病理に基づく髄膜腫の治療方針

岡 秀宏¹⁾³⁾, Arie Perry²⁾, Bernd W. Scheithauer³⁾

1) 北里大学医学部脳神経外科, 2) Department of Pathology, University of California, San Francisco, U. S. A, 3) Departments of Laboratory Medicine & Pathology, Mayo Clinic and Mayo Medical School, U. S. A

Treatment Strategy of Meningiomas based on the Pathological Diagnosis

Hidehiro Oka, M.D.¹⁾³⁾, Arie Perry, M.D.²⁾, and Bernd W. Scheithauer, M.D.³⁾

1) Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, 2) Department of Pathology, University of California, San Francisco, U. S. A, 3) Departments of Laboratory Medicine & Pathology, Mayo Clinic and Mayo Medical School, U. S. A

Meningioma is a meningotheial (arachnoidal) cell neoplasm, typically attached to the inner surface of the dura mater. Most meningiomas are benign and correspond to WHO grade I. Certain histological subtypes or meningiomas with specific combinations of morphologic parameters are associated with less favourable clinical outcomes and correspond to WHO grade II, including chordoid, clear cell, and atypical meningiomas, and grade III, including papillary, rhabdoid, and anaplastic meningiomas. The treatment strategy for meningiomas is total removal. While benign meningiomas have recurrence rates of about 7-25%, WHO grade II meningiomas recur in 29-52% of cases and grade III meningiomas at rates of 50-94%. Thus, radiotherapy for grade II and III meningiomas after tumor removal may be needed.

(Received September 24, 2012; accepted October 31, 2012)

Key words : meningioma, pathology, treatment, surgery, radiotherapy

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 90-95, 2013

はじめに

髄膜腫はくも膜表層細胞に由来し、硬膜の内側面に付着して成長する腫瘍で、その大部分は良性腫瘍である。その発生頻度は原発性脳腫瘍の24~30%で最も頻度が高い⁸⁾。この腫瘍は一般に成人(50歳台にピークを有する)に好発し、性差は男性:女性が1:3.5と女性に有意に発生しやすい⁸⁾。この腫瘍は時に浸潤性発育や悪性化することもあり、症例ごとに病理診断を正確に行い、治療方針を決定する必要がある。

今回われわれは、この髄膜腫の病理診断に基づく治療方針について解説する。

成 因

髄膜腫は先に述べたように、くも膜表層細胞から発生する脳実質外腫瘍であるが、発生原因については、不明な点が多い。髄膜腫細胞の黄体ホルモンレセプターやエストロゲンレセプターの発現率が高いことから、女性ホルモンが関与しているとの考え方もある⁵⁾。また、他疾患の治療目的で行った放射線治療が原因で髄膜腫が誘発されることもある⁷⁾。髄膜腫の遺伝子検索では22番染色体の欠失が高頻度に認められ、神経線維腫症2型の半数例に髄膜腫が多発性に発生することも周知の事実である。神経線維腫症2型はNF2遺伝子の変異によって引き起こされる疾患で、この疾患のない症例に発生した髄

連絡先: 岡 秀宏, 〒252-0374 相模原市南区北里 1-15-1 北里大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Hidehiro Oka, M.D., Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara-shi, Kanagawa 252-0374, Japan

膜腫の約 60% に NF2 遺伝子の変異が認められる¹⁰⁾。また、この遺伝子異常は線維性髄膜腫や移行性髄膜腫、砂粒腫性髄膜腫に頻繁に起こるとされている。

病理分類

髄膜腫は一般的には硬膜に広く付着して境界が明瞭な塊状の病変を形成するが、部位によっては扁平な板状の病変を形成することもあり、en plaque meningioma と呼ばれる。腫瘍の断面は、灰白色で硬く弾力性があるが、腫瘍に含まれる線維成分の量によって硬さは異なる⁸⁾。

WHO 分類は 2007 年に改訂され、髄膜腫は meningeal tumours に分類されている⁸⁾。その亜型は grade I の 9 亜型、grade II の 3 亜型、grade III の 3 亜型に分類されている (Table 1)。髄膜腫の大部分は grade I で、grade II の髄膜腫は全体の 4.7~7.2%、grade III は 1.0~2.8% の頻度に過ぎない。以下にそれらの亜型を示し、解説する。すべての腫瘍組織は誌面の関係上、掲載できないため他の教科書を参考にしていきたい。

1 WHO grade I の髄膜腫と治療方針

Grade I : 良性髄膜腫⁸⁾

1) 髄膜皮性髄膜腫 (Meningothelial meningioma)

髄膜腫を代表するサブタイプ。腫瘍細胞は、円形~楕円形の核と広い好酸性の細胞質を有し、細胞境界が不明瞭で融合しているように見える (Fig. 1A)。細胞が渦巻き状に配列する whorl が特徴的で、石灰化を示す砂粒体が出現することも髄膜腫の組織学的な特徴の一つである。

2) 線維性髄膜腫 (Fibrous meningioma)

線維芽細胞に似た紡錘形の細胞の増殖からなり、腫瘍細胞の間に膠原線維が多量に形成される腫瘍で、線維成分が多いため非常に硬い髄膜腫である (Fig. 1B)。

3) 移行性髄膜腫 (Transitional meningioma)

髄膜皮性髄膜腫と線維性髄膜腫の中間的な像を示す腫瘍で、紡錘形細胞が束状に並び、流れを形成するように増殖する (Fig. 1C)。

4) 砂粒腫性髄膜腫 (Psammomatous meningioma)

砂粒体が多量に出現する腫瘍で、脊髄に発生しやすいことが特徴である (Fig. 1D)。

5) 血管腫性髄膜腫 (Angiomatous meningioma)

大小不同の血管が多量増生しており、血管の間に髄膜腫細胞が認められる髄膜腫で、血管腫に類似した形態が特徴である。

Table 1 Meningiomas (WHO 2007)

Grade I

Meningothelial meningioma, Fibrous meningioma, Transitional (mixed) meningioma, Psammomatous meningioma, Angiomatous meningioma, Microcystic meningioma, Secretory meningioma, Lymphoplasmacyte-rich meningioma and Metaplastic meningioma

Grade II

Chordoid meningioma, Clear cell meningioma and Atypical meningioma

Grade III

Papillary meningioma, Rhabdoid meningioma and Anaplastic (malignant) meningioma

6) 微小嚢胞性髄膜腫 (Microcystic meningioma)

腫瘍細胞間に大小の空胞あるいは嚢胞様腔隙が認められ、実質が網目状構造を示す髄膜腫で (Fig. 1E)、好酸性硝子滴や脂質を取り込んで泡沫状の細胞質をもつ腫瘍細胞もみられる。

7) 分泌性髄膜腫 (Secretory meningioma)

好酸性円形の小体を入れた腺腔様構造が多数出現する髄膜腫で、この小体は PAS 染色陽性で偽砂粒体 pseudopsammomatous bodies と呼ばれている。電顕の所見では微絨毛を伴う小腺腔構造を形成しており、分泌上皮への分化が明らかとなった髄膜腫といえる。

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

高度の形質細胞・リンパ球浸潤と線維化を伴う髄膜腫である。炎症性病変部と腫瘍実質の割合はさまざまで、リンパ球、形質細胞の浸潤が著しい場合、髄膜腫成分を見出すことが難しい症例もある。炎症性偽腫瘍やロザイ・ドルフマン病などと鑑別する必要がある。

9) 化生性髄膜腫 (Metaplastic meningioma)

間葉系細胞への分化を示す髄膜腫で、骨・軟骨の形成を伴うものや脂肪腫様変化、黄色腫様変化、粘液腫様変化を示すものが含まれる。

WHO grade I の髄膜腫は放射線感受性が低いため、その治療方針は手術による腫瘍摘出を基本とする。摘出時は腫瘍付着部硬膜も一緒に摘出することで再発率を下げることができる。頭蓋底発生等で付着部硬膜が摘出不可な場合は手術時に凝固処置を施す。残存腫瘍が増大し、手術摘出困難な例では radiosurgery も有効である。その際、よく用いられる分類として Simpson grade⁹⁾がある。これは、腫瘍摘出を 5 段階に分類し、それらと術後 5~20 年経過した時点での再発率を比較したものである。Grade 1 は付着した硬膜や近くの骨浸潤を含めた肉眼的

Fig. 1 A : Meningothelial meningioma.

This tumor consists of what looks like normal arachnoid cap cells showing largely uniform cells with oval nuclei with delicate chromatin and many whorls.

B : Fibrous meningioma.

This meningioma variant consists of spindle cells forming parallel, storiform and interlacing bundles in a collagen-rich matrix.

C : Transitional meningioma.

This tumor variant shows coexisting meningothelial and fibrous patterns.

D : Psammomatous meningioma.

This variant of meningioma contains numerous calcified psammoma bodies along with an inconspicuous meningothelial component.

E : Microcystic meningioma.

This variant is characterized by cells with thin, elongated processes encompassing microcysts containing pale, eosinophilic mucinous fluid.

Fig. 2 A : A large sphenoid ridge meningioma encasing the ICA and MCA is revealed with Gd enhanced MRI.

B : The large tumor is completely removed by surgical procedure (Simpson grade 2).

全摘出が行われた場合, grade 2 は腫瘍の肉眼的全摘出と付着した硬膜, 近くの硬膜浸潤部の凝固・焼灼, grade 3 は腫瘍の肉眼的全摘出のみ (凝固・焼灼を施していないもの), grade 4 は腫瘍の部分摘出のみ, grade 5 は腫瘍部の生検・減圧手術のみ, の場合である。それぞれの再発率は grade 1 で 9%, 2 で 19%, 3 で 29%, 4 で 44% となり, grade 5 では腫瘍が摘出されていないため, 残存腫瘍がほぼ 100% となる。WHO grade I の場合は, 先に述べたように基本的に全摘出を目指す必要があるが, 頭蓋底部に発生した場合や, 神経・血管系に強く癒着する症例などでは, Simpson の grade 1 に達しない場合がある。その際は極力 grade 2 を目指し, 経過観察をする (Fig. 2A, B)。髄膜腫に対する放射線分割外照射により, 増殖抑制効果および生存期間延長をもたらすことが報告されている³⁾が, 早期の放射線治療は誘発性腫瘍, 放射線壊死, 下垂体機能低下等の副作用を考慮し控える必要がある¹⁾。ただし, 経過観察で腫瘍増大を認め, 再発腫瘍の

Fig. 3 Atypical meningioma

A meningioma with increased mitotic activity or three or more of the following histologic features: increased cellularity, small cells with a high nuclear to cytoplasm ratio, prominent nucleoli, uninterrupted patternless or sheet-like growth (A), and foci of “spontaneous” or “geographic” necrosis (B).

摘出を行っても取りきれない場合は、再発により悪性度が上がることも考慮し、残存部に放射線治療を施行する。このような場合は、分割外照射より、周囲脳への放射線の影響を軽減するため定位放射線治療が行われることが多い。特に、ハイリスク患者、高齢者で手術が困難な場合や、頭蓋底髄膜腫の残存腫瘍がよい適応となる。

② WHO grade II の髄膜腫と治療方針

Grade II：中間悪性髄膜腫

1) 異型性髄膜腫 (Atypical meningioma)

高い細胞分裂能を示す髄膜腫 (Fig. 3A), あるいは、腫瘍細胞の密度の上昇、核/細胞質比の高い小型細胞の巣状の出現、明瞭な核小体、配列の特徴がない一様なシート状の増殖、自然発生的あるいは地図状壊死巣 (Fig. 3B) の5個の特徴のうち3個以上あるものを指す。分裂能は通常は核分裂指数 (強拡大 10 視野あたりの核分裂像の数) で表され、高い細胞分裂能を示す髄膜腫とは、核分裂指数が4個以上のものを指している。しばしば脳実質への浸潤を伴う。

2) 明細胞髄膜腫 (Clear cell meningioma)

グリコゲンを多量に含んでいるため、細胞質が明調に見える腫瘍細胞の増殖からなる髄膜腫である。細胞間に硝子化した間質線維が小さな塊を形成して出現することも特徴の一つである。硬膜下や小脳橋角部に発生しやすく、頭蓋内に発生するものは再発や播種を起し、悪性の経過をたどることもある。

3) 脊索腫様髄膜腫 (Chordoid meningioma)

粘液様基質内に腫瘍細胞が上皮様の索状構造を形成して増殖する髄膜腫で、骨に発生する脊索腫に類似しているため、このように命名された。

Fig. 4 MRIs with Gd-DTPA showing a recurrent tumor arising from the left frontal convexity (A) and falx (B) after removal of an atypical falx meningioma.

WHO grade II の髄膜腫の治療方針も I 同様に、まずは手術的に腫瘍全摘出を目指す必要がある。Simpson grade で 1~2 であれば基本的に経過観察し、grade 3~5 ではその悪性度に応じ、再発・再増大時に手術摘出と定位放射線治療を含む放射線照射が必要になることが多い⁶⁾。しかし、最新の報告では grade II の全摘出後に放射線照射をすることにより、再発率低下に寄与したとの報告もある⁴⁾。Grade II では I と異なり硬膜・脳への浸潤性性格が強くなるので、手術摘出のみでは再発率が高く、再発を見逃さないように十分な経過観察が重要である (Fig. 4A, B)。

Fig. 5 A : Anaplastic meningioma.

Anaplastic meningiomas exhibit histological features of frank malignancy far in excess of the abnormalities present in atypical meningiomas. Brain invasion is observed (A).

B : Papillary meningioma.

This is a rare meningioma variant that presents a perivascular pseudopapillary pattern containing the majority of the tumor.

Fig. 6 MRI of 13-year-old boy demonstrating a right tentorial papillary meningioma (A) with hydrocephalus. The tumor has not shown recurrent tumor after total surgical removal and radiotherapy (B).

③ WHO gradeⅢの髄膜腫と治療方針

GradeⅢ：悪性髄膜腫

1) 退形成性（悪性）髄膜腫（Anaplastic [malignant] meningioma）

異型性髄膜腫にみられるような異常所見がより顕著で、明らかな悪性の組織学的特徴を示す髄膜腫を指す。肉腫や癌、悪性黒色腫に類似した高度の細胞異型を示すもの、あるいは増殖能が異常に高く核分裂指数が20個以上に達するものとされている。しばしば広い壊死巣や脳浸潤（Fig. 5A）が形成される。

2) 乳頭状髄膜腫（Papillary meningioma）

腫瘍細胞が血管周囲に偽乳頭状に配列し（Fig. 5B）、増殖する領域が認められる髄膜腫である。鑑別として胃

癌や大腸癌、腎癌の転移および脈絡叢癌、退形成性上衣腫等が挙げられる。同時に存在している髄膜腫要素は豊富な核分裂像、壊死、局所浸潤など悪性を示唆する所見を示す。小児に発生しやすく、通常の髄膜腫より若年者に発生する（Fig. 6A, B）。

3) ラブドイド髄膜腫（Rhabdoid meningioma）

ラブドイド細胞が出現する髄膜腫で、通常の髄膜腫要素と一緒にラブドイド細胞からなる領域が出現するものとラブドイド細胞のみからなるものがある。ラブドイド細胞は小児の腎臓に発生する悪性ラブドイド腫瘍で定義された特徴的な形態を示す細胞で、その特徴は核小体が明瞭な類円形の核が細胞質の一侧に偏っており、細胞質は好酸性で円形の封入体様構造を示すことである。

WHO gradeⅢの髄膜腫の治療方針もⅠ、Ⅱ同様に、まずは手術的に腫瘍全摘出を目指すことが必要である。Simpson grade 1～3 では初回腫瘍摘出後に腫瘍付着部を含めやや広い照射野での分割照射が必要になることが多い。Grade 4～5 の場合は経過観察により悪性髄膜腫の急速増大を認める可能性があるため、放射線治療（定位放射線あるいは分割照射）を施行せざるをえない場合が多い⁶⁾。GradeⅢではⅡ以上に硬膜・脳への浸潤性性格が強くなるので、初回手術摘出後に放射線治療が必要となる⁶⁾。

化学療法は効果的なものは少ないが近年では再発を繰り返す髄膜腫に分子標的薬として somatostatin, PDGF (imatinib), EGF (erlotinib), VEGF (sunitinib, vatalanib) を使用した報告もある²⁾が、現時点では手術摘出と放射線の組み合わせが重要である。

予 後

再発の頻度は腫瘍摘出の程度に影響され、良性髄膜腫で完全に摘出されれば、治癒が見込まれるが、一部は数年後再発することがある。組織学的な grade 分類が再発を予測するよい指標となり、良性髄膜腫；grade I で 7～25%，異型性髄膜腫；grade II で 29～52%，退形成性髄膜腫；grade III で 50～94% が再発するとされている⁸⁾。

結 論

すべての髄膜腫治療は手術的に腫瘍を摘出することが基本であるが、grade や再発状況、浸潤性格、悪性化を病理学的に診断したうえで治療方針を決定することが重要である。

文 献

- 1) al-Mefty O, Kersh JE, Routh A: The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* **73**: 502-512, 1990.
- 2) Chamberlain MC, Barnholtz-Sloan JS: Medical treatment of recurrent meningiomas. *Expert Rev Neurother* **11**: 1425-1432, 2011.
- 3) Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM: Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 427-436, 1997.
- 4) Komotar RJ, Iorqulescu JB, Holland EC, Beal K: The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg* **117**: 679-686, 2012.
- 5) Korhonen K, Salminen T, Raitanen J, Auvinen A, Isola J, Haapasalo H: Female predominance in meningiomas can not be explained by differences in progesterone, estrogen, or androgen receptor expression. *J Neurooncol* **80**: 1-7, 2006.
- 6) Modha A, Gutin PH: Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: A review. *Neurosurgery* **57**: 538-550, 2005.
- 7) Musa BS, Pople IK, Cummins BH: Intracranial meningiomas following irradiation—a growing problem? *Br J Neurosurg* **9**: 629-637, 1995.
- 8) Perry A, Louis DN, Scheithauer BW, Budka H, von Deimling A: Meningioma. in Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 3rd edition*. Lyon, WHO Press, 2007, pp164-172.
- 9) Simpson D: The recurrence of intracranial meningioma after surgical treatment, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **20**: 22-39, 1957.
- 10) Trofatter JA, MacCollin MM, Rutter JL, Murrell JR, Duyao MP, Perry DM, Eldridge R, Kley N, Menon AG, Pluaski K: A novel moesin-, ezrin, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell* **72**: 791-800, 1993.

要 旨

病理に基づく髄膜腫の治療方針

岡 秀宏 Arie Perry Bernd W. Scheithauer

髄膜腫はくも膜細胞から発生し、硬膜に付着し成長する腫瘍である。この腫瘍は大部分が良性 (WHO grade I) であるが、時に組織学的に悪性傾向を示す WHO grade II や悪性化を示す WHO grade III の腫瘍が発生することがあり、再発率が上昇する。これら髄膜腫の治療方針は基本的に腫瘍の全摘出であるが、grade I での再発率は 7～25%，grade II では 29～52%，grade III では 50～94% と報告されており、grade II，III では手術摘出のみでは腫瘍コントロールが不十分であることがあり、これらの症例では放射線治療を考慮する必要がある。

脳外誌 22: 90-95, 2013