

Central neurocytomaの治療戦略

伊東民雄、尾崎義丸、佐藤憲市、及川光照、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

Management of Central Neurocytoma

Department of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan

Tamio ITO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Ken-ichi SATO, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D.,
and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Abstract

【Purpose】 Central neurocytoma (CN) is a rare neuronal tumor of the lateral ventricle and occurs usually in young adults. We report the long-term outcome of seven patients with CNs and reviewed the literatures about surgical approach and adjuvant radiotherapy.

【Methods】 Seven patients with lateral ventricle CNs were treated four men and three women, with a mean age of 31.1 years (range; 24-42 years). Anterior transcallosal approach (TCA) was selected in six cases, and anterior transcortical approach (TCO) was selected in one case which tumor was growing into widely horizontal and upward direction. Three patients with subtotal removal received postoperative radiotherapy (RT), conventional RT (cRT) in two and Gamma knife radiosurgery (GKRS) in one. One case with smaller recurrence underwent GKRS 5 years and 1 month after surgery.

【Results】 1. Resectability: total removal in 4 and subtotal in 3. 2. Surgical complications: venous infarction in the right frontal lobe in 1 and postoperative chronic subdural hematoma in 1. 3. MIB-1 labeling index was mean 3.1% (1.0-7.5%). 4. The tumor volumes were decreased in 3 (75%) of 4 patients treated with RT. 5. Recurrence occurred in 1, but tumor size shrank by GKRS. 6. Last follow-up (F/U) Karnofsky Performance Status (KPS) was 100 in all patients (mean F/U periods; 7 years and 1 month (range; 2-185 months)).

【Conclusion】 Our treatment strategy for CNs is as follows: 1. In general, TCA should be selected for CNs, but TCO reserved for tumors widely situated, lateralized and upward direction. 2. Re-operation should be considered if the procedure can be safely performed. 3. In cases of a subtotal resection and high proliferative potential, adjuvant cRT can be added, because CN is radiosensitive. 4. Smaller residual or recurrent tumor can be treated with GKRS.

Key word: central neurocytoma, surgical approach, radiation therapy

はじめに

Central neurocytoma (CN) は若年者の側脳室内に生じる良性の神経細胞系腫瘍である¹⁾。全摘出に準じた腫瘍摘出がなされれば良好な予後が期待されるが、時として本腫瘍は早期再発、腫瘍内出血²⁾、craniospinal dissemination により悪性腫瘍に似た経過を辿ることがある³⁾。

今回我々は7例の側脳室内CNSを経験したので、文献的考察を含めて、その治療成績および治療戦略について報告する。

対象・方法

対象は当院にて腫瘍摘出術を施行したCNs: 7例で、男性4例・女性3例、年齢は平均31.1才 (24-42才) であった。

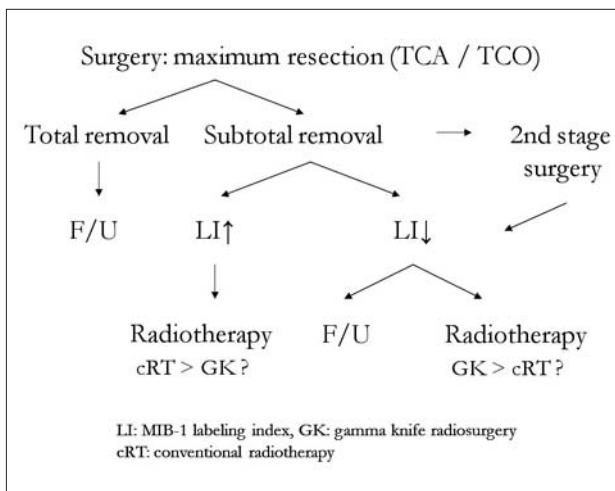


Table 1 Our treatment strategy for CNs

Table 1に我々のCNsに対する治療戦略を示す。はじめにanterior transcallosal approach (TCA) もしくはanterior transcortical approach (TCO) を用いて可能な限りの腫瘍摘出を目指す。全摘出できれば基本的に後療法は行わない。亜全摘出もしくは部分摘出に留まった場合は、可能であれば二期的に再手術を行う。再手術を行わない場合は、MIB-1 labeling index (LI) を参考に後療法を決定する。LIが高ければ放射線療法を行うが、この場合ガンマナイフ (GKRS) による定位的放射線療法よりも、腫瘍の発生母地である透明中隔全体を照射野に含むことができるという点で、全脳室への外照射がより望ま

しいと考えている。LIが低ければ放射線療法は症例毎に検討し、残存腫瘍が小さければ外照射よりもGKRSを選択する。

摘出術のポイントは、腫瘍がすでに巨大化していることが多いため、腫瘍の栄養血管は下部から受けることが多いものの、まず内減圧を進めざるを得ない。オリエンテーションをつけるため、ある程度の腫瘍摘出が進んだのちに、脈絡叢や視床線条体静脈をなるべく早期に発見し、これらを前方に迎るとモンロー孔が確認される。

Table 2に全7症例の治療結果を示す。手術アプローチはTCAを6例に (いずれも右側)、TCOを1例に選択した。後療法は非全摘出3例において、放射線療法を行った。2例には外照射を1例にはGKRSを施行し、再発した1例にはGKRSを追加した。

Case	Age	Gen	Size (mm)	App	ER	MIB-1 (%)	Rad	Res	Rec	F/U	KPS
1	24	F	52	TCA	STR	2.6	cRT (57Gy/25F WB: 33, L: 24)	PR	-	15y5m	100
2	24	M	15	TCA	TR	1.2	-	-	-	14y10m	100
3	39	M	48	TCA	STR	5.0	GK (34/17Gy)	PR	-	6y9m	100
4	35	M	55	TCA	TR	3.0	GK* (40/20Gy)	PR	+	6y2m	100
5	25	F	50	TCA	STR	7.5	cRT (L: 50Gy/25F)	PR	-	4y8m	100
6	42	M	37	TCA	TR	1.5	-	-	-	2y11m	100
7	29	F	72	TCO	TR	1.0>	-	-	-	6m	100

Gen: gender, ER: extent of resection, Rad: radiation, Res: results, Rec: recurrence, F/U: follow-up periods
STR: subtotal removal, TR: total removal, cRT: conventional radiotherapy, PR: partial response, y: year
m: month, WB: whole brain, L: local, GK: gamma knife radiosurgery, *: at recurrence

Table 2 Case summary of 7 CNs

結果

1. 摘出度

全摘出が4例、亜全摘出が3例であった。

2. 術後合併症

1例で右前頭葉に静脈性梗塞を来し、1例で術後慢性硬膜下血腫を生じドレナージ術を施行したが、いずれも後遺症は残さなかった。

3. 増殖能 (MIB-1 LI)

MIB-1 LIは平均3.1% (1.0-7.5%) と過去の報告よりやや高く、なかでも1例は7.5%と比較的高値を示した。

4. 後療法

外照射、GKRS合わせて4例に放射線療法を施行したが、全例で腫瘍の縮小が得られている。

5. 再発

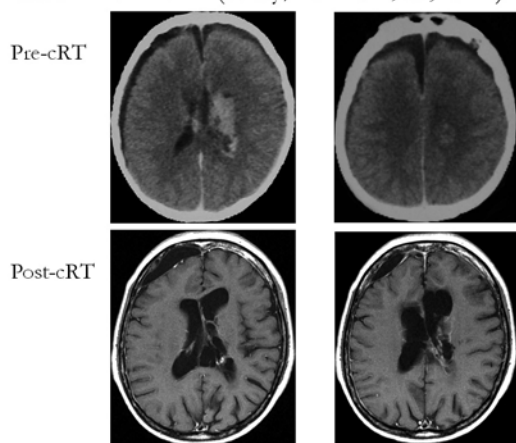
再発は1例にみられたが（再発までの期間：5年1ヶ月）、GKRSで縮小が得られ、最終KPSは全例100と良好な予後を辿っている（平均観察期間7年4ヶ月（6ヶ月～15年5ヶ月））。

症例 1

24才、女性。最大径52mmのCNに対し、Rt. TCAにて摘出術を施行した。

術後CTにて左前角の後上部に残存腫瘍を認めた。計57Gy/25F（全脳：33Gy、局所：24Gy）で外照射を行った。残存腫瘍は縮小し、15年5ヶ月経過しKPS 100で再発は認めていない（Fig. 1）。

Case 1: 24 F cRT (57Gy/25F: WB; 33, L: 24)



PR: F/U: 15y5m

Fig. 1 After STR, cRT was administered with total 57Gy. Fifteen years and five months later, tumor shrank and no recurrence occurred.

症例 3

39才、男性。最大径48mmのCNに対し、Rt. TCAにて摘出術を施行した。

術後Gd-MRIにて死角となった左前角の上前外側部に残存腫瘍を認めた（Fig. 2A）。術後3ヶ月目に残存腫瘍に対し34/17GyでGKRSを行った。6年9ヶ月経過しKPS 100で腫瘍の縮小が得られている（Fig. 2B）。

症例 4

35才、男性。最大径55mmのCNに対し、Rt. TCAにて摘出術を施行した。

術後Gd-MRIにて右側脳室外側壁にわずかに付着した腫

Case 3: 39 M TCA: STR → GK

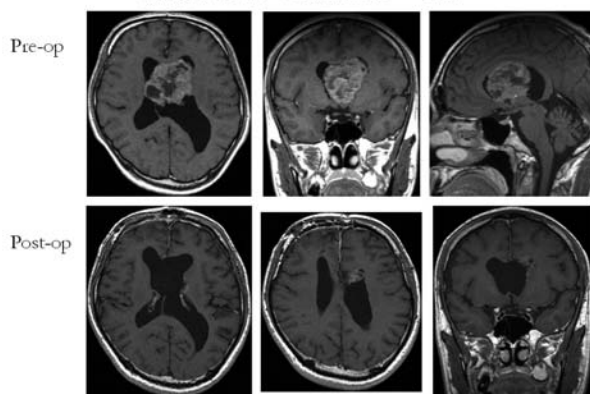
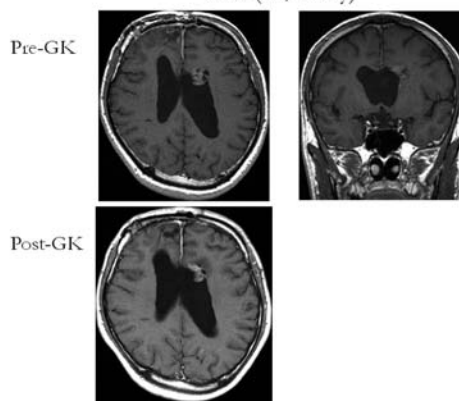


Fig. 2A

GK (34/17Gy)



PR: F/U: 6y9m

Fig. 2B

After STR, GKRS was performed with maximum dose 34 Gy and peripheral dose 17 Gy. Six years and nine months later, tumor shrank and no recurrence occurred.

Case 4: 35 M TCA: TR → GK (at Rec)

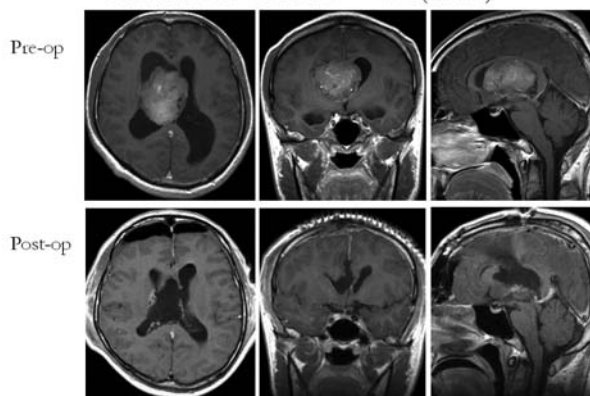


Fig. 3 TCA was selected and TR was accomplished.

瘍を認めたがほぼ全摘出と判断した (Fig. 3)。しかしながら同部がわずかに増大を来たしたため、40/20GyでGKRSを行った。6年2ヶ月経過しKPS 100でその後の再発は認めていない。

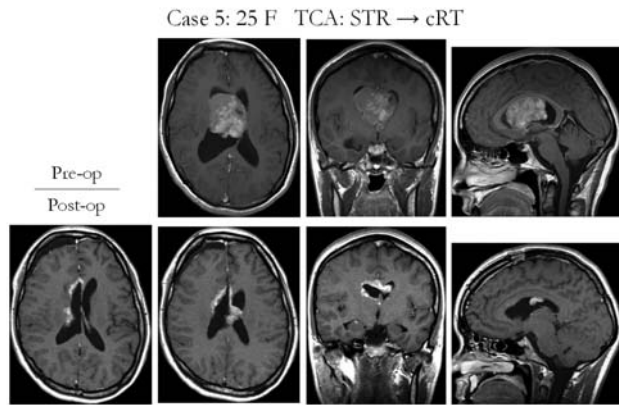


Fig. 4A

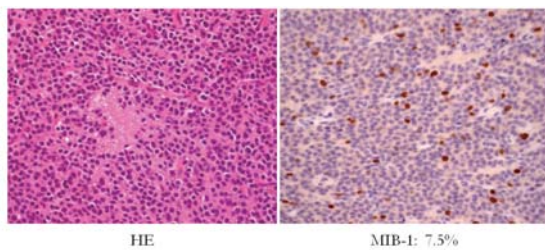


Fig. 4B

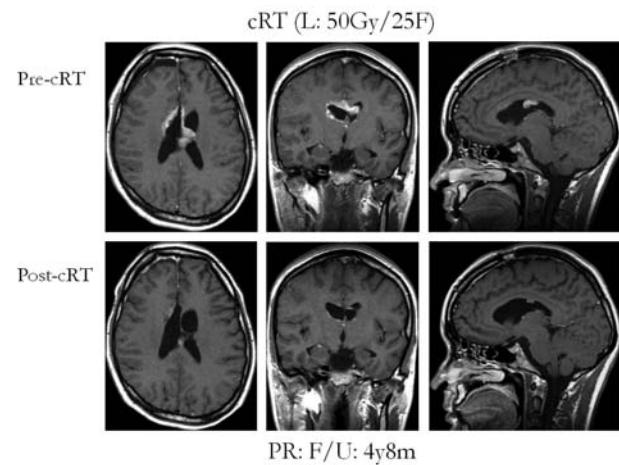


Fig. 4C
TCA was selected, and STR was performed. Residual tumor was showed in contra-lateral, left postero-superior side. After STR, cRT was administered with total 50Gy, taking into account high proliferative index. Four years and eight months later, tumor shrank and no recurrence occurred.

症例 5

25才、女性。最大径50mmのCNに対し、Rt. TCAにて摘出術を施行した。

術後Gd-MRIにて左前角の後上部に残存腫瘍を認めた (Fig. 4A)。再手術の同意が得られず、MIB-1 LIが7.5%と高かったため (Fig. 4B)、全脳室を含んだ照射野で50Gy/25Fの外照射を行った。残存腫瘍は縮小し、4年8ヶ月経過しKPS 100で再発は認めていない (Fig. 4C)。

症例 6

42才、男性。最大径37mmのCNに対し、Rt. TCAにて摘出術を施行した。

術後Gd-MRIにて腫瘍は全摘出されている (Fig. 5)。2年11ヶ月経過しKPS 100で再発は認めていない。

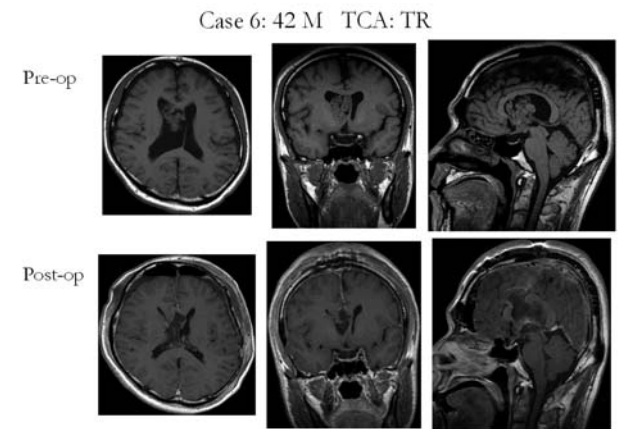


Fig. 5 TCA was selected and TR was accomplished.

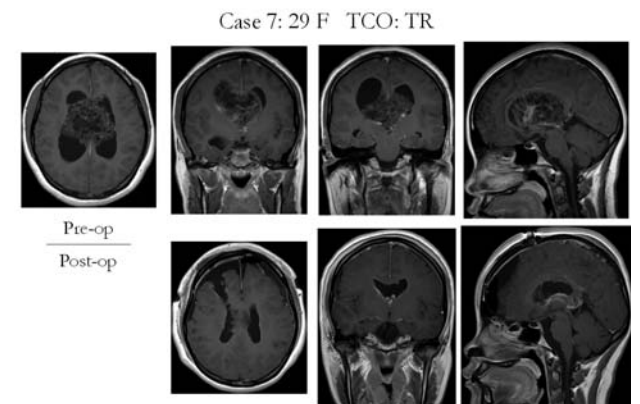


Fig. 6 In this case, the tumor predominantly resides superiorly on the right side, and widely on bilateral ventricles, TCO was selected, and TR was accomplished.

症例 7

29才、女性。最大径72mmと本シリーズで最も大きいことに加え、横径も広く右前角の上外側部にも大きく進展していた。従って本例に対しては、Rt. TCOにて摘出術を施行した。

術後Gd-MRIにて腫瘍は全摘出されている (Fig. 6)。6ヶ月経過しKPS 100で再発は認めていない。

考 察

Central neurocytoma (CN) は、1982年にHassounらが提唱したものであるが¹⁾、主に側脳室内に生じ石灰化を伴い、光顕でoligodendrogliomaに似た小型の円形細胞からなる神経細胞系腫瘍である。若年成人に多く発生し、なかでも20才代が最も多いとされ⁴⁾、自験7例でも平均31.1才とほぼ同様の傾向であった。

CNは一般的に良性で、増殖速度も比較的遅いとの報告が多い。増殖能を示すMIB-1 LIは通常1%以下と低いが⁴⁾、2%を超えると再発率が高くatypical CNと呼ばれる⁵⁾。自験7例のMIB-1 LIは平均3.1%とやや高値を示した。

またCNは良性であるが、腫瘍内出血を来したり²⁾、craniospinal disseminationを生じたとする報告も散見され³⁾、生物学的にややユニークな腫瘍である。

1. 治療戦略について

峯浦らは、CNの治療戦略についてアルゴリズムを示して報告している⁶⁾。腫瘍摘出が最も重要であるが、増殖能に基づいて放射線療法の選択や経過観察の適切な間隔を決定すべきと述べている。我々もほぼ同様の治療戦略であるが、亜全摘出例では、放射線療法を行う場合、増殖能を参考にして外照射にするかGKRSにするか決めている。すなわちMIB-1 LIが高ければ照射野に透明中隔を含んだ外照射を選択し、LIが低ければGKRSを選択すべきと考えているが、症例数が少ないため今後の検討が必要である。

2. 手術アプローチについて

CNはモンロー孔近傍に発生することが多いため、TCAかTCOが選択されている。TCAの長所として、脳室拡大の有無に関係なく到達でき透明中隔を直視しやすいこと、抗けいれん剤は必要ないことが挙げられるが、短所として、fornixやanterior cingulate gyrusの影響で、術後一過

性のmutismが生じること⁷⁾、前角の上外側は死角になることが挙げられる。TCOは脳室拡大例に限られるが、長所として、前角の上外部、左右に大きく進展した腫瘍に有用であるが、短所として、術後けいれんや硬膜下水腫⁸⁾が起りやすいと言われている。

我々は6例にTCAを用いたが、1例にRt. frontal ascending veinの障害による静脈性梗塞を合併したものの、記憶力低下などの後遺症は残さなかった。また術後mutismや脳梁離断症候群は生じず、けいれん発作も1例も経験していない。しかしながら、無菌性髄膜炎罹患6ヶ月後に摘出術を行った1例で、術後慢性硬膜下血腫を生じドレナージ術を行った。髄液の吸収障害が原因と考えられる。TCOを用いた1例では特に合併症は生じていない。

Yasargilらは8例全例にTCAを選択し、神経症状の悪化を来さず7例に全摘出ができたと報告している⁹⁾。峯浦らは、CNは脳室壁に沿って前後に長く鑄型状に進展するため、TCA / TCOいずれを選択するにしても、なるべく前方から腫瘍の前後径に平行に進入することを強調している⁶⁾。

自験7例では6例までは全例TCAを選択していたが、本腫瘍が軟らかいため、アプローチ反対側 (通常左側) の前角上外側が死角になり残存する症例があった。したがって腫瘍の横径が広い例、前角上外側に進展する例では、TCOがより望ましいと考えている。

3. 後療法について

CNは良性腫瘍であるにもかかわらず放射線感受性が高いことが指摘されている。Radesらは301例のCNについて文献的にレビューし、高分化型である本腫瘍の最適な治療法について報告している¹⁰⁾。全摘出例は非全摘出例よりも5年局所制御率および5年生存率ともに有意に上回っていた。また、全摘出例、非全摘出例ともに放射線療法は5年局所制御率を改善させること、線量は54Gyで十分であることを述べている。

近年、通常の分割照射以外にGKRSなどの定位的放射線療法 (SRS) の報告も散見されている。Radesらは121例のCNの非全摘出例を文献的にレビューし、外照射およびSRSの効果についても報告している¹¹⁾。5年局所制御率は、放射線療法を行わなかった群よりも、外照射、SRSいずれにおいても改善し、両者に有意差は認められなかったことよりSRSの有効性を述べている。Yenらは、7例のCNに対するGKRSの治療成績を報告している。平均腫

瘍体積6.0cm³に対し、平均辺縁線量 16Gyで治療したが、平均60ヶ月の観察期間において全例で腫瘍は消失もしくは著明に縮小しているという¹²⁾。しかしながら、GKRSの至適線量についてはいまだ議論のあるところで、今後の検討を要すると思われる。

4. 再発および予後について

CNは組織学的に細胞異形がみられることもあるが、予後に与える影響は明らかではない¹¹⁾。GFAP (glial fibrillary acidic protein) 陽性や血管増殖がみられるほど、より悪性の経過を辿るという報告もあるが³⁾、増殖能の定量的評価が必要である。

再発予測も含めMIB-1 LIを用いた増殖能の評価が一般的に用いられている。Soylemezogluらは36例のCNで150ヶ月の観察期間中、LIが2%未満では再発率が22%、2%以上では63%と述べ、再発のCut-off pointを2%とし報告している⁵⁾。Mackenzieらは15例のCNのうち悪性所見を3例に認めたが、再発は悪性所見のないMIB-1 LIが2%以上の4例より生じており、組織学的所見よりもLIとよく相関したと述べている¹³⁾。

結 論

CNに対する我々の治療戦略は以下のとおりである。

1. CNの手術アプローチは基本的にTCAを選択するが、一側上部または横径に大きく進展した症例ではTCOも考慮すべきである。
2. 全摘出例では予防的放射線療法は行わない。
3. 非全摘出例では可能なら再手術を行うが、CNはradiosensitiveな腫瘍なので、放射線療法が有効であることが多い。
4. 増殖能が高ければ外照射を行う。残存腫瘍体積が小さい例や再発例にはGKRSを選択するのがよい。

以上の治療戦略によりCNは良好なKPSを保ち腫瘍のコントロールが可能である。

References

1. Hassoun J, Gambarelli D, Grisoli F, et al: Central neurocytoma: an electron-microscopic study of two cases. *Acta Neuropathol*, 1982; 56: 151-156.
2. Nishibayashi H, Uematsu Y, Terada T, et al: Neurocytoma

manifesting as intraventricular hemorrhage – case report –. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2006; 46: 41-45.

3. Elek G, Slowik F, Eross L, et al: Central neurocytoma with malignant course. Neuronal and glial differentiation and craniospinal dissemination. *Pathol Oncol Res*, 1999; 5: 155-159.
4. Hassoun J, Soylemezoglu F, Gambarelli D, et al: Central neurocytoma: a synopsis of clinical and histological features. *Brain Pathol*, 1993; 3: 297-306.
5. Soylemezoglu F, Scheithauer BW, Esteve J, et al: Atypical central neurocytoma. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997; 56: 551-556.
6. 峯浦一喜: Central neurocytoma. *Neurological Surgery*, 2000; 28: 583-597.
7. Nakasu Y, Isozumi T, Nioka H, et al: Mechanism of mutism following the transcallosal approach to the ventricles. *Acta Neurochir (Wien)*, 1991; 110: 146-153.
8. Asgari S, Engelhorn T, Bronedics A, et al: Transcortical or transcallosal approach to ventricle-associated lesions: A clinical study on the prognostic role of surgical approach. *Neurosurg Rev*, 2003; 26: 192-197.
9. Yasargil MG, von Ammon K, von Deimling A, et al: Central neurocytoma: histopathological variants and therapeutic approaches. *J Neurosurg*, 1992; 76: 32-37.
10. Rades D, Fehlaue F, Lamszus K, et al: Well-differentiated neurocytoma: what is the best available treatment? *Neuro-oncol*, 2005; 7: 77-83.
11. Rades D, Schild SE: Value of postoperative stereotactic radiosurgery and conventional radiotherapy for incompletely resected typical neurocytomas. *Cancer*, 2006; 106: 1140-1143.
12. Yen CP, Sheehan J, Patterson G, et al: Gamma knife surgery for neurocytoma. *J Neurosurg*, 2007; 107: 7-12.
13. Mackenzie IR: Central neurocytoma: histological atypia, proliferation potential, and clinical outcome. *Cancer*, 1999; 85: 1606-1610.