

脳腫瘍（セミナー） The Lancet, August 4, 2018

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院 西伊豆早朝カンファランス

H30.11 仲田和正

Primary Brain Tumors in Adults (Seminar)

著者

Sarah Lapointe, MD, カリフォルニア大学脳神経外科

Arie Perry Prof. カリフォルニア大学病理部神経病理部門

Nicholas Butowski MD, カリフォルニア大学脳神経外科

The Lancet の 2018 年 8 月 4 日号に成人原発性脳腫瘍のセミナーがありました。小生、脳腫瘍を自分で治療することはありませんが術後外来フォローしている方はいますのでまとめてみました。

The Lancet 「成人原発性脳腫瘍（セミナー）」最重要点は下記 19 です。

- ・ 2016WHO 脳腫瘍分類に遺伝子分類が取り入れられた。
- ・ 脳腫瘍の 5-8 割で癲癇、3 割頭痛、1.5 割で夜頭痛、朝嘔吐、眼のかすみ。
- ・ 良性脳腫瘍頻度は、髄膜腫 > 下垂体腫 > 神経鞘腫。
- ・ 悪性脳腫瘍頻度は、膠芽腫 > びまん性星細胞腫 > 乏突起膠腫 > 上衣腫。
- ・ 環状造影で辺縁鋭は転移、辺縁浸潤は神経膠腫、中心 diffusion 減弱は脳膿瘍。

- ・ Gd 辺縁増強は高分化膠腫。造影も高分化膠腫、非造影は低分化膠腫。
- ・ 毛様細胞性星細胞腫：嚢胞、乏突起膠腫；石灰、膠芽腫：辺縁不鮮明、上衣腫；第 4 脳室。
- ・ 放射線は唯一確実な脳腫瘍リスク因子。
- ・ grade II-III 神経膠腫は IDHmt、1p/19q 共欠失、ATRX により 3 亜系に分類。
- ・ 乏突起細胞神経膠腫の診断は IDHmt と 1p/19q 共欠失が必須。

- ・ びまん性正中膠腫は IDH 変異なく H3Lys27Met 変異あり予後最悪。
- ・ MGMTp methylation あると膠芽腫でもアルキル化剤有効。
- ・ 画像は Gd 造影 MRI、DWI、DTI、MR perfusion、MR spectroscopy など。
- ・ びまん性神経膠腫で IDH-mt は予後が良く IDH-wt は予後が悪い。
- ・ 膠芽腫は 5 年生存 5%、標準治療は放射線 60Gy + テモダール。オプチュン有効。

- ・ 上衣腫は予後良いが髄液播種転移の可能性あり。
- ・ 殆どの、びまん性神経膠腫は結局再発、高グレードに変化。
- ・ 抗癌薬は新世代抗癌薬で極力単剤、低用量とせよ。ステロイドはデキサ。
- ・ 神経膠腫は全癌の内、最も静脈血栓リスク高い！

1. 2016WHO 脳腫瘍分類に遺伝子分類が取り入れられた。

驚いたのは、脳腫瘍は過去 10 年で遺伝子、分子学的研究が急速に進み、2016 年の脳腫瘍 WHO 分類では大幅に遺伝子分類が取り入れられました。特に乏突起膠腫 (oligodendroglioma) 診断には IDH-変異と 1p/19q 共欠失の存在が必須となりました。

神経膠腫を疑ったらまず組織の IDH (isocitrate dehydrogenase) を調べ、IDH-wt (ワイルドタイプ株、変異なし) か IDH-mt(ミュータント、変異株) かを確認するのです。そして 1p/19q 共欠失も確認します。

ワイルド (IDH-wt) って「ワイルドだろ？」みたいで何か悪そうに見えますが野生株といって正常のものを言い、IDH-mt が変異 (ミュータント) のあるものを言います。

1p/19q の p と q とは、染色体短腕 (p) と長腕 (q) のことです。短腕 p はフランス語の petit (プチ、小さい) から来ています。長腕 q は、p の次の文字だからだそうです。犬にはポチの名が多いですが、ポチはフランス語の petit (プチ) から来たのではという説があります。

犬はポチ、猫はタマと相場が決まったのは明治 38 年頃で、尋常小学校の唱歌に「ポチとタマ」が採用され「コノコハポチト マウシマス。チンチン オアツケ ミナ ジョーズ」という歌があるそうです。そう言えば小生が小さいころ飼っていたネコも代々「タマ」でした。

明治 43 年の朝日新聞によると当時の犬の名の頻度順位は次の通りです。1 位ポチ、2 位ジョン、3 位マル、4 位クロ、5 位アカ、そして 13 位にはなんと洋犬の名に「カメ」が入っています。これは日本人が「カム・ヒア」を「カメヤ」と聞き違い犬がカメになったそう。

以前、犬好きの患者さんに聞いたのですが、死んだ犬にも漢字の戒名を付けるのだそうで戒名代が何と三千円とのことでした。価格設定が絶妙だよなと思いました。お経もお坊さんが普通に般若心経をあげるのだそうです。ネットで調べたら「愛犬息俊星黒星居士 (俗名くろ)」なんてのが出てきました。

「子息」はわかるけど犬は「犬息」って言うんだあと驚きました。

外来でおばあさんに「かんちゃんは元気？」とお聞きしたところ、
「うん、元気。先週、狂犬病の予防注射に行ってきた。」との答えです。
ナースがげげんな顔をして「あの一、かんちゃんって犬ですか？」と
聞くので「うん、そう。」と答えました。

脳腫瘍の特に重要な遺伝子指標には、IDH1/2 変異、1p/19q 共欠失、
H3Lys27Met 変異、MGMTp methylation、ATRX、BRAF 等があります。
これらにより今まで乏突起膠細胞由来だと思っていた乏突起膠細胞腫が
まったく別物（神経前駆細胞由来）だったり、また治療予後もわかるように
なったのです。

病理と遺伝子学的特徴に乖離がある場合、遺伝子情報の方が参考になります。
分子パラメーターが加わったことにより診断の客観性、正確性が増し
予後、治療反応も予測できるようになりました。

将来、「全ての腫瘍分類は遺伝子学的分類が不可欠になっていく」ことを
予感させるに十分な総説でした。
大きなパラダイムシフト（支配的考え方の劇的変化）が起こりつつあるのです。

パラダイムシフトと言えば、小生、9月に家内とロンドンに行きました。
セント・ジェームス公園に面して財務省があり、その西側建物の地下に
チャーチルの戦時内閣室（War rooms）があります。
ここには第二次大戦中の戦時内閣室が博物館として保存されているのです。
人気スポットなので前もって日本でネット予約してから行きました。
1人 15.10 ポンド（1ポンド 147円で 2,220円）でした。
現代史の現場を直接見ることができ大興奮でした。

地下に作戦会議室、米国大統領との直通電話室、地図室、チャーチルや
その奥さん、幕僚、秘書達の個室があります。
ここに勤務した者はここでの情報を一切漏らさぬことを誓約し日記を書く
ことも許されませんでした。
ここに勤務した女性秘書たち同士は生涯の友人となりました。
秘書の1人は「I'm proud to have been a very small cog in the wheel.
(私は車輪の中の小さな歯車となっていたことを誇りに思う)」と述べています。

チャーチルの個室兼寝室もあります。
1941年（昭和16年）12月10日、まさにこの部屋でチャーチルは、
嗚咽する軍令部長からの電話を受けたのです。
チャーチルの第二次世界大戦回顧録（河出文庫）には次のように記されています。

「1941年12月10日、私が書類箱を開いていると寝台のそばの電話が鳴った。軍令部長だった。彼の声は変だった。彼は咳き込んで、喉をつまらせたような声を出し、最初にははっきりと聞き取れなかった。

『総理、プリンス・オブ・ウェールズとレパルスの両艦が日本軍に沈められました。』『確かかね?』『まったく疑いの余地がありません。』そこで私は受話器を置いた。私は1人なのが有り難かった。すべての戦争を通じて、私はこれ以上直接的な衝撃を受けたことがなかった。

本書の読者ならいかに多くの努力と希望と計画とがこの二隻の戦艦とともに沈んでしまったかがわかるだろう。寝台で寝返りを繰り返していると、この知らせの十分な恐ろしさが私に浸透してきた。真珠湾の残存艦を除いてインド洋にも太平洋にも英米の主力艦は一隻もいなくなったのだ。この広大な海域にわたって日本が絶対の力を誇り、我々は至る所で弱く、裸になってしまったのである。」

シンガポールの北西沖で大英帝国の戦艦プリンス・オブ・ウェールズと、レパルスの両艦が日本海軍航空隊の三菱・九六式陸上攻撃機24機、一式陸上攻撃機26機による水平爆撃（高高度からの爆撃）、雷撃（魚雷攻撃）を受けたのです。

英海軍はよもや日本が航空機で魚雷攻撃が出来るとは思っていませんでした。戦闘機スピットファイヤー完成は6年前の1935年でした。それまで英空軍の戦闘機は複葉機だったのです。

チャーチルはナチスによる軍拡に脅威を覚え早くから軍備増強を主張しました。しかしイギリス政府、国民は強烈な平和主義に支配され、チャーチルを「戦争屋（warmonger）」「人騒がせ」と呼び一顧だにしませんでした。

チャーチルによると「愛こそ唯一の平和の基礎であるという感傷的な信念、イギリス連立内閣指導者の知的能力の明らかな欠如」により気付いた時には軍備はドイツにはるかに立ち遅れ、結局イギリス国民は多大な人的犠牲を払うこととなったのです。

マレー沖海戦の前日12月9日のハワイ真珠湾攻撃は停泊中の艦艇に対する航空機攻撃でした。一方、今回は作戦航行中の艦艇に対する攻撃です。このマレー沖海戦により艦艇は航空機に敵わないことが完全に証明され、世界の戦術は航空機優位へと大きなパラダイムシフトが起こったのです。以後、空母を中心とする打撃群（carrier strike group）による海戦となったのです。

外来に元、ゼロ戦指導教官、終戦時にはロケット特攻機、桜花乗組員だった方（神雷部隊）がいました。沖縄戦では敵空母を目標としたのですが、打撃群の艦艇が空母周囲に垂直近くグルリと弾幕を上げ、ほとんど近づけなかったとのことでした。

自ら戦術のパラダイムシフトを起こした日本海軍自身は戦艦大和を建造し続け、結局使い道がなく、最終的に大和沖縄特攻の悲劇となるのです。この夏、横須賀に行ったのですが空母ロナルド・レーガンが停泊していました。この一隻を護衛する打撃群のイージス艦はなんと13隻もいるとのことでした。なおイージスとは女神パラス・アテーナーが持つ盾（aegis）のことです。

2. 脳腫瘍の5-8割で癲癇、3割頭痛、1.5割で夜頭痛、朝嘔吐、眼のかすみ。

脳腫瘍の症状は無論、脳のどこに出来たかに依ります。前頭前皮質、側頭葉、帯状回の病変では障害は軽度で性格変化、認知障害、気分障害、短期記憶障害などのことがあります。

「あの人、何かこの頃変だね」というわけです。以前、NEJMのアルツハイマー総説を読んでいて家内に「もし自分が何か変な事を言い出したら、遠慮なく言ってくれ」と頼んだところ「今でも十分変だ」とのことでした。

テント下病変では脳神経障害、小脳症状、錐体路障害などが出やすくなります。知人の甥が小学校6年生のとき、橋部にびまん性正中膠腫（diffuse intrinsic pontine glioma）を発症し亡くなりました。最初、ドアノブを回しにくくなったことが初発症状でした。この子と仲良しだった知人の息子さんは脳外科医となりました。

脳腫瘍患者の50-80%はてんかん発作、30%で頭痛、15%で脳圧亢進症状即ち進行性の夜間頭痛、朝の嘔気嘔吐、乳頭浮腫による目のかすみ（blurred vision）、外転神経麻痺による複視などがあるとのことです。てんかん発作が50-80%と高率なのには驚きます。

3. 良性脳腫瘍頻度は、髄膜腫>下垂体腫>神経鞘腫。

原発性脳腫瘍は癌の2%、加齢とともに増加し85歳以上で最も多いそうで1/3は悪性です。

脳腫瘍は一般に女性に多く、特に髄膜腫と下垂体腫瘍が女性で多いそうです。また African-American（黒人）より白人に多いのですが、髄膜腫、下垂体腫瘍、頭蓋咽頭腫は African-American に多いとのこと。

良性脳腫瘍の頻度は次の通りです。

【良性脳腫瘍】

- ・髄膜腫（37%）
- ・下垂体腫瘍（16%）
- ・神経鞘腫（8%）
- ・その他良性腫瘍（7%）

4. 悪性脳腫瘍頻度は、膠芽腫>びまん性星細胞腫>乏突起膠腫>上衣腫

悪性脳腫瘍の頻度は次の通りです。

一番予後の悪い膠芽腫が一番多いというのには驚きです。

【悪性腫瘍】

- ・膠芽腫（glioblastoma、WHO IV、15%）
- ・びまん性星細胞腫（diffuse astrocytoma、WHO II-III、~5.5%）
- ・乏突起膠腫（oligodendroglioma、WHO II-III、~1.5%）
- ・上衣腫（ependymoma、WHO II-III、<2%）
- ・その他悪性腫瘍（8%）。

なお 2016WHO 脳腫瘍分類では原発性脳腫瘍は何と 155 種類に分類されています。脳腫瘍がこんなに種類が多いとは思ってもみませんでした。

私達プライマリケア医師としては良性脳腫瘍 3 つ（髄膜腫、下垂体腫瘍、神経鞘腫）、悪性腫瘍 4 つ（膠芽腫、びまん性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫）の 7 つ位を覚えておけばよさそうです。

5. 環状造影で辺縁鋭は転移、辺縁浸潤は神経膠腫、中心 diffusion 減弱は脳膿瘍。

原発性脳腫瘍の鑑別は転移、感染、炎症性疾患、血管病変があります。

リング状に造影される孤立腫瘍で辺縁シャープで、接する脳皮質が正常なら転移だし、辺縁が不鮮明で周囲脳皮質に浸潤していれば高グレード神経膠腫、中心が diffusion 減弱していれば脳膿瘍を疑います。

画像診断でたまげたのは DTT (diffusion tensor tractography) という撮影です。
この驚きの画像をご覧ください。この画像診断の進歩には感動ものです。

<https://neurosurgerycns.wordpress.com/2012/05/16/ahead-of-print-dti-and-subcortical-stimulation/>

(diffusion tensor tractography)

拡散(diffusion)はエネルギーや物質が濃度の高いところから低いところに移動して定常状態に向かう現象です。

脳灰白質や脊髄のように線維があると線維の方向に沿った拡散は速く、直交する拡散は遅くなります。これを利用したのが DTT (diffusion tensor tractography) で、白質線維が描出され腫瘍との境界がよくわかるという訳です。

術前に撮影しておけば大変便利でしょう。

6. Gd 辺縁増強は高分化膠腫。造影も高分化膠腫、非造影は低分化膠腫。

この総説の Appendix に MRI による脳腫瘍鑑別一覧がありましたので下記に載せます。
小生今まで MRI で Gd 造影なんて依頼したことはなかったのですが、
脳腫瘍では Gd 造影で鑑別の幅がずいぶん広がるのだなあと感心しました。

Gd で辺縁増強するなら高分化神経膠腫や転移性腫瘍です。

Gd がびまん性に造影されるなら高分化神経膠腫、リンパ腫です。

Gd が造影されないなら低分化神経膠腫を考えると言うのです。

【MRI による脳腫瘍鑑別】

【孤立腫瘍、Gd 辺縁増強 (T1・Gd)、周囲浮腫 (T2/FLAIR)】

- ・腫瘍：高分化神経膠腫 (high-grade glioma)、転移性腫瘍
- ・感染：膿瘍、トキソプラズマ、colloidal-stage neurocysticercosis
- ・炎症：多発硬化症活動期、肉芽腫疾患
- ・血管病変：動静脈奇形、海綿状血管腫、脳梗塞 (亜急性)、脳出血 (亜急性)、血管炎

★有用な検査

- ・MRI の他のシーカンス：DWI、ADC (apparent diffusion coefficient)、SWI(susceptibility weighted imaging)
- ・より高度な画像診断：MR perfusion MR spectroscopy、MR(CT)angiography
- ・短時間での follow-up MRI
- ・悪性腫瘍の全身検索

【孤立性/多発性病変、Gd (T1) でびまん性に造影される】

- ・悪性腫瘍：高分化神経膠腫 (high-grade glioma)、原発性/二次性 CNS リンパ腫
- ・感染：膿瘍、トキソプラズマ、結核
- ・炎症：隆起性 (tumefactive) 多発性硬化症、肉芽腫、急性脱髄性脳炎
- ・血管病変：CNS 血管炎

★有用な検査

- ・その他の MRI シーカンス：DWI、ADC、SWI
- ・より高度な画像診断：MR perfusion、MR spectroscopy
- ・血液検査：HIV、肝炎、IgG Toxoplasma Gondii、CD4
- ・腰椎穿刺：生化学、WBC、ウイルス (JCV、EBV、Toxoplasmosis PCR)
Oligoclonal bands and Ig index、Cytology、Flux cytometry
- ・眼科検査、細隙灯含む

【孤立性/多発性腫瘍、Gd で非造影、T1↓、T2/FLAIR↑↑、浮腫軽度 (T2/FLAIR)】

- ・悪性腫瘍：低分化神経膠腫
- ・感染：ウイルス性脳炎、進行性多病巣性白質脳症
- ・炎症：多発硬化症、急性脱髄性脳脊髄炎、
自己免疫性脳炎 (paraneoplastic/non-paraneoplastic)
- ・血管病変：可逆性後頭葉白質脳症

★その他役立つ検査

- ・腰椎穿刺：生化学、白血球数、ウイルス (JCV、HCV、VZV の PCR)
Oligoclonal bands and Ig index、paraneoplastic panel (serum and CSF)
JCV (JC ウイルス) は進行性多病巣性白質脳症で分離される。

7. 毛様細胞性星細胞腫:嚢胞、乏突起膠腫:石灰、膠芽腫:辺縁不鮮明、上衣腫:第 4 脳室。

特に頻度が多い脳腫瘍の MRI の特徴が総説の Appendix にありましたので掲げます。

キーワードは毛様細胞性星細胞腫：嚢胞、乏突起膠腫：石灰化

膠芽腫：辺縁不鮮明、周辺浮腫

上衣腫：第 4 脳室というところでしょうか。

【頻度の多い脳腫瘍の MRI 特徴】

●毛様細胞性星細胞腫 pilocytic astrocytoma WHO1

- ・特徴：辺縁明瞭、2/3 は嚢胞性で壁内結節が増強、1/3 は固形または嚢胞-固形。
- ・T1 で固形成分は低-等信号、嚢胞は髄液に比し高信号。
- ・T2/FLAIR で固形成分は高信号、嚢胞は髄液に比し低信号。
- ・T1+Gd 造影で固形成分は 95% で増強、嚢胞壁は 50% で増強。
- ・DWI/ADC：no restriction
- ・T2*または GE/SWI：石灰化で信号なし (20%)。

● 乏突起膠腫 oligodendroglioma WHO II-III

- ・ 特徴：比較的辺縁明瞭、脳皮質へ浸潤、石灰化、出血の存在。
- ・ T1 で低信号。
- ・ T2/FLAIR：高信号（石灰化領域除く）、腫瘍周辺浮腫少ない。
- ・ T1+Gd 造影：gradeII の 20%は増強、gradeIII の 70%は不均一に増強。
- ・ DWI/ADC：no restriction
- ・ T2 または GE/SWI：石灰化域は信号なし（90%）。

● 膠芽腫 Glioblastoma WHO IV

- ・ 特徴：辺縁不鮮明、周辺皮質圧迫（expand）、辺縁増強、壊死。
- ・ T1：低-等信号、中心が出血で不均一か高信号。
- ・ T2/FLAIR：高信号、腫瘍周辺浮腫著明。
- ・ T1+Gd 造影：95%増強、辺縁厚く不規則に増強、中心壊死。
- ・ DWI/ADC：limited/rare restriction
- ・ T2 または GE/SWI：出血産物で信号消失。

● 上衣腫 Ependymoma WHO II-III

- ・ 特徴：辺縁鮮明、30%テント上（半数は脳実質内）、60%後頭蓋窩（第4脳室）10%脊髄。
- ・ T1：不均一（heterogenous）。
- ・ T2/FLAIR：不均一。
- ・ T1+造影：不均一に増強。
- ・ DWI/ADC：possible restriction
- ・ T2* または GE/SWI：出血や石灰化（50%）で信号消失。

8. 放射線は唯一確実な脳腫瘍リスク因子。

放射線は唯一確実な脳腫瘍リスク因子だそうです。

特に電離放射線（ionising radiation）が元凶で電子、陽子、α粒子などのことを言います。ガンマ線、X線は間接電離放射線なのだそうです。

ということは、小児頭部外傷でやみくもな CT 撮影は行うべきではありません。小生、今までささいな頭部外傷でも親を安心させる為に CT を撮ったりしていましたので大いに反省です。

また携帯電話による RF-EMF (radiofrequency electromagnetic fields) と腫瘍との相関ははっきりしませんが 10 年以上の使用でごく軽度、神経膠腫リスクが増加するのだそうです。

WHO と International Agency for Research on Cancer により
2015 年に「携帯電話はおそらく発癌性、probably carcinogenic」と
されましたが議論が多いそうです。

小生は、らくらくスマホを使っているのですが、LINE のダウンロードが
出来ないので不便に思っています。家族の中で 1 人蚊帳の外なのです。
一方、家内は iPhone ですが夜、化粧パックをしていると顔認証されない
(そりゃそうだろう) とかで「意外に不便だ」とぶつぶつ言っています。
しかしこれで顔認証されたら意味がありません。
そう言えば「厚化粧、会社に入れぬ顔認証」という川柳がありました。

最近、「AI vs 教科書が読めない子どもたち、新井紀子著、東洋経済新報社 2018」
という本を読みました。AI (東ロボ) による東大入試受験の試みが 2013 年から
始まりました。これは AI で何ができて、どうしても出来ないことは何かを
解明するためでした。

2013 年の代々木ゼミナール第 1 回全国センター模試では AI は偏差値 45
でしたが 2016 年に偏差値 57.1 に達しました。これは MARCH (明治、青山、
立教、中央、法政) や関関同立 (関西、関西学院、同志社、立命) に合格
できるレベルです。これは大学進学希望者の上位 20%に入ったということです。

また 2 次試験に備え数学と世界史のみ記述式試験にも挑戦しました。
駿台や代々木ゼミナールの東大模試です。偏差値は世界史 61.8、数学 76.2
でした。一方、英語は 50.5、国語は 49.7 と伸び悩みました。
AI は数学のような論理的問題は得意です。
しかし AI に文章題を読ませるには膨大な「教師データ (オントロジー)」
が必要です。

「カール大帝はマジャール人を撃退した」を AI に理解させるには
「カールは人物である」「マジャール人は民族である」「死んだ人は
それ以降の事柄を起こせない」等、人間には当たり前すぎることを
AI に理解させる教師データ (オントロジー) が必要なのです。
これには膨大な労力と資金がかかります。
結局 AI は今後、偏差値 60 点は越えられるかもしれないけど
65 点以上はまず不可能とのことでした。

AI は文章が読めるわけではありません。テキストから複数の単語を
拾い出し、それから記述に当たりをつけてそれに近い文を探し出すのです。
iPhone に Siri という AI があります。「この近くのおいしいイタリア料理店
を捜して」というと即座に候補を挙げてくれます。

しかし「まずいイタリア料理店を捜して」と言っても同じ候補が出るのです。
「まずい」の意味がわからないからです。
「まずい」を理解させるには「まずい」を数式で教え込まなければなりません。
「イタリア料理以外の店」も通じません。「以外」がわからないのです。

文章の意味はわからなくても単語の組み合わせから統計的に正しそうな答えを出しているだけなのです。

AIは数学の言葉（0， 1）だけを使って動いており、
AIに可能なのは論理、確率、統計だけです。

英語の機械翻訳も意味を全く考えずに行っています。
つまり長文の中でなにが最重要点なのかがわからないのです。
学習で最も重要なのは要約力ですが、それがAIにはできないのです。
AI（東ロボ）の英語チームが学習させた英文は150億文でした。
しかし東大入試の英会話の4択問題も答えられなかったのです。

将来にわたりAIが人間による翻訳を凌ぐことは到底できないだろうと言うのです。
機械翻訳で最大の問題はアルゴリズムの開発ではなく、一体どのような方法で
機械に学習させるための膨大なデータ（オントロジー設計）を収集するのか、
そして誰がその作業を担当し、管理するのが課題だと言うのです。

そこそこのサーバーを使って5分で解けない数学問題はスパコンを使っても
永遠に解けないそうです。
また画像認識ではAIがバージョンアップするとそれまでの全ての画像データが
使えなくなり教師データも一からやり直しとなります。

この本の著者、数学者の新井紀子氏によるとAIが一番苦手とするのは
高度な読解力と常識、人間らしい柔軟な判断が要求される分野だとのこと。
この著者は全国25,000人の中学生、高校生の基礎的読解力のテストを施行
しました。驚いたことに3人に1人は簡単な文章すら読めないと言うのです。
つまり教科書を理解していないのです。
読解力のない生徒が将来就く仕事はAIが代替可能な職業です。

例えば

「天の川銀河の中心には、太陽の400万倍程度の質量をもつブラックホールが
あると推定されている」

この文から空欄に当てはまるものを一つ選びなさい。

「天の川銀河の中心にあるのは（ ）である」

①天の川、②銀河、③ブラックホール、④太陽

答え：③ブラックホール

このような問題が1/3の生徒には理解できないのです。

ハーバード大学医学部では教員による授業を全て廃止しつつにグループ学習のみとなりました。以前、New Engl J Medでも、果たしてこれが本当に良いことなのか疑問を呈していました。

日本の文部科学省も教員による一方的な講義形式でなく、生徒が能動的に学習するアクティブ・ラーニングを始めようとしています。

アクティブ・ラーニングでは生徒自身がネットで難解な文献を読んで理解できなければなりません。

しかし教科書の内容を理解できぬ生徒に、こんな授業形式が可能なはずがなく絵に描いた餅だということです。少なくとも現在の公立中学では不可能です。

AIが偏差値57点を取り大学入学者の上位20%圏に入ったということは、80%の者の仕事はAIがとって代わり得るということです。

あと10年で想像を絶する失業社会が到来すると筆者は予想しています。

これを避ける道はただ一つ、「生徒に読解力を付けさせることだ」と言うのです。

9. gradeII-III 神経膠腫はIDHmt、1p/19q 共欠失、ATRXにより3亜系に分類。

2016年WHO分類では神経膠腫はその広がりやIDH (isocitrate dehydrogenase) 変異の有無によりまず次の二つに分類します。

- ① circumscribed glioma (WHO grade I)
- ② diffusely infiltrating gliomas (WHO grade 2-4, astrocytic/oligodendroglial)

①のCircumscribed gliomaはたいてい良性で完全摘出により治癒します。

IDH変異 (mutation) はなくIDHwt (wild type、野生型) と言います。

野生型とは集団中で大多数を占める形でその生物の最も自然な形です。

BRAF変異 (B-rafは蛋白キナーゼでこの変異により経路が活性化し腫瘍腫大、維持) や fusion がしばしば存在します。

②のdiffusely infiltrating gliomas (WHO grades 2-4, astrocytic/oligodendroglial)

ですがdiffuse gliomaは切除だけでは治癒はほぼ無理です。

現在分子マーカーで分類され組織学的には次のようになります。

- ・ gradeII (low grade) astrocytomaは核異形成 (atypia) 、
- ・ gradeIII (anaplastic 退形成性) は分裂像が多い、
- ・ gradeIV (glioblastoma) は微小血管増殖、壊死が見られる。

2016 分類では gradeII-III 神経膠腫は IDH、1p/19q、ATRX により 3 つの亜系に分類します。

IDH とは isocitrate dehydrogenase 1 と 2 で、変異は神経膠腫発生の初期イベントです。

Grade II-III 神経膠腫は IDH 遺伝子にキーとなる driver mutation (癌化に意味のある変異、意味のない変異は passenger mutation という) があるということです。日本語で driver mutation を運転手変異、passenger mutation を乗客変異とは言わないようです。日本語にすると何だか怖い。

西伊豆に来るには 500m 位の山を越えるのですが、以前バスの運転手が下りの坂道で突然心筋梗塞を起こし突っ伏して死亡し、乗客が必死で横からハンドルを握り道路の横の壁にバスをこすりつけて停車したことがありました。ドライバーは当院に搬入されましたが心停止していました。

IDHmt(変異)は低分化神経膠腫 (glioma) に見られ grade II-III 星細胞腫では 70%以上、乏突起細胞神経膠腫のなんと 100%にあります。
IDH1/2 変異のあるびまん性神経膠腫は IDH-wildtype より予後は良いとのこと。

1 0. 乏突起細胞神経膠腫の診断は IDHmt と 1p/19q 共欠失が必須。

1p/19q の p と q とは、染色体短腕 (p) と長腕 (q) のことです。
短腕 p はフランス語の petit (プチ、小さい) から来ています。
長腕 q は、p の次の文字だからです。

1 p /19q は 1 番染色体の q10 と 19 番染色体の p10 が入れ替わって共欠失 (codeletion) が起こります。

乏突起神経膠腫 (oligodendroglioma) 診断には IDH-mutant と 1p/19q 共欠失の二つが必須なのです。

しかし 1p/19q 共欠失は、びまん性神経膠腫では予後が良くアルキル化剤に反応しやすいのだそうです。

なお ATRX は X 染色体異常の精神遅滞 ATRX syndrome で見つかった遺伝子異常です。ATRXなんてアタラックスみたい。

Grade II-III glioma で IDHmt があり、かつ ATRXmt, TP53mt があると神経膠腫は「びまん性星細胞腫 IDHmt」となります。

神経膠腫で IDHmt があり ATRX 変異がない場合、星神経細胞腫と乏突起神経膠腫の区別には 1p/19q 共欠失の有無が必要です。

1 1. びまん性正中膠腫は IDH 変異なく H3Lys27Met 変異あり予後最悪。

先に述べた知人の小学校 6 年生の甥は、橋部のびまん性正中膠腫 (diffuse midline glioma) で亡くなりました。

びまん性正中膠腫は特に橋部に多いのです。

仲良しだった知人の息子さんはこれが切っ掛けで脳外科医となりました。

この diffuse midline glioma の特徴は IDHwt (ワイルドタイプ) で IDH の変異がありません。一方ヒストン蛋白をコードする遺伝子変異があります。ヒストン蛋白の H3.3 または H3.1 遺伝子のアミノ酸 27 番の Lysine が Methionine に置換するのです。これを H3Lys27Met または K27M といいます。IDH 変異と H3Lys27Met は排他的 (exclusive) なのだそうです。びまん性膠細胞腫で H3Lys27Met-mutant の場合予後は最悪で 2 年生存は 10% 未満です。

1 2. MGMTp methylation あると膠芽腫でもアルキル化剤有効。

また MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) はアルキル化剤 (temozolomide、テモダール) による遺伝子損傷を修復する酵素です。

MGMT promoter (MGMTp) がメチル化 (CH₃ が H と置換) することを MGMTp methylation と言いアルキル化剤による遺伝子破壊を腫瘍が修復できなくなります。つまりアルキル化剤が有効かどうか予測できます。

MGMTp methylation は glioblastoma でよく見られ primary、IDH-wildtype、glioblastoma の 30-50% であります。Oligodendroglioma でも 90% 以上にあるそうです。

1 3. 画像は Gd 造影 MRI、DWI、DTI、MR perfusion, MR spectroscopy など。

脳腫瘍の画像診断は Gd 造影 MRI を行います。

その他、diffusion-weighted imaging と Diffusion tensor imaging

(腫瘍細胞密度、cellularity を見る)、MR perfusion (毛細血管血流を見る)、MR spectroscopy (分子の成分、種類を区別し代謝がわかる) 等が行われます。

Diffusion tensor tractography は神経経路を可視化できます。

脳白質や脊髄など、線維がある組織では線維方向に沿った拡散は速く直交する拡散は遅くなります。これを利用して神経経路を可視化するのです。

転移脳腫瘍を疑った場合、胸腹部 CT も撮ります。転移性脳腫瘍は原発性脳腫瘍の 10 倍あり成人の全身の癌の 30%を占めるのです。

放射線治療痕、glioblastoma の 30%でとくに MGMT p methylation のある時、照射領域で enhance されこれを「pseudoprogression」と言うそうです。

1 4. びまん性神経膠腫で IDH-mt は予後が良く IDH-wt は予後が悪い。

原発性脳腫瘍の初期治療は最大限の安全切除（maximal safe resection）、組織学的診断、分子・遺伝子型の決定です。

術前に functional MRI (脳の機能活動がどこで起こったか)、Diffusion tensor imaging を行ないます。

手術は術中脳皮質電極でマッピングしながらの awake surgery が gold standard なのだそうです。覚醒状態で手術をやると言うのにはたまげました。小生には SF の世界です。術後 72 時間以内に contrast MRI を撮って摘出程度を判断します。

a) 毛様細胞性星細胞腫、Pilocytic astrocytoma、WHO I

非浸潤性低分化神経膠腫では最も多く小脳、脊髄、視診経路に多いそうです。

視診経路は特に neurofibromatosis type 1 で多いとのこと。

いわゆる single pathway disease で、RAS-RAF-MEK-ERK cellular signaling pathway に異常があります。

予後は一般に大変良好（excellent）ですが加齢とともに悪化します。

全切除が標準治療でその 10 年生存率は 100%近く、一方亜全摘だと 74%です。

亜全摘後の補助的化学療法、放射線療法には議論が多いとのこと。

b) びまん性低分化神経膠腫、Diffuse low grade gliomas, WHO II

これには星細胞神経腫（astrocytomas）と乏突起神経膠腫（oligodendrogliomas）が含まれます。

初期に最大限切除を行います。術後治療はリスク層別化に基づきますがこれらの予後は様々です。

2016WHO 分類では低グレード神経膠腫（low grade glioma）

を IDH1/2 変異と 1p/19q 共欠失により 3 つに分類します。

ポイントは IDHmt だと予後が良く IDH-wt だと予後が悪い点です。

「IDH の変異がある方が予後は良い」なんて何かアベコベみたいな気がします。

【低分化神経膠腫の分類】

① IDH-mt かつ 1p/19q 共欠失のもの

これは乏突起膠腫ですが最も予後が良いそうです。ATRX-wt ですが ATRX は診断には必要ありません。というのは 1p/19q 共欠失と ATRX は排他的 (exclusive) なので 1p/19q 共欠失があれば ATRX は陰性 (wt) だからです。

退形成性乏突起膠腫 anaplastic oligodendroglioma は化学療法に感受性があり、また放射線による認知症への危惧もあり化学療法のみとすることも考えられています。

② IDH-mt かつ 1p/19q 欠失なしのもの。

これは①に次いで予後が良く、diffuse astrocytoma IDH-mt、II or III と secondary glioblastoma、IDH-mt、IV があります。

上記①と②の低リスク低グレード神経膠腫は 40 歳以下が多く神経学的所見なく腫瘍全切除後が多いそうです。このような患者では MRI を 3-6 カ月毎に行い経過フォロー (watch-and wait policy) が良いとのこと。

即座の放射線治療と放射線を遅らせた場合で生存率に差はありませんが、即座の方が progression-free survival が 2 年増えました。

③ IDH-wt のもの。

予後の悪いのがこの IDH-wildtype (IDH に変異がないもの) です。

び慢性神経膠腫で IDH に変異がないのが悪性なのです。

これには Diffuse astrocytoma IDH-wt、II or III や Primary glioblastoma multiforme、IDH-wt、IV があります。

このような高リスク低分化神経膠腫は 40 歳以上で神経所見があり 5 cm 以上の腫瘍または亜全摘後が多いそうです。

IDH-wt astrocytoma は high risk で、IDH-wt glioblastoma と分子学的特徴が共通で似たようなコースをたどり両者とも似たような治療を行います。

術後は局所放射線 50-54Gy の後で PCV を 6 サイクル推奨です。

これは「標準的放射線療法のみ」対、「放射線療法+PCV6 サイクル」の RCT で Median progression-free survival が 4.0→10.4 年、Median overall survival が 7.8→13.3 年 (HR0.59 ; p=0.003)

PCV は

P:procarbazine (アルキル化薬、プルカルバジン)

C:lomustine(CCNU、ロムスチン)

V:vincristine(Oncovin、ビンクリスチン)

なお PCV(プルカルバジン、ロムスチン、ビンクリスチン)は日本では使用されていません。

ロムスチン (CCNU) が保険認可されてないからです。
これは安い薬で獣医が使用しているそうです。

なお欧米では現在、PCV は lomustine のみとすることがあります。

Vincristine は血管脳バリアを通過できずまた procarbazine の効果も少ないかだ
そうです。

また temozolomide(テモダール)の方がより許容度が高いので PCV の代わりに
使われるそうです。

高リスク低分化神経膠腫で 40 歳以上、進行性、腫瘍径 5 cm 以上または正中を越える、
または神経症状あり) に対し高濃度 temozolomide(テモダール)単独と放射線単独
の比較で特に 1p/19 共欠損の低分化神経膠腫では progression-free survival に
差はなかったそうです。

15. 膠芽腫は 5 年生存 5%、標準治療は放射線 60Gy+テモダール。オプチュン有効。

び慢性神経膠腫で IDW-wt の膠芽腫 Glioblastoma (WHO IV)は成人脳腫瘍で
最も致死的でほとんど 1 年以上生存できません。5 年生存率 5%です。

KPS (Karnofsky performance status)とは日常生活動作の状態ですが、
0-40 が動けぬ患者、50-70 が ADL に介護必要、80-100 が正常活動の患者です。
膠芽腫で KPS 60 以上の患者では、放射線を 6 週間で 60Gy と毎日 temozolomide
(テモダール) 投与後、temozolomide を 21 日間に 5 日間を 6 サイクル投与する
ことが 2005 年からの標準治療です (HR0.63, 95%CI 0.52-0.75; P<0.001)。
Temozolomide を 6 サイクル以上続けても効果はわかりません。

なお temozolomide (テモダール)とはアルキル化剤で、癌細胞 DNA に
アルキル基 (単結合の炭化水素基、 $-\text{CH}_3$ のような $-\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$) が結合し DNA を
破壊します。エンドキサンのようなアルキル化剤です。

なお交流電場腫瘍治療システム (オプチュン) っていうのがあり、頭を丸坊主に
して頭皮に電極パッドを付け 200KHz の交流電場を発生させて細胞分裂を
抑える (antimitotic treatment) というものです。外出する時は、この AED 位
の大きさの器械を提げて歩きます。
腫瘍を小さくはできませんが成長を抑えます。

<https://endbraincancer.org/portfolio-item/optune-by-novocure/>

(optune、交流電場腫瘍治療システム)

2015年に交流電場腫瘍治療システム (alternating electric field、オプチューン) 695例で temozolomide にオプチューンを追加したところ、2017年生存中央値は 16.0 から 20.9 カ月に延長、(HR0.63, 95%CI 0.53-0.76; p<0.001)、5年生存率は 5%から 13%と 2.5 倍になりました。

これは年齢、性、KPS、MGMTpに関わらず改善したのです。

日本でも初発の膠芽腫に承認されました。

NCCN ガイドラインも level 1 evidence としています。

70歳以上の膠芽腫では小分割放射線療法 (hypofractionated radiotherapy)

3週間+temozolomide は、小分割放射線療法単独よりも余命を 7.6 ヶ月→9.3 ヶ月に改善しました (死亡 HR0.67、95%CI 0.56-0.80; p<0.001)。

16. 上衣腫は予後良いが髄液播種転移の可能性あり。

上衣腫 Ependymoma(WHO I, II, III) は中枢性腫瘍の 2%、全神経膠腫の 7%。

小児、若年成人で多く治療は全摘除が重要で、亜全摘の場合は常に再手術を考えます。

術後 2, 3 週で上衣腫は全例 MRI を行いそれが陰性なら髄液検査 (安全なら) を行います。髄液播種転移の可能性があるので。

転移があれば 36Gy までの照射を行います。

Grade 1 上衣腫は非浸潤性であり全摘出 gross total resection で予後は良く

成人では術後放射線は行いません。

成人頭蓋内上衣腫 grade III では術後放射線行うこともあります。

脊髄上衣腫では亜全摘後グレードに関わらず放射線治療を行います。

17. 殆どの、びまん性神経膠腫は結局再発、高グレードに変化。

毛様細胞性星細胞腫 WHO grade 1 は亜全摘 25 年経っても再発することがありますが grade は変化しません。

一方ほとんどのびまん性の低、高グレード神経膠腫は結局は再発し高グレードに変化することが多いそうです。

再発した場合、治療のコンセンサスはありません。

可能なら再手術が望ましく放射線、化学療法も考慮します。

び慢性神経膠腫の化学療法は temozolomide、nitrosurea、PCV、platinum 製剤などです。低分化神経膠腫で bevacizumab(抗新生血管モノクローナル抗体)は使用しません。

高グレード神経膠腫や膠芽腫では carmustine wafers (ギリアデル、悪性 glioma に使用する脳内留置用剤)、irinotecan (トポテシン、カンプト)、etoposide (ラステット、topoisomerase II 阻害剤)、bevacizumab、交流電場などが使われる。なお 2011 年 FDA は交流電場を承認しています。

1 8. 抗癌薬は新世代抗癌薬で極力単剤、低用量とせよ。ステロイドはデキサ。

神経膠腫の 2/3 で癲癇発作があります。

副作用、薬剤相互干渉を避けるため極力、単剤（新世代の抗癌薬）でできるだけ低用量が望ましいとのことです。

癌の既往がない場合は、抗癌薬使用は術期の短期間に留めるべきです。

脳腫瘍患者では腫瘍周辺の血管原性浮腫に対しほとんどの患者でどこかの時点でステロイドが使われることが多いとのことです。

Dexamethasone は鉱質ステロイドの作用がなく半減期が長い（35-52 時間）のでよく使われます

1 9. 神経膠腫は全癌の内、最も静脈血栓リスク高い！

へーと思ったのは、神経膠腫 glioma は全癌の内でも最も高い静脈血栓（VTE）のリスクがあるのだそうです。全く知りませんでした。

静脈血栓を見た時、神経膠腫なんて小生、頭をかすりもしませんでした。

Glioma の 20%位までは術後に VTE をおこし 1 年までに 30%が起こすのだそうです。

術後、歩行するまで弾性ストッキングと 12-24 時間低分子ヘパリン使用を推奨です。長期ヘパリン使用は頭蓋内出血リスクがあるので推奨しません。

低グレード神経膠腫は最低 3-6 カ月低分子ヘパリンを推奨、しかし高グレード神経膠腫ではなんと生涯継続するのだそうです。

それでは The Lancet 総説「原発性脳腫瘍」最重要点 19 の怒涛の反復です。

- 2016WHO 脳腫瘍分類に遺伝子分類が取り入れられた。
- 脳腫瘍の 5-8 割で癲癇、3 割頭痛、1.5 割で夜頭痛、朝嘔吐、眼のかすみ。
- 良性脳腫瘍頻度は、髄膜腫>下垂体腫>神経鞘腫。
- 悪性脳腫瘍頻度は、膠芽腫>びまん性星細胞腫>乏突起膠腫>上衣腫。
- 環状造影で辺縁鋭は転移、辺縁浸潤は神経膠腫、中心 diffusion 減弱は脳膿瘍。

- Gd 辺縁増強は高分化膠腫。造影も高分化膠腫、非造影は低分化膠腫。
- 毛様細胞性星細胞腫：嚢胞、乏突起膠腫：石灰、膠芽腫：辺縁不鮮明、上衣腫：第 4 脳室。
- 放射線は唯一確実な脳腫瘍リスク因子。
- gradeII-III 神経膠腫は IDHmt、1p/19q 共欠失、ATRX により 3 亜系に分類。
- 乏突起細胞神経膠腫の診断は IDHmt と 1p/19q 共欠失が必須。

- びまん性正中膠腫は IDH 変異なく H3Lys27Met 変異あり予後最悪。
- MGMTp methylation あると膠芽腫でもアルキル化剤有効。
- 画像は Gd 造影 MRI、DWI、DTI、MR perfusion,MR spectroscopy など。
- びまん性神経膠腫で IDH-mt は予後が良く IDH-wt は予後が悪い。
- 膠芽腫は 5 年生存 5%、標準治療は放射線 60Gy+テモタール。オプチュン有効。

- 上衣腫は予後良いが髄液播種転移の可能性あり。
- 殆どの、びまん性神経膠腫は結局再発、高グレードに変化。
- 抗癌薬は新世代抗癌薬で極力単剤、低用量とせよ。ステロイドはデキサ。
- 神経膠腫は全癌の内、最も静脈血栓リスク高い！