

## 髄膜腫における自然歴の解明および予後予測アルゴリズムの構築

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

山田 修平

### 1. 諸言

髄膜腫は最も一般的な頭蓋内原発腫瘍であり、全体の約 40% を占める<sup>1)</sup>。CT や MRI などの神経画像診断の普及に伴い、偶然発見される髄膜腫の数が増加している一方で、運動障害や感覚障害、認知機能の低下、てんかんなどさまざまな症状から髄膜腫が発見されることも多い<sup>2-5)</sup>。しかし、どの病変が、いつ症候化するかについては、いまだ明らかでない。

臨床症状は、髄膜腫の位置と腫瘍体積に大きく影響を受ける<sup>3,6)</sup>。全髄膜腫のうち、円蓋部、傍矢状洞、大脳鎌髄膜腫が約半数を占める<sup>7)</sup>。これらの部位の髄膜腫は、頭蓋底髄膜腫と生物学的な挙動が異なる<sup>8,9)</sup>だけではなく、テント上に位置し脳神経との距離が遠いため、臨床症状に影響を与える腫瘍体積が大きく異なる。

髄膜腫における自然歴の解明および予後予測アルゴリズム構築の第一歩として、円蓋部、傍矢状洞、大脳鎌髄膜腫において、臨床症状に影響を与える因子を特定し、症候化する体積の閾値を求めた。

### 2. 方法

#### 2.1 研究デザインおよび患者選択

放射線学的に円蓋部、傍矢状洞、大脳鎌髄膜腫が疑われる患者を対象に、後ろ向き症例対照研究を実施した。当施設において 1990 年から 2020 年の間に受診した患者からデータを収集した。神経線維腫症と診断された患者、MRI DICOM データがない患者、初診時の症状が不明な患者を除外した。円蓋部、傍矢状洞、大脳鎌髄膜腫が複数あった場合は、最も大きいものを選んで解析した。本研究は、大阪大学臨床研究審査委員会の承認を受けている（承認番号 14231）。

#### 2.2 症状の定義

電子カルテから臨床所見の有無を判断し、これを臨床症状と定義した。複数の症状がある場合は、主に日常生活に支障をきたすものを選択した。

## 2.3 体積分析

無症状者は最新の MRI DICOM データを、有症状者は症状発現時の MRI DICOM データを用いて、各病変の体積を計測した。計測には Horos for macOS を使用した。スライス厚約 5 mm の T2 強調画像 (T2WI) または造影 T1 強調画像 (T1WI) を用いて、腫瘍の境界を手工的になぞり各スライスの腫瘍面積を計測した。その後、すべての面積の合計に、Gap を含むスライス間の厚さを乗じて体積を算出した。

## 2.4 統計解析

すべての統計解析は、R 3.6.3 for Windows を用いて行った。カテゴリ変数の統計的差異はフィッシャーの正確性検定を用いて検討した。連続変数は Mann-Whitney U 検定または Bonferroni 補正で調整した Kruskal-Wallis 検定を使用して評価した。多変量ロジスティック回帰分析は、それらの単変量解析で有意であった変数を用いて実施した。閾値は、左上隅からの距離を用いた受信者動作特性 (ROC) 分析により算出した。p < 0.05 を統計学的有意とした。

## 3.結果

### 3.1 患者コホート全体

患者選択は図 1 の通りとした。333 人の患者 (男性 84 人、女性 249 人) のデータを解析した。体積計測時の年齢中央値は 70 歳 (範囲 23~90 歳) であった。腫瘍体積中央値は 8.2 mL (範囲 0.1~188.9 mL)、最大腫瘍径中央値は 30 mm (範囲 5~100 mm) であった。さらに、臨床症状に基づいて、患者を無症状群 (250 例) と有症状群 (83 例) の 2 群に分けた。

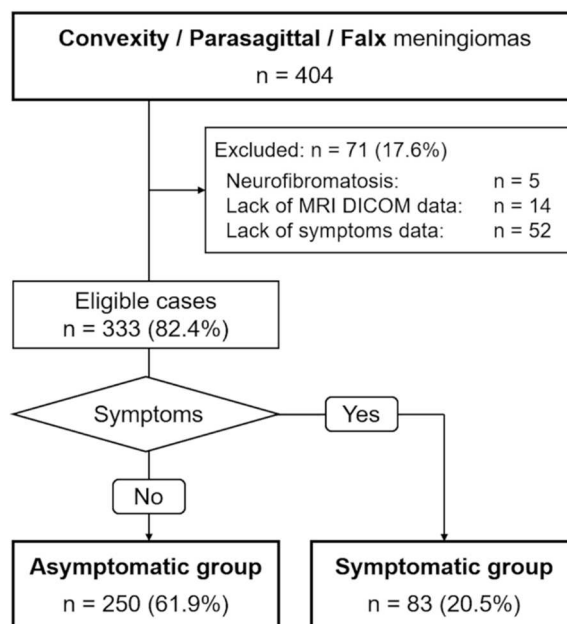


図 1 患者選定と分類のフローチャート

### 3.2 無症状群と有症状群の比較

単変量解析では、性別 ( $p=0.002$ )、体積解析時の年齢 ( $p<0.001$ )、T2WI での高信号病変 ( $p=0.029$ )、腫瘍周囲浮腫 ( $p<0.001$ )、最大腫瘍径 ( $p<0.001$ )、腫瘍体積 ( $p<0.001$ 、図 2A) で群間に有意差を認めた (表 1)。多変量解析では、最大腫瘍径は腫瘍体積と類似の指標であるため除外した<sup>10)</sup>。多変量解析では、体積解析時の年齢 ( $p=0.002$ )、腫瘍周囲浮腫 ( $p<0.001$ )、腫瘍体積 ( $p<0.001$ ) において群間で有意差を認めた。腫瘍周囲浮腫のオッズ比 (OR) は 5.94 (95%信頼区間 [CI] : 2.74~12.86) であった。

表 1 全 333 人の患者と腫瘍の特徴

Variable	Asymptomatic group (n = 250)	Symptomatic group (n = 83)	p value		OR (95% CI)
			univariate	multivariate	
Sex (Male / Female)	52 / 198	32 / 51	0.002	0.140	1.79 (0.83 – 3.86)
Age at volumetric analysis (yrs) *	72 (23 – 90)	63 (31 – 89)	< 0.001	0.002	–
Tumor location (Convexity / Parasagittal / Falx)	138 / 58 / 54	35 / 25 / 23	0.115	–	–
Tumor side (Right / Left)	124 / 126	41 / 42	1	–	–
Tumor area (Frontal / Middle / Occipital)	80 / 125 / 45	20 / 49 / 14	0.324	–	–
MRI T2WI (Hyper / Others) †	162 / 87	65 / 18	0.029	0.154	1.82 (0.80 – 4.16)
Multiple lesions (Yes / No)	22 / 228	4 / 79	0.345	–	–
Peritumoral edema (Yes / No)	60 / 190	69 / 14	< 0.001	< 0.001	5.94 (2.74 – 12.86)
Maximum tumor diameter (mm) *	24 (5 – 78)	52 (18 – 100)	< 0.001	–	–
Tumor volume (ml) *	5.0 (0.1 – 148.0)	45.7 (2.8 – 188.9)	< 0.001	< 0.001	–

### 3.3 臨床症状の発現を予測するための閾値

有症状群では、運動障害 (37 例)、てんかん (18 例)、歩行障害 (7 例)、視力・視野障害 (7 例)、認知機能低下 (6 例)、失語 (4 例)、頭痛 (2 例)、感覚障害 (1 例)、皮下腫瘍 (1 例) を認めた。ROC 曲線から、症状発現の有無を予測するための閾値腫瘍体積は 21.1 mL であり、感度 0.843、特異度 0.880、曲線下面積 (AUC) 0.919 (図 2B、95%CI : 0.887~0.951) であった。さらに、最大腫瘍径 40 mm の閾値も、どの患者が症候性になるかを予測するための信頼できるマーカーであると考えられ、感度 0.819、特異度 0.840、AUC 0.893 (95% CI : 0.856~0.930) であった。有症状群のうち 13 名については、初診時に無症状であった時の MRI DICOM データを入手した。腫瘍体積 21.1 mL と腫瘍最大径 40 mm の閾値は、7 例 (54%) で症状の発現を正しく予測した。

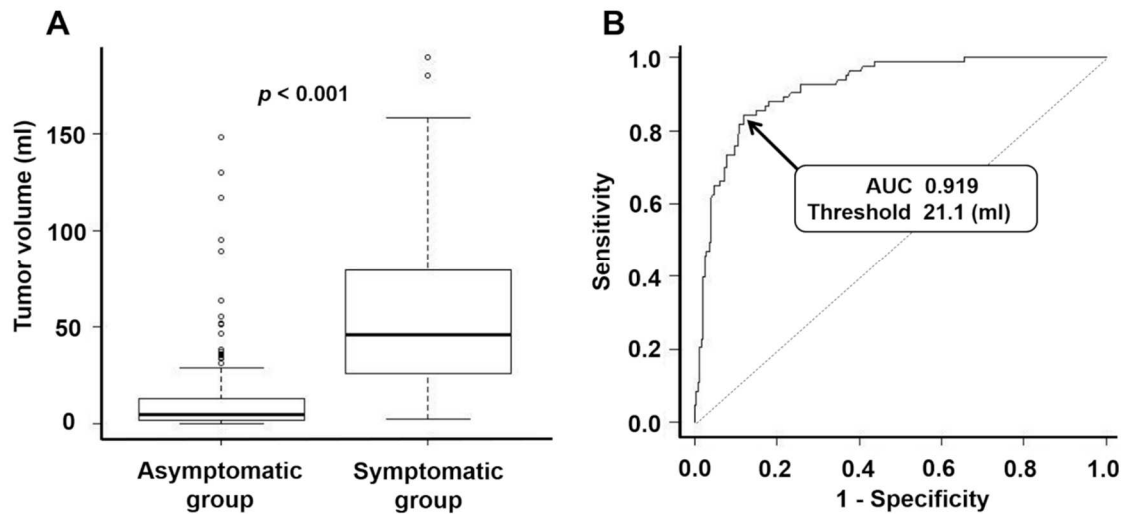


図 2 A) 無症状群と有症状群の腫瘍体積を表す箱ひげ図

B) 腫瘍体積からみた症候性を予測する ROC 曲線

#### 4.考察

本研究では、患者の症状進行の予測に、腫瘍体積と最大腫瘍径について閾値を決定したが、腫瘍体積の方がより正確な閾値であった。これは、最大腫瘍径と腫瘍体積は高い相関がある<sup>10)</sup>ものの、腫瘍は必ずしも最大径の方向に成長するとは限らないためであると考えられる。日常臨床において、最大腫瘍径は最も便利な指標の一つであることは間違いないが、本研究の結果からは、腫瘍体積を測定する簡便な方法の開発と普及が求められる。

複数のメタ解析<sup>11,12)</sup>において、T2WI における高信号は腫瘍増大と相関し、腫瘍周囲浮腫は症状進行と相関する唯一の画像指標であるが、このことは本研究でも確認された。未治療の髄膜腫のフォローアップは T2WI でも十分である可能性があるため<sup>13)</sup>、造影 T1WI を必要としない放射線学的指標の重要性が増していると考えられる。

本研究のリミテーションとして、まず単位人口あたりの MRI の数が世界で最も多い日本<sup>14)</sup>において実施された研究であることが挙げられる。他国よりも小型で無症状の髄膜腫が多く含まれる可能性があり、このことが症候化を予測するための腫瘍体積および最大腫瘍径の閾値を低下させたと考えられる。また、体積測定における誤差が生じている可能性もある。体積測定は、特に小さな腫瘍では不正確な場合があり<sup>15)</sup>、手動によるセグメンテーションは一貫性がない場合がある<sup>16)</sup>。

#### 5.結語

本研究で、円蓋部、傍矢状洞、大脳鎌髄膜腫患者における臨床症状を予測する因子を特定し、これらの患者における症状進行を予測するための腫瘍体積閾値を決定した。これらの結果は、無症状だが増大する髄膜腫がいつ臨床症状を発症するかを臨床医が予測するのに

役立ち、予後予測アルゴリズムの構築の一助となると考えられる。

## 6.文献

- 1) Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl):iv1-iv96
- 2) Islim AI, Kolamunnage-Dona R, Mohan M, Moon RDC, Crofton A, Haylock BJ, Rathi N, Brodbelt AR, Mills SJ, Jenkinson MD. A prognostic model to personalize monitoring regimes for patients with incidental asymptomatic meningiomas. *Neuro Oncol.* 2020;22(2):278-289.
- 3) Kauke M, Safi AF, Stavrinou P, Krischek B, Goldbrunner R, Timmer M. Does Meningioma Volume Correlate With Clinical Disease Manifestation Irrespective of Histopathologic Tumor Grade? *J Craniofac Surg.* 2019;30(8):e799-e802.
- 4) Kim KH, Kang SJ, Choi JW, Kong DS, Seol HJ, Nam DH, Lee JI. Clinical and radiological outcomes of proactive Gamma Knife surgery for asymptomatic meningiomas compared with the natural course without intervention. *J Neurosurg.* 2019;130(5):1740-1749.
- 5) Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(4):337.
- 6) Maiuri F, Mariniello G, Guadagno E, Barbato M, Corvino S, Del Basso De Caro M. WHO grade, proliferation index, and progesterone receptor expression are different according to the location of meningioma. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161(12):2553-2561.
- 7) Sun C, Dou Z, Wu J, Jiang B, Iranmanesh Y, Yu X, Li J, Zhou H, Zhong C, Peng Y, et al. The Preferred Locations of Meningioma According to Different Biological Characteristics Based on Voxel-Wise Analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1412.
- 8) Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Morii E, Kishima H, Maruno M, Kato A, et al. Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg.* 2012;116(3):574-580.
- 9) Zeidman LA, Ankenbrandt WJ, Du H, Paleologos N, Vick NA. Growth rate of non-operated meningiomas. *J Neurol.* 2008;255(6):891-895.
- 10) Ishi Y, Terasaka S, Yamaguchi S, Yoshida M, Endo S, Kobayashi H, Houkin K. Reliability of the Size Evaluation Method for Meningiomas: Maximum Diameter, ABC/2 Formula, and Planimetry Method. *World Neurosurg.* 2016;94:80-88.
- 11) Nakasu S, Nakasu Y. Natural history of meningiomas: Review with meta-analyses. *Neurol Med Chir.* 2020;60(3):109-120.
- 12) Sughrue ME, Rutkowski MJ, Aranda D, Barani IJ, McDermott MW, Parsa AT. Treatment decision making based on the published natural history and growth rate of small meningiomas. *J Neurosurg.* 2010;113(5):1036-1042.

13) Boto J, Guatta R, Fitsiori A, Hofmeister J, Meling TR, Vargas MI. Is Contrast Medium Really Needed for Follow-up MRI of Untreated Intracranial Meningiomas? *Am J Neuroradiol.* 2021;42(8):1421-1428.

14) Matsumoto M, Koike S, Kashima S, Awai K. Geographic distribution of CT, MRI and PET devices in Japan: A longitudinal analysis based on national census data. *PLoS One* 2015;10(5):e0126036.

15) Pan HC, Cheng FC, Sun MH, Chen CCC, Sheehan J. Prediction of volumetric data errors in patients treated with Gamma Knife radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007;85(4):184-191.

16) Mazzara GP, Velthuizen RP, Pearlman JL, Greenberg HM, Wagner H. Brain tumor target volume determination for radiation treatment planning through automated MRI segmentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(1):300-312.

## 7.成果発表

### 雑誌論文

・ Yamada S, Kijima N, Nakagawa T, Hirayama R, Kinoshita M, Kagawa N, Kishima H. How Much Tumor Volume Is Responsible for Development of Clinical Symptoms in Patients With Convexity, Parasagittal, and Falx Meningiomas? *Front Neurol.*2021;12:1-8.

### 学会発表

・ 山田修平, 木嶋教行, 中川智義, 平山龍一, 木下学, 香川尚己, 貴島晴彦. 円蓋部/傍矢状洞/大脳鎌髄膜腫が症候化する体積は？ 第 31 回日本脳ドック学会総会. 大磯プリンスホテル. 2022.

・ 山田修平, 木嶋教行, 中川智義, 平山龍一, 木下学, 香川尚己, 貴島晴彦. 円蓋部/傍矢状洞/大脳鎌髄膜腫が症候化する体積はどれくらいか？ 第 81 回日本脳神経外科学会学術総会. パシフィコ横浜. 2022.