症 例

術中迅速診断時に圧挫細胞診が有用であった angiomatous meningioma の 1 例

鬼松 幸子¹⁾ 船本 康申¹⁾ 平口 貴子¹⁾ 三谷由香利¹⁾
横平 政直²⁾ 今井田克己²⁾ 大森 正樹³⁾ 竿尾 光祐¹⁾

(社医) 大樹会総合病院回生病院病理診断科¹⁾, 香川大学医学部腫瘍病理学²⁾, 四国細胞病理センター³⁾

背景：血管腫性髄膜腫 (angiomatous meningioma) は髄膜腫の特殊な亜型であり、その発生も髄膜腫の 2.1% と頻度は低い。

WHOgrade 1 に分類されているが、細胞診所見の報告は少ない。

今回われわれは、術中迅速病理診断時に腫瘍の圧挫細胞診の併用が有用であった血管腫性髄膜腫の症例を経験したので、その細胞診像を中心に報告する。

症例：75 歳、男性。交通外傷にて救急搬送され、頭部単純 CT にて右前頭蓋窩に異常陰影が指摘され、MRI による画像診断にて髄膜腫が疑われた。

頭蓋内腫瘍摘出術時の、迅速病理診断時に腫瘍の一部を用いて Ultra-fast Papanicolaou 染色での圧挫細胞診も併用した。

凍結病理標本では多数の血管様構造を認め、肥厚した血管壁からは連続性に膠原線維様物質が著明に増生していた。増生した血管・膠原線維組織間には核の腫大した細胞が孤在性に、あるいは数個の小集塊を形成して認められたが、これらの細胞の詳細な形態把握は困難であり、明確な診断にはいたらなかった。圧挫細胞診では、断片化された多数の膠原線維様物質間に髄膜皮性髄膜腫に一致する腫瘍細胞が数個の結合性集塊を形成して出現する所見が得られ、髄膜腫と診断する上で圧挫細胞診の所見が有力な手掛かりとなった。

結論：血管腫性髄膜腫の凍結病理標本では血管と増生した膠原線維によって腫瘍細胞がマスクされた時に腫瘍細胞の詳細な形態把握が困難な場合があるが、腫瘍の圧挫細胞診の併用が診断には非常に有用である。

Key words : Angiomatous meningioma, Squash preparation cytology, Intraoperative frozen section, Brain tumor

Evaluation of squash preparation cytology for diagnosis by rapid pathological examination-report of a case of angiomatous meningioma

Sachiko ONIMATSU¹⁾, C. T., I. A. C., Yasunobu FUNAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Takako HIRAGUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Yukari MITANI¹⁾, C. T., I. A. C., Masanao YOKOHIRA²⁾, M. D., Katsumi IMAIDA²⁾, M. D., Masaki OOMORI³⁾, M. D., Kousuke SAO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, KAISEI Hospital

²⁾Onco-Pathology Department of Pathology and Host-Defense Faculty of Medicine, Kagawa University

³⁾Shikoku Cytopathological Laboratory

論文刷請求先 〒762-0007 香川県坂出市室町 3 の 5 の 28 社会医療法人財団大樹会総合病院回生病院検査部 鬼松幸子

平成 23 年 4 月 20 日受付

平成 23 年 7 月 11 日受理

I. はじめに

血管腫性髄膜腫 (angiomatous meningioma) は髄膜腫の特殊な亜型であり、その発生も髄膜腫の 2.1% と頻度は低く¹⁾ WHOgrade 1 に分類されている。髄膜腫の細胞診所見については多数の報告があるが、本亜型に関する報告はない。今回われわれは、術中迅速病理診断で髄膜腫と診断するうえで腫瘍の圧挫細胞診の併用が非常に有用であった血管腫性髄膜腫の症例を経験したので、その細胞診像を中心に報告する。

Photo. 1 MRI showing a $27 \times 34 \times 35$ mm nodule in the right frontal region. The nodule was slightly heterogeneously enhanced and showed a dural tail sign.

II. 症 例

症 例：75 歳，男性。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴・臨床経過：交通外傷にて救急搬送され，頭部単純 CT にて右前頭蓋窩に異常陰影が指摘された。MRI では，右前頭蓋窩の病変は $27 \times 34 \times 35$ mm で軽度不均等に造影され，dual-tail sign と思われる像を認めた (Photo. 1)。髄膜腫が疑われ，頭蓋内腫瘍摘出術が施行された。術中に，迅速病理組織診断を目的に提出された腫瘍の一部で圧挫細胞診も施行し，髄膜腫と診断した。

手術摘出材料での，最終的な病理組織診断は，血管腫性髄膜腫であった。術後，半年経過したが現在も再発は認められず，経過は良好である。

III. 迅速病理所見

1. 凍結病理組織像

大小の血管増生が著明で，肥厚した血管壁から連続性に膠原線維様物質が網目状に増生していた。周辺には，血管として認識困難な構造物も多数認められた。それらの血管や，膠原線維様物質の組織間には，細胞境界不明瞭で腫大した核をもつ細胞が弧在性に，あるいは数個の小集塊を形成して認められた (Photo. 2)。この腫大した核をもつ細胞の詳細な形態を把握するのは困難であり，明確な診断にはいたらなかった。

2. 術中圧挫細胞診像

3 分で染色が完了する Ultra-fast Papanicolaou 染色 (U-

Photo. 2 Intraoperative frozen tumor section. Despite consisting of numerous vascular and collagenous fibers, the tumor was histopathologically difficult to diagnose based on these findings alone (HE staining, $\times 20$).

Pap)²⁾を用いた圧挫細胞診では，ライトグリーンに好染性で硝子様変性した膠原線維様物質の断片が多数得られ (Photo. 3a, b)，それらの物質間に上皮性の結合性を示す腫瘍細胞が数個の小集塊を形成して認められた (Photo. 3: a~c)。腫瘍細胞の N/C 比は低く，細胞質は豊富で，ライトグリーンに好染性で太い線維を認める。細胞境界は不明瞭で，いくつかの細胞が融合しているようにみえる部分もあった。微細なクロマチンを有し，軽度に腫大した類円型の核がほぼ中心に位置しており，髄膜皮性髄膜腫の細胞に一致した所見であった。硝子様変性した多数の濃染物の断

Photo. 3 Intraoperative squash preparation cytology. Collagen or collagenous fibers are common (3a-b : red arrow) associated with adjacent meningioma cells appearing meningotheelial (3a-b : white arrow, 3c) (ultrafast Pap. staining, a, b $\times 40$, c $\times 60$).

Photo. 4 Postoperative histological features. Note Overgrown vascular channels and thickened hyalinized walls. Meningioma cells form small clusters adjacent to vascular component and collagenous fibers characteristic of angiomatous meningioma (HE staining, $\times 20$).

片は、血管周囲に増生した線維組織成分に相当する物質と考えられた。以上の圧挫細胞診所見が参考となって髄膜腫と診断された。

IV. 病理組織像

手術摘出材料の病理組織標本では、多数の血管が増生し、血管周囲には硝子様肥厚が認められた。血管や増生した硝子様構造の間を埋めるように髄膜腫細胞の小集塊が介在しており、血管腫性髄膜腫に特徴的な所見であった (Photo. 4)。

免疫組織学的ならびに組織化学的検討で、腫瘍細胞は Vimentin と EMA が陽性で (Photo. 5a), PAS 反応でグリコーゲンが確認された (Photo. 5b)。肥厚した血管内皮直下の基底膜成分の collagen type IV が陽性を示し (Photo. 5c), 硝子様に肥厚した外周の血管壁はアザン染色でアニリン青に (Photo. 5d), PAS 反応では淡紅色に染色されており (Photo. 5b), ジアスターゼには消化されず, EVG 染色では淡紅色に染められ、膠原線維と推察された。

V. 考 察

髄膜腫は、脳腫瘍の中では神経膠腫に次いで多く、脳腫瘍の 27% を占める³⁾。硬膜、クモ膜、軟膜の 3 層構造からなる髄膜の内、クモ膜の表面を覆っている髄膜皮細胞から

Photo. 5 Immunological and histochemical findings.

- a : Meningioma cells are positive for EMA (immunostaining, $\times 20$).
- b : Meningioma cells contain glycogen granules. Collagen and collagenous fibers are resistant in diastase-digested testing (PAS staining, $\times 40$).
- c : Vascular basal layer immunoreactive to collagen type IV (immunostaining, $\times 40$).
- d : Collagen and collagenous fibers stained with aniline blue (Azan staining, $\times 40$).

発生する腫瘍で、そのほとんどが中枢神経系に認められる悪性度の低い腫瘍である。

髄膜皮細胞は外界に接する部分を覆う上皮細胞の性格と膠原線維などの細胞外基質を産生する間葉系細胞の性格を有しており、腫瘍化することによってこのような性格が強調されてさまざまな形となって現れていると考えられる。そのため、髄膜腫は多種類の亜型が存在する。頻度的には髄膜皮性髄膜腫、移行性髄膜腫、線維性髄膜腫が多い⁴⁾。免疫組織学的には EMA, Vimentin が陽性を示す。

今回報告する血管腫性髄膜腫の発生は髄膜腫の中でも 2.1% と低く¹⁾、中高年の女性に好発し、その発生部位は円蓋部 (42%)、大脳鎌・傍矢状洞 (34%)、蝶形骨縁 (11%)、後頭蓋窩 (11%)、脊髄 (3%) と報告されており¹⁾、本例は右前頭蓋窩に発生した。近年頭痛や頭部外傷、脳ドックなどで積極的に CT や MRI などの画像診断が施行されるようになり、本例でもそうであったように無症候性髄膜腫の発見が増加している。本亜型においても 63% は無症状で偶発的に発見され、その 92% は画像診断で発見されると報告されている。腫瘍が大きくなると大脳を圧迫するため、発症例では頭痛や痙攣等の神経症状を訴えることが多い¹⁾。また、WHO grade 1 に分類されており、その再発率は 7~25% とされている³⁾。

本亜型に特徴的な組織学的所見は著しい血管の増生と血

管周囲の硝子様変化であり、増生した血管や膠原線維の組織間に豊富な細胞質を有する多角形細胞からなる髄膜皮性髄膜腫の細胞に類似した髄膜腫細胞の増生を認めることである。さらに、腫瘍域の 50% 以上を脈管成分が占めることを条件に加える報告もある¹⁾。本例でも血管周辺から連続性に膠原線維の増生所見を伴っていた。また、本亜型に決して特異的な所見とはいえないが microcyst の形成とその増生^{5,6)}、血管壁の石灰沈着や砂粒体形成を伴う⁷⁾、といった報告例がある。さらに腫瘍細胞の所見は細胞質の xanthomatous change^{8,9)}、類円形~短紡錘形の多彩な細胞形態¹⁰⁾、渦巻き状構造の形成⁸⁾、核異型を伴う⁸⁾といった報告があるが、本例にはいずれの所見もみられなかった。

本亜型では増生した血管の間に存在する腫瘍細胞を十分に認識できなかった場合、血管腫、血管奇形、血管芽腫等と誤認される可能性が指摘されている¹¹⁾。本例の迅速凍結標本でも増生した血管様構造や肥厚した血管壁から連続性に増生した膠原線維様物質間に存在する腫瘍細胞の詳細を十分に把握することが困難であり、明確な診断にはいたらなかった。

脳腫瘍の術中迅速凍結組織標本ではアーチファクトや挫滅などの影響が加わり、診断が困難な場合がある。この場合、細胞形態や核所見などが判別しやすい腫瘍組織の圧挫細胞診を併用することの有用性が指摘されているが¹²⁾、本例においても腫瘍組織の圧挫標本で髄膜腫細胞を容易に同定することができ、正診にいたることができた。凍結組織標本で腫瘍の浸潤性増殖や増殖パターンを判定し、細胞診標本で個々の細胞形態の特徴を把握することに努めれば診断精度をより高めることができると思われる。

脳腫瘍を対象とした術中迅速診断では凍結組織診断よりも圧挫細胞診がより有効で細胞診での術中迅速診断の正診率は 95% との報告もある¹³⁾。術中細胞診標本の作製には圧挫法、捺印法、すり合わせ法がある。その中で数ミリの腫瘍組織片を使用しての圧挫法は①塗抹細胞剥離が少ない、②硬い腫瘍組織 (脳腫瘍では髄膜腫や神経鞘腫) からの細胞診標本作製 (細胞採取) が容易である、③組織構築の所見が得られやすい、④細胞を切断しないので細胞の全体像を観察することができ、細胞の突起や腫瘍の間質血管などの観察が容易である、等の点で優れており、術中迅速診断での有効性が強調されている。

当院で迅速診断時の細胞診標本に使用している U-Pap 染色は従来の Pap 染色よりも染色時間は 3 分と短く、塗抹乾燥標本を対象とするため細胞剥離が少ないという点で優れている。しかも従来の Pap 染色に近い色合いに染め上がるので判定しやすいという利点がある。脳腫瘍の圧挫 U-Pap 標本では glioma における繊細な細胞質突起 (グリア線

維)と神経鞘腫のやや繊細で柔らかい細胞質線維束と髄膜腫の細胞質でみられる粗大でやや硬い感じの線維束など線維状の構造物を判定するうえで特に有効である。本例においてもやや硬い感じの線維束の中に介在してみられた髄膜腫細胞を容易に同定することができた。

今日、術中迅速病理診断時において侵襲の少ない検体採取法が普及し、提出検体は微小化しているが、その際、細胞診を第一に選択することを推奨した報告もある¹⁴⁾。今後、脳腫瘍の術中迅速診断時には可能なかぎり圧挫細胞診を併用し、本例のようなまれな亜型の細胞像をも熟知しておく必要があると思われる。

本論文の要旨は第49回日本臨床細胞学会終期大会(2010年11月、神戸)で報告した。

Abstract

Background : The World Health Organization (WHO) classifies the angiomatous meningioma subtype as a category grade 1 tumor. We report a case in which squash preparation cytology provided useful diagnostic information for rapid pathological examination.

Case : A 75-year-old man admitted to an emergency department after a traffic accident was found in plain computerized tomography of the skull to have abnormal shadows in the right cranial fossa, suspected in magnetic resonance imaging (MRI) to be meningioma. Tumor resection was planned and a frozen section taken intraoperatively combined with squash cytology. The frozen tumor section consisted of numerous vascular and collagenous fibers against a background of tumor cells.

The tumor was, however, difficult to definitively diagnose histopathologically.

Squash preparation cytology showed large numbers of collagen or collagenous fibers.

Meningioma cells adjacent to these appeared meningothelial.

Rapid pathological examination thus showed meningioma confirmed in postoperative tissue examination to be angiomatous meningioma.

Conclusion : In rapid pathological examination using frozen sections for meningioma cases squash preparation cytology proved very useful to us in diagnosing the angiomatous subtype.

文 献

- 1) Hasselblatt, M., Nolte, K. W., Paulus, W. Angiomatous meningioma a clinicopathologic study of 38 cases. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (3) : 390-393.
- 2) 小林省二. 迅速細胞診断のための Ultra-fast papanicolaou 染色法. *検査と技術* 2004; 32 (1) : 25-28.
- 3) 日本神経病理学会ホームページ: 脳・神経系の主な病気「髄膜腫」(平戸順子著)より引用
- 4) 田中圭二, 中川美弥, 松岡拓也, 溝上美江. 原発性肺髄膜腫の1例. *日臨細胞誌* 2010; 49 : 117-122.
- 5) 水野順一, 中川 洋, 橋詰良夫, 本郷一博, 磯部正則. CT上非定型的な造影効果を示した髄膜腫の臨床病理学的検討. *CI研究* 1996; 18 (2) : 117-124.
- 6) 笹森由美子, 井上道夫, 高橋八三郎, 奥山 徹. 特異な画像所見を呈した Cystic meningioma : 脳神経外科速報. 2004; 14 (11) : 1114-1119.
- 7) 工藤浩三郎, 石館卓三, 伊藤文雄, 松村茂樹. 髄膜に発生した腫瘍の2例. *病院病理* 1985; 3 : 97-98.
- 8) 佐藤信也, 徳満貴子, 大野招伸, 神田修司, 佐藤勇一郎, 丸塚浩助. 多彩な細胞像を呈した Angiomatous meningioma の1例. *日臨細胞誌* 2009; 48 (Suppl. 1) : 289.
- 9) 石田陽一, 田中 卓, 中西孝治, 田村 勝. Hemangioblastic Meningioma の組織学的電顕的検討. *脳腫瘍病理* 1990; 7 : 31-37.
- 10) 寺井義徳, 安原隆雄, 中川 実, 吉野公博, 藤本俊一郎. 海綿静脈洞髄膜腫の1例. *香川脳神経外科談話会誌* 2001; 15 : 13-23.
- 11) 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 病理組織学的分類・カラーアトラス (第3版), 2010. 136-141.
- 12) 渡辺みか. 脳病変における術中圧挫細胞診の有用性と鑑別. 第49回日本臨床細胞学会秋期大会 ハンドアウト. 2010 : 251-255.
- 13) 前田昭太郎, 細根 勝, 片山博徳. 脳腫瘍の脳細胞診一標本作成法 (捺印法・圧挫法・合わせ法). *検査と技術* 2010; 38 (6) : 429-432.
- 14) 小林省二, 三木 洋, 大森正樹, 船本康申, 岸田不二夫, 河野幸治・ほか. 圧挫標本細胞診による脳腫瘍の診断. *日臨細胞雑誌* 1989; 28 (3) : 378-383.