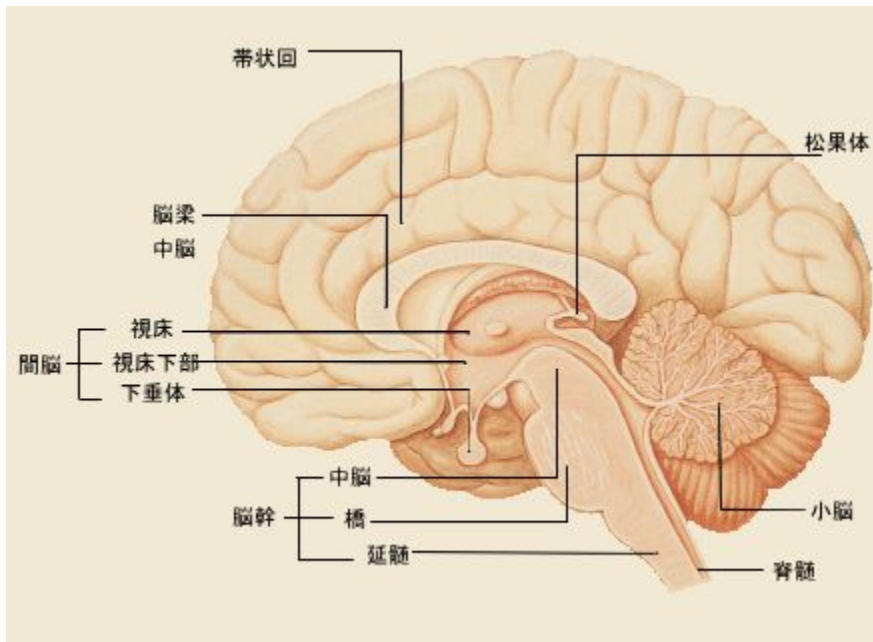


当科で経験した脳腫瘍

尾道市立市民病院脳神経外科 合田 雄二

**尾道市立市民病院がんフォーラム2012
平成24年7月13日(金)**

脳の機能局在



大脳はその場所によって機能が分化
前頭葉はものを考える・運動の指令を
する、

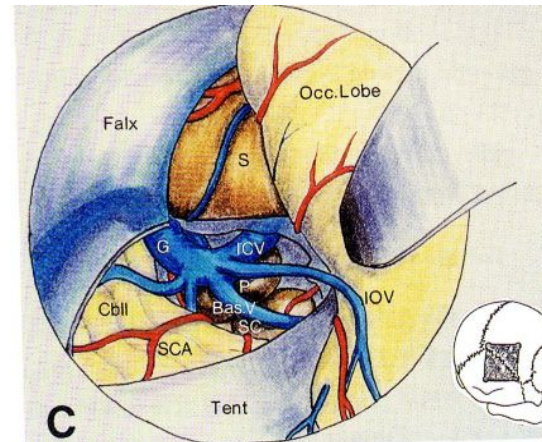
頭頂葉はものを感じ解析する

後頭葉は目からくる視覚情報を取り入
れ解析する、

側頭葉は記憶や言語、音の解析を行
います。

広島カープの津田投手は手術では摘出できない位置に脳腫瘍が出来てしまって亡くなくなりました。

たぶん、**悪性松果体腫瘍**で、**水頭症**？



手術するならOTA

東都大学附属病院**脳外科**医局長。頭蓋骨内に**奇形腫瘍**を持っていた謎の男性患者との接触により**文久2年(1862年)**の江戸にタイムスリップ

ゴルフボールの大きさ



盛田 幸妃



近鉄移籍後の1年目の前半戦は中継ぎで登板し32試合に登板し2.91という結果を叩き出したが、足の違和感を訴え8月13日に登録抹消。精密検査の結果、ゴルフボール大の髄膜腫が見つかり9月に摘出手術を受ける。その後リハビリをこなし翌1999年には早くも2軍ながら登板できるほどに回復していた。

2005年夏に脳腫瘍が再発するが、翌2006年2月に除去手術を受けて成功した

発生頻度は毎年約100,000人に12人 (原発性脳腫瘍) 尾道市だと10数人/年

脳腫瘍を患った有名人

平野綾は脳下垂体腺腫、田中絹代は転移性脳腫瘍

パーキンソン病

モハメドアリ、小森のおばちゃん、マイケルJFOX

脳出血

佐藤栄作

クモ膜下出血

Keiko、南田洋子、木村拓也(元プロ野球選手)、木原光知子(元水泳選手)、天地茂、八木治郎、小林カツ代(料理研究家)

脳梗塞

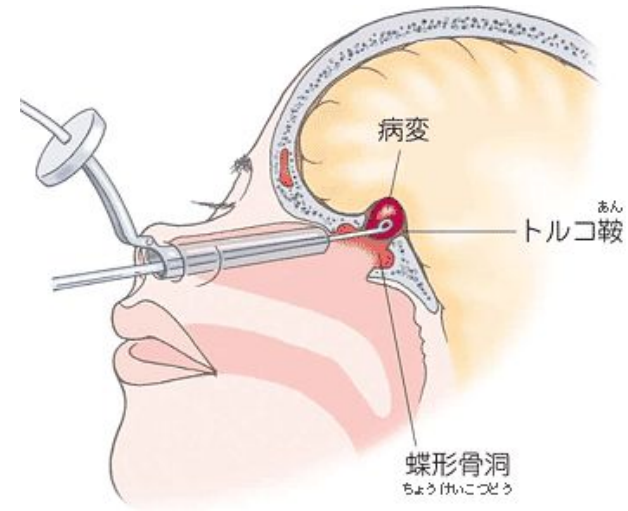
長島茂雄、オシム監督、西城秀樹、小淵総理、坂上二郎・西城秀樹・大島渚・田中角栄・長嶋茂雄・三遊亭円楽・栗本慎一郎・真屋順子・大鵬、ミスターチルドレン(音楽グループ)のボーカリスト:桜井和寿、イスラエルのシャロン首相、野坂昭如



中学生の時に偏頭痛で受診した際に脳下垂体に腺腫が見つかり、目が見えなくなったり言葉が出づらくなったりすることがたまにあるものの、悪性腫になっていないので外科治療の予定はなく、手術をすると鼻の骨を砕いて声が変わってしまうと言われたため、仕事に支障を来すことから手術はやめたという

下垂体腺腫

- 脳腫瘍の中で第3番目に多く、ホルモン産生腫瘍(ホルモンを普通よりたくさん出すもの)、ホルモン非産生腫瘍(ホルモンを多く作らず細胞が腫瘍化したもの)に分類
- ホルモンを多く作らず細胞が腫瘍化したものが全体の約40%、プロラクチンと呼ばれ乳腺に作用して乳汁分泌させものが約30%、成長ホルモンを作るものの約20%、その他のホルモンを出すものが約10%です。



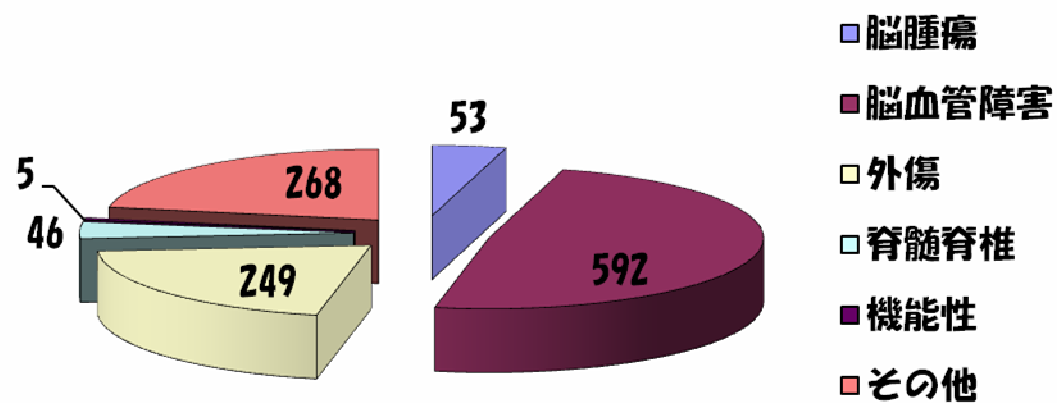
経鼻的にリング状の器具と内視鏡を挿入し、病変をかき出す。

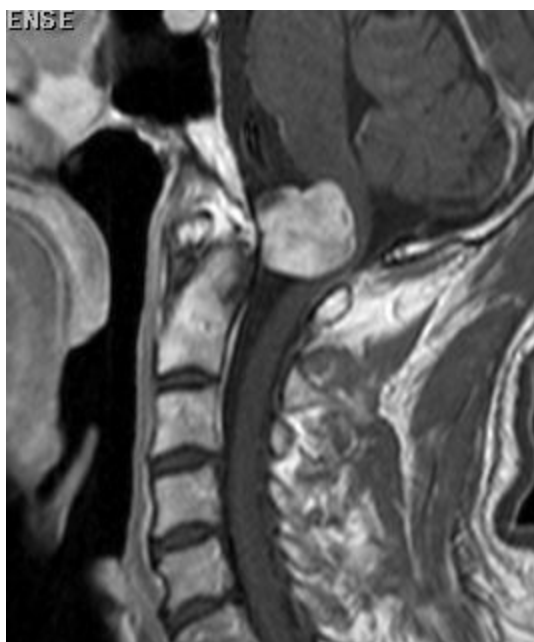
頭痛がすべて脳腫瘍ではない



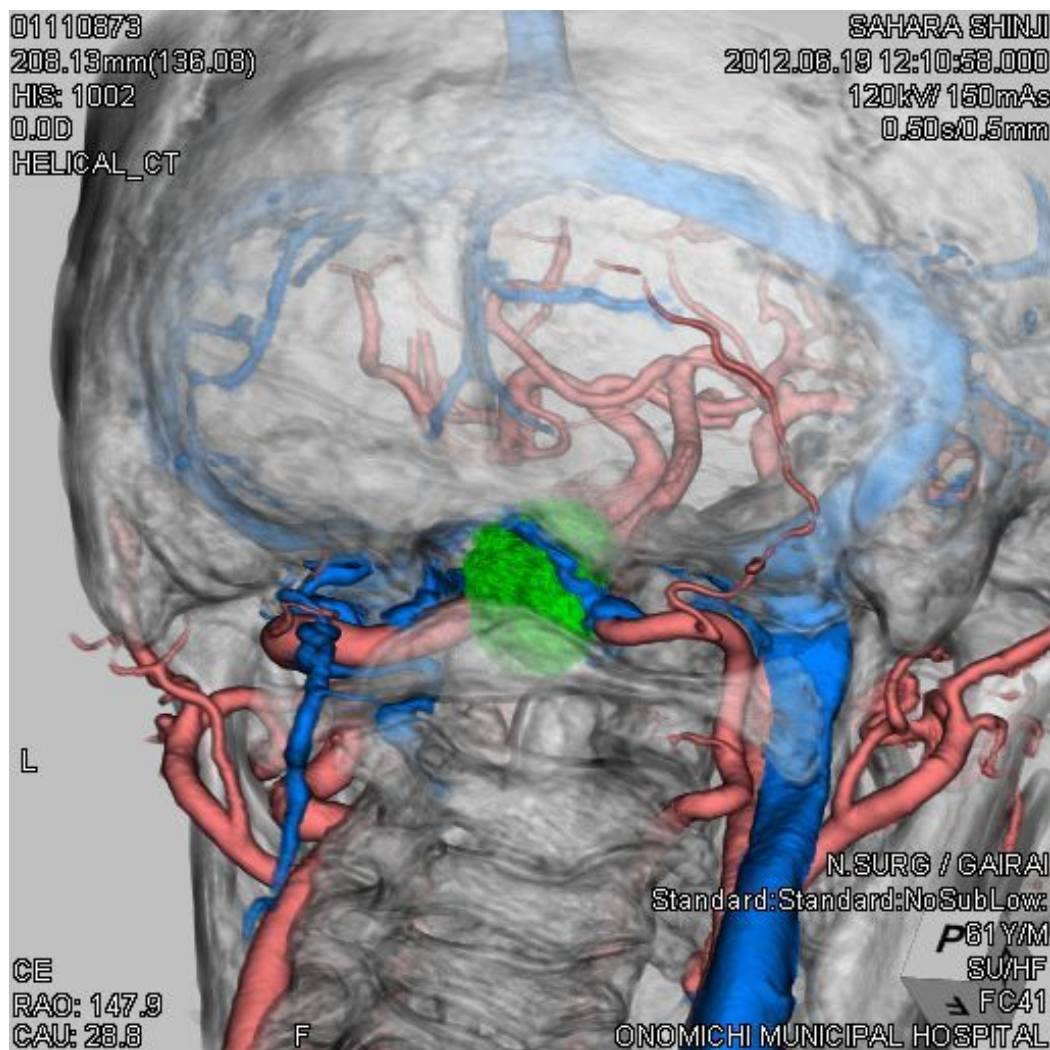
脳の病気があると、頭の内の痛みを感じる組織が、刺激されたい、引っ張られたい、圧迫されて、頭痛が起きます。このように二次性頭痛には、くも膜下出血や脳腫瘍など「命の危険がある」病気が潜んでいることがあるので、「悪玉頭痛」といえます。悪玉頭痛は、マヒやボケを伴うなど、ふだんの頭痛と様子が違います。とくに「突然の頭痛」は、くも膜下出血の可能性ががあります。すぐに脳神経外科にかかりましょう。

当院脳神経外科に2年間に入院した 1113人の内訳



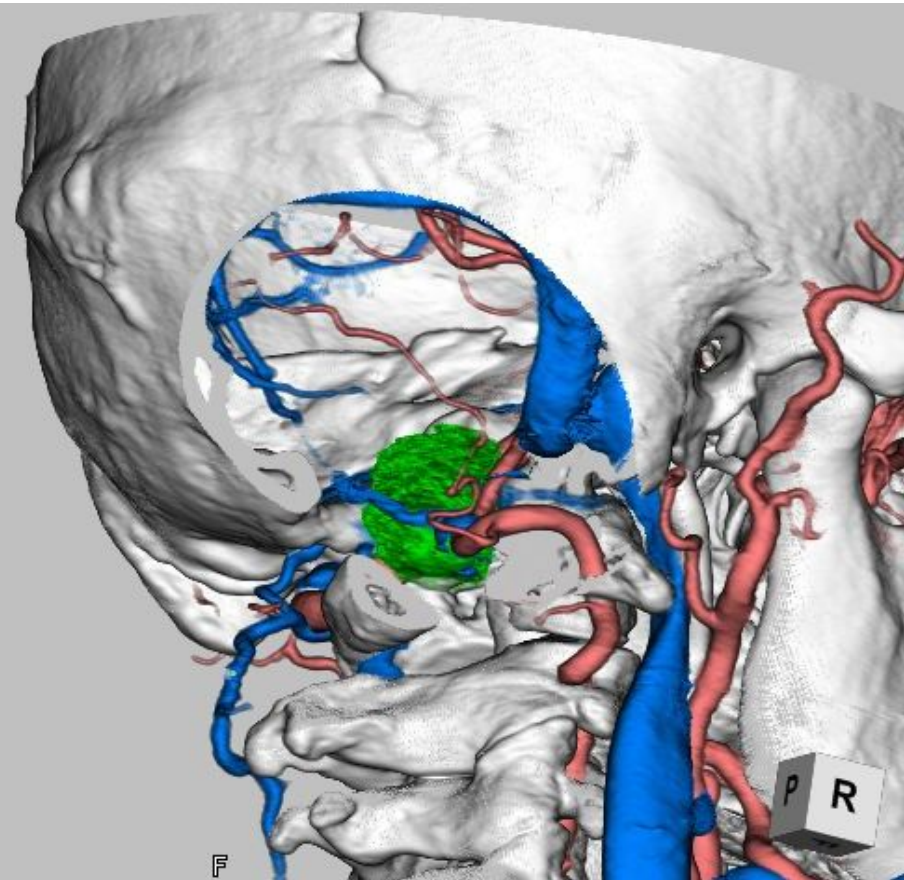
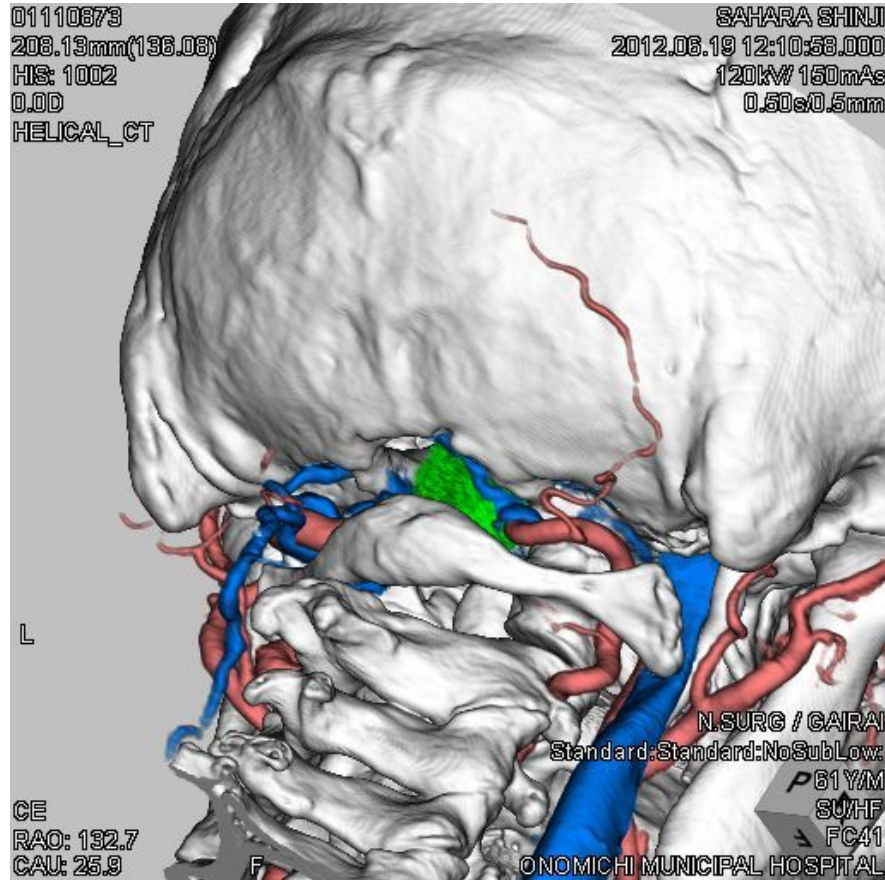


MRI画像



大頭孔腫瘍(神経鞘腫瘍)

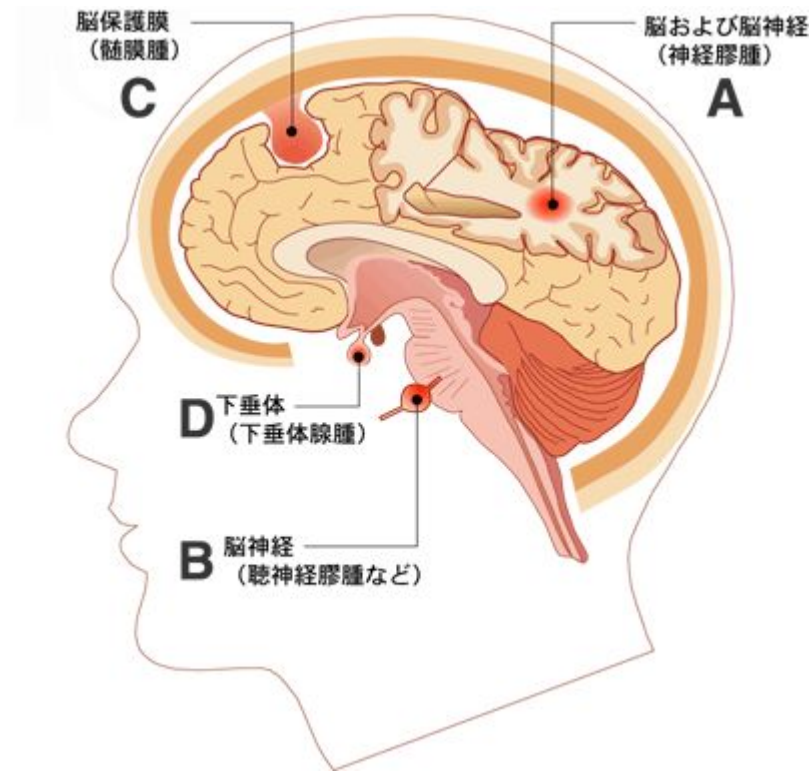
開頭のシュミレーション



脳腫瘍

- **脳腫瘍とは頭の骨(頭蓋骨)の内側に生じるできもの(腫瘍)のことです。その場所で最初から生じた原発性脳腫瘍と、体の他の部位のがんが転移してきた転移性腫瘍とに分けられます。**
- **原発性脳腫瘍は、脳そのものから発生する腫瘍(脳実質内腫瘍)と、脳を包む膜や脳神経、下垂体などから発生し脳を圧迫するように発育する腫瘍(脳実質外腫瘍)とにさらに大きく分けられています。**
- **原発性脳腫瘍の発生は人口10万人当たり年間10-12人の頻度とされています。脳腫瘍は子供からお年寄りまでさまざまな年代に生じます。原発性脳腫瘍も体のほかの部分の腫瘍と同じように、良性、悪性腫瘍に分かれます。**

できる場所によってタイプが違います 脳腫瘍の種類



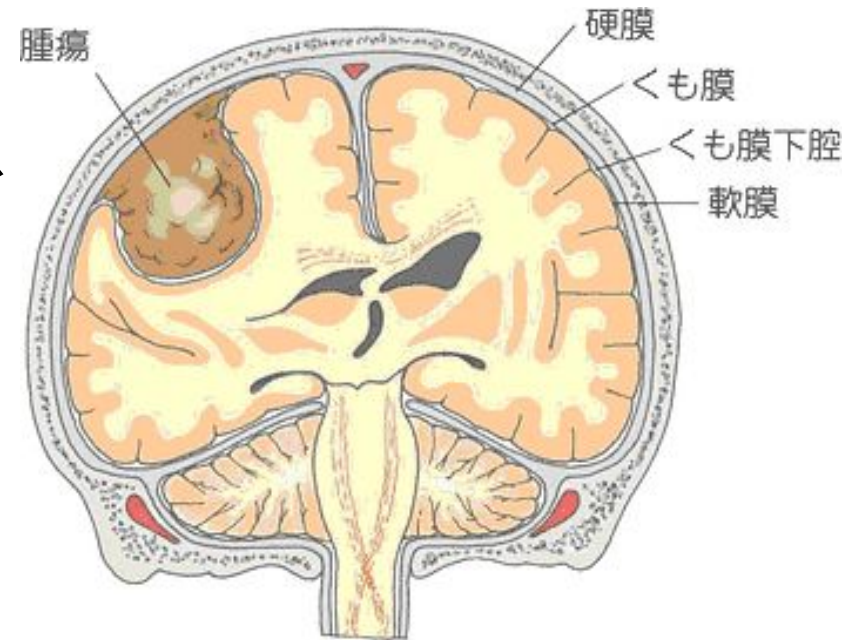
頭蓋に囲まれた領域で・・・細胞が正常の働きを失い・・・増えつづける
＝異常集団細胞
脳腫瘍が進行すると→脳幹が働かなくなり、死亡する！

良性の腫瘍

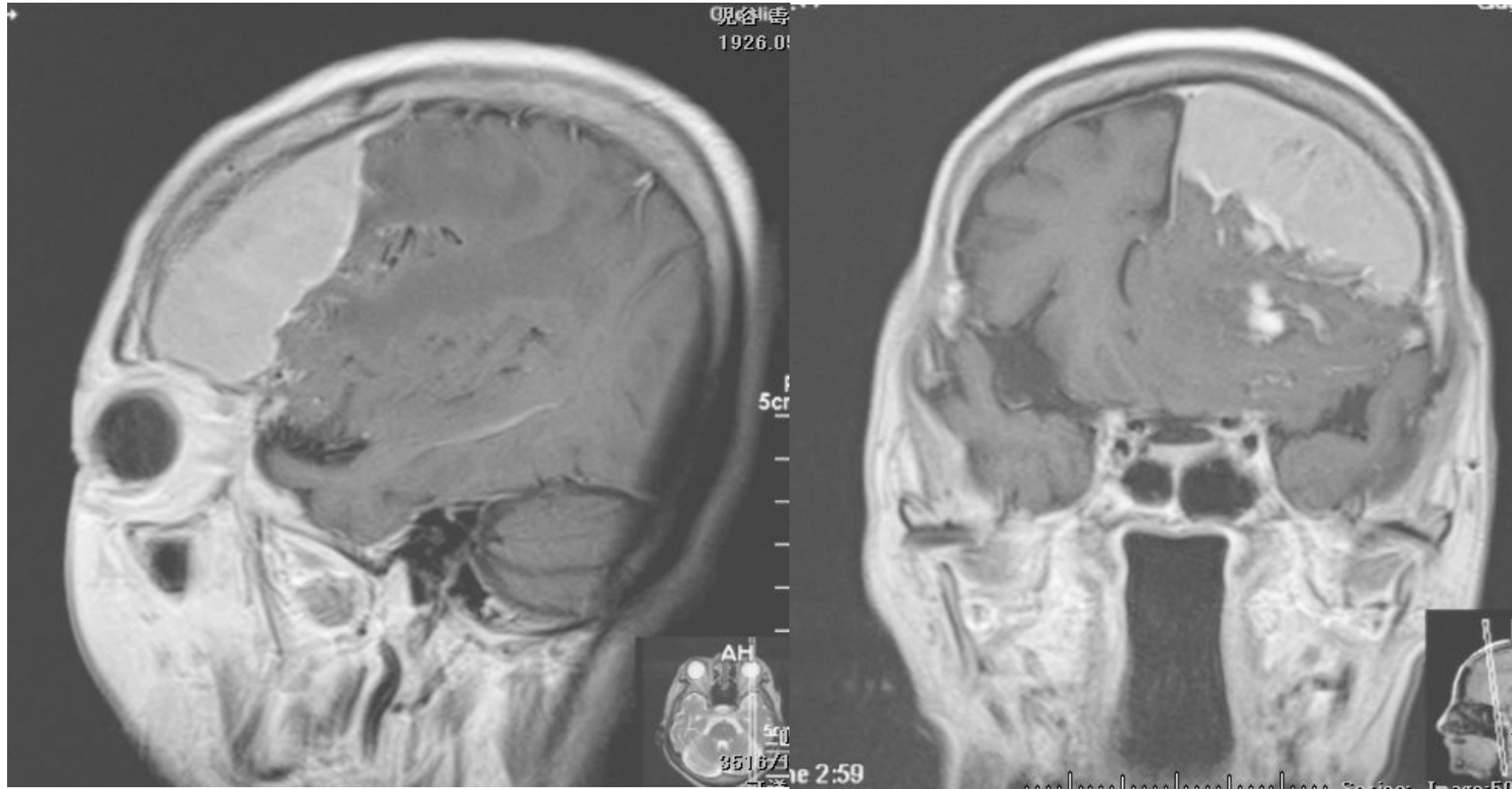
第一選択は手術

髄膜腫

脳を被っている膜の細胞から発生し、やがて脳をゆっくい外側から押すように大きくなります。脳腫瘍の中でかたない頻度が高く、女性に多い腫瘍で、そのほとんどは良性です。脳ドックで症状がなく、偶然みつかれることもあります。



術前MRI

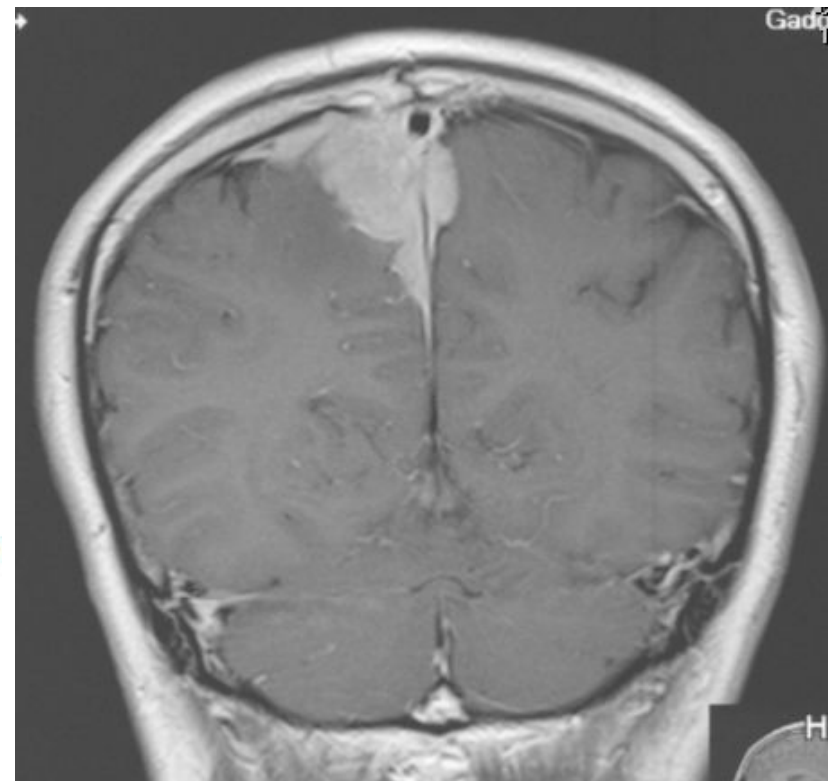
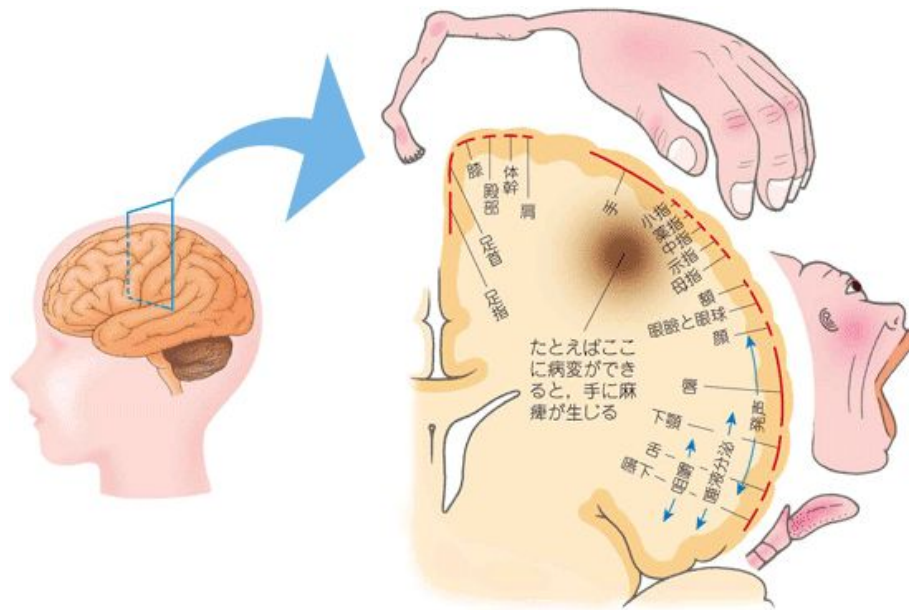


矢状断

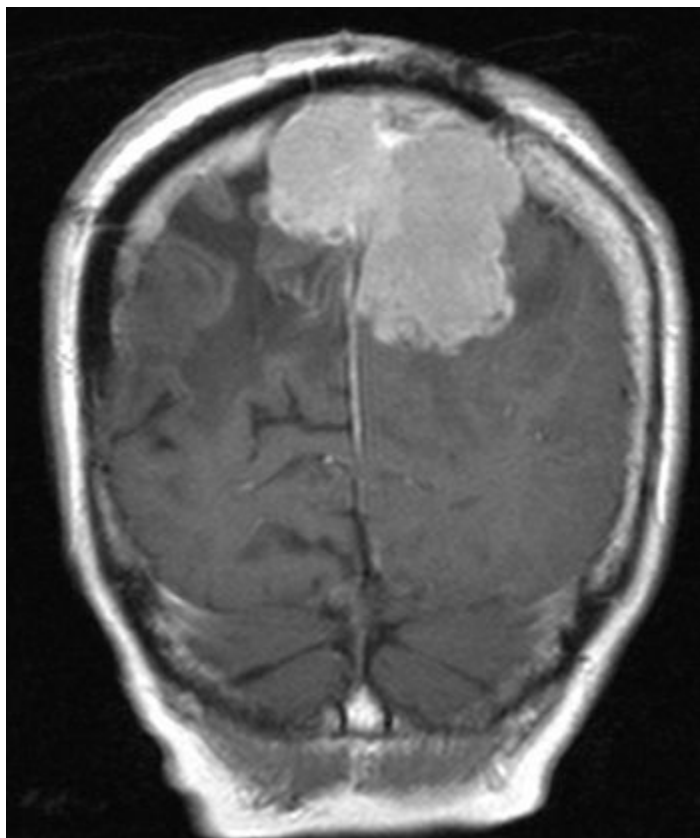
冠状断

37歳男性、右傍矢状洞髄膜腫

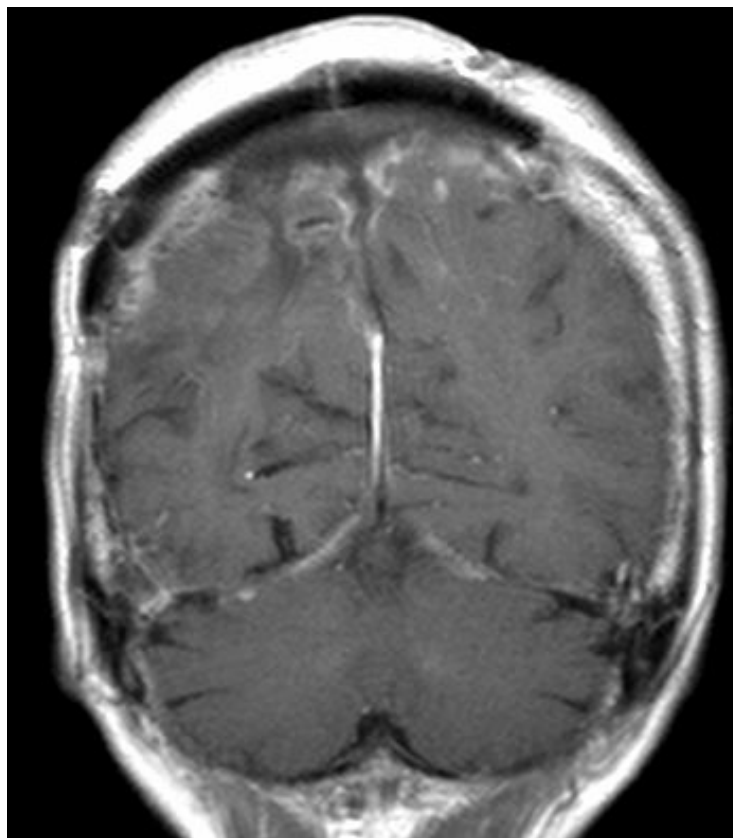
左下肢からはじまるけれども
発症。



傍矢状洞髓膜腫



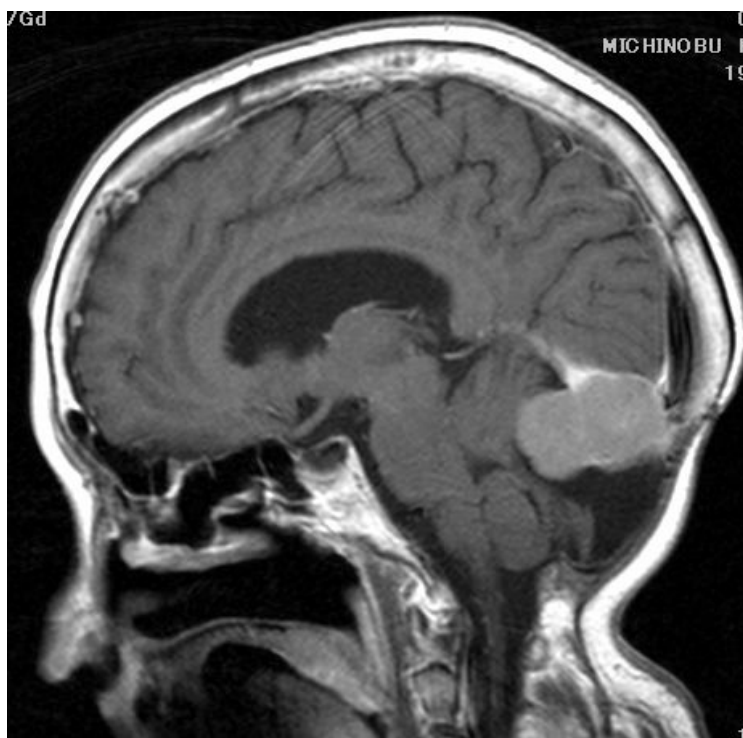
術前



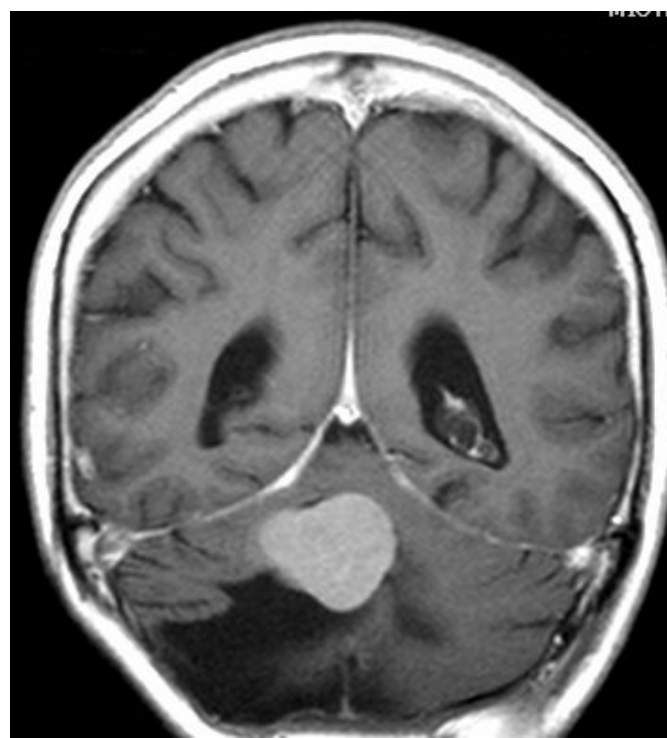
術後

70歳女性 小脳天幕髄膜腫

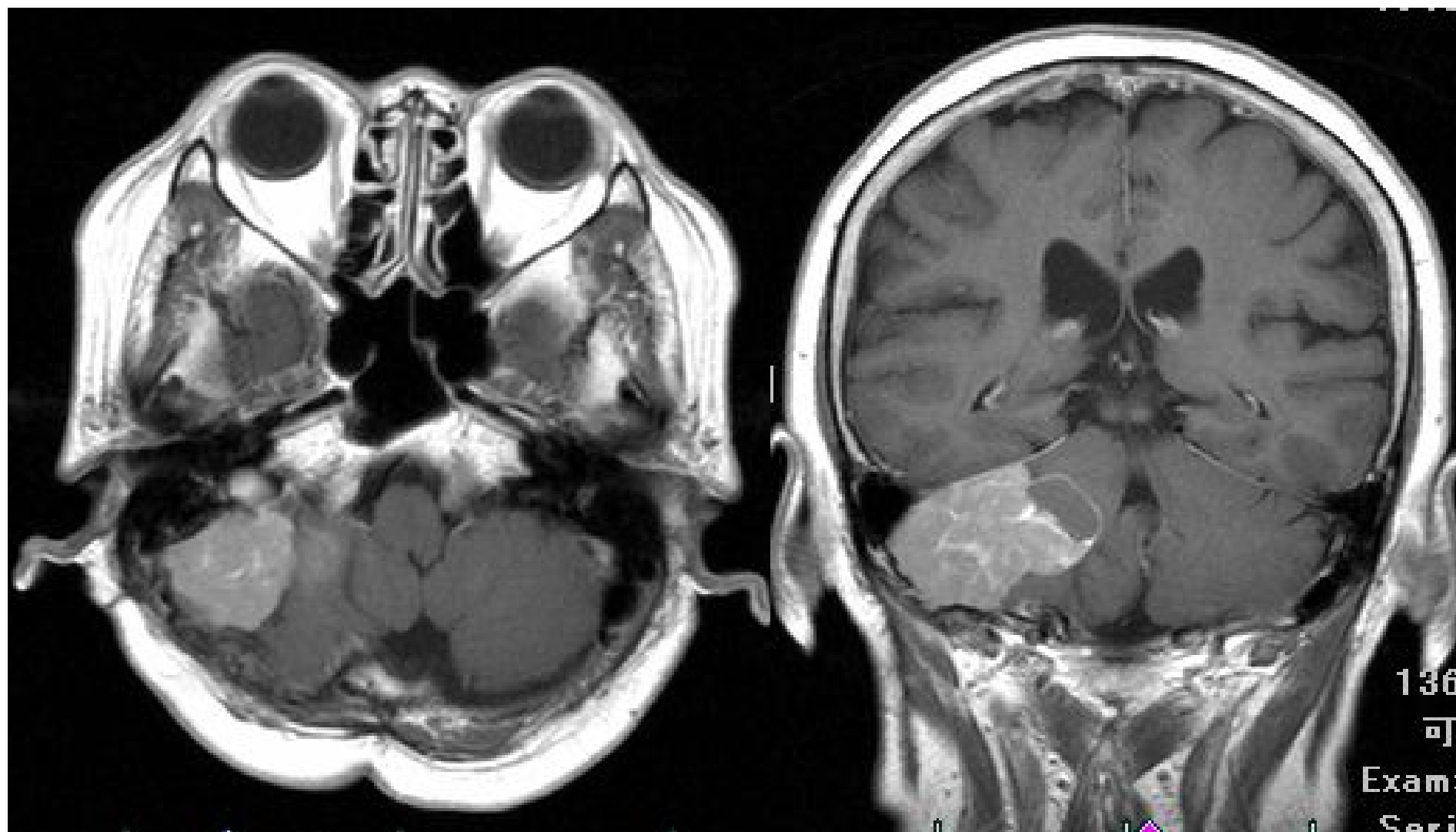
10年前他院脳神経外科で小脳髄膜腫で手術、残存腫瘍あり。腫瘍が増大してきたため手術目的で紹介。



術前MRI 矢状断

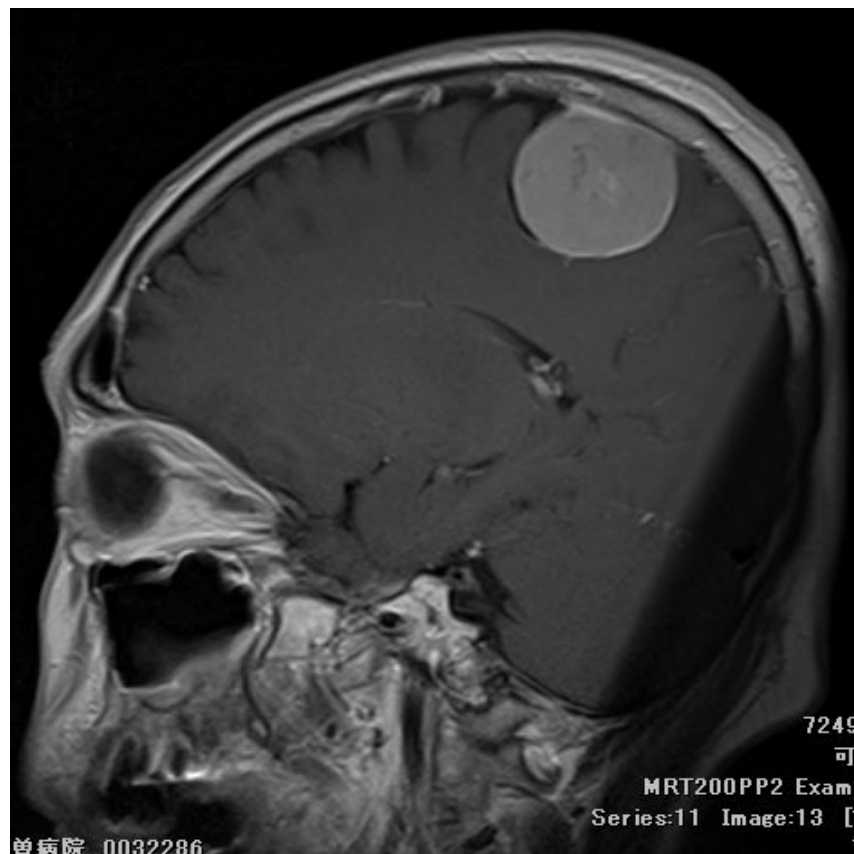
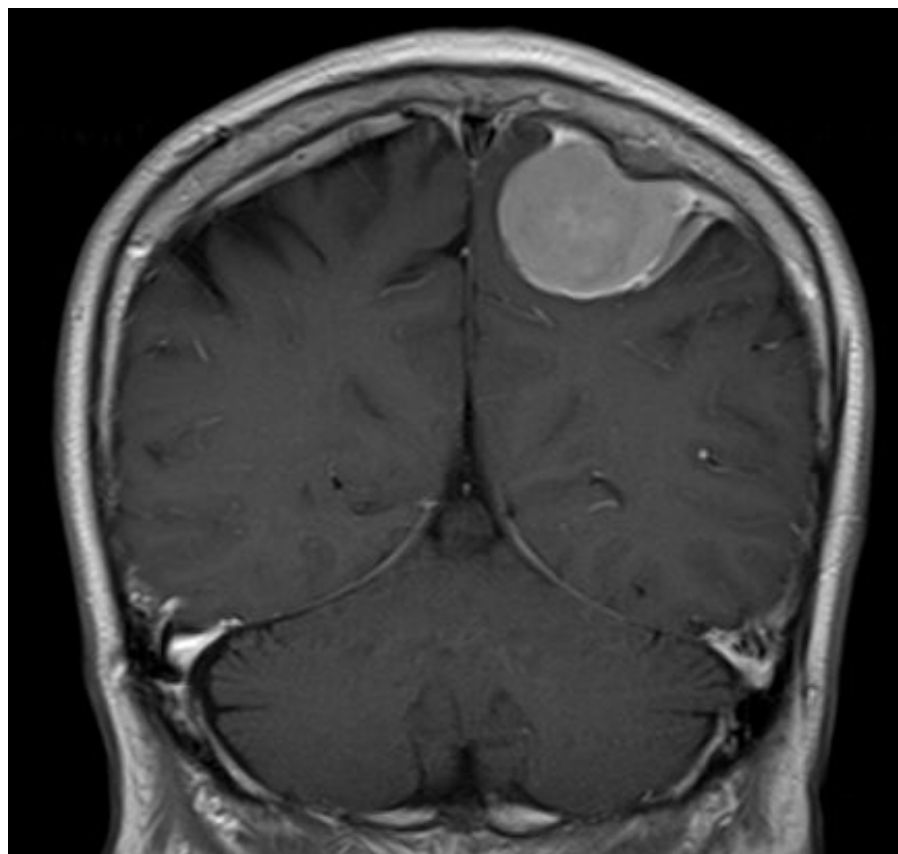


冠状断





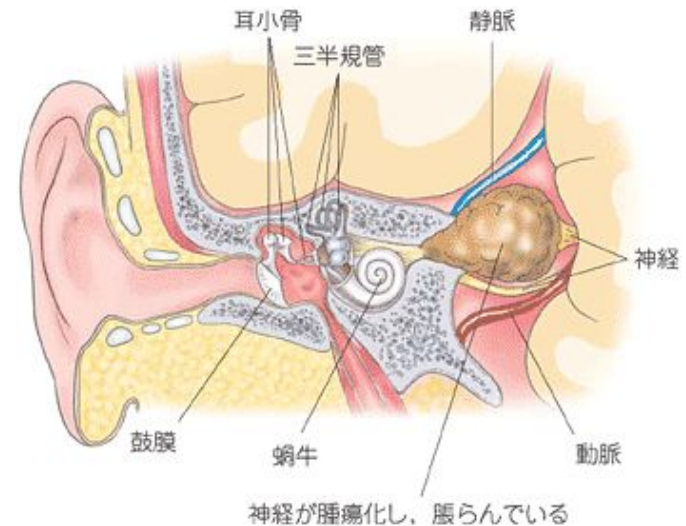
56歲女性、無症狀



聴神経鞘腫

耳鳴いや耳が聞こえにくくなるなどが、代表的な症状です。「最近電話が聞こえにくい反対の耳で聞くとよく聞こえる」、「話を聞くととき、良く聞こえる方の耳を前に出して聞く」などの症状がある場合、耳鼻科で聴力検査を受け、必要な場合MRI検査を追加する必要があります。また何の原因もなく突然耳が聞こえにくくなる「突発性難聴」で発生することもあります。

その他、めまい、顔のしびれ、顔が曲がったり、物が二重に見えたり、まっすぐに歩けなかったり、食事や水がむせる、声の調子が低くなる、などの症状は腫瘍が大きくなると現れます。まれに腫瘍がとても大きくなり、脳脊髄液の流れが障害され「水頭症」と呼ばれる病気を併発し、頭痛、嘔吐などを引き起こすことがあります。最近では脳ドックなどで、非常に微細な聴神経腫瘍が発見されることがあります。



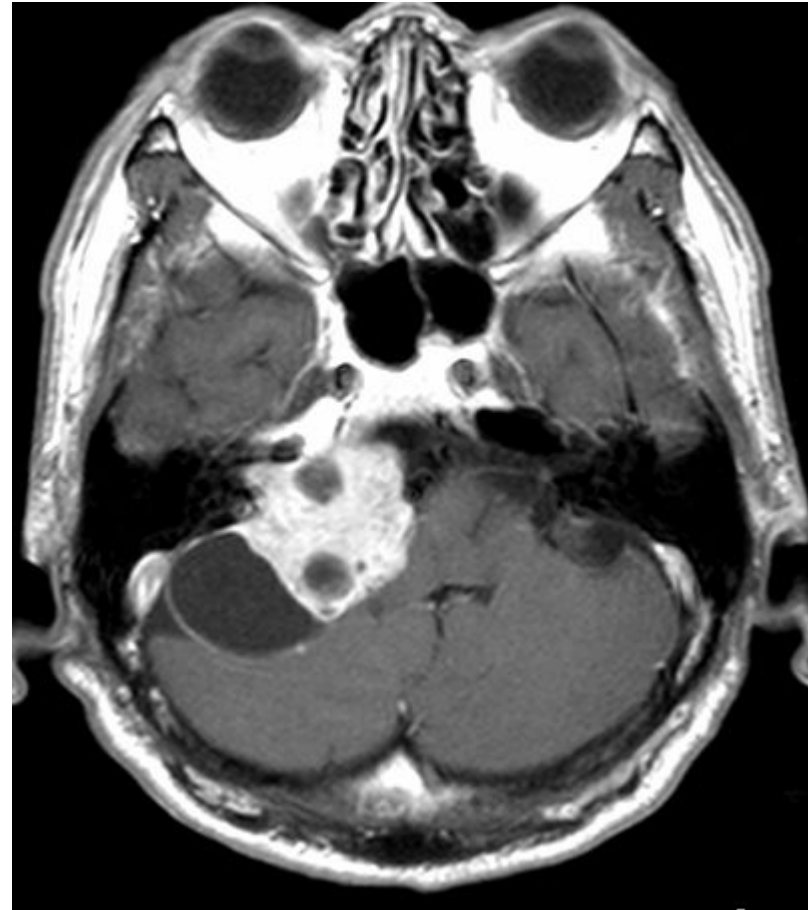
67歳男性、右小脳橋角部腫瘍

1ヶ月前より歩行困難

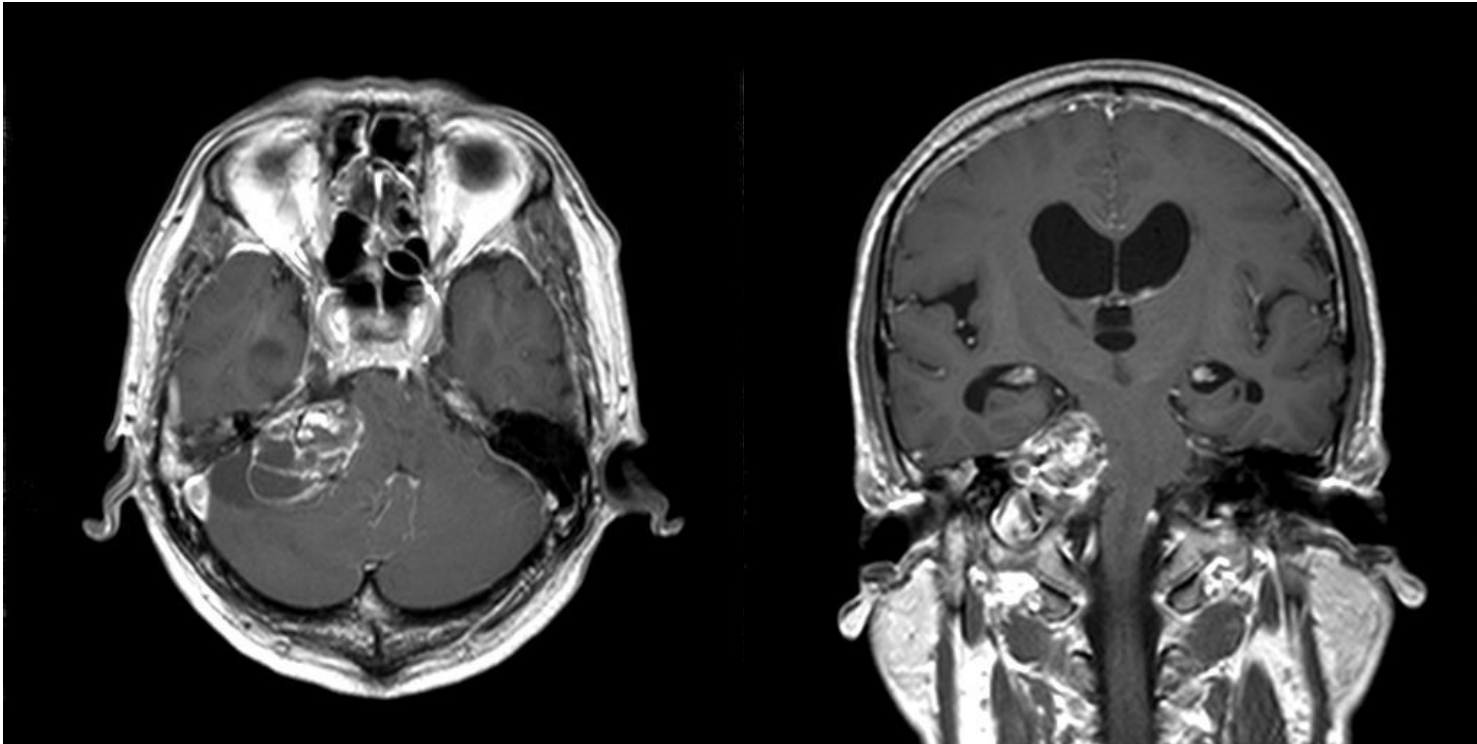
右小脳橋角部嚢胞を伴う腫瘍性病変 脳幹圧迫、脳室拡大あり

症状としては

- ①右聴力低下
- ②小脳失調
- ③水頭症の症状



主訴:歩行時のふらつき



グリオーマ

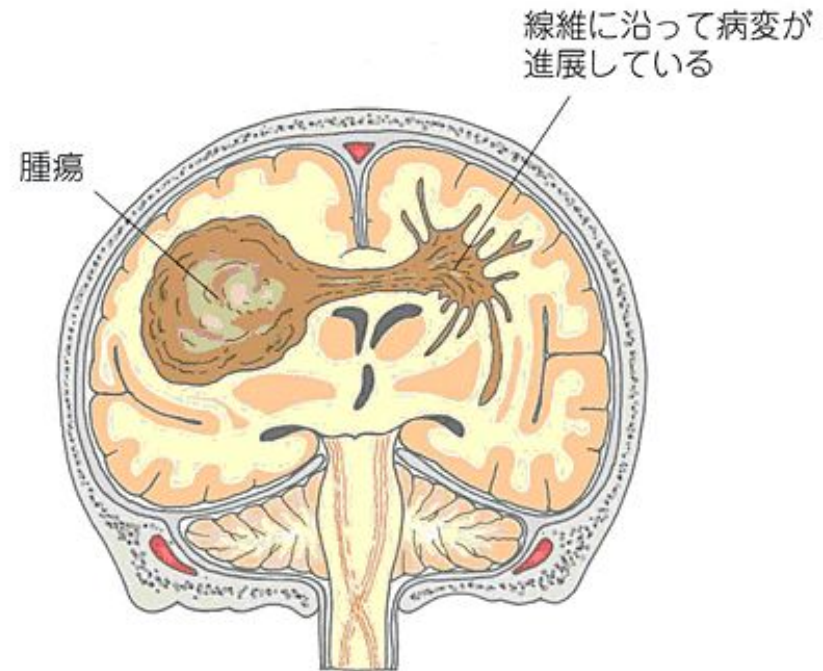
手術＋放射線治療＋化学療法

最近の標準的治療では、段階の進んだグリオーマには6週間(1日1回・週5回の放射線照射)の放射線療法に、テモダールという飲み薬を組み合わせる治療

グリオーマは、脳に発生する「がん」

脳は神経細胞と神経線維、そしてその間を埋めている神経膠細胞(グリア細胞)から作られています。この神経膠細胞から発生する腫瘍を神経膠腫(グリオーマ)と呼びます。

グリオーマは脳腫瘍の約25～30%を占めています。



グリオーマは、正常脳との境界がわかりにくい事から、ほとんどの場合、腫瘍すべてを取り去ることはできません

テモゾロミド開発の経緯

- 1984年** イミダゾテトラジン誘導体の抗悪性腫瘍剤として合成に成功
- 1999年1月** 欧州にて再発又は進行したGBM*¹患者に対する単独療法が承認
(1999年8月 再発又は進行したAA*²患者に対する単独療法が承認)
- 1999年8月** 米国にて再発難治性AA*²患者に対して単独療法が承認
(2005年3月 初発のGBM*¹患者に対して放射線との併用療法が承認)
- 2002年11月** 本邦にて再発悪性神経膠腫患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験開始
- 2003年9月** 本邦にて初回再発AA*²患者を対象としたオープン第Ⅱ相臨床試験開始
- 2005年9月** 本邦にて初発GBM*¹患者を対象としたオープン第Ⅱ相臨床試験開始
" 厚生労働省より優先審査品目に指定
- 2006年7月** 悪性神経膠腫の適応で承認

* 1 GBM: 膠芽腫 * 2 AA: 退形成性星細胞腫

米国、カナダ及び欧州(EMEA)における販売承認取得等状況一覧

国名	販売名	効能・効果	用法・用量	承認年月日
米国 ^{注)}	TEMODAR	再発AA	1クール(28日間)につき150mg/m ² を1日1回連続5日間経口投与。22日目または29日目(次クール1日目)の好中球および血小板数の最低値にもとづき、次クールから用量を増減もしくは維持する。	1999年 8月11日
		初発GBM	放射線照射(総照射量:60Gy)に75mg/m ² /日で6週間連続併用投与し、28日間休薬する。1クール(28日間)につき、1回150または200mg/m ² を5日間単独経口投与し23日間休薬、のパターンを6クール実施する。	2005年 3月15日
カナダ ^{注)}	TEMODAL	再発AA	1クール(28日間)につき150mg/m ² を1日1回連続5日間経口投与。22日目または29日目(次クール1日目)の好中球および血小板数の最低値にもとづき、次クールから用量を増減もしくは維持する。	1999年 10月25日
		再発GBM		1999年 10月25日
欧州 ^{注)} (EMEA)	TEMODAL	再発AA	化学療法未治療患者は200mg/m ² を1日1回最初の5日間経口投与し23日間休薬する(合計28日間を1クールとする)。化学療法既治療患者については、150mg/m ² を1日1回最初の5日間経口投与し、次クールの1日目に好中球数および白血球数により、投与量を増量する。	1999年 8月18日
		再発GBM		1999年 1月26日
		初発GBM	放射線照射(総照射量:60Gy)に75mg/m ² /日で42日間(最高49日間)連続併用投与し、28日間休薬する。1クール(28日間)につき、1回150mg/m ² を5日間単独経口投与し23日間休薬、次クールでは200mg/m ² のパターンを6クール実施する。	2005年 6月3日

注: 米国、カナダおよび欧州では商標が異なる。

テモダール®の同種同効薬一覧(国内承認薬剤)




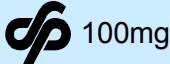
薬剤名(略語)	適応症	剤形	承認時期
塩酸ブレオマイシン (BLM)	皮膚癌、頭頸部癌(上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等)、肺癌(特に原発性及び転移性扁平上皮癌)、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍)	注射剤	1968年
塩酸ニムスチン (ACNU)	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の寛解 脳腫瘍、消化器癌(胃癌、肝臓癌、結腸・直腸癌)、肺癌、悪性リンパ腫、慢性白血病	注射剤	1979年
ラニムスチン (MCNU)	膠芽腫、骨髄腫、悪性リンパ腫、慢性骨髄性白血病、真性多血症、本態性血小板増多症	注射剤	1987年
インターフェロンベータ (IFN β)	1. 膠芽腫、髄芽腫、星細胞腫 2. 皮膚悪性黒色腫 3. HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善 4. C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 5. 亜急性硬化性全脳炎患者におけるイノシンプラノベクスとの併用による臨床症状の進展抑制	注射剤	1985年 (5.は1999年)
塩酸プロカルバジン (PCZ)	1. 悪性リンパ腫 (ホジキン病、細網肉腫、リンパ肉腫) 2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫	内服	1973年 (2.は2005年)
硫酸ビンクリスチン (VCR)	1. 白血病(急性白血病、慢性白血病の急性転化時を含む) 2. 悪性リンパ腫(細網肉腫、リンパ肉腫、ホジキン病) 3. 小児腫瘍(神経芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、睾丸胎児性癌、血管肉腫等) 4. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 多発性骨髄腫 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫	注射剤	1968年 (4.は2005年)

組成・性状

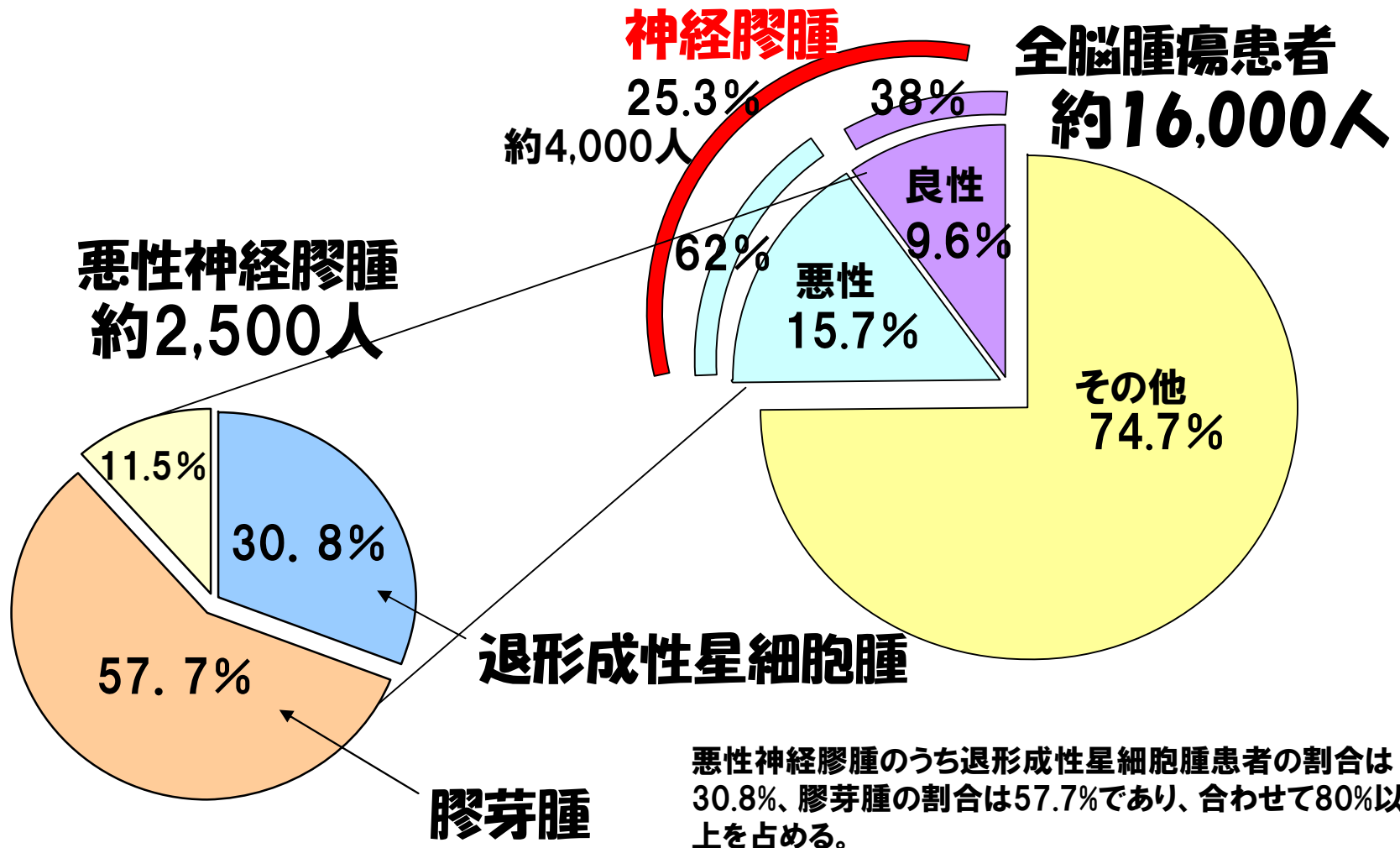
■組成

販売名	テモダール®カプセル20mg	テモダール®カプセル100mg
有効成分	テモゾロミド	
1カプセル中の含有量	20mg	100mg
添加物	無水乳糖、軽質無水ケイ酸、カルボキシメチルスターチナトリウム、酒石酸、ステアリン酸を含有する。	

■性状

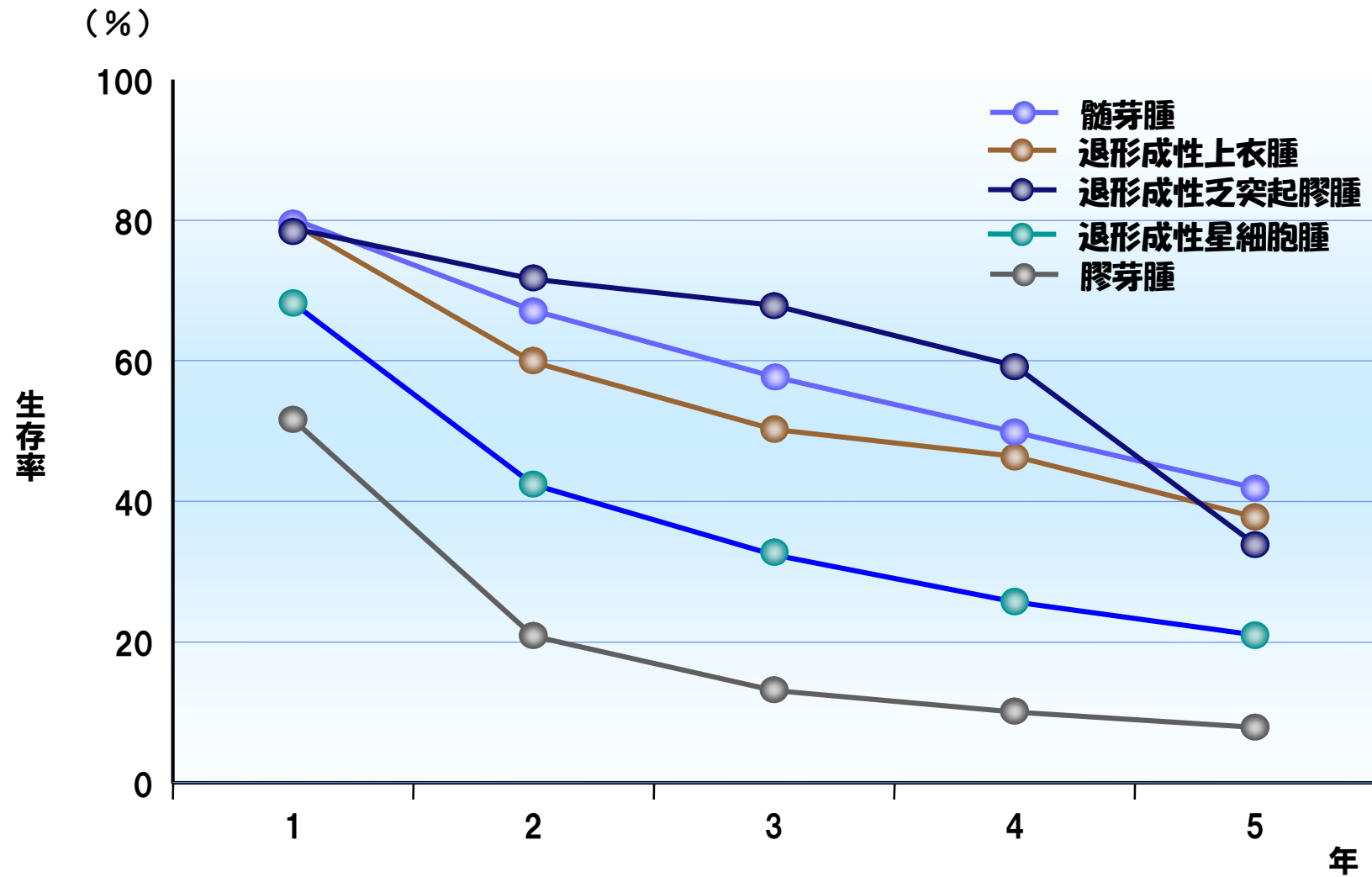
販売名	テモダール®カプセル20mg	テモダール®カプセル100mg
剤形	硬カプセル剤	
色	キャップ	白色不透明
	ボディ	白色不透明
	印字	茶色
外形		
号数	2号	1号
識別コード	 20mg	 100mg

国内における脳腫瘍患者年間発生率



The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. 10th Edition: Neurologia Medical-Chirurgia 40 supplement ,2000(一部改変)

各種神経膠腫の相対生存率



The Committee of Brain Tumor Registry of Japan. 11th Edition: Neurologia Medical-Chirurgia 43 supplement, 1, 2003

悪性神経膠腫の治療の現状

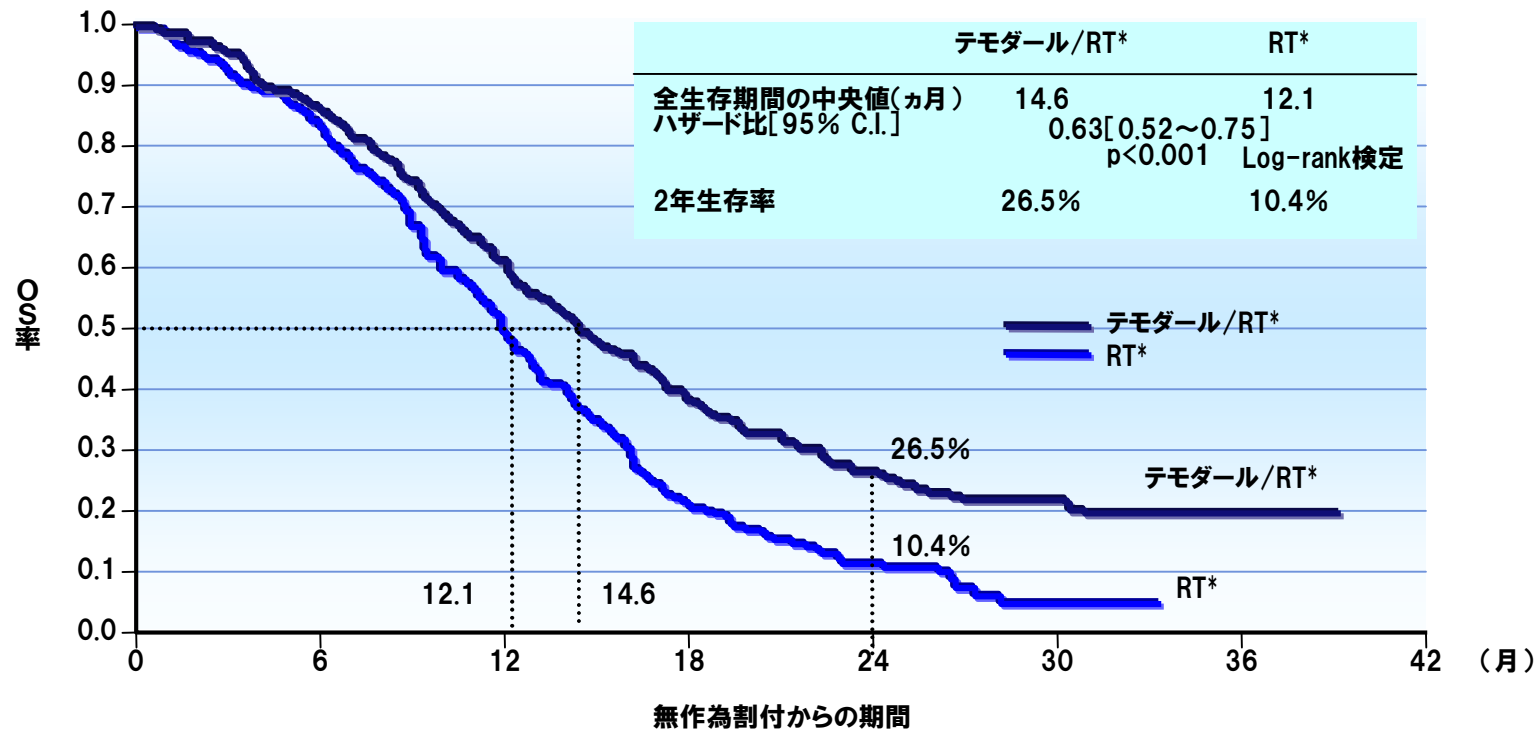
- **初発時の悪性神経膠腫治療**
 - 手術による腫瘍切除
 - 放射線療法
 - 化学療法(テモソロミドが基本)
- **再発時の悪性神経膠腫治療**
 - 手術による腫瘍切除: 手術が不可能な部位に再発する等, 摘出困難または部分切除となる場合がある
 - 化学療法(テモソロミドが基本)

【参考:海外データ】(初発の膠芽腫(GBM)患者を対象とした臨床試験)

臨床効果

■全生存期間(OS)の生存曲線

テモダールと放射線との併用療法群において、全生存期間の有意な延長が認められました



*RT(radiation therapy):放射線療法

対 象: 初発の膠芽腫患者573例(外国人)
 方 法: 放射線+テモダールの併用療法群と放射線単独療法群の全生存(OS:overall survival)率と無増悪生存(PFS:progression free survival)率をKaplan-Meier法にて解析し、両群間の差を両側log-rank検定にて比較した。

臨床試験(海外)

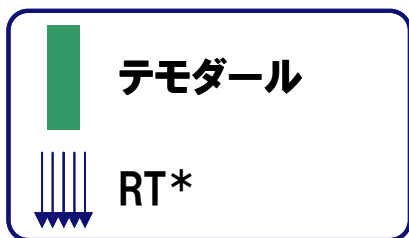
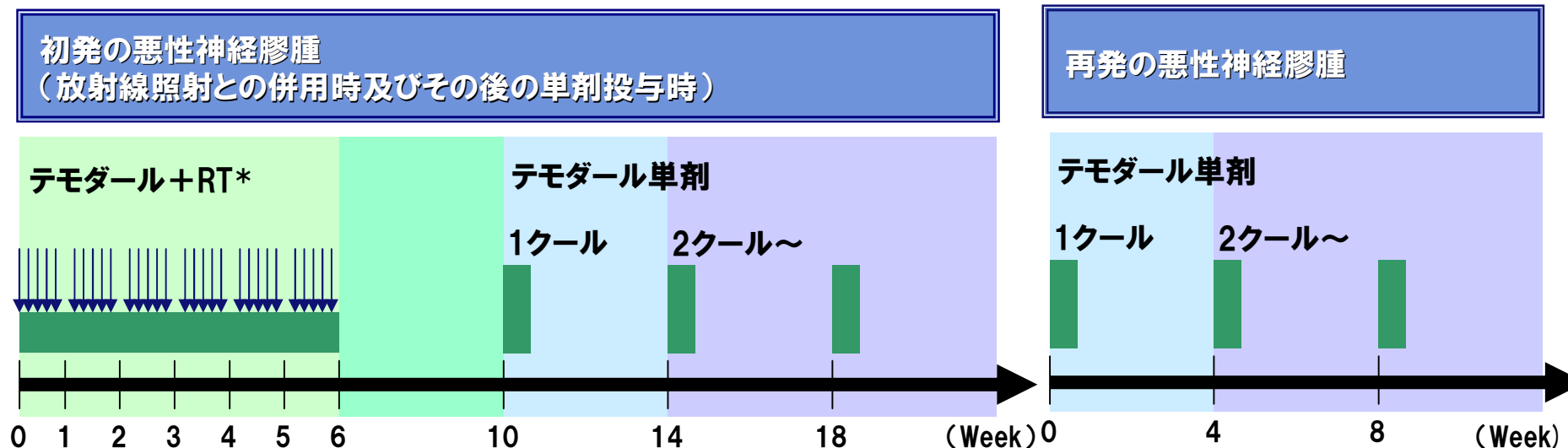
■初発時の膠芽腫患者を対象にした海外臨床試験成績

対象疾患	初発膠芽腫	
治療 (被検者数)	放射線+ テモダール® (287)	放射線単独 (286)
投与量	6週間(最長7週間):放射線(60Gy ^a)+ TMZ75mg/m ² /日併用 4週間:無治療 6クール:TMZ単独療法28日を1クールと し、第1クール1~5日目に150mg/m ² / 日経口投与 第2~6クール1~5日目に TMZを100、150又は200mg/m ² /日 経口投与	放射線(60Gy ^a)単独療法を6週間(最長 7週間)
全生存期間中央値(ヶ月)	14.6	12.1
ハザード比 [95% C.I.]	0.63 [0.53~0.75]	
log - rank検定	p<0.0001	
5年生存率	9.8%	1.9%

テモダールの利点

- ・経口摂取できる。
- ・他の化学療法より細胞毒性が少ない(副作用が少ない)
- ・BBB(血液脳関門)を容易に通過する。
- ・血中濃度推移が静注の薬剤のように推移し、予測しやすい。
蓄積性もない。
- ・髄液中へも高く移行する。

投与スケジュール



放射線照射との併用

テモダール1回75mg/m² (体表面積)を1日1回連続42日間、経口投与。

4週間休薬

単剤投与 (第1クール)

テモダール1回150mg/m² (体表面積)を1日1回連続5日間、経口投与し、23日間休薬。

単剤投与 (第2クール以降)

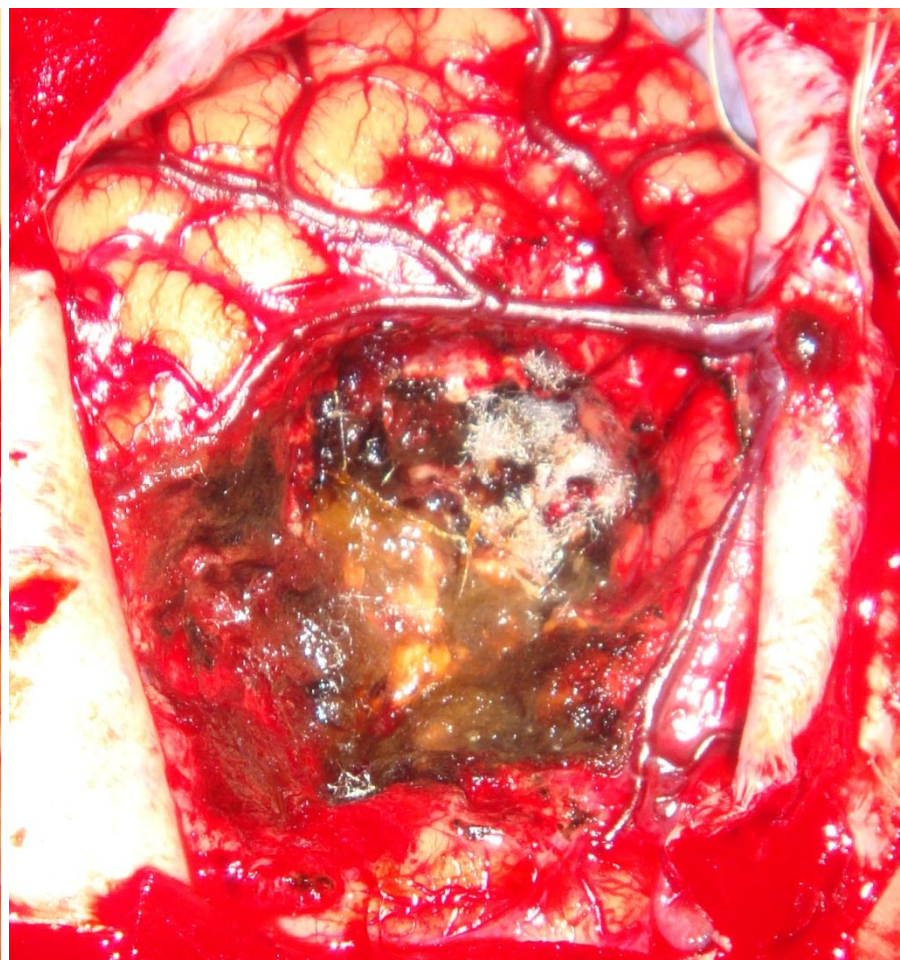
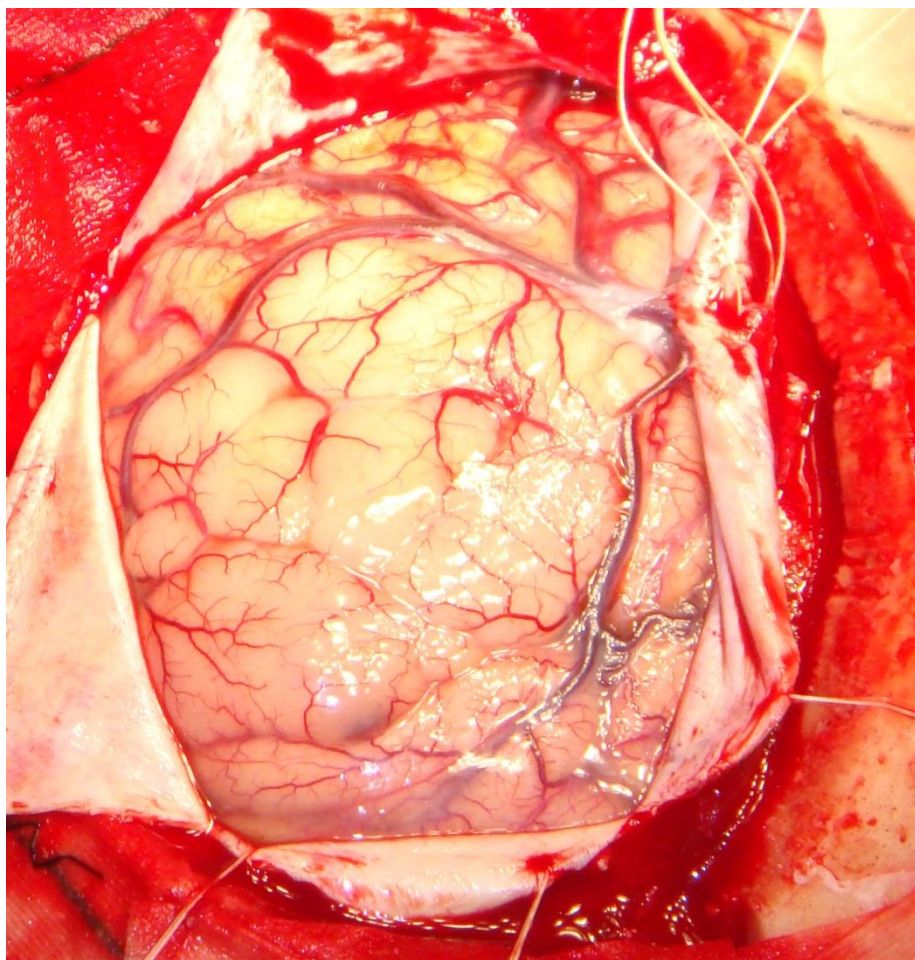
血液検査で毒性が認められなければ、1回200mg/m²に増量。

●初発の悪性神経膠腫の場合、第2クール開始時に増量できなかった場合、それ以後のクールでは増量しないこと。

* RT (radiation therapy): 放射線療法

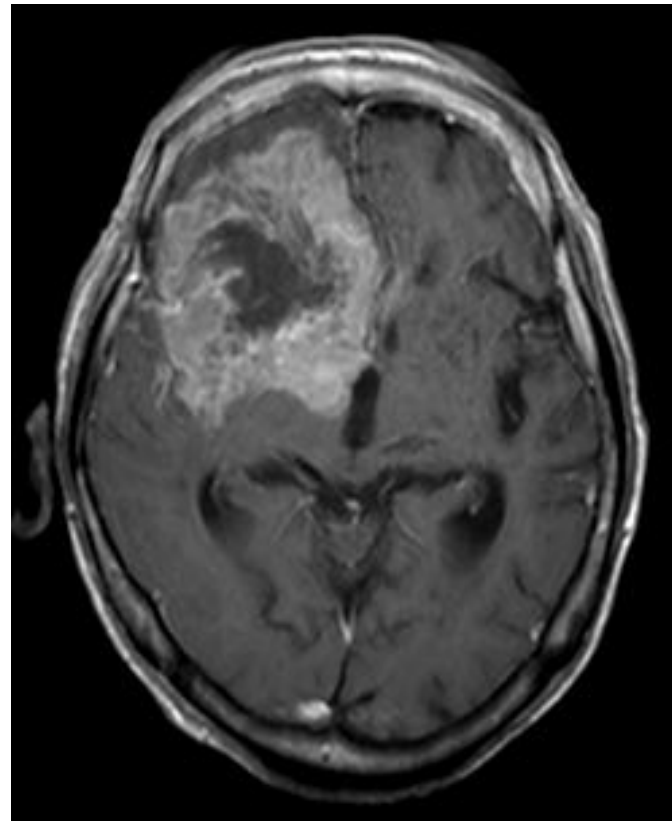
製品添付文書より抜粋して改変

術中所見

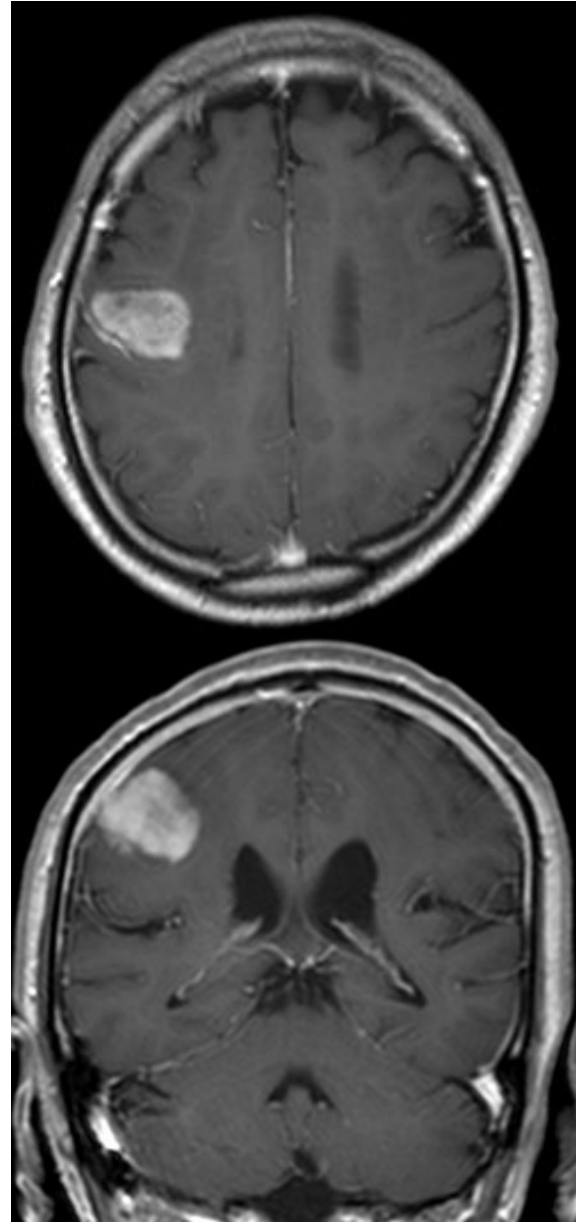
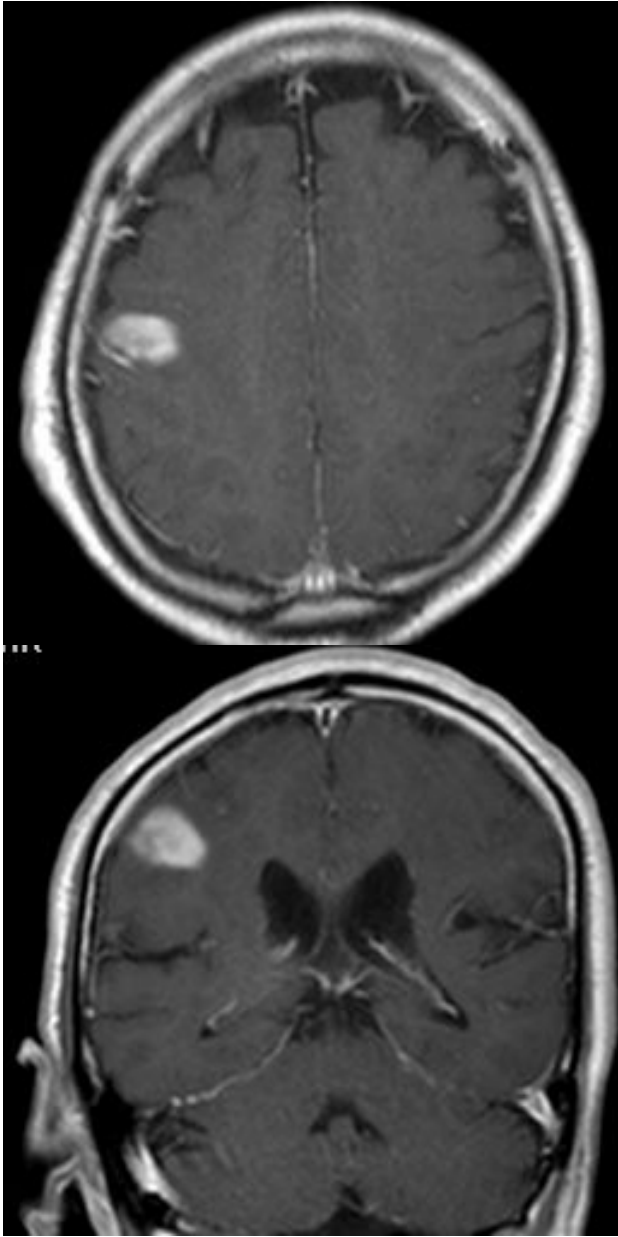


92歳女性、脳腫瘍

痙攣重積で発症



右前頭葉に脳腫瘍
(悪性グリオーマ疑い)

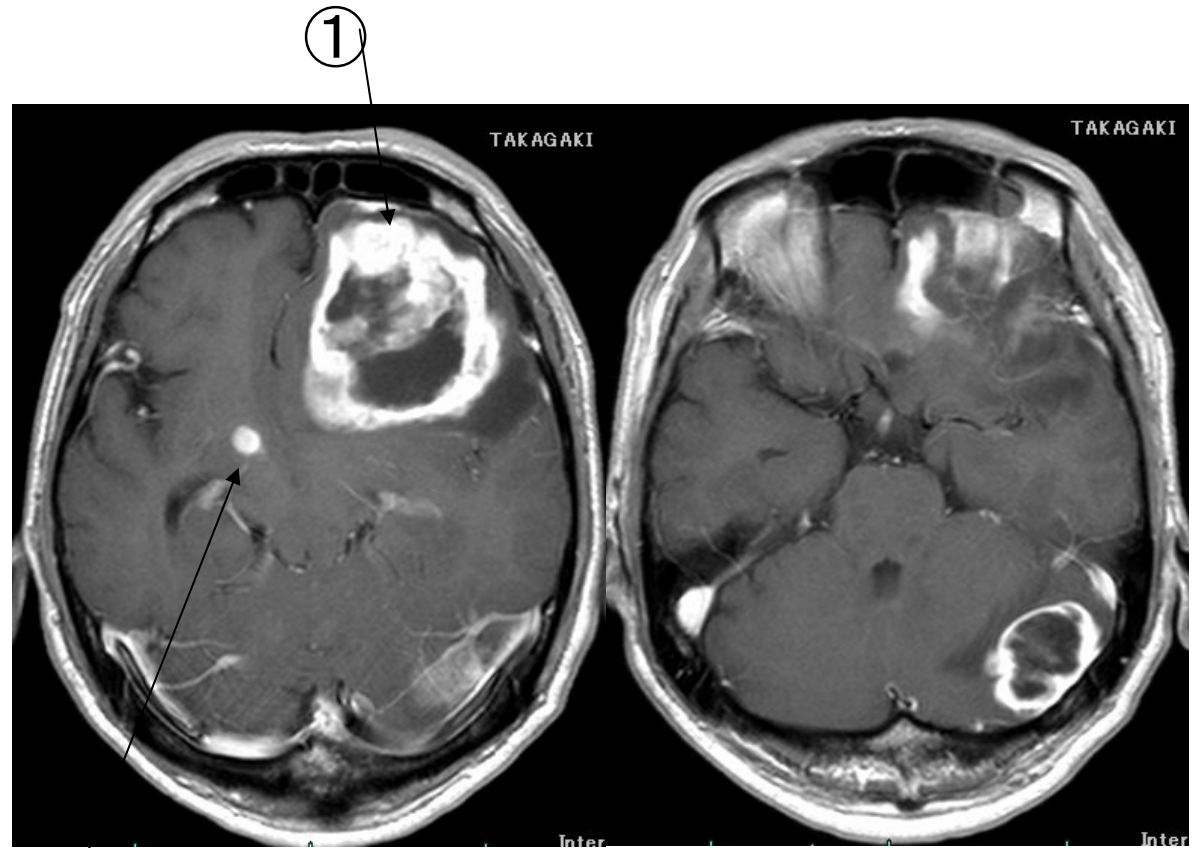


一か月前 →
右前頭葉増大あり

50歳、男性、多発性グリオーマ

仕事ができなくなり、
職場の人に連れられ来
院

病理：悪性グリオーマ

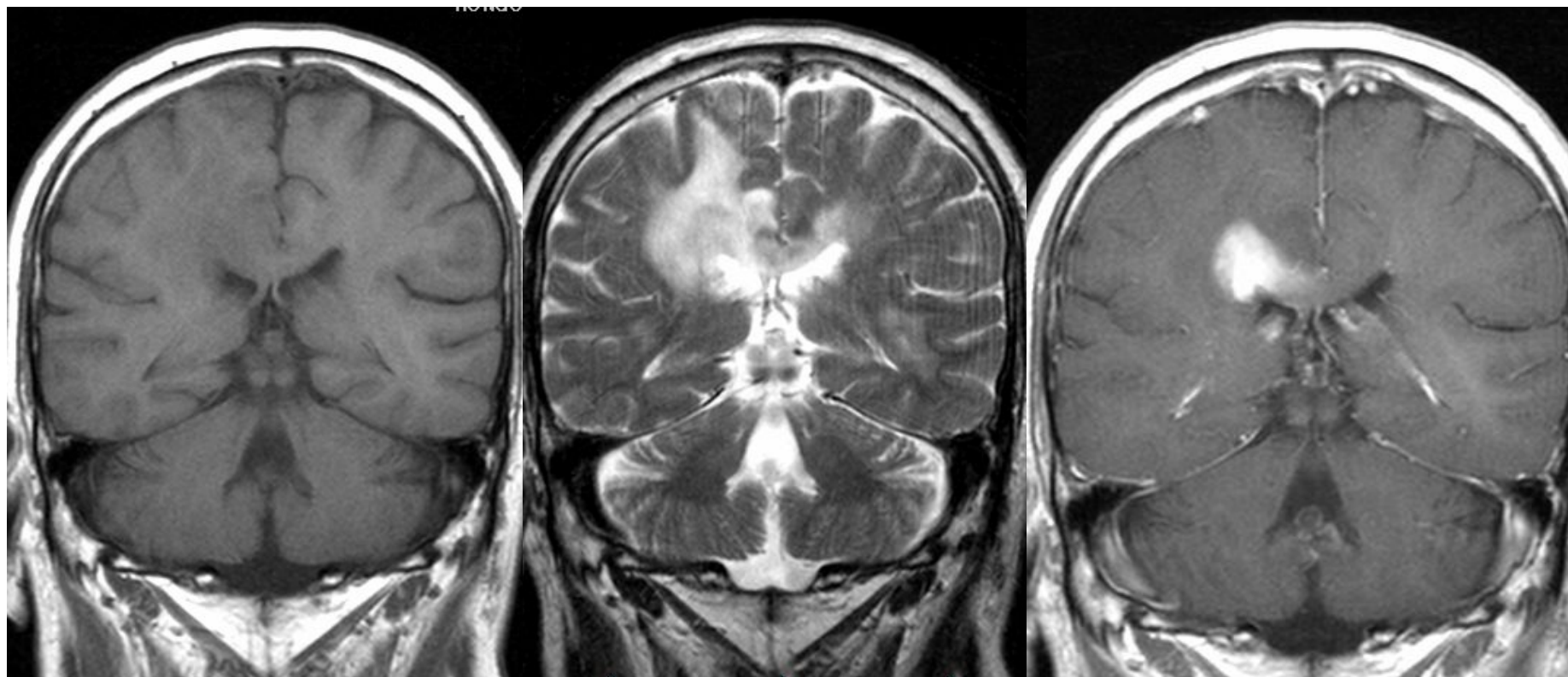


③

②

左大脳、左小脳、右大脳深部に腫瘍

**70歳男性：運転する際に左足が残っているのに気がつか
なかったり、2回ほど左側をこすったいた**



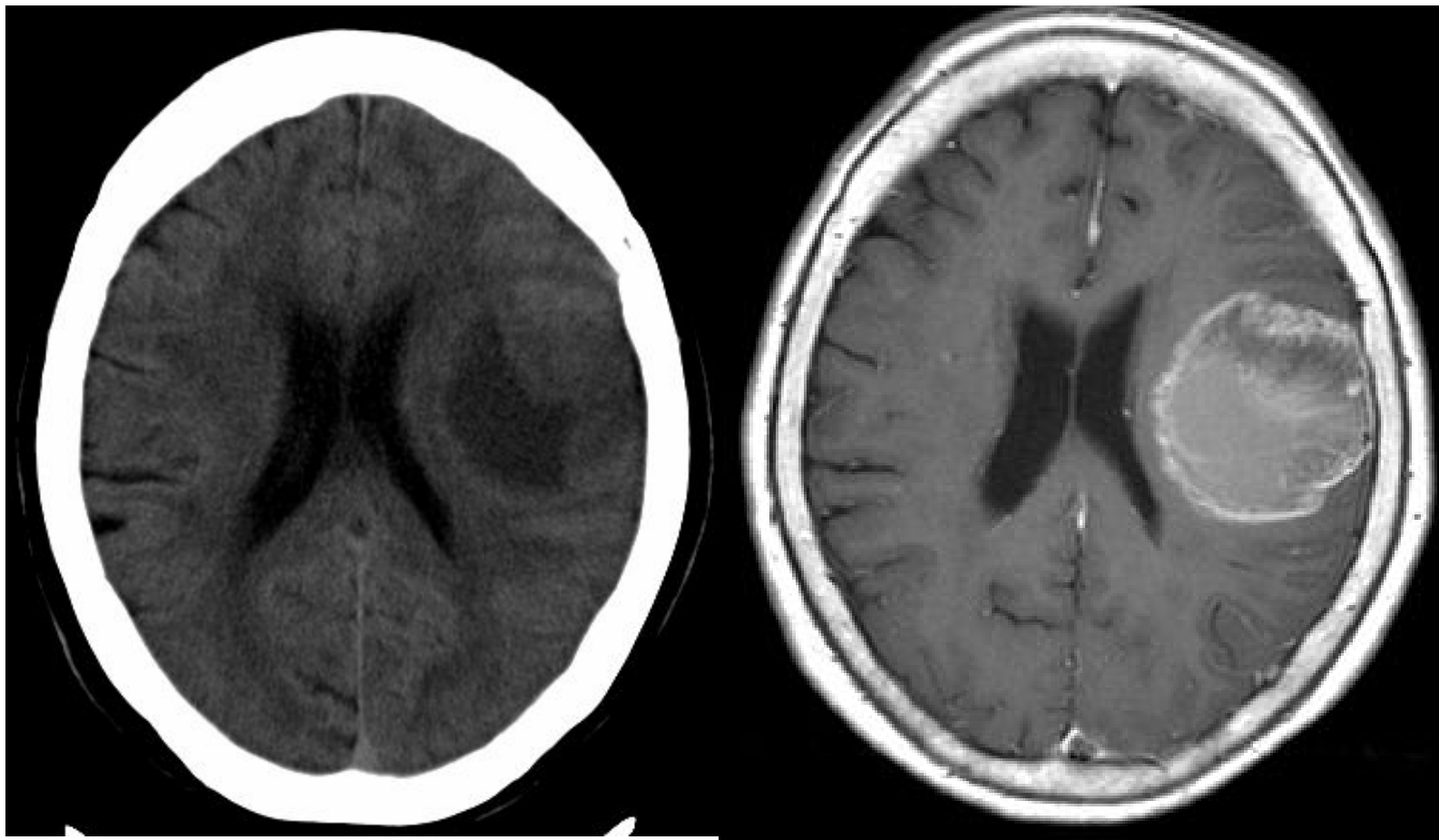
T1WI

T2WI

T1Gd

MR I 冠状断

72歳女性、右不全片麻痺で発症 悪性脳腫瘍

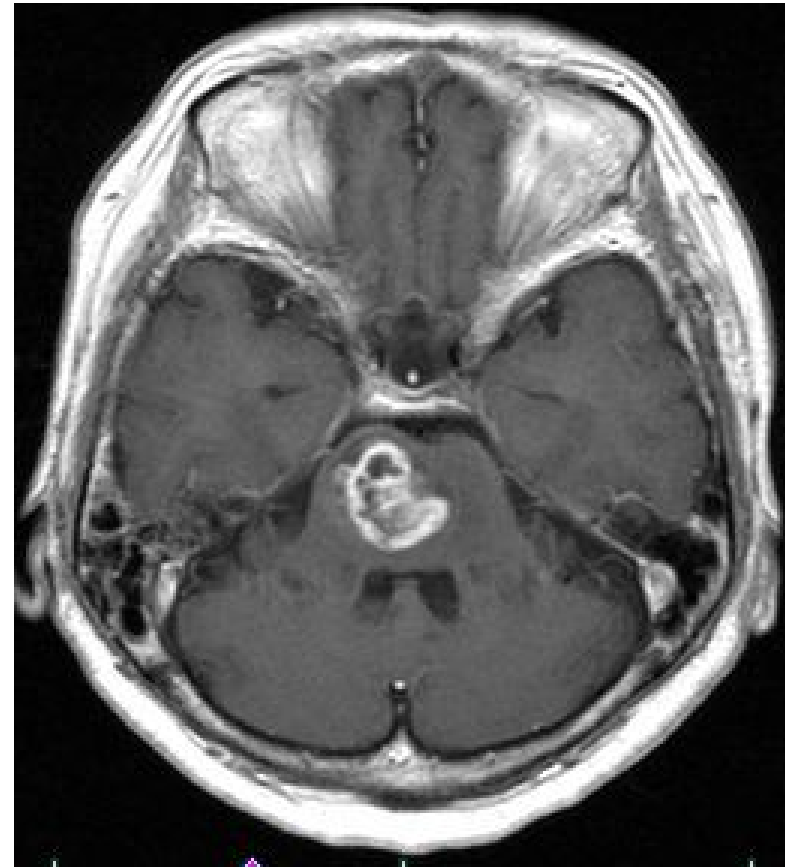


CT

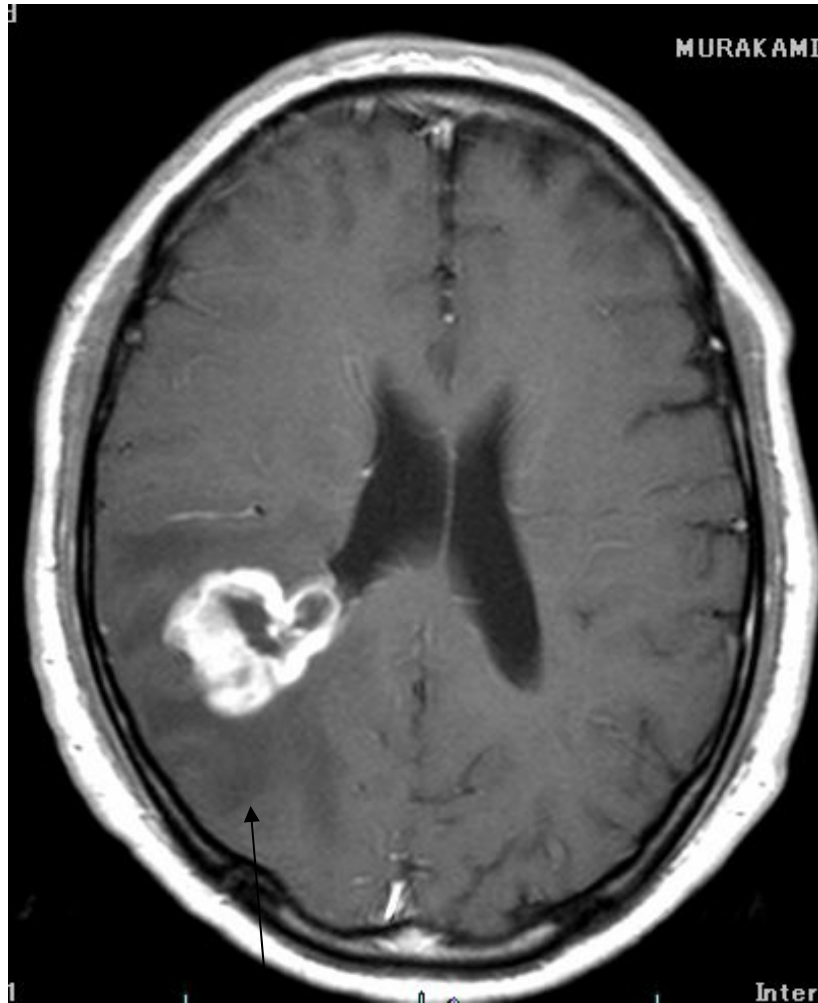
術前MRI

61歳女性、脳幹グリオーマ

口角のしびれ、左上肢の脱力、歩行時ふらつき、回転性めまい



66歳、男性、悪性グリオーマ：記名力障害、左半盲



右の側頭葉～後頭葉に脳
浮腫を伴った4cmx3cm
大の腫瘍あり

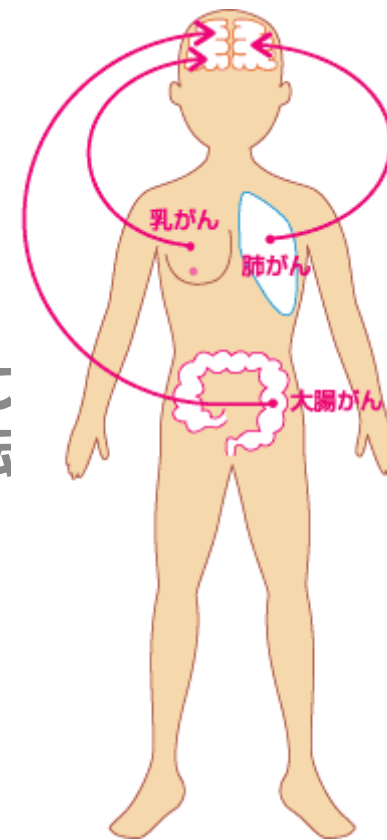


術後

転移性脳腫瘍

転移性脳腫瘍、体の他の場所にできたガンが、脳に転移したもの。特に肺癌、乳癌、消化器癌からの転移が多く経験される。

肺癌51%
乳癌10%
胃癌・大腸癌・腎癌が5%ずつ



脳転移の位置づけ

～UICC(国際対がん連合)による**TNM分類**～

T:原発腫瘍の広がり

N:所属リンパ節転移の有無と広がり

M:遠隔転移の有無

癌の脳転移は**M1**に分類され、

ステージ4(最終段階)扱い

ガンの脳転移(日本人:推定)

ガンの脳転移患者: **6~12万人/年**

悪性腫瘍死: **30万人/年**

ガンの脳転移による死: **1.5万人/年**

(原発性脳腫瘍死: **0.15万人/年**)

平均生存期間(未治療): **1~2カ月**

脳転移が死因となっていることは少ない

転移性脳腫瘍に対する手術適応

1. 単発性で全身状態がよい
2. 手術により重篤な後遺症を残さない部位にある
3. 原発巣が十分にコントロールされている
4. 頭蓋外転移があっても、直接生命に影響がない場合
5. 確定診断が困難な場合
6. 水頭症に対するシャント手術

開頭腫瘍摘出術

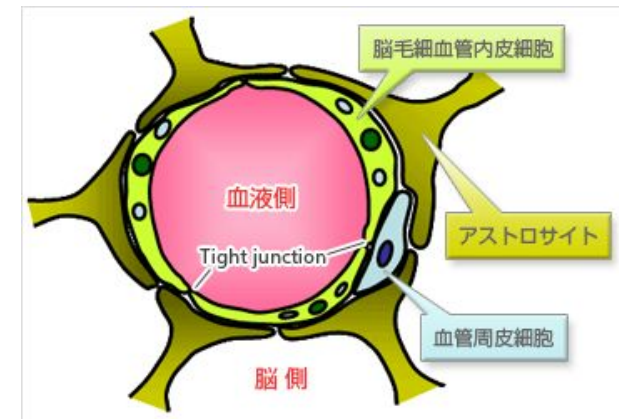
- **手術侵襲を差し引いても、QOL維持・改善に有用な場合**
- **開頭に耐えうる全身状態**
- **転移性脳腫瘍は癌の転移であり、治癒させることは難しく、予後不良とされています。しかし、癌自体の進行状況や原発巣の状況、全身状態、脳転移の状態などにより、いろいろな治療法の選択があります。患者さんの病気の状態、全身の状態を十分に理解しておられる主治医や専門医と相談しながら治療を行って有意義なQOLを獲得することが重要であります。**

転移性脳腫瘍に対する定位放射線照射 (ガンマナイフ・サイバーナイフなど)の適応

- 1. 一病巣の大きさが平均3cm以下であること**
- 2. 病巣の数が数個で治療可能な範囲内に存在すること**
- 3. 治療後少なくとも3ヶ月以上の予後が望めること**

転移性脳腫瘍に対する化学療法

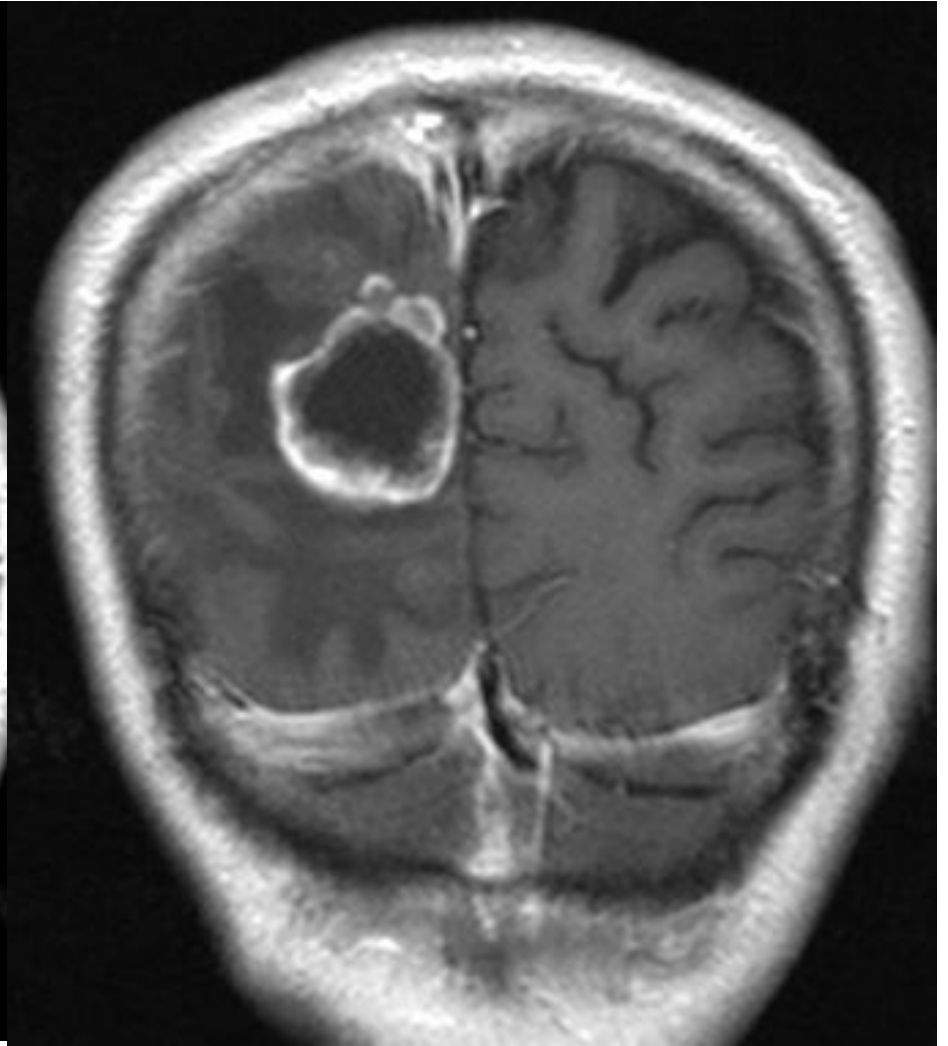
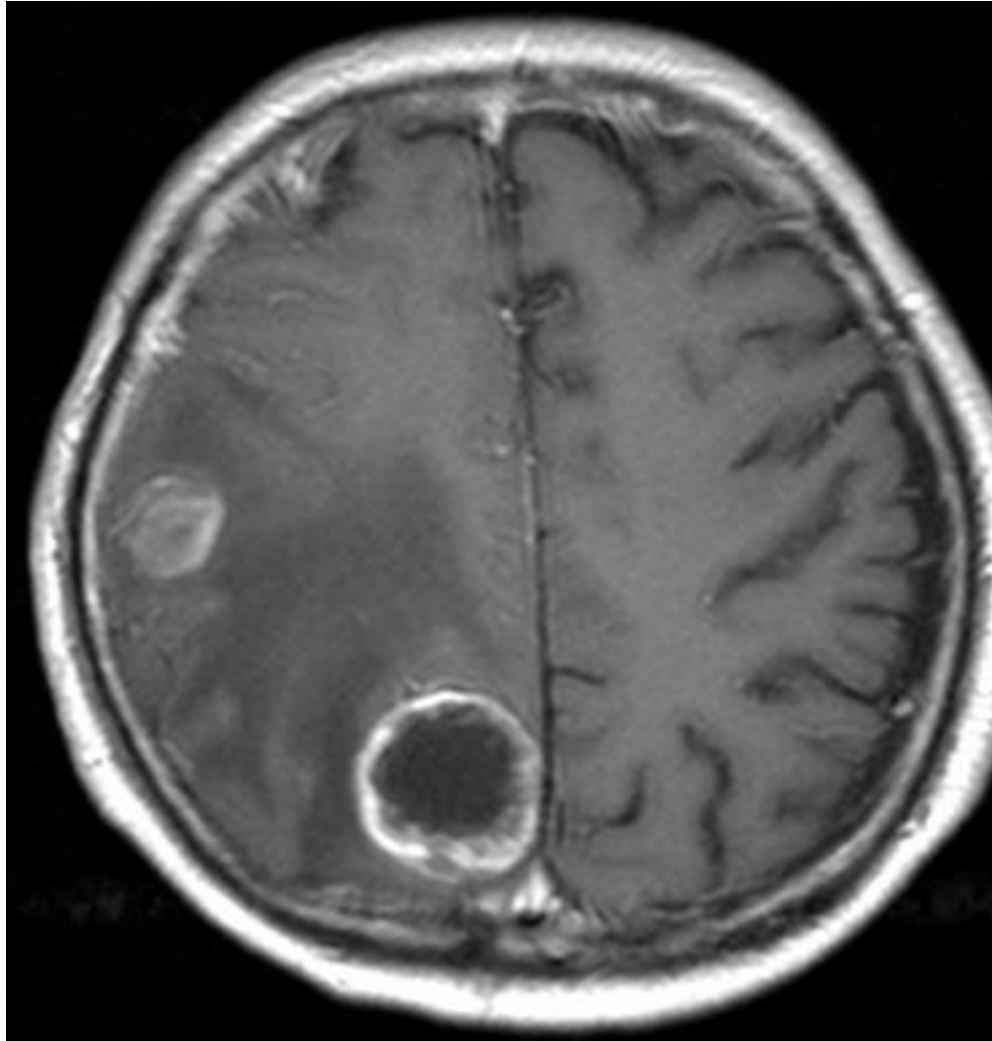
- 有効性には議論があり、一般的治療として確立していない。
- 化学療法
 - 静脈内投与: 血液脳関門の問題、耐性の問題
 - 髄腔内投与: 薬剤濃度や拡散の問題

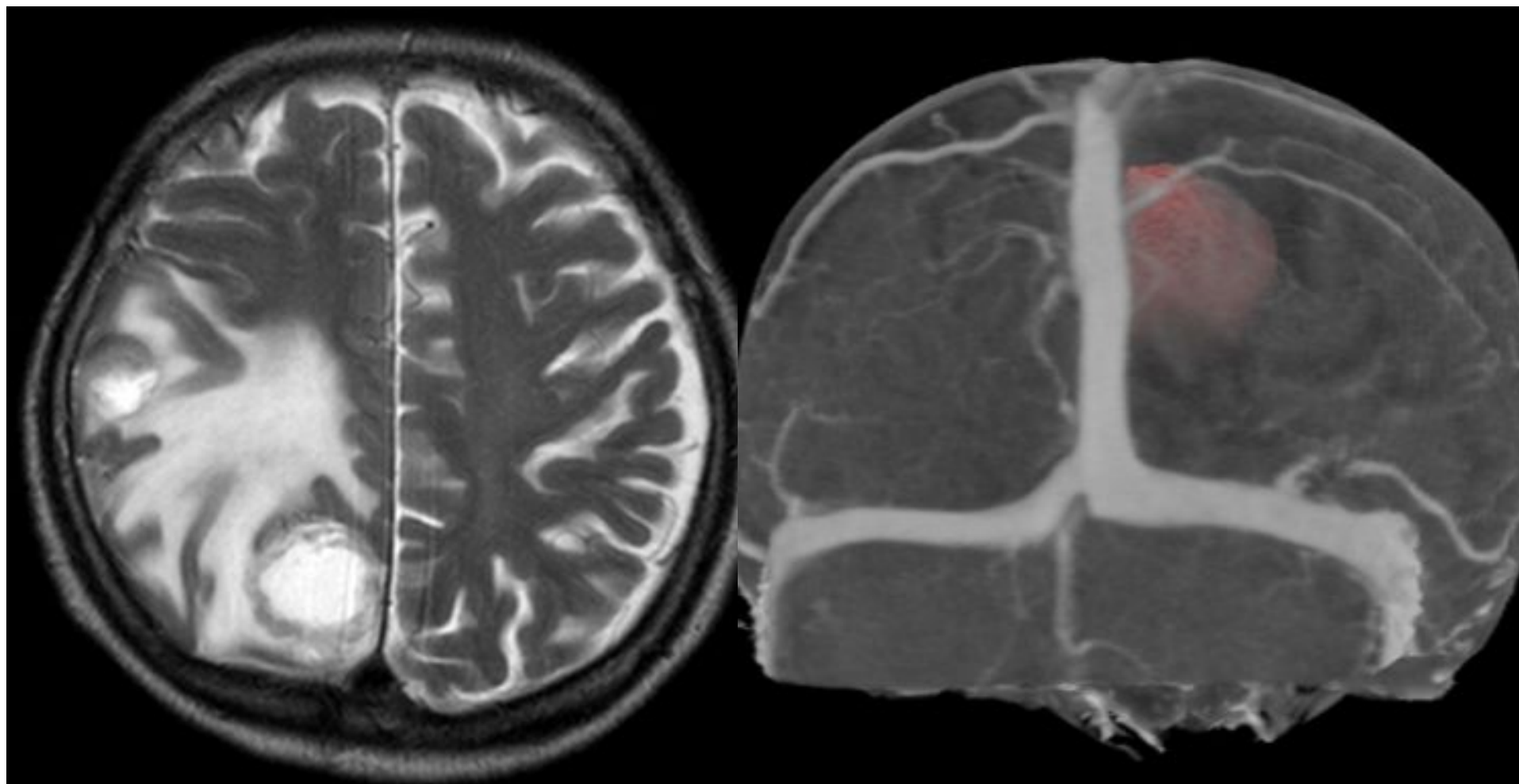


転移性脳腫瘍の治療戦略

- QOL維持を目標に、必要な場合はよいよいよ手術を行い、適切な放射線治療へと導く

轉移性腦腫瘍





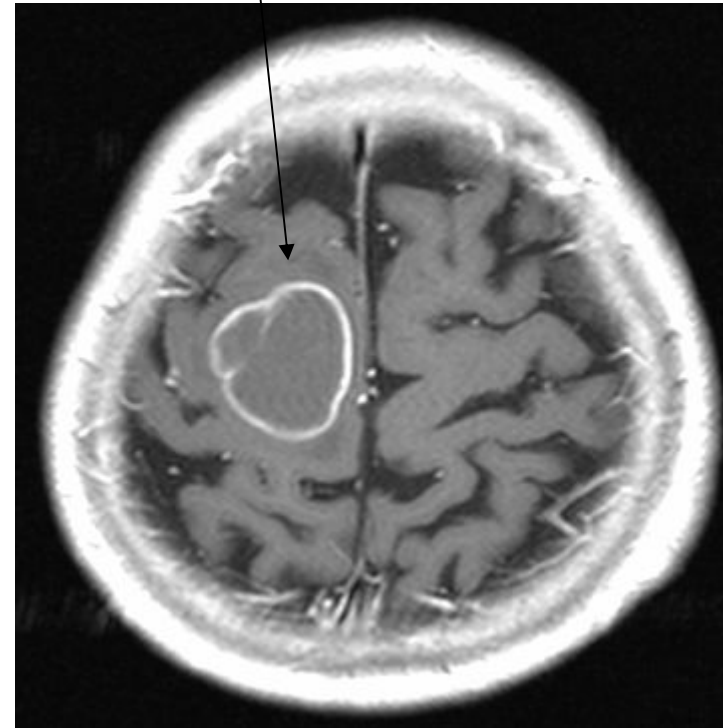
周囲の脳浮腫

3D-CTA再構成画像

81歳女性、転移性脳腫瘍、肺癌

肺癌で精査中、転移性脳腫瘍が発見

右前頭葉の嚢胞性主腫瘍



72歳男性：転移性脳腫瘍、大腸癌

応答やや緩慢で左手の使いにくさ徐々に進行。

大腸癌(9年前)

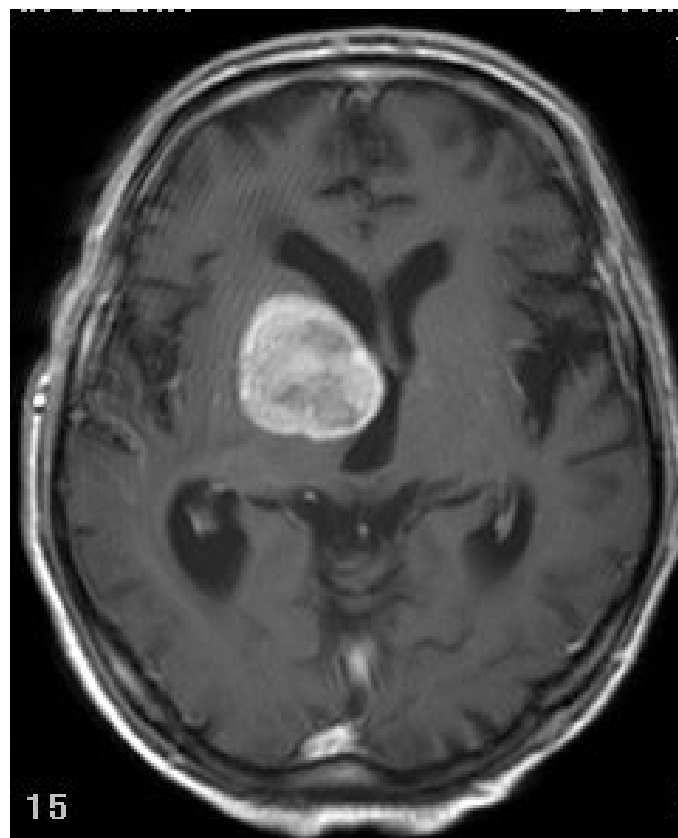
頭部CTで、右前頭葉に浮腫を伴う嚢胞性病変あり

2個の嚢胞性病変



71歳男性、転移性脳腫瘍

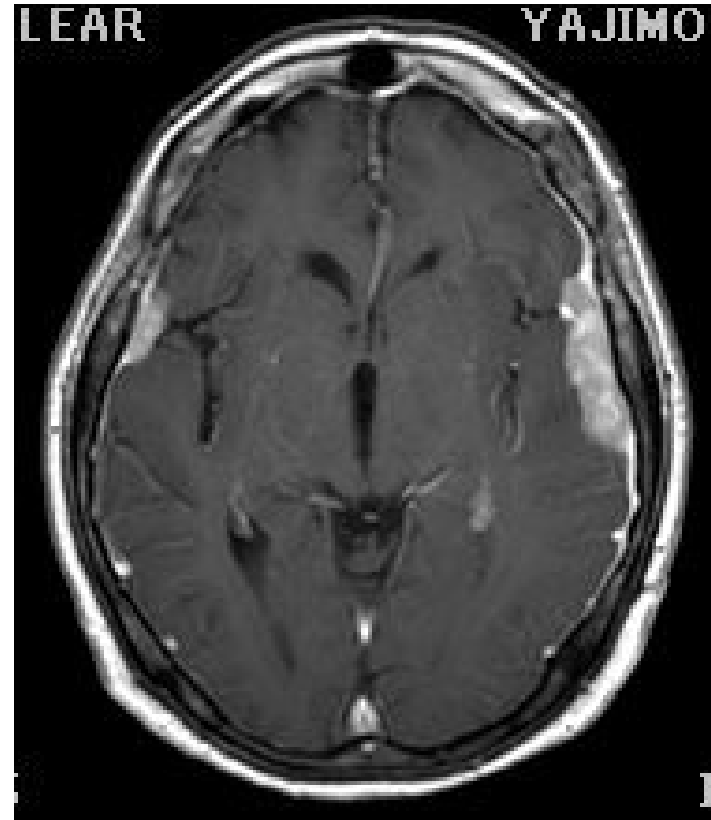
肺癌の既往あり
軽度意識障害、左片不全麻痺



3.5cm大の転移巣

78歳女性、転移性脳腫瘍

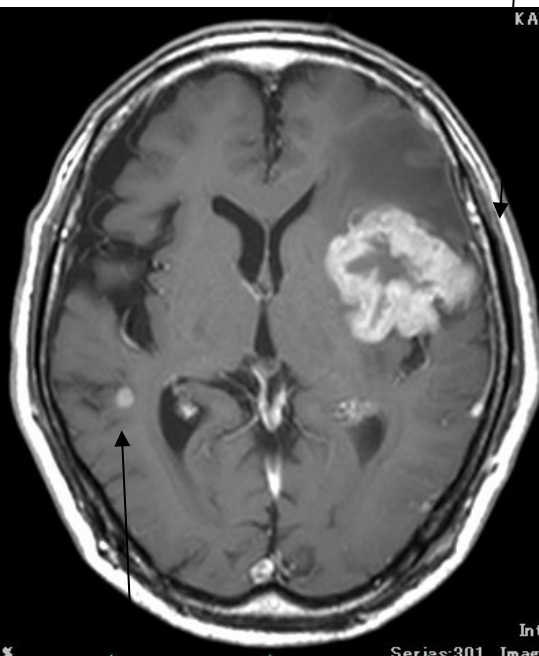
乳癌で化学療法中。
右顔面のけいれんあり。言語障
害あり。救急車で来院



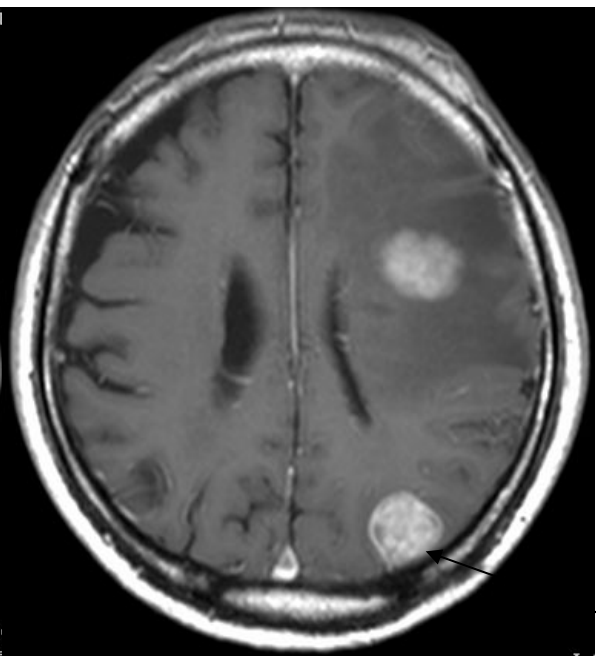
硬膜転移明らか



①



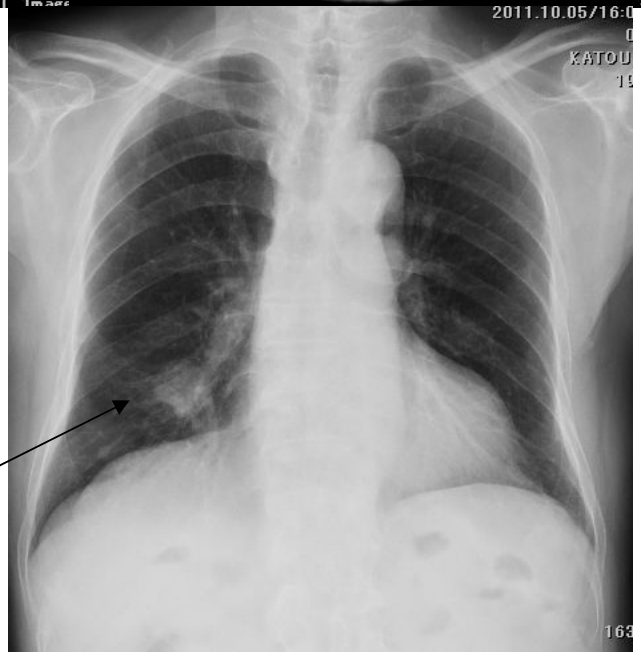
②



③

④

肺癌



まとめ

脳腫瘍が大きくなってくると、腫瘍周囲の脳機能を障害しさまざまな症状が出てくるとともに、頭蓋内圧亢進が生じる。たとえ良性腫瘍であったとしても腫瘍の部位、大きさにより命を左右しかねないのが脳腫瘍の特徴。無症状の場合は経過観察される。

治療を必要とする場合には手術が基本。部位によって脳の機能が分かれているので、腫瘍の部位に応じて異なった機能障害が残る可能性がある。

腫瘍の性質によっては放射線治療、化学療法などの補助療法を組み合わせなければならない場合もあり。腫瘍の部位、性質により治療方針が決まる。