

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2004, vol 14, No 1

ニューロ・オンコロジーの会

Neuro-Oncology (Tokyo)

2004. vol 14. No 1

主題

“悪性神経膠腫における手術療法の役割”

“悪性脳腫瘍における在宅療法の現状”

“診断・治療に苦慮した症例”

第27回 ニューロ・オンコロジーの会 (2004,4)

【目次】

はじめに 研究会会長 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中 克之

I 総説

抗悪性腫瘍薬の臨床薬理…………… 2
国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信

小児がん化学療法の現状と課題…………… 5
聖マリアンナ医科大学 小児科 木下明俊

II 悪性神経膠腫における手術療法の役割

再発悪性神経膠腫に対する摘出術の意義…………… 9
東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明 ほか

悪性神経膠腫の手術切除率向上への工夫…………… 15
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘

インテリジェント手術室での Glioma 治療成績…………… 19
東京女子医科大学 大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩 ほか

神経膠芽腫における手術前後での脳血流動態…………… 25
東邦大学医学部大森病院 脳神経外科 周郷延雄 ほか

化学療法後、組織成分に変化をきたした *anaplastic oligodendroglioma* の一例…………… 31
自治医科大学附属病院大宮医療センター 脳神経外科 神田 大 ほか

III 悪性脳腫瘍における在宅療法の現状

悪性神経膠腫例に対する在宅療法の問題点…………… 37
昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 森谷匡雄 ほか

悪性脳腫瘍における患者および家族への支援の現状…………… 41
社会保険中央総合病院 脳神経外科 武田泰明 ほか

国立がんセンター中央病院における終末期医療の現状…………… 46
国立がんセンター中央病院 脳神経外科 宮北康二 ほか

Glioblastoma における当院での在宅療法の現況…………… 51
昭和大学医学部 脳神経外科 泉山 仁 ほか

悪性神経膠腫患者の集学的治療終了後から terminal stage への移行
— 当院での現状について — 53
静岡県立静岡がんセンター 脳神経外科 堀口聡士 ほか

悪性脳腫瘍患者の在宅医療 — 在宅医療を終えた家族のアンケート結果より — 57
東京慈恵会医科大学 脳神経外科 荒井隆雄 ほか

悪性脳腫瘍患者を在宅医療に移行させるためには何が必要か? 65
都立大塚病院 脳神経外科 高橋 恵 ほか

悪性脳腫瘍における在宅療養の問題点 69
聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之 ほか

IV 診断・治療に苦慮した症例

Proton MRS of intracranial malignant lymphomas 74
東京女子医科大学 脳神経外科 チェルノフ ミハイル ほか

左前頭葉、両側側脳室周囲に病変を認めた悪性脳腫瘍の一例 78
慶應義塾大学医学部 脳神経外科 大場茂生 ほか

腫瘍に類似した multiple sclerosis(Balo 病)の一例 85
杏林大学 脳神経外科 熊切 敦 ほか

多彩な高次脳機能障害を呈した左側頭葉腫瘍の一例 90
東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗 ほか

症候性脊髄播種を呈した glioblastoma の2例 94
筑波大学臨床医学系 脳神経外科 大須賀覚 ほか

はじめに

この度の第27回ニューロ・オンコロジーの会を、聖マリアンナ医科大学脳神経外科教室にて担当させていただきました。誠に光栄に存じております。

さて、今回の主題は、「悪性神経膠腫における手術療法の役割」と、「悪性脳腫瘍における在宅療法の現状」の二つとさせていただきます。これまで、悪性神経膠腫については議論が尽きないテーマであります。その治療の基本は集学的治療ですが、本会において手術療法についての討議は意外と少なく、そこで、近年各施設において用いられているさまざまなモニターや手術支援機器により、悪性神経膠腫における手術療法が、どのような位置づけに変わろうとしているのか、あらためてその役割を考えてみたいと感じ、テーマとさせていただきます。短時間ではありましたが、各施設の手術療法における工夫や試みを十分に学ぶことができたと同時に、これからは手術療法も施設間を越えて共有されていくべきであろうとも感じました。さらに、主題2においては、悪性脳腫瘍における患者さんとそのご家族への支援について、それぞれの施設の工夫や実情をお話いただき、情報を共有することを目的にテーマとさせていただきます。多少、不安ではありましたがNeuro-Oncologistとして非常に大切なテーマであったと多くの演題を拝聴しながら感じました。患者さんやその家族が抱える問題が、ただ単に疾患としてだけでなく心理的にも社会的にも大きなものであり、脳という臓器であるが故に生じる様々な問題を解決するには、我々医師だけでなく看護師やリハビリテーション、メディカル・ソーシャル・ワーカーや地域連携室など組織としてのチーム医療が大切であると改めて感じました。

教育講演といたしまして、抗がん剤の薬物動態に関して国立がんセンター東病院化学療法科の南博信先生に「抗がん剤の臨床薬理」と題して、また小児における白血病を中心とした化学療法について聖マリアンナ医科大学小児科木下明俊先生に「小児癌化学療法の現状と問題点」と題して、それぞれ御講演いただきました。抗がん剤の基礎的あるいは臨床的な内容について、非常に判りやすくお話いただき、興味深い内容であったと思います。御講演いただきました先生方に深く感謝申し上げます。

そして、診断・治療に苦慮した症例につきましても、非常に多くの貴重な症例をご報告していただきました。

今回も多くの御演題を頂戴いたしました。長時間におよびながら盛会のうちに無事に会が催すことができましたことを感謝いたします。そして、今回のテーマが、参会いただきました皆様方の日頃の診療において少しでも貢献できる内容であったとすれば幸いです。最後に、今回このような機会を下さいました久保長生先生をはじめとする本会世話人の先生方、本会の運営をご支援いただいている日本化薬株式会社の皆様に改めて深謝申し上げます。

第27回 ニューロ・オンコロジーの会
研究会 会長

聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之

抗悪性腫瘍薬の臨床薬理

国立がんセンター東病院 化学療法科

南 博信

薬物治療を考える場合、薬物投与と我々が観察する反応(効果および有害反応)の間で生体内で起きている事象は、通常はブラックボックスである。薬物投与と反応との関係には個体差があり、一般的な反応よりも増強あるいは減弱した反応が得られた場合、その原因を解明するためには、ブラックボックスである生体内でどのような現象が起きていたのかを理解する必要がある。すなわち、生体内で薬物がどのような挙動をし、その結果どのような反応が生じたのかを理解する必要がある。

生体に投与された薬物は吸収、分布、代謝、排泄の過程を経て、その結果として血液中の濃度が時間とともに変化する。その濃度に応じて薬物反応も時間とともに変化する。これらの過程を解明し、より良い薬物治療を目指すのが臨床薬理学である。薬物が生体内でどのような挙動をとるのかを解明するのが薬物動態学(pharmacokinetics)であり、薬物がどのような反応を生体に引き起こすのかを解明するのが薬力学(pharmacodynamics)である。

時間-濃度曲線下面積(AUC)と投与量の間には

$$\text{投与量} = \text{AUC} \times \text{クリアランス}$$

という関係があり、AUCはクリアランスで規定される。クリアランスは単位時間にどのくらいの血液から薬物を除去できるかを示す指標である。抗悪性腫瘍薬の有害反応あるいは抗腫瘍効果はAUCと相関する場合が多いため、抗悪性腫瘍薬の薬物動態を考える上で、最も重要な指標はクリアランスであるといえる。

抗悪性腫瘍薬は効果が期待できる投与量と重篤な副作用が出現する投与量が近接した、治療域の狭い薬物である。このような薬物の場合、適性に治療を行っていても薬物動態あるいは薬力学の個人差により時に重篤な有害反応を引き起こしたり、効果が減弱したりする。このような個体間変動の要因を解明することは、安全で有効な抗悪性腫瘍薬治療を確立するために重要である。そのためには薬物血中濃度の変化、すなわち薬物動態を解析することにより、個体差の要因が薬物動態に起因するのか薬力学に起因するのかを知る必要がある。それにより対策も異

なってくる。例えば、肝代謝型の薬物治療において、肝障害などにより薬物の代謝が低下しクリアランスが低下したために、血中濃度が上昇し有害反応が増強した場合には、クリアランスの低下に応じて投与量を減量することにより、通常と同様の血中濃度を得て有害反応の増強を回避できることになる。すわなち、薬物動態の変化に原因がある時はその変化に応じた投与量の調節が可能である。一方、前治療が十分行われた患者など、有害反応の感受性が亢進したために重篤な有害反応が観察されたときなどは、減量により有害反応は回避できても治療効果も損なわれてしまう。このような場合には投与量の調節で対応するのではなく、薬物の変更あるいは治療そのものを中止することも考慮する必要がある。

抗悪性腫瘍薬は一般的には多剤併用化学療法として用いられる。その場合、薬剤の投与順序により反応が異なる場合がある。シスプラチンとパクリタキセルの併用では、シスプラチンをパクリタキセルの前に投与すると逆の投与順序に比べて、パクリタキセルの血中濃度が上昇し好中球減少が増強する¹⁾。一方、腫瘍細胞を用いた前臨床試験の結果からは、パクリタキセルを先に暴露した方で抗腫瘍効果が高かったため、シスプラチンとパクリタキセルの組み合わせではパクリタキセルを投与した後でシスプラチンを投与する。

一方、ドキシソルピシンとドセタキセルの併用では、ドキシソルピシンをドセタキセルに選考させて投与すると好中球減少が軽くより高用量が使用可能である²⁾。この組み合わせでは投与順序により薬物動態は変化せず、薬力学的関係が投与順序により変化したためと考えられる。

このような薬物相互作用は抗悪性腫瘍薬の間ばかりでなく、一般薬との間でも生じうる。バルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンなどの抗けいれん薬はCYPなどの薬物代謝酵素を誘導することが知られている。そのため、これら抗けいれん薬を併用することが多い脳腫瘍患者では、抗悪性腫瘍薬の代謝酵素が誘導され血中濃度が低下する可能性があることが知られている。パクリタキセルは通常、175～225

mg/m²程度を3時間で投与する方法が用いるが、表のようにこの投与法を用いた第II相試験におけるグレード3(1000/mL未満)およびグレード4(500/mL未満)の好中球減少の頻度を比べてみると、脳腫瘍の試験では好中球減少が軽度でありさらに増量が可能であることが示唆される³⁻¹⁰⁾。脳腫瘍患者のみで実施された増量試験では、抗けいれん薬が投与されていた患者では330mg/m²まで安全に投与でき、パクリタキセルのクリアランスが増大し血中濃度が低下していた¹¹⁾。この結果から、抗けいれん薬によりパクリタキセルの代謝酵素など薬物動態に関与する酵素やタンパクが誘導され、パクリタキセルの血中濃度が低下したために有害反応が軽減されていたと理解できる。このような状況では抗腫瘍効果の減弱も予想される。このように、抗けいれん薬が投与される脳腫瘍患者に対しては、他の固形がん患者で設定された用量では低すぎ、脳腫瘍患者で投与量を新たに設定しなおす必要がある。

小児急性リンパ性白血病の治療において、化学療法中に抗けいれん薬を併用していた患児では併用していなかった患児に比べて、同一のプロトコールで治療されていたにもかかわらず治療成績が不良であった¹²⁾。化学療法で用いられたテニポシドのクリアランスは抗けいれん薬を投与されていた患児では有意に増大していた。メトトレキサートのクリアランスにも増大傾向を認めた。これは抗けいれん薬の投与の有無を検討する比較試験ではなく、抗けいれん薬の投与が必要であったという臨床要件が予後不良因子であった可能性も高い。しかし、抗けいれん薬によりクリアランスが増大したため、薬物の効果が現弱した可能性も考えられる。

カンプトテシンの誘導体である9-aminocamptothecinの臨床開発において、同一の投与量を使用しているにもかかわらず、脳腫瘍の第II相試験では他の癌種の第II相試験よりも有害反応が軽度であった。薬物動態を検討したところ、脳腫瘍患者では9-aminocamptothecinのクリアランスが増大していたことが判明した¹³⁾。脳腫瘍の患者ではフェニトインやカルバマゼピンが使用されていたが、これら抗けいれん薬の併用により9-aminocamptothecinの血中濃度が低下し薬効が減弱していたことが示された。

他にも抗けいれん薬によりクリアランスが増大する抗悪性腫瘍薬として、エトポシド¹⁴⁾、ビンクリスチン¹⁵⁾、イリノテカン^{16,17)}などが知られている。このように抗けいれん薬が併用されることが多い脳腫瘍の化学療法では、他の腫瘍で使用されている投与量では薬効が期待できない場合がある。このような状況では、薬物動態を調べ投与量を調整することにより、適切な治療を行うことが可能となる。

治療域が狭い抗悪性腫瘍薬を用いる場合には、そ

の薬物の臨床薬理学的特長を理解して安全で有効な治療を行うよう心がける必要がある。

【文献】

- 1) Rowinsky EK, et al. J Clin Oncol 9: 1992, 1991
- 2) Itoh K, et al. Clin Cancer Res 6: 4082, 2000
- 3) Davidson NG, et al. Clin Oncol 8: 358, 1996
- 4) Hudis C, et al. Eur J Cancer 33: 2198, 1997
- 5) Smit EF, Br J Cancer 77: 347, 1998
- 6) van Meerbeeck J, Br J Cancer 74: 961, 1996
- 7) Ranson, MR, et al. Semin Oncol 24 (supple 12): 6, 1997
- 8) Tester WJ, et al. Cancer 79: 724, 1997
- 9) Sutton G, et al. Gynecol Oncol 74: 346, 1999
- 10) Postma T, et al. Ann Oncol 11: 409, 2000
- 11) Chang SM, et al. J Clin Oncol 16: 2188, 1998
- 12) Relling MV, et al. Lancet 356: 285, 2000
- 13) Minami H, et al. Clin Cancer Res 5: 1325, 1999
- 14) Rodman JH, et al. J Clin Oncol 12: 2390, 1994
- 15) Villikka, K, et al. Clin Pharmacol Ther 66: 589, 1999
- 16) Friedman HS, et al. J Clin Oncol 17:1516, 1999
- 17) Gajjar, A, et al. Cancer 97 (suppl): 3474, 2003

Cancers	Dose (mg/m ²)	Prior Cx	n	Neutropenia		Ref
				Grade 3	Grade 4	
Breast	225	Yes	30	33	50	3
Breast	175	Yes	31	26	29	4
SCLC	175	Yes	24	38	4	5
Mesothelioma	200	No	23	9	13	6
NSCLC	200	No	21	24	10	7
NSCLC	200	No	20	20	5	8
Uterine LMS	175	No	33	21	12	9
Glioma	200	No	17	6	0	10

小児がん化学療法の実状と課題

聖マリアンナ医科大学 小児科

木下 明俊

【はじめに】

小児がんは比較的にまれな疾患であるが、小児期の3大死亡原因の1つを占める重要な疾患である。近年、小児がんの治療成績は目覚しく向上し、今や小児がん患者の70%に長期生存が期待できるようになった。それに伴って成長障害や二次がんなど長期生存者での晩期合併症が新たな問題として浮上し、今や生存率だけではなくquality of lifeも視野に入れた治療戦略が望まれる時代となっている。本稿では、小児がんの中でもっとも頻度が高く、かつ化学療法の進歩により予後が大幅に改善された疾患である急性リンパ性白血病と急性骨髄性白血病を取り上げ、治療の現状を概説するとともに今後の課題と進むべき方向性を考察したい。

【急性リンパ性白血病 (ALL)】

小児ALLの予後はこの40年間に大きく改善された。これは、新規薬剤の導入ではなく、既存の薬剤の組み合わせによる化学療法の改善の結果、達成されたものである。また、優れた臨床試験の積み重ねによる成果とも言える。

現在の小児ALLの化学療法の基礎は1960年代に作られた。プレドニゾロン、ピンクリスチン、アスパラギナーゼを用いた多剤化学療法による寛解導入療法に続き、プレドニゾロン、ピンクリスチンのパルス強化、メソトレキセートおよび6MPの内服により長期寛解を維持するという治療戦略は、現在も世界の臨床試験に引き継がれている。

1970年代には、欧米を中心に多施設共同研究による無作為割付試験が広まり、Goldie Coldmanの仮説に基づいた早期強化療法やNorton Simonの仮説に基づいた再寛解導入療法などの有効性が検証され、それとともに治療成績は段階的に上昇していった。日本でも1980年代になって欧米型の多施設共同による臨床試験が行われるようになり、治療成績は欧米と肩を並べるようになった。

臨床試験の大きな成果の一つに、頭蓋放射線照射の段階的縮小がある。頭蓋放射線照射により中枢神経再発は明らかに減少したが、成長障害や神経障害

などの晩期後遺症の発生が問題となった^{1,2)}。また、脳腫瘍などの二次がんも頭蓋放射線照射を受けた患者で多く発生することが明らかになった³⁾。このため、メソトレキセート大量療法や髄注の強化による頭蓋放射線照射の段階的縮小が各国の臨床試験で試みられた⁴⁾。その結果、大多数の患者で中枢神経再発を増加させることなく頭蓋放射線照射を省略することが可能となり、頭蓋放射線照射は現在では一部高リスク群の患者にのみ行われている⁵⁾。

一方、この間に小児ALLの多様性が示され、多くの予後因子が明らかにされた。それらの予後因子から導かれた再発リスクに基づいて、患者を3,4群に層別し治療することが現在一般的である。すなわち、再発リスクが低い群に対しては安全性を重視した標準的治療の確立、再発リスクが高い群に対してはさらなる化学療法の強化や造血幹細胞移植の併用によるより有効な治療法の確立が試みられている。

予後因子の中で、従来もっとも臨床的に重要視されてきたものは、初発時の年齢と白血球数である。年齢では1歳未満や10歳以上での予後が悪く、白血球数では高値の症例の予後が悪い。年齢と白血球数は化学療法の変遷の中でも価値を失うことなく、各国の臨床試験において治療層別化に用いられている。連続変数である年齢と白血球数の層別基準については、これまで各研究グループによりまちまちであったが、1996年にNCI-Rome分類が提唱された⁶⁾。この統一基準を用いることにより、各国の臨床試験の比較やまた時代別の治療成績の比較が可能になると期待されている。(表1)

(表1) NCI-Rome 分類

標準リスク群 (standard risk)	年齢1-9歳 白血球数50000/ μ l未満 4年無病生存率は約80%
高リスク群 (high risk)	標準リスク以外 4年無病生存率は約65%

白血病細胞の染色体異常も重要な予後因子である。フィラデルフィア染色体を有するALLは小児のALLの約5%を占め、成人同様小児でも予後不良であり、現在専用の治療プロトコールが立案されている。

MLL遺伝子が関係した転座を有するALLは小児のALLの約8%を占め、特に乳児例は予後不良で、乳児白血病に対する専用のプロトコルで治療される⁷⁾。

現在臨床的に有用な予後因子の一つとして注目を浴びているのは、初期治療反応性である。もともとアメリカCCGのグループが寛解導入途中の骨髄における白血病細胞の残存が予後因子になることを報告していたが、ドイツBFMのグループから7日間のステロイド剤および1回の髄注後の末梢血芽球の数が1000未満の患者と1000以上の患者では、前者で無病生存率が後者を大きく上回るとの報告があり、ステロイド反応性が簡便かつ有用な予後因子として脚光をあびた⁸⁾。その後、CCGのグループによりステロイド反応性不良群でも寛解後の化学療法強化により予後が改善されることが報告され⁹⁾、各国の臨床試験の治療層別化にステロイド反応性が取り入れられている。また寛解時の微小残存病変(minimum residual disease: MRD)も予後と密接に相関することが報告され、今後の治療層別化に期待されている^{10,11)}。

小児ALLの75%以上の患者で長期生存が可能になった現在でも、未解決の問題は決して少なくない。これまでの治療成績の向上は主に化学療法の強化により得られてきたが、過去の比較的弱い化学療法でも治癒した患者は存在し、それらの患者に対しては現在の化学療法は過剰治療であると考えられる。これらの治療の減弱が可能な患者を現在の予後因子から抽出することは難しく、遺伝子プロファイリングなどの新しい手法による予後因子の発見に期待されている。また、一方で20%以上の患者は現在の化学療法が奏功していない。これらの患者に対しては抗体治療や分子標的剤などの新たな治療法を開発することが望まれる。

【急性骨髄性白血病(AML)】

1980年代前半までは小児AMLはきわめて予後不良の疾患であった。1983年のLampkinらの総説によれば、寛解導入率は70%、2年後の寛解維持率は25%とされている¹²⁾。この時代には、長期生存のためには化学療法のみでは不十分で骨髄移植が唯一有効な治療法であると考えられていた。しかし、骨髄移植も現在のように非血縁移植や臍帯血移植などの選択肢はなく、移植ドナーが必ずしも見つからないことが大きな問題であった。この流れを変えたのが、ドイツBFMグループの臨床試験である。AML-BFM83において、全体での6年無病生存率が49%とその時代では画期的な治療成績が報告され、AMLにおいても化学療法の強化により予後の改善が望めることが世界に示された¹³⁾。これを受けてイギリスのMRC、アメリカのCCG、POGらによる臨床試験が推進された。

日本でも、1991年、初めての全国共通プロトコ

ルANLL91が作成され、寛解導入率90%、5年生存率62.7%と、欧米に匹敵する治療成績を得た¹⁴⁾。1999年にはANLL91を継承、発展させたAML99が開始された。AML99では、Down症候群合併例は薬剤感受性が高いこと、FAB分類M3症例はATRAによる分化誘導療法が有効であることから、それぞれ別プロトコルが作成され、それらを除くAML症例に対し、染色体などの予後因子に基づいた層別化治療が導入された。強化療法は5コースに短縮された一方で、ダウノマイシンの誘導体である新規アンソラサイクリン系薬剤イダルビシンの導入による治療の強化も図られた。

(表2) AML99 層別化

低リスク群 (low risk)	寛解導入に成功したt(8;21)症例かつ初診時白血球数50,000/ μ l未満、寛解導入に成功したinv(16)症例、High risk因子をもたない2歳未満の症例
中間リスク群 (intermediate risk)	low risk群、high risk群に含まれない例
高リスク群 (high risk)	寛解導入療法Cまたは強化療法第1コース(強化1)で寛解に入った症例、monosomy 7、5q、t(16;21)、Ph1陽性

AMLの化学療法はSkipperらのtotal cell killの理念に基づいている。1960年代に開発されたシタラピンとダウノマイシンを代表とするアントラサイクリン系薬剤の組み合わせが1980年代には標準的な寛解導入治療となり、小児AMLの寛解導入率は現在では85-90%に達している。寛解後もtotal cell killを目的に、シタラピン大量療法などさまざまな化学療法強化の試みが行われてきた。シタラピン大量療法は、t(8;21)やinv(16)の染色体異常をもつcore binding factor (CBF)白血病と呼ばれる病型で特に有効であることが明らかになった¹⁵⁾。

化学療法の進歩につれ、骨髄移植の役割も変化している。ANLL91では血縁ドナーがいれば同種骨髄移植、いない場合は施設宣言により化学療法、自家骨髄移植、自家末梢血幹細胞移植を義務付けたが、各治療群の間で治療成績に有意差は認められなかった。AML99では、低リスク群に対しての同種骨髄移植は再発後の救済として保留され、中間リスク群では血縁ドナーがいる場合は同種移植、いない場合は4コースの自家骨髄移植を行う群と化学療法を行う群で無差別化比較試験が計画された。しかし、無作為割付の同意率が低く、この比較試験はプロトコルの途中で中止され、以後自家骨髄移植は行われなくなった¹⁶⁾。AML99の中間解析の結果では、全体で約60%の無病生存率と約80%の生存率が達成されている¹⁷⁾。特筆すべきは生存率の上昇で、これは低リスク群および中間リスク群で著しく、これらの群では、再発後に造血幹細胞移植により高率に救済されたためと考えられる。これまで、小児AMLでは、血縁ドナーがいれば第1寛解期に骨髄移植を行うことが進められてきたが、今後高リスク群の患者を除いては第1寛解期での移植適応がなくなるとすれば、大きな治療

の転換点となるであろう。

このように化学療法の強化により50-60%の長期無病生存が期待できるようになった現在、小児AML治療の課題は、さらなる化学療法の強化よりも、治療関連合併症を抑えつつ、新たな効果的な治療を開発することに移りつつある。欧米では、アントラサイクリン系薬剤による心毒性の軽減を目的として、ダウノルピシンのリポ化製剤の検討が行われている¹⁸⁾。また、AMLの約80%に発現しているCD33抗原を標的とした抗体療法も臨床試験が進行中である¹⁹⁾。さらに、造血に関わる受容体であるFMS-like tyrosine kinase 3 (以下FLT3)は、成人及び小児AMLの15~30%に存在し、独立した強力な予後因子であることが報告されているが、分子標的治療の対象としても期待を集めている²⁰⁾。

【今後の課題】

以上、述べてきたように、小児白血病の治療成績の向上は、主に臨床試験によるevidenceの積み重ねにより得られてきた。しかし、治療成績が向上するにつれ、さらなる成績向上につながるevidenceを臨床試験で実証することは、症例数の点で困難になりつつある。また、小児白血病がきわめてheterogeneousな疾患であることが明らかになり、治療アームはさらに細分化する傾向にある。元来、小児では、成人のように、均一かつ多数の症例を対象にして、単純な形の臨床試験を行うことは容易ではなかった。今後、このような状況の中で、研究グループの統合や、海外との共同研究を推し進めるとともに、新しい小児型の臨床研究を模索する必要だろう。

【文献】

- 1) Stubberfield TG, Byrne GC, Jones TW: Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. 18-Gy versus 24-Gy cranial irradiation. *J Pediatr Hematol Oncol* 17 (2): 167-71, 1995.
- 2) Rowland JH, Glidewell OJ, Sibley RF, et al.: Effects of different forms of central nervous system prophylaxis on neuropsychologic function in childhood leukemia. *J Clin Oncol* 2 (12): 1327-35, 1984.
- 3) Pui CH, Cheng C, Leung W, et al.: Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 349 (7): 640-9, 2003.
- 4) Conter V, Aricò M, Valsecchi MG, et al.: Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Münster-based intensive chemotherapy. *The Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica. J Clin Oncol* 13 (10): 2497-502, 1995.
- 5) Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al.: Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol* 11 (3): 520-6, 1993.
- 6) Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.: Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 14 (1): 18-24, 1996.
- 7) Isoyama K, Eguchi M, Hibi S, et al.: Risk-directed treatment of infant acute lymphoblastic leukemia based on early assessment of MLL gene status. Results of the Japan Infant Leukemia Study (MLL96). *Br J Haematol* 118:999-1010, 2002.
- 8) Rautonen J, Hovi L, Siimes MA: Slow disappearance of peripheral blast cells: an independent risk factor indicating poor prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 71 (4): 989-91, 1988.
- 9) Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al.: Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med* 338 (23): 1663-71, 1998.
- 10) de Haas V, Oosten L, Dee R, et al.: Minimal residual disease studies are beneficial in the follow-up of TEL/AML1 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 111 (4): 1080-6, 2000.
- 11) Madzo J, Zuna J, Muziková K, et al.: Slower molecular response to treatment predicts poor outcome in patients with TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia: prospective real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction study. *Cancer* 97 (1): 105-13, 2003.
- 12) Lampkin BC, Woods W, Strauss R, et al: Current status of the biology and treatment of acute non-lymphoblastic leukemia in children. *Blood* 61:215-228, 1983
- 13) Creutzig U, Ritter J, Schellong G: Identification of two risk group in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 75:1932-1949, 1990.
- 14) 気賀沢寿人. 小児急性骨髄性白血病の治療の進歩. *日小血会誌* 14; 288-297, 2000.

- 15) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al.: Intensive postremission therapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and leukemia Group B. *N Engl J Med*: 896-905, 1994.
- 16) 花田良二、土田昌宏、多和昭雄、他. AML99研究中間危険群における無作為割り付けの同意率. *日小血会誌*17; 216, 2003.
- 17) 多和昭雄、月本一郎. 急性骨髄性白血病のリスク分類に基づいた層別化治療. *日小血会誌*18; 200-209, 2004.
- 18) Fassas A, Buffels R, Anagnostopoulos A, et al. Safety and early efficacy assessment of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in adults with refractory or relapsed acute myeloblastic leukaemia: a phase I-II study. *Br J Haematol*, 116; 308, 2002.
- 19) Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer RT, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 19; 3244, 2001.
- 20) Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y, et al. Prognostic implication of Flt3 and N-ras gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood* 93: 3074-3080, 1999.

再発悪性神経膠腫に対する摘出術の意義

The role of surgical resection for recurrent malignant glioma

東京医科歯科大学 脳神経外科

脇本 浩明、田中 洋次、成相 直、磯谷 栄二、青柳 傑、大野 喜久郎

【はじめに】

初期治療を終了した悪性神経膠腫が再発した際どのような治療を行うか、いわゆる“second line treatment”については、各施設でその内容と適応が判断されているのが現状で、標準化には至っていない。“second line treatment”の中で再摘出術がもつ意義やその適応に関しても、意見の一致が得られているとは言い難い。本研究では、再発悪性神経膠腫に対する再摘出術がいかなる意義を持つのかを明らかにすることを目的に自験例の解析を行った。

【対象と方法】

過去25年間に当科で診療を行った悪性神経膠腫 (glioblastoma, WHO grade4, 以下GBMと略; anaplastic astrocytoma, anaplastic oligodendroglioma及びanaplastic oligoastrocytoma, WHO grade3, 以下grade3と略)を対象とした。GBMは全部で57例、grade3は45例であり、GBMの18例(31.6%)、grade3の14例(31.1%)に再発腫瘍に対する摘出術が施行された。このうちGBMの5例、grade3の1例では2回の再手術が施行されていた。GBM、grade3それぞれの臨床的背景についてのまとめを表1,2に示す。GBMでは再摘出群の平均年齢は46.8才、再摘出術なしの群では平均55.7才と、再摘出群は若年の傾向であった。初回手術から二回目の手術までの期間は、GBMで平均7.8ヶ月(2-15ヶ月)、grade3で平均30.9ヶ月(5-105ヶ月)であった。生存期間の解析にはKaplan-Meier法を用い、統計学的解析はlogrank検定、Wilcoxon検定を用いて行った。

【結果】

- ①再発腫瘍に対する摘出術後の生存期間をgrade別に検討した(図1)。再摘出術後の生存期間中央値(MST)はGBMで9ヶ月、grade3で19ヶ月であり、両者の間に統計学的な有意差が認められた。
- ②次にgrade別に、再摘出の有無と生存期間との関係を検討した(図2A,B)。GBMでは再摘出群のMSTは17ヶ月、再摘出術なし群のMSTは14ヶ月であり、3ヶ月の差があったものの、両群間に統計学的な有

意差は認められなかった(Wilcoxon検定で $p=0.13$)。Grade3では再摘出群のMSTは44ヶ月、再摘出術なし群のMSTは27ヶ月であり、再摘出群の生存期間が延長している傾向が見られた(Wilcoxon検定で $p=0.07$)。

- ③GBMにおける再摘出について、さらに詳細な検討を加えた。GBMに対しては計23回の再摘出術が施行され、MRI上の造影領域から算出したその摘出度は、70%未満のpartialが4回(17.4%)、70-90%のsubtotalが14回(60.9%)、90%以上のgross totalが5回(21.7%)で、90%未満の摘出にとどまる手術が多数を占めた。再摘出術の前後でのperformance statusの変化は表3に示すごとく、12手術(52.2%)で再摘出後に改善が見られ、その持続期間は2-22週、平均10週間であった。

【代表症例】

①(図3) 48才男性、右側頭葉glioblastoma。

亜全摘出術後に放射線照射55Gy。CRとなりKPS90の状態ですコースの化学療法施行。初回手術の1年3ヶ月後に局所再発し、KPS50に低下。再手術を施行後、KPS60に改善、化学療法さらに3コース施行。再手術の5ヶ月後に死亡。全経過22ヶ月。

②(図4) 27才男性、左前頭葉glioblastoma。

全摘出術後に放射線照射55Gy。CRとなりKPS90の状態です化学療法施行。初回手術の7ヶ月後に局所再発し、ガンマナイフ治療施行。化学療法を続けた。再再発ありKPS60に低下、ガンマナイフ後に再摘出術を施行。再手術後はKPS60の状態を3ヶ月間維持できた。再手術の9ヶ月後に死亡。全経過22ヶ月。

③(図5) 55才女性、左後頭葉glioblastoma。

亜全摘出術後に放射線照射40Gyとガンマナイフ治療施行。初回手術の10ヶ月後にガドリニウムで増強される病変が局所に再増大し、浮腫も著明。KPS40に低下。メチオニンPETの所見と併せ腫瘍再発と放射線壊死の混在の診断で再摘出術施行し、実際に病理診断はそれらの混在であった。再手術後はKPS50への改善を得た。

表1

Clinical data of glioblastoma patients (total 57 cases)		
	re-op (-)	re-op (+)
N	39 (68.4%)	18 (31.6%)
Sex		
M	27	7
F	12	11
Age (years)		
mean (SD)	55.7 (12.8)	46.8 (9.6)
range	27-76	27-60
KPS before initial op.		
mean	66.9	69.3
range	10-90	40-90
number of re-op		
1		13
2		5
interval of op (months)		
mean		7.8
range		2-15

表2

Clinical data of WHO grade 3 glioma patients (total 45 cases)		
	re-op (-)	re-op (+)
N	31 (68.9%)	14 (31.1%)
Sex		
M	22	10
F	9	4
Age (years)		
mean (SD)	40.1 (20.6)	46.6 (15.9)
range	1-71	22-66
KPS before initial op.		
mean	69.7	81.5
range	30-90	60-100
number of re-op		
1		13
2		1
interval of op (months)		
mean		30.9
range		5-105

图1

Survival after re-operation for recurrent high-grade gliomas

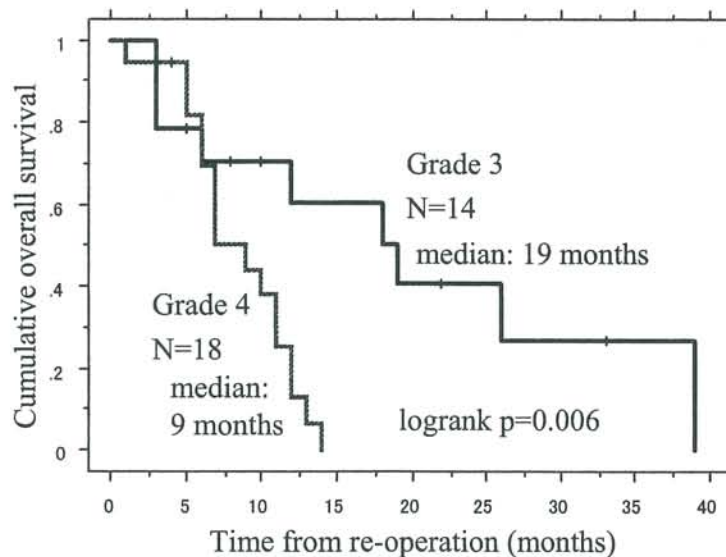


图2 A Impact of re-operation for recurrent glioblastomas on survival

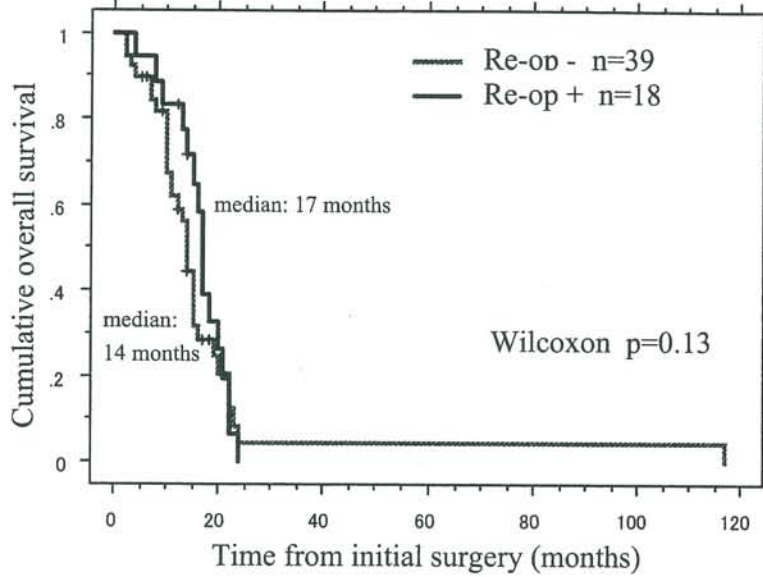


图2 B Impact of re-operation for recurrent WHO grade 3 gliomas on survival

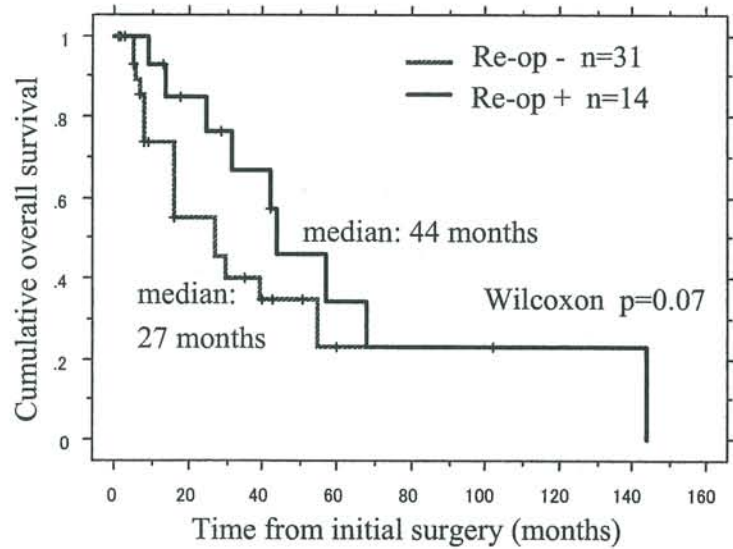


表3

Changes in performance status after re-operation for recurrent glioblastomas

Total 23 re-operations

Improved	12 (52.2%)
mean duration	10 weeks (2 - 22)
Unchanged	8 (34.8%)
Deteriorated	2 (8.7%)
Dead (mortality)	1 (4.4%)

図3

48 y/o, male, rt temporal GBM

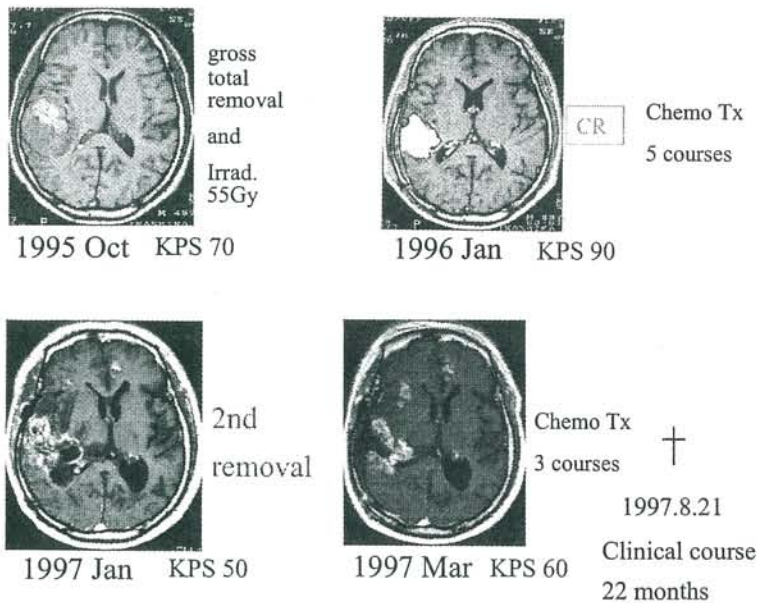


图4

27 y/o, male, lt frontal GBM

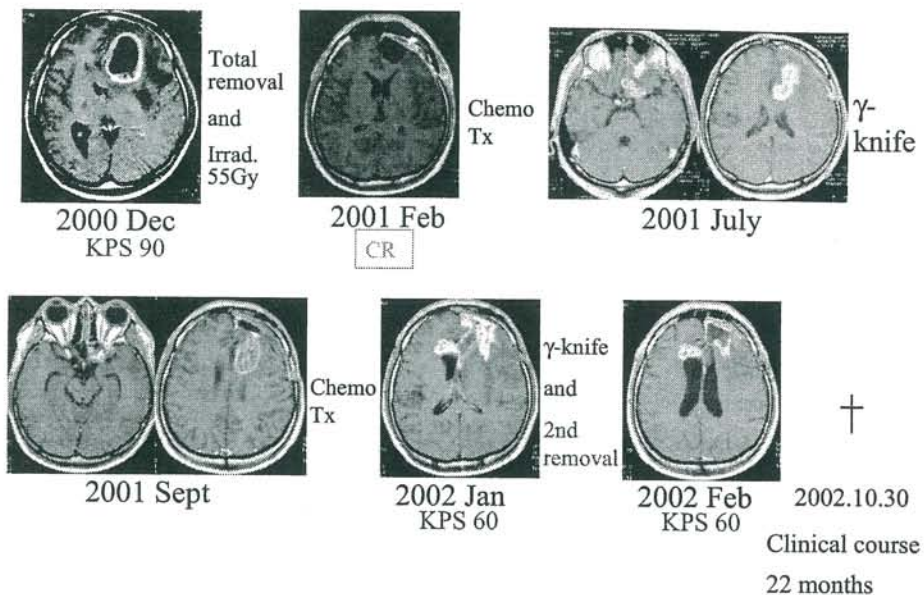
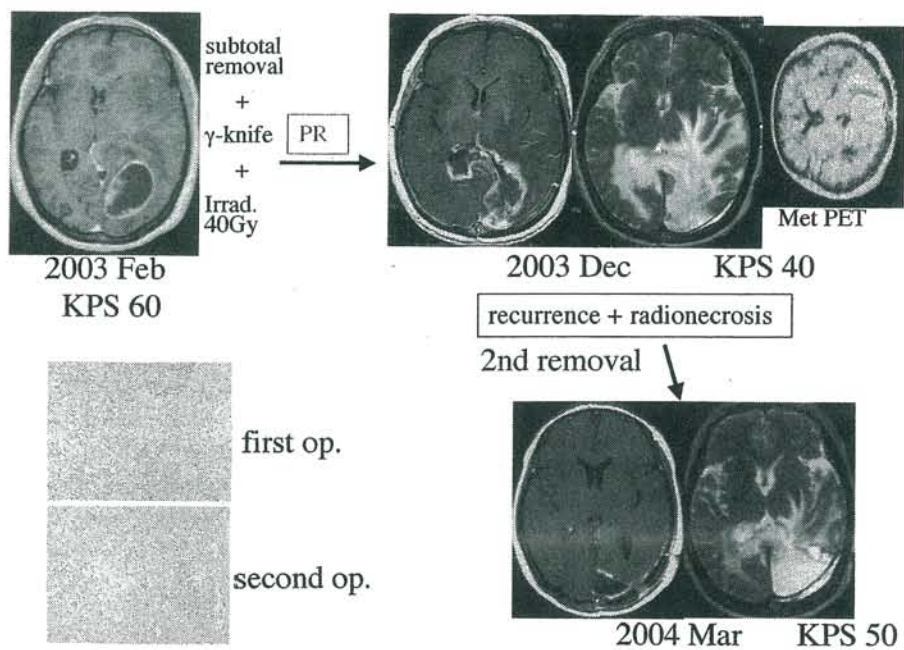


图5

55 y/o, female, lt occipital GBM



【考察】

悪性神経膠腫、特にglioblastomaでは、再発時に摘出術を施行すべきかどうか、その適応の判断に苦慮する機会は少なくない。再摘出術の果たしうる役割としては、1)症状の急速な改善(腫瘍によるmass signが強い場合)、2)(理論上ではあるが、残存腫瘍量の減少により)後療法の効果を高めうる、3)組織学的再診断、などがあげられる。実際には、個々の因子や状況、すなわち、年齢やperformance status、腫瘍のresectabilityなどを考慮して、適応を総合的に判断しているのが実状であろう。過去の報告を見ても、膠芽腫に対する再摘出術の意義については意見が分かれるところである。Rostomilyらは生存期間の延長が認められないため、適応には慎重な態度を示した¹⁾。一方Barkerらは再摘出術と化学療法を組み合わせると、化学療法単独に比べて生存期間の延長が得られた(36週vs23週)として、再摘出の意義を評価している²⁾。最近ではHauらが、再発膠芽腫に対する手術を含めた積極的interventionが生存期間(progression-free, overallいずれもの)の延長をもたらすとしている³⁾。また適応の判断に当たっては、performance statusが最も有意義な因子であるとの報告がある⁴⁾。

我々の今回の検討では、WHO grade3 gliomaでは再摘出例の生存期間延長の傾向が明らかであり、再摘出を施行する意義はあるものと思われた。一方glioblastomaについてはRostomilyの報告同様、統計学的に有意な生存期間の延長を示すことはできなかった。しかしながら、半数以上の症例で、一過性ながらも再摘出術後にperformance statusの改善を認めていた。従って、再摘出術によって得られる効果の持続性と限界を認識した上で、インフォームドコンセントが得られる場合には、治療法の実験的選択肢に加えることを考慮してもよいのではないかと考えられた。

【結語】

悪性神経膠腫の再発において、grade3では摘出術によって生存期間延長を期待できる。膠芽腫では、再摘出術で生存期間の延長は期待できないが、一時的にせよQOLを改善できることは少なくなく、そのような意味において治療法のひとつとして考慮に入れることは妥当である。

【文献】

- 1) Rostomily RC, Spence AM, Duong D, McCormick K, Bland M, Berger MS. Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* 1994; 35: 378-388.
- 2) Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, Malec MK,

- McDermott MW, Prados MD, Wilson CB. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 1998; 42: 709-720.
- 3) Hau P, Baumgart U, Pfeifer K, Bock A, Jauch T, Dietrich J, Fabel K, Grauer O, Wismeth C, Klinkhammer-Schalke M, Allgauer M, Schuierer G, Koch H, Schlaier J, Ulrich W, Brawanski A, Bogdahn U, Steinbrecher A. Salvage therapy in patients with glioblastoma: is there any benefit? *Cancer* 2003; 98: 2678-2686.
- 4) Ammirati M, Galicich JH, Arbit E, Liao Y. Reoperation in the treatment of recurrent intracranial malignant gliomas. *Neurosurgery* 1987; 21:607-614.

悪性神経膠腫の手術切除率向上への工夫

防衛医科大学校 脳神経外科

苗代 弘

【はじめに】

悪性神経膠腫の手術療法において、数々の工夫と取り組みが行われているが、いまだ発展途上である。ナビゲーションシステムの導入は切除率の向上に寄与しているが術中のブレインシフトの問題がある。これを克服すべく術中MRIの導入等が進められているが普及には至っていない。悪性神経膠腫の切除率の向上を目指し、1)術中蛍光色素を静注し血液脳関門の破綻を可視化することでMRI, CT上の造影剤増強効果を呈する病変部位を直視下に切除を進める方法と 2)空間分解能の向上したMobile gamma cameraを使って²⁰¹Tl Clの集積をリアルタイムに術中モニタリングしながら切除を進める方法を紹介する。

【方法】

- 1) 蛍光眼底検査等で認可されているフルオレサイト注射液を脳神経外科手術中に用いることで、リアルタイムに血液脳関門の評価を行い、脳脊髄髄内腫瘍の切除率の向上を目指す¹⁾。術前に造影CTまたは造影MRIで造影剤増強効果を示す悪性神経膠腫を対象とする。フルオレサイト注射液を20mg/kg術中に投与しその後10分待ってから血液脳関門の破綻した部位を黄色の蛍光を指標に同定し、切除を進める。フルオレサイト注射液は安全性が認められた診断用薬剤で、20mg/kg術中投与は岐阜大学病院の倫理委員会で認められ32症例に運用された実績がある¹⁾。防衛医科大学校病院の倫理委員会の承認を得て、術前に患者と家族に十分な説明を行い同意を得た。術前の造影MRIで複雑な形状の造影剤増強効果を呈した3例の神経膠芽腫に実施した。術後数日以内に造影MRIを撮像し切除範囲の評価を行った。
- 2) 空間分解能の向上したMobile gamma cameraを使って²⁰¹Tl Clの集積をリアルタイムに術中モニタリングしながら切除を進める方法は、solid-state, multi-crystal mobile gamma camera(2020tc ImagerTM, Digi-rad Corporation, 9350 Trade Place, San Diego CA, 92126-6334 USA)を使用した。74MBqの²⁰¹Tlを術前日、または術当日に静脈内投与し、腫瘍摘出前後で

brain spot viewsを撮像した。一辺10cm、厚さ3mmの鉛版2枚を術野に置き腫瘍の局在をより正確に把握できるようにした。glioblastoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic ependymoma, malignant lymphomaの4症例を対象とした。術後数日以内に造影MRIを撮像し切除範囲の評価を行った。

【結果】

- 1) 術中蛍光色素による血液脳関門の評価を行った代表症例の術中写真(Fig.1)と術前術後のMRIを提示する(Fig.2)。61歳の男性で術前、頭蓋内圧亢進症状(頭痛、吐気)と失語症と失算、失読を呈した。非常に不規則に進展する腫瘍であったが、黄色の蛍光を指標に同定し切除を進めることでGross total resectionが達成できた。
- 2) 術中の²⁰¹Tl scanで、4例中3例で、明瞭な集積像を認めた(Fig.3)。術前3日に投与した、malignant lymphomaの症例では術中集積を確認できなかった。²⁰¹Tlの半減期は約72時間であるが、腫瘍内にとどまり検出できるのは、高集積を示すものでも、24時間と推定される。島回の約1cmの小さなanaplastic ependymomaも明瞭に集積像を認めた(Fig.4)。切除前のradioactivity of a region of interest created (ROI) over the focusが303cmp切除後に35cmpまで低下し、術中の定量的評価が可能であった。術後の造影MRIでgross total removalが確認できた(Fig.5)。2症例において術中の繰り返し撮像が切除率の向上に寄与した。

【考察】

悪性神経膠腫が浸潤性に発育する性質上、100%切除は困難で、残存腫瘍に対するadjuvant therapyは欠かせない。しかしながらsizableな造影剤増強効果を呈する病変が残存した場合、adjuvant therapyでこれをコントロールすることは困難で生命予後も不良となる^{2,3,4)}。議論はあるが^{5,6)}、少なくとも造影剤増強効果を呈する病変は可能な限りgross total resectionを目指すべきであろう。今回紹介した方法は、切除率の向上のために有効であり、今後の検証を待たねばな

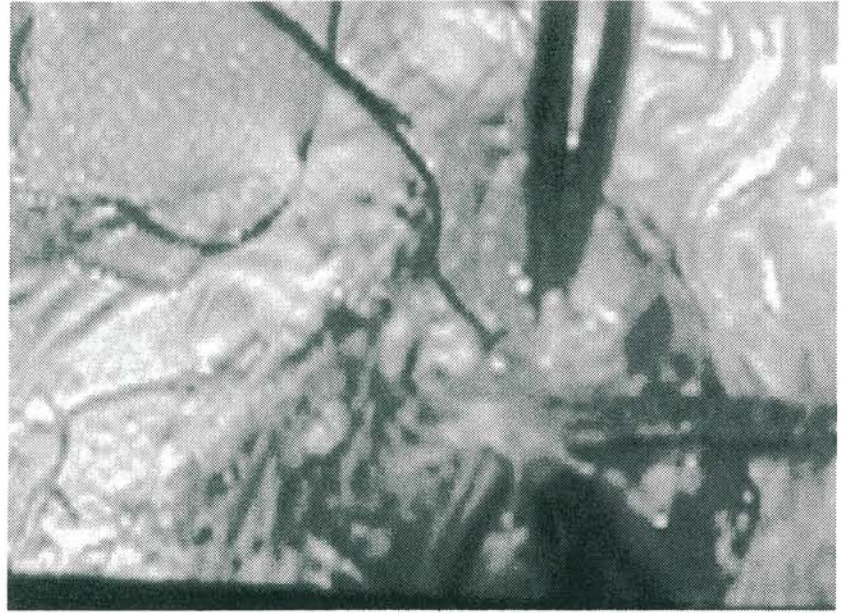


Fig.1

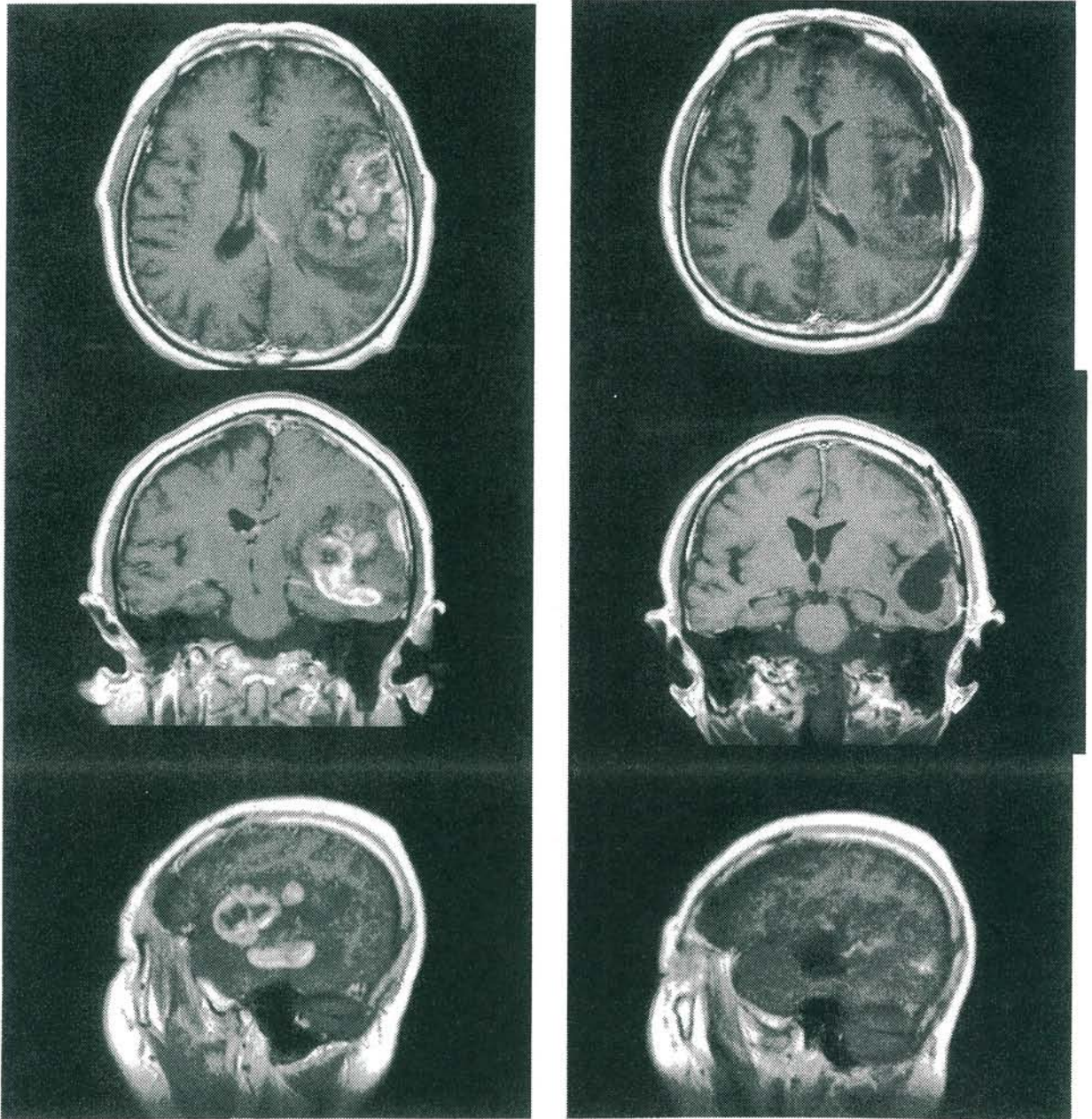


Fig.2

術前

術後

術中

術前

術後

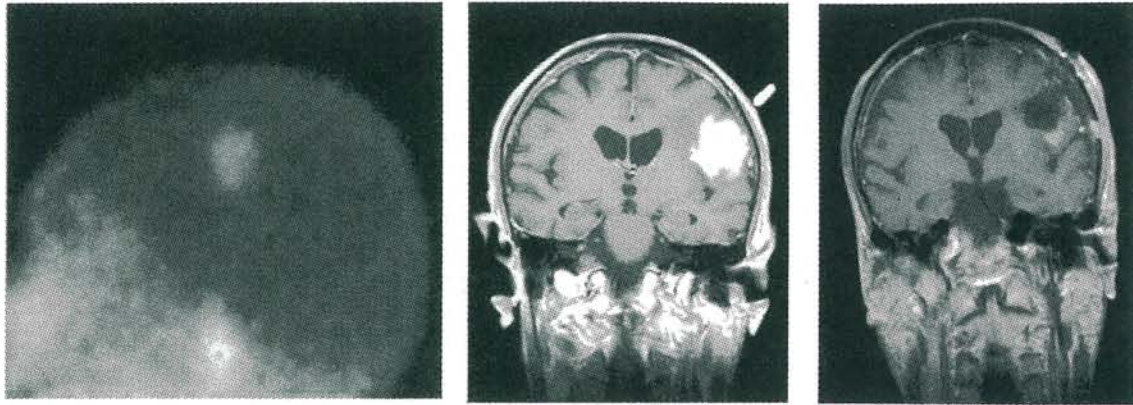


Fig.3

切除前

切除後

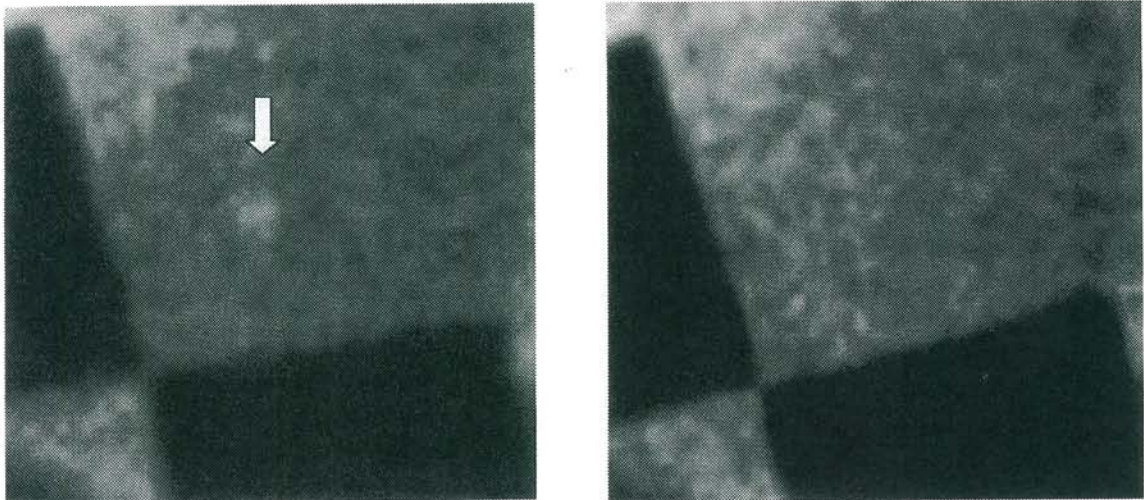


Fig.4

術前

術後

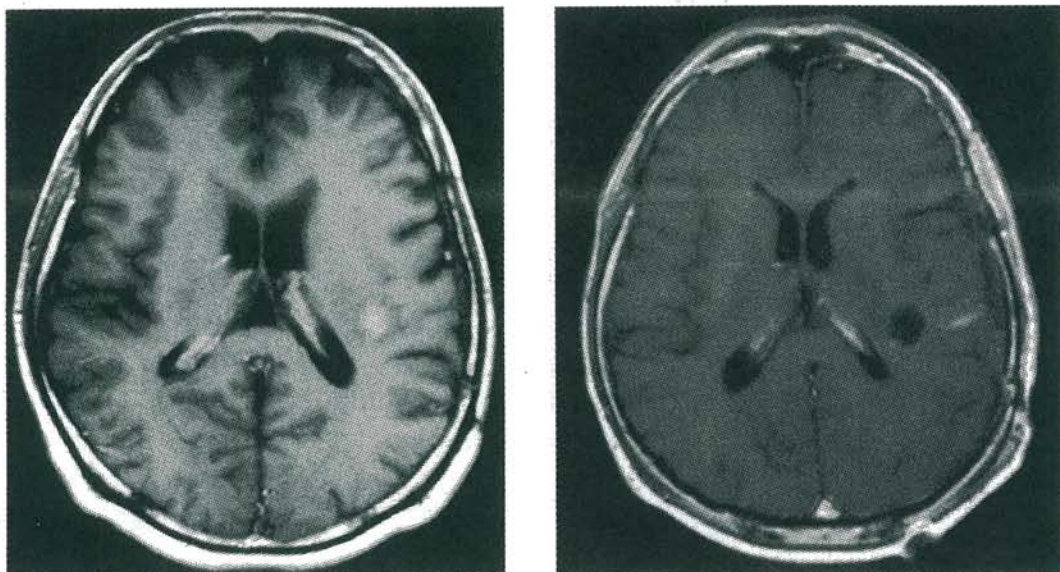


Fig.5

らないが、予後の改善に寄与しうるのではないかと期待している。

【結語】

- 1) 術中蛍光色素を静注し血液脳関門の破綻を可視化することで、MRI, CT上の造影剤増強効果を呈する病変部位を直視下に切除を進めることができる。簡便で有用な方法と思う。
- 2) Mobile gamma cameraを使った悪性グリオーマの navigation surgeryは切除率の向上に寄与すると思われる。約1cmの小病変でも術中のリアルタイムの局在診断と腫瘍の定量的評価が可能であった。今後、関心領域の定量的評価で、どこまで低下すれば、予後に寄与しうるのかを検討する必要がある。

【文献】

- 1) Shinoda J, Yano H, Yoshimura S, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, Sakai N. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium. Technical note. *J Neurosurg.* 99:597-603, 2003
- 2) Nitta T, Sato K: Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 75:2727-2731, 1995
- 3) Rostomily RC, Spence AM, Duong D: Multimodality management of recurrent adult malignant gliomas: results of a phase II multiagent chemotherapy study and analysis of cytoreductive surgery. *Neurosurgery* 35:378-388, 1994
- 4) Simpson JR, Horton J, Scott C: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:239-244, 1993
- 5) Nazzaro JM, Neuwelt EA: The role of surgery in the management of supratentorial intermediate and high-grade astrocytomas in adults. *J Neurosurg* 73:331-344, 1990
- 6) Sneed PK, Prados MD, McDermott MW: Large effect of age on the survival of patients with glioblastoma treated with radiotherapy and brachytherapy boost. *Neurosurgery* 36:898-904, 1995

インテリジェント手術室でのGlioma治療成績

東京女子医科大学 大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野¹⁾、
東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科²⁾

村垣 善浩¹⁾、丸山 隆志²⁾、田中 雅彦²⁾、
伊関 洋^{1,2)}、久保 長生²⁾、高倉 公朋¹⁾、堀 智勝²⁾

【はじめに】

Gliomaにおいて摘出度と生存率の関係は異論が多い。1990年代の9つのPaperで6つが肯定、3つが否定であった¹⁾。原因は研究間で患者選択が異なることや、術者の判断、CT、MRIと摘出度の算定の仕方が異なることなどが考えられる。しかし日本全国統計²⁾や最近のMRIで摘出率を評価する方法³⁾では、摘出率と生存期間に相関があった。一方Gliomaの5年生存率は悲惨である。良性とよばれるGrade IIでも5年生存率が66%、IIIでは22%、IVでは6.3%にまで低下する²⁾。現状で有効な新規補助療法がなく、外科的摘出が生存率に影響を及ぼすとの報告があることからできる限りの摘出を試みてきた。全国統計での全摘出できた症例の割合が10%未満であるGliomaの摘出率を上げるために我々は術中MRIを撮影できる手術室(インテリジェント手術室)を構築した⁴⁾。構築より4年がたち、短期Followの成績とそれを基にしたGliomaのGrade毎の手術摘出の目標を述べる。

【方法】

インテリジェント手術室で手術を施行し、術後2年以上経過したGlioma初発例を対象とした。Grade II,IIIが18例(II 8例, III 10例)で、Grade IVが8例であった。摘出率は、II,IIIはT1低吸収域、T2高吸収域で算出し、IVは造影領域を対象とした。Grade IIの8例中2例、IIIの10例中9例で放射線化学療法(ACNU+VCR)を施行した。再発の有無はMRIで判定し、QOLはKarnofsky performance statusを用いた。

【結果】

①Grade II, III (図1)

平均follow up期間は26ヶ月で、手術の平均摘出率は95%であった。全摘出できた症例は13例(72%)であり、Grade IIは5例(5/8 63%)、Grade IIIは8例(8/10 80%)であった。2年生存率はIIが100%(8/8)、IIIが90%(9/10)で、死亡した1例は初発時78歳のGrade IIIの患者で91%摘出後、術後15ヶ月の経過であった(図1右

下)。

生存17例中、14例は再発なく(図3,4,5)再発は3例でGrade II 1例、III 2例であった。再発した3例中2例は再手術を施行し(2例とも初回術後補助療法施行せず；図2中段の2症例と図5の右症例)1例は再発後も放射線治療を施行せず(図2中段左)、1例は放射線化学療法を施行した(図5の右症例)。残りのGrade III 1例は術後補助療法施行後で、左前頭葉再発のため保存的治療を施行している(図2中段右)。

現在のKPSは13例が100%、2例が90%、1例が70%、1例が60%(図2中段右の再発例)、1例が40%であった。40%の1例は66歳のGrade IIのPtで術後放射線化学療法後KPS100%であったが、1年後同側視床梗塞を発症し現在Bed restの状態である(図3下段)。70%以上の16例のうち12例がほぼ術前と同様の従業に復帰、1例が部分復帰、2例が主婦、1例が就学中である。

②Grade IV (図6)

手術による平均摘出率は88%であり、全摘出できた症例は8例中2例(25%)であった。8例での生存率は0%で、平均生存期間は12.4ヶ月であった。術前後のKPSの比較では3例が改善(60→90、90→100、90→100)し、4例が不変(100、100、90、90)、1例が悪化(60→50)した。

【考察】

①Grade II, III

自験例の検討では、Grade II, III症例では機能野が腫瘍陰影内に存在する例がある。そのため術中MRIとナビゲーションによる腫瘍陰影の位置情報のみならず、術中マッピングやモニタリングなどの機能情報が重要である。そして腫瘍陰影内に電気刺激のマッピングで症状が出現した場合、我々は保存する方針をとっている。今回検討の症例でもGrade IIでは全摘できなかった3例のうち、2例はマッピングで機能野が認められた症例である(図3上段、左症例-言語停止、中症例-下肢運動)。1例は第4脳室腫瘍で小脳脚周囲の腫瘍を残した(右症例)。Grade IIIで全摘できなかった

Glioma 初回診断後の5年生存率

	1 year	2 year	3 year	4 year	5 year
星細胞腫	88.0%	78.2%	72.9%	69.6%	66.2%
異形成性星細胞腫	70.4%	44.8%	33.7%	27.0%	22.7%
膠芽腫	54.2%	20.0%	11.6%	8.6%	6.3%

表1 Gliomaの5年生存率

2年生存率はGrade IIで78%、Grade IIIでは45%しかない。5年生存率はGrade IIでも66%しかない。

Surgical Results of Grade II, III Glioma

- follow-up more than 2 years (mean 26 month)
- primary 18 (II 8, III 10)
- total resection judged with images

	13 / 18	72%
II	5 / 8	63%
III	8 / 10	80%
- mean resection rate 95%
- survival rate II 100% III 90%
- death 1 (III partial)

78 y.o. man, 91% removal,
aphasia improved, 15 month

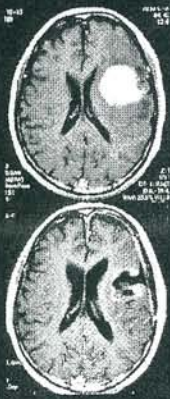


図1 Grade II, IIIの手術治療成績1

2年以上のFollow upで18例中17例生存、1例死亡(右下)

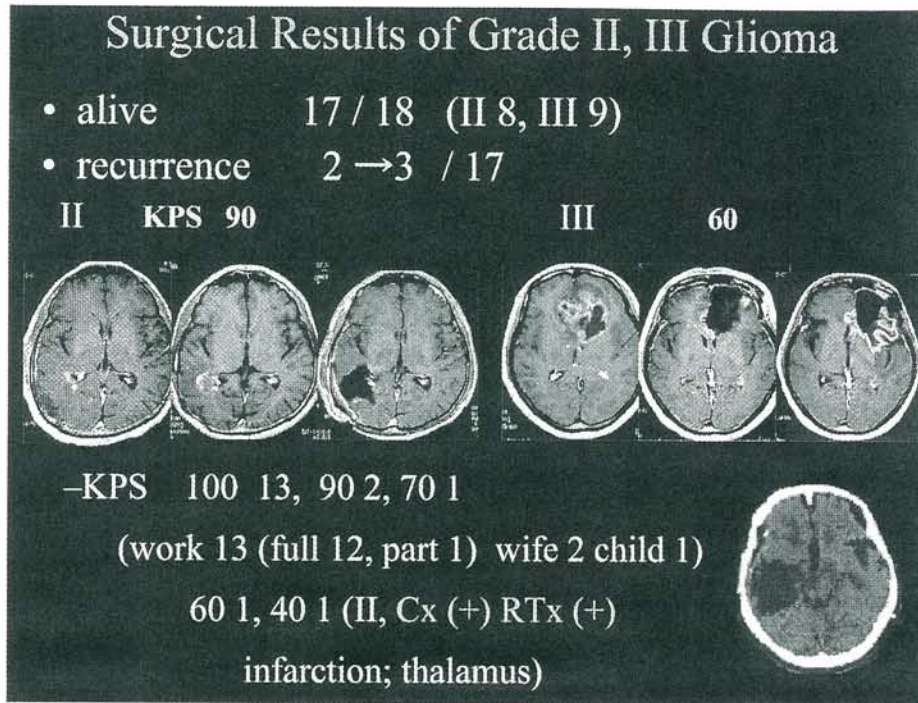


図2 Grade II, IIIの手術治療成績2

17例生存例の内、3例が再発。IIの1例(中段左)は再手術にて全摘出。IIIの1例(中段右)は保存的治療施行し、視力障害のためQOLが60%に低下。その他IIの1例が初期治療後1年で視床脳幹梗塞発症し現在 Bed restの状態(下段)。それ以外の症例はQOLが高く、以前の活動に復帰。

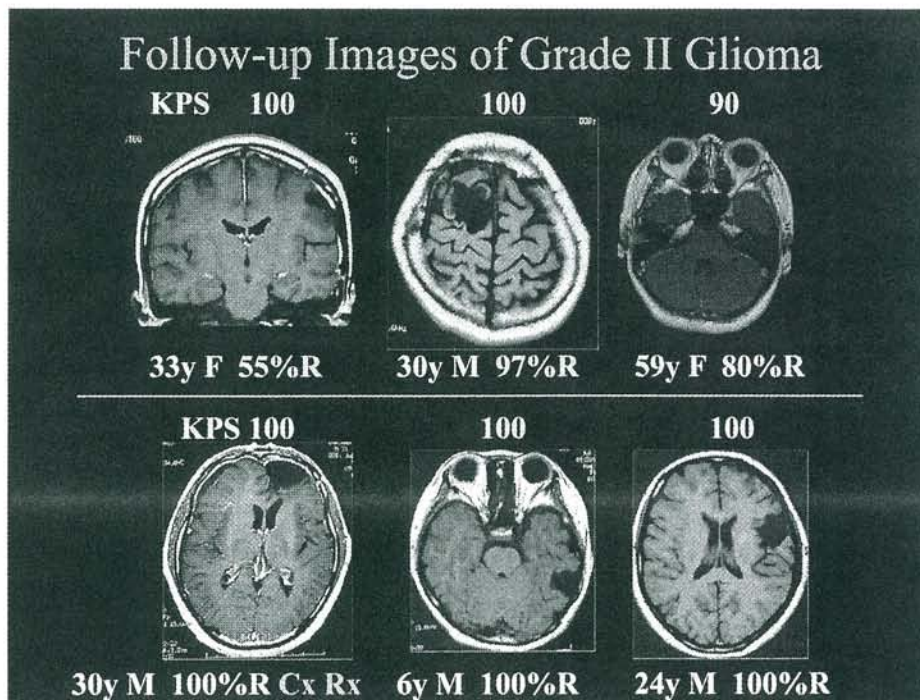


図3 Grade IIのFollow-up画像

上段は部分摘出群で下段は画像上全摘出できた群。下段左の症例以外放射線化学療法は未施行。明らかな再発なし。

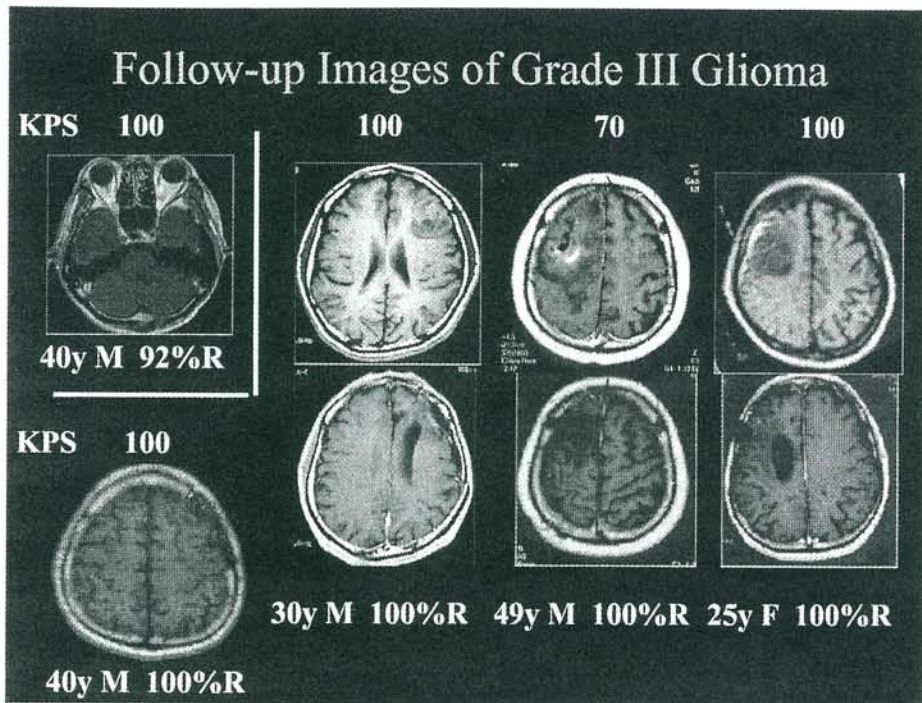


図4 Grade IIIのFollow-up画像1
全例術後放射線化学療法施行している。明らかな再発なし。

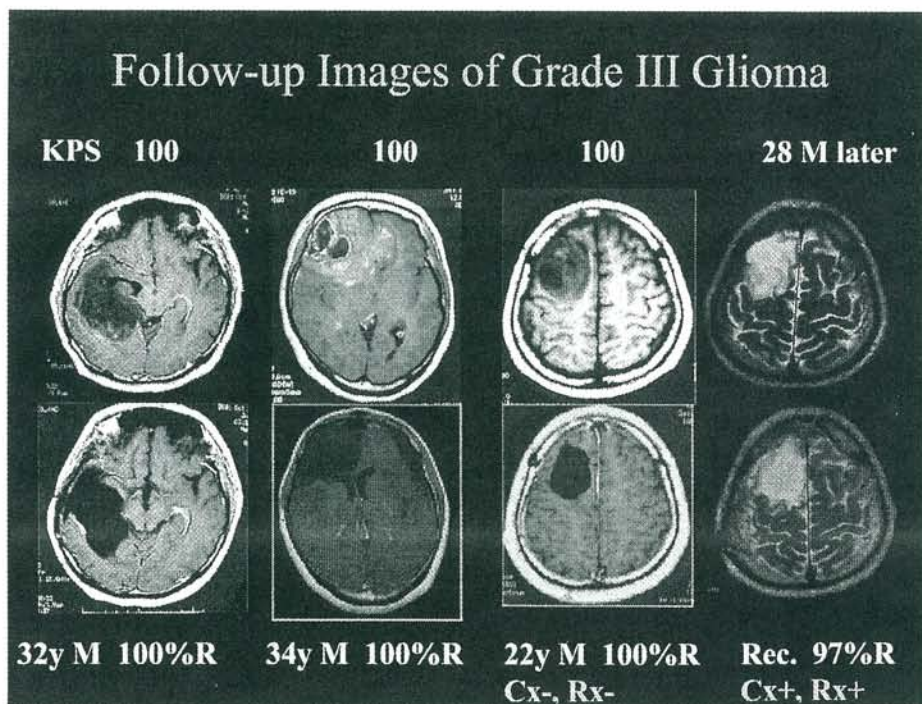


図5 Grade IIIのFollow-up画像2
左2例は術後放射線化学療法施行。明らかな再発なし。
右1例は術後放射線療法施行せず。28ヶ月後再発し再手術、その後放射線化学療法施行。

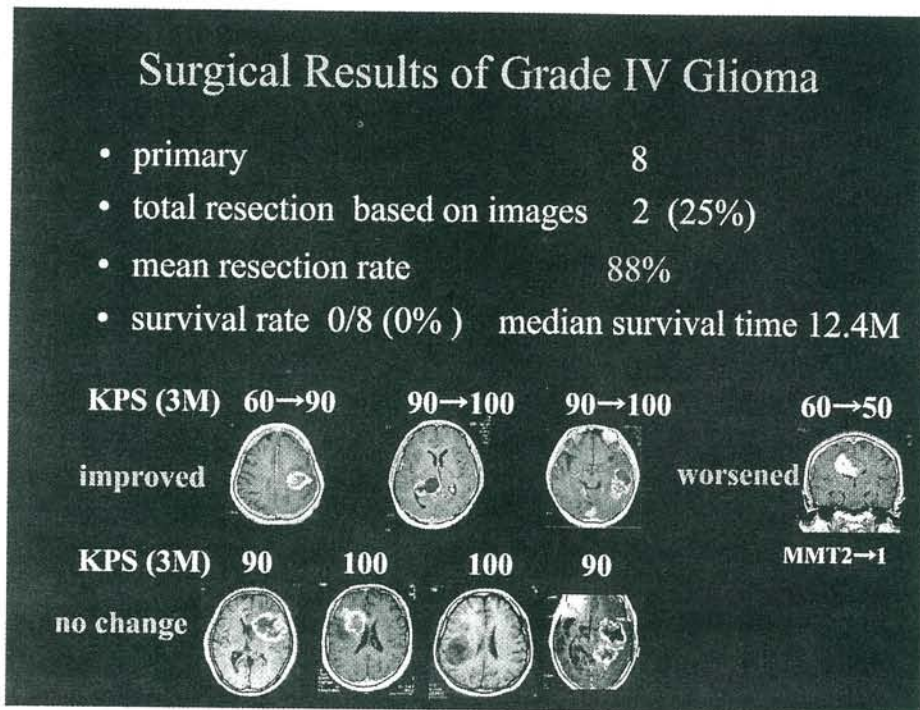


図6 Grade IVの手術治療成績

初回手術後2年以上経過した症例8例で生存例なく、平均生存期間は12ヶ月。Eloquentであるが術後QOL上昇したのが3例(中段左)。

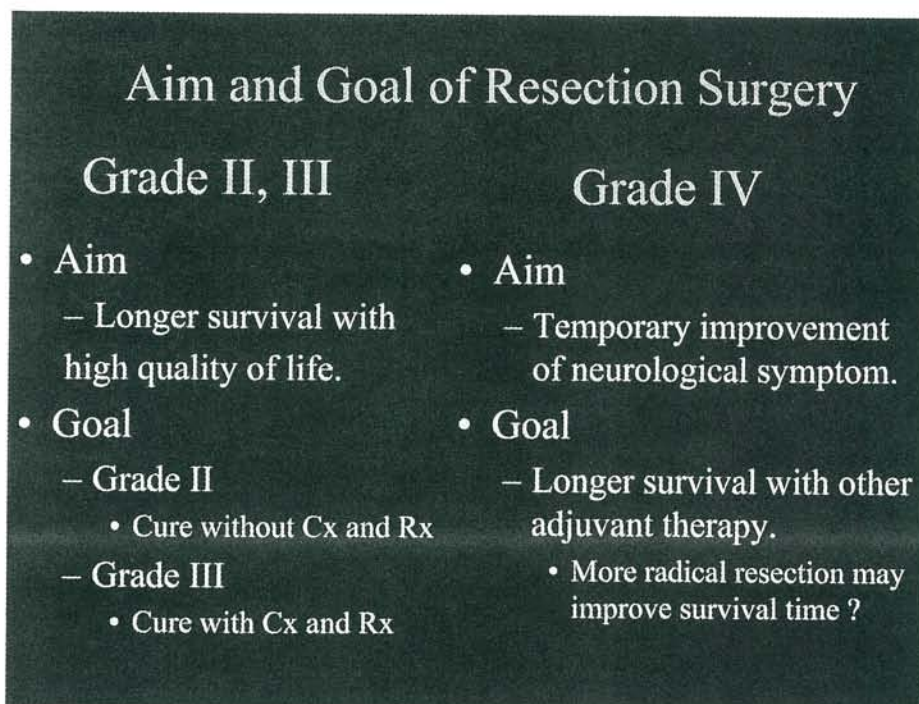


図7 Glioma手術療法の目的と目標

2例はBroca近傍腫瘍(図1右下)と第4脳室腫瘍であった(図4左上)。

Grade IIにおける積極的な摘出も未だ議論があるが、日本脳腫瘍全国統計でのastrocytoma 4460例検討では、全摘群、95%以上摘出群、75%以上摘出群、50%以上摘出群、生検群の5生率は、それぞれ88%、75%、64%、59%、54%となり75%以上摘出している3群は他の群と比較して有意差を認めており²⁾、考慮すべき結果と思われる。

またGrade IIでは術後放射線療法の是非についてもControversialである。自験例でも再発した1例が補助療法を施行していないが、MRで残存がある3例も補助療法を施行していないが再発していない。また術後放射線療法施行した1例で、照射野内の脳梗塞でQOLの極端な低下をみた症例を経験しており、晩期合併症の可能性も高い。ヨーロッパでのRandomized study⁵⁾での290例Grade IIの検討では、術後放射線療法がtime to progressionでは有意差を認め有効との結果(5年での未再発症例が44%対37%)であったが5年生存率では有意差がなかった(63%対66%)という。

またこのような結果から、我々のGrade IIでの摘出手術の目標は、放射線療法を使わずに長期生存を目指すことである。このためには少なくとも画像上の全摘出が必要であり、術中病理で摘出腔壁の組織で腫瘍細胞がないことの確認も行っている。更にnon eloquentであれば周囲の画像上正常領域の摘出も行う。

一方Grade IIIでは原則放射線化学療法を施行している。10例中2例施行していないが1例は78歳との高齢のため、1例は患者の希望によってであった。2例とも再発しており後者は再手術で97%摘出し術後放射線化学療法を施行した。このような結果から、我々のGrade IIIでの摘出手術の目標は、放射線化学療法との併用で長期生存を目指すことである。やはり少なくとも画像上の全摘出が必要であり、浸潤している腫瘍細胞を補助療法で減少させる。

②Grade IV

今回の我々の成績は、従来の報告とほとんど変わらなかった。今回の検討は初期例であり、術中MRIの造影画像の画質が不十分で、経験も不足していた。またEloquent領域の症例が多く(SAWAYAのGrade IIIが8例中7例)、画像上全摘出できた症例がなく平均摘出率も88%であった。Lacorix³⁾も、98%以上の摘出が予後がよいとの報告をしており、摘出率の向上が必要である。画質向上、ナビゲーションソフトウェアの開発⁶⁾、術者の経験増加があいまって、92%まで改善している。しかしながらGrade IVは全摘出でも従来の放射線化学療法では劇的な改善が望めないのは明らかで、新規補助療法の出現が望まれる。

一方生存率の向上はなかったが、一時的ではある

が著名な神経症状の改善が3例に認められた。Grade IVの造影領域内には機能がなく、初期例のように内部をくりぬいた形の摘出では周囲正常脳への損傷がなく圧排が軽減するためだと思われる。

【結論】

積極的な摘出の意義は未だControversialであるが、今回の成績からGrade II, IIIにおいて拡大摘出が生存率改善に貢献する可能性が示唆された。しかしGrade IVでは生存率は従来の報告と変わりなく、画像上全摘できた症例がないことから摘出率の改善が必要と考えられた。

【文献】

- Hess KR: Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 42:227-231, 1999
- Report of brain tumor registry of japan (1969-1993) 10th edition. *Neurologia Medico-Chirurgica(Tokyo)* 40(supplement):1-106, 2000
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95:190-198., 2001
- Muragaki Y, Kawamata T, Iseki H, et al: New system of glioma removal using intraoperative MRI combined with functional mapping. *CARS2001*:1143, 2001
- Karim AB, Afra D, Cornu P, et al: Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:316-324., 2002
- Muragaki Y, Suzukawa K, Iseki H, et al: Development of three-dimensional navigation system updated with intraoperative MRI. *CARS2003*:1360, 2003

神経膠芽腫における手術前後での脳血流動態

Change of the extent of peri-tumoral hypoperfusion area in glioblastoma with tumor resection

東邦大学医学部大森病院 脳神経外科

周郷 延雄、横田 京介、野本 淳、原田 直幸、青木 美憲、
根本 匡章、狩野 利之、大塚 隆嗣、大石 仁志、清木 義勝

Department of Neurosurgery, Toho University School of Medicine, Ohmori Hospital

Nobuo Sugo, Kyousuke Yokota, Jun Nomoto, Naoyuki Harada, Yoshinori Aoki,
Masaaki Nemoto, Toshiyuki Kano, Takashi Ohtsuka, Hitoshi Ohishi and Yoshikatsu Seiki

【Abstract】

(Purpose) The purpose of this study is to clarify the change of extent of peri-tumoral hypoperfusion area in glioblastoma with tumor resection. (Material & Method) Eight patients with glioblastoma were included in this study. All cases had supratentorial and unilateral lesions. MR imaging and ^{123}I -IMP SPECT were performed before and after the operation. The 3-D SPECT image was reconstructed using computer software for medical use, and the volume of the extent of peri-tumoral hypoperfusion was measured. (Results) There was no correlation between the tumor volume on MR imaging and the volume of peri-tumoral hypoperfusion area on 3D SPECT. On the other hand, there was a positive correlation between the reduction rate of peri-tumoral hypoperfusion area and resection rate of tumor. In addition, a correlation was shown between the volume of peri-tumoral hypoperfusion area and the edema volume on T2 weighted image, and between the reduction rate of peri-tumoral hypoperfusion area and reduction rate of edema volume. (Conclusion) We supposed that the mechanism of extent of peri-tumoral hypoperfusion area strongly contributed to the extent of edema and the presence of malignant tumor cells not mechanical compression by the tumor.

【はじめに】

神経膠芽腫における手術治療は、computed tomography(CT)やmagnetic resonance imaging(MR imaging)上の腫瘍摘出率として評価される^{1,2)}。特にMR imagingによる詳細な腫瘍摘出率の計測は、神経膠芽腫の生命予後を左右する重要な因子として、臨床的に有用な情報を与えてくれる¹⁾。一方、周囲脳組織では、腫瘍摘出による形態的な変化に加えて、生化学的な反応が引き起こされていると推測されるが、その病態は未だ詳細な解明に至っていない。

本検討では、手術前後における神経膠芽腫の周囲脳組織での脳循環動態を、三次元SPECT上の異常低血流領域の拡がりとして評価し、MR imaging所見と比較検討したので報告する。

【対象および方法】

対象は神経膠芽腫8例で、全例、テント上の片側性病変であり、手術前後にMR imaging、およびN-isopropyl

-p-[123I]-iodoamphetamine(^{123}I -IMP)を用いたsingle photon emission computed tomography(SPECT)を施行した。術後のMR imagingとSPECTは、放射線化学療法前に行った。MR imagingの軸位断像の各スライスを、パーソナルコンピュータに取り込み、画像計測ソフトウェア(Scion Image for Windows, Scion Co.またはCIS Image View Ver.2.7, IBM)を用いて、T1強調画像から脳実質面積を、T2強調画像から脳浮腫の面積を、造影MRIから腫瘍面積を計測した。スライス厚6mmとギャップ1.5mmを加算した7.5mmを、各面積の和に乗ずることによってそれぞれの容積を求めた。尚、MR imaging上の腫瘍は、ガドリニウム(Gd)で増強される腫瘍部分とした。また、周囲浮腫は、T2強調画像で高信号を呈し、Gdによって増強されない部位と定義した。

SPECTの機器は、三検出器回転型装置(PRISM3000, Picker Inc.)を使用した。検査は、患者を安静閉眼仰臥

位で頭部を固定した状態として、肘静脈より¹²³I-IMP 222MBqを投与し、投与後15分から30分までのデータを1scan 1分にて収集した。SPECT検査のデータ収集は、fan-beam high resolution collimatorを用い、収集マトリックス64×64、収集モードをcontinuousモードとし、6度づつ60方向の投影データを得た。Super computer(ODYSSEY: TITAN 750, Picker Inc.)を用いて、フィルター逆投影法によりRampフィルターで画像再構成した。前処理フィルターはLow Passフィルターで、order 8.0、cut off 周波数0.25とし、吸収補正は係数を0.06としてChang法で行った。

¹²³I-IMP SPECTのデータを、オンラインでワークステーションに転送し、医療用三次元画像解析ソフト(Application Visualization System Medical Viewer: AVS-MV, K.G.T.)を用いて三次元SPECT画像を作成した。この際、三次元SPECTに表される脳血流画像の大きさは、その画像閾値の設定によって様々に変化する。したがって他の明確な指標を基にした閾値の設定が必要となる。そのため、われわれはMRI上の脳容積を基準にして三次元SPECTの画像閾値を求めた。すなわち、任意の画像閾値によって三次元SPECT画像を描出した後、正中矢状断で腫瘍側半球と正常側半球に二分した。次いで、SPECTの正常側半球における核種の集積容積を、MRI上の半球容積と一致させることによって画像閾値を設定した。

完成した三次元SPECT画像において、正常側半球の集積容積と腫瘍側半球の容積との差から、MRI上の腫瘍容積を引き、腫瘍周囲における異常低血流領域の容積を求めた。MRI上の腫瘍摘出率、浮腫縮小率、および三次元SPECT上の低血流領域の縮小率は以下のごとく算出した。

①腫瘍摘出率

$$= [(術前腫瘍容積 - 術後残存腫瘍容積) / 術前腫瘍容積] \times 100(\%)$$

②MRI上の浮腫縮小率

$$= [(術前浮腫容積 - 術後浮腫容積) / 術前浮腫容積] \times 100(\%)$$

③三次元SPECT上の低血流領域の縮小率

$$= [(術前腫瘍周囲低血流領域の容積 - 術後腫瘍周囲低血流領域の容積) / 術前腫瘍周囲低血流領域の容積] \times 100(\%)$$

尚、統計学的評価は、線形回帰を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

【結果】

①MRIおよび三次元SPECTの計測値

MRI上の全脳容積は、 $1320.7 \pm 110.6 \text{ cm}^3$ であった。腫瘍容積は、術前 $42.6 \pm 24.1 \text{ cm}^3$ 、術後 $24.5 \pm 24.3 \text{ cm}^3$ を示した。三次元SPECTから求めた周囲低血流領域

の容積は、術前 $140.2 \pm 47.1 \text{ cm}^3$ で、術後 $79.7 \pm 57.1 \text{ cm}^3$ に縮小した。また、浮腫容積も、術前 $111.3 \pm 54.8 \text{ cm}^3$ 、術後 $57.7 \pm 59.4 \text{ cm}^3$ と縮小していた。

②術前における腫瘍、腫瘍周囲低血流領域および浮腫の関係

術前において、SPECT上の周囲低血流領域の容積および浮腫容積は、腫瘍容積と相関関係を認めなかった($y = -0.65x + 167.8$, $R^2 = 0.110$: Fig.1 left, $y = -0.84x + 147.0$, $R^2 = 0.135$: Fig.1 right)。これに対して、周囲低血流領域の容積と浮腫容積とは、統計学的有意差をもって、正の相関関係を示した($y = 0.82x + 48.9$, $R^2 = 0.9119$, $p < 0.001$: Fig.2)。

③術後における腫瘍、周囲低血流領域、および浮腫の関係

術後における周囲低血流領域の容積および残存腫瘍容積は、術前と同様に、残存腫瘍容積と相関関係を認めなかった($y = 0.07x + 78.0$, $R^2 = 0.0009$: Fig.3 left, $y = 0.65x + 41.7$, $R^2 = 0.072$: Fig.3 right)。一方、周囲低血流領域の容積は、浮腫容積と明らかな相関を示した($y = 0.93x + 25.8$, $R^2 = 0.943$, $p < 0.001$: Fig.4)。

④腫瘍摘出率、周囲低血流領域の縮小率、浮腫縮小率の関係

周囲低血流領域の縮小率と浮腫縮小率は、ともに腫瘍摘出率と統計学的有意な正の相関を示した($y = -0.69x + 95.8$, $R^2 = 0.539$, $p < 0.05$: Fig.5 left, $y = -1.16x + 120.8$, $R^2 = 0.554$, $p < 0.05$: Fig.5 right)。さらに、周囲低血流領域の消退率は、浮腫の消退率と、高い相関関係を認めた($y = 0.56x + 25.9$, $R^2 = 0.877$, $p < 0.001$: Fig.6)。尚、一例では、腫瘍の摘出率がマイナスの値を示したが、これは、biopsy後から検査までの間に腫瘍が急速に増大した症例であった。

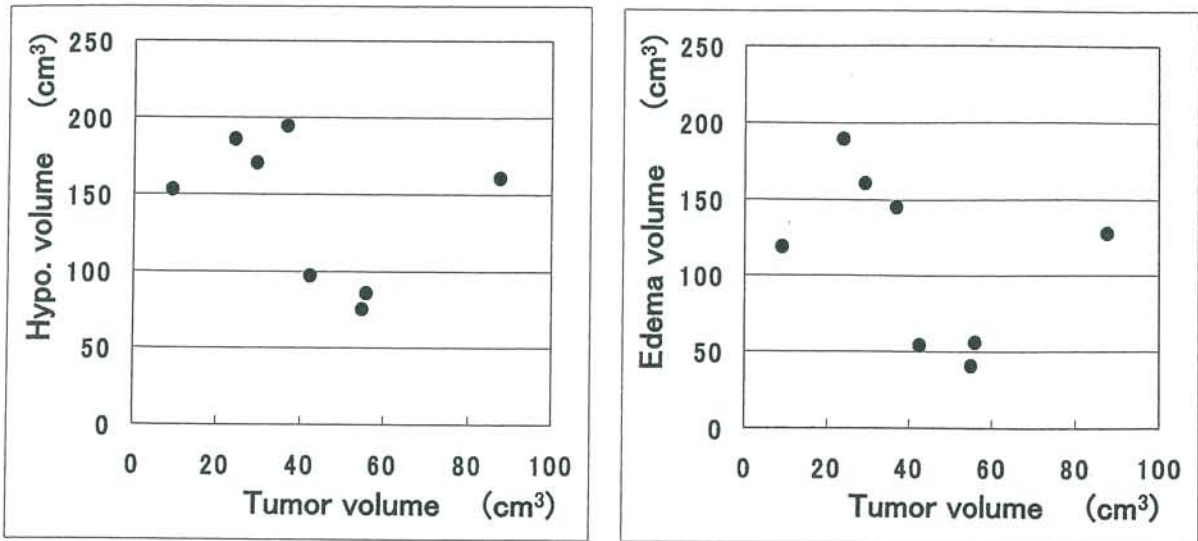
⑤症例提示

左側頭葉に発生した神経膠芽腫の症例である。術前MRI上の全脳容積は、 1270.6 cm^3 であった。T2画像上の浮腫は、術前 160.1 cm^3 、術後 13.5 cm^3 と縮小していた。ガドリニウム造影画像における腫瘍容積は、術前 29.4 cm^3 、術後 0.9 cm^3 で、96.9%の摘出率であった。

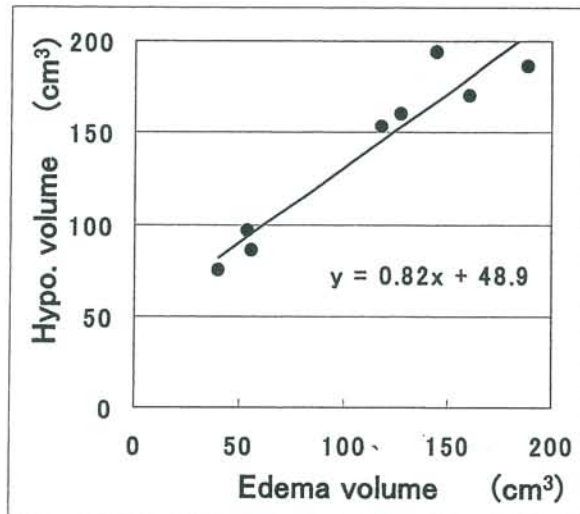
MRI上の正常側半球の容積値を基に、三次元SPECT画像を再構成した。術前の三次元画像では、左側頭葉を中心に血流低下領域が欠損像として描出されており、視覚的評価が容易であった(Fig.7)。腫瘍周囲の低血流領域の容積を算出したところ、 170.4 cm^3 を示し、術後、その容積は、 43.8 cm^3 と著明に縮小していた。

【考察】

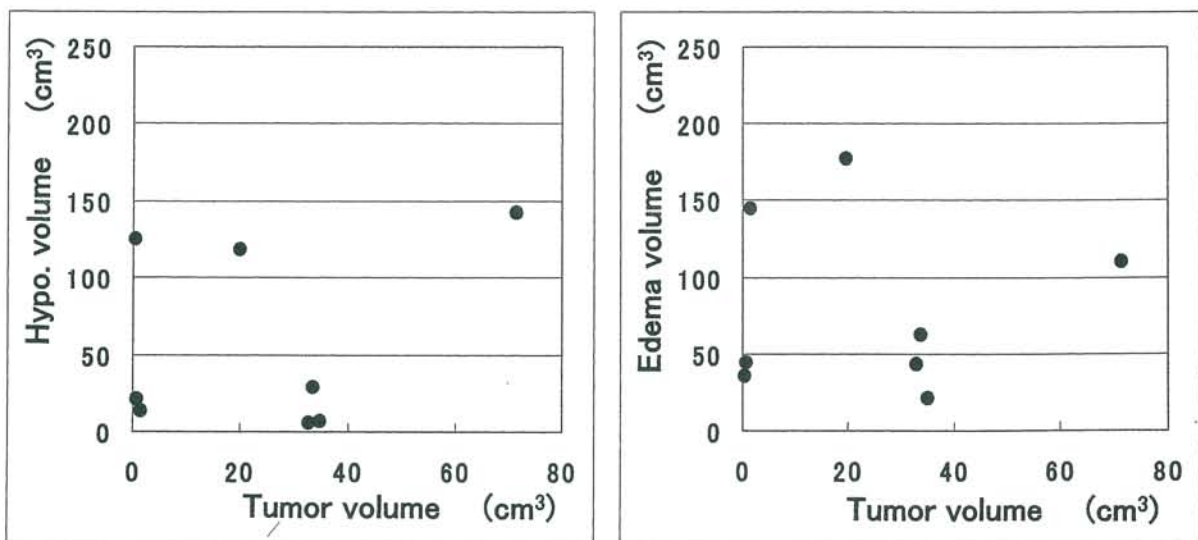
神経膠芽腫は、生物学的臨床的に極めて悪性度の高い原発性脳腫瘍のひとつであり、手術、放射線、化学療法による集学的治療が要求される。これらの中でも、外科的腫瘍摘出術は、病理学的検索を行う



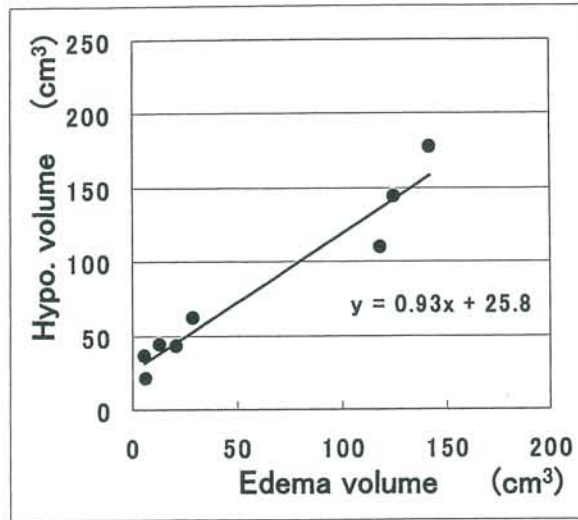
(Fig. 1)



(Fig. 2) $P < 0.01$

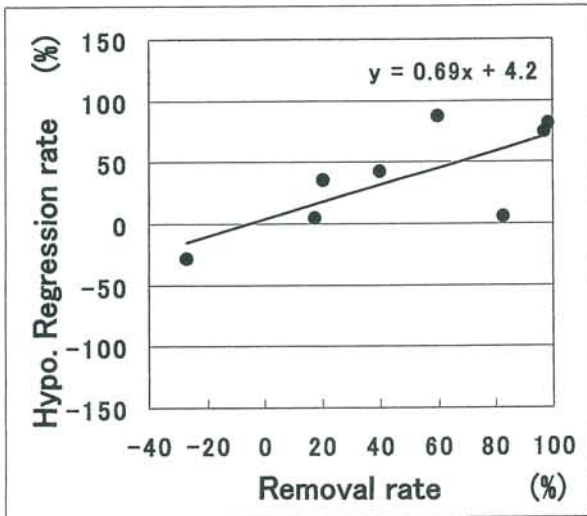


(Fig. 3)

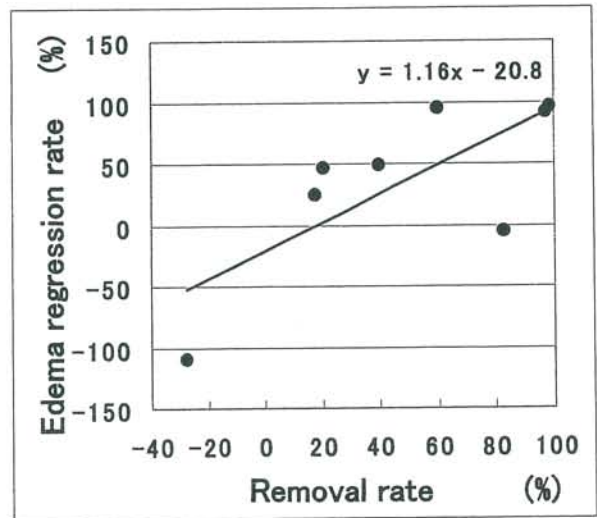


(Fig. 4)

P < 0.01

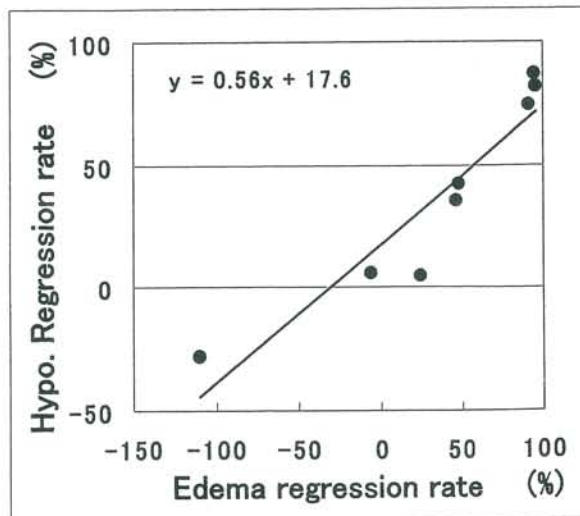


P < 0.05



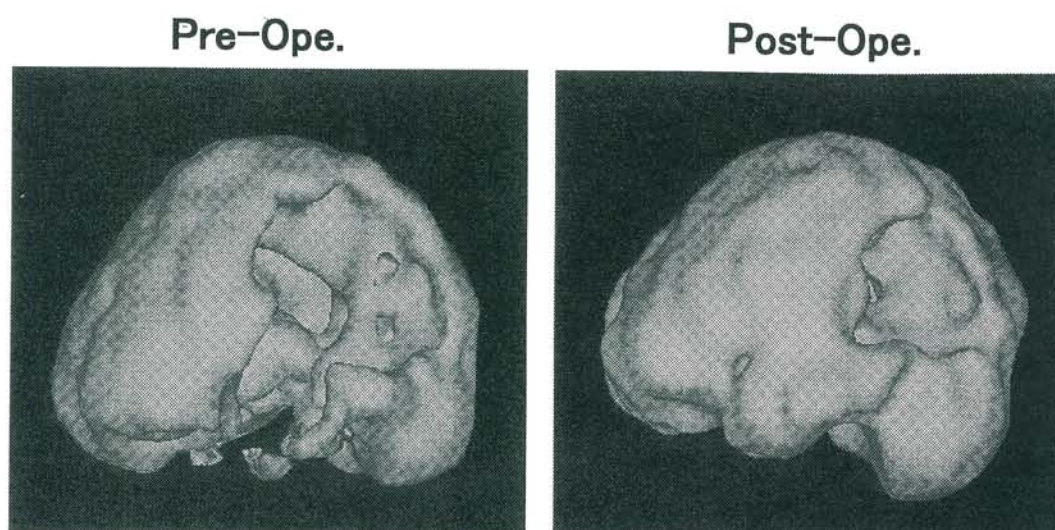
P < 0.05

(Fig. 5)



P < 0.01

(Fig. 6)



(Fig. 7)

とともに治療法として大きな比重を占め、その摘出率はCT、MR imagingを用いて評価されている。Lacroixらは¹⁾、98%未満の腫瘍摘出率では中間生存期間8.8ヶ月であったのに比較して、98%以上では13ヶ月と有意な延長を示したとし、MR imaging上の腫瘍摘出率が予後を推測するための指標として重要であると報告した。一方、周囲脳組織は、主に神経機能を有する脳細胞によって構成される領域であり、腫瘍摘出前後において、形態的变化のみならず、急激な頭蓋内環境の変化による様々な反応を起こしていることが推測される。

本検討の結果、術前腫瘍容積と術前周囲低血流領域の容積に相関関係はなく、また、術後残存腫瘍容積と術後周囲低血流領域の容積にも、相関関係を認めなかった。このことから、腫瘍容積に伴う機械的圧迫は周囲低血流領域の拡がりの発現に直接関与していないことが示唆された。PETにおいても、悪性神経膠腫の周囲脳組織の脳血流量は、CT上の腫瘍によるmass effectの有無に関わらず、低下していたと述べられており³⁾、本結果と同様の病態が報告されている。これに対して、手術前後での周囲低血流領域の縮小率は、腫瘍摘出率と正の相関関係を示し、周囲低血流領域は、外科的治療によって可逆的に改善することが明らかになった。悪性神経膠腫における周囲脳組織の局所脳循環動態は、血流量(regional cerebral blood flow : rCBF)の低下とともに、脳酸素摂取率(cerebral oxygen extraction fraction : OEF)、および脳酸素消費量(cerebral metabolic rate of oxygen : CMRO₂)が低下しているとされる^{3,4)}。その原因のひとつとして、悪性神経膠腫の浸潤が周囲脳組織に及ぶことによって、腫瘍本体と同様に嫌気性解糖を行っていることが指摘されている³⁾。確かに、浸潤性発育を示す神経膠芽腫は、T2強調画像上で高信号を示し、ガドリニウム

で増強されない、いわゆる“浮腫の領域”においても、腫瘍細胞が存在していることに異論はない⁵⁾。しかし、周囲脳組織の病態が、腫瘍浸潤を主体とするものであるならば、MR imaging上に造影される腫瘍部分のみを摘出しても、周囲低血流領域での血流の改善は認められないであろう。

今回の結果において、周囲低血流領域の拡がりや浮腫の拡がりや密接に関係しており、また、周囲低血流領域の縮小率においても、浮腫の縮小率と正の相関関係を示した。悪性神経膠腫の浮腫に関する報告では、造影MR imaging上に腫瘍が強く増強される程、浮腫の領域が拡大するとし、浮腫の発生原因のひとつとして腫瘍におけるBBBの破壊の程度が挙げられている⁶⁾。本結果では、腫瘍切除によって浮腫の拡がりが縮小していたことから、その可逆性を、単なる腫瘍のBBBの破壊のみで説明することは困難である。

以上、腫瘍周囲低血流領域の拡がりや浮腫と密接に関係し、その発生機序として、腫瘍の機械的圧迫や腫瘍浸潤は否定的であり、悪性腫瘍細胞の存在自体が強く関与していると考えられた。すなわち、toxic substance等の周囲脳組織に悪影響を与えていた因子が、腫瘍摘出によって軽減することで、浮腫とともに、その周囲低血流領域が縮小したものと推測されよう。

浸潤性発育を示す神経膠芽腫の周囲脳組織は、腫瘍成分と正常脳組織が混在し、外科的摘出の際に神経機能を有する正常脳細胞をも破壊せざるを得ない危険性を常にはらんでいる。近年では、術後の新たな神経症状の悪化を防ぐために、術前functional MR imagingや術中monitoringを用いてeloquent areaを同定する方法が一般化しつつある。しかし、これらの工夫を加えても、生命予後を延長させるべくgross total

resectionが可能な症例は限られている。一方で、今回の結果から、gloss total resectionにまで達することができなくとも、可及的に腫瘍を切除することは、周囲脳組織の低血流領域の拡がりを縮小させる上で効果的であると結論付けることができる。また、三次元SPECTは、脳腫瘍の治療前後での脳循環動態の拡がりをとらえる上で有用な評価方法であろう。

【文 献】

- 1) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001 Aug;95(2):190-8.
- 2) Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE. Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 1996 Jan;27(1):65-73.
- 3) Hino A, Imahori Y, Tenjin H, Mizukawa N, Ueda S, Hirakawa K, Nakahashi H. Metabolic and hemodynamic aspects of peritumoral low-density areas in human brain tumor. *Neurosurgery.* 1990 Apr;26(4):615-21.
- 4) Ito M, Lammertsma AA, Wise RJ, Bernardi S, Frackowiak RS, Heather JD, McKenzie CG, Thomas DG, Jones T. Measurement of regional cerebral blood flow and oxygen utilisation in patients with cerebral tumours using ^{15}O and positron emission tomography: analytical techniques and preliminary results. *Neuroradiology.* 1982;23(2):63-74.
- 5) Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg.* 1987 Jun;66(6):865-74.
- 6) Pronin IN, Holodny AI, Petraikin AV. MRI of high-grade glial tumors: correlation between the degree of contrast enhancement and the volume of surrounding edema. *Neuroradiology.* 1997 May;39(5):348-50.

化学療法後、組織成分に変化をきたした anaplastic oligodendrogliomaの一例

Anaplastic oligodendroglioma with histopathological change after chemotherapy.
~ A case report ~

自治医科大学附属病院大宮医療センター 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾

神田 大¹⁾、草鹿 元¹⁾、大森 義男¹⁾、篠田 宗次¹⁾、山田 茂樹²⁾

【要旨】

今回著者らはanaplastic oligodendrogliomaと診断した1症例に対し、約1年にわたり、計5回の化学療法を継続し、良好な経過をたどっていたが、急激な腫瘍の増大を確認した。治療方針決定のために再手術を施行し、病理組織所見の変化を確認した後、放射線療法を行った。その後の経過は良好であり、方針決定に再手術を選択したことが有用と思われた。

【はじめに】

1988年にCairncrossらがrecurrent anaplastic oligodendrogliomaに対する化学療法の高い有効性を報告した¹⁾。その一方、術後照射の有効性についてはまだ不明である。今回われわれはanaplastic oligodendrogliomaと診断し、化学療法のみを継続した一例を経験した。約1年にわたり良好な経過をたどりながら、画像上の急激な変化に対し再度手術を行い、その病理所見の変化から放射線療法に治療を変更した。Anaplastic oligodendrogliomaの治療方針について文献的考察を加えて報告する。

【症例】

症例：68歳、女性

主訴：右手がいうことをきかない。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年4月ころより包丁を持ったまま次の動作に移る、カタカナが書きにくい、電卓のキーをうまく押せないといった症状にて近医受診。精査にて左前頭葉に異常影を認め、精査加療目的にて当科入院となった。

入院時現症：意識清明、高次脳機能に明らかな異常を認めず。脳神経系に明らかな異常所見を認めず、運動系は右片麻痺MMT4/5レベルであった。軽度右側温痛覚の低下を認めた。他、明らかな異常理学所見などを認めず。

神経放射線学的所見：頭部CTでは、左前頭葉、運動前野を中心とした、境界不明瞭な単純にて低から等吸収域を認め、造影剤にて一部強く増強された。頭

部MRIにおいては、病変部位は、T₁強調画像にて等から低、T₂強調画像にて等から高信号を呈し、T₁強調画像ガドリニウム造影にて周囲に強い浮腫を伴う、比較的境界明瞭にほぼ均一に増強される直径3cm程度の腫瘍陰影を呈した(図1)。脳血管造影では腫瘍陰影を認めず、タリウムシンチでは、腫瘍に一致して中等度集積を認めた。ほか全身所見として転移を示唆するデータは得られず、術前診断として神経膠腫と考え、2002年10月17日腫瘍摘出術を施行した。肉眼的には全摘出と判断した。病理所見では、大部分がhoneycomb様構造を呈する細胞形態を呈し、血管はchicken-wire patternを呈し、oligodendrogliomaに典型的な所見であった(図2上)。しかし、一部には核異型が高度、核分裂像も散在し、細胞密度が増加する部分も存在し(図2下)、anaplastic oligodendrogliomaと診断した。

治療経過：病理診断に基づき、PCV変法を施行した。ACNU 100mg/day 1、Vincristine 1mg/day 1の点滴投与、Procarbazine 100mgの経口投与を2週間施行することを1クールと計画した。放射線療法は画像所見の変化を追跡し検討することとし、化学療法のみを継続した。投与量は2002年10月、2003年1月、5月、9月と同様で計4回の化学療法を施行した。投与中、若干の好中球減少、肝機能障害を呈したが、神経学的所見は術後改善し、血液学的所見の改善を確認して独歩退院、自立した生活を継続しながら入退院を繰り返し、化学療法を継続した。MRI画像の経時変化では、2003年5月、11月と、ガドリニウムにて増強される部分を

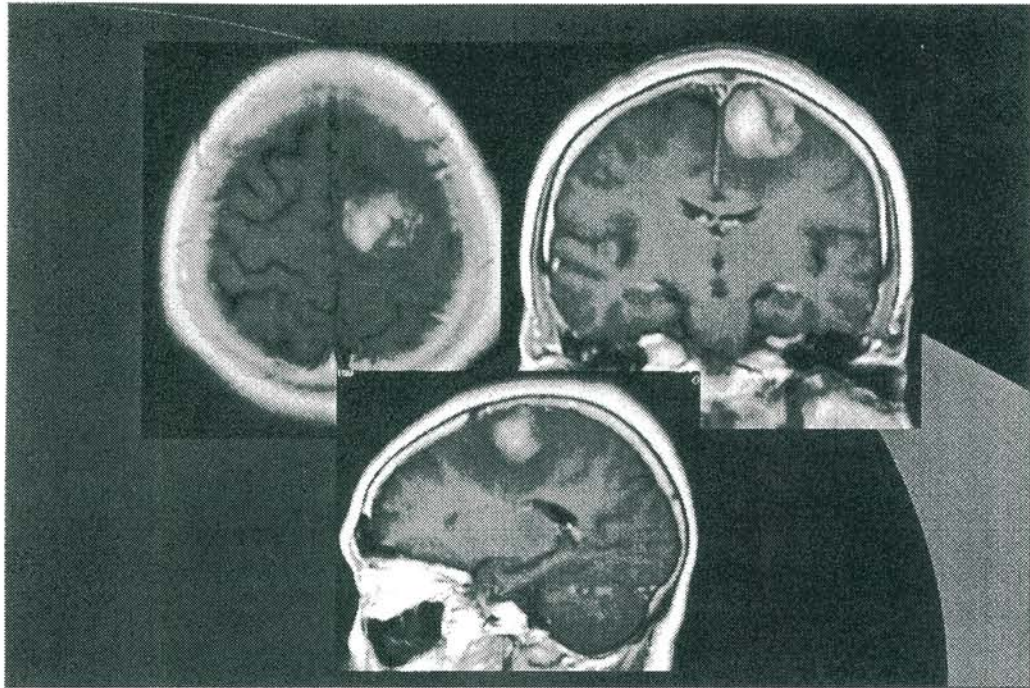


図1

2002年4月、頭部MRI T1強調ガドリニウム増強画像(軸位、矢状、冠状断)。左前頭葉premotor areaに、境界ほぼ明瞭なφ3cm大の腫瘍影を認める。腫瘍はガドリニウムにてほぼ均一に増強される。

若干認めたが、腫瘍陰影の増大は認めなかった(図3上)。ところが、2004年1月、5回目の化学療法終了直後の頭部MRIにて明らかな腫瘍影の増大を認めた(図3下)。神経学的には麻痺は明らかでなかったが、タリウムシンチでも高集積を認め、再燃と判断した。この時点で、引き続き化学療法を継続するか、変更するか、放射線療法を直ちに行うか、あるいは手術を行うかを検討した。方針決定に再度病理組織の確認が重要と判断し、2月12日、再度腫瘍摘出術を施行した。

病理所見では、前回に比べ細胞突起が豊富となり、また、Honey comb様の細胞構築も不均一となり、多形成の様相が強くなり、malignant gliomaの所見であった(図4)。特にoligodendrocytoma成分の減少を念頭に置き、術後速やかに放射線療法に治療を変更した。拡大局所照射、計54グレイ照射を行い、血液学的所見など、全身状態の安定を確認後、独歩退院とした。MRI画像上、新たな増悪の所見を認めず、2004年4月現在、外来にて経過観察中である。

【考察】

1988年、92年、94年のCairncrossら、あるいはSoffiattiらの報告をまとめると、Procarbazine、CCNU(lomustine)、VincristineによるPCV療法に対してanaplastic oligodendroglomaは約60-70%の感受性があるとされて

いる^{1,2,3,7,10}。これに対して、PCV療法後の再発について、次の選択肢として、文献的には1)supportive care、2)放射線療法、3)再手術、4)化学療法があげられる^{4,5,6}。とくに化学療法については文献的にはPaclitaxel、Irinotecan、Temozolomide、VP-16+cisplatinなどのcombinationという方法がある他に、PCV療法の次の選択肢として、カルボプラチンのPhase II studyなどが報告されている^{8,9,12}。しかし結果としては、一時的な画像上の進行停止があったとしても1年生存率が8.7%という成績に止まっている。今回の場合、白血球減少がPCV療法でもよく出現していたため、これ以上化学療法は不可能と想定していた。しかし、腫瘍影の増大に対して、再度病理組織を確認し、治療方針を決定する必要があると考え、再手術を施行した。

WHOの新しい組織分類ではoligodendrogloma、anaplastic oligodendroglomaと、oligoastrocytoma、anaplastic oligoastrocytomaは異なった範疇に分けられるが、oligodendroglomaと診断されながら、再発時にoligoastrocytomaへの変化した症例も報告されているが¹¹、病理組織所見の変化の確認により、グリオーマ構成成分と思われる部分が認められたということは、当初の病理所見はanaplastic oligoastrocytomaとすべきであったのかもしれない。また、もし従来と組織成分が同じであったら放射線療法を積極的に行っていたかについては、anaplastic oligodendroglomaに

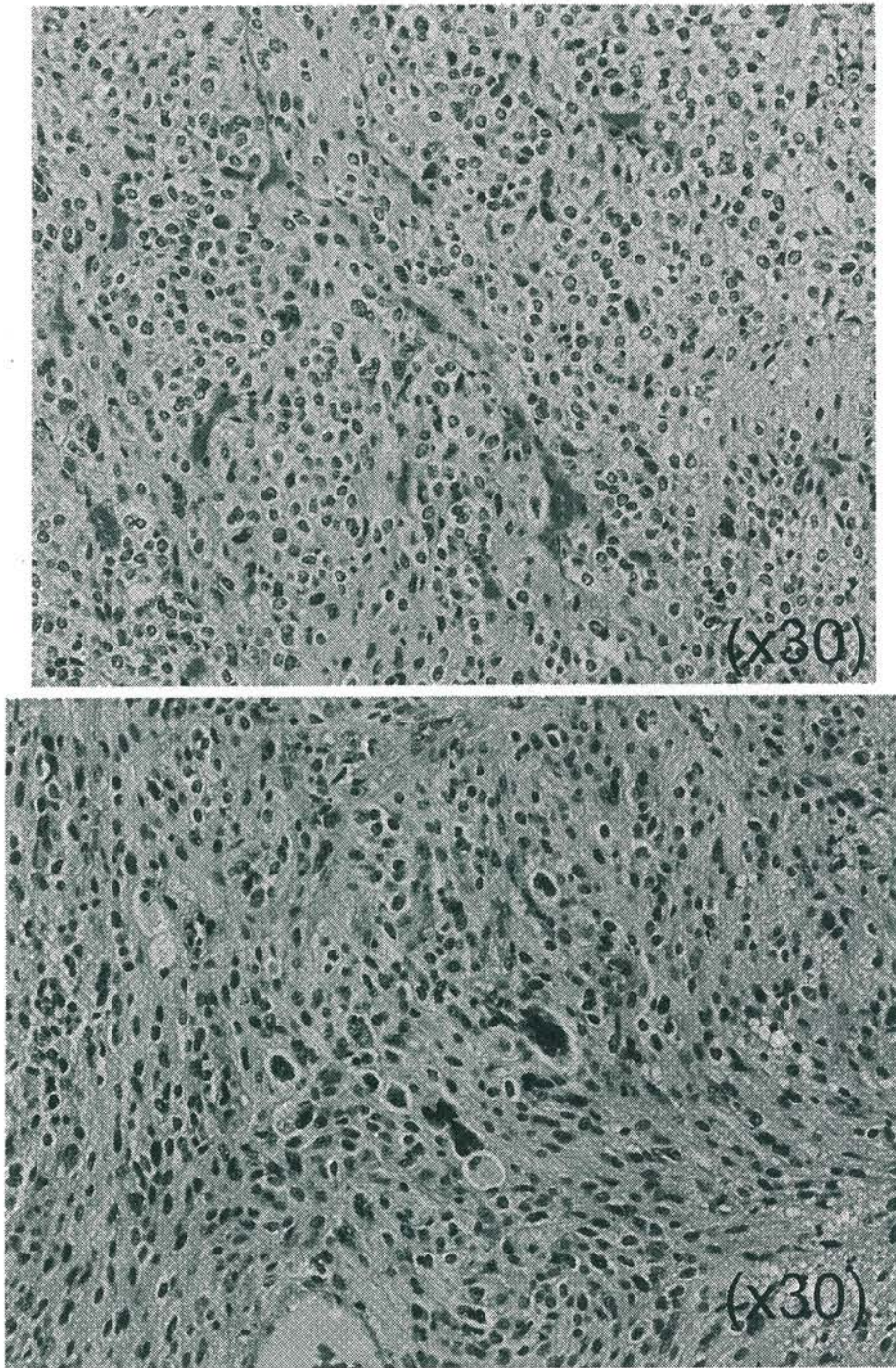


図2

上：honeycomb様構造を呈する細胞形態を呈し、血管はchicken-wire patternを呈し、oligodendrogliomaに典型的な所見を呈する(H&E染色, x30)。
下：一部には核異型が高度、核分裂像も散在。細胞密度が増加する部分も存在しanaplastic oligodendrogliomaと診断した(H&E染色, x30)。

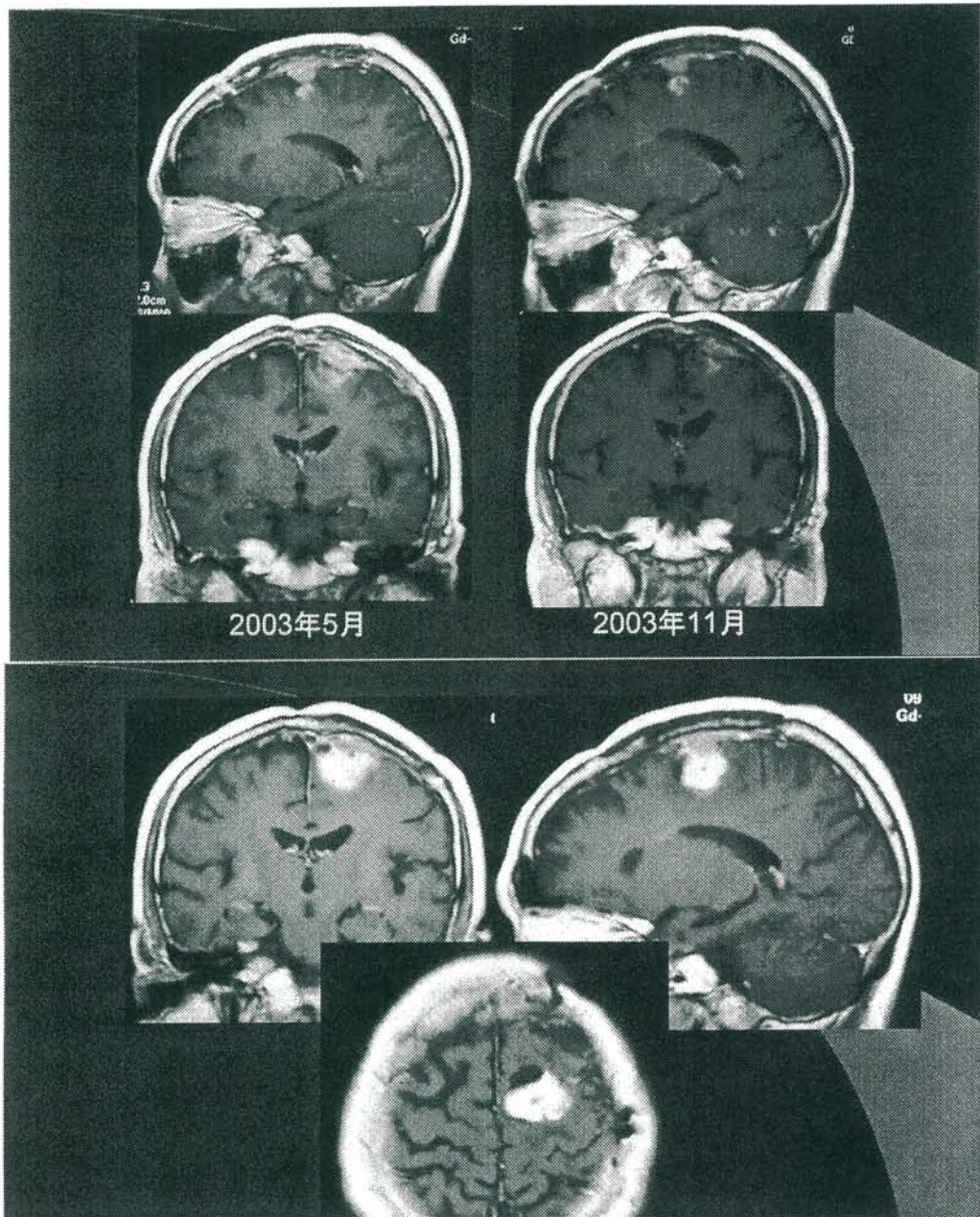


図3

上：2003年5月(左)および11月(右)頭部MRI T1強調ガドリニウム増強画像(矢状、冠状断)。術後増悪の徴候をほとんど認めない。

下：2004年1月、頭部MRI T1強調ガドリニウム増強画像(軸位、矢状、冠状断)。腫瘍の増大を認める。

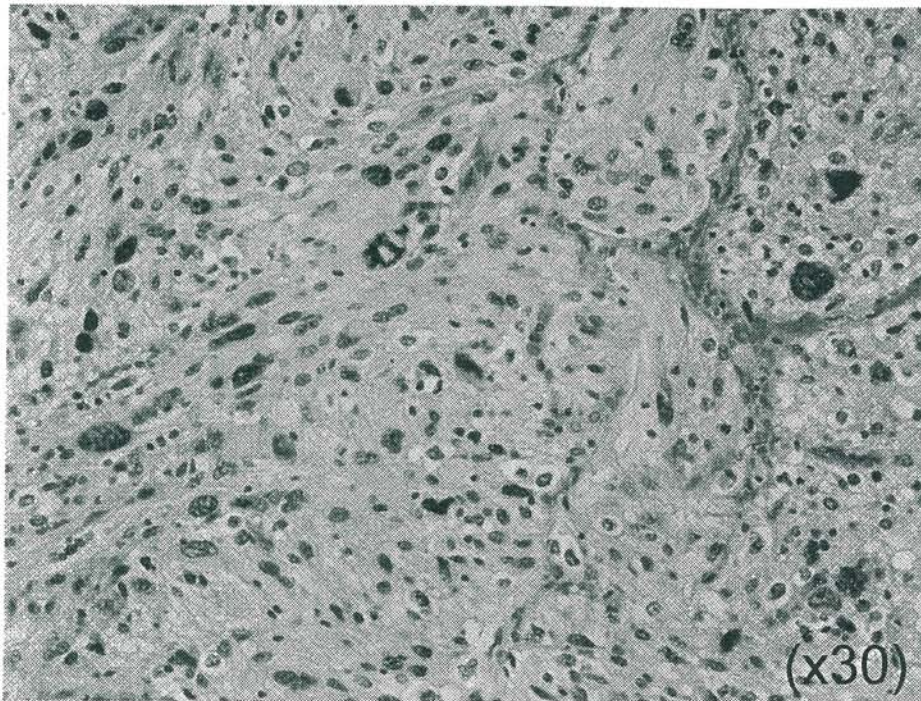


図4

2回目の手術後の病理所見。細胞突起が豊富となり、Honey comb様の細胞構築も不均一となり、多形成の様相が強くなった(H&E染色, x30)。

対する放射線療法に対する有効性が不明である以上、十分にinformed consentを得たうえでも、積極的な照射はなお検討の余地があったと考える。

【結語】

Anaplastic oligodendrogliomaの一例を経験した。化学療法が奏効した経過をたどったが、急激な画像変化に対して、あらためて組織変化を確認し、治療方針を決定する必要があると判断し、再手術を施行した。病理組織所見の変化の確認が治療方針決定に有用であると思われた。

【文献】

- 1) Cairncross JG, Macdonald DR. Successful chemotherapy for recurrent malignant oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1988;23:360-364
- 2) Cairncross JG, Macdonald DR, Ramsay DA. Aggressive oligodendroglioma: A chemosensitive tumor. *Neurosurgery* 1992;31:78-82
- 3) Cairncross G, Macdonald D, Ludwin S, Lee D, Cascino T, Buckner J, Fulton D, Dropcho E, Stewart D, Schold C, Wainman N, Eisenhauer E. Chemotherapy for anaplastic oligodendroglioma. *J Clin Oncol* 1994;12:2013-2021
- 4) Chamberlain MC, Kormanik PA. Salvage chemotherapy with paclitaxel for recurrent oligodendrogliomas. *J Clin Oncol* 1997;15:3427-3432
- 5) Chinot O, Honore S, Dufour H, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent oligodendroglioma. *Neurology* 2001;57:340-342
- 6) Kyritsis AP, Yung WKA, Bruner J, Gleason MJ, Levin VA. The treatment of anaplastic oligodendroglioma and mixed gliomas. *Neurosurgery* 1993;32:365-371
- 7) Macdonald DR, Gasper LE, Garincross JG. Successful chemotherapy for newly diagnosed aggressive oligodendroglioma. *Ann Neurol* 1990;27:573-574
- 8) Peterson K, Paleologos N, Fortyth P, Macdonald Dr, Cairncross JG. Salvage chemotherapy for oligodendroglioma. *J Neurosurg* 1996;85:597-601
- 9) Soffietti R, Nobile M, Ruda R, Borgognone M, Costanza A, Laguzzi E, Mutani R. Second-line treatment with carboplatin for recurrent or progressive oligodendroglial tumors after PCV (Procarbazine, Lomustine, and Vincristine) chemotherapy. A phase II study. *Cancer* 2004;100:807-813

- 10) Soffietti R, ruda R, Bradac GB, Schiffer D.
PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas
and oligoastrocytomas.
Neurosurgery 1998;43:1066-1073
- 11) Tamura M, Zama A, Kurihara H, Kano T, Imai H,
Ishiuchi S, Iwai T, Naito I. Clinicohistological study
of oligodendroglioma and oligoastrocytoma.
Brain Tumor Pathol 1997;14:35-39
- 12) van den Bent MJ, Keime-Guibert F, Brandes AA,
et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients
with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after
standard radiotherapy and chemotherapy.
J Clin Oncol 2001;19:2449-2455

悪性神経膠腫例に対する在宅療法の問題点

Problem of home medical care for malignant glioma

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科

森谷 匡雄、長島 悟郎、藤本 司、鈴木 龍太、浅井 潤一郎、糸川 博、張 智為

【はじめに】

現在悪性神経膠腫に対する決定的な治療法はなく、神経膠芽腫の場合、確定診断後の平均生存期間は1年未満と依然として低値のままである。こうした中で、初発の神経膠腫に対し我々は手術・放射線・化学療法などの積極的な治療を試みるが、いつ治療を中断して末期終末医療へ移行すべきなのかなど、神経膠腫の終末期医療に対する問題点がなかなか議論の対象とならない現実がある。癌の末期医療に比較すれば、脳腫瘍で終末期医療が必要となる母集団は極めて少なく、脳腫瘍に対する社会的な理解不足が、大きく介護者の負担となっている。今回は我々が経験した症例から、悪性神経膠腫における末期在宅療法の特徴とその問題点をあげ、検討を行った。

【症例】

対象は26才～58才の5症例である。初回病理診断はdiffuse astrocytoma 2例、anaplastic astrocytoma 1例、glioblastoma 2例であり、観察期間は9～48ヶ月間であった。

【症例①】

男性。39歳の時頭痛にて発症した。腫瘍摘出術を施行し、病理診断はglioblastomaであった。その後focal radiationを合計55.2Gy施行し、VCR・ACNUによるchemotherapyを施行した。以後1年4ヶ月にわたってVCR・ACNUによる維持chemotherapyを施行した。経過中吃逆を強く認め、食事摂取が一時困難となりIVHにて栄養管理を行うなど、結局在宅療法へうまく移行することができず、発症後4年で永眠した。最終入院期間は49日間と長期に及んだ(Fig.1)。

【症例②】

男性。37歳の時運動性失語にて発症した。腫瘍摘出術を施行し、病理診断はdiffuse astrocytomaであった。Focal radiationを合計54Gy施行したが、chemotherapyに対して非常に抵抗性であり、様々なchemotherapy(VCR+ACNU, ACNU+CDDP, ICE)を施行した。その後、腫瘍の増大による右片麻痺・意識障害・尿失禁などの症状が顕在化し、全身状態も悪化していっ

た。治療の終了を検討したが、家族の同意を得る事が出来ず、末期に至るまでchemotherapyを継続した。最終入院期間は28日間に及んだ(Fig.2)。

【症例③】

男性。57歳の時頭痛にて発症した。Biopsyによる病理診断はanaplastic astrocytomaであった。Focal radiationを合計60Gy施行し、VCR・ACNUによるchemotherapyを施行した。以後VCR・ACNUによる維持chemotherapyを施行している。頻回に痙攣発作や意識混濁を起こしているものの、救急室の受診や短期入院を繰り返すなどのバックアップ体制もあり、現在まで在宅医療を継続している(Fig.3)。

【症例④】

男性。26歳の時頭痛にて発症した。腫瘍摘出術を施行し、病理診断はglioblastomaであった。家族・本人が疾病のことを十分に理解し、担当医師を説得したうえで、死亡する数ヶ月前まで海外旅行を繰り返していた。最終入院期間は19日間であった(Fig.4)。

【症例⑤】

女性。32歳の時痙攣発作にて発症した。腫瘍摘出術を施行し、病理診断はdiffuse astrocytomaであった。初発から6年を経過してglioblastomaと診断された。失語・同名半盲・右片麻痺等様々な症状を呈したが、遺伝子治療の可能性など様々な介入をおこなった。末期在宅医療においては、夫の強い希望もあり在宅IVH治療へ移行した。亡くなる直前まで在宅にて治療を続け、最終入院期間は2日間であった(Fig.5)。

【考察】

当院は都内の病院と異なり、リハビリテーション病院を併設するなど、在宅医療を含めた地域に根ざした医療が可能な条件を整えている。こうした環境の中で、在宅医療をスムーズに進めてゆくために、医師・看護師をはじめとしたコ・メディカルが患者と家族に適切な介入を行っているが、なかなか在宅医療に移行できない症例もある。自験例では、症例1・2がそれにあたる。症例1に対しては患者・家族に様々なアプローチを行ったものの、本人の強い希望



Figure 1

98.04

99.09

01.05

01.11

01.12

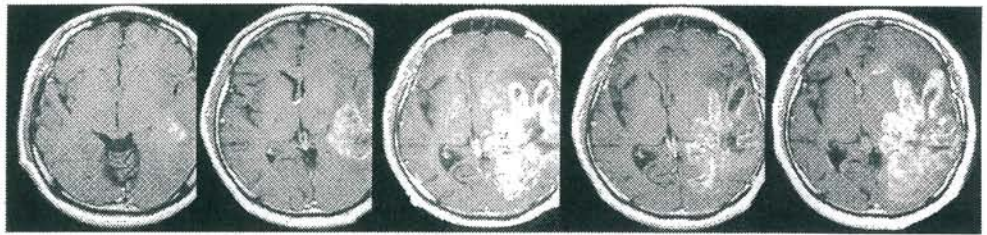


Figure 2

02.08

03.06

03.11

04.01

04.03



Figure 3

03.01

03.10

03.12

04.01

04.03

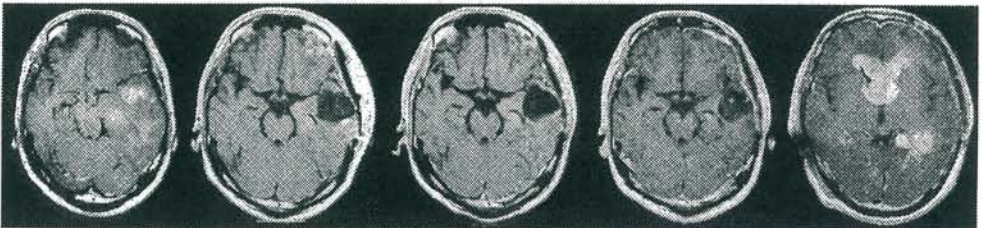


Figure 4

01.02

01.03

01.07

01.12

02.02

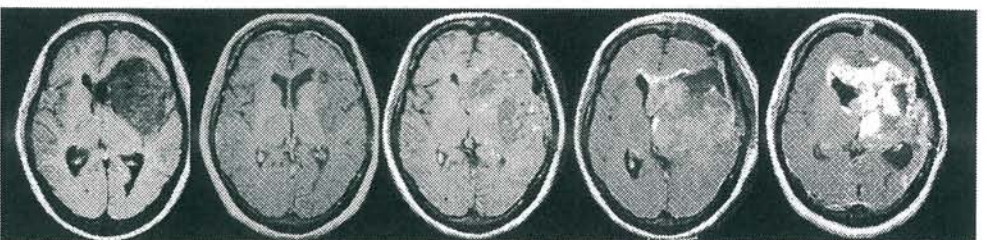


Figure 5

93.02

97.09

00.03

00.11

01.02

で末期在宅医療に移行できなかった。在宅IVHも考慮しアプローチを行ったが、患者本人の「家族に迷惑をかけたくない」という気持ちから、患者自身の同意を得ることが出来なかった。症例2では経過中、脳腫瘍の増大及び化学療法の副作用による全身状態の悪化を認めたとにも拘わらず、治療終了時期の同意が得られず、末期に至るまでchemotherapyを継続したため、末期在宅医療への移行の機会を失った。

在宅医療を継続できた例として症例3～5を呈示した。症例3においては、状態の変化が患者や家族の不安感を非常に強くしていたが、救急室をはじめとする受け入れ態勢が安心感をもたらし、現在においても在宅医療が継続できている。症例4は医師が患者の置かれている状況を率直に説明した上で、患者と家族のQOLを高めることに成功した例である。海外旅行については、痙攣の可能性など不安材料はあったものの、家族の強い希望があった為、急変時の対処方法を指示し診断書を交付するなど十分なバックアップを行った。症例5については、患者がどのような状況に置かれているように、患者と家族が望む限り在宅医療を継続できる事を示した例である。

しかし呈示した症例の中で、在宅療法にうまく移行できなかった例はもちろん、在宅療法を継続できた例においても、様々な問題点が認められた。悪性神経膠腫は意識障害や痙攣・麻痺などの通常の末期医療とは異なる不安定な症状が見られることが多い。こうした症状は腫瘍の増大にかかわらず起こるもので、腫瘍の局在や脳浮腫の存在によりこれらの症状を来し易くなる。内服治療にて症状を抑えることは非常に困難であり、嚴重な管理のもと、頻回な点滴治療による管理を必要とすることも多い。脳腫瘍に対しての専門的な知識の乏しい訪問医や訪問看護師に、こうした管理をゆだねることは困難であり、患者や家族の不安をより強くさせてしまう可能性がある。このことが、脳腫瘍の終末期医療に対する患者や家族の消極性の大きな要因となっている。在宅医療を勧めるためには、患者や家族が悪性神経膠腫という病気の性質を理解し、なぜ在宅医療を行うかということの正しく理解する必要がある。欧米では痙攣発作、痛み、呼吸困難、幻覚、不穏、意識障害など、想定される様々な症状に対しての対応方法が決められている¹⁾。Tableに脳腫瘍の末期に認められる主な症状を挙げたが、こうした想定される症状を介護者に十分説明し、対応方法を指示し、インフォームドコンセントを得ることが、末期在宅医療を成功させる鍵となる²⁾。医師や看護師・ケースワーカーと患者家族が話し合い、正しく理解を得ることが大事である。

脳腫瘍に対する終末期医療で必要となる第二点は、病院でのバックアップ体制を充実させることである。訪問医や訪問看護師が患者を十分にfollowすることも

Table 1 脳腫瘍症例に見られるの末期症状 (Voltz R, et al, 1997)

symptoms	rate
fatigue	80 – 100%
anorexia	80 – 90%
pain	60 – 85%
constipation	40 – 80%
nausea	60 – 75%
alteration of consciousness	40 – 75%
death rattle	50 – 56%
incontinence	53%
restlessness	42%
dyspnea	8 – 28%
sweating	14%

大切だが、病院症状に変化が認められたとき、必要であれば救急外来を気軽に受診でき、必要であれば入院できるようなシステムが必要である。

第三点は、経済的・人的問題であった。在宅医療を行う上で利用できるものとして、介護保険や身障者認定があるが、介護保険については60歳以上という制限があるため、これを利用出来る患者は少ないのが現状である。脳出血や悪性神経膠腫による精神症状の出現で40歳以上でも介護保険を得ることが可能であるが、やはりその門戸は狭いといわざるを得ない。また、身障者認定においても症状固定に時間がかかるため、状態がよい間にこの制度を利用する事は難しく、受給期間も短くなってしまう。さらに、一家の稼ぎ手が介護の中心となることが多く、経済的にも非常に苦しいのが実情である。

さらに第四点として、末期癌に比較すると極めて症例数が少なく、ヘルパーをはじめとした経験のある人材の開発が困難であるため、症状にあわせた十分な介護が出来ない事も問題点の一つである³⁾。

そして最後に治療上の問題点として、医師の間での統一された基準がないことが挙げられる。Karnofskyが決められた数値を下回った場合は決して治療を行わないと言う厳格な適応がないことや、気管挿管などを含めた延命治療に対するコンセンサスの欠如などが、大きな問題点となる。最後入院期間が長期間に及んだ結果、悪性神経膠腫の平均余命が延びたと言う議論は、QOLの観点からみるとあまり意味をなさないと考えらるべきだろう。

【結語】

悪性神経膠腫における適切な終末期医療のために
は

- 1) 神経膠腫を治療する脳神経外科医自身が、放射線療法・化学療法を含めた治療の適応を厳格にすること。
- 2) 個々の症例に対して適切な終末期医療への介入ができること。
- 3) 終末期に起こる様々な症状に対して適切な、過剰でない治療ができること。

以上のことに対して、終末期医療に関わる者の意識改革が必要と考えられた。

【文献】

- 1) Carver AC, Vickrey, BG, Barnat JL, et al: End-of-life care. Neurology 53: 284-293, 1999
- 2) Voltz R, Borasio GD: Palliative therapy in the terminal stage of neurological disease. J Neurol 224 [Suppl 4] S2-S10, 1997
- 3) Amato AA: Malignant Glioma: Coping with a Devastating Illness. J Neurosci Nurs 23(1):20-22, 1991

悪性脳腫瘍における患者および家族への支援の現状

In-home Palliative Care and Medical Support for Patients with Malignant Brain Tumors

社会保険中央総合病院 脳神経外科¹⁾、竹田クリニック²⁾

武田 泰明、古場 群巳、高草木 宏之¹⁾、竹田 秀一²⁾

【はじめに】

悪性脳腫瘍は、従来、長期入院化の傾向が強く在宅医療の導入が困難とされてきた。しかしながら医療情報の開示が進み患者自身、家族が初期治療の段階から終末期まで療養の場を選択できる範囲が拡大し、在宅医療も重視されるようになってきた。また医療制度の変化として2000年4月介護保険導入、180日超入院への特定療養費制度の導入、急性期入院加算などの要件の短縮などがあり、長期入院は敬遠せざるを得ない¹⁾。これらが在宅医療を推進せざるを得ない背景であるが、痙攣、意識障害、高次脳機能障害など悪性脳腫瘍に伴う症状の特異性、また都会の核家族化や住宅事情などから必ずしも円滑に行かない場合もあり得る。今回、当院における在宅医療支援状況を分析し、在宅医療へ移行するための問題点を踏まえて報告する。

【対象と方法】

転移性脳腫瘍を除き、1994年～2004年4月、過去10年間の当院における悪性神経膠腫48例、悪性リンパ腫12例、その他(悪性髄膜腫、中枢神経MFH、血管外皮腫、髄芽腫、PNET)8例の計68例を検討した。

【症例①】

51歳、男性、会社員、痙攣発症、R.frontal gemistocytic astrocytoma (Fig.1A)、後にgliomatosisに変化(Fig.1B)、全罹病期間；33mon、全在宅支援期間；12m

初期治療(第1回入院；1998.9.17～99.1.18；部分摘出+IAR)の後、PS 100%にて社会復帰した。通院でIFN維持療法を行っていたが、7.5ヶ月後に軽症脳梗塞を併発し(第2回入院)、その後、徐々に高次脳機能障害が進行、復職不能となった(第3回入院)。患者の妻から自発的に在宅療養を希望され、在宅医療導入となった。当初は当院在宅看護室からの訪問看護を主体に支援を行っていたが、2000年4月の介護保険開始を機に当院在宅看護室から訪問看護ステーションへ移行、介護保険は脳梗塞で取得し、開業往診医を確保し主治医との連携を緊密にした。身障1級も取得、内視鏡的胃瘻

造設(第4回短期入院)を実施した。妻の2週毎の定期的外来受診を継続し、約4.5ヶ月にわたる精神的支援を行った。在宅医療上の問題点として部分痙攣が頻発したため、往診医に対してそのコントロールに関してsteroid調整など専門的アドバイスを緊密に行う必要があった。その後、脱水、肺炎、痙攣重積を契機に再入院(第5回入院)、約6ヶ月の経過で腫瘍死に至った。

【症例②】

61歳、女性、主婦、痙攣発症、R.frontal anaplastic astrocytoma (Fig.2A)、全罹病期間；20mon、全在宅支援期間；13m

初期治療(第1回入院；2002.3.21～9.12；亜全摘+部分摘出+IAR)の後、PS 50%にて退院、約5ヶ月にわたり娘の介助のもとに車椅子で外来通院しIFN維持療法を継続したが、再発が明らかとなった(Fig.2B)。併存疾患の脳梗塞により介護保険を取得した。その後、発熱、脱水のための短期入院(第2回入院)、在宅IVHヒックマンカテ留置(第3回入院)を経て、家族の希望で本格的な在宅医療に移行した。身障1級を取得、娘は退職して介護に専念した。往診医と訪問看護ステーションと連携し、娘に約3週間毎に外来受診してもらい、精神的支援と医療的アドバイスを継続した。栄養は経胃管と在宅IVHを組み合わせて行った。終末期には部分痙攣が頻発したが、往診医にsteroid調整などの専門的アドバイスをし、家族には終末期でも患者を自宅で看取る強い意志があったため再入院には至らなかった。当初、在宅医療導入時には患者の病勢から数ヶ月の余命と思われたが、約8ヶ月生存され在宅のまま永眠した。

【症例③】

79歳、女性、主婦、歩行障害、失語症で発症、L.parietal GM (Fig.3A)、全罹病期間；8mon、全在宅支援期間；4.5m

初期治療(第1回入院；2003.2.21～5.20；全摘出+放射線、IFN療法)の後、PS 40%にて退院。当初は高齢のため初期治療、手術自体も躊躇した家族であったが、

術後元気になったため在宅医療に強い意欲を示した。居住マンション階下の開業往診医と訪問看護ステーションとの連携で支援を行った。介護保険導入、月1回の夫、娘の外来受診を継続し、家族の精神的支援を行った。栄養は終末期まで経口摂取であった。4.5ヶ月の後、意識レベル低下、痙攣があり往診医の指示で再入院となった(第2回入院)。再発が判明し(Fig.3B)、積極的治療を中止、26日後に腫瘍死に至った。

【症例④】

51歳、女性、会社員、左上肢しびれ感、脱力発作で発症、R.temporal anaplastic astrocytoma (gliomatosis)(Fig.4A)、全支援期間；2mon

初期治療(第1回入院；2000.1.7～4.15；部分摘出+IAR)の後、PS 100%にて社会復帰した。外来IFN維持療法を施行していたが10ヶ月後、活動性低下、頭痛、癲癇発作のため就業困難となった。MRIでは放射線壊死が判明した(Fig.4B)が、患者は入院を拒否、やむなく約2ヶ月にわたり、家族(夫・叔母)との頻回の連絡と指導を行いながら在宅支援を行った。その後、患者は再入院に応じ(第2回入院)、NecrotomyとV-P shuntを施行した。左片麻痺を残したが、車椅子移乗と介助で経口摂取可能なまで回復した。病変は停止性となり、身障手帳2級取得し当初は在宅療養準備をしたが、家族介護力の不足のためやむなく療養型病院へ転院した。

【過去10年の悪性脳腫瘍の退院後在宅医療の状況】

(Table 1)

介護保険開始の2000年4月前後で比べると、在宅医療へ移行は、2000年4月の介護保険導入前に比べ導入後は明らかに増加していた。悪性脳腫瘍においても社会的資源、福祉制度や医療連携の利用拡大に伴う在宅医療推進の一端が窺われた。一方で、転院、施設転所については、退院困難者がやむなく療養型病院などへの転院を余儀なくされる場合が増加していた。

【考察】

当院は中規模急性期総合病院であり、療養型病床、緩和ケア病床などは有さない。病院によっては、自前で訪問看護診療体制を構築する方策もあり得るが、当院訪問看護体制は、2000年4月介護保険開始後、残念ながら在宅訪問看護室の実質的縮小となり介護保険患者の居宅サービスには積極的関与できない実情がある。これらは、長期入院になりがちであり在宅医療導入が困難な悪性脳腫瘍患者さんにとって病院単独ではけっして好都合な支援態勢とは言えない。しかしながら我々は、地域の中核病院の責務として、医療連携、訪問看護ステーションとの連携のもとに在宅医療支援体制を整え、悪性脳腫瘍患者であっても患者家族

の要望があり条件が整えば、積極的にこれを推進していく方針をとっている。

在宅医療導入と支援をしていく上で何が必要であろうか。在宅医療への移行が比較的円滑に推進可能であった事例(症例1,2,3)と移行不能あるいは移行しても途中断念せざるを得なかった事例(症例4)を分析すると、在宅医療支援の成否は患者家族の介護力に依存するところが大きい。MSWとの早期連携をはかり、患者家族の介護力の実態を評価、経済的及び人的援助となる在宅介護、福祉制度の積極的申請と利用が不可欠である。介護保険では悪性脳腫瘍は特定疾患ではなく、患者は介護、福祉制度の恩恵に与りにくい身体機能障害を有しない高次脳機能障害のみの場合もあるが、今回提示した症例のように年齢、併存疾患、病態によりほとんどの場合において申請取得可能である。身体障害者手帳、精神障害者公費負担なども利用可能である。早めに初期治療後の方針、予後の説明、退院日の設定などを患者家族に提示し、MSWより福祉、介護の専門的情報提供、担当看護師による在宅ケアの教育をはかるべきである²⁾。長期の何クールにもわたる化学療法などに固執して入院中の再発、合併症により退院の機会を失することがないように配慮も必要である。

訪問看護、訪問診療、医療連携の態勢作りのため、また患者家族の受け入れのため脳腫瘍特有の症状や病態の緩和が前提であり、再発、放射線壊死、合併症の制御に特に注意を払う必要がある。栄養路の確保には、内視鏡的胃瘻造設や在宅IVHが有用である。診療所の往診医が確保できるか否かが重要であり、緊密な双方の連絡と専門的アドバイスが欠かせない。忘れてはならないことは、患者の直接外来受診が無理な場合でも家族に主治医に定期的に受診させ、急変時の対応教育と精神的支援を継続すること、往診医との間でその状況報告を定期的にやりとりすることが重要である。さらに初期治療に関わった病院側の責務として痙攣重積、肺炎などの急変時と終末期の最終的な受け入れを保証しておくことが重要です。これらは患者家族にとって、病院と太いパイプで結ばれているという安心感を抱かせ、在宅医療の維持推進において特に配慮しなければならない。

家族ぐるみで有意義な在宅療養を行い、終末期を当院で迎えた症例においても終末期も最後まで自宅で看取られた症例においても、患者家族の満足度は非常に高かった。一方で残念ながら当院においても、退院困難者がやむなく療養型病院などへの転院を余儀なくされる割合が増加していた。悪性脳腫瘍の治療に携わる脳神経外科医として、少しでも長い期間useful lifeが確保されるように積極的に在宅医療の推進をはかる努力が今後も必要である。

Case1. 51yrs. Male R. frontal Gemistocytic Astrocytoma

1998.9

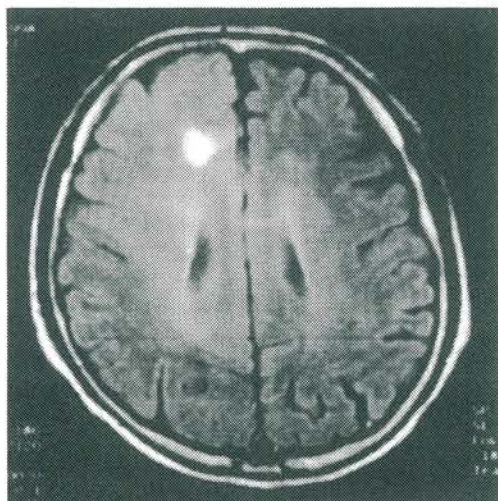


Fig.1A

2000.1 gliomatosis

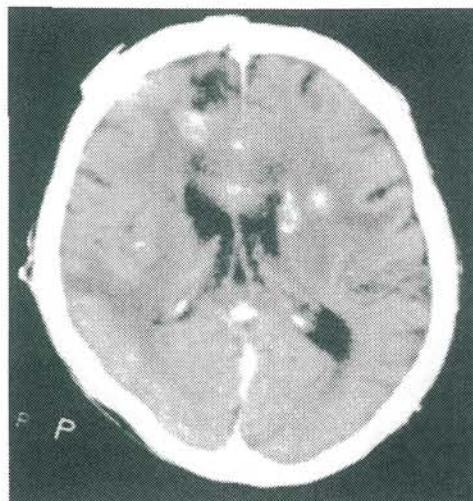


Fig.1B

Case 2. 61yrs. Female R.frontal Anaplastic Astrocytoma

2002.3



Fig.2A

2003.2 recurrence



Fig.2B

Case 3. 79yrs. Female L. parietal GM

2003.2

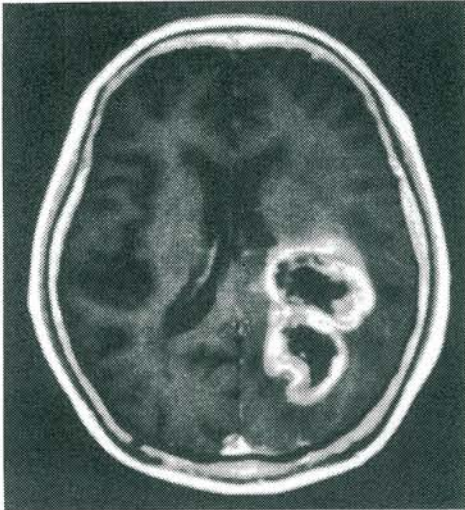


Fig.3A

2003.10 recurrence

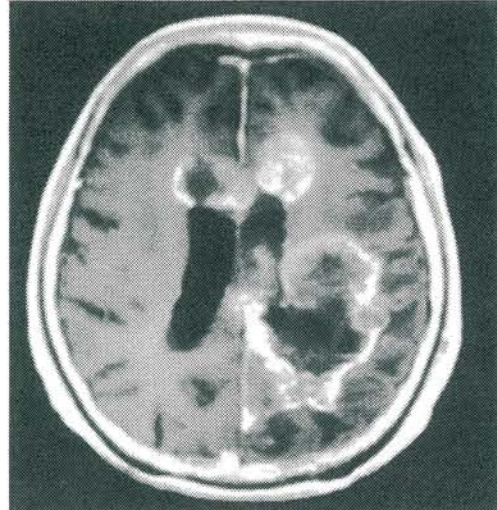


Fig.3B

Case 4. 51yr. Female R.temporal Anaplastic Astrocytoma (gliomatosis)

2000.1

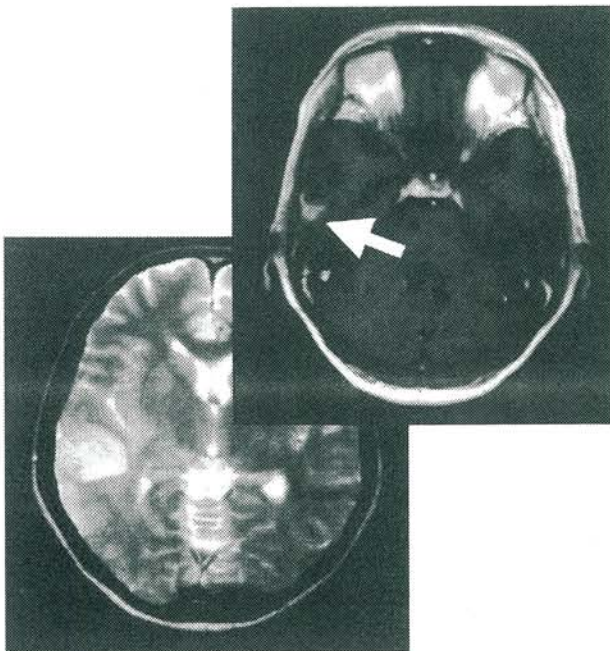


Fig.4A

2001.3 rad. necrosis

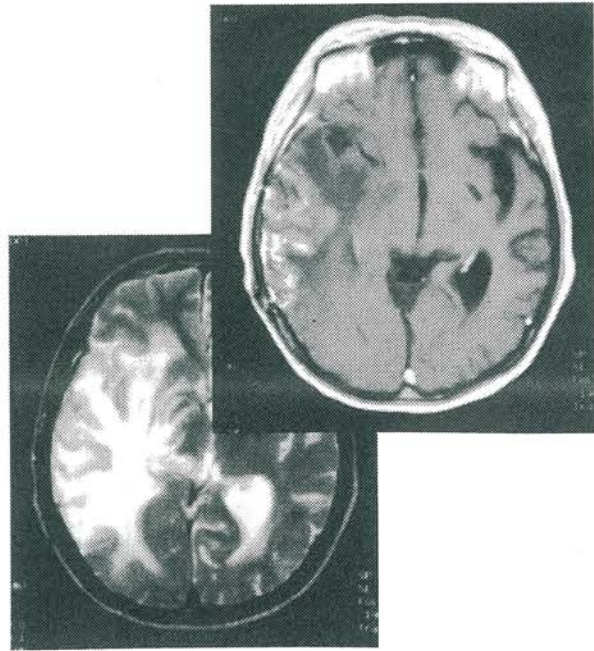


Fig.4B

Table 1

悪性脳腫瘍 全68例	1994～ 2000.3	2000.4～
退院後, 在宅医療	59.3	88.9
A 訪問看護, 訪問診療, 医療連携のいずれかを受けている	20.0	25.0
B A以外, 在宅介護, 福祉制度の利用のみ	8.6	12.5
C 主治医の助言, 指導, 家族主体の介護のみ	48.6	37.5
D 転院, 施設転所	17.1	37.5
E その他 (特に支援なし, 中断)	5.7	0

(%)

【結語】

昨今、医療情報の開示により患者家族が療養の場を在宅に求める傾向が高まっているが、入院期間の短縮化などを前提とした医療制度の変化と相まって、今後、悪性脳腫瘍においても在宅医療の重要性は増大すると考えられる。これらを踏まえ、地域の急性期中核病院として医療連携のもとに積極的に在宅医療支援体制を整えていく必要がある。

【文献】

- 1) 田城孝雄 編著, 坪井永孝 監修, がんの在宅医療, 東京: 中外医学社; 2002
- 2) 泉山仁, 国井紀彦, 松本浩明, 和田晃, 広田暢夫, 飯田昌孝, 阿部琢己; 当院におけるGlioblastoma治療後の在宅ケアの工夫, Neuro-Oncology 13(2):68-72, 2003

国立がんセンター中央病院における終末期医療の現状

Current state of end-of-life care for the patients with malignant glioma
in National Cancer Center Hospital

国立がんセンター中央病院脳神経外科、医療連携室*

宮北 康二、渋井 壮一郎、成田 善孝、
田部井 勇助、野村 和弘、横川 めぐみ*、大松 重宏*

【はじめに】

がん患者に対する終末期医療の必要性が強く論じられている。限られた医療資源を利用し、経済的負担の軽減を図り、かつ患者自身の生活の質を保つ医療、すなわちがん患者に対して最良の医療を提供することが求められている。この点において悪性脳腫瘍患者の終末期医療についても例外ではない。しかし悪性脳腫瘍患者の終末期医療には、脳の疾患という特殊性から来る他臓器がんとは異なる点もある。特に考慮すべきはその病状の進行とともにADLの低下と意識障害が悪化することである。これに伴い患者は、自己意思決定の欠如さらには生活の全面的な周囲への依存が生じ、一般に考えられる自宅での終末期(在宅療養)を迎えられずに、早い時期からのその看護、介護が医療機関へ委ねられてしまうのが現実である。

そこで脳腫瘍患者の終末期医療を考えるにあたり本稿では、当院における医療相談(セカンド・オピニオン)を紹介し終末期医療との関連について述べる。また医療連携室の活動状況を通じ、その重要性和問題点を述べ終末期医療との関わりについて言及する。最後に当院脳神経外科における悪性脳腫瘍患者の診療状況を紹介し、今後の課題としての問題提起を行う。

【対象・方法】

まず医療相談(セカンド・オピニオン)について、当院での形態を紹介する。また過去の相談記録をもとに平成12年1月から平成15年12月の4年間における、病院全体と脳神経外科における相談件数の推移をみた。さらにこの期間における脳神経外科疾患の相談に限り、相談患者の居住地、相談内容、疾患名を調べた。

次に、医療連携室の活動状況を知るために平成13年1月から平成15年12月までの3年間における医療連携室への相談件数の年次推移と平成15年1月からの

一年間における全診療科と脳神経外科からの相談件数を調べた。

最後に当院脳神経外科における悪性神経膠腫に対する終末期医療を考えるにあたり、昭和55年(1980年)以降に入院となった悪性神経膠腫患者202人のうち、追跡調査可能であった139人を対象として、患者背景としてその居住地と死亡場所を調査した。

なお本報告ではその居住地の分類を便宜的に以下の通り行った。すなわち、①東京都内在住者、②二時間前後で来院可能と考えられる都隣接県として千葉県、埼玉県、神奈川県の内住者、③前記以外の遠方の他道府県の在住者とした。

【結果】

当院における医療相談(セカンド・オピニオン)は、その必要性とがん専門病院としての責務により、1962年の開院時から各診療科において行われていたが、1989年に正式に医療相談が開設された。その取扱要領によると、「医療相談とは、各種のがん医療における標準的かつ最先端の診断・治療について、当院の経験あるがん専門医が応じる(セカンド・オピニオン等)システムである」と記載している。この外来は患者当事者が何らかの理由で来院できないときに限り、診療の形態をとらずに医療内容に関する相談を受けるものである。従って患者自身が直接来院している際にはこれを利用せずに通常の外来診療となるために、厳密には全てのセカンド・オピニオンを目的とした相談が含まれているわけではない。相談は病院診療日には毎日行っており、担当は原則として先述のがん専門医(多くは各部長)が行っている。相談内容に関しては、患者自身の病状の説明からこれまでの治療内容の理解、現在の標準的治療、選択できる治療法、さらには研究的治療の有無を含めて内容は多岐に亘る。このため必要に応じて診療担当科の医師がそれを引き継ぐ場合もあるが、原則として脳神経外科では最初の時点からその相談をわれわ

れが行っている。

平成12年1月から平成15年12月までの医療相談外来(セカンド・オピニオン)における病院全診療科での相談件数と脳神経外科での相談件数の推移をFig.1に示す。平成12年の脳神経外科および全診療科での相談件数は、それぞれ17件、818件であったものが、平成15年にはそれぞれ37件、1130件といずれも確実に増加傾向にあり、病院全診療科での件数を一日あたりでみると最近では5人から10人、脳神経外科に限ると一月あたり3人前後であった。次に脳神経外科疾患の相談患者110人を対象として、その相談患者の居住地、相談内容、疾患名について調べた。居住地による分類では、東京都内37人(34%)、都隣接県41人(37%)、遠方の他道府県32人(29%)であり、いずれの地域もほぼ三分の一ずつの割合であった(Fig.2)。また相談内容に関しては、大きく分類するとセカンド・オピニオンによる相談が79人(72%)、当院での治療を希望するものが31人(28%)であった。さらにその詳細としては前述の通り罹患疾患に関する内容が中心であり、病名の確認、病状の相談、治療方法の確認などがあげられ、中には少ないながらも医療不信に対する相談というものもあった。相談患者の疾患名は当然のことながら神経膠腫がもっとも多く57人(53%)であり、以下転移性脳腫瘍11人(10%)、悪性リンパ腫9人(8%)、髄芽腫6人(5%)と代表的悪性脳腫瘍がみられ、同時に疾患数の多さに伴い髄膜腫の相談数も9人(8%)と少なくなかった。

当院にて開設されている医療連携室は、1998年9月から正式な活動を始め、現在は非常勤の職員も含め6人で担当をしている。当院の病床数は600床であるが、担っている仕事は入院患者からの相談に限らず、外来受診者からのものも含まれるためにこれもまた多岐に亘る内容となっている。年別の延べ相談件数の推移をFig.3に示す。平成13年の881件から、平成15年には1202件と35%以上の増加がみられている。平成15年度の月あたりの延べ相談回数をFig.4に示す。月あたりの相談回数はほぼ300件前後であり、右肩上がりの傾向であることに変わりはない。

最後に当院脳神経外科にて診察を行い、終末期医療の対象の一つである悪性神経膠腫患者についての調査結果を述べる。昭和55年(1980年)以降に入院となった悪性神経膠腫患者202人のうち追跡調査が可能であった139人を対象としている。この139人を居住地別に分類すると、東京都内61人(44%)、都隣接県52人(37%)、他府県26人(19%)であった(Fig.5)。死亡場所による分類では、当院での死亡が95人(68%)、他院での死亡が44人(32%)であった。さらに居住地別にこの死亡場所の分類をみると、都内および近隣県在住の113人では、当院での死亡が79人(70%)、他院での死亡が34人(30%)であり、他府県在住の26人では、

当院での死亡が16人(65%)、他院での死亡が10人(35%)であった(Fig.6)。全体での死亡場所別の5年ごとの推移をみると、1981年から1985年までは当院での死亡の割合は87%であったものが年々減少し、最近の2001年から2004年では63%となっていた(Fig.7)。

【考察】

近年のインターネットを中心とした情報量の増加に伴い、疾病に関して患者の得られる情報量は多かつ複雑となり、これを一般の方が正しく理解し取捨選択することはもはや困難となっている。しかしその関心が疾患、生命という最も大切なことに関する内容であるために、より正確で信頼できる情報を求めることは当然の行為である。このような状況に即して最近では、医療相談(セカンド・オピニオン)を設置する病院が増えてきている。当院では形態の変化はあったが開院当初から医療相談を通じて医療情報の整理と提供を行ってきた。Fig.1に示す通り、その相談件数は確実に増加を示しており、今後もその要求に応じて相談件数も年々僅かずつであっても増加していくものと思われる。現在当院で行っている相談形態は先述の通りであるが、多くの場合相談内容は複雑かつ深刻であり、他の診療科同様に脳神経外科においても相談時間は1時間前後を要することが少なくない。相談者の居住地別での分類をみると、相談者は東京近郊に限らず来院していることが分かる。これは当院の担うがん専門病院という性格上の問題が最も影響していると思われる。相談内容に関しては基本的には疾患に関連した内容であるが、疾患のほとんどは悪性であり、既に各病院で最善のことが行われてきているのが実際のところである。またその説明も十分になされてはいるものの、何か残すべきことが残っていないかと最後の状況で訪れていることが多く、まさに終末期医療における最終地点と言うべきところである。それだけにわれわれも専門的な内容を詳細に伝えるだけでなく、出来るだけ患者、家族のおかれた状況を理解し、分かりやすく丁寧に対応することも肝要なことの一つであろう。

次に当院での医療連携室について考える。当院のホームページを引用するとその役割は以下の通り記載している。①「医療連携室」について。がん専門病院である当院と地域医療機関とが連携し、患者さんをサポートしていくために、地域医療機関の情報をデータベース化し、それらの情報を必要に応じて提供しています。また開業医の先生方からの患者紹介等の対応や、当院の機能や治療に関する広報なども行っています。②「患者・家族相談室」について。患者さんがより安心して療養されるために、障害となる看護および生活上の諸問題や心配事の相談を、看

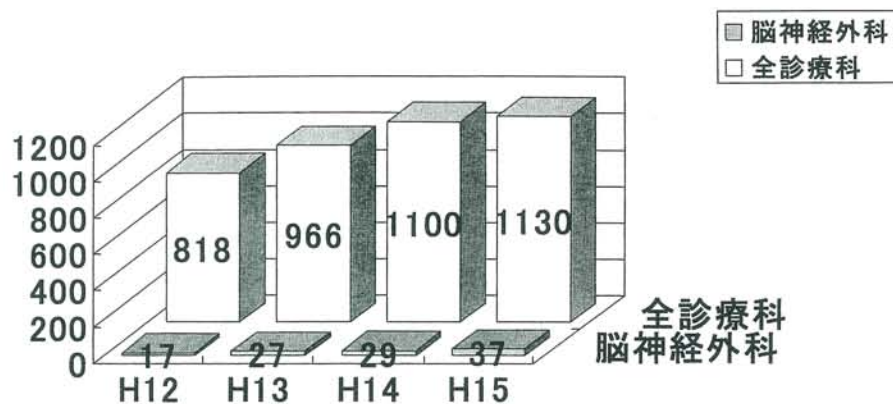


Figure 1. 医療相談外来数年次推移

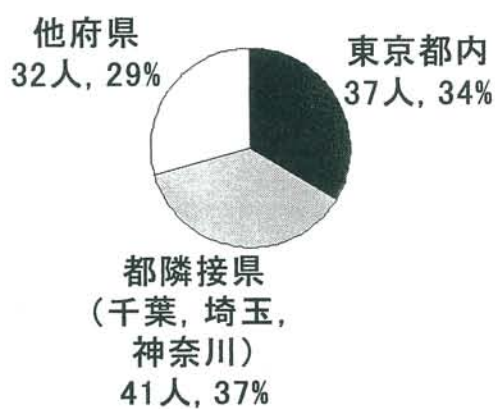


Figure 2. 医療相談外来患者居住地

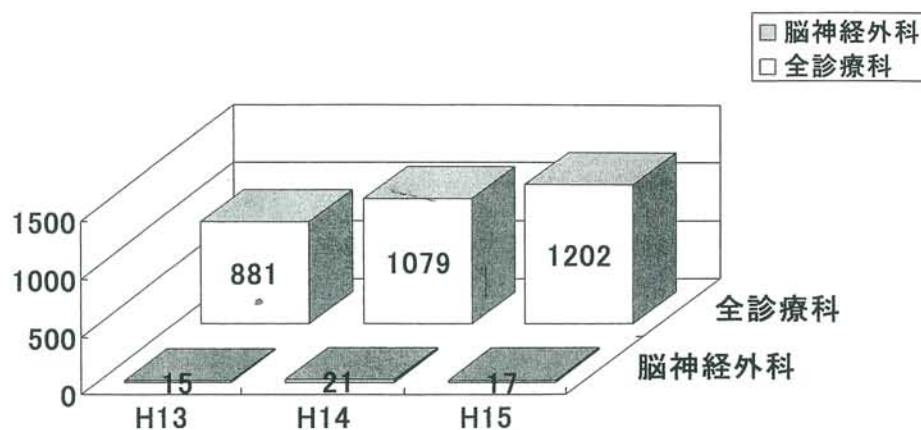


Figure 3. 医療連携室相談件数年次推移



Figure 4. 平成15年度医療連携室相談回数

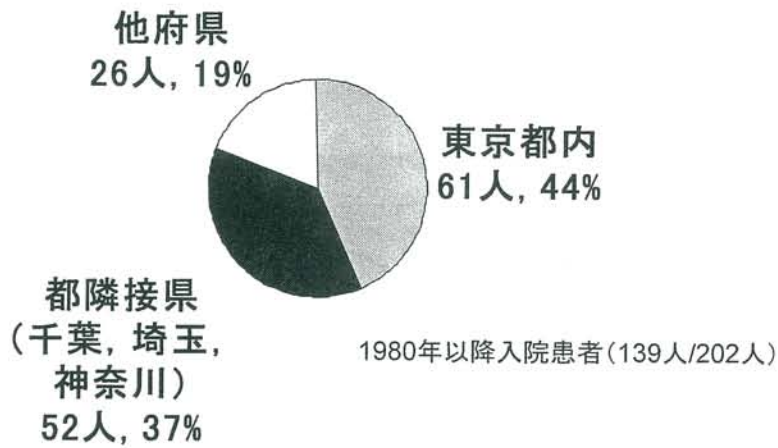


Figure 5. 悪性神経膠腫患者居住地

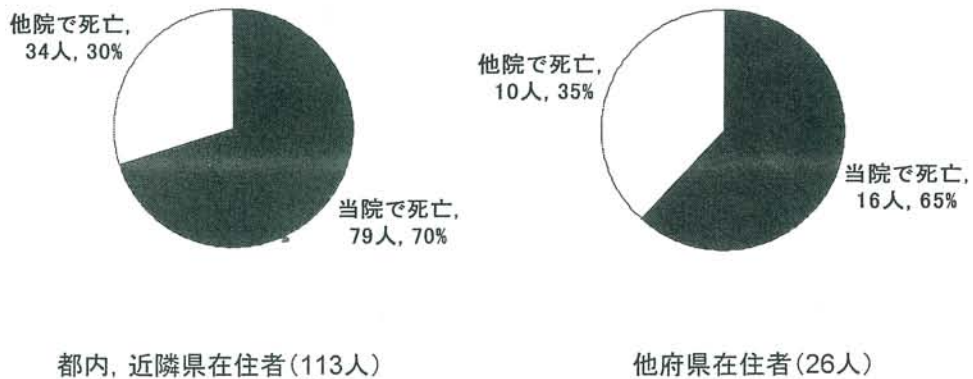


Figure 6. 悪性神経膠腫患者死亡場所

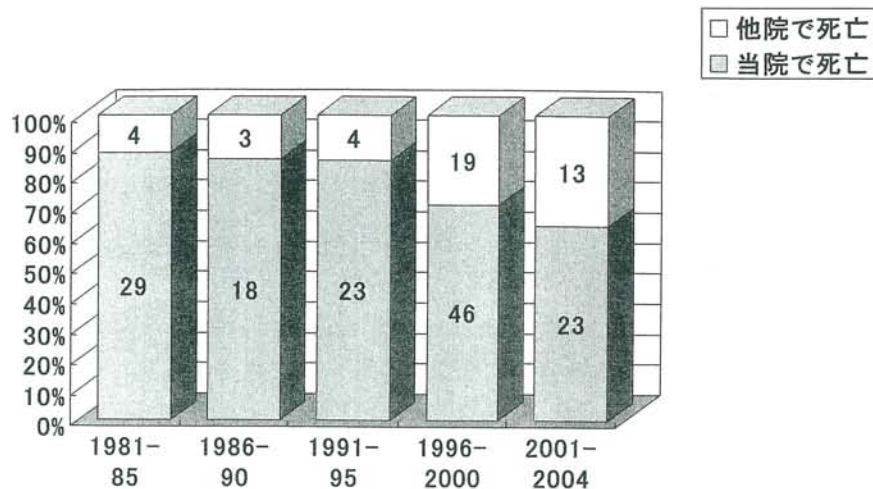


Figure 7. 死亡場所別年次推移

護師・ソーシャルワーカーがお受けしています。ご家族からの相談にも対応しています。また、患者さんやご家族が、がんとその関連情報(患者会、福祉サービス等)を調べることができるように情報コーナーも設置しています。このように医療連携室では、当院をいかに円滑に利用していただくかということに限らず、退院後の支援を含めて広範囲な対応を行っている。また当院医療連携室の推奨する早い段階からの関わり²⁾を実践するために脳神経外科では医療連携室での脳神経外科担当者に毎週定期的に来棟してもらい、個別に情報交換を行うとともに、在宅療養への準備を含めた後方支援が必要と思われる患者家族には早期に面談の機会を設けており、円滑な退院、転院の準備も行っている。ただし調査結果でも分かる通り、その利用状況は年々増加してきており、現状ではこの医療連携室の仕事はかなりの過剰労働となっているのが現実である。今後ともこの医療連携室のように医療を側面から援助する機能が必須であることは言うに及ばず、特定機能の医療をより高度に担うことが医療行政のみならず一般の方々からも要求されている現在、さらに終末期医療と表裏一体の疾患を扱う当院ではなおのことその役割はより重要になると考える。

悪性脳腫瘍患者の治療を行う施設として、その延長線上にある終末期をどのような状態で、どこで行うかは、医療者だけでなく患者および家族にとっても非常に深刻な問題の一つである。さらに医師を含めた在宅医療を担当する者が、脳腫瘍という特殊な病態を十分に理解し対処することが難しいことも¹⁾この問題をより複雑としている。患者家族は個々に在宅介護の努力を行ってはいるが、それには限界があり時期の違いはあるものの医療機関への依存は避

けられないところである。一方で当院へ入院となった神経膠腫患者の死亡場所別の調査結果や死亡場所別の推移をみると、当院で継続して終末期を迎えることの困難さが反映された結果となっている。現実の問題として治療開始の病院で終末期から死亡へと移行することは徐々に困難となってきており、ある程度の機能を各病院が分担せざるを得ない時代となってきているのは否定できないところである。すなわち手術治療を含めた高度医療の集中化や、特定機能病院での専門医療の推進がなされていくなかで、全ての医療行為を一つの医療施設で継続することはもはやできなくなっている。だからといって全ての患者を後方病院に依頼することもまた不可能なことであり、このような状況も考慮すると先述の医療相談や医療連携室が担う役割は今後ともさらに大きくなると思われる。しかしこれに加えてなおわれわれが努力すべきことの一つとして、外来診療からはじまる一連の医療行為において、治療内容に限らずこれらの内容も含めたより十分な説明と納得の上で医療を行っていくことが重要で求められていくところと考える。

【文献】

- 1) 田島正孝：グリオブラストーマの在宅末期医療. No Shinkei Geka 27 : 291, 1999
- 2) 大松重宏：がん専門病院における医療連携室. がん患者と対処療法 13 : 58-61, 2002

Glioblastomaにおける当院での在宅療法の現況

昭和大学医学部脳神経外科、昭和大学病院患者相談窓口*

泉山 仁、国井 紀彦、小林 信介、松本 浩明、和田 晃、今泉 陽一、
杉山 耕一、桑名 亮輔、藤島 裕丈、飯田 昌孝、阿部 琢巳、高橋 カヅエ*

astrocytic tumorの宿命として、浸潤性格を有する脳実質内腫瘍、手術摘出が絶対的非治癒切除、早期発見と発生臓器を含めた広範囲切除の必要性をもつ。何を目的としてどのような手術をするのか、副作用を最小限に抑える努力と最大限の治療効果を発揮する努力をしているか、また、手術の苦痛や侵す危険に見合っただけの利益は得られているかという自問自答はGBMの重要な治療哲学である。当院では、Glioblastoma(GBM)の最低限の治療目標を、1年以上の生存期間、useful lifeを出来るだけ長く持つこと(一度は退院すること)、Karnofsky performance status(K.S.)の80%以上を得る(最低でも家庭で療養可能なK.S.50%以上を得る)ことと考えている。

脳神経外科の入院患者さんの共通目標は自宅退院である。GBMの治療の最終目標もまた自宅へ帰ることである。一口に自宅退院といっても東京近郊の住宅事情、家族構成からみても、入院患者さんがスムーズに自宅へ戻れることは多くない。さらに、介護保険導入後少しずつ改善されているものの、現況では脳神経外科の患者さんが長期間在宅でケアできるケースは少ない。近年我々は、GBMの患者さんを積極的に自宅退院させる努力を地道に続けてきた。これまでに我々は12例の経験を持つ。正月を『夫婦2人でホテルライフを楽しみたい!』という奥さんの希望があり、V-P shuntを施行後、在宅ケアへ移行した57歳男性のケース、家族の在宅への希望が強く、約5ヶ月間在宅にて最後まで看取ることが出来た地元医師会医師のLt-temporal GBMのケース等、各々のケースに様々なドラマや思いが込められている。これらのケースを振り返り、その問題点をとりあげながら、将来の展望について検討してみた。

在宅ケアの対象は、高齢者・高次機能障害の残存・遷延性意識障害・片麻痺・左側の病変の患者さんが主である。実際の在宅ケアへの流れは、先ず家族の受け入れの問題として、man powerの確保に始まる。1人では難しく、2人以上で3-4人が理想である。次に退院日の設定をし、その日に向けて化学療法と放射線治療の計画を立ててそれを実施していく。状況に

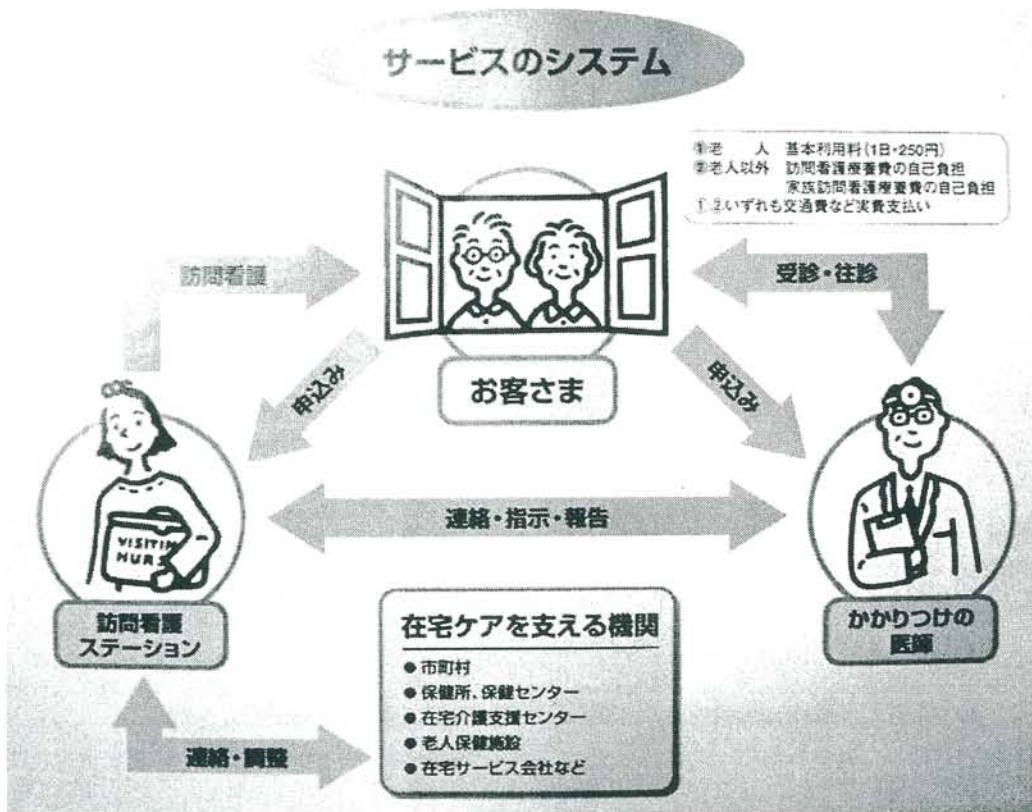
よっては2クール目のACNUを省く等の考慮も必要である。さらに、介護保険・身障者手帳の作成、訪問看護ステーションの決定をし、ケアマネージャーとの面会・情報提供・計画を1ヶ月以内に進めていく。(Fig.1)この際忘れてはならない重要事項は、最終的な受け入れは必ず当院で受け入れ、急変時は3次救急を含めて救急外来受診を決定することである。

一方Nursing staffは、受け持ちNurseを中心とした在宅へ向けた家族への教育を開始し、看護計画・立案、評価・実施・修正を繰り返していく。清拭、吸引、体位交換、オムツ交換、洗面介助(口腔内ケア)、車椅子移動、服薬指導等、Nursing staffからの家族への教育は不可欠な条件である。その進行状況により、試験外出・外泊へと進んでいく。当院のNursing staffによる重要ポイントは、外出・外泊・傾聴にあるという。基本的な表現ではあるが、時々自分自身の心の中で呼称する姿勢を忘れてはならない。

自宅退院後の外来診療は、1回/2-4週で行い、投薬(可能であれば維持療法)、定期的なMRI(病状の正確な把握)を施行し、ケアマネージャーにDIVの指示・提案をしていく。ステロイドの使用は、2-3ヶ月間のuseful lifeの確保のためには不可欠であり躊躇せずに有効に使用すべきである。このような外来診療の積み重ねの中で、あらゆる状況への対応策、例えば再入院のタイミング、可能であれば在宅でのターミナルケアへ進行していく。しかし、経口摂取不可能となれば再入院の可能性は極めて高く、往診医は簡単に白旗をあげるのが現実である。まだまだ改善しなければならない問題点が多いが、当院では外来でのIVH挿入も積極的に施行している。我々はこれまでに在宅でのIVH管理を約3ヶ月施行出来た1例を経験している。このケースは、ケアマネージャーが脳神経外科病棟出身ナースであったことと、往診医もIVH管理を積極性行っていたいただいた結果であると考えているが、現実には在宅でIVH管理をすることは未だ極めて難しい。

さらに、E-Mailを利用したfamilyからの現況報告の有用性も追記したい。新たな信頼関係の確立、Nursing

Fig.1
在宅ケアを支える機関



staffへ報告のためには有用で、さらにreal timeの対応・治療補助・早期対応・再入院への準備ができ、介護している家族の疲労状況を把握することもでき、実用することを奨励したい。近未来には、ネットワーク医療サービスが充実し、1人1電子カルテサービスへ移行していく時代はそう遠くない。そういう中で我々は、GBM患者さんが在宅で終末を迎えられるという大きな目標に向かい、自宅で看取ってくれる往診医を確保する努力も続けていきたい。

最後に、今回のテーマの中で、聖マリと慈恵医大の御発表に心から敬意を表したい。在宅ケアへの工夫をしている施設としていない施設がはっきりとしたのが印象的だった。悪性脳腫瘍治療における在宅療法の現況としては、明らかに卓越した努力と熱意を感じた。今まさに、我々ニューロオンコロジーの会のスタッフ間で、悪性脳腫瘍治療における最終的な患者さんの受け入れ体制の確立を呼び掛けたい。各大学間の壁を越えて、患者さんの近隣の悪性脳腫瘍治療の専門医が最後の受け入れ施設となるように努力をしなければならない時代がきている。

悪性神経膠腫患者の集学的治療終了後から terminal stageへの移行 ～当院での現状について～

Shift to terminal stage after multidisciplinary treatment for patients with malignant glioma
～ Present status in Shizuoka Cancer Center ～

静岡県立静岡がんセンター 脳神経外科

堀口 聡士、三矢 幸一、中洲 庸子

【はじめに】

2002年9月6日開院以来、当科では悪性神経膠腫の診断が15例あった。死亡した6例のうち、4例は在宅での療養へ移行した。この4例につき当院での終末期医療への移行についての現状を紹介する。

静岡がんセンターのシステムは在宅療養時には”よろず相談”部門の medical social worker から訪問看護等の情報提供をおこなう。終末期医療については緩和医療科との協力のもと行っている。

【症例】

症例①(図1)

55歳男性。2003年4月より左同名半盲出現。2003年4月24日入院。2003年4月30日右頭頂後頭葉腫瘍に対し開頭、腫瘍摘出術施行。膠芽腫の診断。2003年5月13日より放射線治療(60Gy)開始、同日より化学療法(CBDCA-VP16)を開始した。放射線治療終了後、6月25日より化学療法(CBDCA-VP16)2コース目を施行し、7月2日退院となる。

2003年8月4日化学療法(CBDCA-VP16)3コース目施行のため入院。

2003年9月26日化学療法(CBDCA-VP16)4コース目施行のため入院。

10月14日、骨髄抑制のため入院し、10月27日退院。

12月11日痙攣発作のため入院。12月16日退院。

2004年1月13日緩和医療科入院。2004年2月24日死亡。

化学療法4コース目施行後に腫瘍の増大をみとめ、本人、家人は以後の治療を希望せず、緩和医療科受診、在宅支援の整備を進めた。緩和医療科入院後は精神症状が強く出現したため、精神腫瘍科の協力を得ながら鎮静を中心としたコントロールを行った。全経過の内訳は入院日数153日、在宅日数153日となった。

症例②(図2)

38歳男性。2001年12月より右同名半盲出現し、他院MRIで左視床神経膠腫と診断されγナイフ治療施行。2002年9月増大を認め、9月10日当科受診。9月26日生検術施行、anaplastic astrocytomaの診断となる。10月2日より化学療法(CBDCA-VP16)、10月3日より放射線治療(40Gy)を開始した。化学療法(CBDCA-VP16)x3コース施行。脊髄播種病変を認め、化学療法(MTX 髄注)x4コース施行。

化学療法施行中に腫瘍と浮腫の増大所見を認め、緩和医療科を受診。できるだけ自宅での療養を希望し、髄注化学療法2コースを外来で施行した。また、経口摂取の低下など必要時は近医より往診を行い、点滴加療を施行した。2003年8月21日肺炎のため入院。9月10日緩和医療科へ転科、10月21日死亡。全経過の内訳は入院日数130日、在宅日数267日となった。

症例③(図3)

24歳女性。2001年8月構語障害出現、他院で左頭頂後頭葉腫瘍にたいし開頭術を施行。Anaplastic astrocytomaと診断。放射線治療施行された。

2002年9月当院初診、化学療法(CBDCA-VP16)x2コース施行。

悪性神経膠腫についての告知は当院外来通院中に行われ、この際臨床心理師の介入を依頼し心理的サポートを行った。2コースの化学療法後も腫瘍の増大を認め、水頭症を来したため2003年4月24日VPシャント術を施行。その後は頭痛、食指不振を認めたが、可能な限りの在宅療養を希望した。2003年6月4日肺炎のため入院、6月12日死亡。全経過の内訳は入院日数46日、在宅日数147日となった。

症例④(図4)

38歳男性。1995年11月左前頭葉腫瘍に対し開頭術施行、星細胞腫と診断。放射線治療、化学療法を施行さ

症例1: glioblastoma

入院		入院期間	在宅期間
第1回	手術、放射線治療、化学療法	69	32
第2回	化学療法	6	47
第3回	化学療法	15	3
第4回	骨髄抑制のため (腫瘍の増大)	14	44
第5回	痙攣発作のため	6	27
第6回	緩和医療科(精神症状、精神腫瘍科の援助)	43	

入院153日、在宅153日

図1



症例2: anaplastic astrocytoma

入院		入院期間	在宅期間
第1回	生検、放射線治療、化学療法	25	48
第2回	化学療法	9	56
第3回	化学療法	9	100
第4回	化学療法	17	5
第5回	化学療法 (腫瘍の増大、脊髄播種進行)	8	58
第6回	肺炎、痙攣、緩和医療科	62	

入院130日、在宅267日

図2



症例3: anaplastic astrocytoma

入院 外来	告知の際に臨床心理師の介入、支援	入院期間	在宅期間
第1回	化学療法	10	39
第2回	化学療法(腫瘍の増大)	10	82
第3回	水頭症のためVPシャント術	17	26
第4回	意識障害、緩和医療科	9	

入院46日、在宅147日



図3

症例4: anaplastic astrocytoma

入院	検査	入院期間	在宅期間
第1回	検査	4	89
第2回	検査	3	86
第3回	検査	3	13
第4回	生検術	6	4
第5回	化学療法	11	6
第6回	骨髄抑制のため	7	27
第7回	化学療法 (腫瘍の増大)	16	64
第8回	緩和医療科 (介護休養目的、歩行困難)	74	(6日外泊)

入院124日、在宅289日



図4

れた。2002年9月当院初診。2003年5月、新たな造影病変をMRIで認め、化学療法(CBDCA-VP16)x2コース施行したが、腫瘍の増大を認めた。

2003年9月22日より歩行困難となり、9月25日妻の介護疲労の軽減、介護休養(レスパイト)目的で緩和医療科へ入院とした。入院中も6日間の外泊を行った。2003年12月7日死亡。全経過の内訳は入院日数124日、在宅日数289日となった。

【緩和医療科受診の時期】

終末期医療については、緩和医療科の協力のもと行っている。終末期医療が必要と考えられる以前に、緩和医療科外来受診を行っている。①本人、家人に悪性神経膠腫の説明がされていること、②病勢が集学的治療に抵抗し進行していること、③患者の判断能力が保たれ、緩和医療の理解が可能であること、を受診時期の目安としている。

【緩和医療科受診後の経過】

緩和医療科の受診後、定期的に受診、診察を受けている。病勢の進行の際に緩和医療科への入院となり、終末期医療へ対応する。また、介護による家人の疲労を軽減するための入院措置として、介護休養(レスパイト)入院も必要に応じ行われている。

【結果】

悪性神経膠腫と診断してから、入院日数1に対し1~3.2(平均2.15)倍の在宅日数を達成した。患者、家族の希望に添う形でできる限り長期の、また安定的な在宅療養期間を確保できていると考える。緩和医療科、精神腫瘍科、臨床心理師の協力により、終末期医療移行前後の患者、家族に心身両面の支援が行えている。特に症例①、症例③においては剖検の協力も得られ、患者家族の満足も得られているものと考ええる。

【結語】

在宅期間を長く、また有意義にするため、外来通院、近医との連携、訪問看護等の在宅支援を活用している。患者の苦痛、および家族の精神的苦痛の緩和、除去のため、緩和医療科、精神腫瘍科との協力により終末期医療をおこなっている。今後もこの体制により患者、家族の希望に添う形での終末期医療を提供して行きたいと考える。

悪性脳腫瘍患者の在宅医療 ～在宅医療を終えた家族のアンケート結果より～

In-home care for patients suffering from malignant brain tumor
-Results of questionnaire survey from families who experienced of nursing care at home-

東京慈恵会医科大学 脳神経外科¹⁾、DNA医学研究所²⁾、ソーシャルワーカー室³⁾

荒井 隆雄¹⁾、常喜 達裕¹⁾、菊池 哲郎²⁾、阿部 俊昭¹⁾、
丸尾 さやか³⁾、荒川 久美子³⁾、原田 優子³⁾、友田 安政³⁾、石神 麻実³⁾

【はじめに】

近年当院では、終末期の悪性脳腫瘍患者とその家族へ、在宅医療を選択肢の一つとして提示している。Fig.1は2002年1月から2004年4月までの間に、当院で診断・治療を行った脳腫瘍患者(ただしmeningioma, epidermoidを除く)の退院時方針である。外来で経過観察中あるいは治療中の患者は22人。家族の受け入れが困難で転院された患者が6人。他科へ転科した患者は18人で、患者58人中6人が在宅医療の方針であった。

【目的】

この度、在宅医療を終えた家族の声を直接聞くためにアンケート調査を行い、それをもとに今後大学病院のスタッフが終末期患者やその家族といかに関わっていくかを再考した。

【方法・対象】

方法は、まず在宅医療を終えた6家族に電話でアンケートを依頼した。アンケート用紙を郵送し、返答のあった5家族の結果をまとめた。なお入院中、患者・家族への治療方針や退院時方針に関する説明は当教室の常喜が全て行ない、今回のアンケート依頼・作成・集計は荒井と当院ソーシャルワーカーが行った。アンケート内容は、患者や家族に関するもの、福祉制度・訪問医・訪問看護に関するもの、大学病院の主治医・ソーシャルワーカーに関するものなど全9項目で合計90個の質問よりなる(Fig.2)。対象はastrocytoma G IIの23歳男性、anaplastic astrocytomaの45歳男性と40歳女性、glioblastomaの55歳女性と47歳男性である。退院時KPSは40%～90%、在宅日数は16日～80日、全経過は1年2ヶ月～9年8ヶ月であった(Fig.3)。

【結果】

告知に関する質問では、意識状態の良い患者は在宅医療を希望していた。病名のみを告知している場合が多く、予後を含めて全てを告知するケースはなかった。また、告知をすることが在宅医療を進める上で支障になる場合が少なからずあった(Fig.4)。なぜ在宅医療を決めたかに対しては、患者や家族の希望、家族との有意義な時間を持つためとの答えが多かった。また、家族が十分納得した上で在宅医療であったとの返答が多かった(Fig.5)。しかし、それでも最初に医師に在宅医療を勧められたときには、本当に自分達でできるのかという不安を感じ、在宅医療を選択することが本当にいいことなのかと困惑していた。

在宅医療において家族の支えは何であったかという点、第一に一緒に介護を行なう家族であった。第二に周りでサポートする訪問医・訪問看護師の存在が大きく、家族は患者に関する相談を身近にいる訪問看護師らにすることが多かった。更に、患者の喜ぶ顔や患者の状態が落ち着くことで、家族の安心につながっていったようである。そしてその根底にあるものは、患者を自宅でみとりたいという気持ちであり、今回の5家族中4家族は患者を自宅でみとった(Fig.6)。

在宅医療中に患者が楽しみにしていたことは、食事や家族・友人との時間であり、入院生活では制限されてしまうことが在宅医療では患者の喜びになっていた。最終的に家族は在宅医療を選択したことで、常に患者のそばにすることができ、家族で看病し最後をみとることができたことを満足していたようである(Fig.7)。

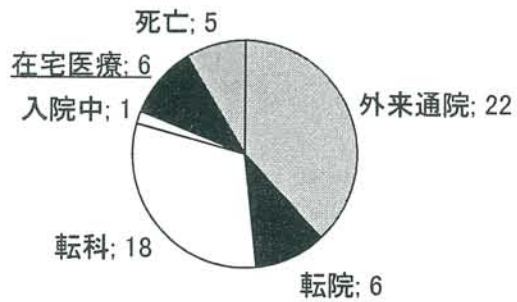
今回の家族は皆、訪問医、訪問看護、入浴サービス、電動ベッドや車椅子のレンタル、薬の宅配等の各種サービスを利用していたが、それらによる経済

慈恵医大における 脳腫瘍患者の退院時方針

(2002年1月～2004年4月 ただしmeningioma, epidermoidを除く)

- Glioma : 30
- Ependymoma : 1
- Germcell tumor : 6
- Pineoblastoma : 1
- Medulloblastoma : 2
- Choroid plexus papilloma : 1
- Craniopharyngioma : 4
- Olfactory neuroblastoma : 1
- Malignant lymphoma : 3
- Metastatic brain tuomr : 9

合計 = 58例

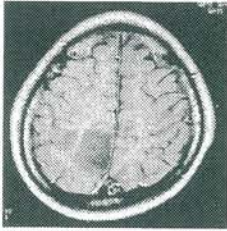


アンケート項目

- | | |
|---------------------|-----|
| ○ 患者に関する質問 | 20問 |
| ○ 家族に関する質問 | 20問 |
| ○ 福祉制度に関する質問 | 5問 |
| ○ 訪問看護に関する質問 | 14問 |
| ○ 訪問医に関する質問 | 8問 |
| ○ カウンセラーに関する質問 | 7問 |
| ○ 慈大ソーシャルワーカーに関する質問 | 6問 |
| ○ 慈大主治医に関する質問 | 8問 |
| ○ その他 | 2問 |

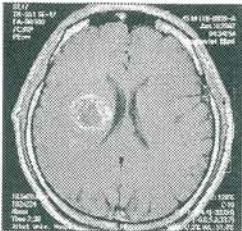
合計 9項目 90問

● ● ● 症例: 在宅日数16日~80日



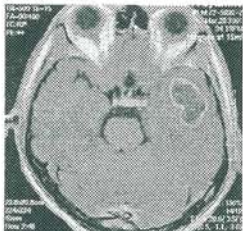
23才 男性
astrocytoma GII
手術 計4回
放射線治療
化学療法(PMV)
免疫療法

KPS : 40



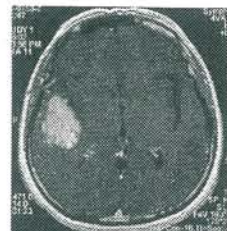
45才 男性
anaplastic astrocytoma
手術 計1回
放射線治療
化学療法(MCNU,VCR)
IFN-β局注
免疫療法

KPS : 40



40才 女性
anaplastic astrocytoma
手術 計1回
IFN-β局注
放射線治療
化学療法(MCNU,VCR)
免疫療法

KPS : 90



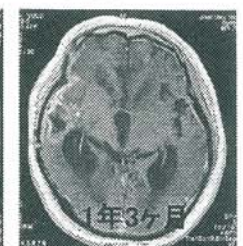
55才 女性
glioblastoma
手術 計2回
IFN-β局注
放射線治療
化学療法(MCNU)
免疫療法

KPS : 40



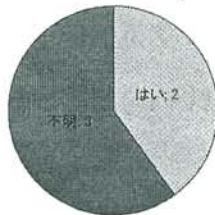
47才 男性
glioblastoma
手術 計2回
Temozoromide内服

KPS : 50



● ● ● 告知に関する質問

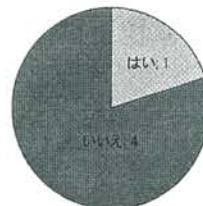
本人は在宅医療を希望していたか?



本人に告知をしたか?

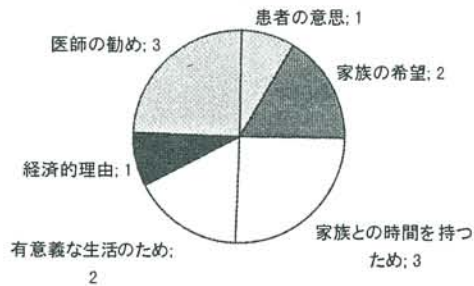


告知したこと(しなかったこと)が在宅医療を進める支障になったか?

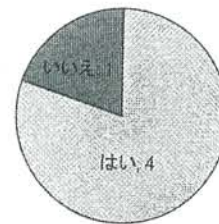


家族に対する質問

なぜ在宅医療を決めたのか?
(複数回答)



家族の皆が十分納得した上での在宅医療であったか?



在宅医療をする中で家族の支えは何であったか?

- 家族全員で看病できたこと
- 訪問医・訪問看護のサポート
- 食事を口にして「旨い！」とってくれること
- 患者の病状が安定していたこと
- 最後を自宅でみとりたいという気持ち

在宅中の病状の相談を誰にしたか?
(複数回答)



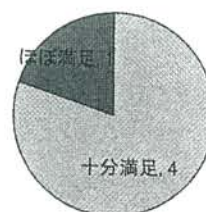
最後をどこでみとったか?



在宅医療を行なって良かったことは？

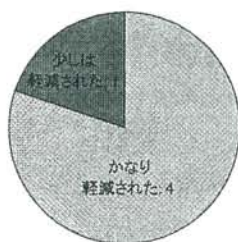
- 患者と共に生活できたこと
- 常に患者のそばにいられたこと
- 自分で看病できたこと
- 静かで空気がいいこと
- 残された時間が短いという認識で
皆が精一杯心から優しく看病
できたこと
- 最後がみとれたこと

在宅医療の満足度は？

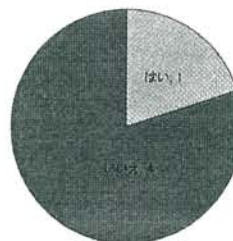


福祉制度に関する質問

各種サービスで家族の負担は軽減されたか？

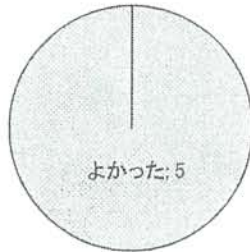


在宅医療をすることで
経済的負担が増したか？



その他の質問

在宅医療を選んでよかったか?



万が一同じことが起きたら在宅医療を選ぶか?



家族の心理状況の変化

- 医師より在宅医療を提示
 - ⇒ 本当にこれ以上治療する術がないのか
 - ⇒ 病院に見捨てられる不安
 - 在宅医療の準備
 - ⇒ 自分達に介護ができるのか
 - ⇒ 患者の病状への不安
 - ⇒ 最後を迎えることへの不安
 - ⇒ 自分達の将来に対する不安
 - 実際の介護
 - ⇒ 家族の支えや訪問医・訪問看護のサポート
 - ⇒ 患者の喜ぶ顔や穏やかな姿
- ⇒ **家族の自信や安心**



家族の抱える不安に対して・・・

- 患者の病状や在宅医療の意義を説明



不安の軽減

共に悩み模索する姿勢を患者や家族の感じてもらう

悪性脳腫瘍患者と家族への関わり



当院ソーシャルワーカーの課題

- ① 安心して退院できる環境作りの一助となれたか
⇒ 在宅サービスに対する満足度は高かった
- ② 患者・家族の思いを汲み取れていたか
⇒ 大半が実務的なサポートに対する感謝
- ③ 早期介入・スタッフとの密な連携の必要性
⇒ 患者や家族の自己決定の援助
⇒ 患者や家族の複雑な思いに寄り添う

⇒ **心理**・社会的援助を目指す

的負担はそれ程大きくなかったようである(Fig.8)。訪問看護は病状により週3回～毎日、一回あたり1～2時間の訪問であった。そして、家族にとって訪問看護は入浴、洗髪、シーツ交換など実際の介護のサポート以上に、家族の安心感・心理的サポートとしての役割が大きかったようである。訪問医は患者の病状により月2回～毎日、1回あたり15分～30分の訪問であった。訪問医も患者の健康管理や急変時の対応以上に、わからないことを質問し、不安を聞いてもらう等、家族の心理的サポートとしての役割が大きかったようである。

最後に、殆どの家族が在宅医療を行なったことを良かったと答え、今後万が一同じことが起きたら在宅医療を選択すると答えた(Fig.9)。

【考察】

今回のアンケート結果より感じたことは、徐々に変化していく家族の心理状況であった(Fig.10)。在宅医療を提示されたときに最初に感じる困惑、それは本当にこれ以上治療するすべがないのかという不安、病院に見捨てられるという不安であった。次に在宅医療の準備を行い、実際に介護を行うまでに感じる不安。それは、本当に自分たちに在宅医療ができるかという不安、患者の病状の変化に対する不安、どのような最後を迎えるかという不安であり、その後の家族の将来に対する不安であった。しかし、これらの不安は実際に家族自ら介護を行うことで自信に変わり、患者の状態が安定していくことで家族の安心へと変化していった。そして、最後には今回アンケートを行った家族は、幸いにも在宅医療を選択したことをよかったと思うようになっていった。だとすれば、我々スタッフが在宅医療を行う患者やその家族に対して手伝えることは、これらの不安をいかに軽減して在宅へと送り出すことができるかだこのアンケート結果を読んだ当初は考えた。すなわち、患者の疾患や病状に関する説明を十分行い、今後は患者と有意義な時間を過ごすことが選択肢の一つであることを理解してもらう。そして、今後患者の病状がどのように変化し、どのような最後を迎えるのか具体的なイメージをつけることだと考えた。

しかし、今回のアンケート結果を何度も読み返すうちに、それらを行なえば大学病院スタッフとしての役割を果たすことができるのか。それ以前に、それらを行なえば家族の不安を本当に軽減することができるのだろうか、と考えるようになった。なぜなら、在宅医療をこれから行なおうとしている家族の不安は、決して患者の病状や在宅医療の意義を説明することで軽減できるものではなかったからである。これらの不安は、時に訪問医・訪問看護師のサポートを受けながら、家族が実際に自分達の手で試行錯誤

を重ねながら患者を介護し、患者の喜ぶ顔や穏やかな姿を見ることで初めて軽減し、やがては家族の自信や安心に変わっていくものであった。そして、最後に家族全員で患者をみとることができて初めて、在宅医療の意義を感じる事ができたのだと思う。

では、いったい我々スタッフは患者や家族の抱える不安に対して何ができるのか？患者の病状や在宅医療の意義を十分説明することも必要だが、共に悩み共に模索する姿勢を患者や家族に感じ取ってもらうことではないかと、今は考えている(Fig.11)。今回のアンケート結果より感じ取った家族の気持ちを理解する努力を行いながら、今後も在宅医療を選択の一つとして提示していきたいと考えている。

最後に、当院のSWは今回のアンケート結果を次のように捉えた(Fig.12)。在宅サービスに対する満足度は高く、安心して退院できる環境作りの一助となれたと考える一方で、患者や家族の思いを汲み取っていたのかという疑問が残った。なぜなら、「SWに何をしてもらったのか？」という質問に対し、「サービスの調整をしてくれた。必要な物を手配してくれた。」等、実務的な返答が大半を占めていたからである。心理・社会的援助を業務とするSWにとって、これらの返答には不自然感を覚えた。患者自身の“やり方”で最期を迎えることのできる環境作りを心掛けたにも関わらず、実際には短時間での調整を余儀なくされ、在宅サービスへつなげることに主眼を置いてしまったのではないかと反省した。今後、SWが終末期患者や家族の自己決定を援助するためには「残された時間をどのように過ごすか」を考え始める段階で、スタッフの一員として介入し、彼らの複雑な思いに寄り添う必要があると考えている。

最後になりましたが、本発表をするにあたりアンケートに御協力頂いたご家族に、この場を借りて深謝致します。

悪性脳腫瘍患者を在宅医療に移行させるためには 何が必要か？

What is necessary for carers of malignant brain tumor patient in medical care at home?

都立大塚病院 脳神経外科¹⁾、看護科²⁾

高橋 恵¹⁾、吉岡 宏起¹⁾、大坪 豊¹⁾、東 幸郎¹⁾、鎌田 美千代²⁾

【はじめに】

悪性脳腫瘍患者は、経過中に必ず意識障害を呈しすべての動作に介護が必要な状態となる。患者によっては、この状態で数ヶ月から数年を過ごし、緩和ケア病院などへの転院も困難なことが多く、在院日数が長期となる場合が多い。そのような状況下で、当院では平成13年より悪性脳腫瘍患者の在宅医療への移行に取り組んできた。まだ症例数は少ないが、これらの症例を通して在宅医療移行に何が必要かを検討した。

【対象と方法】

平成13年度から15年度に当院に入院した悪性脳腫瘍患者43人中在宅医療に移行した4例とした。これらの症例に対し、介護者の状況、患者の状態、周辺支援環境について調査した。

【在宅医療への取り組み】

当院において在宅医療移行に関与するのは、当該科に加えて看護相談室と医療相談室であるが、最も大きな役割を担っているのは看護相談室である。常勤看護師は2名で、うち1名に脳神経外科病棟勤務歴がある。外科や内科の終末期の患者さんを在宅医療に移行させた実績から、訪問看護ステーションや往診医などの紹介や連携をスムーズに行ってもらっている。また、退院後に必要な医療機器(輸液ポンプや吸引器など)の調達や家族への退院に向けた指導も病棟看護師と共に積極的に行っている。医療相談室は、ケースワーカーが常時7人おり、福祉の手配や転院病院の紹介などをおこなっている。悪性脳腫瘍患者の場合も同様で、介護保険や身障手帳などの福祉サービスの仲介、社会資源の活用や、緩和ケア病院の紹介などを行っている。当院では、65才以上の場合は全例介護保険を申請し、また身障手帳も合わせて申請する場合が多い。

【結果】

①悪性脳腫瘍患者の入院状況

平成13年度から平成15年度に当院に入院した悪性脳腫瘍患者総数は43人で、内訳はtable1.に示す通りである。転帰は自宅退院が32人で、このうち4例の介護や医療行為が必要な状態で退院した症例を在宅医療移行例とした。転院例は5例、死亡例は6例であった。

②在宅医療に移行した症例

4例の詳細は、table2.に示す通りである。膠芽腫が2例、転移性脳腫瘍、悪性髄膜腫が各1例であった。年齢は65歳以下の症例が2例であった。いずれのkarnofsky scaleも20%と低く、すべての生活動作に介助を要する状態であった。栄養管理は経管栄養と中心静脈栄養が半数ずつであった。吸引操作は経管栄養の2症例で必要であった。排泄はバルーンカテーテルを挿入している例が2例、失禁が2例であった。

③介護者の状況

主たる介護者が複数の症例はtable3.に示す通り一例もなかった。同居の家族がいないという状況は、核家族化している都市部では普遍的に見られる現象であり、在宅医療における障害となっている。介護者が比較的若年であったのは、Case1,2であり、3,4の主たる介護者は70歳代の夫のみであった。核家族化と共に問題となっている高齢化により、高齢者夫婦のみの世帯が増加しているのも現状である。

④周辺支援環境

table4に福祉サービスの利用について示したが、65歳以下のCase1,2では介護保険が使用できず、Case2では身障手帳を申請している。介護保険を利用してヘルパーを導入したのは、Case3,4である。Case3の週間サービス計画表をtable5に示すが、訪問看護とヘルパーサービスにてほぼ一週間を網羅できている。ヘルパー業務は、排泄介助、体位交

table1.

	入院数	退院	転院	死亡
H13年度	16	13	2	1
H14年度	12	8	1	3
H15年度	15	11	2	2

table2.

case	年齢	性別	病名	Karnofsky scale	栄養	吸引	体位変換	排泄
1	62	F	転移性脳腫瘍	30%	IVH	不要	要	パルーン
2	55	M	神経膠芽腫	20%	経管	要	要	失禁
3	73	F	悪性髄膜腫	20%	経管	要	要	失禁
4	69	F	神経膠芽腫	20%	IVH	不要	要	パルーン

table3.

case	主たる介護者	家族構成	同居の家族
1	娘(30代)	なし	なし
2	妻(50代)	娘	なし
3	夫(70代)	長女、次女、長男	なし
4	夫(70代)	長男、次男、長女	なし

table4

case	介護保険	身障手帳	社会資源の活用	ヘルパー	訪問看護	往診
1	無し	無し	無し	無し	週2-3回	週1回
2	無し	有	有	無し	週2-3回	不定期
3	有	無し	有	週5回	週2回	週1回
4	有	有	有	週3回+深夜巡回	週2回	週1回

table5

CASE3の週間サービス計画表

		月	火	水	木	金	土	日
深夜	4:00							
早朝	6:00		身体介護	身体介護		身体介護	身体介護	身体介護
午前	8:00		身体介護	訪問入浴		身体介護	身体介護	身体介護
	10:00					身体介護 身体介護		身体介護 身体介護
午後	12:00							
	14:00	訪問看護	身体介護		訪問看護			
夜間	16:00							
	18:00		身体介護	身体介護		身体介護	身体介護	身体介護
深夜	20:00							
	22:00		身体介護	身体介護		身体介護	身体介護	身体介護
深夜	0:00:00							
	2:00							

換、拘縮予防、口腔清拭、全身清拭などである。また、深夜巡回とは、あらかじめ家の鍵を渡しておき、深夜の体位交換やオムツの交換をおこなってもらうサービスであり、Case4ではこれを利用していた。

【考察】

悪性脳腫瘍患者を在宅医療に移行させるにあたり、検討されるべき事項としては、①全ての動作に介助を要する状態の患者を在宅介護するという問題、②悪性脳腫瘍の終末期を在宅で診るという問題があると考えられる。介護度の高い患者を在宅で診るためには、まずman powerが必要となる。しかしながら、都市部では核家族化が進んでいるため複数の世代が一緒に生活している世帯は非常に少ない。今回の症例においても、同居の家族があった例は一例もなかった。Case1は患者である母親と介護者である娘の二人暮らし、Case2は患者である夫と介護者である妻の二人暮らしであった。Case2の場合は、同居はしていない娘がいるが、自身の家族がいるため介護者としては期待できない状況であった。しかしながら、これらのケースでは、介護者が在宅医療に対して、熱意を持ち、比較的若年であったため、かなり無理をしながらも在宅介護を維持していたと考える。介護者の年齢という点では、Case3,4共に高齢者の夫婦のみの家庭であったため、主たる介護者は70代の夫のみであった。どちらも同居はしていない子供はおり、一週間のうち数時間は介護援助をおこなっていた。これらの症例では福祉サービスをかなり活用したのが、在宅医療移行の決め手となった。この、福祉サービスを受けるにあたっての障害で、もっとも大きいものが年齢である。特定疾患をのぞき、64歳以下は介護保険が受けられないため、比較的若い脳腫瘍の介護度の高い患者はこれを受用することができない。実際、今回の症例でもCase1,2は、64歳以下であったため、介護保険を申請できなかった。Case2では、経過が長期にわたったので、身体障害者手帳を申請し1級を取得できたため、在宅医療に役立てることが可能であった。Case1は医療保険と自費でまかないながら訪問看護と往診を頼み、介護の大部分を娘さんが単身で行っていた状況であった。Case3,4では一週間のうち、かなりの時間にわたる介護を訪問看護とヘルパーサービスでまかっていた。高齢な介護者が、在宅医療が可能であったのは、このおかげであると考えられる。肉体的な負担の軽減と共に、精神的な支えともなっていたようである。

患者さんの医療的な処置に関しては、すべての症例において栄養管理が必要であった。中心静脈栄養と経管栄養が半数を占めているが、家族の立場では一長一短があるようである。中心静脈栄養で在宅に

移行する場合は、外科にお願いしてMRIポート(グローションカテーテルタイプ)を挿入してもらっている。この方法ではカテーテルが抜けてしまう心配もなく、ポートから針を抜いてしまえば、入浴も可能である。輸液はポンプを使用すれば、比較的簡単に家族でも管理ができるようである。経管栄養においては、当院では脳血管障害などで長期間の在宅医療が予想される症例には胃瘻を造設しているが、脳腫瘍患者の場合は経鼻的に挿入されたままの場合が多い。胃チューブの交換は訪問看護にお願いしているが、経管栄養の接続やボトルの洗浄、消毒などの煩雑な作業は家族が行なっている。また、唾液の分泌が中心静脈栄養の症例より増加するためか、喀痰が多い傾向にあり、経管栄養の症例では、吸引操作が必要な場合が多い。吸引操作は、家族に手技を学んでもらうのに時間を要し、またその操作に家族が不安を訴えることもある。個人的な印象としては、サポートがしっかりしていれば、中心静脈栄養の方が管理しやすいようである。

次に、悪性脳腫瘍の終末期を在宅で診るという問題で、最も重要なのは往診医の確保である。悪性脳腫瘍患者は他のがん患者に比べ、未だ在宅医療に移行する症例は少ない。そのため、往診医の先生方も対応に困り断られるケースも中には存在する。悪性脳腫瘍患者が他のがん患者と比べ特殊でないということ、万が一の場合は必ず自病院で引き取ることを根気強くお話し、最終的には納得して了承頂いている。当病院は当該地域の救急病院であるため、入院病床は管理しやすい。このため、緊急入院に関しては患者の家族や往診医の要望に応えることが可能である。在宅医療の期間は、家族の疲労はもちろんであるが、往診医がどこまで頑張ってくれてくれるかによって決まるといっても過言ではない。これまでの症例では、自宅で亡くなったのはCase1のみで、Case2は意識障害が進行してから何度か入退院を繰り返し、最後は当院にて亡くなられた。Case3は意識障害が進行し、家族も疲労が強いとのことで、8ヶ月の在宅医療の末、当院に再入院した。意識障害が重度になると、往診医はgive upされることが多い様である。

以上よりこれまで在宅医療に移行した4例は、悪性脳腫瘍の終末期を在宅医療するという点ではあまり障害が無かったが、介護度の高い患者を在宅介護するという点ではいずれも介護者が少ないという困難な状況下で行なわれていた。今回の検討で、人手が少ないという不安は、周辺支援環境の整備を行なうことで解消できると考えられた。後藤ら¹⁾は、脳腫瘍の在宅患者は社会資源の活用が不十分であることを指摘している。これは、脳腫瘍患者が比較的若年で介護保険を利用できない場合が多いためである。当院のケースでも、患者さんが64歳以下のケースでは

福祉サービスを十分受けることができず、家族の負担がかなり大きかった。この点に関しては、行政的な改革を今後期待していきたいと考える。家族の心理的な支援に関しては、現状では訪問看護師にお任せしている状況であるが、Regional Cancer Centre(Scotland)では、専門看護師による電話相談サービスを行っており、介護者の心理的な負担の軽減と支援に役立てている²⁾。今後はこのようなサービスも検討していくべきであると考えている。

また、在宅医療移行の決定については、家族側から働きかけがあったのはCase1,2であり、Case3,4に関しては、こちらである程度環境を整えてから、在宅医療をおすすめし移行した。これまでは、在宅医療移行は熱心な家族からの働きかけが医療者側にあった場合のみ実現されていたが、今回の検討では十分に周辺支援環境を整備すれば、これまで在宅医療移行が困難と考えられていた症例でも可能であることが明らかとなった。今後も在宅医療の症例を重ね、周辺支援環境の整備について検討をすすめていきたいと考える。

【文献】

- 1) 後藤智美:脳腫瘍患者退院後の生活の現状と問題点。Jpn J Cancer Chemother., 28:70, 2001
- 2) Curren JR.: Support needs of brain tumor patients and their carers : the place of a telephone service. Int J Palliat Nurs., 7: 331-337,2001

悪性脳腫瘍における在宅療養の問題点

聖マリアンナ医科大学脳神経外科¹⁾、
メディカル・サポート・センター ソーシャルワーカー²⁾、同看護相談³⁾

田中 克之¹⁾、吉田 泰之¹⁾、松沢 源志¹⁾、森嶋 啓之¹⁾、大塩 恒太郎¹⁾、橋本 卓雄¹⁾、
坪田 由紀子²⁾、佐藤 千秋²⁾、福田 羽衣²⁾、斉藤 裕子³⁾、佐々木 千帆³⁾、

【はじめに】

これまで悪性脳腫瘍において、患者のQOLを考慮した治療方針を立てると同時に、積極的に在宅療養支援を計画し、患者および家族の負担を軽減し安心して在宅で療養できるようにしてきた。しかし、他の悪性腫瘍患者と異なり意識障害や身体的障害を伴う脳腫瘍においては、数々の問題があると考えられる。

まず患者や家族においては、脳腫瘍やその随伴症状、その後の病状に関して、また介護や看護、経済的な不安がある。在宅における療養では開業医の協力は不可欠であるが、緊急時の対応の問題と、何よりも往診医が少ない現状がある。また悪性脳腫瘍の臨床的多様性から、告知に関しては議論も多い¹⁾。さらに脳腫瘍の治療においても、緩和治療から緩和ケアへの過程において在宅療養は大切であり、様々な社会的・経済的側面からの支援が必要であるが、主治医や受診医の社会的資源の認識不足もあるのが現状と思われる。

そこで、最近の在宅療養の症例を通じて、提供できる社会的資源を挙げ、その問題点を検討したので報告する。

【症例】

症例①

7歳の男児。小脳髄芽腫の再発症例である。初期治療後2年半後に再発し、脊髄への髄液播種から四肢麻痺、呼吸筋麻痺を来しながらも、在宅における終末期療養に移行した。最終的には、臨床的脳死状態になりながらも3ヶ月間在宅で過ごした。緊急時対応は本院ですべて受け入れ、家族の病状の受け入れが良好であった。開業医や訪問看護ステーションによる訪問看護は基本的に3回/週、ただし身体障害者手帳と重度障害者医療費助成制度の利用により自己負担なく、医療保険における訪問看護も回数制限なく行われた(終末期加算)。介護のマンパワーは両親のみであったが、必要な医療機器はすべて医療保険や社会的資源の利用で行えた。

症例②

30歳の女性。左視床から中脳に至るanaplastic astrocytomaの症例で、術後からの右片麻痺のため身体障害者手帳を取得、在宅への移行もご家族兄弟が多かったことから良好に移行できた。また往診医との連携も良好であった。訪問看護ステーションによる訪問看護は基本的に3回/週、やはり重度障害者医療費助成制度の利用により自己負担なく、医療保険における訪問看護を回数も制限なく行われた(終末期加算)。介護のマンパワーは両親・兄弟が多く、必要な医療機器はすべて医療保険や社会的資源の利用で行えた。

症例③

30歳の女性。中脳のanaplastic astrocytomaであり、再発を来しながらも高気圧酸素療法併用化学療法にて寛解に至った症例である。著しい記憶力障害と認知障害を残し、通常の世界生活を営むことはできず、また運動麻痺がないため身障手帳の申請もできなかった。そのため、医療費助成は受けられず、介護のマンパワーもなく、在宅での療養は行えなかった。

【脳腫瘍患者における社会的資源】

実際に脳腫瘍患者が在宅で生活していく上で、家族の介護負担を軽減し、安心した在宅生活が過ごせるために、受けられる社会的資源について説明する。

①介護保険²⁾

まず介護保険は重要で知っておくべき制度である。この保険制度は社会保険方式がとられ、給付と負担の関係が明確になっており、利用する側の自由な選択、契約により保健・医療・福祉サービスを総合的に受けられるものである。

介護保険の仕組みとして、保険者は、市町村および特別区であり、それぞれが運営している。被保険者は、第1号被保険者が、市町村内に住所のある65歳以上の者であり、第2号被保険者は、市町村内に住所がある40~64歳の者が該当する。申請は、患者の生活する市町村役所窓口で行う。負担額は、第1・2号被保

特定疾病の種類

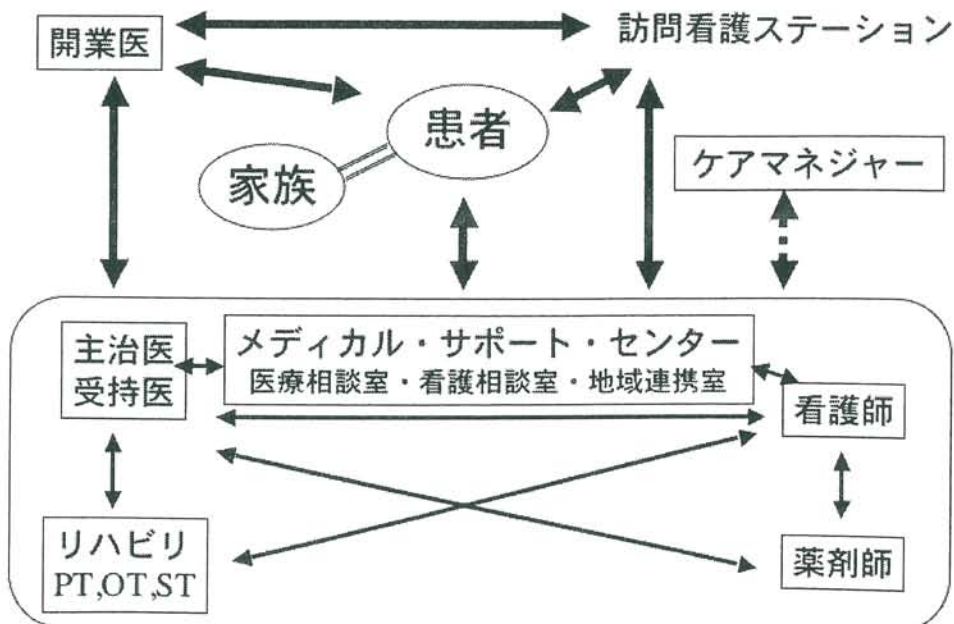
- ①筋萎縮性側索硬化症
- ②後縦靭帯骨化症
- ③骨折を伴う骨粗鬆症
- ④シャイ・ドレーガー症候群
- ⑤初老期における痴呆
- ⑥脊髄小脳変性症
- ⑦脊柱管狭窄症
- ⑧早老症
- ⑨糖尿病性神経障害、
糖尿病性腎症
および糖尿病性網膜症
- ⑩脳血管疾患
- ⑪パーキンソン病
- ⑫閉塞性動脈硬化症
- ⑬慢性関節リウマチ
- ⑭慢性閉塞性肺疾患
- ⑮両側の膝関節または股関節
に著しい変形を伴う
変形性関節症

⑤初老期における痴呆は、脳腫瘍による痴呆症状も該当する

脳腫瘍患者の療養支援

年齢	居宅生活支援サービス	医療費助成	所得保障
70歳	↑↑↑ 介護保険 (1号被保険者)	↑↑↑ 老人医療	↑↑↑ 高齢療養費制度
65歳			
60歳	↑↑↑ 介護保険 (2号被保険者)	↑↑↑	↑↑↑ 老齢年金
40歳			
20歳	↑↑↑ 精神障害者保険福祉手帳	↑↑↑ 精神障害者通院費 公費負担制度	↑↑↑ 障害年金
0歳	↑↑↑ 身体障害者手帳 支援費制度 ↑↑↑ 身体障害者手帳 障害者福祉	↑↑↑ 重症障害者医療費助成 小児特定疾患 乳幼児医療	↑↑↑ 特別児童扶養手当

若年脳腫瘍における在宅療養支援の現状



険者においてはそれぞれの保険料と、サービス利用額の1割が自己負担となる。実際に保険給付を受けるには、要介護認定を受ける必要がある。なお、第2号被保険者への保険給付は、要介護状態が老化に伴う特定疾患が原因のものに限られる(表1)。

つまり脳腫瘍患者においては、器質性疾患に伴う初老期痴呆が該当すると、申請が可能となる。

居宅サービスは、利用額の1割が自己負担となる。訪問介護、訪問入浴介護、訪問看護、訪問リハビリテーション、居宅療養管理指導、福祉用具貸与だけでなく、要介護者のQOL向上や介護者の負担軽減のための通所介護、通所リハビリテーション、短期入所生活介護、短期入所療養介護などの12項目の居宅サービスがある。入浴・排泄のために直接肌に触れて使用する福祉用具を購入した際には居宅介護福祉用具購入費(限度額10万円)支給される。在宅での生活に支障がないように、手すりの取付け、段差を解消するなど住宅改修を行った場合には居宅介護住宅改修費(限度額20万円)が支給される。また介護サービス計画の作成やサービス提供機関等関係機関との連絡調整などの居宅介護支援においては利用者の負担は生じることはない。

訪問看護は、病状の急性増悪時や特別に医師が必要と指示した場合、2週間以内に限り訪問回数に制限がなくなるので、重要な点である(特別訪問看護指示書)。

②身体障害者福祉³⁾

いわゆる身体障害者手帳(身障手帳)である。身障手帳を所持している人がサービスを利用することができる。ただし、まず介護保険が優先されるため、原則として介護保険対象者には給付されない。また、それぞれのサービスには対象となる障害の種類や等級が定められており、注意が必要である⁴⁾。

身障手帳の取得により受けられるのは、訪問リハビリテーションや入浴援護事業などの在宅生活支援と、装具・座位保持装置・車イス・歩行器・歩行補助杖など20種類におよぶ補装具交付、特殊寝台や移動用リフト、吸引器など日常生活用具の給付や貸与、その他として交通費割引、税金免除、手当金支給などがある。

さらに支援費制度⁵⁾とは、障害のある人が、その人らしく暮らせるように自分自身にあったサービスを自ら選択して、利用者の希望に添った質の高いサービスを提供することを目指して、平成15年度から導入された制度である。対象者は身体障害者手帳ないし療育手帳を取得している者である。ホームヘルプサービス、ショートステイ、デイサービス、グループホームなどの在宅サービスを利用し、利用者は利用したサービスに対して、所得に応じて自己負担があるが、市町村がかかった費用から自己負担分を差

し引いた額を事業者に支払うものである。

③重度心身障害者医療費助成制度

身体障害者手帳取得者が、医療を受ける際医療費の自己負担分が助成される制度である。対象者は身体障害者手帳1・2級取得者であり、都道府県によっては3・4級取得者も対象のことがある。また場合により所得制限を設けていることもあり、注意を要する。申請は居住地における担当窓口で行ない、申請書および所得証明書が必要となる。給付内容は障害の種類に関わらず、全診療科における保険適応の医療費となり、保険適応外は給付されない。

④精神障害者保健福祉手帳⁶⁾

精神障害者福祉にはこの手帳と通院費公費負担制度とがある。

精神障害保険福祉手帳は、精神障害者に対して各種の援助を受けやすくし、社会復帰を促し自立させ、さらに社会参加の促進を図ることを目的としている。対象となる精神疾患は、分裂病や躁鬱病だけでなく、器質的精神疾患も含まれる。手帳交付の対象となるのは、6ヶ月以上の精神障害の状態にあり、日常生活や社会生活に制約があるもので、その患者の状態により、障害の程度によって1級～3級に等級が決められている。1級は他者の援助がなければほとんど自分自身のこともできない状態であり、2級は必ずしも他者の助けは必要ないが日常生活は困難な状態、3級は日常生活や社会生活に制限を受けるか、制限を設けることを必要とする状態である。

申請は初診から6ヶ月を経過した時点で、必要申請書類を保健所に提出する。必要書類は保健所に用意されており、申請書と診断書であり、診断書は障害年金証明書でもよい。有効期限は2年で更新時にも同様の手続きが必要となる。

手帳の交付により優遇される処置は、各種税金の減免・控除、交通費割引、各種施設の入場料等減免・割引であるが、自治体により差があるため、予め説明しておく必要がある。また平成14年度から施行された精神障害者へのホームヘルプ事業では、この手帳取得が条件となっている。ただし、このホームヘルプ事業は患者に触れるケアは実施できないので注意すべき点である。

⑤精神障害者通院費公費負担制度

精神保健福祉法によって規定されている病名で、当該疾患の通院にかかる医療費が一定の割合で公費負担される。割合は加入している保険により異なる。申請は保健所で行う。

⑥小児特定疾患⁷⁾

小児において該当疾患では、入院または通院など医療費の公費負担は全額受けることが可能となる。対象者は該当疾患により入院または通院する18歳未満の児童で20歳まで延長が可能である。対象疾患と

しては、悪性新生物、慢性腎疾患、喘息、慢性心疾患、内分泌疾患、膠原病、糖尿病、先天性代謝性疾患、血液疾患、神経・筋疾患である。保険福祉センターなどで申請でき、医療費公費負担を全額受けることができる。

⑦特別児童扶養手当⁸⁾

身体に重度および中等度の障害または長期にわたる安静を要する状態にある20歳未満のこどもを養育している場合対象となる。申請は市町村役所窓口で行ない、給付内容は、重度障害児は月額51,550円が、中等度障害児では月額34,330円が支給される。

⑧障害年金⁹⁾

病気やけがによる障害がある場合、所得を保障する制度である。対象者は次の条件全てを満たすもので、①障害の原因となった病気・けがの初診日に、国民年金または厚生年金に加入していること、②初診日前日までの被保険者期間のうち、保険料納付済期間が3分の2以上あること(ただし平成18年まで特例措置あり)、③障害認定日において障害の程度が障害年金受給の等級基準に該当することである。ここで、障害認定日とは、病気やけがが治っていない(障害が固定していない)場合は、初診から1年6ヶ月を経過した日、もしくはその期間内に傷病が治った(障害が固定した)日を示す。

申請窓口は、区町村国民年金課や社会保険事務所であり、必要書類は、障害年金裁定請求書、診断書、申立書、戸籍謄本、住民票(写し)等である。障害年金の給付としては、基礎年金として1級が996,300円、2級が787,000円である。厚生年金は障害基礎年金に上乘せられるが、1、2級以外に3級、手当でもある。

【脳腫瘍患者における問題点】

これまで説明した入院や通院などの医療費と所得保障、在宅生活支援サービスを一覧にする(図1)。これによると20歳～40歳における在宅療養における社会資源として療養支援が不足していることがわかる。とくに小さい子供を抱え経済的に所得も決して多くないこの世代において、脳腫瘍を患い何らかの神経学的脱落症状を伴った場合、介護を行っていくにはかなり厳しい現状であることがわかる。

症例①では、小児悪性新生物であったことから小児特定疾患として扱われ、また四肢麻痺から身体障害者手帳が申請できるため、かなりの援助を受けることができた。この他にも小児では、乳幼児医療により、0歳児～1歳児では所得制限なく医療費助成が受けられる。しかし、1歳～4歳では、自治体により所得制限を設けているところがあるので、注意しておく必要がある。

症例②のように運動麻痺が主な障害である場合、身体障害者手帳を申請することで居宅生活支援サー

ビスを受けることができる。しかし、医療費は身障手帳が1級ないし2級でなければ助成を受けることができず、また所得保障に関しては、進行性病変である脳腫瘍においては、頭蓋底腫瘍術後で再発の恐れがなければ障害が固定した時点ですぐに申請が可能であるが、悪性腫瘍であれば、障害が固定せず、治療開始から1年6ヶ月の療養期間を待たなければならず、脳腫瘍の平均生存期間を考慮すれば現実には保障がないのと同じである。

もつとも問題となるのが症例③のように、運動麻痺もなく記憶力障害といった社会復帰が困難である場合であろう。この場合は、居宅生活支援サービスは受けられるが、医療費とくに入院治療費の助成がないことや何よりも在宅での介護におけるマンパワー不足により家族の身体的、精神的負担は計り知れない。また精神障害者保険福祉手帳でホームヘルプ事業を申請しても、実際には患者に触れるケアができないといった問題もある。

また、40歳以下の若年脳腫瘍患者の在宅療養の現状において、介護保険が申請できないため、ケアマネージャーが関わるのが事実上できない。つまり、病院が直接訪問看護ステーションと連携をとる必要性が生じる(図2)。また、訪問看護における自己負担額をみても差があることが判る。介護保険利用できる場合(40歳以上)1時間まで864円であるが、介護保険が利用できない場合(40歳未満)、医療保険で利用することになり、通常週3回までの利用で、医療保険3割負担例では1時間まで初回4,155円+交通費となり、2回目以降で2,770円+交通費となる。また、訪問看護指示書を作成すること(診断名に末期悪性腫瘍の記載)で、毎日訪問看護を受けられるようになるが、この場合も重度障害者医療費助成制度が利用できないと自己負担が生じるので留意しておく必要がある。しかも、これにより訪問看護を利用できるが、在宅療養における家族の介護負担が軽減できるわけではない。

【まとめ】

悪性脳腫瘍において、望ましい治療は脳腫瘍そのものの外科的治療およびその後の化学療法や放射線治療だけでなく、同時に個々の患者のQOLを考慮したケアを行うことと患者と家族の医学的、心理的、社会的、経済的といった様々な側面からの支援がなされることであることは明らかである¹⁰⁾。

そのためには、看護相談や医療相談を専門に行う看護師やソーシャルワーカーの存在は重要であり、本学ではすでに地域連携を含めたメディカル・サポート・センターを設置(図2)し、患者および家族の問題や、実際に往診する開業医との連携、また受持医や主治医の、社会的資源や在宅療養全体における認

識の不足から生じる問題の解決に対応するチーム医療を実施している。脳腫瘍患者の治療では、早期から関わるように、治療方針を立て説明するようにしていくべきである。そして、脳腫瘍の治療に携わる我々脳神経外科医も、これまで述べたような社会的資源について、その問題点を含め知っておくことは重要であると思われた。

【文献】

- 1) 野村和弘：難治疾患の病名告知をめぐって。悪性脳腫瘍。脳神経48(5)：403-408, 1996.
- 2) 厚生労働省老健局監修：みんなでささえる介護保険。2003.
- 3) 厚生省大臣官房障害保健福祉部企画課監修：四訂身体障害認定基準。解釈と運用。中央法規, 1999.
- 4) 神奈川県児童医療福祉財団編：ふれあい 障害福祉の案内。川崎市健康福祉局, 2004.
- 5) 社会保険研究所編：支援費制度がはじまります。厚生労働省障害保健福祉部, 2002.
- 6) 精神保健福祉研究会監修：改訂第2版精神保健福祉法詳解。中央法規, 2002.
- 7) 社会資源研究会編：六訂版福祉制度要覧 理解と活用のための必携書。P51-53, 川島書店, 1999.
- 8) 社会資源研究会編：六訂版福祉制度要覧 理解と活用のための必携書。P140-141, 川島書店, 1999.
- 9) 社会保険研究所編：障害年金と診断書。障害基礎年金・障害厚生年金。年友企画, 2002.
- 10) 青木幸昌, 中川恵一：がんと共に生きる－緩和医療のすすめ－。P98-103, 最新医学社, 1998.

Proton MRS of intracranial malignant lymphomas

東京女子医科大学 脳神経外科

チェルノフ ミハイル、久保 長生、丸山 隆志、小野 由子、堀 智勝

【Abstract】

Usefulness of long-echo proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) for differentiation of malignant lymphomas with other high-grade parenchymal brain tumors was evaluated in 10 histologically verified tumors. The control group included 18 anaplastic astrocytomas and glioblastomas, and 12 metastases of solid cancers. All neoplasms had homogeneous or heterogeneous contrast enhancement on T₁-weighted MRI. Their MRS-detected metabolic profile differed significantly comparing with normal brain, however comparison of different types of tumors did not reveal any statistically significant differences. Proton MRS of malignant lymphomas was characterized by increase of Cho content, Lip_{1,3} content, and Lip/NAA ratio, decrease of NAA content and NAA/Cho ratio, constant presence of Lac peak, and frequent mild-to moderate elevation of Lip. The same metabolic pattern was disclosed in 61% of malignant gliomas and 33% of brain metastases. Therefore, proton MRS has high negative, but low positive predictive values in cases of malignant lymphomas, which permits to rule out the diagnosis in doubtful cases, but could not substitute biopsy and precise histological investigation before initiation of treatment.

【Key words】

malignant lymphoma, malignant glioma, brain metastasis, differential diagnosis, proton MRS

【Introduction】

Malignant lymphomas constitute 1-6.6% of primary intracranial tumors⁶⁻⁸⁾. Their management is mainly based on the chemotherapy, irradiation, steroids, or their combination¹⁾. Surgery usually has no other goal, beside the establishment of the histological diagnosis, which is frequently attained by stereotactic biopsy. The latter, however, is always necessary, because both CT and MRI usually could not provide specific diagnostic information. In the same time there are several recent reports, that metabolic neuroimaging may be helpful for differential diagnosis of intracranial lesions^{6,9)}. The objective of the present study was analysis of the metabolic profile of intracranial malignant lymphomas based on the proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) and evaluation of usefulness of this diagnostic modality for non-invasive identification of malignant parenchymal brain tumors.

【Materials and methods】

Metabolic investigation of the intracranial malignant lymphomas by proton MRS was done in 10 immunocompetent patients (7 men and 3 women) with a mean age 62±9 years. In 6 cases the tumor was located supratentorially, in 3 infratentorially, and in one case in the sellar region with bone involvement. Histological investigation was done in all cases and revealed 9 pure diffuse large cell B-cell lymphomas, with definite T-cell component in one case. Mean MIB-1 index constituted 51.3±21.7%. The control group included 18 patients (12 men and 6 women; mean age 56±13 years) with high-grade gliomas (anaplastic astrocytomas and glioblastomas) and 12 patients (6 men and 6 women; mean age 63±11 years) with brain metastases of the solid cancers. Because all malignant lymphomas in the present series were characterized by homogeneous or heterogeneous contrast enhancement on T₁-weighted MRI, only tumors with the same type of enhancement were included in the control group.

Proton MRS was acquired using 1.5 Tesla clinical imager (ExcellArt; Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan). To guide single-voxel spectroscopic examinations either T₁-weighted or T₂-weighted scout MR images were used. Under

3-dimensional control the rectangular volume of interest (VOI) was placed in the center of the lesion. Size of VOI varied from 15x15x15 mm (volume: 3.4 cc) to 20x20x20 mm (volume: 8 cc), with more than 50% representation of the tumor in all cases. Reference MRS of the normal brain was done as well. Prior to spectroscopic acquisition, global and localized shimming on the water proton was performed. Thereafter, volume-selected water-suppressed long-echo (TR: 2000 ms, TE: 136 ms, 128-256 acquisitions) spectra were acquired. Automatic spectral reconstruction with frequency referencing and application of the zero-level was achieved by software provided by supplier (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan).

For evaluation of MR spectra visual inspection of signals from mobile lipids (Lip), lactate (Lac), N-acetylaspartate (NAA), creatine (Cr), and choline-containing compounds (Cho), centered, respectively, at 0.8 and 1.3, 1.3, 2.0, 3.0, and 3.2 ppm, was done. Two lipids peaks, located at 0.8 and 1.3 ppm, were analyzed separately. Relative content of NAA, Cho, Cr, Lip_{0.8} and Lip_{1.3} were calculated in the tumors, and expressed as percentage of the corresponding metabolites in the reference spectrum of the normal brain tissue ($\text{Metabolite}_{\text{tumor}} / \text{Metabolite}_{\text{brain}} \times 100\%$)⁹. Presence of Lac peak was assessed qualitatively. Additionally, NAA/Cho and Lip/NAA ratios were calculated. Standard normalization of the metabolite peak intensities to those of Cr was not done, because the latter, while presented, was not quantified in the majority of malignant lymphomas and brain metastases due to severe overlapping with Cho peak.

Non-parametric statistical analyses, namely Wilcoxon signed-rank test, chi-square test, and Kruskal-Wallis test, were used. The level of significance was determined at $P < 0.05$.

[Results]

Comparison of metabolite profile of investigated malignant parenchymal brain tumors with those of normal brain revealed statistically significant decrease of NAA content and NAA/Cho ratio associated with increase of Cho content, Lip_{1.3} content, Lip/NAA ratio, and more frequent identification of Lac peak (Table 1). However, comparison of metabolic parameters in malignant lymphomas, high-grade gliomas, and metastatic brain tumors did not reveal any statistically significant differences (Table 2).

Proton MRS of malignant lymphomas was characterized by increase of Cho content, decrease of NAA content, and constant presence of Lac peak with frequent mild-to moderate elevation of Lip (Fig.1). The same MRS patterns were disclosed in 11 cases of malignant gliomas (61%) and 4 brain metastases (33%). Therefore, identification of such findings on the proton MRS of homogeneously or heterogeneously enhanced parenchymal brain tumor has 100% sensitivity, 50% specificity, 40% positive predictive value, and 100% negative predictive value for the diagnosis of malignant lymphoma.

[Discussion]

Intracranial malignant lymphoma usually occurs at fifth or sixth decades of life, affecting both immunocompromised and immunocompetent individuals. The tumor may be located both supra- and infratentorially, typically in the vicinity to the cerebral ventricles or subarachnoid space. Basal ganglia, hypothalamus, corpus callosum, and septum pellucidum are frequently involved⁸. At presentation multiple lesions are disclosed in 37.5% of patients³. Intense homogeneous enhancement, absence of necrosis, and extensive peritumoral edema are typical findings on CT and MRI^{3,8}. However, structural neuroimaging usually does not provide enough information for differentiation of malignant lymphomas with other parenchymal brain neoplasms. While callosal infiltration by the non-necrotic tumor is highly specific finding, it can be identified only in the minority of patients³. In the same time, possibility of non-invasive identification of malignant lymphomas is extremely wanted, because they could be successfully managed by chemotherapy and radiotherapy without surgical intervention^{1,3}.

There are several reports, that proton MRS may be helpful for typing of parenchymal brain lesions. Significant increase of Cho and Lip, associated with decrease of NAA and Cr were reported in malignant lymphomas^{4,6,7,10}. Simone et al¹⁰ investigated 60 immunocompromised patients with various brain lesions, including progressive multifocal leukoencephalopathies, HIV-related encephalopathies, toxoplasmosis, and lymphomas. The latter constantly showed prominent reduction of NAA/Cr ratio, significant elevation of Cho/Cr ratio, and frequent presence of Lip signal. However, these metabolic characteristics had high sensitivity, but low specificity in differential diagnosis between different groups of

Table 1.
Comparison of MRS-detected metabolic parameters in investigated malignant parenchymal brain tumors and normal brain.

Metabolic parameters	Normal brain	All tumors	P-value
NAA content	100%	39% (25-47%)	< 0.0001
Cho content	100%	148% (107-183%)	< 0.0001
Cr content	100%	67% (18-151%)	NS
Lip _{0.3} content	100%	81% (20-869%)	NS
Lip _{1.3} content	100%	436% (240-932%)	< 0.0001
NAA/Cho	1.64 (1.49-1.90)	0.4 (0.26-0.51)	< 0.0001
Lip/NAA	0.15 (0.08-0.32)	1.27 (0.61-2.91)	< 0.0001
Presence of Lac peak	83%	20%	< 0.0001

Data presented as medians with 95% confidence interval in parentheses.
NS: non significant (P > 0.05)

Table 2.
Comparison of MRS-detected metabolic parameters in different types of investigated malignant parenchymal brain tumors.

Metabolic parameters	High-grade gliomas	Malignant lymphomas	Metastatic brain tumors
NAA content	28% (10-51%)	38% (17-42%)	48% (26-62%)
Cho content	151% (81-185%)	156% (101-231%)	126% (61-310%)
Lip _{1.3} content	345% (82-980%)	288% (107-1329%)	699% (8-622%)
NAA/Cho	0.38 (0.23-0.51)	0.31 (0.24-0.48)	0.69 (0.14-4.16)
Lip/NAA	1.26 (0.38-4.84)	1.52 (0.64-4.42)	1.27 (0.14-8.73)
Presence of Lac peak	83%	100%	67%

Data presented as medians with 95% confidence interval in parentheses.
NS: non significant (P > 0.05)

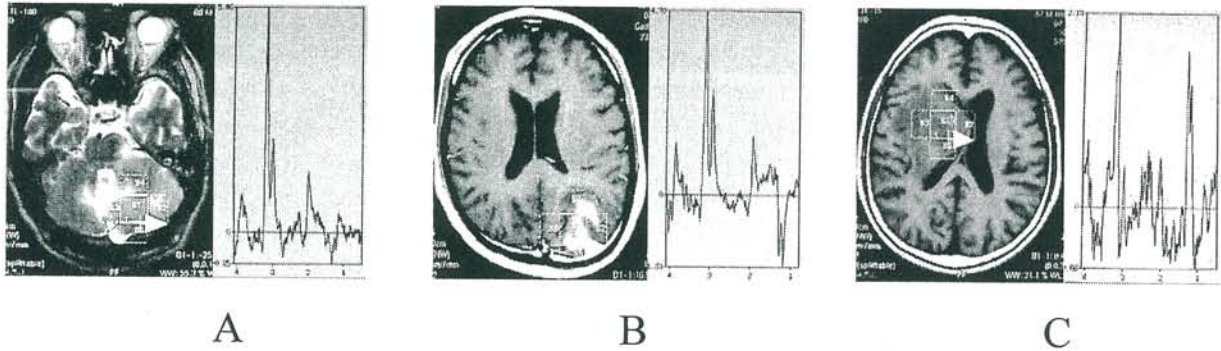


Figure 1. Long-echo proton MRS of intracranial malignant lymphomas: increase of Cho content, decrease of NAA and Cr contents, with respective increase of Cho/Cr ratio and decrease of NAA/Cr ratio was observed in all cases, and was accompanied by mild elevation of Lac and Lip in 7 cases (A); moderate elevation of Lac in 2 cases (B), and moderate elevation of Lip along with mild elevation of Lac in 1 case (C).

lesions. In the same time Harting et al⁶⁾ found that MRS profile of primary intracranial lymphomas differ from those of gliomas by their massively increased lipid resonance and respective increase of Lip/Cr ratio, but the main differences were observed with low-grade tumors.

In the present study comparison of metabolic characteristics of various types of malignant parenchymal brain tumors with similar pattern of contrast enhancement did not reveal statistically significant differences, whereas evaluation of the general MRS pattern showed high sensitivity, but low specificity for diagnosis of malignant lymphoma. The latter, in contrast with previous reports, constantly showed Lac peak, but only mild-to moderate elevation of Lip. Such discrepancy of our results with those previously published is seemingly caused by use of long-echo proton MRS with TE 136 ms, permitting clear differentiation of Lip_{1.3} and Lac peaks, which have the same location at 1.3 ppm, but opposite directions, upward and downward, respectively⁹⁾. Such differentiation could not be provided by frequently used short-echo MRS, which can lead to overestimation of the peak intensity of Lip_{1.3}.

The present study confirmed, that proton MRS represents sensitive, but non-specific diagnostic modality, which usually could not provide enough information for precise typing of malignant parenchymal brain tumors^{2,5)}. At present there is no evidence, that it can be useful for non-invasive identification of malignant lymphomas. Further research on this topic should be directed on the identification of specific metabolites and unique MRS characteristics and patterns, evaluation of the tumor heterogeneity, quantitative assessment of metabolite concentration, and analysis of other imaging modalities, for example diffusion-weighted MRI⁴⁾.

[Conclusion]

Typical MRS profile of intracranial malignant lymphomas is characterized by increase of Cho content, decrease of NAA content, constant presence of Lac and mild-to-moderate elevation of Lip. Identification of such metabolic pattern in homogeneously or heterogeneously enhanced parenchymal intracranial mass lesion provides high diagnostic sensitivity, but low specificity. Therefore, proton MRS permits to rule out the diagnosis of malignant lymphoma in doubtful cases, but could not substitute biopsy and precise histological investigation before initiation of treatment.

[References]

- 1) Abrey LE, Yaholm J, DeAngelis LM: Treatment for primary CNS lymphomas: the next step. *J Clin Oncol* 18: 3144-3150, 2000
- 2) Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G: Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 30: 125-131, 1999
- 3) Buhning U, Herrlinger U, Krings T, et al: MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 57: 393-396, 2001
- 4) Ducreux D, Wu RH, Mikulis DJ, terBrugge K: Diffusion-weighted imaging and single-voxel MR spectroscopy in a case of malignant cerebral lymphoma. *Neuroradiology* 45: 865-868, 2003
- 5) Falini A, Calabrese G, Origgi D, et al: Proton magnetic resonance spectroscopy and intracranial tumours: clinical perspectives. *J Neurol* 243: 706-714, 1996
- 6) Harting I, Hartmann M, Jost G, et al: Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurosci Lett* 342: 163-166, 2003
- 7) Kuhlmann T, Schroter A, Dechent P, et al: Diagnosis of a multifocal B cell lymphoma with preceding demyelinating central nervous system lesions by single voxel proton MR spectroscopy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 259-262, 2001
- 8) Leeds NE, Kumar AJ, Jackson EF: Diagnostic imaging, in Levin VA (ed) *Cancer in the nervous system*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2002, pp 3-59
- 9) Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, et al: Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 44:371-381, 2002
- 10) Simone IL, Federico F, Tortorella C, et al: Localised ¹H-MR spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 516-523, 1998

左前頭葉、両側側脳室周囲に病変を認めた 悪性脳腫瘍の一例

A case of left frontal and bilateral periventricular malignant tumor

慶應義塾大学医学部 脳神経外科¹⁾、病理学教室²⁾

大場 茂生¹⁾、深谷 雷太¹⁾、金井 隆一¹⁾、
廣瀬 雄一¹⁾、池田 栄二²⁾、吉田 一成¹⁾、河瀬 斌¹⁾

【はじめに】

Supratentorial primitive neuroectodermal tumor(PNET)は小児にみられる腫瘍であり、成人例の報告はきわめて数少ない。今回我々は、左前頭葉、両側側脳室に病変を認め、成人 supratentorial PNET with multiple immunohistochemical phenotypeと診断された症例を経験したので以前の報告例と比較検討し報告する。

【症例】

症例：56歳 男性

主訴：右顔面神経麻痺

既往歴：高血圧、嚢胞腎、十二指腸潰瘍

家族歴：特記すべきものなし

現病歴：2003年10月より右顔面神経麻痺を認め他院受診。頭部MRIにて異常を認め当院神経内科紹介となった。

入院時神経学的所見：右の中枢性顔面神経麻痺、構語障害

入院時画像所見：頭部MRIにて、T2強調画像において左前頭葉、両側側脳室周囲に高信号域を認めた。また、FLAIR画像、拡散強調画像にても両側側脳室周囲と左の前頭葉に高信号域を認めた。ガドリニウム造影画像にて、T2強調画像で高信号域であった左前頭葉の腫瘍は不均一に造影された。また、T2強調画像で認めた両側側脳室の高信号域は造影されなかった(図1)。

入院後経過：神経内科にて、各種検査施行。血管炎などの自己免疫疾患疑いも抗体価では異常は認めず。脱髄疾患としては画像に一致せず。転移性脳腫瘍疑い全身検索行うも他の部位に異常を認めず。腫瘍の髄液播種を疑い、脊髄MRI、腰椎穿刺行いも異常所見は認めず。脳神経外科にて、2004年1月20日、左前頭葉病変に対して生検術施行した。

術中所見：開頭したところ、硬膜は正常であった。硬膜を翻転するとsubpialに濃褐色から茶褐色に変色し膨隆した脳表を認めた。一部切開すると陳旧性の血腫

の流出を認めた。顕微鏡下に部分的摘出を行った後、メソトレキセートを摘出腔内に注入した。迅速病理診断では診断確定できず、悪性腫瘍との診断に留まった。**病理組織学的所見**：H-E染色では、クロマチンに富む核と狭い胞体を持つN/C比の高い細胞が充実性髄様に増殖している。核異型は強くクロマチン増量、核形不整、核小体腫大、多数の核分裂像、異型核分裂像などを認める。また、腫瘍間質に少数のmelanophageを認めた。

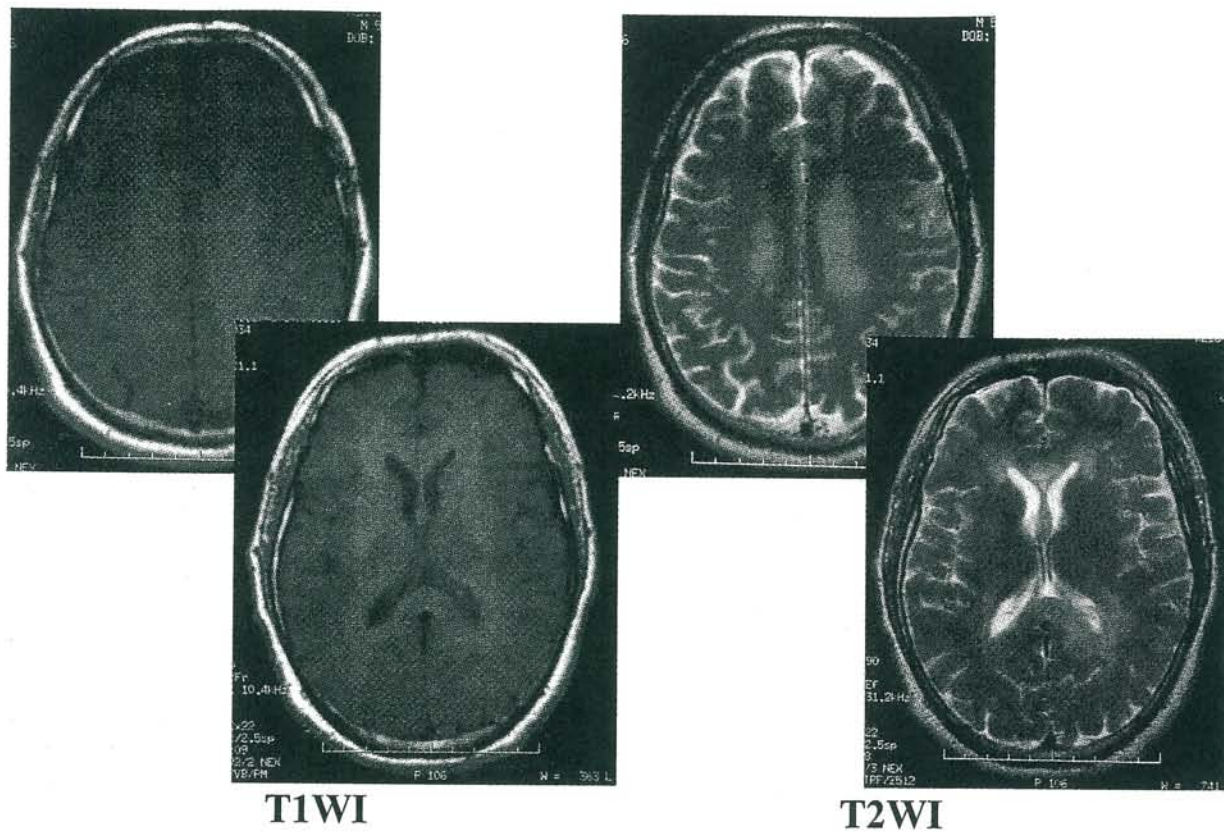
免疫染色では、多彩な抗原発現を認めるが発現部位は一様ではなく、EMA(+), Vimentin(+), GFAP(+), NF(+), pankeratin AE1+AE3(+), HMB-45(+), synaptophysin(+), chromogranin(+), alpha-SMA(-), リンパ球マーカー陰性であった。またMIB1 indexは28.8%であった(図2)。以上より、supratentorial primitive neuroectodermal tumor with multiple immunohistochemical phenotypeと診断した。

術後経過：術後MRIでは、左前頭葉皮質/皮質下にT2延長域を認め、周囲に造影効果および浮腫を認めた。外来にて全脳放射線照射を施行するも、術2.5ヶ月後、意識障害を認め外来受診、再入院となった。再入院時のMRIでは、左前頭葉の腫瘍は増大しており、両側側脳室周囲の病変に関してもT2強調画像で高信号な領域の増大を認めた。

【考察】

Supratentorial PNETの定義はIARCのtextbook(2000)によると、大脳あるいは鞍上部に発生した、ニューロン、アストロサイト、上皮、筋肉、メラノサイトへの分化能力をもつ未分化あるいは低分化な神経上皮細胞で構成された胎児性腫瘍であり¹⁾、本症例では、テント上に未分化な神経上皮細胞が増殖し、ニューロン、アストロサイト、メラノサイトへの分化を示した。

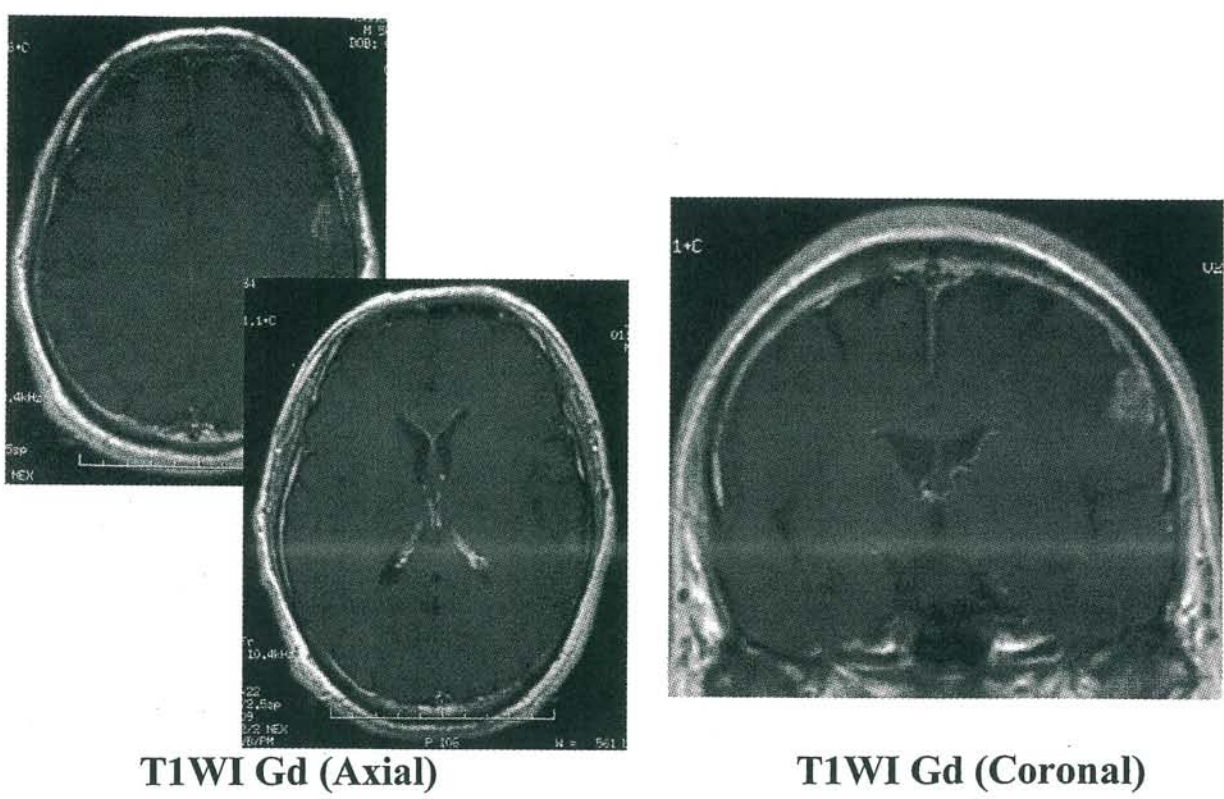
PNETの分類法として、Rorkeら²⁾が1983年に提唱したものがあり、そこでは、1)PNET, not otherwise specifi



T1WI

T2WI

図1 入院時MRI



T1WI Gd (Axial)

T1WI Gd (Coronal)

図1 入院時MRI

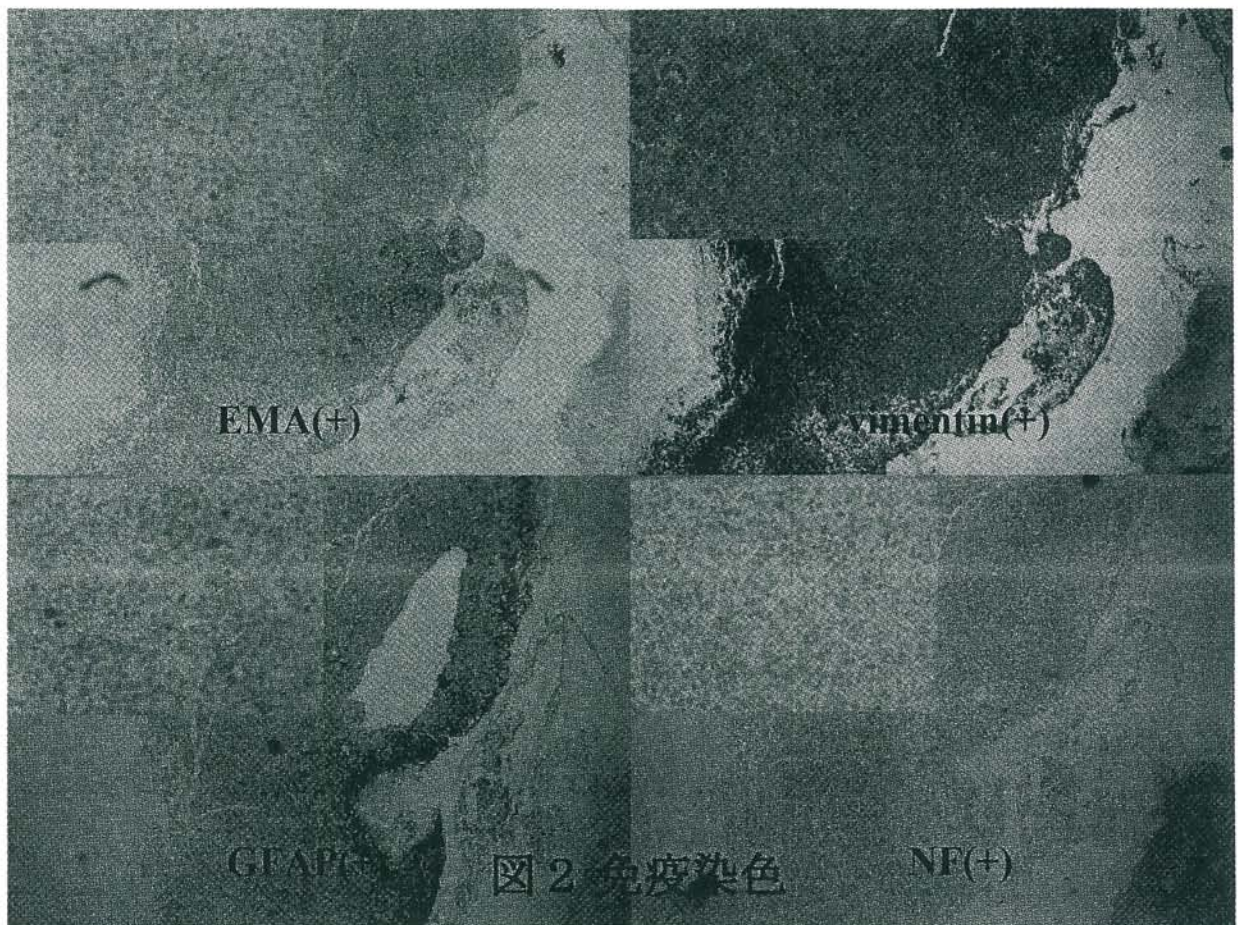
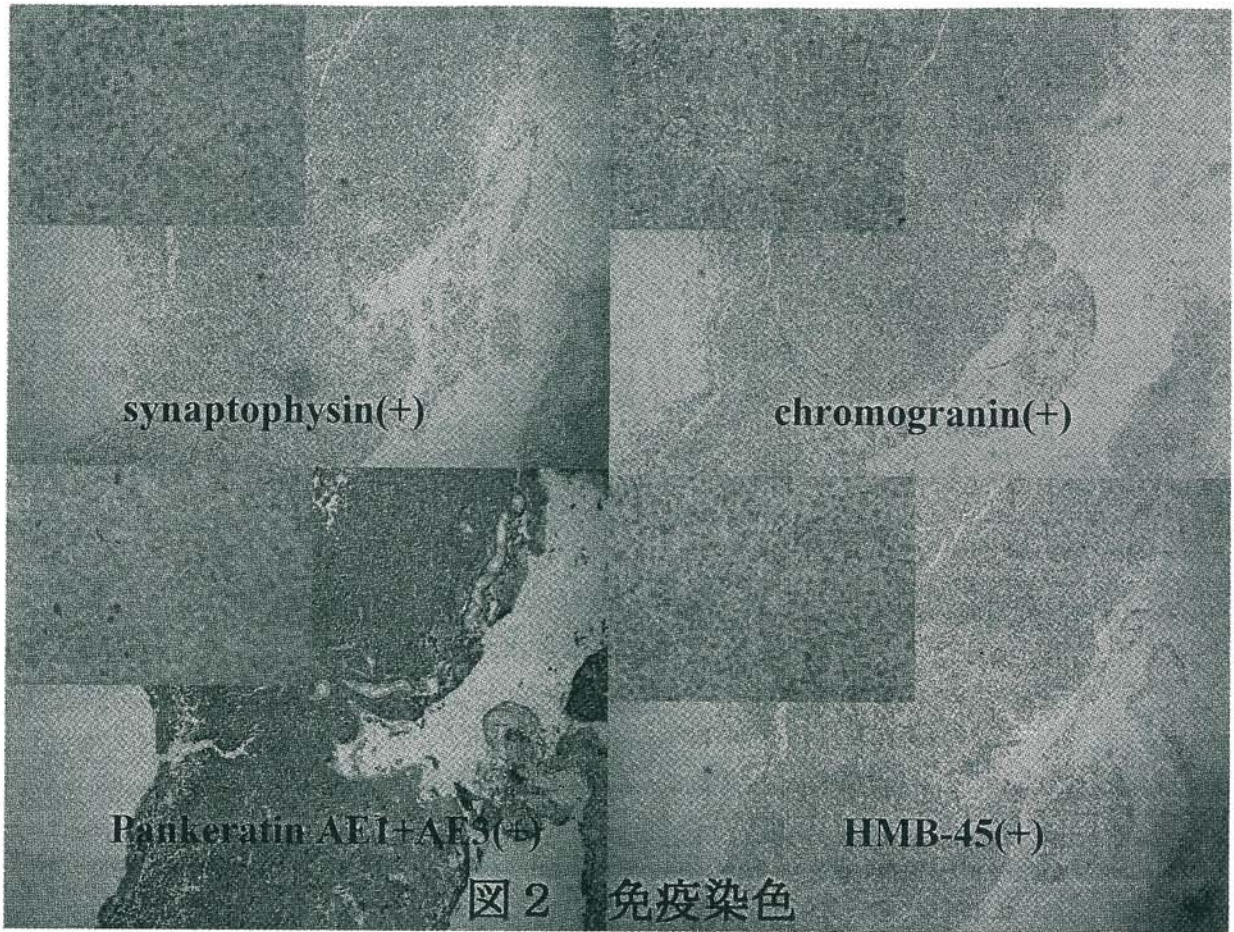
表1

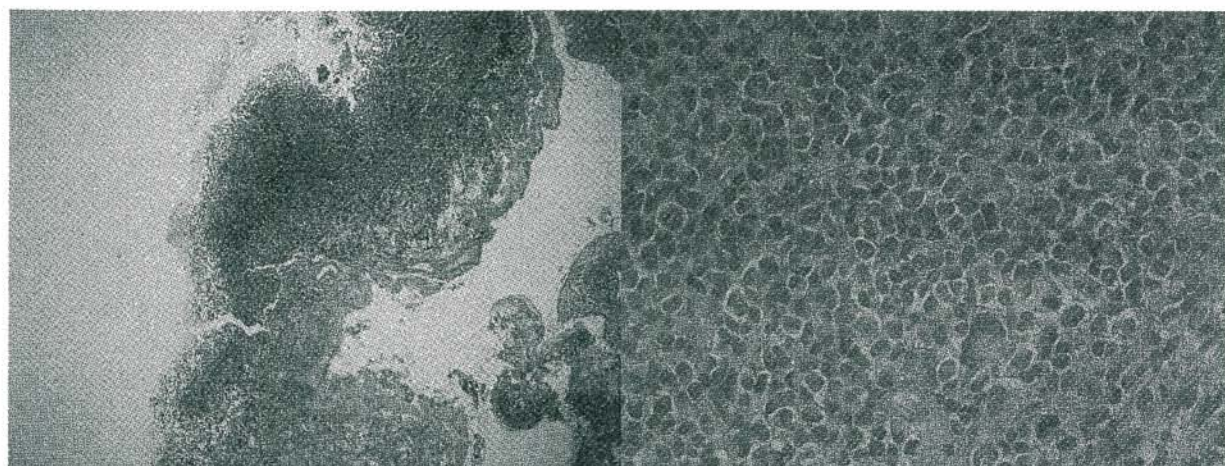
Author (year)	Age (years)	sex	location	treatment	immunohistochemistry	survival (months)
Bellis et al (1983) 3)	57	M	L-F	STR, RT, ChT	glial	died 5
Gaffney et al (1985) 4)	33	M	L-F	PR, RT	neuronal	died 9#2
	25	M	R-pT	PR, RT	neuronal and mesenchymal	died 12#2
	35	M	R-P	STR, RT, ChT	glial and neuronal	died 16#2
	24	M	R-P	Biopsy, RT	NOS	died 9#2
	29	F	R-P	PR, RT	glial and mesenchymal	died 40#2
	32	M	L-TP	PR, RT	NOS	died 16#2
	22	F	septum pellucidum	PR, RT, ChT	glial and neuronal	alive 108 #2
Kuratsu et al (1986) 5)	31	M	R-thalamus	#1, RT, ChT	glial, neuronal and ependymal	died 15
Grant et al (1988) 6)	34	M	R-FP	GTR, RT	glial and mesenchymal	died 20
	20	M	middle intraventricular	GTR, RT	NOS	alive 30
	52	F	R-F	STR, RT	glial (+)	alive 21
	42	F	L-FP	GTR, RT	NOS	died 5
	66	F	L-P	STR	glial and mesenchymal and neuronal(+/-)	died 7
Ito et al (1992) 7)	19	F	O	GTR, RT	NOS	died 48
Myazawa et al (1994) 8)	21	F	R-F	GTR, RT, ChT	NOS	died 27
Pickuth and Leutloff (1996) 9)	29	F	TP	PR, RT	ND	died 3
	33	M	TP	PR, RT	ND	alive 12
	34	F	T	PR	ND	died 4#3
	42	M	TP	STR, RT, ChT	ND	alive 25
	47	M	T	STR, RT	ND	died 12
Prados et al (1999) 10)	21	F	cerebral	STR, RT, ChT	ND	died 45
	20	F	cerebral	STR, RT, ChT	ND	alive 62
	38	M	cerebral	STR, RT, ChT	ND	died 23
Gnanalingham et al (2001) 11)	41	F	T, brain stem, cerebellum, Spine, etc	Biopsy, #4	neuronal	died 5
Balafoita et al (2002) 12)	60	M	L-FP	GTR, RT, ChT	glial and cartilaginous differentiation	died 12
Kim et al (2002) 13)	24	F	O	GTR, RT, ChT	glial	died 20
	26	F	F	GTR	ependymal	alive 58
	20	M	PO	STR, RT	glial and mesenchymal	alive 48
	21	M	O	GTR, RT, ChT	glial and neuronal	alive 38
	23	M	T	STR, RT	neuronal	alive 45
	27	F	P	GTR, RT, ChT	NOS	alive 98
	26	M	R-PO	GTR, RT, ChT	neuronal	alive 24
	53	F	T	STR	glial and neuronal	died 20
	20	F	F	GTR, RT, ChT, RS	neuronal	alive 124
	24	M	T	GTR, RT	neuronal	alive 22
	21	M	PO	STR, RT, RS	ependymal	alive 16
	62	F	T	STR, RT	glial and neuronal	alive 18
	56	M	L-F	Biopsy, RT	glial and mesenchymal and neuronal	alive 3

#1:omaya reservoir in the cyst
#2:time after completion of treatment

#3:death due to surgical complication
#4:ND about RT and ChT

STR:subtotal resection, PR:partial resection, GTR:gross total resection, RT:radiotherapy, RS:radiosurgery, NOS:not otherwise specified, ND:not described





x4

x40

図2 H-E染色

表 2

	adult	childhood
incident	非常に稀	2-3%
age	20代中心	5-6歳
sex	性差なし	M:F=2:1
mean survival	17M	23M
overall survival at 3 years	37.9%	27-57%

-ed, 2)PNET with glial differentiation, 3)PNET with ependymal differentiation, 4)PNET with neuronal differentiation, 5)PNET with multi- or bipotential differentiationの5つに分類されている。この分類に基づく本症例ではサブタイプ5)に該当する。

我々が調べ得る限りにおいて、成人 supratentorial PNETの過去の報告例は38例を認めた(表1)³⁻¹³⁾。発症年齢は19歳から66歳で平均33.6歳である。約半数が20代である。性差は認めない。発症部位は、36例中、側頭葉8例、前頭葉6例、頭頂葉5例、頭頂側頭葉4例、後頭葉3例、頭頂後頭葉3例、前頭頭頂葉3例である。治療としては、手術と放射線あるいは化学療法または、3種の併用が行われている。放射線療法に関しては、1例は不明で残り37例中33例に施行されていた。照射部位に関しては23例に記載があり、そのうち9例が脳のみ照射であった。化学療法としては、37例中15例に施行されており、主にVCR, CDDP, CCNUが用いられていた。文献上は、治療法としてComplete tumor resection, Adjuvant craniospinal RT, Multiregimen chemotherapy(V-CR, CCNU, CDDP)が有用だとされている。

組織像としてはRorkeの分類に基づく、サブタイプ1が7例、2が6例、3が2例、4が7例、5が7例である。Ki67陽性率は21.5%である。平均生存期間は17ヶ月で、現在生存例も含めると29.5ヶ月である。また、表には含めていないが放射線照射後の発症例も報告されている¹⁴⁾。

小児発症の supratentorial PNETと比較してみると(表2)^{4,13,15-17)}、成人例の頻度は非常に希であり、ある報告では成人の primary brain tumorのうち0.46%を占める。成人例では性差はないが、小児例においては男:女、2:1の性差を認める。生存期間であるが、過去の報告では小児の場合8ヶ月程度であるが¹²⁾、近年の報告例では23ヶ月との報告がある。成人例での3年生存率は37.9%であり、小児例の3年生存率は最近の文献によると、27~57%であり大きな差は認めない。

【結語】

今回我々は、成人発症の supratentorial PNETという極めて稀な症例を経験したので以前の報告例と比較検討し報告した。

【文献】

1) Rorke LB, Hart MN, McLendon RE: Supratentorial primitive neuroectodermal tumor (PNET): Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and genetics of tumors of the nervous system. IARC: Lyon; 2000. p.141-4.
2) Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. J Neuropathol Exp Neurol 42: 1-15, 1983

3) Bellis EH, Salzman M, Bastian FO: Primitive neuroectodermal tumor in a 57-year-old man. Surg Neurol 20: 30-35, 1983
4) Gaffney CC, Sloane JP, Bradley NJ, Bloom HJ: Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum. Pathology and treatment. J Neuro-Oncol 3: 23-33, 1985
5) Kuratsu J, Matsukado Y, Seto H, Nonaka N, Sueyoshi N: Primitive neuroectodermal tumor arising from the thalamus of an adult-case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 26: 30-34, 1986
6) Grant JW, Steart PV, Gallagher PJ: Primitive neuroectodermal tumors of the cerebrum: a histological and immunohistochemical study of 10 cases. Clinical Neuropathology 7: 228-233, 1988
7) Ito H, Kameya T, Suwa T, Wada C, Kawano N: A continuous cell line (KK-2) from a supratentorial primitive neuroectodermal tumor. Acta neuropathol 84: 52-58, 1992
8) Miyazawa T, Ueno H, Hatashita S, Yagishita S: "Undifferentiated" cerebral primitive neuroectodermal tumor in a young adult. Neurol Med Chir (Tokyo) 34: 759-762, 1994
9) Pickuth D, Leutloff U: Computed tomography and magnetic resonance imaging findings in primitive neuroectodermal tumors in adults. Br J Radiol 69: 1-5, 1996
10) Prados MD, Michael SBE, Chang SM, Russo C, Davis R, Rabbitt J, et al: Hyperfractionated craniospinal radiation therapy for primitive neuroectodermal tumors: results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 279-285, 1999
11) Gnanalingham KK, Gillespie J, Richardson PL: Magnetic resonance study of multiple primitive neuroectodermal tumors of cerebrum, cerebellum and spinal cord in an adult. Clin Radiol 56: 588-590, 2001
12) Balafouta MJ, Kouvaris JR, Miliadou AC, Papacharalampous XN, Kolokouris DV, Kouloulis VE, Maliolis AD, Vlahos LJ: Primitive neuroectodermal tumor in a 60-year-old man: a case report and literature review. The British Journal of Radiology 75: 62-65, 2002
13) Kim DG, Lee DY, Paek SH, Chi JG, Choe G, Jung HW: Supratentorial primitive neuroectodermal tumors in adults. J Neurooncol: 43-52, 2002
14) Hader WJ, Drovini-Zis K, Maguire JA: Primitive neuroectodermal tumors in the central nervous system following cranial irradiation. Cancer 15: 1072-1076, 2003

- 15) Mikaeloff Y, Raquin MA, Lellouch-Tubiana A, et al: Primitive cerebral neuroectodermal tumors excluding medulloblastomas: aretrospective study of 30 cases. *Pediatr Neurosurg* 29: 170-177, 1998
- 16) Cohen BH, Zeltzer PM, Boyett JM, et al: Prognostic factors and treatment results for supratentorial primitive neuroectodermal tuors in children using radiation and chemotherapy: A Children Cancer Group randomized trial. *J Clin Oncol* 13: 1687-1696, 1995
- 17) Drinks PB, Harris L, Hoffman HJ, et al: Supratentorial promotive neuroectodermal tumors in children. *J Neurooncol* 29: 75-84, 1996

腫瘍に類似したmultiple sclerosis (Balo病) の一例

Tumefactive Balo concentric multiple sclerosis. ~A case report.~

杏林大学 脳神経外科¹⁾、杏林大学 神経内科²⁾、杏林大学 放射線科³⁾

熊切 敦¹⁾、永山 和樹¹⁾、永根 基雄¹⁾、
竹内 壮介²⁾、土屋 一洋³⁾、作田 学²⁾、塩川 芳昭¹⁾

【はじめに】

近年の神経放射線学の進歩により、病理組織診断施行前に頭蓋内病態の性状や脳環境を詳細に把握することが可能となってきたが、未だ画像診断上では鑑別が困難で、他の検査や診断的加療にて別の病態と判明する例は少なくない。今回われわれはグリオーマや悪性リンパ腫に臨床症状及び画像所見が酷似している多発性硬化症の一亜型と考えられた症例を経験したので報告する。

【症 例】

症 例：30歳男性

主 訴：左片麻痺

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2003年11月中旬より左上肢麻痺が出現し、その後徐々に麻痺症状の増悪を呈し左下肢へと症状進行した。更に左顔面神経麻痺の出現、及び11月27日には構音障害も出現したため、杏林大学病院脳神経外科に入院した。

入院時現症：意識レベルGCS 15(E4V5M6)、左片麻痺は上・下肢ともにMMT 4/5レベルで、独歩は困難であった。また閉眼可能な軽度顔面神経麻痺と構音障害をも認められた。一般採血検査上明らかな異常所見は認められなかった。

神経放射線学的検査：入院時の頭部単純CT上、右前頭葉深部から一部被殻にかけて淡い低吸収域を認め、造影CTでは同部位に不均一に造影増強される病変が認められ、グリオーマ等の腫瘍性病変が疑われた(Fig.1)。11月28日施行された頭部MRIでは、T2強調画像(T2WI)にて同部位に同心円状・多層性の高信号域を認め、造影T1強調画像(T1WI)にて頭部CT所見同様の不均一な増強効果を認めた。病変周囲の脳浮腫は殆んど認められなかった(Fig.2)。MR angiographyでは、限局性狭窄・閉塞病変や脳動脈瘤・脳動静脈奇形などの血管病変および病変に関連する異常血管は認められなかった(Fig.3)。¹H-MR spectroscopy(¹H-MRS)ではcholineの著明な増加とN-acetyl-aspartate

(NAA)の減少を認め、細胞成分の増加を伴う腫瘍性病変パターンを呈した(Fig.4)。²⁰¹Tl-SPECTでは明らかな異常集積像は認められなかった(Fig.5)。

電気生理学的検査：左上・下肢におけるSEPはともに正常範囲内であったが、ABRでは右III波～V波間が2.26msec、左III波～V波間が2.41msecと軽度の延長を認めた。またVEPでは、左片眼刺激によるP100は98.7msecと正常、右片眼刺激によるP100では再現性が得られず、潜時が測定できていないことから、右視神経における異常が示唆された。これらの結果から空間的多発性が強く疑われた。

入院後経過：入院時より高浸透圧利尿剤およびステロイド剤投与を開始したところ、左片麻痺・構音障害などの神経学的所見の著しい改善を認め、治療開始から一週間で独歩可能となった。ステロイド反応性の高い悪性リンパ腫との鑑別も含め、髄液検査が施行されたが、明らかな異常所見認めず、髄液中可溶性IL-2 receptor値も329U/mlと正常範囲内であった。また、oligoclonal bandも検出されなかった。MRIのT2WIにおける特徴的な同心円状・多層性病変と、電気生理学的検査における空間的多発性の存在、及び治療経過より、多発性硬化症の一亜型である同心円硬化症(Balo病)が疑われ、corticosteroidを用いた保存的加療を継続した。入院から13日後の頭部MRIでは、病変部位の明らかな造影増強効果の著明な減弱と脳浮腫の改善が認められた。corticosteroid投与によるCT、MRI上の造影増強効果の消退はグリオーマにおいては考えにくく、同心円硬化症と臨床診断された。その後もcorticosteroid内服治療を継続し、2004年3月15日頭部MRIにて病変部位の更なる縮小を認めており、現在も加療中である。本症例においては保存的加療にて病変が縮小するとともに劇的な神経症状の改善が認められたこと、また、病変が運動野に近く、生検による麻痺症状の悪化の可能性が考えられたため、当初考慮した病理組織学的検索は施行されなかった。

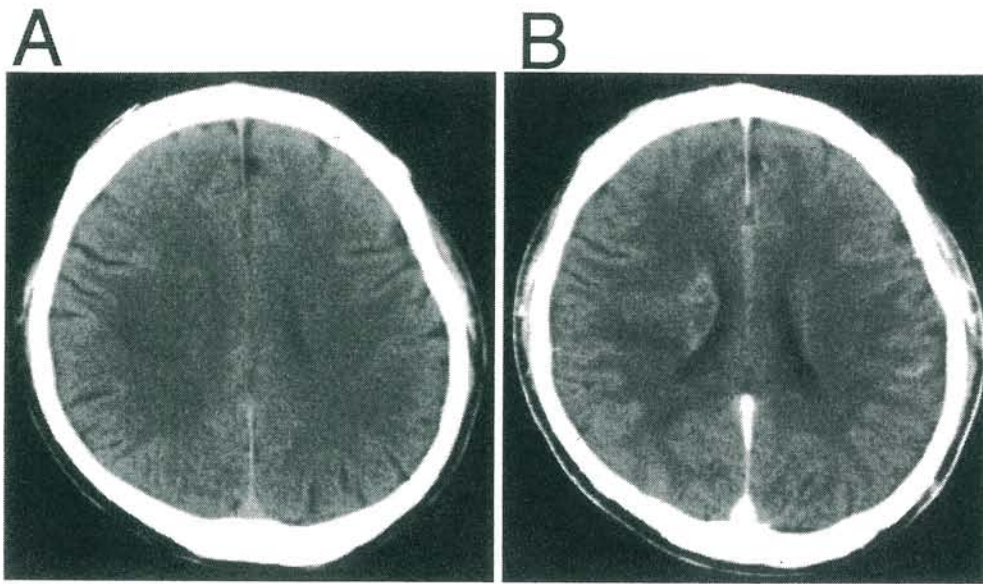


Fig.1

Plain (A) and enhanced (B) CT scans on admission demonstrating a hypodense area with irregular ringlike enhancement in the right periventricular region.

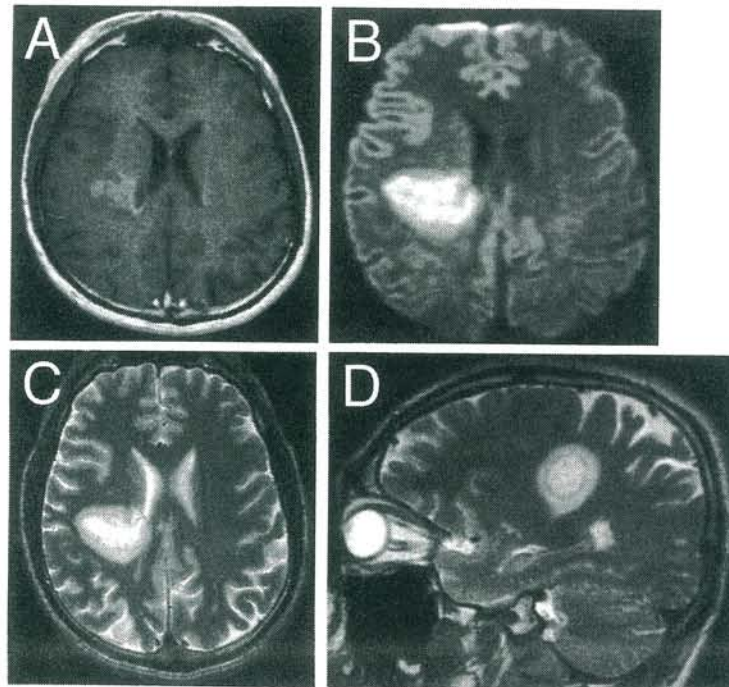


Fig.2

MR images (axial enhanced T1-weighted image [A], axial diffusion-weighted image [B], axial T2-weighted image [C], and, sagittal T2-weighted image [D]) showing a concentric and laminated hyperintense lesion in the right frontoparietal region.

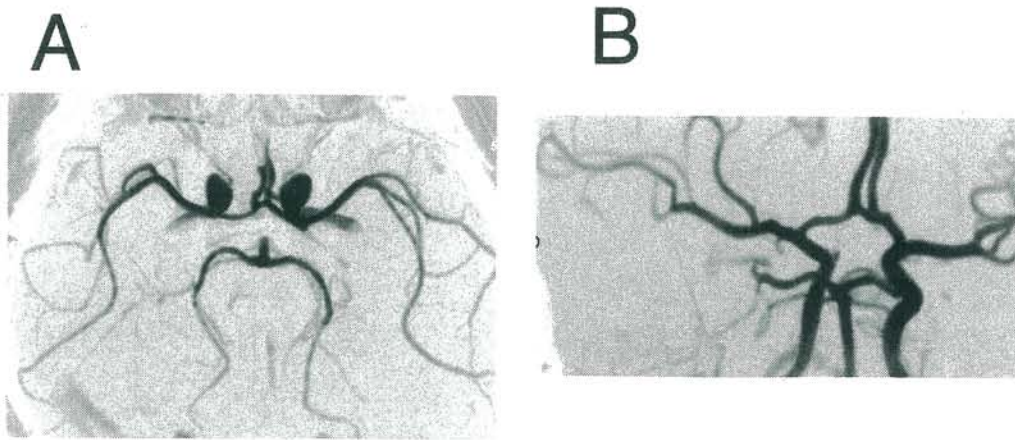


Fig.3
MR angiograms (view from below [A] and anteroposterior view [B]) showing no tumor stain.

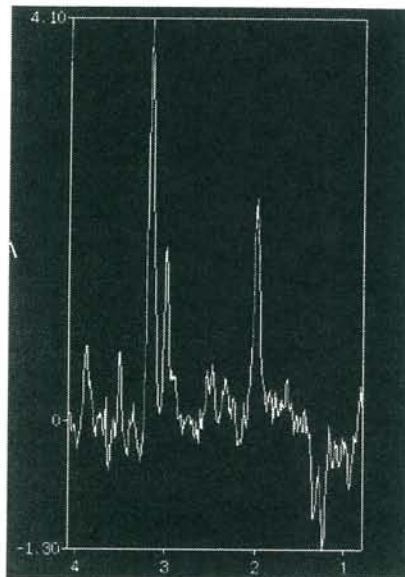


Fig.4
MR spectroscopy demonstrating an increased choline/creatinine ratio and a decreased NAA/creatinine ratio.

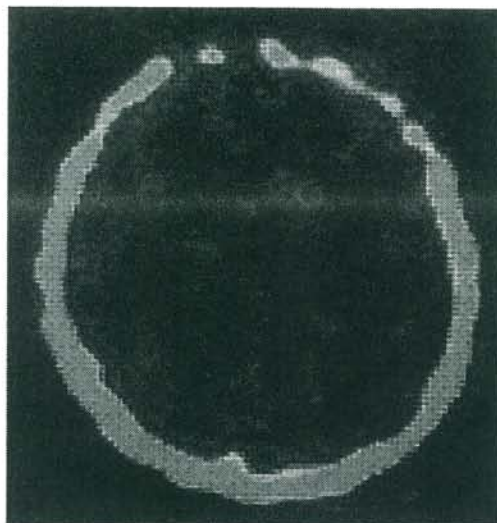


Fig.5
²⁰¹Tl-SPECT revealing absence of abnormal uptake in the right frontoparietal lesion.

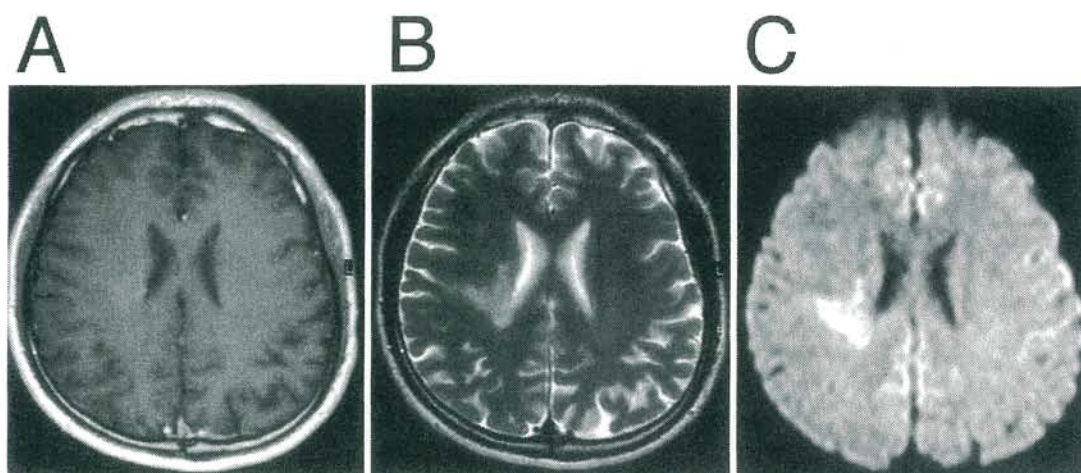


Fig.6

Follow-up MR images after intensive treatment with corticosteroids showing remarkable reduction of the extent of enhancement on the axial enhanced T1-weighted image (A) as well as that of the hyperintense area on the axial T2-weighted image (B) and axial diffusion-weighted image (C).

【考 察】

同心円硬化症(Balo病)は、多発性硬化症の一亜型とされる極めて稀な脱髄性疾患である¹⁾。疫学的にはフィリピン全土での発生が多く確認されており地域特異性があるものと考えられていたが、近年では中国での散見も報告されている⁹⁾。

臨床症状は比較的急速に発症し、1~4週間前に前駆症状として、発熱・全身倦怠感・頭痛などが認められ、その後麻痺症状が出現し徐々に異常行動・無動性無言へと進行し、大部分が急速单相性経過をたどるとされているが¹⁾、corticosteroidによる治療が著効することから^{8,2)}、近年Balo病の治療成績は向上し、致死の経過をたどることは少ない。頭部CTでは、大脳白質のびまん性もしくは多巣性低吸収域がみられ、頭部MRIではT1WIにて低信号域、T2WIにて広範あるいは多巣性の高信号域を示し、加えて2~3層の同心円状層構造を認めるのが特徴的である^{6,3,7,8)}。造影MRIでは通常同心円状層の外層に増強効果が認められることが多いとされているが、われわれの症例同様病変全体に淡く造影される症例も報告されている⁵⁾。同心円層構造はdemyelinationが生じた後にremyelinationが生じたものであるとの報告や⁷⁾、demyelinationの進行過程であるとの報告などがあり¹¹⁾、未だ統一見解は得られていない。¹H-MRSでは、NAAの低下とcholineの上昇、そしてmyoinositolの上昇が指摘されており⁹⁾、多発性硬化症急性期に認められる所見^{4,10)}に近いとされている。choline/creatine比の上昇及びNAA/creatine比の減少はグリオーマ等の脳実質内腫瘍性病変の際に認められ、腫瘍性・非腫瘍性病変の鑑別の一助になると考えられているが、多発性硬化症急性期においても、マクロファージなどの細胞浸

潤が生じるため病巣内の細胞成分が増加し、腫瘍と類似した所見を呈する可能性が考えられる⁴⁾。また、病勢の変遷により¹H-MRSのパターンが変化すると報告もあり³⁾、病理組織診断が困難な症例における¹H-MRS及びMRIの臨床診断確定に対する有用性が指摘されている⁹⁾。今回の症例ではmyoinositolの評価はできなかったがその他の所見は近似していた。

本症例は発症が亜急性で、左上肢より徐々に左下肢へ進行する片麻痺を認めた。入院時MRIのT2WIにおける右前頭葉深部から被殻にかけての同心円状の環状構造所見と¹H-MRSにおけるcholine上昇、NAA低下の所見から、Balo病或いはグリオーマの可能性が疑われ、corticosteroidと高浸透圧利尿剤による点滴加療が開始された。投与開始より約2日で左片麻痺の改善を認め、更には約1週間後には歩行もほぼ正常まで改善するなど、corticosteroidへの著明な反応を示すとともに、CT・MRI上の造影増強効果の減弱、病巣の縮小が認められたことから、グリオーマの可能性は低く、Balo病として矛盾のない所見と考えられた。確定診断には病理組織診断が必要なことはいうまでもないが、以上の臨床像から現時点での生検術の適応はないものと考えている。今後、定期的な経過観察を¹H-MRSを含め行い、時間的多発性の出現の有無を監視するとともに、病状の再燃がみられる場合は、組織学的な検索も検討する予定である。

【結 語】

今回われわれは、グリオーマや悪性リンパ腫などに臨床症状・神経放射線学的所見が類似し、corticosteroidが著効を示したBalo病と考えられる症例を報告し、MRI上の特徴的な同心円層構造を呈する所見を

提示した。造影増強される脳実質内腫瘍性病変の鑑別診断の一つとして、本疾患を考慮し、それに対応した治療を選択することが重要であると考えられる。

【文献】

- 1) Balo J : Encephalitis periaxialis concentrica. Archives of Neurology and Psychiatry 1928; 19: 242-264
- 2) Bolay H, Karabudak R, Tacal T, Onol B, Selekler K, Saribas O. Balo's concentric sclerosis: report of two patients with magnetic resonance imaging follow-up. J Neuroimag 1996; 6: 98-103
- 3) Chen C-J, Chu N-S, Lu C-S, Sung C-Y : Serial magnetic resonance imaging in patients with Balo's concentric sclerosis: natural history of lesion development. Ann Neurol 1999; 46: 651-656
- 4) Davie CA, Hawkins CP, Barker GJ, Brennan A, Tofts PS, Miller DH, McDonald WI : Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1994; 117: 49-58
- 5) Kastrup O, Stude P, Limmroth V : Balo's concentric sclerosis evolution of active demyelination demonstrated by serial contrast-enhanced MRI. J Neurol 2002; 249: 811-814
- 6) Kim MO, Lee SA, Choi CG, Huh JR, Lee MC : Balo's concentric sclerosis: a clinical case study of brain MRI, biopsy and magnetic resonance spectroscopic findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 655-658
- 7) Moore GRW, Neumann PE, Suzuki K, Lijtmaer HN, Traugott U, Raine CS : Balo's concentric sclerosis : New observations on the lesion development. Ann Neurol 1985; 17: 604-611
- 8) Ng SH, Ko SF, Cheung YC, Wong HF, Wan YL : MRI features of Balo's concentric sclerosis. Br J Radiol 1999; 46: 651-656
- 9) Ordinario AT, Tabira T : 15 autopsied cases of concentric sclerosis seen in the Philippines. ICMR Annals (Kobe University) 1987; 7: 139-148
- 10) Richard TL : Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis: value in establishing diagnosis, monitoring progression, and evaluating therapy. Am J Radiol 1991; 157: 1073-1078
- 11) Yao D-L, Webster H deF, Hudson LD, Brenner M, Liu DS, Escobar AI, Komoly S : Concentric sclerosis (Balo): morphometric and in situ hybridization study of lesions in six patients. Ann Neurol 1994; 35: 18-30.

多彩な高次脳機能障害を呈した左側頭葉腫瘍の一例

東京医科大学 脳神経外科

秋元 治朗、橋本 孝朗、生天目 浩昭、原岡 襄

Key word : glioma, surgery, eloquent area, temporal lobe

【緒言】

Eloquent areaの近傍に発生した悪性gliomaに対しては、機能的MRI、Navigation system、電気生理学的monitoring、awake surgeryなどのmodalityを駆使することにより、eloquent areaへのdamageを避けながら、可及的摘出を図る方法論が各施設で確立されつつある。しかし、eloquent area自体に発生した悪性gliomaに対して、我々neuro-oncologistはどのような戦略で対峙すべきなのか、いまだ明確な回答を述べることは困難である。一口にeloquent areaと言っても、moto-sensory functionなどの客観的評価が比較的簡便と思われる機能であれば、白質繊維を含めた詳細な術中monitoringを駆使することによって、近い将来活路が見出せる可能性をイメージ出来るが、言語、理解、記憶などの高次脳機能に関わる部位、すなわち優位半球の下前頭回や側頭葉後半部に発生した腫瘍に対しては、現状において可及的摘出という言葉を用いることにも抵抗を感じず。著者らは左側頭葉後半部に初発した悪性gliomaを経験し、治療に対して多くの困難を感じた。我々の経験をここに紹介し、eloquent area自体に発生した悪性gliomaに対するstrategyを考察してみたい。

【症例】

63歳男性。既往歴として11年前に結腸癌、9年前に頬粘膜癌の手術治療歴がある。平成15年9月24日に突然頭痛が出現し、直後より字が読めなくなったと訴え近医脳神経外科を受診した。頭部CT scan施行され、発症patternからも左側頭葉の脳梗塞が疑われ抗血栓療法を施されたが、造影MRIを施行したところ脳腫瘍様陰影があるとのことで当科紹介、11月14日に入院となった。入院時意識レベルはJCS 2、HDS-R 19、MMSE 23、WAIS-RはFIQ 72、VIQ 68、PIQ 80と知的機能の低下を認めた。三宅式、Bentonの簡易記銘力検査を行うと、即時、遅延ともに著明な記銘力障害を認めた。標準失語症テスト(以下SLTA)においては語の列挙、漢字の失読、失書が明らかであった。(Fig.

1A)その他右上1/4盲を認めている。血液生化学的検査においては特記すべき異常を認めず、腫瘍マーカー、寄生虫抗体なども検索したがいずれも正常範囲であった。ただ、血清および髄液中の β 2-MGのみがいずれも1.96mg/lと軽度高値を示していた。(可溶性IL-2 receptorは285U/mlと正常範囲)

頭部CT scanにて左側頭葉後半部の腫脹と白質内の嚢胞性病変が認められ、造影CT scanにて同部の白質中心に淡い造影効果と、嚢胞性病変の壁に沿った増強効果を認めた。(Fig.1B,C)頭部MRIではFLAIR像において病変の主座がhigh intensity areaとして示され、gadolinium造影にて粟粒状の嚢胞性病変が病巣内に多発していることが示された。(Fig.1D,E)SAS像にて病変の主座は左中一下側頭回後半部にあることが明瞭に示された。(Fig.1F)脳血管撮影では病変の直上に発達したLabbe静脈が走行していたが、明らかなtumor stainは認めなかった。Functional MRIを施行し、語想起課題において左前頭葉の賦活を確認したが、計算、記銘課題においては明らかな局在性を同定し得なかった。Thalium、Galium scintigraphyにおいては、後期像まで継続する強い集積を呈していた。全身他臓器病変の検索にては異常を認めていない。これらの所見から、我々の術前診断は悪性glioma、中枢神経原発悪性リンパ腫、あるいは転移性脳腫瘍というものであった。すでに多彩な高次脳機能障害を呈しているeloquent areaの腫瘍であり、我々の手術の主目的は組織診断にあった。まず画像上最も大きい嚢胞の周囲組織を生検し、同時に嚢胞を破綻させることを図った。Navigation systemを用いて硬膜切開前に嚢胞をtubeにて穿刺、その後このtubeのtrajectoryに沿って中側頭回に1cm程のcorticotomyを行い、皮質下の易出血性、赤褐色の腫瘍組織を生検した。(Fig.2A)迅速診断はgliomaであった。画像診断にて悪性gliomaである可能性が高く、正確なgradingを行うためには一定量の腫瘍組織摘出が必要と考え、20極の脳表電極を留置して手術を終了した。摘出組織はeosinophilic fibrillary matrixに中等度の細胞密度にて軽度のnuclear atypia

Fig.1

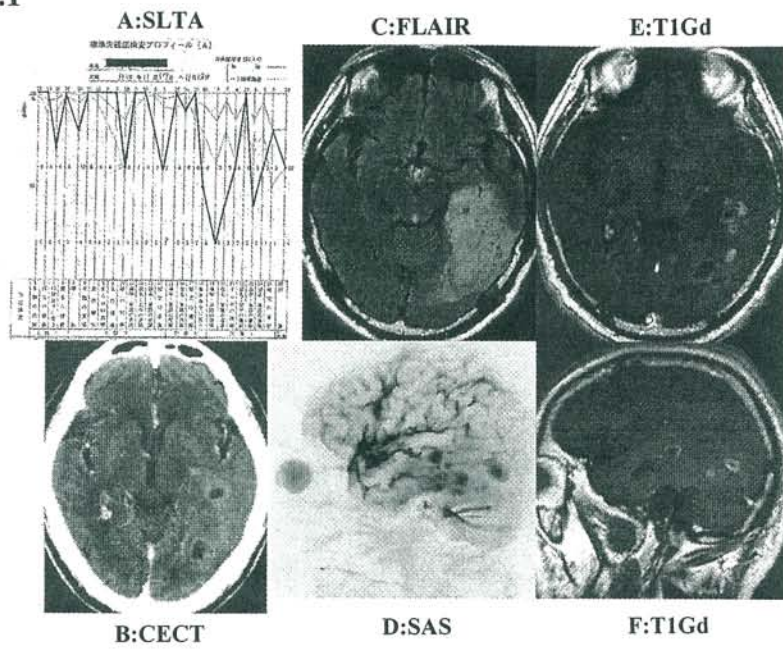
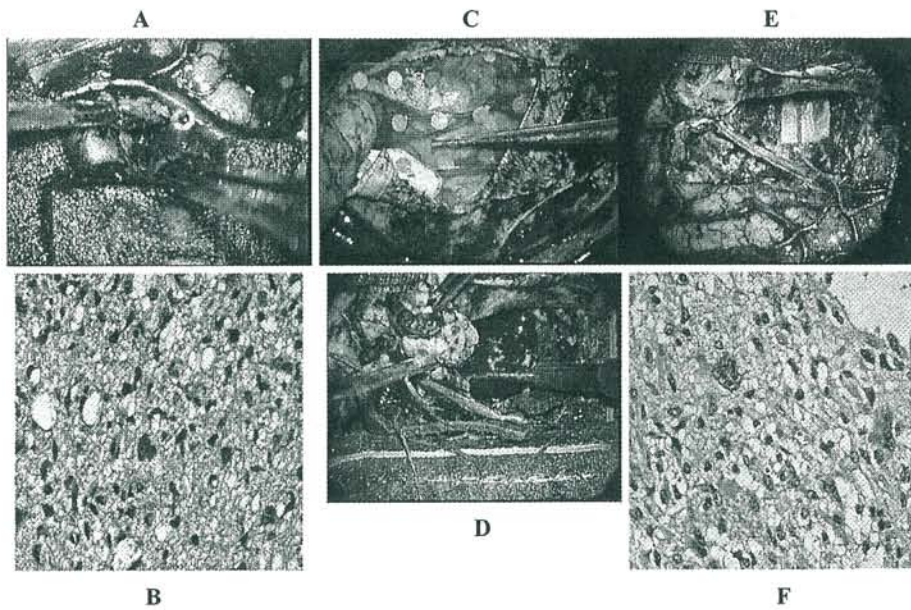


Fig.2



を持つ腫瘍細胞の集簇が認められたが、grade IIIと判断するに足る所見ではなかった。(Fig.2B)術後2日目にbedsideにて脳表電極の刺激(Bipolar stimulation, 2Hz, 5-10mA)を行い、高次脳機能の変化を検索した。然しながら元来ある程度の高次脳機能障害を有しており、刺激課題の選択に苦慮した。結局鉛筆の絵呼称と簡単な計算問題のみを採用している。(Fig.3A-D)この検索の結果、側頭葉底面側の2列の電極部位の刺激ではこれらの機能の低下が生じないことが判明した。1週間後に2度目の手術を施行した。脳表電極の位置を確認し、脳表面に摘出可能部位をmarkingしLabbe静脈を温存する形で皮質から皮質下白質をある程度切削した。結果的に摘出は中側頭回の下半分と下側頭回を摘出している。(Fig.2C)組織学的検索の結果、anaplastic astrocytomaに足る組織像が得られ(Fig.2D)、MIB-1 indexは26%、p53 mutationはexon5で陽性であり、direct sequenceの結果、codon 175のCGC(Arg)からCAC(His)へのmutationを同定した。1p35-36と19q13のLOH検索も行ったが、いずれも陰性であった。術後局所60Gyの放射線照射とACNU/VCR/IFN β による化学療法を3回施行した結果、腫瘍の造影効果は著明に低下、Thalium scintigraphyにおける集積像の消失を認めた。(Fig.4A-C)しかし、独歩退院時の神経症状として術前からの視野欠損に加え、言語性記銘障害の軽度悪化、SLTAにて言語機能は全般的に悪化していた。(Fig.4D)これらを鑑みてKPSは70%と判断している。以後外来にてIFN β の維持療法と画像follow upを続けている。

【考察】

術前の画像診断から本症例の腫瘍局在を分析すると、Brodmann37、21、20野にあたる。優位半球におけるこの部の皮質機能としては、仮名や漢字の聴覚性、視覚性理解の中核と知られている。近傍の上側頭回、側頭葉先端などが言語、文章などの理解全般に関与するのに対して、非常に限られた機能でありながら、本症例の術前SLTAに見る様な失読の責任巣として、ADLに与える影響は大きい。しかし、本例は術前に失書も呈した。読むことは聴覚や視覚的刺激に対しての理解があれば可能と思われるが、書くためにはこれらの理解と同時に文字の形態、音韻想起、さらにはこれらの組み立ても必要である。これらの皮質機能は通常角回から縁上回に求められる機能であり、本例の様な白質に主座を置く病態においては、側頭葉から頭頂葉を介して、前頭葉まで言語の信号を連絡する、複雑に錯綜する連合線維、特に上縦束の機能障害の併存から説明し得る。同時に言語性優位の記銘力障害も、辺縁系回路である帯状束障害の併存も考えさせる。

術後のSLTAにおいて皮質機能に加え、これらの機

能、特に前頭葉障害に起因する下位項目の障害も加わったことは、脳表電極を置いて皮質機能の温存を図りながら、白質連合線維に関しては十分な配慮を行い得なかった結果と考えている。もちろんこれらの機能障害に関しては、退院時ではなく、更なるfollow upにて改善の余地はあるかもしれないが、一般に3年以内の生存とされるanaplastic astrocytoma症例のKPSを、手術によって低下させたことは事実であり、十分反省すべき点と思われる。

では本症例に対してどの様な治療選択がふさわしかったのか。高次脳機能障害がすでに出現している、すなわち既にeloquent cortexの症状を呈している症例に対してである。手術の適応に関しては、組織診断を得る目的はあると思われる。本例は術前画像からはgliomaであれば悪性と思われていた。生検組織からgliomaであることは判明したが、そのgradingに疑問が残った。この時点で画像所見とあわせ、悪性gliomaと臨床診断することも可能であったが、増殖能や遺伝子検索を加えて、より確実な病理診断を得ることが、その後の治療のevidenceとなるものと考え、初回手術中に2nd look operationを計画した。結果的に我々の技量では脳表の皮質電極を用いて、皮質機能の詳細を分析することはできなかったが、針電極穿刺により白質線維の機能評価も加えなければ、これらの複雑な白質線維の連合によって得られる高次脳機能の温存をも図った手術は不可能であった。

最後に既に症状を多彩に呈している悪性gliomaに対して、可及的減量手術を行う意義があるかである。手術摘出度が予後因子として確立している悪性gliomaとはいえ、近年のmass studyでは95%、いや98%以上の摘出を行えなければ、可及的減量手術(cytoreductive surgery)の意義は乏しいとされる。しかし一概に高次脳機能といっても、その程度や種類によってはADLへの影響に多くの差を有する。手術にて98%以上の摘出にかけるmeritとそのことによって生ずる高次脳機能障害のADLへの影響を分析し、適格な判断を下すことがneurooncologistに求められるであろう。もちろんそこには、患者の年齢、家族の意思、さらに術者のphilosophyも関与することであろう。この様な症例に遭遇したとき生検で終えることは困難ではない、しかし少しでも長い生存とADLの維持を図るためには、neurooncologistは挑戦し続けるべきなのではないだろうか。

【文献】

- 1) 秋元治朗、中島伸幸、和田淳、原岡襄：悪性グリオーマ治療における最近の工夫。
Neuro-Oncology(Tokyo) 12(2), 45-50, 2002
- 2) 秋元治朗、佐野哲郎、大橋智生、原岡襄：機能的MRIとnavigation systemを利用したgliomaの手術。

Fig.3

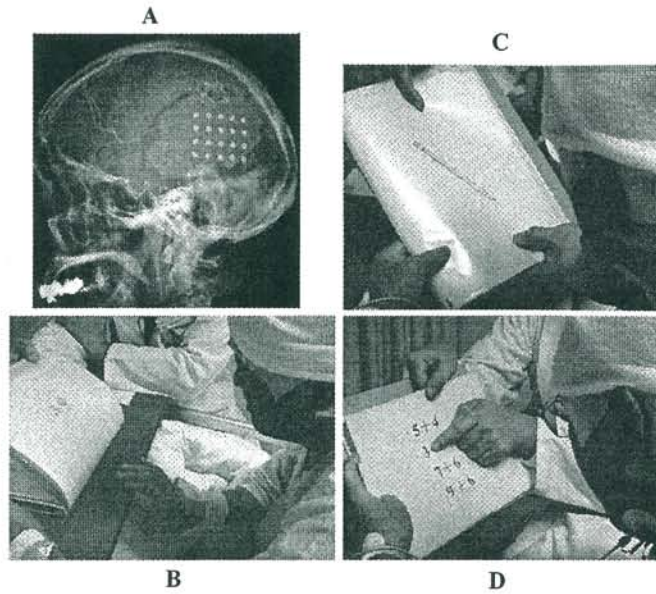
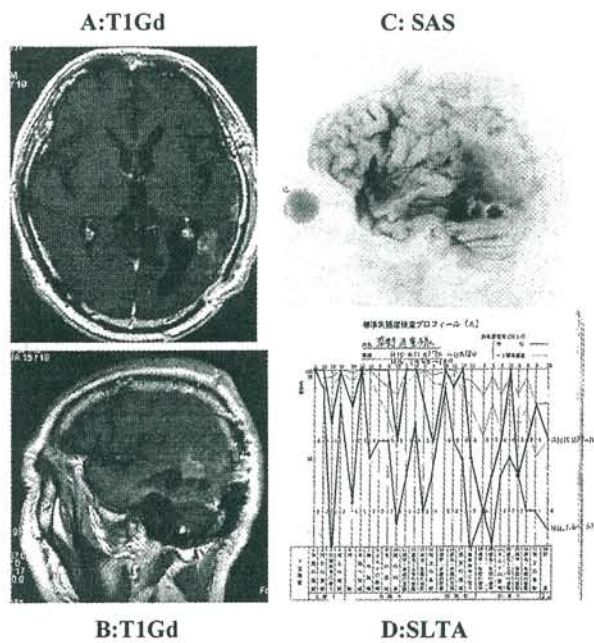


Fig.4



日本シュミレーション外科学会誌12(1,2),
13-18, 2004

- 3) 松本健五、富田亨、大本堯史：深部および機能的
重要領域におけるグリオーマの手術。ー機能マ
ッピング、術中モニター、ナビゲーションの応
用ー 脳神経外科25(1), 17-28, 1997
- 4) 高倉公朋、斎藤勇、佐藤潔編著：側頭葉ー機能、
解剖、手術。pp2-39, メジカルビュー社, 1996
- 5) Sawaya R: Extent of resection in malignant gliomas;
a critical summary. J Neurooncol 42, 303-305, 1999

症候性脊髄播種を呈した glioblastoma の 2 例

Symptomatic spinal dissemination of glioblastoma : two case reports

筑波大学臨床医学系 脳神経外科

大須賀 覚、高野 晋吾、福岡 講平、坪井 康次、松村 明

【はじめに】

glioblastoma 症例では末期に少なからず脊髄播種をきたす事はよく経験する。しかし、早期かつ症候性に脊髄播種をきたす症例は、決して多くないと考えられている。今回我々は、早期にかつ症候性に脊髄播種をきたし治療に難渋した症例を2例経験したので報告するとともに、文献的考察を加えた。

【症 例】

症例① 27歳女性

現病歴：平成15年9月3日頃より眼の焦点が定まらなくなるのを自覚。近医眼科など受診していた。9月20日頃より、複視、右眼瞼下垂増悪認めため、9月30日他院神経内科受診、頭部CT上、橋・中脳に腫瘍性病変を認めためて当院紹介入院となった。

家族歴：祖父 肺癌・前立腺癌

既往歴：特記すべきこと無し

入院時身体所見：意識清明、一般身体所見では異常を認めず。脳神経学的所見では、軽度右眼瞼下垂。眼球運動障害なし。小脳症状なし。感覚運動障害なし。

入院後経過：入院時MRI上(Fig.1)中脳右側から橋上部にかけてT1強調像で低信号、T2強調像で高信号、造影剤でよく染まる不整形の腫瘍であった。周囲には浮腫が著明。脳幹gliomaと考え化学療法と放射線療法を初期計画とした。化学療法としては、ACNU 80mg/m²を2回投与、インターフェロン300万単位を3回/週4週間行なった。放射線療法としては、脳幹部に2Gy×20fr boost 1,8Gy×20fr、さらにfieldを縮小したboost 1,8Gy×3frで合計61,4Gy施行。放射線療法開始後14日目に、左片麻痺及び痺れ感出現。MRI(Fig.2)上、橋被蓋から中脳被蓋にかけて8×5mm大の腫瘍内出血を認めた。その後、対称療法で症状は徐々に軽快した。12月10日放射線療法終了し、治療評価のためのMRI(Fig.3)を行なったところ原病巣は著明に縮小したが、左側脳室前角周囲に5mm大の浮腫を伴った増強域を認め、播種が疑われた(Fig.4)。その部位は放射線治療照射野に含まれていなかったため、12月

12日から同部位に3,6Gy×9fr=32,4Gy追加照射行なった。腰椎穿刺による髄液細胞診ではclass IIであった。2004年1月6日に放射線追加治療終了。この時、後頸部痛・腰痛の訴えあったため胸腰椎MRI(Fig.5)を行った。それにより広範な髄腔内播種を認めた。病理組織を確定するために最も大きな播種巣のあるL3の腫瘍摘出術を1月13日に行なった。1月15日より化学療法(cisplatin, etoposide)、1月16日より全脊髄に対して放射線療法開始(1.8Gy×23=41.4Gy)した。病理所見(Fig.6)は、細胞密度が極めて高く、核分裂像も豊富でmitosisを認め、巨細胞、壊死、血管内皮増殖を認めglioblastomaと診断された。GFAP染色では陽性細胞の割合が少なかった。放射線治療に伴い腰痛は一時軽減するもMRI上(Fig.7)は広範な播種拡大を認め、腰痛及び足の痛みや膀胱直腸障害が悪化していった。徐々に脳幹症状とおもわれる意識レベル低下、呼吸状態悪化がおこり3月8日(発症から7ヶ月後)永眠された。剖検は得られなかった。

症例② 11歳女性

現病歴：平成15年9月上旬から倦怠感を自覚。10月になり頭痛、頭重感増悪、嘔吐も見られ。他院にて頭部CT施行。CT上右側脳室三角部周囲に腫瘍を認め当院入院となった。

家族歴：特記すべきもの無し

既往歴：特記すべきもの無し

入院時身体所見：意識清明、一般身体所見及び神経学的所見でも異常所見なし。

入院後経過：MRI上(Fig.8)右側脳室三角部内側に50×50mm大のT1強調像で不均一な低信号、T2強調像で高信号、辺縁が造影される腫瘍を認めた。周囲には軽度の浮腫が認められた。また右側脳室下角の拡大が認められた。glioblastomaを最も疑い、腫瘍摘出術計画した。腫瘍は易出血性のため摘出術は2度に分けて10月28日と11月12日に行なった。後療法として化学療法PAVを行う予定であったが、全身状態を考慮し、まずACNU、vincristinのみを施行。その後経過良好であったため、12月10日からprocarbazine(100mg)

入院時MRI

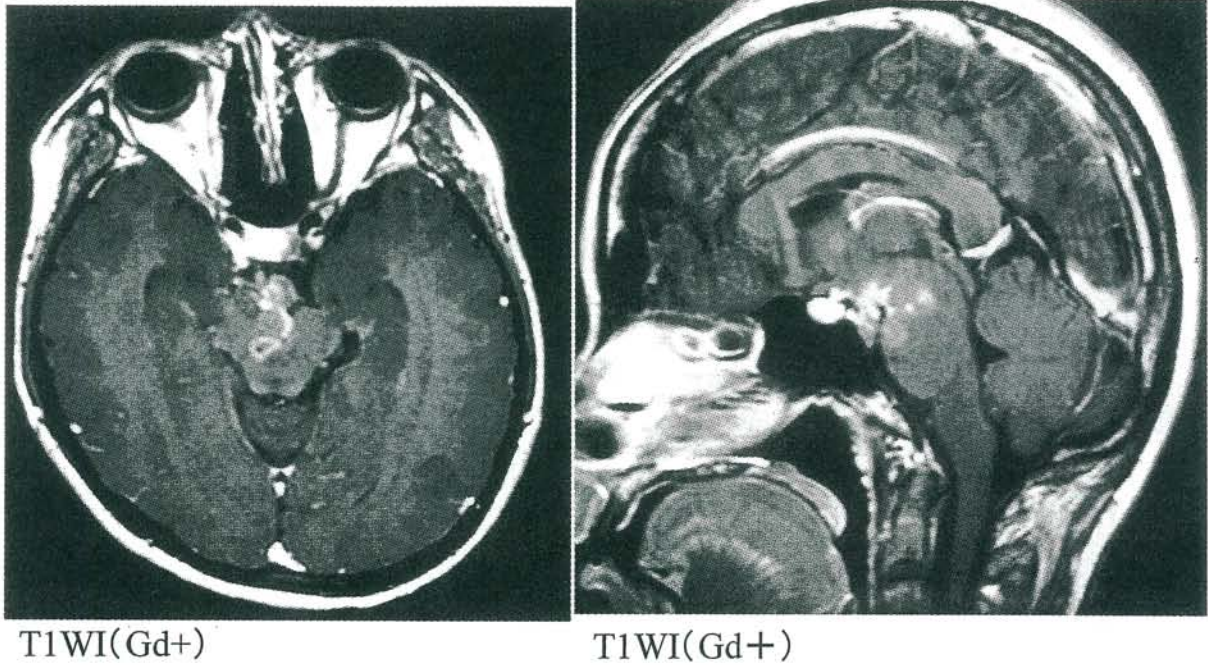
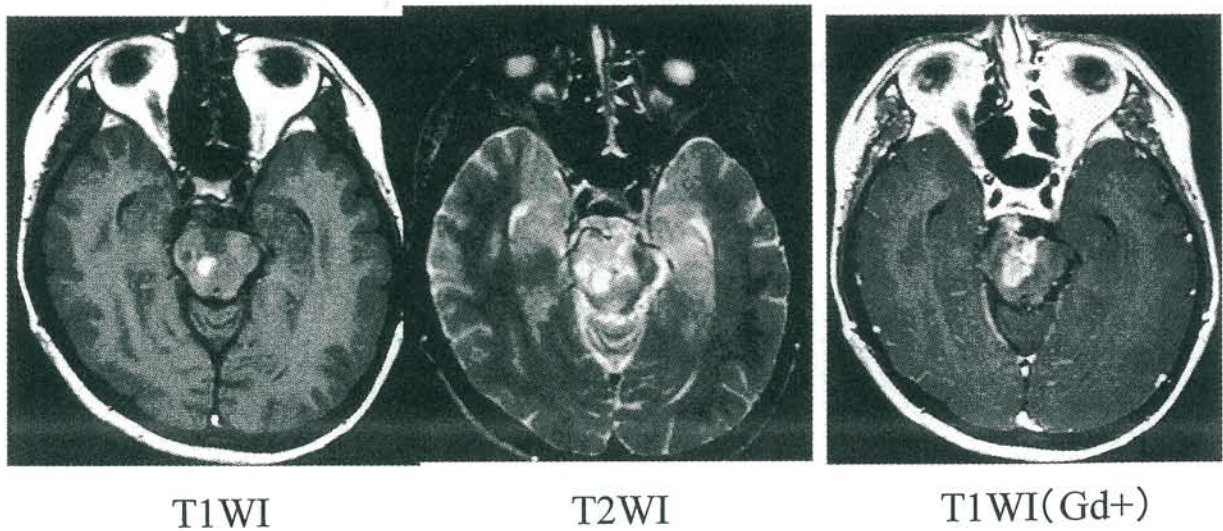


Fig.1

MRI(放射線治療開始後14日目)



橋被蓋から中脳被蓋にかけて8×5mm大の腫瘍内出血を認めた。

Fig.2

MRI(放射線治療終了後)

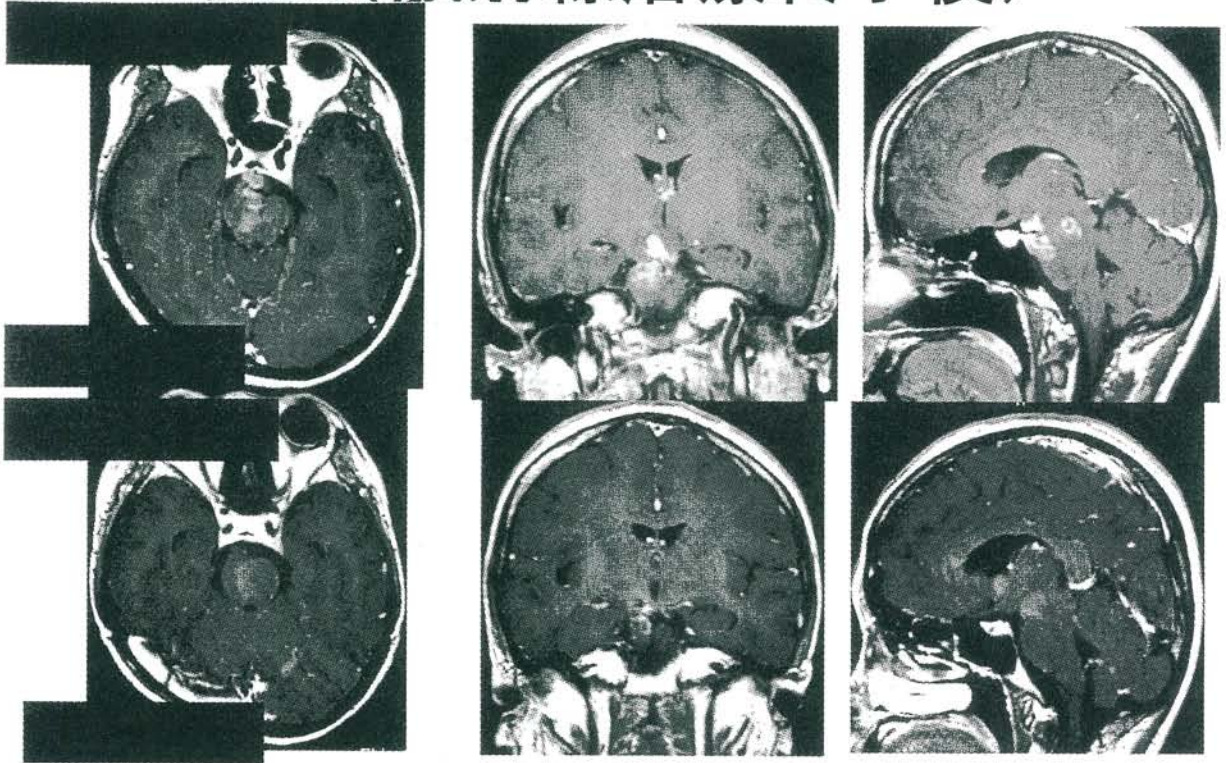


Fig.3

放射線療法終了後

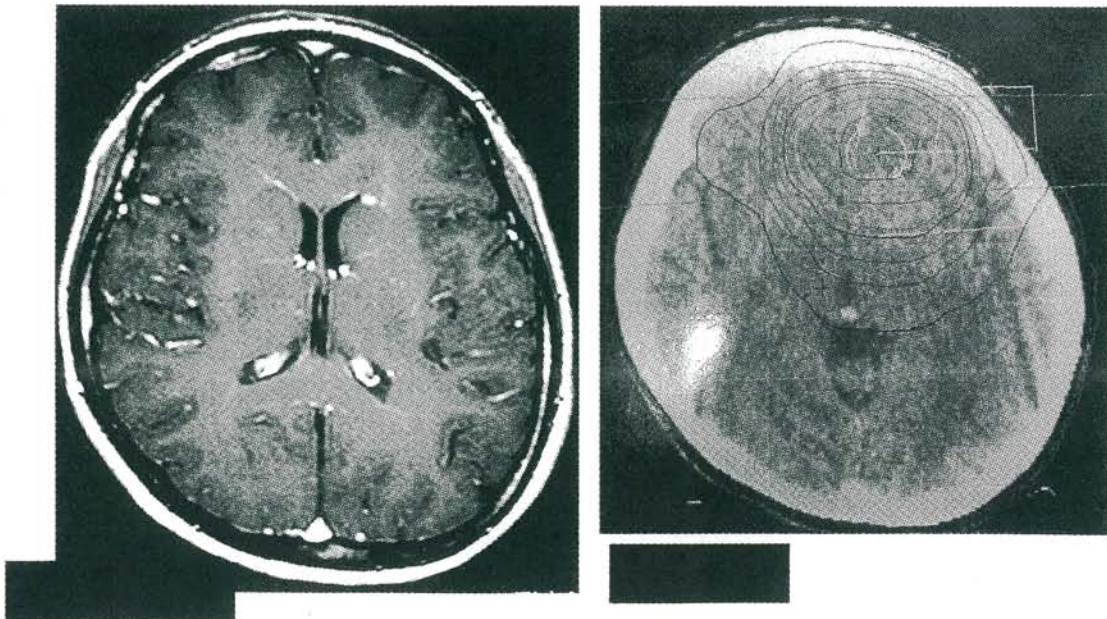


Fig.4

MRI(追加放射線終了後)

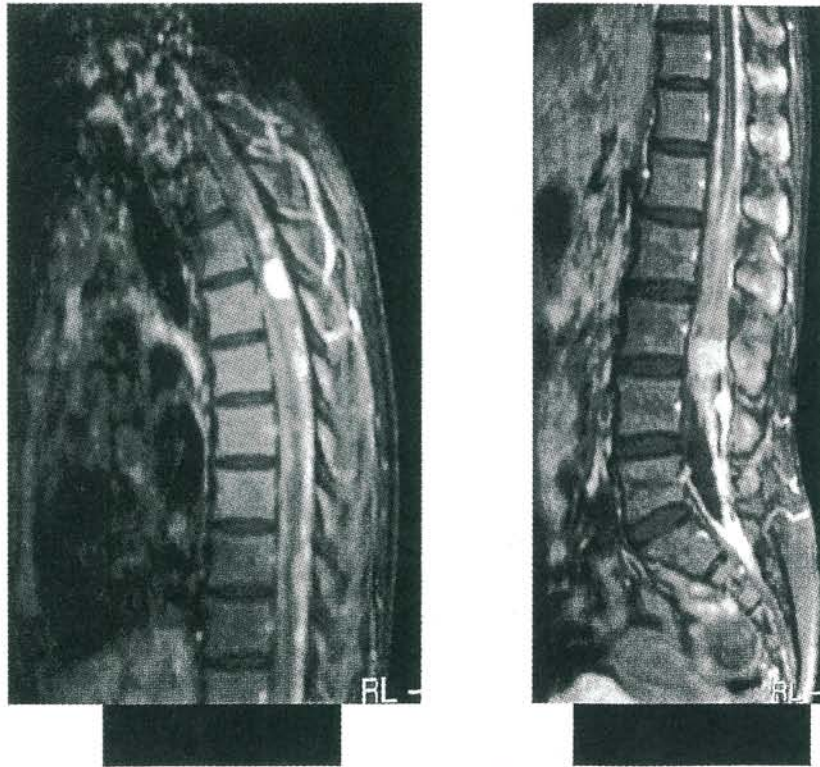
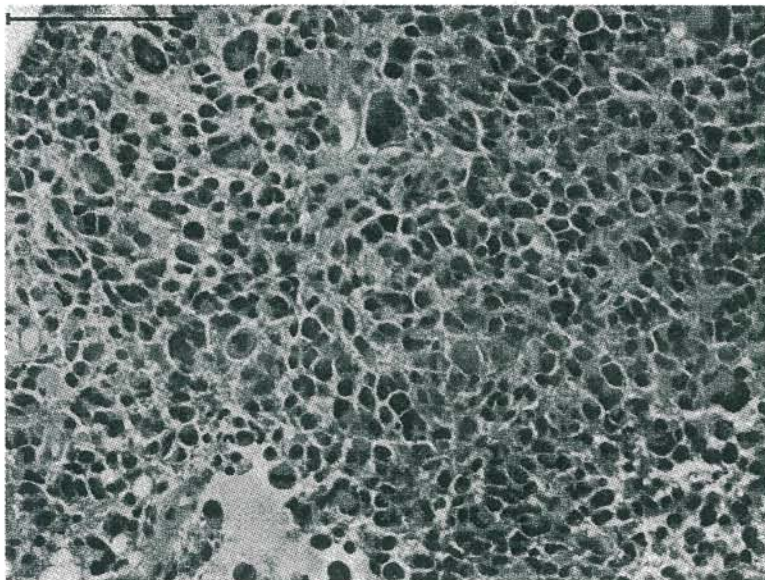
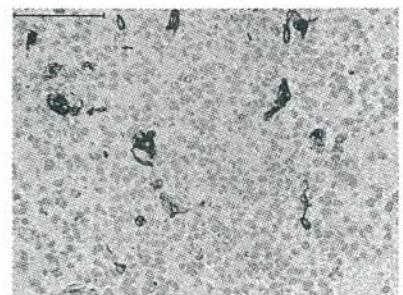


Fig.5

病理所見



× 20 HE



× 20 GFAP

Fig.6

術後經過



Fig.7

症例2 11歳女性

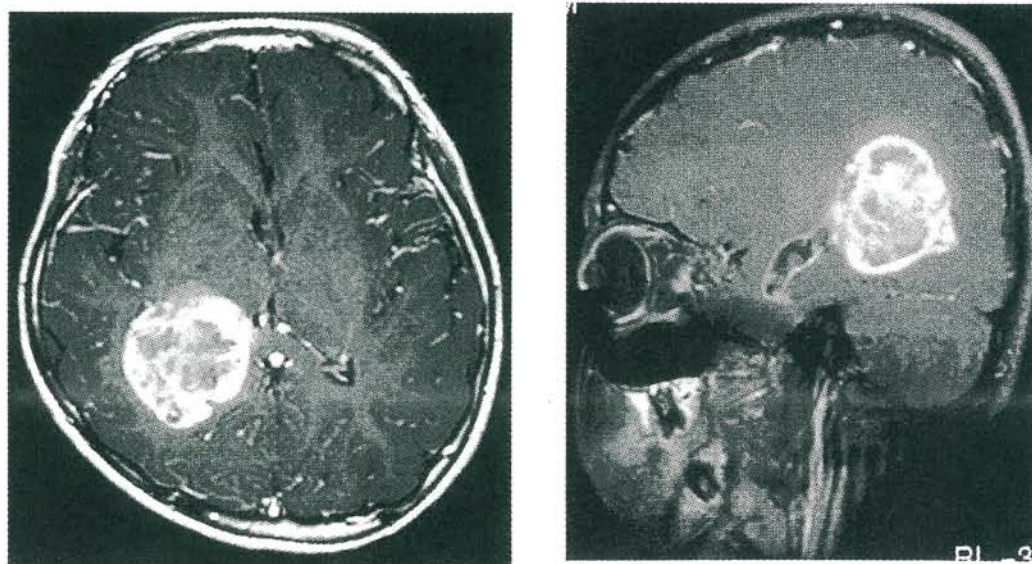


Fig.8

経口投与を開始。放射線療法は1.8Gy×22fr(extended local)+1.8fr×17Gy(boost)合計70.2Gyを11月25日より開始。放射線療法終了後の1月24日ごろより左足底の痺れが認められ、脊髄MRI(Fig.9)を行ったところ、広範に脊髄播種認められた。そのため1月28日より全脊髄照射1.8Gy×20fr、第4胸椎のboost 2Gy×7fr照射を開始した。下肢の感覚障害は徐々に進行を見せたが、運動障害は起こらず、また脊髄照射に伴う汎血球減少も起こらなかった。3月8日に放射線療法終了した。評価のMRI上も頭部・脊髄に大きな変化無し。3月9日退院となった。その後徐々に脊髄および脳内播種が進行し、6月脳幹障害による呼吸不全で永眠された。全経過8ヶ月であった。剖検は得られなかった。

【考察】

Glioblastomaにおいて症候性に脊髄播種をきたす頻度は、Choucairら²⁾が405例のglioblastomaに関して調べており、5例(1.2%)にのみ脊髄播種を認めたとしている。それに対してSaitoら¹¹⁾は68例のmalignant gliomaについて調べており、6例(8.8%)の例に見られたとしており、決して稀なものではないとしている。

Saitoらは予後に関して検討しており、平均生存期間は播種のない例で40.5ヶ月(anaplastic astrocytoma)と16.0ヶ月(glioblastoma)だったのに対して、播種を起こすと播種からの平均生存期間まで8ヶ月(anaplastic astrocytoma)5ヶ月(glioblastoma)と予後は急激に悪化をすることを報告している。予後が急速に悪化するため、早期に診断することの必要性は高いと考えられる。

Glioblastomaが脊髄腔内播種を起こしやすくなる因子に関しては、過去に数多くの報告が存在する(Fig.10)。今回検討に際して患者側の因子・腫瘍側の因子・生物学的因子としてそれぞれ分けて検討を行った。

患者側の因子として年齢が若い症例に多く脊髄播種は認められるとしている。Yungら⁴⁾は脊髄播種をきたした症例の平均年齢が40歳であったのに対して、対照群の平均年齢は57歳であるとしている。この原因に関しては、2つの説が言われており、一つは若年例GBMの分子生物学的特徴として播種をきたしやすいのではないかという説がある。これに関しての確かな証拠は発見されていない。2つ目としては、若年例の方が平均生存期間が長い特徴があるため、時間的に播種をきたす可能性が多くなるという説である。確かな原因ははまだ分かっていない。今回の我々の症例では、2例とも若い症例であったため今までの報告と一致をみると言えるが、経過が長いわけではないため、分子生物学的違いが存在する可能性もあると思われる。患者側因子としては、経過が長い症例に関しても播種をきたしやすいと言われている。

Awad¹⁾らも13例の脊髄播種をきたした malignant gliomaの検討で、術後からの平均生存年数が対照群に比べ長い症例に多く認めることを報告している。この理由は、経過が長いほうが播種を起こす機会が豊富に存在するためと言われている。我々の2例に関しては、発症から脊髄播種までそれぞれ3ヶ月と4ヶ月のため経過は非常に短くこの点では一致をみない。

腫瘍側因子としては、手術後である⁵⁾こと、腫瘍内出血⁶⁾であること、腫瘍の局在が脳室に接している⁷⁾ことが言われている。いずれも理由は髄腔に腫瘍細胞が播種される原因となるためである。今回の2例に関して考えると、1例目は手術を行っていないが、腫瘍内出血を経過中に起こしており、かつ脳幹部の腫瘍は脳室に顔を出す形となっていたため、非常に播種を起こす因子を含んでいたことが分かる。2例目に関しては、手術を2度行っており且つ腫瘍は脳室に接して存在していたため播種を起こしやすい因子を含んでいたことが分かる。

最後に分子生物学的因子としては、Ondaら¹⁰⁾はGFAP negative tumorほど播種を起こしやすいことを報告している。我々の1例も確かにGFAPの発現は弱かった。Asanoら⁸⁾は細胞間接着因子のN-cadherinの発現が少ない症例ほど脊髄播種をきたしやすいことを報告している。今回の我々の2例では、残念ながらN-cadherinに関しての検討は行なっていない。その他Nakadaら⁹⁾は腫瘍浸潤にかかわる因子としてMT1-MMPが関わっていると報告している。これに関しても今回の我々の2例では検討できていない。

以上より検討した結果、やはり我々の2例では、脊髄播種を起こしやすいとされる因子が幾つか報告されているのと一致することが分かった。

先ほども述べたように脊髄播種を起こすケースでは明らかに予後が悪くなるため、このような播種を起こす因子を多数含む症例では、脊髄播種を起こす可能性が高いと考え早急な症状に対する対応と検査が求められるものと考えられた。

【結論】

髄腔内播種をきたし治療に苦慮した症例を2例報告した。

Glioblastomaにおいて、髄腔内播種をきたしやすい因子を多数含む症例においては、疑わしい症状や頭蓋内播種をきたした際に、早期に脊髄播種の評価を行なうことが望ましいと考えられた。

【文献】

- 1) Awad I, Bay JW, Rogers L. (1986) Leptomeningeal metastasis from supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery*. Aug;19(2):247-51.
- 2) Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL,

髄腔内播種

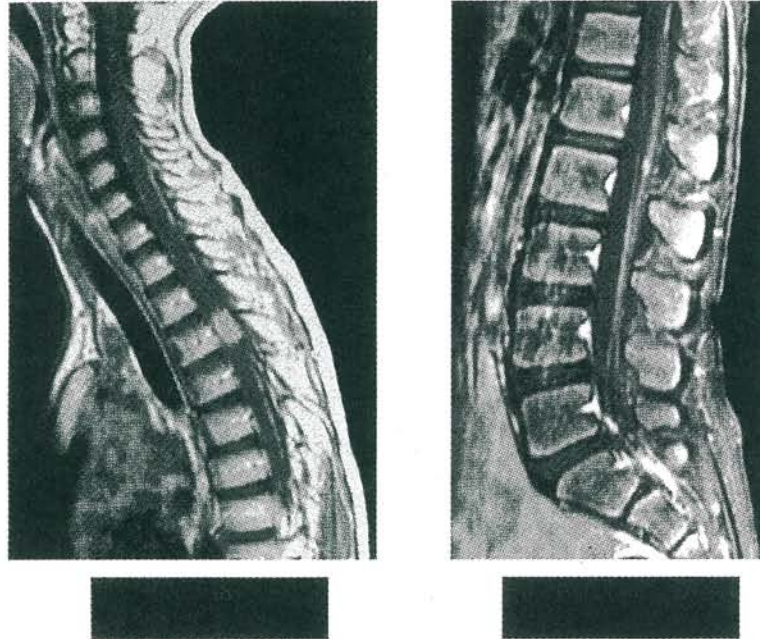


Fig.9

Glioblastomaの脊髄腔内播種に関わる因子

		症例1	症例2
patient characteristic	年齢が若い (N.Arita et al. 1994)	○	○
	経過が長い (Awad I et al. 1986)	×	×
tumor characteristic	手術後 (Grabbs PA et al. 1992)	×	○
	腫瘍内出血後 (S.Okuno et al. 2001)	○	×
	腫瘍が脳室の近くに存在する (Erlich et al.1978)	○	○
tumor biology	GFAP-negative tumor (Onda et al. 1989)	○	NE
	N-cadherinの発現が少ない (K.Asano et al. 2000)	NE	NE
	MT1-MMP (M.Nakada et al.2001)	NE	NE

※NEは検査未

Fig.10

- Silver P, Edwards MS, Wilson CB. (1986)
Development of multiple lesions during radiation
therapy and chemotherapy in patients with gliomas.
J Neurosurg. Nov;65(5):654-8.
- 3) Arita N, Taneda M, Hayakawa T. Leptomeningeal
dissemination of malignant gliomas. (1994)
Incidence, diagnosis and outcome.
Acta Neurochir (Wien). 126(2-4):84-92.
- 4) Yung WA, Horten BC, Shapiro WR. (1980)
Meningeal gliomatosis: a review of 12 cases.
Ann Neurol. Dec;8(6):605-8.
- 5) Grabb PA, Albright AL, Pang D. (1992)
Dissemination of supratentorial malignant gliomas
via the cerebrospinal fluid in children.
Neurosurgery. Jan;30(1):64-71.
- 6) Okuno S, Morimoto T, Sakaki T. (2001) A case of
glioblastoma associated with dissemination,
secondary to intratumoral hemorrhage
No Shinkei Geka. Aug;29(8):767-73.
- 7) Erlich SS, Davis RL. (1978) Spinal subarachnoid
metastasis from primary intracranial glioblastoma
multiforme. *Cancer.* Dec;42(6):2854-64.
- 8) Asano K, Kubo O, Tajika Y, Takakura K, Suzuki S.
(2000) Expression of cadherin and CSF
dissemination in malignant astrocytic tumors.
Neurosurg Rev. Mar;23(1):39-44.
- 9) Nakada M, Kita D, Futami K, Yamashita J,
Fujimoto N, Sato H, Okada Y. (2001) Roles of
membrane type 1 matrix metalloproteinase and tissue
inhibitor of metalloproteinases 2 in invasion and
dissemination of human malignant glioma.
J Neurosurg. Mar;94(3):464-73.
- 10) Onda K, Tanaka R, Takahashi H, Takeda N, Ikuta F.
(1990) Symptomatic cerebrospinal fluid
dissemination of cerebral glioblastoma.
Computed tomographic findings in 11 cases.
Neuroradiology. 32(2):146-50.
- 11) Saito R, Kumabe T, Jokura H, Shirane R,
Yoshimoto T. (2003) Symptomatic spinal
dissemination of malignant astrocytoma.
J Neurooncol. Feb;61(3):227-35

第27回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科

田中 克之

E-mail : katsuns@marianna-u.ac.jp

- 主 題
- 1) 悪性神経膠腫における手術療法の役割
 - 2) 悪性脳腫瘍における在宅療法の現状
 - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成16年4月17日(土) 14:00~20:00

場 所 : 東京女子医科大学 健保会館

住所 : 東京都新宿区若松町10-2

当日連絡先 : 東京女子医科大学健康保険組合 03-3357-4996

事前連絡先 : 日本化薬(株) 03-3237-5560

プログラム

I 悪性神経膠腫における手術療法の役割 (発表10分 討論5分) 14:00~15:30

座長 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之

- 1) 再発悪性神経膠腫に対する摘出術の意義
東京医科歯科大学 脳神経外科 脇本浩明、田中洋次、成相 直、磯谷栄二、青柳 傑、大野喜久郎
- 2) 悪性神経膠腫の手術切除率向上への工夫
防衛医科大学校 脳神経外科 苗代 弘
- 3) インテリジェント手術室での Glioma 治療成績
東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩、伊関 洋、高倉公朋
東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科 丸山隆志、田中雅彦、久保長生、堀 智勝
- 4) 悪性神経膠腫における手術前後での脳血流動態
東邦大学 脳神経外科 周郷延雄、横田京介、原田直幸、青木美憲、狩野利之、大塚隆嗣
大石仁志、清木義勝
- 5) 情報誘導手術により摘出した Anaplastic Astrocytoma の1例
—インテリジェント手術室における Glioma 手術最近の進歩—
東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志、田中雅彦、落合 卓、山根文彦、久保長生、堀 智勝
東京女子医科大学大学院 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野 村垣善浩、伊関 洋
岐阜大学 脳神経外科 篠田 淳
筑波大学 精神神経科 佐藤親次
東京医科歯科大学 難治疾患研究所 中村俊規
産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門 視覚認知機構グループ 熊田孝恒
川村短期大学 生活学科 箕下成子
- 6) 化学療法後、組織成分に変化をきたした anaplastic oligodendroglioma の1例
自治医科大学附属病院大宮医療センター 脳神経外科 神田 大、草鹿 元、大森義男、篠田宗次
病理部 山田茂樹

(休憩 10分)

II 教育講演 15:40~16:50

座長 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 脳神経外科 田口芳雄

『抗がん剤の臨床薬理』

国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信 先生

『小児癌化学療法の現状と問題点』

聖マリアンナ医科大学 小児科 木下 明俊 先生

III 悪性脳腫瘍における在宅療法の現状 (発表10分 討論5分) 16:50~18:50

座長 聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之

- 1) 悪性神経膠腫例に対する在宅療法の問題点
昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 森谷匡雄、長島梧郎、藤本 司、鈴木龍太、浅井潤一郎、糸川 博
張 智為

ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第28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	東京女子医科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	癌化学療法の進歩-基礎から臨床(国立がんセンター・西條長宏)
第3回	開催日	H4.4.11(土)
	世話人	順天堂大脳神経外科・佐藤潔
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する免疫・生物療法の現状および展望
	教育講演	悪性グリオーマに対する β -Interferon療法(獨協大脳神経外科・永井政勝)
	特別講演	悪性グリオーマに対するTNF療法の現況(名古屋大脳神経外科・吉田 純)
第4回	開催日	H4.12.12(土)
	世話人	日本大脳神経外科・宮上光祐
	テーマ演題	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	癌遺伝子治療の現況と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に-(国立がんセンター研究所生物物理部・口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際(日本大学医学部放射線科・田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10(土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科・高橋 弘
	テーマ演題	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	マッピング下の functional area の手術(鳥取大学医学部免疫学・堀 智勝)
第10回	開催日	H7.12.9(土)
	世話人	筑波大学脳神経外科・吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-201SPECTI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・橋 敏明)
	教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法(金沢大学がん研究所化学療法部・田中基裕)
第12回	開催日	H8.12.7(土)
	世話人	昭和大学脳神経外科・松本 清
	テーマ演題	高齢者(70歳以上)の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄髄外腫瘍の治療の問題点について...特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について... (東京都立神経病院脳神経外科・高橋 宏)
	教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義(佐賀医科大学脳神経外科・田淵和雄)
第13回	開催日	H9.4.12(土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科・大谷光弘
	テーマ演題	Low grade gliomaに対するadjuvant therapyの適応とtimingについて
	特別講演	Low grade gliomaの興味ある症例 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
	特別講演	再発悪性グリオーマに対する治療選択 癌化学療法の分子標的-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
	特別講演	脳腫瘍(原発・再発)に対する新しい治療の試み 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 増次紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	特別講演	悪性グリオーマ gradeⅢ の治療方針 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
	特別講演	ependymomaの臨床像・その他 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	横浜国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
	特別講演	QOLを重視したグリオーマの治療 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
	特別講演	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)

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)	
第21回	開催日	H13.4.14(土)
	世話人	北里大学 脳神経外科・岡 秀宏
	テーマ演題	悪性脳腫瘍に対する治療の現状と将来への展望
	テーマ演題	脳腫瘍診断および治療における血管内手術の貢献
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
	教育講演	「悪性グリオーマ特異的レトロウイルスベクターの開発と遺伝子治療 (高知医科大学脳神経外科・清水恵司)
第22回	開催日	H13.12.15(土)
	世話人	千葉大学大学院医学研究院神経統御学(脳神経外科) 岩立康男
	テーマ演題	Low grade astrocytomaに対する治療戦略
	テーマ演題	遺伝子診断の臨床への貢献
	テーマ演題	脳腫瘍全般に関する一般演題
	特別講演	ゲノムの定量的解析:SNPアレル頻度定量とマイクロサテライトを用いた脳腫瘍の客観的LOH評価 (九州大学生体防御医学研究所・林 健志)
第23回	開催日	H14. 4. 13(土)
	世話人	杏林大学医学部 脳神経外科教室 永根 基雄
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療における新規分子標的
	テーマ演題	原発性悪性脳腫瘍に対する radiosurgery — 適応と治療効果
	テーマ演題	診断/治療に難渋した症例
	教育講演 I	「抗癌剤耐性のメカニズム - up to date」 (国立がんセンター研究所 薬効試験部 室長西尾 和人)
教育講演 II	「脳腫瘍のMRI診断」 (杏林大学 放射線科 助教授 土屋 一洋)	
第24回	開催日	H14.12.14(土)
	世話人	東京慈恵医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍治療研究部 菊池哲郎
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する治療戦略—各施設における工夫—
	テーマ演題	症例検討(診断および治療に難渋した症例)
	特別講演	「癌免疫遺伝子治療の臨床開発」 (東京大学医科学研究所 先端医療研究センター外科 教授 田原秀晃)
第25回	開催日	H15.4.12(土)
	世話人	筑波大学臨床医学系脳神経外科、人間総合科学研究科 坪井康次
	テーマ演題	胚細胞腫の診断と治療
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
	教育講演	「血管新生における低酸素応答転写因子HIF-2 α の機能解析」 (筑波大学基礎医学系、先端学際領域研究センター 助教授 大根田 修)
第26回	開催日	H15.12.13(土)
	世話人	防衛医科大学校脳神経外科 苗代 弘
	テーマ演題	悪性神経膠腫の治療に関する明るい話題
	テーマ演題	診断、治療に苦慮した症例
	教育講演	「悪性腫瘍とER stress」 (東京大学分子細胞生物学研究所 新家一男)
教育講演	「神経膠腫のMRI診断」 (防衛医科大学校放射線科 徳丸阿耶)	
第27回	開催日	H16.4.17(土)
	世話人	聖マリアンナ医科大学脳神経外科 田中克之
	テーマ演題	悪性神経膠腫における手術療法の役割
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における在宅療法の現状
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
	教育講演	『抗がん剤の臨床薬理』 (国立がんセンター東病院 化学療法科 南 博信)
教育講演	『小児癌化学療法の現状と問題点』 (聖マリアンナ医科大学 小児科 木下 明俊)	

第28回	開催日	H16.12.4(土)
	世話人	東京医科歯科大学脳神経外科 脇本浩明
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の治療成績は改善しているか
	テーマ演題	脳腫瘍に対する『分子脳神経外科』の現状と展望
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例
教育講演	『がんのトランスレーショナル・ゲノミクス』 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝分野 教授 稲澤 譲治)	

ニューロ・オンコロジーの会 会則

(Neuro-Oncology Conference)

第一章 名称

第1条 本会は、ニューロ・オンコロジーの会 (Neuro-Oncology Conference) と称する。

第二章 目的および事業

第2条 本会は、脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の診断と治療の向上とわが国における neuro-oncology の発展を目的とする。

第3条 本会は、前条の目的を達成するため以下の事業を行う。

- (1) 研究会の開催
- (2) 研究会発表記録等の出版、発行
- (3) 関連学術団体との連絡および協力
- (4) その他、本会の目的を達成するために必要とされる事業

第三章 会員

第4条 本会は、会員および賛助会員によって構成される。

- (1) 会員は、本会の対象領域に関心を持つ医師および医療従事者とする。
- (2) 賛助会員は、本会の目的に賛同する個人または団体とする。

第四章 世話人会及び役員

第5条 会員の中から世話人を選出し、世話人会を開催する。世話人会は、世話人の1/2以上の出席(含委任状)により成立する。議決は、委任状を含む世話人の半数以上の同意をもって決する。世話人会は下記の役員を選出する。代表世話人は、本会の代表として会を統括し、必要な会議を招集する。

代表世話人	若干名
世話人	若干名
会計	1名
会計監事	1名

第五章 研究会の開催

第6条 研究会は、年2回の開催とする。

第7条 研究会は、世話人会で選出された会長が主催する。

第8条 研究会は、各回毎“テーマ”を決め、以下の内容にて行う。

- (1) 症例検討
- (2) 基礎および臨床研究
- (3) 教育講演または特別講演

第9条 研究会を開催するにあたり参加費を1,000円徴収する。

第六章 会計及び事務局

第10条 本会の運営は、研究会の参加費およびその他の収入をもってこれにあてる。

第11条 本会の収支決算書は、会計が作成し、会計監査が監査し、その結果を世話人会に報告し、承認を得る。

第12条 本会の事務局は、東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科内に設置する。

第七章 細則

第13条 本会は、日本脳神経外科学会専門医クレジット対象学会の3点が認められている。

第14条 本会則を変更する場合には、世話人会の承認を要する。

第15条 本会則は、平成16年12月4日に改訂され、同日実施される。

ニューロ・オンコロジーの会事務局 (代表世話人 久保長生)

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科内 TEL 03-3353-8111 (代)

FAX 03-5269-7398

ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成16年12月4日

世話人	施設
秋元 治朗（会計）	東京医科大学付属病院
浅井 昭雄	埼玉医科大学総合医療センター
泉山 仁	昭和大学医学部附属病院
大里 克信	千葉県がんセンター
岡 秀宏	北里大学医学部脳神経外科
菊池 哲郎	東京慈恵会医科大学DNA医学研究所悪性腫瘍部門
篠田 宗次	自治医科大学附属大宮医療センター
洪井 壮一郎	国立がんセンター中央病院
清木 義勝	東邦大学医学部附属大森病院
高橋 弘（会計監事）	日本医科大学附属第二病院
坪井 康次	筑波大学医学部附属病院
長島 正	帝京大学医学部附属市原病院
永根 基雄	杏林大学医学部脳神経外科
苗代 弘	防衛医科大学校脳神経外科
西川 亮	埼玉医科大学付属病院
林 明宗	神奈川県立がんセンター
菱井 誠人	順天堂大学附属順天堂医院
藤巻 高光	帝京大学医学部附属病院
宮上 光祐	駿河台日本大学病院
村垣 善浩	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院
久保 長生（代表世話人）	東京女子医科大学病院

編集後記

第27回ニューロ・オンコロジーの会も無事終了し、Neuro-Oncology Vol 14, No 1ができました。

今回の会長は聖マリアンナ医科大学 脳神経外科 田中克之先生にお願いしました。主任教授の橋本卓雄先生は新任であります。小生とは女子医大で少し勉強した仲で大変すばらしい先生であります。会長の田中先生を支えていただきたさばらしい会でした。今回は新しい主題で脳腫瘍患者さんの自宅での介護の問題や家族支援の問題を取り上げていただきました。学会ではともすると病気を治療するのみを先行する傾向がありますが、われわれは病人を治療しているのであるということを確認させていただきました。

教育講演として国立がんセンター東病院 博晴信先生には抗がん剤の基礎を、聖マリアンナ医科大学小児科の木下明俊先生には小児のがん化学療法の状態をお教えいただきました。

本誌が14巻まで続くとは考えておりませんが、皆様の熱い気持ちでここまで本会が続いていることに感謝しております。脳神経外科における腫瘍学は放射線学的画像診断、病理学的診断、分子生物学的解析、外科治療、免疫化学療法、放射線療法、など多彩です。しかし脳腫瘍患者さんやご家族のケアはどの間いかけは学会や研究会では取り上げられません。その意味で今回は大変先駆的であります。学会では標準的治療、ガイドライン作成と躍起になっていますが、大変難しい問題です。標準的治療を理解したうえで最善の治療を模索すべきでしょう。標準的治療とは??学会で権威者が決めるべきではないかある程度のエビデンスの解析は必要です。お偉い先生方でそれは行われるでしょう。本会はその上でも理解した上で症例の正しい診断や治療方法の成果などを真摯な気持ちで討論できる会と自負しております。皆様のご支援の賜物です。

第28回は東京医科大学 脳神経外科 脇本浩明先生が会長で新しい脳腫瘍の流れや従来の成果を議論できると思います。若い先生方に会長をお願いするのは世話人一同本会が学閥を越えた会であることを理解していただきたい。さらにわれわれもこれを理解して本会をさらに発展出来れば素晴らしいことだと思います。皆様のご活躍をお祈りします。

Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 14 No 1, 2004

2005年1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: 03-5269-7398

E-mail: okubo@nij.twmu.ac.jp (Kubo Osami, M.D., Ph.D)