

ニューロ・オンコロジー

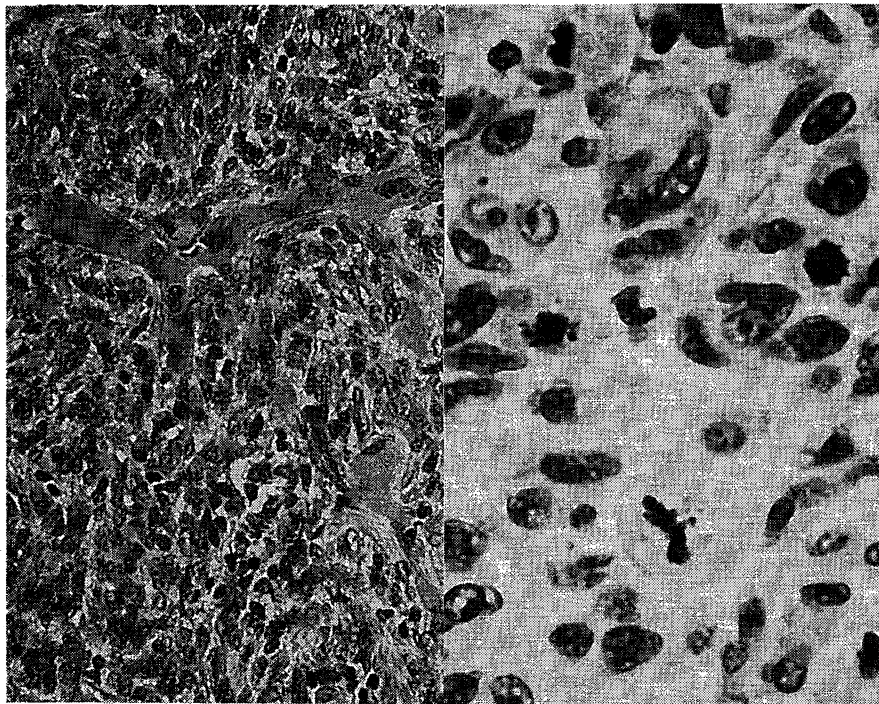
1992 Vo2. No. 2

第四回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

Abstracts of Neurooncology conference, Tokyo(1992) Vol. 2, No. 2

主題

“再発髄膜腫の診断と治療”



第四回 世話人 宮上光祐 (日本大学医学部脳神経外科)

日時 1992-12-12

場所 日本化薬 富士見本社会議室

第4回ニューロ・オンコロジーの会

第4回世話人：日本大学 医学部
脳神経外科 宮上 光祐
TEL 03-3293-1711
FAX 03-3293-9138

主題 再発髄膜腫の診断と治療

1. 日時：平成4年12月12日（土） 2：00pm～6：30pm

2. 場所：東京富士見ビル（九段下） 日本化薬2階会議室

住所：東京都千代田区富士見町1-11-2

TEL：03-3237-5111

3. プログラム

テーマ「再発髄膜腫の診断と治療」

I. 一般演題：14:00～16:00

座長 宮上 光祐

- 1) 短期間に再発浸潤を呈した angiomatous な anaplastic meningioma の一例
昭和大学 泉山仁、林宗貴、国井紀彦、阿部琢巳、岩田隆信、松本清
 - 2) 再発を繰り返し治療に苦慮した髄膜腫の3例
日本大学 宮城敦、木戸悟郎、宮上光祐、坪川孝志
 - 3) 再発髄膜腫の臨床像
国立がんセンター 小山博史、田中克之、永根基雄、洪井壮一郎、野村和弘
 - 4) 早期に再発、頭蓋外転移をきたした側頭骨hemangiopericytomaの一例
千葉大学 芹澤徹、尾崎裕昭、大里克信、魚住顕正、山浦晶
 - 5) Hemangiopericytomaの4例～その臨床、病理像と再発について～
東京医科大学 秋元治朗、斉藤公男、西岡宏、斉藤文男、伊東洋
- 座長 久保 長生
- 6) 再発髄膜腫の成長～CT上の腫瘍容積変化について～
君津中央病院 井内俊彦、須田純夫、塙勝博、烏谷博英、岡陽一、磯部勝見
 - 7) 髄膜腫における多発性、易再発性の背景因子－性ホルモン受容体および核DNAの分析－
東京慈恵会医科大学 赤地光司、安江正治、松本賢芳、中村紀夫、鎌田美乃里、大野典也
 - 8) 短期間に急速に増大した髄膜腫の3例－PCNA染色法を用いた増殖率の検討－
東京労災病院 工藤千秋、杉浦和朗
 - 9) 髄膜腫のPCNAを用いた免疫染色による腫瘍増殖能の検討：特に悪性、再発症例に注目して
順天堂大学 門田静明、施養姓、新田泰三、佐藤潔
 - 10) 髄膜腫の抗PCNA抗体をもちいた増殖能の検討
東京女子医科大学 田鹿安彦、久保長生、日山博文、遠山隆、高倉公朋

【Coffee Break】16：00～16：15

II. 特別講演：16：15～17：15

座長 宮上 光祐

「悪性髄膜腫瘍」

九州大学 脳神経外科 教授 福井 仁士 先生

III. 教育講演：17：15～18：15

座長 野村 和弘

「脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotaxic radiosurgery」

国立がんセンター放射線治療部 秋根 康之 先生

— 目 次 —

巻頭言 世話人 日本大学医学部脳神経外科 宮上光祐

特別講演—悪性髄膜腫瘍

九州大学医学部脳神経外科 教授 福井仁士

教育講演—脳腫瘍に対するLineacを用いたstereotactic radiosurgery

国立がんセンター 放射線治療部 秋根康之

一般演題

短期間に再発浸潤を呈したangiomatous なanaplastic meningioma の一例

昭和大学脳神経外科・泉山仁、林宗貫、国井紀彦、岩田隆信、松本清

再発を繰り返し治療に苦慮した髄膜腫の3例

日本大学脳神経外科・宮城敦、木戸悟郎、宮上光祐、坪川孝志

再発髄膜腫の臨床像

国立がんセンター脳神経外科・小山博、田中克之、永根基雄、

渋谷壮一郎、野村和弘

早期に再発頭蓋外転移をきたした側頭骨hemangiopericytomaの一例

千葉大学脳神経外科・芹澤徹、尾崎裕昭、大里克信、魚住顕正、山浦晶

Hemangiopericytomaの4例—その臨床、病理像と再発について—

東京医大脳神経外科・秋元治朗、斎藤公男、西岡宏、斎藤文男、伊東洋

再発髄膜腫の成長—CT上の腫瘍容積変化について—

君津中央病院脳神経外科・井内俊彦、須田純夫、塙勝博、烏谷博英

岡陽一、磯部勝見

髄膜腫における多発性、易出血性の背景因子—性ホルモン受容体および

核DNA の分析— 東京慈恵会医科大学脳神経外科・赤地光司、

安江正治、松本賢芳、中村紀夫、鎌田美乃里、大野載り典也

短い期間に急速に増大した髄膜腫の3例—PCNA染色法を用いた

増殖率の検討—東京労災病院脳神経外科・工藤千秋、杉浦和朗

髄膜腫のPCNAを用いた免疫染色による腫瘍増殖能の検討

—特に悪性、再発症例に注目して—

順天堂大学脳神経外科・門田静明、施養姓、新田泰三、佐藤潔

髄膜腫の抗PCNA抗体を用いた増殖能の検討

東京女子医科大学脳神経外科・田鹿安彦、久保長生、日山博文

遠山隆、高倉公朋

編集後記 東京女子医科大学脳神経外科

久保長生

はじめに

本会は第1回が東京大学松谷雅生先生、第2回が東京女子医科大学久保長生先生、第3回が順天堂大学医学部佐藤潔先生のお世話で主としてグリオーマが取り上げられ、その診断、治療について具体的な症例を提示しながら病態と治療法、問題点などが検討されましたが、それぞれ有意義な会でありました。今回はグリオーマについて重要な課題である髄膜腫の再発の問題を取り上げました。髄膜腫は手術的にSimpson I の全摘出がなされても再発を起こす場合がある事が临床上経験されますが、再発の機序も不明な点が多く、再発後の具体的良い治療法もなく、さらに髄膜腫の悪性度についてもはっきりしたコンセンサスは得られていないのが現状のように思います。この様な難しいテーマであつたにもかかわらず一般演題として10題集まりました。腫瘍増殖能、病態に関する演題5題、再発を繰り返した髄膜腫の臨床像、治療経過からの検討が3題、hemangiopericytomaに関するもの2題でありましたが、活発な討論がなされ会員にとって日常臨床上大変参考になった事と思います。特別講演には九州大学福井仁士教授にご多忙にもかかわらず遠方よりきていただき悪性髄膜腫瘍という演題で診断、治療を含めわかりやすく示唆に富んだご講演をいただき極めて有益であったと思われました。さらに、国立がんセンター秋根康之先生には最近話題のLineac を用いたstereotactic radiosurgery についての教育講演をしていただき今後の脳腫瘍の治療の一助として大変参考になったと思います。

第4回の本会に12月のご多忙な時期にもかかわらず多数のご参加をいただきました。この様な勉強会をお世話させていただき、無事終了できたことに対し講師の先生方、ならびに会員の皆様のご協力に心から感謝申し上げます。今後の本会の益々の発展を祈りたいと思います。

1993年2月28日

第四回 世話人 宮上光祐 (日本大学医学部脳神経外科)

悪性髄膜腫 (Malignant meningioma)

九州大学脳神経外科

Department of Neurosurgery

Kyushu University Hospital

福井 仁士

Masashi Fukui

1) はじめに

悪性髄膜腫の定義は必ずしも一定していないが、著しく速い増殖を示し、再発を生じやすく、脳に浸潤したり、転移したりする arachnoidal cell origin の腫瘍を指すと考えられる。しかし、髄膜腫は骨や軟部組織に親和性があるため、これらの部位の浸潤があるからといって悪性とはいわない。悪性髄膜腫の頻度は多くないが、一旦手術で取り残すときわめて治癒困難な腫瘍である。従来髄膜腫の範疇に含まれていた meningeal hemangiopericytoma (hpc) は、再発・転移を生じやすく特殊な悪性髄膜腫と考えられてきたが、その組織由来が arachnoidal cell origin とは考えられなくなったために、1990年の WHO分類では髄膜腫の範疇から外されるようになった。しかし、臨床的には髄膜腫と類似しており、摘出後組織標本を作成するまで hpc と診断できないことが多く、ここでは悪性髄膜腫に含めて論ずる。

2) 髄膜腫の増殖能

星野ら(1)が開発した BrdU を用いた脳腫瘍の成長解析の手法は、髄膜腫の増殖能の解析にも多大の知見をもたらした。演者らもこの手法を取り入れて解析を行ってきたが(2、3)、髄膜腫 100 例の BrdU labelling index (LI) を供覧した。arachnoidal cell origin の髄膜腫は転移することが少ないため、増殖能が悪性度表現のよい指標となる。ほとんどの髄膜腫は LI が 1% 以下であり、この LI 値がいわゆる良性髄膜腫の増殖能を表わしていると考えられた。しかし、arachnoidal cell origin の髄膜腫の中には 13%、9%、6% などの高い LI を示すものがあり、それらの症例はそれぞれ著しく速い再発や転移を生じた(2、3)。hpc の検索症例は 4 例であったが、3 例は 2% 前後の LI であり、1 例は 1% を下回る値であった(4)。これらの LI は、通常髄膜腫の LI よりやや高めであるが、それぞれの臨床経過とよく相関していると考えられた。なお、放射線照射誘発と考えられる髄膜腫症例を 2 例検索したが(髄芽腫治療後 11 年と下垂体腺腫治療後 27 年)、いずれも LI は 0.1% 以下であった(4)。この両症例は、髄膜腫摘出後それぞれ 7 年と 6 年を経過しているが、再発はみられていない。放射線誘発髄膜腫は aggressive behavior を示すという論文があるが(5)、必ずしもそうでない症例があることが示された。

次に、同一症例で初発時と再発時の 2 回 BrdU 検索を行なった 4 症例の LI を示した(6)。いずれの症例も再発時の腫瘍の LI は前回手術時の腫瘍の LI より高くなっており、増殖能の進行が生じていることを示した。たとえば、脳室内髄膜腫の 1 例で初発腫瘍の LI は 2.3% であったが 2 年 10 ヶ月後の再発腫瘍の LI は 6.2% になっていた。この患者はその後腫瘍の脳室内播種を生じて死亡した。髄膜腫の再発時における増殖能の亢進の現象は、今後 genetic な立場から追及されなければならない。

PDGF は腫瘍成長因子の一つとして知られているが、6 例の髄膜腫で BrdU LI と PDGF の含量を測定した(7)。PDGF の含量が高くなるにしたがって LI も高くなる

傾向がみられたが、PDGFの含量が低くても LI が高い例があり、髄膜腫の増殖に関与する成長因子として他の成長因子も働いていることが推定された。今後、腫瘍の遺伝子変異や成長因子の研究が治療にも関係して重要になってくると考えられる。

3) 悪性髄膜腫の治療について

arachnoidal cell origin の悪性腫瘍は、手術以外の各種治療法に極めて抵抗性である。短期間に切除と再発を繰り返し、最終的に頭蓋外転移を生じて死亡した症例を供覧した。この症例では放射線照射、carboplatin と VP16 の外頸動脈持続注入、cisplatin の静注、neocarcinostatin誘導体の静注、gamma interferonの局注などを行なったが、見るべき効果はなかった。悪性髄膜腫に対しては、できるだけ根治的な切除を行なう以外有効な治療法がないのが現状である。可能性のある髄膜腫の補助療法として、髄膜腫は dopamine receptor (8) や progesterone receptor (9) を持っているものがあるので、これを target にする方法も試みられているが、有効であるとは言い難い。

4) Hemangiopericytoma(hpc) について

hpc の光顕的所見、電顕的所見についてふれ、arachnoidal cell origin の腫瘍との鑑別が難しいことがあるが、抗 epithelial membrane antigen(EMA) 抗体による免疫組織学的染色が有用であることを述べた(10)。EMA は arachnoidal cell originの腫瘍で良性、悪性を問わず陽性となるが、hpc では陰性であることを示した。つぎに再発、転移を生じた2症例を示した(11)(12)。いずれも再発または転移腫瘍が放射線感受性を示した例であり、1例は初回腫瘍摘除から28年以上転移腫瘍を有しながら治療により生存した症例である。hpc は放射線感受性があり照射により著明に縮小するが、通常の照射線量では根治しない。1例で照射後経過観察した症例を示した。この症例は小脳橋角部の再発腫瘍で、60 Gyの照射で照射中から縮小し、照射後11ヵ月で最小となりその後2年間ほど同じサイズを維持したが、再び増大したので摘出した。meningothelial tumor ではこのような明らかな効果は見られない。このように、hpc の治療には術前または術後に放射線照射を組み合わせるのが有用である。hpc という診断が明らかで腫瘍の摘出が困難な場合、術前照射を行なって良い。術前照射としては30 Gy 程度でよく、照射後1ヵ月位の期間をおいて手術を行なう。最後に九大病院で経験した hpcの症例のまとめを示した(10)。

5) むすび

悪性髄膜腫は悪性グリオーマ同様にきわめて治療困難な腫瘍である。今後、有効な補助療法を開発することが望まれるが、そのためには遺伝子学的、分子生物学的な研究により突破口を見出すことが期待される。

関連文献

- 1。 Nagashima T, DeArmond SJ, Mirovic J, Hoshino T: Immunocytochemical demonstration of S-phase cells by anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody in human brain tumor tissues. *Acta Neuropathol (Berl)* 67:155-159, 1985
- 2。 Fukui M, Iwaki T, Sawa H., Inoue T, Takeshita I, Kitamura K: Proliferative activity of meningiomas as evaluated by bromodeoxyuridine uptake examination. *Acta Neurochir* 81:135-141, 1986
- 3。 Iwaki T, Takeshita I, Fukui M, Kitamura K: Cell kinetics of the malignant evolution of meningotheial meningioma. *Acta Neuropathol* 74:234-247, 1987
- 4。 Tashima T, Fukui M, Nishio S, Fujii K, Iwaki T: Radiation-induced meningiomas and their proliferative activity. Cytokinetic study using bromodeoxyuridine. *Acta Neurochir* 102:69-72, 1990
- 5。 Rubinstein AB, Shalit MN, Cohen ML et al.: Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. *J Neurosurg* 61:966-971, 1984
- 6。 田島孝俊、福井仁士、竹下岩男、岩城徹、金子陽一：再発髄膜腫の臨床病理学的研究－抗モノクローナル抗体を用いた腫瘍成長解析－。脳腫瘍病理 7:63-66, 1990
- 7。 Nakamura T, Takeshita I, Fukui M: PDGF-related proteins in human brain tumors. in: *Biological aspects of brain tumors*, pp 229-234, (K. Tabuchi ed.) Tokyo, Springer Verlag, 1991
- 8。 Schrell UMH, Nomikos P, Fahlbusch R: Presence of dopamine D2 receptors in human cerebral meningioma tissue. *J Neurosurg* 77:288-294, 1992
- 9。 Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA, Lucci L, Stevenson LL: Treatment of unresectable meningiomas with antiprogestosterone agent mifepristone. *J Neurosurg* 74:861-866, 1991
- 10。 Iwaki T, Fukui M, Takeshita I, Tsuneyoshi M, Tateishi J.: Hemangiopericytoma of the meninges: a clinicopathologic and immunohistochemical study. *Clin Neuropathol* 7:93-99, 1988
- 11。 Fukui M, Shima F, Abe M, Tsukamoto Y, Hayabuchi N, Numaguchi Y, Kitamura K: Recurrent intracranial meningioma with metastasis in the skull. A case report. *Neurol Med Chir* wo:107-111, 1980
- 12。 Fukui M, Kitamura K, Ohgami S, Takaki T, Kinoshita K, Watanabe K: Radiosensitivity of meningioma- Analysis of five cases of highly vascular meningioma treated by preoperative irradiation. *Acta Neurochir* 36:47-60, 1977

脳腫瘍にたいするリニアックを用いたstereotaxic radiosurgery

国立がんセンター中央病院外来部

秋根康之

頭部の小さな病変を対象にライナックを用いて正確に放射線を集中的に照射する方法を開発した。この方法の原理は、患者が寝ている治療台の方向を変えることにx線源の回転運動を組み合わせ、患者の体内に含まれる複数面上で線源を動かしながら照射を行うことによって、放射線を多数の点から一点に向けて集中するものである。照射野の形成にはライナックに付属するコリメターを用い照射筒等の付属器は用いなかったが、得られた線量分布はガンマユニットのものと同程度であった。患者の固定には熱可塑性の合成樹脂を用いた。まず、歯型を取り、これを顔に密着したマスクと一体とした。患者を照射の際に簡単容易に固定できるので、悪性腫瘍の照射の際に有利である多数回に分割した照射が行えた。1991年7月から1992年6月までに従来は放射線治療が困難であった症例を中心に14例の患者を治療した。その内訳は原発性脳腫瘍3、転移性脳腫瘍5、髄膜腫1、下垂体腫瘍1、上咽頭腫瘍3、上顎腫瘍1であった。14例中8例は再発例で、このうち6例は照射後の再発例である。他の6例中、一例は下垂体腺腫で、他の1例は悪性黒色腫の転移で、残りの4例には通常の照射に追加してこの方法で照射した。線量は最高値の80%を基準として、1日6Gy、1週3回を標準とした。総線量は髄膜腫、胚芽腫の各々36Gy、下垂体腺腫の30Gyを除くと、この方法で照射した線量と通常の方法で照射した線量の合計は66Gyから108Gyに亘り、中間値は90Gyであった。照射中またはその後急性、亜急性の放射線障害は認めなかった。14例中3例が1992年11月現在死亡している。3例とも局所の腫瘍の進展は認めていない。他の11例は生存し、局所は制御されている。経過観察の期間は4月から15月にわたるが、これまで放射線障害と確定できたものは無い。この方法は簡便で信頼性が高く有効な方法であると結論し、適当な照射線量、分割法などを求める研究を継続している。

短期間に再発浸潤を繰返した angiomatousなanaplastic meningiomaの1例

昭和大学医学部脳神経外科

泉山 仁、 林 宗貴、 国井紀彦、 阿部琢巳、 岩田隆信、 松本 清

神経膠腫に次ぐ発生頻度を示す髄膜腫は、多くは良性腫瘍の範疇に分類されているが、中には組織学的に悪性像を示すものや臨床的に再発もしくは再増大を示すものがしばしば見られる。今回我々は、組織学的にも生物学的にも悪性度の高いanaplastic meningiomaの1例を経験したので、その全経過をMRI及び組織像を中心に呈示する。

<症例>

71才男性。個人タクシー運転手。平成元年10月上旬から急速進行するdementiaとRt-hemiparesisにて発症。同年11月中旬に当院内科受診し、CT後当科へ紹介入院となった。既往歴、家族歴特記すべきことなし。入院時意識レベルI-3/JCS, E₄V₄M₆/GCS。長谷川式簡易知能スケール12/30。Rt-motor weakness(+). U/E:4/5, L/E:4/5.

当院初診時のplain CTでは、左大脳半球内に著明なedemaとmass effectがみられ、sylvian fissureの部分に被膜様のhigh densityが認められた。enhanced CTでは、左pterionからparietalにかけて辺縁不整で内部が均一にenhanceされ、meningiomaにしてはunusualな非常にmass effectの強いtumorが認められた。MRIのT₁Gd-DTPAでは、内部にinhomogenousなlow signal intensityを残しながら著明にenhanceされる特異的な所見を示し、またtumor内側のsylvian fissureにも離れているように同一性状のnoduleがみられていた。meningiomaとしてもmalignantなものが疑われ、metastasisも否定できなかった。血管撮影上はfrontal meningeal A.及びmiddle meningeal A.をmain feederとするtumor stainが見られた。平成元年11月下旬に摘出術施行。Simpson Grade2。H. E. 弱拡大標本上はhypercellularityなtumorで典型的なwhole formationもみられないが、一部necrosisが認められた。強拡大像では、全体にangiomatousな所見が認められ、さらにhypercellularityで、核内封入体が見られている。mitosisがしばしばみられ核の大小不同も認められ、細胞異型は相当強かった。また一部oligo様なclear cell typeの様な細胞もみられていた。また、一見papillary様の所見も認められていた。以上よりanaplastic meningiomaと診断した。GFAPは、先ほどのoligo様なclear cell typeの様な細胞も含め全ての細胞が陰性であった。vimentinは一部陽性であった。その他NSE, S-100, EMAは全て陰性であった。その後radiationをlocalに約40Gy施行したが、本人の退院の希望が強く家族の理解力も乏しいため、radiationは全量施行せず、化学療法も予定したが施行せず平成2年3月退院した。治療の全経過は下記のごとくである。その後半年後のMRIで、左のpterionからtemporal regionにかけてtumorのrecurrenceかもしくは残存が疑われた。その後患者自身が通院を中止したためfollowできなかったが、平成3年1月に右のhemiparesisと

epilepsyで緊急入院し施行したMRIでは、multipleなmassが認められ2回目の手術を施行した。手術はSimpson Grade3.手術摘出標本上は、desmoplasticになって線維化が強くみられているが、血管周囲にtumor細胞の増殖が著しい像がみられ、mitosisも著明で、細胞異型度は初回ope時より増大していた。術後MRI上temporal baseおよびoccipitalにtumorの残存を認めるが、mass effectは軽快した。その後平成3年3月に退院して外来通院していたが、同年10月下旬右hemiparesisの再悪化とmotor aphasiaの出現で再入院した。MRI上は、multipleなrecurrenceが見られ、脳内浸潤も疑われた。平成3年11月上旬3回目の手術を施行した。Simpson Grade4.手術摘出標本上は、2回目の手術標本とほぼ同様の所見で、necrosisがやや増加し線維成分も増加し、血管周囲の細胞も増えていた。一部 vigzarreなgiant cellもみられ、glioblastomaのような奇怪な腫瘍細胞も混在していた。3回目の手術3週後肺炎及びsepsisにて永眠された。剖検を施行したが全身への転移所見は認められなかった。

<考察>

髄膜の腫瘍はWHOの新分類では、旧分類の9typeから14typeに変更になった。hemangioblastic や hemangiopericytic meningiomaが消え、microcystic, secretory等の7typeと、さらに悪性型との中間型に位置するatypical meningiomaが新たに加わった。一般的にはatypicalとanaplasticを一緒にしてmalignant meningiomaとよび、良性meningiomaと対比して分類する方法が簡便で判りやすいし、我々もこの意見を指示したい。異型性の基準としては、loss of organoid structure, high number of mitosis, hypercellularity, nuclear pleomorphism, low differentiation, necrosis, infiltrative growth and metastases, giant cell, papillary typeなどが挙げられる。ところが、このような組織学的な悪性度が必ずしも生物学的悪性度を反映せず、その逆もあり混乱がみられている。一般には組織学的所見をもって悪性とすることが多いようである。

最後に髄膜腫に対する放射線治療の適応として、亜全摘, 再発, 悪性髄膜腫などが挙げられるが、本症例を経験するにあたり、外科的切除のみによる治療に限界があると思われる悪性髄膜腫に対しては、放射線療法や化学療法は術後早期から積極的に試みるべきであると考えます。

<結語>

- 1) 全経過2年間に再発浸潤をを繰り返し、悪性化と全身状態の悪化をきたして死亡したanaplastic meningiomaの1例を報告した。
- 2) 本例のようなanaplastic meningiomaの治療は、手術的に腫瘍を摘出するのみならず、早期から積極的に放射線療法, 化学療法を試みるべきであると考えます。

<治療経過>

H.1		H.2										H.3													
11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
↑	↑		↑											↑										↑	Dead
OPE		Radiation 40Gy												OPE											OPE
(1)														(2)											(3)

再発を繰り返して治療に苦慮した髄膜腫の3例

日本大学 宮城 敦、木戸 悟郎、

宮上 光祐、坪川 孝志

Simpson gr.1あるいはSimpson gr.2で摘出術がおこなわれたのにもかかわらず、短期間に繰り返し再発をきたした3症例につき、その再発の特徴と、腫瘍増殖能の観点から検討を加えた。

[症例]

症例1は37歳男性で左sphenoidal wing外側に発生し、約5年6カ月の経過で4回の再発をきたした。初回時、腫瘍はSimpson gr.1で摘出され、その時の病理所見はmeningotheliomatous meningiomaであった。約3年後に同部位よりconvexityよりに第1回の再発をきたしSimpson gr.2で摘出した。この1年後に2回目の再発をきたし、中頭蓋底より発生し、これを骨の処理を含めてSimpson gr.1で摘出している。さらにその半年後に3回目の再発がおこり、中頭蓋底よりテント、convexityに多発性に腫瘍が認められたがこれらもSimpson gr.1で摘出された。しかし半年後、中頭蓋底に4回目の再発をきたし、Simpson gr.3の

摘出を施行した。病理像では初期より pleomorphism が目立ち、nucleolus も明瞭で、再発時 mitotic index は 5-11 及び AgNORs count は 2.64-2.96, PCNA-LI は 2.5-7.4 と高値を呈した。組織学的に 4 回目の再発より Atypical meningioma に悪性化した。necrosis は認められなかった。また腫瘍部より離れた硬膜断端の血管内に腫瘍塞栓像が認められ、再発の重要な factor と思われた。

症例 2 は 36 歳男性で 5 年 4 カ月の間に 5 回の再発を繰り返しており、初発時は左の Convexity の meningotheiomatic meningioma であり、Simpson gr.1 で摘出された。その時の組織像は比較的 cellularity が高く、focal necrosis が多く認められ mitotic index も 15 と高い。また PCNA-LI も 3.7 と高値であった。その 10 ヶ月と 18 カ月後に、摘出部近傍の parasagittal に再発し Simpson gr.2 で摘出した。mitotic index が 35-40 とさらに高くなり、pleomorphism も著名になり malignant mening

ioma に悪性化した。硬膜辺縁部の一部に腫瘍の硬膜への浸潤が認められている。第 3 回再発の 18 カ月後第 4 回の再発が Falx, parasagittal に認められ、Simpson gr.1 で摘出している。しかしその 1 年後に、摘出部近傍の Conv

exityよりに5回目の再発をきたし、Simpson gr.1で摘出され、現在経過をみている。第2回再発後の組織像は、広範なnecrosisが存在し、核のpleomorphismも著名で、mitosisも非常に多く、AgNORs countは2.72-3.01でPCNA-LIも3.2-4.7と高値をとっている。

症例3は47歳女性で、5年6カ月の経過中に3回の再発が認められており、parietal convexity部に初発し組織はmeningothelomatous meningiomaであった。Simpson gr.1で摘出され、組織は、focal necrosisが認められるもpleomorphismは軽微で、mitotic indexは10と比較的高く認められ、AgNORs countは2.67であった。3年後に同部位に第1回目の再発が起こり、Simpson gr.1で摘出術が行われ、その1年3カ月後に、2回目の再発が摘出部近傍のparasagittalに認められ、Simpson gr.2で摘出した。再発時の組織像は広範なnecrosisとpleomorphismが認められ、血管周囲性に腫瘍細胞が集族する所見が認められ、malignant meningiomaに移行した。AgNORs countは2.9-3.15、PCNA-LIは6.4-7.1と高値を呈し、BUdR-LIも7と高値を呈した。第2回再発の摘出術後に局所radiationを追加したが、その1年後に摘出部辺縁に3回目の再発をきたし、Simpson gr.1で摘出をおこない、再度局所のradiationを追加しているが、現在摘出

部周囲の白質に low density が増強してきており、radiation necrosis の可能性が危惧されている。

[考 察]

3 症例をまとめてみると、組織像では、いずれの症例も初発時 meningotheliomatous meningioma であり再発の過程で、症例 1 では atypical meningioma、症例 2 及び 3 は malignant

meningioma と悪性化する所見が認められた。

腫瘍増殖能の検討では、AgNORs 数は平均 2.66 及び PCNA-LI も 2.65 と初発時より高値を呈している所見が認められ、再発時では、AgNORs 数は 2.80 及び PCNA-LI は 4.61 と増加した。再発部位の検討では、再発は腫瘍摘出部位近傍に認められ、Simpson gr.1 あるいは gr.2 で肉眼的に全摘されていても腫瘍増殖能が高いと再発をおこす危険性が高いことを示唆するものと考えられた。また malignant meningioma では、腫瘍より離れた硬膜断端の血管内に腫瘍塞栓が認められており、これが再発の要因となっている可能性があると思われた。

[結 論]

Simpson gr.1 あるいは gr.2 で肉眼的に全摘出した場合の再発危険因子として、腫瘍増殖能の評価は重要と考えられた。

The results of histological findings of the recurrent meningiomas

Case	Histology	Histological findings								AgNORs count	PCNA-LI
		Papillary	Necrosis	Mitotic index	Hemorrhage	Prominent nucleoli	Pleomorphism	Endothelial proliferation			
Case 1	Primary	-	-	0	-	+	±	-	2.80	1.6	
	Recurrence	1	-	-	5	+	±	-	2.96	4.4	
		2	-	-	10	-	±	-	2.76	4.1	
		3	-	-	10	-	-	-	2.84	7.4	
		4	-	-	11	-	+	-	2.71	2.5	
5	-	-	7	+	+	+	2.64	5.1			
Case 2	Primary	-	+	15	-	+	-	-	2.50	3.7	
	Recurrence	1	-	+	35	-	+	+	NP	3.6	
		2	-	+	40	+	+	±	-	2.72	
		3	-	+	25	-	+	±	-	3.01	
		4	-	±	50	+	+	±	-	2.80	
5	-	±	32	+	+	±	-	NP	4.7		
Case 3	Primary	-	-	10	-	-	-	-	2.67	NP	
	Recurrence	1	+	16	-	-	-	-	3.15	7.1	
		2	-	±	17	-	±	+	-	2.90	6.4
	3	-	±	14	+	+	+	NP	3.3		

Histology M, Meningotheliomatous ; P, Papillary ; Mal, Malignant ; A, Atypical

再発髄膜腫の臨床像

国立がんセンター 脳神経外科

小山 博史、田中 克之、永根 基雄、渋谷 壮一郎、野村 和弘

悪性髄膜腫の診断は、多くの場合病理組織学的な異常所見である核分裂像の存在や核の異型性、壊死像の存在、脳実質組織への浸潤傾向、乳頭状の組織構築などを根拠に行われることが多い。しかし、一方では組織学的には悪性所見を認めないにもかかわらず臨床的には浸潤傾向が強かったり、短期間で再発するものも報告されている。このような問題に対し増殖能や転移能、遺伝子異常についての研究が盛んに行われている。今回我々は、この3年間で経験した4例について臨床像と病理組織所見を検討した。また、あわせていくつかの細胞の悪性化にかかわっていると報告されているc-myc遺伝子のモノクローナル抗体をもちい共焦点レーザー顕微鏡を用いてc-myc遺伝子の発現についての検討をおこなった。

症例1：51歳の男性で全身痙攣を主訴に来院。CT上右の前頭頭頂域に直径5cmの頭蓋骨に浸潤する腫瘍像を認めた。腫瘍摘出術施行。病理組織学的には細胞密度が高く、血管成分に富み、多数の細胞分裂像を呈する腫瘍であった。Staghorn-like appearanceを呈することからhemangiopericytic variantと思われた。c-mycのモノクローナル抗体で蛍光染色しレーザー顕微鏡で調べてみると核膜に沿って強いシグナルが認められた。症例2：80歳の女性で眼球突出の主訴にて発症。MR上、右眼窩内および頭蓋内、副鼻腔内におよぶ腫瘍を認めた。高齢のため眼窩内腫瘍摘出のみを行った。病理組織像は、典型的なmeningothelomatous meningiomaであり悪性を思わせる所見は認められなかった。しかし、筋肉内や軟部組織などに著しい組織浸潤傾向を認めた。この症例もc-mycは陽性で、核周囲に強いシグナルを認めた。症例3：56歳の女性で頭痛で発症。CT上左側脳室内、左前頭部に増強される腫瘍陰影を認めた。初期臨床診断は転移性能腫瘍の疑いであったが、手術施行し髄膜腫と診断された。2つの腫瘍は同一組織像を呈しており、基本的にはmeningothelomatous meningiomaであるが、核の異型性が強くクロマチンが濃染し、やや小型の細胞が認められ悪性髄膜腫と考えられた。c-mycはこの症例では、非常に強くまた多くの細胞の核が染色された。症例4：55歳の男性。6年前に右前頭部にある髄膜腫を手術摘出したが今回再発したため再手術施行。病理組織所見では、6年前の腫瘍も核の異型性が強く細胞密度の高い腫瘍であったが、c-mycのシグナルははっきり認めなかった。今回の病理組織像は、前回よりもやや小型で核全体がクロマチンに濃染されておりc-mycの発現も認められた。再発時さらに細胞が悪性化したものと推測される。

この様に、悪性髄膜腫の中には癌遺伝子c-mycが強く発現するものがあることが認められたが、髄膜腫の悪性化の仮定でc-mycがどのように関与するかは明らかではなく、さらなる検討が必要であると思われた。

側頭骨 hemangiopericytoma の 1 例

千葉大学・脳神経外科

芹澤 徹、尾崎裕昭、大里克信、魚住顕正、山浦 晶

I. はじめに

intraosseous meningioma は比較的稀なもので、その大部分はmeningotheliomatous typeのような良性型であり、intraosseous hemangiopericytoma の報告は獵歩した限りない。

今回、側頭骨に発生したhemangiopericytomaにおいて、早期に再発・頭蓋外転移をきたし治療に苦慮した1例を経験したので報告する。

II. 症例

患者：34歳、女性、主訴：右側頭部腫瘍、家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1991年8月に、右側頭部の腫瘍に気づき、某外科を受診。局麻下に頭皮・側頭筋の切開を行なったが、腫瘍をみつけられず、9月3日当科紹介、入院となった。

入院時現症：右側頭部に3 X 3 cmの弾性硬、表面平滑な頭皮下腫瘍を触知した以外は、神経学的・血液検査上、異常を認めなかった。

神経放射線学的所見：頭蓋単純写では、右側頭骨、一部鱗状縫合を越えて頭頂骨に及ぶ3.6 X 3.4cmの比較的境界鮮明な骨透亮像を認めた。bone window CTでは、頭蓋骨特に板間が破壊されていた。CTでは、右側頭骨に主座を置き、頭蓋内外に突出した両凸レンズ型の不均一に造影される腫瘍を認めた。造影MRIでは、腫瘍はtail signを伴って、中頭蓋窩底に及んでいた。血管写では、右深および浅側頭動脈・後頭動脈から著明な腫瘍陰影を認めた。

9月17日、第1回手術施行。皮膚弁を翻転すると、骨膜下に膨隆した暗赤色の腫瘍を認めた。腫瘍から2 cm離れて骨切除を行ったが、硬膜との癒着はなく容易に剥離できた。これらの所見から頭蓋骨発生腫瘍と診断した。硬膜形成・頭蓋形成を行い手術を終了した。出血量は2000ccだった。摘出標本のHematoxylin-eosin染色では、腫瘍細胞の間に一層の薄い内皮細胞に覆われた血管腔が縦横に走っており、いわゆるstaghorn-like appearanceを呈していた。Gomori reticulin染色では、発達した血管と腫瘍細胞を取り囲むようにして好銀繊維が認められ、hemangiopericytomaと診断した。また、術前の造影MRIでtail signとしてとらえられた腫瘍の外側の骨内板および周辺部硬膜には、腫瘍細胞を認めなかったことから、十分な治癒切除が行われたと判断し外来にて経過観察としたが、半年後の1992年3月に、右前頭部に腫瘍を再び触知した。頭蓋単純写では、人工骨の前方の前頭骨に骨透亮像が認められ、単純CT・MRIでは、人工骨内側に沿って、一部骨欠損部から頭蓋外に伸展した腫瘍の再発を認めた。腫瘍の栄養血管のうち中硬膜・深側頭動脈

の塞栓術を施行後、同年6月9日第2回手術を行なった。円蓋部は腫瘍から3cm離れて、また、中頭蓋窩底は頬骨弓をはずし正円孔・卵円孔付近まで骨切除を行なった。腫瘍は硬膜内への浸潤はなかったが、側頭筋には浸潤していた。肉眼的に全摘、硬膜形成・頭蓋骨形成施行後、手術を終了した。出血量は5000ccだった。術後、造影CT・MRIでは、残存腫瘍は認めなかった。しかし、血流障害による頭皮潰瘍のため放射線治療を見合わせていたが、9月に耳介後部に再び皮下腫瘍を触知した。造影MRIでは、耳介後部の頭皮内・中頭蓋底・側頭部硬膜外に再発を認めた。また、胸部X線写真・CTでは、入院時にはなかった腫瘍陰影を多発性に認め、気管支鏡にて頭蓋外転移と診断した。頭皮の潰瘍は完全に治癒していなかったが、全脳に50Gy、右肺門部の転移巣に50Gyの放射線治療と、インターロイキンⅡを一日140万単位を6週間静脈内投与後、頭皮下・硬膜外の腫瘍は消失したが、中頭蓋底に残存腫瘍を認めている。なお、頭皮潰瘍は一時かなり悪化したか軽快、現在外来通院中である。

III. 考察

頭蓋骨に主座をおく髄膜腫は、intraosseous meningioma、extracalvarial meningioma、extracranial meningioma、ectopic epidural meningioma、diploic meningioma、subcutaneous meningioma など種々の名称で報告され、これまで29例が報告されている。今回の症例は、側頭骨に主座を置き、第一回目の手術所見で腫瘍と硬膜・骨膜と癒着がなかったことから、頭蓋骨原発のいわゆるintraosseous hemangiopericytoma と考えられた。

hemangiopericytoma はWHOの分類では髄膜腫の亜型として分類されるが、その起源については現在まだ議論の多いところである。これまでintraosseous meningioma として報告された症例のほとんどはmeningotheliomatous, fibroblastic などの良性型で、悪性型はWei-Hwa がmalignant typeとして1例を報告しただけである。intraosseous hemangiopericytoma あるいは hemangiopericytic meningioma は猟歩した限りでは報告例がなく、極めて稀な症例と考えられた。

髄膜腫の頭蓋外転移は比較的稀なものといわれているが、現在まで150例あまりが報告されている。これらの報告によれば、髄膜腫の頭蓋外転移のrisk factor として、組織型・手術操作・浸潤範囲などが指摘されている。組織型と遠隔転移には一定の傾向がないとする報告もあるが、一般にhemangiopericytic typeのような悪性度の高いものに転移が多い。また、頭蓋外転移をきたした髄膜腫の報告例は、大部分が手術例でしかも複数回の手術を受けている。これは、一般に手術操作で腫瘍細胞が散布され、血行性転移をきたすと説明されているが、本症例も肺の転移巣が発見されるまで初回の他医の試験切除を含めて3回の手術を受けていた。

一般に頭蓋外転移をきたした髄膜腫の大部分は、硬膜静脈洞に浸潤しているといわれている。小野田らが術前に頭蓋外転移をきたしていたintraosseous meningioma を報告しているものの、これまで板間への浸潤と頭蓋外転移との関連性はあまり重要視されていなか

った。しかし、板間は豊富な血流がありintraosseous meningioma 特に hemangiopericytoma においては、その頭蓋外転移には十分な注意が必要と思われた。

hemangiopericytoma の頭蓋外転移部位については、骨・肺・肝の順に多いと報告されている。中でも肺への転移は、腫瘍が胸膜に達し疼痛や血・気胸をおこすまで無症候性であることが多く、注意が必要である。一般に転移巣の治療は手術、あるいは放射線治療との併用が行なわれる。放射線治療は一時的には効果を持つものの根治には至らない。本症例は肺門部の腫瘍は気管支粘膜下まで浸潤しており、気管支の閉塞を懸念して局所照射を行なったが、腫瘍は消失し有効であった。また、化学療法は無効であると報告されているが、著者らは頭頸部血管肉腫の経験⁷⁾を参考にしてインターロイキンII製剤を使用した。放射線治療との併用で腫瘍縮小効果を認めたが、インターロイキンII製剤自体の効果についての評価は難しい。

本症例は、第1回目の手術で腫瘍から2cm離れて骨切除したにもかかわらず、局所再発をきたした。第2回目の手術でも、側頭筋を広範に切除し中頭蓋窩底の骨削除を充分に行ったにもかかわらず、多発性の局所再発をきたした。以上のことから本症例では、腫瘍が広範囲に周囲組織、特に板間を浸潤している事を示唆しており、intraosseous hemangiopericytoma の切除範囲、術後の放射線治療の範囲、線量をどうするか、今後の検討が必要と思われた。

IV. 結語

早期に再発・頭蓋外転移をきたした側頭骨発生のhemangiopericytomaの一例を報告した。

intraosseous hemangiopericytoma は文献上報告がなく極めて稀な症例だが、頭蓋外転移の可能性が高く、板間内を広範に浸潤して発育していると考え治療にあたらなければならないと考えられた。

Hemangiopericytomaの4例 ～その臨床、病理像と再発について～

東京医科大学 脳神経外科

秋元治朗、斎藤公男、西岡 宏、斉藤文男、伊東 洋

[はじめに]

Hemangiopericytomaは毛細血管のpericyte由来の腫瘍で、皮膚軟部組織に発生する事が多いとされる。頭蓋内に発生したものは大部分が髄膜より発生し、その好発部位は髄膜腫に類似しているが、その臨床像は病理組織像で予想されるよりも悪性の経過をとる傾向が指摘されており、局所再発や転移が多い。

今回我々は4例のHemangiopericytomaを経験し、その臨床像、病理像から当該腫瘍の悪性像を検討した。

[症例]

症例は24～40才(平均29.5才)、男3例、女1例である。いずれも頭痛と局所神経症状にて発症している。部位は、傍矢状洞1例、大脳鎌1例(両側性)、前頭蓋底1例、テント1例である。頭蓋単純写では骨破壊像や石灰化を認めず、CTにてはplainでiso density、CEにて強く増強される。MRIではT1WIにてiso、T2WIにてhigh signal intensityを呈し、Gdにて強く増強される。3例は円形であったが、1例は大脳鎌から両側性に円錐状に発育、不規則な形態を有していた(Fig.1)。また3例に腫瘍内、あるいはその辺縁にcystの形成を認めた。血管写では外頸動脈から供給される豊富なtumor stainに加え、内頸動脈系からの関与もあり、feeding vesselの拡張、蛇行が目立った。

4例とも手術的に摘出しているが、いずれもその発生部位から髄膜とのattachmentは残存した。摘出位置は電気凝固焼灼にとどまった。経験せる4例から腫瘍は赤色軟、易出血性であり止血に難渋することが多かった。

全例術後、局所50~55Gyの放射線照射を施行、傍矢状洞、大脳鎌の症例は術後3年を経て再発、転移を認めていない。しかし前頭蓋底発生例は初回手術後放射線未照射のところ3年後に局所再発を認め再手術した。術後放射線照射を施行したが篩骨洞への浸潤を認めている。テント発生例は初回手術後55Gyの局所照射を施行したが4年後に右手指のしびれを訴え再入院した。この例では、傍矢状洞、椎体骨、硬膜外に多発腫瘍を認めた(Fig.2)。計4回の手術にて腫瘍摘出を行ったが、肺および全身骨転移を認め、死の転帰をとった。

[病理組織像]

4例の手術標本(ホルマリン固定)はHE染色、銀染色及び抗PCNA抗体(Zymed, USA)を用いた免疫組織化学、AgNOR染色を行い腫瘍の増殖能を評価した。

HE染色では中型短紡錘型あるいは類円形の腫瘍細胞が特別の配列を示さず密に増生、軽度の核異型を認める。Mitotic figureを散見するが明らかな壊死巣は認めない(Fig.3a)。

銀染色では、間質の不整型鹿角状血管が多数認められ血管から伸びる繊細な細網繊維が個々の細胞を取り囲む様に分布している(Fig.3b)。

抗PCNA抗体によるstaining index(S.I.)は5.8~42.5%とかなり高い値を示したが(Fig.3c)、症例間の差が大きかった。AgNOR染色では、核内のdot数は1.91~2.78と高値を示した

[考察]

(1) 臨床像について;

Hemangiopericytomaは全脳腫瘍の0.2%を占めるに過ぎない極めて稀な腫瘍で若年男性に多いとされている。今回の4例の発症年齢は平均29.5才、男3例、女1例であった。又、腫瘍発生部位は髄膜腫の好発部位と一致した。

髄膜腫との画像上の相違点は少ないとされるがCT、MRI像上intraあるいはperitumoral cyst、腫瘍辺縁の不整があげられる。前者は腫瘍内出血により生ずるとの報告もあるが、今回の症例においてもcyst内の陳旧性出血を証明した。

血管写では meningeal branchからのblood supplyが主ではあるがpial vesselsの関与が多い事が特徴であり濃いtumor stainを描出する。

術中所見上、肉眼的に暗赤色軟な腫瘍で、腫瘍あるいは近傍の硬膜からの出血が顕著で止血に難渋する事が少なくない。

これらの所見があればHemangiopericytomaの診断が濃厚である。

治療に関してはExtensive resectionが主体であるが高い再発率を考慮して広範囲の切除が必要である。化学療法に関しては未だ確率したRegimenは無い。放射線療法は有効性を示す報告もあれば抵抗性を示す報告もあり、今回の4例の経験においても2例は有効と判断されたが他の2例には局所再発や全身骨、肺への転移が認められており、その効果も一様ではなかった。

文献上再発率は26~80%(平均 56.8%)、転移率は16~40%(平均21.6%)である。今回の2例においては3~4年の経過中に局所再発、他臓器転移を認めており当腫瘍の悪性像を示す結果となった。

(2) 病理像について；

Mac-Masterらは腫瘍細胞のmaturityからHemangiopericytomaをbenign、borderline malignant、malignantに分類、臨床像との相関を報告している。それによると血管がよく発達し、腫瘍細胞の大半が紡錘型で有糸分裂はあってもごく少ないものはbenignであり、転移が無い。Benignよりも細胞成分に富み、腫瘍細胞がより膨満しているがanaplasiaの所見は優勢でなく有糸分裂も時折見られる。血管腔は圧縮され、そのoutlineが不明瞭であるようなものをborderline malignantに分類すると、その1/3の症例で転移が認められている。又、腫瘍細胞に種々の程度のanaplasiaと有糸分裂が認められるものをmalignantに分類すると、その3/4に転移が認められたと報告している。

今回我々は当該腫瘍の増殖能をPCNAとAgNORを指標とし髄膜腫と比較検討した。われわれの方法によるPCNA staining indexは10例の髄膜腫においては平均2.3%で、5%を超えるものは無かった。Hemangiopericytomaにおいては組織固定時間の問題もあり、症例間の差が大きかったが、5.8~42.5%とかなり高いstaining indexを示した。AgNORでは髄膜腫の平均が1.06であったのに比し、1.91~2.78(平均2.38)と明らかに高かった。著者らのglioma例における検討では、このPCNA、AgNOR値はanaplastic astrocytomaの値に近似しておりその増殖能の高さが示唆された。

しかしながら、各症例間との比較による再発、転移と増殖能との間には明らかな相関は得られなかった。

【結語】

- 1、発症年齢、腫瘍の主座、画像診断上の特徴、術中の腫瘍性状などから、
Hemangiopericytomaの診断は可能であると考ええる。
- 2、組織学的には、腫瘍細胞のmaturity、増殖能などからその悪性像を推察
し得るが、臨床上における腫瘍悪性度(再発、転移)との相関を見いだす
ことは困難であった。

Fig. 1



Fig. 2

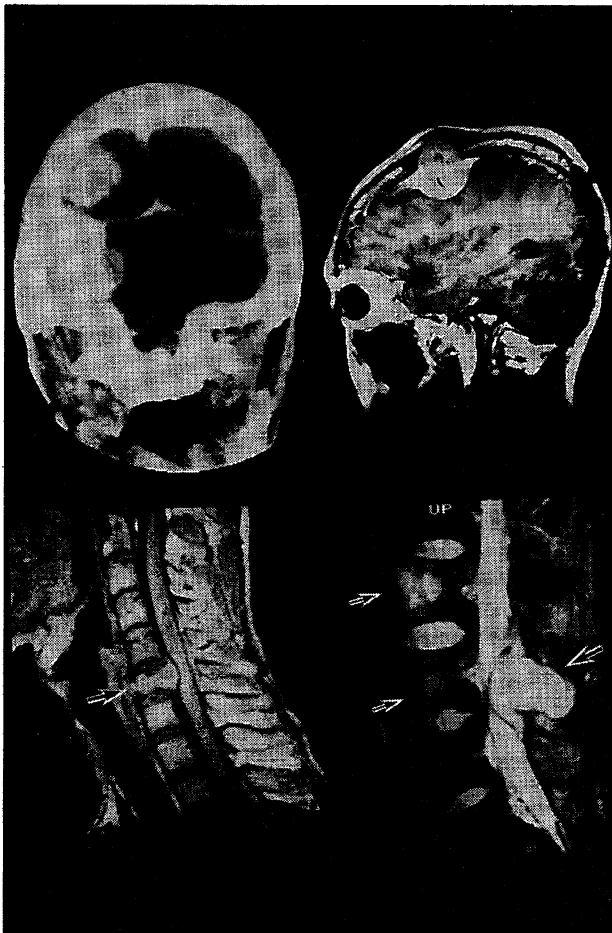
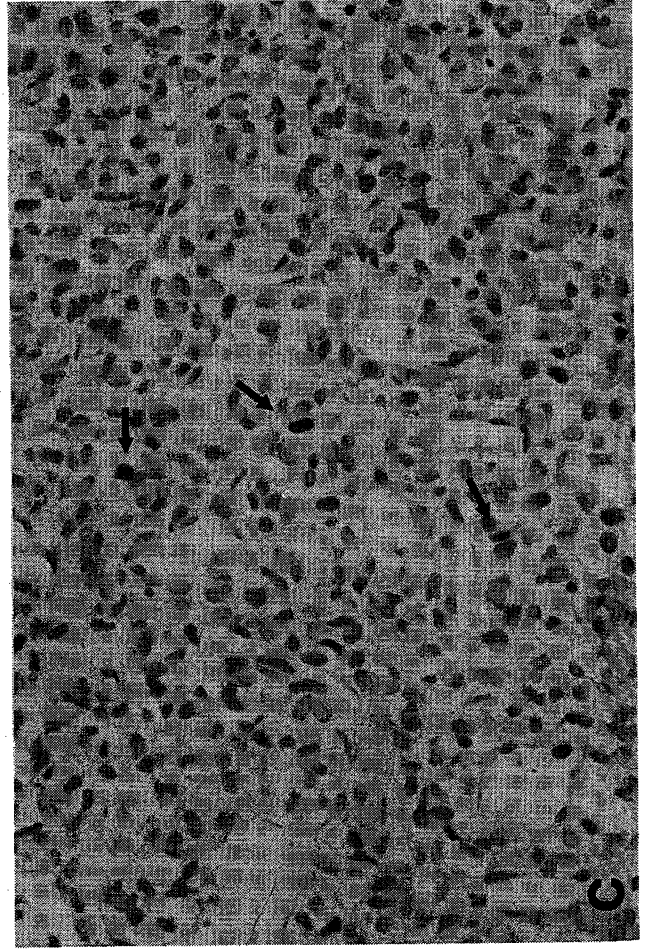
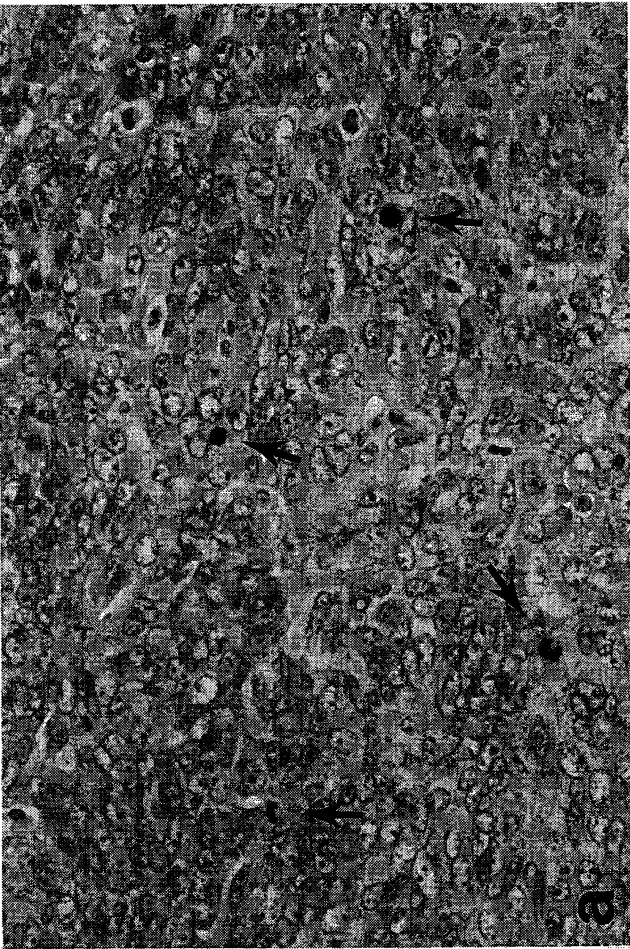


Fig. 3



a : H & E (arrow: mitotic figure)

b : A g

c : P C N A (arrow: positive nucleus)

再発髄膜腫の成長
～CT上の腫瘍容積変化について～

君津中央病院 脳神経外科

井内俊彦、須田純夫、塙勝博、烏谷博英、岡陽一、磯部勝見

はじめに

髄膜腫の増殖能力と予後に関する検討が最近盛んにされているが、髄膜腫の場合その発生部位によって摘出率にかなりの差を生じており、再発の有無、症例の予後が必ずしも腫瘍増殖能力を反映するとは限らない。一方、腫瘍の成長速度の指標としては腫瘍倍化時間がよく用いられるが、その殆どは2点間の検討で詳細な検討がなされているとは言い難い。今回我々は、再発髄膜腫症例を用い、そのCT像の変化を詳細に検討することにより実際の腫瘍成長速度を求め、手術の前後で成長速度を比較検討したので報告する。

対象・方法

対象は過去12年間に当科で手術を施行した再発髄膜腫8例のうち、CTにて詳細に経過を追いついた4例である。平均年齢50歳、subtypeはmeningothelial typeに多く、手術回数は3回から8回に及んだ。

腫瘍体積は、CTより腫瘍部分をtraceし、その面積を計測してそれにスライス厚を乗じたものの総和として算出した。腫瘍倍化時間は、初診日からの時間(日数)と、前述した方法で求めた腫瘍体積の自然対数との間で回帰直線を求め、その傾きから計算して求めた。

結果

Table 1に各症例の腫瘍倍化時間を示す。症例間で比較すると、症例1、2、3、4と次第に腫瘍倍化時間は短くなり、この順に成長速度が速くなることが分った。

一方、同一症例内で各手術後の腫瘍倍化時間を比較検討すると、症例1では手術の度に腫瘍倍化時間が短くなっており、この腫瘍は時間の経過に伴って次第に成長速度を増していた事が分った。しかし、症例2、3、4では各手術後で、腫瘍倍化時間の変化に一定の傾向を示さ無かった。この様に今回の検討で、髄膜腫には、次第に成長速度を増していくタイプと、増していかないタイプの2つのタイプの腫瘍が存在することが分った。

そこで、2つのタイプの間、初回手術時の組織像で何等かの相違がないか検討を行ったが(Table 2)、残念ながら今回検討した項目では相違を見つけることは出来なかった。

Table 1 Post-Operative Tumor Doubling Time

Case	Operation	Tumor Doubling Time (days)
1	3rd	121
	5th	74
	6th	41
2	1st	148
	2nd	187
	3rd	130
	4th	90
	5th	158
	6th	84
	7th	158
3	1st	24
	2nd	43
	3rd	27
	4th	36
	5th	16
4	3rd	13

Table 2 Histological Features

Case	1	2	3	4
Nuclear Atypia	+	+	+	+
Mitotic Index	-	0.13%	0.71%	0.71%
Endothelial Proliferation	-	-	-	+
Necrosis	-	-	+	+
High Cellularity	-	+	-	-
Infiltration	-	-	-	+

まとめ

以上示したように、髄膜腫には時間が経過するにしたがって次第に成長速度を増していくタイプと、速度を増していかないタイプの2つのタイプが存在することが分った。また、2つのタイプの間で組織学的に明らかな相違を認めなかった。

以上の事実が、今後髄膜腫の増殖能を推測するうえで注意を要する点であると思われるので、報告した。

髄膜腫における多発性、易再発性の背景因子

—性ホルモン受容体および核DNAの分析—

東京慈恵会医科大学

脳神経外科；赤地光司、安江正治、沼本R知彦、松本賢芳

第一細菌学；鎌田美乃里、大野典也

髄膜腫の中には再発や多発を繰り返し臨床的に良性とは言えない例がある。このような症例を推定し、予後の判定方法を確立することを目的とし、髄膜腫の77症例を分析した。男性が23例、女性が54例、年齢は17歳から75歳で平均年齢は52.1歳であった。術後のfollow up期間は6カ月から12年、平均5年7カ月であった。

組織学的にWHO grade 1に相当する髄膜腫にはmeningotheliomatous typeが48例、fibrous typeが6例、transitional typeが9例、psammomatous typeが3例あった。grade 2—3に相当する髄膜腫には、anaplastic typeが3例、hemangiopericytic typeが6例、その他(atypical等)が2例あった。再発と多発を繰り返し臨床的に悪性の経過をとった髄膜腫がmeningotheliomatous typeに3例、anaplastic typeに2例、hemangiopericytic typeに1例、計6例あった。このような髄膜腫をmultiple meningiomaと定義した。multiple meningiomaは術野局所の再発の有無に関わらず、初回手術後3年以内に術野局所以外に多発する再発巣を認めていた。

性ホルモン受容体の測定には、手術時に摘出した新鮮材料を用いた。radioreceptor assayにて、23例に関し細胞質内の、こ

のうち20例に関して核内のestradiol receptorとprogesterone receptorを測定した。組織学的悪性度と性ホルモン受容体の陽性率を比較検討したところ、receptorの陽性率はむしろ組織学的に良性の髄膜腫に高い傾向にあった。さらに臨床的悪性度との関係を検討したが、multiple meningiomaの細胞室内の受容体の濃度はいずれも良性の髄膜腫よりも高値を示す訳ではなく、核内には多くの臨床的に良性の髄膜腫と同様に陰性を示した。性ホルモンが髄膜腫の増大因子となっている可能性があるとの報告もあるが、我々の検索では性ホルモン受容体は髄膜腫の悪性度の指標とはなりえないと思われた。またmultiple meningiomaの核内の性ホルモン受容体がいずれも陰性であることは、multiple meningiomaの旺盛な増殖に性ホルモン受容体は関与していないことを示唆すると考えられた。

核DNAの分析にはパラフィン包埋ブロックを用いた。Hedleyらの方法に従い細胞浮遊液を作成し、得られた細胞浮遊液をpropidium iodideにて染色し、flow cytometry EPICS 753にてDNA histogramを得た。細胞周期はhistogramをEPICS cytologic software version 2.01を用いて算出した。悪性度を評価するために、DNA Ploidy とProliferative index(%S + G2M、以下P.I.とする)を用いた。

組織学的悪性度とDNA ploidy とを検討したところ、WHO grade 1の髄膜腫では79%がDNA diploidy、21%がDNA aneuploidyであり、WHO grade 2 - 3の髄膜腫では80%がDNA diploidy、20%がDNA aneuploidyであり、組織学的悪性度によるDNA aneuploidyの出現率に違いはなかった。臨床的悪性度

とDNA ploidyの関係を比較検討したが、臨床的に良性の髄膜腫の27%がDNA aneuploidyであったのに対し、multiple meningiomaはいずれもDNA diploidyであり、DNA ploidyは髄膜腫の組織学的悪性度や臨床的悪性度の指標とはなりえなかった。

P.I.と組織学的悪性度との関係を検討した。WHO grade 1の髄膜腫のP.I.は $12.80 \pm 5.54\%$ であり、grade 2 - 3の髄膜腫のP.I.は $15.35 \pm 10.24\%$ であり、両者に有意差はなかった。しかし臨床的悪性度との関係を検討したところ、multiple meningiomaのP.I.はいずれも15%以上であり、またP.I.が15%以上ではその半数以上がmultiple meningiomaであった。さらにmultiple meningiomaのP.I.は $22.55 \pm 5.02\%$ であり、臨床的に良性の髄膜腫の $10.39 \pm 5.02\%$ と比較し、有意水準1%にて高値を示した。増殖能を示す有用な指標として我々はP.I.を用いた。P.I.は組織学的悪性度とは相関しなかったが、臨床的悪性度と相関し、髄膜腫の予後を示す有用な指標と思われた。P.I.が15%以上の髄膜腫はmultiple meningiomaである可能性が高いと推定され、注意深くfollow up する必要があると考えられた。

短期間に急速に増大した良性髄膜腫 3 例

～抗 PCNA 抗体による組織化学的検討～

東京労災病院 脳神経外科
工藤千秋 杉浦和朗

【はじめに】

髄膜腫は一般にその成長速度は遅く、最も良性の頭蓋内腫瘍のひとつである。今回我々は、1年半～3年半で急速に増大した良性髄膜腫を経験し、その増殖能を PCNA (proliferating cell nuclear antigen) に対する抗体を用いて、免疫組織化学に定量解析を行ったので報告する。

【方 法】

呈示する症例は過去16年間に行った全髄膜腫197例の中の3例であり、コントロールとしては、少なくとも術後3年半にわたってCT上再発が認められていない髄膜腫10例(内訳は、meningothelial 及び transitional meningioma 各5例)を用いた。解析は、まずコンピューター画像解析装置(Digitizer)によりCT上での腫瘍増大時間(Td)を算出した。ついでパラフィン切片にて、HE染色とPCNA染色(抗PCNA抗体, DAKO)を行い、定量顕微鏡CAS200 systemを用いてPCNA陽性率を測定した。また全例にわたり、Estrogene および Progesterone receptor を免疫組織化学的に検索した。

【結 果】

	病理診断	T d (day)	PCNA陽性率(%)
C A S E	1 transitional meningioma	64	5.3
	2 meningothelial	48	5.7
	3 angiomatous	142	4.8
		平均 84.7	5.27±0.14
C o n t r o l		500<	0.36±0.14

Estrogene および Progesterone receptor は全例 negative。

【結 論】

- ① PCNA染色により、その急速な細胞増殖が裏づけられた。
- ② 良性髄膜腫にもかかわらず、PCNA陽性率が高値の場合には、十分な経過観察が必要である。
- ③ 定量顕微鏡を用いたPCNA染色標本の検索は、有用な定量的手法である可能性がある。

Immunohistochemical Expression of Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) in Meningiomas

Kadota Y., Shih Y.H.¹, Sato K.,

Department of Neurosurgery, Veterans General Hospital Taipei¹, Taiwan, ROC, and Juntendo University, Tokyo, Japan

(Purpose) The synthetic phase of DNA in human gliomas and meningiomas was histochemically assessed using mouse-anti-human PCNA monoclonal antibody. The results are reported and clinicopathological significances of the frequency of PCNA-positive cells in the respective tumors are discussed.

(Materials and Methods) Specimens from 41 cases of various histological types of intracranial meningioma which had been imbedded in paraffin were arbitrarily selected. Serial sections 4 mm-thick were prepared and histochemically stained, by the ABC method, with anti-PCNA monoclonal antibody (PC10, Vector Lab). Visualized by counterstaining with methylene blue, the number of cells positively stained with PC10 per 200 cells on each of 5 slides were counted under a light microscope, and the mean percentage was taken as the PC10 score.

(Results) It was observed that positive cells, whose nuclei were stained brownish in either a diffuse or a granular pattern, often were not evenly distributed but rather localized in a cluster among non-positive cells. There was a discrete tendency in meningiomas: 13.8, 50.2, and 50.8%, respectively, in meningotheliomatous, hemangiopericytic and malignant meningiomas.

(Conclusion) The PC10 score in the present study appeared to well correlate with the histopathological gradings and surgical outcome of meningioma cases investigated. Since PC10 scoring is thought to be a feasible method of determining the biological nature of a tumor, it may well come to be routinely used as a diagnostic factor in predicting the post-surgical outcome of brain tumors.

髄膜腫の抗PCNA抗体を用いた増殖能の検討

東京女子医科大学 脳神経センター 脳神経外科

田鹿安彦、久保長生、遠山 隆、村垣善浩、下田仁恵、田村幸恵、高倉公朋

はじめに

DNA合成に関与する核蛋白の一種であるproliferating cell nuclear antigen (PCNA) は増殖細胞に認められ、抗PCNA抗体での免疫組織染色はパラフィン切片でも可能と報告されている。今回我々は髄膜腫について抗PCNA抗体をもちいホルマリン固定パラフィン包埋切片で免疫組織染色を行いその増殖能を検討し、組織学のおよび臨床上の悪性度と比較検討したので報告する。

【対象と方法】18例の髄膜腫（内訳は6例のmeningothelial type, 7例のfibrous type、3例のtransitional type、1例のangiomatous typeとanaplastic type）と、更に1例のHemangioblastoma、2例のHemangiopericytomaの手術標本を対象とし、ホルマリン固定、パラフィン包埋切片を作成し、組織学的診断を得た。そして抗PCNA抗体(PC10, DAKO)を1:100に希釈しABC法で免疫組織染色を行なった。腫瘍細胞を1000-2000個数えPCNA Indexを求めた。またKi-67による染色も行いLabelling Indexを求めた。

【結果】PCNAは腫瘍細胞の核にのみ認められ、び慢性に核内に染まる例が多く、一部に薄く顆粒状に染まる例も見られた。PCNA陽性の細胞は腫瘍組織全体に分布している例が多いが、局所に陽性細胞が集団としてみられる例（focal）が4例見られた。

各subtypeのPCNA IndexとKi-67のLIは次のごとくであった(Figure)。
meningotheial type 6例では7.7%(Ki-67 2.5%)であった。この内1例は
anaplasiaが通常より強く認められPCNA Indexも25%と高値であった。fibrous
type 7例では、初発例1例と8年後の再発例1例はfocalに陽性細胞を認めそれぞれ
36%と30%であったが、他は平均3%(Ki-67 1.4%)であった。transitional type
3例では、1例はfocalに陽性細胞がみられ61%であったが、他は4%であった。
angiomatous type 1例は15%(Ki-67 1%)であった。anaplastic
meningiomaの60才の男性例では、初回手術標本ではfibrousな部が主体であるが、
一部異型性、mitosis、necrotic fociが見られた。PCNAは全体的には余り染まら
なかったが、部分的には強く染まり11%の高値をとっていた。全摘後17ヶ月後に再発
し、再手術が行われた。摘出標本はnecrosisが多く、異型性、mitosisも多くみら
れ、anaplastic meningiomaと診断された。PCNA Indexは30%の高い値をとって
いた。

また新しいWHOの分類では、Hemangioblastoma, Hemangiopericytomaとさ
れたいわゆるangioblastic meningiomaでは、PCNA Indexは高かった。57才
女性のfalxのHemangiopericytomaでは、初回時にはPCNA Indexは16%であっ
た。約1年後再発を認め手術を行ったが、2回目の摘出標本ではPCNA Indexは69%と
高値であった。

21例のうち3例が再発していたが、うち2例はanaplastic type と
hemangiopericytic typeで初発時のPCNA Indexは11%と16%と高かった。また

anaplastic type のものは全体的には陽性細胞は少ないが、局所に多数の陽性細胞を認め PCNA Index は 11% であった。他の一例は fibrous type のもので 8 年後に再手術を行ったが、再手術時の標本では PCNA Index は局所的によく染まり 30% であった。局所的に PCNA 陽性細胞の集簇を認める例は他に 2 例あったが、これは再発に注意すべき所見と思われた。

【結論】抗 PCNA 抗体 (PC10) をもちいて髄膜腫の増殖能を検討し、各 subtype の PCNA Index を比較した。局所的に多数の陽性細胞がみられる例では再発傾向がみられると思われた。

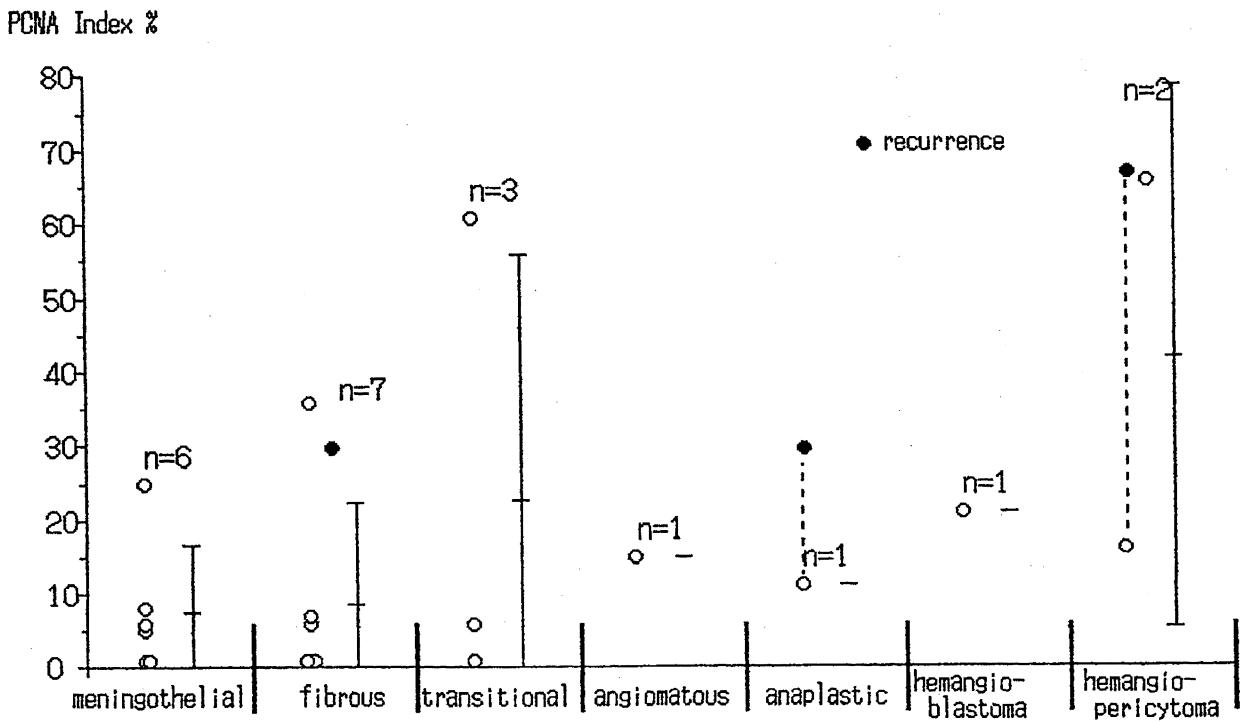


Figure PCNA Index of Subtype of Meningioma

ニューロオンコロジーの会 (Neurooncology conference)

- 1) 本会は脳腫瘍における日常臨床上の問題点を討議し、脳腫瘍症例の治療成績の向上とわが国におけるneuro-oncologyの発展を目的とする。
- 2) 当分は年2回の開催とする。
時期は原則として4月、12月の土曜日の午後とする。
カンファレンスの内容は
 - 1: 症例検討 : 各会毎“テーマ”をきめて討論する。
症例は5-6例で各症例20分程度とする。
 - 2: 教育講演(1-2題)
とする。
- 3) 幹事: 数人の幹事を置き、原則として幹事が各回の世話人となる。
- 4) 本会の事務局を東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科に置く。

5) 幹事

佐藤潔 (順天堂大学)
星野孝夫 (杏林大学)
野村和弘 (国立がんセンター)
松谷雅生 (東京大学)
宮上光祐 (日本大学)
久保長生 (東京女子医科大学)

庶務幹事 久保長生 (東京女子医科大学、脳神経外科)

連絡先 : ☎162 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科

☎ 03-3353-8111 (内線 26216)

FAX 03-5269-7438

編集後記

第4回ニューロ・オンコロジーの会は宮上光祐先生のお世話で無事終了できました。

1991年から始まりましたこの会は第4回目も約60人の先生方のお集まりを頂き
実りある会ができたと考えています。抄録集も皆様のご協力のお陰で第5回の開催前に発
行ができました。

1992年11月に第1回脳腫瘍カンファレンスがこの会の世話人でもある杏林大学脳
神経外科星野孝夫教授の会長のもと開催されました。この会は日光脳腫瘍カンファレンス
として発足し、充実した会であることは周知の事であります。星野孝夫教授は脳腫瘍カン
ファレンスを見事に運営開催され、我々に多くの事をおおしえてくださいました。1993
年1月星野孝夫先生の訃報をお聞きし、唯驚くばかりです。それと共に我々にかされた責
任の重さにも痛感いたしております。星野孝夫先生のご冥福をお祈り致します。また、星
野孝夫先生のご意志をついでこのニューロ・オンコロジーの会もさらに充実したいと考
えております。

この会は脳腫瘍の日常診療の問題点は解決するべく様々な事を検討する会になればと思っ
ているところです。この会を通じて、各施設間での交流がなされ、診断および治療に役に
ち、一人でも多くの脳腫瘍の患者さんが有意義な生活を送れることを期待したいと思いま
す。

その意味でも多くの先生方が積極的にこの会に参加でき、参加していただける様な会
にしたいと思しますので先生方のご意見をお聞かせください。

第5回は国立がんセンター脳神経外科野村和弘部長のお世話で1993年4月10日
(土)に開催されます。多数の先生方のご参加、ご発表をお願い申し上げます。

第5回から脳神経外科生涯教育クレジット5点が採用になります。(久保長生 記)

第四回 ニューロ・オンコロジーの会 抄録集

(Vol. 2, No. 2)

1992年3月1日

発行 : ニューロ・オンコロジーの会

庶務幹事 : 久保長生

事務局 : 東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学脳神経外科内

Tel 03-3353-8111

Fax 03-5269-7438
