

頭蓋底髄膜腫の治療指針の確立

齋藤佑規*, 小久保安昭**, 佐藤慎哉***, 山川光徳****, 嘉山孝正*****, 園田順彦**

*済生会 山形済生病院 脳神経外科

**山形大学医学部脳神経外科学講座

***山形大学医学部総合医学教育センター

****山形大学医学部病理診断学講座

*****山形大学医学部がんセンター

(平成31年2月7日受理)

抄 録

【背景】 髄膜腫は頭蓋内原発性腫瘍のあり、全摘出が治療の原則となるが、特に頭蓋底髄膜腫は重要構造物が周囲にあり、必ずしも機能温存下に全摘出できるわけではない。髄膜腫は良性腫瘍であるため、致命的合併症を生じることが許容できないことである。当科では、1994年から頭蓋底髄膜腫に対して長期腫瘍制御と機能温存を第一として、肉眼的全摘出を原則としながらも合併症の危険性が高いと判断した症例では、意図的に腫瘍を残存させ、原則1年以内の定位放射線治療を併用する方針で、現在まで一貫して治療を行ってきた。そこで本治療方針におけるこれまでの20年間のデータを詳細に検討し、頭蓋底髄膜腫の治療指針を確立することを目的として研究を行った。

【対象と方法】 1994年4月から2013年4月までの髄膜腫255例のうち、頭蓋底髄膜腫は125例で摘出術を施行した104例を対象とした。検討項目は腫瘍増大の有無及び時期、腫瘍倍化時間、MRI T2 signal intensity ratio (SIR)、病理所見、腫瘍摘出度の指標であるSimpson grade、細胞増殖能の指標であるMIB-1 Labeling Index (LI)、放射線治療の有無とした。

【結果】 摘出術のみ施行したのは87例 (S群)、術後意図的残存腫瘍に対して1年以内の早期放射線治療施行したのが17例 (eRT群)であった。5年および10年腫瘍制御率はSimpson IIではそれぞれ91.6%、87.8%、Simpson IIIでは100%、80%、さらにSimpson IVのうちeRT群では93.3%、81.7%である一方、S群では70.7%、56.6%と、有意に制御率は低かった。またmortalityは0%、morbidityは4.8%と良好な成績であった。有意な腫瘍増大因子はMIB-1 LI、残存腫瘍体積、T2 SIRであり、ROC解析では残存腫瘍体積が最も腫瘍増大に関与していた。

【結論】 本研究では当科での頭蓋底髄膜腫に対する治療指針を検証し、その有用性を実証した。さらに、今回明らかにした腫瘍の生物学的な性質を把握して治療及び経過観察を行っていくことが重要であることを明らかにした。

キーワード：髄膜腫、頭蓋底、定位放射線治療、残存腫瘍体積、腫瘍制御率

I. 緒 言

髄膜腫は中枢神経を包み込む硬膜・くも膜・軟膜の3層からなる線維性被膜である髄膜に由来するもので、くも膜表面に存在するmeningothelial cellから発生する腫瘍とされており、境界明瞭で硬膜の内面に付着し

てゆっくりと発育する。頭蓋内原発性腫瘍では最も頻度が高く、2009年度版脳腫瘍全国集計報告¹⁾では26%を占めており、好発年齢は30-70代で女性が男性の2.7倍の頻度となっている。髄膜腫の大半はWHO grade Iに相当する良性腫瘍であり、肉眼的全摘出ができれば予後良好な腫瘍である。一方で、頻度は低いものの髄膜腫の4.7-7.2%にWHO grade II²⁾、1.0-2.8%

表1. 患者背景

	Simpson grade			
	all	II	III	IV
number of cases	104	53	14	37
age	56.5±12.0	60±11.7	51±12.7	53±13.2
sex (male/female)	28/76	11/42	5/9	12/25
volume fo tumor(cm3)	17.4±22.8	17.4±24.7	15.9±22.9	18±26.1
follow up period (month)	93.9±48.5	89±51.3	110.6±47	94.6±44.6

にgrade III²⁾に相当することがあり、これらの中には再発を繰り返し、予後不良な例もある。

髄膜腫の治療の基本は組織学的に良性であることから硬膜付着部も含めての肉眼的全摘を目指すこととなる。1957年にSimpson³⁾が摘出度の違いによって術後再発率が異なることを報告し、以後Simpson gradingが髄膜腫手術の摘出指標の1つとされてきた。Simpson gradingはIからVに分けられ、I：腫瘍の肉眼的全摘出と硬膜付着部の処理したもの、II：腫瘍の肉眼的全摘出と硬膜付着部を電気凝固したもの、III：腫瘍の肉眼的全摘出のみで付着部の処置はしていないものIV：腫瘍部分切除、V：腫瘍生検と定義されている。再発率はI：9%、II：19%、III：29%、IV：44%とされ、摘出度が再発率に大きく関わっていることを示している。

しかしながら、特に頭蓋底髄膜腫においては腫瘍へのアプローチの困難性や脳幹、脳神経などの重要構造物との癒着の剥離が困難であることもあり、機能温存下に全摘出することは必ずしも容易ではない。Chenらの総説⁴⁾にも頭蓋底髄膜腫手術は非頭蓋底髄膜腫に比べmorbidity、mortalityともいづれも高いとされている。しかし、髄膜腫は良性腫瘍であり、外科医が全摘出に拘ることでmorbidity、mortalityを高めてしまうことは決して許容できないことである。にもかかわらず、以前より名立たる脳外科医の中においても全摘出することが治療の眼目であることを主張してはばからず、治療後も元通りの仕事ができるような患者の機能温存と腫瘍制御を考慮した治療指針について確立されたものはなかった。

このような背景の中で、当科における頭蓋底髄膜腫に対する治療ストラテジーは、肉眼的全摘出を目指しながらも、機能温存を最優先とし、神経や血管との癒着など、これ以上の操作によって機能温存がはかれなると術者が判断した場合にのみ意図的に腫瘍を残存させ、長期腫瘍制御という点からは術後早期(原則1年以内)の放射線治療、特にStereotactic Radiosurgery (SRS)を併用するという新たなパラダイムを世界に

先駆けて報告し、1994年から20年間一貫として行ってきた⁵⁾。

そこで、本研究では頭蓋底髄膜腫の治療指針の検証と確立を目的として、当科の治療方針における長期腫瘍制御率と腫瘍増大に関わる因子及びその時期について、これまでの20年間のデータを詳細に検討し、分析を行った。

II. 対象と方法

1994年4月から2013年4月までの20年間に山形大学脳神経外科を受診した髄膜腫255例のうち、頭蓋底髄膜腫が125例であり、その中で摘出術を施行した104例を対象とした。なお、他院治療歴、多発性病変、神経線維腫症の症例は除外した。平均年齢は56.5±12.0歳(23-79歳)、性別は男性28例(27%)、女性76例(73%)であった。平均経過観察期間は93.9±48.5カ月(16-222カ月)であった(表1)。

検討項目は腫瘍増大の有無及び時期、腫瘍倍化時間(tumor volume doubling time: Td)、SI ratio (SIR) on the MRI T2 weighted images、病理組織所見、Simpson grade、MIB-1 Labeling Index (LI)、放射線治療の有無とした。

i) 腫瘍体積測定及び腫瘍増大の定義

腫瘍体積は電子カルテ(FUJITSU EGMAIN-GX V2.0)に取り込んだMRI gadlinium enhanced T1WI axial画像の腫瘍外縁をフリーハンドで囲み面積を測定し、スライス間隔厚を乗じる方法で行った。

腫瘍増大の判定はOyaらの報告⁶⁾にあるように、ランダムに抽出した20症例の腫瘍体積を3回計測し、その平均値と標準偏差から変動変数を算出した。変動係数の平均値が4.8%であったため、今回は、その2倍である10%以上の増大を腫瘍増大と定義した。

ii) 腫瘍倍化時間

TdはtをMRI経過観察期間、Vaを初回腫瘍体積、VbをVaからt日後の腫瘍体積として、 $Td = t \times \log 2 / (\log Vb - \log Va)$ の公式を用いて求めた。

術後MRIで残存腫瘍を認めないものはChoら⁷⁾の報告に習い0.1cm³と仮定してTdを求めた。

iii) T2 SIR

腫瘍面積の最も広いaxialスライスのT2 signal intensityの腫瘍平均値と水晶体の平均値の比を算出した。

表2. 腫瘍部位 ※ () : eRT群の内訳

Case No.	total	Simpson grade		
		II	III	IV
tumor location	104	53	14	37
Anterior fossa	25	17	4	4
olfactory groove	12	9	1	2 (1)
tuberculum sellae	8	7	1	0
optic sheath	4	0	2	2
others	1	1	0	0
Middle fossa	38	21	3	14
sphenoid ridge	29	17	2	10 (3)
plamum sphenoidale	4	3	1	0
cavernous sinus	4	0	0	4 (4)
others	1	1	0	0
Posterior fossa	41	15	7	19
tentorial	17	6	5	6 (3)
petrous	11	7	2	2
petroclival	10	1	0	9 (5)
juglar foramen	1	0	0	1 (1)
others	2	1	0	1

iv) 病理組織学的評価

病理診断は全症例WHO分類に基づいて病理専門医により診断された。腫瘍増大能の評価としてはMIB-1 LIを測定した。測定にはImage-J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) のプラグインソフトウェアであるGunma-LIを使用し⁸⁾、病理専門医が抽出した最も陽性細胞数の多い視野での計測を行い評価した。

v) Simpson grade

当時の手術記録と術後2週間目のMRI画像を参考に判定した。Simpson gradeを判定した。また手術手技は20年間、基本的に1人の術者の判断、指導にて行っている。

vi) 治療方針

可及的に腫瘍を摘出し、意図的な残存腫瘍が認められるSimpson IVの症例は病理組織の結果にかかわらず、原則1年以内の定位放射線治療を施行した。

ただし、残存腫瘍体積が非常に小さい、あるいはMRIでの評価病変が不明瞭であった症例や患者からの同意が得られなかった場合はその限りではない。

vii) 統計解析

各数値の表記は平均値±標準偏差とし、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。2群間の平均の比較はstudent t-検定を用いた。腫瘍制御率はKaplan-Meier曲線にてprogression free survival (PFS) を検討し、Log-rank検定にて各群の比較を行った。腫瘍増大因子は多重ロジスティック回帰分析による解析を行った。さらに因

cases

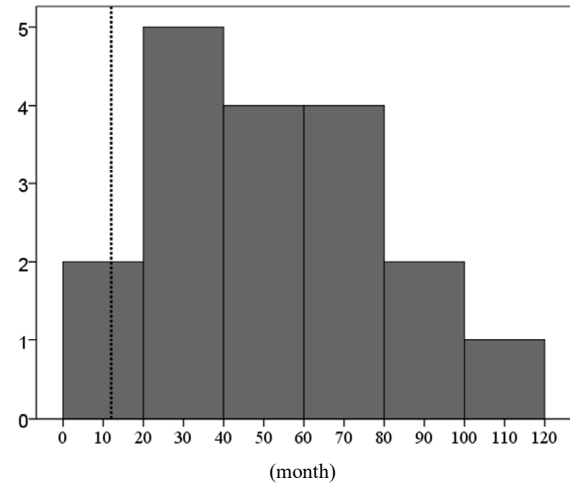


図1. 腫瘍再増大の時期 ※……: 12か月時点

子の有用性をみるためにROC解析も行った。これらの統計解析はSPSS 20.0 (IBM, USA) で行った。

Ⅲ. 結 果

i) 治療方法

摘出術を施行した頭蓋底髄膜腫104例中、Simpson IIが53例、IIIが14例、IVが37例であった。部位別にみると、前頭蓋底ではtuberculum sellae 12例、olfactory groove 8例、optic sheath 4例、others 1例、中頭蓋底ではsphenoid ridge 29例、plamum sphenoidale 4例、cavernous sinus 4例、others 1例、後頭蓋底ではtentorial 17例、petrous 11例、petroclival 10例、juglar foramen 1例、others 2例であった(表2)。さらに摘出術のみ施行したのは87例(S群)、術後意図的残存腫瘍に対して1年以内の早期放射線治療施行したのが17例(eRT群)であり、その内訳は表中に示している。

eRT群における治療内容としてはガンマナイフが16例(50% isodose 平均12.8Gy、range 11-15Gy) 通常照射1例(59.4Gy/33fr)であった。ガンマナイフ治療は全例専門施設に治療を依頼し、視神経や視交叉への照射線量が7-8Gy程度におさえられるようにプランニング行っている。手術から放射線治療までの期間は平均5.6か月であった。

ii) 再増大率と時期

術後、10%以上の再増大を認めたものは18/104例(17.3%)で、S群15例、eRT群3例であり、再増大の時期は10-110カ月(51.9±28.4)で(図1)、5年

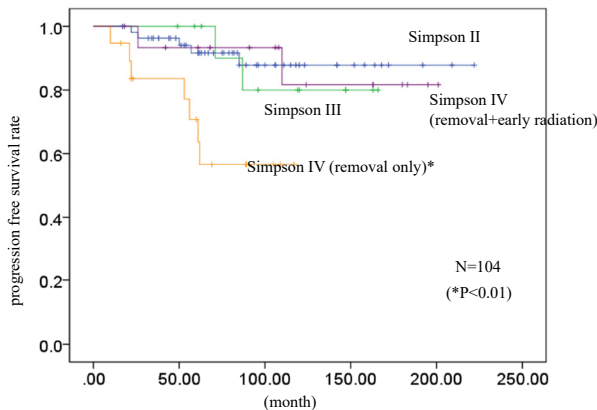


図2. Simpson grade別のKaplan-Meier生存曲線

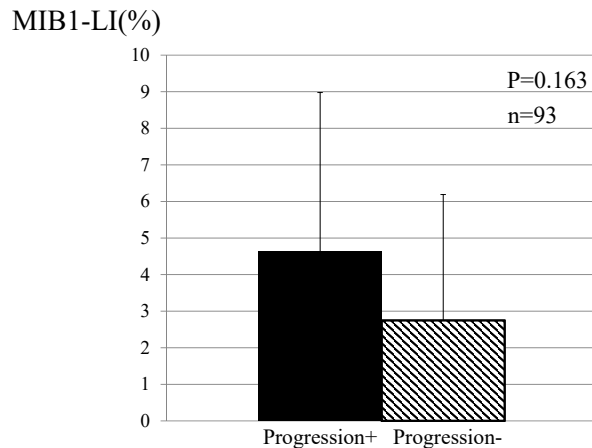


図3. 病理組織におけるSimpson grade別の再増大率

以内に増大を認めた例が61.1%であった。

Simpson別ではⅡが2/52例、Ⅲが3/14例、Ⅳが13/27例であり、それぞれの再増大の割合は3.8%、21.3%、35.1%であった。

iii) 腫瘍制御率

5年および10年腫瘍制御率はSimpsonⅡではそれぞれ91.6%、87.8%でありSimpsonⅢでは100%、80%、さらにSimpsonⅣのうちeRT群では93.3%、81.7%であり、これはSimpsonⅡ、Ⅲと遜色ない結果であった。一方、SimpsonⅣのうち術後放射線治療を施行していないものでは70.7%、56.6%であり、有意に制御率は低かった ($P < 0.05$) (図2)。

iv) 手術合併症

手術によるmortalityは0%で、morbidityは5/104例(4.8%)であった。術後長期にわたる経過観察期間中も髄膜腫が原因のいわゆる腫瘍死の症例はなかった。

表3. 病理組織におけるSimpson grade別の再増大率

histopathological diagnosis	Simpson grade		
	II	III	IV
meningotheial, fibrous, transitional	2/50(4%)	2/11(18.1%)	9/28(32.1%)
angiomatous		1/2(50%)	1/3(33%)
atypical	0/3		1/3(33%)
chordoid			1/1(100)
other		0/1	0/2

術前後のKarnofsky performance scale (KPS) は、術前より悪化したものは2/104例(1.9%)であり、これらはいずれもKPS80%から70%の低下であった。平均値で見ると術前 92.0 ± 8.96 が術後では 92.6 ± 8.12 であり低下は認めなかった。また、放射線治療による合併症は認めた症例はなかった。

v) 病理組織学的検討

病理診断は97/104例(93.7%)がWHO gradeⅠであり、内訳はmeningotheial 58例、fibrous 18例、transitional 13例、angiomatous 5例、psamomatous 2例、secretory 1例であった。WHO gradeⅡは7例(6.3%)であり、atypical 6例、chordoid 1例であった。今回の検討ではgradeⅢは認めなかった。腫瘍増大との関連については、いずれの組織型でもSimpson gradeが悪いと増大する傾向であった(表3)。

MIB-1 LIは増大群では 4.5 ± 4.22 、非増大群では 2.6 ± 2.70 であった。(図3)。MIB-1 LIとTdの相関では $r = 0.516$ ($p = 0.059$)と比較的良好な負の相関が認められたが、症例数が少ないため統計学的に有意ではなかった。また、MIB-1 LIが10%以上あるいはgradeⅡの症例では全例Tdが200日以下であった(図4)。

vi) T2 SIR

T2 SIRは、増大群で 1.08 ± 0.69 、非増大群で 0.61 ± 0.20 であり、増大群で高い傾向であった(図5)。

vii) 腫瘍増大因子の検討

10%以上の再増大と有意に関与している因子を検討するため、多重ロジスティック回帰分析による解析を行った。独立変数は年齢、性別、術後残存腫瘍体積、摘出率、MIB-1 LI (>10%)、T2 SIR、早期放射線治療の有無とした(表4)。この中で有意差を認めたものはMIB-1 LI、残存腫瘍体積、T2 SIRであり、さ

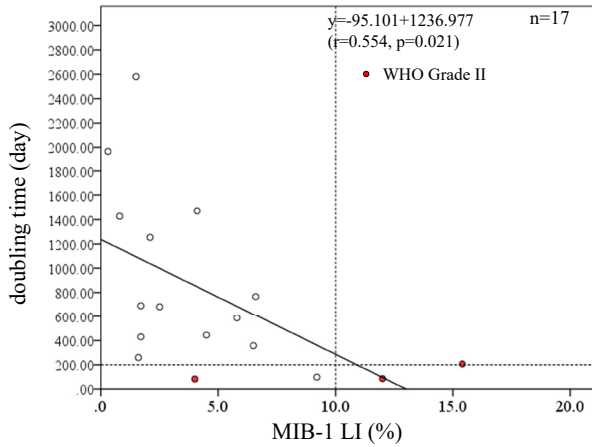


図4. 再増大群におけるMIB-1 LIとTdの相関

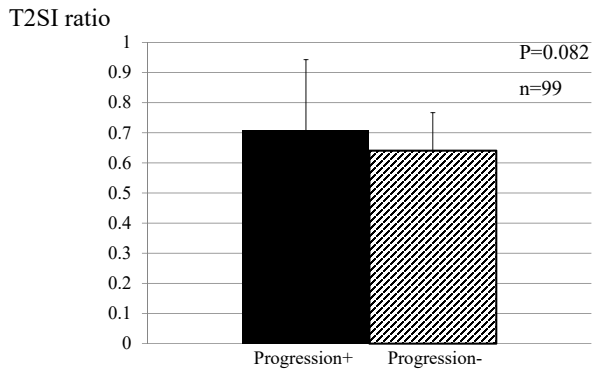


図5. 腫瘍増大群と非増大群のT2-WI signal intensityの比較

表4. 腫瘍増大に関わる因子の検討 (多重ロジスティック回帰分析)

	Odds ratio	95%CI	p value
age	1.009	0.950-1.071	0.778
sex	0.697	0.145-3.346	0.652
Residual volume	2.353	1.199-4.617	0.013*
MIB-LI	1.253	1.027-1.530	0.027*
T2SI	1380.321	4.304-442632.493	0.014*
Early SRS	14.755	0.885-245.893	0.061

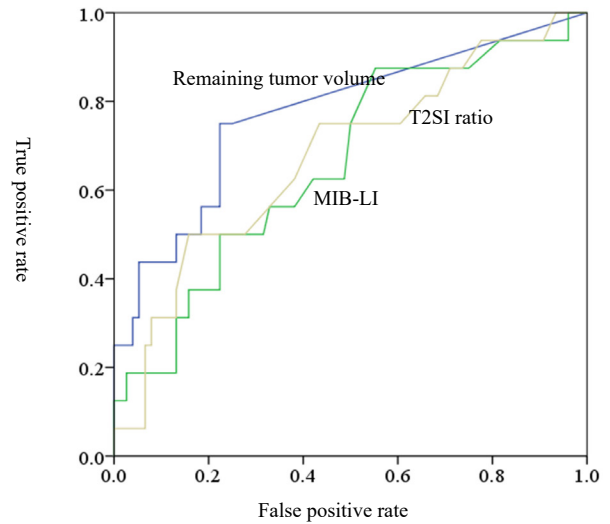


図6. 残存腫瘍体積、MIB-1 LI、T2 SIのROC解析

らにこれらをROC解析すると残存腫瘍体積が最も腫瘍増大に関与していた(図6)。

IV. 考 察

A) 長期腫瘍制御

当科の頭蓋底髄膜腫に対する治療ストラテジーとして機能温存と長期腫瘍制御を大きな眼目とし、肉眼的全摘出を目指しながらも、これ以上の操作によって機能障害が生じうるという術者の判断により意図的に残存させた腫瘍に対しては、術後早期(1年以内)の定位放射線治療を併用するというパラダイムを構築し、1994年から20年間一貫として行ってきた。その結果、腫瘍制御率は104例中83.7%、手術mortalityは0%で、morbidityは5/104例(4.8%)と良好な成績であった。CT導入以前の報告では頭蓋底腫瘍に関してはMathiesenら⁹⁾が5年腫瘍制御率をSimpson I・IIで96%、IIIで25%、IVで45%としている。また近年ではOhbaら¹⁰⁾の報告の中で、5年制御率が79.5%、

10年制御率が66.4%であったとしている。本研究では5年制御率は88.9%、10年制御率は76.5%であった。

さらに頭蓋底髄膜腫手術ではmortality, morbidityが問題であるが、Mathiesenら⁹⁾が1947年から1982年までのまとめのなかで頭蓋底腫瘍手術の周術期におけるmortalityは10.8%であり、10年以内に9.7%が死亡したという報告をしている。またSamiiら¹¹⁾は錐体斜台部髄膜腫の手術においてmortalityは0だったものの、morbidityは17%であったとし、DeMonteら¹²⁾は海綿静脈洞部髄膜腫の手術例においてMortality16%、Morbidity18%であったとしている。

Chenら⁴⁾のまとめでも、頭蓋底腫瘍においては高いmortality, Morbidityの報告がされてきた。当科におけるmortality 0%, Morbidity4.8%という結果はこれらの報告に比べても非常に良好であると言える。これは脳外科医のみで治療を行わず、常にチーム医療で患者の機能温存を最優先とした治療をおこなってきた結果であると考えられ、当科治療ストラテジーの最大の眼目である機能温存と長期腫瘍制御のどちらも達成

しているといえる。

Multimodalityの分野において定位的放射線治療は、その進歩が著しく髄膜腫治療においても、特に残存腫瘍に対する重要な治療法として位置づけられている。髄膜腫に関する定放射線治療は、脳が他臓器と異なり、頭蓋骨を固定することにより動かないという特性を活かして生じた概念である。その代表がstereotactic radiosurgery (SRS)、いわゆるガンマナイフとなる。ガンマナイフは201個のコバルト60ガンマ線源が半円状に配置され、標的部位の1点に集中的に照射を行う。そのため通常の照射に比べて強力な生物学的対効果が得られるが、照射体積が限られてしまうことや、腫瘍近傍組織への影響なども危惧される。またガンマナイフでは頭部をフレーム固定にて照射を行うため機械誤差0.2mm以下という精度ながら1回照射に限られてしまう。治療計画としては通常50%の等線量領域をmarginal zoneとして設定し、標的周辺臓器への影響も考慮して決定される。

髄膜腫へのmarginal doseとして、以前は20Gy程度が一般的¹³⁾であったが、最近ではIwaiら¹⁴⁾の報告に代表されるようにlow doseでも長期制御が可能であることが言われており、おおむね12-18Gy程度^{15),16)}とされている。

頭蓋底髄膜腫のガンマナイフ治療において問題となるのが視神経・視交叉への影響である。他の神経組織の耐用線量は腫瘍の耐用線量を上回るとされているが視神経に関しては未だ議論がなされている。初期ではTishlerら¹⁷⁾が視神経への線量が8 Gy以下では視神経障害は認めなかったとし、Leberら¹⁸⁾は照射線量10Gy、10-15Gy、それ以上のグループにおいて視神経障害の発生頻度はそれぞれ0、26.7%、77.8%であったとしている。またMoritaら¹⁹⁾は88症例に対して視神経に平均10Gy (1-16Gy) で照射を行ったが永続的な障害は1例もなかったとしている。このような報告からも現在では視神経の耐用線量上限の8-10Gyで照射を行う施設がおおく、また標的腫瘍から視神経までの距離は2-3 mm以上の距離は必要と考えられる。

最近ではガンマナイフ単独の治療成績報告の報告もなされており、頭蓋底髄膜腫においては99年にMoritaら¹⁹⁾は5年制御率が95%であったとし、2008年にIwaiら¹⁴⁾が5年制御率93%、10年で83%としている。さらに2012年にStarkeら²⁰⁾は3年5年10年の腫瘍制御率をそれぞれ99%、96%、79%であったとしている。また非頭蓋底腫瘍も含めた5300症例の髄膜腫(頭蓋底腫瘍3797例)を対象にしたSantacroseら¹⁶⁾の大型studyでは5年、7.5年、10年制御率が95.2%、91.3%、88.5%

であったとしている。これを術後残存腫瘍に対して照射した群でみると、92.7%、86.4%、83.2%としている。

このような結果からもガンマナイフは髄膜腫の腫瘍制御において、有効なmodalityであると言える。しかしながら、照射可能なサイズ、視神経との関係などに限界もあるため、外科的治療において最大限の摘出を得たうえで照射を行うことでより良好な治療結果が得られるものと考えられる。

B) 再増大の時期

本研究において再増大を認めたものは104例中18例(17.3%)であったが、これら18例をSimpson grade別にみると、Simpson IIが2例(3.8%)、IIIが2例(14.3%)、IVが13例(35.1%)であり、やはり腫瘍の摘出度がその後の増大に影響を与えていると考えられる。

Ichinoseら²¹⁾は術後残存腫瘍を認めた場合、追加放射線治療のタイミングとしてMRI上再増大を認めた時かMIB-1が4%以上の時としており、それ以外の場合は経過観察を続ける方針をとっている。その理由として、残存腫瘍を認めても硬膜附着部から切除し、栄養血管からの血流を遮断できれば増大の可能性は減少すると述べている。当科としても付着部からの十分な剥離と栄養血管からの血流遮断を手術の原則としているが、経過観察中に増大して腫瘍が照射適応外になる可能性や照射時の周囲正常組織への影響がより小さい時期の方が安全であることから、早期放射線治療を行っている。

このように術後放射線治療のタイミングについては現在では明確なコンセンサスは得られておらず、施設ごとの考えで決められているのが現状であるが、本研究の自験例から、再増大の時期として10-110カ月で、2-3年以内に比較的多いという結果が得られており、術後1年以内にSRSを行うという当科の方針は正当化されるものと考えられる。

C) 再増大に関わる因子

摘出術後の経過観察の間隔を考慮する上で、重要な要素となるのが腫瘍自体の生物学的性質である。

MIB-1はKi-67抗体のクローンの1つで細胞周期のG1、S、G2、M期で発現する。そのためMIB-1抗体で免疫染色を行うと、G0期以外の細胞で核内に陽性反応を認めることから、腫瘍の増殖能を反映すると考えられている。髄膜腫のMIB-1の指標としてRoserら²²⁾は600例の髄膜腫のMIB-1の検討を行いWHO grade Iでは平均3.28、IIで9.95、IIIでは

12.18であると示している。

またOhba¹⁰⁾はWHO grade IでのMIB-1平均値が2.27でgrade II and IIIは2.60だったとして、MIB-1値はあくまで増殖能を示唆するもので悪性度とは必ずしも一致しないと述べている。本研究の結果ではWHO grade IのMIB-1平均値は2.67であり、grade IIにおいては平均9.11であり高値であった。現在、予後予測因子としてMIB-1を指標とする場合、cut off値をどこに設けるかという議論もなされており3%²³⁾、4.2%²²⁾、12%²⁴⁾など幅広く報告されている。これは細胞カウントの方法が施設によって統一されていないことも原因の一端と考えられる。Nakasu²⁵⁾はMIB-1陽性細胞のカウントを3つの方法に分けてTdとの相関を検討している。第1法が腫瘍内で一番増殖能が高いと考えられる部分で1000個の細胞をカウントする。2法が無作為に1000個細胞をカウントする、3法が2法に続いて2000個以上の細胞を数えるという方法である。

いずれもTdとの相関は得られていたが第1法は2、3法に比べ、約2倍を示すことも述べられている。生物学的な悪性度は増殖能が最も高い部位で決定されるという理由で第1法が用いられることが最も多く当科も同様の方法で行っている。

Oya²³⁾は髄膜腫の手術においてSimpson II、IIIでは5年制御率がそれぞれ87.7%、84.1%で差は認めなかったが、MIB-1 3%をcut offとしてSimpson II、IIIの症例でPRSを計測すると、3%未満の症例において有意に長期制御率がいいという結果を示している。

髄膜腫のTdについてはいくつか報告を認めるがJaaskelainen²⁶⁾の報告が代表的であり、彼らはWHO grade Iでは平均450日、grade IIでは178日、grade IIIでは205日であったと述べている。しかしこの報告はMRI画像技術が進化した現在のデータとは乖離があることは否めないであろう。

本研究でもTdとMIB-1は負の相関傾向を示しており、MIB-1が10%以上、もしくはWHO grade IIの症例ではいずれもTdが200日以下という結果が得られており、特にこのような症例では約半年後には腫瘍体積が2倍になっていると考えられ、少なくとも3-4ヶ月毎の定期画像検査が必要であると考えられる。

髄膜腫の病理診断は最新の2007年WHO分類²⁾によると、15の組織型にわけられ、grade Iが12種類、grade IIとIIIが3種類ずつになっている。grade Iのmeningothelial, fibrous, transitionalのいずれかの組織型を呈することが多い。WHO grade IIとIIIはあわせて悪性髄膜腫と総称される。grade IIはatypical,

chordoid, clearcellで、grade IIIはanaplastic, papillary, rhabdoidである。術後の再増大についてはやはりgrade II、IIIにおいてその割合が高いことが報告されている²⁷⁾⁻²⁹⁾。

当科の結果においてSimpson gradeと病理組織を相関させてみると、atypicalについては6例中、再増大を認めたものはSimpson IVの1/6例(16.7%)のみであった。これはやはり手術によって可能な限り全摘出に近づけることが重要であるということの裏付けになる結果であると考ええる。しかしながら、atypicalの6例は治療後経過観察期間が17-85カ月(平均47.5カ月)と全体の平均に比べて短く今後さらに慎重に経過を追っていく必要はあると考えられる。

腫瘍増大因子に関してはこれまでも年齢^{6),30)}、性別³¹⁾、病理組織⁶⁾、T2 SIR^{6),30),32)}、MIB-1 LI^{33),34)}など様々な要因が腫瘍増大に関わると報告されてきた。これらの因子をもとに多変量解析としたものではOhba¹⁰⁾は摘出度、追加放射線治療、組織学的悪性度、MIB-1 LI 3%以上、P53 5%以上が腫瘍制御率と有意に相関していたとしている。本研究でも多変量解析を行い、MIB-1 LI、T2 SIR、残存腫瘍体積が有意であり、さらにROC解析の結果から残存腫瘍体積が最も腫瘍増大に関与しているという結果となっている。従って、これらの因子を持つ腫瘍においては、特に残存腫瘍がある場合は早期定位放射線治療及び頻回の画像観察が必要であることを念頭に置いて患者の治療に臨む必要がある。

V. 結 語

当科における頭蓋底髄膜腫に対する治療指針を長期治療成績から検証し、新たなパラダイムが正しいことを証明した。従って、本研究は頭蓋底髄膜腫治療に対するこれまでの全摘出を最優先して治療を行うというアルゴリズムを根本的に覆し、新たな治療方針を確立したといえる。

VI. 謝 辞

本研究及び学位論文の作成にあたり、嘉山孝正教授、佐藤慎哉教授、山川光徳教授、園田順彦教授、およびご指導いただきました諸先生方に感謝の気持ちと御礼を申し上げたく、謝辞にかえさせていただきます。

【参考文献】

1. Report of Brain Tumor Registry of Japan(1984-2000). *Neurol Med Chir(Tokyo)*2009; 49(Suppl): 1-101
2. Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, Von Deimling A, Meningiomas. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al.: WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System ed 4. Lyon, IARC, 2007; 164-172
3. Simpson D: The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 22-39
4. Chen CM, Huang AP, Kuo LT, Tu YK: Contemporary surgical outcome for skull base meningiomas. *Neurosurg Rev* 2011; 34: 281-296
5. Kayama T: Contemporary treatment against petroclival meningioma. *No shinkei Geka* 1998; 26: 8-17
6. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH: The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2011; 114: 1250-1256
7. Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB: Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas. Cell kinetics studies with bromodeoxyuridine labeling. *J Neurosurg* 1986; 65: 790-794
8. Tanaka G, Nakazato Y: Automatic quantification of the MIB-1 immunoreactivity in brain tumors. *International Congress Series* 2004; 1259: 15-19
9. Mathiesen T, Lindquist C, Kihlström L, Karlsson B: Recurrence of cranial base meningiomas. *Neurosurgery* 1996; 39: 2-9
10. Ohba S, Kobayashi M, Horiguchi T, Onozuka S, Yoshida K, Ohira T, Kawase T: Long-term surgical outcome and biological prognostic factors in patients with skull base meningiomas. *J neurosurg* 2011; 114: 1278-1287
11. Samii M, Ammirati M, Mahran A: Surgery of petroclival meningiomas: report of 24 cases. *Neurosurgery* 1989; 24: 12-17
12. DeMonte F, Smith HK, al-Mefty O: Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 81: 245-251
13. Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 1991; 74: 552-559
14. Iwai Y, Yamanaka K, Ikeda H: Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: long-term results of low-dose treatment. *Clinical article. J Neurosurg* 2008; 109: 804-810
15. Minniti G, Amichetti M, Enrici RM: Radiotherapy and radiosurgery for benign skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 2009; 14: 4: 42
16. Santacrose A, Walier M, Régis J, Liščák R, Motti E, Lindquist C et al.: Long-term tumor control of benign intracranial meningiomas after radiosurgery in a series of 4565 patients. *Neurosurgery* 2012; 70: 32-39
17. Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, Duma C, Alexander E 3rd, Kooy HM, et al.: Tolerance of cranial nerves of the cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 215-221
18. Leber KA, Berglöff J, Pendl G: Dose-response tolerance of the visual pathways and cranial nerves of the cavernous sinus to stereotactic radiosurgery. *J neurosurg* 1998; 88: 43-50
19. Morita A, Coffey RJ, Foote RL, Schiff D, Gorman D: Risk of injury to cranial nerves after gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: experience in 88 patients. *J Neurosurg* 1999; 90: 42-49
20. Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP: Gamma knife surgery for skull base meningiomas. *J Neurosurg* 2011; 116: 588-597
21. Ichinose T, Goto T, Ishibashi K, Takami T, Ohata K: The role of radical microsurgical resection in multimodal treatment for skull base meningioma. *J Neurosurg* 2010; 113: 1072-1078
22. Roser F, Samii M, Ostertag H, Bellinzona M: The Ki-67 proliferation antigen in meningiomas. Experience in 600 cases. *Acta Neurochir(Wien)*2004; 146: 37-44
23. Oya S, Kawai K, Nakatomi H, Saito N: Significance of Simpson grading system in modern meningioma surgery: integration of the grade with MIB-1 labeling index as a key to predict the recurrence of WHO Grade I meningiomas. *J Neurosurg* 2012; 117: 121-128
24. Kim YJ, Ketter R, Henn W, Zang KD, Steudel WI, Feiden W: Histopathologic indicators of recurrence in meningiomas: correlation with clinical and genetic parameters. *Virchows Arch* 2006; 449: 529-538
25. Nakasu S, Nakajima M, Handa J: The Difference of MIB-1 Staining Indices in Meningiomas by a Counting Method. *Jpn J Neurosurg(Tokyo)*1998; 7: 279-283
26. Jääskeläinen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1989; 26: 461-469
27. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, Ojemann RG, Amin-Hanjani S, Martuza RL, et al.: Long-term

- recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery* 2009; 64: 56-60
28. Detti B, Scoccianti S, Di Cataldo V, Monteleone E, Cipressi S, Bordi L, et al.: Atypical and malignant meningioma: outcome and prognostic factors in 68 irradiated patients. *J Neurooncol* 2013; 115: 421-427
29. Sughrue ME, Sanai N, Shangari G, Parsa AT, Berger MS, McDermott MW: Outcome and survival following primary and repeat surgery for World Health Organization Grade III meningiomas. *J Neurosurg* 2013; 113: 202-209
30. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M: The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 62-70
31. Stafford SL, Perry A, Suman VJ, Meyer FB, Scheithauer BW, Lohse CM, et al.: Primarily resected meningiomas: outcome and prognostic factors in 581 Mayo Clinic patients, 1978 through 1988. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 936-942
32. Yano S, Kuratsu J: Kumamoto Brain Tumor Research Group: Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006; 105: 538-543
33. Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, et al.: Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer* 1999; 85: 2249-2254
34. Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM: The prognostic significance of MIB-1, p53, and DNA flow cytometry in completely resected primary meningiomas. *Cancer* 1998; 82: 2262-2266

The strategy of treatment for skull base meningioma

Yuki Saito^{*}, Yasuaki Kokubo^{**}, Shinya Sato^{***},
Mitsunori Yamakawa^{****}, Takamasa Kayama^{*****}, Yukihiko Sonoda^{**}

**Department of Neurosurgery, Yamagata Saisei Hospital*

***Department of Neurosurgery, Yamagata University Faculty of Medicine*

****General Medical education Center Yamagata University Faculty of Medicine*

*****Department of Pathological Diagnostics, Yamagata University Faculty of Medicine*

******Cancer Center, Yamagata University Faculty of Medicine*

ABSTRACT

Background: Function-preserving total resection of skull base meningioma (SBM) is not always possible due to important neighboring structures, and life-threatening complications of SBM are not acceptable due to benignity. In our department, although we have performed gross total resection, we have used stereotactic radiotherapy (≤ 1 year) for intentionally keeping tumors at high risk for potential complications. Based on our 20-year accumulated data on this therapeutic strategy, this study aimed to establish treatment guidelines for SBM.

Subjects and Methods: 104 patients with SBM who underwent resection from April 1994 to April 2013 participated in this study [S group (resection alone): n=87; eRT group (adjuvant radiotherapy for remaining tumor): n=17]. Examination items included tumor enlargement, doubling time, magnetic resonance T2 image signal intensity ratio (T2-SIR), pathologic findings, Simpson grade, MIB-1 labeling index (LI), and radiotherapy.

Results: In Simpson grade IV, tumor control probabilities in the S group [70.7% (5-year), 56.6% (10-year)] were significantly lower in the eRT group [93.3% (5-year), 81.7% (10-year)]. Mortality (0.0%) and morbidity (4.8%) showed good outcomes. Significant factors for tumor enlargement were MIB-1 LI, remaining tumor volume, and T2-SIR.

Conclusions: Our treatment guidelines for SBM were beneficial. It is important to treat and monitor SBM patients based on biological tumor characteristics elucidated by this study.

Key words: Meningioma, Skull base, Stereotactic radiotherapy, Remaining tumor volume, Tumor control probability