

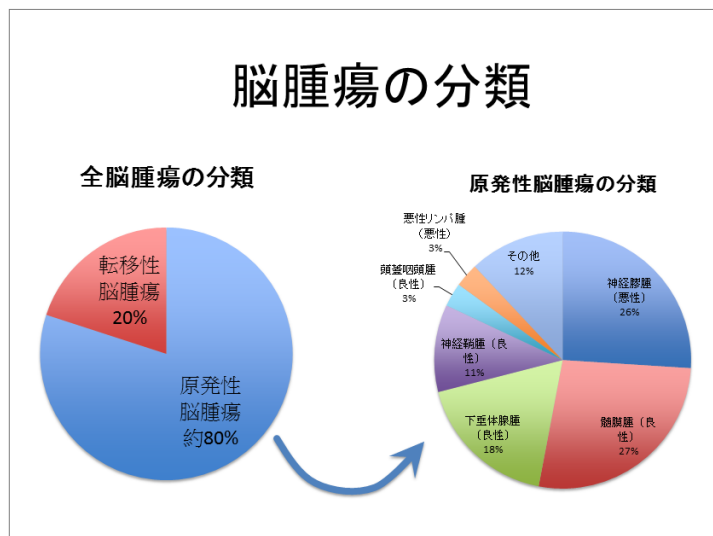


2017年2月16日放送

「脳腫瘍治療の進歩」

虎の門病院 脳神経外科部長
原 貴行

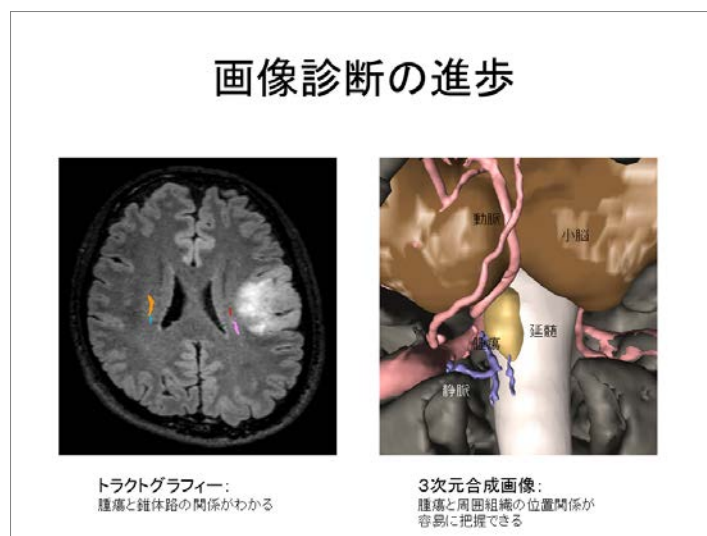
脳腫瘍には大きく分けて2種類あります。脳及び脳周囲の組織から発生する原発性脳腫瘍と他臓器から転移してくる転移性脳腫瘍です。良性、悪性との区別で言いますと、転移性脳腫瘍は全て悪性腫瘍、原発性脳腫瘍の中で約30%が悪性腫瘍、残り半分が良性腫瘍となります。



今回は原発性脳腫瘍の治療法の進歩についてお話しさせていただきます。進歩と申しましても、具体的には脳腫瘍の診断技術の進歩と、手術および手術支援技術の進歩、そして化学療法の進歩の3つが挙げられます。

1つ目の診断技術の進歩ですが、高磁場MRIが広く導入されたことにより、今までは困難であった錐体路や視放線といった神経線維をある程度描出できるようになりました。この技術をテンソル画像もしくはトラクトグラフィと呼んでいますが、この画像診断技術により、腫瘍と重要な神経線維との位置関係や距離をMRI画像上で評価することができるようになりました。また、様々な画像を合成して3次元的な画像構成技術も進歩しました。

今までは血管撮影や MRI、CT といった異なる診断画像を頭の中で合成して立体的な位置関係を把握する必要があり、それには経験を要しましたが、この画像合成技術により誰でも容易に腫瘍や血管、神経の位置関係を立体的に把握できるようになりました。それにより最適な腫瘍への到達方法を検討したり、摘出の順序を決めたりすることが容易になりました。



今までお話ししてきたことは、術前の画像診断の進歩ですが、それ以外にも手術で摘出した標本の病理診断も格段に進歩しました。今までは通常の H&E 染色や、免疫染色によるいわゆる組織学的診断のみでしたが、現在では主に神経膠腫においては積極的に遺伝子診断を行うようになっております。様々な遺伝子の発現を調べることにより、その後の治療に対する反応性の予測ができるようになりました。ただし、脳以外の腫瘍と異なり、遺伝子検査の結果で治療法自体が変わることはなく、あくまで予後予測因子として用いられているのが実情で、遺伝子検査の結果で治療法を変える、いわゆるテーラーメイド治療が脳腫瘍に対して行えるようになるかは今後の課題です。

続いて2つ目の進歩、手術および手術支援技術の進歩についてお話しさせていただきます。脳腫瘍の手術では良性、悪性にかかわらず手術で最大限の摘出を行うことがその後の再発を抑えるという点で重要となります。しかし同時に腫瘍の摘出を優先するあまり、手術で麻痺や言語障害といった合併症が生じると、その後の患者さんの生活の質が大きく下がりますし、経過にも悪影響を及ぼします。逆に神経機能の温存を優先しすぎると腫瘍の残存が多くなり、再発へとつながります。そこで脳腫瘍の手術では神経機能の温存を図りながら、最大限の腫瘍摘出をおこなわなくてはなりません。そういったいわゆるセーフティマージンの少なさが脳腫



瘍手術のもっとも難しい一面と言えるかと思えます。これを達成するのに有効な手術支援技術として術中神経機能モニタリングと術中ナビゲーション技術が挙げられます。術中神経機能モニタリングは、麻酔がかかっている患者さんにおいても神経機能が温存されているかを電気生理学的な手法で確認できる技術です。たとえば大脳の運動野を電気刺激し、反対側の手の筋電図を計測することにより、術中に運動神経の線維が保たれているかどうかを確認できます。また術中肉眼的には同定できない神経線維も電気刺激することにより確認できるようになります。現在では運動神経のみならず、感覚神経、視覚、聴覚、嚥下機能などさまざまな神経機能のモニタリングが可能となっており、腫瘍の局在によって使い分けております。実際有効聴力を有する聴神経腫瘍では術中聴性脳幹反射、別名 ABR というモニタリングを行うことにより、術中の聴力温存状態を確認しながら摘出を進めることが可能となり、当施設では 2 cm 以下の腫瘍であれば 80%以上の確率で聴力を温存できるようになりました。

続いて術中ナビゲーション技術ですが、これは手術中に操作している部分をリアルタイムに MRI や CT で確認できる技術です。以前は腫瘍の局在を頭皮上から推測するには術前の画像で外耳孔や乳様突起などの頭皮上から確認できる目印からの距離を計測しておおよその位置を推測していましたが、測定誤差や経験による正確性の差があり、実際の位置とずれてしまうこともありました。しかしこのナビゲーション技術を用いれば、だれでも容易に腫瘍の位置を頭皮上から確認することができます。また、手術中においても、脳内部の腫瘍摘出中に解剖学的指標がなく、位置がわからなくなった場合でも、現在の摘出の程度、深さ、重要な構造物までの距離などを術前の MRI 画像上で確認することができ、さらに摘出することができるか、摘出をやめるべきかといった判断に役立ちます。

これら神経機能モニタリングとナビゲーション技術の併用により、術中の神経機能と正確な位置情報の確認が可能となり、機能温存をしながら最大限の摘出をするという困難なタスクの達成が可能となります。

最後に化学療法の進歩について解説します。

脳腫瘍で化学療法が必要になるものは下垂体腺腫を中心とした一部の良性腫瘍と悪性神経膠腫です。ここでは悪性神経膠腫に対する化学療法について説明いたします。悪性神経膠腫に対する治療は手術での最大限の摘出にくわえ、摘出腔への抗がん剤入りのタブレット貼付、そして術後の放射線治療と化学療法の併用が標準治療となっております。まず術中の化学療法ですが抗がん剤入りのタブレットの貼付が 3 年前から承認されました。もともと脳には血液脳関門、いわゆる blood brain barrier という仕組みがあり全身投与した薬物が脳内へは浸透しにくいという問題があります。そこで手術中に患部に直接カルムスチン BCNU という抗がん剤が充填されたタブレット（通称 BCNU ウェファー）を貼付すること

で、抗がん剤を脳内へ浸透させ浸潤傾向の強い悪性神経膠腫に対して効果を発揮するといわれています。

また術後の化学療法に関してはテモゾロマイドという内服薬が放射線治療と同期して開始されます。通常42日間の初期投与の後、28日サイクルでの維持投与が行われますが、それでも再発を生じた場合に追加できる薬物はありませんでした。しか

し2013年から分子標的薬であるベバシズマブ、商品名アバスチン、が標準治療薬として承認されました。ベバシズマブは血管新生因子であるVEGFの阻害薬であり、腫瘍への血流を阻害することで増殖を抑える効果があります。同時に腫瘍周囲の浮腫を軽減する効果もあり、症状の緩和にもつながると考えられます。実際海外で行われた大規模臨床試験ではベバシズマブを上乗せすることにより、症状無増悪期間、いわゆる progression free survival が延長したとの結果が出ています。一方、ベバシズマブの上乗せでは生存期間そのものは有意に延長しないとの報告もあり、実際WHO分類グレード4の神経膠腫、いわゆる神経膠芽腫では5年生存率は10%と依然低いままで。今後のあらたな化学療法薬の開発が期待されます。

その他標準治療ではないため、治験もしくは自費診療という形になりますが、悪性神経膠腫に対してはウイルス療法やホウ素中性子捕捉療法、免疫療法といった治療法も試みられております。標準治療ではないため行える施設が限られたり、費用面での問題もありますが、効果が証明され、これら新しい治療が標準治療に組み込まれることを期待しています。

以上駆け足ではありますが脳腫瘍治療の進歩について解説させていただきました。診断、手術、化学療法すべてにおいてここ10年で脳腫瘍治療は大きく変化しました。しかし技術や治療法の開発は現在も進行中であり、今後の治療成績の向上はまだまだ期待出来る分野であると考えています。

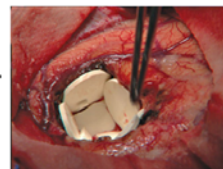
化学療法の進歩

悪性神経膠腫に対する化学療法

• 術中化学療法

カルムスチンBCNUウエハー
(ギリアデル®)

摘出腔に留置して周囲脳へ浸潤している腫瘍に
効果を発揮する



• 術後化学療法

1) テモゾロマイド(テモダール®)

2) ベバシズマブ(アバスチン®)