症例報告

定位的脳生検術後に生検ルートに沿って腫瘍再発をきたした glioblastoma の 1 症例 — 症例報告および文献的考察 —

川原 一郎 上之郷 眞木雄 林 之 茂 奥 永 知 宏
松尾 孝之 永田 泉 林 徳真吉*

Implantation Metastasis along the Stereotactic Trajectory in Glioblastoma : Case Report and Review of the Literature

by

Ichiro Kawahara, M.D., Makio Kaminogo, M.D., Yukishige Hayashi, M.D., Tomohiro Okunaga, M.D.,
Takayuki Matsuo, M.D., Izumi Nagata, M.D., and Tomayoshi Hayashi, M.D.*

from

Department of Neurosurgery and *Pathology, Nagasaki University School of Medicine

We report a case of metastatic seeding glioblastoma in a 67-year-old female patient, which has progressed from gemistocytic astrocytoma along the trajectory of a stereotactic brain biopsy. Generally, stereotactic biopsy is thought to be safe, easy and accurate for the histological confirmation of brain tumors and it carries a low risk of complication. Common complications include intracranial hemorrhage, brain swelling, and infection. But a rare complication of tumor seeding following biopsy can occur. However, tumor seeding as a result of biopsy has been reported or discussed in only a few publications. The seeding of tumor cells along the trajectory of the biopsy may occur to some extent during every biopsy. This has been reported to occur in animal models. However, seeded tumor cells usually do not grow into a clinically significant bulk of tumor. The growth of seeded tumor cells probably depends on the cytokinetic characteristics of the cells, the number of tumor cells, cell adhesiveness, cell growth potential, the fertility of the host, and the degree of malignancy. The more malignant the tumor type, the higher the risk of tumor seeding.

These factors should keep in mind to help avoid these complications and devise strategies to minimize tumor seeding.

(Received October 27, 2003 ; accepted March 5, 2004)

Key words : stereotactic brain biopsy, tumor seeding, glioblastoma, metastasis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 608-613, 2004

はじめに

脳腫瘍に対する定位的生検術 (stereotactic biopsy) は、比較的安全で簡便な手技であると考えられている。合併症のリスクは低く¹⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁴⁾、一般的には脳内出血、脳浮

腫、感染などが挙げられる。

今回われわれは、定位的脳生検術後にその tract に沿って腫瘍の播種をきたした glioblastoma の 1 症例を経験した。こうした合併症の報告例は少なく、悪性度の高い腫瘍であればよりリスクは高くなる⁴⁾¹¹⁾。さらに、腫瘍細

長崎大学医学部脳神経外科／〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 (連絡先：川原一郎)

Address reprint requests to: Ichiro Kawahara, M.D., Department of Neurosurgery, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8501, Japan

* 同病理部

Fig. 1 MRI before stereotactic biopsy

- A: T1-weighted image (T1WI) reveals a small low-intensity mass in the right basal ganglia.
 B: T1WI reveals a low-intensity mass in the right medial temporal region.
 C: The tumor in the right basal ganglia shows hyperintensity on T2-weighted image (T2WI).
 D: The tumor in the right medial temporal region shows hyperintensity on T2WI.
 E: The tumor in the right basal ganglia showing a ring like enhanced mass by Gd-DTPA enhanced T1WI (arrow).
 F: The tumor in the right medial temporal region showing a non-enhancing mass by Gd-DTPA enhanced T1WI (arrow).

胞自体の cytokinetic な特質や粘着性, implant される側の肥沃さ, 細胞数なども重要な因子である¹⁾⁴⁾⁸⁾¹¹⁾.

本手技を行う際には常に念頭に置くべき合併症であると考えられ, 本論文では文献的考察を加え報告する.

症例呈示

患 者: 67 歳, 女性

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 高血圧 (内服治療中), 子宮筋腫 (20 年前に手術)

現病歴: 2002 年 8 月ごろからふらつき, 頭重感を自覚するようになり, 同年 10 月に近医を受診. 頭部 MRI にて右側頭葉内側および右基底核部に腫瘍性病変を指摘さ

れ, 精査加療目的で同年 10 月 15 日当院紹介入院となった.

入院時現症: 意識は清明であり, 明らかな神経学的脱落症状は認められなかった.

神経放射線学的所見: 単純 CT にて右側頭葉内側に境界不明瞭な低吸収域を呈する腫瘍性病変が認められ, 右基底核部には造影にてリング状に増強効果を呈する腫瘍性病変が認められた. MRI では, いずれの病変も T1 強調画像にて低信号 (Fig. 1A, B), T2 強調画像にて高信号を呈しており, それぞれ T2 延長域を介して連続していた (Fig. 1C, D). 造影を行うと, CT 同様右基底核部の病変は径約 1 cm でリング状に増強された (Fig. 1E). 一方, 右側頭葉内側の病変は径約 3 cm でほとんど増強効果はみられなかった (Fig. 1F). 脳血管造影では明らかな腫

Fig. 2 The specimens obtained by biopsy

A: The tumor cells in the medial temporal region reveal round nuclei and a lot of glial fiber on hematoxylin and eosin (H & E stain, ×400). The features are consistent with fibrillary astrocytoma.

B: The tumor cells in the basal ganglia show gemistocytes with pleomorphic nuclei and abundant cytoplasm (H & E stain, ×200). The features are consistent with gemistocytic astrocytoma.

Fig. 3 Sequential follow-up MRI after biopsy

A, B: Three month follow-up contrast MR image demonstrates enhancement along the biopsy tracts (arrow).

C, D: Six month follow-up contrast MR image reveals a new tumor in the frontal lobe within the biopsy tract for basal ganglia region (arrow). But the enhancement along the tract for medial temporal lobe region does not show remarkable change.

E, F: Eight month follow-up contrast MR image demonstrates growth of the frontal mass with more enhancement along the biopsy tract (arrow).

A/B
C/D
E/F

瘍陰影は認められなかった。TI-SPECT では CT および MRI にてリング状に増強効果を呈する腫瘍性病変に一致して早期像，後期像ともに強い集積が認められた。

定位的脳腫瘍生検術: 2002 年 10 月 31 日, 2 個の腫瘍性病変に対して駒井式定位脳装置を用いてそれぞれ CT 誘導下定位的生検術を行った。採取した組織は白色調であり, 比較的柔らかいものであった。

病理組織学的所見および診断 (1 回目): 右側頭葉内側の

Fig. 4 The specimen obtained from the right frontal recurrent tumor

A, B: The specimen reveals pseudopalisading features (H & E stain, $\times 100$).

C: The tumor cells are composed of poorly differentiated, pleomorphic astrocytes with marked nuclear atypia and brisk mitotic activity (H & E stain, $\times 400$).

病変においては、類円形の核を有し glial fiber に富んだ細胞の増殖がみられ fibrillary astrocytoma と診断された (Fig. 2A). 一方、右基底核部の病変は、広い好酸性の胞体と偏在核を有する gemistocytes が主体をなし、gemistocytic astrocytoma と診断された (Fig. 2B). MIB-1 index はそれぞれ 5.28, 20.2 と右基底核部の病変において高値を示した。

術後の治療経過 (初回入院時): 病理診断確定後は IAR 療法 (INF- β 300 万単位を週 3 回, ACNU 100 mg を 2 クール投与および放射線治療) を施行。放射線治療においては、右側頭部内側から基底核および尾状核部に至る照射野を設け 1 回照射 2 Gy, 合計 60 Gy の治療を行った。約 3 週間後の follow-up MRI では明らかな新たな病変は認められなかった。治療後は特に問題なく自宅退院 (2002 年 12 月 27 日) し、その後は外来通院となった。

退院後の follow-up: 約 3 カ月後の MRI では、2 個の病変に対する生検後の tract に沿って線状の増強効果が認められた (Fig. 3A, B). また、もともと造影効果のなかった右側頭葉内側の病変は、リング状の造影効果を呈していた。tract に沿った造影効果の増強は、その周囲の T2 延長域も増大を呈しており、術後の変化というよりは腫瘍の播種が考えられた。生検術穿刺部の右前頭葉も T2 延長域の増大がみられた。さらに 6 カ月後になると、右

側頭葉内側の病変は前回よりやや縮小していたが、右基底核病変に対する生検ルート上の右前頭葉に径 2 cm 大の腫瘍性病変が新たに出現していた (Fig. 3C, D). 8 カ月後になると、右基底核の病変への tract に沿った増強効果はさらに増大し、それに連続した前頭葉の腫瘍性病変も増大傾向を呈していた (Fig. 3E, F) ため、手術目的で 2003 年 6 月 30 日再入院となった。

手術所見および術後経過 (再入院時): 全身麻酔下にて右前頭葉の腫瘍性病変に対して摘出術を行った。腫瘍そのものは赤褐色調を呈しており比較的柔らかいものであったが、部分的に硬い箇所もあり易出血性であった。術後は生検ルートを含めた腫瘍再発部位に対して 1 回照射 2 Gy, 合計 60 Gy の放射線治療を行った。好中球減少傾向が認められたため、化学療法は追加せず自宅退院となった。

病理組織学的所見および診断 (2 回目): 血管内皮の増殖および pseudopalisading 像を呈しており (Fig. 4A, B), 腫瘍細胞は大小不同な核を有し mitosis も散見され (Fig. 4C), gemistocytic astrocytoma の progression による glioblastoma と診断された。MIB-1 index は 25.34 と高値を呈した。

Table 1 The survey of the literature on tumor seeding after stereotactic brain biopsy

Author	Age/Sex	Type of tumor	Term to seeding
Barloon, et al (1988) ³⁾	10/M	Craniopharyngioma	—
Rosenfeld, et al (1990) ¹¹⁾	18/M	Pineoblastoma	2 months
Ogilvy, et al (1993) ⁷⁾	39/M	Cavernous hemangioma	5 years
Ashraf, et al (1997) ²⁾	34/M	Malignant rhabdoid tumor	—
Karlsson, et al (1997) ⁵⁾	47/F	Metastatic (adenocarcinoma)	26 weeks
	69/M	Metastatic (renal cell carcinoma)	18 weeks
Perrin, et al (1998) ⁸⁾	23/M	Anaplastic astrocytoma	6 months
Pierallini, et al (1999) ⁹⁾	60/M	Glioblastoma multiforme	3 months
Roa, et al (1999) ¹⁰⁾	31/F	CNS lymphoma (B-cell)	1 month
Aichholzer, et al (2001) ¹⁾	41/M	Glioblastoma multiforme	3 months
Marx, et al (2001) ⁶⁾	46/F	Metastatic (lung cancer)	1 month
Steinmetz, et al (2001) ¹⁴⁾	56/M	Glioblastoma multiforme	2 months
Kim, et al (2003) ⁴⁾	64/M	Anaplastic astrocytoma	4 months

CNS lymphoma : central nervous system lymphoma

考 察

定位的脳生検術後に腫瘍の播種を認めた症例は、文献上渉猟し得た限りでは12文献、13症例のみであった (Table 1). pineoblastoma 1例¹¹⁾, craniopharyngioma 1例³⁾, cavernous hemangioma 1例⁷⁾, primary central nervous system lymphoma (B-cell type) 1例¹⁰⁾, primary malignant rhabdoid tumor 1例²⁾, metastatic brain tumor 3例⁵⁾⁶⁾, anaplastic astrocytoma 2例⁴⁾⁸⁾, さらに今回われわれが経験した glioblastoma 症例が3例¹⁾⁹⁾¹⁴⁾報告されている。定位的脳生検術後から明らかな腫瘍の播種を認めるまでの期間は、数週間～約半年以内がほとんどで、今回われわれが経験した症例も約3カ月でありその範囲内であった。

CT誘導下定位的生検術は、その正確な診断率は70～98%と高率であり、合併症の頻度は0.5～7%程度と低い¹⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹⁴⁾ ことにより、安全かつ有効な脳腫瘍組織診断の手法として広く用いられている。重篤な合併症のリスクは約1～3%、一過性のものとなればさらにその3%程度であると考えられている¹⁾⁵⁾。一般的な合併症としては、脳内出血、脳浮腫、感染などが挙げられ、腫瘍の播種はきわめて稀である。全身の生検術においては、abdominal biopsyで0.01%、lung biopsyで0.079%、prostate biopsyでは0.34%の頻度で腫瘍の播種のリスクがあると考えられている¹⁾⁵⁾⁸⁾。われわれも過去20年間において約30例、脳腫瘍に対するCT誘導下定位的生検術を施行しているが、今回のような症例は初めての経験であった。

一方、マウスによる実験では、生検術を施行した場合、少なからず腫瘍細胞は播種するといった報告もある¹²⁾。しかしながら、そうして implant された腫瘍細胞すべて

が発育増大するわけではない。明らかに再発をきたし得る程度まで生育するためには、さまざまな因子が考えられている。たとえば、細胞自体の cytokinetic な特質や腫瘍細胞の粘着性およびその potential, implant される側の肥沃さ、腫瘍細胞の数、悪性度の度合いなどが挙げられる¹⁾⁴⁾⁸⁾¹¹⁾。悪性度の強い腫瘍であれば、播種および再発のリスクはより高まるものと考えられる⁴⁾¹¹⁾。

今回経験した症例では、生検術後3カ月のMRIでは、2個の病変に対する tract に沿って部分的な増強効果がみられたにもかかわらず、実際、播種の増大をきたしたのは、より悪性度の高い基底核部の腫瘍のみであった。定位的脳生検術で得られた腫瘍細胞の MIB-1 index も20.2と高値を呈しており、定位的脳生検術後にこのような合併症をきたした背景には、腫瘍本来の“悪性度の高さ”が強く関係していたものと考えられる。悪性転化をきたした原因に関しては、一般的には、過去の放射線治療の存在、高い MIB-1 index, p53 mutation などが危険因子であると考えられているが、本症例では、定位的脳生検術の操作そのものが契機となった可能性は否定できない。定位的脳生検術で得られた2個の病変は、WHO脳腫瘍分類では grade II に相当し、multicentric であるという考え方もできるが、T2延長域を介して連続している所見からもおそらく同一の腫瘍であったと考えられる。また再発した腫瘍も、もともと low grade astrocytoma であったものが、種々の原因で progression し high grade となった、いわゆる secondary glioblastoma の可能性も十分考えられる。

このような腫瘍の播種を最小限にとどめる工夫としては、丁寧な手技を行うのは当然のことではあるが、たとえばできるだけ細いゲージの needle を使用する¹⁾⁴⁾⁶⁾⁸⁾¹¹⁾、外套を使用¹⁾⁸⁾¹¹⁾し、抜く際には吸引を行

う⁴⁾⁸⁾、頻回な穿刺を避ける³⁾⁴⁾、悪性度の高い腫瘍であればできるだけ早期に放射線療法を開始し¹⁴⁾、生検ルートの箇所も照射野に含める⁹⁾といったことが必要となってくる。ただ、放射線療法に限って言うと、放射線抵抗性の腫瘍の存在もあり、単に線量を増大、拡大しただけでは播種リスクは軽減できない¹⁴⁾。その他、術中における化学療法剤による術野の洗浄も、播種防止には有効であると思われる。

今回われわれが行った手技そのものに関しては、通常行っている手技であり問題はなかったものと考えられるが、とりわけ悪性度の高い腫瘍の場合には、常にこうした合併症の可能性を念頭に置くことが大切である¹³⁾。

結 語

比較的安全で簡便な方法である定位的脳生検術において、術後 tract に沿って腫瘍の播種および再発をきたした glioblastoma の 1 症例を経験した。できるだけ播種リスクを最小限にとどめる工夫が必要で、悪性度の高い腫瘍であればより注意すべきであり、定位的生検後も定期的な follow-up が大切であると考えられた。

本論文は第 85 回日本脳神経外科学会九州地方大会 (宮崎, 2003) にて発表した。

文 献

- 1) Aichholzer M, Mazal PR, Haberler C, Dietrich W, Bertalanffy A, Roessler K, Ungersboeck K: Epidural metastasis of a glioblastoma after stereotactic biopsy: Case report. *Minim Invas Neurosurg* **44**: 175-177, 2001.
- 2) Ashraf R, Bentley RC, Awan AN, McLendon RE, Ragozzino MW: Implantation metastasis of primary malignant rhabdoid tumor of the brain in an adult (one case report). *Med Pediatr Oncol* **28**: 223-227, 1997.
- 3) Barloon TJ, Yuh WTC, Sato Y, Sickels WJ: Frontal lobe implantation of craniopharyngioma by repeated needle aspirations. *Am J Neuroradiol* **9**: 406-407, 1988.
- 4) Kim JE, Kim CY, Kim DG, Jung HW: Implantation metastasis along the stereotactic biopsy tract in anaplastic astrocytoma: A case report. *J Neurooncol* **61**: 215-218, 2003.
- 5) Karlsson B, Ericson K, Kihlström L, Grane P: Tumor seeding following stereotactic biopsy of brain metastases: Report of two cases. *J Neurosurg* **87**: 327-330, 1997.
- 6) Marx T, Rainov NG, Heidecke V, Burkert W: Secondary tumor formation after stereotactic biopsy for intracerebral metastatic disease. *Surg Neurol* **55**: 41-45, 2001.
- 7) Ogilvy CS, Moayeri N, Golden JA: Appearance of a cavernous hemangioma in the cerebral cortex after a biopsy of a deeper lesion. *Neurosurgery* **33**: 307-309, 1993.
- 8) Perrin RG, Bernstein M: Iatrogenic seeding of anaplastic astrocytoma following stereotactic biopsy. *J Neurooncol* **36**: 243-246, 1998.
- 9) Pierallini A, Caramia F, Piattella MC, Pantano P, Santoro A, Stefano DD, Bozzao L: Metastasis along the stereotactic biopsy trajectory in glioblastoma multiforme. *Acta Neurochir (Wien)* **141**: 1011-1012, 1999.
- 10) Roa WH, Kim D, Halls SB, Murray B: Implantation metastasis of primary central nervous system lymphoma complicating radiotherapy outcome. *Am J Clin Oncol (CCT)* **22**: 29-31, 1999.
- 11) Rosenfeld JV, Murphy MA, Chow CW: Implantation metastasis of pineoblastoma after stereotactic biopsy: Case report. *J Neurosurg* **73**: 287-290, 1990.
- 12) Ryd W, Hagmar B, Eriksson O: Local tumour cell seeding by fine-needle aspiration biopsy: A semiquantitative study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Sect A* **91**: 17-21, 1983.
- 13) Smith EH: The hazards of fine-needle aspiration biopsy. *Ultrasound Med Biol* **10**: 629-634, 1984.
- 14) Steinmetz MP, Barnett GH, Kim BS, Chidel MA, Suh JH: Metastatic seeding of the stereotactic biopsy tract in glioblastoma multiforme: Case report and review of the literature. *J Neurooncol* **55**: 167-171, 2001.

要 旨

定位的脳生検術後に生検ルートに沿って腫瘍再発をきたした glioblastoma の 1 症例
—症例報告および文献的考察—

川原 一郎 上之郷眞木雄 林 之茂 奥永 知宏
松尾 孝之 永田 泉 林 徳真吉

脳腫瘍に対する定位的生検術後に、その tract に沿って播種をきたした gemistocytic astrocytoma からの悪性転化による glioblastoma の 1 症例を経験した。一般的に、本手技は安全かつ簡便であると考えられているが、稀な合併症として腫瘍の播種をきたし得る。このような合併症の報告例は少なく、腫瘍細胞自体の cytokinetic な特質や粘着性、implant される側の肥沃さ、細胞数などが重要な因子であると考えられており、悪性度の高い腫瘍であれば、より播種するリスクは高い。合併症を最小限にとどめる工夫が必要で、本手技を行う際には常に念頭に置くべきである。

脳外誌 **13**: 608-613, 2004