症例報告

長期間経過後に転移発育した mixed pineocytoma/pineoblastoma の1例

宮原宏輔 鈴木伸一 権藤学司
菅野洋 山本勇夫 中谷行雄*

Metastatic Mixed Pineocytoma/Pineoblastoma after Long-term Dormancy: A Case Report

by

Kosuke Miyahara, M.D., Shinichi Suzuki, M.D., Gakuji Gondo, M.D., Hiroshi Kanno, M.D.,
Isao Yamamoto, M.D., and Yukio Nakatani, M.D.*

from

Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, and
*Division of Anatomic and Surgical Pathology, Yokohama City University Hospital

We report a rare case of metastatic mixed pineocytoma/pineoblastoma, which appeared after long-term dormancy. This patient was initially admitted to our hospital because of severe headache and diplopia when he was 46 years old. A CT scan showed a calcified tumor in a pineal region with mild hydrocephalus. After Ommaya reservoir replacement, a biopsy through an infratentorial-supracerebellar approach failed to yield a definitive diagnosis. After local radiation therapy, the tumor decreased in size, and he was doing well without any symptoms. Ten years later, MR imaging showed a new mass lesion behind the medulla oblongata, which was subsequently removed. Histological examination demonstrated a mixed pineocytoma/pineoblastoma. Three courses of chemotherapy consisting of carboplatin and etoposide were administered, and no residual tumor or recurrence has been observed thereafter.

(Received March 1, 2001 ; accepted June 8, 2001)

Key words : mixed pineocytoma/pineoblastoma, pineal parenchymal tumor, metastasis,
long-term dormancy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 10 : 693-697, 2001

はじめに

pineal parenchymal tumors (PPT) は松果体実質細胞に由来し、全原発性脳腫瘍の0.3%ときわめて稀な腫瘍である²⁾。本腫瘍は、現在のWHO分類により、pineocytoma, pineoblastoma, mixed pineocytoma/pineoblastomaの3つに分けられ、それぞれの病態や転移再発には違いがみられる⁴⁾¹⁰⁾。しかしながら、本腫瘍に対する治療方針は、現在まで長期追跡し得た報告例や、大規模なstudyが少ないため、いまだ一定の見解が得られていな

い⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾²²⁾。

今回われわれは、長期間経過後に転移発育した mixed pineocytoma/pineoblastoma の1例を経験した。本腫瘍は、pineocytoma と pineoblastoma の中間型、または移行型の病理組織学的特徴を有し、一般的に pineoblastoma に比べて良性の経過をたどり、転移再発例は比較的少ないと考えられている⁴⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾。

そこで、本症例の臨床経過について報告するとともに、本腫瘍についての文献的考察を行う。

横浜市立大学医学部脳神経外科／〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9〔連絡先：宮原宏輔〕

Address reprint requests to: Kosuke Miyahara, M.D., Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0004, Japan

*同附属病院病理部

Fig. 1 A, B: Plain CT scans on the first admission showing a high density tumor in the pineal region with hydrocephalus
C: The tumor has decreased in size after local radiation therapy.

Fig. 2 Gd-DTPA MR images showing a homogeneous enhanced tumor in the left parietal area

症 例

患 者: 58歳, 男性

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1987年9月(46歳時), 頭痛, 右方視時に複視出現. 頭部CT上, 両側側脳室の拡大と松果体部から第3脳室後半部にかけて石灰化を伴う腫瘍陰影がみられたため, 当科入院となった (Fig. 1 A, B).

入院時, 意識清明で右外転神経麻痺以外, 神経学的に異常所見はみられなかった. 脳血管撮影では明らかな腫瘍陰影はなく, 血液中, 髄液中のHCG, AFPはいずれも正常範囲内であった. Ommaya貯留槽設置後, 1988年1月, テント下小脳上アプローチによる開頭腫瘍生検術を施行したが, 病理標本が少量しか採取できなかったため, 確定診断不能であった. この段階ではgerminomaを疑い, 局所に対して計59.4Gyの放射線照射を行った

ところ, 腫瘍は縮小し (Fig. 1 C), 自覚症状も改善したため, 外来で経過観察となった.

1994年9月(53歳時), MRIにて左頭頂部に新たな腫瘍陰影を認め (Fig. 2 A, B), 翌年, 開頭腫瘍摘出術を行った. 病理組織診断はmeningiomaで, 放射線照射に由来するものと考えられた. その後神経学的にも異常なく経過良好であったが, 1997年MRIにて, 延髄背側に腫瘍性病変が出現, 徐々に増大したため, 2000年2月, 再入院となった.

入院時所見: 入院時, 神経学的に異常所見はなく, 血中および髄液中のAFP, HCG, CEAはいずれも正常範囲内, 髄液細胞診でも腫瘍細胞はみられなかった.

神経放射線学的所見: 頭部MRI上, 右小脳扁桃下部, 右延髄後方に接して最大径約15mmの境界明瞭な腫瘍性病変が存在, 造影にて不均一な造影効果を示した (Fig. 3 A, B). 脳血管撮影では腫瘍濃染像はなく, 脊髄

Fig. 3 Gd-DTPA MR images showing a heterogeneous enhanced mass behind the medulla oblongata (arrow)

MRIでも腫瘍性病変は存在しなかった。

入院後経過：入院8日目，後頭下開頭腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は赤色で，軟らかく易出血性であり，一部延髄に付着していたが，肉眼的に全摘出し得た (Fig. 4)。

病理組織学的所見：HE染色では，細顆粒状のクロマチンパターン，類円形から卵円形核とわずかに細線維性の細胞質を有する異型性が乏しい細胞と，大型の核で細胞密度，異型性がより強い細胞とが不明瞭に移行する形態を示しており，一部にHomer-Wrightロゼット様の配列を認めたが，明らかなmitosisの存在はみられなかった。MIB-1抗体を用いたKi染色では，増殖細胞はごくわずかであり (1.5~2.2%)，免疫染色では，synaptophysin陽性，GFAP陰性であった。

以上より，mixed pineocytoma/pineoblastomaと診断した (Fig. 5 A, B)。

術後経過：術後，全身化学療法 (carboplatin 450mg/日×1日，etoposide 120mg/日×5日)を行い，神経学的脱落症状なく退院となり，術後12カ月経過した現在，明らかな腫瘍の再発は認められていない。

Fig. 4 Intraoperative photograph showing a well-defined, reddish tumor (arrow).

A/B

Fig. 5 Histology of the removed tumor

A: There are some tumor cells with small, round nuclei containing coarse chromatin, and the formation of pineocytomatous rosettes is suggested (arrow), but some cells have low cellularity with regular nuclei. No mitotic figures are found (H & E stain, ×200)

B: The cell processes are positive for synaptophysin (synaptophysin, ×200).

考 察

かつて pineal parenchymal tumors (PPT) は、松果体本来の細胞構築を有し、臨床的にも良性で、髄腔内播種はきたさない pineocytoma と、浸潤性に増殖し、しばしば髄腔内播種像を呈し、予後不良な pineoblastoma の2つに分類されていた¹⁾⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹⁷⁾²¹⁾。しかし、pineocytoma のなかでも生物学的予後に差異がみられるようになり、Herrick ら⁷⁾ は、glial または neuronal differentiation を伴うものは良性であり、pure pineocytoma は悪性であるとし、Borit ら¹⁾ は、pineocytomatous rosette を有する type は良性であるとしている。このような分化度による予後の違いに加え、両者の中間型、または移行型の病理組織所見をもつ例がみられるようになり²⁾³⁾¹²⁾¹⁴⁾²⁰⁾²²⁾、現在の WHO 分類ではこれらを mixed pineocytoma/pineoblastoma として両者と区別し、本邦の脳腫瘍取扱い規約でも、mixed/transitional pineal tumor と定義される¹²⁾。しかしながら、両者の中間型の病理組織像を呈する mixed type と、両者の移行型の病理組織像を呈する intermediate type を同じ範疇に加えることを疑問視する声もある⁴⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾。Schild ら²⁰⁾ は、intermediate type は比較的予後がよいが、mixed PPT は pineoblastoma と同様に髄腔内播種を合併する可能性があり、両群では予後に差が生じると述べている。したがって近年では、MIB-1 index や免疫組織染色を追加した病理組織学的分類によって、予後を検討した報告が散見されるようになってきている⁴⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾。

Fauchon らは、76 例の PPT を病理組織学的に 4 種類に分類し、予後を検討した⁴⁾¹⁰⁾。typical, pleomorphic pineocytoma の病理組織像を示す grade 1 例では、5 年生存率は 91% ときわめて高く、播種転移をきたしたものはなかったのに対し、mixed pineocytoma/pineoblastoma に相当する grade 2, grade 3 例での 5 年生存率は、それぞれ 74%, 39% と著しく減少し、転移再発率もそれぞれ 26%, 56% にのぼる。そのなかでも播種による再発例はそれぞれ 4.3%, 33.6% を占め、組織学的に悪性像を示すものほど局所再発よりも播種再発をきたす傾向が強かった。また再発までの期間は、PPT 全体では平均 2.8 年であったが、組織学的に悪性像を示すものほど再発までの期間は短く、grade 3 例では平均 1.3 年、pineoblastoma に相当する grade 4 例では平均 0.8 年であった。また、若年者であるほど mitosis, tumor necrosis 等の悪性像を示す傾向が強くなり、病理組織学的悪性度と、腫瘍径が予後規定因子であり、適切な病理組織学診断による治療方針の決定が肝要であるとしている。治療

方針は、radical surgery や chemotherapy の有効性は証明されなかったが、radiotherapy は有効であったと考えられた。

現在まで、pineocytoma に対する治療方法は確立されていないが、文献上、手術により肉眼的全摘出ができれば長期にわたり再発をみないとする報告例が多い⁶⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²²⁾。しかし、mixed pineocytoma/pineoblastoma は、肉眼的全摘出が可能であった場合でも、放射線療法や、化学療法などの後療法を行い、常に播種再発の可能性を考慮に入れて、注意深く経過観察する必要がある⁴⁾¹⁰⁾²³⁾²⁴⁾。

本症例は、延髄転移巣に対して開頭摘出術を施行し、mixed pineocytoma/pineoblastoma との診断を得た。初発後約 10 年と長期経過後に転移再発した点は、Fauchon ら⁴⁾ の報告と異なっており興味深い。本邦における松果体部腫瘍の頻度としては germinoma が最も多く、かつ放射線療法の効果が高いことから、生検術で確定診断を行った後に放射線療法を選択する場合が多い⁵⁾¹¹⁾¹⁶⁾。本症例も、初発時確定診断不能であったが、germinoma を第一に考え、局所放射線療法を選択したが、約 60 Gy もの局所照射にもかかわらず腫瘍は完全に消失しなかったことから、この時点で PPT も鑑別診断として考えるべきであった。局所放射線療法のみを行った場合には、病理組織学的にたとえ良性であっても高率に再発するといわれており³⁾⁹⁾²³⁾、D'Andrea ら³⁾ の小児 6 例の検討でも、6 例中 4 例は 2 年以内に再発し、Tsumanuma ら²³⁾ も、局所放射線療法のみを行った pineocytoma with anaplasia の 1 例で髄腔内播種をきたし死亡したとしている。本腫瘍は、病理組織学所見の違いにより、さまざまな病態や再発傾向を示す腫瘍であるために、確立した治療方針が定まっておらず、化学療法に使用する薬剤についても是非がある⁴⁾¹⁰⁾。本症例は、現在のところ全摘出と化学療法にて完全寛解が得られ、腫瘍の再発は認められていないが、引き続き注意深い経過観察が必要である。

文 献

- 1) Borit A, Blackwood W, Mair WGP: The separation of pineocytoma from pineoblastoma. *Cancer* 45: 1408-1418, 1980.
- 2) The committee of brain tumor registry of Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 32: 386-547, 1992.
- 3) D'Andrea AD, Packer RJ, Rorke LB, Bilaniuk LT, Sutton LN, Bruce DA, Schut L: Pineocytomas of childhood: A reappraisal of natural history and response to therapy. *Cancer* 59: 1353-1357, 1987.
- 4) Fauchon F, Juvet A, Paquis P, Saint-Pierre G, Mottolese C, Hassei MB, Chauveinc L, Sichez JP, Philippon J, Schlienger M, Bouffet E: Parenchymal pineal tumors: A

- clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46**: 959-968, 2000.
- 5) 浜崎昌丈, 桑村圭一, 西田吉充: 松果体部腫瘍の放射線療法5年後に脊髄に発症した pineoblastoma (PNET) の1例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **27**: 1109-1113, 1987.
 - 6) 服部達明, 篠田 淳, 近藤博昭, 安藤 隆, 坂井 昇, 山田 弘, 船越 孝, 下川邦泰, 池田庸子: Pineocytoma の1例. *脳外* **14**: 447-452, 1986.
 - 7) Herrick MK, Rubinstein LJ: The cytological differentiating potential of pineal parenchymal neoplasms (true pinealomas): A clinicopathological study of 28 tumours. *Brain* **102**: 289-320, 1979.
 - 8) Hoffman HJ, Yoshida M, Becker LE, Hendrick EB, Humphreys RP: Experience with pineal region tumours in childhood. *Neurol Res* **6**: 107-112, 1984.
 - 9) Ito T, Takahashi H, Ikuta F, Sato H: Metastatic pineocytoma of the spinal cord after long-term dormancy. *Pathol Int* **44**: 860-864, 1994.
 - 10) Jouve A, Saint-Pierre G, Fauchon F, Privat K, Bouffet E, Ruchoux MM, Chauveinc L, Fevre-Montange M: Pineal parenchymal tumors: A correlation of histological features with prognosis in 66 cases. *Brain Pathol* **10**: 49-60, 2000.
 - 11) 小林達也: 松果体部腫瘍の放射線治療. *Neurosurg* **4**: 113-124, 1984.
 - 12) 熊西敏郎, 鷲山和雄, 阿部 聰: 脳腫瘍の組織診断アトラス (15) Pineocytoma, Pineoblastoma. *脳外* **19**: 115-120, 1991.
 - 13) Kurisaka M, Arisawa M, Mori T, Sakamoto T, Seike M, Mori K, Okada T, Wakiguchi H, Kurashige T: Combination chemotherapy (cisplatin, vinblastin) and low-dose irradiation in the treatment of pineal parenchymal cell tumors. *Childs Nerv Syst* **14**: 564-569, 1998.
 - 14) Linggood RM, Chapman PH: Pineal tumors. *J Neurooncol* **12**: 85-91, 1992.
 - 15) 中務正志, 戸谷重雄, 大谷光弘, 吉田一成, 石田吉亨, 小川恵弘: 特異なCT像を示し, 同調化学放射線療法が著効を示した Pineocytoma の1例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **29**: 333-337, 1989.
 - 16) 中島正之, 木戸岡実, 金子雅春, 中州 敏, 半田譲二: 巨大な cyst の後頭蓋窩への進展を伴った pineocytoma. *脳外* **23**: 911-915, 1995.
 - 17) Neuwelt EA, Glasberg M, Frenkel E, Clark WK: Malignant pineal region tumors. *J Neurosurg* **51**: 597-607, 1979.
 - 18) 新島 京, 米川泰弘, 生田房弘: 全摘した Pineocytoma. *脳外* **18**: 845-849, 1990.
 - 19) Sakoda K, Uozumi T, Kawamoto K, Fujioka Y, Hasada J, Hatayama T, Nakahara T: Responses of pineocytoma to radiation therapy and chemotherapy: Report of two cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **29**: 825-829, 1989.
 - 20) Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, Hook CC, Kelly PJ, Frick L, Robinow JS, Buskirk SJ: Pineal parenchymal tumors: Clinical, pathologic, and therapeutic aspects. *Cancer* **72**: 870-880, 1993.
 - 21) Sobel RA, Trice JE, Nielsen SL, Ellis WG: Pineoblastoma with ganglionic and glial differentiation. *Acta Neuropathol (Berl)* **55**: 243-246, 1981.
 - 22) 杉山一彦, 魚住 徹, 木矢克造, 向田一敏, 栗栖 薫, 有田和徳, 広畑泰三, 隅田昌之, 迫田勝明, 島 健, 一ノ瀬孝彦, 梶原四郎: Pineocytoma 4 症例の臨床病理学的検討. *脳外* **20**: 383-390, 1992.
 - 23) Tsumanuma I, Tanaka R, Washiyama K: Clinicopathological study of pineal parenchymal tumors: Correlation between histopathological features, proliferative potential, and prognosis. *Brain Tumor Pathol* **16**: 61-68, 1999.
 - 24) Tsunoda S, Sakaki T, Tsujimoto M, Yabuno T, Tsuzuki T, Nakamura M, Hiramatsu K, Morimoto T, Boku E, Iwanaga H, Asada H: Clinicopathological study on pineocytoma. *Brain Tumor Pathol* **12**: 31-37, 1995.

要 旨

長期間経過後に転移発育した mixed pineocytoma/pineoblastoma の1例

宮原 宏輔 鈴木 伸一 権藤 学司 菅野 洋
山本 勇夫 中谷 行雄

症例は, 58歳, 男性. 1987年, 頭痛, 複視を自覚し, 精査の結果, 松果体部腫瘍と診断され開頭生検術を行ったが, 確定診断不能であった. 当初は germinoma を疑い局所に 59.4 Gy の放射線照射を行ったところ, 腫瘍は縮小したため, 以後外来にて経過観察していた. 1996年, 左頭頂部に腫瘍を認め, 開頭術により meningioma の存在を認めた. その後, 神経学的に異常なく外来通院していたが, 1997年より延髄背側に腫瘍が出現し徐々に増大したため, 2000年2月, 腫瘍摘出術を施行し mixed pineocytoma/pineoblastoma の病理診断を得た. 術後化学療法を行い, 現在まで腫瘍の再発は認められていない.

本例では, 松果体部原発の mixed pineocytoma/pineoblastoma が長期間経過後に転移発育したと考えられた.

脳外誌 **10**: 693-697, 2001