

多形膠芽腫から発生した線維肉腫の1症例

川崎医科大学 人体病理

那 須 義 功, 調 輝 男

川崎医科大学 脳神経外科

崔 哲 洵, 中條 節男, 深井 博志

川崎医科大学 神経内科

大 元 謙 治, 守 本 研 二

(昭和57年3月26日受付)

A Case of Fibrosarcoma Arising in Glioblastoma Multiforme

Yoshikatsu Nasu, Teruo Shirabe

Department of Human Pathology
Kawasaki Medical School

Tetsujun Sai, Sadao Nakajo,

Hiroshi Fukai

Department of Neurosurgery
Kawasaki Medical School

Kenji Ohmoto and Kenji Morimoto

Division of Neurology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on Mar. 26, 1982)

症例は58歳女性。右前頭葉に腫瘍を認めた。腫瘍は組織学的に中心部が多形膠芽腫でその辺縁は線維肉腫の像を呈していた。gliosarcomaの1例と考え、組織学的所見を中心にその発生機序について文献学的考察を加えて報告した。

A brain tumor was noted in the right frontal lobe of a 58-year-old woman. The tumor was histologically characterized by peripheral distribution of the fibrosarcoma elements with more centrally situated glioblastoma multiforme. This type of mixed cerebral tumor has been termed "gliosarcoma". Discussion was made on the histo-pathological findings with reference to the etiology including a bibliographic scrutiny.

はじめに

脳の間葉系の腫瘍は一般的に稀である。しかし、glioma 特に malignant glioma に合併し

てくることがある¹⁾²⁾³⁾。この場合 glioblastoma multiforme と fibrosarcoma の組合わせが多く、gliosarcoma あるいは Feigin tumor として知られている⁴⁾。我々は手術摘出標本で

malignant glioma と fibrosarcoma の合併例を経験した。組織所見を中心に以前の報告例と比較検討し考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 58 歳, 女性 (B20901)

主 訴: 左下肢脱力, 記憶力障害。

家族歴: 昭和 56 年 7 月初旬, 車に乗ろうとした時左下肢の脱力に気付いた。その後記憶力の低下を意識し始めた。同年 7 月 23 日, 本院神経内科を受診した。神経学的に舌の左方偏位, 左片麻痺, 左下肢の感覚低下がみられた。CT にて右前頭葉白質に, 周囲に反応性浮腫を伴う腫瘍を認め, 造影剤にて輪状に増強がみられた。同年 8 月 19 日 cystic astrocytoma の診断のもとに本院脳外科で開頭術を施行した。術中脳表面からの囊腫部分の穿刺でキサントクロミーな液体約 10 ml が吸引された。腫瘍の実質性部分は, 右中前頭回に接する $3 \times 2 \times 2$ cm 大の灰白色, やや弾性軟で白質を主体とする発育形態を示し, 周囲との境界は明瞭で軟膜との関連は認められなかった。脳葉切除をすることなく, 腫瘍を亜全摘した。

病理組織学的所見 (S. 81-2607)

腫瘍組織は astrocyte 類似の細胞境界不明瞭

な多角形あるいは線状の細胞が巣状に増生していた (Fig. 1)。核の軽い大小不同が認められた。核分裂像は全体的に少なかった。所々 perinuclear halo を認める細胞も認められた (Fig. 2)。これらの腫瘍細胞を取り囲む間質には成熟した線維芽細胞と膠原線維を主体とする結合組織の増生が認められた。これらの結合組織内には, 異常血管の増生および血管内皮細胞の著しい増生腫大が認められた (Fig. 3)。これらの血管変化は, 腫瘍に近接する脳実質血管にも認められた。一方腫瘍組織内には壊死巣が散見され, この壊死巣周辺には, 腫瘍細胞の配列が認められ, いわゆる pseudopalisade pattern を呈していた (Fig. 4)。特殊染色では, 渡銀染色で好銀線維は腫瘍細胞集簇を取り囲み, 各々の腫瘍細胞間に好銀線維の侵入は明らかでなかった (Fig. 5)。一方間質結合組織内に PTAH 染色で線状に青染する glia 起源と考えられる細胞の存在が認められた。間質結合組織所見において, 腫瘍細胞集簇を取り囲んでいる成熟膠原線維を主体とする部位が認められる一方, 辺縁部では, 紡錘形の胞体を持ち核も紡錘形ないし桿棒状を呈する細胞が, 幅広く束状あるいは交錯して増生している部位が認められた。これ

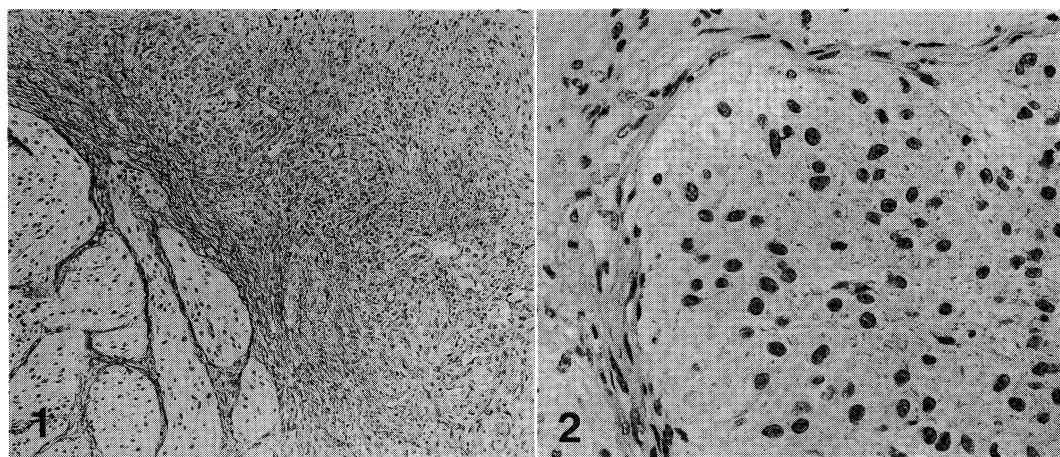


Fig. 1 Photomicrograph of the right intracerebral neoplasm which demonstrates glioblastoma multiforme surrounded by fibrosarcoma (H. E. $\times 40$)

Fig. 2 Area of glioblastoma multiforme, showing plump atypical astrocytes entrapped in a less densely cellular part of mature collagenous tissue and fibroblasts (H. E. $\times 200$)

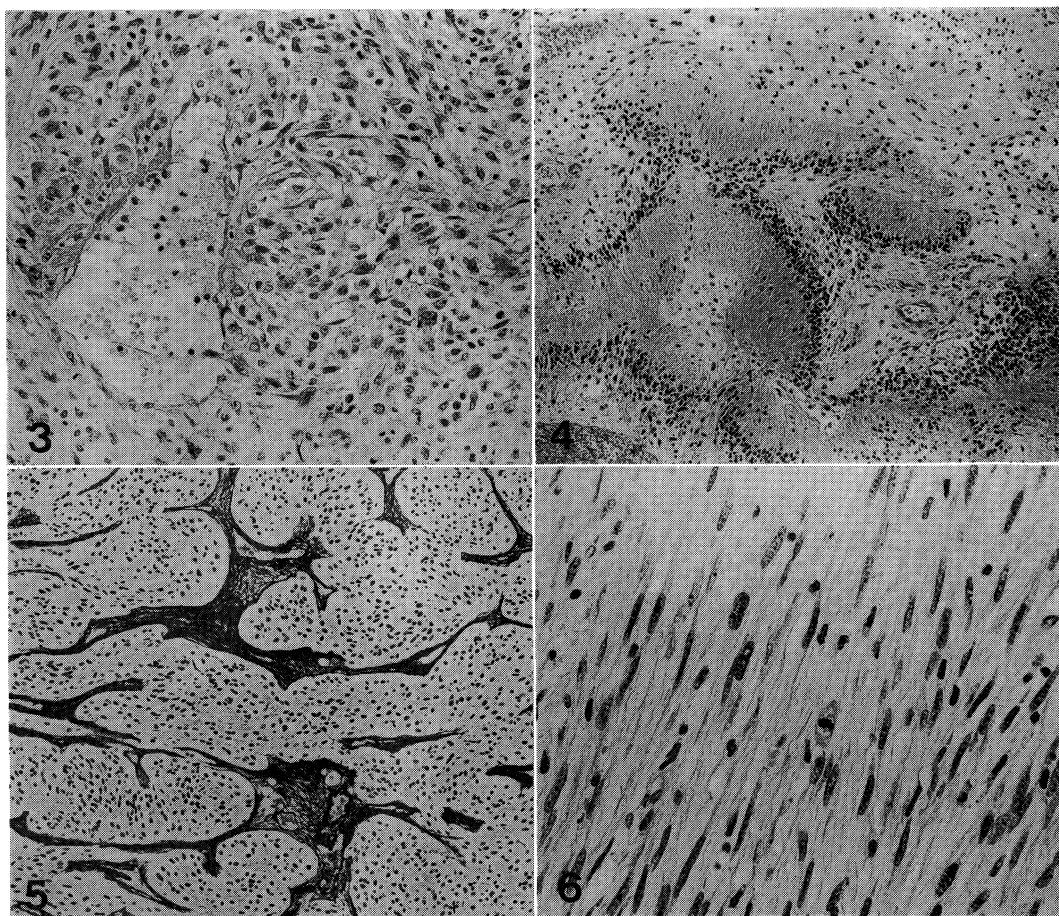


Fig. 3 Photomicrograph of the endothelial hyperplasia seen in the blood vessel wall of glioblastoma multiforme. (H. E. $\times 200$)

Fig. 4 Photomicrograph of pseudopalisade pattern, showing prominent necrosis surrounded by atypical astrocytes. (H. E. $\times 100$)

Fig. 5 Photomicrograph of the characteristic marmoreal pattern of glioblastoma multiforme. (pap $\times 100$)

Fig. 6 Photomicrograph of the fibrosarcoma cells showing mitotic figures. (H. E. $\times 200$)

らの細胞において、核の大小不同を認め、核分裂像も散見され悪性像を呈していた (Fig. 6).

考 察

本症は、組織学的に glia 起源より発生した腫瘍で、核分裂像は比較的少ないが、1) 細胞に大小不同が認められる、2) 細胞密度が高い、3) 壊死巣が認められる、4) pseudopalisade pattern を伴う、5) 血管内皮細胞の増生を伴っている、ことなどから、malignant glioma、いわゆる glioblastoma multiforme と考え

た⁵⁾⁶⁾。一方この腫瘍組織の間質において腫瘍中心部は成熟した線維芽細胞と膠原線維より成り、異型性に乏しく一般的にいわれる腫瘍組織に対する反応性の変化と考えられた。しかし辺縁では、大小不同、核クロマチンに富み、核分裂像も散見され、これらの線維芽細胞類似の細胞密度は高く束状に幅広く増生しており、fibrosarcoma の所見にたとえられた⁵⁾。この fibrosarcoma 組織は、前述した反応性の組織とは連続して認められたが、軟膜とは肉眼的あるいは組織学的に連続性は認められなかつ

た。これらの所見から本症は glioblastoma multiforme に fibrosarcoma の合併した症例と考えた。

glioblastoma multiforme と fibrosarcoma の合併は、文献的に古くは Stroeb⁷⁾ の発表に始まり、以来 Feigin ら⁴⁾⁸⁾、Rubinstein ら⁵⁾⁶⁾⁹⁾ などによって報告されている。そのいくつかを回顧してみると、Morantz ら⁴⁾によればかような合併例は glioblastoma multiforme の約 8% に認められ、病巣部は硬く、周囲組織とは比較的明瞭に区別され、側頭葉に多く、しばしば meningioma と手術時に誤られることが多いとされる。しばしば頭蓋外への転移¹⁾²⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾も認められるが、予後については、glioblastoma multiforme だけの腫瘍に比して肉腫性の要素があるにもかかわらず、比較的良いという特徴をあげている⁴⁾。しかし予後の点については、著者らのうちの中條ら¹³⁾が以前報告した症例のように短期間に増大し死亡した症例もある。またその発生については anaplastic astrocytoma から発生する例が大多数を占めるとされている⁴⁾、近年 oligodendroglioma からの sarcoma の発生例もいくつか報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。

本症例のごとく頭蓋内腫瘍において、神経膠および間葉系の要素の混合する腫瘍について、Foulds¹⁶⁾²⁰⁾は collision, composite 及び dependent tumor に分類している。collision tumor は各々独立した腫瘍がその接触部位において混在する形態のものをさし、composite tumor は実質、間質共にほぼ同時に腫瘍化したもの、さらに dependent tumor は二次的に宿主組織を含めた腫瘍間質に腫瘍化が生じたものと分類している。本症例については Foulds¹⁶⁾の見解の特に 3 番目が重要である。本症例での各腫瘍組織の分布についてみると、malignant glioma の特に glial tissue 内では、fibrosarcoma の要素はなく、成熟膠原線維が認められた。しかし、辺縁には fibrosarcoma の要素を認め、この部位では、間質血管内皮の異常な増殖を伴っていた。また血管外皮組織とそれらを取り囲む fibrosarcoma の要素の間には連

続性が認められた。一方 glia 起源の細胞は、fibrosarcoma の部位と一部で混在することはすでに前述したが、形態的には両者の移行像はなく、PTAH 染色で明瞭に区別することができた。

混合腫瘍特に dependent tumor の発生機序について近年いくつかの報告によって次第に明確になりつつある。Feigin ら⁴⁾⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾に代表される著明な血管内皮細胞あるいは外皮細胞などの間葉系成分の増殖が neoplastic transformation を生じる型と Rubinstein ら¹¹⁾¹⁹⁾に代表される malignant meningioma あるいは meningeal sarcoma の周囲の浸潤された脳実質における過剰な gliosis から malignant glioma へ移行したものという代表的な見解に分かれる。前者の見解を支持する報告もあり、また実験報告もなされている¹⁸⁾。

一方 Lalitha ら¹⁹⁾は近年、自らの報告した 8 症例をまとめて、原発は sarcoma でありその周囲の glial tissue が反応し、それが malignant glioma に至ったものとして、独自に Feigin ら⁴⁾⁸⁾の報告している“gliosarcoma”に対して“sarcoglioma”として分類することを提唱している。その特徴としてやはり病変の分布が重要であり、組織学的には中心部に sarcoma が存在し辺縁には反応性の glia の増殖を伴いこの反応性の glia から移行して malignant glial tissue に至る所見を述べている。

これらの見解を考え合わせてみると、この種の腫瘍は組織学的には glia および間葉系の腫瘍組織が渾然となり 1 つの形態をとる composite tumor とは異なり、中心部が malignant glioma で辺縁に fibrosarcoma が認められ、これらの組織において glioma の反応性の間質と sarcoma の間には移行像が認められることなどから、いわゆる dependent tumor に属するものであり、発生学的には Feigin ら⁴⁾⁸⁾のいう“gliosarcoma”に分類されることが考えられる。また著明な血管内皮細胞の増殖があり一部では angiofibroma 様の所見を認め、また血管外皮と sarcoma の要素の間にも移行があり、Feigin らの報告した原腫瘍は malignant glioma であ

りこの malignant glioma から fibrosarcoma に transformation したものと考えられる。言い換えれば、Feigin らのいう gliosarcoma の発生機序を支持する所見を本症に見出すことができると考えたい。

従来、malignant glioma には血管の増殖および内皮細胞の増殖を伴い、またそれが1つの診断基準でもある¹⁾²⁾⁵⁾²⁰⁾。この反応性の変化が何らかの因子により自律性増殖を生じうることが容易に考えられる⁷⁾。たとえば放射線照射に続発する腫瘍化はよく知られている¹⁾²⁾²¹⁾。我々の症例では、既往歴に放射線の照射はないが、多発性腫瘍の oncogenesis と同様に腫瘍の進展が既存組織に応じた転化をなしうることを示唆しているのかもしれない¹³⁾²²⁾²³⁾。また腫瘍発生因子に対する組織の感受性には各々差異が認められることが知られており²⁴⁾、このことから考えると、脳組織において神経膠組織は外胚葉性であり、間葉組織は中胚葉性であるが、神経膠組織の性格は神経細胞の支持にある点、その性質は間葉系に類似する。このことは、例えば神経膠組織へ何らかの腫瘍化因子が作用した場合、その間質となる血管系などの組織もより強く腫瘍化因子に対して影響をうけるものではないかと考えられる。体幹における腫瘍にお

いて、上皮性腫瘍、特に低分化腺癌などに、いわゆる desmoplastic な変化を伴う例は多いが、肉腫を併存する例は少なく、その意味からも神経膠・血管系という独特な構成要素が gliosarcoma の発生に大きく関与しているものではないかと考えられた¹³⁾²⁴⁾。Morantz ら⁴⁾によれば、gliosarcoma は前述したように、一般の malignant glioma の予後に比して悪くはなく、一方 Lalitha ら¹⁹⁾の提唱した“sarcoglioma”は彼らの報告では、一般の頭蓋内肉腫に比して予後が不良と報告している。我々の症例も今後の follow up に注目してみたい。

ま と め

症例は58歳の女性。左下肢の脱力、記銘力障害で発症し、開頭術で右中前頭回に接する白質部を中心に、腫瘍巣の中心部には malignant glioma、辺縁には fibrosarcoma を認め、その間には移行像が認められた。また血管内皮細胞の増殖が著明に認められた。Feigin らのいう“gliosarcoma”に一致する症例と考え、発生機序について Lalitha らの提唱した“sarcoglioma”と比較し若干の考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Rubinstein, L. J.: Tumor of the central nervous system. 2nd ed. Atlas of Tumor Pathology, Washington, Armed Forces Institute of Pathology. 1970, pp. 1—15
 - 2) Russell, D. S. and Rubinstein, L. J.: Pathology of tumors of the nervous system. 3th ed. London, Edward Arnold. 1971, pp. 1—10
 - 3) Madonick, M. J., Shapiro, J. H. and Torack, R. M.: Multiple diverse primary tumors. Report of a case with review of literature. Neurology 11: 430—436, 1961
 - 4) Morantz, R. A., Feigin, I. and Ransohoff, J.: Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma. J. Neurosurg. 45: 398—408, 1976
 - 5) Rubinstein, L. J.: Tumor of the central nervous system. 2nd ed. Atlas of Tumor Pathology, Washington, Armed Forces Institute of Pathology. 1970, pp. 55—81 and 190—194
 - 6) Russell, D. S. and Rubinstein, L. J.: Pathology of tumors of the nervous system. 3th ed. London, Edward Arnold. 1971, pp. 168—181
 - 7) Stroeb, H.: Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome. Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol. 18: 405—486, 1895
- 13) より引用

- 8) Feigin, I. and Gross, S. W.: Sarcoma arising in glioblastoma of the brain. *Am. J. Pathol.* 31 : 633—653, 1955
- 9) Rubinstein, L. J.: The development of contiguous sarcomatous and gliomatous tissue on intracranial tumors. *J. Pathol. Bact.* 71 : 441—459, 1956
- 10) Garret, R.: Glioblastoma and fibrosarcoma of the brain with extracranial metastasis. *Cancer* 11 : 888—894, 1958
- 11) Ehrenreich, T. and Devlin, J. F.: A complex of glioblastoma and spindle-cell sarcoma with pulmonary metastasis. *Arch. Pathol.* 66 : 536—549, 1958
- 12) Smith, M. D. R., Hardman, L. J. M. and Earle, M.: Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with extracranial metastasis. *Cancer* 24 : 270—279, 1969
- 13) 中條節男, 村上昌穂, 深井博志, 岡本定昭, 調輝男: 悪性神経膠腫から線維肉腫への transformation がみられた脳腫瘍の1剖検例. *Neurol. Med. Chir.* 17 : 391—397, 1977
- 14) Feigin, I., Ransohoff, J. and Lieberman, A.: Sarcoma arising in oligodendroglioma of the brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35 : 679—684, 1976
- 15) Pasquier, B., Couderc, P., Pasquier, D., Pann, M. H. and N'golet, A.: Sarcoma arising in oligodendroglioma of the brain. *Cancer* 42 : 2753—2758, 1978
- 16) Foulds, L.: Histological analysis of tumors. A critical review. *Am. J. Cancer* 39 : 1—24, 1940
- 17) Feigin, I., Allen, L., Lipkin, L. and Gross, S. W.: The endothelial hyperplasia of the cerebral blood vessels with brain tumors, and its sarcomatous transformation. *Cancer* 11 : 264—277, 1958
- 18) Greene, H. S. N. and Harvey, E. K.: The development of sarcomas from transplants of the hyperplastic stromal endothelium of glioblastoma multiforme. *Am. J. Pathol.* 53 : 483—499, 1968
- 19) Lalitha, V. S. and Rubinstein, L. J.: Reactive glioma in intracranial sarcoma: A form of mixed sarcoma and glioma ("sarcoglioma"). *Cancer* 43 : 246—257, 1979
- 20) Hawn, C. V. and Ingraham, F. D.: Blood vessel hyperplasia masking glioblastoma multiforme. Report of case. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 4 : 364—369, 1945
- 21) Norwood, C. W., Kelly, D. L., Jr., Davis, C. H., Jr. and Alexander, E., Jr.: Irradiation-induced mesodermal tumors of central nervous system: Report of two meningiomas following x-ray treatment for gliomas. *Surg. Neurol.* 2 : 161—164, 1974
- 22) 新井弘之, 秩父政美, 生田房弘, 小宅洋: 多発性の神経膠腫・髄膜腫および神経鞘腫を併発した1剖検例とその発生について. *脳と神経* 21 : 1241—1249, 1969
- 23) Zimmerman, H. M.: The natural history of intracranial neoplasms, with special reference to the gliomas. *Am. J. Surg.* 93 : 913—924, 1957
- 24) 所安夫: 脳腫瘍. 東京, 医学書院. 1959, pp. 91—95 and 412—416
- 25) Meissner, W. A. and Diamandopoulos, G. Th.: Pathology. Anderson, W. A. D. and Kissane, J. M. ed. 7th ed. Saint Louis, The C. V. Mosby Co., 1970, pp. 654—655