

九州大学病院がんセンター

脳腫瘍

脳腫瘍の受診から診断、治療、経過観察への流れがわかります。

患者さんにご家族の
明日のために

九州大学病院 がん診療委員会
脳腫瘍部会



はじめに

脳腫瘍の年間罹患率（1年間に新たに発生する患者の割合）は人口10万人に対して10～12人程度と推定され、決して頻度が高い疾患ではありませんが、全年代にわたり発生し、特に小児では白血病に次いで多い腫瘍です。

脳腫瘍の中には、手術による完全摘出が得られ、その後の再発の可能性が低い良性脳腫瘍と、周囲の組織に水がしみこむように拡がり（浸潤）、離れた部位に新たに発生する（播種）性質を持ち、治療後も再発する可能性が残る悪性脳腫瘍に分類されています。代表的な悪性脳腫瘍として、神経膠腫（グリオーマ）、悪性リンパ腫、髄芽腫、胚細胞腫などが挙げられます。

悪性脳腫瘍に対しては、脳機能を温存する必要があることから、他の部位の癌のような周囲の組織を含めた摘出が不可能な場合が多いため、手術だけではなく抗がん剤を用いる治療（化学療法）や放射線を照射する治療（放射線療法）を組み合わせた治療が必要になります。近年の化学、放射線療法の進歩により、悪性脳腫瘍全般に治療成績の改善が得られており、中には飛躍的に予後が改善されつつある腫瘍もあ

ります。

さらに、悪性脳腫瘍の一部では、最新の遺伝子解析法を応用して、化学療法や放射線治療の効果を予測することが可能となっています。将来的には個々の症例に対して、遺伝子解析の結果を踏まえて、治療法の組み合わせを個別に選択するテーラーメイド医療を目指しています。また、手術に関しても、ニューロナビゲーションシステムや覚醒下手術といった新たな手術支援技術を取り入れ、摘出率の向上、ひいては治療成績の改善が得られるようになりつつあります。

九州大学病院では、これらの最先端の研究や機器を駆使し、悪性脳腫瘍に対するより有効な治療を行っています。脳神経外科、放射線科、神経病理の各専門医が協力し、悪性脳腫瘍の診断、治療を包括的に進め、また最先端の研究や技術開発を行っています。以下に当院における悪性脳腫瘍の診断、治療および研究の現状をお示しいたします。ご参照ください。

診断

当院では以下のような最新の診断機器と技術を駆使して脳腫瘍の診断を

行っています。画像診断に関しては、放射線科の神経診断グループが担当しており、週3回の合同カンファレンスで所見を検討しています。

①血液検査

脳腫瘍の中には特殊なホルモンやタンパク質（腫瘍マーカーといいます）を分泌する性質を持つものがあり、採血によりその数値が上昇していることで、腫瘍の存在を診断できる場合があります。またこれらの脳腫瘍は手術により摘出されたり、放射線・化学療法で縮小したりすると、それを反映してこれらの数値は低下しますので、治療効果や再発の目安にもなります。

②髄液検査

脳や脊髄の周囲には、髄液（脳脊髄液）という無色透明の保護液が還流しています。上記のような腫瘍マーカーが、髄液中で検出される場合があります、その数値が診断の一助となります。また、悪性脳腫瘍に特徴的な髄液播種の確定診断には、髄液を採取して、腫瘍細胞の有無を確認（細胞診）します。

③頭部CT検査（コンピュータ断層撮影）

放射線を用いて、頭部の輪切りの画像を作成したり、立体的な画像（3次元グラフィックス）を作成したりすることで、腫瘍の存在や広がりや診断することができます。さらに、ヨード系造影剤を点滴しながら撮影することで、腫瘍の性質を見たり、周囲血管との位置関係を見たりして、より詳細に病態を把握することが可能です。また、CTは腫瘍内の出血や石灰化を描出したり、周囲の骨（頭蓋骨）との関係を描出したりすることも特徴の一つで、脳腫瘍の診断の一助となります。

④頭部MRI検査（核磁気共鳴画像）

強力な磁場を用いて、より鮮明に頭部の内部構造を画像化することが可能です。これにより正常脳組織と腫瘍との関係を詳細に描出したり、血管の走行や神経線維の走行を描出したりすることが可能です（MRトラクトグラフィ）。さらに言葉や運動に関連する、言語中枢や運動中枢などの位置を特定する画像（機能的MRI：functional MRI）まで描出することが可能です。また、ガドリニウム系造

造影剤を点滴しながら撮影することで、腫瘍の性質に加え、より詳細な腫瘍の広がり、周囲血管との関係を把握でき、また血流を測定する（灌流画像：perfusion image）ことで腫瘍の性質を評価することも可能です。さらにMRスペクトロスコピー（MRS）による病変部位の代謝活動を評価すること

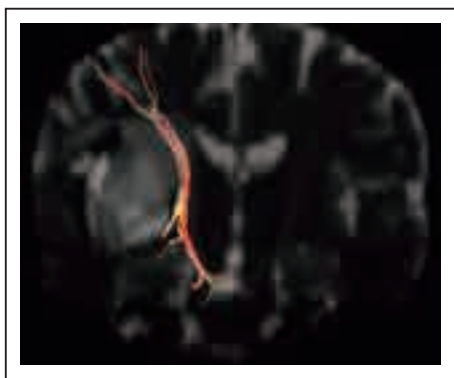


図1 トラクトグラフィー：運動の伝導路を描出しています

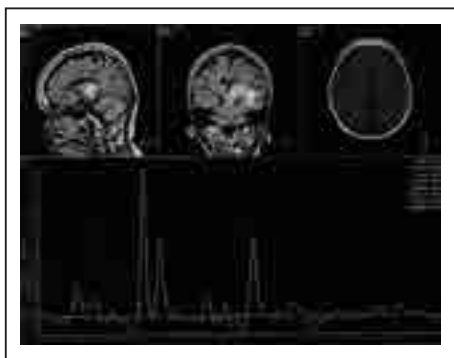


図2 MRS：脳内の代謝物を検出して診断します

も可能となり、より正確な診断が可能となりました。現在、MRIは脳腫瘍の診断には必要不可欠な検査となっています。

⑤PET（陽電子放射断層撮影）

がん細胞が正常細胞に比べてより多くブドウ糖（FDG）を取り込むという性質を利用する撮像で、CTやMRIで見えないような全身の小さな腫瘍が見つかるため、転移性脳腫瘍の診断に役立ちます。その他の脳腫瘍では、ブドウ糖（FDG）が集まる程度を解析することで、腫瘍の性質を調べたり、放射線治療の効果を調べたりするために検査を行います。

外科的治療

悪性脳腫瘍に対する治療は、悪性リンパ腫や胚細胞腫など一部の腫瘍を除いて、基本的には最大限の外科的摘出術が最優先になります。外科治療の目的は、腫瘍の病理組織診断により確定診断をつけること、腫瘍細胞を減らすこと、さらに周囲組織への圧迫を軽減することにあります。

悪性脳腫瘍の中では、神経膠腫や小児に多い髄芽腫などに関しては、高い

摘出度がその後の経過を改善することがわかっています。神経膠腫の約半数を占める膠芽腫（図1）においては、高齢の方に発症することが多いですが、当院では可能であれば年齢に関わらず積極的な摘出術を行う方針で治療をしています。高齢者においても、摘出率が高い症例でより良好な治療成績が得られています（図2）。

また悪性神経膠腫に対しては、手術で十分な摘出を行った症例に対しては、化学療法薬の徐放剤（ギリアデル）

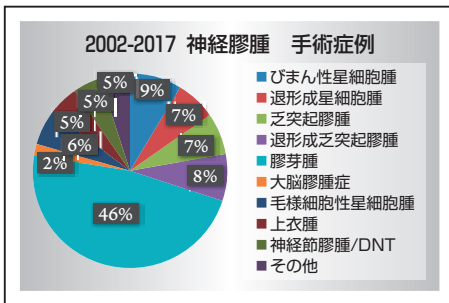


図1

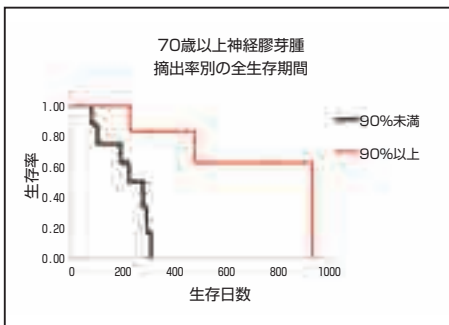


図2

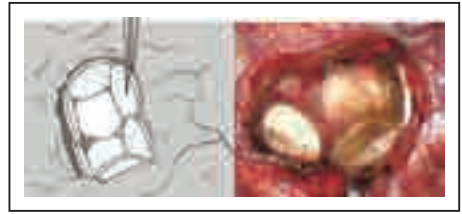


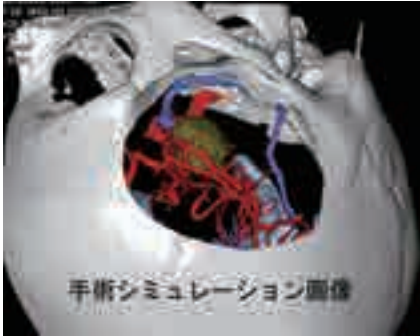
図3 ギリアデル：腫瘍を摘出した後のスペースに置きます

を腫瘍摘出後の断面に留置する（図3）ことで、浸潤した腫瘍細胞に対する治療効果を期待できるようになりました。手術中に迅速病理診断で悪性神経膠腫が確定した症例に使用しています。

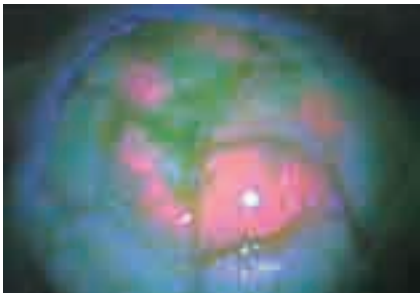
可能な限り最大限の摘出を目指す際に、重要な機能を有する部位（運動野、言語野、脳幹など）に存在する腫瘍では重大な機能障害を来す危険を伴うこととなります。我々は、最新の画像処理システムを駆使して、腫瘍と周囲組織との関係を3D画像化して、手術シミュレーションに役立てています。また、術中支援システム（ナビゲーション、運動誘発電位、蛍光診断）を駆使し、機能温存を重視した摘出を目指しています。さらに言語野近傍の腫瘍に関しては、覚醒下手術を行い、その言語機能の温存に努めています。これらの詳細は図4をご覧ください。

一方、悪性リンパ腫、胚腫（ジャー

手術支援システム



CT や MRI の画像から手術シミュレーション画像を作成します



蛍光診断：5-ALA という薬剤により腫瘍が赤く光ります



ナビゲーションシステム：術前に撮った CT や MRI の画像とリンクした手術ができます

- 言語機能
- 手の動き
- 顔の動き
- 舌の動き



覚醒下手術：手術中に麻酔を覚まして、言語機能や手の動きを確認しながら腫瘍を摘出します

図 4

ミノーマ) に関しては、摘出の程度とその予後に関係がないことが報告されています。組織学的診断を目的とした手術を行い、確定診断後、速やかに化学療法、放射線療法を開始しています。特に胚腫(ジャーミノーマ)を含め、胚細胞腫瘍に対しては、血液や髄液中の腫瘍マーカーの上昇が確認された場合は手術を行わずに化学療法を開始することもあります。

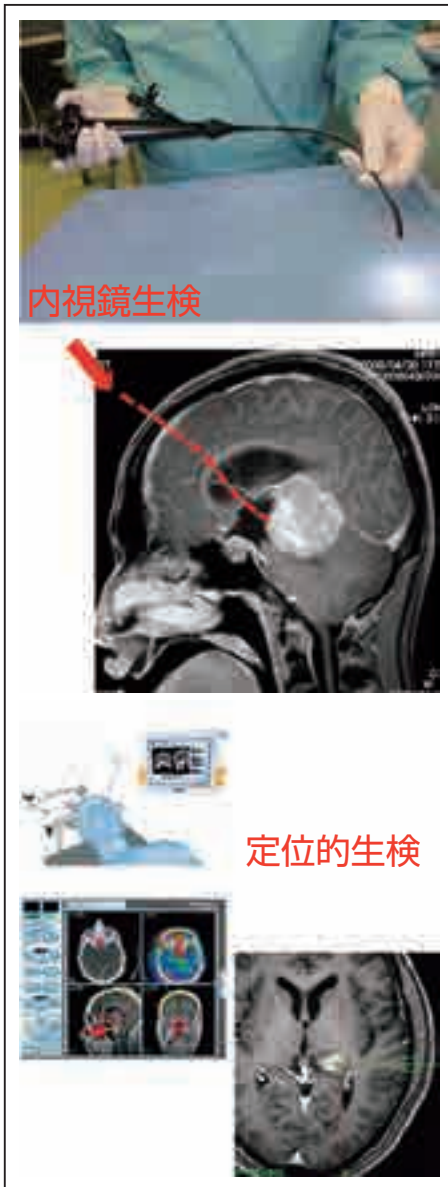


図5

化学療法

脳には、その恒常性を保つため、血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) が存在し、他の癌とは異なる化学療法が必要となります。

悪性神経膠腫に対しては、従来ニドラン (ACNU) という点滴の薬が使用されてきましたが、2006年にテモゾロミド (TMZ) というカプセルの内服薬が、大規模な臨床試験により有効性を証明されました。当科では、術後に、テモゾロミドもしくはニドランと、放射線療法を併用した初期治療 (放射線化学療法) を行っています。また、ニドランの治療だけを行い、放射線治療を行わない場合もあります。治療法の選択は組織診断に加え、当院独自の遺伝子解析から得られた所見を基準にしています (臨床研究の項に詳しく記載していますので、ご参照ください)。

また、悪性神経膠腫については、2013年より血管新生阻害薬であるアバスチン (BEV) が保険承認され、当院でも使用しています。当科での使用経験により、重要な機能が存在するため手術で切除ができなかった腫瘍が残っている症例や、意識障害や言語、運動機能の低下などを来している

(performanceの低下) 症例では、非常に治療効果が高く、平均生存期間が延長していることが証明されました(図1)。このような治療経験を踏まえて、アバスチンを初期治療から使用するかどうかを選択しています。

悪性リンパ腫に対しては、メソトレキセート大量療法と放射線治療の併用が標準治療として確立しており、当院でも第1選択としています。これまで放射線治療のみでは1年前後であった生存期間の中央値が、この治療により3年以上の生存期間が期待されるようになってきています。しかし、急性腎不全など重篤な副作用の危険があり、厳重な全身管理のもと治療を行っています。また、高齢者では放射線治療に

よる障害をなるべく避けるために、当院血液腫瘍内科と連携して、化学療法での治療のみで行うこともあります。

小児悪性脳腫瘍である髄芽腫、胚細胞腫に関しても放射線療法と化学療法が必要となります。髄芽腫に関しては、年齢、摘出度、髄液播種が、その後の経過を決定する重要な因子になります。基本的には全脳全脊髄の放射線療法と白金製剤を用いた化学療法の併用療法を行います。特に乳幼児に対しては、末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法の選択もあり、小児科との連携のもと治療を行っています。胚細胞腫は組織型によりさらに細分化されます。予後良好群である胚腫(ジャーミノーマ)は治療感受性が高く、放射線、化学療法により5年生存率が9割を超えてきています。予後不良群であるヨークサック腫瘍、胎児性癌、絨毛癌は脊髄播種を来たしやすく、全脳全脊髄の放射線照射に化学療法を併用し治療を行っています。奇形腫の成分を含む腫瘍に関しては、治療後の残存部位に外科的摘出術が追加しています。

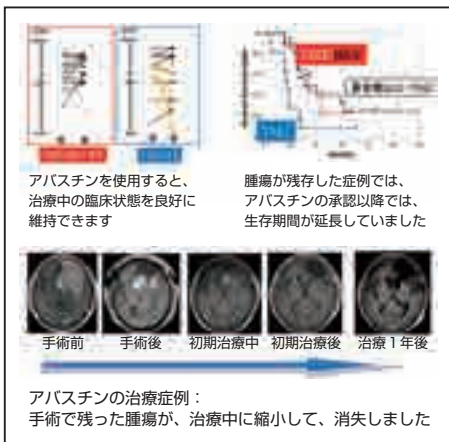


図1

放射線治療

悪性腫瘍と一部の良性腫瘍が放射線

治療の対象となります。腫瘍の組織型により、放射線治療の効果・役割は大きく異なり、手術や化学療法と組み合わせて行ったり、放射線治療単独で行ったりします。九州大学病院には Truebeam STx with Novalis radiosurgery system という最新の治療機器がありますので、定位放射線治療や強度変調放射線治療などの高精度放射線治療も可能です。

腫瘍の性質や進展形式を考慮して照射範囲を設定し、最適な治療法、線量分割による放射線治療を行います。髄芽腫や脳室上衣腫、胚芽腫などのくも膜下腔に広がりやすい腫瘍は全脳（全脊髄）照射を行います。周囲への浸潤傾向の高い膠芽腫や悪性神経膠腫では拡大局所照射を、周囲への浸潤傾向が低い髄膜腫や低悪性度の神経膠腫は局所照射を行います。標準的には線量は1日1回、週5回、1回につき1.8～2 Gy（グレイ）、総線量50～60Gy程度を6週間（1か月半程度）かけて行います。1日の照射時間は2～3分程度で、その間痛みや熱さを感じることはありません。高齢者の悪性神経膠腫では放射線治療の期間を3週間程度に短縮しても（1回につき2.7Gyの照射を15回）、良好な治療成績が得られるこ

とがわかってきました。そのため九州大学では、75歳以上の症例に対しては短期間の放射線治療を行うようにしています。また、他臓器の癌からの脳転移に対しては、数が多い場合は全脳照射を行い、小さく数が少ない場合は定位照射を行っています。

放射線治療の副作用は大きく急性期有害事象と晩期有害事象に分けられます。急性期有害事象としては、照射野に一致した脱毛、頭痛、悪心、嘔吐、めまい、全身倦怠感、中耳炎などを生じることがあります。線量が多い場合、永久脱毛となることもあります。晩期有害事象で最も問題になるものは放射線脳壊死で、壊死を来した部位に応じた症状を生じますが、重篤なものはまれです。その他、眼球への照射では白内障、角膜炎、網膜障害が、中耳・内耳への照射では聴力低下を認めることがあります。視床下部～下垂体が照射野内であればホルモン分泌低下

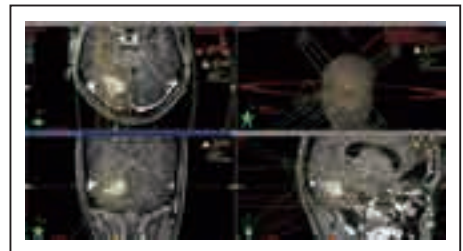


図1

を来たすことがあります。

臨床研究

当科では神経膠腫の遺伝子異常に注目して、研究に取り組んでいます。近年、腫瘍の発生や悪性化に関わる遺伝子異常が次々に解明され、脳腫瘍においてもいくつかの特徴的な遺伝子異常が発見されてきています。特にIDH遺伝子の変異と、1、10、19番染色体の欠損（loss of heterozygosity：LOHといいます）が、神経膠腫の予後に関連することが最近の研究で示されました。IDH遺伝子に変異がある症例や、1番染色体短腕（1p）と19番染色体対長腕（19q）に同時に欠損が認められる症例（1p/19q LOH）は、治療反応性が高く、予後が良好であることが知られています。逆に、10番染色体の異常は神経膠芽腫（WHO grade 4）に特徴的な異常で、この異常を伴う悪性神経膠腫は予後不良であることがわかっています。

当科では悪性神経膠腫症例に対しては、同意のもと全例に遺伝子解析を行い、組織診断の所見とあわせて、治療方針を決定しています。

当科における検討で、神経膠腫では、

IDH遺伝子変異と、1p/19qLOHのパターンから3つの遺伝子タイプ（oligo-type, astro-type, およびGBM-type）に分類できることがわかりました。この分類に基づいて、退形成性乏突起膠腫（grade 3）の治療成績を検討したところ、各タイプで全く治療反応性が異なり、予後に明確な違いがあることが示されました（図1・2）。また、oligo-typeの症例では、腫瘍が画像上悪性のような症例で



図1

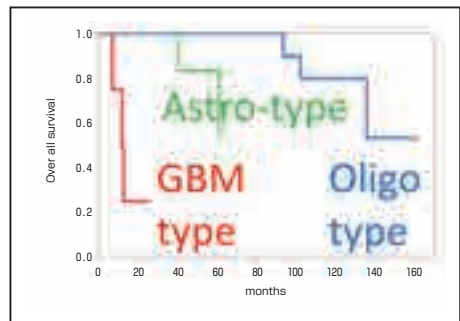


図2

あっても、術後に化学療法だけで長期生存することがわかってきました（図3）。

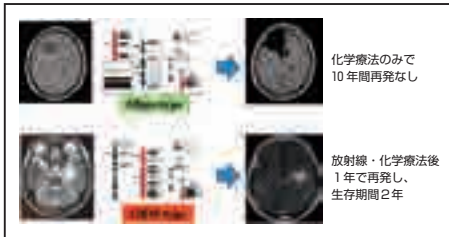


図3

このように、遺伝子解析結果を加えることで、より治療反応性を正確に予測できるため、当科では病理組織診断に加え、遺伝子検査結果を踏まえて、治療方針を決定しています。

院内がん登録情報

現在、脳腫瘍は World Health Organization (WHO) の「中枢神経系腫瘍組織分類」第4版（2016年）に基づき分類されています。今回のデータは2007年版にのっとったものですが、九州大学病院脳神経外科では2007年から2015年に785症例の脳腫瘍手術（悪性リンパ腫を除く）を行いました。頻度が多いものは髄膜腫234症例（29.8%）、グリオーマ165症例（21%）、下垂体腺腫122症例（15.5%）、神経症腫

（9.8%）です。少し前のデータですが、2009年版脳腫瘍全国集計調査報告によると、本邦における原発性脳腫瘍で発生頻度が高いものは髄膜腫（27.1%）、グリオーマ（26.2%）、下垂体腺腫（18.2%）、神経鞘腫（10.5%）であり、当院は全国集計と同様の傾向でありました。

グリオーマは脳実質内に発生するため、手術に際し、正常脳にできるだけダメージを与えずに十分な摘出をするためには、様々な術中支援システムを必要とします。さらに手術後には放射線および化学療法を行うことが多く、遺伝子解析結果による治療選択が可能である大学病院に多く集まる傾向があります。グリオーマには“膠芽腫”という極めて悪性度が高い腫瘍が半数近く含まれるため、どうしても生存率が低くなる傾向にあります。髄膜腫に関しては、頭蓋底部や“静脈洞”と呼ばれる大血管の周囲に発生した、特に手術が困難な症例が大学病院に多い特徴があります。さらに下垂体腺腫は、内視鏡手術が可能である当院へ多くの患者さんが紹介されます。神経鞘腫はやはり手術の難しさや術中のモニタリングが可能であることを考慮されて、大学病院に集まる傾向にあります。髄膜腫、

下垂体腺腫、神経症腫といった良性腫瘍は良好な成績をあげています。その他、悪性リンパ腫は血液内科などと協力して治療するため当科として登録にはあがりませんが、脳神経外科としても多くの患者さんの手術・診療を行っております。

当院には、悪性腫瘍治療のエキスパートである癌治療認定医が脳神経外科に3人所属しています。また、脳神経領域に特化した神経病理医が全ての脳腫瘍病理診断に携わっており、画像診断に関しても、神経系の放射線科グループが担当しています。これらのスタッフに加え、看護師、薬剤師を交えた脳腫瘍部会を週1回開催しており、1症例ずつ適切な治療方針を複数の専門家で検討した上で決定しています。

脳腫瘍 2007-2015年症例のうち悪性リンパ腫以外

※症例2：自施設で診断され、自施設で初回治療を開始（経過観察も含む）

症例3：他施設で診断され、自施設で初回治療を開始（経過観察も含む）

※図2の生存曲線は全生存率として集計（がん以外の死因も含む）

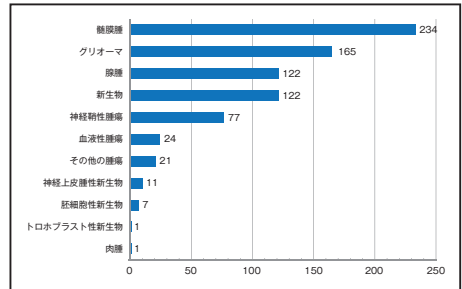


図1 脳腫瘍組織型（症例2、3）

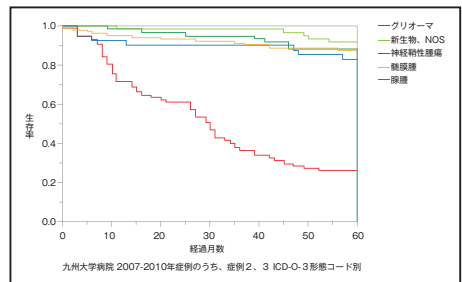


図2 Kaplan-Meier生存曲線（脳腫瘍）



問い合わせ先

九州大学病院がんセンター（土日祝日は除く）

〒812-8582 福岡市東区馬出3丁目1番1号
TEL.092-642-5890 FAX.092-642-5737

<がんセンターホームページ> <http://www.gan.med.kyushu-u.ac.jp>

2018年3月