症例報告

反復する術後再発に対し、ガンマナイフおよび ブレオマイシン局所化学療法が奏効した頭蓋咽頭腫の1例

堀江 信 貴 堤 圭 介 矢 野 賢 一 案 田 岳 夫
横 山 博 明 山 本 東 明* 永 野 尚 登**

Recurrent Craniopharyngioma successfully treated with Gamma-knife Radiosurgery and Intratumoral Injections of Bleomycin: A Case Report

by

Nobutaka Horie, M.D., Keisuke Tsutsumi, M.D., Ken-ichi Yano, M.D., Takeo Anda, M.D.,
Hiroaki Yokoyama, M.D.*, Haruaki Yamamoto, M.D.**, and Naoto Nagano, M.D.***

from

Department of Neurosurgery, Nagasaki Rosai Hospital,

*Department of Neurosurgery, Gamma-knife Center, Fukuoka Wajiro Hospital, and

**Department of Radiology, Yokohama Rosai Hospital

We report a case of a large recurrent craniopharyngioma successfully treated with gamma-knife radiosurgery followed by intratumoral injections of bleomycin. This 27-year-old woman was first treated with subtotal removal of the tumor via the right pterional approach and postoperative external radiotherapy at the age of 12 years. Ten years later, magnetic resonance imaging (MRI) revealed regrowth of the tumor. Since then, she has undergone tumor removal surgery 4 times over a 5 years period through either a pterional or transsphenoidal approach, but each attempt proved unsuccessful. In 1997, She was treated with gamma-knife radiosurgery (central dose 30 Gy, marginal dose 15 Gy; 5 fractionated). After 1 week, because of expansion of the cystic part, she received a craniotomy and an Ommaya tube was inserted into the cyst. Two months later, intratumoral injections of bleomycin were started as an adjuvant therapy. Twelve months after the treatment, an MRI revealed significant reduction of the tumor without any side effects.

(Received January 17, 2000; accepted April 10, 2000)

Key words : craniopharyngioma, recurrence, gamma-knife radiosurgery, bleomycin

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 9 : 747-752, 2000

はじめに

頭蓋咽頭腫は周辺構造物との癒着が強い場合、全摘出が困難なことが多く、術後再発を繰り返すことも稀ではない。このような難治性の頭蓋咽頭腫に対し、ガンマナイフ（以下、 γ -K）およびブレオマイシン（bleomycin; BL）による局所化学療法が奏効した1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：27歳，女性

主 訴：視力・視野障害

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：1983年6月（12歳時）に視力低下，9月に視野障害を自覚し，当科外来を受診した。頭部単純写およびCTにて，トルコ鞍内から鞍上部にかけての腫瘍性病

長崎労災病院脳神経外科〔連絡先：堀江信貴，〒854-0066 諫早市久山町 1575-1 三校会宮崎病院脳神経外科〕

Address reprint requests to: Nobutaka Horie, M.D., Department of Neurosurgery, Sankokai Miyazaki Hospital, 1575-1 Kuyama-cho, Isahaya-shi, Nagasaki 854-0066, Japan

*福岡和白病院脳神経外科ガンマナイフセンター **横浜労災病院放射線科

A/B/C Fig. 1 A: Lateral radiogram of the skull showing an enlarged sella turcica and disappearance of the posterior clinoid process
B, C: Preoperative CT scans showing a large enhanced tumor with a cystic part, developing from the intrasellar to the suprasellar region

変を認め、精査のため入院となった。

入院時所見：身長154cm，体重50kgで，視力は右0.2，左0.6，視野は右が耳側半盲，左が耳側下1/4盲であった。下垂体前葉ホルモン負荷テストでは，L-dopaによるGHの分泌刺激反応は，正常域に達せず不良であったが，TRHならびにLH-RHによるTSH，PRL，LH，FSHの分泌刺激は正常範囲内であった。insulin負荷はなされなかったが，cortisolの基礎値は正常であった。

神経放射線学的所見：頭部X線単純写ではトルコ鞍の拡大，後床突起の消失を認めた（Fig. 1A）。頭部造影CTでは，鞍内から鞍上部にかけて嚢胞成分を含む径約5cmの腫瘤を認め，実質部分は均一に増強された（Fig. 1B, C）。脳血管撮影では両側A1の挙上，およびcarotid siphonの開大がみられた。

経過：1983年9月，右pterional approachにて垂全摘出術を施行した。組織診断はadamantinomatous typeの頭蓋咽頭腫であった。術後2週間目には視力・視野の改善を認めた。その後局所に50Gyの放射線外照射療法を施行し，外来で経過観察していたが，再発による視力・視野障害増悪のため，1993年6月に開頭術（右pterional approach），1996年4月に経鼻的部分摘出術，同年5月に開頭垂全摘出術（右pterional approach）を余儀なくされ，さらに同年10月には開頭摘出術（左pterional approach）に加え，Ommayaチューブを留置した。神経症状は一時改善したものの，嚢胞の増大に伴い再び増悪し，嚢胞液の吸引により減圧していた。1997年6月，チューブが閉塞気味となり，新たな手術も考慮したが，前回の術中所見で視神経が同定

Fig. 2 Serial changes in cyst volume (closed circles) and LDH activity in the cystic fluid (open circles) after radiosurgery followed by craniotomy, during intratumoral injections of bleomycin

不能となっており，手術侵襲による失明の可能性も憂慮された。手術と放射線治療それぞれの利点と危険性についてインフォームド・コンセントを行った後，患者ならびに家族と話し合い，まず γ -Kを試み，その後腫瘍（特に嚢胞成分）が増大すれば手術もやむを得ないという結論に達した。1997年8月19日，福岡和白病院ガンマナイフセンターにて，中心線量30Gy，辺縁線量15Gy，3日間5分割による治療を行った。以後の経過をFig. 2, 3に示す。

γ -K施行後，危惧された嚢胞の増大が認められた。8

Fig. 3 Coronal T1-weighted MR images with Gd-DTPA, showing the serial changes in volume and signal intensity of the tumor

Intratumoral injection of BL was started at October 16, 1997 (D). The chemotherapy was finished in April 16, 1998. (Total dose of injected BL was 260 mg). Reduction of the tumor volume is still observed (F).

RS: radiosurgery BL: bleomycin

月 27 日開頭部分摘出，嚢胞内容の吸引および Ommaya チューブ留置術を施行したが， γ -K 後 2 カ月目に再び嚢胞が増大した (Fig. 3D)。補助療法として，リザーバーから週 2 回の嚢胞液の吸引と，BL 局所注入療法が 1 回量 1 mg より開始された。同時に嚢胞液の LDH を測定することで，腫瘍活性の目安とした¹⁹⁾。LDH の低下と並行して，嚢胞液の色調は暗赤色から透明な淡黄色へと変化した。BL の 1 回投与量は 5 mg まで漸増されたが，副作用は認められなかった。投与開始後 3 カ月間は LDH 活性の減少がみられたが，4 カ月目に上昇傾向を示したため，投与量を 10 mg とした。このころには嚢胞液も褐色から暗赤色を呈するようになった。5 カ月目にはチューブが閉塞気味となり，総量 260 mg で中止した。その後，一時的な腫瘍の増大と LDH の上昇がみられたが神経症状は悪化せず，ガンマナイフ治療の 12 カ月後に施行した MRI では，腫瘍容積は治療前の 50% 以下に縮小し，造影効果の減弱を認めた (Fig. 3E)。28

カ月後の現在も増大傾向はみられていない (Fig. 2, Fig. 3A~F)。

考 察

γ -K は頭蓋咽頭腫に高い奏効率を示し，渉猟し得たかぎりでは，8 文献 56 症例の報告がある^{5) 6) 8) 11) 12) 14) 16) 23)}。腫瘍径は 9.6~36 mm (平均 20.9 mm)，平均線量は中心 26.2 Gy，辺縁 12.1 Gy で，視神経へは平均 10.1 Gy で照射されていた。経過観察中，消失または縮小したものが 36 例，不変が 6 例であり，75% の腫瘍制御率を示していた。その効果発現までの期間を述べた報告は少ないが最短 2 カ月とされており¹⁶⁾，本例では 8~12 カ月と考えられた。嚢胞を有する症例数は不明であるが，本例を含め 11 例に治療後，嚢胞成分の増大を認めており^{5) 8) 14) 16) 23)}，照射後に嚢胞増大をきたす可能性は十分念頭におく必要がある。奏効した症例の多くは小型

で solid type の腫瘍であった (Table 1)。

γ -K の適応条件として、径 3cm 以下の solid type が理想的とされているが⁸⁾、本例のように再発を繰り返す、しかも壁の厚い大型の嚢胞を有する症例に、 γ -K を試みざるを得ない場合もある。本例の場合、過去に外照射が加えられており、視神経の保護を考慮して辺縁 15Gy 5 分割照射にとどめた。これは良性脳腫瘍の α/β 値を 5、正常脳組織を 3.3 として計算した場合、生物学的効果線量 (biological effective dose) に基づいた 1 回線量に換算すると⁴⁾、この頭蓋咽頭腫に対する線量は 8.74Gy であり、正常脳組織へは 8.21Gy であった。この辺縁線量は、頭蓋咽頭腫の制御には低すぎるとも考えられるが⁸⁾、本例では optic pathway が強く腫瘍から圧迫を受けて存在しており、この 8.21Gy を受けていると思われる。視神経の耐容線量が 8~10Gy とされ⁷⁾¹³⁾、過去にすでに放射線外照射が施行されており、さらに視

力・視野障害を有していることより、本例の視神経の放射線耐容力は非常に低いと考えられた¹³⁾。視機能保護のためこれ以上は危険と判断したが、それでも過去の外照射の線量を加えると、視機能の耐容線量を超えている。腫瘍制御にはやや低すぎるこのような線量で、副作用なく腫瘍縮小効果が得られたことは幸いであり、本例のような high risk case にも、手術、薬物療法、放射線療法を的確に併用していけば、治療成功例が得られた事実は大きな進歩といえる。 γ -K の専門技術的には、MRI による optic pathway の同定に努め、target margin を極力正確に covering し、放射線照射の hot area を target 内で可及的に広くとり、かつそれが solid part に setting されるよう配慮した。さらに頭位固定角度を変え、optic pathway への照射量が最も低い角度を選択するなどの工夫をした。また、定位的神経放射線療法においても、細胞内外の回復現象が期待される分割照射は、治療比 (腫瘍制御率/合併症発生率) 拡大や機能温存のためにその意義が主張されるようになり¹⁸⁾、 γ -K においても high risk case には分割照射が試みられるべきである²²⁾。

頭蓋咽頭腫に対する BL の局所化学療法は、実質成分の少ない cystic type に有効とされており¹¹⁾、調べ得た範囲では 10 文献 25 症例^{1)~3)9)10)15)17)19)~21)}の詳細な報告がある。このなかには再発腫瘍 14 例も含まれているが、全例腫瘍の消失または縮小を認めている (Table 2)。

一方、solid type や mixed type については十分な効果は得られず、実質部分に対する効果は期待できないとされる¹⁹⁾。本例は大型の嚢胞を有していたが、周囲の実質部分も厚く、mixed type に相当する。実質成分への γ -K の効果が現れるまでの腫瘍制御を期待して使用

Table 1 Radiosurgery of craniopharyngiomas: Review of reported cases

	Mean of 56 cases ** (7~52 months)	*Present case ** (20 months)
Age (years)	34.4 (6~77)	27
Tumor size (mm)	20.9 (9.6~36)	52
Central dose (Gy)	26.2 (20~50)	30
Marginal dose (Gy)	12.1 (8~18)	15
Shot	4.9 (2~9)	24
Dose for optic nerve (Gy)	10.1 (2.6~15)	10
Tumor volume		
reduced	36 (64.3 %)	(+)
unchanged	8 (14.3 %)	
enlargement of cyst	6 (10.7 %)	(+)
ND	6 (10.7 %)	

*5 fractionated ND: not described

**follow up period

Table 2 Reported cases of cystic craniopharyngiomas treated with intratumoral injections of bleomycin

No.	Author	Year	Age	Sex	Reccurrence	Total bleomycin (mg)	Follow up period	CT, MRI finding
1	Shibata, et al ¹⁷⁾	1973	28	M	R	60	ND	ND
2	Takahashi, et al ¹⁹⁾ (4 cases)	1985	2-12			13-95	2-7 years	disappeared (4 cases)
3	Miyo, et al ¹⁵⁾	1991	10	M	R	25	4.5 years	disappeared
4	Teramoto, et al ²¹⁾	1993	27	F	R	20	4 months	disappeared
5	Tamaki, et al ²⁰⁾	1994	3	M		30	6 months	reduced
6	Kubo, et al ⁹⁾¹⁰⁾	1974	8	M		30	ND	reduced*
		1995	ND			10	1 year	disappeared
7	Broggi, et al ¹⁾ (14 cases)	1995	3-65		R: 11 cases	3-74	2 months 7 years	disappeared (7 cases) reduced (7 cases)
8	Cavalheiro, et al ³⁾	1996	16	F		80	6 months	disappeared
9	Present case	2000	27	F	R	260	20 months	reduced

R: recurrence ND: not described *pneumocystogram revealed reduction of the cyst

したところ、結果的には奏効した。

BL 投与中の腫瘍活性の marker として、囊胞液の LDH³⁾²⁰⁾ やその isoenzyme (L4, L5)¹⁹⁾ 活性測定の有用性を述べた報告がある一方、その相関性を否定する記載もある¹⁾。また、治療効果と並行して囊胞液の色調がしだいに薄くなるという¹⁹⁾。本例においては、腫瘍径や囊胞液の色調の変化と LDH 活性は比較的相関していた。

報告例における BL の 1 回注入量は、0.1~10mg、総量 3~95mg であり、投与間隔は連日~週 1 回までさまざまであった。Takahashi ら¹⁹⁾ は、注入された BL の囊胞内濃度の半減期は 3 時間であり、24 時間後には 10% に減少することから、1 回量 1~5mg で隔日投与を行い、効果を認めている。また、久保ら⁹⁾¹⁰⁾ は、1mg を投与した 48 時間後でも高濃度の BL が囊胞内にとどまることを報告し、1 回量 0.1~2mg、週 2~3 回の注入で良好な結果を得ている。本例では最終的には 1 回量 10mg、総量 260mg で穿刺回数も多くなったが、幸いにも感染や副作用は認められなかった。この点、BL 20mg を含有する徐放剤の 1 回投与で良好な結果を得たという寺本ら²¹⁾ の報告は、感染防止の点からも注目される。過去に報告されている副作用は約 10% で¹⁾、一過性の発熱など軽度のものが多いが¹⁹⁾、BL のクモ膜下腔への漏出が、血管閉塞や聴力障害を引き起こす可能性を指摘した報告もある¹⁾。BL の投与量や投与回数、その効果出現の時期についてはいまだ定説はなく、今後知見の集積が待たれるところである。

結 語

術後再発を繰り返す頭蓋咽頭腫に対し、 γ -K および BL 局所投与療法が奏効した 1 例を報告した。腫瘍の縮小が、 γ -K あるいは BL 単独による効果か、その相乗作用によるものかは特定できないが、実質成分に対しては前者、囊胞成分に対しては後者が主に奏効した可能性がある。本治療の組み合わせは、再発を繰り返す難治性 mixed type の大きな頭蓋咽頭腫に対し、一つの有効な治療手段になり得ると思われた。

文 献

- 1) Broggi G, Giorgi C, Franzini A, Leocata F, Riva D: Therapeutic role of intracavitary bleomycin administration in cystic craniopharyngioma. in Broggi G (ed): *Craniopharyngioma: Surgical Treatment*. Milan, Springer-Verlag, 1995 pp.113-119.
- 2) Broggi G, Franzini A: Bleomycin for cystic cranio-

- 3) Cavalheiro S, Veiga de Castro Sparapani F, Orlando Bido Franco J, Cristina da Silva M, Menezes Braga F: Use of bleomycin in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *J Neurosurg* **84**: 124-126, 1996.
- 4) Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Avanzo RC, Marchetti C, Chierago G, Zanardo A: External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* **16**: 154-160, 1985.
- 5) Inoue HK, Kohga H, Kakegawa T, Ono N, Hirato M, Nakamura M, Ohye C, Shibasaki T, Andou Y, Tamada J, Handa I: Radiosensitive craniopharyngiomas: The role of radiosurgery. *Acta Neurochir Suppl* **62**: 43-46, 1994.
- 6) 城倉英史, 高橋 康, 池田秀敏, 鈴木倫保, 吉本高志, 羽仁生邦彦, 村上 治: Sellar, suprasellar tumor に対するガンマナイフ治療の早期効果. 第 52 回日本脳神経外科学会総会抄録集: 1993, pp.221.
- 7) Kobayashi T, Tanaka T, Kida Y: Stereotactic gamma radiosurgery of craniopharyngiomas. *Pediatr Neurosurg* **21** (Suppl 1): 69-74, 1994.
- 8) 小林達也, 木田義久, 田中孝幸, 吉田和雄, 吉本真之, 前澤 聡, 長谷川俊典: 頭蓋咽頭腫に対するガンマナイフ治療. ホルモンと臨床 **45** (増刊号): 153-158, 1997.
- 9) 久保長生, 高倉公朋, 三木啓全, 沖野光彦, 喜多村孝一: Craniopharyngioma に対する bleomycin 局所投与法の研究—Craniopharyngioma 培養細胞による bleomycin の効果及び bioassay による腫瘍囊胞内濃度について. 脳外 **2**: 683-688, 1974.
- 10) 久保長生: 頭蓋咽頭腫の局所化学療法. *Clin Neurosci* **13**: 740-741, 1995.
- 11) 栗坂昌宏, 中城登仁, 森本雅徳, 森 惟明: QOL からみた頭蓋咽頭腫の治療法の選択について. ホルモンと臨床 **43** (増刊号): 136-143, 1995.
- 12) 朽木秀雄, 片倉康喜, 金城利彦, 佐藤 清, 嘉山孝正: 類もやもやを伴った再発頭蓋咽頭腫に対する経蝶形骨洞手術およびガンマナイフによる治療. 脳外 **26**: 273-278, 1998.
- 13) Leber KA, Berglöff J, Langmann G, Mokry M, Schröttner O, Pendl G: Radiation sensitivity of visual and oculomotor pathways. *Stereotact Funct Neurosurg* **64** (Suppl 1): 233-238, 1995.
- 14) Lunsford LD, Pollock BE, Kondziolka DS, Levine G, Flickinger JC: Stereotactic options in the management of craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg* **21** (Suppl 1): 90-97, 1994.
- 15) 三代貴康, 藤本 司, 向山正孝, 池田実徳, 福島義治: Bleomycin の反復局所投与が奏功した再発性頭蓋咽頭腫の 1 例. 小児の脳神経 **16**: 219-224, 1991.
- 16) Prasad D, Steiner M, Steiner L: Gamma knife surgery for craniopharyngioma. *Acta Neurochir (Wien)* **134**: 167-176, 1995.
- 17) 柴田尚武, 森 和夫: Craniopharyngioma に対する bleomycin の局所投与—Bioassay による囊胞内容液濃度. 臨床外科 **28**: 873-875, 1973.
- 18) 白土博樹, 井須豊彦: リニアック・メス. 癌と化学療法 **20**: 2143-2148, 1993.
- 19) Takahashi H, Nakazawa S, Shimura T: Evaluation of postoperative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children. *J Neurosurg* **62**: 1080-1081, 1996.

- 120-127, 1985.
- 20) 玉置正史, 鶴岡 信, 青柳美絵子, 伊藤睦子: Bleomycin の嚢胞内投与にて治療した頭蓋咽頭腫の1例. 小児の脳神経 **19**: 87-92, 1994.
- 21) 寺本佳史, 黒田良太郎, 中谷二部, 赤井文治, 秋月成二, 朝井俊治, 近藤澄夫, 井奥匡彦: Bleomycin が著効を示した頭蓋咽頭腫の1例. 近畿大医誌 **18**: 53, 1993.
- 22) 山本東明, 高木勝至, 生塩之敬: Gamma Knife 治療における分割照射の試み—特に large target volume の症例について. 第7回日本定位的放射線治療研究会抄録集: 1998, pp.53.
- 23) 吉田 守, 平井達夫, 森本章人, 滝澤貴昭, 栗坂昌宏, 森 惟明: 頭蓋咽頭腫に対する Gamma knife 治療の経験. 第53回日本脳神経外科学会総会抄録集: 142, 1994, pp.142.

要 旨

反復する術後再発に対し, ガンマナイフおよびブレオマイシン局所化学療法が奏効した
頭蓋咽頭腫の1例

堀江 信貴 堤 圭介 矢野 賢一 案田 岳夫
横山 博明 山本 東明 永野 尚登

症例は27歳, 女性で, 12歳時に視力・視野障害で発症した. 画像所見から craniopharyngioma を疑われ, 右前頭側頭開頭による亜全摘出術および術後放射線療法を施行された. その後再発のため, 4回の手術を行ったが奏効せず, 1997年に γ -knife radiosurgery を施行した. 中心線量 30 Gy, 辺縁線量 15 Gy を3日間5分割で照射した. その後嚢胞の増大を認めたため, 開頭部分摘出術を施行し, Ommaya tube よりブレオマイシン局注療法を開始した. 12カ月後の MRI にて, radiosurgery 前の約 50% にまで腫瘍の縮小が認められ, 28カ月後の現在も再増大の徴候はみられていない.

脳外誌 9: 747-752, 2000