

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2011. vol21. No1

第41回 ニューロ・オンコロジーの会(2011,8)機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会
M S D 株 式 会 社

Neuro-Oncology (Tokyo)

2011. vol21. No1

主題

“診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など”

“遺伝子診断時代の神経膠腫 grade 2/3 に対する治療戦略”

第41回 ニューロ・オンコロジーの会(2011,8)機関誌

目 次

High grade glioma において手術摘出度が予後に与える影響.....	1
北海道大学医学研究科脳神経外科	山口 秀 ほか
治療戦略立案のために有用な神経膠腫グレード2及び3の遺伝子診断.....	7
東京大学医学部 脳神経外科	武笠 晃丈
術中急性脳腫脹をきたした結果、容易に全摘しえた髄膜腫の一例.....	14
東邦大学医学部脳神経外科学講座(大森)	野本 淳 ほか
下垂体腺腫に対する放射線治療後に発生したトルコ鞍底部の骨肉腫の1例.....	18
帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科	山田 昌興 ほか
中枢神経原発性悪性リンパ腫とその周辺.....	23
北里大学 医学部 脳神経外科	萩原 宏之 ほか
Pineal Region Tumors of Childhood: Report of Two Cases.....	30
Department of Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui	Hiroaki TAKEUCHI ほか
当施設で経験した Gliomatosis cerebri の一例.....	34
昭和大学藤が丘病院 脳神経センター 脳神経外科	中條 敬人 ほか

High grade glioma において手術摘出度が予後に与える影響

The Impact of Extent of Resection on the Outcome of Adult Patients with High-grade Gliomas

北海道大学医学研究科脳神経外科

山口 秀、寺坂 俊介、小林 浩之、宝金 清博

【はじめに】

悪性神経膠腫(HGG: high grade glioma)に対する手術の役割、つまり摘出が予後延長に寄与するかどうかに関してはこれまでに多くの検討が報告されている。特に Glioblastoma multiforme (GBM)を中心とした high grade astrocytoma に関しては術後 MRI を詳細に検討した量的解析で摘出度が予後延長に貢献していることが示されている¹⁻⁴⁾。一方、anaplastic oligodendroglioma などの high grade oligodendroglial tumor は、放射線治療や化学療法感受性が高く astrocytoma 系腫瘍と比較し予後良好な腫瘍として近年注目されているが、手術摘出に関する検討はさほど多くない。このたび、北海道大学における 2000 年以降の 10 年超の HGG の予後解析を行った。そこで特に oligodendroglial component の有無と手術摘出度に注目して生存解析を行うことを試みた。

【対象と方法】

2000 年以降の北海道大学病院で初期放射線治療(54~60Gy)が施行された初発成人症例が対象。小児例、brain stem glioma、gliomatosis cerebri、follow up 期間が 3 カ月未満の症例は除外した。また、何らかの理由で初期治療に放射線治療が行われなかった症例や follow-up 期間が 6 カ月未満の症例も除外した。対象症例は北海道大学腫瘍病理学講座の神経病理医により WHO 2007 に基づいて再評価され、anaplastic astrocytoma : AA、anaplastic oligoastrocytoma : AOA、anaplastic oligodendroglioma : AO、glioblastoma multiforme : GBM、さらに GBM with oligodendroglial component : GBM with OC と再分類された。Oligodendroglial component の有無で high grade astrocytoma 群(AA と GBM)と high grade oligodendroglial tumor 群(AOA, AO と GBM with OC)の 2 つの群に分類して予後因子の解析を行った。

手術摘出度は術直後(ほとんどの症例が術後 24 時間以内)の MRI を用いて評価した。術後に増強病変が残っていない症例を complete resection 群、一部または多くの残存増強病変があった症例を incomplete

resection 群とし、診断確定のみの目的で mass reduction を行わなかった症例を biopsy 群とした(needle biopsy も含む)。

腫瘍摘出度以外の予後因子として、①年齢、②術前 KPS、③腫瘍最大径、④腫瘍部位(eloquent area が含まれているかどうか)、⑤悪性度(WHO grade III または IV)、⑥術後 Temozolomide (TMZ) 使用の有無、を挙げた。Endpoint は全生存期間(OS)と無増悪生存期間(PFS)とした。

統計学的手法としては、生存期間に関しては Kaplan-Meyer 法を用いた。予後因子は Cox proportional hazard model を用いて単変量解析を行い、これを参考にして摘出度と予後の関係を多変量解析にて検証した(調整因子として、全生存解析で $p \leq 0.25$ となった予後因子を選択)。

【結果】

163 例が対象基準に合致した。AA : 21 例、AOA : 34 例、AO : 23 例、GBM : 71 例、GBM with OC : 14 例であり、high grade astrocytoma が 92 例、high grade oligodendroglial tumor が 71 例となった。病理診断再評価で GBM with OC となった 14 例の初回診断は、GBM が 12 例で AOA が 2 例だった。それ以外の病理診断変更例は、GBM→AA が 2 例、GBM→AOA が 1 例、AA→AOA が 3 例、AOA→AO が 3 例、AO→AOA が 3 例だった。Table 1 に high grade astrocytoma 群と high grade oligodendroglial tumor 群の患者特性をまとめた。両群を比較すると、Oligodendroglial tumor 群の方が、有意差をもって発症年齢が若く、術前 KPS が高かった。腫瘍摘出度に関しては両群で有意差を認めなかった。Follow up 期間は全体で 20.8 ヶ月、astrocytoma 群では 16.3 ヶ月、oligodendroglial tumor 群では 32.1 ヶ月であり、astrocytoma 群では 64 例(70%)がすでに死亡、83 例(90%)が再発していたが、oligodendroglial tumor 群では死亡例は 18 例(25%)、再発例も 30 例(42%)にとどまっていた。

	All (n=163)	Astrocytomas (ATs) (n=92)	Oligodendroglial tumors (OTs) (n=71)	P-value (ATs vs OTs)
Age (mean±SD, yrs)	55±14	59±12	50±14	<0.001 ^a
Sex				
Male	88	46	42	0.24 ^b
Female	75	46	29	
Location				
Right	93	50	41	0.36 ^b
Left	70	44	28	
Preoperative KPS (mean±SD, %)	80±16	77±17	83±15	0.04 ^a
Tumor diameter (mean±SD, cm)	4.6±1.6	4.4±1.4	4.7±1.7	0.23 ^a
Involving eloquent area				
yes	70	46	25	0.06 ^b
no	93	46	46	
Histological malignancy				
III	78	21	57	<0.001 ^b
IV	85	71	14	
Postoperative TMZ				
yes	74	39	35	0.38 ^b
no	89	53	36	
Extent of resection				
biopsy	33	22	11	0.36
incomplete	77	40	37	
complete	53	30	23	
No. of deaths	82 (50%)	64 (70%)	18(25%)	
No. of recurrences	113 (69%)	83 (90%)	30(42%)	
Median follow-up (months)	20.8	16.3	32.1	

^a Student-t test, ^b Chi-square for independence test

Table 1. Patient Characteristics

	Overall Survival			Progression Free Survival		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Age*	1.005	0.98-1.03	0.62	1.009	0.99-1.03	0.34
Preoperative KPS						
<80	1.177	0.70-1.97	0.54	1.206	0.77-1.88	0.41
≥80	1.0			1.0		
Tumor diameter						
>4cm	1.011	0.61-1.69	0.97	0.898	0.58-1.40	0.63
≤4cm	1.0			1.0		
Eloquent area						
no	0.580	0.35-0.96	0.04	0.752	0.49-1.17	0.20
yes	1.0			1.0		
WHO grading						
III	0.712	0.39-1.29	0.25	0.848	0.51-1.42	0.53
IV	1.0			1.0		
Postoperative TMZ						
no	1.386	0.82-2.35	0.23	1.266	0.81-1.98	0.30
yes	1.0			1.0		

* Increasing variable

Table 2. Analysis of high grade astrocytomas

<high grade astrocytoma 群>

Table 2に Cox proportional hazard modelで統計解析した high grade astrocytoma 群における予後因子が生存に与える影響を示した。有意差を認める予後不良因子は、腫瘍が eloquent area に含まれていることのみであった。Figure 1 に腫瘍摘出度における生存曲線(左：全生存期間、右：無増悪生存期間)、Table 3 に腫瘍摘出度における OS と PFS に与える影響の多

変量解析の結果を記す。多変量解析は腫瘍が eloquent are に含まれているかどうか、WHO grading、術後 TMZ 使用の有無を調整因子とした。Complete resection 群は Incomplete resection 群と比較し、有意差を持って OS、PFS が共に延長していた(それぞれ p=0.022、p=0.042)。一方、Biopsy 群と Incomplete resection 群に OS と PFS の差は認めなかった。

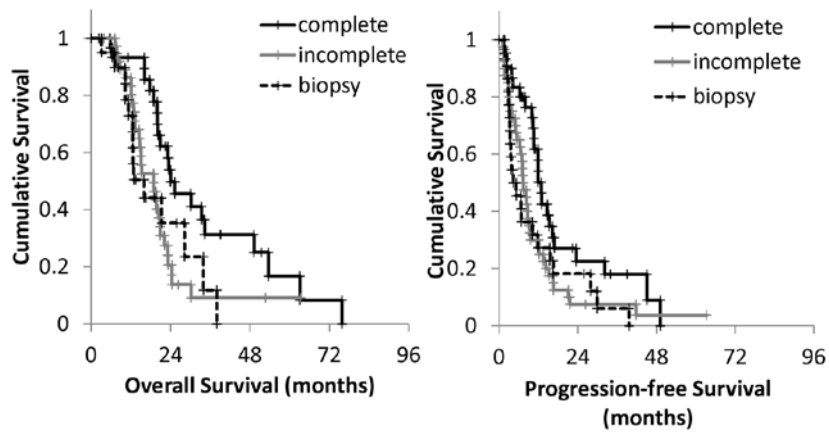


Figure 1. Survival of high grade astrocytomas

	Overall Survival			Progression Free Survival		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Complete resection	0.500	0.28-0.90	0.022	0.571	0.33-0.98	0.042
Incomplete resection	1.0			1.0		
Biopsy	1.216	0.56-2.65	0.62	1.155	0.62-2.14	0.65

Adjusting for the effect of tumor location (involving eloquent area), WHO grading, and postoperative temozolomide therapy

Table 3. Multivariate analysis of high grade astrocytomas

	Overall Survival			Progression Free Survival		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Age*	1.095	1.04-1.15	<0.001	1.042	1.01-1.07	0.006
Preoperative KPS <80 ≥80	2.856 1.0	1.04-7.85	0.04	1.651 1.0	0.72-3.77	0.23
Tumor diameter >4cm ≤4cm	5.500 1.0	1.26-24.1	0.02	2.268 1.0	1.01-5.12	0.05
Eloquent area no yes	0.787 1.0	0.29-2.13	0.64	0.676 1.0	0.33-1.41	0.29
WHO grading III IV	0.248 1.0	0.091-0.67	0.006	0.423 1.0	0.19-0.93	0.03
Postoperative TMZ no yes	0.590 1.0	0.20-1.71	0.33	1.123 1.0	0.50-2.55	0.78

* Increasing variable

Table 4. Analysis of high grade oligodendroglial tumors

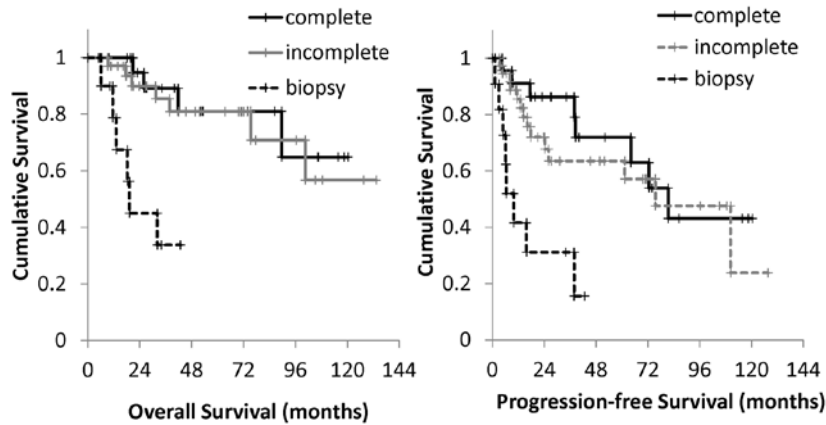


Figure 2. Survival of high grade oligodendroglial tumors

	Overall Survival			Progression Free Survival		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Complete resection	0.854	0.18-4.16	0.84	0.439	0.16-1.24	0.12
Incomplete resection	1.0			1.0		
biopsy	12.67	2.91-55.2	<0.001	4.091	1.62-10.3	0.003

Adjusting for the effect of patient age, preoperative KPS, tumor size and WHO grading

Table 5. Multivariate analysis of high grade oligodendroglial tumors

<high grade oligodendroglial tumor 群>

Table 4 に high grade oligodendroglial tumor 群の単変量解析の結果を示す。発症時の年齢は OS、PFS に強く影響していた。また、腫瘍の最大径が 4cm を超えていた場合と WHO grade IV (GBM with OC) も OS、PFS 共に予後不良の因子であった。発症前 KPS が悪い群も OS が有意に短縮していた。Figure 2 が摘出度における生存曲線、Table 5 が多変量解析の結果である。調整因子は発症時年齢、術前 KPS、腫瘍の大きさと WHO grading であるが、complete resection 群と incomplete resection 群では OS は生存曲線がほぼ重なることが判明し、多変量解析でも有意差は全く認めなかった (p=0.84)。PFS は complete resection 群でやや延長している傾向があった (p=0.12)。一方、biopsy 群は OS、PFS 共に明らかに予後不良であった。

【考察】

この研究では、HGG を oligodendroglial component の有無にて分類した。Grade III glioma において、AOA

や AO の生存期間が AA と比べて長いことはよく知られている⁵⁻⁷⁾。また、Oligodendroglial component を有した GBM が通常の GBM と比べて予後良好であることが報告されている⁸⁻¹¹⁾。Oligodendroglial component の存在が放射線療法や化学療法に良好な反応を示し、これが予後改善に繋がっていると考えられている¹¹⁾。これらの後療法の前段階に行われる手術において、その摘出度が予後に及ぼす影響が oligodendroglial component の有無により異なっていると予想し、別々の群として検証を試みた。

これまでにも、GBM や AA において、術後の MRI 画像を用いた量的解析にて摘出度が予後に貢献していることは明瞭に示されている¹⁻⁴⁾。Lacroix らは新規発症の GBM では 98%以上の摘出率が予後改善に繋がっていることを示しており³⁾、McGirt らは AA において増強病変の完全摘出が独立した予後良好因子であることを示している¹²⁾。我々の結果でも high-grade astrocytoma 群において、これらの報告と同様の結果が得られた。すなわち、high-grade

astrocytoma 群においては、術後増強病変の消失が OS、PFS 共に有意な予後良好因子として示され、術後増強病変が残存した場合は、biopsy 単独群と比較しても生存期間の延長が認められなかった。

一方、high grade oligodendroglial tumor においては、この傾向がはっきりと異なっていた。術後の増強病変残存の有無は生存期間に有意な差を与えなかったが、biopsy 群と比較すると OS・PFS 共に明らかな生存期間の延長が示された。AO や AOA の phase III trial のサブ解析においても、tumor debulking surgery が独立した予後延長因子であることは示されている^{13,14)}。今回の検証でもその報告と矛盾しない結果であり、high grade oligodendroglial tumor においては増強部分の全摘が難しい場合でも可能な限りの cytoreduction が重要であることが示されたと考えている。

【結語】

HGG において、腫瘍の組織型や腫瘍の発生部位によらず、可能な限りの cytoreduction を試みるべきであると考えている。しかしながら high-grade astrocytoma と high-grade oligodendroglial tumor では、手術摘出度が予後に及ぼす影響が異なっている可能性が高い。もちろん、この研究は対象患者数が 163 例と比較的少ない。また、high-grade oligodendroglial tumor 群の患者は長期生存が得られているため、更なる follow up が求められる。これらはこの研究結果の評価に制限を与えることは確かである。しかし、今後新たな技術により術前診断の精度が高まった場合などで、この組織型の違いによる手術摘出度の影響の相違点が重要となりうる可能性があると考えられている。

【References】

- 1) Keles GE, Anderson B, Berger MS. The effect of extent of resection on time to tumor progression and survival in patients with glioblastoma multiforme of the cerebral hemisphere. *Surg Neurol.* 1999; 52(4): 371-9.
- 2) Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang CJ, Chang SM et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. *J Neurosurg.* 2006; 105(1): 34-40.
- 3) Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001; 95(2): 190-8.
- 4) Pope WB, Sayre J, Perlina A, Villablanca JP, Mischel PS, Cloughesy TF. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(10): 2466-74.
- 5) Donahue B, Scott CB, Nelson JS, Rotman M, Murray KJ, Nelson DF et al. Influence of an oligodendroglial component on the survival of patients with anaplastic astrocytomas: a report of Radiation Therapy Oncology Group 83-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38(5): 911-4.
- 6) Miller CR, Dunham CP, Scheithauer BW, Perry A. Significance of necrosis in grading of oligodendroglial neoplasms: a clinicopathologic and genetic study of newly diagnosed high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2006; 24(34): 5419-26.
- 7) Tortosa A, Vinolas N, Villa S, Verger E, Gil JM, Brell M et al. Prognostic implication of clinical, radiologic, and pathologic features in patients with anaplastic gliomas. *Cancer.* 2003; 97(4): 1063-71.
- 8) He J, Mokhtari K, Sanson M, Marie Y, Kujas M, Hugué S et al. Glioblastomas with an oligodendroglial component: a pathological and molecular study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001; 60(9): 863-71.
- 9) Hilton DA, Penney M, Pobereskin L, Sanders H, Love S. Histological indicators of prognosis in glioblastomas: retinoblastoma protein expression and oligodendroglial differentiation indicate improved survival. *Histopathology.* 2004; 44(6): 555-60.
- 10) Homma T, Fukushima T, Vaccarella S, Yonekawa Y, Di Patre PL, Franceschi S et al. Correlation among pathology, genotype, and patient outcomes in glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65(9): 846-54.
- 11) Kraus JA, Lamszus K, Glesmann N, Beck M, Wolter M, Sabel M et al. Molecular genetic alterations in glioblastomas with oligodendroglial component. *Acta Neuropathol.* 2001; 101(4): 311-20.
- 12) McGirt MJ, Chaichana KL, Gathinji M, Attenello FJ, Than K, Olivi A et al. Independent association of extent of resection with survival in patients with malignant brain astrocytoma. *J Neurosurg.* 2009; 110(1): 156-62.
- 13) Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D 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.* 2006;

24(18): 2707-14.

- 14) van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ 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.* 2006; 24(18): 2715-22.

治療戦略立案のために有用な神経膠腫 グレード 2 及び 3 の遺伝子診断

The Role of Genetic Analyses for Grade II/III Malignant Gliomas to Determine a Therapeutic Strategy Based on Proper Diagnoses

東京大学医学部 脳神経外科

武笠 晃丈

【はじめに】

悪性神経膠腫の治療は、病理診断に基づいて計画されるものであるにもかかわらず、実際は熟練した病理医の間でも診断に相違が生じる事も珍しくないため、正確な治療戦略立案のためには、従来の病理診断を補完するような遺伝子診断の役割が期待される場所である。今回我々は主に、神経膠腫の遺伝子異常の網羅的探索の成果として発見された isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) 遺伝子変異¹⁾の自験例での解析結果に基づき、遺伝子異常の解析が神経膠腫の病理診断補助および治療方針決定において果たす役割について考察を行った。

IDH1 変異は初めは膠芽腫において発見されたが、その後の研究により特に低悪性度の神経膠腫において高頻度に変異が認められることが分かり、その頻度は 59-90%²⁻⁶⁾のものぼる。IDH 変異はまた、神経膠腫発生過程 gliomagenesis の初期に起こり、腫瘍形成にとって重要な役割を果たす異常と考えられている。IDH は主にエネルギー代謝に関わる機能を有する酵素であり、NAD(P)+ を補酵素としてイソクエン酸を α -ケトグルタル酸 (α -KG) に変換する。人においては 3 種の IDH 酵素が存在するが、そのうち神経膠腫に高頻度に認められるのは、細胞質やペルオキシソームに存在する IDH1 の遺伝子変異である¹⁻⁶⁾。ミトコンドリアに存在し、クエン酸回路において重要な働きを有する IDH2 の遺伝子変異は稀に認められるのみであり、IDH3 の神経膠腫での遺伝子変異は現在のところ報告されていない。IDH1 変異は、そのほとんどにおいて、基質との結合や酵素反応に関係する 132 番目のアミノ酸残基に生じるミスセンス変異であることが知られており、IDH2 においても、これと機能的に同様の部位に相当する 172 番目のアミノ酸残基の置換が生じる。基本的に、IDH1 か IDH2 のいずれかの変異のみを持つにとどまり、また変異は一对の染色体の片側アレルのみに生じることが知

られ、野生型の遺伝子が残存していることが特徴的である^{1,3,5,6)}。

IDH 変異を有する WHO グレード 4^{1,4,6-8)} とグレード 3^{4,6,8-10)} の悪性神経膠腫の患者では、変異を有さない場合と比較して、無再発生存期間 (progression-free survival; PFS)⁸⁻¹⁰⁾ と全生存期間 (overall survival; OS)^{1,4,6-10)} が長いことが知られている。しかしながら、グレード 2 の神経膠腫では、IDH 変異と予後との関連は、依然意見の分かれるところである^{8,11-13)}。

今回は特に、この新たに発見された IDH 変異に加え、従来より神経膠腫の診断や予後との関連において重要性が知られている、染色体 1p/19q のヘテロ接合性喪失 (loss of heterozygosity; LOH)、TP53 変異、MGMT プロモーターメチル化の同定も行い、それらの予後との関連も含めて、遺伝子診断の臨床的な意義についての自験例での解析結果を基にした総合的な考察を行った¹⁴⁾。

【対象と方法】

手術摘出した脳腫瘍 250 検体とペアになる血液を、東京大学倫理委員会の承認及び、患者からインフォームド・コンセントを得て使用した。IDH 変異は、変異ホットスポットである IDH1 ではコドン 132、IDH2 ではコドン 172 を含む領域のダイレクト・シーケンシングにて同定した^{8,14)}。染色体 1p19qLOH はマイクロサテライト解析¹⁵⁾、または MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) 法にて同定した。TP53 遺伝子変異は、エクソン 5-8 を PCR-SSCP 法にてスクリーニングし、シフトの見られた PCR 産物をダイレクト・シーケンシングすることで同定した¹⁶⁾。MGMT プロモーターのメチル化は、MSP (メチレーション特異的 PCR) にて同定した。統計解析は、群間の比較はフィッシャーの正確確率検定にて、OS・PFS は Kaplan-Meier 法にて、また生存曲線の有意差の有無はログランク検定にて検証した。

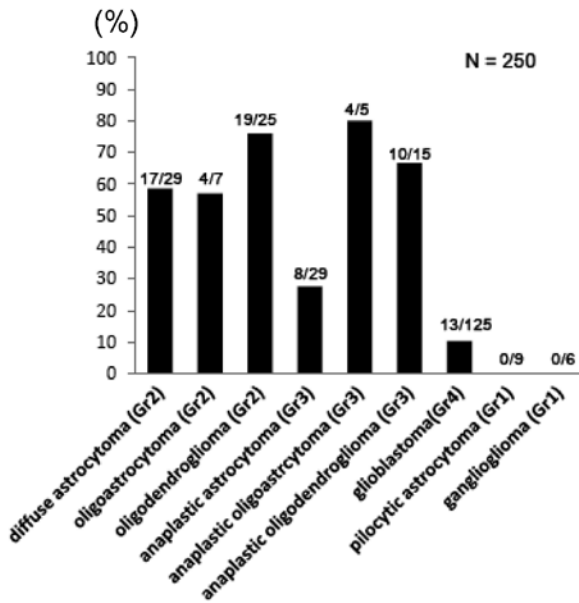


図 1. IDH 変異の頻度

【結果】

神経膠腫における IDH 変異の頻度とその様式

解析したヒト神経膠腫 250 検体の内訳は、膠芽腫 (glioblastoma ; GBM) が 125 検体、退形成性星細胞腫 (anaplastic astrocytoma ; AA) が 29 検体、びまん性星

細胞腫 (diffuse astrocytoma ; DA) が 29 検体、乏突起膠細胞系腫瘍が 52 検体、毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma ; PA) が 9 検体、神経節膠腫 (ganglioglioma ; GGL) が 6 検体であった。このうち IDH1 変異を 73 例 (29%)、IDH2 変異を 2 例 (1%) に認めた。同定された変異は全て片側アレルのみのミスセンス変異であった。73 例の IDH1 変異のうち G395A (R132H) の置換が最も多く 70 例 (96%) に認め、C394A (R132S) 置換を 2 例に、C394T (R132C) 置換を 1 例に認めた。2 例の IDH2 変異のうち、1 例は G515A (R172K) 置換であり、もう 1 例は A514T (R172W) 置換であった。IDH 変異 (IDH1 または IDH2 の変異) は、GBM で 13 例 (10%)、AA で 8 例 (28%)、DA で 17 例 (59%)、乏突起膠細胞系腫瘍で 37 例 (71%) に認めた (図 1)。52 例の乏突起膠細胞系腫瘍のうち、IDH 変異は、乏突起膠腫 (oligodendroglioma ; OG) の 19/25 例 (76%)、乏突起星細胞腫 (oligoastrocytoma ; OA) の 4/7 例 (57%)、退形成性乏突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma ; AOG) の 10/15 例 (67%)、退形成性乏突起星細胞腫 (anaplastic oligoastrocytoma ; AOA) の 4/5 例 (80%) に認めた。毛様細胞性星細胞腫と神経節膠腫には変異を認めなかった。二次性 (secondary) GBM での IDH 変異の頻度は 6/13 例 (46%) であり、原発性 (primary) GBM の 6/109 例 (6%) より高頻度であった。3 例の GBMO (glioblastoma with oligodendroglioma component) のうち 1 例に IDH1 変異を認めた。

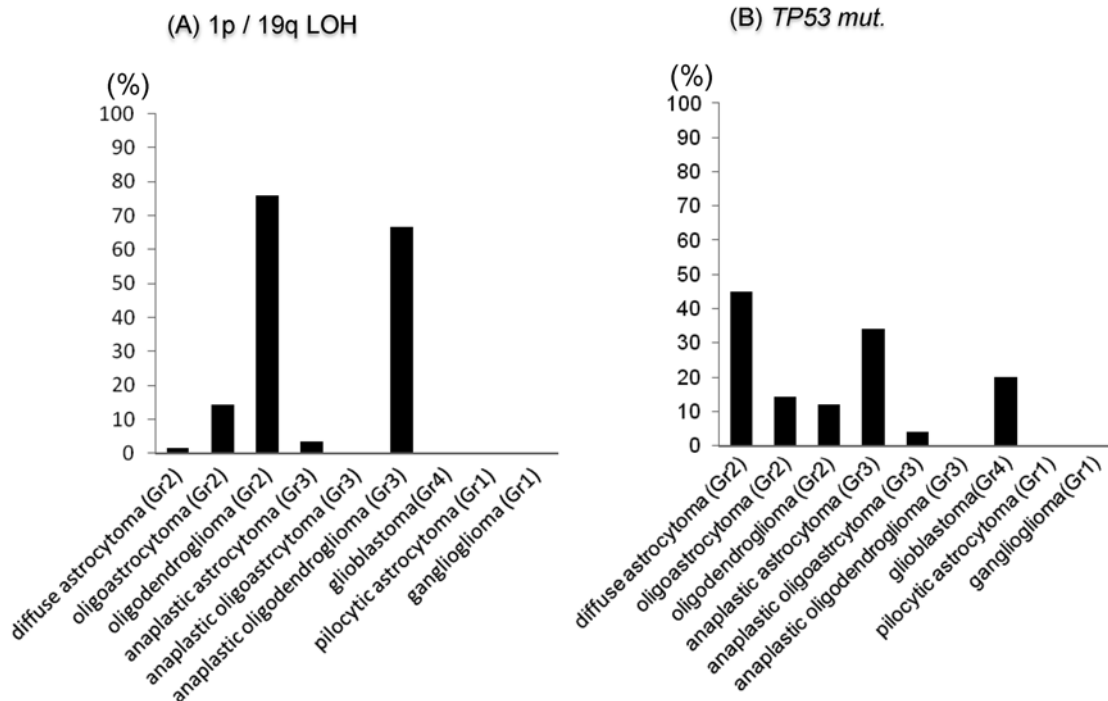


図 2. (A) 1p / 19q 共欠失の頻度、(B) TP53 変異の頻度

	IDH	1p19q	TP53		IDH	1p19q	TP53		IDH	1p19q	TP53
OG	mut	LOH	wt	OA	mut	LOH	wt	DA	mut	LOH	wt
OG	mut	LOH	wt	OA	mut	-	mut	DA	mut	LOH	wt
OG	mut	LOH	wt	OA	mut	-	wt	DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt	OA	mut	-	wt	DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt	OA	wt	-	wt	DA	mut	-	wt
OG	mut	LOH	wt	OA	wt	-	wt	DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt	OA	wt	-	wt	DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt	OA	wt	-	wt	DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	mut
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	wt
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	wt
OG	mut	LOH	wt					DA	mut	-	wt
OG	mut	-	mut					DA	wt	-	mut
OG	wt	LOH	wt					DA	wt	LOH	wt
OG	wt	-	mut					DA	wt	-	wt
OG	wt	-	mut					DA	wt	-	wt
OG	wt	-	wt					DA	wt	-	wt
OG	wt	-	wt					DA	wt	-	wt
OG	wt	-	wt					DA	wt	-	wt
OG	wt	-	wt					DA	wt	-	wt

図 3. 神経膠腫グレード 2 における IDH 変異と 1p/19q 共欠失・TP53 変異との関係。各行が個々の腫瘍検体を表す。(OG ; 乏突起膠腫、OA ; 乏突起星細胞腫、DA ; びまん性星細胞腫、mut ; 変異、wt ; 野生型、LOH ; 欠失あり、- ; 欠失なし)

IDH 変異と 1p/19q 共欠失、TP53 変異、MGMT プロモーターメチル化の関連

1p/19q 共欠失と TP53 変異の頻度を図 2 に示した。予想通り、1p/19q 共欠失は乏突起膠細胞系腫瘍に多く、特に星細胞腫のコンポーネントのないもので頻度が高かった(OG 76%, AOG 67%)。TP53 変異は低悪性度の星細胞腫に多かった(DA 45%)が、1p/19q 共欠失と共存することはなかった。また、グレード 2 神経膠腫における IDH 変異と、これらの異常との腫瘍検体ごとの関係を図 3 に示す。OG では、1p/19q 共欠失は IDH 変異と有意に相関しており(p < 0.001)、1p/19q 共欠失を有する乏突起膠細胞系腫瘍のほとんど全て(28/30, 93%)に IDH 変異を認めた。TP53 変異は AA(34%)や原発性 GBM(22%)より DA(45%)により多く認めた。IDH 変異を認める腫瘍では、TP53 変異の頻度はより高く、DA の 12/17 例(71%)、AA の 5/8 例(63%)、原発性 GBM の 3/6 例(50%)に認めた。TP53 変異を有する星細胞腫系腫瘍における IDH 変異の頻度は、野生型 TP53 を有する腫瘍より高く(DA; 92% vs 31%、AA ; 50% vs 16%、原発性 GBM ; 13% vs 4%)、TP53 変異と IDH 変異との相関は DA では有意(p = 0.0018)であったが、AA と GBM では有意な相関を認めなかった。TP53 変異を有する DA

のほとんど(12/13 例, 92%)に IDH 変異を認めたが、TP53 変異を有する原発性 GBM で IDH 変異を認めるものはごく僅か(3/23 例, 13%)であった。

神経膠腫 250 例のうち、MGMT プロモーターメチル化は東京大学医学部附属病院にて手術を行った 132 例の神経膠腫(grade 2, 3, 4)にて解析を行った。メチル化は GBM の 37/69 例(54%)、AA の 5/18 例(28%)、DA の 10/17 例(59%)、AOG と AOA の 8/10 例(80%)、OG と OA の 13/18 例(72%)に認めた。IDH 変異と MGMT プロモーターメチル化の相関は、グレード 2(p < 0.001)とグレード 3(p = 0.02)の神経膠腫において有意であったが、グレード 4(p = 0.11)では有意な相関を認めなかった。

IDH 変異とその他の遺伝子異常の予後との関連

WHO グレード 2, 3, 4 の神経膠腫において、IDH 変異とその他の遺伝子異常の予後との関連について検討した。

グレード 2 の神経膠腫患者では、IDH 変異は OS (p = 0.07)、PFS (p = 0.29)のいずれにも関連を認めなかった(図 4; A, B)。1p/19q 共欠失と野生型 TP53 は、いずれも若干の PFS 延長(各々、p = 0.014 と p = 0.029)と相関していたが、OS との相関は認めなかつ

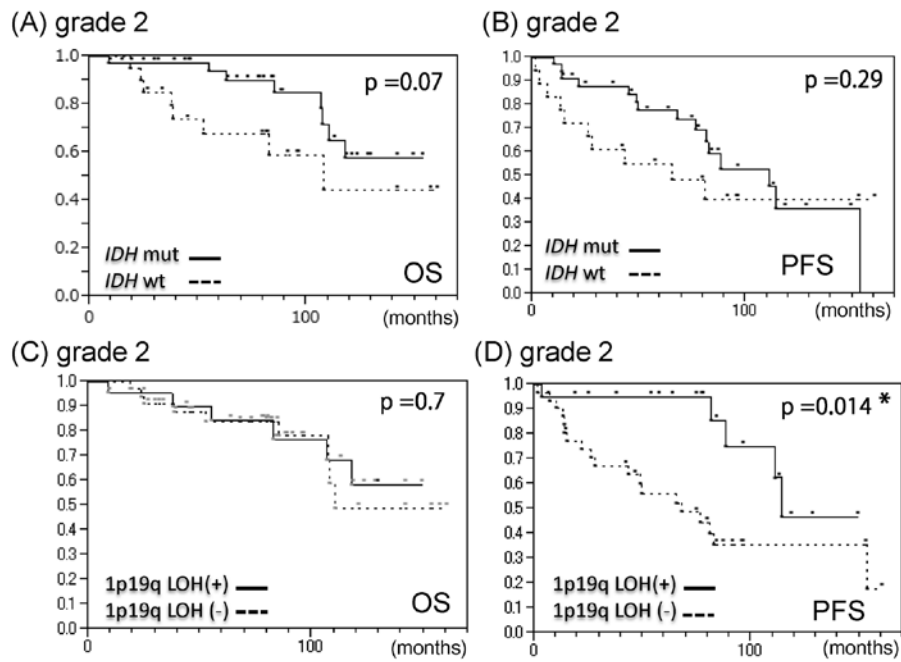


図 4. 神経膠腫グレード 2 における *IDH* 変異 (A・B) と 1p / 19q 共欠失 (C・D) の OS (A・C) と PFS (B・D) との関連 (カプラン・マイヤー生存曲線)。* ; 有意差あり (ログランク検定)。

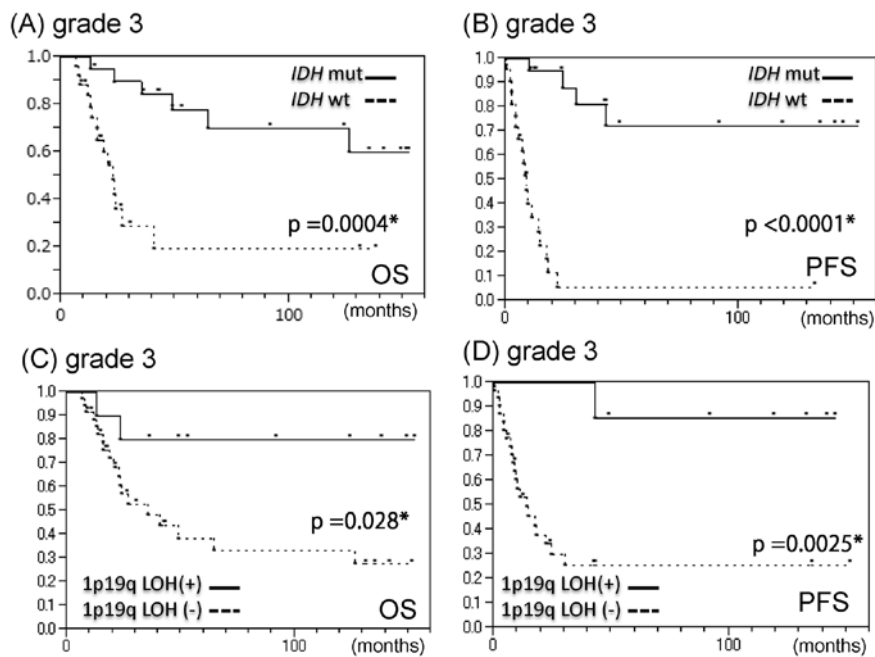


図 5. 神経膠腫グレード 3 における *IDH* 変異 (A・B) と 1p / 19q 共欠失 (C・D) の OS (A・C) と PFS (B・D) との関連 (カプラン・マイヤー生存曲線)。* ; 有意差あり (ログランク検定)。

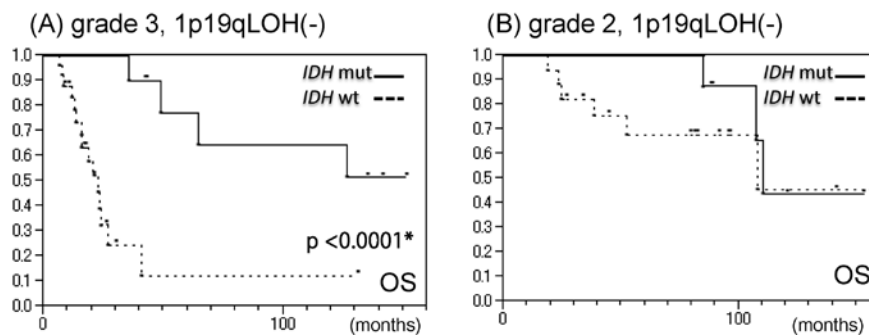


図 6. 1p19q 共欠失を認めない神経膠腫グレード 3(A) 及びグレード 2(B)における *IDH* 変異と OS との関連(カプラン・マイヤー生存曲線)。* ; 有意差あり(ログランク検定)。

た(図 4 ; C, D)。MGMT プロモーターメチル化もまた予後との相関を認めなかった。同様に、DA においても *IDH* 変異と予後に有意な相関を認めなかった(OS; $p=0.10$ 、PFS; $p=0.58$)。

グレード 3 の神経膠腫患者では、*IDH* 変異と OS ($p=0.0004$)、PFS ($p<0.0001$) の延長との相関は有意であり(図 5 ; A, B)、また 1p/19q 共欠失も OS ($p=0.028$)、PFS ($p=0.0025$) の延長と有意に相関していたが(図 5 ; C, D)、*TP53* 変異と MGMT プロモーターメチル化は共に、予後と相関していなかった。ここで、1p/19q 共欠失を有する神経膠腫のほとんど全てに *IDH* 変異が認められることから¹⁷⁾、グレード 3 の神経膠腫はその遺伝子異常のパターンから主に 3 群に分類するのが合理的と考えた。それは、(a) 1p/19q 共欠失を有する神経膠腫(ほとんど全てが *IDH* 変異を認め、乏突起膠腫様の病理像を呈する。) (b) 1p/19q 共欠失は認めないが *IDH* 変異を有する神経膠腫 (c) 1p/19q 共欠失も *IDH* 変異を認めない神経膠腫。このような分類において、(c) の 1p/19q 共欠失も *IDH* 変異も有さないグレード 3 の神経膠腫患者では、明らかに著しく短い OS ($p<0.0001$) と PFS ($p<0.0001$) を示す(図 6 ; A)。これとは対照的に、1p/19q 共欠失も *IDH* 変異も認めないグレード 2 の神経膠腫患者では、このように有意に短い生存期間は示さなかった(図 6 ; B)。1p/19q 共欠失を有さないグレード 3 の神経膠腫とは、その多くが AA (AA 28 例、AOA 5 例、AOG 5 例) であり、1p/19q 共欠失を認める AA は 1 例のみであった。そして AA の患者ではやはり、*IDH* 変異は OS ($p=0.0064$) と PFS ($p=0.0001$) の延長に有意に相関していた。*TP53* 変異もまた PFS ($p=0.013$) の延長と相関していたものの、MGMT プロモーターメチル化は PFS や OS との有意な相関を認めなかった。

原発性 GBM では、*IDH* 変異、1p/19q 共欠失、*TP53* 変異のいずれも予後との相関を認めなかったが、

MGMT プロモーターメチル化は OS ($p=0.0043$) と PFS ($p=0.0038$) とともに、その延長と有意な相関を認めた。

【考察】

IDH 変異は、びまん性星細胞腫、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫といったグレード 2 の神経膠腫に非常に多く認められたのに対し、より悪性度の高い神経膠腫ではその頻度は低く、原発性膠芽腫では 10% 以下であった。この結果は、*IDH* 変異が低悪性度神経膠腫の形成に特に重要な働きを有するという、これまでの仮説を支持するものであった。また、グレード 1 の毛様細胞性星細胞腫と神経節膠腫には *IDH* 変異を認めず、これらの腫瘍がグレード 2 以上のびまん性神経膠腫(diffuse glioma)とは異なる病因を有するものと思われ、その鑑別にまた、*IDH* 変異の有無が役立つものと考えられた。

これまでの報告と同様¹⁵⁾、染色体 1p/19q の共欠失と *TP53* 変異は、グレード 2 や 3 の神経膠腫に高頻度であり、1p/19q 共欠失は主に乏突起膠腫系腫瘍で、*TP53* 変異は星細胞腫系腫瘍で高頻度であった。*IDH* 変異は 1p/19q 共欠失や *TP53* 変異に先だって生じる、神経膠腫発生初期の異常と考えられており^{3,5)}、この仮説を支持するように、1p/19q 共欠失か *TP53* 変異を有するグレード 2 の神経膠腫のほとんどは、*IDH* 変異をも認めていた。びまん性星細胞腫においては、*TP53* 変異と *IDH* 変異が相関していたが、退形成性星細胞腫や原発性膠芽腫ではこのような相関を認めず、*TP53* 変異は特にこれら悪性度の高い神経膠腫では、*IDH* 変異とは独立して腫瘍形成に寄与していると考えられた。*IDH* 変異を有するほとんどの神経膠腫は、1p/19q 共欠失または *TP53* 変異を有しており、やはり *IDH* 変異とそれに引き続く遺伝子異常により低悪性度神経膠腫が形成されるという仮説

を支持する結果であった。しかしながら、*IDH* 変異を有するものの、1p/19q 共欠失も *TP53* 変異も認めない神経膠腫も少ないながら存在しており、これらの神経膠腫において、どのような遺伝子異常が *IDH* 変異と相まって腫瘍形成に寄与しているのかは、今後明らかにされるべき点と考えられる。

IDH 変異と予後との関連は、WHO グレードの違いにより異なっていた。今回の我々の結果では、これまでの報告と異なり、膠芽腫患者において *IDH* 変異群での PFS や OS の予後延長を認めなかった。これは、*IDH* 変異を有する膠芽腫患者が少なかったため、十分な統計解析が出来なかったことによる可能性もある。いずれにせよ、テモゾロマイド感受性に関わる *MGMT* プロモーターメチル化は、膠芽腫患者において、PFS と OS の延長と良く相関しており、やはり膠芽腫においては、まず *MGMT* プロモーターメチル化の状態が、予後を判断する上で、非常に重要な因子であると考えられた。

グレード2の神経膠腫患者においても、*IDH* 変異の予後との関連を認めなかった。野生型 *TP53* と 1p/19q 共欠失は、共に PFS 延長と相関していたが、これは、グレード2の神経膠腫において、1p/19q 共欠失を有する腫瘍は、ほぼ必ず野生型 *TP53* を有することにも関連すると考えられる。低悪性度神経膠腫における、*IDH* 変異の予後やテモゾロマイド反応性との相関については意見の分かれるところである。我々と同様に、Kim ら¹³⁾は、*IDH* 変異は低悪性度神経膠腫において予後と関連しないが、*TP53* 変異は短い生存期間の、1p/19q 欠失は長い生存期間の有意な予測因子と報告している。これに対し、Sanson ら⁸⁾は、*IDH1* 変異がグレード2の神経膠腫において良好な治療成績と関連するとしている。Dubbink ら¹¹⁾は、*IDH* 変異が、以前に放射線治療を受けた星細胞腫の再発時における良好な治療成績と相関するが、*IDH* 変異とテモゾロマイドの反応性は無関係と報告した。Houillier ら¹²⁾は、*IDH1* または *IDH2* 変異は、テモゾロマイドによる治療を受けた神経膠腫の良好な予後を予測しうるが、その治療を受けていない神経膠腫の予後には明らかな影響を与えないとした。これらのことから、*IDH* 変異の低悪性度神経膠腫に予後における意義は、テモゾロマイド反応性の予測因子であり、予後因子でもあるとされる 1p/19q 共欠失とは異なるものと考えられる。このように、低悪性度神経膠腫における *IDH* 変異と治療成績との関連を調べた研究結果が、報告によって異なる原因の一つとして、グレード2とする神経膠腫に含まれる乏突起膠腫と星細胞腫の割合が、研究ごとにそもそも異なることが考えられる。1p/19q 共欠失を有する乏突起膠細胞系腫瘍のほとんど全てに *IDH* 変異を認めることが報告されており¹⁷⁾、対象症例のうち多くに、よ

り良好な予後を有するはずの乏突起膠腫を含む場合は、これらのほとんどが *IDH* 変異群に組み入れられるため、*IDH* 変異を有する低悪性度神経膠腫の全体の予後が、これのみにより良好になることがあり得ると考える。そこで、このような乏突起膠腫の良好な予後といった交絡因子の影響を避けるため、通常 1p/19q 共欠失も *TP53* 変異も有さない、野生型 *IDH* を有するびまん性星細胞腫を対象を絞った検討も行ったが、これらも、*IDH* 変異を有するびまん性星細胞腫とあまり変わらない予後という結果であった。この結果は、野生型 *IDH* を有するびまん性星細胞腫は、*IDH* 変異を有するものと比較して必ずしもより悪性ではないということを示唆している。これは、野生型 *IDH* を有する退形成性星細胞腫患者では、*IDH* 変異を有するものと比較して著明に予後が不良 (OS; $p=0.0064$, PFS; $p=0.0001$) であることと、明らかに異なる結果といえる。

グレード2や4の神経膠腫の場合とは対照的に、グレード3の神経膠腫の予後における *IDH* 変異の関連は明白であり、これは過去の報告とも一致している^{8,9,18)}。グレード3の乏突起膠細胞系腫瘍の多くが 1p/19q 共欠失を有し、この 1p/19q 共欠失を有するほとんど全ての神経膠腫は *IDH* 変異を有することから¹⁷⁾、*IDH* 変異の有無の情報は、臨床的には 1p/19q 共欠失を認めないグレード3の神経膠腫、つまりそのほとんどの場合は退形成性星細胞腫の患者において重要性が高いと考えられる。実際、特に退形成性星細胞腫と膠芽腫やびまん性星細胞腫の病理学的な鑑別は、しばしば主観的判断によっており、経験豊富な神経病理医間でも診断が異なることが少なからずある¹⁵⁾。放射線照射や化学療法などを適切に計画するためには、正確な病理診断が非常に重要であるにもかかわらず、退形成性星細胞腫と病理診断がついた腫瘍が、必ずしも均一な予後をもった同種のものでない可能性があるわけである。そのようななかで、*IDH* 変異は神経膠腫発生に重要な役割を担っていることが予想され、その分ある程度腫瘍の性質を反映していると考えられることから、*IDH* 変異の有無を調べることで、退形成性星細胞腫と診断された腫瘍が、本当は *IDH* 変異を有することの多い低悪性度神経膠腫により近いのか、あるいは、野生型 *IDH* を有することの多い原発性膠芽腫により近いのかを正しく判断する助けになるのではないかと、強く期待されるわけである。つまり、*IDH* 変異の同定は、乏突起膠細胞系腫瘍における 1p/19q 共欠失の場合と同様に、腫瘍の生物学的性質を反映しうる、腫瘍化の原因とも考えられる本質的な遺伝子異常明らかにするといった、病理診断を補助しうる再現性の高い遺伝子診断法と成りうると思われる。従って、*IDH* 変異の有無を、乏突起膠細胞系腫瘍と星細胞腫系腫瘍とを

鑑別しうる 1p/19q 共欠失と共に同定することを、特にグレード3の神経膠腫患者における予後を判断する上での有用な遺伝子診断法として、より一層活用していくことが大切であると考えた。

【結語】

IDH 変異は、グレード2、次いでグレード3の神経膠腫に高頻度に認め、1p/19q 共欠失と MGMT プロモーターメチル化と強く関連していた。この IDH 変異は、特に 1p/19q 共欠失を有さないグレード3の神経膠腫、つまり主には退形成性星細胞腫において、その悪性度の評価と治療戦略立案のための遺伝子マーカーとして非常に有用であると考えられ、治療の現場においても臨床試験の際にも一層の活用が望まれる。これに対し、低悪性度神経膠腫では、依然、1p/19q 共欠失の有無を検出して乏突起膠腫と星細胞腫を鑑別することが重要であり、一方、膠芽腫では、MGMT プロモーターのメチル化の同定が予後予測と治療法の判断に重要と考える。

【文献】

- 1) Parsons DW, Jones S, Zhang X, *et al.*: An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science* 321(5897): 1807-1812, 2008.
- 2) Balss J, Meyer J, Mueller W, *et al.*: Analysis of the IDH1 codon 132 mutation in brain tumors. *Acta Neuropathologica* 116(6): 597-602, 2008.
- 3) Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, *et al.*: IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-Oncology* 11(4): 341-347, 2009.
- 4) Sonoda Y, Kumabe T, Nakamura T, *et al.*: Analysis of IDH1 and IDH2 mutations in Japanese glioma patients. *Cancer Science* 100(10): 1996-1998, 2009.
- 5) Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, *et al.*: IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. *American Journal of Pathology* 174(4): 1149-1153, 2009.
- 6) Yan H, Parsons DW, Jin G, *et al.*: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360(8): 765-773, 2009.
- 7) Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, *et al.*: IDH1 Mutations as Molecular Signature and Predictive Factor of Secondary Glioblastomas. *Clinical Cancer Research* 15(19): 6002-6007, 2009.
- 8) Sanson M, Marie Y, Paris S, *et al.*: Isocitrate Dehydrogenase 1 Codon 132 Mutation Is an Important Prognostic Biomarker in Gliomas. *Journal of Clinical Oncology* 27(25): 4150-4154, 2009.
- 9) Shibahara I, Sonoda Y, Kanamori M, *et al.*: IDH1/2 gene status defines the prognosis and molecular profiles in patients with grade III gliomas. *Int J Clin Oncol*, 2011.
- 10) van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, *et al.*: IDH1 and IDH2 Mutations Are Prognostic but not Predictive for Outcome in Anaplastic Oligodendroglial Tumors: A Report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clinical Cancer Research* 16(5): 1597-1604, 2010.
- 11) Dubbink HJ, Taal W, van Marion R, *et al.*: IDH1 mutations in low-grade astrocytomas predict survival but not response to temozolomide. *Neurology* 73(21): 1792-1795, 2009.
- 12) Houillier C, Wang X, Kaloshi G, *et al.*: IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 75(17): 1560-1566, 2010.
- 13) Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, *et al.*: Molecular Classification of Low-Grade Diffuse Gliomas. *American Journal of Pathology* 177(6): 2708-2714, 2010.
- 14) Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, *et al.*: The Significance of IDH Mutations Varies with Tumor Histology, Grade, and Genetics in Japanese Glioma Patients. *Cancer Sci*, 103(3): 587-592, 2012.
- 15) Ueki K, Nishikawa R, Nakazato Y, *et al.*: Correlation of histology and molecular genetic analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 astrocytic and oligodendroglial tumors. *Clin Cancer Res* 8(1): 196-201, 2002.
- 16) Mukasa A, Ueki K, Matsumoto S, *et al.*: Distinction in gene expression profiles of oligodendrogliomas with and without allelic loss of 1p. *Oncogene* 21(25): 3961-3968, 2002.
- 17) Labussiere M, Idbaih A, Wang XW, *et al.*: All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology* 74(23): 1886-1890, 2010.
- 18) Hartmann C, Hentschel B, Wick W, *et al.*: Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathologica* 120(6): 707-718, 2010.

【補足】本研究は、がん研究開発費(23-A-20)より資金的支援を受け実施されました。

術中急性脳腫脹をきたした結果、 容易に全摘しえた髄膜腫の一例

Case report : meningioma resected entirely and easily following acute brain swelling

東邦大学医学部脳神経外科学講座(大森)

野本 淳、原田 雅史、榊田 博之、植草 啓之、北島 悟、
近藤 康介、原田 直幸、根本 匡章、周郷 延雄

【はじめに】

髄膜腫は多くが良性腫瘍のため緩徐に成長し、摘出時には既に巨大になっていることが多い。そのため、腫瘍摘出手術の際には、内減圧操作が必要になる症例が多い。今までに、髄膜腫の手術において内減圧操作中に大量出血し、その結果として急性脳腫脹をきたし腫瘍が押し出されてしまった報告がある。今回われわれは、患者の咳嗽により急性脳腫脹をきたし腫瘍が押し出されてしまい、これを容易に全摘出した症例を経験したので報告する。

【症例】

＜患者＞ 62歳 女性

主 訴 右上下肢の不全麻痺および痙攣

既往症 うつ病

現病歴 1年前より無気力感があり近医でうつ病と診断され内服加療を行っていた。ほぼ同時期に、右上下肢の不全麻痺と数秒間の痙攣を自覚し、近医整

形外科を通院していた。その後、頭痛が出現してきたため近医で頭部 CT を行ったところ、左頭頂葉に腫瘍性病変を認めたため当院を紹介され受診となった。

入院時神経学的所見 意識清明。瞳孔 2.5mm 左右同大、対光反射正常。右不全麻痺 2/V (MMT)、右上下肢痛あり。

神経放射線学所見 頭部 CT では左頭頂部に 50×42mm 大の等吸収な腫瘤を認め、一部大脳鎌と接し周囲に浮腫を伴っていた (Fig. 1)。腫瘤は MRI では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈し、均一に増強されていた (Fig. 2)。脳血管撮影では、左側中硬膜動脈だけでなく両側浅側頭動脈からも栄養される濃染像を認めた (Fig. 3)。以上より術前診断は、傍矢状部髄膜腫であった。

手術 手術は、腹臥位で頭部を三点固定器で固定し頸部を 15° 背屈し体幹より高い位置とした。術中に SEP、MEP モニタリングを行うため、筋弛緩剤は麻

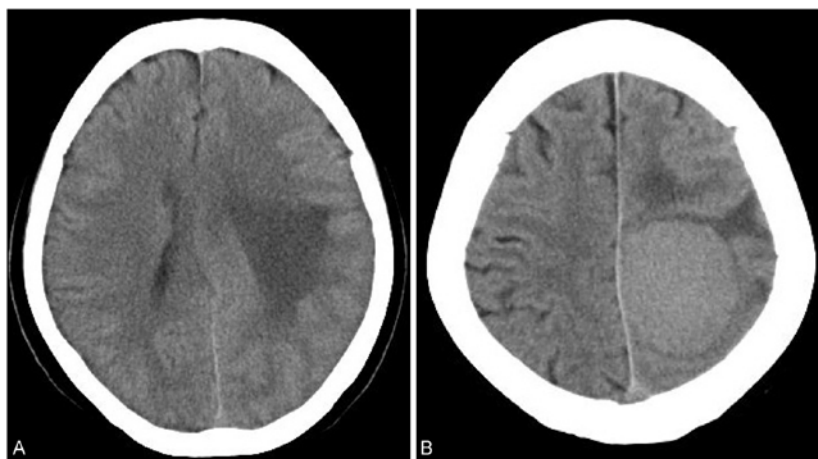


Figure 1. Plain CT demonstrates a left parietal mass lesion with massive perifocal edema (A,B).

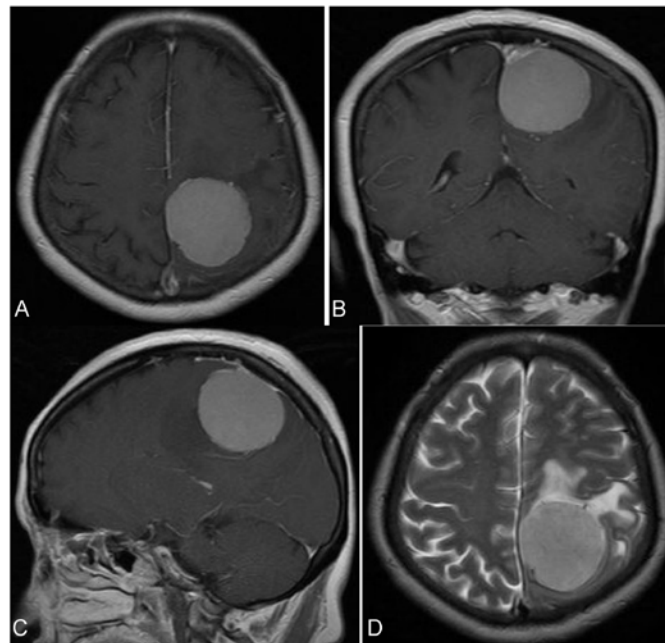


Figure 2. Contrast-enhanced T1weighted image (WI), A: axial, B: coronal, and C: sagittal MR images (MRI) demonstrating heterogenous enhancement of the tumor in the left parietal region . MRI T2WI shows an isointensity mass lesion with massive perifocal edema (D).

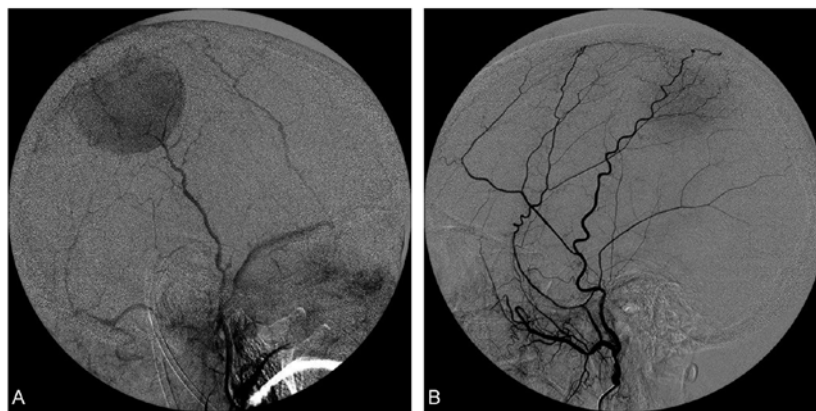


Figure 3. Cerebral angiography showed a tumor stain feeding from the right superficial temporal artery (A) as well as the left middle meningeal artery (B).

酔導入時にのみ使用した。皮膚切開時に、栄養血管である両側浅側頭動脈遠位部を切断した。硬膜切開前に高浸透圧利尿薬(マンニトール)300mlを急速静注した。硬膜の緊張は軽度で、腫瘍と硬膜や正常脳との癒着は軽度であった。内減圧術を行いながら、周囲脳との境界を剥離していき、腫瘍赤道面を越える前に、突然患者が咳嗽をいだした。その後、徐々に腫瘍が膨隆し始めたため、摘出操作を中断し、麻酔担当医に麻酔深度を深くするように指示した。し

かし、腫瘍の膨隆は止まらず、あたかも娩出されるが如く腫瘍の大半が脳表から突出してしまった(Fig. 4)。可及的に腫瘍を切断摘出していった結果、非常に短時間で肉眼的に全摘出された。摘出腔の止血を確認し、脳腫脹が重度でないことを確認し、人工硬膜を用いて硬膜形成を行い、自家骨片を戻して通常通り閉創した。

病理学的所見 摘出した腫瘍の病理診断は、meningotheliomatous meningiomaであり、悪性所見は

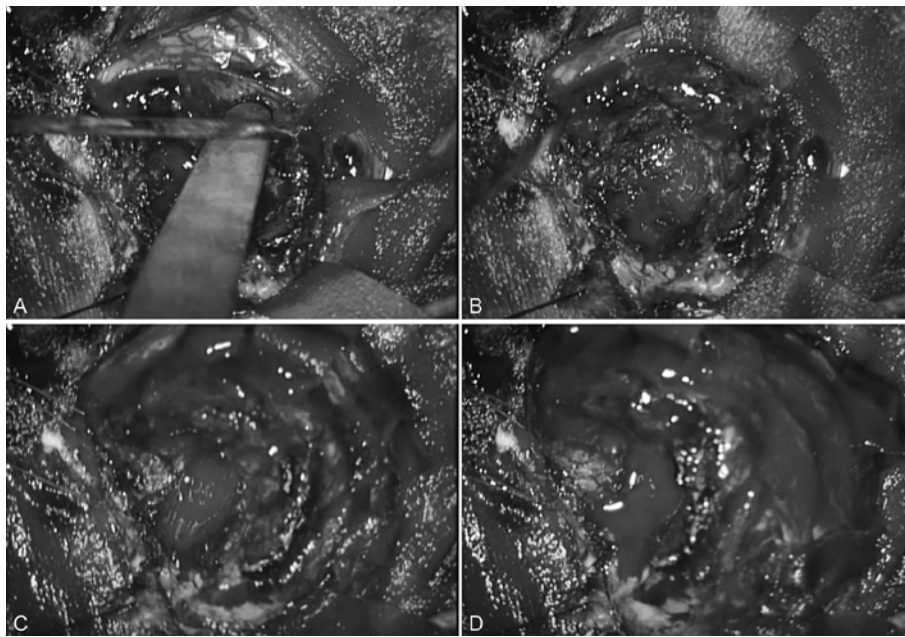


Figure 4. The tumor of expulsion from brain. (A→B→C→D)

認めなかった。

治療経過 麻酔終了後、覚醒良好で指示動作可能なため抜管した。右片麻痺は、術前と同程度であった。術後頭部 CT では、異常出血はみられなかった。術後2日目には、リハビリテーションを開始し、術後5日目には独歩可能となり、術後20日目に退院した。退院翌日から理容師として社会復帰し、利き手で鋏を使用することができた。

考察 髄膜腫は発育が緩徐であり、症状が出現してから発見されるまでには既に巨大になっていることが多い。本症例のように巨大髄膜腫が摘出手術中に急激な脳腫脹を呈し押し出された報告がある⁵⁾。また、術前にも脳腫脹が増大し、脳ヘルニアを来した報告もある¹⁾。術前に急激に症状が出現する原因として、脳内出血や急性硬膜下血腫などの出血が多い^{4,6,7)}。髄膜腫は、摘出手術前に腫瘍栄養血管塞栓術が行われることが多いが、塞栓術後に腫瘍が壊死して脳浮腫が増悪した報告がある²⁾。これらは、いずれもmass effectが高度な症例であり、脳腫脹が増悪した結果症状が急激に悪化している。

術中に髄膜腫が押し出されてしまった理由として、巨大髄膜腫周囲には既に虚血に陥っている部位が存在しており、硬膜切開や腫瘍摘出操作により脳への圧排が軽減した際に腫瘍周囲脳の血流増加がおこり、脳腫脹がおこりやすい状態にあることが示唆されている^{1,2)}。本症例のように、術中に患者が咳をしたことにより、さらなる頭蓋内圧亢進要素が加わった結果、押し出されてきてしまうことがありうる。危険

性としては、架橋静脈や腫瘍周囲動脈の断裂などが挙げられ、麻酔担当医と緊密に情報交換し麻酔深度を深くさせて頭蓋内圧を下げたり、腫瘍が飛び出そうになった場合には徒手的に押さえて娩出しないようにするのが望ましかったと考えた。

【文献】

- 1) Hayashi K, Takahata H, Nakamura M, Iwasaki K: A case of atypical meningioma associated with acute deterioration and cerebral herniation. No Shinkei Geka 31: 1309-1313, 2003
- 2) 小宮山雅樹：頭頸部腫瘍の塞栓術，動注化学療法．滝和郎（編）：症例から学ぶ脳血管内手術，東京，メディカ出版，2001，pp223-234
- 3) Ohlgashi Y, Tanabe A: A huge frontal meningioma associated with intraoperative massive bleeding and severe brain swelling – case report. J Clin Neurosci 8 Suppl 1: 54-58, 2001
- 4) 清水 純，田澤俊明，松本容秋，片野てい子，松葉弥一，黒岩俊彦：急性硬膜下血腫で発症した髄膜腫の一例．No Shinkei Geka 26: 743-747, 1998
- 5) Suga Y, Tsutsumi S, Higa T, Kondo A, Abe Y, Yasumoto Y, Ito M: Huge falx meningioma resected en bloc following acute brain swelling: a case report. No Shinkei Geka 36: 819-823, 2008
- 6) 若本寛起，宮崎宏道，林 拓郎，島本佳憲，石山直巳：経過中に腫瘍内出血をきたした嚢胞性

髄膜腫の1例. No *Shinkei Geka* 26: 247-252, 1998

- 7) 吉田宏幸, 鮎川哲二, 加藤幸雄, 徳田佳生, 大林直彦, 渋谷正顕: 脳内出血で発症し急激な転帰をとった髄膜腫の1例. No *Shinkei Geka* 23: 79-84, 1995

下垂体腺腫に対する放射線治療後に発生した トルコ鞍底部の骨肉腫の 1 例

A case of osteosarcoma at the sellae induced by irradiation after pituitary adenoma surgery

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科¹⁾、日本医科大学付属病院 脳神経外科²⁾

山田 昌興¹⁾、石井 雄道²⁾、山田 創¹⁾、後藤 芳明¹⁾、
中口 博¹⁾、村上 峰子¹⁾、保谷 克巳¹⁾、松野 彰¹⁾

Key words : radiation ; osteosarcoma ; skull base ; pituitary adenoma ; therapy

【要旨】

背景：放射線照射により生じる頭蓋底部の骨肉腫 (RIOS : radiation-induced osteosarcoma) に対する確立された治療法はなく、予後は非常に不良で術後の平均生存期間 6.5 ヶ月とされている。

症例：75 才女性が、低血糖発作による意識障害で入院した。21 年前、下垂体腺腫摘出術後、残存腫瘍に 50Gy の放射線照射を施行された既往があり、MRI 検査を行なった。その結果、蝶形骨洞内～トルコ鞍底に造影される腫瘍を認め、内視鏡下経蝶形骨洞内腫瘍摘出術を施行し、海綿静脈洞浸潤部は残し全摘に終わった。病理学的に骨肉腫と診断され、Cahanらの診断基準に基づき、RIOS の確定診断に至った。術後 5 ヶ月で腫瘍が著しく増大し、内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術を施行し、ICE 療法 (ifosfamide, cisplatin, etoposide) を行った。化学療法により腫瘍の増大は認められなかったが、白血球 400/mm³、血小板 1 万以下/mm³まで低下し 4 クール目を断念した。4 ヶ月後に腫瘍の再増大のため右視力低下し、内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術を施行した。その後、cyber-knife 治療を行い、右視力は回復しなかったが、照射から 6 ヶ月経過した (術後 23 ヶ月) 時点でも、腫瘍の再発は認められず、自宅で生活している。

考察：従来の報告と比較すると、本例の生存期間は非常に長い。手術で腫瘍を全摘することが予後をよくすると報告されているが、頭蓋底部に発生した骨肉腫は解剖学的特徴から全摘不可能である。それ故、補充療法が重要であるが、化学療法は確立されたものがなく、文献ごとに異なった抗腫瘍薬を使用している。本症例では ICE (ifosfamide, cisplatin, etoposide) 療法を選択し、腫瘍増殖抑制という点では効果があった。しかし、化学療法中止後、腫瘍の再増大が著

しく早かったことから、RIOS に対し ICE 療法は腫瘍死滅作用に乏しいと判断した。X 線照射により発生した RIOS に対し cyber-knife 治療を行うことは、一般的な治療ではないが、本例には cyber-knife 治療を施した。

結論：予後不良な頭蓋底部の RIOS に対し、神経内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術、ICE 療法、cyber-knife 照射を行なった 1 例を報告した。

【はじめに】

放射線照射により生じた骨肉腫 (RIOS : radiation-induced osteosarcoma) は極めて珍しく、0.01～0.03% と報告されている^{1,2)}。頭頸部に発生した場合、原発性の骨肉腫の 5 年生存率 70% に対し³⁾、RIOS では 17% と明らかに予後不良である⁴⁾。RIOS に対する最も有効な治療は全摘することであるが、頭蓋底部に発生した場合は解剖学的理由から全摘困難であり、より生命予後不良である⁵⁾。従来の報告と比較すると、本例は非常に生存期間が長く、ここに報告する。

【症例報告】

<症例> 75 才女性

<現病歴> 2009 年 10 月低血糖発作による意識障害にて、当院内科に入院し、精査の結果、汎下垂体機能低下を認めた。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) にて蝶形骨洞内～トルコ鞍底に造影される腫瘍を認め、下垂体腺腫再発疑いで当科に紹介された (Fig.1)。

<既往歴> 21 年前、非機能性下垂体腺腫に対し経蝶形骨腫瘍摘出術を受け、残存腫瘍に 50Gy (2Gy×25 回) の放射線照射を施行された。以降、ホルモン補充

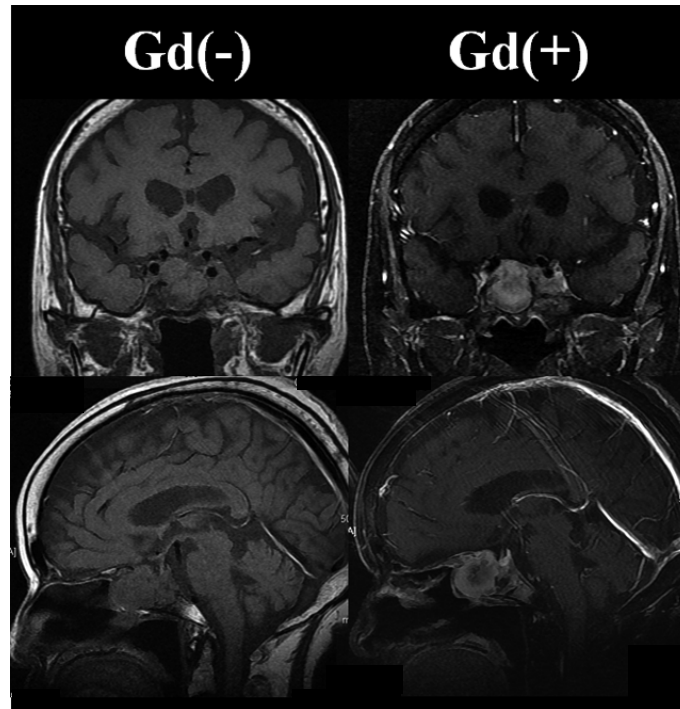


Figure 1. 入院時 MRI

トルコ鞍部から蝶形骨洞内にかけて T1W 上 iso-intensity の腫瘤を認め、造影剤にて一様に造影され、矢状断にて斜台部にも及んでいる。しかし、下垂体および下垂体柄は正常構造を保っている。

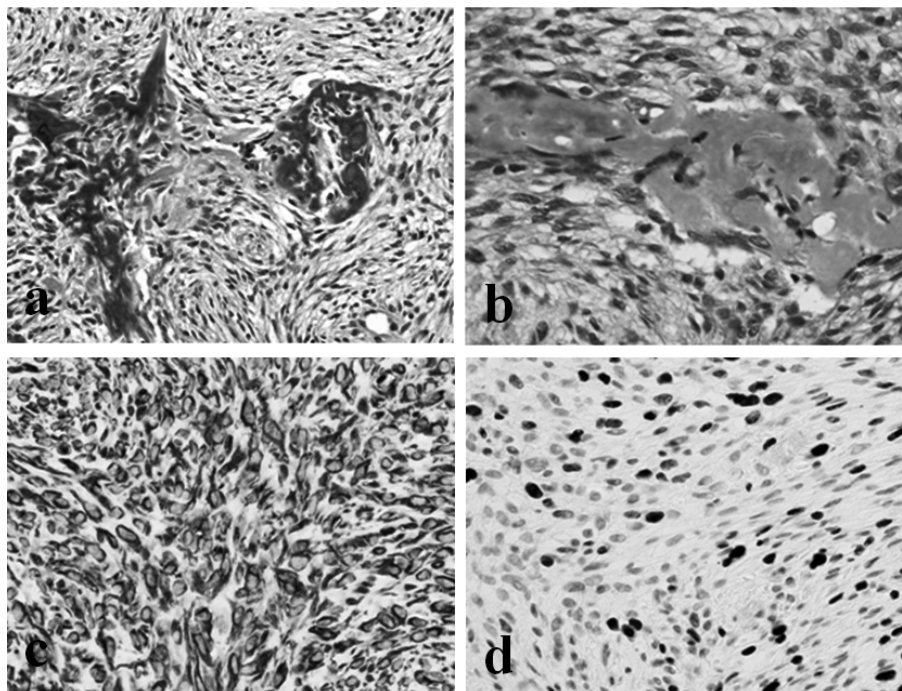


Figure 2. 腫瘍組織の病理像

細胞密度が著しく高く著明な異形成や核分裂像も認められ、類骨細胞も混在している (a, b)。また、vimentin 強陽性 (c) であった。MIB-1 index 20% と高値であり (d)、骨肉腫と診断された。

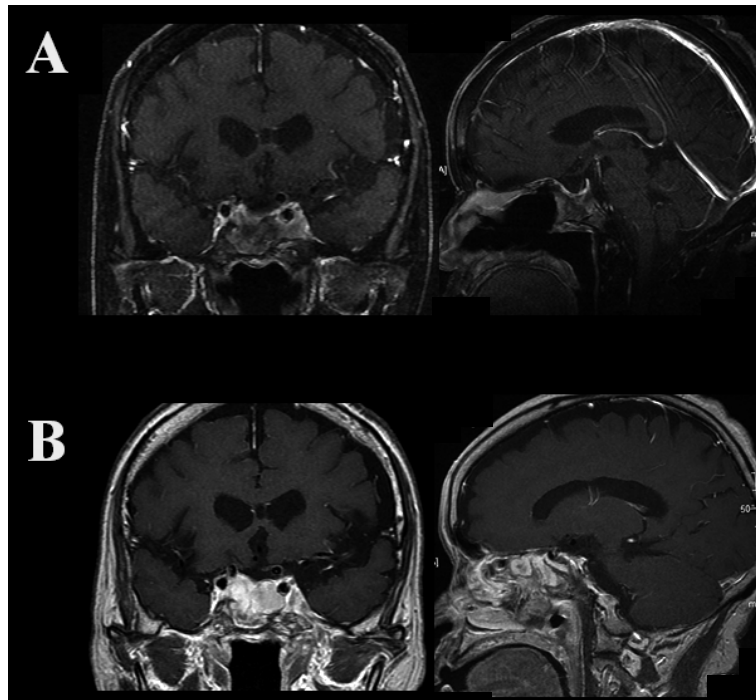


Figure 3. 術後 MRI

- A. 手術 2 週間後の MRI では、両側海綿静脈洞内の残存腫瘍以外は、ほぼ全摘である。
 B. 術後 5 ヶ月した時点では、蝶形骨洞内のみならず、鼻腔にまで伸展した急速な腫瘍増大を認める。

療法を受けていたが、3 年前に自己中止した。

〈経過〉

1 回目の手術: 2009 年 11 月に内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術を施行。腫瘍は白色弾性であり、腫瘍の本体は蝶形骨洞内にあったが骨破壊が強く、蝶形骨洞内の腫瘍を切除すると、下垂体底部の硬膜とはしっかり境界があり、下垂体と腫瘍とは連続性がなく、下垂体腺腫とは異なる腫瘍であることが判明した。両側海綿静脈洞内に伸展した部分を残し、可及的に腫瘍を切除した。

病理組織: 組織学的に腫瘍は下垂体腺腫とは全く異なるものであり、細胞密度が著しく高く著明な異形成も認められ、類骨細胞が混在している (Fig.2a, 2b)。また、vimentin 強陽性であった (Fig.2c)。MIB-1 index 20% と高値であり (Fig.2d)、骨肉腫と診断された。

1 回目の術後経過: 手術 2 週間後の MRI では、両側海綿静脈洞内に残存腫瘍が確認されるが蝶形骨洞内の腫瘍は摘出されていた (Fig.3A)。術後 5 ヶ月の時点で鼻閉感を訴え、MRI を再検査した結果、腫瘍が再発しており、蝶形骨洞内のみならず、鼻腔にまで達する大きさに増大していた (Fig.3B)。

2 回目の手術および術後経過: 2010 年 4 月に、2 度目の内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術を施行し、その後、化学療法 (ICE 療法: ifosfamide, cisplatin, etoposide) を行った。3 クール終了した時点での MRI では、腫

瘍の明らかな増大は認められなかったが (Fig.4A)、化学療法により食欲不振、汎血球減少症を認め、3 回目の ICE 療法後には、白血球 $400/\text{mm}^3$ 、血小板 1 万以下/ mm^3 まで低下し、回復に 2 カ月半を費やしたことから、本人、家族と相談の結果、4 回目の ICE 療法は施行しなかった。3 回目の ICE 療法終了から 4 カ月後の外来受診した時には、右視力はほぼ喪失し、follow-up MRI 上、腫瘍が再増大し、右視束管にまで伸展していた (Fig.4B)。

3 回目の手術および術後経過: 本人、家族と相談の結果、2011 年 1 月に 3 度目の内視鏡下経蝶形骨腫瘍摘出術を施行し可及的に腫瘍を切除し (Fig.5A)、その後、2 月に MRI にて造影される広い範囲に、5 分割での cyber-knife 照射を行った。Cyber-knife 治療 4 カ月後の MRI では、明らかな腫瘍増大は認められない (Fig.5B)。現在、最初の手術から 23 カ月経ており、右視力は回復しないが、患者は独歩可能であり自宅生活を続けている。

【考察】

放射線照射により発生した肉腫の条件として、1948 年に Cahan らが以下の 4 つの項目を呈示している⁹⁾。

1. The initial and secondary neoplasms are of significantly different histological type.

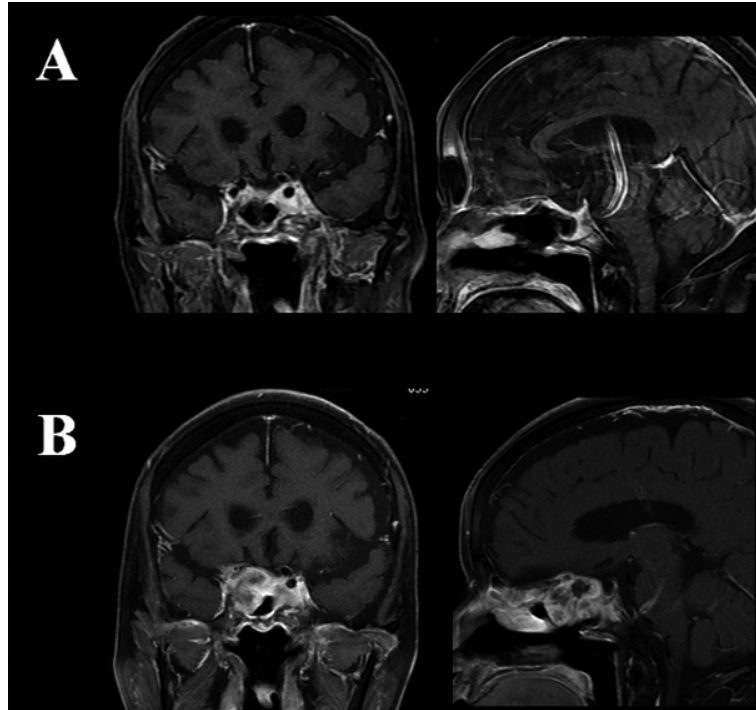


Figure 4. ICE 療法後 MRI

- A. 2 回目の手術を施行し、ICE 療法 3 クール目が終了した時点の MRI では、腫瘍の増大が認められていない。
- B. 化学療法中止後 4 ヶ月してからの MRI では、蝶形骨洞内に腫瘍が伸展している。

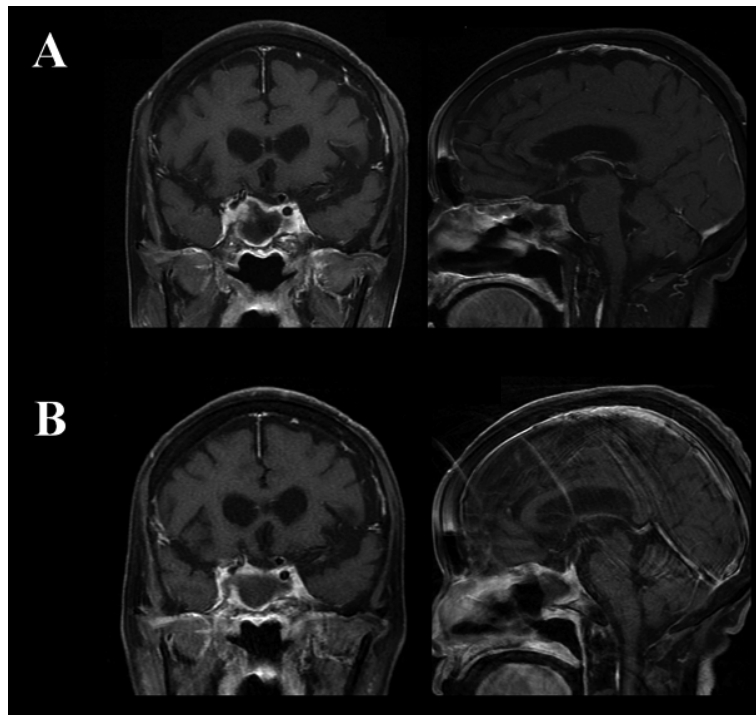


Figure 5. Cyber-knife 前後の MRI

- A. 3 回目の手術施行後の MRI。
- B. Cyber-knife 照射 6 ヶ月後の MRI では、施行前と比較し、腫瘍増大が全く認められていない。

2. The secondary neoplasm must arise within the irradiated area.
3. There must be a long latency period (>5 years).
4. All sarcomas must be proven histologically.

本例では、上記4つの条件を満たしており、RIOSと診断した。放射線照射後に発生する肉腫の多くは、fibrosarcomaであり、osteosarcomaの発生は非常に稀であるため、単発のcase reportが多いが、報告では、平均生存率は6.5カ月と非常に短く、半年の生存率が60%と極めて予後不良である⁷⁾。Primary osteosarcomaよりもRIOSはよりaggressiveとされ^{8,9)}、それゆえ有効な治療は全摘であるが、頭蓋底部に発生した場合は、解剖学的理由から、全摘は不可能である。文献上methotrexate, ifosfamide, doxorubicin, carboplatin, vincristine, etoposideなど諸々の化学療法が試みられているが、効果も様々でありプロトコルが確立されるまでには至っていない^{10,11,12)}。本例では、これら過去の報告を基に、ICE(ifosfamide, cisplatin, etoposide)療法を選択し、投与していた期間は腫瘍の増大は認められず、腫瘍増殖抑制という点では効果があった。

本疾患に対しcyber-knife治療を行った報告は過去になく、今回、cyber-knife照射を試みた理由は、他に打つ手立てがなかったからである。Linac照射(X線)にて誘発された腫瘍であり、異なった線種であるγ-knife照射(γ線)を第一選択と考えた。しかし、右視束管に浸潤した腫瘍により右側は完全に失明状態であり、腫瘍が左視神経にも接しているためγ-knife照射にて左視力低下を来し、全盲になる可能性もあり、γ-knife治療は断念した。X線照射にて誘発された腫瘍に対し、X線照射(cyber-knife治療)を行うことは、矛盾する治療と思われたが、本症例では非常に良い結果を得た。

正常下垂体機能温存の観点より、下垂体腺腫摘出術後に放射線治療を行うことは少なくなっている。しかし、既に照射を受けている患者では、RIOSが発生する可能性があり、そのような症例に対し、どのような治療をすべきかが問題となる。本例では、頭蓋底部に発生したRIOSに対し、積極的な摘出術、化学療法およびcyber-knife治療を用いた総合的治療が有効であった。RIOSは稀な病態であるが、今後、有効な治療方法の確立が望まれる。

【文献】

- 1) Goodman MA, McMaster JH. Primary osteosarcoma of the skull. Clin Orthop Relat Res. 1976; 120: 110-4.
- 2) Salvati M, Ciappetta P, Raco A. Osteosarcomas of the skull. Clinical remarks on 19 cases. Cancer. 1993; 71: 2210-6.
- 3) Patel SG, Meyers P, Huvos AG, Wolden S, Singh B, Shaha AR, Boyle JO, Pfister D, Shah JP, Kraus DH. Improved outcomes in patients with osteogenic sarcoma of the head and neck. Cancer. 2002; 95: 1495-503.
- 4) Chabchoub I, Gharbi O, Remadi S, Limem S, Trabelsi A, Hochlef M, Ben Fatma L, Landolsi A, Mokni M, Kraiem C, Ben Ahmed S. Postirradiation osteosarcoma of the maxilla: a case report and current review of literature. J Oncol. 2009; 2009: 876138.
- 5) Patel AJ, Rao VY, Fox BD, Suki D, Wildrick DM, Sawaya R, DeMonte F. Radiation-induced osteosarcomas of the calvarium and skull base. Cancer. 2011; 117: 2120-6.
- 6) Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising in irradiated bone: report of 11 cases. Cancer 1948; 1: 3-29.
- 7) Berkmann S, Tolnay M, Hänggi D, Ghaffari A, Gratzl O. Sarcoma of the sella after radiotherapy for pituitary adenoma. Acta Neurochir (Wien). 2010; 152: 1725-35.
- 8) Robinson E, Neugut AI, Wylie P: Clinical aspects of postirradiation sarcomas. J Natl Cancer Inst. 1988; 80: 233-40.
- 9) Wiklund TA, Blomqvist CP, Raty J, Elomaa I, Rissanen P, Miettinen M. Postirradiation Sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material. Cancer 1991; 68: 524-31.
- 10) Sugita Y, Shigemori M, Miyagi J, Ochiai S, Lee S, Watanabe T, Abe H, Morimatsu M. Radiation-induced osteosarcoma of the calvaria--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 1992; 32: 32-5. Review.
- 11) Carpentier AF, Chantelard JV, Henin D, Poisson M. Osteosarcoma following radiation treatment for meningioma: report of a case and effective treatment with chemotherapy. J Neurooncol. 1994; 21: 249-53.
- 12) Watanabe T, Fuse T, Umezumi M, Yamamoto M, Demura K, Niwa Y. Radiation-induced osteosarcoma 16 years after surgery and radiation for glioma--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2006; 46: 51-4.

中枢神経原発性悪性リンパ腫とその周辺

Primary central nerve system lymphoma as a one of general malignant lymphoma

北里大学 医学部 脳神経外科¹⁾、病理部²⁾、神経内科³⁾、大阪大学 医学部 神経内科⁴⁾

萩原 宏之¹⁾、岡 秀宏¹⁾、原 敦子²⁾、宇津木 聡¹⁾、宮島 良輝¹⁾、
安井 美江¹⁾、増田 励³⁾、望月 秀樹⁴⁾、藤井 清孝¹⁾

Key words : 中枢神経系原発悪性リンパ腫、診断、治療

【はじめに】

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma ; PCNSL) は、高齢者や免疫不全状態者に好発し、近年増加傾向にある。病理組織学的分類では、B 細胞リンパ腫が 90-95% を占め、悪性度は intermediated grade である diffuse large B cell type を呈することが多い。

CHOP (D) 療法 (cyclofosfamide、doxorubicin、vincristine、dexamethazone) など、他の部位の悪性リンパ腫に有効とされる化学療法に抵抗性を示すことが多く¹⁾、現在の標準治療には high-dose methotrexate (HD-MTX) とそれに続く全脳照射 (whole brain radiotherapy ; WBRT) の併用療法の有用性が示されている。これらにより生存期間中央値 (median survival time ; MST) は 30-40 か月と延長^{2,3)}したものの、全身性悪性リンパ腫と比較すると、依然予後不良と言わざるをえず、治療の有害事象にも遅発性神経毒性を高率に認めることから機能的側面にも問題は多い^{4,5)}。

本稿では頭蓋内病変のみならず、全身性悪性リンパ腫と関連した症例から、画像診断、特に全身への FDG-PET の必要性や、生検による病理組織学的特徴を踏まえ、この疾患への更なる積極的加療の必要性について検討する。

【症例提示】

(症例 1)

26 歳男性。数ヶ月の間に職場での仕事上のミスが増加し、下痢など胃腸障害を煩う様になったことから、周囲からは鬱状態とみなされ、精神科受診を促された。画像診断で両側基底核、右中脳と多発性病変を認め (図 1A-C)、当科紹介に至る。初診時 JCS II-10 と意識障害が進行しており、左不全麻痺を呈していた。Karnofsky performance scale (KPS) 50。準

緊急での右基底核病変に対する部分摘出術を施行、病理免疫学的診断にて diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) を診断した (図 1D, E, F, G, H)。術後に血液検査で human immunodeficiency virus (HIV) 抗体陽性かつ cytomegalovirus (CMV) IgG、CMV IgM 陽性を確認した。ほか LDH 168U/l、s-IL2 receptor 284IU/ml と正常値内にあるものの、CD4<50 μ /l と低値であり、CMV の合併感染を呈した免疫不全状態にある acquired immune deficiency syndrome (AIDS) と診断した。術後には HD-MTX (3.5g/m²) を 3 コース施行後、感染症内科での highly active anti-retroviral therapy (HAART 療法) と合わせ、WBRT (total 50Gy) を追加加療とした。現在初診時から 18 か月経過中だが、画像上で腫瘍は縮小 (図 1H) し、全身状態も良好であり、KPS90 で職場復帰されている。

(症例 2)

60 歳女性。右上肢の脱力、失語症状と中枢神経症状が初発症状であった。画像診断で左前頭葉病変を指摘した (図 2A, B)。診断時には全身症状に倦怠感、発熱、盗汗などの B 症状は認めないものの、左頸部をはじめとしたリンパ節腫脹が目立ち、FDG-PET にて全身リンパ節腫脹が確認された (図 2C)。LDH 257U/l、s-IL2 receptor 1550IU/ml。左頸部リンパ節生検の結果は indolent な follicular lymphoma (FL) であった (図 2D)。骨髄生検の結果も同様であったが、通常 FL の頭蓋内転移は稀であり、診断目的に頭蓋内病変の生検術を追加。結果は aggressive な DLBCL であった (図 2E)。したがって FL の malignant transformation の結果、DLBCL が頭蓋内転移したものと診断の上、化学療法の内容は HD-MTX + citarabine で開始した。さらに WBRT 30Gy 照射とした上で、次に R-CVAD (rituximab、cyclofosfamide、vincristin、adriamycin) を追加し、交互に化学療法を

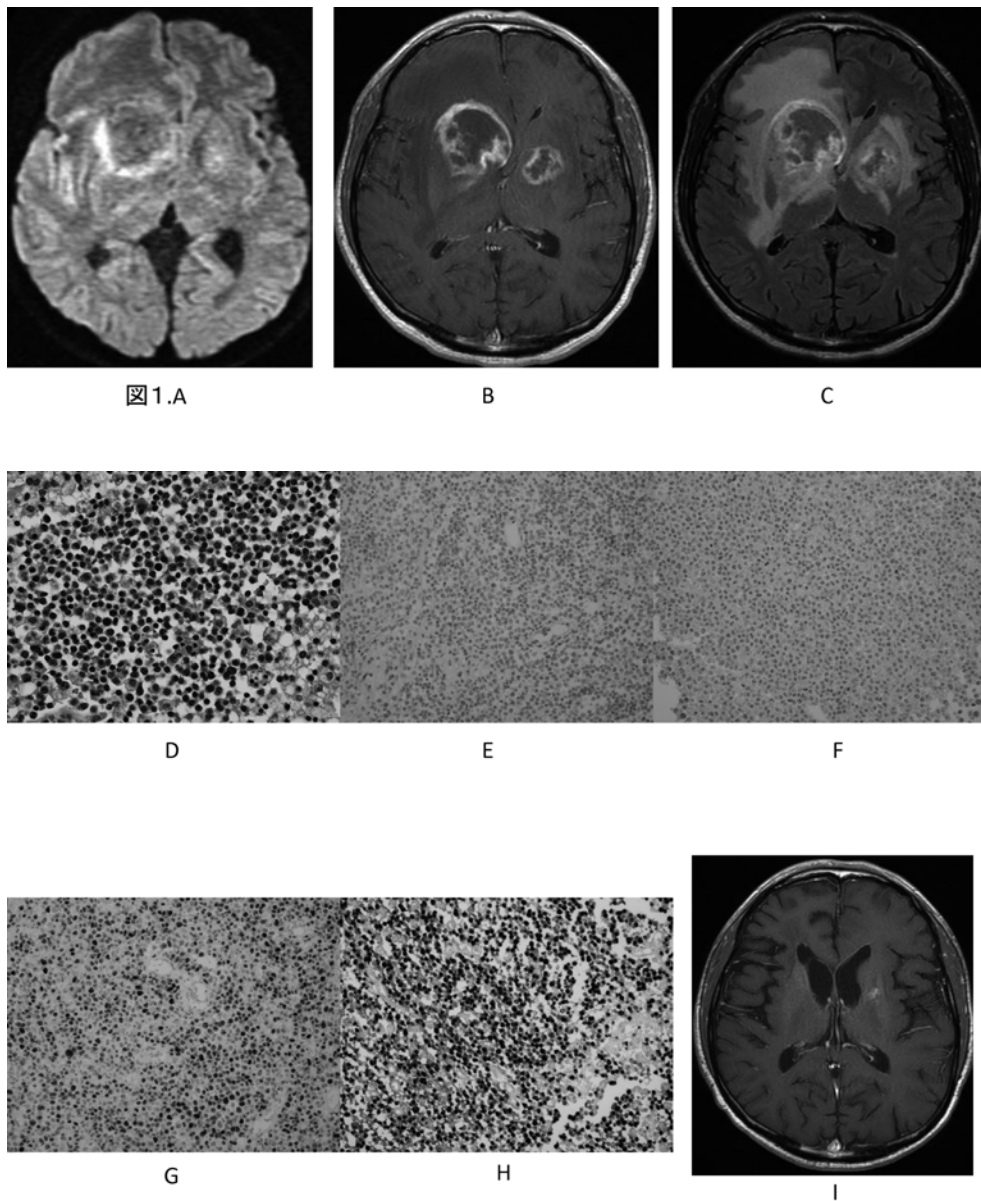


図 1. 意識障害の進行で来院した AIDS 関連 PCNSL の 26 歳男性症例

- A : 拡散強調画像, B : Gd 造影 T1 強調画像, C : Gd 造影 FLAIR 強調画像
MRI にて両側基底核を中心とした多発性病変を認める。病変周囲の浮腫が強い。ring enhance を呈し、DWI では病変内は high intensity を認めない。
- D : HE 染色
病理診断は DLBCL である。CD10-(図 1 E), Bcl-6-(図 1 F), MUM-1+(図 1 G) であり non-GCB type となる。
- H : EBER-ISH
EBER-ISH は強く陽性となった。
- I : Gd 造影 T1 強調画像
術後 10 か月、病変の縮小が確認される。

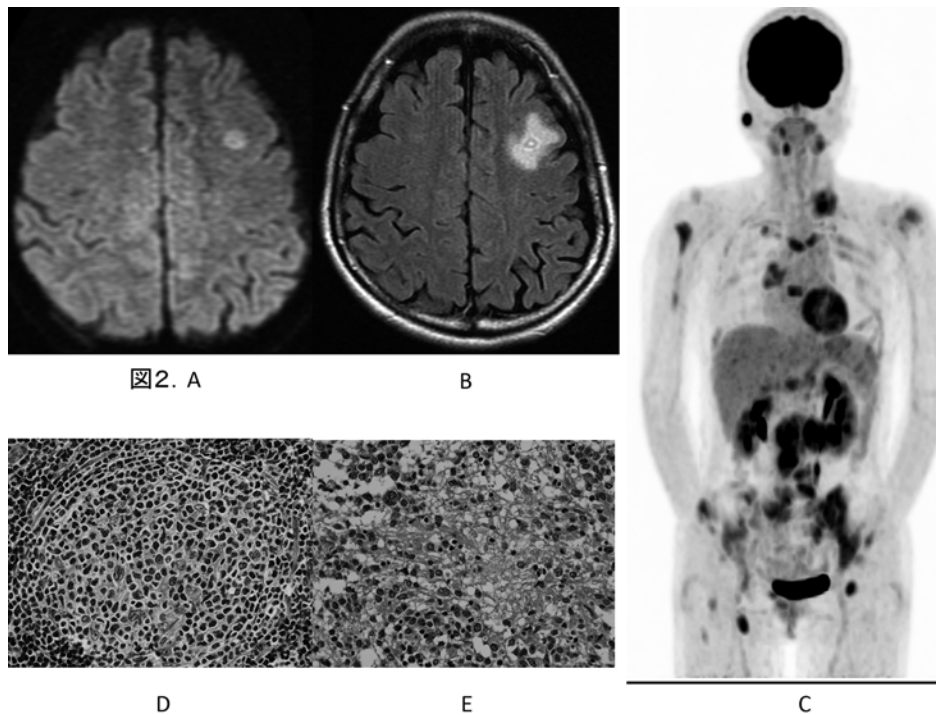


図 2. 全身性悪性リンパ腫の脳転移を生じた 63 歳女性症例

A : 拡散強調画像

B : Gd 造影 FLAIR 強調画像

左前頭葉の小病変だが、周囲に比較的広範な浮腫を伴う。

C : FDG-PET : 左鎖骨上窩リンパ節、右肺門リンパ節を始め、全身に及ぶ FDG の異常集積を認める。

D : H.E.染色

頸部リンパ節病変は結節を形成する follicular lymphoma である。

E : H.E.染色

頭蓋内病変の病理診断は DLBCL である。CD10-,Bcl-6-であり non-GCB type となる。EBER-ISH は強く陽性となった。

組み合わせての加療中である。頭蓋内病変は complete response (CR) となり、全身状態に関しても現在 11 か月経過中、良好な成績にある。

(症例 3)

70 歳男性。37℃台の微熱が続くようになり、近医受診。原因不明の感染症とし、抗生剤での加療となる。その後急激に進行する歩行障害と認知症のため、当院神経内科受診。大脳での多発性脳梗塞所見と小脳病変が合併しており、同病変部位は造影剤では斑状の造影効果を一部にのみ認めた(図 3A-C)。採血上では、LDH 675U/l、s-IL2 receptor 5500IU/ml と異常高値を認め、全身 FDG-PET では右肺上葉および両側副腎に高集積を認めた(図 3D)。以上から intravascular lymphoma が強く疑われ、生検目的に当

科紹介となる。ただし造影画像からも脳生検は比較的困難であり、まず皮膚科でのランダム皮膚生検を先行した。特に異常所見のない腹部で 5 カ所のランダム生検を施行し、病理免疫組織学的に intravascular large B cell lymphoma (IVLBL) が診断された(図 3E)。しかし診断の間にも画像および臨床症状の急速な進行が見られ(図 3F)、化学療法を HD-MTX+citarabine で開始した。1 回目治療後の画像所見では病変の進行はないものの、骨髄抑制を強くきたし、肺炎合併のため、発症から 5 か月で死亡となる。

【考察】

PCNSL は中枢神経系組織原発の節外性 non-Hodgkin リンパ腫で、そのほとんどが B 細胞由来である。我が国の全国脳腫瘍集計では原発性脳腫

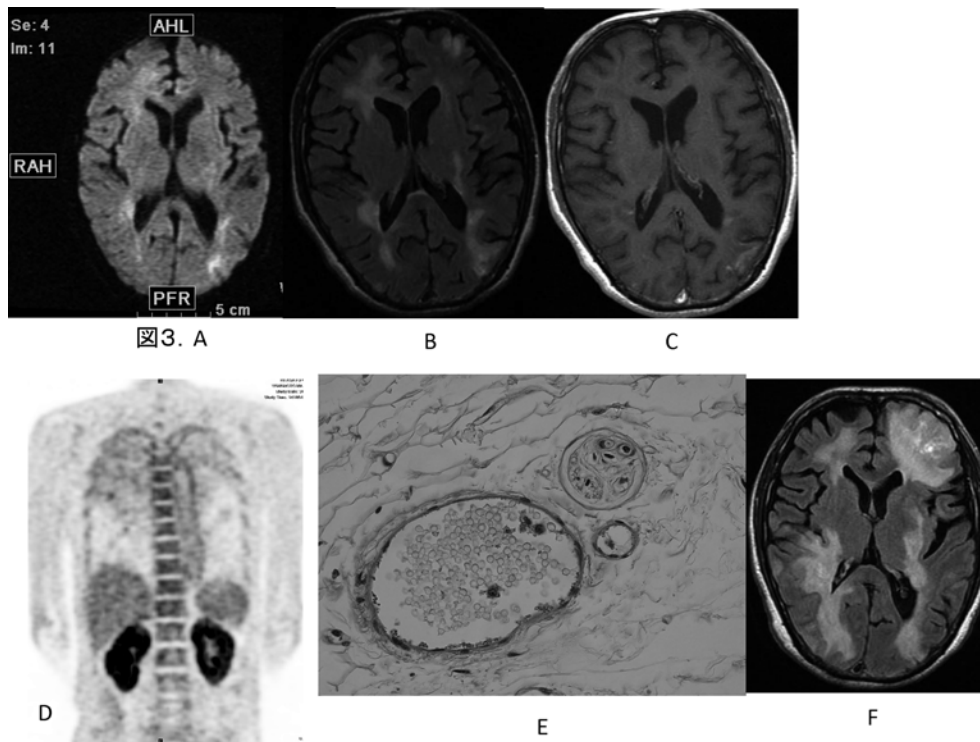


図 3. Intravascular large B cell lymphoma の 70 歳男性症例

A : 拡散強調画像

B : FLAIR 強調画像

C : Gd 造影 T1 強調画像

半卵円中心に大脳白質を首座に多発性病変が観察される。

D : FDG-PET : 右肺上葉、両側副腎に異常高集積を認める。

E : H.E.染色

小血管内に大型の核をもつリンパ球様腫瘍細胞の増殖を認める。病理診断は IVLBL である。

CD10+であり non-GCB type となる。

F : FLAIR 強調画像

急速な病変拡大を認める。

瘍に占める発生率は、1993年に1.9%、2003年で2.9%、2009年では3.1%と増加傾向にある。全年齢に発症するが、80%以上が50歳以上で、そのピークは60歳代にあることから⁶⁾、高齢化社会へ向け、今後も発生率の上昇が予測される。ほか免疫能低下時の発症も知られており、特にAIDS患者全体では1.6-9.0%にPCNSLが発症している^{7,8)}。現時点で本邦でのAIDSの発生は稀と考えられているが、既に欧米では増加の一因となっている。

臨床的には、症状出現からの進行が早いことが特徴であり、それが早期の診断や治療を困難としている。近年不顕性(全身性)リンパ腫との関連も示唆されているが、本来、リンパ組織の存在しない中枢神経系になぜリンパ腫が発生するかは未だ不詳である。これには発生機序の解明が待たれるところである。

発生部位には脳室や脳表くも膜下腔など髄液腔と接することが多い。前頭葉、側頭葉、小脳を中心に、基底核、側脳室周囲や脳梁など脳深部にも発生し、25-50%は多発性病変として診断される⁸⁾。MRIで周囲には広範な強い脳浮腫を認め、病変は造影剤による均一で強い増強効果を示すことが多い。また増殖する腫瘍細胞が小さく、細胞密度が高いことから、細胞密度を反映する拡散強調画像(diffusion weighted image ; DWI)でのADC値は低値となり、高信号を呈する。しかしAIDS関連PCNSLでは、さらに多発性病変は65-85%と高率となり、病変内部には壊死組織がより多く存在するため、DWIでの高信号は必ずしも認められない。疑わしければ即時にHIV抗体検査を追加することも重要である。

画像所見での鑑別には、ほかの悪性腫瘍(神経膠芽

腫、転移性脳腫瘍など)や非腫瘍性疾患(多発性硬化症、感染症)が掲げられる。しかし、従来稀とされてきたが、症例2のような全身性悪性リンパ腫の脳内転移や、中枢神経系リンパ腫の他臓器転移の可能性も十分考慮せねばならず、可及的な全身精査が望ましい。特に FDG-PET/CT や全身 CT の有用性は十分に考えられる。我々脳神経外科医が、従来 PCNCL と診断した症例には、全身病変が隠されていた可能性があることを認識すべきか知れない。

確定診断には病理組織診断が必須である。悪性リンパ腫の組織分類は複雑であるが、WHO Classification of Tumors of Central Nervous System (第3版、2007年)⁹⁾では lymphoma and hematopoietic neoplasm の malignant lymphoma には、DLBCL、low grade B-cell lymphoma、marginal zone B-cell lymphoma、plasmacytoma、IVLBL、other types of B-cell lymphoma があり、T-cell lymphoma、anaplastic large-cell lymphoma、NK/T-cell lymphoma、Hodgkin lymphoma に分類されている。

これらのうち92-98%はnon-Hodgkinリンパ腫でB細胞由来であり、その95%以上がDLBCLとされる。すなわちPCNSLの90%以上がDLBCLであることが特徴となる。よって免疫組織学的にも、B細胞マーカーであるCD20、CD22、CD79aやBcl-6、Mum-1の陽性率が高く、一部にはCD10陽性となる。亜型分類とし、正常な胚中心B細胞で発現しているCD10、Bcl-6と、正常では形質細胞で発現しているMum-1の3つのマーカーの発現から検討がなされており、Hansら¹⁰⁾は、CD10+あるいはCD10-、Bcl-6+、Mum-1-となる胚中心B細胞型(germinal center B-cell pattern; GCB型)とCD10-、Bcl-6-あるいはMum-1+となる非胚細胞中心B細胞型(non-GCB型)の2群に分類した際、GCB型が有意に予後良好であることを示した。同様にChangら¹¹⁾も免疫染色によって、GCB-cell pattern (CD10+ and/or Bcl-6+で activation marker のMum-1/CD138は-)、activated GCB-cell pattern (GCB markerの1つと activation markerの1つが+)、activated non-GCB-cell pattern (Mum-1 and/or CD138+で GCB cell marker-)の3つに分類し、GCB-cell patternが他の2群に比較し、予後が良いことを報告している。さらにCamilleri-Broëtらの報告¹²⁾から、PCNSLではBcl-6とMum-1の共発現(non-GCB型)が51.2%と全身性のDLBCLの15-30%に比較して高かったことから、これらの発現が予後不良に影響している可能性を示唆している。よってPCNSLにはnon-GCB型が多いことから生物学的に予後不良である要因の一つと考えられる。

また通常のPCNSLにはほとんどみられないが、症例1のようにAIDS関連PCNSLでは高率にEpstein Barr (EB) virusが陽性になることから、免疫染色で

のEBER-ISHでの陽性が特徴的である。

また全身疾患と強く関連するリンパ腫であるIVLBLは、診断・治療の面からもいまだ不詳な点が多い。症例3のように原因不明の脳梗塞と診断されていたものに、IVLBLの可能性があり、近年では生前診断に至るものが増加してきた。抗CD20モノクローナル抗体であるrituximabを中心とした化学療法の効果からも、早期診断が望まれる腫瘍の1つである。従来の脳生検に比し、非侵襲的なランダム皮膚生検での小血管内のリンパ腫細胞の証明により、高率に診断可能であることが認識されてきた。よって、この疾患を疑う際には、まず皮膚生検を施行し、診断がつかない場合のみ、最終的に脳生検を施行するべきであろう。ただし臨床症状や画像所見、LDHやs-IL2 receptorが異常高値を示す場合には、治療を優先し、直ちに化学療法を開始すべきか知れない。

一般的なPCNSLの治療は、神経膠芽腫とは異なり、腫瘍摘出率が生存期間の延長に寄与せず、その目的は病理組織学的診断の確定にある¹³⁾。一方、ステロイド剤には速やかに反応するため、画像上の改善がみられる場合があるが、効果持続は短期間のみであり、診断を遅らせる一因にもなる。根治性がないことから、術前の不用意なステロイド剤の投与は慎むべきである。

一方、放射線感受性は高く、初期治療としての放射線治療の奏効率は60%と有効である。しかし放射線単独治療でのMSTは10-18か月程度^{13,14)}であり、さらに照射野内にしばしば再発を生じる^{13,14)}ことから、放射線単独での治癒は困難なことが多い。また高齢者に好発することから、再発以外にも遅発性神経毒性、白質脳症の発生率が高い^{4,5)}ことが問題となり、進行性認知症の合併によって quality of life (QOL)を低下させる一因になる。

ただし、AIDS関連PCNSLなど免疫能低下から化学療法が危険と考えられる際は放射線治療が第一選択となることも多い。放射線およびステロイド併用治療で50%程度の初期奏効率が報告されているが、一般的には中枢神経病変の発見時にはすでに全身にAIDSの進行があり、当然予後は不良である。同じ治療方針のもと、HIV陽性と陰性例の治療成績を比較した結果、生存期間に大きな差が認められたことも報告されている¹⁵⁾。しかし、近年では3年生存率64%と良好な治療成績が本邦から報告されており、30Gy以上のWBRTが独立した予後因子となることが強調されている¹⁶⁾。ただし抗ウイルス治療であるHAART療法、あるいはEB virusに対する加療など全身疾患に対する治療反応が良好であることが大前提であり、全身管理が予後により重大な影響を持つことは自明である。本邦でも1997年にHAART導入がなされ、全身状態の改善から中枢神経性病変への

積極的な介入が可能となったことも大きな要因がある。

現在、PCNSL に対する標準的治療は HD-MTX (3.5g/m²)を含む化学療法とそれに続く全脳照射(少なくとも 30Gy/15-17 回)である。これにより腫瘍縮小率は 80-90%にみられ、MST が 40 か月前後に延長することが示された^{2,3)}。

しかし HD-MTX 療法は、導入療法としての役割を果たすことは確かなものの、次の維持療法の必要性や意義は不明である。また投与量についても明確な容量依存性は確認されておらず、MTX 濃度を 8g/m²とした投与では治療効果の上乗せ効果は認められていない¹⁷⁾。さらに再発時や MTX 抵抗例に対する治療に対する問題点も多いため、次のステップとし、MTX を key drug に HD-MTX との多剤併用療法が報告されてきている¹⁸⁻²³⁾。近年では HD-MTX にプロカルバジン、ビンクリスチンを加えた MPV 療法¹⁸⁾や、HD-MTX に Ara-C 大量療法の併用²³⁾などでの優位性が報告されている。しかし骨髄抑制など有害事象の問題や、どの薬剤との組み合わせがよいかなど、一定の見解は未だ得られていない。また MTX 以外の薬剤としては、アルキル化剤である temozolomide (TMZ)による化学療法^{24,25)}や rituximab を併用した抗体化学療法^{26,27)}などの報告がなされている。PCNSL の約半数が methyl guanine methyltransferase (MGMT) 遺伝子プロモーターのメチル化を有している²⁸⁾ことから、分子量が小さく BBB を通過可能な TMZ が期待され、再発例での奏功率が 31%であったとする prospective phase II study もある²⁹⁾。また初期治療では、高齢者に対する遅発性神経毒性を避けるために、放射線治療をせずに MTX と TMZ の併用療法のための治療として、MST 35 か月と現在の標準療法に匹敵する成績も報告²¹⁾されており、今後への課題として MST のみならず、QOL の向上が望まれている。

【結語】

従来の中枢神経原発悪性リンパ腫(PCNSL)と診断された症例には、全身の悪性リンパ腫との関連がある可能性が示唆される。本疾患は治療目的に、診断を急ぐ必要があり、早期生検術による病理診断が最重要であるが、同時に FDG-PET や全身 CT での全身検索が推奨される。

中枢神経系病変は他部位のリンパ腫に比し、未だ予後不良であり、腫瘍細胞増殖・悪性化に適した環境にある可能性が示唆される。よってより積極的な加療が要求されるのであれば、HD-MTX を中心とした多剤併用療法、あるいは新規薬剤による強力な治療が必要であろう。そのためにも PCNSL の発生のメカニズムの解明が望まれる。

【参考文献】

- 1) Schultz C, Scott C, Sherman W, et al. Preirradiation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996; 14: 556-64
- 2) Hiraga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas. *J Neurosurg* 1999; 91: 221-30
- 3) O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, et al. Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64: 408-13
- 4) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 859-63
- 5) Schlegel U, Schmidt-Wolf IGH, Deckert M. Primary CNS lymphoma: Clinical presentation, pathological classification, molecular pathogenesis and treatment. *J Neurol Sci* 2000; 181: 1-12
- 6) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984-2000). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009; 49(Suppl); 1-101
- 7) Rosenblum ML, Levy RM, Bredeson DE, et al. Primary central nervous system lymphomas in patients with AIDS. *Ann Neurol* 1988; 23(Suppl): S13-S6
- 8) Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984; 252: 1152-9
- 9) Deckert M, Paulus W. Malignant lymphomas. *World Health Classification of Tumors of the Central Nervous System* 2007; 188-92
- 10) Hans CP, Weisenberger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004; 103: 275-82
- 11) Chang CC, McClintock S, Cleveland RP, et al. Immunohistochemical expression patterns of germinal center and activation B-cell markers correlate with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 464-70
- 12) Camilleri-Broët S, Crinière E, Broët P, et al. A

- uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood* 2006; 107: 190-6
- 13) Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg* 1988; 68: 835-53
 - 14) Laperriere NJ, Cerezo L, Milosevic MF, et al. Primary lymphoma of brain: Results of management of a modern cohort with radiation therapy. *Radiother Oncol* 1997; 43: 247-52
 - 15) Bayraktar S, Bayraktar UD, Ramos JC, et al. Primary CNS lymphoma in HIV positive and negative patients: comparison of clinical characteristics, outcome and prognostic factors. *J Neurooncol* 2011; 101: 257-65
 - 16) Nagai H, Odawara T, Aisawa A, et al. Whole brain radiation alone produces favorable outcomes for AIDS-related primary central nervous system lymphoma in the HAART era. *Euro J Hematol* 2010; 84: 499-505
 - 17) Herrlinger U, Schabet M, Brugger W, et al. German Cancer Society Neuro-Oncology Working Group NOA-03 multicenter trial of single-agent high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol* 2002; 51: 247-52
 - 18) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3144-50
 - 19) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4489-95
 - 20) Hoang-Xuan K, Taillandier L, Chinot O et al. Chemotherapy alone as initial treatment for primary CNS lymphoma in patients older than 60 years: a multicenter phase II study (26952) of European Organization for Research and Treatment of Central Brain Tumor Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2726-31
 - 21) Omuro AMP, Taillandier L, Chinot O, et al. Temozolomide and methotrexate for primary central nervous system lymphoma in the elderly. *J Neurooncol* 2007; 85: 207-11
 - 22) Illerhaas G, Marks R, Müller F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Onchol* 2009; 20: 319-25
 - 23) Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet* 2009; 374: 1512-20
 - 24) Herrlinger U, Brugger W, Bamberg M, et al. PCV salvage chemotherapy for recurrent primary CNS lymphoma. *Neurology* 2000; 54: 1707-8
 - 25) Reni M, Ferreri AJ, Landoni C, et al. Salvage therapy with temozolomide in an immunocompetent patient with primary brain lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 575-76
 - 26) Pels H, Schulz H, Manzke O, et al. Intraventricular and intravenous treatment of a patient with refractory primary CNS lymphoma using rituximab. *J Neurooncol* 2002; 59: 213-6
 - 27) Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4483-88
 - 28) Chu LC, Eberhart CG, Grossman SA, et al. Epigenetic silencing of multiple genes in primary CNS lymphoma. *Int J Cancer* 2006; 119: 2487-91
 - 29) Reni M, Zaja F, Mason W, et al. Temozolomide as salvage treatment in primary brain lymphomas. *Br J Cancer* 2007; 96: 864-7

Pineal Region Tumors of Childhood: Report of Two Cases

Department of Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui ¹⁾,
Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui ²⁾,
Department of Pathology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui ³⁾

Hiroaki TAKEUCHI ¹⁾, Takahiro YAMAUCHI ¹⁾, Hidetaka ARISHIMA ¹⁾, Ryuhei KITAI ¹⁾,
Ken-ichiro KIKUTA ¹⁾, Akihiko TANIZAWA ²⁾, Yoshiyuki IMAMURA ³⁾, Hiroshi ITOH ³⁾

We report two pediatric patients with rare tumors located in the pineal region and present a review of the literature. Case 1 is a girl with immunocompetent PCNSL in the pineal region mimicking germ cell tumors. Case 2 is a boy with precocious puberty caused by human chorionic gonadotropin (HCG) –producing cystic germinoma.

【Case report】

Case 1:

A 9-year-old girl presented with a 5-day history of mild diplopia. She had been in good health and had no

history of congenital immunodeficiency disease, previous organ transplantation, or immunosuppressive therapy. Initial neurologic examination revealed Parinaud sign. Head MRI revealed a homogeneously enhanced lesion in the pineal gland and the right cerebellar vermis adjacent to the fourth ventricular floor (Fig. 1A, B). Whole-body examination including CT and FDG-PET disclosed no abnormal lesions. Diagnostic neuroendoscopic biopsy in the pineal region tumor by CT-guided stereotactic ventriculostomy was performed and intraoperative pathological diagnosis was germinoma (Fig. 1C). CT performed 10 days after the

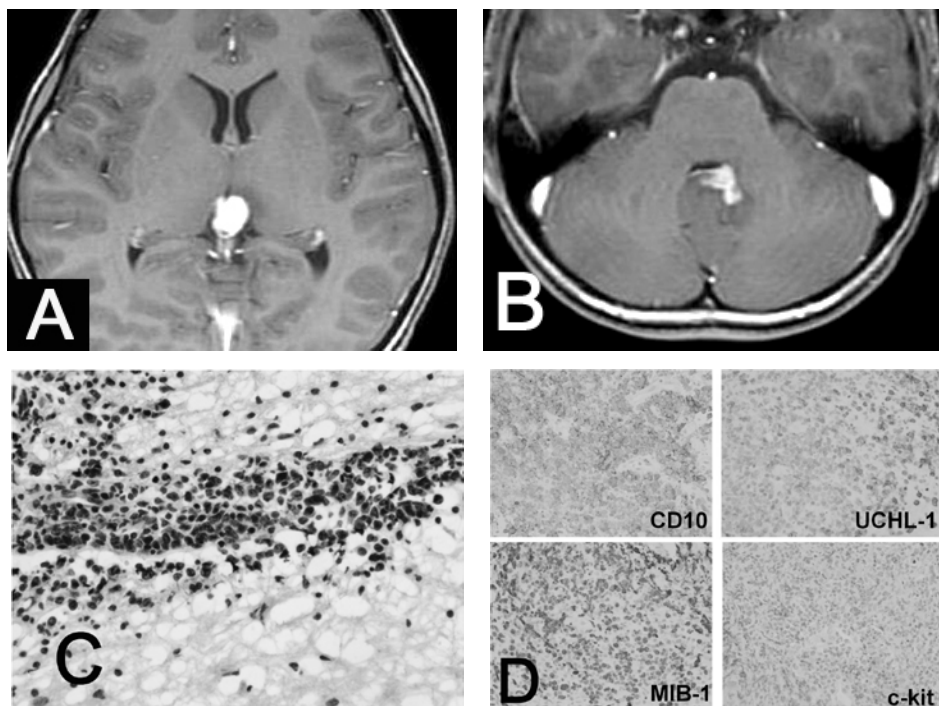


Figure 1. Gadolinium enhanced MRI showing enhanced masses in the pineal body (A) and cerebellar vermis (B). Intraoperative frozen specimens with H.E. stain showing two cell patterns with small cells and epithelioid cells (C). Immunohistochemical study showing immunoreactivity for CD10, UCHL-1, MIB 1 (>90%), and no immunoreactivity for c-kit.

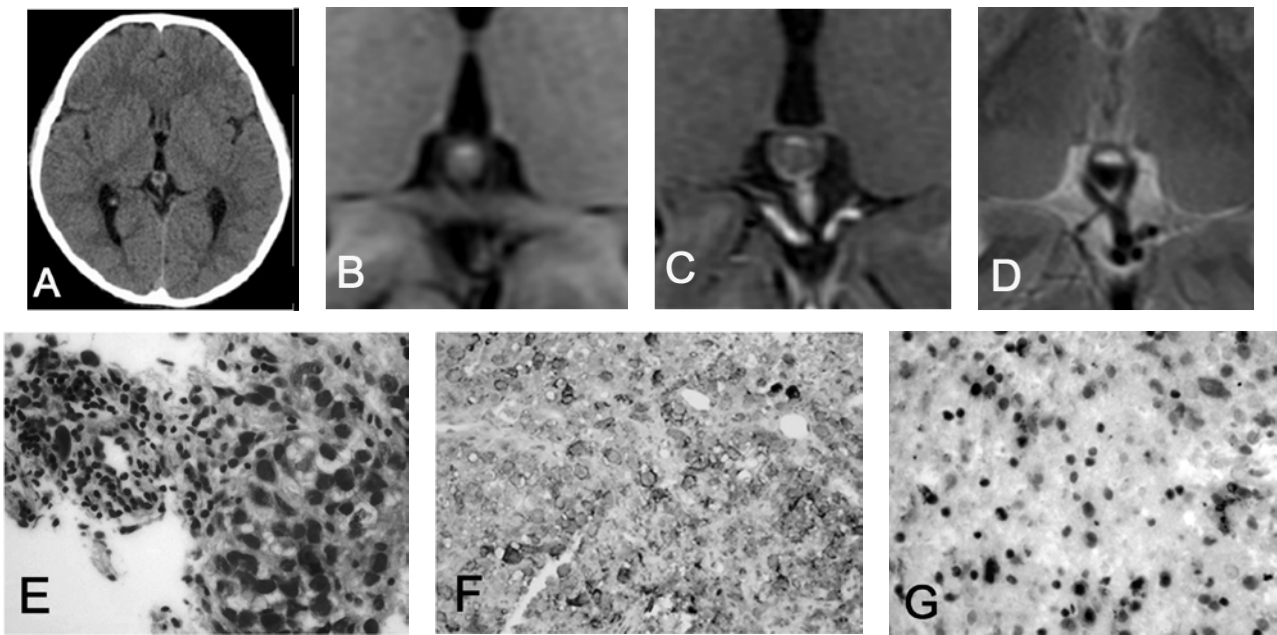


Figure 2. Plain CT showing small cystic mass located in the pineal region (A). T1-weighted MRI showing the pineal mass with isodensity and partially high intensity (B). Gadolinium enhanced MRI showing slightly enhancement of cystic wall (C). T2-weighted MRI showing niveau formation (D). Microphotographs showing two cell patterns with small cells and epithelioid cells (E), strong immunoreactivity for c-kit, and patchy immunoreactivity for HCG (G).

biopsy revealed enlargement of the pineal tumor and ventricular dilatation. Therefore, she was transferred to a specialized facility to perform subsequent chemotherapy for intermediate type germinoma. Two days after the transfer, final histopathologic diagnosis revealed Burkitt lymphoma or diffuse large B cell lymphoma (Fig. 1D). She received a protocol of Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and free of recurrence for two years after discharge.

Case 2:

A 6-year-old boy was pointed out his abnormal height increase (1.5cm/months) in December 2010. He developed voice change and pubic hair at the abdominal base of the penis. Physical examination revealed signs of precocious puberty. height : 124.7cm (+2SD), weight : 26.9kg (+2SD), penis 8cm (4.1±0.5cm), testis : 6ml / 6ml (1.4±0.4ml), pubic hair. Hematological examination showed increase in testosterone 11.2 ng/dl (normal <0ng/dl), HCG 41.2 mIU/ml (<1.0mIU/ml), β-hCG 0.2 ng/ml (<0.1ng/ml), and AFP 2.3 ng/ml (<13.4ng/ml). Cerebrospinal fluid examination showed increase in β-hCG 2.0 ng/ml. He had no neurological sign. Head CT and MRI showed small cystic mass in the pineal region (Fig.2A, B, C, D). She received

neuroendoscopic biopsy by CT-guided stereotactic ventriculostomy and histopathologic diagnosis was HCG- producing germinoma (Fig. 2 E, F, and G). The patient was transferred to a specialized facility for subsequent radiochemotherapy.

【Discussion】

Pineal region tumors are relatively rare, which represent approximately 0.5% to 2% of all intracranial tumors.^{1,2)} There have been very few reports of lymphoma involving the pineal gland.^{3,4,5,6,7)} The Japanese CNS-Lymphoma Study Group reported only one case of pineal lymphoma among 175 patients.³⁾ In a series of patients with pineal masses, Popovic et al. described one case of lymphoma among 35 patients, and Grimoldi et al. described one case among 13 patients.^{4,5)} Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) accounts for less than 5% of all primary CNS tumors and for 1–2% of all lymphomas.⁸⁾ There have been several reports of pediatric patients with primary central nervous system lymphoma.⁹⁻¹⁷⁾ To our knowledge, there have been no precise reports of pediatric lymphoma in the pineal region. Precocious puberty divided into two major categories of gonadotropin-dependent and gonadotropin-independent. Gonadotropin-dependent

precocious puberty defined as premature activation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis or damage to the inhibitory system of the brain (due to infection, trauma, or irradiation) such as hypothalamic hamartoma produces pulsatile GnRH or idiopathic type. Gonadotropin-independent precocious puberty (pseudopuberty) caused by congenital adrenal hyperplasia, HCG-producing tumors : ovary, testis, pineal body, mediastinum etc, McCune-Albright syndrome, polyostotic fibrous dysplasia. Most of precocious puberty caused by HCG producing germinoma occurred in male and female case was extremely rare.¹⁸⁾ Hayashida et.al. reported germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells mimicking MR imaging findings of a pineal cyst.¹⁹⁾ Our case (Case 2) was also mimicking to pineal cyst and no dilatation of ventricles in the CT and MRI findings. Finally, endoscopic biopsy assisted with stereotactic ventriculostomy could be confirmed as HCG-producing germinoma.

【Conclusions】

We reported two infant patients with tumor located pineal region. Case 1: malignant lymphoma mimicking germinoma. Case 2: HCG-producing cystic germinoma developing precocious puberty. Stereotactic ventriculostomy and endoscopic biopsy may be useful for correct diagnosis of pineal tumors without ventricular dilatation.

【References】

- 1) Report of Brain Tumor Registry of Japan (1969-1993). *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2000; 40(Suppl): 1-106.
- 2) Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-oncol* 1999; 1: 14-25.
- 3) Hayakawa T, Takakura K, Abe H, Yoshimoto T, Tanaka R, Sugita K, Kikuchi H, Uozumi T, Hori T, Fukui H, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan — a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol* 1994; 19: 197-215.
- 4) Popovic EA, Kelly PJ: Stereotactic procedures for lesions of the pineal region. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 965-970
- 5) Grimoldi N, Tomei G, Stankov B, Lucini V, Masini B, Caputo V, Repetti ML, Lazzarini G, Gaini SM, Lucarini C, Fraschini F, Villani R. Neuroendocrine, immunohistochemical, and ultrastructural study of pineal region tumors. *J Pineal Res* 1998; 25: 147-158.
- 6) Freedman SJ, Pantanowitz L, Joseph JT, Wu J, Wong ET, Dezube BJ. Unusual locations for lymphomas. Case 2. Pineal lymphoma. *J Clin Oncol* 2001; 9: 2960-2963.
- 7) Endo H, Fujimura M, Kumabe T, Kanamori M, Watanabe M, Tominaga T. Application of high-definition flexible neuroendoscopic system to the treatment of primary pineal malignant B-cell lymphoma. *Surg Neurol.* 2009 71(3): 344-348.
- 8) Maher EA, Fine HA. Primary CNS lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 346-356
- 9) Abdulkader I, Cameselle-Teijeiro J, Fraga M, Rodriguez-Nunez A, Allut AG, Forteza J. Primary anaplastic large cell lymphoma of the central nervous system. *Hum Pathol* 1999; 30: 978-981
- 10) Abl O, Sandlund JT, Sung L, Brock P, Corbett R, Kirov I, Griffin TC, Blaser S, Weitzman S. A case series of pediatric primary central nervous system lymphoma: favorable outcome without cranial irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 880-885
- 11) Berry DH, Gloster ES, Jimenez JF, Grunow WA, Jordan R. Primary intracranial immunoblastic lymphoma in infancy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; 7: 141-147
- 12) Shiozawa Y, Kiyokawa N, Fujimura J, Suzuki K, Yarita Y, Fujimoto J, Saito M, Yamashiro Y. Primary malignant lymphoma of the central nervous system in an immunocompetent child: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 561-564
- 13) Medina-Sanson A, Chico-Ponce de Leon F, Cabrera-Munoz MD, Gallegos-Castorena S, Caltenco-Serrano R, Barragan-Perez E. Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma in childhood presenting as bilateral optic neuritis. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1364-1368
- 14) Schulman H, Hertzanu Y, Maor E, Hadar A. Primary lymphoma of brain in childhood. *Pediatr Radiol* 1991; 21: 434-435
- 15) SilfenME, Garvin JH Jr, Hays AP, Starkman HS, Aranoff GS, Levine LS, Feldstein NA, Wong B, Oberfield SE. Primary central nervous system lymphoma in childhood presenting as progressive panhypopituitarism. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 130-133
- 16) Uhlenberg B, Reich S, Varnholt V, van Landeghem FK, Scheer I, Berdel D, von Stackelberg A, von

- Moers A. Atypical manifestation of childhood primary cerebral lymphoma restricted to the leptomeninges. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 653-654
- 17) K. Makino, H. Nakamura, S. Yano, and J.-I. Kuratsu. Pediatric primary CNS lymphoma: longterm survival after treatment with radiation monotherapy. *Acta Neurochir (Wien)* 2007; 149: 295-298
 - 18) Kubo O, et.al . Human chorionic gonadotropin produced by ectopic pinealoma in a girl with precocious puberty. Case report. *J Neurosurg.*1977; 47: 101-105
 - 19) Hayashida Y, et.al. Pineal cystic germinoma with syncytiotrophoblastic giant cells mimicking MR imaging findings of a pineal cyst. *AJNR.* 2004; 25: 1538-1540

当施設で経験した Gliomatosis cerebri の一例

Case report : Gliomatosis cerebri

昭和大学藤が丘病院 脳神経センター 脳神経外科¹⁾、
脳神経内科²⁾、放射線科³⁾、病理診断科⁴⁾

中條 敬人¹⁾、泉山 仁¹⁾、今泉 陽一¹⁾、河面 倫有¹⁾、中嶋 浩二¹⁾、
村上 秀友²⁾、市川 博雄²⁾、林 高樹³⁾、楯 玄秀⁴⁾

【はじめに】

Gliomatosis cerebri(以下 GC と略す)は 1938 年に Nevin により定義された²⁵⁾。さらに 1943 年には Scheinker と Evans が GC の病理学的定義を述べている³²⁾。これまでは由来不明の神経上皮性腫瘍に分類され、腫瘍の有無は問わず、臨床上也統一された見解がない疾患であった²⁰⁾。しかし、2007 年の WHO 分類で astrocytic tumor に分類され、「少なくとも 3 葉以上、通常は両側性に大脳半球白質から深部白質に及ぶ、しばしば脳幹や脊髄まで連続性の浸潤を示す glioma 細胞からなる腫瘍」、「WHO grade III」と定義された¹²⁾。これまでも様々な観点から症例の報告や検討がなされてきた^{1,3,6,9,13,15,18,21,27,30,33,34)}。今回、我々は GC の一例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【症例】

45 歳女性。既往歴や家族歴、嗜好歴に特記すべき事項はない。2010 年の夏頃から頭痛を自覚していた。徐々に歩行障害(小刻み歩行)や動作の緩慢、短期記憶障害が出現した。2 ヶ月後に持続する頭痛と嘔気・嘔吐が出現するようになったために近医を受診した。頭部単純 CT で脳腫瘍を疑われ当院に紹介となった。

入院時の意識レベルは E4V4M6/GCS、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(以下 HDS-R と略す)は 6 点、瞳孔径や対光反射に問題は認められなかった。また四肢に麻痺は認めないものの、小刻み歩行や無表情、尿失禁が見られ、KPS は 70 であった。血液・髄液検査では膠原病や悪性リンパ腫、脱髄炎症性疾患、感染性疾患などを疑わせる所見は認められなかった。脳波でも明らかな異常波は検出されなかった。眼底検査では右眼優位のうっ血乳頭が見られ、右眼右上方の視野欠損も認められた。

【画像所見】

頭部 CT scan では脳梁を介して一部基底核に及ぶ

両側前頭葉の白質を中心とした広範な低吸収域を認める。明らかな腫瘍や石灰化、嚢胞、造影効果を示す病変は認めない(Fig.1A, B)。MRI でも同所見であり、脳梁の肥厚も認められる。拡散強調画像(DWI)では右前頭葉と脳梁に高信号域を認めた(Fig.1C-F)。脳幹や脊髄に病変の進展は認めなかった。また MR spectroscopy では NAA の低下は乏しく、Choline は上昇、また myoinositol(m-Ins)の上昇も認められた。脳血管撮影や脳 Tl scintigraphy では異常所見は認められなかった。

【治療経過】

臨床症状と画像所見より low grade glioma を疑い、CT-guided stereotactic biopsy を施行した。生検の部位は MRI の DWI を参考に決定した。anaplastic astrocytoma(以下 AA と略す)の診断であった。しかし生検術後、内科的管理のみでは十分な脳圧管理が困難となったため右前頭葉切除術を施行した。病理診断では oligo-astrocytoma(以下 OA と略す)であった。術後、脳圧コントロールは良好であり HDS-R が 29 点、KPS が 90、うっ血乳頭と視野欠損が改善した。GC の診断により、拡大局所の radiation therapy(total 60Gy)と chemotherapy(temozolomide)にて後療法を行っている。術後 MRI で左前頭葉に造影効果を示す小病変の出現が認められた(Fig.2A, B)。現在は独歩退院し外来通院で chemotherapy を継続し、造影病変の消失と浮腫性変化の縮小を認めている(Fig.2C-F)。

【病理所見】

HE 染色では、深部白質から皮質にかけて類円形で大小不同の核を有する細胞が明らかな腫瘍を形成することなく分布していた。一部には腫瘍形成や正常脳構造の破壊を疑わせる部位も認められた。深部に至るほど核異型は強いが核分裂像は乏しく、壊死や血管の増生は認めなかった。また oligodendroglial feature が多く、同一腫瘍内で組織悪性度などが異なる

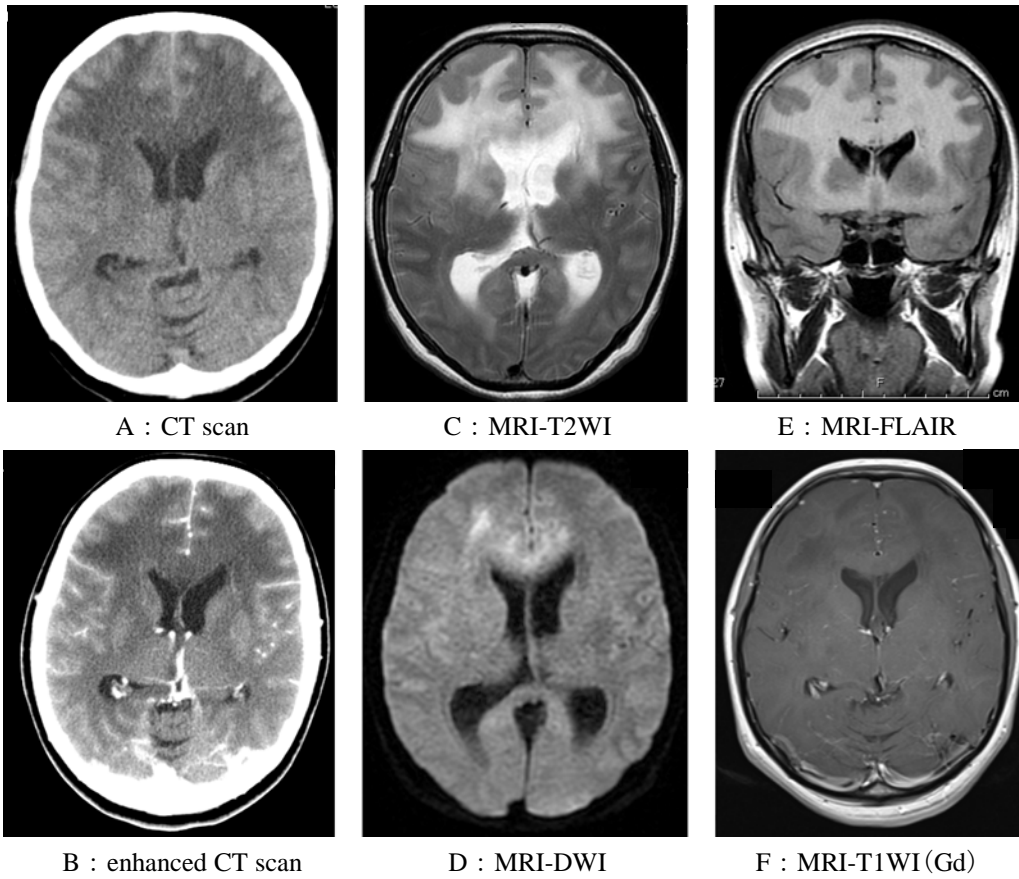


Figure 1. pre operation

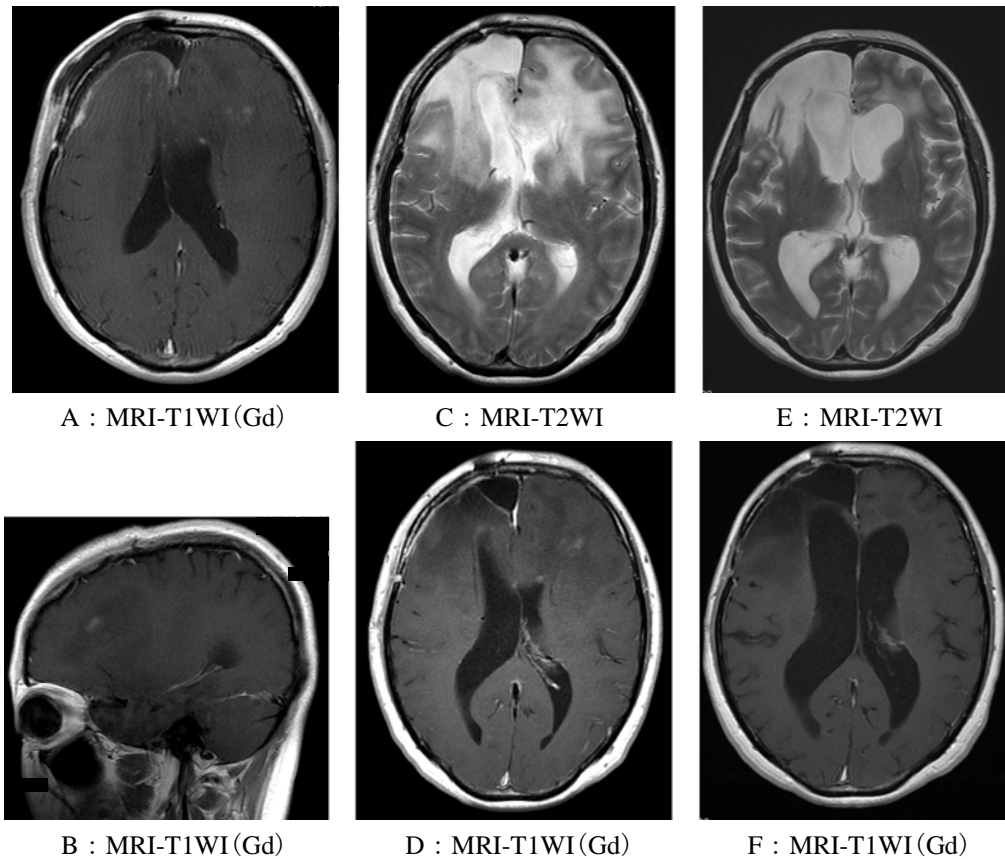


Figure 2. post operation (A,B,C,D) and post radiotherapy, chemotherapy (E,F)

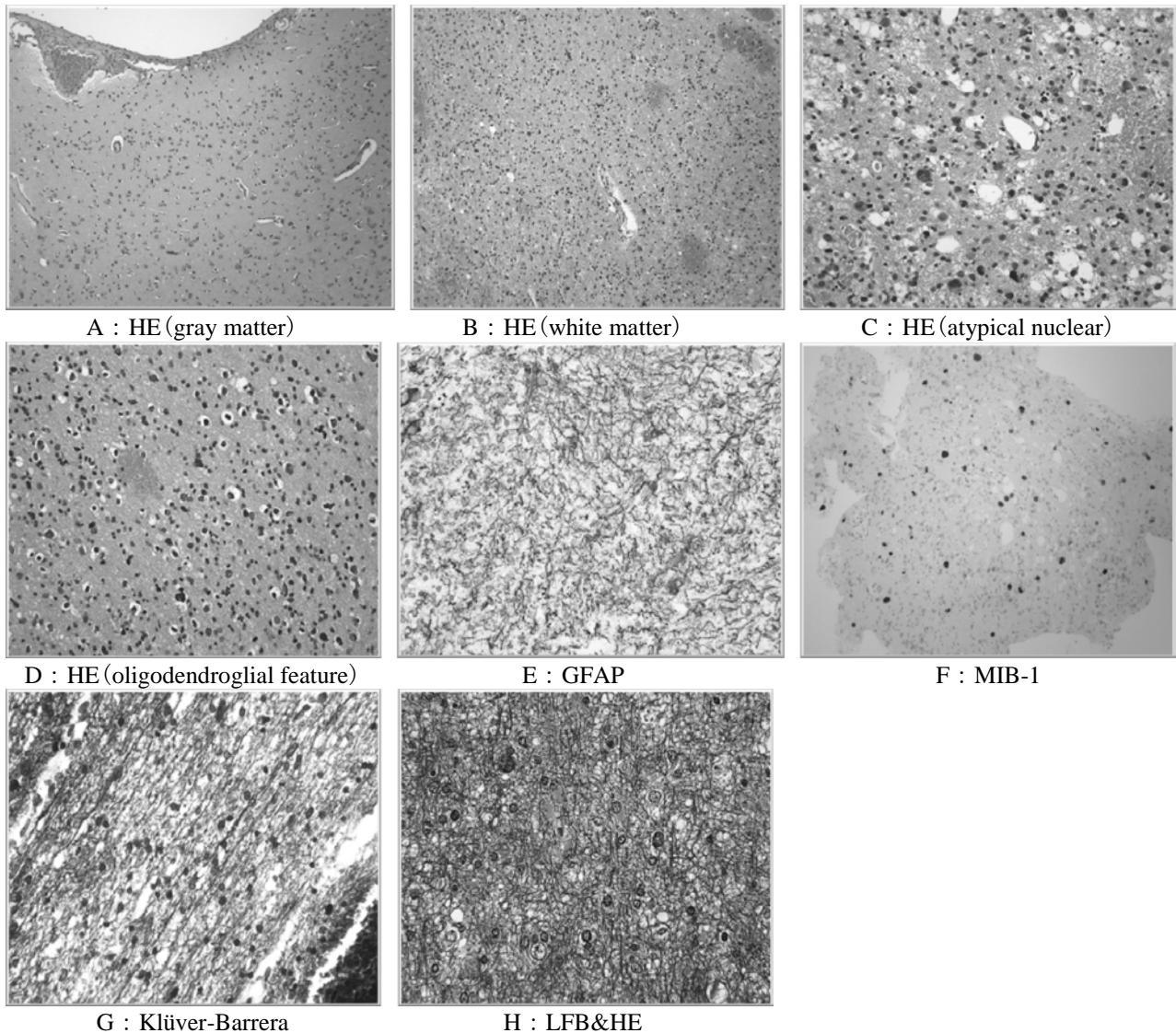


Figure 3.

っていた (Fig.3A-D)。さらに免疫染色では、GFAP と vimentin、S-100 が陽性、MIB-1 index は 9.0% であった (Fig.3E,F)。また KB 染色では病巣の連続性と進展範囲が明瞭となり、LFB&HE 染色では髄鞘と軸索の破壊がやや強かった (Fig.3G,H)。

【診断】

病理診断から oligo-astrocytoma (WHO grade II) と診断した。組織破壊がやや強いが、MRI 所見で非造影病変かつ非腫瘍性病変で 3 葉以上の連続性白質病変であり、総合的に GC (WHO grade III) と診断した。

【考察】

GC は少なくとも 3 つの脳葉に連続性の広範な浸潤を示すグリア系腫瘍であり、腫瘍病変を認めず、造影効果が乏しいまたは認めない腫瘍である^{1,12)}。

MRI の T2 強調画像や FLAIR 像での診断が standard であり⁹⁾、他の内科的疾患との鑑別を要する^{1,10,11,22,28,30,34)}。

病理学的には肉眼的構築はほとんど正常であり、腫瘍細胞は星細胞に類似して白質から灰白質に粗に分布する。髄鞘の破壊は見られるが、軸索や神経細胞はほとんど保たれることが特徴とされている^{1,29,34)}。本症例では一部特徴と異なる部分を有するが、総合的に GC の診断とした。この理由として、GC はこれまでの症例報告の多くで病理診断のみならず、臨床診断、神経放射線学的診断を含めた総合的診断が必要であると言っている^{1,18,34)}。

また本症例では生検により AA と診断されたが、開頭術により得られた組織からは OA と診断された。oligodendroglial feature を呈する GC の報告も散見されるようになっている^{1,4,5,30,33,34)}。今回、MRI の DWI

を指標に生検を施行したが、WHO 新分類においても MRS を用いた生検が有用であるとされ、悪性度診断にも利用されている^{6,13,17,24,31,34}。病理診断する際、生検のみでは組織採取が十分ではなく、多発性硬化症などの脱髄疾患や血管炎、白質脳症、脳炎などと鑑別が困難であるとの報告も見られる^{1,10,11,22,28,30,34}。そのために、可能な限り大きな組織採取が必要である^{1,26,28}。

GC の治療に関して、放射線治療^{7,9,12,14,18,19,21,29,34,35}や化学療法^{2,5,8,21,30,33}の有用性について様々述べられている。しかし確立した治療はなく、文献的にも予後は不良とされ、悪性 glioma の治療に準じて行うとの意見が多いが、その効果や予後についても疑問を呈する報告も少なくない^{1,5,8,12,13,16,21,30,33,34}。手術加療に関しても、その是非について意見が分かれている³⁶。しかし、oligodendroglioma からなる GC は有意差をもって予後が良好であると報告されている^{1,4,5,30,33,34}。本症例は oligo-astrocytoma からなる GC と考えられ、Park の報告から考察すると primary GC の可能性が高いことが示唆される²⁷。しかし、1p36 LOH や 19q13 LOH、IDH-1 などの遺伝子学的検索が施行できていないため、chemotherapy 感受性や予後、oligodendroglial の評価、primary または secondary GC の鑑別は今後の課題である。

【結語】

GC は稀な症例であり、診断や病態、治療に関して少しずつ確立されつつある腫瘍ではあるが、いまだ不明確な部分が多い。本症例は神経放射線学的に特徴的な所見を呈し、手術により十分な組織採取が得られ、十分な病理学的検索が可能であった。さらなる遺伝子学的検索を行うとともに、現在も治療を継続しているため治療効果を観察していく必要がある。

【文献】

- 1) Akimoto J, Nishioka H, Miki T, et al: Clinical diagnosis of gliomatosis cerebri: report of three cases. *Brain Tumor Pathol* 21(2): 87-95, 2004
- 2) Armstrong GT, Phillips PC, Rorke-Adams LB, et al: Gliomatosis cerebri: 20 years of experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer* 107: 1597-1606, 2006
- 3) Artigas J, Cervos-Navarro J, Iglesias JR, et al: Gliomatosis cerebri: clinical and histological findings. *Clin Neuropathol* 4(4): 135-148, 1985
- 4) Balko MG, Blisard KS, Samaha FJ: Oligodendroglial gliomatosis cerebri. *Hum Pathol* 23(6): 706-707, 1992
- 5) Benjelloun A, Delavelle J, Lazeyras F, et al:

- Possible efficacy of temozolomide in a patient with gliomatosis cerebri. *Neurology* 57(10): 1932-1933, 2001
- 6) Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R, et al: MR spectroscopy in Gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 375-380, 2000
 - 7) Bosma I, Vos MJ, Heimans JJ, et al: The course of neurocognitive functioning in high-grade glioma patients. *Neuro-Oncology* 9: 53-62, 2007
 - 8) Chamberlain MC: Gliomatosis cerebri: better definition, better treatment. *Neurology* 63: 204-205, 2004
 - 9) Elshikh MA, Stevens GH, Peereboom DM, et al: Gliomatosis cerebri: treatment results with radiotherapy alone. *Cancer* 95(9): 2027-2031, 2002
 - 10) Essig M, Schlemmer HP, Tronnier V, et al: Fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging of gliomatosis cerebri. *Eur Radiol* 11: 303-308, 2001
 - 11) Felsberg GJ, Glass JP, Tien RD, et al: Gliomatosis cerebri presenting with optic nerve involvement: MRI. *Neuroradiology* 38(8): 774-777, 1996
 - 12) Fuller GN, Kros JM: Gliomatosis cerebri. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) WHO classification of tumours of the central nervous system, WHO, vol 1, 4th edn. IARC Press, Lyon, pp 50-52, 2007
 - 13) Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, et al: Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg* 98: 269-276, 2003
 - 14) Horst E, Micke O, Romppainen ML, et al: Radiation therapy approach in gliomatosis cerebri. *Acta Oncol* 39(6): 747-751, 2000
 - 15) Inoue T, Kumabe T, Kanamori M, et al: Prognostic factors for patients with gliomatosis cerebri: retrospective analysis of 17 consecutive cases. *Neurosurg Rev*. 2010 Apr; 34(2): 197-208. Epub 2011 Feb 8.
 - 16) Jennings MT, Frenchman M, Shehab T, et al: Gliomatosis cerebri presenting as intractable epilepsy during early childhood. *J Child Neurol* 10: 37-45, 1995
 - 17) Kararizou E, Likomanos D, Gkiatas K, et al: Magnetic resonance spectroscopy: a noninvasive diagnosis of gliomatosis cerebri. *Magn Reson Imaging* 24: 205-207, 2006
 - 18) Kim DG, Yang HJ, Park IA, et al: Gliomatosis cerebri: clinical features, treatment, and prognosis. *Acta Neurochir (Wien)* 140(8): 755-762, 1998
 - 19) Klein M, Heimans JJ, Aaronson NK, et al: Effect of

- radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas. *Lancet* 360: 1361-1368, 2002
- 20) Lantos PL, Bruner JM: Gliomatosis cerebri in tumours of the nervous system. In: Kleihues P, Cavence WK (eds), Lyon, IARC, pp. 92-93, 2000
- 21) Levin N, Gomori JM, Siegal T: Chemotherapy as initial treatment in gliomatosis cerebri: results with temozolomide. *Neurology* 63(2): 354-356, 2004
- 22) Maramattom BV, Giannini C, Manno EM, et al: Gliomatosis cerebri angiographically mimicking central nervous system angitis: case report. *Neurosurgery* 58: E1209, 2006
- 23) Meligonis G, Sur M, Ouma J, et al: Gliomatosis of the brain and spinal cord masquerading as infective lesions. *Surg Neurol* 57(6): 399-404, 2002 discussion 404
- 24) Mohana-Borges AV, Imbesi SG, Dietrich R, et al: Role of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of gliomatosis cerebri: a unique pattern of normal choline but elevated myo-inositol metabolite levels. *J Comput Assist Tomogr* 28: 103-105, 2004
- 25) Nevin S: Gliomatosis cerebri. *Brain* 61: 170-191, 1938
- 26) Nishioka H, Ito H, Miki T: Difficulties in the antemortem diagnosis of gliomatosis cerebri: report of a case with diffuse increase of gemistocyte-like cells, mimicking reactive gliosis. *Br J Neurosurg* 10(1): 103-107, 1996
- 27) Park S, Suh YL, Nam DH, et al: Gliomatosis cerebri: clinicopathologic study of 33 cases and comparison of mass forming and diffuse types. *Clin Neuropathol* 28: 73-82, 2009
- 28) Peretti-Viton P, Brunel H, Chinot O, et al: Histological and MR correlations in Gliomatosis cerebri. *J Neurooncol* 59(3): 249-259, 2002
- 29) Perkins GH, Schomer DF, Fuller GN, et al: Gliomatosis cerebri: improved outcome with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4): 1137-1146, 2003
- 30) Sanson M, Cartalat-Carel S, Taillibert S, et al: Initial chemotherapy in gliomatosis cerebri. *Neurology* 63(2): 270-275, 2004
- 31) Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany PM, et al: Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 946-951, 2003
- 32) Scheinker M, Evans JP: Diffuse cerebral glioblastosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2: 178-189, 1943
- 33) Taillibert S, Chodkiewicz C, Laigle-Donadey F, et al: Gliomatosis cerebri: a review of 296 cases from the ANOCEF database and the literature. *J Neurooncol* 76: 201-205, 2006
- 34) Vates GE, Chang S, Lamborn KR, et al: Gliomatosis cerebri: a review of 22 cases. *Neurosurgery* 53: 261-271, 2003
- 35) Ware ML, Hirose Y, Scheithauer BW, et al: Genetic aberrations in gliomatosis cerebri. *Neurosurgery* 60: 150-158, 2007
- 36) Weinberg JS, Rhines LD, Cohen ZR, et al: Posterior fossa decompression for life-threatening tonsillar herniation in patients with gliomatosis cerebri: report of three cases. *Neurosurgery* 52: 216-223, 2003
- 37) Yanaka K, Kamezaki T, Kobayashi E, et al: MR imaging of diffuse glioma. *Am J Neuroradiol* 13(1): 349-351, 1992

第41回 ニューロ・オンコロジーの会

研究会会長 東京女子医科大学 脳神経外科
村垣 善浩

- 主 題 1) 診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など
2) 遺伝子診断時代の神経膠腫 grade2/3 に対する治療戦略
- 日 時 : 平成23年8月7日(日) 10:00~15:30
- 場 所 : 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)
住 所 : 東京都新宿区若松町2-2
当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111 (代表)

プログラム

I 診断・治療に苦慮した症例・珍しい症例など (発表8分、討論4分) 10:00~11:00

座 長 東京女子医科大学 脳神経外科 田中雅彦

- 1) 下垂体腺腫に対する放射線治療後に発生したトルコ鞍底部の骨肉腫
帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科
山田昌興、山田 創、中口 博、村上峰子、保谷克巳、石井雄道、松野 彰
- 2) 中枢神経原発悪性リンパ腫とその周辺
北里大学医学部脳神経外科
萩原宏之、岡 秀宏、宇津木聡、宮島良輝、木島千尋、藤井清孝
- 3) 診断に苦慮した松果体部腫瘍の2例
福井大学 医学部 脳脊髄神経外科
竹内浩明、北井隆平、山内貴寛、根石拓行、常俊顕三、小寺俊昭、有島英孝、菊田健一郎
- 4) 当施設で経験した Gliomatosis cerebri の一例
昭和大学藤が丘病院 脳神経センター 脳神経外科¹⁾、昭和大学藤が丘病院 脳神経センター 脳神経内科²⁾、
昭和大学藤が丘病院 放射線科³⁾、昭和大学藤が丘病院 病理診断科⁴⁾、
中條敬人¹⁾、泉山 仁¹⁾、今泉陽一¹⁾、河面倫有¹⁾、中嶋浩二¹⁾、村上秀友²⁾、石垣征一郎²⁾、林 高樹³⁾、
楯 玄秀⁴⁾
- 5) 膠芽腫の早期診断は可能か？
順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経外科¹⁾、順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科²⁾
菱井誠人¹⁾、丹下祐一¹⁾、宮嶋雅一²⁾、新井 一²⁾

II 特別講演 11:00~12:40

座 長 東京女子医科大学 脳神経外科 岡田芳和

『癌幹細胞の性質を規定する分子メカニズムと治療戦略』

慶應義塾大学医学部 先端医科学研究所遺伝子制御部門 教授 佐谷 秀行 先生

<休憩>

『がん臨床研究のデザインと解析における pitfalls』

国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部
JCOG データセンター データセンター長 福田 治彦 先生

Ⅲ 遺伝子診断時代の神経膠腫 grade2/3 に対する治療戦略 (発表 10 分 討論 3 分) 12:40~

14:30

座長 東京女子医科大学 脳神経外科 丸山隆志

1) 【指定発言】 WHO 分類における grade2/3 病理診断の要点と課題

東京都医学総合研究所 脳腫瘍病理研究室 小森隆司

2) グレード3 神経膠腫の新しい疾患概念 2 例報告

広島大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科¹⁾、徳島県立中央病院病理診断科²⁾
杉山一彦¹⁾、山崎文之¹⁾、梶原佳則¹⁾、渡邊陽祐¹⁾、高安武志¹⁾、栗栖 薫¹⁾、廣瀬隆則²⁾

3) 【指定発言】 治療戦略立案のために有用な 神経膠腫 grade 2/3 の遺伝子診断

東京大学 脳神経外科 武笠晃丈

4) IDH1 R132H 抗体による Low grade glioma と reactive gliosis の鑑別と proton MRS による

2-hydroxyglutarate 検出の試み

防衛医科大学校 脳神経外科¹⁾、防衛医科大学校 病態病理学²⁾、防衛医科大学校病院 臨床検査部病理³⁾、

防衛医科大学校 放射線医学講座⁴⁾、防衛医科大学校病院 放射線部⁵⁾

苗代 弘¹⁾、南村鎌三¹⁾、竹内 誠¹⁾、長田秀夫¹⁾、大谷直樹¹⁾、鈴木隆元¹⁾、岩屋啓一²⁾、
島崎英幸³⁾、松原 修²⁾、島 克司¹⁾、中井完治⁴⁾、新本 弘⁴⁾、吉原信幸⁵⁾、加地辰美⁵⁾

5) 1p/19q LOH 解析、MGMT 発現、IDH1 変異にもとづいたグリオーマ grade III の治療戦略

筑波大学脳神経外科

高野晋吾、山本哲哉、石川栄一、中井 啓、津田恭治、坂本規影、坪井康次、松村 明

6) グリオーマ Grade 2/3 に対する治療戦略 - 遺伝子予後因子での治療変更は必要か? -

東京女子医科大学 脳神経外科¹⁾、東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科²⁾

丸山隆志^{1) 2)}、村垣善浩^{1) 2)}、齋藤太一¹⁾、新田雅之^{1) 2)}、伊関 洋^{1) 2)}、田村 学^{1) 2)}、
生田聡子²⁾、田中雅彦^{1) 2)}、岡田芳和¹⁾

7) high grade glioma において手術摘出度が予後に与える影響

北海道大学 脳神経外科

山口 秀、小林 浩之、寺坂 俊介、宝金 清博

8) anaplastic ependymoma の長期治療経過について

東邦大学医学部脳神経外科学第一講座 (大森)¹⁾、東邦大学医学部脳神経外科学第一講座 (佐倉)²⁾

野本 淳¹⁾、原田雅史¹⁾、福島大輔¹⁾、植草啓之¹⁾、北島 悟¹⁾、近藤康介¹⁾、原田直幸¹⁾、根本
匡章¹⁾、梶田博之²⁾、羽賀大輔²⁾、宮崎親男²⁾、黒木貴夫²⁾、長尾建樹²⁾、周郷延雄¹⁾

Ⅳ 総合討論

14:40~

15:30

司会 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 伊関 洋 村垣善浩



- *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

(3点)を取得できます

- *本会におきましては、規則により弊社による旅費の負担ができませんことをご了承下さい。
- *本会終了後、意見交換会をご予定しております。
- *当日は、(スーパー)クールビズでご参加ください。

共催：ニューロ・オンコロジーの会
MSD株式会社

都営地下鉄大江戸線 若松河田駅下車、徒歩5分
牛込柳町駅下車、徒歩5分

世話人一覧

平成 22 年 12 月

世話人

秋元 治朗 (会計)
足立 好司
井内 俊彦
泉山 仁
岡 秀宏
篠田 宗次
渋谷 壮一郎
常喜 達裕
周郷 延雄
高野 晋吾
永根 基雄
苗代 弘
西川 亮
林 明宗
菱井 誠人
藤巻 高光
松野 彰
丸山 隆志
水本 斉志
村垣 善浩 (代表世話人)
佐々木 光
吉野 篤緒
武笠 晃丈

施設

東京医科大学付属病院
日本医科大学武蔵小杉病院
千葉県がんセンター
昭和大学藤が丘病院
北里大学医学部脳神経外科
古河赤十字病院
国立がん研究センター中央病院
東京慈恵会医科大学 脳神経外科
東邦大学医療センター大森病院
筑波大学附属病院
杏林大学医学部脳神経外科
防衛医科大学校病院脳神経外科
埼玉医科大学国際医療センター
神奈川県立がんセンター
順天堂大学医学部附属練馬病院
埼玉医科大学病院
帝京大学ちば総合医療センター
東京女子医科大学病院
筑波大学附属病院
東京女子医科大学病院
慶應義塾大学病院
駿河台日本大学病院
東京大学脳神経外科

事務局

前林 勝也
新田 雅之
東京女子医科大学病院
東京女子医科大学病院