術前経過の長い Glioma の病理学的特異性

特に CT 上増強効果を示さない病巣の検討

前田 達浩・中太 政広・麻生 有二・横山 治久・小柏 元英・竹内 一夫
赤井契一郎*

Clinicohistological Study of Low-density Non-enhancing Glioma

Tatsuhiro MAEDA, Masahiro NAKADAI, Yuji ASOH, Haruhisa YOKOYAMA,
Motohide OGASHIWA, Kazuo TAKEUCHI and Keiichiro AKAI*

*Departments of Neurosurgery and *Pathology, Kyorin University, Mitaka, Tokyo*

Abstract

Some gliomas are not noticeably enhanced on initial computed tomography (CT) scans. Such low-density non-enhancing gliomas have a relatively long period between onset and surgery ranging from 5 to 25 months. The mechanism causing the low density over a certain period of time in the sequential CT findings was retrospectively investigated. Characteristic histological findings associated with such low-density areas were microcystic formation, necrosis, intratumoral edema, infiltrative growth, and absence of capillary proliferation. Proliferation of capillary vessels is characteristic of CT enhancement.

Key words: computed tomography, glioma, contrast enhancement, histology

I はじめに

我々が臨床上経験する glioma の発育史のなかには、発症より診断までの経過が長いタイプが認められる。それらは CT 上初期にはヨード造影剤注入においても増強像が得られず、さらに一定期間低吸収域のみを示し、脳梗塞などの非腫瘍性病巣との鑑別が困難な神経膠腫である。我々はこのようなタイプの glioma を low-density non-enhancing glioma (LDNEG) と名付け、その臨床的特徴と CT 所見の経時的変化につき、すでに報告した⁴⁾。今回我々は、これら glioma の CT 像の経時的推移と手術にて摘出された腫瘍組織の病理学的所見との関連性、特に CT で一定期間増強効果を示さず低吸収域を呈した病巣の組織所見につき、retrospective に検討したので報告する。

II 対象および方法

対象は当科で経験した 5 例の glioma である (Table 1)。内訳は mixed glioma grade II 1 例, malignant astrocytoma 3 例, malignant mixed glioma 1 例である。5 例とも男性であり、年齢は 13~45 才、初発症状は全例でんかん発作であった。さらに、初回発作以外はその後 8 ヶ月~8 年間にわたり神経学的に異常所見を認めなかった。また、初発症状より手術までの期間は 5~25 ヶ月と glioma としては比較的長い経過を辿った。

造影剤による増強法として、60% イオタラム酸メグルミン (以下 60% MI) 100 ml 点滴静注を行い、さらに prolonged infusion として 60% MI 50 ml 急速静注後 50 ml 点滴静注法、あるいはマンニトール 150 ml 急速注入後 60% MI 50 ml bolus injection 法を全例に施行した。以下、各症例につき、経時的な CT 所見と病理学的所見を中心に

Table 1 Summary of low-density non-enhancing gliomas

Case No.	Age/ Sex	Initial symptom	Interval*	Surgical diagnosis	Postoperative result (survival)
1	45/M	epilepsy	16 mos	malignant astrocytoma	alive (4 yrs)
2	40/M	epilepsy	17 mos	malignant mixed glioma	alive (1 yr 6 mos)
3	18/M	epilepsy	25 mos	mixed glioma grade II	alive (4 yrs 9 mos)
4	32/M	epilepsy	5 mos	malignant astrocytoma	alive (6 mos)
5	13/M	epilepsy	6 mos	malignant astrocytoma	death (3 yrs)

*From initial symptom to surgery.

呈示する.

Ⅲ 症 例

<症例 1> 45才, 男性

初回 CT にて右前頭葉に楔型の mass effect を伴わない低吸収域を認め、この部位には増強効果を認めなかった (Fig. 1A). さらに脳血管撮影でも腫瘍陰影を認めず、脳梗塞との鑑別ができなかった. 約 6 ヶ月後の増強 CT にて低吸収域中央部に増強像が認められ、さらに約 2 ヶ月後にはこの増強部が増大した (Fig. 1B, C). 初発症状より 1 年 4 ヶ月後に開頭・腫瘍摘出術を施行、組織診断は malignant astrocytoma であった.

病理学的所見を Fig. 2 に示す. CT 上低吸収域病巣の中央部に出現した増強像の部分に相当すると思われる腫瘍組織の GFAP 染色では、GFAP は陽性であり、腫瘍細胞は密で monotonous な増殖像を示し、ところどころに mitosis を認め、大型な細胞も混在していた. 一方、周辺部腫瘍組織で CT 上増強効果を示さない低吸収域病巣に相当する部分の組織像の HE 染色では大小不同の核を持ち、また necrosis が著明で血球成分も多く認められた. そして、著明な necrosis の所見は CT 上低吸収域病巣を呈する部分の組織所見と考えられた.

<症例 2> 40才, 男性

初回 CT で左前頭部に低吸収域を呈し、増強効果を示さなかったが、13 ヶ月後の増強 CT にてわずかに増強効果を示した (Fig. 3A~C). また、さらに 43 日後の CT で出血と思われる著明な高吸収域を認めた (Fig. 3D). 初回発作より 17 ヶ月後に手術を施行、病理学的診断は malignant mixed glioma であった.

同一腫瘍組織には病理学的に二つのタイプが混在していた (Fig. 4). すなわち、cellularity が高く、比較的毛細血

Fig. 1 Case 1. Sequential pre- (left) and postcontrast (right) computed tomography (CT) scans. A: Axial scans on admission, showing a wedge-shaped low-density area without enhancement in the right frontal pole. B: Six months later, a faint high-density spot in the center of the low-density area with slight enhancement is present. C: Eight months later, the faint high-density area is markedly enhanced.

管に豊む組織より構成されるタイプと、腫瘍組織は網状構造で、それらが集合して microcyst を形成しているタイプである. 後者ではまた、細胞密度が低く、組織全体が浮腫性であった. このように細胞の密度が低く、microcyst の形成が顕著な組織像は一定期間増強されない病巣の組織学的所見として説明されると考えられた. また、retrospective に検討した結果、比較的毛細血管が多く細胞密度の高い前者のような所見は、のちに CT 上増強効果を示した部分ではないかと考えられた.

<症例 3> 18才, 男性

Fig 2 Case 1 *left* Photomicrograph of the central part of the tumor Tumor cells show monotonous proliferation mixed with giant cell astrocytes Glial fibrillary acidic protein stain, $\times 200$ *right* Photomicrograph of the marginal tumor Necrosis is particularly prominent HE stain, $\times 200$.

Fig 3 Case 2 Sequential pre- (*left*) and postcontrast (*right*) CT scans. A: Axial scans on admission, showing a low-density area in the left frontal lobe unchanged postcontrast B Six months later, a slight mass effect is shown without an increase in area of the low-density C Thirteen months later, a small high-density spot is evident marginally. D One month after scans C, an oval high-density area compatible with hemorrhage is present

Fig. 4 Case 2 *left* Microscopically, the neoplasm shows increased cellularity and relative endothelial proliferation HE stain, $\times 100$ *right* Tumor tissue is edematous and the cell density is moderate, associated with microcystic changes HE stain, $\times 100$

初回 CT で右側頭葉に低吸収域を認め、さらに 1 ヶ月後の follow-up CT でも低吸収域のみを呈し、増強効果も認められなかった (Fig. 5). その後の気脳撮影にて右側脳室側角の偏位が認められた. その時点で開頭術を施行, 病理学的診断は mixed glioma grade II であった.

Fig. 6 はその組織像であるが, 細胞密度は低く, 細い線維を持つ細胞が網状に連なっており, ところどころで集合して, 嚢胞化の傾向が顕著であった. 前述の症例同様, こ

Fig. 5 Case 3. Sequential pre- (left) and postcontrast (right) CT scans. A: Initial precontrast scan shows a faint low-density area in the right temporal lobe. B: One month later, pre- and postcontrast scans show that the low-density region is unchanged in size and unenhanced. C: Two months later, pre- and postcontrast scans show the same findings as scans B.

Fig. 6 Case 3. Photomicrograph, showing mixed glioma with microscopic degeneration. HE stain, $\times 200$.

のような microcyst を形成する glioma のパターンは CT 上増強効果を示さない病巣の組織学的特徴と考えられた.

<症例 4> 32才, 男性

初回 CT では大脳基底核部に帯状に低吸収域を認め、右側脳室前角は中等度の圧迫所見を示すが、明らかな増強効果を示さなかった (Fig. 7A). しかし、右前頭葉下前頭回と思われる部分に肥厚像を呈した. その後、発症より 5 ヶ月目の増強 CT にて plain CT に比し CT 値の増加 15 を認めたが、mass effect は増大しなかった (Fig. 7B). 発症 4 ヶ月後に行った MRI では、inversion recovery 法, spin echo 法ともに右大脳基底核、前頭葉深部にかけて大きな病巣を認めた (Fig. 7C, D). 同時期に施行した positron emission CT (PET) でも右 centroparietal に CO_2 metabolism, glucose metabolism とともに hypoperfusion が認められた (Fig. 8). いずれの検討でも CT 所見よりもさらに病巣が広範囲に進展していることを示しており、臨床上市浸潤性腫瘍であることが示唆された. 発症約 5 ヶ月後に開頭・腫瘍摘除術を施行、組織学的診断は malignant astrocytoma であった.

病理学的には腫瘍細胞の皮質への浸潤増殖が強く認められ、また一部は浮腫性で、あるいは小嚢胞を形成していた (Fig. 9 left). このような所見は一定期間増強効果を示さない病巣となりうる組織所見として考えられた. 一方、同様に腫瘍細胞の皮質への浸潤傾向を呈すが、比較的毛細血管増生を示す所見も認められた (Fig. 9 right). そして、このような組織像が CT でのちに増強された部分の組織学的所見となりうると思われた.

<症例 5> 13才, 男子

痙攣発作にて発症し、入院時の CT では mass sign のみを呈していた (Fig. 10A, B). また、約 5 ヶ月後の CT では右側頭葉はやや低吸収域を呈すが、増強効果は認められ

Fig 7 Case 4 Sequential postcontrast CT scans (A, B) and magnetic resonance images (C, D) A: Initial scan, showing a faint low-density area in the right basal ganglia with moderate compression of the right anterior horn. No enhancement is seen. B: Five months later, neither enhancement nor increased mass effect are observed. C, D: Spin echo (C) and inversion recovery (D) images, showing a widespread lesion in the basal ganglia, and deep sites in the frontal and temporal lobes, more extensive than on the CT scan.

ず, mass sign のみ認められた (Fig. 10C, D). 脳腫瘍の診断にて開頭術を施行, 組織学的には malignant astrocyto-

Fig 8 Case 4 Positron emission CT. Hypoperfusion is evident in the right centroparietal region.

ma であった. 初回手術より約 1 年 2 ヶ月後の CT では著明な mass effect を伴う不規則な高吸収域を認め, また増強効果も認めた (Fig. 10E, F).

初回開頭術時の組織所見では, 細胞密度は高く, かなり大きな嚢胞を伴っていた (Fig. 11 left). しかし, CT 上不規則な高吸収域を呈し, 増強効果を示した時点の開頭時摘出した腫瘍組織では血管増生が顕著に認められ (Fig. 11 right), これらの所見が高吸収域に移行した病巣の組織所見として重要と考えられた.

IV 考 察

CT 導入以後, 術前に glioma を疑うことは比較的容易となってきたが, 我々が先に述べた CT 上初期には低吸収域のみを呈し, さらには一定期間増強効果を示さないいわ

Fig 9 Case 4 left: Photomicrograph, showing infiltrative proliferation of tumor cells into the white matter. HE stain, $\times 50$. right: Endothelial proliferation is clear compared to figure A. HE stain, $\times 50$.

Fig 10 Case 5 Sequential pre- (A, C, E) and postcontrast (B, D, F) CT scans A, B Initial scans on admission, showing only mass effect. C, D Five months later, a faint low-density area is noted in the right frontal lobe precontrast, which is not enhanced postcontrast E, F Precontrast scan 14 months after initial craniotomy, showing an irregular, marked high-density area, which is remarkably enhanced postcontrast

Fig 11 Case 5 *left* Photomicrograph at first operation, showing hypercellularity and features of the large cyst HE stain, $\times 50$ *right* Photomicrograph at the second operation, showing hypercellularity, hyperchromatism, and endothelial proliferation HE stain, $\times 50$

ゆる LDNEG は非腫瘍性病変との鑑別が困難である^{4,5)}。Kendoll ら³⁾は314例の glioma において、初回 CT では40例で他の疾患と誤診したと述べているが、そのなかには我々の述べているようなタイプの glioma が含まれていると思われる。

我々が提唱した LDNEG は、てんかん発作が初発症状であること⁴⁾、臨床経過が長く、臨床症状が変動しないこと、その他の神経脱落症候に乏しいことがまず臨床的な特徴として挙げられる⁵⁾。このような症例は非活動性神経膠腫⁹⁾、silent glioma²⁾と呼称され、組織学的には嚢胞形成を伴うことが多い。CT では種々の形と大きさの低吸収域、増強効果に乏しく、mass effect に欠けるなどの所見を示す。したがって、CT から脳梗塞との鑑別が困難で、CT 診断の pit fall でもある⁷⁾。しかし、低吸収域の主座は前頭葉・側頭葉白質内にあること、追跡 CT で一定期間のうちに増強効果と mass effect が出現してくることを我々は指摘している。

LDNEG の問題点は、①経過が長く、その間の臨床症状の変動が乏しいこと、② glioma が存在するのに増強効果がない点である。①に関しては、低吸収域の組織像は microcyst, necrosis, intratumoral edema, infiltrative growing, absence of capillary proliferation が特徴的であった。これらの所見は low-grade glioma の示す組織像に一致する。LDNEG でも一定期間後には増強効果を示す部分が出現するが、この部の組織像は腫瘍細胞と血管密度の増加、腫瘍細胞の多形性、細胞分裂像の出現であった。すなわち、low-grade glioma 発育史上一定期間にわたり LDNEG を示す例がある。この時期は glioma が非活動性であるため経過も長く、臨床症状の増悪もない。しかし、なんらかの誘因によって活動性となると腫瘍細胞の分裂、増生が起こり、間質としての血管新生を伴い、急激な腫瘍の増大を示すに至ると考えられる。また、〈症例 4〉のごとく、mass effect や神経症状の変動もないのに MRI や PET では腫瘍の浸潤部位が X 線 CT より拡大している例があることも事実である。glioma の発育形態の解明には X 線 CT 以外の検査を併用することが必要であろう。

②の増強効果に関する組織学的要因は、当該部の血管と腫瘍細胞の密度、血液脳関門の障害、腫瘍細胞の多形性であると指摘されている^{1,6,8,10)}。LDNEG では腫瘍細胞の密度と多形性に乏しく、血管密度も低い。多形性膠芽腫に特有な内皮細胞の増生を持った血管もない。増強効果にもっとも関係の深い新生血管がない事実が、腫瘍細胞は存在するのに増強効果を欠く機序であると思われる。

V 結 論

CT 上一定期間低吸収域のみを呈し、増強されない glioma につき検討を加えた。これらは発症から手術までの経過が 5~25 ヶ月と比較的長く、また経時的 CT で一定期間認められる低吸収域病巣の機序につき retrospective に検討すると、組織学的特徴として① microcyst, ② necrosis, ③ intratumoral edema, ④ infiltrative growing, ⑤ absence of capillary proliferation の 5 点が考えられた。また、経時的 CT でのちに新たに増強された部分の組織学的所見として、血管増生や小血管の増殖が示唆された。

稿を終えるに当たり、MRI 検査に際し御協力・御教授頂きました東京慈恵会医科大学脳神経外科 関野宏明 先生(現 聖マリアンナ医科大学第 2 外科教授)、さらに PET 検査に際し御協力・御教授頂きました国立中野療養所に深謝致します。

文 献

- 1) Butler AR, Horii SC, Kricheff II, Schannon MB, Budzilovich GN: Computed tomography in astrocytomas. A statistical analysis of the parameters of malignancy and the positive contrast-enhanced CT scan. *Radiology* 129: 433-439, 1978
- 2) 原 充弘, 竹内一夫: Silent glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 18 [Part II]: 635-640, 1978
- 3) Kendoll BE, Jakubowski J, Pullicino P, Symon L: Difficulties in diagnosis of supratentorial gliomas by CAT scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 485-492, 1979
- 4) 前田達浩, 岡田純一郎, 竹内一夫: 造影剤で増強されない神経膠腫—CT 像の経時的変化—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 863-868, 1984
- 5) Nakasu S, Nakasu Y, Kidooka M, Handa J: Transient spontaneous regression of mass effect with glioma. *Acta Neurochir (Wien)* 74: 53-56, 1985
- 6) 小柏元英, 竹内一夫, 赤井契一郎: 再発神経膠腫の ring enhancement. *CT 研究* 3: 419-426, 1981
- 7) Spetzler RF, Norman D, Selman WR, Kaufman B, Wilson CB: Computerized tomographic diagnosis. Pitfalls for neurosurgeons. *Neurosurgery* 16: 224-227, 1978
- 8) 武田憲夫, 田中隆一, 山崎一徳: 大脳悪性 glioma の CT 像とその剖検例における病理組織学的所見の対応. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 603-611, 1980
- 9) 竹内一夫, 原 充弘, 横田 仁: 非活動性神経膠腫. *脳神経外科* 8: 911-919, 1980
- 10) Weisberg LA: Cerebral CT in the diagnosis of supratentorial astrocytoma. *Comput Tomogr* 4: 87-105, 1980

[別刷請求先: 〒181 東京都三鷹市新川6-20-2, 杏林大学脳神経外科, 前田達浩]