クモ膜嚢胞の発生ならびに成長因子に関する検討

手術症例および剖検例の検索による

中川 義信・西田 憲記・松本 圭蔵・Jorge Cervós-Navarro*・Juan Jose Artigas*
Jose Iglesias*

Etiology of Arachnoid Cysts

Review of Surgical and Postmortem Findings

Yoshinobu NAKAGAWA, Kenki NISHIDA, Keizo MATSUMOTO,
Jorge CERVÓS-NAVARRO*, Juan Jose ARTIGAS* and Jose IGLESIAS*

Department of Neurosurgery, the University of Tokushima, Tokushima; *Neuropathologische Institut der
Freie Universität, Berlin, B.R.D.

Abstract

Postoperative reduction in the size of arachnoid cysts was examined in 48 surgical cases. In these and 11 autopsy cases, the cyst walls were examined histologically. Nine cases showed less than 20% reduction, 27 exhibited reduction of 30 to 80%, and 12 showed over 90% reduction in cyst volume. The outer walls of every cyst were found to contain arachnoid membrane. Interestingly, the walls of two cysts contained choroid plexus. One of these, initially detected by computed tomography, was in the middle cranial fossa. Because of its transparent, glistening membrane, observed at operation, it was considered to be an arachnoid cyst. Recurrence of symptoms and cyst formation rendered reoperation necessary. In the outer membrane of the wall of the cyst removed at the second operation, choroid plexus-like tissue was observed microscopically. In the second case, a small cyst resembling an arachnoid cyst was incidentally found at autopsy in the cerebellopontine angle. A small tuft containing choroid plexus was present on the floor of the cyst. Both cases were diagnosed as arachnoid cysts on the basis of histological examination of specimens of their outer membranes. The authors postulate that heterotopic choroid plexus in the subarachnoid space can secrete cerebrospinal fluid (CSF) and may split the arachnoid membrane, thus forming a growing cyst. In another interesting case, after craniotomy and total removal of a malignant choroid plexus papilloma, a large cyst resembling an arachnoid cyst appeared in the left frontal lobe along the tract of the ventricular drainage. The cyst seemed to have formed from CSF secretion from the metastatic choroid plexus. This case appears to support the authors' hypothesis.

Key words: arachnoid cyst, ependymal cyst, choroid plexus papilloma, cerebrospinal fluid

徳島大学脳神経外科 *ベルリン自由大学神経病理研究所

Address reprint requests to: Y. Nakagawa, M.D., Department of Neurosurgery, National Kagawa Children's Hospital, 2,603 Zentsuji-cho, Zentsuji, Kagawa 765.

受稿 1986年6月26日 受理 1988年4月18日

I はじめに

クモ膜嚢胞の成因については、Starkman¹⁴⁾やRobinson¹¹⁾により詳細な病理学的な検索が行われているが、発生要因についてはいまだ議論の多いところである。一方、脳神経外科の分野では、こういった嚢胞を有する患者に対してさまざまな手術方法が試みられている。すなわち、開頭による嚢胞壁切除術、嚢胞—腹腔短絡術およびこれらを組み合わせた方法などである。ところが、クモ膜嚢胞と診断された患者に対し、こういった手術法を試みても、いつも良好な結果が得られるとは限らないのが現状である。このような患者に対する治療の必要性の有無を判断したり、いかなる手術方法が有効か否かを論ずる際には、嚢胞の発生要因のみでなく、嚢胞が拡大してくる機構をも解明する必要があると思われる。現在のところ、嚢胞が成長・拡大してくる成因として考えられているのは、①ball-valve現象もしくは②浸透圧の差に基づく嚢胞腔の拡張、③動脈もしくは静脈圧の変化によるVirchow-Robin腔を通じた髄液の移行などとされている¹⁶⁾。さらに、臨床的にみた場合、これらの嚢胞を有する患者のなかには脳圧亢進症状を呈したり局所症状を呈するものが存在する一方、まったく占拠性物質としての性格を示さないものも存在する。また、嚢胞の大きさを比べた場合、術後嚢胞が縮小するものからまったく小さくならないものや、いったん縮小したものが再び大きくなるものなど、必ずしも同じ傾向を示すとは限らない。当然のことながら、これらの手術結果の違いは手術方法に起因していることも考えられるが、必ずしもそれがすべてとも思われない。

そこで、今回我々はクモ膜嚢胞を有する患者のなかには他の原因による、これまで知られていない嚢胞腔拡大をもたらす因子を有する症例も存在するのではないかと推定し、追跡可能であった手術症例48例の嚢胞腔の縮小率を検討するとともに、剖検により得られた11例の標本を加え、計59例の組織学的な検索を再度詳細に行った。その結果、2例においてクモ膜嚢胞壁内にchoroid plexus様の構造物が認められた。そこで、これら2症例を報告するとともに、経過中にarachnoid cyst様の嚢胞が発生したmalignant choroid plexus papillomaの1症例を併せて報告し、クモ膜嚢胞における嚢胞腔拡大の一機構の可能性につき考察を加えた。

II 対象および方法

1. クモ膜嚢胞の術後における縮小率について

CT導入以来、クモ膜嚢胞との診断で手術が行われ、その後2年以上のfollow-upが行われた48症例について、嚢

胞の縮小率をCT所見より求めた。なお、クモ膜嚢胞に対する手術法は、原則として開頭および嚢胞壁部分切除術である。嚢胞壁の切除は原則として外壁に対してのみ行っているが、中頭蓋窩に発生した嚢胞に対しては、内壁の一部も切除し、basal cisternへの交通が十分につくようにしている。嚢胞腔の縮小のみられなかった一部の症例では、一定期間をおいて、さらに嚢胞—腹腔短絡術を施行している。

嚢胞壁の縮小率については、すでに一度報告されている⁸⁾が、orbito-meatal lineに平行にslice幅を10 mmとして撮影された像で、嚢胞がもっとも大きく描出されたsliceを用いて比較検討が行われた。

2. 組織学的検討

対象となったのは、手術の行われた48症例に加え、剖検によりクモ膜嚢胞が明らかとなった11症例を合せて計59症例である。検索にはHE, Mallory, PTAH, Elastica van Gieson染色などを用いた。さらに、一部の症例では電顕的検索も行った。

III 結 果

1. クモ膜嚢胞の術後における縮小率について

術後90~100%の嚢胞の縮小をみたものは12例(25%)であった。術後嚢胞の縮小傾向は認められたものの、必ずしも十分ではなく、30~80%の縮小率と判定されたものは27例(56%)、さらにほとんど嚢胞の縮小が認められず、縮小率が0~20%と判断された症例は9例(19%)であった(Fig. 1)。

Fig. 1 Postoperative reduction in size of arachnoid cysts as demonstrated by computed tomography (CT).⁸⁾

Fig. 2 Case 1. A: The thin cyst wall is composed of arachnoid cells surrounded by a band of glial tissue. HE stain, $\times 400$. B: In the floor of the cyst there is a tuft composed of a pedicle, vascularized fibrous tissue, and psammoma bodies. HE stain, $\times 100$. C: Higher magnification showing non-ciliated cuboidal epithelium. HE stain, $\times 400$.

2. 組織学的検討

検討を行った全症例において、嚢胞壁全体もしくは一部にクモ膜細胞より成る模様成分が認められ、組織学的には全例クモ膜嚢胞との診断が下された。また、検索しえたかぎりでは、嚢胞の外膜ならびに脳表面に密着した内膜のいずれにおいてもクモ膜成分が認められており、これらの嚢胞はいわゆる intra-arachnoid cyst の範疇に入るものと推定された。しかしながら、このうち2例において、嚢胞内もしくは嚢胞壁内に choroid plexus 様の組織が認められた。

そこで、以下、これら2症例を報告するとともに、経過中クモ膜嚢胞の発生をみた malignant choroid plexus papilloma の1例を併せて報告する。

Ⅳ 症 例

<症例1> 75才、女性

大腸癌により死亡。死亡以前にはなんら神経学的な異常は認められていない。剖検時、右小脳橋角部に 3×4 cm の嚢胞が偶然発見された (Fig. 2A)。肉眼的には嚢胞壁は光沢を有した半透明膜によりできており、この膜は肥厚したクモ膜と考えられた。嚢胞内は水様透明な液体で満たされており、嚢胞による小脳橋角部に対する著明な圧迫所見は認められなかった。嚢胞壁内面は平滑であったが、底部、すなわち嚢胞と小脳が接する部位に嚢胞内に突出した小さな (2×5 mm) 隆起が認められた (Fig. 2B)。

組織学的所見：嚢胞壁は比較的厚い結合組織より成っており、その外側には一部グリア細胞が認められた。嚢胞壁内面はクモ膜細胞により構成され、組織学的にクモ膜嚢胞と考えられた。ところが、嚢胞内に突出した部位を検索したところ、隆起物の付着部は一層の扁平な細胞に移行し、その直下はグリア層であった。この隆起物は psammoma

body を有し、立方上皮細胞より成る choroid plexus と思われる組織像を呈していた (Fig. 2C)。

<症例2> 71才、女性

ジャクソン型の痙攣発作を主訴に入院、CTにて右側頭・頭頂部に低吸収域を呈する嚢胞が認められた。神経学的には左顔面知覚障害が認められ、頭蓋内圧亢進症状による頭痛を訴えていた。CT所見よりクモ膜嚢胞が疑われ、開頭・嚢胞壁切除術が施行された。術中所見としては嚢胞は透明な膜により覆われており、嚢胞内は水様透明な液で満たされ、いわゆるクモ膜嚢胞と考えられた。そこで、嚢胞外壁を広範囲に切除したのち、手術を終えた。術後経過は良好で、嚢胞は縮小しており、症状の軽快もみられていた。しかしながら、2ヵ月後、再びジャクソン痙攣が出現、同時に右片麻痺および頭痛を伴った症状の増悪が認められた。CTを再検したところ、嚢胞の再膨張がみられたため、再び開頭術を施行、嚢胞壁を部分切除したのち、嚢胞一腹腔短絡術を施行した。術後経過は順調であり、CT上嚢胞の縮小を認め、臨床的にも症状の著明な改善をみている。

組織学的所見：嚢胞壁は collagen に囲まれたクモ膜細胞より成り立っていた。一部には線維芽細胞の増生がみられたが、炎症所見は認められなかった。興味あることには、これらの組織内に混じり、小さな choroid plexus 様の組織像が認められた (Fig. 3A)。そこで、同一部位を電顕学的に検索したところ、これらの組織は一層の立方上皮細胞より成り、microvilliが認められた (Fig. 3B, C)。これらの細胞間隙には zonula adherens および zonula occludens が認められた。また、これらの細胞には基底膜が存在していた。以上より、これらの組織は choroid plexus と考えられた。

Fig. 3 Case 2. A: Section of a choroid plexus-like structure composed of columnar epithelium with proliferating fibroblasts and no inflammatory infiltration. Goldner stain, $\times 400$. B: Electron microphotograph showing a papillary structure composed of a monolayer of cuboidal cells. Bar = $10 \mu\text{m}$. C: Higher magnification showing sparse, widely spaced microvilli of irregular length. Bar = $0.25 \mu\text{m}$.

Fig. 4 Case 3. A: Preoperative CT scan showing an enhanced tumor in the right lateral ventricle. B: Three months after surgery, a cystic lesion was demonstrated in the left frontal lobe. C: Metrizamide CT scan. There is no communication between the ventricular system and the cyst. The ventricular drainage tract is also demonstrated (arrow). D: Follow-up CT after the second operation. The cystic lesion in the left lateral lobe and the tumor in the right lateral ventricle are not detected.

<症例3> 1才, 男児

頭蓋内圧亢進症状にて発症, CT および脳血管撮影所見より右側脳室内に発生した腫瘍と診断された(Fig. 4A). 脳室拡大が著明なため, 左側脳室ドレナージを行ったのち, 開頭・腫瘍摘出術が行われた. 術後経過は良好であったが, 術後3ヵ月目頃より左側側頭葉内に脳室ドレナージの穿刺路に沿って嚢胞形成がみられた(Fig. 4B, C). そこで, 開頭および嚢胞壁切除術を施行したところ, 嚢胞は透明なクモ膜により覆われていた. これを十分に切除したのち, 嚢胞腔と側脳室前角を開き, 両者の間に交通を十分につけた. 術後, 嚢胞は縮小し, 症状の改善をみた(Fig. 4D). その後, 組織学的に malignant choroid plexus papilloma と診断されたため, 放射線療法と化学療法を追加施行した. しかしながら, 6ヵ月後, 脊髄転移をきたし, 死亡した.

組織学的所見: 摘出した腫瘍は乳頭状構造を形成しているが, 細胞の重層化, クロマチンに富み, 核の大小不揃いがみられ, mitosis も多くみられた. PAS 染色は陰性であった. 以上より, anaplastic choroid plexus papilloma と診断された. また, 左前頭部嚢胞壁はクモ膜により形成されており, この嚢胞に限ってのみ言及すれば, arachnoid cyst の範疇に入るものと考えられた.

V 考 察

CT が脳神経外科領域に導入されて以来, 頭蓋内に嚢胞性病変, ことにクモ膜嚢胞を有する患者の診断は容易となり, 患者の数も急増している. こういった患者は嚢胞の圧迫による頭蓋内圧亢進症状, すなわち頭痛, 嘔吐といった症状を呈したり, 全身痙攣, 片麻痺といった局所症状を主訴とするものが多い⁸⁾. しかし, なかには頭蓋内圧亢進に

よらない頭痛や交通事故後などの精査中にこういった嚢胞が偶然発見されることも少なくない。また、こういった患者に対し、その手術適応も含め、いかなる手術法を選択するかといったことに関しては、いまだ議論が多くなされているところである。実際には開頭を行い、嚢胞壁を除去する方法、さらに近接するクモ膜下腔との交通を十分につける方法、あるいは嚢胞—腹腔短絡術、もしくはこれらの組み合わせなどが行われている。しかし、これらの手術法のいずれを選択しても必ずしもいつも良好な結果を得られるとは限らず、これら嚢胞が完全に消失する割合は30~70%と言われている⁷⁾。また、開頭・嚢胞壁切除術後に嚢胞の縮小がみられなかった場合、嚢胞—腹腔短絡術を行ったところ、嚢胞が縮小したとの報告も散見される⁵⁾。今回報告した我々の1例も同様の経過をとっている。ところで、こういった差は一体なぜ生じてくるのであろうか。

クモ膜嚢胞の成因に関する組織学的な検討は古くから行われ、数多くの報告がみられる。最初の報告は1831年、Bright²⁾により行われ、嚢胞はクモ膜間(intra-arachnoid)に存在していたと記載されている。その後、Robinson¹¹⁾のagenesis theoryを初めとして、先天奇形説など色々な説がみられるが、Brightの報告から127年後、Starkmanら¹⁴⁾が再びBrightと同様の病理学的所見を詳細に報告した。以後、クモ膜嚢胞がクモ膜の間に発生したとする、いわゆるintra-arachnoid cystであるといった説は多くの報告者により支持されることとなった^{10,15)}。ところが、こういった嚢胞がクモ膜間隙内にいかにして形成されるのか、またいかにして膨張し、占拠性病変となるのかといった点に関しては、いまだ納得の行く論証はない。現在のところ、可能性として挙げられているのは、① secretion of fluid by ependymal cells, ② fluid ingress due to an osmotic gradient, ③ trapping of fluid by ball-valve mechanism, ④ an aberration in the flow of cerebrospinal fluid in the endomeninx などである⁵⁾。

このうち、①のependymal cellからの髄液の分泌に関しては、もっともありうることを考えられるが、病理学的に嚢胞壁にependymal cell liningが認められた場合にはependymal cystと診断されており、これはarachnoid cystとは明確に区別されている¹²⁾。また、②の浸透圧の差や③のball-valve mechanismに関しては、isotopeやmetrizamideが髄腔内へ注入されたのち、3~6時間を経てゆっくりと嚢胞内へ流れ込む症例が存在することより、もっとも可能性が高いと思われる。しかしながら、嚢胞内の液が髄液とまったく同じ成分であったとの報告がみられることや、術後嚢胞が縮小しない例が存在することを考え合せると、こういった機構ですべてのクモ膜嚢胞の成因を説明しきれ

ものでもない。さらに、④のvenous pressureもしくはarterial pressureの影響で血管周囲のクモ膜間隙を髄液がクモ膜内への一方向へのみ流れ込み、同様の嚢胞を形成するといった説もあるが、metrizamide CTでmetrizamideが注入直後より多量に嚢胞内へ流入したり、時間経過とともに流出する症例が存在したことなどを考え合せると、この説もball-valve mechanism同様、必ずしもすべての嚢胞形成を説明できるものではない。

今回我々の経験した症例は、クモ膜嚢胞を形成した壁内にchoroid plexusが存在し、それによる髄液の産生が嚢胞腔の形成・拡大の因子となったものと考えられた例である。こういった嚢胞に対し、病理学的にarachnoid cystと診断することが正しいか否かは別として、ependymal cell liningと異なり、arachnoid cellにより形成されたクモ膜嚢胞の壁の一部にこういったchoroid plexusが混じている場合には、肉眼的にはもちろん、光顕的にみても発見されがたく、それ故見逃されている可能性が十分に考えられる。我々脳神経外科医がよく経験するように、開頭・嚢胞壁切除術を繰り返して行っても嚢胞の縮小がみられなかったり、再拡張が生じてくるような症例のなかには、このようなchoroid plexusの存在する可能性も一部には存在するのではないかと推測される。こう考えてみると、クモ膜嚢胞は組織学的にはクモ膜内に形成された嚢胞であるといった点は一致するものの、その形成過程には色々な可能性が存在していると思われる。また、臨床的にも頭蓋内圧亢進症状をきたすものから局所症状を呈するものや無症状のものまで存在している。こういった点より、CT上嚢胞として描出され、肉眼的には透明な膜で覆われた嚢胞で、さらにこれらの膜が光顕的にクモ膜細胞から成り立っているような症例を全例クモ膜嚢胞と診断し、画一的に処理するには問題があるように思われる。最近、志村ら¹³⁾により、一見クモ膜嚢胞類似の嚢胞の壁を電顕的に詳細に検索した結果、neuroectodermal cystであったとの報告もなされており、臨床的にクモ膜嚢胞と診断されても、電顕的な検索も含め、もう一度詳細な組織学的検討が必要なのではないかと考えられた。

実際に我々の経験した症例と類似の症例と考えられた報告は、1955年、Kahmら⁶⁾、1956年、Handa and Bucy⁴⁾によってなされており、以後にも散見される¹⁾。このような症例は必ずしもまれなものではなく、今後クモ膜嚢胞を扱う場合、十分な注意と興味を持って検索する必要があると思われる。また、我々がこの推測を行った根拠の一つとして、1951年、Cooperら³⁾が正常例におけるクモ膜下腔を検索したところ、正常と思われたクモ膜下腔にheterotopic glial nestsが存在したことを報告しており、しかもこのう

Fig. 5 Presumed pathogenesis of arachnoid cysts containing choroid plexus or ependyma-like cell lining. Heterotopic choroid plexus and/or ependyma may secrete cerebrospinal fluid and split the arachnoid membrane, forming a growing cyst.

半数以上の症例においてこれらの組織中に ependymal cell を含んでいたと述べている。さらに、1964年、Popoff⁹⁾は spina bifida を有した新生児の剖検例で leptomeningeal connective tissue の中に ependymal cell lining とともに choroid plexus を見出している。このような heterotopic ependymal cell や choroid plexus があらかじめ存在し、これらによる髄液産生が嚢胞腔を作り出す起因となる可能性は十分に考えられるのではなからうか(Fig. 5)。また、今回我々の経験した malignant choroid plexus papilloma の1例では脳室ドレナージを行った部位に髄液内播種をきたしたと考えられた tumor tissue より髄液が産生され、クモ膜嚢胞とまったく同様の嚢胞が形成されており、我々の推測を裏付ける貴重な症例となるものと思われた。

VI ま と め

CT 導入以来、クモ膜嚢胞の診断は容易となり、積極的な外科的療法が行われている。過去10年間に我々が手術を行い、2年以上 follow-up した症例は48例であるが、そのうち90~100%の嚢胞の縮小が認められたものは12例(25%)であり、30~80%の縮小をみたものは27例(56%)、縮小率が0~20%であったものは9例(19%)であった。こうした

手術結果の違いに関しては、クモ膜嚢胞の発生および増大因子など、さまざまな要因が考えられた。そこで、今回さらに剖検の行われた11症例を加え、合計59症例の嚢胞壁を中心とした詳細な組織学的検討を行ったところ、光顕的には典型的なクモ膜細胞より成る嚢胞壁が全例に認められた。ところが、縮小率の不良であった1例および剖検例の1例において嚢胞壁内に choroid plexus 様の組織像が認められ、電顕的にもこれが確認された。そこで、こういった構造物が果してクモ膜嚢胞の成因と成りうるか否かを検討し、文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Azzam NI, Timperley WR: Intracerebral cyst due to ectopic choroid plexus. *J Neurosurg* 55: 651-653, 1981
- 2) Bright R: Serous cysts in the arachnoid, in Paternoster-Row, Highley S (eds): *Reports of Medical Cases Selected with a View of Illustrating the Symptoms and Cure of Diseases by Reference to Morbid Anatomy, vol II. Diseases of the Brain and Nervous System, part 1* London, Longman, 1831, pp 437-439, cited in 10)
- 3) Cooper IS, Kernohan JW: Heterotopic glial nest in subarachnoid space: Histopathological characteristics, mode of origin, and relation to meningeal gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 10: 16-29, 1951
- 4) Handa H, Bucy PC: Benign cysts of the brain simulating brain tumor. *J Neurosurg* 13: 489-499, 1956
- 5) Iglesias JR, Sanjuanbenito L, Martinez-Cubells J, Lousa M, Redondo C: Intracerebral arachnoid cyst containing choroid plexus. Case report. *Acta Neurochir (Wien)* 58: 229-234, 1981
- 6) Kahm EA, Basset RC, Schneider RC, Crosby EC: *Correlative Neurosurgery, ed 1* Springfield, CC Thomas, 1955, p 206
- 7) Nakagawa Y, Artigas J, Iglesias J, Cervos-Navarro J, Sampao S: Intracranial cyst containing choroid plexus: Case report and review. *J Neurosurg* (in press)
- 8) 岡本順二, 松本圭蔵: 被膜切除を行った頭蓋内くも膜嚢腫. CT 研究 4: 553-563, 1982
- 9) Popoff N, Feigin I: Heterotopic central nervous tissue in subarachnoid space. *Arch Path (Chicago)* 78: 533-539, 1964
- 10) Rengachary S, Watanabe I, Brackett CE: Pathogenesis of intracranial arachnoid cyst. *Surg Neurol* 9: 139-144, 1978
- 11) Robinson RG: The temporal lobe agenesis syndrome. *Brain* 87: 87-106, 1964
- 12) Shaw CM, Alvord EC: Congenital arachnoid cyst and their differential diagnosis, in Vinken PJ, Bruyn GW (eds): *Handbook of Clinical Neurology* Amsterdam, North-Holland, 1977, pp 75-135
- 13) 志村俊郎, 平野朝雄, 小野道夫, Liene JF, 竹下岩男, 中澤省三: 頭蓋内 neuroectodermal cyst の電子顕微鏡学的および免疫組織学的検討. 小児の脳神 12: 179-184, 1987
- 14) Starkman SP, Brown TC, Linell EA: Cerebral arachnoid cysts. *J Neuropathol Exp Neurol* 17: 484-500, 1958
- 15) 津田敏雄, 上田 伸, 松本圭蔵: クモ膜嚢腫の臨床病理学

的検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 21: 501-509, 1981

- 16) Williams B, Guthkelch AN: Why do central arachnoid pouches expand? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 1085-1092, 1974

〔別刷請求先：〒765 香川県善通寺市善通寺町2,603, 国立療養所香川小児病院脳神経外科, 中川義信〕