

今月の症例

覚醒下手術を用いて摘出した機能領域近傍グリオーマの2例

小川 隆弘^{*1,2}, 高橋 義信¹, 山中 巧¹, 天谷 文昌³
佐和 貞治³, 酒井 晃二⁴, 山田 恵⁴, 上野 大介⁵
阿部 能成⁵, 近藤 正樹⁶, 水野 敏樹⁶, 橋本 直哉¹

¹京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学

²市立福知山市民病院脳神経外科

³京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学

⁴京都府立医科大学大学院医学研究科放射線診断治療学

⁵京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

⁶京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

Two Cases of Glioma in Eloquent Area Treated with Awake Surgery

Takahiro Ogawa^{1,2}, Yoshinobu Takahashi¹, Takumi Yamanaka¹, Fumimasa Amaya³,
Teiji Sawa³, Koji Sakai⁴, Kei Yamada⁴, Daisuke Ueno⁵,
Yoshinari Abe⁵, Masaki Kondo⁶, Toshiki Mizuno⁶ and Naoya Hashimoto¹

¹Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

²Department of Neurosurgery, Fukuchiyama City Hospital

³Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

⁴Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

⁵Department of Psychiatry, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

⁶Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

覚醒下に開頭腫瘍摘出術を施行した機能領域 (Eloquent領域) 近傍のグリオーマの2症例を報告する。症例1はてんかん発作で発症した29歳, 男性で, CTおよびMRIで左上中前頭回に石灰化を伴う腫瘍性病変を認めた。腫瘍は言語機能領域に近接していたため覚醒下手術にて言語機能をモニタリングしつつ腫瘍を摘出した。症例2はてんかん発作で発症した53歳, 男性で, MRIで左側頭葉内側から島回に拡がる腫瘍性病変を認め, 言語機能領域に近接していたため覚醒下に摘出した。2症例とも新たな神経脱落症状を来さず, 安全かつ必要十分に腫瘍を摘出した。覚醒下手術は, Eloquent領域に浸潤・近接する腫瘍摘出において, 摘出範囲の同定に有用であると考えられた。

キーワード: 覚醒下手術, Eloquent領域, Wadaテスト, グリオーマ, fMRI.

平成30年6月21日受付 平成30年7月17日受理

*連絡先 小川隆弘 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
taogawa@koto.kpu-m.ac.jp

Abstract

We report two cases of awake craniotomy for glioma close to eloquent areas. The first case involved a 29-year-old male who had experienced an epileptic attack. CT and MRI revealed a tumor with calcification in the left superior and middle frontal gyri. Because the tumor was in close proximity to the language function area, we resected the tumor with the patient in a conscious state while monitoring his language function. In the second case involving a 53-year-old male with convulsive seizures. MRI revealed a left temporal lobe-insular cortex tumor. Because the tumor was close to the language function area, the tumor was resected while the patient was awake. In both cases, awake craniotomy was appropriate, and maximal tumor resection without neurological deficits was safely achieved. Awake craniotomy facilitated identification of the resection range during the tumor resection that was close to infiltrated eloquent areas.

Key Words: Awake surgery, Eloquent area, Wada test, Glioma, fMRI.

はじめに

グリオーマの治療では、腫瘍摘出度と生存期間は強く相関し、最大限の摘出を企図するが^{1,3)}、積極的に腫瘍を切除すれば、グリオーマ細胞が浸潤している周囲の正常脳組織の損傷が危惧される。脳機能 (eloquent) 領域、特に言語機能領域に腫瘍が隣接する場合には、術中に機能温存を確認する確立された唯一の方法が覚醒下手術である⁴⁾。安全で最大限の腫瘍摘出を目指すために覚醒下手術が果たす役割は大きい。当院においても2017年より覚醒下手術を開始したため、ここにeloquent領域近傍のグリオーマの2手術例を報告する。

優位半球に存在する腫瘍において覚醒下手術が行われることが多く⁵⁾、術前に優位半球を決定するためにWadaテストが行われる。これは、脳血管造影検査の手法でカテーテルを左または右内頸動脈まで進め、静脈麻酔薬のプロポフォールを投与し、同側の脳半球を一時的に鎮静することによって、言語や運動機能の局在を確認する方法である⁶⁾。カテーテル検査であるため侵襲はあるが、確実性が高いとされている⁵⁾。近年ではより低侵襲であるfunctional MRI (fMRI) の臨床応用が進み^{7,9)}、本テストの代替法として優位半球同定のためのfMRI検査法が用いられる。低侵襲であるが、患者の協力など検査の確実性が求められる。実際の覚醒下手術で

は麻酔科の医師に依頼して、開頭前に導入された全身麻酔から患者さんを覚醒させ、大脳皮質を電気刺激しつつ、刺激した部位の神経機能を確認しながら適切な切除範囲を決定することになる。

症 例

症例 1

28歳男性。てんかん発作にて発症し、頭部CTにおいて石灰化を伴う左前頭葉腫瘍を指摘された (Fig.1-A)。意識は清明で、明らかな神経学的脱落所見は認めなかった。頭部MRIではFLAIR画像で、左上前頭回～中前頭回内側に長径5.5cmの高信号域を認め、グリオーマが疑われた (Fig.1-B)。元々は左利きであったが、幼少期に右利きに矯正された経緯があり、エジンバラ利き手指数は43点であった。言語優位半球同定のためのfMRI検査法では語想起発話条件における脳賦活から無意味語発話課題条件における脳賦活をサブトラクションしたところ左大脳半球が優位に賦活されており、左側が優位半球と考えられた¹⁰⁾。Wadaテストでは、右内頸動脈へのプロポフォール注入で、左上肢が落下した際に、視覚性呼称に関する質問で円滑さに欠ける回答があった。一方、左内頸動脈へのプロポフォール注入では右上肢の落下時に全失語を認め、本テストにおいてもほぼ全ての言語機能は左側で機能していると判断された。中前頭回の一部は

言語機能に関与することが報告されており¹¹⁾、本症例では腫瘍の一部が左中前頭回に存在していること、また優位半球が左側であることから、覚醒下頭蓋内腫瘍摘出術の適応と考えた。

全身麻酔の導入と維持にはレミフェンタニル(0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与)とプロポフォール

(TCI; target controlled infusion, 予測血中濃度 4.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$)で行い、レミフェンタニル(0.12-0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与)およびプロポフォール(TCI, 予測血中濃度 2.6-3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$)で全身麻酔を維持した。気道確保には抜管と再挿管が容易な声門上器具 LMA プロシールを使用した。

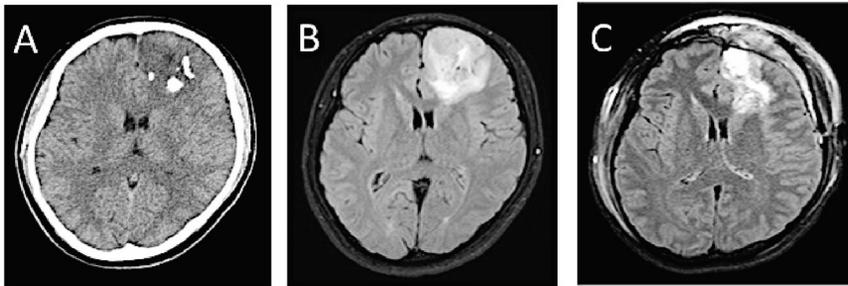


Fig.1 症例1の画像所見

- A：術前CT画像。左前頭葉の腫瘍内に石灰化所見を認める。
- B：術前のMRI FLAIR画像。左上中前頭回に腫瘍性病変を認める。
- C：術後のFLAIR画像。高信号域は概ね摘出されている。

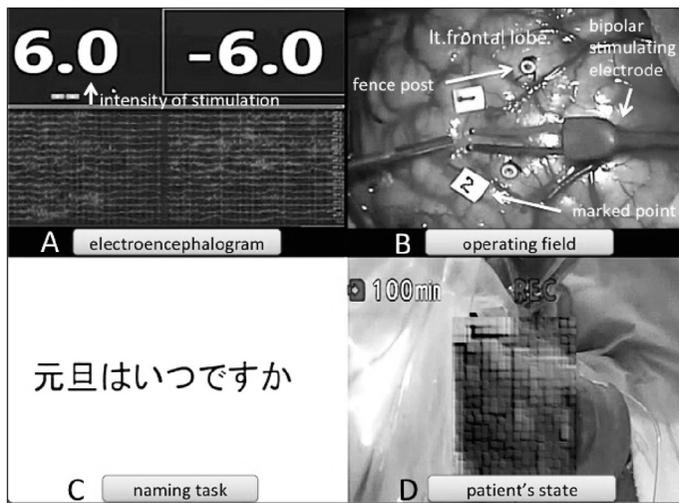


Fig.2 症例1における術中4分割モニター画像を示す。この装置は術野(刺激部位など)、患者の様子、言語タスク、脳波、ナビゲーション位置、心電図などをリアルタイムかつ同時に観察・記録できるよう独自に作成したシステムである。

- A：脳波。
- B：術野の顕微鏡画像(バイポーラ型刺激電極を用いた皮質マッピング、腫瘍と正常脳組織の境界に挿入したチューブ(fence post)を示す。)
- C：患者にかけているタスクの内容、D：患者の状況を示す。

0.375%レボブピバカインを使用して左右の眼窩上神経・左耳介側頭神経・左大後頭神経・左小後頭神経のブロックと、頭部3点固定器のピン刺入部に浸潤麻酔を行った。術中に局所麻酔の追加投与ができるようにピン固定部近傍には翼状針を留置した。手術を開始する際には、皮膚切開部に0.375%レボブピバカインで浸潤麻酔を行った。左前頭開頭後に硬膜を切開して前頭葉を露出、レミフェンタニルとプロポフォールの投与を中止した。自発呼吸を確認、十分な覚醒が得られたと判断したため、声門上器具LMAプロシールを抜去した。その後、バイポーラ型の脳刺激電極で病変部や病変境界部、一部周囲の大脳皮質への刺激を開始した。低電流(2mA)の刺激では、数唱・自由会話・聴覚性呼称で言語機能の異常(停止, 遅延, 構音の歪みなど)を認めなかった。刺激強度を段階的に上げ高電流(6mA)で刺激をおこなったが異常はみられないため、病変の全摘出が可能と判断した(Fig.2)。全身麻酔を再導入して声門上器具LMAプロシールを挿入、FLAIR高信号域の摘出を行った。弾性硬の腫瘍病変を一塊に摘出し、摘出腔の周囲で残存病変と考えられる比較的硬い

箇所の追加切除を行って手術を終了した。

術後経過は良好で神経脱落症状はなく退院した。Oligodendroglioma, *IDH* mutant and 1p/19q co-deleted, WHO grade 2と診断された。画像上で腫瘍は全摘出されており、現在、定期的なMRIによる経過観察を行っている(Fig.1-C)。

症例2

53歳男性。てんかん発作で発症し、画像精査で左側頭葉内側に腫瘍性病変を指摘された。意識は清明であったが、Mini Mental State Examination (MMSE) 29/30点、前頭葉機能検査(FAB; Frontal Assessment Battery) 17/18点とごく軽度の前頭葉機能の低下と運動性失語が疑われた。MRIでは、FLAIR画像で鉤回/海馬回/海馬傍回/紡錘状回/島回に高信号性変化を認め、グリオーマが疑われた(Fig.3)。利き手は右であり、エジンバラ利き手指数は93点であった。fMRI検査法では十分に語想起発話-無意味語発話課題に取り組むことができず優位半球の同定は困難であった。Wadaテストでは、右側へのプロポフォール注入後に、左上肢の拳上保持が不能となった際にも、質問に対する回答が円滑に得られた。一方、左側では右上肢の落

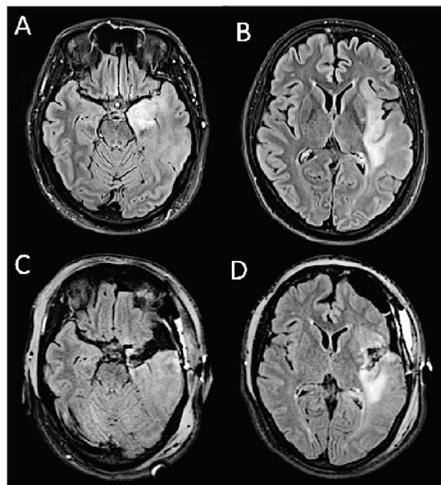


Fig.3 症例2のMRI画像

- A・B：術前のFLAIR画像。左側頭葉から島回にかけて高信号域の病変を認める。
C・D：術後のFLAIR画像。側頭葉内側と島回の腫瘍は摘出されている。

下時に全失語を認めたことから、左側が優位半球と診断し、本症例も優位半球である左側に腫瘍が存在するため覚醒下手術の適応と考えた。

全身麻酔の導入はレミフェンタニル (0.28 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与) とプロポフォール (TCI, 予測血中濃度 5.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で行い、声門上器具 LMA プロシールを挿入し、気道管理をおこなった。全身麻酔はレミフェンタニル (0.01-0.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続投与) およびプロポフォール (TCI, 予測血中濃度 2.5-3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で維持した。0.375% レボピバカインで左右の眼窩上神経・左耳介側頭神経・左大後頭神経・左小後頭神経のブロックと頭部3点固定器のピン刺入部に浸潤麻酔を行った。術中に局所麻酔薬の追加投与ができるようにピン固定部近傍には翼状針を留置した。皮膚切開部の浸潤麻酔後に左前頭側頭開頭を行った。最初に、安全に摘出できると考えられる側頭葉先端の離断とその周囲の病変を切除した。その後シルビウス裂を開放し、島皮質を展開後にレミフェンタニルとプロポフォールの

投与を中止して患者を覚醒させた。しかし、原因は不明であるが患者の覚醒が不良であったため数唱のタスクを一貫して行うことに難渋した。電極刺激による皮質マッピングも、タスクの遂行が一貫しておらず不確かであった。皮質マッピングに信頼性がないと判断し、島皮質の腫瘍の摘出は危険と判断して二期的な摘出を行うこととした。二回目の手術では、再度島回を露出したところで患者を覚醒させた。前回と同様に数唱を中心としたタスクを行った。刺激部位や刺激強度に依らず失語症状は認めなかったため、島回の摘出は可能と判断し、島皮質表面より約 2cm の深度まで腫瘍を摘出した (Fig.4)。

術前からの失語症状は術後一過性に悪化した。徐々に軽快し社会復帰が可能なレベルまで回復した。退院時の評価は、MMSE27/30点、FAB15/18点であった。術後、Anaplastic astrocytoma, IDH wildtype, WHO grade 3と診断された。テモゾロミド併用下での放射線治療を行った後、維持療法を行っている。

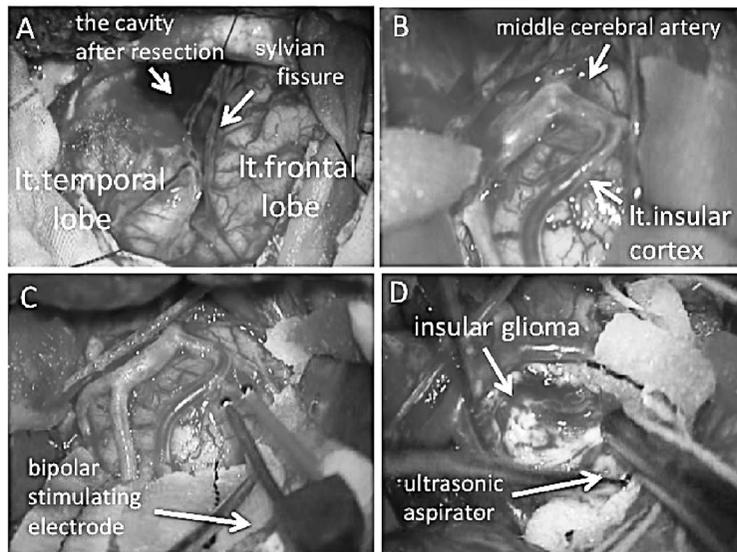


Fig.4 症例2の二回目の術中写真

- A : 一回目の手術で切除した側頭葉先端部と前頭葉・側頭葉・シルビウス裂を示す。
- B : シルビウス裂を開放し、露出した島皮質を示す。
- C : バイポーラ型刺激電極を用いた皮質マッピングを行っている。
- D : 島回部グリオーマの摘出時の所見を示す。

考 察

グリオーマの摘出術では、脳機能を温存させると共に摘出率を向上させる必要がある。覚醒下摘出術の最大の利点は、リアルタイムに脳機能を確認しそれを温存しながらの摘出が可能になることである。

覚醒下手術の適応の決定には、患者の神経機能を評価し、病変との関連を十分に検討する必要がある。言語機能関連領域の腫瘍の場合には優位半球の同定は必須であり¹²⁾、Wadaテストによる同定が標準法（ゴールドスタンダード）であり、我々はWadaテストとfMRI検査法を行っている⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾。Wadaテストは他の非侵襲的検査と比較して正確な判断が可能で⁵⁾、2004年にTakayamaらによって、それ以前に使用されたアマタールに代わり、プロポフォールを使用する方法が報告された⁶⁾。しかし、本テストにより恒久的な神経脱落症状をきたしたという報告もあり、より安全な検査方法の開発が望まれている¹⁵⁾。一方で、fMRI検査法は語想起発話-無意味語発話課題などの課題を行いながらMRI画像を撮像し、賦活されている脳の局在を同定する検査である。通常のMRI画像検査と同じ撮像機器を用いるが、異なる方法で撮像を行う。低侵襲に優位半球を同定する検査として使用されつつあるが、Wadaテストとの結果の整合性を検証することが必要である¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。症例2のように、言語課題が遂行できない場合は、fMRI検査法による同定が困難である場合もあり、今後の研究成果が期待される。

覚醒下手術における言語機能マッピングにおいては、時間が制約されるため、効率よく機能を同定することができるタスクを選択することが重要である。我々は、低電流刺激から徐々に高電流刺激に移行しながら、数唱・聴覚性呼称などのタスクと自由会話を行っているが、術中の刺激によるてんかん発作の予防とともに、患者の負担を軽減するため、症例ごとに適切なタスクの選択を行うことが望ましい。

症例1では、優位半球側の上前頭回から中前頭回に腫瘍は存在した。古典的な運動性言語中

枢は下前頭回のBroca野にあるとされるが、中前頭回の病変では覚醒下手術のマッピングで変換呼称の障害が見られたことから、効果的なコミュニケーションを行うには必須の部位とする報告もある¹⁸⁾。本症例では覚醒下手術によって中前頭回病変とその周囲にはそのような機能は存在しないことを確認でき、腫瘍を安全に摘出できたと考えている。

症例2の島回部グリオーマの手術は、運動機能や言語機能を損傷するリスクが高く、グリオーマ手術の中でも難度が高い手術とされている¹⁹⁾²⁰⁾。これまでも覚醒下手術で島回部グリオーマを安全かつ最大限に摘出できたという報告があり²¹⁾、本症例でもその有用性を示唆することができた。しかしながら、本症例では覚醒過程に長時間を要して最終的に十分な覚醒が得られず、二期の手術を余儀なくされた。覚醒下手術は、中等度以上の言語機能障害は原則として適応外といわれているが⁵⁾、本症例のように軽度の言語機能障害がある場合にも、言語障害が強く出る場合や覚醒が不良になることは想定しておく必要がある。

覚醒下モニタリングを含む手術では、覚醒中の神経学的評価に影響が出ないように半減期が短く、並行しておこなう運動誘発電位検査に影響を及ぼさない麻酔薬を選択する必要がある。今回は症例1、2ともに鎮痛薬としてレミフェンタニル、静脈麻酔薬としてプロポフォールを用いた。いずれも上記条件に合致し、覚醒下モニタリングを含む麻酔での使用が推奨される薬剤である。症例1では良好な覚醒が得られたが、症例2においてはタスクの施行に十分な覚醒が得られなかった。覚醒下手術では覚醒不良のため機能局在評価が困難になる報告もなされており²²⁾、患者の状態、麻酔薬の投与量や手術の進行など、さらに工夫を凝らす必要があると考えられた。

覚醒下手術においては、術前の検査から手術に至るまで十分に詳細を説明し、患者の理解と協力を得る必要がある。場合によりシミュレーションを行うことも必要である。症例を重ねて覚醒下手術の安全性、確実性をさらに向上させ

ることが重要であると考えられた。

結 語

Eloquent領域近傍に発生したグリオーマ症例

に対して、覚醒下手術を用いて安全に摘出可能であった2症例を報告した。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, Tihan T, Vandenberg S, McDermott MW, Berger MS. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1338-1345.
- 2) Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg* 2011; 115: 3-8.
- 3) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya R. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 2001; 95: 190-198.
- 4) Sanai N, Z Mirzadeh, MS Berger. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med* 2008; 358: 18-27.
- 5) Kayama T, Guidelines committee of the Japan awake surgery conference. The guidelines for awake craniotomy guidelines committee of the Japan awake surgery conference. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52: 119-141.
- 6) Takayama M, Miyamoto S, Ikeda A, Mikuni N, Takahashi JB, Usui K, Satow T, Yamamoto J, Matsushashi M, Matsumoto R, Nagamine T, Shibasaki H, Hashimoto N. Intracarotid propofol test for speech and memory dominance in man. *Neurology* 2004; 63: 510-515.
- 7) Menon RS, Ogawa S, Kim SG, Ellermann JM, Merkle H, Tank DW, Ugrubil K. Functional brain mapping using magnetic resonance imaging. Signal changes accompanying visual stimulation. *Invest Radiol* 1992; 27: 47-53.
- 8) Bauer PR, Reitsma JB, Houweling BM, Ferrier CH, Ramsey NF. Can fMRI safely replace the Wada test for preoperative assessment of language lateralisation? A meta-analysis and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 581-588.
- 9) Chlebus P, Mikl M, Brázdil M, Pazourková M, Krupa P, Rektor I. fMRI evaluation of hemispheric language dominance using various methods of laterality index calculation. *Exp Brain Res* 2007; 179: 365-374.
- 10) 丸山純人, 室井健三, 飯沼一浩. 対照課題に無意味語発話課題を用いた言語優位半球同定のためのfMRI検査法に関する研究. *高次脳機能研究* 2013; 33: 405-413.
- 11) Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Thompson CK, Weintraub S, Mesulam MM. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2011; 31: 3344-3350.
- 12) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97-113.
- 13) Wada J, Rasmussen T. Rasmussen. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *J Neurosurg* 2007; 106: 1117-1133.
- 14) Huk WJ, Vieth J. [Functional imaging of the brain. Magnetoencephalography (MEG)]. *Radiologe* 1993; 33: 633-638.
- 15) Mikuni N, Takayama M, Satow T, Yamada S, Hayashi N, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miyamoto S, Hashimoto N. Evaluation of adverse effects in intracarotid propofol injection for Wada test. *Neurology* 2005; 65: 1813-1816.
- 16) Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Houghton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. *Neurology* 1996; 46: 978-984.
- 17) Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 1999; 52: 798-809.
- 18) Sierpowska J, Fernandez-Coello A, Gomez-Andres A, Camins À, Castañer S, Juncadella M, Gabarrós A, Rodriguez-Fornells A. Involvement of the middle frontal gyrus in language switching as revealed by elec-

- trical stimulation mapping and functional magnetic resonance imaging in bilingual brain tumor patients. *Cortex* 2018; 99: 78-92.
- 19) Sanai N, Polley MY, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg* 2010; 112: 1-9.
- 20) Duffau H. Surgery of Insular Gliomas. *Prog Neurol Surg* 2018; 30: 173-185.
- 21) Alimohamadi M, Shirani M, Shariat Moharari R, Pour-Rashidi A, Ketabchi M, Khajavi M, Arami M, Amirjamshidi A. Application of Awake Craniotomy and Intraoperative Brain Mapping for Surgical Resection of Insular Gliomas of the Dominant Hemisphere. *World Neurosurg* 2016; 92: 151-158.
- 22) 佐藤清貴, 川真田樹人, 長田 理, 川口昌彦, 森本康裕, 加藤正人, 坂部武史. awake craniotomy 麻酔管理の現状. *麻酔* 2008; 57: 492-496.

著者プロフィール



小川 隆弘 Takahiro Ogawa

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科脳神経機能再生外科学・医員
(現 市立福知山市民病院脳神経外科・医師)

略 歴：2007年3月 奈良県立医科大学卒業

2007年4月～2009年3月 京都第二赤十字病院初期研修医
 2009年4月～2009年6月 京都第二赤十字病院脳神経外科
 2009年7月～2010年3月 済生会滋賀県病院脳神経外科
 2010年4月～2010年12月 京都第二赤十字病院脳神経外科
 2011年1月～2011年9月 大阪大学医学部脳神経外科
 2011年10月～2012年11月 京都第二赤十字病院脳神経外科
 2012年12月～2013年1月 稚内禎心会病院脳神経外科
 2013年2月～2013年9月 京都第二赤十字病院脳神経外科
 2013年10月～2014年3月 公立南丹病院脳神経外科
 2014年4月～2016年3月 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科
 2016年4月～2018年3月 京都府立医科大学附属病院脳神経機能再生外科学

2018年4月～現職

専門分野：脳腫瘍，脳神経外科全般

最近興味のあること：脳神経外科手術の未来

主な業績：1. **Ogawa T**, Sawada N, Iwasaki M, Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, Narita Y, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Coffee and green tea consumption in relation to brain tumor risk in a Japanese population. *Int J Cancer*, **139**: 2714-2721, 2016.