

# 散発性血管芽腫に対する手術・ガンマナイフによる 長期治療成績

伊東民雄、福岡誠二、岡 亨治、尾崎義丸、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

## Long-term Results of Surgery or Gamma Knife Radiosurgery for Sporadic Hemangioblastomas

Tamio ITOH, M.D., Seiji FUKUOKA, M.D., Koji OKA, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D.,  
and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

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

### Abstract:

**Object:** The purpose of this study is to evaluate the long-term results of surgery or Gamma knife radiosurgery (GKRS) for sporadic hemangioblastomas (sHBL).

**Methods:** Twenty nine patients with sHBL (16 male and 13 female patients [mean age 42.3 years; range 17-76 years]) were included in this study. Tumor location was cerebellum in 22 patients, medulla in 3, and spine in 2. Two patients have multiple lesions. Sixteen sHBL were cystic type and 11 were solid type.

**Results:** 1. As the first treatment, surgical resection was performed in 26 patients and GKRS was performed in 2. 2. Recurrence occurred in 9 cases (32.1%) during mean 8 years and 6 months; range 22-300 months. Recurrence was correlated with solid type, multiple, and partial/subtotal removal. 3. Surgery was performed in 8 cases 10 times and GKRS was performed in 5 as treatment of recurrence. 4. Seven cases were treated with GKRS at a mean marginal dose of 14.1 Gy. Of these 7 cases, tumor size was well controlled in 6, however, one patient with medullary solid type developed perifocal edema by cyst formation 11 years and 6 months after GKRS. 5. In two cases, hemangioblastomatosis developed 10 years and 3 months or 10 years after first surgery. 6. Glasgow Outcome Scale was GR in 21 cases, MD in 2, SD in 2, VS in 2, and D in 1 after mean 8 years and 2 months; range 6-303 months.

**Conclusions:** 1. Recurrences tend to occur in solid, multiple, and partial/subtotal removal cases and hemangioblastomatosis would develop in some cases about 10 years after surgery. 2. Tumor size will be well controlled by GKRS using relative lower dose, however, recurrence will occur by cyst formation, so careful follow-up should be necessary.

**Key words:** sporadic hemangioblastoma, surgery, GKRS, hemangioblastomatosis

## 1. はじめに

全国脳腫瘍統計 (10版) によると<sup>10)</sup>、血管芽腫は原発性脳腫瘍のうち1.8%を占めるとされ、成人に多く特に30才から50才までの間に約40%が発生し、男性にやや多く女性の1.3倍である。腫瘍の発生部位は小脳が圧倒的に多く、ついで脊髄、脳幹に多い。

一般的にvon Hippel-Lindau病 (VHL)<sup>1)</sup> (Table 1) に伴う血管芽腫はVHLを伴わない散発性血管芽腫 (sporadic hemangioblastoma = sHBL) よりも多発性で再発率が高いといわれているが<sup>2),3)</sup>、最近sHBLのなかで数年を経て脳幹・脊髄に播種をきたす、いわゆるhemangioblastomatosisへ移行する症例の報告も散見される<sup>5),8),11)</sup>。

A. VHL病の家族歴のあるもの
次の1つ以上の病変が診断されるもの
中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎細胞癌、 脾嚢胞または腫瘍、褐色細胞腫、精巣上体嚢胞腺腫
B. VHL病の家族歴のないもの
a. 中枢神経系血管芽腫と網膜血管腫がみられるもの
b. 上記のいずれか1つしかみられない場合は、 以下の病変を伴うもの
腎細胞癌、脾嚢胞または腫瘍、褐色細胞腫、 精巣上体嚢胞腺腫

(1995 Choyke)

Table 1: von Hippel-Lindau病の診断基準

そこで今回我々は、血管芽腫の中でも特に対象をsHBLに限定し、手術・ガンマナイフ (GKRS = gamma knife radiosurgery) による長期治療成績を検討したので報告する。

## 2. 対象・方法

対象はsHBL 29例で、性別は男性: 16例・女性: 13例で、年齢は17才から76才 (平均42.3才) であった。腫瘍の存在部位は小脳: 24例、延髄: 3例、脊髄: 2例であった。Cystの有無で分類するとcystic type: 16例、solid type: 11例で、腫瘍病変の数は単発性: 27例、2個以上の多発性: 2例であった。

初回治療は、外科的摘出術が26例に行われ、GKRSが2例に行われた。

## 3. 結果

初回治療における外科的摘出術の摘出度は、全摘出: 18例、亜全摘出: 2例、部分摘出: 4例であった。

28例中9例 (32.1%) に再発が認められた。再発時の治療は、平均観察期間8年6ヶ月 (1年10ヶ月から25年) で、外科的摘出術が8例に計10回行われ、GKRSが5例に行われた。再発が認められた9例中2例において、それぞれ10年3ヶ月、10年で脳幹・脊髄に播種をきたす、いわゆるhemangioblastomatosisへ移行しGKRS、脊髄を含めた分割による外照射を行った。

GKRSは初回治療として2例、再発治療として5例の計7例に行われた。平均辺縁線量は14.1Gyで治療されたが、7例中6例において腫瘍は縮小したか同じサイズで経過しコントロール良好であったが、延髄症例の1例において腫瘍は縮小したもののcyst形成により延髄が背側より圧迫され、めまい・ふらつき・嚥下障害などの症状の悪化をきたし再手術を行った。

次に血管芽腫の再発に関与する因子について検討した。検討した因子は、1. 年齢 (30才未満 vs. 30才以上)、2. 性別 (男性 vs. 女性)、3. 腫瘍の発生部位 (小脳 vs. 延髄・脊髄)、4. 腫瘍の数 (単発性 vs. 多発性)、5. cystの有無 (cystic vs. solid)、6. 摘出度 (全摘主 vs. 亜・部分摘出) である。これらについて統計学的処理を行ったところ、単変量解析では腫瘍の数・cystの有無・摘出度、すなわち多発性・solid type・全摘出できなかったものに有意に再発が多かったが、多変量解析では全摘出できなかったもののみが有意な再発因子であった (Table 2)。

平均観察期間8年2ヶ月 (6ヶ月-25年6ヶ月) におけるGOS (Glasgow Outcome Scale) は、GR: 21例、MD: 2例、SD: 2例、VS: 2例、D: 1例とおおむね良好であった。

		n	univariate	multivariate
1. Age	30 >	9	ns	ns
	30 <	19		
2. Sex	M	16	ns	ns
	F	12		
3. Location	CB	23	ns	ns
	MD, SP	5		
4. Number of lesions	single	26	p=0.0335	ns
	multiple	2		
5. Type	cystic	15	p=0.0727	ns
	solid	11		
6. Extent of removal	TR	18	p<0.0001	p<0.0001
	STR, PR	6		

Table 2: Factors correlated with recurrence

以下に代表症例を提示する。

〈症例1〉 medulla, solid type

26才、男性。1982.6頭痛・嘔吐にて発症。他脳外科病院にて閉塞性水頭症に対し脳室-腹腔シャントを施行。1987.6.17より複視が出現し6.22中村記念病院に入院となった。1987.7.8延髄solid typeの血管芽腫と診断し部分摘出した。1991.5残存腫瘍に対しGKRS: 20/10Gyを施行後(Fig. 1-A)、腫瘍の縮小が認められ外来通院中であった。しかし症状の悪化はないものの、1994.1のMRI (E)にて腫瘍腹側にcystの形成を認めた(Fig. 1-B)。2002に入り徐々にめまい・ふらつき・嚥下障害・嘔声が出現。2002.9意識障害をきたし再入院となった。MRI (E)に

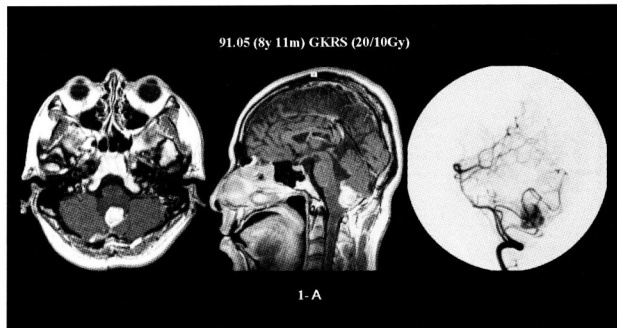


Fig. 1A: 症例1のGKRS施行直後のMRI (左・中) および DSA (右) 部分摘出より8年11ヶ月後

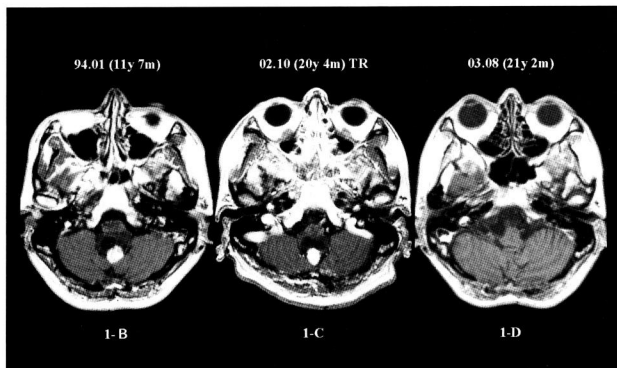


Fig. 1B: 症例1の部分摘出より11年7ヶ月後(左)のMRI (E) 腫瘍腹側にcystの形成を認める

Fig. 1C: 症例1の部分摘出より20年4ヶ月後のMRI (E) 腫瘍のサイズはコントロールされていたが、意識障害おこし再入院となる

Fig. 1D: 症例1の部分摘出より21年2ヶ月後のMRI (E) 再手術による腫瘍全摘後、リハビリにより歩行可能となる

て腫瘍のサイズはコントロールされていたが、腫瘍腹側のcystにより延髄背側の浮腫が増強をしてきたためと思われる(Fig. 1-C)、2002.11.21再手術にて腫瘍を全摘出した(Fig. 1-D)。術後リハビリにて歩行可能となり経過良好である。

〈症例2〉 cerebellum, solid type

39才、男性。1992.1頭痛にて発症。小脳solid typeの血管芽腫と診断された。入院後3日目に腫瘍内出血をきたしたため緊急手術施行。腫瘍の部分摘出が行われた。その後残存腫瘍の増大が認められたため、1994.10再手術にて全摘出した。しかし1997.12摘出腔辺縁に再び局所再発をきたしたため(Fig. 2-A) GKRS: 36/18Gyを施行

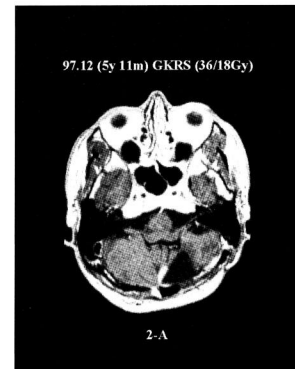


Fig. 2A: 症例2の全摘出より5年11ヶ月後、局所再発を示したためGKRS施行



Fig. 2B: 症例2の全摘出より10年3ヶ月後、後頭蓋窩および脊髓髄腔内に広範な播種を呈し、hemangioblastomatosisに移行しているものと考え、外照射施行

した。その後経過観察中であったが、2002.4 MRI (E)にて後頭蓋窩および脊髄腔内に広範な播種を呈し (Fig. 2-B)、いわゆるhemangioblastomatosisへ移行しているものと思われたため、全脳に36Gy、小脳に14Gy、全脊髄に34Gyの外照射を施行した。2003.9のMRI (E)では後頭蓋窩の腫瘍はほぼ消失したが、脊髄腔内は線量が34Gyと不十分なためかわずかに腫瘍が残存している (Fig. 2-C)。



Fig. 2C: 症例2の全摘出より11年8ヶ月後、後頭蓋窩の腫瘍はほぼ消失したが、脊髄腔内はわずかに腫瘍が残存している

#### 4. 考 察

von Hippel-Lindau病 (VHL) は、中枢神経や網膜の血管芽腫に加えて、腎臓・副腎・脾臓・精巣上体などの腹部臓器ののう胞あるいは腫瘍を発生する常染色体優性遺伝性疾患で、最近ではChoykeらの診断基準<sup>1)</sup> が使用されている (Table 1)。

一般的にVHLに伴う血管芽腫は、sHBLよりも比較的若年で発症し、多発性で再発率が高いといわれている<sup>2),3)</sup>。また予後も悪く、VHL例の死亡年齢中央値は46才、sHBLは63才との報告がある<sup>7)</sup>。しかし実際にはsHBLと考えられた症例の14%にVHL遺伝子の異常が認められたため、正確な診断をするには可能な限り遺伝子診断を行うべきと指摘されている<sup>4)</sup>。

血管芽腫は、組織学的には発生源不詳のstromal cellと豊富な毛細血管網からなる良性腫瘍であるが、再発は約25%にみられるとの報告があり<sup>2)</sup>、厳重な経過観察が必要と考えられている。de la Monteらは26例の血管芽腫のうち 7例 (27%) に再発がみられたとしている<sup>3)</sup>。

彼らは再発に関与する因子について検討しているが、臨床的には診断時の年齢が30才未満・VHL・多発性であること、病理学的にはcyst形成が少ない・lipid-laden stromal cellsが少ないことが再発をきたしやすい因子であると述べている<sup>3)</sup>。我々の症例では28例中9例 (32.1%) に再発がみられており諸家の報告よりやや多いが、経過観察期間が平均8年6ヶ月と長いことにもよるとと思われる。また我々は再発に関与する因子に関しても検討したが、単変量解析では、多発性・solid type・非全摘出例が、多変量解析では、非全摘出例のみが有意な再発因子となっており過去の報告とほぼ同様であった。

最近sHBLのなかでも数年を経て脳幹・脊髄に播種をきたす、いわゆるhemangioblastomatosisへ移行する症例の報告が散見される<sup>5),8),11)</sup>。今回の我々のシリーズでも再発をきたした9例中2例において、それぞれ10年3ヶ月、10年で後頭蓋窩・脊髄腔内に多発性に播種を生じhemangioblastomatosisへ移行しているものと考えられた。今のところ、全脳、全脊髄照射、GKRSを適宜組み合わせ合わせて治療を行ない良好な結果を得ている。sHBLでもVHL遺伝子の異常が14%にみられるということなので、hemangioblastomatosisへ移行した本2症例でも遺伝子検索をするとより病態が把握できるかもしれない。しかしhemangioblastomatosisへ移行した4例の遺伝子解析を行ったWeilらの報告では<sup>11)</sup>、いずれもVHL遺伝子の異常はなかったことから別の遺伝子の関与を推測しており、sHBLにおける悪性転化の原因については今後の検討を要するものと思われる。

血管芽腫に対する放射線治療の効果についての報告はあまり多くはない。Mayo Clinicからの27例の報告では、recurrence free survivalは5年: 76%、10年: 52%、15年: 42%とのことである<sup>9)</sup>。最近行われるようになってきたGKRSの効果について、Niemeläらは11例の症例報告をしている<sup>6)</sup>。1990年までは平均辺縁線量が25Gyであったが、1990年以降1995年までは平均辺縁線量を10Gyへと落としている。その結果として、solid typeでsmallからmedium sizeのものには有効で、辺縁線量も10-15Gyで十分と述べている<sup>6)</sup>。しかしcystを有するものは効きにくく、ときに吸引を繰り返す必要があると注意を喚起している。我々の症例でもGKRSを施行した7例中6例で腫瘍のコントロールができたが、平均辺縁線量は14.1Gyと比較的低線量で腫瘍の縮小をみている。しかし延髄solid typeの1例では辺縁線量10Gyで腫瘍そのものは縮小した

が、GKRS施行3年8ヶ月目よりcystを形成し延髄背側を徐々に圧迫することにより症状の悪化を認めている。

## 5. 結 論

1. 今回我々はsHBLに対する手術・GKRSによる長期治療成績について検討した。
2. 9例（32.1%）に平均8年6ヶ月で再発がみられたが、再手術・GKRSを適宜選択することで長期予後は良好であった。
3. Solid type・多発性・非全摘出例は高率に再発を来し、10年ほどで難治性のhemangioblastomatosisへ移行する症例があることを銘記すべきである。
4. GKRSは比較的低線量で腫瘍のコントロールが可能であるが、cyst形成による再発も生じうるので厳重な経過観察が必要である。

## 6. 文 献

- 1) Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al: von Hippel-Lindau disease: Genetic, clinical, and imaging features. Radiology 194: 629-642, 1995
- 2) Conway JE, Chou BSD, Clatterbuck, RE, et al: Hemangioblastomas of the central nervous system in von Hippel-Lindau syndrome and sporadic disease. Neurosurgery 48: 55-63, 2001
- 3) de la Monte SM, Horowitz SA: Hemangioblastomas: Clinical and histopathological factors correlated with recurrence. Neurosurgery 25: 695-698, 1989