≡ ≡

総 説

≡ ≡

頭蓋内原発脳腫瘍による続発性脊髄障害の病理

橋 詰 良 夫, 吉 田 眞 理

Pathology of Secondary Spinal Cord Damage due to Brain Tumor

by

Yoshio Hashizume, Mari Yoshida

from

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

Clinicopathological findings of secondary spinal cord damage due to brain tumor were described. Spinal cord damage due to brain tumor were histologically classified into four types. The first is the meningeal dissemination of tumor cells through the subarachnoid space, the second is the diffuse infiltration of tumor cells like gliomatosis cerebri, the third is extradural metastasis developing compression myelopathy and the fourth is the spinal cord damage by primary central nervous system lymphoma.

Meningeal dissemination was most common findings and direct invasion of tumor cells from the subarachnoid space into the spinal cord parenchyma and patchy necrosis of spinal cord due to circulatory disturbance were important for the spinal cord damage. Nerve roots of the spinal cord were also severely damaged by invasion of tumor cells.

For the development of myelopathy, spinal cord compression by extradural metastasis of brain tumor was also important. Tumor cells of extradural space were considered to metastasize by hematogenous spread or to come through the nerve root from the subarachnoid space.

Diffuse infiltration of tumor cells throughout the spinal cord was considered responsible for the spinal cord sign and symptoms. Although tumor cells infiltrated diffusely, basic structures of the spinal cord was almost intact. Tumor cells in these cases were considered to infiltrate along the tract of white matter of the spinal cord as like gliomatosis cerebri.

In the spinal cord involvement by primary central nervous system lymphoma, subarachnoid and perivascular infiltration of tumor cells and necrosis of parenchyma in the spinal cord were characteristic findings. These findings were identical with that of leptomeningeal involvement by systemic malignant lymphoma.

Key word: pathology, spinal cord, brain tumor, metastasis, myelopathy

Spinal Surgery 12 (3) : 225~232, 1998

はじめに

頭蓋内原発の脳腫瘍の治療中または治療後の経過観察中に、対麻痺や感覚障害、膀胱直腸障害などの脊髄症状が出現してくることがある。その原因としては合併する炎症、代謝障害、中毒によるミエロパチーも考慮する必要があるが、最も重要なものは腫瘍細胞が直接脊髄に障

害を引き起こしてくることである。近年の脳腫瘍に対する治療の進歩により患者の生存期間が延長していること、また脊髄検索におけるMRIなどの画像の進歩により脳腫瘍による続発性の脊髄障害が臨床上問題となることが多くなってきている。しかし脳腫瘍による神経症状に覆われて神経学的にミエロパチーや神経根症状がとらえ

(Received : May 6, 1998, Accepted : July 28, 1998)

愛知医科大学 加齢医科学研究所 (連絡先: 橋詰 良夫, 〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21) Address reprint request to: Yoshio Hashizume, M.D., Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi-gun, Aichi, 480-1195, Japan

Table 1. Clinical findings of spinal cord damage due to brain tumor

表1 頭蓋内原発脳腫瘍による脊髄障害の臨床所見

髄膜播種							
症例	年齢	性	全経過	原発部位	組織型	初発症状	脊髄症状
1	21歳	男	11カ月	右視床	膠芽腫	頭痛	対麻痺
2	30歳	男	10カ月	第3脳室	退形成性上衣腫	腰痛 排尿障害	下肢しびれ
3	7歳	女	1年 8カ月	橋	膠芽腫	脳神経麻痺	なし
4	13歳	女	4年	左前頭葉	膠芽腫	頭痛、嘔吐	対麻痺 排尿障害
5	66歳	女	9カ月	右後頭葉	膠芽腫	左片麻痺	なし
硬膜外転移							
6	11歳	女	2年10カ月	橋	膠芽腫	複視、右片麻痺	下肢筋力低下
7	72歳	女	1年 5カ月	右側頭葉	膠芽腫	ケイレン発作	対麻痺
びまん性脊髄実質内浸潤							
8	26歳	男	2年 6カ月	原発部位不明	星細胞腫	全身倦怠 眼球運動障害	四肢麻痺
9	6歳	女	2年	左小脳	膠芽腫	頭痛、嘔吐	なし
10	57歳	女		脳梁	膠芽腫		
脳原発悪性リンパ腫							
11	57歳	女	9カ月	右前頭葉	B-cell type	右下肢不随意運動	対麻痺
12	41歳	女	1年	左後頭葉	B-cell type	全身倦怠、嘔吐	四肢麻痺

クモ膜下腔への髄膜播種

にくい事、病理解剖において脊髄の詳細な検索がなされる事が少ないことなどの理由により、必ずしもその病態は明らかではない。本稿では我々が病理解剖で観察してきた症例を中心にして、脳腫瘍患者における腫瘍細胞の浸潤による脊髄障害の病態について、主として病理学的立場から考察を行うこととする。脳腫瘍による続発性脊髄障害の原因として、1) クモ膜下腔への髄膜播種、2) 腫瘍の硬膜外転移、3) 脊髄実質内のびまん性浸潤、4) 脳原発の悪性リンパ腫による脊髄障害、に分けて検討した。

表1, 2に我々の経験した頭蓋内原発脳腫瘍により脊髄障害を示した12例の臨床病理所見のまとめを示す。

頭蓋内の脳腫瘍による脊髄障害としては髄膜播種の頻度が最も高い[2]。腫瘍細胞がクモ膜下腔に沿って脊髄レベルまで播種を示す腫瘍は膠芽腫以外には髄芽腫、胚細胞腫に多いが、文献では脈絡巣乳頭腫、髄膜腫、血管芽腫などの播種も報告されている[9, 14]。自験例の髄膜播種は9例に認められた。9例中6例は膠芽腫で、2例が悪性リンパ腫、1例が退形成性上衣腫であった。膠芽腫による髄膜播種例は若年者に多いと言われているが自験例でも9例中6例は30歳以下であり、若年者で目立った。Youngら[19]は11例のmeningeal gliomatosisを検索し、8例では脊髄に腫瘍細胞の播種を認め、その内3例では脊髄障害による対麻痺を認めたと報告してい

Table 2. Pathological findings of spinal cord damage due to brain tumor

表2 頭蓋内原発脳腫瘍による脊髄障害の病理所見

症例	脳病理所見	脊髄所見				
		髄膜播種	神経根障害	実質内浸潤	脊髄壊死	硬膜外転移
1	右視床、中脳、橋に腫瘍 髄膜、脳室壁に浸潤	+++	+	++	++	-
2	第3脳室から中脳に腫瘍 クモ膜下腔への浸潤著明	+++	+++	+++	++	+
3	視床から延髄まで腫瘍 脳底面の髄膜浸潤著明	++	±	+	-	-
4	左前頭葉、側頭葉に腫瘍 クモ膜下腔への浸潤著明	+++	+++	-	++	+
5	右頭頂葉、後頭葉に腫瘍	+	-	-	-	-
硬膜外転移						
6	大脳脚から橋、小脳 の腫瘍	+	+	-	-	++
7	右側頭葉腫瘍摘出術後	-	-	-	++	++
びまん性脊髄実質内浸潤						
8	脳のびまん性腫大 原発巣不明瞭	-	-	+++	-	-
9	小脳、視床、脳幹部 への広範囲の浸潤	+	+	+++	-	-
10	透明中隔、側脳室壁 脳幹部まで浸潤	-	+	+++	+	-
脳原発悪性リンパ腫						
11	基底核の萎縮	++	+	++	++	-
12	右後頭葉から側頭葉の 白質の腫瘍と壊死	+	++	++	+	-

る。症例1や症例4では頭蓋内腫瘍の治療後に対麻痺、排尿障害を示しており、その原因は腫瘍細胞の脊髄クモ膜下腔への播種によるものであった。原発性脳腫瘍の初発症状として脊髄、神経根症状を示すものがあることをPezeshkpourら[13]が報告しているが、症例2は髄膜播種による脊髄および神経根症状が初発症状であった。脳腫瘍の経過の中で、脊髄症状、神経根症状の出現に注意するとともに、髄液細胞診、CT、MRIでの検索が重要と考えられる[11]。

病理学的にはクモ膜下腔で腫瘍細胞は強く増殖し脊髄を取り囲むとともに、その程度が強くなると脊髄を圧迫してくる(Fig. 1-a)。腫瘍細胞の増殖により、クモ膜下腔を走行する血管壁への浸潤や腫瘍細胞による周囲からの血管の圧迫により、主として静脈系の循環障害を引き

起こし、脊髄に壊死をきたしてくる(Fig. 1-b, 1-c)。腫瘍細胞は軟膜を破壊して直接脊髄実質内に浸潤するとともに(Fig. 1-d)、血管周囲腔に沿って浸潤してくる。また、髄膜播種例では脊髄神経根障害が強く、症例9のように神経根で腫瘍を形成し脊髄を圧迫してくるものもある(Fig. 1-e, 1-f)。神経根への播種は馬尾で強く、そのために後索の上行性二次変性を認めることが多い[4]。

腫瘍の硬膜外転移

頭蓋内腫瘍の他臓器への転移は少ないとされているが、最近では手術による人工的侵襲の増大、放射線、化学療法による長期生存例の増加と共に転移例が増えてきている[12, 17]。グリオーマの中では膠芽腫、髄芽腫、

Fig.1: Menigeal gliomatosis

1-a: Cross section of the spinal cord. Tumor masses occupy the subarachnoid space

1-b: Cross section of thoracic segment of the spinal cord demonstrating marked dissemination of tumor cells in the subarachnoid space and patchy necrosis of posterior and lateral columns. Klüber-Barrea, x 8.5

1-c: Cross section of thoracic segment of the spinal cord showing transverse necrosis with subarachnoid dissemination of tumor cells.H.E, x 7.4

1-d: Cross section of thoracic segment of the spinal cord demonstrating direct invasion of tumor cells into the spinal cord parenchyma through the pia mater. Klüber-Barrea, x 8.5

1-e: Tumor implants involving the nerve roots of the cauda equina.

1-f: Cross section of lumbar segment of the spinal cord demonstrating pronounced compression by a metastatic tumor. Klüber-Barrera, x 4.8

脳室上衣腫の頻度が高く、転移部位としては肺、胸膜、骨、リンパ節などに多いとされている。骨の中でも脊椎骨に頻度が高いが、硬膜外への転移例は少ない。武家尾ら [1] は開頭術後約1年を経て膠芽腫が胸髄硬膜外転移をきたした症例を報告している。また元持ら [10] は硬膜外に多発性腫瘍を形成した頭蓋内 germinoma を報告している。これらはいずれも血行性の経路によるものとされている。我々は頭蓋内腫瘍により脊髄硬膜外に腫瘍を形成した症例を4例病理学的に検索することができた。膠芽腫3例、退形成性上衣腫1例である。症例7は右側頭葉の膠芽腫であり、発症後1年経過してから対麻痺が出現し、硬膜外転移として椎弓切除、腫瘍摘出術を受けた患者である。本例は髄膜播種は認められず血行性に硬膜外転移をきたしたものと考えられた。硬膜外腫瘍により脊髄は圧迫され、脊髄実質は海綿状となり横断性の壊死を示していた (Fig. 2-b)。症例6は硬膜外の神経根に沿って多数の腫瘍形成を認め、僅かに髄膜播種もあり、腫瘍細胞が神経根に沿って硬膜外へ転移をしたものと考えられた (Fig. 2-a)。著明な髄膜播種を示した症例2, 4ではわずかであるが硬膜外に腫瘍を認めた。これらの例は、組織学的にも神経根に沿って腫瘍細胞が硬膜外に浸潤したことが明らかであった (Fig. 2-c)。以上のように硬膜外腫瘍形成経路には血行性に肺などと同様に

Fig.2: Extradural metastasis
2-a: Multiple tumor implants are present in the extradural spaces along the nerve roots.
2-b: Thoracic segment of the spinal cord in the case of extradural metastasis shows incomplete necrosis with spongy state. H.E, x 8.5
2-c: Tumor cells invade into the extradural space through the spinal nerve roots from the subarachnoid space. H.E, x 6.2

Fig.3: Diffuse infiltration of the spinal cord parenchyma
3-a: T2 weighted MRI shows diffuse swelling of the cervical spinal cord.
3-b: T2 weighted MRI shows diffuse swelling of the thoracic spinal cord.
3-c: The neoplastic infiltration affects the spinal cord, but the major spinal cord structures and proportions are preserved. Klüver-Barrera, x 7.6
3-d: The anterior horn of lumbar segment of the spinal cord is infiltrated by tumor cells with elongated nuclei. H.E, x 50

a

b

c

Fig.4: Spinal cord damage due to primary central nervous system lymphoma

4-a: Cross section of thoracic segment. The lymphoma cells invades to the subarachnoid and perivascular spaces and necrosis of the spinal parenchyma were noted in the spinal cord. H.E, x 8.5

4-b: Perivascular infiltration of the spinal parenchyma by tumor cells. H.E, x 25

4-c: Infiltration of nerve roots by tumor cells. H.E, x 25

硬膜外に腫瘤を形成するものと、髄膜播種によりクモ膜下腔から神経根に沿って硬膜外腫瘤を形成するものがあると考えられるが、Kepesら [8] は脳幹部の2例のグリオーマで脊髄レベルで硬膜そのものを直接浸潤し、硬膜外腫瘤を形成した例を報告しておりこのような経路もありうると考えられる。

脊髄実質内のびまん性浸潤

中枢神経系の組織構築を大きく破壊することなく astrocyte 系の腫瘍細胞がびまん性に神経組織内を少なくとも2葉にわたって浸潤する病態を gliomatosis cerebri と呼んでいる。Gliomatosis cerebriによる脊髄障害の報告は比較的少ない [7, 16]。症例8は明らかな原発性の腫瘤を形成せずにびまん性に astrocyte 系の腫瘍細胞が増殖したもので、臨床的には発症後1年6か月後には四肢麻痺をきたし、画像上脊髄の著明な腫大を示した症例である (Fig. 3-a, 3-b) [18]。病理学的には頸髄から仙髄まで紡錘形の核をもち胞体の乏しい小型のグリア系の腫瘍細胞が脊髄の既存の構築を破壊することなく連続して浸潤しており、比較的前角の神経細胞の数は保たれていた (Fig. 3-c, 3-d)。Gliomatosis cerebriの臨床診断は難しいが脊髄への浸潤が考えられる場合には本例で認められたような画像所見に注意すべきであると考えられる。症例9, 10は頭蓋内に原発性の腫瘤を形成する glioblastoma であり、腫瘍細胞が脊髄へ浸潤した症例である。いずれも脊髄の全長にわたりびまん性に腫瘍細胞が浸潤しており、組織学的には gliomatosis cerebri の所見とほとんど区別できない。しかし症例10では脊髄の一部で既存の構築を破壊して異型の強い腫瘍細胞が増殖していた。脊髄実質内の浸潤経路はクモ膜下腔を介してではなく、連続的に仙髄まで主として脊髄の白質内を神経線維の走行に沿って浸潤したものである。Gliomatosis cerebri では神経根浸潤は通常認められない。しかしよく観察すると脊髄内から腫瘍細胞が中枢神経と末梢神経の移行帯を越えてわずかに末梢側に浸潤している所見を認める。しかし神経根障害は髄膜播種例と比較して極めて乏しいことも一つの特徴である。

脳原発の悪性リンパ腫による脊髄障害

脳原発の悪性リンパ腫は全リンパ腫の0.16-1.49%であるが、最近AIDSとの関連で増加傾向にある [5]。放射線療法や化学療法の進歩により生存期間が延長さ

れ、再発あるいは全身への播種の頻度も増加してくると考えられるが、脊髄障害に関する報告は少ない。症例11, 12はいずれも頭蓋内原発のB-cell typeの悪性リンパ腫で経過の途中で対麻痺、四肢麻痺をきたしたものである[15]。病理学的には全脊髄レベルでクモ膜下腔内に腫瘍細胞の浸潤、播種を認め (Fig. 4-a)、脊髄神経根への浸潤が強かった (Fig. 4-c)。脊髄実質内には主として血管周囲腔に沿って浸潤し、一部では小壊死巣を認めた (Fig. 4-b)。これらの所見は基本的にリンパ節由来の通常の悪性リンパ腫が脊髄障害をきたしてくる髄膜リンパ肉腫症 (meningeal lymphomatosis) の病理所見と同一である [6]。悪性リンパ腫との関連でミエロパチーを考える際には髄膜リンパ肉腫症以外に、硬膜外腫瘍による脊髄圧迫、最近報告が増えている特殊なタイプの悪性リンパ腫であるintravascular malignant lymphomatosisによるものに加えて、脳原発の悪性リンパ腫による脊髄障害も考慮することが大事と考えられる [3]。

ま と め

頭蓋内脳腫瘍による続発性脊髄障害について病理解剖所見を中心にその病態について述べた。続発性脊髄障害の原因として、1) 髄膜播種、2) 腫瘍の硬膜外転移、3) 脊髄実質内のびまん性浸潤、4) 脳原発の悪性リンパ腫による脊髄障害を挙げた。髄膜播種では神経根障害が強いこと、実質内への腫瘍細胞浸潤と二次的な循環障害による脊髄障害を強調した。硬膜外転移については血行性と、髄膜播種からの神経根に沿っての転移経路を病理学的に明らかにした。またgliomatosis cerebriの脊髄障害の病理所見として脊髄全長にわたるびまん性の腫瘍細胞浸潤を記載した。脳原発悪性リンパ腫の脊髄障害は基本的に髄膜リンパ肉腫症の所見と同一である事を強調した。以上から頭蓋内脳腫瘍の治療中または治療後の経過の中で、臨床的に脊髄症状、神経根症状に注目すべきであり、また画像診断との関連についても今後、臨床的観察が重要である事を指摘した。

謝 辞

本研究にご協力いただいた名古屋大学医学部第一病理、藤野雅彦先生、同病院病理部、伊藤雅文先生、同脳外科、吉田 純先生、大垣市民病院神経内科、渡辺幸夫先生、国立療養所鈴鹿病院神経内科、酒井素子先生に深謝致します。

文 献

1. 武家尾拓司, 松本祐蔵, 西本 詮, 田淵和雄: 脊髄硬膜外転移で再発した頭蓋内膠芽腫の1例. 脳神経外科 13: 87-90, 1985
2. Erlich SS, Davis RL: Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. Cancer 42: 2854-2864, 1978
3. 橋詰良夫, 安藤哲朗, 真野和夫, 伊藤雅文: Intravascular malignant lymphomatosisによるミエロパチー. 脊椎脊髄ジャーナル 5: 737-743, 1992
4. 橋詰良夫: 髄膜炎による脊髄障害の病理. 日独医報 41: 216-223, 1996
5. 早川 徹, 平賀章壽, 青笹克之: 中枢神経系悪性リンパ腫の疫学. 高倉公朋, 山浦晶編集, 中枢神経系悪性リンパ腫. 東京, 篠原出版, 1994, pp74-78
6. 伊藤雅文, 橋詰良夫, 原 一夫, 宇野 裕, 村山知行, 渡辺英夫, 浅井淳平: Neoplastic angioendotheliosisと悪性リンパ腫による中枢神経障害の病理組織学的比較検討. 病理と臨床 3: 1003-1010, 1985
7. Kawano N, Miyasaka Y, Yada K, Atari H, Sasaki K: Diffuse cerebrospinal gliomatosis. J Neurosurg 49: 303-307, 1978
8. Kepes JJ, Striebing CM, Brackett CE, Kishore P: Gliomas of the brain-stem with spinal intra- and extradural metastases: report of three cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 66-76, 1976
9. Mohan J, Brownell B, Oppenheimer DR: Malignant spread of haemangioblastoma: report on two cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 515-525, 1976
10. 元持雅男, 牧田泰正, 鍋島祥男, 青山育弘, 市島国雄, 山辺博彦, 小橋陽一郎: 全身転移を示した頭蓋内Germinomaの1例. 脳神経外科 8: 563-570, 1980
11. Packer RJ, Allen J, Nielsen S, Petito C, Deck M, Jereb B: Brainstem glioma: clinical manifestations of meningeal gliomatosis. Ann Neurol 14: 177-182, 1983
12. Pasquier B, Pasquier D, N'golet A, Panh MH, Couderc P: Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas, clinicopathological study of two cases and review of literature. Cancer 45: 112-125, 1980

13. Pezeshkpour GH, Henry JM, Armbrustmacher W: Spinal metastases, a rare mode of presentation of brain tumors. *Cancer* 54: 353-356, 1984
14. Russell DS, Rubinstein: Pathology of tumours of the nervous system. Fifth edition, London, Edward Arnold, 1989, pp 421-448
15. 酒井素子, 橋詰良夫, 山本紘子, 川上 明: Choreoathetosis で発症した脳原発悪性リンパ腫の1剖検例. *臨床神経* 30: 849-854, 1990
16. Schmidbauer M, Muller C, Podreka I, Mamoli B, Sluga E, Deecke L: Diffuse cerebrospinal gliomatosis presenting as motor neuron disease for two years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 275-278, 1989
17. 若林俊彦, 吉田 純, 口脇博治, 小林達也, 景山直樹, 橋詰良夫: 神経管外転移により気管支閉塞症および上大静脈症候群を合併した malignant ependymoma の1例. *脳神経外科* 14: 59-65, 1986
18. 渡辺幸夫, 丹羽豊郎, 井口郁三, 橋詰良夫: 著明な脊髄腫張をきたした gliomatosis cerebri の1剖検例. *臨床神経* 35: 414-419, 1995
19. Yung WA, Horten BC, Shapiro WR: Meningeal gliomatosis: a review of 12 cases. *Ann Neurol* 8: 605-608, 1980

Co-Editor's comment : 中川 洋 (愛知医科大学 脳神経外科)

橋詰良夫教授は、長年、神経病理学の中でも特に脊髄疾患の病理学に精力的に取り組み、多くの成果をあげ、我々を指導されてこられたことに、日本脊髄外科学会の会員としても個人的にも深く感謝する次第である。

この論文もその一つであり、悪性脳腫瘍による続発性脊髄障害の病理を自験例を用いてクモ膜下腔への髄膜播種、腫瘍の硬膜外転移、脊髄実質内のびまん性浸潤、脳原発の悪性リンパ腫による脊髄障害の4つに分類して詳細にそれらの病理像を解説している。ここに集積された症例は、病理解剖の件数が年々減少している現在では、非常に貴重な資料であり、多くの知見を提供している。

悪性脳腫瘍のmeningeal disseminationは比較的によくみられるが、epidural metastasisや脊髄実質内へのdiffuse infiltrationは稀であり、これらの知見は脳腫瘍の患者の治療中に起こりうる脊髄症状を検索するうえで有用な情報である。

著者らも述べているように、近年脳腫瘍に対する治療が進歩しつつあり、またMRI による脊髄疾患の画像診断が確実に向上してきている。従って、脳腫瘍による続発性脊髄障害の症例が増加しており、我々も絶えず脊髄への脳腫瘍の播種や転移の可能性を頭に入れて、的確に診断して治療方針を決定することが重要である。

今後とも脊髄病理学をさらに発展させ、我々を指導されるように期待している。