Diffuse astrocytoma の疾患概念と病理学的鑑別診断

中 里 洋 一 金 城 佐和子 田 中 優 子

Pathological Features of Diffuse Astrocytoma and its differential Diagnosis

by

Yoichi Nakazato, M.D., Sawako Kinjo, M.D., and Yuko Tanaka, M.D.

from

Department of Human Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine

Diffuse astrocytoma (DA) is the most common tumor among the low grade gliomas. This tumor grows slowly and intensely infiltrates into adjacent brain, typically resulting in unsuccessful therapeutic outcomes. Of the three subtypes, fibrillary astrocytoma has the highest incidence. It is clinically essential to differentiate DA from pilocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, oligoastrocytoma and oligodendroglioma. This is accomplished through a thorough and comprehensive study of the clinical, radiographical, histopathological and immunohistochemical findings. Recent evidence indicates a spectrum spreading from DA to oligodendroglioma via oligoastrocytoma, and suggests the presence of common progenitor cells shared between them. Finally, DA borders are not obvious in terms of a pathological point of view.

(Received January 5, 2009 ; accepted March 18, 2009)

Key words : diffuse astrocytoma, pathology, differential diagnosis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 18 : 423-427, 2009

はじめに

低異型度星細胞腫 (low grade astrocytoma) の中で, diffuse astrocytoma, WHO grade 2 (DA2) は, low grade であるにもかかわらず治療の困難な腫瘍として独特の位置を占めている¹³⁾. 増殖は緩徐であるが周囲に被膜を作らず, 脳実質に向かって浸潤性に発育する性質を持つことが治療を困難にしている主因である. 3つの組織亜型, すなわち fibrillary astrocytoma, protoplasmic astrocytoma, gemistocytic astrocytoma に分類されるが, 後2者は頻度が低い. 一方, この腫瘍と関連を持つ腫瘍として, 限局した腫瘍を形成する星細胞腫があり, また星細胞腫と乏突起膠腫の間には混合型あるいは移行型としての乏突起

星細胞腫も存在する.

本稿では diffuse astrocytoma (DA) の病理学的特性を述べるとともに, 鑑別を要する low grade glioma との相違点を明らかにしたい.

DA の病理

星細胞腫は神経上皮性腫瘍の約 28% を占めており, 発生頻度の高いグリオーマである¹¹⁾. 成人では大脳白質, 小児では脳幹・小脳が好発部位である. 肉眼的には境界の不明瞭な軟らかい腫瘍を形成する. 組織学的に腫瘍細胞は楕円形の核と好酸性の細胞質を持ち, 細胞体からは双極性または多極性の突起を伸ばしている. 核の異型は

群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野/〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-22 [連絡先: 中里洋一]

Address reprint requests to: Yoichi Nakazato, M.D., Department of Human Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine, 3-39-22 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

Fig. 1 Diffuse Astrocytoma. Interrelationship of astrocytic and oligodendroglial tumors.

A. ; astrocytoma, O. A. ; oligoastrocytoma

Fig. 2 Olig2 (+) cells are major proliferating cells in pilocytic astrocytoma, and retain both alleles of chromosome 1p (cited from ref. 10).

乏しく、核分裂像はみられない。突起の一部は血管に向かって走行し、外膜に血管足を作って終止している。細胞間には水腫性あるいは粘液性基質がみられる。毛細血管がよく発達することはあるが、内皮細胞の増殖像はない。組織壊死もみられない。組織および細胞形態により3つの亜型に分けられている¹³⁾。Fibrillary astrocytomaは、腫瘍細胞の突起がよく発達した亜型であり、豊富な細線維性基質が認められる。Gemistocytic astrocytomaは、大型の肥胖型星細胞が目立つ亜型であり、核は偏在し、

好酸性の広い細胞質はスリガラス状を呈する。血管周囲に偽ロゼット状に配列することもある。Protoplasmic astrocytomaはまれな亜型であり、腫瘍細胞は狭い細胞質を持ち、細い突起を伸ばしている。細胞間には粘液様あるいは水腫様基質が豊富にみられ、微小嚢胞変性を示す。1つの腫瘍の中にこれらの亜型が部分像として共存することもある。免疫組織化学的にはGFAPおよびS-100Pが陽性で、Olig2陽性を示す細胞も少なからず出現する。

Fig. 3 The MIB-1 labeling index significantly correlates with the various grades of astrocytomas (cited from ref. 8).

DA の鑑別診断

DA との鑑別を要する腫瘍には, pilocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, oligoastrocytoma などが挙げられる (Fig. 1).

① Pilocytic astrocytoma

Pilocytic astrocytoma は, 小児の小脳や視床下部, 視神経などに限局した腫瘍を形成し, 術後の予後は一般に良好である. 年齢や好発部位が典型的でない場合, 特に成人の脳に発生する pilocytic astrocytoma は, DA2 との鑑別が問題となる. 組織学的には piloid cell の存在, 豊富な粘液様基質, 変性構造物 (Rosenthal fiber, eosinophilic granular body), 核の多形性, penies on a plate と表現される多核巨細胞, 核分裂像の欠如, アーケード状に発達した毛細血管, wickerwork pattern を示す細血管増生などが特徴である. 免疫組織化学的には繊細な細胞突起が GFAP 陽性を示すが, 粘液様基質が豊富な部分にみられる突起の乏しい細胞は, GFAP が弱陽性または陰性で, Olig2 が強陽性を呈する.

Pilocytic astrocytoma においては, Olig2 陽性細胞が DA2 より有意に多く出現し, 増殖細胞の主体を成していることが報告されている¹⁰⁾ (Fig. 2). この場合の Olig2 陽性細胞には 1pLOH がみられないので, oligodendroglioma の Olig2 陽性細胞とは異なっていることが示唆されている.

DA2 と pilocytic astrocytoma との鑑別には, 発生年齢・部位などの臨床所見, 画像所見における造影効果の有無, さまざまな組織学的特徴, Olig2 陽性細胞の腫瘍へのかかわりなどを総合的に考慮して判断する必要があると考えられる.

② Anaplastic astrocytoma

DA2 に比べて anaplastic astrocytoma は, 細胞密度, 細胞の不均一性, 核の多形性, 配列の不規則性などが増している. これらの所見に加えて, 核分裂像が複数個みられることが DA2 との重要な鑑別点となる. 核分裂像の頻度が critical な鑑別点になることについては, 比較的大きな手術材料が検索できる場合は問題が少ない. しかし, stereotactic biopsy などによる小さな生検組織では, 組織中に核分裂像がみられない場合があり問題となる. その際の補助手段として, Ki-67 陽性率 (MIB-1 標識率) が有用となる. DA2 と anaplastic astrocytoma との MIB-1 標識率には有意差があることが報告されている³⁾⁵⁾⁸⁾ (Fig. 3). ただし, 両者の識別点となる cut off 値については一定の基準が決められていない. これは染色法や計測法の標準化が行われていないためである. 画像解析法を取り入れた MIB-1 標識率の自動計測などを積極的に導入する必要がある⁹⁾. 核分裂像を免疫組織化学的に識別する方法として, リン酸化ヒストン H3 (PHH3) の免疫染色が注目されている²⁾. この方法によれば, HE 染色標本などで核分裂像をみつけ出すよりもはるかに簡便に核分裂指数を計測できる. コンピュータによる自動計測も可能である. ただし, 染色条件によっては間期核も陽性になることがあるので注意が必要である.

③ Oligoastrocytoma, Oligodendroglioma

DA2 との鑑別を要する low grade glioma に, oligoastrocytoma と oligodendroglioma がある. DA と oligodendroglioma との関係については, oligodendroglioma において細胞由来に基づく定義から細胞形態に基づく定義へと疾患概念が変遷したこと, GFAP 陽性の oligodendroglioma 細胞の認知などの診断基準の修正に伴って, DA の頻度が減少し, oligodendroglioma が増加していることが知ら

Fig. 4 The incidence of oligodendroglioma has gradually increase over time, and nowadays almost overcomes that of astrocytoma (cited from ref. 1).

Fig. 5 Cellular composition of low grade glioma profiled by antigen expression.

A : Diffuse astrocytoma.

B : Oligoastrocytoma.

C : Oligodendroglioma.

GFAP+ ; GFAP positive cells, Olig2+ ; Olig2 positive cells, Nestin+ ; nestin positive cells, N+ ; nestin positive cells, G-O-N- ; cells expressing neither GFAP, Olig2 nor nestin (cited from ref. 6).

れている¹⁾(Fig. 4).

これらの腫瘍は、脳内にび慢性の浸潤パターンを示し、画像所見も類似している。病理組織学的には腫瘍細胞の形態と免疫組織化学的特性から、星細胞系か突起膠細胞系かを判断することになり、混合構成を示す場合にはその割合を判断して診断名を付与している。光顕的には星細胞系の腫瘍細胞は核が楕円形で細胞質は好酸性が強

く、双極性または多極性の突起を伸ばしている。GFAP 染色ではこの細胞形態がより明瞭に認められる。Olig2 陽性細胞も出現するが、陽性率はオリゴ系の腫瘍に比べて低い。一方、オリゴ系の腫瘍細胞は、核がほぼ円形で、核の周囲に明量を伴うことが多い。細胞突起は不明瞭である。GFAP 染色では陰性または少数の細胞が陽性であり、陽性の場合には、核を取り囲んでリング状の陽性所見を

呈する。このような細胞は gliofibrillary oligodendrocyte と呼ばれている⁴⁾。Olig2 免疫染色は大部分の細胞が強陽性を呈する。星細胞系とオリゴ系の細胞が混在する腫瘍は oligoastrocytoma であるが、それぞれの成分の比率については統一された基準はない¹⁴⁾。明らかに両者が混在していると認識されれば oligoastrocytoma であるが、そのためにはおよそ 10~20% 程度の細胞数が必要であると考えられる。遺伝子異常の観点からは、DA2 には p53 変異の率が高く、oligodendroglioma では 1p と 19q の co-deletion が高率に認められる。

Ueki が指摘するごとく¹²⁾、DA2 は oligoastrocytoma を介して oligodendroglioma と一連の spectrum をなしているように見受けられる。両者とも GFAP と Olig2 を発現しうることこれを支持しており、発生学的には astrocyte と oligodendroglia が Olig2 陽性 progenitor cell から由来するごとく⁷⁾、これら 2 つの腫瘍も共通の母細胞からの発生が示唆される⁶⁾。腫瘍の発生過程において異なった遺伝子異常を持つ clone が現れ、そのどちらかが優位に増殖することで違った腫瘍型として成立するようになると思われる (Fig. 5)。この興味ある問題についてはさらなる解析が必要である。

文 献

- 1) Burger PC: What is an oligodendroglioma? *Brain Pathol* **12**: 257-259, 2002.
- 2) Colman H, Giannini C, Huang L, Gonzalez J, Hess K, Bruner J, Fuller G, Langford L, Pelloski C, Aaron J, Burger P, Aldape K: Assessment and prognostic significance of mitotic index using the mitosis marker phospho-histone H3 in low and intermediate-grade infiltrating astrocytomas. *Am J Surg Pathol* **30**: 657-664, 2006.
- 3) Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA, Hayostek CJ: Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* **58**: 46-53, 1999.
- 4) Herpers MJ, Budka H: Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in oligodendroglial tumors: Gliofibrillary oligodendroglioma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendroglioma. *Acta Neuropathol* **64**: 265-272, 1984.
- 5) Johannessen AL, Torp SH: The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* **12**: 143-147, 2006.
- 6) Kinjo S, Hirato J, Nakazato Y: Low grade diffuse gliomas: Shared cellular composition and morphometric differences. *Neuropathology* **28**: 455-465, 2008.
- 7) Ono K, Takebayashi H, Ikeda K, Furusho M, Nishizawa T, Watanabe K, Ikenaka K: Regional- and temporal-dependent changes in the differentiation of Olig2 progenitors in the forebrain, and the impact on astrocyte development in the dorsal pallium. *Dev Biol* **320**: 456-468, 2008.
- 8) Rathi KR, Radotra BD, Khosla VK: Proliferative index in astrocytic tumours. *Indian J Pathol Microbiol* **50**: 754-758, 2007.
- 9) Tanaka G, Nakazato Y: Automatic quantification of the MIB-1 immunoreactivity in brain tumors. *International Congress Series* **1259**: 15-19, 2004.
- 10) Tanaka Y, Sasaki A, Ishiuchi S, Nakazato Y: Diversity of glial cell components in pilocytic astrocytoma. *Neuropathology* **28**: 399-407, 2008.
- 11) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of Japan (1969-1996), 11th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **43** (Suppl): S1-S111, 2003.
- 12) Ueki K: Oligodendroglioma: Impact of molecular biology on its definition, diagnosis and management. *Neuropathology* **25**: 247-253, 2005.
- 13) von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P: Diffuse astrocytoma. in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Ed.* Lyon, IARC, 2007, pp.25-28.
- 14) von Deimling A, Reifenberger G, Kros JM, Louis DN, Collins VP: Oligoastrocytoma. in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Ed.* Lyon, IARC, 2007, pp.63-65.

要 旨

Diffuse astrocytoma の疾患概念と病理学的鑑別診断

中里 洋一 金城佐和子 田中 優子

Diffuse astrocytoma (DA) は、頻度の高い low grade glioma である。増殖は緩徐であるが、強い浸潤性格を持つため治療は困難である。組織学的には 3 亜型に分類され、その中では fibrillary astrocytoma の頻度が高い。Pilocytic astrocytoma, anaplastic astrocytoma, oligoastrocytoma および oligodendroglioma との鑑別を要する。鑑別にあたっては、臨床所見、画像所見、病理組織学的所見、免疫組織化学的所見などを総合して判断することが求められる。DA と oligoastrocytoma, oligodendroglioma は一連のスペクトラムをなす腫瘍であり、共通の母細胞からの発生が強く示唆される。このような観点から、DA は病理学的にも境界の不明瞭な腫瘍であるということが出来る。

脳外誌 **18**: 423-427, 2009