

XIV 悪性神経膠腫に対する multimodality treatment

市川智継*, 黒住和彦, 伊達 勲

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経外科学

キーワード: 悪性神経膠腫, multimodality treatment, 脳機能マッピング, 放射線治療, 化学療法

Multimodality treatment for malignant glioma

Tomotsugu Ichikawa*, Kazuhiko Kurozumi, Isao Date

Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

はじめに

中枢神経系腫瘍(いわゆる脳腫瘍)は, おもに頭蓋内に発生する新生物の総称であるが, 組織学的種類と発生部位が多様であり, 病態も一様でないのが, 他臓器の腫瘍と異なる大きな特徴である. 原発性脳腫瘍のうち, 約30%は組織学的に悪性であり, 他臓器の「がん」または肉腫に相当する. 本稿では, 中枢神経系腫瘍の悪性新生物のなかでも, 最も頻度が高く代表的といえる悪性神経膠腫(malignant glioma)に焦点をあてて, 最近の multimodality を用いた治療を中心に概説する.

悪性神経膠腫とは

悪性神経膠腫は, 脳実質の構成要素のひとつである膠細胞(glia)を発生母地とする腫瘍であり, 退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma), 退形成性乏突起細胞腫(anaplastic oligodendroglioma), 膠芽腫(glioblastoma)などが含まれ, 全原発性脳腫瘍の約20%を占める. 病理学的には, 脳実質内に発生し, 局所では腫瘍塊を形成しつつ, 周囲の正常脳に非常に広範に浸潤性に増殖することを特徴とする(図1). 臨床的には, 頭蓋内圧亢進症状, 局所症状, けいれんなどで発症し, 比較的急速に進行する. 画像所見では, 空間分解能が高いMRIが非常に有用であるが, 中心部には著明な造影効果を伴う腫瘍塊があり, 内部には壊

死やのう胞を伴い, リング状造影効果を呈する. 腫瘍塊の周辺は境界不明瞭で, 不整な形をとる. 腫瘍塊の周囲には著しい脳浮腫を伴っているのがT2強調画像またはFLAIR画像で明瞭に見ることができる(図2). これらの所見は, 病理学的特徴をよく反映している. 近年導入が進んでいる3テスラMRIは, 解像度上昇, S/N比改善, modalityの拡大が大きな特徴で, 非常に有用性が高い¹⁾. MRIの最新のmodalityとしては, MRS/CSIによる質的診断(病理診断推測), functionalMRIによる機能診断やdiffusion tensor image(tractography)による神経線維走行の描出などがある(図3). PETは, FDGによる糖代謝画像よりも, METなどアミノ酸代謝やFLTによる核酸代謝を見る画像が悪性度診断に有用である²⁾. これらの画像診断におけるmultimodalityもその後の治療計画に非常に重要な位置を占める. 生命予後は極めて不良で, 膠芽腫の生存中央値は1年数か月で, 2年生存率は約20%となる.

治療

悪性神経膠腫の治療を行ううえで考慮しなければならない重要な特徴は, (1)中枢神経は重要な機能をつかさどり, 再生や代償が不可能な器官であること, (2)腫瘍が浸潤性に発育すること, (3)腫瘍細胞が浸潤する脳内の血液-脳関門はintactのままである, などがあげられる. (1)や(2)の理由により, 外科的に全摘出が容易ではない. また, (3)の理由により腫瘍へのdrug deliveryが容易ではない.

治療は, 外科的治療と, 術後のadjuvant therapyが柱となるが, 最近では診断から治療まで一連のmodalityを多数取り入れた, multimodality treatment

平成20年10月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話: 086-235-7336 FAX: 086-227-0191

E-mail: tomoichi@cc.okayama-u.ac.jp

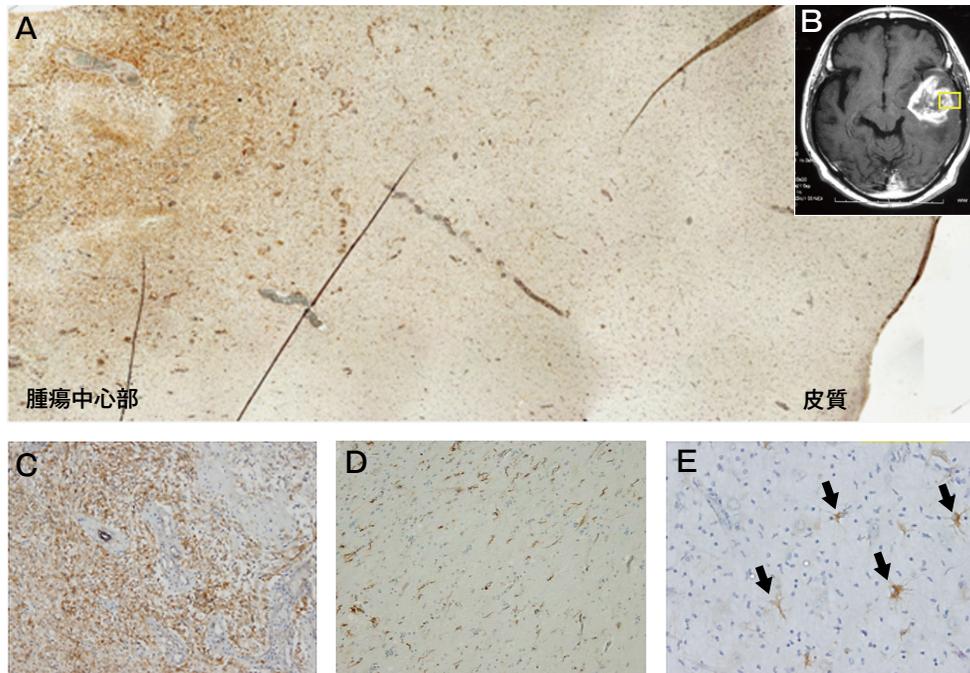


図1 膠芽腫の病理写真

大きく lobectomy を行った膠芽腫 (B) の病理組織標本 (MAP2e 免疫染色). 腫瘍細胞は, 腫瘍中心部の腫瘍塊から, 周囲正常脳へ向かって広範に浸潤している (A). 腫瘍辺縁部 (C) では新生血管が発達しており, 更に, 浸潤領域では新生血管は認めず, びまん性に腫瘍細胞が進展している (D). 一見正常に見える皮質にも単独で浸潤する腫瘍細胞 (→) を認める (E).

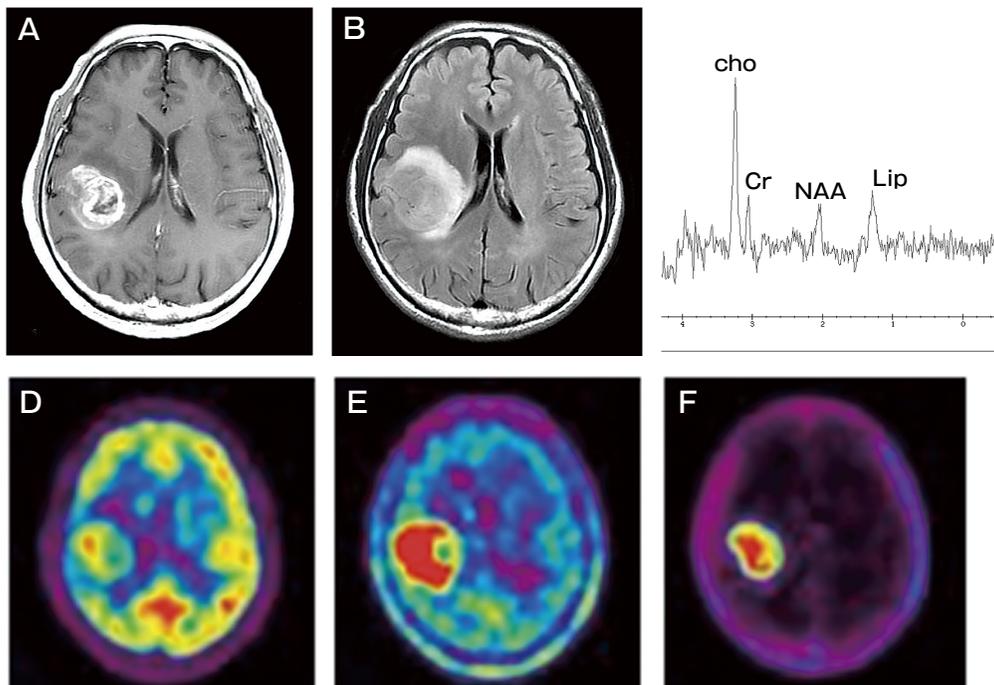


図2 膠芽腫のMRIとPET画像

腫瘍本体はMRI造影T1強調画像 (A) でリング状造影効果を示し, 腫瘍周囲の著明な浮腫はFLAIR画像 (B) で描出される. MRSでは, choline peak (cho) の上昇と creatin peak (Cr) の低下, NAA peak の消失, lipid peak (Lip) の出現を認める. PETでは, 糖代謝を反映するFDG (D) の軽度取り込み上昇, アミノ酸代謝を反映するmethionine (E) と核酸代謝を反映するFLT (F) の著明な上昇を認める.

が行われている。

1. 手術

手術の目的は、(1)頭蓋内圧をコントロールする、(2)病理診断を得る、(3)機能的損失を最小限にしつつ最大限の摘出(腫瘍減量)を行うこと、である。これまでの報告から、切除率が高くなるほど生命予後が改善することは明らかとなっている³⁾。しかし、腫瘍が重要な機能部位 (eloquent area) に発生した場合、切除範囲を拡大すると正常機能を失う場合もあり、生命予後と機能的予後は両立が困難な矛盾する目標となる。最近この問題を解決すべく、神経ナビゲーションシステムや機能マッピングなどの手術支援方法が発展している。

神経ナビゲーションシステムは、術中のオリエンテーションを補助する機器であり、専用プローベの先端を、術前に撮影した MRI 画像上に表示することができる。また、プローベの代わりに手術顕微鏡と連動させ、焦点をあわせている部位を表示することや、腫瘍の輪郭を顕微鏡視野に投影することも可能である。悪性神経膠腫のように実質内でランドマークがなく、境界が不明瞭な腫瘍を摘出する場合には極めて有用なツールであり、摘出率の向上、安全性に貢献している⁴⁾。ただし、術中に brain shift が生じるために、摘出がすすむにつれ、navigation の信頼性は低下する。この問題を解決する方法として、術中 MRI、超音波エコー連動法、フェンスポスト法などがある (図 4)。

腫瘍が運動野や言語野の近傍に発生している場合、摘出に際し脳機能の障害を最小限にするために、術中に運動機能と言語機能のマッピングとモニタリングを行う。運動野の確認には SEP と MEP が有用である。ただし術中に実施不可能である場合もあり、術前の fMRI は極めて有用であり相補的である⁵⁾。言語野は、運動野ほど解剖学的に一定の場所になく、個人差が大きい。また、術前の fMRI のみでは予測が不十分であるために、術中の確認が最終手段となる。言語機能をはじめ高次脳機能の温存は術後の QOL 維持に大きく貢献している⁶⁾ (図 5)。

摘出方法についてであるが、悪性神経膠腫が広範に浸潤性に発育することから、造影される腫瘍塊を摘出するのみならず、その周囲にある程度のマージンをとって摘出するのが一般的である。皮質下白質に発生した大きな腫瘍の場合は、大きく lobectomy を行う。比較的浅い部位に発生した場合は gyrus ごと腫大して

いることがあり、そのような場合は sulcus を開放して gyrus 単位で摘出し (sulcotomy and gyrectomy)、正常脳の切除を最小限にすることができる。また、残存腫瘍を最小限に抑えるために、腫瘍細胞を 5-ALA で蛍光標識し、蛍光顕微鏡下にとらえて摘出する方法がある⁷⁾。

2. 放射線治療

神経膠腫の放射線感受性は決して高いほうではないが、有効性はあり術後療法の中心的存在である。拡大局所に対して 60Gy 照射を標準とする。MRI や CT で腫瘍周辺部に浮腫として描出される部位には、腫瘍細胞の浸潤がみられると考えられており、この部位を含んで照射範囲を決定する。初期療法においては、後述の化学療法と併用で相乗効果が得られる。最近、治療 dose の増量と正常脳への毒性低減を目指し、種々の放射線治療機器が開発されており、IMRT などについては今後その成果が期待される。また gammaknife や cyberknife などの定位放射線治療は、再発病変に対する追加照射に有用な場合がある。

3. 化学療法

悪性神経膠腫は、比較的薬剤感受性が悪い腫瘍である。その理由のひとつは前述のとおり血液-脳関門の存在により drug delivery が悪いことである。最近まで nitrosourea 系アルキル化剤が中心であったが、新規アルキル化剤として temozolomide が登場し、生存期間延長効果が示されてから、世界的に標準的治療法になった⁸⁾。我が国でも 2005 年 9 月に発売され、術後のファーストラインの治療になっている。Temozolomide は比較的副作用の少ない薬剤であるが、骨髄抑制とくにリンパ球減少が著明で、治療中の pneumocystis 肺炎の発生が報告されており、予防が必須である (図 6)。

化学療法の感受性と予後の予測に関しては、近年の分子生物学の進歩が臨床の場に貢献している。染色体 1p と 19q に LOH (loss of heterozygosity) を認めるものは、そうでないものに比べて化学療法感受性が高く、予後が良好であることが示されている⁹⁾。また、染色体 10q の LOH は予後不良因子である¹⁰⁾。今後は、このような分子生物学的情報を加味して治療方針がオーダーメイドで決定されるような医療に発展が期待される。

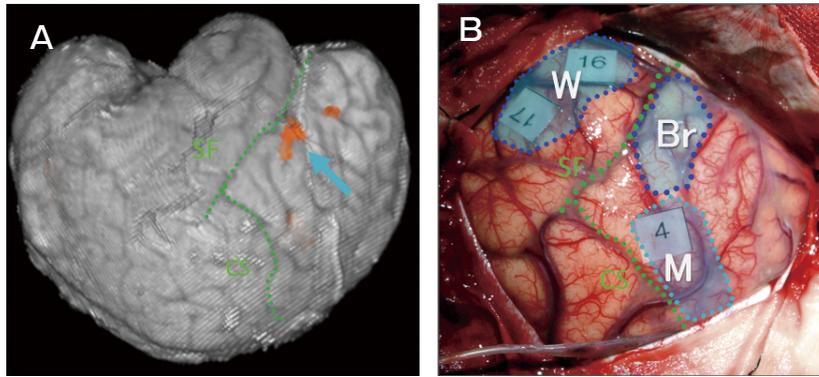


図3 functional MRIによる脳機能マッピング

A：術前の functional MRI（語頭音想起課題）で左前頭葉に Broca 野（→）を同定。解剖学的に中心溝（CS）とシルビウス裂（SF）が同定できた。

B：同症例の術中所見。脳表を電気刺激することによって、Broca 野（Br）、Wernicke 野（W）、運動野（M）を同定できた。

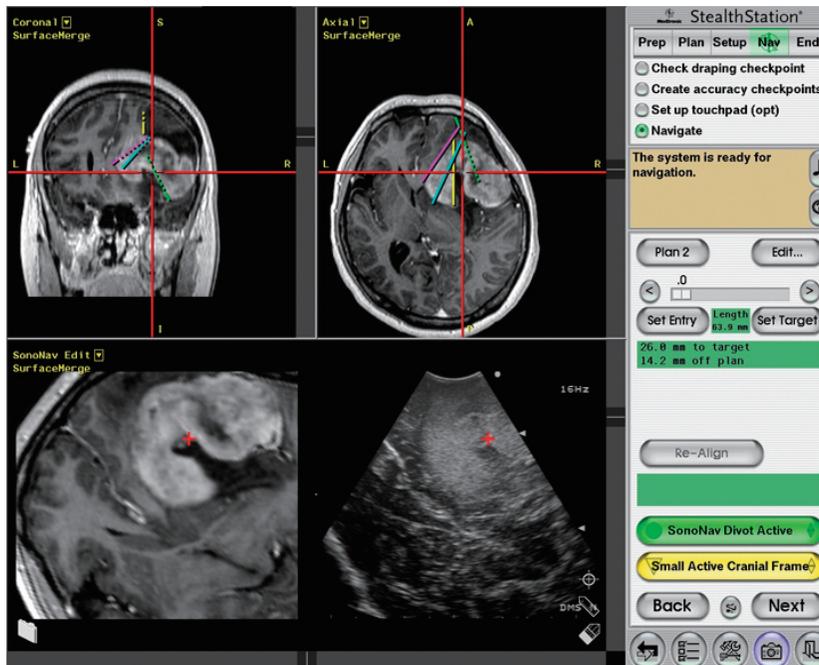


図4 ナビゲーションシステム

術者が手術用顕微鏡で焦点をあわせている位置を MRI 画像上に表示することができる。また、術中の brain shift を補正するために、リアルタイムの超音波画像（画面右下）を、同じスライスの MRI 画像（画面左下）と対比しながら観察することが可能である。

おわりに

悪性神経膠腫は、放射線診断学、手術支援機器、放射線化学療法に進歩にも関わらず依然として予後不良の疾患である。テモゾロミドは、化学療法剤のなかで唯一生命予後を延長できた大きな進歩といえるが、それでも3ヶ月の生存中央値の延長のみで治癒は望めない。現在のところ、悪性神経膠腫に対して我々脳神経外科医ができることは、脳機能を損なうことなく最大

限の生命予後を提供することである。今後更なる病態解明と、新規治療法の開発が切望される。

謝 辞

タイトルのとおり、悪性神経膠腫の治療は multimodality を駆使し、共著者以外にも多くの先生方にご協力いただいております。ますますチーム医療の重要性を痛感させられる。

放射線科 清哲朗先生（画像診断）、武本充広先生（放射線治療）、小児科 茶山公祐先生、宮村能子先生（小児の化学療法）、病理部 柳井広之先生（病理診断）、麻酔科 中塚秀輝先生（覚醒

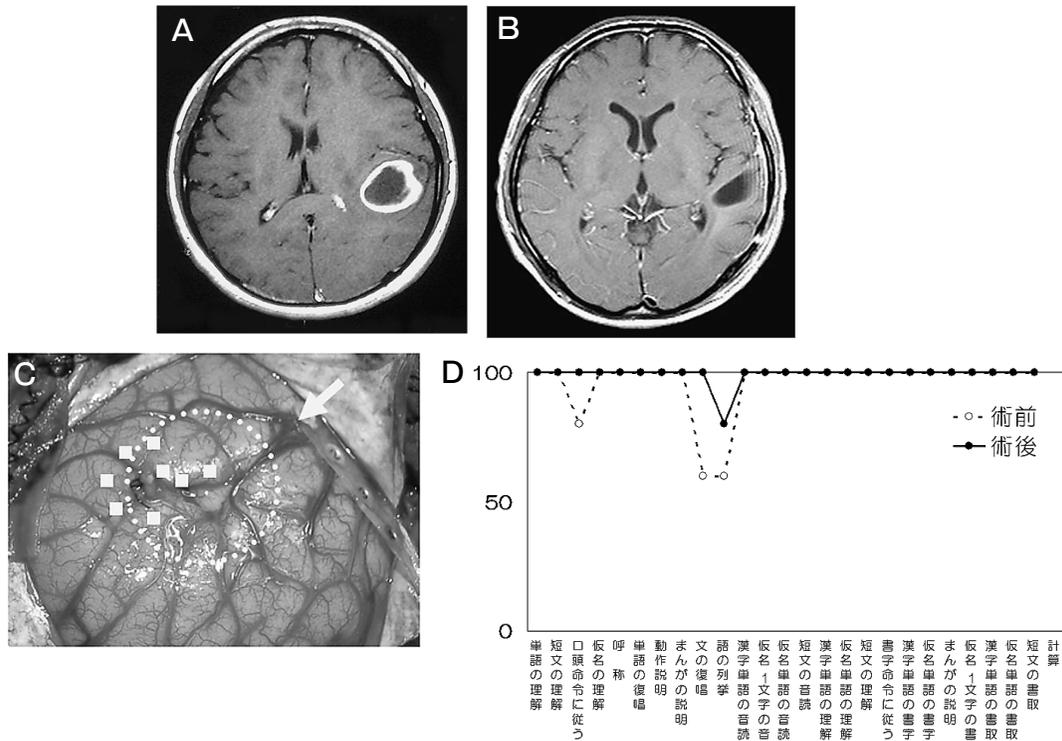


図5 覚醒言語野マッピング症例

術前の MRI (A) で左側頭葉に腫瘍を認めた。術中覚醒下に、腫瘍の輪郭 (点線) の手前皮質に言語野 (■) を同定した (C)。術後の MRI (B) で腫瘍は全摘されている。術前および術後の標準失語症検査 (D) で改善を認めた。

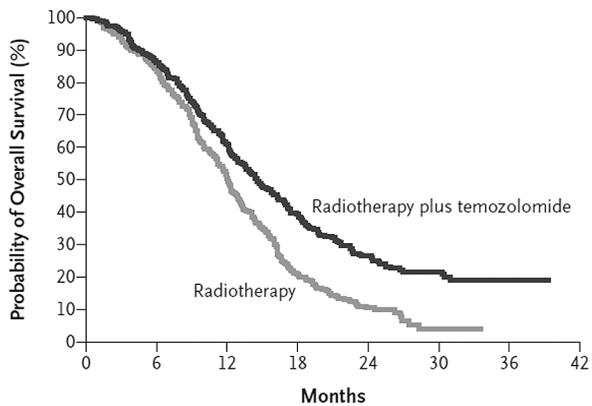


図6 膠芽腫の術後療法と予後

放射線と temozolomide による化学療法が、放射線単独療法に比べ有意に予後を改善している。(Stupp R. et al : N Engl J Med 352(10) 987, 2005から引用)

手術), 耳鼻咽喉科 福島邦博先生 (高次脳機能評価), 言語聴覚士 川崎聡大先生 (言語野マッピング), 岡山療養センター 丸尾智子先生 (3 テスラ MRI), 香川大学脳神経外科 田宮隆先生, 河井信行先生 (PET), 岡山労災病院病理部 田口孝爾先生 (病理診断), 吉備国際大学 古田知久先生 (病理診断), ならびにご協力いただいているスタッフの方々はこの場を借りて感謝申し上げます。

文 献

- 丸尾智子, 市川智継, 衣笠和孜, 伊達 勲 : 3T-MRI による脳腫瘍の画像診断. 脳神経外科速報 (2007) 17, 328-339.
- Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y, Yamamoto Y, Sasakawa Y, Ichikawa T, Tamiya T : (11) C-methionine (MET) and (18) F-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2008) Jun 10 ; [Epub ahead of print].
- Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, et al. : A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme : prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg (2001) 95, 190-198.
- 田宮 隆, 小野恭裕, 富田 享, 中嶋裕之, 伊達 勲, 松本健五, 大本堯史 : Surgical microscope navigation system を使用した頭蓋底手術 : In Advanced Technology を用いた脳腫瘍の外科, メディカ出版, 大阪 (2001) pp162-170.
- 丸尾智子, 市川智継, 井上 智, 小坂洋志, 吉田光一, 神原啓和, 為佐信雄, 萬代眞哉, 衣笠和孜, 伊達 勲 : 脳腫瘍術前運動 functional MRI (fMRI) と術中運動野マッピングの比較検討 : 脳腫瘍の外科—基本と挑戦, 甲村英二編, メディカ出版, 大阪 (2008) pp93-100.
- 市川智継, 川崎聡大, 中塚秀樹, 松井利浩, 伊達 勲 : 言

語野近傍脳腫瘍摘出時の覚醒下脳機能マッピング—言語課題と評価方法について—：脳腫瘍の外科—Biological behavior にのっとった新しい治療戦略。山下純宏編，メディカ出版，大阪（2005）pp83-90.

- 7) Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ ; ALA-Glioma Study Group : Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma : a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* (2006) 7, 392-401.
- 8) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, et al. : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* (2005) 352, 987-996.
- 9) Ishii D, Natsume A, Wakabayashi T, Hatano H, Asano Y, Takeuchi H, Shimato S, Ito M, Fujii M, Yoshida J : Efficacy of temozolomide is correlated with 1p loss and methylation of the deoxyribonucleic acid repair gene MGMT in malignant gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (2007) 47, 341-350.
- 10) Daido S, Takao S, Tamiya T, Ono Y, Terada K, Ito S, Ouchida M, Date I, Ohmoto T, Shimizu K : Loss of heterozygosity on chromosome 10q associated with malignancy and prognosis in astrocytic tumors, and discovery of novel loss regions. *Oncol Rep* (2004) 12, 789-795.