

Genomic analysis of non-*NF2* meningiomas reveals mutations in *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, and *SMO*

Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, Yin J, Cotney J, Özdoğan K, Avşar T, Li J, Murray PB, Henegariu O, Yilmaz S, Günel JM, Carrión-Grant G, Yilmaz B, Grady C, Tanrikulu B, Bakircioğlu M, Kaymakçalan H, Caglayan AO, Sencar L, et al

Science 339 : 1077-1080, 2013

本研究では、最も高頻度な脳腫瘍である髄膜腫 300 症例の遺伝子解析を行い、*NF2* 遺伝子 (merlin) 変異を伴わない髄膜腫において、*TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO* の 4 つの遺伝子変異が認められることを明らかにした。まず、50 例の髄膜腫 (grade1 : 39 例, grade2 : 11 例) において exome 解析 (exon 全体の配列解析) を行い、正常 DNA と比較した。タンパク構造が変化する遺伝子変異は平均 7.2 個 (1~15 個) みつかったが、複数の腫瘍で認められた遺伝子変異が、

NF2 変異や 22q 欠失以外に 4 つ見いだされた。続いて 250 例の髄膜腫において、*NF2*, *TRAF7*, *KLF4*, *AKT1*, *SMO* の 5 つの遺伝子解析、22q 欠失を解析した。合計 300 例において、79% で上記いずれかの異常がみられた。22q 欠失は約半数、*NF2* 変異は 36% でみられ、両者は強い関連を示した (以後、*NF2*/22q loss と表記し、それらの変異がないものを non-*NF2* と表記する)。 *TRAF7* 変異は 1/4 近くでみられ、すべて *NF2* 変異がない髄膜腫であった。 *KLF4* 変異は 10% でみられ、すべて *TRAF4* 変異とともに存在し、*NF2* 変異とは共存しなかった。 *AKT1* 変異は 13% でみられ、その 2/3 が *TRAF7* 変異とともに認められ、 *KLF4* 変異や *NF2* 変異とは共存しなかった。 *SMO* 変異は 3.6% でみられた。 *NF2*/22q loss 髄膜腫は染色体が不安定で、悪性度が高い傾向にあった。 non-*NF2* 髄膜腫は、逆に染色体が安定して悪性度が低く、前頭蓋底、中頭蓋窩の正中近くに発生することが多かった。

【コメント】悪性腫瘍の exome 解析は近年よく行われているが、髄膜腫での結果が報告された。現在は病理診断による悪性度分類を行っているが、今後はこれらの遺伝子変異の有無で診断し、治療法を選択する時代になると思われる。また、前頭蓋底髄膜腫は悪性度が低いという結果は、手術の困難な前頭蓋底髄膜腫の手術を行うべきか否かの判断にも今後影響すると考えられる。

(千葉泰良 大阪大学脳神経外科)

Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms : a systematic review and meta-analysis

Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, Shi X, Tang Y, Peng Y

Stroke 44 : 29-37, 2013

脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (SAH) を対象とし、clipping と coiling を比較した meta-analysis である。

1999 年 1 月から 2012 年 7 月までに掲載された論文から、1) clipping と coiling を比較した RCT もしくは比較試験であること、2) CT もしくは腰椎穿刺で確認された発症 28 日以内の脳動脈瘤破裂による SAH であること、3) 死亡率や合併症発症率についての明確な記載があること、を基準に 27 論文 11,568 症例を抽出し、死亡率をはじめとした各種データを比較している。

その結果、coiling が勝る点として、① 1 年目と 5 年目の

いずれにおいても転帰不良例 (mRS : 3~6 もしくは GOS : 2~3) が少ないこと (各々 $p < 0.00001$, $p = 0.03$)、②特に発症時 grade のよい症例において clipping 群よりも転帰不良例が少ないこと ($p < 0.0001$)、③脳血管攣縮が少ないこと ($p = 0.02$)、が明らかになった。逆に、clipping が勝る点として、①初期治療直後と慢性期のいずれにおいても再出血率が低かったこと (各々 $p = 0.001$, $p = 0.004$)、②脳血管造影にて完全閉塞達成率が高かったこと ($p < 0.00001$)、が明らかとなった。

1 年後の死亡率、重症例における転帰不良率、虚血性合併症、シャント依存性水頭症発症率については両群間に差は認められなかった。手技に関連した合併症率でも有意差を認めなかったが、各手技において合併症の質が異なるため、確率だけでは一概に論じることができないと思われる。

【コメント】結論として、①総じて (特に発症時 grade のよい症例で) coiling で転帰がよいこと、②coiling では短期的にも長期的にも再出血率が高いこと、③clipping のほうが脳血管攣縮のリスクが高いこと、が明らかになった。しかし、ISAT や BRAT など、デザインの異なる研究を統合して解析していることに違和感をおぼえるとともに、meta-analysis の困難さも認識できる論文であった。

(中村 元 大阪大学脳神経外科)