舌下神経管近傍に発生した solitary fibrous tumor の 1 例

土持 諒輔¹⁾, 井上 琢哉¹⁾, 下釜 達朗²⁾, 金城 満²⁾, 鈴木 聡¹⁾

1) 製鉄記念八幡病院脳神経外科, 2) 同 病理診断科

Solitary Fibrous Tumor originating within the Hypoglossal Canal

Ryosuke Tsuchimochi, M.D.¹⁾, Takuya Inoue, M.D., Ph.D.¹⁾, Tatsuro Shimokama, M.D., Ph.D.²⁾, Mitsuru Kinjo, M.D., Ph.D.²⁾, and Satoshi Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Steel Memorial Yawata Hospital, 2) Department of Pathology, Steel Memorial Yawata Hospital

We report a case of a solitary fibrous tumor (SFT) originating within the hypoglossal canal in a 55-year-old woman, who presented with right hypoglossal nerve palsy. Contrast-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed an enhanced mass on the right side of the premedullary space occupying the right hypoglossal canal, resulting in expansion of the canal and brainstem compression. Schwannoma or meningioma was suspected at first, and we performed resection of the tumor through right suboccipital craniotomy. Histopathological examination demonstrated spindle-shaped tumor cells proliferating among collagen bundles. Tumor cells showed positive reaction for anti-CD34 and nuclear expression of anti-STAT6 with immunohistochemical staining. Based on these findings, the lesion was diagnosed as an SFT. An SFT is an uncommon neoplasm typically arising in the pleural cavity; however, some cases have been reported within the central nervous system. Therefore, an SFT should be considered among the differential diagnoses for central nervous system tumors.

(Received May 9, 2014; accepted December 11, 2014)

Key words : solitary fibrous tumor, hypoglossal canal, STAT6

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 24 : 335-340, 2015

はじめに

Solitary fibrous tumor (SFT) は多くは胸膜に発生する間葉系腫瘍だが、中枢神経系に発生する例も報告されている¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。病理学的には紡錘形の腫瘍細胞が増殖した膠原線維間に一定の配列パターンをとらずに増殖することを特徴としており¹⁾、免疫組織学的には CD34, CD99, bcl-2 (B-cell lymphoma 2), vimentin で陽性となる。近年、SFT において転写活性因子である STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) が核内で発現していることが診断に有用であることが指摘されている⁶⁾¹³⁾。

今回われわれは舌下神経管近傍に発生した腫瘍で、当

初は神経鞘腫や髄膜腫を疑い腫瘍切除術を行ったが、その病理学的診断が SFT であった症例を経験したので報告する。

症例提示

患 者 : 55 歳, 女性。

主 訴 : 舌が右に引きつる。舌の右側をよく噛む。

現病歴 : 当科受診 9 カ月前より舌が右に引きつるようになり、舌の右側を頻回に噛むようになった。近医にて右舌下神経麻痺を指摘され、当科を受診した。

既往歴、家族歴、生活歴 : 特記事項なし。

神経学的所見 : 意識清明。舌右側の萎縮があり、挺舌

連絡先 : 土持諒輔, 〒805-8508 北九州市八幡東区春の町 1-1-1 製鉄記念八幡病院脳神経外科

Address reprint requests to : Ryosuke Tsuchimochi, M.D., Department of Neurosurgery, Steel Memorial Yawata Hospital, 1-1-1 Haru-nomachi, Yahatahigashi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka 805-8508, Japan

Fig. 1 A : Preoperative CT scan image with bone window reveals a mass in the premedullary space occupying the right hypoglossal canal, and the canal is obviously widened. There is no apparent calcification or hyperostosis.
 B : Preoperative magnetic resonance (MR) image. The MR images reveal a well-circumscribed, extra-axial mass in the premedullary space. The T1 signal intensity is homogeneously hypointense relative to the gray matter. T2-weighted image shows 2 different signal intensity portions of the mass : a hyposignal intensity and a hypersignal intensity relative to the gray matter. Gadolinium-enhanced T1-weighted MR images show heterogeneous enhancement of the mass. The mass is located in the premedullary space occupying the right hypoglossal canal, compressing the medulla oblongata.
 C : The lateral view of a selective right vertebral angiogram shows the tumor stain in delayed arterial phase.

時右へ偏倚していた。構語障害はなく、カーテン徴候も陰性であった。胸鎖乳突筋、僧帽筋の筋力低下を認めなかった。その他脳神経、運動・感覚などに異常所見を認めなかった。

検査所見：造影 CT（骨条件画像）：延髄の右腹側に 20 mm 大の実質外増強腫瘤を認めた。腫瘤は右舌下神経管内に進展しており、右舌下神経管は 7 mm と著明に拡大していた。石灰化や過骨像は認めなかった（Fig. 1A）。

MRI：腫瘤は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像では低～高信号に不均質に描出され、ガドリニウム造影ではやや不均一に増強されていた。右舌下神経は腫瘤に巻き

込まれており同定できなかったが、IX、X、XI脳神経は腫瘤に接していなかった。腫瘤により延髄は左背側に圧排されていた（Fig. 1B）。

脳血管造影検査：右椎骨動脈造影動脈相後期において腫瘍濃染像を認めた（Fig. 1C）。

評価／計画：右舌下神経管近傍に位置し、舌下神経を巻き込んだ腫瘍性病変であり、術前診断は舌下神経管内に進展した大孔前縁髄膜腫、非典型的ではあるが、舌下神経鞘腫も否定できないと考えた。頭蓋内に突出した部位は脳幹を圧排していたため、まず同部位を摘出し除圧する目的で右後頭下開頭腫瘍切除術を施行した。

Fig. 2 Intraoperative view

The surface of the tumor is smooth, and its inside is consisted of elastic granular tissue (A). The tumor was widely attached to the dura mater around the right hypoglossal canal (B).
C: cerebellum, M: medulla, T: tumor, XI: accessory nerve

手術所見 (Fig. 2) : 腫瘍は舌下神経管付近の硬膜に広く付着していた。肉眼的には表面平滑で淡紅色であり、弾性硬であった。内部は顆粒状であり、主に CUSA (cavitron ultrasonic surgical aspirator) を用いて破碎吸引を行った。右舌下神経は腫瘍に巻き込まれており、同定できなかった。IX, X, XI脳神経はすべて腫瘍から離れて走行していた。舌下神経管内に進展した腫瘍と硬膜面の一部の腫瘍を残し、頭蓋内に突出した部位はすべて摘出した。

病理所見 : ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色では類円形～紡錘形の腫瘍細胞が増殖した膠原線維間に増殖していた (Fig. 3A)。免疫染色では限局的ではあるが CD34 陽性であった (Fig. 3B)。また、抗 STAT6 抗体 (1:1,000; sc-621; Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA) も陽性であった (Fig. 3C)。そのほか、S100, EMA は陰性、bcl-2, CD99 は陽性を示していた (Fig. 3D-G)。Ki-67 index は 2.4% であった。

診断 : Solitary fibrous tumor of the central nervous system

術後経過 : 術後右顔面の触覚低下、嚥下障害、左半身の温痛覚低下が出現し、頭部 MRI 拡散強調画像にて延髄右外側に小さな高信号域を認めた。同部位の脑梗塞あるいは手術操作に伴う脳挫傷により Wallenberg 症候群を呈しているものと思われたが、エダラボン投与、リハビリを行ったところ症状は徐々に改善していった。その他の経過に問題なく、術後 13 日目自宅へ独歩退院となった。術後 9 カ月後の MRI 画像では、右舌下神経管内およびその周辺に残存している腫瘍は術直後のものと比較してやや増大傾向であった (Fig. 4A, B)。術後 10 カ月

目に残存腫瘍 2.37 ml に対し辺縁線量 14 Gy/最大線量 28.4 Gy (50% isodose) でガンマナイフ治療を行った。照射後 6 カ月の時点での MRI では、腫瘍の縮小効果がみられており、今後も経過観察を継続していく方針である。

考 察

SFT は胸膜に発生する腫瘍として 1931 年に Klemperer と Coleman によって初めて報告された⁸⁾。その後、さまざまな部位での報告がなされてきたが、中枢神経系にも発生することが 1996 年 Carneiro ら⁵⁾により報告された。Bisceglia ら³⁾によれば、中枢神経系に発生した SFT は 1996 年に初めて報告があつてから 2011 年 7 月までの間に 220 例の報告があり、30 歳以上の成人に多く (90%)、性差はほとんどない。また、約 77% が頭蓋内、23% が脊髄に発生する。

本症例のように舌下神経管近傍に発生した SFT はこれまでに 1 例の報告があるのみであり²⁾、発生部位としてはまれである。本症例では、当初は画像から神経鞘腫や髄膜腫を疑っていた。頭蓋内の SFT の画像診断においては MRIT2 強調画像において低信号と高信号が混在している所見やガドリニウム造影 MRI において不均一な増強効果が認められるとされているが¹⁶⁾、特異的とはいえない。ほかの頭蓋内病変と臨床的な鑑別が困難であることから、SFT の診断は病理学的所見に依るところが大きいのが現状である。先行する報告では多くの症例において術前診断で髄膜腫と診断されており³⁾、小脳橋角部に発生した例では本症例のように神経鞘腫と診断されて

Fig. 3 A : (×400) Histologically, on hematoxylin and eosin (H & E) stained sections, the specimens are composed of a proliferation of oval to spindle-shaped tumor cells, associated with the proliferation of collagen bundles.
 B : (×400) The tumor focally shows positive reaction to CD34.
 C : (×1,000) The tumor cells show nuclear expression of STAT6.
 D-G : (×400) The tumor cells were negative for S100 (D), EMA (E), and positive for bcl-2 (F), CD99 (G).

いた症例もあった¹⁵⁾。

SFT は、病理学的には紡錘形の腫瘍細胞が増殖した膠原線維間に、一定の配列パターンをとらずに増殖することを特徴としている¹⁾。免疫組織学的には CD34 で陽性を示すことが特に診断に有用であるとされてきた。

近年、SFT において転写抑制因子 NAB2 [NGFI-A (nerve growth factor inducible A) binding protein 2] と転写活性因子 STAT6 の遺伝子癒合 (NAB2-STAT6 癒合) が同定された¹²⁾。NAB2 は本来 EGR (early growth response factor, 初期増殖応答因子) により誘導され、ネガティブフィードバックとして働き EGR の転写活性を抑制する。しかし、NAB2-STAT6 癒合では NAB2 の EGR 結合ドメインが STAT6 の転写活性ドメインに癒合

しており、この結果 EGR 標的遺伝子の発現を活性化し、細胞増殖が引き起こされると考えられている¹²⁾。

さらに、NAB2-STAT6 癒合をもつ細胞では核内で STAT6 の強い発現がみられることが報告された¹³⁾。同報告および Doyle らの報告⁶⁾では SFT とほかの腫瘍で抗 STAT6 抗体を用いた免疫染色を行い比較検討している。これらの報告によれば、核内の STAT6 の発現は SFT のほぼ全例かつきわめて特異的にみられており、抗 STAT6 抗体による免疫染色はほかの間葉系腫瘍や髄膜腫などとの鑑別が困難な場合に特に有用であると考えられる。本症例においても、核内の STAT6 発現が認められ、SFT の診断を裏付けるものとなった。

近年 SFT は hemangiopericytoma (HPC) と近縁の腫瘍

Fig. 4 A : Postoperative MR image.
B : MR image before gamma knife treatment (at 9 months after the operation).
C : MR image at 6 months after the gamma knife treatment.

と考えられており、特に骨軟部腫瘍 WHO 分類 2013 においては、HPC の名称は完全になくなっている⁷⁾。しかし、脳腫瘍 WHO 分類 2007 ではこれらは独立した腫瘍型と見なされている⁹⁾。Bouvier ら⁴⁾は 89 例の頭蓋内 SFT, HPC を病理学的に再検討し、これらの腫瘍を同一の腫瘍としたうえで、その細胞密度、核分裂像の割合、壊死巣の有無による新たな分類法を提唱している。上述の STAT6 の報告においても、STAT6 の核内の発現は SFT だけでなくほとんどの HPC にもみられていることから、2 つの腫瘍が近縁の腫瘍であることが示唆されている¹³⁾。

治療では外科的手術による完全摘出が望ましいとされているが、残存腫瘍や再発に対してはガンマナイフ照射の有効性が指摘されている¹¹⁾。本症例においては左舌下神経管内およびその周辺の腫瘍は摘出できず、残存腫瘍に対して術後 10 カ月目にガンマナイフ照射を行った。照射後 6 カ月の時点での MRI では腫瘍の縮小効果を認めているが、今後も慎重に経過観察を行っていく必要があると考える。

結 語

舌下神経管近傍に発生した SFT の症例を経験した。近年報告されている核内の STAT6 の発現が診断の確定に有用であった。頭蓋内の SFT は画像的特徴に乏しく、中枢神経系に発生し得る腫瘍として鑑別に挙げておくことが必要と考えられた。

文 献

- 1) 安倍雅人: Solitary fibrous tumor. 日本脳腫瘍病理学会, 河本圭司, 吉田純, 中里洋一編: 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.125

- 2) Badion ML, Lim CC, Teo J, Ong PL, Hui F: Solitary fibrous tumor of the hypoglossal nerve. *AJNR* 24: 343-345, 2003.
- 3) Bisceglia M, Galliani C, Giannatempo G, Lauriola W, Bianco M, D'angelo V, Pizzolitto S, Vita G, Pasquinelli G, Magro G, Dor DB: Solitary fibrous tumor of the central nervous system: a 15-year literature survey of 220 cases (August 1996-July 2011). *Adv Anat Pathol* 18: 356-392, 2011.
- 4) Bouvier C, Métellus P, de Paula AM, Vasiljevic A, Jouvett A, Mokhtari K, Varlet P, Dufour H, Figarella-Branger D: Solitary fibrous tumors and hemangiopericytomas of the meninges: overlapping pathological features and common prognostic factors suggest the same spectrum of tumors. *Brain Pathol* 22: 511-521, 2012.
- 5) Carneiro SS, Scheithauer BW, Nascimento Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol* 106: 217-224, 1996.
- 6) Doyle LA, Vivero M, Fletcher CD, Mertens F, Hornick JL: Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 27: 390-395, 2013.
- 7) Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (eds): *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth edition.* Lyon, IARC press, 2013.
- 8) Klemperer P, Coleman BR: Primary neoplasms of the pleura. A report of the five cases. *Arch Pathol* 11: 385-412, 1931.
- 9) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.* Fourth Edition. Lyon, IARC press, 2007.
- 10) Metellus P, Bouvier C, Guyotat J, Fuentes S, Jouvett A, Vasiljevic A, Giorgi R, Dufour H, Grisoli F, Figarella-Branger D: Solitary fibrous tumors of the central nervous system: clinicopathological and therapeutic considerations of 18 cases. *Neurosurgery* 60: 715-722, 2007.
- 11) Reames DL, Mohila CA, Sheehan JP: Treatment of intracranial solitary fibrous tumors with gamma knife radiosurgery: report of two cases and review of literature. *Neurosurgery* 69: 1023-1028, 2011.
- 12) Robinson DR, Wu YM, Kalyana-Sundaram S, Cao X, Loni-

- gro RJ, Sung YS, Chen CL, Zhang L, Wang R, Su F, Iyer MK, Roychowdhury S, Siddiqui J, Pienta KJ, Kunju LP, Talpaz M, Mosquera JM, Singer S, Schuetze SM, Antonescu CR, Chinnaiyan AM: Identification of recurrent NAB2-STAT6 gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 45: 180-185, 2013.
- 13) Schweizer L, Koelsche C, Sahm F, Piro RM, Capper D, Reuss DE, Pusch S, Habel A, Meyer J, Göck T, Jones DT, Mawrin C, Schittenhelm J, Becker A, Heim S, Simon M, Herold-Mende C, Mechttersheimer G, Paulus W, König R, Wiestler OD, Pfister SM, von Deimling A: Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the NAB2-STAT6 fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 125: 651-658, 2013.
- 14) Tihan T, Viglione M, Rosenblum MK, Olivi A, Burger PC: Solitary fibrous tumors in the central nervous system: A clinicopathologic review of 18 cases and comparison to meningeal hemangiopericytomas. *Arch Pathol Lab Med* 127: 432-439, 2003.
- 15) Waldron JS, Tihan T, Parsa AT: Solitary fibrous tumor arising from Cranial Nerve VI in the prepontine cistern: case report and review of a tumor subpopulation mimicking schwannoma. *Neurosurgery* 59: 939-940, 2006.
- 16) Weon YC, Kim EY, Kim HJ, Byun HS, Park K, Kim JH: Intracranial solitary fibrous tumors: imaging findings in 6 consecutive patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1466-1469, 2007.

要 旨

舌下神経管近傍に発生した solitary fibrous tumor の一例

土持 諒輔 井上 琢哉 下釜 達朗 金城 満 鈴木 聡

舌下神経管近傍に発生した腫瘍で、当初神経鞘腫や髄膜腫を疑い腫瘍切除術を行ったが、その病理学的診断が solitary fibrous tumor (SFT) であった症例を経験したので報告する。

症例は 55 歳、女性。2012 年 7 月ごろより舌が右に引きつるようになり、よく嘔むようになった。近医にて右舌下神経麻痺を指摘され、当科紹介となった。頭部 MRI で延髄右腹側から右舌下神経管内に進展する最大径 20 mm 大の腫瘤を認めた。右舌下神経管は拡大し、延髄は腫瘤により左背側へ圧排されていた。舌下神経鞘腫や大孔前縁髄膜腫を疑い、右外側後頭下開頭腫瘍切除術を施行した。摘出病変の永久病理標本では類円形～紡錘形の腫瘍細胞が増生した膠原線維間に増殖しており、免疫染色で抗 CD34 および抗 STAT6 抗体による免疫染色が陽性であったことから SFT と診断した。

SFT は多くは胸膜に発生する腫瘍であるが、中枢神経系に発生した例も報告されている。これらには特徴的な画像所見がなく、中枢神経系に発生し得る腫瘍として鑑別に挙げておくことが必要と考えられた。

脳外誌 24: 335-340, 2015

舌下神経管内に進展した大孔部 solitary fibrous tumor

慶應義塾大学脳神経外科 吉田一成

大孔部硬膜に付着し舌下神経管内に進展した、付着部が狭く、均一に造影される腫瘍の報告である。術前画像診断としては付着部は狭いものの、meningioma として矛盾のない所見である。髄膜に発生する腫瘍として、hemangiopericytoma (HPC) や solitary fibrous tumor (SFT) が鑑別に挙げられるが、これらの術前画像による鑑別は通常容易ではない。HPC, SFT は、CD34, STAT6 の発現など、組織学的に共通点の多い腫瘍であるが、中枢神経系の腫瘍分類においては、予後が異なること、術所見に若干の違いがあるように思えることから区別されてき

た。しかしながら筆者らが述べるように、HPC と SFT は同じ系統の腫瘍であることはほぼ間違いなく、骨軟部腫瘍分類のように今後は HPC の組織診断名が使われなくなり、ほかの分類が提唱される可能性はある。手術戦略については、meningioma, HPC, SFT で大きな違いはないが、特に HPC では、腫瘍内の拡張した血管は壁が非常に薄く、易出血性で止血困難であることが多いなどの特徴があることから、手術に臨む心構えが異なるように思える。髄膜腫瘍の鑑別には、HPC, SFT は常に挙げるべきであろう。