症例報告

診断困難であった成人型毛様細胞性星細胞腫の1例

細野 純仁^{*1} 丸山 隆志^{*1} 田中 雅彦^{*1} 村垣 善浩^{*1,*4}
 小森 隆司^{*2,*3} 澤田 達男^{*3} Chernov Mikhail^{*4} 岡田 芳和^{*1}

Atypical Pilocytic Astrocytoma in Adult : A Case Report

by

Junji Hosono, M.D.^{*1}, Takashi Maruyama, M.D.^{*1}, Masahiko Tanaka, M.D.^{*1},
 Yoshihiro Muragaki, M.D.^{*1,*4}, Takashi Komori, M.D.^{*2,*3}, Tatsuo Sawada, M.D.^{*3},
 Chernov Mikhail, M.D.^{*4}, and Yoshikazu Okada, M.D.^{*1}

from

^{*1}Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University^{*2}Tokyo Metropolitan Institute for Medical Science^{*3}Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University^{*4}Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University

We reported an atypical PA case in adult. A 27-year-old woman presented with uncontrollable epileptic seizures and fast clinical deterioration. Magnetic resonance imaging (MRI) disclosed T2-hyperintense lesion with a marginal rim located in the left superior temporal gyrus. Resective surgery was performed and histopathological examination revealed a mixture of the atypical features, including biphasic compact and spongy pattern with interspersed eosinophilic granular bodies, as well as ganglioglioma-like and oligodendroglioma-like components. Based on the morphological findings and IDH-1 status the diagnosis of atypical PA was confirmed. Detailed information on the clinical presentation, radiological characteristics, histopathological pattern, and surgical strategy is reported.

(Received February 18, 2011 ; accepted May 10, 2011)

Key words : pilocytic astrocytoma, adult type, lobar type, IDH-1, PET

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 841-846, 2011

緒言

毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma : PA) は主に若年者、特に幼児の小脳虫部、視神経、視交叉、脳幹部などに多く発生する比較的境界明瞭な腫瘍である。WHO 分類で grade I に分類されており、緩徐な発育経過と生存率の高さから良性の腫瘍であると考えられている。しかし一部では再発や悪性転化による予後不良な症例も報告されている³⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。特に成人発症例では、若年

型と比較して予後不良例や、大脳皮質などのまれな部位における発生が多く報告されている¹⁷⁾。このような症例では diffuse astrocytoma (DA) をはじめとした他疾患との鑑別が困難な例が存在する³⁾¹⁷⁾。今回われわれは、急速に症状が増悪したために外科的治療を選択した側頭葉の神経膠腫を経験した。病理組織学的には PA と矛盾しない所見であったが、臨床症状・画像所見などが非典型的であったため、診断に苦慮したので、文献的考察を加えて報告する。

^{*1}東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科／〒162-8666 新宿区河田町 8-1 [連絡先: 細野純仁]

Address reprint requests to: Junji Hosono, M.D., Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, 8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

^{*2}東京都医学総合研究所^{*3}東京女子医科大学第一病理^{*4}東京女子医科大学先端生命医科学研究所

Fig. 1 Computed tomography (CT) images show a 3×4 cm solid mass in the left temporal lobe (A). Magnetic resonance (MR) images show T2-hyperintense lesion with no sign of surrounding edema (B). Signal intensity of the rim is low on the T2*-weighted image (C). The tumor shows slight heterogeneous enhancement on T1-gadolinium (Gd) imaging (D). FLAIR images reveal the tumor localized in the left superior temporal gyrus (E, F).

症例提示

患者: 27 歳, 女性

主 訴: 意識消失発作, 混合性失語

既往歴/家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 2008 年 10 月頃より言葉の表出障害が出現した。近医精神科を受診し、うつ病と診断され外来通院していた。2009 年 2 月頃より左手のふるえが出現した。同年 5 月より同症状に対して抗痙攣薬の内服が開始となり、ふるえの頻度が減少した。その後、前医神経内科で頭部 MRI を施行し、左側頭葉に 3×4 cm 大の腫瘍性病変を指摘された。2009 年 8 月より、自動症、意識消失を主とする側頭葉てんかんが出現し、当科紹介受診となった。2009 年 10 月頃より、てんかん発作の回数が増加し、発作後の失語症状の遷延も認めるようになったために、2009 年 11 月に治療目的で当科入院となった。

神経放射線学的所見: 左側頭葉上側頭回に 3×4 cm 大の腫瘍性病変を認めた。頭部単純 CT にて等～やや高吸収域で、嚢胞や石灰化は認めなかった (Fig. 1A)。頭部 MRI では T1 強調画像でやや低信号、T2 強調画像および FLAIR 画像で高信号を呈していた。また、周囲の浮腫

は認めず、上側頭回に局限していた。ガドリニウムによる造影効果はごくわずかで、T2*画像および拡散強調画像では病変周囲に低信号の rim を伴っていた (Fig. 1B～E)。なお半年間での腫瘍サイズは不変であった。各種 PET 検査では病変部に一致して methionine (MET)、choline (Cho) とともに高集積であった (Fig. 2)。脳血管造影検査では、左中大脳動脈より腫瘍濃染像を認めた。以上の所見より low grade の神経膠腫を疑い、腫瘍摘出術を施行した。

手術所見: 腫瘍内には重要な機能が共存している可能性が低いため、全身麻酔にて腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は上側頭回内に局限し、弾性硬の線維性に富む被膜様組織を有しており、周囲との境界は比較的明瞭であった。また腫瘍の内部は暗赤色で、一部ゼラチン様の軟らかい易出血性の組織であった。腫瘍後壁は側頭葉言語野と考えられたため、腫瘍側を圧排しながら剥離操作を進めた。腫瘍の底部に栄養血管を確認し、通過動脈を含まなかったために凝固・切離した。術中 MRI, navigation システムを用いて MRI T2 強調画像における高信号領域を一塊として摘出した。

術後経過: 術後一過性に欠神発作様の症状が出現し

Fig. 2 ^{11}C -MET and ^{11}C -choline PET showed high uptake in the left temporal lobe. ^{18}F -FDG PET revealed normal uptake. Tumor to non-tumor radioactivity ratio (T/N) was 3.82.

た、病理組織診断より PA と診断されたため放射線・化学療法などの後療法は施行せず自宅退院となった。

現在外来にて経過観察を行っているが、1 年間再発の所見は認めていない。

病理組織学的所見：HE 染色では、腫瘍の境界は比較的明瞭で、腫瘍の大部分は紡錘形細胞が束状に配列する密な領域から構成されていた。一部では疎な領域が存在しており、緩やかな biphasic pattern を示していた (Fig. 3A)。また腫瘍の細胞密度は中等度で Rosenthal fibers も認めた。さらに鍍銀染色では desmoplasia の所見も顕著に認められた (Fig. 3B)。微小血管および血管周囲では血栓化が目立ち、その他フィブリノイド変性、硝子化、腎糸球体様の血管集簇、血管周囲へのリンパ球浸潤などの所見もみられた (Fig. 3C~D)。免疫組織化学では、密な紡錘形細胞の一部が GFAP 陽性で、多くの細胞が Olig2 陽性であった (Fig. 3E~F)。また腫瘍のきわめて限られた領域には大型の異型細胞の集簇がみられ、synaptophysin, chromogranin A に陽性を示したが、ニッスル顆粒は認められず、成熟した神経細胞分化とは判断できなかった (Fig. 3G~H)。さらに P53 および IDH-1 免疫染色は陰性であった (Fig. 3I)。核分裂像や壊死像は認めおらず、MIB-1 標識率は 1.7% 以下であった。以上の所見より毛様細胞性星細胞腫 (pilocytic astrocytoma) と診断した。

考 察

PA は比較的境界明瞭で緩徐に発育する嚢胞を伴うことの多い良性腫瘍と定義されており、すべての glioma の約 5~6% で年間発生率は 10 万人当たり約 0.37 人と報

告されている⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾。若年者、特に幼児に多く発生し、小脳 (67%)・視神経・視交叉・視床下部に多く大脳半球での発生はまれである。臨床症状では頭蓋内圧亢進症状や局所症状を認めることが多く、痙攣は大脳皮質への浸潤例を除くと比較的まれである。画像診断では嚢胞形成や石灰化といった所見がみられ、高分化腫瘍であるのに著明な造影効果を示す点が特徴的である⁸⁾¹⁴⁾。また FDG-PET ではブドウ糖代謝の亢進など、成人悪性神経膠腫と類似した所見を示すことが知られている⁴⁾⁶⁾⁸⁾。しかし本症例の FDG-PET の所見は低集積であった。一方 MET-, Cho-PET に関する報告は乏しかった。本症例ではともに高集積を示しており、大脳の PA に特徴的か否か今後の症例集積が必要である。

成人型 PA は報告例が少なく、まれな疾患の一つと考えられる。Stüer らの報告¹⁷⁾によると、成人型 PA の 30% に再発や病巣の進行を認め、5 年および 10 年の無増悪生存率は、おのおの 72%, 67% であった。また 5 年および 10 年の生存率はおのおの 87%, 77% であった。これらの結果より、成人型 PA は良性の腫瘍とは言い難いと結論づけている。若年型と比較すると、成人型 PA では大脳皮質での発生例が多く (lobar type)、痙攣発作で発症する症例が多数を占めている²⁾¹⁷⁾。病理組織所見では、成人型 PA は非典型的な所見を示す場合が多いと考えられているが、まとまった報告はない。

PA の中には一部非典型的な所見を呈する例や再発を繰り返して悪性の経過をたどる例が知られている^{5)15)~17)}。中里ら¹²⁾は、DA の中に PA, anaplastic astrocytoma, oligodendroglioma などの腫瘍との混在型、あるいは移行型といった位置づけの腫瘍が存在することを示唆している。2009 年 WHO 分類では他の神経膠腫と重複する PA

Fig. 3 Histopathological and immunohistochemical characteristics of the tumor specimen

- A :** Atypical biphasic, compact and spongy pattern of tissue composition along with interspersed eosinophilic granular bodies and microvascular proliferation with thrombosis (H & E). Compacted piloid neoplastic cells and Rosenthal fibers (H & E).
B : Compact area showed reticulin-rich fibrous changes with a marked desmoplastic component (silver stain).
C, D : Vascular changes consisting of perivascular hyalinization, lymphocyte infiltration, and fibrinoid degeneration (H & E).
E : Local positive staining for GFAP.
F : Diffuse strongly positive staining for Olig2.
G : Local area with perinuclear haloes resembling oligodendroglioma (H & E).
H : Local positive staining for chromogranin A.
I : The area corresponding to **A** showed no IDH-1 immunostaining.

の位置づけは不明確であり診断に苦慮する⁹⁾¹¹⁾。したがって不均一を特徴とする神経膠腫では、生検や部分摘出のみの組織では精度の高い診断が困難である。一方、治療成績の点からも手術による切除率が最も予後に関連する重要な因子であり、診断・治療の向上のためにも積極的な摘出が求められる^{3)5)15)~17)}。

本症例では画像検査所見より、術前は DA の他に oligodendroglioma, ganglioglioma, cavernous hemangioma, angiocentric glioma などの疾患も鑑別として考慮していた。病理組織所見では典型的な biphasic pattern は示しておらず、一部に DA, oligodendroglioma, ganglioglioma などを疑わせる所見を認めた。しかし Olig2 に強陽性を示したことで、P53 および IDH-1 が陰性であったことより

PA の可能性が高いと考えた。IDH-1 はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 1 をコードする遺伝子で、IDH-1 の点変異は DA の約 90%, oligodendroglioma の約 80% で陽性を示すことが報告されている。一方、PA における陽性率は約 10% 程度と低いと、本症例のような鑑別困難な場合において有用性が高いと考えられる¹⁾⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。また、ganglioglioma との鑑別においては、成熟神経細胞を認めなかったことより疑陽性の可能性が高いと判断し診断より除外した。全摘出した病変の病理組織学的検討から PA の特徴を示している部分が大半を示していたことと、臨床・画像所見より PA と診断した。

結 語

PA には DA をはじめとした他の神経膠腫と一部重複する症例が存在するため、診断が困難な場合がある。本症例では臨床・画像所見と病理組織所見を総合的に判断し PA の診断に至った。診断においては IDH-1 免疫染色が有用であった。

文 献

- 1) Bleeker FE, Atai NA, Lamba S, Jonker A, Rijkeboer D, Bosch KS, Tigchelaar W, Troost D, Vandertop WP, Bardelli A, Van Noorden CJ: The prognostic IDH1^{R132} mutation is associated with reduced NADP⁺-dependent IDH activity in glioblastoma. *Acta Neuropathol* **119**: 487-94, 2010.
- 2) Brown PD, Buckner JC, O'Fallon JR, Iturria NL, Brown CA, O'Neill BP, Scheithauer BW, Dinapoli RP, Arusell RM, Abrams RA, Curran WJ, Shaw EG; North Central Cancer Treatment Group; Mayo Clinic: Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas: A prospective multicenter clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **58**: 1153-1160, 2004.
- 3) Fernandez C, Figarella-Branger D, Girard N, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Paz Paredes A, Lena G: Pilocytic astrocytomas in children: Prognostic factors—a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* **53**: 544-553, 2003.
- 4) Galldiks N, Kracht LW, Berthold F, Miletic H, Klein JC, Herholz K, Jacobs AH, Heiss WD: [¹¹C]-L-methionine positron emission tomography in the management of children and young adults with brain tumors. *J Neurooncol* **96**: 231-239, 2010.
- 5) Grier JT, Batchelor T: Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* **11**: 681-693, 2006.
- 6) Huang Z, Zuo C, Guan Y, Zhang Z, Liu P, Xue F, Lin X: Misdiagnoses of ¹¹C-choline combined with ¹⁸F-FDG PET imaging in brain tumours. *Nucl Med Commun* **29**: 354-358, 2008.
- 7) Ichimura K, Pearson DM, Kocialkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DT, Collins VP: IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* **11**: 341-247, 2009.
- 8) Lee YY, Van Tassel P, Bruner JM, Moser RP, Share JC: Juvenile pilocytic astrocytomas: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* **152**: 1263-1270, 1989.
- 9) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon, IARC, 2007.
- 10) Malik A, Deb P, Sharma MC, Sarkar C: Neuropathological spectrum of pilocytic astrocytoma: An Indian series of 120 cases. *Pathol Oncol Res* **12**: 164-171, 2006.
- 11) Muragaki Y, Chernov M, Maruyama T, Ochiai T, Taira T, Kubo O, Nakamura R, Iseki H, Hori T, Takakura K: Low-grade glioma on stereotactic biopsy: How often is the diagnosis accurate? *Minim Invasive Neurosurg* **51**: 275-279, 2008.
- 12) 中里洋一, 金城佐和子, 田中優子: Diffuse astrocytoma の疾患概念と病理学的鑑別診断. 脳外誌 **18**: 423-427, 2009.
- 13) 夏目敦至, 吉田 純: Pilocytic astrocytoma. 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. 東京, 医学書院, 2009, pp.18-19.
- 14) 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—病理とカラーアトラス, 第 3 版. 東京, 金原出版, 2010.
- 15) Otero-Rodríguez A, Sarabia-Herrero R, García-Tejeiro M, Zamora-Martínez T: Spontaneous malignant transformation of a supratentorial pilocytic astrocytoma. *Neurocirugia (Astur)* **21**: 245-252, 2010.
- 16) Parsa CF, Givrad S: Juvenile pilocytic astrocytomas do not undergo spontaneous malignant transformation: Grounds for designation as hamartomas. *Br J Ophthalmol* **92**: 40-46, 2008.
- 17) Stüer C, Vilz B, Majores M, Becker A, Schramm J, Simon M: Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults. *Cancer* **110**: 2799-2808, 2007.
- 18) Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H: IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am J Pathol* **174**: 1149-1153, 2009.
- 19) Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* **360**: 765-773, 2009.

要 旨

診断困難であった成人型毛様細胞性星細胞腫の 1 例

細野 純仁 丸山 隆志 田中 雅彦 村垣 善浩
小森 隆司 澤田 達男 Chernov Mikhail 岡田 芳和

毛様細胞性星細胞腫は主に若年者に発生し、WHO 分類で grade I に分類される比較的良性の腫瘍である。しかし成人発症の一部には予後不良な症例や非典型的な病理像を示す例があるとされ、同様の症例を報告する。症例は 27 歳女性。痙攣発作にて発症し、MRI の T2 強調画像で左側頭葉上部に低信号の rim をもつ病変を認めた。

摘出組織の病理所見は、密と粗な二相性の細胞密度と好酸性顆粒を示す毛様細胞性星細胞腫の特徴を示したが、一部に他の腫瘍を疑わせる所見を認め診断に苦慮した。

IDH-1 染色が診断に有用で、非典型的毛様細胞性星細胞腫と診断した。臨床像、画像所見、組織学的所見を含め報告する。

脳外誌 20 : 841-846, 2011

Editorial Comment

診断困難であった成人型毛様細胞性星細胞腫の 1 例

関西医科大学脳神経外科 浅井昭雄

大脳半球に発生した成人型毛様細胞性星細胞腫の希少症例の報告である。臨床経過では過去半年間に腫瘍サイズが不変であること、病理組織所見では biphasic pattern や Rosenthal fiber、微小血管の硝子化やフィブリノイドが認められること、免疫組織染色では Olig2 陽性、P53、IDH-1 陰性であること、MIB-1 index が 1.7% と低いことなど、毛様細胞性星細胞腫に矛盾しない所見である。患者が成人であること、腫瘍局在が大脳半球であるためてんかんが主

症状となっていること、画像所見では MRI でガドリニウムによる増強効果をわずかにしか受けないことなど、通常の毛様細胞性星細胞腫とは異なった点も多々あったことより、術前診断に労を要したものと推測される。著者らも指摘しているように、成人型毛様細胞性星細胞腫の中には非典型的な病理組織所見を呈するものや悪性の経過をたどるものもあるため、入念な病理組織検索と同時に治療後の十分な経過観察が必要な疾患と言える。