

論 文 要 旨

MRI findings in patients with central neurocytomas with special reference to differential diagnosis from other ventricular tumours near the foramen of Monro.

〔中枢性神経細胞腫の MRI 所見、特にモンロー孔近傍
に発生する他の脳腫瘍との鑑別について〕

新納 忠明

【序論および目的】

中枢性神経細胞腫 (Central neurocytoma ; CN) とは、WHO分類でneuronal and mixed neuronal-glial tumoursに属する腫瘍 (WHO grade II) で、1982年にHassounらによって提唱された。主に若年成人の側脳室モンロー孔近傍に発生し、全脳腫瘍の0.25～0.5%と非常にまれな腫瘍である。一般的に良性の組織像を呈し、全摘出によって良好な予後が期待できるが、腫瘍の局在などから全摘出は困難であることが多い。一方で放射線治療が有効であることも知られている。治療にあたっては術前の画像診断が重要であることは論を待たないが、側脳室腫瘍として鑑別すべき組織は多岐にわたる上、中枢性神経細胞腫は特徴的な画像所見に乏しいことから、正確な術前診断はしばしば困難である。この疾患の臨床像および画像所見を検証し、術前鑑別診断に有用となる情報を見出し、安全かつ良好な治療効果を得るための一助とすることを目的とし解析をおこなった。

【材料および方法】

1982年から2010年までの期間中、摘出術が行われ組織学的に中枢性神経細胞腫 (CN) と診断された12例 (男性5例、女性7例) を対象。また同期間、同様に手術で組織診断が得られた中枢性神経細胞腫を除く側脳室腫瘍63例 (男性33例、女性30例) を比較対象とし、後ろ向きに臨床所見、画像所見、病理・免疫組織学的所見、治療経過について検討した。CN症例において、MRI画像で腫瘍と脳室壁との間に索状構造を、脳室上衣には波状を呈す部分を認めており、これを我々は scalloping appearance と表現してきた。この所見が真に画像診断に有用であるか検討するため、放射線科医と脳神経外科医を対象にMRI画像による diagnostic experiment を行い、統計学的評価を行った。

【結 果】

中枢性神経細胞腫12例はすべて側脳室に発生しており、11例が透明中隔、1例が視床から発生していると考えられた。またMRIでは11例に軽度から中等度の造影効果を認め、7例の腫瘍充実部に多数の小シストや石灰化、血管の flow void のよる Soap bubble またはスポンジ様と表現される変化を認めた。一方で12例全例、前述のものより少し大きいシスト壁が、腫瘍辺縁と脳室壁の間に索状に存在していた。また9例で、腫瘍皮膜と脳室壁が接する部分が波状を呈していた。これらの所見は中枢性神経細胞腫に特異的な所見と考えられ、これを Scalloping

appearance と表現した。この MRI 所見が側脳室腫瘍における中枢性神経細胞腫の鑑別診断に有用であるかを検討した。モンロー孔周辺に発生した側脳室 腫瘍 31 例 (CN12 例、Subependymal giant cell astrocytoma 4 例、astrocytoma 3 例、germ cell tumor 2 例、subependymoma 2 例、anaplastic astrocytoma, glioblastoma, choroid plexus papilloma, cavernous angioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumour, atypical teratoid/rhabdoid tumour, metastatic brain tumour, epidermoid tumour 各 1 例) の MRI 画像について、4 人の放射線科医と 12 人の脳神経外科専門医を対象として診断テストを行った。これまで中枢性神経細胞腫の画像所見として知られていた Soap bubble またはスポンジ様変化を元に中枢性神経細胞腫を診断する場合と Scalloping 変化を元に診断をする場合で、放射線科医で specificity: 72.3%→97.3%、accuracy: 75.8%→90.0%、脳神経外科専門医で specificity: 72.4%→89.9%、accuracy: 74.7%→87.2%と、いずれも有意差を持って ($p < 0.05$, Student's paired t-test) 改善を認めた。

なお、本研究では 7 名の中枢性神経細胞腫であった腫瘍に対し、proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) が実施された。その結果、すべての腫瘍において high choline (Cho) peak, low N-acetyl aspartate (NAA) peak, low alanine (Ala) peak が認められ、さらに、3 名の患者では myoinositol and /or glycine (MI+Gly) の peak の出現を伴っていた。

【結論及び考察】

モンロー孔近傍発生する腫瘍には悪性脳腫瘍を含めた様々な腫瘍が発生するが、その中で中枢性神経細胞腫は、生物学的にも臨床的にも良性腫瘍であり、治療の第一選択は手術である。そのために、術前の画像診断は極めて重要となる。本研究は中枢性神経細胞腫とモンロー孔近傍に発生する他の脳腫瘍との鑑別点に関して新規の MRI 所見を見出したものである。従来報告されている soap bubble またはスポンジ様変化に加え、scalloping 変化を重視することにより中枢性神経細胞腫に対する診断の正確性が向上し、より適切な治療戦略を立てることが出来ると思われた。

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第 219 号		学位申請者	新納 忠明
審 査 委 員	主 査	中條 政敬	学 位	博士 (医学)
	副 査	米澤 傑	副 査	高嶋 博
	副 査	夏越 祥次	副 査	橋口 照人

MRI findings in patients with central neurocytomas with special reference to a differential diagnosis of other ventricular tumours near the foramen of Monro.
(中枢性神経細胞腫の MRI 所見、特にモンロー孔近傍に発生する他の脳腫瘍との鑑別)

中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma ; CN) は、神経・膠混合性腫瘍に属する腫瘍で、1982 年に Hassoun らによって初めてその概念が提唱された。全脳腫瘍の 0.25～0.5%とまれな腫瘍で、主に若年成人の側脳室モンロー孔近傍に発生する。全摘出によって良好な予後が期待できるが、腫瘍の局在などから全摘出が困難であることも多い。一方で残存腫瘍に放射線治療が有効であることも知られ、治療計画の決定にあたっては術前の画像診断が極めて重要である。しかし CN と鑑別すべき脳室内腫瘍は多岐にわたり、かつ特徴的な画像所見に乏しいことから、しばしば正確な術前診断が困難である。そこで学位申請者らは、自験の CN 12 例を含む側脳室腫瘍の画像を後方視的にレビューし、CN に特徴的な画像所見を探索した。

対象は 1994～2010 年の期間に摘出術が行われ組織学的に CN と診断された 12 例。コントロールは同期間に摘出術が行われた CN 以外のモンロー孔近傍側脳室腫瘍の 19 例。これらの症例の画像のレビューから CN に特徴的な画像所見を抽出した。さらに、これらの画像所見の有用性に関して、放射線科医 4 名と脳神経外科医 12 名を対象に画像診断実験を行い、以下の知見を得た。

CN の全例が側脳室に発生し、水頭症は 11 例、石灰化は 6 例に認めた。MRI では T1 強調像で等信号、T2 強調像で高信号を呈し、11 例に造影効果を認めた。中小の嚢胞、石灰化、血管によって腫瘍内部がきわめて不均質な信号強度を呈するものが 7 例であった。これは従来 soap bubble appearance として報告されている所見に一致した。一方で 12 例全例において、腫瘍の辺縁に中等大の複数の嚢胞が認められ、これらの嚢胞壁は脳室方向に引き延ばされ、MRI では針状の構造 (spiculum) として観察された。さらに 8 例では脳室上衣が spiculum に牽引されるかのような波状構造を呈していた。この所見を学位申請者らは scalloping appearance と表現し、これまでに報告されていない CN に特徴的な所見と考えた。また 7 例で施行された Magnetic resonance spectroscopy (MRS) において、全例で choline ピーク上昇、NAA ピーク低下を認めた。また myoinositol/ glycine ピーク上昇を 3 例に認め、鑑別における有用性が示唆された。

画像診断実験では、scalloping appearance を根拠に診断させた場合、放射線科医群でも脳外科医群でも、従来報告されている soap bubble appearance を根拠に診断させた場合より specificity、accuracy が有意に高かった。

本研究は、比較的稀な側脳室腫瘍の MRI を後方視的にレビューし、中枢性神経細胞腫 (CN) に特徴的な画像所見を探索したものであるが、その結果、学位申請者らは scalloping appearance という診断に有用な画像所見を見いだした。この所見の認識は、今後 CN 診断の向上に大きく資するものと思われる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 2 1 9 号		学 位 申 請 者	新 納 忠 明
審 査 委 員	主 査	中 條 政 敬	学 位	博 士 (医 学)
	副 査	米 澤 傑	副 査	高 嶋 博
	副 査	夏 越 祥 次	副 査	橋 口 照 人
<p>主査および副査の5名は、平成24年10月1日、学位申請者 新納 忠明 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問 1) 論文 Table 2 の multiple cysts in periphery が scalloping appearance ということによいか。</p> <p>(回答) はい。Spicula and/or undulation を scalloping appearance とした。</p> <p>質問 2) Scalloping appearance が認められた症例の組織は画像と同様の所見が得られたのか。</p> <p>(回答) 摘出は狭い術野から piece by piece に行うことが必要であり、一塊での摘出は極めて困難である。そのため scalloping appearance を成す嚢胞壁や attachment を示す組織像は残念ながら得られなかった。</p> <p>質問 3) 神経脱落症状を呈しにくいというのはこの腫瘍が脳室内に突出していくからか。</p> <p>(回答) このことは本腫瘍の特徴の一つと言える。一般に脳実質内への浸潤は無く脳室壁に沿って増大し、結果として髄液通過障害を起こし、水頭症を呈するようになる。自験例では 11 例が水頭症による頭蓋内圧亢進症状を呈し、残り 1 例が無症候であった。</p> <p>質問 4) 比較対象の 19 例中に glioblastoma が 1 例あったが、それも脳実質内浸潤がない症例だったのか。</p> <p>(回答) Glioblastoma の症例は、腫瘍の主座は側脳室内だが脳実質内への浸潤も明らかであった。</p> <p>質問 5) Scalloping appearance は MRI でどの方向の断面でも判別できるのか。</p> <p>(回答) Spicula は 3 方向いずれでも確認しうるが、undulation は矢状断が判別しやすい。</p> <p>質問 6) 石灰化は 50%に見られるとのことだが、石灰化が起こる機序はわかっているか。</p> <p>(回答) 不明であり、今後の検討課題である。</p> <p>質問 7) 石灰化の有無で、腫瘍発育速度の違いがわかるのか。</p> <p>(回答) 実際の腫瘍増大速度や MIB-1 といった増殖能を示す所見と、石灰化の有無との関連は見られなかった。</p> <p>質問 8) 良性腫瘍でありながら放射線感受性がよいが、放射線単独治療の選択肢はあるのか。</p> <p>(回答) 過去の報告において残存腫瘍へ放射線治療を行うことで、局所再発コントロールが良好であることが示されているが、生検術後の放射線治療後に腫瘍増大が認められた報告もある。一般的に増殖能は低く放射線無効例があることや、主に若年成人に発生し晩発性放射線障害の可能性を考慮すれば、外科治療が第一選択であると考えられる。</p> <p>質問 9) ガンマナイフなどの定位放射線治療はどうか。</p> <p>(回答) 残存腫瘍への放射線治療において、conventional radiotherapy とガンマナイフ治療とで同等の効果があることが報告されている。自験例でも残存腫瘍に対しサイバーナイフが極めて有効であった症例を経験しており、今後定位放射線治療が残存腫瘍へのサルベージ治療の重要な選択肢になると考えられる。</p> <p>質問 10) 手術で全摘出できず残存する腫瘍には特別な要因があるのか。</p>				

(回答) 要因として脳深部の腫瘍であること、側脳室内へ到達するには正常脳の一部に切開が必要で術野に制限があること、腫瘍の局在・大きさによって大きく異なることが考えられる。またしばしば術中に出血を伴いやすく、視床など重要部位への癒着によっても全摘出が困難となる。

質問 11) 診断実験において、central neurocytoma 12 例全てに scalloping appearance が認められながら、正診率が 100% にならなかったのはなぜか。

(回答) 今回の実験では、scalloping appearance の情報について詳細に説明するのではなく、画像例を 1 スライドで簡潔に示して行った。そのため scalloping appearance の理解度に差があった可能性があり、また 12 例中 undulation を伴わない 4 例について判断にばらつきが見られる傾向があったためと考えられる。

質問 12) 放射線科・脳神経外科、それぞれの医師によって central neurocytoma を含めた脳腫瘍の診断に得意不得意があるのか。

(回答) 診断実験において、放射線科医については従来神経放射線診断にも従事されている医師に、また脳神経外科医については脳神経外科専門医であり、脳腫瘍を含めた画像診断に通常携わっている医師に実験に参加して頂いた。しかしながら central neurocytoma は非常にまれな腫瘍であるため、これまでに症例を経験したことがあるのか(ほとんどの医師がない)が影響した可能性がある。

質問 13) 一般的に側脳室腫瘍はすべて手術適応なのか。手術適応とならなかった症例の中に central neurocytoma が含まれ、かつそれが画像上 scalloping appearance を呈していなかった可能性はないか。

(回答) 手術適応は画像所見・症状・全身状態などから総合的に判断される。また今回の症例は最終病理組織診断およびその腫瘍局在から抽出しており、非手術例を含めた評価は正確には行えていない。今後の検討課題である。

質問 14) Central neurocytoma と間違われやすい腫瘍があるのか、あればなぜ間違われやすいか。

(回答) 側脳室腫瘍自体まれであるにも関わらずその組織像は多岐にわたっており、自ずと鑑別診断も多くなる。central neurocytoma は腫瘍実質に嚢胞を伴うことが多く、内部が不均一な所見がこれまで soap bubble などと表現されていた。しかしながら subependymal giant cell astrocytoma や subependymoma、astrocytoma、germ cell tumor など多くの鑑別疾患で同様の所見が認められる。したがって特徴的な所見を欠くことが鑑別を困難にしていると考えられる。

質問 15) Magnetic resonance spectroscopy での Myoinositol/Glycine ピークの意義はなにか。

(回答) Myoinositol と glycine は同一の chemical shift (3.56 ppm)を示す代謝物である。Myoinositol は astrocyte における濃度が高く、グリア細胞の増殖と相関が高いと考えられ、グリオーマの悪性度との関連が示唆されている。一方 central neurocytoma においても myoinositol のピーク上昇を示した例がいくつか報告されている。Central neurocytoma で myoinositol が上昇するメカニズムは不明だが、我々の症例でも 7 例中 3 例において myoinositol 上昇を認めた。それらにおいて少なくとも免疫組織学的に glial differentiation を支持する所見は得られなかった。

質問 16) 組織学的所見で述べられた核周囲の Halo の本質はなにか。

(回答) 胞体は壊れやすく、固定・染色の課程に生じる変化と考えられる。

質問 17) Table 1 で腫瘍サイズが示されているが、例えば 5cm になるまでどれくらいの期間が考えられるのか。

(回答) 具体的な倍化速度は不明だが、個々の症例によると考えられる。術後残存腫瘍においても 10 年間全く変化しないものも見られる。

質問 18) 石灰化は初期からあるのか、腫瘍の大きさと関連があるのか。

(回答) 石灰化の機序や発生時期は不明である。今回の症例において腫瘍の大きさと関連は認められなかった。

質問 19) MRI での腫瘍内部の heterogeneity はその発生母体の影響を受けているのか。

(回答) 主に嚢胞を形成することで heterogeneous となっているが、発生母体と考えられる subependymal plate の neuroglial precursor cell と嚢胞形成との関係は不明であり、今後の検討課題である。

質問 20) 嚢胞の内容物は判明しているか

(回答) 今回の症例において嚢胞内容を採取できたものはなかった。

質問 21) 脳室壁が波打つほどの変化は、腫瘍のどのような性質を表しているのか。

(回答) 推測の範囲だが、前述の発生母体の影響により他の腫瘍とは脳室上衣との親和性に違いがあると予測され

る。Spicula が全例に見られたことから、まず spicula を形成しそこに水頭症による脳室拡大が加わることで脳室壁の undulation を呈すると考えられた。今後も症例を重ね検討したい。

質問 22) 過去に CT のみで診断された症例はないか。

(回答) 過去の側脳室腫瘍を検索しなおし、2 例に CT のみで治療された例を認めている。1 例は過去に oligodendroglioma と診断され、今回改めて病理組織学的に central neurocytoma と診断された。

質問 23) Scalloping appearance を形作る spicula は、単純なシスト壁か、血管や神経細胞を含むのか、あるいは腫瘍細胞が存在するのか。

(回答) 病理学的に嚢胞壁と証明しうる部位は切片として得られていなかった。腫瘍細胞が介在することが予測されるが今後の検討課題である。

質問 24) 小さな腫瘍であれば側脳室壁の undulation を来さないのではないか。

(回答) 腫瘍が脳室壁に伸展した結果、undulation が生じると考えられるため、腫瘍型が小さければ生じにくいと思われる。今回の症例では上下の径が比較的小さいものには見られなかった。

質問 25) 腫瘍が大きくなってくれば辺縁の嚢胞によって undulation はさらに強調されるのか。

(回答) 明確な undulation 形成機序は不明である。今回の症例や文献の画像でも充実部分が大きくなると腫瘍辺縁の嚢胞は認めにくい傾向にあり、腫瘍増大によって spicula、undulation とともに判別しにくくなると思われる。

質問 26) Synaptophysin 陽性の意義は何か。

(回答) 神経細胞のシナプス前小包膜に存在する糖タンパクで、脳および脊髄のニューロンと神経内分泌細胞に陽性となるマーカーである。また神経分化を推定するマーカーでもあり、免疫組織学的に central neurocytoma の neuronal differentiation を示すものである。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (医学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。