

脳腫瘍に対する新しい高精度放射線治療

名古屋市立大学 大学院医学研究科 放射線医学分野

芝本 雄太

【はじめに】

放射線はDNAに障害を与えることによって細胞を死に至らしめる。したがって放射線療法は、奏功すれば癌を根治できる治療法である。放射線療法には概して副作用が少なく、がん病巣を切らずに治癒させることによって、高いQOL (quality of life) をもたすことができる。これまで、脳腫瘍以外に、頭頸部癌、食道癌、肺癌、乳癌、子宮癌などの多くの癌に対して、重要な役割を果たしてきたが、その割には外科手術の影に隠れて正しい認識がなされてこなかったと言える。これは多くのがんで手術が第一選択と信じられてきたことにもよるが、一方では旧式の放射線治療では、正常部分にも放射線が同じように照射されてしまう、という欠点があったことも原因している。欧米では癌患者の約60~70%がなんらかの形で放射線治療を受けているのに対し、日本ではその比率は25%程度と推定され、大きな格差が存在する。しかし、近年は放射線治療の進歩が著しく、病巣部を狙い撃つ高精度照射装置がいくつか登場してきており、日本でも徐々に注目を集めるようになってきた。今後は、化学療法との併用も含めて、“切らずに治す”癌治療において重要な役割を担っていくことが期待される。本講演では脳腫瘍に対する最新のハイテク放射線治療や今後発展が期待される粒子線治療、ホウ素中性子捕獲療法などについて紹介する。

【新しい放射線治療のモダリティと脳腫瘍への応用】

放射線治療においては、近年、定位照射、強度変調放射線治療 (IMRT)、粒子線治療等の新しいモダリティが登場してきた。前二者は、コンピューター制御下に病巣部を狙い撃ちする高精度放射線治療法で、ピンポイント照射ともいわれる。定位照射は、小さい病変に対して多方向から狙い撃つ照射法であり、IMRTは定位照射の対象より大きくて不整形の病巣に対して、その形状に合わせて照射を行うものである。これらの新しい治療法は最新型の直線加速器 (リニアック) を用いても可能であるが、そのための専用機もいくつか存在する (Fig.1)。

定位照射の始まりは、ガンマナイフであり、日本では1990年代初めに導入された。ガンマナイフは現在本邦では50施設余に設置されており、多発性脳病変の治療において圧倒的に有利である。正確な治療のために、頭部のフレーム固定が必要であり、通常治療は1回の照射で行われる。治療が1回で終了することは特長であるが、悪性病変に対しては生物学的効果の点で不利な場合もある¹⁾。一方、ロボットを使用したサイバーナイフは20施設余で稼働している。ガンマナイフのようなフレーム固定が必要でないため、頭部病変で分割照射が必要な場合、特に有用であり、頸部の種々の病変に対しても適用している。我々は、聴神経腫瘍の定位照射にサイバーナイフによる分割照射を好んで用いており、辺縁22.5Gy/5分割から開始して、現在は27.5Gy/5分割の治療を行っているところである。これまでに問題となるような有害事象を認めておらず、腫瘍の制御効果も良好な印象を得ている。現在は体幹部の治療に対して応用可能なバージョンアップがなされており、脊椎・傍脊椎病変などの治療に有用であるが、肺、肝臓や前立腺の治療のためには、金属マーカーを挿入する必要があることが、普及の妨げとなっている。

トモセラピーは大型のCT構造をもった治療装置で、治療前に毎回CT撮影をして位置精度を高めるとともに、360°のあらゆる角度からの照射が頭尾方向に連続して可能である²⁾。頭部・体幹部の多発性の腫瘍に対しても十分に対応できるほか、全骨髄照射のような高度な治療が可能である。2005年8月に本邦へ導入 (帯広市北斗病院) されたが、現在は全国16病院で18台が稼働している。グリオーマに対しては、我々はsimultaneous integrated boost法³⁾を用いたIMRTを施行している。Iuchiら³⁾のような8分割による治療ではなく、通常30分割を用いているが、腫瘍塊の部分は1回2.5Gy、腫瘍の周辺部分までは2Gy、腫瘍から3~4cmマージンの部分までは1.7~1.8Gyとし、それぞれに対して計51~75Gy程度の照射を行っている。トモセラピーは定位照射も施行でき、最近、我々は頭蓋底腫瘍に対して10分割の定位照射を行っている。線量は38または40Gyを用いているが、サイバーナイ

フの27.5Gy/5分割に比較しても、聴神経鞘腫や顔面神経鞘腫において、腫瘍の縮小が速い印象を持っている。Fig.2に聴神経腫瘍のトモセラピー(40Gy/10分割)による治療例の経過を示す。照射後6ヶ月で内部が壊死状となり、9ヶ月目で腫瘍の縮小が認められている。その後も腫瘍はさらに軽度縮小し、2年経過し

た現在、良好な経過を辿っている。またトモセラピーでは、全脳照射に加えて、腫瘍部分に同時ブーストを行うことが容易に可能である⁴⁾。さらに毛根への線量を落として、脱毛を防いだ全脳照射も可能と考えられ、我々も近い将来に検討を開始する予定である。



Fig.1

左上：ガンマナイフ治療装置(Type C、名古屋共立病院設置)
右上：サイバーナイフII治療装置(津島市民病院設置)
左下：トモセラピー(MDアンダーソンがんセンターオーランド設置)
右下：リニアック定位照射システム(名市大病院設置)

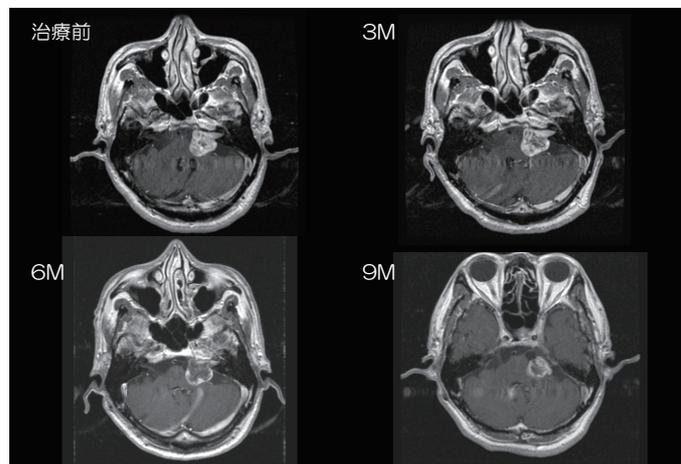


Fig.2

聴神経腫瘍に対するトモセラピー(4Gy x 10回)の1例。6ヶ月後に内部が壊死状となり、9ヶ月後に縮小が認められる。

他に、通常のリニアックを高精度放射線治療用にシステム化したノバリスも優れた治療機器であり、徐々に普及しつつある。ノバリスはガンマナイフのようなフレーム固定を必要としないため、我々は大きめの腫瘍に対して、分割定位照射目的でノバリスを使用している。高精度放射線治療装置は、それぞ

れのシステムが特徴をもっており、各装置にはその治療に適した疾患が存在するといえる。Table1には種々の高精度放射線治療装置に対する著者の評価を示す。どの装置が最高というような評価はしがたいが、IMRTに関してはトモセラピーが最も優れていることは疑いのないところである。

トモセラピーなどを用いたIMRTによって、脳への照射に関して新しい考え方が発生してきている。一つは海馬への線量を落とした全脳照射であり、もう一つは神経幹細胞を温存するためのIMRT/定位照射である^{5,6)}。これらの治療の成績はまだこれからであり、プロスペクティブに評価されていくであろう。一方では、著者らが行った最近の臨床研究においては、転移性脳腫瘍患者に対する2Gy、20回の全脳照射では、認知症はそれほど高い頻度では起こらないと言う結果が示されているが⁷⁾、海馬や神経幹細胞領域への線量を少し低減すれば、さらに全脳照射は安全

に照射することができるといえるであろう。

脳腫瘍に始まった定位照射は近年体幹部へも適応が拡大しており、I期非小細胞肺癌、転移のない肝癌、孤立性の肺転移、肝転移、で3cm以下のものは体幹部定位照射の好適応である。Fig.3にはI期非小細胞肺癌に対する定位照射の方法と治療例を示す。このように、定位照射によって腫瘍の局所制御を得ることは高い確率で可能となっており、手術可能例に対する定位照射の成績は、手術成績に優るとも劣らないものが報告されつつある^{8,9)}。

Table 1

高精度放射線治療装置の比較

装置	定位照射						
	頭部	体幹部	分割	多発病変	不整形病変	大病変	IMRT
ガンマナイフ	◎	X	X	◎	◎	X	X
サイバーナイフ	◎	△	○	△~○	◎	○	△
ノバリス	◎	◎	◎	△	○	○	○~◎
トモセラピー	○	○	◎	◎	◎	◎	◎
リニアックスシステム	○	◎	X,◎*	△	△	△~○	○

*フレーム使用の場合はX、フレーム非使用の場合は◎。

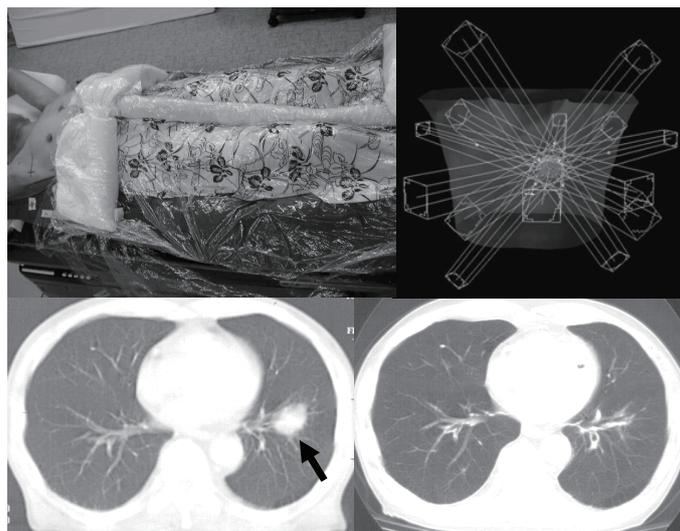


Fig.3

I期肺癌に対する体幹部定位照射。

左上：患者固定の様子。右上：ビーム図。

左下：治療(12Gy x 4回)前。右下：6ヶ月後。

【粒子線治療の役割】

中枢神経系以外では、X線に代わって、X線よりも生物効果が大きい炭素イオン線とターゲットの部位でエネルギーを放出して消滅する陽子線とが注目を集めるようになってきている。脳腫瘍への応用が期待されるが、炭素線は正常脳組織に対する生物学的効果比 (relative biological effectiveness) が大きいため、有害事象の懸念があり、広く検討されるに至っていない。一方、陽子線は悪性神経膠腫に対して、臨床的に検討されており、結果が待たれているところである。頭蓋底腫瘍に対しては良い適応であり、2012年には保険適応が期待される場所である。全脳脊髄照射においては、陽子線の線量分布は好適であり、内臓への被曝をほぼゼロにすることができる。今後、種々の脳腫瘍に対して、検討されていくことが期待される。

陽子線・炭素線以外では、ホウ素中性子捕獲療法 (boron neutron capture therapy, BNCT) も最近注目を集めている。腫瘍部分に集積しやすいホウ素化合物を人体に投与して、腫瘍細胞内に分布したところで熱中性子あるいは熱外中性子の照射を行う。そこで強い殺細胞効果を有するが細胞1個分の飛程しかない α 線とリチウム線が発生するので、ホウ素を取り込んだ癌細胞を選択的に破壊することができるという治療である。原理的には大変優れたものであるが、これまでは実施に原子炉の中性子源が必要であったため、広く普及するに至らず、研究的な施行のみであった。しかし、最近、小規模なサイズの中性子加速器が登場してきつつあるため、病院に設置して施行が可能となる新しい治療として、注目されるようになった。今後はこのような小型化中性子発生装置の確立と、まだ海外で使用されていない医療機器の国内使用許可等の問題をクリアして、今後の放射線治療の発展に一役買うことが期待されるであろう。

【今後の放射線治療】

放射線治療の歴史を辿ると、1950年代にガンマ線発生装置であるコバルト60の登場によって深部治療が可能となり、その後、より高性能の直線加速器の登場によりさらに発展を遂げた。しかし、X線やガンマ線は、体内を突き抜けて行くものであり、照射のターゲットの後ろの正常部分に大きな線量が照射されてしまうという本質的な欠点を有している。これに対して、陽子線はターゲットのところでストップするという極めて優れた性質を有し、炭素線もターゲットの後方部分への照射はX線に比べてわずかである。粒子線装置は大きく高価なものであったが、はるかに小型で安価のものが開発されつつある。科学の進歩によって粒子線装置が容易に導入できるようになれば、X線を中心とする放射線治療は、今後、

陽子線がベースになっていくことが期待できるであろう。そして、いくつかのより難しい腫瘍に対しては、炭素線やBNCTで対応して治療率を上昇させていくことが期待される。頭蓋内病変に対しては、ガンマナイフやサイバーナイフの小回りのきき方には、粒子線は容易には取って代われないと思われるので、これらの装置は引き続き役割を果たしていくであろう。トモセラピーは陽子線トモセラピーとなって、さらに重要な役割を全身の疾患に対してになうこととなるであろう。このようにして、放射線治療の発展はさらに続いて行くことがおおいに期待されるものである。

【文献】

- 1) 芝本雄太：ガンマナイフ治療の放射線生物学的意義. ガンマナイフの臨床(木田義久編), p21-23, メディカ出版, 2008.
- 2) 芝本雄太, 小田京太, 杉江愛生, 三村三喜男：ハイテク放射線治療装置トモセラピーの概要と最新動向. 現代医学 54:461-466, 2007.
- 3) Iuchi T, Hatano K, Narita Y, 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: 1317-24, 2006.
- 4) Tomita N, Kodaira T, Tachibana H, et al: Helical tomotherapy for brain metastases: dosimetric evaluation of treatment plans and early clinical results. Technol Cancer Res Treat 7: 417-424, 2008.
- 5) Ghia A, Tome WA, Thomas S, et al: Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 971-977, 2007.
- 6) Barani IJ, Cuttino LW, Benedict SH, et al: Neural stem cell-preserving external-beam radiotherapy of central nervous system malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68: 978-985, 2007.
- 7) Shibamoto Y, Baba F, Oda K, et al: Incidence of brain atrophy and decline in mini-mental state examination score after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases: a prospective study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72: 1168-1173, 2008.
- 8) Onishi H, Shirato H, Nagata Y, et al: Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. J Thorac Oncol 2 (7 Suppl 3): S94-100, 2007.

- 9) Baba F, Shibamoto Y, Tomita N, Ikeya-Hashizume C, Oda K, Ayakawa S, Ogino H, Sugie C. Stereotactic body radiotherapy for stage I lung cancer and small lung metastasis : evaluation of an immobilization system for suppression of respiratory tumor movement and preliminary results. *Radiat Oncol* 4 : article 15, 2009.

当科における転移性脳腫瘍に対し 開頭手術を優先させた治療成績の検討

Clinical Outcome of Patients with Brain Metastases Treated
by Surgical Treatment as a First Priority

東京慈恵会医科大学附属柏病院 脳神経外科

田中 俊英、坂本 広喜、加藤 直樹、荒井 隆雄、長谷川 譲

【背景】

日本癌学会の癌統計によると転移性脳腫瘍の年次推移は増加傾向にあるのに対し、日本脳神経外科学会による日本脳腫瘍統計では横ばいである。このことは、分子標的治療薬により癌治療が飛躍的に進歩したことにより転移性脳腫瘍が増加したためと考えられるが、脳神経外科医が転移性脳腫瘍を治療する機会が増えていないことを意味する。その背景として、通常転移性脳腫瘍の患者は他科から依頼されるが、頭蓋内腫瘍であるにもかかわらず脳神経外科医に紹介されないことが多い。むしろ放射線治療が優先されるため放射線科医に依頼はあっても脳神経外科医に紹介されることは少ないことが考えられる。

また原発癌の治療経過中に転移性脳腫瘍が発見されると治療が断念されることも多い。その理由として脳血液関門が大きな障壁となり、患者のQOLが低下すると化学療法への適応外となるからである。また

転移性脳腫瘍に対する標準的治療ガイドラインは未だ確立されておらず、施設間で治療方針に一定の見解がみられない。外科手術については、グリオーマと比較すると転移性脳腫瘍は正常脳との境界が明瞭であることから摘出術は比較的容易である。このため当施設では転移性脳腫瘍に対して可能な限り開頭手術を優先した治療方針としており、これまで80例の開頭手術症例を経験した。本稿では当科における治療成績を報告する。

【患者背景】

対象は、2003年7月から2010年3月までに東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科で治療した133例である。その内訳は男性69例、女性64例であり、平均年齢は61.9歳(29歳から92歳)であった。患者背景はTable 1に示す。

Table 1

characteristic	Method of treatment		p value
	Surgery (n=80)	Non-surgery (n=53)	
Age	60 ± 11	65 ± 14	
Sex ;			
Male	39	30	
Female	41	23	0.725 *
Site of primary cancer			
Lung	17	20	
Breast	16	6	
Colorectal	7	7	
Kidney	4	4	
Gastrointestinal	12	7	
Ovary/uterus	11	2	
Other	13	7	
Medial preoperative KPS	78.1	75.6	n.s. **
Median time to meta (mons.)	49.4	52.5	n.s. **
No. of tumors			
Single	45	20	
Multiple	35	33	0.0160 *
Radiation/gamma knife			
WBRT	43	19	
γ-knife	12	16	
WBRT & γ-knife	7	0	
none	18	18	

基本的には画像上、径3cm以上あるいは径2cmでも perifocal edemaを伴っているなどmass effectを呈している症例に対しては、たとえ多発性病変であっても開頭手術を優先させている。代表症例をFig.1に示す。単発病変であれば開頭手術が第一選択となり、その後はガンマナイフあるいは全脳照射を行うのが原則である。多発性病変であってもmass effectを呈するテ

ント上同側に限局した腫瘍の場合、一期的に開頭腫瘍摘出術を行った後、径2cm以下の小さな残存腫瘍に対してガンマナイフを行う。またテント上下にわたって存在する場合には、二期的に開頭手術を行うこともある。また粟粒状の多発病変を含む巨大嚢胞性腫瘍の場合、cyst punctureしOmmaya reservoirを留置した後、全脳照射を行う。

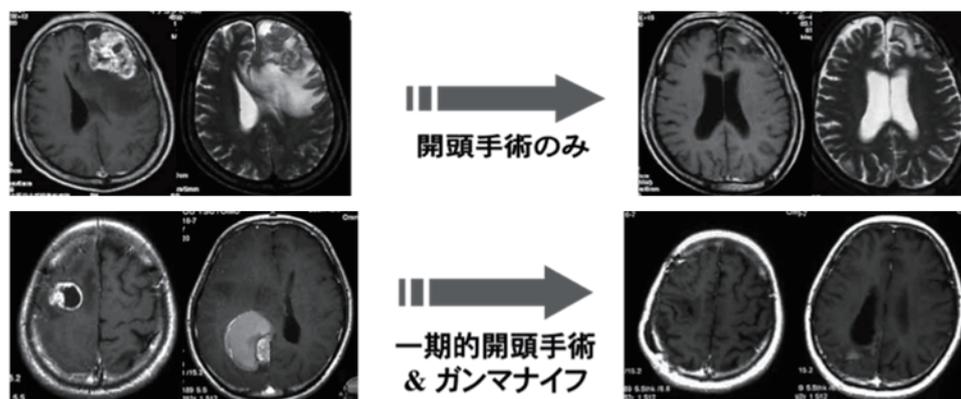


Fig.1

【転移形式と診断期間および生命予後】

原発巣と転移性脳腫瘍が診断されるパターンにはTable2に示す如く、4通りある。月単位で原発巣に続いて転移巣が発見される場合(type I)、原発巣と転移巣が同時期に発見される場合(type II)、転移巣が先行する場合(type III)、年単位の潜伏期間の後原発巣に続いて転移巣が発見される場合(type IV)の4つに分類される。Table3に示す如く原発巣ごとにtype分類すると乳癌、子宮癌、卵巣癌はtype IVが多かったのに

対し、肺癌はtype II, IIIが多い傾向が認められた。また原発巣から脳転移が診断されるまでの期間は肺癌、乳癌、大腸癌、子宮癌は概ね50ヶ月から55ヶ月であるのに対し、卵巣癌は26ヶ月と最短であり、腎臓癌は74.8ヶ月と最長であった(Table4)。脳転移が診断されてからの生命予後は、肺癌が3.3ヶ月と最短であり、大腸癌、食道癌、胃癌が5ヶ月と短く、乳癌、卵巣癌、腎臓癌が18~19ヶ月と長かった。

Table2

At first diagnosis			
	Primary tumor	Metastases	Recurrence of metastases
I	+	0	months
II	+	+	
III	0	+	
IV	+	0	years
V*	+	+	

* Metastases regress when primary tumor removed :Renal carcinoma, rare

Table3

Pattern of metastases	I	II	III	IV
Lung	4	12	11	4
Breast	4	0	1	16
Colon/rectal	1	0	3	7
RCC	1	1	2	3
Esophagus/Gastric	5	3	2	7
Uterus/Ovary	1	0	0	11
Other	3	0	3	6
total	19	16	22	54

Table4

Latent period	Interval between primary & brain meta	Interval between brain meta & death
Lung	55.7 months	3.3 months
Breast	53.8 months	19.0 months
Colon/Rectal	55.8 months	5.1 months
RCC	74.8 months	17.9 months
Esophagus/Gastric	36.7 months	5.0 months
Uterus	53.9 months	11.5 months
Ovary	26.4 months	18.0 months

【転移性脳腫瘍の概要】

当科における転移性脳腫瘍症例の概要をFig.2に示す。原発巣は、肺癌27.8%、乳癌16.5%、大腸・直腸癌10.5%、胃癌7.5%、食道癌6.8%、腎癌・子宮癌6.0%の順であった。教科書的には通常肺癌が半数近く占めるが、当科では消化器癌や婦人科癌の症例が多く、その分布にばらつきがみられる傾向がある。

脳転移病巣の局在についてはFig.3に示す如く、前頭葉43.1%と最も多く、頭頂葉16.5%、小脳13.7%、側頭葉10.8%、後頭葉8.6%の順であった。脳転移病巣の数は48.9%が単発であり、5個以上の多発病変が24.1%を占めていた。

頭蓋外の活動性病変の有無については、71.4%に何

らかの治療を要する転移性病変が存在していた。RPA分類による患者のQOLを検討すると手術群では、class I 25%、class II 43.8%、class III 31.3%であったのに対し、非手術群では、class I 8.4%、class II 56.6%、class III 34%であった (Fig.4)。治療前後のKPSを比較すると手術群の方が改善される症例が多く (Fig.5)、中枢神経死の頻度も手術群では38.5%であったのに対し、非手術群では67.9%であった (Fig.6)。

Overall survivalは、手術群ではmedian survivalが10ヶ月であり、非手術群の4.5ヶ月に比べ有意に延命効果が認められた。RPA class I 15.6ヶ月、class II 7ヶ月、class III 3.8ヶ月であった (Fig.7)。

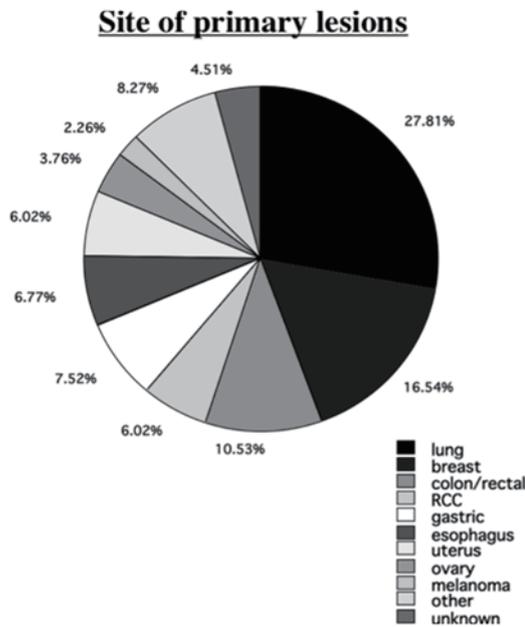


Fig.2

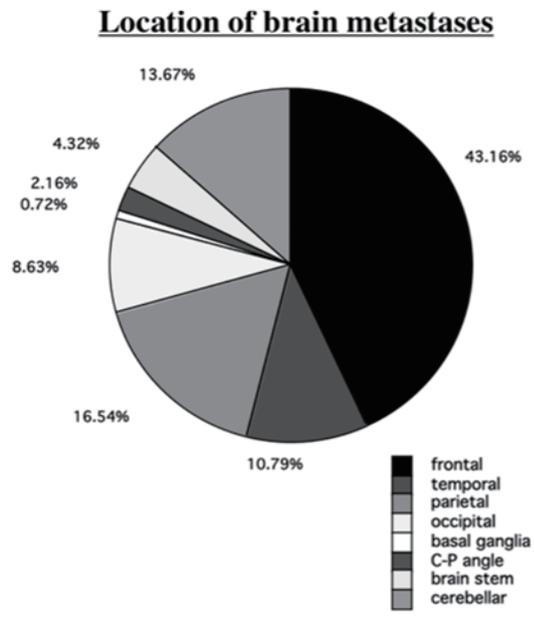


Fig.3

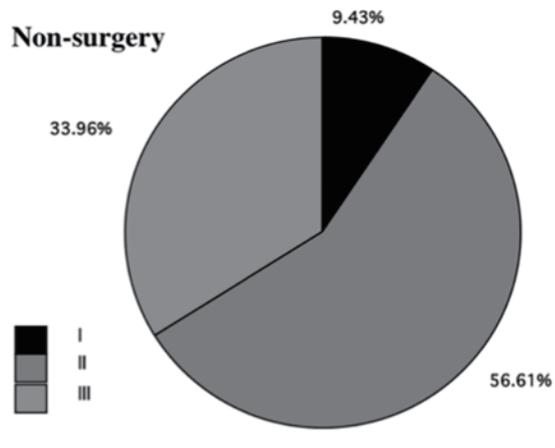
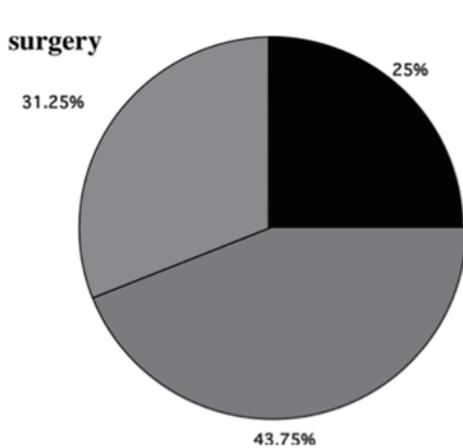


Fig.4

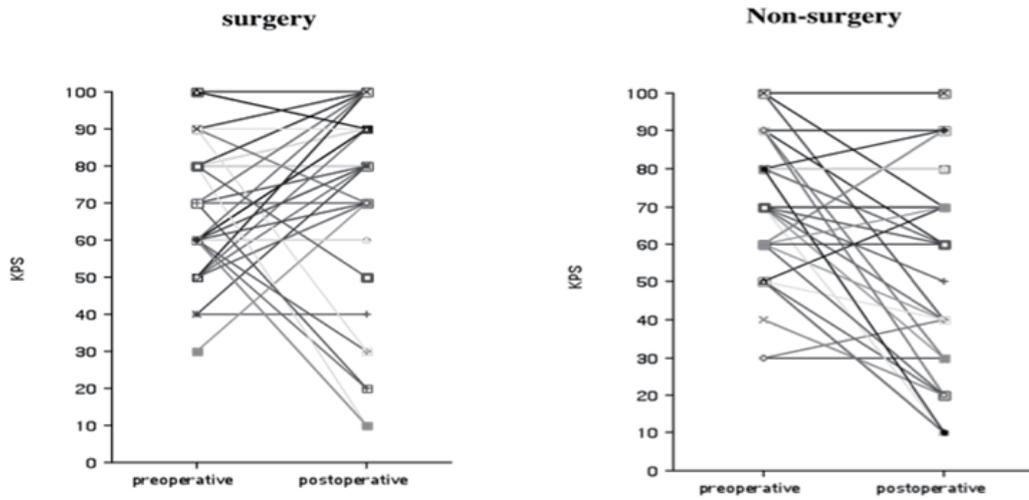


Fig.5

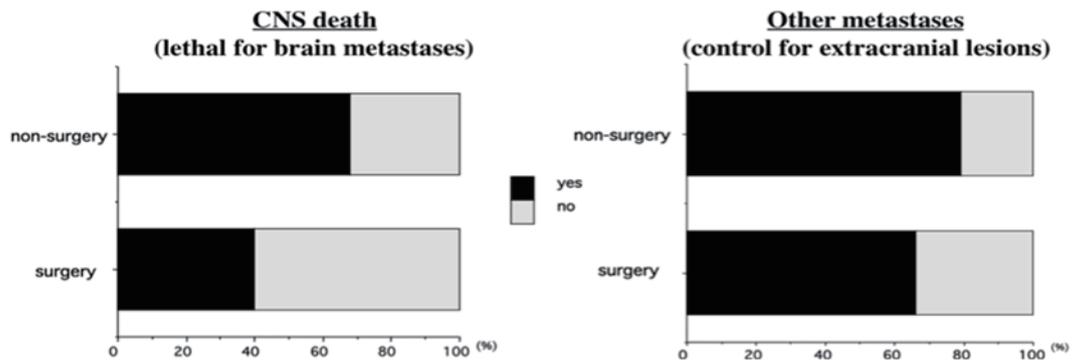


Fig.6

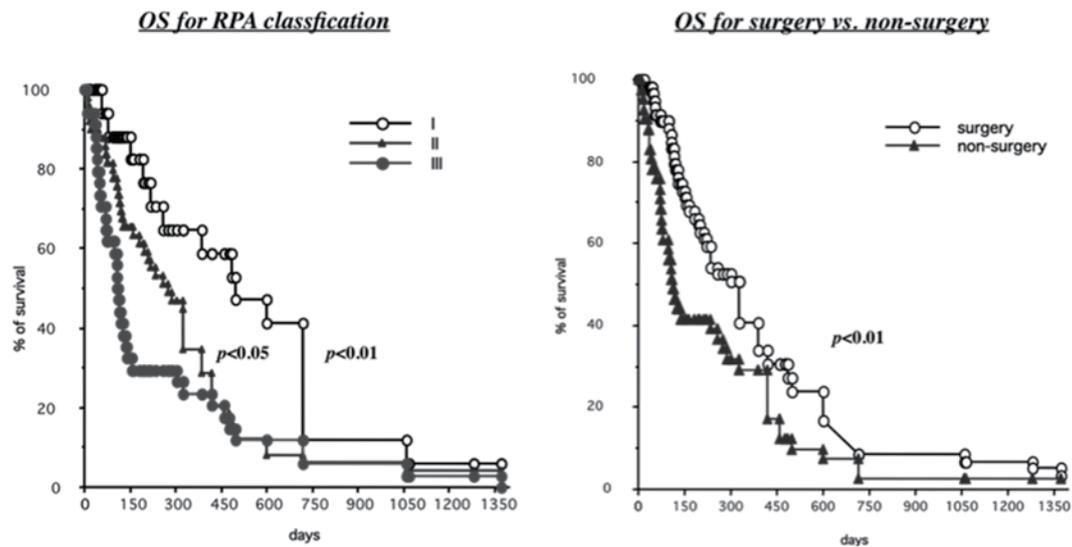


Fig.7

【考察】

分子標的治療薬の登場により癌治療成績は飛躍的な進歩を遂げているが、その一方で化学療法のパットフォールである転移性脳腫瘍に対する治療方針には一定の見解がない。その理由として個々の症例で合併している病変を含め背景が一定でなく、いわば頭蓋内に癌を合併していること自体が末期癌患者として対処することになるからである。そのような状況であっても当科で転移性脳腫瘍に対して開頭手術を優先しているには以下の理由がある。

- (1) mass effectを呈している腫瘍によりQOLが低下している場合には、手術ですみやかに改善することが期待できる。
- (2) 全脳照射やガンマナイフによる腫瘍縮小・退縮効果は時間を要し、各症例により治療の感受性が異なるのに対し、腫瘍摘出術は、適切に行われれば治療に要する時間が最も短く確実である。
- (3) 同じ悪性脳腫瘍でもグリオーマと比べ転移性脳腫瘍は正常脳との境界が比較的明瞭であり、皮質下腫瘍であれば摘出は容易であり、たとえeloquent areaに隣接する病変であっても巣症状を呈する症例で術後に神経所見が劇的に改善することが期待できる。
- (4) 開頭手術を優先にした治療方針により、頭蓋内病変に対する治療を短期間で完了し、頭蓋外病変に対する治療に移行することが可能であることが大きなメリットと考える。
- (5) 開頭手術は、延命効果というよりあくまでも可能な限り最期まで患者のQOLを維持することが究極の目的である。

当科の治療成績の検討では、手術群において治療前後でKPSが改善している症例が多く、非手術治療と比べ中枢神経死が明らかに少なかったことも、本疾患に対して脳神経外科医として貢献できたと考ええる。現在JCOGで外科手術とガンマナイフあるいは全脳照射を組み合わせた治療プロトコルが治験中である。術後全脳照射と比べガンマナイフの治療効果が遜色ないとすれば、ガンマナイフを選択するためにも可能なかぎり腫瘍のvolume reductionを念頭においた治療戦略により、転移性脳腫瘍の治療を短期間で完了することが担癌患者にとって大きなメリットと考えられる。

【まとめ】

転移性脳腫瘍はその生物学的特性を考慮すると境界明瞭で浮腫が強くmass effectにより著しいQOLの低下をきたす。外科手術により摘出が比較的容易であり、短期間に治療を完遂できる利点を合わせると開頭手術の果たす役割は依然として重要であると考えられる。そこで当科では転移性脳腫瘍に対して開頭手術を優先させた治療を行ってきた。本稿でその治療成績を検討した。

- (1) 手術群が非手術群に比べて中枢神経死が明らかに少なかった。
- (2) 手術群の母集団は、癌のステージとしては進行している症例(15%が5個以上の多発脳転移、70%に頭蓋外活動性病変が合併)が多く含まれていた。
- (3) 肺癌には脳転移が先行または原発巣と同時期に発見される症例が多かった。
- (4) 肺癌・大腸癌・食道癌・胃癌の脳転移例は、腎癌・乳癌・子宮癌に比べ予後不良であった。
- (5) 多発脳転移症例であっても、開頭手術と後療法を組み合わせた積極的な治療によりQOLの向上が期待できる場合があり、個々の症例によって検討を要する。

最後に、原発癌の治療成績の進歩による脳転移症例の増加に伴い脳神経外科医がどこまで貢献できるかが今後の課題になると思われる。

腎癌脳転移に対する治療戦略

Treatment strategy for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma

横浜労災病院 脳神経外科

周藤 高、松永 成生、末永 潤、都筑 俊介、大竹 誠、田中 貴大

【緒言】

腎癌は一般に放射線抵抗性腫瘍として知られているが、その約10%に脳転移を生じるため⁸⁾脳神経外科の日常臨床においても遭遇することが少なくない。腎癌脳転移に対する全脳照射の適否については議論の多いところであり¹⁴⁾、手術摘出あるいはガンマナイフ(GKS)が考慮されることが多い。転移性脳腫瘍に対する治療においては腫瘍制御を得ることに加え、可能な限り低侵襲かつ短期間のうちに脳転移により生じている神経症状を改善せしめることも重要である。この点において、患者のADLに強い影響を及ぼし得る腫瘍周辺の脳浮腫制御も看過できない問題である。

本稿では、腎癌脳転移に対するGKSの腫瘍制御及び脳浮腫制御能に関する自験例の治療成績を報告するとともに、開頭腫瘍摘出術を行った例をも検討し、これを考慮に入れた上での腎癌脳転移に対する治療戦略について言及する。

【対象・方法】

【GKSによる腎癌脳転移に対する腫瘍制御効果:】

腎癌脳転移に対するGKSの有効性を検討するため、当院でGKSを行った腎癌脳転移患者105名計444腫瘍のうち、照射後の画像フォローが可能であった191病変を解析した。男性77例、女性26例で初回GKS時の年齢は平均64.1歳であった。方法論の詳細については著者らの論文¹⁰⁻¹²⁾を参照されたい。

【GKSによる腫瘍周辺脳浮腫制御効果:】

脳浮腫を伴う肺癌、乳癌、腎癌からの脳転移例に対するGKSによる脳浮腫改善効果を定量的に検討した。MRI axial画像上の脳浮腫最大径と、これに直行する最大径、冠状断での最大径を乗じ、これを便宜的にedema indexとし脳浮腫の程度を定量化しガンマナイフ治療前後で比較した。方法論の詳細は著者らの論文¹¹⁾を参照されたい。

【腎癌脳転移に対して

開頭腫瘍摘出術を行った例の検討:】

当科で腫瘍摘出を行った腎癌脳転移11例(男性9例、

女性2例:平均61.1歳)12腫瘍における再発率や術後の脳浮腫の経過を解析した。

【結果】

【GKSによる腎癌脳転移に対する腫瘍制御効果:】

105名に対して計153回のGKSを行った。腫瘍体積は平均1.6cm³(range 0.1–22.6cm³)、辺縁線量は平均22 Gy(8-30Gy)、最大線量は平均37.3Gy(14–55.6Gy)で照射が行われていた。画像フォローアップは平均7.0ヶ月(3-44ヶ月)で、腫瘍消失71例(37.2%)、縮小ないしは不変90例(47.1%)、増大30例(15.7%)であり、前2者を併せた腫瘍制御率は84.3%と良好であるが、一方で腫瘍の完全消失を得られるのは1/3に満たないとも言える。初回GKS後の生存期間中央値は12ヶ月であった(Fig.1)。

【GKSによる腫瘍周辺脳浮腫制御効果:】

腎癌脳転移に伴う脳浮腫は、GKS治療時、最終画像フォローアップ時ともに、肺癌、乳癌脳転移に伴う脳浮腫に比し有意に強い傾向にあった。脳浮腫制御に関する予後良好因子としては25Gy以上の比較的強い辺縁線量と原発が非腎癌であることであった。解析結果の詳細は著者らの論文を参照されたい¹¹⁾。

【腎癌脳転移に対して

開頭腫瘍摘出術を行った例の検討:】

腎癌の診断から脳転移診断までは平均1.8年(2ヶ月から6年)であった。2例において脳転移で発症し、その後に腎癌の診断に至っていた。手術摘出を行った腫瘍径は平均3.5cm(2-5cm)であった。大部分の例において強い症候性脳浮腫を伴っていたが、腫瘍摘出後は速やかに(1-3ヶ月)消退し、神経症状も改善した。12例の腫瘍摘出後、後療法としての分割外照射は3例にのみ行われ、9例は手術摘出のみであったが、うち3例でその後のフォローアップ中に摘出腔辺縁より腫瘍再発を生じ、同部に対してGKSを要した。3例において摘出部以外の脳内に新規病変を認め、いずれもGKSによりsalvage可能であった。術後の生存期間中央値は11ヶ月(Fig.2)、死亡原因は全例全身死であり、頭蓋内病変非制御による死亡はみられなかった。

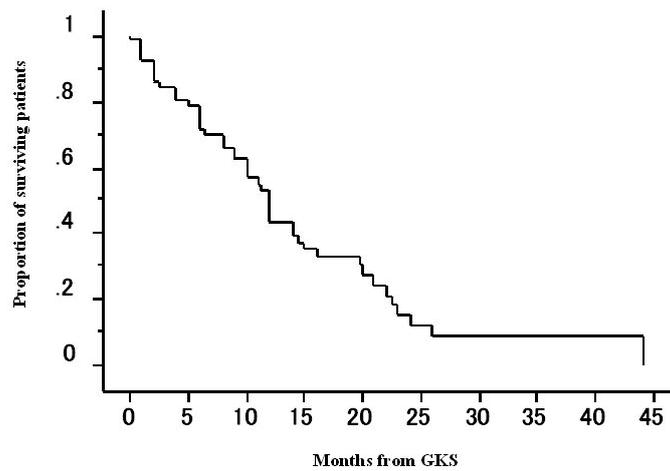


Fig.1

Kaplan-Meier plot showing overall median survival time as 12 months (range 0.1-44.0 months). GKS = gamma knife surgery.

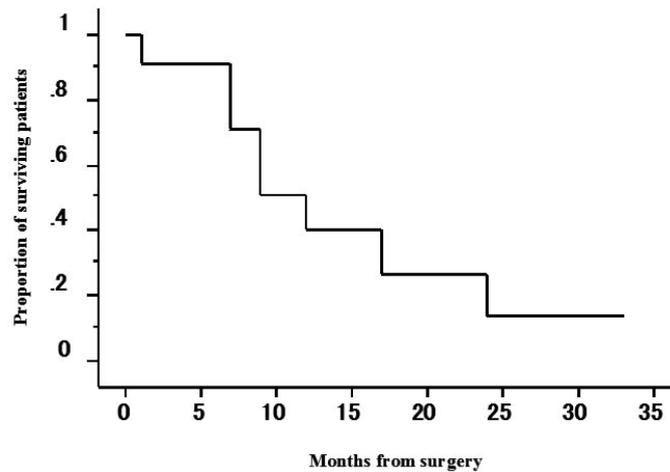


Fig.2

Kaplan-Meier plot showing median survival time as 11 months after surgery.

【考 察】

腎癌脳転移に対するGKSの有効性については、すでにいくつかの報告がみられる^{2,3,6,7)}。著者らの症例数はこの中で最多のものであるが、腫瘍制御率は他の報告と同様に84.3%と良好であった。自験例及び過去の報告から、後述する脳浮腫を伴わない腎癌脳転移に対するGKSでの辺縁線量は20Gy程度で十分であると思われる。また、初回GKS後に生じる新規転移巣に対しては、大部分の例においてGKSを繰り返し行う、いわゆるrepeat GKS⁹⁾で対応が可能である。

転移性脳腫瘍では、比較的小さなうちから周辺に強い脳浮腫を伴い、これによる運動麻痺や失語といった局所症状、あるいは頻発する痙攣を生じ患者のADLに強い影響を及ぼすことが少なからずあり、これは生命予後が限られている担癌患者にとり重要な問題である。症候性脳浮腫を伴う場合、照射後の脳浮腫が不変であっては症状の改善が得られず、これでは腫瘍本体が制御されたとしても患者にとっては治療を行った意味が乏しい。転移性脳腫瘍に伴う脳浮腫のGKSによる制御効果に関する著者らの検討で

は¹⁾、腎癌脳転移に伴う周辺脳浮腫は、肺癌や乳癌のそれに比して有意に強く、照射後の改善も不良である。脳浮腫制御に関与する予後良好因子は辺縁線量(25Gy以上)と原発が非腎癌であることであった。転移性脳腫瘍における脳浮腫は主として血管原性脳浮腫であり、これは腫瘍細胞が産生するVascular Endothelial Growth Factor (VEGF)やAquaporin等により増悪することから¹⁾、腫瘍制御を得るよりも腫瘍細胞からのこれらの脳浮腫増悪因子分泌作用を消失せしめる方が、より高い線量を要するのであると考えている。腎癌脳転移においてVEGFが強く発現されていることは良く知られているところである⁴⁾。腎癌脳転移は腫瘍体積に比して脳浮腫が強いために症候性となり、比較的小さな段階で診断に至ることも多い。このような例では高線量での照射も可能であり、現在著者らは可能であれば25Gyでの照射を推奨している。しかし、腫瘍の最大径が2cmを越える場合には辺縁線量としては20Gyあるいはそれ以下に減じる必要が生じてくる。一般にGKSの適応は最大径が3cm以下の病変とされているが、上述のように著者らの解析結果からは2cmを越える腎癌脳転移の脳浮腫制御は困

難と考えられる。大きな腫瘍に対して現在ではGKSによる低分割照射も可能であるが、 α/β 値が非常に低いと考えられる腎癌においては腫瘍制御の点からは分割の意義は乏しい。

一方、強い周辺脳浮腫を伴った腫瘍であっても手術摘出後速やかに浮腫は消退し、結果的に浮腫による神経症状も改善する。これはVEGF等の脳浮腫増悪因子を分泌している腫瘍本体を摘出することから当然と言える。

以上より、現時点で著者らの考える腎癌脳転移に対する基本的な治療戦略はFig.3のようにまとめられる。最大径2cm以下の腫瘍に対してはGKSを第一選択として推奨する。脳浮腫を伴わない場合、辺縁線量は20Gy程度で十分であるが、症候性脳浮腫を伴っている場合には25Gy程度が良い。一方、径が2cmを越え周辺脳浮腫が強く、かつこの浮腫により麻痺、失語、痙攣といった患者のADLを脅かす神経症状を伴っている場合には、可能な限り手術摘出により速やかな脳浮腫および神経症状の改善をはかるべきである。また、多発例に対しては近年進歩の著しい分子標的薬^{5,13)}の使用を考慮し得る。

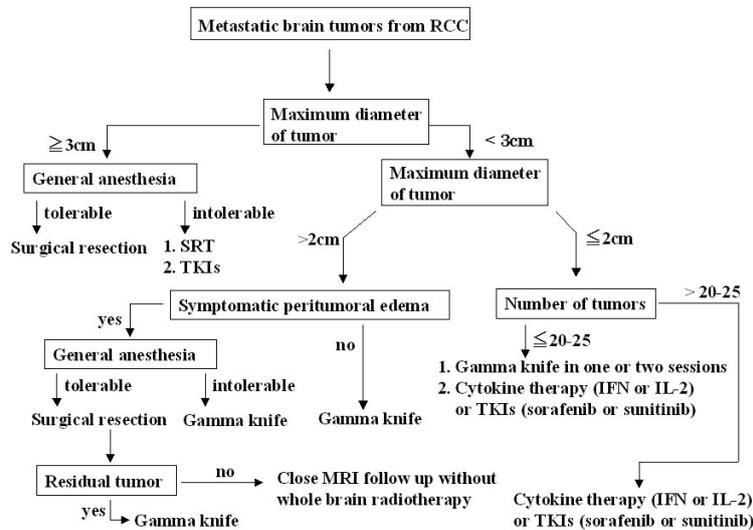


Fig.3

Scheme showing the treatment strategy for metastatic brain tumors from RCC. TKIs = tyrosine kinase inhibitors, IFN = interferon-alpha, IL-2 = interleukin-2, MRI = magnetic resonance imaging, RCC = renal cell cancer. (文献12より引用)

【文献】

1) 林康彦, 吉田優也, 濱田潤一郎:
悪性脳腫瘍における血液腫瘍関門.
No Shinkei Geka 34:983-999,2007

2) Hernandez L, Zamorano L, Sloan A, et al:
Gamma knife radiosurgery for renal cell carcinoma
brain metastases.
J Neurosurg 97 (5 Suppl): 489-493, 2002

- 3) Hoshi S, Jokura H, Nakamura H, et al: Gamma-knife radiosurgery for brain metastasis of renal cell carcinoma : results in 42 patients.
Int J Urol 9 : 618-626, 2002
- 4) Huang H, Held-Feindt J, Buhl R, et al: Expression of VEGF and its receptors in different brain tumors.
Neurol Res 27 : 371-377, 2005
- 5) Koutras AK, Krikelis D, Alexandrou N, et al: Brain metastasis in renal cell cancer responding to sunitinib. Anticancer Res 27 : 4255-4257, 2007
- 6) Mori Y, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for brain metastasis from renal cell carcinoma. Cancer 83 : 344-353, 1998
- 7) Muacevic A, Kreth FW, Mack A, et al: Stereotactic radiosurgery without radiation therapy providing high local tumor control of multiple brain metastases from renal cell carcinoma.
Minim Invasive Neurosurg 47 : 203-208, 2004
- 8) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma.
Cancer 48 : 1487-1491, 1981
- 9) Shuto T, Fujino H, Inomori S, et al: Repeated gamma knife radiosurgery for multiple metastatic brain tumours. Acta Neurochir (Wien) 146 : 989-993, 2004
- 10) Shuto T, Inomori S, Fujino H, et al: Gamma knife radiosurgery for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma. J Neurosurg 105 : 555-560, 2006
- 11) Shuto T, Matusnaga S, Inomori S, et al: Efficacy of gamma knife surgery for control of peritumoral edema associated with metastatic brain tumors.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 79 : 1061-1065, 2008
- 12) Shuto T, Matusnaga S, Inomori S, et al: Treatment strategy for metastatic brain tumors from renal cell carcinoma : selection of gamma knife surgery or craniotomy for control of growth and peritumoral edema.
J Neurooncol [Epub ahead of print]
- 13) Valcamonico F, Ferrari V, Amoroso V, et al: Long-lasting successful cerebral response with sorafenib in advanced renal cell carcinoma.
J Neurooncol 91 : 47-50, 2009
- 14) Wronski M, Maor MH, Davis BJ, et al: External radiation of brain metastases from renal carcinoma : a retrospective study of 119 patients from the M. D. Anderson Cancer Center.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 37 : 753-759, 1997

婦人科ガン(卵巣ガン・子宮ガン)の転移性脳腫瘍の治療

The therapy of metastatic brain tumor of gynecological cancer

筑波大学 脳神経外科¹⁾、同 産婦人科²⁾、同 放射線腫瘍科³⁾

鶴淵 隆夫¹⁾、高野 晋吾¹⁾、中井 啓¹⁾、石川 栄一¹⁾、山本 哲哉¹⁾、松本 光司²⁾、
佐藤 豊実²⁾、吉川 裕之²⁾、坪井 康次^{1,3)}、櫻井 英幸³⁾、松村 明¹⁾

【要旨】

婦人ガンの中で転移性脳腫瘍は約1%とまれであるが、その詳細は不明である。当院の婦人科ガン(卵巣ガン・子宮ガン)の症例で、摘出術を施行した転移性脳腫瘍の全14例および摘出術は施行せず放射線治療のみを施行した**例、計**例を対象とした。年齢・KPSスコア・原発巣のstaging・頭蓋外病変、頭蓋内転移巣の数・化学療法の有無・全脳照射・脳室腹腔シャント術について検討した。Kaplan-Meier法による頭蓋内転移巣診断後の生存率解析を行った。

転移巣診断後も化学療法を施行した群では、生存期間が延長した傾向がみられた。さらに、転移巣診断時に原発巣以外の頭蓋外病変がない群では、有意に生存期間が延長した。化学療法がある程度原発巣のコントロールに効果があり、2年間以上の長期生存期間が得られたものも認められた。以上より、転移巣診断時に明らかな原発巣以外の頭蓋外病変が存在しない症例群では、長期生存を目指した摘出術・化学療法・放射線療法による積極的治療が必要である。

【背景と目的】

FIGO staging(国際産婦人科学会の定める進行期分類)によれば、婦人科ガンの中で卵巣ガン・子宮頸ガン・子宮体ガンが大半を占める。また、標準的治療がFIGO staging I-IVに従っておこなわれており、卵巣ガンに対しては手術および化学療法、子宮頸ガンに対しては、手術あるなしあるいは放射線同時化学療法、子宮体ガンに対しては、手術あるいは放射線・化学療法・ホルモン療法がおこなわれている。5年生存率は、卵巣ガンが、I(85%), II(67%), III(49%), IV(23%)、子宮頸ガンが、I(87%), II(75%), III(48%), IV(26%)である。一方、子宮体ガンが、I(80-95%), II(60%), III(30%), IV(10%)と報告されている。

婦人科ガン(卵巣ガン・子宮頸ガン・子宮体ガン)の転移性脳腫瘍は1%とまれである(*ref 1,2)。しかしながら、婦人科ガンの転移性脳腫瘍の詳細は不明であり、今回、婦人科ガンの転移性脳腫瘍の予後因子の

検討を行うことを目的とした。

【対象と方法】

1990年から2010年まで当院で標準的治療を行った、婦人科ガン2313名(卵巣ガン506名・子宮頸ガン1089名・子宮体ガン718名)。この内23例(0.99%)の転移性脳腫瘍の中で、摘出術および照射治療を施行した14例、および照射治療のみを施行した6例、計20例を対象とした。

症例数は、全20例。平均年齢54歳(35歳~67歳)。

組織型は、卵巣ガン(9例)。その内訳は、serous adenoca(4例)、clear cell adenoca(2例)、serous papillary adenoca(1例)、mixed epithelial adenoca(1例)、子宮ガン(11例)。その内訳は、SCC(4例)、endometrioid adenoca(4例)、carcinoid(1例)、myosarcoma(1例)、small cell ca(1例)であった。治療内容は、摘出術(14例)、Shunt/Ommaya(2例)、術後化学療法(15例)、全脳照射(3例)、局所照射(12例)、SRT(3例)、ガンマナイフ(5例)、サイバーナイフ(1例)であった。

検討項目として、年齢(<65, 65≤)・KPSスコア(≥70, <70)・原発巣のstaging(I~IV)・頭蓋外病変・脳転移巣の数(≥2)・化学療法・全脳照射・V-P shunt、以上の因子に関して、転移性脳腫瘍診断後の生存期間の予後因子を検討した。解析は、Kaplan-Meier法で行い、Logrank test(P<0.05)で統計学的検討をおこなった。

【結果】

原発~転移巣診断までの期間は、median 1018日[-11日~4700日]。

転移巣診断からの生存期間は、摘出術+照射群で、median 765日[65日~1581日](Fig.1,3)、照射のみ群で、median 184日[42日~296日](Fig.2,3)、頭蓋外病変は、あり(7例)、なし(7例)。転移巣の数は、単発(10例)、多発2≤(4例)であった。

転移巣診断後も化学療法を施行した群では、有意に生存期間が延長した(化学療法あり群 v.s.なし群 =

912日 v.s.267日, $P=0.02 < 0.05$) (Fig.4)。化学療法がある程度原発巣のコントロールに効果があり、2年間以上の長期生存期間が得られたものも認められた。さ

らに、転移巣診断時に原発巣以外の頭蓋外病変がない群では、有意に生存期間が延長した(頭蓋外病変なし群 v.s.あり群=976日 v.s.285日, $P=0.02 < 0.05$) (Fig.5)。

Case	年齢	組織型	化学療法	頭蓋外病変	全脳照射	SRS	脳転移巣診断からの生存期間(日)
1	48	OV	+	-	-	-	■
2	57	OV	+	-	-	-	■
3	64	OV	+	-	-	-	■
4	54	OV	+	-	-	-	■
5	46	OV	+	+	-	+	■
6	67	OV	+	+	-	+	■
7	49	OV	+	-	+	-	■
8	54	OV	-	+	-	+	■
9	54	UT	+	+	-	+	■
10	48	UT	+	-	-	+	■
11	43	UT	-	-	-	-	■
12	60	UT	-	+	-	+	■
13	60	UT	-	+	-	+	■
14	35	UT	+	+	-	+	■

Fig.1 摘出術+照射群の生存期間

CV: 卵巣がん、UT: 子宮ガン
 脳転移巣診断からの生存期間 median 765日 ($P=0.007 < 0.05$)

Case	年齢	組織型	化学療法	頭蓋外病変	全脳照射	SRS	脳転移巣診断からの生存期間(日)
15	45	OV	+	+	-	+	■
16	55	UT	+	+	+	+	■
17	60	UT	-	+	+	-	■
18	40	UT	+	+	-	+	■
19	58	UT	+	+	-	+	■
20	58	UT	+	+	+	-	■

Fig.2 照射のみ群の生存期間

CV: 卵巣がん、UT: 子宮ガン
 脳転移巣診断からの生存期間 median 184日

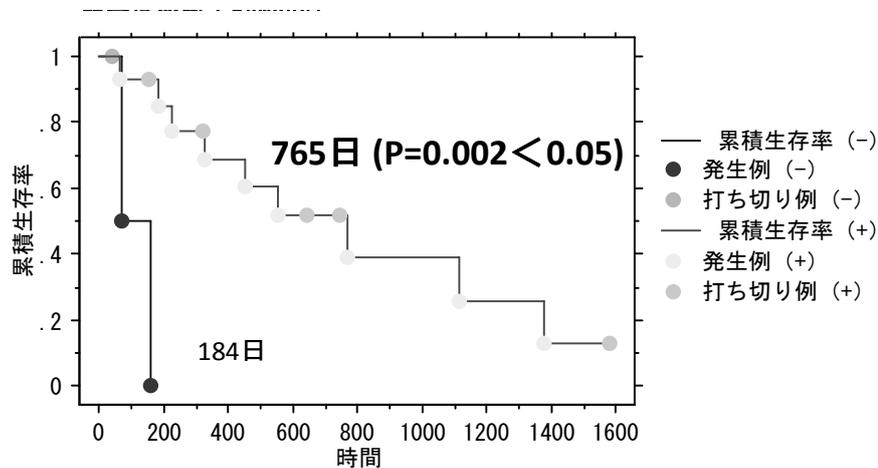


Fig.3 摘出術の有無による生存率の比較

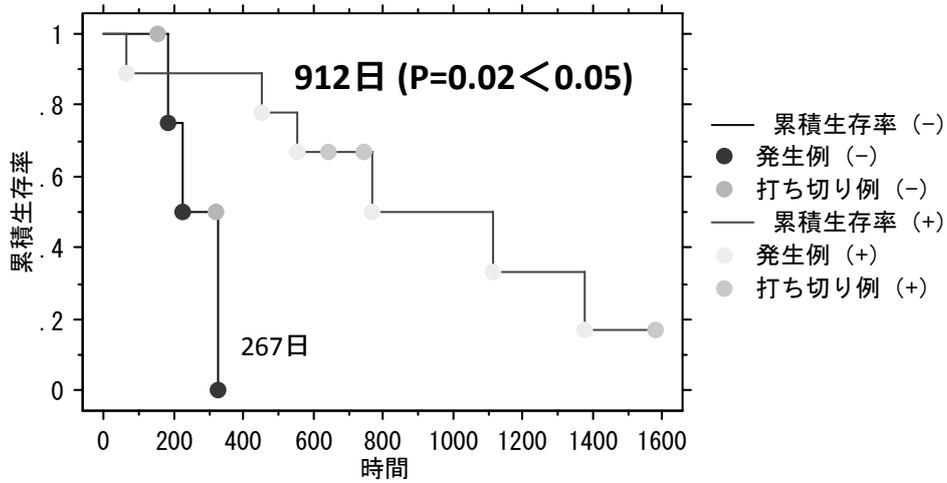


Fig.4 摘出術後の化学療法の有無による生存率の比較

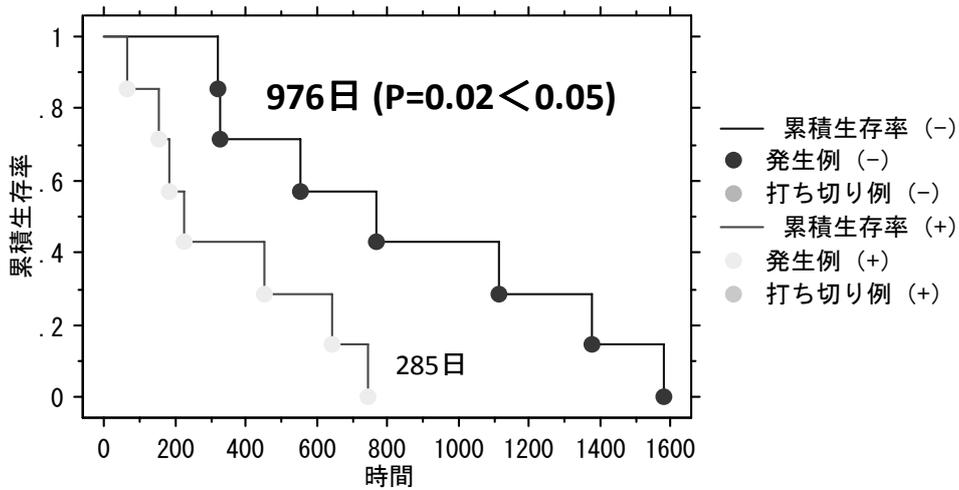


Fig.5 頭蓋内転移巣診断時の頭蓋外病変の有無による生存率の比較

【考察】

婦人科ガンの脳転移巣診断までは長い(*ref 3,4)。本検討では、脳転移巣診断まではmedian33ヶ月であった。Fig.6のごとく、これに対して、婦人科ガンでは19.5~24ヶ月(*ref 3)、肺癌では3ヶ月、消化器ガンでは14ヶ月程度である(*ref 4)。一方で、長期生存症例の報告(24Mo以上)(*ref 5,6)もみられている。本検

討では、5例/14例中、卵巣ガンに対する化学療法およびγナイフ治療の成績報告では、4例/15例中(*ref 5)、婦人科ガンに対する摘出術・化学療法・全脳照射治療の成績報告では、14例/47例中(*ref 2)であった。したがって、これらのことより、①化学療法が原発巣制御にある程度有効である。②原発巣制御下では積極的な治療の適応がある。ということがわかる。

著者, 年	例	治療	診断後の生存期間 Months	予後因子 良好 悪化
Growdon 2008	30	摘出術±全脳・SRS ±化学療法 全脳・SRS±化学療法	7.5 (0.3 - 64)	化学療法 頭蓋外病変 組織型(≤Ⅲ)
Ogawa, 2008	18	摘出術+全脳照射 全脳照射	4.1 (0.7 - 48.2)	照射≥50Gy 頭蓋外病変 KPS(≥70) 多発(≥2) 手術
Rades, 2009	42	全脳照射	5 (N.E.)	KPS(≥70) 頭蓋外病変 多発(≥4)
Tsurubuchi (Tsukuba), 2010	14	摘出術±化学療法±全脳・ SRT・γ knife・cyber knife	25 (2 - 52)	手術 頭蓋外病変 化学療法

Fig.6 婦人科ガンの転移性脳腫瘍の治療成績と予後

【結語】

婦人科ガンの転移性脳腫瘍に対して摘出術をふくめ加療した症例の予後因子を報告した。化学療法あり、頭蓋外病変なし、の症例では生存期間が延長した。脳転移診断時に頭蓋外病変がない症例では、長期生存を目指し、摘出術、化学療法、放射線治療を駆使した積極的治療が望まれる。

5) Lee SK, Jones HW 3rd.

(1994) Prognostic significance of ureteral obstruction in primary cervical cancer.

Int J Gynaecol Obstet. Jan; 44 (1) : 59-65.

【文献】

- 1) Ogawa K, Yoshii Y, Aoki Y, Nagai Y, Tsuchida Y, Toita T, Kakinohana Y, Tamaki W, Iraha S, Adachi G, Hirakawa M, Kamiyama K, Inamine M, Hyodo A, Murayama S. (2008) Treatment and prognosis of brain metastases from gynecological cancers. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. Feb; 48 (2) : 57-63.
- 2) Growdon WB, Lopez-Varela E, Littell R, Oliva E, Seiden M, Krasner C, Lee H, Fuller A. (2008) Extent of extracranial disease is a powerful predictor of survival in patients with brain metastases from gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. Mar-Apr; 18 (2) : 262-268.
- 3) McMeekin DS, Kamelle SA, Vasilev SA, Tillmanns TD, Gould NS, Scribner DR, Gold MA, Guruswamy S, Mannel RS. (2001) Ovarian cancer metastatic to the brain : what is the optimal management? *J Surg Oncol*. Nov; 78 (3) : 194-201.
- 4) Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA. (1996) Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. Oct 15; 78 (8) : 1781-1788.

出血を繰り返し増大する脳幹部Gangliogliomaの一例

A case of Brainstem Ganglioglioma Enlarging by repeated Bleeding

鳥取大学 医学部 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾

神部 敦司¹⁾、近藤 慎二¹⁾、黒崎 雅道¹⁾、堀江 靖²⁾、渡辺 高志¹⁾

【要旨】

神経節膠腫(Ganglioglioma)は、一般的に嚢胞性変化や石灰化を伴いながら緩徐に成長する良性腫瘍であり、手術で全摘出されれば予後は非常に良いことが知られている。Gangliogliomaは原発性脳腫瘍の0.3%と極めて稀な疾患であるが、脳幹部に発生するのはそのうち5%程度である。脳幹部発生例は手術にて摘出が見込めず治療が困難なこともあり、大脳半球発生例と比べて予後は悪い。

今回我々は、出血を繰り返し増大する脳幹部Gangliogliomaの一例を経験したので報告する。症例は21歳男性。6年前より左下肢の痺れと脱力を自覚していた。頭部MRIで嚢胞成分を伴う腫瘍性病変を認め、また閉塞性水頭症を合併していたため、腫瘍生検術とV-P shunt術を施行した。術後脳幹部に局所照射を施行したが、腫瘍は嚢胞内および腫瘍内に出血を繰り返しながら増大し神経症状の悪化を来したため嚢胞開放術を施行した。その後テモゾロミド内服を開始したところ、現在に至るまで11クール継続しているが明らかな腫瘍の増大なく再出血も認めていない。

【はじめに】

神経節膠腫(Ganglioglioma)は、腫瘍性の神経細胞とglia細胞の両者の成分からなる混合性腫瘍であり、原発性脳腫瘍の0.3%¹⁾と極めて稀な疾患である。一般的に小児から青年期に好発し、石灰化や嚢胞性変化を伴いながら緩やかに成長する。発生部位は主に側頭葉などの大脳半球(40~70%)に多くみられ、痙攣などの症状を呈することが知られている。脳幹などの正中部にも発生することがあるが、発生頻度は5%程度と非常に稀である。今回我々は脳幹部に発生し、嚢胞内および腫瘍内出血を繰り返しながら増大するGangliogliomaの一例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

【症例】

患者：21歳、男性

主訴：左下肢の脱力、痺れ

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：2003年頃より左下肢の痺れを自覚していたが放置していた。徐々に痺れが悪化してきたため、2006年3月に当院整形外科を受診した。明らかな脊髄疾患を認めず、頭部を精査したところ脳幹部腫瘍が疑われたため当科紹介となった。頭部MRIにて橋右側から中小脳脚、小脳半球にかけてT1強調画像で低～等信号、T2強調画像で等～高信号の腫瘍性病変を認めており、また橋正中部に嚢胞性変化を伴っていた。造影MRIでは一部腫瘍性病変に増強される箇所を認めた(Fig.1)。さらなる精査加療のため入院を勧めたが、その後外来受診されず音信不通の状態となった。初診より1年後の2007年8月に、頭痛の訴えと左下肢脱力の悪化のため再度外来受診され、そのまま入院となった。

入院時神経所見：意識清明、左上下肢不全片麻痺(上下肢ともMMT 4/5程度)あり。左上下肢感覚鈍麻(上肢<下肢)あり。明らかな顔面神経麻痺なし。瞳孔所見、眼球運動共に異常なし。聴力純音検査にて両側共に正常。ABRにて右III波の分離、I~V波間潜時延長あり。明らかな下位脳神経症状、小脳症状なし。

入院時画像所見：頭部MRIにおいて橋右側を中心とした腫瘍性病変は1年前の画像と比べて増大しており、造影MRIを施行すると増強される部位も前回より拡大していた。また嚢胞成分も増大しており、中脳水道圧迫により閉塞性水頭症を合併していた(Fig.2)。頭部CTでは、嚢胞周囲と腫瘍内部に石灰化と思われる高吸収域を認めた。脳血管撮影では、後大脳動脈より腫瘍陰影を認めた(Fig.3)。

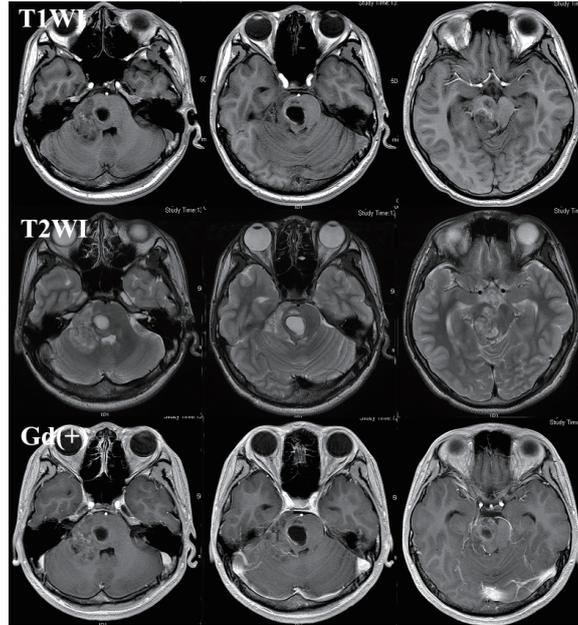


Fig.1

橋右側から中小脳脚、小脳半球にかけてT1強調画像で低～等信号、T2強調画像で等～高信号の腫瘍性病変を認め、造影MRIで一部増強されていた。橋正中部に嚢胞性変化も伴っていた。

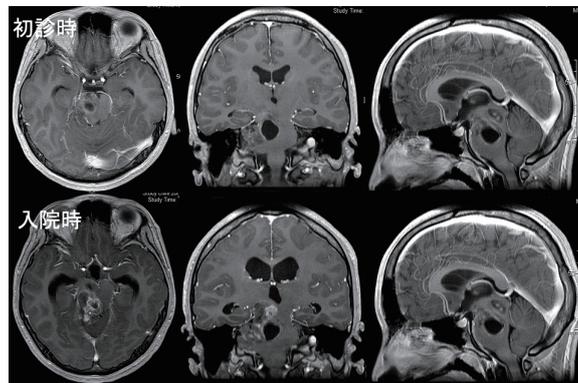


Fig.2

腫瘍性病変は初診時と比べて増大しており、造影剤で増強される部位も拡大していた。また嚢胞成分の増大により中脳水道が圧迫され閉塞性水頭症を合併していた。

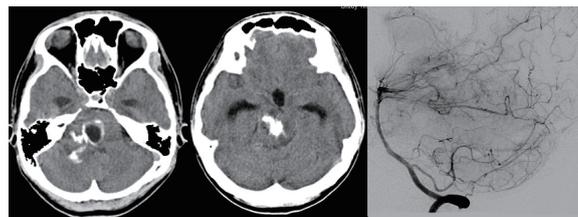


Fig.3

頭部CTにて嚢胞周囲と腫瘍内部に石灰化と思われる高吸収域を認めた。脳血管撮影では、後大脳動脈より腫瘍陰影を認めた。

入院後経過：腫瘍性病変の病理学的診断と水頭症の治療を行うために、Rt. occipital transtentorial approachにて腫瘍生検術とV-P shunt 術を施行した。腫瘍組織は赤色調ではあるが易出血性ではなく、全体的に正常脳組織との境界は明瞭であった。病理所見では、大型で豊富な細胞質を有し巨大な核を呈するatypical ganglion cellが出現しており、中には多核を示す細胞も認めた。またastrocyteに由来する紡錘形の核と細胞質を有する腫瘍細胞も認めており、一部Rosenthal fiberやgranular bodiesに近似する像もみられた。Ki-67 labeling indexは平均で5%程度であり、最大でも10%未満であった(Fig.4)。免疫組織学的検索では、atypical ganglion cellにおいてsynaptophysin, neurofilament protein(NFP), neuron specific enolase(NSE)はすべて陽性であった。またglia成分ではGFAP,S-100,vimentinもすべて陽性であった。以上より本症例はGanglioglioma(Grade II)と診断された。術後頭痛の症状は改善したが、神経所見に関しては著変なかった。その後脳幹部に局所54Gy照射を行い、経過観察を行った。しかしながら徐々に左上下肢の麻痺は進行し、複視が新たに出現したため頭部MRIを施行した。腫瘍成分はやや浸潤部位が広がっており、また嚢胞内部にニボー形成がみられ嚢胞内出血が示唆された(Fig.5)。症

状が徐々に悪化し嚢胞成分が増大するため、2008年12月に前回の開頭部位を利用して嚢胞開放術を施行した。嚢胞を開放すると、嚢胞内容液は黄褐色調でキサントクロミーであった。病理所見ではglia成分に明らかなanaplasiaを疑わせる像はみられず、免疫組織学的所見は前回と比べて変化はみられなかった。また今回のKi-67 labeling indexは平均1%程度であった。退院後は外来で経過観察していたが、画像上嚢胞の大きさは変化がなく神経症状も明らかな悪化はみられなかった。2009年5月に突然の頭痛を訴えて来院され、頭部CTを施行したところ中脳右側を中心に出血を疑わせる像を認めた。頭部MRIで精査したところ、中脳右側の出血は腫瘍内部に認めており、嚢胞内にも出血を疑わせるニボー形成がみられた(Fig.6)。保存的加療によりCT上血腫は消退し、頭痛は改善したため退院となった。しかし退院3ヶ月後に再び頭痛と複視の悪化の訴えで来院され、頭部CTを施行したところ再び同様の箇所に出血を認めた。再び保存的加療を行った後、テモゾロミド内服療法を考慮し本人、家族の希望もあり開始した。テモゾロミド内服療法(200mg/m²/日)開始後は現在に至るまで11クール施行しているが、画像上腫瘍の増大はみられず嚢胞および腫瘍内出血は認めていない。

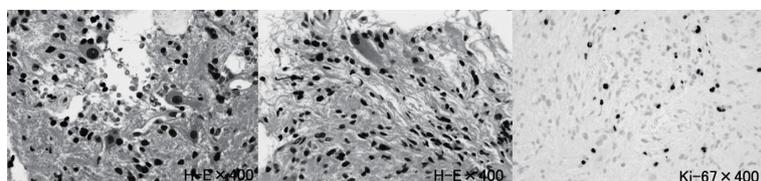


Fig.4

大型で豊富な細胞質を有し巨大な核を呈するatypical ganglion cellを認めた。astrocyteに由来する紡錘形の核と細胞質を有する腫瘍細胞もみられ、一部Rosenthal fiberやgranular bodiesに近似する像もみられた。Ki-67 labeling indexは平均で5%程度であり、最大でも10%未満であった。



Fig.5

腫瘍成分はやや浸潤部位が広がっており、また嚢胞内部にニボー形成がみられ嚢胞内出血が示唆された。

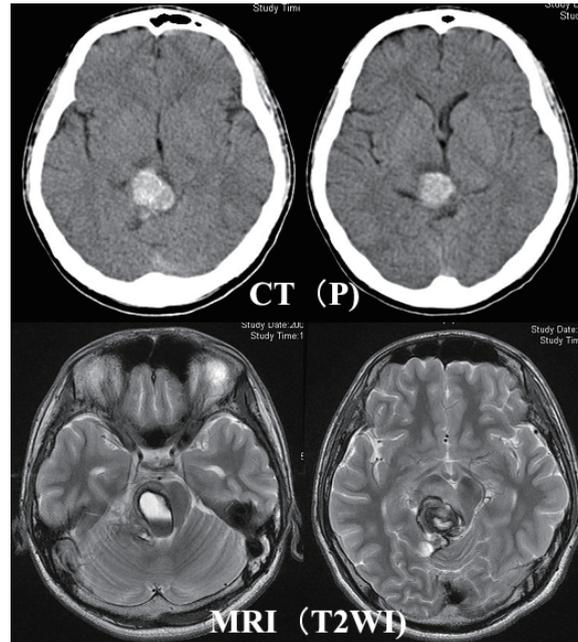


Fig.6

頭部CTにて中脳右側を中心に出血像を認めた。頭部MRIにて中脳右側の出血は腫瘍内部に認めており、嚢胞内にも出血を疑わせるニボー形成がみられた。

【考 察】

Gangliogliomaは一般的に嚢胞性変化や石灰化を伴いながら緩徐に成長する良性腫瘍であり、大脳半球発生例では手術により全摘出が期待でき、痙攣発症例に関しても術後痙攣の抑制は良好である²⁾。また全摘出されれば、5年生存率は90%以上と予後が良いことも知られている。脳幹部に発生するGangliogliomaは全体の5%程度と非常に稀であり、手術により全摘出が困難であることもあり5年生存率は73%と大脳半球発生例と比べて予後は悪い³⁾。Lagaresらは31例の脳幹部Gangliogliomaの症例を報告しており、発症年齢は19歳から59歳と大脳半球発生例と比べてやや高齢である⁴⁾。初発症状として頭痛、運動麻痺、複視や小脳症状を報告しており、追跡し得た6症例のうち2例のみ腫瘍の増大を認めている。

2007年のWHO分類にてGrade IIのGangliogliomaは除かれ、病理組織において分裂像、微小血管増生、壊死像、Ki-67 labeling indexが5%以上、細胞核多型性などを認めればAnaplastic Ganglioglioma (Grade III)と診断される。Anaplastic Gangliogliomaではglia成分がanaplasiaを呈することが知られており、治療に関しては放射線療法や化学療法が考慮される。しかしながらその治療効果は期待できず、Anaplastic AstrocytomaやGlioblastomaと同様の経過を辿り一般的に予後は悪い。本症例では、病理組織像においてglia成分に明らかなanaplasiaを疑わせる所見を認めなかったが、Ki-67 labeling indexが10%程度を呈している部位があ

り、また入院時MRIにて腫瘍実質部分が初診時と比べて増大していたこともあり、術後脳幹部に54Gyの局所照射を施行した。放射線治療後は、嚢胞や腫瘍内部に出血を繰り返すことにより神経症状の悪化を来した。一般的にGangliogliomaの腫瘍組織は易出血性ではなく、腫瘍内あるいは嚢胞内出血の報告例も少ない。しかしながら出血報告例の中にはglia成分のanaplasiaの関与を窺わせる記述がみられるが^{5,6)}、本症例のように脳幹部gangliogliomaにおいて病理像でanaplasiaを呈しないにも関わらず出血を繰り返した例は検索し得た限り認めなかった。出血を繰り返した原因として、放射線治療による合併症が考えられる。Koikeらによると、脳腫瘍患者における放射線治療後の出血性病変の出現は、微小血管障害による脳の循環不全が関与しており、無症候性のもも含めて20%みられると報告している。また高線量群の方が血腫のサイズが大きくなる傾向であり、年齢に関してはより未熟な脳ほど出血性病変を来しやすいと考察している⁷⁾。その他Gangliogliomaは一般的に脳血管撮影で腫瘍陰影は認められず無血管野であることが多いが、本症例では術中所見で腫瘍組織は易出血性ではなかったが脳血管撮影で腫瘍陰影を認めており、経過中の出血に関与している可能性もある。

Gangliogliomaに対するテモゾロミド投与は一般的ではなく、Anaplastic Gangliogliomaに対して投与された報告が散見されるが、その効果は限定的であり議

論が分かれるところである⁸⁾。今回の症例では、放射線治療後出血を繰り返したことによりテモゾロミド内服を開始した。現在までテモゾロミド開始後11クール経過しているが、重篤な副作用なく継続できている。また画像追跡にて明らかな再出血はなく、造影剤で増強される箇所も軽減し、神経症状の悪化も認めていない。脳幹部グリオーマは手術での摘出は見込めず、放射線治療による効果も限定的であることもあり、腫瘍が増大すれば神経症状の悪化は避けられない。本症例のように組織像において明らかな anaplasia を認めなくても、テモゾロミド投与を一考する価値はあると考えられた。

【結 論】

放射線治療後に嚢胞内および腫瘍内に出血を繰り返し増大する脳幹部Gangliogliomaの一例を報告した。出血の原因として放射線治療による合併症などが考えられた。脳幹部発生例は非常に稀であり、また治療が困難で予後が悪いことが知られている。本症例ではテモゾロミド開始後現在に至るまで腫瘍の増大や再出血なく経過しており、テモゾロミド投与が効果的であると思われる。

【文 献】

- 1) 日本脳腫瘍全国集計 vol.11 2003.
- 2) Haddad SF, Moore SA, Menezes AH et al. Ganglioglioma: 13years of experience. Neurosurgery 1992 31 (2): 171-8.
- 3) Lang FF, Epstein FJ, Miller DC et al. Central nervous system gangliogliomas. Part 2: Clinical outcome. J Neurosurg. 1993 79 (6): 867-73.
- 4) Lagares A, Gomez PA, Lama A et al. Ganglioglioma of the brainstem: report of three cases and review of the literature. Surg Neurol. 2001 56 (5): 315-22.
- 5) Kurian NI, Nair S, Radhakrishnan VV. Anaplastic ganglioglioma: case report and review of the literature. Br J Neurosurg. 1998 12 (3): 277-80.
- 6) Terada K, Uetsuhara K, Ichitsubo H et al. Ganglioglioma causing intracerebral hemorrhage. Case report Neurol Med Chir (Tokyo) 1986 26 (12): 979-83.
- 7) Koike S, Aida N, Inoue T et al. asymptomatic radiation-induced telangiectasia in children after cranial irradiation: frequency, latency, and dose relation. Radiology 2004 230 (1): 93-9.
- 8) Amini A, Chin SS, Schmidt MH. Malignant transformation of conus medullaris ganglioglioma: case report. J Neurooncol. 2007 82 (3): 313-5.

左同名半盲で発症した lymphomatoid granulomatosisの一例

杏林大学医学部 脳神経外科¹⁾、病理学教室²⁾、放射線科³⁾

吉田 裕毅¹⁾、小林 啓一¹⁾、永根 基雄¹⁾、林 基高¹⁾、
藤岡 保範²⁾、原 由紀子²⁾、土屋 一洋³⁾、塩川 芳昭¹⁾

【背景】

リンパ腫様肉芽腫症 (lymphomatoid granulomatosis, LYG) は組織学的に血管中心性のリンパ球浸潤を特徴とする全身性疾患である。多くは肺、上気道、皮膚、腎臓などに発症するが、稀に中枢神経系に発症することがある。今回われわれは左同名半盲で発症したLYGの症例を経験したので文献的考察も含めて報告する。

【症例】

症例は特記すべき既往のない28歳女性。200X年11月初旬より急速な視力の低下を自覚していた。近医眼科を受診するも、視野検査などの精密検査は行わずにコンタクトレンズでの矯正で対応していたが、症状の改善は認めていなかった。200X年11月16日の夜間に自転車にて走行中に誤って転倒し、頭部および顔面の外傷にて前医救急外来を受診した。外傷の精査で施行された頭部CTにて右側頭葉に腫瘍性病変を指摘され同日入院。200X年11月19日に治療目的に当院へ転院となった。

入院時、意識は清明で左同名半盲があったが、その他の神経学的異常所見は認めなかった。軽度の頭痛を伴っていたが、ステロイド投与で改善した。

血液検査上、可溶性IL2受容体は正常範囲内、その他の腫瘍マーカーも陰性であった。また胸部レントゲン・胸腹骨盤部CTにて全身検索を行ったが明らかな異常所見は認めなかった。体表面に異常な皮疹はなく、髄液検査所見も正常範囲内であった。

頭部MRIでは、右側頭葉の皮質下から基底核外側にかけて広範囲なT2延長域があり、病変の深部は拡散強調画像において拡散の低下による高信号が不整形に認められた。病変の中心に不整なリング状の増強効果を示す最大径約30mmの腫瘍性病変を認めた (Fig.1)。MR spectroscopy (MRS) では、T2高信号域の病変の内側など周辺領域においてcholineの軽度上昇傾向とN-acetyl aspartate (NAA) の僅かな低下がみられ、細胞周期のturn overの上昇が示唆された (Fig.2)。

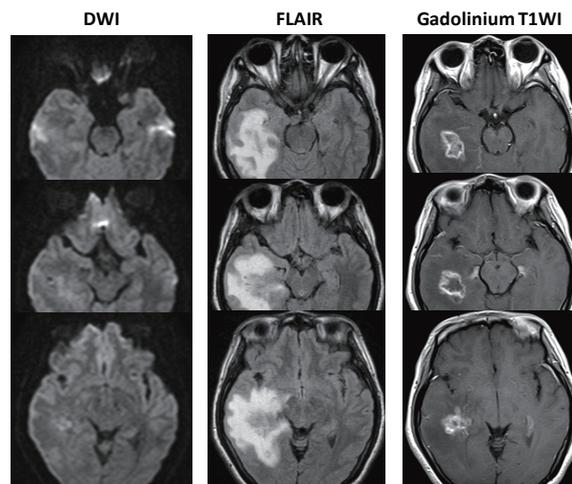


Fig.1

Initial MR images performed in November 200X. FLAIR images show extensive T2 abnormality in the right temporal lobe (middle column), containing an irregularly ringed-shape gadolinium (Gd)-enhancing lesion lateral to the inferior horn of the lateral ventricle (right column). The lesion is also hyperintense on diffusion-weighted images (left column).

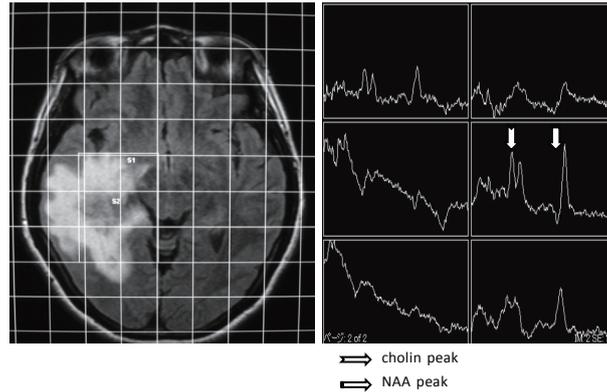


Fig.2

Preoperative multivoxel MR spectroscopy. In the peripheral T2 hyperintense regions, an increase in choline peak is observed while N-acetyl aspartate (NAA) peak is slightly reduced. In the central portion (left middle and lower panels), these signals are largely lost, implicating regions of necrosis.

ステロイド投与と時間の経過に伴い、右側頭葉の造影病変は若干の縮小傾向を認めたが、右側脳室体部後方に新たな造影病変を認めた。

鑑別疾患として神経膠腫を疑ったが、中枢神経系悪性リンパ腫や多発性硬化症なども考えられ、髄液検査等を施行するも診断には至らず、治療および診断確定のため200X年12月9日に開頭生検手術を施行した。病変は周囲脳と比べて脆弱で易出血性であり、場所によって異常血管の集簇が認められた。5アミノレブリン酸によるphotodynamic diagnosisでは陰性であった。

病理所見では小型リンパ球様細胞浸潤に加え、泡沫細胞の浸潤、壊死、グリオシスなどが認められた。小型リンパ球様細胞は異型に乏しく、また血管周囲での浸潤が目立ち、血管構造の破壊が疑われた

(Fig.3)。明らかな悪性リンパ腫や神経膠腫の像は認められず、脱髄性変化も否定的であった。免疫組織化学では、CD20、CD79a陽性のB細胞系細胞と、CD3陽性のT細胞系細胞が混在していた(Fig.4)。

術後は神経症状や全身状態の悪化はなく、術後8日で自宅退院となった。その後、造影病変は手術部位以外にも複数出現したが、症状の悪化は認めなかった(Fig.5)。

以上の所見より、中枢神経系発症のLYGと診断し、初期補助療法としてステロイドパルス療法を施行した。ソル・メドロール1g/dayの3日間投与を1サイクルとして、計3サイクル施行した。頭部MRI上は病巣の著明な縮小を認め、PRと判断された。以降、プレドニゾロン(PSL)5mg/dayの内服を継続し、約2年間再発を認めていない。

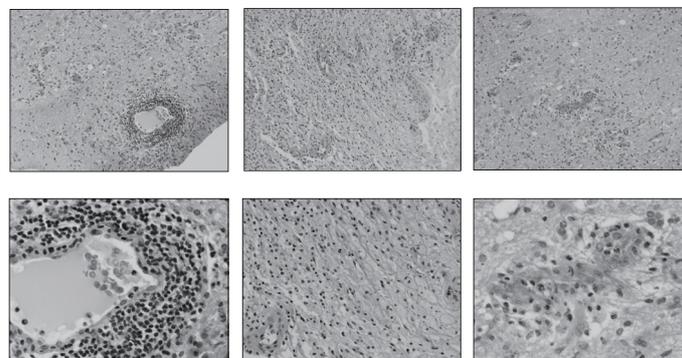


Fig.3

Photomicrographs of hematoxylin/eosin staining of the resected lesion. Left : Note substantial infiltration of lymphocytes, prominently in the perivascular area. Lymphocytes show relatively small nuclei with no overt atypia. Middle : Infiltration of foamy macrophages are also apparent. Right : Vascular infiltration with a mixed mononuclear cells including lymphocytes suggests angiogenesis. Top : Low magnification. Bottom : High magnification for each of the top panels.

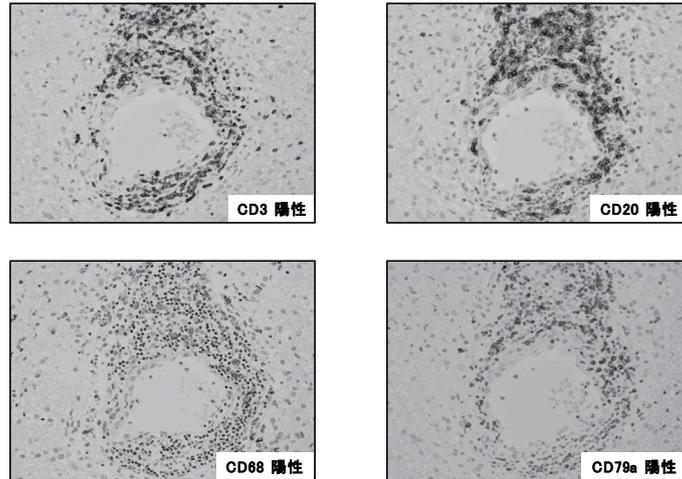


Fig.4

Immunohistochemically, perivascular lymphocytic infiltrates consist of both CD3-positive T cell and CD20 or CD79a-positive B cells. There are also CD68-positive macrophages to some extent.

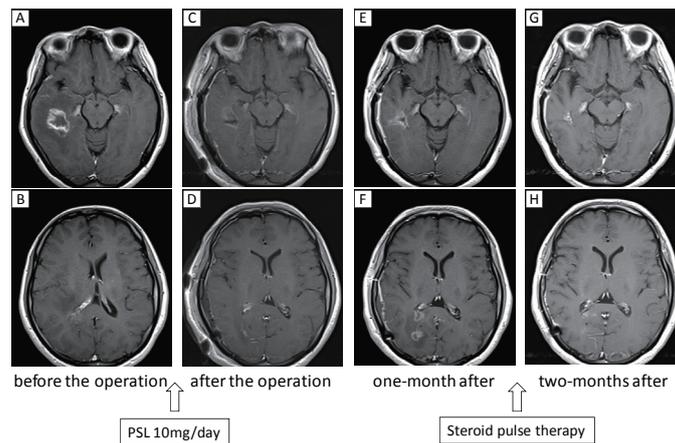


Fig.5

Sequential MR images performed before and right after biopsy, and on follow-ups. Note that the Gd-enhancing lesion (A,B) shrinks with steroid administration during the perioperative period (C,D), which soon relapsed with new lesions emerged in the right occipital lobe and corpus callosum (E,F). These lesions were effectively treated with steroid pulse therapy (G,H).

【考 察】

LYGは1972年にLiebowらによって提唱された概念で、組織学的壊死を伴う血管中心性の多彩な細胞浸潤が特徴的な全身性のリンパ増殖性疾患であり、一種の前癌病変と考えられている¹⁾。LYGの多くにEpstein-Barrウイルス (EBV) 感染が認められ、その局在がB細胞であることやEBV陽性B細胞数と組織学的なgradeが相関することが報告されている²⁾。新WHO分類ではEBV陽性B細胞が多数の反応性T細胞の浸潤巣内に混在する病巣と定義づけられ、びまん性大細胞性B細胞リンパ腫に進展する可能性を持ったEBV陽性B細胞リンパ腫とされた。病理所見としては、多彩な細胞浸潤、血管壁への細胞浸潤、及び

リンパ球が浸潤している部位における壊死、が特徴として挙げられる。細胞は小型リンパ球、形質細胞、大型異型リンパ球様細胞からなり、小型リンパ球の大半はT細胞で、大型異型細胞はB細胞である。組織学的悪性度が予後と相関することが示唆されており、悪性度分類はEBV陽性B細胞の多寡によるLipfordらのhistologic gradingに基づいて、grade 1~3に分類される³⁾。本疾患は、主として40~60歳の成人男性に多くみられるが、免疫不全状態では小児にもみられる。症状として発熱、咳嗽、倦怠感、体重減少、呼吸困難などがみられる。肺に好発するが、皮膚や肝、腎、消化管にみられることもある。また中枢神経系にも発生し、1979年にKatzensteinらはLYGの患者152例の

症例検討を行い、そのうちの30%の症例で中枢神経系に病巣が認められ、19%の症例で中枢神経症状が出現したと報告している。14~27%は無治療で軽快するとの報告もある一方、異型細胞の多いgrade 2, 3では予後は不良とされている。上記の如く、全身性LYGはEBV関連B細胞浸潤病変とされているが、中枢神経系LYGでは病巣に浸潤するリンパ球はT細胞系マーカーを発現しているとの報告が散見される⁴⁻⁶⁾。

2007年にNishiharaらは、4例の中枢神経系LYG症例において、polymerase chain reaction (PCR)-single-strand conformation polymorphism (SSCP) 法を用いた病巣浸潤リンパ球での免疫グロブリン重鎖 (IgH) とT細胞受容体 (TcR) の γ 遺伝子再配列の検索を行い、3例でT細胞が主たるリンパ球で、うち2例でTcR γ 遺伝子のモノクローナルな再配列を検出した。残る1例でのみIgHのモノクローナルバンドを認め、EBVゲノムの発現が検出されたと報告している⁵⁾。中枢神経系LYGの過半数の症例において、EBVと無関係のT細胞系リンパ球による病巣であり、WHO分類での全身性LYGとはpathogenesisにおいて異なる病態を示す可能性が示唆された。また3例でモノクローナル性がみられ、残る1例ではポリクローナル性があったことから、モノクローナル性のあるリンパ腫様LYG (LYG-lymphoma) と、ポリクローナル性のあるPure-LYGの分類を提唱している。本症例では、病巣に浸潤するリンパ球様細胞は小型で異型に乏しく、免疫組織学的にはCD20陽性、CD79a陽性でありB細胞性で、CD3陽性のT細胞系リンパ球も混在する多彩な細胞浸潤を認めた。このことからLYG-lymphoma的性格よりはPure-LYG的な中枢神経系LYG病態と考えられた。

中枢神経系LYGは、MRI画像上さまざまな所見を呈しうるが、T2強調画像において脳実質内のびまん性T2延長域としてみられ、造影T1強調画像では血管周囲腔周辺での斑状または線状の造影増強効果が特徴とされている⁷⁻⁸⁾。中枢神経系リンパ腫に典型的な腫瘤状の造影増強像は稀であるが、時にリング状の造影増強像を示すことがあり、神経膠腫や転移性脳腫瘍、脳膿瘍、多発性硬化症などとの鑑別を要することがある。本症例でのMRI所見では、右側頭葉の皮質下から基底核外側にかけての広範囲なT2延長域の内部に、不整なリング状の造影増強効果を示す病変として認められた。MRSでは、cholineの上昇が認められ、細胞周期のturn overの上昇が示唆された。また本例では症状の変化はないものの時間経過とともにMRI画像にて右側頭葉、右側脳室体部後方、右後頭葉と病変の出現と、その後の消退が認められ中枢神経系LYGに特徴的な多発性病巣が認められたものと考えた。

LYGに対する標準治療は現在のところ確立されておらず、悪性リンパ腫の類似疾患ということから、

化学療法・免疫療法・放射線治療などが推奨されているが、未だ一定した見解は得られていない。予後の不良なgrade 3病変にはmethotrexate, ara-C, CHOP療法などの強力な化学療法が施行されることが多く、grade 1,2病変ではインターフェロン α 2bが有効との報告もある⁹⁾。またB細胞を標的としたrituximabが中枢神経系病巣を含むLYGに効果があったとの報告もみられる¹⁰⁻¹¹⁾。

本症例は右側頭葉の病巣出現時、中枢神経系の他部位を含め肺や皮膚などの全身臓器にも病巣は認めなかった。中枢神経系に局限した単病変であり、外科的摘出後に初期補助療法として、より非侵襲的なステロイドパルス療法を施行することとした。経過中に右側脳室体部後方、右後頭葉と中枢神経系に新たな病変の出現を認めたが、ステロイドパルス療法によりその後の消退が得られ良好な治療反応が認められた。以上の経過から、ステロイド療法の有効性が示唆されたが、今後再発や増悪が認められた場合、どの時点で癌病変に準じた化学療法や放射線治療などのより強力な治療を導入するか、注意深く経過を観察し検討していく必要がある。

【結 語】

右側頭葉に発生した中枢神経系LYGと考えられる1例を経験した。病巣摘出後、新たな病変の出現を認めたが、ステロイドパルス療法が奏功し寛解が得られた。中枢神経系LYGに対する標準治療は確立されておらず、また全身性LYGとの相違点も指摘されている。治療法や、発生臓器による病態の違いなど検討を要する課題が多い疾患と考えられる。

【謝 辞】

本研究を進めるにあたり、様々な御指導を頂いた杏林大学病院病理学教室教授 藤岡保範先生、同講師原由紀子先生、杏林大学病院放射線科准教授 土屋一洋先生に深謝いたします。

【文 献】

- 1) Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ: Lymphomatoid granulomatosis. Hum PATHOL 3: 457-558, 1972
- 2) Anna-Luise A, Katzenstein, MD, Erika Doxtader, MD, and Sonia Nrenda, MD: Lymphomatoid Granulomatosis: Insights gained Over 4 Decades Am J Surg Pathol 34: 35-48, 2010
- 3) Jaffe E, Wilson W: Lymphomatoid granulomatosis, in Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardimal J (eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.

- 4) Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA:
Lymphomatoid granulomatosis: a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 43: 360-373, 1979
- 5) Nishihara H, Tateishi U, Itoh T, Nagashima K, Tanaka S: Immunohistochemical and gene rearrangement studies of central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Neuropathology* 27: 413-418, 2007
- 6) Kleinschmidt-DeMasters BK, Filley CM, Bitter MA: Central Nervous System Angiocentric, Angiodestructive T-Cell Lymphoma (lymphomatoid granulomatosis). *Surg Neurol* 37: 130-7, 1992
- 7) Tateishi U, Terae , Ogata A, Sawamura Y, Suzuki Y, Abe s, Miyasaka K: MR Imaging of the Brain in Lymphomatoid. Granulomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1283-1290, 2001.
- 8) George JC, Caldemeyer KS, Smith RR, Czaja JT: CNS lymphomatoid granulomatosis in AIDS: CT and MR appearances. *AJR Am J Roentgenol* 161: 381-383, 1993
- 9) Wilson WH, Kingma DW, Raffeld M, Wittes RS, Jaffe ES: Association of lymphomatoid granulomatosis with Epstein-Barr viral infection of B lymphocytes and response to interferon-alpha 2b. *Blood* 87: 4531-4537, 1996
- 10) Zaidi A, Kampalath B, Peltier WL, Vesole DH: Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoidgranulomatosis with rituximab. *Leuk Lymphoma* 45: 777-780, 2004
- 11) Ishiura H, Morikawa M, Hamada M, Watanabe T, Kako S, Chiba S, Motokura T, Hangaishi A, Shibahara J, Akahane M, Goto J, Kwak S, Kurokawa M, Tsuji S: Lymphomatoid granulomatosis involving central nervous system successfully treated with rituximab alone. *Arch Neurol* 65: 662-5, 2008