

中間型松果体実質腫瘍 (PPTID) の3例

大竹安史¹、佐藤憲市¹、伊東民雄¹、安斉公雄¹、尾崎義丸¹、
及川光照¹、福井崇人¹、中村博彦¹、菅野宏美²、田中伸哉²

¹中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所、
²北海道大学医学部 腫瘍病理学分野

Pineal Parenchymal Tumor of Intermediate Differentiation; The Report of Three Cases

Yasufumi OHTAKE¹, M.D., Ken-ichi SATO¹, M.D., Tamio ITO¹, M.D., Kimio ANZAI¹, M.D.,
Yoshimaru OZAKI¹, M.D., Mitsuteru OIKAWA¹, M.D., Takahito FUKUI¹, M.D., Hirohiko NAKAMURA¹, M.D.,
Hiromi KAN-NO², M.D., and Shin-ya TANAKA², M.D.

¹Departments of Neurosurgery, Brain Tumor Center, Nakamura Memorial Hospital and Hokkaido Brain Research Foundation, ²Department of Pathology, Hokkaido University Laboratory of Cancer Research

Abstract

We report 3 cases of pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation (PPTID). Case 1 is a 72-year-old woman. The patient was pointed out to have a pineal tumor. Endoscopic third ventriculostomy (ETV) and biopsy were performed, and the diagnosis was PPTID. She had remained asymptomatic on follow-up until the present time. Case 2 is a 33-year-old man. The patient was detected to have a pineal tumor with obstructive hydrocephalus, and also dissemination to the suprasellar region and the spinal cord. ETV and biopsy were performed, and the diagnosis was PPTID. These 2 patients received chemotherapy and craniospinal irradiation. PPTID is extremely rare, accounting for 0.02% to 0.06% of all intracranial tumors. Because of the recent acceptance of the concept of this tumor as a separate disease entity, there are still no strategies of treatment. Further studies on treatment strategies are needed in the future.

Key words: Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, Pineal parenchymal tumors, Obstructive hydrocephalus, Endoscopic third ventriculostomy, Neurofilament

論文要旨

中間型松果体実質腫瘍 (PPTID) の3例を報告する。症例1は71歳、女性。松果体部腫瘍を認め内視鏡的第三脳室底開窓術 (ETV) 及び生検術を施行しPPTIDと診断された。現在まで無症状にて経過観察中である。症例2は33歳、男性。閉塞性水頭症を伴う松果体部腫瘍で、鞍上部と脊髄に播種を認めた。ETV及び生検術を施行しPPTIDと診断された。化学療法、全脳全脊髄照射を行った。症例3は69歳、女性。歩行障害の精査にて閉塞性水頭症を伴う松果体部腫瘍を認めた。ETV及び生検術を施行しPPTIDと診断された。その後開頭腫瘍摘出術施行され、残存腫瘍に対しては放射線療法を施行した。PPTIDは全頭蓋内腫瘍の0.02~0.06%と非常に稀である。本疾患は比較的新しい概念であり標準治療はまだ確立していない。今後更なる検討が必要とされる。

はじめに

中間型松果体実質腫瘍 (Pineal parenchymal tumor of intermediate differentiation, PPTID) は、pineocytoma (PC)、pineoblastoma (PB) の中間的な性格を持つ腫瘍で Schildらにより1993年に提唱された概念である⁸⁾。松果体実質腫瘍の少なくとも20%には存在するとされるが⁵⁾、松果体実質腫瘍自体が脳腫瘍の0.3%程度⁷⁾であり、極めて稀な腫瘍といえる。また、WHO 2007によるとGrade II及びIIIが相当するとされるが、標準的治療は未だ確立されていない。今回、自施設にて稀なPPTIDの3症例を経験したので、文献的考察を交えて報告する。

症 例

Case 1 : 71歳、女性

主訴：後頭部痛

現病歴／経過：2009年5月頃より後頭部痛を自覚し、当院外来受診した。MRIで松果体部腫瘍を認め精査入院となった。

既往歴／家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：意識清明、明らかな神経学的所見なし

画像所見：CTにて松果体部に最大長径18.3mmの腫瘍を認めた。CT値はやや高吸収域で石灰化を伴っていた。MRIではT1強調画像で等～低信号を呈し、T2強調画像、

Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) でやや高信号を呈していた。T1強調ガドリニウム造影で均一に造影され、腫瘍は境界明瞭で辺縁整であった。脊髄病変は認めなかった (Fig. 1)。

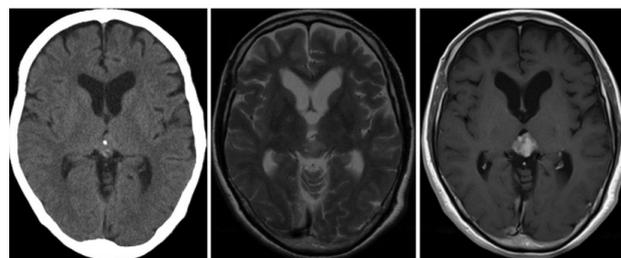


Fig. 1 On admission (Case 1)

Left: Computed tomography revealed a lesion measuring 18.3 mm in maximum diameter with calcification in a relatively high density area.

Center: Magnetic resonance imaging (MRI) revealed an intermediate to high signal intensity on T2-weighted images.

Right: Gadolinium-enhanced MRI revealed a homogeneously enhancing tumor with a smooth margin. Enlarged ventricles were observed as a result of complication by obstructive hydrocephalus.

入院後経過：上記画像所見より、松果体細胞腫が疑われたが無症状であったため経過観察の方針とした。腫瘍径の増大を認めなかったが、脳室拡大が出現したため6ヶ月後に再度精査目的に入院となった。MRIのConstructive Interference in the Steady State (CISS) で視床内側と腫瘍の癒着を認めた。中脳水道は開存していたが強い狭窄を認め閉塞性水頭症と診断した。水頭症の改善と組織学的診断を目的に、右側脳室前角經由による内視鏡的生検術及び第三脳室底開窓術を施行の方針とした。開頭手術による腫瘍摘出術も考慮されたが、高齢であり侵襲性の低い内視鏡手術を選択した。術中所見では、腫瘍は表面整で淡赤色の病変であった。腫瘍中心部より生検をおこなった (Fig. 2)。

病理所見：Hematoxylin and Eosin染色 (HE染色) では、比較的小型の細胞がび慢性に増殖し、rossette様構造や無核血管周囲腔も認めた (Fig. 3)。MIB-1 indexは3%でありMitotic indexは0/10 HPFであった。免疫染色ではSynaptophysin陽性、Chromogranin A弱陽性、Neurofilament陰性であった。PCに比べると細胞密度が高くPPTIDと診断された。

術後経過：開窓術後水頭症の改善を認めた。現在まで術後10ヶ月無症状であり、腫瘍径の増大もないため慎重に経過観察中である。

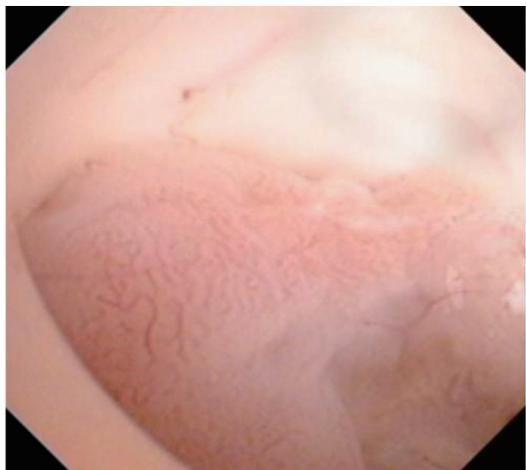


Fig. 2 Intraoperative endoscopic findings (Case 1)
Although the tumor had a relatively smooth surface, it protruded partially.

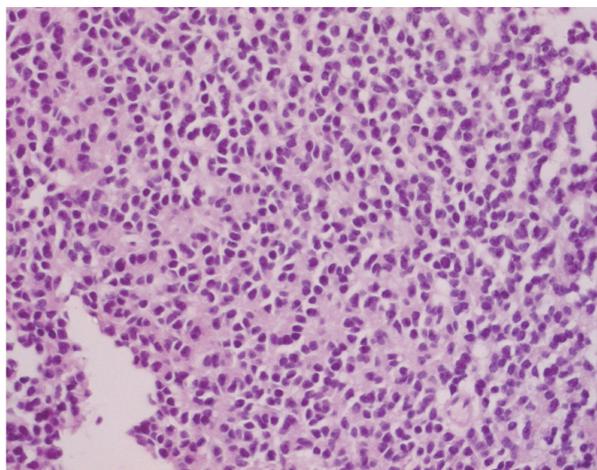


Fig. 3 Pathological findings (Case 1)
Hematoxylin and eosin staining (HE staining) revealed diffuse proliferation of relatively small cells and formation of rosette-like structures. The tumor had a higher cell density than pineocytomas.

Case 2 : 33歳、男性

主訴：頭痛

現病歴／経過：2009年10月頃から頭痛が出現したため、当院外来を受診した。MRIで松果体部の腫瘍と閉塞性水頭症を認め、精査加療目的に同月入院となった。

既往歴／家族歴：特記すべきことなし

入院時現症：意識清明で明らかな運動麻痺や神経学的所見は認めなかった。眼底検査にて著明なうっ血乳頭を認めた。

画像所見：CTにて松果体を中心に最大長径39mmの腫瘍

を認めた。CT値は等～低吸収域で石灰化を伴い、分葉傾向を呈していた。MRIではT1強調画像で等信号、T2強調画像、FLAIRで高信号の病変を認めた。T1強調ガドリニウム造影で不均一に造影された。腫瘍は辺縁不整で境界は不明瞭であった。Magendie孔、Luschka孔にも進展しており、第4脳室・中脳水道から第3脳室をほぼ占拠していた。また、鞍上部で鞍背を挟みこむように播種性病変も認めた。脊髄のMRIでは第2・4頸椎、第1-4胸椎、第8胸椎レベルに計6ヶ所の播種性病変も認めた (Fig. 4)。

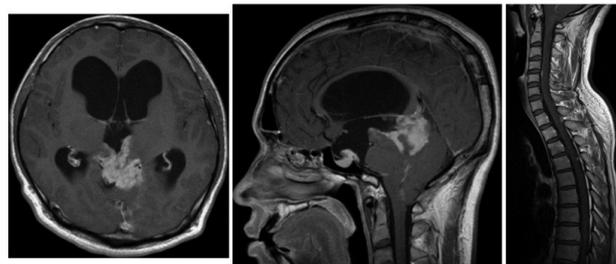


Fig. 4 On admission (Case 2)
Left: Gadolinium-enhanced MRI revealed a tumor measuring 39 mm×26 mm in maximum diameter and a heterogeneously enhancing tumor nearly extending from the fourth ventricle and cerebral aqueduct to the third ventricle.
Center: Moreover, dissemination to the suprasellar region was also found.
Right: Contrast-enhanced MRI of the spinal cord revealed dissemination to a total of 6 sites at levels C2, C4, Th1-4 and Th8.

入院後経過：上記画像所見より術前の鑑別診断としては、胚細胞性腫瘍、Pineoblastoma等が挙げられた。腫瘍は広範囲かつ、播種も伴っており開頭手術による腫瘍全摘出は困難であると考えた。水頭症治療、組織学的診断を目的に症例1と同様に内視鏡的生検術及び第三脳室底閉塞術施行した。術中所見では、腫瘍本体・トルコ鞍上部の播種病変ともに表面不整で、淡赤色の病変であった。表面には血管が豊富に認められた。その各々から生検をおこなったが共に易出血性の病変であった (Fig. 5)。

病理所見：HE染色では比較的小型の細胞が密に増殖している像を認めたが、核分裂像は目立たなかった。松果体部の腫瘍本体、鞍上部の播種性病変ともに同様の所見であった。明らかなrosetteの形成や、壊死所見を認めなかった (Fig. 6)。MIB-1 indexは5%であり、Mitotic indexは0-1/10 HPFであった。免疫染色ではSynaptophysin陽性、Chromogranin A弱陽性、Neurofilamentは大部分で陰性であった。一部に細胞密度が高い部分が混在するものの、

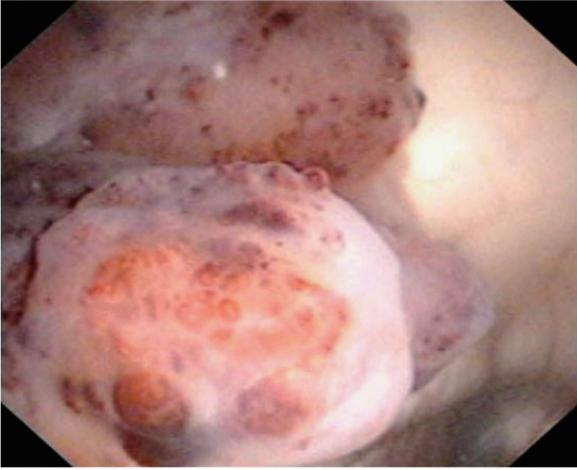


Fig. 5 Intraoperative endoscopic findings (Case 2)
Case 2: The tumor had an irregular surface, showing many blood vessels on the surface.

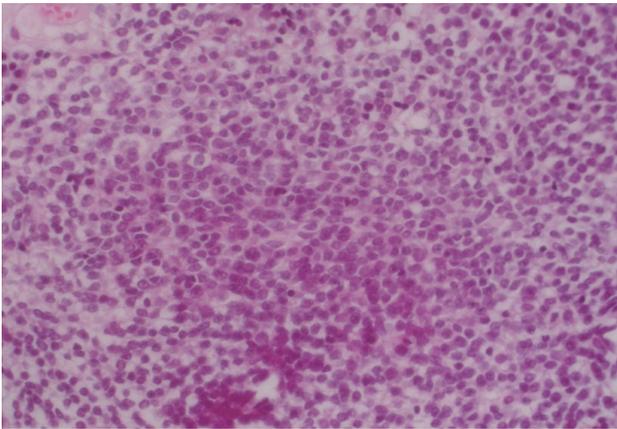


Fig. 6 Pathological findings (Case 2)
Hematoxylin and eosin staining (HE staining) revealed proliferation of relatively small cells. Neither formation of Homer Wright rosettes nor necrotic changes were found. Although some parts of the tumor showed a high cell density, the density was not high enough to diagnose a pineoblastoma; therefore, PPTID was diagnosed.

PBに比べると細胞密度は低くPPTIDと診断された。

術後経過：開窓術後水頭症の改善を認めた。術後化学療法としてICE療法 (Ifosfamide 900mg/m², Cisplatin 20mg/m², Etoposide 60mg/m², Mensna 270mg/m²) を3クール施行し、腫瘍の縮小を得た。その後全脳全脊髄照射 (松果体部へ2Gy×28回、合計56Gy、脊髄に2Gy×18回、合計36 GY) を行い、Partial Response (PR) で経過している (Fig. 7)。

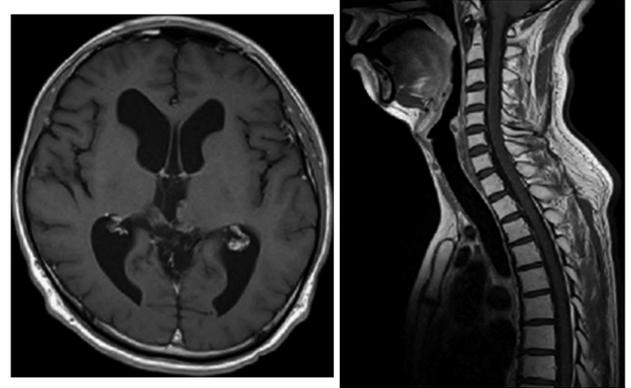


Fig. 7 After the chemoradiotherapy (Case 2)
Left: Reduction in tumor size and significant relief of hydrocephalus were observed.
Right: Although the spinal MRI reveals a little residual tumor at C2, the tumor has nearly disappeared.

Case 3 : 69歳、女性

主訴：歩行障害

現病歴／経過：2010年6月頃より歩行障害が出現した。他院を受診し、CT上松果体部腫瘍と水頭症を認め当院へ紹介となった。

既往歴／家族歴：39歳時、卵巣囊腫摘出術施行。40歳時、慢性関節リウマチ、内服加療中

入院時現症：意識清明で視力・視野は正常で、眼球運動制限は認めなかった。明らかな四肢麻痺も認めなかった。画像所見：単純CTにて、松果体を中心に第三脳室に進展する長径35mmの腫瘍を認めた。内部に囊胞と石灰化を伴い、閉塞性水頭症を呈していた。MRIでは、T1強調画像にて等信号、T2強調画像にてわずかに高信号を示した。均一な充実性腫瘍であり、T1強調ガドリニウム造影にて中等度の均一な造影効果を示した。周囲脳組織との境界は明瞭であるが、一部不明瞭な部位もみられた。脊髄病変は認めなかった。脳血管造影では、posterior medial choroidal arteryを栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた。一部脳底動脈先端部からの穿通動脈も栄養血管となっていた (Fig. 8)。

入院後経過：上記画像所見より松果体実質腫瘍、悪性神経膠腫、胚細胞性腫瘍、転移性脳腫瘍などが鑑別にあげられた。治療方針の決定のために、同月、内視鏡的生検術及び第III脳室底開窓術を施行した。術中迅速病理診断、永久標本による診断はともにPPTIDであった。開頭術による腫瘍の摘出を計画し施行した。

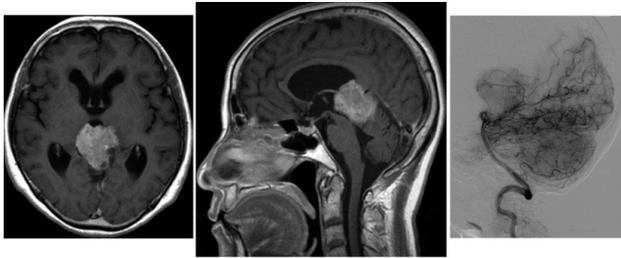


Fig. 8 On admission (Case 3)
 Left, Center: Gadolinium-enhanced MRI revealed a tumor measuring 35 mm in maximum diameter, with calcification, cyst, and obstructive hydrocephalus.
 Right: Cerebral angiography revealed tumor stain, feeding mainly by posterior medial choroidal artery.

手術所見：Rt. Occipital transtentorial approachにて腫瘍摘出術を行った。腫瘍は灰白色で、軟らかく吸引管で容易に吸引された。出血は軽度であった。周囲組織とは強く癒着しており、周囲脳浸潤部、直視下の観察が困難な部位を除き、腫瘍は80%程度摘出された。

病理所見：HE染色ではクロマチン濃染性の小型核を有する腫瘍細胞と、粗造なクロマチンを有する比較的大型の腫瘍細胞が血管増生を伴いながら、密に増殖している像が観察された。部分的にrosette様構造を示す部分が見られるが、明確な壊死の所見は認めなかった (Fig. 9)。MIB-1 indexは7~8%であり、Mitotic indexは0-1/10 HPFであった。免疫染色ではsynaptophysin陽性、chomogranin A陽性、neurofilament少数のみ陽性であった。一部で細胞密度高く

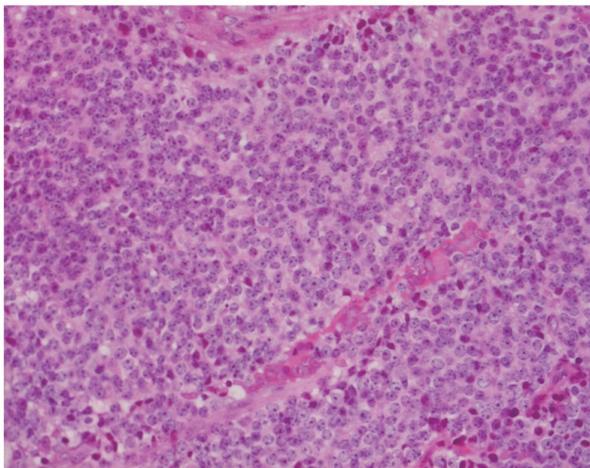


Fig. 9 Pathological findings (Case 3)
 Hematoxylin and eosin staining (HE staining) revealed small cells and partially paformation of rosette-like structures, but without defined necrosis.

ところを認めるが、全体としては分化傾向保たれておりPPTIDと診断した。

術後経過：残存腫瘍に対して、放射線療法（全脳室照射；合計46 Gy (2Gy×23回)、局所4Gy (2Gy×2回)) を施行したところ、腫瘍は5%程度まで縮小しPartial Response (PR) で経過している (Fig. 10)。

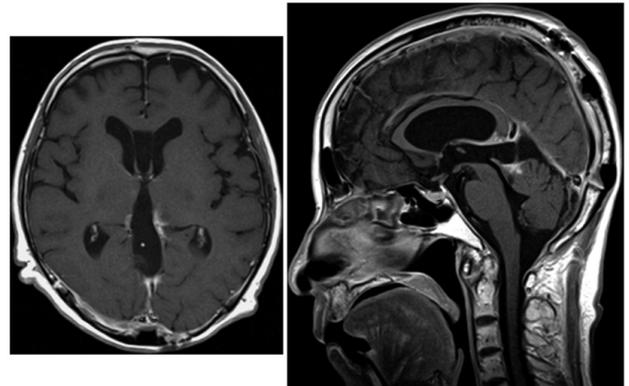


Fig. 10 After the chemoradiotherapy (Case 3)
 Reduction in tumor size

考 察

PPTIDは1993年に提唱された比較的新しい概念で、WHO 2007ではGrade II及びIIIが相当するとされる。Mixed pineocytoma / pineoblastoma, malignant pineocytomas, pineoblastomas with lobulesなども同義語とされる。症状としては頭蓋内圧亢進、Parinaud症候群、失調、複視などが主症状となることが多い。

発生率は少なくとも松果体実質腫瘍の20%とされ (1~60%)、全年齢層に発生し (中央値；38歳)、わずかに女性に多いと報告されている⁵⁾。また、同じ松果体実質腫瘍であるPCは成人に多い腫瘍で性差は認めず、PBは20代以下に好発し性差はないと報告されている。

画像の特徴としては、ほぼPCと同様の所見であり、MRI T1強調画像で低~等信号、T2強調画像では高信号に描出される。比較的境界明瞭な腫瘍で、T1強調ガドリニウム造影にて強く均一に造影される。PBも類似した所見を呈するが浸潤性格の強さを反映し、不整形でのう胞 (壊死) の形成も多く周囲組織への浸潤像や播種を認めることが多い。

鑑別診断として、同じ松果体実質腫瘍であるPC、PB、胚細胞性腫瘍、松果体部乳頭状腫瘍、悪性神経神経膠腫、

転移性脳腫瘍、松果体嚢胞などが挙げられる。画像上これらとの決定的な差異はなく鑑別は困難である⁶⁾。

組織学的には小～中型の細胞がび慢性もしくは、若干分葉状に増殖する。細胞密度は中～高度、核異型は軽～中等度、核分裂像は低～中等度とされる。巨大細胞やganglion cell、壊死や出血の所見が見られるのは稀である。時にrosetteが見られることもある。MIB-1 indexは3～10%程度とされている。

免疫染色ではSynaptophysin、NSEが陽性となり、Neurofilament protein、Chromogranin A、Retinal S-antigen、S-100等は様々な染色性を示す。これらは光受容体としての共通の特性を反映しているとみなされている。上記神経細胞系あるいはグリア系細胞の腫瘍マーカーは、胚細胞腫瘍ではTeratomaの一部で陽性となることを除けば基本的には陰性となるので、松果体部腫瘍の鑑別において診断的価値は高い⁹⁾。また、松果体部乳頭状腫瘍との鑑別が問題となる際にはCytokeratin免疫染色が陰性であること、これら神経細胞系マーカーが陽性であることが有用である。

症例数が少なく標準的治療は確立されていないが、過去の症例では放射線治療を中心に化学療法を組み合わせるものが多く報告されている^{1,2)}。Lutterbachらは、18歳以上の、悪性松果体実質腫瘍 (PB若しくはPPTID) に対し、放射線療法を施行された患者64例を対象にretrospectiveに検討している。56例が術後放射線治療を受け、45例は第一選択の治療として放射線療法が施行されていた。松果体部へは分割照射で平均総量 54 Gy、脊髄へは平均総量 36 Gy、ガンマナイフでは 18-25 Gyが照射されていた。平均観察期間は38 ヶ月 (3-246ヶ月) で無増悪生存期間は平均 71ヶ月 (PPTIDは93ヶ月：PBは46ヶ月)、生存期間の中央値 (Overall Survival：OS) は100ヶ月 (PPTIDは165ヶ月：PBは77ヶ月) であった⁴⁾。

化学療法に関しては34例に対して施行されていた。化学療法剤は様々な種類 (Cisplatinum, Carboplatinum, Ifosfamide, Etoposide, Vinblastine, Methotrexate等) のものが用いられていたが、Cisplatinum及びその誘導体であるCarboplatinumを使ったレジメンによる報告が多くなされていた。外科的摘出術については、松果体実質腫瘍全体に手術をすすめる意見もある³⁾。Lutterbachらは、14例と少数ではあるが手術にて全摘出できた症例は10年間のOSが100%であったと報告している⁴⁾。また、彼らの報告では外科的摘出術を行った際に、摘出率が50%を超えた

群で予後良好であったとも報告している。このことよりPPTIDの中にも外科摘出を検討し、良好な予後が期待できる症例も存在すると考えられる。

予後は5年生存率で39～74%と報告されている⁵⁾。また、JouvetらはMitotic indexとNeurofilament (NF) の発現でGrade IIとIIを規定し、両群で生存率に差が生じたとの報告している。我々の3症例をこの診断基準に準じてGradingすると、全てNeurofilament protein陰性若しくは弱陽性かつ、Mitotic indexは6/10 HPF以下でありGrade IIIの診断となる。しかし、症例1ではほぼ無症状で後療法もなく外来経過観察をおこなっている一方、症例2では脳脊髄への播種もあり化学療法・全脳全脊髄照射を必要としている。症例3では外科的加療及び術後放射線療法を要するが治療反応性は良好である。現在のところこの3症例は明らかに異なった臨床治療経過をたどっている。このことは症例1がpotential malignancyを秘めていて、今後悪性の経過をたどる可能性があると考えらるべきなのか、JouvetらのGradingの信頼性の問題かどうかは議論の余地があるところである。また症例1及び2は開頭手術による腫瘍摘出術ではなく、内視鏡的生検術をおこなっている。そのため全体の一部しか検体が提出されておらず、腫瘍の全体像を反映していない可能性もある。

松果体実質腫瘍であるPC、PPTID、PBのそれぞれの病理学的定義は現在確定している。しかし、それぞれに対する標準的治療や予後推定因子は未だ解明されていない。外科的摘出を行うべきか、化学放射線療法を優先すべきか、また後療法は必要か等に関して定説はない。

今後、症例の蓄積により標準的治療の確立が望まれる。

結 語

極めて稀なPPTIDの3例を報告した。同じPPTIDでも当3症例のように、異なった臨床経過をたどることがあると考えられるため、治療方針の決定は慎重に行う必要がある。現在標準的治療は存在しないが、今後症例の蓄積により標準的治療の確立が望まれる。

文 献

- 1) Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, et al: Parenchymal Pineal Tumors: a clinicopathological study of 76 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 46: 959-968.

- 2) Jouvett A ,Saint-Pierre G, Fauchon F, et al: Pineal Parenchymal Tumors:A correlation of histological features with prognosis in 66 cases. Brain Pathology 10: 49-60. 2000.
- 3) 河本圭司, 吉田純, 中里洋一: 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス. 東京, 医学書院. 2009. p80-84.
- 4) Lutterbach J, Pagenstecher A, Spreer J, et al: The Brain tumor Board: lessons to be learned from an interdisciplinary conference. Onkologie, 2005; 28: 22-26.
- 5) Nakazato Y, Jouvett A, Scheithauer BW: WHO classification of tumors of the central nervous system 2007. Lyon, 2007. p124-125.
- 6) Nakamura M: Neuroradiological characteristics of pineocytoma and pineoblastoma. Neuroradiology, 2000; 42: 509-514.
- 7) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告, 1992.
- 8) Schild SE, et al: Pineal Parenchymal Tumors. clinical, pathologic, and the therapeutic aspect. Cancer, 1993; 72: 2564-2571.
- 9) 鷺山 和雄: 松果体腫瘍の臨床と病理. 日本脳腫瘍病理学会教育セミナー. 琉球大学医学部 高次機能医科学講座 脳神経外科分野. 2000. p49-61.