急性リンパ性白血病に対する放射線治療後に発生した髄膜腫の 1 例 —以前の脳動静脈奇形切除術と同一開頭部位での腫瘍発生—

金子 陽一¹⁾, 玉置 裕一郎²⁾, 外尾 要²⁾, 増田 勉²⁾

1) 今村病院脳神経外科, 2) 新小文字病院脳神経外科

Radiation-induced Meningioma Following Prophylactic Cranial Irradiation for Acute Lymphoblastic Leukemia : Development at the Same Site of a Previous Craniotomy for Resection of an Arteriovenous Malformation

Yoichi Kaneko, M.D.¹⁾, Yuichiro Tamaoki, M.D.²⁾, Kaname Hokao, M.D.²⁾, and Tsutomu Masuda, M.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Imamura Hospital, 2) Department of Neurosurgery, Shin-Komonji Hospital

The causal relationship between cranial irradiation and the subsequent development of meningioma is well established. However, very few studies have reported the development of a meningioma at the site of a previous craniotomy, even in cases where the patient underwent cranial irradiation after resection of a brain tumor. We report a case of meningioma that developed at the same site where a craniotomy was performed for the resection of an arteriovenous malformation (AVM) 9 years after radiotherapy.

The patient had been diagnosed with acute lymphoblastic lymphoma at the age of 2 years, for which he received chemotherapy followed by prophylactic cranial irradiation. At the age of 11 years, the patient was hospitalized because of an intracerebral hematoma caused by a ruptured AVM. He underwent an uneventful resection of the AVM, and an artificial dura capable of inducing granulomatous reaction as a foreign body was used. At the age of 22 years, he presented with right arm numbness. The magnetic resonance imaging (MRI) scan showed a large well-defined mass in the left parietal region, where an AVM had been resected previously. The tumor was completely removed, and pathological examination had revealed that the tumor was a meningothelial meningioma without malignant features. The postoperative course was uneventful, and MRI performed 1 year after surgery revealed no signs of recurrence. In addition to irradiation, extrinsic etiological factors such as surgical trauma and chronic inflammation might have led to the development of a meningioma at the same site of the previous craniotomy.

(Received April 2, 2012 ; accepted May 9, 2012)

Key words : meningioma, trauma, radiation, chronic inflammation, AVM

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 968-973, 2012

はじめに

物理的または化学的物質, 放射線, 慢性炎症, そしてウイルス等の外的因子は正常組織の neoplastic transfor-

mation に強く関与していると考えられてきた^{1)~3)6)8)9)11)15)17)~19)}. 放射線照射とそれに続く脳腫瘍(髄膜腫を含む)発生の因果関係については, 特によく確立されている¹⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²²⁾. しかし悪性脳腫瘍の術後に放射

連絡先: 金子陽一, 〒841-0061 鳥栖市轟木町 1523-6 今村病院脳神経外科

Address reprint requests to: Yoichi Kaneko, M.D., Department of Neurosurgery, Imamura Hospital, 1523-6 Todoroki-cho, Tosu-shi, Saga 841-0061, Japan

Fig. 1 Left carotid angiogram demonstrates the left parietal AVM fed by branches of the anterior cerebral artery in the anterior-posterior (A) and lateral (B) projection. (C) An axial CT scan after resection of an AVM. No intracranial neoplasm is observed.

線照射を行った例でも、以前の開頭部と同一部位に髄膜腫を発生したという報告は少ない¹⁶⁾²⁴⁾²⁶⁾。今回のわれわれの症例では、患者はまず急性リンパ性白血病の治療のために予防的頭蓋照射を行い、その9年後に脳動静脈奇形の切除術を施行された。そしてさらに11年後、以前の開頭部と同一部位に髄膜腫が発生した。ここでは髄膜腫の形成に関与すると考えられる、複数の外的因子の組み合わせについて考察する。

症例提示

患者: 22歳, 男性

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 2歳時に急性リンパ性白血病(高リスク型)と診断された。多剤併用による化学療法と予防的な頭部への放射線照射で治療され、完全寛解を得ることができた。具体的には寛解導入療法(vincristine, prednisolone, daunorubicin, l-asparaginaseの4剤を使用), 強化療法(methotrexateを使用), 中枢神経系白血病予防(methotrexate髄注と24 Gyの全脳照射を施行), 再寛解導入療法(vincristine, dexamethasone, adriamycin, cytarabinの4剤を使用), 維持療法(6-mercaptopurine, cyclophosphamide, daunorubicin, methotrexate, vincristine, cytarabinの6剤を使用)により治療された。白血病治療の経過中に施行された頭部CTやMR等の画像検査では、明らかな頭蓋内病変がなかったことを確認されている。

11歳のとき、突然の意識障害と嘔吐で倒れ、救急搬送された。頭部CTでは左頭頂葉の内側部に脳内血腫を認めた。脳血管撮影を行ったところ、左前大脳動脈を導入手脈とする脳動静脈奇形と診断された(Fig. 1A, B)。開

頭手術が行われ、動静脈奇形は全摘出された。この時点の画像検査では、脳動静脈奇形以外の頭蓋内病変を認めていない(Fig. 1C)。なお術中に一度、開頭範囲が当初よりも拡大されている。また脳の腫脹と硬膜の縮小により、硬膜が足りなくなったため、脳表を完全に覆う目的で人工硬膜(Gore-Tex)が使用された。術後の神経脱落症状はなく、良好な経過をたどった。

現病歴: 1カ月ほど前から、右上肢に違和感としびれを感じるようになった。症状が改善しないため、当科外来を受診した。

入院時現症: 意識清明で、右上肢の感覚障害以外は、脳神経症状や四肢の脱力などを認めなかった。通常の血液、尿検査などは正常の所見だった。

入院時神経放射線所見: Magnetic resonance (MR) imagingでは左頭頂部にサイズが大きく、境界明瞭な腫瘍を認めた。腫瘍はT1強調画像では脳実質と等信号、T2強調画像では高信号を示した。ガドリニウム投与後のMRでは均一な増強効果がみられた(Fig. 2)。Three dimensional computed tomography (3-D CT)では、左頭頂骨に前回手術による開頭部位が示された(Fig. 3A)。冠状断の造影CTでは、前回開頭部位の直下に腫瘍が存在していた(Fig. 3B)。

手術所見: 手術は前回の開頭部位を外側に4 cm拡大して行われ、境界明瞭な腫瘍を完全に摘出した。腫瘍は前回の手術で使用された人工硬膜に隣接する硬膜に付着部をもっていた(Fig. 4A, B)。

術後経過: 術後の頭部MRIでは腫瘍は全摘出されていた。手術で得られた病理標本はmeningotheial meningiomaの所見で、細胞成分の増加、核異形性、核分裂像など悪性を示唆する所見は認められなかった(Fig. 4C)。MIB-1 labeling indexは2%以下であった。術後の

経過は良好で、右上肢のしびれ感は速やかに消失した。手術の1年後に施行された頭部MRIでは腫瘍の再発は認められていない。

考 察

いくつかの外的因子が、正常組織の neoplastic transformation に関与していると想定されている。これまで化学的または物理的物質、ウイルス感染、放射線被曝、遺伝子的素因、慢性炎症、外傷などが髄膜腫を含む脳腫瘍の発生に関与していることが示されてきた^{1)~3)6)8)9)11)15)17)~19)}。特に低線量、高線量にかかわらず、放射線治療後に髄膜腫が発生しやすいことに関してはよく立証されている。すなわち悪性脳腫瘍の術後に行われる高線量の放射線照射だけでなく、皮膚疾患である白癬

に対して行われてきた低線量の放射線照射でも、後に髄膜腫が発生した例が多数報告されている¹⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²²⁾。放射線誘発性髄膜腫の診断基準は次の通りである；(1) 腫瘍は放射線を照射された領域に存在しなければならない、(2) 組織学的所見は以前存在した新生物と異なる必要がある、(3) 放射線照射と髄膜腫の発生に十分な期間がある、(4) 母斑症の家族歴がない、(5) 腫瘍は再発性や転移性のものではない、(6) 腫瘍は放射線治療以前に存在しない¹⁾。今回の症例は急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia: ALL) に対する放射線治療の20年後に発生し、上記の診断基準をすべて満たしているため、放射線誘発性髄膜腫と判断される。

Fig. 2 Preoperative gadolinium-enhanced T1-weighted MR images in the axial (A) and coronal (B) views reveal a homogeneously enhanced mass in the left fronto-parietal region.

Fig. 3 A: CT (3D) illustrates a previous craniotomy site on the left parietal bone composed of the original (arrow) and enlarged (asterisk) bone flaps.

B: Enhanced coronal CT displays the relationship between a mass and the site of a previous craniotomy indicated by the lateral margin of the original (arrow) and the enlarged (arrowhead) bone flaps.

Fig. 4 A: Intraoperative photograph displays the artificial dura used in an earlier operation (arrow) and adjacent dura mater suggesting the presence of a mass (arrowhead) after removal of the bone flap.

B: After the artificial dura (arrow) was incised and reflected, the tumor attached to the adjacent dura mater (arrowhead) was exposed.

C: This histopathological photomicrograph shows the proliferation of meningeal cells with the formation of whorls. No malignant features such as increased cellularity, nuclear pleomorphism, or mitotic activity are associated.

ALL は小児期の最も代表的な悪性疾患の一つである。ALL の予後は抗がん剤の多剤併用療法の発達により劇的に改善した。しかしその後 ALL の再発が、中枢神経系でしばしば起こるという問題点も出てきた。その後予防的な頭部への放射線照射の導入により、疾患の治癒率は飛躍的に高まった⁴⁾。1970 年代および 1980 年代では、ALL のほとんどの患者は、その頃の治療プロトコルに従って、頭部への放射線照射を受けていた。その後は頭部への放射線照射は高リスク患者のみに限定されるようになってきている。ALL の 5 年生存率は約 80% で、生存者数は増加しつつある。しかし他の疾患の放射線治療後の患者と同様に、頭部に放射線を照射された ALL 患者では、しばしば遅発性に髄膜腫が発生することが報告されるようになってきた⁵⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾。ただし ALL の放射線治療後に開頭手術を受け、以前の開頭部位と同じ部位に髄膜腫が発生したというのは、過去の文献を渉猟した限りでは、今回のわれわれの報告が初めてである。

悪性グリオーマや小児悪性脳腫瘍の術後には通常放射線治療が行われる。放射線誘発性髄膜腫の報告は多数見られるが、髄膜腫は以前の開頭部位と離れた場所に発生することが多く、開頭部位と髄膜腫の発生部位が一致することは非常にまれである¹⁶⁾²⁴⁾²⁶⁾。Tanaka ら²⁴⁾はグリオーマの術後に、以前の開頭部位に一致して髄膜腫が発生した 1 例を報告し、放射線照射だけでなく、surgical trauma も髄膜腫の発生に関与しているのではないかと推測している。頭部外傷と脳腫瘍発生の因果関係に関しては、かなり以前から研究されてきた。頭蓋骨骨折を伴うような頭部外傷で、硬膜損傷部位に一致して脳腫瘍が発生した例に関しては多数の報告がなされている²⁾³⁾⁶⁾⁹⁾¹¹⁾²¹⁾²⁵⁾。外傷が新生物発生の原因となりうるかどうかについては議論の余地があるところである。なおわれわれの症例では、第 1 回目の手術で人工硬膜が使用されている。人工硬膜は生体にとって異物であり、慢性的な炎症反応を引き起こす。遷延する炎症反応は、新生物の発生につながる可能性のある細胞異型を誘発するものと認識されている。そして慢性的な炎症と、それに続く髄膜腫の発生を示唆する報告はこれまでにいくつかなされている⁶⁾¹⁸⁾。われわれの症例において、以前の開頭部位に一致して髄膜腫が発生したことについては、放射線照射、surgical trauma そして慢性炎症反応のいずれもが関与している可能性がある。いずれにしても開頭手術による surgical trauma 単独では、髄膜腫その他の脳腫瘍の原因となることはほとんどない。放射線照射に surgical trauma や慢性炎症などの外的因子が加わることで、以前の開頭手術と同一部位に腫瘍を形成しやすい環境に

なったものと推測された。

今回の症例では、動静脈奇形全摘の 11 年後に髄膜腫が発生している。動静脈奇形と頭蓋内腫瘍は共存することがあり、髄膜腫との合併例も少数ながら報告されている⁷⁾¹²⁾²⁰⁾²³⁾。動静脈奇形と髄膜腫の位置関係に関しては次の 3 つのパターンに分類することができる；(1) intermixed: 2 つの病変部位が混在している、(2) adjacent: 2 つの病変部位が隣接している、(3) separated: 2 つの病変部位が離れたところに存在している。動静脈奇形と髄膜腫が混在しているか隣接している場合は、動静脈奇形による arachnoid cell への慢性的な刺激が髄膜腫の発生に関与していると推測されている。われわれの症例では、髄膜腫は動静脈奇形の切除後かなり時間が経過してから発生しており、髄膜腫発生における動静脈奇形の関与は否定的である。これまで同一個体における髄膜腫と動静脈奇形の合併例は、すべて両者が同時に存在していたものであり、動静脈奇形切除後に髄膜腫が発生したという報告はない。

自然発生した髄膜腫の多くは良性で、完治が可能な脳腫瘍である。一方、急性リンパ性白血病に対する予防的頭蓋照射後を含む放射線誘発性髄膜腫は、多発性のものや、細胞異型を伴うものが多く、再発しやすい傾向にある¹⁾⁵⁾¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²²⁾。一般に放射線誘発性髄膜腫は、自然発生したものに比べ、生物学的により進行が早く悪性のことが多い。われわれの症例は前述したように surgical trauma も腫瘍形成に関与した可能性を否定できないが、過去の報告では外傷後の髄膜腫には atypical や malignant に分類されているものが多いとされている³⁾⁹⁾¹¹⁾。また Regel ら¹⁷⁾は急性リンパ性白血病の治療で、放射線治療をせず化学療法のみで、後に悪性髄膜腫が発生した例を報告している。われわれの症例は単一病変で、組織学的検査でも悪性を示唆する所見はなかった。しかし放射線誘発性髄膜腫では、良性と分類されている腫瘍でも再発する傾向が強いといわれている¹⁾¹⁹⁾²²⁾。また今回の症例では、放射線照射に加え、surgical trauma や化学療法剤も腫瘍形成に関与した可能性がある。以上の理由から、頭部 CT や MR などの画像検査による慎重なフォローアップが必要と考えられる。

結 語

22 歳男性の左頭頂部髄膜腫の 1 例について報告した。患者は 2 歳時に急性白血病と診断され、予防的頭蓋照射を受けた。そして 11 歳時に脳動静脈奇形の切除術を施行された。このときの手術で人工硬膜を使用されている。

さらに 11 年後、以前の開頭部と同一部位に髄膜腫が発生した。放射線誘発性髄膜腫の報告は数多いが、開頭手術の既往があり、その同一部位に腫瘍が発生するという報告はまれである。放射線照射だけでなく、surgical trauma や慢性炎症反応も腫瘍形成に関与したために、以前の開頭部位に一致して髄膜腫が発生しやすい環境になったものと推測された。

文 献

- 1) Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ: Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg* **100**: 1002-1013, 2004.
- 2) Annegers JF, Laws ER, Kurland LT, Grabow JD: Head trauma and subsequent brain tumors. *Neurosurgery* **4**: 203-206, 1979.
- 3) Artico M, Cervoni L, Carloia S, Palatinsky E, Delfini R: Development of intracranial meningiomas at the site of cranial fractures remarks on 15 cases. *Acta Neurochir (Wien)* **136**: 132-134, 1995.
- 4) Aur RJA, Simone JV, Hustu HO, Walters T, Borella L, Pratt C, Pinkel D: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood lymphoblastic leukaemia. *Blood* **37**: 272-281, 1971.
- 5) Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, Lanning M, Harila-Saari A: Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro-Oncol* **11**: 543-549, 2009.
- 6) Barnett GH, Chou SM, Bay JW: Posttraumatic intracranial meningioma: A case report and review of the literature. *Neurosurgery* **18**: 75-78, 1986.
- 7) Bitoh S, Hasegawa H, Kato A, Tamura K, Mabuchi E, Kobayashi Y: Meningeal neoplasms associated with cerebral vascular malformations. *Surg Neurol* **27**: 469-475, 1987.
- 8) Black PM: Meningiomas. *Neurosurgery* **32**: 643-657, 1993.
- 9) Caroli E, Salvati M, Rocchi G, Frati A, Cimatti M, Raco A: Post-traumatic intracranial meningiomas. *Tumori* **89**: 6-8, 2003.
- 10) Foreman N, Laitt RD, Chambers EJ, Duncan AW, Cummins BH: Intracranial large vessel vasculopathy and anaplastic meningioma 19 years after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. *Med Pediatr Oncol* **24**: 265-268, 1995.
- 11) François P, N'Dri D, Bergemer-Fouquet AM, Ismail MB, Papagiannaki C, Cottier JP, Jan M: Post-traumatic meningioma: three case reports of this rare condition and a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* **152**: 1755-1760, 2010.
- 12) Kasantikul V, Brown WJ: Lipomatous meningioma associated with cerebral vascular malformation. *J Surg Oncol* **26**: 35-39, 1984.
- 13) Kawahara I, Masui K, Horie N, Matsuo T, Kitagawa N, Tsutsumi K, Nagata I, Morikawa M, Hayashi T: Radiation-induced meningioma following prophylactic radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Pediatr Neurosurg* **43**: 36-41, 2007.
- 14) Korenkov AI, Imhof HG, Brandner S, Taub E, Huguenin PU, Gaab MR, Yonekawa Y: Growth retardation and bilateral cataracts followed by anaplastic meningioma 23 years after high-dose cranial and whole-body irradiation for acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *J Neuro-Oncol* **74**: 195-199, 2005.
- 15) Musa BS, Pople IK, Cummins BH: Intracranial meningiomas following irradiation—a growing problem? *Br J Neurosurg* **9**: 629-637, 1995.
- 16) Norwood CW, Kelly DL Jr, Davis CH Jr, Alexander E Jr: Irradiation-induced mesodermal tumors of the central nervous system: report of two meningiomas following x-ray treatment for gliomas. *Surg Neurol* **2**: 161-164, 1964.
- 17) Regel JP, Schoch B, Sandalcioğlu IE, Wieland R, Westemeier C, Stolke D, Wiedemayer: Malignant meningioma as a second malignancy after therapy for acute lymphatic leukemia without cranial radiation. *Childs Nerv Syst* **22**: 172-175, 2006.
- 18) Reichenenthal E, Rubinstein AB, Shevach I, Cohen MI: Meningioma presenting at a site of a previously aspirated brain abscess. *Acta Neurochir (Wien)* **109**: 142-144, 1991.
- 19) Sadetzki S, Flint-Richter P, Ben-Tal T, Nass D: Radiation-induced meningioma: a descriptive study of 253 cases. *J Neurosurg* **97**: 1078-1082, 2002.
- 20) Sawamura Y, Janzer R, Fankhauser H, de Tribolet N: Arteriovenous malformation in meningotheial meningioma: Case report. *Neurosurgery* **29**: 109-113, 1991.
- 21) Schiffer J, Avidan D, Rapp A: Posttraumatic meningioma. *Neurosurgery* **17**: 84-87, 1985.
- 22) Soffer D, Gomori JM, Siegal T, Shalit MN: Intracranial meningiomas after high-dose irradiation. *Cancer* **63**: 1514-1519, 1989.
- 23) Soria E, Fine E, Hajdu I: Association of intracranial meningioma with arteriovenous malformation. *Surg Neurol* **34**: 111-117, 1980.
- 24) Tanaka J, Garcia JH, Netsky MG, Williams JP: Late appearance of meningioma at the site of partially removed oligodendroglioma. *J Neurosurg* **43**: 80-85, 1975.
- 25) Walsh F: Head injuries as factor in the aetiology of intracranial meningioma. *Lancet* **2**: 993-996, 1961.
- 26) 善家喜一郎, 福本真也, 大田信介, 榊 三郎, 松井誠司: 脳腫瘍に対する放射線治療後に発生した巨大な石灰化髄膜腫の 1 例. *No Shinkei Geka* **21**: 829-832, 1993.

要 旨

急性リンパ性白血病に対する放射線治療後に発生した髄膜腫の 1 例 —以前の脳動静脈奇形切除術と同一開頭部位での腫瘍発生—

金子 陽一 玉置裕一郎 外尾 要 増田 勉

放射線誘発性髄膜腫についてはよく知られているが、以前の開頭部位に一致して髄膜腫が発生したという報告は少ない。今回われわれは頭部の放射線治療の 9 年後に脳動静脈奇形切除術を施行され、開頭部位に一致して髄膜腫が発生した 1 例を経験した。

患者は 2 歳時に急性リンパ性白血病の診断で、化学療法と放射線頭蓋照射を受けた。11 歳時には左頭頂部の動静脈奇形を切除され、このときに人工硬膜を使用されている。22 歳時には、以前の開頭手術と同一部位に発生した髄膜腫を発見され、摘出術を受けた。放射線照射に加え、surgical trauma や慢性炎症反応も腫瘍形成に関与したために、以前の開頭手術と同一部位に髄膜腫が発生しやすい環境になったものと推測された。

脳外誌 21 : 968-973, 2012

Editorial Comment

誘発髄膜腫

慶應義塾大学医学部脳神経外科 吉田一成

髄膜腫が、放射線治療後に照射野内に発生したり、外傷後に受傷部位に発生することは知られている。本例は、2 歳時に、急性リンパ性白血病に対して化学放射線治療を受けており、11 歳時に、脳動静脈奇形からの出血に対して開頭術を受けた既往があり、22 歳時に、放射線照射野内で、かつ開頭同一部位に髄膜腫が発生した症例である。放射線誘発性との判

断基準も満たしているが、開頭手術も外傷と同じであることから、外傷に起因した可能性も高いと判断される。また、双方が、相乗的に関与した可能性も否定できない。現時点では、いずれとも確定する根拠はないが、このような症例の積み重ねが、将来病因の解明につながるものであることを期待したい。