

橋爪和弘、 長沼博文、 貫井英明	再発腫瘍と放射線壊死の鑑別が困難で手術的摘出を施行した glioma 症例の検討	山梨医学	32	91-97	2004
------------------------	--	------	----	-------	------

# 脳腫瘍の外科

—脳腫瘍外科のコンセプトと治療予後向上の工夫—

琉球大学脳神経外科 教授 吉井 與志彦 編

MC メディカ出版

〈教育講演〉

## 脳機能野神経膠腫の手術

Surgery for glioma around eloquent area

嘉山孝正, 園田順彦

山形大学医学部情報構造統御学講座神経機能再生外科学分野

Takamasa Kayama, Yukihiro Sonoda

Department of Neurosurgery, Yamagata University School of Medicine

### 抄録

グリオーマの手術において、摘出率は生命予後に関与する重要な因子である。一方、摘出率のみを追求するあまり術後の機能予後、ADLを低下させることは許されない。たとえ、脳機能野神経膠腫であっても、術前、脳機能マッピングや覚醒下手術をはじめとする術中の脳機能マッピング、さまざまな誘発電位を用いた術中脳機能モニタリングといった最新のテクノロジーを駆使し、脳機能を温存しながら最大限の摘出を行うことが要求されている。今回は、この最新のテクノロジーに基づく機能温存・再建を企図した脳腫瘍治療の現況を治療のコンセプト、脳機能マッピングの実際、sulcotomy & gyrectomy法といった摘出法の工夫について報告する。

### Summary

Removal rate of glioma could be one of the important of prognostic factors. However, surgical removal should not induce aggravation of performance status of the patients. Particularly, surgical planning for glioma around eloquent area should be carefully considered. Recently, it is available to use advanced imaging modalities and precise intraoperative monitoring. Here, we introduce our surgical strategies for glioma around motor or speech area.

**Key words:** glioma, eloquent, monitoring, mapping

### はじめに

神経膠腫の治療手段として手術摘出の重要性は近年、ますます強調されている<sup>2)</sup>。しかしながら、神経膠腫が脳機能野 (eloquent area) 近傍に存在する場合、手術摘出後、明らかな

ADLの低下を来す危険性があるため、いかに手術後のADLを低下させずに、最大限の摘出を行うかが重要となる。近年の画像診断装置の発達により、腫瘍と周辺の重要な機能野の位置関係を正確に把握することが可能となった。今回、脳機能野特に運動野、言語野近傍腫瘍に対

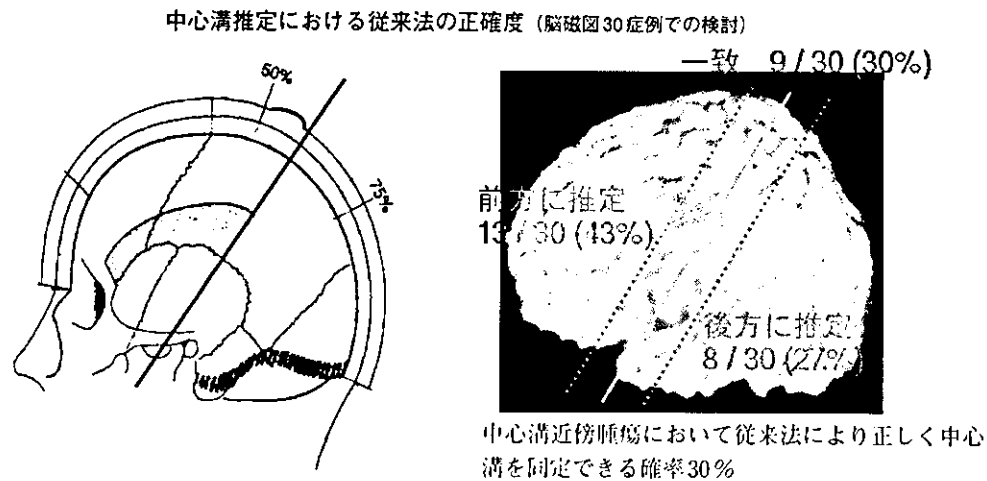


Fig. 1 The accuracy of MEG for detection of central sulcus.

する、我々の術前のマッピング法、術中のモニタリング法、摘出法を紹介する。

### 髄外腫瘍

髄膜腫のような髄外腫瘍に対しては脳機能野周辺で存在していても、我々は原則としてモニタリングは不必要と考えている。

### 髄内腫瘍

脳機能野は主に運動野、錐体路と言語野に大別されるが、我々が行うそれぞれに対する必須の検査やモニタリング法は以下のごとくである。

#### 1) 運動野近傍髄内腫瘍

##### A. 術前評価法

###### ①MRI

(diffusion tensor image, tractography)

MRIは腫瘍の解剖学的な評価を行うために、現在、最も解像度の優れた診断機器である。MRIの導入により、浸潤性に発育する神経膠腫であっても、ある程度の腫瘍塊 (tumor bulk) の同定が可能となった<sup>3)</sup>。また近年 dif-

fusion tensor image (DTI), tractographyなどの特殊な撮像法が普及し、錐体路線維と腫瘍の位置関係を正確に把握することが可能になっている<sup>4)</sup>。

###### ② functional MRI (f-MRI)

運動野の同定に関して有用であるとの報告があるが、MEGに比較するとやや精度が低い傾向がある<sup>5)</sup>。

###### ③ MEG

自験例30例の検討では、解剖学的な中心溝の位置と、MEGにより推定された中心溝の位置は9例 (30%) で一致していたが、残りの21例では前方あるいは後方にシフトしていた。術中のSEPによる中心溝の位置と、MEGの結果を比較すると、全例で一致していた。したがって現時点では中心溝の位置の推定はMEGが、最も信頼性の高い検査法である (Fig. 1)。

##### B. 術中評価法

###### ① SEP & MEP

SEPは術中の中心溝同定のためのモニタリング法として幅広く普及しており有用な方法である。MEPは術中の運動機能のモニタリング法として有用な方法である。運動機能を術中評価する手段として覚醒手術を行い、患者の動きを確認する方法もあるが、我々は、より患者の

Table 1 The correlation between D-response of intraoperative MEP and postoperative motor function. (術中D-responseの変化と術前後の運動機能の変化との相関)

	N	術後運動機能		
		改善	不変	悪化
振幅増大群 ( $\Delta\text{MEP} > 125\%$ )	4	3 (75%)	1 (25%)	0
不変群 ( $125 \geq \Delta\text{MEP} > 75\%$ )	30	3 (10%)	27 (75%)	0
低下群 ( $\Delta\text{MEP} < \leq 75\%$ )				
減弱 ( $75 \geq \Delta\text{MEP} > 50\%$ )	1	0	1 (100%)	0
減少 ( $50\% \geq \Delta\text{MEP}$ )	3	0	0	3 (100%)
消失 ( $\Delta\text{MEP} = 0\%$ )	1	0	0	1 (100%)

Spearman rank correlation:  $p < 0.001$

負担のかからないMEPによるモニタリングをルーチンに選択している。現在までに45例の髄内病変患者に対しMEPによるモニタリングを施行した。そのうち39例でMEPの検出が可能であったが、残りの6例では検出不能であった。6例の術前の麻痺の程度はDe Jongの分類で2/5以下の症例であり、モニタリングの限界と考えられた。MEPのD-Responseの変化で術後の運動機能の変化を予測することが可能であるか検討を行ったところ、D-Responseの振幅の低下が50%となった症例では術後の運動機能が悪化した。したがって現在はD-Responseの低下が50%までを安全域とし、摘出を行っている (Table 1)。

## 2) 言語野近傍腫瘍

### A. 術前評価法

#### ① Functional-MRI (f-MRI)

言語野をf-MRIで同定しようとする試みは、多くの報告がある。現在のところ優位半球の決定には有用であるが、術中のcortical brain mappingの結果との整合性はまだ完全ではなく今後の課題である<sup>1,5)</sup>。

### B. 術中評価法

#### ① cortical brain mapping

現在、言語領域周囲の髄内病変に対しては、覚醒手術下に言語機能マッピングをルーチンに

行っている。当科では現在までに言語機能に関係した20症例に対し覚醒手術を行った。結果として19例においてマッピングが可能であった。マッピングが不可能であった症例は、64歳の男性の左側頭葉膠芽腫の症例で術前のWAIS-Rは57であった。結果的に後遺症を来すことなく全摘出可能であったが、症例の選択基準として高齢者、術前の高次機能が低下している患者には適応に際し、慎重な対応が必要である。

## 脳腫瘍摘出法の工夫

### 1) gyrectomy法, sulcotomy法

摘出手技としては、腫瘍を含んだ周辺部位のくも膜下腔, Sylvian fissure, interhemispheric fissureを広く開放し、主要血管を十分に剥離することがポイントである。こうすれば摘出前に腫瘍への栄養血管を処理し、出血を最小限にでき、安全で確実な手技となる。腫瘍がGyrusに限局するような場合は、gyrectomy法, sulcotomy法を用いて摘出を行う (Fig. 2)。

### 2) シルビウス裂内からの言語野のアプローチ

我々は覚醒手術下に言語野のマッピングを行った5例において、シルビウス裂を開放後、再度マッピングを行った (Fig. 3)。結果としてシルビウス裂内に言語機能は認められなかったことから、シルビウス裂内側面よりアプローチを行い腫瘍を摘出した。術後言語機能の悪化した症例は認められなかったことより、この領域の腫瘍に対し有用なアプローチ法と考えている<sup>6)</sup>。

## 結語

脳機能野近傍の髄内腫瘍、特に神経膠腫の手術において、個人差・腫瘍による変形を正しく評価し、morbidityなく最大限の摘出を行うためには、最新技術による脳機能マッピング・モニタリングは必須である。

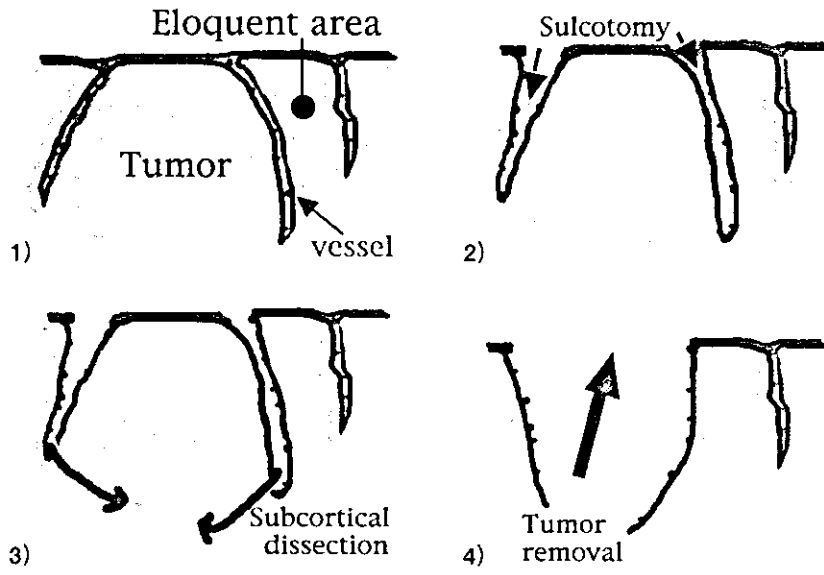


Fig. 2 Sulcotomy and Gyrectomy

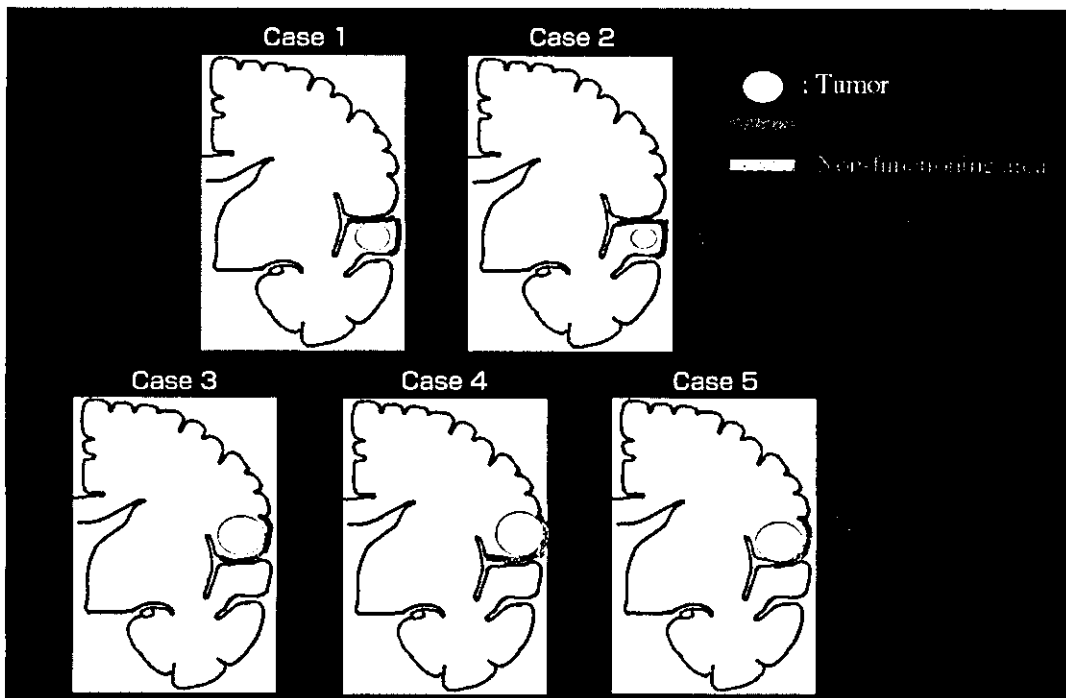


Fig. 3 Summary of the relationship between tumors and the language cortices of five cases.

**参考文献**

- 1) Holodny AI, Schwartz TH, Ollenschleger M, et al: Tumor involvement of the corticospinal tract: diffusion magnetic resonance tractography with intraoperative correlation. *J Neurosurg* 95: 1082, 2001.
- 2) Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al: A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg* 95: 190-198, 2001.
- 3) Ohki M, Sakurada K, Sonoda Y, et al: Analysis of the extent of astrocytic tumour resection evaluated by magnetic resonance images. *Neurosurg Rev* 26: 262-265, 2003.
- 4) Quinones-Hinojosa A, Ojemann SG, Sanai N, et al: Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *J Neurosurg* 99: 311-318, 2003.
- 5) Roux FE, Boulanouar K, Lotterie JA, et al: Language functional magnetic resonance imaging in preoperative assessment of language areas: correlation with direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 52: 1335-1345, 2003.
- 6) 佐藤慎哉, 嘉山孝正, 毛利 涉ほか: 言語野近傍病変に対する Trans-sylvian approach. 坂井 昇 (編) 脳腫瘍の外科. メディカ出版, 2003, pp192-199.
- 7) Shimizu H, Nakasato N, Mizoi K, et al: Localizing the central sulcus by functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Clin Neurol Neurosurg* 99: 235-238, 1997.

連絡先：嘉山孝正

山形大学医学部情報構造統御学講座神経機能再生外科学分野

〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2

Phone : 023-628-5349

Fax : 023-628-5351

E-mail : nouge@med.id.yamagata-u.ac.jp

## 5章 神経上皮由来腫瘍

## 上衣系腫瘍



上衣系腫瘍 (ependymal tumors) は、グリオーマのなかで上衣細胞への分化を示す異型細胞から成る腫瘍をさす。上衣細胞は、発生学的に星状細胞や乏突起細胞と近縁のグリア細胞の一種で、上衣細胞の病的状態に対する反応は星状細胞の反応とよく似ている<sup>1)</sup>。上衣系腫瘍はWHO分類第3版によれば、①上衣腫 (ependymoma)、②退形成性上衣腫 (anaplastic ependymoma)、③粘液乳頭状上衣腫 (myxopapillary ependymoma)、④上衣下腫 (subependymoma)、に大きく分類される<sup>1)</sup>。

## 上衣腫

## 定義, 概念

上衣腫 (ependymoma) とは、脳室壁あるいは脊髓中心管の上衣細胞が腫瘍化し、緩徐に増大したものである。若年成人あるいは小児に多い。

## 分類, 頻度

上衣腫はすべての神経上皮由来腫瘍の3~9%を占める。小児頭蓋内腫瘍の6~12%を占め、3歳以下の頭蓋内腫瘍の30%を占める<sup>2,3)</sup>。脊髄では、上衣腫は最も高頻度な神経上皮由来腫瘍であり、脊髄グリオーマの50~60%を占める<sup>4)</sup>。小児と若年成人に多いがあらゆる年齢層に発生し、文献的には生後1か月から81歳までの報告がある<sup>5-8)</sup>。テント下上衣腫は小児発生が多く、平均年齢は6.4歳である<sup>9)</sup>。成人例のピークは30~40歳代で、脊髄に好発する。テント上上衣腫に好発年齢はない。また、全般を通じて性差はない<sup>10-12)</sup>。テント上では側脳室に好発し、第三脳室発生はまれである。テント下では第四脳室が好発部位であり、脊髄では頸髄、頸胸髄に発生する。

上衣腫には、組織学的に細胞性上衣腫 (cellular ependymoma)、乳頭状上衣腫 (papillary ependy-

moma)、明細胞上衣腫 (clear cell ependymoma)、伸長細胞性上衣腫 (tancytic ependymoma)、の4つの亜型が存在する。

## 病因, 病態生理

上衣腫の病因は不明であるが、分子生物学的には上衣腫でみられる異常は、星状細胞系腫瘍 (astrocytic tumor) あるいは乏突起膠腫 (oligodendroglioma) でみられる異常とは明らかに異なっている。上衣腫で認められる遺伝子異常のうち高頻度なものは、22番染色体長腕のアレルの欠失である。候補遺伝子として、神経線維腫症2型 (neurofibromatosis type 2; NF2) 患者に上衣腫が合併し、その遺伝子が22q12領域に存在することから、NF2遺伝子が考えられているが、孤発例での遺伝子異常は少ない<sup>13)</sup>。また1qの増幅や6qの欠失といった異常は後頭蓋窩の上衣腫に特徴的な所見である<sup>14)</sup>。ほかの神経膠腫で高頻度に認められるp15, p16遺伝子の異常や、EGFRの増幅といった報告は上衣腫においては報告されず、p53遺伝子の異常もまれである<sup>15-18)</sup>。

## 臨床症状

## □ 第四脳室上衣腫

第四脳室上衣腫では、第四脳室の閉塞により閉塞性水頭症となり、悪心・嘔吐、頭痛といった症状を呈する。ほかの神経学的症状として、小脳性運動失調、眼振、注視麻痺、眩暈、麻痺などが出現する<sup>13)</sup>。

## □ テント上上衣腫

テント上上衣腫では、圧排効果 (mass effect) と果症状が合わさり多彩な症状を呈する。悪心・嘔吐、頭痛、てんかん、うっ血乳頭、片麻痺、視野障害、知能障害、異常行動などである<sup>2)</sup>。2歳以下の幼児では頭囲拡大で発見されることがある<sup>13)</sup>。



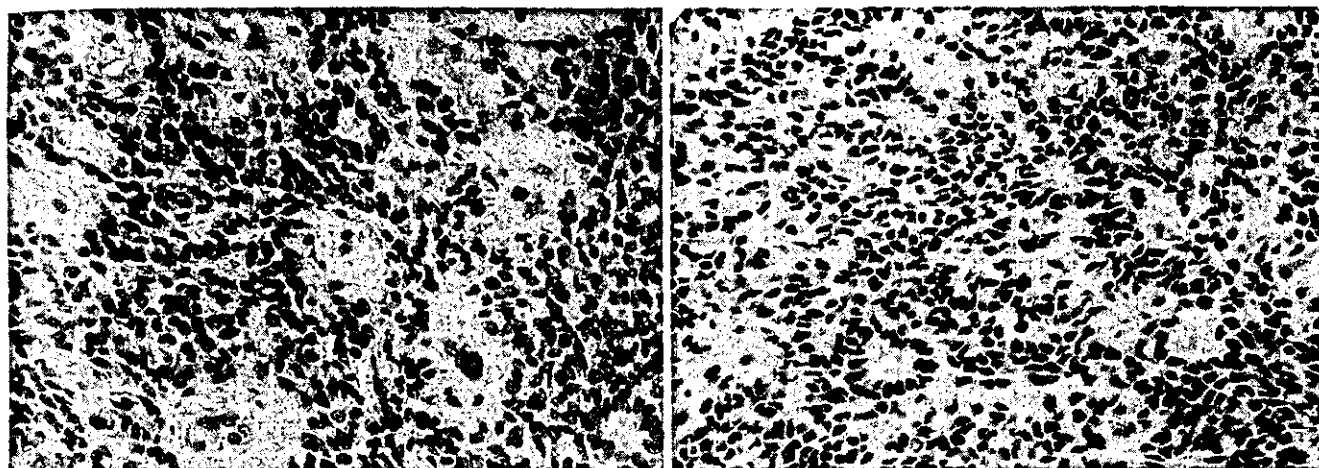


図1 上衣腫の組織像

a: 血管周囲性偽ロゼット、腫瘍細胞が血管周囲をとりかこむように、細胞突起を伸ばし、その結果、核のみられない無核帯を形成する。HE染色。  
 b: 上衣ロゼット、管腔を囲む上皮様細胞配列が認められる。HE染色。  
 c: 腫瘍の細胞質はGFAP陽性となる。GFAP染色。

(東北大学、池田秀敏先生より提供)

### ■ 脊髄上衣腫

脊髄上衣腫では、脊髄の圧迫に伴い、運動・感覚障害を呈する。

### 病理所見

#### ■ 肉眼所見

上衣腫では脳室内に突出する腫瘤を形成することが多い。周囲組織との境界は星状細胞腫に比較して明瞭である<sup>19)</sup>。充実性、灰白色の軟らかい腫瘤で、出血や壊死は目立たない。部分的な嚢胞形成や石灰沈着をみることもある。

#### ■ 光顕所見

上衣腫は組織学的にはよく分化した中等度の細胞密度を有するグリオーマである。核は類円形あるいは楕円形で、異型に乏しく、核分裂像は少ないか認められない。典型的な所見としては血管周囲性偽ロゼット(perivascular pseudorosette)(図1a)

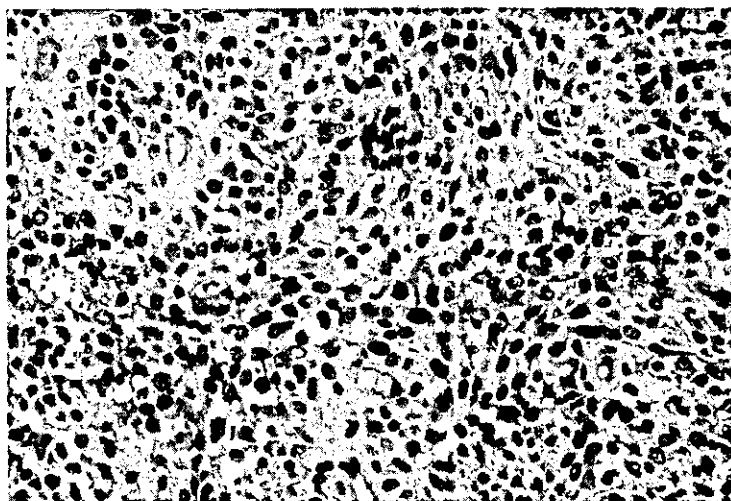


図2 明細胞上衣腫の組織像

細胞質が淡明で類円形の核をもつ腫瘍細胞が散石状に配列している。HE染色。

(東北大学、池田秀敏先生より提供)

と、上衣ロゼット(ependymal rosette)(図1b)があげられるが、この2つのロゼットの性質は根本的に異なる。血管周囲性偽ロゼットは腫瘍細胞が血管に向かって長い細胞突起を伸ばして配列したものであり、上衣腫の大多数で認められる。したがって、血管周囲には細胞突起のみから成る無核帯



図3 上衣腫のCT画像

単純CTでは等～高吸収域を示し(a), 造影CTでは不均一または均一に増強される(b).

(anuclear zone)が形成される。一方、上衣ロゼットは上衣腫に最も典型的な構造であり、管腔を囲む上皮様細胞(columnar cell)配列である。管腔の大きさにより、小さいものは真性ロゼット(true rosette)または上衣ロゼット、やや大きなものは上衣細管(ependymal tubule)、さらに広い不定形の腔をつくるものは上衣管(ependymal canal)とよばれるが、本質的には同じものである。上衣ロゼットは上衣腫の典型的な所見であるが、実際に認められる症例は少ない。腫瘍内に、核の柵状配列を伴わない凝固壊死巣がみられることがあるが、悪性所見ではないとされている。

免疫組織化学的には神経膠線維性酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein; GFAP)、ビメンチン(vimentin)、S-100蛋白、サイトケラチン(cytokeratin)が陽性である。GFAPは細胞質、とくに突起の部分が陽性となる(図1c)。管腔に面する細胞質表面は上皮膜抗原(epithelial membrane antigen; EMA)が線状に陽性となる。MIB-1陽性率は数%以下であり、WHO Grade IIに分類される。

#### ●細胞性上衣腫

上衣腫のなかで、細胞密度は高いが、核分裂像は乏しく、その他の悪性所見も認められないものを細胞性上衣腫(cellular ependymoma)とよんでいる。血管周囲性偽ロゼットは少なく、上衣ロゼットは認められないことが多い。

#### ●乳頭状上衣腫

乳頭状上衣腫(papillary ependymoma)は乳頭状細胞配列の目立つ上衣腫である。腫瘍の細胞突起はGFAP陽性のことが多い。鑑別診断として、脈絡叢乳頭腫、乳頭状髄膜腫、転移性脳腫瘍などがあり、GFAP、EMAなどが鑑別に有用である。

#### ●明細胞上衣腫

明細胞上衣腫(clear cell ependymoma)とは、細胞質が淡明で類円形の核をもつ腫瘍細胞から成る上衣腫である(図2)。この亜型は乏突起膠腫、central neurocytoma(中枢(中心)性神経細胞腫)、血管芽腫(hemangioblastoma)などと類似しており、鑑別する必要がある。テント上発生の小児例に多い傾向がある。血管周囲性偽ロゼット、上衣ロゼットはみられないか、みられる場合でもわずかなことが多い。血管周囲の細胞がGFAP陽性のことが多く、鑑別に重要な所見である。最終的には電顕像で診断を決定することが多い。

#### ●伸長細胞性上衣腫

伸長細胞性上衣腫(tanycytic ependymoma)はまれな特殊型であり、脊髄に多くみられる。繊細な細長い突起を伸ばす双極細胞が流れるような線維束をつくりながら増殖する腫瘍である。“tanycytic”はstretchを表すギリシャ語のtanysに由来する<sup>20)</sup>。上衣ロゼットは存在せず、血管周囲性偽ロゼットもわずかに認められる程度である。毛様

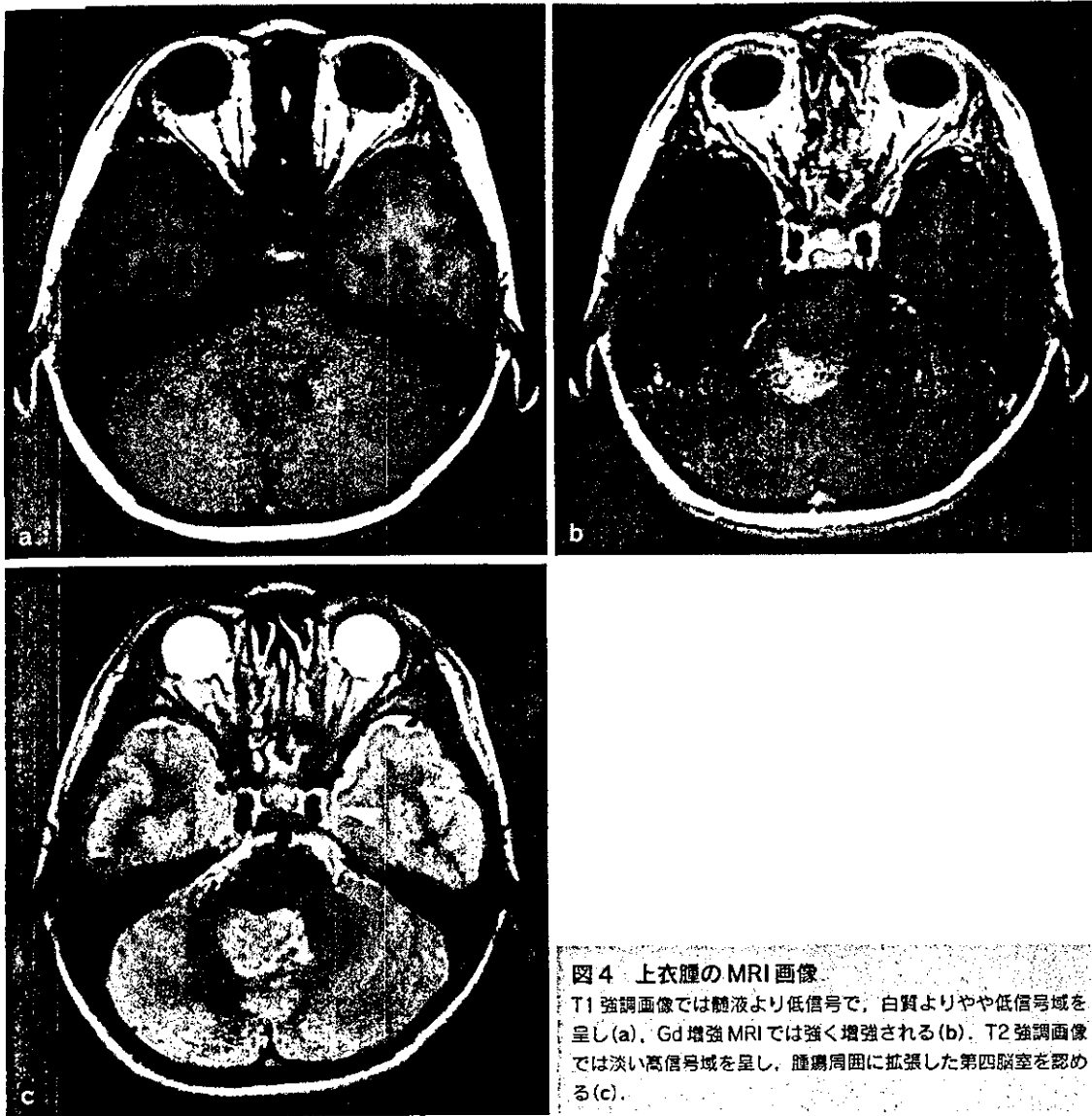


図4 上衣腫のMRI画像

T1強調画像では髄液より低信号で、白質よりやや低信号域を呈し(a)、Gd増強MRIでは強く増強される(b)。T2強調画像では淡い高信号域を呈し、腫瘍周囲に拡張した第四脳室を認める(c)。

細胞性星状細胞腫 (pilocytic astrocytoma) との鑑別を要する。

■ 電顕所見

上衣腫においても上衣細胞の特徴を残している。すなわち、細胞は microrosette を形成し、腔内には微絨毛 (microvilli) と線毛 (cilia) が塊をなしている。細胞間は junctional complexes (接着帯 (zonula adherentes) や細隙結合 (gap junction)) が発達している。

画像所見

■ CT

単純CTでは、脳実質と等吸収域あるいは高吸収域で、石灰化を約半数に認める(図3)。テント

上上衣腫では嚢胞を伴うことが多いが、テント下病変ではほとんどが充実性である。造影剤増強効果は中等度で、均一あるいは不均一に増強されるが、髄芽腫 (medulloblastoma)、星状細胞腫より軽度が増強される傾向がある。小児例が多いことから髄芽腫との鑑別がとくに重要である。石灰化は髄芽腫でも認められる所見で鑑別には役立たないが、全体としては髄芽腫のほうが高吸収傾向がある。

■ MRI

上衣腫では基本的にT1強調画像で低信号、T2強調画像では高信号となるが、内部構造により不均一な信号強度を示すことが多い(図4)。T1強調画像、ガドリニウム (Gd) 増強画像では強く増強を受けることが多い。髄液腔に沿って広がることから、小脳橋角槽、中脳水道、上部頸椎管にまで



図5 上衣腫のMRI画像(31歳, 男性)  
Gd造影T1強調画像矢状断にて, 腫瘍は第四脳室内を充滿し, 大嚙~上部頸椎管にまで達している。この症例では, 環椎後弓および軸椎の棘突起切除が必要となった。

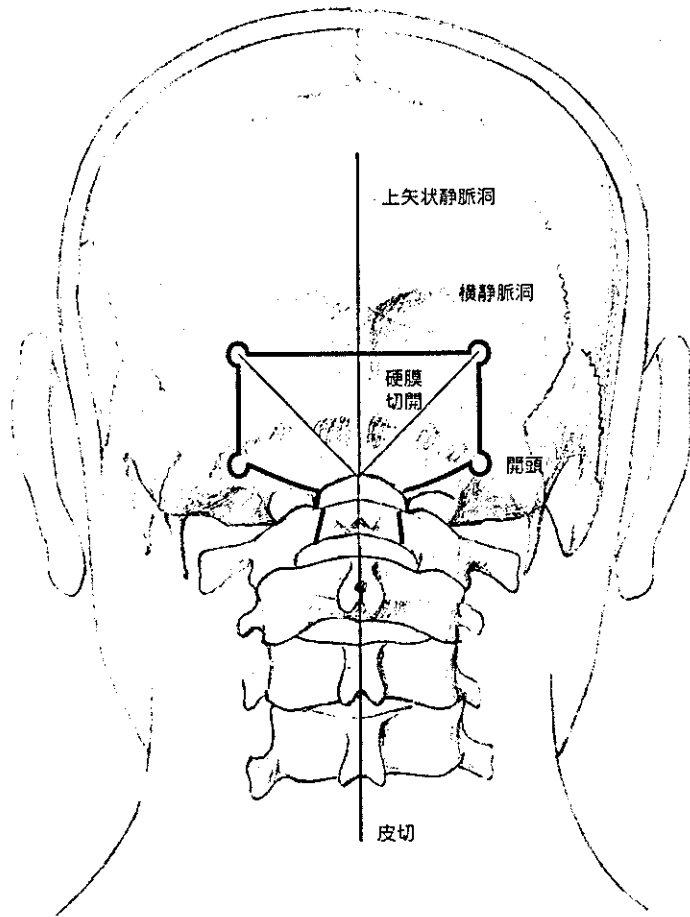


図6 midline approachにおける正中後頭下開頭  
テント上上衣腫に対するmidline approach。皮膚切開, 開頭範囲, 硬膜切開を示す。

進展している場合は上衣腫が疑われる。テント上上衣腫は脳室内にとどまるものは少なく, 多くは脳実質内に進展することから, 画像上ほかの神経膠腫と鑑別することは困難である。

### 血管撮影

上衣腫では, 腫瘍血管は認められないことが多い。

### 診断, 鑑別診断

第四脳室発生例では, 後頭蓋窩に好発する髄芽腫との鑑別が小児においては問題となる。鑑別点としては, 前述したMRIの所見や, 上衣腫は発生母地が第四脳室底であり, 髄芽腫は小脳虫部であるという点があげられる。また, 病理組織学的には, 明細胞上衣腫と乏突起膠腫およびcentral neurocytomaとの鑑別が問題となる。

### 治療

#### 適応

上衣腫は, 増大すれば腫瘍死を免れず, 原則的には全例, 腫瘍摘出術の適応がある。摘出率が予後に影響するため可及的な摘出が望まれるが, 脳幹部へ浸潤している場合など, 全摘出は困難なことが多い<sup>21, 22)</sup>。水頭症を併発している場合は, 摘出術に先立ち側脳室前角から持続脳室ドレナージを行う。この場合, 上行性ヘルニアの危険性があるため, 髄液の排出を3~5mL/時程度にする。圧設定が難しいことから, 緊急の脳室腹腔シャント術の適応はない。最終的にシャントが必要な症例は45%程度である<sup>23)</sup>。

#### 手術法

##### 第四脳室上衣腫の後頭蓋窩midline approach

体位は腹臥位にて, 首をなるべく前屈させるため, 術前に頸部病変の有無を確かめておくことが重要である。前屈の程度は前胸壁と下顎先端のあいだを最低1横指開け, 静脈還流が悪くならないよう注意する。MRIの矢状断像を参考にして, 腫瘍の上下方向への進展を確認する(図5)。それに基づき, 環椎後弓および軸椎の棘突起切除が必要か否かを決定する。皮膚切開線は正中切開で, 通

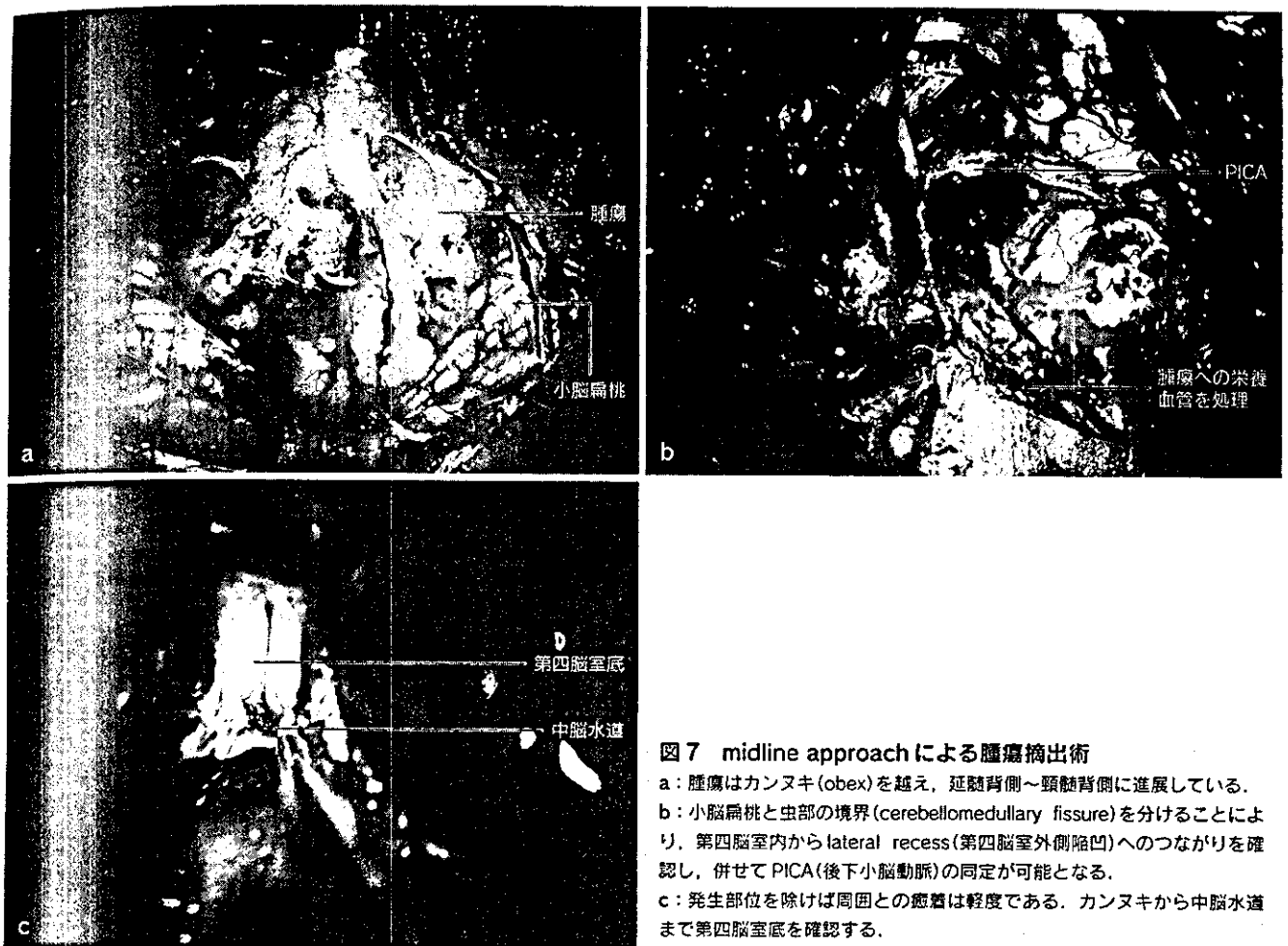


図7 midline approach による腫瘍摘出術

a: 腫瘍はカンヌキ (obex) を越え、延髄背側～頸髄背側に進展している。  
 b: 小脳扁桃と虫部の境界 (cerebellomedullary fissure) を分けることにより、第四脳室内から lateral recess (第四脳室外側陥凹) へのつながりを確認し、併せて PICA (後下小脳動脈) の同定が可能となる。  
 c: 発生部位を除けば周囲との癒着は軽度である。カンヌキから中脳水道まで第四脳室底を確認する。

常、下端は第7頸椎棘突起の触知される部位より2cm上、上端は大後頭隆起までとし、必要に応じて皮膚切開を上方に追加する。腫瘍の大きさに応じて開頭範囲を決定するが、通常、大孔は開放し、高さ4～5cm、幅6～8cmの開頭を行う(図6)。

環椎後弓の切除に関しては、椎骨動脈の走行に留意する。通常、椎骨動脈は環椎後弓の上縁を走行するので、近傍を処置する場合、ドプラー超音波検査で椎骨動脈の走行を把握しておくことが大切である。腫瘍により頭蓋内圧亢進が起こっている場合が多いため、大孔付近の硬膜をまず切開し、次いで大槽のくも膜を切開して髄液を排出する。後頭静脈洞 (occipital sinus)、marginal sinus の発達を脳血管撮影で確認しておき、必要があれば WECK のチタンクリップを用いて止血する。十分な減圧が行われた後に、硬膜をさらに図6のようにY字型に切開し、翻転する。第四脳室上衣腫は通常、第四脳室底から発生することが多いが、しばしば Magendie 孔から下垂し、大槽内に露出していることがある(図7a)。この場合、小脳扁桃が腫瘍により両外側に圧排されている。腫瘍を上方に持ち上げつつ、Magendie 孔-カンヌキ

(obex)を確認することが大切である。さらにこの部から cerebellomedullary fissure を剥離する。ここで後下小脳動脈 (posterior inferior cerebellar artery; PICA) の choroidal branch が確認できるため、腫瘍への栄養血管を処理する(図7b)。原則的に cerebellomedullary fissure を十分に開放し、尾側から顕微鏡を覗くことにより、小脳虫部の切開は不要なことが多い。なお周囲の脳槽には綿片を敷き、出血や腫瘍組織が流れ込まないように留意する。腫瘍が巨大な場合は CUSA にて内減圧を行い、容積を減じた後、外側から剥離をさらに進める。最後に腫瘍の付着部位との剥離を行うが、第四脳室底、とくに舌下神経三角、迷走神経三角、および最後野から発生した腫瘍は剥離が困難であるので、無理な摘出は避ける(図7c)。術後管理では脳幹部付近を手術中操作しているので、バイタルサインの変化に注意する。とくに意識障害と並んで呼吸状態の管理が大切で、必要であれば挿管チューブを抜管せずに様子を見てもよい。術後、小脳の腫脹、後出血など、第四脳室が再閉塞し、急性水頭症をきたすことがあるので注意が必要である。

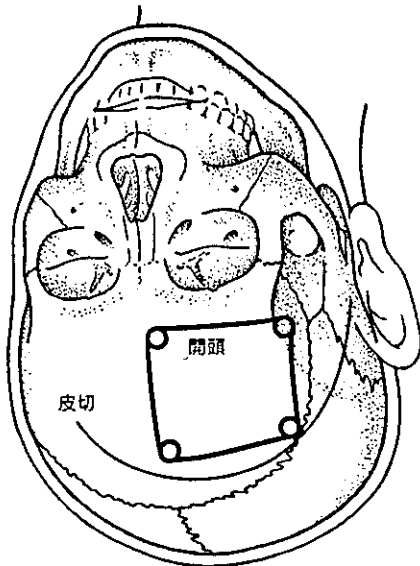


図8 テント上上衣腫に対する前頭葉皮質切開法  
皮膚切開、開頭範囲を示す。

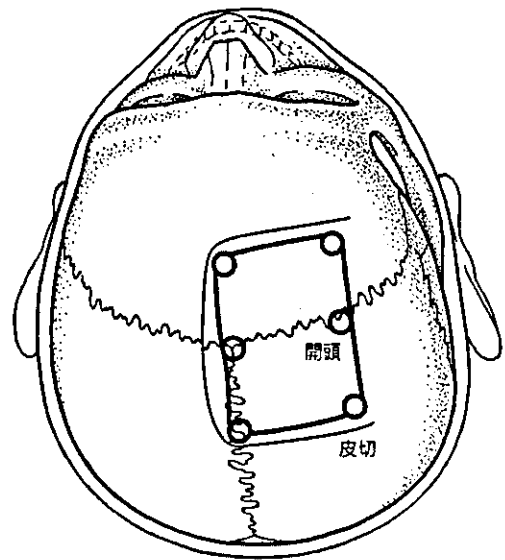


図9 テント上上衣腫に対する経脳梁到達法  
皮膚切開、開頭範囲を示す。

㊦テント上発生例に対する前頭葉皮質切開法

前頭葉皮質切開法は冠状縫合前方で中前頭回 (middle frontal gyrus) を切開して側脳室前半部に到達する接近法で、側脳室前角穿刺に類似した経路である(図8)。皮質切開部に関してはナビゲーターを用いて腫瘍の長軸方向にアプローチできるよう調節してもよい。皮質切開は通常2~3cmで側脳室前角内に進入する。

㊦テント上発生例に対する経脳梁到達法

経脳梁到達法は、筆者らが好んで用いる方法である。上矢状静脈洞との架橋静脈の位置や発達程度を確認し、それをふまえて進入側を決定する。

脳表あるいは上矢状静脈洞近傍の硬膜から静脈を剥離する。仰臥位で頭部を正中に固定し正中線上約6cmにわたり上矢状静脈洞を露出する開頭が一般的である(図9)。大脳半球間裂を剥離し2~3cmの範囲で脳梁を切開する。このときの角度がきわめて重要であるので、ナビゲーターを用いて進入方向を決めてもよい。

㊦テント上発生例に対する経帯状回接近法

経帯状回接近法は、筆者らにより確立された接近法である<sup>20)</sup>。基本的には経脳梁到達法に類似するが、腫瘍が側脳室前角外側壁から上壁に進展している場合は経脳梁到達法に比較し、よりよい視野が得られる(図10)。大脳半球間裂を剥離した後、帯状回経由で、脳室内に進入する。

脳室内操作：まず脈絡叢，Monro孔，透明中隔

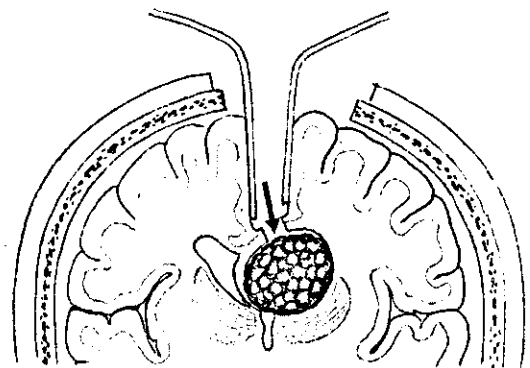


図10 経帯状回接近法

経脳梁到達法と類似するが、側脳室外側へのアプローチとしては同法がよりよい視野が得られる。

(Tominaga T, et al. Neurosurg Rev 1996 ; 19 : 105-8<sup>24)</sup>)

などをメルクマールにして腫瘍との位置関係を把握する。腫瘍摘出時は必ず綿片を敷き詰め、血液が脳室内に流入しないよう留意する。腫瘍が大型の場合、内減圧して操作空間を確保しつつ、顕微鏡の角度を変えたり、患者を回転させたりしながら直視下に腫瘍と脳室上衣との境界を剥離する。盲目的操作や過度な腫瘍の牽引は、深部からの出血を起こすため行ってはならない。

㊦放射線治療

上衣腫では、再発が認められるまで放射線治療は不要であるという意見もあるが、局所に対する放射線治療には延命効果があるとするさまざまな

報告がある。しかしながら3歳以下の小児例では、化学療法などを代用し、再発が認められない限り、遅発性放射線障害を避けるため、放射線治療は延期するのが一般的である。近年、小児例に対し定位的放射線治療の有効性が報告されている。これはほとんどの再発例が原発巣からの局所再発であることを根拠としているが、まだごく少数例が報告されているにすぎず、今後の追加報告が待たれる<sup>25)</sup>。現在のところ、上衣腫に対する予防的な全脳全脊髄照射に関してはエビデンスもなく、ほとんどの施設では行われていないのが現状である。

## □ 化学療法

3歳以下の小児例では放射線治療に先立ち、化学療法が行われている。しかしながら星状細胞系腫瘍と同様に、腫瘍の基本的性格は化学療法抵抗性である。シスプラチン系の薬剤が現在のところ最も効果があるようであるが、生存率の明らかな向上があったという報告は少ない。

## 予後、転帰

上衣腫の予後に関しては多くの報告があるが、おおむね5年生存率は60～70%前後である<sup>26)</sup>。明らかに予後に影響を与える因子は手術による摘出率である<sup>27-29)</sup>。ほぼ全摘出された症例の5年生存率は80%程度であるが、全摘出率は低く、この場合は追加照射が必要となる。ほかに予後因子として、年齢があげられており、成人例は小児例に比較し予後良好である。これは小児例に後頭蓋窩発症例が多いこと、退形成性上衣腫が多いことなども原因として考えられる。また、補助療法としての放射線治療の有無も予後因子の一つである。

## 退形成性上衣腫

### 定義、概念

退形成性上衣腫(anaplastic ependymoma)は上衣細胞由来の悪性グリオーマであり、急速な増大を示し、とくに小児において転帰不良である。組織学的にも高頻度の分裂像、microvascular proliferation, pseudopalisading necrosisを認める。

### 分類、頻度

脊髄の上衣系腫瘍には悪性のものはまれであり、頭蓋内発生がほとんどである。

### 病因、病態生理

退形成性上衣腫に特徴的な遺伝子異常は知られていない。10番染色体長腕のアレルの欠失が認められたが、PTEN遺伝子の異常は認められず、現在のところ責任遺伝子は明らかになっていない。

### 臨床症状

退形成性上衣腫は基本的には上衣腫と似た症状を呈するが、症状の進行は上衣腫より急速であり、早期に頭蓋内圧亢進症状を呈する<sup>13)</sup>。

### 病理所見

退形成性上衣腫でも上衣腫の特徴である血管周囲性偽ロゼットが認められ診断に有用であるが、上衣ロゼットなどの上衣様細胞配列はほとんどみられない。退形成所見として細胞密度の増加、多数の核分裂像、組織壊死巣、血管内皮の増殖、pseudopalisading necrosisなどがみられる(図11a)。MIB-1陽性率は10%以上の高値を示し、WHO Grade III(図11b)である。免疫染色では上衣腫と同様であるが、GFAPの発現が減弱していることが多い(図11c)。

### 画像所見

#### □ MRI

退形成性上衣腫のMRIでは典型的な造影効果を呈する。

### 診断、鑑別診断

テント上発生の場合は多形膠芽腫、松果体芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍(primitive neuroectodermal tumor; PNET)が、また、テント下発生の場合は髄芽腫などが退形成性上衣腫の鑑別疾患としてあげられる。いずれも確定診断は病理診断で行われる。

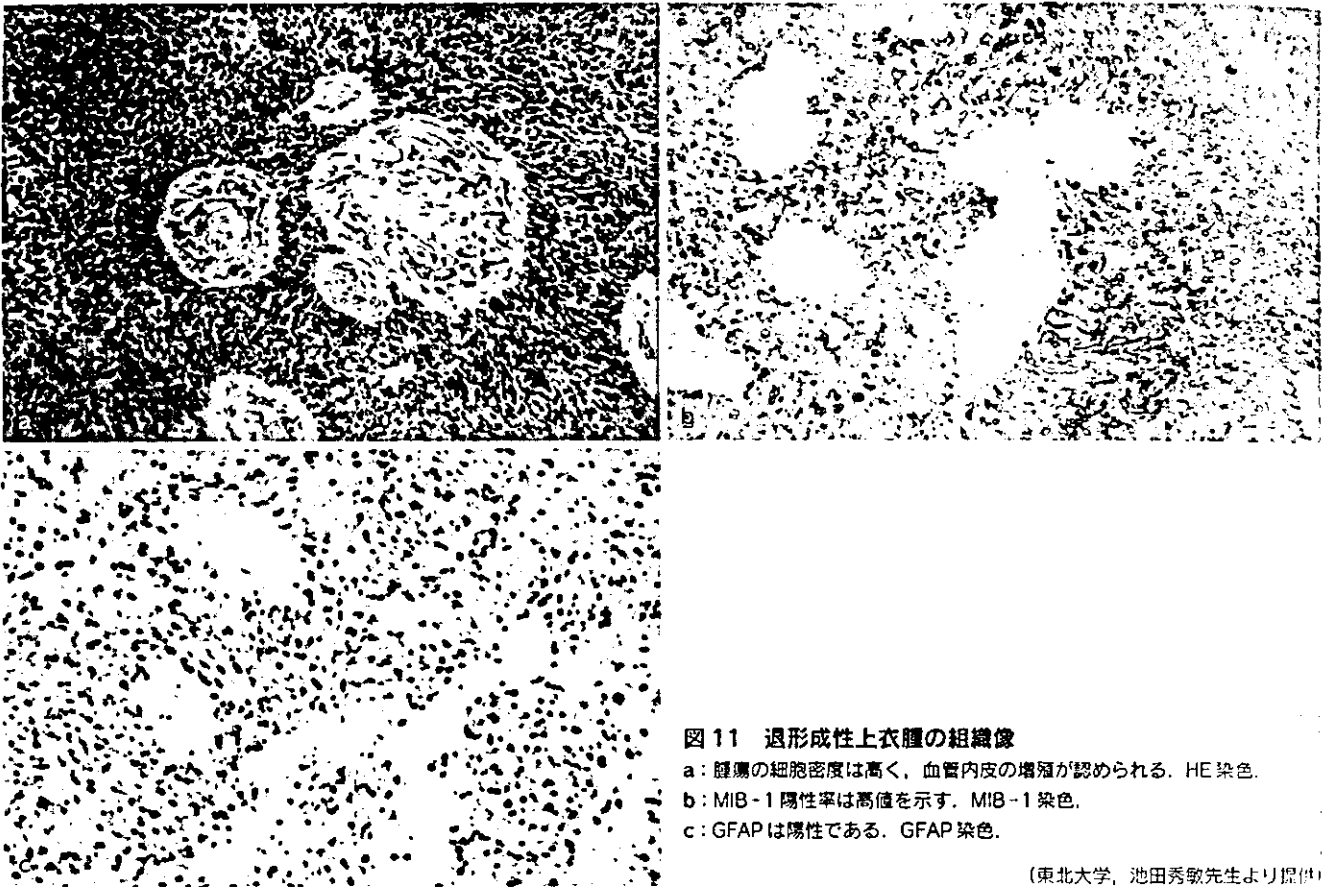


図 11 退形成性上衣腫の組織像

a: 腫瘍の細胞密度は高く、血管内皮の増殖が認められる。HE 染色。  
 b: MIB-1 陽性率は高値を示す。MIB-1 染色。  
 c: GFAP は陽性である。GFAP 染色。

(東北大学、池田秀敏先生より提供)

## 治療

### 適応

退形成性上衣腫は悪性グリオーマであり、原則的に全例手術適応がある。

### 手術法

上衣腫の手術法に準ずる。

### 放射線治療

退形成性上衣腫に対する予防的全脳全脊髄照射の効果に関するいくつかの後ろ向き研究が行われたが、明らかな生存期間の延長は認められなかった。したがって、現在のところ治療前から MRI 上播種巣が認められたもののみ、組織型を問わず全脳全脊髄照射を行うのが一般的となっている。局所照射は悪性型の場合は摘出率にかかわらず行う。腫瘍部の局所線量は 60 Gy が一般的であり、全脳照射は 30 Gy、脊髄照射は 25 Gy、さらに脊髄播種部に 25 Gy の追加照射を行う。また播種巣に

対して、定位放射線の有用性も報告されている<sup>29)</sup>。筆者らも初期治療後 5 年で播種を認め、その後ガンナイフ、手術治療の併用で発症後現在まで、11 年間良好な腫瘍のコントロールが得られている 1 例を経験している (図 12)。

### 化学療法

現在のところ anaplastic type に対しては、照射後、髄芽腫に準じた化学療法を行うのが一般的になっている。

### 予後、転帰

退形成性上衣腫では、組織学的な悪性度が予後に影響を及ぼすという報告はほとんどなく、298 例のまとめでも、生存率と組織学的悪性度に関連性は認められなかった<sup>30)</sup>。一方で、細胞密度と核分裂像が予後に影響するとの報告や、3 歳以下の上衣腫では腫瘍の摘出率、組織学的悪性度、髄腔内播種の有無が予後に影響するとの報告もある<sup>31, 32)</sup>。



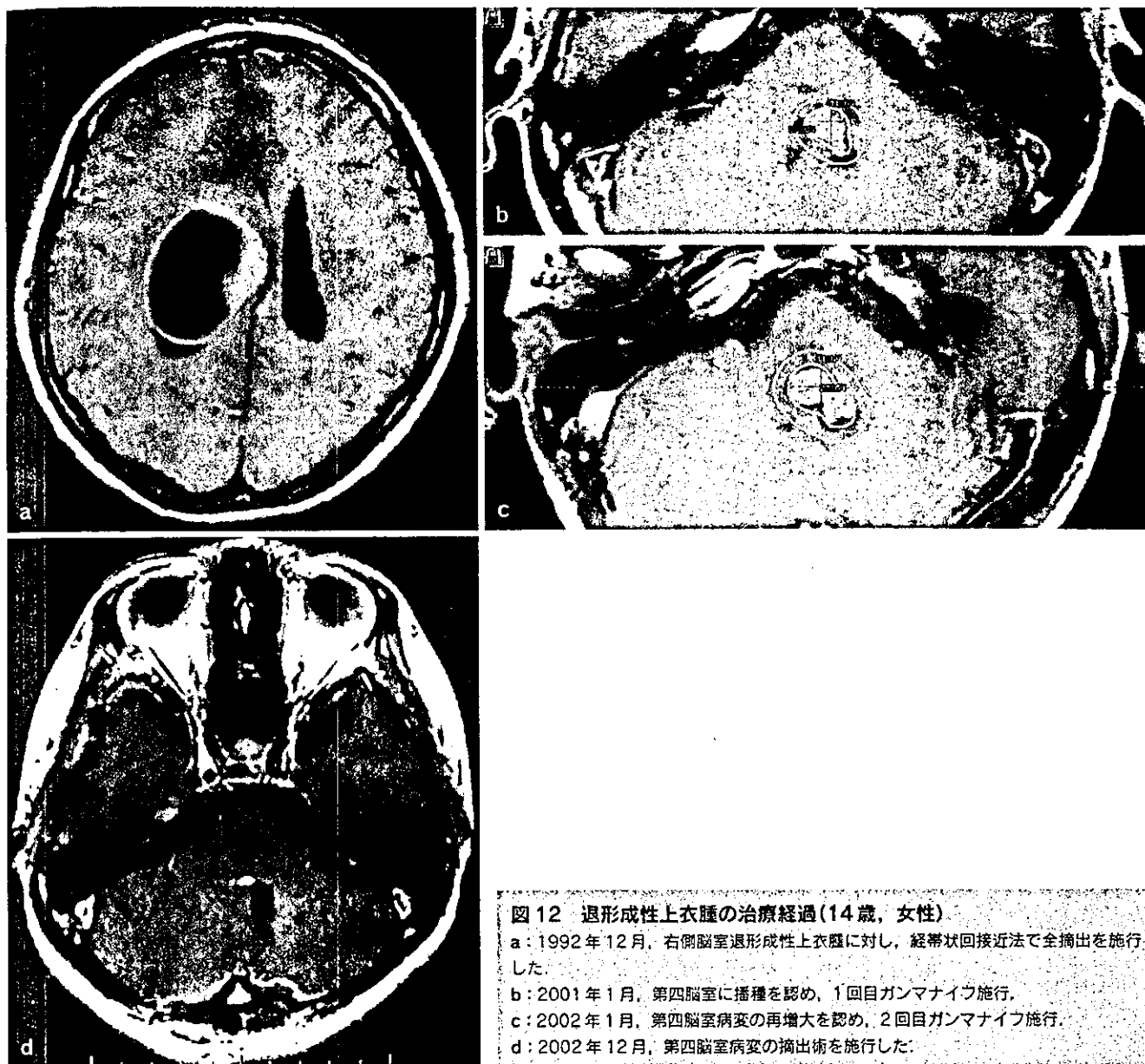


図 12 退形成性上衣腫の治療経過(14歳, 女性)

- a: 1992年12月, 右側脳室退形成性上衣腫に対し, 経帯状回接近法で全摘出を施行した。
- b: 2001年1月, 第四脳室に播種を認め, 1回目ガンマナイフ施行。
- c: 2002年1月, 第四脳室病変の再増大を認め, 2回目ガンマナイフ施行。
- d: 2002年12月, 第四脳室病変の摘出術を施行した。

## 粘液乳頭状上衣腫

### 定義

粘液乳頭状上衣腫(myxopapillary ependymoma)は, 若年成人の脊髄終糸に特異的に発生する。組織学的には, 血管周囲に粘液性基質を伴った腫瘍が乳頭状に配列する。

### 分類, 頻度

粘液乳頭状上衣腫は上衣系腫瘍の13%を占め, 成人の馬尾から発生する腫瘍の83%を占める。

平均発症年齢は36.4歳で, 男女比は1.7~2.2:1で男性に多い。まれに頸胸髄などの部位に発生することがある<sup>39)</sup>。

### 病因, 病態生理

粘液乳頭状上衣腫は, 脊髄終糸の上衣グリア細胞から発生すると考えられている。10・22番染色体の長腕にアレルの欠失が報告されているが, *PTEN*, *NF2*の遺伝子異常は認められない。

### 臨床症状

粘液乳頭状上衣腫は, 典型的には長い経過の背部痛を呈することが多い。

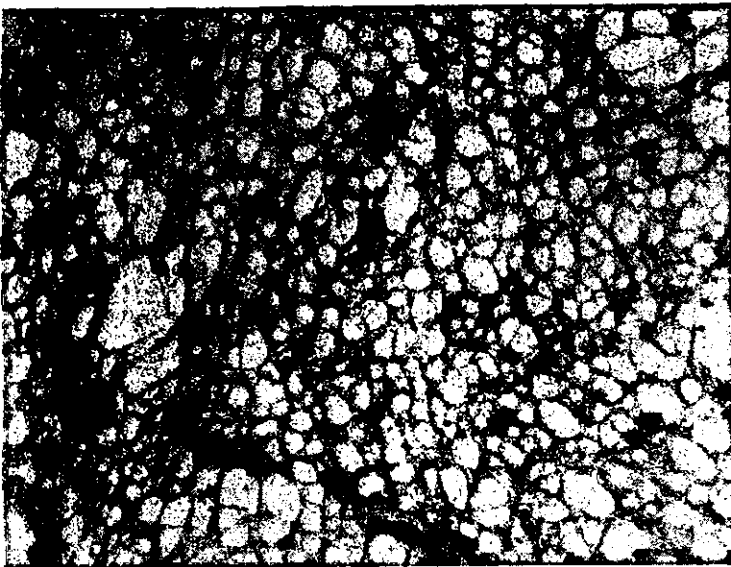


図13 上衣下腫の組織像

細胞密度は低く、基質の中に嚢胞形成を認める。核分裂像は認められない。HE染色。

## 病理所見

### 肉眼所見

肉眼所見では、粘液乳頭状上衣腫はゼラチン様の腫瘍として見える。性状は分葉状で軟らかく灰色である。

### 顕微鏡所見

粘液乳頭状上衣腫の顕微鏡所見は、立方状ないし細長い腫瘍細胞が豊富な粘液性基質を伴って血管の周囲に乳頭状に配列するものである。血管外膜に著明な硝子様肥厚が認められることもある。WHO Grade Iに分類される。免疫組織化学的にはGFAP、S-100蛋白、ビメンチン(vimentin)が陽性で、サイトケラチン(cytokeratin)は陰性である。MIB-1陽性率は0.4~1.6%と低値を示す。

## 画像所見

### MRI

粘液乳頭状上衣腫は、T1強調画像では房状の低信号域として、T2強調画像では境界明瞭な高信号域として描出される。Gd造影T1強調画像では均一に造影される。しばしば嚢胞変性、出血を伴うことや、局所に播種を生ずることがある。

## 髄液所見

粘液乳頭状上衣腫の髄液所見では、髄液蛋白値の上昇が特徴的で、報告例の平均は2,000mg/dLになる。

## 診断、鑑別診断

鑑別疾患としては脊索腫(chordoma)、myxoid chondrosarcoma、傍神経節腫(paranglioma)、中皮腫(mesothelioma)、乳頭状腺癌(papillary adenocarcinoma)などの、馬尾に発生する腫瘍があげられる。GFAP陽性、サイトケラチン陰性などの免疫組織化学的所見により確定診断される。

## 治療

粘液乳頭状上衣腫の治療は、全摘出例は手術のみとし、非全摘出例には放射線治療を追加する。通常、局所照射(50Gy程度)が行われている。

## 予後、転帰

粘液乳頭状上衣腫の予後は、全摘出あるいは部分摘出された場合、10年以上の生存が期待できる。再発や播種はきわめてまれである。

## 上衣下腫

### 定義

上衣下腫(subependymoma)は脳室壁に付着したきわめて成長の緩徐な良性腫瘍である。

### 分類、頻度

上衣下腫は成人に発生する比較的まれな腫瘍で、第四脳室発生が58.4%で最も多く、次いで側脳室発生が38%である。透明中隔、第三脳室、中脳水道、脊髄にも発生する。無症状であることが多いため、剖検で発見されることが多く、真の意味での頻度は不明である。性差はなく、あらゆる年齢で発症するが、中年あるいは高齢の男性に

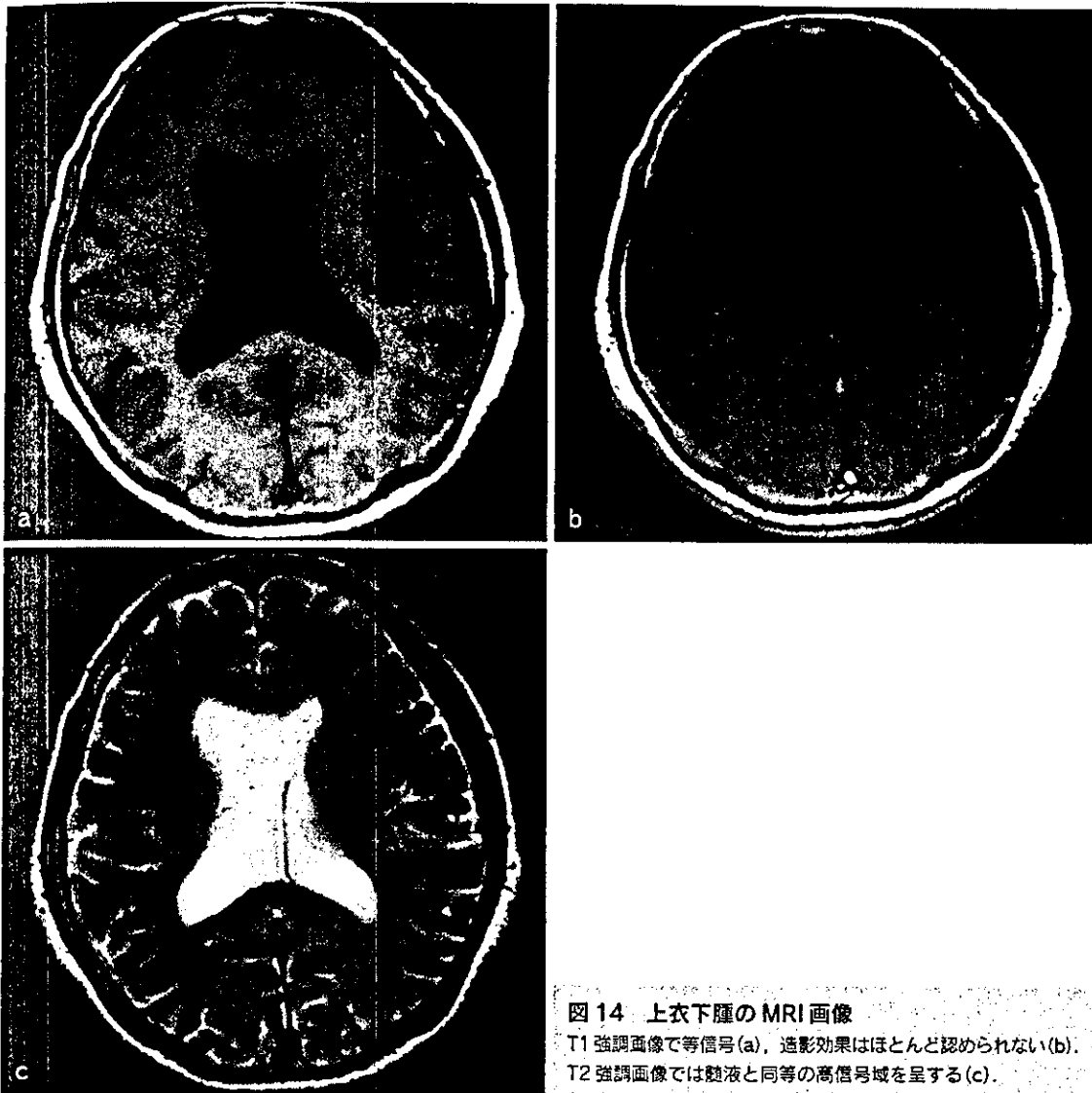


図 14 上衣下腫の MRI 画像

T1 強調画像で等信号(a), 造影効果はほとんど認められない(b). T2 強調画像では髄液と同等の高信号域を呈する(c).

多い。

### 病因, 病態生理

上衣下腫は家族発症の報告もあるが、一般的には孤発性である。粘液乳頭状上衣腫と同様に、10・22番染色体の長腕にアレルの欠失が報告されているが、*PTEN*, *NF2*の遺伝子異常は認められない。

### 臨床症状

第四脳室の小さい上衣下腫はほとんど無症状である。側脳室発症例はしばしば増大し、閉塞性水頭症を呈し、頭蓋内圧亢進症状を呈する。時に無症状でも腫瘍内出血で発症することがある。

### 病理所見

#### 肉眼所見

上衣下腫は脳室壁から腔内に突出する、やや白色で比較的軟らかい充実性の腫瘍である。

#### 顕微鏡所見

上衣下腫の顕微鏡所見では、グリア細胞の突起から成る密な線維性基質の中に小型細胞が集簇し、基質には嚢胞形成がみられる。細胞密度は低く、核は小型の類円形で、分裂像は乏しい(図13)。石灰沈着あるいは出血を認めることもある。免疫組織学的には細胞質がGFAP陽性である。MIB-1陽性率は1%以下できわめて低く、WHO Grade Iに分類される。

## 画像所見

### MRI

上衣下腫は成人に多く、T2強調画像では高信号で、T1強調画像で造影効果を認めないことが多い(図14)。第四脳室発生例では石灰化や不均一な増強効果を認めることが多いが、側脳室発生例ではまれである。

## 診断、鑑別診断

ほかの脳室内発生腫瘍と上衣下腫との鑑別は画像診断からは困難であり、確定診断は摘出術後の病理組織学的診断でなされる。

## 治療

### 適応

上衣下腫の治療では、症状のあるものは手術適応があるが、無症状のものでも診断目的、あるいは増大時の症状の増悪の可能性から手術適応がある。

### 手術法

上衣腫の項を参照。

### 補助療法

放射線化学療法の必要はない。

## 予後、転帰

上衣下腫の予後は良好で、手術により治癒が期待できる。上衣腫と上衣下腫の成分が混在している場合、臨床経過は上衣腫に準ずる。

(嘉山孝正, 園田順彦)

## 文献

- 1) Kleihues P, et al. Histological typing of tumours of the central nervous system. In: World Health Organization International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1993.
- 2) 脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会編. 脳腫瘍取り扱い規約—臨床と病理カラーアトラス. 東京: 金原出版; 1995.
- 3) Duncan JA, Hoffman HJ. Intracranial ependymomas. In: Kaye AH, Lows ER Jr, editors. Brain Tumors. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995. p.493-504.
- 4) Schiffer D. Brain Tumors: Biology, Pathology, and Clinical References. 2nd ed. Berlin: Springer; 1997.
- 5) Fokes EC Jr, Earle KM. Ependymomas: Clinical and pathological aspects. J Neurosurg 1969; 30: 585-94.
- 6) Kricheff II, et al. Intracranial ependymomas: Factors influencing prognosis. J Neurosurg 1964; 21: 7-14.
- 7) Zulch KJ. Brain tumors: Their Biology and Pathology. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1986.
- 8) Prayson RA. Clinicopathologic study of 61 patients with ependymoma including MIB-1 immunohistochemistry. Ann Diagn Pathol 1999; 3: 11-8.
- 9) Kudo H, et al. Ependymoma diagnosed in the first year of life in Japan in collaboration with the International Society for Pediatric Neurosurgery. Childs Nerv Syst 1990; 6: 375-8.
- 10) Hendrick E, Raffel C. Tumors of the fourth ventricle: Ependymomas, choroids plexus papillomas and dermoid cysts. In: Pediatric Neurosurgery. Philadelphia: WB Saunders; 1989. p.366-71.
- 11) Nazar GB, et al. Infratentorial ependymomas in childhood: Prognostic factors and treatment. J Neurosurg 1990; 72: 408-17.
- 12) Schiffer D, et al. Histologic prognostic factors in ependymoma. Childs Nerv Syst 1991; 7: 177-82.
- 13) Wiestler OD, et al. Ependymoma. In: Kleihues P, Cavenee WK, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press; 1997.
- 14) Carter M, et al. Genetic abnormalities detected in ependymomas by comparative genomic hybridization. Br J Cancer 2002; 86: 929-39.
- 15) Bijlsma EK, et al. Molecular analysis of genetic changes in ependymomas. Genes Chromosomes Cancer 1995; 13: 272-7.
- 16) Fink KL, et al. Infrequency of *p53* gene mutations in ependymomas. J Neurooncol 1996; 27: 111-5.
- 17) Ohgaki H, et al. Mutation of the *p53* tumor suppressor gene in neoplasms of the central nervous system. Mol Carcinog 1993; 8: 74-80.
- 18) Tominaga T, et al. Anaplastic ependymomas: Clinical features and tumour suppressor gene *p53* analysis. Acta Neurochir (Wien) 1995; 135: 163-70.
- 19) Ruseblum MK. Ependymal tumors: A review of their diagnostic surgical pathology. Pediatr Neurosurg 1998; 88: 160-5.
- 20) Friede RL, Pollak A. The cytogenetic basis for classifying ependymomas. J Neuropathol Exp Neurol 1978; 37: 103-18.
- 21) Smyth MD, et al. Intracranial ependymomas of childhood: Current management strategies. Pediatr Neurosurg 2000; 33: 138-50.
- 22) Pollack IF, et al. Intracranial ependymomas of childhood: Long-term outcome and prognostic factors. Neurosurgery 1995; 37: 536-