

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K08978

研究課題名（和文）無症候性脳腫瘍のデータベース構築のための基盤的研究

研究課題名（英文）A foundation study for the national registry of incidentally discovered, asymptomatic intra-cranial brain tumors.

研究代表者

橋本 直哉（Hashimoto, Naoya）

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：90315945

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、無症候性脳腫瘍の自然経過と治療適応を明確にする目的で、今後さらに発見の機会が増加すると考えられるこれらの腫瘍について、治療・追跡の適応ガイドラインの策定を目指し、その基盤となる「無症候性脳腫瘍データベースの構築」を行った。髄膜腫、聴神経腫瘍、下垂体腺腫、その他の腫瘍、のそれぞれにおいての調査項目について登録を行い、それぞれの腫瘍について自然経過を解析し、いくつかの新たな知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳疾患予防への関心が高まりと画像診断の普及により、超高齢化社会においては無症候性脳腫瘍がさらに機会が増えると考えられる。しかしその自然経過と治療適応には未だ解明すべき課題が多く残されている。「全国脳腫瘍統計」に登録される症例は治療介入を行った症例であり、無症候性脳腫瘍は含まれていない。本研究にて「無症候性脳腫瘍データベース」を構築することは、治療ガイドラインの策定にもつながり、学術的・社会的に意義があるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To clarify the natural course and treatment indications of incidentally discovered, asymptomatic intracranial benign tumors, we have created a database sets, being followed by the analyses and establishment of management guidelines. Materials included were meningioma, vestibular schwannoma, pituitary adenoma and other tumor, and for each tumor the clinical and imaging data were registered and the natural courses were analyzed. Some new insights especially for meningioma and vestibular schwannoma were brought and those will be reflected in the guidelines in the next step.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：無症候性脳腫瘍データベース オンライン登録（レジストリ） 髄膜腫 聴神経腫瘍 下垂体腫瘍 その他の腫瘍

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

脳疾患予防への関心の高まりと画像診断装置の普及から、近年では日常診療や脳ドックにおいて髄膜腫／聴神経腫瘍／下垂体腺腫などの無症候性脳腫瘍が発見される機会が増加している。超高齢化社会の到来に伴い、これらの機会は確実に増加するものと考えられる。無症候性脳腫瘍は、脳ドック学会のガイドラインでは基本的に直ちに治療せず、MRIによる定期的追跡が推奨されているが、これらの「自然経過や生長様式」については不明な部分が多く、日常臨床では治療の是非や適応の決定に難渋することが少なくない。申請者らは無症候性脳腫瘍のうち約半数をしめる髄膜腫について、定期的MRI検査毎の腫瘍体積を正確に計測(volumetry)しつつ経過を追跡し、髄膜腫の自然経過に新たな知見を見出した。すなわち1)非増大例が4割存在し、2)増大例では直線的増大群、指数関数的増大群とその他が存在することを明らかにし、数学的に新たな腫瘍生長曲線を提唱した。性別、腫瘍の存在部位、発見時の腫瘍体積、画像上の特徴などにより、その後の腫瘍増大速度や様式が異なることを指摘した。しかしこれらは髄膜腫に限られ、聴神経腫瘍や下垂体腺腫については、未だ解明すべき課題が残されており治療適応は標準化されていない。「全国脳腫瘍統計」に登録されている頭蓋内良性脳腫瘍は治療介入を行った症例であり、無症候性脳腫瘍は含まれていない。日本脳ドック学会には「脳ドック標準データベース」が立ち上げられているが、無症候性脳卒中を対象として、脳ドックの検査法や診断基準の標準化を目的として作られたものであり、無症候性脳腫瘍の自然経過の解明には不向きと考えられる。これらのことから、無症候性脳腫瘍、特に髄膜腫／聴神経腫瘍／下垂体腺腫／その他の腫瘍を対象とした「無症候性脳腫瘍データベース」が必須であると考え、その試験段階の研究として本研究の構想に思い至った。

2. 研究の目的

本研究は、脳神経外科診療において重要な課題と思われる無症候性脳腫瘍の治療適応を明確にすることを目的とした。すなわち、髄膜腫／聴神経腫瘍／下垂体腺腫などを対象にその自然経過を解明することで、無症候で発見された場合の各種脳腫瘍における科学的な未来予測を可能にし、それぞれの腫瘍に応じたより明確で患者に利する治療適応ガイドラインの策定を目標とする。将来的な全国悉皆データベースの構築を想定し、試験的に全国の主要な脳神経外科診療施設における無症候性脳腫瘍のデータを収集してデータベースを創造し、自然経過と生長様式、さらには症候化のタイミングを明らかにして治療適応の確立を求める。日本の「全国脳腫瘍統計」は世界的にみても唯一と言ってよい脳腫瘍データベースであるが、そのデータベースに含まれない「無症候性脳腫瘍」を悉皆するという意味で、「全国脳腫瘍統計」を補完すべき独自性をもった研究であると考えられた。

3. 研究の方法

本研究では、将来的な全国悉皆データベースの構築を目標にして、試験的に全国の主要な脳神経外科診療施設における無症候性脳腫瘍データベースの構築を試みた本課題の遂行に賛同する施設を募り複数施設の研究体制とし、それらの施設から無症候性脳腫瘍のデータを収集した。①髄膜腫、②聴神経腫瘍、③下垂体腺腫、④その他の腫瘍、のそれぞれにおいて調査項目を厳選し、研究開始時点でそれぞれの施設において追跡している各種無症候性脳腫瘍について、それぞれの腫瘍の登録を開始した。それぞれの脳腫瘍のデータベースにおいて、核になる収集情報は「腫瘍体積の経時的推移と生長様式」である。すなわち登録された症例において、定期的追跡のためのMRI画像情報を過去にさかのぼって収集し、体積計測を中心とした解析を行った(中央解析)。これによりそれぞれの脳腫瘍において自然経過と生長様式を明らかにするとともに、オンラインフォームの臨床情報との関連を解析し、それら脳腫瘍における治療適応と時期を見出す。髄膜腫においては症候化のタイミング、聴神経腫瘍においては聴力その他の前庭蝸牛機能の正確な把握、下垂体腺腫においては視機能、視神経との位置関係、内分泌学的検査値などを調査項目とした。当初の目標症例数は、「その他の脳腫瘍」を除くと、髄膜腫1000症例(1施設あたり50-100症例)、聴神経腫瘍200症例(同10-20症例)、下垂体腺腫200症例(同10-20症例)とした。これらから腫瘍体積の経時的推移と生長様式のデータを揃え、臨床情報の関連を解析する予定とし、全研究期間予定を3年とした。

4. 研究成果

(1) 登録(レジストリ)フォームの作成

研究の初期段階として、レジストリのための登録フォームを各腫瘍型(①髄膜腫、②聴神経腫瘍、③下垂体腺腫、④その他の腫瘍)にて作成した。それぞれにおいての調査項目を選定するために、

文献約 100 編を分担して査読、相互にレビューをして、それぞれの腫瘍の登録フォームを完成した。これらには詳細な臨床情報と腫瘍型に応じた特徴的調査項目が含まれ、髄膜腫においては症候化のタイミング、聴神経腫瘍においては蝸牛前庭機能、下垂体腺腫においては視機能、視神経との位置関係、内分泌学的検査値が含まれる。

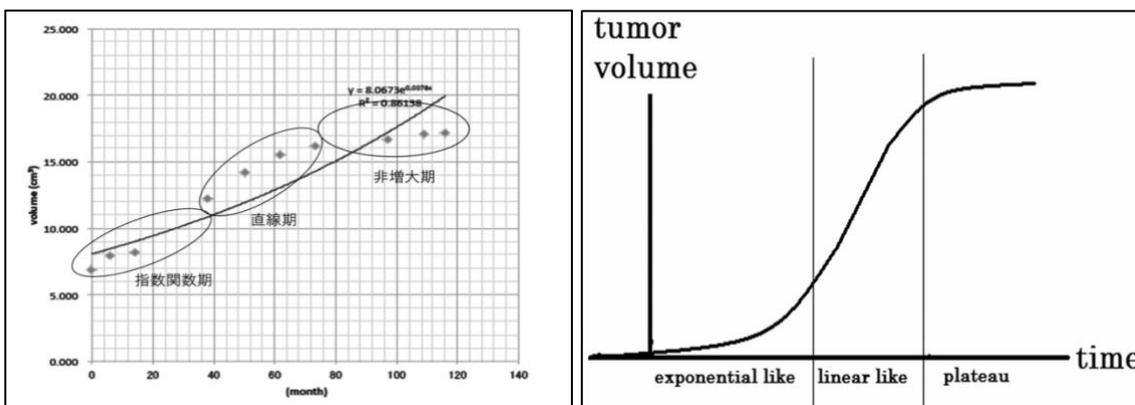
(2) データベースの作成

上記で作成した登録フォームを用い、参加施設においてすでに追跡している無症候性脳腫瘍の登録を開始し、蓄積された画像情報とともに順次レジストリをすすめた。この間、新型コロナウイルス感染症流行の影響もあり、データ収集、入力にかかる人員確保の問題等から、集積症例数は、「その他の脳腫瘍」を除くと、当初の見積もりより少ない髄膜腫 375 症例、聴神経腫瘍 97 例、下垂体腺腫も 88 症例、その他の腫瘍 45 例となった。これらの無症候性脳腫瘍データベースから腫瘍生長様式の解析、臨床情報との関連を調査した。

(3) 自然経過と生長様式の解析

【髄膜腫】

上記で構築したデータベースを用いて、これまでに髄膜腫 200 例と聴神経腫瘍約 50 例の解析を行った。髄膜腫については、平均の追跡期間 65.8 か月において、非増大群が 78 例 (39.0%) 存在し、122 例 (61.0%) の増大群では直線の増大群が 63 例 (31.5%)、指数関数的増大群が 49 例 (24.5%) とその他の群が 10 例 (5.0%) 存在した。このうち非増大群には、これまで報告がなかった体積減少例 (自然退縮例) 1 例とともに、10 年の経過にて以前より数学的に予測されていたゴンペルツ曲線にフィットする可能性がある 2 症例が確認された (図左、図右はゴンペルツ曲線の模式図)。これらは、数学的な解析ののちに論文報告する予定である。



このように、多くの髄膜腫が一定期間において増大せず、増大速度や増大パターンは症例間で一定ではないことを確認し、新たな生長様式について知見が得られた。

また、増大のバイオマーカーを系統的に検索した結果、臨床的に若年者、男性、サイズ、非頭蓋底は増大しやすいことを見出した。さらに画像との関連では、腫瘍内に石灰化がないもの、腫瘍実質の T2 high intensity と peritumoral edema (腫瘍周囲) の所見を有するものは統計学的有意に増大しやすいことを明らかにした。

これらの結果は、おおよそこれまでの報告に合致しているが、本研究において自然退縮例やゴンペルツ曲線に適合する生長様式がみられたことは、これまでにない新たな知見であり、今後の解析数の拡大による検証がのぞまれる。

さらに、これら 200 症例の臨床的経過や治療介入を加えた包括的解析では、①画像上の増大は臨床的 progression を意味しない、②治療適応となる progression を示すのは 10 分の 1 程度の症例にとどまる、③最大 4-5 年間追跡を行えば、progression するか否かは判断できる、などの可能性が浮上しており、今後のさらなる詳細な解析と検証を予定している。

【聴神経腫瘍】

聴神経腫瘍 97 例の解析では、平均追跡期間 39.3 ヶ月において、体積増大群 51 例 (52.6%)、非増大群 40 例 (41.2%)、体積減少例 6 例 (6.2%) であった。増大速度については解析中であるが、髄膜腫にて増大する群と比べると、増大速度は同程度かやや遅い傾向にある。今後、解析症例数を増加させると共に、より長期にわたる追跡結果を検討し、然るべき時点で論文化する予定である。

【下垂体腺腫とその他の腫瘍】

下垂体腺腫 88 例とその他の腫瘍 45 例については解析中であり、近い将来にこれらの腫瘍の自然経過と生長様式について明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakata J, Isohashi K, Oka Y, Nakajima H, Morimoto S, Fujiki F, Oji Y, Ysuboi A, Kumanogoh A, Hashimoto N, Hatazawa J, Sugiyama H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Imaging Assessment of Tumor Response in the Era of Immunotherapy.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics (Basel)	6. 最初と最後の頁 1041
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11061041.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 7件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳腫瘍における診断・治療のアップデートと研究からみえたもの
3. 学会等名 医学者の心構えSeminar（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 無症候性髄膜腫の自然経過と治療適応
3. 学会等名 第30回日本脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳神経外科診療のアップデート
3. 学会等名 第4回BRIDGE FORUM in 甲南（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳腫瘍の現状 - 良性から悪性まで -
3. 学会等名 第2回広小路脳神経外科 連携ミーティング (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 悪性脳腫瘍の手術と最新治療
3. 学会等名 高齢者トータルケアWebセミナー ~Brain surgery Seminar in saga~ (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳腫瘍に対する診断・治療の現場と展望
3. 学会等名 第24回北海道脳腫瘍治療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳神経外科の過去・現在・未来
3. 学会等名 第100回 PONS CLUB
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本直哉
2. 発表標題 脳神経外科診療におけるトピックス
3. 学会等名 綴喜・相楽医師会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	成田 善孝 (Narita Yoshitaka) (40392344)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・科長 (82606)	
研究分担者	立澤 和典 (Tatsuzawa Kazunori) (80347450)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	高橋 義信 (Takahashi Yoshinobu) (90347451)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------