

ISSN 1341-1993

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

*1999, vol 9, No 2*

ニューロ・オンコロジーの会

## 【 目次 】

はじめに	世話人	横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	林 明宗	1
<b>I. 総説</b>				
本邦におけるvon Hippel-Lindau病患者の実態と遺伝子異常				
: 原因遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム				2
	高知医科大学		執印太郎	
<b>II. 総説</b>				
悪性リンパ腫の治療 - 自施設の経験を中心に -				
	神奈川県立がんセンター		児玉文雄	10
<b>III. その他の稀な腫瘍 - (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍</b>				
脊髄Gliofibromaの1例				
	筑波大学臨床医学系		青木一泰ほか	26
頸髄髄内germinomaの一例				
	自治医科大学		上野眞二ほか	29
原発巣と頭蓋内播種巣で放射線・化学療法抵抗性の相違を認めた頸髄多形性神経膠芽腫の一例				
	昭和大学藤が丘病院		保格宏務ほか	35
脊髄星細胞腫の臨床検討				
	北里大学		谷崎義徳ほか	39
脊髄血管芽腫の診断と外科的治療				
	横浜市立大学		権藤学司ほか	43
<b>IV. その他の稀な腫瘍 - (2) 母斑症(phacomatosis)に合併する脳腫瘍</b>				
Neurofibromatosis type 1の脳MRI所見 - 特にいわゆるunidentified bright objectsについて -				
	埼玉医科大学		西川 亮ほか	50
家族性発生したvon Hippel-Lindau病の4例				
	日本大学		宮上光祐ほか	54
Neurofibromatosis type IIの2症例				
	東京女子医科大学		久保田有一ほか	62
von Hippel-Lindau病の臨床像と発症メカニズム ~ 血管芽腫からみたVHL・遺伝子病態 ~				
	横浜市立大学		村田英俊ほか	67
<b>V. QOLを重視したグリオーマの治療</b>				
術中大脳機能局在判定法 - 電気刺激法による成績 -				
	神奈川県立がんセンター		久間祥多ほか	73
運動領近位グリオーマ摘出におけるSEPモニターの有効性について				
	千葉県がんセンター		大里克信ほか	78
中心溝近傍脳腫瘍手術における術前、術中のFunctional Mapping				
	岐阜大学		川口雅裕ほか	83

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

1999. vol 9. No 2

## 主題

“その他の稀な腫瘍”

(1) 脊髄(髄内)腫瘍

(2) 母斑症(phacomatosis)に合併する脳腫瘍

“QOLを重視したグリオーマの治療”

悪性グリオーマに対する中性子捕捉療法	
選択的腫瘍照射および1回照射によるQOL改善の試み .....	88
筑波大学臨床医学系	松村 明ほか
悪性グリオーマの定位的放射線療法 .....	94
東邦大学	清木義勝ほか
Computer-guided surgical navigation system (Surgiscope system) によるGliomaの手術 .....	101
順天堂大学	菱井誠人ほか
QOLを重視した小児悪性グリオーマの一治療例 .....	108
高知医科大学	藤井本晴ほか
Incidental high-grade glioma 3例のQOLを重視した治療 .....	117
慶應義塾大学	吉田一成ほか
グリオーマにおける多剤耐性遺伝子の発現について .....	124
香川医科大学	森崎訓明ほか
頭蓋内上衣腫の臨床検討 .....	129
北里大学	鈴木祥生ほか

## はじめに

第18回ニューロ・オンコロジーの会をお世話させていただきまして、まことに有り難うございました。

今回はふたつのテーマを設けさせていただきました。第一のテーマとしては『QOLを重視したグリオーマの治療』と致しました。これまでに進歩してきてまいりました集学的治療も、現在では足踏み状態の感があり、閉塞感を禁じ得ません。また、往々にして高度医療の大義名分のもとで脳腫瘍患者の機能予後をおろそかにしてきた傾向もあながち否定はできないと思います。今回はこういった面における各施設での治療哲学とともに、最近の functional neurosurgery を含めた御発表を期待してこのテーマを主題とさせていただきました。

もうひとつのテーマとしては、これまで取り上げられてまいりませんでした『その他の稀な腫瘍』を主題としてとりあげ、サブテーマ：(1) 脊髄（髄内）腫瘍と(2) 母斑症 (phacomatosis) に合併する脳腫瘍、について御検討していただくことに致しました。

招待講演としては、高知医科大学泌尿器科教授の執印太郎先生には「本邦における von Hippel-Lindau病の実態と遺伝子異常：遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム」と題して、遺伝子診断の分野で研究が非常に進んでいる Von Hippel-Lindau病について御講演いただきました。また神奈川県立がんセンター第四内科（血液化学療法科）部長の児玉文雄先生には「悪性リンパ腫の治療－自施設の経験を中心に－」と題して、現在先生が実際に行っている化学療法について御講演いただきました。両先生の御講演は大変感銘深いものがあったと思います。

本研究会がますます発展し、脳腫瘍の治療成績が向上されん事を強く祈念いたしまして、巻頭の言葉とさせていただきます。

平成11年 12月

第18回世話人

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター  
(旧附属浦舟病院)

脳神経外科 林 明宗

# 本邦における von Hippel-Lindau 病患者の実態と 遺伝子異常:原因遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム

高知医科大学 泌尿器科

執印太郎

## 【はじめに】

ヒト腎細胞癌については長らく、その発生機序が不明であった。しかし、1993年に3番染色体短腕(3p) 25-26に von Hippel-Lindau(VHL)病の原因遺伝子、VHL遺伝子が単離され、その後の研究の結果、常染色体優性遺伝性の von Hippel-Lindau(VHL)病はVHL遺伝子の不活性化により発症することが明らかとなった。これらの疾患でのVHL病癌抑制遺伝子の不活性化と病態の関係を概説する。また、西欧各国のVHL病患者は専門領域の医師、Genetic Counselorの協調体制により十分の治療をうけているため、日本でのVHL病患者の状況と専門家間の協力による診断治療システムを確立する必要性も説明する。

## 【VHL(病) 遺伝子の単離の過程】

VHL遺伝子は癌抑制遺伝子の1つであり、3番短腕のDNAプローブを用いたVHL病患者家系の連鎖解析を行った結果、VHL遺伝子染色体3番短腕(3p 25-26)に局在していることが明らかにされた。さらにこの遺伝子はpositional cloningで8番目の癌抑制遺伝子として単離された<sup>1)</sup>(図1)。

単離された部分的なcDNAは約1.8kbであり、その中に3つのexonからなる639塩基(213アミノ酸)のopen reading frame(蛋白として翻訳される部分)を含んでいる。VHL遺伝子は他の癌抑制遺伝子との間に共通する蛋白構造がなく、独自の機能を持つ癌抑制遺伝子である。RNAのサイズは約4kbであり、翻訳されたVHL蛋白は腎臓を含む多くの組織に発現している。また、増殖の状態によって細胞質または核に局在する蛋白であると明らかになった。その機能について多くはわかっていない。最近、この蛋白がmRNAの転写の伸長を促進する蛋白群、Elongin B、Cの1つと結合して、血管新生因子等、特定の蛋白mRNAの合成を阻害し、またこれらのmRNAを不安定化にすることが明らかになった<sup>2)</sup>(図2)。すなわ

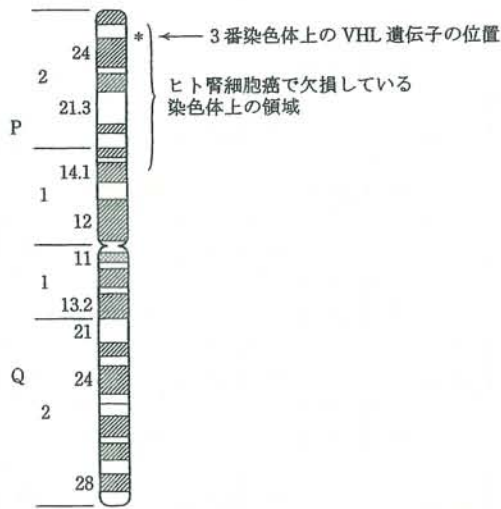
ちVHL遺伝子異常によりVascular Endothelial Growth Factor(VEGF)などの血管新生因子のmRNAが安定化することでVEGF蛋白の発現が増加して癌の発生と特に進展に強く関与していると考えられる。また、VHL遺伝子はElongin B、CとともにCell Cycleに関係する蛋白CUL2にも結合し細胞のCell Cycleにも影響を与えていることが明らかになった<sup>3)</sup>。

## 【VHL病遺伝子の異常で発症する疾患とその発症機構】

VHL病の原因遺伝子は3番染色体短腕(3p) 25-26にあり、VHL病患者では体のすべての細胞にVHL遺伝子変異があるため、全身性に腫瘍を多発する<sup>4)</sup>。具体的には中枢神経系の血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌(淡明細胞亜型)、副腎の褐色細胞腫、精巣上体の嚢腫、腎及び膵臓の嚢胞と嚢腫を家系の半数で発症する。その主な病態の説明図(図3)とVHL病の診断基準(表1)を示す。腎細胞癌は腎の実質内に多発し、腎嚢胞を合併した一般の腎細胞癌とほぼ同じ病理像を示す。VHL病では、これらの腫瘍はKnudsonの2ヒット説に従いVHL遺伝子の不活性化で発生する。即ち、VHL病では、生下時より突然変異を持つ異常なVHL遺伝子を罹患者の親より受け継いでいる。しかし、もう1つの正常なVHL遺伝子が存在し、遺伝子機能は保たれている生下時や幼少時では生体として問題は起こさない。発生や成長の過程で何らかの機序でもう一つの正常なVHL遺伝子が1段階の変化で不活化されるため細胞内で双方のVHL遺伝子の機能が喪失し、VHL病の諸病態が発生する引き金となる(図4)。

## 【Von Hippel-Lindau病におけるVHL遺伝子異常の特徴】

現在まで、我々を含む幾つかのグループによってVHL病患者家系のDNAを用いたVHL遺伝子の解析結



VHL遺伝子蛋白のアミノ酸配列

1	MPRRAENWDE	AEVGAEAGV	EEYGPEEDGG	EESGAEEESGP	EESGPEELGA	50
51	EEEMEAGRPR	PVLRSVNSRE	PSQVIFCNRS	PRVVLVWLN	FDGEPQPYPT	100
101	LPPGTGRRIH	SYRGHLWLF	DAGTHDGLLV	NQTELFVPSL	NVDGQPIFAN	150
151	ITLPVYTLKE	RCLQVVRSLV	KPENYRRLDI	VRSLYEDLED	HPNVQKDLER	200
201	LTQERIAHQR	MGD				216

図1 3番染色体上のVHL遺伝子の位置

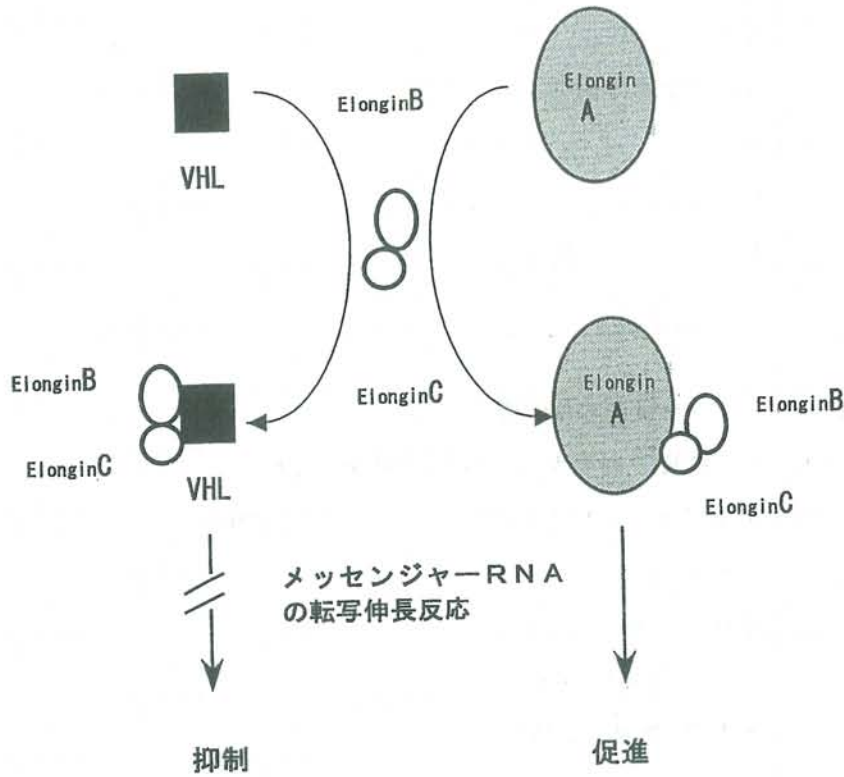


図2 VHL蛋白の細胞内における機能

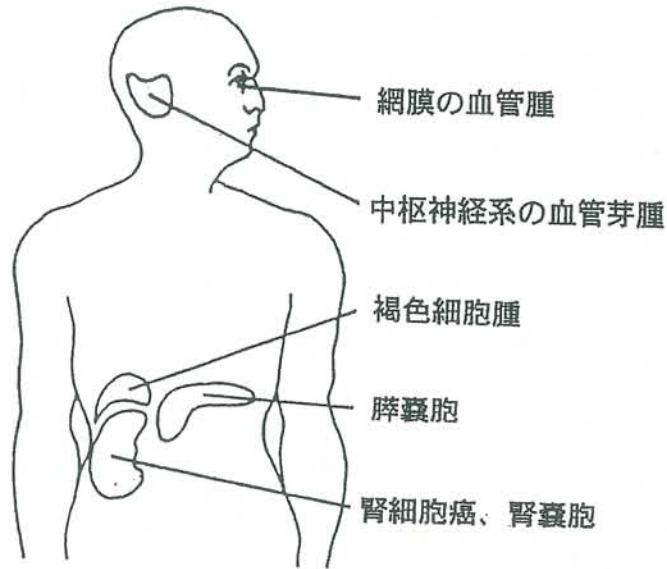


図3 VHL病で発症する病態

表1 VHL病の臨床診断基準

---

1. VHL病の家族歴がある場合、以下の1病変以上を発症

- 中枢神経の血管芽腫
- (多発性)腎癌
- 褐色細胞腫
- 網膜血管腫
- 膵ラ氏島腫瘍
- 膵癌
- 膵嚢胞
- 精巣上体嚢胞(腺腫)

---

2. VHL病の家族歴がない場合

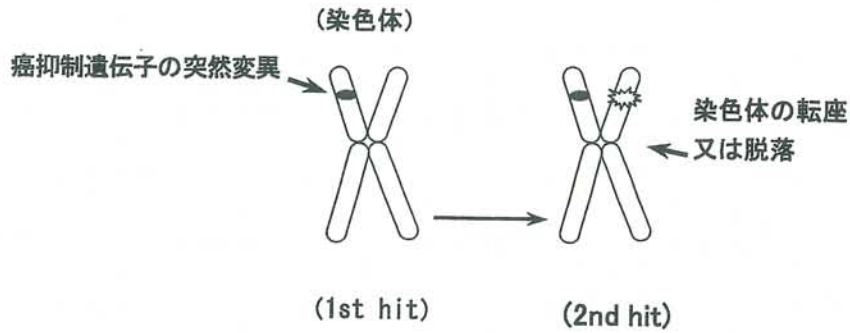
- A) 中枢神経の血管芽腫と網膜血管腫を合併
- B) Aの病変のどちらか一方 + 以下に示す1病変以上を合併
  - 腎癌
  - 褐色細胞腫
  - 精巣上体嚢胞(腺腫)
  - 膵病変(嚢胞, 腫瘍)

---

(Glenn G. et al. Ploibl Urol 4, 312, 1990 より改変)



<von Hippel-Lindau 病>



<一般に発生する淡明細胞型腎細胞癌>

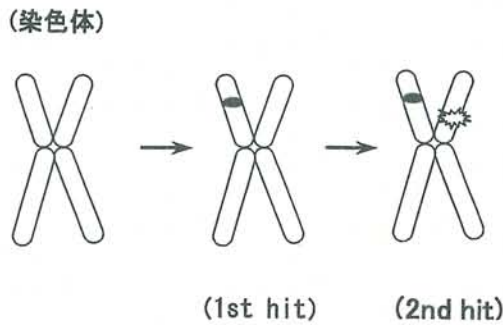


図4 Knudsonの2 hit theoryによる癌抑制遺伝子の喪失過程

表2 von Hippel-Lindau病の病型分類と遺伝子変異と病態の特徴

病型	主な病態	VHL遺伝子上の変異の特徴	頻度
Type 1	中枢神経系血管芽腫 網膜血管腫 腎細胞癌	塩基の挿入、欠失、停止コドン、ミスセンス変異の出現がVHL遺伝子内に広範囲に分布する。	80%
Type 2	中枢神経系血管芽腫 網膜血管腫 腎細胞癌 副腎褐色細胞腫	コドン238を中心にしてVHL遺伝子の後半に分布するミスセンス変異(アミノ酸の置換を起こす)が多い。	20%

果より世界中の約150家系以上でVHL遺伝子内の遺伝子変異が明らかとなっている<sup>5,6,7)</sup>。また、サザンプロットで数十kbの遺伝子内の欠失が同定され、さらに大きな領域のDNAの欠失を同定するpulse field gel electrophoresis法で数百kb以上の広範囲の欠失が発見された<sup>8)</sup>。その結果、約70%の家系で遺伝子異常が同定されている。

これまでの解析結果より、遺伝子内の変異と患者の病態からVHL病を2つの病型に分類して、発生する病態と遺伝子変異の関係の説明が試みられている<sup>9)</sup>(表2)。VHL病1型は網膜の血管腫、中枢神経系

の血管芽腫、腎細胞癌を病態として示す。1型ではVHL遺伝子の構造異常は、主に塩基の欠失、挿入、missense mutation(アミノ酸の置換をおこす変異)やnonsense mutation(停止コドンとなる変異)である。また、VHL病の1型の病態に加えて副腎由来の褐色細胞腫を発生するものはVHL病2型と分類された。2型ではmissense mutationが多く、血縁はないにもかかわらず世界中でcodon167に同じ遺伝子異常を示し、同じ病態を持つ家系が多数報告されている。この遺伝子異常によりアミノ酸の置換の結果、VHL蛋白が何か別の機能を持った結果、副腎で褐色細胞

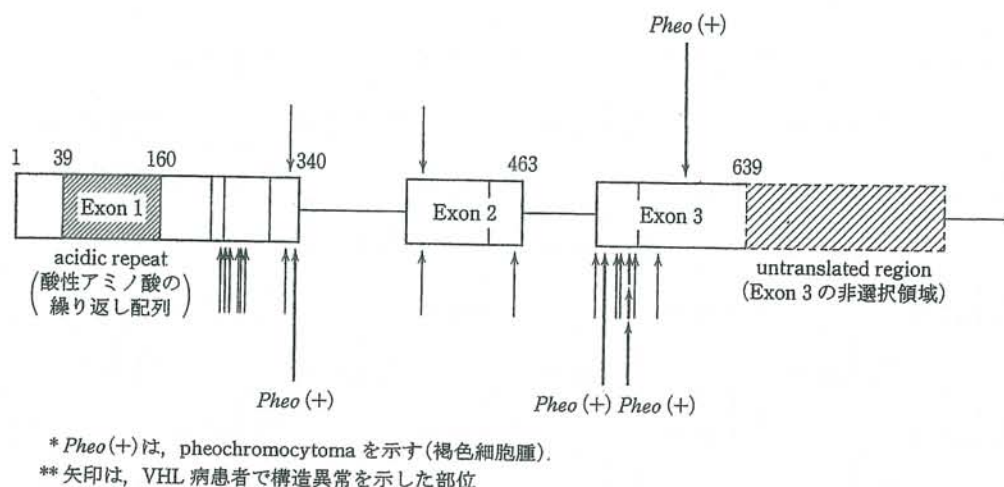


図5 VHL病におけるVHL遺伝子異常の部位

腫を発生したことも推定される。他の褐色細胞腫を合併する家系の遺伝子異常も（幾つかの例外はあるが、）遺伝子上でcodon167付近に異常が集中しておりVHL遺伝子の後半部に局在する傾向がある（図5）。

#### 【遺伝子解析によるVHL病の早期診断と治療の重要性】

VHL病では2~3才より網膜血管腫などの腫瘍を発症する（表3）。また、褐色細胞腫は10歳以下で発症する。ともに臨床症状が発現する前に診断し、発症前診断を行うことが患者の予後を改善するために重要と考えられる。そのためには可能なら、患者や家族との了解のもとに早期に末梢血のDNAを用いた遺伝子診断を行うことが望ましい。VHL病では末梢血によるDNA診断が可能となっている。以下にVHL病のDNA診断の手順について述べる。

#### 【VHL病のDNA診断 (DNA test)】

VHL病の約70%の家系では末梢血のDNAを用いてDNA解析によりVHL遺伝子の遺伝子異常を検査することが臨床診断の有力な助けとなる。又1部の褐色細胞腫を合併する家系では発症する病態のパターンも予測できる。DNA診断の詳細は、①直接塩基配列解析、②PCR-SSCP法、③サザンプロット法、④染色体標本に対するFluorescent in situ hybridization (FISH)法の4つより行われている。

DNA診断によれば、理論的にはその患者が病態を発症する前に遺伝子解析による発症予知が可能である。血液DNAで診断が可能であった症例を示す（図6）。現在米国、ヨーロッパでは医療機関と検査施設の協力でDNA診断を利用して早期診断が行われて

いる場合が多い。しかしこれを行う場合は医師と患者及びその家族の信頼関係が重要であり、この診断を本格的に勧める際、また結果を説明する際にそれが将来どのような結果をもたらすかを色々な観点からよく説明して、被検者から同意 (Informed consent) をとっておく必要がある。米国ではAmerican Journal of Clinical Oncology 誌に遺伝性腫瘍についての本格的な声明がなされ、VHL病はDNA診断を利用して早期診断を行うべき疾患と認識されつつある<sup>9)</sup>。本邦でも、いろいろな遺伝学会や家族性腫瘍研究会など様々な学会で、DNA診断を利用した早期診断のinformed consentの書式統一や、それに伴う倫理的な諸問題についての見解統一が行われつつある。

#### 【VHL病に伴う病変の治療法とfollow up】

多発性、両側性の腎細胞癌の治療は、以前は一般の腎細胞癌の病態と理解され、腎摘出術や場合によっては両腎摘出も行なわれた。しかしながら、最近では腫瘍直径が3cm程度に成長するまでは経過観察し、それ以上で腫瘍核出や腎部分切除が行われる。多発性の腎嚢胞を合併するが、これは経過観察で良いとされている。その他の病変の治療法は表3に示す。

VHL病は一般的には60才以後で各臓器の腫瘍発生頻度や増殖力が低下するとされる。そのため60才前後まで各臓器の腫瘍の発生を定期的に画像診断で経過観察する必要がある。表1に示したように網膜血管腫、褐色細胞腫、中枢神経系の血管腫は10才以下でも発症するので家族との話しあいでは了解が得られれば家系内の幼少児も臨床各科で画像診断、採血による血液DNAでDNA診断を行ない、腫瘍の発生する

表3 VHL病で見られる病態、発生頻度とその治療法

病態	発症時期	検査方法	治療法
網膜血管腫 (57%)	0~68歳 (平均25歳)	眼底検査 蛍光眼底検査	laser(小さな腫瘍) cryotherapy(大きな腫瘍)
褐色細胞腫 (19%)	7~58歳 (平均27歳)	血圧測定 尿中カテコールアミン測定 血中カテコールアミン測定 腹部CT, MIBG scinchigraphy	副腎摘出 (部分切除)
中枢神経系の血管芽腫 (小脳, 脳幹) (54%)	9~68歳 (平均29歳)	神経学的検査 CT scan	症状あれば摘出術
血管芽腫 (脊髄)(14%)	15~66歳 (平均30歳)	神経学的検査	症状あれば摘出術 無症状の小腫瘍では経過観察
腎細胞癌 (40%以上)	19~70歳 (平均39歳)	超音波検査 CT scan	直径3cm以下の小腫瘍は経過観察 直径3cm以上の腫瘍は腫瘍核出術か腎部分切除
腹部臓器の嚢胞(腎臓, 膵臓, 脾臓) (50%以上)		超音波検査 CT scan	無症状では経過観察
内耳リンパ管腫		CT scan 聴力検査	

可能性を予知しておけば適切な時期に治療ができ、腫瘍が増大し治療する時期を逸することを防げる。

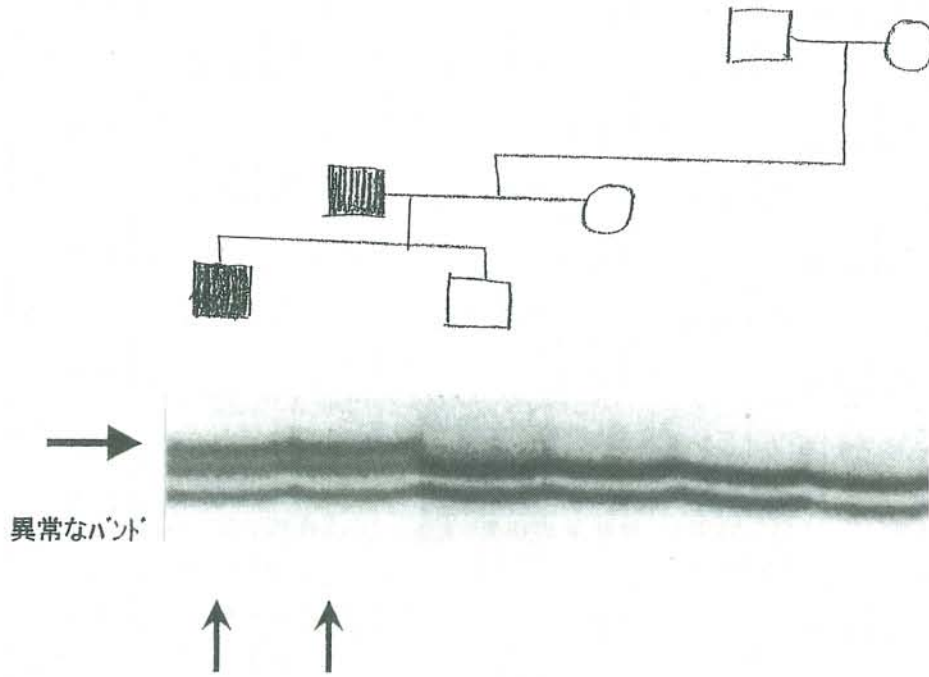
#### 【欧米VHL病の診断治療の現状】

① 米国におけるVHL病の診断治療とfollow up体制

現在、米国でVHL病は家族性大腸癌とともに診断可能な腫瘍性遺伝疾患の中でも遺伝子診断を有効に利用すべき疾患と位置づけられている。周知のように米国は国民皆保険制度がなく、VHL病患者には不利な体制である。社会的背景から、米国ではNational Cancer Institute(NCI)を中心にしてVHL病の診断治療

とfollow upが行われている。NCI Medical CenterではVHL病の診断治療を医学研究の一環として位置づけしており、国内からのVHL病の患者は旅費を支給され無料で診断される。すべての検査にかかる費用はNCI Medical Centerの負担で行われる。1週間の滞在で各臓器の診断、遺伝相談を行うプログラムが確立しており月曜に受診し金曜日には専門医グループの総合的診断報告書が報告される。また、Genetic Counselor(遺伝相談専門家)であるDr. Glennを中心とした長期のfollow upの体制へ入れる。各個人の病気に不安や疑問があるときはDr. Glennへ連絡し相談を受けられる。その結果で精神管理も含めて信頼で

1) SSCP 法



(家系図の■は、発症者でありSSCPで異常なバンドを認める↑のケースと一致する。)

2) 塩基配列解析

G G C A T  $\frac{T}{C}$  G C T C T T T

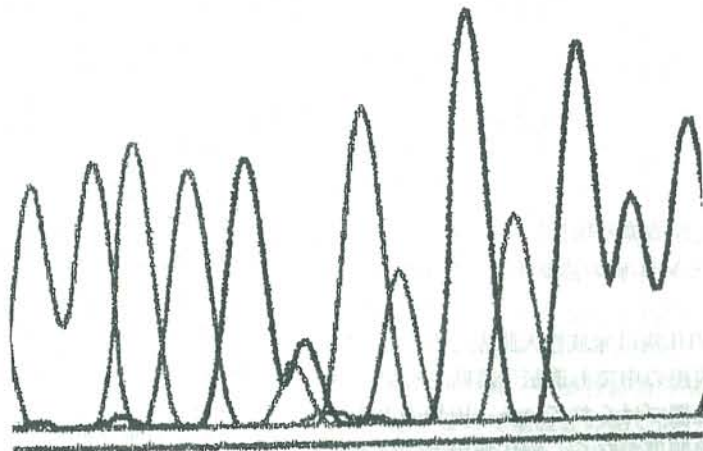


図6

SSCP法、塩基配列解析で診断した1家系例

きる医療サービスが受けられる。これをサポートする2つの患者家族の会があり、その1つであるVHL Family Allianceは米国内や海外に診断治療の現況、各疾患に対する医師の解説を送付している。NCI Medical Centerの医師グループと患者家族の会が有機的に交流しながら活動し長期のfollow up体制が出来ている。

② ドイツにおけるVHL病の診断治療とfollow up体制

ドイツでは南ドイツのSchwartz Walt(黒い森)に十数家系のVHL病患者が存在する為、Freiburg大学医学部の腎臓内科医Dr. Hartmut Neumannが中心となってドイツ国内約70家系のVHL病の診断治療が行われている。Dr. Neumannはドイツ国内とヨーロッパ各国医師とVHL病患者家族会に強力なネットワークを持っている。ドイツでは医療保険の体制が国民保険と個人保険の2本立てとなっているため自分の望む医師により診断治療が行われる利点がある。その点から、多くの患者はまずDr. Neumannへ相談される。VHL病患者が治療を受ける場合、彼の経験から患者の居住地でVHL病の診断治療に最も経験の深い医師へ紹介される。このようなDr. Neumannらの努力によりドイツのVHL病患者はドイツの保険制度下で最も適切な治療が受けられる。また、米国と同様にGenetic Counselingなど精神的なケアや長期のfollow upもDr. Neumannらによりサポートされている。興味深いことはドイツ、フランス、イギリス、イタリアではDr. NeumannのようなVHL病全般についての責任者がお互いに連絡を取り合いより良い治療やfollow upについて常に検討を行っていることである。これはVHL病患者に限らず遺伝性疾患を考える時非常に参考となる点である。

この二国を中心にして2年ごとに国際学会が開かれ、これには医師、Genetic Counselor、患者と家族が参加して常に積極的に治療に参加する意志を保っている。

【VHL遺伝子異常を持つ疾患の治療法の可能性】

その後の研究の結果、VHL遺伝子が機能を喪失した結果、血管新生因子Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)や、PDGF beta chain、Glucose transporter 1、TGF alphaなどmRNAの過剰発現が起こるとされている。特にVEGFの機能を抑さえれば癌の進展は阻止できると考えられ治療のターゲットになる可能性がある。現在、ハーバード大学を中心に血管新生を抑制する薬剤の開発が試みられている。

【おわりに】

VHL遺伝子の発見でVHL病のみならず、腎細胞癌をはじめとする多くの疾患での発生の機構が遺伝子レベルである程度明らかとなった。将来、VHL遺伝

子異常によって引き起こされる生化学的変化に基づいた治療法も開発できることが期待される。また、VHL病は、早期に臨床検査や、DNA検査で診断しておけば、その患者の予後を著しく改善できる。特に中枢神経系や、網膜血管腫の診断治療は時期を逸しないようにするべきである。もしも本稿を読まれてVHL病と考えられるケースに気付かれた場合は、我々にご一報いただければできる限り良い方向で対処します。

また、日本の患者や家族向けのVHL病ホームページも作られているので、御参照いただきたい<sup>10)</sup>。

【参考文献】

- 1) Latif, F. et al. Science,260 : 1317-20. 1993 .
- 2) Duan , D.R. et al. Science,269 : 1402-1406, 1995.
- 3) Lonergan KM, Iliopoulos O, Ohh M, Kamura T, Conaway RC, Conaway JW, Kaelin WG Jr. Regulation of hypoxia-inducible mRNAs by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein requires binding to complexes containing elongins B/C and Cul2 Mol Cell Biol 1998 Feb ; 18(2) : 732-741.
- 4) OMIM Home Page (インターネット上のホーム・ページ) URL : <http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?193300>
- 5) Shuin, T. et al. Cancer Res.54 : 2852-2855, 1994.
- 6) Chen, F. et al. Hum. Mut.at. 5 : 66-75, 1995.
- 7) Clinical Research Group for VHL in Japan, Hum. Mol. Genet. 4:2233-2237, 1995.
- 8) Yao, M. et al. Hum Genet. 92 : 605-614, 1993.
- 9) American Society of Clinical Oncology, J Clinical Oncol. 14 : 1730-1736, 1996
- 10) VHL Home Page(インターネット上のホーム・ページ) URL: <http://www.kochi-ms.ac.jp/~urol/vhl.html>

# 悪性リンパ腫の治療－自施設の経験を中心に－

Therapy for malignant lymphoma  
－mainly from the experiences in our institution－

神奈川県立がんセンター 内科第4科

児玉文雄

## 【はじめに】

本邦では悪性リンパ腫の約95%が非ホジキンリンパ腫、5%がホジキンリンパ腫である。本稿では非ホジキンリンパ腫(NHL)の治療について述べる。NHLの治療方針は病理組織分類の病型、病期やその他の予後リスク、QOLなどを考慮して決める。NHLの治療を行う上で、この5～6年間にコンセンサスとなった幾つかの重要な報告がある。最初に、そのことに触れ、次に我々共同研究グループ(神奈川県立がんセンター、横浜市大第一内科、横浜液済会病院、その他の関連病院)の治療成績について述べてみたい。

I. 非ホジキンリンパ腫の治療方針に影響を与えた最近の重要なエビデンス

### (1) 新病理組織分類 (REAL分類) の提唱

病理組織分類は従来からの Working Formulation 分類(WF) (表1)やKiel分類に加えてREAL分類<sup>1)</sup>やそれを小改変したWHO分類が提唱され、現在は新旧両分類が併用されている。REAL分類はリンパ腫以外のリンパ球系悪性腫瘍全体を含む35の亜型からなる包括的なものであり、WF分類以降の多くのNHL新疾患単位を含む。NHLはその亜型に依り治療結果/予後は多少とも異なる。今後、次の(2)で述べるIPIの利用と共に、予後情報の蓄積に依り各亜型毎の至適/標準的治療法の開発が期待される。

### (2) 国際予後指標(IPI) の登場

IPIは1993年に発表された<sup>2)</sup>。WF分類のF,G,Hを有し、アドリマイシンを含むレジメンで治療を受けたNHL患者を対象とし、多変量解析で有意の予後因子として残った5因子(全年齢を含む場合)、3因子(年齢を60才 $\geq$ と60才<に群別した場合)のスコア化に依り4つの予後リスク群が報告され、世界的に受け入れられている(表2A, 2B)。その後、他のNHL亜型にも適応されることが報告された。NHL中、最多頻度に発生するintermediate grade群にはIPIを適用

し、予後リスク群に依り異なった治療法が行われるようになって来た。

### (3) CHOP療法は第3世代治療法に勝るとの報告

FisherらはWF分類のDからHまでの組織型を有したNHL患者を対象として大規模な前方視的無作為多施設共同研究を行い、第一世代治療法であるCHOP療法が第3世代の代表的な3治療法と比較して、治療効果に差が無く、副作用は有意に少ないという結果を得、有用性において最良であることを報告した<sup>3)</sup>(図1)。この結果、上記対象群の内、少なくともIPI-low risk群患者に対してはCHOP療法を用いるのが一般的となった。

### (4) aggressive NHLへの高用量治療+自己造血幹細胞移植療法(ASCT)の適応に関する国際的合意

1998年の国際コンセンサス・カンファレンスにおいてaggressive NHL(WF分類のD～H)に対する高用量化学療法±全身照射(HDT)+ASCTはCHOP療法や第3世代療法あるいは救済療法などの通常量化学療法に勝ることが合意され、その適用が以下の病態群で提唱された<sup>4)</sup>。

#### ① 感受性再発症例

再発後、通常量の化学療法でPR以上の有効例

#### ② IPIのhigh-intermediate risk、high risk群に対するUP-FRONT ASCT (初回治療にHDT+ASCTを組み込んだ治療)の適用

(5) aggressive NHLの病期I、II(但し、非巨腫)の治療においてはCHOP 3サイクル+病巣照射がCHOPサイクルより優れている<sup>5)</sup>。

## II. 我々の施設におけるNHLへの治療成績

1990以前は数種類のレジメンを用いていたが、1990年から1998年9月までは第3世代の治療法の代表的な一つであるMACOP-B療法<sup>6)</sup>をmodifyしたACOMP-B療法(表3)を原則として用い、1998年10月

以降は組織型とIPI 予後リスクを考慮した治療方針を用いている。今回は1998年9月までの成績を検討する。

#### (1) aggressive NHLへの治療と治療成績

治療は寛解導入療法としてACOMP-B 療法を入院で行い、寛解例には外来でML-Y9(表4)療法を強化療法として行い、治療反応に依るレジメン運用は図2の如く統一して行った。症例の背景は表5の如くである。組織型のhigh(grade)は全てWF分類のHである。治療結果を表6と図3に、副作用を表7に示した。stage やIPI リスク群に依るCR率や生存率の有意差は認められなかった。MACOP-Bや本邦で最良結果を示したレジメンの一つであるCAMBO-VIPと比べてCR率は69%とやや低いが、disease free survival は2年以降55%で平坦化し(略治率55%)、長期成績はほぼ同様である。再発率は12.5%と他の治療法に比べて低く、その理由として外来治療(ML-Y9)の奇与が考えられた。主な副作用は血液毒性で、G-CSFの投与にも係わらず白血球がgrade4(WBC1,000/ $\mu$ l以下)60%となった。副作用死は感染症による1例(1.7%)のみであり、通常量の化学療法としては十分、用いる価値のある治療法と考えている。

#### (2) low grade NHL への治療と治療成績

low grade NHL の本邦での発生率はNHL 全体の約15%と少ない。low grade NHL の治療ACOMP-B(29例)の他、CHOP、VEPA 療法など(19例)で行った。患者背景を表8に、結果を表9と図4~6に示した。組織型ではFSC型(WF: B)が、IPI ではLIが特に多くなっている。ACOMP-B治療群ではCR率、5生率、無病5生率ともstageの進行と共に、またIPIではリスクの高い程、成績が低下する傾向となる。全体(48症例)ではCR率、5生率、無病5生率が各々、52%、79%、60%である。再発率は32%と高く、生存曲線も平坦化すること無く持続的に低下し(図4)、low grade 群の予後の一般的特徴に一致している。病期別では病期が進む程、各生存曲線はより低く推移している(図5)。病期Ⅲは進行期であり生存曲線は平坦化せず下降し続けるのが通常であるがACOMP-Bで治療された群(図6のA群)は1,000日以前から生存曲線が平坦化している。症例数が未だ15例と非常に少ない段階であるから結論は出せないが、これは期待を抱かせるものと思われ、1998年10月以降改変した我々の包括的治療方針の中で病期Ⅲに対する治療法としてACOMP-B 療法を取り入れている。

#### (3) CNS 浸潤についての検討

リンパ腫とニューロオンコロジーの関連では中枢神経初発リンパ腫と中枢神経外初発リンパ腫の中枢神経浸潤が課題となる。我々の施設では前者は脳神経外科で扱われるので、後者について述べてる。CNS浸潤の多いリンパ芽球性とバーキット型を除い

た全組織型を対象としてCNS 浸潤のリスクファクターを検討した。単変量解析では病期Ⅳ、血清LDH $\geq$ 2N(正常上限の2倍以上)、骨髄浸潤が有意となったが(表10)、多変量解析では血清LDH $\geq$ 2Nのみが有意因子として抽出された(表11)。CNS浸潤を来した全11症例の浸潤以降の生存率は極めて不良で生存期間中央値は4.5ヶ月である(図7)。血清LDH $\geq$ 2Nの症例中、CR達成例は18例あり、その中でCNS浸潤予防(MTX 15mg+hydrocortisone 25mg の髄注4回/2-3週)施行7例と非施行11例の生存を比較したのが図8である。施行例は全例生存し、非施行11例の内、4例が生存し、7例が死亡した。死因は4例(4/7=57%)がCNS浸潤再発であり、3例が他の原因であった。施行例の予後が明らかに良好であり、予防髄注の意義が示唆される。

#### (4) 我々の包括的治療方針

リンパ腫の治療を行う臨床家に対して、上記I.の(1)~(5)、特に(2)、(3)、(4)は強いインパクトを与え、同時にinternationalにコンセンサスとなったエビデンスである。どの施設であっても、現在、これらのエビデンスを考慮すること無くNHLの治療方針を立案することは考えられない。我々も上記I.の各事実と自分達の経験で得たことを踏まえてNHLの包括的治療方針を表12の如く作成し、1998年10月以降用いている。

#### 【おわりに】

REAL/WHO分類の中、特にdiffuse large B cell とperiferal T cell lymphomaは未だかなりheterogeneousな集団から成っていると思われる。これらの中から今後も新しい疾患単位が生まれてくる可能性がある。今後、各疾患単位の治療報告の蓄積に依り、その予後が明らかとなり、引いては各疾患単位の至適治療法が検討され、治療成績の改善につながることが期待される。

#### 【文献】

- 1) Harris NL, et al. : A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A proposal from the International Lymphoma Study Groups.
- 2) The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. : A predictive model for aggressive lymphoma. N Engl J Med 329:987-994, 1993
- 3) Fisher RI, et al. : Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328 : 1002-1006, 1993
- 4) Shipp MA, et al. : International conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : Report of the jury. J Clin Oncol 17, 423-429, 1999

- 5) Miller TP, et al. : Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339 : 21-26, 1998
- 6) Klimo P, Connors JM. MACOP-B chemotherapy for the treatment of diffuse large-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 102 : 596-602, 1985



表 1 非ホジキンリンパ腫の病理組織分類  
— Working Formulation (WF) 分類 —

---

Low grade

- A . small lymphocytic
- B . follicular, predominantly small  
cleaved cell
- C . follicular, mixed small and large  
cell

Intermediate grade

- D . follicular, predominantly large  
cell
- E . diffuse, small cleaved cell
- F . diffuse, mixed small and large  
cell
- G . diffuse, large cell

High grade

- H . large cell, immunoblastic
- I . lymphoblastic
- J . small non-cleaved cell  
Burkitt type  
non-Burkitt type

---

Cancer 49, 2112, '82 より要約引用

表 2 A 国際予後指標 ( I P I )

予 後 因 子	群 別	ス コ ア
(1) Age	60 歳 $\geq$	0
	60 歳 <	1
(2) Serum LDH	正 常	0
	正 常 <	1
(3) Performans Status* (PS)	0, 1	0
	2 ~ 4	1
(4) Stage	I, II	0
	III, IV	1
(5) Number of Extranodal Involvement Site	0, 1	0
	2 $\leq$	1
年 齢 層 別	関 連 因 子	総 ス コ ア
All patients	(1) ~ (5)	0 ~ 5
Age-adjusted Index		
patients 60 $\geq$	(2) ~ (4)	0 ~ 3
patients 60 <	(2) ~ (4)	0 ~ 3

\* ECOG の 基 準 (0: 正 常 活 動 可 能 1: 軽 作 業  
 なら 可 能 2: 半 日 以 下 の 横 臥 が 必 要  
 3: 半 日 以 上 の 横 臥 が 必 要、 介 助 は 不 要  
 4: 自 己 の 身 辺 の 事 に 介 助 を 要 す る

表 2 B 国際予後指標に依る予後

リスク群	予後因子 スコア	CR率 (%)	生存率 (%)	
			2年	5年
<u>全患者</u>				
低 (L)	0 or 1	87	84	73
低中 (LI)	2	67	66	51
高中 (HI)	3	55	54	43
高 (H)	4	44	34	26
<u>60歳 ≥</u>				
低 (L)	0	92	90	83
低中 (LI)	1	78	79	69
高中 (HI)	2	57	59	46
高 (H)	3	46	37	32
<u>60歳 &lt;</u>				
低 (L)	0	91	80	56
低中 (LI)	1	71	68	44
高中 (HI)	2	56	48	37
高 (H)	3	36	31	21

表 2 A, 2 B は N Engl J Med 329, 987, '9 を要約

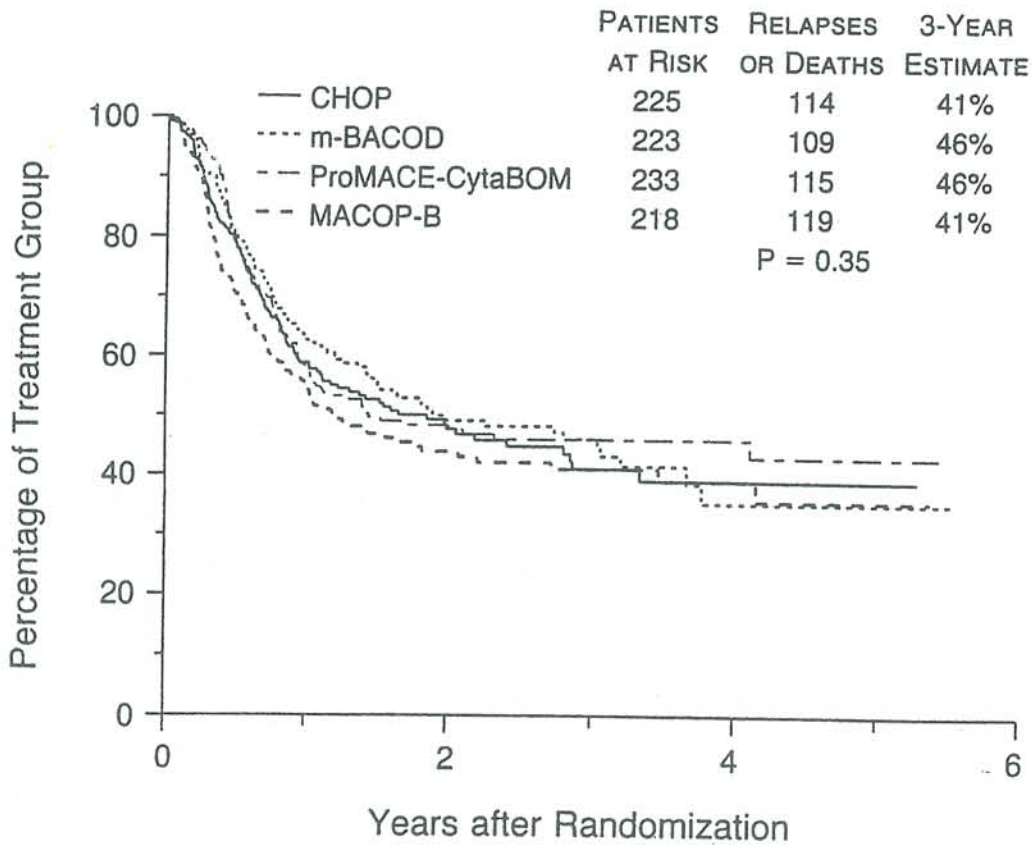


図1 Time to Treatment Failure in the Treatment Groups. The three-year estimate is of survival without disease.

表3 ACOMP-B 療法

Drugs	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Treatment days
Doxorubicin	40	1, 15
Cyclophosphamide	600	1, 15
Vincristine <sup>#1</sup>	1.4	1, 15
Methotrexate <sup>#2</sup>	400	1, 15
Bleomycin	8	8
Prednisolone (oral)	40	1, 7

#1: max 2mg, #2: with luecovorin rescue

付記)

原則として4週を1サイクルとして行う  
 サイクルの第1週はWBC 3000/μl以上を満たしてから開始  
 G-CSFを適宜使用  
 ST合剤投与

表4 ML-Y9 療法 (外来治療)

Drugs	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Treatment weeks
Cyclophosphamide	500	1, 8, 15
Mitoxantrone	9	3, 10, 17
Ranimustine	50	6, 13, 20
Vincristine	1.4	1, 8, 15
Vinblastine	6	3, 10, 17
Vindesine	2	6, 13, 20
Prednisolone(oral)	40	7 days
Procarbazine(oral)	50 <sup>#</sup>	7 days
Etoposide(oral)	100 <sup>#</sup>	5 days

# per body

Dose reduction

WBC:2000~3000  $\mu$ l or PLT:5~10x10<sup>4</sup>  $\mu$ l → cyclophosphamide, mitoxantrone, ranimustine, etoposide を 50% に減量  
 WBC < 2000  $\mu$ l or PLT < 5x10<sup>4</sup>  $\mu$ l → 1 週間延期

治療方法

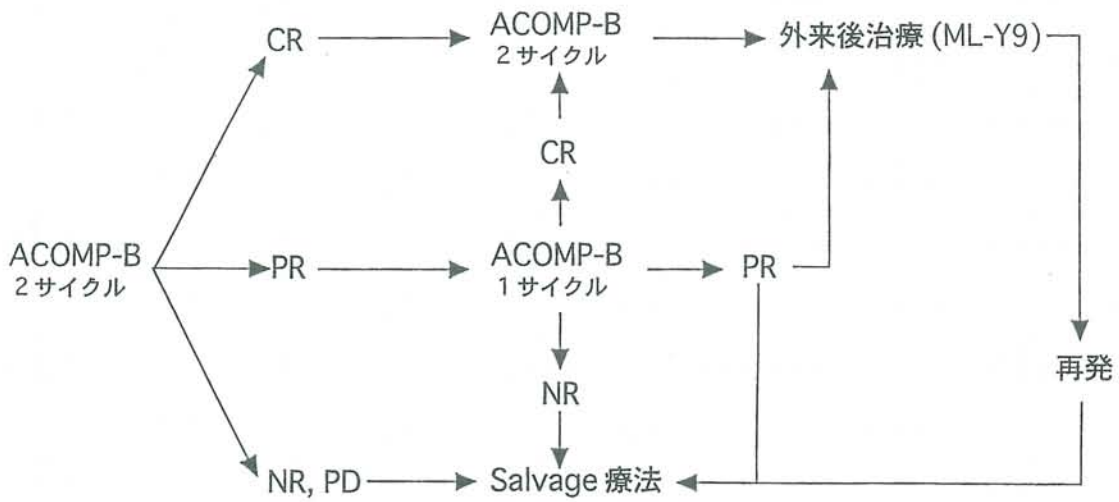


図2

ACOMP-B 療法の運用

CR: complete remission  
 PR: partial remission  
 NR: no response  
 PD: progressive disease

表5 症例の背景

症例数		58
年齢(中央値)		16~77(49)歳
男性/女性		35/23
Pathology (Working formulation)	Intermediate	49
	High	9
Clinical stage (Ann Arbor)	II	16
	III	22
	IV	20
International Prognostic Index	Low	10
	Low/Intermediate	19
	Intermediate/High	13
	High	16

1991~1996年にACOMP-B療法を行い、治療効果判定が終了した症例を対象とした(ATLLを除く)。観察期間は治療開始から1997年9月30日までとした。

表6 治療成績

Total	CR	40	(69%)	再発	5/40(12.5%)
	PR	13	(23)		
	NR	2	(3)		
	PD	1	(2)		
	ED	2	(3)		
		CR rate (%)		5y OS (%)	
Clinical stage	II		75		80
	III		68		72
	IV		65		65
Working formulation	Intermediate		69		72
	High		67		71
IPI	L/LI		69		81
	IH/H		69		64
G-CSF	投与あり(n=51)		65		71
	投与なし(n=7)		86		83

A C O M P - B 療法 の 治 療 成 績 : a g g r e s s i v e N H L

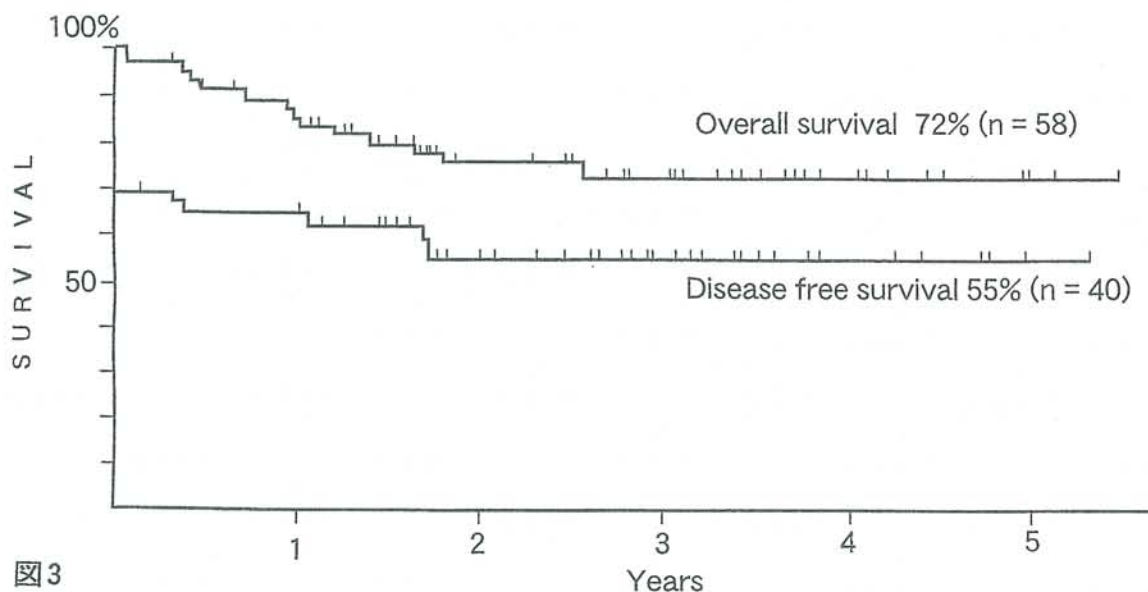


図3

表7 副作用 (ACOMP-B療法)

	WHO grade		
	0-2	3	4
Hematological			
Hb	47 %	42 %	11 %
WBC	8	32	60
Granulocyte	9	30	61
Platelet	74	17	9
Bleeding tendency	98	2	0
Non-hematological			
Nausea, vomiting	78	20	2
Stomatitis	98	2	0
Constipation	98	2	0
Liver dysfunction (GOT/GPT)	86	9	5
Renal dysfunction (Cr)	100	0	0
Fever	88	10	2
Infection	96	2	2
Hair loss	87	13	0
Peripheral neuropathy	98	2	0

表8 Patient Characteristics

Age		<50	50~60
No.		25	23
Male/Female		12/13	12/11
Pathology (WF)			
	DS	6	4
	FSC	13	12
	FM	5	5
	その他	1	2
Clinical stage (Ann Arbor)			
	I	2	2
	II	2	7
	III	8	9
	IV	13	5
Age-adjusted IPI			
	L	4	5
	LI	16	14
	HI	5	3
	H	0	1
Bulky mass		8	4
BM involvement		11	5

表9 結果 (低悪性度リンパ腫)

		CR rate (%)		5y OS (%) *2		5yDFS *3	
		ACOMP-B	その他*1	ACOMP-B	その他	ACOMP-B	その他
Clinical stage							
	I	1/1 (100%)	2/3 (67%)	100	未到達	100	未到達
	II	2/2 (100)	5/7 (71)	50	100	50	67
	III	8/12 (67)	3/5 (60)	89	100	67	未到達
	IV	4/14 (29)	0/4 (0)	64	0	25	—
IPI							
	L/LI	13/21 (62)	10/18 (56)	73	83	55	75
	HI/H	2/8 (25)	0/1 (0)	86	未到達	50	—
Bulky mass		3/11 (27)	0/1 (0)	78	未到達	67	—
BM involvement		4/13 (31)	0/3 (0)	58	未到達	25	—

\*1: CHOP 12例, VEPA 2例, その他 5例 \*2: 5年生率 \*3: 5年無病生存率



Low-grade NHL の治療成績

—— ACOMP-B 療法を中心として ——

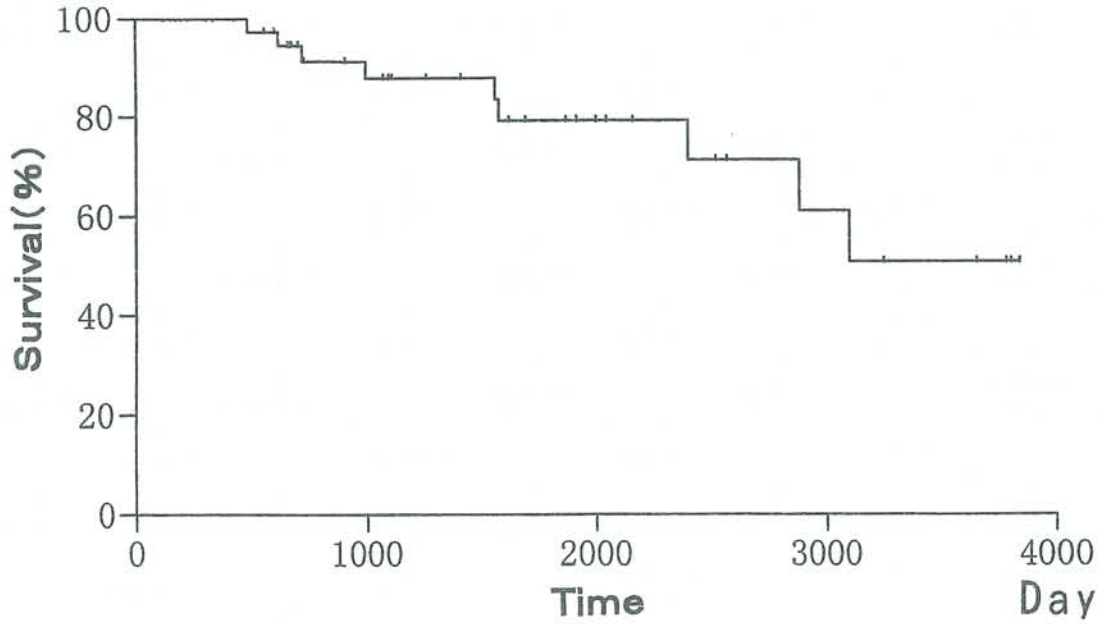


図4 Overall survival(n=48, ≤60y)

Low-grade NHL の治療成績：病期別成績

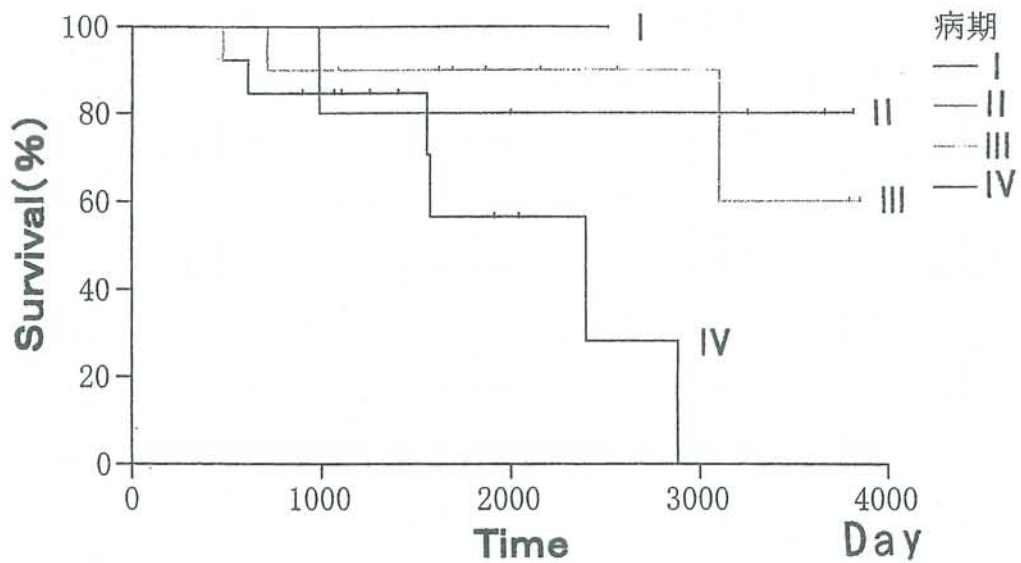


図5 Survival according to clinical stage

Low-grade NHLの治療成績  
治療法別成績

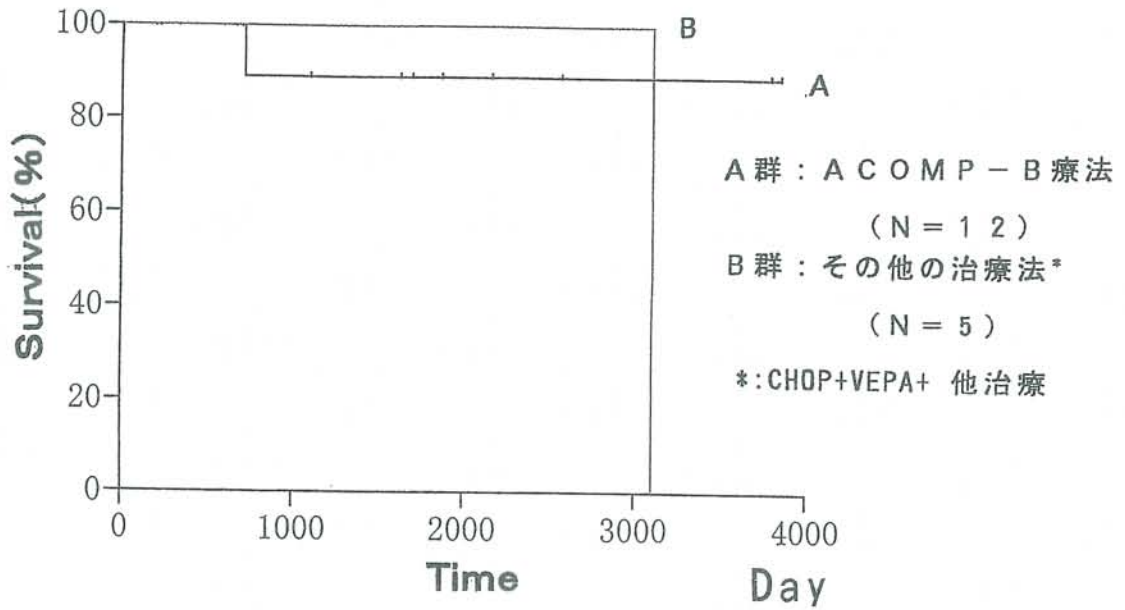


図6 Survival of patients with stage III

表11 Risk Factor for CNS Involvement at presentation

	P Value #	Relative Risk ( 95 % CI )
LDH $\geq$ 2 N	0.032	7.4 (1.2 - 45.9)

#, multivariate logistic regression analysis.

N, upper limit of normal range

**表10 Risk Factors for CNS Involvement in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma**

Factors	Number of cases		Univariate #1 P Value
	CNS (+)	CNS (-)	
<b>Sex</b>			
M / F	8 / 4	83 / 57	NS
<b>Pathologic Features</b>			
<b>Follicularity</b>			
Follicular	0	17	NS
Diffuse	12	114	
<b>Grade</b>			
Low	1	20	NS
Intermediate	9	85	
High	1	24	
unclassified	1	11	
<b>Stage</b>			
III + IV / I + II	8 / 4	89 / 51	NS
IV / I + II + III	8 / 4	44 / 96	.023
<b>Age</b>			
< 60 / ≥ 60	3 / 9	63 / 77	NS
<b>Performance Status</b>			
≥ 2 / ≤ 1	9 / 3	62 / 76	.07
<b>EN</b>			
≥ 2 / ≤ 1	4 / 8	35 / 105	NS
<b>LDH</b>			
> N / ≤ N	10 / 2	78 / 61	.08
≥ 2 N / < 2 N	8 / 4	39 / 100	.009
<b>International Index</b>			
Low ( 0-1 )	1	44	NS#2
Low-Intermediate ( 2 )	3	29	
High-Intermediate ( 3 )	4	30	
High ( 4-5 )	4	36	
<b>BM</b>			
+ / -	6 / 6	24 / 112	.016
<b>Bulky Mass</b>			
+ / -	5 / 7	43 / 95	NS

NS, not significant; EN, number of extranodal involvement sites; N, upper limit of normal range; BM, bone marrow involvement.

# 1, Fisher's exact probability test

# 2, Mann Whitney test

### NHL : CNS 浸潤後の生存曲線

N = 11

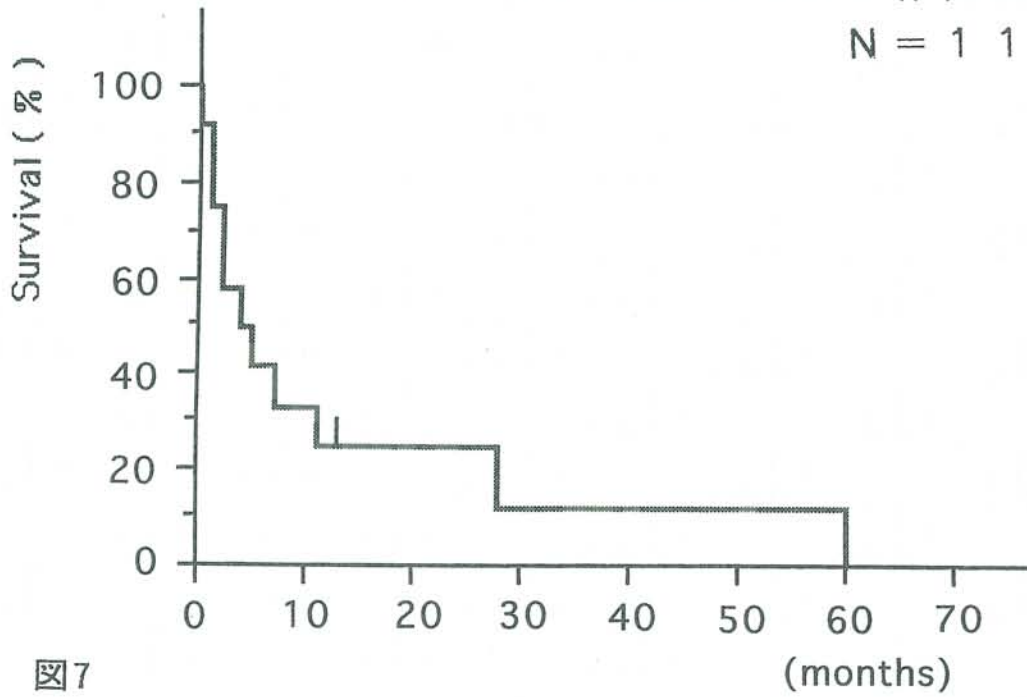


図7

### CNS 予防髄注の検討

(初診時血清LDH  $\geq 2N$ でCR到達例)

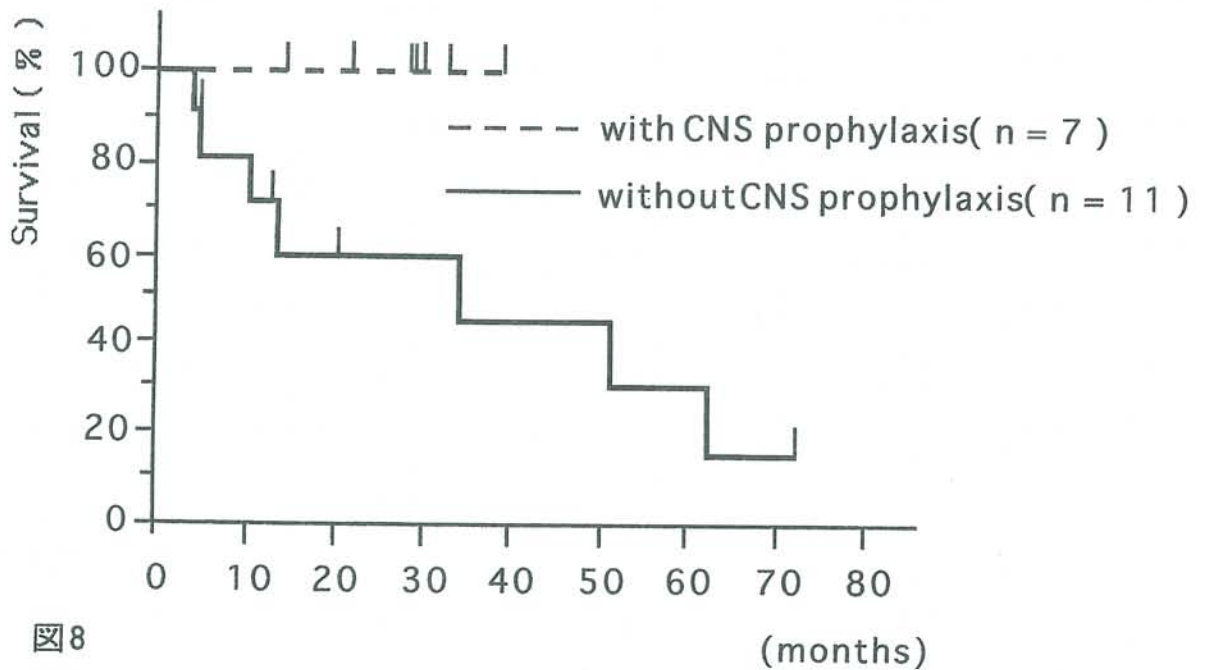


図8

表12 NHL の治療方針

W F 分類	CS / IPI - AA	Tx	Response & Tx
Low grade	CS I	→ Radiation	
	CS II	→ CHOP 3γ-S+IF	
	CS III	→ ACOMP-B,	40ys ≥なら optional allo-HCT *1 も可
	CS IV	→ watch&wait *2, 40ys ≥なら optional allo-HCT も可	
Intermediate grade	L	→ CHOP	CR*3 PR → salvage CTx or APBSCT *4 NR → 他Tx
	LI/II/H	→ ACOMP-B	
Intermediate grade	L	→ CHOP	CR PR → salvage CTx or APBSCT NR → 他Tx
	LI	→ ACOMP-B	
High grade	HI/H	→ UP-FRONT APBSCT	
Large cell, immunoblastic			
High grade			
Lymphoblastic	L/LI/II/H	→ CTx or APBSCT	
Burkitt lymphoma			

\*1: Hematopoietic cell transplantation \*2: 一定症状発現以前は観察のみ、以降は化学療法を施行する治療

\*3: 再発して、感受性再発なら APBSCT を施行する

\*4: 骨髄破壊的高用量化学療法+自己末梢血幹細胞移植 (但し 60才 ≥ で施行; 60才 < は化療を施行)

## 脊髄 Gliofibroma の 1 例

A case report of cervical spinal gliofibroma

筑波大学臨床医学系 脳神経外科、病理<sup>\*</sup>、放射線科<sup>\*\*</sup>

青木一泰、松村 明、高野晋吾、鶴田和太郎  
能勢忠男、長田道夫<sup>\*</sup>、阿武 泉<sup>\*\*</sup>

### 【要旨】

頸部脊髄発生のgliofibromaの12歳女児例について報告する。Gliofibromaは線維形成性の特徴を有するastrocytomaの特殊型で、組織学的にはglial portionとfibrous portionの2つのcomponentを有するが、今回我々の症例でMRI画像にて、組織同様2つのcomponentが示された。Gliofibromaは若年発生で予後良好とされ、脊髄腫瘍の鑑別診断として挙げられるものと考えられた。

**Key words :** gliofibroma, desmoplastic astrocytoma, spinal cord

### 【はじめに】

Gliofibromaは若年者に発生する線維形成性の特徴を有するastrocytomaの特殊型と定義されるが、今回頸部脊髄内に発生したgliofibromaの12歳女児例を経験し、若干の考察を加え報告する。

### 【症例】

症例は12歳女児、中学1年生。既往歴・家族歴に特記事項なし。生来健康で運動も活発にしていたが、1998年秋頃より、左手がうまく動かなく、パイオリンが弾みにくいのを自覚。症状は徐々に増悪し、1999年1月には左半身の運動障害を自覚、本院受診され入院となった。

神経学的所見として左優位の両上肢筋力低下(MMT4-~4)、四肢深部腱反射亢進、両側Babinski反射陽性を認めた。両側ともに母指球の萎縮を認め、脊椎scoliosisを認めた。明らかな膀胱直腸障害はなかった。

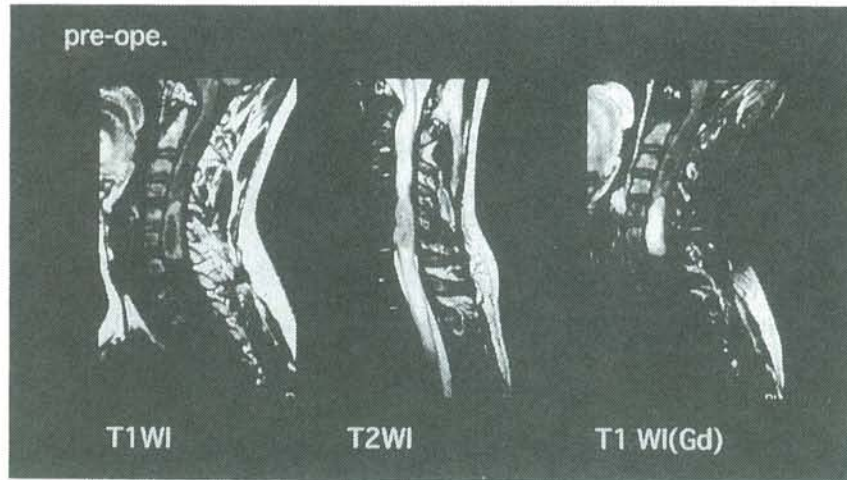
術前のMRI画像をFig. 1に呈示する。C4~C6レベル髄内にmass lesionを認め、T1強調画像では辺縁が高吸収である内部低吸収の所見を認めた。ガドリニウムでは中心部は強く増強され、辺縁は淡く造影される。T2強調画像ではheterogeneousな低吸収あるい

は等吸収を呈し、更にmass lesionの上下にはsyrinxの合併を認めた。

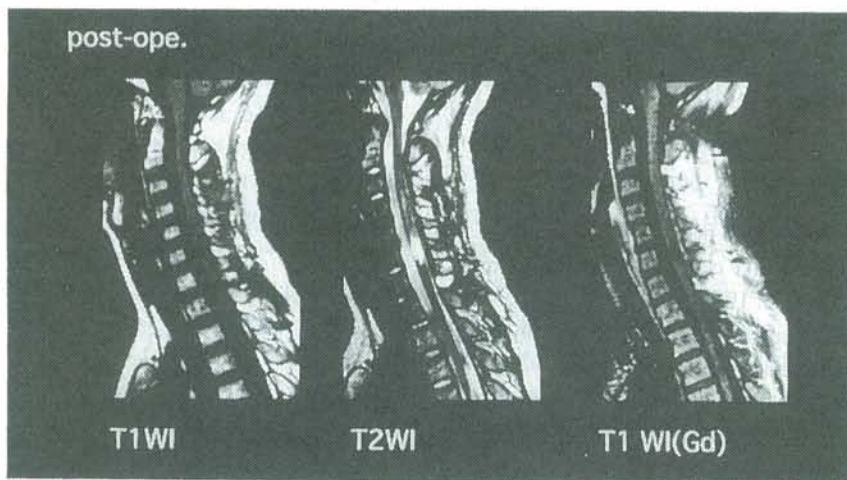
手術は脊髄後方正中切開により到達し、周辺との境界明瞭な柔らかく灰白色のmassを肉眼的に全摘した。ただしmassの中心部は辺縁部と異なり、elasticであり、一見gliosarcomaを思わせる所見であった。術中モニタリングとしてはmotor evoked potential及びsensory evoked potentialを併用した。

術後のMRI画像をFig. 2に呈示するが、画像上残存腫瘍は認めていない。術後一過性に四肢麻痺、深部感覚低下を認めたが、約4週間の経過で軽快、術後2か月には復学した。術後に後療法の追加はしていない。

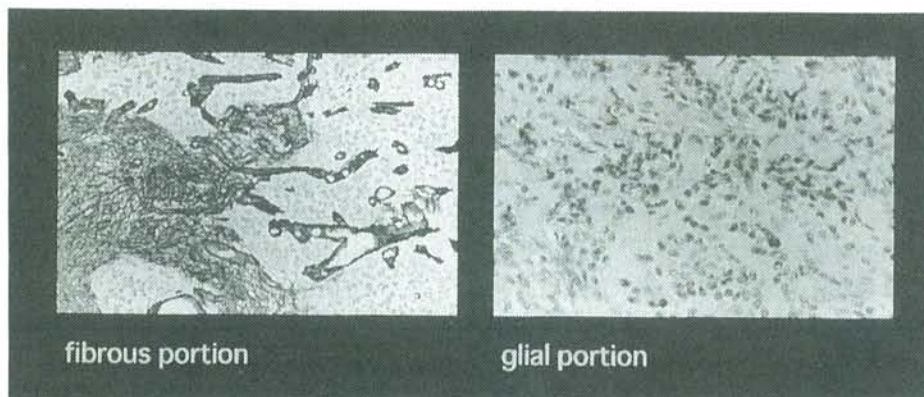
Fig. 3に病理所見(HE染色)を呈示する。組織は腫瘍周辺部のglial portionと腫瘍中心部のfibrous portionの2つのcomponentに分かれる。Cellularityは高いがmitosisは殆ど認めなかった。Glial portionではGFAP、S-100が陽性であった。ピメンチン染色では一様に陽性所見を認め、MIB-1陽性率は1%以下、p53染色は陰性だった。最終診断はgliofibromaとした。



**Fig. 1**



**Fig. 2**



**Fig. 3**

【考察】

Gliofibromaは1978年Friede<sup>1)</sup>、1984年Iglesias<sup>2)</sup>により最初に記載され、若年者に発生する線維形成性の特徴を有するastrocytomaの特殊型と定義される。予後は良好とされるが、局所再発例あるいは播種による死亡例も報告されている。これまで自験例を含め文献上18例が報告され、うち6例は脊髄発生例である。男女比は7:11と女性に多く、2例(45歳、32歳)を除いては生後11日から18歳の若年発症例であった。脊髄発生例6例の内訳として頸髄3例、胸髄2例、胸腰髄1例であった。全摘は自験例を含め2例になされ、全6例中5例には再発を認めていない。

1993年WHO分類ではgliofibromaはdesmoplastic astrocytomaと記載され、1993年Cerdeña-Nicolas, Kepesら<sup>3)</sup>は良性群をdesmoplastic astrocytoma、悪性群をdesmoplastic glioblastomaと記載している。しかしながら多くの報告例ではgliofibromaが多用されている。

Gliofibromaの神経放射線学的特徴としては、ガドリニウムにより軽度～強度増強されるT1強調画像で低～等吸収のmassと文献上記載されるが、我々の症例ではfibrous portionは低吸収かつガドリニウムで強く増強され、glial portionでは高吸収かつガドリニウムで淡く増強される所見であり、これはこれまでに報告のないものである。

【文献】

- 1) Friede RL : Gliofibroma. A peculiar neoplasia of collagen forming glia-like cells. J Neuropathol Exp Neurol 37(3) : 300-13, 1978
- 2) Iglesias JR, et al: Prenatal intramedullary gliofibroma. A light and electron microscope study. Acta Neuropathol(Berl) 62(3) : 230-4, 1984
- 3) Cerdeña-Nicolas M, Kepes JJ : Gliofibromas (including malignant forms), and gliosarcomas : a comparative study and review of the literature. Acta Neuropathol (Berl) 85(4) : 349-61, 1993



## 頸髄髄内 germinoma の一例

— Cervical Intramedullary Germinoma : case report and review of literature —

自治医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup>

自治医科大学附属大宮医療センター 脳神経外科<sup>2)</sup>

上野眞二<sup>1)2)</sup>、岩佐英明<sup>2)</sup>、森 茂夫<sup>2)</sup>、長 弘之<sup>1)2)</sup>

山田直司<sup>2)</sup>、篠田宗次<sup>1)</sup>、増澤紀男<sup>1)</sup>

**Key words : Germinoma, Intramedullary tumor, Spinal cord, Magnetic resonance imaging**

### 【はじめに】

中枢神経系germinomaは松果体部または鞍上部に好発しその他の部位での発生は稀である<sup>1-3)</sup>。今回、われわれは、頭蓋内germinomaの治療から5.5年後に頸髄髄内にgerminomaの病変を認めた1例を経験した。頭蓋内腫瘍の脊髄への転移は通常硬膜内髄外病変の形を取り髄内病変は極めて稀である<sup>4-6)</sup>。脊髄髄内のgerminomaは本例を含め12例の報告を見るのみであり文献的考察を加え報告する。

### 【症例】

〈患者〉22歳 男性

主訴 両上肢の筋力低下

既往歴 特記事項なし

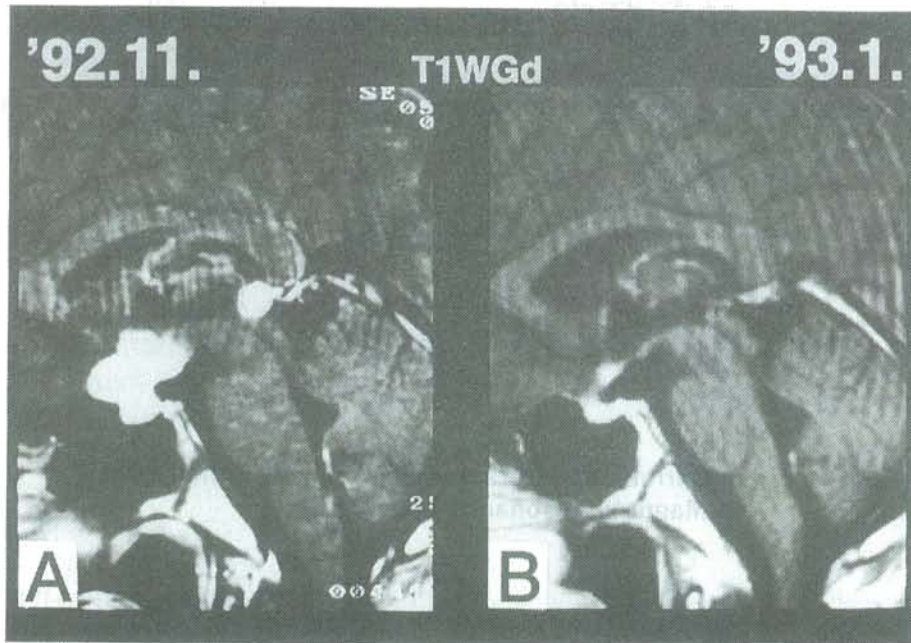
現病歴 17歳の時に著しい体重減少、両側の視力低下及び両耳側半盲、汎下垂体機能低下で発症し、第1回目の入院となった。頭部MRIで鞍上部を中心にトルコ鞍内下垂体、視交叉、視神経、第3脳室底に浸潤する病変と松果体部にGdで均等に濃染されるmassを認めた(Fig. 1A) AFP、HCG-beta、CEAの腫瘍マーカーは血清および髄液でいずれも陰性であった。また髄液細胞診も陰性であった。鞍上部病変に対し開頭生検を行い、病理所見は大型の上皮様明細胞と小型のリンパ球様暗細胞からなるtwo-cell patternを呈していた(Fig. 2)。大型明細胞はplacental alkaline phosphatase陽性でgerminomaと診断した。この頭蓋内病変に対して両病巣を含む全脳室系に対し45Gy、全脳に20Gy照射した。治療前後の画像上CRの治療効果が得られた(Fig. 1B)。視力・視野障害、尿崩症、下垂体前葉機能不全が残存しホルモン補充

療法を行ない外来で経過を観察していた。頭蓋内病変治療5.5年後の22歳の時に、両上肢の筋力低下が出現し徐々に増悪してきた。頸髄MRIでC3-C6に病変を認め第2回目の入院となった。

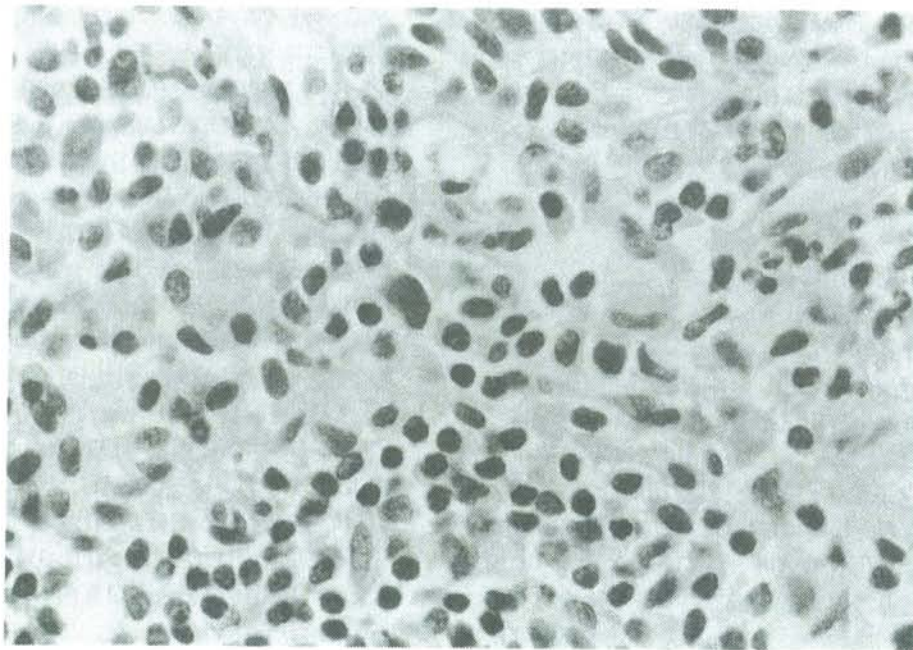
第2回目入院時所見 神経学的所見は意識は清明で見当識障害はない。視力・視野は右失明、左は鼻側上1/4のみ視野が残り矯正視力0.1。3/5の両上肢の筋力低下、右C6領域に知覚低下を認めた。また排尿困難を呈していた。腫瘍マーカーはAFP、CEAはいずれも正常範囲内、HCG-betaは血清で正常範囲内だが髄液で1.1ng/mlと極く軽度上昇していた。髄液細胞診に腫瘍細胞を認めなかった。

中枢神経MRI所見 頸髄MRIのsagittal viewではT2強調画像でC4、C5を中心とした腫大を認め、同部では斑状にhigh intensity signalを呈する部も観察された。T1強調画像では、ほぼ正常脊髄とiso intensityで、Gd-DTPA静脈内投与後T1強調画像(T1Gd強調画像)により不均一に造影された(Fig. 3)。axial viewではGdで造影される病変が髄内(intramedullary)に存在することが明らかである(Fig. 4)。同時期のMRIで鞍上部、松果体部を含め頭蓋内および胸髄・腰仙髄に異常所見を認めなかった。また、泌尿器科的診察でも性腺に腫瘍を認めなかった。

手術所見 C3-C6をen blockにlaminectomyし硬膜を開くと頸髄の腫大は著明であった。頸髄表面の色調はやや蒼白だが腫瘍は直接表面に露出はしておらず、echo guide下に病変を確認した。posterior median sulcusからapproachし病変をbiopsyした。人工硬膜を用い硬膜形成を行ない、C3-C6の椎弓はen blockのまま緩く周囲組織に固定し後方除圧とした。



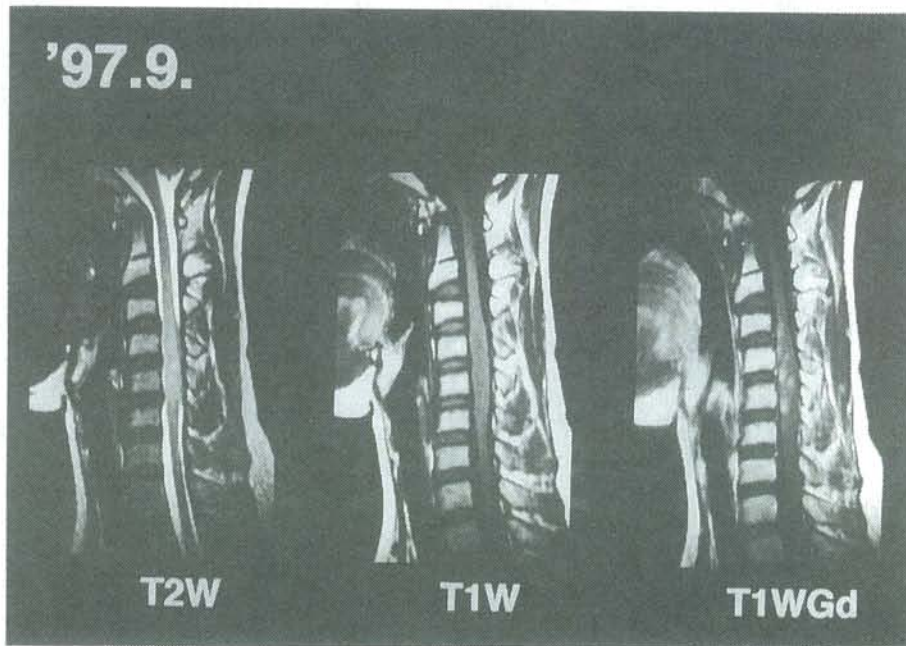
**Fig. 1** T1-weighted image with Gd-DTPA enhancement showing intracranial lesions in the pineal and suprasellar regions: A, pretreatment; B, post treatment.



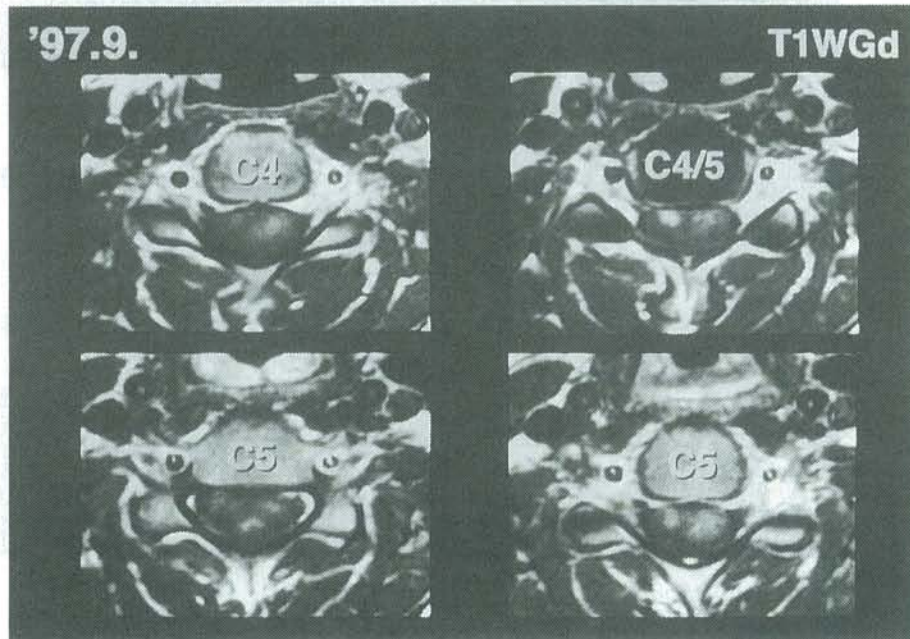
**Fig. 2** Histological feature of the suprasellar lesion (hematoxylin and eosin stain).

病理所見 生検組織はN/Cの高い大型の明細胞が主体でリンパ球様小型細胞も混在していた。明らかなsyncytiotrophoblastic giant cellは認められなかった(Fig. 5)。大型細胞はplacental alkaline phosphatase陽性でgerminomaと診断した。HCG-betaは検索したかぎりでは陰性であった。

術後経過 治療は白金製剤、エトポシドを併用した化学療法を1クールを行ったが治療に対する反応性は乏しく、C3-C7に40Gyの放射線療法を行なった後に化学療法をさらに1クール追加した。頸髄病変の変化をT1Gd強調画像で経過を追跡した(Fig. 6)。治療に対する反応は良好で頸髄の腫大は消失しGdで



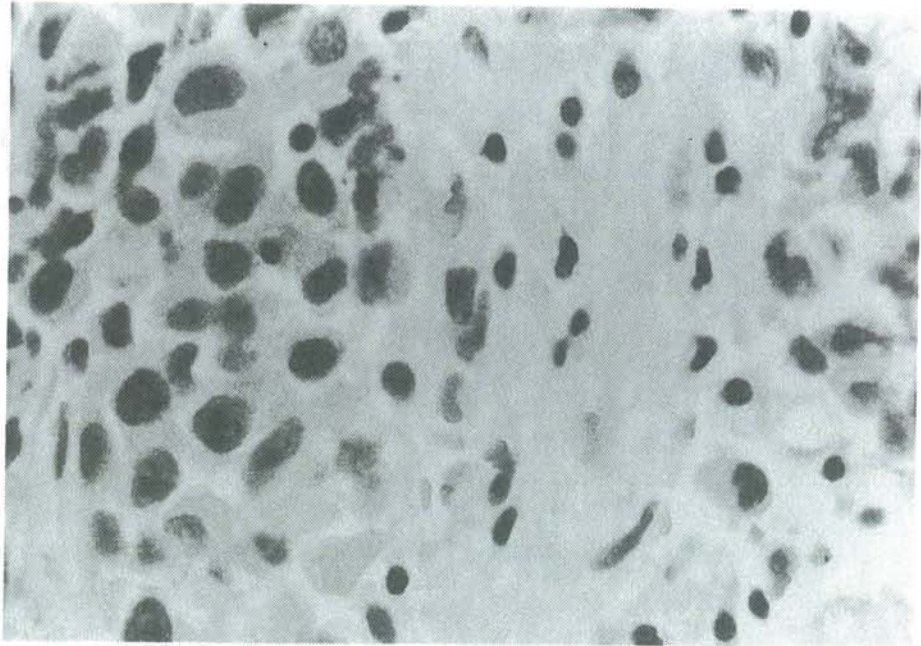
**Fig. 3** Pretreatment MRI of the cervical cord, sagittal views, showing a widening of the cord and an intramedullary lesion between the C3 and C6.



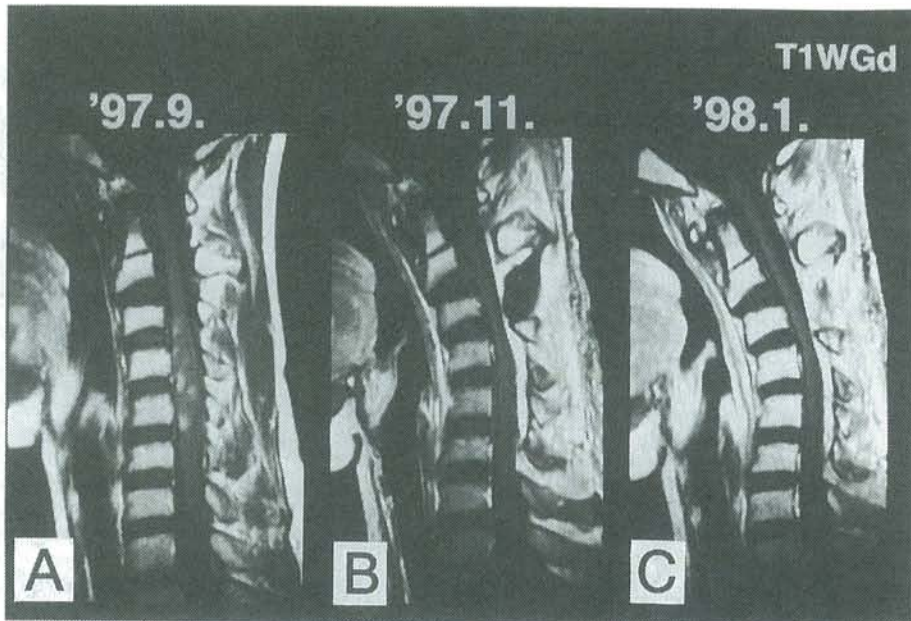
**Fig. 4** Pretreatment T1-weighted image with Gd-DTPA enhancement of the cervical cord, axial views, showing intramedullary masses.

造影される病変は画像上CRとなった。髄液HCG-betaは検出限界以下となり両上肢の筋力も4/5に改善したが、排尿障害は残存し自己導尿が必要であった。その後の当科外来で定期的に経過観察してい

た。1999年7月、頸髄病変の術後21ヶ月目に下部尿路感染症からと思われる敗血症となり死亡された。剖検は得られなかった。



**Fig. 5**  
Histological feature of the cervical intramedullary lesion (hematoxylin and eosin stain).



**Fig. 6**  
Sequential T1-weighted image with Gd-DTPA enhancement of the cervical cord, sagittal views, showing marked tumor regression and disappearance: A, pre-; B, during- and C, post-treatment.

**【考察】**

germ cell tumor(胚細胞性腫瘍、胚細胞腫、生殖細胞腫)はgerm cell(胚細胞)に由来すると考えられる腫瘍群で、元来は性腺(精巣、卵巣)に好発し多彩な組織像を示す<sup>7,8)</sup>。性腺以外にも体軸正中線上に位置す

る後腹膜、縦隔、頭蓋内にも好発し、頭蓋内では特に松果体部および鞍上部に発生する。頭蓋内germ cell tumorの中でgerminomaは最も頻度が高い組織型である<sup>1,2,3)</sup>。

Table 1 Spinal intramedullary germinoma

Case number	Authors	Year	Age/Sex	Spinal lesion	Intracranial lesion	Interval* (years)
1)	Hisa	1981	5 M	T11-L 3	-	
2)	Shirakuni	1985	15 M	T12	P	2.0
3)	Matsuoka	1991	31 M	T12-L 3	-	
4)	Nagasawa & Shibamoto	1991 1993	31 M	C3-C 6	P+SS	3.5
5)	Hanafusa	1993	34 F	T10-T11	-	
6)	Matsuyama	1995	24 M	T 6-T 8	-	
7)	Slagel	1995	16 F	L 1-L 4	-	
8)	Miyauchi	1996	24 M	T12-L 3	-	
9)	Itoh	1996	24 M	T11-L 4	-	
10)	de Monleon	1999	4 M	T12-L 3	-	
11)	This case	1999	22 M	C3-C 6	P+SS	5.5

P: pineal region, SS: suprasellar region.

\*: interval of intracranial and intramedullary spinal lesions.

脊髄髄内germinomaの報告は抄録し得た限りでは本症例を含め11例であった(Table 1)<sup>16-26)</sup>。頭蓋内および性腺などに病変を持たない8例が脊髄髄内原発のgerminomaと考えられた。特徴は髄内病変部位が、椎体の高さで下位胸椎から腰椎にかけてconus medullarisに好発することが挙げられる。本例を含む3例が頭蓋内にも病変を有していた。この3例のうち頭蓋内病変は鞍上部および松果体部とdouble lesionを有するものが2例で、また髄内病変部位も2例が頸髄と高位脊髄に見られているのが特徴である。

脊髄髄内および頭蓋内に同じ組織型を有する病変を認めるとき、脊髄髄内病変の起源としては次の2つの可能性が考えらる。1つは脊髄髄内病変が頭蓋内病変からの転移の可能性である。germ cell tumorを含めて頭蓋内腫瘍の脊髄転移としては、腫瘍細胞が重力によりクモ膜下腔を落下し脊髄の表面に付着して硬膜内脊髄外腫瘍を形成するものが多い<sup>4,5,9,10)</sup>。その他に極く稀に脊髄髄内腫瘍を形成することがあり、腫瘍細胞が脊髄中心管に入り脊髄髄内より浸潤性に発育したものと考えられる<sup>4,5)</sup>。germ cell tumorの脊髄転移の頻度はどの一連の症例の報告でも10%以下である<sup>11-15)</sup>。もう1つは脊髄髄内に中枢神経系に多発性に同じ腫瘍が原発した可能性である。頭蓋内に病変を有する脊髄germinomaでは脊髄病変は頭蓋内病変の転移巣である可能性は高いが、頸髄にも頭蓋内と同じ組織型の腫瘍が原発した可能性も否定し得ない。

germinomaの属するgerm cell tumor群は体軸正中線上に好発する。脊髄も好発部位の体軸正中に位置しており実際に脊髄に原発し頭蓋内に病変を持たないgerminomaの8例の報告がある。また、脊髄病変が先行し次いで頭蓋内病変が発生する例<sup>19,20)</sup>があることを考えれば、頭蓋内と同じ組織型の病変を有してい

ても脊髄髄内germinomaが頭蓋内病変の転移巣ではなく多発病変の1つである可能性も考えられた。

#### 【結語】

- 1) 頸髄髄内germinomaの1例を報告した。
- 2) 頭蓋内に病変を有さない脊髄髄内germinomaでは病変部位が下位脊髄に好発していた。
- 3) 頭蓋内にも病変を有する脊髄髄内germinomaでは頭蓋内病変は鞍上部および松果体部とdouble lesionを有し、脊髄病変部位は高位脊髄に見られる傾向があった。
- 4) 頭蓋内病変を有する場合の脊髄髄内病変の起源としては転移巣もしくは多発病変の1つである可能性が考えられた。

#### 【文献】

- 1) Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Brain tumor Registry of Japan. 1993, vol 9.
- 2) Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of Tumors of the Nervous System. Baltimore, Wilkins, 1989, ed 5, pp664-687.
- 3) Waga S, Handa H, Yamashita J. Intracranial germinoma: treatment and results. Surg Neurol 11: 167-172, 1979
- 4) Deutsch M, Scotti LN, Hardman DR, Reigel DH, Scarff TB: Myelography in patients with medulloblastoma. Radiology 117: 467-468, 1982
- 5) Zumpano BJ: Spinal intramedullary metastatic medulloblastoma. Case report. J Neurosurg 48: 632-635, 1978
- 6) Zimmerman RA, Bilaniuk LT: Imaging of tumors of the spinal canal and cord. Radiol Clin North Am 26: 965-1007, 1988
- 7) Jellinger K: Primary intracranial germ cell tumors. Acta Neuropathol 25: 291-306, 1973

- 8) Leblance G, Francoeur J, Copty M, Contreras C, Gagne F. Intracranial dysgerminomas. *Can J Neurol Sci* 3 : 199–203, 1976
- 9) Fowler FD, Alexander E Jr, Davis CH Jr. Pinealoma with metastases in the central nervous system. A rationale of treatment. *J Neurosurg* 13: 271–288, 1956
- 10) Bradfield JS, Perez CA. Pineal tumors and ectopic pinealomas. Analysis of treatment and failures. *Radiology* 103 : 399–406, 1972
- 11) Jenkin RDT, Simpson WJK, Keen CW. Pineal and suprasellar germinomas. *J Neurosurg* 48 : 99–107, 1978
- 12) Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ cell tumors: Natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 63 : 155–167, 1985
- 13) Jooma R, Kendall BE. Diagnosis and management of pineal tumors. *J Neurosurg* 58 : 654–665, 1983
- 14) Sano K, Matsutani M. Pinealoma (germinoma) treated by direct surgery and postoperative irradiation. *Childs Brain* 8 : 81–97, 1981
- 15) Ueki K, Tanaka R. Treatments and prognosis of pineal tumors. Experience of 110 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20 : 1–26, 1980
- 16) Hisa S, Morinaga S, Kobayashi Y, Ojima M, Chikaoka H, Sasano N. Intramedullary spinal cord germinoma producing HCG and precocious puberty in a boy. *Cancer* 55 : 2845–2849, 1985
- 17) Shirakuni T, Tamaki N, Kawaguchi T, Matsumoto S. Nuclear magnetic resonance imaging of spinal dissemination of intracranial germ cell tumor : a case report. *CT: The Journal of Computed Tomography* 9 : 199–202. 1985
- 18) Matsuoka S, Itoh M, Shinonome T, Tanimura A. Intramedullary spinal cord germinoma : Case report. *Surg Neurol* 35: 122–126, 1991
- 19) Nagasawa S, Kikuchi H, Yamashita J, Mitsuno K. Intramedullary and spinal germinomas occurring four years after spinal cord germinoma: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31 : 729–731, 1991
- 20) Shibamoto Y, Asato R, Abe M. Spinal metastasis from occult intra cranial germinoma mimicking primary intramedullary tumour. *Neuroradiology* 36: 137–138, 1994
- 21) Hanafusa K. Intramedullary spinal cord germinoma: Case report and review of the literature. *Fortschr Rontgerstr* 159: 203–204, 1993
- 22) Matsuyama Y, Nagasaki T, Mimatsu K, Inoue K, Mii K, Iwata H. *Spine* 20: 2338–2340, 1995
- 23) Slagel DD, Goeken JA, Platz CA, Moore SA. Primary germinoma of the spinal cord : a case report with 28–year follow up and review of the literature. *Acta Neuropathol* 90 : 657–659, 1995
- 24) Miyauchi A, Matsumoto K, Kohmura E, Doi T, Hashimoto K, Kawano K. *J Neurosurg* 84 : 1060–1061, 1996
- 25) Itoh Y, Mineura K, Sasajima H, Kowada M. Intramedullary spinal cord germinoma : Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 38 : 187–190. 1996
- 26) de Monleon JV, Simonin G, Picemaille O, Buttin C, Sarles J. Puberte precoce secondaire a un germinome intramedullaire *Arch Pediatr* 6 : 46–49, 1999

## 原発巣と頭蓋内播種巣で放射線・化学療法抵抗性の相違を認めた頸髄多形性神経膠芽腫の一例

A case of cervical intramedullary glioblastoma presenting different resistance against chemo-radiotherapy between primary cervical lesion and intracranial disseminated lesions

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科  
藤が丘リハビリテーション病院 脳神経外科\*  
保格宏務、長島悟郎、張 智為、浅井潤一郎  
鈴木龍太、藤本 司、武井篤子\*

### 【はじめに】

Spinal cord gliomaのCSF disseminationについては、1908年にMallory等<sup>1)</sup>により報告されて以来、1985年まで稀な現象として捉えられていた<sup>2)3)4)5)</sup>。1989年にCohen等が、1998年にAllen等が、いずれも50%前後という高いdissemination rateを報告しているが<sup>6)</sup>、正確な頻度についてのまとまったstudyはなされていない。

しかし、spinal cord glioblastoma自体が平均生存期間1年以下の非常に予後の悪い疾患であり、disseminationを起こすことが致死的事であることは明らかであるにもかかわらず、disseminationの機序やdisseminated lesionのnatureなどについての検討はこれまで余りなされていない。

今回我々は、頸髄原発のglioblastomaで頸髄原発巣と頭蓋内播種巣で放射線・化学療法感受性の相違を認めた症例を経験し、両病変における免疫組織学的な検討を加えたので報告する。

### 【症例】

#### 臨床経過

症例は24歳男性。左上肢脱力感で発症し、頸髄腫瘍の診断のもと1999年3月1日腫瘍部分摘出術を施行した。組織診断はglioblastomaであり、術後47.2Gyの放射線療法を行った上で、残存する左片麻痺等に対するリハビリテーションのために転院となった。しかし治療による腫瘍の縮小は殆ど得られなかった(図1)。

その後、1999年9月に入って両側外転神経・動眼神経麻痺が出現し、MRIにて多発性の頭蓋内播種巣を確認した。CT-guided stereotactic biopsyにて頭蓋内腫瘍もglioblastomaであることを確認し、放射線療

法56.8Gy及びACNU/VCRを用いた化学療法を行った。

初診時、CT上明かな頭蓋内病巣は認めておらず、術後6ヶ月で確認された多発性の脳室内及び脳槽内の腫瘍は、放射線・化学療法によって急速・完全に消失した(図2)。

その後、MRI上、頸髄腫瘍は化学療法にも反応せず増大傾向を示したが、頭蓋内播種巣はその後も再発の徴候を認めていない。

#### 病理所見

HE染色では原発巣と播種巣の細胞密度は播種巣の方が高いものの、核の異型性・核分裂像・血管内皮の増殖像などに大きな差は認めなかった。GFAPはいずれも陽性で、MIB-1 staining indexも原発巣・播種巣とも30-40%と高い値を示し、有意な相違は見られなかった。p53はいずれの病巣でも強い陽性所見を呈していたが、播種巣で染色性が弱い傾向があった。VEGFはいずれの病巣も僅かに染まるだけで、強い発現は確認できず、MMP-1, 2, 9の染色では、MMP-9で僅かに播種巣で染色される細胞が散在していた程度で、この点でも明かな病巣間の相違は確認できなかった。IL-1 $\beta$ 、IL-6の染色では、IL-1 $\beta$ が有意に播種巣で陽性となっていた(表1)。

#### 【考察】

Spinal cord astrocytomaのdisseminationの頻度については、論文によってさまざま、これまでにまとまった報告は見られない。Cohen等の症例では、かなりの率で初発時のCSF disseminationが確認されており<sup>6)</sup>、また術後短期間でCSF disseminationが確認される症例などを見ると、もともとのmultiplicityの可能性が強いと考えられる。しかし、disseminationが

### Chronological changes of cervical lesion on MRI (T1 Gd)



図1 発症時・術後・放射線終了時の頸部MRI  
C3-C6のintramedullary lesionは、治療によって縮小は殆ど得られていない

### 頭蓋内病変の出現と変化

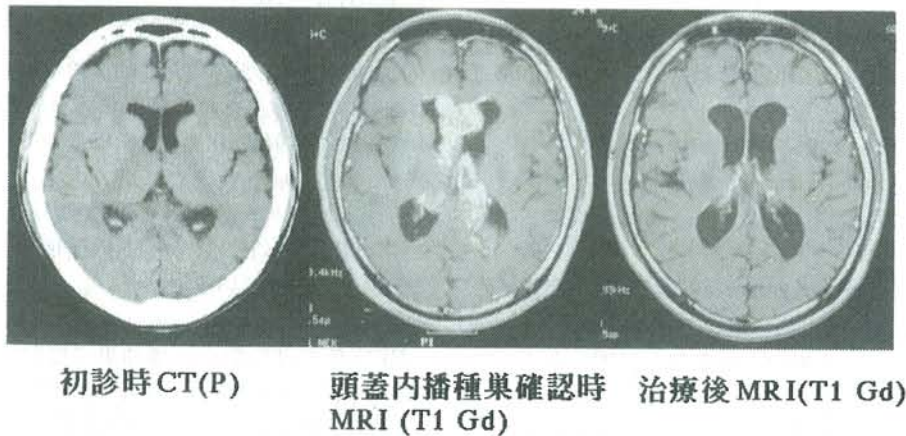


図2 初診時の頭部単純CT、頭蓋内播種確認時・放射線と化学療法終了時の頭部MRI T1-Gd  
頭蓋内播種巣は治療により完全に消失している

subarachnoid spaceに限られていることは、腫瘍細胞の頭蓋内への迷入による腫瘍の急速な増大が、その原因である事を示している可能性もある。Disseminationの機序については、Nishio等は正常脳でも脳室壁のependymal cellの局所的な欠損ができるが、正常圧水頭症のもとではそれが拡がり、正常細胞が修復する前に、欠損部に腫瘍細胞が播種すると考察している<sup>3)</sup>。また、Hely等は最初腫瘍は交通性水頭症のもとではbasal cisternやcisterna magnaに播種し、異常な髄液の流れで、脳室内に播種すると述べている<sup>4)</sup>。この症例では頭部CT上明らかな水頭症を示唆する所見はなかったが、頸髄腫瘍がsubarachnoid spaceに顔

を出し、髄液を介して、逆行性に脳室内に播種したと考えられる。

また、渉猟し得た限りでは、原発巣と播種巣の間の、補助療法感受性の相違についての報告例はない。p53はいずれの病巣でも強い陽性所見を呈していたが、播種巣で染色性が弱い傾向があった。しかし、これが補助療法感受性に関与しているかどうかは不明である。また、IL-1 $\beta$ が有意に播種巣で陽性となり、IL-6で両者に染色の差が認められなかったことが、播種巣の早い成長や補助療法感受性に関与しているかどうか不明である。癌の転移やgliomaの浸潤に関与すると言われる、VEGF/MMP family



表1：原発巣と播種巣の免疫染色の比較

	Primary cervical lesion	Disseminated lesion
MIB-1 (%)	41.7	30.0
p53 (%)	36.5	32.3
GFAP	++	+
VEGF	+	+
MMP-1	-	-
MMP-2	-	-
MMP-9	-	+
IL-1 $\beta$	-	+++
IL-6	-	-

-: negative

+: weakly positive

++: moderately positive

+++: strongly positive

の免疫染色も行ったが、VEGFはいずれの病巣も僅かに染まるだけで、強い発現は確認できなかった。

以上のように、今回の検討では、補助療法感受性の違いについての結論は得られなかった。しかし、考慮すべき要因として、頸髄腫瘍は、発症時に放射線法と化学療法が同期されておらず、disseminationした頭蓋内病変は放射線法と化学療法が同期されているという違いがある。また、頸部では47.2Gy、頭部においては56.8Gyとそれぞれの耐容放射線量上限に近い値であるが、照射量に違いがあることも腫瘍感受性の違いに関与している可能性がある。今後、epidermal growth factor receptor, TNF-related apoptosis-inducing ligand, multi-drug resistance gene等の検討が必要と考えられた。

#### 【結語】

1. 術後早期にsubarachnoid disseminationを起こしたcervical intramedullary glioblastomaの症例を経験した。
2. 頸髄の原発巣は放射線・化学療法抵抗性だったが、頭蓋内播種巣は補助療法により急速に消失した。

3. 病理所見では、両病巣で組織学的には明かな差はなく、免疫染色ではGFAP/MMP-9/IL-1  $\beta$ などで僅かな相違を認めたに過ぎず、補助療法感受性の相違に関する結論は得られなかった。

#### 【文献】

- 1) Mallory FB. The results of the application of special histological methods to the study of tumors. J Exp Med 10 : 575-93, 1908.
- 2) Kopelson G, Linggood RM. Intramedullary spinal cord astrocytoma versus glioblastoma: the prognostic importance of histologic grade. Cancer 50 : 732-735, 1982.
- 3) Nishio S, Korosue K, Tateishi J, Fukui M, Kitamura K. Ventricular and subarachnoid seeding of intracranial tumours of neuroectodermal origin, N0 2 : 83-91, 1982
- 4) Hely M, Fryer J, Selby G. Intramedullary spinal cord glioma with intracranial seeding. J Neurol Neurosurg Psychiatry 48 : 302-309, 1985.
- 5) Eden KC. Dissemination of a glioma of the spinal cord in the leptomeninges. Brain 61 : 298-310, 1938.

- 6) Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, Epstein F. Malignant astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 70 : 50-54, 1989.
- 7) Allen JC, Aviner S, Yates AJ, Boyett JM, Cherlow JM, Turski PA, Epstein F, Finlay JL. Treatment of high-grade spinal cord astrocytoma of childhood with "8-in-1" chemotherapy and radiotherapy: pilot study of CCG-945. Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88: 215-220, 1998.

## 脊髄星細胞腫の臨床検討

Clinical study of spinal cord astrocytoma

北里大学医学部 脳神経外科

谷崎義徳、岡 秀宏、橘 滋国、鈴木祥生、宇津木聡、藤井清孝

**Key words: spinal neoplasms, glioma, astrocytoma**

### 【はじめに】

脊髄髄内発生星細胞腫は脊髄腫瘍の約6~8%を占める発生頻度の低い腫瘍であるため、その臨床的特徴や長期予後についての報告は少ない<sup>1-3)</sup>。今回我々は、北里大学病院開設後25年間で経験した脊髄星細胞腫の長期予後を調査し、今後の治療に活かすことを目的として検討を行ったので若干の文献的考察を加え報告する。

### 【対象および方法】

対象は、1974年8月~1999年12月までに北里大学病院脳神経外科で加療を行った脊髄星細胞腫14例およびganglioglioma1例の計15例である。年齢は12才から64才(平均41.1才)であり、男性8例、女性7例であった。観察期間は、5ヶ月から22年間で平均93.5ヶ月であった。腫瘍の局在部位はC1からC7までの頸椎レベル6例、Th1からTh4までの上位胸椎レベル3例、Th7からL3までの下位胸椎、腰椎レベル6例であった。手術は全例に施行し、その内訳は生検7例、部分摘出5例、亜全摘3例であった。ただし、部分摘出を施行し得たものはganglioglioma、pilocytic astrocytomaおよび嚢胞を伴ったgrade IIのastrocytomaであった。組織学的分類では、ganglioglioma 1例、pilocytic astrocytoma 3例、astrocytoma grade II 6例、astrocytoma grade III 4例、astrocytoma grade IV 1例であった。術後11例に対し40-60Gy(平均53.4Gy)の放射線治療を行った。これらの症例の予後調査を行った。

### 【結果】

Table 1に各症例の詳細を示す。

#### 1. ganglioglioma (Case 1)

C3-C7に病変を認め亜全摘出から8年後に左片麻痺の増悪およびMRIで腫瘍の再増大を認めたため、

局所脊髄に50Gyの放射線照射を行った。加療後リハビリテーション目的で転院となった。術後8年までの生存は確認されているがその後の詳細は不明となっている。

#### 2. pilocytic astrocytoma (Case 2-4)

Case 2は、C2-C7に病変を認め生検後局所脊髄に40Gyの放射線照射を行った。腫瘍は16年後に画像上で若干の増大を認めたが、現在右片麻痺に対しリハビリテーション施行中である。Case 3はTh12-L1に病変を認め生検後局所脊髄に60Gyの放射線照射を行った。経過中腫瘍の再増大は認めなかったが、19年後に真菌感染により死亡した。Case 4はTh11-Th12に病変を認め亜全摘出を施行。7カ月後に症状進行が進行し、MRI所見上、腫瘍の再増大を認め再度腫瘍摘出を行ったところ、grade IIIに悪性転化していた。現在放射線治療中である。

#### 3. astrocytoma grade II (Case 5-10)

Case 5はTh9-L1に病変認め生検後局所脊髄に50Gyの放射線照射を行った。18年経過し現在リハビリテーション中である。Case 6はTh3-Th4に病変を認め生検後脊髄局所に60Gyの放射線照射を行った。9年後真菌感染により死亡した。症例7はTh11-L3に病変を認め生検後に脊髄局所に60Gyの放射線照射を行ったが、14年後に真菌感染により死亡した。Case 8-10は手術後リハビリテーション目的で他院に転院後経過観察を行っていたが現在の詳細不明となっている。

#### 4. astrocytoma grade III (Case 11-14)

Case 11-13は手術後脊髄局所に50-60Gyの放射線照射を行ったが、髄腔内播種により術後5カ月、9カ月、36カ月後に死亡している。Case 14は、術後6カ月後に腫瘍の上方進展を認め、45Gy放射線照射を施

Table 1. Clinical summary of spinal astrocytomas

Case	Age/sex	Location	Operation	Radiation	Follow-up (months)	Outcome
<b>Ganglioglioma</b>						
Case 1	32/M	C3-C7	subtotal	50Gy	98	unknown
<b>Pilocytic astrocytoma</b>						
Case 2	45/F	C2-C7	biopsy	40Gy	204	alive
Case 3	59/M	Th12-L1	biopsy	60Gy	228	death (DIC)
Case 4	64/M	Th11-Th12	subtotal	-	9	alive
<b>Astrocytoma grade II</b>						
Case 5	52/F	Th9-L1	biopsy	50Gy	216	alive
Case 6	39/M	Th3-Th4	biopsy	60Gy	108	death (DIC)
Case 7	51/M	Th11-L3	biopsy	60Gy	168	death (DIC)
Case 8	32/M	Th2	partial	-	36	unknown
Case 9	34/F	C1-C6	subtotal	-	264	unknown
Case 10	51/F	Th1-Th2	partial	-	12	unknown
<b>Astrocytoma grade III</b>						
Case 11	12/M	Th11-L1	biopsy	60Gy	9	death (brain meta.)
Case 12	22/F	C2-C8	partial	50Gy	5	death (brain meta.)
Case 13	53/F	C4-C5	partial	60Gy	36	death (brain meta.)
Case 14	30/F	Th7-Th10	partial	45Gy	15	alive
<b>Glioblastoma</b>						
Case 15	42/M	C2-C6	biopsy	52Gy	5	death (brain meta.)

行後15カ月経過した現在両下肢完全麻痺状態である。

#### 5. astrocytoma grade IV(Case 15)

Case 15はC2-C6に病変を認め生検後に脊髄局所に52Gyの放射線照射を施行したが、脊髄播種、脳転移のため術後5カ月後に死亡した。

#### 6. 症例呈示 (Case 4)

症例は64歳、男性で、歩行障害を主訴に当科を受診した。現病歴は4年前より右下肢の感覚障害および左下肢の脱力が出現症状し、両側下肢脱力が進行し歩行困難となった。既往歴、家族歴に特記すべきことなし。入院時理学的所見は異常を認めなかった。神経学的陽性所見は、T12以下の温痛覚低下および両側下肢筋力低下を認めた。MRI所見では、Th11-Th12に嚢胞を伴い、一部にGd-DTPAで増強される腫瘍性病変を認めたため部分摘出術を施行した (Fig. 1)。組織診断は豊富なRosenthal fiberおよびgranular bodyを有するpilocytic astrocytoma (Fig. 2-A)で、MIB-1 indexは0.5%であった。術後経過良好であったが7カ月後に腰痛が増悪し、MRI上Th12以下に腫瘍の進展 (Fig. 1) を認めたため再手術を行った。組織診断はgemistocytic cellよりなるastrocytoma grade III (Fig. 2-B)の所見でMIB-1 indexは5.2%に上昇していた。また、組織の一部にはgranular bodyやRosenthal fiberを有するpilocytic astrocytomaの部分と分裂像やgemistocytic cellからなる悪性転化の部分の混在を認めた (Fig. 2-C)。

#### 【考察】

今回我々は、北里大学病院開設後25年間に当科で経験した脊髄星細胞腫の予後調査を行った。一般に、脊髄星細胞腫の治療として手術療法、放射線治療が用いられているが、その生命予後はlow gradeのものであっても良好とは言えないのが現状であろう。Minehanら<sup>3)</sup>は脊髄pilocytic astrocytomaの10年生存率が81%であるのに対し、fibrillary astrocytomaのそれは15%に過ぎないと述べている。我々の症例も手術および放射線治療によって比較的長期の生存は得られるものの長期臥床による褥創が原因で敗血症となり死亡する症例を認めた。つまり、pilocytic astrocytomaやlow grade astrocytomaでは今後機能面での対策が必要と考えられる。一方、anaplastic astrocytomaやglioblastomaなどのhigh grade astrocytomaでは極めて予後不良で、その多くは1~2年以内に死亡している<sup>5,6,7)</sup>。そのこの腫瘍は手術的に全摘出することは難しく、むしろ積極的な手術摘出は症状改善や長期予後の改善をも妨げるとの報告も見られる<sup>4,5)</sup>。我々の症例でもその予後は極めて不良でほとんどの症例が2年以内に脳への転移で死亡している。また、特殊な例としてpilocytic astrocytomaが短期間に悪性化した極めて稀な症例を呈示した。

まとめとして、今回の検討からlow grade astrocytomaでは局所の腫瘍増大は認められるものの、髄腔播種等の遠隔転移はなく長期生命予後は良好であった。しかし、最終的に褥瘡感染により死亡する症例もみられ、今後の全身管理や放射線量の検討を行う必要があると思われた。一方、high grade

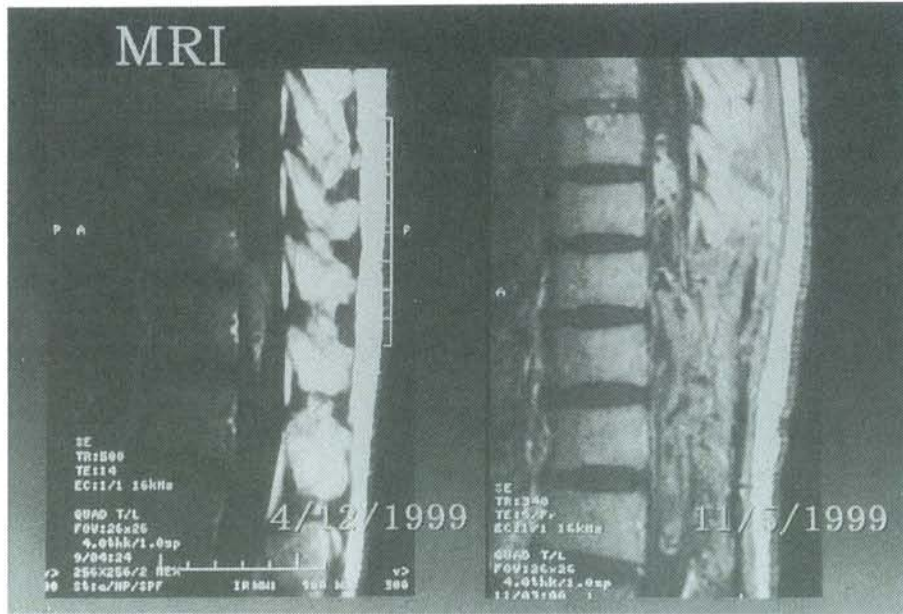


Fig. 1 Spinal MRI of case 4

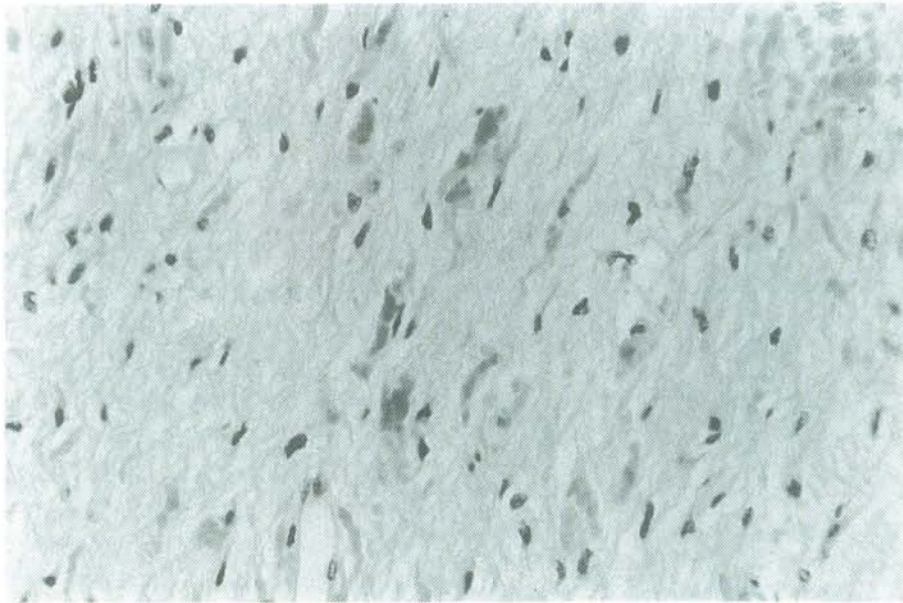


Fig. 2-A

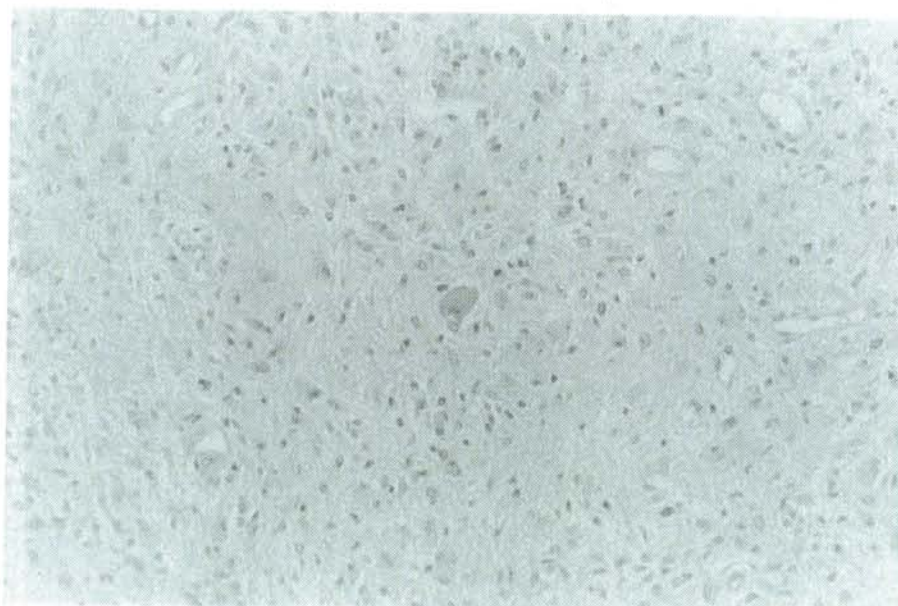
astrocytomaでは放射線治療を行っても短期間のうちに髄腔内播種による脳転移による死亡が大部分であり、手術時の播種予防の改善、放射線照射野の拡大、化学療法の適応等を再見が必要であると思われる。

【謝辞】

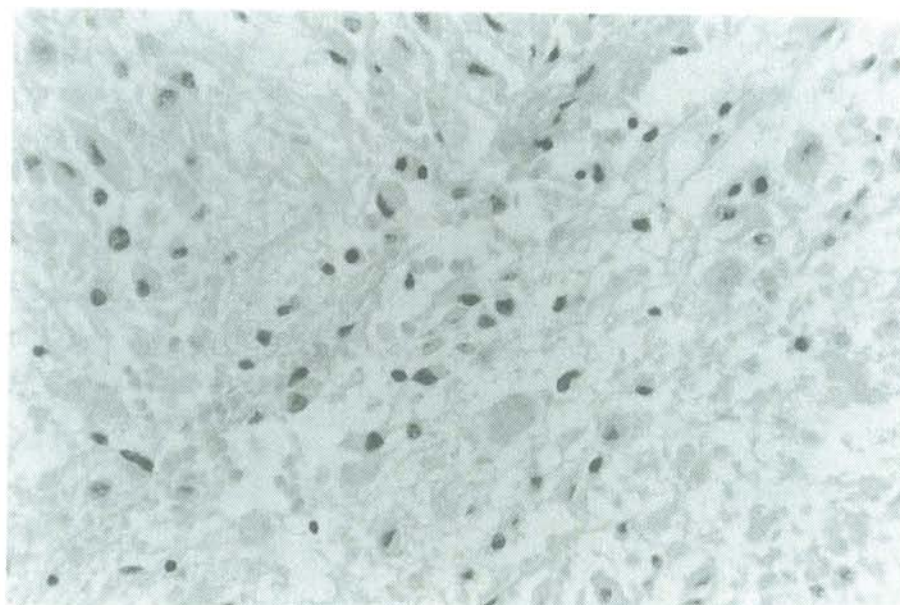
本検討の一部は文部省科学研究助成、学術フロンティア推進事業の援助を得た。

【文献】

- 1) Connelly ES: Spinal cord tumors in adults, in Youmans JR (ed) : Neurological Surgery, ed 2. Philadelphia : WB Saunders, 1984, pp3196-3214
- 2) Reimer R, Onofrio BA: Astrocytomas of the spinal cord in children and adolescents. J Neurosurg 63 : 669-675, 1985
- 3) Minehan KJ, Shaw EG, Scheithauer BW, Davis DL, Onofrio BM: Spinal cord astrocytoma : pathological and treatment considerations. J Neurosurg 83: 590-595, 1995



**Fig. 2-B**



**Fig. 2-C**

- 4) Cohen AR, Wisoff JH, Allen JC, et al: Malignant astrocytoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 70: 50-54, 1989
- 5) Epstein FJ, Farmer JP, Freed D: Adult intramedullary astrocytoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 66: 621-625, 1989
- 6) Johnson DL, Schwarz S: Intracranial metastases from malignant spinal cord astrocytoma. *J Neurosurg* 66:621-625, 1989
- 7) Sandler HM, Papadopoulos SM, Thorntor AF Jr., Ross DA: Spinal cord astrocytomas: Results of therapy. *Neurosurgery* 30: 490-493, 1992

## 脊髄血管芽腫の診断と外科的治療

Hemangioblastoma of the Spinal Cord  
— Diagnosis and Surgical Management —

横浜市立大学 脳神経外科

横浜労災病院 脳神経外科<sup>1)</sup>

権藤学司、菅野 洋、村田英俊

林 明宗、山本勇夫、猪森茂雄<sup>1)</sup>

### 【はじめに】

脳神経外科領域ではvon Hippel-Lindau(VHL)病患者を診察することが少なからずあり、この疾患では20~40%の頻度で脊髄血管芽腫を併発すると報告されている<sup>11)14)</sup>。脊髄血管芽腫の診断が脊髄造影や血管撮影によってなされた時代では診断に難渋することも多かったが、MRIの導入以降は比較的容易に診断されるようになった。また最近では遺伝子解析が進歩しVHL遺伝子も同定され診断に応用されている。今回、著者らは、過去9年間に経験した脊髄血管芽腫9例につき、臨床的特徴、遺伝子解析、外科的治療について検討したので報告する。

### 【対象および方法】

1990年5月より1999年10月までに当施設で経験した脊髄血管芽腫9例(男性8例、女性1例)を対象とした。初診時年齢は18~68歳(平均36.4歳)、VHL患者が4名、孤発例が5例で、これら9例の神経学的所見、放射線学的診断、遺伝子異常の有無、外科的治療成績につき検討した。摘出された腫瘍と血液中リンパ球からDNAを抽出し、DNA single strand conformation polymorphism (SSCP)法およびサザンブロット法にて遺伝子解析を行ない、術前術後の神経学的所見の評価にはMcCormick分類(Table 1)を用いた<sup>12)</sup>。

### 【結果】

#### 1. 臨床的特徴(Table 2)

9例中5例は多発性でうち4例は2個、1例は4個、合計16個の腫瘍を認めた。腫瘍の存在レベルでは頸髄9個、頸胸髄1個、胸髄4個、脊髄円錐部1個、仙髄神経根に1個が認められ、腫瘍径5mm以下(small)5個、5~10mm(medium)4個、10mm以上(large)7個であった。これら16病巣のうち脊髄内嚢胞を10個の腫瘍に

隣接して認め、これらの腫瘍はすべてmediumないしlargeの大きさであった。

孤発例5例中1例が多発性に脊髄血管芽腫を、別の1例で小脳血管芽腫を認めた。しかしVHL病患者は全例で脊髄に多発性血管芽腫を認め、さらに小脳にも血管芽腫を併発し、中枢神経系以外にも網膜血管腫を2例、腎嚢胞を3例、腎細胞癌を2例、脾嚢胞を1例に合併していた。

#### 2. 放射線学的診断

##### (1) Computed Tomography(CT)

CTは5個の腫瘍に対して施行されたが、造影剤投与によって全例明瞭な増強効果を認めた。しかし、CTを施行した腫瘍はlargeのものばかりであり、あらかじめMRIないし血管撮影で局在がわかっていた症例であった。神経学的所見とCTだけで、診断が確定した症例は今回の検討例ではなかった。

##### (2) Magnetic Resonance Image(MRI)

MRIは腫瘍全例に施行され、血管芽腫はT1強調画像では等~低信号、T2強調画像で高信号を示し、Gadlinium diethyl etriamine pentaacetic acid (Ga-DTPA)投与によって明瞭に増強する高信号を呈した。また10個の腫瘍では脊髄内嚢胞がT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号に描出された。

#### 3. 遺伝子診断(Table 3)

VHL病患者では4例中2例にリンパ球から抽出されたDNAにおいて、VHL遺伝子のexon 1の437から472番目の間の3塩基が欠失し、もう1例では、exon 1の445番目の塩基配列がAからCに置換されていた。孤発例ではリンパ球から抽出されたDNAからは異常が検出されなかったが、腫瘍細胞から抽出したDNAにおいて、5例中2例で遺伝子の異常が見つかった。1例はexon 2の663番目の塩基のTが欠失し、もう1例は3番染色体短腕のloss of heterozygosity (LOH)を認め

Table 1 McCormick's clinical/functional classification

Grade	Definition
I	Neurologically normal; mild focal deficit not significantly affecting function of involved limb; mild spasticity or reflex abnormality; normal gait
II	Presence of sensorimotor deficit affecting function of involved limb; mild to moderate gait difficulty; severe pain or dysesthetic syndrome impairing patient's quality of life; still functions and ambulates independently
III	More severe neurological deficit; requires cane/brace for ambulation or significant bilateral upper extremity impairment; may or may not function independently
IV	Severe deficit; requires wheelchair or cane/brace with bilateral upper extremity impairment; usually not independent

Table 2 Characteristics of Patients

case	age/sex	VHL	location	size	cyst	surgery	McCormick's classification	
							preop.	postop.
1	68M		C7-8	large	+	+	II	II
2	38M		T6	medium	+	+	II	I
3	28M		T4	medium	+	+	I	I
4	42F		S1	large	-	+	II	I
5	31M		C2	large	+	+	II	II
			C3	medium	+	+	III	III
			C3 rec.	large	+	+	III	III
6	29M	+	C1	small	-	+	III	III
			C7	medium	+	+	I	I
			T3	small	-	+	I	I
7	18M	+	T12	large	+	+	I	II
			C5	small	-	-	I	
8	42M	+	C1	small	-	-	I	
			C2	small	-	-	I	
9	32M	+	T4	large	+	+	III	IV
			C5-T3	large	+	-	IV	

abbreviations: VHL: von Hippel-Lindau disease, rec: recurrence

た。弧発例で遺伝子異常を認めた2例はいずれも多発性血管芽腫の症例であった。

#### 4. 治療成績

VHL病患者4例中3例と弧発例5例全例の12病巣に対し手術を施行した。VHL病患者では腫瘍の多発傾向を考え無症候の症例8は保存的に経過観察とした。症例9では当院を受診する8年前に他施設で第4胸髄の血管芽腫を手術され完全対麻痺となり、さらに、小脳血管芽腫の術後に腎不全と消化管穿孔を併発し、頸胸髄の血管芽腫の手術は施行できなかった。

手術は12個の腫瘍中10個が全摘されたが、部分摘出に終わったうちの1個は症例5の第3頸髄の腫瘍で、主たる栄養血管が前脊髄動脈であり、この部位の手術操作でmotor evoked potentialが消失したため小片が残った。もう1個は症例6の第7頸髄の腫瘍で、通常血管芽腫で経験する明瞭な境界がこの症例でははっきりせず一部が残存した。12回の手術で術前術後の神経学的所見をMcCormickの分類で評価すると、改善が2回、不変が8回、悪化2回であった(Table 2)。



Table 3 DNA analysis

case	VHL	DNA abnormality
1		exon 2, T deletion
2		SSCP normal
3		SSCP normal
4		SSCP normal
5		LOH (+)
6	VHL	exon 1, 3bp deletion
7	VHL	SSCP normal
8	VHL	exon 1, 3bp deletion
9	VHL	exon 1, A to C

## Abbreviations:

DNA; deoxyribo nucleic acid

SSCP; single strand conformation polymorphism

LOH; loss of heterozygosity

VHL; von Hippel-Lindau

## 【代表症例】

&lt;症例2&gt; 68歳 男性

主 訴: 右上肢痛、右胸部しびれ感

現病歴: 右手から上腕にかけての痛み、しびれが出現し、4ヵ月後には右前胸部の感覚鈍麻を認めMRIを施行したところ、胸髄腫瘍と診断され入院した。

入院時検査所見: 右上肢はC8-T2領域に温痛覚低下を認め、両側前胸部でT4-T10領域に感覚鈍麻を認めた。MRIでは第6胸髄にGd-DTPAで濃染する腫瘍と第7頸髄から第7胸髄まで広がる脊髄内嚢胞を認めた(Fig. 1a)。脊髄血管写では左T7 radiculomedullary arteryを栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた(Fig. 1b)。

手 術: T5-T6椎弓切除を行い、T6レベル脊髄背側右寄りに存在する境界明瞭な血管芽腫を全摘した。この際腫瘍の上下に見られた嚢胞は解放された。

術後経過: 術後経過は順調で、右T6領域の感覚鈍麻のみ残存したが、上肢の痛みは消失し温痛覚も正常となった。MRIにても腫瘍と嚢胞の消失を認めた(Fig. 1c)。

&lt;症例4&gt; 42歳 女性

主 訴: 右下肢痛、排尿障害

現病歴: 右下肢の疼痛としびれが出現し、1ヵ月後には尿閉を呈し他院にて脊髄造影を施行され、脊髄動脈奇形を疑われ当科へ紹介され入院した。

入院時検査所見: 右下肢は下腿三頭筋の筋力低下(MMT 2/5)、右S1-S2領域に知覚鈍麻を認め、右膝蓋腱反射は亢進し右アキレス腱反射は消失していた。MRIでは第1仙椎レベル右側にGd-DTPAで濃染する腫瘍とそこから脊髄円錐まで広がるvascular flow voidを認め(Fig. 2a, 2b)、血管撮影では右外側仙骨動脈を栄養血管とする腫瘍濃染像を認め、導出静脈は第10胸椎レベルに達していた。

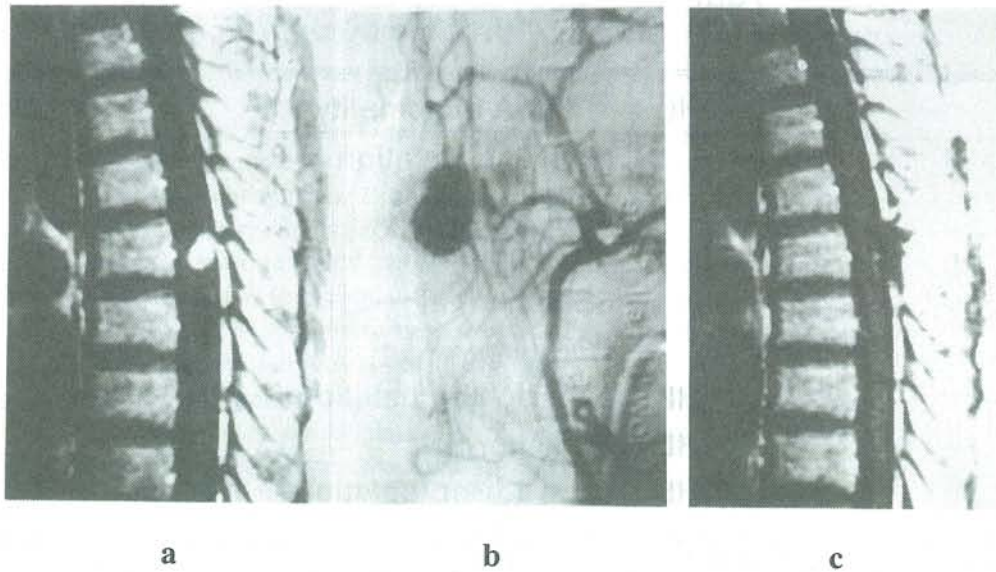
手 術: 第5腰椎椎弓と仙骨管後壁を切除し、S1レベル右側に存在する境界明瞭な血管芽腫を全摘した。

術後経過: 術後経過は順調で、右S1領域の感覚鈍麻とアキレス腱反射消失は残存したが、右膝蓋腱反射と右S2の感覚は正常化し、排尿障害も改善した。MRIにても腫瘍とvascular flow voidの消失を認めた(Fig. 2c)。

&lt;症例7&gt; 18歳 男性

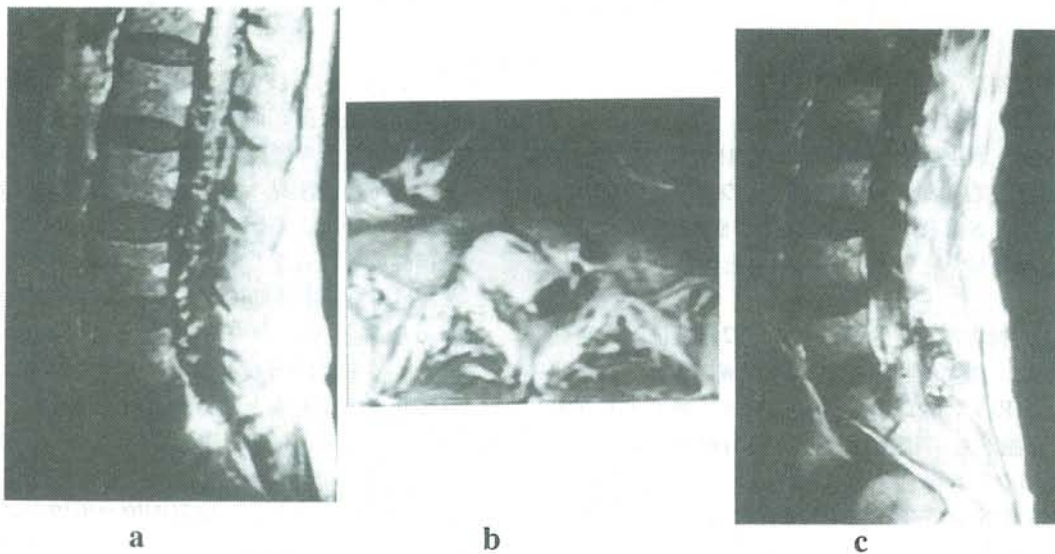
主 訴: 両下肢感覚鈍麻

既往歴: 15歳時網膜血管芽腫、VHL病と診断される。



**Fig. 1. Case 2.**

- a : Preoperative T1-weighted MRI demonstrating an enhanced tumor and intramedullary cysts
- b : Spinal angiogram demonstrating a tumor stain at T6 level
- c : Postoperative contrast enhanced T1-weighted MRI demonstrating complete excision of the tumor and resolution of the intramedullary cysts.



**Fig. 2. Case 4.**

- a : Preoperative T2-weighted MRI demonstrating a marked vascular flow void sign at lumbar spinal canal
- b : Preoperative axial T1-weighted MRI demonstrating an enhanced tumor at right S1 root
- c : Postoperative contrast enhanced T1-weighted MRI demonstrating complete excision of the tumor and resolution of the vascular flow void

現病歴：VHL病のスクリーニング検査で小脳、頸髄、脊髄円錐部に血管芽腫を指摘されたが無症候性であったため経過観察中であった。今回、両下肢の

感覚鈍麻が出現し症候性となったため手術目的で入院した。

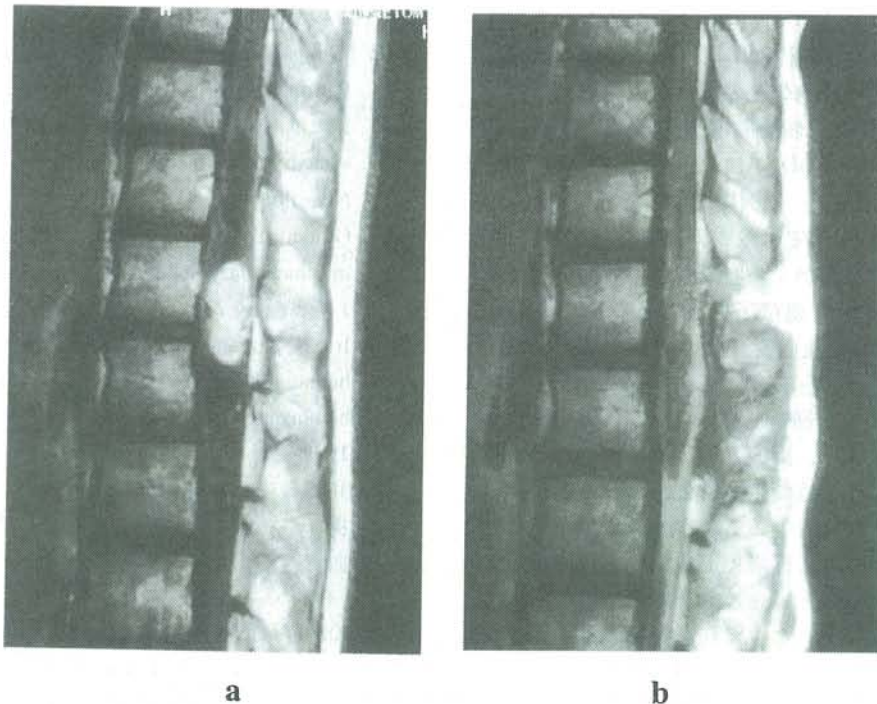


Fig. 3. Case 7.

- a : Preoperative T1-weighted MRI demonstrating an enhanced tumor at T12 level and intramedullary cysts
- b : Postoperative contrast enhanced T1-weighted MRI demonstrating complete excision of the tumor and resolution of the no intramedullary cysts.

入院時検査所見：両側L1以下の領域に知覚鈍麻を認めたが、運動や深部腱反射は正常であった。MRIでは第12胸椎レベルの脊髓円錐部にGd-DTPAで濃染する腫瘍と第10胸椎から第1腰椎まで広がる脊髓内嚢胞を認めた(Fig. 3a)。脊髓血管写では左T10 radiculomedullary arteryを栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた。

手術：T12-L1骨形成的椎弓切除を行い、脊髓円錐部に存在する血管芽腫を全摘したが、境界は一部不明瞭であった。この際腫瘍の上下に見られた嚢胞は解放された。

術後経過：術後両側L4以下の感覚鈍麻とS1以下の筋力低下、排尿障害が出現したが、下腿三頭筋の筋力低下(MMT 4/5)とS1-S2の感覚鈍麻を残すもADLは自立し退院した。MRIにても腫瘍と嚢胞の消失を認めた(Fig 3b)。

#### 【考案】

脊髓腫瘍は中枢神経腫瘍の20%程度とされるが、髄内腫瘍は脊髓腫瘍の数%であり、血管芽腫はさらにその2~5%と希な腫瘍である<sup>1)2)5)13)19)</sup>。VHL病患者では20~40%で血管芽腫を併発すると報告されているが<sup>9)</sup>、MRIの導入以降は無症候性腫瘍も

容易に診断され、その併発率は上昇している<sup>6)13)14)</sup>。血管芽腫の発生部位別頻度は髄内が60~70%、硬膜内髄外が25%、硬膜外10%と報告されている<sup>13)19)</sup>。

血管芽腫はかつて脊髓造影と血管撮影によって診断されていたが、現在は殆どがMRIで診断されている<sup>4)6)15)</sup>。濃染される比較的境界明瞭な腫瘍とそれに伴う嚢胞が特徴的なMRI所見であるが、これだけでは他の髄内腫瘍と鑑別困難であるが、腫瘍内外にvascular flow voidがみられたり、多発性であったり、VHL病の病歴があれば血管芽腫が強く疑われる<sup>6)18)</sup>。神経根や硬膜外に発生した場合は診断に難渋することもあり、今回検討した症例のなかでS1神経根に発生した血管芽腫(症例4)では当初は血管奇形が疑われた。血管芽腫に髄内嚢胞がみられることはMRI導入以前から良く知られており、70~80%に合併すると報告されている<sup>7)8)14)16)</sup>。今回の検討例では腫瘍の長径が1cmを超えると全例嚢胞を合併しており、腫瘍のサイズが嚢胞発生に関連していると考えられた。

VHL病は中枢神経系血管芽腫に網膜血管腫、腎細胞癌、腎嚢胞、褐色細胞腫などを合併する遺伝性疾患で常染色体優性遺伝を呈する。1993年にLatifら

は、VHL腫瘍抑制遺伝子が第3番染色体短腕の25-26領域にあり、3exon、852塩基対からなることを同定した<sup>10)</sup>。VHL病患者の約70%に、この腫瘍抑制遺伝子に塩基の欠損や置換などの異常が報告されている<sup>8)16)</sup>。今回検討した脊髄血管芽腫のうちVHL病患者では血液中リンパ球のDNAにおいて4例中2例にVHL遺伝子の塩基の欠損を、1例に塩基の置換を認めた。これに対し、孤発例ではリンパ球から抽出されたDNAは正常であったが、腫瘍細胞から抽出したDNAにおいて5例中2例で遺伝子の異常を認めた。しかも、この2例は多発性血管芽腫の症例であり、腫瘍多発との関連性をさらに検討中である。

脊髄血管芽腫は脊髄背側に好発し、軟膜血管から発生し緩徐に発育し、周囲と明瞭に区別される良性腫瘍であり、画像上は髄内腫瘍と思われても実際は軟膜下髄外に発育していることが多く全摘可能なことが多い。術前の血管撮影で流入動脈と導出静脈を同定して、手術戦略を考え、動静脈奇形と同じように病巣内に侵入しないように注意して腫瘍周囲を剥離し、最後に導出静脈を切断し摘出することが重要である<sup>69)</sup>。腫瘍が前脊髄動脈に癒着する場合は注意が必要で、この血管の損傷は思わぬ神経障害を呈する可能性がある。今回検討した症例では12病巣の手術において2病巣（症例5,6）では術中腫瘍の境界が一部不明瞭でこの部分の腫瘍を残存させたが、良性腫瘍であることを考えると全摘が無理であれば一部分腫瘍を残存させることも1つの方法と考える。合併する脊髄内嚢胞は腫瘍が摘出されれば嚢胞壁を解放するだけで消失する。

孤発例では無症候性病変も手術適応と考えるが、VHL病患者では、全身の腫瘍を完全に摘出することは不可能なため、症候性腫瘍のみを手術適応としている<sup>20)</sup>。本疾患の遺伝子領域の研究が進み、VHL病の発症以前に遺伝子レベルの治療ができる日が早く訪れるのを期待したい。

#### 【結語】

脊髄血管芽腫9例16病巣の臨床的特徴、遺伝子解析、外科的治療について検討した。MRIの導入により存在診断は容易となったが、確定診断や術前診断として血管撮影も重要であった。VHL病患者ではかなりの確率で遺伝子診断が可能であり、早期発見や早期治療による治療成績の改善が期待できる。腫瘍の全摘出により、外科的治療成績は良好であった。

#### 【文献】

- 1) Boker DK, Wassmann H, Solymosi L: Multiple spinal hemangioblastoma in a case of Lindau's disease. *Surgical Neurology* 22 : 439-443, 1984
- 2) Cristante L, Herrmann HD: Surgical management of intramedullary spinal cord tumors: Functional outcome and sources of morbidity. *Neurosurgery* 35: 69-76, 1994
- 3) Filling-Katz MR, Choyke PL, Oldfield M, Charnas L, Patronas NJ, Glenn GM, Gorin MB, Morgan JK, Linehan WM, Seizinger BR, Zbar B: Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease. *Neurology* 41 : 41-46, 1991
- 4) Guidetti B, Fortuna A: Surgical treatment of intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord. *J Neurosurg* 27 : 530-540, 1967
- 5) Irie K, Kuyama H, Nagao S: Spinal cord hemangioblastoma presenting with subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38 : 355-358, 1998
- 6) 井須豊彦、阿部 弘、岩崎喜信、秋野 実、小柳 泉、飛騨一利、宮坂和男、斉藤久寿: 脊髄血管芽腫の診断と外科的治療. *脳神経外科* 19: 149-155, 1991
- 7) Kanno H, Shuin T, Kondo K, Ito S, Hosaka M, Torigoe S, Fujii S, Tanaka Y, Yamamoto I, Kim I, Yao M: Molecular genetic diagnosis of von Hippel-Lindau disease: Analysis of five Japanese families. *Jpn J Cancer Res* 87 : 423-428, 1996
- 8) 菅野 洋: 脳病変とvon Hippel-Lindau病. *病理と臨床* 15 :129-133, 1997
- 9) 金 彪: 脊髄髄内腫瘍—概念の変遷と治療方針の変化. *脊椎脊髄* 12 : 485-495, 1999
- 10) Latif F, Tory K, Gnrra J et. al.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260 :1317-1320, 1993
- 11) 丸岡伸比古、米田敬三、木下和夫、間宮康喜: von Hippel-Lindau病の1家系. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 26:973-978,1986
- 12) McCormick PC, Tores R, Post KD, Stein BM: Intramedullary ependymoma of the spinal cord. *J Neurosurg*72 : 523-532, 1990
- 13) Murota T, Lymon L : Surgical management of hemangioblastoma of the spinal cord: A report of 18 cases. *Neurosurg* 25 : 699-708, 1989
- 14) 中嶋裕之、徳永浩司、田宮 隆、松本賢五、大本堯史、吉田知久: von Hippel-Lindau病に伴う脊髄血管芽腫の検討. *脳神経外科* 27 : 533-540, 1999
- 15) 中里信和、溝井和夫、大山秀樹、米満 勤、亀山元信、鈴木二郎: 脊髄症状で発祥したvon Hippel-Lindau病の1例. *脳神経外科* 15 : 281-286, 1987
- 16) Shuin T, Kondo K, Torigoe S, Kishida T, Kubota Y, Hosaka M, Nagashima Y, Kitamura H, Latif F, Zbar B, Lerman MI, Yao M : Frequent somatic

- mutations and loss of the von Hippel–Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. *Cancer Res* 54 : 2852–2855, 1994
- 17) Solomon R, Stien BM: Unusual spinal cord enlargement related to intramedullary hemangioblastoma. *J Neurosurg* 68 : 550–553, 1988
- 18) Xu QW, Bao WM, Mao RL, Yang GY: Magnetic resonance imaging and microsurgical treatment of intramedullary hemangioblastoma of the spinal cord. *Neurosurgery* 35 : 671–676, 1994
- 19) Yasargil MG, Antic J, Laciga R, Preux JD, Fideler RW, Boone SC : The microsurgical removal of intramedullary spinal hemangioblastomas. *Surg Neurol* 6 : 141–148, 1976
- 20) Yu JS, Short MP, Schumacher J, Chapman PH, Harsh IV GR: Intramedullary hemorrhage in spinal cord hemangioblastoma. *J Neurosurg* 81: 937–940, 1994

## Neurofibromatosis type 1 の脳 MRI 所見

### - 特にいわゆる unidentified bright objects について -

Cerebral MRI findings in Neurofibromatosis Type 1

埼玉医科大学 脳神経外科、皮膚科<sup>1)</sup>

西川 亮、倉持 朗<sup>1)</sup>、松谷雅生

#### 【はじめに】

Neurofibromatosis Type 1 (NF1) 患者の脳病変としては視神経膠腫が好発することが知られていて、その頻度は欧米においては15-36%と報告されている<sup>1)3)</sup>。一方、最近のMRIの進歩に伴って、小脳脳幹および基底核を好発部位とするT2強調画像での高信号病変(unidentified bright objects [UBOs]) が、NF1患者の約60%に認められることが注目されてきている<sup>2)</sup>。UBOsの成因についてはhamartoma説、heterotopia説や髄鞘形成異常説があるが臨床的な意義や本態について結論は出ていない<sup>4)</sup>。今回我々は、NF1患者の脳MRI 所見、特にこのいわゆるUBOsについてretrospectiveに解析した。

#### 【調査対象症例と方法】

1994年から1999年9月までに埼玉医科大学で脳MRIを施行したNF1患者65例を対象とした。年齢は1-72才。視神経膠腫の1例、小脳膠芽腫の1例、および発達発育障害を認めた1才児以外は、皮膚科において脳病変のスクリーニングのために施行されたMRIである。MRIのT2強調画像で認められた円形ないし類円形の限局性高信号病変をUBOとした。

#### 【結果】

32症例(49%)では脳MRIに異常所見を認めなかった。

いわゆるUBOsを認めた症例は19症例(29%)であった。典型例を示す(図1)。

T1強調画像で低いし等信号のUBOsが21病変、高信号域を示すUBOsが5病変であった。全病変ともガドリニウムによって造影効果を認めなかった。発生部位はテント上では淡蒼球および大脳脚に、テント下では中小脳脚および脳幹部に好発していた。テント上だけにUBOsを認めた症例は9例で、その年齢は

4-56才(中央値16才)、テント上下にUBOsを認めた症例は6例で2-47才(中央値10才)、テント下のみの症例は4例、1-17才(中央値3.5才)で、テント下病変ほど年齢が若い傾向がうかがわれた(表1)。橋の腫大所見を認めた一例(図2)を除いてmass effectは認めなかった。UBOsを2年以上の間隔で追跡した症例が2例あった。1例はまったく変化がなかったが、他の1例では、MRI画像の条件の違いはあるものの、小脳UBOsが数を増したような所見が得られた(図3)。

UBOs以外の病変としてはoptic gliomaが2例(3%、1例は病理診断でpilocytic astrocytoma、1例は画像診断)認められた。その他、腫瘍性病変あるいはその可能性のある病変はhypothalamic tumor、第3脳室腫瘍、下垂体後葉腫大、橋海綿状血管腫(以上は手術なく組織学的には確定診断は得られていない)。および小脳膠芽腫がそれぞれ1例ずつ認められた。脳MRIで認められた所見の一覧を表2にまとめた。

#### 【考察】

いわゆるUBOsを19/65例(29%)に認めた。また視神経膠腫は2例(3%)であった。いずれも欧米の報告(それぞれ約60%、15-36%)よりはるかに少ない頻度であった。我々の症例の殆どは無症状で、MRIは頭蓋内病変のスクリーニングのために施行したものであるが、欧米に比べてのこれら病変の頻度の相違の原因が母集団の選び方にあるのか、あるいは人種差が存在するのか、今後さらに検討すべき課題である。

UBOsの臨床的な問題点は①知能の発達と関係するかどうか、②グリオーマの発生母地となりうるかどうかの2点と考えられる。知能発達との関係についてはneuropsychologicalな極めて詳細なテストを行った結果UBOsの存在するNF1患者群では有意にテストのスコアが悪かったという報告<sup>5)</sup>がある一方、

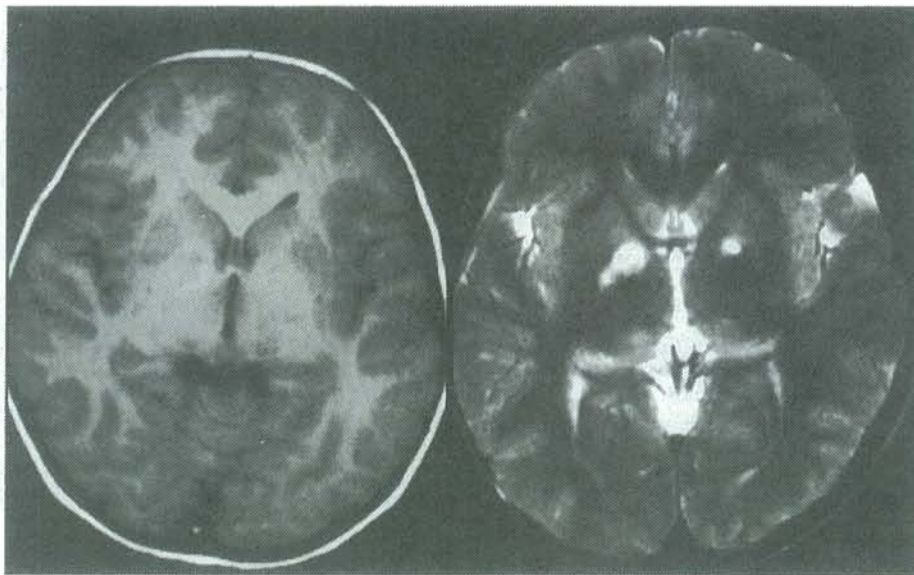


図1 NF1患者に認められた基底核UBO  
左、T1強調画像、右、T2強調画像

表1. NF1 患者の UBOs の部位と年齢\*

部位	症例数	年齢 (中央値) 才
テント下のみ	4	1-17 (3.5)
テント上下	6	2-47 (10)
テント上のみ	9	4-56 (16)

\* 3 群の年齢分布に統計学的有意差は認めない

UBOsの存在の有無や数では有意の差が認められないが視床にあるかどうかは相関するといった報告<sup>9)</sup>もあり結論は出ていないようである。

UBOsとグリオーマとの関係については、テント上あるいはテント下のUBOsを追跡した結果1.5-3年後にグリオーマになった症例の報告がある<sup>7-9)</sup>。またUBOsの好発部位の一つは小脳脳幹とされ自験例でも10例/19例(53%)の症例でテント下にUBOsを認めているが、NF1に見られるグリオーマは小脳脳幹に好発するという報告がある。すなわち、一般に星細胞系腫瘍が小脳に発生する頻度は8.8%、膠芽腫に限ってみれば2.3%に過ぎないが<sup>10)</sup>、NF1患者の星細胞系

腫瘍の17%は小脳に発生し、その50%はgrade III以上であったと報告されている<sup>11)</sup>。またNF1患者における脳幹グリオーマは延髄に発生する傾向があり進行が比較的遅いという特徴が指摘されていて<sup>9)12)</sup>、NF1患者の小脳脳幹グリオーマの発生・病態にはNF1という遺伝的背景が何らかの影響を与えている可能性が示唆されている。脳幹のUBOsは数と大きさが増大する傾向にあることも示されている<sup>12)13)</sup>。自験例でも小脳膠芽腫を1例認め、また脳幹のUBOsに橋の腫大を伴う症例と、6年の間隔で小脳UBOsの増大をうかがわせた症例が認められた。

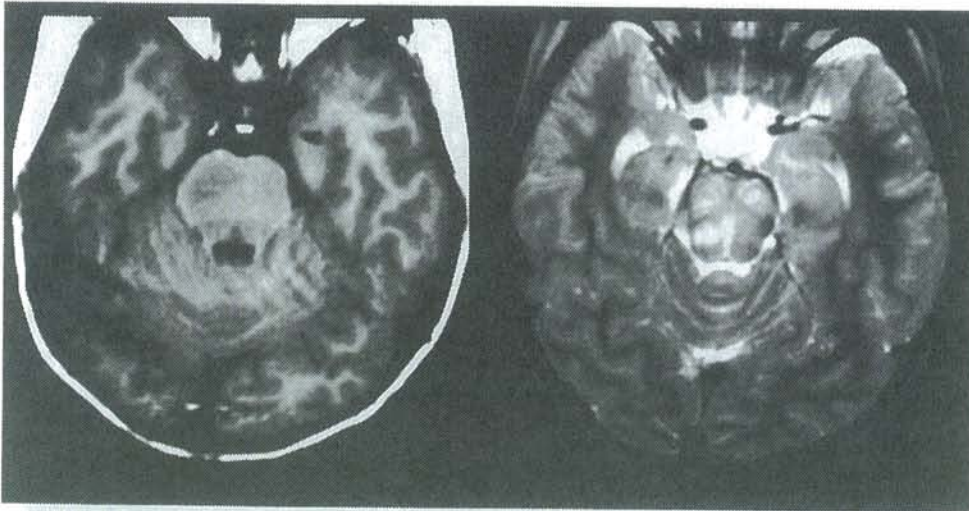


図2 NF1患者の橋に認められたUBOと橋片側の腫大  
左、T1強調画像、右、T2強調画像

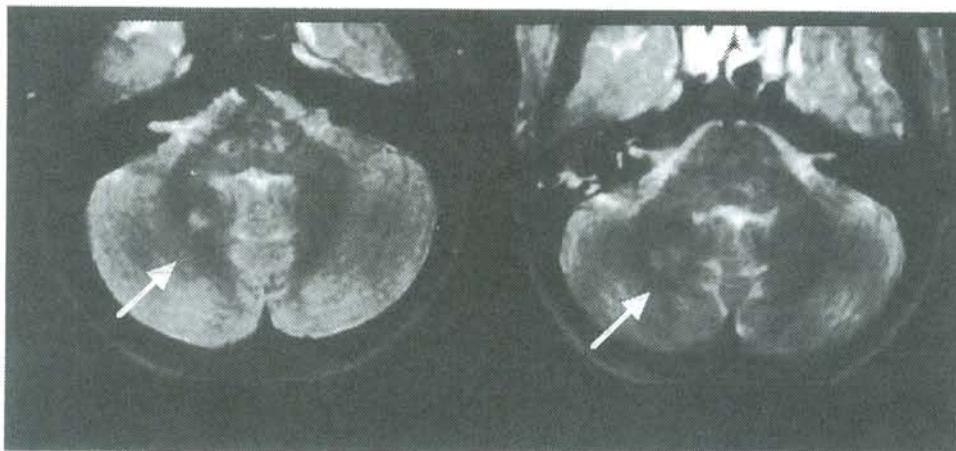


図3 NF1患者小脳のUBO. 6年の間に数が増大している  
T2強調画像、左、3才時、右、9才時

以上のように、特に小脳脳幹において、UBOsの存在とグリオーマの発生との間に何らかの関係がある可能性が考えられる。しかし、その機序についてはいまだ解明されていない。UBOs生成の機序には hamartoma説、heterotopia説と髄鞘形成異常説とがあるが、偶然に得られた3例の剖検例では、spongiform myelinopathy or vacuolar change of myelin によると考えられる空胞が多数認められたがgliaの増殖は一切見られなかったと報告されている<sup>4)</sup>。UBOsとグリオーマの関係については今後さらに症例を積み重ね検討する必要があるが、特にテント下のUBOsについては臨床的に慎重な経過観察が必要であると考えられた。

#### 【文献】

- 1) Lewis RA, Gerson LP, Axelson KA, et al. von Recklinghausen Neurofibromatosis. II. Incidence of Optic gliomata. *Ophthalmology* 91 : 929-935, 1984.
- 2) Aoki S, Barkovich AJ, Nishimura K, et al. Neurofibromatosis types 1 and 2 : cranial MR findings. *Radiology* 172: 527-534, 1989.
- 3) Van Es S, North KN, McHugh, et al. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 26 : 478-487, 1996.
- 4) DiPaolo DP, Zimmerman RA, Rorke LB, et al. Neurofibromatosis type1: pathologic substrate of high-signal-intensity foci in brain. *Radiology* 195 : 721-724, 1995.



表 2. NF1 患者の脳 MRI 所見

所見	症例数	%
UBOs	19	29%
optic glioma	2	3%
arachnoid cyst	2	
hydrocephalus	2	
hypothalamic tumor	1	
3rd ventricular tumor	1	
cerebellar glioblastoma	1	
hyperplastic neurohypophysis	1	
pontine cavernous hemangioma	1	
Moya-moya disease	1	
diffuse brain atrophy	1	
multiple small cysts	1	
sphenoidal bone dysplasia	1	
no particular abnormal findings	32	49%
total*	65	

\* 病変が重複している症例があるため症例数の合計は 65 にならない。

- 5) Joy P, Roberts C, North K, et al. Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology* 37 : 906-914, 1995.
- 6) Moore III BD, Slopis JM, Schomer D, et al. Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis. *Neurology* 46 : 1660-1668, 1996.
- 7) Carella A and Medicamento N. Malignant evolution of presumed benign lesions in the brain in neurofibromatosis: case report. *Neuroradiology* 39 : 639-641, 1997.
- 8) Miaux Y, Guermazi A, Cornu P, et al. High-intensity lesion on T1-weighted MR images in Neurofibromatosis type 1: a case of premalignant lesion. *Acta Neurochirurgica* 139 : 1085-1087, 1997.
- 9) Bilaniuk LT, Molloy PT, Zimmerman RA, et al. Neurofibromatosis type 1: brain stem tumours. *Neuroradiology* 39:642-653, 1997.
- 10) 脳腫瘍全国統計委員会. 脳腫瘍全国集計調査報告 vol. 9.
- 11) Ilgren EB, Kinnier-Wilson LM, and Stiller CA. Gliomas in neurofibromatosis: a series of 89 cases with evidence for enhanced malignancy in associated cerebellar astrocytomas. *Pathol Annu* 20 Pt 1 : 331-358, 1985.
- 12) Molloy PT, Bilaniuk LT, Vaughan SN, et al. Brain stem tumors in patients with neurofibromatosis type 1 : a distinct clinical entity. *Neurology* 45 : 1897-1902, 1995.
- 13) DiMario FJ, and Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 55 : 500-505, 1998.

## 家族性発生した von Hippel-Lindau 病の 4 例

The familial occurrence of four cases of von Hippel-Lindau disease

日本大学 脳神経外科

宮上光祐、片山容一、中村三郎

### 【はじめに】

von Hippel-Lindau (VHL)病は血管芽腫、または血管腫様病変が網膜、中枢神経をはじめとして全身臓器に多発性腫瘍として発生する遺伝性疾患である。遺伝形式は常染色体優性遺伝で、原因遺伝子はVHL腫瘍抑制遺伝子として1993年にLatifらにより第3番染色体短腕の25-26領域にあることが同定されている<sup>1)</sup>。父母のうちどちらかがVHL病であれば、出生する子の約半数は出生時よりVHLの異常な遺伝子を1個保有し、成長の過程でもう一つの健康な父母からの染色体に遺伝子異常が起こればVHL病が発生するといわれている(2 hit theory)。近年、画像診断の進歩によりVHL病の発見率も増え、血管芽腫の中でのVHL病の占める割合も増加している。欧米におけるVHLの頻度は10万人に対し約3人とされ、現在、日本国内に約100家系以上、500-1000例の患者がいるものと考えられている<sup>2)</sup>。

われわれは、日本大学駿河台病院で家族発生したVHL病の2家系、6症例を経験し、これらの一部についてはすでに報告した<sup>3)</sup>。今回、その後11年、25年の長期にわたって継続して治療および経過観察できた2症例を含め、4症例を中心とした報告と若干の考察を加える。

### 【対象症例】

2家系の家族構成とVHL病の発病状況は図1に示した。第1家系での発症は、父親が20代で、第2世代の長男、長女はともに10代で発症した。第2家系では、母親が55歳で発症、母の末妹が42歳で発症した。第2家系の第2世代の長女は26歳の発症であった。両家系ともに第2世代の発症は、第1世代に比較し若年発症であった。

6例の初期の血管芽腫の腫瘍局在は、小脳5例、延髄2例、脊髄3例、視神経2例であった。しかし、中枢神経系の血管芽腫では、初期治療で腫瘍全摘出を行っても長期追跡を行うと原発巣と関連のない別の部位に多発性の腫瘍再発がみられた。小脳血管芽腫

は2例を除き実質性で、実質性の2例は周辺浮腫が著明であった。一方、脊髄血管芽腫は米粒大などの小腫瘤を除き、5mm以上のある程度大きな腫瘤ではsyringomyeliaを合併した。網膜血管腫は4例にみられ、2例は小脳血管芽腫に先行して発生した(表1)。

他臓器の病変としては、腎癌2例、脾嚢胞3例、褐色細胞腫、腎嚢胞、肝腫瘍、脾腫瘍の各1例を合併した。

治療は、腫瘍全摘出術を基本としたが、表1のcase 4の視床下部、第3脳室周辺の大きな腫瘍に対しては放射線治療を行った。さらに、表1のcase 2では小脳血管芽腫を全摘出術後に発生した小脳多発性小腫瘤に対しても放射線治療とした。照射により2例の腫瘍はいずれも軽度縮小を認めた。

予後は、小脳、延髄の腫瘍全摘出できなかった2例と腎癌の肺転移で死亡の1例の計3例が死亡した。他の3例は生存しており、初回腫瘍全摘出後7-10年後に小脳、脊髄、延髄など中枢神経系に多発性腫瘍を発生したが、再摘出、照射による積極的な治療を行った。さらに、腹部臓器にも多発性腫瘍病変がみられたが、腎摘出術、肝腫瘍摘出術、副腎腫瘍摘出術を行い、長期生存中である。

### 【症例提示】

症例1 11歳、男性、第1家系の長男(表1、case 2)

第1家系のVHLの父親を持つ長男である。1974年、11歳の時右眼の視力が低下したため当院眼科を受診しvon Hippel病(網膜血管腫)と診断され、治療を受けたが失明した。1980年3月に頭部CTを施行しているが異常を認めなかった。

1981年9月(18歳)より頭を左右に振ると眩暈がみられ入院。頭部CTでは後頭蓋窩正中部に嚢胞を思わせる境界明瞭な低吸収域とその右壁に造影増強されるmassがみられた(図2)。脳血管撮影ではmassに一致する腫瘍陰影は認められなかった。治療は小脳腫瘍全摘出術を行った。淡黄色、Froin陽性の貯留液を持った嚢胞の合併がみられた。組織診断は血管芽腫で

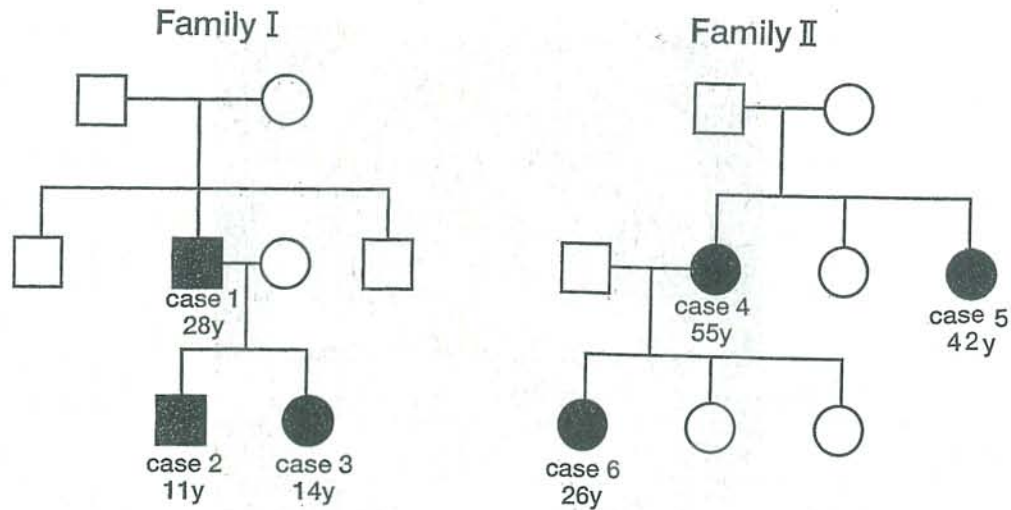


図1 VHL病、2家系図 ■：男性VHL病 ●：女性VHL病発症患者

表1 VHL病 2家系、6症例の一覧

case	age/sex	主訴 (初診)	網膜 血管腫	小脳	血管芽腫局在 延髄 視神経 脊髄	他臓器	治療	予後	
Family I									
case 1	28/M	視力障害	+	+			摘出	D(9y)	
case 2	11/M	視力障害	+	+	Th1-2 多発	腎癌 肝腫瘍 脾腫瘍 脾嚢胞	摘出 照射	A(25y)	
case 3	14/F	視力障害 歩行障害	+	+	+	C2	摘出	D(1y)	
Family II									
case 4	55/F	視力障害		+	+	+	Th9 腎癌 肺転移	照射	D(9m)
case 5	42/F			+	+		褐色細胞腫		A(7y)
case 6	26/F	視力障害	+	+	+	C1 Th11-12	側頭葉 脾腫瘍 脾嚢胞	摘出	A(11y)

あった。術後経過良好で退院し、外来通院、社会復帰した。

約10年後の1990年10月頃より眩暈、動揺感が再度出現し、1991年8月のMRI(図3)では左右小脳半球の5個所に多発性の小結節状腫瘤陰影がみられ、放射線局所照射(50Gy)を施行した。腫瘍は一部に縮小、消失を認め、自覚的にも改善がみられた。

1993年頃から上下肢の知覚障害が出現し、MRIでは図4、左に示すごとくTh1-2レベルの髄内において造影増強される腫瘤陰影と頸胸髄から延髄にかけて広範なsyringomyeliaを示した。これに対し脊髄腫瘍全摘出術を行い病理学的に血管芽腫であることが確

認された。術後神経脱落障害なく退院し、通常の勤務に復帰した。

その後も外来follow upを続けていたが、1996年1月に腹部CTで多発性の脾嚢胞と18mm、77mmの大きさの肝腫瘍がS6、S2の2個所に認められ、当院外科で肝腫瘍全摘出術が行われた。1997年10月には左腎に嚢胞を伴う2.0cm大の癌(図5)と左腎の他の部位に腎嚢胞1個、さらに右腎嚢胞2個が発見され、1998年1月に当院泌尿科で左腎摘出術がなされた。組織診断は腎細胞癌であった。

退院後通常の社会生活を送っているが、最近の脊髄MRでは、脊髄血管芽腫全摘出後も1995年頃から明らかになった頸髄、胸髄に多発性小腫瘤の再発が

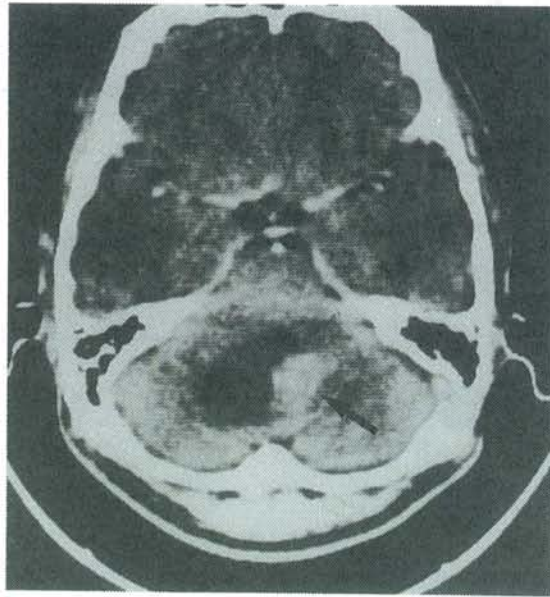


図2 症例1 (表1、Family I のcase 2)、初発年齢11歳、男性  
1981年(17歳)の初回手術前の頭部造影CT 小脳虫部血管芽腫と嚢胞の  
合併を認める

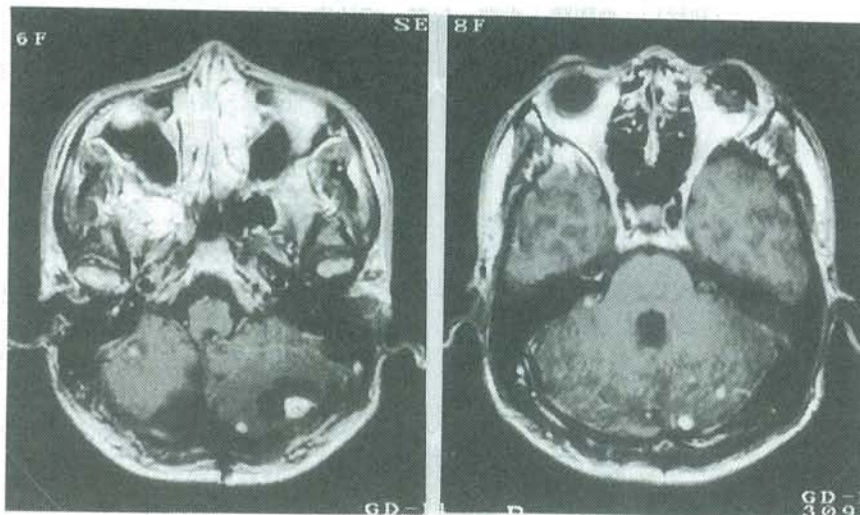


図3 症例1の小脳虫部血管芽腫全摘出後、約10年後(1991年、27歳)の頭部造影MRI  
小脳左右半球に多発性小腫瘍の再発を示す

みられている(図4、右)。さらに、小脳半球に残存する多発性小腫瘍は放射線治療後はとくに増大を認めず、ほぼ同一状態で経過している。現在これらの多発性小腫瘍に対してはとくに治療せず経過観察中である。

症例2 14歳、女性、第1家系症例1の妹(表1、case 3)

1979年8月、13歳より視力低下に気づいたが放置。1980年1月頃より視力低下が進行し、頭痛、嘔吐、

歩行時ふらつきが出現した。当院眼科でvon Hippel 病の診断を受け、当科では小脳腫瘍と診断され入院となった。CTでは右小脳半球に境界不明瞭な広範な low density areaを認め第4脳室の偏位と水頭症を合併した。造影CTではその一部が円形に著明に造影増強されるmassとして認められた。脳血管撮影ではCT上造影増強されるmassに一致した腫瘍陰影がみられた。治療は、水頭症に対し脳室腹腔短絡術を行った後に腫瘍全摘出術を施行した。組織学的には血管芽腫であった。腫瘍は嚢胞の合併がみられ、嚢胞内容

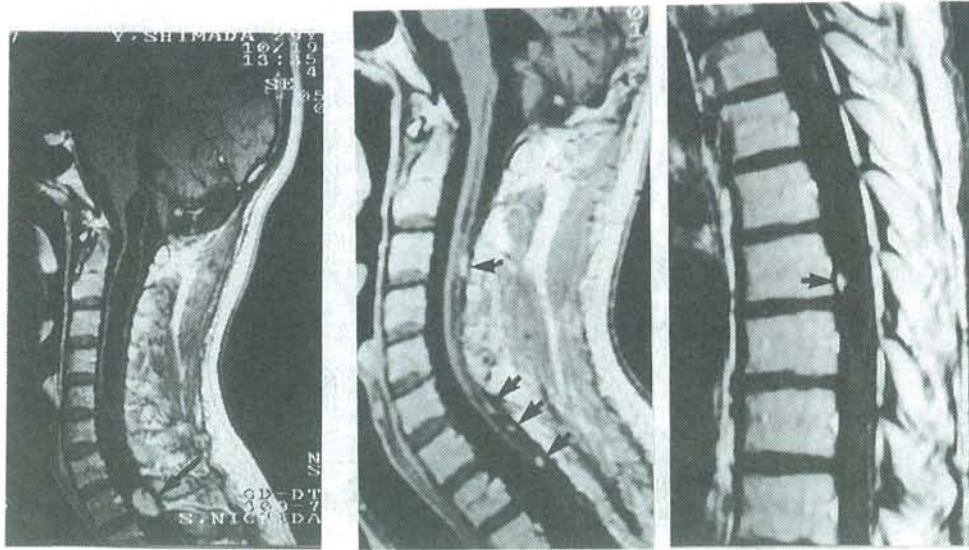


図4 症例1の脊椎造影MRIを示す  
 左：Th1-2レベルに実質性血管芽腫と広範なsyringomyeliaを示す  
 右：Th1-2レベルの血管芽腫全摘出後6年後（1999年）のMRI 頸髄、胸髄の多発性に造影増強される小腫瘍（血管芽腫）の再発を認める

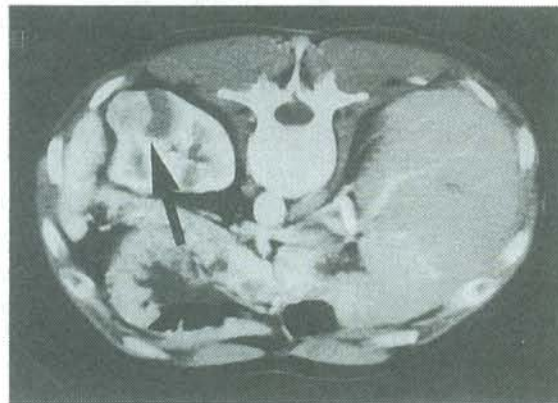


図5 症例1の腹部造影CT  
 左腎に嚢胞を合併した腎細胞癌を示す（矢印）

液のエリスロポエチン値は150mIU/mlと高値であった。術後経過良好で退院し、外来通院にて経過観察した。

1982年6月頃より全身脱力感を訴え、8月のCTでは後頭蓋窩に新たな腫瘍陰影を認め再入院した。神経学的には水平回転性眼振と頭位変換で上方へ向く垂直性眼振以外異常を認めなかったが、CTでは後頭蓋窩正中部、延髄背側部に均一に造影増強される円形の腫瘍像を認めた。脳血管造影ではCT上の腫瘍像に一致する腫瘍陰影を認めた。再手術を施行したところ、腫瘍は延髄背側部に局在し部分摘出術を行っ

た。術後急性十二指腸潰瘍による消化管出血、穿孔性腹膜炎により死亡した。剖検により延髄背側部に実質性血管芽腫とC2の頸髄にも米粒大の血管芽腫を認めたが、syringomyeliaやsyringobulbiaはなかった。腹部所見では、臍頭部から尾部にかけて多数の嚢胞が認められた。

症例3 55歳、女性、第2家系の母親（表1、case 4）

入院の約8年前より左視力障害に気づいていたが放置し、入院時には左全盲状態となった。1992年5月頃より右視力低下に気づき8月頃より頭痛、嘔気



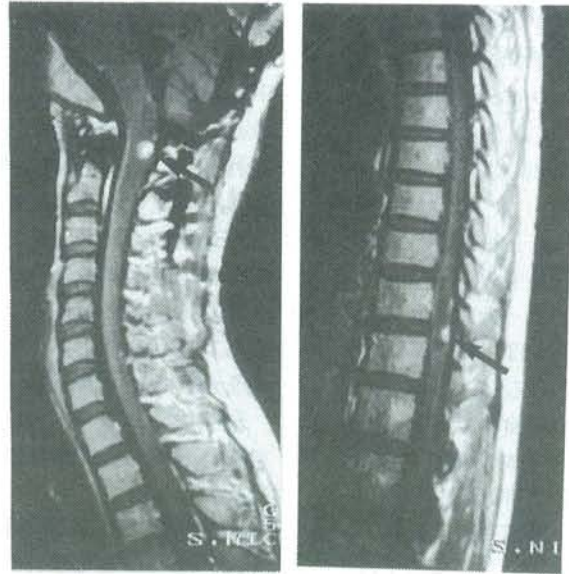


図7 症例4、1995年時の頸髄、胸髄のGd-MRI  
C1とTh11-12レベルに血管芽腫とsyringomyeliaの合併がみられる

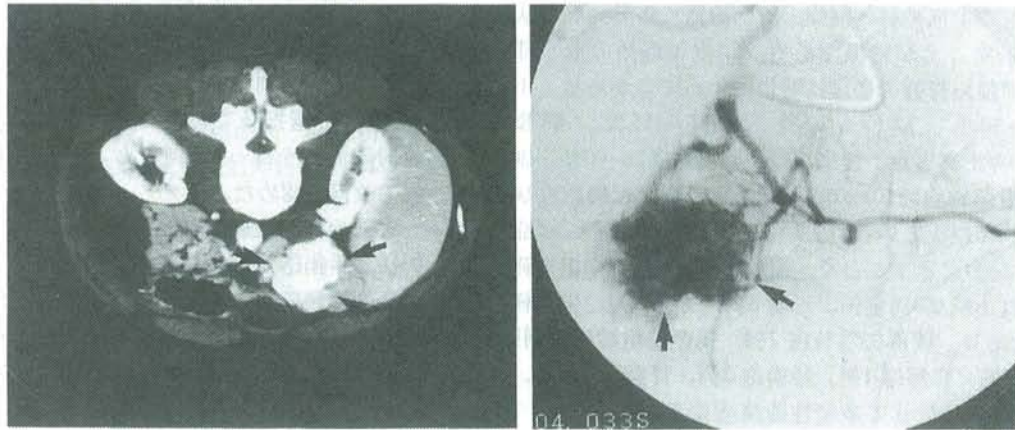


図8 症例4、1999年9月の腹部造影CT (左)と血管撮影所見 (右)  
膵臓にhypervascular tumor stainを伴う腫瘍像を示す (矢印)

こなった血管撮影では両側椎骨動脈および前脊髄動脈から栄養される腫瘍陰影を認めた。術後経過良好で退院した。

外来通院follow upのところ、1999年9月内科での検索により膵臓にhypervascular tumor stainを伴う腫瘍と膵嚢胞がみとめられた(図8)。膵腫瘍は約3.5cm大の境界明確で、不均一に造影増強される腫瘍で、血管芽腫または膵癌が疑われた。治療については手術侵襲が大きいこととインフォームドコンセントが得られないことから外科的治療をせず経過観察となった。なお、最近の頭部MRにおいても小脳、鞍上部の腫瘍が全摘出された後、あらたに左小脳、右

側頭葉などに5mm大前後の多発性の小腫瘍の再発が認められた。さらに、脊髄にも頸胸髄に多発性の残存腫瘍所見がみとめられており、治療の根治は困難であり、現在保存的に経過観察中である。

#### 【考察】

1926年にLindauがVHL病の疾患概念を確立し、すでに家族性発症を報告している<sup>3)</sup>。VHL病は、小脳、延髄、脊髄などの中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、腎嚢胞、膵腫瘍、膵嚢胞、副睾丸嚢胞などが複合して多発性に発生するものとして捉えられている。同一家系内の他の家族構

成員にこれらのうちの1つでも存在すればVHL病と診断され、その後の経過で他の病変があらたに発生してくる可能性が高い。VHL病の中でどの病変が高率に出現するかはその家系によって異なる。自験例の2家系でも同一家系に発生する病変は類似する傾向であった。

小脳血管芽腫の家族発生は5-16%と報告されており<sup>3,11)</sup>、本邦における脳腫瘍の家族発生の全国調査でもVHL病の家族発生がもっとも多かった<sup>10)</sup>。本邦におけるVHL病の家族発生例については、1943年水谷<sup>9)</sup>の1家系、6症例の報告が最初である。これまでの本邦報告例を集計すると、著者らの検索では詳細な文献記載のあったものは自験例を含め23家系、108例であった<sup>9)</sup>。108例中網膜血管腫 57例(53%)、中枢性血管芽腫では小脳 58例(54%)、延髄 14例(13%)、脊髄 16例(15%)であった。23家系のうち4家系では網膜血管腫がみられず、11家系では小脳血管芽腫の他、多発性に延髄、または脊髄の血管芽腫の合併をみた。網膜血管腫に小脳、延髄、脊髄など多発性血管芽腫の合併は7家系であった。

VHL病家族発生例では、本邦報告例<sup>9)</sup>にもみられるごとく中枢神経、網膜、腹部臓器に多発性腫瘍病変を示すことが特徴である。中枢神経系の血管芽腫、網膜血管腫の頻度は報告によって差があり、小脳36-80%、脳幹4-13%、脊髄4-15%、網膜57-70%であった。腹部では、腎細胞癌28-40%、副腎の褐色細胞腫10-20%、膵、腎、肝など嚢胞性病変は50%以上といわれている。著者らの2家系、6症例では表1に示すごとく、網膜血管腫4例、中枢神経系では小脳が6例全例、延髄3例、脊髄4例、視神経2例であり、腹部では腎癌2例、褐色細胞腫1例、肝腫瘍1例、膵腫瘍1例、膵嚢胞3例、腎嚢胞1例で、多臓器にわたって多発性腫瘍病変を認めた。とくに、長期にわたってfollow upできた症例1(表1のcase 2)と症例4(表1のcase 6)では、小脳血管芽腫または脊髄血管芽腫を手術的に全摘出できても数年、ないし10年の経過で同一臓器に新たに多発性の小腫瘍病変の再発を認めた。近年、MRなど画像診断の進歩により中枢神経および腹部において無症候性の小腫瘍病変の発見率が向上しており、詳細な多臓器にわたる検索や長期の追跡調査を行えば、本症における各臓器の腫瘍合併率の頻度は高くなるものと思われる。なお、第2家系の母(表1、case 4)とその長女(表1、case 6)では、鞍上部視神経部に血管芽腫を認めたが、case 6については手術的に摘出し、病理学的に確認された。詳細はMiyagiらの論文<sup>9)</sup>に記載されているが、視神経血管芽腫の発生はきわめて少なく、これまで本例を含め12例の報告があるのみである<sup>9)</sup>。

VHL病の血管芽腫の画像所見は、多発性発生以外基本的には散発性血管芽腫とかわりはない。小さな多発性腫瘍であってもGd-MRIにより容易に発見で

きる。脊髄血管芽腫では、自験例にもみられるようにある程度(5mm)以上の大きさになるとsyngomyeliaを合併するようである。自験例の小脳血管芽腫では、第1家系の2例で嚢胞の合併をみたが、第2家系の3例は嚢胞を認めず、腫瘍周辺の浮腫所見が著明であった。

VHL病の家族発生は、散発性血管芽腫に比較し若い年齢で発症すると云われている。同一家系内では継代するにしたがって発症年齢が若年化する傾向であることが特徴とされ、自験例の2家系でもその傾向を示した。

治療については、中枢神経系血管芽腫は脊髄、脳幹であっても血管増殖は著明であるが、腫瘍の境界は比較的はっきりしている。このことから最近の顕微鏡手術によれば、脊髄髄内または脳幹の血管芽腫であってもほとんど神経脱落障害を残さず全摘出可能で、積極的に手術を推奨する報告が多い<sup>8)</sup>。自験例2例の脊髄血管芽腫でも神経脱落障害なく摘出が可能であった。無症候性の多発性の小腫瘍病変は手術的に全摘出することは困難であり、経過観察の上、増大傾向または症候性となれば放射線治療も試みられるべき方法と考える。Niemelaら<sup>7)</sup>、Changら<sup>11)</sup>は血管芽腫に対しradiosurgeryを行い、腫瘍の縮小または増大抑制効果が認められ、治療として試みるべき1つの選択肢であると述べている。われわれの放射線治療を行った2例でも、やや腫瘍の縮小と症候の改善を認めた。

腹部の腎細胞癌や副腎の褐色細胞腫の治療も基本的には手術的摘出であるが、腎細胞癌では両側腎に多発性に癌の発生を見る場合があり、最近では腎摘出術より腫瘍核出術が行われる傾向であり、小さな腫瘍に対しては経過観察とする報告がなされている。

予後は、腫瘍が手術的に全摘出されれば短期的には良好である。しかし、著者らの症例でみられるように、一旦中枢神経系血管芽腫の腫瘍全摘出術が行われても、長期追跡を行うと多発性腫瘍の再発がみられたり、腎細胞癌(両側、多発性)、膵腫瘍などの合併がみられ、根治的治療は困難と思われた。VHL病についての遺伝子診断については、欧米と日本の約300家系の解析結果の報告がある<sup>12)</sup>。自験例の症例1と4についても、執印、菅野らにより血液による遺伝子解析が行われ、遺伝子変異が指摘された。症例1はexon 1、症例4はexon 3の異常であった。VHL病の家族について、早期に遺伝子異常の有無についての判定は有意義であり、これらの判定によりVHL病の早期発見に努めれば、予後の改善につながるものと思われる。



【まとめ】

1、VHL病の2家系、6症例のうち長期に追跡調査できた2例を含め4症例を中心に報告した。4症例は中枢神経系血管芽腫4例（小脳4例、延髄2例、脊髄4例）、網膜血管腫3例、腎癌2例、脾腫瘍1例、肝腫瘍1例、脾嚢胞3例で、多臓器にわたり多発性腫瘍を認めた。

2、中枢神経系の血管芽腫は腫瘍全摘出されれば短期的には予後良好であったが、長期的には腫瘍全摘出されても多発性の腫瘍再発がみられ、さらに、腎細胞癌や肝、脾腫瘍の合併があり根治は困難と思われた。

【文献】

- 1) Chang SD, Meisel JA, Hancock SL et al : Treatment of hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease with linear accelerator-based radiosurgery. *Neurosurgery* 43 : 28-35, 1998
- 2) Latif F, Gnarr J, Tory K et al: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260 : 1317-1320, 1993
- 3) Lindau A: Studien über Kleinhirncysten: Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis Retinae. *Acta Path Microbiol Scand Suppl* 1 : 1-128, 1926
- 4) 宮上光祐、宮城 敦、木戸悟郎他 : von Hippel-Lindau 病家族発生の2家系、脳神経 46 : 683-689, 1994
- 5) Miyagi A, Furuichi M, Iwasaki M et al : Heman-gioblastoma of the optic nerve with von Hippel-Lindau disease : report of a case and review of the literature. *Nihon Univ. J Med.* 34 : 325-336, 1992
- 6) 水谷 豊 : 所謂Hippel-Lindau氏病、家族的症例及び其ノ遺伝学的考察、日本眼科学会誌 47 : 93-102, 1943
- 7) Niemela M, Lim YJ, Scoderman M, et al : Gamma knife radiosurgery in 11 hemangioblastomas. *J Neurosurg* 85 : 591-596, 1996
- 8) Spetzger U, Bertalanffy H, Huffmann B, et al : Hemangioblastomas of the spinal cord and the brain stem : Diagnostic and therapeutic features. *Neurosurg Rev* 19 : 147-151, 1996
- 9) 執印太郎、矢尾正祐 : 優性遺伝腫瘍性疾患、von Hippel-Lindau病の遺伝子診断、医学のあゆみ 174 : 512-517, 1995
- 10) 高倉公朋、寺本 明 : 神経皮膚症候群と中枢神経系腫瘍、脳神経36 : 36-48, 1984
- 11) Tonnis HO, Warren RF, Barrie HJ: Familial heman-gioblastomas of the cerebellum: Report of three cases in a family of four. *J Neurosurg* 9 : 124, 1952
- 12) Zbar B, Kishida T, Chen F, et al: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in

families from North America, Europe, and Japan. *Hum Mutation* 8 : 348-357, 1996

## Neurofibromatosis type II の 2 症例

Two cases of Neurofibromatosis type II

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

久保田有一、久保長生、村垣善浩、堀 智勝

Kubota Y., Kubo O., Muragaki Y., and Hori T.

Department of Neurosurgery, Neurological Institute,  
Tokyo Women's Medical University, School of Medicine.

### 【はじめに】

脳神経外科領域における遺伝性疾患として神経線維腫症 (Neurofibromatosis 以下 NF) が知られている。特にNFのII型については両側の聴神経腫瘍を主徴とし、髄膜種、脊髄腫瘍、白内障を合併することがあるといわれている。本疾患は染色体の22番長腕に遺伝子異常を有する常染色体優性遺伝子病である。我々は当施設にて経験したneurofibromatosis type II(NF-2)の2症例について文献的知見を加えて報告する。

### 【症例 1】

患者：46歳、女性

主訴：難聴

現病歴：平成8年に前頭葉の髄膜腫をMRI上指摘され摘出術を受け、平成9年にガンマナイフを右小脳橋角部に施行した。しかしその腫瘍が増大してきたために今回手術目的にて入院となった。

家族歴：両親は消息不明、三人の子供には症状は認めていない。

遺伝子検査：第22番染色体長腕のエクソン12に変異を認める。長男、次女ともに変異は認めていない。

入院時検査所見：右の味覚障害、涙液分泌障害を認めて、表情筋スコアは40/40。

右高音域の感音性難聴、半規管機能低下、左軽度の聴力障害を認めて、ABRにおいて右無反応、左V波遅延であった。

神経画像所見：MRIにおいて右小脳橋角部に3cmの嚢胞性の腫瘍を認め、また左内耳道内に0.5cm大の腫瘍を認めた。また左小脳外側部に1.5cmの髄膜腫と思われる腫瘍を認め(Fig. 1)、腰椎MRIにてL1に6mmの髄内腫瘍を認めた。(Fig. 2)

経過：Suboccipital Approachで腫瘍摘出術を施行した。組織診断にてSchwannomaでpalisade formationを有し嚢胞壁はgranulomatous tissueを含み硬膜下血腫の皮膜様であった。MIB-1については6%と高率であった。(Fig. 3)術後の経過において聴力は術前と変わりなく、また画像上での多発性の腫瘍の増大は現在のところ認めていない。(Fig. 4)

### 【症例 2】

患者：24歳、女性

主訴：左耳の聴力低下

現病歴：平成10年6月ころより難聴を自覚。平成11年6月に近医にてMRIを施行したところ左の小脳橋角部腫瘍を疑われた。その後当科紹介となる。

既往歴：特記すべき事なし。

入院時神経所見：左眼の閉眼障害を認め、表情筋スコアについては右8/40、左は24/40であった。また左味覚障害を認めた。左右難聴があり、左高度、右中等度であった。ABRについては両側無反応であった。小脳症状としてwide gaitを認めた。

画像所見：MRIにおいて両側性に左に約5cmの均一に増強される小脳橋角部腫瘍を認める。(Fig. 5) 脊髄MRIにおいては腫瘍を認めていない。

経過：手術は二期的に分けて行われた。一回目の病理診断はAntoni Aが主体で一部にAntoni Bを認めた。(Fig. 6A) 2回目の病理組織ではpalisade formationの中にreticular fiberを認めた。(Fig. 6B) 興味深いことに一回目1%未満であったMIB-1は(Fig. 6C) 2回目には4.3%と上昇していた。(Fig. 6D) 術後、術側の顔面神経麻痺を認めたが手術側の有効聴力が回復していた。また画像上での明らかな腫瘍増大は認めていない。(Fig. 7)

case 1 : preop-MRI Gd (+)

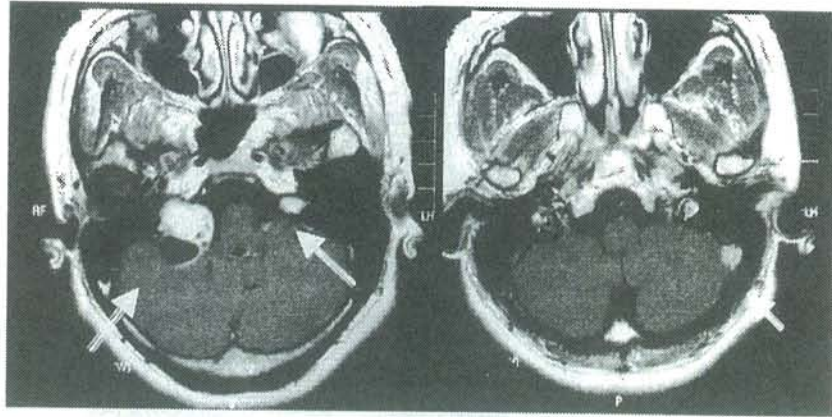


Fig. 1

Case1 : spine L1-MRI-Gd(+)

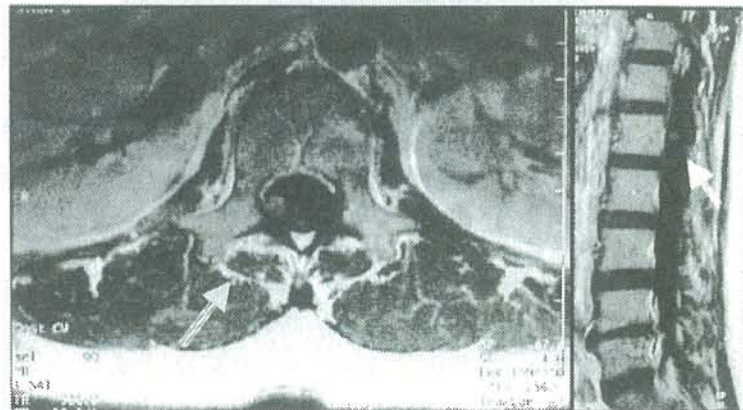


Fig. 2

Case 1 :Schwannoma after Gammma knife

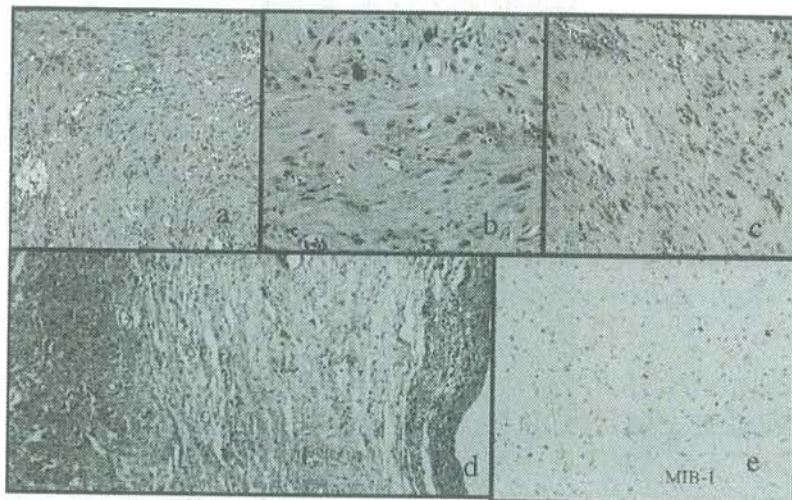


Fig. 3

Case 1 : postope-MRI

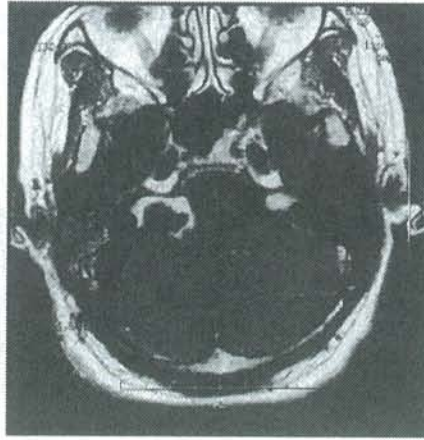


Fig. 4

Case 2 : preope-MRI

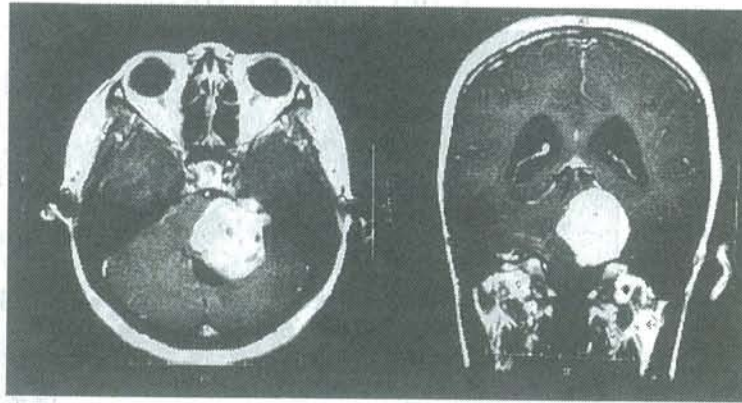


Fig. 5

Case 2 : 1st op

Case 2 : 2nd op

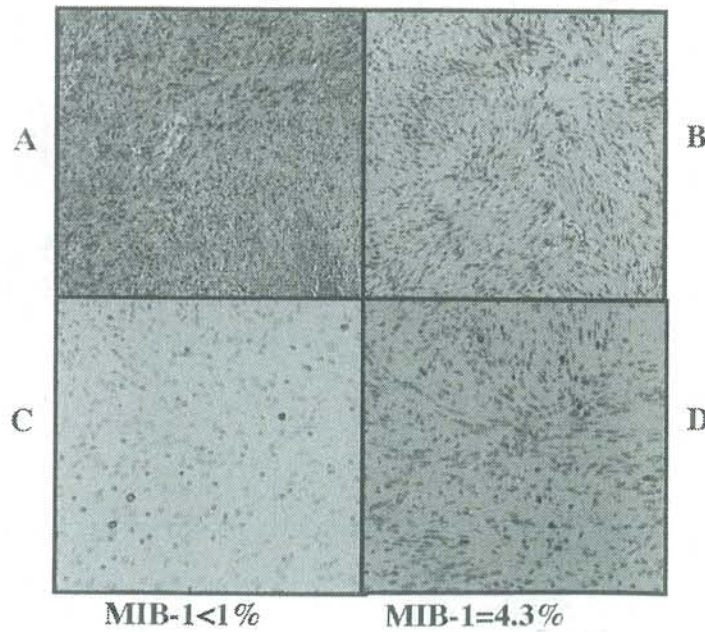


Fig. 6

Case 2 : Postope-MRI

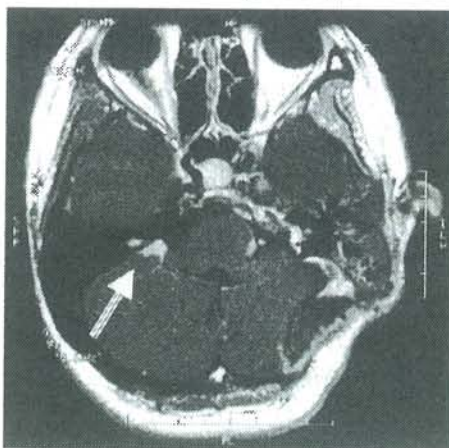


Fig. 7

Table 1

Neurofibromatosis type 2

(定義) 両側性聴神経鞘腫を主徴とし、その他の神経系腫瘍や皮膚病変・眼病変を呈する常染色体優性の遺伝性疾患

(診断基準 NIH)

1. 両側性聴神経腫瘍
2. 家族内にNF type 2の発症があり
  - (1) 片側性聴神経腫瘍または
  - (2) シュワン細胞腫・髄膜腫・神経膠腫・若年性白内障のいずれか2種類が存在する場合

家族歴がなくても

- (1) 片側性聴神経腫瘍
- (2) 多発性髄膜腫
- (3) シュワン細胞腫・神経膠腫・若年性白内障のうちひとつのうち二つみられる場合にはNF type 2の可能性あり

【考察】

Neurofibromatosis type 2 (NF-2)はNF-1と同一の症候として考えられていたが1987年NF1とNF2とは異なる染色体の異常が発見され、NF2の定型例はbilateral vestibular schwannoma(VS)またはNF-2の家族歴と unilateral VS または meningioma, glioma, neurofibroma, schwannoma または posterior subcapsular lenticular opacities等の2個の病変が見られる症例である<sup>1)</sup>。NF-2の発生率は10万人に一人とも4万人に一人とも言われている。約半数は孤立性の発生であるが、新しいmutation が起こり発生する。年齢は比較的若く30才がピークである。典型的な初発症状は進行性の聴力障害、耳鳴、平衡覚障害である。先に述べたようにNF-2のNIHの診断基準では両側性の聴神経腫瘍が認められた場合には確定診断となる(Table. 1)。

われわれの2症例においても両側性の聴神経腫瘍を認めたためにNF-2と診断される。髄膜種の合併はNF-2ではある程度一般的に合併しやすいといわれ、また脊髄腫瘍も症例1にみられるように合併することがある。白内障の合併も多く今回の2症例で認めている。色素班は通常NF-1に比べて合併は少なく両症例においても認めていない。身体所見では症例1では聴力障害が主体であるが、症例2では腫瘍が大きく顔面神経麻痺、聴力障害が著明に認めている。

NF-2の責任遺伝子は22番の長腕染色体でmerlinと呼ばれ、細胞骨格における重要な膜蛋白をコードする部分での変異を認めている<sup>2,3)</sup>。また最近merlinを分解するcalpainと呼ばれるproteaseの活性化によるpathwayも提唱されている<sup>4)</sup>。このように責任遺伝子(merlin)が解明され、その機能についてもDNA修

復の制御等への関与などが次第に明らかにされつつある。

NF-2の治療の目的はできる限り聴力、顔面神経と言った神経学的機能を温存しつつ、腫瘍の増大を抑えることであるといえる。Subachらの報告によるとガンマナイフを照射した場合は43%で有効な聴力を温存でき、また81%の症例で顔面神経が温存できるという報告がある<sup>5)</sup>。一方、Samiiらの報告では聴力は手術により36%の症例で温存できたという報告がある<sup>6)</sup>。聴力の温存という点ではあまり大きな違いは認めていない。本2症例については術前、術後に聴力はあまり大きな変化はなかった。そのためガンマナイフ、手術とも両者の利点を考慮し患者と家族に十分な説明をして、注意深く治療法を選択する必要があると思われる。また再手術を行った際には腫瘍細胞の増殖能が増加する可能性があり手術の際は一期的に摘出する必要があるのではないかと。

今回の2症例の治療は症例1でははじめMRIにて大きさが3.5cmであったためガンマナイフの適応があり施行している。しかしその後cystを形成し増殖してきたために2年半後に手術を施行した。また小さい方の腫瘍は経過観察とした。症例2は診断時には直径5cmと非常に大きな腫瘍であったので二期的手術にて摘出した。現在、小さい腫瘍については画像にて経過観察している。

#### 【文献】

- 1) Evans DG : Neurofibromatosis type 2 : genetic and clinical features. *Ear Nose Throat J* 78:97-100, 1999
- 2) Rouleau, G.A, et al. : Alternation in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2 *Nature* 363, 515-521, 1993
- 3) Tsukita, S, et al. : ERM(ezrin/radixin/moesin) family : from cytoskeleton to signal transduction. *Curr Opin. Cell Biol* 9, 70-75, 1997
- 4) Yoriyoshi Kimura, et al. : The involvement of calpain-dependent proteolysis of the tumor suppressor NF2 in schwannomas and meningiomas *Nature medicine* August 4, 915-922, (1998)
- 5) Subach BR, et al. : Stereotactic radiosurgery in the management of acoustic neuromas associated with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*, 90 : 815-22, 1995
- 6) Samii M, et al. : Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*. ; 40 : 696-705, 1997

# von Hippel-Lindau 病の臨床像と発症のメカニズム ～血管芽腫からみたVHL・遺伝子病態～

Clinical features and genetic mechanisms of von Hippel-Lindau disease

横浜市立大学 脳神経外科、泌尿器科\*

高知医科大学 泌尿器科\*\*

村田英俊、菅野 洋、権藤学司、佐藤秀光、林 明宗

山本勇夫、矢尾正祐\* 吉田 実\* 近藤慶一\*

執印太郎\*\*

## 【はじめに】

von Hippel-Lindau病は、中枢神経血管芽腫、網膜血管種、腎細胞癌、褐色細胞腫などを生じる常染色体優性遺伝性疾患である。発生率は3-4万に一人と推定されている<sup>1)</sup>。VHL遺伝子は1993年にZbarらによってクローニングされ<sup>2)</sup>、腫瘍抑制遺伝子の一つとして知られている。VHL遺伝子は3番染色体短腕の末端側(3p25-26)位置し、遺伝子サイズは6キロベース、3つのエクソンからなる。(図1)今回、VHLについて中枢性血管芽腫の視点から、散発性血管芽腫と比較検討した。

## 【対象と方法】

対象は1975年から1999年までの組織学的に診断しえた中枢神経系血管芽腫42例である。1990年Glennらによって提唱された臨床診断基準<sup>3)</sup>に基づき、VHLに伴う血管芽腫、散発性血管芽腫に分類した。両者につき、血管芽腫発症年齢、腫瘍発生数、発生部位、随伴病変、遺伝子病態、予後について比較検討した。遺伝子病態については、患者末梢血(リンパ球)からDNAを抽出し、VHL遺伝子につきDNA-SSCP(single strand conformation polymorphism)にて遺伝的変異(germ-line mutation)を解析し、異常があれば、Sequencingにより塩基配列の変異を同定した。これで不明な場合はVHL遺伝子の部分的相補DNAプローブを用いてsouthern blottingを行った。またgerm-line mutationが同定できなくても腫瘍組織についてもSSCPを行い遺伝子変異(somatic mutation)の有無を調べた。

## 【結果】

内訳はVHLに伴う血管芽腫13例(31%)、散発性血管芽腫29例(69%)で、VHL群で家族歴を有するものが11例、有しないものが2例であった。血管芽腫発症年齢は、VHL群で20~40歳台に多く平均発症年齢37.5歳、

散発群では30~50歳台に多く、平均発症年齢43.6歳と有意にVHL群で発症年齢が若かった。

血管芽腫発生数ではVHL群では12例(92.3%)が多発するのに対し、散発群では4例(13.8%)であり、VHL群で有意に多発した。一方、多発性血管芽腫16例のうち12例(75.0%)がVHL群であった。(図2)

発生部位ではVHL群で、小脳12例(92%)、脊髄3例(23%)、脳幹1例(7.7%)、散発群で小脳23例(79%)、脊髄4例(13%)、脳幹2例(6.8%)と、両者に特徴的な分布の相違はなかった。(図3)

随伴病変ではVHL群で腎嚢胞5例(39%)、網膜血管腫6例(48%)、膵病変6例(48%)、腎細胞癌5例(39%)、VHL type2とされる褐色細胞腫は2例(16%)に認められた。一方、散発群でも腎嚢胞4例(14%)、肝嚢胞1例(4%)と僅かに随伴病変が散見された。(図4)

SSCPによる遺伝子検索では、VHL群で8例(62%)で変異(germ-line mutation)がみられ(図5、6)、その変異型はミスセンス変異4例(31%)、塩基欠失2例(15.3%)、スプライス部位変異2例(15.3%)であった。5例(38.5%)はSSCPにより同定し得なかった。southern blottingでも異常は見つからなかった。遺伝子変異を認めた8例のうち4例はelongin binding siteやp18, p34 binding siteなど転写やcell cycleに関連した因子の結合部位に変異を生じていた。(図7)一方、散発群では遺伝的変異(germ-line mutation)は認めなかったが、腫瘍組織のSSCPでは10例(34.5%)に遺伝子変異を認めた。(図8)

予後に関して、VHL群は平均follow-up期間8.9年で死亡例2例(15%)、散発群では平均follow-up期間15.3年で2例(6.9%)で有意差はなかったが若干VHL群で死亡率が高い傾向にあった。死亡例を検討するとVHL群では上位頸髄再発例と腎細胞癌であり、散発群では2例ともに術後合併症によるものであった。生存例では散発群の上位頸髄病変を有した1例を除

# VHL gene

Gene locus 3p25  
 Gene size 6kb  
 Open reading frame 636bp, 212amino acids

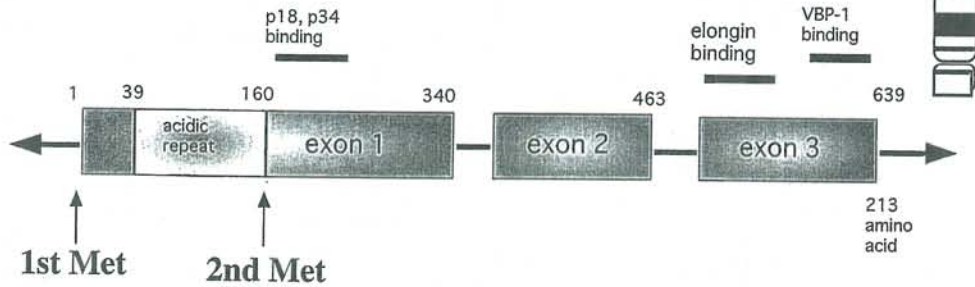


図1

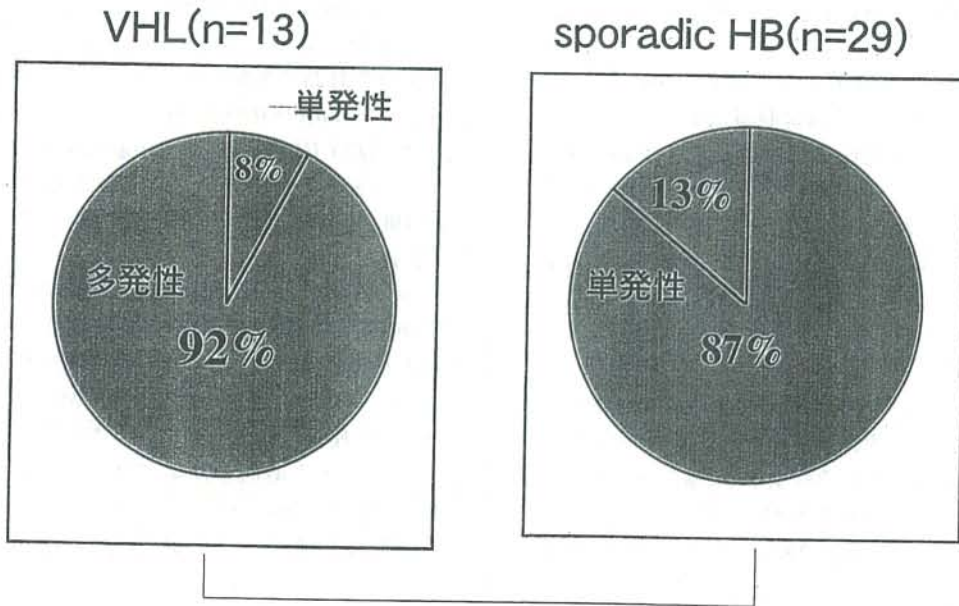


図2 血管芽腫 腫瘍発生数

生存例では散発群の上位頸髄病変を有した1例を除いてKarnofski Performance scale(KPS)80%以上であった。

**【考察】**

VHLに伴う血管芽腫は散発性のものに比べ、若年で発症し、多発するとされる。本結果でもVHL群では平均37.5歳で発症し、血管芽腫発生数は平均3.8個で90%以上で多発した。多発性血管芽腫でVHLで

あった割合も75%で多発性血管芽腫に遭遇した場合VHLを強く疑い、他臓器を含め十分な精査を要する。

随伴病変ではこれまでの報告と大きな相違はみられないが、網膜血管腫は欧米では60%前後<sup>4)</sup>とされ、本結果の48%より高い傾向にある。私達のグループがまとめた本邦約80家系のVHL患者の検討でも網膜血管腫は43%であった<sup>5)</sup>。この差の原因として人種の相違の可能性も否定できないが、網膜血管腫は



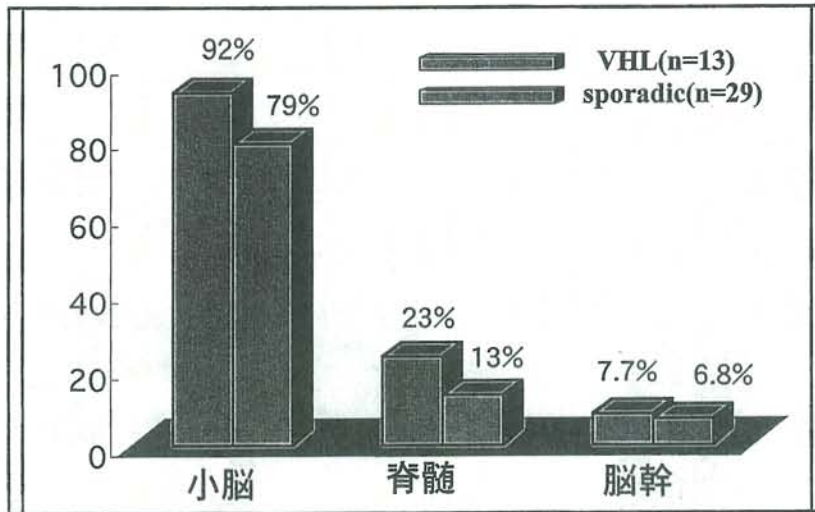


図3 血管芽腫 発生部位

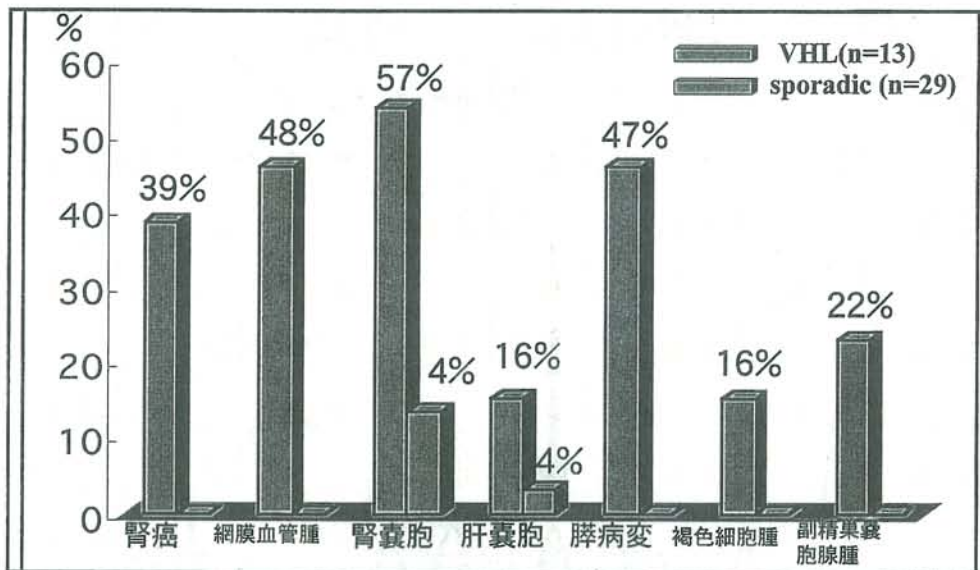
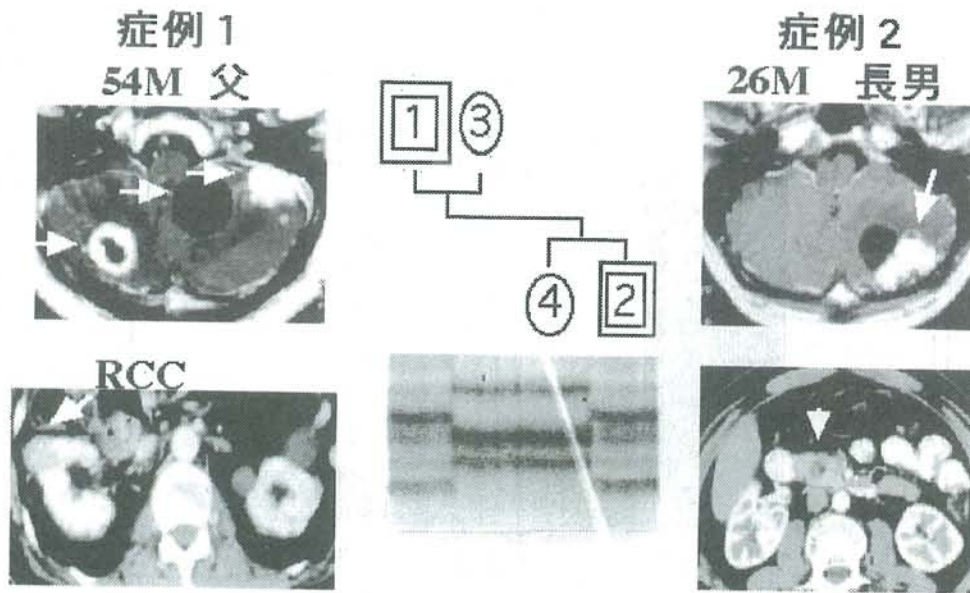


図4 随伴病変

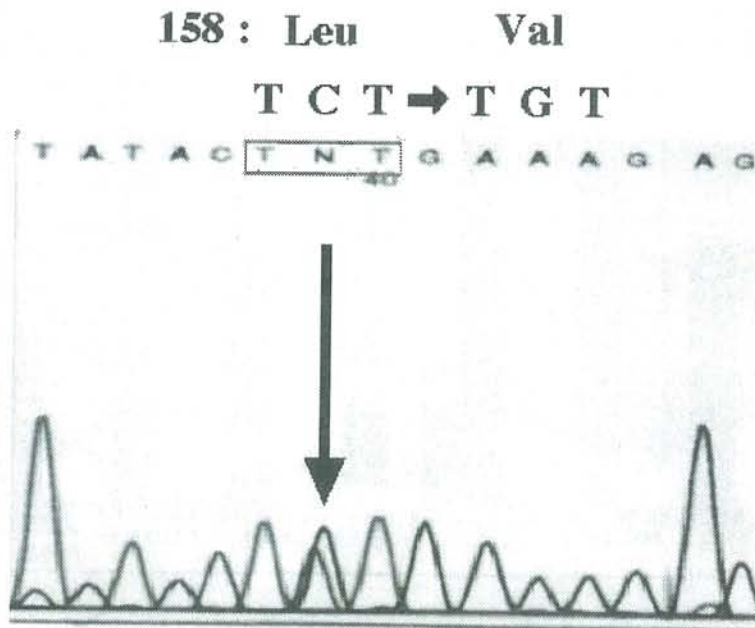
VHLの中でも最も初期に発症するとされ、眼科でのVHLの診断、他科との連携にも問題が有るのかも知れない。随伴病変として腎細胞癌は予後に結びつく最も重要な因子の一つで約40%が合併するという頻度からも特に注意を要する。

SSCP, southern blottingによる遺伝子診断ではVHL群で62%に遺伝的変異(germ-line mutation)を認めた。これらで同定できない場合でも、VHL遺伝子のメチル化判定、FISH(fluorescence in situ hybridization)を併用すればほぼ100%同定できるとされている<sup>7)</sup>。遺伝子の変異様式によりVHLの表現型を推測するに至っ

ていないが、VHL2型とである褐色細胞腫を合併する例では、Exon 3(コドン167)付近がhot spotとなっており、ミスセンス変異が殆どである<sup>9)</sup>。一方、散発性血管芽腫、腎細胞癌ではVHLの体細胞変異(somatic mutation)とVHL遺伝子の存在する3番染色体短腕のLOH(loss of heterozygosity)が高率に認められている<sup>8)9)10)</sup>。本シリーズでも34%でsomatic mutationを認め、散発性血管芽腫発症の成因に関してもVHLと同様の遺伝子病態に原因を求められる可能性が高い。



a

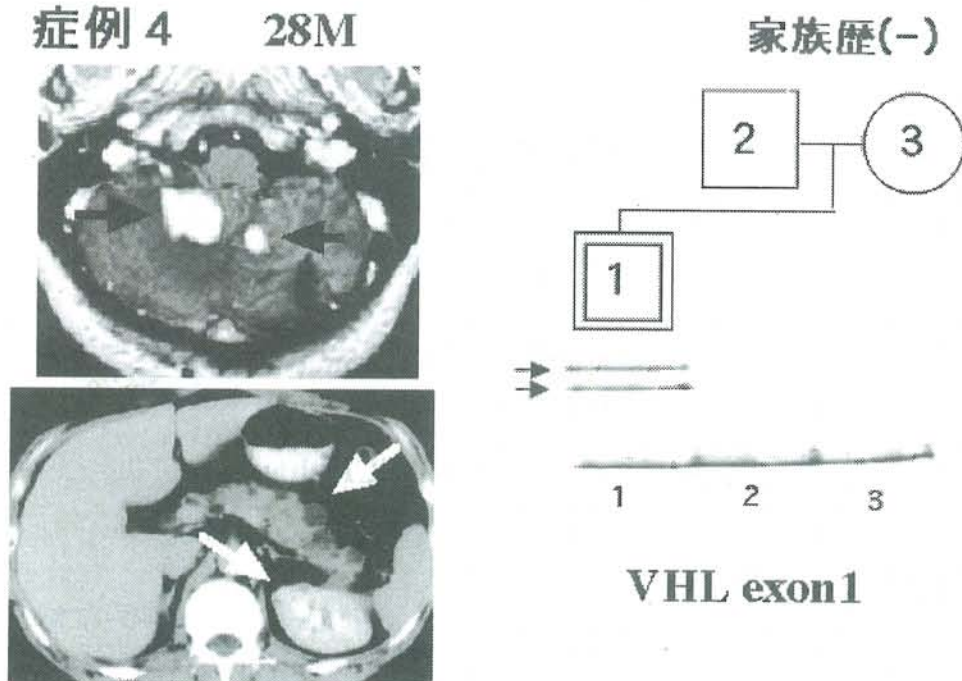


b

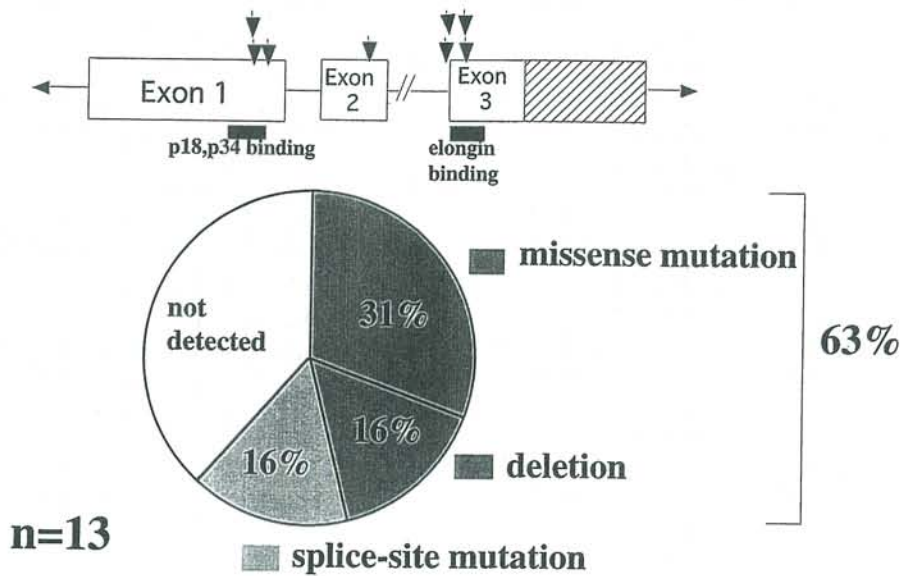
図5 多発性小脳血管芽腫、腎細胞癌を有する父と小脳血管芽腫、膵腫瘍を有する長男の家系 SSCPでは父と長男のみが同一のバンドパターンを示した。シーケンスを行うとヌクレオチド 685番のC(シトシン)がG(グアニン)に変異し、コドン158番のLeu(ロイシン)がVal(バリン)へと、ミスセンス変異を起こしていることが分かった。

予後は、これまでの報告ではVHL患者の死因は、血管芽腫と腎細胞癌とされている<sup>11)</sup>。本シリーズではVHL群は散発群に比べ若干死亡率が高い傾向にあったが、機能予後はKPS 80%以上と比較的良好で

あった。VHL群では8例(61.5%)で複数回摘出術を行っているが、血管芽腫は病理学的に良性で多発性に生じた場合や再発した場合でも、主に小脳病変であれば、神経脱落症状を残さず摘出可能である。こ



**図6** 家族歴のない孤発例  
 小脳血管芽腫、多発性腎嚢胞・腎嚢胞を認めた男性。  
 VHL exon 1のSSCPにおいて両親にはなく患者のみに異常バンド(additional band)を認めた。



**図7** Germ-line mutation of VHL

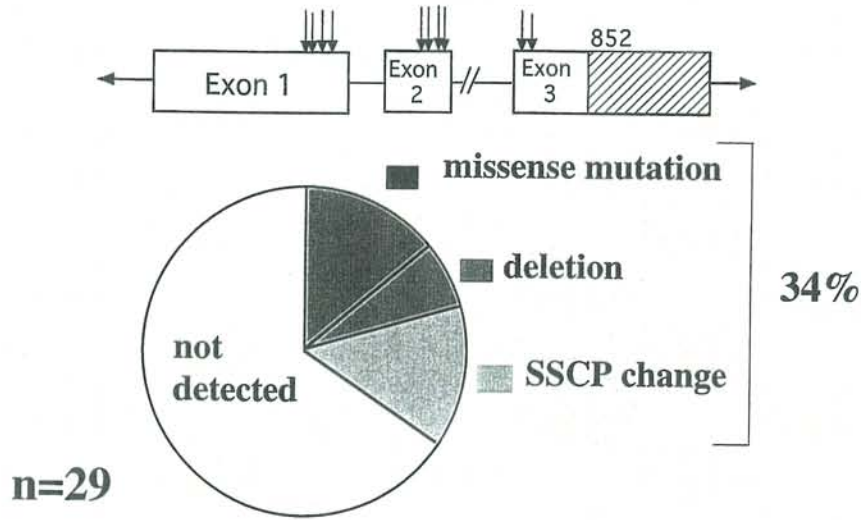


図8 Somatic mutation of sporadic hemangioblastoma

の点で機能予後も比較的保たれることを示している。腎細胞癌も多くは血管芽腫、網膜血管腫に後発するため、無症候性のうちに発見、治療が可能であったことも比較的予後が良い成因かもしれない。但し、死亡例2例は腎細胞癌と上位頸髄血管芽腫で、散発群 KPS60以下の一例も上位頸髄病変であり、腎細胞癌、上位頸髄血管芽腫は予後不良因子となりうる。

血管芽腫の治療として最近では機能予後が比較的たもたれることから積極的に手術を推奨する報告が多いが<sup>12)</sup>、無症候性の場合には経過観察、またはγ-knifeによるradiosurgeryを推奨する報告もある<sup>13)</sup><sup>14)</sup>。γ-knifeは嚢胞を伴わない固形病変であれば、腫瘍血管の閉塞と腫瘍細胞の減少を期待できる<sup>14)</sup>。

VHLは遺伝子診断を行って早期に発見すれば予後が改善される可能性が高い。また家族歴があっても遺伝子診断で陰性であれば、不必要な検査から開放される。このように遺伝子診断による利点は多いが、一方で特に発症前診断などでは倫理的、社会的問題を生じうる。こうした側面から専門カウンセラーなど社会的整備が早く望まれる。

**[references]**

- 1) Richard S, Giraud S, Beroud C Ann Endocrinol (Paris) 59 : 452-8, 1998
- 2) Latif F, Gnarr J, Tory K Science 260 : 1317-1320, 1993
- 3) Glenn GM, Choyke PL, Zwar B Probl Urol 4 : 312-330, 1990

- 4) Maher ER, Webster AR, Moore AT Ophthalmic Genet 16 : 79-84, 1995
- 5) Clinical Reserch Group for VHL in Japan Hum Mol Genet 4 : 2233-7, 1995
- 6) Zbar B, Kishida T, Chen F Hum Mutation 8:348-357, 1996
- 7) Stolle C, Grenn G, Zbar Hum Mutation(in press)
- 8) Kanno H, Shuin T, Kondo K Cancer Res 54, 4845-4847, 1994
- 9) Shuin T, Kondo K, Torigoe S Cancer Res 54, 2852-2855, 1994
- 10) Lee JY, Dong SM, Park WS Cancer Res 58, 504-8, 1998
- 11) Decq P Neurochirurgie 44 : 273-274, 1998
- 12) Spetzger U, Bertalanffy H, Huffmann B Neurosurg Rev 19 : 147-151, 1996
- 13) Niemela M, Lim YJ, Scoderman M J Neurosurg 85 : 591-596, 1996
- 14) Pan L, Wang EM, Wang BJ Stereotact Funct Neurosurg 70 : 179-186, 1998

## 術中大脳機能局在判定法—電気刺激法による成績

Intraoperative cortical mapping-application of direct electrical stimulation

神奈川県立がんセンター 脳神経外科  
横浜市立大学浦舟病院 脳神経外科\*

久間祥多、西村 敏、林 明宗\*

### 【目的】

術前の画像検査で、運動あるいは言語中枢にあると考えられる腫瘍を手術する際には、できるだけ多くを摘出したいが、術後のQOLを低下させない様、特別な配慮が必要である。従来、いろいろな方法が発表されてきたが、著者らは、覚醒下で術中に皮質の電気刺激によるマッピングを行ない、それを参考にして覚醒のまま摘出術を行ってきたので、その成績を報告する。

### 【方法】

症例数は38例で、その中26例が転移、10例がグリオーマ、2例がその他であった(Tab. 1)。腫瘍の局在は、30例は前頭葉、5例は頭頂葉、3例は側頭葉であった。30例では、運動、知覚野のマッピングを、8例では、言語野のマッピングを行なった。麻酔法は患者の意向と病状とを勘案して決めた(Tab. 2)。27例は、覚醒状態で腫瘍摘出術を行なった。言語野のマッピングはすべて覚醒下で行なった。27例中23例は、ハリ麻酔と局所麻酔を併用して、開頭、腫瘍摘出時を通して覚醒を維持した。4例は、気管内挿管なしのpropofol(デイプリバン)麻酔を行ない、マッピングおよび腫瘍摘出時のみ覚醒させた。11例は手術を通して気管内挿管によるpropofol麻酔を行なった。局所麻酔の中の2例は、1例は苦痛のため、他の1例は術中のけいれん発作のため、途中から全身麻酔へ移行し、腫瘍摘出は一部全身麻酔下で行なった。

次に覚醒下手術の方法について述べる。ハリ麻酔は手術室への入室より開始した。ハリの穴位は前頭部では、魚腰、攢竹、けんりょう、後頭部の風池、手背の合谷の5ヶ所で、刺激器に接続した。状況により、下肢の穴位へも、はりを追加した。局所麻酔を用いてメイフィールドのヘッドレストに固定した。皮膚切開の時に2%lidocaine hydrochlorideと

0.5%bupivacaine hydrochlorideによる局所麻酔を併用して手術を開始した。術中は、局所麻酔剤は追加しなかった。開頭し、硬膜を開いた後、超音波装置にて腫瘍の輪郭を明かにし、その周辺に電気刺激を行なった。開頭範囲は腫瘍摘出のための必要最低限で留め、周囲の解剖学的情報を得るために広げることとはしなかった。刺激電極は先端が銀の双極電極を5mm間隔として使用した。これを、日本光電製のSEM-4201型刺激装置に接続し、幅0.2millisecondの単相矩形波にて強度0から刺激を開始した。周波数は5Hzと50Hzを用いたが、50Hzの方が閾値が低い傾向があるため、最近は主として50Hzを使用している。運動野の判定の際は10milliampere以下の強度で、対側の手の持続的屈曲が見られた時に、運動野と見做した。言語野の判定の際は、患者に1から20までの数を繰り返し数えさせる操作と簡単な質問に答えさせる操作を続けさせ、言葉が止った時には言語野と見做した。腫瘍が運動野にあると判定された時には、腫瘍の摘出操作中、上記の電気刺激を続けると共に、患者には適宜手の離握手、指折りを繰り返して行わせた。マッピングで運動野と判定されない場合でも自発的運動のモニターは行なった。言語野の手術の際も、摘出中、上記のテストを繰り返した。propofol途中覚醒の場合は、気管内挿管はせずに導入し、開頭が済んだ時より覚醒させ、あとは上記と同じ操作を行なった。腫瘍摘出が完了した時より、propofol麻酔を再開した。

### 【結果】

#### A. 術後の神経症状の推移。

手術後に神経症状が悪化した症例につきまとめる。グリオーマのみでは少ないので全症例を対象とした。Tab. 3およびTab. 4は、腫瘍の直上および周辺での刺激に対する反応の有無と術後の欠損症状との関連について示してある。覚醒下手術では、反応が

Table 1. Localization and Pathology of the Tumors

	frontal lobe	parietal lobe	temporal lobe	total
metastasis	24	2	0	26
glioma	5	3	2	10
others	1	0	1	2
<b>total</b>	<b>30</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>38 cases</b>

Table 2. Type of Anesthesia

Awake	27 cases
acupuncture	23
partial propofol	4
Unconscious	11

なかった例、即ち、運動野と判定されなかった例中、大多数は術後の症状の悪化は見られなかったが、4例で悪化した。また、反応があった例、即ち、運動野と判定された例中、術後症状の悪化がでなかった例が4例で、悪化したのは2例であった。全身麻酔下手術では、反応のなかった例中、7例は術後の悪化は見られなかったが、4例で悪化した。反応のあった例では、2例中2例で悪化した。悪化したのはすべて運動機能であり、言語機能が悪化したものはなかった。

#### B. 術後悪化例の内訳。

覚醒下手術のB群の4例中2例は、先に述べたように、覚醒手術の途中から全身麻酔に変更したものであった。1例は術前に左不全片麻痺があったが、術後、上肢機能には変化はなく、歩行失調がやや目立った。1例は、翌日より手の巧緻性がやや低下した。覚醒を維持した症例では、術後に症状が悪化しても、極く軽度であった。D群は、術前よりあった不全片麻痺が悪化した。術後、悪化した症例は1例を除いて剥離中に既に症状は悪化し始めており、術後の回復を期待してできるだけ摘出量を増やそうとして進めたものであった。逆に、術後、悪化しなかった症例の中には、同じ方針で手術を進めて術中は悪化していたが、術後早期に回復した例も含まれている。

全身麻酔下手術では、患者の自発運動能力の推移を見ることはできず、電気刺激に対する反応の推移

を見つ前群と同じ方針で手術を進めていた。症状が悪化しているのは、全身麻酔から覚醒して始めて分かるので、これが覚醒下手術との大きな違いであった。

#### C. 症例供覧。

第1例（覚醒下手術のA群）。73才女性。18ヶ月前から頭痛があり近医でCT検査を受けたところ、右頭頂葉の一部が腫れているが経過観察を指示された。3ヶ月前より左上肢の脱力発作が出現し、CT上嚢胞性腫瘍が出現してきた。CTでは(Fig. 1)腫瘍は頭頂葉から中心溝へくいこむ様に拡がっていた。手術で運動機能に影響がでることが危惧されたので術中マッピングを行なった。脳表に超音波検査で示された腫瘍の範囲に黒い縫合糸を置いて目印とした。腫瘍はRolandic veinと思われる静脈をくぐって前方へ伸びていた。しかし、術中の刺激で何の反応もなく、摘出中も術後も、欠損症状は出なかった。病理はastrocytomaで、2年後も再発はない。

第2例（覚醒下手術C群）。59才女性。1ヶ月半前に直腸がんと顎下腺がんの手術を受けた。その半月後より右半身の不全麻痺が出現し、次第に進行してきた。CTでは(Fig. 2)左前頭葉に造影増強される腫瘍があり、一部は前中心回を占拠していた。術中所見では、腫瘍の辺縁からRolandic veinにかけての刺激で低い閾値で運動反応がみられた。運動野を避けて前寄りに皮質切開を置き、注意深くpiece by pieceに摘出を進めた。後方、深部の操作で次第に手の自発運動が弱くなった。刺激への反応もかなり微弱となってきたが、運動機能は50%以下へは低下せずに摘出できた。術後は、運動機能は急速に回復し、1週間で術前より良好となった。病理診断は転移性腫瘍であった。

#### 【考察】

局所麻酔で開頭して、ヒトの脳を電気刺激することによる脳の機能局在の研究は、1890年代より行なわれていたが、Penfield<sup>12)</sup>らの集大成は現在に至るも広く引用されている。てんかん治療が主な目的で

Table 3. Relationship between response to stimulation and outcome (awake surgery)

group	response to stimulation	postoperative deficit	number of cases
A	-	-	16
B	-	+	4
C	+	-	5
D	+	+	2

Table 4. Relationship between response to stimulation and outcome (unconscious surgery)

group	response to stimulation	postoperative deficit	number of cases
A	-	-	6
B	-	+	2
C	+	-	1
D	+	+	2

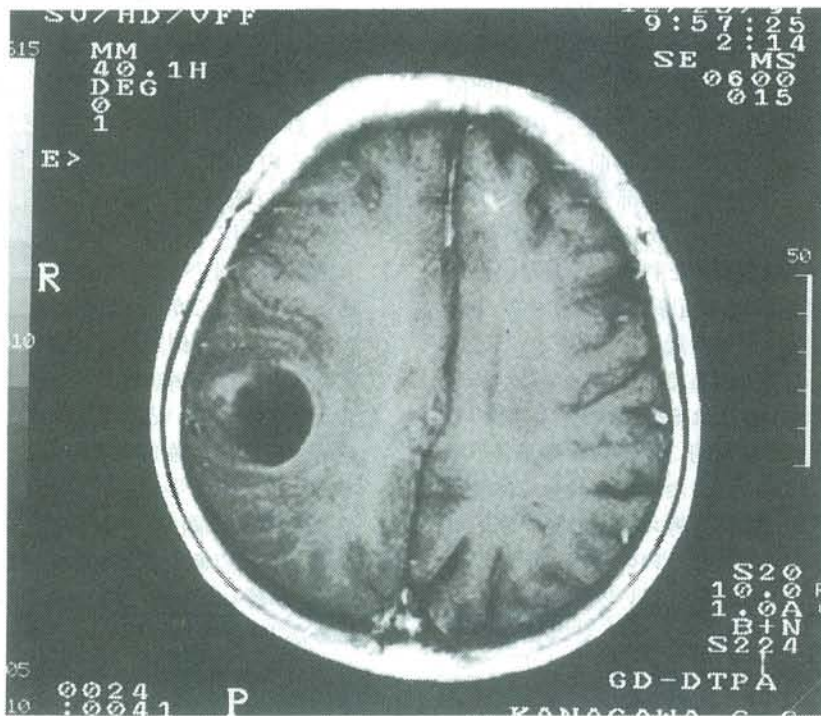


Fig. 1 Preoperative image of the case 1.

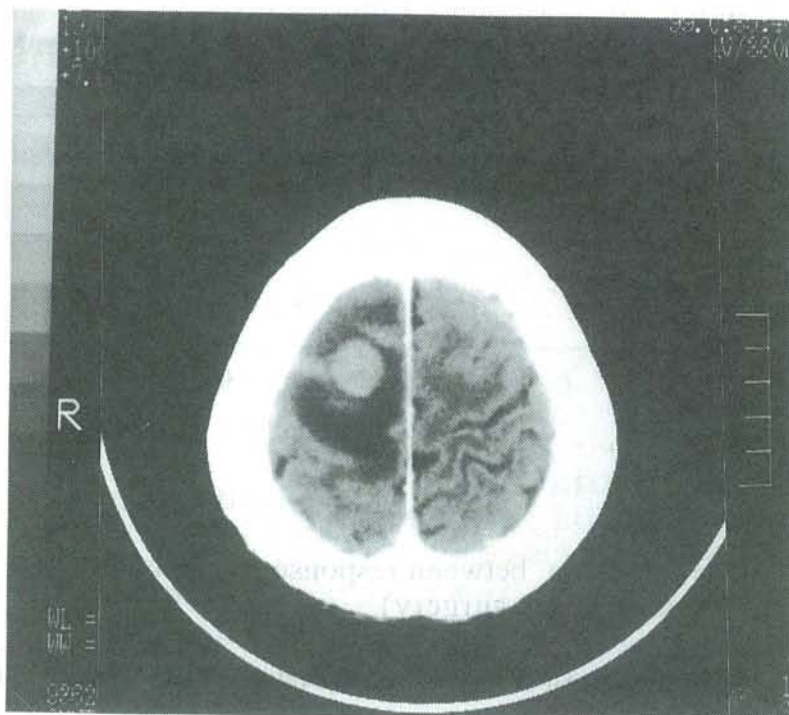


Fig. 2 Preoperative image of the case 2

あったが、脳腫瘍の手術も行なわれていた。しかし、全身麻酔が普及して安全で苦痛のない手術ができる様になり、覚醒下手術は殆ど行なわれなくなり、言語機能を除いては、全身麻酔下での機能マッピングが中心となった。しかし、全身麻酔下での皮質刺激では運動反応の閾値は明かに上昇するので信頼性に問題が残された<sup>5)</sup>。その解決法の一つは脳表の電気刺激から一步進めて誘発電位を用いるものである。SEP(somatosensory evoked potential)は開頭後中心溝と思われる所に皮質脳波の電極を並べ、手関節付近の正中神経を刺激して誘発電位をとり、phase reversal となった部分を中心溝、その前を前中心回、即ち運動野と見なす方法で、その部分を避けて手術をすれば安全と言う考えである<sup>14)</sup>。MEP(motor evoked potential)は脳の運動野を刺激して脊髄硬膜外あるいは末梢で誘発電位を記録する<sup>10)</sup>。手術中もMEPを連続して記録し、その変化を手術の参考にする。前者では、中心溝付近まで十分露出しなければならず、手術侵襲が大きくなる欠点がある。MEPもやはり中心溝をだし、電氣的に反応のある部分を探す必要がある。更に、前述した如く、我々の経験では、術前の画像上で運動野と考えても、腫瘍周辺が電氣的に無反応である症例も多いので、こういう症例にはモニターとして使えない欠点はある。Cedzich<sup>1)</sup>は両者の方法を用いて手術し、25例中13例で運動欠損症状が出たと報告している。

fMRI(functional MRI)は、四肢の運動をさせながらMRIをとり、局所的に神経細胞の活動に伴う脳血流および酸素飽和度が増加することによって、

intensityが上昇するのを描出するものである。神経活動そのものを示すものではないが、撮影技術の進歩により、運動野他の中枢を特定する方法として広く施行される様になった<sup>2)</sup>。健常例における研究を経て、臨床応用における知見も積み重ねられて来た<sup>13)</sup>。腫瘍による運動野の変位を把握するのにも有用と言われている。術中の皮質刺激による運動野の判定法とも良く一致する。実際に手術に適用する場合には、定位的ナビゲーティングシステムと組み合わせ、運動野を避けたアプローチで腫瘍を摘出することもできる<sup>8)</sup>。しかし、未だ多数例の報告がないのでその有用性を評価する段階にはない。また、Pujol<sup>7)</sup>らの報告によれば、術前に強い麻痺がある例では、fMRIの描出が不良であり、検査成功例は82%であったと述べている。即ち、画像所見が陰性であっても、そこが運動野でないと言えない<sup>11)</sup>。我々の症例でも、全身麻酔でのマッピング例で、腫瘍に隣接した部分に刺激に対する反応がなく、運動野はないと判断して手術を進めたところ、覚醒後に麻痺が強まっていることが判明した症例があった。覚醒下手術の利点は、同じ条件で手術を進めるのだが、摘出中に神経症状の変化が把握できるということである。マッピングで判定された運動野より1cm離して手術操作を加えれば安全との考えもあるが<sup>9)</sup>、前述した如く、著者らの経験から、皮質刺激による反応は必ずしも運動野と一致しないので、1cm離しても、手術後に症状悪化を来たすおそれがある。覚醒下手術では、腫瘍のより多くの部分を摘出したい場合には、逆に患者の症状を見ながら



運動野へ近づくことも可能である。

手術の全経過を通して覚醒を維持するのは患者によっては苦痛が大きいことから、マッピング時のみ或いは腫瘍摘出時も含めて覚醒させて、あとは全身麻酔をかける方法が、主として言語野マッピングのために工夫されて来た。propofolは外国では、1980年代より広く用いられ、脳圧の低下等脳神経外科手術における有用性も報告されて来た<sup>7)</sup>。我が国では1995年に認可されてたが、既に一般的になっている。術中における電気生理学的なモニタリングへの影響が少なく、有用との報告もある<sup>3)</sup>。また本剤は、作用時間が極めて短く、覚醒が迅速なため、術中のモニタリング或いは摘出に際して、一旦切って覚醒させ、閉頭時に再び導入する方法も実施されている<sup>6)</sup>。著者らは、運動および言語の両機能のマッピングに本法を経験したが、麻酔中、気道内分泌物が増える等、気道確保の維持についての麻酔医師の不安が大きく、また術中の覚醒時に不穏状態が生じたこともあったり、全く安全との認識には至っておらず、今後、慎重に検討したいと思っている。従い、現段階では、著者らの方法が安全、有用と言える。

本法は、手術前の準備が簡便に済み、手術中も含め多くの設備および人手を必要とせず、広い範囲の施設で施行が可能である。欠点としてはずっと覚醒していることによる患者の苦痛および不安で、頭部は無痛であっても躯幹が痛いとの訴えもあった。やはり麻酔の穴位の工夫が必要だし、閉頭時には覚醒状態の必要はないので、より安全なNLA麻酔等により意識レベルを落としても良いであろう。

#### 【結語】

1. 電気刺激で無反応であっても、術後に予期せぬ神経症状の悪化をきたした例があったり、反応があっても、症状の悪化がなかった例もあった。皮質刺激の反応のみでは100%安全な指標とはなり得ないため、手術中、リアルタイムに神経症状をモニターできる覚醒下手術は合理的な方法である。

2. しかし、麻酔医の中には、未だ、プロポフォル麻酔では気管内挿管しないと危険であるという意見も多いので、ハリおよび局所麻酔は安全で有用な方法である。

#### 【文献】

- 1) Cedzich C, Taniguchi M, Schaefer S, Schramm J: Somatosensory evoked potential phase reversal and direct motor cortex stimulation during surgery in and around the central region. *Neurosurgery* 38:962-970, 1996.
- 2) Cosgrove GR, Buchbinder BR, Jiang H: Functional magnetic resonance imaging for intracranial navigation. *Neurosurg Clin North Am* 7: 313-322, 1996.
- 3) 福田真史、亀山茂樹、野口良子、田中隆一: Propofol静脈麻酔による機能的脳神経外科手術の術中モニタリング. *脳外* 25: 231-237, 1997.
- 4) 深谷 親、小林一太、本間順平、笠井正彦、栗原 淳、山本隆充、片山容一: 覚醒下手術における運動領野mapping: 術中の問題点と刺激条件. *機能的脳外* 38: 14-15, 1999.
- 5) Gregorie EM, Goldring S: Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. *J. Neurosurg* 61: 1047-1054, 1984.
- 6) 隈部俊宏、中里信和、佐藤清貴、日向野修一、高橋信喜、園田順彦、川岸 潤、吉本高志: 運動野神経腫瘍摘出におけるawake craniotomyとdirect cortical stimulationによる術中functional brain mapping. *脳外* 25: 823-828, 1997.
- 7) Merckx L, Van Hemelrijck, Van Aken H, Plets C, Goffin J: Total intravenous anesthesia using propofol and alfentanil infusion in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 69: A576, 1988.
- 8) 中村 貢、田村昌吾、森川雅史、原 淑恵、玉木紀彦: 一次運動野近傍腫瘍に対する手術—functional MRIによる術前診断とナビゲーション. *機能的脳外* 38: 10-11, 1999.
- 9) Silbergeld DL, Mueller WM, Colley PS, Ojeman GA, Lettich E: Use of propofol(Diprivan) for awake craniotomies: technical note. *Surg. Neurol* 38: 271-272, 1992.
- 10) Taniguchi M, Cedzich C, Schramm J: Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: Technical description. *Neurosurgery* 32: 219-226, 1993.
- 11) Taylor MD, Bernstein M: Awake craniotomy with brain mapping as the routine surgical approach to treating patients with supratentorial intraaxial tumors: a prospective trial of 200 cases. *J Neurosurg* 90: 35-41, 1999.
- 12) Penfield W, Boedrey E: Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 60: 389-443, 1939.
- 13) Pujol J, Conesa G, Deus J, Lopez-Obarrio L, Ismat F, Capdevila A: Clinical application of functional magnetic resonance imaging in presurgical identification of the central sulcus. *J Neurosurg* 88: 863-869, 1998.
- 14) Wood CC, Spencer DD, Allison T, MacCarthy G, Williamson PD, Goff WR: Localization of human sensorimotor cortex during surgery by cortical surface recording of somatosensory evoked potentials *J Neurosurg* 68: 99-111, 1988.

## 運動領近位グリオーマ摘出における SEPモニターの有効性について

Removal of glial tumor existing near the primary motor cortex  
with supporting of Somatosensory Evoked Potential (SEP)

千葉県がんセンター 脳神経外科

千葉大学 脳神経外科\* 千葉療護センター\*\*

大里克信 井内俊彦 大賀 優 峯 清一郎\* 岡 信男\*\*

### 【はじめに】

グリオーマの治療予後を決定する因子には 1) 治療前KPS 2) 患者発症年齢 3) 腫瘍摘出度があげられる。治療する側にとって治療成績を上げる要因は手術における摘出度<sup>1)2)</sup>のみとなり、いかに残存腫瘍を少なくするかが重要となる。一方、グリオーマは可及的に摘出した後も再発することが多いことから治療後のQOLが大切となる。このため神経脱落症状を生じさせることのない手術が望まれることとなり、言語野や運動領近辺に発生した腫瘍の手術においてはその摘出範囲の決定が問題となってきた。近年、一次運動野の同定が somatosensory evoked potential(SEP)<sup>3)</sup>やfunctional MRI (fMRI)において可能であるとの報告があいついで発表され、手術における有効性も指摘されている。しかし応用される手術はほとんどが転移性脳腫瘍の手術例であり、グリオーマの手術における報告はまだ少ない。我々は運動領近位発生グリオーマの摘出手術において術中SEPのモニターを行い、その結果満足のいく結果を得たので報告する。

### 【対象と方法】

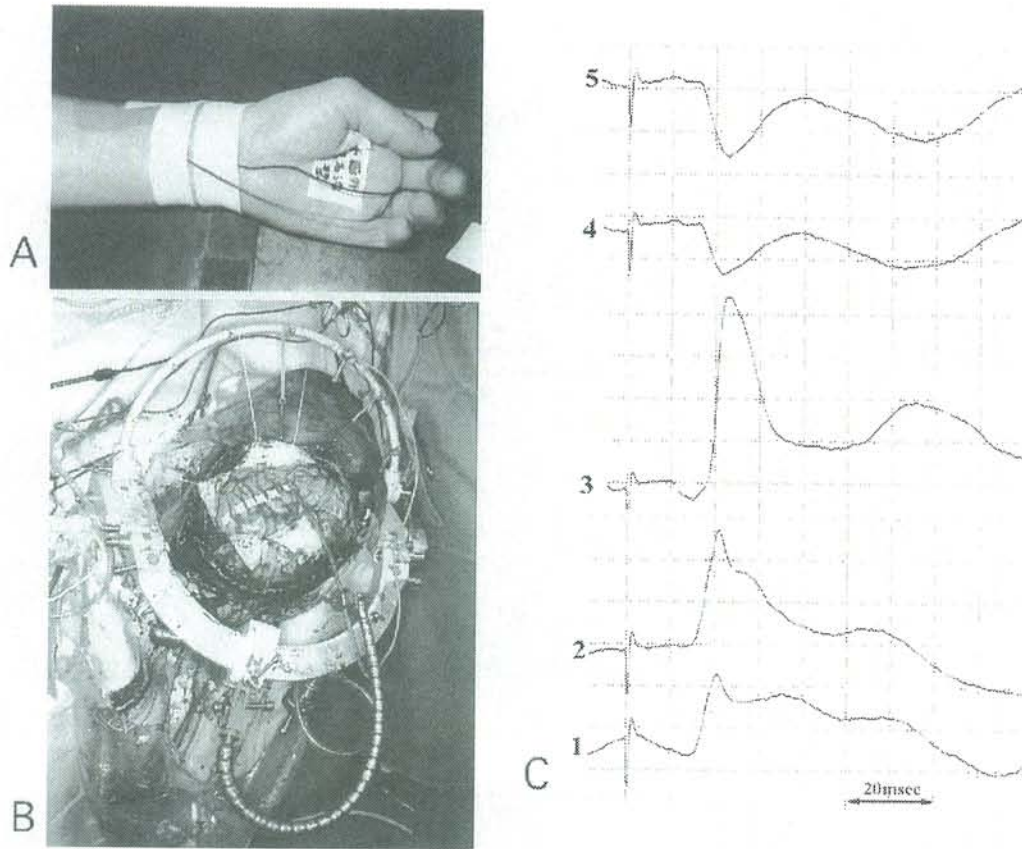
運動領近位に発生したグリオーマ例で軽度な運動麻痺がみられ、全摘が可能と推定された症例に刺激誘発電位(SEP)を施行した。当センター及び千葉大学脳神経外科にて過去5年間で5例が対象となった。SEP以外に許す限り、functional MRI(fMRI)、SASを施行し、一次運動野の同定に努め、SEPとの有用性の比較を行った。SEP刺激装置は麻酔前に運動領支配側の正中神経に設置し、刺激にて実際に反応がみられる閾値の1.5倍の強さを刺激電位として術中に刺激を行った。電気刺激の反応は脳回に置かれた電極にて観察記録した。反応電位が逆転した部位の間に中心溝が存在すると診断される(fig. 1)。

### 【結果】

対象となったグリオーマ5例のうち全摘が可能だったものは4例であった。4例とも術後は片麻痺は改善し、その後放射線・化学療法を施行している。経過観察期間は8ヶ月から3年である。うち1例は再発し、再手術を施行している。再発部位は前頭葉内側部で一次運動野と離れていたため再手術は容易で、術後も麻痺等はなく職場に復帰している。全摘が不能であった1例はmalignant oligodendrogliomaの例で、腫瘍摘出中、迅速診断にてBetz cellが認められたためそれ以上の摘出は危険と考えられ摘出術を中止したものである。この例では術後の麻痺は術前とほぼ変わりなかったがその後麻痺は悪化し、約6ヶ月後に腫瘍増大のため死亡している(table 1)。グリオーマ以外では転移性脳腫瘍8例と髄膜腫1例でSEP支援にて腫瘍摘出を行ったが、それらはすべて腫瘍全摘され、術前の麻痺も改善して退院している。

### 【症例】

代表的症例の2例を呈示する。症例1は57才、男性。平成10年4月に全身ケイレン、右片麻痺にて発症。MRIにて左前頭葉にリング状に造影される腫瘍が認められた。脳血管撮影では静脈の圧排像のみでstainingは認められなかった。fMRIで腫瘍は一次運動野には浸潤してないことが確認された。同時におこったSAS像でもこのことが確認され(fig. 2)全摘をめざした手術を計画した。SEPでは開頭直視下の3-4間に中心溝が存在することが確認された。すなわちNo. 3が一次運動野であり、この脳回の前までは摘出可能と判断される。同時におこったneuro-navigationと超音波診断にて腫瘍はNo. 3の運動野には存在しないことが確認されたのでNo. 2までを摘出範囲とした。摘出後のMRIにて腫瘍の摘出は満足の



**fig. 1** A;正中神経に相当する部位にて誘発刺激。B;脳回に記録位置を示す紙片を留置  
C;記録。3-4間にて誘発電位の逆転がみられ、この間に中心溝が存在すると診断。

**table 1** SEP施行例の術前、術後の神経学的結果のまとめ

### 術中SEP施行例のまとめ

	術前運動障害		術後運動障害		
	+	-	改善	不変	悪化
転移性腫瘍 (8)	6	2	6	2	
グリオーマ (5)	5		4	1	
髄膜腫 (1)	1		1		

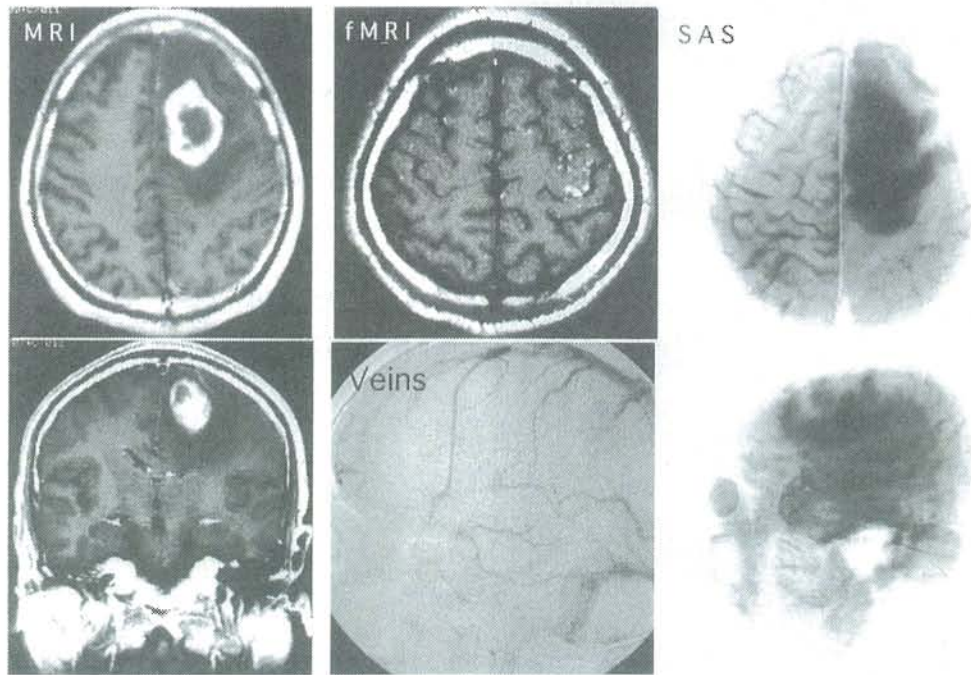


fig. 2 症例1の術前画像検査  
fMRIにて白点が血流増加領域を示す。

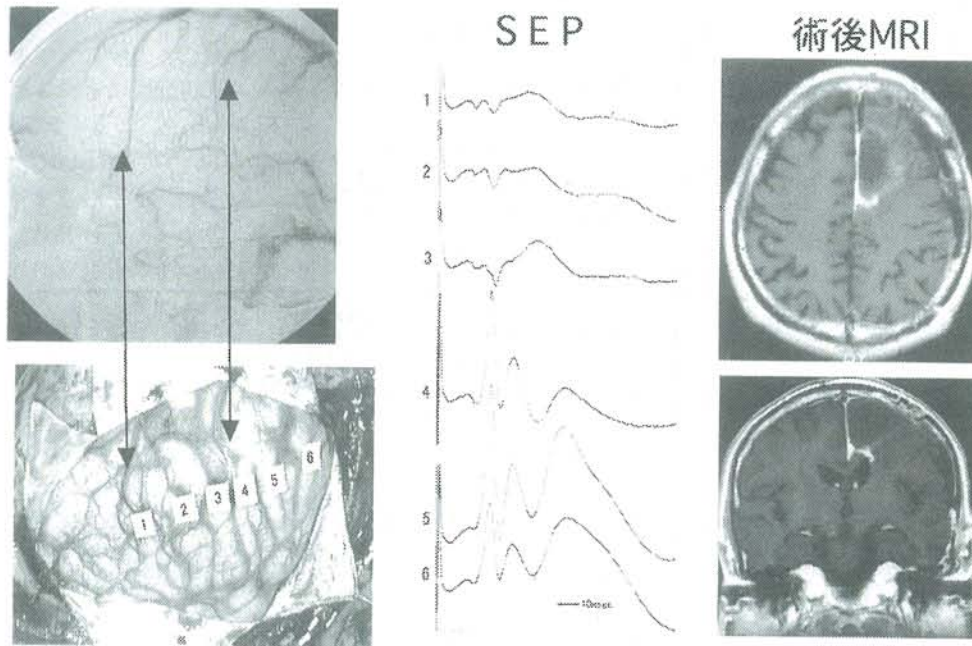


fig. 3 症例1のSEP記録  
No.3-4で電位の逆転がみられこの間に中心溝が存在  
矢印は血管撮影像と開頭直視下のそれぞれ対応する血管を示す

いくものであった(fig. 3)。組織はglioblastomaで、術後片麻痺や言語障害なく職場に復帰することができた。放射線・化学療法の後療法を行ったが、平成11

年11月に再発し、再手術をおこなっている。再発部位は一次運動野、eroquent areaとは離れていたため再手術は容易なものであった。症例2も57才の男性

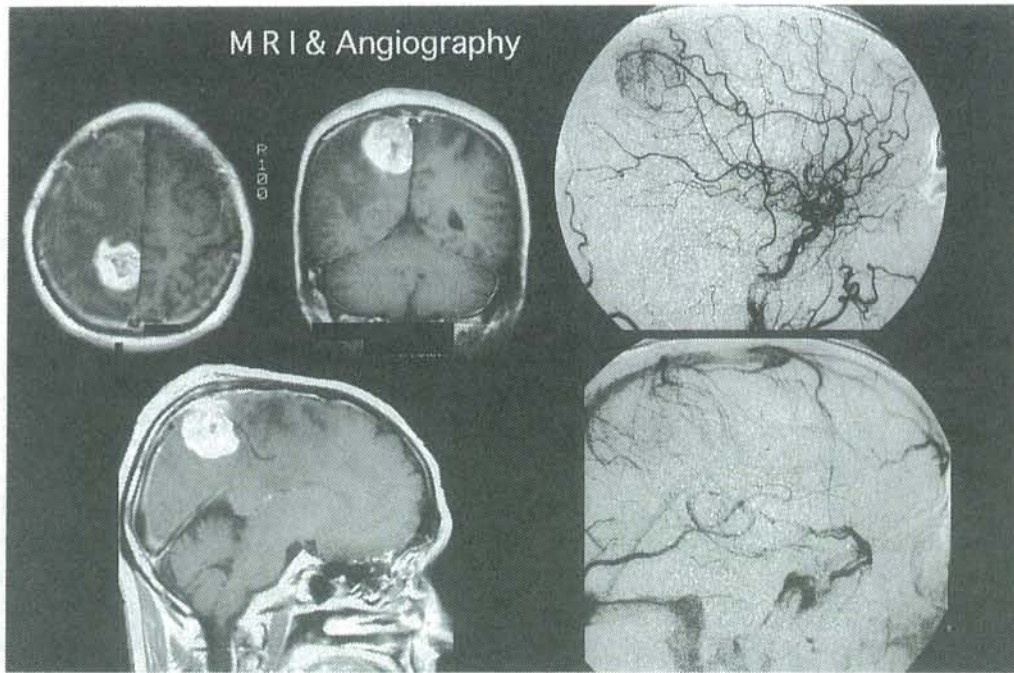


fig. 4 症例2の術前画像

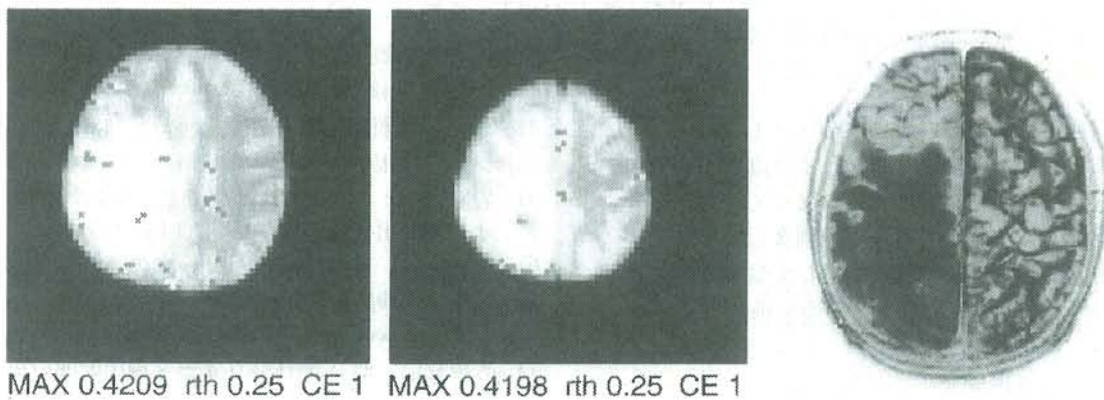


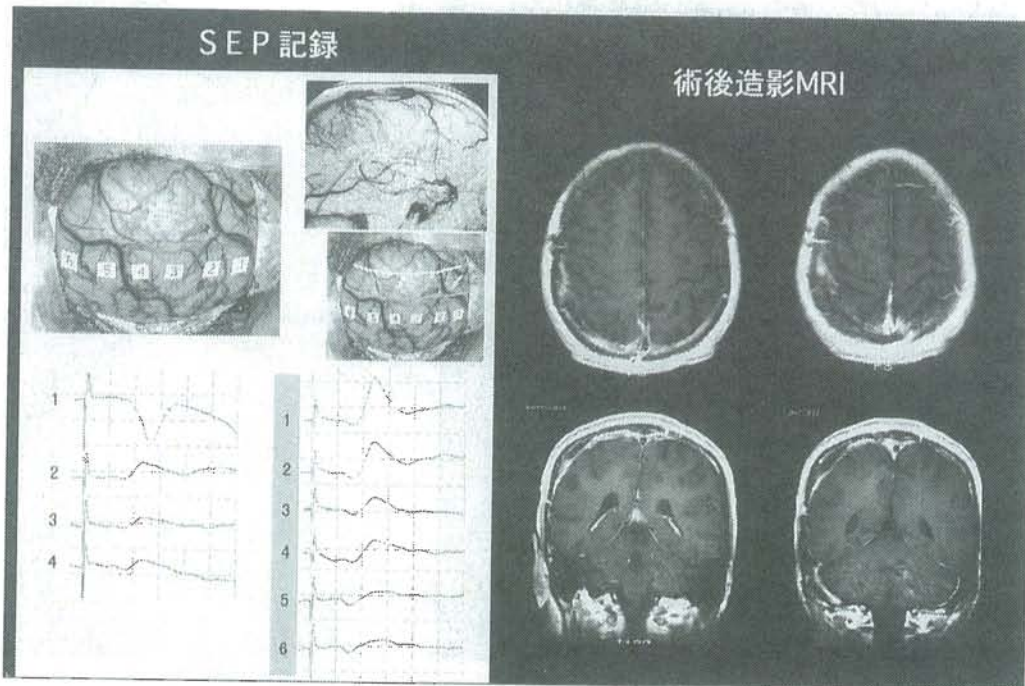
fig. 5 症例2のfMRIとSAS像  
fMRIにて黒い点が血流増加領域を示す。

例である。平成11年5月にケイレンにて発症し、近病院で定位的脳生検術が施行された。その結果 glioblastoma と診断され当センターに転院となった。来院時左半身麻痺と感覚異常が認められた。MRIにては右頭頂葉に腫瘍があり、脳血管撮影では同部に著明な staining が認められ、腫瘍は感覚領に主体があると推定された (fig. 4)。しかし fMRI を行ってみると一次運動野は広範に散在しており、SAS 像と比較すると腫瘍はむしろ運動野直下に存在しているとの結果であった (fig. 5)。開頭して SEP でみると中心溝は 1-2 間にあり、腫瘍は感覚領の更に後方に存在し、Rolandic vein は腫瘍により前方に大きく偏位されていることが判明した。腫瘍摘出には安心感も伴い十分な摘出が可能となった。SEP 記録は当初 mid-line

に近い部位—通常記録する部位(3)—で行ったが中心溝は同定 (No.1-6) できなかった。通常より外側—Sylvius 溝近位—で記録することにより中心溝の同定 (No.1-4) が可能であった (fig. 6)。腫瘍による偏位のためと結論される。

【考察】

一次運動野の推定は CT、MRI あるいは脳血管撮影からも可能である。しかし腫瘍により脳の偏位を伴ったりあるいは血管分布の個人差などがありその同定には確実性を欠くことがある。また近年 fMRI や magnetic encephalogram (MEG)<sup>9)</sup> などによる推定も可能となってきた。しかしグリオーマのような浸潤性腫瘍の場合は我々の症例2のように機能域の分散が



**fig. 6** 症例2のSEPおよび術後画像を対比  
 矢印で示した線上(Cz後方2cm)で記録した SEPは No.1から6まで、  
 白線上で記録したSEPはNo.1から4まで記録している  
 矢印の線上が通常の記録域

しばしば観察されその同定にはやはり不確実性が生じている。このため手術にあたっては直視下に同定することがもっとも確実な方法となってくる。直視下に観察する方法として運動野を刺激してその筋性反応を見る方法と末梢神経を刺激して脳皮質の電位変化をみる方法(SEP)がある。脳の手術麻酔においては普通、筋弛緩剤を使用されており、筋性反応で観察することは困難なことが多く、SEPが最も優れた同定法と判断される。我々はこの考えにのっとり実際にグリオーマの手術で試みたが、結果は非常に優れた方法であることが確認された。しかし、この方法でも腫瘍が不規則に一次運動野に浸潤している場合はその摘出範囲に注意を要することがある。超音波装置やneuronavigator<sup>5)</sup>を用いてその摘出範囲に注意を配ることに加えて術中迅速診断<sup>6,7)</sup>がその際重要な補助検査となってくる。

【参考文献】

- 1) Salzman M, Scholtz H, Kaplan RS, Kulik S : Long term survival in patients with malignant astrocytoma. Neurosurgery 34; 213-220, 1994.
- 2) Kayama T, Kumabe T, Tominaga T, Yoshimatsu T. : Prognostic value of complete response after the initial treatment for malignant astrocytoma. Neurol Res 18 ; 321-324. 1996
- 3) 半田肇 : 脳神経外科学 8 版、1986、永井書店

- 4) 嘉山孝正 : 良性gliomaの手術療法. 脳神経外科ジャーナル vol 7 ; 363-364, 1998
- 5) 岩立康男 : ニューロナビゲーターを用いたグリオーマ摘出術. THE MIZUHO 16 ; 2-5, 1998
- 6) 大里克信, 他 : 悪性グリオーマの手術における術中迅速診断の応用と問題点について. Neuro-Oncology vol 5 ; 68-70. 1995
- 7) 大里克信, 他 : 悪性グリオーマ摘出範囲の決定における圧挫法術中迅速診断法の応用. Brain Tumor Surgery 2 ; 82. 1997(Suppl)

# 中心溝近傍脳腫瘍手術における 術前、術中のFunctional Mapping

The usefulness of preoperative and intraoperative functional mapping  
on the surgery of brain tumor located near the central sulcus

岐阜大学 脳神経外科

川口雅裕、奥村 歩、松久 卓、篠田 淳、西村康明、坂井 昇

## 【はじめに】

中心溝近傍脳腫瘍症例においては腫瘍または浮腫のために感覚運動野が正常より偏位しているため<sup>1,2)</sup>、手術に際しては脳腫瘍と感覚運動野との位置関係を正確に把握し、術後の神経脱落症状の悪化を予防することがQOLを重視する上で重要である。そこで手術前のMRI、SPECTを用いた画像診断および手術中のモニタリングから得られる機能局在に関する情報を用いたFunctional Mappingを作成し、その有用性を検討した。

## 【対象と方法】

中心溝近傍脳腫瘍症例を対象とした。片麻痺症例に関しては上肢の麻痺が比較的軽度で運動賦活が可能であった症例を選択した。術前Functional Mappingの作成および術中モニタリングを施行した。

### 1) 術前Functional Mappingの作成

術前Functional Mappingの作成はfunctional MRI (fMRI) 及びactivation SPECT studyにて行った。賦活方法はいずれも麻痺側または腫瘍と反対側の手指把握運動とした。fMRIはsingle shot EPI法によりcross correlationによる検定を行い、賦活部位としての感覚運動野の描出を行った。activation SPECT studyは<sup>99m</sup>Tc-ECDを用いたsplit-dose法による安静時、賦活時画像の連続撮像を行った後、subtraction画像を作成して賦活部位の描出を行い、このsubtraction画像と3D-TOF SPGR法により撮像したThree-dimensional(3-D) MRIとの位置情報を一致させた重ね合わせによりFunctional Mappingを作成した。また、こうして得られたsubtraction画像と3-D MRIとの重ね合わせ画像を用いてvolume rendering法による三次元脳機能画像の作成を行った。MRIと

SPECT画像の重ね合わせ及び三次元画像の作成にはDr. View (旭化成情報システム)を用いた。

### 2) 術中モニタリング

術中モニタリングは症例に応じて脳表上の術中体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potentials : SEP)、血流ドップラーを施行した。すべて腫瘍と反対側の正中神経刺激により術中SEPでの波形の変化、血流ドップラーでの局所脳血流増加により中心溝の同定を行った。

## 【結果】

fMRI及びactivation SPECT studyではいずれも賦活部位として腫瘍側の感覚運動の描出を認め<sup>3)</sup>、画像上感覚運動野、中心溝の同定が可能であった。また左右の対比から腫瘍、浮腫による感覚運動野、中心溝の偏位が認められ、それらは前頭葉に腫瘍の存在する例では中心溝、感覚運動野は後方へ、頭頂葉に腫瘍の存在する例では前方へ偏位して描出された。fMRIとactivation SPECT studyとを比較すると、両者で描出された感覚運動野は一致した<sup>4)</sup>。中心溝の部分に強い浮腫を認めたanaplastic astrocytomaの1例でfMRI及びactivation SPECT study共に腫瘍側の感覚運動野の描出が不良であったが、この症例ではactivation SPECT studyにおいて腫瘍と反対側の感覚運動野の描出が良好であった。

術中モニタリングの結果では正中神経刺激による術中SEPでの波形の変化、血流ドップラーでの局所脳血流増加より、中心溝、感覚運動野の同定が可能であった。術前の三次元脳機能画像を参考とすることにより、術中の中心溝と腫瘍との位置関係の把握が容易となり、その結果モニタリングの時間短縮がなされた。

以下、代表症例を呈示する<sup>9)</sup>。(参考文献と同一症例である。)

#### 【症例】

66歳、男性。意識消失を伴う右半身痙攣発作にて発症、某病院脳神経外科へ搬送され、CT、MRIにて左前頭に脳腫瘍像を指摘された。その後開頭による腫瘍部分摘出術を受け、glioblastoma multiformeとの病理診断を得た後、残存腫瘍に対する術中照射療法(intraoperative radiation therapy : IORT)目的にて当科転院となった。当科入院時、意識清明、左上肢の軽度の筋力低下を認めたが、その他神経学的異常はなかった。

MRI T1強調画像(Gd-DTPA造影)にて左前頭葉皮質下に境界不明瞭で不規則にリング状に造影される脳腫瘍像を認めた(Fig. 1)。

術前のactivation SPECT studyより得られたFunctional Mappingでは感覚運動野が腫瘍の後半部に接して描出された(Fig. 2)。activation SPECT studyと3-D MRIにより得られた三次元脳機能画像においては術前における腫瘍と中心溝、感覚運動野の立体的把握が可能であった(Fig. 3)。この症例に対する治療計画としては病変前半部の造影される部分の完全摘出、そして中心溝に接した後半部には外科的操作を加えず、同部位にIORTを行うこととした(Fig. 4)。

IORTは前回と同様の開頭窓を設置して施行した。右正中神経刺激による術中SEPを行ったところ、電極2にてN20が最大に記録され、この部を中心溝と同定した(Fig. 5)。またこの部位で右正中神経刺激による血流ドップラーを施行したところ、刺激中の血流

増加を認めた(Fig. 6)。いずれも術前の三次元脳機能画像において描出された感覚運動野と一致した(Fig. 5)。以上の結果より術中に中心溝、感覚運動野を同定し、腫瘍の前半部を切除し、続いて中心溝と接した腫瘍残存部に対して内径4cmのconeを使用して照射線量15GyのIORTを行った。

術後は軽度の右上肢麻痺が残存したが、術前と比較しての増悪はなく、独歩退院となった。

#### 【考察】

中心溝近傍脳腫瘍に対する手術の際には、侵襲を最低限に抑え術後の神経脱落症状の出現を避けることが重要であり、そのためには厳密な術前の手術シミュレーションが必要である。CT、MRIにより極めて精密な形態学的情報が提供され、解剖学的に脳回や脳溝といった脳表構造もある程度同定は可能であるが、個人差やスライスのずれ、脳腫瘍による変形のためそれらの脳表構造を同定することが困難となることも多い。そこでfMRIやSPECTより、脳機能局在に関する情報を得て、術中のさまざまなモニタリングによって確認を行えば、感覚運動野への侵襲を最小限とすることが可能となる。

fMRIはoxyhemoglobin、deoxyhemoglobinの変化を捉えるとされるが、これは脳組織の賦活に伴う脳血流の増加にも依存すると考えられる<sup>9)</sup>。fMRIは時間的、空間的分解能に優れ、非侵襲的にくり返し検査可能であるなど有利であるが、現時点では撮像中の運動負荷を必要とするため理解力の乏しい症例での施行が困難であり、またEPI法による画像の歪みといった点で課題を残していると思われる。SPECTは

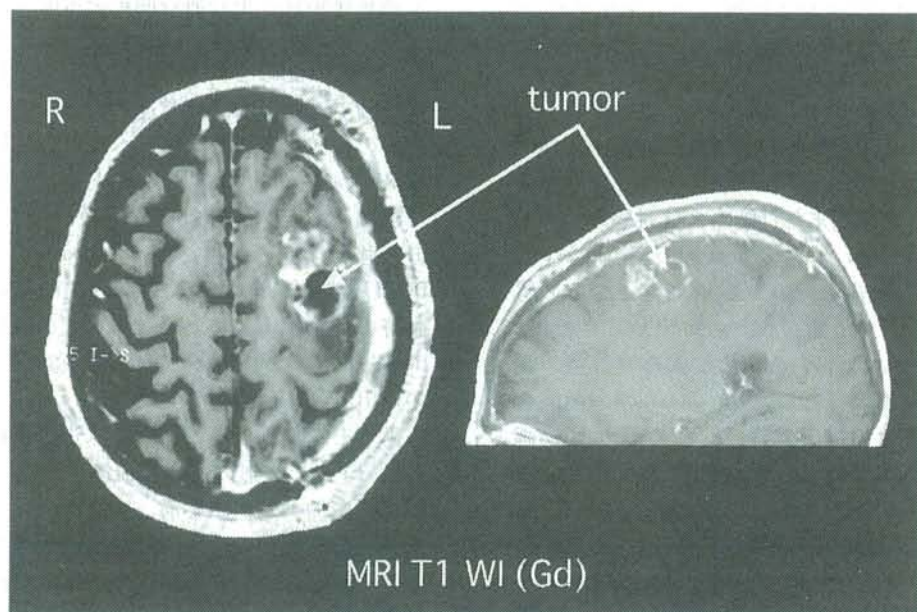
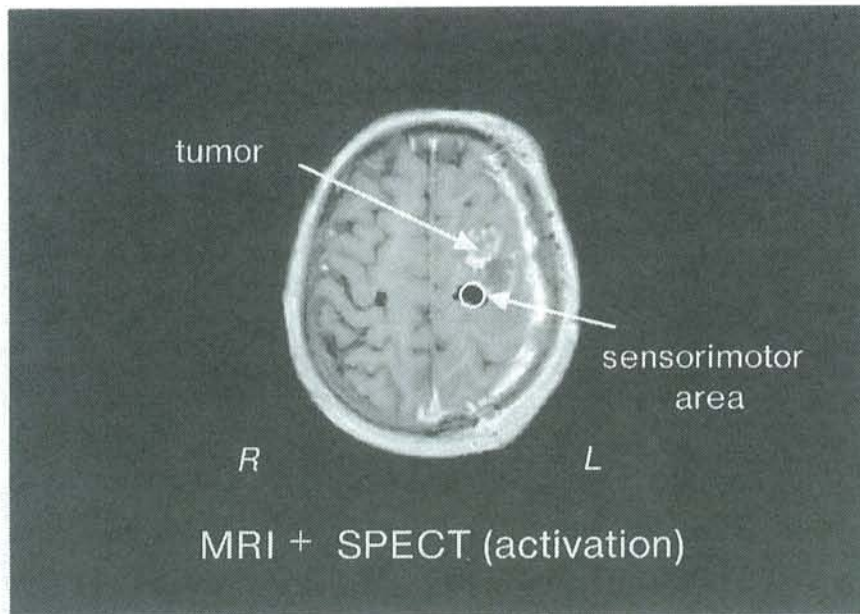
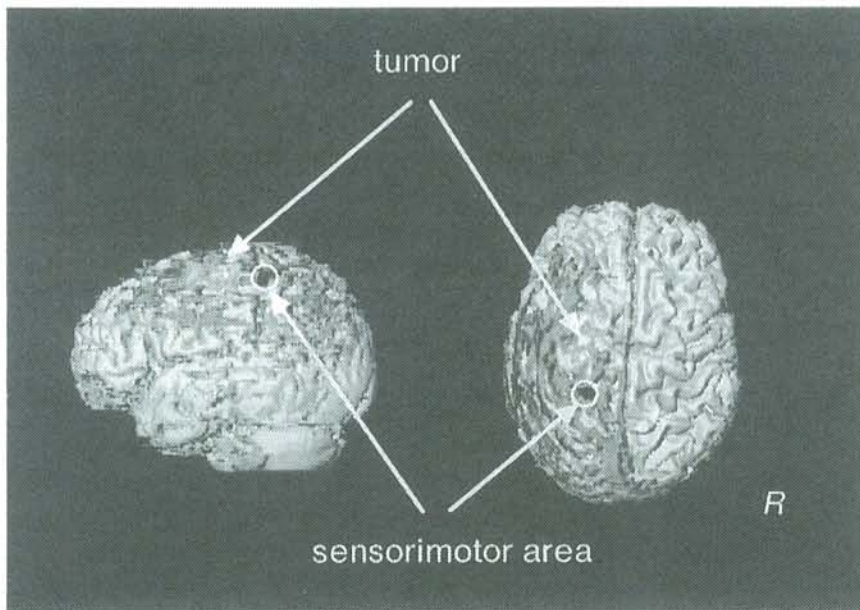


Fig. 1 Axial and sagittal MR imaging of the patient with glioblastoma multiforme in the frontal lobe





**Fig. 2** Functional mapping made with the strict registration of the activation SPECT study and three-dimensional MR imaging.



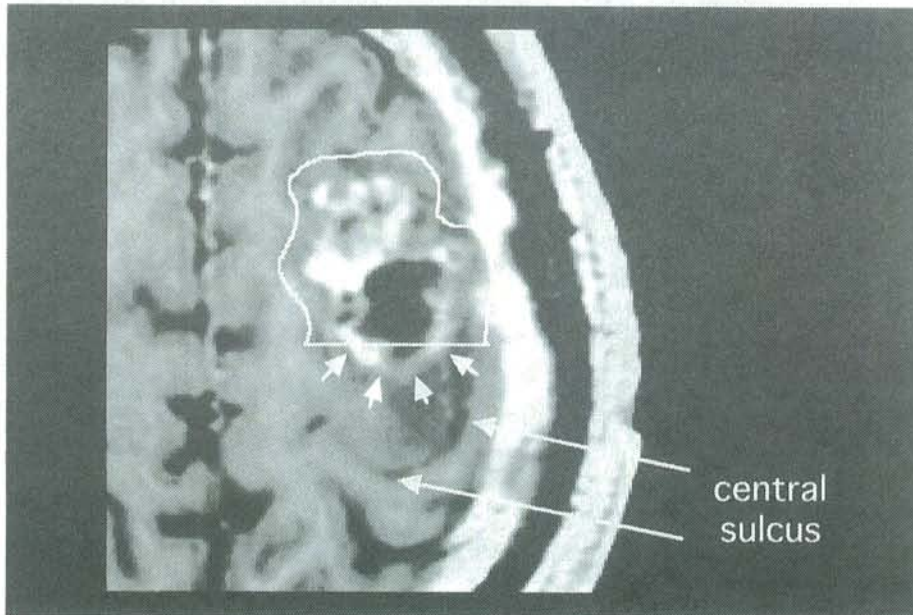
**Fig. 3** Three-dimensional functional mapping

脳血流の変化、すなわち運動賦活による血流増加部位をsubtractionによって描出可能であるが、解剖学的位置情報に乏しく、3-D MRIとの三次元的な重ね合わせ画像の作成が必要である

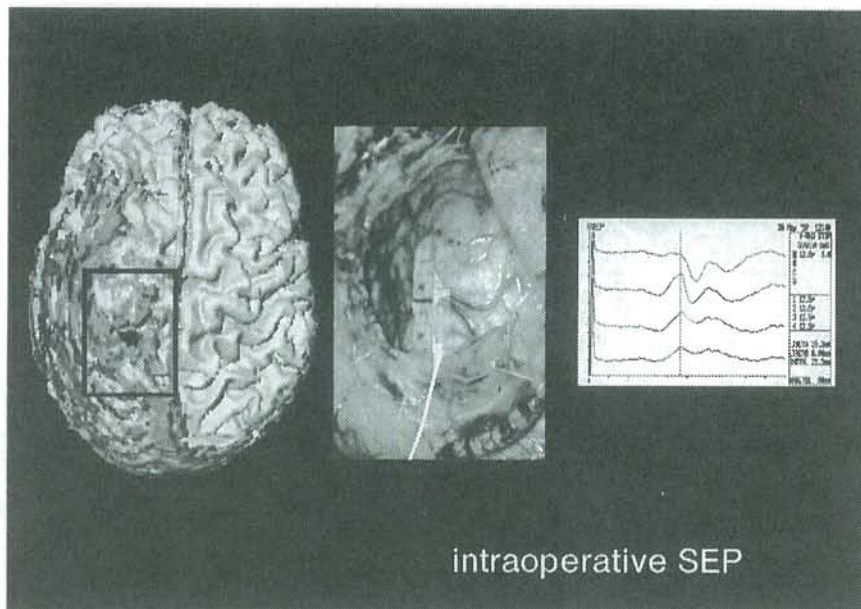
術中のモニタリングを行えば、電気生理学的に感覚運動野、中心溝の同定が可能であるが、実際の脳腫瘍手術中においては脳表構造の個人差や、脳腫瘍による変形のため中心溝の同定が困難で、数回の測定が必要となることが多い。そこで術前に作成した

三次元脳機能画像より感覚運動野、中心溝の部位を予想し、術中モニタリングの時間の短縮をはかることが可能であったと思われる。本検討において、術前Functional Mappingによって得られた機能局在に関する情報は、術中モニタリングによってその位置情報の正確さが確認され、その結果感覚運動野に対する侵襲を最小限とすることが可能であった。

なお本稿の代表症例において施行したIORTは、設定された目標病変部位に一度に大量照射ができ、



**Fig. 4** Axial MR imaging showing the tumor and the central sulcus (arrow)



**Fig. 5** Three dimensional-functional mapping and intraoperative somatosensory evoked potentials recording the maximum amplitude on '2'

その周辺正常脳組織の放射線による障害を最小限に抑えることができる。その照射野の決定のためにも術前Functional Mappingは有用であり、術中のモニタリング、あるいはneuronavigatorの併用は極めて有用であった<sup>9)</sup>。

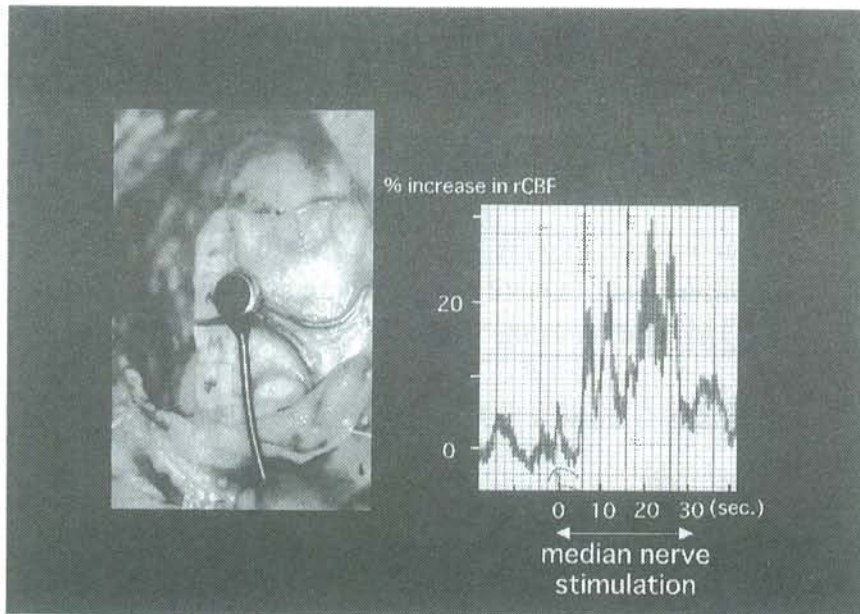
**【結語】**

中心溝近傍脳腫瘍症例におけるQOLを重視した治療に際しては、手術中での腫瘍と中心溝、感覚運動

野の位置関係の把握が必要であり、そのためにはさまざまなmodalityを用いた術前Functional Mappingの作成、術中モニタリングが極めて有用である。

**【文献】**

- 1) Gregorie EM, Goldring S : Location of function in the excision of lesions from the sensorimotor region. J Neurosurg 61 : 1047-1054、1984



**Fig. 6** The intraoperative doppler showing the increase in regional cerebral blood flow on '2' during right median nerve stimulation

- 2) Suzuki A, Yasui N : Intraoperative localization of the central sulcus by cortical somatosensory evoked potentials in brain tumor. *J Neurosurg* 76 : 867-870, 1992
- 3) 川口雅裕、後藤至宏、木村隆文、安藤 隆、坂井 昇：脳血流SPECTを用いた運動賦活時における脳血流動態の検討. *脳循環代謝* 10 : 206-207、1998
- 4) A Okumura, K Kuwata, Y Nishimura, M Kawaguchi, K Takenaka, S Era, H Hoshi : Clinical applicability of functional magnetic resonance imaging and activation study with single photon emission computed tomography for functional mapping. *Neurological Research* 20 : 191-197, 1998
- 5) 川口雅裕、奥村 歩、坂井 昇：虚血性能血管障害におけるFunctional MRIとSPECTを用いた脳血流評価. *脳循環代謝* 11 : 242-243、1999
- 6) 篠田 淳、林 克彦、川口雅裕、浅野好孝、出口一樹、坂井 昇：Gliomaに対する術中照射の際のneuronavigatorによる照射部位設定. *グリオーマの外科* : 272-282 (著書) 柴田尚武 編・メディカ出版、東京、1998

# 悪性グリオーマに対する中性子捕捉療法 選択的腫瘍照射および1回照射によるQOL改善の試み

Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Gliomas.  
Improvement of Quality of Life with Selective Tumor  
Irradiation using Single Fraction Irradiation.

筑波大学臨床医学系 脳神経外科、麻酔科\*

松村 明、山本哲哉、柴田 靖、中井 啓、高野晋吾、  
阿久津博義、能勢忠男、水谷太郎\*、高橋 宏\*、豊岡秀訓\*

## 【はじめに】

悪性グリオーマ、特にGlioblastomaの治療成績は種々の工夫によってもあまり大きな改善が見られていない<sup>4)10)</sup>のが現状であり、限られた生存期間の中でQuality of Life (QOL)の質を保つことは患者にとって重要なことであると考えられる。

ホウ素中性子捕捉療法は1970年代に日本で臨床応用が開始された特殊な放射線治療法である<sup>6)</sup>。これはホウ素の同位体である<sup>10</sup>Bがエネルギーの低い熱中性子に捕獲される反応により、高LETで飛程距離のきわめて短い $\alpha$ 粒子線によって治療を行おうとする治療法である<sup>13)</sup>。

腫瘍細胞に比較的多く取り込まれるホウ素 (<sup>10</sup>B) 化合物をあらかじめ投与しておき、そこに熱中性子線を照射すれば、腫瘍により多くの線量をあたえつつ、正常脳を温存することができる。悪性グリオーマの場合、細胞レベルでの浸潤が見られており、通常の外部分割照射 (External Beam Radiation Therapy: EBRT) では正常組織も腫瘍組織も同等の線量が与えられることになり、正常組織の中の腫瘍細胞を選択的に照射することはできない (Fig. 1: EBRT)。一方、中性子捕捉療法では腫瘍細胞に取り込まれたホウ素化合物により、腫瘍細胞を選択的に照射できる可能性がある (Fig. 1: BNCT)。

本稿では中性子捕捉療法の原理と中性子捕捉療法が今後悪性グリオーマの治療法のなかでどのように用いることができるか、そしてQOLの改善に寄与できるかについて述べる。また、新しく開発され今後臨床応用の予定されている熱外中性子の展望についてもQOLの観点から述べる。

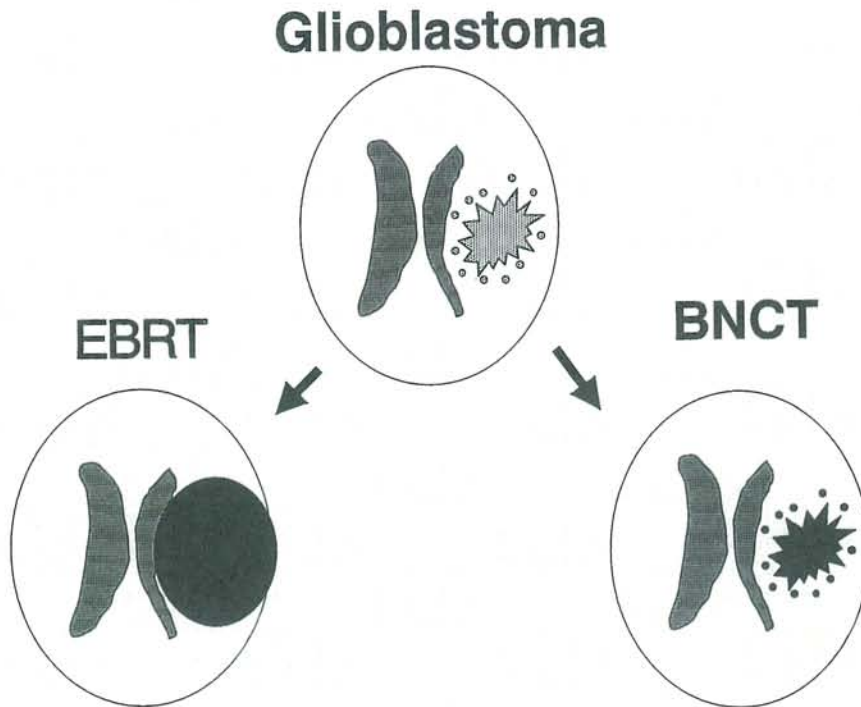
## 【対象】

著者らは患者の適応については以下に示す基準を設けている<sup>7)</sup>。

1. 組織学的にGrade III、IVと診断された初発悪性神経膠腫患者。
2. 年齢は18歳以上、70歳以下。
3. 腫瘍が半側大脳半球にとどまるもの。  
腫瘍ができる限り摘出されていることが望ましい。
4. Karnofsky Scale が70%以上の患者。
5. 臨床検査が正常範囲にあるもの。
6. 重複癌のないもの。以前に他の癌で治療されていないもの
7. BSH に対し、アレルギーのないもの。
8. インフォームドコンセントの得られたもの。
9. 重篤な心臓、肺、腎臓、肝臓疾患、麻酔のリスクのないもの。
10. これまでに化学療法、放射線療法を受けていないもの (すでに治療を受けた患者は別群としては選択できる。ただし、前回放射線より十分に時間が経過しているもの)。

現在のphase I/II studyのdose escalation studyの段階であり本治療法の安全域を見ているところである。したがって再発例についてはプロトコールに入っていない。しかし、将来的には初回照射にいったん病状が落ち着いて一定期間後に再発してきたものについて (できれば6カ月以上) 治療線量を減じて照射を行うプロトコールを予定している。

中性子捕捉療法ではホウ素化合物の腫瘍細胞への取り込みが前提である。通常の放射線治療後に中性子捕捉療法を行う場合には、腫瘍細胞へのホウ素化合物の取り込みが低下する可能性や初回の放射線治



**Fig. 1** Glioblastomaに対する通常分割外照射 (External Beam Radiation Therapy: EBRT) と中性子捕捉療法 (Boron Neutron Capture Therapy: BNCT) の治療標的的模式図  
EBRTでは物理的なコリメーションにより線量分布が決まるが、BNCTでは細胞レベルでの照射が可能である。

療による正常脳の脳血液関門の破綻による非腫瘍部のdamaged brainへのホウ素化合物の取り込みが高まる可能性があり、むしろ初回治療として中性子捕捉療法を行っておき、再発時には放射線そのものによる治療効果の期待できる通常の放射線治療や定位的放射線治療を行うべきと考えている。

すでにアメリカの治療験では中性子捕捉療法後の再発時に通常の放射線治療を追加して、生存期間の延長を得られたとする報告がなされており<sup>2)</sup>、悪性神経膠腫の集学的治療のひとつのモダリティとして中性子捕捉療法がある程度の役割を果たせると考えている。

上記の中性子捕捉療法の適応基準<sup>7)</sup>のうち、最も問題となる点は3.の腫瘍進展範囲である。熱中性子は脳内で減衰するため正常脳をかぶっていて深部のみ腫瘍が存在する場合には適応とはならない(Fig. 2A)。これは正常脳の耐用線量が腫瘍の治療線量を超えてしまう可能性があるからである。したがって、腫瘍が比較的浅在性であるような場合は中性子捕捉療法の適応となる(Fig. 2B)。さらに最も良い適応は腫瘍塊がなるべく摘出されており、摘出腔のまわりに腫瘍の浸潤部が存在するような症例であり、このような症例では正常脳を介さず、直接中性子が

患部に照射できるので照射線量が充分に得られる可能性が高く、治療効果が最も期待できる(Fig. 2C)。

#### 【方法】

##### 3.1. 初回手術

第1回目の手術では通常の悪性神経膠腫と同様に可及的に肉眼的全摘をめざす。その際に、中性子捕捉療法を行うためにいくつかの注意点がある。

まず、開頭範囲であるが骨のある部分は照射野から外れてしまうので、照射を行いたい部分は骨がかぶらないように大きめに開頭する必要がある。目安としMRI画像でのT2 high Intensityをカバーできれば充分である。術後に腫瘍、T2 high-intensityが縮小した場合はそれに合わせて、局所のコリメーションを行えば良い。局所のコリメーションはフッ化リチウムの熱可塑性プラスチックを用いてヘルメット状に形成する(Fig. 3)。これにより正常脳で照射したくない部分やさらに重要な皮膚の照射も防止できる。したがって開頭の際には皮膚切開も通常よりかなり大きく、骨窓よりも約2cm大きくとっておくと比較的中性子捕捉療法が行いやすい。

また、中性子捕捉療法の際の2回目の開頭における癒着と出血予防目的にて自家硬膜下と硬膜外にもゴアテックスのような人工膜を敷いて癒着防止する。側頭葉の腫瘍などでは側頭筋の癒着防止の工夫

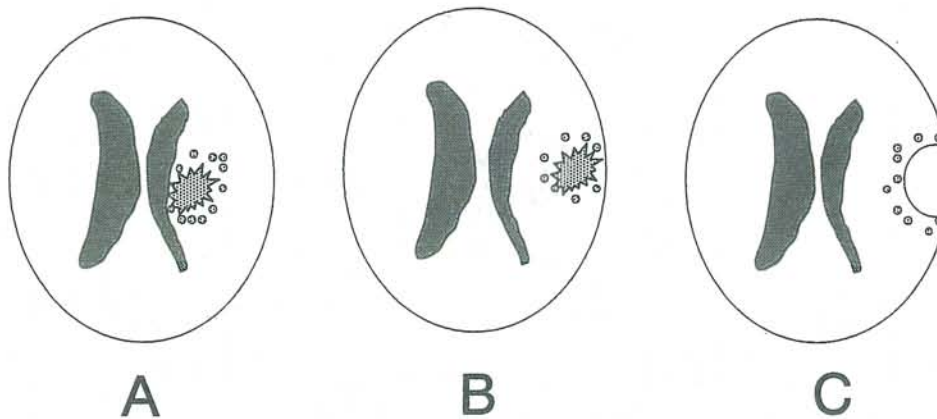


Fig. 2 中性子捕捉療法の適応となる症例

- A: 正常脳をかぶっているような深部の腫瘍や脳梁を越えて反対側に浸潤しているような症例では中性子の減衰が起り、十分な治療線量が得られない。  
 B: 脳表近傍の腫瘍では治療線量が得られる可能性があり、中性子捕捉療法の適応がある。  
 C: 腫瘍塊が部分的にあるいはおおむね摘出されており、周囲に浸潤している細胞が残っている場合はこの腔を空気層に置き換えることにより、中性子線量が奥でも減衰せず、いわゆる invading cells への照射が効率良く行える。

も必要である。硬膜外の癒着はしばしば持続する出血の原因となる。このような場所に血腫が形成されると血腫による中性子の減衰が起り、深部線量が低下し、治療効果が減少してしまう。

腫瘍の摘出の際にはなるべく腫瘍摘出の死腔が大きく開口していることが望ましい。これは中性子捕捉療法の際に死腔に空気で膨らませたコンドームなどを挿入する。これをair voidというが、この空気層の存在により腫瘍死腔の底部での中性子線量が改善し、治療効果の改善が期待できるきわめて重要な作業である。

### 3.2. 腫瘍・血液内ホウ素濃度の事前の測定

初回手術で腫瘍摘出を可及的多く行い、病理の結果が得られた時点で中性子捕捉療法の準備を開始する。初回手術時にすでに中性子捕捉療法を考慮するような症例ではホウ素化合物を少量投与(1g/patient)し、腫瘍や血液内のホウ素濃度をあらかじめ測定しておき、ホウ素濃度の推移の傾向を把握しておくこと治療計画がしやすい。最近になり、ホウ素濃度を30分以内に測定できる即発ガンマ線測定装置が開発されたので、術中に照射線量の計画を立てることが可能となり、正常脳の耐用線量を計算したうえでなるべく多くの線量をかけることができるようになってきた。

### 3.3. 中性子捕捉療法の実際

まず、照射の約12時間前にホウ素化合物(Sodium Borocaptate: 100mg/kg)を約1時間で点滴静注しておく。

実際の中性子捕捉療法は日本原子力研究所のJRR-4号炉にて行う。本施設は医療用に手術室などを整備しており、手術室と照射室と距離的にきわめて近く便利である。手術室で全身麻酔下に再開頭を行い、硬膜を小さくあけて、腫瘍摘出腔にコンドームなどを挿入し空気層を形成する。その上でゆるく硬膜を合わせて中性子線量測定用の金線を張り巡らせ、ドレーピングをした後に熱可塑性のフッカーリウムでできた局所コリメーターを装着する(Fig. 3)。表面には $\gamma$ 線の測定を行うためにThermo Luiminescence Dosimetry(TLD)を装着する。これが終了すると患者の照射を行う方向に頭部の位置や傾きを変えて照射孔に合わせるように体位をとる(Fig. 4)。中性子捕捉療法は通常の開頭術の時間に照射時間(約1.5-2時間)を加えて大体全体で8時間かかるが、すべての治療が1日で終了する(Fig. 5)。

### 【結果と考察】

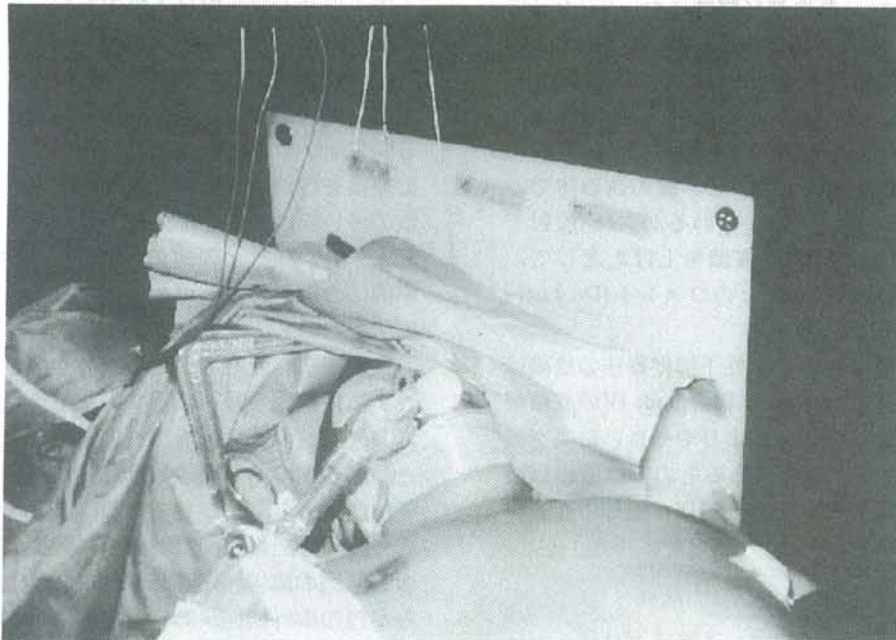
#### 4.1. 中性子捕捉療法単独療法

過去に我々は5例の中性子捕捉療法を行っているが(再発anaplastic astrocytoma 1例、Glioblastoma 4例)、初期の2例は熱中性子を用いた古い原子炉で行った。新しい原子炉での治療は3例である。新しいビームは古い熱中性子ビームに比べてややエネルギーの高い熱外中性子が10%程度混入している。5例中2例は生存しておりFollow up 期間が短い、それぞれ照射後4カ月、2カ月経過している。その他の3例はいずれも死亡した。1例目の再発anaplastic astrocytomaの症例は照射後6カ月目に上腸間膜動脈閉



**Fig. 3**

中性子捕捉療法を行う際に開頭して空気層を硬膜内で形成した後、ドレープをかけてから、局所のコリメーターとして熱可塑性のフッ化リチウムをかぶせたところ



**Fig. 4**

患者を照射室に搬送し、照射孔に対し、患者の患部を適切な方向に合わせてセットしたところ  
麻酔は照射室外からの遠隔操作となるため、長い麻酔チューブがセットされている

塞で死亡したが、脳腫瘍の再発はみられなかった。2例目は局所再発と播種にて12カ月で死亡、もう一例は15カ月で遠隔部での播種にて死亡したが、中性子捕捉療法を行った部分の局所コントロールは良好

であった。

まだ、治療成績を論じることができるほどの症例数もfollow up期間もないが、これらの患者さんでは照射は開頭照射とはいえ、1回照射で約2カ月にわた



Fig. 5 放射線の種類による治療期間の違い

上段が通常の外部分割放射線治療(Conventional Rx)のスケジュール  
下段は中性子捕捉療法 (BNCT) であり、一日の治療で終了する。

る分割外照射とはほぼ同等の治療成績が上がっており、生命予後の短い悪性神経膠腫において2カ月でも治療期間を短縮できることはQuality of Life (QOL) に貢献できたのではないかと考えている(Fig. 5)。

最近になり、アメリカのBrookhaven National Laboratoryで終了したPhase I/II studyでは非開頭でp-boronophenylalanineというアミノ酸の誘導体での中性子捕捉療法の成績を出しているが、1回照射で通常の分割外照射と同等の成績を上げたとして、QOLの改善にも貢献できたとのコメント(Dr. Loeffler)で高く評価されている<sup>2)</sup>。

日本では熱中性子による中性子捕捉療法の成績は京大炉で行われたglioma grade III、grade IVの成績が出されているが、通常の成績よりやや良い結果を報告している<sup>9)</sup>。ただ、深部にあるものでは成績は改善しておらず、より深いところへ届く熱外中性子の使用が望まれている。

#### 4.2. 併用療法や今後の方向性

ハーバード大学で行われている悪性グリオーマに対する陽子線治療とフォトンの分割外照射の併用療法による90Gy-Equivalentの研究ではmedian survival timeが20ヶ月と改善している<sup>3)</sup>。また、放射線医学総合研究所で行われている重粒子線治療においてもまずフォトンの分割外照射を行い、ブーストとしてカーボンビーム(重粒子)を照射している。また、stereotactic radiosurgeryと通常の外部分割照射の併用療法などもある程度の成績をあげており、prospective randomized trialの可能性を提唱している<sup>9)</sup>。これ

らの方法ではいずれも広範囲の正常脳の耐用線量以下での保護と局所線量の集中を狙った併用療法といえよう。

この点を同様に考慮した場合、中性子捕捉療法は浸潤している細胞を選択的に傷害できる可能性があり、フォトンの分割外照射の代わりにまず中性子捕捉療法を行い、容量の大きく細胞密度あるいは細胞数の多い腫瘍の中心部分については線量分布の良いSRTや陽子線などの他のmodalityで治療を行えば効率的に治療ができる可能性が考えられ、我々も併用療法を次のステップとして計画している。

併用療法での治療の順番であるが、やはりまず中性子捕捉療法を最初に行うのが望ましい。なぜならば、先に他の放射線治療や化学療法を行ってしまうと腫瘍細胞のホウ素の取り込みが減少してしまう可能性が考えられるからである。また、通常の放射線を先行させた場合、放射線の影響により正常脳の脳血液関門の障害(浮腫部)へのホウ素化合物の取り込みが起こる可能性があり腫瘍への選択性が低下してしまうので中性子捕捉療法のメリットが失われてしまう。

#### 4.3. 熱外中性子の臨床応用とQOL

現在行っている開頭照射はやはり侵襲的であり、将来的には表面線量が低く、表面より2cmの深さでピークを形成する熱外中性子を用いることによって、日本でも欧米のような非開頭の中性子捕捉療法<sup>2)</sup>が行える可能性がある。



QOLの観点からすると非開頭の方が優れていることは議論の余地のないところであり、今後こちらの方向性についても基礎研究を積み重ねて行きたい。皮膚などに放射線障害が起らない線量で十分な治療効果が得られることが確実にできれば、本治療法への移行も将来的には考えられるであろう。

【謝辞】

本研究の一部は文部省科研費(地域連携)と筑波大学学内プロジェクトAの補助により行った。また、臨床的な観点よりご助言いただきました国立香川小児病院の中川義信部長ならびに京都大学原子炉実験所の小野公二教授に深謝します。

【参考文献】

- 1) Barth RF, Soloway AH, Goodman JH, Gahbauer RA, Gupta N, Blue TE, Yang W, Tjarks W: Boron Neutron Capture of Brain Tumors: An Emerging Therapeutic Modality. *Neurosurgery* 44 : 433-451, 1999
- 2) Chanana AD, Capala J, Chadha M, Coderre JA, Diaz AZ, Elowitz EH, Iwai J, Joel DD, Liu HB, Ma R, Pendzick N, Peress NS, Shady MS, Slatkin DN, Tyson GW, Wielpolski L: Boron Neutron Capture Therapy for Glioblastoma Multiforme : Interim results from the Phase I/II Dose-Escalation Studies. *Neurosurgery* 44 : 1182-1193, 1999
- 3) Coderre JA, Morris GM: The Radiation Biology of Boron Neutron Capture Therapy. *Radiat Res* 151 : 1-18, 1999
- 4) Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, Chang CH, Rotman M, Asbell SO, Krisch RE, Nelson DF : Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. *J Natl Canc Inst* 85 : 704-710, 1993.
- 5) Fitzek MM, Thornton AF, Rabonov JD, Lev MH, Padro FS, Munzenrider JE, Okuieff P, Bussiere M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR: Accelerated fractionated proton/ photon irradiation to 90 cobalt equivalent gray for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 91 : 251-260, 1999
- 6) Hatanaka H, Nakagawa Y: Clinical Results of Long-surviving Brain Tumor Patients Who Underwent Boron Neutron Capture Therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 28 : 1061-1066, 1994
- 7) Matsumura A, Shibata Y, Yamamoto, Yamada T, Fujimori H, Nakai K, Nakagawa Y, Hayakawa Y, Isshiki M, Nose T: The University of Tsukuba BNCT research group : first clinical experiences at JAERI. *Advances in Neutron Capture Therapy*. Larsson B, Crawford J, Weinrich R eds : Vol.1 Elsevier, Amsterdam, pp46-50, 1997
- 8) 小野公二：悪性神経膠腫の硼素中性子捕捉療法（原子炉医療）。*脳神経外科速報* 6 : 429-434, 1996。
- 9) Shrieve DC, Alexander E, Black PM, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Loeffler JS : Treatment of patients with primary glioblastoma multiforme with standard postoperative radiotherapy and radio-surgical boost : prognostic factors and long-term outcome. *J Neurosurg* 90 : 72-77, 1999
- 10) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10th edition. *Neurol Med Chir, Suppl* 40 : 2000

# 悪性グリオーマの定位的放射線療法

Stereotactic Radiosurgery for Malignant Glioma using Linear Accelerator System

東邦大学医学部 脳神経外科 第一講座

清木義勝、黒木貴夫、大塚隆嗣、串田 剛、福井康二、柴田家門

Yoshikatsu Seiki, Takao Kuroki, Takashi Otsuka,  
Tsuyoshi Kushida, Koji Fukui, Iekado Shibata

1st Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine

key words : stereotactaxis, radiosurgery, malignant glioma, linear accelrator

## 【はじめに】

最近、脳原発腫瘍の中で最も悪性と云われている悪性グリオーマの放射線療法としてガンマナイフやライナックナイフの併用が試みられている。その目的は出来る限り照射範囲を縮小し、正常脳への悪影響を減ずる一方で腫瘍本体にはより有効な抑制効果を与える事にあると考えられる。今回、我々は悪性グリオーマにLinear acceleratorによる定位的放射線療法を行い、その治療成績から悪性グリオーマ患者のQOLを延長する事ができるかどうかを検討したので報告する。

## 【対象及び方法】

対象は1993年3月以来、当施設に入院し、単独または併用による定位的放射線外科療法で治療された悪性グリオーマ13症例である。病理組織学的にはglioblastoma(GBM): 8例、anaplastic astrocytoma(AA): 5例であった。

性別は男子8例、女子5例で、年齢分布は37才から80才、平均年齢は53.5才であった。Radiosurgeryは既存のライナック装置にコンピューターシステムで制御された回転椅子を組み合わせた直交二軸型定位放射線装置(TN-90)<sup>1)</sup>を用いて行った。GBM: 8例の標的病巣は11箇所、AA: 5例の標的病巣は10箇所の計21病巣で、照射回数はそれぞれ11回と12回の計23回であった。13症例における平均follow up期間は25.1

ヶ月で、照射時のKarnofsky scaleは40~100(平均: 80)、平均最大腫瘍径は33.3mm、照射平均径は33.7mm、平均中心線量は26.5Gyであった。

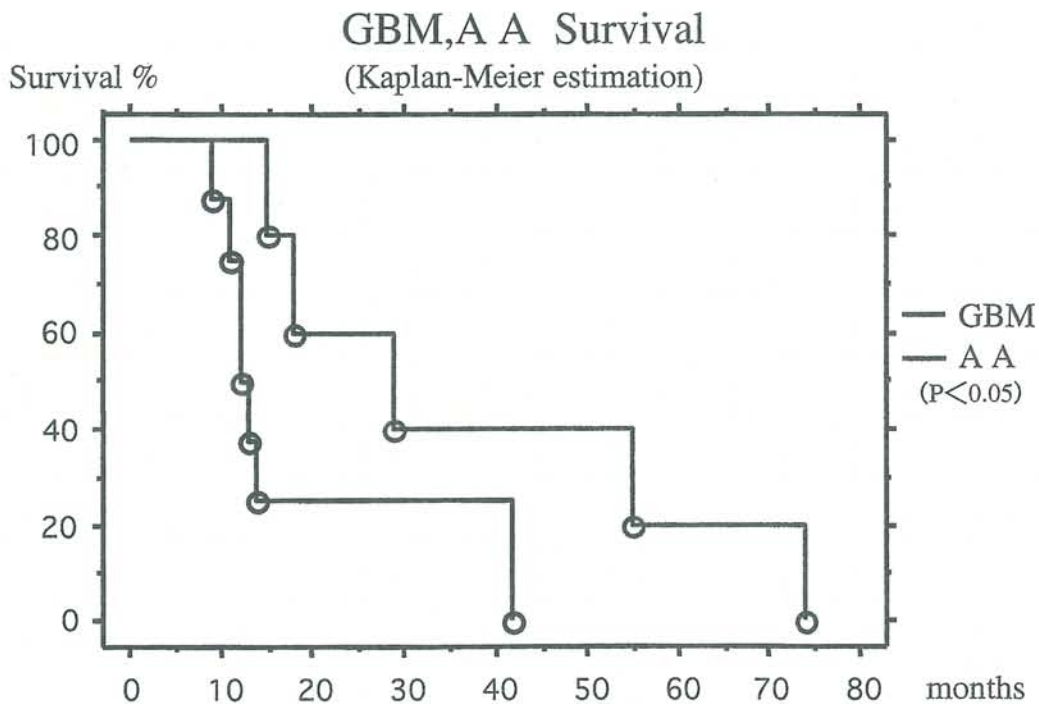
GBM群とAA群における臨床治療上の特徴について述べるとGBM群、AA群の平均最大腫瘍径はそれぞれ29.9mm、36.3mm、平均照射径は32.4mm、35.0mm、平均中心線量は25.0Gy、27.9Gyであった。複数病巣照射の割合はGBM群とAA群でそれぞれ37.5%、80.0%であり、両群の照射治療例の中での再発例の占める割合はそれぞれ37.5%、80.0%であった。また、radiosurgery以前に通常の分割外照射治療を行った症例はそれぞれ62.5%、80.0%で、化学療法施行例はそれぞれ62.5%、100%であった(Table 1)。腫瘍コントロール期間はradiosurgery時の腫瘍最大面積を100とし、Radiosurgery後の腫瘍面積が消失、縮小または不変であった期間を腫瘍のコントロール期間として表した。

## 【結果】

1. 病理診断後の平均生存期間はGBM群で16.9ヶ月、AA群で38.2ヶ月であった。これらをKaplan-Meier生存曲線で表すとAA群の方が有意に長期生存していた(Fig. 1)。
2. Radiosurgery後の生存曲線ではGBM群とAA群との間に有意の差は認めなかった(Fig. 2)。

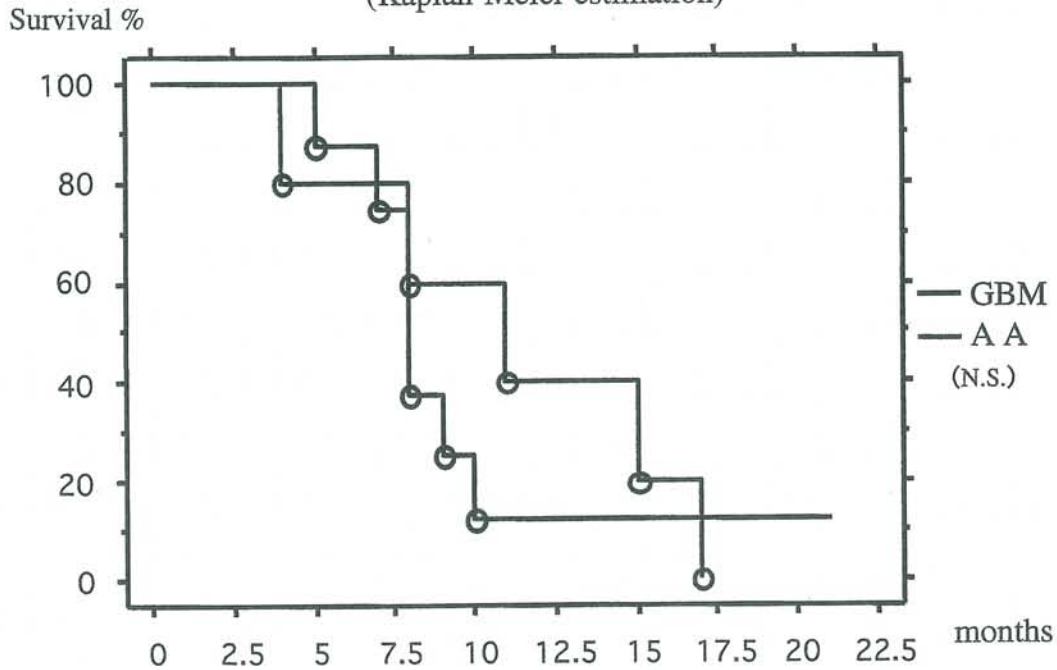
**Table 1** Summary of 13 patients treated for malignant glioma.  
 GBM: glioblastoma multiforme, AA: anaplastic astrocytoma,  
 Conv.Rad.: conventional radiotherapy, Chemothera.: chemotherapy.

	GBM	AA
Tumor size (the largest diameter)	29.9mm(Aver.)	36.3mm(Aver.)
Collimator	32.4mm(Aver.)	35.0mm(Aver.)
Central dose	25.0 Gy(Aver.)	27.9 Gy(Aver.)
Multi target case	37.5 %(3/8)	80 %(4/5)
Recurrent case	37.5 %(3/8)	80 %(4/5)
Conven.Rad.	62.5 %(5/8)	80 %(4/5)
Chemothera.	62.5 %(5/8)	100 %(5/5)



**Fig. 1** Kaplan-Meier total survival curves for 8 patients with GBM and 5 with AA. The former was demonstrated to have significantly reduced survival (p<0.05)

## Survival Time after Radiosurgery (Kaplan-Meier estimation)



**Fig. 2**

Kaplan-Meier survival curves after linac radiosurgery.

There is no significant difference in survival rate between the groups of GBM and AA.

3. Radiosurgery 後のKarnofsky Scale 70以上の維持期間はGBM 群とAA 群間で有意の差は認めなかった (Fig. 3)。

4. Radiosurgery 後の腫瘍コントロール期間を見るとAA 群が有意に短かった (Fig. 4)。

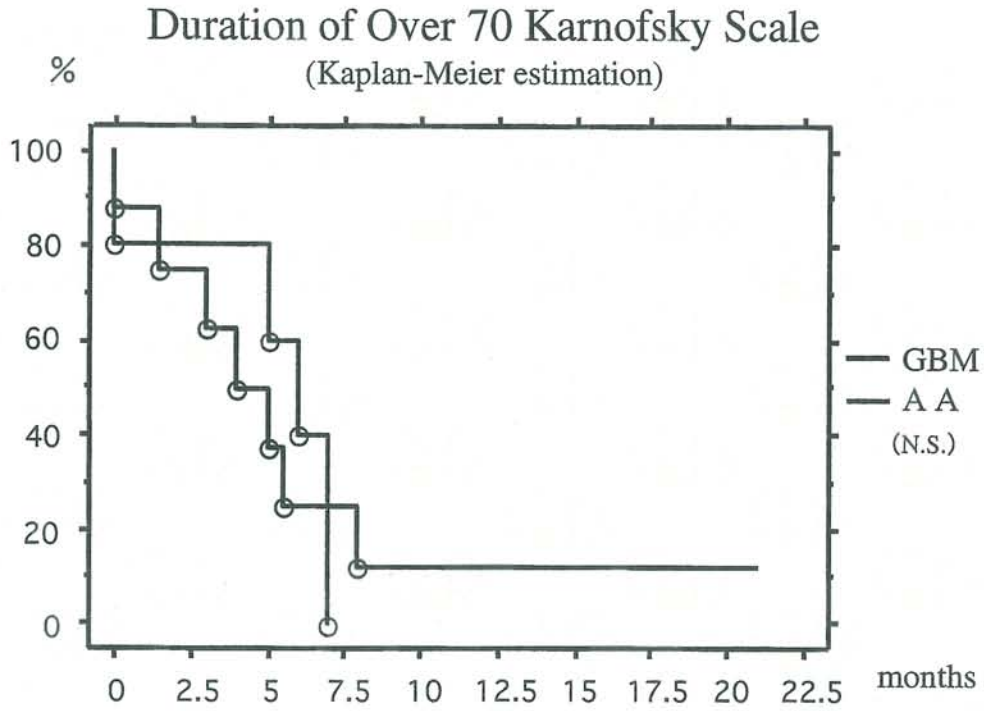
ここで、最近、われわれが集学的療法にradiosurgery を併用した代表的な症例を報告する。

**症例：60才、男性**

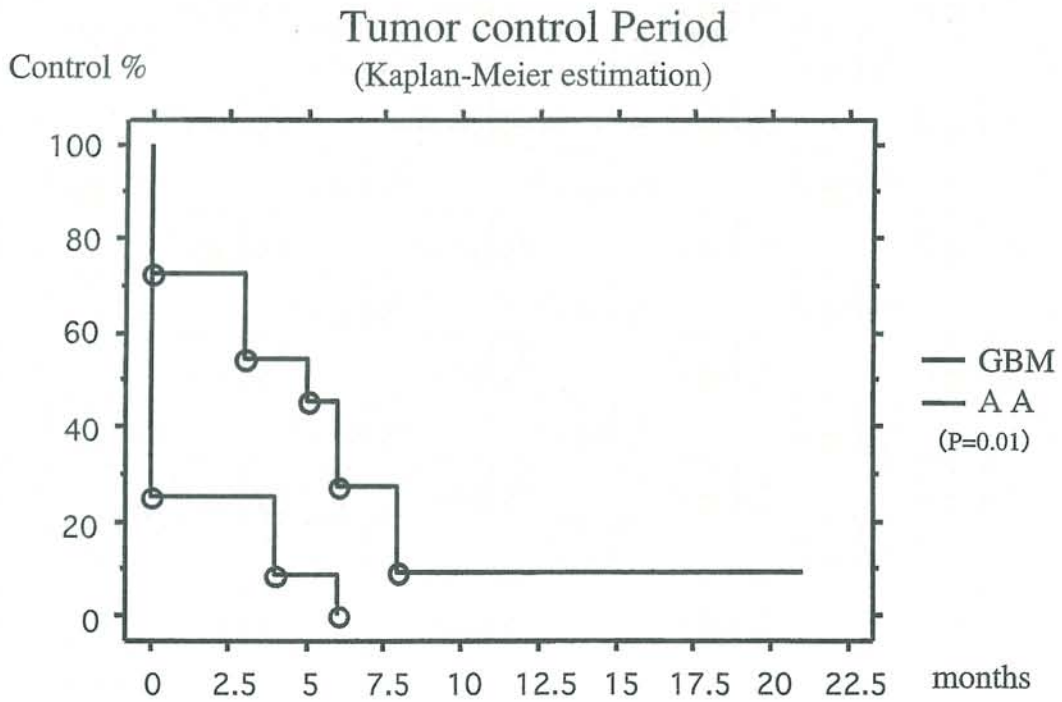
1998年9月末より、頭痛、記憶力低下、情緒障害が出現し、10月8日当科外来を受診し、CT、MRI 検査で右前頭葉に脳腫瘍を指摘され入院した。11月4日腫瘍の亜全摘術が行われ、病理診断は神経膠芽腫であった。11月12日よりコバルト60の分割外照射が40Gy 行われ、RI検査でのタリウムクロライドの腫瘍内摂取がほぼ無くなった12月22日、照射径35mmにて中心線量25GyのLinac radiosurgeryが行われた (Fig. 5)。腫瘍はその後5ヶ月の間コントロールされていたが (Fig. 6)、1999年5月下旬のMRIで原発部および右基底核内側部に腫瘍の再発を認めた (Fig. 7)。腫瘍はその後、徐々に増大し (Fig. 8)、同年9月11日この症例は腫瘍死した。

**【考案】**

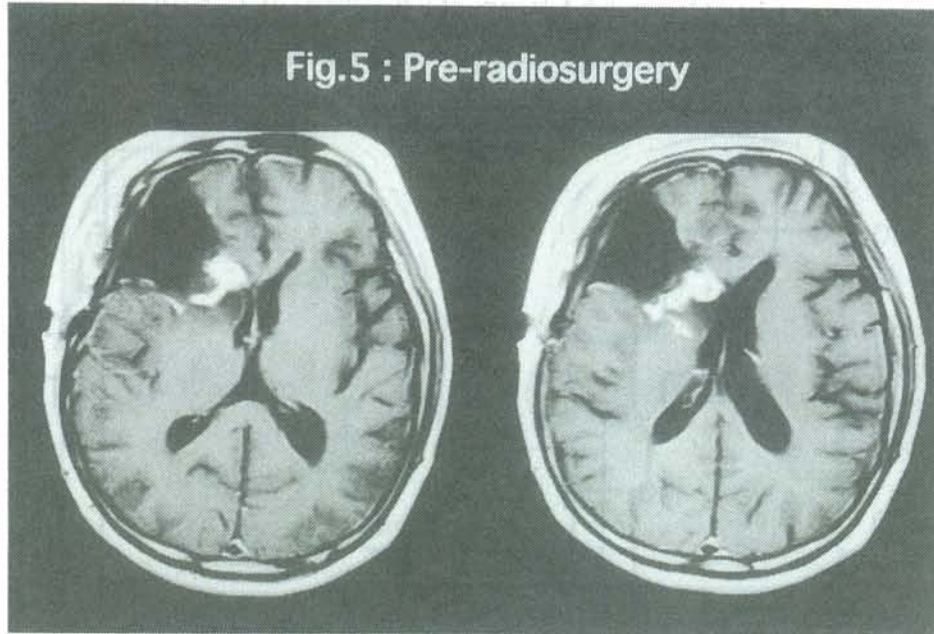
悪性神経膠腫の治療には外科的療法、放射線療法、化学療法三者の集学的療法が一般的であるが、放射線療法が今もって悪性神経膠腫の術後療法として最も効果的で、期待できる療法である事は誰もが認めるところである。1991年以降、日本でも脳腫瘍に対するガンマナイフによる治療が開始され、その後Linear accelerator system を用いたstereotactic radiosurgery (SRS) やstereotactic radiotherapy (SRT) での放射線治療も盛んに行われている。これら定位的放射線照射を用いての悪性グリオーマに対する諸家らの報告では、現時点で、この腫瘍をコントロールする事はなかなか難しいとの報告が多い<sup>2)-6)</sup>。今回、われわれもLinac system を用いたstereotactic radiosurgery を13例の悪性グリオーマに対して行い、その治療成績を検討したところ大変興味深い結果を得た。最も興味深い点は病理診断後の平均生存期間がGBM 群：16.9ヶ月、AA 群：38.2ヶ月でKaplan-Meier 生存曲線の分析上もAA 群が有意に長期生存を示したにもかかわらず、Linac SRS 後の生存曲線では両者間に有意差を認めず、さらに、Linac SRS 後の腫瘍コントロール期間では明らかにAA 群が劣っていた事である。この原因を解明するために両群の臨床治療上の特徴を比較し検討した。Table 1 に示したごと



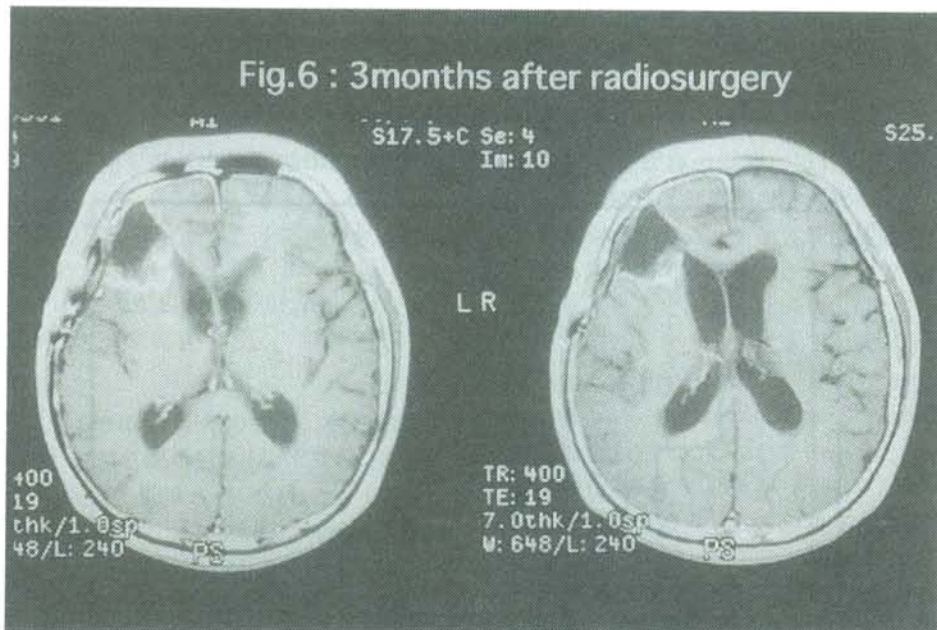
**Fig. 3**  
Kaplan-Meier plot showing the duration of 70 and over in Karnofsky Performance Scale score after linac radiosurgery. There is no significant difference.



**Fig. 4**  
Kaplan-Meier plot of the period of controlling tumor after linac radiosurgery. There is significant difference in the period of controlling tumor between the two groups ( $p=0.01$ ).



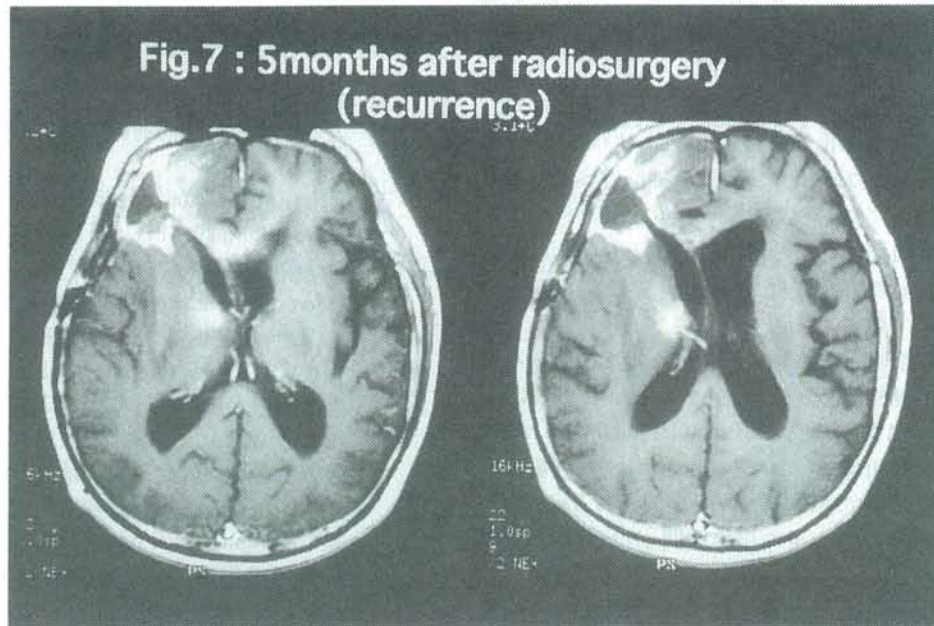
**Fig. 5**  
Pre-SRS contrast enhanced T1 weighted MR images of a 60-year-old male patient who underwent gross resection of GBM in the right frontal lobe.



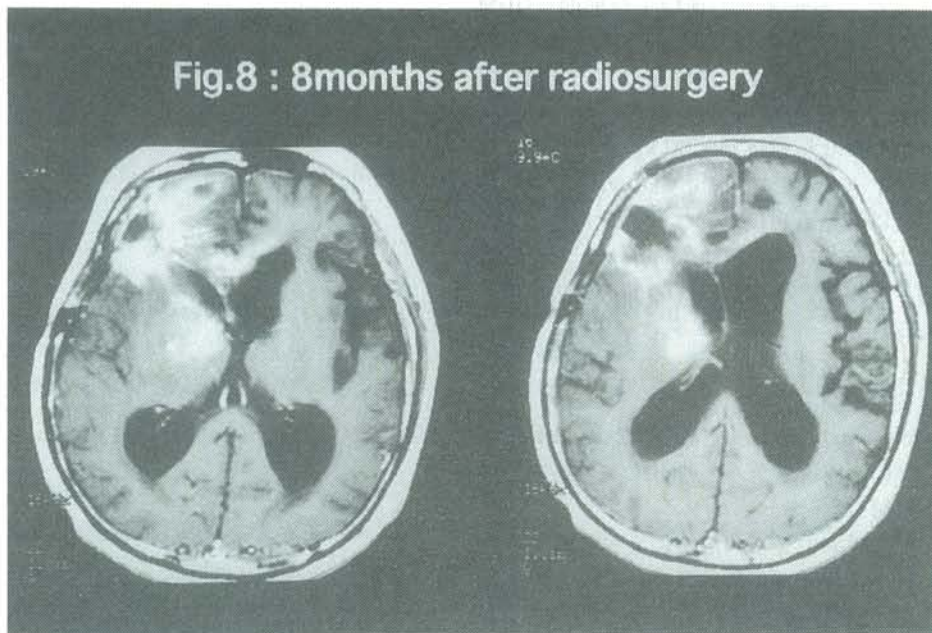
**Fig. 6**  
Contrast enhanced T1 weighted MR images in 3 months after SRS.  
The tumor has been well controlled for 5 months after linac radiosurgery.

くGBM群に比べてAA群では3つの特徴が見られた。第一には平均最大腫瘍径が平均照射径より大きかったこと、第二には再発例が多かったこと、第三には複数病巣照射例が多かったことなどが挙げられる。GBM、AAに限らず、一般的に悪性グリオーマに対

するSRSやSRTの治療効果が悪い原因として腫瘍自体が浸潤性病変で境界がはっきりしない事、腫瘍のサイズが大きい事、腫瘍自体の放射線抵抗性が高い事などが云われている<sup>23)46)</sup>。



**Fig. 7**  
Contrast enhanced T1 weighted MR images at the time of recurrence (5 months after SRS).



**Fig. 8**  
Contrast enhanced T1 weighted MR images in the terminal stage.  
The tumor has expanded invasively into surrounding and distant area.

山中ら<sup>9)</sup>はガンマナイフ治療を行った悪性神経膠腫15症例の検討の中で、初期治療としてガンマナイフ治療を行った症例は3例のみで、残り12例中9例が再発例であり、その治療成績においては局所病変が最終的に制御された状態にあるのはGBMで7例中わず

か1例、AAで3例中1例と報告し、局所制御不良の原因は悪性グリオーマにおいては照射野以上に広範囲に腫瘍細胞が分布する事にあると述べている。この点では我々の治療成績においても同様で、特にAA群においては再発例が80%を占め、平均最大腫瘍径

が平均照射径より大きかったこと等からも再発腫瘍細胞の存在する全範囲に殺細胞効果を十分に挙げられる程の線量照射が出来たかどうかは疑問であり、このような結果は当然の結果であるかも知れない。腫瘍自体の放射線抵抗性に関して小林らは<sup>4)</sup>その治療経験から悪性グリオーマの腫瘍細胞は本質的に放射線抵抗性が高く1回のSRSによる治療だけではこの腫瘍の増殖抑制を得る事は難しいと報告し、松尾らは<sup>5)</sup>はSRS後の治療成績や病理検査の結果から、GBMにおいてはその細胞を死滅させるには少なくとも2Gyの分割照射に換算して100Gy以上の線量を必要とすると報告している。また、Jefferyらは<sup>3)</sup>SRSによるGBM:31例(29例:conventional fractionated radiation therapy併用療法、2例:radiosurgery単独療法)の治療成績の中で平均follow up期間:12.8ヶ月、再発例:20例(64.5%)、平均再発期間:7ヶ月、再発部位は全例ともcentral dose areaを除く周辺部であり、actuarial 12-month survivalも37%で、これらの結果は今迄行われてきた外科的療法と通常の分割外照射を行った治療結果と何ら変わり無かったと報告している。今回示した我々のGBMの症例も集学的な治療を行ったにもかかわらずSRS後わずか5ヶ月で原発周辺部と原発部から2cm以上離れた部位から再発した(Fig. 7)。また、本研究での平均生存期間がGBM群で16.9ヶ月、AA群で38.2ヶ月と云う結果は従来の集学的治療結果と大差なく、現段階においてはSRSを行った事により治療期間の短縮は得られてもQOLの延長まではなかなか期待できないと思われる。今後、悪性グリオーマの生存期間とQOLの双方の延長を得るためには初期治療が重大なポイントであり、初期治療においてこそ将来のnecrotomyも考えに入れた思い切った集学的治療とSRSの併用療法を行うべきと考える。

#### 【結論】

1. Linac radiosurgeryによって治療された13例の悪性グリオーマの治療成績からそのQOLを延長する事ができるか検討した。
2. 現時点では従来の集学的治療によって得られた治療成績と比べて優れた結果は得られず、そのQOLも延長する事は出来ない。
3. 特に再発悪性グリオーマに対しては腫瘍抑制効果は得られず、治療としての適応はないものと考えられた。
4. 悪性グリオーマに対しては、初期治療における集学的治療とSRSやSRTなどの思い切った併用療法が必要である。

#### 【文献】

- 1) 寺尾榮夫、西川秀人、大石仁志、遠藤 剛、金子稜威雄、木暮 喬:新しい原理、装置による

Linear Acceleratorを用いたRadiosurgery—その原理・装置と臨床経験—。Neurol Surg 20: 583-592, 1992

- 2) 柴田尚武、白土博樹、平岡真寛:直線加速器による定位放射線照射の理論と実際。医学書院:216-221
- 3) Jeffery E. Masciopinto, M.D., Allan B. Levin, M.D., Minesh P.Mehta, M.D., and Blair S.Rhode, M.S.: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma: a final report of 31 patients J Neurosurg 82: 530-535, 1995
- 4) 小林達也、田中孝幸、木田義久、雄山博文、丹羽政宏、前沢 聡:ガンマナイフによる悪性腫瘍の治療。脳神経 48(2): 121-128, 1996
- 5) 松尾孝之、森 勝春、岩永充人、清水 正、安永曉生、柴田尚武、林 靖之、南 和徳、内田孝俊、越智 誠、林 邦明、相川勝彦、松島繁知: Malignant glial tumor に対するLinac Radiosurgeryの応用。定位的放射線治療 (2): 63-68, 1998
- 6) 山中一浩、岩井謙育:ガンマナイフ治療を行った悪性神経膠腫15症例の検討:定位的放射線治療 (2): 69-74, 1998



# Computer-guided surgical navigation system (Surgiscope system) によるGliomaの手術

Surgery for glioma with computer-guided surgical navigation system (Surgiscope system)

順天堂大学医学部 脳神経外科

菱井誠人、新井 一、鈴木一成、佐藤 潔

## 【はじめに】

Gliomaは、浸潤性に発育し、しばしばeloquent areaあるいはeloquent areaの近傍に発生する。その手術に際しては、綿密な手術計画の作成及びその計画の正確な遂行が極めて重要となることより、Computer-guided surgical navigation systemが、手術の強力な戦力となることが予想される。我々は、1998年5月より、Computer-guided robotic microscopeであるSurgiscope system(図1)を導入し、Gliomaの手術に積極的に活用してきた。今回、その使用経験、治療成績につき報告する。

## 【対象】

1998年5月より1999年7月までの期間に、当施設にてSurgiscope systemの支援にて手術を施行したGlioma患者27名を対象とした(表1)。

## 【方法】

1) 原則として、造影効果を示さないlow grade astrocytomaではMRI T2強調画像で高信号を示す領域、造影効果を示すhigh grade astrocytomaでは造影MRIにて造影される領域を、Surgiscope system (Leica-Elektro社)の支援にて局所的に切除し、手術の精度、合併症につき検討した。2) 成人大脳半球に発生したGliomaにて、手術後6カ月以上経過観察し得た13症例に限定し、再発の有無、機能予後について検討した。(全例、術後に放射線療法・化学療法を施行した。)

## 【結果】

1) gliomaの存在する脳実質内の手術では、必要最小限の開頭にて、術前に計画した切除範囲を正確に、かつ安全に切除することが可能であった。

症例1: 67歳 女性 左側頭葉に発生したglioblastoma (図2)

daughter lesionを有する辺縁の不整な腫瘍であったが、daughter lesionを含め、造影される病巣を正確に切除できた。

症例2: 41歳 女性 左前頭葉に発生したglioblastoma (図3)

Brocaの領域、第一次運動野に近接した腫瘍であったが、病巣のみを正確に切除することにより、失語、麻痺などの機能障害を回避できた。

症例3: 31歳 男性 左前頭葉に発生したastrocytoma (図4)

術中所見にて、腫瘍と正常脳組織との境界が非常に不明瞭であったが、術前のMRIに準じて、正確に病巣を切除できた。

症例4: 11歳 男性 右側頭葉内側部に発生したastrocytoma (図5)

小開頭でのtrans cortical approachにて、腫瘍を正確に切除できた。

症例5: 6歳 女性 小脳に発生したpilocytic astrocytoma (図6)

複雑な形態の後頭蓋窩腫瘍の切除にも非常に有用であった。

2) 6カ月以上経過を追跡し得た、成人大脳半球Glioma13例にて6例に再発を認めたが、全例Grade III以上の再発腫瘍に再手術を施行した症例であった。初発例に対する手術は、Glioblastoma3例を含む6例であり、現時点にて術後に再発した症例は無く、Karnofsky performance scaleは全例80%以上であった。(表2, 3, 4)

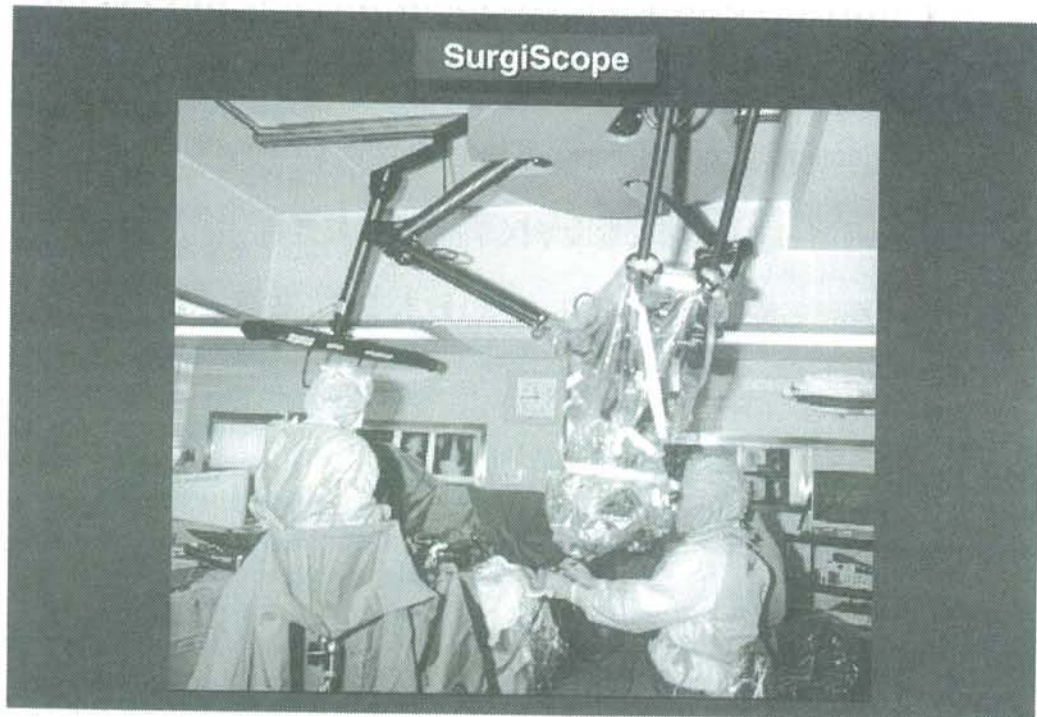


図1

表1

症例	性別	年齢	組織型	発生部位	手術合併症	退院時KPS
1	男	10	A	前頭葉	なし	100%
2	女	46	AA(R)	側頭葉	なし	90%
3	男	56	GB(R)	側頭葉	なし	90%
4	男	11	PA	側頭葉	なし	100%
5	男	51	A	前頭葉	側頭葉	90%
6	女	27	A	側頭葉	なし	100%
7	女	31	A	前頭葉	なし	100%
8	女	67	GB	側頭葉	なし	50%
9	女	15	A	中脳	なし	100%
10	女	55	GB(R)	側頭葉	なし	死亡
11	女	46	AA(R)	側頭葉	なし	80%
12	女	41	GB	前頭葉	なし	80%
13	女	8	AA	橋 小脳	なし	70%
14	女	64	GB(R)	前頭葉	なし	死亡
15	女	29	A	橋 延髄	なし	90%
16	男	34	A	前頭葉	なし	100%
17	男	51	GB(R)	前頭葉	麻痺悪化	死亡
18	男	65	GB	前頭葉	なし	90%
19	女	6	EP	前頭葉	なし	90%
20	女	6	PA	小脳	なし	90%
22	男	38	AA	橋 延髄	なし	90%
23	男	6	PA	視神経	視力悪化	90%
24	女	60	GB	橋	なし	10%
25	男	59	OA	前頭葉	なし	100%
26	男	36	A	前頭葉	なし	100%
27	男	51	GB(R)	前頭葉	なし	90%

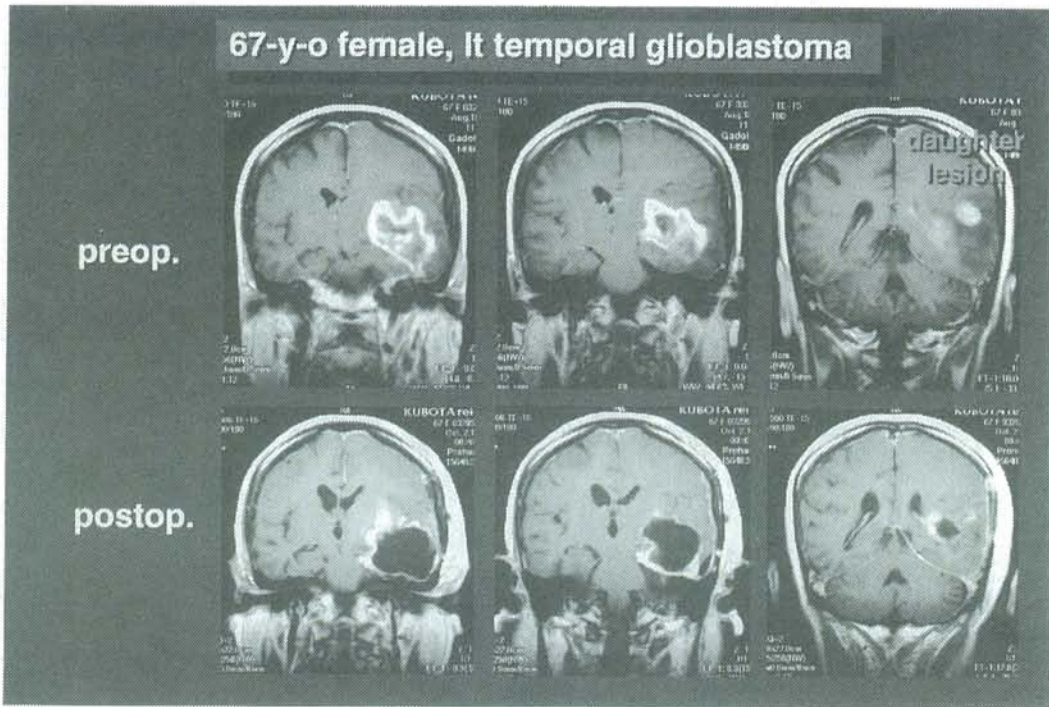


图2

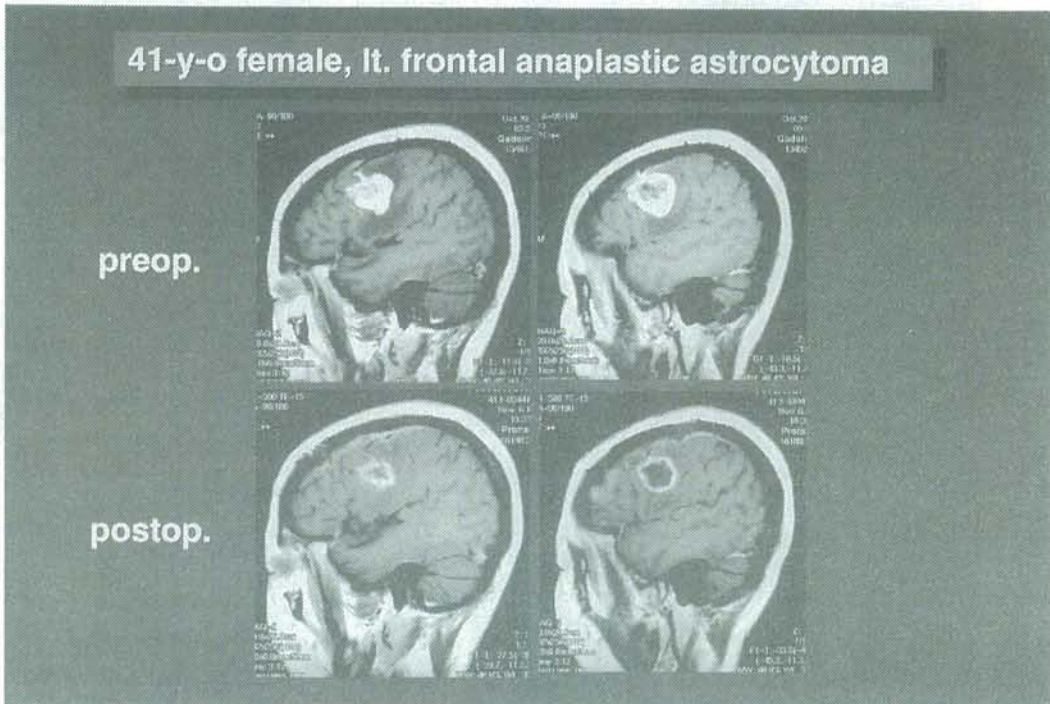


图3

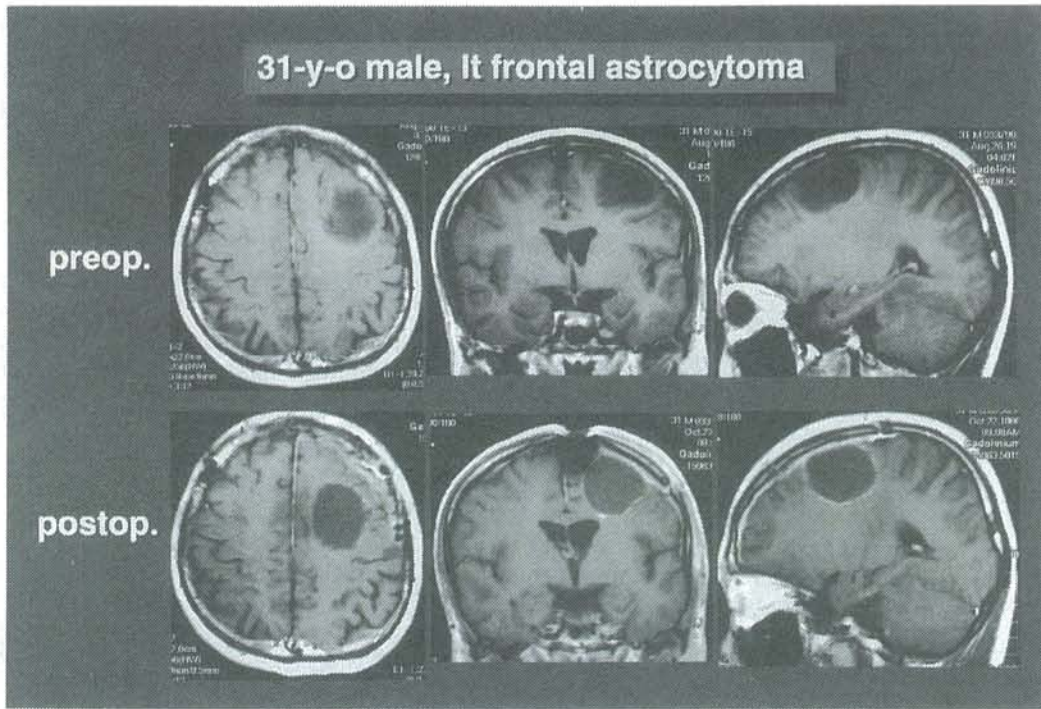


图4

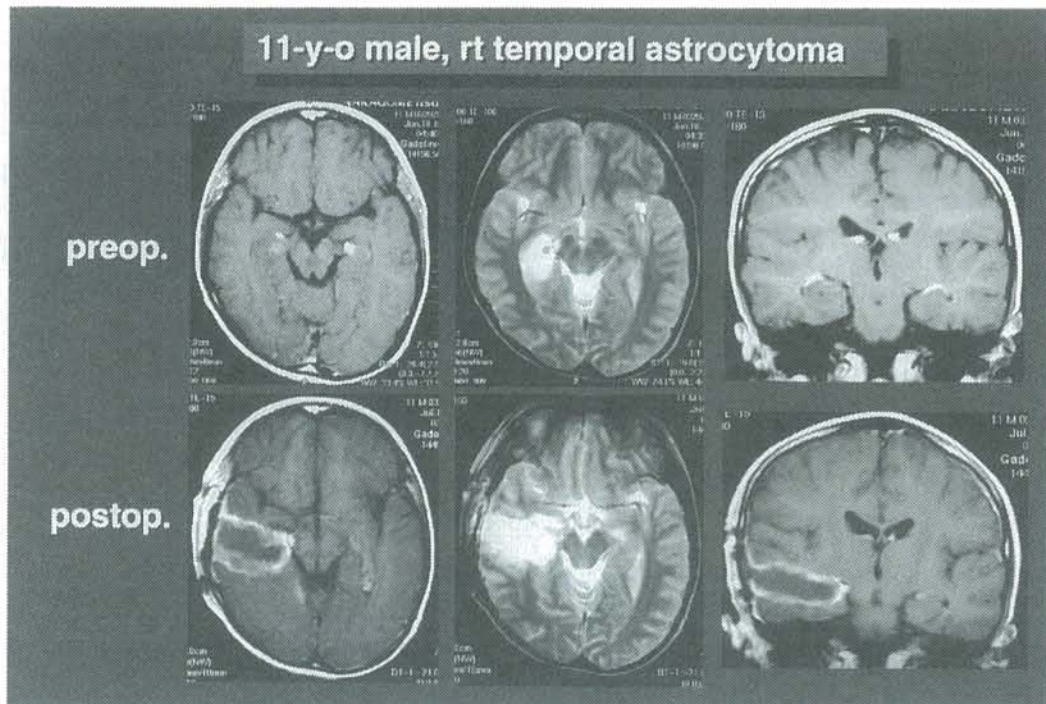


图5

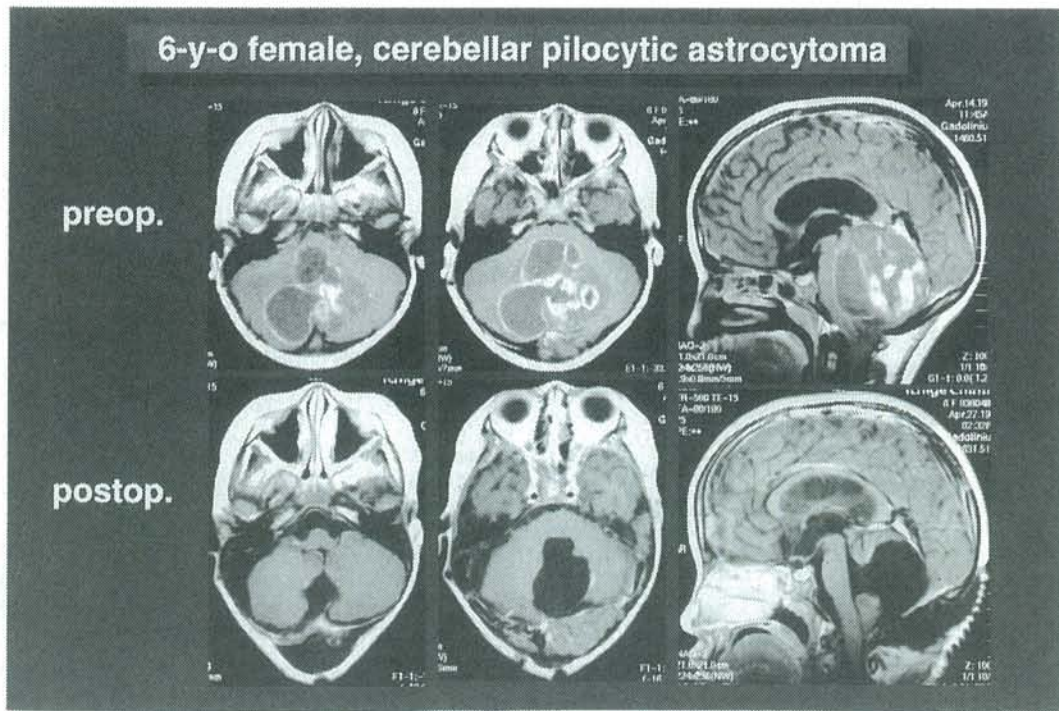


図6

表2

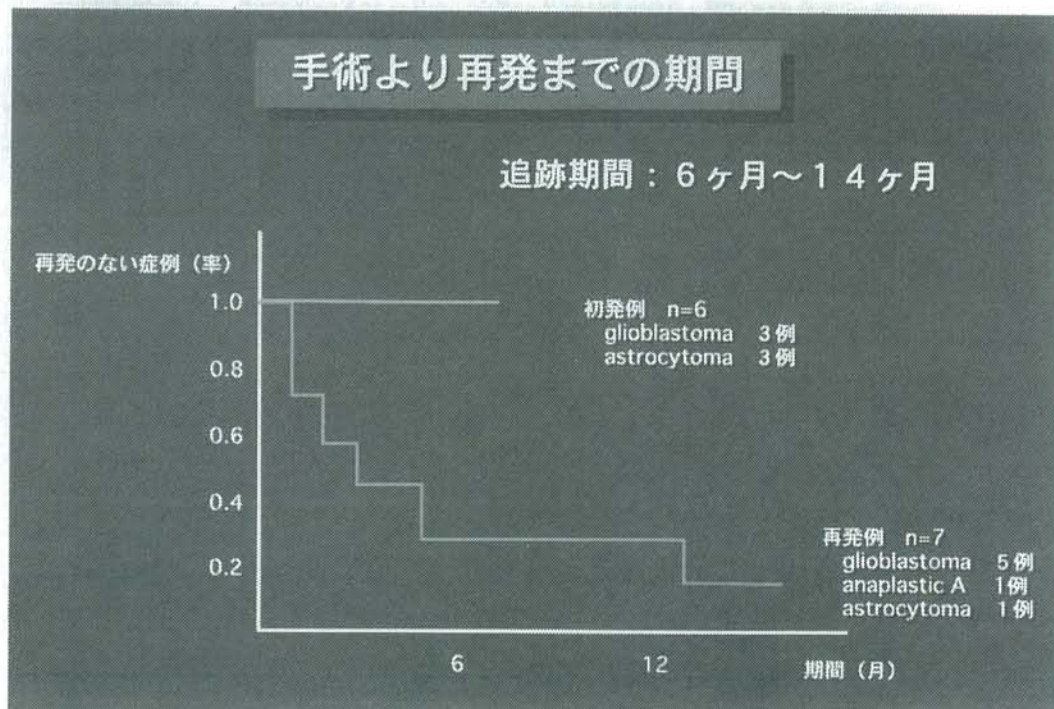
術後6ヶ月以上経過した成人大脳半球グリオーマ					
初発例	6例				
症例	性別	年齢	病理診断	再発までの期間	6ヶ月後KPS
5	男	51	A	再発なし	80%
6	女	27	A	再発なし	100%
7	男	31	A	再発なし	100%
8	女	67	GB	再発なし	不明
12	女	41	GB	再発なし	90%
18	男	65	GB	再発なし	90%

A: astrocytoma      AA: anaplastic astrocytoma      GB: glioblastoma

表3

術後 6 ヶ月以上経過した成人大脳半球グリオーマ					
再発例	7 例				
症例	性別	年齢	病理診断	再発までの期間	6 ヶ月後KPS
2	女	46	AA	13ヶ月	60%
3	男	56	GB	3ヶ月	10%
10	女	55	GB	1ヶ月	10%
11	男	46	GB	5ヶ月	40%
14	男	64	GB	2ヶ月	死亡
16	男	34	A	再発なし	100%
17	男	51	GB	1ヶ月	10%

表4



【結語】

Surgiscope systemの支援にて、必要最小限の手術侵襲にて精度の高い手術を遂行できた。Gliomaに対するcomputer-guided surgical navigation systemを用いた局所的切除術の治療成績について考察するには、未だ症例数と追跡期間が不十分である。今後の更なる追跡調査、研究が望まれる。

## QOL を重視した小児悪性グリオーマの一治療例

Significance of quality of life (QOL) in the treatment  
of pediatric malignant glioma : a case report

高知医科大学 脳神経外科

藤井本晴、栗坂昌宏、森 惟明

### 【はじめに】

悪性グリオーマは、現在いかなる治療をもってしても根治の不可能な病気の一つである。不幸にしてその病気に罹った患者(患児)においては、いかに良好なQOL(quality of life)を長く保つことができるかが治療のKey Pointではないかと考える。

今回、我々は悪性グリオーマに対して結果的にはQOLを重視した治療を行うことができたと考えられた一小児例を経験したので、その経過と治療方針について報告する。

### 【症例】

患者：4歳、男児  
主訴：嘔吐

現病歴：1998年10月初めころから嘔吐があり近医小児科にて下痢嘔吐症と診断され加療された。10月中旬頃から嘔吐が比較的頻回に認められるようになり、近院脳神経外科を受診し頭部CT、MRIにて脳腫瘍と診断され精査加療目的で当院へ紹介入院となった。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時所見：意識清明で、神経学的には明らかな異常を認めなかった。

入院時放射線学的所見：単純CTでは、左側頭葉を中心に径4cm大の等信号域の腫瘍を認め、造影CTでは著明な増強効果を認めた(Fig. 1)。MRIでは、T1強調画像で等信号域、T2強調画像で周辺浮腫を伴わないやや高信号域を示す腫瘍を認めた(Fig. 2-a)。造影

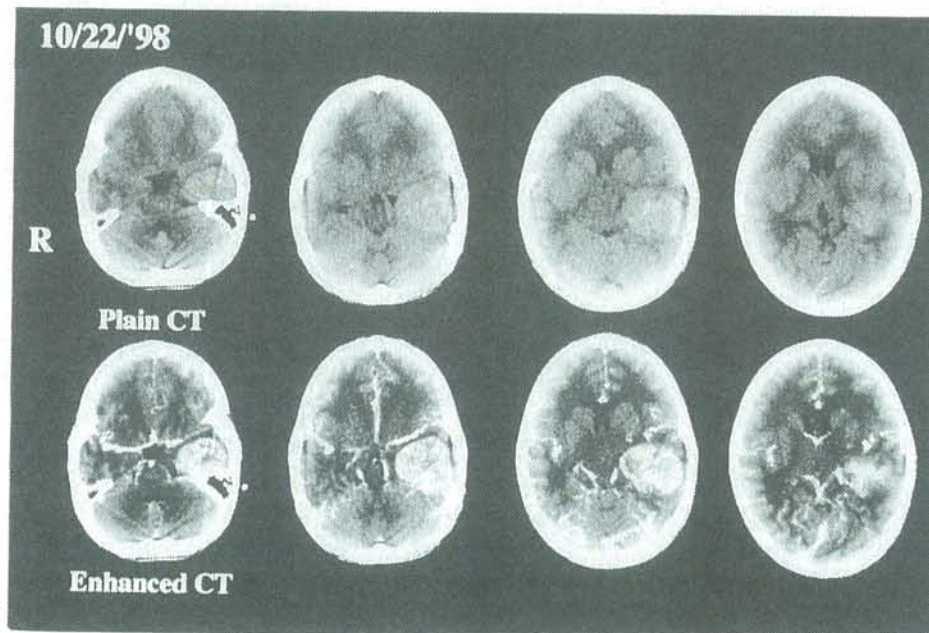


Fig. 1 Plain & enhanced CT scans on admission.



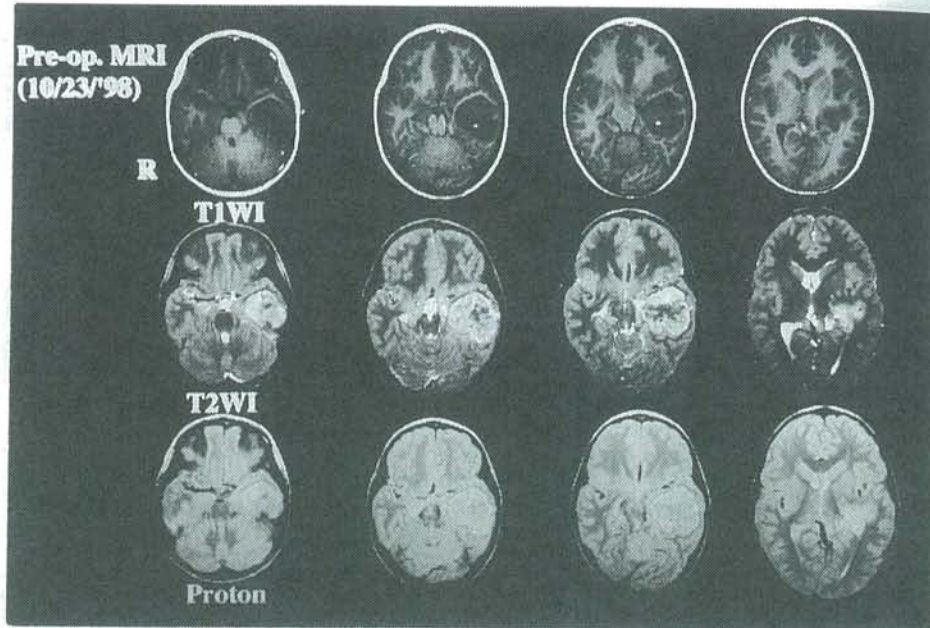


Fig. 2-a Preoperative MR imagings on the 1st operation.

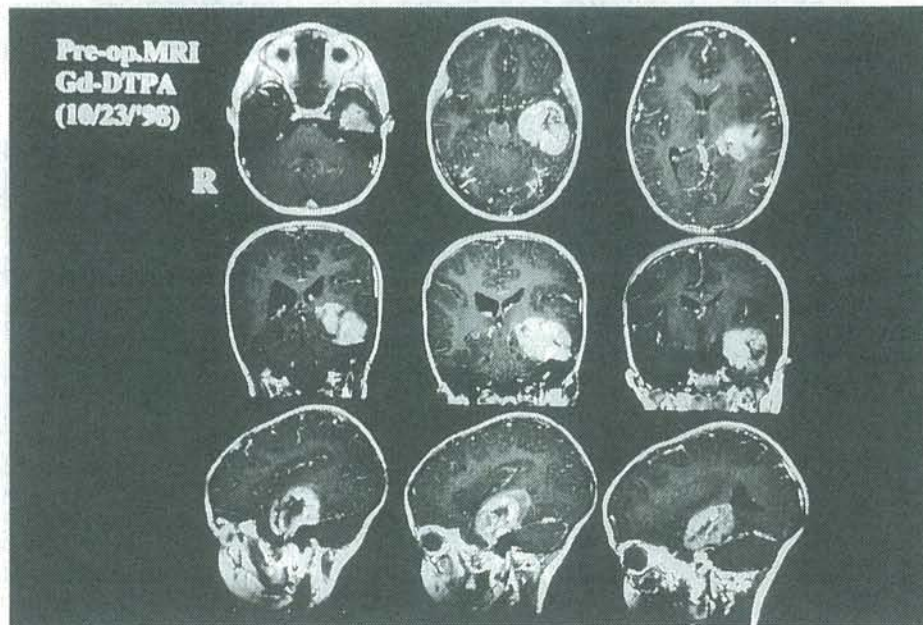


Fig. 2-b Preoperative Gd-DTPA MR imagings on the 1st operation.

MRI T1強調画像では腫瘍は明らかな増強効果を示した。(Fig. 2-b)。

入院後経過：入院時のCT、MRIより神経膠腫と診断し脳血管撮影を予定していたが、11月初め頃から朝方に嘔吐が頻回に認められるようになり、ベッドに頭をこすりつけるような強い持続性の頭痛も訴え始めたため脳ヘルニアの危険性も考慮して緊急で脳腫瘍摘出術を行った。

手術直前のCTでは、短期間での腫瘍の著明な増大を認めた(Fig. 3)。

手術所見：1998年11月8日左側頭開頭脳腫瘍摘出術を施行した。開頭すると硬膜は極めて薄く脳表を透視できる状態であり、硬膜切開を行なうと脳が裂けて内部より腫瘍が脳表に膨隆するように飛び出してきた。頭蓋内圧の著明な亢進が持続していたものと考えられた。

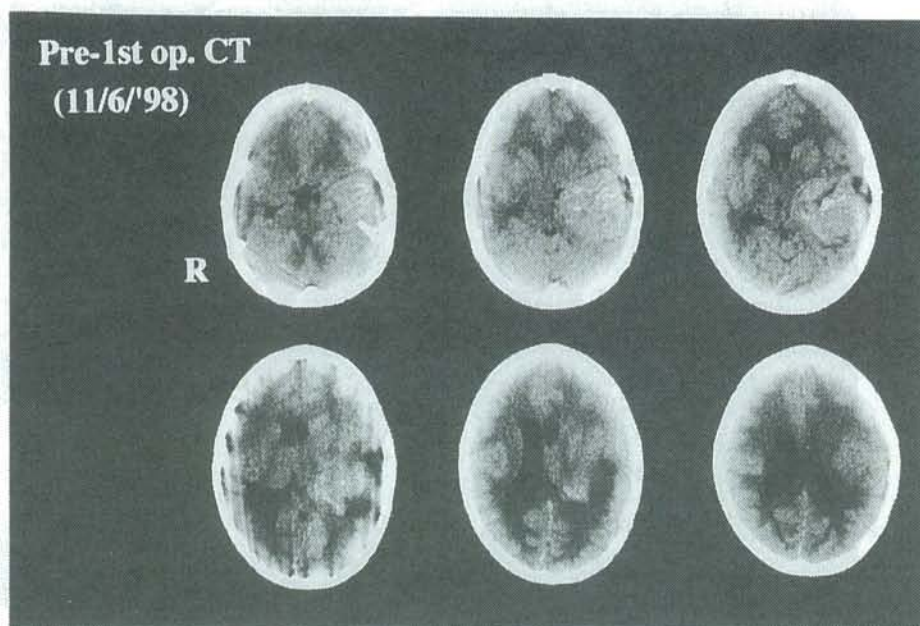


Fig. 3 CT scans just before the 1st operation.

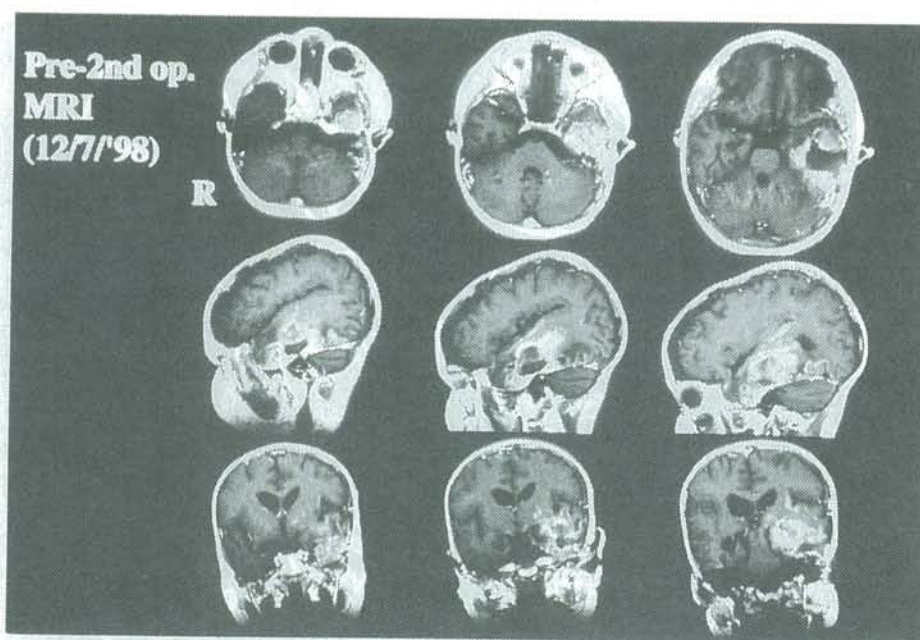


Fig. 4-a Preoperative Gd-DTPA MR imagings on the 2nd operation.

病理組織診断：多発性神経膠芽腫

術後経過：IAR療法を開始し、化学療法にはvin-cristineも加えた。放射線療法では総線量を60Gyに設定した対向2門照射を計画した。

1カ月後のMRIで(Fig. 4-a)、その腫瘍再増大は著明であり1998年12月8日に第2回目の腫瘍摘出術を行うこととなった。

術後のMRIは、左側頭葉と後頭葉の境界部に一部残存腫瘍を認めた(Fig. 4-b)。

第2回目の腫瘍摘出術後、これまでのIAR療法を中止して残存腫瘍に対してガンマナイフ療法を施行することとした(Fig. 5)。その後は外来での経過観察とし、患児を積極的に自宅へ退院させる方針をとった。

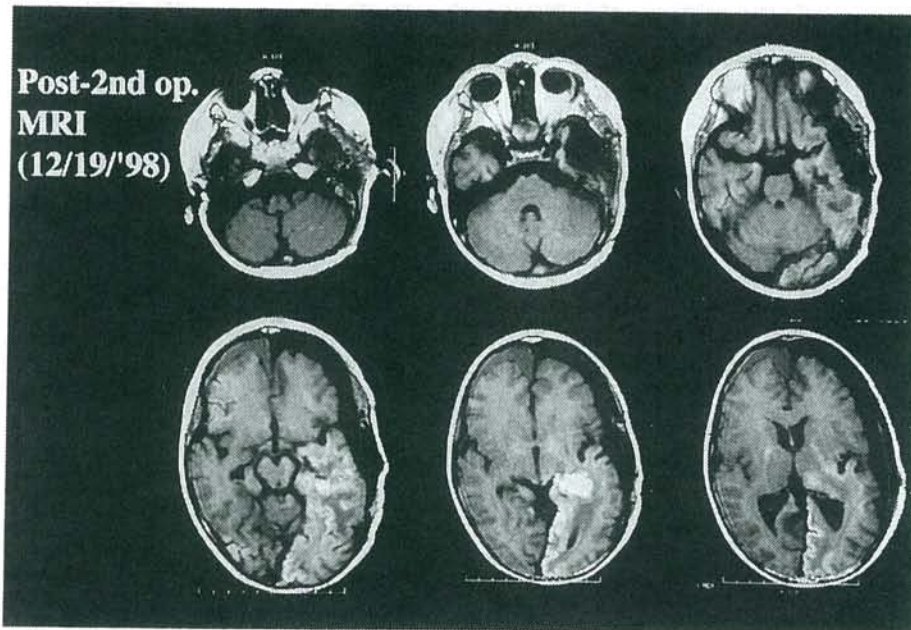


Fig. 4-b Postoperative Gd-DTPA MR imagings on the 2nd operation.

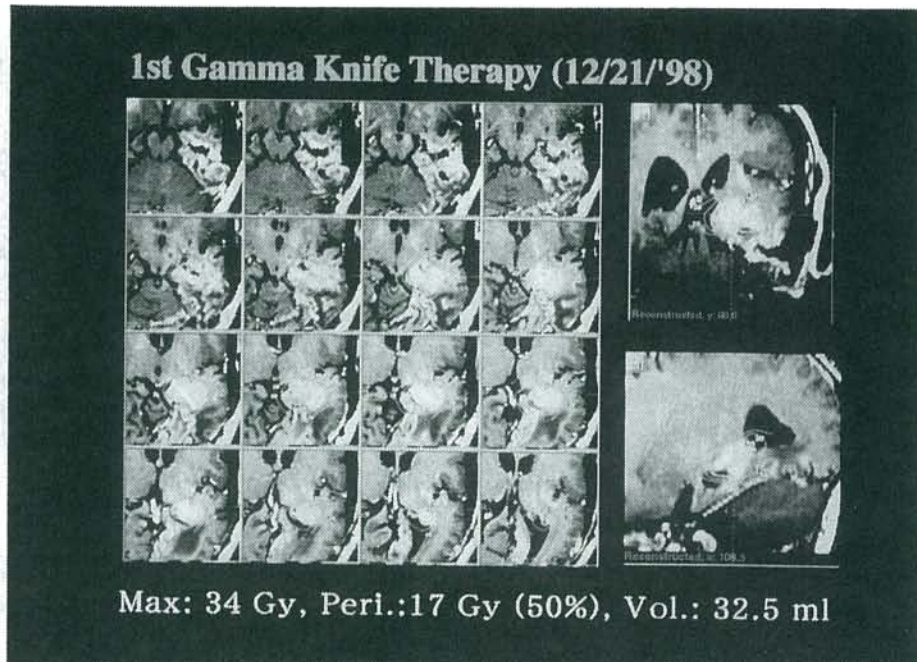


Fig. 5 1st planned gamma knife radiosurgery

Fig. 6-aは、第3回目の手術前のMRIである。腫瘍は再度著明な増大を示し、一部脳室内への播種も認められた。

1999年1月28日に第3回目の脳腫瘍摘出術を施行した。Fig. 6-bは、第3回目の術後のMRIである。

第3回目の手術後やはり残存腫瘍に対して第2回目、3回目のガンマナイフ療法を施行した(Fig. 7-a, b)。

3月初めに再び軽度の頭痛を訴え、CTにて硬膜下水腫と水頭症を認めたため右後角からの脳室腹腔短絡術を行った(Fig. 8-a, b)。Fig. 8-cは、3月初めから4月下旬までのCTによる脳内の変化を示した。3月下旬からは挿管にて人工呼吸器装着状態となった。4月30日のCTでは、頭蓋内はびまん性に浮腫性変化を示し臨床的脳死状態と判定した(Fig. 8-d)。以上の経過を簡単に示したものがFig. 9であるが、心臓停止

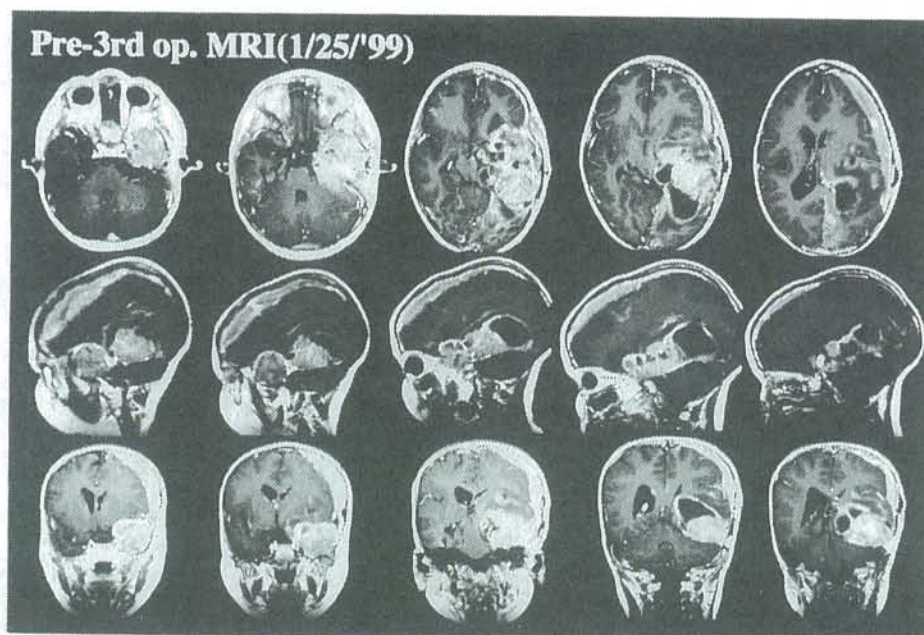


Fig. 6-a Preoperative Gd-DTPA MR imagings on the 3rd operation.

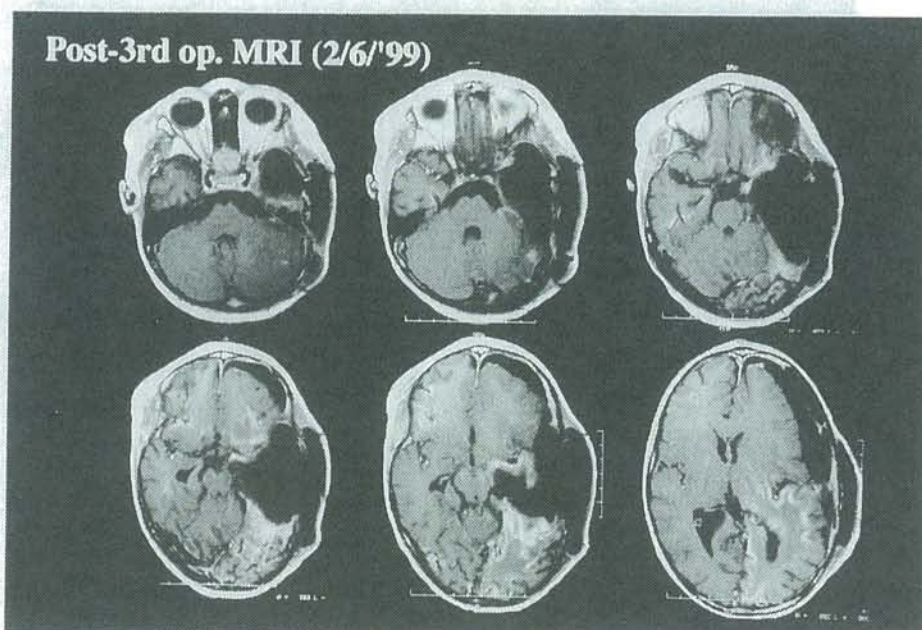


Fig. 6-b Postoperative Gd-DTPA MR imagings on the 3rd operation.

後に母親の強い希望によって角膜、心臓弁の摘出を行い臓器移植へとすすめられた。腎移植は行われなかった。

【考察】

我々は、小児悪性グリオーマの一症例を治療するなかで結果的には患児のQOLを考慮した治療がなされたと思われた症例を報告した。

初回の緊急手術時に、母親は手術をすることによって例えば話ができなくなったり、言葉が出なくなったり、手足が動かなくなったり、あるいは私たち家族のことが分からなくなるようなことがある場合には、敢えて手術は希望しないとの意向があった。しかし、治療側としては脳ヘルニアの兆候を眼前にして緊急の減圧を含めた脳腫瘍摘出術を行わなければ患児の生命にかかわることを十分に説明

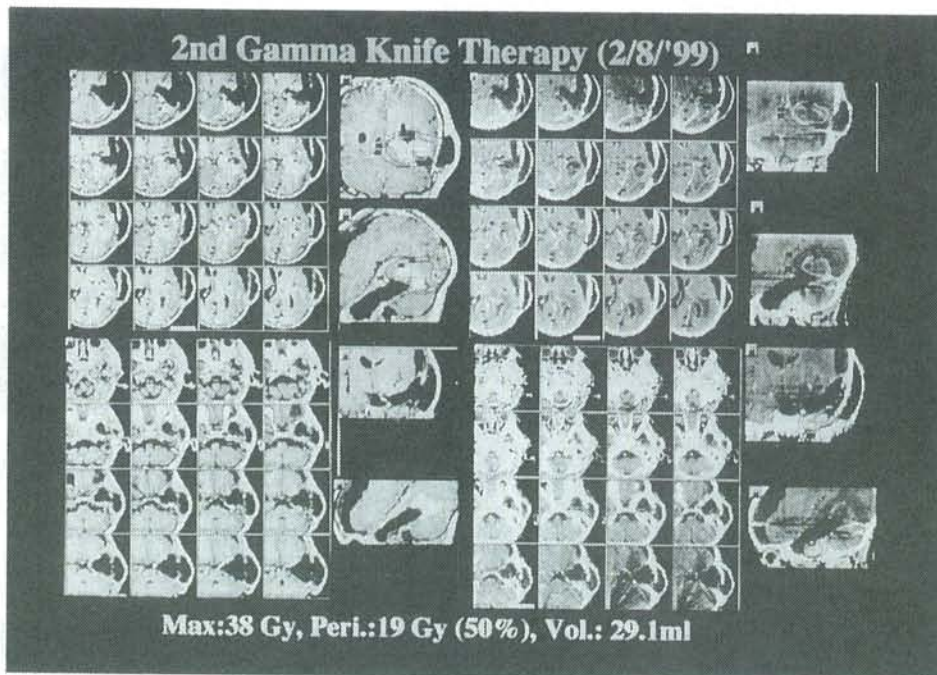


Fig. 7-a 2nd planned gamma knife radiosurgery.

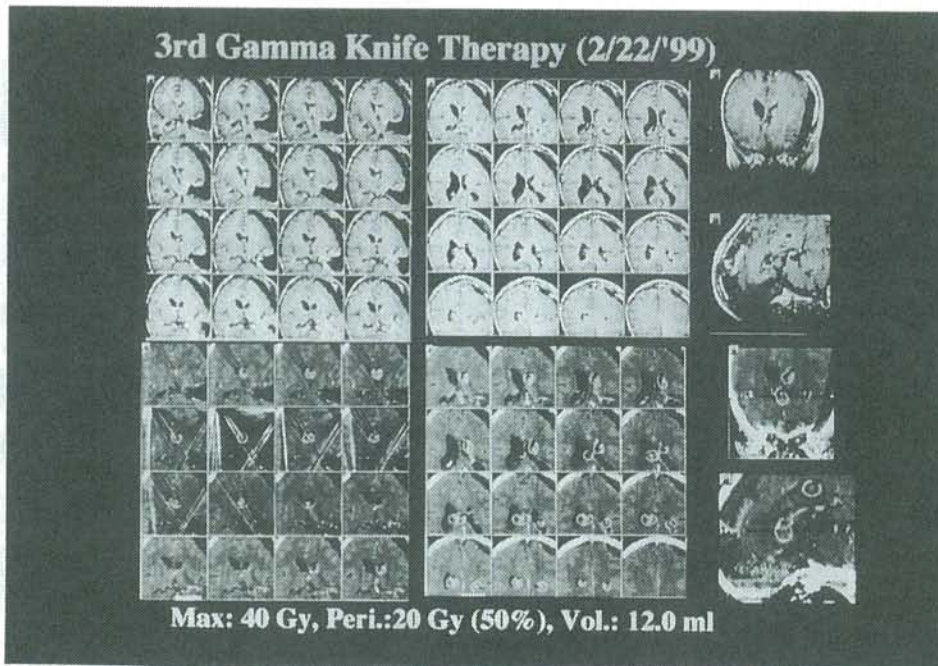


Fig. 7-b 3rd planned gamma knife radiosurgery.

し、術後の後遺症を十分に理解してもらい治療を行なうこととなった。残念ながら初めの手術後、患児は言葉の一つも話さず、右上下肢の運動障害も認められた。

しかしながら、その後の経過において自宅療養中に患児がテレビを見ていた時に言葉を発したというのであった。患児によると、病院では治療のために痛いことばかりされるので医者はもちろんのこと家

族までを嫌い何もしゃべらなかつたことを母親に説明した。4歳のこどもが第1回目の手術以降の自宅に戻る約1カ月半の入院生活の間、何一つ言葉を話さなかつたことは想像を絶することである。患児が自宅へ帰り家族との普通の生活に戻り会話を楽しみ始めたのである。もちろん右上下肢については軽度の麻痺を示していたのは事実であるが、独歩可能な状態にまで回復した。



Fig. 8-a Serial CT scans after the 3rd admission.

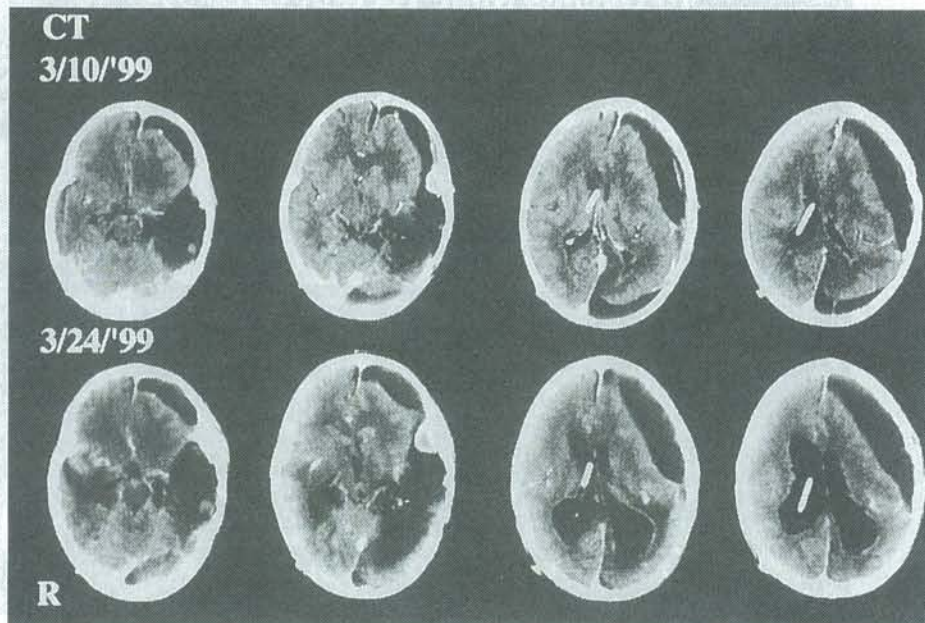


Fig. 8-b Serial CT scans after the 3rd admission.

以後、患児は家族とともにクリスマス、お正月、そして最後の入院の日となった誕生日までの間を過ごすことができ、非常に幸せな時間を過ごすことができた。我々は信じている。5歳になる最後の誕生日に5つのロウソクを消すことができた。母親を含めた家族は我々に大変な感謝してくれた。

悪性グリオーマの治療において、可能な限りの脳腫瘍摘出術を行ないその後IAR療法を行なうこと

が患者(患児)の生命予後を良好にするとの報告があることは事実である<sup>1)2)</sup>。しかし、本症例の場合、長期的な予後を考えて場合、決して良好なものとは言えず患児や家族のことを考えると治療のために入院を強いることはできないと判断し、後療法の放射線治療として1,2カ月の比較的早期に効果の期待できるガンマナイフ療法を選択した。とかく治療側はその生命予後の延長のみに捕らわれて患者(患児)家族

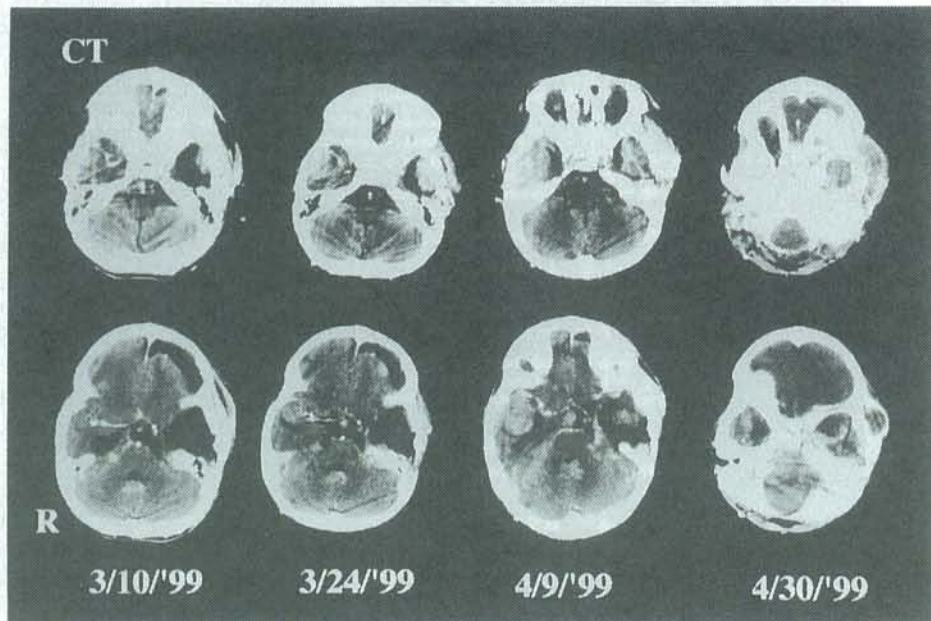


Fig. 8-c Serial CT scans after the 3rd admission.

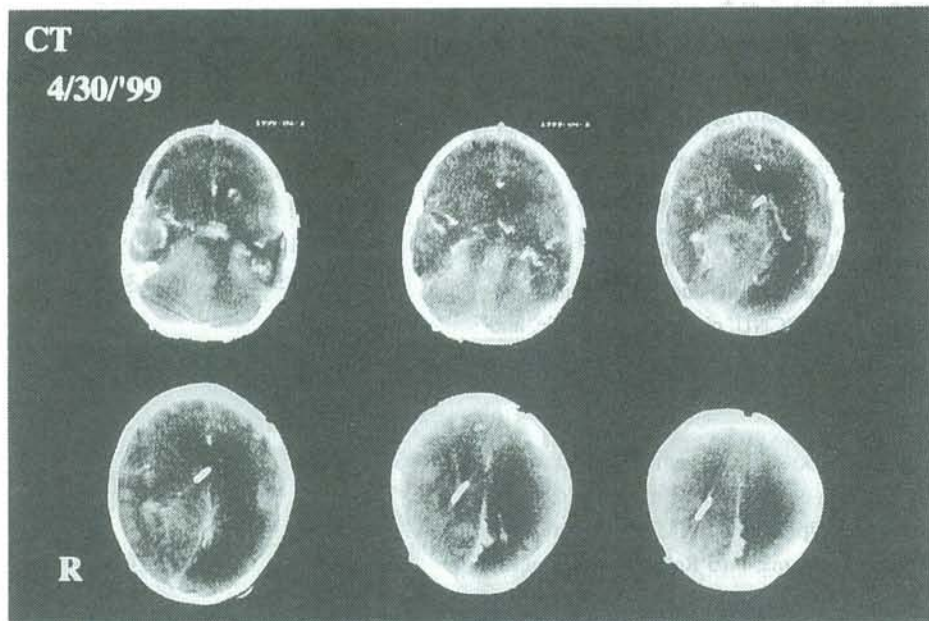


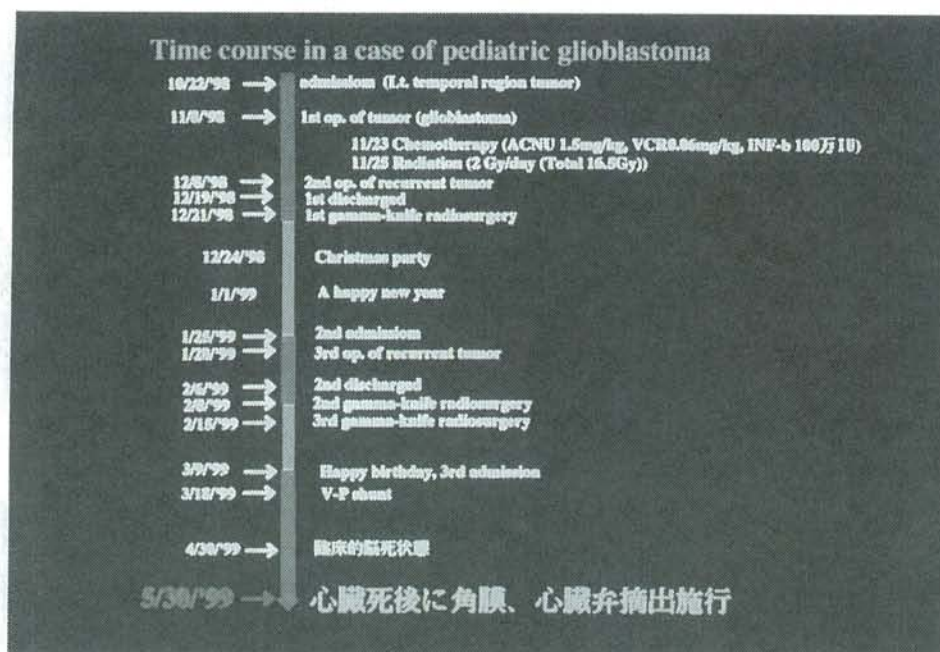
Fig. 8-d CT scans on barin death.

への配慮が軽視されがちである。もちろん本症例は例外的な症例であるかもしれないが、逆に言えば不幸にして悪性脳腫瘍と診断された患者に対して一様な治療方針とすることにも疑問が残る。患者本人や家族を含めた社会的な背景をも考慮に入れた全人的な医療が今後さらに我々医療側に求められるのではないだろうか。今回、我々が経験した症例を検討した場合、現代医療では根治の不可能な病気において

は症例ごとに熟慮した治療を行なうという姿勢も大切ではないかと考えられた。

【結語】

1. QOLを重視し治療を行なった小児悪性グリーマの一症例を報告した。
2. 根治を期待できない小児脳腫瘍の場合、長い入



**Fig. 9** Clinical course of the present case.

院を強いることなく積極的に退院させる治療側の姿勢も大切であると考えられた。

3. こどもが患者の場合、家族のQOLをも考慮することが大切である。
4. 悪性グリーマに著効のある化学療法剤の早急な開発を期待する。

**【文献】**

- 1) Rajkumar SV, Buckner JC, Schomberg PJ, et al. : Phase I and pharmacokinetic study of preirradiation chemotherapy with BCNU, cisplatin, etoposide, and accelerated radiation therapy in patients with high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42 : 969-975, 1998
- 2) Rajkumar SV, Buckner JC, Schomberg PJ, et al. : Phase I evaluation of radiation combined with recombinant interferon alpha-2a and BCNU for patients with high-grade glioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 : 297-302, 1998



## Incidental high-grade glioma 3例の QOLを重視した治療

慶應義塾大学 脳神経外科

吉田一成、片山 真、石森久嗣、近藤 新、島崎賢仁、河瀬 斌

### Management of three cases with incidental high-grade glioma. - consideration of the quality of life -

Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine.

Kazunari Yoshida, Makoto Katayama, Hisatsugu Ishimori,  
Arata Kondoh, Kenji Shimazaki, Takeshi Kawase.

#### 【はじめに】

High-grade gliomaは、通常外科的切除と放射線、化学療法によるadjuvant therapyにより、治療されるが、adjuvant therapyによる根治性は期待できず、多くの場合、safety marginを十分にとった治癒切除も不可能である。近年、MRIなどの画像診断の進歩により、mass effectの少ない浸潤性の gliomaや、無症候性の小さなlocalized gliomaが発見される機会が増えた。また、我が国において普及している脳ドックによる検診システムは、さらにその傾向を助長して

いると思われる。最近我々は、incidentalに発見された、3例のhigh-grade gliomaの治療を行ない、glioma治療指針の問題点の検討を行ったので報告する。

#### 【症例、並びに結果】

症例1：26歳女性。平成10年4月、項部痛を主訴に近医受診、頭部CTにて異常所見を指摘され、当院紹介された。当院初診時、神経学的に異常は認めず、MRI T2強調画像にて左側頭葉を中心に広範な高信号域を認めた(図1)。一部、irregularなわずかに増強効

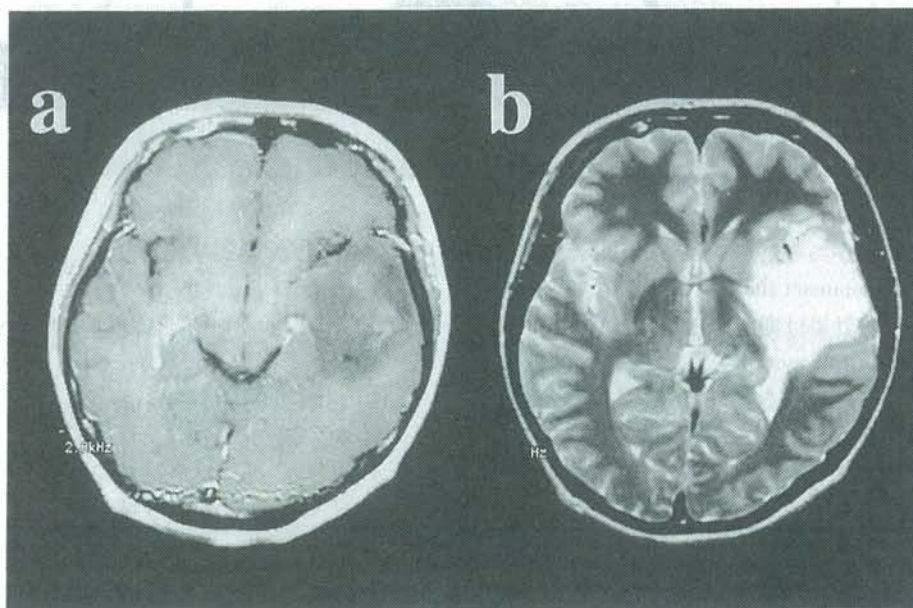


図1 症例1：初診時MRI画像  
a：Gd-GDTA増強T1強調画像 b：T2強調画像。

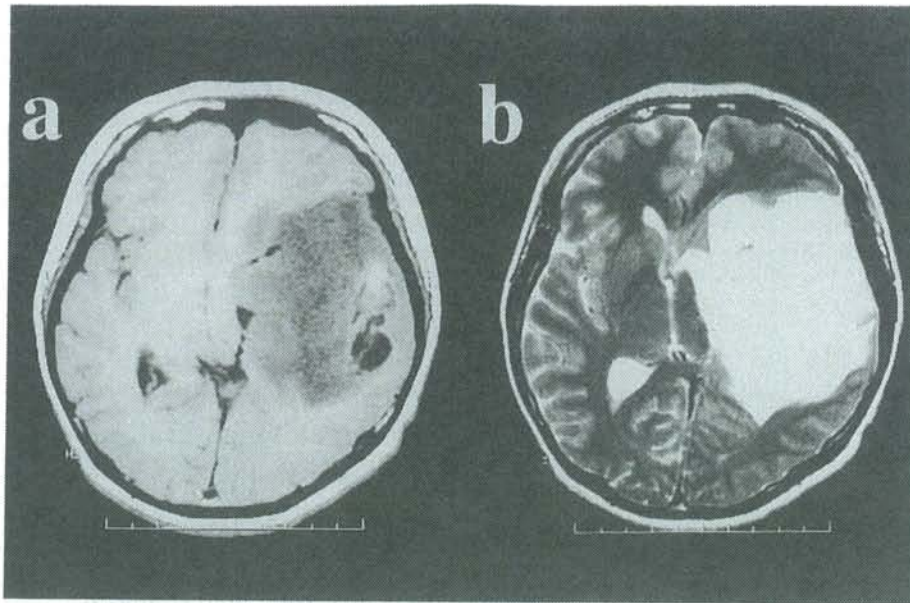


図2 症例1：発症時MRI画像  
a: T1強調画像 b: T2強調画像

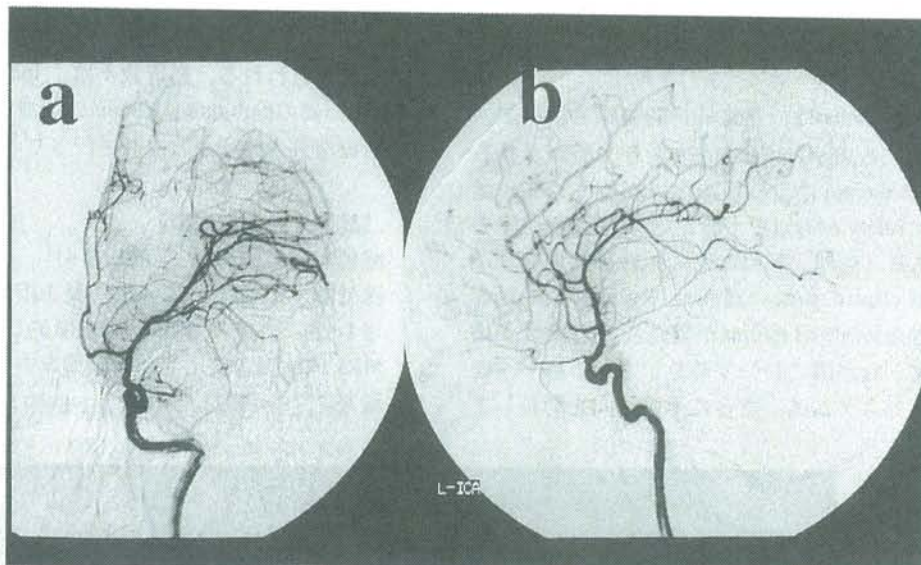


図3 症例1：内頸動脈撮影  
正面像(a)、側面像(b)

果を認める領域があったが、mass effectはなく、無症候であり、dominant siteでもあることから、摘出術に大きな治療効果は期待できないと判断し、両親から十分なinformed consentを得たうえで、慎重な経過観察を行うこととした。その後、1年余りにわたり無症候性に経過したが、平成11年7月になり、右顔面を含む不全片麻痺と頭蓋内圧亢進症状が出現した。失語は認めなかった。MRIにて左側頭葉を主体とする腫瘍の著明な増大と、midline shiftを認め(図2)、血管撮影では、腫瘍陰影は認めないが、前、中大脳動脈の著明な変異を認めたため(図3)、内減圧を目的に側頭葉切除術を行った。術直後より、顔面麻痺を含む右不全片麻痺は改善し、頭蓋内圧亢進症

状も消失した。組織診断は、astrocytoma, grade 3であった。Adjuvant therapyとして、拡大局所にMCNU、vincristineを併用した60 Gyの同調化学放射線療法を行い、以後約2年間、10回の予定で、oral VP-16 (25-50 mg/day, 14日)、MCNU (70 mg/m<sup>2</sup>, i.v.)による維持化学療法を行っている。

図4に、平成11年12月のMRIを示すが、T2強調画像にて広範な高信号域を認めるものの、midline shiftは消失し、神経学的にも異常は認めない。

症例2：14歳男性。平成11年6月、頭部外傷により、近医受診CT scanにて、左前頭葉腫瘍を発見され、当院紹介となった。MRIにて、左前頭葉にirregularな

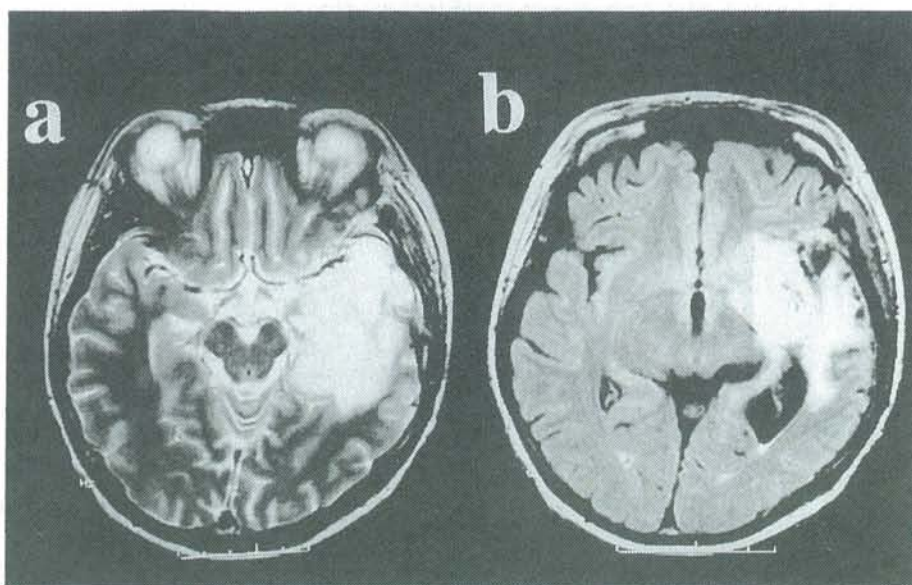


図4 症例1：手術、同調化学放射線療法後のMRI画像  
a：T2強調画像 b：FLAIR画像

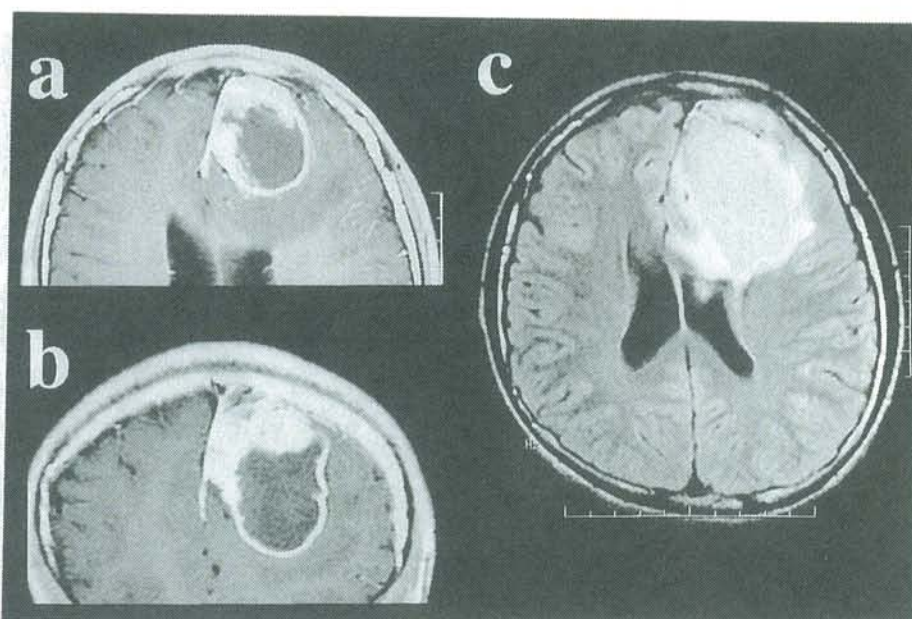


図5 症例2：術前MRI  
Gd-GDTPA増強T1強調画像(a：軸位、b：冠状断) c：FLAIR画像

ring enhanceをしめす境界鮮明なcystを伴うmassを認め、著明なperifocal edemaを伴っている(図5)。また、上矢状洞周囲の硬膜、大脳鎌にも接している。内頸動脈撮影では、early venous fillingを伴う腫瘍陰影を認めた(図6)。

術前画像所見からglioblastomaが疑われたが、前頭葉腫瘍であり、腫瘍の接した、上矢状洞、硬膜、大脳も無含め、十分にsafety marginをとって前頭葉を部分切除することにより、治癒切除が期待できると判断し、radical resectionを行った。組織診断は、

glioblastomaであり、境界は比較的明瞭で、すべての断端で腫瘍細胞を認めなかった。術後経過は順調であり、神経学的異常は認めていない。

腫瘍の境界は少なくとも1 cmのsafety marginをとった切除ができたが、組織診断がglioblastomaであったため、拡大局所に計60Gyの、症例1同様の同調化学放射線療法を行った。Radical resectionが可能であり、術後MRIでも残存腫瘍を認めていないことから(図7)、維持化学療法は当面行わず、慎重に経過観察することとした。

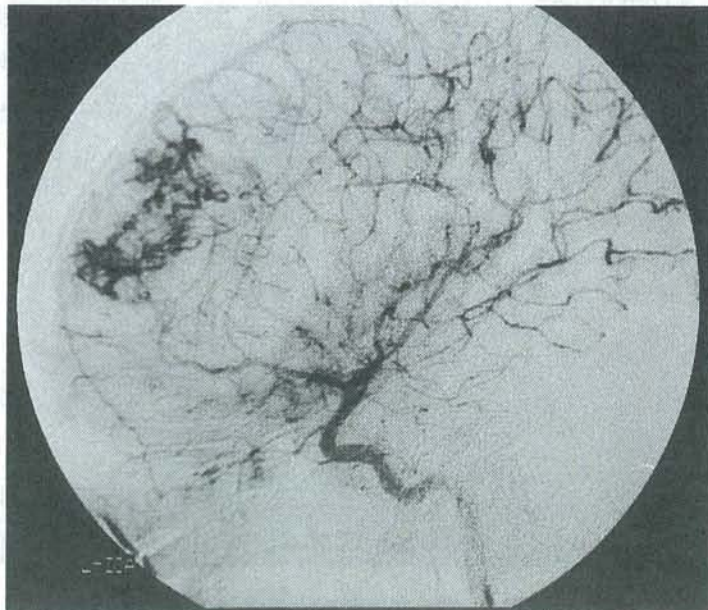


図6 症例2：内頸動脈撮影側面像

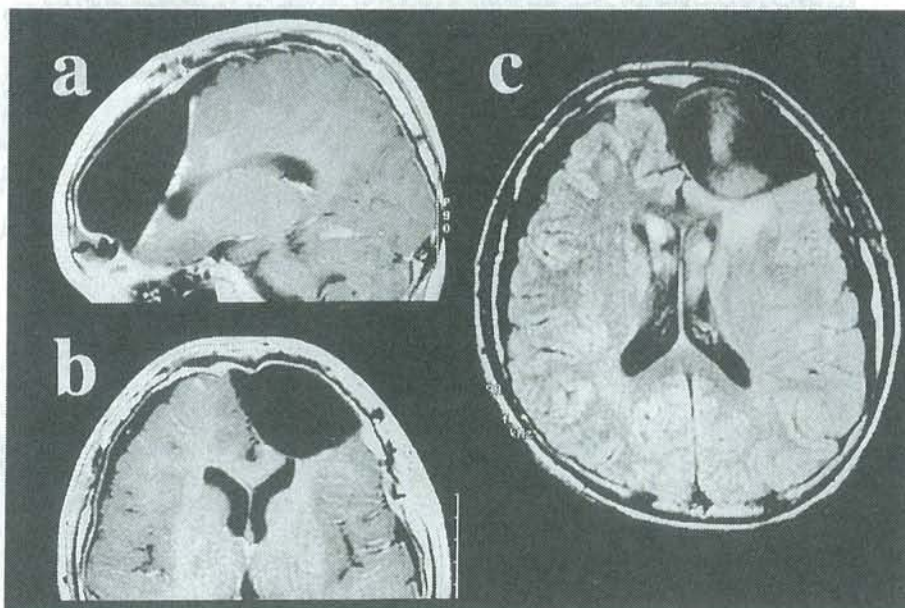


図7 症例2：術後MRI  
Gd-GDTA増強T1強調画像 (a：矢状断、b：軸位) c：Proton強調画像

症例3：45歳女性。脳ドック受診し、MRI施行、右側頭葉内側に異常陰影を指摘され、当院紹介となった。本人は自覚していなかったが、神経眼科的検査にて、左上の一部の視野欠損を認めた。他に、神経学的異常所見は認めなかった。MRIにて、径約2.5 cmのring状にenhanceされるmassを認める(図8)。内頸動脈撮影では、淡い腫瘍陰影を認めた(図9)。画像所見より、glioblastomaと診断し、境界明瞭であることから、前例同様治療切除が可能であると判断

し、radical resectionを行った。前方は、大脳脚前縁、後方はfalco-tentorial jointのlevelとし、上縁は、下側頭回から側脳室に入り、choroidal fissureを切開して、ambient cisternに入り、海馬も切断して、十分なsafety marginをとり、radical resectionを行った。図10に、術直後の造影CT画像を示す。術後は、左上4分盲が出現した以外は経過順調であり、症例2同様の同調放射線療法を行い、維持化学療法は当面行わず、経過観察中である。

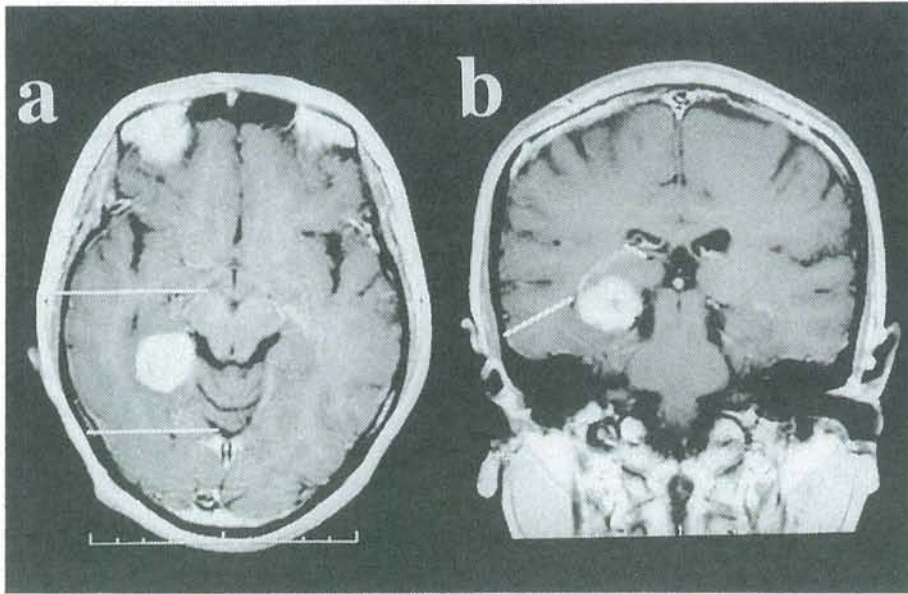


図8 症例3：術前MRI  
Gd-GDTA増強T1強調画像(a：軸位、b：冠状断)  
白線は切除範囲を示す

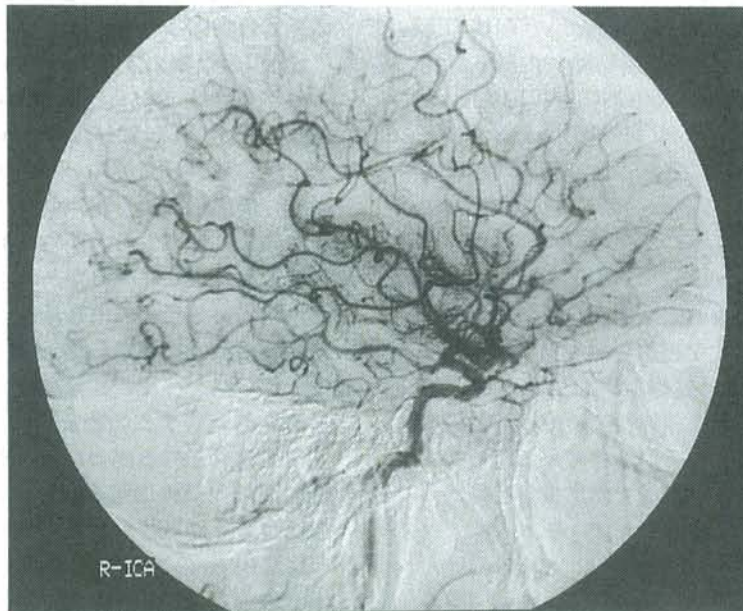


図9 症例3：内頸動脈撮影側面像

【考察】

High grade gliomaは、外科的切除と放射線、化学療法の組み合わせにより治療されることがほとんどであるが、放射線、化学療法による根治は期待できず、外科的に十分な切除が可能な症例も稀であることから、予後不良である<sup>3)</sup>。Adjuvant therapyに関しては、nitrosoureaなどの放射線増感作用を有する薬剤を併用した放射線治療の有効性は認められている<sup>2)5)</sup>。化学療法単独の効果は、やはり血液脳関門を

通過するnitrosoureaを中心に検討されているが、生存期間をわずかに延長させるに過ぎない<sup>4)</sup>。外科的治療は、mass effectのある症例では、臨床症状を改善する意味でも、治療効果は期待できる。Krethらの最近の報告では<sup>1)</sup>、midline shiftのないglioblastoma症例での腫瘍切除の意義は疑問視している。但し、high grade gliomaの中にはかなり限局した発育を示す症例もあり、そのような症例では、画像診断上、病変部位を摘出することが可能であれば、かなりの治

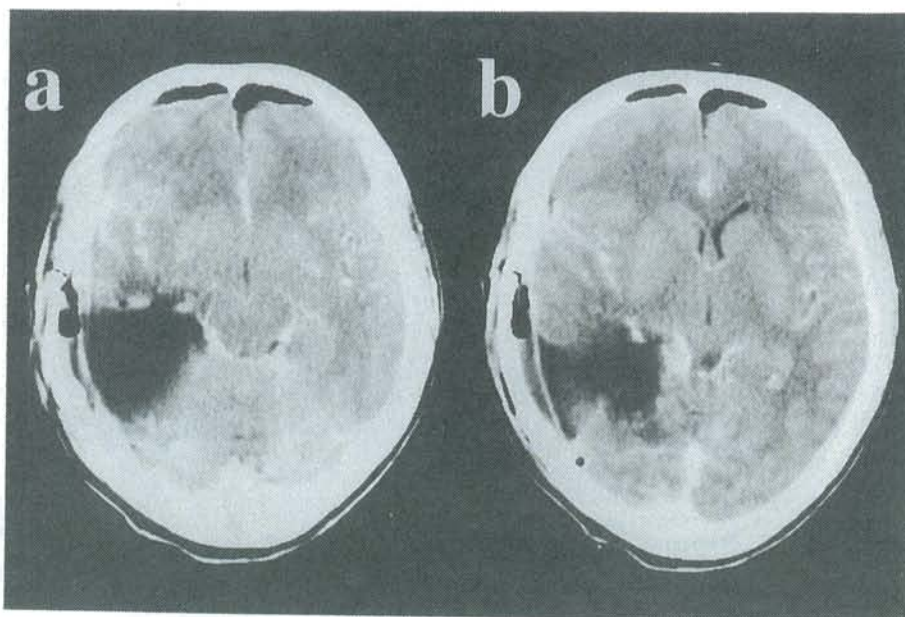


図10 症例3 : a,b:術後造影CT

療効果が期待できると思われる。我々が有する治療手段の効果は極めて限られているという現状の下で、我々は1) 外科的治療（腫瘍切除、内減圧、生検）、2) 同調化学放射線療法(MCNU、VCR併用)、3) 維持化学療法(oral VP-16、MCNU)による治療を行っている。放射線治療により、血液脳関門が破壊され、化学療法剤の正常脳への影響が増すことから、我々は、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫、髄芽腫など、化学療法の効果はかなり期待できる腫瘍では、化学療法終了後に放射線治療を行っているが、high grade gliomaでは、化学療法単独の効果が余り期待できないことから、放射線治療を先行させている。また、ほとんどの場合、外科的治療、放射線治療後も腫瘍細胞は残存していると考えられることから、QOLを低下させない目的で外来投与可能な薬剤を選択し、維持化学療法を行っている。

今回呈示したincidental high grade gliomaの1例は、初診時、無症候性であるにも関わらず、左側頭葉を中心に広範に進展しており、外科的切除が、内減圧、腫瘍切除、いずれの目的も果たせないこと、放射線治療は1度しかできないことに加えて、画像診断のみでは、low gradeの可能性もあることから、治療の時期を逸する危険はあったものの、両親から十分なinformed consentを得たうえで、経過観察とした。初診後、1年余りにわたり、支障なく社会生活を営むことができたが、その後、腫瘍の進展により、頭蓋内圧亢進症状と右不全片麻痺をきたした。幸い、内減圧と、同調化学放射線療法により、頭蓋内圧亢進症状、右片麻痺は改善し、神経脱落症状なく社会復帰し、現在、維持化学療法を行っている。本例において、治療は極めて有効ではあったが、治

療開始時期を意図的に遅らせたことの、生命予後への影響の評価は今後の課題である。

症例2, 3は極めて限局した非典型的なglioblastomaの症例で、いずれも十分なsafety marginをとって、腫瘍を露出することなくradical resectionが可能であった。しかしながら、glioblastomaの性格上、病理学的に腫瘍細胞の浸潤が同定できない部位からの再発も頻繁に起こることから、拡大局所に対し、同調化学放射線療法を行った。但し、化学療法の効果に限られていることと、長期の寛解期間が期待でき、再発時の治療を考慮して、維持療法は当面行わないこととした。今後、画像診断の進歩や、脳ドックなどの検診システムの普及により、localized gliomaが早期に発見される機会が増えるものと予想される。特に、無症候性の場合には、radical resection可能な症例が多く発見される可能性も期待できる。このような症例では、glioblastomaとはいえ根治を目指した治療指針を検討する必要があり、radical resection後の、adjuvant therapyの有効性を検討していく必要があると思われた。

#### 【文献】

- 1) Kreth FW, Berlis A, Spiropoulou V, Faist M, Scheremet R, Rossener R, Volk B, Ostertag CB. The role of tumor resection in the treatment of glioblastoma multiforme in adults. *Cancer* 86 : 2117-2123, 1999.
- 2) Matsutani M, Nakamura O, Nakamura M, Nagashima T, Asai A, Fujimaki T, Tanaka H, Ueki K, Tanaka Y. Radiation therapy combined with radiosensitizing agents for cerebral glioblastoma in adults. *J Neuro-oncol* 19 : 227-237, 1994.

- 3) 松谷雅生. 成人のastrocytic tumor. 山浦晶 (編)  
New Lecture 3 脳腫瘍 第2版. 東京: 篠原出版,  
pp 25-72, 1996.
- 4) Stenning SP, Freedman LS, Bleehen NM. An over-  
view of published results from randomized studies of  
nitrosoureas in primary high grade malignant glioma.  
Br J Cancer 56 : 89-90, 1987.
- 5) Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, MacCarty CS,  
Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Norrell HA, Owens G,  
Ransohoff J. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy  
in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative  
clinical trial. J Neurosurg 49 : 333-343, 1978.

# グリオーマにおける多剤耐性遺伝子の発現について

Expression of multidrug resistance gene in gliomas

香川医科大学 脳神経外科

森崎訓明、黒田摂子、松本義人、國塩勝三、長尾省吾

## 【はじめに】

癌化学療法を行う上で抗癌剤に対する耐性が大きな障害となっている。作用機序の異なる複数の薬剤に同時に耐性を獲得する多剤耐性の原因遺伝子として、1986年にMultidrug resistance1(MDR1)<sup>1)2)</sup>が発見されて以来、Multidrug resistance-associated protein 1(MRP1)<sup>3)6)</sup>、Human canalicular multispecific organ anion transporter(cMOAT)/MPP2<sup>6)</sup>、MRP3<sup>7)</sup>、Mitoxantrone resistance(MXR)<sup>8)</sup>等、多くの薬剤耐性遺伝子が単離された。これらは薬剤耐性におけるエネルギー依存性薬剤排出ポンプである。今回我々はグリオーマにおける薬剤耐性遺伝子の発現と、薬剤の感受性との関連を検討したので報告する。

## 【対象および方法】

### 1. 対象

対象は、手術的に摘出したグリオーマ組織7例および培養グリオーマ細胞5株(T98G、Gli36、SNB19、SF767、U87)である。グリオーマ症例の年齢は38才~66才であり、男性3例、女性4例である。組織はWHO grade II:1例、III:2例、IV:4例である。

### 2. Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

凍結脳腫瘍検体と培養細胞株より、ISOGENRを用いてphenol-chloroform single step法によりtotal RNAを抽出した。RT-PCRはFirst-Strand cDNA Synthesis KitR (Amersham Pharmacia Biotech)を使用して行った。用いたprimerはMDR1、MRP1、cMOAT、MRP3、MXRおよびβ-actinである。これらのprimerを用いて30もしくは35サイクルでPCR反応を行い、各薬剤耐性遺伝子のmRNA発現を検索した。

MDR1<sup>9)</sup>: 5'primer; 5'-GCCTGGCAGCTGGAAGACAAATACACAAAATT-3', 3'primer; 5'-CAGACAGCAGCTGACAGTCCAAGAACAGGACT-3',

MRP1<sup>9)</sup>: 5'primer; 5'-AATGTCACGTGGAATACCA GC-3', 3'primer; 5'-AACAGGCACGACTTGTTC-3', cMOAT<sup>7)</sup>: 5'primer; 5'-TGAAGTTCTCCATCTACCT G-3', 3'primer; 5'-CCAGCCAGTTCAGGGTTTGT-3', MRP3<sup>7)</sup>: 5'primer; 5'-GATACGCTCGCCACAGTC C-3', 3'primer; 5'-CAGTTGGCCGTGATGTGGCT G-3', MXR<sup>8)</sup>: 5'primer; 5'-TGCCCAGGACTCAATGC AACAG-3', 3'primer; 5'-GACTGAAGGGCTACTAA CC-3', β-actin<sup>10)</sup>: 5'primer; 5'-ATCACCATTGGCA ATGAGCG-3', 3'primer; 5'-TTGAAGGTAGTTTCGT GGAT-3'

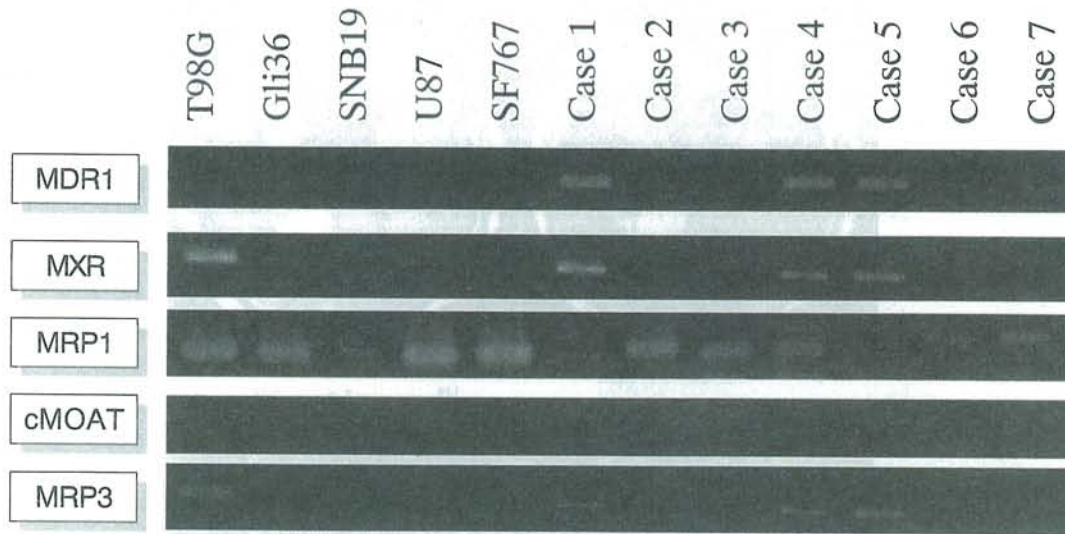
## 【結果】

RT-PCRの結果をFigure 1に示す。MRP1mRNAの発現が比較的多く認められた。各症例および各培養細胞株において薬剤耐性遺伝子の発現は様ではなかった。各症例の薬剤耐性遺伝子発現とこれにもとづき、有効と予想される薬剤をTable 1に示す。これらの結果からMXRの発現していない症例(case2、3、7)に対してmitoxantrone(MXT)投与を行った。

**case 3**: 55才、男性、astrocytoma (grade III)

歩行障害が徐々に進行。MRIにてlt.temporal massを認めた。腫瘍部分摘出後、外照射(50Gy)を行った。化学療法は家族の意向により行わなかった。退院後は外来にてINF維持療法を続けていたが、歩行障害が悪化し、MRI上腫瘍の増大が認められたため再入院となった。再発と放射線壊死との鑑別も含め、定位的腫瘍生検術を行った。組織学的には壊死とグリオーマ細胞の混在がみられた。薬剤耐性遺伝子発現の結果はMDR(-)、MXR(-)、MRP(+)、cMOAT(+)であり、この結果にもとづき、MXT単剤投与(3.2mg/day × 3days)を行った。家族の意向により化学療法は1クールのみで終了した。化学療法後のMRIでは腫瘍の若干の縮小を認め、退院となった(Figure 2)。現在外来にてINF維持療法を続けている。





**Figure 1**  
Expression of multidrug resistance gene (MDR1, MXR, MRP1, cMOAT and MRP3) in gliomas.

**Table 1**

case/grade	MDR1	MXR	MRP1	cMOAT	MRP3	effective drugs <sup>a</sup>
1 / IV	++	++	-	-	+	VP-16
2 <sup>b</sup> / IV	-	-	++	-	-	MXT, VCR
3 <sup>b</sup> / III	-	-	++	-	-	MXT, VCR
4 / II	++	++	+	-	+	
5 / IV	++	++	-	-	+	VP-16
6 / III	-	-	++	-	-	MXT, VCR
7 <sup>b</sup> / IV	+	-	++	-	-	MXT

<sup>a</sup>:supposed to be effective  
<sup>b</sup>:recurrent case

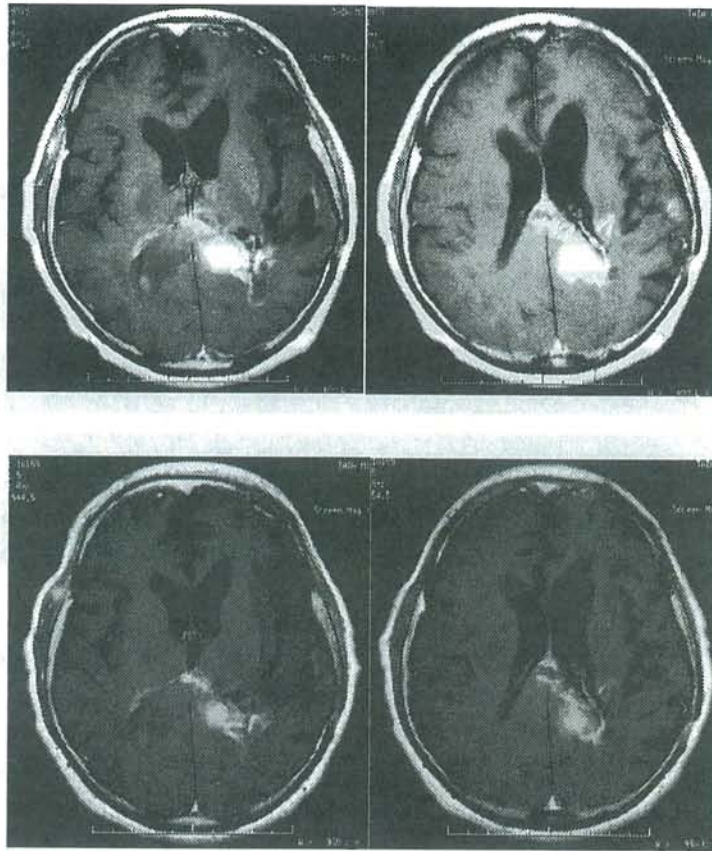
**case 2 : 50才、女性、glioblastoma**

頭痛および見当識障害が出現し、徐々に増悪。MRIにてrt.frontal massを認め、腫瘍部分摘出術および術中照射(20Gy)を行った。術後、外照射(50Gy)および化学療法(ACNU+MXT)を施行し、退院となったが、MRIにて再発が疑われたため再入院しMXT投与(5mg/day × 5days)を1クール行った。化学療法後のMRIではやや腫瘍の縮小効果を認めた(Figure 3)。

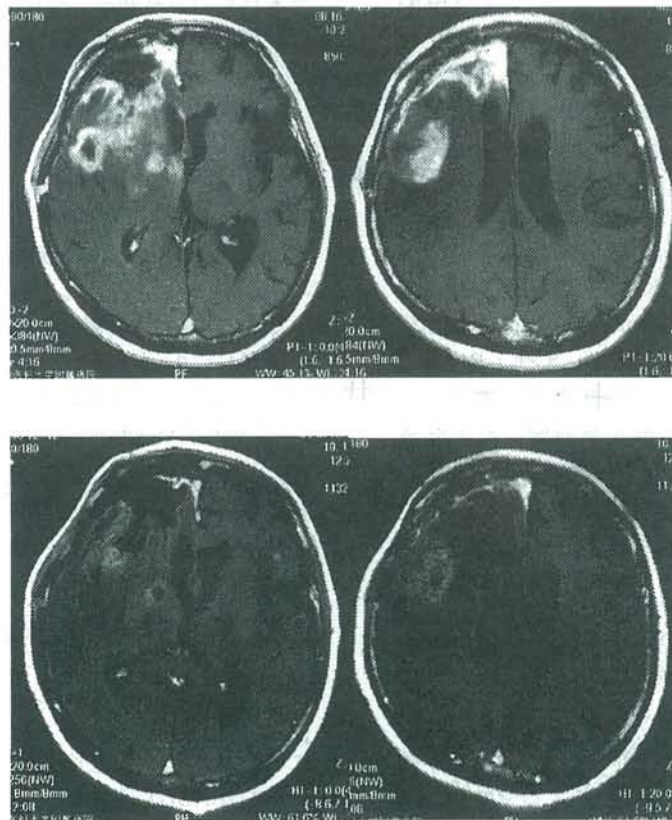
薬剤耐性遺伝子の発現結果にもとづき化学療法を行った3症例のsummaryをTable 2に示す。治療効果は3例ともNCで、いずれも若干の腫瘍縮小効果を認めた。

**【考察】**

腫瘍、特に悪性腫瘍に対する治療法として、抗癌剤を中心とした化学療法の有効性が確立されてい



**Figure 2** Pre(upper) and post(lower)chemotherapeutic T1-Gd MRI in case 3.



**Figure 3** Pre(upper) and post(lower)chemotherapeutic T1-Gd MRI in case 2.

Table 2

case	age / sex	WHO grade	postoperative treatment	effect
2	50 / F	IV	<primary> IORT(20Gy) radiation(50Gy) chemo(MTX+ACNU)  <recurrence> chemo(MXT)	NC
3	55 / M	III	<primary> radiation(60Gy)  <recurrence> chemo(MXT)	NC
7	38 / F	IV	<primary> $\gamma$ -knife  <recurrence> radiation(60Gy) chemo(MXT+ACNU)	NC

IORT : intraoperative radiotherapy

NC : no change

る。脳腫瘍においても各々の腫瘍に対する化学療法プロトコルが開発され、実際の臨床の場で広く普及しているが、化学療法に抵抗性を示しほとんど効果がみられない場合もあり、必ずしも満足のいく結果には至っていない。個々の腫瘍は組織型は同じでも抗癌剤に対する感受性はそれぞれ異なっており、この要因の1つとして抗癌剤に対する耐性が考えられている<sup>1)</sup>。抗癌剤に対する重要な耐性機構の1つに薬剤耐性遺伝子による薬剤排出機構が挙げられる<sup>1)</sup>。個々の腫瘍における薬剤耐性遺伝子の発現を検索することにより、有効な抗癌剤を用いた化学療法を選択することが可能で、より効果的な治療が行える可能性が高い。このような観点から、薬剤耐性遺伝子の発現の有無より有効な抗癌剤選択の可能性を追求する目的で、グリオーマ組織標本を用いて各薬剤耐性遺伝子の発現をRT-PCRを用いて検索した。MDR1は1986年に発見されたエネルギー依存性薬剤排出ポンプで、adriamycin(ADM)、vincristine(VCR)、cyclophosphamide(CPA)、methotrexate(MTX)など多剤耐性に関与すると言われている<sup>12)</sup>。MRP1は1992年に発見された薬剤排出ポンプであり、MDR1と同様ATP-binding protein(ABC) transporter に属し、etoposide(VP-16)やADM耐性に関与すると考えられている<sup>3)-6)</sup>。cMOAT/MPP2は1996年に発見された薬剤排出ポンプで、MRP1とhomologyを有し、VP-16耐性に関与する等の報告がある<sup>6)</sup>。MRP3はcisplatin(CDDP)、ADM耐性に<sup>7)</sup>、またMXRはmitoxantrone(MXT)耐性<sup>8)</sup>に関与するとの報告がある。これ

らの薬剤耐性遺伝子のグリオーマ組織における発現をRT-PCRを用いて検索したが、各症例および各培養細胞において耐性遺伝子の発現が一様でなく、一律の化学療法のプロトコルに問題が残ると考えられた。更に耐性遺伝子の発現にもとづいて、MXRの発現していない3例に対してMXT投与を行い、若干の腫瘍縮小効果が認められた。今後更なる検討を加えていく予定である。

## 【結語】

1. グリオーマにおいて各種薬剤耐性遺伝子の発現をRT-PCRを用いて検索した。
2. グリオーマにおいて耐性遺伝子の発現が一様でない事が判明した。
3. これらの結果にもとづき効果的な抗癌剤の選択が可能と考えられた。

## 【参考文献】

- 1) Fojo T., Ueda K., Slamon D.G. et al : Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. Proc Natl Acad. Sci 84 : 265-269, 1987.
- 2) Cole S.P.C., Bhardwaj G., Gerlach J.H. et al : Overexpression of a transporter gene in multidrug-resistant human lung cancer cell line. Science 258 : 1650-1654, 1992.
- 3) Abe T., Mori T., Wakabayashi Y. et al : Expression of multidrug resistance protein gene in patients with glioma after chemotherapy. J Neuroonc 40 : 11-18, 1998

- 4) Grant C.E., Valdimarsson G., Hipfner D.R. et al :  
Overexpression of multidrug resistance-associated  
protein increases resistance to natural product drugs.  
*Cancer Res* 54 : 357-361, 1994
- 5) Loe D.W., Deeley R.G., Cole S.P.C. et al : Biology  
of the multidrug resistance protein,MRP. *Europ J  
Cancer* 32 : 945-957, 1994
- 6) Matsumoto Y., Matsumoto M., Minemura M. et al :  
Expression of ATP binding cassette superfamily  
(MRP1, cMOAT)mRNA in etoposide and mAMSA  
resistant cell lines. *Jpn J Cancer Chemother* 24 :  
1941-1946, 1997
- 7) Marcel K., Marcel D.H., Piet B. et al : Analysis of  
expression of cMOAT,MRP3, MRP4, and MRP5,  
homologues of the multidrug resistance protein  
gene(MRP1),in human cancer cell lines. *Cancer Res*  
57 : 3537-3547, 1997
- 8) Miyake K., Mickley L., Bates S.E. et al : Molecular  
cloning of cDNAs which are highly overexpressed  
in mitoxantrone-resistant cells: Demonstration of  
homology to ABC transport genes. *Cancer Res* 59 :  
8-13 , 1999
- 9) Lee J.S., Scala S., Bates S.E. et al : Reduced drug  
accumulation and multidrug resistance in human  
breast cancer cells without associated P-glyco-  
protein or MRP overexpression. *J Cell Biochem* 65 :  
1-14, 1997
- 10) Ninomiya I., Endo Y., Sasaki T. et al : Specific  
detection of c-erbB-2 mRNA expression in gastric  
cancers by the polymerase chain reaction following  
reverse transcription. *Br J Cancer* 66 : 84-87, 1992

## 頭蓋内上衣腫の臨床検討

Clinical study of intracranial ependymomas

北里大学 脳神経外科

鈴木祥生、岡 秀宏、川野信之、宇津木聡、谷崎義徳、藤井清孝

### 【はじめに】

ependymoma(脳室上衣腫)は、全脳腫瘍の約1.9%を占め、gliomaの約6.4%を占める腫瘍である。しかし、従来の病理組織学的な悪性所見と臨床予後の間には必ずしも相関関係が認められない症例も存在し、治療に苦慮することも多い。今回、過去我々は北里大学病院開設後25年間に経験したependymomaの症例をretrospectiveに検討し、その治療と予後の関係について調査したので報告する。

### 【対象と方法】

1974年から1999年まで、過去25年間に北里大学病院脳神経外科で治療を行った頭蓋内発生ของependymoma 18例を対象とした。

WHOの組織分類の内訳は、ependymomaが13例、anaplastic ependymoma 5例であった。性別は、ependymomaで男性6例、女性7例、anaplastic ependymomaで男性4例、女性1例であった。年齢は、ependymomaでは1歳から64歳(平均29.5歳)、anaplastic ependymomaでは2歳から59歳(平均27.6歳)であった。

これらの症例をretrospectiveに検討し治療と予後の関係について調査した。

### 【結果】

放射線学的所見上腫瘍の分布は、ependymomaでは13例中12例はテント下(小脳:7例、第4脳室:5例)に発生し、残り1例は鞍上部に発生していた。

anaplastic ependymomaでは、5例中4例がテント上(前頭葉:2例、側頭葉:1例、側脳室:1例)に発生し、残り1例は小脳に発生していた。

治療は全例で手術による腫瘍摘出術を施行し、ependymomaでは、全摘出が3例で、亜全摘出が10例であった。anaplastic ependymomaでは、全摘出が2例、亜全摘出が3例であった。後療法として、

ependymomaでは10例、anaplastic ependymomaでは3例に、放射線治療を施行した。放射線治療の実際は、ependymomaでは、3例で局所照射のみ、6例で全脳照射と局所照射の混合、1例で全脳照射と局所照射の混合および脊髄照射を行った。anaplastic ependymomaでは、1例で脳局所照射のみ、2例で全脳と局所の混合照射を行った。経過観察期間は、ependymomaでは平均97.6ヶ月、anaplastic ependymomaでは平均17.8ヶ月で、再発あるいは髄腔内播種を認めた症例は、ependymomaでは13例中5例(38%)、anaplastic ependymomaでは5例中3例(60%)であった。術式との関係は、ependymomaでは全てが亜全摘出に終わった症例であった。また、anaplastic ependymomaでは1例が全摘出の症例で、2例が亜全摘出の症例であった。

Kaplan-Meier survival curveでは、Fig. 1の如く、WHO組織別でみると、有意( $p < 0.05$ )にependymomaの方が予後が良好であった。また、Fig. 2の如く、ependymomaを手術式で分類すると、有意差は出なかったが、全摘出の症例の方が予後は良好の傾向にあった。

### 【考察】

ependymomaの治療として文献的には、手術による全摘と放射線治療の追加が必要であるという報告が多い<sup>1)3)</sup>。我々の施設では、過去25年間ependymomaの治療方針として、まず第一に手術による全摘出をめざし、全摘出来なかった症例には術後放射線治療を施行してきた。再発および播種した病巣については、摘出出来る症例では手術を施行したが、具体的には放射線治療が主であった。再発した症例の検討により、ependymomaに関しては、Table 1の如く、再発した症例はすべて全摘出出来なかった症例で、手術で全摘出できれば、予後は良好であり長期間の生存が可能である。全摘出出来なかった症例

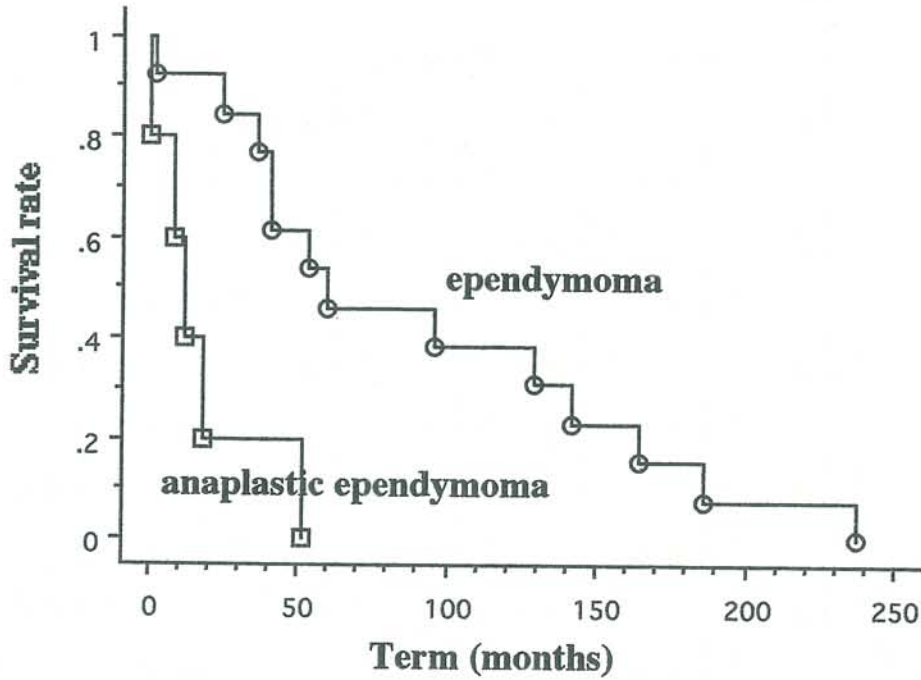


Fig. 1 WHO組織別Kaplan-Meier survival curves

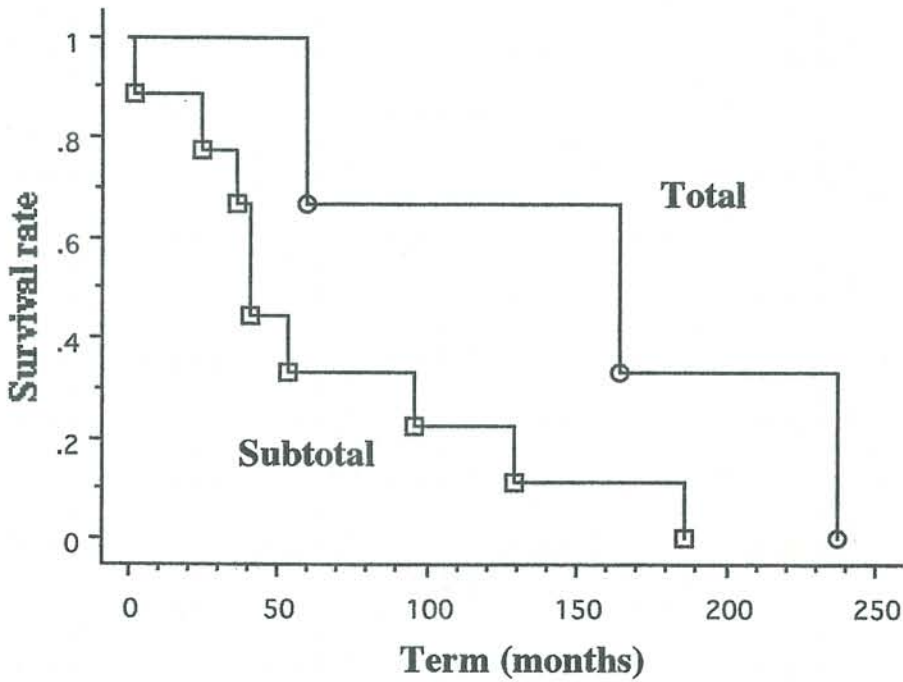


Fig. 2 ependymoma 術式別Kaplan-Meier survival curves

に関しては、多くの症例では術後放射線治療のみである程度は腫瘍の再発をコントロールできたが、特に播種した症例では、放射線治療のみでは治療困難であった。anaplastic ependymomaに関しては、Table 2の如く、たとえ手術により全摘出来たとしても播

種する症例があり、術後放射線治療だけでは予後は悪かった。ependymomaの化学療法に関しては、諸家<sup>4)-6)</sup>で見解の相違があり一定の結論が出ていないが、有効であるという報告<sup>9)</sup>もあり、このように、播種したependymoma やanaplastic ependymoma は術

**Table 1** 再発および髄腔内播種したependymoma 5症例

Case	Age/Sex	Location	Ope	Irradiation	Chemo	Outcome
1	1/F	cerebellum	sub.	50Gy	-	died36M
	3/F	cerebellum	-	41Gy	-	
2	47/M	fourthv.	sub.	58Gy	-	died24M
	49/M	fourthv.	-	52Gy	-	
	49/M	spine	-	-	-	
3	26/M	cerebellum	sub.	-	-	died142M
	29/M	spine(C6-Th3)	total	50Gy	-	
	30/M	spine(Th11-L2)	sub.	50Gy	-	
	32/M	spine(L1-S)	-	30Gy	-	
	33/M	Lt.temporal	-	45Gy	-	
	35/M	spine(C,Th,L,S)	-	24Gy	-	
	38/M	CPangle,spine	-	-	-	
4	1/M	fourthv.	sub.	50Gy	-	died41M
	1/M	fourthv.	sub.	26Gy	-	
5	28/M	cerebellum	sub.	48Gy	-	died96M脳出血
	35/M	cerebellum	-	30Gy	-	

**Table 2** 再発および髄腔内播種したanaplastic ependymoma 3症例

Case	Age/Sex	Location	Ope	Irradiation	Chemo	Outcome
1	5/F	lateral v.	sub.	50Gy	-	died18M
	6/F	lateral v.	-	-	-	
2	22/M	Rt.frontal	total	60Gy	-	died51M
	24/M	CPangle	sub.	41Gy	-	
	25/M	CPangle	-	41Gy	-	
3	59/M	Lt.temporal	sub.	60Gy	-	died12M
	60/M	Lt.temporal	sub.	-	-	

後放射線治療に化学療法を加えた集約的な治療の必要性が考えられた。

#### 【謝辞】

本検討の一部は文部省科学研究助成、学術フロンティア推進事業および北里大学医学部父兄会助成の援助を受けた。

#### 【文献】

- 1) Ferrante L, Mastronardi L, Schettini G, Lunardi P, Fortuna A. Fourth ventricle ependymoma. A study of 20 cases with survival analysis. *Acta Neurochir(Wien)* 131 : 67-74, 1994
- 2) Patterson K, Shaw D, Kubalik M, Russo C. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors.

*J Pediatr Hematol Oncol* 21: 203-211, 1999

- 3) Palma L, Celli P, Cantore G. Supratentorial ependymomas of the first two decades of life. Long-term follow-up of 20 cases (including two subependymomas). *Neurosurgery* 32: 169-175, 1993
- 4) Fouladi M, Baruchel S, Chan H, Grant R, Malkin D, Weitzman S, Greenberg ML. Use of adjuvant ICE chemotherapy in the treatment of anaplastic ependymomas. *Childs Nerv Syst* 14: 590-595, 1998
- 5) Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Allen JC, Geyer JR, Stanley P, Li H, Albright AL, McGuire CP, Finlay JL, Steven KR Jr, Milstein JM, Packer RJ, Wisoff J. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children : a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88 : 695-703, 1998

- 6) Schut L, D'Angio GJ. Recurrent intracranial ependymomas in children. Survival, patterns of failure, and prognostic factors. *Cancer* 66 : 557-563, 1990
- 7) Sutton LN, Goldwein J, Perilongo G, Lang B, Schut L, Rorke L, Packer R. Prognostic factors in childhood ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 16 : 57-65, 1990
- 8) Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol* 3 : 11-18, 1999
- 9) Needle MN, Goldwein JW, Grass J. Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer* 80 : 341-347, 1997



## 第18回 ニューロ・オンコロジーの会

第18回 世話人 横浜市立大学 脳神経外科  
林 明宗

TEL 045-261-5656 (代)  
FAX 045-252-7738

### テーマ演題 I. その他の稀な腫瘍

- (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍
- (2) 母斑症 (phacomatosis) に合併する脳腫瘍

### II. QOLを重視したグリオーマの治療

1. 日時:平成11年12月11日(土) 14:00~18:35

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 (代表)

3. プログラム (発表6分, 討論3分; 症例報告は発表5分, 討論2分)

I. その他の稀な腫瘍 - (1) 脊髄(髄内)腫瘍 (14:00-14:46) 座長 横浜市立大学 榎藤学司

#### 1) 脊髄 Gliofibroma の1例

筑波大学臨床医学系 脳神経外科 青木一泰, 松村 明, 高野晋吾, 鶴田和太郎, 能勢忠男  
病理 長田道夫  
放射線科 阿武 泉

#### 2) 診断に苦慮した脊髄髄内悪性リンパ腫の1例

自治医科大学 脳神経外科 宮脇貴裕, 草鹿 元, 篠田宗次, 増澤紀男

#### 3) 頸髄髄内 germinoma の1例

自治医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup> 上野真二<sup>1)2)</sup>, 長 弘之<sup>1)</sup>, 篠田宗次<sup>1)</sup>, 増澤紀男<sup>1)</sup>  
自治医科大学大宮医療センター 脳神経外科<sup>2)</sup> 岩佐英明<sup>2)</sup>, 森 茂夫<sup>2)</sup>, 山田直司<sup>2)</sup>

#### 4) 原発巣と頭蓋内播種巣で放射線・化学療法抵抗性の相違を認めた頸髄多形性神経膠芽腫の一例

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 保格宏務, 長島悟郎, 張 智為, 浅井潤一郎  
鈴木龍太, 藤本 司  
藤が丘リハビリテーション病院 脳神経外科 武井篤子

#### 5) 脊髄星細胞腫の臨床放射線学的検討

北里大学 脳神経外科 谷崎義徳, 岡 秀宏, 橘 滋国, 藤井清孝

#### 6) 脊髄血管芽腫の診断と治療

横浜市立大学 脳神経外科 榎藤学司, 菅野 洋, 村田英俊, 山本勇夫

II. その他の稀な腫瘍 - (2)母斑症 (phacomatosis) に合併する脳腫瘍 (14:46-15:18)

座長 横浜市立大学 菅野 洋

#### 1) Neurofibromatosis Type Iの脳MRI所見

埼玉医科大学 脳神経外科 西川 亮, 松谷雅生  
皮膚科 倉持 朗

#### 2) 家族性発生したVon Hippel-Lindau病の4例

日本大学 脳神経外科 宮上光祐, 片山容一, 中村三郎

#### 3) NF-2の2症例

東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科  
久保田有一, 久保長生, 村垣善浩, 田中 聡, 堀 智勝

4) Von Hippel-Lindau病の臨床像と発症のメカニズム

横浜市立大学 脳神経外科

村田英俊, 菅野 洋, 権藤学司, 林 明宗, 中山 敏, 山本勇夫

III. 特別講演 (15:20-16:05)

座長 横浜市立大学 山本勇夫

「本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常：遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム」

高知医科大学 泌尿器科 教授 執印太郎 先生

\*\*\*\*\* 【休憩】 (10分) \*\*\*\*\*

IV. QOLを重視したグリオーマの治療 (16:15-17:45)

座長 横浜市立大学附属浦舟病院 林 明宗  
神奈川県立がんセンター 久間祥多

1) 術中大脳機能局在判定法—電気刺激法による成績

神奈川県立がんセンター 脳神経外科

久間祥多, 西村 敏

横浜市立大学附属浦舟病院 脳神経外科

林 明宗

2) 運動領近位腫瘍摘出における術中SEPの有効性について

千葉県がんセンター 脳神経外科

大里克信, 井内俊彦, 大賀 優

千葉大学 脳神経外科

峯清一郎

千葉療護センター 脳神経外科

岡 信男

3) 中心溝近傍脳腫瘍手術における術前、術中のFunctional Mapping

岐阜大学 脳神経外科

川口雅裕, 奥村 歩, 松久 卓, 篠田 淳, 西村康明, 坂井 昇

4) 悪性グリオーマに対する中性子捕捉療法。選択的腫瘍照射および1回照射によるQOL改善の試み

筑波大学臨床医学系 脳神経外科

松村 明, 山本哲哉, 柴田 靖, 中井 啓

高野晋吾, 阿久津博義, 能勢忠男

5) 悪性グリオーマの定位的放射線治療

東邦大学大森病院 脳神経外科

清木義勝, 柴田家門, 黒木貴夫, 大塚隆嗣

6) Computer-guided surgical navigation system(Surgiscope system)によるGliomaの手術

順天堂大学 脳神経外科

菱井誠人, 新井 一, 鈴木一成, 佐藤 潔

7) QOLを重視した小児悪性グリオーマの一治療例

高知医科大学 脳神経外科

藤井本晴, 栗坂昌宏, 森 惟明

8) Incidental high-grade glioma 3例のQOLを重視した治療

慶應義塾大学 脳神経外科

吉田一成, 片山 真, 石森久嗣, 近藤 新, 島崎賢仁, 河瀬 斌

9) グリオーマにおける多剤耐性遺伝子の発現について

香川医科大学 脳神経外科

森崎訓明, 黒田摂子, 松本義人, 國塩勝三, 長尾省吾

10) 頭蓋内上衣腫の臨床検討

北里大学 脳神経外科

鈴木祥生, 岡 秀宏, 川野信之, 宇津木聡, 藤井清孝

V. 特別講演 (17:45-18:30)

座長 横浜市立大学附属浦舟病院 林 明宗

「悪性リンパ腫の治療 —自施設の経験を中心に—」

神奈川県立がんセンター 第四内科 部長 児玉文雄 先生

VI. 閉会の辞ならびに次回世話人挨拶 (18:30-18:35)

1) 会費として、受付で1,000円頂きます。

2) ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)が取得できます。

3) 会終了後、懇親会を予定しております。

## ニューロ・オンコロジーの会 (第1回~第19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)
第3回	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)
	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 $\beta$ -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科・永井政勝)
第4回	教育講演	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)
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況 (名古屋大脳神経外科・吉田 純)
	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
第5回	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)
	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
第6回	テーマ演題	転移性脳腫瘍の診断と治療
	特別講演	人がんの発生と進展にかかわる癌抑制遺伝子 (国立がんセンター生物学部長・横田 純)
	開催日	H5.12.11 (土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
第7回	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)
	教育講演	悪性リンパ腫の化学療法 (東京女子医大血液内科・押味和夫)
	開催日	H6.4.9 (土)
第8回	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)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際 (日本大学医学部放射線科・田中良明)
第9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)
第10回	教育講演	遺伝子治療の現状 (日本医科大学第2生化学・島田 隆)
	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)
第11回	教育講演	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)
	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
第12回	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・橋 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)	
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)	
第14回	開催日	H9.12.13 (土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科・秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
特別講演	癌化学療法分子標的耐性とアポトーシス (東京大学分子細胞生物学研究所 鶴尾 隆)	
第15回	開催日	H10.4.11 (土)
	世話人	東邦大学脳神経外科・柴田家門
	テーマ演題	脳室内腫瘍の治療選択
	テーマ演題	脳腫瘍 (原発・再発) に対する新しい治療の試み
特別講演	変異型ウィルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療 (慶應義塾大学生理学教室・矢崎貴仁)	
第16回	開催日	H10.12.12 (土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科・篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ grade III の治療方針
特別講演	アデノ随伴ウイルス(AAV)を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用 (自治医科大学血液学講座・遺伝子治療研究部・小澤敬也)	
第17回	開催日	H11.4.10 (土)
	世話人	東京大学脳神経外科・藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymomaの臨床像・その他
特別講演	悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法 (熊本大学脳神経外科・河内正人)	
第18回	開催日	H11.12.11 (土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科・林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍 (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍 (2) 母斑症(Phacomatosis)に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOLを重視したグリオーマの治療
	特別講演	本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム (高知医科大学泌尿器科・執印太郎)
特別講演	悪性リンパ腫の治療 - 自施設の経験を中心に - (神奈川県がんセンター第四内科・児玉文雄)	

## 次回開催予定

第19回	開催日	H12.4.8 (土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科・大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	テーマ演題	その他、最近経験した興味ある症例について
特別講演	神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構 (千葉県がんセンター生化学研究部・中川原 章)	

## 編集後記

第18回ニューロ・オンコロジーの会は横浜市立大学 医学部 脳神経外科 林 明宗先生のお世話で無事終了しました。山本勇夫教授はじめ教室の先生方多数ご出席いただき、さらに今回も香川医科大学、高知医科大学、岐阜大学 医学部 はじめ近郊の多数の先生方のご出席で活発な討論ができました。QOLを重視したグリオーマの治療と母班症に合併する脳腫瘍、脊髄腫瘍が主なテーマでした。放射線治療を主体とする脳腫瘍の治療に外科的治療の新しい工夫、薬剤耐性遺伝子などが発表され、グリオーマの治療が少しずつ進歩しているのがわかりました。本会の趣旨が果たしているようにも思います。特別講演は高知医科大学 泌尿器科の執印太郎教授にvon Hippel-Lindau病の実態と遺伝子異常について、さらに神奈川県立がんセンター 内科 児玉文雄部長に悪性リンパ腫の治療について意義ある御講演をしていただきました。毎回のことでありますが、勉強になりました。2000年を迎え本会も回を重ねるたびに有意義な会となりつつあります。さらにわれわれみんな、ニューロ・オンコロジーの進歩に貢献したいと願います。

本誌Neuro-OncologyもVol 9となりました。本誌も9巻となりましたので、形式を整えてさらに発展したいと思いますので、皆様のご意見をお聞かせください。

第19回は千葉県がんセンター 脳神経外科 大里克信先生のお世話で会がもたれます。多数ご出席ください。

## Neuro-Oncology Vol 9 No2. 1999

1999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 〒162-8666

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経外科

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

E-mail : okubo@nij.twmu.ac.jp (Osami KUBO)