症 例

悪性髄膜腫の1例

——その捺印細胞像——

社会保険蒲田総合病院検査科¹⁾, 同 脳神経外科²⁾, 東京医科大学病理³⁾
 高橋みどり¹⁾ 山田 昭二¹⁾ 清田 秀昭¹⁾ 朝元 美利²⁾
 工藤 玄恵³⁾

Gerstmann 症候群を主症状として発症した 57 歳男性の悪性髄膜腫例の捺印細胞像を報告する。画像にて左頭頂後頭葉硬膜に付着し、周囲に浮腫を伴う大きな孤立性腫瘤を認めた。髄膜腫の診断で摘出術施行。その捺印細胞診標本にて壊死背景に孤立性あるいは境界不明瞭な高密度の集塊状腫瘍細胞を多数認めた。核間距離は不均等で、一部に二層程度の重積を認め、N/C 比は高く、細胞質は薄くレース状であった。大小不同のある核は円～類円形で、核縁は薄く、腫大した核小体と増量傾向を示す細顆粒状クロマチンを有していた。核分裂像も散見できた。渦巻形成を少数認めたが、砂粒体や核内偽性封入体はなかった。異型ないし悪性髄膜腫を疑った。組織学的には髄膜上皮腫様髄膜腫を思わせたが、多数の核分裂像や壊死巣を伴う、無構造な富細胞巣が、広範囲にみられた。核は大型類円形で、明瞭な核小体を有していた。間質は細い血管結合組織であった。脳実質内への広範な浸潤像があり、強い浮腫と反応性グリア細胞の増生をひき起こしていた。Ki-67 抗体免疫染色では高い増殖能を示した。以上、異型髄膜腫の特徴を満たす上に、より強い細胞異型ならびに明らかな脳浸潤が認められたので、悪性（退形成）髄膜腫と診断した。WHO 分類における異型と悪性の鑑別根拠の最も大きな相違点は明らかな脳組織への浸潤の有無であるため、細胞診標本で両者の鑑別を行うことは困難な点がある。それゆえ、現時点における髄膜腫の細胞診断は、それが非定型例であるか否かの同定が大事であると考ええる。

Key words: Brain tumor—Imprint cytology—Malignant meningioma—Meningotheliomatous type—Case report

I. はじめに

Imprint cytologic findings of malignant meningioma
—Report of a case—

Midori TAKAHASHI¹⁾, C.T., J.S.C., Shouji YAMADA¹⁾, C.T., I.A.C., Hideaki KIYOTA¹⁾, C.T., I.A.C., Miri ASAMOTO²⁾, M.D., Motoshige KUDO³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Neurosurgery, Social Insurance Kamata General Hospital

³⁾Department of Pathology, Tokyo Medical College

論文別刷請求先 ☎ 144 東京都大田区南蒲田 2 の 19 の 2
 社会保険蒲田総合病院検査科 高橋みどり

平成 8 年 12 月 13 日受付

平成 9 年 2 月 14 日受理

1993 年発刊の WHO 脳腫瘍組織型分類¹⁾において髄膜腫は 14 種類に亜分類された。その特徴の 1 つは非定型例として特徴的な構築パターンの乳頭型 (papillary)、良性と悪性の境界病変の異型 (atypical)、そして、悪性・退形成 (malignant・anaplastic) の 3 つを定義したことである。しかし、これらの診断根拠は多分に自由裁量的な面がある。そして、細胞診レベルでこれらを区別することはきわめて困難である。事実、われわれの症例では、組織学的検

索にて最終的に悪性型と判明したが、細胞診検体においては異型にとどめるか悪性にすべきか苦慮した。

WHO分類改訂版の定義による悪性髄膜腫に関する報告例は少ない²⁾。そこで、その1例を呈示するとともに、この分類による両者の細胞診学的鑑別における問題点と限界について述べる。

II. 症 例

患 者：57歳，男性

主 訴：失語，失認，失書（Gerstmann症候群）
吐き気，頭重感など

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：急性虫垂炎手術（27歳）

現病歴：失語，失認，失書（Gerstmann症候群）にて発症し，平成5年10月に当院受診。CTやMRIの画像検査を含む全身的検索にて，左頭頂後頭葉の硬膜に接し，周囲に広範な浮腫を伴う，4×4cm大の腫瘤を認めた。他臓器には腫瘍はなかった。原発性脳腫瘍，髄膜腫の診断にて平成5年11月摘出術を施行した。術中捺印細胞診を行った。その後の病理学的検索にて脳実質内への浸潤像がみられたため，局所に放射線治療（46 Gy）を続けたが，本人および家族の希望により中断した。平成6年10月頃より徐々に腫瘍が再発増大した。平成7年に入り右片麻痺，意識レベルが低下しはじめ，平成7年7月死亡した。剖検は施行されなかった。

III. 画像診断所見

単純CTで左頭頂後頭葉に等吸収域の腫瘤と周囲の浮腫を認めた（Fig. 1 a, left）。造影CTにて腫瘤の一部は増強された（Fig. 1 a, right）。MRIでは腫瘤は等～低信号域を有していた。正中偏位はないが，腫瘤周囲の強い浮腫があり，脳溝や左側脳室の消失がみられた（Fig. 1 b, left）。造影MRIでは腫瘍はやや不均一に強く増強された（Fig. 1 b, right）。血管造影では，外頸動脈硬膜枝より血液供給を受け，小血管の腫瘍内放散像が認められた。髄膜腫と診断した。

IV. 細胞所見

術中捺印パパニコロウ染色標本を作成した。壊死背景に，孤立散在性の細胞のほか，境界不明瞭な高密度

Fig. 1 Plain CT shows iso-dense tumor shadow and extensive edema in the left hemisphere (a, left). Enhanced CT shows a partial enhancement in the tumor (a, right). T₁ weighted MRI coronal image shows a large, iso to low density tumor mass associated with severe extensive edema (b, left). T₁ weighted MRI with Gd-DTPA shows a unevenly enhanced tumor mass, with irregular contoured tumor brain interface and edema (b, right)

の腫瘍細胞集塊を多数認めた（Fig. 2 a, b）。渦巻形成は少数みられたが（Fig. 2 b），砂粒体や核内偽性封入体はなかった。核間距離は不均等で，一部に二層程度の重積を認めた。N/C比は高く，細胞質は薄くレース状であった。核は円～類円形で大小不同（2～3倍差）があり，核縁は薄く，単個の腫大した明瞭な核小体と細顆粒状で増量傾向を示すクロマチンを有していた。また，核分裂像を散見した（Fig. 3 a, b）。髄膜上皮腫型の異型あるいは悪性例を考えたが，決定できなかった。

Fig. 2 Tumor cell clusters are characterized by high cellularity, indistinct cell borders and occasional whorl pattern (arrow) (Papanicolaou stain a, $\times 20$, b, $\times 40$)

V. 組織所見

H-E 染色標本の基本像は、シート状配列を示す髄膜上皮腫様髄膜腫の形状であったが、至る所で特徴のない無構造な富細胞性部分があった。核は大型類円形で、単個の明瞭な核小体を有していた (Fig. 4 a, b)。さらに、核異型や核分裂像、巣状～地図状壊死巣が多発性にみられた (Fig. 5 a, b)。一部では血管周皮腫様パターンや肉腫を思わせる紡錘形腫瘍細胞巣がみられた。また、ごく一部では血管結合織性間質を中心にした乳頭様構造がうかがえたが、上衣腫にみられるような血管周囲性ロゼットの形状はなかった。そして、明らかな脳実質内への広範な浸潤を認め、強い浮腫と星膠細胞を含む反応性グリア細胞の増生がみられた (Fig. 6 a, b)。リンパ球浸潤や血管増生もあった。以上のことより悪性髄膜腫と診断した。

Fig. 3 There are also many isolated tumor cells. The nuclei are round to oval, and have prominent nucleoli. Mitotic figures are seen (arrow) (Papanicolaou stain a, $\times 40$, b, high magnification of a, $\times 80$)

VI. 免疫組織化学的所見

抗体は glial fibrillary acidic protein (GFAP)、S-100 蛋白、vimentin、epithelial membrane antigen (EMA)、alkaline phosphatase (ALP) (いずれも DAKO 社製) を用いた。染色方法は PAP 法で行った。腫瘍細胞は S-100 蛋白、vimentin、EMA、ALP に陽性を呈したが、GFAP は陰性であった。一方、脳浸潤部のグリア反応巣では GFAP 強陽性所見が認められた (Fig. 6 b)。また、増殖細胞マーカーである Ki-67 抗体 (DAKO 社製) を用いた結果は 11.2% の陽性率 (陽性細胞数/1,000 個の腫瘍細胞) であった。

VII. 考察

1. 悪性髄膜腫の臨床的事項

全脳腫瘍の 21.5% を占める典型的な良性髄膜腫は、40～59 歳の女性 (男性の 1.7 倍) に好発する。一方、

Fig. 4 Tumor is composed of sheets of polygonal cells having moderate to abundant cytoplasm and round to oval nuclei with prominent nucleoli (a, b) (Papanicolaou stain a, $\times 32$, b, $\times 32$)

急速な増大や脳・硬膜・骨への広範な浸潤あるいは遠隔転移をきたす、いわゆる生物学的に悪性な髄膜腫は、全髄膜腫の5.5%を占め、特に小児期～青年期の男性に多い(1.3倍)とされているが、定義の仕方により、その統計頻度は異なるといわれている³⁾。

1986年に Jääskelainen ら⁴⁾は髄膜腫の5年後再発率について、異型では38%、悪性では78%とし、良性(3%)より有意に高いことを示した。

本例は男性で、術後1年半で再発しており、生物学的に悪性例の統計分布にあてはまる。

2. 良性の髄膜上皮型髄膜腫との細胞学的鑑別

一般的に、良性の髄膜上皮型は卵円形で淡明な核を有する細胞で、その細胞境界不明瞭な胞巣状・分葉状構造は、クモ膜顆粒を模倣し、渦巻形成を伴う⁵⁾。本症例はこれらを満たす集塊を有するため髄膜上皮型の特徴がある髄膜腫といえるが、核異型や核分裂、クロマチンの増量、明瞭な核小体、壊死背景などの非定型的な所見もみられたため、定型的な良性例とはいえず、その異型ないし悪性を考えた。

Fig. 5 There are many mitotic figures (a) (arrow) and widespread multifocal necrosis (b) (H-E stain a, $\times 32$, b, $\times 10$)

3. 転移性癌との細胞学的鑑別

細胞診標本では上皮様結合を示す、細胞質の薄い、著明な核小体をもつ円～類円形核の細胞がみられるため、転移性腺癌の可能性も疑った。しかし、核縁が薄く、核の偏在がなく、シート状で重積性に乏しい。上述したような髄膜上皮型髄膜腫の特徴がみられるとともに、他臓器に原発巣がないことから転移性癌は否定できた。

4. 異型および悪性髄膜腫の組織学的診断根拠

近年、異型と悪性の組織学的特徴が明らかになりつつある。たとえば、1985年 Jääskelainen ら⁶⁾は組織構築の消失、高い細胞密度、核の多形性、活発な核分裂像、巣状壊死、脳浸潤などの判定基準を基に、良性、異型、悪性、肉腫の4段階に分類した。翌年、de la Monte ら⁷⁾はいわゆる定型例と悪性例の中間で、局所的に侵略的な像を持つ、再発傾向のある亜型、つまり異型髄膜腫の形態学的特徴について再検討し、Jääskelainen らの定義とほぼ同様な所見を得た。すなわち、それらは高い細胞密度、活発な核分裂像、高いN/C比、核異型、明瞭な核小体、シート状配列、帯

Fig. 6 Tumor has apparently invaded into the brain parenchyma, in which prominent glial response and edema are present, with gemistocytic astrocytes, lymphocytes and high vascularity (a, H-E stain $\times 16$) (b, GFAP immunostain $\times 32$)

状壊死巣であった。その後、1992年にはMaierら⁸⁾が異型髄膜腫を簡単に診断する確実な所見として、高い細胞密度と、少なくとも10視野($\times 40$)に5個以上の核分裂像を発表した。そして、1993年発刊のWHO分類改訂版¹⁾において異型と悪性の分類・定義がなされた。そのWHO分類によると、悪性の診断は脳実質への浸潤像を示すことを大きな根拠としている。しかし、それでもなお、WHO分類における脳浸潤の組織学的定義は十分でないとする指摘もある⁹⁾。つまり、脳内深部への不規則な浸潤についての解釈は問題ないが、脳表面の血管周囲への浸潤やVirchow Robin腔内に深く伸展する場合の意義はまだ確定されていないからである。

このように、WHO分類における両者の鑑別根拠もまだ完全には確立されていないのが現状であるが、われわれはこの定義が広く本邦で用いられているため、ここではこの定義を便宜上参考にした。

5. WHO分類における異型および悪性髄膜腫の定義

1993年に発刊されたWHO脳腫瘍組織型分類改訂版¹⁾の髄膜腫における異型と悪性(退形成)の診断根拠は以下のようなものである。異型髄膜腫は、細胞密度が高く、核分裂像が多数みられ、N/C比の高い小型細胞からなる均一なシート状配列を示し、壊死巣も散在するとされる。そして、核異型のみの腫瘍あるいは、単に硬膜や骨へ浸潤する例は異型髄膜腫とはみなされていない。その生物学的特徴は再発しやすく、悪性度はGrade IIとされる。他方、悪性例は膠原線維産成性の紡錘形細胞からなる肉腫様髄膜腫も含む、明らかな退形成像を示すとされている。つまり、異型例よりはるかに異型が強く、核分裂像や壊死が多い。そして、脳組織への広範な浸潤があり、転移も起こすとされている。悪性度はGrade IIIである。

6. 悪性髄膜腫の増殖能

Ki-67抗体は細胞周期の活発な時期(G1, G2, S, M期)に反応する増殖細胞のマーカーとして確かなものとされている。そして、その染色性の優秀さから各種のヒト組織や腫瘍の増殖能の評価に使用されてきたが、凍結切片に限られることが欠点であった。しかし、最近ではパラフィン包埋組織も使えるKi-67抗体が入手できるようになったので、本検索ではそれを利用した。一方、Prayson¹⁰⁾はKi-67抗体同様の抗原を認識するとされるMIB-1抗体を用いて、20例の悪性髄膜腫における陽性率が1.3~24.2(平均11.7%)であったことを示した。本症例も例外ではなく、高い増殖能(11.2%)を示していた。

7. 本例を悪性髄膜腫とした細胞・組織学的根拠

細胞診標本では核分裂像の出現、高い細胞密度、高いN/C比、壊死背景といった所見より、異型ないし悪性髄膜腫を考えた。しかし、脳浸潤を確認できなかったため、悪性例とは言い切れなかった。その後の組織学的検索にて明らかな脳浸潤像を含む種々の退形成所見が認められたため、悪性(退形成)髄膜腫の最終診断に至った。高い増殖能や短期間での再発をみたことなども悪性を支持する所見と考えられた。

8. 非定型的な髄膜腫を細胞診断する限界

現在のWHO分類の鑑別根拠を基に非定型的な髄膜腫である異型と悪性型を鑑別するには、脳実質への明らかな浸潤の有無を確認する必要があるため、細胞診標本において両者を明確に診断することはきわめて困難である。したがって、現時点での細胞診レベルに

おける髄膜腫の診断は、それが非定型例であるか否かの同定がまず第一の目標と考えられる。

本論文の要旨は、第35回日本臨床細胞学会秋期大会(1996年11月, 三重)において発表した。

Summary

We experienced an imprint cytological case of malignant meningioma. The patient was a 57-year-old man suffering from Gerstmann syndrome. The systemic examinations included CT and MRI image analysis studies which disclosed a large solitary brain tumor associated with extensive edema. The tumor was attached to the dura mater of the left parieto-occipital region. A tumorectomy was carried out, followed by irradiation. However, he died of rapid tumor recurrence one and half years later. The cytological specimen taken at the time of the operation showed numerous highly cellular clusters and scattered single tumor cells with scanty to moderate amounts of cytoplasm with indistinct cell borders, round nuclei with prominent nucleoli and fine granular chromatin, as well as mitotic figures. Some clusters possessed whorls, but no psammoma bodies were found. A cytological diagnosis of atypical or malignant meningioma was considered. Histologically, the tumor was characterized by sheet arrangements of cells with abundant cytoplasm and round vesicular nuclei with prominent nucleoli and thin fibrovascular septae. In addition, there were widespread multifoci of mitosis, necrosis and high cellularity. Sarcomatous spindle shaped cells were also present in very small areas. Furthermore, the tumor had apparently invaded the brain parenchyma, in which prominent reactive gliosis and edema were seen. Immunohistochemical study with Ki-67 antibody showed a high positivity rate, 11.2%. The final diagnosis of malignant meningotheioma was made. Retrospectively, it is extremely difficult, if not impossible, to distinguish an atypical case from a malignant one by cytological study. This is simply because the most reliable diagnostic criterion, the presence or absence of extensive brain invasion by tumor cells discriminating the two according to the present WHO brain tumor classification, can

not be determined in cytological specimens.

文 献

- 1) Kleihues, P., Burger, P.C., Scheithauer, B.W. (WHO) Histopathological typing of tumors of the central nervous system, 2nd Ed, Springer-Verlag, Berlin, 1993.
- 2) Kobayashi, S., Haba, R., Hirakawa, E., Yamadori, I., Miki, H., Ohmori, M. Cytology and immunohistochemistry of anaplastic in squash preparation. A report of two cases. *Acta Cytol* 1995; 118~124.
- 3) Burger, P.C., Scheithauer, B.W. Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C. 1994; 10: 259~286.
- 4) Jääskeläinen, J., Matti, H., Antti, S. Atypical and anaplastic meningiomas radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg. Neurol.* 1986; 25: 233~242.
- 5) 坂本穆彦編. 細胞診のベーシックサイエンスと臨床病理. 脳神経の疾患. 医学書院 1995; 245~246.
- 6) Jääskeläinen, J., Haltia, M., Laasonen, E., Wahlstrom, T., Valtonen, S. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology. Analysis of 43 patients. *Surg. Neuro.* 1985; 24: 165~172.
- 7) de la Monte, S.M., Flickinger, J., Linggood, R.M. Histopathologic features predicting recurrence of meningioma following subtotal resection. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 836~843.
- 8) Maier, H., Ofner, D., Hittmair, A., Kits, K., Budka, H. Classic, atypical, and anaplastic meningioma. Three histopathological subtypes of clinical relevance. *J. Neurosurg.* 1992; 77: 616~623.
- 9) Scheithauer, B.W. Tumours of the meninges. An overview of new entities. *Brain Tumor Pathol.* 1995; 12: 1~5.
- 10) Prayson, R.A. Malignant meningioma. A clinicopathologic study of 23 patients including MIB-1 and p53 immunohistochemistry. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996; 6: 719~726.