

第9回 信州 NeuroCPC

平成25(2013)年3月5日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催：信州大学医学部神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

症例1 臨床診断：悪性神経膠腫

- ・司 会：柿澤幸成（信大・脳神経外科学）
- ・主 治 医：小林辰也（信大・脳神経外科学）
- ・神経病理所見：上原 剛（信大・病態解析診断学）
小柳清光（信大・神経難病学）
- ・質問/コメント：金子智喜（信大・画像医学）
中山 淳（信大・分子病理学）
中里洋一（群大・病態病理学）
多田 剛（信大・医学教育センター）

臨床所見

初診時68歳，死亡時69歳，男性。既往歴：高血圧，高脂血症，発作性心房細動。40歳まで喫煙10本。日本酒1合。家族歴：父が心筋梗塞，糖尿病，母が脳出血。現病歴：2008年4月中旬頃から眩暈，歩行障害，後頭部痛出現。4月24日他院脳神経外科受診。脳MRIのFLAIR画像で両側側頭・頭頂・後頭葉の皮質下白質，深部白質に high intensity lesion があり同部位に造影効果を認めた。FDG-PETでは集積を認めず。本人より当院での精査・加療の希望があり，5月2日当院神経内科に入院。MRI所見より gliomatosis cerebri, malignant lymphoma, 血管炎等を疑いデキサメタゾン 16 mg/dayの静注を開始。5月16日の脳MRIでは造影病変の僅かな縮小があったのみで，ステロイドは漸減。脳腫瘍の可能性を考慮し，生検目的で5月27日当科転科。

入院時所見：一般身体所見：身長 172 cm，体重 78 kg 特記すべき異常なし。神経学的所見：意識清明，見当識正常，項部硬直なし。脳神経系：眼瞼下垂なし。対光反射両側迅速。眼振なし。眼球運動正常。視野障害：左眼鼻側視野欠損を認める。顔面感覚左右差なし，眼輪筋5/5，口輪筋5/5，舌萎縮なし。挺舌正中。舌運動異常なし。構音障害なし。咽頭挙上正常。四肢筋トーン正常。徒手筋力テスト；頸部屈筋5，

図1 第9回信州NeuroCPCポスター

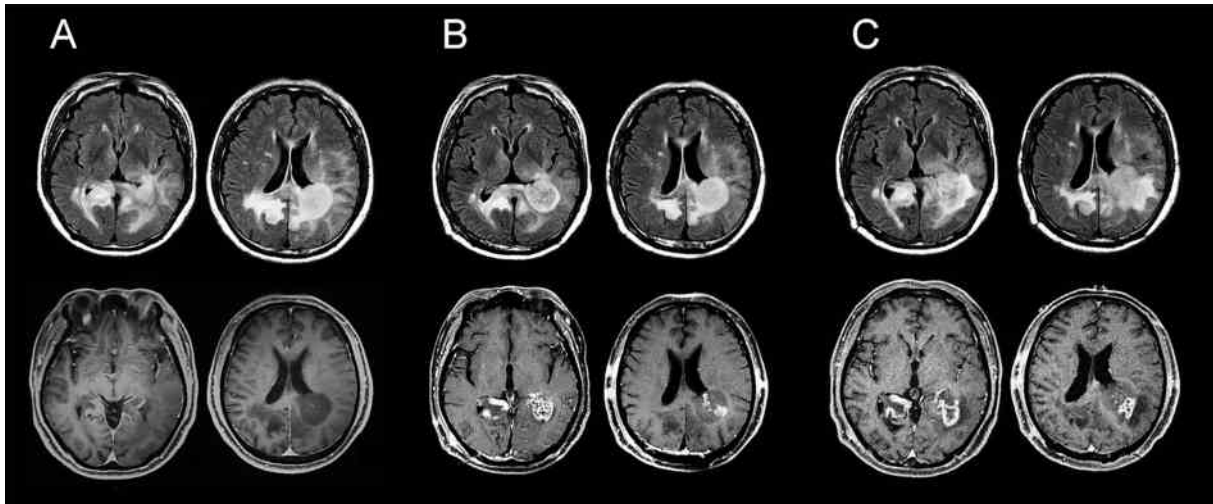


図2 脳MRI。A：生検術前（2008年5月），B：生検術後（2008年6月），C：2回目生検術前（2008年8月）

頸部伸筋 5，三角筋 5/5，上腕三頭筋 5/5，上腕二頭筋 5/5，手根屈筋 5/5，手根伸筋 5/5，握力36/37 kg，腸腰筋・大臀筋・大腿四頭筋・ハムストリングス 5/5，前脛骨筋 4/5，腓腹筋 5/5，四肢深部腱反射：上腕三頭筋腱反射，上腕二頭筋腱反射，腕橈骨筋腱反射，膝蓋腱反射，アキレス腱反射いずれも両側正常。病的反射：Babinski 反射 -/-，Chaddock 反射 -/-。感覚系：四肢に異常認めず。触痛覚に左右差，上下差なし。振動覚：両下肢内顆 6/6秒，外果 7/8秒。ロンベルグ徴候陰性。継ぎ足歩行不可。片足立ち不可。

検査所見：WBC 5,170 / μ l (Nut 54.9%，Lym 32.3%，Mon 6.6%，Eos 5.8%，Bas 0.4%)，Hb 16.0 g/dl，Plt 15.4 万/ μ l，TP 6.9 g/dl，BUN 30 mg/dl，Cre 1.02 mg/dl，AST 33 IU/l，ALT 56 IU/l，T. Bil. 0.66 mg/dl，LDH 202 IU/l，ALP 193 IU/l， γ GTP 60 IU/l，Glu 101 mg/dl，CRP 0.14 mg/dl，ACE 16.6 U/l，HIV (-)，RF 25 IU/ml，C3 126 mg/dl，C4 45.7 mg/dl，CH50 73.2 IU/ml，C-ANCA < 3.5，P-ANCA < 1.3，AFP 1.5 ng/ml，CEA 2.9 ng/ml，CA19-9 20.5 U/ml，SCC 0.7 ng/ml，CYFRA 1.2 ng/ml，Pro GRP 16.8 pg/ml，NSE 6.4 ng/ml，sIL-2R (可溶性 IL-2受容体) 413 U/ml < 髄液>細胞数 8/3/ μ l，Mono 8/3/ μ l，Seg 0/3/ μ l，IgG 6.2 mg/dl，TP 58 mg/dl，Glu 62 mg/dl，Alb 419.7 mg/L，IgGIndex 0.7

<脳MRI> T2画像で，両側後頭葉，側頭葉白質を主体に脳梁を介して広がる high intensity lesion を認める。境界不明瞭で軽度 mass effect を有しているが，T2，FLAIR画像で左側脳室三角部近傍 (paratrigon) に境界明瞭なmass effectを有するhigh intensity lesion

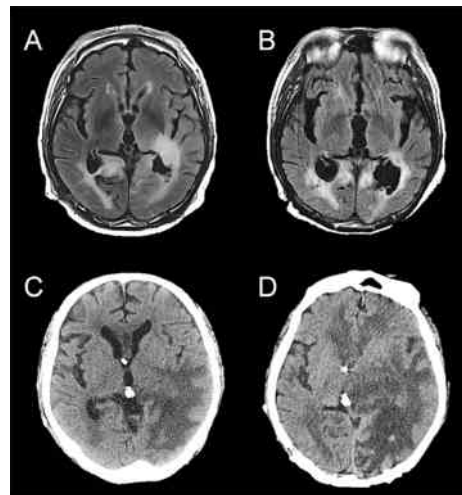


図3 第2回生検後脳MRI。A：放射線照射後，2008年10月，B：2009年2月，C：2009年4月，D：2009年7月

あり (図2A)。同部はMRスペクトロスコピーでNAA (N-アセチルアスパラギン酸) の peak がCho (コリン化合物) の peak を上回り，乳酸濃度の上昇が認められた。

入院後の経過：2008年5月30日に右開頭生検術施行。病理診断は glioma grade I or IIであった (図2B)。臨床経過および画像所見と合致せず，8月8日再度生検目的に当科入院 (図2C)。左後頭開頭術により二回目の脳生検を施行し，病理組織診ではhigh grade gliomaであった。9月1日よりテモゾロミド 75 mg/m²/day (42日間) と放射線治療 2 Gy/day (total 40 Gy) を開始した (図3A)。外来でテモゾロミド 150 mg/m²/day の投与を継続 (図3B)。2009年3月初旬より反応が鈍くなり，脳CTで水頭症を認め3月30日脳室腹腔短絡

術を施行した。2009年4月の脳MRIで腫瘍の再増大を認め(図3C), ADLも徐々に低下。2009年7月14日死亡確認(図3D)。

臨床診断：神経膠芽腫

神経病理所見(脳のみ剖検)

生検部周囲では硬膜との癒着が著明であった。剖面では左側頭葉, 後頭葉, 左基底核に空洞形成と出血, 壊死を伴う境界不明瞭な腫瘍性病変を認めた。第三脳室は右に偏位。右後頭葉にも左と同様の境界不明瞭な腫瘍性病変を認めた。両者の連続性は肉眼的には明らかではない。右向きの帯状回ヘルニアを認めた(図4A, 4B)。

生検診断：

死亡14カ月前：右後頭葉：Grade I or II glioma

死亡11カ月前：左後頭葉：High grade glioma

剖検診断：

I 主病変

1. High grade glioma (化学療法後, 放射線療法後状態)(脳重不明)
 - 1) 腫瘍組織の浸潤範囲：左右側頭葉, 左右後頭葉, 左右基底核
 - 2) MIB-1 index：18.9%, p53：陰性
 - 3) 腫瘍摘出術後の状態：11カ月前, 14カ月前
 - 4) 硬膜癒着(生検部位周囲)

II その他の病変

1. 軽度加齢性変化, 神経原線維変化と老人斑を少数認める。

神経病理学的考察

初回生検時(右後頭葉)にはpilocytic astrocytoma (PA)(毛様細胞性星細胞腫)(図5A)と判断したが, 対側の二回目の生検(左後頭葉)ではhigh grade glioma(図5B)と判断した症例である。剖検<組織学的>所見では両者は連続しており, 左右ともに high grade

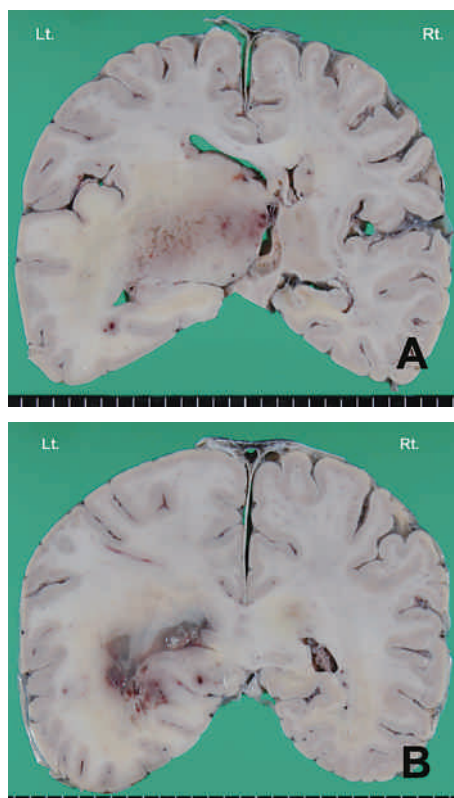


図4 大脳冠状断

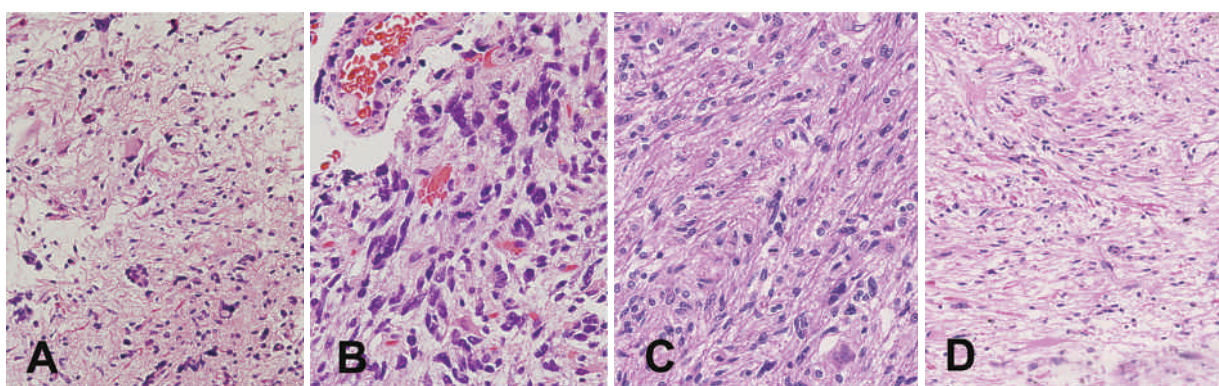


図5 腫瘍組織像。A：右後頭葉(初回生検)。小型の円形細胞, 紡錘形細胞, 多核巨細胞と様々な異型細胞がびまん性に増殖していた。核は多形性を示していたが核分裂像は認めなかった。血管増殖像は目立たず壊死も認めなかった。間質は myxomatous であり比較的多数の Rosenthal fiber を認めた。Pilocytic astrocytoma と判断した。B：左後頭葉(2回目生検)。初回と同様種々の異型細胞を認めたが, 細胞密度が上昇しており, 核分裂像が散見された。背景には比較的多数の Rosenthal fiber を認めた。壊死像は見られず high grade glioma と判断した。C：右後頭葉(剖検材料)。小型円形あるいは紡錘形の腫瘍細胞が密に増殖し多核巨細胞様の腫瘍細胞を少数含んでいた。D：左後頭葉(剖検材料)。腫瘍組織の背景には Rosenthal fiber を多数認めた(A-D：HE染色)。

glioma (図5C) を背景に PA を思わせる部分が認められた。腫瘍組織の背景に多数の Rosenthal fiber (図5D) が認められており PA の性質を表している可能性があった。さらに免疫組織化学で IDH1 (Isocitrate dehydrogenase 1) 陰性であり PA として矛盾しない。一方で mitosis が散見される点や、細胞密度の増加は high grade glioma を思わせ、周囲脳実質への浸潤増殖著明な点は PA と大きく異なっていた。典型的な壊死巣や血管内皮増生がないこと、LOH (loss of heterozygosity) のパターンが典型的でないことなどから glioblastoma (膠芽腫) の可能性は低いと判断した。本症例は、右半球と左半球の腫瘍で組織像のニュアンスが異なるが、連続した一元的な腫瘍であり、PA と high grade glioma の特徴を有する既存のカテゴリ分類では分類しがたい腫瘍であった。

討 論

臨床所見について

金子：左後頭頭頂葉白質の腫瘍は、経過とともに急激に増大しています。増大が強い領域では、T2強調像で信号強度が低下しています。これは、細胞密度が高く、増殖能が高い病変であると推察されます。一方、右側頭葉に認められる病変は一部増強される部位がありますが、glioblastoma で見られるような、壊死や変性を伴うような増強効果ではありません。画像上、2つの領域には差が認められ、増殖傾向の差につながる印象があります。この後、右側頭葉の病変は増大傾向をしめさなかったのでしょうか？

小林：一回目の生検を行った右脳の病変はステロイド・化学療法・放射線治療の効果などもあり、ほとんど変化なく経過しました。しかし二回目の生検を行った左脳の病変は増大しました。

中山：腫瘍細胞は脳梁を介して右脳から左脳に浸潤した可能性があるかと思いますが、このことを示唆する画像所見はありましたでしょうか。

小林：最初の MRI で脳梁が少し高信号になっており、このときすでに連続性があると考えていました。元は右脳に grade の低い腫瘍があり、それが悪性化して左脳へ浸潤した経過が考えられるのではないかと思います。

神経病理学的所見について

小柳：最初に生検が行われたのは右脳で、pilocytic astrocytoma (PA) と診断されています。剖検標本で Rosenthal fiber が沢山見られたのは右脳ですか。

小林：いいえ、沢山あったのは左脳です。

小柳：そうしますと、右脳の腫瘍の組織像は生検時と剖検時で変わった、とお考えでしょうか。

小林：はい、そう思います。

小柳：左右の脳で計二回生検をされて、それらの病理診断が違っていたのですね。小さな生検標本を見て診断するので、全体像がどうなのかという問題がありますが、臨床的には左脳と右脳で違う腫瘍があったと考えられる所見でしょうか。

小林：経過からは、その可能性もあると思っています。

金子：複数の葉にまたがる病変としては gliomatosis が上がると思います。Rosenthal fiber が存在していたため、(経過から増大していないことを考慮すると) PA は長期間存在していた可能性はあります。仮に gliomatosis を背景として、PA や悪性の glioma が、本症例のように同時に認められることは、病理学的に考えられるでしょうか？

中里：PA と glioblastoma が同時に出るということは非常に稀かと思います。一元的に考える方が一般的だと思います。

中山：Eosinophilic granular body はありましたか。

上原：ありませんでした。

小林：この症例は不可解なところがたくさんあります。まず、高齢の方には PA は珍しいということが一点と、最初の右脳の生検では PA の病理診断でしたけれども、悪性転化した PA が脳梁を介して反対側に浸潤するという報告はないのではないかと思います。さらに左脳では high grade glioma であるのに Rosenthal fiber があるのも不可解です。本症例は IDH1 陰性と p53 陰性、LOH 陰性という事から考えると、primary glioblastoma と思われます。PA では IDH1 遺伝子変異は陽性になるのでしょうか。

中里：私が調べた限りでは全て陰性です。

上原：剖検時の所見では左右の脳病変は同じ顔つきでしたので、別の病変ではないと思います。顔つきがかなり似ているのですが、染色の結果や LOH の結果から考えると、secondary glioblastoma と考えるのは無理があると思います。もしかすれば high grade の PA かと考えています。

中里：この生検の時から標本を見させて頂きましたが、とても難しい症例で、一つのパターンに当てはめにくいケースだと思います。多くの症例は脳腫瘍分類のどれかに当てはめられるのですが、一割位はピッタリと当てはまらずに、分類できない症例があります。この症例も正にそういった症例ではないかと思います。

PAらしい面も確かにあります。初回の生検は細胞密度の低い腫瘍で、背景に紡錘形の細胞が増殖していて、細胞密度や基本的な増殖細胞の形態はPAに似ています。そこに多核で核が細胞の周辺部に並ぶタイプの巨細胞があります。pennies on a plateという、お皿の上で1セントのコインが辺縁に並んでいるように見える形の巨細胞です。これはWHO分類にも記載されていますように、PAではよく出る巨細胞です。それから変性構造物としてRosenthal fiberが沢山あり、これもPAではよく出る所見です。ただ、PAは基本的には限局性の腫瘍を作る腫瘍です。本症例の腫瘍の浸潤性格はPAでは説明できません。その点ではgliomatosis cerebriのほうが良く合います。細胞の進み方というか、浸潤していく様子を見ると、有髄線維の間に細長い細胞が線維に沿って走っていくように見えたり、血管の周囲に細胞があって、血管周囲に伝わって浸潤してくように見える像はgliomatosisによく似ていると思います。しかしこれほどたくさんの巨細胞が出てくるgliomatosis cerebriは見たことがありませんので、その点が違うと思います。本症例は、PA的な所見とgliomatosis的な所見が合わさったhigh grade gliomaであり、glioblastoma, PA,あるいはgliomatosis cerebriというような一つの腫瘍型にピッタリとは合わない症例なのではないかと思えます。右後頭葉のPA病変が最初にあって、それは増殖能が非常に低かったのですが、その病変がtrans-

formationを起こし浸潤性が強くなって左脳に浸潤したという見方はできないでしょうか。

小林：そうすると、剖検時の左脳にRosenthal fiberがあったのが不思議です。

多田：Rosenthal fiberは腫瘍の変性過程と聞いているのですが、それは間違いなのでしょう。

中山：私はRosenthal fiberは増殖の遅い細胞に見られやすい所見かと思っておりましたが、今回の症例でRosenthal fiberが多い部分と少ない部分でMIB-1 indexに差がありましたでしょうか。

上原：そういう見方でMIB-1を観察していなかったので、ここで答えすることはできません。ただ、Rosenthal fiberが出ている所でも分裂像は見られます。

中里：Rosenthal fiberと増殖能の関係ですが、Rosenthal fiberが非常にたくさん出てきた脳腫瘍は4例経験があります。anaplasticで増殖能が高い症例も含まれていました。一般的にはRosenthal fiberは増殖能が低い脳腫瘍に出てくるといわれていますが、増殖能が高くても出てきかまわないと私は考えています。

柿澤：脳外科的には生検する場所に非常に悩むのですが、どのぐらいの体積で、何箇所か採取したほうが良いのでしょうか。

上原：一般的な回答になってしまいますが、ボリュームはあればあるだけよいと思います。場所も数箇所、画像で見え方が違う場所を何箇所か採取して頂くのが望ましいです。

症例2 臨床診断：脳神経膠腫症（脳幹・小脳）

- ・ 司 会：多田 剛（信大・医学教育センター）
- ・ 主 治 医：吉田敏一（富士見高原病院・内科）
- ・ 一 般 病 理：江原孝史（信大・病理組織学，現：松本大学）
- ・ 神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）
中原亜紗（信大・医学部医学科）
- ・ 質問/コメント：金子智喜（信大・画像医学）
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
中山 淳（信大・分子病理学）
中里洋一（群大・病態病理学）

臨床所見

死亡時80歳女性。既往歴に高血圧症，高脂血症あり。家族歴に特記事項なし。X-2年6月，歩行時にふらつき，ズボンを穿こうとして転ぶことがあった。近医受診，頭部MRIで異常を指摘されず，血小板増

多を指摘された。8月25日，当院初診。9月1日～19日に第1回入院。一般身体所見は身長145cm，体重50.1kg，BMI（体型指数）28.8，体温36.5℃，血圧123/63mmHg，脈拍68bpm，貧血・黄疸なし，頭頸部・胸腹部に異常なし，浮腫なし。神経学的所見

は意識清明，挺舌やや右に偏位，軽度構音障害あり，他は脳神経領域に異常なし。四肢体幹に運動麻痺なし。深部腱反射は軽度亢進（右>左，下肢優位）。Babinski 反射，Chaddock 反射とも両側で陽性。体幹と右上肢に軽度の運動失調あり。右足をやや引きずる歩行。知覚障害なし。膀胱直腸障害なし。血液検査は血小板増多（WBC 6,700/ μ l, RBC 439万/ μ l, Hb 13.3mg/dl, Ht 40.1%，Plt 106.1万/ μ l）を認めたが凝固線溶系は正常。肝機能，腎機能，電解質は正常範囲，耐糖能障害なし，抗核抗体 40倍（speckled：斑紋型），可溶性 IL-2レセプター 376 U/ μ l。骨髓検査は正形成性骨髓，成熟した巨核球が増加し，本態性血小板血症の可能性あり。髄液検査は細胞数 3/ μ l，蛋白 37 mg/dl，糖 65 mg/dl，IgG 3.9 mg/dl，オリゴクローナルバンド陰性，ミエリン塩基性蛋白 40.0 pg/ml 以下。胸腹部 CT は肝脾腫なく他に異常なし。頭部 MRI は右延髄，橋両側，右小脳半球，右中脳に病変あり。T2WI・FLAIR・DWI 画像で高信号，T1WI で等～低信号，造影効果を認めなかった（図6A，6B，6C）。

独歩可能だが自覚的に右足に力が入りにくくなり，X-2年10月6日～12月9日に第2回入院。右下肢近位筋に4レベルの軽度筋力低下を認める他は神経所見に著変なし。HDS-R（改訂版長谷川式簡易知能評価スケール）25点，WAIS-R（Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised：成人知能検査）総IQ 76（言語性IQ 71，動作性IQ 86）。眼科・婦人科紹介，ベーチェット病を示唆する所見なし。全身ガリウムシンチで異常集積を認めず。脳生検は本人・家族が希望せず行わなかった。ヒドロキシカルバミド 1,000 mg/日を内服開始。ステロイドパルス治療（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を3日間）を2クール施行した。血小板数は40～50万台/ μ lに改善したが，神経所見や脳画像所見に改善なし。ヒドロキシカルバミドは12月下旬に投与中止。ステロイドパルス治療後の後療法は行わなかった。退院時，病棟廊下を歩行器で独歩可能だった。

X-2年12月22日再診。自宅でのADLは，トイレはベッド脇のポータブルトイレを利用，食事は居間で，歩行器を使用してゆっくり歩いて移動可能。四肢筋力低下は進行，上肢は右4/左5，下肢は右3～4/左4～5だった。X-1年1月4日再診。嚥下障害進行により食事摂取が困難，同日第3回入院した。尿路感染症がみられ，抗生剤など加療開始した。1月7日夜に38.9℃まで発熱。急性胆嚢炎と右横隔膜膿瘍を合併，

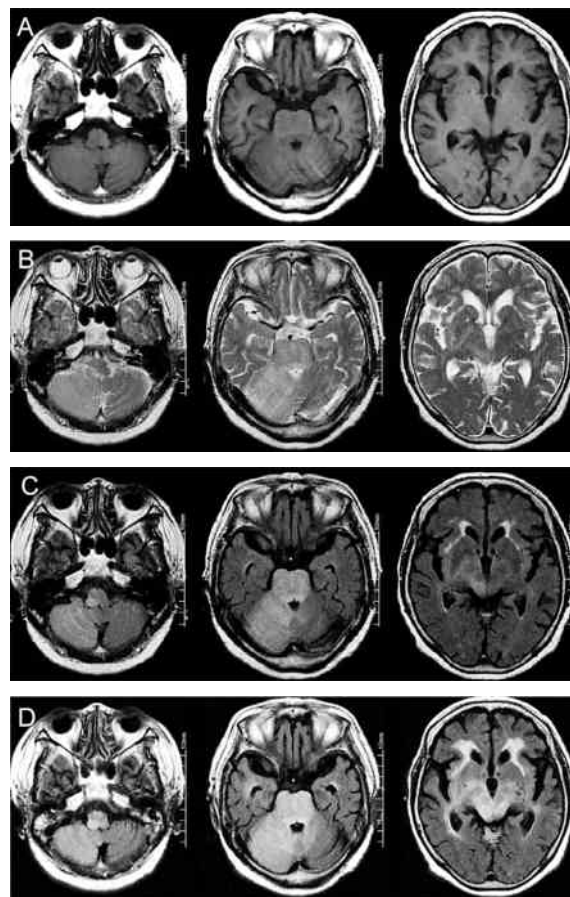


図6 頭部MRI。A-C：X-2年9月。A：T1強調画像，B：T2強調画像，C：FLAIR画像。D：X-1年5月。FLAIR画像。

DICを併発した。嚥下障害のため中心静脈栄養管理，ベッド上全介助となり，傾眠傾向が緩徐に進行した。頭部MRIでは脳幹・小脳の腫大が進行，右基底核や両側側脳室周囲の大脳白質に信号変化が広がっていた（図6D）。感染症（尿路，胆道系，カテーテル）を反復，消耗進行による白血球・赤血球減少がみられた。X年2月3日に永眠された。全経過1年8カ月。経過中，脳病変に対して化学療法や放射線治療は行わなかった。**臨床診断：脳神経膠腫症（脳幹・小脳），本態性血小板血症**

病理検索希望事項

1. 脳疾患について
 - ・診断は脳神経膠腫症でよいか。
 - ・脳病変の広がりはどこまでと考えられるか。
2. 血液疾患について
 - ・診断をどう考えるべきか。
 - ・脳疾患との関連性はあるか。

剖検・病理学的診断

病理診断：骨髓腫と骨髓異形成症候群疑い

主病変：1. 骨髄で形質細胞と異型な核を有する巨核球が増加

- 副病変：1. 急性化膿性胆嚢炎
2. 横隔膜下膿瘍
3. 右肺巣状出血
4. 左腎：結石と腎盂腎炎
5. 急性膀胱炎（軽度）
6. 冠状動脈粥状硬化
7. 肝脾臓へモクロマトーシス
8. 大腸憩室症

神経病理所見

硬膜の重さは39 g。左前頭葉を覆う部分には5×5 cmの範囲で柔らかい暗赤色の苔状の物質が付着している。この部の硬膜は脆くなり、壊死性で、苔状物質とともにピンセットにより容易に剝離した。これ以外の部の硬膜の厚さ、色調に異常無く、脳側の表面に新生膜は見られない。上矢状静脈洞に血栓等の異常は見られない。

固定後の脳重は1,115 g。クモ膜に肥厚や白濁はない。大脳は全体に小型である。左右はほぼ対称性で脳回の形成に異常は見られない。側頭葉の前端部の膨らみがやや減少して見える。左前中心溝下部で脳溝の拡大が見られる。大脳小脳の比率はほぼ正常に見える。ヘルニアは認められない。脳底部の脳神経では、嗅球、視神経、三叉神経、顔面神経、聴神経、動眼神経の色調と太さ、走行に異常は見られない。脳底部の Wills 動脈輪の形成は正常である。脳底動脈に白色のアテロームが見られる。小脳+脳幹の重量は141 g。正常に比しやや小振りであるが、小振りな大脳とは比率がほぼ取れている。背側から見ると右小脳が左より軽度ながら大きく見える。橋はやや前方に突出し、膨らんだ橋底に脳底動脈が埋没して見える。

大脳に厚さ7 mmの連続冠状断を加えた。脳溝は全体として閉じて見える。大脳皮質の厚さは3 mm程度で、やや薄く見える。しかし皮質、白質の色調は正常で、灰白境界は明瞭である。大脳白質の volume はやや減少して見え、側脳室の前部と第三脳室が軽度拡大している。基底核と視床の形状と色調に異常は見られない。

脳幹と小脳には厚さ5 mmの横断を加えた。右小脳半球がやや腫大し（図7A*）右歯状核は茶褐色調を増している。小脳皮質構造に著変は見られない。橋底は腫大し脳底動脈が位置する部分は軽度陥凹している（図7A矢印）。中脳は右が左より腫大している。し

かし橋横走線維は正常に見え、黒質と青斑核の黒色は良く保たれている。延髄の錐体の大きさと下オリープ核のリボンに異常は見られない。

組織学的検索では、中等大で「ヒョウタン型」や「カシューナッツ型」の核を有し（図7E矢印, 7F矢印）、細胞質が概ね星型で細い突起を出す小型のグリア様細胞が、小脳半球白質から中小脳脚、脳幹にび慢性かつ広範に浸潤している（図7G, 7J）。細胞密度は、右側が左側より高い。これらの細胞は、小脳分子層にも低い細胞密度で認められ、小脳皮質柔膜下に数～10層程度の細胞層を形成し、小脳皮質表面をほぼ均一に覆っている（subpial spread）（図7B, 7C, 7D）。これらの細胞は血管とともに小脳内に入り込み、小脳白質では血管を数層取り囲む（perivascular satellitosis）（図7I）。また右基底核の perineuronal satellitosis（図8C）などの「secondary structures of Scherer (Scherer HJ: Am J Cancer 34: 333-351, 1938)」が見られる。上記したように、右小脳と脳幹が軽度腫大しているが、小脳および脳幹、大脳の基本的な構造の顕著な破壊は見られない（図7H, 8A, 8D）。

これら腫瘍細胞の一部はGFAP (glial fibrillary acidic protein)（図7D）、vimentin（図7E, 7F, 7G）、Olig2, PCNA (proliferating cell nuclear antigen) が陽性、一方IDH1 (isocitrate dehydrogenase 1) 陰性（東京都立神経病院検査科小森隆司部長）、p53 陰性（信州大学分子病理学中山 淳教授）、TP53 遺伝子変異陰性（新潟大学脳研究所柿田明美教授）である。

腫瘍細胞を、「ヒョウタン型」や「カシューナッツ型」の核を有し、vimentin 陽性で星型を呈し細い突起を出す細胞、と規定して浸潤範囲を検索すると、腫瘍細胞は右歯状核に浸潤し（図7J）、大脳脚、黒質、中脳被蓋、延髄にもこれらの異型細胞が見られ、さらに左右の大脳基底核（図8A, 8B, 8C, 8D）と視床、半卵円中心、左側頭葉、右前頭葉（図8I, 8J）と後頭葉、左前頭葉および後頭葉（図8G, 8H）でも認められた。即ち腫瘍細胞は左右の小脳、脳幹、全大脳に浸潤している。異型細胞密度は、右小脳白質と脳幹右半側で高く、PCNA で見る細胞増殖能は、脳幹右半側が小脳より高い。

腫瘍細胞の浸潤性に関連した免疫染色では、HNK (human natural killer) -1, NCAM (neural cell adhesion molecule) 陽性、一方, RPTP (nickel induced receptor protein tyrosine phosphatase), midkine, PTN (Pleiotrophin), 5A5 (antibody

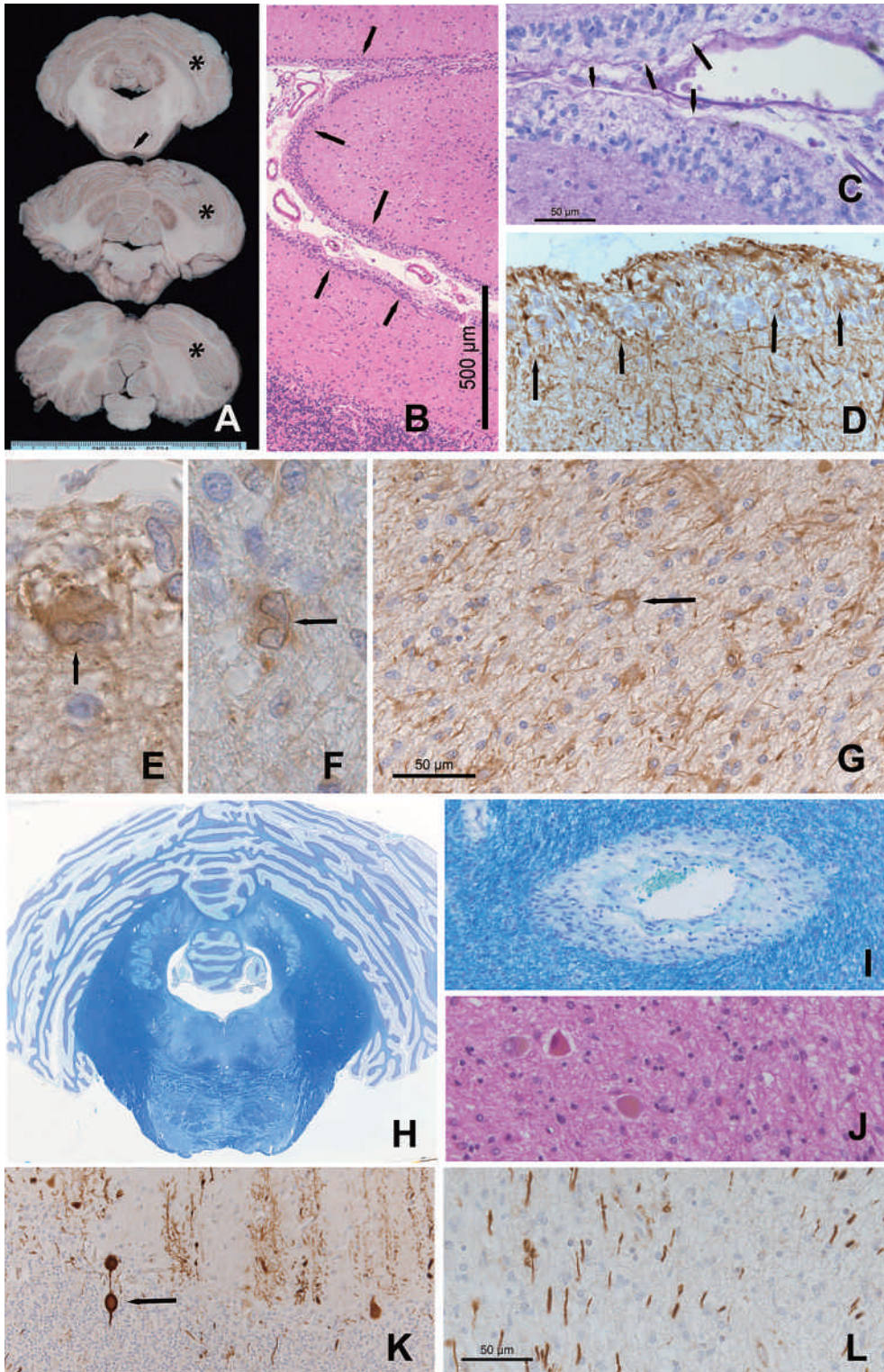


図7 小脳，脳幹の腫瘍組織。A：右小脳は軽度腫大し（*），橋も腫大して，脳底動脈の部分は軽度陥凹している（矢印）。B：小脳皮質表面の柔膜下浸潤（subpial spread）（矢印）。C：腫瘍細胞は柔膜（矢印）下にあり，クモ膜下腔播種を起こして居ない。D：柔膜下の腫瘍細胞の一部はGFAP陽性である（矢印）。E，F：小脳柔膜下および分子層のvimentin陽性で核異型を示す細胞（矢印）。G：右小脳白質のvimentin陽性で核異型を示す細胞（矢印）。H：右小脳と脳幹は軽度腫大しているが，解剖学的構造はほぼ保たれている。I：右小脳白質の血管周囲性腫瘍細胞増殖（perivascular satellitosis）。J：右歯状核の腫瘍細胞浸潤。K：右小脳のプルキンエ細胞の脱落とトルペード（軸索腫大：矢印）L：右小脳白質のプルキンエ細胞軸索の脱落。（B，J：HE染色，C：PAS染色，D：GFAP免疫染色，E，F，G：vimentin免疫染色，H，I：Klüver-Barrera染色，K，L：Calbindin-D-28K免疫染色）

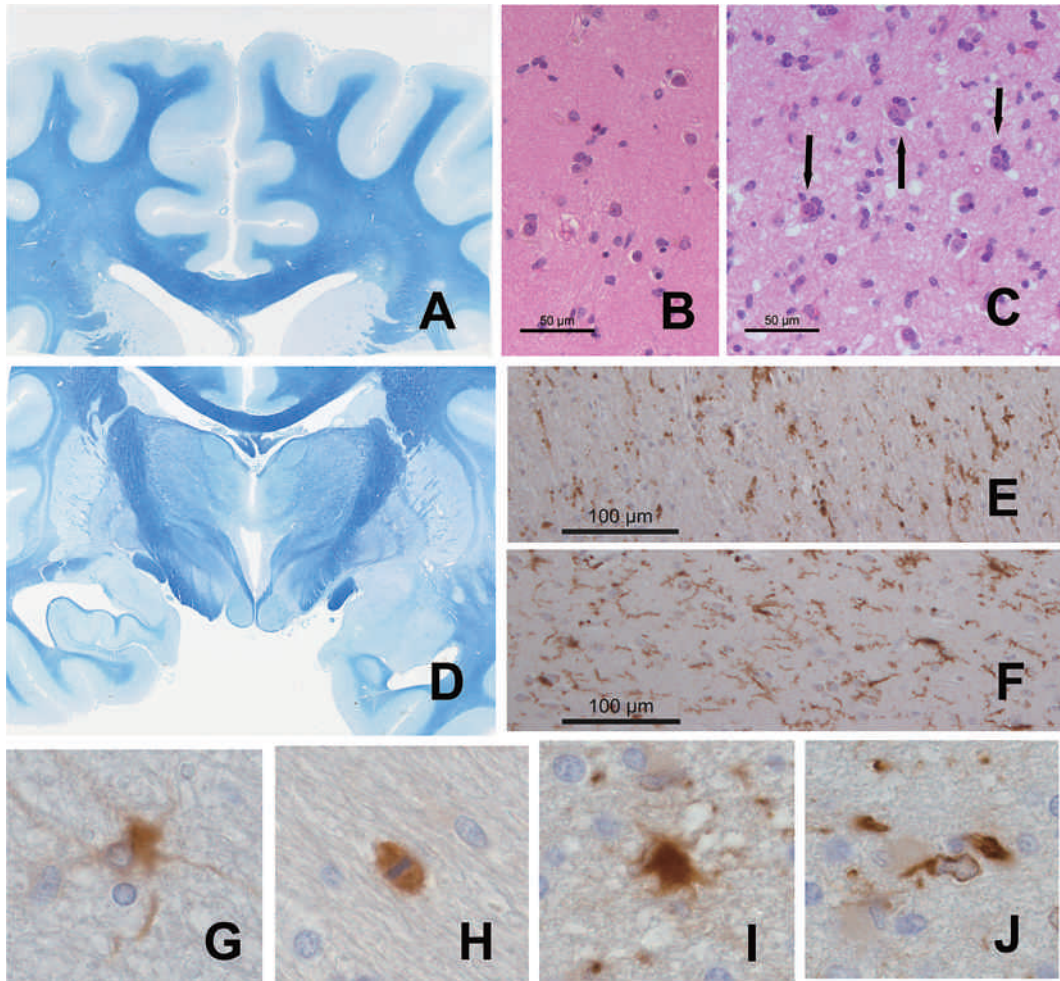


図8 大脳への腫瘍細胞の浸潤。A：大脳白質には髄鞘染色で軽度の染色性低下が見られる。B：左尾状核には軽度の腫瘍細胞浸潤が疑われる。C：右尾状核の神経細胞周囲性の腫瘍細胞浸潤（perineuronal satellitosis）。D：左右の視床，基底核，内包などに著変は見られない。E：右前頭葉白質の活性化ミクログリア。F：右基底核の活性化ミクログリア。G：左後頭葉端白質の異型核細胞。H：左後頭葉白質の細胞分裂像。I，J：右前頭葉の異型核細胞。（A，D：Klüver-Barrera 染色。B，C：HE 染色。E，F：Iba1免疫染色。G，H，I，J：vimentin 免疫染色）

specific to N-CAM containing moderate to long chains of polysialic acid) は不染（信州大学分子病理学 中山 淳教授施行），MMP (matrix metalloproteinase) 2 が不染であった。不染の原因としては、ほぼ1年間という固定期間を意識する必要がある。

広汎に浸潤した腫瘍組織内では、右小脳皮質で局所的にプルキンエ細胞が減少し、残存した幾つかのプルキンエ細胞にはトルペード（図7K）が見られる。小脳白質のプルキンエ細胞の軸索は、部位によっては減少している（図7L）。歯状核周囲と門には脱髄と変性が見られるが、神経細胞脱落とグルモース変性は認められず、上小脳脚に著変ない。橋核、顔面神経核、三叉神経脊髄路核の神経細胞は軽度脱落し残存神経細胞は萎縮している。これらの部位では壊死巣も、血管増

生も認められず、胞体が腫大した反応性アストロサイトも、殆ど見られない。Rosenthal fiber は見られない。一方、これらの浸潤部位では、Iba1陽性、CD163陽性のM2マクロファージ、ミクログリアが高い細胞密度で認められる（図8E，8F）。Tリンパ球浸潤が小脳白質に散在性に認められる。

右半卵円中心に動脈硬化と、小型の陳旧性の梗塞巣が見られる。神経原線維変化（NFT）は青斑核に少数見られるのみであり、老人斑（SP）は頭頂葉で少数認められる。青斑核で軽度の神経細胞脱落が見られる。レビー小体は見られない。左円蓋部を覆うクモ膜下腔に軽度の線維性増生とヘモジデリン沈着が見られる。

神経病理所見のまとめ

1. 脳膠腫症（小脳，脳幹を主として侵す。

脳重 1,115 g, 脳幹+小脳 141 g)

[Cerebellar/Brain stem gliomatosis]

2. 脳梗塞 (陳旧性, 小型)

神経病理学的考察

本症例は、小脳白質右側と脳幹に主座を置き、左右の脳にも広範に浸潤した脳膠腫症と考えられた。腫瘍細胞は、GFAP 陽性と細胞形態などから、アストロサイト由来と考えられた。腫瘍細胞の分別は、その一部が核異型 (ヒョウタン型, カシューナッツ型) と vimentin 陽性を示す以外に、既存のアストロサイトと区別する特徴は認められない。「腫瘍の主座が小脳白質右側と脳幹」である根拠は、vimentin 陽性で核異型を示す細胞密度がこの部位で最も高く、ここから離れるほど、その密度が減ることによる。IDH1と p53は陰性と考えられた。壊死と血管増生はどこにも認められない。

腫瘍細胞がなぜ「腫瘤」を作らず、既存の構造を殆ど破壊せず、神経軸索に沿って広範な浸潤を成し得たか、については、腫瘍細胞の表面に、互いに反発し合う因子があることを疑って免疫組織学的検索を進めたが、確たる所見を得ることは出来なかった。しかしこれには、固定期間がほぼ1年間であったことを意識しなければならない。

本腫瘍が「いつ」発生したか、も不明瞭である。核分裂像は全脳で僅かに4個認められただけである。固定期間が長かったためか、MIB-1は不染であったが、陽性となったPCNAの細胞密度は高くはなく、たとえば数年~数十年間という、極めて緩徐に浸潤した可能性も否定は出来ないと思われる。

脳膠腫症は、WHOの診断名にも「gliomatosis cerebri」とあるように、その殆どすべてが脳に発したものである。脳幹または小脳に発した膠腫症の報告は、わずかに下記の4生検例があるのみで、剖検例としては本症例が世界初である可能性がある。

本症例と4生検例の「gliomatosis cerebelli」の特徴を併せ考えると、以下の特徴を挙げる事が出来る。

1. 腫瘍の主座は小脳または脳幹が疑われ、2. 腫瘤を形成せず、3. 広汎に浸潤するが、4. 既存の構造を殆ど破壊せず、5. 壊死と血管増生を生じない。6. 柔膜下浸潤 (subpial spread), 血管周囲性増生 (perivascular satellitosis), 神経細胞周囲性増生 (perineuronal satellitosis), 軸索に沿った浸潤 (invasion along white matter tracts) などの secondary structures of Scherer (Scherer HJ: Am J Cancer 1938) を示

す。7. 脳幹, 小脳, 脳は腫大するが、ヘルニアや閉塞性水頭症を生じない壮・老年症例と、閉塞性水頭症を生じる小児症例がある。8. 組織学的及び腫瘍の増殖性状において複数の種類が存在する可能性がある。9. Gliomatosis cerebri よりも診断後の生存期間が長い可能性がある。

文献 (Gliomatosis cerebelli 生検例の報告)

1. Rorke-Adams LB, Portnoy H: Long-term survival of an infant with gliomatosis cerebelli. *Journal of Neurosurgery-Pediatrics* 2: 346-350, 2008
2. Jean-Pierre de Chadarévian, Legido A, Halligan GE, Faerber EN, Piatt JH, Morrissette JD, Ara J, Grant ML, Katsetos CD: Cerebellar gliomatosis in a toddler: case report of a challenging condition and review of the literature. *J Child Neurol* 27: 511-520, 2012
3. Matsuda K, Sakuraba K, Sato S, Nakazato Y, Kayama T: Gliomatosis cerebelli, an infantile cerebellar neoplasm that exhibit diffuse infiltration without forming a mass. *Brain Tumor Pathol* 2012 Nov 10. [Epub ahead of print]
4. Chung J-Y, Shin K-M, Kim M-H, Kim S-H: Gliomatosis cerebri in the brain stem and unilateral cerebellar hemisphere-Case report-. *J Korean Neurosurg Soc* 33: 94-97, 2003

討 論

臨床所見について

多田: 病歴で右側に麻痺があると仰っていましたが、それは麻痺ですか、小脳症状ですか。

吉田: 外来で診ていた時には上肢の挙上や膝立てに左右差がありましたので、小脳症状ではなく、麻痺と取りました。

小柳: 直接死因は何でしょうか。

吉田: 全身の消耗だと思います。最終的にはヘモグロビンも5g/dl未滿まで低下し、白血球の数も非常に低下しました。このようなことがお亡くなりになった原因かと思います。

小柳: 臨床診断を脳幹・小脳の神経膠腫症と診断されていますが、どんな所見に基づいて glioma ではなく gliomatosis と診断されたのでしょうか。

吉田: MRI で造影箇所がなかったことと、腫瘤がなく、浸みていくような感じで時間をかけて病変が広がっていますので、glioma というより、gliomatosis を

考えました。

小柳：小脳・脳幹の gliomatosis は極めて稀です。それ、と臨床診断されたことは、先生方からすれば自然体というか、これしかなかったということかもしれませんが、小脳・脳幹の gliomatosis と臨床診断されたことはすごいことだと感心しました。

金子：脳幹を主座とする小児の神経膠腫は、比較的経験があります。しかし、脳幹、小脳および視床に至る神経膠腫症については、私は経験がございません。

多田：神経膠腫と、本態性血小板症と骨髄異形成とは別の病変と考えてよいでしょうか。

吉田：基本的には関係はないと思います。二回目の入院のときにハイドレア（抗がん剤）を用いたのは、仮に血液疾患に伴う脳病変であれば、血小板が改善すれば、並行して脳病変もよくなるかと思って行っていたのですが、全然変化がありませんでした。血液疾患がらみの脳病変ではないと考えました。末期の赤血球と白血球が減った時期に中心静脈栄養で微量元素が不足しましたので、赤血球・血小板数の減少は銅と亜鉛の欠乏に関連しているかもしれません。

多田：リンパ性の腫瘍との鑑別に苦労されたと思うのですが。

吉田：できれば脳生検をしたかったのですが、同意が得られず、ステロイドパルスを2クール施行したのですが何も変わりませんでした。

神経病理学的所見について

池田：最終的には橋が圧迫されて、脳幹の機能が障害されたと考えて良いのでしょうか。

小柳：橋は腫大していますが程度は強くありません。また扁桃ヘルニアがありませんので、脳幹の機能障害はそれほど強くはなかったと思います。

多田：橋は腫大していると思うので、腫瘍性の病変だと納得はできたのですが。

小柳：MRI 画像でも橋の腫大がわかります。しかし pontine glioma と全然違うのは、腫大しているのに、腫瘍も壊死も作らず、横走線維が綺麗に残っていることです。

多田：腫瘍の起源は小脳というよりは脳幹とは考えられませんか。

小柳：可能性は残ると思います。小脳白質の細胞密度が高く見えますので、そこが主座であり、起源かと思いますが、脳幹にも腫瘍細胞が入り込んでいますので、そちらが起源だったのではないかと問われればそれを否定することはできないかと思っています。

多田：壊死を起こさずにどんどん浸潤していくメカニズムを教えていただけないでしょうか。

中山：腫瘍細胞のび慢性浸潤を説明するメカニズムの一つに、腫瘍細胞同士の接着能が低い可能性があるかと思います。NCAM (neural cell adhesion molecule: CD56) は NCAM 同士でホモフィリックに結合する細胞接着分子で、元来は神経細胞と NK 細胞に存在しています。NCAM にはシアル酸が多数、鎖状に結合したポリシアル酸と呼ばれるユニークな糖鎖が結合する場合があります、このポリシアル酸が付加した NCAM (polysialylated NCAM) ではポリシアル酸の持つ陰性荷電により NCAM 同士の結合性が減弱します。私達は以前に本学脳神経外科学講座と米国パーナム研究所との共同研究で、ヒトの astrocytoma の約20%に polysialylated NCAM が発現していること、そして polysialylated NCAM を発現したラットグリオーマ C6細胞をマウスの大脳半球に移植すると腫瘍細胞は脳梁を介して反対側の大脳半球に浸潤を開始するが、NCAM を発現した C6細胞を移植してもこのような現象は起こらないことを示し、polysialylated NCAM が glioma cell の浸潤を促進する分子であることを報告しました (Suzuki et al, Glycobiology 15, 887-894, 2005)。本例でもポリシアル酸に対する特異抗体を用いて免疫染色を行いました。陽性所見は得られませんでした。ただし、ポリシアル酸は酸性ホルマリンでの固定時間が長いと検出されないことがあり、本例も固定時間が長かったと聞いておりますので、この染色結果の解釈については慎重にすべきと考えます。従いまして、残念ながらこの様な観点から本例の浸潤メカニズムを説明することはできませんでした。

多田：ミクログリア染色で沢山染まっていましたが、これは腫瘍細胞ではないのですか。

小柳：本症例は microglioma ではなく、反応性のミクログリアが増生しています。

多田：ミクログリアの増生は何を意味しているのですか。

中里：本症例ではミクログリアがび慢性に増生し、しかも形が腫大して、活性化ミクログリアに変化しています。何らかの病変が神経系に発生しますと、ミクログリアは非常に敏感に反応する細胞で、病変を認知・識別する非常に良いマーカーです。非常に弱い変性病変でもミクログリアの反応からそこに病変があることを高感度に識別することができます。この症例では、腫瘍の浸潤を察知しているのだと思います。ミクログ

リアの形や分布などから考えると、中枢神経系の上方に比べて下方の病変が強そうだと思います。

この腫瘍について少し述べさせていただきたいと思います。小脳に発生する gliomatosis として gliomatosis cerebelli と Rorke 先生が名前をつけたと思いますが、極少数の生検症例報告しかありません。Rorke 先生の症例は 3 歳で発症し、21, 22 歳で亡くなった症例で、glioma としては非常に長生きしています。小脳から脳幹、視床まで病変が及んでいるのですが、それにも関わらず二十数年間という長い間生存した症例です。三番目の症例は山形大学の松田先生の症例で、標本を見せていただきましたが、13カ月の子供で high grade の細胞増殖能が高い腫瘍だったのですが、浸潤のパターンは今回の症例とほぼ同じで、軟膜下に腫瘍細胞が増殖し浸潤していました。この患者さんも腫瘍の増殖能が高いにも関わらず生存しておられるということですので、小脳に発生する gliomatosis はもしかしたら子供に多くて、長い間生存できる特徴があるのではないかと想像しています。本症例は、亡くなれたときは 80 歳と高齢ですが、もしかしたら若い時から病変があって、脳組織を破壊せずに非常に穏やかに浸潤した可能性もあるのではないかと想像しています。軟膜下に腫瘍細胞が増殖して集まるというのは Scherer's secondary structure としてよく知られている現象で、diffuse glioma では良く見られる現象です。なぜか小脳の場合に非常に顕著に現れるような気がいたします。松田先生の症例（98 ページ、文献 3）では軟膜下の腫瘍細胞集簇が顕著に現れていましたので、gliomatosis cerebelli の特徴ではないかと思えます。軟膜下の腫瘍細胞集簇は外顆粒層の場所ですが、外顆粒層は基本的には神経細胞で、細胞が遊走す

る方向が違うと思います。本症例では、小脳白質に発生した細胞が顆粒細胞とは逆行性に下から表面に向かって移動していった軟膜下で止まって集積・集簇したものだと思えますので、外顆粒層の細胞の動きとは逆の方向性があると考えています。いずれにしても柔膜が障壁になっていて、柔膜を超えにくいということが glioma 細胞の特徴だと思います。本症例の腫瘍細胞の性格は、アストロサイト系の細胞の性格を持っていると思います。非常にゆっくりと増殖して組織構築を壊さずに非常に広汎に浸潤するという特徴的な腫瘍ではないかと思えます。そういう意味で gliomatosis cerebelli という診断名は非常にピッタリ合っているのではないかと思います。

小柳：小脳分子層に核異型性を示す細胞がありますので、小脳白質側から皮質表面の柔膜下へ浸潤した腫瘍細胞は間違いなく居るだろうと思います。一方で発生期の外顆粒層のように小脳表面を這って浸潤した細胞が全く居ないのか、という疑問も浮かびます。gliomatosis cerebelli では小脳半球の柔膜下に腫瘍細胞が数層に均一に並ぶ所見が一つの特徴と思いますが、どうしてどこにも塊を作らずに数層にきれいに並ぶのか、並ぶメカニズムは何なのだろうかかと本当に不思議でした。

多田：脳室や中脳水道などには一切腫瘍細胞はないのですか。

小柳：脳室壁上衣周囲にも腫瘍細胞浸潤がありますが、1～2 層程度で、小脳表層柔膜下の様に 3～10 層程度に並ぶ所見に較べると程度が弱い所見です。腫瘍細胞の浸潤は外側（脳表）に向かっていているように見えてとれます。

特別講演：脳腫瘍病理診断の基礎

群馬大学 病態病理学 中里洋一

司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

I はじめに

脳腫瘍とは頭蓋腔内に発生する腫瘍の総称であり、実に多数の組織型を含んでいる。2007年に刊行された World Health Organization の分類（WHO 2007）には133種類の腫瘍型および腫瘍亜型がリストされている。これらの中には治療によって臨床的に完治が可能な良性の腫瘍から、最先端の治療手段を尽くしても

救命困難な悪性の腫瘍までが含まれている。したがって正確な診断を行うことが、患者の予後判定、治療法選択には必須であるとともに、基礎的研究でも診断の重要性は言うまでもない。脳腫瘍の診断には、診断のよりどころとする資料の種類と診断医によって、臨床診断、画像診断、病理診断、分子遺伝学的診断などの種類があるが、病理標本を用いて主に病理医が診断す

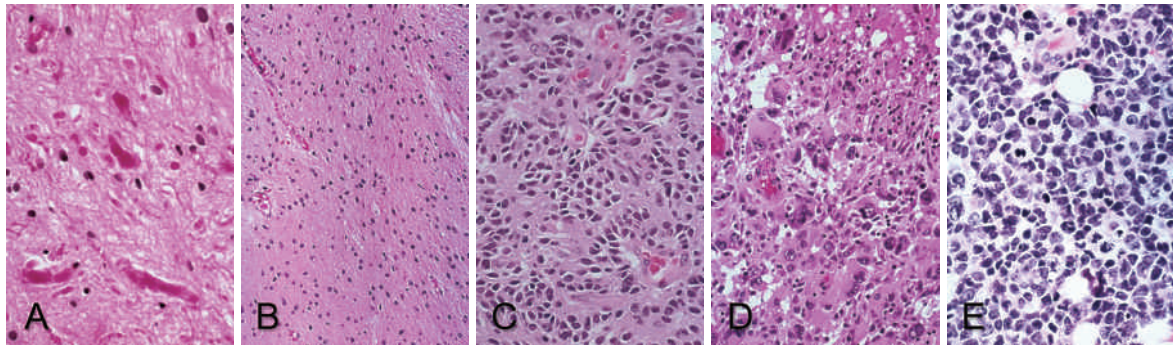


図9 脳腫瘍の細胞密度。A：低細胞性 hypocellular，B：中等度細胞性 moderately cellular，C：やや高細胞性 slightly hypercellular，D：高細胞性 hypercellular，E：極めて高細胞性 extremely hypercellular。

るものが「脳腫瘍の病理診断」である。本稿では第9回信州 NeuroCPC (2013年3月5日, 松本市)での講演内容を中心に「脳腫瘍の病理診断」の基礎的事項を述べることにする。

II 病理診断のながれ

脳腫瘍を病理診断する上での重要なポイントは、(1)腫瘍か非腫瘍性病変かの鑑別、(2)腫瘍とすればその発生母細胞の推定、(3)増殖能や浸潤能からその悪性度を推定すること、の3点である。このためにはまず、基本的知識としてWHO組織分類の全体像、代表的腫瘍型の臨床的・病理学的特徴、免疫染色に関する情報などが必要になる。診断の実施に当たっては、最初に臨床情報の把握と理解が重要であるので、臨床医から必要にして十分な情報を得よう努めることが肝要である。患者の家族歴、年齢と性、発症の仕方、症状・徴候の種類と経過などが診断上必要となる。また神経画像所見は腫瘍のマクロ像としての役割を果たし、病変の部位と広がり、大きさや形状、造影剤による増強効果などの情報を与えてくれる。組織標本の適否は診断を直接左右することがあるので、標本の品質管理に努める必要がある。検鏡においては、低倍率により標本の全面を良く見渡して、腫瘍の全体像、組織構造、組織パターンを把握する。その上で、必要箇所を高倍率で観察し、細胞学的所見、核と細胞質の性状、異型性の程度、核分裂像の数、間質の特徴などを判定する。ここにおいて組織診断の方向性を定め、最も考えるべき腫瘍型と鑑別すべき腫瘍型を想定し、さらに診断の決め手となる組織学的所見を探すとともに、免疫染色や細胞遺伝学的検索を実施する。このようにして得られた情報を整理・統合し、適切な診断アルゴリズムに基づいて、病理組織診断を最終的に決定することになる。

III 病理組織学的所見とその解釈

脳腫瘍の病理組織標本から得られる情報は極めて多

いが、なかでも細胞密度、細胞配列と組織パターン、核の所見、細胞質の所見、間質の所見、周囲組織との関係などに注目する必要がある。

1) 細胞の密度

細胞密度は腫瘍の大まかな悪性度と関連している。大脳白質の細胞密度を基準(中等度細胞性)として、低細胞性、やや高細胞性、高細胞性、極めて高細胞性と5段階に分類するとよい(図9)。

低細胞性 hypocellularの腫瘍には、pilocytic astrocytoma, subependymoma, chordoma, lipomaなどが含まれる。おおむね良性の腫瘍が多い。

中等度細胞性 moderately cellularの腫瘍には、diffuse astrocytoma, ganglioglioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, schwannomaなどがある。WHO grade I, II相当の腫瘍が多い。

やや高細胞性 slightly hypercellularの腫瘍は種類が多く、oligodendroglioma, ependymoma, anaplastic astrocytoma, meningioma, pituitary adenoma, choroid plexus papilloma, craniopharyngioma, hemangioblastomaなどが含まれる。WHO grade II, III相当の腫瘍が多い。

高細胞性 hypercellularの腫瘍には、heman-giopericytoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic ependymoma, glioblastomaなどが含まれる。WHO grade III, IV相当の腫瘍が多い。

極めて高細胞性 extremely hypercellularな腫瘍としては、medulloblastoma, PNET, malignant lymphoma, germinomaなど増殖能の高いものが多く、WHO grade IV相当の腫瘍が多い。

2) 細胞配列と組織パターン

脳腫瘍では腫瘍細胞が特徴的な配列や構築を示すことがある。これらの組織パターンには腫瘍型の病理診断に直結するものがある。

真性ロゼット true rosette は腫瘍細胞が花冠状に配列し、その中央に腔が存在する構造で、ependymoma に見られる。

上衣芽腫ロゼット ependymoblastic rosette は管腔を囲む腫瘍細胞が多列状に配列するものであり、ependymoblastoma, medulloepithelioma, embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR) などに出現する。

偽ロゼット pseudorosette は腫瘍細胞が中心に向かって突起を伸ばして花冠状を呈するものであり、中心には腔が見られない。Medulloblastoma, CNS neuroblastoma, central neurocytoma, rosette-forming glioneuronal tumor などで見られる。

血管周囲性偽ロゼット perivascular pseudorosette は血管を取り囲んで腫瘍細胞が花冠状に配列するロゼットである。Ependymoma, astroblastoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma などで観察される。

乳頭状構造 papillary structure は上皮性の腫瘍細胞が血管と結合組織からなる間質を取り囲んで配列する。Choroid plexus tumor と papillary ependymoma に出現する。

偽乳頭状構造 pseudopapillary structure は非上皮性の腫瘍細胞がつくる乳頭状構造に類似した配列である。Ependymoma, papillary meningioma, astroblastoma, papillary glioneuronal tumor, papillary tumor of the pineal region などに見られる。

渦紋状配列 whorled cell arrangement は髄膜腫に見られる渦巻き状、タマネギ状 (onion-like formation) の配列である (図10A)。各種の meningioma に特徴的に見られる。

核の柵状配列 nuclear palisading は腫瘍細胞の核が横一列に並ぶ構造で schwannoma に出現する (図10B)。

二細胞パターン two cell pattern は大型の腫瘍細胞と小形リンパ球が腫瘍内で共存するパターンであり、germinoma に見られる (図10C)。

二相性パターン biphasic pattern は腫瘍細胞が充実性に配列する領域と、細胞間に水腫を伴うスポンジ状の領域が交互に出現する像で、pilocytic astrocytoma に見られる。Schwannoma に見られる Antoni A pattern と Antoni B pattern も一種の二相性パターンである。

3) 核と細胞質の所見

脳腫瘍の腫瘍細胞には特徴的な形態が現れるものが

ある。そのような細胞を腫瘍内から見つけ出すことが診断に有益である。

肥胖細胞 gemistocyte は好酸性すりガラス状の広い細胞質を持つ大形肥胖細胞で、多極性突起を伸ばす。Gemistocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, glioblastoma などに出現する。

小形肥胖細胞 minigemistocyte は肥胖細胞に類似しているが、より小形で突起の乏しい細胞である。Oligodendroglioma, anaplastic oligodendroglioma に出現する。

好酸性顆粒細胞 eosinophilic granular cell は細胞質内に PAS 陽性、diastase 抵抗性の微細顆粒を多数含む細胞である。Granular cell astrocytoma, granular cell tumor などに出現する。

蜂巢構造 honey combed structure, 目玉焼き像 fried egg appearance は円形の小形核と核周囲明量を持つ腫瘍細胞が、蜂の巣や目玉焼きに類似することから命名された (図10D)。Oligodendroglioma, anaplastic oligodendroglioma に認められる。

明細胞 clear cell は明るい細胞質をもつ腫瘍細胞である (図10E)。Clear cell ependymoma, clear cell meningioma, germinoma, hemangioblastoma, oligodendroglioma, central neurocytoma, extraventricular neurocytoma, pilocytic astrocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor, pineocytoma など、多くの腫瘍で見られる。

巨細胞 giant cell は giant cell glioblastoma の他、glioblastoma, subependymal giant cell astrocytoma, pilocytic astrocytoma, pleomorphic xanthoastrocytoma, angiomatous meningioma などにも見られる (図10F)。

ラブドイド細胞 rhabdoid cell は偏在する異型核と好酸性の細胞質封入体を持つ丸みのある細胞である (図10G)。Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT), rhabdoid meningioma, malignant rhabdoid tumor, meningotheial meningioma で出現する。

ローゼンタール線維 Rosenthal fiber は強い好酸性を示すソーセージ状ないし棍棒状の構造物である (図10H)。Pilocytic astrocytoma によく見られる。また一部の diffuse astrocytoma では大量の Rosenthal fiber が出現するものがある。

好酸性顆粒小体 eosinophilic granular body は内部に微細な好酸性顆粒を含む類円形の構造物である (図10H)。Pilocytic astrocytoma と pleomorphic

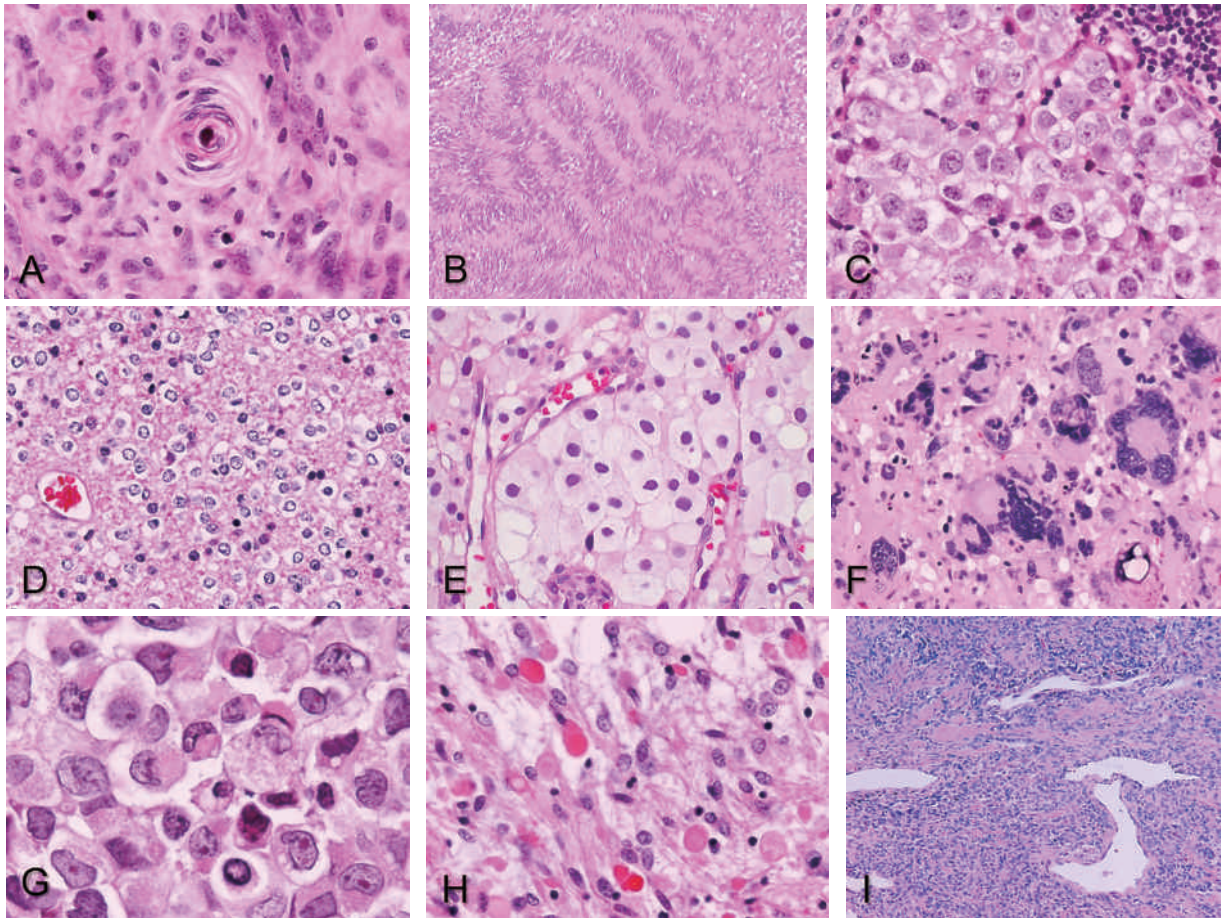


図10 脳腫瘍の組織パターン，細胞所見，間質所見。A：渦紋状配列 whorled cell arrangement, transitional meningioma。B：核の柵状配列 nuclear palisading, schwannoma。C：二細胞パターン two cell pattern, germinoma。D：蜂巢構造 honey combed structure, oligodendroglioma。E：明細胞 clear cell, hemangioblastoma。F：巨細胞 giant cell, giant cell glioblastoma。G：ラブドイド細胞 rhabdoid cell, atypical teratoid/rhabdoid tumor。H：ローゼンタール線維 Rosenthal fiber と好酸性顆粒小体 eosinophilic granular body, pilocytic astrocytoma。I：牡鹿角状血管 stag-horn vessels, solitary fibrous tumor。

xanthoastrocytoma に見られる。

4) 間質の所見

脳腫瘍では間質の所見といえども診断のヒントになり，あるいは悪性度の評価項目になるものがある。

微小血管増殖 microvascular proliferation は腫瘍内の小血管において，血管壁を構成する細胞が増殖し，重層化して壁の厚い血管を作るものである。血管の塊が形成されそのなかに複数の内腔を持つ糸球体係蹄類似の構造が出現することもある。Glioblastoma, anaplastic oligodendroglioma, anaplastic ependymoma などに認められる。

牡鹿角状血管 stag-horn vessels は壁の薄い静脈性の血管が鹿の角のような枝分かれを示したものである(図10 I)。Hemangiopericytoma, solitary fibrous tumor, mesenchymal chondrosarcoma などで見られる。

石灰沈着 calcification は腫瘍組織内に大小の石灰沈着が生じたものであり，一般的に増殖の緩徐な腫瘍に見られる。Oligodendroglioma, subependymal giant cell astrocytoma, glioneuronal tumors, ependymoma, subependymoma, choroid plexus papilloma, craniopharyngioma, meningioma, meningioangiomas, mature teratoma, calcifying pseudoneoplasm of the neuroaxis などに認められる。

砂粒体 psammoma body は同心円状の層板構造を持つ小体で，髄膜腫の渦紋状配列が石灰沈着したものである。多くの meningioma で認められる。

線維形成 desmoplasia は腫瘍内に膠原線維や細網線維が形成される反応である。Desmoplastic/nodular medulloblastoma, CNS neuroblastoma, desmoplastic infantile ganglioglioma/astrocytoma,

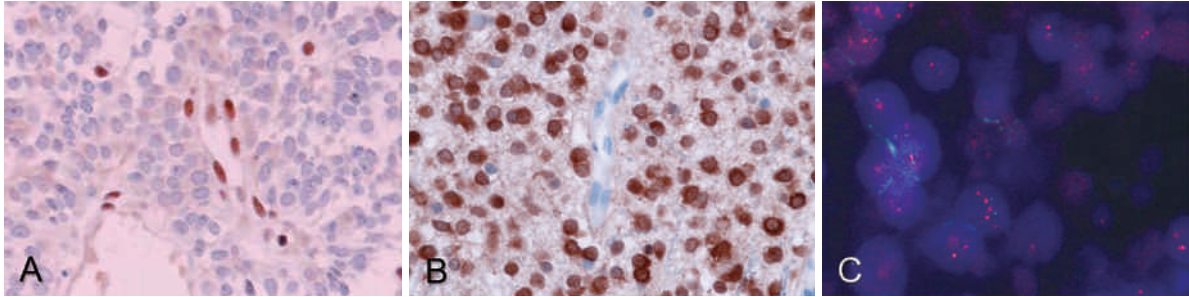


図11 脳腫瘍の免疫染色と FISH 法。A：血管内皮細胞の核には INI-1 蛋白の陽性反応が見られるが，atypical teratoid/rhabdoid tumor の腫瘍細胞核は陰性である。INI-1 免疫染色。B：イソクエン酸脱水素酵素の変異蛋白 (mIDH1R132H) に対する免疫染色では，腫瘍細胞の核と細胞質が陽性である。図中央の血管内皮細胞はこの変異を持たないので，免疫染色陰性となる。C：FISH 法により示した ETANTR における染色体 19q13.42 の増幅。赤：19q13.42 プローブ，緑：19p13.11 プローブ。(写真提供：信澤純人)。

pleomorphic xanthoastrocytoma などに見られる。

壊死巣を囲む柵状配列 pseudopalisading around foci of necrosis は比較的小さな壊死巣を取り囲んで，腫瘍細胞が放射状，柵状に並ぶ所見である。Glioblastoma で特徴的に見られるほか，medulloblastoma, anaplastic oligodendroglioma でも稀に出現する。

IV 免疫染色，電顕，遺伝子異常の検索

脳腫瘍の病理診断では免疫染色が必須といって差し支えない。細胞由来の推定，細胞増殖能の評価，遺伝子変異の検出 (図11A, 11B)，薬剤感受性の評価など，その応用範囲は極めて広がっている。さらに現在でも次々と新しい抗体やマーカーが登場し，診断上での免疫染色の重要性が増している。免疫染色では使用する抗体の選択と評価法が極めて重要である。それぞれの抗体の特性を良く理解し，その染色結果を適正に評価しないと思维的陥穽におちいりかねない。もし病理組織像から得られた推論と免疫染色の結果に解離がある場合，組織像の見直しや，他の種類の抗体による再検討を行うなど，慎重な検索が必要である。脳腫瘍の病理診断に頻繁に用いられる抗体を表に示す (表1)。

かつては診断の目的で脳腫瘍生検時に電顕的検索が頻繁に行われていた。しかし免疫染色の普及とともに最近では電子顕微鏡の利用は著しく減少している。現在でも下垂体腺腫では WHO 分類の腫瘍名に電顕でしか得られない情報 (“densely granulated”, “sparsely granulated”) が取り入れられているが，多くの病理検査室では電顕的検索を行っていないので，WHO 分類の方に無理があると言わざるを得ない。一方，脳腫瘍の研究目的では電子顕微鏡がいまなお使われており，特に新規の腫瘍概念の樹立のためには電子

顕微鏡的検索が必須となっている。したがって将来にわたって研究資産を蓄積するために，生検時に一部の組織片を電子顕微鏡用として固定し保存することの重要性にはいささかの变化もない。

脳腫瘍の発生に遺伝子異常が関与していることは，様々な腫瘍型において明らかにされてきている。さらに腫瘍型ごとに特徴的な異常が存在することが多くの腫瘍で明らかにされつつあり，遺伝情報を病理診断に応用する試みも盛んになって来た。特に，組織切片上で細胞遺伝学的情報を得ることができる FISH 法は脳腫瘍病理診断でもとりわけ有用である。FISH 法で解析可能な異常としては，oligodendroglioma における染色体 1p と 19q の共欠失，pilocytic astrocytoma における BRAF/KIAA1549 遺伝子増幅，glioblastoma における EGFR 遺伝子増幅，AT/RT における染色体 22モノソミーまたは 22q 欠失，上衣芽腫と ETANTR における染色体 19q13.42 の増幅 (図3C) などがある。また，異常を来した遺伝子によって産生される変異蛋白 (図11B) や，遺伝子異常を反映する蛋白の量的異常 (p53 蛋白核内蓄積，INI-1 蛋白の消失 (図11A) など) は免疫染色でも検出可能である。

V 診断書の作成

脳腫瘍検体を病理学的に検索して病理診断を下し，それを病理診断書として臨床医に報告することになる。この病理診断書には，病理診断のほか，病理学的所見とコメントが記述される。「病理診断」は臨床的・神経画像的情報を背景として，病理学的検索によって得られた所見を素材とし，それを WHO 分類の診断基準に照らして論理的に考察した結論である。具体的には腫瘍名，WHO grade，採取部位，採取法をこのなかに記述する。一般的には英語を用いて，たとえば，

表1 脳腫瘍の病理診断に頻用される腫瘍マーカー

腫瘍組織型	免疫染色マーカー
星細胞系腫瘍	GFAP, S-100P, Olig2, nestin, vimentin, p53, EGFR, mIDH1
傍突起膠細胞系腫瘍	Olig2, mIDH1, S-100P, GFAP, nestin
傍突起星細胞系腫瘍	Olig2, mIDH1, S-100P, GFAP, nestin
上衣系腫瘍	GFAP, S-100P, vimentin, EMA, CD99
脈絡叢腫瘍	S-100P, transthyretin, cytokeratin, vimentin, podoplanin, GFAP
その他の神経上皮性腫瘍	GFAP, S-100P, vimentin, EMA, cytokeratin, CD34
神経細胞性・神経膠細胞性腫瘍	synaptophysin, MAP-2, NFP, NeuN, GFAP, S-100P, class-III β -tubulin
松果体実質腫瘍	synaptophysin, NFP, chromogranin A, class-III β -tubulin, tau, PGP9.5, serotonin, retinal S-antigen
松果体部乳頭性腫瘍	cytokeratin, vimentin, S-100P, NSE, MAP2, NCAM, transthyretin, synaptophysin, chromogranin A, EMA
髄芽腫, PNET	synaptophysin, NFP, NeuN, MAP2, class-III β -tubulin, GFAP
異型奇形腫様・ラブドイド腫瘍	vimentin, EMA, aSMA, INI-1 (negative), GFAP, cytokeratin, NFP
シュワン細胞腫	S-100P, laminin, Leu-7, Schwann/2E, GFAP
髄膜腫	EMA, vimentin, CEA, cytokeratin, S-100P, E-cadherin, progesterone receptor
血管周皮腫	vimentin, factor XIIIa, CD34, Leu-7, desmin, aSMA, cytokeratin
血管芽腫	vimentin, inhibin A, S-100P, D2-40, brachyury
悪性リンパ腫	CD3, CD5, CD10, CD20, CD79a
胚細胞性腫瘍	PLAP, c-kit, Oct4, D2-40, HCG, AFP, cytokeratin, CD30
下垂体腺腫	pituitary hormones, cytokeratin, S-100P, GFAP, p53
頭蓋咽頭腫	cytokeratin, beta-catenin
紡錘形膨大細胞腫	vimentin, S-100P, EMA, galectin-3, anti-mitochondria, GFAP, bcl-2

diffuse astrocytoma, WHO grade II ; left temporal lobe, excisionなどと書く。ただし全ての症例がWHO分類にぴったりと当てはまるわけではないので、その場合には特徴的な病理学的所見を引用した診断（いわゆる“所見診断”）を利用することもやむを得ない。「病理学的所見」の欄は客観的な事実のみを記述する。具体的には病理検体の肉眼所見、弱拡大の所見（細胞密度や周囲組織との境界など）、中拡大の所見（細胞配列の特徴、組織パターン、間質の所見など）、強拡大の所見（核と細胞質の詳細、異型の程度など）および免疫染色の結果、細胞遺伝学的検索結果などを記述する。この所見欄に診断者の考えや意見を書くことは一般的には好ましくない。「コメント」の欄には、診断に至った思考過程や診断根拠などを説明する。また、腫瘍型に関する病理学的説明や、適切な治療法、予後に関する推測などを記述することも推奨される。さらに、問題点や疑問点があればそれも記述し、臨床医と

の積極的な意思疎通を心がけることが望まれる。

VI おわりに

脳腫瘍の発生頻度は人口10万人あたり年間13人程度と、決して高いものではない。しかし、その中には130種類以上の腫瘍型が含まれており、その病理診断は容易ではない。たとえ良性と言われる脳腫瘍でも、中枢神経機能の障害する点では悪性脳腫瘍と共通しており、その治療の基礎となる病理診断は重要である。本稿では脳腫瘍の病理診断における基本的事項をまとめた。脳腫瘍の病理診断を行う病理医にとって一助となれば幸いである。

参考文献

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) : WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Ed, IARC Press, Lyon, 2007
2. 日本脳神経外科学会, 日本病理学会 (編) : 臨

- 床・病理 脳腫瘍取扱い規約—臨床と病理カラーアトラス. 金原出版, 東京, 2010
3. 河本圭司, 吉田純, 中里洋一 (編): 日本脳腫瘍病理学会 (編), 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス, 第3版. 医学書院, 東京, 2009
 4. 青笹克之, 中里洋一 (編): 脳腫瘍 (癌診療指針のための病理診断プラクティス). 中山書店, 東京, 2012
 5. Burger PC, Scheithauer BW: Tumors of the Central Nervous System (AFIP Atlas of Tumor Pathology, 4th series, fasc. 7). American Registry of Pathology, Washington, D.C., 2007
 6. Perry A, Brat DJ: Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010

特別講演についての討論

質問/コメント: 中山 淳 (信大大学院・分子病理学), 小林辰也 (信大・脳神経外科)

中山: MIB-1の免疫染色は固定や染色条件等の違いにより, 多少の施設差があるように思います。先生がご紹介されましたPHH3 (Phosphohistone-H3) は陽性細胞が明瞭に染色されており, とても有用な染色と拝察いたしました。将来, MIB-1免疫染色からPHH3免疫染色に代わるようなことがあるのでしょうか。

中里: PHH3は有益な染色だと思いますがまだそれほど普及しておりません。世界的なスタンダードはMIB-1 index であり, 今までMIB-1で積み重ねられてきたデータが沢山あります。それが捨てられて新しいPHH3にすぐに代わるとは思えません。しかし徐々にPHH3も使われていくと思います。使ってみるとPHH3の問題点が出てくるかもしれませんので, 両方使っていくのが良いと思います。

中山: astrocytomaでは悪性度が高くなりますとGFAPの陽性率が下がり, 逆にvimentinの陽性率が高くなる傾向があるかと思えます。GFAPからvimentinへのスイッチングに関する分子メカニズムについてはどの程度判っているのでしょうか。

中里: astrocytomaに比較するとglioblastomaではGFAPの発現が少なく, その陽性率は10~30%位しかありません。glioblastomaではvimentinは強陽性

になることが多いのですけれども, 完全にスイッチ(交代)するのかどうかは不明です。と言いますのは, 元々astrocytoma細胞がvimentinを発現していたけれども, GFAPがなくなってvimentinがより高く見えるだけなのではないか, という可能性もあるかと思えます。high grade gliomaではGFAPを発現しない細胞が増えることは確かですが, それがvimentinに取って代わったのかどうかは検討する必要があるかと思えます。

小林: oligodendrogliomaとoligoastrocytomaとはOlig2の陽性率で鑑別すると言われましたが, 陽性率が低い場合でも, HE染色標本で両方の成分がある場合はoligoastrocytomaと診断されるのでしょうか。一方, oligoastrocytomaでもoligodendrogliomaの成分とastrocytomaの成分が混在している場合, 部分的にはoligodendrogliomaばかり, astrocytomaばかりに分かれた場合と, 区別はどうすればいいのでしょうか。

中里: oligodendrogliaの成分がどのくらいあればoligoastrocytomaと言ひ, 何%以下ならastrocytomaにするのか, についてはコンセンサスが得られていません。脳腫瘍取扱い規約では10%と一応書いてあります。oligodendroglia成分が10%以上あればoligoastrocytomaにする, 10%以下であればastrocytomaにする, というように暫定的に数値を出したのですけれども, それが正しいかどうかは検証する必要があるかと思えます。1p19qのdeletionの有無はOlig2の陽性率に関連があり, 陽性率はoligodendrogliomaかoligoastrocytomaなのかを見極める際に役に立ちそうですので, 今後Olig2の陽性率を多くの症例で調べて, 診断に有益かどうかを確認する必要があるのではないかと考えています。

以上

信州 NeuroCPC 問い合わせ・連絡先:

信州大学医学部神経難病学講座
(キッセイ薬品寄附講座)

小柳 (おやなぎ) 清光

390-8621 長野県松本市旭3-1-1

電話: 0263-37-3185 ファクス: 0263-37-3186

電子メール: k123ysm@shinshu-u.ac.jp