

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2017. vol 25. No 1

第52回 ニューロ・オンコロジーの会(2017,1)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)

2017. vol 25. No. 1

主題

“解決すべきグリオーマ診断・治療の問題点”

“診断治療に難渋した症例”

“探索的臨床試験報告と提案”

“私の留学体験記”

第52回 ニューロ・オンコロジーの会(2017,1)機関誌

目 次

C11-methionine positron emission tomography による初発神経膠腫の検討	1
東京大学医学部 脳神経外科	柳澤 俊介
小児脳腫瘍における成長ホルモン補充に関して	3
北里大学医学部 脳神経外科	埴原 光人 ほか

C11-methionine positron emission tomography による 初発神経膠腫の検討

東京大学医学部脳神経外科

○柳澤俊介

【背景】

神経膠腫の存在診断には頭部 CT、MRI が用いられるが、その浸潤性のため腫瘍の描出には限界がある。これを補う検査として核医学検査が臨床応用されてきた。F18-fluoro-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) は膠芽腫 glioblastoma (GBM) に代表される高悪性度神経膠腫の描出に優れるが、低悪性度神経膠腫では正常皮質の糖代謝の影響により腫瘍の描出に限界がある。このような中でアミノ酸 PET の臨床応用が進み、中でも C11-methionine PET (MET-PET) は有用な modality として使用されているが、初発神経膠腫の術前診断および予後予測に MET-PET が有効であるかは不明である。一方 2016 年、神経膠腫診断の基準となる WHO 分類 4 版 update が出版され神経膠腫の診断に病理組織診断に加え分子診断が必要となった。中でも治療効果および予後に強く関連する 1p/19q 共欠失、isocitrate dehydrogenase (IDH) 変異は重要であり、これらの変異を同定することで、ほとんどの神経膠腫は分類可能である。

【目的】

MET-PET が初発神経膠腫の術前診断、悪性度予測、予後予測に有効であるかの検証。

【方法】

解析対象は 2008 年 8 月～2016 年 6 月に病理組織および凍結検体が得られた 70 例とした。分子診断について 1p/19q 共欠失はマイクロサテライト解析で、IDH 変異は Sanger 法により同定した。MET-PET データは lesion / normal tissue (L/N) 比を用いた。progression free survival (PFS)、overall survival (OS) について、単変量解析として、Kaplan-Meier 曲線を作成し log-rank test で検定した。多変量解析として Cox 比例ハザードモデルを用いた。

【結果】

Grade (Gr) 別の L/N 比の平均値は Gr. II 1.66、Gr. III 2.12、Gr. IV 3.44 であった。Gr. IV は Gr. II および Gr. III に対して有意に高集積であったが ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)、Gr. II と Gr. III の間には有意差は認めなかった ($p = 0.196$)。さらに分子診断に基づいて全症

例を oligodendroglial tumor (1p/19q 共欠失あり)、astrocytic tumor (IDH 変異あり)、IDH-wildtype (IDH 変異なし) の 3 群に分類したところ oligodendroglial tumor は astrocytic tumor に比べて高集積であった ($p < 0.0001$)。IDH-wildtype は MET-PET 低～高集積まで幅広い分布を示した。さらに分子診断後 Grade 別に検討すると、すべての群で high grade であるほど MET-PET は高集積を示した。次に Mib-1 index と MET-PET 集積の関係の解析を行った。全症例について横軸を Mib-1 index、縦軸を L/N 比とする散布図を作成したところ相関が認められた ($R = 0.56$, $p < 0.0001$)。Grade 別の解析では相関が認められなかったが、分子診断別に散布図を作成したところ、すべての群で相関が認められた (oligodendroglial tumor $R = 0.50$, astrocytic tumor $R = 0.75$, IDH-wildtype $R = 0.50$)。

次に Grade 別に 3 群に分け、さらに各 Grade の MET-PET の平均値で 2 群に分け、PFS、OS を比較した。Kaplan-Meier 生存曲線を作成したが、いずれの Grade においても MET-PET は予後予測に有効では無かった。次に分子診断別に 3 群に分け、さらに各群の MET-PET の平均値で 2 群に分け PFS、OS を比較した。Kaplan-Meier 生存曲線を作成したが、3 群いずれにおいても統計学的には有意差は認めなかった。しかし oligodendroglial tumor と astrocytic tumor の MET-PET 低集積群は無再発であった。さらに、Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。リスク因子を選定するため PFS、OS について単変量解析を行ったところ年齢、KPS、Grade、Mib-1 index、IDH 変異、1p/19q 共欠失、MET-PET で有意差を認めたため、これら 7 項目をリスク因子とした。この 7 つをリスク因子として Cox 比例ハザードモデルにあてはめたが、MET-PET は PFS、OS いずれにおいてもリスク因子とは言えなかった。

【考察】

oligodendroglial tumor は有意に astrocytic tumor より MET-PET 高集積であった。この現象は過去にも報告されており L-type amino acid transporter 1 (LAT1) の関与などが指摘されているが、機序は不明

である。分子診断別に 3 群に分けた検討では、high grade であるほど MET-PET は高集積を示した。これは MET-PET データの評価の際、分子診断を実施することが重要であることを示唆している。WHO 分類 4 版 update においても旧版と同様 Grade は病理組織所見によるため、MET-PET は客観的な grading の指標として有効である可能性が示唆された。MET-PET と Mib-1 index の検討では、Grade 別においては相関が認められなかったが、分子診断別に 3 群に分けた検討では、すべての群で相関が認められた。この結果も、MET-PET データを適切に評価するには分子診断を施行することが重要であることを支持するものであった。一方、PFS, OS の検討につい

て MET-PET は Grade 別、分子診断別いずれにおいても、単変量解析、多変量解析で予後予測因子であることは統計学的に示されなかった。しかし oligodendroglial tumor と astrocytic tumor では MET-PET により無再発症例を選別できる可能性が示唆された。

【結語】

MET-PET は初発神経膠腫の術前診断、悪性度予測に有効である可能性が示唆された。統計学的には予後予測に有効とは言えなかったが、oligodendroglial tumor と astrocytic tumor の無再発群を選別できる可能性が示唆された。

小児脳腫瘍における成長ホルモン補充に関して

北里大学医学部脳神経外科

○埴原光人、檀 充、柴原一陽、隈部俊宏

【背景】

頭蓋内腫瘍症例に対する成長ホルモン補充は、メタアナリシスの結果腫瘍再発を助長せず安全であり、頭蓋咽頭腫・下垂体腺腫術後、様々な頭蓋内腫瘍に対する放射線治療後に生ずる下垂体機能不全に対して、特に小児例においては、積極的に成長ホルモン補充を検討すべきであると考えられている。しかし一方では、成長ホルモンが腫瘍再発を促すという報告も見られる。東北大学の小川らは、頭蓋咽頭腫 98 手術症例の後方視的検討により、成長ホルモン受容体の高発現例は、低発現例に比較して有意に再発率が高いと報告し、術後画像において残存腫瘍がなくとも成長ホルモン補充は極めて慎重に行うべきであり、残存腫瘍が認められる場合には成長ホルモン補充の前に定位放射線治療を含めた放射線治療を考慮すべきであるとまとめている。今回我々が経験した頭蓋咽頭腫症例を提示し、討論の材料としたい。

【症例】

9 歳男児。頭痛にて発症し、左中頭蓋窩に T1 及び T2 強調画像共に高信号を呈する大きな嚢胞形成を認め、内頸動脈・前脈絡叢動脈周囲に張り付くように造影効果を呈していた。CT にて明らかな石灰化は認めなかった。2015 年 2 月 19 日左前頭側頭開頭に

て腫瘍摘出を行った。術中診断にて頭蓋咽頭腫であり、下垂体茎は切断し肉眼的・画像的全摘出を行った。組織診断はエナメル上皮腫型頭蓋咽頭腫であった。術後より汎下垂体機能低下に対して補充療法を行い、2016 年 1 月より成長ホルモン補充を追加した。2016 年 7 月よりトルコ鞍内に嚢胞形成を認め、10 月には内頸動脈を取り囲むように嚢胞形成が確認され、さらに拡大したため 11 月 7 日再摘出術を行った。石灰化を来した腫瘍は内頸動脈及びその分枝・視神経・動眼神経に強く癒着しており、これらを可及的に剥離除去し、トルコ鞍内も完全に郭清した。術後はすでに下垂体ホルモン補充を行っていたために、術前と変わらない状態で退院となった。2 回目手術前に初回摘出組織の成長ホルモン及びその受容体の免疫染色を行ったが、両者ともに高発現していた。

【考察】

今後の治療方法としては、1) 成長ホルモン投与を行わずに経過観察する、2) 局所放射線治療後に成長ホルモン投与を行う、のいずれかになると思われるが、12 月 27 日明日 MRI を予定しており判断を下す必要を迫られている。本症例は autocrine loop を有していることから、おそらく後者を選択するものと考えられる。

第 52 回 ニューロ・オンコロジーの会

当番世話人 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科
成田 善孝

- 主 題
- 1) 解決すべきグリオーマ診断・治療の問題点
 - 2) 診断治療に難渋した症例
 - 3) 探索的臨床試験報告と提案
 - 4) 私の留学体験記

日 時 : 平成 29 年 1 月 14 日(土) 14:00~18:30

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)
2階ラウンジ

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 解決すべきグリオーマ診断・治療の問題点

(発表 5 分、討論 2 分)

14:00~15:00

座 長 成田 善孝 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

1. C11-methionine positron emission tomography による初発神経膠腫の検討
柳澤 俊介 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)
2. 「放射線治療回避」を目指す一施設における、分子生物学的診断に基づく
Lower-grade Glioma 治療成績の検討
松谷 智郎 先生 (千葉大学大学院 医学研究院 脳神経外科)
3. Glioma 長期観察症例における脳へのガドリニウム蓄積による ADL への影響について
山内 貴寛 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)
4. 小児脳腫瘍における成長ホルモン補充に関して
埴原 光人 先生 (北里大学医学部 脳神経外科)
5. 中心前回近傍神経膠腫摘出術における術前麻痺予測と術後麻痺回復を予測するための
経頭蓋磁気刺激法の開発
小林 達弥 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
6. AYA 世代 Glioma 症例が抱える課題と展望
秋元 治朗 先生 (東京医科大学脳神経外科学分野)
7. WHO2016 update に伴う退形成性神経膠腫の診断・治療上の問題点
永根 基雄 先生 (杏林大学医学部脳神経外科学)

特別講演 I

15:00~15:40

座長 永根 基雄 先生 (杏林大学 脳神経外科)

『神経膠腫の遺伝子異常と治療感受性』

藤田保健衛生大学 脳神経外科 教授 廣瀬 雄一 先生

= Coffee Break =
5分

第II部 診断治療に難渋した症例

(発表5分、討論2分)

15:45~16:30

座長 宮北 康二 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

1. 治療の判断に苦慮した脳腫瘍の一例
高瀬 香奈 先生 (神奈川県立がんセンター 脳神経外科)
2. 診断に難渋した菊池病の一例
野手 康宏 先生 (東邦大学医療センター大森病院)
3. 頭蓋内へ進展する鼻腔副鼻腔腫瘍の1例
廣畑 倫生 先生 (帝京大学医学部 脳神経外科)
4. 悪性転化をきたした小児グリオーマの3例
中野 嘉子 先生 (国立がん研究センター研究所脳腫瘍連携研究分野)
5. 診断および治療に難渋している海綿静脈洞部 low grade myofibroblastic sarcoma の1例
山口 崇 先生 (自治医科大学 脳神経外科)
6. 中枢神経系発症 Solitary Fibrous Tumor における fusion gene の相違
足立 知司 先生 (順天堂大学 脳神経外科)

第III部 探索的臨床試験報告と提案

(発表7分、討論2分)

16:30~17:20

座長 大野 誠 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

1. 臨床試験のすゝめ
村垣 善浩 先生 (ニューロ・オンコロジーの会)
2. TERT を標的とした新規膠芽腫治療開発
高橋 雅道 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)
3. 再発悪性神経膠腫に対する Bevacizumab 併用放射線再照射の検討
大野 誠 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)
4. 神経膠芽腫に対する IMRT を用いた寡分割大線量照射と Bevacizumab
井内 俊彦 先生 (千葉県がんセンター脳神経外科)

5. 悪性神経膠腫に対する樹状細胞免疫療法
赤崎 安晴 先生 (慈恵会医科大学 脳神経外科)

= Coffee Break =
5分

特別講演Ⅱ

17:25~18:05

座長 成田 善孝 先生 (国立がん研究センター中央病院)

『脳腫瘍における最新の話』

佐賀大学 脳神経外科 教授 阿部 竜也 先生

第Ⅳ部 私の留学体験記

(発表 6分)

18:05~18:30

座長 高橋 雅道 先生 (国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科)

1. Harvard Medical school, Massachusetts General Hospital 留学体験記
田村 郁 先生 (東京医科歯科大学 脳神経外科)
2. 私の留学体験記 (MD Anderson Cancer Center)
齋藤 紀彦 先生 (東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科)
3. 私のボストン留学体験記
新田 雅之 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
4. ANNUAL WORLD COURSE IN ADVANCED TECHNIQUES IN NEUROSURGICAL ONCOLOGY に参加して
齊藤 邦昭 先生 (杏林大学医学部 脳神経外科)



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

- * 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、情報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
M S D 株 式 会 社

世話人一覧

平成 29 年 8 月

顧問
 久保 長生 (特別顧問)
 渋井 壯一郎 (会計監査)
 高橋 弘
 林 明宗
 永根 基雄
 吉田 一成
 西川 亮
 菱井 誠人
 山本 哲哉
 高野 晋吾
 坪井 康次
 常喜 達裕
 武笠 晃丈
 周郷 延雄
 吉野 篤緒
 篠田 宗次

世話人
 青山 英史
 赤崎 安晴 (会計)
 秋元 治朗
 足立 好司
 井内 俊彦
 石川 栄一
 泉山 仁
 太田 隆
 岡 秀宏
 隈部 俊宏
 小林 啓一
 齋藤 紀彦
 佐々木 光
 佐藤 秀光
 田中 將太
 田村 郁
 丹下 祐一
 成田 善孝
 苗代 弘
 藤巻 高光
 前林 勝也
 榊田 博之
 松谷 智郎
 松野 彰
 丸山 隆志
 三島 一彦
 水本 斉志 (代表世話人)
 村垣 善浩
 山口 崇
 山口 文雄

事務局
 新田 雅之

施設
 熊谷総合病院
 春日居サイバーナイフ・リハビリ病院
 神奈川県立がんセンター 脳神経外科
 杏林大学医学部脳神経外科学
 慶應義塾大学医学部
 埼玉医科大学国際医療センター
 順天堂大学附属練馬病院 脳神経外科
 横浜市立大学
 筑波大学附属病院
 筑波大学陽子線医学利用研究センター
 東京慈恵会医科大学 脳神経外科
 熊本大学脳神経外科
 東邦大学医療センター大森病院
 日本大学医学部 脳神経外科学系神経外科学分野
 古河赤十字病院

新潟大学放射線科
 東京慈恵会医科大学
 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
 筑波大学附属病院
 市ヶ尾カリヨン病院
 日本大学医学部
 北里大学医学部脳神経外科学
 北里大学医学部脳神経外科学
 杏林大学医学部脳神経外科
 東邦大学医療センター大橋病院
 慶應義塾大学医学部
 神奈川県立がんセンター 脳神経外科
 東京大学医学部脳神経外科
 東京医科歯科大学
 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科
 国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科
 所沢中央病院
 埼玉医科大学病院
 日本医科大学病院
 東邦大学医療センター大森病院
 千葉大学脳神経外科
 帝京大学医学部脳神経外科学講座
 東京女子医科大学病院
 埼玉医科大学国際医療センター
 筑波大学附属病院
 東京女子医科大学病院
 自治医科大学
 日本医科大学病院

東京女子医科大学病院

(五十音順)