

ISSN 1346-9312

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

*2009. vol 19. No 1*

第37回 ニューロ・オンコロジーの会 (2009, 4) 機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

2009. vol 19. No 1

## 主題

“悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み”

“小児脳腫瘍の病態と治療”

“診断・治療に苦慮した症例”

第37回 ニューロ・オンコロジーの会 (2009, 4)



## 【目次】

はじめに 研究会会長 順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科 菱井 誠人

### I 総説

『発がん —温故創新—』 ..... 2

順天堂大学医学部 病理・腫瘍学 樋野 興夫

### II 悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み

Rat glioma model を用いた interstitial continuous infusion therapy の有効性の検討 ..... 6

順天堂大学附属静岡病院 脳神経外科 丹下祐一 ほか

Glioblastoma multiforme に対する IMRT 治療 ..... 11

木沢記念病院・中部療護センター、岐阜大学連携大学院医学系研究科 脳病態解析学分野  
三輪和弘 ほか

Low grade oligodendroglial tumor に対する放射線待機化学療法による治療効果 ..... 17

杏林大学医学部 脳神経外科 永根基雄 ほか

### III 小児脳腫瘍の病態と治療

閉塞性水頭症を併発した小児期第4脳室腫瘍に対する治療戦略

—特に頭囲拡大と病理所見、手術タイミングの関連について— ..... 23

防衛医科大学校 脳神経外科 景山寛志 ほか

3歳以下の Atypical AT/RT 6例の治療予後 ..... 27

筑波大学 臨床医学系 脳神経外科 高野晋吾 ほか

### IV 診断・治療に苦慮した症例

中枢神経における“Vanishing tumor”の2症例の検討 ..... 30

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科 四宮あや ほか

診断に難渋した bilateral thalamic glioma の1例 ..... 39

順天堂大学医学部附属練馬病院 原 毅 ほか

治療に難渋した anaplastic ependymoma の一例 ..... 43

杏林大学医学部 脳神経外科 本田有子 ほか

前頭蓋底神経鞘腫の一例 ..... 49

北里大学 脳神経外科 木島千尋 ほか



## はじめに

このたび、順天堂大学脳神経外科が担当を仰せつかり、平成21年4月4日に「第37回 ニューロ・オンコロジーの会」を開催させていただきました。会に参加し活発なご討論を戴いた先生方、座長の労をお取り戴いた先生方に、改めて深く感謝を申し上げます。

今回は、第1の主題として「悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み」を挙げさせていただきました。テモゾラマイドの登場にて、悪性神経膠腫の臨床研究が新たな時代に突入したことを実感する昨今ではありますが、我々が、悪性神経膠腫の克服という困難な過程の、未だ途上にあることは説明を申し上げるまでもありません。この主題には、5題の演題を戴きました。いずれも最新の知見・技術に立脚した、新たな視点からの放射線治療あるいは化学療法に関する演題であり、今後の悪性神経膠腫の治療を考えるに大変示唆に富んだ内容でした。第2の主題は「小児脳腫瘍の病態と治療」とさせていただきます。小児白血病の治療成績の目覚ましい改善を背景に、今や小児脳腫瘍は、「小児がん死」の主因であります。この事実を我々脳神経外科医も社会も更に深刻に捉え、対策を講じる必要があります。この主題には3題の演題を頂戴し、活発なご討論をいただきました。特別講演には、順天堂大学医学部 病理・腫瘍学講座の樋野興夫教授に「発がん - 温故創新一」と題したご講演を戴きました。最新の知見に基づく発がんのメカニズムから、わが国における発がん研究の歴史、思想に至る含蓄に富んだご講演であり、深い感銘を受けました。恒例の「診断・治療に苦慮した症例」では、7題の演題をご発表いただきました。内容の濃い、ご発表、ご討論を拝聴し、一つ一つの症例より学ぶことの大切さを再認識いたしました。

私見ではございますが、本研究会は非常に愛着の深い研究会であり、研究会を通じて多くを学ばせて戴きました。本研究会を育ててこられた久保長生先生のご功績に感謝を申し上げるとともに、この研究会が時代の変遷とともに進化し、ますます発展される事を心より祈願申し上げます。

第37回 ニューロ・オンコロジーの会  
順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経外科  
菱井 誠人

# 発がん — 温故創新 —

順天堂大学医学部 病理・腫瘍学 教授

樋野 興夫

## 【はじめに】

ヒトがん研究の当面する最大の目標の1つは、「ある年齢以前のがん死をなくすこと」であると考えている。ヒト発がん研究の目的は、『がんの原因論』を明確にし、『がんの制御』の根拠を示し、『がんの進展阻止』の実際を示すことであると考えている。最終的には長寿社会においては『がん細胞との共存』するしかないであろう。「天寿がん」の実現化である。

がんの研究の目的は、「人のからだに巣食ったがん細胞に介入して、その人の死期を再び未確定の彼方に追いやり、死を忘却させる方法を成就すること」である。

## 【発がんの連盟的首位性】

ヒト発がんの3ヶ条は、① It's not automatic. ② It has a process. ③ It takes timeである。がんの予防・治療の介入が出来る根拠がここにある。ヒト多段階発がんを考慮に入れば、どのステップに介入しても発がんの進行を遅らせることができ、突然変異によってすでにがん化がスタートしていても、がんの発生を遅らせることは出来るはずである。

遺伝性がんでも、一つの因子で引き起こされる病気だが、実際のがんには複数の因子(がんは遺伝子発現病でもある)が関与している(単因子病でありながら、多因子病である)。そのために、どこで介入しても、抑制し、進行を遅らせることができる。つまり、起始遺伝子を修正しなくても、途中の進展を抑えることで制御できる特徴がある。

「初期条件がある範囲にあると、初期の変異が経時的変化とともに分子の相互作用によって、様々に拡大し、将来予測が不可能になる。これは初期のわずかな変異で大きな効果が出ることを意味する。非平衡状態にあり外部と相互作用する開かれた複雑系では、初期状態が同じでも、外部から、意識的に適時に介入すれば、ある特異点で分岐し多様性のある制御が可能になるはずである(発がんの連盟的首位性)。がんの予防・治療の根拠がここにある。

「遺伝子の異常」と「病気の発症」にはギャップがある。多くの病気を引き起こす因子(要因)が複雑に絡み合っ

てはならない。なぜなら、がんは、個人の「遺伝的体質」と「環境因子」が複雑に絡み合いつつ発生し、時間をかけて成長するからである。病気を、「変えられる表現型(フェノタイプ)＝演出型(ドラマタイプ)」として考えたい。それ故に、たとえ、がん化が引き起こされても、制御が可能なのである。

## 【発がんの形成的刺激】

『病理学の父』ウィルヒョウ(Rudolf Virchow: 1821-1902)は、がんの『刺激説』を提唱した。この有名な説の刺激作用の本質が如何なるものかは、当時のドイツの病理学界の中にも誤解と曲解があったようだが、現代でも未だ十分理解されていないように思う。細胞病理学の祖述者であり『細胞は細胞より生ずる』の名言を残したウィルヒョウは『形成的刺激』としてがん細胞は正常細胞からtransformする(がんは細胞が分裂して出来る)と考えた。『日本の病理学の父』山極勝三郎(1863-1930)がウィルヒョウの下に留学し、のちに刺激説にのっとりウサギの耳にコールタールを『塗り』世界で初めて扁平上皮癌を作ることに成功した(1915年)のは有名である。その後、1932年、オルトアミノアゾトルオールをラットに『食べ』させ、世界で初めて内臓癌(肝癌)を作った吉田富三(1903-1973)。この様に、日本は世界に誇る化学発がんの創始国である。20世紀は「がんを作る」時代であった。21世紀は「がんを遅らせる」研究で再び、日本国は世界に貢献する時であろう。山極勝三郎の「発がんの形成的刺激」の命題は、「今日の命題であり、将来の命題でもある」と考える。

## 【発がん化の起始遺伝子】

1個の受精卵からスタートするヒトは、約60兆個の細胞からなるといわれる。がんもまた正常な1個の細胞からスタートする。しかし個体発生過程での細胞の「増殖・分裂」などは、体細胞から発生するがん細胞の「増殖・分裂」などは、その比ではない。細胞の「増殖・分裂」が単にがん細胞の特色なのではないことは明らかである。では真のがん細胞の特色とは何であろうか? 「浸潤」・「転移」であろうか? それでは子宮内膜症とか肺の lymphangiomatosis (LAM) の病変

は一体どう考えればよいのであろうか？当然これらの病変が移動するには「浸潤」・「転移」関連分子は動員されているはずである。

一つのがん化の起始遺伝子異常により実際1個の正常細胞はがん化へとスタートすることは具体的な事象である。しかし、がん化細胞の遺伝子型(genotype)と表現型(phenotype)の間には時間的なギャップがある。たとえば、がん化の起始遺伝子の変異と最も初期の細胞の病変の出現には、通常、時間的なずれがある。(ということは、標的細胞の遺伝子に変異が起きた時期は、実際には同定できないことを示す)かつ、初期の病変でも、遺伝子発現の変化は多数ある。このgenotypeとphenotypeのギャップを埋め、多段階的な発がんの「段階をこえる原理」の解明を目指すのが、これからの発がん遺伝病理学の務めと考える。当然がんの「浸潤」、「転移」にもrate limiting stepとなる遺伝子があるであろう。

#### 【分化段階の特異的な発がん】

通常、がんは、個人の遺伝的素因と環境因子が複雑に絡み合い、時間をかけて、多段階的発生・成長するという特徴がある。遺伝的素因の解明は、ヒトがんの予防・治療を考えるうえでもきわめて重要である。同じ原因遺伝子の変異をもちながら遺伝性がんの発生状況は個人によって違う。

がんは、ありとあらゆるところから発生し、組織・臓器により、その性格が多少異なる。遺伝性がんは、生殖細胞に変異が存在するのに、長じてある特定の臓器のみに癌が発生するのはなぜであろうか？この組織・臓器特異性は、これからのポストゲノム時代の発がん研究の大きな柱となるものと考えている。がん化遺伝子(cancer genes、がん遺伝子とがん抑制遺伝子の両方を含む)の機能とがんが発生する細胞・組織の性格のきめ細やかな理解が大切になる。

また、細胞の分化段階の特異的な発がん機構の解明はがん化の変異の標的細胞を考えるうえでも重要なテーマである。たとえば、遺伝子変異がある細胞に起こっても、実際に表現型が、病理学的に観察されるのは、その細胞がある分化段階になってからである。変異遺伝子機能と標的細胞の組み合わせによって表現型の発現時期がいろいろと左右されるのである。このことは、がんの組織発生を考えるうえでの落とし穴にもなる。組織および分化段階特異的ながん化因子の探索は、結局は、分子標的に基づいた治療法の開発にもつながることになる。

#### 【細胞・組織特異性発がん】

細胞は約200種類あり、がんは約100種類あるといわれている。通常大腸癌ではp53のmutationが高率にみられるのに、p53遺伝子のgerm line mutationをもつ

Li-Fraumeni症候群の患者では大腸癌が少ないのはなぜか？また、興味あることに、潰瘍性大腸炎に合併する大腸癌にはAPC遺伝子の変異は少ない。これは通常の大腸癌にはAPC遺伝子の変異が多いことと、きわめて対照的である。その理由はいかに？さらに細胞周期に関与するRB遺伝子変異による網膜芽細胞種は、何故にpostmitoticな網膜に発生せず幼児期のみ発生するのか？これらの疑問にまだ残念ながら、分子レベルでの解答はきちっと示されてない。ポストゲノム時代の発がん研究の具体的な重要な課題である。ともかく遺伝子変異と実際の病気発症とは違うのである。

#### 【次世代のがん学】

オーダーメイド医療の原点は、「病気は可能な限り一般化して理解し、把握しなければならないが、患者は可能な限り個々別々に治療しなければならない」(吉田富三の恩師である佐々木隆興の教え)である。発がん研究の原点は「①最初に、正常細胞の変化したものと正常との比較においてこれを見る。②次は、各種のがん細胞同士を比較する。ここに真のがんの理解の道があると思う」(吉田富三)である。「吉田富三」はがん細胞の「増殖」・「浸潤」・「転移」の現代のDNAチップおよびプロテオミックスを用いた分子レベルでの解析の先取りともいえる洞察をHE染色、顕微鏡、動物実験から導いているのである。まさに「具限の士」である。

発がん過程においては遺伝子の塩基配列の変化を伴う異常(変異)に加え、各種修飾によるエピジェネティックな異常が生じている。これまで各種のがん遺伝子、がん抑制遺伝子に生ずる変異が明らかにされており、それらが確固たる発癌の要因となることが様々な研究から明らかにされてきた。一方、エピジェネティックな異常に関しては、がん組織における各種遺伝子のDNAメチル化と遺伝子発現の変化が調べられてきたものの、それらのメチル化がどのような機序によって生じているのか、ほとんどわかっていないのが現状である。これまでのところ、がんの治療に用いる薬剤としては、原因となっている遺伝子変異によって細胞に惹起されるシグナル伝達異常を抑制してがん細胞の増殖を抑制するものや、DNAに損傷を与えて細胞を死滅させるものなどが用いられてきた。しかしながら、いずれの薬剤もすべてのがん細胞に共通に効果があるものではなく、また副作用や耐性は常に問題となる。大きく視点を変えた治療薬開発のパラダイムが必要と言わざるを得ない。

モデル動物を用いて腫瘍細胞由来のiPS様細胞の特徴を明らかにし、腫瘍細胞のリプログラミングがどの程度可能であるのか、野生型細胞の場合と何が



どのように違うのか明らかにすることを当面の課題としている。しかしながら、真の目標はヒトのがんの治療に有効な遺伝子発現の人為的制御の実現である。次なるステップとして人為的に遺伝子発現を制御して、腫瘍細胞をリプログラムし再分化させるシステムの開発を行い、動物モデルの個体における腫瘍抑制の実現を目指す。さらに、腫瘍発生におけるエピジェネティックな異常の分子基盤を明らかにし、ヒトのがんの治療に応用できる技術開発を進めたいと考えている。

#### 【ips細胞を用いた発がん研究】

近年のクローン動物作製や幹細胞の研究により、エピジェネティックなDNA・クロマチンの修飾はリプログラミング可能であることが明らかとなり、それらの変動を大規模に解析する技術的な革新もなされてきた。さらに、山中らによって開発された体細胞からのips細胞の樹立法は、リプログラミング研究の飛躍的な発展をもたらすものである。がん研究においてもこれらの技術基盤を応用した大きな展開が進むものと期待される。

原因遺伝子が明らかとなっている動物のがんをモデルとし、腫瘍細胞のリプログラミングの状態を調べ、さらにそれと原因遺伝子変異や他の異常との関連を調べるシステムを確立することは目下の急務である。具体的には、Knudsonの2ヒットが適用される遺伝性腎発がんモデルであるEkerラット(Tsc2変異ラット)の腫瘍と胎生致死となるホモ変異体胎仔より誘導多能性幹細胞(iPS細胞)様の細胞群を樹立し、リプログラミングの様子を野生型iPS細胞と比較すると共に、原因遺伝子(Tsc2)導入による腫瘍由来iPS様細胞のリプログラミング状態の変化を明らかにする。これらの解析により、腫瘍細胞を正常細胞のようにリプログラムするために必要な、原因遺伝子以外のエピジェネティックな要因を特定することを目標とする。

ヒトの初期がんに対応する、より遺伝子の構造的異常が少ない動物の腫瘍をモデルとしてがん細胞の特徴を解明する根拠がここにある。原因遺伝子の欠損を起因として惹起されるより早期のエピジェネティックな異常を抽出することが可能でとてであろう。

それらを通じてヒトの発癌にも関わる共通のエピジェネティックな遺伝子発現制御機構を解明し、そこに人為的に介入する新たな癌の治療法開発が可能になるものと期待される。筆者の提唱する「発がんの連盟の首位性」のメカニズム解明と治療法の開発に資する。

#### 【「がん細胞の良性化」&

#### 「がん細胞のリハビリテーション」】

現在、「がん幹細胞」は大きなテーマの一つである。歴史的に一番早くstem cellが「がん研究」に出てくるのは吉田富三の1952年の論文と考える(JNCI, Vol.12, No.5, April, 1952, P43-P65)。

1960年代のカエルの腎癌の核移植によるオタマジャクシの発生は、がん細胞でもリセットができることを示した。きわめて重要な知見であるその分子機構の解析が“温故創新”的になされることを切に望む。

がんはむしろ「遺伝子発現病(gene expression disease)」と考えた方がよいであろう。なぜなら多くは遺伝子の塩基配列や構造の変化を伴わずに遺伝子発現のコントロールの異常によるからである。がんは、逆に「コントロール(支配)の病気」といっても過言ではない。ならば、がんは不可逆的であるというドクマをもう一度「静思」するときである。「がん細胞の良性化」(吉田富三)および「がん細胞のリハビリテーション」(Knudson)を真剣に考える時代であるとする。

DNAチップおよびプロテオミクスによる解析は、遺伝子発現異常のネットワークの解明に役立つであろう。問題は得られた情報の取捨選択である。それは複雑な問題を焦点を絞り単純化する原則の有無であろう。

「がん細胞の良性化」(吉田富三)、「がん細胞のリハビリテーション」(Knudson)もips細胞を用いることによって、具象化され実現化される様相を呈してきた。「がん幹細胞とips細胞」は対極に位置する楕円形の2つの中心点の如きで「がん細胞はリセットされる」という命題がスローガンとして提唱される時代到来と考える。その可能性については、既に1960年代のMcKinnellによる「カエルの腎細胞癌の核移植によるオタマジャクシの作製」がある(Science 165:394-396, 1969)。

#### 【遺伝性癌モデルの有用性とその活用】

がん細胞に生じた様々な異常をリプログラムし、人為的に遺伝子発現を制御することを基盤とする治療の可能性を追求することが現実的に可能になってきたと言える。

ヒトの臨床がんや実験動物の腫瘍細胞を用いてiPS様細胞を樹立する試みが世界中に展開されている(Miyoshi N, Ishii H, Nagai K, Hoshino H, Mimori K, Tanaka F, Nagano H, Sekimoto M, Doki Y, Mori M. Defined factors induce reprogramming of gastrointestinal cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Jan 5; 107(1): 40-5. Epub 2009 Dec 14., Utikalet J, et al. Sox2 is dispensable for the reprogramming of melanocytes and melanoma cells into induced pluripotent stem cells. Journal of Cell Science 122, 3502-3510, 2009)。マウス

ではRASによって誘導したメラノーマから核移植によるクローニングを行ってES細胞を樹立し、さらにキメラマウスを作製した報告がされている(Genes & Development 18:1875, 2004)。しかしながらその報告を含め、腫瘍細胞のリプログラミングの際に非腫瘍細胞からのリプログラミングとどのような差があるのか、詳細に解析した報告はされていないのが現状である。

そのような課題について検討を進めるにあたり、ヒトの臨床のがんを用いる場合は、多くの構造的な染色体・遺伝子変化の蓄積により、複雑な要因の組合せを対象にしなければならず、解析は困難であると予想される。人為的な介入を行うための要因を多数同定する必要があるものと想像される。

一方、動物モデルはヒトの癌に比べて遺伝子の構造異常の蓄積が少ないという利点を持っている。加えて、腫瘍発生の原因となる遺伝子変異が同定されていることから、その変異によって必然的に生ずるエピジェネティックな異常を、それ以外の異常と区分けして捉えることが容易である。より単純化して研究を展開させるため、動物モデルを用いるシステム構築を行うことは意義あるものと考えられる。

筆者らは、前述のようにEkerラットを用いた研究を長年にわたって展開してきており、Tsc2が原因遺伝子であることを同定して以来、腎癌細胞において特異的に発現する遺伝子(Erc, Niban)のクローニングなどを行い、多段階発癌過程の分子機構解明を進めて来た。またトランスジェニック・Ekerラットのシステムを構築して個体レベルでのTsc2の腫瘍抑制機能解析を進めて来た。iPS様細胞を樹立の主要な研究材料となる腫瘍細胞や胎仔由来細胞などの培養系の樹立システムをすでに確立している。トランスジェニック・Ekerラットに用いてきた野生型Tsc2の発現系は内在性のTsc2プロモーターを利用したものであり、腎発がんのみならずTsc2ホモ変異体の胎生致死も抑制するものであり、機能的な裏付けがされているものである。

腫瘍由来ではない原因遺伝子のホモ変異体細胞も利用可能であり、さらに機能的な原因遺伝子の再導入系を構築することもできる。腫瘍細胞のリプログラミングを調べるためには理想的なモデル実験系である。

#### 【おわりに】

「潜在的な需要の発掘」と「問題の設定」を提示し、発がん研究に「新鮮なインパクト」を与えることが時代の要請である。「世界の動向を見極めつつ歴史を通して今を見ていく」をモットーに、時代の要請感のある発がん研究を目指すものである。

# Rat glioma modelを用いたinterstitial continuous infusion therapyの有効性の検討

Safety and efficacy of interstitial continuous infusion therapy in a rat glioma model

順天堂大学附属静岡病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、  
Children's Memorial Hospital, Chicago, U.S.A.<sup>2)</sup>

丹下 祐一<sup>1)</sup>、近藤 聡英<sup>2)</sup>、富田 忠則<sup>2)</sup>

## 【はじめに】

現在、悪性gliomaに最も有効性があると考えられている化学療法剤としてTemozolomideがある。Stuppらの報告では初発glioblastomaに対する放射線およびTemozolomide併用療法のmedian survivalは14.6ヶ月であり、放射線治療単独群の12.1ヶ月に比して、2.5ヶ月の延長を認めているに過ぎない<sup>10)</sup>。しかしながら、同薬剤を直接脳内に注入したanimal studyでは、Rat glioma modelにおいて25%の長期生存(腫瘍消失)を認めたと報告されており、同一薬剤であっても投与方法を変更することにより、より高い有効性を示す可能性が示唆された<sup>5)</sup>。一般にin vitroの環境において、薬剤濃度とその暴露時間には相加効果があり、cumulative cytotoxic effectとして知られている<sup>13)</sup>。今回我々はrat glioma modelにおいて、in vivoでのcumulative cytotoxic effectを評価するために、osmotic mini-pumpを用いた脳局所への薬物持続注入療法(interstitial continuous infusion therapy)について検討を行なった。

## 【方法】

①. 薬剤濃度の決定：投与薬剤濃度の決定には、投与最低濃度をin vitro試験における有効最低濃度、投与最高濃度をin vivo試験における最大耐用容量より算出して決定した。すなわちin vitro試験では、96-well plateを用い9L glioma (Rat gliosarcoma) cell (500-5,000/well、10% FBS添加DMEM培地)を増殖させた後、段階的に濃度変化させたCarboplatin (0.3-3000ug/ml)を含む培養液を用いて24-hour, 48-hour, 96-hour, 168-hourの培養を行った。各培養期間の終了後、Carboplatin含有培養液を通常の培養液と交換し、一定の回復時間の後にAlamar Blue色素を培養液に添付(10% volume)。生存腫瘍細胞による色素代謝を蛍光強度にて評価した(excitation : 530nm, emission : 590nm)<sup>8)</sup>。in vivo試験では、段階的に濃度変化させたCarboplatin溶液をimplantable osmotic mini-pump (Alzet®)を用いて1μl/h x 7日間、Fischer 344 rat (Male, 180-220g)前頭葉

内へ持続注入し、その生存率および摘出脳標本を評価した。

②. 治療効果の検討：Fischer 344 rat前頭葉内に9L glioma cell ( $5.0 \times 10^4$ )をinoculateし、腫瘍の生着(一週間)の後にCarboplatin溶液もしくは5% Dextrose溶液を1μl/hにて7日間の持続注入(interstitial continuous infusion therapy)を行なった。主にratの生存期間について、Degenらの報告との比較のもと考察を行なった<sup>4)</sup>。

## 【結果】

①. in vitro試験においては、同一濃度Carboplatinであっても、暴露時間の延長により高い殺腫瘍細胞効果を認め、cumulative cytotoxic effectが確認された。即ち10μg/ml (0.01mg/ml) Carboplatin溶液では、24-hour暴露によりおよそ85%の腫瘍細胞が生存したのに対し、168-hour (7日間)暴露では生存腫瘍細胞はほぼ認められなかった(Fig.1)。Rat正常脳への持続注入では、薬物濃度に比例した壊死巣が確認された(Fig.2)。Carboplatin濃度；2.4mg/ml, 1.2mg/ml, 0.9mg/ml, 0.18mg/mlにおけるRatの生存率は、それぞれ0/4, 3/4, 4/4, 4/4であり、最大耐用容量は約150μg ( $\approx 0.9\mu\text{g}/\mu\text{l} \times 1\mu\text{l}/\text{h} \times 24\text{h}/\text{day} \times 7\text{days}$ )であった。

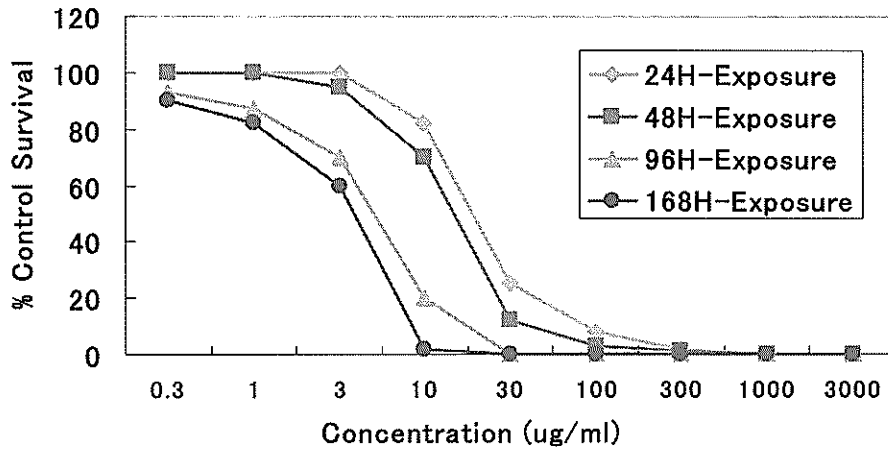
②. 上述の結果より0.03mg/ml, 0.18mg/ml, 0.9mg/mlの濃度のCarboplatinをglioma移植rat modelに持続注入した(total dose：それぞれ約5μg, 30μg, 150μg) (Fig.3)。本interstitial continuous infusion therapyによる長期生存(100日以上)は、total 150ug投与群において認められたが、5匹中3匹(60%)に留まっており、Total 30μgおよび5μg投与群には長期生存例は認めなかった。ただし、control群(5%Dextrose投与)に比して、いずれの治療群も有意な生存期間の延長を認めた(P<0.05)。

## 【考察】

脳内への薬物直接注入は、CED (Convection-Enhanced Delivery)として1994年に最初の報告がなされて以来、Intracerebral MicroinfusionやIntracerebral Clusis

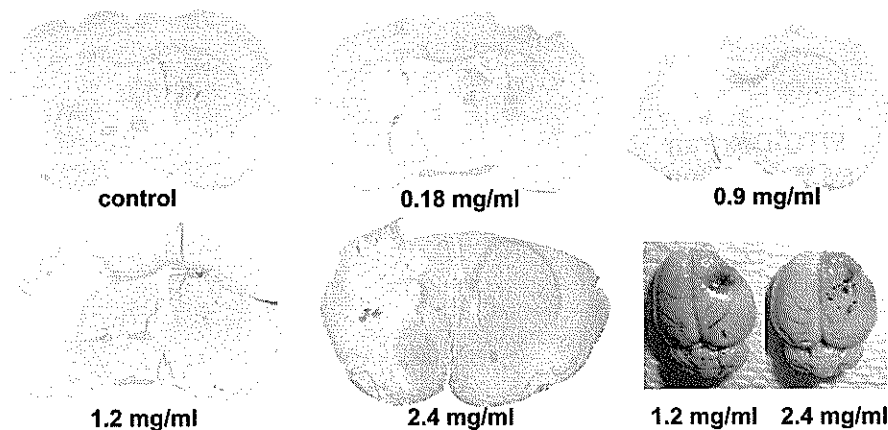
等の呼称のもと、多くの研究がなされている<sup>1,3,5)</sup>。この手法の利点として、薬物の脳内移行を妨げている血液脳関門に影響されないということが第一に挙げられる。血行性投与では脳内移行が不十分と考えられている高分子薬剤や水溶性薬剤も直接注入を行なうことにより、分子量に関わらず脳内への分布が得

られることが報告されている<sup>9)</sup>。我々のrat基底核をtargetとした preliminary studyにおいても、Dextran (M.W. 20,000) および Evans Blue (M.W. 960) の何れにおいても、注入量に比例した脳内分布が確認された (Fig. 4: 参考図)。



**Fig.1**

Alamar Blue色素添付による、Carboplatin治療後の生腫瘍細胞比率の評価  
 10ug/ml Carboplatin濃度では、24-hour暴露により約85%の腫瘍細胞が生存したのに対し、168-hour暴露では生存腫瘍細胞はほぼ認められなかった。同一濃度薬剤では、暴露時間の延長により殺腫瘍細胞効果の増大を認めた。



**Fig.2**

Rat modelにおけるCarboplatin最大耐用容量の検索 (H-E染色・肉眼所見)  
 Rat正常脳への薬剤注入により、薬物濃度に比例した面積の壊死巣が認められた。  
 (Control : 5%Dextrose・治療群 : Carboplatin)

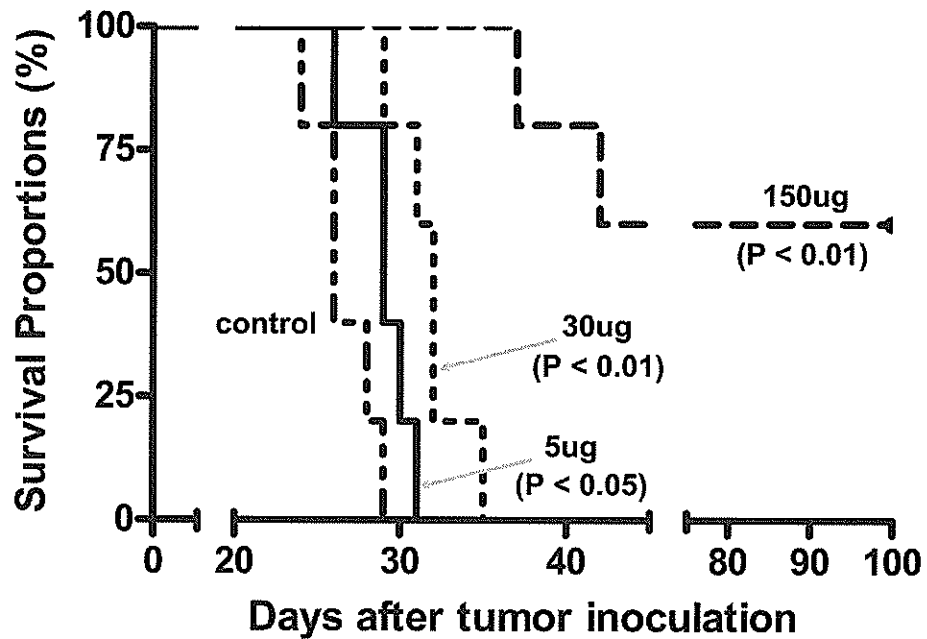


Fig.3

Carboplatin interstitial continuous infusionによる生存率

Carboplatin 150 $\mu$ g, 30 $\mu$ g, 5 $\mu$ g (total dose) および 5% Dextrose 投与 (1 $\mu$ l/h, 168-hour) における glioma-bearing rat の生存率 (Kaplan-Meier analysis, n=5 each group)。何れの群も control 群に比し有意な生存期間の延長を認めると共に、投与 dose に従った生存率の改善を認める。最大耐用量投与群において、60% (3/5 匹) で長期生存 (100 日) が得られた。

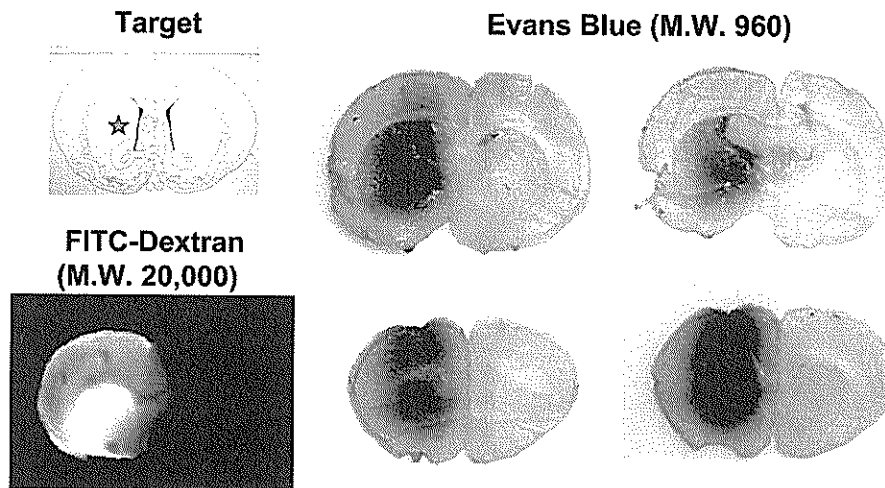


Fig.4

Rat model における脳内直接注入による物質の分布様式 (参考図)

正常 rat 大脳基底核 (左上図) を target とした脳内持続注入により、大分子 (Dextran : M.W. 20,000・左下図) および低分子 (Evans Blue : M.W. 960・右図) の何れにおいても、脳内への同様の分布が得られた。

その他の本手法の特長として、脳腫瘍の頭蓋外転移が稀であることより、脳局所の薬剤投与が目的であるということ、化学療法剤の多くが細胞分裂のM期に作用するため、mitosis fractionの少ない神経組織では毒性合併症の軽減が想定されるということが挙げられる。また、病巣部への直接注入は、総投与薬剤量を減少させることにつながるため、骨髄抑制等のsystemic toxicityの報告は皆無である<sup>3,4,5</sup>。CEDの述語を最初に用いたOldfieldらにより、rat glioma modelにおけるCarboplatinの有効性が報告された<sup>9</sup>。彼等はtotal 40 $\mu$ gのcarboplatin(濃度: 1.0mg/ml)を80分間で病巣部に注入(0.5 $\mu$ l/min)することにより、75%のratにおいて腫瘍消失による長期生存を報告している。Carboplatinは我が国においても、ガン治療において比較的使用頻度の高い薬剤であり、広く使用経験のある薬剤によって悪性gliomaを制御することが可能となるならば、大きなmeritであると考えられる。その応用を目的として本studyが計画されたが、薬剤の有効性を拡充させる一つの試みとして、薬物のcumulative cytotoxic effectに注目した。

一般にin vitro studyでは薬剤濃度と薬物暴露期間には相加効果があり、化学療法剤の単一濃度において、暴露時間の延長が殺腫瘍効果を増強すると考えられている<sup>13</sup>。我々のin vitro studyにおいてcarboplatinはrat 9L glioma cellに対して有効性を有しており、薬物の相加作用であるcumulative cytotoxic effectが証明されたため、in vivo efficacyを検証するに適切な薬剤と考えられた。また、正常ratを用いたin vivo studyにおいて、0.9mg/ml濃度のcarboplatin7日間持続投与(1 $\mu$ l/h)を行なったところ、4匹全ての個体が生存し得たが、これらの個体はtotal 150 $\mu$ g以上のcarboplatin投与後も生存したことになる。これはOldfieldらがToxicであると結論した100 $\mu$ g(10mg/ml Carboplatin, 20-min injection)を大きく上回っており、Interstitial continuous infusionが毒性においてshort-term injectionに比して耐用容量が高い可能性が示唆された。

3つのcarboplatin doseを用いたrat glioma modelにおける生存試験では、我々の得た最大耐用容量投与群(0.9mg/ml carboplatin)においても、長期生存(100日以上)は60%(3/5 rat)に留まっており、Degenらのshort-term injectionでの報告(75%, 3/4 rat)に対する優越性は認められなかった。我々のstudyにおいて、infusion doseの増加に伴い生存率の改善を認めていることから、薬物の増量に伴う治療効果が得られていると考えられたが、in vitro studyで得られたcumulative cytotoxic effectに比して、その効果は小さいものであった。168-hour(7日間)暴露において、in vitroでは0.01mg/ml濃度のCarboplatin投与により腫瘍細胞の消失が得られたのに対して、rat glioma modelでは90倍にあたる0.9mg/ml濃度のCarboplatin投与においても、腫瘍塊の消失

は60%に留まっており、in vitro studyとanimal studyの大きな違いを示している。これらの原因を解明すべく、現在我々はMRI撮像による病態変化を評価しているが、現時点において考えられる要因として、腫瘍塊内圧および頭蓋内圧の亢進という、in vivo特有の問題が存在すると考えている。一般に固形腫瘍には、腫瘍辺縁から中心部に向けて上昇する間質圧の亢進が存在し、interstitial hypertensionと呼ばれている<sup>14</sup>。これは腫瘍径に比例して上昇し、blood supplyや薬物到達を減少させる要因であるとされる<sup>2,6,7</sup>。今回我々がinterstitial continuous infusion therapyを行なった個体の摘出標本においても、薬剤の効果が局所に留まったため、残存腫瘍の増大により死亡したと考えられる例が認められており(データ考察中)、腫瘍内圧亢進による不均等な薬剤分布が不十分な治療効果をもたらした一要因と考えている。正常神経組織内圧は1-2mmHgであるのに対し、脳腫瘍組織内圧は50 mmHgにも及ぶとの報告があり、脳腫瘍内圧亢進を克服することが本治療法の大きな課題と言える<sup>12</sup>。近年、脳腫瘍に対する分子標的薬の使用が試みられているが、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)に対するモノクローナル抗体であるBevacizumabがimmature vesselの血管透過性を正常化して間質圧上昇を改善するとの報告があり、これらの併用による新たな治療戦略を検討中である<sup>11</sup>。

## 【結 論】

Carboplatinを用いたinterstitial continuous infusion therapyにおいて、その有効性を検討した。治療群ではControl群に対して生存期間の延長を認めたが、Degenらの報告した80-min short-term injectionに比して、生存率の優越性は認められなかった。in vivoにおいてcumulative cytotoxic effectが小さかった原因として、interstitial hypertension等のin vivoにおける固形腫瘍の特徴が存在すると考えられ、分子標的治療薬等の併用による、新たな治療戦略が必要であると考えられた。

## 【文 献】

- 1) Bobo RH, Laske DW, Akbasak A et al.: Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. Proc Natl Acad Sci USA 91: 2076-80, 1994
- 2) Boucher Y, Baxter LT, Jain RK.: Interstitial pressure gradients in tissue-isolated and subcutaneous tumors: implications for therapy. Cancer Res 50: 4478-84, 1990
- 3) Bruce JN, Falavigna A, Johnson JP et al.: Intracerebral clysis in a rat glioma model. Neurosurgery 46: 683-91, 2000
- 4) Degen JW, Walbridge S, Vortmeyer AO et al.:

- Safety and efficacy of convection-enhanced delivery of gemcitabine or carboplatin in a malignant glioma model in rats. *J Neurosurg* 99: 893-8, 2003
- 5) Heimberger AB, Archer GE, McLendon RE et al. : Temozolomide delivered by intracerebral microinfusion is safe and efficacious against malignant gliomas in rats. *Clin Cancer Res* 6: 4148-53, 2000
  - 6) Jain RK. : Transport of molecules in the tumor interstitium: a review. *Cancer Res* 47: 3039-51, 1987
  - 7) Jain RK, Baxter LT. : Mechanisms of heterogeneous distribution of monoclonal antibodies and other macromolecules in tumors: significance of elevated interstitial pressure. *Cancer Res* 48: 7022-32, 1988
  - 8) Nakayama GR, Caton MC, Nova MP et al. : Assessment of the Alamar Blue assay for cellular growth and viability in vitro. *J Immunol Methods* 204: 205-8, 1997
  - 9) Nguyen TT, Pannu YS, Sung C et al. : Convective distribution of macromolecules in the primate brain demonstrated using computerized tomography and magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 98: 584-90, 2003
  - 10) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-96, 2005
  - 11) Tong RT, Boucher Y, Kozin SV et al. : Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res* 64: 3731-6, 2004
  - 12) Vogelbaum MA. : Convection enhanced delivery for the treatment of malignant gliomas: symposium review. *J Neurooncol* 73: 57-69, 2005
  - 13) Wolff JE, Trilling T, Mölenkamp G et al. : Chemosensitivity of glioma cells in vitro: a meta analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 125: 481-6, 1999
  - 14) Young JS, Lumsden CE, Stalker AL. : The significance of the tissue pressure of normal testicular and of neoplastic (Brown-Pearce carcinoma) tissue in the rabbit. *J Pathol Bacteriol* 62: 313-33, 1950

# Glioblastoma multiformeに対するIMRT治療

Hypofractionated high-dose irradiation by intensity modulated radiation therapy  
for Patients with Glioblastoma Multiforme

木沢記念病院・中部療護センター<sup>1)</sup>、  
岐阜大学連携大学院医学系研究科 脳病態解析学分野<sup>2)</sup>、  
木沢記念病院 放射線治療科<sup>3)</sup>、岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経外科学分野<sup>4)</sup>

三輪 和弘<sup>1,2)</sup>、篠田 淳<sup>1,2)</sup>、松尾 政之<sup>3)</sup>、矢野 大仁<sup>4)</sup>

Key words : Hypo-fHRT, IMRT, Malignant glioma,

## 【はじめに】

従来、悪性神経膠腫 (malignant glioma : MG) に対する低分割照射は分割回数を減らし治療期間を短縮し、生命予後の悪い本症患者の家庭生活期間を延長することを主たる目的として試みられてきた<sup>1,4)</sup>。近年、的確に照射標的を設定し、照射野を正確に絞り込むことができる定位放射線機器や照射標的の大きさや形状に応じて照射野や照射線量を任意に設定可能な照射法である intensity modulated radiation therapy (IMRT) の開発と普及により局所への大量照射が可能となった。低分割大量放射線治療 (hypo-fractionated high-dose radiation therapy : Hypo-fHRT) はこれら最新照射技術を用いて治療期間の短縮、腫瘍局所制御の向上、周辺臓器への照射線量軽減を目的として行われるようになった。

Tomotherapy Hi・Art System (Tomotherapy) は、IMRT 専用機であり、開閉式 multi-leaf collimator system が 360 度全方位からのヘリカル回転式照射を行うことで、標的への正確な照射を可能とする<sup>5)</sup>。照射直前に CT を撮像し位置の補正を行うことで、Image Guided Radiotherapy による定位的分割照射を可能としている。この特性を利用し、我々は Glioblastoma multiforme (GBM) 患者に対し、術後補助療法として Tomotherapy を用いた Hypo-fHRT 治療を行っている。更に、線量計画には従来の MRI を補足する形で <sup>11</sup>C-methionine (MET)-PET を活用している<sup>6-8)</sup>。その治療経験を報告する。

## 【対象・方法】

2006年4月から2010年3月までに当院では39例の術後GBMに対しIMRTを用いたSIBによるHypo-fHRTを

行った。Table 1に症例分布を示す。線量計画は造影MRIおよびMET-PETを用いた。治療前の造影MRIとMET-PETを参照し、以下のように照射領域を決定した。Gross Tumor Volume (GTV)-1 : 病変部の中心のMETの異常集積領域 (対側正常脳皮質との比率 (T/N ratio) が1.7以上の領域) とMRI上での造影領域の両者を含む領域、Planning Target Volume (PTV)-1 : GTV-1の5mm外側、GTV-2 : 病変部周囲のMETの軽度集積領域 (対側正常脳皮質と比べ T/N ratio が1.3以上の領域)、PTV-2 : GTV-2の2mm外側とした (Fig.1)。照射は8回分割とし、目標計画線量はGTV-1 : 1回線量8.5Gyで総線量68Gy、PTV-1 : 1回線量7Gyで総線量56Gy、PTV-2 : 1回線量5Gyで総線量40Gyとした。照射線量はPTV-2において40Gyに固定し、PTV-1およびGTV-1においては、それぞれ56Gyおよび68Gyになるべく、できる限り増量した。Fig.1、Fig.2に代表例のdose mapおよびdose volume histogramを示す。照射期間中はtemozolomide (TMZ) : 75mg/m<sup>2</sup>/dayによる化学療法を併用し、放射線治療終了後は23日おきにTMZ 150mg/m<sup>2</sup>/dayを5日間内服させる維持化学療法を継続した<sup>9)</sup>。照射後3ヶ月おきにMRI、MET-PETを施行し、画像および臨床症状の経過をみた。腫瘍再発はMRIとMET-PETを用いて判定し、MRIで造影病変の増大がみられた場合はMET-PETにて放射線壊死との鑑別を行った。

生存期間・無再発生存期間をKaplan-Meier法で解析した。生存期間について、Log-rank testを用いた単変量解析により、年齢・性別・Karnofsky performance status (KPS)・腫瘍摘出率およびTMZ維持療法の違いによる群間有意差がないか検討した。



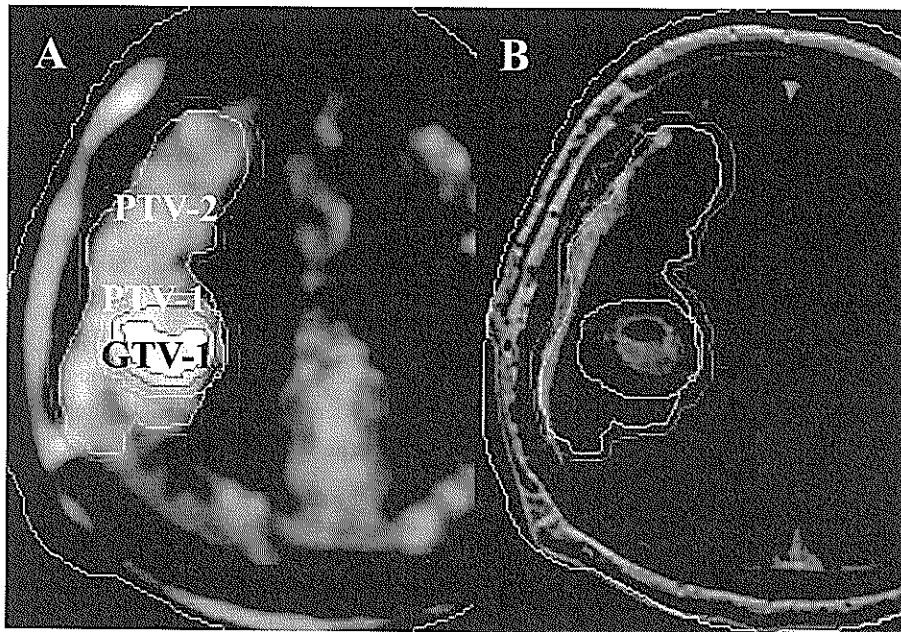
**Table 1**

Clinical features of GBM patients in IMRT

characteristics	No. of patients	Median survival (months)	<i>p</i> value *
Age			
≥60	25	14	0.5297
40-59	12	20	
<40	2	22	
Sex			
F	18	22	0.1233
M	21	14	
KPS			
≥70%	24	22	0.4717
<70%	15	17	
Extent of resection			
Gross total removal	15	20	0.5987
others	24	16	
TMZ Adjuvant Chemotherapy			
Yes	32	26	0.004
no	7	14	

Abbreviations: KPS =Karnofsky performance status; TMZ =temozolomide

\*Data show univariate comparisons of survival between groups tested by the log-rank test

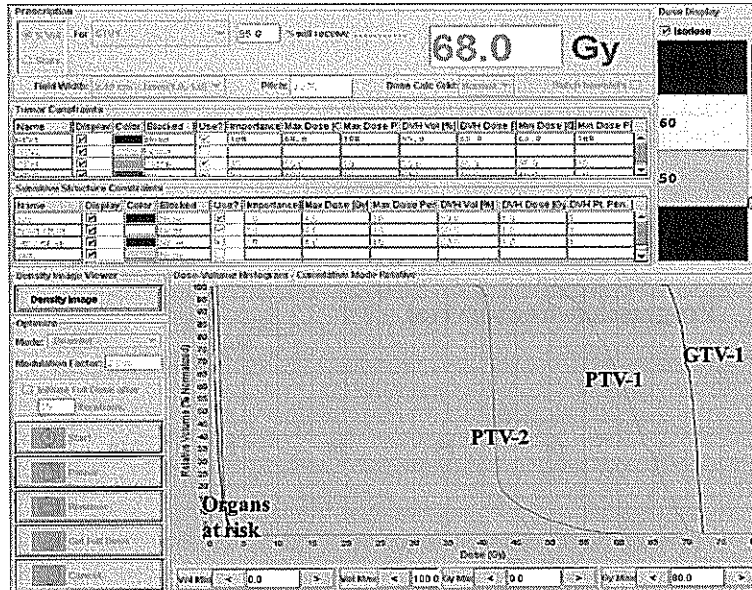


**Fig.1**

Dose map of representative case.

(A) Gross tumor volume (GTV)-1 was defined as the area of intensive <sup>11</sup>C-methionine (MET) uptake. GTV-2 was defined as the area of moderate MET uptake. Planning target volume (PTV)-1 encompassed the GTV-1 plus a 5mm margin, and PTV-2 encompassed the GTV-2 plus a 2mm margin.

(B) The area of moderate MET uptake (PTV-2) could not be detected by MRI.



**Fig.2**  
Dose-volume histogram of representative case. Prescribed dose for GTV-1 (red line) was 68 Gy, for PTV-1 (orange line) 56Gy and for PTV-2 (green line) 40Gy. The irradiation dose of organs at risk (OAR) could be planned under 5Gy.

**【結果】**

全39例の生存期間中央値は20ヶ月、1年および2年生存率は74%及び24%であった。無再発生存期間中央値は14ヶ月、1年及び2年非再発生存率は59%および20%であった (Fig.3)。経過観察期間中、再発が17例にみられ、再発様式は髄液播種が9例 (53%)、局所再発が6例 (35%) および遠隔部再発が2例 (12%) であった。Log-rank testを用いた単変量解析では、年齢、性別、KPS、腫瘍摘出率の違いによる群間の有意差は認めなかったが、TMZ維持療法を行った群では、行わなかった群と比較し有意な生存期間の延長を認め

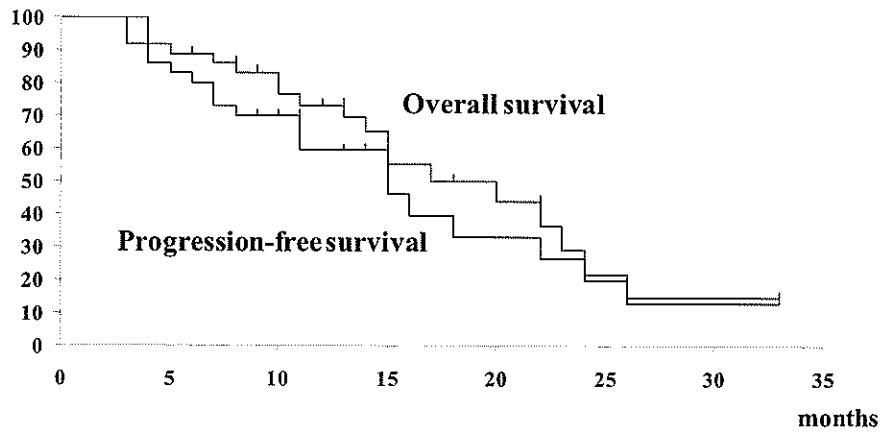
た (Table 1)。急性期有害事象として National Cancer Instituteの Common Terminology Criteria for Adverse Effect (NCI-CTCAE) Grade1の頭痛・嘔気がそれぞれ3例および2例、計5例 (12.8%)にみられた。晩期有害事象として、Grade3およびGrade4の占拠性放射線壊死が計4例 (10.3%)にみられ、うち2例で外科的手術を要し、他の2例ではADLの低下をみた。また、Grade3の白質脳症が1例 (2.6%)にみられ、Grade3およびGrade4の腫瘍内出血が計2例 (5.1%)にみられた (Table 2)。Fig.4に代表例のHypo-fHRT前後のMET-PETおよびMRIを示す。

**Table 2**

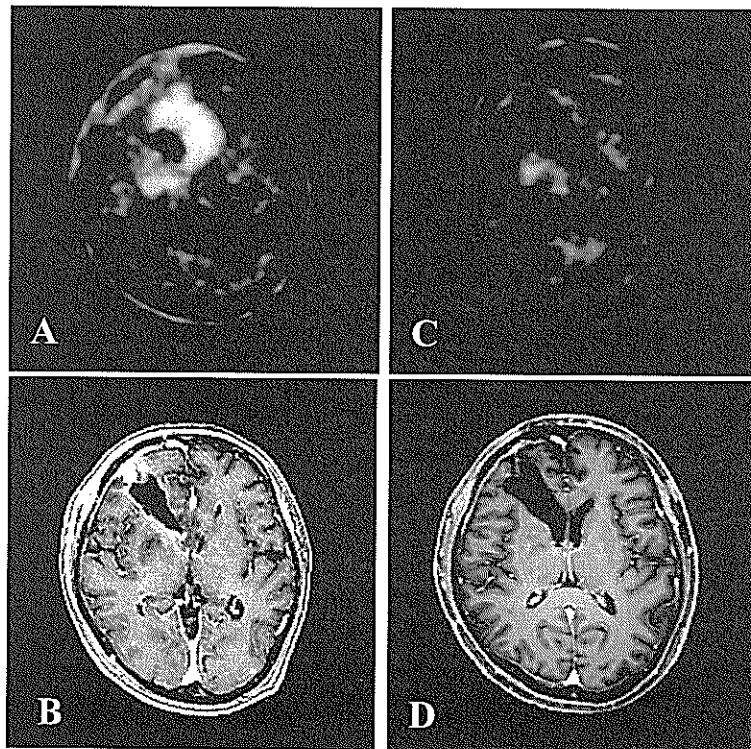
Toxicity of Hypo-fHRT

Adverse Event	Acute phase				Late phase			
	G 1	G 2	G 3	G 4	G 1	G 2	G 3	G 4
Headache	3 (7.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea/vomiting	2 (5.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Radiation necrosis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5.1)	2 (5.1)
Cerebroathy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	0 (0)
Hemorrhage	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.6)	1 (2.6)

Abbreviations: G = grade  
Data presented as number of patients, with percentages in parentheses.



**Fig.3**  
Overall survival and progression-free survival for all patients.



**Fig.4**  
A 45-year-old man with GBM. Before Hypo-fHRT, high MET uptake was demonstrated at the right frontal lobe on PET, which suspected residual tumor invasion (A), although contrast-enhanced lesion was not apparent on MRI (B). 3 months after Hypo-fHRT, high MET uptake was considerably decreased on PET (C). On the other hand, MRI revealed no remarkable change (D).

## 【考察】

一般に腫瘍を完全に制御するためには、1回2Gyの照射に換算して、およそ100Gyの照射量が必要とされる。しかし総線量が60Gy(30回分割外照射)を超えると、晩発性放射線壊死の出現する危険性は急速に増大する。GBMに対し通常用いられる50~60Gy/25~30回分割の拡大局所放射線照射では高悪性度のGBMの局所腫瘍制御が不十分である一方で、手術から放射線治療終了までの初期治療が約2ヶ月間と長期に渡り、広範な照射範囲による正常脳への放射線障害の危険も加味され貴重な生存期間中の患者の生活の質(quality of life: QOL)を落としかねない。こうした問題に対して、治療期間の短縮、局所腫瘍制御の向上、正常脳への放射線障害の軽減が期待できる新たな照射法が待ち望まれていた。近年、このような点を解決すべく腫瘍周辺線量を極力抑え、種々の形状の腫瘍を可及的選択的に任意の照射量で照射することが可能なIMRTによるHypo-fHRTが注目されている。

GBMに対しIMRTを用いたHypo-fHRTの治療成績は2004年、Sultanemら<sup>10)</sup>により最初に報告された。彼らは60Gy/20回のHypo-fHRTを試み、生存期間中央値は9.5ヶ月、非再発生存期間中央値は5.2ヶ月であり、1年生存率は40%であったと報告した。同じく2004年、Floydら<sup>11)</sup>は50Gy/10回のHypo-fHRTを試み、生存期間中央値は7ヶ月、非再発生存期間中央値は6ヶ月であったと報告した。彼らの報告はいずれも、Hypo-fHRTは生命予後や局所制御の改善には繋がらなかったと結論づけている。一方、2006年にIuchiら<sup>12)</sup>はMG(GBM 23例およびAA 2例)にsimultaneous integrated boost (SIB)による48~68Gy/8回のHypo-fHRTを試み、1年および2年生存率は71.4%及び55.6%、1年及び2年非局所再発生存率は71.4%および53.6%であり、生存率、非局所再発生存率ともに通常分割射群と比較し有意に改善したと報告した。更に彼らは、本照射法による局所再発率20%は従来報告されてきた成績よりも優れ、局所再発の制御における本法の有用性を強調する一方、この照射法では髄液播種の頻度が高くなり結果的には生命予後の著しい改善には至らなかったことに言及している。2009年、Panet-Raymondら<sup>13)</sup>は同じくGBMに対しIMRTを用いた60Gy/20回のHypo-fHRTを行い、生存期間中央値は14.4ヶ月、非再発生存期間中央値は7.7ヶ月であったと報告した。治療例にRTOGのpoor prognosis群が多かったにも関わらず、通常分割照射による治療成績と遜色なく治療期間が短縮できたことより、この照射法は有用な治療法であると結論している。このようにこれまでの報告からはIMRTを用いたHypo-fHRTは局所腫瘍制御についてはこれまでの照射法に比べ優れているが、生存期間延長を目的としたGBMの治療として勧告できる治療には至っていないと考えられている。

Hypo-fHRTの有害事象の程度と頻度は報告により異なる。Panet-Raymondら<sup>13)</sup>、Sultanemら<sup>10)</sup>は、NCI-CTCAE Grade2の急性期有害事象がそれぞれ38%、20%であり、晩期有害事象は0%と報告している。一方、Iuchiら<sup>12)</sup>は、Grade2の急性期有害事象が4%、Grade4の晩期有害事象が12%に出現したとしている。Floydら<sup>11)</sup>の報告でも、Grade1の急性期有害事象が5%、Grade4の晩期有害事象が20%に出現したとしている。Iuchiら<sup>12)</sup>、Floydら<sup>11)</sup>の報告において、重度の晩期有害事象の原因は全て放射線壊死であり、Iuchiら<sup>12)</sup>は8回分割、Floydら<sup>11)</sup>は10回分割と極端な低分割照射であった。すなわち、1回あたりの照射線量が高線量であったことが晩発性放射線壊死の発症に関与しているものと推察される。極端な低分割のHypo-fHRTにおける放射線壊死の出現頻度は、通常分割照射における頻度よりも高く、これは本照射法の最も憂慮すべき問題点といえる。

残念ながら、これまでの報告からはHypo-fHRTは生存期間延長を目的としたGBMの治療法として勧告できる治療には至っていない。しかしIMRTを用いたHypo-fHRTは局所腫瘍制御に対する有効性、周辺臓器への照射量軽減、患者の治療期間短縮という点では他の照射法に比べ優れている。治療期間短縮については特に高齢者や日常生活能力の低下している患者のQOLを考えた場合、非常に大きな利点がある。一方、髄液播種に代表される照射範囲外における再発と局所の放射線壊死の問題は早急に改善が迫られる。今後、長期生存例が増えるほど日常生活動作能力を大きく左右する晩発性放射線壊死の問題はますます大きくなる。照射範囲外再発はTMZ併用と照射範囲の拡大により、また放射線壊死はbevacizumabのような血管内皮細胞増殖因子を阻害する血管新生阻害剤の使用や照射線量の軽減によって今後改善が期待できる可能性がある<sup>14)</sup>。自験例のIMRTを用いたHypo-fHRTの臨床成績はこれまで我々が行ってきたMGに対する治療法の中では生存期間においては最も良い成績であるが、これは限られた単一施設における臨床成績であり本照射法の有用性を結論付けるには今後の大規模臨床試験を待たねばならない<sup>15)</sup>。有害事象に対し適切な対応を行うことにより本照射法に近い将来多施設によるRCCTとして検討されることを願う次第である。

## 【結語】

我々の行ったGBMに対するHypo-fHRTの治療成績は、全39例の生存期間中央値は20ヶ月、1年および2年生存率は74%及び24%であり、無再発生存期間中央値は14ヶ月、1年及び2年非再発生存率は59%および20%であった。再発様式は髄液播種が9例(53%)、局所再発が6例(35%)および遠隔部再発が2例(12%)

であった。晩期有害事象として、Grade4の占拠性放射線壊死が4例(10.3%)にみられた。

以上より、本治療法は腫瘍の局所制御に優れた方法と考えられるが、GBM患者の生命予後およびQOLの更なる改善のためには、髄液播種の予防および遅発性放射線壊死の制御が今後の解決すべき問題と考えられた。

#### 【文献】

- 1) Gliński B: Postoperative hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy in malignant gliomas. A preliminary report on a randomized trial. *J Neurooncol* 16: 167-172, 1993.
- 2) Slotman BJ, et al: Hypofractionated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of treatment and impact of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 895-898, 1996.
- 3) Kleinberg L, et al: Short course radiotherapy is an appropriate option for most malignant glioma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 31-36, 1997.
- 4) Hulshof MC, et al: Hypofractionation in glioblastoma multiforme. *Radiother Oncol* 54: 143-148, 2000.
- 5) Welsh JS, et al: Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 1: 311-316, 2002.
- 6) Miwa K, et al: Discrepancy between lesion distributions on methionine PET and MR images in patients with glioblastoma multiforme: insight from a PET and MR fusion image study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1457-1462, 2004.
- 7) Kracht LW, et al: Delineation of brain tumor extent with [<sup>11</sup>C]L-methionine positron emission tomography: local comparison with stereotactic histopathology. *Clin Cancer Res* 10: 7163-7170, 2004.
- 8) Levivier M, et al: Use of stereotactic PET images in dosimetry planning of radiosurgery for brain tumors: clinical experience and proposed classification. *J Nucl Med* 45: 1146-1154, 2004.
- 9) Stupp R, et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352: 987-996, 2005.
- 10) Sultanem K, et al: The use of hypofractionated intensity-modulated irradiation in the treatment of glioblastoma multiforme: preliminary results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 247-252, 2004.
- 11) Floyd NS, et al: Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy for primary glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58: 721-726, 2004.
- 12) Iuchi T, et al: Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64: 1317-1324, 2006.
- 13) Panet-Raymond V, et al: Accelerated hypofractionated intensity-modulated radiotherapy with concurrent and adjuvant temozolomide for patients with glioblastoma multiforme: a safety and efficacy analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73: 473-478, 2009.
- 14) Gonzalez J, et al: Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 323-326, 2007.
- 15) Matsuo M, et al: Stereotactic radiosurgery for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM): comparison with intra-operative radiotherapy and evaluation of prognostic factors. *J Radiother Pract* 6: 143-152, 2007.

# Low Grade Oligodendroglial Tumor に対する 放射線待機化学療法による治療効果

Upfront chemotherapy for newly-diagnosed low grade oligodendroglial tumors

杏林大学医学部 脳神経外科

永根 基雄、小林 啓一、清水 早紀、塩川 芳昭

## 【要旨】

【目的】Oligodendroglioma (OD) 及び oligoastrocytoma (OA) は astrocytic tumor に比べ高い治療反応性と予後が相対的に良好な傾向があり、特異的な遺伝子変異の存在が関連していると考えられている。今回、OD/OA に対し術後放射線治療を回避し、化学療法単独にて治療した症例につき臨床的検討を行った。

【対象・方法】症例は2003年7月以降に杏林大学病院にて化学療法を施行したOD/OA 9例(OD 8例、OA 1例)。平均年齢44.3歳(31-59)、治療前KPS 90-100、初発7例は初回手術後に、再発の2例は再発時に化学療法を施行し、放射線治療は施行しなかった。

【結果】摘出度は初発例でGTR1、PR5、生検1、再発例では初発時GTR1、PR1であった。化学療法は主としてPAV変法(mPAV療法)を施行した。mPAV療法による有害事象のためACNU+VP16療法とTMZ療法をsecond lineとして各1例ずつ施行した。投与回数は中間5サイクル(幅1-11)で、治療反応はPR3、MR1、SD3、na2であり、PDは認めなかった。平均追跡期間34.5ヶ月(幅12.9-60.1)で再発やKPSの低下は一例も認めおらず、全例生存中である。LOH解析を施行しえた6例では、5例で染色体1p/19qの共欠失を認め、MGMT解析では5例中4例でプロモーター領域のメチル化が陽性であった。

【結論】低悪性度の oligodendroglial tumor では、放射線治療を待機し、化学療法を先行する治療方針が有効である可能性が示唆された。1p/19q LOH及びMGMT statusの関与解析や長期追跡による経過観察が今後の課題と考えられる。

## 【はじめに】

悪性脳腫瘍の代表疾患である神経膠腫は依然予後不良であり、最も悪性度の高い膠芽腫(glioblastoma, GBM, WHO grade IV)の中間生存期間は未だ1.5年ほどに留まっている。しかし、1990年代より、神経膠腫の中で、乏突起膠腫系腫瘍、すなわち oligodendroglioma, WHO grade II (OD); oligoastrocytoma, grade II (OA); ana-

plastic oligodendroglioma, grade III (AO); anaplastic oligoastrocytoma, grade III (AOA) は、神経膠腫の過半数を占める星細胞腫系腫瘍、特にGBMなど、に比べ治療反応性や予後が比較的良好的な腫瘍群である可能性が示唆されてきており、その一因として乏突起膠腫系腫瘍に特異的な遺伝子異常、染色体1番短腕(1p)及び19番長腕(19q)の遺伝子欠失(LOH)、の存在が指摘されている<sup>1)</sup>。中でも低悪性度乏突起膠腫系腫瘍(low grade oligodendroglial tumors, LOG)、すなわち grade II のOD, OAは、進行が遅く、長期間の生存が期待できる場合もあり、良好な治療反応性と相まって、高悪性度の神経膠腫とは異なる治療戦略、即ち初期治療の治療intensityを低く抑えたADL重視の治療法も検討されてきている<sup>2)</sup>。Diffuse astrocytoma, WHO grade II も含めた低悪性度神経膠腫に対しての放射線治療は、術後照射と再発時での照射の間に生存期間の有意差は認められなかったとする臨床試験報告もあり<sup>3)</sup>、これらの腫瘍に対する標準治療は未だ確立していない。

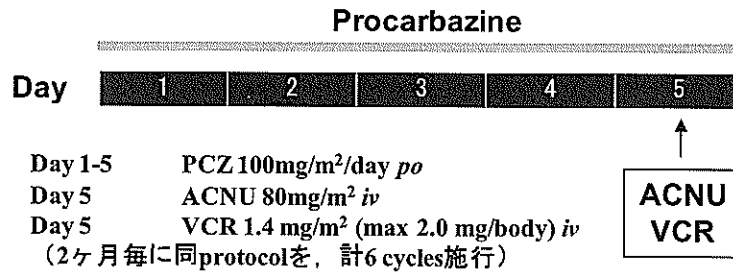
今回、我々の施設にて術後放射線治療を待機し化学療法単独で初期治療を行ったOD/OA症例についてその治療効果及び有害事象につき検討した。

## 【対象・方法】

症例は2003年7月以降に杏林大学病院にて化学療法を施行したOD/OA 9例(OD 8例、OA 1例)を対象とした。平均年齢は44.3才(範囲31-59才)、男性5例、女性4例で、治療前KPSは90-100であった。初発7例は初回手術後に、再発の2例は再発時に化学療法を施行し、放射線治療は全例で施行しなかった。

化学療法は、temozolomide (TMZ) 認可以前は modified PAV (mPAV : procarbazine, ACNU, vincristine) 療法 (Fig.1) を原則6cyclesを目標に施行し、mPAV中止後必要時にはsecond lineとしてACNU+VP16療法(ACNU 80mg/m<sup>2</sup> x 1, VP16 80mg/m<sup>2</sup> x 2)、あるいはTMZ単独療法(標準的5日間投与/28日間周期、150-200mg/m<sup>2</sup>/day)を施行した(各1例ずつ)。治療効果についてはMRIの定期的検査を行い、各治療cycle毎に血液毒性などの

有害事象につき観察し、CTCAE version 3にて評価した。



**Fig.1**  
Modified PAV療法

**【結果】**

全症例での観察期間は平均34.5ヶ月(13-60ヶ月)であった。初回手術での腫瘍摘出度は、初発例で全摘出(gross total removal, GTR)1例、部分摘出(partial removal, PR)5例、生検1例、再発例では初発時GTR1例、PR1例であった。

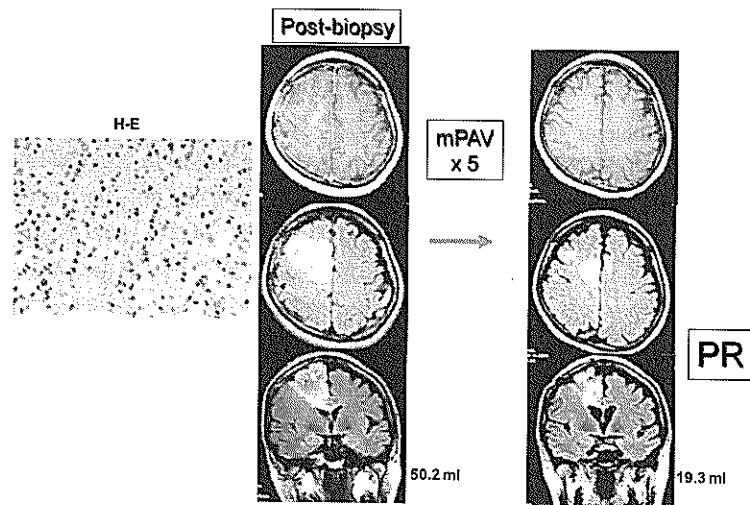
化学療法は全例でmPAV療法が施行されたが、施行cycle数は1-6cycle(s)、中間値は4cyclesであった。予定の6cyclesを完遂した症例は3例(1/3)で、早期終了理由として、皮疹が2例、遷延性好中球減少1例、他剤(抗けいれん剤, AED)に対するアレルギー反応が2例であった。

化学療法による治療反応性は7症例で評価可能で、4例(57%)でPR、1例(14%)でMR、2例(29%)でSDとなり、PDは一例も認められなかった。全例で、腫瘍の再発、再増大は認めていない。PSに関しても一例も悪化例がなく、再発症例の一例のみKPS 80である以外は全例でKPS 100(あるいはコントロール良好なAED服用のみでKPS 90)を維持している。代表的症例

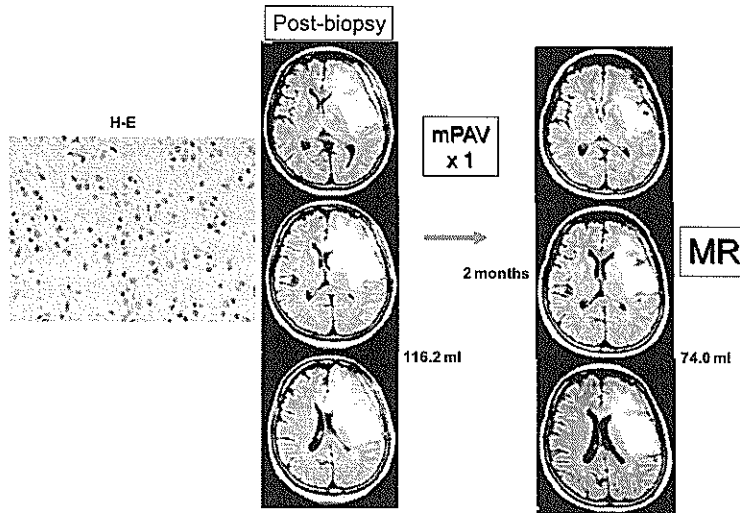
の画像・病理像をFig.2-4に示す。

有害事象は骨髄抑制が主で、grade 4, 3, 及び1-2レベルは白血球減少各1, 2, 4例、好中球減少各1, 2, 3例、血小板減少は各1, 0, 4例であり、grade 3-4の高度の事象は好中球減少では33%と比較的高頻度で認められた。非血液毒性としては、皮疹がgrade 3:1例、grade 2:2例(ただし、内1例はAED性)、肝機能障害がgrade 4:1例(ただしAE性)、grade 1-2の軽度のものが4例認められた。高度の有害事象の出現が認められた場合、適宜投与量の減量、あるいは治療プロトコルの中止を行った。後遺障害は全例で認めなかった(Table 1)。

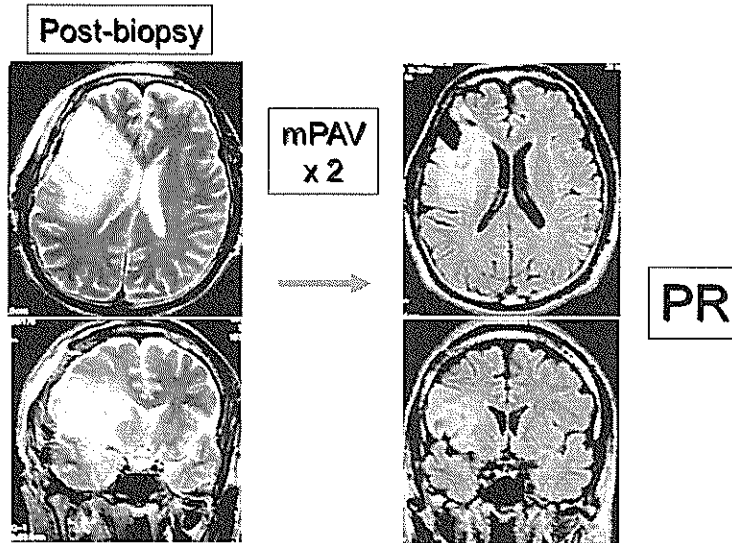
腫瘍の遺伝子解析では、1p/19q両方の欠失(co-deletion)が5/6例(83%)で、またO<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 遺伝子プロモーター領域メチル化は4/5例(80%)で検出された(data not shown)。これらの変異はいずれも本疾患の治療予後・予測因子として指摘されており、今回の検討症例での良好な治療効果と関連がある可能性が考えられた。



**Fig.2**  
46才女性、初発乏突起膠腫



**Fig.3**  
48才女性、初発乏突起膠腫



**Fig.4**  
51才男性、初発乏突起膠腫

**Table 1**

単独化学療法先行を施行した低悪性度乏突起膠腫系腫瘍症例

#	Age	Sex	Side	Local	Diag	mPAV	Other	Response	Toxicity	MGMT	1p/19q
						Cycle#	CHT		(major)	MSP	LOH
1	52	F	L	F	OD	6	-	MR	G2 LP/TP, G1NP/an	M	+/+
2	46	F	R	F	OD	5	-	PR	G4 LP/TP, G3 rash	nd	+/+
3	48	F	L	FT	OD	1	AE (3)	PR	G4 liver, an G2rash, G1NP	M	+/+
4	31	M	R	FP	OD	6	-	PR	G2LP/NP, G1 TP/liver	M	+/+
5	44	F	L	F	OD	6	-	PR	G3NP, G2LP/TP, G1an	M	ne/+
6	43	M	R	F	OA	4	-	na	G3LP/NP, G2TP, G1liver	U	+/+
7	39	M	L	F	OD-R	2	-	SD	G4NP, G3LP	nd	nd
8	59	M	L	F	OD-R	1	TMZ (10)	SD	G1an, G2 rash(mPAV)		
9	37	M	R	F	OD	4	-	nd	G1 liver, Cr	nd	nd

F: frontal, FT: frontotemporal, OD: oligodendroglioma, OA: oligoastrocytoma, OD-R: OD recurrence, AE: ACNU+VP16 regimen, TMZ: temozolomide, SD: stable disease, MR: minor response, PR: partial response, LP: leukopenia, NP: neutropenia, TP: thrombocytopenia, an: anemia, liver: liver dysfunction, na: not applicable, nd: not determined, ne: not evaluable, MSP: methylation-specific PCR, LOH: loss of heterozygosity.



## 【考察】

低悪性度乏突起膠腫系腫瘍 (LOG) は、悪性脳腫瘍の代表である神経膠腫のうち、特殊な組織型で占められるgrade I腫瘍以外のWHO grade II-IVの成人神経膠腫の中では予後が相対的に良好である特徴があり、適切な初期治療が模索されている。実際、中間生存期間 (median survival time, MST) は8.2-16.7年、5年生存率は61-89%、無増悪生存期間 (progression-free survival, PFS) は中間値で5年との報告があるが<sup>4,5)</sup>、手術摘出のみでは再発の可能性は残るため、特に残存腫瘍がある場合、術後補助療法が必要と考えられている。

まず、補助療法として放射線治療が行われてきたが、その根拠として術後照射によりPFSを延長する効果が報告されている<sup>3,6)</sup>。しかし一方で、術後照射を行ってもPFSは延長しないとの報告や<sup>7)</sup>、全生存期間 (overall survival, OS) の延長効果については統計学的に証明された臨床試験は行われておらず、明確な早期照射による生存利益は未だ確立されてはいないと考えられる。更に、LOGは比較的長期の生存が期待される腫瘍群であることから、照射に伴う遅発性脳機能障害 (性格変化、記憶障害、認知障害、下垂体機能低下、放射線壊死、歩行・平衡感覚障害等) の可能性が懸念されている<sup>8-10)</sup>。照射後の認識障害が21%に、また放射線壊死が15%の症例に発生したとの報告もあり<sup>5)</sup>、照射の際の総線量、一日線量、照射野などの検討が必要と考えられる。また、再発時に照射を行う待機的放射線治療と術後の初期照射とは、OSに明らかな差は認められないとする報告も多く<sup>11-13)</sup>、再発時あるいは悪性転化時における有力な治療を温存する目的も含め、放射線治療を初期治療では行わず、化学療法単独による初期治療が検討されている。今回の我々の症例では、全例放射線照射を待機しており、これまでのところ一例も再発・再増大が認められておらず、LOGに対する照射待機の戦略は妥当である可能性が示唆される。

化学療法がLOGに対し有効であるとの指摘は1990年代からみられており<sup>14)</sup>、主としてPCV (procarbazine, CCNU, VCR) 療法及びTMZ療法が臨床試験にて試みられている。LOGに対するPCV療法による術後初期治療では、奏効率 (response rate, RR: CR+PR率) が27%、SDも34%にみられ<sup>15)</sup>、生存期間では2年OS: 96%、5年OS: 89%、1年PFS: 75-100%と、放射線治療のみの初期治療での5年OS: 66%と比べ、良好な治療成績が報告された<sup>16,17)</sup>。また、再発LOGに対する臨床試験では、RR: 15-20%、1年PFS: 21%と、PCV療法が再発時にも治療活性があることが示されている<sup>18,19)</sup>。しかし、PCV療法では特に骨髄抑制による有害事象の発現率が高く、46%で認められたとの報告や<sup>5)</sup>、grade 3-4の高度血液毒性が高頻度のため、プロトコル継続が困難となる症例が多いことが問題点として指摘され

ている<sup>20)</sup>。我々の今回の治療では、PCV療法に比べprocarbazineの投与期間を短縮し、ニトロソウレア (ACNU) の投与時期をprocarbazine投与後のday 5とする短縮型変法 (mPAV療法) を施行したが、血小板減少は軽度であったものの好中球減少は33%の症例でgrade 3-4の高度減少が認められ、一部の症例で投与量の減量や治療の途中終了を必要とした。しかし、骨髄抑制に伴う重篤な合併症や長期にわたる後遺障害の出現は認められず、極めて良好なPSを現在に至るまで維持できており、評価すべき利点と考えられる。

初発GBMに対し有意なPFS・OS延長効果が認められたTMZは<sup>21,22)</sup>、その優れた抗腫瘍効果と低毒性のprofileから、低悪性度の神経膠腫に対しても有力な治療法として注目されている。LOGに対しても2000年代半ばより臨床試験の結果が報告され始めている。初発LOGに対するTMZ単独療法では、RRが31%で認められ、最大治療反応が得られるまでの期間が中間値で12ヵ月であった<sup>2)</sup>。また、進行性LOGに対しても、治療の効果継続期間が中間値で10-20ヵ月、1年PFSが73-90%とその有効性を示す報告が複数なされた<sup>2,23-25)</sup>。また画像上の腫瘍縮小がなくても特にてんかん発作などの臨床症状の改善が認められるとして、TMZの本疾患への治療活性が期待されると報告されている。これらの治療成績は上記のPCV療法と比べ遜色なく、より良好ともいえる結果であり、明らかに低い毒性profileからはむしろTMZ療法を本疾患に対するfirst lineの治療法とする方向性が主流となりつつある。われわれの施設でも、今回の報告症例以降は本疾患群に対し術後初期治療としてTMZ単独療法をfirst lineで施行している。まだ症例数が少なく、観察期間も短いことから今回の解析には含めていないが、これまでのところ増悪を示した症例は認めていない。

今回の治療症例では、1p/19q LOH共欠失症例、及びMGMT遺伝子のメチル化症例が検索し得た症例の中でほとんどであった。前者はAO/AOAにおける予後因子であることが欧米の臨床試験で明らかにされており<sup>26,27)</sup>、grade IIのLOGにおいても同様に高頻度で欠失が存在し、予後良好な腫瘍群と考えられる。また、MGMTはDNA中のguanine残基O<sup>6</sup>部位に付加されたメチル基・アルキル基を除去修復する特異なDNA修復酵素で、guanineにこれらのアルキル化をきたすことが主たる作用機序であるニトロソウレア剤やTMZに対し、耐性の主因となることが知られている<sup>28)</sup>。MGMTの発現は主としてその遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無により制御されており、メチル化により発現が抑制され、従って、これら薬剤の感受性が亢進することが予想される。今回の治療症例では、これらいずれの遺伝子変異とも予後良好、或いは治療予測良好な腫瘍がほとんどであったことから、術後放射線治療を待機し、ACNUやTMZを含む

化学療法による初期治療が奏効した一因となっている可能性が考えられる。1p/19qの共欠失のない症例や、MGMTが非メチル化症例において、mPAV或いはTMZによる放射線待機初期単独化学療法の治療成績が今回の検討症例と同等であるか否か、今後の検証が必要である。

#### 【結語】

LOGに対する術後放射線治療待機・初期単独化学療法 (upfront chemotherapy) は、高い奏効率と再発抑制効果が認められた。全例で良好なPSが維持されており、本治療戦略はLOGに対して有効である可能性が示唆された。ほとんどの症例で化学療法の治療効果に関与すると考えられる遺伝子変異、特に1p/19q LOHの存在及びMGMT遺伝子メチル化が認められ、これらの遺伝子解析が重要であると考えられる。今回の症例で主として施行されたmPAV療法では高度の血液毒性が出現するリスクがあり、より低毒性であるTMZや、その他の化学療法レジメンなど、その有効性と安全性につき前向き比較解析が今後必要と考えられる。

#### 【謝辞】

LOH解析をご協力いただいた国立がんセンター中央病院脳神経外科 成田善孝先生に感謝申し上げます。

#### 【文献】

- 1) Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, et al: Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 90: 1473-1479, 1998
- 2) Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, et al: Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22: 3133-3138, 2004
- 3) van den Bent MJ, Afra D, de Witte O, et al: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 366: 985-990, 2005
- 4) van den Bent M, Chinot OL, Cairncross JG: Recent developments in the molecular characterization and treatment of oligodendroglial tumors. *Neuro Oncol* 5: 128-138, 2003
- 5) Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM: Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. *Neurology* 54: 1442-1448, 2000
- 6) 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
- 7) Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, et al: Prospective randomized trial of low-versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 20: 2267-2276, 2002
- 8) Taphoorn MJ, Schiphorst AK, Snoek FJ, et al: Cognitive functions and quality of life in patients with low-grade gliomas: the impact of radiotherapy. *Ann Neurol* 36: 48-54, 1994
- 9) Brown PD, Buckner JC, Uhm JH, et al: The neurocognitive effects of radiation in adult low-grade glioma patients. *Neuro Oncol* 5: 161-167, 2003
- 10) Surma-aho O, Niemela M, Vilkkii J, et al: Adverse long-term effects of brain radiotherapy in adult low-grade glioma patients. *Neurology* 56: 1285-1290, 2001
- 11) Chinot O: Chemotherapy for the treatment of oligodendroglial tumors. *Semin Oncol* 28: 13-18, 2001
- 12) Henderson KH, Shaw EG: Randomized trials of radiation therapy in adult low-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol* 11: 145-151, 2001
- 13) Leighton C, Fisher B, Bauman G, et al: Supratentorial low-grade glioma in adults: an analysis of prognostic factors and timing of radiation. *J Clin Oncol* 15: 1294-1301, 1997
- 14) Mason WP, Krol GS, DeAngelis LM: Low-grade oligodendroglioma responds to chemotherapy. *Neurology* 46: 203-207, 1996
- 15) Lebrun C, Fontaine D, Bourg V, et al: Treatment of newly diagnosed symptomatic pure low-grade oligodendrogliomas with PCV chemotherapy. *Eur J Neurol* 14: 391-398, 2007
- 16) Higuchi Y, Iwadata Y, Yamaura A: Treatment of low-grade oligodendroglial tumors without radiotherapy. *Neurology* 63: 2384-2386, 2004
- 17) Stege EM, Kros JM, de Bruin HG, et al: Successful treatment of low-grade oligodendroglial tumors with a chemotherapy regimen of procarbazine, lomustine, and vincristine. *Cancer* 103: 802-809, 2005

- 18) Triebels VH, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al : Salvage PCV chemotherapy for temozolomide-resistant oligodendrogliomas. *Neurology* 63 : 904-906, 2004
- 19) Soffietti R, Ruda R, Bradac GB, et al : PCV chemotherapy for recurrent oligodendrogliomas and oligoastrocytomas. *Neurosurgery* 43 : 1066-1073, 1998
- 20) Brandes AA : State-of-the-art treatment of high-grade brain tumors. *Semin Oncol* 30 : 4-9, 2003
- 21) Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al : Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 10 : 459-466, 2009
- 22) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 : 987-996, 2005
- 23) Brada M, Viviers L, Abson C, et al : Phase II study of primary temozolomide chemotherapy in patients with WHO grade II gliomas. *Ann Oncol* 14 : 1715-1721, 2003
- 24) Quinn JA, Reardon DA, Friedman AH, et al : Phase II trial of temozolomide in patients with progressive low-grade glioma. *J Clin Oncol* 21 : 646-651, 2003
- 25) van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Brandes AA, et al : Phase II study of first-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglial tumors : the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group Study 26971. *J Clin Oncol* 21 : 2525-2528, 2003
- 26) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al : Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma : Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24 : 2707-2714, 2006
- 27) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al : Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas : a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 24 : 2715-2722, 2006
- 28) Gerson SL : MGMT : its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 4 : 296-307, 2004

# 閉塞性水頭症を併発した 小児期第4脳室腫瘍に対する治療戦略 —特に頭囲拡大と病理所見、手術タイミングの関連について—

Emergency suboccipital craniotomy and tumor removal  
for infantile 4<sup>th</sup> ventricle tumor with acute obstructive hydrocephalus

防衛医科大学校 脳神経外科

景山 寛志、魚住 洋一、苗代 弘、南村 鎌三、藤井 和也、長谷 公洋、  
松本 佳久、鷲見 賢司、長田 秀夫、鈴木 隆元、都築 伸介、宮澤 隆仁、島 克司

**【はじめに】**

第4脳室に発生する腫瘍の中でも、medulloblastoma、ependymomaは小児期に好発し<sup>1)</sup>、閉塞性水頭症を来すことがある。小児、特に乳幼児期の水頭症は頭痛、嘔吐といった非特異的な頭蓋内圧亢進症状が主体として発症することが多いため、急性胃腸炎、感冒などと誤診されているケースが多い<sup>2)</sup>。しかし臨床症状出現後、時を経ずして症状が急性増悪し、上行性脳ヘルニアを来し、手術など積極的加療を施しても救命できない場合がある。過去には突然死の報告もあり、診断、治療の時期とその方法について注意する必要がある<sup>2,4)</sup>。今回、われわれは第4脳室腫瘍による閉塞性水頭症のため緊急開頭脳腫瘍摘出術を行った乳幼児4症例を経験し、その中で、頭囲拡大の有無が患児の治療方針決定に重要な因子となりうると思われたので報告する。

**【対象・症例提示】**

対象は、当院で2008年1月1日から12月31日までに経験した第4脳室腫瘍4例である。すべて他院からの紹介患児で、紹介前は頭痛、嘔吐など非特異的症状を主訴とし、別の診断病名で治療を受けていた。加療に反応しないため、頭蓋内病変の除外診断目的で画像検査されたのち当科紹介された。年齢は3~5歳、画像検査で第4脳室腫瘍にともなう閉塞性水頭症と診断された。うち2例は翌日待機的に手術を行った。別の2例は切迫脳ヘルニアを来し、文字通りの緊急手術を余儀なくされた。切迫脳ヘルニアを起こさなかった例はanaplastic medulloblastomaとmedulloblastoma、起こした例はともにanaplastic ependymomaであった。患者の要約をTable 1に示す。

**Table 1**  
Summary of the patients

No.	Age/Sex	1st diagnosis	Impending herniation	Final diagnosis	Glasgow Outcome scale
1	4/male	Gastroenteritis	No	Anaplastic medulloblastoma	3
2	5/female	Gastroenteritis	No	Medulloblastoma	5
3	4/male	Tympanitis	Yes	Anaplastic ependymoma	3
4	3/female	Gastroenteritis	Yes	Anaplastic ependymoma	1

[症例①] 4歳男児。主訴は数ヶ月続く嘔吐。近医小児科クリニックで急性胃腸炎、インフルエンザとして治療を受けていたが改善せず、頭蓋内疾患精査目的で当院紹介された。頭部CTで第4脳室内に最大径50mm大の腫瘍性病変、閉塞性水頭症を認めた。脳室壁、脊髄に多数の播種病変を認めた。来院時頭囲は52.0cm(正常範囲内)であった。入院翌日に緊急開頭腫瘍摘出術を施行した。病理はanaplastic medulloblastomaであった。現在、後療法(放射線化学療法)を実施している。

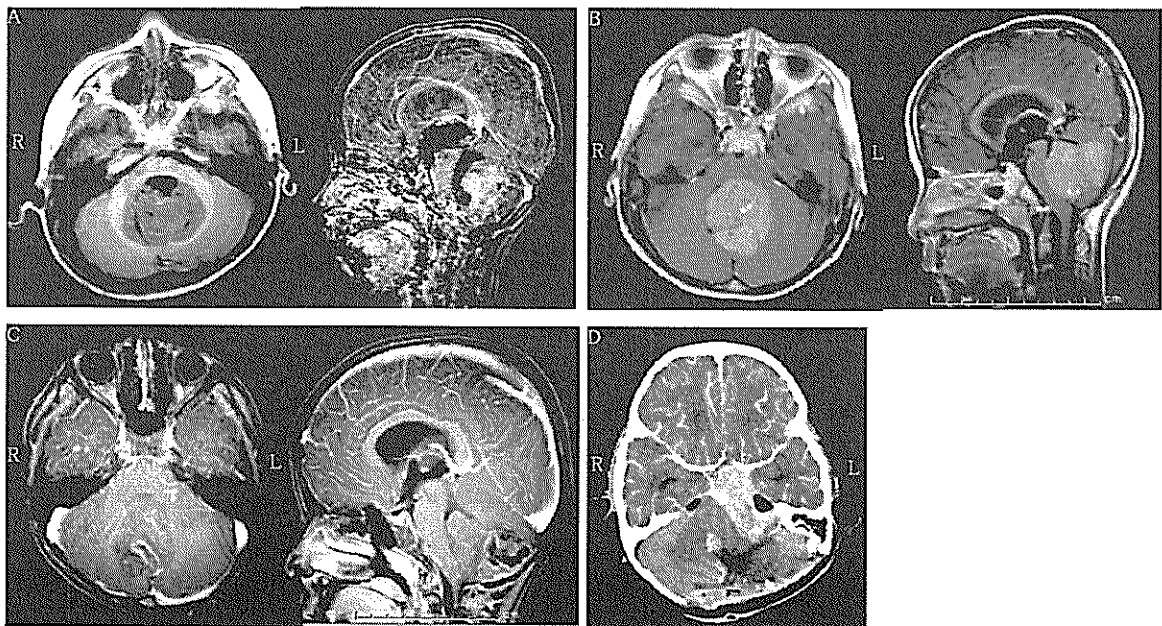
[症例②] 5歳女児。主訴は嘔吐、頭痛、ふらつき。近医小児科で1週間ほど感冒として治療を受けていたが改善せず、頭蓋内疾患精査目的で当院紹介された。頭部CTで第4脳室内に45mm大の腫瘍性病変、閉塞性水頭症を認めた。来院時頭囲は48.0cmであった。入院翌日に緊急開頭腫瘍摘出術を行った。病理はmedulloblastomaであった。現在、後療法(放射線化学療法)を施行している。

[症例③] 4歳男児。主訴は1ヶ月ほど続く頭痛、嘔吐。近医耳鼻科クリニックで感冒、中耳炎としてフォローアップされていた。頭蓋内疾患除外診断目的で画像検索を行ったところ、第4脳室内に腫瘍が認められ、当院紹介された。画像上第4脳室からLuschka孔を介して脳幹側面に達する腫瘍性病変あり、閉塞性水頭症を来していた。来院時頭囲は55.0cmと拡大してい

た。入院後数時間で頭痛の増悪、意識障害、瞳孔不同を来したため、切迫脳ヘルニアの疑いで緊急開頭腫瘍部分摘出術による減圧を行った。病理はanaplastic ependymomaであった。後日、再手術で肉眼的に腫瘍を全摘出した。後療法として放射線療法を行い、現在リハビリテーション継続中である。

[症例④] 3歳女児。主訴は嘔吐と体重減少。急性胃腸炎の診断で近医小児科専門病院入院中であった。入院1週間後に急変し、痙攣発作と瞳孔不同が認められた。頭部CTで第4脳室からLuschka孔を介して脳底槽に至る腫瘍と閉塞性水頭症指摘され、当院へ転院搬送された。来院時頭囲は54.0cmであった。来院時頭部単純X線で縫合線の離開を認めた(Fig.2)。院着直後に瞳孔散大し、緊急で腫瘍部分摘出を行ったが、加療に反応せず7日後に死亡した。病理はanaplastic ependymomaであった。

なお、Fig.3は平成12年度に厚生省が発表した頭囲の正常範囲に関するグラフ上に各症例の生下時からの頭囲をプロットしたものである。正常範囲に関しては97パーセンタイルを基準としている。症例①、②の頭囲は正常範囲内だが、症例③は生後4ヶ月以降、症例④は来院時、正常範囲外の頭蓋拡大が認められる。なお、症例④に関しては追跡不能のため、来院時の頭囲のみを記している。

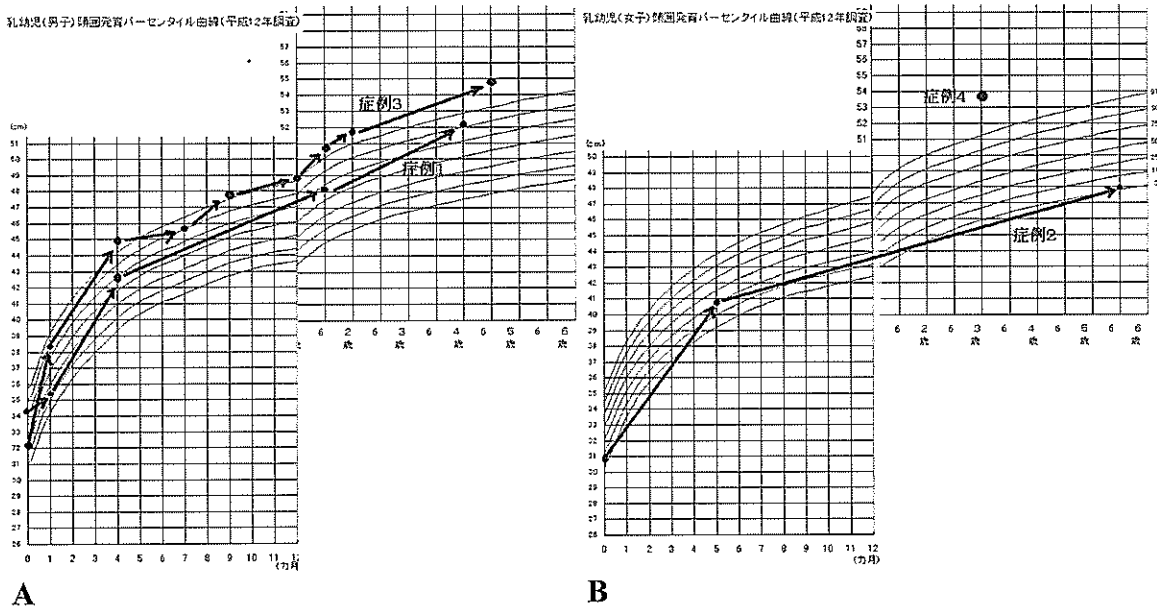


**Fig.1**

Magnetic resonance imaging (MRI) shows 4<sup>th</sup> ventricle tumor with obstructive hydrocephalus which we experienced. A: Case 1 (axial image: T1WI, sagittal image: T1WI with CE). B: Case 2 (T1WI with CE). C: Case 3 (T1WI with CE). D: Computed tomography (CT) with CE shows remaining tumor in 4<sup>th</sup> ventricle and basal cisterns after operation. TIWI: T1 weighted image CE: contrast medium



**Fig.2**  
Case 4. Plain craniogram shows separation of cranial sutures (white arrows).



**Fig.3**  
A: This graph shows normal range of circumference of boys head. Case 3 showed macrocrania after 4 months old.  
B: The graph shows the range about girls. Case 4 had macrocrania on admission.

**【考察】**

2003年の脳腫瘍全国集計調査報告<sup>1)</sup>によれば、小脳および第4脳室に発生する腫瘍としてhemangioblastoma (28.7%)、medulloblastoma (21.2%)、astrocytoma (17.3%)、ependymoma (9.9%)の順で報告されている。なかでもmedulloblastoma、ependymomaは小児期の発生頻度が高い(83.9%、46.1%)。

第4脳室腫瘍の臨床症状としては、閉塞性水頭症による頭蓋内圧亢進症状(頭痛、嘔吐など)が主体である<sup>2)</sup>。第4脳室底に腫瘍が浸潤すると、障害された神

経、神経核に一致した脱落症状が出現する。また、頭蓋骨縫合線癒合前であれば、縫合線の離解ならびに頭囲の拡大が認められる。一般的に乳幼児は臨床症状の訴えが正確ではなく、成長発育により頭蓋内圧亢進も代償されるため、頭蓋内病変が指摘されるまでに時間がかかる傾向にある<sup>2)</sup>。しかし、閉塞性水頭症のため突然死した報告<sup>2-5)</sup>も散見され、診断の遅れは予後に大きく影響する。

閉塞性水頭症を来した第4脳室腫瘍は、基本的に可

及的速やかな減圧処置を要する。脳室外ドレナージ術を先行することに関しては上行性ヘルニアの危険性も高く、4脳室腫瘍による閉塞性水頭症に対して脳室腹腔短絡術を先行させたところ、腫瘍内出血をきたしたという報告もあるため<sup>6)</sup>、開頭による腫瘍摘出術が基本と考えられる。しかし、第4脳室内腫瘍の手術は難易度が高く、夜間緊急で実施する手術ではない。ところが、われわれの経験した2例のように切迫脳ヘルニアを来すような症例には、緊急手術が必要であり、経験の浅い脳外科医が当直中にその判断を下さねばならぬことがある。つまり、急性水頭症を発症した第4脳室内腫瘍の治療方針を、当直医が応援を要請し、今すぐに手術を実施すべきなのか、入院後翌日まで待機可能かを判断しなければならないことがある。

われわれの経験した4例において、切迫脳ヘルニアを来した症例は、2例ともanaplastic ependymomaであった。Shemieらによると、トロント小児病院で5年間に閉塞性水頭症により突然死を来した7例のうち2例はependymomaであった<sup>2)</sup>。その他、ependymomaによる閉塞性水頭症から突然死あるいは急激な症状の増悪を来した報告が散見される<sup>3-5)</sup>。症例は少ないもののependymomaは閉塞性水頭症から急性の経過をたどる可能性が示唆される。この原因として、ependymomaは乳児あるいは胎児期に発生し、ゆっくりと発育するため、病期期間が長いことが考えられる。つまり長期の頭蓋内圧亢進により脳組織のコンプライアンスが悪化しており、わずかな髄液灌流の障害によっても急激に頭蓋内圧が亢進するため、それに伴い臨床症状もその出現から脳ヘルニアに至る経過が早急になると思われる。

以上より第4脳室内のependymomaの症例では閉塞性水頭症から急性増悪をする可能性が示唆されるが、限られた時間における限られた画像診断のみではependymomaの病理診断を予想することは困難である。そこでわれわれは限定された時間・タイミングにおいても検査可能なependymoma(あるいは成長速度の遅い他の脳腫瘍)の指標として患児の頭囲に着目した。

Valerieらによる最近のレビューでは、乳児期(1歳未満)の脳腫瘍患児1,289症例の50%以上で頭囲拡大が認められたという報告がある<sup>7)</sup>。これは縫合線が癒合する前から頭蓋内圧亢進が存在するためだと考えられる。しかし、1歳以上の脳腫瘍患児に関して、頭囲との相関関係を論じた報告は見当たらない。

ここであらためて今回の症例の頭囲に注目すると、急性の転帰をとった2症例は(他の2例と異なり)ともに来院時に正常範囲を超えた頭囲拡大が認められたということがいえる(Fig.3)。特に生下時より頭囲を追跡してきた症例では、生後4ヶ月以降頭囲拡大が続い

ていることがわかる。また、症例④(死亡例)に関しては、来院時頭蓋単純写真で縫合線の離解が認められ、ともに乳児期からの腫瘍の存在を伺わせる。

以上より第4脳室腫瘍による閉塞性水頭症の患児に対しては可及的速やかな開頭による減圧処置が必要と考えられる。なかでも頭囲拡大が認められる場合にはより緊急度が高い可能性がある。そして、全摘出が無理であれば2期的手術も視野にいれて、減圧を目的とした開頭腫瘍摘出術を行うべきである。

また、初期に診断することが難しい小児期頭蓋内腫瘍性病変のスクリーニングの意味で、プライマリーケア領域に対する頭囲測定の有用性を啓蒙していくことも、予防医学的見地から重要であると考えられた。

#### 【まとめ】

われわれが経験した閉塞性水頭症を伴う小児期第4脳室腫瘍の4症例を報告した。

4例中頭囲拡大を認めた2症例はともに切迫脳ヘルニアの臨床症状を来したため、直後の緊急手術となった。この2例の病理はともにanaplastic ependymomaであった。

閉塞性水頭症を来した小児期第4脳室腫瘍は、正確な診断と適切な早期手術治療が重要である。とくに頭囲拡大の有無は治療計画を立てる際に、緊急度の判断をする一助となりうる。

#### 【文献】

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1696-1996), Neurol Med Chir (Tokyo) 43 supplement, 2003
- 2) Shemie S, Jay V, Rutka J, Armstrong D. et al: Acute obstructive hydrocephalus and sudden death in children, Ann Emerg Med 29 (4): 524-8, 1997
- 3) Di Profio CR. et al: Ependymoma of the fourth ventricle causing rapid death in infancy; case report, Harper Hosp Bull 14 (5): 203-9, 1956
- 4) France NE.: Sudden death due to ependymoma of cerebello-pontine angle; report of two cases, Br Med J 2 (4582): 782, 1948
- 5) M.I. Idriisu et al: Anaplastic Ependymoma of the Fourth Ventricle Causing Obstructive Hydrocephalus, Ghana Med J 39 (1): 33-6, 2005
- 6) Santhanam R. et al: Fatal intratumoral hemorrhage in posterior fossa tumors following ventriculoperitoneal shunt, J Clin Neurosci 16 (1): 135-7, 2009
- 7) Valerie Larouche, Annie Huang, Ute Bartels, et al: Tumors of the Central Nervous System in the First Year of Life, Pediatr Blood Cancer 49: 1074-1082, 2007

## 3歳以下のAT/RT 6例の治療予後

筑波大学 臨床医学系 脳神経外科、小児科

高野 晋吾、福島 敬、室井 愛、山本 哲哉、石川 栄一、大須賀 覚、松村 明

### 【目的】

3歳以下のAT/RTは2年生存率が17%と予後不良といわれている (Fidani, 2009)。AT/RTの報告例が少ないため診断・治療が確立していないのが理由のひとつでもある。しかしながら、免疫組織化学の進歩で、これまではmedulloblastoma, PNETと診断されていた症例の中にAT/RTが存在し、これまでの頻度は過小評価されていることから今後も症例の増加が見込まれる (Parwani, 2005; Ertan, 2009)。そこで、本院で経験した6例の治療経過を再検討し、診断・治療のピットホールを考え、治療に役立てることを目的とする。

### 【対象・方法】

6例のAT/RT患児 (Table 1) で、発症時の年齢は4ヶ月から36ヶ月 (平均19.3ヶ月)、男2例、女4例であった。  
[症例1] 36ヶ月の女児。IICPで発症した右頭頂葉腫瘍で部分摘出による病理組織はanaplastic oligoastrocytomaであった。術後2週間で著明な腫瘍増大がみられたため、PAV化学療法を1度行ったが、神経症状も悪化し、再摘出した。病理組織はAT/RT。術後放射線照射15Gyを行ったが腫瘍の増大が早く全経過3ヶ月で死亡した。本例の2回目の組織は、rhabdoid cellの豊富な領域ではrhabdoid cellが明らかで、GFAPが少なくAT/RTと診断できる。しかし、GFAP成分の多い部分はPNET様で腫瘍の場所によっては診断がつきにくい場合がある。一回目の組織を再検討するとGFAPの少ない部分にはrhabdoid cellが散見されるも、集積がなく、GFAPの強い部分では石灰化も伴っており、当初AT/RTの診断がつかず、病理診断の難しさをあらわす症例であった。  
[症例2] 4ヶ月の女児。両下肢麻痺、膀胱直腸障害で発症した脊髄腫瘍で腫瘍生検により、AT/RTと診断しICE化学療法、自家骨髄組織を採取し、6ヶ月時に放射線照射30Gyを行った。残存病変に対して腫瘍摘出 (脊髄離断) を行った。病理組織では腫瘍残存はなかったが、3週間後に頭蓋内に再発播種病変を認め、大量化学療法および放射線照射25Gyを行いPRとなる

も、その後再増大し全経過9ヶ月で死亡した。病理組織では、1回目の手術時にrhabdoid cellを散見しAT/RTと診断ができた。化学療法・放射線照射の後の組織ではviable腫瘍はなかったが、この手術の3週間後に播種をきたし、播種に対する処置の難しさを示す症例であった。

[症例3] 15ヶ月の女児。IICPで発症し、多発病変が初診時にあったが、後頭蓋窩病変を摘出した。髄芽腫の診断でICE化学療法、全脳、全脊髄照射を行うも腫瘍増大がみられ、全経過15ヶ月で死亡した。病理組織を再検討すると、AT/RTであった。病理組織ではRhabdoid cellははっきりしなかったが、腫瘍細胞はEMA, vimentin, SMAのすべてに強陽性で、INI1陰性所見も含めてAT/RTと診断した (図1)。Rhabdoid cellのない症例での病理診断の難しさを示す症例であった。

[症例4] 2歳7ヶ月の男児。IICPで発症した側脳室内腫瘍に対して2回の摘出術で脳室内腫瘍は摘出したが、初診時からは播種がみられており、AT/RTの診断にて大量化学療法を考えた治療計画とした。自家骨髄細胞を採取し、全脳全脊髄照射を行い、続いて大量化学療法を4回、骨髄移植を4回行った。この時点で発症から1年。播種巣も消失したが1年後に播種がみられ、MTXの髄注、SRT、temozolomide投与を行ったが、腫瘍増大は進行性であり全経過40ヶ月で死亡した。この症例も播種病変の治療の難しさを表す症例であった。

[症例5・6] 生存中の患児。症例5は2歳の女児。IICPで発症した第3脳室内腫瘍で、部分摘出、ETVを行った。AT/RTの診断で大量化学療法を考えた治療計画とした。化学療法を先行し、全脳全脊髄に18Gy、局所に50.4Gyの放射線照射、その後大量化学療法を行った。腫瘍再発なく21ヶ月生存中である。症例6は6ヶ月の男児。IICPで発症した後頭蓋窩腫瘍で、脳幹に癒着部分を残し部分摘出を行った。AT/RTの診断で、化学療法を先行し、放射線照射を19ヶ月で行い、大量化学療法を行った。24ヶ月の現在再発なく生存中である。

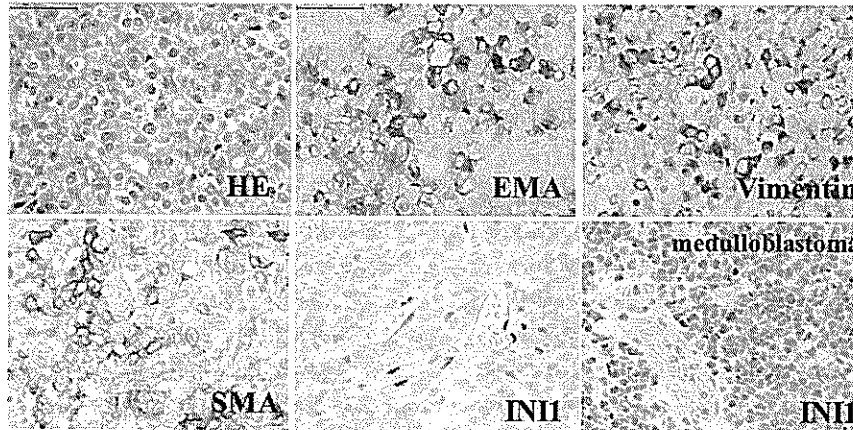


**Table 1**

Summary of Clinical Features and Prognosis of Six Cases with AT/RT

Case	Age	Symptoms	Location	Dissem on admit	Surgery	Rhabdoid cell	Chemo	CSF chemo	Radiation (Gy)	Age of rad date	MAX resp	Prognosis
1	36m F	IICP	temporal	-	subtotal x2	-/+	PAV x1	-	WB 15	38m	PD	3m dead
2	4m F	paraparesis	spine (Th10)	-	Biopsy total	+	ICE x6 HDC x2	-	WB 23 WS 30	6m	PR	9m dead
3	15m F	IICP	cerebellum	+	subtotal	-	ICE x4	-	WBWS 25 L20	24m	SD	14m dead
4	31m M	IICP	lateral ventricle	+	subtotal x2	+	ICE x4 HDC x2	+	WBWS 36	34m	CR	40m dead
5	24m F	IICP	third ventricle	-	subtotal	-	ECCVx4 HDC	+	WBWS 18 L32	24m	CR	24m alive
6	6m M	IICP	cerebellum	-	subtotal x2	+	ECCVx5	+	WBWS 18 L32	19m	CR	24m alive

ICE: ifosfamide, cisplatin, etoposide  
 ECCV: etoposide, CPA, CDDP, VCR  
 HDC: thiotepa, L-PAM, etoposide  
 CSF chemo: MTX, hydrocortisone intrathecal injection



**図1**

症例3の病理組織所見

A: HEでは円形の核を持つ比較的細胞密度の高い腫瘍である。Rhabdoid cellはみられなかったが、腫瘍細胞はEMA (B), vimentin (C), SMA (D) に強陽性であり、INI-1染色では腫瘍血管内皮細胞は陽性であるが、腫瘍細胞は陰性であり(E)、腫瘍細胞がINI-1強陽性である髄芽腫(F)と対照的である。

**【考察】**

全6例の経過から診断のピットホールは3例(症例1, 3, 5)でrhabdoid cellがはっきりしなかったように病理診断での難しさが挙げられる。実際に症例3は最初の診断はmedulloblastomaであり、EMA, SMA, vimentin陽性所見に加えて、INI1陰性所見からAT/RTと診断された(Utsuki, 2003)。当院での治療方針は、AT/RTであれば自家骨髓細胞採取を行い、大量化学療法に備える。症例2, 4では、大量化学療法の効果がみられた

(Hilden, 2004)。予後が悪く、salvageとしても放射線照射の効果は期待でき(Squire, 2007)、3歳以下でも照射を開始すべきであると考えている(症例2~6)。

これまでに報告されている3歳以下のAT/RTで2年以上の生存例17例を検討すると、後頭蓋窩でない腫瘍が多いこと、大量化学療法を行っている症例が多いこと、髄腔内化学療法を行っている症例が多いことがあげられる。すなわちこれらが治療のピットホールになると考えられる。

【結語】

3歳以下のAT/RTの診断・治療のピットフォールは以下の4点である。1) Rhabdoid cellが少なく、PNET様成分が多い場合にはEMA, SMA, vimentin, INI1による染色が重要である。2) 大量化学療法が有効な症例があるため、初期治療の段階で幹細胞の準備をすべきである。3) 髄腔内播種は髄腔内化学療法と持続的な化学療法で予防すべきである。4) 放射線療法は3歳以下でも初期治療・救済治療として計画すべきである。

【文献】

- 1) Ertan Y, Sezak M, Turhan T et al. : Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: clinicopathologic and immunohistochemical features of four cases. *Child's Nerv Syst* 25: 707-711, 2009.
- 2) Fidani P, De Ioris MA, Serra A et al. : A multimodal strategy based on surgery, radiotherapy, ICE regimen and high dose chemotherapy in atypical teratoid/rhabdoid tumours: a single institutional experience. *J Neurooncol* 92: 177-183, 2009.
- 3) Hilden JM, Meerbaum S, Burger P et al. : Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol* 22: 2877-2884, 2004.
- 4) Parwani AV, Stelow EB, Pambuccian SE et al. : Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the brain: cytopathologic characteristics and differential diagnosis. *Cancer* 25: 65-70, 2005.
- 5) Shih CS, Hale GA, Gronewold L et al. : High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with recurrent malignant brain tumors. *Cancer* 112: 1345-1353, 2008.
- 6) Squire SE, Chan MD, Marcus KJ: Atypical teratoid/rhabdoid tumor: the controversy behind radiation therapy. *J Neuro-oncol* 81: 97-111, 2007.
- 7) Tekautz TM, Fuller CE, Blaney S et al. : Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 23: 1491-1499, 2005.
- 8) Ustuki S, Oka H, Tanaka S et al. : Importance of reexamination for medulloblastoma and atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Acta Neurochir (Wien)* 145: 663-666, 2003.

## 中枢神経における“Vanishing Tumor”の2症例の検討

Analysis of the two cases of the vanishing tumor  
that mean disappear cerebral abnormal enhancement and mass lesions.

国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科

四宮 あや、成田 善孝、宮北 康二、百田 洋之、渋井 壮一郎

Key Words : Vanishing tumor, PCNSL, Ghost tumor, glucocorticoids.

### 【はじめに】

“Vanishing tumor”という語源は、胸部正面X-Rayにて右葉間に貯留した胸水による腫瘤状陰影が、腫瘤に対する外科的治療ではなく、原因の病態に対する治療により消失することからついた、いわゆる“phantom tumor”に対する名称であった<sup>1)</sup>。最近では、画像診断機器や技術の発達に伴い、様々な画像機器、診断技術を駆使し、実際に肉眼や組織で確認しえる実在の腫瘍性病変が、その腫瘍に対する治療を行わないうちに、退縮または消失する病態に対して“Vanishing tumor” “Tumor regression” “ghost tumor” “Burned-out tumor”という表現が用いられるようになってきている<sup>2,4)</sup>。

悪性腫瘍の場合、このように自然退縮を来す頻度は、文献的に6~10万人に1人の確率といわれており、腎細胞癌、神経芽細胞腫、悪性黒色腫、消化管粘膜下腫瘍、精巣胚細胞腫瘍などでの報告が散見される<sup>2,5,6)</sup>。中枢神経系におけるVanishing tumorの報告例のほとんどはPCNSL(primary central nerves system lymphoma)に関する報告である<sup>2,3)</sup>。

今回、我々は、画像所見や臨床経過から悪性脳腫瘍を強く疑っていたにも関わらず、開頭にて摘出した病理組織診断で腫瘍細胞が検出されず、その後の再発も認めないVanishing tumorと考えられた2症例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

### 【症例】

[症例①] 59歳 男性

[主訴] 視野障害

[既往歴・家族歴] 特記事項なし

[現病歴] 2008年2月より視野障害にて発症。3月より左半身の異常感覚と脱力が出現して前医を受診。MRI上、右頭頂葉にFLAIR, T2WIにて高信号、T1WIにて低信号、Gd-DTPAにて淡く不均一な造影を示す病変を指摘された(Fig.1)。脳腫瘍の疑いにてステロイド

投与が行われたが、病状の改善を認めないため4月上旬に当院に紹介となった。

[入院時所見] 意識レベルJCS I-2、見当識障害あり。左視野障害と左半空間失認あり。左半身不全麻痺、上肢筋力MMT 4/5、下肢筋力MMT 3/5で、歩行は困難。術前KPS (Karnofsky performance states) は50であった。入院時に測定した可溶性IL-2 receptor (sIL-2R) は415U/ml(正常範囲220-530U/ml)であった。

[経過] ステロイド投与にも関わらず臨床症状の進行を認め、MRI上Gd-DTPAによる造影病変の縮小を認めないため、確定診断目的に2008年4月、術中ナビゲーションシステム下に開頭腫瘍生検術を行った。

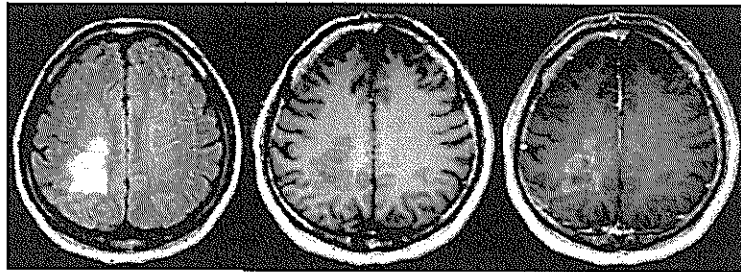
[手術所見] 右頭頂部に小開頭をおき、ステルスナビゲーション下にGd-DTPAにて造影病変部分を同定、顕微鏡にて直視下に摘出を行った。病変部分と周囲の脳実質との肉眼的差異や境界は明らかではなく、組織の硬さに違いも認めなかった。術中、5-ALA (5-aminolevulinic acid) の淡い蛍光を確認しつつ摘出を行った。

[病理所見] H.E染色にて摘出組織の脳実質内及び血管内に顕著な炎症性細胞浸潤を認めた。免疫組織化学的染色で、これらの炎症細胞は、CD68陽性のマクロファージが主体で、CD3陽性T cellとCD20陽性B cell、好中球などを含み、一部に炎症細胞性壊死組織を伴っていた。B cell及びT cellともに小型で異形性に乏しく、マクロファージも含め、明らかなモノクローナルな腫瘍性細胞増殖は認めなかった。また、感染を示唆する組織所見や核内封入体の存在は認めなかった(Fig.2)。

[術後経過] 術後にステロイドパルス療法を行い、Gd-DTPAの造影病変は消失した。約1年8ヶ月の経過観察を行っているが、その後、明らかな再発は認めない。MRI画像所見では造影効果を示した部分に一致したFLAIR及びT2WIでの高信号領域の残存を認

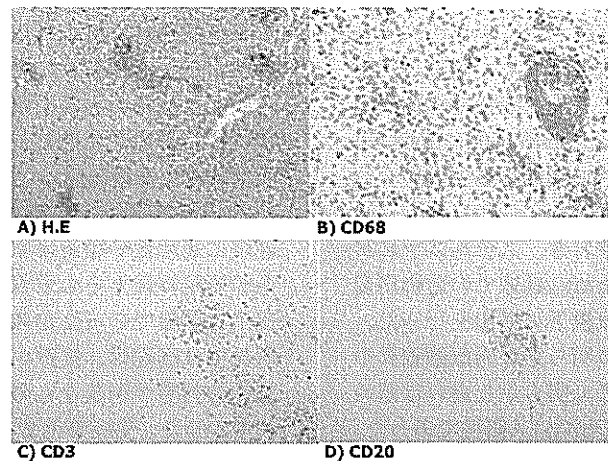
めるが、Gd-DTPAの造影効果は消失している (Fig.3)。術後に髄液細胞診を実施したが、悪性細胞は検出されていない。左半身不全麻痺が残存しているが、上肢

下肢ともに筋力MMT4/5程度まで回復しておりKPSは70で杖歩行にて、外来通院中である。



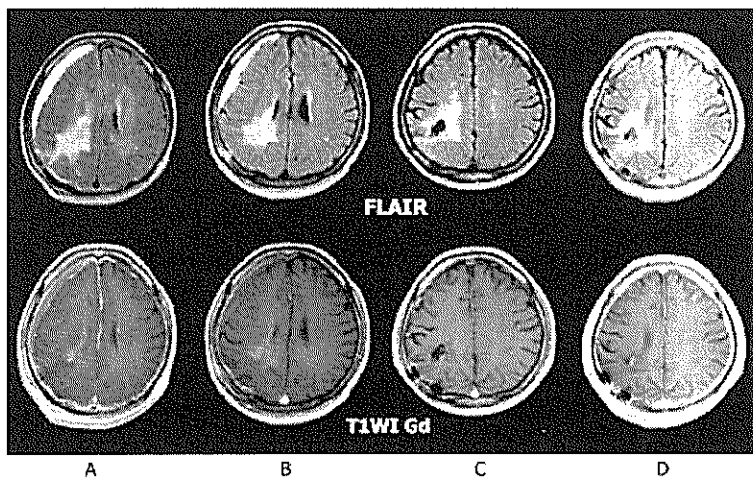
**Fig.1**

Case 1. MR images on admission demonstrated abnormal lesions in the white matter of right parietal lobe. (A) FLAIR image, (B) T1WI, (C) T1WI without Gd-DTPA.



**Fig.2**

An Inflammatory cells infiltrated to the non-specific lesions in the white matter with partial necrosis. (Hematoxylin-eosin (H.E) stained, x100) (A). CD68 stain positive cells more observation infiltration diffusely. (B). CD3-positive cells and CD20-Positive cells were observed in perivascular lesions without tumor cells. (C·D)



**Fig.3**

Postoperative serial FLAIR images and T1WI with Gd-DTPA and shown on day1 (A), 1month (B), 6month (C) and 9month after biopsy (D).

[症例②] 64歳 男性

[主訴] けいれん発作

[既往歴・家族歴] 前立腺肥大

[現病歴] 2008年3月に痙攣発作にて発症。搬送先の病院のMRIにて左後頭・頭頂部及び左側脳室後角周囲にGd-DTPAにて造影病変を指摘され、脳腫瘍疑いにて2008年3月に当院に紹介入院となった。当院での初回MRI画像ではFLAIR, T2WIにて左後頭頭頂部の皮質下に広範囲の高信号領域を認め、左側脳室後角に接してGd-DTPAで境界明瞭な10mm大の造影病変を認めた (Fig.4)。

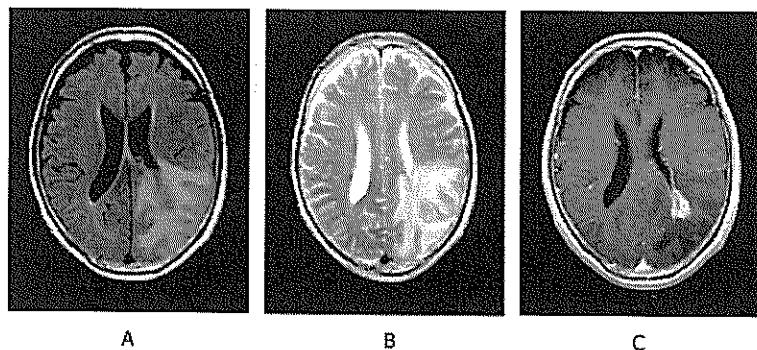
[入院時現症] 意識レベルJCS 1-2、見当識障害あり。感覚性失語症状と失計算、左右失認及び身体失認を認めた。明らかな運動麻痺や筋力低下による症状はなし。右半身の異常感覚及び固有知覚低下を認めており、歩行は単独では困難な状況でKPS 60であった。入院時のsIL-2Rは1458U/mlと著明に上昇していた。前医よりステロイドの投与が実施されていたが、明らかな臨床症状や画像所見の改善はなく、当院入院後もステロイド投与を継続した。臨床症状や画像所見の改善が得られないため、確定診断目的に2008年3月ステルスナビゲーション下で開頭腫瘍生検術を行った。

[手術所見] 頭頂部に小開頭をおき、ステルスナビゲーション下に側脳室に接したMRI画像での造影病変部分を同定し、顕微鏡にて直視下に摘出を行った。病変部分と周囲の脳実質とに明らかな肉眼的差異や境界は認めず、組織の硬さにも明らかな違いは認めなかった。摘出組織はいずれも5-ALA陽性であった。

[病理所見] 摘出組織は、脳実質内及び血管周囲に壊死を伴う瀰漫性炎症細胞浸潤を認めていた。免疫組織学的染色では、これらの浸潤細胞はCD3陽性のT cellとCD20陽性のB cellが混在しており、明らかなモノクローナルな腫瘍性リンパ球増殖は認めていなかった (Fig.5)。壊死部分のAE 1/3は陰性で、GFAPやCD3、CD20も陰性であることから、腫瘍壊死の可能性は否定的であった。またPAS染色、Grocott染色など

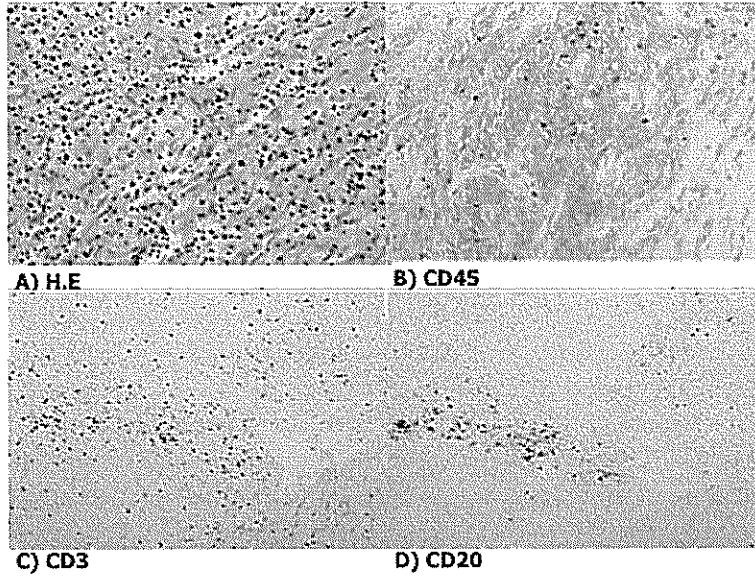
の感染性マーカーはいずれも陰性であった。

[術後経過] 術後より短期間のステロイドパルス療法を行い2週間で中止した。臨床的には左右失認と身体失認、軽度の右半身の感覚症状及び痙攣発作が残存しているが、その後の症状の進行なく、MRI画像上はFLAIR, T2WIの高信号のみ残存している。それも2ヶ月で徐々に縮小した (Fig.6)。術後1ヶ月で独歩退院となり、痙攣発作に対して抗痙攣剤にてコントロールを行いながら外来にて経過観察を行っていた。退院後2ヶ月経過し、他院にて前立腺肥大に対する治療を受けた際に、偶発的に腰髄MRIの異常を指摘され、2008年6月に再び当院に入院となった。MRIではL5-S1レベルの硬膜内にT2WIにて低信号、T1WIにて等信号を示し、Gd-DTPAにて均一に増強される髄外腫瘍を認めた (Fig.7)。症状として夜間の安静時及び長時間の歩行時に臀部から両側大腿背面にかけての違和感と鈍い痛みの訴えあり。明らかな下肢筋力低下や下肢深部腱反射の異常、肛門括約筋反射の低下やSaddle analgesiaは認めなかった。この時点の脳MRIで新たな病変の再発や再燃を疑う所見は認めず、脊髄病変の診断を目的に2008年6月18日L5椎弓切除術及び腫瘍生検術を行った。病変は白色の固い腫瘍で、L5-S1の硬膜嚢内を充満するように存在した。腫瘍と硬膜に連続性や癒着は認めていなかった。腫瘍は終糸や馬尾神経とその栄養血管を巻き込んでおり、全摘出は困難であったため、生検を行った。病理組織所見では病理は、挫滅が激しく細胞核の異型性や分裂像の判断が困難なものの、明らかな腫瘍成分は認めなかった。免疫染色でもCD3陽性のT-cellは血管周囲に少量、CD20陽性のB-cellは血管内のみわずかに存在していた程度で、繊維性結合組織が主体の肉芽腫と診断された。脳病変との明らかな関連性を示唆する所見は認めなかった (Fig.8)。術後、下肢の異常感覚や痛みといった感覚障害は改善した。脳病変に対する手術より1年8ヶ月経過しているが、脳、脊髄ともに明らかな病変の出現は認めていない。



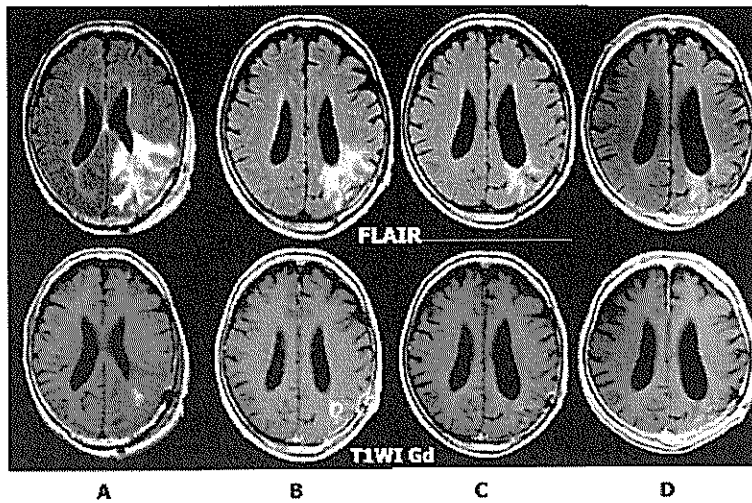
**Fig.4**

Case 2. MR images on admission demonstrated abnormal large hyperintense lesion in the left parietal lobe. (A) FLAIR image, (B) T2WI image, (C) T1WI with GD-DTPA.



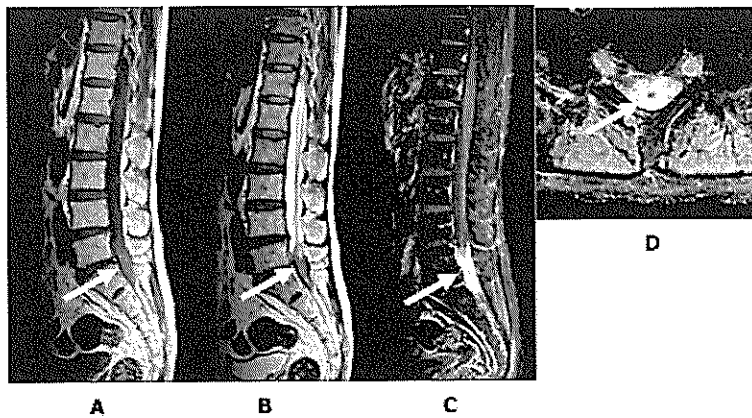
**Fig.5**

An inflammatory cells infiltrated to non-specific lesions in the white matter with partial necrosis, (HE stain, x 100), (A). CD45 stain positive cells were observed diffusely. (B). CD3-positive cells and CD20-positive cells were observed in only perivascular lesions without tumor cells. (C·D)



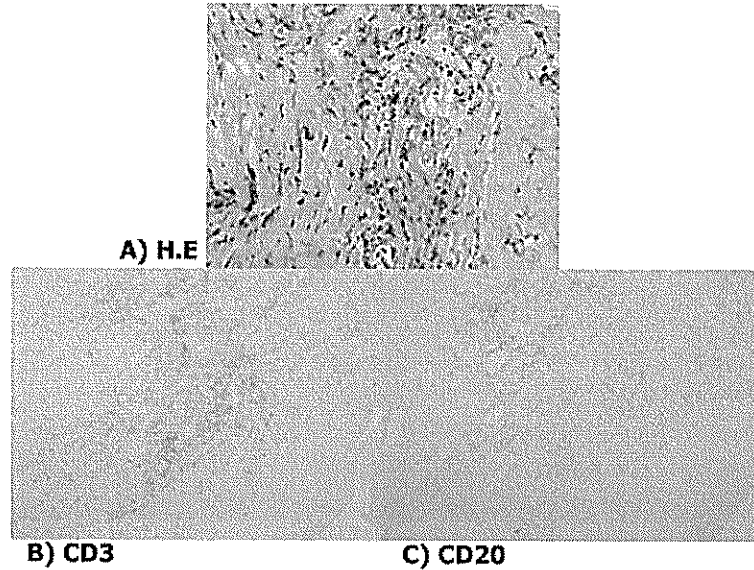
**Fig.6**

Postoperative serial FLAIR image and T1WI with Gd-DTPA are shown on day 1 (A), 1month (B), 6month (C) and 9month after biopsy (D). Mass lesion on the left parietal lobe gradually decreased on the FLAIR images.



**Fig.7**

Pre-operative sagittal MR images of spine showed hypointensity on T1WI (A) and T2WI (B), and well enhanced with Gd-DTPA (C)(D).



**Fig.8**

There were degenerated nuclear cells without tumor cells and almost elastic fibrous tissue (HE stain, x 100) (A). CD3-positive cells (B) and CD20-positive cells (C) were not observed.

**【考察】**

今回我々は、Vanishing tumorの2症例について報告した。Vanishing tumorは、特定の疾患を示す言葉ではなく、様々な疾患を含んだ、以下の2項目を満たす病態であると定義した。

- ① 脳腫瘍を強く疑う症候性の画像所見が存在。
- ② 確定診断がつかないうちに画像所見が縮小、消失した症例。

悪性脳腫瘍は、進行性の症状を示し、組織学的にも浸潤傾向を示すため、手術単独での治療は困難であり、術後の放射線や、抗がん剤による化学療法といった補助療法を組み合わせた集学的治療が必要となる。こういった侵襲のある治療を行うためには、腫瘍の病理組織診断は不可欠であり病理組織診断で悪性腫瘍が確認できない場合、経過観察を行っている。頭蓋内圧亢進症状を呈した患者の頭部画像で、頭蓋内に明らかな浮腫を伴ったmass effectを認めた場合、原因の鑑別と同時に、脳浮腫による頭蓋内圧亢進症状を軽減する目的で、浸透圧利尿剤やステロイドの使用を検討する。特に、脳腫瘍病変による脳浮腫は、ステロイドによって、顕著に縮小、消失し、頭蓋内圧亢進症状を軽減するため、進行性に臨床症状が増悪する患者に対して、術前のKPSを改善・維持する目的で、ステロイドを投与することは临床上、必要である。しかし、ステロイドに反応して造影病変までもが消失するVanishing tumorでは、部位の決定が困難になり診断や治療がかえって困難になるため、KPSを改善するよりも、迅速な組織診断を優先すべきであると考え<sup>7-9)</sup>。

中枢神経系の腫瘍の中で、ステロイド投与によって造影病変が縮小、消失する病態については、PCNSL<sup>2,4,10-12)</sup>、Lymphoma<sup>3,4)</sup>、Glioblastoma (GBM)<sup>13-17)</sup>、Germinoma<sup>18)</sup>、Medulloblastoma<sup>19)</sup>、Melanoma<sup>20)</sup>、Hemangioma<sup>21)</sup>、Choroid plexus papilloma<sup>10,11)</sup>、Pituitary tumor<sup>22,23)</sup>などの報告が散見されており、腫瘍以外では、静脈性梗塞などの血管障害<sup>2)</sup>や多発性硬化症 (MS)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)、Sarcoidosis<sup>24,25)</sup>、Vasculitis、Encephalomyelitisなどの非特異的炎症性疾患が報告されている<sup>13-16)</sup>。

画像上の造影病変が縮小、消失するメカニズムについては、ステロイドに関与した報告が多い中、自然経過で消失する症例も報告されており、Takekawaら<sup>4)</sup>は、腫瘍細胞の活動性を反映していると推察し、Karenら<sup>3)</sup>は、腫瘍細胞が腫瘍血管を閉塞させて壊死を引き起こすためと報告している。また、MSに代表される脱髄性疾患で、増悪期 (活動期) においては炎症性リンパ球より放出されたサイトカインが、脱髄病変部分で血管内皮細胞に作用して血管の透過性を亢進させるため病変部分が造影効果を示し、緩解期にはこの作用がなくなるため造影効果が消失するのではないかと報告している<sup>17,25)</sup>。これらの報告をもとに、Kataokaら<sup>16)</sup>は、腫瘍においても脱髄疾患でのサイトカイン作用と同じようなメカニズムが造影病変の消長に関与しているのではないかと推察している。また、腫瘍体積の縮小のメカニズムに関してSinghら<sup>12)</sup>やZakiら<sup>14)</sup>はステロイド自体が腫瘍細胞のapoptosisを誘導し、殺細胞効果があると推察し、投与から数

日で、画像上の腫瘍病変が縮小消失し、症状にも改善が得られることを報告している。PCNSLでは、いったん画像上で病変が消失すると、ステロイドを中止しても、その後、数週間にわたり病理組織学的な腫瘍細胞の検出診断が困難になることも報告されており<sup>4,10,11</sup>、同様にまれではあるが、GBMでも浮腫の改善とそれに伴う症候の改善のみならず、腫瘍自体の造影効果の減弱や縮小を認めることも報告されている<sup>13,14,8,15,16,17,27</sup>。この効果はステロイドが腫瘍内の新生血管の透過性を一過性に低下させるためと考えられており<sup>27-30</sup>、投与後3週間から最長8ヶ月の期間、造影効果の減弱や消失が持続した症例が報告されている<sup>6,13-16</sup>。しかし、ステロイドによる腫瘍自体への直接的な効果については、ごく短期間の間、実験動物の腫瘍増大が抑制されたという報告はなされているが、殺細胞効果に関しては懐疑的である<sup>27,30-32</sup>。病理組織学的には常に腫瘍細胞が証明され、病理診断が困難になるということはないと思われる<sup>13</sup>。脳腫瘍の病理組織には、腫瘍細胞以外にも、炎症性T-cellやマクロファージが腫瘍組織の中に浸潤性に存在する所見が報告されている<sup>28</sup>、ステロイド投与によってこれらの炎症性細胞浸潤が抑制されるが、とくに炎症性T-cellは容量依存性に89%まで浸潤が抑制され、マクロファージはステロイドによる抑制効果は認めなかったと報告している<sup>28</sup>。マクロファージは自己免疫性のGillain-Barre Syndrome (GBS)や慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)などにおいては、抗原提示からサイトカインの分泌、炎症性組織障害の誘起、特異的な標的組織障害の誘導、炎症性T-cellのapoptosisの誘導と炎症の終焉、軸索の修復に関与していると言われており<sup>33</sup>、今回我々の症例で認めた病理組織中のマクロファージの存在が、ステロイドの影響を受けず残ったものであるとすれば、自己免疫的な炎症過程の存在を示唆している事も考えられた。同時に、腫瘍細胞を標的とした免疫反応により、元の腫瘍細胞が少ない状況では、激しい炎症によって腫瘍細胞のみが消失してしまい、組織学的に炎症のみが証明されるのではないかと報告もある<sup>5</sup>。

5-ALAの術前投与による術中蛍光診断に関しては、術中の原発性脳腫瘍の診断方法として近年行われている手法であるが、金子<sup>34</sup>らによると、脳腫瘍に関して、蛍光を示す代謝産物のプロトポルフィリン(Pp) IXは、腫瘍細胞の悪性度に相関して細胞内蓄積を示すため、蛍光が強いほど悪性度が高い事が示されている。しかし、脳血管関門の破綻している部位においては、腫瘍細胞のみならず、正常な細胞、特に炎症性細胞に(Pp) IXが取り込まれるため、画像上で脳浮腫の存在する部位や激しい炎症、壊死を認める部位では十分注意が必要である。実際、今回の我々の症例のように、(Pp) IXを取り込んだ組織中の炎症性

マクロファージが強い蛍光を発し、false positiveの原因となることは十分にあると考えられ、注意が必要である。

今回の2症例は、画像所見や臨床経過から悪性脳腫瘍を強く疑っていた、にも関わらず、開頭腫瘍生検術にて摘出した病理組織診断では腫瘍細胞が検出されなかった。脳浮腫と頭蓋内圧亢進症状の改善を目的に、術前より断続的ではあるが合計2週間以上の間、プレドニン換算で20mg/d(リンデロン2.5mg/d)以上のステロイドを投与されていた。が、術前には臨床症状や画像上の改善は認めていなかった。病理組織学的には、激しい炎症性細胞浸潤を認めるものの、炎症の対症が明らかでなく、浸潤リンパ球も腫瘍性増殖を示唆する所見は認めず、壊死もapoptosisは否定的で、術後のステロイドパルス療法にて画像所見は改善しており、ステロイド投与を中止して定期的に経過観察を行っているが、1年8ヶ月の間、再発所見は認めていない。悪性脳腫瘍では、ステロイド治療や対症療法のみで完全に悪性細胞が消失するという事は考えにくく、対症療法で一過性に症状や画像所見が改善しても、悪性脳腫瘍に対する治療を行わなければ、再び腫瘍が再発し、症状も進行するものと思われる<sup>12-15</sup>。このことはPCNSLにおいても例外ではなく、ステロイドによって画像上CRが得られた症例も、治療を行わなければ、80%の症例で1年6ヶ月以内に画像上の再発を認めると報告されており<sup>2,4,9,10</sup>、診断がついた時点でhigh Dose-methotrexate (HD-MTX)などの化学療法や放射線治療を考慮すべきであると考え<sup>2,7-9</sup>。反対に、稀ではあるが、ステロイド投与のみで病変が退縮し、再発なくCRを維持するPCNSLの症例についての可能性も十分考えられると報告されており、このようなCRを維持できる事は予後良好因子であるとも考えられている<sup>2</sup>。いずれにしても定期的なMRI検査と注意深い経過観察を最低2年は行うべきであると考え<sup>2</sup>。Bromberg J.E.C.ら<sup>2</sup>は、1996年から2000年の間で、中枢神経系の“Vanishing tumor”もしくはそれと類似した病態を呈した12症例について報告している。それによると、病理診断を行った8例で、reactive tissueや壊死組織が5例。正常脳組織が2例。初回にPCNSLと診断されたものが1例であった。経過で画像上の造影病変に再増大や再発を認めたものが6例で、再発までの期間中央値は1年3ヶ月、再発時に診断が確定したものはPCNSLの3例、及びMS1例であった。再発を認めたが、診断が確定しなかった2例に関しては、その後も診断は確定せず、未治療にて3年から8年の経過観察が行われ、全例生存と報告されている。再発にてPCNSLと診断された3症例では、脳浮腫軽減及び症状改善の目的でcorticosteroidsの投与が行われていた。再発を認めない2例のうち、1例は画像的に脳梗塞と診断。1例は確定診断



不明のまま3年以上CRにて経過観察されている。初回到病理診断を行わなかった4例のうち、再発を認められたのは3例で、再発までの期間中央値は8ヶ月、2例は再発から3ヶ月、14ヶ月後に死亡。剖検にて1例がrenal cell carcinomaの転移、1例がPCNSLと診断された。もう1例は再発時の髄液検査にてoligoclonal bandsが検出されたため、画像所見とあわせてMSと診断され、その後の治療でCRが得られている。1例は未治療にて3年間再発を認めずCRを維持し、確定診断不明のまま経過観察が行われている。最終的に12症例中、診断が確定したのは9例(83%)で、PCNSL 5症例(42%)、MS 2症例(16%)、静脈性梗塞1例(8%)、転移性脳腫瘍(Renal cell carcinoma) 1例(8%)であった。確定診断が不明の3症例の病理診断は非特異的炎症1例、正常が1例、病理診断未実施1例で、3例ともに生存している。PCNSLと診断された5症例のうち4例は経過観察中に死亡しており、生存期間中央値は2年5ヶ月(11ヶ月~6年6ヶ月)であった。

我々の国立がんセンター中央病院において、2000年1月から2008年12月の間でVanishing tumorと判断した症例は今回の症例を含めた15例であった。患者の年齢中央値は52歳(25-74歳)。病理診断は15例中8例で行われ、そのうち3例でPCNSLと診断が確定したが、その診断率は37.5%と高くない結果となっている。経過観察にて再発を認めた症例は4例で、再発までの期間中央値は8.6ヶ月(3.8~14ヶ月)、文献的に報告されている8ヶ月から1年3ヶ月と一致していた。内訳は3

例がPCNSL、1例がgerm cell tumorであった。最終的に、PCNSL 3例(20%)、Germ cell tumor 1例(6%)、Cerebrovascular disease (CVD) 4例(36%)、診断未確定7例(46%)という結果であった。悪性腫瘍と診断された症例はいずれも経過中に再発を認めており、かつ、その割合は、文献上では42-51%と半数近い報告を認めているが、我々の施設では15例中の4例(27%)であった。今回の2症例を含む診断未確定の7症例に関しては、全例が生存しており、画像上の再発もなく経過している。Vanishing tumorの病態を示す症例の中には、PCNSLを含め、悪性腫瘍が含まれている可能性もあると思われたが、我々の施設では、その確率は高いものではなかった。鑑別として感染症や脱髄性疾患、血管炎、非特異的炎症性疾患などの良性疾患も含まれており、できる限り鑑別のための補助検査を手術やステロイドの投与前に行っておく必要があると思われた(Table 1)。当院では、術前に血清IL-2R測定をルーチンで実施し、髄液検体を採取保存している。しかし、これだけでは十分とは言えず、必要に応じてMRS, FDG-PET, 髄液中 oligoclonalbandの測定などが鑑別に有用であると考えている。悪性腫瘍であれば、80%の確率で18ヶ月以内に再発を認めると<sup>2)</sup>報告されており、我々の症例も再発症例は全例が悪性腫瘍であった。いずれにしてもVanishing tumorと診断した場合の方針として、注意深い経過観察と、再発時の迅速な病理診断及び悪性腫瘍と診断された場合の迅速な治療開始が必要であると考える。

**Table 1**

Differential diagnosis of "Vanishing tumor".

### Differential diagnosis of the "Vanishing tumor"

Brain tumor; *PCNSL, Germ cell tumor, Astrocytoma.*  
 Infection; *Viral, Bacterial.*  
 Demyelination disease; *MS.*  
 CVD; *Infarction, Hemorrhage*  
 Others; *Sarcoidosis, Tuberculoma, Cysticercosis, Pyogenic abscess*

PCNSL; primary central nervous system lymphoma  
 MS; multiple sclerosis  
 CVD; cerebrovascular disease

【文献】

- 1) Ketan P, Buch and R, Scott Morehead :  
Multiple Left-Sided Vanishing Tumors.  
CHEST. 118 : 486-1489, 2000.
- 2) J.E.C.BrombergMD, M.D.SiemersMD, and  
M.J.B.TaphoornMD. : Is a "Vanishing tumor" always  
a lymphoma? *Neurorogy*. 59 : 762-764, 2002.
- 3) Karen L, Weingarten, M.D. Robert D, et al. :  
Spontaneous regressin of intracerebral lymphoma.  
*Radiology*. 149 : 721-724, 1983.
- 4) H. Takekawa, A.Hozumi, K.Hirata, et al. :  
A spontaneously vanishing primary cerebral  
lymphoma "ghost tumor". *Jounal of Neurology  
Nerurosurgery*. 79 : 1159-1160, 2008.
- 5) 杉山貴之, 平野恭弘, 牛山知己 等 ;  
Burned-out testicular tumorと考えられた後腹膜胚  
細胞腫の1例. *泌尿紀要* 46 ; 829-832, 2000.
- 6) 大村紘一, 外山譲二, 伊藤文弥 等 :  
いわゆる“胃のVanishing tumor”を示した  
急性胃病変の1例. *厚生連医誌*. 1 : 105-111, 1984.
- 7) P Kiewe, C Loddenkemper, L Anagnostopoulos,  
et al. : High-dose methotrexate is beneficial in  
parenchymal brain masses of uncertain origin  
suspicious for primary CNS lymphoma.  
*Neuro-Oncology*, April 2007 : 96-102.
- 8) Y Shibamoto, H Ogino, G Suzuki, et al. : Primary  
central nervus system lymphoma in Japan : Changes  
in clinical features, treatment, and prognosis durling  
1985-2004. *Nenuro-Oncology* 10 ; 2008 : 560-568.
- 9) A.J.M.Ferreir, M.Reni. Primary central nervous  
system lymphoma. *Clinical Reviews in Oncology  
Hematology*. 2007, 63 : 257-263.
- 10) J G Heckmann, J Bockhorn, M Stolte, et al. : An  
instructive false diagnosis : steroid-induced complete  
remission of a CNS tumor-probably lymphoma.  
*Neurosurg. Rev*. 1998 ; 21 : 48-51.
- 11) J.G.Heckmann, A.Druschky, P.M.Kerm,J, et al. :  
Ghost and mimicry-Tumor-primäres ZNS-Lymphom.  
*Nervenarzt*. 2000 ; 71 : 305-310.
- 12) A Singh, R J.Strobos, B M.Singh, et al. :  
Steroid-induced remissions in CNS lymphoma.  
*Neurology* 1982 ; 32 : 1267-1271.
- 13) J Jun Goh, S Ju See, E Ang, et al. : Vanishing  
glioblastoma after corticosteroid therapy. *Jounal of  
clinical Neuroscience*, 16 ; 2009 : 1226-1228.
- 14) H.S.Zaki, M.D.,enkinson, D.G.Du Plessis, et al. :  
Vanishing contrast enhancement in malignant glioma  
after corticosteroid treatment.  
*Acta Neurochir (Wein)* 146 ; 2004 : 96-102.
- 15) C.J.Watling, D.H.Lee, D.R.Macdonald, et al. :  
Corticosteroid-induced magnetic resonance imaging  
changes in patients with recurrent malignant glioma.  
*Jounal of Clinical Oncology*, 12 ; 1886-1889. 1994.
- 16) 片岡桃子, 浅田裕幸, 小嶋康弘 等 : MRIにて造影  
効果の消長を繰り返した悪性グリオーマの1例.  
*脳外誌* 10 ; 2001 : 348-352.
- 17) N Buxton, N Phillips and I Robertson. : The case of  
the disappearing gliom.  
*J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1997 ; 63 : 520-521.
- 18) O Hidenobu, H Yamakawa, T Fukushima, et al. :  
Elayed resolution of intracranial germinoma after  
radiotherapy : A preliminary study of the correlation  
between histology and magnetic reonance imaging.  
*Neuropathology* 20 ; 2000 : 190-96.
- 19) V Gupta, S Kumar, M Tatke M, et al. : Disappearing  
cystic cerebellar medulloblastoma : the ghost tumor.  
*Neurology India*, 2001 ; 49 (3) : 291-294.
- 20) FHJ Rampen, J Meijer. : Metastatic melanoma of the  
brain after spontaneous regression of the primary.  
*Acta Neurol Scand*, 1985 ; 72 : 222-224.
- 21) M Abe, K Tabuchi, M Takagi, et al. : Spontaneous  
resolution of multiple hemangiomas of the brain.  
*J Neurosurg*, 1993 ; 73 : 448-452.
- 22) S Leiba, B Schindel, R Weinstein, et al. : Spontaneous  
postpartum regression of pituitary mass with return  
of function. *JAMA*, 1986 ; 225 : 230-232.
- 23) N Norman Chan. : A vanishing pituitary mass.  
*Postgrad Med J*, 2000 ; 7 : 723.
- 24) EE Kwon, JW Prineas. : Blood-brain barrier  
abnormalities in longstanding multiple sclerosis  
lesion : An immunohistochemical study.  
*J Neuropathology Exp Neurol*. 53 : 1994 ; 625-636.
- 25) AJ Wakefield, LJ More, J Difford J, et al. :  
Immunohistochemical study of vascular injury in  
acute multiple sclerosis.  
*J Clin Pathol* 47 ; 1994 : 129-133.
- 26) F.G.Joseph and N.J.Scolding. : Neurosarcoidosis :  
a study of 30 new case.  
*J Neurol Neurosurgery Psychiatry*, 2009, 80 : 297-304.
- 27) Y Ikeda, BS. Carson, J A, Lauer, DM, Long. :  
Therapeutic effects of local delivery of  
dexamethasone on experimental brain tumors and  
peritumoral brain edema.  
*Journal of Neurosurgery*. 1993 ; 79, 716-721.
- 28) B Badie, JM Schartner, J Paul, et al. :  
Dexamethasone-induced abolition of the  
inflammatory response in an experimental glioma

- model : a flow cytometry study.  
Journal of Neurosurgery. 2000, 93.
- 29) S. Sinha, M.E. Bastin, J.W. Wardlaw, et al. Effect of dexamethasone on peritumoural oedematous brain : a DT-MRI study.  
J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 ; 75 : 1632-1635.
- 30) MR Machein, J Kullmer, V Ronicke, et al. : Differential downregulation of vascular endothelial growth factor by dexamethasone in normoxic and hypoxic rat glioma cells. Neuropathology and Applied Neurobiology. 1999, 25 : 104-112.
- 31) JD Heiss, E Papavassiliou, MJ Merrill M.J, et al. : Mechanism of dexamethasone Suppression of Brain Tumor-associated Vascular Permeability in Rats, involvement of the Glucocorticoid receptor and Vascular Permeability Factor. The journal of Clinical Investigation, 1996 ; 98 ; 1400-1408.
- 32) GV Sherbert, MS Lakshmi, SK Haddad, et al. : Dose dexamethasone inhibits the growth of human glioma? J. Neurosurg, 1977 ; 47 : 864-870.
- 33) R Kiefer, BC Kieseier: The role of macrophages in immune-mediated damage to the peripheral nervous system. Progress in Neurobiology, 2001 ; 64. 109-127.
- 34) 金子貞男 : 脳腫瘍に対する光モニタリング  
-“ALA induced PpIXによる術中脳腫瘍蛍光診断”-、  
脳神経外科 29 ; 2001 : 1019-1031.

# 診断に難渋した Bilateral Thalamic Glioma の 1 例

Bilateral Thalamic Glioma with diagnostic difficulty ; a case report.

順天堂大学医学部附属練馬病院

原 毅、下地 一彰、清水 崇、濱野 栄佳、堀中 直明、菱井 誠人

## 【はじめに】

両側視床に発生する神経膠腫 (bilateral thalamic glioma) は文献として報告されているもので小児35例、成人17例と非常に稀な腫瘍である<sup>4)</sup>。過去の症例を検討すると、共通した初発症状や画像所見が見られ、予後はおおむね不良である<sup>4)</sup>。今回我々は初期診断に難渋し、定位的生検術により確定診断を得た成人例の bilateral thalamic glioma の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 【症 例】

29歳 男性

## 【主訴】

頭痛・嘔吐

## 【現病歴】

2007年7月中旬より全身倦怠感が出現した。7月下旬には頭痛、嘔吐、複視が出現し他院を受診した。水頭症、頭蓋内腫瘍性病変を指摘され当院紹介受診となった。

## 【既往歴・家族歴】

特記事項なし

## 【現症】

グラスゴーコーマスケールは14点 (E3V5M6) で、左側に優位な両側外転神経麻痺を認めた。

## 【画像所見】

頭部MRIにて両側側脳室の拡大および両側視床の腫脹を認めた。T1強調画像では両側視床に低信号の結節性病変を認めた。T2強調画像では両側視床は軽度低信号を呈しており、高信号の結節性病変が複数散在性に存在していた。さらに両側側脳室周囲にも、T2高信号の領域を認めた。Gdによる病巣の造影効果は認めなかった。両側側脳室の拡大は、両側視床が腫大し接合することにより、第3脳室を閉塞したことによる閉塞性水頭症と判断された (Fig.1,2)。

MRSでは病変部のNAAのピークが低下し、コリンのピークが上昇しており悪性グリオーマを示唆するパターンだった (Fig.3)。

早急に水頭症の治療が必要であると判断し、穿頭脳室外ドレナージ術を施行した。その後に病変の精査を開始した。

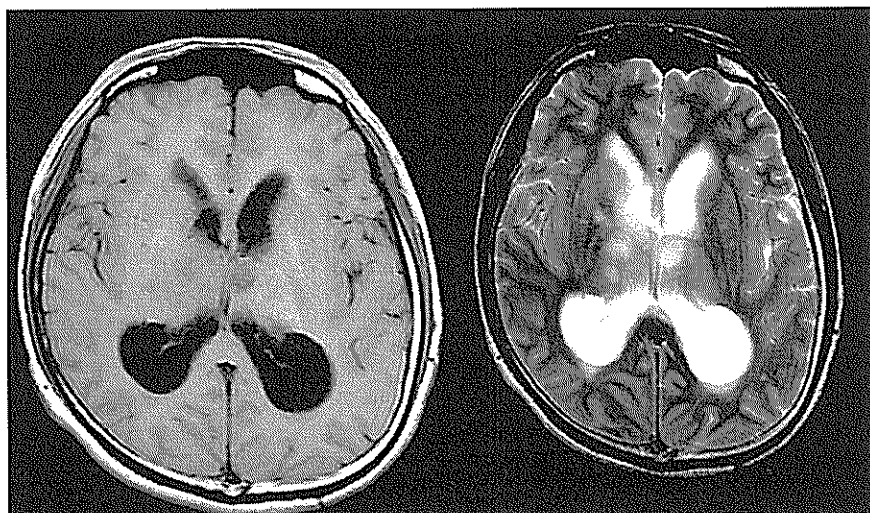
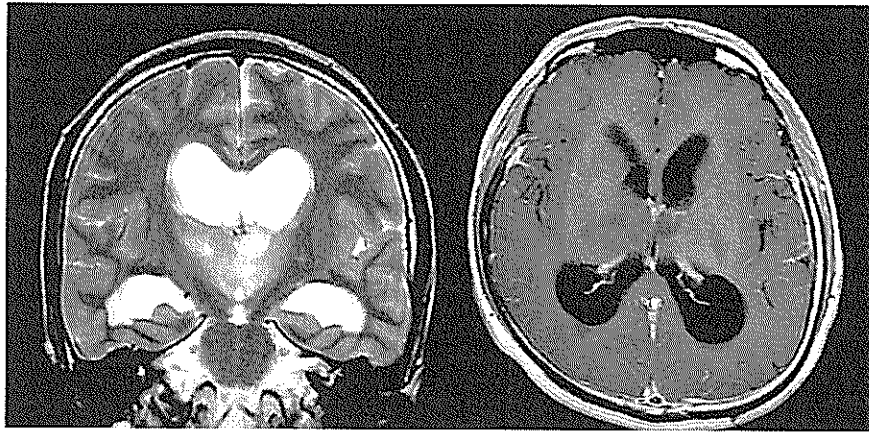
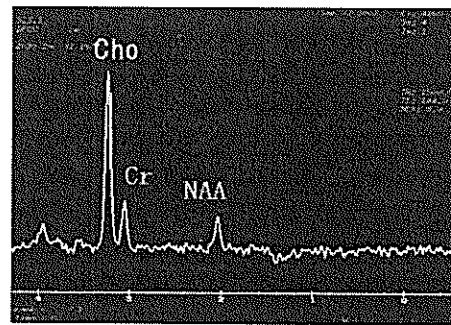
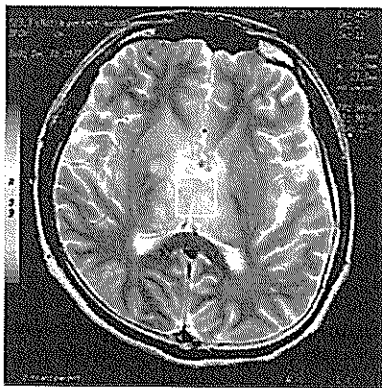


Fig.1  
頭部MRI



**Fig.2**  
頭部MRI・冠状断像、造影MRI



**Fig.3**  
MRS

**【鑑別診断】**

両側視床に対称性に病変を呈する疾患としてTable 1に示す疾患が考えられた。

**【検査所見】**

血液検査では特記すべき異常はなく、オリゴクローナルバンドは陰性であった。IgG indexは正常範囲(0.699)だったが、myelin basic proteinは252pg/ml(0~102pg/ml)と上昇を認めた。

また髄液中の乳酸が23.8mg/dl(3.0~17.0mg/dl)、ピルビン酸が1.27mg/dl(0.30~0.94mg/dl)と上昇を認め、ミトコンドリア脳筋症の可能性も考えられたため遺伝子検索を行ったが、ミトコンドリア脳筋症の原因遺伝子であるミトコンドリアDNA3243およびNARP 8993に異常は認めなかった。

**【経過】**

以上の検査で確定診断には到らなかったが、画像上造影効果のない両側対称性の病変であることと髄液所見から、炎症性、脱髄性疾患の可能性も否定できなかった。診断的治療としてステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/day×3日)を2回施行したが、画像上の改善は認めなかった。その後、水頭症に対し2007年9月12日にV-Pシャント術を施行した。V-Pシャント後症状は消失した。

病変は脳腫瘍の可能性もあり生検術を勧めたが、本人の強い希望で2007年10月2日退院となった。

退院後約1カ月で徐々に発語が減少し、傾眠傾向、歩行障害を認め、再度入院となった。入院後に全身性けいれん発作を生じた。意識障害が急速に進行し、右側瞳孔の拡大を認めた。増悪時の画像所見を示す

(Fig.4)。腫瘍は浸潤増大所見を呈し、Gd造影画像において不均一な増強効果を認めた。確定診断のため、2007年11月28日に定位脳生検術を施行した。

【病理組織学的所見】

異型性の強い細胞が高い密度で増生している所見があり、さらに壊死所見も認めた。多形性に富み、多核細胞、核異型の強い細胞が多数認められた。免疫染色ではGFAP強陽性であり、グリア細胞由来であることが示唆された (Fig.5)。MIB-1 index 80%以上と

強い増殖能を示した。以上の組織学的所見より、Glioblastomaの診断に至った。

【術後経過】

病理所見に基づき、放射線治療および化学療法を施行した。Temozolomide 75mg/m<sup>2</sup>を連日42日間投与、放射線拡大局所照射50Gyを終了し、維持療法 (Temozolomide 150mg/m<sup>2</sup>を連日5日間投与、23日間休薬) を施行したが、腫瘍は増大を続け、脳室周囲、脳表への浸潤、髄液播種も認め、2008年4月6日永眠された。

Table 1

血管障害	深部静脈血栓症、posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)、CADASIL
炎症性	多発性硬化症、ADEM、亜急性硬化性全脳炎
感染性	単純ヘルペス脳炎、トキソプラズマ症、結核性髄膜炎、クリプトコッカス症、HIV脳炎、急性壊死性脳症
代謝性	MELAS、Wilson病、肝性脳症、シトルリン血症、Fabry病
腫瘍性	悪性リンパ腫、神経膠腫、NF1、白血病
その他	Leigh脳症、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、変異型CJD、慢性進行性外眼筋麻痺

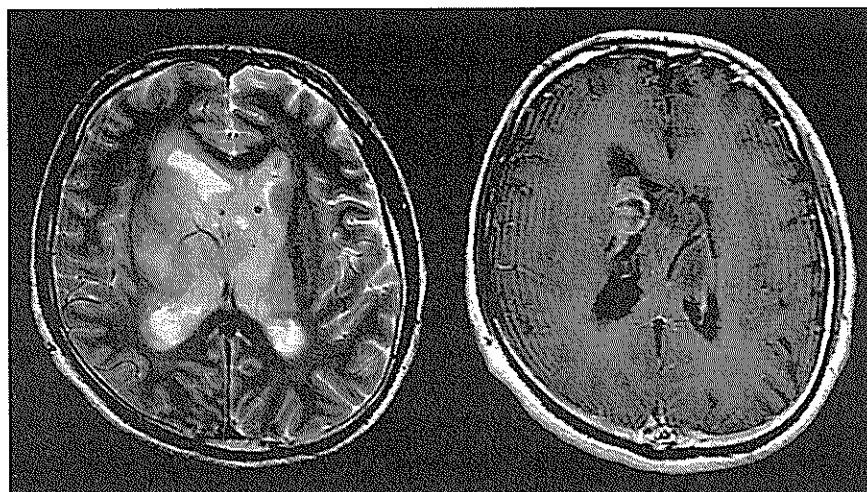


Fig.4  
再入院時頭部MRI

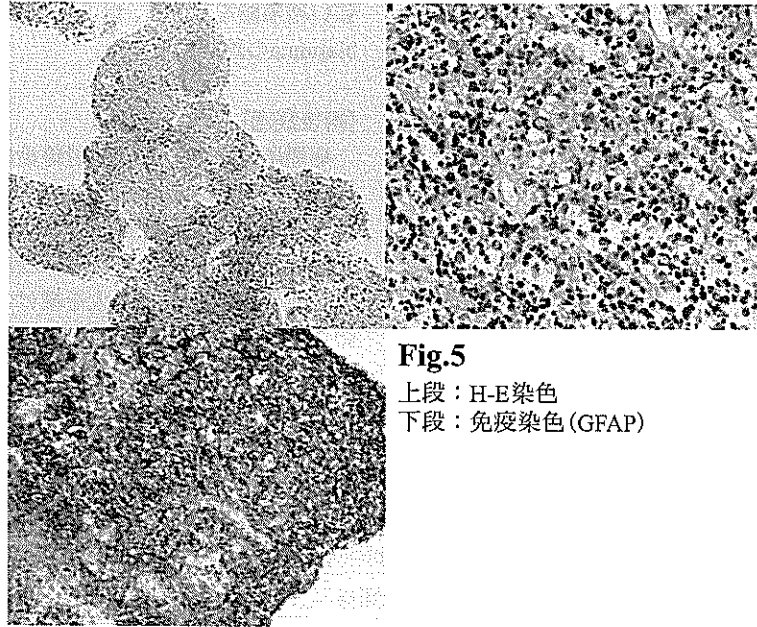


Fig.5

上段：H-E染色

下段：免疫染色 (GFAP)

#### 【考 察】

Bilateral thalamic gliomaは両側視床に対称性に発生する比較的大きな腫瘍で、初発症状として性格変化、行動異常、記憶力低下といった高次脳機能障害が多いことが特徴である<sup>1-5)</sup>。英文での報告は渉猟しえた限りでは52例であった。

これらの症例報告から考察すると、小児例が35例であり比較的小児に多く発生する腫瘍といえる。

また、MRIT1強調画像で低信号域、T2強調画像で高信号域で造影効果は伴わない場合が多い腫瘍として報告されている<sup>1-5)</sup>。

WHO分類に関しては、gradeIIに相当する症例が29例、gradeIIIに相当する症例が13例であり、両者で大半を占めている。また予後につき記載のあった43例中、死亡例が34例であり予後は不良である<sup>4)</sup>。

発生機序については、第3脳室近傍のsubependymal gliaに発生した腫瘍が視床間橋を介して浸潤すると言う説がある<sup>6)</sup>。

我々の症例では、腫瘍は視床および側脳室上衣下に存在し、左右対称性に浸潤している。MRI上両側の視床間に境界は同定できず、視床間橋が肥厚しているのか、視床が腫大して接合しているのかは画像上からは判断できなかった。

本症例では初期診断に難渋し、最終的には定位的生検術により確定診断を得ることができた。腫瘍は通常非対称性、片側性であることが多いが、bilateral thalamic gliomaのような例外的な疾患もあるので、両側視床腫大を認める病変に対しては生検術を検討する必要があると考える。

#### 【結 語】

初期診断に難渋し、定位的生検術により確定診断を得た成人例のbilateral thalamic gliomaの症例を報告した。

#### 【文 献】

- 1) Esteve, F, et al. "MR spectroscopy of bilateral thalamic gliomas." *AJNR Am J Neuroradiol* 20, 1999: 876-881.
- 2) Habek, M, VV Brinar, Z Mubrin, and K Zarkovic. "Bilateral thalamic astrocytoma." *J Neurooncol* 84, 2007: 175-177.
- 3) Hirano, H, S Yokoyama, M Nakayama, S Nagata, and J Kuratsu. "Bilateral thalamic glioma: case report." *Neuroradiology* 42, 2000: 732-734.
- 4) Iwami K, Arima T, Ooka T, Tambara M, Takaoka T. "Bilateral thalamic glioma in an adult: a case report and review of the literature." *No Shinkei Geka* 37, 2009: 285-290.
- 5) Kouyialis, AT, EJ Boviatsis, GK Prezerakos, S Korfiatis, and DE Sakas. "Complex neurobehavioural syndrome due to bilateral thalamic glioma." *Br J Neurosurg* 18, 2004: 534-537.
- 6) Uchino, M, S Kitajima, C Miyazaki, I Shibata, and M Miura. "Bilateral thalamic glioma." *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42, 2002: 443-446.

# 治療に苦慮した anaplastic ependymoma の一例

杏林大学医学部 脳神経外科

本田 有子、永根 基雄、小林 啓一、栗田 浩樹、塩川 芳昭

## 【はじめに】

Gliomaの一組織型であるependymomaは脳室上衣細胞の特徴をもった腫瘍細胞で構成される腫瘍であり、小児期の第IV脳室や側脳室に好発する。摘出後も再発のリスクが高く、化学療法の感受性が一般には低いこともあり、放射線照射の後に再発すると、予後は極めて不良である。今回我々は第IV脳室に発生したanaplastic ependymomaの一例で、摘出術後に局所放射線療法+地固めICE (ifosfamide, cisplatin, etoposide) 療法を施行するも多発性再発を来し、再発病巣に対して定位放射線手術 (stereotactic radiosurgery ; SRS)、emozolomide (TMZ) 単独療法、経口etoposide療法を行うも短期間で増悪を来し、最終的に複数の再発病巣の再摘出を余儀なくされた症例を経験した。本症例の治療経過と各治療法の現状につき文献的考察も交え報告する。

## 【症例】

患者は9歳女児で、2006年7月に頭部打撲を主訴に前医を受診した。特記すべき既往歴・家族歴は認めない。頭部単純CTで小脳虫部に2.5cm大の腫瘤を指摘された (Fig.1A)。その後急速に意識障害が出現し、急性水頭症が認められたため、同日緊急で後頭下開頭腫瘍摘出術が施行された。腫瘍は亜全摘され (Fig.1B)、病理組織診断はanaplastic ependymoma, WHO grade IIIであり、MIB-1標識率は高率であった (Fig.2)。術後、当

院へ紹介転院となり、2006年9月より後頭蓋窩へ局所放射線照射56Gy/38fr及びweekly vincristine (VCR) 療法 (1.5mg/m<sup>2</sup>) を施行し、MRI上complete response (CR) となった (Fig.1C)。2006年9月から2007年4月にかけて地固めICE療法を計6cycles施行した。治療終了時、残存腫瘍なく、KPS100であった。ICE終了11ヶ月後の2008年2月に、無症状ながらfollow-up MRIで多発・播種性再発病変 (第IV脳室obex部、左側脳室前角部) が出現し、progressive disease (PD) となった (Fig.3)。

KPS100、且つテント上下の同時播種性再発病巣であったため、2008年3月に、第IV脳室obex部の再発病巣に対しSRS 23Gyを施行し、左前角部病巣に対しては定位放射線治療 (stereotactic radiotherapy ; SRT) 25.6 Gy/3frを施行した。前者はSRS後にpartial response (PR) となり、その後stable disease (SD) を維持したが、照射10.5カ月後PDとなった。後者の病巣は、SRT施行3週間後に著明なPR (nearly CR) を示したものの、5ヶ月後にはPDとなり、より早期の増悪を認めた。これらのradiosurgery治療後の2008年4月より、second lineの化学療法としてTMZ単独療法 (150~200mg/m<sup>2</sup>) を計6cycles施行したが、上記の如く5ヶ月後にPDとなった。放射線壊死・pseudoprogressionの可能性も考慮し、2008年9月にmethionine PETを施行したが、両側前角病変はhigh uptakeが認められ、viableな再々発病巣と考えられた (Fig.4)。

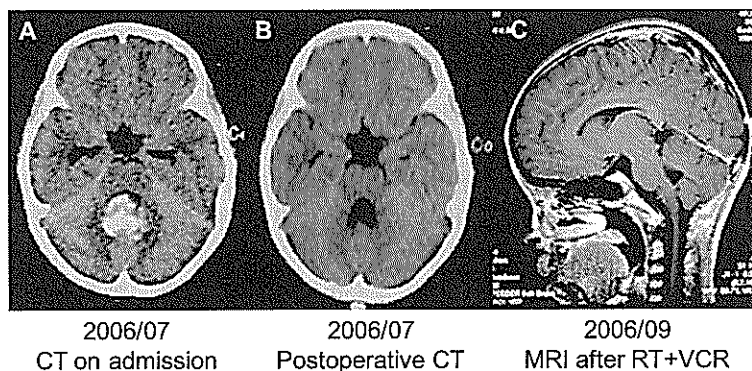
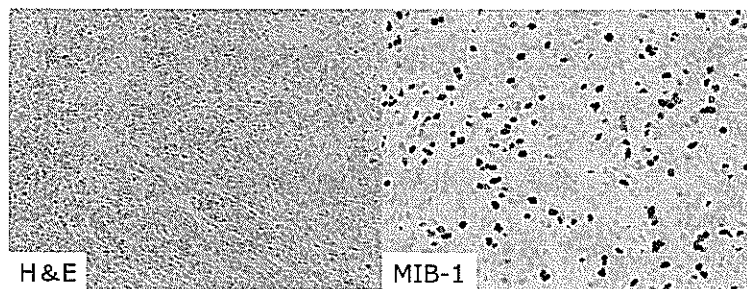


Fig.1

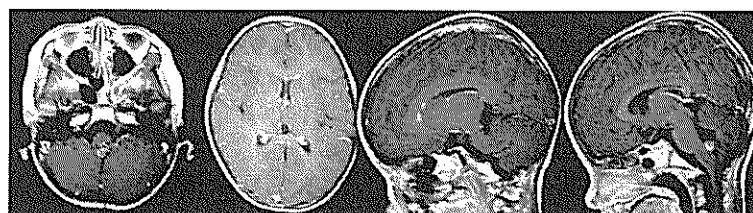
Preoperative, postoperative CT scans, and MRI after induction radiotherapy with vincristine, showing a hemorrhagic mass lesion occupying the IVth ventricle, which was subtotally removed. There is no residual tumor after radiotherapy.





**Fig.2**

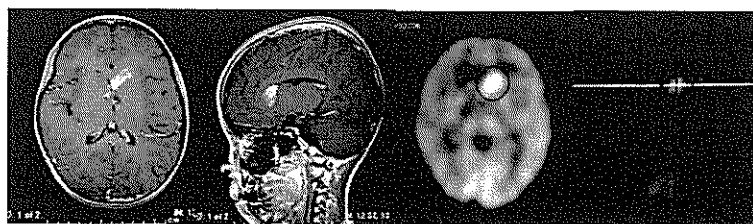
Photomicrograph of the resected tumor showing an ependymal tumor with high cellularity. MIB-1 staining shows a high percentage of immunopositivity.



2008/02 MRI

**Fig.3**

Post-gadolinium-enhancement MRI showing multiple recurrent lesions at the obex and left anterior horn of the lateral ventricle.



2008/10 MRI

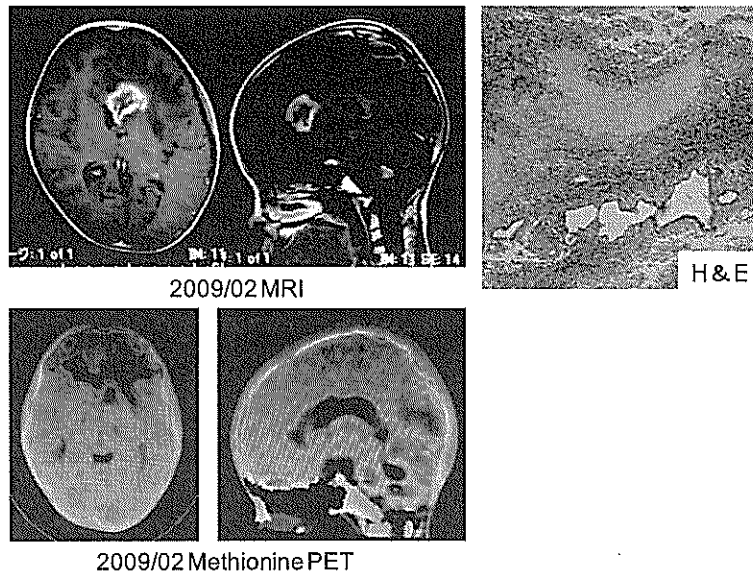
2008/09 Methionine PET

**Fig.4**

Relapse of the SRT-treated recurrent tumor at the left lateral ventricle after adjuvant temozolomide therapy. Left: postcontrast MRI. Right: methionine PET scans.

2008年10月に再度脳室前角病巣に対して追加照射 (SRS 23Gy) を施行し、3週間後にPRが得られた。しかしresponseは短期間のみになり、5週間後には再度PDとなった。2008年10月より、third lineの化学療法として経口etoposide療法 (50mg/day×21days) を3cycles施行したが、2009年2月には第IV脳室病巣も再増大が出現 (PD) し、同時に左側脳室前角部病巣及び同部周囲脳浮腫が著明に増大し、頭蓋内圧亢進症状が出現した。ステロイド・高浸透圧利尿薬による点滴治療にて一時的効果は認められたが、すぐに再燃し、制御不良な状態となった。Methionine PETの再検上、両病巣ともにhigh uptake (obex病巣の方が高度) を呈し、少なくともviableな再発病巣であることが示唆された (Fig.5)。

頭蓋内圧制御と腫瘍コントロールを目的に、2009年3月に症候性左前角周囲腫瘍に対して再摘出術を施行した。切除した病変は殆どが壊死組織であったが、一部にviableな腫瘍細胞塊が含まれていた (Fig.5右)。術後嚥下機能低下による肺炎や無気肺の発症により人工呼吸機管理の継続を余議なくされたが、この間に第IV脳室部再発腫瘍が嚢胞形成を伴う形で急速に増大傾向を示し、延髄背側部の浮腫が認められたため、2009年3月に同部再発腫瘍に対する再摘出術を施行した。術後、画像上残存腫瘍なく、速やかに延髄浮腫が改善するとともに呼吸機能の回復が見られ、抜管、経口摂取・自宅退院が可能となり、KPSも100に回復した。以降、経口etoposide療法を継続し、その後の再発を認めていない。

**Fig.5**

Regrowth of the left lateral ventricular lesion after re-irradiated by SRS and oral etoposide therapy. Also note that the IVth ventricular lesion recurred despite administration of oral etoposide.

Left upper panels : postcontrast MRI. Left lower panels : methionine PET scans.

Right panel : photomicrograph of the resected lesion around the left lateral ventricle, showing viable tumor cells within huge necrotic tissue. H&E stainig.

### 【考察】

EpendymomaはWHO分類でgrade II, III (anaplastic)に分類される。小児期に好発し、平均発症年齢は5~6歳であるが、3歳以下が25~40%をも占める特徴をもつ。組織学的亜型として、① cellular, ② papillary, ③ clear cell, ④ tancytic typeが存在し、全体では原発性脳腫瘍中の1.2%、小児脳腫瘍の7%を占める。予後は比較的不良であり、5年生存率は50~64%、5年無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) は23~45%に過ぎない。特にanaplastic ependymomaは2年event-free survival (EFS) は32%にすぎず、5年生存率は27%と低く、局所での再発は5年で80%、髄膜では5年で41%に上るとされる<sup>1)</sup>。一般に再発時の治療は困難を極めることが多い。

Ependymomaの標準的治療としては第一に外科的治療があり、gross total resection (GTR)が最も重要な予後規定因子とされている<sup>2)</sup>。腫瘍摘出後に、原発巣に対する術後局所放射線照射を行うのが主流である。3歳以下の症例では、放射線治療待機目的に多剤併用の化学療法が広く用いられている<sup>3)</sup>。

術後補助療法として放射線照射が施行される。これまでの治療報告では、照射後のEFSは5年で41-58%、10年で31-46%であり、overall survival (OS)は5年で54-73%、10年で45-56%である。照射野に関しては、特にテント下anaplastic ependymomaでは播種率が高いため、全脳全脊髄照射 (craniospinal irradiation, CSI)が推奨されていたが<sup>4,5)</sup>、再発のほとんどは局所再発であり<sup>6)</sup>、脊髄転移は稀であること、局在性のanaplastic

ependymomaに対する予防的CSIは治療上のbenefitがないという報告もあり<sup>7-9)</sup>、現在は脊髄播種のない症例では局所照射が主流となっている<sup>6)</sup>。最近では周囲の正常脳への影響を軽減し、腫瘍床への照射線量を高める目的でconformal fractionated radiotherapyも推奨されており<sup>10)</sup>、3歳未満の症例に対しても本法にて照射を行い、良好な治療成績が示されている<sup>10)</sup>。照射線量としては、45Gy以上の線量が必要とされているが<sup>7)</sup>、Shuらは更に54Gy以上の照射が有意にPFS及びOSの延長に必要であると報告している<sup>11)</sup>。

再発病巣に対してはSRSによる局所制御が試みられている<sup>12)</sup>。Loらは8例のependymoma症例にγ-knifeによるSRSを施行し、3年OS 75%、PFS 50%であったと報告した<sup>13)</sup>。また、再発を繰り返す症例に対しSRSを複数回施行し、21ヶ月以上の局所制御が得られたとの症例報告もあり<sup>14)</sup>、SRSによる腫瘍局所制御効果は比較的良好と考えられるが、CRを得ることは難しく、局所再発及びその他の部位への遠隔転移の問題が残る。

本症例では脊髄播種を認めない後頭蓋窩病巣の亜全摘出後の照射であり、照射野、線量としては標準的であったが、照射野内・外に再発・播種病巣をきたした。同時・多発再発病巣であったため、SRT/SRSによる追加照射を施行し、PR及びCRと良好な治療responseが認められた。しかし効果持続期間は比較的短期間であり、両病巣ともその後再発した。左前頭葉病巣はSRTのみの照射であったため、2回目のSRSを追加照射したが、一旦PRとなった後速やかに再増

大し、摘出の結果放射線壊死が主体の一部残存腫瘍を認める結果であった。すなわち、SRSによる高エネルギー照射は腫瘍壊死誘導効果は認められるものの、根治性にはいまだ不十分であると考えられる。最近では、再発病巣に対する再手術後の追加再照射の効果が検討されている<sup>15)</sup>。

Ependymomaは化学療法の感受性が一般に低く、これまで初発病巣に対する化学療法による生存延長効果は見出されていない<sup>16-18)</sup>。Children's Cancer Group (CCG)が行った初発後頭蓋窩小児ependymomaに対する術後照射 vs. 照射+化学療法(CCNU+VCR+prednisone)の比較試験(CCG 942)では、全症例での10y-PFSは36%であったが、化学療法の有無によるPFS/OSには有意差は認められなかった<sup>19)</sup>。小児anaplastic ependymomaに対するドイツでのprospectiveな試験(HIT 88/89, HIT 91)では、多剤併用の化学療法(ifosfamide, etoposide, methotrexate, cisplatin, Ara-C)の併用、あるいは更に維持療法としてmethotrexate, cisplatin, VCRを併用)が術後全脳全脊髄照射に加え施行されたが、術後照射のみの治療成績を明らかに凌駕する結果は得られなかった。更にこれらの症例の88%は局所再発をきたしており、局所制御の重要性が指摘されている<sup>20)</sup>。術後に照射後4サイクルのcarboplatin, VCR, ifosfamide, etoposideによる併用化学療法を施行した19例の小児症例で、5y-PFSが74%との優れた報告もあるが、16例で多分割照射を72Gyまで施行しており、化学療法自体の治療効果としての判定は困難である<sup>21)</sup>。また、照射後の化学療法(CCNU+VCR+prednisone, "8 in 1")は有意な生存期間延長因子とならなかったとの報告もある(CCG 921)<sup>22)</sup>。本症例では、術後照射(局所)を施行後、ICE療法にて地固め療法を施行したが、手術から19ヶ月、ICE開始から17ヶ月後に再発し、十分なPFSを得られなかった。このことから、初発ependymomaに対する化学療法は生存期間延長の役割を期待しがたいと考えられる。

再発ependymomaに対する化学療法の有効性を検討した第II相臨床試験は少ない。Pediatric Oncology Group (POG)が1984年から1994年までに施行した総数2,465症例を対象とした複数の第II相試験には、ependymoma症例は6.2%含まれており、単剤あるいは多剤併用の化学療法を施行された153例での治療効果は、CR+PRが14.5%に過ぎず、SDが29.9%、PDが32.4%であった<sup>23)</sup>。また、単剤のみへの反応はresponse rate (RR) (CR+PR率) 11%、CR 5%、多剤併用ではRR 26%、CR 12%であったとも報告されている<sup>23)</sup>。最も良好な単剤としての治療反応性が認められたのはcisplatinで、RR 33%、CR 18%であった<sup>24)</sup>。Gornetらは進行ependymomaに対する治療で、cisplatinを含むレジメンではRR 67%であったのに対し、nitrosourea系レジメンではRR 25%であり、その両者を含まないレジメ

ンではRRはわずかに11%に過ぎなかったと報告している<sup>25)</sup>。また、成人再発ependymomaではplatinum系抗がん剤を含むレジメンでRR 31%で、platinum系以外のレジメンでの13%より良好であったとの報告もある<sup>26)</sup>。従って、これらの報告からはplatinum基盤のレジメンが再発ependymomaに対して腫瘍縮小効果では優位であることが示されたといえるが、いずれの報告においてもPFSやOSの延長効果には有意差が認められず、腫瘍縮小がそのまま生存延長に寄与するところまでは至っていないものと考えられる。Cisplatinによる腎及び聴覚毒性を軽減する目的でcarboplatinも試みられているが、cisplatinと同等の効果はこれまで認められていない<sup>27,28)</sup>。Cisplatin基盤の併用療法は、むしろその治療反応性をもって腫瘍の縮小を計った後に再手術による全摘を目標とする、neoadjuvant治療としての役割が期待されている<sup>29)</sup>。これは、初発ependymomaに対し部分摘出に終わった症例にneoadjuvant化学療法を施行後、再手術にて全摘し得たとの報告や<sup>30)</sup>、現在進行中のChildren's Oncology Group (COG)の臨床試験(ACNS 0121)で試みられている方法でもある。局所再発など単発での再発病巣で、摘出によるmorbidityのリスクが高い場合に適応となる可能性があるものと考えられる。

再発ependymomaに対し、骨髄移植を併用した高用量化学療法も試みられたが、フランスでの試験<sup>31)</sup>もCCGの試験<sup>32)</sup>もともに治療反応性・生存期間のどちらへも有意な効果は得られなかった。また、初発ependymomaに対する同様の臨床試験(Head Start I/II)でも10%の治療関連死がみられたにもかかわらず、通常化学療法に比べ生存期間の延長効果は認められておらず<sup>33)</sup>、この治療法の効果は未だ否定的といえる。

Glioblastomaに効果が認められたTMZの有効性については、COGが第II相試験を行い検討したが、再発ependymoma小児例ではRR 0%と治療反応は認められず、2サイクル目までのSDも36%に留まり、これらの症例も7サイクル終了時点では全例PDとなり、治療有効性は証明されなかった<sup>34)</sup>。一部にTMZが有効であったとする症例報告もあるが、これまでのところ同様の無効性を示した第II相試験がほとんどである<sup>26,35-37)</sup>。その一因として、TMZによる抗腫瘍効果に対する主たる耐性因子であるO<sup>6</sup>-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT)がependymomaでは高発現していることも関連している可能性が考えられている<sup>38)</sup>。当院におけるこれまでの再発ependymoma TMZ療法の治療成績(3例)は、RR 0%、PFSは各6ヶ月、6.5ヶ月、4.5ヶ月であり、いずれも短期間で再増大を認めていた。本症例においても4ヶ月でPDとなっており、本疾患に対するTMZの有効性が高くないことが示唆された。

Etoposideは様々な方法で本疾患の治療に使用されているが、再発ependymomaに効果がみられているのは、比較的長期に低容量・経口で投与する方法(50mg/m<sup>2</sup>/day x 21days, 7-14day-interval)である。これまでの報告例をまとめると、RR34%, CR14%とcisplatinと同様の治療反応性が認められている<sup>39-42)</sup>。本治療法は経口投与であり、在宅で治療が可能であること、また有害事象として骨髄抑制が比較的軽度であるという利点があり、再発後の治療として他の注射を必要とするレジメンに比べ有利といえる。イタリアでは現在ependymomaに対するprospective AIEOP (Italian Association for Pediatric Hematology-Oncology) studyが計画されている<sup>24)</sup>。本症例では、再発後のSRSやTMZ治療の後、更に再発をきたした状態で経口etoposide療法を施行した(third line)。消化器症状は全くなく、自宅で服用が可能で骨髄抑制も治療を要する高度の低下はみられなかった。治療開始当初の腫瘍制御は不良であったが、その他の治療(SRS, 再摘出術)との組み合わせにより、現在4ヶ月以上にわたり腫瘍の再燃が抑制されており、再発予防療法として有用である可能性が示唆される。

#### 【結語】

治療に苦慮したanaplastic ependymomaの1小児例につき、本疾患に対する治療法の文献的考察を交え報告した。播種の無い後頭蓋窩単発病巣に対して標準的と考えられる術後局所照射を施行した後、ICE療法による地固め化学療法を行ったが、再発予防効果には不十分であった。多発播種性再発ependymomaに対する有効な治療法は未だ確立しておらず、neoadjuvant化学療法、全摘を目指す再手術、有効なタイミングでのSRS追加照射、残存腫瘍のない状態での経口etoposide療法による維持療法などが治療のoptionとなると考えられ、今後の検討が期待される。

#### 【文献】

- Schild SE, Nisi K, Scheithauer BW, et al: The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:953-958, 1998
- Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM, et al: Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88:695-703, 1998
- Paulino AC: Radiotherapeutic management of intracranial ependymoma. *Pediatr Hematol Oncol* 19:295-308, 2002
- Kim YH, Fayos JV: Intracranial ependymomas. *Radiology* 124:805-808, 1977
- Vanuytsel LJ, Bessell EM, Ashley SE, et al: Intracranial ependymoma: long-term results of a policy of surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:313-319, 1992
- Moynihan TJ: Ependymal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 4:517-523, 2003
- Combs SE, Kelter V, Welzel T, et al: Influence of radiotherapy treatment concept on the outcome of patients with localized ependymomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:972-978, 2008
- Goldwein JW, Corn BW, Finlay JL, et al: Is craniospinal irradiation required to cure children with malignant (anaplastic) intracranial ependymomas? *Cancer* 67:2766-2771, 1991
- Merchant TE, Haida T, Wang MH, et al: Anaplastic ependymoma: treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *J Neurosurg* 86:943-949, 1997
- Merchant TE, Li C, Xiong X, et al: Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma: a prospective study. *Lancet Oncol* 10:258-266, 2009
- Shu HK, Sall WF, Maity A, et al: Childhood intracranial ependymoma: twenty-year experience from a single institution. *Cancer* 110:432-441, 2007
- Hodgson DC, Goumnerova LC, Loeffler JS, et al: Radiosurgery in the management of pediatric brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:929-935, 2001
- Lo SS, Abdulrahman R, Desrosiers PM, et al: The role of Gamma Knife Radiosurgery in the management of unresectable gross disease or gross residual disease after surgery in ependymoma. *J Neurooncol* 79:51-56, 2006
- Endo H, Kumabe T, Jokura H, et al: Stereotactic radiosurgery for nodular dissemination of anaplastic ependymoma. *Acta Neurochir (Wien)* 146:291-298; discussion 298, 2004
- Merchant TE, Boop FA, Kun LE, et al: A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:87-97, 2008
- Bouffet E, Perilongo G, Canete A, et al: Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med Pediatr Oncol* 30:319-329; discussion 329-331, 1998
- Merchant TE, Fouladi M: Ependymoma: new therapeutic approaches including radiation and chemotherapy. *J Neurooncol* 75:287-299, 2005
- Souweidane MM, Bouffet E, Finlay J: The role of chemotherapy in newly diagnosed ependymoma of childhood. *Pediatr Neurosurg* 28:273-278, 1998

- 19) Evans AE, Anderson JR, Lefkowitz-Boudreaux IB, et al: Adjuvant chemotherapy of childhood posterior fossa ependymoma: cranio-spinal irradiation with or without adjuvant CCNU, vincristine, and prednisone: a Children's Cancer Group study. *Med Pediatr Oncol* 27: 8-14, 1996
- 20) Timmermann B, Kortmann RD, Kuhl J, et al: Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 287-295, 2000
- 21) Needle MN, Goldwein JW, Grass J, et al: Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer* 80: 341-347, 1997
- 22) Weitman S, Ochoa S, Sullivan J, et al: Pediatric phase II cancer chemotherapy trials: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 19: 187-191, 1997
- 23) Bouffet E, Foreman N: Chemotherapy for intracranial ependymomas. *Childs Nerv Syst* 15: 563-570, 1999
- 24) Bouffet E, Capra M, Bartels U: Salvage chemotherapy for metastatic and recurrent ependymoma of childhood. *Childs Nerv Syst*, 2009
- 25) Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, et al: Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. *J Neurooncol* 45: 61-67, 1999
- 26) Brandes AA, Cavallo G, Reni M, et al: A multicenter retrospective study of chemotherapy for recurrent intracranial ependymal tumors in adults by the Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia. *Cancer* 104: 143-148, 2005
- 27) Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al: Carboplatin in childhood brain tumors. A Children's Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer* 66: 2465-2469, 1990
- 28) Friedman HS, Krischer JP, Burger P, et al: Treatment of children with progressive or recurrent brain tumors with carboplatin or iproplatin: a Pediatric Oncology Group randomized phase II study. *J Clin Oncol* 10: 249-256, 1992
- 29) Valera ET, Machado HR, Santos AC, et al: The use of neoadjuvant chemotherapy to achieve complete surgical resection in recurring supratentorial anaplastic ependymoma. *Childs Nerv Syst* 21: 230-233, 2005
- 30) Foreman NK, Love S, Gill SS, et al: Second-look surgery for incompletely resected fourth ventricle ependymomas: technical case report. *Neurosurgery* 40: 856-860; discussion 860, 1997
- 31) Grill J, Kalifa C, Doz F, et al: A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study. *Pediatr Neurosurg* 25: 7-12, 1996
- 32) Mason WP, Goldman S, Yates AJ, et al: Survival following intensive chemotherapy with bone marrow reconstitution for children with recurrent intracranial ependymoma - a report of the Children's Cancer Group. *J Neurooncol* 37: 135-143, 1998
- 33) Zacharoulis S, Levy A, Chi SN, et al: Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 49: 34-40, 2007
- 34) Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al: Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 110: 1542-1550, 2007
- 35) Barone G, Maurizi P, Tamburrini G, et al: Role of temozolomide in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst* 22: 652-661, 2006
- 36) Baruchel S, Diezi M, Hargrave D, et al: Safety and pharmacokinetics of temozolomide using a dose-escalation, metronomic schedule in recurrent paediatric brain tumours. *Eur J Cancer* 42: 2335-2342, 2006
- 37) De Sio L, Milano GM, Castellano A, et al: Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 47: 30-36, 2006
- 38) Hongeng S, Brent TP, Sanford RA, et al: O6-Methylguanine-DNA methyltransferase protein levels in pediatric brain tumors. *Clin Cancer Res* 3: 2459-2463, 1997
- 39) Chamberlain MC: Recurrent intracranial ependymoma in children: salvage therapy with oral etoposide. *Pediatr Neurol* 24: 117-121, 2001
- 40) Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, et al: Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 29: 28-32, 1997
- 41) Sandri A, Massimino M, Mastrodicasa L, et al: Treatment with oral etoposide for childhood recurrent ependymomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 486-490, 2005
- 42) Schiavetti A, Varrasso G, Maurizi P, et al: Ten-day schedule oral etoposide therapy in advanced childhood malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 22: 119-124, 2000

## 前頭蓋底神経鞘腫の一例

Frontal Skull-Base Schwannoma : A case report

北里大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、磯部クリニック<sup>2)</sup>

木島 千尋<sup>1)</sup>、岡 秀宏<sup>1)</sup>、宇津木 聡<sup>1)</sup>、安井 美江<sup>1)</sup>、藤井 清孝<sup>1)</sup>、川野 信之<sup>2)</sup>

Key words : Olfactory nerve, Frontal Skull-Base Schwannoma

### 【はじめに】

頭蓋内神経鞘腫は、頭蓋内腫瘍のおよそ6~8%に生じ、神経鞘細胞を含む末梢神経を起源とする良性腫瘍である<sup>1)</sup>。脳神経に発生する神経鞘腫の好発部位は、90%が小脳橋角部で、発生頻度は高い順に前庭神経、三叉神経、顔面神経、頸静脈孔神経、舌下神経、動眼神経である。一方、嗅神経発生の神経鞘腫は最も少なく0.02~0.2%である<sup>2)</sup>。今回我々は、稀な前頭蓋底神経鞘腫の一例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

### 【症例】

【患者】46歳、女性

【主訴】嗅覚障害

【既往歴】脊髄小脳変性症

【家族歴】母：高血圧

【現病歴】5歳時に脊髄小脳変性症と診断され、近医にて定期的に頭部MRIを撮影していた。2000年には異常は指摘されなかったが、2004年、前頭蓋底部に腫瘍性病変を指摘され、髄膜腫が疑われたため、その後1年毎にMRIを撮影し、経過観察されていた。2008年4月に嗅覚障害、嘔吐が出現するようになった。その後嘔吐は軽快するも、同年10月の頭部MRIで腫瘍性病変が増大しており、本人家族の希望により、同年12月手術目的で当科に入院となった。

【入院時現症】

一般身体所見：身長162.7cm 体重50.1kg やせ形、血圧124/76mmHg、脈拍92、体温36.5度、アレルギー性湿疹、体表上に神経線維腫症等の異常なし。

神経学的所見：意識JCS I-1、精神正常、左側嗅覚消失、両側視力光覚弁、両側視神経軽度萎縮、鬱血乳頭なし、聴力軽度低下、四肢に筋萎縮あり、四肢体幹部の感覚正常、企図振戦あり、指鼻指試験は両側拙劣、歩行は失調性で頸部にアタキシア、脊柱側弯あり、凹足が認められ、起立性低血圧は認めなかった。

【画像所見】頭部単純撮影上は前頭蓋底部に異常は認めなかった。頭部単純CTでは前頭蓋底に約3×5cm大の囊胞を伴う腫瘍性病変を認め(Fig.1a)、同部位の骨は下方にやや凸となって菲薄化していた(Fig.1b)。頭部MRIでは、前頭蓋底の左寄りに、4.5cm大の腫瘍性病変を認め、T1低信号、T2では低信号、高信号が混在し、ガドリニウムで不均一に造影された。脳梁は腫瘍により後上方に圧排されていた。小脳の萎縮は以前と変化は無かった。前医で4年前に撮影したMRIでは前頭蓋底の腫瘍は均一に造影されており、髄膜腫との鑑別が困難であった。その後徐々に増大するにしたがい囊胞が形成されていった(Fig.2)。左右の内頸(Fig.3a)、外頸動脈(Fig.3b)の血管造影検査を行ったが、腫瘍濃染像は認められなかった。左右のA2は右に軽度圧排されていた(Fig.3a)。

【手術所見】左前頭蓋底部に固い被膜に覆われた腫瘍があり、脳実質とは境界が明瞭であった。被膜を切開すると、赤~黄色のゼリー状の内容物が認められ、吸引し内減圧を行いながら腫瘍を被膜ごと一塊にして摘出した(Fig.4)。腫瘍内部には黄色の固い部分も混在しており、比較的易出血性であった。腫瘍が高度に接着していた部分は左肋骨骨板のあたりで、左嗅神経は腫瘍被膜と一塊になって引き伸ばされていた。同部位は骨破壊も認められた。右嗅神経は薄く頭蓋底部に圧排されていたが、腫瘍との癒着はなかった。

【病理組織所見】組織は大小不同の核を有する紡錘型細胞が密に増生しており、palisadingを呈するAntoni Aの部分と腫瘍細胞が粘液基質のなかに疎に存在するAntoni Bが存在した(Fig.5)。また、核によって楕円形の小体を形成するVerocay bodyも認められた。免疫染色ではS100陽性、EMA陰性であり、以上より神経鞘腫と診断した。腫瘍内に正常な嗅神経組織を確認することは出来なかった(Fig.6)。

【術後経過】術後、右嗅覚の障害は認められず、新たな神経障害なく術後7日目に独歩退院となった。

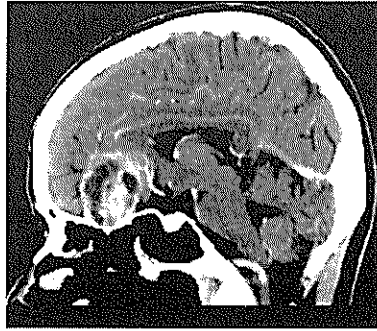


Fig.1a

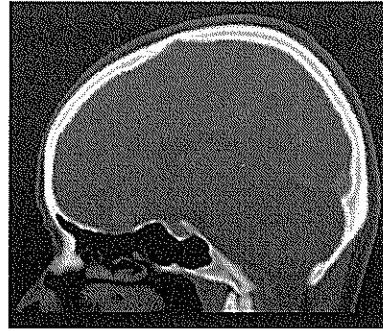


Fig.1b

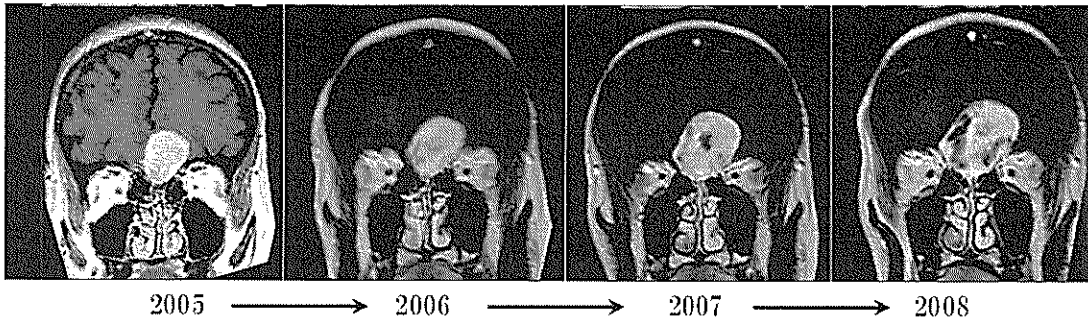


Fig.2

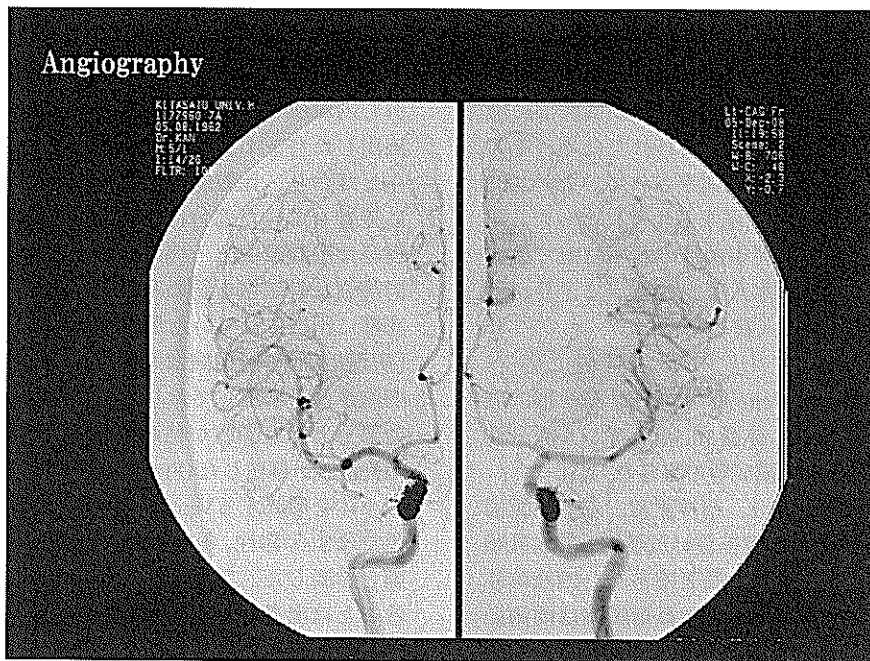


Fig.3a

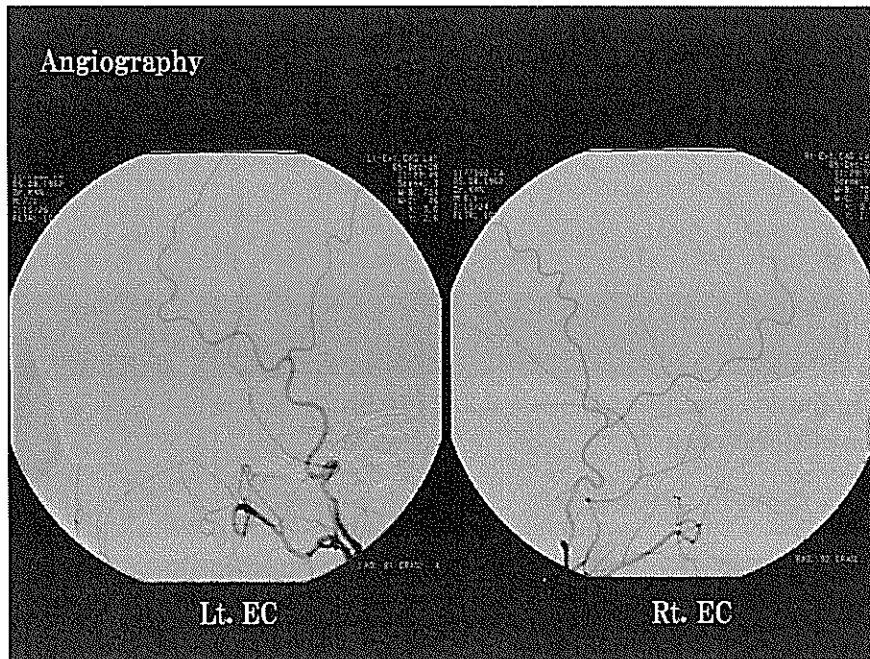


Fig.3b

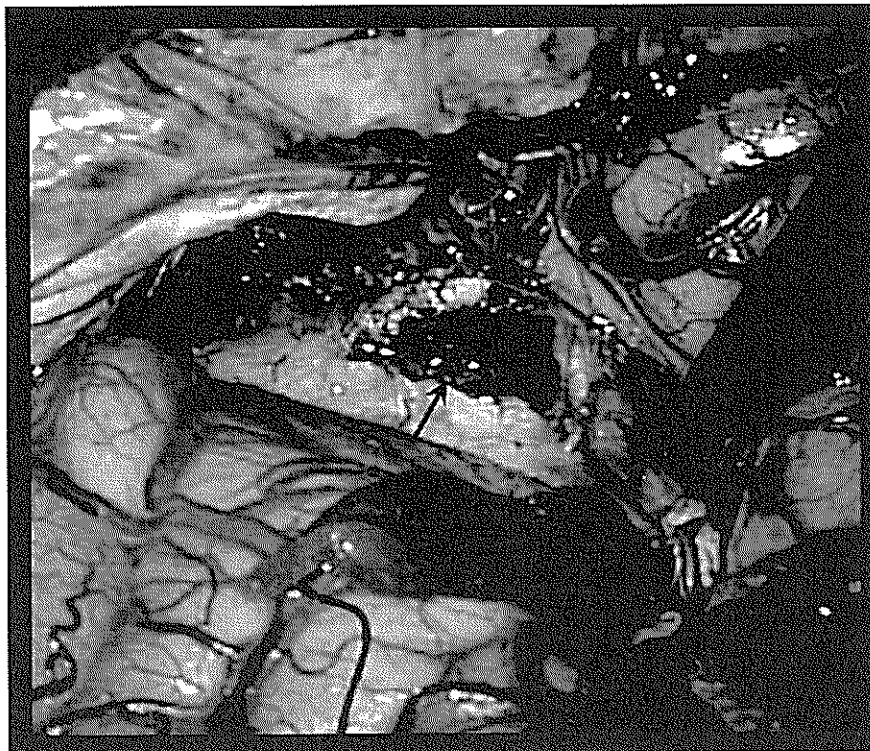
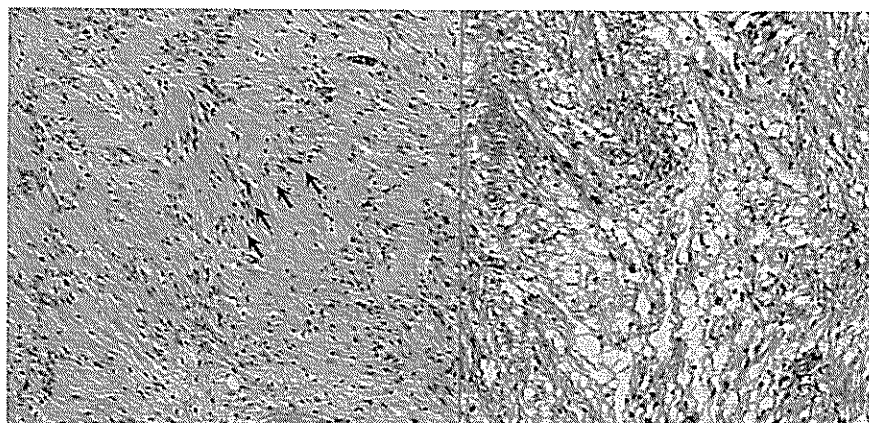


Fig.4

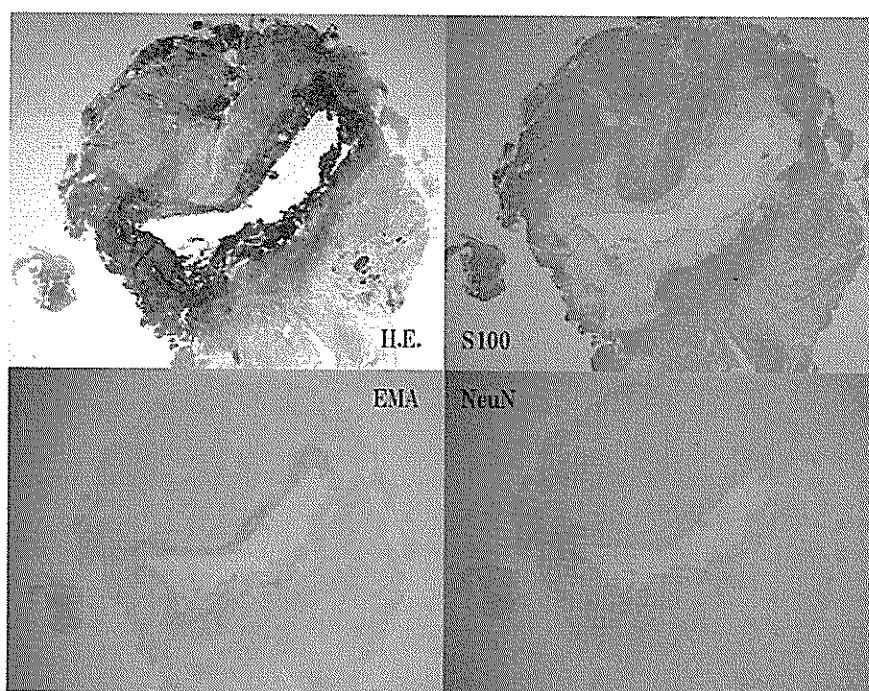
→腫瘍内部はゼリー状





**Fig.5a**  
Antoni A→Palisading

**Fig.5b**  
Antoni B



**Fig.6**

**【考察】**

われわれが渉猟しえた限りでは、1903年にSpiller<sup>3)</sup>らが報告した von Recklinghausen病を有する42歳の男性が前頭蓋底に発生した神経鞘腫の最初の報告である。その後、CT画像などが明記された報告が1973年にViale<sup>4)</sup>らによって報告され、以降自験例を合わせて35例の報告がある<sup>3,5-27)</sup>。

本症例を含めた35例の前頭蓋底神経鞘腫の付着部位は、篩骨篩板が12例と圧倒的に多く、嗅溝7例、部位を同定できないもの5例、鶏冠2例、大脳鎌1例であった。また記載の無いものが8例あった。

前頭蓋底神経鞘腫の発生起源については諸説あり、未だ結論が出ていない。嗅神経から発生するという説と、周囲組織から発生するという説がある。嗅神経由来との説では、嗅球からでる嗅糸は嗅球よりおおよそ0.5mm底部から嗅細胞にかけて神経鞘細胞によって包まれている。この神経鞘細胞が発生起源として考えられる<sup>28)</sup>。また嗅神経は星細胞と神経鞘細胞の特徴を併せ持つ ensheathing cell の存在が指摘されており、これも神経鞘腫の発生母地となりうる<sup>29)</sup>。しかし、一方で嗅神経と直接連続性のない、大脳鎌や嗅溝に接着部位が認められる報告が約半数あるこ

とから、嗅神経以外の周囲構造物に発生起源を求める説もある<sup>28)</sup>。周囲構造物としては、前頭蓋窩に分布する三叉神経(前節骨神経)<sup>29)</sup>、また間葉系軟膜細胞で、これが外胚葉神経鞘細胞へ変化したもの<sup>30-32)</sup>、前頭蓋底血管周囲の神経叢<sup>31)</sup>などが腫瘍付着部位から推測されている。

前頭蓋底神経鞘腫は嗅神経鞘腫と比較すると、比較的若年者に多く、平均年齢32.2であった<sup>1)</sup>。神経線維腫症患者の神経鞘腫は10歳~20歳代の若年に発症するが、前頭蓋底神経鞘腫の35人中3人のみが神経線維腫症であり、神経鞘腫の発生部位が前頭蓋底であっても神経線維腫症の合併が有意に高いとは言えなかった。他の頭蓋内神経鞘腫は女性の率が男性の約2倍と高いが<sup>28)</sup>、前頭蓋底神経鞘腫は男性が多く63%を占めていた<sup>28)</sup>。症状としては前頭蓋底であることから、9例に嗅覚の障害が生じており、7例に頭痛を認めた。また注意欠陥など辺縁系の障害や痙攣を認めた症例もあった<sup>33)</sup>。

前頭蓋底部の腫瘍の鑑別診断として髄膜腫、神経芽細胞腫、転移性脳腫瘍などが考えられる。神経芽細胞腫や転移性脳腫瘍は短期間で急速に増大することが多いので、本症例では否定的であった。髄膜腫は画像上均一な増強効果があり、前頭蓋底に骨肥厚や破壊を生じ、血管造影にて腫瘍濃染像が認められることが多い。本症例は初期のうちは均一な造影を認めていたため、髄膜腫と診断されていた。しかし画像で経過を追うごとに内部が不均一になり嚢胞の形成がみられたこと、血管造影で明らかな腫瘍濃染像がないことより、髄膜腫の特徴がみられなかった。このような腫瘍の場合には、発生頻度は少ないが、神経鞘腫も鑑別に入れる必要がある。

これまでの前頭蓋底部神経鞘腫の画像を記載のあったものとまとめると、嚢胞を伴ったものは27例中9例と少なく<sup>28)</sup>、石灰化は23例中2例とわずか<sup>1)</sup>、またCTでの篩板の侵食は6例中3例の半数に認められた<sup>33)</sup>。

本症例は脊髄小脳変性症を合併していたが、この疾患同士の遺伝子上の関係を示唆する報告は現在まで無く、今後症例を重ねて検討する余地がある。

#### 【結語】

今回我々は前頭蓋底に発生した稀な神経鞘腫を経験した。前頭蓋底髄膜腫とは血管造影などで鑑別が可能ながある。前頭蓋底神経鞘腫の発生には諸説あるが、今後症例を集積し発生起源を検討する必要がある。

#### 【文献】

1) Yu-Seok Choi, Kyung-Su Sung, Young-Jin Song et al: Olfactory Schwannoma-Case Report. J. Korean Neurosurg Soc 45: 103-106, 2009

- 2) 太田富雄, 松谷雅生ら: 脳神経外科学 改訂10版: 金芳堂, 2008
- 3) Spiller WG, Hendrickson WF et al: A report of two cases of multiple sarcomatosis of central nervous system and of one case of intramedullary primary sarcoma of the spinal cord. Am J Med Sci 126: 10-32, 1903
- 4) Viale ES, Pau A, Turtas S et al: Olfactory groove neurinomas. J Neurosurg Sci 17: 193-196, 1973
- 5) Amador AR, Santanja C, Del Pozo JM et al: Olfactory Schwannoma. Eur Radiol 12: 742-744, 2002
- 6) Bando K, Obayashi M, Tsuneharu F et al: A case of subfrontal schwannoma. No Shinkei Geka 20: 1189-1194, 1992
- 7) Boyd JH, Dalsaso TA, Jr Bee CS et al: Subfrontal schwannoma with intracranial mucocele: a case report. Am J Otolaryngol 18: 72-75, 1997
- 8) Christin E, Naville F: A propos de neurofibromatosis centrals. Ann Med 8: 31-50, 1920
- 9) Harano H, Hori S, Kamata K et al: A case report of subfrontal schwannoma (author's transl). No Shinkei Geka 2: 643-647, 1974
- 10) Huang PP, Zagzag D, Benjamin V et al: Intracranial schwannoma presenting as a subfrontal tumor: case report. Neurosurgery 40: 194-197, 1997
- 11) Husain M, Mishra UK, Newton G et al: Isolated olfactory groove neurilemmoma. Surg Neurol 37: 115-117, 1992
- 12) Komoribayashi N, Arai H, Kojo T et al: Subfrontal schwannoma: case report. No Shinkei Geka 33: 601-605, 2005
- 13) Mauro A, Sciolla R, Sicuro L et al: Solitary neurinoma of the anterior cranial fossa. Case report. J Neurosurg Sci 27: 45-49, 1983
- 14) Molter K et al: Uber gleichzeitige cerebrata, medullare und perophere neurofibromatosis. Wendt & Klauwell, 1920
- 15) Murakami M, Tsukahara T, Hatano T et al: Olfactory groove schwannoma, case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 44: 191-194, 2004
- 16) Nagao S, Aoki T, Kondo S et al: Subfrontal schwannoma: a case report. No Shinkei Geka 19: 47-51, 1991
- 17) Praharaj SS, Vajramani GV, Santosh V et al: Solitary olfactory groove schwannoma: case report with review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 101: 26-28, 1999
- 18) Sabel LH, Teeppen JL: The enigmatic origin of olfactory schwannoma. Clin Neurol Neurosurg 97: 187-191, 1995

- 19) Sato S, Toya S, Nakamura T, Ohtani M et al :  
Subfrontal schwannoma : report of a case.  
*No Shinkei Geka* 13 : 883-887, 1985
- 20) Sehrbundt V, Pau A, Turtas S : Olfactory groove  
neurinomas. *J Neurosurg Sci* 17 : 193-196, 1973
- 21) Shenoy SN, Raja A : Cystic olfactory groove  
schwannoma. *Neurol India* 52 : 261-262, 2004
- 22) Tan TC, Ho LC, Chiu HM et al : Subfrontal  
schwannoma masquerading as meningioma.  
*Singapore Med J* 42 : 275-277, 2001
- 23) Timothy J, Chakrabarty A, Rice A et al : Olfactory  
groove schwannoma revisited.  
*Acta Neurochir (Wien)* 141 : 671-672, 1999
- 24) Tsai YD, Lui CC, Eng HL : Intracranial subfrontal  
schwannoma.  
*Acta Neurochir (Wien)* 143 : 313-314, 2001
- 25) Ulrich J, Levy A, Pfister C : Schwannoma of the  
olfactory groove. Case report and review of previous  
cases. *Acta Neurochir (Wien)* 40 : 315-321, 1978
- 26) Vassilouthis J, Richardson AE :  
Subfrontal schwannoma. Report of a case.  
*Acta Neurochir (Wien)* 53 : 259-266, 1980
- 27) Yuen A, Trost N, McKelvie P et al : Subfrontal  
schwannoma : a case report and literature review.  
*J Clin Neurosci* 11 : 663-665, 2004
- 28) Adachi K, Yoshida K, Miwa T et al : Olfactory  
schwannoma.  
*Acta Neurochir (Wien)* 149 : 605-610, 2007
- 29) Doucette R : Glial influences on axonal growth in the  
primary olfactory system. *Glia* 3 (6) : 433-49, 1990
- 30) Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM : Russell DS  
Russell and Rubinstein's pathology of tumors of the  
nervous system. Arnold, New York; Oxford  
University Press London 1998
- 31) Nelson E, Rennels M : Innervation of intracranial  
arteries. *Brain* 93 : 475-490, 1970
- 32) Redekop G, Elisevich K, Gilbert J :  
Fourth ventricular schwannoma Case report.  
*J Neurosurg* 73 : 777-781, 1990
- 33) Hilal A Kanaan, Paul A. Gardner, Gabrielle Yeane et  
al : Expanded endoscopic endonasal resection of  
olfactory schwannoma.  
*J Neurosurg Pediatrics* 2 : 261-265, 2008



# 第37回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科  
菱井 誠人

- 主 題
- 1) 悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み
  - 2) 小児脳腫瘍の病態と治療
  - 3) 診断・治療に苦慮した症例

日 時 : 平成 21 年 4 月 4 日(土) 14:00~18:10

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

TEL : 03-5291-2611

## プログラム

### I. 悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み (発表 10 分 討論 3 分) 14:00~15:10

座 長 千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦

- 1) Rat glioma model を用いた interstitial continuous infusion therapy の有効性の検討  
順天堂大学附属静岡病院 脳神経外科<sup>1)</sup>、Children's Memorial Hospital, Division of Pediatric Neurosurgery, Chicago, Illinois, USA<sup>2)</sup>  
丹下祐一<sup>1)</sup>、近藤聡英<sup>2)</sup>、富田忠則<sup>2)</sup>
- 2) Glioblastoma multiforme に対する IMRT 治療  
—11C-methionine PET と MRI による線量計画の作成と経過観察—  
木沢記念病院 中部療護センター、岐阜大学連携大学院脳病態解析学分野  
三輪和弘、篠田 淳
- 3) 神経膠芽腫に対する IMRT を用いた小分割大線量放射線治療と予防的髄注化学療法の併用療法  
千葉県がんセンター 脳神経外科・放射線治療部  
井内俊彦、幡野和男、堺田 司、小玉貴史、廣野誠一郎
- 4) TMZ 不応悪性神経膠腫にたいする Procarbazine+TMZ 療法の成績  
国立がんセンター 脳神経外科  
成田善孝、宮北康二、百田洋之、四宮あや、渋谷壮一郎
- 5) Low grade oligodendroglial tumor に対する放射線治療待機化学療法による治療効果  
杏林大学医学部 脳神経外科  
永根基雄、小林啓一、清水早紀、塩川芳昭

### II. 小児脳腫瘍の病態と治療 (発表 10 分 討論 3 分) 15:10~15:50

座 長 順天堂大学 脳神経外科 宮嶋雅一

- 1) 閉塞性水頭症を発症した小児期第 4 脳室腫瘍に対する治療戦略  
—頭囲拡大と病理所見、手術時期の考察—  
防衛医科大学校 脳神経外科  
景山寛志、魚住洋一、苗代 弘、南村鎌三、藤井和也、長谷公洋、松本佳久、鈴木隆元、都築伸介、宮澤隆仁、島 克司
- 2) 3 歳以下の Atypical teratoid/Rhabdoid tumor (AT/RT) 6 例の治療予後  
筑波大学 臨床医学系 脳神経外科、同小児科  
高野晋吾、山本哲哉、石川栄一、福島 敬、松村 明
- 3) 髄液中 PLAP を指標とした Germinoma の診断治療と再発予測  
東京女子医科大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、放射線科<sup>2)</sup>  
藍原康雄<sup>1)</sup>、田中雅彦<sup>1)</sup>、前林勝也<sup>2)</sup>、天野耕作<sup>1)</sup>、三橋紀夫<sup>2)</sup>、久保長生<sup>1)</sup>、堀 智勝<sup>1)</sup>

### Ⅲ. 特別講演

16:00~17:00

座長 順天堂大学練馬病院 脳神経外科 菱井誠人

『発がん —温故創新—』

順天堂大学 病理・腫瘍学講座 教授 樋野 興夫 先生

### Ⅳ. 診断・治療に苦慮した症例

(発表8分 討論2分)

17:00~18:10

座長 防衛医科大学校 脳神経外科  
東京女子医科大学 脳神経外科

苗代 弘  
丸山隆志

#### 1) Vanishing tumor の2例

国立がんセンター 脳神経外科

四宮あや、成田善孝、宮北康二、百田洋之、渋谷壮一郎

#### 2) 松果体芽腫の1例 —化学療法およびガンマナイフの効果について—

横浜労災病院 脳神経外科、同 病理部

都築俊介、周藤 高、松永成生、末永 潤、岡村 泰、善積哲也、角田幸雄、長谷川直樹

#### 3) 非典型的な画像所見を呈した germinoma の一例

順天堂大学 脳神経外科

春日千夏、鈴木まりお、野本達哉、石井尚登、宮嶋雅一、新井 一

#### 4) 再発時に悪性化をきたした low grade astrocytoma の1例

東京女子医科大学 脳神経外科

田中雅彦、村垣善浩、丸山隆志、久保長生、堀 智勝

#### 5) 診断に難渋した bithalamic glioma の一例

順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経外科

原 毅、下地一彰、清水 崇、濱野栄佳、堀中直明、菱井誠人

#### 6) 治療に難渋している再発退形成性上皮下腫瘍の一例

杏林大学医学部 脳神経外科

本田有子、永根基雄、小林啓一、平岩直也、塩川芳昭

#### 7) 髄膜腫との鑑別が困難であった前頭蓋底神経鞘腫の一例

北里大学病院 脳神経外科

木島千尋、岡 秀宏、宇津木聡、山崎友也、安井美江、川野信之、藤井清孝

\*参加費として、受付で2,000円頂きます

\*ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます

共催：ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社

## ニューロ・オンコロジーの会 (第1回～第39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 $\beta$ -Interferon療法 (獨協医大脳神経外科 永井政勝)
	特別講演	癌免疫療法の基礎と臨床-今後の展開- (東北大学薬学部衛生化学 橋本嘉幸)
第4回	開催日	H4.12.12 (土)
	世話人	日本大脳神経外科 宮上光祐
	テーマ演題	再発髄膜腫の診断と治療
	教育講演	脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery (国立がんセンター放射線治療部 秋根康之)
	特別講演	悪性髄膜腫 (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 (群馬大第一病棟 中里洋一)
第7回	開催日	H6.4.9 (土)
	世話人	帝京大学医学部附属市原病院脳神経外科 長島 正
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療
	教育講演	癌遺伝子治療の現状と今後の展望-悪性グリオーマ治療を中心に- (国立がんセンター研究所 生物物理部 口野嘉幸)
	教育講演	悪性グリオーマに対する放射線治療の実際 (日本大学医学部放射線科 田中良明)
第8回	開催日	H6.12.10 (土)
	世話人	日本医科大学脳神経外科 高橋 弘
	テーマ演題	悪性脳腫瘍におけるBRMを含めた維持療法
	教育講演	フローサイトメトリーを用いた脳腫瘍のcell kineticsと免疫 (関西医科大学脳神経外科 河本圭司)
第9回	開催日	H7.4.15 (土)
	世話人	順天堂大学脳神経外科 新田泰三
	テーマ演題	悪性グリオーマの手術に関する問題点
	教育講演	肝臓外科手術の進歩 (東京大学第2外科 幕内雅敏)
	特別講演	癌免疫の進歩 (順天堂大学医学部免疫学 奥村 康)
第10回	開催日	H7.12.9 (土)
	世話人	筑波大学脳神経外科 吉井與志彦
	テーマ演題	悪性グリオーマの治療評価診断と治療法の選択
	一般演題	悪性グリオーマ全般について
	教育講演	TI-20ISPECTによる腫瘍診断-脳腫瘍への応用を含めて- (金沢大学医学部核医学科 利波紀久)
教育講演	DNA修復と神経系 (放射線医学総合研究所 佐藤弘毅)	

第11回	開催日	H8.4.6 (土)
	世話人	神奈川県立がんセンター脳神経外科 久間祥多
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する化学療法-各施設のプロトコールについて-
	一般演題	悪性グリオーマに対するその他の非手術的治療
	教育講演	統計的検定の結果をどう解釈するか (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 橋 敏明)
教育講演	感受性試験を基にした脳腫瘍の化学療法 (金沢大学がん研究所 化学療法部 田中基裕)	
第12回	開催日	H8.12.7 (土)
	世話人	昭和大学脳神経外科 松本 清
	テーマ演題	高齢者 (70 歳以上) の髄膜腫に対する治療
	一般演題	高齢者の脳腫瘍治療における現況
	教育講演	良性脊髄髄外腫瘍の治療の問題点について・・・特に頭蓋内髄膜腫・神経鞘腫との比較について・・・ (東京都立神経病院脳神経外科 高橋 宏)
教育講演	脳腫瘍におけるアポトーシスの意義 (佐賀医科大学脳神経外科 田淵和雄)	
第13回	開催日	H9.4.12 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科 大谷光弘
	テーマ演題	Low grade glioma に対する adjuvant therapy の適応と timing について
	一般演題	Low grade glioma の興味ある症例
特別講演	T 細胞に認識されるヒトメラノーマ抗原の単離同定と免疫遺伝子治療への臨床応用 (Surgery Branch, National Cancer Institute, NIH 河上 裕)	
第14回	開催日	H9.12.13 (土)
	世話人	東京医科大学脳神経外科 秋元治朗
	テーマ演題	神経細胞系腫瘍の臨床
	テーマ演題	再発悪性グリオーマに対する治療選択
特別講演	『癌化学療法の分子標的-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
	テーマ演題	脳腫瘍 (原発・再発) に対する新しい治療の試み
特別講演	『変異型ウイルスを応用した脳腫瘍の遺伝子治療』 (慶應義塾大学生理学教室 矢崎貴仁)	
第16回	開催日	H10.12.12 (土)
	世話人	自治医科大学脳神経外科 篠田宗次 増沢紀男
	テーマ演題	グリオーマ治療耐性とその対策
	テーマ演題	悪性グリオーマ gradeIII の治療方針
特別講演	『アデノ随伴ウイルス (AAV) を利用した遺伝子導入法とその遺伝子治療への応用』 (自治医科大学 血液学講座・遺伝子治療研究部 小澤敬也)	
第17回	開催日	H11.4.10 (土)
	世話人	東京大学脳神経外科 藤巻高光
	テーマ演題	転移性脳腫瘍とどう闘うか
	テーマ演題	ependymoma の臨床像・その他
特別講演	『悪性脳腫瘍髄腔内播種に対する髄腔内化学療法』 (熊本大学脳神経外科 河内正人)	
第18回	開催日	H11.12.11 (土)
	世話人	横浜市立大学医学部附属浦舟病院脳神経外科 林 明宗
	テーマ演題	その他の稀な腫瘍 (1) 脊髄 (髄内) 腫瘍 (2) 母斑症 (Phacomatosis) に合併する脳腫瘍
	テーマ演題	QOL を重視したグリオーマの治療
	特別講演	『本邦における von Hippel-Lindau 病の実態と遺伝子異常: 遺伝子異常と腫瘍発生のメカニズム』 (高知医科大学泌尿器科 執印太郎)
特別講演	『悪性リンパ腫の治療-自施設の経験を中心に-』 (神奈川がんセンター第四内科 児玉文雄)	
第19回	開催日	H12.4.8 (土)
	世話人	千葉県がんセンター脳神経外科 大里克信
	テーマ演題	小児悪性脳腫瘍の診断と治療: 症例報告も含む
	テーマ演題	グリオーマに対する放射線照射範囲と照射法についての工夫: 有用性と副作用
	テーマ演題	その他、最近経験した興味ある症例について
特別講演	『神経芽細胞腫における発がんと進展の分子機構』 (千葉県がんセンター生化学研究部 中川原 章)	



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 西尾和人)
教育講演 II	『脳腫瘍の MRI 診断』(杏林大学 放射線科 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 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 $\alpha$ 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 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
	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 稲澤譲治)
第29回	開催日	H17.4.2 (土)
	世話人	日本大学脳神経外科 吉野篤緒
	テーマ演題	悪性神経膠腫における最新の知見
	テーマ演題	間脳下垂体腫瘍における現状と展望
	特別講演	『癌のシステムバイオロジー』(株式会社ソニーコンピュータサイエンス研究所 白石哲也)
第30回	開催日	H17.12.3 (土)
	世話人	国立がんセンター中央病院脳神経外科 渋井壮一郎
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の基礎研究
	テーマ演題	悪性グリオーマに対するプロトコールと治療成績
	特別講演	『がん治療開発における臨床試験デザイン』(国立がんセンター情報研究部/JCOG データーセンター 東京大学大学院医学研究科 生物統計学/疫学・予防保健学 吉村健一)
第31回	開催日	H18.4.1 (土)
	世話人	日本医科大学付属第二病院 脳神経外科 高橋 弘
	テーマ演題	悪性グリオーマ克服に向けた診断・治療の工夫
	テーマ演題	治療に困難をきわめた傍鞍部腫瘍症例
	特別講演	『腫瘍標的アデノウイルスベクターの開発』(国立がんセンター研究所 がん宿主免疫研究室 青木一教)
第32回	開催日	H18.12.2 (土)
	世話人	昭和大学医学部脳神経外科 泉山 仁
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する temozolomide の有用性・将来性 (temozolomide 以外の新たな治療法も含めて)
	テーマ演題	悪性リンパ腫の治療法の進歩と現況
	特別講演	『悪性脳腫瘍に関する最新の MRI 診断』 (Department of Radiology, University of Iowa Hospitals & Clinics Assistant Professor 森谷聡男)
第33回	開催日	H19.4.7 (土)
	世話人	慶應義塾大学脳神経外科 吉田一成
	テーマ演題	脳腫瘍治療の基礎研究：臨床応用への展望
	特別講演	『抗がん剤作用の分子機構』(慶應義塾大学医学部 先端医学研究所 遺伝子制御研究部門 佐谷秀行)
	特別講演	『再発性髄膜腫に関する病理診断上の問題点』-MIB-1 および従来の染色法で再発がどこまで予測できるか- (メイヨークリニック 岡崎春雄)
第34回	開催日	H19.12.1 (土)
	世話人	東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科 清木義勝
	テーマ演題	髄膜腫の診断と治療上の問題点
	特別講演	『再発性髄膜腫に関する病理診断上の問題点』-MIB-1 および従来の染色法で再発がどこまで予測できるか- (メイヨークリニック 岡崎春雄)
	特別講演	『再発性髄膜腫に関する病理診断上の問題点』-MIB-1 および従来の染色法で再発がどこまで予測できるか- (メイヨークリニック 岡崎春雄)
第35回	開催日	H20.4.5 (土)
	世話人	埼玉医科大学国際医療センター 脳・脊髄腫瘍科 西川 亮
	テーマ演題	診断・治療に苦慮した症例、臨床研究
	特別講演	『がん薬物療法とバイオマーカー研究』 (埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター 西山正彦)
	特別講演	『がん薬物療法とバイオマーカー研究』 (埼玉医科大学国際医療センター トランスレーショナルリサーチセンター 西山正彦)

第36回	開催日	H20.12.6 (土)
	世話人	帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科 松野 彰
	テーマ演題	悪性脳腫瘍の病態と治療戦略
	テーマ演題	間脳下垂体腫瘍の基礎と臨床
	特別講演	『神経幹細胞を用いた悪性グリオーマの遺伝子治療』(浜松医科大学 脳神経外科学 難波宏樹)
第37回	開催日	H21.4.4 (土)
	世話人	順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科 菱井誠人
	テーマ演題	悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み
	テーマ演題	小児脳腫瘍の病態と治療
	特別講演	『発がん -温故創新-』(順天堂大学 病理・腫瘍学講座 樋野興夫)
第38回	開催日	H21.12.5 (土)
	世話人	自治医科大学さいたま医療センター 脳神経外科 篠田宗次
	テーマ演題	悪性グリオーマに対する新薬アルキル化剤を中心とした治療とその他の治療との比較
	テーマ演題	悪性脳腫瘍治療後の患者管理 - 再発治療から末期治療 -
	特別講演	『AAVベクターによる遺伝子治療』(自治医科大学 内科学講座 神経内科部門 村松慎一)
第39回	開催日	H22.3.27 (土)
	世話人	千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦
	テーマ演題	悪性脳腫瘍における研究から臨床へのtranslation
	テーマ演題	転移性脳腫瘍に対する治療戦略
	特別講演	『脳腫瘍に対する新しい放射線治療の最前線』 (名古屋市立大学大学院 医学研究科 生体総合医療学講座 放射線医学分野 芝本雄太)



# 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2,000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18年12月2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)

E-mail neurooncol@nij.twmu.ac.jp

# ニューロ・オンコロジーの会 世話人一覧

平成 22年 12月

世話人	施設
秋元 治朗 (会計)	東京医科大学付属病院
足立 好司	日本医科大学武蔵小杉病院
井内 俊彦	千葉県がんセンター
泉山 仁	昭和大学藤が丘病院
岡 秀宏	北里大学医学部脳神経外科
篠田 宗次	古河赤十字病院
渋谷 壮一郎	国立がん研究センター中央病院
常喜 達裕	東京慈恵会医科大学脳神経外科
周郷 延雄	東邦大学医療センター大森病院
高野 晋吾	筑波大学附属病院
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	埼玉医科大学国際医療センター
林 明宗	神奈川県立がんセンター
菱井 誠人	順天堂大学附属練馬病院
藤巻 高光	埼玉医科大学病院
松野 彰	帝京大学ちば総合医療センター
丸山 隆志	東京女子医科大学病院
水本 斉志	筑波大学附属病院
村垣 善浩 (代表世話人)	東京女子医科大学病院
吉田 一成	慶應義塾大学病院
吉野 篤緒	駿河台日本大学病院

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

E-mail: neurooncol@nij.twmu.ac.jp

田中雅彦

## 編集後記

第37回 ニューロ・オンコロジーの会が終了し、大変遅くなりましたが、Neuro-Oncology Vol 19, No1, 2009ができあがりました。

今回の研究会会長は、順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科 菱井誠人先生で、特別講演は『発がん -温故創新-』と題して順天堂大学 病理・腫瘍学講座 教授 樋野興夫にご講演を頂きました。今回も1)悪性神経膠腫に対する新たな治療の試み、2)小児脳腫瘍の病態と治療、3)診断・治療に苦慮した症例、で多数の演題が発表され熱心な討論が行われました。

本会は毎回機関誌を発刊し、先生方のご発表をまとめておりますが、出版が遅れ遅れになり、ご迷惑をお掛け致しております。事務局としても努力いたしますので、何卒ご協力の程、宜しく御願ひ致します。

すでに、本研究会の第38回は2009年12月5日に自治医科大学さいたま医療センター 脳神経外科 篠田宗次先生の会長にて、第39回は2010年3月27日に千葉県がんセンター 脳神経外科 井内俊彦先生の会長にて、第40回は2010年12月4日に東京医科大学 脳神経外科 秋元治朗先生の会長にて開催され、現在、順次機関誌を編集中であります。

本会ならびに機関誌発刊に、皆様のさらなるご協力を御願ひ致します。

(事務局)

## Neuro-Oncology (Tokyo) Vol 19 No 1. 2009

2011年11月 発行

編集・発行 / ニューロ・オンコロジーの会  
日本化薬株式会社