胸膜に血行性転移をきたした膠芽腫の1例

田崎 貴之¹⁾, 奥田 武司¹⁾, 岡本 邦男²⁾, 吉岡 宏真¹⁾, 藤田 貢³⁾, 泉本 修一¹⁾,
中川 和彦²⁾, 加藤 天美¹⁾

1) 近畿大学医学部脳神経外科, 2) 同 腫瘍内科, 3) 同 細菌学

A Case of Glioblastoma Multiforme with Hematogenous Metastases to the Pleura

Takayuki Tasaki, M.D.¹⁾, Takeshi Okuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Kunio Okamoto, M.D., Ph.D.²⁾,
Hiromasa Yoshioka, M.D.¹⁾, Mitsugu Fujita, M.D., Ph.D.³⁾, Shuichi Izumoto, M.D., Ph.D.¹⁾,
Kazuhiko Nakagawa, M.D., Ph.D.²⁾, and Amami Kato, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kinki University Faculty of Medicine, 2) Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, 3) Department of Microbiology, Kinki University Faculty of Medicine

Glioblastoma multiforme (GBM) often infiltrates surrounding tissues, an action which is known as a clinical characteristic of this deadly disease. In contrast, extracranial metastases of GBM rarely occur. Consequently, the underlying mechanisms and prognosis of GBM metastasis remain unclear. In this regard, we here present a case of GBM with pleural metastases and discuss the relevant literature. The patient was a 62-year-old male who was originally diagnosed with GBM in the right temporal lobe and underwent craniotomy for tumor removal. Gross total resection was successfully performed. The patient received postoperative chemoradiotherapy with temozolomide, followed by maintenance chemotherapy with temozolomide alone. He showed a good postoperative course until a small recurrence occurred in the resection cavity at 17 months after the surgery. At 21 months, the patient developed thoracodorsal pain due to a large volume of pleural effusion with pleural masses. An intrathoracic biopsy revealed that the pleural lesions were metastases of the GBM. Simultaneously, intracranial imaging studies indicated tumor spread into the right cavernous sinus. These findings suggest that the GBM may have infiltrated into the cavernous sinus via the dura surrounding the cavernous sinus adjacent to the resection cavity and metastasized hematogenously to the pleural cavity.

(Received September 2; accepted October 16, 2014)

Key words : glioblastoma multiforme, extracranial metastases, hematogenous metastases, venous sinus
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 24 : 192-197, 2015

はじめに

膠芽腫の再発様式は初回病巣の局所再発が90%以上であり、再発を繰り返しながら周囲へ浸潤発育していく⁴⁾⁵⁾¹⁴⁾。一方、頭蓋外転移は1928年のDavisら⁶⁾の論文以降、報告例は散見されるがまれであり、0.4~2%と

される^{3)11)16)~18)20)}。転移巣は肺・胸膜(60%)、リンパ節(51%)、骨(31%)、肝臓(22%)に頻度が高く、その他腎臓や脾臓、心臓、皮下組織などが挙げられる²⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²³⁾。転移経路としては、血行性転移や直接浸潤、髄腔内経由などが挙げられるが、転移の詳細なメカニズムに関してはいまだ明らかではない。今回、胸

連絡先: 田崎貴之, 〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部脳神経外科

Address reprint requests to: Takayuki Tasaki, M.D., Department of Neurosurgery, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osakasayama-shi, Osaka 589-8511, Japan

Fig. 1 Preoperative magnetic resonance imaging (MRI)

A : T1-weighted image (T1WI), axial section.

B : T2-weighted image (T2WI), axial section.

C : Contrast-enhanced T1WI, axial section.

D : Contrast-enhanced T1WI, coronal section.

Tumor is apparent in the right temporal lobe with low intensity on T1WI, high intensity on T2WI, and heterogeneous enhancement with gadolinium.

膜に血行性転移を生じた膠芽腫の1例を経験したので、転移様式を中心に文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：62歳，男性。

主 訴：頭痛，記憶力低下。

既往歴：大腸癌（再発所見認めず）。

現病歴：難治性頭痛と記憶力低下にて近医受診，精査にて右側頭葉腫瘍を認めたため，当科紹介となる。

入院時神経学的所見：Japan Coma Scale 1，軽度の左上下肢不全麻痺を認めた。

放射線学的所見：右側頭葉に最大径4.5 cmの腫瘍性病変を認め，T1強調画像で低信号，T2強調画像では高信号を示した。ガドリニウム造影T1強調画像では辺縁優位に造影され，内部の非造影領域は壊死巣と考えられた（Fig. 1）。全身検索では他臓器病巣は認めず，膠芽腫と診

断した。

治療経過：開頭腫瘍摘出術施行。腫瘍は肉眼的全摘出し，病理診断にて膠芽腫と確定，MIB-1 indexは28.7%であった（Fig. 2A, B）。術後，テモゾロミド（75 mg/m²×42日間）と強度変調放射線治療（腫瘍部70 Gy，辺縁部56 Gy）による後療法を行い，特に合併症なく自宅退院となった。以後，Stupp プロトコルに準じて維持化学療法を行い²¹⁾，3カ月ごとにMRI撮影を施行していたが再発は認めなかった（Fig. 3A）。術後17カ月目のMRIにて摘出腔内側の海綿静脈洞外側壁近傍に再発を疑う造影所見を認め（Fig. 3B），追加治療を検討することになったが，その後，数週間で徐々に増悪する全身倦怠感，胸背部痛にて再入院となった。原因精査の胸部レントゲンにて左大量胸水を認めたため，胸腔ドレーンによる管理を行った（Fig. 4A）。胸水を排液後に胸部CTを施行すると多発する胸膜腫瘍を認め，胸水貯留の原因と考えられた（Fig. 4B, C）。胸膜腫瘍は原発性肺癌や胸膜中皮腫が

Fig. 2 Histopathological findings of the tumor in the right temporal lobe

- A : Hematoxylin and eosin (HE) stain shows tumor cells with mitosis arranged in a palisading fashion, with areas of necrosis ($\times 200$).
 B : Immunostaining shows glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive cells ($\times 400$).
 C : Immunostaining shows a partial population of thyroid transcription factor-1 (TTF-1)-positive cells ($\times 400$).

Fig. 3 MRI during maintenance chemotherapy

- A : MRI at 14 months postoperatively shows maintenance of complete remission without any recurrence.
 B : MRI at 17 months postoperatively shows contrast enhancement in the medial aspect of the resection cavity, suggesting recurrence.

鑑別として挙げられ、確定診断のためドレーン挿入部より内視鏡下にて生検を行った。内視鏡画像所見では壁側胸膜に基部を有する赤褐色の多発する腫瘤性病変を認めた (Fig. 5)。HE 病理所見では、線維性結合織の中に N/C 比大の不整形の異型細胞が小塊状に増殖浸潤していた (Fig. 6A)。免疫染色所見では AE1/AE3, CK7, CK20, BerEP4, CAM5.2 などの上皮性腫瘍マーカーはすべて陰性、vimentin, EMA, TTF-1, GFAP が陽性所見を示した (Fig. 6B, C)。TTF-1 (thyroid transcription factor-1) に関して、初回の側頭葉摘出組織も追加染色したところ、一部の細胞で陽性所見を認めた (Fig. 2C)。TTF-1 は肺癌と甲状腺癌において陽性を示すが¹³⁾、本症例に使用した抗体 (SPT24, Novocastra) は膠芽腫の 50% に陽性を

示すことが報告されており⁸⁾、最終的に膠芽腫の頭蓋外転移と確定診断した。転移経路精査のため再度 MRI 施行したところ、摘出腔内側から海綿静脈洞内に連続した腫瘍浸潤を疑う所見を認め、これより海綿静脈洞を經由した血行性転移と考えられた (Fig. 7)。診断確定後、積極的治療は希望されず、胸膜転移後 6 カ月 (術後 27 カ月) で死亡に至った。

考 察

膠芽腫の頭蓋外転移はまれであるが、この理由は頭蓋内特有の閉鎖的な解剖学的特徴のためと考えられている。すなわち、頭蓋外組織 (リンパ管など) と頭蓋内の血管周囲腔やくも膜下腔の交通が乏しいことや、リンパ組織の欠如が挙げられる。また、脳静脈は壁が薄いため腫瘍の進展にて容易に虚脱し、また硬膜の存在により静脈洞への進展も困難である。このため、この閉鎖的な解剖学的特徴が破綻した場合に頭蓋外への転移経路が発生する¹²⁾¹⁶⁾¹⁸⁾。Piccirilli ら¹⁸⁾は頭蓋外転移の経路として以下の 5 経路を挙げている。①腫瘍血管を介した血行性転移、②硬膜静脈洞を介した血行性転移、③頭蓋骨や軟部組織浸潤を介した血行性またはリンパ行性転移、④髄液を介した転移、⑤脳室腹腔または脳室心房短絡術を介した転移である。これらより、外科手術の介入が主な頭蓋外への転移経路作成に関与していると考えられる。本症例でも手術による解剖学的構造の破綻によって海綿静脈洞外側硬膜に浸潤し、海綿静脈洞内に進展した結果、胸膜に血行性転移をきたした可能性が考えられた。実際の手術では海綿静脈洞外側硬膜に手術操作は及んでいないが、手術によるくも膜の破綻や癒着によって髄液還流が

Fig. 4 Chest images at the time of readmission

A : Plain chest X-ray shows a large pleural effusion in the left lung field.
B, C : Chest CT after drainage of the pleural effusion shows multiple areas of tumor involving the left pleura.

停滞した結果、腫瘍細胞が海綿静脈洞外側硬膜に着床しやすい状況が作成された可能性がある。

一方、Anzil ら¹⁾は外科手術の介入がない頭蓋外転移例を報告しており、発症早期からすでに血行性転移が存在しているのではないかと推測している¹⁶⁾。乳癌でも同様に発症早期の血行性転移の存在が指摘されており、早期症例に対する術後化学療法の有用性がこの内容を裏付けている⁷⁾⁹⁾。この乳癌同様、膠芽腫においても早期の血行性転移が生じているとすれば、頭蓋外転移の発生率は報告以上に高率であると推測される。しかし、実際はまれな発生率であり、これは腫瘍細胞の着床も関与しているかもしれない。膠芽腫は外胚葉由来であるが、他臓器転移巣は内胚葉、中胚葉由来であり、この発生母地の違いが転移成立を阻害している可能性がある。また、若年者で治療経過が長期となった例は頭蓋外転移のリスクが高いと報告されている²⁾。一般に若年例は予後良好因子とされ¹⁵⁾、高齢症例より長期治療経過を有することが多い。この結果、血中に存在している腫瘍細胞が他臓器へ移動・着床する機会も多くなり、長期経過中にその一部の腫瘍細胞で転移が成立するためかもしれない。

膠芽腫の頭蓋外転移例の予後は、Lun ら¹⁶⁾の報告では生存期間中央値 10.5 カ月 (79 例)、1 年生存率 43%、5 年生存率 2.5%であり、Piccirilli ら¹⁸⁾の報告では平均生存期間 17 カ月 (103 例)、1 年生存率 53.4%、5 年生存率 4.9%であった。この成績は治療手段が限られていた過去の症例も含まれているが、現在の成績と比較しても大差

Fig. 5 Thoracoscopic findings

Reddish-brown tumor lesions are apparent in contact with the parietal pleura, so biopsy was performed.

はないといえる。しかし、両者とも平均年齢が 38 歳、40 歳であり、一般的な膠芽腫の好発年齢より若年であった。若年例は secondary glioblastoma が多いとされるが²²⁾、Lun ら¹⁶⁾は悪性転化する前、すなわち低悪性度の段階ですでに頭蓋外転移を生じているためではないかと推測している。この推測は Anzil ら¹⁾の早期段階における血行性転移の可能性と共通している。本症例は若年例ではなく primary glioblastoma と考えられ、転移経路も判明しているため、早期段階における血行性転移は否定的で

Fig. 6 Histopathological findings of the pleural lesions

A : HE staining shows a proliferation of tumor cells with a high degree of atypia ($\times 200$).

B : Immunostaining shows GFAP-positive cells ($\times 400$).

C : Immunostaining also shows TTF-1-positive cells ($\times 400$).

Fig. 7 MRI at the time of readmission

A : Contrast-enhanced T1WI, coronal section.

B : Magnified view of A.

Tumor infiltration into the dura surrounding the cavernous sinus is seen on the medial aspect of the resection cavity. Tumor spread to the cavernous sinus was also confirmed.

あった。このように膠芽腫の頭蓋外転移には早期転移と晩期転移の2つの様式があると考えられる。早期転移は低悪性度の神経膠腫の段階ですでに頭蓋外転移を生じている転移様式であり、晩期転移は手術が契機となって転移経路が作成され、治療経過中に頭蓋外転移を生じる転移様式である。

膠芽腫の頭蓋外転移はまれであるが、長期治療経過や静脈洞浸潤などのリスクファクターを有する例では、頭蓋外転移が生じ得る可能性も念頭におくべきかもしれない。

結 語

海綿静脈洞を経由して胸膜に血行性転移をきたしたと考えられた膠芽腫の1例を経験したので、その転移形式を中心に文献的考察を加えて報告した。

* 本論文に関連した開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はありません。

文 献

- 1) Anzil AP: Glioblastoma multiforme with extracranial metastases in the absence of previous craniotomy. Case report. *J Neurosurg* **33**: 88-94, 1970.
- 2) Blume C, von Lehe M, van Landeghem F, Greschus S,

- Boström J: Extracranial glioblastoma with synchronous metastases in the lung, pulmonary lymph nodes, vertebrae, cervical muscles and epidural space in a young patient—case report and review of literature. *BMC Res Notes* **6**: 290, 2013.
- 3) Bouillot-Eimer S, Loiseau H, Vital A: Subcutaneous tumoral seeding from a glioblastoma following stereotactic biopsy: case report and review of the literature. *Clin Neuropathol* **24**: 247–251, 2005.
 - 4) Burger PC, Heinz ER, Shibata T, Kleihues P: Topographic anatomy and CT correlations in the untreated glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* **68**: 698–704, 1988.
 - 5) Choucair AK, Levin VA, Gutin PH, Davis RL, Silver P, Edwards MS, Wilson CB: Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas. *J Neurosurg* **65**: 654–658, 1986.
 - 6) Davis L: Spongioblastoma multiforme of the brain. *Ann Surg* **87**: 8–14, 1928.
 - 7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* **365**: 1687–1717, 2005.
 - 8) Galloway M, Sim R: TTF-1 staining in glioblastoma multiforme. *Virchows Arch* **451**: 109–111, 2007.
 - 9) Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ: 10th St. Gallen conference: Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* **18**: 1133–1144, 2007.
 - 10) Guo L, Qiu Y, Ge J, Zhou D: Glioblastoma multiforme with subcutaneous metastases, case report and literature review. *J Korean Neurosurg Soc* **52**: 484–487, 2012.
 - 11) Hamilton JD, Rapp M, Schneiderhan T, Sabel M, Hayman A, Scherer A, Kröpil P, Budach W, Kretschmar U, Arne Gerber P, Prabhu S, Ginsberg LE, Bölke E, Matuschek C: Glioblastoma multiforme metastasis outside the CNS: Three case reports and possible mechanisms of escape. *J Clin Oncol* **32**: e80–e84, 2014.
 - 12) 秦 暢宏, 勝田俊郎, 井上 亨, 有川圭介, 矢野敬文, 竹下盛重, 岩城 徹: 肺, 心臓への転移が直接死因となり肺小細胞癌との鑑別を要した膠芽腫の 1 例. *No Shinkei Geka* **29**: 433–438, 2001.
 - 13) 伊藤智雄: 病理組織診断における免疫染色. *顕微鏡* **48**: 33–38, 2013.
 - 14) Krouwer HG, Prados MD: Infiltrative astrocytomas of the thalamus. *J Neurosurg* **82**: 548–557, 1995.
 - 15) Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ Jr, Mehta MP: Validation and simplification of the radiation therapy oncology group (RTOG) recursive partitioning analysis classification for glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **81**: 623–630, 2011.
 - 16) Lun M, Lok E, Gautam S, Wu E, Wong ET: The natural history of extracranial metastasis from glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* **105**: 261–273, 2011.
 - 17) Pasquier B, Pasquier D, N'Golet A, Panh MH, Couderc P: Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas: clinicopathological study of two cases and review of literature. *Cancer* **45**: 112–125, 1980.
 - 18) Piccirilli M, Brunetto GM, Rocchi G, Giangaspero F, Salvati M: Extra central nervous system metastases from cerebral glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinicopathological remarks on our series of seven cases and critical review of the literature. *Tumori* **94**: 40–51, 2008.
 - 19) Robert M, Wastie M: Glioblastoma multiforme: a rare manifestation of extensive liver and bone metastases. *Bio-med Imaging Interv J* **4**: e3, 2008.
 - 20) Smith DR, Hardman JM, Earle KM: Metastasizing neuroectodermal tumors of the central nervous system. *J Neurosurg* **31**: 50–58, 1969.
 - 21) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Groups: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352**: 987–996, 2005.
 - 22) Wen PY, Kesari S: Malignant gliomas in adults. *N Engl J Med* **359**: 492–507, 2008.
 - 23) Yasuhara T, Tamiya T, Meguro T, Ichikawa T, Sato Y, Date I, Nakashima H, Ohmoto T: Glioblastoma with metastasis to the spleen—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **43**: 452–456, 2003.

要 旨

胸膜に血行性転移をきたした膠芽腫の 1 例

田崎 貴之 奥田 武司 岡本 邦男 吉岡 宏真 藤田 貢
泉本 修一 中川 和彦 加藤 天美

62 歳, 男性. 右側頭葉膠芽腫にて開頭腫瘍摘出術施行. 肉眼的全摘出後にテモゾロミドを併用した放射線化学療法を追加した. 以後はテモゾロミド単独の維持化学療法を行った. 術後 17 カ月で摘出腔内側に再発を認め, その後, 大量胸水にて緊急入院となった. 胸部 CT にて胸膜に多発する腫瘤を認め, 生検による病理診断の結果, 膠芽腫の胸膜への血行性転移と判明した.

脳外誌 24: 192–197, 2015

膠芽腫の頭蓋外遠隔転移とその機序

九州大学脳神経外科 吉本幸司

膠芽腫の血行性頭蓋外遠隔転移はきわめてまれであるが、これまでも本症例のように肺・胸膜への転移や骨、肝臓への血行性転移が報告されている。本症例では海綿静脈洞壁や血管内への直接的な腫瘍浸潤は確認できておらず推測の域を脱していない点の問題であるが、腫瘍細胞の静脈洞浸潤が疑われる症例では頭蓋外転移の可能性を念頭に治療経過をみる必要がある。しかし、解剖学的に同様の局在を示す膠芽腫の中で血行遠隔転移を引き起こす症例はまれであることから、転移巣形成には宿主である患者側の要因や腫瘍の生物学的性質が関与していると考えられる。また本論文でも述べられているように、

外科手術介入がない症例でも頭蓋外転移の報告があることから、発症早期から血行性転移が存在している可能性もあり、血行性転移の機序については十分解明されていない。

近年乳癌などでは転移病巣形成における血中循環腫瘍細胞の役割が注目されているが、初発膠芽腫患者の末梢血中にもすでに血中循環腫瘍細胞が存在することが最近報告されている。膠芽腫患者の血中循環腫瘍細胞の生物学的、臨床意義については解明されていないが、遠隔転移の機序に関与している可能性も考えられ、今後の研究成果が期待される。