治療には様々な問題があり、手術適応の決定や術式の選択には、こうした高齢者髄膜腫の特徴を把握する事が不可欠である。今回我々は、高齢者髄膜腫の特徴を、Progesterone receptor及びMIB-1 monoclonal antibodyを用いて免疫組織学的に検討した。

【対象及び方法】

対象は、1988年から1996年までに、昭和大学藤が丘病院および東京医科歯科大学脳神経外科で経験した、初発・良性髄膜腫の58例（年齢23歳～82歳、平均54.8歳、男性15例、女性43例）である。症例を、59歳以下のA群（40例）、60歳から69歳までのB群（11例）および70歳以上のC群（7例）に分けて検討した。

免疫染色は、121度15分のautoclaveによる抗原賦活を行い、LSAB法で染色した。一次抗体には、IMMUNOTECKのProgesterone receptor及びMIB-1 monoclonal antibodyを使用した。

【結果】

髄膜腫の組織分類では、meningotheliomatous meningiomaがA群67.5%、B群36.4%、C群42.0%だった。

各群の平均のKi-67 LIは、A群2.52%、B群2.60%、C群0.76%で、C群で有意に低い値を示していた。また、Progesterone receptorは、A群では強陽性が63.6%であるのに対して、B・C群ではそれぞれ28.6%と、A群に比較してProgesterone receptor

の陽性率は有意に低い値を示していた。

再発に関しては、A群では全体の17.5%が再発したのに対して、B・C群では再発例はなかった。

【考察】

髄膜腫の成長におけるProgesterone receptorの関与は、既に諸家により報告されているが、その詳しい機序に関してはまだ解明はされていない。我々は以前、髄膜腫の成長速度が速くなり、Ki-67 LIが高くなるにつれて、Progesterone receptorの発現は減少してくるため、悪性髄膜腫ではProgesterone receptorによるgrowth regulationを離れ、このために無抑制は細胞増殖が起こってくるものと考えた。今回、症例をA群59才以下、B群60才から69才、及びC群70才以上の3群に分けて検討したところ、A群では、Ki-67 LIが高くなるにつれてProgesterone receptorの発現は減少してくるものの、70才以上のC群では、Ki-67 LIが低いにも関わらずProgesterone receptorの発現は余り認められなかった。

Ki-67 LIに関しては、すでに諸家により報告されているように髄膜腫の再発とKi-67 LIの間には有意な相関があり、その値が3%を越えると再発の可能性が大きくなるといわれている。今回の検討では、70歳以上の高齢者髄膜腫のKi-67 LIは平均0.76%であり、また、7例と症例数は少ないものの再発例は1例もなく、症状がないような高齢者髄膜腫の手術適応に関しては、十分な検討が必要であると考えた。

高齢者髄膜腫の臨床病理学的検討

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、
平澤研一、丸山隆志、高倉公朋

Clinicopathological study of 86 cases of meningioma in the elderly

O. KUBO, Y. TAJIKA, Y. MURAGAKI, K. HIRASAWA,
T. MARUYAMA, K. TAKAKURA

Dept. of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

Abstract

A series of 86 meningiomas in elderly patients, over 70 years-old, investigated by clinicopathological study, is reviewed. The incidence rates was increases after 1980.

The clinical picture was differed from younger patients. The slowly-progressive impairment of gait and the vertigous disorder are seen. The localization of tumor are 35 convexity, 14 parasagittal, 14 tentorial, 12 sphenoidal, 7 falx, 2 olfactory, 1 parasellar, and 1 ventricular region.

The characteristic pictures of histological examination are following :

- 1) Meningiothelial meningioma and fibrous meningioma are mainly seen.
- 2) MIB-1 proliferating rate of these tumors is about 3.0%.

【はじめに】

脳神経外科領域において高齢者の脳腫瘍の頻度は次第に増加している。脳神経外科対象症例の増加に伴う事は言うまでもない。しかし良性腫瘍でありながら様々な合併症をもつ高齢者の髄膜腫の治療はまだまだ多くの問題が残っている。我々は1992年に41例の70歳以上の高齢者の髄膜腫について検討したが¹⁾、その後4年間に更に45例を経験した。増殖能などを含めた86例の詳細な臨床病理像について検討したので報告する。

【対象】

1970年から1996年10月までに当科及び関連病院にて経験した70歳以上の髄膜腫86例を対象にした。これらの髄膜腫の臨床像と病理組織学的特徴についての相関性などについて検索した。病理組織学的は通常の病理組織学的検索と増殖能を加味した免疫組織化学的検索を行った。組織学的分類はWHO分類に沿って行った。

【結果】

現在まで当科の脳腫瘍病理検査室にて検索のなされた脳腫瘍のうち髄膜腫は853例であり、高齢者は86例で、約10%である。この86例中、東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科にて手術がなされた症例は22例であり、残りの64例は関連病院にて手術がなされ、当科にて病理検索がなされた症例である。このことは、髄膜腫は比較的診断が容易であり、高齢者の多い大学以外の脳神経外科施設にて治療される機会が多くなっていることを示している。年代別にみると高齢者の髄膜腫は1970年から1979年までは、わずかに4例であり、1980年からは82例とCTの出現で急増している。このことは診断率の向上のほかに、我が国の高齢化社会を反映しているものと考えられる。特にこの4年間で45例の症例があり、約20年間分の症例が手術された事になる。性別では男性22例、女性64例と女子の症例が多くなっている。明らかに女性に多い。

発生部位はConvexity 35例, Parasagittal 14例, Sphenoidal ridge 12例, falx 7例, tentorial 14例,

parasellar 1例, olfactorial 2例, ventricular 1例である。臨床像はまず、めまい、歩行障害が多く、ついで記憶力障害などの症状が見られた。画像診断では特に高齢者に特徴的な所見は見られない。組織学的にはmeningothelial 37例, fibrous 27例, transitional 12例, angiomatous 6例, atypical and malignant 4例である。組織学的特徴はmeningothelial meningiomaが多いが、比較的腫瘍組織内に繊維成分が多いのが特徴であった。組織学的増殖能の検索はMIB-1染色にて行った。fibrous M. 2.6%, meningothelial M. 3.9%, transitional M. 2.7%, angiomatous M. 2.6%, atypical M. 11.9%, malignant M. 18.5%であった。

【考察】

高齢者の原発性脳腫瘍は高齢社会になり、その頻度は増加している。我が国の70才以上の原発性脳腫瘍の年代別頻度は1969-1973年では11.6%、1974-1978年では2.13%、1979-1983年では5.82%と1984-1987年では10.41%と増加の一途である²⁾。この中で全年齢の原発性脳腫瘍では髄膜腫は18.5%であるが70歳以上の老年者の中では転移性脳腫瘍29.6%、髄膜腫29.3%、神経膠腫17.8%、下垂体腺腫5.7%、Schwann細胞腫4.3%である。このように髄膜腫は高齢者の代表的な脳腫瘍である。高齢者はそれぞれにいろいろの合併症を有し、脳腫瘍での症状は比較的軽いのでその治療に関しては、それぞれの症例でその治療について検討しなければならない。今回の検索では、70歳以下の症例とその臨床病理像では差は見られなかった。増殖能に関しても、組織学的に良性な髄膜腫ではMIB-1は4%以下であり、高齢者と成人では差は見られない。悪性所見を有する症例はMIB-1が10%以上であり、補助療法の検討が必要である。

【結語】

高齢者の髄膜腫の手術症例はconvexityが最も多く、組織学的にはmeningothelial meningiomaが多く見られた。

【文献】

- 1) 久保長生、田鹿安彦、村垣善浩、他
70才以上の高齢者髄膜腫41例の臨床病理像
東女医大誌：62:530-534,1992
- 2) 久保長生、高倉公朋
老年者の脳腫瘍の頻度と特徴
老化と疾患、7:503-506,1994

MIB-1 index of meningioma in patients aged more than 70 years

Department of Neurosurgery, Toyohashi Municipal Hospital, Toyohashi, Japan

Michihisa Kano, Kazuhiko Okamura, Masao Watanabe, Norio Inoue,
Kyozo Katoh, Yuuki Mitsui, Kenichi Wakabayashi

Abstract

The authors examined MIB-1 (antibody for Ki-67 nuclear antigen) immunoreactivity in fifty-eight meningiomas which were objectively selected at random. Mean MIB-1 indices of meningiomas in older patients (aged more than 70 years) were fewer than in younger ones; 1.20 ± 1.09 and $2.08 \pm 2.41\%$ (mean \pm SD), respectively, which were not statistically significant ($p=0.31$). MIB-1 indices of malignant meningiomas in older patients were also fewer than in younger ones. The proliferation of meningiomas (both benign and malignant) in older patients was relatively slow, and the indications for surgical resection of meningiomas may be very limited or partial resection may suffice.

Key words

meningioma, MIB-1 index, Ki-67, malignant meningioma, cell proliferation

Introduction

Few reports have described the proliferation ability, growth rate and malignant transformation of meningiomas in older patients¹⁾. The aim of this study was to determine the rough growth rate of meningiomas by immunohistochemistry using MIB-1 antibody and to develop useful data for consideration of the surgical indication of these tumors in patients aged more than 70 years.

Materials and Methods

From 1987 to 1996, 101 meningioma cases were surgically resected at Toyohashi Municipal Hospital. In this study, all cases of patients aged more than 70 years ($n=19$) and those less than 70 ($n=39$) operated in five years, 1990, and 1993-1996, were included. Because of the extended surgical indication for meningiomas regardless of the tumor size, location, and patients symptoms in our institute, the following data from the

study are relatively based on the natural background. In cases undergoing surgery several times, the first specimen during this period was included in the study.

Cases were divided into two groups: meningiomas in patients aged more than 70 years (older group) and under 70 (younger group). Patients included 15 women and 4 men in the older group and 23 women and 16 men in the younger group. These ranged in age from 70 to 88 years (mean 76.3 years) in the older group and from 28 to 68 years (mean 53.7 years) in the younger group.

Table 1 shows the histological types of meningiomas in both groups. Three cases (15.8%) of malignant meningiomas were found in the older group.

Malignant meningioma was histologically diagnosed according to the WHO criteria²⁾. Specimens were obtained at surgery randomly within the meningioma and were sometimes taken from the tumor tissue invading bone and dura mater.

Immunohistochemistry was performed by streptoavidin-biotin procedure using 3-4 μ m of sections from formalin fixed, paraffin-embedded tissues.

After a heating pretreatment by autoclaving in citrate buffer (pH=6.0) for 10 min, sections were reacted with MIB-1 antibody (mouse monoclonal IgG1, Immunotec S.A., Marseilles, France)³⁴. MIB-1 index (%) was quantified by the immunopositive cells among the total number of cells in a high-power field. Counting the positive cells in the field was done by third party who was not aware of the purpose of the study. When there was regional heterogeneity in the distribution of positive cells in a section, the highest number among the data was determined as the MIB-1 index.

Unpaired t-tests were used for assessment of between-group differences. A probability value of less than 0.05 was considered significant. The summary data are presented as means \pm standard deviation.

Results

MIB-1 indices of 58 meningiomas are shown in Fig. 1. They were 2.37 ± 3.02 and $4.38 \pm 8.21\%$ for older and younger groups, respectively. There was no statistically significant difference ($p=0.308$) between groups. When malignant meningiomas ($n=7$) were removed from this result, the MIB-1 index in benign meningioma was 1.20 ± 1.09 and $2.08 \pm 2.41\%$ for the older and younger groups, respectively (Fig. 2). Although not statistically significant, there was a marked difference between the older and younger groups ($p=0.171$). Malignant

meningiomas had MIB-1 indices from 6.44 to 37.45 and benign ones were from 0.00 to 5.88, suggesting that 6% may be on the border of the MIB-1 index between benign and malignant meningiomas.

There was one exception in the younger group which showed a high MIB-1 index (12.32%), but this was a case of histologically transitional meningioma.

The tumor repeated the recurrence. (This index was obtained from the specimen at the 4th relapse.)

Table 1. Histological types

Histology	Older group*	Younger group**
meningotheiomatous	1	11
transitional	8	12
fibroblastic	5	3
psammomatous	1	4
angiomatous	0	2
not classified or others	1	3
malignant	3	4
Total	19	39

* : patients aged more than 70 years

** : under 70 years

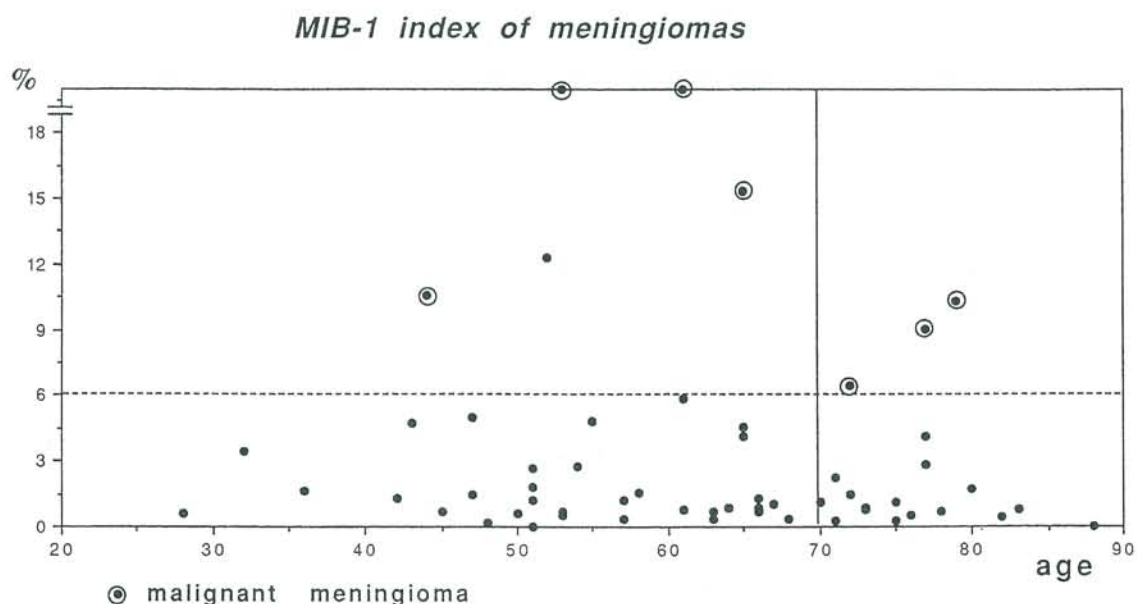


Figure 1

MIB-1 indices (%) of 58 meningiomas. Cases were divided into two groups: patients aged more than 70 years (older group) and under 70 (younger group). Malignant meningiomas had MIB-1 indices from 6.44 to 37.45 and benign ones were from 0.00 to 5.88 (except one case), suggesting that 6% may be on the border of the MIB-1 index between benign and malignant meningiomas.

MIB-1 index of benign meningiomas

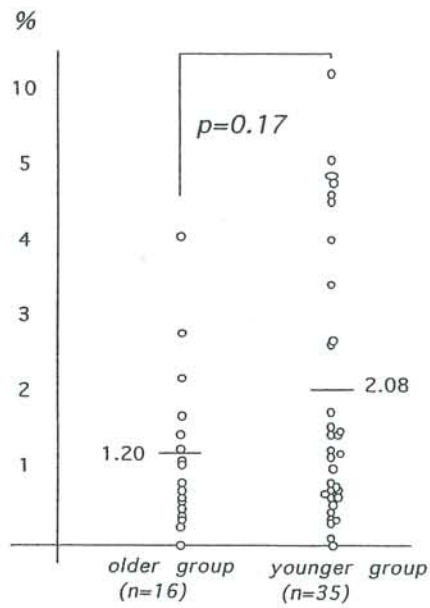


Figure 2

Summary of MIB-1 indices in the older and younger groups. The MIB-1 index in benign meningioma was 1.20 ± 1.09 and $2.08 \pm 2.41\%$ for the older and younger groups, respectively, although not statistically significant.

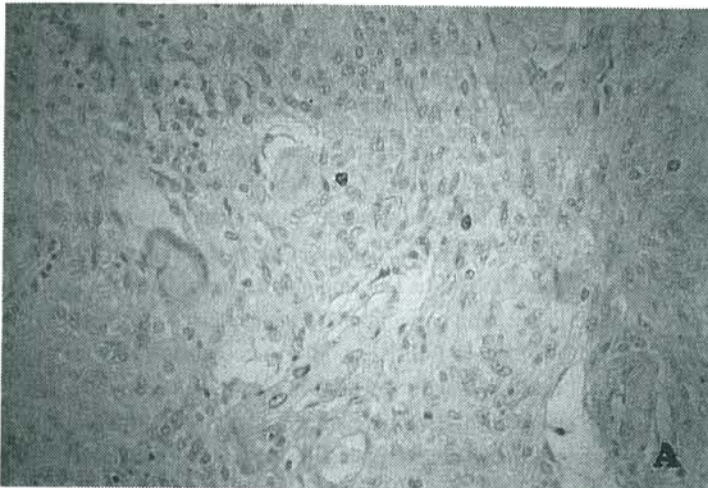


Figure 3

Immunohistochemistry for MIB-1 antibody, counterstaining by hematoxylin.

- A) Transitional meningioma (32-year-old female).
MIB-1 index=3.49%
- B) Malignant meningioma (53-year-old female).
MIB-1 index=37.45%

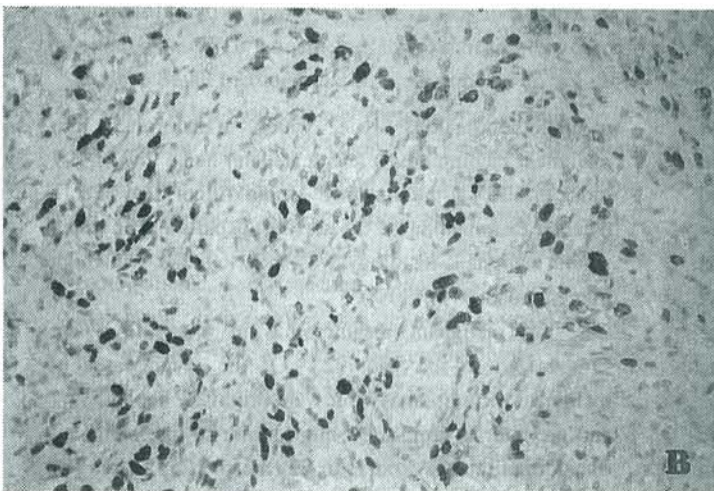


Table 2. Malignant meningiomas

Case	Age* /Gender	MIB-1 index (%)	Initial tumor	Time to malignant transformation (y)	Associated therapy	Total period (y)	Outcome
1	44 M	10.63	meningioma**	3	RT	9	dead
2	53 F	37.45			RT	NE	NE
3	61 F	34.8	transitional	2	RT,Chem	3	dead
4	65 F	15.36	meningothel	10	none	12	dead
5	72 M	6.44			none	> 9	alive
6	77 F	9.09			Chem	1.5	dead
7	79 M	10.32	meningioma**	22	none	22	dead

RT : radiation therapy
Chem : chemotherapy
none : no associated therapy
NE : not examined

* : age when malignant meningioma was operated.
** : meningioma nothing otherwise specified

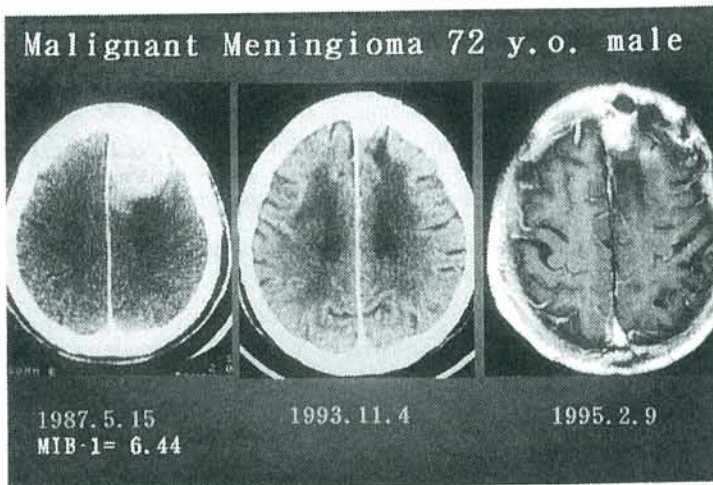


Figure 4

Malignant meningioma (case 5 in the Table 2). The MIB-1 index of the tumor (left) was 6.44%. Although small recurrence can be seen on CT scan (middle) and MRI (right), the patient is alive 9 years following the surgery.

In each histological type the mean MIB-1 index in the older group was lower (although not significantly) than in the younger group as follows; malignant: 8.62 ± 1.98 and $24.56 \pm 13.54\%$; meningotheliomatous: 0.85 and $1.65 \pm 1.51\%$; fibroblastic: 0.85 ± 0.45 and $1.48 \pm 0.34\%$; transitional: 1.19 ± 1.01 and $2.29 \pm 3.48\%$ for the older and younger group, respectively.

Figure 3 shows representative micrographs after the immunohistochemical reaction for MIB-1 antibody.

Positive cells had a tendency to be deviated to the subcapsular areas. Tumor tissue invading bone or dura did not show a remarkable increase in MIB-1 immunopositivity⁵⁾. An interesting case of a

meningotheliomatous type which transformed into malignant meningioma a few years later had a low MIB-1 index (1.60%) at the time of the initial tumor. However, a detailed examination of the section disclosed a tiny area where malignant histology was seen together with high immunopositivity (>30%).

Cases of malignant meningiomas in this study were summarized in the Table 2. Of the seven cases of malignant meningiomas, four were originally benign, and the interval from the benign tumor to the malignant transformation was from 2 to 22 (mean 9.25) years. The other three cases were originally malignant (two cases belong to older group). Prognosis of malignant

meningiomas was poor in spite of radiation or chemotherapy. However, one case of a 72-year-old male at onset (case 5) with a malignant meningioma having gross total resection is alive nine years later (Fig. 4).

Discussion

MIB-1 antibody reacts with the Ki-67 nuclear antigen corresponding to a 1002 bp cDNA that is associated with cell proliferation throughout the cell cycle (G1, S, G2, M phases) and not in resting cells (G0)⁶⁾. It is a useful antibody because it reacts with the formalin-fixed paraffin-embedded tissue.

In this study the authors tried to determine the proliferative ability of meningiomas in patients aged more than 70 years by collecting cases relatively close to the natural background. The location, size of each tumor, and patients symptoms/signs were not discussed due to limited space.

However, it can be concluded that the MIB-1 index of meningiomas in patients aged more than 70 years was lower than in younger patients. In addition, the same results were suggested in different histologic types, including malignant meningioma. The MIB-1 index of benign meningioma in the older group was almost half the value (1.20%) in the younger group (2.08%). The MIB-1 index in this study may seem high compared to other reports, and this is why the authors selected the most immunopositive area for MIB-1 within the specimen to determine the index⁷⁾. The reason is that the most proliferative area has the potential for recurrence or to develop malignancy. Actually, many immunopositive cells were seen in the subcapsular area.

Every malignant meningioma had an MIB-1 index greater than 6%, which matched with other reports⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾. A case of benign meningioma with an MIB-1 index of 12.32% showed no malignant histology but it had repeated recurrences. Taken together, the MIB-1 index can be an important marker of histological malignancy and the proliferative ability of each meningioma.

The proliferative ability of meningiomas in patients aged more than 70 is considered low according to current studies. Small meningiomas in older patients do not grow rapidly. When moderate-size meningiomas in old patients are not excised completely (such as Simpson's grade III), the neurosurgeon can follow the patients without additional surgery based on the data of MIB-1 indices. Large meningiomas can become malignant in older patients. Total resection of the tumor, when possible, may bring old patients a long, tumor-free period because the growth rate of malignant meningiomas in older patients is slower than in younger ones. In cases of partial resection, some adjuvant therapy will be needed¹¹⁾.

References

- 1) Takahashi J, Kouno K, Murai N, Aoki T, Miyatake S, Nagata I, Kikuchi H. Recurrence of meningiomas: Evaluation with Simpson's grade, MIB-1 staining and histological malignancy. *Brain Tumor Pathol* 1996; 13 (Suppl):80.
- 2) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-268.
- 3) Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983;31:13-20.
- 4) Cattoretti G, Becker MHG, Key G. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB1 and MIB3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992 ;168:357-363.
- 5) Scheithauer BW. Tumors of the meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. *Acta Neuropathol (Berl)* 1990; 80:343-354.
- 6) Gerdes J., Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol* 1984;133:1710-1715.
- 7) Prayson RA. Malignant meningioma: A clinicopathologic study of 23 patients including MIB-1 and p53 immunohistochemistry. *Am J Clin Pathol.* 1996;105/6:716-726.
- 8) Ohta M, Iwaki T, Kitamoto T, Takeshita I, Tateishi J, Fukui M. MIB1 staining index and scoring of histologic features in meningioma. *Cancer* 1994;74:3176-89.
- 9) Bruner JM, Langford LA, Fuller GN. Neuropathology, cell biology, and newer diagnostic methods. *Curr Opin Oncol* 1993;5:441-449.
- 10) Roggendorf W, Schuster T, Pfeiffer J. Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol(Berl)* 1987;73:361-364.
- 11) Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996;84:733-736.

高齢初発髄膜腫における臨床病理学的特徴 及び再発関与因子の分析 ー第2報ー

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

佐々木 光、吉田一成、島崎賢仁、星 道生、大谷光弘、河瀬 斌

【はじめに】

摘出術の効果が期待される髄膜腫は高齢での手術適応例も比較的多いが、術後早期に再発再増大を示しADLの再度の低下が招かれることも稀ではない。我々は第8回日本老年脳神経外科研究会およびその機関誌において、高齢者髄膜腫における臨床病理学的特徴及び再発例について分析した結果を報告してきた³⁾が、今回はその後に経験した4症例を加え再検討を行った。

【対象と方法】

対象は1975年以降に当科において摘出術が施行された髄膜腫451例中、初回手術時70歳以上の高齢初発髄膜腫20例である。男性8例、女性12例で、平均年齢は74.6歳(71~81歳)、平均follow-up期間は3年6ヶ月である。1985-89年の間に初回手術が施行された69歳以下の72例を非高齢者群として臨床病理学的特徴について比較分析し、更に高齢者髄膜腫再発例の検討も行った。

【結果】

Table 1に高齢者群の入院時主訴を示す。Incidentalな発見は2例であり、症候性かつ進行性の症状を呈したものがほとんどであった。

Fig.1に腫瘍のLocationを示す。非高齢者群ではskull base症例が全体の1/4を占めるのに対し、高齢者ではわずか1例のみであった。

Fig.2に腫瘍摘出度を示す。非高齢者では8割以上の症例でSimpson Grade I 或いはIIの手術が施行されているのに対し、高齢者ではGrade III 或いはIVの症例の割合が増加している。

組織型に関しては、高齢者群では若干transitional typeが多かったものの、非高齢者群とほぼ同様の傾向を示した(Fig. 3)。

MIB-1による増殖能解析では、高齢者群の平均陽性率は5.9%であり、有意差は認めなかったものの非高齢者群に比しむしろ高値を示した(Fig. 4)。

次に再発例を検討した。腫瘍の再増大により症状が再び増悪した症例を再発例と定義したところ、4例で再発を認めた。うち2例に再手術を施行している(Table 2)。腫瘍摘出度は、2例がSimpson Grade IVで、Grade IとIIIが各1例ずつであった。検討症例数が少ないものの、3年以上再発を認めていない症例を非再発例としたところ(6例)、Simpson Grade I, IIとIII, IVの間で再発に関し有意差(P=0.03)を認めた。組織型は全例がmeningotheliomatous typeであった。MIB-1は1例を除き高値を示し、平均5.5%と非再発例よりも高い傾向を示したが、統計学的有意差は認めなかった。再発確認までのインターバルは平均2年8か月であった。

Table 3に、MIB-1陽性率が4.0%以上の高値を示した症例をまとめた(follow-upが平均再発期間に満たない症例は除外)。MIB-1が高値を示し、かつ長期再発をみていない症例では、いずれも塞栓術後Grade I 或いはIIの手術が施行されており、根治性の高い治療が行われた傾向が認められる。

Table 1 Symptoms at admission

Gait disturbance	8
Seizure	5
Mental deterioration	3
Others (visual impairment, anosmia)	2
Incidental	2

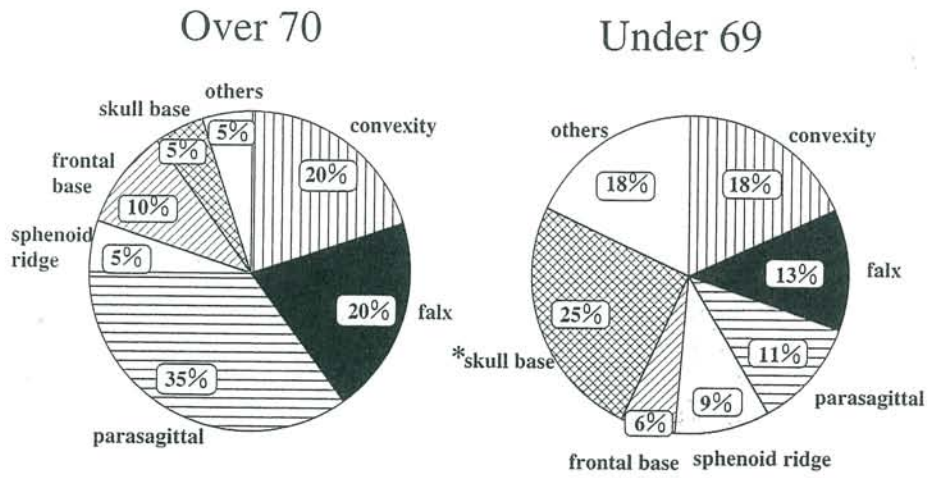


Fig. 1 Location
 *, skull base: parasellar, petroclival, CP angle

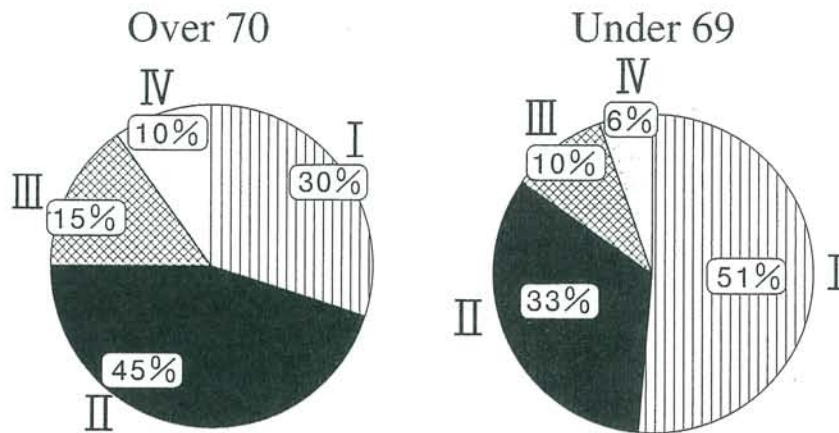


Fig. 2 Surgical removal (Simpson's Grade)

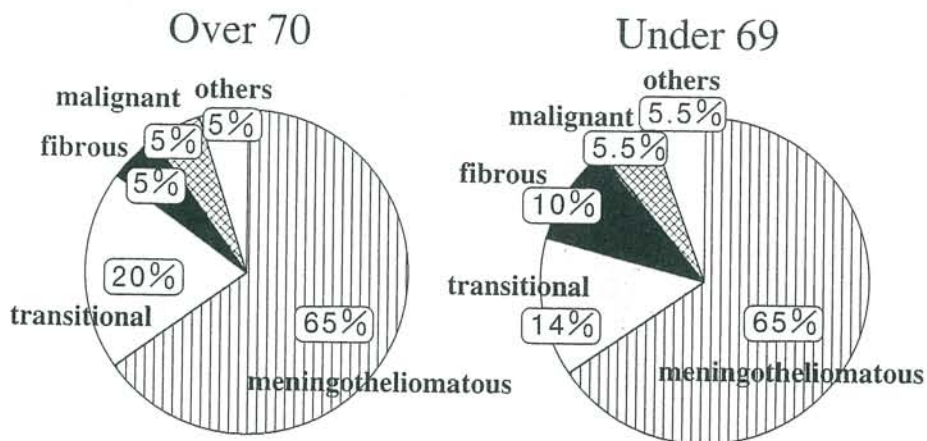


Fig. 3 Histological types

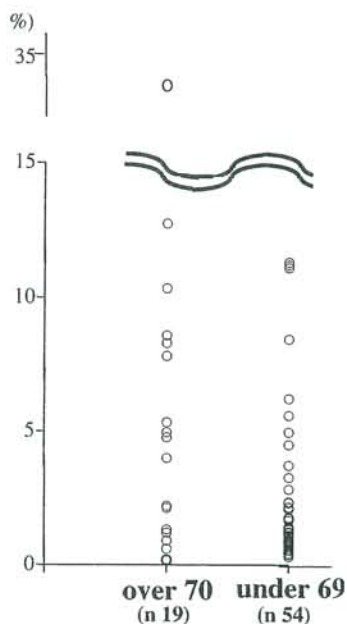


Fig. 4 MIB-1 staining indices (Scatterplot)
 over 70: 5.9±7.7 (mean±SD)%, under
 69: 2.2±2.7%, p=0.054

age, sex	Location	^a Removal (Simpson)	Histology ^b	^b MIB-1	^c Interval
73M	convexity	I	^d men.	8.3	4Y2M
72F	petroclival	IV	men.	0.9	3Y5M
71M	parasagittal	IV	men.	7.8	1Y7M
75F	parasagittal	III	men.	4.8	1Y6M

Table 2 Cases with recurrence

a: P < 0.05, Grade I, II v.s. Grade III, IV;
 b: 5.5±3.4% (mean±SD), higher than
 nonrecurrent group (4.5±4.6), NS;
 c: mean; 2Y8M;
 d: meningotheliomatous

	MIB-1 (%)	Removal (Simpson)	Follow-up (Year)
75F	5.0	I (Emboli+)	4
*73M	8.3	I	7
72F	12.8	I (Emboli+)	9
73F	5.3	II (Emboli+)	8
*71M	7.8	IV (Emboli+)	4
*75F	4.8	III	1

* , recurrent case

Table 3 Cases of high MIB-1 staining indices

【考察とまとめ】

①高齢者髄膜腫手術例の臨床病理学的特徴について
 高齢者群において頭蓋底症例が少ないこと (Fig. 1)、腫瘍摘出度において高齢者群では Simpson Grade III、IVの割合が増加していること (Fig. 2) はそれぞれ、年齢による手術適応、手術方針の違いを反映しているものと思われた。

組織型では高齢者群、非高齢者群とも同様の傾向を示したが、MIB-1免疫染色による増殖能解析では高齢者群においてむしろ高値を示す傾向を認めた。高齢者手術例のほとんどが症候性の症例であったことから (Table 1)、高齢者では非高齢者に比し更に選ばれた症例が手術適応とされていることが一因として考えられるが、少なくとも高齢者髄膜腫の増殖能は非高齢者と比べて決して低くないものと思われた。

②再発関与因子について

高齢者髄膜腫術後の予後の予測に関しては、術前の Karnofsky scale、peritumoral edemaの程度が重要であるとの報告が多い^{1, 2, 4)}。しかしいずれの報告でも最終評価の時期は術後1年以内であり、腫瘍の再発によるADLの増悪を考慮に入れているものは認められない。我々の検討では再発4例の平均再発期間は2年8ヶ月と短かった。従ってたとえ高齢者といえども再発によるADLの低下も予後に影響を与える重要な因子の一つであると思われる。

再発に関する統計学的検討では、増殖能よりもむしろ腫瘍摘出度 (Simpson Grade I, II v. s. III, IV) において有意差を認め (Table 2)、また増殖能が高いにもかかわらず長期再発していない症例ではいずれも根治性の高い治療が行われている傾向が認められた (Table 3)。摘出術の適応となる症候性の症例では高い増殖能を示すものもあることを考慮すると、高齢者においても、患者の全身状態や合併症を十分検討した上で可及的に根治性の高い治療を施行し、短期間で再発によるADLの低下を防止することにより長期予後を更に改善しうるものと思われる。

* 本論文の図表の一部は参考文献3において既に報告済みである。

【参考文献】

- 1) Djindjian M, Caron JP, Athayde AA, Fevrier MJ: Intracranial meningiomas in the elderly (over 70 years old). A retrospective study of 30 surgical cases. Acta Neurochir (Wien) 90:121-3, 1988

- 2) Arienta C, Caroli M, Crotti F, Villani R: Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old. *Acta Neurochir (Wien)* 107:47-55, 1990
- 3) 佐々木光、吉田一成、後藤和宏、若本寛起、大谷光弘、戸谷重雄：高齢初発髄膜腫における臨床病理学的特徴及び再発関与因子の分析。
Geriatric Neurosurgery 8:151-155, 1995
- 4) Mastronardi L, Ferrante L, Qasho R, Ferrari V, Tatarelli R, Fortuna A: Intracranial meningiomas in the 9th decade of life: a retrospective study of 17 surgical cases. *Neurosurgery* 36:270-4, 1995

高齢者髄膜腫の臨床的特徴と治療方針

Clinical features of elderly patients with meningioma

日本医科大学脳神経外科

日本医科大学付属第二病院脳神経外科*

野手洋治、寺本明、高橋弘*

今回我々は、70歳以上の高齢者髄膜腫患者の臨床的特徴を成人と比較し、検討を加えたので報告する。70歳以上の髄膜腫患者は全髄膜腫159症例中20例、12.9%であった。86歳が最年長である。性別は男女ともに10例ずつであり、成人の男女差が1:1.9と女性が多いのに対し、男女差がみられない傾向を示した。

次に発症様式について検討すると、けいれん・意識障害などの急性発症型、運動・知覚麻痺などの緩徐進行型、そして偶然に発見されたタイプの3群に分けた所、成人と異なり、緩徐進行型およびincidentalに発見される型とに二分された(表1)。

発生部位に関しては、convexity, sphenoid-ridgeおよびfalxが多く、また成人と比較し、convexityが減少し、falxが増えている傾向がみられた(表2)。

手術施行症例は、70歳未満で78%(108/139)、70歳以上で40%(8/20)であり、高齢者の手術施行症例は成人の約半分であった。さらに、70歳以上を5歳ごとに区切って検討すると、年齢を重ねるにつれて手術施行例・非施行例の割合が逆転していた(表3)。

Simpsonの手術摘出 gradeは grade I、II、III、IVにおいてそれぞれ1例(13%)、5例(63%)、0例(0%)、2例(25%)であり、grade IIが63%と比較的多かった。この理由としては、症例と発生部位を選んで手術している結果と考えられた。20症例の手術群および非手術群のまとめを図1に示す。

次に病理所見であるが、meningotheliomatousが75%と圧倒的に多く、次いでfibrous typeが13%であり、これらで約90%を占めた。なお、いわゆるmalignant meningiomaの症例はすべて成人にみられ、高齢者には認められなかった。

また術後30日以内の死亡例症例については、成人・高齢者共に手術そのものによる直接死亡はなかったが、成人の63歳女性1名が、術後急性心筋梗塞で亡くなっている。しかし幸い、高齢者では死亡例は皆無であった。

表 1

【発症様式】

	Acute (Epi.etc)	Gradual	Incidental
< 70 y/0	20%	25%	55%
≥ 70 y/0	0%	55%	45%

表 2

【発生部位】

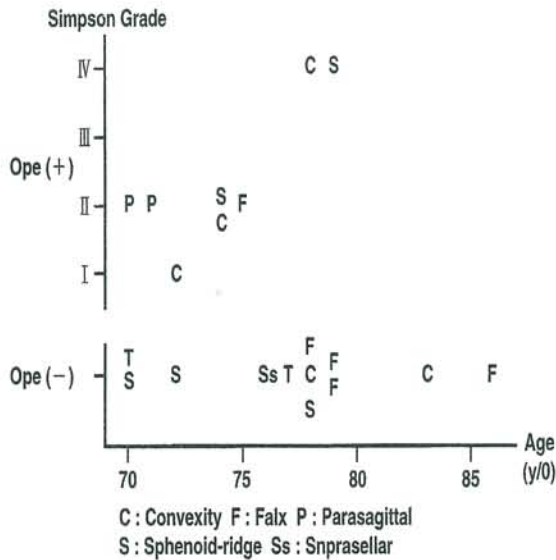
	Ope(+)	Ope(-)	Total
Cerebral Convexity	3	2	5(25%)
Sphenoid-ridge	2	2	4(20%)
Falx	1	6	7(35%)
Parasagittal	2	0	2(10%)
Tentorial	0	1	1(5%)
Suprasellar	0	1	1(5%)

表 3

【手術 (≥70 y/0)】

Ope.	70 - 74	75 - 79	80 -
+	5	3	0
-	3	7	2

図 1



ていただく事が最重要課題であるので、全身麻酔に影響が出る可能性のある合併症を有している場合には手術は行わない。②次に、運動麻痺や脳圧亢進症状などを有する漸次進行型では、重度な合併症がある場合には水頭症に対する脳室ドレナージやシャント術位に止め、合併症が余りなければ進行を防ぐという目的で手術を行う。全摘できればそれにこしたことはないが、例え部分摘出に終わっても致し方ないと考える。

いずれにせよ、手術目的を明確にし、麻酔時間の短縮をはかり、術後の合併症予防を十分に行うことが重要と考えられた。そのためには、術者は所謂“熟練者”であることが望ましいと結論された。

表 4

【血液生化学検査および既往症】

	手術施行群(n=8)	手術非施行群(n=12)
RBC	425.8 ± 40.0	403.6 ± 72.5
WBC	6162.5 ± 891.5	7661.5 ± 3404.0
Hb	12.7 ± 1.4	12.2 ± 2.3
Ht	37.9 ± 3.5	36.8 ± 6.6
Plat	24.4 ± 7.9	20.1 ± 7.6
T-P	6.6 ± 0.4	5.7 ± 0.9
BUN	10.9 ± 1.5	18.7 ± 4.7
Creat.	0.9 ± 0.3	1.3 ± 0.9
肝機能障害	1case (軽症)	3 case
糖尿病	0 case	6 case
高血圧	1 case	6 case
心疾患	1 case (軽症)	4 case
その他	陳旧性肺結核	閉塞性換気障害 陳旧性腎結核 陳旧性脳梗塞

高齢者髄膜腫患者の臨床検査所見を手術群および非手術群に分けておのおの検討した(表4)。すなわち赤血球数、白血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数、総蛋白、BUN、クレアチニン、肝機能、糖尿病・心肺機能その他に分けて検討を行ったところ、非手術群は手術群と比較し、幾分貧血気味であり、血清総蛋白値が低く、肝機能障害、糖尿病、高血圧などの心疾患、また老人に多い閉塞性換気障害など、数多くの合併症を有している事がわかった。

以上の結果をふまえて、高齢者髄膜腫の手術適応について我々の見解を示す。①まず、incidental meningiomaの場合、術後は術前と同じ状態で退院し

高齢者髄膜腫治療の問題点

Problems in management of elderly meningioma patients

東京都老人医療センター 脳外科

田鹿妙子、松岡浩司、小林 秀

【はじめに】

髄膜腫は70歳以上の原発性脳腫瘍の中で最も頻度の高いものである。更に今日の画像診断法の普及と老年人口の増多に伴って、その数は増加の傾向にある。良性腫瘍である髄膜腫を高齢者においてどのように治療してゆくべきかは、これから議論されるべき問題と考える。当院における治療の状況と成績を呈示し、当科における治療方針を述べる。

【症例】

症例は1986年～1996年10月までに受診した36例 男性6例、女性30例で、年齢は70歳～92歳（平均77.7歳±5.5歳）である。テント上が30例、テント下が6例で、再発例を1例含む。

手術の適応は原則的には、症候性で、かつ重篤な心肺合併症を持たない症例としている。24例に手術を行ったが、診断時に18例が症候性、6例が無症候性であった（table1）。

術前無症状の症例は、経時的CT検査で増大傾向であったもの、テント下腫瘍で後頭蓋窩が非常にtightになっていたもの、脳幹などの重要な組織に接しており、今後少しの増大でも症状を呈する可能性の高いものに対して手術を行った。

手術を行わなかった症例は12例で、その内2例は症候性、10例は無症候性で、CT上腫瘍全体に石灰化を示す症例である。

【結果】

手術例の退院時の神経症状の評価を（fig1）に示す。

術前症候性であった18例については、12例で片麻痺、視力障害、頭蓋内圧亢進による意識障害などの症状が改善した。2例は見当識障害が改善せず、1例は術後片麻痺は改善傾向であったが、転倒による大腿骨骨折を起こしたため、車椅子のまま退院となった。

術後予後不良の転帰をとった症例は、2例は術後意識障害が出現し、後の1例は術後神経学的には良好だったが、皮下への髄液漏に対して行った腰椎ドレナージから髄膜炎を併発して、臥床状態となった。いずれも長期臥床の後、肺合併症等で死に至った。

術前無症候性であった症例は、周術期の合併症も一過性で、術後も早期に離床可能となり、手術成績は良好であった。

Table 1

手術例	24例	症候性 18例 (70歳～90歳) 無症候性 6例 (73歳～76歳)
非手術例	12例	症候性 2例 (74歳、83歳) 無症候性 10例 (70歳～92歳)

fig1 手術例の退院時神経症状

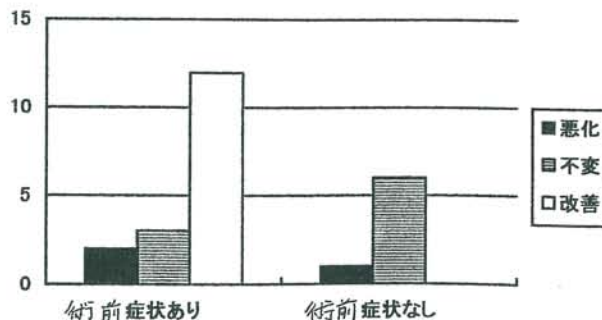
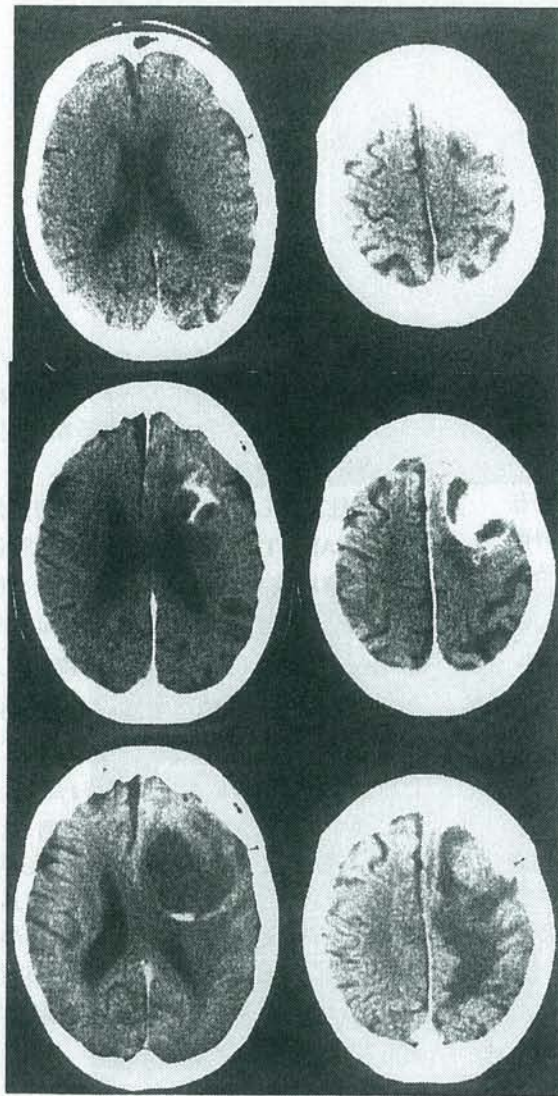


fig 2



83歳 女性
1987年6月 痙攣で発症

1989年2月
臥床状態

1990年10月 無言無動症

1992年4月4日死亡
剖検にて meningothelial meningioma

手術を行わなかった12症例については、CT上腫瘍全体に石灰化を示した症例では、28～97ヶ月の観察において、腫瘍増大傾向は見られない。症候性でありながら、心肺合併症により、手術できなかった症例は2例あるが、いずれも予後不良であった。1例は診断時には軽い歩行障害と痙攣のみであったが、重症の心不全を合併していたため、手術できず、徐々に神経症状が増悪し、長期臥床の末、腫瘍死した。

【考察】

今回の症例を検討すると、術前巣症状、頭蓋内圧亢進に伴う意識障害を呈していた症例は、手術により症状の改善が得られている。髄膜腫による神経症状が出現すると、予備能に乏しい高齢者は更に急速にADLの障害が進行する。しかし転移性脳腫瘍に

数ヶ月で死に至るような事は無く、ADLを徐々に傷害されつつ、長期間生存する結果となり易い。その間の本人や介護者の負担を考慮すると、全身状態が許せば、症候性の症例に対してはたとえ術前の performance statusが低い症例でも一概に手術の適応外とは言えず、症例によって適応を決定するべきと思われる。

【結論】

高齢者であっても、重篤な合併症が無ければ、症候性の髄膜腫は、余命のQOLを保持する意味でも手術の適応と考える。無症状の症例は、腫瘍全体に石灰化を示すものは、もはや増大しない可能性が高いため経過観察し、増大の可能性があると考えるものには、腫瘍の発育部位、大きさなどを考慮して対処すべきと考える。

高齢者髄膜腫における外科的治療の留意点

Attention to surgical treatment of meningioma in elderly patients

東邦大学脳神経外科学第一講座

宮崎 親男、清木 義勝、御任 利明、大塚 隆嗣、
柴田 家門、寺尾 榮夫

【はじめに】

近年、画像診断の発達に伴ない70歳以上の髄膜腫症例は明らかに増加しており¹⁾、特に 80才代では3.5倍に増加したことも報告されている²⁾。高齢者の加療に当たってその特異性から種々の問題点が存在するが今回、我々は高齢者の髄膜腫における外科的治療の留意点、特に術後合併症の発生を規定する因子について検討したので報告する。

【対象と方法】

対象は、1986年から1995年までの過去10年間に当科入院した年齢70才以上の高齢者髄膜腫症例22例のうち外科的療法を行ったのは17例である。残りの5症例は患者あるいはその家族から手術の承諾を得られなかったか全身状態が不良のために保存的に加療した症例である。年齢は70～83才、平均 73.8才、性別は男性 7例、女性 10例であった。初発症状（延べ数）として最も多かったのがめまい（9例）で、歩行困難（4例）、けいれん（3例）、頭重感

（3例）であった。異常の全く見られなかった症例は8例であった。神経学的所見では片麻痺（5例）が最も多く高齢者に多いとされる精神症状は3例と少ない傾向にあった（Table.1）。

また既往歴としては高血圧や心疾患が最も多く、脳梗塞、SAH、TIAなどの脳血管疾患は6例であった。他には糖尿病が3例に認められた。発生部位ではconvexity（7例）が最多でparasagital&falx（4例）、sphenoidal ridge（4例）がこれに続き成人例と同様の傾向を示した。組織型ではmeningotheliomatous typeが7例と多く2例のanaplastic typeが含まれ、うち1例には術後40Gyの放射線照射が行われた。術後合併症は17例中10例に発生し、肺炎（3例）、急性心不全（1）、腎不全（1）の全身性合併症が3例に、片不全麻痺（3例）、けいれん（1）、痴呆（1）、水頭症（1）の神経学的合併症が6例に認められた。予後は退院時のGlasgow outcome scale（以後GOS）を用い、これら17症例の術後合併症を規定する因子を検討した。

Table 1

Initial symptoms		Neurological findings on admission	
dizziness & vertigo	9 (cases)	neurological free	8 (cases)
gait disturbance	4	hemiparesis	5
convulsion	3	dementia	3
headheaviness	3	cerebeller sign	2
dementia	2	hearing disturbance	2
urinary incontinence	1	facial palsy	1
hearing disturbance	1	occulomotor palsy	1
diplopia	1	visual disturbance	1

Fig. 1

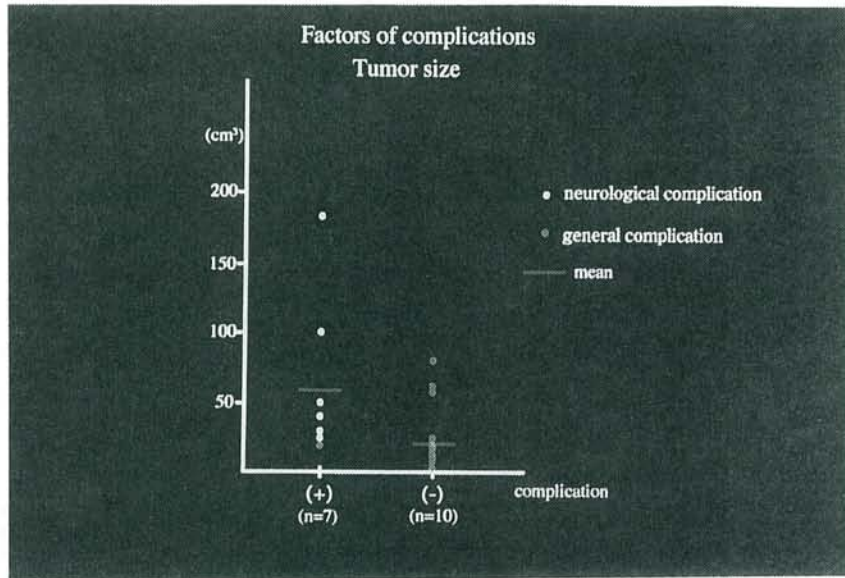


Table 2

Factors of complications

Feeder			Edema		
	complication (+)	complication (-)		complication (+)	complication (-)
IC+EC	5	0	within half hemisphere	2	3
EC	2	10	perifocal	5	3
total	7	10	edema(=)	0	4
			total	7	10

Fig. 2

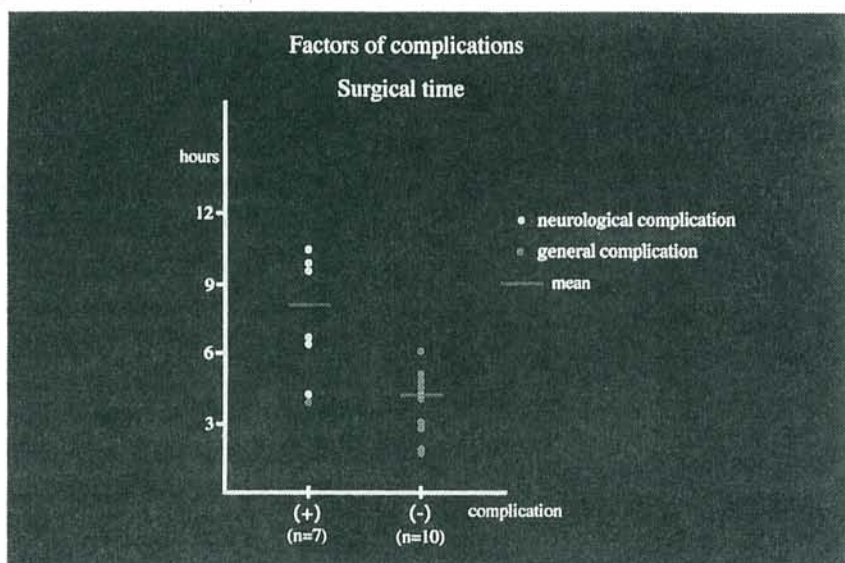


Fig. 3

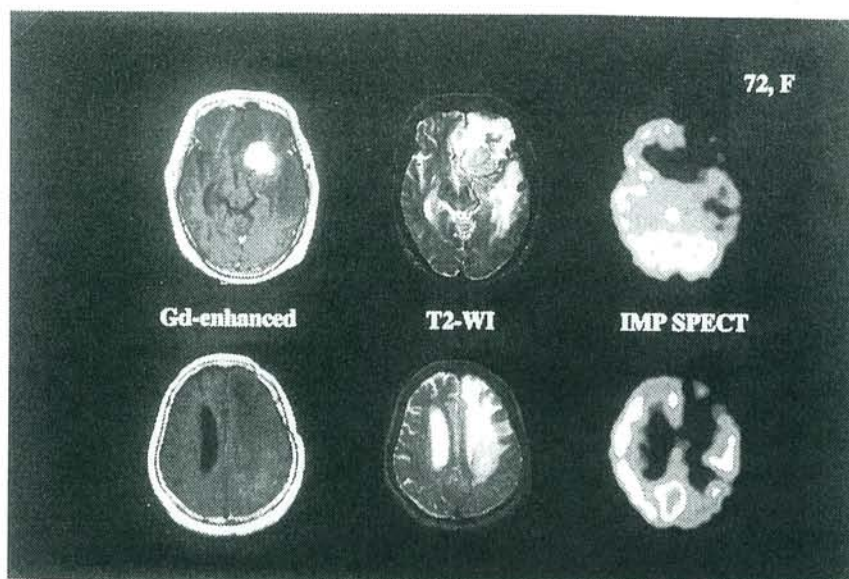
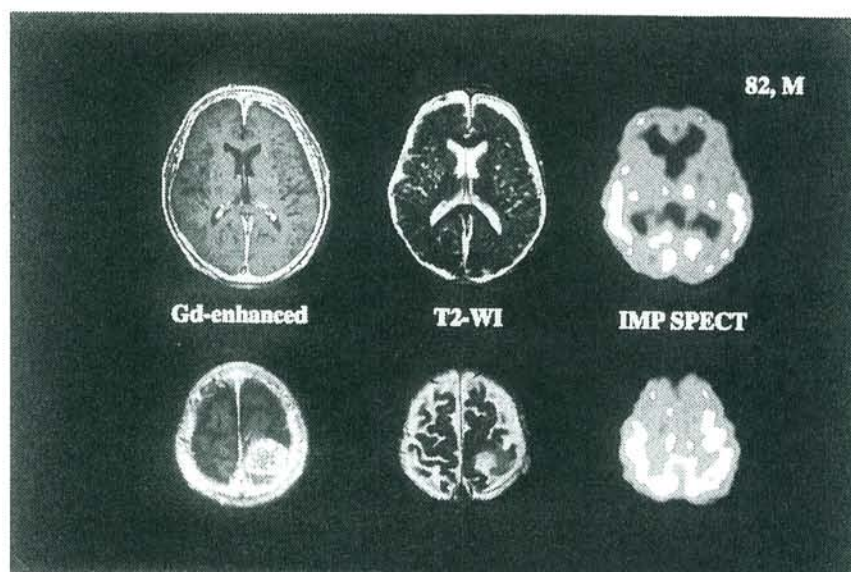


Fig. 4



【結果】

1) 既往症と予後

高血圧、糖尿病などの全身性疾患をはじめ、白内障のような局所的疾患に至るまで何らかの基礎疾患をもつ症例は13例に認められた。このうち術後合併症が見られた症例は7例（全身性合併症、神経学的合併症3例）であった。逆に既往歴のない症例で術後合併症（motor weakness、視野障害）が見られた症例は4例中3例であった。

2) 発生部位、大きさ

腫瘍の大きさ、部位、体積は約 60%にあたる10例が30cm³未満であり比較的小さな腫瘍が多数を占めた（Fig.1）。

3) 浮腫

画像上腫瘍辺縁に浮腫が認められた症例は13例存在し、このうち7例に術後合併症が発生した。術後

合併症は神経学的合併症が延べ4例（不全片麻痺、motor weakness、けいれん、痴呆、水頭症）に認められ、浮腫の程度が強い症例に多い傾向にあった（Table.2; right）。

4) 流入動脈

脳血管写上、内、外頸動脈の双方からfeedされていた症例は5例、外頸動脈のみは12例であった。内、外頸動脈の双方からfeedされていた症例では全例に、外頸動脈のみの症例では12例中2例に術後合併症が認められた（Table.2; left）。

5) 手術時間

手術時間と術後合併症との関係を見ると6時間以内に終了した症例11例のうち術後合併症が認められた症例は5例あった。一方、6時間以上を要した症例6例で5例と高率に術後合併症が認められた（Fig.2）。

6) 予後と術後合併症

退院時GOSでは1, 2の予後良好例は13例であるがそのうち術後合併症が発生したのは5例であり、死亡例は3例に見られ、mortalityは17.6%であった。

代表症例を提示する

《症例 1》

72才、女性 clinoid type meningioma、歩行困難、右片不全麻痺、痴呆にて入院。脳血管写上、栄養動脈は、前大脳動脈及び外頸動脈からの流入枝を認めた。術前IMP-SPECTでは腫瘍周囲に低かん流域が認められた (Fig.3)。手術時間は6時間以上を要し、術後contusional hematomaを形成し、意識状態が遷延、肺炎、急性心不全にて死亡した。contusionの発生機序としては術中静脈損傷など認められなかったことから元来の血流低下部分にリトラクトによる圧迫が加わり、環流障害が助長された結果と考えられた。

《症例 2》

82才、男性 convexity meningioma、意識障害、けいれんにて入院。脳血管写上、外頸動脈、中大脳動脈からfeedされていた。術前IMP-SPECTでは腫瘍周囲の血流は比較的保たれており、術前の全身検査でも特に問題は認められず、手術時間も約3時間半で終了し、術後神経学的合併症は認められなかったが術後肺炎、腎不全を合併し死亡した (Fig.4)。

【考察】

今回の検討からsphenoidal ridgeに発生したもの、大きな腫瘍、腫瘍周囲の広範な浮腫が存在するもの、内、外頸動脈両方からfeedされるもの、手術時間が6時間以上に及ぶ場合、術後合併症が高率に発生する傾向が示唆された。小笠原らも我々と同様の危険因子を報告しており³⁾、これらに対してどう対処するかが高齢者に対する髄膜種外科的治療の成績向上に直結すると考えられる。特に高齢者の大きな腫瘍の場合、全摘にとらわれず術前の神経症状を軽快させられる程度の摘出にとどめるか、あるいは手術時間の短縮のため、二期的に手術を行うなど反省すべき点があると思われた。更に症例1で示した様にSPECT上、腫瘍周囲に広範な低灌流域が認められる場合には静脈温存や最小限のリトラクトなど細心の注意を払ったにもかかわらず術後 contusional hematomaが形成されたことから、低灌流状態にある脳に対してはより愛護的な手術操作が不可欠であると思われた。この意味において高齢者においては腫瘍周囲のみならず遠隔部における脳血流状態を術前にIMP-SPECTを用いて判定することは非常に有用であろう。しかし、症例2の如く比較的小さな腫瘍で

術前の全身状態も良く、安全な手術が行われたと考えられた症例でも術後思いもよらぬ合併症が発生することもあり、術後管理にはあらゆるモニタリングを駆使して、万全の体制で望む必要があることも強調したい。

【参考文献】

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告書 vol 8
- 2) Rohringer M, Sutherland GR, Louw DF et al: Incidence and clinicopathological features meningioma. J Neurosurg 71:665, 1989.
- 3) 小笠原 英敬、木矢 克造、栗栖 薫、三上 貴司、杉山 一彦、前田 仁史、門田 秀二、磯部 尚幸、原田 薫雄、貞友 隆、魚住 徹: 高齢者髄膜種に対する外科的治療の臨床的検討. 癌の臨床 39: 519-523, 1993

当教室における高齢者髄膜腫の手術治療を振り返って

昭和大学医学部脳神経外科

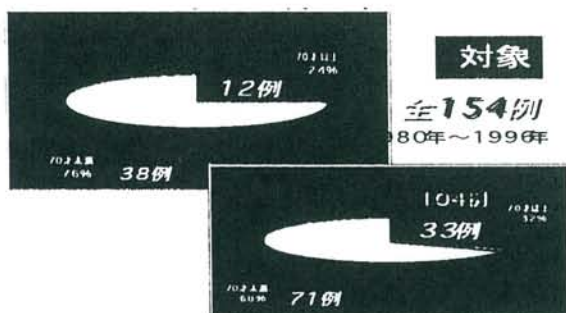
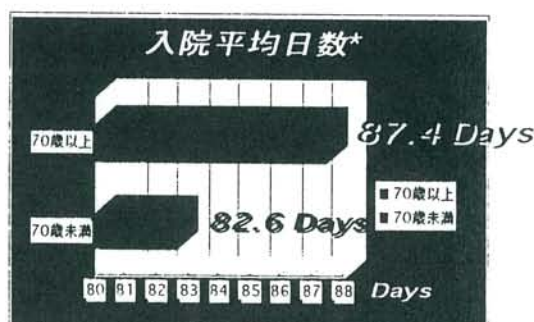
泉山 仁、嶋津基彦、神保洋之、佐々木 健、須永茂樹、
飯田昌孝、広田暢夫、池田尚人、岩田隆信、松本 清

日本における高齢化社会の現状は、国全体を平均でみればいまのところヨーロッパ諸国のそれと比して、それほど深刻な問題となっていないが、高齢者人口の占める割合は14.5%であり、その医療費は国全体の医療費の43%にもなった。さらに、厚生省の推計によると、2000年には17.0%、2020年には25.5%と推計されている。日本の人口高齢化速度は世界の中でも群を抜いて速い。それとともに医療技術も目覚ましい進歩を遂げて診断率も向上し、高齢者を対象とする外科的治療の機会も増えている。髄膜腫は良性腫瘍として脳外科において最も摘出術の効果が期待できる腫瘍である。老人医療のQOLの向上を考える上で、高齢者の髄膜腫の手術症例を振り返ることは大変有意義なことと考えている。今回は当教室の高齢者髄膜腫の手術治療経験を振り返り、その特徴および問題点について簡単な検討を行った。

対象は、1980年以降の約15年間に当院にて診断および手術治療が行われた髄膜腫症例154例（平均年齢61才、男性50例、女性104例）のうち、70才以上の45例を対象とした。一般的には65才以上を高齢者としているが、最近の医学では70才以上が高齢者として考えられる傾向が強い。平均年齢74才で、内訳は男性12例、女性33例である。男女の患者の年齢に有為な差があり、女性の方が年をとっているものが多い。

	男性	女性	合計
全症例	50	104	154
70歳以上	12	33	45
70歳未満	38	71	109

入院平均日数を比較した。高齢者群は87.4日で、非高齢者群の82.6日に比して有為に長かった。これは、高齢者特有の術後管理に時間がかかることと、住宅事情等の社会的背景も関与しているためと思われる。



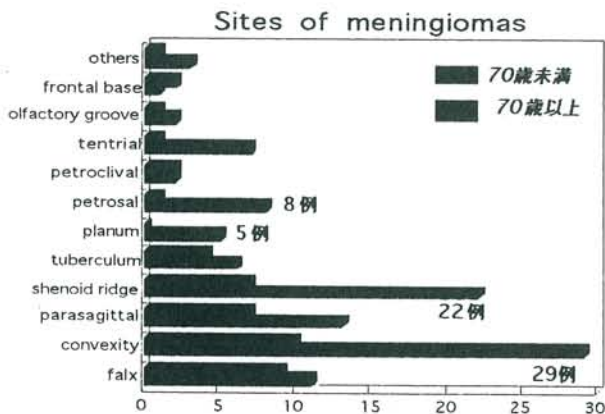
初発症状を示す。高齢者では非高齢者群に比して頭蓋内圧こうしん症状と脳神経症状が有為に少なく、convulsionが多い傾向がみられた。これは、高齢者はspace occupying resionをきたしにくいことを示しているものと思われる。また、incidentalにみつかるとは文献的な報告と異なり、非高齢者のほうが多かった。これは逆に捉えると、高齢者のincidentalケースは手術になりにくいともいえよう。

Initial Symptoms

	70歳未満	70歳以上
Increased ICP	21	4
Deficits of cranial nerves	18	4
Convulsion	10	7
Mental impairment	4	3
Hemiparesis	12	6
Others	2	3
Incidental	18	7

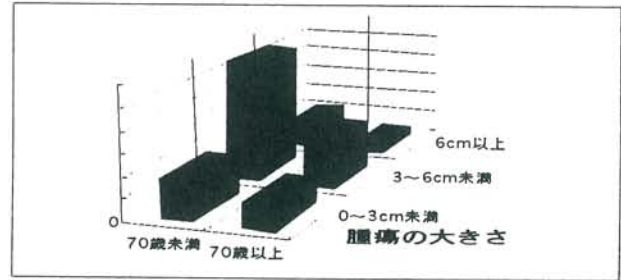
髄膜腫の発生部位を示すが、両群ともに円蓋部、蝶形骨縁、大脳鎌、傍矢状洞に多い。また、高齢者は、大脳鎌に少し多い傾向がみられた。

	70歳未満	70歳以上
falx	11	9
convexity	29	10
parasagittal	13	7
shenoid ridge	22	7
tuberculum	6	4
planum	5	0
petrosal	8	1
petroclival	2	2
tentorial	7	1
olfactory groove	2	1
frontal base	1	2



腫瘍の大きさを最大径3cm未満、3~6cm未満、6cm

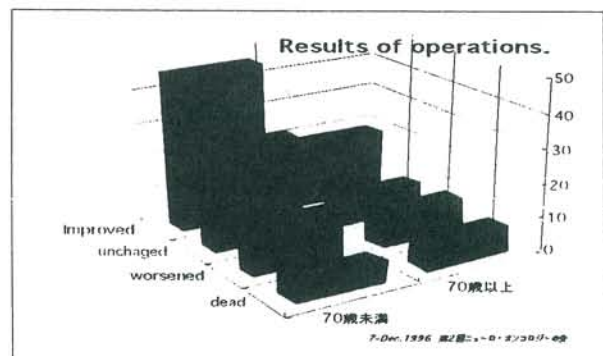
以上の3群に分類した。高齢者群ではそれぞれ31%、60%、9%で、非高齢者群では21%、65%、13%で、両群に腫瘍の大きさに差はみられなかった。



Simpson Gradeによる摘出程度を示すが、両群間に差は認められなかった。

	70歳未満	70歳以上
Simpson Grade 1	32	11
Simpson Grade 2	34	15
Simpson Grade 3	14	5
Simpson Grade 4	9	4
Simpson Grade 5	5	2
	94	37

術後成績を示すが、KPSで詳細に検討したが、非高齢者群で改善、不変は80%、高齢者群では63%であり、悪化例が非高齢者群で14%、高齢者群では21%と有意な差ではないが少し高い傾向がみられた。mortalityについても非高齢者群で6%、高齢者群で16%と有意差が認められた。



そこで、腫瘍の大きさと手術成績との関連をみてみたが、6cm以上の大きさでは両群に差はないが、高

年齢群では3cm未満の死亡例や、3～6cmでの悪化例や死亡例が目立っている。

70歳未満

	0～3cm未満	3～6cm未満	6cm以上
improved	7	27	5
unchanged	10	17	1
worsened	1	4	2
dead	0	0	1

70歳以上

	0～3cm未満	3～6cm未満	6cm以上
improved	4	9	3
unchanged	4	3	1
worsened	0	2	0
dead	2	4	1

さらに、Simpson Gradeと手術成績との関連をみてみたが、両群に差はみられなかったが、悪化例はいずれも頭蓋底部のSimpson Grade 2と4に多くみられた。

70歳未満

	Simpson Grade 1	Simpson Grade 2	Simpson Grade 3	Simpson Grade 4	Simpson Grade 5
improved	17	14	7	4	1
unchanged	11	11	4	2	1
worsened	2	7	2	4	3
dead	3	3	0	1	0

70歳以上

	Simpson Grade 1	Simpson Grade 2	Simpson Grade 3	Simpson Grade 4	Simpson Grade 5
improved	7	5	3	2	1
unchanged	1	5	1	0	0
worsened	1	3	1	2	0
dead	2	1	1	2	1

そこで、死亡例の原因の検討を詳細に行ってみたところ、高齢者群では、術後のKPSは徐々に悪化することが殆どで、肺炎、心不全や術後出血などの術後合併症が多く、遠隔部脳内出血も1例見られた。それに比して非高齢者群では、術直後のKPSの悪化が大きいケースが多く、手術侵襲の大きさに問題が多いと思われた。いまや高齢者であるということだけでは手術適応を否定する因子となりえないと考えられている一方で、高齢者特有の種々の合併症が転帰に大きな影響を与えることが多いのも事実で、慎

重な手術適応の決定と注意深い全身管理が必要であることはだれもが経験のあることであろう。

予後不良例（死亡）の原因の検討

70歳以上では、

7例中5例が術後のcomplicationである。

70歳未満では、

術直後より意識が悪いことが多い。（6例中3例）

組織所見の分布を示すが、meningotheliomatousが高齢者群で58%、非高齢者群で53%で、fibroblasticが21%、25%と両群に組織型の差は認められなかった。ただ、anaplastic typeが高齢者群のみにみられた。（12%）全症例中で再発手術例は5例（3.2%）あり、そのうち手術を重ねるごとにグリオーマのように悪性度が増してanaplastic typeを示した症例が2例あった。

	男性		女性		全体
	70歳未満	70歳以上	70歳未満	70歳以上	
meningotheliomatous	23	5	37	14	79
fibroblastic	4	3	14	4	25
transitional	3	1	12	8	24
psammomatous	0	0	3	2	5
angioblastic	3	1	4	1	9
anaplastic	0	2	0	2	4
others	1	0	0	0	1
					147

結語

70歳以上の高齢者髄膜腫45例について検討を加えた。

高齢者髄膜腫の手術成績は決して悪くないが、高齢者特有の種々の術後のcomplicationが多いため、慎重な手術適応の決定が必要と思われた。

高齢者髄膜腫の病態と治療

Old aged meningiomas

日本大学医学部脳神経外科

笠井 正彦、宮上 光祐、福島 崇夫、片山 容一、中村 三郎

【はじめに】

高齢者人口の増加とCT, MRIなどの画像解析の進歩などにより高齢者の髄膜腫の発見率も高くなってきている。近年microsurgeryや手術技術の進歩、MRIの導入などにより脳神経外科手術成績も向上し、高齢者髄膜腫の手術例も増加しているが、手術適応についてはその報告は少なく、未だ一致した意見はない。高齢者のとりかたについて65歳以上、70歳以上などあるが、著者らは70歳以上の髄膜腫を対象とした。我々は70歳以上の高齢者髄膜腫36例を対象として、手術群、非手術群に分類してその病態と手術成績、合併症、予後について検討した。

【対象】

1986年から1995年までの過去10年間に当施設において入院した70歳以上(70~86歳)の頭蓋内髄膜腫36例(男性9、女性27)を対象とした。平均年齢は76.5歳(男性77歳、女性76.3歳)であった。このうち手術を施行したのは24例(66.7%)であった。手術適応の決定は①手術前重症合併症がない②全身麻酔に充分耐えられ、麻酔科、循環器科的にも手術可能とされるもの③腫瘍部位、大きさなどによる手術難易度④インフォームドコンセントにより手術承諾が得られたものなどにより決定した。

【結果】

手術施行群では24例中12例が70歳以上75歳未満であった(平均年齢75.5歳)。これに対して非施行群では75歳以上が12例中9例と高齢の傾向にあった(平均年齢78.5歳)。いずれの群も圧倒的に女性が多く、女性例は両群あわせて27例であった(Fig 1)。

腫瘍の部位はparasagittal & falx 12例、convexity 10例、sphenoid ridge 5例、olfactory groove 1例、trigone 1例、tentorial 1例、C-Pangle 5例、cerebellar convexity 1例であった。

腫瘍部位としてはparasagittal & falx, convexity, sphenoid ridgeが27例と大部分を占めた(Table 1)。手術非施行群はtentorial, C-Pangleの後頭蓋窩腫瘍が、12例中5例と比較的高頻度であった。

初発症状(Table 2)はdizziness, headache 7例、seizure 6例、motorpalsy 8例、disorientation 5例が比較的多い症状であったが、特にdementia, disorientationが両群あわせて19%と70歳未満の成人例に比較して多く認めた。非手術例では無症状に発見された症例が4例、すなわち30%に認めた。手術施行群では無症状の症例はみられなかった。

手術を施行した24例の摘出度の検討ではSimpson grade 1から2の全摘出の頻度が88%で大部分全摘出であった(Table 3)。組織型の分類は成人例と変わ

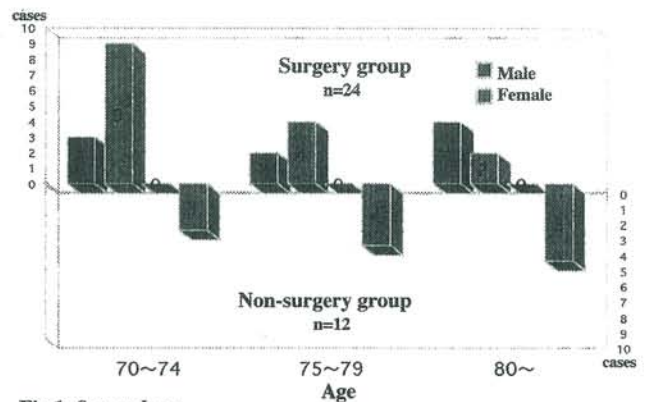


Fig.1. Sex and age

Table 1. Location

	Surgery group	Non-surgery group	Total
parasagittal and falx	10	2	12
convexity	7	3	10
sphenoid ridge	3	2	5
olfactory groove	1	0	1
trigone	1	0	1
tentorial	0	1	1
C-P angle	1	4	5
cerebellar convexity	1	0	1
Total	24	12	36

Table 2. Initial symptoms

	Surgery group	Non-Surgery group	total
dizziness, headache	4	3	7
seizure(convulsion)	6	0	6
dementia	2	0	2
disorientation	3	2	5
gait disturbance	4	1	5
motor palsy	6	2	8
sensory disturbance	3	0	3
visual disturbance	1	1	2
trigeminal neuralgia	0	2	2
exophthalmos	0	1	1
incidental(no symptom)	0	4 (30%)	4

Table 4. Complication on Surgery cases

before surgery	after surgery
no complication 9	no complication 6 complication 3 (GR 2, death 1)
complication 15	no complication 4 no complication 6 complication 5 (GR 3, SD 1, death 1)
only hypertension 4	no complication 4
others 11 (hert,renal,respiraory etc.)	no complication 6 complication 5 (GR 3, SD 1, death 1)

りなくmeniongothelial meningiomaが多く24例中12例に見られた。悪性またはatypical typeは見られなかった。検索できた6例のMIB-1 indexによる腫瘍増殖能は0.3~2.7、平均1.8で3.0以上はなく低値であった (Table 3)。

手術施行した24例中術前合併症のない症例は9例であった (Table 4)。そのうち6例が術後合併症なく経過し、3例は術後合併症を認めた。術後認めた合併症の3例中2例がその後の治療でgood recoveryとなり、1例は死亡した。一方、術前合併症を認めた症例は15例であったが、15例中術前合併症として高血圧のみの4例は術後もとくに合併症を認めなかった。それ以外の術前合併症を認めた11例では、6例が術後合併症を認めず、5例が術後に合併症を認めた。この術後合併症を認めた5例の予後は、good recoveryが3例、severe disabilityが1例、1例が死亡した (Table 4)。

術後合併症を認めた症例は前に述べたとうり8例であった (Table 5)。術前とくに合併症を認めな

Table 3. Simpson grade and histology

Simpson grade I	16	} 21 (88%)
Simpson grade II	5	
Simpson grade III	3	
	24	

meningothelial meningioma	11 (46%)
fibroblastic meningioma	5 (21%)
transitional meningioma	5 (21%)
psammomatous meningioma	2
angiomatous meningioma	1
	24

MIB - 1 positive index

N = 6 Mean = 1.8 (0.3~2.7)

Table 5. Old aged meningiomas with complications after surgery

Case	Age	Location	Simpson	Complication		outcome
				Before op.	After op.	
S.S.	78	convexity	I	なし	骨髄抑制、感覚失語	GR
H.H.	71	trigone	I	なし	髄膜炎、肺炎	GR
N.M.	80	convexity	I	なし	肺炎、肺水腫	death
A.T.	74	sphenoid ridge	I	呼吸機能障害	肺炎	GR
S.H.	72	parasagital	II	心房細動、脳梗塞	TIA	GR
H.Y.	82	sphenoid ridge	I	慢性腎不全	ジギタリス中毒	GR
N.Y.	72	olfactory groove	I	心筋梗塞、腎機能障害	肺炎、水頭症	SD
S.K.	70	convexity	I	慢性心不全	心不全、腎不全	death

かったが術後合併症を認めた3例のうち2例は合併症 (骨髄抑制、感覚失語、髄膜炎、肺炎) をのりきり軽快し、退院した。1例は術後8日目より見られた肺炎の為、呼吸不全となり術後3週で死亡した。術前から合併症 (呼吸機能障害、心房細動、脳梗塞、慢性腎不全、心筋梗塞、慢性心不全、等) を認めた症例のうち5例に術後合併症を認めた。これら5例中3例は術後に肺炎、TIA、ジギタリス中毒といった合併症を認めたがその経過でgood recoveryに改善し、他の1例は肺炎が遷延したため、severe disabilityとなった。その他の1例は死亡しているが、この症例は術前より慢性心不全との診断であったが、心機能は問題なく日常生活も普通に行なっていた。手術に支障ないと判断し手術施行した。術後経過は良好で離床にむけて早期よりリハビリテーションを行なった。術後1カ月後に突然ショックとなり、腎不全、肺炎、原因不明の骨髄抑制がみられ、これらが遷延し術後9カ月後に死亡した。我々の手術適応基準から手術非施行群は12例であった。

【考察】

近年高齢者の髄膜腫の発見率が増加しPapo⁸⁾は1983年以前までは65歳以上の髄膜腫が全年齢の21%であったが、最近のNisizaki⁷⁾らの70歳以上の髄膜腫は32%を占めたといひ、今後さらに高齢者の占める割合が増加する可能性がある。70歳以上の高齢者の髄膜腫に対する手術率はPapo⁸⁾は36%、Arienta¹⁾らは74%、Nisizaki⁷⁾らは88%で、最近高齢者手術例が増加する傾向である。著者らは70歳以上髄膜腫の36例中24例(67%)に手術を行なった。最近の高齢者手術件数の増加の原因として microsurgeryなどの手術法の進歩、麻酔や術後患者管理などの進歩などによるものと思われる。

70歳以上の髄膜腫手術によるmortality, morbidityは一般に高いとされているが、mortality rateはPapo⁸⁾らの50%、Djindjian⁵⁾らの37%、Cornu⁴⁾らの16%、Jan⁶⁾らの13%、最近のAwad²⁾らの8%とその頻度に幅がある。著者らは24例中2例(8.3%)の手術死亡であった。

高齢者髄膜腫の手術予後を決定する因子として次にあげるような事項が考慮されている。1) 術前の神経学的所見を含む全身状態^{1,2,3,4,5)} 2) Peritumoral edema^{1,5)} 3) 糖尿病の存在¹⁾ 4) 手術時間¹⁾ 5) 腫瘍部位^{2,4,5)} などがある。Nisizaki⁷⁾らは術前の神経学的所見、組織学的悪性度、多数回の手術が患者の予後に有意に関連したという。しかし、70歳以上と70歳以下の比較では予後に関連しなかったという。Cornu⁴⁾は65歳以上の髄膜腫の予後因子として ①術前の全身状態がASA分類(American Society of Anesthesiology classification) stage III以上 ②Karnofsky index 70以下 ③頭蓋底または後頭蓋窩腫瘍の3つをあげている。Peritumoral edemaは Djindjian⁵⁾らは関与するとし逆に、Papo⁸⁾は関連しなかったとしている。

著者らは主として手術前重症の合併症がなく、腫瘍部位、大きさなどからの手術難易度から手術適応を決定した。手術を行なった24例中21例(88%)はSimpson grade I、IIの全摘出術ができ、70歳未満例と摘出率については変わらなかった。手術例の組織型はいずれも良性であり、検索できたMIB-1 indexによる腫瘍増殖能は平均1.8でいずれも3.0以下の低値であった。

手術を施行した24例中15例は術前より合併症を認めたと、重症の合併症例は含まれていない。術後新たな合併症の発生は24例中8例にみられそれらの予後は5例がgood recoveryであったが、2例が死亡、1例はsevere disability(SD)を示した。この死亡または

SD例の3例中2例は術前より慢性腎不全、心筋梗塞、腎機能障害のみられた症例であり、手術適応を決定するうえでさらに慎重な検討が必要であったと考えられた。

【まとめ】

高齢者頭蓋内髄膜腫36例中24例(66.7%)に手術を施行した。腫瘍全摘出術(simpson1,2)を21例(88%)に行った。術後合併症は8例にみられ、そのうち5例はgood recoveryで、1例がsevere disabilityであり、2例が死亡した。

手術非施行群では75歳以上の高齢者、後頭蓋窩腫瘍、無症状でintidentalに発見された症例が多くみられた。

高齢者髄膜腫の手術適応は合併症の有無及び程度、腫瘍局在、大きさなどからの手術難易度、臨床症候の有無、麻酔科、循環器科、内科医の意見などを十分検討し、無理をせず手術時間が長時間に及ばないようにすれば治療成績は良好と考えられる。

【文献】

- 1) Arienta C, Caroli M, Crotti F, Villani R (1990) Treatment of intracranial meningiomas in patients of 70 years old. *Acta Neurochir (Wien)* 107: 47-55
- 2) Awad IA, Kalfas I, Hahn JF, Little JR (1989) Intracranial meningiomas in the aged: surgical outcome in the era of computed tomography. *Neurosurgery* 24: 557-560
- 3) Chan RC, Thompson GB (1984) Morbidity, mortality and quality of life following surgery for intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 60: 52-60
- 4) Cornu Ph, Chatellier G, Dageou F, Clemenceau S, Foncin JF, Rivierez M, Philippon J (1990) Intracranial meningioma in elderly patients. *Acta Neurochir (Wien)* 102: 98-102
- 5) Djindjian M, Caron JP, Athayde AA, Fevrier MJ (1988) Intracranial meningiomas in the elderly (over 70 years old). A retrospective study of 30 surgical cases. *Acta Neurochir (Wien)* 90: 121-123
- 6) Jan M, Bazeze B, Saudeau D, Autret A, Bertrand A, Bertrand P, Gouaze A (1986) Devenir des meningiomes intracranien chez l'adulte. Etude retrospective d'une serie medico-chirurgicale de 161 meningiomes. *Neurochirurgie* 32: 129-134
- 7) Nisizaki T, Kamiryo T, Fujisawa H, Ohsita N, Ishihara H, Ito H, Aoki H (1994) Prognostic implication of

meningiomas in the elderly (over 70 years old) in the era of magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 126: 59-62

- 8) Papo I (1983) Intracranial meningiomas in the elderly in the CT scan era. *Acta Neurochir (Wien)* 67: 195-204

当院における高齢者髄膜腫の治療の現況

Clinical study of elderly patients with meningiomas

杏林大学脳神経外科

前田達浩、富田泰彦、佐藤栄志、
小西善史、塩川芳昭、斎藤 勇

【はじめに】

髄膜腫は基本的には良性腫瘍であり進行が遅い故に高齢者においては手術適応に関してはより慎重でなければならない。今回我々は当院における70歳以上の高齢者髄膜腫の治療の現況を検討しその治療方針と問題点に関し考察した。

【対象】

過去11年間に当科にて経験した70歳以上の高齢者髄膜腫は18例で全体の9.7%であった。年齢分布は70～75歳 11例、76～80歳 6例、81歳以上 1例。男性5例、女性13例。手術例13例、非手術例5例。

【結果、考察】

腫瘍局在には特徴は認められない。病理診断はmeningothelial 5例, transitional 5例, fibromatous 2例, malignant 1例であり成人例と変わりなし。Simpson gradeはI:1例, II:2例, III:4例, IV:5例, V:1例であり高齢者故に手術の根治性がさがっていることがわかる。手術が施行できなかった理由に関しては巣症状が無かったりいわゆるincidentalであった例は3例で、テント上腫瘍にて腫瘍の大きさが3cm以下であった例が2例、本人や家族が手術を希望しなかった例3例であった(重複例あり)。しかし嗅覚脱出、片麻痺、視力視野障害、小脳症状など明らかな巣症状を認める場合は8例中7例で手術施行されていた。この事実は高齢者といえども症状によって患者のQOLを悪くしている例では手術治療を第1選択とする事を唆している。最近ではincidental caseでもfunctional MRI, 2D-PC MRI, さらに術中モニタリングを施行することにより、安全にかつ根治性を高める治療が可能となってきた。高齢者髄膜腫患者手術中の問題点に関しては手術時間は平均6時間で(5～8.5時間)成人例に比し短い。輸血は13例中9例に行われたが、全例術中の血液検査にてHb10以下になった時点で施行され、急激な貧血

やhypovolemic shockを招くことなく手術が施行でき早期の輸血が有用であった。静脈洞、静脈損傷は3例に認められ、明らかに術中確認されたのは1例で他の2例は術後CTにて静脈性梗塞を確認した例である。またこれらの例は症候的にも重症であり、このように高齢者髄膜腫では静脈の脆弱性、静脈環流異常を念頭にいれ手術を進める必要があると考えられた。全身合併症に関して70歳以上の高齢者では心臓、腎臓、肝臓、呼吸器疾患、糖尿病、高血圧を合併している場合が多いが、その手術適応では心臓疾患以外は基本的には適応と考えられ、術後十分な管理により全身状態を保持することが可能であった。しかし、心疾患合併例は2例中2例とも手術施行不可(全身麻酔不可)であり、その手術適応はより慎重でなければならない。70歳以上の高齢者髄膜腫の予後(観察期間6ヶ月～11年:平均5年)は手術例:GR:3例(27%), MD:4例(36%), D:3例(27%), 非手術例:GR:3例(75%), MD:1例(25%)であり、手術例の予後は基本的には良好であるが、術後合併症を併発すると重篤となることが多く注意を要する。

【結語】

70歳以上の高齢者髄膜腫では開頭術の適応となるが、基本的には(1)巣症状の存在(2)全身合併症の種類と程度(3)十分なインフォームドコンセントが基盤となる。特に巣症状を伴わない例は十分に手術適応を検討して、さらに患者や家族に十分なインフォームドコンセントをし手術を行うこと、必ずしも全摘出をめざさず合併症の予防に重点をおくことで良好な予後を得ることが可能と考えられる。

当院6年間における高齢者の髄膜腫に対する治療状況

Therapy for Senior Meningioma for This Six Years at Our Institute

東京都立府中病院 脳神経外科

北原功雄、伊地俊介、濱田真輝、幸田俊一郎、
水谷 徹、有竹康一、三木啓全

【はじめに】

老年者の脳腫瘍の脳神経外科的治療について、若年者と異なったような特殊性があるか、それに基づいて治療上どのような配慮を払い、どのように治療方針をたてていくべきか、老年者の症例の増加傾向の著しい現状で臨床直面上直面する機会が多い。今回良性の脳腫瘍の代表であり、高齢者に多いとされる髄膜腫に対する当院の治療状況について報告する。高齢者については最近の老年医学に準じた65歳を越えた70歳以上とする。

【対象と方法】

我々の施設では、1991年から1996年までに手術的治療を行った脳腫瘍（脊髄腫瘍、眼窩内腫瘍をのぞく）症例数は180例。このうち70-74歳は15例（8%）、75-80歳は9例（5%）、80歳以上は1例（0.6%）である。高齢者（70歳以上）の脳腫瘍を組織分類上の頻度順で見ると髄膜腫8例（32%）、神経膠腫8例（32%）、転移性脳腫瘍4例（16%）、下垂体腺腫4例（16%）、血管芽腫1例（4%）である。この6年間における高齢者の髄膜腫における治療状況についてまとめ、当院の治療方針を報告する。

【結果】

当院6年間における髄膜腫手術症例の全年齢群の男女比は1:2.4と女性に多いが高齢者では1:1.7と若干女性の比率が低下する。高齢者髄膜腫の局在は手術例は頭蓋底に起因した部位が多く、さらにテント、側脳室と手術困難な部位が多い。サイズは平均径3.5cm。一方非手術例は圧倒的に円蓋部が多くサイズは平均径2.9cmで平均的なサイズが少ない。主症状は手術例では無症候性が多く、本人、家族の希望で手術になる例が多い。つぎに神経学的異常、頭痛と続く。非手術例でも無症候性が多く次に神経学的欠損と続く。特徴は頭蓋内圧亢進症候に乏しく、無症候ないし乏症候例が9例53%と多いことである。また1例では腫瘍が頭皮下腫瘍として発見された

が、これは一般に稀であり高齢者髄膜腫の特徴といえる。臨床症候の持続期間は手術例では平均9.8カ月であり、非手術例では平均26.6カ月で臨床症候のないものと、症候が長年変わらず持続するものの2通りに分けられる。外来経過観察中腫瘍が増大してくるものは1例のみであった。Performance Statusは手術例はGrade 1,2が多く、自立はしているが障害が生活に影響を及ぼすため手術になることが多い。非手術例ではgrade 0が圧倒的に多く、grade 1がない。術前合併症は糖尿病3例、眼症状3例、肝硬変、精神障害、高血圧、肥満、胃潰瘍、大腸ポリープ、合併症なしがのべ数でそれぞれ1例である。この中で術後影響を及ぼさなかったものは、糖尿病である。一方肝硬変、肥満はこれらがトリガーとなり、重篤な合併症を引き起こした。非手術例の合併症は高血圧3例、糖尿病、心疾患、眼症状、痴呆、脳梗塞がそれぞれ2例、リウマチ、卵巣腫瘍が1例である。合併症なしは2例である。髄膜腫の腫瘍摘出はSimpson grade 2が4例と一番多くSimpson grade 4においても80%以上摘出している。病理診断はすべてmeningiomaに属し、atypical meningioma, anaplastic meningiomaはない。術後合併症は嚥下性肺炎、術後出血、肺梗塞、出血性梗塞、精神症状、尺骨神経麻痺、肝硬変増悪、踵部褥創がのべでそれぞれ1例である。合併症なしは2例である。術後6カ月におけるADLに基づく転帰では死亡例が2例ある。1例は鞍結節髄膜腫で摘出時、内頸動脈のspasmを生じた。若干の意識障害のため、臥床最中肺梗塞を生じ、呼吸不全を来し死亡した肥満の女性である。1例は大孔部髄膜腫で術前から認めた肝硬変が次第に増悪し、手術後3カ月で多臓器不全を来し死亡した例である。Surgical outcomeでは1例の死亡とということになる。ここで言う高齢者の社会復帰であるが、previous life styleあるいはそれ以上という意味で使用した。

【考察】

老年者の原発性悪性脳腫瘍については全身状態が許せば積極的治療を考えるべきである。高齢者の髄膜腫についてはどのような治療を考えるかと言うことであるが先ず年齢と増殖率について考えてみたい。髄膜腫の年齢による疫学はRohringer Mらが、カナダのMonitabaにおける髄膜腫の疫学的検索(1980-1987)を施行し、1年に発生する髄膜腫患者は人口10万人に対して2.3人であるが、女性は50歳以降、男性は60歳以降から急速な増加が認められ、特に80歳代では人口10万人に対して8.4人と、約3.5倍の増加を示すと報告している¹⁾。高齢になるにつれて罹患率は増大し、無症候性に発見される可能性が多くなるわけである。WILLIAM C. OLIVERらは平均年齢60歳における増殖率は年間平均0.24cmであり手術によるmortality, morbidityも無視できないと発表している²⁾。特に閉経後の増殖率は低下すると言われ70歳以上ではさらに増殖率は低下すると思われる。当院では高齢者におけるmalignant meningiomaはいままでになく、75歳以上で無症状ないし乏症状の髄膜腫は外来にて年1-2回CTスキャンでfollowしているが腫瘤が増大したり症候が増悪することは少ない。CTにおける石灰化CT,MRIにおける腫瘍周囲の浮腫にはことに留意している。以上の経験より高齢者の髄膜腫治療について我々の施設では75歳以上では無症状ないし乏症状の髄膜腫は経過観察を第1選択とする。手術は腫瘍の硬膜を含めて全摘出を原則とするが、主たる腫瘤を摘除する場合も多い。次に手術を考慮した場合であるが、高齢者の場合何らかの症候をあらわして来院、検査した場合、画像診断上ですでにきわめて大きな腫瘤の形成を見る場合がある。また腫瘍自体による症候はなく、他の目的による検査によってたまたま巨大な髄膜腫が発見されることもある。これらは老齢化に伴う脳実質組織の萎縮傾向で頭蓋内圧亢進を来す時期が遅延する可能性は考えられる。後者の場合は軽い痴呆症状の見られることがあり老人性のもので見逃されることも多い。2.5~3cm以上の髄膜腫に対して経過観察中、増大する場合、症状が出現進行する場合手術を考慮する。手術は原則的に若年者と同じく全摘出を行う方針で望む。手術は術前合併症、麻酔侵襲、家族の希望を考慮した上で手術後のADL,QOLが高まると予想される場合施行する。手術は場合によっては手術時間の短縮のため、出血量の低下のため、脳の牽引、圧排、摘出による脳の沈下、変形を抑えるためさらには動脈硬化の強い血管系に損傷を与え、スパズムや出血性梗塞を防ぐために部分摘出とすることは転帰を良好とするために重要なことと考える。

【文献】

- 1) ROHRINGER M, SUTHERLAND GR, LOUW DF et al: Incidence and clinicopathological features of meningioma. J Neurosurg 71: 665,1989.
- 2) WILLIAM C. OLIVERO, J. RICHARD LISTER, AND PATRICK W.ELWOOD: The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. J Neurosurg 83:222,1995

本施設における高齢者髄膜腫 — 臨床病理学的検討 —

Senile patients with meningioma
in Dept. of Neurosurgery, Iwate Medical Univ.
— Clinicopathological examinations —

岩手医科大学脳神経外科

荒井啓史、別府高明、和田 司、
吉田雄樹、鈴木倫保、小川 彰

【はじめに】

髄膜腫は最も一般的に遭遇する頭蓋内良性腫瘍であり、そのほとんどが外科的に摘出することにより完治が期待できる。一方高齢化社会の進む中、高齢者におけるこれら良性腫瘍の手術適応について、様々な議論がなされるようになった。本稿では、当施設における高齢者髄膜腫に対する手術適応について、Retrospectiveな考察を行い、更に、髄膜腫における病理学、生物学的特徴と年齢との関連について検討を加えた。

【対象、方法】

1. 高齢者髄膜腫

1992年より1996年の5年間に岩手医科大学脳神経外科を受診した、70歳以上の高齢者髄膜腫患者10例であり、手術施行例5例、非施行例5例である。年齢は手術施行群で70歳から79歳（平均72.9歳）、非施行群で73歳から87歳（平均82.0歳）であった。手術施行群の組織亜型は、meningothelial type 4例、fibrous type 1例であった。

2. 病理学的検討

同5年間に外科的に摘出した髄膜腫50例について、flow cytometerによるDNA量測定、抗Ki-67抗体による腫瘍増殖能の評価、およびfluorescence in situ hybridization(FISH)による染色体数的異常の検出を行い、年齢との関連について検討した。

(1) flow cytometry

佐々木ら¹⁾の方法に準じ、新鮮標本より細胞浮遊液を作成、propidium iodideにて核染色しFACSscanを用い細胞25000個について測定した。

(2) Ki-67陽性率

抗Ki-67抗体(Daco, co.)を用い、凍結切片をPAP

法にて免疫染色し、光学顕微鏡400倍下で細胞2000個について陽性率を算出した。

(3) fluorescence in situ hybridization(FISH)

新鮮組織より作成したスメア標本を用い、Pinkelらの方法に準じた²⁾。染色体1, 7, 9, 10, 17番については α -satellite DNA probe (Onco.) 染色体22番については chromosome whole painting probe (Onco.)を用いた。

【結果】

(1) 高齢者髄膜腫の手術適応

手術施行群 (Table1.) は非手術群 (Table2.) に比し、年齢で平均約10歳若く、重篤な全身合併症のない例に限られており、腫瘍局在も比較的手術手技の容易な部分である場合が多かった。全例にて術前の神経症状の改善が認められ術後経過は良好であった。非手術群中2例 (case 1, 5, Table2) は合併症による全身状態不良のため手術適応なしと判断され、2例 (case 2, 4, Table 2) では小型の腫瘍であり神経症状が軽度または認められず、経過観察のみとされ、1例 (case 3, Table 2) は高度な痴呆症状のため家族が消極的であったため手術を施行しなかった。

(2) 病理学的検討

Ki-67陽性率は組織学的悪性度を反映し、atypical meningioma例においては高値を示したが、組織学的良性例中では、年齢との関連は認められなかった (Fig. 1)。flow cytometryによるDNA量の変化では、良性例中にもDNA aneuploidyを示す例は比較的認められ³⁾、特に高齢者よりも比較的若年者に多い傾向が見られた (Fig. 2)。染色体数的異常については、古典的に髄膜腫との関連を指摘されている染色体22

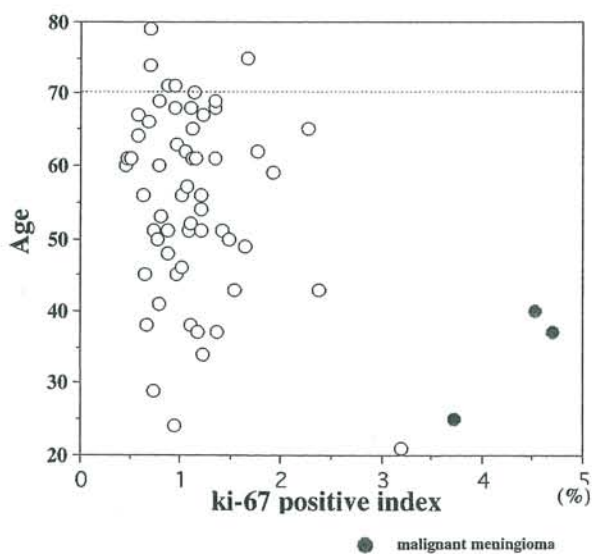
Table 1

Case	Age/Sex	Chif complaint	Past history	tumor location	Simpson grade	Outcome
1	71/M	hemiparesis	catarct	falx	I	good
2	70/F	hemiparesis	hyperlipedemia	convexity	I	no change
3	70/F	hemiparesis	none	convexity	I	good
4	79/F	visual distubance	hypertension	tuberculum sellae	I	good
5	73/M	visual distubance	DM	shenoid ridge	III	good

Table 2

Case	Age/Sex	Chif complaints	Past history	tumor location
6	87/F	dizziness	cataract glaucoma anxiety neurosis dementia	falx
7	84/M	none	prostata hypertorophy hyperlipedemia	olfactory groove
8	80/F	hemiparesis	dementia hypertension	middle fossa
9	73/F	LOC	angina	CPA
10	86/M	gait disturbance	colon K. asthma dementia	lateral ventricle

Fig. 1



番⁴⁾, また, 近年髄膜腫における悪性化, 再発等との関連を示唆されている染色体1番⁵⁾を含み, 検索し得た全染色体において, 異常を示す例は, 高齢者よりも比較的若年者に多く見られた (Fig. 3, 4).

【考察】

高齢者髄膜腫患者については, 合併症, 年齢に伴う全身状態の不良が手術適応の妨げになる場合が多いが, これらを考慮し, 慎重に手術適応を決定すれば, 良好な治療成績を得られると考えられる。また, 高齢者においては特に痴呆症状を示す例も多く, 家族とのインフォームドコンセントが重要であると思われた。病理学的には, 顕微鏡上は高齢者髄膜腫に特徴的と思われる所見は認められなかったが, atypical meningiomaは若年者にのみ認められた。

Fig. 2

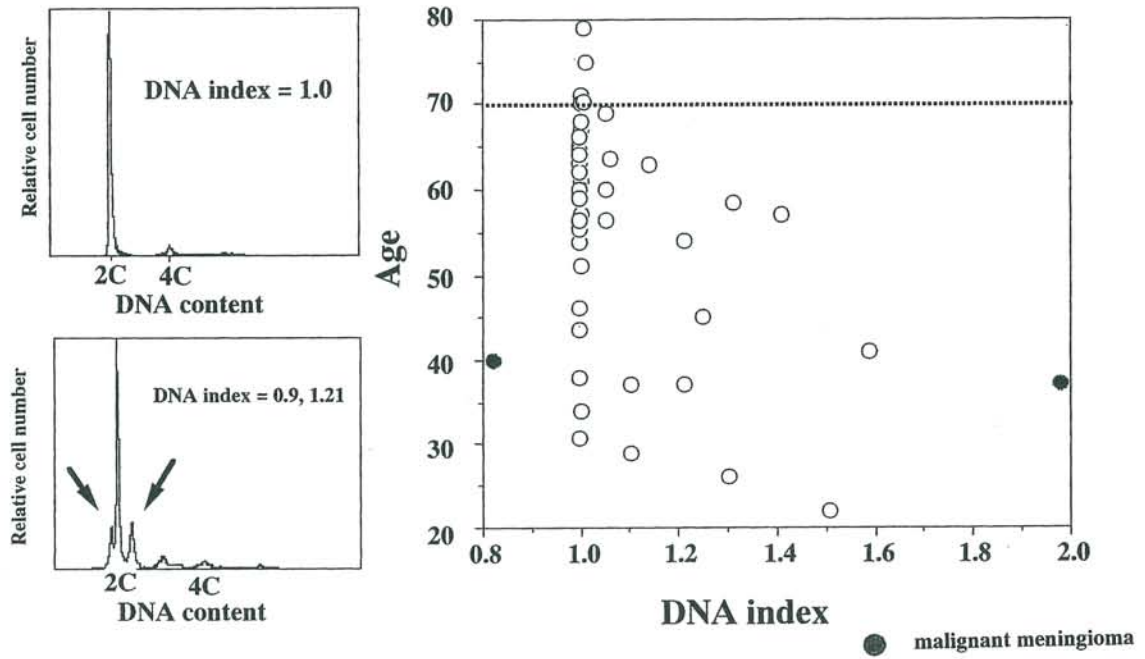


Fig. 3

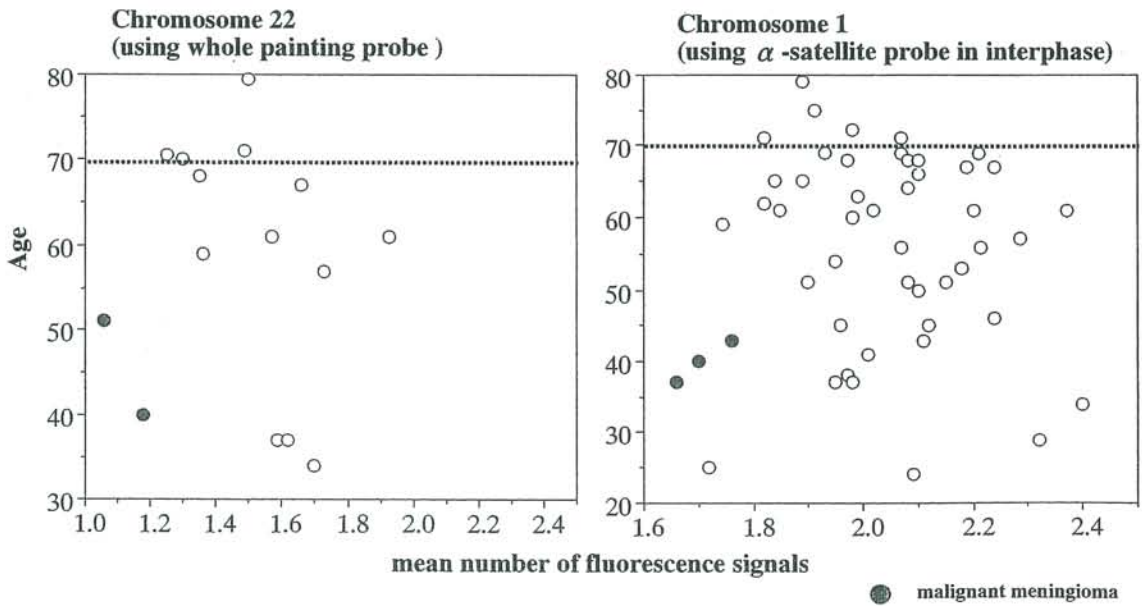
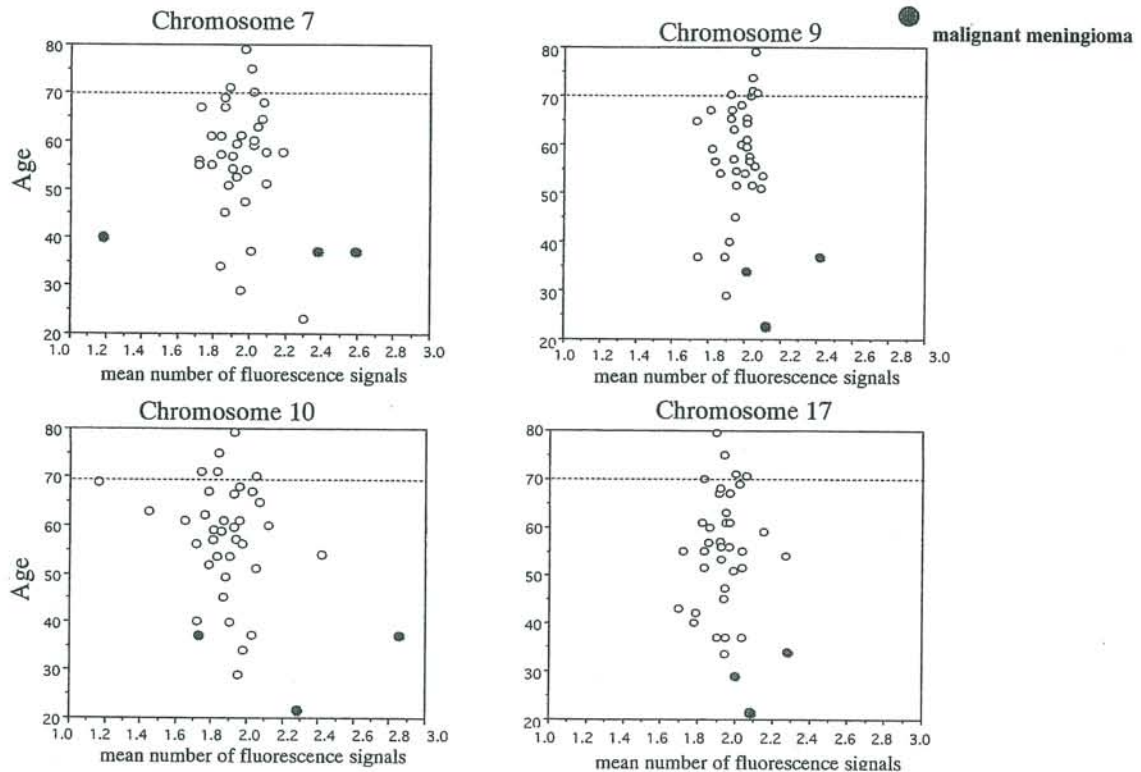


Fig. 4



一方、組織学的良性群においても、DNA量異常、および染色体数的異常を示すものは若年者に多い傾向が見られ、髄膜腫において、年齢に伴う生物学的活性の差があることが示唆されたが、今回の検索では高齢者群の症例数が少ないため、加齢が及ぼす生物学的影響を明らかにするためには、更に検討を要すると考えられた。

【文献】

- 1) Sasaki k, Murakami T : Clinical application of flow cytometry for DNA analysis of solid tumors. : Acta Pathol Jpn 42 : 1-14, 1992
- 2) Pinkel D, Sakamoto M, Matumura K : Application of Fluorescence in situ Hybridization to Detection of Chromosomal Aberrations : Cytometry Research 2(1), 1-11, 1992
- 3) 荒井啓史 : ヒト髄膜腫におけるDNA ploidy patternと組織像との関連 : Cytometry Research 3(2), 91-95, 1993
- 4) Zang K. D : Cytological and Cytogenetical Studies on Human Meningioma : Cancer Genet Cytognet 6, 249-274, 1982
- 5) Prempree T, Amornmarn R, Faillace W.J : 1; 19 Translocation in Human Meningioma : Cancer Vol 71, No. 7, 2307-2311, 1993

高齢者髄膜腫の臨床的検討

Clinical Study of Meningiomas in Elderly Patients

横浜市立大学医学部脳神経外科

菅野 洋、林 明宗、片岡桃子、久保田 毅、
佐藤博信、藤井 聡、山本勇夫

【はじめに】

高齢化社会の進行、CT、MRIの普及などに伴い、脳神経外科医の目に触れる高齢者の髄膜腫は確実に増えつつある。また、頭蓋底外科手術の進歩や新しいアプローチの開発に伴い、従来手術困難であった部位の手術も可能となってきた。しかしながら、高齢者の髄膜腫を、高齢でない患者の髄膜腫と同じように考えて治療してよいものかどうかについては必ずしもコンセンサスは得られていない。高齢者の髄膜腫の予後、手術の危険性、また高齢者の髄膜腫の増殖能などの生物学的性格などについても十分解明されているわけではない。われわれは、当科において過去髄膜腫と診断、治療した高齢者の髄膜腫について臨床的観点から検討を行った。

【対象および方法】

今回の研究において、検討した対象は、70歳以上の髄膜腫24例で、年齢は70歳から94歳、平均76.3歳であり、男性8例、女性16例であった。髄膜腫の診断は、手術例については病理組織学的診断によったが、非手術例については、画像所見および臨床経過にて診断した。これらの症例に対して、初発症状、合併症、腫瘍の部位、手術例のSimpson gradeと病理組織所見（病理型）、手術例の術前術後のKarnofsky Performance Status (KPS)の変化、非手術例のKPSなどについて、比較検討した。

【結果】

初発症状は、hemiparesisが6例、dementia 4例で、他は各1例ずつで、dementiaが多くみられた。症状がなく、偶然発見されたもの(incidental)は4例であった。主な合併症では、24例中、糖尿病が4例、肺疾患、心疾患および悪性腫瘍各3例、脳梗塞、脳動脈瘤各2例であった。髄膜腫の部位は、petroclival 4例、

falx、parasagittal、convexityが各3例、olfactory groove、tentorial、sphenoid ridgeが各2例、multipleが2例であった。このうち、手術例は表の括弧内の数字で示した (Table 1)。

対象24例中、手術例は半分の12例で、年齢は70歳から82歳、平均74.2歳であった。Simpson gradingでは、grade Iが3例、grade IIが2例、grade IIIが3例、IVが4例であり、total removalに至らない例が33.3%

Table 1. Clinical data of elderly meningiomas

Site of tumor	petroclival	4(3)
	falx	3(1)
	parasagittal	3(1)
	convexity	3(2)
	olfactory groove	2(1)
	tentorial	2(1)
	sphenoidal ridge	2(0)
	optic nerve sheath	1(1)
	sphenoid sinus	1(0)
	multiple	2(2)
		()operation
Surgical treatment	12	
age	range 70-82 years old	
	mean 74.2 years old	
Simpson grade	I	3
	II	2
	III	3
	IV	4
outcome	improved	6
	unchanged	1
	worsen	4
patholgy	meningothliomatous	7
	fibroblastic	3
	transitional	2
Non-surgical treatment	12	
age	range 71-91 years old	
	mean 78.5 years old	
outcome	improved	0
	unchanged	11
	worsen	2

Table 2. Karnofsky Performance Status of surgical cases

Skull base group		
	preoperative	postoperative
petroclival 1	80	50
tentorial	80	90
petroclival 2	70	40
petroclival 3	90	80
olfactory groove	80	50
Except for skull base group		
	preoperative	postoperative
optic nerve sheath	90	90
falx	70	90
parasagittal	50	60
multiple 1	90	90
convexity 1	90	90
convexity 2	80	90
multiple 2	80	100

あった。手術のoutcomeでは、症状改善6例、不変1例、悪化4例で、悪化例も少なくなかった。手術例の病理型では、meningotheliomatous meningioma 7例、fibro-blastic meningioma 3例、transitional meningioma 2例であった。

これに対し、非手術例は12例で、年齢は71から94歳、平均78.5歳で手術例より、平均で4歳ほど高齢であった。経過観察可能であった症例で2例、症状がわずかに悪化しているが、ほかは明らかな変化は認められなかった。

手術した12例について、術前、術後のKarnofsky performance status (KPS)の変化では、KPSの改善が5例、低下が4例、不変が3例であった。頭蓋底の髄膜腫とそれ以外の部位の髄膜腫を比較した結果では、頭蓋底の髄膜腫の手術でKPSが低下する例が多い傾向がみられた(Table 2)。

【考察】

高齢者の髄膜腫の手術の報告は少なかったが、最近では70歳以上のみならず80歳以上の高齢者の髄膜腫のまとまった手術例の報告もみられるようになってきている¹⁻⁴⁾。しかしながら、高齢者の髄膜腫の手術は、高齢者でない患者の髄膜腫の手術に比べて、危険性が高いという報告もあり⁴⁾、どの程度手術を積極的に考えるかどうかは、意見の分かれるところである。また、高齢者の髄膜腫においては、再発防止のための全摘出に必ずしも拘泥しないことが肝要であり、本研究においてもSimpson grade IVが12例中4例にみられた。本研究においては、術後経過観察を行い、腫瘍の再発または残存腫瘍の増大のため、再度手術を行った症例はなく、腫瘍の再発はより年下の患者の髄膜腫ほどには考慮する必要はない

のではないかと考えられる。経過観察を行った非手術例においてKPSがほとんど不変であることから、高齢者の髄膜腫は増大速度が比較的緩徐ではないかと考えられる。したがって、無症状の高齢者の髄膜腫では、手術の適応は限られてくる。また、症状があっても手術によってその症状が改善されない可能性が高い場合は、手術の適応は慎重にすべきであると考えられる。結局、高齢者の髄膜腫の手術の適応は、その髄膜腫による症状があって、生命にかかわるような合併症がなく¹⁾、全身麻酔が安全にかけられ、術前術後のストレスに耐えられるだけの全身状態である場合にある程度が限られると考えられ、頭蓋底の髄膜腫の場合は術後にKPSの低下が多くみられたことから更に手術の適応は慎重に考えるべきであると思われた。

【文献】

- 1) Arienta C, Caroli M, Crotti F, Villani R: Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old. *Acta Neurochir (Wien)* 107: 47-55, 1990
- 2) Umansky F, Ashkenazi E, Gertel M, Shalit MN: Surgical outcome in an elderly population with intracranial meningioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 55: 481-485, 1992
- 3) McGrail KM, Ojermann RG: The surgical treatment of benign intracranial meningiomas and acoustic neuromas in patients 70 years of age and older. *Surg Neurol* 42: 2-7, 1994
- 4) Mastronardi L, Ferrante L, Oshao R, Ferrari V, Tatarelli R, Fortuna A: Intracranial meningiomas in the 9th decade of life: A retrospective study of 17 surgical cases. *Neurosurgery* 36: 270-274, 1995

当院における高齢者髄膜腫の治療成績

東京医科大学脳神経外科学教室

鈴木信宏、仙石祐一、名倉正利、原岡 襄、伊東 洋

【はじめに】

平均寿命の延長に伴い、高齢者を扱う機会は増加している。髄膜腫は極めて緩やかな成長をするため、高齢になり発症することもしばしばある。当院における70歳以上の高齢者髄膜腫の治療成績について retrospective に検討し、若干の文献的考察を加え報告する。

【症例のまとめ】

対象は1987年より当科で手術を行った23例であり男性3例、女性20例で、平均年齢はそれぞれ72.7歳、74.7歳であった。発生部位をTable.1に示すが、全髄膜腫症例と特に差は無い。posterior fossaが5例となっているが、tent下での全ての症例を一括したのでやや多くなっている。

Table.2は術前の臨床症状であるが、片麻痺、脳神経症状、痙攣、精神症状が多く認められ、全髄膜腫と比べ精神症状が比較的多いのが高齢者の特徴と考えられた。

Table.3に術前の既往歴を示すが、23例中19例で何らかの既往歴が認められ、加療を継続していた。hypertension、糖尿病、呼吸器疾患、心疾患は全て治療がなされ、術前にコントロールが良好な状態で手術を行った。本シリーズでは除外されているが、全身麻酔が不可能と考えられ手術を拒否された心疾患の合併症例が3例存在した。

【結果】

臨床症状の術前、術後の経過をTable.4に併せて示す。convulsionはcontrolが十分にできなかった1例が

Case summary (M / F)

total number 23 cases (20 / 3)
mean age 74.4 yo. (72.7 / 74.7)

location	
parasagittal convexity	4
falx	4
posterior fossa	3
lateral sphenoidal ridge	5
medial sphenoidal ridge	2
tuberculum sellae	3
	2

Table.1

Clinical symptoms / signs

symptom	number
convulsion	4
mortor weakness	7
I- ICP	3
visual acuity disturbance	3
CN disturbance (except II)	2
exophthalmos	2
speech disturbance	2
psychiatric reaction (dementia, low activity)	4
ataxia	2
no symptom	3

Table.2

Course of clinical symptoms / signs

symptom	pre ope	post ope		
		improved	unchanged	deteriorated
convulsion	4	1	3	
mortor weakness	7	6		
I- ICP	3	3		
visual acuity disturbance	3		1	2
CN disturbance (except II)	2	1	1	
exophthalmos	2	2		
speech disturbance	2	2		
psychiatric reaction	4		1	2
ataxia	2	2		

Table.3

Combined disease

hypertension	5
DM	3
malignant tumor	3
cerebro-vascular disease	2
dementia	1
asthma	1
heart failure	1
others	7
none	4

Table.4

Complications after surgery

neurological		general	
brain contusion	1	pneumonia	3
psychiatric reaction	5	heart	2
brain edema	1	failure	1
dysphagia	3	infection	2
		other	

Table.5

Clinical result (K P S)

improved	4
unchanged	13
deteriorated	3
dead	3

Table.6

Peritumoral LDA & prognosis

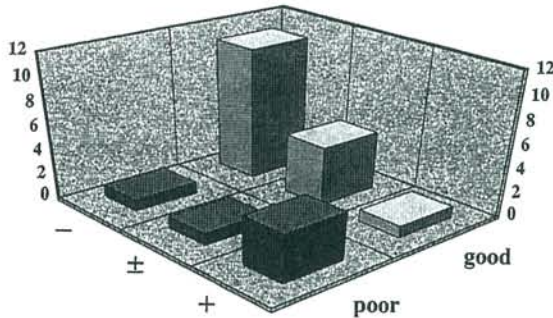


Fig.1

Simpson's grading & prognosis

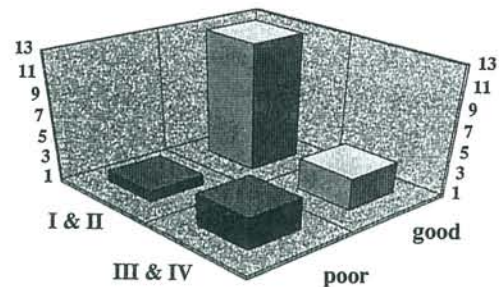


Fig.2

Blood transfusion & prognosis

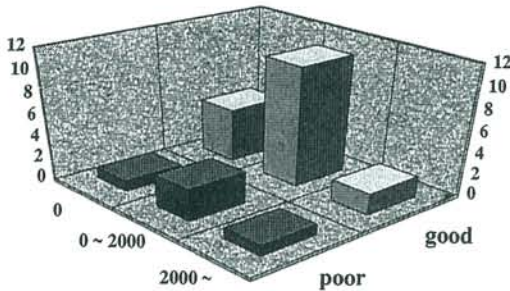


Fig.3

Operation time & prognosis

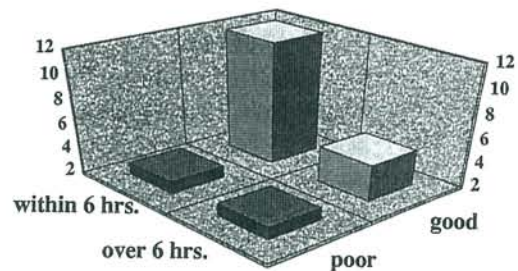


Fig.4

軽快し、3例は術前、術後とも抗痙攣剤の服用下に control可能であった。片麻痺は4例中3例が軽快し、1例は術後合併症にて失い評価不能であった。精神症状の改善は不良で、1例は術後合併症にて失いやはり評価不能であった。tuberculum sellae meningiomaの2例の視力障害は術後悪化した。全体では視力障害を除いては圧迫による諸症状は手術により改善が認められたが、精神症状の経過は不良であった。

Table.5は術後合併症である。術後新たに精神症状が5例と高率に出現したが、4例は一過性で軽快した。posterior fossaの5症例中3例にdysphagiaが出現し、何れも2次の合併症として呼吸器感染を併発し早期離床の妨げとなり、夜間不穏、記名力障害等の精神症状が併発した。心不全の2例、brain contusionの1例を術後合併症にて失ったが、術前の既往症の悪化は認められなかった。

Table.6は、術前と術後6カ月のKPSの変化である。悪化した症例は、視力障害が2例、精神症状の悪化が1例で、心不全、脳挫傷にて3例が死亡した。改善した4例は、片麻痺、眼球突出等の圧迫症状が改善しKPSが改善した症例である。以後、KPSの改善及び不変を予後良好群、悪化及び死亡を予後不良群とし、予後に影響を及ぼす諸因子を検討した。

Fig.1は術前のCT scanより判断した腫瘍周辺浮腫と予後の比較である。周辺浮腫の程度は認められないものを(-)、腫瘍の大きさを越えない程度の周辺浮腫を認めるものを(±)、周辺浮腫が腫瘍の大きさを越える症例を(+)として判定した。周辺浮腫が強い症例で予後不良例が多く、浮腫が軽度或いは無い症例では予後良好な傾向が認められた。周辺浮腫が強い症例で、術後脳挫傷より死亡した症例、精神症状が遷延した症例をそれぞれ1例経験しているが、脆弱な脳組織、容易に破綻する脳血流循環動態が原因と考えられた。Fig.2はSimpson gradeの摘出率と予後の関係であるが、有為な傾向は認められなかった。Grade III、IVの摘出を行なった症例の再増殖は、2年～12年(平均6.8年)で認められていない。Fig.3に術中輸血と予後、Fig.4に手術時間と予後の関係を示す。輸血量と予後の相関は認められなかったが、1例で3600mlの輸血が行なわれたanterior fossaの症例を術後の心不全で失った。手術時間では当然ながら短時間手術の症例の予後が良好であった。その他、マンニトールの使用の有無での差も認められず、既往歴が予後に影響を与えた症例も存在しなかった。

【考察】

近年老年人口の増加に伴い、高齢者症例は増加している。一般に高齢者髄膜腫の症状は痙攣、片麻痺、精神症状が多く、頭蓋内圧亢進症状は少ないとされている¹⁾。本シリーズでも同様の傾向が見られた。Cheeらは高齢者の髄膜腫の精神症状は術後改善すると述べているが²⁾、本シリーズでの改善は良好とはいえ、早期離床ができなかった症例に顕著であった。既往歴として高血圧等の循環器系合併症が多く見られたが、これらは適切に管理が行なわれれば手術予後を悪化させる要因には成り難いと言われている。しかしながらCornuらは、ASA stage³⁾ III以上の全身状態の予後は不良であると述べており⁴⁾、嚴重な全身状態の検討は必須と思われる。本シリーズで既往歴が予後に影響を与えた症例は認めなかった。又、Salvatiらは術前KPSとoutcomeの重要性を述べているが⁵⁾、本シリーズはKPS60%が1例含まれるだけで、他は全例70%以上であったため検討は行われていない。術後合併症として呼吸器系合併症、精

神症状が高率に認められた。特に高齢者では容易に二次的合併症を併発するため、慎重な手術操作、嚴重な周術期管理及び早期離症に努めることが重要と考えられた。

【まとめ】

1. 高齢者髄膜腫の手術合併症として、精神症状が高率に認められた。
2. 術後合併症は、容易に二次的合併症を引き起こし早期離床の妨げとなるばかりでなく、精神症状悪化の要因となるため、充分注意する必要がある。
3. 広範な腫瘍周辺の浮腫の存在は予後不良因子となるが、摘出率・手術時間・輸血の有無は予後に影響を与えなかった。

【文献】

- 1) Papo I : Intracranial meningiomas in the elderly in the CT scan era. Acta Neurochirurgica 67 : 195-204, 1983.
- 2) Chee CP, et al : Dementia due to meningioma : outcome after surgical removal. Surg Neurol 23: 414-416, 1985.
- 3) Schneider AJL : Assessment of risk factors and surgical outcome. Surg Clin North Am 63:1113-1119, 1983.
- 4) Cornu P : Intracranial meningiomas in elderly patients. Acta Neurochir(Wein) 102:98-102, 1990.
- 5) Salvati M : Meningiomas in elderly patients : Clinicotherapeutic considerations. Ital Neurol Sci 4: 45-48, 1993.

経過観察を行っている高齢者髄膜腫症例

Intracranial meningiomas in elderly patients: conservative results

群馬大学医学部脳神経外科

田村 勝、坐間 朗、栗原秀行、狩野友昭、今井英明

【はじめに】

高齢化社会の到来により、またCTスキャンやMRIなどの非侵襲的検査が一般化されてきたことより、高齢者の髄膜腫を診断する機会が増えてきた。高齢者においては高血圧、心疾患、肺疾患、糖尿病などの合併症をすでに有している場合があり、手術に際しては慎重に成らざるを得ない。今回我々は主に経過観察を行った70才以上の高齢者髄膜腫症例を報告し、治療方針につき言及したい。

【症例】

症例1. 72才、男性。'93年1月14日、後頭部痛を主訴に来院した。神経学的に異常は認められなかったが、CTスキャンで径3.5cm大のolfactory groove meningiomaが認められた。眼科的に視力は右0.4、左0.8で右に視野欠損を認めたが、中心性網膜炎後の網膜萎縮によるものであろうとのことであった。本人、家族と話し合い、経過観察とした。2.5年後、腫瘍サイズがCTスキャン上4.0cmと増大し、視力は右光覚弁、左0.4で上方視野欠損がみられ、腫瘍によるものであろうとのことであった。長谷川式簡易痴呆スケールで20点でpredementiaであった。'96年4月22日Simpson's grade 2の腫瘍摘出術を行った。術後糖尿病が顕在化し、誤飲性肺炎を併発し、気管切開を行い、ようやく改善し、歩行器で歩けるまでになり、リハビリテーション目的に転院した。

症例2. 71才、女性。'91年6月19日。元来健康で、尾瀬にハイキングに出かけ、左上肢を重く感じ、近医を受診し、CTスキャンにて左frontal convexityに4.0cm大の、右frontal falxに4.5cm大の2個の髄膜腫を認めた。両腫瘍とも主に左中硬膜動脈によりfeedされていた。腫瘍の大きさの割には左上肢のわずかに重い感じのみで、明らかな麻痺はなく、手術によるriskも低くないことより、conventionalな照射40Gyを行い、経過観察とした。痙攣はなかったが予防的に抗痙攣剤を内服した。その後症状の悪化はなく、痙

攣もなく、抗痙攣剤は自ら中止し、車の運転も行っており、5年経過し、元気に過ごしている。

症例3. 初診時66才、現在71才の女性。耳鳴、めまいを主訴に近医を受診し、CT, MRIで右frontal parasagittal meningioma 2.5cm大が認められた。これによる症状は特に認められないと判断し、経過観察とした。5年経過し、CT上大きさは2.8cmとやや増大したが、症状もなく、痙攣もなく、現在も経過観察中である。**症例4.** 81才、女性。'96年2月25日、夜間トイレに起き、めまい、嘔気、嘔吐を生じ、近医を受診し、CTスキャンにて長径5.0cm大の右frontal convexity meningiomaと周囲のlow densityを認められ、当科に紹介された。これによる症状はなく、頭蓋内圧亢進症状もないため、また喘息による呼吸困難もみられたため、経過観察とした。半年後のCTでも腫瘍の増大は認められず、全身状態は初診時よりも改善していた。抗痙攣剤を内服しさらに経過観察中である。

【考察】

症例1は初診時から2.5年経過した時点で画像上の腫瘍の増大、神経症状の悪化がみられたため、手術に踏み切った。手術自体はSimpson's grade 2の全摘で問題なく行われたが、術後糖尿病の顕在化とともにもともと誤飲し易かったため肺炎を併発し、術後管理に難渋した。その他の3症例は10カ月から5.5年の経過観察を行い、症状の進行をみていない。とくに症例2では40Gyの照射を行い、長期間腫瘍の増大をみていないことは照射による腫瘍の増殖抑制効果があったものと考えられる。

70才以上の高齢者のoperative mortalityは5.4%⁷⁾~29.4%⁸⁾、operative morbidityは52%²⁾までと高率で、手術による危険は決して少なくない。これら予後を悪化させる因子として、(1)術前の全身状態が不良であること、ことにStage III of American Society of

Anesthesiology以下^{3,5)}の場合、(2)術前の神経症状が不良であり、Karnofsky rating scaleが⁶⁾60ないし40以下⁴⁾の場合、(3)腫瘍の部位が頭蓋底^{2,3,4)}や後頭蓋窩³⁾にある場合、(4)腫瘍の大きさが5cm以上⁵⁾、peritumoral edema^{1,4)}やmass effectが顕著なもの^{1,4)}、組織学的に悪性のもの⁶⁾、(5)手術時間が長かったり¹⁾、繰り返し行われた場合⁶⁾などが報告されている。

以上高齢者髄膜腫患者においては腫瘍による症状が無いか軽い場合はまず経過観察とする。画像上の腫瘍の増大や、症状が進行性と判断された場合、上記のような負の要因が少ない場合は積極的に手術を行い、負の要因が多い場合は通常の放射線治療やradiosurgeryを考慮する必要がある。

【文献】

- 1) Arienta C, Caroli M, Crotti F, Villani R.
Treatment of intracranial meningiomas in patients over 70 years old.
Acta Neurochir 107:47-55, 1990
- 2) Awad IA, Kalfas I, Hahn JF, Little JR. Intracranial meningiomas in the aged: surgical outcome in era of computed tomography. Neurosurgery 24:557-560, 1989
- 3) Cornu Ph, Chatellier G, Dageou F, Clemenceau S, Foncin J-F, Rivierz M, Philippon J. Intracranial meningiomas in elderly patients. Acta Neurochir 102:98-102, 1990
- 4) Djindjian M, Caron JP, Athayde AA, Fevrier MJ. Intracranial meningiomas in the elderly (over 70 years old). A retrospective study of 30 surgical cases. Acta Neurochir 90:121-123, 1988
- 5) Mastronardi L, Ferrante L, Qasho R, Ferrari V, Terarelli R, Fortuna A. Intracranial meningiomas in the 9th decade of life: A retrospective study of 17 surgical cases
- 6) Nishizaki T, Kamiryo T, Fujisawa H, Ohshita N, Ishihara H, Ito H, Aoki H. Prognostic implications of meningiomas in the elderly (over 70 years old) in the era of magnetic resonance imaging. Acta Neurochir 126:59-62, 1994
- 7) Umansky F, Ashkenazi E, Gertel M, Shalit M. Surgical outcome in an elderly population with intracranial meningioma. J Neurol Neurosurg Psychiatr 55:481-485, 1992

脊髄髄膜腫と脊髄神経鞘腫 ----外科的治療の問題点----

都立神経病院脳神経外科

高橋 宏

【はじめに】

脊髄硬膜内髄外腫瘍の大部分を髄膜腫と神経鞘腫とが占める^{2, 3, 4, 7, 8, 10, 11, 14}。両者の発生率は、欧米の文献ではほぼ対等に扱われているが^{2, 10, 11, 14}、日本人・中国人では神経鞘腫が圧倒的に多く、髄膜腫が少ないことが知られている^{7, 8}。一般的に両者ともに外科的に摘出しやすくしかもその予後は良い。しかしながら、髄膜腫の手術については可及的に全摘出を目指す主張するグループ¹³と硬膜附着部は一部残しても再発はほとんど見られないとする意見^{7, 8}があり術式についての一致が完全にみられているわけではない。また神経線維腫症に伴った多発性腫瘍例の治療と予後などの問題点も残されている¹³。本稿では1981年以来当院で経験した脊髄腫瘍中、髄膜腫と神経鞘腫に焦点をあて臨床上の様々な問題点についてretrospectiveな検討を行った。

【母集団】

a) 脳腫瘍との比較

1981年から1996年末までの間に経験した脊髄腫瘍症例数は146例(腰仙部脊髄脂肪腫、嚢包等を除く)であった。同時期に経験した脳腫瘍症例数は409例であり、脊髄腫瘍との比率は2.8:1であった。脳腫瘍では神経膠腫32%, 髄膜腫27%, 神経鞘腫9%, その他32%であった。脊髄腫瘍では神経鞘腫が最も多く32%, 続いて神経膠腫25%, 髄膜腫15%, その他28%であった。脳腫瘍では神経膠腫が最も多く、脊髄腫瘍では神経鞘腫が最も多い。頭蓋内では神経鞘腫に比して髄膜腫例が3倍も多かったが、脊髄では神経鞘腫発生率が髄膜腫発生率の2倍強であった。

b) 各々の脊髄腫瘍における発生頻度

母集団146例中髄内腫瘍は37例(25%)、硬膜内髄外腫瘍は71例(49%)、硬膜外腫瘍は38例(26%)であった。硬膜内髄外腫瘍は全て良性腫瘍であった。硬膜内髄外腫瘍71例の内訳では神経鞘腫47例、髄膜腫22例、neurenteric cyst 1例、類皮腫1例であった。神経鞘腫は全脊髄腫瘍の32%であり、硬膜内髄外腫瘍

の66%を占めた。髄膜腫は全脊髄腫瘍の15%, 硬膜内髄外腫瘍の31%を占めた。

【髄膜腫と神経鞘腫】

a) 年齢、男女比

髄膜腫の平均年齢は53.8±15歳であった。男女比は7:15(1:2.1)で、女性例が男性例の2倍強であった(図1)。ちなみに脳の髄膜腫では男女比が1:1.9であった。脊髄髄膜腫の場合大孔部を除くと男女比は1:3となり、さらに女性優位が明瞭となる。髄膜腫では50歳以上の占める割合が高く77%を占めた。すなわち次に述べる神経鞘腫に比して、髄膜腫では女性に高齢者に多いことが特徴である。神経鞘腫では平均年齢は46.2±15歳、男女比は28:19でむしろ男性に多い結果となった(図2)。50歳以上の占める割合は46%と髄膜腫の77%に比し低率であった。

b) 発生部位及び腫瘍形態

脊柱管の横断面で見た腫瘍の存在部位について調べた。髄膜腫では腹側・腹外側あわせて29%, 外側

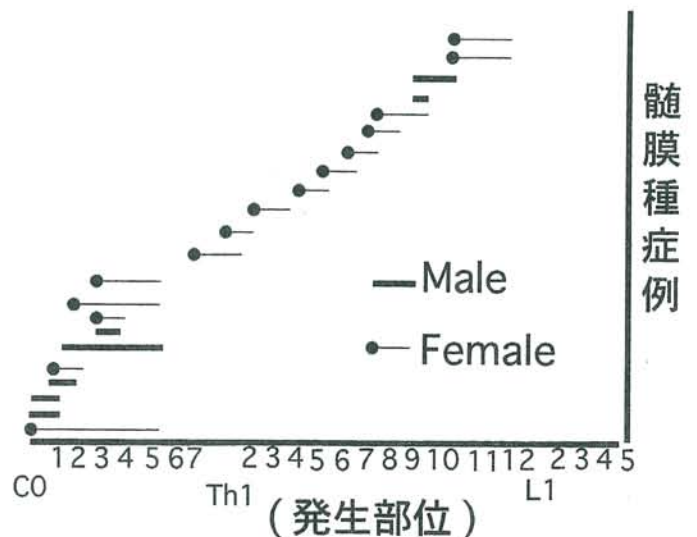
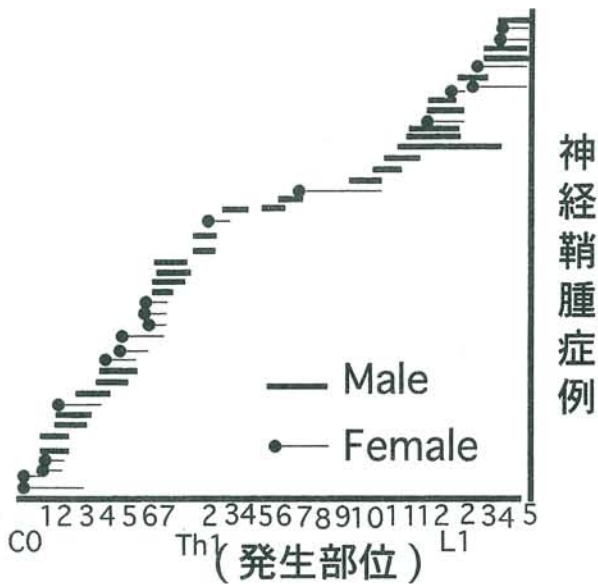


図1 脊髄髄膜腫各例の発生高位を示す。



神経鞘腫症例

図2 脊髄神経鞘腫各例の発生高位を示す。

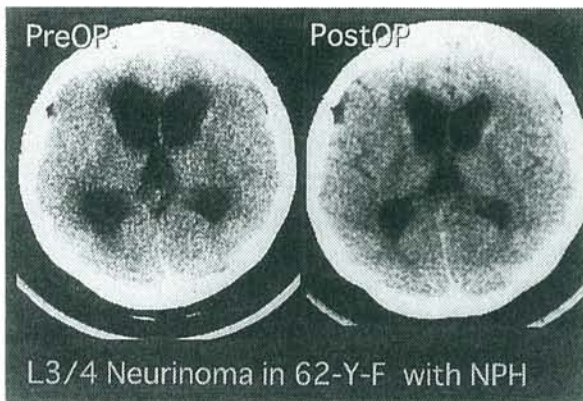


図3 NPH症状を示した例の術前後の脳CT

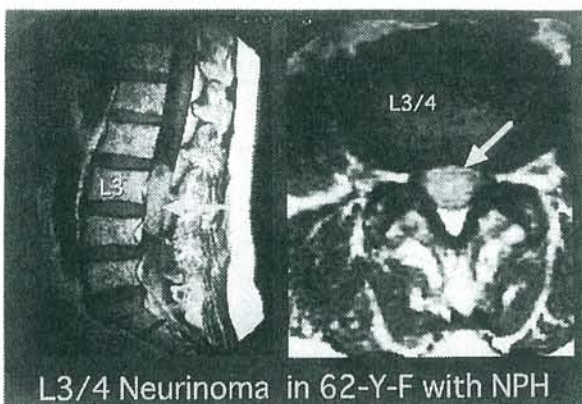


図4 図3の症例の腰椎部MRI

46%, 背外側・背側あわせて26%であった。馬尾の位置に発生した髄膜腫は無かった。神経鞘腫では腹側・腹外側部の腫瘍があわせて16%。外側が55%、背外側と背側をあわせて14%であった。馬尾の腫瘍は16%に認められた。以上をまとめると髄膜腫、神経鞘腫ともに70%前後の腫瘍が外側から腹側に発生し、手術の際、多少なりとも脊髄のretractが必要になる例が多い。

髄膜腫、神経鞘腫男女各症例の発生位置を椎体レベルで示したのが図1、図2である。髄膜腫は大孔-頸椎部10例、胸椎部10例、胸腰椎部に2例であり、大孔-頸椎部発症が比較的多かった。神経鞘腫では大孔-頸椎部22例、胸椎部17例、腰椎部8例であり、やはり大孔-頸椎部発生例が多かった。腫瘍の発生形態としては髄膜腫で通常硬膜内髄外型が20例、硬膜内外型1例、硬膜外型1例であった。神経鞘腫では硬膜内髄外型が30例、dumbbell型15例、硬膜外型1例、多発性例7例であった。手術的に確認された神経鞘腫の発生根は前根6(12%)、後根44(88%)と従来の報告⁹⁾に比して前根発生腫瘍の割合がやや多い印象を受けた。前根発生例の内3例はneurofibromatosis例であった。摘出標本の病理所見は以下の通りであった。髄膜腫ではtransitional type 2%, meningo-theliomatous type 29%, psammomatous type 21%, osteoplastic type 8%であり、transitional typeが多かった。神経鞘腫では、Antoni A型 54%, A型とB型の混在37%, B型2%, neurofibroma 2%, その他2%であり、A型が最も多い結果となった。

c) 初発神経症状

初発神経症状について表に示した。髄膜腫では神経根症状(28%)よりも脊髄症状(67%)で発症することが多い。逆に神経鞘腫例では神経根症状(67%)で発症する例が脊髄症状で発症する例(22%)を大幅に上回る。

神経鞘腫例の中で3例は外来でNPHと診断されて入院した(図3, 4)。RI cisternographyを施行しようとして腰椎穿刺を行ったところ髄液が流出しなかったり、あるいはxanthochromic CSFが引けたため、脊柱管内の病変を疑われMRIにて脊髄腫瘍と診断された(図4)。図5に髄膜腫例と神経鞘腫例の腰椎部髄液蛋白量を示した。髄膜腫(N=14)では平均165±157mg/dl、神経鞘腫(N=23)では平均621±1032mg/dlであった。NPH例の髄液蛋白量は図5に示したように2例は3000mg/dl以上と飛び抜けて高濃度で、残りの1例も1000mg/dl弱とやはり高値を示した。図3, 4で示した症例は髄液蛋白量が4700mg/dlであった。L3/4高位に神経鞘腫があり、これを全摘出してNPHの症状も軽快し社会復帰を果たした。術後のCTでは、

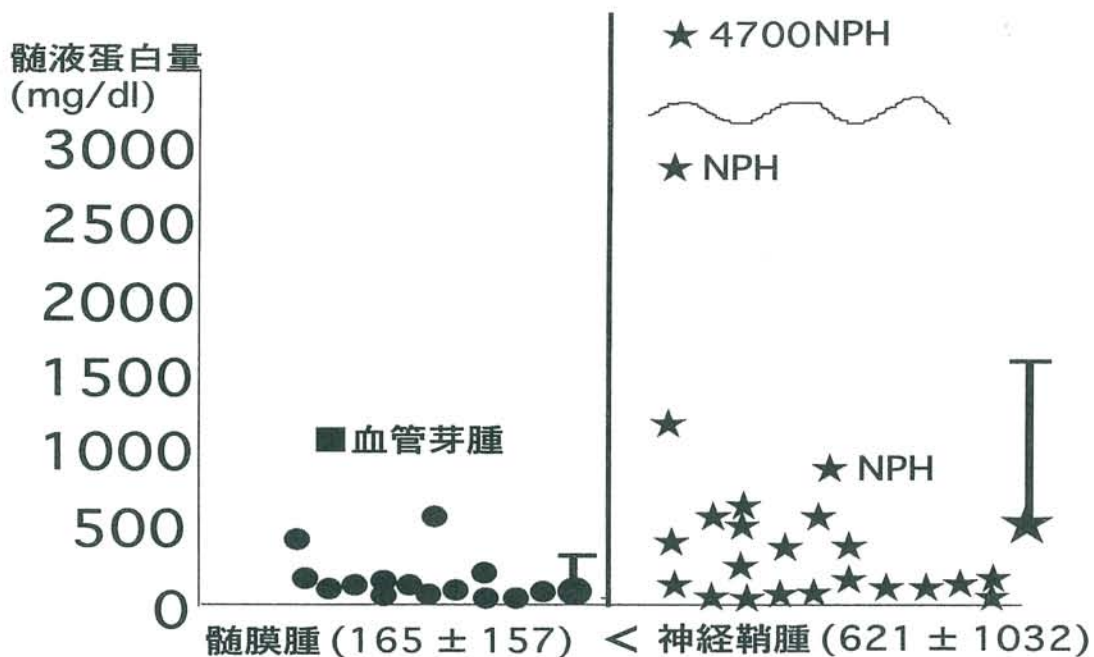


図5 髄膜腫・神経鞘腫腰椎部髄液蛋白量

shunt手術を行っていないが脳室の拡大は改善している(図3)。図5の髄膜腫の項に血管芽腫の印があるが、これは術前診断が髄膜腫であったが、手術所見では硬膜と無関係で脊髄実質と強く癒着していた例である。比較のためここに表示した。

d) 手術回数

手術は髄膜腫22例に24回施行した。複数回手術の1例は大孔部髄膜腫例で初回手術5年後、画像上再発を見たので神経症状を認めなかったが再摘出術を行った。もう1例も大孔部からC5に及ぶ硬膜内・外型の髄膜腫例であるが、腫瘍が大きく神経症状が進行していたためまず8割程度の摘出を行い神経症状の回復を待った後、残存腫瘍を摘出した。

神経鞘腫例では47例に50回の摘出術を行った。複数回手術例はいずれもdumbbell型腫瘍例で、初回硬膜内除圧・脊髄の減圧を中心として手術を施行し、神経症状の回復を待って、2期的に硬膜外部の摘出を行った。1例はC1/2椎弓の外側、1例はC1・C2椎体前面の部分、残りの1例はTh11/12胸椎椎体前面から大動脈に至る腫瘍が残存した例であり、残存腫瘍はすべて2期的に摘出した。

e) 手術法

大孔部腫瘍 大孔部腫瘍では腫瘍の位置により側方アプローチを9回、後方アプローチを10回施行した。前方からの経口的手術を行った例はないが、側方からのアプローチにて、延髄・上部頸髄の腹側を観察することは容易であり、前方アプローチは必要としなかった^{15,17)}。側方アプローチでは、側臥位

にて乳様突起後部からC5/6棘突起上に至る弧状の皮切を行い後頭骨、C1,C2の椎弓側面を露出する(図6)。椎弓を切除し、さらに場合によっては一側の環軸椎の外側塊をdrillingし腹側の術野を十分得て進入する。Dumbbell typeの腫瘍では椎弓露出に至る前に腫瘍の硬膜外部が露出する。まずここで腫瘍摘出を行うと、以後の操作が容易となる¹⁷⁾。後方アプローチは正中切開で進入し、C1,C2の椎弓切除あるいは形成的椎弓切除術(特にC2椎弓では椎弓を戻した方がよい)を行った上で腫瘍摘出を行った。

C3より尾側の腫瘍C3以下の脊髄腫瘍では以前は椎弓切除術のみを行っていた。最近では正中領域の腫瘍ではen bloc laminectomyを用いたlamioplasty¹⁶⁾あるいは、黒川法に準じた棘突起正中縦割法を用いたexpansive laminoplasty¹⁶⁾による進入法を用いて腫瘍を露出している(図7,8)。また片側に偏る腫瘍ではhemilaminectomyが外側を露出するのに都合がよい(図9)。

f) 手術の根治度

髄膜腫手術24回の内、硬膜も含めて全摘出(Simpson grade I)を行ったのは7回、腫瘍全摘出付着部凝固(Simpson grade II)は14回、腫瘍摘出付着部の残存(Simpson grade III)は3回であった。再発は大孔部髄膜腫1例(grade II)のみであった。その他の例ではgrade II、あるいはgrade IIIの摘出例であっても再発を見ていない。Th5/6髄膜腫摘出後(Simpson grade II)

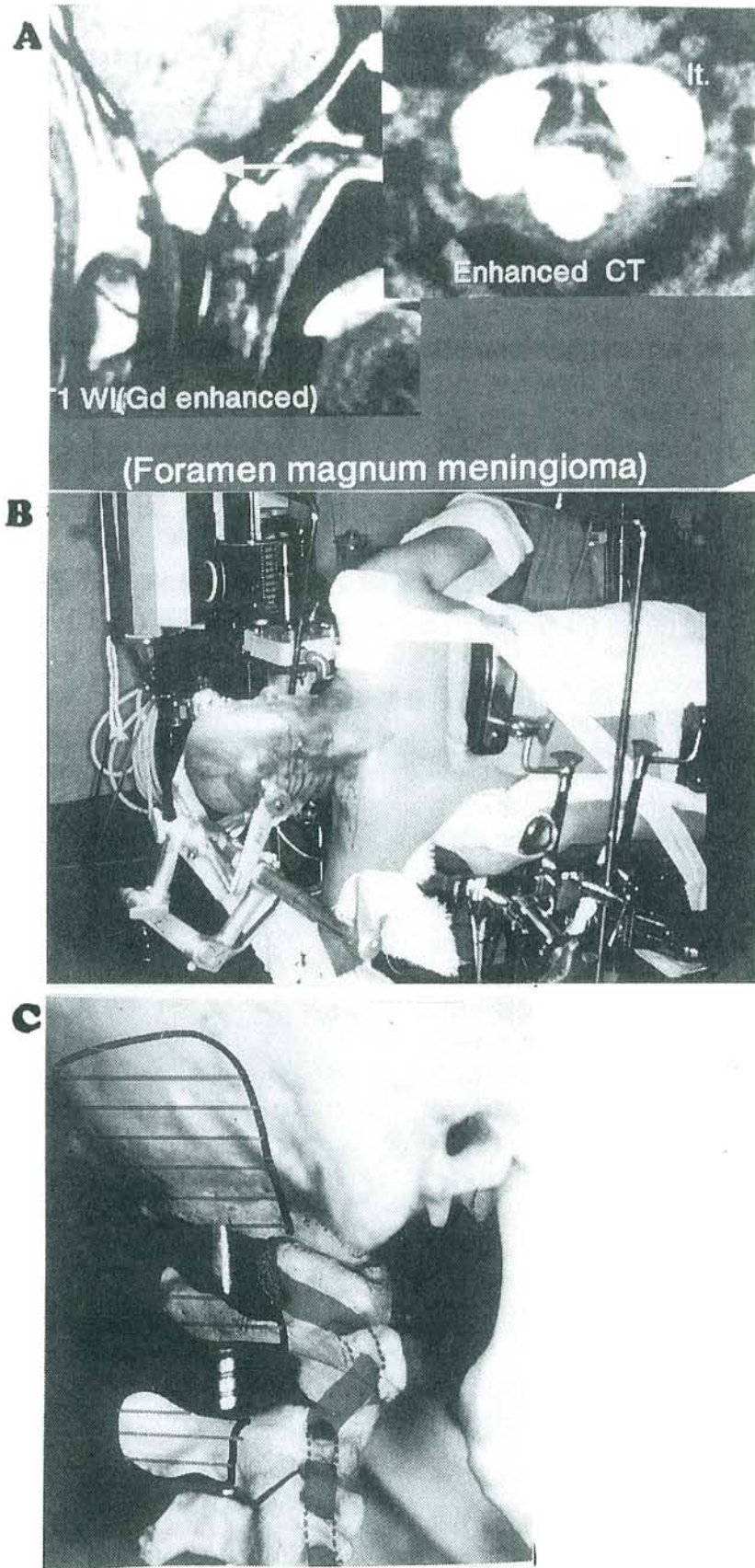


図6 大孔部腫瘍のアプローチの図

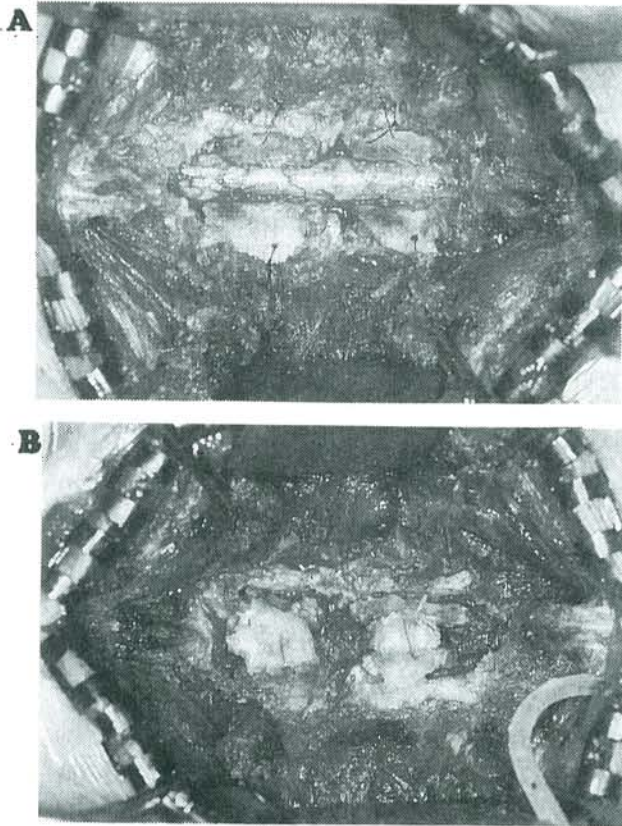


図7 棘突起正中縦割法を用いた後方アプローチ手術。L3/4の神経鞘腫例
 A. 棘突起を開き硬膜を露出
 B. 腫瘍摘出後椎弓形成を施行

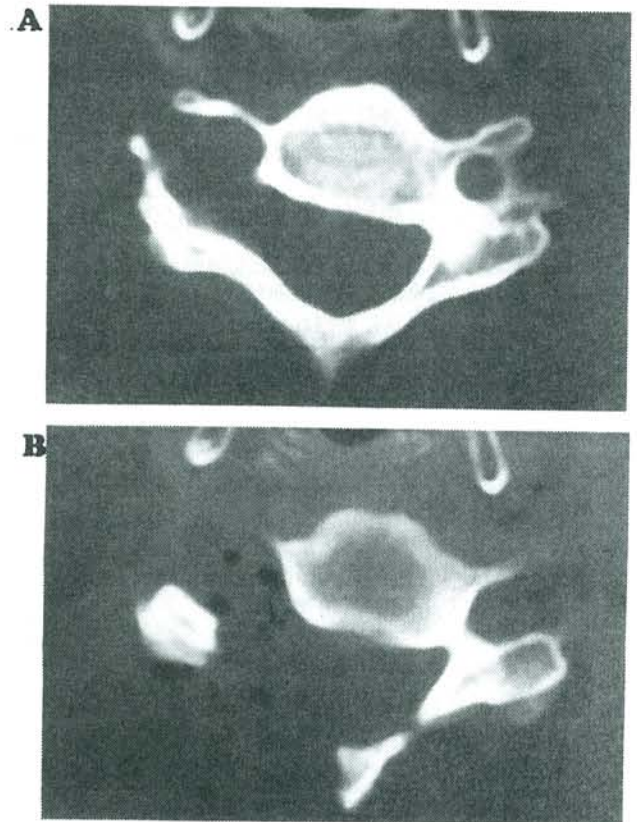


図9 Dumbbell型神経鞘腫例。
 Hemilaminectomyによる腫瘍摘出前後のCT像。

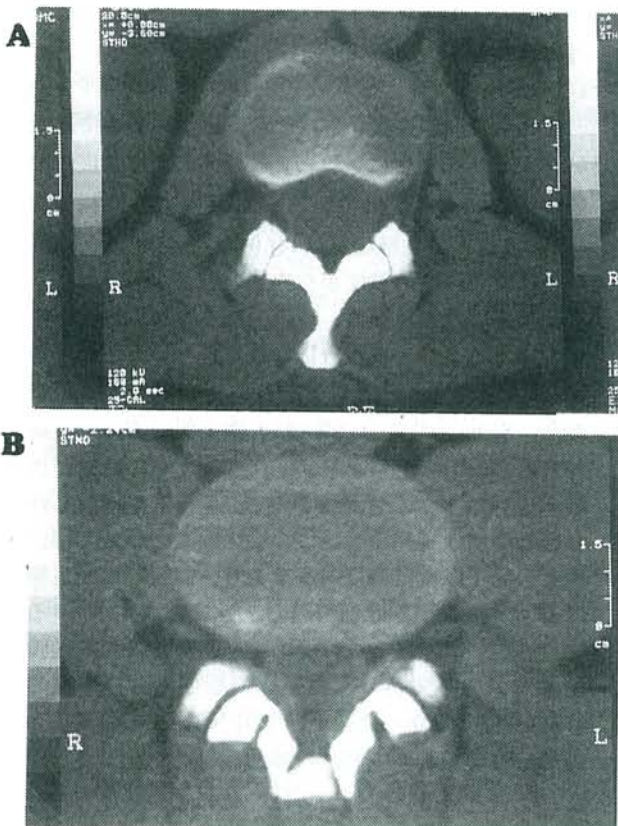


図8 図7の症例の術前(A)術後(B)のCT像

8年経過して歩行障害が起き再発を心配して来院した例があったが胸椎部髄膜腫の再発はなく頸椎症による障害であった。

神経鞘腫例では全摘出30回、被膜一部残存18回、脊髄・神経組織に密に癒着した腫瘍部分の一部残存例2回であった。上述の様に大きなdumbbell型腫瘍例では、摘出術を2回に分けた例が3例あった。しかし術後の再発例は無かった。

h) 術前後ADLの変化

髄膜腫・神経鞘腫ともに術後の神経症状の改善は著明であり、同時にADLの改善もみられた。ADLの判定は日本脊椎外科研究会のperformance status⁵⁾(表1)を用いた。図10, 11に術前後のADLの変化を示す。髄膜腫(図10)では1例を除いた21例(95%)で術後ADLは改善を示した。改善を示さなかった例はneurofibromatosis例で、合併した多発性脳腫瘍に対して手術を重ねたが3ヶ月後最終的に死亡した。最重症例は術前bed riddenの81歳女性であったが、Th8高位の髄膜腫摘出後、両下肢麻痺は改善し独歩可能となった。神経鞘腫例の術後の改善もめざましく、94%の例でADL改善を認めた(図11)。髄膜腫、

Performance Status

Grade	
A	日常生活は介助なしには不能
B	復職不能。日常生活にかなりの制限あり
C	職種を帰れば部分的に復職可。日常生活に制限なし。
D	職種を変えれば復職可
E	発病前の状態と変わらず職場復帰している。

(角家1992)5)

表1 日本脊椎外科研究会 performance status (PS)grading (角家⁵⁾)

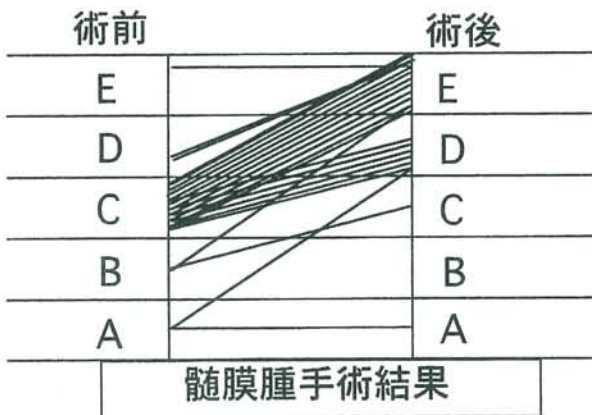


図10 脊髄髄膜腫術前後PSの変化

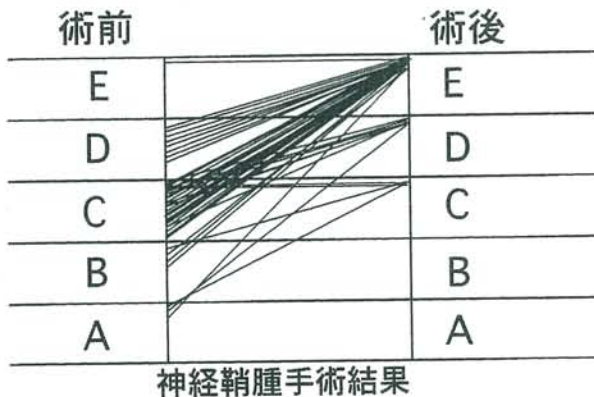


図11 脊髄神経鞘腫術前後PSの変化

神経鞘腫ともに術後の症状改善は著明で職場復帰が全く不可能であった症例の方がむしろ例外的であった。髄膜腫例で発病以前の状態に復帰出来なかった例は前述の神経線維腫症の死亡例とTurner症候群の1例の計2例(9%)のみであった。神経鞘腫で発病以前の状態に復帰出来なかった例は神経線維腫症の2例、術前呼吸麻痺・四肢麻痺例の1例、精神障害例の1例、計4例(9%)のみであった。すなわち髄膜腫、神経鞘腫ともに94-95%の例でADL改善が見られ、ほぼ91%の例で社会復帰を果たした。

i) 術後合併症

髄膜腫の術後合併症は手術によるもの7例、疾患の進行に伴うもの1例であった。手術によるものは、一過性の根障害2例(C4根, C5根)、下肢麻痺の一時的悪化1例、髄液瘻1例、髄膜炎1例、無症候性小脳梗塞1例であった。C4神経根障害例では術後一時的に障害側横隔膜の挙上が見られた。C5根障害例はC5根が腫瘍に巻き込まれており、術後障害側三角筋の麻痺が悪化したため回復までリハビリテーションが必要となった。疾患の進行に伴うものは前述の神経線維腫症例である。剖検所見では脊髄髄膜腫の摘出は十分に再発も見られなかったが多発性の脳・脊髄神経鞘腫が認められた。

神経鞘腫例の手術時合併症としては、手術によるもの8例、その他4例が認められた。手術によるものとしては髄液瘻5、後彎形成1、硬膜外膿瘍1、根性疼痛1であった。その他は無気肺1、出血傾向1、排尿障害1、transient global amnesia 1であった。

【考案】

a) 母集団について

原発性脊髄腫瘍の発生はそれほど多いものではない。Nitter¹⁰⁾の報告によると脊髄腫瘍の発生頻度は脳腫瘍の1/4-1/8とされている。本報告では、脳腫瘍409例に対して脊髄腫瘍は146例(1/2.8)を数え、当院では脊髄腫瘍の頻度がやや高いことが分かった。脊髄腫瘍は硬膜外腫瘍、硬膜内髄外腫瘍、髄内腫瘍に大別されるが、本報告における各々の発生頻度は約25%, 50%, 25%と非常に分かりやすい数字で表現された。Steinら¹⁴⁾の脊髄腫瘍567例の報告では、硬膜外25%、硬膜内髄外59%、髄内10%と我々の結果に比較的近い数字が示されている。本報告で検討した脊髄髄膜腫と神経鞘腫についての欧米の報告では、両者の発生頻度はほぼ同等であり、髄膜腫の発生頻度は全脊髄腫瘍の25-45%に及ぶとされている^{2,3,10,11)}。本報告では47例の神経鞘腫に対して髄膜腫は22例のみであり、髄膜腫の頻度は神経鞘腫の1/2にも達しなかった。小山⁸⁾の記載によると黄色人種では髄膜腫の発生頻度は神経鞘腫の1/3-1/4にしかならないという。本報告では、この点から見るとむ

しる髄膜腫の頻度がやや高かったとみなすこともできる。

b) 髄膜腫、神経鞘腫の疫学的検討。

脊髄髄膜腫の発症は女性に多く40-60歳代に急増し、60歳代でピークとなるとされている^{7,8)}。我々のデータも全く同様の結果を示したが大孔部を除くと(C3より尾側では)より女性優位の発生頻度を示した。一般に部位別発生頻度は胸髄、頸髄、腰髄部の順であるとされている^{10,14)}。本報告では大孔-頸髄部と胸髄部の発生数が同じであった。髄膜腫例では硬膜外(4.5%)あるいは硬膜内外発生(4.5%)は少なく91%が硬膜内髄外に発生していた。文献的^{7,8)}には硬膜内髄外が90%、硬膜外が5%、硬膜内外が5%と報告されているが、この値によく一致する結果であった。神経鞘腫は日本人あるいは黄色人種に多く、日本人における発生頻度は全脊髄腫瘍の1/3で有るとされている。本報告における神経鞘腫の発生頻度は全脊髄腫瘍の32%であり、日本人全体の疫学的傾向をそのまま反映した。男女比では男に1.4倍多く、発症年齢の平均も髄膜腫に比して7.6歳も若かった。一般的に発生は胸椎部、頸椎部、腰仙部の順であるとされているが^{10,14)}、我々のデータでは大孔-頸椎部、胸椎部、腰仙部の順であり、髄膜腫と共に大孔-頸椎部の発生例が多い結果となった。小山⁸⁾も大孔部から頸髄の発生例が一番多かったとしている。我々の症例の中には無症候でありながらMRI検査によって見つけられた大孔部腫瘍例が複数含まれている。画像診断の進歩により診断の難しかった大孔部腫瘍の発見が増加したことが大孔-頸椎部腫瘍の多かった原因に寄与している可能性がある。

c) 神経症状と画像診断

髄膜腫と神経鞘腫の初発神経症状については明瞭な差が見られた。髄膜腫の初発症状は脊髄症状が中心であり、神経鞘腫は根症状である。初発症状から神経症状の進行を綿密に問診することにより両者の鑑別はある程度可能である。平均髄液蛋白量についても両者の間には差が認められた。両者の統計はともに標準偏差の値が大きい、神経鞘腫の方が平均621mg/dl、髄膜腫が平均165mg/dlと神経鞘腫の方が明らかに多い結果となった。NPH症状出現も神経鞘腫のみに認められた。NPH様症状は髄液蛋白量の増加による、髄液吸収の障害と考察されている⁹⁾。

d) 手術治療と合併症、および予後

椎弓の処理に関しては近年様々な形成的方法が報告されている。古典的な椎弓切除術を行った例においても後彎形成出現は時に見られるものの、神経症状が出現した例は幸い一例もなかった。我々は70歳以上の高齢者(特に80歳代)では、手術時間の短縮と術後の早期離床を促すために単純な古典的椎弓切除術を行っている。後彎位出現を促す因子は、若年

者、女性、椎間関節切除、放射線治療等が知られている。椎間関節切除が必要になるdumbbell typeの腫瘍ではhemilaminectomyを行い健側の椎間関節を温存すると共に、腫瘍摘出後障害側の椎間関節の形成にも気を配る必要がある。腫瘍の摘出については可能であれば全摘出をめざし⁹⁾、髄膜腫では浸潤硬膜も同時に摘出し硬膜形成を行っている¹⁵⁾。しかしながら我々の追跡期間内では1例を除いて、髄膜腫の再発例は見られず、手術根治度による予後の差異を確認することは出来なかった。神経鞘腫例についても同様で腫瘍の一部を残さざるを得なかった例においても再発は見られていない。

神経線維腫症例では、多発性の腫瘍をどこまで摘出しなければならぬかが問題となる。実際に術中観察すると、腫瘍が術野の全ての神経根に鈴なりになっている例もあった。このような場合画像所見よりも神経症状に基づいて摘出腫瘍を決定せざるを得ない。神経根に多発性腫瘍が発見されても10年以上に亘って神経症状の再増悪を起こすまでに至らない例も経験している。また神経線維腫症例で再手術を必要とした例は脳腫瘍を合併した一例のみであったことから、全ての腫瘍を手術の対象とする必要はない。

手術合併症は、合併疾患そのものの進行例を除いて殆どが深刻なものではなかったが、感染や髄液瘻、術後神経症状の一時的悪化などは、今後再び起こさないように注意すべきであろう。髄膜腫、神経鞘腫ともに本稿で前述したように非常に手術予後の良い疾患であり社会復帰が出来なかったのは例外的な症例のみであった。合併症により神経症状を悪化させるような事態は今後も回避しなければならない。

【まとめ】

当院において手術治療を行った脊髄髄膜腫22例、神経鞘腫47例を対象としてretrospectiveな分析を行った。両腫瘍の臨床的特徴を抽出するとともに手術成績を検討した。両腫瘍ともに手術成績は良好で、神経線維腫症や精神障害例などの合併疾患を有する例以外は術後社会復帰を果たしている。我々の追跡期間内では、再発例は大孔部髄膜腫1例のみであった。他の例では髄膜腫付着部残存例(Simpson grade II,III例)、神経鞘腫の被膜あるいは腫瘍一部残存例も含めて再発例は見られていない。

【文献】

- 1) Boccardo M, Ruelle A, Mariotti E: Personal experience with the surgery of spinal meningiomas. Ital J Neurol Sci 6:29-35, 1985

- 2) Bret P, Lecuire J, Lapras C, Deruty R, Dechaume JP, Assaad A: Les meningiomes intrarachidiens. Reflexions a propos d'une serie de 60 observations. Neurochirurgie. 1976; 22(1): 5-22
- 3) Grawe A, Siedschlag WD, Nisch G: Neurinome des Spinalkanals. Klinik und Langzeitergebnisse. Zentralbl Neurochir49:1-6,1988
- 4) 井須豊彦: 脊髄腫瘍 脊髄の外科 (阿部弘編) 医学書院 東京 PP217-252, 1990
- 5) 角家暁: 日本脊髄外科研究会 脊椎・脊髄疾患の神経症状判定基準について。脊髄外科 6:3-5, 1992
- 6) 小山素麿, 花北順哉, 石川純一郎, 他: 下部胸椎、腰椎腫瘍とうつ血乳頭。脳外5:1171-1180, 1977
- 7) 小山素麿: 脊髄腫瘍 脊髄末梢神経の外科 (半田肇監修、小山素麿著) 南江堂 東京 PP. 93-124, 1989
- 8) 小山素麿: 良性髄外腫瘍への手術療法での問題点 Spine Frontier 2(Proceeding of second annual meeting of spine frontier 花北順哉編): 11-17, 1995
- 9) Levy WJ, Bay J, Dohn D: Spinal cord meningioma. J. Neurosurg 57:804-812, 1982
- 10) Nitter K: Raumbeengende Prozesse im Spinal Kanal. Handbuch der Neurochirurgie VII/2. Wirbelsaule. Ruckenmark II (ed. Olivecrona et. al.), PP.5-135, Springer-Verlag, Berlin, 1972.
- 11) Schoche J, Hohrein D: Zur Katamnese benigner Spinaltumoren. Zentralbl Neurochir 41:223-230, 1980
- 12) Schreiber D, Quade B: ZNS-Beteiligung bei Neurofibromatose. Eine Untersuchung am Obduktionsgut. Zentralbl Allg Pathol 36:67-76, 1990
- 13) Solero CL, Fornari M, Giombini S: Spinal meningioma: Review of 175 operated cases. Neurosurgery 25: 153 - 160, 1989
- 14) Stein MB: Spinal tumor. Merrit's textbook of neurology. 7Th. edition (ed. Rowland, L.P.) Lea & Febiger, Philadelphia PP.264-265, 1984
- 15) 高橋宏、石島武一: 脊髄腫瘍 悪性脳腫瘍 (国立癌センター編 癌の外科手術手技シリーズ 野村和弘編) メジカルビュー社 東京 PP136-149, 1993
- 16) 高橋宏、石島武一: 頸椎疾患に対する後方アプローチ 脳神経外科シリーズ 脊椎脊髄の手術 (高倉公朋編) 現代医療社 東京 pp63-82, 1993
- 17) 高橋宏、石島武一: 頭蓋頸椎移行部髄外腫瘍の治療 Spinal Surgery 8:7278, 1994

ニューロ・オンコロジーの会（第1回～第13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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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
	テーマ演題	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）
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床－今後の展開（東北大学薬学部衛生化学・橋本嘉幸）
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
	テーマ演題	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
	特別講演	転移性脳腫瘍の診断と治療 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	群馬大学脳神経外科・田村勝
	テーマ演題	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） 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
	テーマ演題	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） 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
	テーマ演題	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） 遺伝子治療の現状（日本医科大学第2生化学・島田隆）
第9回	開催日	H7. 4. 15（土）
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩（東京大学第2外科・幕内雅敏） 癌免疫の進歩（順天堂大学脳神経外科・奥村康）
	特別講演	マッピング下の functional area の手術（鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝）

第10回	開催日	H7. 12. 9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
	教育講演	DNA修復と神経系 (放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)
第11回	開催日	H8. 4. 6 (土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 -各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法 (金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8. 12. 7 (土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者 (70歳以上) の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄髄外腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義 (佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)

次回開催予定

第13回	開催日	H9. 4. 12 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	一般演題	Low grade gliomaの興味ある症例
	特別講演	T細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH・河上 裕)

編集後記

第12回ニューロ・オンコロジーの会は昭和大学脳神経外科 松本 清先生のお世話で無事終了いたしました。

今回は高齢者の脳腫瘍とくに髄膜腫に対する治療を主題として取り上げられました。社会の高齢化にともない脳神経外科領域においても高齢者の脳腫瘍の診断と治療は重大な問題の一つであります。多数の演題が討議されました。教育講演は都立神経病院脳神経外科 高橋 宏先生に脊髄腫瘍について、佐賀医科大学脳神経外科 田淵和雄先生に脳腫瘍についてご講演をいただき、参加者も大いに勉強させていただきました。

本会も次第に全国規模の参加者となりつつありますが、演題が多く十分な討論や本音がでにくくなるのが心配です。第13回は慶応義塾大学脳神経外科 大谷光弘先生のお世話で **low grade glioma** を主題に会を行うことに決まりました。多数の演題をお待ちいたしております。次回からは初心にかえり、通常の学会とは異なる討論が出来ることを期待します。

本誌も締切期間が短く皆様にご迷惑をおかけしておりますが、内容及び出来上がりの良さに、幹事としても気をよくいたしております。本誌の企画、内容などについて、皆様の御意見をお待ちいたしております。

今後とも益々皆様のご協力をお願い申し上げます。

Neuro-Oncology Vol 6. No 2. 1996

1996年12月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会
(編集：久保長生)

事務局

〒161 東京都新宿区河田町8-1
東京女子医科大学 脳神経外科学教室内

Tel : 03-3353-8111, Fax :03-5269-7438

E-mail : okubo@nij.twmc.ac.jp

(Osami KUBO)