High-grade spinal cord glioma に対する治療成績

Treatment Outcome of High-grade Spinal Cord Glioma

関 俊隆^{*1} 飛驒一利^{*1} 矢野俊介^{*2} 青山 剛^{*3}
小柳 泉^{*4} 岩崎喜信^{*5} 宝金清博^{*1}

はじめに

脊髄内腫瘍は中枢神経原発腫瘍の 2~8.5%に発生し、成人の 15%, また、小児の 35%に認められる。Spinal cord glioma は脊髄内腫瘍の約 80%を占めているが、一部を除いて全摘出は困難であり、放射線療法や化学療法の併用といった集学的治療が必要である。北海道大学脳神経外科では 1989~2012 年に 126 例の spinal cord glioma の治療を行っている。今回、high-grade spinal cord glioma の治療成績について検討した。

対象および方法

1989 年 1 月~2012 年 12 月に北海道大学脳神経外科にて治療を行った spinal cord glioma のうち、病理組織学的に WHO 分類で grade III または grade IV と診断された 14 例を対象とした。男性 10 例、女性 4 例で、初診時の年齢は 12~75 歳（平均 38.5 歳）であった。症状発症から当科受診までは 0.4~84 カ月（中央値 3.5 カ月）であった。治療後の経過観察期間は 2~149 カ月（中央値 15 カ月）であった。手術による腫瘍摘出度は、全摘出（100%）、亜全摘出（90%以上）、部分摘出（90%未満）、open biopsy と定義した。生存解析は Kaplan-Meier 法を用い、Logrank テストおよび Cox 回帰比例ハザード分析を行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

High-grade spinal cord glioma のうち WHO grade III と診断された 10 例は、anaplastic astrocytoma が 8 例、anaplastic oligoastrocytoma が 1 例、anaplastic ependy-

moma が 1 例であった。また WHO grade IV (glioblastoma) は 4 例であった。腫瘍の局在は、頸髄レベルが 3 例、頸胸髄レベルが 2 例、胸髄レベルが 6 例、胸腰髄レベルが 3 例であった。手術による腫瘍摘出度は、全摘出：0 例、亜全摘出：2 例（WHO grade III：1 例、WHO grade IV：1 例）、部分摘出：9 例（WHO grade III：6 例、WHO grade IV：3 例）、open biopsy：3 例（WHO grade III：3 例、WHO grade IV：0 例）であった。手術後の補助療法として全例に放射線療法を行っていた（40~50 Gy/20~25 fr）。さらに、頸髄に病変の浸潤を認めず、なおかつ患者および患者家族の同意が得られた 6 例に対して radiation cordotomy を追加していた（WHO grade III：4 例、WHO grade IV：2 例）。補助療法としての化学療法は 8 例に行っていた（WHO grade III：6 例、WHO grade IV：2 例）。経過観察期間中に 2 例が生存しており、10 例は死亡していた。また、2 例は不明であった（Table 1）。

High-grade spinal cord glioma 14 例の生存解析では、5 年生存率は 22.2%、生存中央値は 15 カ月（2~149 カ月）であった（Fig. 1a）。

WHO grade III と grade IV の比較では、grade III の 5 年生存率は 29.6%であったのに対して grade IV は 0%であった。また生存中央値は grade III は 25.5 カ月（2~149 カ月）、grade IV は 12.5 カ月（2~48 カ月）であったが p 値は 0.33 で統計学的有意差は認められなかった（Fig. 1b）。

腫瘍の局在による生存率の比較では、病変の頸髄への浸潤を含む群の 5 年生存率は 0%、生存中央値は 10 カ

Toshitaka Seki, M.D.^{*1}, Kazutoshi Hida, M.D.^{*1}, Shunsuke Yano, M.D.^{*2}, Takeshi Aoyama, M.D.^{*3}, Izumi Koyanagi, M.D.^{*4}, Yoshinobu Iwasaki, M.D.^{*5}, Kiyohiro Houkin, M.D.^{*1}

^{*1} 北海道大学大学院医学研究科・医学部脳神経外科／〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7〔連絡先：関 俊隆〕

Address reprint requests to: Toshitaka Seki, M.D., Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, N-15, W-7, Kita-ku, Sapporo-shi, Hokkaido 060-8638, Japan

^{*2} 札幌麻生脳神経外科病院, ^{*3} 手稲溪仁会病院整形外科, ^{*4} 北海道脳神経外科記念病院, ^{*5} 老人保健施設あるかさる

Table 1 Characteristics and outcomes of 14 patients with high-grade spinal cord gliomas

No.	WHO Grade	Age/Sex	Duration Sx (mo)	Preop MMS	Postop MMS	Localization	Resection	XRT	RC	Chemo.	Out-come	LFU (mo)
1	III	53/M	84	4	4	T8-11	biopsy	Y	N	Y	Un	85
2	III	12/F	0.4	2	3	T7-11	partial	Y	Y	N	D	14
3	III	18/F	1	2	3	C1-4	subtotal	Y	N	Y	D	7
4	III	54/M	60	2	2	T8-9	partial	Y	N	Y	D	60
						T11-12						
5	III	34/M	3	2	4	C4-6	partial	Y	N	N	D	36
6	III	31/F	14	2	2	T12-conus	partial	Y	Y	Y	A	149
7	III	53/M	4	2	4	T10-conus	partial	Y	Y	N	Un	53
8	III	66/M	6	4	4	T7-conus	biopsy	Y	Y	Y	A	2
9	III	15/M	2	4	4	C4T2	partial	Y	N	N	D	10
10	III	75/M	2	2	2	C4-7	biopsy	Y	N	Y	D	15
11	IV	13/M	24	4	4	C3-T1	partial	Y	N	N	Un	2
12	IV	23/F	4	4	4	T9-conus	subtotal	Y	Y	N	D	48
13	IV	37/M	1.5	3	4	T2-5	partial	Y	Y	Y	D	15
14	IV	55/M	3	5	5	T3-11	partial	Y	N	Y	D	10

Sx : symptoms, MMS : modified McCormick score, XRT : radiation, RC : radiation cordotomy, Chemo. : Chemotherapy, LFU : last follow-up, C : cervical, CT : cervicothoracic, T : thoracic, TL : thoracolumbar, Un : unavailable, D : dead, A : Alive

Fig. 1

Table 2 Prognostic factors with high-grade spinal cord gliomas

Variable	p Value*	Hazard	
		Ratio	95% CI
Histology (WHO grade III vs. WHO grade IV)	0.08	0.13	0.013-1.263
Tumor location (included patients with cervical spinal cord lesions vs. excluded patients with cervical spinal cord lesions)	0.03*	0.78	0.008-0.807

*Calculated using Cox proportional hazard analysis

Fig. 2

Anaplastic astrocytoma in a 31-year-old female. Preoperative (a~c) and postoperative (d) magnetic resonance findings. T1-weighted (a), T2-weighted (b, d), and gadolinium (Gd)-enhanced T1-weighted (c) imagings.

月であったのに対して、頸髄への浸潤を含まない群では5年生存率は33.3%，生存中央値は48カ月であり，p値は0.04で統計学的に有意差を認めた（Fig. 1c）。

手術と放射線療法の検討では，外科的切除，conventional radiotherapy，さらに radiation cordotomy を行った症例の生存中央値は31.5カ月であったのに対して，外科的切除および conventional radiotherapy のみを行った症例のそれは12.5カ月であった。しかしp値は0.38で統計学的有意差は認められなかった（Fig. 1d）。

WHO分類による組織学的悪性度と腫瘍の局在（頸髄浸潤を含まるか含まないか）をパラメーターとしてCox回帰比例ハザード分析（Table 2）を行ったところ，病変の頸髄への浸潤を含むことが予後危険因子とされた（ $p=0.03$ ，95% CI=0.008~0.807）。

代表症例

31歳，女性。当科受診の約1年前から左下肢のしびれ感を自覚した。徐々に左下肢の脱力，感覚障害，および

膀胱直腸障害も認めるようになったため当科を受診した。術前のMRIではT12/L1レベルにガドリニウムでリング状に造影される病変を認めた（Fig. 2a~c）。脊髄内腫瘍と診断し，T11-L1椎弓切除を行い，後正中溝から進入し部分摘出術を行った。術後の病理組織診断はanaplastic astrocytomaであった。補助療法としてconventional radiotherapyを14 Gy/7 fr行ったところで，患者の生命予後を考慮し，radiation cordotomy（60 Gy/10 fr）を提案した。施行に際しては，照射レベルから下方の神経機能はほぼ全廃する可能性が高いことを患者および家族に十分に説明し同意を得ている。患者は現在復職し，149カ月の経過観察期間中に再発は認めていない（Fig. 2d）。

考 察

High-grade spinal cord gliomaはまれな疾患であり，現在のところ確立された治療法はない。外科的切除に加えて，放射線治療や化学療法といった補助療法が行われているが十分な治療成績が得られているとはいえない。今

回われわれは WHO 分類 grade III と grade IV で生存率を比較した。2 群間で統計学的に有意差は認められなかったが、WHO grade III の平均生存期間は 43.1 カ月、grade IV のそれは 18.2 カ月で、grade III で長期生存の傾向が認められた。

また、病理組織学的悪性度に関係なく、病変が頸髄レベルまで浸潤しているかどうかでも生存率を比較した。その結果、頸髄レベルまで病変が浸潤していない症例で生存率が高く、統計学的に有意差があった (WHO grade III VS. grade IV : 48 カ月 VS. 10 カ月, $p=0.04$)。Nakamura ら¹⁾も同様に病変が頸髄レベルまで及んでいる症例では生命予後が不良であると報告している。その理由として、病変が頸髄レベルまで浸潤していない症例では中枢性呼吸障害を起こすまでにより期間を要することを挙げている。

外科的摘出度と生存率に関しては一定の見解は得られていない。可及的摘出術を推奨する報告もあれば^{1~4)}、open biopsy で十分であるとの報告もある^{5~7)}。McGirt ら⁴⁾は high-grade spinal cord astrocytomas に対して根治的切除を行った症例で、亜全摘、またはそれ以下の症例と比較して生存率が高かったと報告している。また Minehan ら⁶⁾は腫瘍の摘出度と生存率には関連はなかったと報告している。High-grade spinal cord gliomas に対して術後の神経症状の悪化を避ける目的で積極的な摘出を避けるといったことは、この疾患に限っては適切ではないかもしれない。われわれの症例では、ほとんどの症例で部分摘出 (64.3%) または open biopsy (21.4%) が行われていた。もし切除率が高ければさらに長期生存が期待できる可能性がある。High-grade spinal cord gliomas と正常脊髄との境界は不明瞭ではあるが、腫瘍の局在が特に胸髄またはそれ以下であった場合は積極的に根治的切除を考慮してもよいかもしれない。

High-grade spinal cord gliomas に対する補助療法としての放射線療法の有効性はまだ確立されていない^{6,8)}。Katoh ら⁹⁾は胸髄レベル以下の high-grade astrocytic tumor に対して脊髄の耐容線量を超過した高線量の照射を行い、従来の放射線照射を行った症例の 5 年生存率が 35% であったのに対して 67% と大幅に改善したと報告

している。しかし照射レベル以下の脊髄機能は完全に廃絶されるため、患者および家族に十分な説明を行っておくことが必要である。

結 語

High-grade spinal cord gliomas の生存率は腫瘍の局在と相関していた。

High-grade spinal cord gliomas に対する根治的切除術は困難であり、補助療法としての放射線治療や化学療法といった集学的治療が必須である。特に腫瘍の局在が胸髄レベル以下に存在する場合は高線量の照射を行う radiation cordotomy も考慮すべきだと考えられた。

High-grade spinal cord gliomas はまれな疾患であり、単一施設で治療する症例には限りがある。今後はプロトコルを統一した多施設共同での治療も考慮すべきだと思われた。

文 献

- 1) Nakamura M, Chiba K, Ishii K, et al : Surgical outcomes of spinal cord astrocytomas. *Spinal Cord* 44 : 740-745, 2006
- 2) Cooper PR, Epstein F : Radical resection of intramedullary spinal cord tumors in adults. Recent experience in 29 patients. *J Neurosurg* 63 : 492-499, 1985
- 3) Epstein FJ, Farmer JP, Freed D : Adult intramedullary astrocytomas of the spinal cord. *J Neurosurg* 77 : 355-359, 1992
- 4) McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, et al : Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord : outcome analysis of 35 patients. *Neurosurgery* 63 : 55-61, 2008
- 5) Innocenzi G, Salvati M, Cervoni L, et al : Prognostic factors in intramedullary astrocytomas. *Clin Neurol Neurosurg* 99 : 1-5, 1997
- 6) Minehan KJ, Brown PD, Scheithauer BW, et al : Prognosis and treatment of spinal cord astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73 : 727-733, 2009
- 7) Sandler HM, Papadopoulos SM, Thornton AF, et al : Spinal cord astrocytomas : results of therapy. *Neurosurgery* 30 : 490-493, 1992
- 8) Kim MS, Chung CK, Choe G, et al : Intramedullary spinal cord astrocytoma in adults : postoperative outcome. *J Neurooncol* 52 : 85-94, 2001
- 9) Katoh N, Shirato H, Aoyama H, et al : Hypofractionated radiotherapy boost for dose escalation as a treatment option for high-grade spinal cord astrocytic tumor. *J Neurooncol* 78 : 63-69, 2006