

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2012. vol 22. No2

第44回 ニューロ・オンコロジーの会(2012,12)機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会
M S D 株式会社

Neuro-Oncology (Tokyo)

2012. vol 22. No. 2

主題

“悪性グリオーマにおけるテモゾロミドの治療成績及びその工夫”

“診断・治療・手術に苦慮した症例、珍しい症例など”

第44回 ニューロ・オンコロジーの会(2012,12)機関誌

目 次

Bithalamic tumor の小児例 1

神奈川県立こども医療センター 脳神経外科 秋本 大輔 ほか

ステロイド投与による消退を繰り返した MALT lymphoma の 1 例 4

東邦大学医学部 脳神経外科 黒木 貴夫 ほか

Bithalamic tumor の小児例

Case report: A case of bithalamic tumor

神奈川県立こども医療センター 脳神経外科¹⁾、血液再生医療科²⁾、病理科³⁾

○秋本大輔¹⁾、伊藤 進¹⁾、岩崎史記²⁾、後藤裕明²⁾、田中祐吉³⁾

【はじめに】

Bithalamic tumor は視床腫瘍の稀な subtype で、両側対称性に発生・増大するのが特徴である。今回、治療の介入時期に検討を要した 1 小児例を報告する。

【症例】

(患者) 14 歳 6 ヶ月。女児。

(主訴) 字が書きにくい、呂律がまわらない

(既往歴) 在胎 30 週 5 日帝王切開で出生、要胎の第一子

(現病歴) 2011 年 11 月右手の書字困難で発症し、症状は徐々に進行し、しゃべりにくさ出現。同年 12 月 MRI で両側視床に異常信号指摘され当院紹介受診。精査加療目的に入院した。

(身体所見)

意識清明であるが発話は低下している印象であった。

顔面神経麻痺(右口角挙上弱く非対称)、軽度嚙下障害と右上肢不全麻痺を認めた。

(検査所見)

WISC-III：言語性 IQ85、動作性 IQ69、全検査 IQ75
EEG：異常なし

採血、髄液検査：脳炎や代謝性疾患を示唆する所見なし

(画像所見)

来院時造影 MRI では両側視床にほぼ対称性に T1WI で iso intensity、T2WI および FLAIR で high intensity のほとんど造影されない腫瘍性病変を認めた (figure 1)。タリウムシンチグラフィ施行するが異常集積は認めなかった。MR Spectroscopy (MRS) ではコリンの上昇と N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の低下を認め、脳腫瘍 (glioma) が疑われた。

(手術および臨床経過)

2012 年 1 月定位的左視床腫瘍生検術施行。Brainlab ナビゲーションの varioguide 使用による、frameless stereotaxis を用いて、脳表静脈、中心後回、内包後脚、脳室を避けて左視床外側の一部を生検すべく計画した。ターゲットが 13.25mm と計測され、刺入部より

13mm、13.2mm、13.5mm の三箇所より生検した。

病理所見で、腫瘍は瀰漫性に異型を伴うグリア細胞の増生を認めた。異型細胞の半数は Olig2 陽性で、20-30% が GFAP 陽性であった。壊死像はなく、分裂像にも乏しかったが、MIB-1 が 15% と高値であったことより、anaplastic astrocytoma と診断された (figure 2)。

入院から術後の経過で症状の悪化はなく、また、文献上 [1]、両側視床腫瘍では放射線・化学療法は効果がないばかりか、かえって症状を悪化させる懸念があり、当初は、あえて経過観察とした。

その後、外来で経過観察していたが、徐々に発語の減少や歩行不安定などが見られるようになり、2012 年 6 月の MRI で増大傾向認めため、TMZ+局所照射：55.8Gy を施行した。その後、増大傾向なく stable disease (SD) で 1 年以上経過している。

【考察】

Bithalamic tumor は稀な腫瘍で、その多くは diffuse low-grade astrocytoma (World Health Organization grade II) とされ、小児にも成人にも発生する [2]。原発性視床腫瘍は小児原発頭蓋内腫瘍の約 5% を占めるが [3]、Bithalamic tumor は一つの subtype として識別され、片側の視床腫瘍や、片側から両側に広がった視床腫瘍と経過が異なる [1]。

Stephanie ら [1] は、Bithalamic LGG の 7 症例で、RT 施行した 2 例は死亡し、むしろ、後療法を行わなかった 5 例が 4.5 年以上生存していたと報告している。この事実から、Bithalamic tumor においては、かえって放射線・化学療法が予後を悪化させる可能性があり、後療法を加えることに慎重な意見を述べている。

本症例は、HGG と診断したが、上述のごとく、Bithalamic tumor の大半の症例が治療に関わらず予後不良なこと、さらに治療介入が予後を悪くする可能性を考慮し、あえて当初、経過観察とした。しかし、その後、徐々に症状の進行と腫瘍の増大傾向を認めため、TMZ (6 cycle) の投与と局所照射：55.8Gy を行った。その後、腫瘍増大なく経過しているが、

慎重な経過観察が必要と考える。

【結語】

視床腫瘍の中でも稀な両側対称的に拡大する

Bithlamic tumor の 1 例を経験した。Bithlamic astrocytoma は予後不良な subgroup として提唱されており、病態の解明には今後さらに症例を集積する必要があると考えられる。

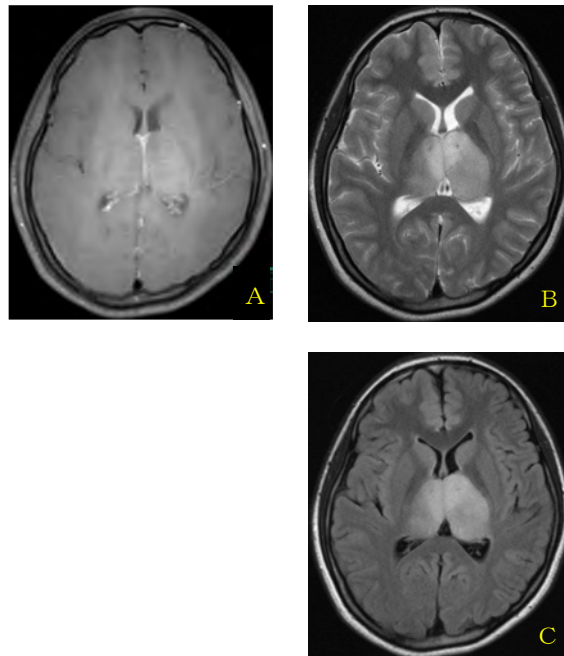


Figure 1.

- A T1 造影 MRI、ほとんど造影効果を認めなかった
- B T2 両側視床に high intensity 認める
- C FLAIR 両側視床に high intensity 認める

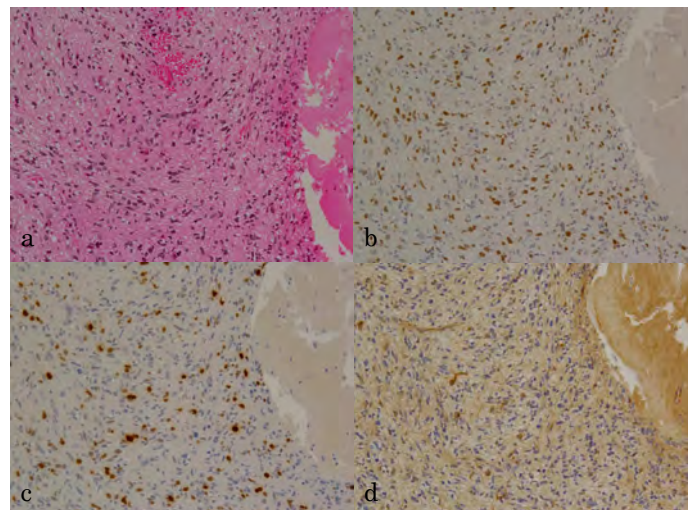


Figure 2.

- a : HE 染色
- b : Olig2 異型のあるグリア細胞の 50%に陽性を認めた
- c : MIB-1 15%程度であった
- d : GFAP 異型のあるグリア細胞の 20-30%陽性を認めた

【文献】

- 1) Puget, S., et al., *Thalamic tumors in children: a reappraisal*. J Neurosurg, 2007. **106**(5 Suppl): p. 354-62.
- 2) Partlow, G.D., et al., *Bilateral thalamic glioma: review of eight cases with personality change and mental deterioration*. AJNR Am J Neuroradiol, 1992. **13**(4): p. 1225-30.
- 3) Reardon, D.A., et al., *Bithalamic involvement predicts poor outcome among children with thalamic glial tumors*. Pediatr Neurosurg, 1998. **29**(1): p. 29-35.

ステロイド投与による消退を繰り返した MALT lymphoma の一例

English Repeated diminishing MALT lymphoma: case report

東邦大学脳神経外科(佐倉)^{a)}、東邦大学佐倉病理^{b)}、東邦大学脳神経外科(大森)^{c)}

○黒木貴夫^{a)}、安藤俊平^{a)}、羽賀大輔^{a)}、長尾考晃^{a)}、長尾建樹^{a)}、
徳山 宣^{b)}、蛭田啓之^{b)}、梶田博之^{c)}、周郷延雄^{c)}

Department Neurosurgery, Toho University Sakura, Japan ^{a)}

Department Pathology, Toho University, Sakura, Japan ^{b)}

Department Neurosurgery, Toho University, Omori, Japan ^{c)}

Takao Kuroki ^{a)}, Shunpei Ando ^{a)}, Daisuke Haga ^{a)}, Takaaki Nagao ^{a)}, Takeki Nagao ^{a)},
Wataru Tokuyama ^{b)}, Nobuyuki Hiruta ^{b)}, Hiroyuki Masuda ^{c)}, Nobuo Sugo ^{c)}

Abstract: A 44-year-old man presented with left tinnitus accompanied by hearing loss. The otorhinolaryngological diagnosis was left sudden deafness. After hydrocortisone 300mg injection for 7 days, magnetic resonance imaging (MRI) with contrast medium showed a cerebellopontine angle tumor mimicking meningioma. After 2 months of hydrocortisone injection, MRI revealed the diminishing cerebellopontine angle tumor with the improving clinical symptoms. However, the same clinical symptoms regained 3 months later with the cerebellopontine angle tumor reappeared on MRI. Intraoperatively, the tumor was a fresh granulomatous mass. The histopathological diagnosis was pachymeningitis without malignancy. The final diagnosis made by immunohistochemical studies, was Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphoma. There are few reported cases of intracranial MALT lymphoma. We review the literature and summarize the clinopathological characteristics of this case.

【要旨】

右難聴、耳閉感で発症した44歳の男性。2010年4月、耳鼻科受診し突発性難聴の診断で、Hydrocortisone 300mg 7日間の点滴投与を受けた。聴力は70%程度改善したが、MRI検査にて左小脳橋角部に髄膜腫様の腫瘍陰影を認めた(Fig.1)。2010年8月MRI検査では著明な腫瘍の縮小を認めた(Fig.2)。2011年11月右難聴の悪化を認めたため、神経内科でPredonine 50mg内服からの残減量法を受け、難聴の改善を認めた。2012年2月再度右難聴の悪化を認めた。MRI検査では小脳橋角部腫瘍の増大を認めた(Fig.3)。2月23日、lateral suboccipital approachでbiopsyを施行した。迅速病理の結果はPachymeningitisであった。2月29日からMethylpredonisolone 1000mg 7日間の点滴投与を受け、腫瘍は著明に縮小した。右難聴はほぼ改善し、10月MRI検査では右小脳橋角部腫瘍は消失した(Fig.4)。臨床経過、病理組織所見より最終的にはMucosa-Associated Lymphoid

Tissue (MALT) lymphomaと診断した。

【はじめに】

Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphomaは消化管のB cell lymphomaとして1983年Issacsonらが初めて報告して以来、中枢神経でも報告が散見されるようになった。今回我々は、3回のステロイドパルス療法により消退を繰り返し、biopsyにてMALT lymphomaと診断した一例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

【症例】

(患者) 44歳 男性

主訴 右難聴、右耳閉感

既往歴 高血圧症、高脂血症

現病歴 2010年4月、右難聴、右耳閉感が出現したため、当院耳鼻科受診し突発性難聴の診断で、Hydrocortisone 300mg 7日間の点滴投与を受けた。

聴力は70%程度改善したが、MRI検査にて左小脳橋角部に腫瘍陰影を認めた(Fig.1)。6月脳神経外科を受診し、脳血管撮影施行するも腫瘍陰影は認めなかった。8月MRI検査にて腫瘍の著明な縮小を認めた(Fig.2)。2011年11月右難聴の悪化を認めたため、神経内科で1日Predonine 50mg内服からの残減量法を受け、難聴の改善を認めた。2012年2月再度右難聴の悪化を認め、MRI検査では小脳橋角部腫瘍の増大を認めた(Fig3)。消退、増大を繰り返す病変の組織を確認するため、2月23日、lateral suboccipital approachでbiopsyを施行した。組織は淡赤色の新鮮な肉芽組織様であった。病変は易出血性で止血に苦勞し、少量の組織しか採取できなかった。迅速病理の結果はPachymeningitisであった。2月29日からMethylpredonisolone 1000mg 7日間の点滴投与を行い、腫瘍は著明に縮小した。右難聴はほぼ改善し、10月MRI検査では右小脳橋角部腫瘍は消失した(Fig.4)。

【病理組織学的検査】

H&E染色、強拡大ではクロマチンに富んだリンパ球様細胞がびまん性に増殖しており(Fig.5)、免疫染色ではCD20やCD79aなどのリンパ球B cell marker

に強く陽性を示し(Fig6)、lymphomaと診断した。さらに画像所見、臨床経過から、硬膜から発生する中枢神経系Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphomaと診断した。

【考察】

MALT lymphomaは1983年Isaacsonが消化管のlymphomaとして報告して以来、種々の部位で報告されている²⁾。中枢神経の悪性リンパ腫は一般的には1)Primary CNS lymphoma、2)disseminated CNS lymphoma、3)Marginal Zone B-cell lymphoma (MZBCL)に分類され、MZBCLはExtranodal lymphomaあるいはMucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphomaとも呼ばれている。硬膜に接して発生するMarginal zone B-cell lymphomaは、またPrimary dural lymphomaやPrimary leptomenigeal lymphomaとも呼ばれ、診断名に統一性がないのが現況である^{3,7,10)}。

この論文では、硬膜から発生するMALT lymphomaを中枢神経系MALT lymphomaとして考察を加える。

中枢神経系MALT lymphomaは中年女性に多く、臨床的には、頭痛、けいれん、発生部位の局所症状としては感覚障害で発症することが多い。MRI検査

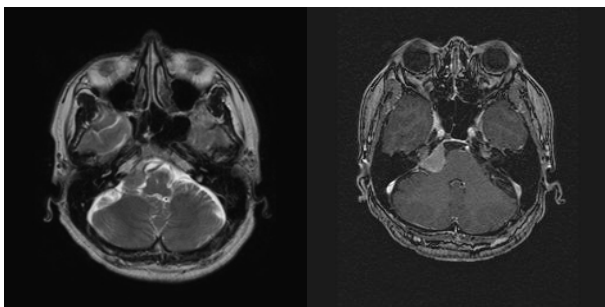


Figure 1. T2-weighted magnetic resonance image and T1-weighted magnetic resonance image with gadolinium on admission showed cerebellopontine angle tumor mimicking meningioma.

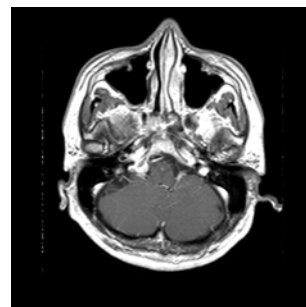


Figure 2. T1-weighted magnetic resonance image with gadolinium showing a small enhanced mass at the cerebellopontine angle after first steroid therapy.

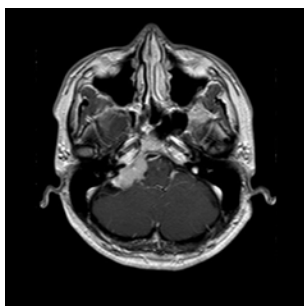


Figure 3. T1-weighted magnetic resonance image with gadolinium showing an enlarging mass at the cerebellopontine angle again.

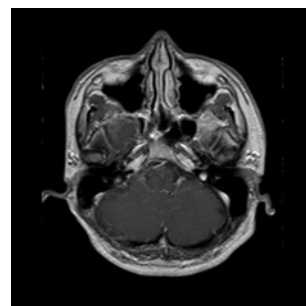


Figure 4. T1-weighted magnetic resonance image with gadolinium showing a decreasing mass at the cerebellopontine angle.

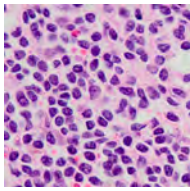


Figure 5.

Histological examination of the biopsy specimen demonstrating tumor cells were likely to lymphoid cells and seated chromatin rich cells.

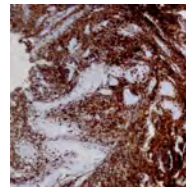


Figure 6.

Immunohistochemical studies showing the tumor cells were strongly positive for CD79a.

では硬膜に接する境界明瞭な占拠性病変として診断され、髄膜腫との鑑別は画像所見だけでは鑑別困難とされている^{5,10}。まれに硬膜下血腫と鑑別を要した症例の報告も見られる¹。本症例では、初診時 MRI 検査で、T1 および T2 強調画像で腫瘍性病変が等取域であり、さらに増強 MRI で一様に強く増強されたことから小脳橋角部髄膜腫と診断した。

中枢神経系 MALT lymphoma は生物学的に原発性中枢性悪性リンパ腫と異なり頭蓋内脳実質への浸潤は稀と言われている^{4,7}。

病理学的には H&E 染色で、軽度の異型のリンパ球がびまん性に増殖し、centrocyte-like cell の形態を認め、免疫染色では CD20 や CD79a が陽性となる low grade B-cell lymphoma と診断される報告が多いようである^{6,9}。

しかし、本症例では、生検での術中診断は pachymeningitis であった。その後の免疫染色では Endothelial membrane antigen (EMA) が弱陽性を示したことから lymphoplasmic rich meningioma との鑑別が問題となった。しかし、EMA 陽性細胞の形態が meningotheial cell と異なることから low grade B-cell lymphoma すなわち、中枢神経系 MALT lymphoma と最終的に診断した。

中枢神経系 MALT lymphoma の一般的治療法は、20Gy から 40Gy の局所放射線療法で 95% 以上の局所コントロールが可能であるとの報告がある^{3,8}。しかし、最近の報告では、化学療法のみや、放射線療法と化学療法の組み合わせでも局所再発や全身性の再発を認めたとの報告もあり、20Gy から 45Gy の局所放射線療法に加え、methotrexate による化学療法が必要であるとする報告も散見される^{3,8,9}。

本症例では、確定診断がつくまでに約 1 ヶ月以上を要した。また、最後のステロイド投与により症状は完全に消失し、さらには、MRI 上も腫瘍が完全に

消失したため、治療の時期を失ってしまった。本症例のように、ステロイド療法で消退をくり返し、最後には消失した症例報告はなく、非常に稀な症例と推察された。しかし、再発の可能性は少なくなく、今後外来での頻回な画像検査や臨床症状の経過観察が必須であると思われた。

【結語】

難聴、耳閉感で発症し、ステロイド投与により消退を繰り返した小脳橋角部の中枢神経系 MALT lymphoma の一例を報告した。

中枢神経系 MALT lymphoma の治療は低用量局所放射線療法一般的とされているが、最近では再発や他部位への転移報告も散見され、定期的かつ経時的な MRI 検査が必要である。

【文献】

- 1) Gocmen S, Gamsizkan M, Onguru O, Safali M, Erdogan E: Primary dural lymphoma mimicking a subdural hematoma. *J Clin Neurosci* 17:380-382, 2010
- 2) Issacson P, Wright DH: Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: a distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1413, 1983
- 3) Iwamoto FM, Abrey LE: Primary dural lymphomas: a review. *Neurosurg Focus* 21:1-5, 2006
- 4) Iwamoto FK, DeAngelis LM, Lauren EA: Primary dural lymphomas: a clinicopathologic study of treatment and outcome in eight patients. *Neurology* 66:1763-1765, 2006
- 5) Jazzy FK, Shehata WM, Tew JM: Primary intracranial lymphoma of the dura. *Arch neurol* 37:528-529-1980

- 6) Kamoshima Y, Sawamura Y, Sugiyama T, Yamaguchi S, Houkin K, Kubota K. Primary Central Nervous System Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma:-Case report-.*Neurol Med Chir (Tokyo)*. 51:527-530, 2011
- 7) Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, Jaeckle KA, Witzig TE, Li CY. Primary leptomeningeal lymphoma: Report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of literature. *Neurology* 41:95-100, 1991
- 8) Matmati K, Matmati N, Hanun YA, Rumboldt Z, Patel S, Lazarchick J, Stuart R, Giglio P: Dural MALT lymphoma with disseminated disease. *Hematology Reports* 10:48-53, 2010
- 9) Puri DR, Tereffe W, Yahalon J: Low-dose and limited-volume radiotherapy alone for primary dural marginal zone lymphoma: treatment approach and review of published data. *Int J Radiat Oncol boil Phys* 71: 1425-1435, 2008
- 10) Razaq W, Goel A, Amin A, Grossbard ML: Primary central nervous system mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma:Case repors and riterature revie: *Clin Lymphoma Myeloma*: E5-9, 2009

第44回 ニューロ・オンコロジーの会

当番世話人 東邦大学医学部 脳神経外科
周郷 延雄

- 主 題 1) 悪性グリオーマにおけるテモゾロミドの治療成績及びその工夫
2) 診断・治療・手術に苦慮した症例、珍しい症例など
- 日 時 : 平成24年12月1日(土) 14:00~18:00
- 場 所 : 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)
2階ラウンジ
- 住 所 : 東京都新宿区若松町 2-2
当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111 (代表)

プログラム

第I部 悪性グリオーマにおけるテモゾロミドの治療成績及びその工夫

(発表8分、討論4分) 14:00~15:00

座 長 長尾 建樹 先生 (東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経外科)

1. 悪性神経膠腫に対するテモゾロミド療法の治療成績
河合 拓也 先生 (杏林大学医学部脳神経外科)
2. 当院におけるテモゾロミドの効果と有害事象の検討
野本 淳 先生 (東邦大学医学部医学科脳神経外科学講座(大森))
3. 高齢者の膠芽腫に対するMGMTメチル化を指標とした個別化治療の有用性を検討する
多施設共同第II相試験
白畑 充章 先生 (埼玉医科大学国際医療センター 脳脊髄腫瘍科)
4. Temozolomideによる膠芽腫の治療成績向上の検証
成田 善孝 先生 (国立がん研究センター 脳脊髄腫瘍科)
5. Hypo-fractionated IMRT with TMZ
~ tailor-made setting of treatment doses owing to MGMT-methylation status ~
井内 俊彦 先生 (千葉県がんセンター 脳神経外科)

= Coffee Break =

第II部 特別講演

15:20~16:20

座 長 周郷 延雄 先生 (東邦大学医学部 脳神経外科)

『グリオーマのお話』

国立病院機構京都医療センター 脳神経外科 医長 青木 友和 先生

= Coffee Break =

第三部 診断・治療・手術に苦慮した症例、珍しい症例など（発表 6 分、討論 4 分） 16:40~18:00

座長 黒木 貴夫 先生（東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経外科）

1. 初期診断より長期間経過して開頭手術を施行した卵巣癌原発転移性石灰化小脳腫瘍の 1 例
田中 俊英 先生（東京慈恵会医科大学附属柏病院 脳神経外科）
2. Bithalamic tumor の小児例
秋本 大輔 先生（神奈川県立こども医療センター 脳神経外科）
3. 非典型的な画像を呈し診断に苦慮した右側頭葉 Oligodendroglioma の一例
宮尾 暁 先生（東京女子医科大学 脳神経外科）
4. 手術・放射線療法・ICE 化学療法で治療した spinal mixed germ cell tumor の一例
斉藤 邦昭 先生（東京大学医学部附属病院 脳神経外科）
5. Subependymal giant cell astrocytoma (SEGA) の一例：Everolimus の認可に伴う新規治療戦略
富田 文博 先生（東京医科大学 脳神経外科学）
6. 診断に苦慮した脳梁膨大部悪性腫瘍の一例
朝見 正宏 先生（東京女子医科大学 脳神経外科）
7. ステロイド投与による消退を繰り返した MALT lymphoma の 1 例
黒木 貴夫 先生（東邦大学医学部 脳神経外科）



- *参加費として、受付で2,000円頂きます
- *ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます
- *本会におきましては、規則により弊社による旅費の負担ができませんことをご了承下さい。
- *本会終了後、意見交換会をご予定しております。

共催：ニューロ・オンコロジーの会
MSD株式会社

都営地下鉄大江戸線 若松河田駅下車、徒歩5分
牛込柳町駅下車、徒歩5分

世話人一覧

平成 22 年 12 月

世話人

秋元 治朗 (会計)
足立 好司
井内 俊彦
泉山 仁
岡 秀宏
篠田 宗次
渋谷 壮一郎
常喜 達裕
周郷 延雄
高野 晋吾
永根 基雄
苗代 弘
西川 亮
林 明宗
菱井 誠人
藤巻 高光
松野 彰
丸山 隆志
水本 斉志
村垣 善浩 (代表世話人)
佐々木 光
吉野 篤緒
武笠 晃丈

施設

東京医科大学付属病院
日本医科大学武蔵小杉病院
千葉県がんセンター
昭和大学藤が丘病院
北里大学医学部脳神経外科
古河赤十字病院
国立がん研究センター中央病院
東京慈恵会医科大学 脳神経外科
東邦大学医療センター大森病院
筑波大学附属病院
杏林大学医学部脳神経外科
防衛医科大学校病院脳神経外科
埼玉医科大学国際医療センター
神奈川県立がんセンター
順天堂大学医学部附属練馬病院
埼玉医科大学病院
帝京大学ちば総合医療センター
東京女子医科大学病院
筑波大学附属病院
東京女子医科大学病院
慶應義塾大学病院
駿河台日本大学病院
東京大学脳神経外科

事務局

前林 勝也
新田 雅之

東京女子医科大学病院
東京女子医科大学病院