

ISSN 1341-1993

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

*2000, vol 10, No 1*

ニューロ・オンコロジーの会

# *Neuro-Oncology*

ニューロ・オンコロジー

2000. vol 10. No 1

## 主題

“小児悪性脳腫瘍の診断と治療：症例報告も含む”

“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”

“その他、最近経験した興味ある症例について”

## 【目次】

はじめに	世話人 千葉がんセンター 大里克信	1
<b>I. 総説</b>		
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 中川原 章	2
<b>II. 小児悪性脳腫瘍の診断と治療：症例報告も含む</b>		
大脳基底核部に発生するgerm cell tumor -小児例の検討-	千葉県こども病院 伊藤千秋ほか	7
小児脳腫瘍におけるGH補充療法と腫瘍再発について	千葉大学 内野福生ほか	13
-腫瘍組織におけるGH受容体の発現と再発との関連性-		
術後PNETに対する放射線治療および大量化学療法を施行した1例	昭和大学藤が丘病院 武井篤子ほか	19
広範な髄液播種を伴った、髄芽腫と考えられた一例	旭川医科大学 程塚 明ほか	27
小児髄芽腫におけるMIB-1陽性率の意義	横浜南共済病院 伊藤 進ほか	33
Medulloblastoma腫瘍形成の分子機	浜松医科大学 横田尚樹ほか	37
第4脳室ependymomaは良性か？-11例の臨床病理像について-	東京女子医科大学脳神経センター 久保長生ほか	41
小児脳幹グリオーマの予後調査	北里大学 小澤達也ほか	44
小児脳橋部グリオーマ治療の再検討	日本医科大学 高橋 弘ほか	48
<b>III. 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</b>		
剖検にてradiation necrosisを確認し得たastrocytoma (grade III)の1例	横浜市立大学 宮原宏輔ほか	52
悪性神経膠腫の局所再発と腫瘍線量との関係	国立がんセンター中央病院 田中 実ほか	58
Navigationを用いたPRS術中照射によるグリオーマ治療の工夫	東京女子医科大学脳神経センター 村垣善浩ほか	64
当科におけるグリオーマに対するLINAC定位放射線治療について	自治医科大学 宮田貴広ほか	70
放射線治療後のグリオーマ髄液播種について	千葉県がんセンター 大里克信	75

IV. その他、最近経験した興味ある症例について

透明中隔より発生したglial tumorの一例.....	79
東邦大学	近藤康介ほか
術前診断に苦慮した多発性悪性リンパ腫の1例.....	85
北里大学	近藤宏治ほか
肺転移をきたした小児斜台部chordoma—症例報告—.....	89
筑波大学臨床医学系	高野晋吾ほか

## はじめに

第19回ニューロ・オンコロジーの会をお世話させて頂き、また皆様の熱心なご支援により研究会を無事にすませることができ感謝しております。今回は(1)小児悪性脳腫瘍の診断と治療、(2)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、(3)最近経験した興味ある症例について、の3つのテーマを選ばせていただきました。

特別講演は千葉県がんセンター研究局生化学部長の中川原章博士にお願い致しました。博士は当初小児外科学を専攻され、神経芽細胞腫の自然退縮への疑問から分子生物学、遺伝子解析へと研究の分野を広げ、国際的に有名になられた方です。一神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構—というタイトルのもと、臨床的側面を踏まえながら解りやすくお話していただきました。ご講演は研究の最前線でのぎを削っておられる領域にもおよび、勇気づけられた先生も多かったことと思います。

小児悪性脳腫瘍は以前と比べその治療成績は飛躍的に改善してきております。同時に小児悪性脳腫瘍に関する知見も格段と増加し、治療法にもその進歩の跡がみられます。しかし、それでも治療の効なく悲惨な経過をたどる患者さんも少なくありません。最先端の治療法を紹介していただき、その治療成績から更なる治療法の進歩をと願って企画いたしました。多くの施設から見事な治療成績のご発表をいただき、今更ながら感激致しました。また腫瘍の増殖能や分子生物学的研究の成果も述べられ、今後の研究課題が幾分明らかにされたことは非常に有意義であったと思います。

グリオーマに対する放射線治療は言うまでもなく現在強力な治療手段のひとつであります。しかし、その治療成績は未だ満足いくものではありません。髄液播種巣に対する問題、晩発性副作用の問題、など解決されなければならない問題が山積みされております。そのような問題に対する各施設での対処をお聞きしたくテーマと致しました。ご応募いただきました演題はいずれもその要望に強くお応えいただけるものでした。千葉県がんセンターでも今年度、定位的照射装置が導入され、今後の活用について悩んでおりました。各施設のご発表は照射範囲などについて沢山の示唆を与えて下さいました。あらためて感謝申し上げます。

最近経験した興味ある症例を3つめのテーマとさせていただきます。日常の診療で、稀なためその病態の把握に困難をきわめる例に遭遇することがあります。また意見を求められ、答えに窮した経験もあるかと思えます。稀な病態には研究上のおもわぬヒントが隠されていることもあり、数多くの知見を積み重ねていくことが必要と思われます。今回も3題の稀な病態のご発表があり、大変参考となりました。

会員の皆様のご研究の発展を祈念しつつ、第19回ニューロ・オンコロジーの会へのご協力に重ねて感謝申し上げます。

第19回ニューロ・オンコロジーの会世話人  
千葉県がんセンター  
脳神経外科 大里 克信

# 正常神経堤発生と神経芽腫の分子生物学

千葉県がんセンター生化学研究部

中川原 章

## 【はじめに】

小児の代表的な悪性固形腫瘍である神経芽腫 (neuroblastoma, NBL) は、神経堤に由来する副腎交感神経系細胞から発生する、いわゆる末梢神経のがんである。神経芽腫は多彩な臨床像を示すことが特徴であり、ヒトがんの中で最も高頻度に自然退縮 (spontaneous regression) を起こすことが知られている。この神経芽腫の退縮は、腫瘍細胞の分化・成熟とアポトーシスが並行して起っているために生じるものであることが最近分かってきたが、それらの所見は我が国で施行されている尿中VMA/HVA測定によるマススクリーニングで発見される神経芽腫で高頻度に見られる。現在、話題になっているマススクリーニングを継続するか停止するか議論は、そのまま、神経芽腫の臨床と自然退縮を含む生物学的特性の問題でもある。ここでは、現在までに明らかにされている神経芽腫の分子生物学的基盤について、臨床と関連したものをとりあげて概説する。

## 【正常副腎交感神経細胞の発生・分化】

神経芽腫の発生母体となる神経堤細胞は、発生初期の神経管に近接する背側神経板から遊走し、腹側へ移動しながら複数の発生系統 (lineage) へ分かれていく。この初期の段階で働くシグナルを担う分子の中心が BMP (bone morphogenetic protein) である。神経堤細胞は皮膚の色素細胞、知覚神経細胞 (後根神経節) 腸管神経細胞、交感神経細胞などへ分かれていくが、交感神経細胞の一部はさらに遊走を続け、副腎に到達して副腎髄質細胞へと分化する (図1)。過去10年ほどの間に、これらの神経細胞運命決定や分化の方向性を決める重要な因子が明らかになってきており、その中で神経芽腫に深く関係したものととして、MYCN, MASH1, Phox 2a, Phox 2b などの核内転写因子がある。神経分化の下流では、神経の分化

シグナルを送る神経栄養因子 (neurotrophic factor) の受容体発現が重要で、その主なものとして、GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) 受容体 (Ret, GFR $\alpha$  ファミリー) や NGF (nerve growth factor) 受容体 (TrkA, TrkB, TrkC, p75<sup>NTR</sup>) などが挙げられる<sup>1)</sup>。もちろん、神経堤細胞は腹側へ遊走しながら分化とともに増殖し、神経栄養因子のシグナルが入るようになって増殖は抑制され、一部 (約半数) の細胞はプログラム細胞死によって選択される。このプログラム細胞死は無秩序に起こるのではなく、神経の高次構造形成に必須のプロセスである。ちなみに、「プログラムされた細胞死 (programmed cell death, PCD)」の概念は、成熟の最終段階にある交感神経細胞がターゲット細胞または組織から供給される限られた量の NGF を奪い合い、結果的に NGF 欠乏状態に陥った細胞が生存出来ずに死んでいき、NGF の奪い合いに勝ち残った細胞が生存し成熟していくという現象から生まれている。したがって、この現象には NGF の受容体である TrkA の発現が必須である<sup>2)</sup>。後に、PCD は細胞のアポトーシスとほとんど同じ現象であることが分かり、現在では両者はほぼ同義語として使われているが、神経芽腫はまさにこの交感神経の前駆細胞から発生したものである。

## 【神経芽腫の自然退縮とプログラム細胞死】

神経芽腫の自然退縮は無秩序に起こるものではなく、その特徴を挙げてみると、(1) 年齢に依存している (1歳未満)、(2) 転移または多中心性腫瘍の形で離れた部位に複数腫瘍があっても、ほぼ同じ時期に退縮が始まる、(3) 腫瘍細胞の分化と細胞死が並行して起こっている (4) 腫瘍の転移部位は、肝、骨髄、皮下、近接リンパ節に限定されている。現在のところ、この自然退縮の分子機構についてはほとんど不明であるが、唯一の手掛かりは

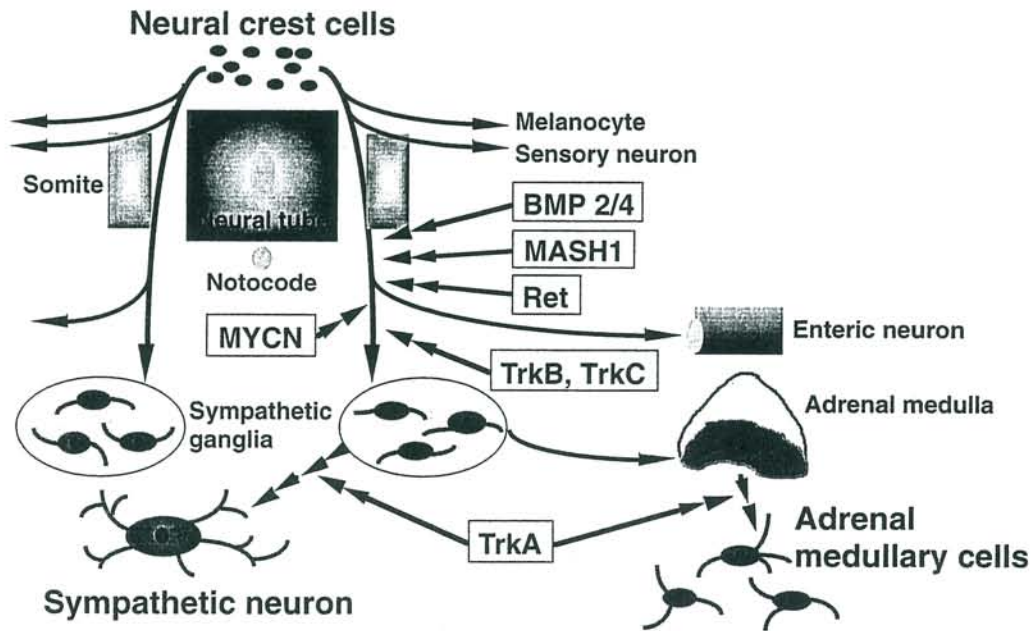


図 1 Migration and Differentiation of Neural Crest Cells

NGF とその高親和性受容体である TrkA の発現である。すなわち、既述のように、正常交感神経細胞の PCD は NGF の相対的欠乏によってもたらされる。そして、この交感神経細胞から発生する神経芽腫の中で自然退縮するものはほぼ間違いなく TrkA を高発現している。したがって、正常交感神経細胞の PCD と神経芽腫の自然退縮は TrkA で繋がっていることになる。このことは、神経芽腫ががんであるにもかかわらず、正常交感神経の発生過程で起こっている PCD と酷似した現象が腫瘍の中で起こっていることを示唆していることになる<sup>3)</sup>。

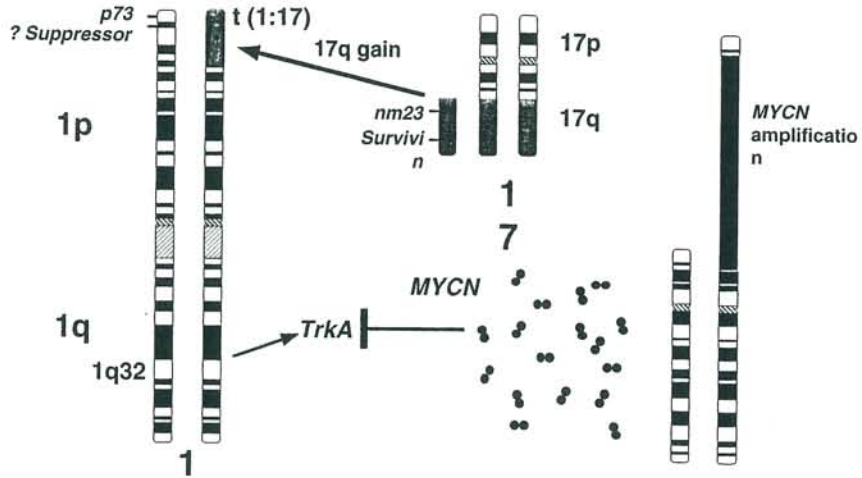
【神経芽腫の発がん染色体・遺伝子の異常】

神経芽腫は、あくまでも腫瘍またはがんであり、その生物学的特性は発がんの原因となる染色体・遺伝子の異常によって制御されている。現在までに分かっているその主なものを挙げてみる(図 2)。

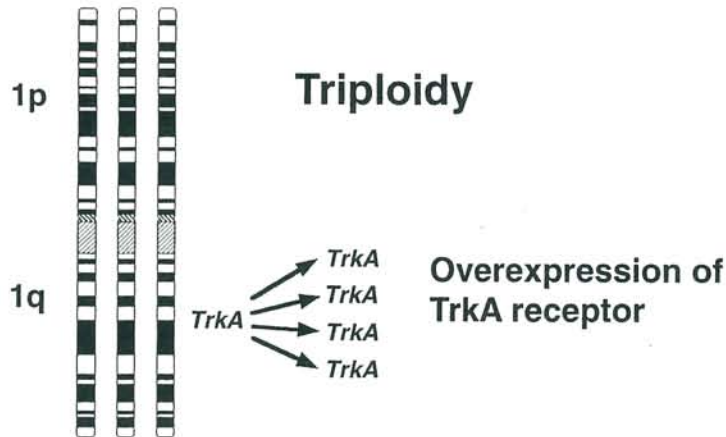
(1) MYCN 増幅、DDXI 増幅: MYCN と DDXI は共に 2p24.1 にマップされ、進行神経芽腫では両遺伝子を含む約 1 Mb の領域(アンプリコン)が増幅している。このアンプリコンの中には常に MYCN が含まれるが、DDXI は MYCN の遠位部に位置し、必ずしも同時に増幅しているとは限らない。両遺伝子とも神経芽腫の悪性度と密接に関連していると考えられる<sup>4,5)</sup>。

(2) 1p36 ヘテロ接合性の消失: 進行神経芽腫の多くで 1 番染色体短腕遠位領域の欠失が見られる。特に、MYCN 増幅のある神経芽腫では、ほぼ全例にこの領域の欠失が存在する<sup>6)</sup>。ここには 1 個または複数のがん抑制遺伝子が存在するものと思われるが、他の多くのがんでもこの領域の欠失が報告されており、共通した抑制遺伝子が存在する可能性がある。我々は、がん抑制遺伝子が存在する可能性が非常に高い 1p36.2 領域のホモ欠失を神経芽腫細胞株で見出し、遺伝子の同定を行った(図 3)<sup>7)</sup>。約 800kb の PAC コンティグのシーケンスを 80% 終了し、少なくとも 6 個の遺伝子が 500kb のホモ欠失領域に存在することを確認した。まだ未確認の遺伝子が 2~3 個存在するものと考えているが、現在、がん抑制遺伝子の同定・確認を行っている。

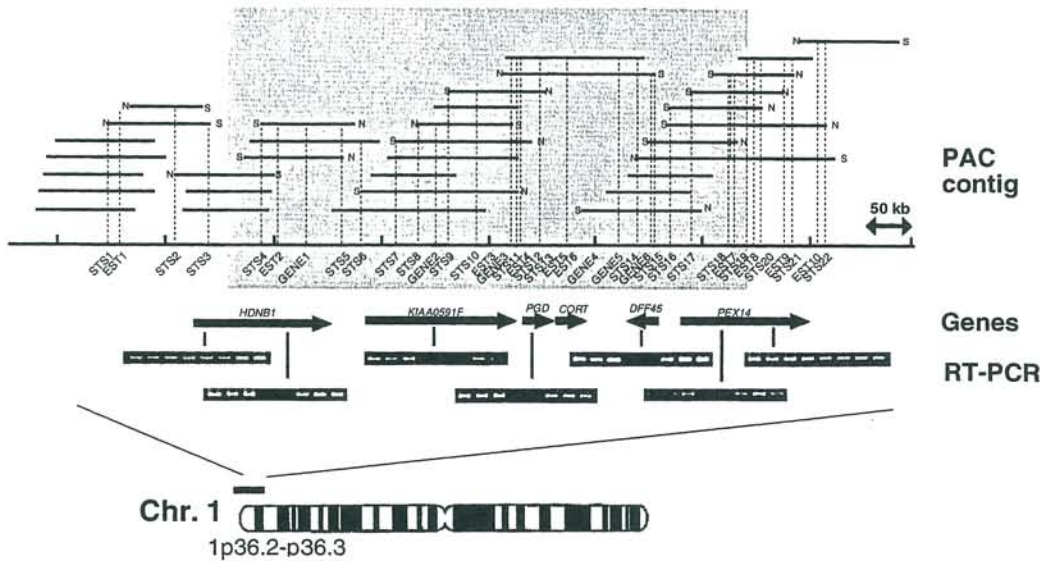
(3) 17q 増加: やはり、進行神経芽腫で高頻度で 17q23 領域を中心とした染色体の増加が見られる<sup>8)</sup>。現在、この中の原因遺伝子の検索が進められているが、その同定は容易ではない。我々は、ここにマップされた Survivin に注目し、神経芽腫における意義について解析した<sup>9)</sup>。その結果、Survivin は病期の進行に伴って発現が高くなっており、神経芽腫細胞の生存促進に何らかの役割を果たしていることが示唆された。その他に既知の



⊗ 2(A) Genetic regulation of aggressive neuroblastoma



⊗ 2(B) Genetic pattern of favorable neuroblastoma



⊗ 3 Homozygously Deleted Region in the Neuroblastoma Locus on Chromosome 1p36.2-p36.3



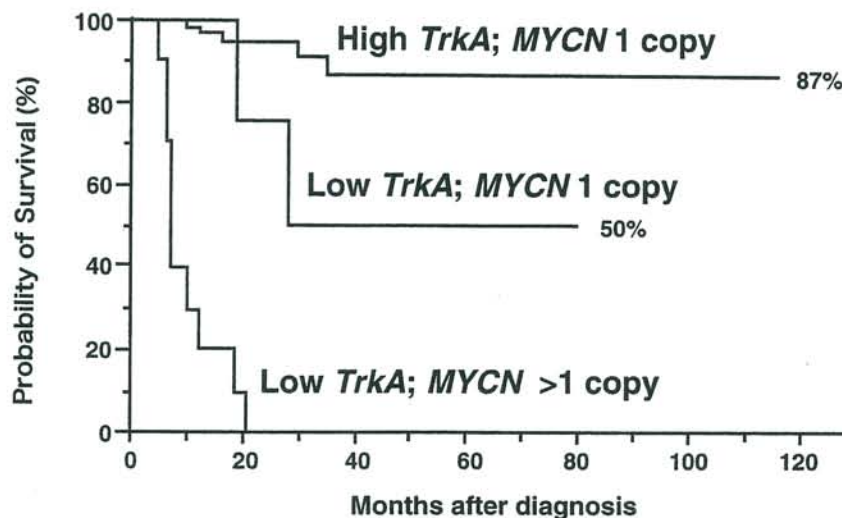


図4 神経芽腫の予後に及ぼすMYCN増幅とTrkA発現の影響

の遺伝子としては転移に関連した nm23 がマップされている。

- (4) 11q23 ヘテロ接合性の消失: 11q23 の欠失は、いわゆる中間型神経芽腫 (MYCN 増幅はないが、進行した腫瘍) で高頻度見られる<sup>10)</sup>。ここでは、MYCN 増幅は関連しないがん抑制遺伝子が存在するものと考えられているが、まだ原因遺伝子の同定はなされていない。
- (5) DNA ploidy: 神経芽腫における DNA ploidy は極めて特徴的で、予後とよく相関している。すなわち、whole chromosome gain の形をとった aneuploidy、なかでも hyperdiploidy (過二倍体) の腫瘍は予後良好なものに多い。一方、MYCN の増幅したものはほぼ例外なく diploidy (二倍体) となっている。この aneuploidy 形成の分子機構については、現在のところ不明である。

#### 【神経芽腫の生物学的予後因子】

神経芽腫の生物学的特性は、以上のような発がんに関連する遺伝子異常に大きく影響されているが、腫瘍細胞の特性はその結果として制御されている遺伝子発現の異常によって決まる。

- (1) Trk ファミリー受容体の発現: すでに述べたように、Trk ファミリーチロシンキナーゼ受容体の発現は、神経芽腫のバイオロジーを左右する最も重要な因子である(図4)。すなわち、予後良好な神経芽腫では TrkA が高発現し、十分な量の NGF 存在下では神経突起を伸ばして分化する。しかし、予後不良な腫瘍では TrkA の発現は抑制されており、NGF にも反応しないことが多い<sup>11)</sup>。一方、TrkB 受容体の発現は、逆に予後不良な神経芽腫でむしろ高く発現しており、そのリガンドである brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と neuro-

trophin-4/5 も腫瘍細胞そのものから分泌されてオートクリン・パラクリンの形で腫瘍細胞の生存を促進している<sup>12)</sup>。

- (2) MRP 多剤耐性遺伝子の発現: 進行神経芽腫の治療で最も難渋するのが多剤耐性の問題である。たとえば、MYCN 増幅した神経芽腫に cisplatin, cyclophosphamide, adriamycin 等を大量投与した場合、通常、当初はよく反応して腫瘍は著しく縮小するが、数ヶ月後にはそれらの薬剤が効きにくくなる。多剤耐性獲得に関与する遺伝子として mdr1 と MRP がよく知られているが、なかでも MRP の発現は進行神経芽腫で高く、耐性獲得の一因となっている可能性が高い<sup>13)</sup>。
- (3) MidkineとPleiotrophinの発現: Midkine (MK) と Pleiotrophin (PTN) は同じファミリーメンバーの分泌蛋白質であり、神経栄養因子作用、血管増殖因子作用、細胞の形質転換作用など、多彩な機能を有する。しかし、興味深いことに、神経芽腫においては、両者は異なった発現パターンを示し、MK は予後不良な神経芽腫で高く発現し、逆に PTN は予後良好な神経芽腫で高く発現している<sup>14)</sup>。両者の受容体が明らかになれば、この逆相関の生理的意味がはっきりしてくるものと期待される。

#### 【結語】

神経芽腫の生物学的特性は極めて多様であり、がんの持つすべての特性(増殖、分化、細胞死)を臨床的な形ではっきりと示す腫瘍であると言っても過言ではない。すなわち、悪性増殖するものと自然退縮するもの、そしてその中間の病態を示すものが比較的明確に分けられ、異なる分子基盤を持つことが明らかになってきた。今後、さらに治療成績を向上

させるためには、神経芽腫のより詳細な分子機構を明らかにし、正常交感神経細胞の発生と分化の分子機構の中で何が発がんのターゲットになっているのかを確定していく必要がある。その意味で、ポストゲノム時代を迎えた現在は、新しい診断法と治療法の開発にチャレンジする絶好の時が来ているものと思われる。

#### 【文献】

- 1) Nakagawara A, et al: Expression and function of Trk and its related genes in human neuroblastoma. Neuroblastoma (Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, and Voute PA), pp147-157, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- 2) Nakagawara A: The NGF Story and Neuroblastoma. Med Pediatr Oncol 31: 113-115, 1998.
- 3) Nakagawara A: Molecular basis of spontaneous regression of neuroblastoma: Role of neurotrophic signals and genetic abnormalities. Hum Cell 11:115-124, 1998.
- 4) Seeger RC, et al: Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. N Engl J Med 13: 1111-1116, 1985.
- 5) Squire JA, et al: Co-amplification of MYCN and a DEAD box gene (DDX1) in primary neuroblastoma. Oncogene 10: 1417-1422, 1995.
- 6) Schwab M, et al: Genomic instability in 1p and human malignancies. Genes Chromosom Cancer 16: 211-229, 1996.
- 7) Ohira M, et al: Identification and characterization of a 500-kb homozygously deleted region at 1p36.2-36.3 in a neuroblastoma cell line. Oncogene 19: 302-4307, 2000.
- 8) Caron H, et al: Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. N Engl J Med 334: 225-230, 1996.
- 9) Islam A, et al: High expression of *Survivin*, mapped to 17q25, is significantly associated with poor prognostic factors and promotes cell survival in human neuroblastoma. Oncogene 19:617-623, 2000.
- 10) Guo C, et al: Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastoma. Oncogene 18: 948-957, 1999.
- 11) Nakagawara A, et al: Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. N Engl J Med 328: 847-854, 1993.
- 12) Nakagawara A, et al: Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. Mol Cell Biol 14: 759-767, 1994.
- 13) Norris MD, et al: Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. N Engl J Med 334: 231-238, 1996.
- 14) Nakagawara A, et al: Differential expression of pleiotrophin and midkine in advanced neuroblastomas. Cancer Res 55: 1792-1797, 1995.

# 大脳基底核部に発生する germ cell tumor — 小児例の検討 —

Germ cell tumors in the basal ganglia in children

千葉県こども病院 脳神経外科

伊藤千秋、伊達裕昭

## 【はじめに】

頭蓋内に発生する胚細胞腫瘍のうち、視床・基底核部に発生するものはその5-14%を占める(4,13,14)。松果体に発生する胚細胞腫瘍と同様放射線感受性が高く、時に"curable"とまでいわれる腫瘍であるが(2,3)、診断に苦慮する例がある。診断の遅れた例では治療によっても満足すべき機能の改善が得られず(5,13)、機能予後を改善させるためには早期の診断が重要である。今回我々は視床・基底核部に発生した胚細胞腫瘍の4小児例を対象に、特に早期診断上の留意点という観点から画像所見、生検所見を分析、検討した。

## 【対象と方法】

対象は1988年10月から2000年3月までの間に経験した、視床・基底核部に主座をおく胚細胞腫瘍4例である (Table 1)。発症時年齢は9歳8か月から14歳8か月 (平均11歳8か月) で全例男児であった。2例 (症例2、4) はDown 症候群例であった。全例片麻痺で発症し、緩徐に進行した。経過中症例1、3では知能低下 (症例1: total IQ=73、症例3同70)、流涎や構語障害などの仮性球麻痺症状を認めた。一方Down症候群児では知能低下を評価することはできなかったが、1例では頭蓋内圧亢進による頭痛、もう1例では発症時に意識消失発作を認めた。発症から診断に至るまでの期間は4か月から40か月であった。症例3は当科初回受診時 (発症21か月時) に行った検査では診断を確定できなかった。症例4を除く3例では生検 (開頭術1例、定位脳手術2例) により組織学的診断を確定した。定位脳手術では少なくとも2か所から検体を採取した。症例3では発症21か月時、40か月時に2回生検を施行した。症例4では生検の承諾が得られず組織学的診断は得られなかったが、画像所見ならびに放射線治療に伴う画像所見の変化から胚細胞腫瘍と診

断した。腫瘍マーカーについては、血中 human chorionic gonadotropin (HCG)、HCG  $\beta$  値は症例4を除く3例で陽性 (HCG: 31-104 mIU/ml、HCG  $\beta$ : 0.1-0.8 ng/ml)、髄液中 (3例で検索) のそれは2例で陽性 (HCG: 32-50mIU/ml、HCG  $\beta$ : 0.4-1.4ng/ml) であった。 $\alpha$ -fetoprotein、carcinoembryonic antigenはいずれも陰性であった。

分析は、(1)他院で撮影されたものを含め入手し得た範囲で初回に撮影された画像 (初回画像、CT: 発症後1か月から1年8か月に撮影、MRI: 同3か月から1年9か月) と診断まで時間を要した3例 (症例1、2、3) における診断確定時の画像 (診断時画像) の特徴、(2)3例の生検所見について行ない、特に早期診断上の留意点を検討した。

## 【結果】

### 1 画像所見

#### CT 所見

##### 【初回画像】 (Table 2)

全例に異所性片側性の石灰化 (尾状核3例、内包後脚1例) を認めた。また3例は尾状核を中心とした基底核部に、1例は大脳脚に境界不鮮明な淡い高吸収域を認め、前者の1例では側脳室前角にも高吸収域が及んでいた。造影剤によるごく軽度の増強効果、患側の脳室や脳溝の軽度の拡大をそれぞれ2例ずつ認めた。占拠効果や腫瘍形成は認められなかった。

##### 【診断時画像】

視床・基底核部に、造影剤による著明な増強効果と周囲に低吸収域を有する腫瘍を認めた。2例では側脳室前角に高吸収域が進展し、うち1例は対側前角に及んでいた。腫瘍内部のう胞形成、患側の大脳半球・脳幹部の萎縮をそれぞれ2例ずつ認めた。

Table 1 4症例のprofile

	発症時 年齢	性別	合併症	初発症状	随伴症状	発症から診断まで の期間 (か月)	生検
症例1	9歳10か月	M	なし	左片麻痺	IQ低下、仮性球麻痺	24	+
症例2	14歳8か月	M	Down症候群	左片麻痺	頭痛(頭蓋内圧亢進)	14	+
症例3	12歳7か月	M	なし	左片麻痺	IQ低下、仮性球麻痺、頭痛	40	+
症例4	9歳8か月	M	Down症候群	右片麻痺	意識消失発作	4	-

Table 2 CT、初回画像所見(発症後1か月から1年8か月)  
(HD: high density, LD: low density, \*軽度)

# 異所性片側性石灰化	4
# 吸収値の変化	4
尾状核のHD	3
大脳脚のHD	1
視床、側脳室体部のLD	2
# 増強効果 (n=3)	2*
# 脳室、脳溝の軽度拡大	2
# 腫瘍形成	0

MRI所見

【初回画像】(Table 3)

T1強調画像(3例)では、CT上の高吸収域、低吸収域はいずれも等信号として描出された。T2画像では両領域とも不均一な高信号域として描出された。T2画像の高信号域はCTでみられた吸収値の変化領域よりも広範囲に及んだ。

【診断時画像】

T1画像ではCT上の高吸収域、低吸収域ともに不均一で、比較的境界鮮明な低信号域として描出され、ガドリニウムによる増強効果を認めた。T2画像では不均一な高信号域として描出された。

2) 生検所見

3例に4回、計9か所から検体を採取した。この内6か所から採取した検体に陽性所見(腫瘍像)を認めたものの、3か所から採取した検体ではnegative studyとなった。Negative studyとなった検体はすべて症例3で21か月時に行った生検で採取したものであった。陽性所見を呈した標本には、核小体の明瞭な、明るい胞体を有する大型多角形細胞とリンパ球様の小型細胞の浸潤を示すいわゆるtwo-cell pattern germinomaの所見が認められた。大型細胞はPAS染色

陽性であった。標本中にHCG陽性細胞を確認することはできなかった。

【症例呈示】

症例3 14歳、男児

12歳7か月時左下肢の麻痺で発症した。1年半程症状は固定されていたがその後徐々に進行し、発症21か月時に当科へ紹介となった。受診時のCTでは右尾状核の小さな石灰化ならびに尾状核から被殻、側脳室前角に至る高吸収域と視床、側脳室周囲の低吸収域を認めた。高吸収域にはごく軽度の増強効果を認めた。同側の脳室や脳溝は対側に比べわずかに拡大していた。MRIT1画像では、CTでの高吸収域、低吸収域ともに等信号を示し、周囲の正常組織と区別ができなかった。T2画像ではCTの高吸収域、低吸収域ともに不均一な高信号を呈していた(Fig.1)。血中、髄液中HCGはそれぞれ40、32mIU/ml、HCGβはそれぞれ0.1、0.4ng/mlと軽度上昇していた。画像所見、HCG所見から胚細胞腫瘍を疑い、診断確定のため定位脳手術による生検を施行した。生検では高吸収域となった尾状核と被殻の高吸収域、側脳室体部の低吸収域の3か所をtargetとし計6個の検体を採取した。標本では血管周囲へのリンパ球の集簇、白質

Table 3 MRI、初回画像所見 (発症後3か月から1年9か月)  
CT上のhigh density, low densityとの比較  
(HD : high density, LD : low density)

	HD (n=4)	LD (n=2)
T1 (n=3)	等信号 : 3*	等信号 : 1
T2 (n=4)	高信号 : 4	高信号 : 2

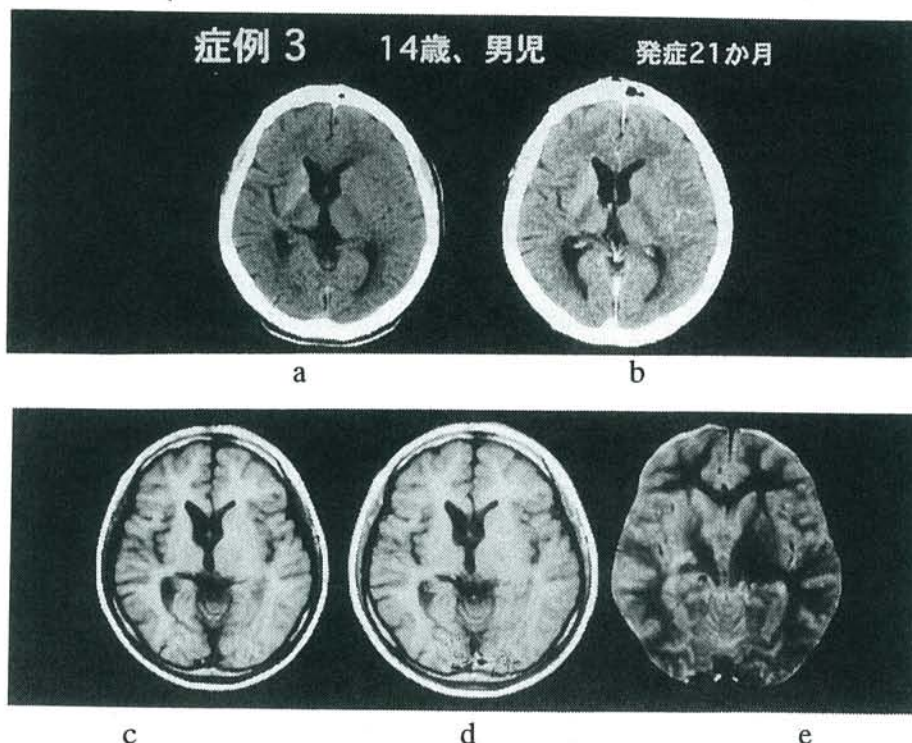


Fig.1 症例3、21か月時のCT, MRI  
a:CT b:CT(造影後) c:MR(T1) d:MRI(T1、造影後) e:MRI(T2)

の海綿状変化と瀰漫性のmicrogliaの増生、gliosis が認められたものの、腫瘍性病変の所見は得られず、診断を確定できなかった。このため外来での経過観察としたが、この後も麻痺は徐々に進行した。発症40か月時に撮影したCTでは視床・基底核部と側脳室前角周囲に腫瘍の形成を認めた。腫瘍には著明な増強効果を認め、基底核部の腫瘍の内部にはのう胞を伴っていた。患側の脳萎縮が顕著であった。MRI T1画像ではCT上の高吸収域は低信号を呈した(Fig.2)。再度生検を行ない、基底核部および前角周囲の腫瘍から採取した標本にPAS陽性の明るい胞体を有する大型腫瘍細胞とリンパ球増生からなる、いわゆるtwo-cell pattern germinomaの所見を認めた(Fig.3)。

【考察】

頭蓋内に発生する胚細胞腫瘍のうち、視床・基底核部に発生するものは5-14%を占めるとされ(4,13,14)、必ずしもまれではない。臨床的特徴として性格変化や知能低下などの精神症状を示すこと(8,10)、発症から確定診断まで長期間を要することが知られている(4,8,13)。本検討の3例(症例1、2、3)も発症から確定診断まで平均2年2か月を要した。このように長期間を要することの主たる要因は画像所見から「腫瘍性病変」と診断できなかったことにあると考えられる。

我々が検討した初回画像は発症後1か月から1年9か月の間に撮影されたもので、必ずしも「病初期」の画像とはいえないものの、そうした画像所見の特徴

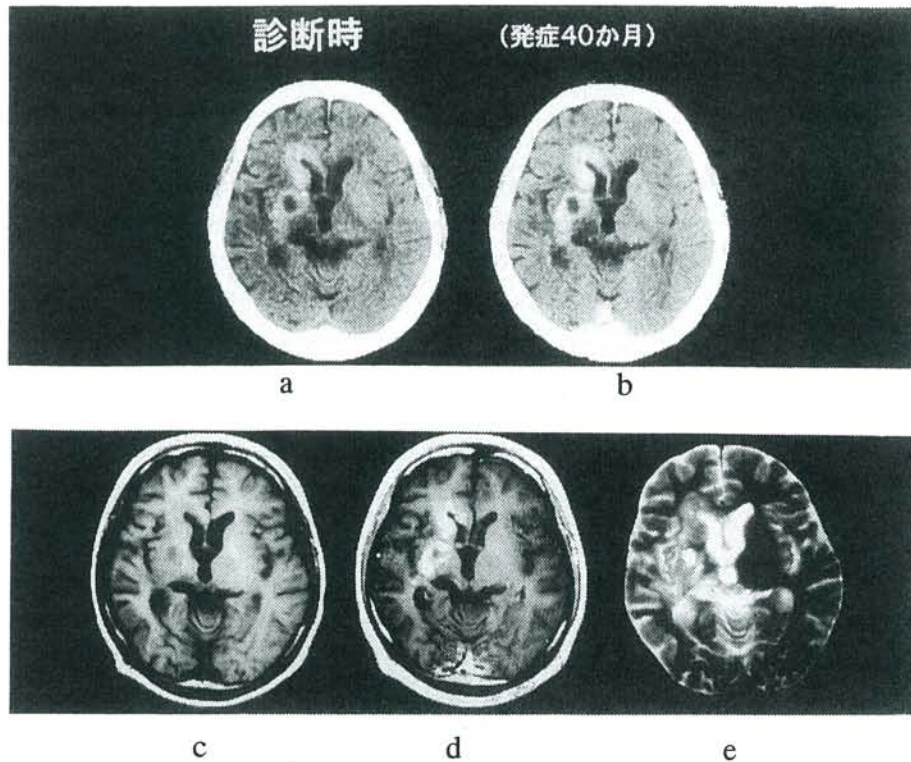


Fig.2 症例3、40か月時のCT, MRI  
a: CT b: CT (造影後) c: MR (T1) d: MRI (T1、造影後) e: MRI (T2)

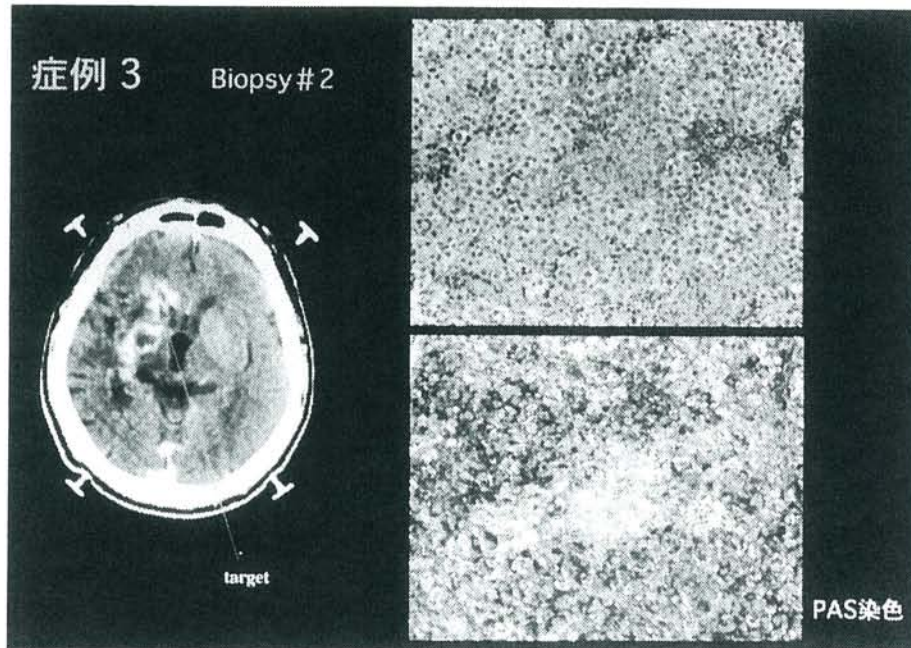


Fig.3 症例3、2回目 (40か月時) の生検部位と組織所見

を検討することは早期診断上有用である。CT初回画像では異所性片側性の石灰化と基底核や大脳脚に淡い高吸収域を全例に認め、特徴的な所見と考えられた。増強効果はあっても軽度で、腫瘤形成は認められなかった。"early stage"のCT画像の特徴は、視床・基底核部の占拠効果をもたない高吸収域と報告

され(2,5,13,16,17)、石灰化や造影剤による軽度の増強効果、のう胞形成が早期から認められる(13)。MRIT1画像ではCT上高吸収域、低吸収域を示す部分はいずれも等信号として描出され、正常脳組織との区別は困難であった。T2画像ではCTで示される病変よりやや広範囲にわたる不均一な高信号域として描

出された。MRIにおける"early stage"の画像は、T1画像でガドリニウムによる軽度の増強効果を示す低信号あるいは等信号、T2画像では不均一な高信号といわれ、のう胞や腫瘍内出血のない例では非特異的である(2,3,5,17)。初回画像の分析でみられたCT、MRIの変化は軽微であったが、「病初期」における画像所見はさらに軽微であると考えられる。画像診断には前述の所見を十分念頭におく必要がある。今回の検討からは、病変の確認にはCTが、病変の範囲の把握にはMRIが優れていると考えられた。腫瘍自体の変化とは別に、患側の脳幹を含め脳萎縮が生じることが知られている。初回画像の検討で2例に患側の脳室や脳溝の軽度の拡大を認めたが、正常範囲の左右差とも判断しうる変化であった。萎縮の生じる機序を含め興味深い現象ではあるが(2,6)、「病初期」における診断的意義は少ないと考えられた。

生検で9か所から採取した検体中3か所からの検体がnegative studyとなった。興味深いことは、腫瘍が進行し画像上著明な増強効果を示した段階で採取した検体はすべて陽性所見であったのに対し、増強効果がごく軽度の時期(症例2、21か月時)に採取した検体はすべてnegative studyであったことである。Ranjanらはnegative studyの要因としてtechnical error, targetの不適切な選択、標本が小さい点とともに腫瘍の均一性や密度(consistency)が関与すると述べている(11)。増強効果がごく軽度の段階では腫瘍細胞の密度は低いと考えられ、negative studyとなる可能性は否定できない。Higanoらも定位脳手術で診断を確定できなかった1例を報告しており(2)、生検が必ずしも確定診断に結びつかないことにも留意すべきである。

本検討では、2例がDown症候群例であった。胚細胞腫瘍はDown症候群に合併することの多い腫瘍の1つで(12)、すでに多くの報告がある(1,7,9,15)。この場合視床・基底核部に発生することが多い(9,15)。泌尿器科領域でもDown症候群例に睾丸の胚細胞腫瘍が多く発生することが知られており、血中FSHの増加や21染色体にあるoncogeneの関与が指摘されている(12)。機序の解明を含め今後の検討が期待されている。

以上診断、特に早期診断上の特徴、留意点を中心に考察を加えた。診断のためには画像所見、生検所見、腫瘍マーカー値を参考にすることが不可欠であるが、一方で「病初期」に示される画像所見の変化は軽微で、生検もnegative studyとなる場合があることには留意すべきである。特に画像所見は診断の基本であり、また生検の承諾が得られず腫瘍マーカーも陰性を示す例では唯一の診断根拠となることから、Higanoらの指摘するように(2)生検なしでも治療を始めることができるまで診断の精度を高めていく必要がある。

## 【文献】

- 1) Fujita T, Yamada K, Saitoh H, Itoh S, Nakai O: Intracranial germinoma and Down's syndrome. -case report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32: 163-165, 1992
- 2) Higano S, Takahashi S, Ishii K, Matsumoto K, Ikeda H, Sakamoto K: Germinoma originating in the basal ganglia and thalamus: MR and CT evaluation. *Am J Neuroradiol* 15:1435-1441, 1994
- 3) Kim DI, Yoon PH, Ryu YH, Jeon P, Hwang GJ: MRI of germinomas arising from the basal ganglia and thalamus. *Neuroradiology* 40:507-511, 1998
- 4) Kobayashi T, Kageyama N, Kida Y, Yoshida J, Shibuya N, Okamura K: Unilateral germinomas involving the basal ganglia and thalamus. *J Neurosurg* 55: 55-62, 1981
- 5) Komatsu Y, Nasushima K, Kobayashi E, Ebihara R, Enomoto T, Nose T, Maki Y: CT and MR of germinoma in the basal ganglia. *AJNR* 10: S9-S11
- 6) Kwak R, Sano S, Suzuki J: Ipsilateral cerebral atrophy with thalamic tumor of childhood. *J Neurosurg* 48: 443-449, 1978
- 7) Matsumura N, Kurimoto M, Endo S, Fukuda O, Takaku A: Intracranial germinoma associated with Down's syndrome. *Pediatr Neurosurg* 29: 199-202, 1998
- 8) 武藤庫参、金 光明、富沢貞造、高尾龍雄、奥野武彦、山下純宏: 特異なCT像を呈した基底核部germinomaの1例。脳と発達 17: 453-458, 1985
- 9) Nakashima T, Nishimura Y, Sakai N, Yamada H, Hara A: Germinoma in cerebral hemisphere associated with Down syndrome. *Child's Nerv Syst* 13:563-566, 1997
- 10) 沼部俊夫、神岡芳雄: 異所性松果体腫の1例。脳神経科 15: 793-800, 1963
- 11) Ranjan A, Rajshekhar V, Joseph T, Chandy MJ, Chandi SM: Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg* 79:839-844, 1993
- 12) Satgé D, Sasco AJ, Curé H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ: An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome. Three case reports and a review of the literature. *Cancer* 80: 929-935, 1997
- 13) Soejima T, Takeshita I, Yamamoto H, Tsukamoto Y, Fukui M, Matsuoka S: Computed tomography of germinomas in basal ganglia and thalamus. *Neuroradiology* 29: 366-370, 1987
- 14) Tamaki N, Lin T, Shirataki K, Hosoda K, Kurata H, Matsumoto S, Ito H: Germ cell tumors of the thalamus and the basal ganglia. *Child's Nerv Syst* 6:3-7, 1990

- 47: 28-31, 1997
- 16) 山田弘、今村健、坂井昇、安藤隆、平田俊文、  
操尚、坂田一記、下川邦泰：大脳基底核部原発  
germinoma. CTスキャンにて経過追求しえた1  
症例の報告と文献的考察：脳神経 32 : 387-386,  
1980
  - 17) Yamana D, Tohyama J, Mike T, Fukaya N, Okano M,  
Mimura M, Banno T, Ohba S: Germinoma arising in  
the basal ganglia in early stage. CT and MRI find-  
ings. Radiation Medicine 13 : 305-308 : 1995



# 小児脳腫瘍におけるGH補充療法と 腫瘍再発について

## —腫瘍組織におけるGH受容体の発現と再発との関連性—

Brain tumor recurrence in children treated with growth hormone:  
- Relation to immunohistochemical study on GH receptor-

千葉大学医学部脳神経外科<sup>1)</sup> 小児科<sup>2)</sup> 臨床病理部<sup>3)</sup>  
千葉県がんセンター脳神経外科<sup>4)</sup>  
千葉県こども病院脳神経外科<sup>5)</sup>

内野福生<sup>1)</sup>、佐伯直勝<sup>1)</sup>、岩立康男<sup>1)</sup>、山浦晶<sup>1)</sup>、今田進<sup>2)</sup>、安田敏行<sup>2)</sup>、  
新美仁男<sup>2)</sup>、掘内文男<sup>3)</sup>、中野雅行<sup>3)</sup>、井内俊彦<sup>4)</sup>、伊達裕昭<sup>5)</sup>

### Abstract

**Purpose:** GH replacement therapy is required in the majority of children with GH deficiency after treatment of sellar and suprasellar tumors. Owing to the high cell proliferative ability of human GH (hGH), its influence on tumor recurrence has been debated. We retrospectively studied the immunohistochemical expression of the GH receptor in various tumor tissues, in order to investigate the relation between tumor recurrence and hGH replacement. **Methods:** GH replacement therapy was performed in 25 patients (8 boys and 17 girls) after the treatment. Tumor recurrence was noted in 4 patients (craniopharyngioma: 2 patients, pilocytic astrocytoma and germinoma:1 each). Immunohistochemical study of GH receptor in tumor tissue was carried out in those recurrent and recurrence-free cases, by using MAb 263 as a primary antibody. **Results:** Two patients with recurrent craniopharyngioma were positive for MAb 263, but 1 recurrence-free patient was negative. Patients with pilocytic astrocytoma (recurrent and recurrence-free: 1 each) were all positive. Five patients with germinoma (1 with recurrence and 4 without recurrence) were all negative. **Conclusion:** In the patients with craniopharyngioma treated with GH, a positive immunohistochemical expression of GH receptor in tumor tissue may indicate a high probability of recurrence. In our cases, GH receptor was positive in astrocytomas and negative in germinomas, with or without recurrence. It is therefore speculated that each brain tumor may have its specificity in GH receptor expression.

### Key words

Brain tumor, children, GH receptor, recurrence

## Introduction

GH replacement therapy is required in the majority of children with GH deficiency after treatment of sellar and suprasellar tumors. Owing to the high cell proliferative ability of GH, its influence on tumor recurrence has been debated<sup>2,3</sup>. It is now understood that GH does not increase the risk of brain tumor recurrence. But brain tumor recurrence was reportedly noted after GH replacement therapy<sup>2</sup>. We retrospectively studied the immunohistochemical expression of the GH receptor in various tumor tissues (craniopharyngioma, pilocytic astrocytoma, and germinoma), in order to investigate the relation between tumor recurrence and GH replacement. **Materials and Methods:** The present study included 25 patients, 8 boys and 17 girls, with a mean age of 12 years, who received GH replacement at the Department of Neurological Surgery, Chiba University Hospital between 1968 and 1996. Among the 25 patients tumor recurrence or regrowth was noted in 4 patients (craniopharyngioma: 2 patients, pilocytic astrocytoma and germinoma: 1 each). Immuno-histochemical study of GH receptor in tumor tissue was carried out in those

recurrent and recurrence-free cases (craniopharyngioma 1 patient, pilocytic astrocytoma 1 patient, and germinoma 4 patients), by using MAb 263 as a primary antibody. MAb 263 is from a panel of mouse MAbs reactive with the GH-binding proteins of rabbit, rats, humans, and other species<sup>4</sup>. Tumor tissues were fixed with 10% buffered formalin, embedded in paraffin, and sectioned. The immunohistochemical study was carried out using sections deparaffinized in xylene and rehydrated through a graded series of ethanol to phosphate buffered saline. Endogenous peroxidase activity was blocked by placement in 3% hydrogen peroxidase in methanol for 15 minutes. One hundred microliters of the primary antibody (10 mg/ml; diluted 1:200 in PBS-0.5% BSA, pH 7.2) was applied to the sections for 30 min. Slides were then washed for 15 min. in PBS-0.2% gelatin. These sections were then saturated with the second antibody (goat antiratized antibody; 15  $\mu$ l/ml) for 10 minutes. The antigen-antibody complex was visualized by the avian-biotin-peroxidase complex method. Meyer's hematoxyline was used as a nuclear counter stain.

---

## Results

### Craniopharyngioma

Case 1: A 13-year-old girl received GH replacement therapy for poor growth after treatment for a brain tumor. Four months after GH therapy, tumor recurrence was noted. MAb 263 positive cells were seen at high concentration in this tumor tissue (Fig.1a). Recurrence-free patient's tumor tissue was not stained for MAb 263 (Fig. 1b).

### Pilocytic astrocytoma

Case 2: A 12-year-old girl had a history of surgery for optic glioma when she was 1 year old. GH replacement therapy was started at the age 4 years and discontinued at the age of 7 years when the complication of precocious puberty occurred. Tumor regrowth was noted at the age of 10 years. MAb 263 positive cells were seen in tumor tissue (Fig.2a). In a recurrence-free case of pilocytic astrocytoma, tumor tissue was stained for MAb 263 (Fig.2b).

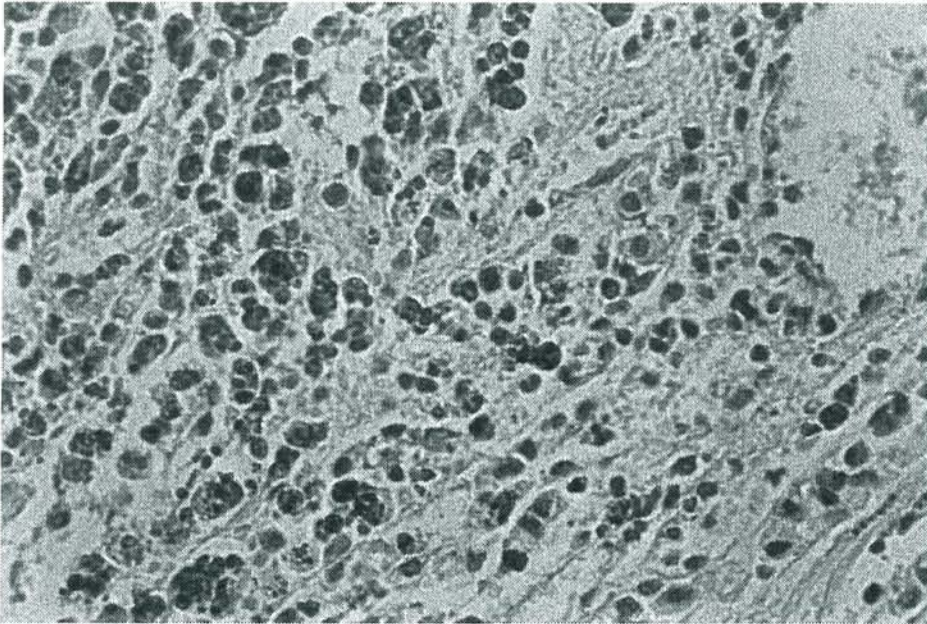
### Germinoma

Case 3: A 15-year-old girl with a retarded growth had an intra- and suprasellar mass on brain CT scan. Stereobiopsy was performed and the histological diagnosis was germinoma. She received GH therapy after treatment for the tumor. The tumor recurrence was noted

after 2 years and 6 months of GH therapy. Her tumor tissue was negative for MAb 263 (Fig.3a). In recurrence-free cases of germinoma (4 cases), tumor tissues were all negative for MAb 263 (Fig.3b).

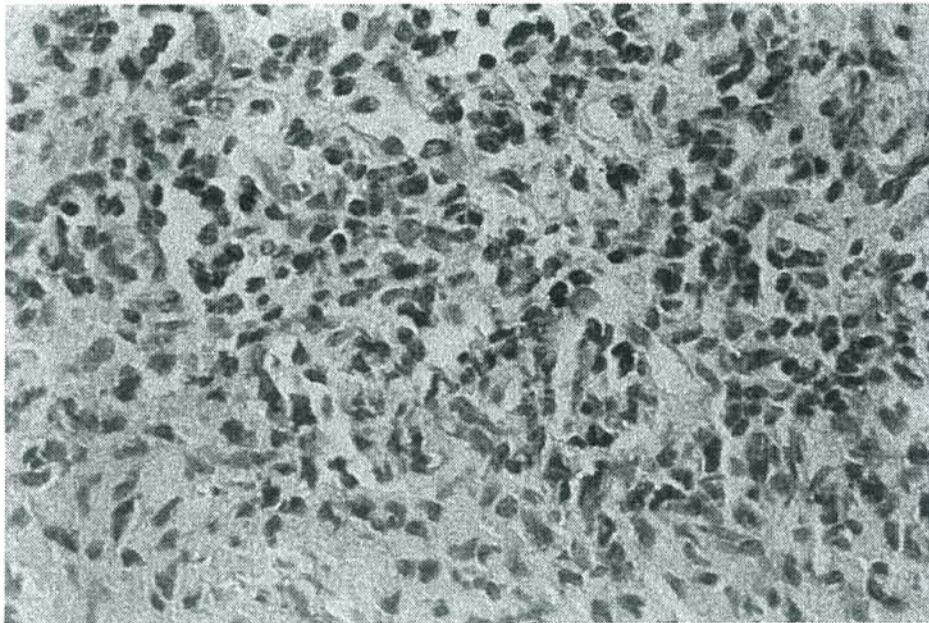
## Discussion

The effect of human growth hormone (hGH) on the growth of brain tumors in childhood is not clearly established. Because hGH has the ability to increase cell proliferation, it is recommended that GH therapy should be a delayed usually for 1 to 2 years until the lesions are inactive and antitumor therapy is completed<sup>2</sup>. Recently there have been reported about the influence of GH replacement therapy on tumor recurrence in a large number of cases<sup>3,5,6</sup>. Despite the theoretical arguments, it is pointed out that there is no evidence of an increased risk of tumor recurrence after GH therapy<sup>3,5</sup>. On the other hand, there was the case of enlargement of a pilocytic astrocytoma in a boy after a trial with hGH treatment<sup>2</sup>. We should therefore continue to be cautious about the administration of hGH to children with growth impairment who have had only partial removal of brain tumors. To the best of our knowledge, our study is the first on GH receptor expression in an immunohistochemical study on brain tumor tissue. Since only a small



**Fig. 1a**

In the patient with recurrence of craniopharyngioma, MAb 263 positive cells were seen at a high concentration in this tissue (MAb 263,  $\times 400$ ).



**Fig. 1b**

In the patient without recurrence of craniopharyngioma, tumor tissue was not stained for MAb 263 (MAb 263,  $\times 400$ ).

number of cases were included in this study, further studies are necessary to identify the factors that determine recurrence in GH therapy. In summary, patients with craniopharyngioma treated with GH, a positive immunohistochemical expression of GH receptor in tumor

tissue may have a high probability of recurrence. GH receptor was positive in astrocytomas and negative in germinomas, with or without recurrence. It is therefore speculated that each brain tumor may have its specificity for GH receptor expression.

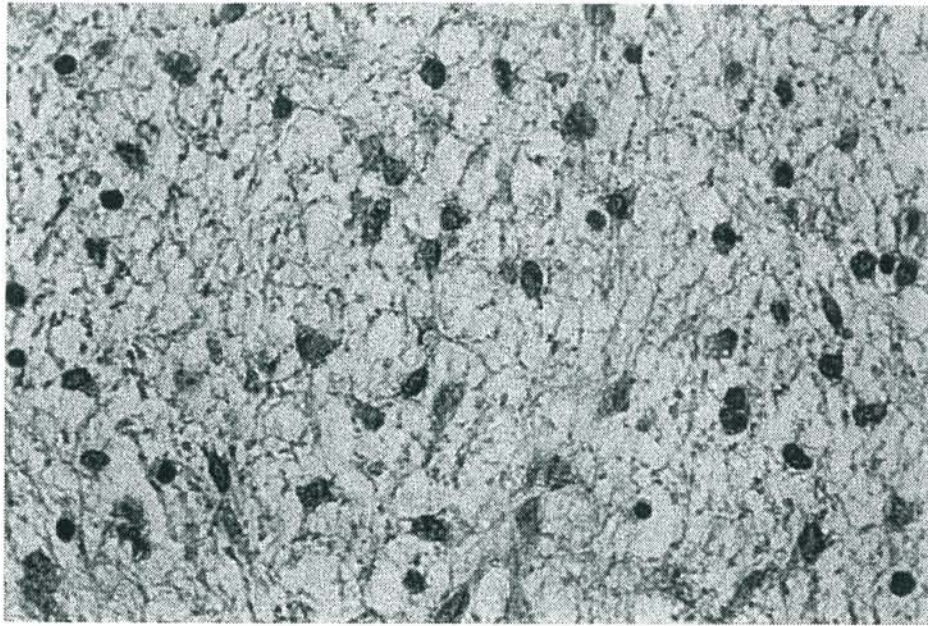


Fig. 2a

Slightly positive cells were seen in the patient with pilocytic astrocytoma with recurrence (MAb 263,  $\times 400$ ).

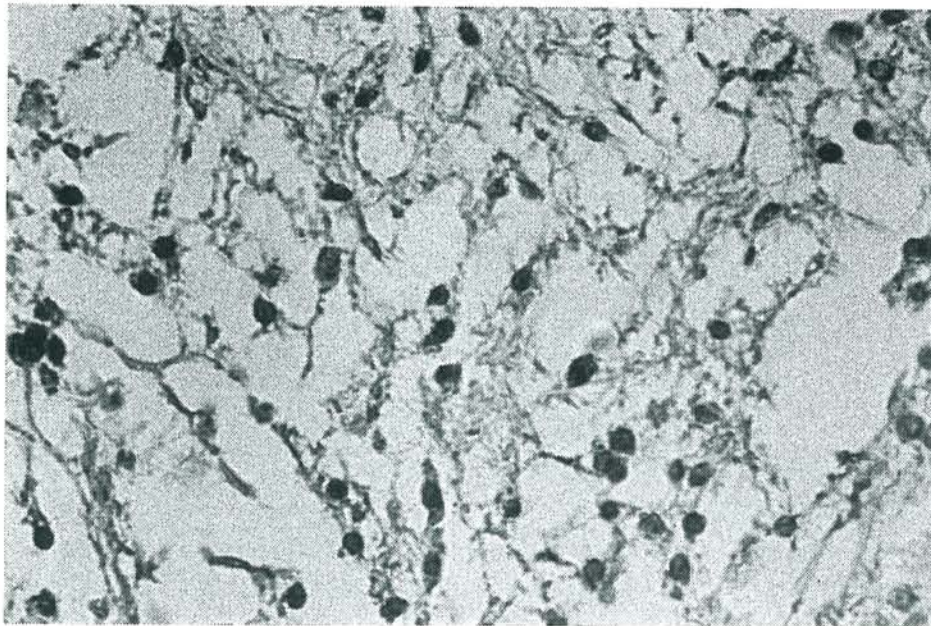


Fig. 2b

In the patient without recurrence of pilocytic astrocytoma, tumor tissue was slightly positive for MAb 263 (MAb 263,  $\times 400$ ).

#### References

- 1) Date H, Ito C, Miyamoto S, Sasaki N, Yamaura A (1994) Endocrine disorders following treatment of suprasellar brain tumors in childhood. *Nervous System in Children* 19: 13-20 (in Japanese)
- 2) MH. Connors, JE. Bogan, Brian Chong, Sobha Kollipara (1996) Expansion and shrinkage of central nervous system tumor coinciding with human growth hormone therapy : case report. *Neurosurgery* 39: 1243-1246

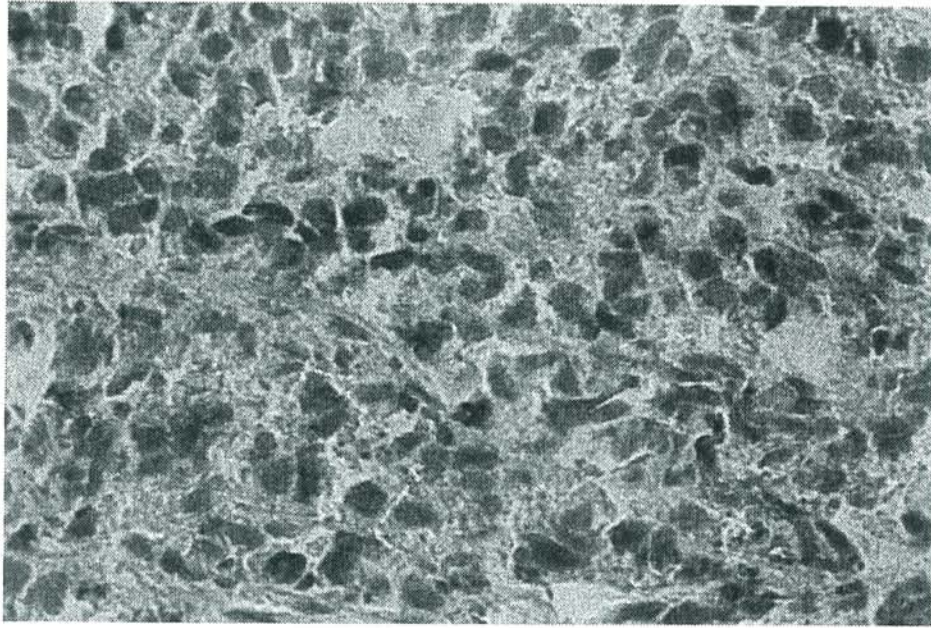


Fig. 3a

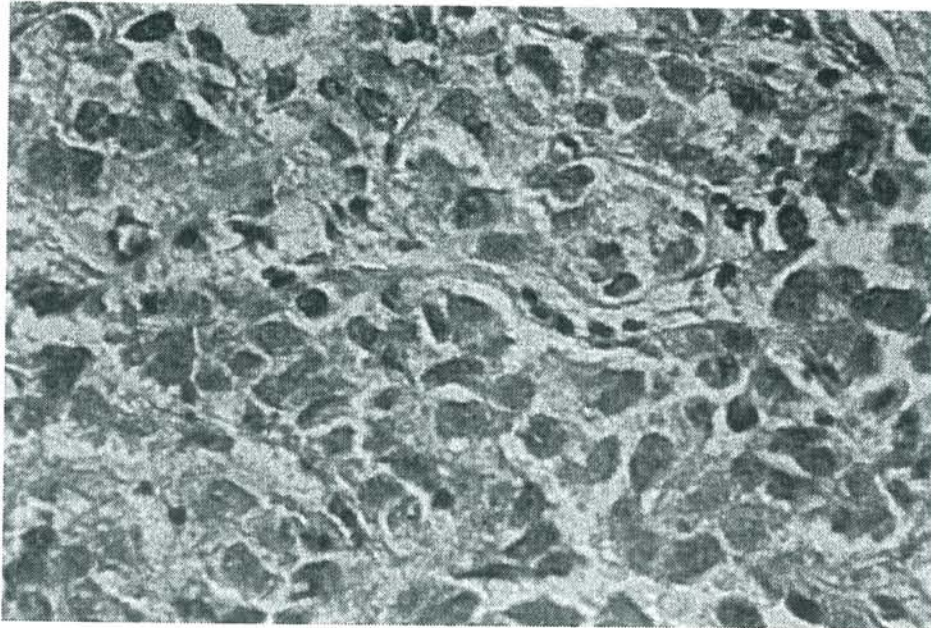


Fig. 3b

Tumor tissues in the patients with germinoma were negative for MAb 263 regardless of recurrence (3a: with recurrence, 3b: without recurrence) (MAb 263,  $\times 400$ ).

- 3) Ogilvy-Stuart AL. (1995) Safety of growth hormone after treatment of a childhood malignancy. *Hormone Research* 44 Suppl 3: 73-9
- 4) Ross Barnerd, KM Hayens, GA Werther, MJ Waters (1988) The ontogeny of growth hormone receptors in the rabbit tibia. *Endocrinology* 122: 2562-2569
- 5) Moshang T Jr., Rundle AC, Graves DA, Nickas J, Johanson A, Meadows A (1996) Brain tumor recurrence in children treated with growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience.

Journal of Pediatrics 128(5 Pt 2): S4-7

- 6) Price DA, Jonsson P (1996) Effect of growth hormone treatment in children with craniopharyngioma with reference to KIGS (Kabi International Growth Study) database. *Acta Paediatrica. Suppl 417*: 83-5

# 術後PNETに対する末梢血幹細胞輸血を考慮しての放射線治療および化学療法の経験

Post operative adjuvant therapy for PNET in consideration of peripheral blood stem cell-transfusion. ---case report---

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 小児科\*

武井篤子 浅井潤一郎 磯山恵一\* 三森謙一\* 鈴木龍太  
張 智為 保格宏務 長島悟郎 藤本 司

## 【はじめに】

PNET(primitive neuroectodermal tumor)の腫瘍概念については一定の見解が得られていないが、1993年のWHO分類によれば、小脳以外に生じたmedulloblastoma様の組織像を呈する小児未分化悪性脳腫瘍をPNETとし、小脳発生をmedulloblastomaと診断する。これらの組織像は概ね類似しており、一般的には同一の方針で治療が行われる。しかし、PNET単独の報告は非常に少ないのが現状である。

今回我々は、小児 PNET の症例を経験し、末梢血幹細胞細胞輸血を考慮しての放射線治療、化学療法を補助療法として用いた治療を行ったので、若干の文献的考察を加え、報告する。

## 【症例】

4歳男児

主訴：頭痛、嘔吐、傾眠傾向

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：3歳 川崎病

現病歴

1997年11月より、頭痛を訴えていた。1998年3月より嘔吐頻回となり、6月初旬には、傾眠傾向も出現した。6月14日傾眠傾向が増強して近医入院、頭部CT scanにて脳腫瘍が疑われ、6月16日当科紹介入院となった。

## 入院時身体所見・神経学的所見

身長112.5cm、体重 22.5kg、頭囲 54.5cmと+2SD以上の頭囲拡大を認めた。GCS3-5-6で、失禁、項部硬直を認めたが、眼底所見には異常を認めなかった。

## 入院時検査所見

・血液一般・生化学検査：特記すべき異常なし。

・染色体検査：46XY（正常男性核型）

・画像所見：頭部単純撮影で著明な骨縫合離開を認めた。頭部CT scanでは脳室拡大と右前頭葉内に比較的境界明瞭な、iso-high densityのheterogenous densityと嚢胞によるlow densityを認め、一部の实质部分は均等な増強効果を示した。頭部MRIでは脳室拡大と右前頭葉内にiso-low intensity、一部high intensityの比較的境界明瞭なheterogenous intensityとlow intensityの嚢胞を認め、一部の实质部分は均等な増強効果を示した。また、third ventricle, fourth ventricle, inter hemispheric, Sylvian, retrothalamic, interpeduncular, crural, ambient, prepontine, quadrigeminal, suprasellar, paracalcinal cisternのiso intensityを認め、増強効果は認めなかったが、播種性病変が強く疑われた（図1）。

## 臨床経過（図2）

入院即日脳室ドレナージを施行し、頭痛、意識障害は消失した。髄液細胞診はClass Vであった。1998年 6月29日、脳腫瘍の診断にて右前頭側頭開頭による腫瘍部分切除とV-P shuntを施行した。術中所見では、腫瘍の表面に嚢胞を認め、淡褐色調の液体を含んでおり、嚢胞内出血と判断した。腫瘍は易出血性、境界不明瞭で、cisternに充満しており、視神経、内頸動脈は腫瘍に埋没していた。

## 病理組織学的所見（図3）

HE染色標本では核細胞比が高く、未分化な小型細

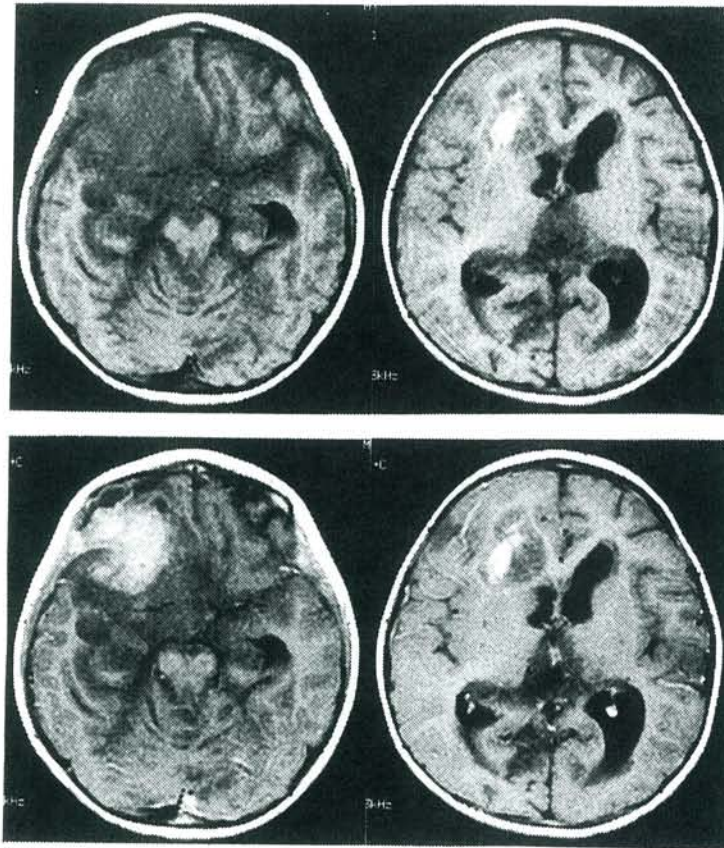


図1 入院時頭部 MRI : 上段 ; T1 (TR 420,TE 15)強調画像、下段 ; T1 強調画像 (gadolinium enhancement)

脳室拡大と右前頭葉内に iso~low intensity、一部 high intensity の比較的境界明瞭な heterogenous intensity と low intensity の嚢胞を認め、一部の実質部分は均等な増強効果を示した。また、third ventricle, fourth ventricle, inter hemispheric, Sylvian, retrothalamic, interpeduncular, crural, ambient, prepontine, quadrigeminal, suprasellar, paracallosal cistern といったあらゆる cistern 内に iso intensity を認め、播種性病変が強く疑われた。

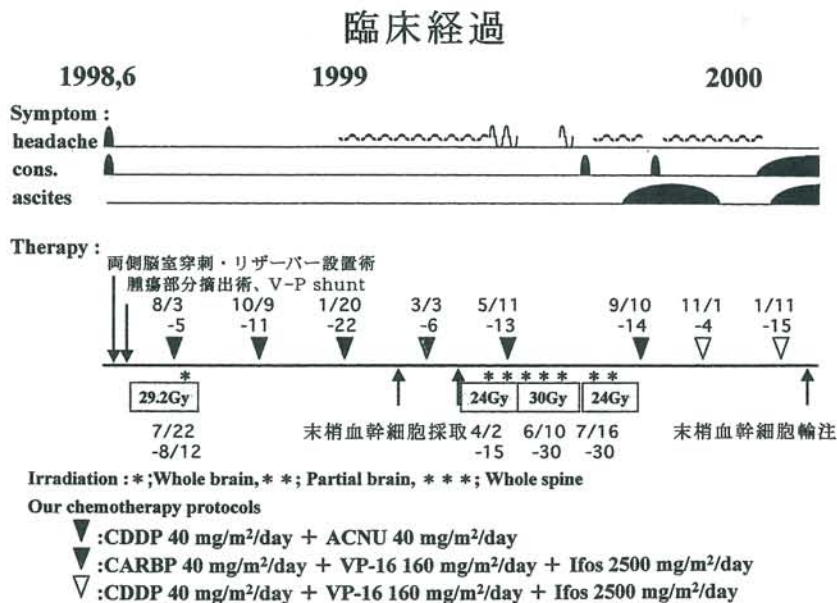


図2 臨床経過



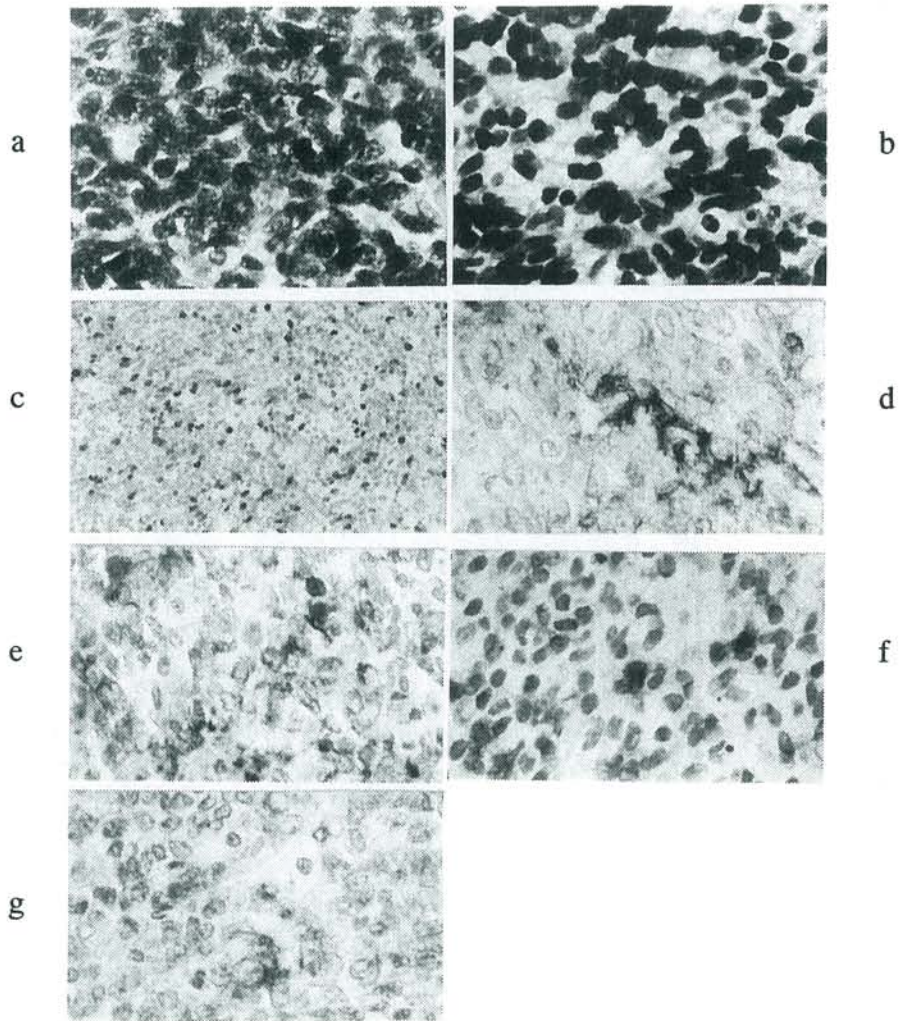


図3 病理組織標本

a, b; HE染色(×400) c; Ki-67染色(×200) d; S-100 protein染色(×400)  
 e; Grial fibrillary acid protein染色(×400) f; Vimentin染色(×400)  
 g; Epithelial membrane antigen染色(×400)

HE染色では、核細胞比が高く、未分化は小型細胞の単調で密なびまん性増殖像が観察された。一部にわずかにHomer Wright rosette様のrosetteが見られるが、他に目立った組織構築は見られなかった。

免疫染色では、いずれも陽性細胞が巣状にみられ、S-100protein染色が最も強く陽性を示し、Grial fibrillary acid protein染色、Vimentin染色、Epithelial membrane antigen染色は部分的に陽性を示した。いずれも狭い細胞質が微細顆粒状に染色された。

胞の単調で密なびまん性増殖像が主で、部分的にHomer Wright rosette様のrosetteが観察された(図3 a, b)。

Ki-67 labeling Indexは26.5%であった(図3c)。

免疫組織染色標本ではS-100 protein染色は弱ないし強陽性(図3d)、Grial fibrillary acid protein, Vimentin, Epithelial membrane antigen染色は部分的に陽性(図3e~g)を示したが、Neurofilament triplet proteins, Synaptophysin染色は陰性であった。また、MIC2 gene産物であるglycoprotein P30/32を認識するHBA-71抗体に対する免疫反応も陰性であった。以上の所見より、部

分的にglial differentiationを示すPNETと診断した。

#### 術後臨床経過(図2)

術後意識障害の改善(GCS4-5-6)と共に右眼は光覚弁、左眼は指数弁と、視力障害がはっきりした。1998年7月10日の術後頭部MRIにて、右前頭部病変は垂全摘出されたが、右側脳室前角近傍に残存を認め、ventricle, cistern内の病変は変化なかった(図4)。ここで、synchronized radiochemotherapyとして、whole brain irradiation (29.2Gy) とCDDP40mg/m<sup>2</sup>/day, ACNU

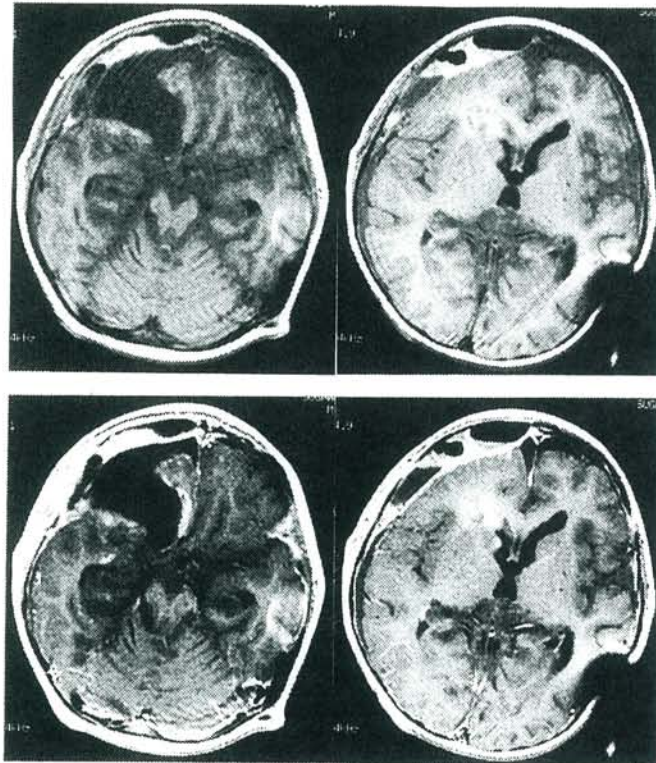


図4 術後頭部MRI：上段；T1 (TR 650, TE 10) 強調画像、下段；T1強調画像 (gadolinium enhancement)  
右前頭部病変は亜全摘出されたが、右側脳室前角近傍とventricle, cistern内の病変は残存した。

40mg/m<sup>2</sup>/dayの72時間持続静注(表1 protocol A)を行った。放射線照射開始から11日(21.5Gy照射)時点での頭部MRIでは、右側脳室前角近傍の病変は著明に縮小し、増強効果も減じ、ventricle, cistern内の病変は完全に消失するには至らなかったが、著明に縮小した(図5)。

全身状態がよくコントロールされていたため、自己末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法を目的として、化学療法を継続しつつ、Spectra (Gambro社、USA)を使用し、自己末梢血幹細胞採取を2回行い、いずれも十分量を採取することができた(表2)。この時、大量化学療法として、protocol B(表1)を選択することを考え、CARBP 40 mg/m<sup>2</sup>/day, VP-16 160 mg/m<sup>2</sup>/dayの4日間持続静注、Ifosfamide 2500 mg/m<sup>2</sup>/dayの1日静注(表1 protocol C)を施行した。既往に川崎病があること、胸部X-PにてCTR拡大が見られたことから、CDDPではなく、多臓器に副作用が少ないCARBPを使用した。しかし、画像上変化がみられ

なかったため、その後の化学療法はprotocol Aに戻した。臨床的には頭痛は継続したが、意識障害はなく、視力においては1999年3月26日の検査で、右眼は光覚弁、左眼は0.01と改善が見られた。

放射線治療後7ヶ月において、右前頭葉内残存腫瘍に対する強化療法として、局所放射線療法(24Gy)を施行し、更に、大量化学療法を予定したが、家族の同意が得られず断念した。

その後は全身的にも神経学的にも安定した状態が続き、画像上も残存腫瘍の著明な変化は認めなかったが、1999年5月初旬から再び頭痛、項部硬直を認めた。頭部MRIにてthird ventricle, fourth ventricle, inter hemispheric, Sylvian, retrothalamic, interpeduncular, crural, ambient, prepontine, quadrigeminal, suprasellar, paracallo-sal cisternの残存腫瘍の若干の増大を認めたため、腫瘍の頭蓋内播種と判断して、protocol Aの化

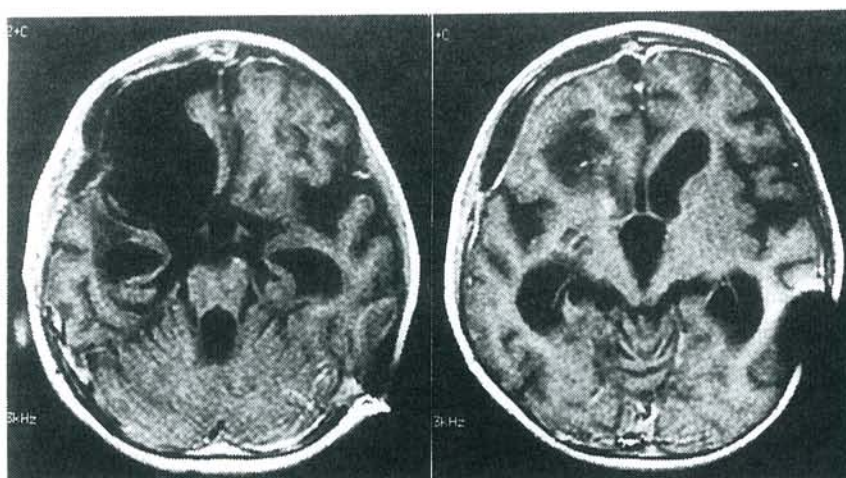


図 5 放射線照射開始から11日目の頭部MRI：T1 (TR 380、TE 15) 強調画像 (gadolinium enhancement)  
 右側脳室前角近傍の病変は著明に縮小し、増強効果も減じた。Ventricle, cistern内の病変は完全に消失するには至らなかったが、著明に縮小した。

(表 1) Our chemotherapy protocols

protocol A : CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/day + ACNU 40 mg/m<sup>2</sup>/day の72時間持続静注  
 protocol B : CDDP 40 mg/m<sup>2</sup>/day + VP-16 160 mg/m<sup>2</sup>/dayの4日間持続静注、  
 Ifosfamide 2500 mg/m<sup>2</sup>/dayの1日静注  
 protocol C : CARBP 40 mg/m<sup>2</sup>/day + VP-16 160 mg/m<sup>2</sup>/dayの4日間持続静注、  
 Ifosfamide 2500 mg/m<sup>2</sup>/dayの1日静注

(表 2) <自己末梢血幹細胞採取>

採取結果：

		1999.2.19	3.31
G-CSF投与量	( $\mu$ g/kg)	7	7
処理血液量	(ml)	5798	3653
	(/kg)	1159.6	202.9
採取血液量	(ml)	200	41
採取有核細胞数	(cells)	$80.4 \times 10^8$	$57.9 \times 10^8$
	(/kg)	$4.47 \times 10^8$	$3.32 \times 10^8$

学療法を施行し、頭痛、項部硬直は軽減した。1999年5月14日より両下肢の麻痺と尿閉を認め、全脊椎MRIにては転移巣を同定できなかったが、症状から脊髄への播種性転移と判断し、全脊椎照射(30Gy)を施行した。その結果、四肢の動きはMMT 2/5から1999年6月下旬には4/5に改善した。

1999年7月12日より再び、頭痛、意識障害が出現し、頭部CT scanにてforth ventricle及び後頭蓋窩のcisternへ播種性転移病変の充満を認めた。同時期のMRIでは、third ventricle, forth ventricle, inter hemispheric, syivius, retrothalamic, interpeduncular, crural, ambient, prepontine, quadrigeminal, suprasellar, paracallosal cisternの残存腫瘍が急激に増大し、特に、後頭蓋窩cistern, ventricleの腫瘍増大が大きいことを確認した。そのため、それまでの放射線照射を考慮し、後頭蓋窩に局所放射線療法(24Gy)を施行して頭痛の軽減と意識障害の消失を認め、頭部CT scan上後頭蓋窩病変の著明な縮小を見た(図6)。

その後は意識は清明で視力障害の進行もなく、良好な状態であったが、頭部MRIではventricle, cistern内病変は緩やかに増悪を示していた。この時、腹部CT scanでは腹腔内播種は指摘されなかった。その後、1999年9月8日の腹部CT scanにて腹水の貯留を認め、腹腔内播種が示唆された。6日後には意識障害が出現し、頭部MRIにて、後頭蓋窩cisternの残存腫瘍の若干の増大とlateral ventricle, third ventricle, retrothalamic, paracallosal cisternの残存腫瘍の増大を認めた(図7)。そのため、protocol Aの化学療法を更に施行し、9月16日頃から意識障害は改善した。しかし、腹水の減少が得られなかったため、protocol Bによる化学療法を施行した結果、著明な腹水の減少が得られたが、頭部MRIでは残存病変はさらに増大していた。しかし、腹水の減少は一過性で、全身状態は徐々に増悪し、2000年1月10日突然の意識障害を認めた。頭部CT scanでは残存病変の増大、腹部CT scanでは腹水の貯留の再増悪を認めた。再び、protocol Bの化学療法を施行したが、汎血球減少、肺炎、敗血症を併発し、骨髄回復を図るため、自己末梢血幹細胞を $2 \times 10^8/\text{kg}$ 輸注したが、回復得られず、2000年2月3日、初診から20ヶ月、発症から27ヶ月にて死亡した。剖検は得られなかった。

### 【考察】

頭蓋内 PNET の予後は極めて不良である。頭蓋内 PNET を最初に報告した Hart および Earle らによれば平均生存期間は 10 ヶ月であり<sup>2)</sup>、その後報告された全脳-全脊椎照射と cisplatin を中心とした化学療法による治療でも 1 年前後の生存期間が多い<sup>3) 4) 5) 6) 7) 8)</sup>。

PNETの補助療法は、髄芽腫に準じ、放射線照射に加えて様々な化学療法の試みがなされてきた。Evans

らは髄芽腫において、放射線治療単独(5年生存率50%)とCCNU, Vincristineを併用した治療(5年生存率59%)では有意差が見られなかったと報告している<sup>9)</sup>。

逆に、化学療法の有効性を認めたという臨床研究も多い。1983年よりPackerらはPNET/medulloblastomaに対し、CCNU, Vincristine, cisplatinによる化学療法を行い、87%という極めて高い5年生存率を得ている。これは、彼らの1975~1982年の成績35%と比較して、有意に高い改善率であった<sup>10) 11)</sup>。また、Boorらはetoposideを単独で用いて再発medulloblastomaに対する有用性を指摘している<sup>12)</sup>。青山らはPNET/medulloblastomaに対し、放射線治療にIfosfamide, cisplatin, etoposideを使用し、1年生存率91%、2年生存率82%と良好な結果を得ている<sup>13)</sup>。

本例は radiation は非常に有効であったが、再発は必須と考え化学療法を併用した。化学療法の protocol は PNET に対する決定的なものがないため、本症例は当施設で high grade astrocytoma や neuroblastoma に対して用い、長期生存を得ている使い慣れた protocol を使用した(初発腫瘍には、protocol A、再発腫瘍に対しては、protocol B(表1))。

また、By Sridharanらはrecurrent malignant brain tumorに対し、脳腫瘍は骨髄転移が少ないといった特徴から、自家骨髄移植を併用しての化学療法の有効性を論じ、alive and disease freeは平均37.9ヶ月、3年生存率43%±13%と報告している<sup>13)</sup>。

末梢血幹細胞採取は全身麻酔を必要とせず、自家骨髄採取に比べて、侵襲性が低いこと、末梢血幹細胞移植は自家骨髄移植に比べて、施行後の白血球数、血小板数の回復速度が速いこと等から、小児悪性脳腫瘍においても適応が拡大されると思われる。有核細胞数が $2 \times 10^8/\text{kg}$ 以上あれば骨髄回復を可能にさせるのに十分な幹細胞が含まれると言われており、我々の症例においても、骨髄回復を可能にする分量を採取することができた(表2)。

PNETは播種性転移・原発巣の再発が時間的・空間的にずれを生じ、有効な化学療法がないのが現状である。我々も、通常の治療法のみでは本例には対処できないと判断し、また、経過中それぞれの化学療法の有効性が示唆されたため、自己幹細胞輸血を併用した大量化学療法を目指した。しかし、大量化学療法の副作用が致死的であり、効果も脳腫瘍に関する限りでは確立していない事などにより、informed consentの段階で、全身状態が良い時期に同意が得られず好機を逸した。

今後はさらなるデータの集積が必要であると同時に、これらの治療に関する啓蒙が必要であると思われた。

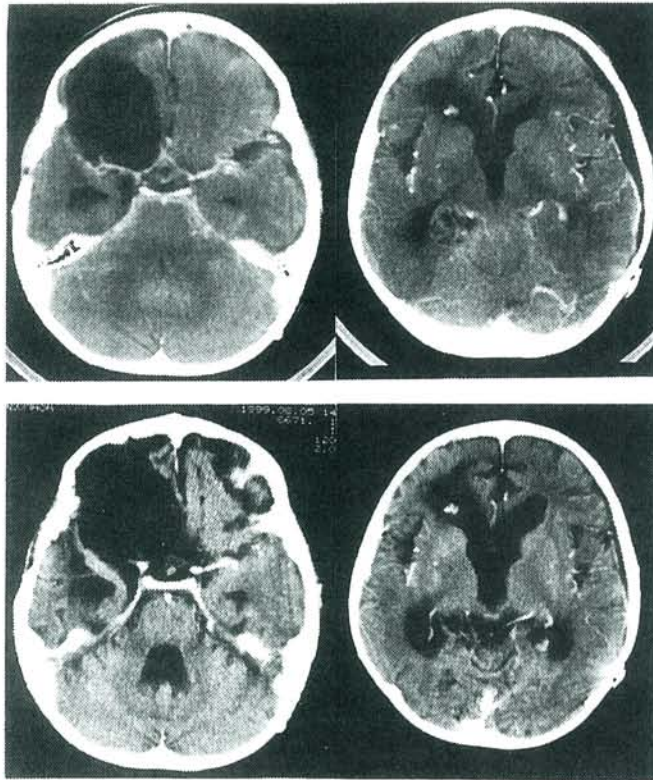


図6 上段：全脳照射開始から1年後の意識障害出現時の頭部 CT scan  
forth ventricle 及び後頭蓋窩の cisternへ播種性転移病変の充満を認めた  
下段：後頭蓋窩局所放射線療法(24Gy)施行後の頭部 CT scan  
後頭蓋窩病変の著明な縮小を認めた

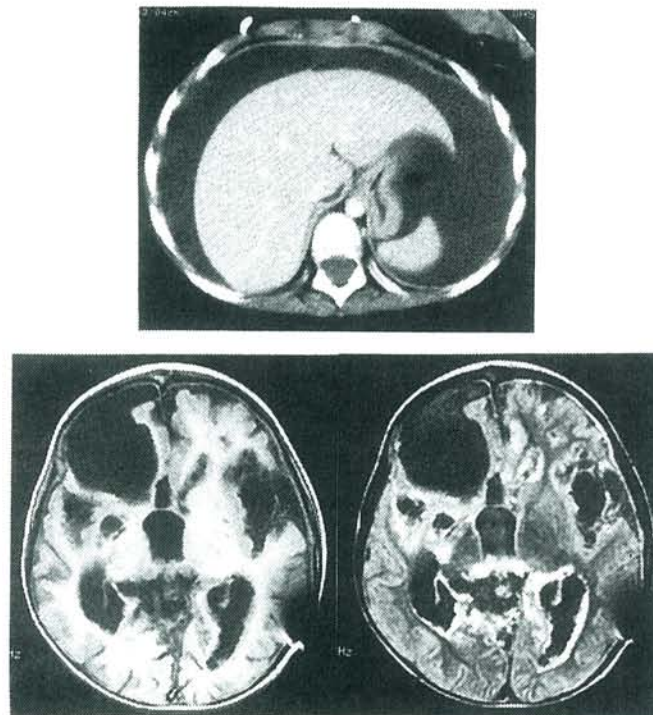


図7 腹水貯留時腹部 CT scan と同時期の頭部MRI  
上段：腹部 CT scan  
著明な腹水の貯留を認めたが、腫瘍性病変は同定できなかった  
下段：腹部MRI (左：T1(TR 6400、TE 10) 強調画像、右：FLAIR(TR 10002、TE 161))画像  
ventricle, cistern の残存腫瘍の増大を認めた

【結語】

1. 小児PNETの症例を経験し、末梢血幹細胞輸血を考慮しての放射線治療、化学療法を用い、約2年間の経過を追うことができた。
2. PNETは播種性転移・原発巣の再発が時間的・空間的にずれを生じ、治療を困難にし、予後を悪くしていると考えられ、時間的・空間的な治療の選択が必要であると考えられた。
3. 最終的な予後は完全に満足できるものではなかったが、各段階でtargetとなった腫瘍の縮小は得られ、放射線療法の有効性と共に、化学療法の有効性も示唆された。
4. 骨髄回復を可能にする十分量の末梢血幹細胞を採取することができたことを考えあわせると、現在実施可能な治療手段として、末梢血幹細胞輸血を併用した大量化学療法は、今後さらにデータを重ねることにより、有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 青山 まゆみら：小児PNET/medulloblastomaに対する補助化学療法. 小児の脳腫瘍 21: 314-319, 1996
- 2) Hart MN, Earl KM : Primitive neuroectodermal tumors of the brain In children. Cancer 32 : 890-897, 1973.
- 3) Kosnik EJ, Boesel CP et al : Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system In children. J Neurosurg 48: 741-746, 1978.
- 4) Duffner PK, Cohen ME, Heffner RR, Freeman AI: Primitive neuroectodermal tumors of children. An approach to therapy. J Neurosurg 55 : 376-381, 1981.
- 5) Gaffney CC, Sloane NJ, Bloom HJG : Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum. Pathology and treatment. J Neurooncol 3: 23-33, 1985.
- 6) Hinshaw DB Jr, Ashwal S, Thompson JR, Hasso AN: Neuroradiology of primitive neuroectodermal tumors. Neuroradiology 25: 87-92, 1983.
- 7) Pigott TJ, Punt JA, Lowe JS, Henderson MJ, Beck A, Gray T : The clinical, radiological and histopathological features of cerebral primitive neuroectodermal tumors. Br J Neurosurg 4 : 287-297. 1990.
- 8) Tomita T, McLone DG, Yasue M : Cerebral primitive neuroectodermal tumors In childhood. J Neurooncol 6 : 233-243, 1988.
- 9) Evans AE, Jenkin DT, Sposto R, Ortega JA, Wilson CB, Wara W, Ertel I, Kramer S, Chang CH, Leiki SL, Hammond GD : The treatment of medulloblastoma : Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine and prednisone. J Neurosurg 72 : 572-582, 1990.
- 10) Packer RJ, Siegel KR, Sutton LN, Evans AE, D'Angio G, Rorke LB, Bunin GR, Schut L : Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with poor-risk medulloblastoma : A preliminary report. Ann Neurol 24 : 503-508, 1988
- 11) Packer RJ, Sutton LN, Goldwin JW, Perilongo G, Bunin GR, Ryan J, Cohen BH, D'Angio G, Kramer ED, Zimmerman RA, Rorke LB, Evans AE, Schut L : Improved survival with the use of adjuvant chemotherapy In the treatment of medulloblastoma. J Neurosurg 74 : 433-440, 1991.
- 12) Boor R, Huber A, Gutjahr P : Etoposide treatment In recurrent medulloblastoma. Neuropediatrics 25 : 39-41, 1994.
- 13) By Sridharan Gurugangan, Ira J. Dunkel, Stewart Goldman, James H. Garvin : Myeloablative chemotherapy with autologous bone marrow rescue In young children with recurrent malignant brain tumors. Journal of Clinical Oncology 16 : 2486-2493, 1998.

# 広範な髄液播種を伴った、髄芽腫と考えられた一例

A Case of cerebellar medulloblastoma with extensive CSF dissemination.

旭川医科大学 脳神経外科

程塚 明、高杉和雄、佐藤正夫、橋詰清隆、中井啓文、田中達也

## 【はじめに】

髄芽腫(medulloblastoma)は、小児脳腫瘍の12.2%を占め、神経膠腫に次いで多く、小脳虫部に好発する悪性腫瘍である。また、髄液播種を来しやすい腫瘍としてもよく知られている。しかし、放射線・化学療法によく反応し、5年生存率では約50%とされている<sup>1)</sup>。更に、その組織型については、desmoplastic medulloblastoma、medullomyoblastoma、melanotic medulloblastomaなどのvariantsがよく知られている。今回我々は、発症時、既に広範な髄液播種を伴った、髄芽腫と考えられた一例を経験し、その病理組織診断に苦慮したものの、術後化学療法にて著効を得たので報告する。

## 【症例】

4歳 女児 NS990487

主訴:歩行障害、頭痛、嘔吐

現病歴:1999年夏頃より、歩行時につまずいて転びやすくなった。同年11月上旬より頭痛、嘔吐を訴えるようになり、近医小児科に入院となり、頭部CTにて異常を指摘され、同11月26日当科入院となった。

入院時神経学的所見:意識は清明であったが、頭痛・背部痛の訴えが著明であった。しかし、髄膜刺激症状は認めなかった。脳神経に異常なく、四肢の麻痺や運動失調も認めなかったが、不安定歩行を認めた。また、両下肢深部腱反射亢進及び両側Babinski反射陽性を認めた。

神経放射線学的所見:頭部CT(Fig.1)では、小脳虫部に著明に造影される腫瘍を認め、更に、迂回槽、四丘体槽やシルビウス裂などの脳槽や脳溝のび漫性の造影所見も認められた。頭部MRI(Fig.2)でも同様で、著明な髄液播種を伴う小脳虫部腫瘍と考えられた。また、頸椎・胸椎・腰椎MRI(Fig.3)でも著明な髄液播

種を認めた。

臨床検査所見:血液・生化学検査では異常無く、腫瘍マーカー(AFP, CEA, HCG, CA19-9, NSE, 尿HVA・VMA)も全て陰性であった。

入院後経過:同年12月6日、広範な髄液播種を伴う小脳虫部腫瘍の診断にて、後頭下開頭にて小脳虫部腫瘍の摘出術を施行した。手術所見では(Fig.4)、小脳虫部は膨隆し、灰白色で線維性の固い腫瘍を認め、これを部分摘出した。

病理組織学的所見:HE染色標本(Fig.5)では、クロマチン豊富な核を有する、細胞質に乏しい、小型円型の腫瘍細胞がび漫性に増殖し、線維性結合織により索状から小胞巣状に分画されているが、多くは多量の膠原線維の間に腫瘍細胞が散在する像を呈していた。ロゼット構造は認めず、細胞分裂像は散見するものの、壊死巣は認めなかった。免疫染色(Fig.6)では、GFAP, NSE, Synaptophysin, Neurofilament, LCA, MIC-2, Desmin, Keratin, Vimentinなど全て陰性で、MIB-1 LIは16.9%と高値を示していた。極めて未分化な神経外胚葉性腫瘍と考えられ、PNETやneuroblastomaなども疑われ、診断に苦慮したが、尾崎ら<sup>9)</sup>の提唱する、真のdesmoplastic medulloblastomaと診断した。

術後経過:極めて未分化な腫瘍であるため、放射線・化学療法共に有効と考えられた<sup>14)9)</sup>が、患児は4歳と年少であるため、化学療法を優先した。主に整形外科・小児科領域でEwing's tumor (Ewing's sarcoma and PNET) に施行されているプロトコルを採用した(Tab.1)。即ち、Vincristine, Cyclophosphamide, AdriamycinによるRegimen AとIfosfamideによるRegimen Bを交互に4コース行い、更に各コースの初日にMTXのオンマヤリザーバーからの髄注も併用した。2コ

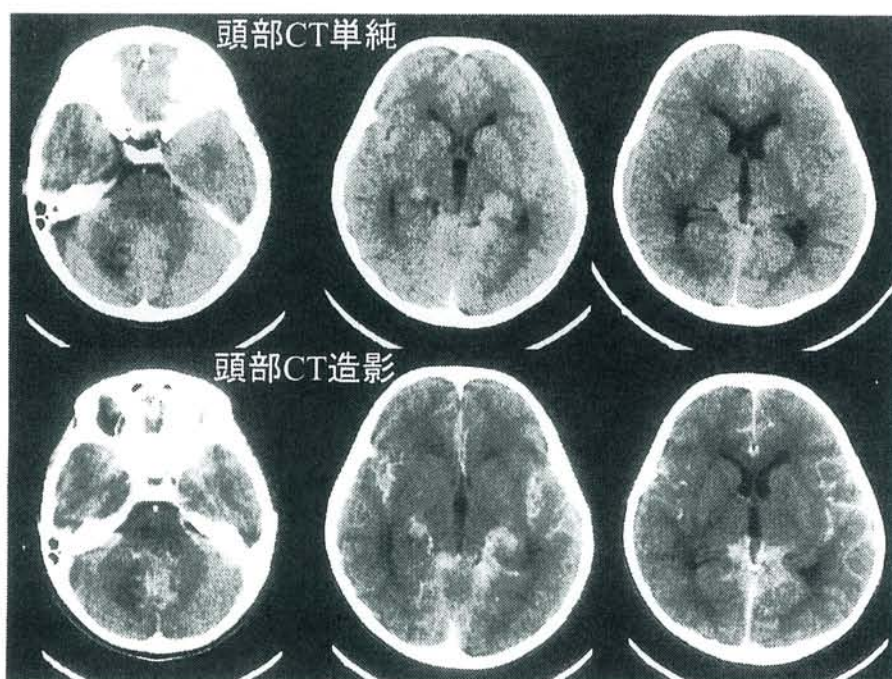


Fig. 1

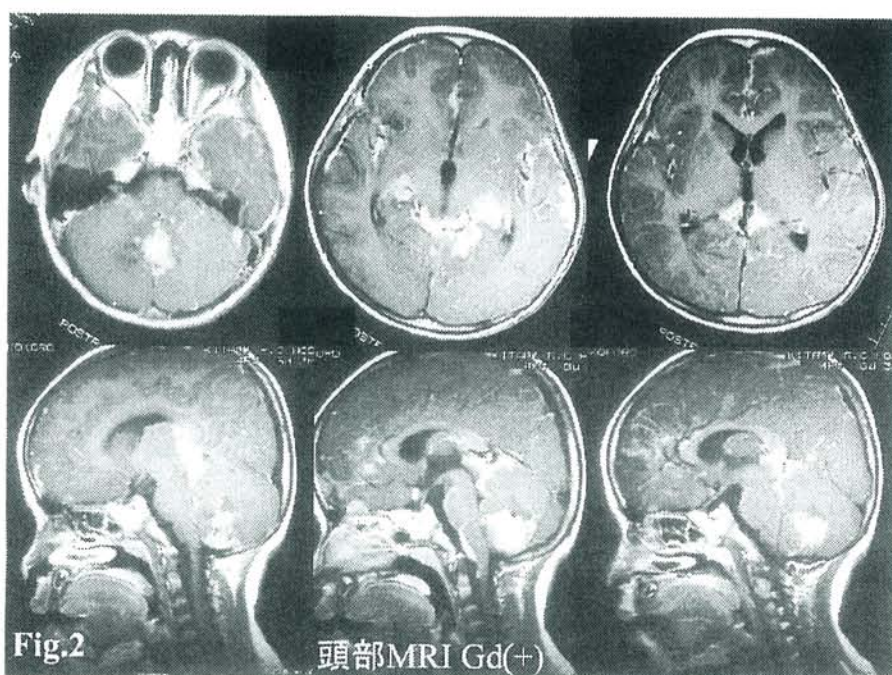


Fig. 2

ース終了時には、頭痛・嘔吐・背部痛は軽快し、不安定歩行も消失し、神経学的に異常を認めなかった。また、この間、一過性の嘔吐と白血球減少を認めたが、制吐剤及びG-CSF製剤の投与で軽快してい

る。頭部MRI(Fig.7)・脊椎MRI(Fig.8)でも腫瘍は著明に縮小・消失しており、更に化学療法を継続している。





Fig. 3 脊髄MRI Gd(+)



Fig. 4

**【考 察】**

本症例は、歩行障害で発症し、約3ヶ月の経過で、広範な髄液播種を呈するに至った。神経放射線学的検査では、小脳虫部原発腫瘍が考えられ、脳・脊髄に広範な髄液播種を伴っていた。病理所見では小型円型の腫瘍細胞が増殖しているものの、多量の膠原

線維を伴い、ロゼット構造は認められなかった。また、免疫染色ではグリア・ニューロンへの分化を認めず、悪性リンパ腫やEwing's tumor (Ewing's sarcoma and PNET)などのマーカーも陰性であった。以上より、極めて未分化な神経外胚葉性腫瘍と考えられた。しかし、通常のmedulloblastomaなどとは異なっ

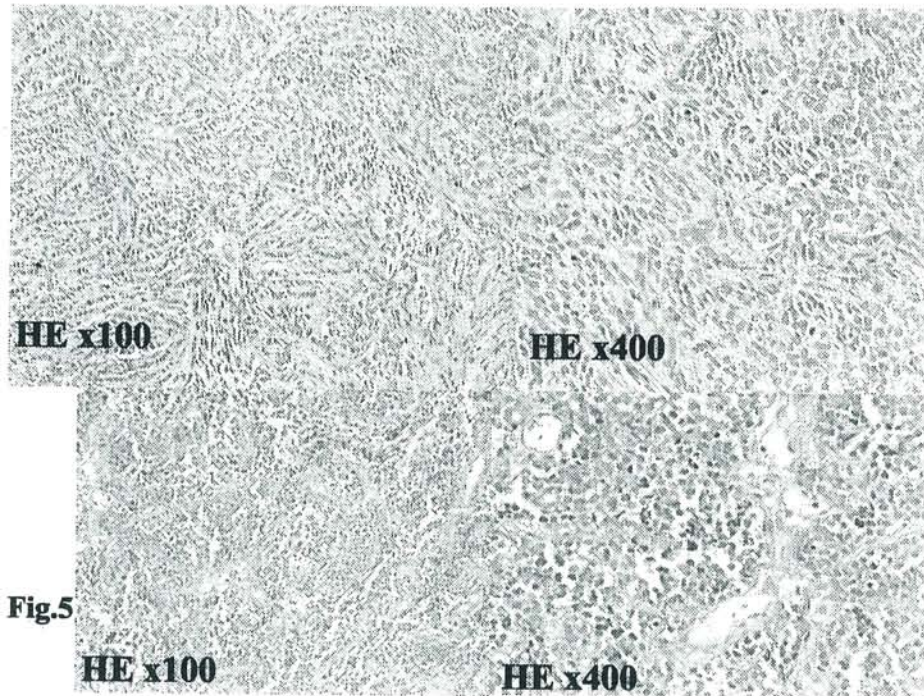


Fig. 5

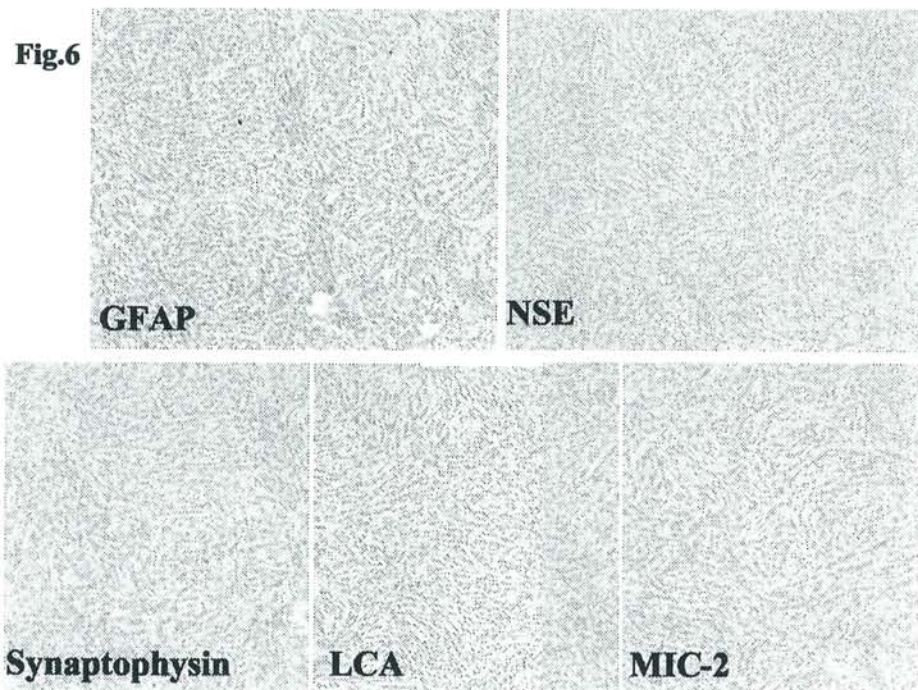


Fig. 6

た組織像を呈し、特にその豊富な膠原繊維が特徴的であった。このような組織像を呈するものとして、尾崎ら<sup>6)</sup>の提唱する、真のdesmoplastic medulloblastomaが挙げられる。一方、Burgerら<sup>1)</sup>はdesmoplasiaの著明な組織像を呈するものをundifferentiated

medulloblastomaとしている。以上より、本症例は、真のdesmoplastic medulloblastoma或いはundifferentiated medulloblastomaと考えられた。Medulloblastomaは、放射線・化学療法によく反応し、5年生存率では約50%と言われている<sup>1,7)</sup>が、本症例は極めて未分化な

Table 1

化学療法のプロトコール

Regimen A:

Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup>	IV	1日目
Cyclophosphamide	900 mg/m <sup>2</sup>	DIV	1,2日目
Adriamycin	30 mg/m <sup>2</sup>	DIV	1,2日目

Regimen B:

Ifosfamide	4 g/m <sup>2</sup>	DIV	1日目
	2 g/m <sup>2</sup>	DIV	2-7日目

AとBを3週間毎に2回繰り返す、計4コース行う  
 効果を見て、再手術or放射線照射orCMTを考慮  
 (最長で12コース施行する)

\*更に各コース1日目に

Methotrexate 12.5 mg IT

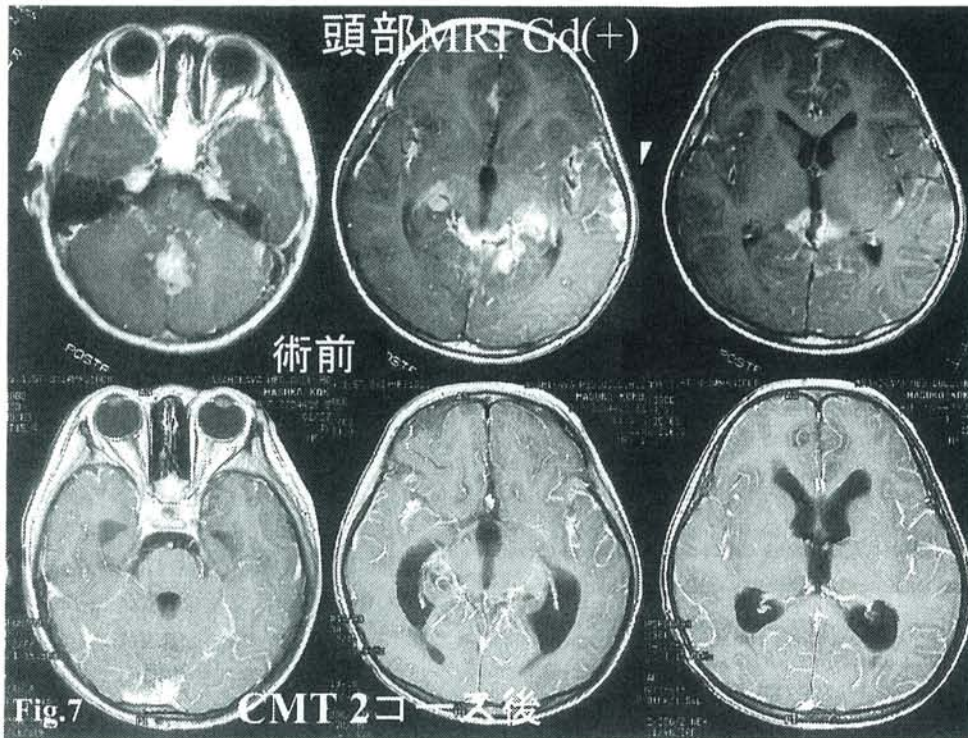


Fig. 7

組織像を呈し、既に広範な髄液播種を伴っており、必ずしも予後良好とは言えない<sup>14,67)</sup>。最近、主に整形外科・小児科領域でEwing's tumor(Ewing's sarcoma and PNET)に対してAdriamycinやIfosfamideを主とする強力な化学療法が施行され、5年生存率も60-70%程度の好成績を挙げている<sup>23,5)</sup>。このため、今回はこのregimenに準拠し、更にオンマヤリザーバーからの

MTXの髄注も併用し、化学療法を施行し、神経学的にも画像上も著効を認めた。なお、放射線療法に関しては、小児に関しては以前より成長障害などが指摘されており、当科の方針でも5歳以下の小児例については、極力放射線照射は見合わせてきた。今後は4ないし6コース終了後、5歳になるのを待って、全脳・全脊髄照射を考慮することとしている。



脊髄MRI Gd(+)  
CMT 2コース終了後

Fig. 8

【結論】

1. 広範な髄液播種を伴う、小児悪性脳腫瘍の一例を報告した。
2. 病理組織診断は、真のdesmoplastic medulloblastomaと考えられた。
3. 全身及び髄注化学療法に著効を示した。

【文献】

- 1) Burger PC, Scheithauer BW : Medulloblastoma pp205-225 Tumors of the Central Nervous System in Atlas of Tumor Pathology AFIP Washington DC 1994
- 2) Dunst J, Sauer R, Burgens JM et al : Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma. Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86. Cancer 67 : 2818-2825, 1991
- 3) Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA et al : Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones : A report from the second intergroup study. J Clin Oncol 9 : 1173-1180, 1991
- 4) Giangaspero F, Bigner SH, Kleihues P et al : Medulloblastoma pp129-137 WHO Classification Tumours of the Nervous System IARC Lyon 2000
- 5) Nesbit ME, Gehan EA, Burgert Jr EO et al : Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone : A long-term follow-up of the first intergroup study. J Clin Oncol 8:1664-1674, 1990
- 6) 尾崎義丸、長嶋和郎: Medulloblastoma pp80-83 日本脳腫瘍病理学会編 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第2版 医学書院 1999
- 7) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993) 10th Edition. Neurol Med Chir (Suppl) 40 : 1-103, 2000

# 小児髄芽腫におけるMIB-1陽性率の意義

## MIB-1 Index in Childhood Medulloblastoma

横浜南共済病院脳神経外科<sup>1)</sup>

神奈川県立こども医療センター脳神経外科<sup>2)</sup>, 病理<sup>3)</sup>

横浜市立大学脳神経外科<sup>4)</sup>

伊藤進<sup>1)</sup>, 山口和郎<sup>2)</sup>, 関戸謙一<sup>2)</sup>, 田中祐吉<sup>3)</sup>, 菅野洋<sup>4)</sup>

### 【はじめに】

髄芽腫は、その予後において、手術と放射線のみで比較的長期の生存が得られるものと、手術・放射線・化学療法を徹底的に行っても治癒し難い例があることが知られており、近年では、これをstandard risk群とpoor risk群に分けて治療効果が検討されている<sup>9)</sup>。

standard risk群は、年齢が3~4才以上で、手術により全摘出あるいは微小残存病変のみとなっており、播種性病変を認めない例とし、poor risk群はこれに該当しないものとされる<sup>10)</sup>。

病理形態学的に髄芽腫は、主として小脳虫部に発生するsmall round cellの集簇からなる小児悪性腫瘍と一括されるが、治療効果の観点からみると、放射線および薬剤に対する反応が異なる2群が存在するわけであり、両者は腫瘍生物学的には何か相違があるものと考えられる。また特に、発症年齢は単独で予後に関与する因子とされ<sup>1)</sup>、幼少例と年長例では腫瘍細胞レベルでも異なるものがあるのではないかと想像される。

MIB-1抗体は、cycling cell (G1, G2, S, M 期)に発現するKi-67抗原に対するマウスモノクローナル抗体であり、その標識率は、BUdR labeling indexとよく相関し、腫瘍増殖能の評価に有用とされている<sup>7,11)</sup>。

今回我々は、神奈川県立子供医療センターで治療された小児髄芽腫14例について、standard risk群とpoor risk群、および、年齢(2才以上と2才未満)で分けて生存率を比較した。さらに、各群におけるMIB-1陽性率を算出し、腫瘍増殖能の評価と予後との関連について検討したので報告する。

### 【対象、方法】

対象は、1982年から1997年に神奈川県立子供医療センターで組織学的に髄芽腫と診断された小児14例である。

年齢は1才~12.3才(平均3.6才)で、年齢分布をFig.1に示す。3才以下の症例が10例(71%)と、その大半を占めており、standard risk群は4例のみであった。

治療については、全例で可及的に腫瘍を摘出し、放射線治療に加えて、11例では白金製剤(cisplatin, carboplatin)を基本とした化学療法を行った。

MIB-1染色は、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、microwave処理を加えた後に、MIB-1抗体(Pharmingen, U.S.A.)にて免疫染色を行った。MIB-1陽性率は、標本内で最も陽性細胞の多い部分を50倍拡大で写真撮影して、1視野内の全細胞数とMIB-1陽性細胞をカウントして算出した。カウントした1視野内の平均細胞数は2482±433個であった。

統計学的処理は、2群間の比較についてはMann-Whitney U test を用いた。また、生存率の分析はKaplan-Meier法で行い、Kaplan-Meier曲線の作図および生存率の有意差検定(g-WilcoxonおよびCox-Mantel法)にはHyperKaplan (Ver.4.2.4-J)を用いた。

### 【結果】

#### (1) standard risk群とpoor risk群の予後、およびMIB-1陽性率について

症例のまとめをTable 1に示す。follow up期間は最短2ヶ月、最長15年4ヶ月(平均3年1ヶ月)であり、14例中12例が死亡していた。このうち1例(症例4)は周術期に死亡したため生存期間の分析からは除外した。

standard risk群(n=4)とpoor risk群(n=9)の生存期間をKaplan-Meier法で分析すると、有意にpoor risk群は予後不良であり、全例が2年4ヶ月以内に死亡していた。4年以上の生存が得られたのはstandard risk群の4例のみであった(Fig.2)。

今回検討した14例のMIB-1陽性率は平均264±9.1%

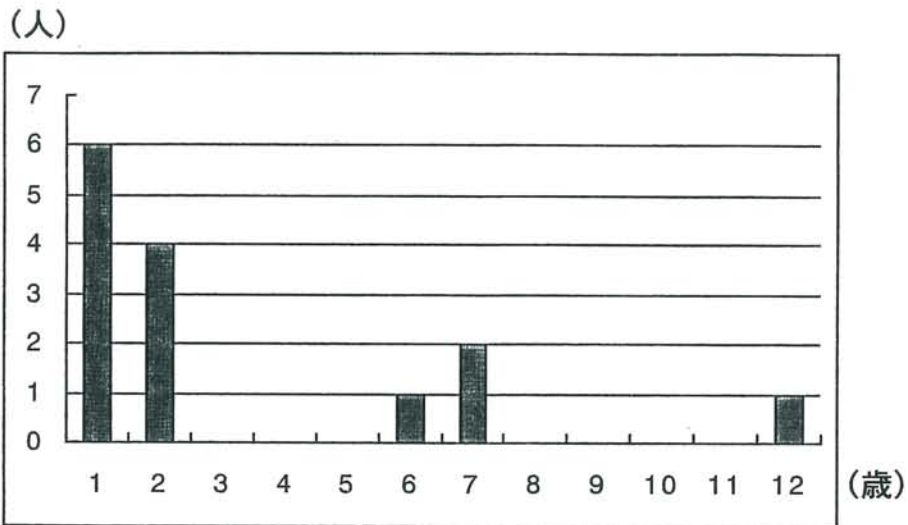


Fig.1 年齢分布

Table 1

case	age	stage	op	radiation	chemotherapy	follow up	prognosis	MIB-1
1.	1y	T3a, M0	subtotal	+	+	2y 4m	dead	29%
2.	1y	T2, Mx	partial	+	-	8m	dead	21%
3.	1y 4m	T2, Mx	partial	+	-	1y 8m	dead	29%
4.	1y 6m	T3a, Mx	total	-	-	-	dead	43%
5.	1y 9m	T3a, M0	total	+	+	8m	dead	37%
6.	1y10m	T3a, M3	total	+	+	7m	dead	39%
7.	2y	T3a, Mx	total	+	+	2m	dead	35%
8.	2y	T3a, M0	partial	+	+	1y 1m	dead	18%
9.	2y 2m	T3a, M2	subtotal	+	+	2y	dead	20%
10.	2y 3m	T3a, Mx	subtotal	+	-	1y 4m	dead	13%
11.	6y 2m	T3a, M0	subtotal	+	+	4y 8m	dead	15%
12.	7y	T3a, M0	subtotal	+	+	4y11m	dead	29%
13.	7y 6m	T3a, M0	subtotal	+	+	15y 4m	alive	24%
14.	12y 4m	T3a, M0	subtotal	+	+	4y 8m	alive	18%

(13%~43%)であった。また、poor risk群のMIB-1陽性率は平均 $28.4 \pm 10.1\%$  (13%~39%) と、standard risk群の平均 $21 \pm 6.2\%$  (15%~29%)より若干高値であったが、統計学的有意差は認めなかった。

(2) 発症年齢と予後、およびMIB-1陽性率について

発症年齢が2才未満(n=5)と2才以上(n=8)でその生存期間を検討すると、2才未満の例では有意に予後不良であった(Fig.3)。

また、2才未満(n=6)のMIB-1陽性率は平均 $33 \pm 7.4\%$ (21%~43%)、2才以上(n=8)では平均 $21.5 \pm 6.9\%$  (13%~35%)と、2才未満の例で有意にMIB-1陽性率が高値であった(p<0.05)。

(3) MIB-1陽性率と生存期間について

周術期に死亡した1例をのぞく13例を生存期間から検討すると、生存1年未満の例(n=4)ではMIB-1陽性率は平均 $33 \pm 7.1\%$ (21%~39%)、1年以上の例(n=9)では平均 $21.7 \pm 5.9\%$ (13%~29%)と、有意に1年未満で死亡し

た例でMIB-1陽性率は高値を示した(p<0.05)。

また、MIB-1陽性率が10%台(n=4)、20%台(n=6)、30%以上(n=3)の各群について生存期間を検討すると、30%以上の陽性率の群が、他の群に比し有意に生存期間が短かった(Fig.4)。

【症例一特にMIB-1陽性率が30%以上の3例について】

症例5：1才9ヶ月、男児(T3a, M0)

腫瘍全摘後、全脳46.8Gy、局所59.4Gy、脊髄39.6Gyの照射を行ったが、照射中にも播種性病変が進行し、cisplatinに一時反応したが寛解に至らず死亡(全経過8ヶ月)。MIB-1陽性率は37%であった。

症例6：1才10ヶ月、男児(T3a, M3)

腫瘍全摘後、全CSF照射25.2Gy、局所照射54Gyに加えて、carboplatinなどによる化学療法を行い、いったん寛解したが、その後再発し、自家骨髄移植を併用した多剤化学療法も行ったが、腫瘍死した(全経過7ヶ月)。摘出標本のMIB-1陽性率は39%であった。

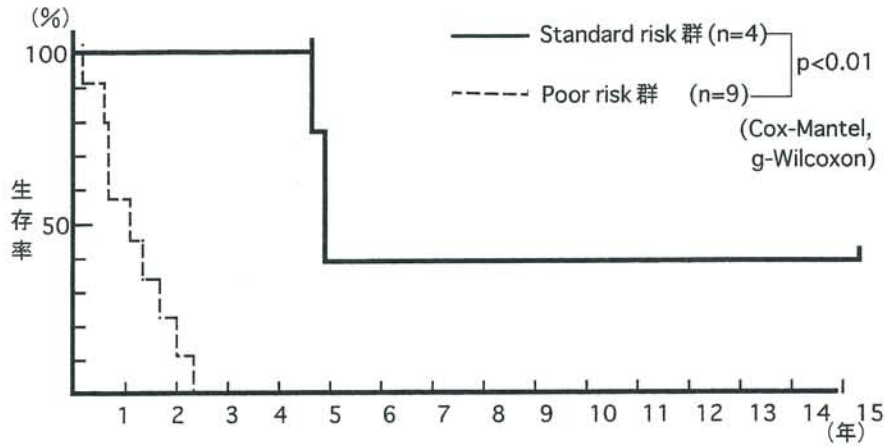


Fig.2 生存期間

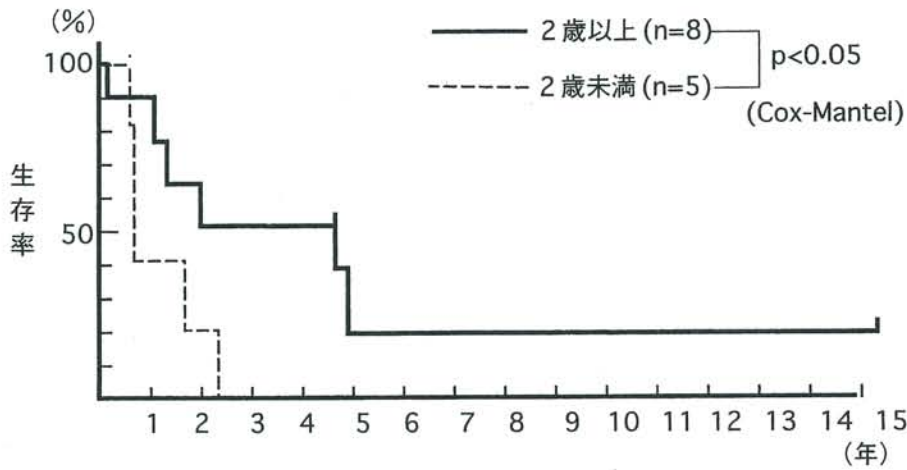


Fig.3 年齢と生存期間

症例7：2才、男児(T3a、Mx)

腫瘍全摘後に全脳照射を行ったが、照射中に脊髄播種が進行し、cisplatinによる化学療法も行ったが死亡した(全経過2ヶ月)。MIB-1陽性率は35%であった。

【考案】

今回の治療成績からみても、特に幼少例の髄芽腫は、手術・放射線・化学療法を駆使しても、極めて予後不良であった。4年以上の比較的長期の生存が得られた4例は、発症年齢が6才以上でstandard risk群に属した症例のみであり、Changのstagingだけでなく、年齢や切除範囲も考慮に入れた臨床分類は予後評価に適切と思われた。

形態学的に同様に見える腫瘍も、このように治療効果に差があるのは、腫瘍生物学的には均一な腫瘍群でないと考えるのが妥当である。Hoshinoらは、low-grade astrocytomaにおいてBUdR labeling indexと予後について検討し、labeling indexが1%以上の例は予後不良であり、形態学的に同一の腫瘍に見えても、腫瘍増殖能の

評価が臨床上重要であると報告した<sup>9)</sup>。

MIB-1は、cycling cellに発現するKi-67抗原に対するマウスモノクローナル抗体であり、ホルマリン固定パラフィン包埋切片でも腫瘍増殖能の評価が可能である点で有用である<sup>11)</sup>。髄芽腫のMIB-1陽性率は、15～35%と報告されており<sup>3)</sup>、今回我々の研究でも平均26.4±9.1%とほぼ同様の結果であった。

しかし、MIB-1陽性率と髄芽腫の予後との検討については、渉猟し得た限りでは関連ないとする報告のみであった<sup>2,3,4,8)</sup>。だが、報告例を分析すると、成人例内での検討<sup>2)</sup>や、成人例と小児との比較<sup>4)</sup>を論じたもののみで、今回のように小児髄芽腫のなかで臨床データとMIB-1陽性率を比較した研究はみられなかった。

我々の検討では、年齢が2才未満の例と、生存期間が1年未満の例で有意にMIB-1陽性率が高値であった。また、MIB-1陽性率が30%以上の例は、各種の治療を行っても、極めて予後不良であり、MIB-1陽性率は小児髄芽腫の予後判断の一助になりうると思われた。さらに、2才未満の例でMIB-1が有意に高値であ

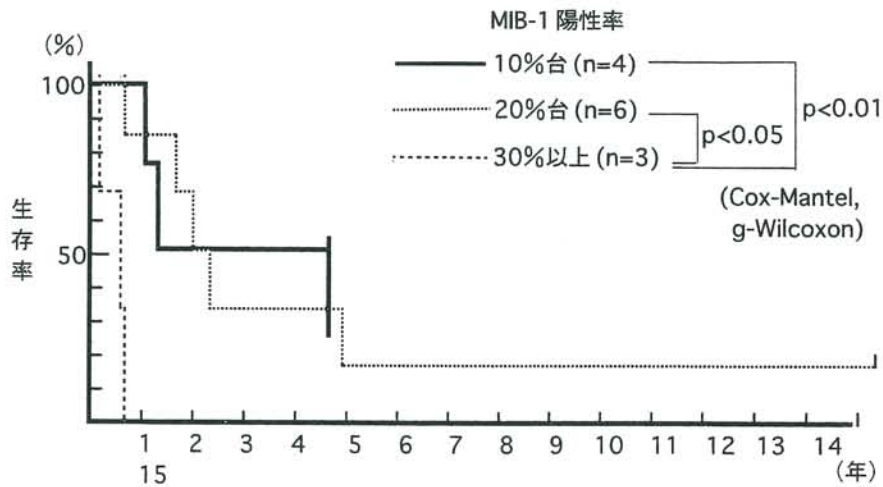


Fig.4 MIB-1 陽性率と生存期間

ったことは、幼少例では腫瘍そのものの悪性度が高い可能性が示唆された。

しかし、poor risk群の難治性の根本要因は、腫瘍細胞の放射線および薬剤に対する抵抗性にあると思われる、Hoshinoらも髄芽腫は単に腫瘍の増殖能のみでは予後を判断し難いと述べている<sup>5)</sup>。また、摘出標本の一部から腫瘍の全体像を論じるという方法論そのものの限界も否定はできない。

近年、分子生物学の進歩により、髄芽腫の腫瘍発生メカニズムの解明も進んでおり<sup>10)</sup>、さらなる病態の解明が、新たな治療戦略へと発展することが期待される。

【結語】

1. 年齢が2才未満の例と、生存期間が1年未満の例では、有意にMIB-1陽性率が高値であった。
2. MIB-1陽性率が30%以上の例は、各種の治療を行っても極めて予後不良であり、MIB-1陽性率は予後判断の一助になりうると思われた。

【文献】

- 1) Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P: Effects of Medulloblastoma Resections on Outcome in Children: A Report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 38 (2), 265-271, 1996
- 2) Giordana MT, Cavalla P, Chio A, Marino S, Soffietti R, Vigliani MC, Schiffer D: Prognostic factors in adult medulloblastoma. A clinico-pathologic study, *Tumori* 81(5), 338-346, 1995
- 3) Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D: Prognostic factors in medulloblastoma. *Child's Nerv Syst* 14, 256-262, 1998

- 4) Giordana MT, Cavalla P, Dutto A, Borsotti L, Chio A, Schiffer D: Is medulloblastoma the same tumor in children and adults? *J Neurooncol* 35(2), 169-176, 1997
- 5) Hoshino T, Kobayashi S, Townsend JJ, Wilson CB: A cell kinetic study on medulloblastomas. *Cancer* 55(8), 1711-1713, 1985
- 6) Hoshino T, Rodriguez LA, Cho KG, Lee KS, Wilson CB, Edwards MSB, Levin VA, Davis RL: Prognostic implications of proliferative potential of low-grade astrocytomas. *J Neurosurg* 1988 69: 839-842.
- 7) Provias JP, Becker LE: Cellular and molecular pathology of medulloblastoma. *J Neuro-Oncology* 29, 35-43, 1996
- 8) Schiffer D, Cavalla P, Chio A, Giordana MT, Marino S, Mauro A, Migheli A: Tumor cell proliferation and apoptosis in medulloblastoma. *Acta Neuropathol (Berl)* 87(4), 362-370, 1994
- 9) Sutton LN,acker RJ: Medulloblastomas. *Pediatric Neurosurgery (third ed.)*, W.B.Saunders Company, 1994, pp362-373
- 10) 倉津純一, 生塩之敬: 髄芽腫. 後頭蓋窩病変1腫瘍性病変. 三輪書店, 1997, pp75-81
- 11) 笹野公伸, 鈴木貴, 森谷卓也: 細胞増殖関連抗原. 免疫組織化学とin situ hybridization のすべて, 臨床と病理18 (臨時増刊号), 85-90, 2000



# 髄芽腫腫瘍形成の分子的基盤

- Molecular pathway underlying medulloblastoma oncogenesis -

浜松医科大学脳神経外科

横田尚樹

## 【はじめに】

小児期に発症する固形腫瘍のなかで脳腫瘍は最も多く、中でも髄芽腫はその4分の1を占める重要な腫瘍である<sup>1)</sup>。近年、髄芽腫発生の分子機構の解明に関しては2つの大きな発展がみられた。これらは最近、大腸癌の発生の分子機構や中枢神経系の発生分化機構の解明が進んで来た事と共に、古くから髄芽腫が発生する遺伝的疾患として知られていた、Turcot症候群とGorlin症候群の原因遺伝子の解析に伴ってもたらされた<sup>2-4)</sup>。この2つの遺伝性疾患においては、それぞれWnt signal pathwayとHedgehog signal pathwayというカスケードの構成要素においてgerm line mutationが同定されており、遺伝性髄芽腫の腫瘍形成にはこの2つのsignal cascadeの異常が関与している事が判明してきた。さらにこれらのsignal cascadeの異常の存在は髄芽腫散発例においても報告されている<sup>5,6)</sup>。我々は最近幸運にも明らかな家族歴のあるTurcot症候群とGorlin症候群の症例を経験し、解析する機会を得た。これら遺伝的にsignal cascadeの異常が確実にあることが示唆される症例で、その構成要素の発現がどの様に変化してくるか解析した報告はなく、その結果は本腫瘍の発生の分子機構を解明する上で非常に興味深い。今回我々はこの2症例に関して免疫組織化学的に解析した結果を報告し、本腫瘍形成の分子的基盤に関して考察する。

## 【症例】

### 症例1 (Turcot症候群)

12歳、男性。1998年8月頃より、頭痛、嘔気、嘔吐にて発症。著明な軀幹失調と左手の失調症状を認め、同年11月12日、当科へ入院した。入院時のMRIでは小脳虫部より第4脳室にガドリニウムでよく増強される類円形の腫瘍を認めた(図1a)。同11月30日、後頭蓋窩開頭により、腫瘍を全摘した。組織所

見は(図1b)に示すごとく古典的な髄芽腫の所見であった。本症例は明らかな家族性大腸ポリポーシスの家族歴が存在し、本症例自身もAPC遺伝子に発症前よりGermline mutationを指摘されて、保因者として経過観察されていた。本症例のAPC遺伝子の状態はコドン1,110にpoint mutationを認め、これによりstop codonがはいるtruncating point mutationであった。術後全脳全脊髄に36 Gy (局所へ56 Gy) 照射の後、全身化学療法(carboplatin, etoposide)を行い、現在まで再発を認めていない。

### 症例2 (Gorlin症候群)

1歳、女性。8ヶ月で処女歩行。1歳2ヶ月頃より、歩かなくなり来院。著明な軀幹失調を認めた。1998年5月13日入院。入院時のMRIでは小脳虫部より第4脳室に一部嚢胞状のガドリニウムでよく増強される類円形の腫瘍を認めた(図2a)。本症例の組織所見をは図2bに示す。同5月21日、後頭蓋窩開頭により腫瘍を全摘した。術後局所への外照射46.8 Gyと全身化学療法(carboplatin, etoposide)を行い、現在のところ再発の徴候はない。

これら2症例とも明らかな家族歴を持ち、これを図1c、図2cに示す。

## 【方法】

これら2症例より術中に採取した腫瘍組織標本をホルマリン固定、パラフィン包埋し、MASコートスライドガラスへ切り出して免疫組織化学的検索を行った。抗原賦活として0.01M citrate buffer (pH 6.5)下に15分2回のマイクロウェーブ照射を行った。Wnt signal pathwayの構成要素であるWnt-1、 $\beta$ -cateninの一次抗体としてそれぞれ抗Wnt-1抗体(Santa Cruz, 100-fold)、抗 $\beta$ -catenin抗体(Transduction, 1000-fold)、またHedgehog signal pathwayの構成要素であるGliの一次抗体として抗Gli-1抗体(Santa Cruz, 100-fold)を用いた。さらに我々が過去にクローニング

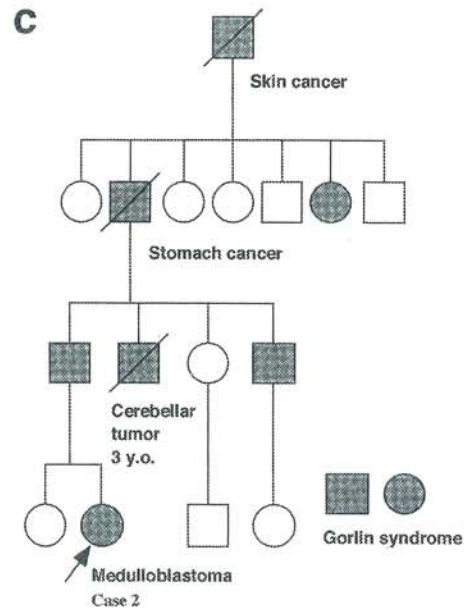
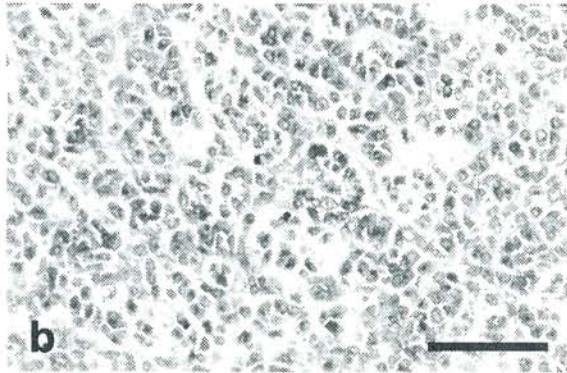
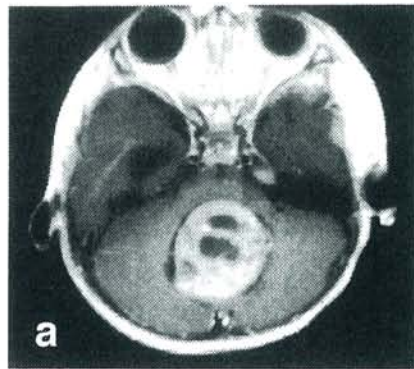


Fig. 2

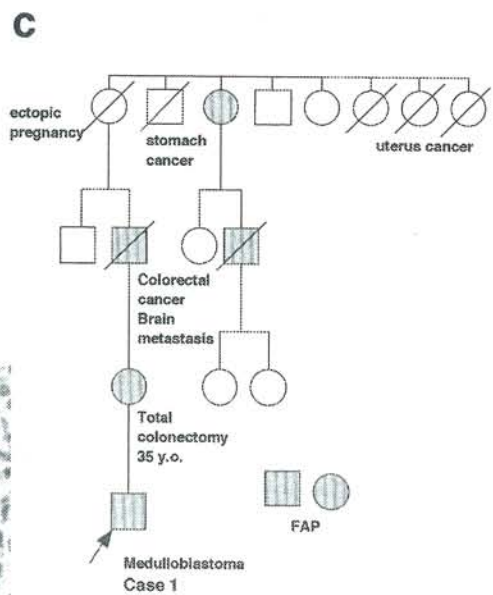
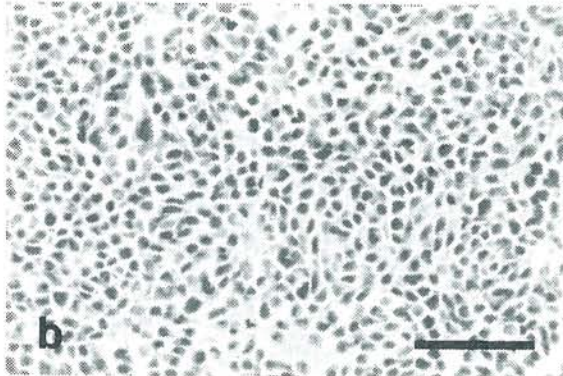
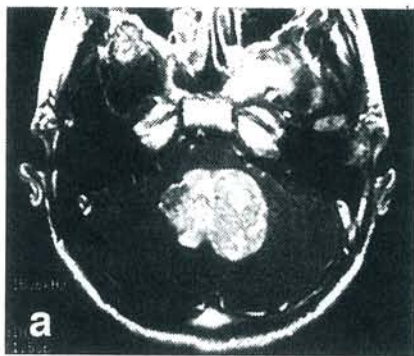


Fig. 1

し、Medulloblastomaにおける特異的な発現を指摘し、マーカー分子となりうることを報告したZic-1に対する抗Zic抗体 (ZC26, 400-fold as described by Yokota et al.<sup>7)</sup>) による免疫組織学的検索も併せて行った。2次抗体以下の反応は、Emvision kit (DAKO Japan, for  $\beta$ -catenin and Zic)とanti-goat immunostaining kit (Santa Cruz社, for Gli and Wnt-1)を用いた。また、peroxidase反応の基質として3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochlorideを用いた。

### 【結果】

症例1 (Turcot症候群)の免疫組織学的検索では、腫瘍組織における $\beta$ -cateninの免疫反応性は強陽性で、腫瘍細胞の核及び細胞質に $\beta$ -catenin蛋白質の著明な蓄積を認めた。これはAPC分子のtruncationにより $\beta$ -cateninのリン酸化が障害され安定化してそのturnoverが延長して細胞内に蓄積したものと推察される。これに対して $\beta$ -cateninの上流にあるWnt-1とHedgehog signalのdownstream targetであるGli-1は陰性で、Zicは通常の散発性のMedulloblastomaと同じく、良好な免疫染色性を示した。

症例2 (Gorlin症候群)では、Wnt signalの構成要素である $\beta$ -catenin、Wnt-1はともに免疫組織学的に陰性であり、Gli-1のみが陽性を示した。これは本症例においてはWnt signalの関与はなく、PTCの異常がhedgehog signalingの増強、ひいてはdownstream target moleculeである Gli-1の高発現を来しているものと示唆される。注目すべきは本症例においてZicの免疫反応性が陰性か非常に弱いことであり、すなわち遺伝性のMedulloblastomaにおいてはZicとGliは相反的な免疫反応性を示した。これらの免疫組織学的所見に関してはTable.1にまとめた。

### 【考按】

近年、髄芽腫発生の分子機構の解明に関しては2つの大きな進展がみられた。これらは最近の分子生物学のめざましい発展に伴い、大腸癌の発生の分子機構や中枢神経系の発生分化機構の解明が進んで来た事と共に、古くから髄芽腫が発生する遺伝的疾患として知られていた、Turcot症候群とGorlin症候群の原因遺伝子の解析に伴ってもたらされた。前者はTurcotらが大腸ポリポーシスに原発性脳腫瘍を合併する遺伝性疾患を報告したのが始まりであるが<sup>8)</sup>、最近Hamiltonらにより本症候群は単一の疾患ではなく、APC遺伝子の変異により家族性大腸ポリポーシスと髄芽腫を発症するものと、Mismatch repair geneの変異より発症し、Glioblastomaと遺伝性大腸癌を合併する2つの疾患単位よりなる、heterogeneousなものであることが報告されている<sup>2)</sup>。前者は家族性大腸ポリポーシスの原因遺伝子であるAPC geneの異常によって引き起こされるが、本症候群の多くの症

例ではこの遺伝子産物である蛋白質がC末でtruncateされたタイプとなるため $\beta$ -cateninと結合出来なくなり、その結果 $\beta$ -cateninの安定化と細胞内への蓄積がおこり、細胞が増殖へ向かうと説明されている。さらに中脳、小脳の発生分化に重要な機能を果たすWnt (*Drosophila*のwinglessのvertebrate homolog<sup>9)</sup>はDsh (dashvell), GSK3 $\beta$ 等を介して $\beta$ -cateninを安定化に関与しており<sup>10)</sup>、Wnt - Fizzled (Wntの細胞膜receptor) - Dsh - GSK3 $\beta$ - $\beta$ -catenin という一連の分子カスケードが*Drosophila*の初期胚の形態形成、哺乳類の中枢神経系の発生分化のみならず、腫瘍形成においても保存されていることが判明してきた。 $\beta$ -cateninはAPC, Axin, GSK3 $\beta$ と複合体を形成することにより、GSK3 $\beta$ が $\beta$ -cateninをリン酸化し、リン酸化された $\beta$ -cateninはubiquitin回路で分解される。Dshは活性化するとGSK3 $\beta$ を抑制し、その結果 $\beta$ -cateninが安定化される<sup>11-16)</sup>。これらの機構は主に大腸癌の解析によってあきらかになってきたが、髄芽腫の腫瘍形成においてもこれら一連の分子カスケードが機能していることが推測される。Turcot症候群のような遺伝性疾患だけでなく、髄芽腫の散発例においてもAPCと結合する部分の遺伝子変異が $\beta$ -cateninにおいて証明される症例が報告されている<sup>5)</sup>。さらに小脳の発生過程においてはこれらWntより $\beta$ -cateninに至る一連の分子カスケードが小脳顆粒細胞の前駆細胞よりなる外胚細胞層において発現し、この細胞系列の増殖あるいは細胞死を巧妙に制御していると考えられ、胎生期から幼児期におけるこの遺伝子カスケードの異常が髄芽腫を発生してくるものと推測される。

一方、Gorlin症候群は顔面奇形などの骨格異常と全身の皮膚における基底細胞癌が多発し、小脳髄芽腫が発生する遺伝性疾患である<sup>17)</sup>。近年本症候群の原因遺伝子ptcが同定され、その遺伝子産物は脊椎動物のbody pattern形成に重要な役割を果たしているとされるhedgehogの受容体であることが判明した<sup>3,4)</sup>。さらに最近の研究ではhedgehogは小脳顆粒細胞の増殖、生存に重要であることも解っている。PTCはsmoothenedと呼ばれる膜蛋白質と結合して複合体を形成しており、その結果smoothenedより細胞内へ伝達されるhedgehog signalを抑制している。リガンドであるsonic hedgehogと結合するとPTCは受容体複合体より解離し、smoothenedよりのhedgehog signalが伝達される。すなわちptcはhedgehog signalに対して抑制的に働いている<sup>18,19)</sup>。本症候群では遺伝子変異によりPTCの細胞外ドメインの構造に異常を来たして複合体を形成できなくなり、hedgehog signalの抑制が効かなくなることにより、基底細胞癌や髄芽腫が発生すると推測されている。さらに*Drosophila*においては、Hedgehog signalのdownstream targetとして、乳癌で増幅しておりまた先述のごとく $\beta$ -

Table 1.

## Summary of immunohistochemical findings

	case 1 (TS)	case 2 (GS)
Wnt-1	—	—
b-catenin	+++	—
Gli-1	—	+
Zic	++	—

cateninの安定化に重要であることが判明しているWntのhomologであるwinglessやグリオーマの培養細胞で増幅しているGliのhomologであるci<sup>P</sup>が同定されている<sup>20)</sup>。また、Gliはそもそもgliomaにおいて増幅している癌遺伝子として同定されたものでtransfection assayにより細胞増幅機能を持つことが証明されている。しかし本シグナルの増強が腫瘍形成にいたる機構は未だ解明されていない。少なくとも我々の解析結果からはhedgehog signalの下流にWntやβ-cateninが存在することは否定的で、髄芽腫においてはこの2つの重要な分子カスケードは各々独立に存在するものと推測される。

一方、我々は過去に小脳よりクローニングしたZinc-finger蛋白質である転写調節因子Zic-1が小脳顆粒細胞系譜や髄芽腫において特異的に発現しており、これらの分子マーカーとして有用であることを報告した<sup>7)</sup>。Zicは最近、神経系の発生において、hedgehog signalと深く関与していることが判明してきており、また本分子はクローニング当初よりZinc-fingerドメインでGliと高い相同性を示し、Gliと同じ認識配列に結合することが解っている<sup>21)</sup>。またZic-1の発現は、Gorlin症候群の髄芽腫組織だけでなくptcにmutationを持つ散発例においてもGli-1の発現増強と相反的に低下しており、Zic-1はhedgehog signalの下流においてGli-1と競合的に機能していることが推測される。すなわち、Zic-1の発現低下は髄芽腫においてptcの異常、hedgehog signalの増強を表現していることが強く示唆される。今後Gli-1, Zic-1の下流遺伝子群の同定が、本遺伝子カスケードの腫瘍形成における機能解析に必須であると考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Russell DS and Rubinstein LJ (1989) Pathology of Tumors of Nervous System. Edward Arnold, London, Ed. 5:251-279
- 2) Hamilton SR et al. (1995) New Engl J Med 332: 839-47
- 3) Hahn H et al. (1996) Cell 85:841-51
- 4) Johnson RL et al. (1996) Science 272:1668-71
- 5) Zurawel RH et al. (1998) Cancer Res 58:896-9
- 6) Raffel C et al. (1997) Cancer Res 57:842-5
- 7) Yokota N et al. (1996) Cancer Res 56:377-83
- 8) Turcot J et al. (1959) Dis colon Rectum 2:465-468
- 9) Joyner AL (1996) Trends Genet 12:15-20
- 10) Smalley MJ et al. (1999) Embo J 18:2823-35
- 11) Yamamoto H et al. (1999) J Biol Chem 274:10681-4
- 12) Aberle H et al. (1997) Embo J 16:3797-804
- 13) Fagotto F et al. (1999) J Biol Chem 274: 741-56
- 14) Ikeda S et al. (1998) Embo J 17: 1371-84
- 15) Kishida S et al. (1998) J Biol Chem 273: 10823-6
- 16) Sakanaka C et al. (1998) Proc Natl Acad Sci USA.95:3020-3
- 17) Gorlin RJ (1987) Medicine 66:98-113
- 18) Murone M et al. (1999) Curr Biol 9:76-84
- 19) Stone DM et al. (1996) Nature 384:129-34
- 20) Ingham PW (1994) Curr Biol 4:347-50
- 21) Aruga J et al. (1994) J Neurochem 63:1880-90

## 第4脳室ependymomaは良性か？ — 11例の臨床病理像について —

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科  
久保長生、村垣善浩、今村 強、丸山隆志、赤川浩之、堀 智勝

Clinico-pathological study of fourth ventricle ependymoma

Kubo O., Muragaki Y., Imamura T., Maruyama T., Akagawa H., And Hori T.

Department of Neurosurgery, Neurological Institute,  
Tokyo Women's Medical University, Tokyo Japan

### 【はじめに】

Ependymomaは WHOの分類では良性腫瘍で第4脳室で、小児に好発する脳腫瘍の一つである。しかし、その予後は必ずしも良いものではない。

その予後因子として、Pollackらは年齢：3才未満は予後不良、発症から手術までの期間：1ヶ月未満は予後不良、発生部位：lateral typeは予後不良を述べ、組織学的悪性度に関しては言及していない。臨床上本腫瘍はその組織学的悪性度が低いに関わらずその予後は比較的良くない。本腫瘍に関しての最近のWHO分類ではgrade II, IIIであり、grade I はmyxopapillary ependymoma, Subependymomaである。我々は当科にて40例のependymal tumorを経験しているが、今回はその内、第4脳室に発生したependymomaについて検討したので報告する。

### 【対象および方法】

40例のependymal tumorの内訳はependymoma：26例、anaplastic ependymoma：3例、subependymoma：7例、ependymoblastoma：4例である。この内、第4脳室に限局した上皮腫は11例である。今回はこの11例についてその臨床像と病理学的検索を行った。通常の病理学的検索に免疫組織化学的染色をおこなった。

### 【結果】

性別は男7例、女4例である。年齢は1才から33才で、1才から10才が7例、11才から15才が2例、22才、30才が各々1例である。

従来の組織学的分類では悪性が2例いわゆる良性が9例であった。これらについて病理組織化学的検索を行った。免疫組織学的検索の一部は1988年に報告した

が、GFAPは全例に陽性である。Vimentinは1例が陰性であとはすべて陽性である。これらは組織学的悪性度とは相関がなかった。増殖能は1.0%~16.0%で、平均10.8%です。組織学的に悪性と診断した2例は14.0%、16.0%である。組織学的に良性とした症例は1.0%~13.5%であり、平均9.1%である。通常は3.0%前後と報告されているが、我々の症例はやや高値を呈している。症例を呈示する。

### 症例1：3才男児：

頭痛で発症、MRIでは第4脳室を占拠する腫瘍で、均一に造影された腫瘍である(写真1上左右)、第4脳室腫瘍の診断で手術が行われた。肉眼的には弾性硬で表面は比較的なめらかな腫瘍である。組織学的には細胞に乏しく、fine glial fiberを多数認める腫瘍で、その基質の中に巣状に腫瘍細胞が見られた。この腫瘍細胞は核が円形で異型性がなく、均一である。Perivascular rosettesを形成しているところも見られた。いわゆる定型的なependymal rosettesは見られない、診断はsubependymomaとした(写真1下左)。MIB-1陽性細胞は1%以下であった。1年後再発手術を行った。今回は細胞密度がたかく、腫瘍細胞の核は一部に異型性が見られた。摘出組織に定型的なependymal rosettesを認めるependymomaである(写真1下右)。MIB-1陽性細胞=35%である。このように初回手術ではsubependymal partが大部分である症例も見られるので充分注意が必要である。本症例は初回摘出腫瘍を再度詳細に検索したがsubependymomaである。本例は数回の再発が見られ、全経過3年で死亡した。

### 症例2：12才男児：

歩行障害、頭痛で発症、第4脳室腫瘍の診断で手術を行った。一部嚢胞形成が見られた。組織学的にはきわ

M. W. 3 yrs M

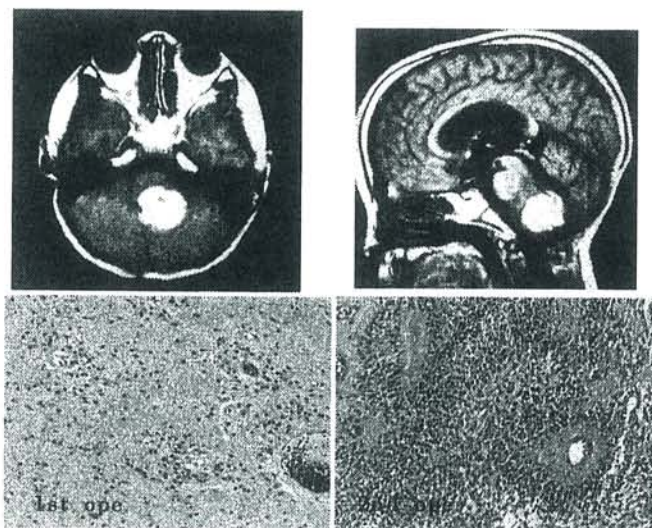


Fig. 1

めて細胞成分の豊富な腫瘍で、核の異型性に富み細胞分裂像も見られた。一部に腫瘍組織壊死像があり、MIB-1陽性細胞率は14.0%である。本例はanaplastic ependymomaと診断した。現在入院中である(写真-2)。

通常ependymomaは写真-3に呈示するようにMIB-1陽性細胞がきわめて少なく、perivascular pseudorosettesを示し、GFAP陽性細胞を認める(写真-3)。

本例は照射後20年までは健在であった。

今回の第4脳室のependymomaの検索では通常の病理学的検索ではいわゆる良性像を呈した症例でも、MIB-1陽性細胞は比較的多く5%以上を呈している。このことから、第4脳室のependymomaは増殖能が高い症例が比較的多いのではないかと考える。11例のMIB-1の平均値は9.6%である。

我々の経験したependymomaは11例中8例が3年以内に死亡した。1例は20年後の予後不明、30才の症例のみが12年後に再発したが元気である。1例は入院中である。

#### 【考察】

一般にWHO分類では組織学的悪性度はgrade II, IIIであり、grade Iはmyxopapillary ependymoma, Subependymomaである。組織学的特徴はperivascular rosettes, ependymal rosettesなどがみられ、mitosisはまれでnecrosisもきわめて少ない、免疫組織化学的にGFAP: positive, Vimentin: positive, Neuronal antigen: negativeである。

増殖能に関しては3%前後であるのがいわゆる良性

のependymomaである。しかし、今回の検索ではいわゆる定型的なependymomaの病理組織像を呈していても増殖能は通常の平均値よりも高い症例が多数見られた。予後に関しては天幕上のependymomaは天幕下よりも予後がよいと言われている。全体ではWHO分類のependymomaの5年生存率は60%、anaplastic ependymomaのそれは38%である。これは我が国の全国統計と差がない。

その予後因子としてはPollackらは年齢: 3才未満は予後不良、発症から手術までの期間: 1ヶ月未満は予後不良、発生部位: lateral typeは予後不良と述べており、さらに組織学的悪性度、手術摘出度などが加味されている。MIB-1増殖能は必ずしも予後因子として確立はされていないが、重要な予後因子の一つであることはそのほかの脳腫瘍に関してと同様である。

このように、ependymomaの予後はいろいろの因子が関与しているとはいえ、我々の症例の予後は良くない。

この原因が組織学的悪性度の分類の仕方に問題があるかとかんがえて今回検討したが通常の組織学的検索では何ともいえない。しかし、増殖能に関しては従来の報告よりもやや高い傾向にある。通常の組織学的検索のみでは悪性度に関しては充分注意する必要がある。Ependymomaの診断に関しては通常の病理診断以外にさらなる検索を行い、髄液細胞診、画像診断などを含めその予後因子に関して症例ごとに検討し治療に当たらなければならない。

N.K 12yrs M anaplastic ependymoma

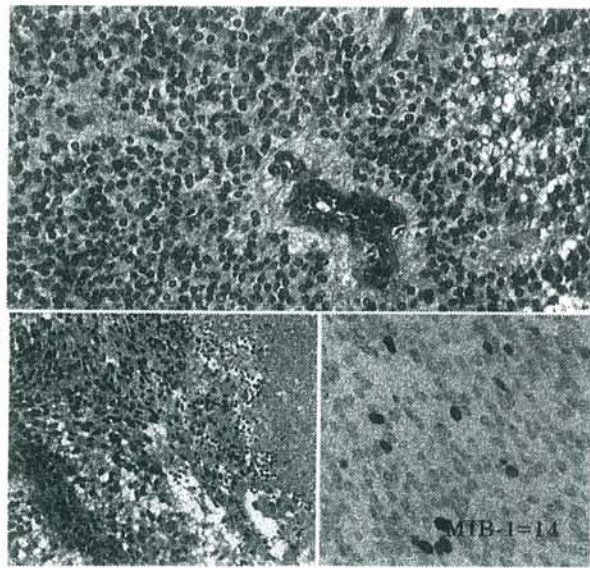


Fig. 2

K.K. 6 yrs M

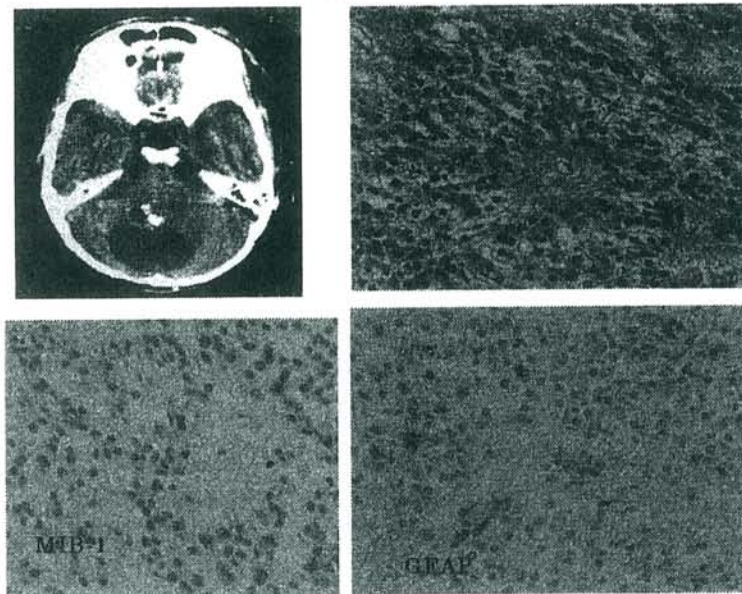


Fig. 3

【文献】

- 1) 田鹿安彦、久保長生、氷室博、井上憲夫、田鹿妙子、遠山隆、坂入光彦、喜多村孝一  
Ependymomaの免疫組織化学的検討、脳腫瘍病理 5 : 13-18, 1988
- 2) Kleihues P., Cavenee WK. : Pathology and Genetics Tumours of the Nervous System, WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2000
- 3) Pollack IF., Gerszten PC., Martine AJ., et al : Intracra-

nial ependymoma of childhood ; long-term outcome and prognostic factors. Neurosurgery 37:655-667, 1995

- 4) Ritter AM., Hess KR., McLendon RE., et al : Ependymomas ; MIB-1 proliferation index and survival. J Neuro oncol 40 : 51-57, 1998
- 5) Rosenblum MK., Ependymal tumors : A review of their diagnostic surgical pathology. Pediatr Neurosurg 28 : 160-165, 1998

# 小児脳幹部グリオーマの予後調査

Prognostic Study for Pediatric Brain-stem Gliomas.

北里大学医学部 脳神経外科

小澤達也、岡 秀宏、田中 聡、宇津木聡、鈴木祥生、藤井清孝

key word; prognosis, brain-stem glioma, pediatrics

## 【はじめに】

脳幹部グリオーマは、小児頭蓋内腫瘍の10~25%の頻度で発生し予後不良で、その生存期間は4~15ヶ月と短い。今回我々は、北里大学病院において、画像あるいは病理組織学的に小児脳幹部グリオーマと診断し、放射線治療を施行した19例についてその臨床像および予後について調査したので報告する。

## 【対象および方法】

対象は1974年7月から2000年3月までに北里大学病院脳神経外科で画像あるいは病理組織所見によって脳幹部グリオーマと診断し放射線治療を行った19症例である。年齢は4歳から17歳(平均9.6歳)で、性別は男児10例、女児9例であった。それぞれの症例において、1.腫瘍局在、2.初発症状、3.画像所見、4.病理所見、5.治療、6.転帰について調査検討した。

## 【結果】

### 1. 腫瘍局在

腫瘍局在は、橋に18例(9例:画像診断、9例:病理診断)、延髄は1例(画像診断)であった。Epsteinの分類<sup>6,7)</sup>では、focal type 0例、diffuse type 18例、cervicomedullary type 1例であった。

### 2. 初発症状

脳神経症状は、14例(外転神経麻痺;7例、顔面神経麻痺;4例、下位脳神経症状;3例)、頭蓋内圧亢進症状は6例、錐体路徴候は3例に認められ、頭蓋内圧亢進症状は閉塞性水頭症によるものであった。

### 3. 画像所見

画像所見は、CTではiso~low density、MRI T1強調画像ではlow Intensity、T2強調画像では、high Intensityに描出された。腫瘍増強効果は57.1%、ring enhancementは35.7%に認められた。

### 4. 病理所見

病理組織学的診断が得られたものは9例で、全例橋に局在し、astrocytomaであった。Grade 2は4例で、そのうち2例に剖検が得られ、ともにGrade 4に悪性化を認めた。Grade 3は3例で、そのうち1例に剖検が得られGrade 4と悪性化を認めた。Grade 4は2例で剖検により診断した。

### 5. 治療

外科的治療は、7例に施行された。開頭手術は3例、開頭手術に加えシャント手術を行ったものは2例、シャント手術のみは2例であった。なお、開頭手術は、部分切除が3例、生検のみは2例であった。また、全例局所照射(脳幹)を施行した。照射量は、20から60Gyで、平均56.6Gyであった。なお、経過中副作用出現したため2例途中で中断した。また、局所再発にて2例追加照射(40、45Gy)し、1例前頭葉転移巣に局所照射(40Gy)を追加した。

### 6. 転帰

死亡は16例、全例diffuse typeであった。症状発現より死亡までの生存期間は、6ヶ月~36ヶ月、平均14.1ヶ月であった。生存は1例で(98ヶ月)、これは、cervicomedullary typeであった。2例でその転帰は不明であった。





Fig. 1-A

MRI T1-強調画像により延髄から上位頸髄にかけて第4脳室内突出する等信号域の腫瘍性病変を認める。



Fig. 1-B

T1 強調画像により延髄から上位頸髄の腫瘍の拡大を認め腫瘍は低信号を呈する。

## 7. 症例呈示

症例1は14才女兒、cervicomedullary typeの症例である。平成3年7月頃より、頻回の咳や、声色の変化を来たしたため精査を行った。入院時神経学的所見として、右第Ⅲ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅸ、Ⅺ脳神経麻痺、小脳失調を認めた。入院時MRIにて延髄の著明な腫大を認める。なお、明かな造影効果は認めなかった(Fig. 1-A)。画像により、脳幹部グリオーマと診断し、局所に総計60Gyの放射線照射を行った。約半年後のMRIにて腫瘍の増大と第4脳室内への突出を認めているが、症状は改善し現在も安定している(Fig. 1-B)。

症例2は11才女兒、diffuse typeの症例である。平成10年12月頃より、複視出現し入院となった。入院時神経学的所見として、右外転および左顔面神経麻痺を認めた。入院時の頭部CTで橋の腫大を認めたが造影効果は殆ど認めなかった。頭部MRIでは、橋に3cm大の円形の限局したlow intensity areaを認め、軽度の造影効果を認めた(Fig. 2-A, B)。画像により脳幹部グリオーマと診断し、局所放射線照射を開始した。発症から約11ヶ月後のMRIでは、腫瘍の増大と、著明なリング状造影効果を認め(Fig. 2-C)、その後、神経症状の悪化を認め発症から14ヶ月後に永眠された。

### 【考察】

脳幹部グリオーマの予後不良推定因子についてAlbrightらは、脳神経麻痺の存在、CTで低吸収域の腫瘍、脳幹全体への伸展、病理組織診断における分裂像の存在などを挙げている<sup>1,2)</sup>。脳神経麻痺の存在

は脳幹部グリオーマが浸潤性で急速に発育するためと考えられており、我々の症例では74%に認められた。画像所見に関して、Robertら<sup>20)</sup>は、脳幹部グリオーマの腫瘍増殖と腫瘍増強効果には相関関係が認められたが、予後に関与しないとの報告もある<sup>1,2)</sup>。これは脳幹部グリオーマの腫瘍増強効果は悪性腫瘍ばかりでなく、pilocytic astrocytoma等の良性腫瘍が混在するためかもしれない。腫瘍局在と予後の関係についてEpsteinら<sup>6,7)</sup>は、intrinsic brain-stem tumorをfocal、diffuse、cervicomedullaryの3typeに分類し検討した結果、focal及びcervicomedullary typeでは可及的腫瘍摘出により比較的良好な予後が得られ、特にcervicomedullary typeでは全例low grade astrocytomaで圧排性に発育する傾向があり、neural tissueを温存できる可能性があり可及的腫瘍摘出が可能と考えられる<sup>7,8,9,10)</sup>。また、Hoffmanら<sup>14,19,23)</sup>も、脳幹部グリオーマの中には、手術により良好な予後が得られるgroupの存在について指摘している。このtypeは、上部延髄から橋にかけての進展に伴った脳幹の広範な膨張と脳幹背側面から第4脳室に突出した腫瘤として存在する。また、術後放射線照射の有無に関わらず転帰は良好であり、再発時には再手術が可能であった。転帰不明の2例を除いた我々の唯一の生存例は、画像上このtypeと考えられ、病理組織診断は得られなかったが放射線照射のみで長期生存が得られている。

脳幹部グリオーマの治療は一般的に放射線照射が行われるが、その効果はdiffuse typeにおいてはかばしくなく、我々の症例においても全例死亡した。



Fig. 2-A  
MRI T1 強調画像により橋の低信号域の腫瘍性病変を認める。

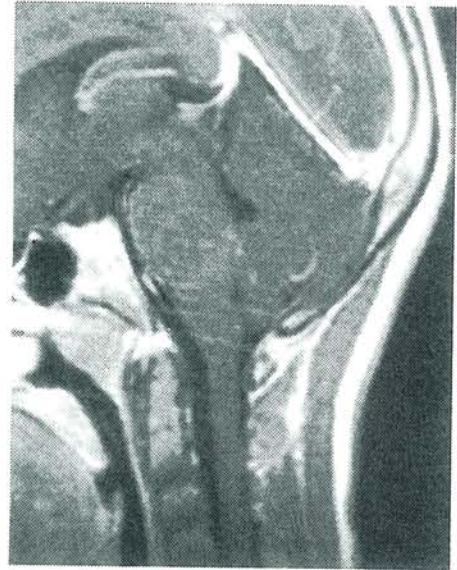


Fig. 2-B  
MRI Gd-DTPAにより橋の腫瘍性病変は若干の増強効果を有する。

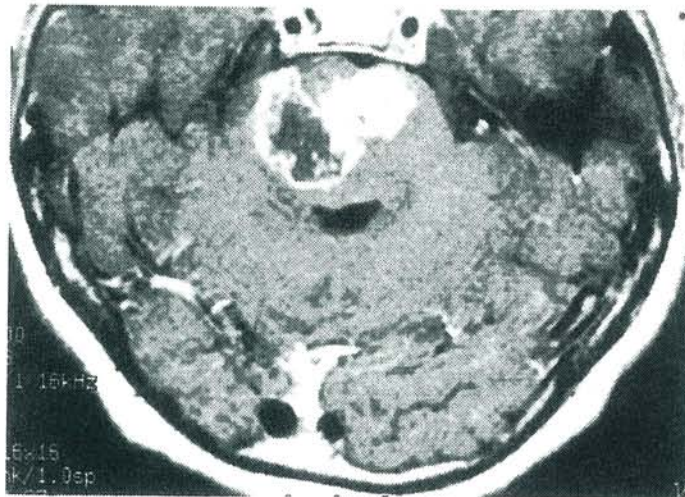


Fig. 2-C  
MRI Gd-DTPAによる造影所見では橋に不規則に増強される腫瘍性病変を認める。

手術治癒の見込みが少ないdiffuse typeにおいて放射線治療への期待が大きい、過去の成績からconventional radiotherapyではその予後が劇的に改善した報告はない。一方、Pediatric Oncology GroupやChildrens Cancer GroupなどによるHyperfractionated Radiation Therapy Seriesでは1年生存率35-39%、3年生存率8-11%の成績が得られているが、Radiation induced necrosisを代表とする合併症が問題となっている<sup>11,12,15,16</sup>。

小児脳幹部グリオーマ(特にdiffuse type)に対する放射線治療には現時点では限界が存在し、今後の化学療法、免疫療法、遺伝子療法等の新たな治療の開発が必要と思われる。

#### 【謝辞】

本検討の一部は文部省科学研究費助成、文部省アカデミックフロンティア推進事業、北里大学父兄会助成の援助を得た。

#### 【文献】

- 1) Albright AL, Price RA, Guthkelch AN ; Brain Stem Gliomas of Children, A Clinicopathological Study. Cancer 52 : 2313-2319, 1983
- 2) Albriht AL, Guthkelch AN, Packer RJ, et al.; Prognostic factors in pediatric brain-stem gliomas. J Neurosurgery 65 : 751-755, 1986

- 3) Barkovich AJ, Krischer J, Freeman CR, Albright L, Hoffman HJ, et al.; Brain Stem Gliomas : A Classification System Based on Magnetic Resonance Imaging. *Pediatr Neurosurg* 16 : 73-83, 1990
- 4) Bilaniuk LT, Zimmerman RA, Schut L, et al.; Computed Tomography of Brain Stem Gliomas in Children. *Radiology* 134 : 89-95, 1980
- 5) Derek R, Jenkin T, Hammond D, et al.; Brain-stem tumors in childhood : a prospective randomized trial of irradiation with and without adjuvant CCNU, VCR and predonisone. *J Neurosurgery* 66 : 227-233, 1987
- 6) Epstein F; A Staging System for Brain Stem Gliomas. *Cancer* 56 : 1804-1806, 1985
- 7) Epstein F, McCleary EL ; Intrinsic brain-stem tumors of childhood : surgical indications. *J Neurosurgery* 64 : 11-15 1986
- 8) Epstein F, Wisoff J ; Intra-axial tumors of the cervicomedullary junction. *J Neurosurgery* 67 : 483-487, 1987
- 9) Epstein FJ, Farmer JP ; Brain-stem glioma growth patterns. *J Neurosurgery* 78 : 408-412, 1993
- 10) Epstein F, Constantini S ; Practical Decisions in the Treatment of Pediatric Brain Stem Tumors. *Pediatr Neurosurg* 24 : 24-34, 1996
- 11) Freeman CR, Krischer J, Wharam M, et al.; Hyperfractionated Radiation Therapy in Brain Stem Tumors. Results of treatment at the 7020cGy dose level of Pediatric Oncology Group Study. *Cancer* 68 : 474-481, 1991
- 12) Freeman CR, Krischer JP, Kun LE, et al.; Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children : A Pediatric Oncology Group Study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 27: 197-206, 1993
- 13) Hibi T, Shitara N, Takakura K, et al.; Radiotherapy for Pediatric Brain Stem Glioma : Radiation Dose, Response and Survival. *Neurosurgery* 31 : 643-651, 1992
- 14) Hoffman HJ, Becker L, Craven MA ; A Clinically and Pathologically Distinct Group of Benign Brain Stem Gliomas. *Neurosurgery* 7 : 243-248, 1980
- 15) Packer RJ, Boyett JM, Wara WM, et al.; Hyperfractionated Radiation Therapy (72Gy) for Children with Brain Stem Gliomas. A Childrens Cancer Group Phase I / II Trial. *Cancer* 72 : 1414-21, 1993
- 16) Packer RJ, Boyett JM, Wara WM, et al.; Outcome of Children with Brain Stem Gliomas after Treatment with 7800cGy of Hyperfractionated Radiotherapy. *Cancer* 74 : 1827-34, 1994
- 17) Philip Littman, Jarrett P, Schut L, et al.; Pediatric Brain Stem Gliomas. *Cancer* 45 : 2787-2792, 1980
- 18) Pierre-Kahn A, Hirsch JF, Fermanian J, et al.; Surgical management of brain-stem tumors in children : result and statistical analysis of 75 cases. *J Neurosurgery* 79 : 845-852, 1993
- 19) Pollack IF, Hoffman HJ, Becker L, et al.; The long-term outcome after surgical treatment of dorsally exophytic brain-stem gliomas. *J Neurosurgery* 78: 859-863, 1993
- 20) Robert A Sanford, Freeman CR, Cohen ME, et al.; Prognostic criteria for experimental protocols in pediatric brainstem gliomas. *Surg Neurol* 30: 276-80, 1988
- 21) Schild SE, Stafford SL, Shaw EG, et al.; The results of radiotherapy for brainstem tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 40 : 171-177, 1998
- 22) Selvapandian S, Rajshekhar V, Chandy MJ ; Brainstem Glioma : Comparative Study of Clinico-Radiological Presentation, Pathology and Outcome in Children and Adults. *Acta Neurochir (Wien)* 141 : 721-727, 1999
- 23) Storoink AR, Hoffman HJ, Humphreys RP, et al.; Diagnosis and Management of pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurgery* 65 : 745-750, 1986
- 24) Tokuriki Y, Handa H, Paine JT, et al.; Brainstem Glioma : An Analysis of 85 Cases. *Acta Neurochirurgica* 79 : 67-73, 1986
- 25) Walker DA, Punt JAG, Sokal M ; Clinical management of brain stem glioma. *Arch Dis Child* 80 : 558-564, 1999

# 小児脳橋部グリオーマ治療の再検討

Reconsideration of the treatment strategy for pontine glioma in younger age

日本医科大学 脳神経外科

高橋 弘、山田昌興、植松正樹、林 靖人、寺本 明

## 【はじめに】

小児に好発する脳幹部グリオーマは小児に発生する腫瘍の 10-20%にみられ、治療法の選択に最も考慮する腫瘍の一つである<sup>1)</sup>。また、脳橋部に小児では 70%以上、成人では 50%の頻度で好発し、特に治療に難渋する。すなわちグリオーマの中でも最も治療が困難な疾患であり、通常は放射線療法や化学療法あるいはステロイド投与といった治療が優先され、生存期間中央値は 1 年未満である<sup>2)</sup>。また、脳橋部グリオーマの中では脳橋部全体に浸潤がみられる diffuse type が多く<sup>3)</sup>、これが一層治療を困難にしている要因となっている。

脳橋部グリオーマに対しては、通常手術療法の適応範囲は狭小で、最近になって dorsally exophytic type に唯一手術的に摘出が試みられるようになってきた。しかし、intrinsic type に対しては手術療法は選択されないのが一般的である。今回、我々は intrinsic type の中でも手術的摘出術が有効であったと思われた症例を経験したので、あらためて脳橋部グリオーマに対する手術療法選択の再検討を行った。

## 【症例と結果】

最近 3 年間に 5 例の小児および若年者の脳橋部グリオーマを経験した。その内、3 例は MRI 上脳橋部全体が T1WI および T2WI で延長し、Gd ではエンハンスされないかごく軽度エンハンスされるいわゆる diffuse type で、放射線療法と化学療法を施行した。他の 2 例では、上記 3 例と同様にいずれも腫瘍の diffuse な浸潤が疑われる所見がみられたものの、さらに MRI にて脳橋部の dorsal に Gd でエンハンスされる限局した病巣が認められ、その部分を手術的に摘出して mass reduction をなし得た。術後これら 2 例にも他の 3 例と同様の放射線および化学療法を施行した。

結果として、手術療法を施行しなかった 3 例は、放射線および化学療法にて一旦寛解状態が得られたが、いずれも約 1 年の経過で死亡した。手術療法を施行した 2 例の組織診断は、それぞれ grade III と grade II の星細胞腫であり、最終的には grade III 星細胞腫の症例では腫瘍再発はみられなかったものの、化学療法の合併症にて術後 6 ヶ月余りで死亡した。しかし、grade II 星細胞腫の症例は腫瘍の再発は全く見られず、術後 2 年を経過した現在も元気に社会生活を営んでいる。

以下に手術を施行した 2 症例を呈示する。

**症例 1**：27歳、女性。1998年8月中旬、眩暈、歩行障害、左上肢のしびれ感を主訴に当科を受診した。頭部 MRI にて脳橋部全体の著しい edema と dorsal に Gd でエンハンスされる病巣が認められた（図 1）。9月に入り open surgery を施行し、grade III 星細胞腫と診断された。10月より合計 56Gy の放射線療法を施行し、化学療法（cisplatin, carboplatin, etoposide）とステロイド投与も併用した。しかし、図 2 に示すように腫瘍の増大を認めた。その後、2 回目の化学療法施行後の MRI では脳腫瘍の著しい縮小および edema の改善を認めた（図 3）。臨床徴候も改善傾向を示したが、化学療法の副作用と考えられる汎血球減少症が原因で敗血症に陥り、1999年 1 月下旬に他界された。

**症例 2**：18歳、男性。1998年4月上旬、眩暈、歩行障害、左不全片麻痺を主訴に当科を受診した。頭部 MRI にて脳橋部に著しい edema と Gd により橋全体を占める輪状のエンハンスメントが得られた（図 4）。4月末にまず stereotactic biopsy を施行し、grade II 星細胞腫と診断された。そこで、合計 50.6Gy の放射線療法を施行し、症例 1 と同様の化学療法を 1 回併用した。しかし、その後の MRI に

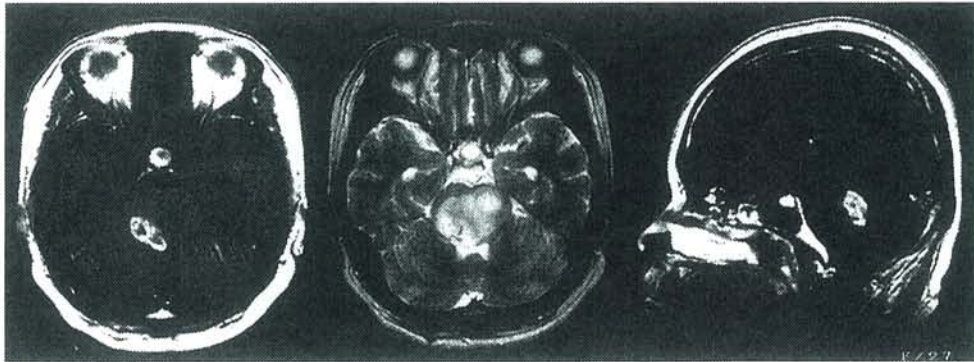


図 1 症例 1 の術前 MRI  
左 : T1WI(Gd)水平断, 中 : T2WI, 右 : T1WI(Gd)矢状断

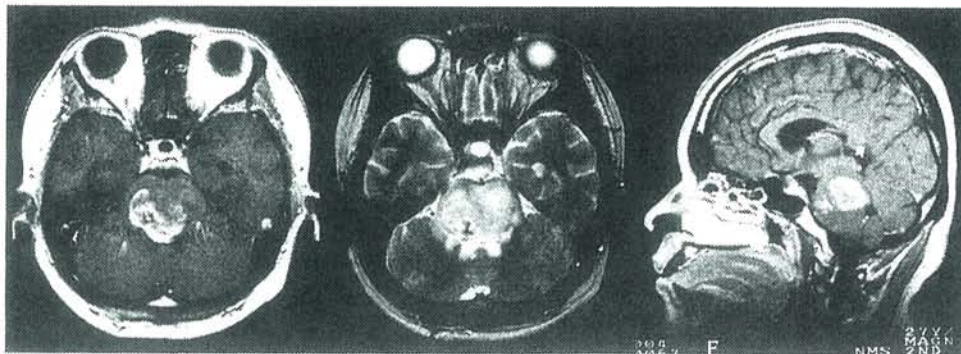


図 2 症例 1 の術後 2 ヶ月の MRI (放射線療法と 1 回目の化学療法後)  
左 : T1WI(Gd)水平断, 中 : T2WI, 右 : T1WI(Gd)矢状断

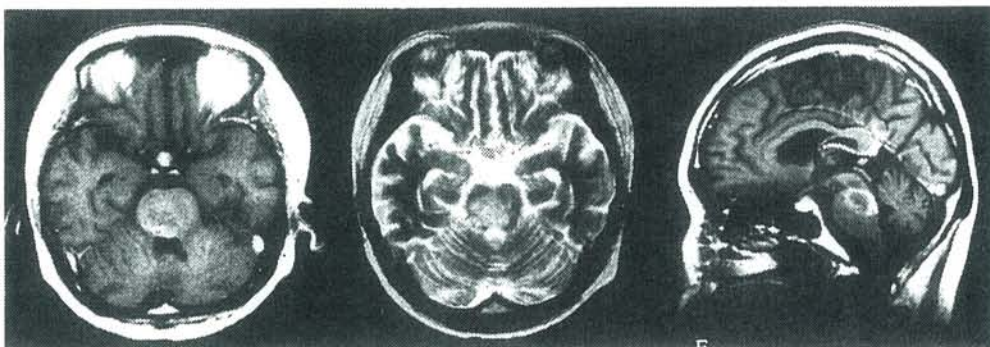


図 3 症例 1 の術後 5 ヶ月の MRI (2 回目の化学療法後)  
左 : T1WI(Gd)水平断, 中 : T2WI, 右 : T1WI(Gd)矢状断

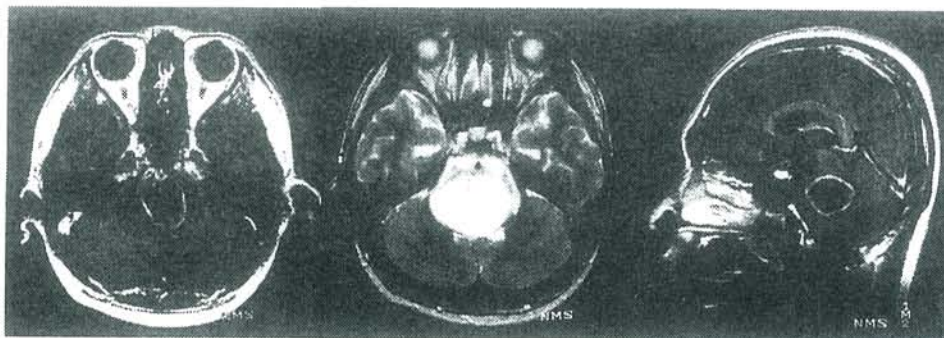


図4 症例2の術前MRI  
左：T1WI(Gd)水平断，中：T2WI，右：T1WI(Gd)矢状断

て嚢胞状の部分が残存しており、エンハンスされる範囲も拡大していた(図5)。神経症状の悪化も見られ、8月初めに開頭による腫瘍摘出術を施行した。この open surgery 後に前述の化学療法をさらに2回施行した3ヶ月後のMRIでは脳腫瘍の著しい縮小と edema の劇的な改善を認めた(図6)。臨床症状も目覚ましく改善し、独歩が可能になり、屈伸運動などもこなせるようになり自宅へ退院した。開頭術後2年を経過した現在、患者は父親のお店を手伝って元気に社会生活を送っている。

#### 【考察】

脳橋部グリオーマは、診断確定時には治療困難なまでに大きく発育していることが多く、一般的には、広範囲な手術摘出は不可能と考えられてきた。組織型確認のために stereotactic biopsy が有用であるとする報告<sup>9)</sup>もあるが、intrinsic diffuse type では組織型により治療法が大きく変化することはなく、必ずしも必要ではないと言う考え方もある。一方、Hoffman ら<sup>1)</sup>は第四脳室に突出する dorsally exophytic type では手術的亜全摘が容易で、術後放射線治療の併用により5年以上の生存が期待できることを強調した。また、Epstein ら<sup>9)</sup>は、脳幹部グリオーマの中で posterior に進展する exophytic type と cervicomedullary type には外科的手術が可能であり、特に cervicomedullary type では長期の生存が期待できると述べている。しかし、再発の脳橋部グリオーマに radical excision を試みたにもかかわらず予後を延長させることができず、脳橋部原発腫瘍には手術適応はないとした<sup>9)</sup>。

さらに、脳橋部グリオーマの大多数を占める intrinsic type に対しては治療の主体は放射線治療であり、照射による症状の改善は60-80%の症例で得

られるが、画像上の腫瘍縮小効果は20%前後にとどまっている<sup>7)</sup>。また、症状の改善効果持続期間は大体6ヶ月程度で、median survival は1年以下あるいは1年生存率50%以下である<sup>8,9)</sup>。この生存率に関しては、CT スキャンの普及などによる早期診断や放射線照射法の進歩、さらには化学療法の併用にもかかわらず向上はほとんど認められていない<sup>10)</sup>。

このような現状を少しでも打破するために、最近では intrinsic focal type の脳橋部グリオーマには手術的療法を積極的に勧める傾向も出始めている<sup>11)</sup>。しかし、intrinsic diffuse type に対してはやはり手術療法の適応がないのが実状である。今回、われわれは一見 diffuse type に見える脳橋部グリオーマの中に、MRI 上脳橋部の dorsal の一部が Gd にてエンハンスされる限局した病巣を併せ持つ症例が存在することを経験した。そして、このような症例に対してまず手術療法を選択して mass reduction を行ったところ、その後の放射線療法および化学療法の効果が著明にあらわれ、予後の改善をもたらすことができた。

これらの経験から、今後脳橋部グリオーマに対してはたとえ intrinsic type でしかも diffuse type が疑われたとしても、dorsal に限局した病巣が存在し、なおかつ cyst が疑われる場合には治療の第1選択として積極的に手術療法を選択することが望ましいものと考えた。

#### 【結語】

1. 脳橋部グリオーマにおいては、患者・医者双方にとって治療法の正確な選択のために原則的に組織診断が必要である。
2. 一見 diffuse type と思われる脳橋部グリオーマでも、一部(特に dorsal)に限局した病巣が疑われた

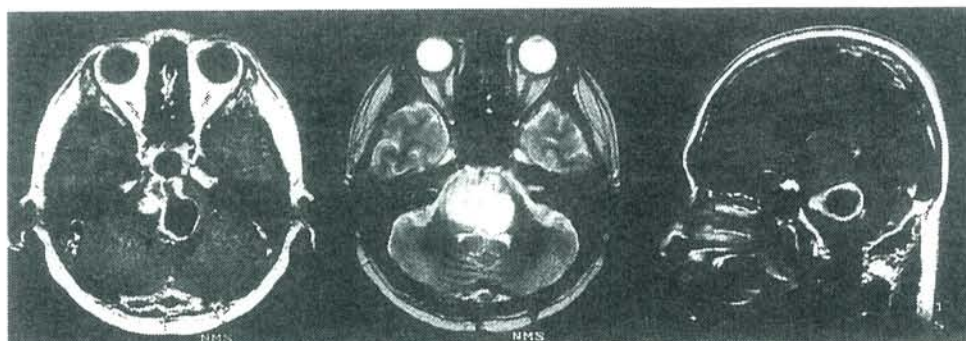


図5 症例2の生検術後3ヶ月のMRI（放射線療法と1回目の化学療法後）  
左：T1WI(Gd)水平断，中：T2WI，右：T1WI(Gd)矢状断

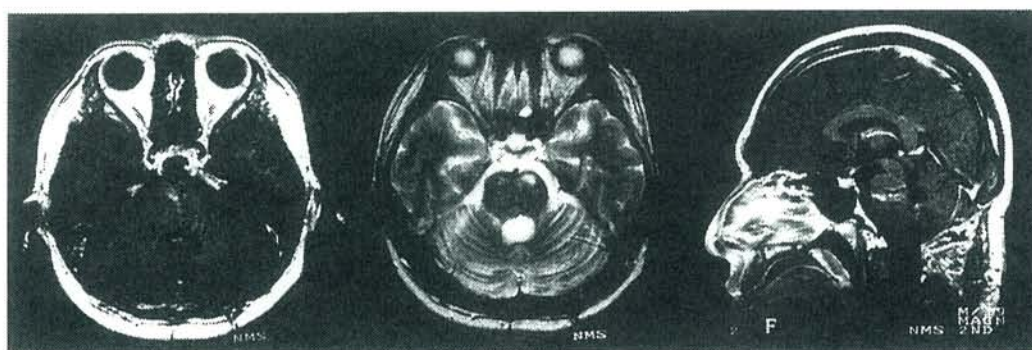


図6 症例2の開頭術後3ヶ月のMRI（3回目の化学療法後）  
左：T1WI(Gd)水平断，中：T2WI，右：T1WI(Gd)矢状断

ならば積極的に手術療法が選択されるべきである。

3. 脳橋部グリオーマでは、もし手術により mass reduction が適切になされれば術後の補助療法の有効性が増すものと考えられる。

#### 【文献】

- 1) Hoffman HJ, Becker L, Craven MA: A clinically and pathologically distinct group of benign brain stem gliomas. *Neurosurgery* 7: 243-248, 1980
- 2) Tokuriki Y, Handa H, Yamashita J et al: Brain stem glioma: an analysis of 85 cases. *Acta Neurochir* 79: 67-73, 1986
- 3) Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R et al: Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery* 33: 1026-1030, 1993
- 4) Rajshekhar V, Chandy MJ: Computerized tomography-guided stereotactic surgery for brain stem masses: a risk-benefit analysis in 71 patients. *J Neurosurg* 82: 976-981, 1995
- 5) Epstein FJ, Farmer JP: Brain-stem glioma growth patterns. *J Neurosurg* 78: 408-412, 1993
- 6) Epstein F, McCleary EL: Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 67: 11-15, 1986
- 7) Freeman CR, Krischer JP, Sanford RA et al: Final results of a study of escalating doses of hyperfractionated radiotherapy in brain stem tumors in children: a Pediatric Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 197-206, 1993
- 8) Freeman CR, Suissa S: Brain stem tumors in children: results of a survey of 62 patients treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 1823-1828, 1986
- 9) Stroink AR, Hoffman HF, Hendrick EB et al: Diagnosis and management of pediatric brain-stem gliomas. *J Neurosurg* 65: 745-750, 1986
- 10) Shibamoto Y, Takahashi M, Dokoh S et al: Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 71-76, 1989
- 11) Choux M, Lena G, Do L: Brainstem tumors. "Pediatric Neurosurgery" ed by Choux M, Di Rocco C, Hockley AD, Walker ML, 1999, p471-491, Churchill Livingstone, New York.

# 剖検にて radiation necrosis を確認し得た astrocytoma (grade III) の 1 例

Astrocytoma (grade III) diagnosed as radiation necrosis by autopsy: a case report

横浜市立大学脳神経外科

宮原宏輔、鈴木伸一、榎藤学司、菅野 洋、山本勇夫

## 【はじめに】

今回われわれは、術後放射線照射を施行した astrocytoma (grade III) の例において、剖検を行い、照射範囲に遅発性放射線壊死を確認し得た。自験例をもとに本疾患についての文献的考察を行う。

## 【症例】

患者：28歳女性

主訴：頭痛、嘔気

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1993年1月30日に頭痛、嘔気自覚。2月4日当科受診し左側頭葉に腫瘍性病変みられたため、同日緊急入院となった。

入院時神経学的所見：意識清明、右上1/4に視野欠損がみられた。

神経放射線学的所見：頭部MRIでは、左側頭葉にGdにて不均一に造影される約5×5cmの腫瘍性病変がみられた (Fig.1A)。

入院後経過：2月24日、開頭腫瘍摘出術施行、術後右不全片麻痺が新たに出現したが、頭痛等の自覚症状は消失した。摘出病理標本では、核異型を伴った腫瘍細胞の増殖、endothelial proliferationがみられ、astrocytoma (grade III) と診断した。術後MRIでは摘出腔周囲に腫瘍の一部残存像を呈していた (Fig.1B)。左総頸動脈よりACNU 100mg、VP-16 30mgを用いた動注化学療法を行った後、3月23日より放射線療法を開始した。照射方法は左右対向二門による全脳照射で、一回線量は1.8Gy、全脳に計50.4Gy、局所に追加照射を行い、計70.2Gyの照射を行った。照射中に、CDDP75mg、VP-16 30mgを用いた動注化学療法を追加した。照射終了後のMRIでは病変部の大きさに変化はなかった (Fig.1C)。その後神経学的所見の増悪なく外来にて経過観察していたが、照射

終了から約2年3カ月後の1995年9月、記銘力障害が出現したため再入院、頭部MRIでは、両側側頭葉の萎縮が著明で、同部位に不均一に造影される病変が出現していた (Fig.2A)。<sup>201</sup> Thallium chrolide SPECTでは、左側頭葉にはearly phaseのみ集積像がみられ、腫瘍残存が示唆されたが、右側脳室壁に沿った部分ではearly phase、late phaseともに集積を認め、遅発性放射線壊死が考えられた (Fig.3A)。動注化学療法を、1995年12月～1997年12月に計4回追加したところ、MRI上両側とも造影病変の縮小がみられ (Fig.2B,C)、<sup>201</sup> Thallium chrolide SPECTでは左側頭葉の集積像は消失したが、右側頭葉の集積は拡大しており放射線壊死層の拡大が示唆された (Fig.3B)。意識障害は軽快せず、敗血症により1999年12月20日、死亡した。

病理解剖所見：原発巣、右側頭葉病変ともに腫瘍細胞の残存はなく、放射線照射後の反応性のfibrosisやgliosisの増生、ヘモジデリンの沈着像が認められ、放射線による反応性病変と考えられた (Fig.4)。

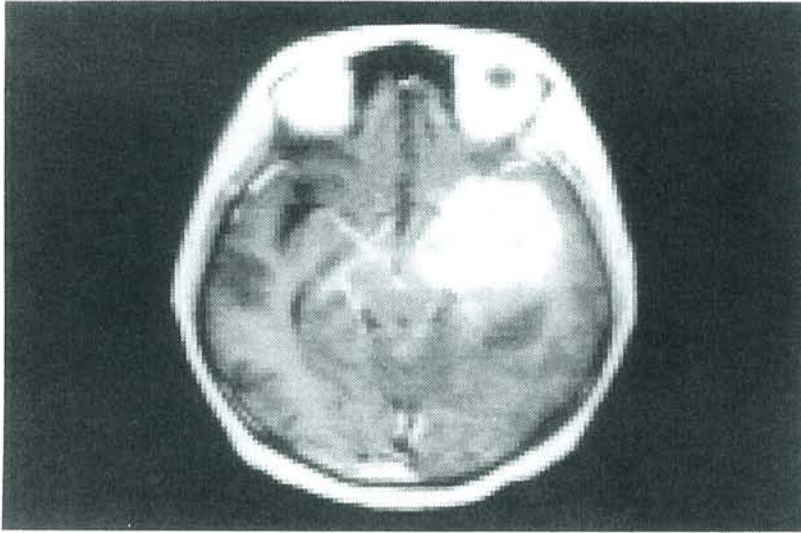
## 【考 察】

悪性グリオーマに対する放射線療法は、治療成績の向上に伴い、その有効性は既に確立されているが、照射後の合併症の一つとして遅発性放射線壊死が近年重要視されている。一般に放射線照射後の合併症は、照射終了4～16週間後に起こる脱髄を中心とした一過性のearly-delayed reactionと、数ヶ月～数年後に起こる非可逆的、進行性の血管障害を中心としたlate-delayed reactionの2種類に分類され<sup>2,5)</sup>、放射線壊死は後者に含まれる (Fig.5)。

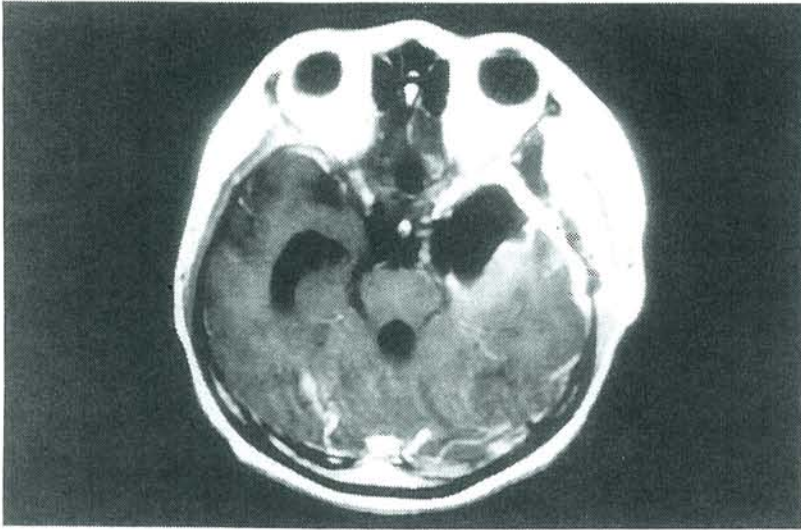
放射線壊死は、1930年にFischerらによって初めて報告され、その発生要因としては、総線量が最も重要な役割をもつといわれているが、照射期間、照射



A



B



C

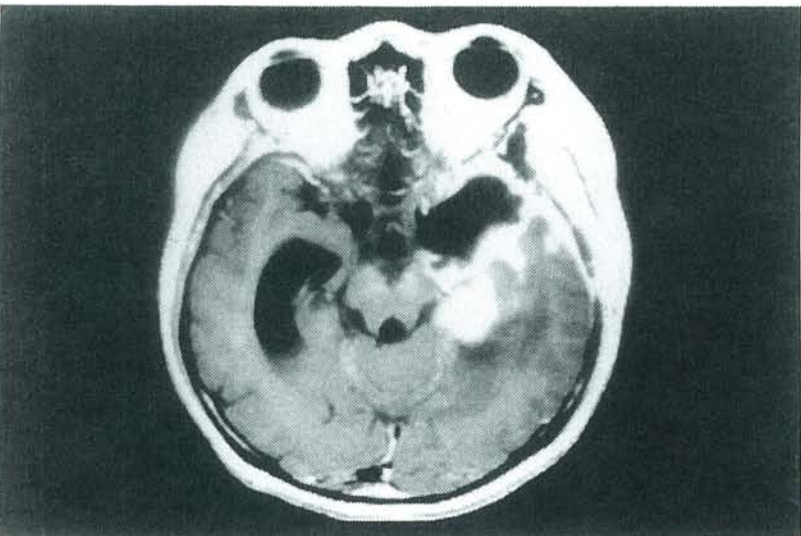
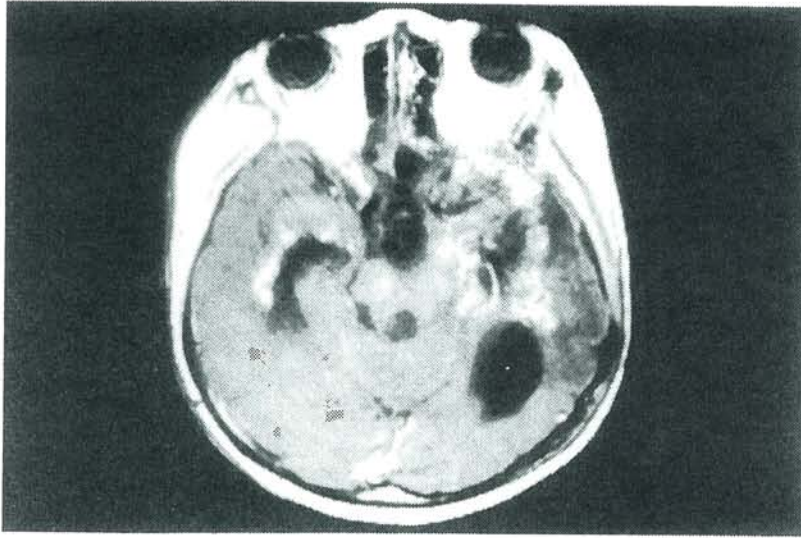


Fig. 1

A



B



C

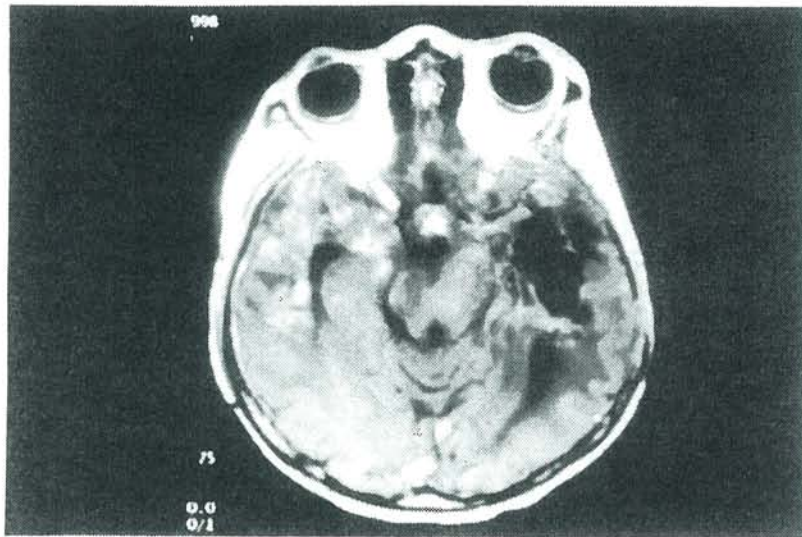


Fig. 2

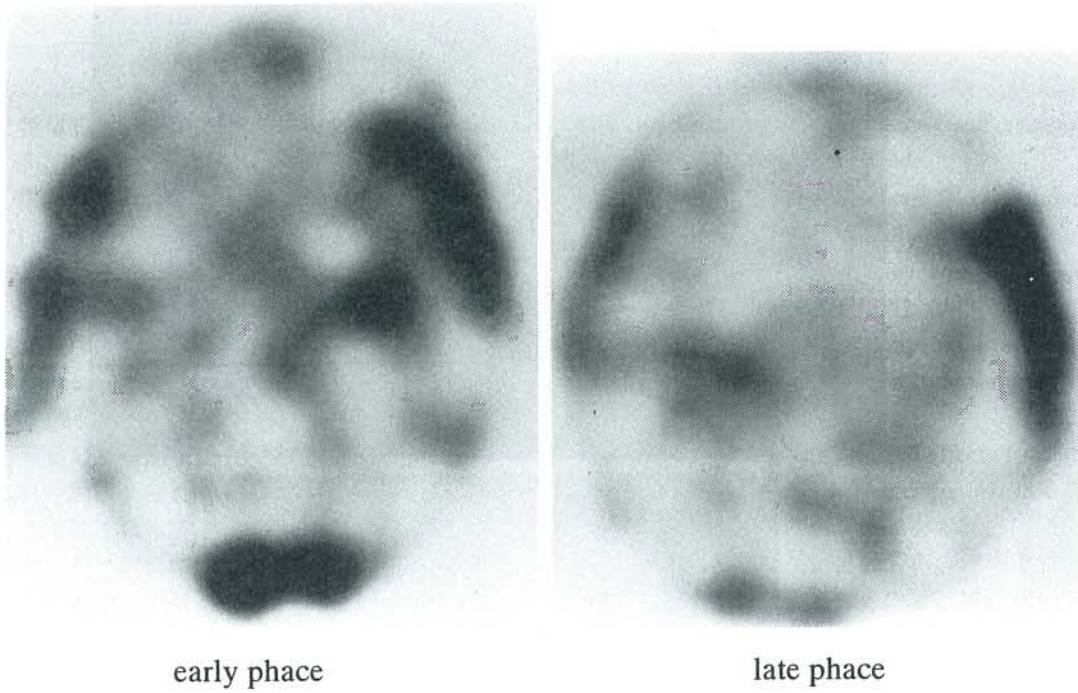


Fig. 3-A

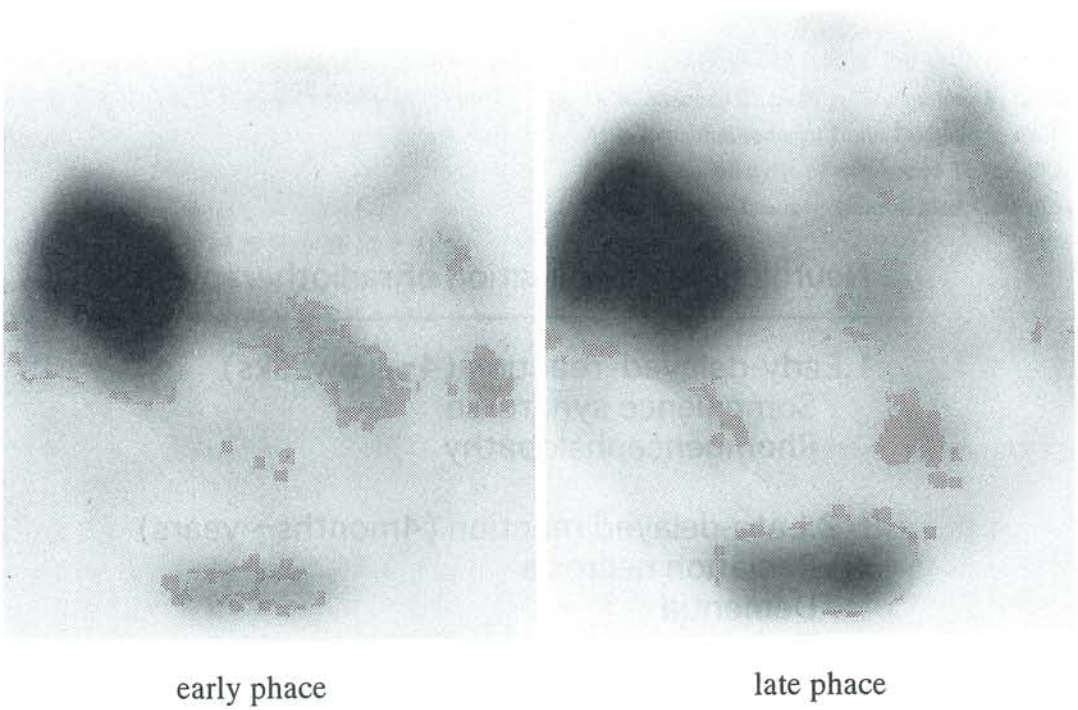


Fig. 3-B

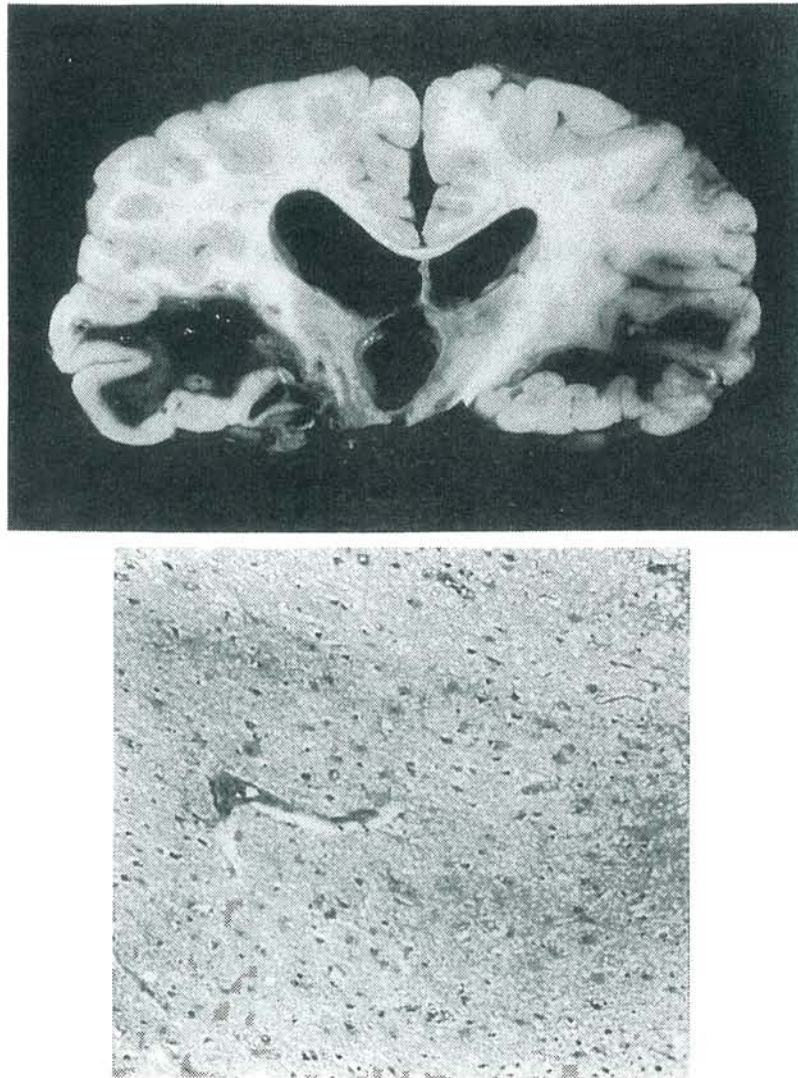


Fig. 4

### Neurological complication of radiotherapy

---

1. Early-delayed reaction (4~16 weeks)
  - Somnolence syndrome
  - Rhombencephalopathy
  
2. Late-delayed reaction (4 months~years)
  - Radiation necrosis
  - Dementia
  - Endocrinopathy
  - Radiation arteriopathy
  - Radiation-induced tumor

Fig. 5

野の大きさ、一回線量、照射回数、局所脳血流量などの要因も関与しているとの報告もみられる<sup>7)</sup>。全脳照射時の総線量は一般的に50~60Gy/5~6週間といわれているが、組織学的に悪性度の高いものや進行例では多くする傾向にある。病理学的には、白質を中心とした凝固壊死と血管壁の肥厚、フィブリノイド変性を特徴的所見とする<sup>6,9,10)</sup>。

臨床上、腫瘍再発か放射線壊死かの鑑別はしばしば困難な場合があり、この場合 dynamic CT、Xe enhanced CT、positron emission tomography (PET) 等の各種画像診断が有用である<sup>7)</sup>。<sup>201</sup>Thalium chloride SPECT (TI SPECT) は、TI の悪性グリオーマへの腫瘍細胞内集積機序について報告されて以来、悪性グリオーマの診断における陽性率は90%以上といわれている<sup>7)</sup>が、遅発性放射線壊死の診断の際にも、壊死部の血管障害による血流低下により delayed image においてもTIの集積が遅延する点から両者の鑑別に有用であるとされている<sup>3,8)</sup>。

我々の施設において、臨床経過、または画像診断上、遅発性放射線壊死が疑われた例は稀にみられていたが、剖検により遅発性放射線壊死の病理組織像を確認し得た例は本症例が初めてであった。肉眼標本では、両側側頭葉を中心とした脳萎縮が著明であり、同部位に出血を伴った壊死組織像が存在していたが、両者に連続性は認められなかった。組織標本においては腫瘍細胞は存在せず、血管壁のフィブリノイド変性、白質組織の壊死像が認められた。このことは放射線照射により血管壁の変性、局所の血流低下が生じ、白質組織の壊死をもたらしたと考えられ、過去の報告と一致するものである。本症例の遅発性放射線壊死の発生要因として、総線量が70Gyを越えた点が最も考えられ、総線量の選択が検討される点であった。

#### 【結語】

剖検により遅発性放射線壊死が確認された astrocytoma (grade III) の1例を経験した。本症例の放射線壊死の発生要因としては総線量が重要な要因であると考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) Black KL, Haukins RA, Kim KT, Becker DP, Lerner C, Marciano D: Use of thallium 201 SPECT to quantitate malignancy grade of gliomas. *J Neurosurg* 71: 342-346, 1989.
- 2) Guibert FK, Napolitano M, Delattre JY: Neurological complications of radiotherapy and chemotherapy. *J Neurol* 245: 695-708, 1998.
- 3) Kaplan WD, Takvorian T, Morris JH, Rumbaugh C, Connolly BT, Atkins HL: Thallium-201 brain tumor imaging: A comparative study with pathological correction. *J Nucl Med* 28: 47-52, 1987.
- 4) Kramer S: The hazards of therapeutic irradiation of the central nervous system. *Clin Neurosurg* 15: 301-318, 1968.
- 5) Lampert PW, Davis RL: Delayed effect of radiation necrosis of the brain. *J Neurosurg* 47: 336-345, 1977.
- 6) 宮上光祐、前島貞祐、佐藤公典、坪川孝志、瀬木和子、小林槇雄: 上顎癌の放射線治療後に発生した側頭葉放射線壊死. *脳神経* 41: 623-630, 1989.
- 7) 中村 治、松谷雅生、田中秀樹、植木敬介、長島 正、田中良明: 脳腫瘍局所放射線照射後の腫瘍部壊死. *癌の臨床* 34: 2036-2043, 1988.
- 8) 中村 治、小須田茂、岡本幸一郎、金子雅俊、中村博彦、設楽信行、鈴木謙三: <sup>201</sup>Tl SPECT によるグリオーマ再発と放射線壊死の鑑別診断. *脳神経* 46: 1051-1057, 1994.
- 9) 小野 庸、前原史明: 脳に対する放射線障害—放射線脳壊死—. *癌と臨床* 35: 1347-1353, 1989.
- 10) Oi S, Kokunai T, Ijichi A, Matsumoto S, Raimondi A. J: Radiation-induced Brain Damage in Children—Histological Analysis of Sequential Tissue Changes in 34 Autopsy Cases—: *Neurol Med Chir (Tokyo)* 30: 36-42, 1990.

## 悪性神経膠腫の局所再発と腫瘍線量との関係

The relationship between local failure and radiation dose distribution  
for patients with malignant gliomas

国立がんセンター中央病院脳神経外科

田中 実、渋井 壮一郎、野村 和弘

### 【はじめに】

悪性神経膠腫の予後は極めて不良であり、手術、放射線、化学療法による集学的治療によっても膠芽腫の平均生存期間は1年前後、悪性星細胞腫でも3年程度である。これら悪性神経膠腫に対する化学療法については多くの試みがなされているが、奏効率や生存率において特に優れた治療法は現在のところ報告されていない。しかしながら、長期生存を得られない場合でも再発までの期間を延長することにより、患者のQOLの向上が期待できる。悪性神経膠腫の再発の多くが局所再発であることを考えると、局所コントロールを向上させることは、この疾患の治療においてきわめて重要であると言える。

近年の放射線治療は、全脳照射による脳障害の危険性を考慮し、局所照射が一般的となってきた。しかしながら、局所照射であっても線量が増えるに従って、局所コントロールは期待できるものの、その反面放射線障害も増加し、放射線壊死等により患者のQOLがむしろ低下することも危惧される。

従来我々は、画像上の増強効果を示す領域を腫瘍本体と考え、これに2cmの安全域をとって60Gyを照射することを基本方針に治療計画を行ったが、実際には脳幹や視神経などへの影響をさけるため、腫瘍線量に若干の不均一性が生じた。この腫瘍線量のわずかな違いがどれだけ予後を左右したかを明らかにするため、同一の放射線化学療法を行った悪性神経膠腫例に対してMRI上の局所再発の部位と治療計画上の腫瘍線量分布との関係を検討したので報告する。

### 【対象】

1985年から1998年の間に、国立がんセンター中央病院において治療を行った34例の悪性神経膠腫

(Glioblastoma (GB) 19例、Anaplastic astrocytoma (AA) 15例)を対象とした。いずれも可及的摘出後に、60Gyの局所照射および化学療法を行った (Table 1)。放射線治療は、まず頭部固定用のマスクを作り、6メガボルトのphoton beamを用いて60Gy、30sessionで行った。治療計画はComputerized Medical Systems (Inc)社製のFOCUSを用いた。Clinical Target Volume-I (CTV-I)は腫瘍そのもの、Clinical Target Volume-II (CTV-II)はCT, MRIで定義される腫瘍の外側1cmの脳浮腫の部分とした。また、Planning Target Volume-I (PTV-I), およびPlanning Target Volume-II (PTV-II)をそれぞれCTV-I, CTV-IIの1cm外側までとし、PTV-IIに60Gyを照射している。化学療法としては、照射期間中のDay 1 および36にACNU 80mg/m<sup>2</sup>、Day 2-3、37-38にVP-16 80mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、照射後は2ないし3ヶ月毎に再発まで、または、最大2年間まで維持療法としてACNUおよびVP-16を80mg/m<sup>2</sup>点滴静注した。これらの症例において、再発の部位と照射線量との関係を調べた。

### 【結果】

34例中29例に再発を認めた。いずれも局所再発であり、局所再発のない遠隔再発例はなかった。再発部位と腫瘍線量との関係を検討したところ、3つのパターン、すなわち腫瘍線量60Gy領域から再発したcentral recurrence、54-57Gyの部位より再発したin-field recurrence、54Gy以下の部位より再発したmarginal recurrenceに分類できた。Central recurrence群では、60Gyの腫瘍線量を含め腫瘍全体から再発していた。また、in-field recurrence群は、60Gy照射領域には再発が見られず、54-57Gy領域に再発がみられた。そして、marginal群では60Gyおよび54-57Gy領域には再発が見られず、54Gy以下の領域に再発を認め

Table 1. Patients background

	GB	AA
Age		
< 50	14	7
≥ 50	1	12
Gender		
male	8	10
female	7	9
Karnofsky Status		
60 - 70	4	11
80 - 100	11	8
Location		
frontal	8	7
temporal	3	7
occipital	0	2
parietal	2	2
thalamus	1	1
midbrain	1	0
Initial tumor volume		
< 20	10	2
20-50	2	11
50-90	2	4
≥ 90	1	2
Surgery		
biopsy	4	1
partial	5	11
subtotal	6	6
total	0	1
Postoperative volume		
< 2	3	4
2-10	7	8
> 10	5	7

た(Fig.1)。29例中12例(41%)は、central recurrenceであり、13例(45%)がin-field recurrence、marginal recurrenceの症例は4例(14%)であった(Table 2)。次に、これらの再発パターンとtime to progression (TTP)との関係を検討したところ、AAではcentral, in-field, marginal recurrenceを来した症例でのmedian TTPはそれぞれ4.5、15.0、42.7ヶ月であり、再発パターンとTTPとの間に有意な差( $p < 0.05$ )を認められたがGBでは4.9、5.4、10.0ヶ月であり、各群間に有意差は認めなかった(Fig.2 a,b)。なお、平均45.5ヶ月のfollow-up期間にて放射線照射による急性障害や慢性期障害、壊死障害などは認めていない。

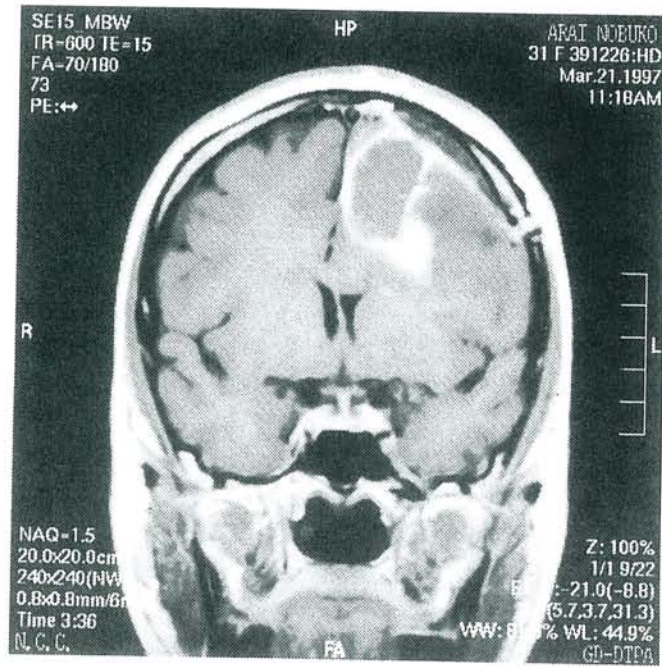
#### 【考察】

75-90Gyの高線量を用いたextremely high-dose radiotherapyでは、従来の局所再発の代わりに隣接する脳組織に再発が生じ、予後の改善には必ずしも結びつかない<sup>1,2)</sup>。一方、腫瘍線量が60Gyを越えると放射性壊死や慢性期障害が増大すると報告されている<sup>2,3)</sup>。

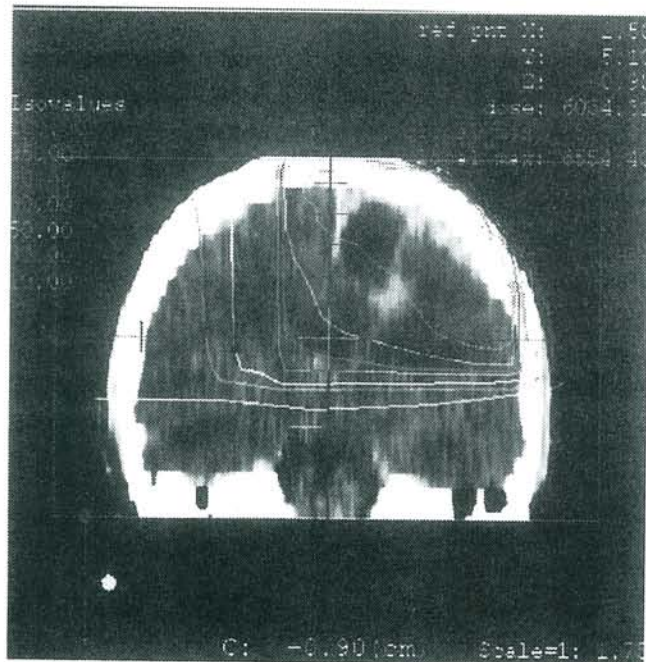
近年の画像診断の発達や、コンピュータを使った治療計画の技術革新によって正確に腫瘍線量を設定できるようになった<sup>4,6)</sup>。一般に腫瘍線量は、腫瘍の中心から離れるにしたがって低下し、脳幹や他のeloquent areaを避けるため必ずしもPTV-IIに60Gy照

射できていない。従って、再発した29例中central recurrence以外の17例(59%)は、十分な線量がかからなかったために再発した可能性がある。すなわち、in-field recurrence群では、再発をみた54-57Gy領域に60Gyの照射が行われていればTTPを延長できた可能性があり、またmarginal recurrence群では54Gy以上の照射が再発が見られた54Gy以下の領域に行われていれば再発を防ぎえた可能性があった。しかし、これら再発パターンとtime to progression (TTP)との関係を検討したところ、AAでは再発パターンとTTPとの間に有意な差( $p < 0.05$ )を認められたが、GBではcentral, in-field, marginal recurrenceを来した症例でのmedian TTPはそれぞれ4.9、5.4、10.9ヶ月であり、各群間に有意差は認めなかった( $P = 0.08$ )(Fig. 2)。このことは、GBは再発パターンとTTPが関連しておらず、AAでは関連していたことを示している。したがって、GBにおいては60Gyの照射線量では再発パターンとTTPとの間に有意な差がなく、局所コントロールを得るにはもっと高線量が必要であると思われる。

また、今回の検討では60Gyの局所照射による急性障害や慢性期障害はなく、壊死障害なども認めていないことから、AAに対しては照射線量60Gyを腫瘍全体にかけるように工夫できれば比較的安全にTTPを延長できる可能性があると思われた。

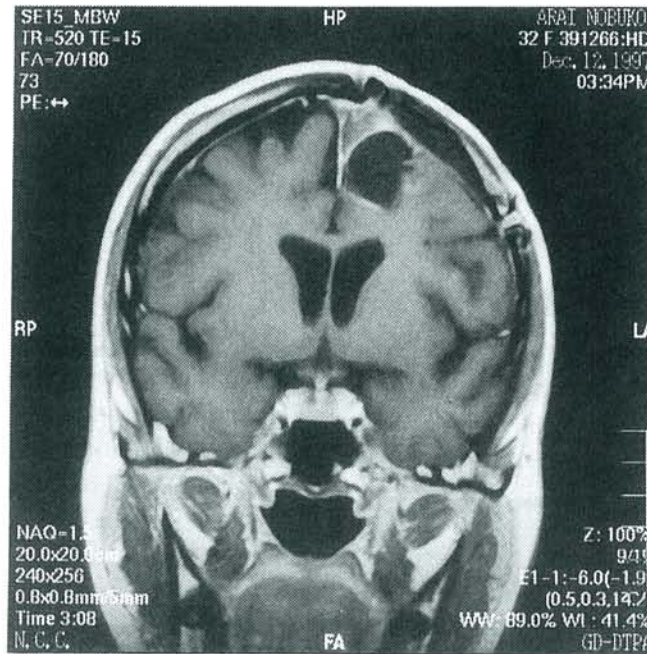


(a)

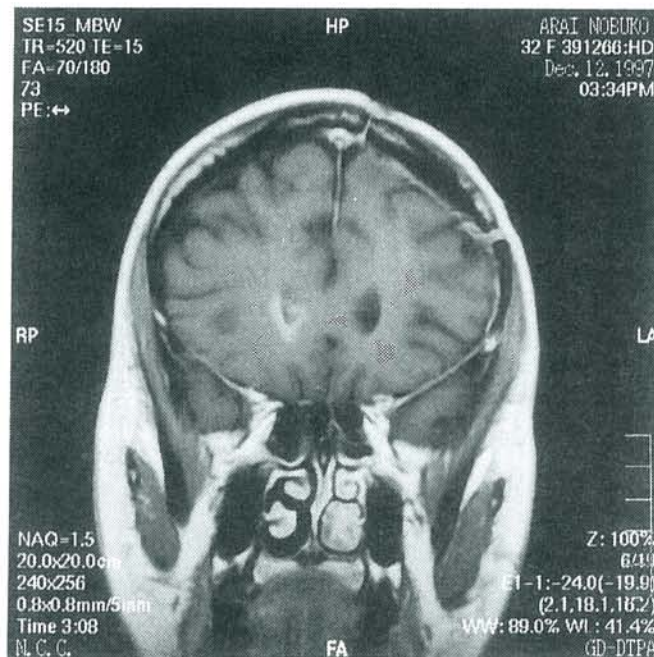


(b)





(c)



(d)

Fig. 1

Figure 1 shows dose distributions for a patient with less than 90% dose area recurrence 10 months after surgery. a) postoperative scan, b) dose distribution for PTV, c) and d) recurrence MR scan showing tumor recurred in regions receiving less than 54Gy.

Table 2. Recurrence

	AA	GB
Central recurrence group	6 (40.0%)	6 (31.6%)
In-field recurrence group	5 (33.3%)	8 (42.1%)
Marginal recurrence group	2 (13.3%)	2 (10.5%)
No recurrence group	2 (13.3%)	3 (15.8%)

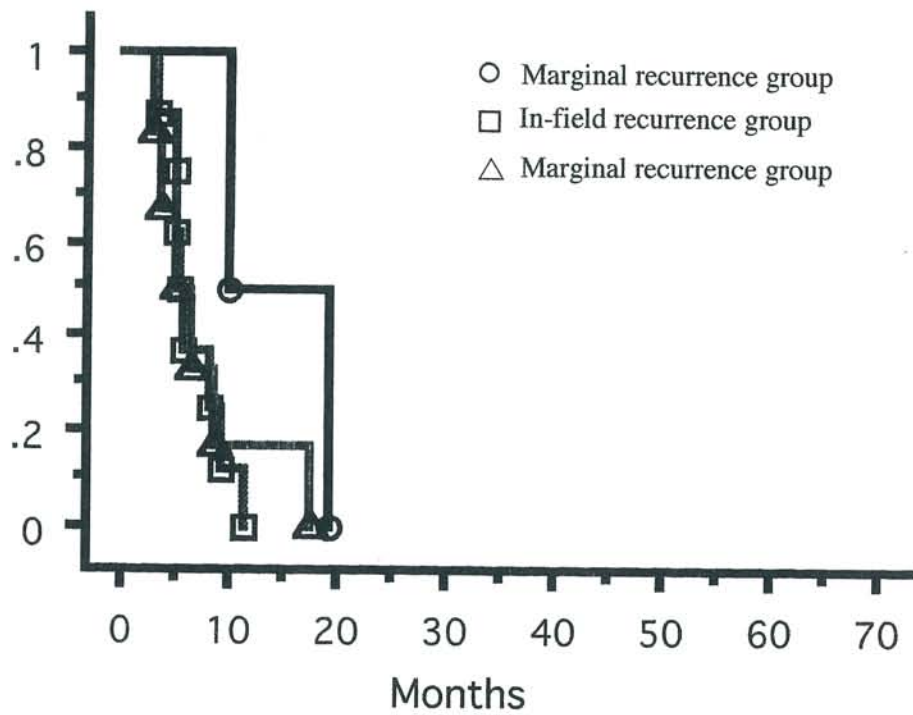
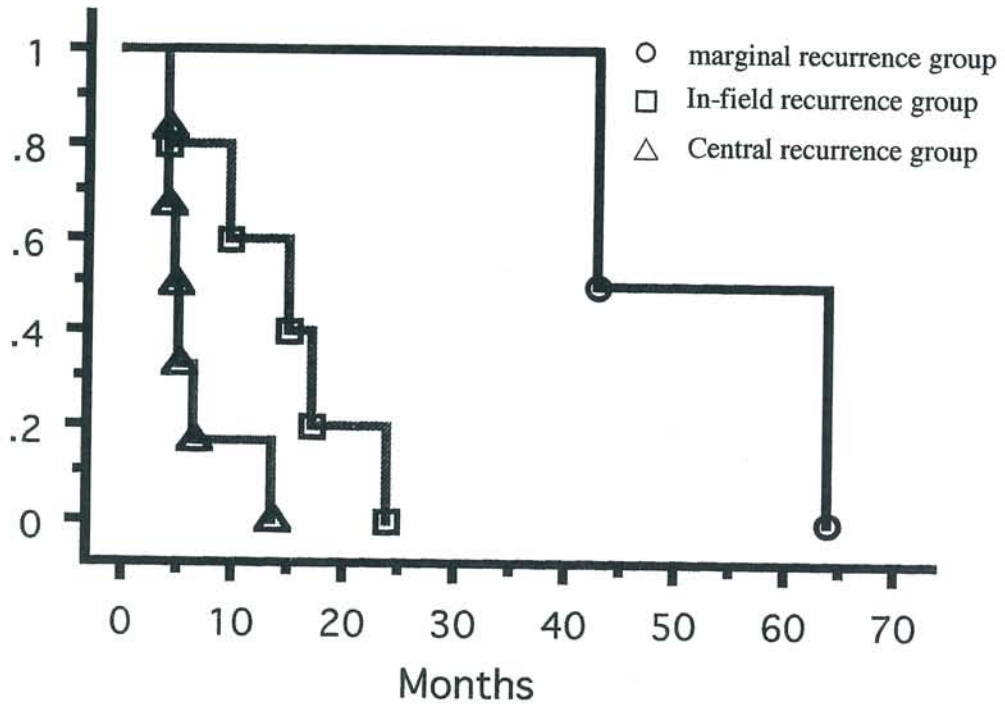


Fig. 2

Figures 2 a) illustrate the TTP curves for the AA and GB patients, respectively. For the 13AA patients with recurrence the median time to progression (TTP) of central, in-field, and marginal recurrence group were 4.5, 15.0 and 42.7 months, respectively while 4.9, 5.4, and 10.0 months for the 16GB patients with recurrence. Differences in TTP of the AA Patients were statistically significant ( $p > 0.05$ ).

**【結論】**

GBにおいては60Gyの照射線量では再発パターンとTTPとの間に有意な差がなく、局所コントロールを得るにはもっと高線量が必要であると思われる。AAにおいては、60Gyの照射線量でも再発する例が約4割(6/15例)存在するものの、なるべく腫瘍体積全体に60Gyをかけるよう工夫することで、比較的安安全に従来よりもTTPを延長できる可能性があると思われた。

**【文献】**

- 1) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al.: Combined modality therapy of operated astrocytomas grades III and IV Confirmation of the value of post-operative irradiation and lack of potentiation of bleomycin on survival time. *Cancer* 47:649-52, 1981
- 2) Nakagawa K, Aoki Y, Fujimaki T, et al.: High-dose conformal radiotherapy influenced the pattern of failure but did not improve survival in glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:1141-9, 1998
- 3) McCullough, E. C: Potentials of computed tomography in radiation therapy treatment planning. *Radiology* 129:765-8, 1978
- 4) Cerame MA, Guthikonda M, Kohli CM: Extraneural metastases in gliosarcoma: a case report and review of the literature. *Neurosurgery* 17:413-8, 1985
- 5) Loeffler JS, Alexander III E, Hochberg FH, et al.: Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 19:1455-62, 1990
- 6) Sneed PK, Gutin PH, Larson DA, et al.: Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after external irradiation followed by implant-boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 29:719-27, 1994

# Navigationを用いたPRS術中照射によるグリオーマ治療の工夫

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

村垣 善浩、久保長生、伊関 洋、今村 強、丸山隆志、堀 智勝

## 【はじめに】

Photon Radiosurgery System (PRS) はアメリカのハーバード大学とマサチューセッツ工科大学の共同で開発され、1995年より当科に導入された持ち運び可能な局所放射線治療装置である<sup>1,2)</sup>。現在まで悪性神経膠腫を中心として90例を超える症例に施行されている。東北大学とのPhase I, IIの共同研究では、主に摘出後術中照射を施行し安全性が確認できた<sup>3)</sup>。しかし摘出後照射では、優れたNavigationを用いても髄液流出や摘出による脳の変形沈下いわゆる“Brain Shift”の問題を回避できず定位性に問題があった。一方、今後PRSの悪性神経膠腫に対する治療効果を判定する(Phase III)ためには、術中の定位的照射が必須である。そこで、今回我々は正確な術中照射のために、PRSのための新しいNavigation Systemを開発し、術中摘出前照射を行う方法を考案した。装置の概要と実際の症例を報告する。

## 【PRS Navigation System (PRS navi) の概要】

PRS naviは光学的追尾装置により先端位置を知るPassive型のNavigation Systemであり、かつそのための特別なフレームを必要としないFrameless Navigationの範疇に入る(Table 1)。装置の概要は以下の如くである。

・Poralis (Northern Digital Inc) : Passive型の光学式位置計測装置 (Fig.1B)

Poralisの2箇所より赤外線を2次元CCDカメラで同定し三角測量の法則で、3次元の位置を測定する。Toolに3個以上の指向性反射ボールがついておりその位置を測定し、あらかじめコンピューターに記録してあるボールの配置とレジストレートすることでtoolの先端の位置と方向がわかる。

・Universal Studio (三鷹光器) (Fig.2) :

反射ボールのついたベースの上でスライダが動

くことができる装置である。ベースを所定の位置に設置した後、スライダを送り込むことにより、定位置手術装置で行うのと同様な定位的アプローチが可能にする。これによりActive型のNavigationが可能になり、PRSの他、Biopsy Needleや内視鏡などの様々な装置を利用できる。

・Software (帝人システムテクノロジー) (Fig.1A) :

MRIやCTの画像情報を3次的に再構成し、頭皮あるいは骨上のFiducial Marker(基準マーカー)を登録することにより、位置情報を任意のX,Y,Z軸方向のスライス上で表示することが出来る。またVirtual Needleという仮想先端表示するSimulation機能を持ち、PRSの線量計画も表示可能である。Dicom形式の情報はLANにより短時間でUpdateも可能である。

## 【PRS naviを用いた定位的PRS放射線治療の実際 (Table. 2)】

術前にMRI用頭皮マーカーをつけMRIを撮影し、そのDataをPRS naviに登録する。術当日は麻酔導入後、頭皮マーカーの位置上からドリルで頭蓋骨に穴をあけ、レジストレーションに用いる。PRS naviは一般のNavigationでもあるので、これを用いCraniotomyを行う。超音波エコーで腫瘍を確認した後、Universal Studioを用いたStereotactic Biopsyを行い、悪性グリオーマであることを組織確認する。その後、線量計画に沿ってPRS照射を行う。

照射後、硬膜切開を行い、腫瘍摘出を施行する。切除範囲の決定にNavigationを利用する。

## 【症例 (Fig.3)】

56歳男性。

(診断) 右前頭葉Anaplastic Astrocytoma。

頭痛で発症した右前頭葉Anaplastic Astrocytomaの患者。術前のMRI画像を登録し、全麻下で手術を

Table 1

## PRS Navigation

- Frameless Navigation
- Passive 型 光学式(赤外線)トラッキング
- New Function
  - PRS 線量計画表示
  - Virtual Needle による Simulation 機能
- Universal Studio
  - Frameless Navigation に Stereotactic Frame の機能
  - Biopsy Needle, PRS 本体の装着可能

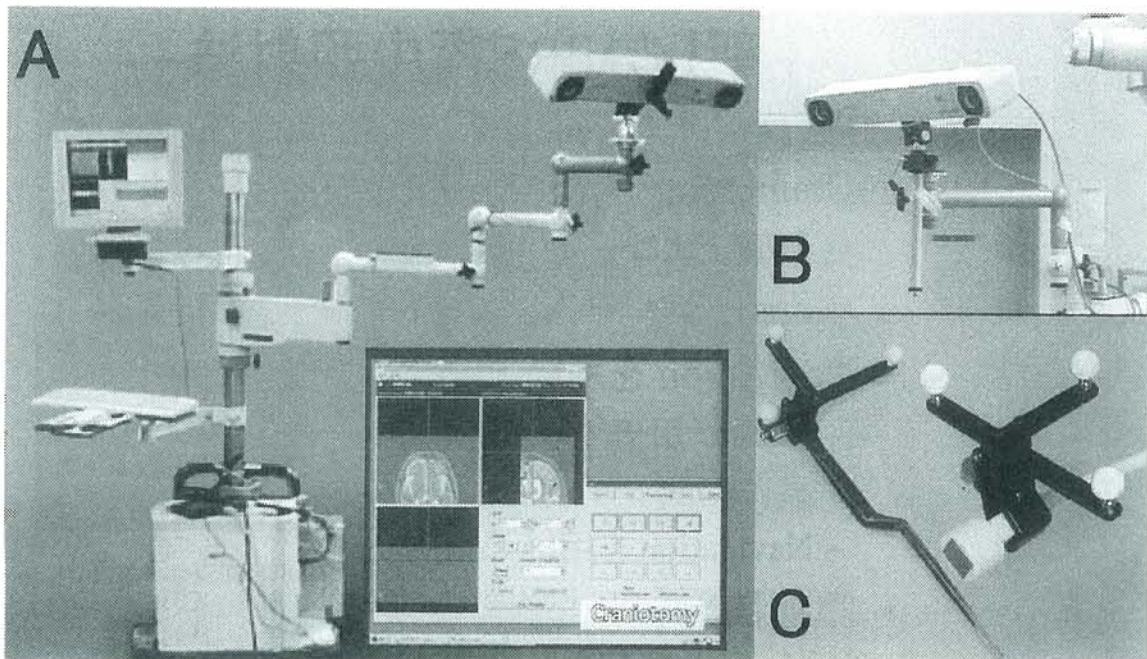


Fig.1 PRS Navigator.

A: 本体 PRSスタンド(永島医科機器)にPolarisが装着コンピューターも搭載されている。

B: Polaris本体 赤外線を発し反射球からの反射を同定。

C: 汎用ロケータ(三鷹光機) 様々な手術器具を取りつけ可能な反射球ツール。

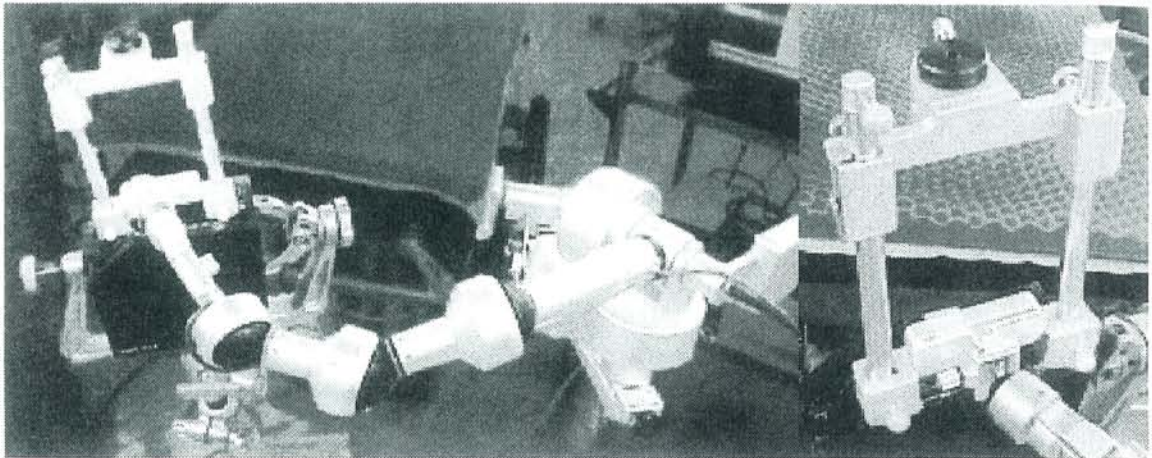


Fig.2 Universal Studio (ユニバーサルスタジオ、三鷹光器):  
PRSを照射部位まで誘導する架台。PRS Navigatorを使用して、仮想先端位置を調整しながらナビゲーションを行うが、生検針など他の道具も誘導可能。

Table.2

## 新しいPRS術中照射法

- Craniotomy
  - 硬膜上エコー
- Biopsy
- Navigation を用い PRS 照射
  - Marker 用チューブの挿入
  - 硬膜切開
  - Navigation を用い Corticotomy
- 腫瘍摘出

施行。仰臥位、3点固定で固定し、Navigationを用い皮切と開頭範囲を決定した。硬膜に小切開を加えずBiopsyを施行した。Universal StudioにBiopsy Needleを挿入し組織を採取した。Frozen Sectionの結果、Malignant Gliomaとの診断であった。病理診断の後、PRS NavigationでBiopsyと同じTractを利用し半径5mmでの辺縁線量が15Gyの術中局所照射した(Fig.4)。その後摘出時、腫瘍Marker用の脳室ドレナージチューブを挿入し、肉眼的全摘出術を施行した。

### 【考察】

PRSは、Interstitial Radiotherapyのために開発された装置であるが、以下に述べる様々な特徴を有している。

放射線同位元素を用いた従来の局所照射と比較し極めて安全で、持ち運べるため手術室で使用可能である。またPRSから出る放射線は軟X線であり、距離の3乗に反比例する。すなわち病変部では巨大な線量がかかるが周囲正常脳では影響が少ないのである。

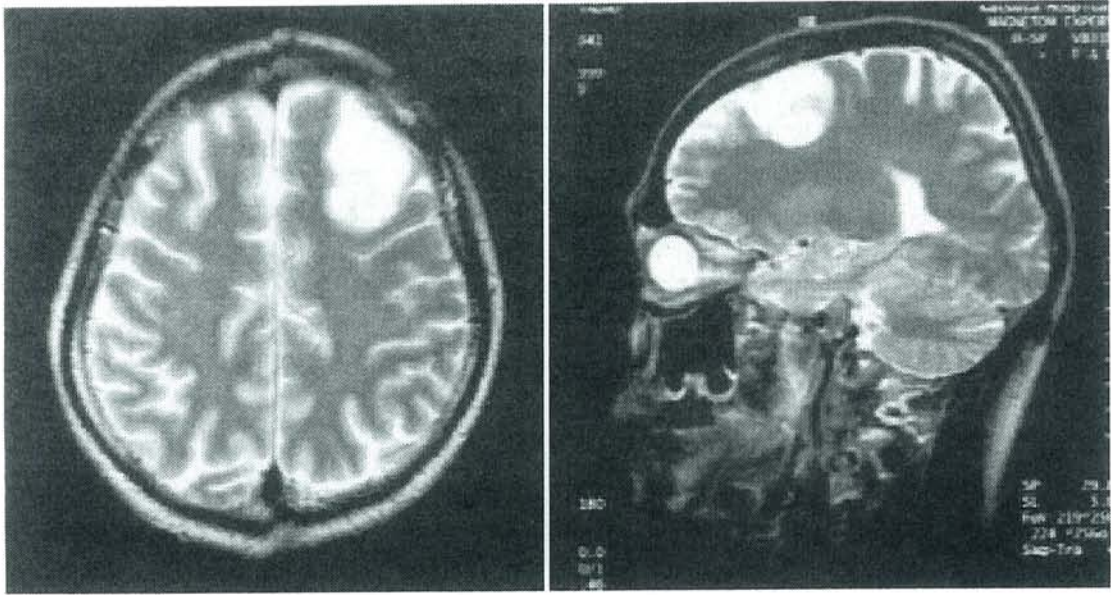


Fig.3 症例：56歳 男性。右前頭葉のAnaplastic Astrocytomaの患者。

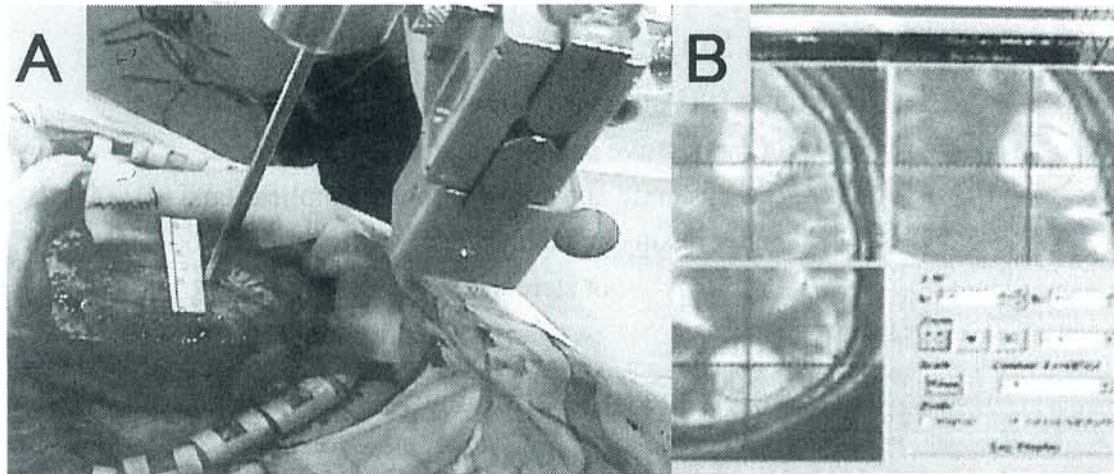


Fig.4 定位的PRS照射の実際。  
A：生検による診断後、硬膜切開前にPRSを照射している。  
B：3面図(Axial, Coronal, Sagittal)上の十字交叉がPRSの先端を表示し、オレンジ色の円が辺端線量15Gyの部分を表示している。

例えば中心より半径15mmで15Gyの周辺線量を設定した場合、5mm部位で約500Gy照射されるが、20mmの部位では6.4Gyにしか過ぎない。しかもこれが約20分で照射できる。

中心線量がせいぜい周辺線量の2から3倍のγナイフと全く異なる点である。加えて照射周囲の温度上昇もPRSの特徴である。放射線発生時、電子線がGold板に当たるとき大部分が熱エネルギーに変換されるからで、温熱効果が期待できる<sup>4)</sup>。またin vitroでPRS

のGlioma細胞株に対する殺細胞効果も検討され、15Gyで99%以下の生細胞数であった<sup>5)</sup>。Probeを病変部位に挿入するためには何らかの外科的処置が必要なことと、現時点では複雑な線量曲線が計画できないことが問題点である。

PRSの臨床研究は3つのStageに分けられる (Table 3)。1、初期治療経験の第一期 2、安全性確認のための第二期 3、治療効果判定の第三期である。初期には様々な脳腫瘍に対しPRSを施行した。悪性リンパ

腫や胚細胞腫のように短期間で腫瘍減少がみられる症例やまた外部照射が知能障害などの合併症を引き起こす可能性が高い、小児や老人での局所制御の可能性を示した<sup>6,7)</sup>。第二期では東北大学との共同研究で、65例の神経膠腫にPRSを施行した。神経脱落症状や臨床検査上の副作用を認めず、PRSの短期的な安全性は確認できた。18例にCR/PRがえられた<sup>3)</sup>。本学の術中照射を施行したAnaplastic Astrocytomaに関するRetrospective Studyでは生存率に統計学的な有意差を認めた<sup>8)</sup>(Fig.5)。また摘出腔にかける方法を用いていたが、Navigationを用いてもBrain Shiftのため、定位性には問題があった。そこでの今回我々は、摘出前に定位的に照射する方法を開発した。第3期で定

位的なPRS照射の悪性神経膠腫に対する治療効果判定評価が必要である。

また今後は術中CTやMRIなどの画像診断を組み合わせれば、Brain Shift後のNavigationが可能になり、摘出後の定位的術中照射も可能になると考えられる。

(謝 辞)

PRS Navigationの機器開発は(株)東芝医用システム社 南部恭二郎氏、東芝メディカル(株) 武藤富治氏、ソフト開発は(株)帝人システムテクノロジー 鈴木浩一氏に多大の貢献に寄るものであり、深謝する。

Table 3

## PRS brachytherapy

- First Stage
  - initial experiences for various tumors
- Second Stage
  - Phase I, II study to check the safety of PRS
    - intraoperative irradiation after tumor removal
    - few systemic and a few of local complications
    - better results in anaplastic astrocytoma than conventional tr.
    - Problems about stereotaxy
- Third Stage
  - Stereotactic irradiation using PRS Navigation



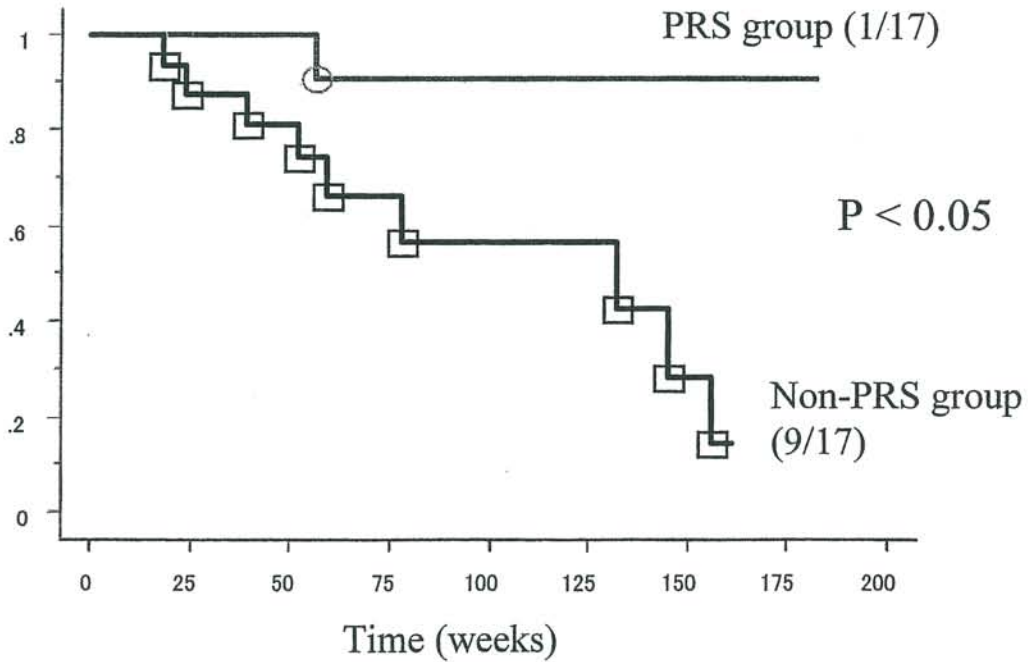


Fig.5

PRS導入前後のAnaplastic Astrocytomaの生存曲線：PRS照射群(1995年以降)は、PRS非照射群(1990-1995)に比較し有意に生存率がよかった。

【文献】

- 1) Muragaki Y, Taira T, Iseki H, Imamura T, Kubo O, Takakura K.: Radiotherapy for Brain Tumors using a Photon Radiosurgery System ( PRS ).: Clinical Neurology and Neurosurgery 99(supp): 123,1997
- 2) Cosgrove GR, Hochberg FH, Zervas NT, Pardo FS, Valenzuela RF, Chapman P : Interstitial irradiation of Brain Tumors, Using a miniature radiosurgery device: initial experience. Neurosurgery 40:518-525, 1997
- 3) 村垣善浩、久保長生、伊関 洋、高倉公朋、堀 智勝、隈部俊宏、城倉英史、吉本高志：Photon Radiation System ( PRS ) による脳腫瘍治療に関する臨床治験 - 2施設共同研究における65症例の検討-：第59回脳神経外科学会総会2000、福岡
- 4) 村垣 善浩、平 孝臣、伊関 洋、丸山 隆志、高倉 公朋.: プタ脳におけるPRS照射による温度変化について.: Surgical Science21.1998.7 東京
- 5) 村垣善浩、高倉公朋他: glioma 細胞株に対するPRSの殺細胞効果について.: Neuro-oncology 8(1): 14-16 1998
- 6) 村垣善浩、平 孝臣、伊関 洋、今村 強、川島弘子、田鹿安彦、久保長生、高倉公朋：脳腫瘍に対する Photon Radiosurgery System ( PRS ) を用いた局所放射線治療.: Neuro-oncology 6(1):19-20, 1996
- 7) Muragaki Y, Taira T, Iseki H, Imamura T, Kubo O, Takakura K.: Radiotherapy for Brain Tumors using a Photon Radiosurgery System ( PRS ).: Clinical Neurology and Neurosurgery 99(supp): 123,1997
- 8) 村垣善浩、久保長生、伊関 洋、堀 智勝、高倉公朋： Photon Radiosurgery Systemによる悪性神経膠腫に対する術中局所放射線治療—50症例の治療成績と安全性—.: 第58回脳神経外科学会総会1999、東京

# 当科におけるグリオーマに対する LINAC定位放射線治療について

LINAC stereotactic irradiation for gliomas

自治医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup> 放射線科<sup>2)</sup>

宮田貴広<sup>1)</sup> 橋本雅章<sup>1)</sup> 篠田宗次<sup>1)</sup> 増沢紀男<sup>1)</sup> 柴山千秋<sup>2)</sup> 仲澤聖則<sup>2)</sup>

グリオーマの治療は手術・化学療法・放射線療法等の併用による集学的治療が現在の動向であり、さらに放射線治療においては、拡大局所照射を行うのが一般的である。当科でもほとんどの症例でこの治療方針で行っている。

さて、当院では1997年7月よりLINAC定位放射線治療(当大学ではX knifeと略す)を導入し、2000年3月まで転移性脳腫瘍などを中心に100例に対し照射を行い、一部のグリオーマに対してもX knifeを行った。そのおおよその適応は、1) malignant gliomaに対するboost、2) eloquent areaに存在するlow grade glioma、3) 通常の放射線治療後の再発例などを適応とした。具体的にはグリオーマ9例に対しX knifeを行い、これらの症例はすべてX knife conferenceで検討し適応を判断した。まず代表的な3症例を呈示し、次いでまとめを報告する。

## 〔症例1 (Fig.1)〕

62歳女性。右前頭葉のring enhanceされる腫瘤に対し、亜全摘術を行った。病理ではglioblastomaであり、拡大局所に60Gyの多分割照射を施行後、boostとしてX knifeにより1回照射、80%線量域11.64Gyの追加照射を行った。

X knife後8ヶ月を経過し、同部位にenhanced lesionが出現し、2回目の手術を行った。病理にて放射線壊死と診断した。

その後のMRIではenhanced lesionの増大傾向を示し、日常生活も低下しつつあるが、診断後28ヶ月、X knife後27ヶ月を経過し生存中である。

## 〔症例2 (Fig.2)〕

12歳男性。MRIにて中脳視蓋にT1でやや低、T2で高吸収域、Gdにてenhanceされない腫瘤を認めた。約2

ヶ月後のMRIにてわずかに増大傾向を認めたため、腫瘍性病変を疑い、開頭部分摘出術施行。病理ではlow grade gliomaであった。術前に増大傾向を示したことより放射線治療を考えたが、若年であること・eloquent areaであることより、周囲組織への影響の少ないX knife分割照射を選択した。7回分割照射、1回線量80%線量域6.31Gy、総線量44.15Gyにて照射した。

X knife後9ヶ月を経過し、腫瘍は縮小傾向であり、神経学的症状の出現もない。

## 〔症例3 (Fig.3)〕

12歳女性 ependymoma recurrence

1993年8歳時に亜全摘術、51Gyの放射線治療を行った。

1997年12歳時に再発し、再手術を試みるが、境界不明瞭であり言語中枢(Broca)に近いことから部分摘出にとどまった。以前に放射線治療を行っていることから、追加治療としてX knifeを選択し、8回分割照射、1回線量75%線量域5Gy、総線量40Gy照射した。

X knife後29ヶ月を経過し、神経学的症状は認められない。

## 【考 察】

グリオーマは浸潤性を示すことより放射線治療は拡大局所に照射するのが一般的である。しかし定位放射線治療の普及により、その特徴をいかした治療法として、一部のグリオーマにも治療の選択肢の一つとして考えられるようになった<sup>1,3)</sup>。すなわち、腫瘍の浸潤性は画像上ではわかりにくく、それを定位放射線治療で全体に照射するのは困難であることから、グリオーマに対する定位放射線治療は適応を考える必要がある。当科でX knifeを行った症例を提示

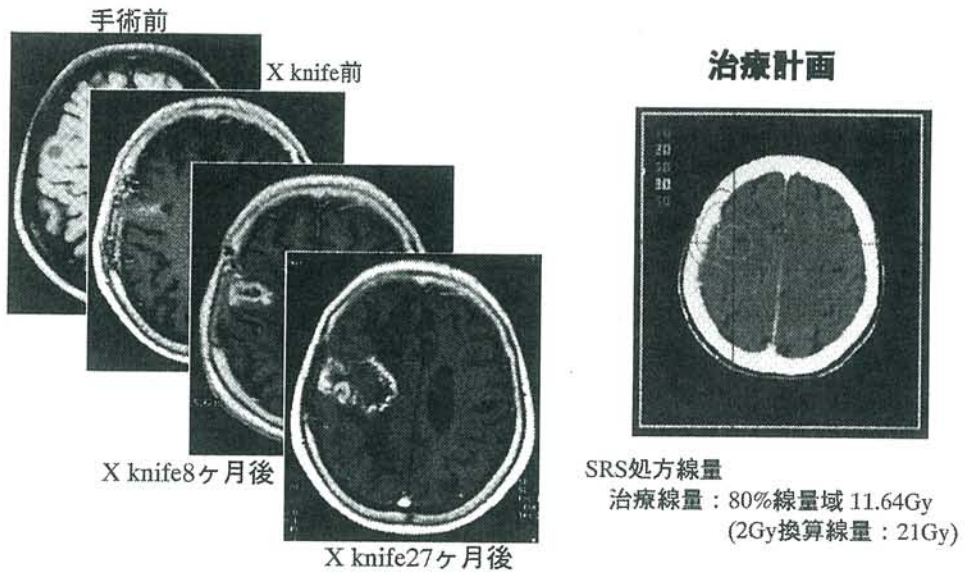


Fig. 1 症例 : 62歳女性 glioblastome

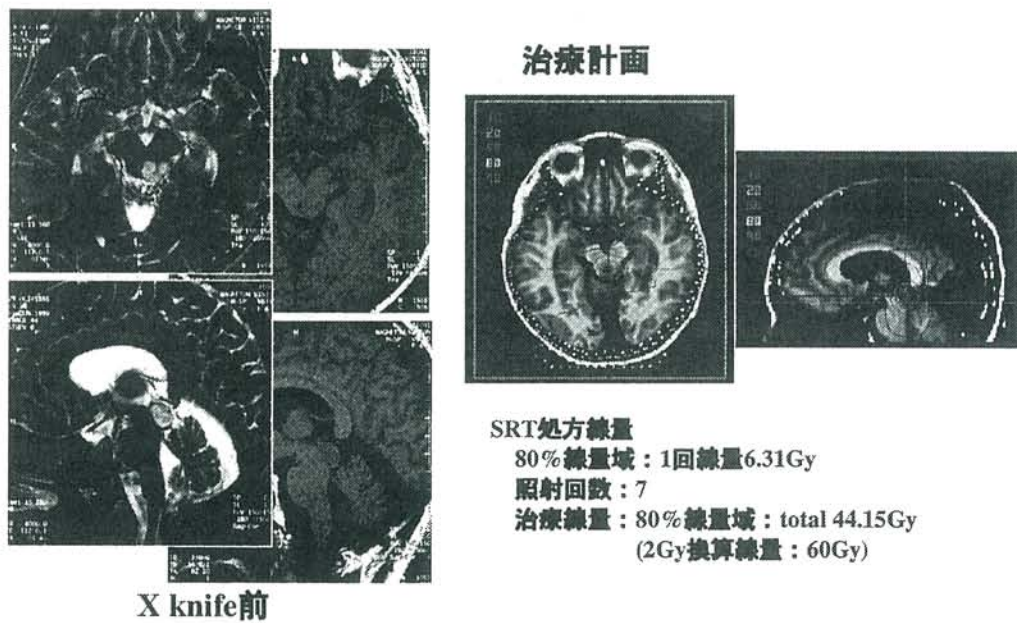


Fig. 2 症例 : 12歳男性 tecal glioma

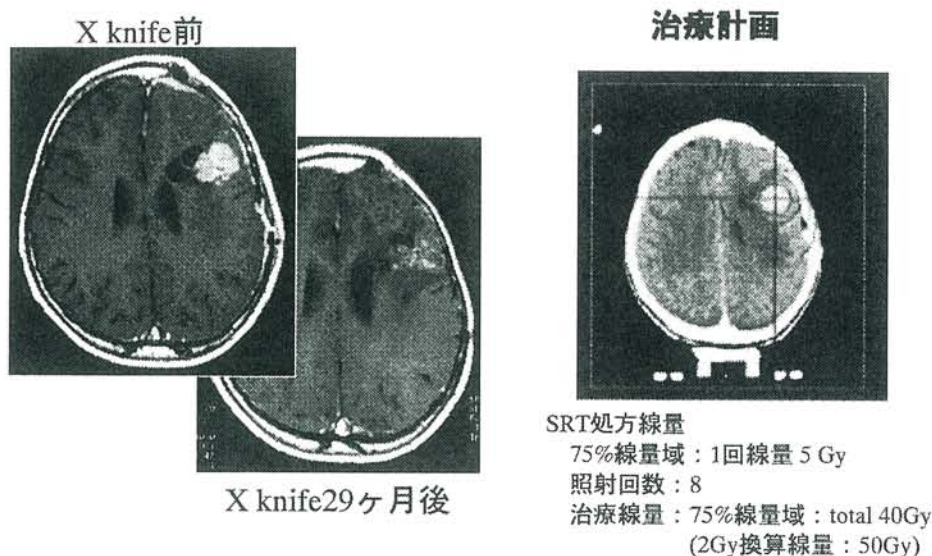


Fig. 3 症例 : 12歳女性 ependymoma

しながら、適応と思われる対象をまとめてみた。

まず、初期治療としてX knifeを行った5例を示す。(table 1)

上記2例はlow grade gliomaである。2例とも術前の神経学的異常所見はほとんどなく、eloquent areaに存在するため、手術による摘出が困難であった例である。X knifeによる分割照射では周囲組織への影響が少ないことから、比較的若年でしかも正常組織への影響を考慮し、X knifeによる分割照射を行った。

eloquent areaに存在するグリオーマは、術後の合併症を考えると全摘出が困難で摘出率も低くなる。さらに外照射を行う場合、腫瘍周囲のeloquent areaにも腫瘍部と同線量が照射されることとなる。この正常組織への影響を減らすため、定位放射線分割照射も一つの適応と考えられ、特に小児例などがその対象と考えられる<sup>4)</sup>。

下記3例はmalignant gliomaである。

1例は高齢であるため、拡大照射が耐えられないと考え侵襲を少なくすべくbiopsy、X knifeを行った。高齢、全身性の合併症などのため、外照射に耐えられないと考えられる症例では、侵襲の少なく治療期間の短い定位放射線治療も適応の一つになるのではないだろうか。

他の2例は通常の放射線治療にboostとしてX knifeを追加した<sup>5)</sup>。この照射法はより高い治療効果をめざしたものであり、anaplastic astrocytomaの例では、28ヶ月を経過し再発は認められない。しかし症例呈示で示したように、局所に高線量が照射されるためradiation necrosisの危険性も考慮しなければならな

い。

次に再発に対してX knifeを行った4例を示す<sup>6)</sup>。(table 2)

4例すべてにおいて初期治療にて通常の放射線治療を行った。

ependymomaの例では局所再発であり、その他の例では通常の放射線治療の照射野の辺縁部の再発である。このような再発例では外照射による追加照射は困難である。追加治療を行う場合、再手術がまず第一に考えられるが、手術が困難な症例、再手術にて十分な摘出が行えなかった症例などにおいては、X knifeの適応になるのではないかと考えられた。

以上まとめると、eloquent areaに存在するlow grade glioma、malignant gliomaに対するboost、通常の放射線治療後の再発例など、個々の症例につき十分検討した上で定位放射線治療を行った。浸潤性腫瘍に対し腫瘍周囲に照射できないという大きな特徴もあるが、逆に局所に高線量を照射可能であることの治療効果と、放射線による合併症を少なくするという観点からすると、gliomaに対する定位放射線治療は、その特長をいかして対象を選べば適応が広がると考え報告した。

#### 【結語】

X knifeを用いて治療を行ったグリオーマ9例について報告した。

table.1 初期治療でのX knife

診断 部位	年齢 性別	手術	放射線治療	KPS 前 現在	X knife後 follow up 期間 (months)
astrocytoma grade II lt.temporal	16M	open biopsy	SRT 7Gy×7回	90 100	30
tectal glioma	12M	open biopsy	SRT 6.31Gy×7回	100 100	9
glioblastoma rt.frontoparietal	78M	stereotactic biopsy	SRS 24.82Gy	70 dead	7
glioblastoma rt.frontal	62F	subtotal removal	conventional +SRS 11.64Gy	90 20	27
anaplastic astrocytoma rt.frontal	27M	subtotal removal	conventional +SRS 14.5Gy	90 90	28

table.2 再発症例に対するX knife

診断 部位	年齢 性別	初期治療 手術 放射線治療	X knife	KPS 前 現在	X knife後 follow up期間 (months)
ependymoma lt.frontal	12F	subtotal removal 51Gy	SRT 5Gy×8回	100 100	29
astrocytoma grade II lt.parietal	28F	subtotal removal 60Gy	SRS 21Gy	80 80	7
oligodendroglioma lt.frontal	50M	open biopsy 63Gy	SRT 8Gy×5回	80 70	25
glioblastoma rt.temporal	49M	gross total removal 62Gy	SRS 20Gy	60 dead	11

SRS : stereotactic radiosurgery SRT : stereotactic radiotherapy

【文献】

- 1) 仲澤聖則、柴山千秋、篠田宗次：良性膠腫. 直線加速器による定位放射線照射の理論と実際. 205-215
- 2) 直居豊：悪性神経膠腫. 直線加速器による定位放射線照射の理論と実際. 216-221
- 3) 小林達也、田中孝幸、木田義久、雄山博史、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
- 4) Grabb PA, Lunsford LD, Abright AL, Kondzoilka D, Flickinger JC : Stereotactic Radiosurgery for Glial Neoplasm of Childhood Neurosurgery, 38(4), 696-702, 1996
- 5) MASCIOPINTO JE, LEVIN AB, MEHTA MP, RHODE BS Stereotactic radiosurgery for glioblastoma : a final report of 31 patients J Neurosurg, 82, 530-535, 1995
- 6) Shrieve DC, Alexander E III, Wen PY, Fine HA, Kooy HM, Black PM, Loeffler JS Comparison of Stereotactic Radiosurgery and Brachytherapy in the Treatment of Recurrent Glioblastoma Multifolme Neurosurgery, 36(2), 275-284, 1995

# 放射線治療後のグリオーマ髄液播種について

## Dissemination of glioma after radiotherapy

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

Key word ; dissemination glioma radiotherapy

### 【はじめに】

悪性神経膠腫に対する後療法として、放射線治療が有効であることは疑う余地がない。しかし放射線治療は蓄積効果があるため一度治療的照射を完了してしまうと同じ部位への再照射は極めて困難となってしまう。一方悪性膠腫は髄液播種することもよく知られている。このため腫瘍の髄液播種を視野に入れた場合はその照射範囲をできるだけ大きく設定する必要があり全脳照射も施行されてきた。しかし全脳照射は後に痴呆を引き起こす危険が高く、治療後の生命予後が延びてきた現在局所照射を推奨する報告が多くなってきている。我々も最近局所照射に切り替え良好な結果を得てきたが、放射線治療後に播種する症例が増えてきたため照射範囲をみなおす必要があると考え、播種例につき検討を加えた。

### 【方法と対象】

千葉県がんセンターにおいて放射線治療を行った astrocytoma および oligodendroglioma 系腫瘍について播種の頻度を調査した。その結果生存中の播種の検出はCTよりMRIの方が優れているとの結果を得た (fig 1) ので、MRIにて検査を行った症例につき播種の頻度と播種部位、照射野との関係、播種の要因の解析を行った。

### 【結果】

播種の検出はGM症例においてCTでは3/21 (14%)であったが、MRIでは25/52 (47%)であり、AAでも同様な結果であった。oligodendroglioma系腫瘍は最近の例が多く、CTとMRIを比較することはできなかった。解剖例と比較してみるとCTを中心に診察していた症例とMRIに移行してからの症例では播種の頻度に違いは認められなかった。このことから播種の診

断にはMRIの方が有効であるといえ、播種の解析はMRIを診断の中心においた症例で検討すべきと考えられた。MRI導入後の対象疾患はglioblastoma (GM) 53, anaplastic astrocytoma (AA) 29, astrocytoma (A) 19, oligodendroglioma (O) 9, anaplastic oligodendroglioma (AO) 3例であった。腫瘍の局在は前頭葉57、側頭葉23、頭頂葉12、後頭葉8、脳幹部(視床)10、小脳3例である。組織学的に診断されていない中脳、橋部の腫瘍は除外した(table 1)。それらの症例のうち経過中に播種がみられたのはGM;20/53(37.8%), AA;14/29(48%), A;2/19(10.5%), O;3/9(33%)であった。組織学的に悪性度が低いと診断された症例にも播種の危険があるといえる。播種の個数はGMで最も多く、悪性度の低い腫瘍は孤在性のものが多いとの結果である(table 2)。播種してきた部位はGM例では側脳室に多く、悪性度が低い腫瘍は第IV脳室や脊髄などの比較的原発腫瘍部位から離れた部位に多いと言える。放射線照射と播種部位との関連は照射範囲内と外で比較した(fig 2)。両群とも治療初期から播種している症例があり、その後約2年間は急速にその頻度が増えてきている。2年を越えると播種の頻度は少なくなっているがそれでもまだ播種の危険が存在しているといえる。これらの傾向は両群ともに認められており、その差異は認められない。播種が生じた時の患者の状態はKPSが80以上の症例で5、80以下60以上で9、60以下40以上で13、40以下で12例であった。このことは腫瘍が進展し、末期に近くなるにつれ播種が多くなるとの結果であるが、状態の良い患者にも播種の危険があることも指摘される。KPS 60以上の患者で播種が生じた14例の播種部位(table 3)は脊髄4、第IV脳室6、第III脳室2と原発部位から離れた所に生じている傾向がみられる。局所が制御されていても突然離れたところに播種が現れperformance stateを悪

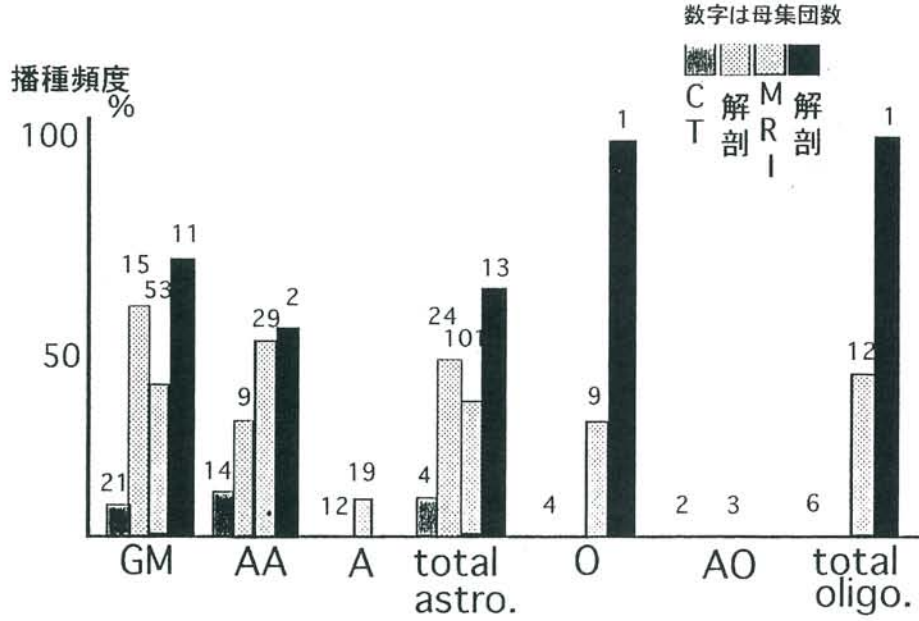


Fig.1 手段別播種巣検出率 解剖結果はCT時期とMRI時期とでそれぞれ分類

Table 1 MRIにて播種巣の検出を行った症例の組織学的診断と腫瘍局在部位

	Fron.	Temp.	Pari.	Occi.	Brain stem	cerebellum
GM (53)	26	13	7	3	3	1
AA (29)	13	6	3	3	4	
A (19)	9	2	2	1	3	2
O (9)	8			1		
AO (3)	1	2				
計	57	23	12	8	10	3

Table 2 MRIにて検出した播種巣の部位

	側脳室	Ⅲ脳室	Ⅳ脳室	脳表	脊髓腔	播種個数 / 播種例
GM	12	7	7	5	2	47/20
AA	5	2	5	2	3	24/14
A			2	1		3/2
O	1		1		1	4/3
AO						



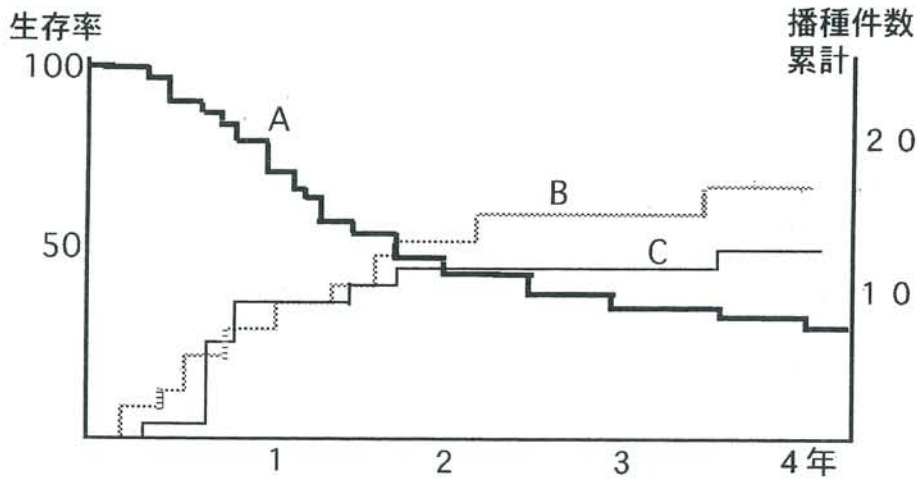


Fig.2 照射範囲と播種との関連  
A;照射野内播種 B;照射野外播種 C;対象症例の生存率

Table 3 状態良好な患者の播種部位 とその播種に対する治療

KPS 60< n=14

播種部位	例数	手術+放治	放治	化療
脊髄	4	3	1	
第IV脳室	6		3	3
第III脳室	2			2
側脳室	2		(1)	1
脳表	0			
計	14	3	4+α	6(43%)

化させていた。播種部位に対する治療は放射線が再度照射できた例が7例、初回照射範囲内に播種が生じたため再照射が不能で化学療法に頼らざるを得なかった例が6例であった。6例とも化学療法は無効で1年以内に全て死亡している。手術・放射線治療を行えた例は3例が2年生存中、1例が1年生存中、他の3例は平均1.7年で死亡に至っている。播種を惹起させた要因について、播種時の腫瘍の進展状態と手術手技から分析した(table 4)。原発部位の腫瘍は画像的に造影されず、周囲組織は萎縮されたままの20例中、1例に遠隔播種がみられていた。腫瘍が脳室壁にまで浸潤していた例が24例あり、うち17例に播種が生じていた。このグループの播種は腫瘍近位に多くみられ、GMの症例が多かった。脳室壁には腫瘍は認められないが、手術にて脳室を開放してしまった例が8例あるが播種は1例にしか認められなかった。腫瘍が

脳室壁まで浸潤し、手術時これらの部位まで摘出した例が19例あるが、その後いずれも脳室壁に腫瘍は存在し、播種が生じたのは17例であった。このグループが播種の頻度が最も高く89%であった。腫瘍が脳室壁に進展していないが、明らかに残存している例は32例で、うち4例に播種が生じていた。

【考察】

グリオーマの髄液播種の頻度は臨床的症状、画像的診断、髄液細胞診、解剖例により異なる。剖検例では21%から66%<sup>1,2,3)</sup>と報告されている。細胞診は腫瘍塊を形成しないmeningeal carcinomatosisの診断には有利であるが、検出率に問題があった<sup>4)</sup>。最近はMRI技術の発展により髄液播種の診断率は向上してきている<sup>5,6)</sup>。しかし原発腫瘍の浸潤と播種とを厳密に区別することは困難でありChoucairらが報告する

Table 4 播種症例の腫瘍進展と手術操作の特徴

	総数	播種例	
活動性腫瘍なし	20	1	5%
脳室壁浸潤	24	17	71%
脳室開放	8	1	13%
脳室壁浸潤+脳室開放	19	17	89%
いずれにも該当せず	32	4	13%

ようにグリオーマの播種は7.0%が相当であろうとも言われている。腫瘍の組織型では脳腫瘍全国集計調査報告ではGMに多いとされているがanaplastic astrocytomaとあまり差はないとの報告もある<sup>7)</sup>。治療後の生命予後が比較的長い若年齢患者などに播種の頻度が高いことなどから播種の頻度は治療後の観察期間とも関連されると考えられる。我々の例でも治療後の経過が良好な症例に脊髄播種が多かった。末期になると患者が症状を訴えることができなくなり検査を施行することが少なくなることもその要因となる。臨床的に問題となる症例はこのように原発巣が比較的コントロールされ良好な状態を保っている例であり、その場合の治療に苦渋することが多い。手術が不可能な例は放射線治療の適応となるが、すでに照射している例では照射も危険であり有効な治療法をみいだすことができない。我々の研究では播種は放射線照射内と外では差が認められないとの結果であった。このことは初期放射線治療にて必要以上の範囲で放射線治療をすることはその後の治療選択肢を狭める結果となることを示している。腫瘍が脳室壁に浸潤してきてない例の放射線照射は局所のみに行う方が得策であるとの結果である。脳室壁に浸潤してきている例は優位に髄液播種が高いが現在のところこれに対する有効な予防はなく化学療法のみを期待している。

## 【文献】

- 1) Erlich SS, Davis RL ; Spinal subarachnoid dissemination from primary intracranial glioblastoma multiforme, Cancer 42;2854-2864,1978
- 2) Yung WA, Horten BC, Shapiro WR ; Meningial gliomatosis. A review of 12 cases. Ann Neurol 8;605-608,1980
- 3) Onda k, Tanaka R, et al ; Cerebral glioblastoma with cerebrospinal fluid dissemination ; A clinicopathological study of 14 cases examined with complete autopsy. Neurosurgery 25;533-640,1989
- 4) 山下純宏 ; 悪性脳腫瘍の髄腔内播種の診断、Neurosurgeons 11;311-319,1992
- 5) Sze G, Solesky S, et al ; MR imaging of the cranial meninges with emphasis on contrast enhancement and meningeal carcinomatosis, AJNR 10;965-875,1989
- 6) Yousem DM, Patrone PM, Grossman RL ; Leptomeningeal metastasis; MR evaluation, J Comput Assist Tomogr 14;255-261,1990
- 7) Choucair AK, Levin VA, Gutin PH et al ; Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with glioma. J Neurosurg 65;654-658,1986

# 透明中隔部より発生したglial tumorの一例

## Glial tumor of septum pellucidum

東邦大学医学部脳神経外科第一講座

近藤康介、清木義勝、黒木貴夫、串田 剛、柴田家門

### 【はじめに】

透明中隔部周辺に発生する腫瘍は比較的稀で、病理学的に比較的良性で長い経過をたどるものが多い<sup>1)</sup>。しかし、時に悪性で急激に進行するものもあり、画像及び臨床経過からの早期診断が必要な場合がある。

今回、我々は急激な神経症状の増悪をきたし不幸な転帰をたどった透明中隔部腫瘍の一例を経験したので報告する。

### 【症 例】

患 者：24歳、女性

主 訴：頭痛

現病歴：1999年11月下旬より、時々しめつけられるような頭痛が出現、同年12月20日より増強し、霧視も出現したため当院外来を受診した。頭部CT所見にて異常を認めため、2000年1月4日入院となった。既往歴、家族歴：特記すべき事なし。

入院時所見：意識清明、頭痛、うっ血乳頭と右外転神経麻痺を認めたが、麻痺及び知覚障害は認めず、項部硬直もなかった。腫瘍マーカーは陰性であった。髄液検査では、初圧240mmH<sub>2</sub>Oとやや高値を示したが、細胞数、蛋白、糖は正常範囲であった。髄液細胞診では軽度のリンパ球と単球の増加があり、診断はclass IIであった。

入院時画像所見：単純CTでは、両側前頭葉から、脳室周囲及び頭頂葉にかけての広範な低吸収域と、両側側脳室前角部の外側への軽度圧排及び脳溝の狭小化を認めた。造影CTでは、透明中隔部及び脳室周囲に増強効果を認めた(Fig.1)。MRIでは、T1強調画像では透明中隔部及び脳室周囲に低信号域を認め、T2強調画像で透明中隔部から両側前頭葉、頭頂葉にかけて、広範な高信号域を認めた(Fig.2-a)。ガドリニウムによる強調画像では、透明中隔部に4×3×3cmの

占拠性病変を認め、両側側脳室前角は外側へ、第3脳室は後下方へ圧排されていた(Fig.2-b)。左大脳基底核部にはT2強調画像で高吸収域を認めたが、ガドリニウムでは増強されなかった(Fig.2-c)。

入院後経過：入院直後よりグリセオールとステロイドの投与で頭痛は一時軽快したが、第5病日より再び増悪し、第10病日には意識障害、左半身麻痺、右の瞳孔散大が出現。マンニトール急速滴下にて一時的に軽快するも6時間後には昏睡状態となり、呼吸停止状態となった。頭部CT画像では、腫瘍によるmass effectとそれに伴う脳浮腫の増強により、脳幹部は著明に圧排され、中心性ヘルニアを来していた(Fig.3)。人工呼吸器下に全身管理をおこなったが、EEG:flat、ABR:no responseとなり、1月31日、死亡した。

剖検所見：20日間の人工呼吸器下管理により脳全体が広く壊死に陥っており、腫瘍部の確認は困難であった(Fig.4)。画像上腫瘍が存在したとおもわれる脳梁近傍の病理所見では、無構造なback groundの中に、比較的細胞密度が高く、大小不同の多形成の核をもつ細胞群を認めた(Fig.5-a)。また、脳梁よりやや離れた、細胞密度の低い部分にも、同様の、異型性の核をもつ細胞が散在していた(Fig.5-b)ことより、malignant astrocytomaと診断された。

### 【考 察】

透明中隔部発生腫瘍は1948年、Frenchらによって始めて報告されたり。しかし、その後の報告は散見される程度であり、現在までまとまった症例報告は一例のみである<sup>2)</sup>。

本症例では、入院時よりうっ血乳頭などの頭蓋内圧亢進症状が認められ、早期の診断、治療の必要性を感じていたが、画像上、脳浮腫は広範なものではなく、病変の急激な変化を予想することはできなかった。また、画像所見よりlow grade astrocytomaを疑ったが、剖検での診断はmalignant astrocytomaであ

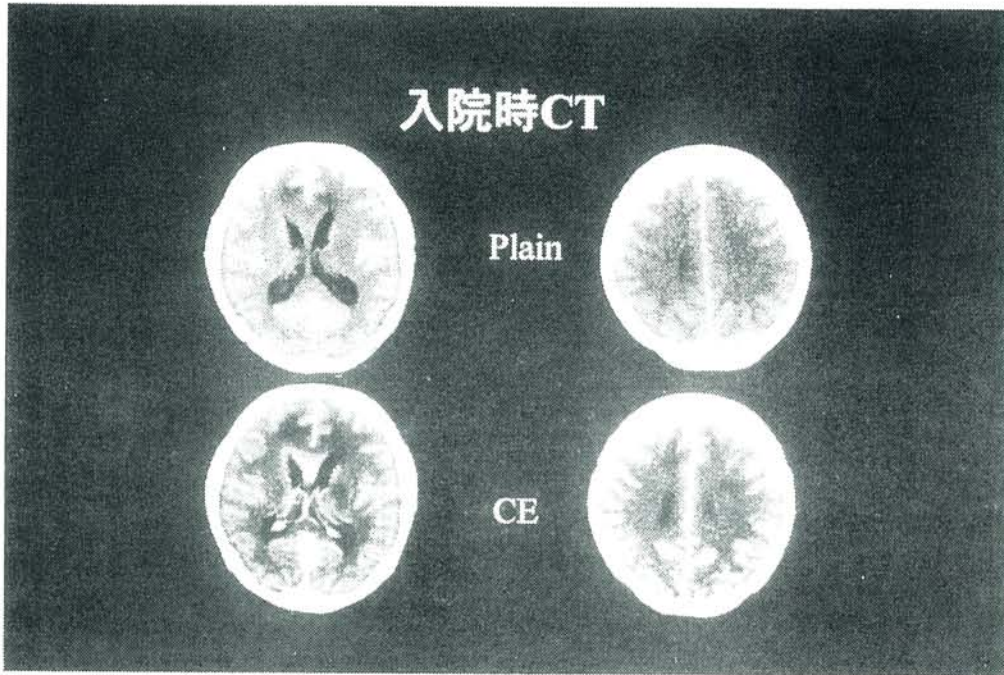


Fig. 1

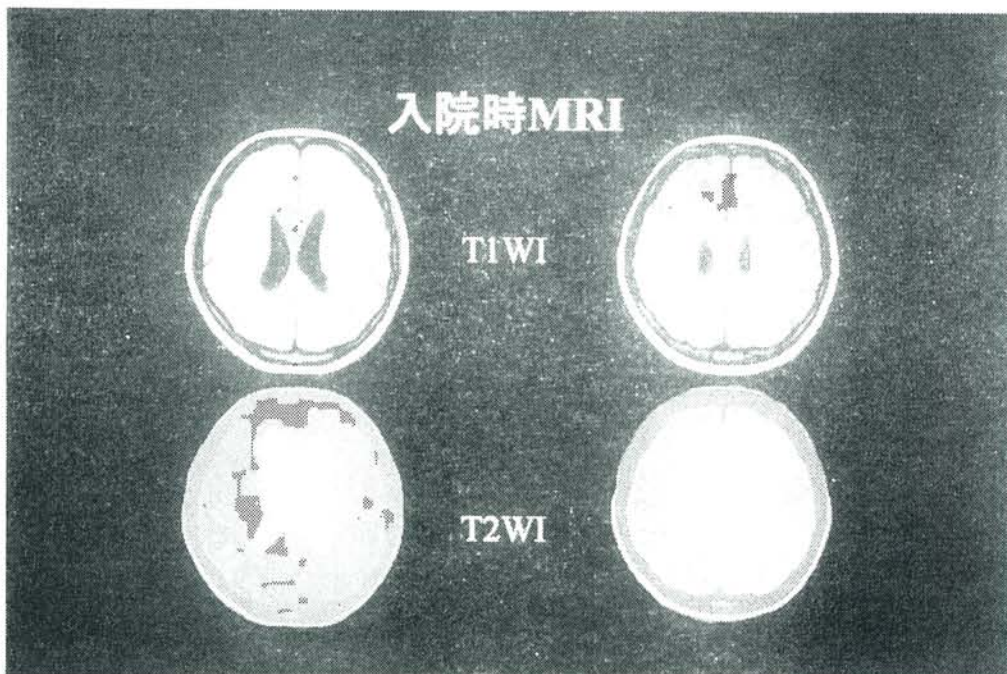


Fig. 2a

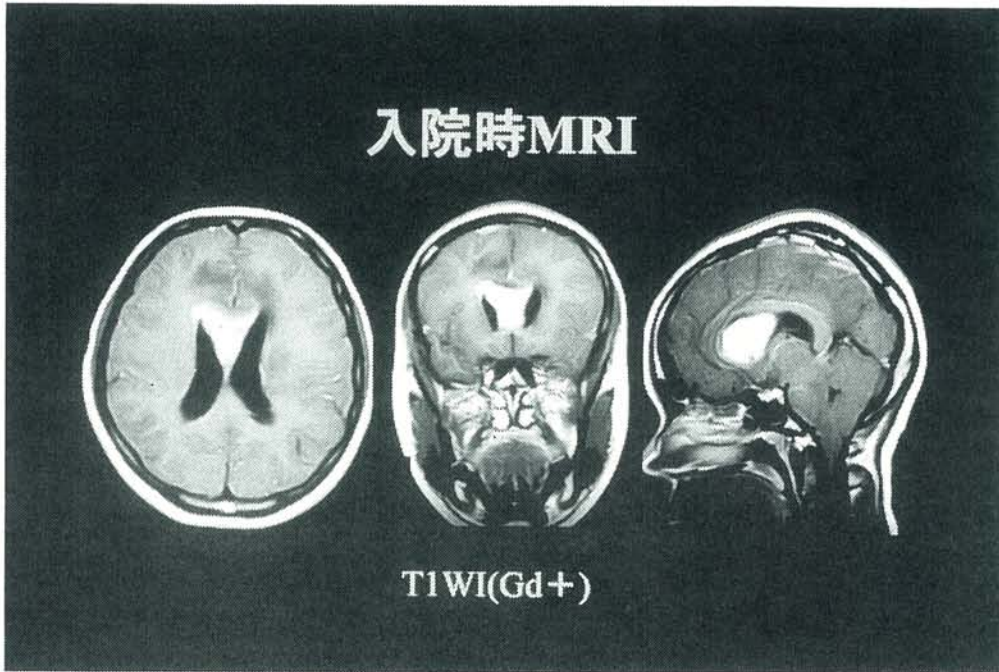


Fig. 2b



Fig. 2c

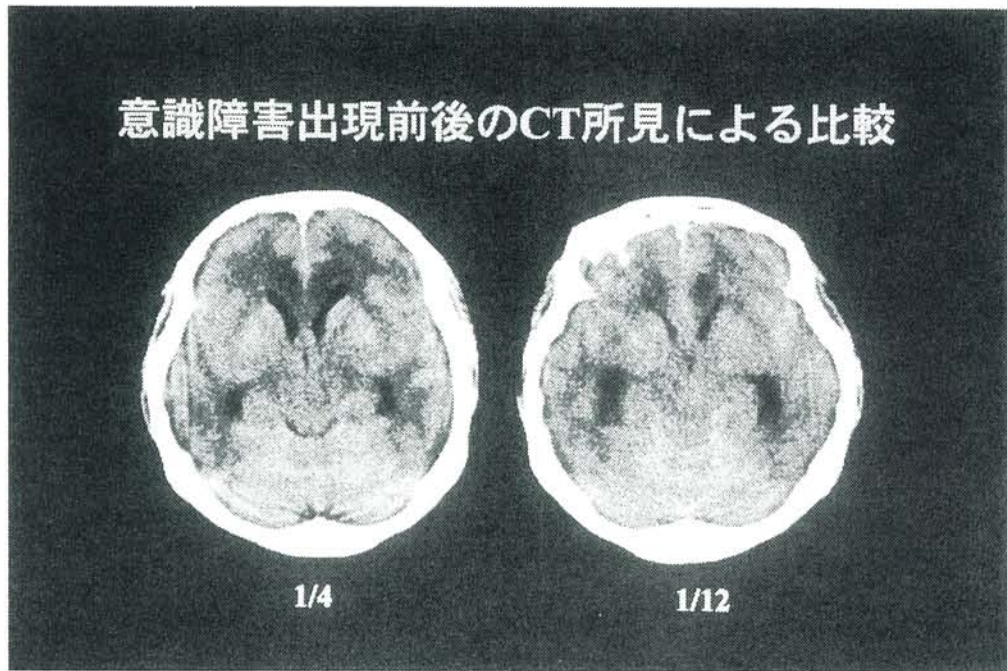


Fig. 3



Fig. 4

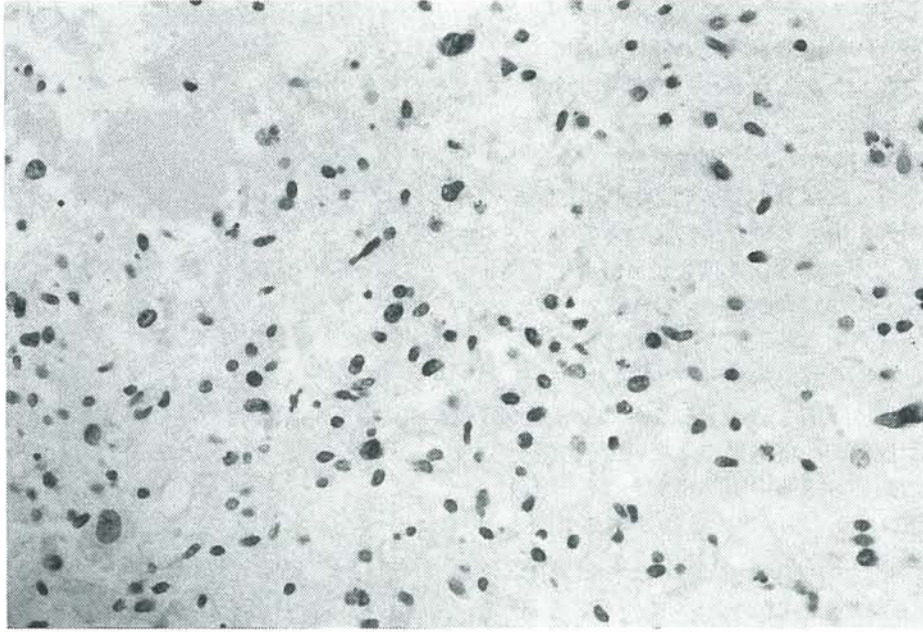


Fig. 5-a

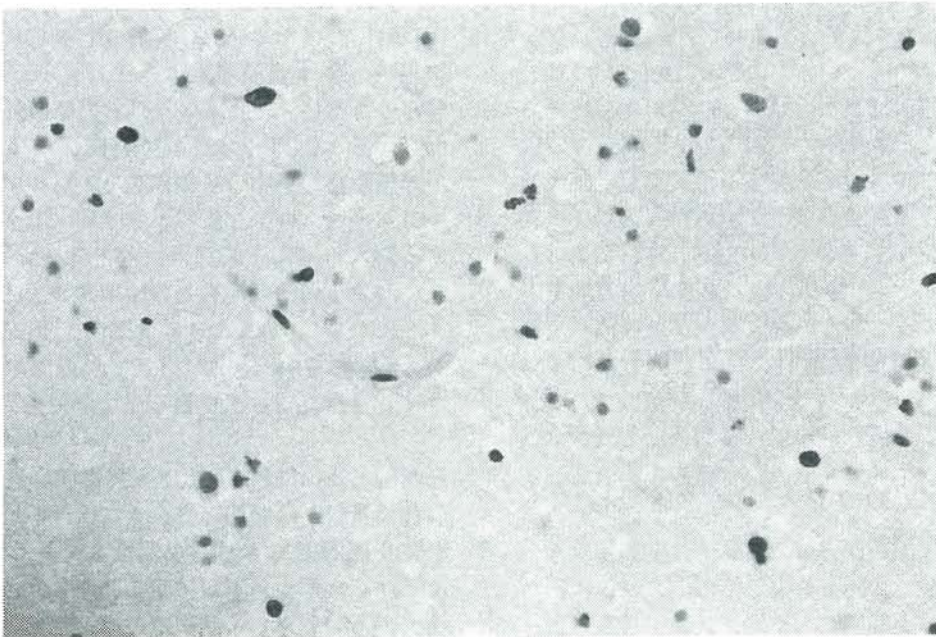


Fig. 5-b

り、我々の予想に比べ悪性な所見であった。

人工呼吸器下管理後、頭部CT画像では中心性ヘルニアを呈していた。我々は、脳ヘルニアをきたした原因として、腫瘍、浮腫あるいは双方が急激に増大した可能性、頭蓋内圧の持続的な上昇が静脈灌流のうっ滞をきたしさらにテント上の頭蓋内圧を上昇させた可能性、何らかの感染等腫瘍以外の原因による可能性、を考えた。しかしながら、長期呼吸器下管理でRespirator Brainを呈しており、剖検から原因を究明することはできなかった。画像所見からは、急性増悪後も著明な変化を認めないことから、腫瘍、浮腫の急激な増大が原因とは考えにくいものの、入院時すでに頭蓋内圧亢進症状を伴い、MRI画像上でも左大脳基底核部に浮腫像が認められることから、微小な変化によっても急激に脳浮腫をおこしやすい状態であったと考えられた。

我々の症例では、原因を究明することはできなかったが、画像上比較的悪性所見の乏しい症例でも、我々が経験した如く、透明中隔部発生を含む傍正中中部腫瘍では急激な脳ヘルニアをきたす可能性があり、早期の診断、治療が予後に対し重要であると考えた。

#### 【結語】

1. 急激な神経症状の増悪をきたし、不幸な転帰をとった透明中隔部腫瘍の一例を経験した。
2. T2強調画像における、左大脳基底核部の高信号領域は、腫瘍の急激な進展を示唆する所見であると考えられた。
3. 透明中隔部周辺に発生する腫瘍では、比較的悪性所見に乏しい画像所見でも、早期に詳細な画像診断や生検をおこない、積極的な外科治療を考慮すべきである。

#### 【文献】

- 1) French J.D.et al:Tumors of the septum pellucidum : J.Neurosurg 5:433-449, 1948
- 2) Cusid J.G.et al:Glioblastoma multiforme of septum pellucidum:J.Neurosurg 11:251-257,1954
- 3) Shunji Nishio et al:Tumors of the Lateral Ventricular Wall,Especially the Septum Pellucidum:Clinial Presentation and Variations in Pathological Features : Neurosurgery 27:224-230, 1990
- 4) 高倉 公朋、山浦 晶、松谷 雅生. New Lecture 3 脳腫瘍 第2版.東京:篠原出版、1996
- 5) 脳腫瘍全国統計委員会.脳腫瘍全国集計調査報告 vol 8, 1993



# 術前診断に苦慮した多発性中枢神経系 悪性リンパ腫の一例

北里大学医学部 脳神経外科

近藤宏治、岡 秀宏、佐藤澄人、宇津木聡、鈴木祥生、  
田中 聡、藤井清孝

Key words; brain neoplasms, malignant lymphoma, multiple lesion

## 【はじめに】

今回我々は術前診断に苦慮した多発性中枢神経系悪性リンパ腫の一例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 【症 例】

22歳、男性

主訴：発熱、傾眠

現病歴：患者は生来健康であったが、19歳時から全身性けいれん発作を頻発し、他大学神経内科で進行性ミオクロヌステんかん症候群が疑われ抗けいれん剤で経過観察されていた。平成11年春から再び全身性けいれん発作が頻発し、秋頃から歩行困難、自発言語の減少、意志疎通の困難、食事摂取困難、尿失禁を認め介助生活を送っていた。平成12年1月に傾眠、発熱を主訴に当院神経内科に入院となり、頭部MRI上異常が指摘され当科転科となった。既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時理学的所見：身長172cm、体重59.4kg、体温39.4℃、栄養状態やや不良であった。全身リンパ節腫脹は認めなかった。

入院時神経学的所見：意識はJCSで10点、中枢神経系には異常はみられなかった。運動系では運動時の四肢ミオクロヌスが認められるが筋萎縮や麻痺は認めなかった。深部腱反射は正常で原始反射は認めなかった。感覚系や協調運動系は意識障害のため正確に評価できなかった。髄膜刺激徴候は認めなかった。

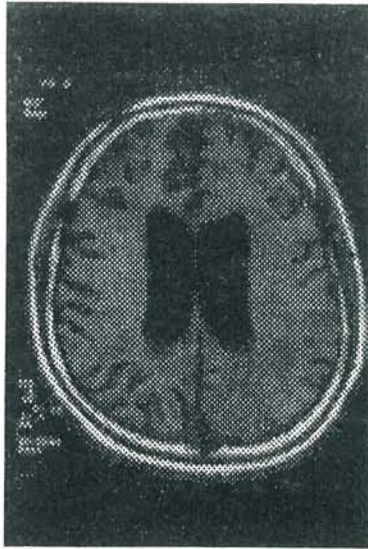
検査所見：白血球、CRPに異常は認めず炎症所見

はみられなかった。その他血液生化学、細胞性免疫にも異常はみられなかった。ウイルス抗体価はHIV、HTLV-1、CMV全てで陰性であった。髄液検査は細胞数1/3、蛋白133、糖56で細胞診ではclass Iであった。その後も2回髄液検査を行ったが蛋白の軽度高値を認める以外oligoclonal bandも認められなかった。

画像所見：入院前平成11年12月13日の頭部MRIではT1強調画像で脳全体にわたり萎縮を認め、左頭頂葉の一部脳回の肥厚を認めた (Fig.1-A)、T2強調画像では脳室周囲に高信号域を認めた (Fig.1-B)。この時Gd-DTPAによる検索は行っていないが明らかな腫瘍陰影は認められなかった。入院後の平成12年1月29日 (Fig.1-C) のGd-DTPA造影後MRI 所見では左大脳半球皮質下に多発する造影効果を認め、この時点では多発性硬化症等の可能性も否定できず、平成12年2月14日 (Fig.1-D) のGd-DTPA造影後MRI 所見で多発病変が急速に増大し腫瘍によるものと考え、確定診断のため生検を施行することとした。

手術は平成12年2月17日に開頭腫瘍生検術を施行した。左頭頂部の腫瘍を生検するため左頭頂開頭を行なった。脳表は充血腫脹しており正常の脳と異なる暗赤色調の腫瘍が脳表から透見でき、これを摘出した (Fig.2)。

病理組織学的所見は、H.E.染色拡大像で腫瘍細胞は円形の核と明瞭な核小体を有し、乏しい細胞質から構成されており、個々の細胞間の接着性に乏しい腫瘍で、核分裂像も散見された (Fig.3)。免疫組織化学的検索では腫瘍細胞はCD26に陽性、CD3に陰性でB cell typeの悪性リンパ腫と診断した。また、悪性リ



**Fig. 1-A**  
MRI T1強調画像で脳全体の萎縮を認め、頭頂葉の一部の脳回がやや肥厚している。



**Fig. 1-B**  
MRI T2強調画像では脳室周囲に高信号域を認める。明らかな腫瘍性病変の存在は同定できない。



**Fig. 1-C**  
Gd-DTPAによる増強MRIで左大脳半球皮質下を中心に多発する病巣を認め、同半球の腫脹を伴う。



**Fig. 1-D**  
Gd-DTPAによる増強MRIで左半球の多発性病変の増大を認める。

ンパ腫の発生に関与するEB virusはin situ hybridizationにより陰性であった。

このリンパ腫が全身からの転移の可能性を考えGaシンチ、胸腹部CTを施行したが頭部以外に異常所見は認められず多発性に生じた原発性中枢神経系悪性リンパ腫と診断し全脳に60Gyの放射線分割照射を行い、腫瘍の縮小を認め神経内科転科となった。

#### 【考 察】

本症例の術前診断に苦慮した原因として、(1)発症年齢、(2)臨床症状、(3)一側大脳半球のみに多発する病変、(4)病変が比較的脳表面に局限していること、(5)髄液細胞診により腫瘍細胞が検出できなかったこと、があげられる。

中枢神経系に原発する悪性リンパ腫は全脳腫瘍の1.5%に発生する比較的頻度の低い腫瘍で、40歳以

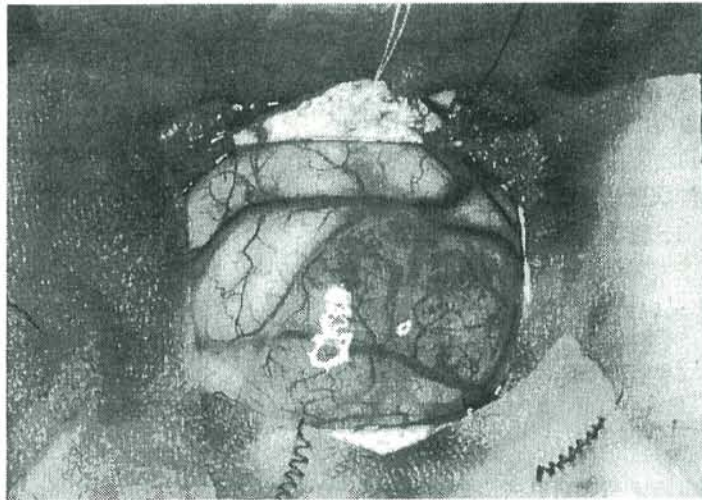


Fig. 2  
腫瘍は脳表から透見でき暗赤色調の外観をしている。

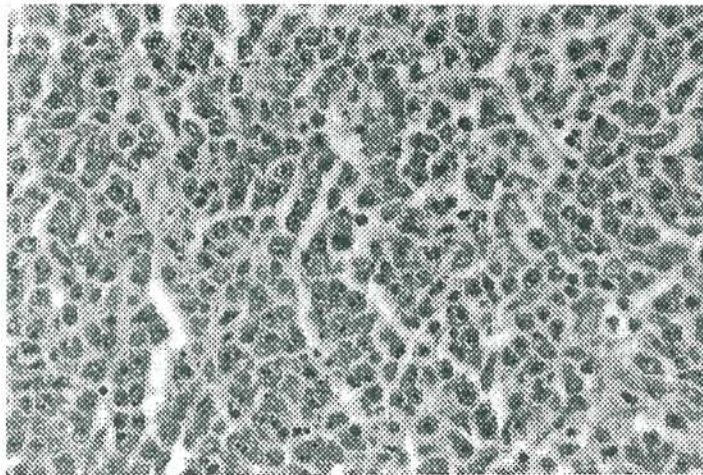


Fig. 3  
腫瘍細胞は円形の核と明瞭な核小体を有し、乏しい細胞質から構成されており、個々の細胞間の接着性に乏しい腫瘍で、核分裂像も散見された。(H.E.染色 x20)

降に好発し、男性にやや多い傾向にある<sup>1,2,3)</sup>。一方、この腫瘍が24歳以下に発生する頻度は2.4%と低い<sup>2)</sup>。AIDS患者にリンパ腫が併発しやすいことは多くの報告により知られており<sup>4,5,6)</sup>、他のリンパ腫に比し若い傾向にあり30歳代と言われている<sup>7,8)</sup>。また、臓器移植等による免疫抑制剤の使用により免疫抑制状態にある患者ではEpstein-Barr virus(EBV)感染とリンパ腫の関係も注目されている<sup>9,10)</sup>。しかし、本症例ではHIV陰性でAIDS感染は術前に否定され、また、EBV感染は術後に腫瘍組織のin situ hybridizationにより否定された。

臨床症状は悪性リンパ腫では巣症状や頭蓋内圧亢進症状を呈する場合が多い<sup>1)</sup>が、本症例では主訴が発熱と意識障害であった点から当初は髄膜炎などの可能性も考えられ、悪性リンパ腫の診断には至らなかった。

中枢神経系悪性リンパ腫は画像診断上その多くは単発のものが多く(65%)、約30%に多発例を認め<sup>1,3)</sup>、けして悪性リンパ腫の多発性病変が稀であるとは言えない。一方、中枢神経系悪性リンパ腫の局在は4型に分類されている<sup>1)</sup>。それは、cortical lesion, subcortical lesion, deep lesion, peri and/or intraventricular

cular lesionである。本症例はこれらのうちsubcortical lesionに属すると考えられるが、この型を示すリンパ腫は少ないとされている点も診断に苦慮した一因である。また、我々は多発性硬化症などの鑑別のため3回にわたり髄液細胞診を行ったが腫瘍細胞は認められず、脳腫脹のためその後の髄液検査は行わなかったが、最終的に画像による経過観察で病巣の急速増大から腫瘍性病変の診断に至った。

本症例は年齢が若年で、臨床症状、一側大脳半球皮質下に多発する病巣を認め、3回にわたる髄液細胞診により腫瘍細胞を見出しえなかったことから中枢神経系悪性リンパ腫の術前診断に苦慮したので報告した。

#### 【謝 辞】

本検討の一部は文部省科学研究費助成、アカデミックフロンティア推進事業、北里大学医学部父兄会研究助成の援助を得た。

#### 【文 献】

- 1) CNS Lymphoma Study Group: New Lecture 4. 中枢神経系悪性リンパ腫。篠原出版、東京、1994
- 2) The committee of brain tumor registry of Japan, Report of brain tumor registry of Japan (1969-1993) 10 Ed. Neuro Med Chir (Tokyo) 40, 2000
- 3) Murray K, et al: Primary malignant lymphoma of the central nervous system. Results of treatment of 11 cases and review of the literature. J Neurosurg 65: 600-607, 1986
- 4) Levy RM, et al: Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): Experience at UCSF and review of the literature. J Neurosurg 62: 475-495, 1985
- 5) Payan MJ, et al: Primary lymphoma of the brain associated with AIDS. A study of one case. Acta Neuropathol (berl) 64: 78-80, 1984
- 6) Sinder WD, et al: Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: Analysis of 50 patients. Ann Neurol 14: 403-418, 1983
- 7) Baumgartner JE, et al: Primary central nervous system lymphomas: Natural history and response to the radiation therapy in 55 patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neurosurg 73: 206-211, 1990
- 8) Gill PS, et al: Primary central nervous system lymphoma in homosexual men. Clinical, immunological and pathologic features. Am J Med 78: 742-748, 1985
- 9) Bashir RM, et al: Variable expression of Epstein-Barr virus genome as demonstrated by in situ hybridization in central nervous system lymphomas in

immunocompromised patients. Mod Pathol 3: 429-434, 1990

- 10) Hochberg FH, et al: Central nervous system lymphoma related to Epstein-Barr virus. N Engl J Med 309: 745-748, 1983

## 肺転移をきたした小児斜台部chordoma

Clivus chordoma with lung metastases in a child - case report -

筑波大学臨床医学系脳神経外科<sup>1)</sup> 同小児外科<sup>3)</sup> 琉球大学脳神経外科<sup>2)</sup>

高野晋吾<sup>1)</sup>、兵頭明夫<sup>2)</sup>、松村 明<sup>1)</sup>、榎本貴夫<sup>1)</sup>、藤田桂史<sup>1)</sup>、  
金子道夫<sup>3)</sup>、能勢忠男<sup>1)</sup>

**Summary:** chordomaは一般に成人に発生し、ゆっくりとした発育を示す悪性度の低い腫瘍である。8歳の男児にみられた斜台部chordomaを報告する。手術摘出後1年で多発肺転移巣、頸椎硬膜外転移をきたし、X線・プロトン照射により斜台部・頸椎部腫瘍はコントロールされたが、肺転移巣は化学療法に抵抗性で呼吸不全となり全経過4年で死亡した。小児chordomaの特徴、プロトン照射の有用性を考察する。

### 【はじめに】

頭蓋底のchordomaは一般に30-40才台の成人にみられ、最新のmicroneurosurgeryでも完全な腫瘍摘出は難しく、局所再発が多い(Al-Mefty et al., 1997; Gay et al., 1995)。一方遠隔転移は比較的少ないのが特徴である。今回我々は、小児にみられた斜台部chordomaで、局所のコントロールはなされたが、遠隔肺転移巣がコントロールできなかった症例を経験したので報告する。

### 【症例】

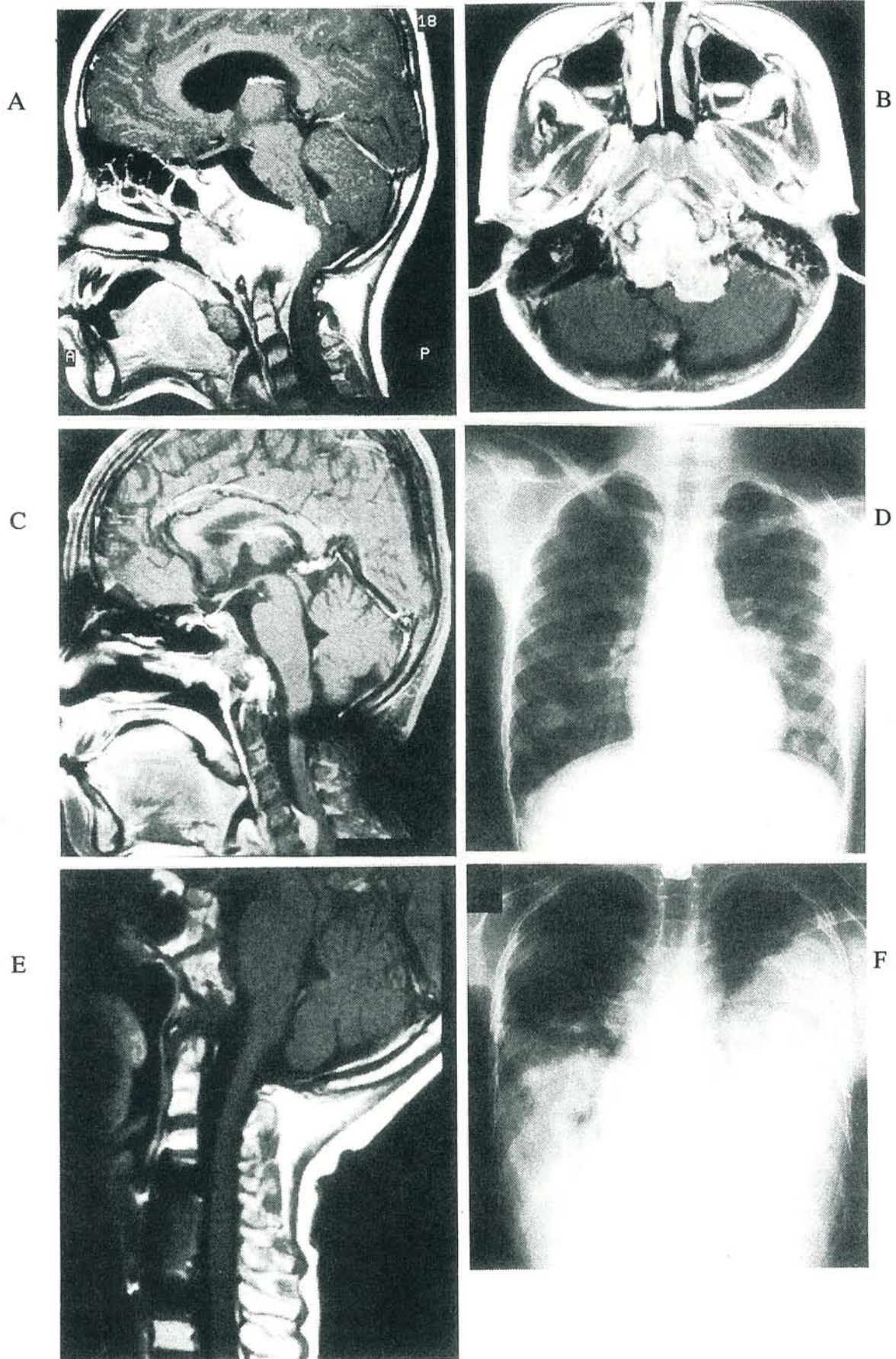
8歳の男児。

**第1回入院** 2年間に徐々に進行する構語障害と頸部痛を主訴に95年4月来院。神経学的には左に強い下部脳神経障害を認めた。入院時のMRI (Figure 1 A, B)では斜台部下方から頸椎2番の高さまで骨を破壊する、増強効果の強い腫瘍を認めた。腫瘍により延髄、上位頸髄は後方に圧排されていた。Chordomaの診断のもとにtranscondylar approachにて左右2回に分けて腫瘍摘出術を行った。病理組織では細胞質内に空胞形成のあるphysaliphorous cellがみられ、腫瘍細胞はケラチン陽性、その他にvimentin, S100陽性、EMA, desmin陰性でchordomaと診断した (Figure 2)。術後残存腫瘍に対してproton30 Gy, コバルト30Gyの照射を行った。腫瘍の縮小がみられ、入院より4ヶ月後に退院した。

**第2回入院** 初回手術後、下部脳神経障害は軽快したが、1年3ヶ月後より両上肢の運動麻痺を認め、96年12月再入院となった。神経学的には上肢麻痺、下肢腱反射亢進を認め、頸部MRIでは斜台部腫瘍は縮小していたが、C4,5,6の高さで脊髄前方に硬膜外腫瘍を認めた(Figure 1C)。同時期の胸部X線写真で両肺野に多発性のcoin lesionを認めた(Figure 1D)。Chordomaの転移を考え、頸椎に対し前方アプローチで硬膜外腫瘍摘出、C4,5,6前方固定を行った。病理組織はchordomaであった。術後頸椎局所に60Gyのコバルト照射を行った。肺転移巣に関してはhigh dose ifosfamideを中心とする化学療法を10ヶ月にわたり9回行った(Table)。しかしながら、肺病巣は抵抗性であり、在宅にて丸山ワクチンを服用し加療した。

**第3回入院** その後在宅療養を行っていたが、99年2月より呼吸困難を訴え、再入院となった。斜台部腫瘍はさらに縮小傾向、頸椎部にも再発はみられなかった(Figure 1E)が、胸部レントゲン写真で肺病巣は進行性で(Figure 1F)、呼吸不全で再入院後10日、全経過4年で死亡した。

本症例をまとめると、8歳、男児にみられた斜台部chordomaで、局所の腫瘍コントロールは手術およびプロトン照射により良好であったが、多発性の肺転移巣は化学療法に抵抗性であった。



**Fig.1**  
A,B,C,E : T1-weighted image with Gd-DTPA on first (A,B), second (C), and third (D) admission.  
D,F : Chest XP on second (D) and third (E) admission.  
Note progression of pulmonary metastatic lesions.

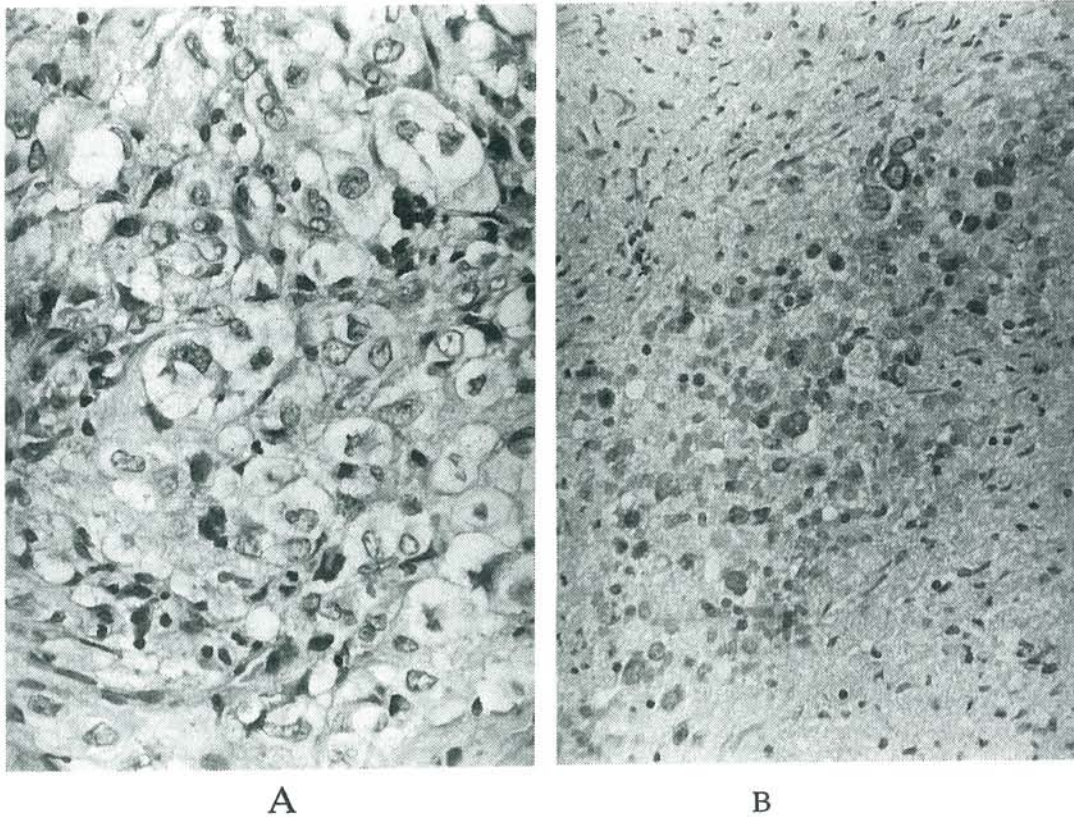


Fig.2

Histopathological appearance of the specimen obtained at the first operation.  
 A : Tumor cells have abundant cytoplasmic mucus in physaliphorous cells. H & E, X400.  
 B : Tumor cells are positive for cytokeratin staining. X200.

**Table Schedule of Chemotherapy**

Kur	Started	Protocol		Chemotherapeutic agents (mg / m <sup>2</sup> )						
				VCR	CPA	Act-D	THP-A	IFO	VP16	CDDP
1	23.Dec	Rabdomyosarcoma A	day1	1.5						
			day2		800	0.9				
			day3		800	0.9				
			day4				40			
2	20.Jan	Rabdomyosarcoma B	day1	1.5				3000		
			day2			0.9		3000		
			day3			0.9		3000		
3	17.Feb	Neuroblastoma A	day1		1200		40		100	
			day2						100	
			day3						100	
			day4						100	
			day5						100	90
4	18.Mar	High Dose IFO	day1				40	7000		
5	15.Apr	High Dose IFO	day1				40	7000		
			day2					7000		
			day3					7000		
6	23.Jun	High Dose IFO	day1				38.8	6800		
7	19.Aug	High Dose IFO	day1				38.8	6800		
8	22.Sep	High Dose IFO	day1				38.8	10200		
9	21.Oct	High Dose IFO	day1				38.8	10200		

VCR: vincristin, CPA: cyclophosphamide, Act-D: actinomycin D, THP-A: adriamycin, IFO: ifosfamide

## 【考察】

小児におけるchordomaは比較的まれであり、成人にみられるchordomaに比べて種々の違いがみられる(Auger et al., 1994; Borba et al., 1996; Handa et al., 1987; Wold et al., 1983)。すなわち、発生部位では成人は仙尾部が半数を占めるのに対し、小児では半数以上が頭蓋内、斜台部にみられる。性別は成人、小児共にやや男性に多くみられる(Auger et al., 1994)。また、遠隔転移については成人では転移はまれに、脱分化した悪性のものにみられる(Uggowitzer et al., 1999)のに対して、小児では悪性所見がなくても転移、特に肺転移をきたすことが知られている。Borbaら(1996)は特に、5歳以下の小児のchordomaは病理学的にatypicalなものが多く、高率に遠隔転移をきたすとしている。予後に関しては成人では5年生存率が51-79%であるのに対して、5歳以下の小児では2年以内に68%が死亡している(Borba et al., 1996)。さらにその死因に関して、小児では遠隔転移が多いものの、原発巣の発育が早く原発巣の腫瘍死が多いとされている(Borba et al., 1996; Kaneko et al., 1991; Yadav et al., 1992)。

本症例はこれら小児の特徴にあてはまるが、原発巣のコントロールは良好であったが、転移巣がifosfamideによる化学療法でも抵抗性であった点が通常の小児chordomaとは違っていた。放射線治療に関しては、頭蓋底のchordomaに対してプロトン(Fagundes et al., 1995; Hug et al., 1999)、ガンマナイフ(Muthukumar et al., 1998)が有効であるという報告が近年みられる。すなわち、25ml以下の中程度の大きさの腫瘍に対して、プロトン71Gyにより5生率は79%であり、本症例も原発巣のコントロールの点ではプロトン照射の有用性を示唆した。本症例に行った化学療法の一覧はTableに示されている。Chordomaに対する決まった化学療法のレジメンは明らかではなく(Borba et al., 1996)、high grade sarcomaに有効とされているvincristin, cyclophosphamide, decrabazineが有効との報告(Fleming et al., 1993)、悪性のchordomaにifosfamideが有効との報告(Fleming et al., 1993)がある。本症例でも約10ヶ月間にわたり、一ヶ月に1度前半はsarcomaに対するプロトコールで、後半はifosfamideを中心とした化学療法を行ったが、少なくとも肺転移巣に関しては有効ではなかった。

## 【結語】

小児にみられる頭蓋底chordomaは比較的まれである。手術的摘出とプロトン照射で4年間の局所コントロールが得られた。小児ではしばしば遠隔転移、特に肺転移をきたす。本症例ではifosfamideを含む化学療法は肺転移巣に対して有効ではなかった。小児のchordomaに対するさらなる有効な治療の検討が必要である。

## 【文献】

- Al-Mefty O, Borba LAB: Skull base chordomas: a management challenge. *J Neurosurg* 86: 182-189, 1997.
- Auger M, Raney B, Callender D, Eifel P, Ordonez NG: Metastatic intracranial chordoma in a child with massive pulmonary tumor emboli. *Pediatr Pathol* 14: 763-770, 1994.
- Borba LAB, Al-Mefty O, Mark RE, Suen J: Cranial chordomas in children and adolescents. *J Neurosurg* 84: 584-591, 1996.
- Fagundes MA, Hug EB, Liebsch NJ, Daly W, Efirid J, Munzenrider JE: Radiation therapy for chordomas of the base of skull and cervical spine: patterns of failure and outcome after relapse. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 33: 579-584, 1995.
- Fleming GF, Heimann PS, Stephens JK, Simon MA, Ferguson MK, Benjamin RS, Samuels BL: Dedifferentiated chordoma. *Cancer* 72: 714-718, 1993.
- Gay E, Sekhar LN, Rubinstein E, Wright DC, Sen C, Janecka IP, Snyderman CH: Chordomas and chondrosarcomas of the cranial base: results and follow-up of 60 patients. *Neurosurgery* 36: 887-897, 1995.
- Handa J, Suzuki F, Nioka H, Koyama T: Clivus chordoma in childhood. *Surg Neurol* 28: 58-62, 1987.
- Hug EB, Lobedo LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM: Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 91: 432-439, 1999.
- Kaneko Y, Sato Y, Iwaki T, Shin RW, Tateishi J, Fukui M: Chordoma in early childhood: a clinicopathological study. *Neurosurgery* 29: 442-446, 1991.
- Muthukumar N, Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery for chordoma and chondrosarcoma: further experiences. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 41: 387-392, 1998.
- Uggowitzer MM, Kugler C, Groell R, Lindbichler F, Radner H, Sutter B, Ranner G: Drop metastases in a patient with a chondroid chordoma of the clivus. *Neuroradiol* 41: 504-507, 1999.
- Wold LE, Laws ER: Cranial chordomas in children and young adults. *J Neurosurg* 59: 1043-1047, 1983.
- Yadav YR, Kak VK, Khosla VK, Khandelwal N, Radotra BD: Cranial chordoma in the first decade. *Clin Neurol Neurosurg* 94: 241-246, 1992.



## 第19回 ニューロ・オンコロジーの会

第19回世話人 千葉県がんセンター 脳神経外科  
大里克信

TEL 043-264-5431 (代表)  
FAX 043-262-8680

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」  
「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」  
「その他、最近経験した興味ある症例について」

1. 日時：平成12年4月8日（土） 14:00～18:00

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7分 討論3分、症例報告：発表6分 討論3分)

I 小児悪性脳腫瘍の診断と治療：症例報告も含む (14:00～15:40)

座長 千葉県こども病院 伊達裕昭

1) 大脳基底核部に発生するgerm cell tumor -小児例の検討-

千葉県こども病院 脳神経外科 伊藤千秋、伊達裕昭

2) 小児脳腫瘍におけるGH補充療法と腫瘍再発について

-腫瘍組織におけるGH受容体の発現と再発との関連性-

千葉大学 脳神経外科 内野福生、佐伯直勝、岩立康男、山浦 晶

小児科 今田 進、安田敏行、新美仁男

臨床病理部 堀内文雄、中野雅行

千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦

千葉県こども病院 脳神経外科 伊達裕昭

3) 術後PNETに対する放射線治療および大量化学療法を施行した1例

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 武井篤子、浅井潤一郎、鈴木龍太、張 智為

保格宏務、長島悟郎、藤本 司

小児科 磯山恵一、三森謙一

4) 広範な髄液播種を伴った、髄芽腫と考えられた一例

旭川医科大学 脳神経外科 程塚 明、高杉和雄、佐藤正夫、橋詰清隆

中井啓文、田中達也

5) 小児髄芽腫におけるMIB-1陽性率の意義

横浜南共済病院 脳神経外科 伊藤 進

神奈川県立こども医療センター 脳神経外科 山口和郎、関戸謙一、田中祐吉

横浜市立大学 脳神経外科 菅野 洋

6) Medulloblastoma腫瘍形成の分子機構

浜松医科大学 脳神経外科 横田尚樹、難波宏樹

7) 第4脳室ependymomaは良性か？ -11例の臨床病理像について-

東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科 赤川浩之、久保長生、村垣善浩

今村 強、丸山隆志、堀 智勝

8) 小児脳幹グリオーマの予後調査

北里大学 脳神経外科 小澤達也、岡 秀宏、宇津木 聡、鈴木祥生

谷崎義徳、近藤宏治、藤井清孝

9) 小児脳橋部グリオーマ治療の再検討

日本医科大学 脳神経外科

高橋 弘、山田昌興、植松正樹  
林 靖人、寺本 明

II 特別講演 (15:40~16:25)

座長 千葉県がんセンター 大里克信

「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 部長

中川原 章 先生

【休憩】 (15分)

III 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 (16:40~17:30)

座長 千葉大学 岩立康男

1) 剖検にてradiation necrosisを確認し得たastrocytoma(grade III)の1例

横浜市立大学 脳神経外科

宮原宏輔、鈴木伸一、権藤学司、菅野 洋  
山本勇夫

2) 悪性神経膠腫の局所再発と腫瘍線量との関係

国立がんセンター中央病院 脳神経外科

田中 実、渋井壮一郎、野村和弘

3) Navigationを用いたPRS術中照射によるグリオーマ治療の工夫

東京女子医科大学脳神経センター 脳神経外科

村垣善浩、久保長生、伊関 洋  
今村 強、丸山隆司、堀 智勝

4) 当科におけるグリオーマに対するLINAC定位放射線治療について

自治医科大学 脳神経外科  
放射線科

宮田貴広、橋本雅章、篠田宗次、増沢紀男  
柴山千秋、仲澤聖則

5) 放射線治療後のグリオーマ髄液播種について

千葉県がんセンター 脳神経外科

大里克信、大賀 優、井内俊彦

IV その他、最近経験した興味ある症例について (17:30~18:00)

座長 千葉県がんセンター 井内俊彦

1) 透明中隔より発生したglial tumorの一例

東邦大学 脳神経外科

近藤康介、清木義勝、黒木貴夫

串田 剛、柴田家門

第一病理

秋間道夫

2) 術前診断に苦慮した多発性悪性リンパ腫の1例

北里大学 脳神経外科

近藤宏治、岡 秀宏、佐藤澄人、宇津木 聡

鈴木祥生、谷崎義徳、藤井清孝

3) 肺転移をきたした小児斜台部chordoma - 症例報告 -

筑波大学臨床医学系 脳神経外科

高野晋吾、松村 明、藤田桂史、能勢忠男

小児外科

金子道夫

琉球大学

脳神経外科

兵頭明夫

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。

## ニューロ・オンコロジーの会(第1回～第20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	東京女子医大学脳神経センター脳神経外科・久保長生
	テーマ演題	再発神経膠腫の診断と治療
	教育講演	再発神経膠腫の診断－脳放射線壊死との鑑別に於いて－(筑波大脳神経外科・吉井与志彦)
	特別講演	癌化学療法への進歩－基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する $\beta$ -Interferon療法(獨協医大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床－今後の展開(東北大薬学部衛生化学・橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery(国立がんセンター放射線治療部・秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫瘍(九州大脳神経外科・福井仁士)
第5回	開催日	H5.4.10(土)
	世話人	国立がんセンター脳神経外科・野村和弘
	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)
第6回	開催日	H5.12.11(土)
	世話人	群馬大学脳神経外科・田村 勝
	テーマ演題	CNS Lymphomaの診断と治療
	教育講演	松果体実質腫瘍の病理(群馬大第一病理・中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9(土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科・長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望－悪性グリオーマ治療を中心に－ (国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	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9回	開催日	H7.4.15(土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科・新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩(東京大学第2外科・幕内雅敏)
	特別講演	癌免疫の進歩(順天堂大学脳神経外科・奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-20ISPECTによる腫瘍診断－脳腫瘍への応用を含めて－(金沢大学医学部核医学科・利波紀久)
教育講演	DNA修復と神経系(放射線医学総合研究所・佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6(土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科・久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法 -各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか(愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・橘 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄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	変異型ウイ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 gradeⅢ 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)	
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
	特別講演	その他、最近経験した興味ある症例について 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)

### 次回開催予定

第20回	開催日	H12.12.9(土)
	世話人	東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科・堀 智勝
	テーマ演題	治療に難渋している脳腫瘍症例の検討
	テーマ演題	脳腫瘍に対するバイオセラピーの現状
	テーマ演題	その他、「脳腫瘍全般に関する一般演題」
	教育講演	脳腫瘍の遺伝子治療の現況 (ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳神経外科・藤堂具紀)
	教育講演	高活性キラーリンパ球の誘導培養法と脳腫瘍の細胞療法の試み (理化学研究所細胞開発銀行・大野忠夫)

## 編集後記

第19回ニューロ・オンコロジーの会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無事終了しました。今回は小児悪性脳腫瘍の診断と治療と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に関する演題を討論しました。小児の脳腫瘍はいずれも治療が困難で各施設共にご苦労がよくわかりました。しかし、我々はこれからの世代を担う小児の脳腫瘍の治療にはまだまだ努力をすべきだと痛感しました。脳腫瘍の放射線治療は新しい機器と照射計画ソフトの開発により、次第に進歩しておりますが、各施設では放射線治療計画に対する脳神経外科医との連携がまだまだ充分ではなく、一度この点に関して、放射線治療医との会も必要であると痛感しました。各自の施設での事情があり解決すべき問題が山積していますが、患者さんのQOLの向上にはお互いに胸襟をひらき、前進する必要があります。

特別講演の中川原章先生には神経芽腫分野での発がんと伸展の機序に関する分子機構をご講演していただき、脳腫瘍のみならず神経上皮系腫瘍においてもその研究の重要性を痛感いたしました。

脳神経外科学会関連研究会は多数あり、少し整理が必要との意見がありますが、本会のような日常の診療に直結した地域の懇話会はさらに必要とされたいと考えます。その中で貴重な症例や重要な知見が発表され、文献として残ることは大変有意義ではないかと思ひまして、本会の継続を望むものです。第20回は東京女子医科大学脳神経外科の堀智勝教授のお世話で脳腫瘍に対するBiotherapyについて考えてみたいと思います。分子生物学的病態の解明と共に脳腫瘍の遺伝子療法にくわえて、サイトカイン、樹状細胞などを応用した免疫療法が見直されつつあります。どの分野においてもその治療は部分的には繰り返されるものですが、医学の進歩と共にその手法は全く異なります。

ご多忙のところ原稿をお書きいただいた先生方に深謝いたします。

第20回も実りある会にしたいと思います。

## Neuro-Oncology Vol 10 No1. 2000

2000年4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)