原 著

髄膜性腫瘍の病理

久保田 紀 彦 竹 内 浩 明

Pathology of Meningeal Tumors

by

Toshihiko Kubota, M.D., Ph. D., and Hiroaki Takeuchi, M.D., Ph. D.

from

Department of Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

The meninges (dura mater, arachnoid, pia mater) are the site of numerous pathological lesions including inflammation and neoplasm. Meningiomas are the most frequently observed lesions and the most common of primary meningeal tumors. Over the years, meningiomas have been histologically classified and some entities have been added to the cadre of meningioma variants, while others have been designated as other types and tumors. The 2,000 revision of the WHO system provided diagnostic guidelines. Most meningiomas are biologically benign and correspond to WHO grade I. However, certain meningiomas have an increased tendency to recur or follow an aggressive clinical behavior and are assigned to WHO grade II and III. Atypical meningioma, clear cell meningioma and chordoid meningioma, corresponding to WHO grade II, have a substantially increased incidence of recurrence. Rhabdoid meningioma, papillary meningioma and anaplastic meningioma, corresponding to WHO grade III, have an even higher incidence of recurrence and may be associated with systemic metastasis or brain invasion.

(Received July 7, 2005 ; accepted July 27, 2005)

Key words : meningioma, hemangiopericytoma, pathology**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 761-771, 2005**

はじめに

髄膜 (meninges) とは、脳と脊髄を被う 3 つの被膜 (硬膜, クモ膜, 軟膜) のことで、髄膜性腫瘍とは、髄膜を構成する細胞から発生した腫瘍群である。髄膜からは、腫瘍だけでなく、炎症性病変を含む病理学的に多彩な疾患が認められ、確定診断が難しい症例が少なくない。一般に脳神経外科臨床において遭遇する髄膜性腫瘍の多くは髄膜腫であるが、画像や手術所見より単なる髄膜腫と診断し、その後の経過で突然腫瘍が再発、増大したり、画像上は典型的な髄膜腫でも、病理標本は癌転移や血管奇形や他の脳腫瘍などと似た組織像を呈したりすることがある。これらは髄膜腫が臨床的および病理組織学的に

一様でないことを示しており、現在の髄膜腫の分類では単なる組織学的分類でなく、悪性度を考慮した分類がなされている。そのため、髄膜腫の分類や亜型を理解することで、病理学的見地から、髄膜腫の個々の症例における再発予測や残存腫瘍に対する放射線治療など後療法の必要性を論ずることができる。脳神経外科医は、髄膜腫の基本的な組織像と亜型の臨床病理学的特徴を十分理解しておく必要がある。近年、髄膜腫の遺伝子レベルでの異常が分子生物学的に検討され、重要な知見が報告されてきているが²⁸⁾³¹⁾、本論文では、最近の髄膜腫の組織学的分類とそれらの特徴を述べ、併せて髄膜腫の鑑別診断として重要な血管外皮腫の病理像について述べる。

福井大学医学部脳脊髄神経外科／〒910-1193 吉田郡松岡町下合月 23-3 [連絡先: 久保田紀彦]

Address reprint requests to: Toshihiko Kubota, M.D., Department of Neurosurgery, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 23-3 Shimoaizuki, Matsuoka-cho, Yoshida-gun, Fukui, 910-1193, Japan

Table 1 Meningiomas grouped by grade

1. Low grade meningioma (低異型度髄膜腫) WHO grade I
1) Meningothelial meningioma (髄膜皮性髄膜腫)
2) Fibrous meningioma (線維性髄膜腫)
3) Transitional meningioma (移行性髄膜腫)
4) Psammomatous meningioma (砂粒腫性髄膜腫)
5) Angiomatous meningioma (血管腫性髄膜腫)
6) Microcystic meningioma (微小嚢胞性髄膜腫)
7) Secretory meningioma (分泌性髄膜腫)
8) Lymphoplasmacyte-rich meningioma (リンパ球・形質細胞に富む髄膜腫)
9) Metaplastic meningioma (化生性髄膜腫)
2. Intermediate grade meningioma (中間異型度髄膜腫) WHO grade II
1) Clear cell meningioma (明細胞髄膜腫)
2) Chordoid meningioma (脊索腫様髄膜腫)
3) Atypical meningioma (異型性髄膜腫)
3. High grade meningioma (高異型度髄膜腫) WHO grade III
1) Papillary meningioma (乳頭状髄膜腫)
2) Rhabdoid meningioma (ラブドイド髄膜腫)
3) Anaplastic meningioma (退形成性髄膜腫)

髄膜腫

髄膜腫はクモ膜顆粒の表面にある上皮様細胞 (arachnoid cap cell) が髄膜皮性型髄膜腫に、クモ膜顆粒の内部にある fibrous core cell が線維形成型髄膜腫に腫瘍化したものであると考えられるが、髄膜腫の多くは両者が混在した組織型で、上皮系と間葉系の両方の性質を有している。光顕上は whorl formation (渦状紋形成), psammoma body (砂粒体), syncytial formation (合胞体形成) が組織診断の根拠となる。これらの典型的な組織像を呈した髄膜腫は classic type と呼ばれ、それら以外に組織学的に多くの variant がある。1931 年の Bailey らによる 9 型の分類⁴⁾、1938 年の Cushing らによる 9 型 22 亜型の分類⁸⁾ が有名であるが、その後も髄膜腫の分類に関して多くの議論がなされている。髄膜腫は、組織学的には良性腫瘍の性格を備えているものが多いが、2000 年の WHO 分類では、良性の髄膜腫群 9 亜型と悪性傾向を持つ 6 亜型の計 15 亜型が提唱されており、grade I が 9 つ、grade II が 3 つ、grade III が 3 つの亜型からなる³³⁾。脳腫瘍取り扱い規約 (第 2 版)⁴⁰⁾においても、同様にそれぞれ低異型度髄膜腫、中間異型度髄膜腫、高異型度髄膜腫と分類されている (Table 1)。

① Low grade meningioma (低異型度髄膜腫): WHO grade I

まず、low grade meningioma (低異型度髄膜腫) について述べる。meningothelial, fibrous, transitional の 3 つの型は典型的な髄膜腫の組織像 (classic または classical meningioma) であり、同じ腫瘍内にこれら 2 つあるいは 3 つの組織像が認められることが多い。

1. Meningothelial meningioma (髄膜皮性髄膜腫) (Fig. 1A)

基本的な髄膜腫の組織像で、正常のクモ膜顆粒細胞に類似した細胞が線維性結合組織により区画され、数十から数百の腫瘍細胞群となり小葉を形成するが、細胞がシート状に配列し、小葉構造が認められないこともある。HE 染色では腫瘍細胞間に境がみられず合胞細胞としてみられ、syncytial meningioma (合胞体性髄膜腫) とも呼ばれる。実際には腫瘍細胞が合胞化しているわけではなく、お互いの細胞突起が入り組んだ状態で接着しているために光顕では細胞間の隔壁が無く、あたかも合胞化しているように見える。髄膜腫では腫瘍細胞の核の中が明るく抜けてみえることがよくあり、intranuclear inclusion (核内封入体) と呼ばれ、髄膜腫の固有の所見ではないが組織診断の根拠となっている。これらは電顕で細胞体が核内に陥入したもの、あるいは核が変性して空胞化したものとして観察される⁵⁰⁾。

2. Fibrous (fibroblastic) meningioma (線維性髄膜腫) (Fig. 1B)

線維芽細胞に類似した細長い線維性の腫瘍細胞が柵状または交叉して配列している。核は楕円形あるいは細長く、間質には豊富な膠原線維、好銀線維や弾性線維を認める。Whorl formation, syncytial pattern, psammoma body, intranuclear inclusion の基本的な髄膜腫の組織像が認められないこともあり、schwannoma や mesenchymal tumor などとの鑑別が必要になることがある。光顕上は meningothelial meningioma の構造とまったく違うように見えるが、電顕で観察すると腫瘍細胞は meningothelial type と fibrous type において基本的な相違は無い。

3. Transitional (mixed) meningioma (移行性髄膜腫) (Fig. 1C)

この型では whorl formation がよく観察され、髄膜腫の真の姿を表している。この型の髄膜腫は髄膜腫全体の 65% を占めるといわれ⁸⁾、小葉構造と柵状構造が混在し、髄膜皮性と線維性の両方の組織像を呈する。

4. Psammomatous meningioma (砂粒腫性髄膜腫) (Fig. 1D)

多数の砂粒体が形成されてできた髄膜腫である。この

Fig. 1 Meningiomas (WHO grade I)

- A : Meningothelial meningioma. Whorl formation and intranuclear inclusions in the tumor cells. H E.
- B : Fibrous meningioma. Spindle-shaped tumor cells resembling fibroblasts proliferate with parallel and interlacing patterns. H E.
- C : Transitional meningioma. Whorls are conspicuous. These are characteristic features of both meningothelial and fibrous meningiomas. H E.
- D : Psammomatous meningioma. Psammomatous bodies are conspicuous. H E.
- E : Angiomatous meningioma. Small hyalinized blood vessels are numerous with few meningothelial cells, resembling cavernous angioma. H E.
- F : Microcystic meningioma. Extensive small cysts surrounded by elongated cell processes
- G : Secretory meningioma. The diagnostic feature is the eosinophilic globules known as pseudo-psammoma bodies (arrows). H E. Lower left square: pseudopsammoma bodies are intensely periodic acid Schiff (PAS) positive.
- H : Osseous meningioma. Metaplastic bone with meningothelial cells. H E.

砂粒体は whorl の中心に石灰化のもとになる matrix vesicle があり²⁴⁾, あるいは線維間に matrix giant body が形成され²⁵⁾, そこから石灰沈着が始まり, 周囲に石灰化が波及し形成される²⁸⁾. 顕著に砂粒体が形成される場合には, 腫瘍全体が石の塊のようになり, osseous meningioma (骨形成性髄膜腫) との鑑別が重要である. 脊柱管内の髄膜腫でこの型をとるものが多い⁸⁾³³⁾.

*

*

これまでの型は, 髄膜腫の典型的な組織像であるが, 以下に述べる亜型は典型的な髄膜腫の組織像が少ないために, 他の腫瘍との鑑別診断が必要となることがある.

5. Angiomatous meningioma (血管腫性髄膜腫)

(Fig. 1E)

髄膜腫の組織の中に大小多数の血管が形成され, その中に腫瘍細胞が存在する. 血管が硝子化したものや毛細血管の増殖を伴い髄膜腫の基本構造を示さない場合には小脳の血管芽腫に類似する. 血管の豊富な転移性癌や血管外皮腫および脳動静脈奇形との鑑別も必要で, 好銀線維染色や EMA (epithelial membrane antigen) 染色などの免疫組織化学的検索や電顕での検索が必須である. 髄膜腫において腫瘍内出血が認められることがあるが, この型は血管が豊富であるが腫瘍内出血で発見されることは少ない¹²⁾.

6. Microcystic meningioma (微小嚢胞性髄膜腫)

(Fig. 1F)

腫瘍細胞の細長い突起がレース状に結合し, 大小多数の嚢胞を形成する. 電顕でみると嚢胞は細胞内外にある. 時に髄膜腫で大きな嚢胞を持つ腫瘍を cystic meningioma というが, それとは区別される¹⁰⁾⁴⁵⁾. 核の大小不同や柵状構造が目立つことがあり, 血管芽腫, 神経膠腫 (特に pilocytic astrocytoma), 神経鞘腫, 脊索腫との鑑別が必要なことがある.

7. Secretory meningioma (分泌性髄膜腫)

(Fig. 1G, Fig. 4B)

細胞内に小嚢胞を形成し, エオジン好性 (好酸性) で PAS 染色陽性の細胞質内封入体が認められる亜型である. この物質は HE 染色で鮮やかな赤い滴状構造物として観察され, pseudopsammoma body (偽砂粒体) と呼ばれ¹⁷⁾, IgA, IgM など種々の蛋白質を含有している⁷⁾. 封入体を持つ細胞は, 免疫染色にてサイトケラチンや carcinoembryonic antigen (CEA) が陽性であり, 分泌能を持つ上皮性細胞に類似している³²⁾⁴⁸⁾⁵⁶⁾. これらの細胞は, 電顕で嚢胞内に多数の微絨毛が突出しており, 分泌物を産生しながら大きくなり, 隣接する嚢胞と癒合し大きくなる²³⁾. Pseudopsammoma body が豊富な腫瘍では, 血中

の CEA も高値になる場合や腫瘍周囲浮腫が顕著な例もあり, 転移性腫瘍との鑑別が必要である¹⁾⁴⁸⁾⁵⁶⁾.

8. Lymphoplasmacyte-rich meningioma (リンパ球・形質細胞に富む髄膜腫)

髄膜腫の中にはしばしば炎症細胞浸潤が認められるが, 特にリンパ球と形質細胞が著明に浸潤した髄膜腫の亜型で, 血清 IgG, IgA, IgM の上昇など, 血液異常を伴うことがある¹⁴⁾. Plasma cell granuloma などの硬膜由来の血液学的疾患との鑑別が問題となるが, この腫瘍の炎症病変は免疫組織学的に polyclonality を示すので鑑別可能である. 他に鑑別診断として malignant lymphoma, hypertrophic pachymeningitis, sinus histiocytosis²⁰⁾, plasma cell granuloma⁵³⁾, neurosarcoidosis, histiocytosis X, inflammatory pseudotumor などがあり, 診断に苦慮することがある.

9. Metaplastic meningioma (化生性髄膜腫) (Fig. 1H)

髄膜腫細胞が局所的に間質細胞に化生し, 骨, 軟骨, 脂肪, 粘液などを形成した腫瘍の亜型で, osseous meningioma (骨形成性髄膜腫), cartilaginous meningioma (軟骨形成性髄膜腫), lipomatous, myxoid, xanthomatous, melanin などがある⁶⁾.

2 Intermediate grade meningioma (中間異型度髄膜腫): WHO grade II

以下の3つの型はやや悪性度が高くなり, WHO では grade II に分類されている.

1. Clear cell meningioma (明細胞髄膜腫) (Fig. 2A)

グリコーゲンに富む腫瘍細胞から成り, 細胞体に蓄積されたグリコーゲン顆粒が組織固定の際に抜け落ちたために細胞体が明るくみえる²⁶⁾. この型は小脳橋角部や脊柱管に発生し, 再発することが多い¹³⁾⁵⁸⁾. Microcystic meningioma と混同しないように注意する.

2. Chordoid meningioma (脊索腫様髄膜腫) (Fig. 2B)

脊索腫の組織像と類似した構造を含んだ髄膜腫の亜型. 粘液様 (ムコ多糖類) の間質を背景に腫瘍細胞が索状に配列している. 脊索腫のように細胞内に空胞がなく, arachnoid cell が混在する. 腫瘍内に炎症細胞浸潤 (リンパ球, 単球, 形質細胞など) がみられ, Castleman 症候群 (鉄欠乏性貧血, 発育障害, 低ガンマグロブリン血症) との合併が知られている. 若年発症が多く (平均 15 歳), 再発する可能性が高い¹⁸⁾.

3. Atypical meningioma (異型性髄膜腫)

(Fig. 2C, D)

Low grade meningioma (低異型度髄膜腫) と anaplastic meningioma (退形成性髄膜腫) との中間に位置する髄膜

Fig. 2 Meningiomas (WHO grade II)

- A :** Clear cell meningioma. Cytoplasm is cleared out. Histologically resembling neurocytoma and oligodendroglioma. H E. Lower left square : PAS positive granules colored purple-red were identified in the cytoplasm of tumor cells. These granules are considered to be glycogen granules.
- B :** Chordoid meningioma. Chordoid appearance with epithelioid cells in a myxoid matrix. H E.
- C :** Atypical meningioma. The tumor is cytologically similar to benign meningiomas, but demonstrates sheeting (loss of normal architecture in meningiomas), prominent nucleoli and mitosis. H E.
- D :** Atypical meningioma. A necrotic region in atypical meningioma resembling pseudopalisading that is seen in glioblastomas. H E.

腫の亜型である。次の2項目のうちどちらかの所見を認めれば atypical meningioma と診断可能である。

1) 核分裂像が強拡大で10視野のうち4~5個以上認められる⁴²⁾。

2) 以下の所見を3つ以上認める。①細胞密度の増加、②シート状構造(渦状紋構造や小葉構造など髄膜腫の特徴的な細胞配列の欠如)、③壊死、④高い核細胞質比、⑤明瞭な核小体⁹⁾³⁶⁾³⁷⁾。これらの組織像は髄膜腫のあらゆる亜型に存在し、Ki-67 labeling index (LI) も比較的高く(3%以上)、再発する可能性が高い⁵¹⁾⁵⁵⁾。

③ High grade meningioma (高異型度髄膜腫) : WHO grade III

以下の3つの型はさらに悪性度が高くなり、WHO分類で grade III に分類されている。これらの腫瘍は術後再

発する可能性はきわめて高く、全身転移もするので、放射線治療を含めた追加治療を考慮に入れ、MR画像による嚴重な追跡が必要である。

1. Papillary meningioma (乳頭状髄膜腫) (Fig. 3A)

乳頭状配列を示す型で、血管周囲に乳頭状増殖 (papillary growth) する傾向にある。腫瘍全体が乳頭状配列を示していることは少なく、他の組織型も混在している⁴¹⁾。若年者に多く、再発傾向が強い³⁴⁾。この腫瘍は周囲脳に浸潤しやすく、他臓器にも転移する⁴¹⁾。鑑別診断として、癌転移、上皮腫、脈絡叢乳頭腫、amelanotic melanoma などがある⁶⁾²⁸⁾。

2. Rhabdoid meningioma (ラブドイド髄膜腫) (Fig. 3B)

Rhabdoid cell とは形態的に胎生期の横紋筋細胞 (rhabdomyocyte) に似た腫瘍細胞のことで、核が偏在し、好

Fig. 3 Meningiomas (WHO grade III)

- A :** Papillary meningioma. Papillary growth of tumor cells surrounding a vascular core. H E.
- B :** Rhabdoid meningioma. Rhabdoid regions are featured by loosely cohesive cells that have eccentric nuclei with prominent nucleolus and globular eosinophilic cytoplasm. H E.
- C :** Anaplastic (malignant) meningioma. Spindle cells with prominent nuclear atypia and mitotic activity are manifested, which is similar to sarcomas. The histological anaplasia of anaplastic meningioma clearly exceeds that of atypical meningioma. H E.

酸性の細胞質を持った未分化な細胞で、筋細胞への分化は示さない。ラブドイド類似細胞が腫瘍性に増殖した髄膜腫が rhabdoid meningioma である。これらの細胞は明瞭

Fig. 4 Electron microscopy of meningiomas

- A :** Interdigitated cell processes with well formed desmosomes.
- B :** Pseudopsammoma bodies are microvilli lined spaces filled with amorphous substance.

な核小体を持ち、細胞質内に線維状の塊がみられ、これらはビメンチン陽性である¹⁹⁾⁴³⁾。これらの腫瘍細胞は髄膜腫の特徴の一つである合胞形成を呈さず、一つひとつの腫瘍細胞が分離しており、細胞間接着装置が少ない。この型も臨床経過が悪性であり、転移も認められる¹⁹⁾⁴³⁾。再発した髄膜腫の組織の中に rhabdoid cell が出現する症例があり、悪性転化の所見としても重要である⁴³⁾⁵²⁾。

3. Anaplastic (malignant) meningioma (退形成性髄膜腫) (Fig. 3C)

前述した atypical meningioma (異型性髄膜腫) よりもさらに悪性傾向を示す腫瘍で、平均生存期間は 2 年以下である⁴⁴⁾。強拡大 10 視野で 20 個以上の核分裂像を認める。Whorl formation や合胞体形成などの髄膜腫の基本的形態を認めるが、腫瘍の中には線維肉腫様配列 (herring-bone pattern) や癌様構造や hemangiopericytoma (血管外皮腫) に似た組織像を呈し、組織学的に明らかな悪性所見を認める群である。電顕による微細構造上は髄膜腫の特徴を有している²⁹⁾。髄膜腫では脳への浸潤を認めればその所見だけで anaplastic あるいは atypical とする向き

Fig. 5 Ki-67 immunoreactivity of meningioma

A : Ki-67 immunoreactivity of classic type meningioma (WHO grade I) Ki-67 L. I. <1%

B : Ki-67 immunoreactivity of atypical meningioma (WHO grade II) Ki-67 L. I. = 4.8%

C : Ki-67 immunoreactivity of anaplastic meningioma (WHO grade III) Ki-67 L. I. = 17.3%

もあるが、組織学的に良性であっても脳への浸潤を認めることはしばしば経験し、また、脳へ浸潤した髄膜腫は摘出の際に腫瘍が残存しやすいことも再発の原因と考えられ、必ずしも腫瘍自体の悪性度とは関係ない。Anaplastic meningioma と診断するには、組織学的な検索により診断が下されるべきである。また、術前に塞栓術をした

症例の組織では腫瘍内壊死を生じるだけでなく、壊死周囲組織の腫瘍細胞増殖能が増加、あるいは減少している可能性があり、塞栓術後の組織診断は詳細な検討を要する。

④ 免疫染色および電顕所見 (Fig. 4)

髄膜腫では、免疫染色で EMA および vimentin が陽性である。ただし、vimentin は常に陽性であるが、悪性化すると EMA の染色性は低下することが多い²⁸⁾。Cytokeratin は上皮化性を示す secretory meningioma だけでなく、他の髄膜腫でも陽性になることがある⁴⁹⁾。電顕上、interdigitation (腫瘍細胞突起が多数突出し、隣接する突起とお互いの指を重ね合わせたように咬合している) およびデスモゾームなどの細胞間接着装置が認められる (Fig. 4A)。この 2 つの電顕所見はすべての髄膜腫の組織型に共通なので、1 枚の電顕写真で髄膜腫と診断できる。特に最近提唱された papillary meningioma の診断には電顕所見が有用である²⁾。

⑤ 増殖能 (Fig. 5)

腫瘍の増殖能を調べる検査として Ki-67 (MIB-1) による核の免疫染色を行い、陽性核の LI が増殖能の指標として広く用いられている。Ki-67 LI は腫瘍の細胞総数に対する Ki-67 の陽性細胞数の比率 (%) として算出される。WHO grade I の髄膜腫では、Ki-67 LI は 1% 以下 (Fig. 5A) であるが、grade II では 3~10% (Fig. 5B), grade III では 10% 以上 (Fig. 5C) となり、Ki-67 LI はその悪性度や予後および再発率と相関しているとの報告が多い⁶⁾²¹⁾³⁵⁾⁵¹⁾。われわれの検討では、組織学的に良性と考えられる髄膜腫において、再発した症例の Ki-67 LI は再発しない症例よりも有意に高く⁵⁵⁾、組織学的に良性と考えられても Ki-67 LI が 3% 以上のものは、嚴重な術後の経過観察が必要である。

Hemangiopericytoma (血管外皮腫) (Fig. 6)

画像上および肉眼上は髄膜腫との鑑別が困難であり、その半数以上が再発し、多臓器に転移する悪性傾向を持つ腫瘍であり¹¹⁾³⁸⁾⁵⁷⁾、髄膜腫の鑑別診断として常に念頭に置くべき腫瘍である。Hemangiopericytoma は本来全身の軟部組織に発生する腫瘍として、1942 年に Stout と Murray により提唱された腫瘍で⁵⁴⁾、血管の中膜の平滑筋細胞が腫瘍化した間葉系腫瘍である。頭蓋内では髄膜腫と同様な発育形態をとるために 1979 年の WHO 分類では hemangiopericytic meningioma として分類されたが、

Fig. 6 Hemangiopericytoma

- A :** High cellularity and a "staghorn" vascular pattern are common features. H E.
- B :** Reticulin is forming a diffuse pericellular meshwork. Reticulin is also outlining the vascular channels. Reticulin.
- C :** Electron microscopy of hemangiopericytoma : A dense body in the streaming intermediate filaments is identified (arrow). Submembranous dense bodies are also identified and the tumor cell is surrounded by basal lamina (arrow head). Neither well-formed desmosomes nor complex interdigitations of cell membranes are observed.
- V :** intravascular space

Beggs ら⁵⁾が髄膜に発生した hemangiopericytoma を最初に報告して以来、光顕、免疫染色、電顕所見で髄膜腫とは違うことが明らかとなった。1993 年の WHO 分類では髄膜腫細胞で形成されない腫瘍として、meningeal hemangiopericytoma として扱われるようになった。なお、現在、Cushing 分類で用いられた angioblastic meningioma という概念は使われなくなり、血管豊富な髄膜腫には前述の angiomatous meningioma という言葉が使われる。われわれの検討では、angiomatous meningioma と診断した 13 症例すべてに術後再発を認めていないが、hemangiopericytoma と診断した 10 症例すべてが 10 年以内に腫瘍が再発増大または転移により死亡した。

① 光顕所見

細胞密度が高く、髄膜腫に特徴的な whorl formation, syncytial pattern は無い。一層の血管内皮細胞の周囲に血管外皮細胞様の腫瘍細胞が多数増殖している。血管腔はスリット状に狭小化し、大きい血管は枝分かれしたような形にみえ「staghorn (鹿の角)」と呼ばれ、hemangiopericytoma の組織診断として有用な所見である (Fig. 6A)。核の異型性や分裂像がよくみられるが、髄膜腫にみられる核内封入体はない。好銀線維染色では腫瘍細胞間に好銀線維が網目状に認められ、髄膜腫との鑑別に有用である (Fig. 6B)。腫瘍細胞は周囲の脳組織や硬膜や頭蓋骨に浸潤発育する。

② 免疫染色

腫瘍細胞は Factor XIIIa が陽性で EMA が陰性であることが髄膜腫との鑑別に有用である³⁹⁾。S100 も陰性である。Vimentin は陽性だが筋細胞のマーカーである desmin, smooth muscle actin は陰性であることが多く、腫瘍細胞は未分化な細胞であることが推測される⁴⁶⁾。好銀線維染色でよく染まる細胞間物質は、ラミニンや collagen type IV が陽性である¹⁶⁾。Hemangiopericytoma では腫瘍細胞間の接着装置が乏しいため、gap junction の構成蛋白である connexin などの免疫染色は陰性となり、髄膜腫との鑑別に有用である³⁾。

③ 電顕所見

腫瘍細胞内の微細線維束の中に高電子密度の物質 (dense body) が認められる (Fig. 6C)。肥厚した細胞膜の周囲に基底膜様物質 (basal lamina like amorphous material) が集積している。髄膜腫と違い、デスモゾームや gap junction などの細胞間接着装置はほとんどみられない。腫瘍の中には未分化な細胞やクモ膜細胞様の細胞も認め

られ、頭蓋内の hemangiopericytoma ではその起源細胞として血管外皮細胞以外に髄膜の未分化細胞が含まれていることが示唆される²⁸⁾³⁰⁾。

4 増殖能

Ki-67 LI は平均 5～10% で、anaplastic meningioma に近い⁴⁷⁾⁵⁷⁾。ただし、Ki-67 が低くても再発や転移の予測には役立たないので、画像による厳重な経過観察が必要である。腫瘍を肉眼的に摘出したとしても再発は平均 40～70 カ月である¹¹⁾¹⁵⁾。

おわりに

髄膜より発生する腫瘍には、他の原発性悪性腫瘍として chondrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, rhabdomyosarcoma, meningeal sarcomatosis などがあり、転移性病変や炎症性および感染性病変も含めると、さらに多岐にわたる病変が存在する²⁸⁾²⁹⁾。われわれの施設でも、悪性腫瘍として mesenchymal chondrosarcoma²²⁾、良性腫瘍では sinus histiocytosis²⁰⁾ および hemangioendothelioma²⁷⁾、炎症性病変として plasma cell granuloma⁵³⁾ など、稀な腫瘍が診断されている。髄膜性腫瘍を診た場合には、安易に「髄膜腫」と診断することは避け、術前から非腫瘍性疾患も考慮に入れて鑑別をすること、また、摘出標本を単なる光顕レベルだけで診断せずに、免疫組織化学的検査や Ki-67 LI による増殖能の評価および電顕検査を行い、確実な病理診断を下しておくことを改めて強調したい。

文 献

- 1) Alguacil-Garcia A, Pettigrew NM, Sima AA: Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. *Am J Surg Pathol* **10**: 102-111, 1986.
- 2) Al-Sarraj S, King A, Martin AJ, Jarosz J, Lantos PL: Ultrastructural examination is essential for diagnosis of papillary meningioma. *Histopathology* **38**: 318-324, 2001.
- 3) Arishima H, Sato K, Kubota T: Immunohistochemical and ultrastructural study of gap junction proteins connexin26 and 43 in human arachnoid villi and meningeal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* **61**: 1048-1055, 2002.
- 4) Bailey P, Bucy PC: The origin and nature of meningeal tumors. *Am J Cancer* **15**: 15-54, 1931.
- 5) Begg CF, Garret R: Hemangiopericytoma occurring in the meninges. Case report. *Cancer* **7**: 602-606, 1954.
- 6) Bigner DD, McLendon RE, Bruner JM: *Russell and Rubinstein's Pathology of Tumors of the Nervous System, 6th ed, Vol. 2*. London, Edward Arnold, 1998, pp.69-112.
- 7) Budka H: Hyaline inclusions (pseudopsammoma bodies) in meningiomas: Immunocytochemical demonstration of epithel-like secretion of secretory component and immunoglobulins A and M. *Acta Neuropathol (Berl)* **56**: 294-298, 1982.
- 8) Cushing H, Eisenhardt L: *Meningiomas. Their classification, regional behaviour, life history, and surgical end results*. New York, Hafner Publishing., 1938, pp.31-55.
- 9) de la Monte SM, Flickinger J, Linggood RM: Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am J Surg Pathol* **10**: 836-843, 1986.
- 10) Fortuna A, Ferrante L, Acqui M, Guglielmi G, Mastronardi L: Cystic meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* **90**: 23-30, 1988.
- 11) Guthrie BL, Ebersold MJ, Scheithauer BW, Shaw EG: Meningeal hemangiopericytoma: Histopathological features, treatment, and long-term follow-up of 44 cases. *Neurosurgery* **25**: 514-522, 1989.
- 12) Helle TL, Conley FK: Haemorrhage associated with meningioma: A case report and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **43**: 725-729, 1980.
- 13) Holtzman RN, Jormark SC: Nondural-based lumbar clear cell meningioma. Case report. *J Neurosurg* **84**: 264-266, 1996.
- 14) Horten BC, Urich H, Stefoski D: Meningiomas with conspicuous plasma cell-lymphocytic components: A report of five cases. *Cancer* **43**: 258-264, 1979.
- 15) Jääskeläinen J, Servo A, Haltia M, Wahlstrom T, Valtonen S: Intracranial hemangiopericytoma: Radiology, surgery, radiotherapy, and outcome in 21 patients. *Surg Neurol* **23**: 227-236, 1985.
- 16) Jellinger KA, Paulus W, Slowik F: The enigma of meningeal hemangiopericytoma. *Brain Tumor Pathol* **8**: 33-43, 1991.
- 17) Kepes JJ: Observations on the formation of psammoma bodies and pseudopsammoma bodies in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* **20**: 255-362, 1961.
- 18) Kepes JJ, Chen WY, Connors MH, Vogel FS: "Chordoid" meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castleman syndrome. A report of seven cases. *Cancer* **62**: 391-406, 1988.
- 19) Kepes JJ, Moral LA, Wilkinson SB, Abdullah A, Llena JF: Rhabdoid transformation of tumor cells in meningiomas: A histologic indication of increased proliferative activity: Report of four cases. *Am J Surg Pathol* **22**: 231-238, 1998.
- 20) Kitai R, Sato K, Kubota T, Kabuto M, Kawano H, Kobayashi H, Tsuji T: Meningeal sinus histiocytosis mimicking lymphoplasmacyte-rich meningioma. Case report. *J Neurosurg* **84**: 1051-1054, 1996.
- 21) Kolles H, Niedermayer I, Schmitt C, Henn W, Feld R, Steudel WI, Zang KD, Feiden W: Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: Histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir (Wien)* **137**: 174-181, 1995.
- 22) Kubota T, Hayashi M, Yamamoto S: Primary intracranial mesenchymal chondrosarcoma: Case report with review of the literature. *Neurosurgery* **10**: 105-110, 1982.
- 23) Kubota T, Hirano A, Yamamoto S: The fine structure of hyaline inclusions in meningioma. *J Neuropathol Exp Neurol* **41**: 81-86, 1982.
- 24) Kubota T, Hirano A, Yamamoto S, Kajikawa K: The fine structure of psammoma bodies in meningocytic whorls. *J Neuropathol Exp Neurol* **43**: 37-44, 1984.

- 25) Kubota T, Sato K, Yamamoto S, Hirano A: Ultrastructural study of the formation of psammoma bodies in fibroblastic meningioma. *J Neurosurg* **60**: 512-517, 1984.
- 26) Kubota T, Sato K, Kabuto M, Hasegawa M, Kitai R, Nakagawa T, Arai Y, Yamashita J: Clear cell (glycogen-rich) meningioma with special reference to spherical collagen deposits. *Brain Tumor Pathol* **12**: 53-60, 1995.
- 27) Kubota T, Sato K, Takeuchi H, Handa Y: Successful removal after radiotherapy and vascular embolization in a huge tentorial epithelioid hemangiopericytoma: A case report. *J Neurooncol* **68**: 177-183, 2004.
- 28) 久保田紀彦: 髄膜性腫瘍, 佐藤一史編: 脳腫瘍の病理と臨床, 東京, 診断と治療社, 2002, pp.173-198.
- 29) 久保田紀彦: 再発髄膜腫・髄膜腫瘍の臨床病理. 久保田紀彦編: 髄膜腫の外科, 大阪, メディカ出版, 1997, pp.318-330.
- 30) 久保田紀彦, 林 實, 河野寛一, 中川敬夫, 長谷川光広, 兜 正則, 佐藤一史, 石瀬 淳, 石倉 彰, 角田 茂: 頭蓋内血管外皮腫の病理組織学的特徴—髄膜腫との比較—, 脳腫瘍病理 **7**: 17-30, 1990.
- 31) Lamszus K: Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol* **63**: 275-286, 2004.
- 32) Louis DN, Hamilton AJ, Sobel RA, Ojemann RG: Pseudopapillary meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen: A true secretory meningioma. Case report. *J Neurosurg* **74**: 129-132, 1991.
- 33) Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A, Kepes JJ: in Kleihues P, Cavenee WK (eds): *Meningeal Tumors. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System (World Health Organization Classification of Tumours)*. Lyon, IARC, 2000, pp.175-184.
- 34) Ludwin SK, Rubinstein LJ, Russell DS: Papillary meningioma: A malignant variant of meningioma. *Cancer* **36**: 1363-1373, 1975.
- 35) Maier H, Wanschitz J, Sedivy R, Rossler K, Ofner D, Budka H: Proliferation and DNA fragmentation in meningioma subtypes. *Neuropathol Appl Neurobiol* **23**: 496-506, 1997.
- 36) Maier H, Ofner D, Hittmair A, Kitz K, Budka H: Classic, atypical, and anaplastic meningioma: Three histopathological subtypes of clinical relevance. *J Neurosurg* **77**: 616-623, 1992.
- 37) McLean CA, Jolley D, Cukier E, Giles G, Gonzales MF: Atypical and malignant meningiomas: Importance of micro-necrosis as a prognostic indicator. *Histopathology* **23**: 349-353, 1993.
- 38) Mena H, Ribas JL, Pezeshkpour GH, Cowan DN, Parisi JE: Hemangiopericytoma of the central nervous system: A review of 94 cases. *Hum Pathol* **22**: 84-91, 1991.
- 39) Nemes Z. Differentiation markers in hemangiopericytoma. *Cancer* **69**: 133-140, 1992.
- 40) 脳腫瘍全国統計委員会, 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, 東京, 金原出版, 2002.
- 41) Pasquier B, Gasnier F, Pasquier D, Keddari E, Morens A, Couderc P: Papillary meningioma. Clinicopathologic study of seven cases and review of the literature. *Cancer* **58**: 299-305, 1986.
- 42) Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM: Meningioma grading: An analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* **21**: 1455-1465, 1997.
- 43) Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB: "Rhabdoid" meningioma: An aggressive variant. *Am J Surg Pathol* **22**: 1482-1490, 1998.
- 44) Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC: "Malignancy" in meningiomas: A clinicopathologic study of 116 patients, with grading implication. *Cancer* **85**: 2046-2056, 1999.
- 45) Pinna G, Beltramello A, Buffatti P, Signorini G, Colombari R, Bricolo A, Dalle Ore G: Cystic meningiomas—An update. *Surg Neurol* **26**: 441-452, 1986.
- 46) Porter PL, Bigler SA, McNutt M, Gown AM: The immunophenotype of hemangiopericytomas and glomus tumors, with special reference to muscle protein expression: An immunohistochemical study and review of the literature. *Mod Pathol* **4**: 46-52, 1991.
- 47) Probst-Cousin S, Bergmann M, Schroder R, Kuchelmeister K, Schmid KW, Ernestus RJ, Janus J: Ki-67 and biological behaviour in meningeal haemangiopericytomas. *Histopathology* **29**: 57-61, 1996.
- 48) Probst-Cousin S, Villagran-Lillo R, Lahl R, Bergmann M, Schmid KW, Gullotta F: Secretory meningioma: Clinical, histologic, and immunohistochemical findings in 31 cases. *Cancer* **79**: 2003-2015, 1997.
- 49) Radley MG, di Sant' Agnese PA, Eskin TA, Wilbur DC: Epithelial differentiation in meningioma. An immunohistochemical, histochemical, and ultrastructural study —with review of the literature. *Am J Clin Pathol* **92**: 266-272, 1989.
- 50) Robertson DM. Electron microscopic studies of nuclear inclusions in meningiomas. *Am J Pathol* **45**: 835-848, 1964.
- 51) Roggendorf W, Schuster T, Peiffer J: Proliferative potential of meningiomas determined with the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol (Berl)* **73**: 361-364, 1987.
- 52) Rorke LB, Biegel JA. Atypical teratoid/rhabdoid tumour. in Kleihues P, Cavenee WK (eds): *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System (World Health Organization Classification of Tumours)*. Lyon, IARC, 2000, pp.145-148.
- 53) Sato K, Kubota T, Kitai R: Meningeal plasma cell granuloma with relapsing polychondritis. *J Neurosurg* (in press).
- 54) Stout AP, Murray MR: Hemangiopericytoma. A vascular tumor featuring Zimmermann's pericytes. *Ann Surg* **116**: 26-33, 1942.
- 55) Takeuchi H, Kubota T, Kabuto M, Kitai R, Nozaki J, Yamashita J: Prediction of recurrence in histologically benign meningiomas: Proliferating cell nuclear antigen and Ki-67 immunohistochemical study. *Surg Neurol* **48**: 501-506, 1997.
- 56) Tsunoda S, Takeshima T, Sakaki T, Morimoto T, Hoshida T, Watabe Y, Goda K: Secretory meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Surg Neurol* **37**: 415-418, 1992.
- 57) Vuorinen V, Sallinen P, Haapasalo H, Visakorpi T, Kallio M, Jääskeläinen J: Outcome of 31 intracranial haemangiopericytomas: Poor predictive value of cell proliferation indices. *Acta Neurochir (Wien)* **138**: 1399-1408, 1996.
- 58) Zorludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Miller G, Meyer FB: Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol* **19**: 493-505, 1995.

要 旨

髄膜性腫瘍の病理

久保田紀彦 竹内 浩明

髄膜からは多種多様の病変が生じる。髄膜腫は脳神経外科領域において最もよく遭遇する髄膜性腫瘍である。過去数十年にわたり髄膜腫に対する組織学的分類が検討されてきたが、2000年に改訂されたWHO分類では新しい診断指針が示された。ほとんどの髄膜腫は良性であり、WHO分類のgrade (G) Iに相当する。その一部には悪性の髄膜腫があり、それらをGⅡあるいはGⅢとし、良性の髄膜腫と区別している。明細胞髄膜腫、脊索腫様髄膜腫、異型性髄膜腫はGⅡで、術後再発する可能性が高い。乳頭状髄膜腫、ラブドイド髄膜腫、退形成性髄膜腫はGⅢで、脳への浸潤や転移も認められ、全摘したと考えられても再発する危険性がきわめて高い。髄膜性腫瘍の術後には摘出標本の詳細な分類とKi-67標識率の検討が必須である。

脳外誌 14: 761-771, 2005