

ISSN 1346-9312

# *Neuro-Oncology (Tokyo)*

*2011. vol21. No2*

第42回 ニューロ・オンコロジーの会(2011,12)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. No2

## 主題

“再発グリオーマに対する治療：分子標的、免疫療法、化学療法、再照射”

“診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など”

第42回 ニューロ・オンコロジーの会(2011,12)機関誌

# 目 次

再発膠芽腫に対する治療戦略.....	1
筑波大学 脳神経外科	松田 真秀 ほか
再発悪性グリオーマの治療法の探索：再手術，化学療法，放射線療法，免疫療法，どれが最善か.....	5
横須賀市立市民病院脳神経外科	菅野 洋 ほか
L-[methyl- <sup>11</sup> C]methionine PET の利用で再発悪性神経膠芽腫のガンマナイフ治療成績は向上したか？A Case-Matched Study .....	11
勝田病院水戸ガンマハウス	山本 昌昭 ほか
小児急性リンパ芽球性白血病に対し全脳照射療法後に発症した二次性頭蓋内髄膜腫の1例.....	13
帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科	後藤 芳明 ほか
腫瘍出血を起こした高齢者小脳髄膜腫の一例.....	15
東邦大学医学部脳神経外科学講座	根本 匡章 ほか
慢性骨髄性白血病患者に合併した急性硬膜下出血の一例： 急性転化あるいはダサチニブの関与があるのか.....	19
北里大学 医学部 脳神経外科	萩原 宏之 ほか
組織学的悪性度の異なる multicentric glioma と考えられる一例 .....	24
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

## 再発膠芽腫に対する治療戦略

### Treatment strategy for recurrent glioblastoma

筑波大学 脳神経外科<sup>1)</sup>、放射線腫瘍科<sup>2)</sup>

松田 真秀<sup>1)</sup>、高野 晋吾<sup>1)</sup>、小沼 邦之<sup>1)</sup>、中井 啓<sup>1)</sup>、石川 栄一<sup>1)</sup>、  
山本 哲哉<sup>1)</sup>、松村 明<sup>1)</sup>、水本 斉志<sup>2)</sup>、坪井 康次<sup>2)</sup>

#### 【はじめに】

再発膠芽腫の予後は極めて不良であり、有効性が証明された治療法がないことから、標準治療が未だ確立されていない<sup>1,2)</sup>。近年、追加照射や分子標的療法などの試みがさかんに行われているものの、いまだ有効性が確立されるには至っていない<sup>2,3)</sup>。そのような状況下で、実臨床においては、必ずとっていいほど再発する膠芽腫に対して何らかの治療方針を模索しなければならない現状にある。当施設においては、再発膠芽腫に対する確立した治療プロトコルはなく、個々の状況に応じて再摘出術、定位的照射線照射(SRT)、Bevacizumab、自家腫瘍ワクチン等を試みている。これらの治療症例を後方視的に解析し、各種治療法の有用性と課題を明らかにすることによって、今後の再発膠芽腫治療の方向性を検討する。

#### 【対象と方法】

対象は、2008年から2011年までに当施設で再発膠芽腫に対する入院治療を行った連続31例とした。内訳は、男性22例、女性9例で、年齢は26歳から72歳の平均55.5歳であった。初発時の放射線療法としては、通常分割外照射が23例に、陽子線治療が5例に、ホウ素中性子捕捉療法が2例に、強度変調放射線治療が1例に行われていた。また初発時の化学療法として、TMZが25例に、ACNUを用いた化学療法が6例に施行されていた。再発時における治療内容とその治療効果を、Macdonald基準を用いて判定した。また、再発診断日を起点として算出した無増悪期間、生存期間に関して、Kaplan-Meier法を用いて予後解析を行った。

#### 【結果】

##### 全症例における治療成績

全31例の無増悪期間中央値は5.9ヶ月(95%CI: 2.84 - 8.96)、生存期間中央値は14.7ヶ月(95%CI: 8.81 - 20.65)であった。Carson KAらによって報告されたRPA class<sup>4)</sup>(IV 10.4ヶ月、V 5.6ヶ月、VI 6.4ヶ月、VII 4.9ヶ月)に分類すると、class VIで11.27ヶ月(95%CI: 5.47 - 17.07)、class VIIで8.2ヶ月(95%CI: 1.41 - 14.99)であった。class IV, Vは症例数が少なく解析不能であった。

再発治療内容

#### 再発治療内容

再発時の治療として、再摘出術が21例、SRTが5例、temozolomide (TMZ)が10例、TMZ + IFNが5例、Bevacizumabが4例、自家腫瘍ワクチンが6例に行われていた(重複あり)。

#### 新規治療における再発治療効果

SRTは5例に行われ、SDが4例、PDが1例で、奏効率は0%、疾患制御率は80%であった(Table 1)。SRT施行後に照射部位の造影病変が増大したために再摘出を行い、同部位の病理組織所見を確認した症例では、viableな腫瘍は認められず壊死所見のみであった。

Bevacizumabは4例に行われ、PRが2例、SDが2例で奏効率は50%、疾患制御率は100%であった(Table 2)。再発後に急速に造影病変が増大している状況においても、治療に反応して造影病変の著明な縮小がみられる傾向にあった。今回のシリーズにおいては、T2高信号域で示される浸潤域の著明な拡大はみられなかった。

自家腫瘍ワクチンは6例に行われ、SDが3例、PDが3例で、奏効率は0%、疾患制御率は50%であった(Table 3)。再発後に急速に造影病変が増大している状況においてはなかなか治療効果がみられないものの、一旦治療効果が得られると比較的長期にわたって病変がコントロールされる症例もみられた。

#### 【考察】

今回の検討においては、再発膠芽腫に対して個々の状況に応じて治療方針を決定しているために、各種治療群間の背景は異なっており単純な治療成績の比較は困難である。しかしながら、全31例の生存期間中央値をRPA class毎にCarson KAらの治療成績と

No.	Age	Gender	Location	Histology	Re-ope	RPA	SRT dose	Response	PFS (m)	OS (m)
I	72	F	Rt. Parietal	GBM	(+)	VI	30	SD	2.5	14.7
II	64	F	Lt. Frontal	GBM	(-)	VII	24	SD	2.8	5.8
III	66	F	Rt. Occipital	GBM	(-)	VI	39	SD	5.9	19.8 /Alive
IV	41	M	Rt. Fronto-parietal	GBMO	(+)	V	39	SD	6.1	20.7 /Alive
V	40	M	Lt. Temporo-occipital	GBM	(+)	V	39	PD	3.0	7.3 /Alive

Table 1. Summary of patients treated with SRT

No.	Age	Gender	Location	Histology	Re-ope	RPA	Response	PFS (m)	OS (m)
I	34	M	Rt. Frontal	GBM	(+)	V	PR	36.6/(-)	42.1 /Alive
II	56	M	Lt. Parietal	GBM	(+)	VII	SD	11.2	18.0
III	62	M	Lt. Parietal	GBM	(+)	VI	PR	9.1	15.2
IV	58	F	Rt. Temporal	GBM	(-)	VII	SD	8.7	13.0 /Alive

Table 2. Summary of patients treated with Bevacizumab

No.	Age	Gender	Location	Histology	Re-ope	RPA	Response	PFS (m)	OS (m)
I	51	F	Rt. Frontal	GBM	(+)	VII	PD	2.8	4.9
II	72	M	Lt. Frontal	GBM	(+)	VI	SD	10.7	11.3
III	49	M	Rt. Temporal	GBM	(+)	VII	PD	4.2	8.2
IV	39	F	Rt. Frontal	GBM	(+)	V	SD	12.0 /(-)	12.8 / Alive
V	26	F	Rt. Fronto-temporal	GBM	(+)	IV	PD	2.1	6.5 / Alive
VI	43	M	Lt. Frontal	GBMO	(+)	V	SD	6.8 /(-)	7.3 / Alive

Table 3. Summary of patients treated with autologous tumor vaccine

比較したところ、少なくとも同等以上の成績を示していることから、症例数が少ないものの今回のシリーズにおける治療方針は妥当であると考えられる。

再発膠芽腫に対して我々が現在試みている新規治療である SRT、Bevacizumab、自家腫瘍ワクチンの各々の特色は以下のようなものである。SRT の利点としては、局所治療であり全身への影響が少ないことが挙げられる<sup>4,5)</sup>。しかしながら、初回治療で放射線照射が行われていることがほとんどであり、初回照射範囲等を考慮して適応を検討しなければならない。Bevacizumab の利点としては、進行の早い症例にお

いても比較的早期に治療効果が期待できることが挙げられる<sup>6)</sup>。一方で長期の治療効果が期待できないことが近年報告されており<sup>7)</sup>、また神経膠腫においては現時点では保険未承認である。自家腫瘍ワクチンとは、摘出腫瘍検体そのものをホルマリン固定し、アジュバントを加えてワクチンとして投与するもので、初発膠芽腫においては良好な治療成績が示されている<sup>8,9)</sup>。再発膠芽腫においては、今回の検討からは進行の早い症例においては急性期の治療効果が期待しづらいつと考えられた。一方で、治療3ヶ月以降にその効果を発揮し、一旦効果が発現すると長期生

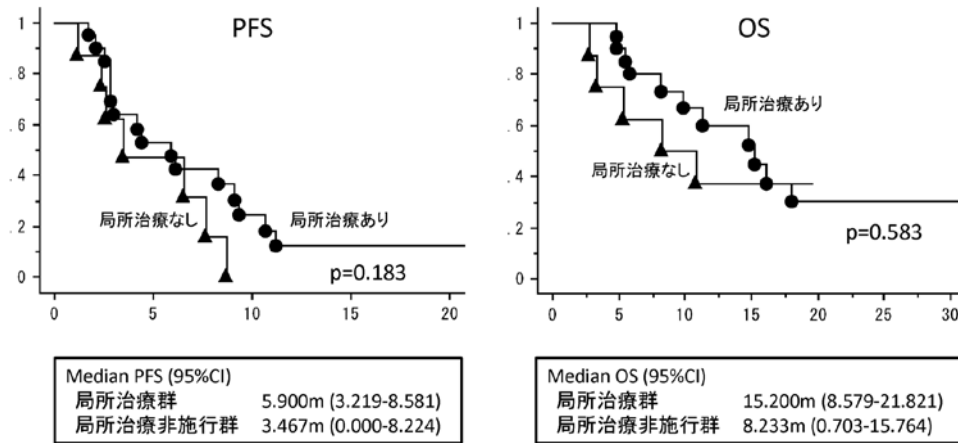


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival and overall survival according to local treatment.

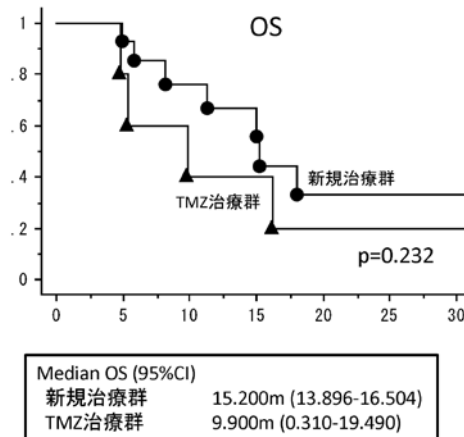


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival according to systemic treatment modality.

存するものもあると考えられた。腫瘍自体をワクチンとするために再摘出が前提となることから、適応症例は限定される。

再発膠芽腫に対する治療を議論するうえで、局所治療と全身治療に分けて考える必要があるだろう。再摘出術や SRT 等の局所治療は、可能な症例が限定されるものの、本検討において局所治療群は局所治療非施行群に比べて有意ではないものの無増悪生存期間や全生存期間が延長する傾向があり (Fig. 1)、可能であれば再発時においても積極的に局所治療を行うことを考慮するべきであると考えられる。局所治療施行例では、全身療法に関して、TMZ±IFNβ、Bevacizumab、自家腫瘍ワクチンを選択肢として考えている。本シリーズにおいては、局所治療例を対象として、TMZ±IFNβ 群と新規治療群 (Bevacizumab、自家腫瘍ワクチン) の治療成績を比較すると、それぞれ背景は異なるものの、新規治療群で全生存期間が

延長する傾向がみられている (Fig. 2)。腫瘍サイズ、増大速度、全身状態などの様々な要因を考慮して治療内容を選択していく必要があるが、初回治療から行ってきた TMZ±IFNβ を継続していくことの限界は明らかである。一方、局所治療非施行群における全身療法の選択肢としては、TMZ±IFNβ、Bevacizumab が挙げられ、また best supportive care も念頭に置く必要がある。

その他の再発膠芽腫に対する治療としては、TMZ の dose-dense regimen<sup>10</sup> や様々な分子標的治療の臨床試験が報告されている。現在のところは十分な臨床効果が示されていないものの、今後の発展が期待される。

#### 【結語】

再発膠芽腫は初発時に比べると、初回治療の内容、骨髄抑制等の全身状態、再発様式等が様々であり、

画一的な治療法を適応させていくのが困難であることも多い。そのような中で、再摘出術および再照射等の局所治療は一定の治療効果を有する可能性が示唆され、治療可能である症例においては積極的に考慮すべきであると考えられる。Bevacizumab 等の分子標的療法や自家腫瘍ワクチン等の免疫療法に関しては、症例数が少ないこともありまだ結論付けることはできないものの、適切な症例選択により治療効果が期待できると考えられる。

11) Wick A et al : Efficacy and tolerability of temozolomide in an alternating weekly regimen in patients with recurrent glioma. J Clin Oncol. 25 : 3357-3361, 2007

#### 【文献】

- 1) Butowski NA et al : Diagnosis and treatment of recurrent high-grade astrocytoma. J Clin Oncol 24 : 1273-80, 2006
- 2) Kyritsis AP et al : An algorithm for chemotherapy treatment of recurrent glioma patients after temozolomide failure in the general oncology setting. Cancer Chemother Pharmacol 67 : 971-983, 2011
- 3) Niyazi M et al : Therapeutic options for recurrent malignant glioma. Radiother Oncol 98 : 1-14, 2011
- 4) Carson KA et al : Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled onto the new approaches to brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. J Clin Oncol 25 : 2601-2606, 2007
- 5) Hudes RS et al : A phase I dose escalation study of hypofractionated stereotactic radiotherapy as salvage therapy for persistent or recurrent malignant glioma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43 : 293-298, 1999
- 6) Fogh SE et al : Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. J Clin Oncol 28 : 3048-3053, 2010
- 7) Dietrich J et al : Emerging antiangiogenic treatments for gliomas - efficacy and safety issues. Curr Opin Neurol 21 : 736-744, 2008
- 8) Lucio-Eterovic AK et al : Mediators of glioblastoma resistance and invasion during antivascular endothelial growth factor therapy. Clin Cancer Res 15 : 4589-4599, 2009
- 9) Ishikawa E et al : Clinical trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine for glioblastoma multiforme patients. Cancer Sci 98 : 1226-33, 2007
- 10) Muragaki Y et al : Phase I/IIa trial of autologous formalin-fixed tumor vaccine concomitant with fractionated radiotherapy for newly diagnosed glioblastoma. Clinical article. J Neurosurg 115 : 248-55, 2011

## 再発悪性グリオーマの治療法の探索： 再手術，化学療法，放射線療法，免疫療法，どれが最善か

横須賀市立市民病院脳神経外科<sup>1)</sup>、横浜市立大学医学部脳神経外科<sup>2)</sup>

菅野 洋<sup>1,2)</sup>、立石 健祐<sup>2)</sup>、山田 幸子<sup>2)</sup>、善積 哲也<sup>2)</sup>、川原 信隆<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

再発悪性グリオーマの治療法にはいわゆる「標準治療」というものは存在しない。初発悪性グリオーマに対しては、放射線拡大局所照射併用テモゾロミド42日間か、あるいはこれに週3回300万単位のインターフェロンβを加えるのが、わが国では「標準治療」となっている。Glioblastoma (GB), anaplastic astrocytoma (AA)では、この治療が行われているが、2011年の現在でもなお anaplastic oligodendroglioma (AO), anaplastic oligoastrocytoma (AOA), oligodendroglioma (OD) に対しては PAV 療法 (procarbazine, ACNU, vincristine) が一部の施設においては行われている。しかしながら、再発となると、施設によってある程度方針は決まっているが、実際には個々の症例によって異なっているのが実状の様である。再発腫瘍を摘出するのか、しないのか、化学療法を行うのか、行わないのか、放射線治療を追加するのか、しないのかなど選択肢は多数存在する。化学療法にしても

最初PAV療法を行なった症例に対してテモゾロミドに変更するか、そのままPAV療法を継続するか、新規化学療法剤である bavacizumab を使用するのか、あるいはICE療法を行うかなどの選択肢が考えられる。Low grade gliomaで放射線治療を行わなかった症例に対して、放射線治療を行なったり、既に放射線治療を行なった症例に対しては定位放射線治療を追加する場合も考えられる。免疫療法としては、WT1ペプチド療法を行なったり、樹状細胞治療/自己リンパ球療法を行なったり、癌ワクチン療法を行う症例などもある。また、腫瘍のMGMTのメチル化の有無、1p19qLOSの有無はどうなのか、ということも治療方針を決定する上で参考になる。しかしながら、どれも決定的なものではなく、再発悪性グリオーマは依然として極めて難治性である。すなわち個々の症例毎に治療法を探索して行なっているというのが実状であろう。したがって、再発悪性グリオーマの治療は、prospectiveに研究することは難しく、

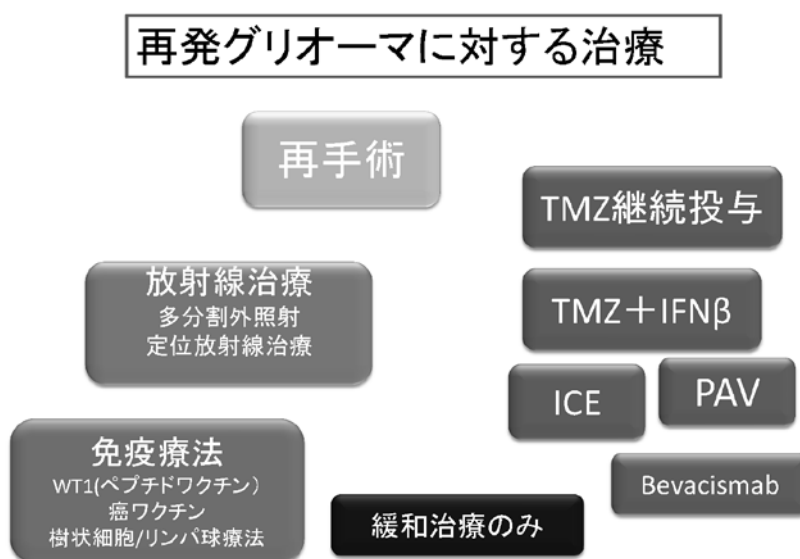


図 1. 再発悪性グリオーマに対する治療オプションのシェーマ



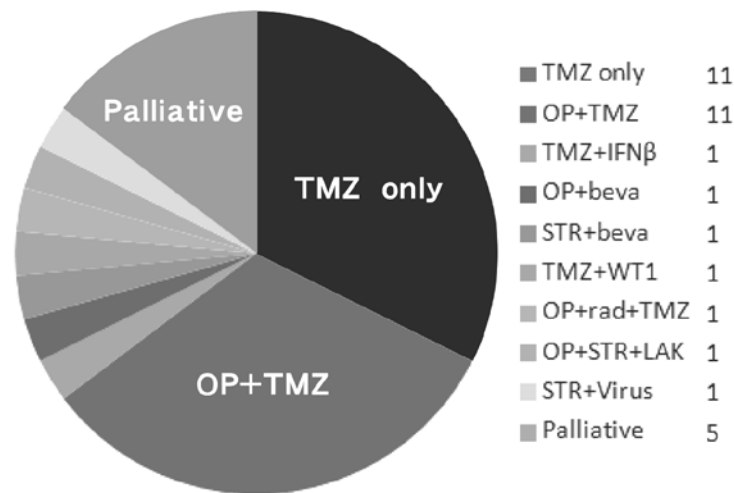


図 2. 再発悪性グリオーマの治療法の内訳

実際にほとんど行われていない。Retrospective な研究にならざるを得ないのが実情である。われわれの施設においても同様で、これまで行われてきた再発悪性グリオーマの治療は、個々により様々である。これらの治療をどちらが有意に生存期間を延長したかなどの検討は意味をなさない。ここでは、われわれの施設で行われてきた再発悪性グリオーマの治療法を検討したので、報告する。

#### 【対象および方法】

横浜市立大学附属病院および横須賀市立市民病院で治療を行なった再発悪性グリオーマを対象とした。再発悪性グリオーマは、再発時の病理診断が glioblastoma (GB), anaplastic astrocytoma (AA), anaplastic oligoastrocytoma (AOA), anaplastic oligodendroglioma (AO) とした。この診断は、手術による病理組織診断のみならず画像診断を含めた。2008 年～2010 年に評価可能であった再発グリオーマ 46 例を対象とした。これらの初発時の病理組織診断は、diffuse astrocytoma (DA) 2 例、oligodendroglioma (OD) 2 例、oligoastrocytoma (OA) 5 例、anaplastic oligoastrocytoma (AOA) 7 例、anaplastic astrocytoma (AA) 8 例、glioblastoma (GB) 22 例であった。こららに対して、再発率、再発後の治療、KPS (Karnofsky performance status) に関して調べて検討を行なった。また、典型的な症例 4 例を呈示した。

#### 【結果】

再発率は、全体では 73.9% であり、初発時の病理組織診断別では DA2/2 (100%), OD1/2 (50%), OA3/5 (60%), AOA5/7 (71.4%), AA6/8 (75%), GB17/22

(77.3%) であった。再発時の治療は図に示す通りであり、Temozolomide (TMZ) だけが 11 例、手術+TMZ が 11 例、TMZ+interferon $\beta$ <sup>1)</sup>、手術+bevacizumab (Beva)<sup>2)</sup>、定位放射線治療+Beva、TMZ+WT1 ワクチン(大阪大学附属病院)<sup>3)</sup>、手術+放射線分割拡大照射+TMZ、手術+定位放射線治療+LAK 療法、定位放射線治療+ウイルス療法(東京大学附属病院)<sup>4)</sup> が各 1 例で、緩和治療のみが 5 例であった(図 2)。

次に、典型的な症例を提示する。

症例 1 27 歳女性で、NF1 を合併していた。2008 年 4 月、右麻痺、失語症で発症し、他の大学病院で手術(生検術)を受けた。病理組織診断は、AA であり、放射線治療後当院(横浜市立大学附属病院)へ紹介となった。以後、TMZ を 4 週毎に投与したが、2010 年 10 月左前頭葉から側頭葉に再発し、12 月末に手術施行。病理診断は GB。2011 年 1 月下旬より、当院の倫理委員会の承認を経て、Beva を 4 コース使用した。同年 4 月末期状態となり、在宅治療となり、5 月自宅で死亡。下に TMZ 開始時からの画像と術前の画像、Beva 開始時、末期状態になったときの画像と KPS を示す(図 3)。

この症例では、Beva 投与後、腫瘍の造影領域は増大したが ADL の低下は妨げられ、末期状態なり死亡する直前まで ADL は保持されていた。結果として、生存期間は他の治療(例えば TMZ だけ)よりは 2 ヶ月程度延長したものと考えられた。

症例 2 は、38 歳男性。2004 年 5 月 痙攣発作にて発症。他院にて右側頭葉の腫瘍を部分切除。診断は、AOA で 19qLOS(+), 1pLOS(-)。当院へ紹介され、PAV 療法を施行。2010 年 1 月に再発。TMZ を開始するも、enhanced area がやや増大したため、2 月、亜全

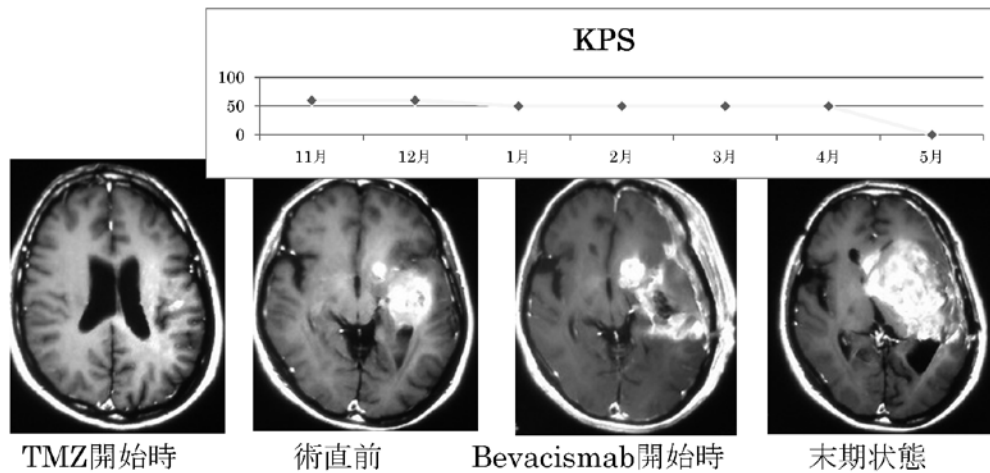


図 3.

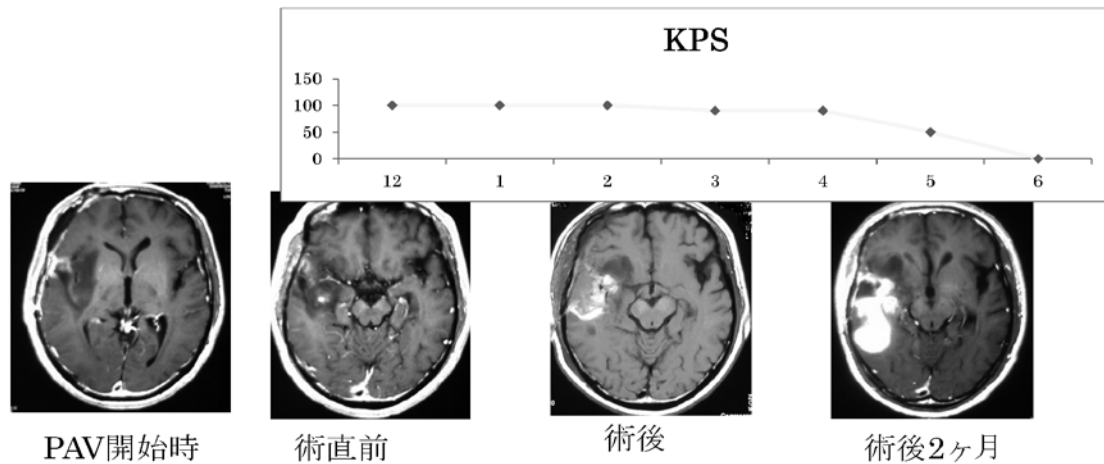


図 4.

摘術施行。術後、側頭葉の腫瘍が急速に増大したため、5月再度手術を施行。術後、左片麻痺となる。術後、放射線治療を施行するも、小脳に再発し、7月死亡。2004年PAV療法前、2010年2月再発時、2010年3月再発に対する術後、5月再度手術直前のそれぞれ造影MRI画像とKPSを示す(図4)。

症例3は、58歳男性。2009年9月、左不全麻痺にて発症。MRIにて右前頭葉に造影病変を認め、全摘術施行。術後、放射線治療、TMZ+IFN $\beta$ 施行。麻痺は消失し、職場復帰。2010年1月に再発し、大阪大学附属病院にてWT1療法を施行。腫瘍の増勢止まらず、在宅医療とし、4月自宅で死亡(図5)。

画像は、初発時、初発時術後、WT1ワクチン開始時直前、WT1ワクチン終了時の造影T1WI示す。この症例では、再発後にWT1ワクチン治療を選択し、

ワクチン適合例と判定されたものの再発腫瘍の増勢は止めることはできず、死亡に至ったが、KPSは死亡2ヶ月前まで100%に保たれていた。

症例4は63歳男性。2003年9月水頭症症状にて発症。松果体に腫瘍が認められ、他院にて神経内視鏡にて生検。GBの診断で、当院紹介され、放射線治療、化学療法施行(CBDCA+ET)<sup>5)</sup>。2006年よりTMZ施行。CRとなったが、2010年10月両側視床に再発。TMZ増量+IFN $\beta$ 施行。2011年5月にはCRとなっており、現在に至っている。

この症例は、化学療法の著効した症例である。最初のCarboplatin(CBDCA)+Etoposide(ET)の段階から奏功し、TMZに変更してからも効いていたが、漸減し、中止していたところ、両側の視床に再発を来した。これに対して、TMZの量を200mg/m<sup>2</sup>とし、

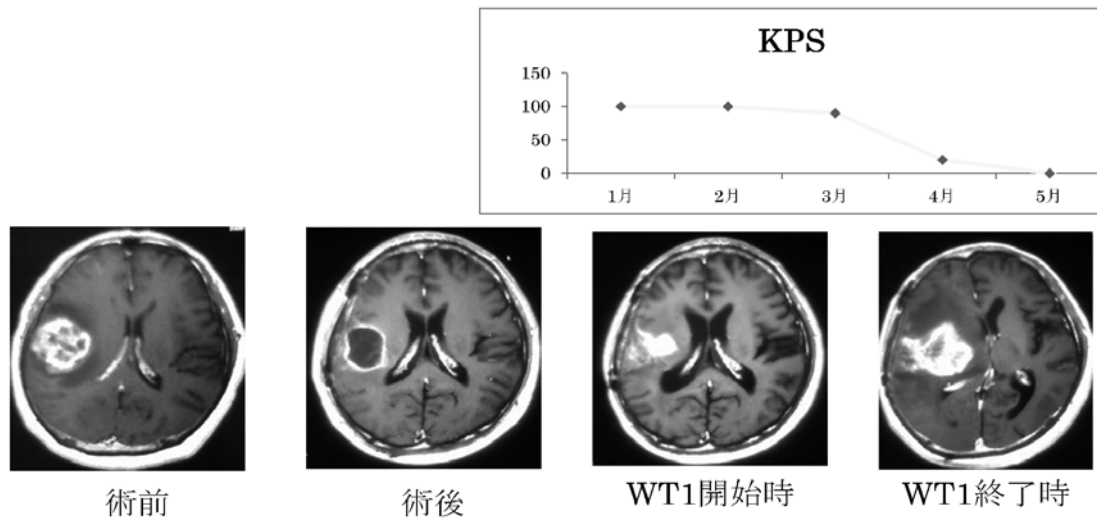


図 5.

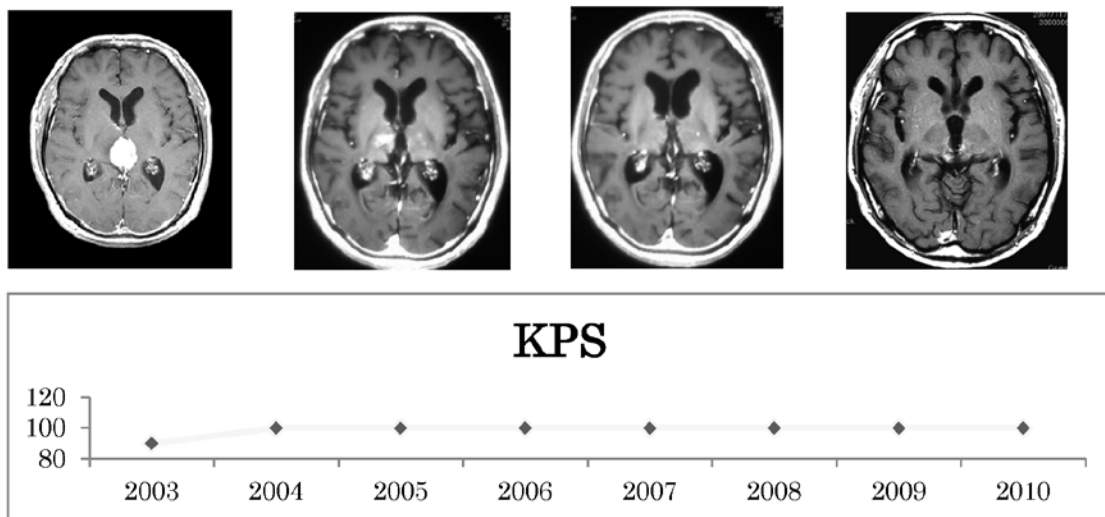


図 6. 症例 4 の画像 (造影 TIWI-MRI) と KPS

interferon $\beta$  を加えたところ再び CR となり、現在に至っている。

**【考察】**

再発悪性グリオーマに対しては、現在のところ、「標準治療」が存在しない。個々の症例毎に各施設で様々な治療が行われているのが現状と考えられる。これは、再発悪性グリオーマを結局治癒させることは不可能であることことに起因するが、明らかに生存期間の延長が期待できる治療も確立されていない。そうであるとすれば、存命中は、KPS をできるだけ高くする治療が適切な治療ということになるのではないかと考えられる。このような観点に立つと、

一つの試みであるが、再発後の治療選択として、 $KPS \times \text{予想される生存日数} = Z$  が最大となる治療法を選択するのが良いのではないかと考えた。これは数式にすると

$$Z = \int f(x) dx$$

となり、 $f(x)$  はそれぞれの治療法によって異なる関数である。

結局のところ、最大の  $Z$  を得るためには、生存期間を出来るだけ延長し、死の直前まで KPS を高く保つ治療法が望まれる。障害を負って低い KPS のまま長く生かせることは避けねばならない。そういう観



図 7. KPS と生存日数の曲線

点からすると、呈示した症例では、もちろん症例 4 が最も良い訳ではあるが、これは理想型ですべてこうなるわけではない。将来的にはこうした形になることが悪性グリオーマでは望まれるが、今は研究段階にすらない。症例 1 では、再手術により左麻痺を生じてしまったが、これは最も避けるべきことであった。症例 2 では、Beva が ADL という点だけみると奏功した例と考えられる。症例 3 は、新しい治療法の一つである WT1 ペプチドワクチンに賭けたわけであるが、横浜から大阪まで通ってワクチン接種を受けるのは大変な苦勞をしいることになった。この症例では残念ながら生存期間の延長は果たせなかったが、WT1 ワクチン全体の試験結果をみると悪くない成績と考えられるので、再発後の選択肢として、あるいは、初期治療後の選択肢として試みられてよいのではないかと考えられる。いずれにせよ、再発悪性グリオーマを治癒させることは現状では不可能であり、その観点に立って治療を選択しなければならぬのであるが、症例 4 のように非常に治療に奏功する例も稀ながら存在する。こうした稀な奏功例をよく検討し、何が治療を奏功させたのか、その原因を究明することは悪性グリオーマを根治させることに繋がる可能性がある。悪性グリオーマの治療は、他の癌腫に比べて遅れていることは間違えない。GB の生存期間は 30 年前とさほど変わっていない。他の癌、例えば慢性骨髄性白血病 (CML) では、メシル酸イマチニブの登場後、生存期間の大幅な延長をみた。これは、腫瘍発生のメカニズムが解明されたことによる大きい。グリオーマにおいても例えば pilocytic astrocytoma の BRAF 融合遺伝子の発見など、腫瘍発生のメカニズムが明らかになった例もみられつつある。しかしながら、primary GB では 10 年前とほとんど変わっていない。悪性グリオーマの大半を占める primary GB では同時に数個の遺伝子異常

が認められる<sup>6)</sup>。しかし、primary GB が発生するときに何故数個の遺伝子異常が同時に起こるのか、それは不明である。何か一つの引き金が、数個の遺伝子異常を惹起していると考えたいところだが、今のところの「引き金」は見つかっていない。この「引き金」が見つかれば、それを標的にした治療法の開発に繋がるものと期待される。

#### 【文献】

- 1) Yoshino A, Tashiro S, Ogino A, Yachi K, Ohta T, Fukushima T, Watanabe T, Katayama Y, Okamoto Y, Sano E, Tsumoto K. Gene expression profiles predicting the response to IFN- $\beta$  and a combination of temozolomide and IFN- $\beta$  in malignant gliomas. *Int J Oncol.*; 39: 529-42. 2011
- 2) Kreisl TN, Zhang W, Oda Y, Shih JH, Butman JA, Hammoud D, Iwamoto FM, Sul J, Fine HA. A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma. *Neuro Oncol.* 13: 1143-1150., 2011
- 3) Izumoto S, Tsuboi A, Oka Y, Suzuki T, Hashiba T, Kagawa N, Hashimoto N, Maruno M, Elisseeva OA, Shirakata T, Kawakami M, Oji Y, Nishida S, Ohno S, Kawase I, Hatazawa J, Nakatsuka S, Aozasa K, Morita S, Sakamoto J, Sugiyama H, Yoshimine T. Phase II clinical trial of Wilms tumor 1 peptide vaccination for patients with recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 108: 963-971., 2008
- 4) Todo T. Oncolytic virus therapy using genetically engineered herpes simplex viruses. *Front Biosci.* 2008 Jan 1; 13: 2060-4. Review.
- 5) 菅野 洋、佐藤秀光、林 明宗、小野敦史、伊藤 進、山本勇夫：悪性グリオーマに対する CEI (Carboplatin+Etoposide+IFN  $\beta$ ) 療法の治療

成績. *Neuro-Oncology* 15 (2) 41-44, 2005

- 6) 菅野 洋：脳腫瘍の遺伝子診断-現状と未来-.  
日本臨床増刊号 新時代の脳腫瘍学 298-302,  
2010, 日本臨床社

# Roles of L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine PET in GKRS for Recurrent Malignant Gliomas: A Case-Matched Study

## Did the Utility of L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine PET improve Treatment Results of GKRS in Patients with Recurrent Malignant Gliomas? A Case-Matched Study

### L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine PET の利用で再発悪性神経膠芽腫のガンマナイフ治療成績は向上したか？ A Case-Matched Study

Katsuta Hospital Mito GammaHouse, Hitachi-naka, Japan<sup>1)</sup>, Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan<sup>2)</sup>, Department of Neurosurgery, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine, Tokyo, Japan<sup>3)</sup>, Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Sciences, Kyoto, Japan<sup>4)</sup>, Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan<sup>5)</sup>, Clinical Research Center, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan<sup>6)</sup>

Masaaki Yamamoto, M.D.,<sup>1,2)</sup>, Tadashi Nariai, M.D.,<sup>3)</sup>, Toshiya Momose, M.D.,<sup>3)</sup>, Yoji Tanaka, M.D.,<sup>3)</sup>, Takuya Kawabe, M.D.,<sup>1,4)</sup>, Yasushi Nagatomo, M.D.,<sup>1)</sup>, Kiichi Ishiwata, Ph.D.,<sup>5)</sup>, Kenji Ishii, M.D.,<sup>5)</sup>, Yasunori Sato, M.D., Ph.D.,<sup>6)</sup>, Bierta E. Barfod, M.D.,<sup>1)</sup>

勝田病院水戸ガンマハウス、東京医科歯科大学 医学部附属病院 脳神経外科、  
東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム、千葉大学医学部附属病院臨床試験部

山本 昌昭、成相 直、百瀬 俊也、田中 洋次、川辺 拓也、  
長友 康、石井 賢二、石渡 喜一、佐藤 泰憲

Key words : malignant gliomas, recurrence, methionine PET, radiation therapy, radiosurgery, gamma knife

#### 【Introduction】

We describe how L-[methyl-<sup>11</sup>C]methionine (<sup>11</sup>C-Met) PET can be applied to GKRS and improve treatment results in patients with recurrent malignant gliomas.

#### 【Patients】

This was a retrospective study using a database including 76 patients who underwent GKRS for recurrent malignant gliomas; grade III in 35 and grade IV in 41. Among the 76 patients, <sup>11</sup>C-Met PET was used in 23 (<sup>11</sup>C-Met-PET[+] group) and was not used in other 53 (<sup>11</sup>C-Met-PET[-] group). Because there was considerable

bias in clinical factors between the two groups, a case-matched study was conducted. Using a propensity matching method, 19 patients were selected for the two groups and the median survival times (MSTs) were compared between the two groups. A p-value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

#### 【Results】

There was a significant post-GKRS MST difference between the two diagnostic procedure groups, 14.3 months in the <sup>11</sup>C-Met-PET[+] group and 8.2 in the <sup>11</sup>C-Met-PET[-] group (p=.0467).

**【Conclusion】**

Our results demonstrate that the utility of  $^{11}\text{C}$ -Met PET may improve treatment results by selecting the most appropriate malignant glioma candidates for GKRS.

# 小児急性リンパ芽球性白血病に対し 全脳照射療法後に発症した二次性頭蓋内髄膜腫の1例

## Secondary intracranial meningioma long after intracranial irradiation for acute childhood leukemia: a case report

帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科

後藤 芳明、山田 創、山田 昌興、中口 博、保谷 克巳、村上 峰子、松野 彰

### I. はじめに

放射線照射療法は様々な悪性腫瘍に対して施行されており、化学療法、手術療法と組み合わせて施行することで、患者の予後延長に対して重要な役割を担っている。小児急性リンパ芽球性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) に対しても、予防的全脳放射線照射療法が施行されている。ALL 患者の予後が改善し、長期生存が可能となったため、神経膠腫、肉腫、髄膜腫の二次性脳腫瘍の合併症例が報告されるようになった。今回小児 ALL にて予防的全脳照射療法 25 年後に多発性脳腫瘍を発症した 1 例を経験したため、過去の文献より放射線照射後の多発性脳腫瘍を呈した患者の検討を加え、これを報告する。

### II. 症例

〈患者〉 28 歳女性

〈主訴〉 頭痛、悪心

〈現病歴〉 2011 年 3 月頭部打撲時に頭部 CT を施行さ

れた際には左前頭円蓋部に 1cm 程度の腫瘍性病変を認めるのみであり、経過観察となった。6 カ月後に頭痛、悪心症状の出現あり、CT 施行したところ、左前頭円蓋部腫瘍性病変は 6cm 大まで増大しており、当院紹介となる。

〈既往歴〉 25 年前に ALL 治療にて抗がん剤投与および全脳放射線照射施行され、寛解していた。

〈来院時神経所見〉 頭痛、悪心症状あり。意識はほぼ清明。明らかな麻痺はなし。

〈画像所見〉

術前頭部 CT にて左前頭円蓋部病変を認め、MRI FLAIR 画像にて左前頭円蓋部病変および、右前頭蓋底病変および右中頭蓋底病変を認める (Figure1)。

〈手術所見〉 症状の原因と考えられる 6cm 大の左前頭円蓋部腫瘍に対し CTnavigation 下に手術施行した。仰臥位、3 点ピン固定。両側冠状皮膚切開にて正中やや対側に及ぶ左前頭開頭を置いた。硬膜は前頭蓋底方向を基部としてコの字型に切開した。腫瘍は左前頭円蓋

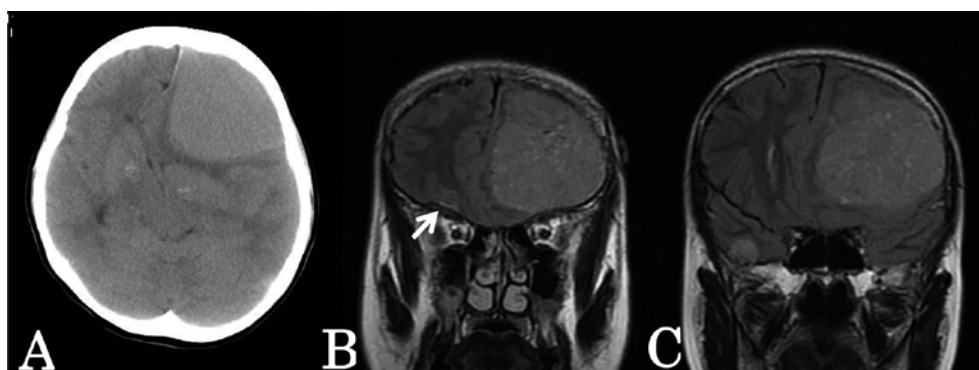


Figure 1. 術前頭部画像

A : 単純頭部 CT ; 左前頭円蓋部病変を認める。

B : MRI FLAIR 画像 ; 右前頭蓋底病変 (矢印) および左円蓋部病変を認める。

C : 右中頭蓋底病変および左前頭円蓋部病変を認める。



部に強く癒着し、剥離困難な部分は腫瘍残存した。また架橋静脈を巻き込んでいる部分は僅かに残したが、それ以外は全摘出した。腫瘍と正常脳組織の境界明瞭な弾性硬の白色腫瘍であった。

〈病理所見〉腫瘍は whole formation を示す領域と higher cellularity を示す領域が認められ一部 necrosis を認めた。Mitosis は 2~3 個/10 病変、Ki-67 index 20% であった。

以上より atypical meningioma と診断した。

〈術後経過〉術後神経脱落症状なく退院した。残存 2 病変は外来 follow している。

### Ⅲ. 考察

小児期放射線照射後髄膜腫が初めて報告されたのは、1953 年であった<sup>1)</sup>。

小児 ALL に対して予防的頭蓋内放射線照射療法は ALL 治療の一環として行われており、この治療にて ALL 患者の 95-98% が治癒している<sup>2)</sup>。

頭蓋内放射線治療により患者の予後が改善し、長期生存例が増加することで、二次性に髄膜腫、神経膠腫、肉腫、海綿状血管腫などが発生する症例も多く報告されてきた<sup>3)</sup>。

自然発症の髄膜腫は、一般的には良性腫瘍であり、全頭蓋内腫瘍のうち約 20% を占めている。発症のピークは 45 と 55 歳の二峰性であり、女性優位に発症する(男性:女性=1:2)<sup>4,5,6,7)</sup>。WHO 分類としては、grade1~3 までであり、grade1 の benign meningioma が、全髄膜腫のうち 78% を占め、grade2 の atypical meningioma が 20%、残り 2% が grade3 anaplastic meningioma となっている<sup>8)</sup>。

一方二次性髄膜腫は、20-30 代の若年層に好発し、男女差は明らかではない。組織型の分布としては、自然発症型と比較して grade2, 3 の割合が上昇している<sup>10,11)</sup>。発症頻度としては、長期経過観察中にプラトーに達することなく上昇傾向を示しており、照射後に 20 年以上の長期経過ののちに発症する例も稀ではない。また、放射線照射量と髄膜腫発症率にも正の相関がみられている<sup>2,10)</sup>。

多発性髄膜腫として発見されるものもあり、P.strojan らは 126 例の 2 次性髄膜腫のうち、10 例(8%) に多発性髄膜腫が見られたと報告している<sup>9)</sup>。また、多発性髄膜腫の発症率は 16% 程度であると示している報告もある<sup>10)</sup>。

多発性腫瘍の場合、各々の組織型が異なっているものもあり、必ずしも全てが同一組織の腫瘍ではない。多発性髄膜腫においても全てが増大傾向を示す訳ではなく、全てを外科的に切除する必要はない<sup>2,9)</sup>。

小児 ALL に対して全脳放射線治療を行った場合、二次性脳腫瘍が発症するリスクがある。特に二次性髄膜腫に関しては、20 年以上の長期経過を経て合併

する可能性があり、またその割合は生存期間とともに増大するため長期 follow up が必要である。合併した髄膜腫の全てが手術適応となるわけではないが、二次性髄膜腫は自然発症型と比較して atypical, anaplastic type の割合および再発率も高いため follow-up をしていく必要がある。

### 文献

- 1) Mann I, Yates PC, Ainslie JP. Unusual case of double primary orbital tumour. Br J Ophthalmol. 1953; 37: 758-762.
- 2) Joanna Banerjee, Eija Paakko, Marika Harila, Riitta Herva, Juho Tuominen, Antero Koivula, Marjatta Lanning, and Arja Harila-Saari. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. Neuro-oncology. 2009, 543-549.
- 3) Niranjana A, Kondziolka D, Lunsford LD, et al. Neoplastic transformation after radiosurgery or radiotherapy: risk and realities. Otolaryngol Clin North Am. 2009, 42: 717-729
- 4) Gautier-Smith PC, et al. Parasagittal and falx meningiomas. Butterworth, London 1970
- 5) Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, et al. 'Malignancy' in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. Cancer 1999; 85: 2046-2056.
- 6) Eriks Lusi and David H. Gutmann. Meningiomas: an update. Current Opinion in Neurology 2004, 17: 687-692
- 7) Bondy M, Ligon BL. Epidemiology and aetiology of intracranial meningiomas: a review. J Neurooncol 1996; 29: 197-205
- 8) J. Willis, C. Smith, J.W. Ironside, et al. The accuracy of meningioma grading: a 10-year retrospective audit. Neuropathology and Applied Neurobiology 2005, 31: 141-149
- 9) P. Strojjan, M. Popovic, et al. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: Report of five cases and review of the literature. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2000. 48: 65-73
- 10) Kevin O. Lillehei, Andrew M. Donson, B. K. Kleinschmidt-DeMasters Radiation-induced meningiomas: clinical, cytogenetic, and microarray features Acta Neuropathol 2008. 116: 289-301
- 11) Perry A, Louis DN, Budka Scheithauer BW, von Deimling A Meningiomas. In WHO classification of tumours of the central nervous system. IARC Press, Lyon, 2007: 164-172

## 腫瘍出血を起こした高齢者小脳髄膜腫の一例

### A case of cerebellar meningioma with peri-tumoral hemorrhage in elderly patient .

東邦大学医学部脳神経外科学講座

根本 匡章、宮崎 親男、原田 雅史、福島 大輔、梶田博之、  
野本 淳、近藤 康介、原田 直幸、周郷 延雄

Key words : tumoral hemorrhage, meningioma, elderly patient

#### Abstract

We report a rare case of cerebellar convexity meningioma with peri-tumoral hemorrhage. A 77-year-old male presented with suddenly disturbance of consciousness. He has been diagnosed as an asymptomatic cerebellar convexity meningioma by another hospital. Computed tomography (CT) scan showed a rim of hematoma around cerebellar tumor and slightly hydrocephalus originated from 4th ventricle obstruction. An emergency intracranial decompression through hematoma evacuation and tumor resection was performed. The pathological finding showed meningothelial meningioma. Despite of the emergency operation, Glasgow Outcome Scale (GOS) was vegetative survival (VS) at 2 months after the surgery. Progression of the magnetic resonance imaging (MRI) studies and current brain screening have led to a remarkable innovation of detecting the asymptomatic meningioma. We consider the tumoral hemorrhage after the diagnosis of asymptomatic meningioma will increase and especially elderly patient could have serious disability.

#### 【はじめに】

近年、画像撮影機器および脳ドックの普及により偶然に無症候性髄膜腫が発見される機会が増加している<sup>1)</sup>。しかし、無症候性髄膜腫についての治療指針や自然経過についての報告は散見されるが、依然不明な点も多い<sup>1-6)</sup>。また、高齢者における無症候性髄膜腫は、その体力的側面から、手術摘出は勧められないのが現状である。今回われわれは、経過観察中に腫瘍出血により、重篤な経過をたどった高齢者小脳髄膜腫の一例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

#### 【症例】

77歳 男性

(主訴)意識障害

(現病歴)以前より近医で小脳の髄膜腫を指摘されていたが、高齢であること、無症状であることから手術適応がないと診断され経過観察されていた。その後経時的な MRI 検査にて腫瘍の増大はなく症状も安定し経過していたが、夕食中突然の意識障害が出現し、当院へ救急搬送となった。

(来院時神経学的所見)

意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) III-200、Glasgow Outcome Scale (GOS) 4 (E1 V2 M1)、瞳孔径は 2mm で両側は認めなかった。呼吸は失調性呼吸を呈していた。

(画像所見)来院時頭部 CT では、右小脳半球の腫瘍性病変およびその周囲の出血が認められた。出血は第 4 脳室に穿破を認めたものの軽度な水頭症に留まっていた (Fig1)。

半年前に近医で施行された頭部 MRI では、右小脳髄外に T1WI で isointensity (Fig2a)、T2WI では isointensity (Fig2b) の均一に造影される腫瘍が認められた (Fig2c)。

#### 【手術および臨床経過】

当院搬送後、すぐに気管内挿管され呼吸器管理となった。同日緊急手術を施行し、右小脳の血腫除去および腫瘍摘出術を行った。腫瘍は血腫に覆われて存在しており、摘出は容易であった。腫瘍付着部はどの部位とも付着しておらず、発生部位は確認できなかった。

術後 1 週に気管切開を施行し、呼吸器管理を継続した。術後 2 週で呼吸器離脱後は経管栄養を行い全身状態は落ち着いた。しかし、発症後 2 ヶ月で意識レベルは JCS II-30 まで改善したものの、全介助を要

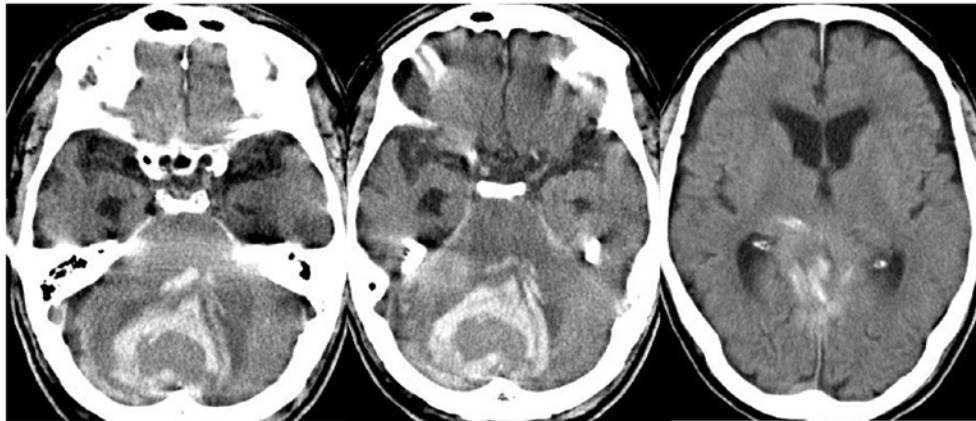


Figure 1. 来院時 CT

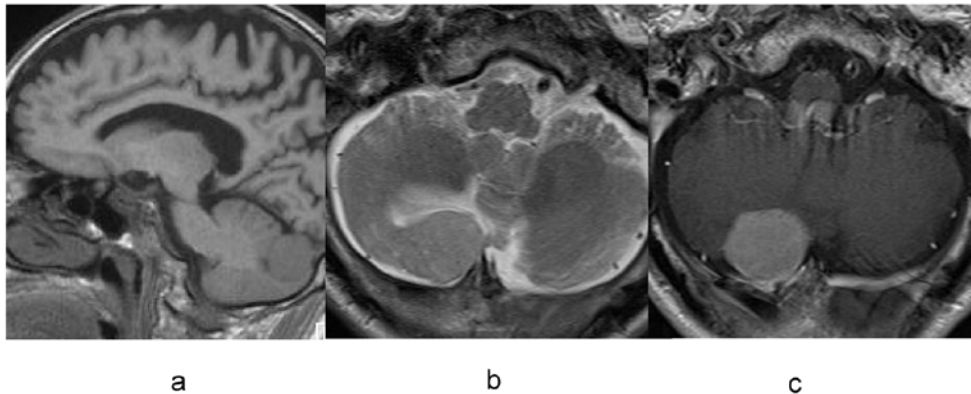


Figure 2. 発症前の近医での MRI

a : T1WI    b : T2WI    c : 造影 MRI

し GOS (Glasgow Outcome Scale) で Vegetative survival (VS) であった。その後、療養型病院へ転院となった。

#### 【病理所見】

血腫の局在は腫瘍外が主体であった (Fig3a)。腫瘍細胞は異型性の乏しい紡錘型細胞からなり、whorl formation を示していた (Fig3b)。核の分裂像は乏しく、砂粒体がわずかに認められ、Meningothelial meningioma と診断された (Fig3c)。

#### 【考察】

無症候性髄膜腫は脳ドックや不定愁訴の精査などにより偶然発見された、または何らかの症状があったにしても、その腫瘍性病変に起因するとは考えにくい画像上髄膜腫を疑わせる腫瘍と定義されている<sup>13)</sup>。脳ドックガイドラインにおける無症候性脳腫瘍に対する治療指針は、髄膜腫とみられる病変が発見された場合、蝶形骨縁内側型の腫瘍以外は、MRI で

経過観察するとしている<sup>6)</sup>。MRI を施行する間隔は当初 6 ヶ月ごと 2 回、以後年 1 回の経過観察を行うことが勧められている。経過観察中に腫瘍の増大傾向あるいは個々の特殊な事情があれば、年齢、局在、手術リスクなどを考慮したうえで患者に十分に説明し、理解を得て治療を行うのが望ましい<sup>6)</sup>。

しかし、無症候性髄膜腫の自然経過については依然不明な点も多い<sup>1-6)</sup>。髄膜腫のように組織学的に良性腫瘍が出血をきたすことは稀とされている一方で、脳卒中様に発症した髄膜腫の出血の報告が散見される<sup>7-10)</sup>。出血部位は腫瘍内出血よりも髄膜栄養血管の破綻によるくも膜下出血が多いと報告されている<sup>11)</sup>。腫瘍出血の機序としては、腫瘍の増大に伴い栄養血管の肥大拡張により血管壁が脆弱化することで破綻するもの、腫瘍内に存在する異常血管の破綻によるもの、腫瘍増大に伴い腫瘍周囲の静脈や静脈洞の圧迫閉塞によるもの、外傷によるものが挙げられている<sup>7,9,12)</sup>。本症例は術中所見より、脆弱化した栄

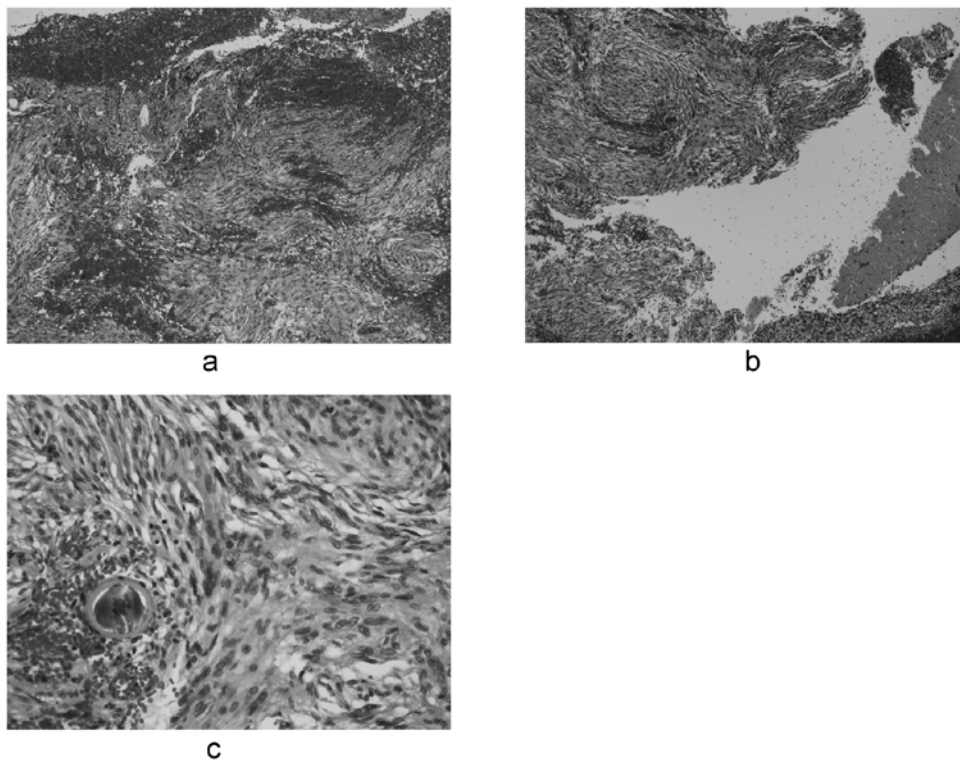


Figure 3.

a : H-E x100    b : H-E x100    c : H-E x400

養血管が破綻し、腫瘍外出血をきたしたものと推測された。

今回の症例は、無症候性髄膜腫の画像所見を呈し、77歳と高齢であったため、定期的な画像検査で経過観察となっており、初診医の治療方針に問題はない。しかし、結果的に腫瘍出血によって重大な後遺症が残存した。画像撮影機器や脳ドックの普及が進む中、偶然に無症候性髄膜腫が発見される機会が増加するのは必至である<sup>1)</sup>。そのため今後髄膜腫と診断され、経過中に腫瘍出血にて脳卒中となる症例は増えるものと推測される。今回の症例から腫瘍出血を起こした場合、特に高齢者は重篤な後遺症が残存する可能性が高いと考えられ、無症候性髄膜腫の経過を診る上で、常に念頭に置くべき病態のひとつであろう。

**【結語】**

無症候性髄膜腫であっても稀に腫瘍出血をきたし重篤化することがあり、慎重な経過観察が必要である。

**【文献】**

1) Kuratsu J, Koehi M, Ushio Y: Incidence and clinical features of asymptomatic meningioma. J Neurosurg

92: 766-770, 2000

2) Frisching RP, Fischer A, Peters R, et al: Growth rate of incidental meningiomas. J Neurosurg 73: 545-547, 1990  
 3) Nakamura M, Roser F, Michel J, et al: The natural history of incidental meningiomas. Neurosurgery 53: 63-70, 2003  
 4) Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K, et al: Natural history elderly patients with asymptomatic meningiomas. J Neurol Neurosurg psychiatry 68: 35-28, 2000  
 5) Olivero WC, Lister JR, Elwood PW: The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. J Neurosurg 83: 222-224, 1995  
 6) 寺本 明、有田憲生、嘉山孝正、他：無症候性髄膜腫瘍、腫瘍性病変の対応、脳ドックガイドライン、脳ドック学会、東京、2003、pp74-75  
 7) Bosnjak R, Derham C, Popovic M, et al.: Spontaneous intracranial meningioma bleeding; clinicopathological features and outcome. J Neurosurg 103: 473-484, 2005  
 8) Martinez-Lage JF, Poza M, Martinez M, Esteban JA,

- et al: Meningiomas with haemorrhagic onset. *Acta Neurochir(Wien)*110: 129-132,1991
- 9) Okuno S, Touho H, Ohnoshi H, et al: Falx meningioma presenting as acute subdural hematoma: case report. *Surg Neurol* 52: 180-184, 1999
  - 10) Wakai S, Yamakawa K, Manaka S, et al: Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor: its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 10: 437-444, 1982
  - 11) 吉岡宏幸、佛川哲二、加藤幸雄、他：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
  - 12) Lefrance F, Nagy N, Dewitte O, et al : Intracranial meningioma revealed by non-traumatic subdural haematomas: a series of four cases. *Acta Neurochir (Wien)*143: 977-982, 2001
  - 13) 羽柴哲夫、丸野元彦、橋本直哉、他：無症候性髄膜腫治療におけるデータベースの活用. *脳神経外科速報* 15: 1143-1149, 2005

# 慢性骨髄性白血病患者に合併した急性硬膜下出血の一例： 急性転化あるいはダサチニブの関与があるのか

## A case of acute subdural hematoma with chronic myeloid leukemia (CML): What is concerned with bleeding, blast crisis of CML or medication of dasatinib?

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、藤井 清孝

Key words : 慢性骨髄性白血病、急性硬膜下出血、ダサチニブ

### 【はじめに】

各がん領域で、分子標的薬が治療の中心を担う疾患が増加してきている。その治療効果による生存期間の延長に伴い、がん転移の問題も表在化してきたが、長期的側面からは不詳な面も多い。今回、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) を分子標的薬加療中に合併した、脊髄硬膜内髄外血腫の一例を経験した。その出血の原因には CML の持つ疾患特有の急性転化の影響のみならず、分子標的薬が一因となりうる結果であったため、今後益々増加が予測される分子標的薬の使用について、負の一面としての警鐘を含め報告する。

### 【症例】

28歳男性。家族歴、既往歴には特記事項なし。

2011年1月末から、39°C台の発熱、腹痛と感冒様症状が出現し、近医受診。血算所見に白血球数 (WBC) が 470,000/ $\mu$ l、Hb 8.4g/dl と異常を認め、当院血液内科へ紹介となる。

骨髄生検の結果、病理組織学的に著しい過形成を示す所見で、骨梁間のほぼ全域を骨髄球系細胞が占め、赤芽球系は小さなクラスター状に抑制されており、巨核球にも軽度の異型を認めていた。また骨髄球系では未熟な骨髄球系細胞から芽球腫細胞、文葉した成熟骨髄球系細胞まで認められるものであり、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) が診断された。また腹部 CT では著明な脾腫が確認された。よって直ちに CML に対する治療が開始となり、2月11日より imatinib (400mg/day) が投与され、3月14日の採血では WBC 140,000/ $\mu$ l まで数値の改善を得た。

しかし4月2日に発熱、腹痛と症状が再燃。その

際、WBC 590,000/ $\mu$ l と再上昇があり、CML 増悪と細菌性肺炎合併のため再入院となる。4月7日より imatinib 耐性 CML 診断下に dasatinib (100mg/day) に内服薬を変更し、以後外来通院加療となる。

ところが8月9日頃から頭痛、嘔吐症状が出現し、同月11日に夜間救急搬送。WBC 421,000/ $\mu$ l と再上昇を認め、血液内科への再々入院となる。その際に頭痛精査目的に施行された MRI では、頭蓋内には特に異常はないものの、頸髄における C1-C3 レベルでの硬膜内髄外病変を指摘された (Fig.1A)。なお患者は時折 dasatinib の怠薬もあったとのことで、入院後は連日内服継続となる。頸部病変に対しては保存的経過観察となるも、同月19日には不整脈と呼吸障害が出現し、追加された MRI 画像上では、小脳へも病変が波及し、頸髄圧迫所見も強くなっていた (Fig.1B,C)。そのため手術に備え、血液生化学検査も追加したが、DUKE 2.0 ほか、血小板や凝固機能系には異常値がないことが確認できたため、脳幹圧迫症状解除による救命目的に手術適応を判断とした。

術中所見では、後頭骨を大孔まで解放し、C1 laminectomy を追加後、硬膜を切開すると、その直下からは硬膜下血腫が噴出した。なお MRI で腫瘍状の形成を成すものは粘稠黒色調の血腫であった。これらを病理検体として提出の上、血腫除去を十分に行い、止血した (Fig.2A)。病理組織学的には、blood clot と炎症性滲出物が中心となり、骨髄球細胞の混在と核腫大を伴う blastic cell からなるものであり (Fig.3)、免疫組織学所見には、myeloperoxidase (MPO) が部分的に陽性を示し、MIB-1 もその部分に一致して高値であった (Fig.4)。結果、骨髄生検で得た病変と同様のものであることが診断され、CML 転移による出血が最も考えられた。

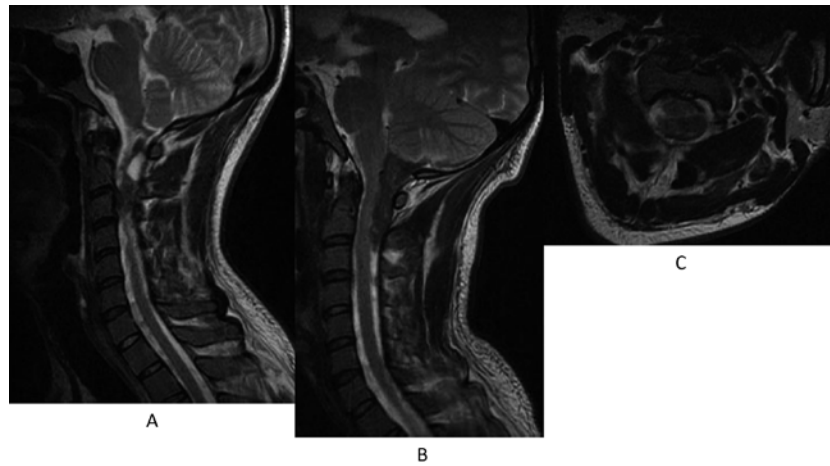


Fig.1  
A: MRI T2WI(sagittal image); 2011/08/12  
B: MRI T2WI(sagittal image); 2011/08/16  
C: MRI T2WI(axial image); 2011/08/16

Figure 1.

A : MRI T2WI (sagittal image) ; 2011/08/12 ; C2 level で腫瘍性病変が確認される。  
B : MRI T2WI (sagittal image) ; 2011/08/19 ; 小脳下面から C3 level へ病変波及。  
C : MRI T2WI (axial image) ; 2011/08/16 ; 硬膜内髄外腫瘍による頸髄圧迫所見。

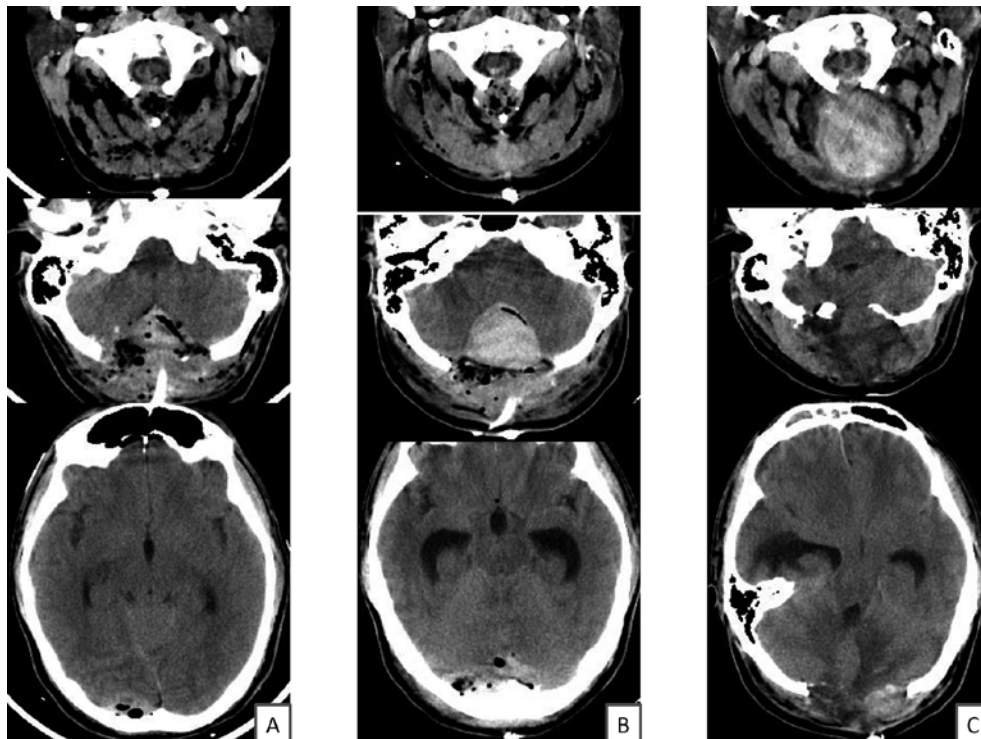


Figure 2.

A : CT; 2011/08/19, post operation ; 血腫は解除されている  
B : CT; 2011/08/20, 8 hours after operation ; 血腫除去部に硬膜下および硬膜外血腫の発生。  
それらによる閉塞性水頭症の出現。  
C : CT; 2011/08/25 ; 皮下出血の持続および重度の脳腫脹。

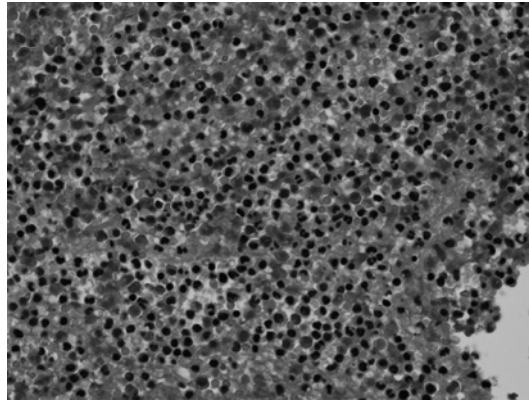


Figure 3.

H.E.染色; Blood clot、炎症性滲出物と骨髄球細胞の混在を認める。  
核腫大を伴うblastic cellが存在している。

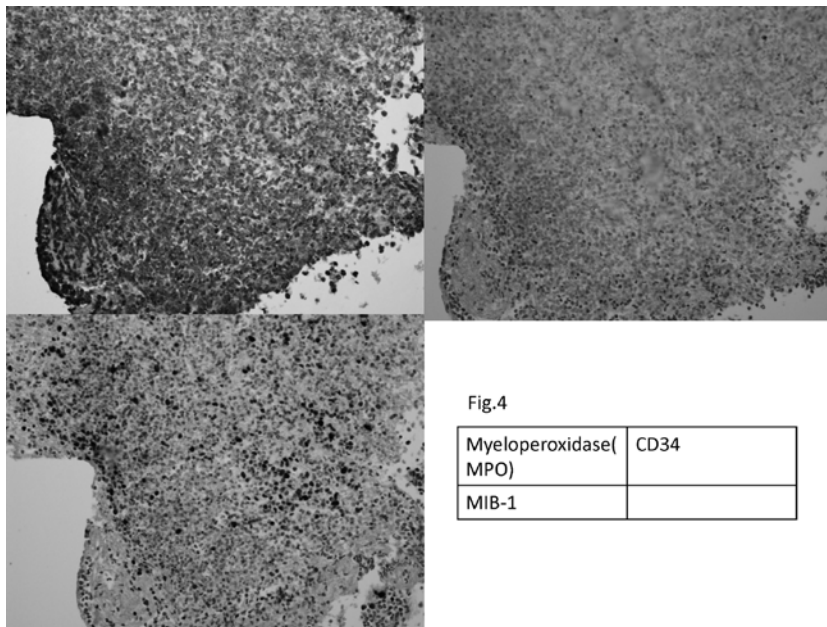


Fig.4

Myeloperoxidase(MPO)	CD34
MIB-1	

Figure 4.

myeloperoxidaseがfocalに陽性、MIB-1もその部分に一致して高値を示す。

術直後には、頭痛の改善やバイタルサインの安定を得たが、次第に創部からの皮下出血が多量となり、傾眠傾向が出現した。そのため術後 8 時間で CT を追加したところ、術部への硬膜下および硬膜外血腫の貯留を認めており (Fig.2B)、再手術を要した。しかし手術所見は初回手術と全く異なるものであり、皮膚、筋肉とあらゆる部位からの出血傾向が顕著となり、十分な輸血下にも出血コントロールが不可能な状態であった。結果、術後 7 日目に脳ヘルニアおよび肺水腫の合併にて死亡転帰に至る (Fig.2C)。

#### 【考察】

CML の発症頻度は 10 万人あたり年間に 1~2 名程度、好発年齢は 30 歳から 50 歳とされる。数年の慢性期の後、移行期を経過、あるいは突然に急性期と呼ばれる急性白血病類似の病態に転化することで、死の転帰を迎え、有効な治療のない時代の生存期間中央値は 3~5 年であった。

CML の病態は、多能性造血幹細胞の腫瘍化により、主に顆粒球が不可逆的に無制限に増殖する疾患であり、その 90% 以上に特異的なフィラデルフィア (Ph) 染色体異常を認めることが特徴である。9 番染色体



と 22 番染色体の相互転座による t(9;22) (q34;q21) で生じ、9 番染色体上の ABL 遺伝子と 22 番染色体上の BCR 遺伝子の融合(キメラ)遺伝子(BCR-ABL 遺伝子)が 22 番染色体上に形成されるものが Ph 遺伝子である。この融合遺伝子から産生される転写産物/翻訳蛋白質は、ABL 遺伝子のものと異なる機能を持っており<sup>1)</sup>、またチロシンキナーゼは蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化する酵素であり、細胞内標的蛋白へのシグナル伝達に関与するが、ABL 遺伝子は SRC 遺伝子群に属するものの、チロシンキナーゼ活性はほとんど認められない。一方 BCR-ABL キメラ蛋白は BCR のもつ重合能力によって 4 量体を形成するため、分子間で相互にリン酸化し、BCR-ABL チロシンキナーゼは常に活性化された状態となる<sup>2)</sup>。この BCR-ABL チロシンキナーゼは細胞内基質や自己をリン酸化し、細胞増殖、形質転換、アポトーシス抑制にかかわる様々な細胞内シグナル伝達を活性化している。よって BCR-ABL チロシンキナーゼ活性は腫瘍化に大きく関与することとなる。

これらの機序の解明より、治療は Ph 陽性 CML 細胞を除去することが 1 つの目標となる。

近年では BCR-ABL チロシンキナーゼを標的とする分子標的治療が第一選択薬とされており、2001 年からは imatinib がその治療に大きく寄与し、CML は分子標的薬が成功した最も代表的な疾患とみなされている。しかし imatinib の反応性と奏効期間は、病期(慢性期/移行期/急性期)に依存していることなどから imatinib に対する耐性の問題も生じてきた。

そこに第 2 世代チロシンキナーゼとして、dasatinib が本邦においても 2009 年 1 月に imatinib 抵抗性の CML に保険診療可能となり、2011 年 6 月からは初発の CML へも適応拡大が認められ、治療に果たす役割が大きくなってきている。

dasatinib の開発目的には、BCR-ABL チロシンキナーゼのみならず、SRC ファミリー、c-KIT、EPHA2、そして PDGFR $\beta$  を標的とするマルチチロシンキナーゼであることが挙げられる。そして imatinib と比較し、in vivo で 325 倍もの腫瘍抑制作用があり、かつ副作用も少ないことが報告されている。その注意すべき副作用には血小板減少と胸水が挙げられている。

dasatinib の作用機序には、トロンビンまたはアデノシン二リン酸による血小板活性化にほとんど影響を与えることなく、SRC ファミリーキナーゼ(SFK)のリン酸化を必要とするコラーゲンまたは Fc $\gamma$ RIIA の架橋によって開始された、血小板シグナリングと機能を強く阻害することが見出された<sup>3)</sup>。よって血小板減少や血小板機能障害による有害事象の一つに出血の合併が生じることが予測される。

今回のような中枢神経系への出血に関する

imatinib や dasatinib の関与を示唆する論文はまだ多くはないが報告されてきている。imatinib 加療中の硬膜下出血合併については、Song ら<sup>4)</sup>が 121 例中 7 例に生じたことを報告し、うち 4 例は病期が急性期であり、出血または疾患により 4 例が死亡転帰であった。また 4 例の手術症例中 2 例の死亡が報告されており、これらからは一旦出血が生じると重篤になりやすいことが示唆される。ほか high dose imatinib での硬膜下出血の症例報告<sup>5)</sup>や、疾患は異なるものの Ph 陽性急性リンパ球性白血病での imatinib, dasatinib 加療中の硬膜下出血例の報告<sup>6)</sup>もあり、副作用として硬膜下血腫への喚起が促されている。

本症例の出血合併に関する考察において、まずは疾患自体の特徴である CML の急性転化の結果として、腫瘍細胞が異常増殖し、赤血球や血小板に作用して、造血機能抑制が生じることで、出血が起こったという観点が考えられる。しかし、それに引き続き、手術後にも出血が持続したことに関しては、dasatinib による有害事象である血小板機能抑制が生じた結果、なお異常な出血傾向が生じた可能性を十分に考慮せねばならない。

今後、このような分子標的薬での加療中に生じた出血合併症例には、脳神経外科領域での手術に際しても十分な注意が必要である。

#### 【結語】

慢性骨髄性白血病(CML)を分子標的薬 dasatinib で加療中に発症した、急性硬膜下血腫の 1 例を報告した。

出血が生じた原因、あるいは出血のコントロールが困難な状況となったことは、CML の急性転化によって引き起こされる出血傾向の影響のみならず、dasatinib による血小板機能阻害が関与した可能性がある。

このような副作用の一面があることを予期するためにも、がん治療に関わる様々な分子標的薬の特性を知ることは、脳神経外科医にとっても重要である。

#### 【参考文献】

- 1) Deininger MW, Goldman JM, Melo JV: The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 96: 3343-3356, 2000
- 2) McWhirter JR, Galasso DL, Wang JY: A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. Mol Cell Biol 13: 7587-7595, 1993
- 3) Gratcap MP, Martin V, Velera MC, et al: The new tyrosine kinase inhibitor and anticancer drug dasatinib reversibly affects platelet activation in vitro and in vivo. Blood 114: 1884-1892, 2009

- 4) Song KW, Rifkind J, Al-Beirouti B, et al: Subdural hematomas during CML therapy with imatinib mesylate. *Leukemia&Lymphoma* 45(8): 1633-1636, 2003
- 5) Kim MS, Lee DH, Lee YR, et al: A case of subdural hematoma in patient with chronic myeloid leukemia treated with high-dose imatinib mesylate. *Korean J Hematol* 45: 73-75, 2010
- 6) Patel SB, Gojo I, Tidwell ML, et al: Subdural hematomas in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving imatinib mesylate in conjunction with systemic and intrathecal chemotherapy. *Leukemia&Lymphoma* 52(7): 1211-1214, 2011

# 組織学的悪性度の異なる multicentric glioma と考えられる一例

## Case report : Multicentric glioma

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

中條 敬人<sup>1)</sup>、泉山 仁<sup>1)</sup>、今泉 陽一<sup>1)</sup>、河面 倫有<sup>1)</sup>、  
中嶋 浩二<sup>1)</sup>、桑島 淳氏<sup>1)</sup>、林 高樹<sup>2)</sup>、田尻 琢磨<sup>3)</sup>

### 【はじめに】

Multicentric glioma (以下 MCG と略す) は 1959 年に Russel, Rubinstein により定義された<sup>12)</sup>。その報告では Multiple glioma (広義) を a) spread via commissural or other pathways, b) spread via cerebrospinal fluid channels, c) local metastatic, d) multicentric tumors に分類されている。前 3 者を Multiple glioma (狭義)、後者を MCG とし、脳実質内やくも膜下腔との連続性を持たず、脳内転移の否定できる異なる脳葉や半球に存在する複数の脳腫瘍と定義した。また、1969 年には Solomon が MCG の組織像分類の定義を述べている<sup>14)</sup>。多発部位が同一組織像を呈するもの、同一組織に分類できるが悪性度が異なるもの、多発部位の組織像がまったく異なるものに分類されている。組織悪性度や組織表現型が異なった MCG の報告は少なく、画像所見や手術生検・摘出による腫瘍病理診断のみでは真の MCG 診断や証明は困難である<sup>7)</sup>。

今回、我々は偶発的に発見され、長期経過中に腫瘍の増加・増大を認め、組織悪性度の異なる MCG 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】

81 歳男性。既往歴は高血圧、心房細動、慢性心不全、腹部大動脈瘤があり、悪性腫瘍の既往はなかった。

2010 年 2 月に薬剤性アナフィラキシーショックのため当院救命救急センターに搬送された。意識障害精査のため施行された頭部単純 CT で偶発的に多発嚢胞性病変を発見された。退院後は外来通院し腫瘍の精査を行っていたが、腫瘍生検は希望されなかった。約 8 カ月の経過で腫瘍の増加・増大が認められ、物忘れと歩行障害が進行し在宅療養となり、その後は施設入所されたため通院は中断していた。その後、腫瘍発見から約 16 カ月後には転倒を繰り返すようになり、言語描出不良と嚥下障害が出現し、食事摂取困難、意識障害となり当院に救急搬送された。

入院時の意識レベルは E3V4M6/GCS、瞳孔径や対光反射は正常、左不全片麻痺と左半側空間無視を認めた。血液では Pro-GRP がやや高値である以外、HIV 抗体や可溶性 IL-2 レセプターは陰性であった。髄液検査ではクリプトコッカス症や結核感染症の所見は認めず、細胞診でも class II であった。全身検索においても原発巣を疑わせる所見は認めなかった。

### 【画像所見】

2010 年 2 月の腫瘍発見時、頭部 CT scan では左基底核底部に 15mm 大、右頭頂部に 5-10mm 大の数個の低吸収域を示す嚢胞性病変を認める。明らかな石灰化や造影効果は認められなかった。MRI でも同部位に T1 強調画像で低信号域、T2 強調画像で高信号域の嚢胞性病変であった。(Fig.1)

腫瘍発見から約 8 カ月の時点では嚢胞性病変の増加・増大と、左シルビウス裂に 5mm 大の均一造影される腫瘍が新たに出現した。

今回の入院時には、それぞれの腫瘍の増大と嚢胞性病変の増加、嚢胞性病変内の一部に造影効果が出現していた。また、右側頭葉に 25mm 大のリング状造影される腫瘍が確認された。(Fig.2)

また、脳血管撮影では右内頸動脈撮影で腫瘍濃染像と静脈早期描出、左内頸動脈撮影で腫瘍濃染像を認めた。脳 TI-SPECT では造影病変においてのみ異常集積が認められ、MR spectroscopy では造影病変では NAA の低下と Choline の上昇など認め、悪性脳腫瘍を疑わせる所見であった。しかし、嚢胞性病変では特徴的所見は得られなかった。

### 【治療経過】

臨床経過と画像所見より転移性脳腫瘍や神経膠腫を疑い、右側頭葉リング状造影病変と左頭頂葉嚢胞性病変の CT-guided stereotactic biopsy を施行した。(開頭手術は希望なし)前者は high grade glioma、後者は low grade glioma 疑いの診断であった。しかし、生

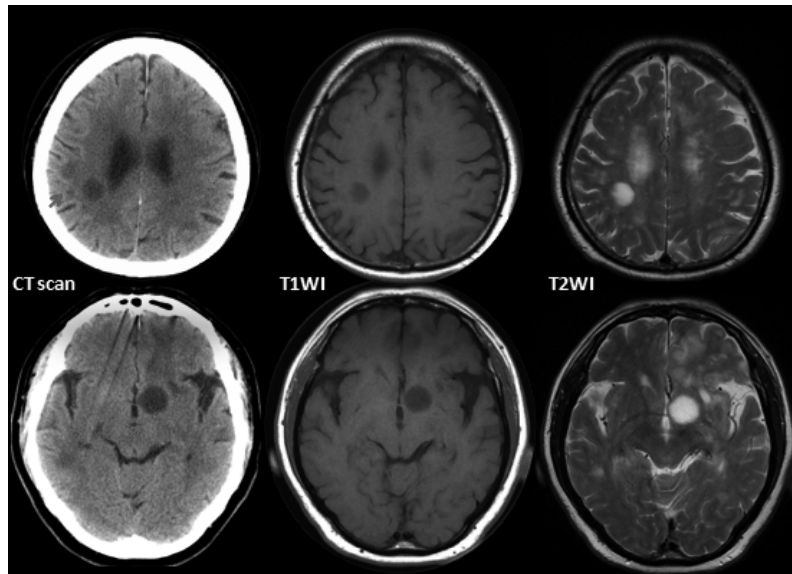


Figure 1. first admission

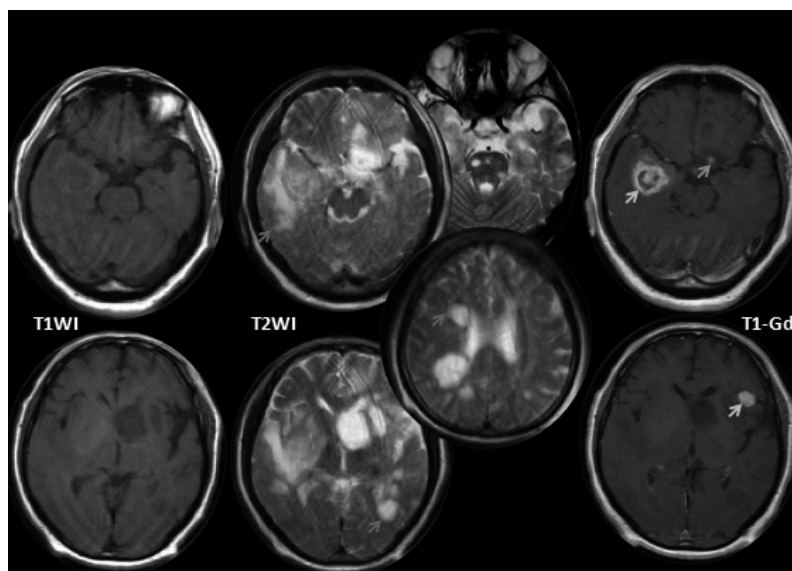


Figure 2. pre operation (16 months after)

検術後に左麻痺の悪化などから開頭手術を希望され、右側頭葉腫瘍摘出術を施行した。術後、MCGの診断に至り、全脳照射 40Gy (20 回)に加えて造影 2 病変に対して局所照射 20Gy (10 回)、化学療法 (temozolomide)にて後療法を行った。後療法中のMRIではそれぞれの病変の縮小・消失が認められた。(Fig.3) 現在は転院などで化学療法を継続している。

**【病理所見】**

①側頭葉病変(リング状造影病変)

診断：Anaplastic oligoastrocytoma (AOA)

所見：全体の 8 割以上を占める像は、NC 比の高い異型グリア細胞の密な増殖で、核分裂像が高頻度にみられアストロサイト系の退形成性腫瘍である。明らかな壊死は伴っていない。GFAP は陽性、MIB1 index は 30%以上であった。しかし、無視できない範囲に perinuclear halo を有する異型グリア細胞が chicken wire 状の血管増生を伴って増殖している。1p, 19q の codeletion 陽性であり、genetics を考慮した上で Oligo 成分を有意に考え AOA と診断に至った。(Fig.4)

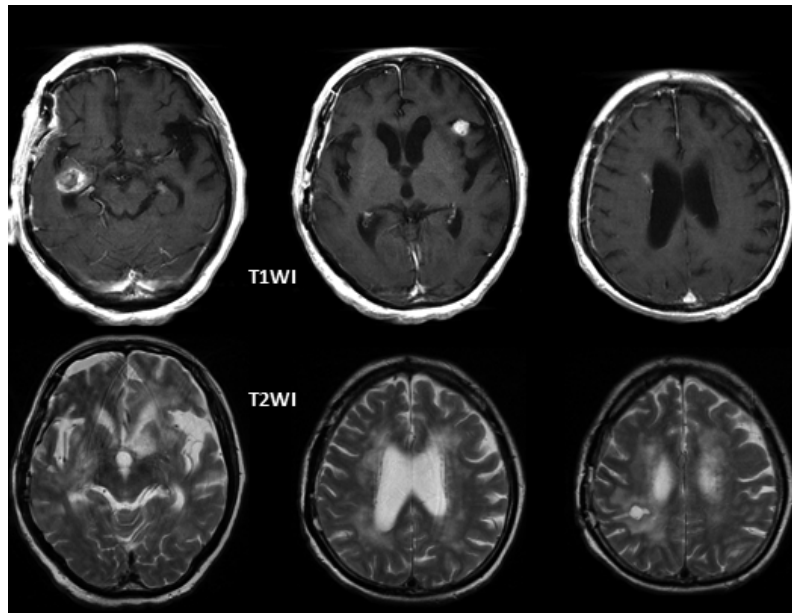


Figure 3. post operation and radiotherapy, chemotherapy (temozolomide 75mg/m<sup>2</sup>, 42days)

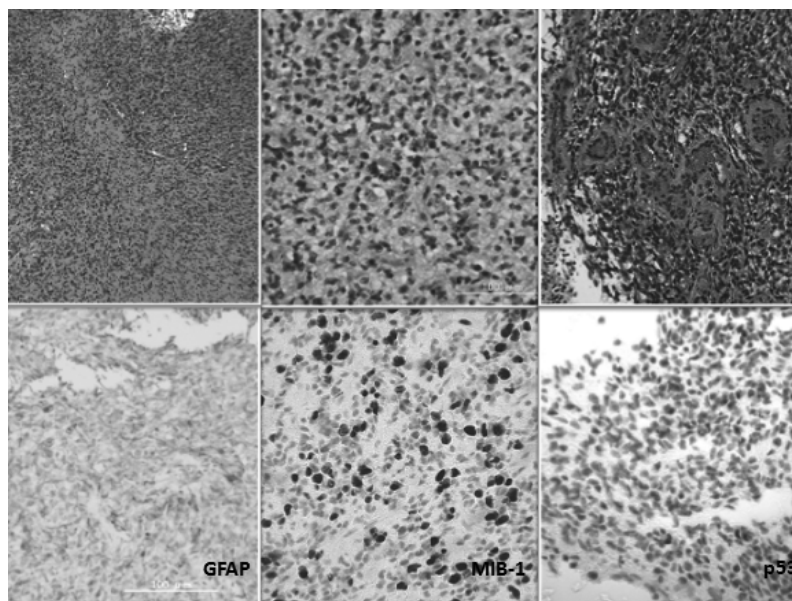


Figure 4. right temporal ring enhanced tumor

②頭頂葉病変(非造影嚢胞性病変)

診断：Diffuse astrocytoma (DA)

所見：①とは異なり、細長い繊細な細胞質を有する異型グリア細胞がびまん性に増殖している。diffuseなアストロサイト系腫瘍であり、核異型がやや目立つ。GFAPは陽性、MIB1 indexは6%とやや高めでAnaplastic astrocytoma(AA)も鑑別に挙げられるが、DAの診断に至った。(Fig.5)

【診断】

病理診断から AOA (WHO grade III) と DA (WHO grade II) の異なる組織悪性度・表現型から成る非常に多発性の MCG と診断した。

【考察】

MCG は脳実質内やくも膜下腔との連続性を持たず、脳内転移の否定できる異なる脳葉や半球に存在する複数の脳腫瘍と定義される<sup>12)</sup>。また、MCG の

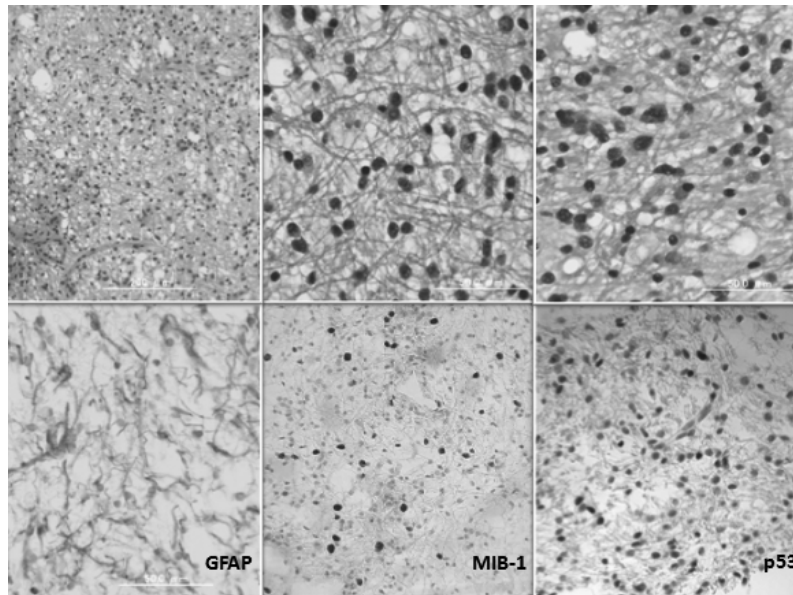


Figure 5. right parietal cystic tumor

組織像として、多発部位が同一組織像を呈するもの、同一組織に分類できるが悪性度が異なるもの、多発部位の組織像がまったく異なるものに分類される<sup>14)</sup>。MCGの病因としては胎生期の残存組織の腫瘍化<sup>3,10)</sup>、多数因子が異なった部位で作用して多段階的に腫瘍化<sup>16)</sup>、血行性転移や髄液播種などの何らかの経路による脳内転移<sup>17)</sup>、癌抑制遺伝子の突然変異が関与<sup>11)</sup>などが考えられている。

MCGは19世紀後半にBradley<sup>2)</sup>やGowers<sup>5)</sup>により報告されている。Gliomaの0.5~10%、malignant gliomaの2%がMCGであり、進行が急速で予後が非常に悪いとされる。また、中年男性のテント上に多く、腫瘍数は2~3個、同一組織、GBMやAAの報告が多い<sup>1,4,6,8,9,13,15)</sup>。さらに、画像所見のみでは腫瘍の連続性の判定は困難とされ、MCGの報告は散見されるが真のMCGは非常に少ないとも言われている<sup>7)</sup>。MCGの治療に関しては、症例に応じた手術加療や放射線治療、化学療法であり確立したものはない。

本症例は、これまでの報告では渉猟されない腫瘍数のMCGであり、病理診断によりAOAとDAの組織表現型、悪性度の異なるMCGの可能性が考えられる。しかし、真のMCGとは証明は困難である。そのため、さらに遺伝子検索などによる検討が必要と考えられる。また、全脳照射40Gyと造影病変に対する局所照射20Gy、化学療法(temozolomide)が著効している現状である。今後も注意深く治療経過を追っていきたい。

#### 【結語】

われわれは、非常に多発する組織表現型、悪性度

の異なるMCGと考えられる症例を報告した。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) Batzdorf U, Malamud N : The problem of multicentric gliomas. J Neurosurg 20 : 122-136, 1963
- 2) Bradley WL : Case of gliosarcomatous tumors of the brain. Proc Conn Med Soc 2 : 39-41, 1880
- 3) Cohnheim JF : Lectures on General Pathology, translated from second German edition by McKee AB, London, The New Sydenham Society, London, 2 : 731-760, 1936
- 4) Courville CB : Multiple primary tumors of the brain : Review of the literature and report of twentyone cases. Amer J Cancer 26 : 703-731, 1936
- 5) Gowers WR : A Manual of Diseases of the Nervous System, Philadelphia, P Blakiston Son & Co, 2nd ed, Vol 2, p456, 1896
- 6) Kaku S, Terao T, Taya K, et al : A multicentric glioma presenting different pathological appearances. No Shinkei Geka 32(5) : 501-506, 2004
- 7) Mishra HB, Haran RP, et al : Multicentric gliomas : two case reports and a review of the literature. Br J Neurosurg 4 : 535-539, 1985
- 8) Nakase H, Hisanaga M, Iwanaga H : An autopsy case of multicentric glioma of multiple

- histopathology. No Shinkei Geka 15 : 1073-1077, 1987
- 9) Nonaka N, Kuratsu J, Miura G, Matsukado Y : Case report of multicentric gliomas. *Neurol Med Chir(Tokyo)*23 : 751-754, 1983
  - 10) Ostertag B : Enteilung und Charakteristik der Hirngeeaaachse : Ihre natyrliche Klassifizierung zum Verstandnis von Sitz, Ausbreitung und Gewebsaufbau : 98-99. G Fischer, Edward Arnold, 1959, pp152-153
  - 11) Reis RM, Herva R, et al : Second primary glioblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 60 : 208-215, 2001
  - 12) Russell DS, Rubinstein LJ : Pathology of Tumor of the Nervous System. London, E Arnold Ltd, 1959 pp152-153
  - 13) Solitare GB : Cerebellar and cerebral gliomas occurring in the same individual. *J Neurosurg* 19 : 1079-1084, 1962
  - 14) Solomon A, Perret GE, et al : Multicentric gliomas of the cerebral and cerebellar hemispheres. *J Neurosurg* 31 : 87-93, 1969
  - 15) Takeda F, Tanaka S, Kawabuchi J, Nakajima T : Multicentric Gliomas: Report of Three Autopsied Cases and a Review of the Criteria of Multicentricity. *Neurologia medico-chirurgica* 16 : 207-214, 1976
  - 16) Willis RA : Pathology of Tumors. Butterworth, London, 1960, pp121-122
  - 17) Zülch KJ : Brain Tumors : Their biology and pathology, Springer Publishing Co Inc, New York, 1965

## 第 42 回 ニューロ・オンコロジーの会

当番世話人 筑波大学 脳神経外科  
高野 晋吾

- 主 題 1) 再発グリオーマに対する治療：分子標的、免疫療法、化学療法、再照射  
2) 診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など

日 時 : 平成 23 年 12 月 3 日 (土) 14:00~19:00

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

第 I 部 再発グリオーマに対する治療 (発表 8 分、討論 4 分) 14:00~15:40

座 長 山本 哲哉 先生 (筑波大学 脳神経外科)

1. 再発膠芽腫に対する治療戦略

松田 真秀 先生 (筑波大学 脳神経外科)

2. 初回再発悪性グリオーマに対する低用量 ICE 療法～自験 4 症例の紹介～

秋元 治朗 先生 (東京医科大学 脳神経外科)

3. 悪性星状膠細胞腫テモゾロミド治療再発例に対する治療戦略

長谷川 祐三 先生 (千葉県立がんセンター 脳神経外科)

4. 再発グリオーマに対する治療法の探索：再手術、化学療法、放射線治療、免疫療法のうちどれが最善か

菅野 洋 先生 (横須賀市立市民病院 脳神経外科)

5. 再発悪性神経膠腫に対する定位的放射線療法の治療効果

小林 啓一 先生 (杏林大学 脳神経外科)

6. Roles of L-, ethyl-11C methionine PET in Gamma Knife Radiosurgery for Recurrent Malignant Gliomas:  
A Case-matched study

山本 昌昭 先生 (勝田病院・水戸ガンマハウス)

7. 小児再発神経膠芽腫に対するガンマナイフ低分割照射による新たな挑戦

藍原 康雄 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)

8. 再発グリオーマに対する三次元合成画像を用いた術前シミュレーションの有用性

野本 淳 先生 (東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科)

9. 主題のまとめ

特別講演 座長 大須賀 覚 先生 (筑波大学 脳神経外科)

15:40~16:20

『抗腫瘍血管新生療法の新規標的の検索 ; Beyond VEGF blockade』

慶應義塾大学 総合医科学研究センター 特任講師 久保田 義顕 先生



## 第Ⅱ部 苦慮した症例・まれな症例

(発表5分、討論2分)

16:20~17:00

座長 石川 栄一 先生 (筑波大学 脳神経外科)

## 1. 急性リンパ芽球性白血病に対する予防的全脳照射後に発生した多発性髄膜腫の1例

後藤 芳明 先生 (帝京大学ちば総合医療センター脳神経外科)

## 2. 腫瘍出血を起こした高齢者小脳髄膜腫の1例

根本 匡章 先生 (東邦大学医療センター大森病院 脳神経外科)

## 3. 慢性骨髄性白血病患者に合併した急性硬膜下血腫の1例: 急性転化あるいはダサチニブの関与があるのか

萩原 宏之 先生 (北里大学 脳神経外科)

## 4. 組織学的悪性度の異なる multicentric glioma と考えられる1例

中條 敬人 先生 (昭和大学藤が丘病院 脳神経外科)

特別講演 座長 松村 明 先生 (筑波大学 脳神経外科)

17:00~18:00

## 『日本における医学研究インフラの問題点』

国立がん研究センター 理事長 嘉山 孝正 先生

## 第Ⅲ部 脳腫瘍研究の現状と展望

18:00~19:00

司会 高野 晋吾 先生 (筑波大学 脳神経外科)

1. 田中 聡 先生 (東京脳腫瘍治療懇話会 代表世話人)
2. 吉野 篤緒 先生 (脳腫瘍の基礎シンポジウム 代表世話人)
3. 岡 秀宏 先生 (東京脳腫瘍研究会 代表世話人)
4. 村垣 善浩 先生 (ニューロ・オンコロジーの会 代表世話人)
5. ディスカッション



- \*参加費として、受付で2,000円頂きます
- \*ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます
- \*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。

共催：ニューロ・オンコロジーの会  
MSD株式会社

## 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