症例報告

頭蓋内転移をきたし、開頭手術とガンマナイフを組み合わせで治療した明細胞性髄膜腫の1例

佐々木 貴夫¹⁾, 浅野 研一郎¹⁾, 角田 聖英¹⁾, 片山 耕輔¹⁾, 大熊 洋揮¹⁾, 黒瀬 顕²⁾

1) 弘前大学大学院医学研究科脳神経外科学講座, 2) 同 病理診断学講座

A Case of Clear Cell Meningioma presenting with Intracranial Metastasis treated Operatively and by Gamma Knife Radiosurgery

Takao Sasaki, M.D.¹⁾, Kenichiro Asano, M.D., Ph.D.¹⁾, Kiyohide Kakuta, M.D., Ph.D.¹⁾, Kosuke Katayama, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroki Okuma, M.D., Ph.D.¹⁾, and Akira Kurose, M.D., Ph.D.²⁾

1) Department of Neurosurgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 2) Department of Anatomic Pathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Clear cell meningioma (CCM) is a rare type of meningioma. We report a case of CCM presenting with intracranial metastasis treated operatively and by gamma knife radiosurgery.

A 65-year-old man was referred to our department with a right falx meningioma. The first operation was done and the tumor was completely removed. Postoperatively, 60 Gy extended focal radiation was performed. Sixteen months after the first operation, MRI revealed recurrence of the tumors. Gamma knife radiosurgery for the three lesions was performed twice, but two of the lesions were uncontrolled. We performed a second operation for the two uncontrolled lesions. After the second operation, those two lesions were brought under control without recurrence.

The evidence regarding gamma knife radiosurgery for the treatment of CCM is insufficient. CCM could be controlled if the tumor has a smaller volume or a higher dose of radiotherapy is given. However, more cases need to be studied in the future.

(Received February 7, 2020 ; accepted May 12, 2020)

Key words : clear cell meningioma, gamma knife radiosurgery, intracranial metastasis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 718-725, 2020

緒言

Clear cell meningioma (CCM) WHO grade II は髄膜腫全体の約 0.2% であり, まれな疾患である⁸⁾. 治療は全摘出を基本とするが, 亜全摘の場合は放射線治療が行われることがある⁷⁾. 今回, 治療全摘後に頭蓋内転移をきたし, ガンマナイフと開頭手術を組み合わせで治療した CCM の 1 例を経験した. 文献的考察を加え報告する.

症例

患者: 65 歳, 男性

主訴: 左下肢脱力

既往歴・家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 1 週間前からの左下肢脱力を主訴に近医受診したところ, 頭部 MRI で右前頭葉脳腫瘍を指摘され当科紹介となった.

連絡先: 佐々木貴夫, 〒036-8562 弘前市在府町 5 弘前大学大学院医学研究科脳神経外科学講座

Address reprint requests to: Takao Sasaki, M.D., Department of Neurosurgery, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki-shi, Aomori 036-8562, Japan

Fig. 1 T1-weighted imaging with contrast medium showed good enhancement and the unclear dural tail sign.

A : Axial view.
B : Sagittal view.
C : Coronal view.

Fig. 2 Rt. internal carotid artery angiography

A : The tumor was mainly fed from the rt. callosomarginal artery and showed abnormal intramedullary early venous filling (arrow).
B : Early venous filling was found in the later arterial phase (arrows).
C : The tumor stain continued in the late venous phase.

初診時現症：左上肢はバレー徴候陽性であり，左下肢はManual Muscle Testing(MMT)4/5であった．Hasegawa Dementia Scale-Revisedは29点であった．Performance Statusは0でKarnofsky Performance Statusは90%であった．

神経放射線学的所見：頭部単純CTで石灰化像を認めず，造影頭部CTで著明な造影効果を有し，最大径は53 mmであった．頭部MRIのT1強調像で低～等信号腫瘍であり，T2強調像は等～高信号腫瘍で，右大脳半球全体に及ぶ広範な浮腫所見を認め，T1-ガドリニウム (Gd) 造影像ではほぼ均一な造影効果を有する腫瘍であったが，dural tail sign ははっきりしなかった (Fig. 1)．脳血管撮影では右脳梁辺縁動脈を main feeder とし，動脈相早期か

ら静脈相後期まで続く強い腫瘍濃染像を認め，early venous filling を伴っていた (Fig. 2)．

1回目摘出術：右に大きい両側前頭開頭を行った．腫瘍直上の上前頭回表面に赤い色調変化を認めた．脳血管撮影所見のごとく，early venous filling が見られた．大脳縦裂を分けると，灰白色で易出血性で大脳鎌に強く癒着する extra axial mass を認めた．5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は陽性であった．術中迅速病理診断は meningioma であり，mitosis は認められなかった．腫瘍内部に encase された右前大脳動脈に注意しながら内減圧し，右前大脳動脈は剥離温存した．大脳鎌を超えて対側に張り出した腫瘍を大脳鎌ごと切開し摘出，肉眼的全摘を得た (Simpson grade I) (Fig. 3)．

Fig. 3 Intraoperative findings of the first operation

- A : Early venous filling observed in the cortical surface (arrow).
B : The tumor margin was clear in some parts.

Fig. 4 Histopathological findings of the first operation

- A : The tumor border was irregular and isolated brain tissue remained (H & E × 40).
B : The whole formation (arrow) (H & E × 100).
C : High magnification showed cells with clear cytoplasm (H & E × 200).
D : The MIB-1 labeling index was approximately 10% (MIB-1 × 100).

病理学的所見：周辺境界は明瞭であるが、一部脳組織への浸潤を認めた。弱拡大で腫瘍細胞がシート状に増生している所見を認め、epithelialな部位もあるが、基本的にはpatternless patternであった。強拡大で髄膜腫に特徴

的な whorl formation を認めた。腫瘍細胞は明るい胞体を有しており、分裂細胞もみられ CCM WHO grade II と診断した。MIB-1 陽性率は約 10% であった (**Fig. 4**)。

術後経過：術後左上下肢麻痺はすみやかに改善した。

Fig. 5 MRI just after the first operation (A-C). Recurrence 16 months after the first operation (D-F). Uncontrolled tumor 23 months after the first operation (G-I).

- A : No tentorial and parasagittal lesions.
- B : No falx lesion.
- C : The tumor was grossly totally removed.
- D : Rt. tentorial and parasagittal lesions.
- E : Falx lesion (arrow).
- F : No local recurrence.
- G : Rt. tentorial and rt. parasagittal lesions continued to enlarge.
- H : Falx lesion was stable (arrow).
- I : No local recurrence.

MRI では全摘出が確認され、右脳梁辺縁動脈は温存されていた (**Fig. 5A-C**)。前記病理診断となり、術後拡大局所放射線照射 (60 Gy/30 分割) を施行した。1 回目摘出術の 16 カ月後に左同名半盲の症状とともに右テント上部 (最長径 21.2 mm, 体積 3.76 ml)・右傍矢状洞部 (最大径 22.7 mm, 体積 3.76 ml)・大脳鎌 (最長径 5.6 mm, 体積 0.53 ml) に再発所見を認めたため (**Fig. 5D-F**)、3 病変に対しガンマナイフ照射を施行 (それぞれ 50% 辺縁線量 17 Gy, 17 Gy, 18 Gy) した。1 回目摘出術の 18 カ月後も右テント上部・右傍矢状洞部病変は拡大傾向が続き 2 回目ガンマナイフ照射 (それぞれ 50% 辺縁線量 18

Gy) を施行した。しかし、その後も両病変の増大傾向が続くため (**Fig. 5G-I**)、第 1 回目摘出術の 23 カ月後に 2 回目の摘出術を行った。

2 回目摘出術：右側頭後頭開頭を行った。右テント上部病変は subtemporal approach で腫瘍表面に到達した。腫瘍の表面はやや褐色を呈しており、硬くなっていた。内減圧を加えたところ、一部嚢胞状になった部分が認められた。小脳テントには強く癒着しており、テント付着部は凝固した。脳表との境界は不明瞭であったため、一部脳表が入るように一塊として摘出した。右傍矢状洞病変は明らかに脳内へ浸潤していたため、一部 lobectomy を

Fig. 6 Histopathological findings of the second operation derived from the tentorial recurrent lesion

- A :** Massive coagulation necrosis was found (H & E $\times 100$).
- B :** High magnification showed cells that are the same as in the previous tumor (H & E $\times 100$).
- C :** The MIB-1 labeling index was less than 2% (MIB-1 $\times 100$).

行い一塊として摘出した。

病理学的所見：右テント上部病変の標本では広範な凝固壊死を認め、ガンマナイフの影響が顕著であったが、基本的にCCMの構造は保存されていた。周辺脳との境界は不明瞭になっており、くも膜の遺残はみられなかった。ヘモジデリン沈着も認めた。MIB-I陽性率は2%未満であった。一方も同様の病変であった (Fig. 6)。

術後経過：第2回摘出術後にそれぞれの硬膜付着部にガンマナイフ照射を行った。最終ガンマナイフ施行後6カ月の時点で明らかな再発を認めていない。

考 察

CCMはWHO grade IIであり、髄膜腫全体の約0.2%を占め、まれである⁸⁾。Liら⁷⁾は男女比は36対64であり、診断時の平均年齢は29歳と報告している。病理所見は、グリコゲンを多く含む明るい細胞質を有する円形～多角形細胞の無構造またはシート状構造を呈し、血管周囲や間質に塊状の膠原線維を有する¹¹⁾。

画像所見としては、T1強調像で低信号を示し、Gd造影で強く均一に増強され、T2強調像で等～高信号を呈することが多いとされる²⁾。また本症例では脳血管撮影でearly venous fillingおよび術中所見でred veinを認め

た。Early venous fillingは悪性腫瘍を示唆するとされるが、low gradeの星細胞腫や髄膜腫に認めることがある⁹⁾。髄膜腫の15%にearly venous fillingを認め、1979年の旧WHO分類における‘hemangioblastic meningioma’に多いとされるが⁹⁾、CCMにおいて言及した報告はない。

Parkら¹⁰⁾によると頭蓋内髄膜腫の髄液播種はかなりまれであり、その頻度を0.9%としている。髄膜腫は常に髄液にさらされているが、髄液播種の頻度が低い理由がよくわかっていない。髄液播種の契機として外科手術が考えられるが、非手術例での報告もある¹²⁾。本症例の再発形式について、開頭手術で脳表への浸潤と硬膜への強い癒着がみられたことや、くも膜の遺残がなかったことから、脳内発生なのか硬膜発生なのか断定はできない。しかし、初発病変と再発病変の病理所見が同様であったことから、髄腔内を播種し再発したことが濃厚と考える。

CCMの再発率は61%であり⁷⁾、全摘出、亜全摘出後の再発率はそれぞれ43.6%、84.6%である²⁾。治療は全摘出が第一選択である。亜全摘にとどまった場合、放射線治療が行われることがある⁷⁾。WHO grade IIの髄膜腫において亜全摘出後の放射線治療は有益であると一般的にコンセンサスが得られている¹³⁾。Sunら¹⁶⁾によると亜全摘のみの5年・10年無増悪生存率はそれぞれ30%・20%で、亜全摘に加え術後放射線治療を併用した例では、5

Table 1 Clinical characteristics of previously reported cases of clear cell meningioma treated with gamma knife surgery

Case No.		Author	Age (y) / Sex	Location	1st treatment	Recurrence	Follow-up	Size/Dose
1	1995	Zoludemir S, et al. ¹⁷⁾	34/F	Hypoglossal canal	GTR	GKS	7 years/alive	16 Gy
2	2004	Ide M, et al. ⁴⁾	24/F	Anterior interhemispheric	STR+GKS	2nd OP	17 years/alive	(1) 2.5 cm/16 Gy
3	2005	Ahn ES, et al. ¹⁾	7/F	Rt. cerebellopontine	STR+GKS (1)	GKS (2)		(2) 9 mm/14 Gy
4	2011	Chen H, et al. ²⁾	39/M	Rt. petroclival	GKS	2nd OP 3rd OP 4th OP		
5	2016	Li P, et al. ⁷⁾	13/F	Rt. petrous apex-parasellar region	STR	2nd OP 3rd OP+GKS	8 years/alive	
6			15/M	Lt. frontal parietal lobe	GTR	2nd OP+GKS 3rd OP+RT+CH	4 years/dead	
7			22/F	Parafalx	STR+GKS	2nd OP	4 years/dead	
8			27/M	Lt. middle-posterior cranial fossa	STR+GKS	None	2 years/alive	
9			19/M	Lt. jugular foramen	STR	2nd OP+GKS	5 years/alive	
10			77/M	Lt. parietal lobe	STR+GKS	None	8 months/alive	
11			40/M	Cerebellum	STR+GKS	2nd OP+RT	3 years/alive	
12	2020	Present case	65/M	Rt. frontal lobe	GTR+RT	2nd OP+GKS	3 years/alive	① 21 mm/17 Gy ② 23 mm/17 Gy ③ 6 mm/18 Gy

STR : subtotal resection, GTR : gross total resection, GKS : gamma knife surgery, RT : radiation therapy, OP : operation, CH : chemotherapy

年・10年無増悪生存率はそれぞれ65%・45%である。全摘出後の後療法はいまだ議論の多いところであるが¹³⁾、Sunら¹⁵⁾によると全摘出のみの症例の5年・10年無増悪生存率はそれぞれ86%・68%で、全摘出+放射線治療の症例の5年・10年無増悪生存率はそれぞれ100%・78%である。本症例ではCCMの病理像に加え、前大脳動脈や大脳鎌に腫瘍細胞が残存していることが考えられたため、初回手術後に拡大局所照射60 Gyを行った。その後播種性の再発を認めたものの、Liら⁷⁾も全摘出に加え術後放射線治療を行ったにもかかわらず再発を認めた例を2例報告している。

良性髄膜腫に対しては辺縁線量12~16 Gyで良好な局所制御を得られている¹⁴⁾。ただ、CCMへのガンマナイフの効果は不明確で、最適な線量に関しても不明確である³⁾。Horiら³⁾は辺縁線量16 GyはCCMの局所制御に十分でないことを示唆している。Ahnら¹⁾の報告では2 mm大の術後残存CCMに対して辺縁線量16 Gyを施行し局所制御が得られ、再発病変の9 mm大のCCMでも辺縁線量14 Gyで局所制御が得られている。本症例では大脳鎌病変(最大径5.6 mm, 体積0.53 ml)へ辺縁線量18 Gyを処方し良好な局所コントロールを得られたが、右テント部病変(最大径21.2 mm, 体積3.76 ml)や右傍矢状洞病変(最大径22.7 mm, 体積3.76 ml)は辺縁線量17 Gyを処方したが腫瘍の増大が続いた。2回目手術の標本は大部分が凝固壊死であったことから、ガンマナイフの一定の効果があつたものの、腫瘍サイズが2 mmを超えるものは辺縁線量17 Gyでは不十分であった。

CCMの治療においてガンマナイフ治療が行われた症例(自験例を含めて12例)をTable 1に示す。これらのうち、腫瘍サイズと線量について記載のあつたものは2病変のみであった。本症例の3病変を合わせても腫瘍サイズと線量と局所制御の関係は、症例数の少なさもあり明らかな関係性を読み取ることはできないが、CCMをガンマナイフ治療で制御するには腫瘍最長径約10 mm以下で線量は14 Gy以上は必要と考える。しかし、CCMにおける腫瘍サイズとガンマナイフの最適線量を検討するにはさらなる症例が必要である。

結 語

頭蓋内転移をきたし、ガンマナイフと開頭手術を組み合わせ治療したCCMの1例を報告した。CCMの手術症例や放射線による効果を論じた報告は少なく、さらなる症例報告が待たれる。

著者のうち佐々木貴夫、黒瀬 顕は、自己申告によるCOI報告書を日本脳神経外科コンgres事務局に提出しています。その他の著者全員は、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。いずれも本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Ahn ES, Chin LS, Gyure KA, Hudes RS, Ragheb J, DiPatri AJ Jr : Long-term control after resection and gamma knife surgery of an intracranial clear cell meningioma : case report. *J Neurosurg* **102** (3 Suppl) : 303-306, 2005.
- 2) Chen H, Li X, Chen Y, Wu J, Dou Y, Wang Y, Xu J, Zhong P, Jiang C, Wang X : Intracranial clear cell meningioma : a clinicopathologic study of 15 cases. *Acta Neurochir (Wien)* **153** : 1769-1780, 2011.
- 3) Hori S, Hayashi N, Ishizawa S, Hayashi S, Sato H, Nagao S, Akioka N, Nagai S, Nishikata M, Endo S : Clear cell meningioma with histologically aggressive appearance and clinically aggressive behavior : A case report. *Neuropathology* **32** : 415-419, 2012.
- 4) Ide M, Yamamoto M, Hagiwara S, Tanaka N, Kawamura H : Rapid regrowth of intracranial clear cell meningioma after craniotomy and gamma knife radiosurgery—case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **44** : 321-325, 2004.
- 5) Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Suri V, Garg A, Singh M, Sharma BS, Mahapatra AK : Clear cell meningioma, an uncommon variant of meningioma : a clinicopathologic study of nine cases. *J Neurooncol* **81** : 315-321, 2007.
- 6) Kobayashi T, Kida Y, Mori Y : Long-term results of stereotactic gamma radiosurgery of meningiomas. *Surg Neurol* **55** : 325-331, 2001.
- 7) Li P, Yang Z, Wang Z, Zhou Q, Li S, Wang X, Wang B, Zhao F, Liu P : Clinical features of clear cell meningioma : a retrospective study of 36 cases among 10,529 patients in a single institution. *Acta Neurochir (Wien)* **158** : 67-76, 2016.
- 8) Ma L, Liu W, Wang K, Shrestha B, Zhang Y : Intracranial clear-cell meningioma. *Acta Neurochir (Wien)* **151** : 373-378, 2009.
- 9) 宮坂和男 : 病的循環動態。宮坂和夫編 : 脳・脊髄血管造影マニュアル。東京、南江堂, 1997, pp.196-227.
- 10) Park K, Kim K, Park S, Hwang J, Lee D : Intracranial meningioma with leptomeningeal dissemination : Retrospective study with review of the literature. *J Korean Neurosurg Soc* **57** : 258-265, 2015.
- 11) Perr A, Louis DN, Budka H, von Deiming A, Sahm F, Rushing EJ, Mawrin C, Claus EB, Loeffler J, Sadetzki S : Meningioma. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (eds) : *WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, Revised 4th ed.* Lyon, IARC, 2016, pp.232-245.
- 12) Ramakrishnamurthy TV, Murty AV, Purohit AK, Sundaram C : Benign meningioma metastasizing through CSF pathways : a case report and review of literature. *Neurol India* **50** : 326-329, 2002.
- 13) Rogers L, Gilbert M, Vogelbaum MA : Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J Neurooncol* **99** : 393-405, 2010.
- 14) Sheehan JP, Williams BJ, Yen CP : Stereotactic radiosurgery for WHO grade I meningiomas. *J Neurooncol* **99** : 407-416, 2010.
- 15) Sun SQ, Cai C, Murphy RK, DeWees T, Dacey RG, Grubb RL, Rich KM, Zipfel GJ, Dowling JL, Leuthardt EC, Leonard

JR, Evans J, Simpson JR, Robinson CG, Perrin RJ, Huang J, Chicoine MR, Kim AH : Management of atypical cranial meningiomas, part 2 : Predictors of progression and the role of adjuvant radiation after subtotal resection. *Neurosurgery* **75** : 356-363, 2014.

- 16) Sun SQ, Kim AH, Cai C, Murphy RK, DeWees T, Sylvester P, Dacey RG, Grubb RL, Rich KM, Zipfel GJ, Dowling JL, Leuthardt EC, Leonard JR, Evans J, Simpson JR, Robinson CG,

Perrin RJ, Huang J, Chicoine MR : Management of atypical cranial meningiomas, part 1 : Predictors of recurrence and the role of adjuvant radiation after gross total resection. *Neurosurgery* **75** : 347-354, 2014.

- 17) Zoludemir S, Scheithauer BW, Hirose T, Van Houten C, Millar G, Meyer FB : Clear cell meningioma. A clinicopathologic study of a potentially aggressive variant of meningioma. *Am J Surg Pathol* **19** : 493-505, 1995.

要 旨

頭蓋内転移をきたし、開頭手術とガンマナイフを組み合わせで治療した明細胞性髄膜腫の1例

佐々木貴夫 浅野研一郎 角田 聖英 片山 耕輔 大熊 洋揮 黒瀬 顕

明細胞性髄膜腫は髄膜腫のうち0.2%とされ非常にまれである。全摘出後に頭蓋内転移をきたし、開頭手術とガンマナイフを組み合わせで治療した症例を報告する。左下肢脱力が出現し、MRIで右前頭葉腫瘍を指摘された。全摘出後、左麻痺は改善した。病理組織で明細胞性髄膜腫と診断した。術後60 Gy 拡大局所照射を施行したが、初回手術より16カ月後に再発病変を3カ所認め、これらの病変に対しガンマナイフを施行した。しかし、2カ所は増大が続き、第2回開頭術を施行した。病理診断は明細胞性髄膜腫の再発であった。同腫瘍に対するガンマナイフの有用性は、小体積と高線量が有効とはいえるが、いまだ不明確である。さらなる症例の蓄積が期待される。

脳外誌 29 : 718-725, 2020

Editorial Comment

WHO grade II, III 髄膜腫治療のジレンマ

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科 木下 学

佐々木らのこの症例報告はWHO grade II, III 髄膜腫治療の悲壮なジレンマを端的に表している。髄膜腫に対する放射線治療の効果が今ひとつ不明であることと、有効な薬物療法がないため、髄膜腫の比較的長い臨床経過もあいまって、個々の患者にさまざまな治療が施されている現実がある。本症例も病理診断がWHO grade II 髄膜腫であったことから、初回手術後から放射線治療を追加するなど、主治医たちは慎重な診療態度をとっていた。それにもかかわらず放射線抵抗性の再発病変が早期に発症し得ることをこの症例は示している。つい最近悪性髄膜腫の放射線治療についての前向き観察研究であるRTOG 0539 試験の結果が発表された (*Int J Radiat*

Oncol Biol Phys **106** : 790-799, 2020)。同研究によると、WHO grade II, III 髄膜腫は強度変調放射線治療 (IMRT) を用いて術後54/60 Gyの放射線治療を行っても、3年無再発生存率は58.8%しかなかった。限られた治療手段しかない現状では、結局①可及的摘出、②全摘出後の慎重な経過観察、③部分摘出時は術後放射線治療、④悪性髄膜腫では摘出後の放射線治療による補助療養 (*Neurosurg Focus* **38** : E3, 2015) というありきたりな治療方針を愚直に行うしかないのだろう。悪性髄膜腫は、有効な薬物療法が開発されるまでは、われわれ脳神経外科医による腫瘍の摘出という医療行為がことさら重要な疾患である。