

残存髄膜腫の増大様式と腫瘍容積倍加時間の解析

山本有希子 木村仁志 田中雄一郎
多田 剛 本郷一博* 小林茂昭

信州大学医学部脳神経外科学教室

Analysis of Growth Pattern and Tumor Volume Doubling Time of Residual Meningiomas

Yukiko YAMAMOTO, Hitoshi KIMURA, Yuichiro TANAKA
Tsuayoshi TADA, Kazuhiro HONGO and Shigeaki KOBAYASHI
Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

The purpose of the present study was to determine the growth pattern and growth rate of residual meningiomas. We investigated the tumor volume doubling time (Td) based on serial MRIs and the tumor proliferative potential by the MIB-1 staining index in 17 residual meningiomas. During a follow-up period ranging from 2 to 120 months, there were seven rapid-growing meningiomas with a Td of 14.3 ± 9.6 months, six slow-growing tumors with a Td of 81.3 ± 14.3 months, and four shrinking tumors. The majority of the growing tumors increased in size constantly in an exponential fashion, except for 2 small slow-growing tumors which showed a fluctuating growth pattern. There was a significant correlation between the MIB-1 index and Td with a correlation coefficient of -0.54 . We conclude that repeated observations of residual meningiomas with MRI and MIB-1 staining index are important for the prediction of future tumor growth. *Shinshu Med J* 49: 257-262, 2001

(Received for publication March 27, 2001; accepted in revised form June 4, 2001)

Key words : doubling time, meningioma, MIB-1 index, recurrence

倍加時間, 髄膜腫, MIB-1値, 再発

I はじめに

髄膜腫は原発性頭蓋内腫瘍の約13~26%を占める良性腫瘍で治療は外科的摘出が基本である¹⁾。しかし、静脈洞や脳神経に浸潤し完全摘出が困難な例もある。やむなく腫瘍を残存させた場合、残存腫瘍の増大様式や腫瘍容積倍加時間 (tumor volume doubling time, Td) が予測できれば再手術や放射線などの治療計画をたてやすい。過去に核分裂指数²⁾, BrdU (bromodeoxyuridine) 値³⁾, MIB-1値⁴⁾⁵⁾などを指標としてTdを予測しようとした研究報告があり、いずれも増殖指数とTdに相関があることを指摘している。しかし、これまでの報告ではMRIを用いた経時的腫瘍容積の観察はなされておらず、報告されたTdも平均4.2カ月³⁾から30.3カ月⁵⁾と報告により大きな隔たりがあった。そ

こで我々は、経時的容積変化をMRIで詳細に観察することで正確な腫瘍増大様式とTdを求め、増殖能との関係を分析した。

II 対象と方法

A 対象

信州大学脳神経外科で1989~1999年に腫瘍摘出術を行った髄膜腫症例は128例あった。そのうち術後に残存した腫瘍に対して2回以上のMRI観察が行われ、かつ標本の状態が良好で免疫組織学的検討が可能であった17症例を今回の検討対象とした。各症例で腫瘍容積の経時変化、組織亜型、MIB-1値、性別、年齢、腫瘍部位に関して統計的に解析した。なお放射線治療や再手術が行われた例ではそれ以降の期間を検討から除外した。

B 腫瘍容積の計測とTdの算出

術後1カ月以降に撮影されたMRIを観察期間初回

* 別刷請求先: 本郷 一博 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科

MRI とした。手術から観察期間初回 MRI までの期間
は平均13.6 (1~65)カ月であった。MRI 上の腫瘍外
縁をイメージスキャナー (EPSON, ES-2000) で取
り込み、Photoshop®と NIHimage®の画像ソフトウ
ェアを用いて面積を計測しスライス間距離を乗じて
腫瘍容積を算出した。tを全 MRI 観察期間、V₀を観
察期間初回の腫瘍容積、V_tをtカ月後の観察期間最終
腫瘍容積として、 $Td=t \times \log 2 / \log (V_t / V_0)$ の公式
を用いて、Td を求めた²⁾。3 回以上 MRI 撮影を行っ
た例では初回と最終回の腫瘍容積とその期間から Td
を求めた。

C 組織染色

HE 染色はキシレンとアルコールで脱パラフィン後
ヘマトキシリン液により核染色を行った。次にエオジン
液で繊維、間質等の染色を行った。アルコールによ
り脱水脱色しカルボールとキシレンで透徹し封入した。
細胞分裂期に特異的に出現する Ki-67 蛋白をパラフィン
切片から検出することは従来困難であった。しかし、
Ki-67 遺伝子の一部でコードされる蛋白を認識する
MIB-1 抗体が近年開発され、パラフィン切片に熱処理
を加えたものからも増殖期の細胞を免疫組織学的に染色
できるようになり⁹⁾、ENVISION キット/HRP (DAKO
Co., USA) を用いて染色を行った。脱パラフィンと
水洗後、1mM EDTA トリスバッファーに入れオート
クレープで121°C15分の熱処理を行った。水洗し、過

酸化水素で10分間ブロッキングを行った。水と TBS
で洗浄し、やぎの血清で60分間ブロッキングをし、
MIB-1単クローン抗体 (Biomed Co., USA) と反応
させて洗浄後、基質 (3,3'-ジアミノベンジンテトラヒ
ドロクロライド) と8分間反応させた。水洗後ヘマト
キシリン液で1分間核染色を行い、再び水洗し TBS
で洗浄後、さらに水洗した。脱水、透徹、封入を行っ
た。HE 染色した標本で、髄膜腫組織亜型の分類を行
った。次に MIB-1 染色標本を、顕微鏡10倍下でデジ
タルカメラ (Polaroid, PDWC-3) により撮影し、
A4の大きさにカラープリントした後、染色された核
とされなかった核を数え MIB-1 値 (%) を求めた。

D 統計的解析

StatView®4.0J (SAS Institute Inc.) の Pearson's
correlation coefficient を用い、年齢、Td、MIB-1 値
間の相関関係を検定した。また、後述する急速増大群
と緩徐増大群の2群間で、t 検定 (Student's t-test)
を用い、MIB-1 値についての有意差を求めた。数値は
平均±標準偏差とした。危険率5%未満を統計的に有
意とした。

III 結 果

A 対象症例の分析 (Table 1)

対象症例は17例で、男性5例、女性12例であった。
初回手術時平均年齢、観察期間初回 MRI 撮影時、最

Table 1 Profiles of patients with residual meningiomas

		total patients	patients with tumor growth
n		17	13
sex (m/f)		5/12	4/9
age at the operation (years)		53.2±10.0 (36~76)	52.4±10.5 (36~76)
age (years)	<53	9	7
	≥53	8	6
tumor location	supratentorial	10	7
	infratentorial	7	6
histological subtype	meningothelial	9	5
	fibrous	3	3
	transitional	3	3
	psammomatous	1	1
	papillary	1	1
follow-up period (months)		38.4±36.1 (2~120)	46.0±37.9 (6~120)
MIB-1 index (%)		6.4±5.7 (0.7~20.7)	7.1±6.7 (0.7~20.7)
tumor volume doubling time (months)		—	45.2±36.6 (2.7~99.5)
preoperative tumor volume (cm ³)		26.3±27.7 (2.4~85.3) (n=13)	22.1±25.1 (2.4~85.3) (n=9)

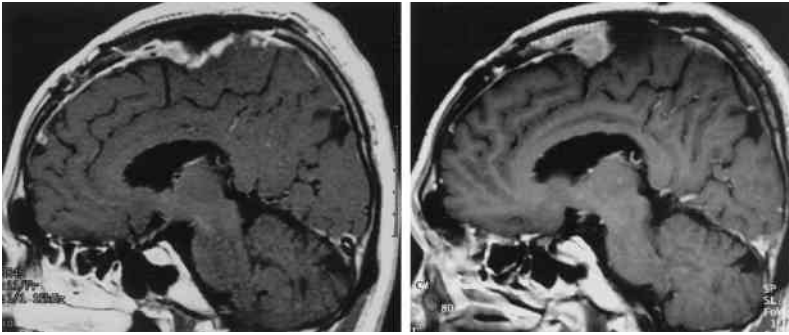


Fig. 1 MRI findings. MRIs one (left) and seven months (right) after operation showing rapid growth with the tumor doubling time 2.7 months.

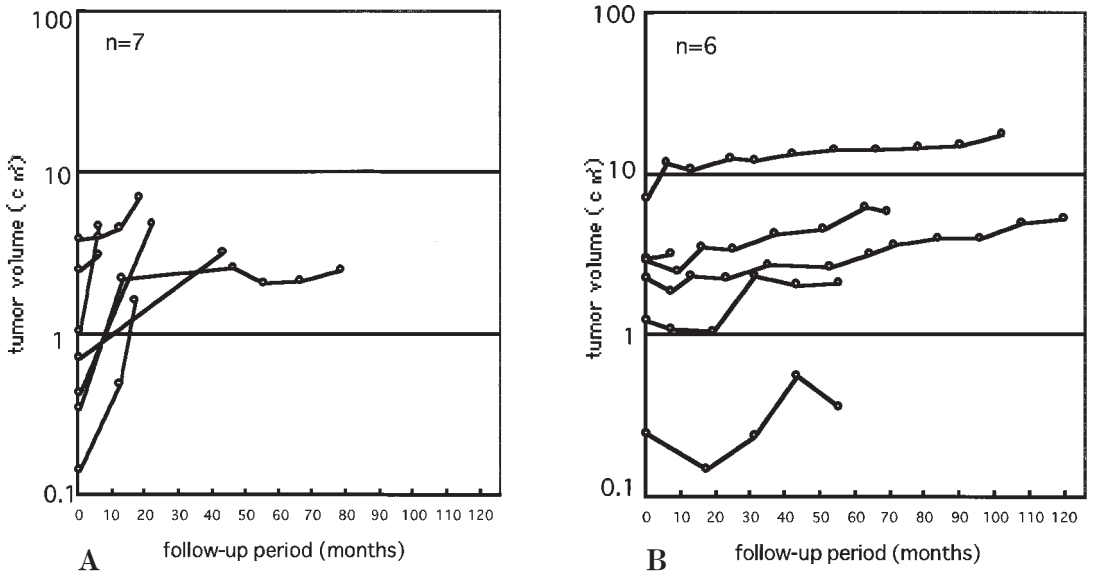


Fig. 2 Time course of residual tumor volumes. A showing the rapid tumor growth group, and B showing the slow tumor growth group, respectively.

終MRI撮影時それぞれの平均年齢は53.2歳, 53.8歳, 57.8歳であった。髄膜腫の部位はテント上が10例でテント下が7例であった。その内訳は傍矢状静脈洞部3例, テント部3例, 斜台部2例, その他9例であった。組織亜型は, meningotheial型が9例, fibrous型が3例, transitional型が3例, psammomatous型が1例(以上はWHO分類grade Iのbenign), papillary型(同grade IIIのmalignant)が1例であった。

B 術後腫瘍容積の経時的変化とTd

MRIによる38.4±36.1(2~120)カ月の観察期間中, 17例中13例で腫瘍は増大し(Fig. 1), 4例で縮小

した。急速増大群, 緩徐増大群, 縮小群の観察期間はそれぞれ26.4±26.0, 68.0±39.8, 14.0±11.0カ月であった。縮小群の観察期間はいずれも短く症例数も少ないことから今回は増大した13例を主な検討の対象とした。13例の平均Tdは, 45.2±36.6カ月であった(Table 1)。Td60カ月を境界に増大群(n=13)をさらに急速増大群(n=7)と緩徐増大群(n=6)の2群に分けると, 平均Tdはそれぞれ14.3±9.6カ月と81.3±14.1カ月であった。腫瘍摘出術から初回MRI撮影までの平均期間は, 急速増大群と緩徐増大群でそれぞれ11.7±22.7と15.2±24.8カ月であった。

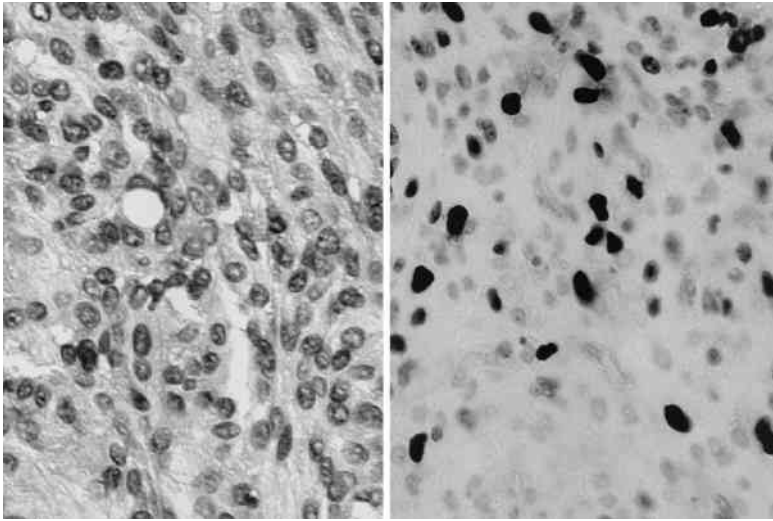


Fig. 3 Histological findings. Hematoxylin and eosin staining (left) and MIB-1 staining (right) showing that 16.7% of nuclei were positive for Ki-67 antigen. This score was highest in the present series.

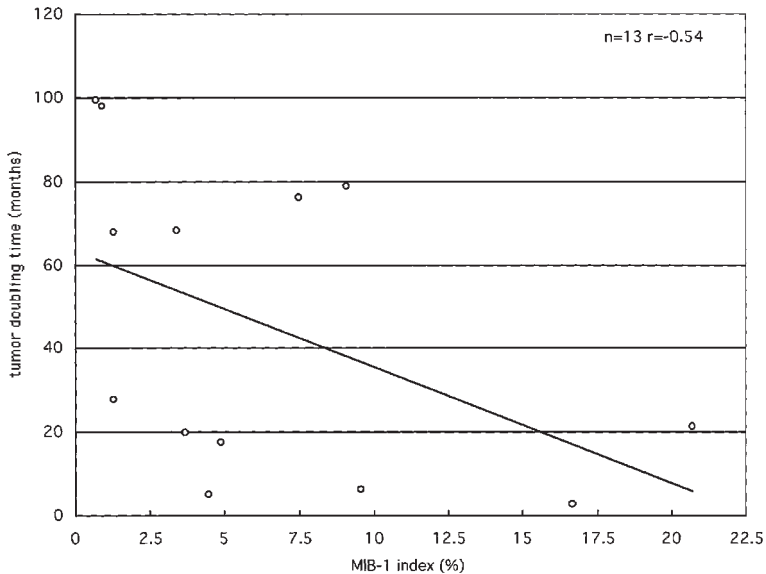


Fig. 4 Relationship between the tumor doubling time and the MIB-1 index in 13 residual meningiomas with positive tumor growth. There is a significant correlation between them with a correlation coefficient -0.54 .

両群とも手術から観察開始まで1年を越える期間があった例はそれぞれ1例ずつ含まれたが、その他の症例では術後1年以内にMRIによる経過観察が開始された。腫瘍容積を対数グラフにプロットすると急速増大群では、7例中6例で指数関数的な急速な増大がみられ、残り1例は観察期間途中から緩徐な増大に変化し

た (Fig. 2)。緩徐増大群では残存腫瘍容積の最も小さい2例を除いた4例でほぼ直線的増大が見られた。

C MIB-1 値

増大した13症例の平均MIB-1値は $7.1 \pm 6.7\%$ であった (Fig. 3, Table 1)。急速増大群では $10.0 \pm 7.7\%$ ($n = 7$) で、緩徐増大群では $3.8 \pm 3.6\%$ ($n = 6$) で

あったが、両者に有意差はなかった ($p=0.06$)。

D 各因子間の相関関係

13例の増大群において、年齢、Td、MIB-1値の3因子に関して相関関係を検証すると、TdとMIB-1値の間に $r=-0.54$ と負の相関関係が認められた (Fig. 4)。他の組み合わせでは絶対値で0.4以上の相関は見られなかった。

IV 考 察

今回の検討結果は以下の2点に要約される。①腫瘍増大速度にかなり幅があるものの、経時的な腫瘍容積変化は残存腫瘍の大きさにかかわらず指数関数的であった。②TdとMIB-1値が有意に相関した。

急速増大群の経時的腫瘍容積の推移を見ると、いずれも指数関数的な腫瘍容積の増大が観察された。急速増大群では一時的な腫瘍縮小はほとんど見られなかったが、緩徐増大群では一時的縮小が多くの例でみられた。したがって術後の観察開始初期から急速に増大する残存腫瘍例では、早い段階で将来の腫瘍容積を予知することが可能である。しかし、緩徐増大群では観察開始から20カ月程は縮小と判定され得る期間もあり、早い段階で将来の腫瘍容積の予測を試みると大きな誤差が生じる恐れがある。しかしながら、緩徐増大例では経過途中から急速増大に転じることはないのも、もし残存腫瘍が症状を出さない大きさであれば、急いで再手術や放射線治療の予定をたてる必要はないと言える。一方、観察期間中に4例で腫瘍容積の縮小が見られたが、観察期間は平均13.5カ月と短く、さらに観察期間が延びれば増大に転じる腫瘍もあると推測される。そこで果たして真に縮小する例があるのか、今後さらに対象症例を増やし詳細な検討を行うべきであろう。

今回、増大群の平均Tdは45.2 (2.7~99.5)カ月と算出された。髄膜腫のTdに関して主だった報告は過去に4編あり、それらの平均値は4.2カ月³⁾から30.3カ月⁵⁾に及ぶがいずれも今回得られた値より短い (Table 2)。とくにCho²⁾、Jääskeläinen³⁾、Nakaguchi

ら⁴⁾が算出したTdは平均で14カ月未満と今回の結果と比べ大きな隔たりが見られる。この理由としてまずTd算出方法の違いが挙げられる。これら3報告では、ほとんどの症例で術直後の残存腫瘍容積 (V_0) を0.1 cm^3 と理論的に仮定してTdを求めており、実際には V_t のみしか実測していない。つまり我々が行ったように経時的にMRIで実際の腫瘍容積を複数回計測したわけではない。一方Nakasu⁵⁾の値は V_0 を実測してTdを求めたために、我々の値により近いと考えられる。次に検討した対象症例の違いが考えられる。Cho²⁾の対象症例は血管周囲腫やWHO分類grade II (low malignant potential) とIII (malignant) の髄膜腫が過半数含まれていた。我々の対象症例にもgrade IIIの腫瘍が含まれていたが、1例のみで (Tdは4.9カ月でMIB-1値は4.5%) 残りの16例はgrade Iであった。

またCho²⁾、Jääskeläinen³⁾、そしてNakaguchi⁴⁾の報告は症状が出るほどの大きさになってから、再発が確認された髄膜腫を主に検討対象にし、本報告で緩徐増大群と分類した一群の髄膜腫が検討対象からほとんど漏れていたものと考えられる。なぜならばJääskeläinen³⁾とNakasu⁵⁾の観察期間最終腫瘍容積 (V_t) がそれぞれ39.1と28.5 cm^3 と我々の V_t 4.7 cm^3 と比べ著しく大きく、Jääskeläinen³⁾とNakaguchi⁴⁾のTdは13.6カ月および11.5カ月と、我々が急速増大群と分類した腫瘍群のTdである14.3カ月と近似していることが挙げられる。今回検討した17例の残存腫瘍のうち、急速増大群は7例と全体の半数未満で、緩徐増大群ないし縮小群が過半数を占めた。したがって従来報告されてきたTdの数値を残存腫瘍が発見された全ての髄膜腫の患者に適用すると間違った治療計画に結びつく恐れがある。

今回の結果では急速増大群と緩徐増大群のMIB-1値の間に統計的有意差はなかったものの、MIB-1値が高い例でTdが短い傾向が見られた。しかし、MIB-1値が同等でもTdが同じになるとは限らない。例えば

Table 2 Previous reports on tumor doubling time of meningiomas

Authors	n	mean tumor doubling time (months)	V_0 (cm^3)	V_t (cm^3)
Jääskeläinen ³⁾ , 1985	47	13.6 (4.5~34.3)	0.1	39.1
Cho ²⁾ , 1986	8	4.2 (0.3~14.4)	0.1	—
Nakasu ⁵⁾ , 1996	15	30.3 (3.6~155.7)	14.5 (0.5~57.5)	28.5
Nakaguchi ⁴⁾ , 1999	29	11.5 (0.6~223.9)	0.1	—

今回の検討例のうち MIB-1値がそれぞれ9.1と9.6%とほぼ同等な2例において Td は78.6と6.3カ月と大きな隔たりが見られた。そこで MIB-1値のみを単一の指標として、将来の腫瘍容積を精密に予測することは困難といえる。したがって、再手術や放射線治療の時期を決定するには実際の MRI による経時的観察結

果も加えるべきである。

謝 辞

組織標本作成における、赤羽淳恵さんの技術的協力に深謝致します。

文 献

- 1) Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ: Meningiomas. Kleihues P, Cavenee WK, Pathology and genetics of tumours of the nervous system, pp 176-184, IARA Press, Lyon, 2000
- 2) Cho KG, Hoshino T, Nagashima T, Murovic JA, Wilson CB: Prediction of tumor doubling time in recurrent meningiomas. J Neurosurg 65: 790-794, 1986
- 3) Jääskeläinen J, Haltia M, Laasonen E, Wahlstrom T, Valtonen S: The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. Surg Neurol 24: 165-172, 1985
- 4) Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, Matsuura R, Asai A, Suzuki I, Sasaki I, Kirino T: Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. Cancer 85: 2249-2254, 1999
- 5) Nakasu S, Nakasu Y, Nakajima M, Yokoyama M, Matsuda M, Honda J: Potential doubling time and tumor doubling time in meningiomas and neurinomas. Acta Neurochir (Wien) 138: 763-770, 1996
- 6) Cattoretti G, Becker MHG, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, Gerdes J: Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. J Pathol 168: 357-363, 1992

(H 13. 3. 27 受稿; H 13. 6. 4 受理)