

増殖速度が極めて低く術前診断に苦慮した 島皮質転移性脳腫瘍の1例

堤 圭治^{1)*} 酒井圭一¹⁾²⁾ 石坂繁寿¹⁾ 本郷一博¹⁾

1) 信州大学医学部脳神経外科学講座

2) 国立病院機構信州上田医療センター脳神経外科

A Unique Case of Metastatic Brain Tumor at the Insular Cortex

Keiji TSUTSUMI¹⁾, Keiichi SAKAI¹⁾²⁾, Shigetoshi ISHIZAKA¹⁾ and Kazuhiro HONGO¹⁾

1) *Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Shinshu Ueda Medical Center*

An unusual case of metastatic brain tumor with a neuroradiological aspect in a 60-year-old man is reported. The patient had a history of thoracic surgery for lung cancer (T1NM0) 4 years earlier. MR imaging for brain check-up revealed a small enhanced lesion in the left insular cortex.

Serial MR imaging showed slow enlargement of the lesion. The patient underwent left frontotemporal craniotomy with total removal of the tumor under a navigation system, photodynamic diagnosis and motor evoked potential monitoring.

The histopathological diagnosis was adenocarcinoma, which was consistent with the primary lung cancer. The patient was doing well 8 years after the operation.

The possibility of metastatic brain tumor should be considered during the follow-up after thoracic surgery even in an early stage of lung cancer and even when the tumor is localized in the cerebral cortex. *Shinshu Med J 60: 205-209, 2012*

(Received for publication February 20, 2012; accepted in revised form April 24, 2012)

Key words: metastatic brain tumor, adenocarcinoma, operation

転移性脳腫瘍, 腺癌, 手術

I 緒 言

昨今の治療法の進歩に伴う癌患者の長期生存とCT, MRIに代表される非侵襲性検査の普及による原発巣および転移巣の発見率の向上により, 転移性脳腫瘍の発生頻度, 治療頻度は増加しつつある。特に, 肺癌は脳転移の原発巣別頻度として最も頻度が高く, 肺癌の脳転移の頻度は転移性脳腫瘍のうち51.9%を占める¹⁾。肺癌のうち非小細胞肺癌患者における脳転移の頻度は, 症例の20~24%²⁾⁻⁵⁾, 剖検例では50%以上との報告がある⁵⁾⁶⁾。また, 非小細胞肺癌は原発巣診断から脳転移までの平均期間が3カ月と短く⁷⁾, 好発部位は大脳

皮髄境界部である。

我々は, 肺腺癌原発の転移性脳腫瘍症例において, 病変が皮質に限局し, 原発巣診断から脳転移巣診断までの期間が長く, 脳転移巣の腫瘍増大速度が遅く, 全身的にも他病変のない, 非特異的な画像および臨床経過を呈した1例を経験したので報告する。

II 症 例

患者: 60歳, 男性。

主訴: 偶発性脳腫瘍。

既往歴: 肺腺癌 (T1N0M0, stage IA)。

現病歴: 肺腺癌 (T1N0M0, stage IA) に対し, 5年前に右肺上葉切除術を施行され, 脳転移検索のため定期的にMRI検査を行っていた。右肺上葉切除4

* 別刷請求先: 堤 圭治 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部脳神経外科学講座

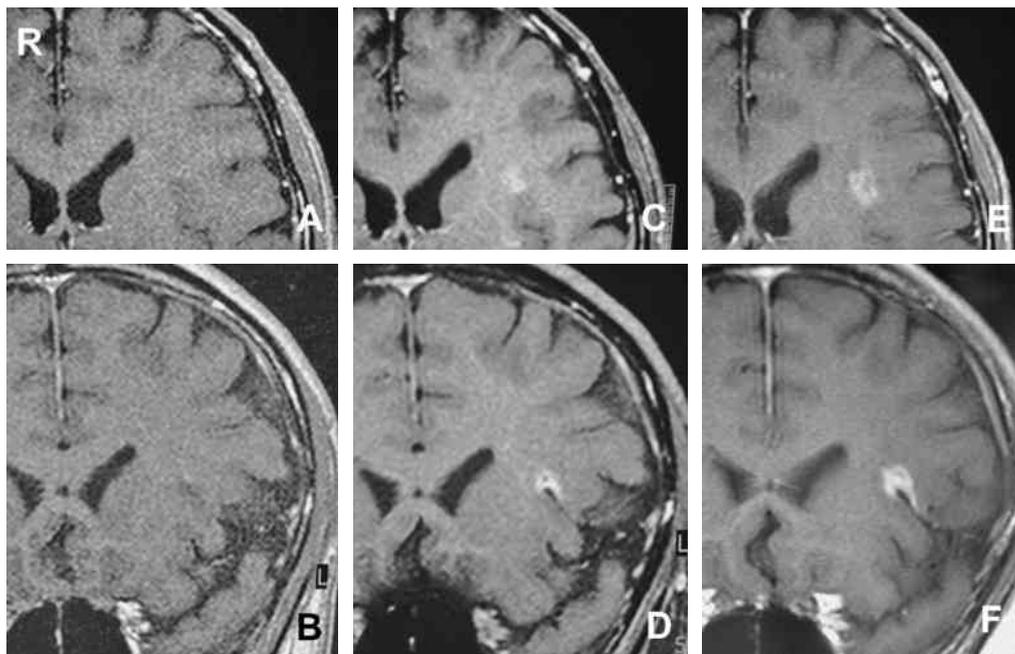


Fig. 1 Serial MRI findings after thoracic surgery for the lung carcinoma

A, B: MRI at 3 years after thoracic surgery showing no abnormal lesion.

C, D: MRI at 4 years after thoracic surgery showing a small enhanced lesion in the left insular cortex.

E, F: MRI at 5 years after thoracic surgery showing the lesion slightly enlarged in size.

年後に施行した頭部MRIで、左島皮質に局限したFLAIRで高信号、ほぼ均一に造影される小病変を認めた。1年後のfollow-up MRIで病変の軽度増大を認めたため、精査・加療目的に当科に紹介入院となった。

入院時所見：意識清明。頭蓋内圧亢進症状はなく、神経学的異常所見なし。全身状態良好であり、血液検査で異常所見はなく、血中腫瘍マーカー（CEA、SLX）も陰性であった。

画像所見：頭部MRIでは、左島皮質にT1WIで等～高信号、T2WIで高信号を呈する占拠性病変を認め、gadolinium (Gd)-T1WIではほぼ均一に増強描出された。時系列のGd-T1WIでは、ほぼ均一に増強される左島皮質の病変は、右肺上葉切除術4年後に出現し、その後、軽度増大している（Fig. 1）。脳血管撮影検査では、明らかな腫瘍濃染像なし。全身¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET)、Ga67シンチグラフィーでは、頭蓋内を含め異常集積を認めず、胸腹部CTでは、肺癌の再発を含め異常所見を認めなかった。

以上より、診断として神経膠腫を考え、また、既往歴から転移性脳腫瘍を鑑別に挙げた。

手術所見：全身麻酔下で仰臥位とし、左前頭側頭開頭を施行した。硬膜切開後、ナビゲーション誘導下に

腫瘍の局在と侵入方向を確認した。前頭葉の圧排を最小限とするため、術者は患者の後下方から術操作を行った。手術顕微鏡下にシルビウス裂の剥離を進め、左中大脳動脈を同定した後、術前頭部MRI（T2WI）および脳血管撮影で腫瘍近傍に確認していたループ状の前前頭動脈を確認した（Fig. 2 A-C）。腫瘍は前述の血管の術野上方に存在し、黄白色の腫瘍が表面に露出していた（Fig. 2 D）。ナビゲーションによる誘導と術中蛍光診断のもと腫瘍の摘出を行い、en blocに摘出した。腫瘍は境界明瞭であった。術中迅速組織診断はadenocarcinomaであった。摘出後、蛍光診断において、摘出腔底部に赤色蛍光を呈する部分を認めたため追加切除を行った。

病理組織所見：摘出した腫瘍は、組織学的に大型の異型細胞が乳頭状に増殖し、中分化型の腺癌の像であった。5年前の肺の切除標本も、円柱状の腫瘍細胞が腺管構造をとっており、中分化型の腺癌の像であった。また、肺癌に特異的な免疫染色であるThyroid transcription factor-1 (TTF-1) およびSurfactant apoprotein-A (SP-A)も陽性であった。以上より、肺腺癌の転移巣と診断した（Fig. 3）。

術後経過：術直後、一過性に失語症状を認めたが、数時間の経過で回復し、他に神経脱落症状の出現はみ

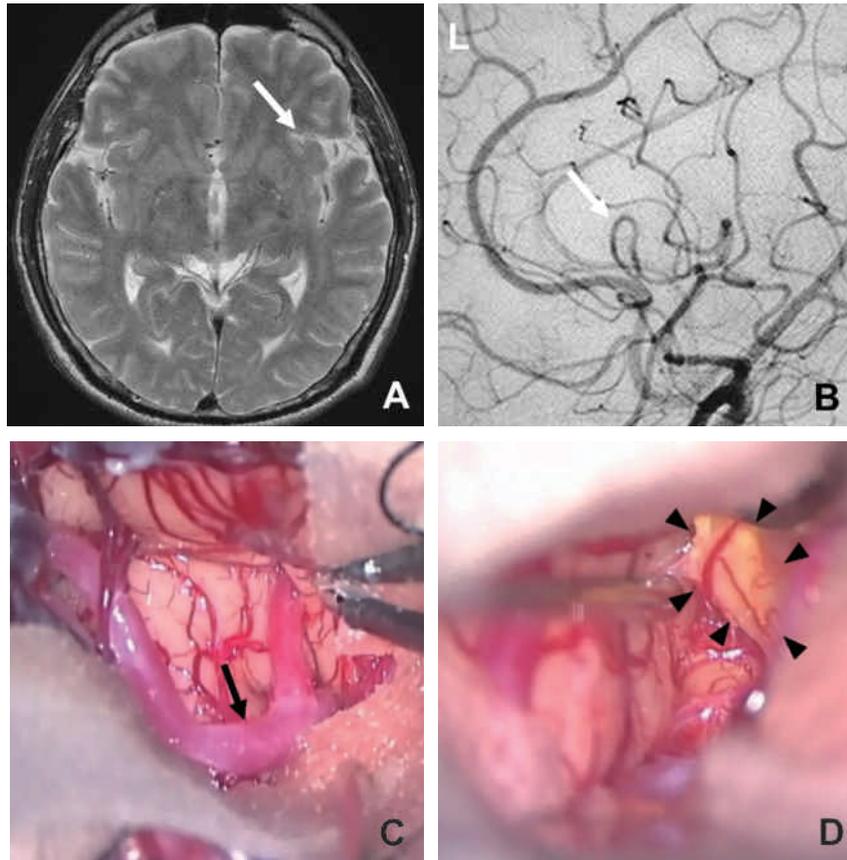


Fig. 2

- A : Preoperative T2 weighted image showing a loop-shaped flow void near the high signal intensity area, indicating the enhanced lesion (arrow).
- B : Preoperative left common carotid angiography (lateral view) showing that the loop-shaped flow void seen on T2 weighted image is coming from the frontal branch of the left middle cerebral artery (arrow).
- C : Intraoperative photograph showing the loop of the frontal branch of the left middle cerebral artery (arrow).
- D : The tumor is located above the loop of the frontal branch of the left middle cerebral artery, and the yellowish tumor is exposed (arrow heads).

られなかった。術後 MRI では、画像上全摘出を確認した。

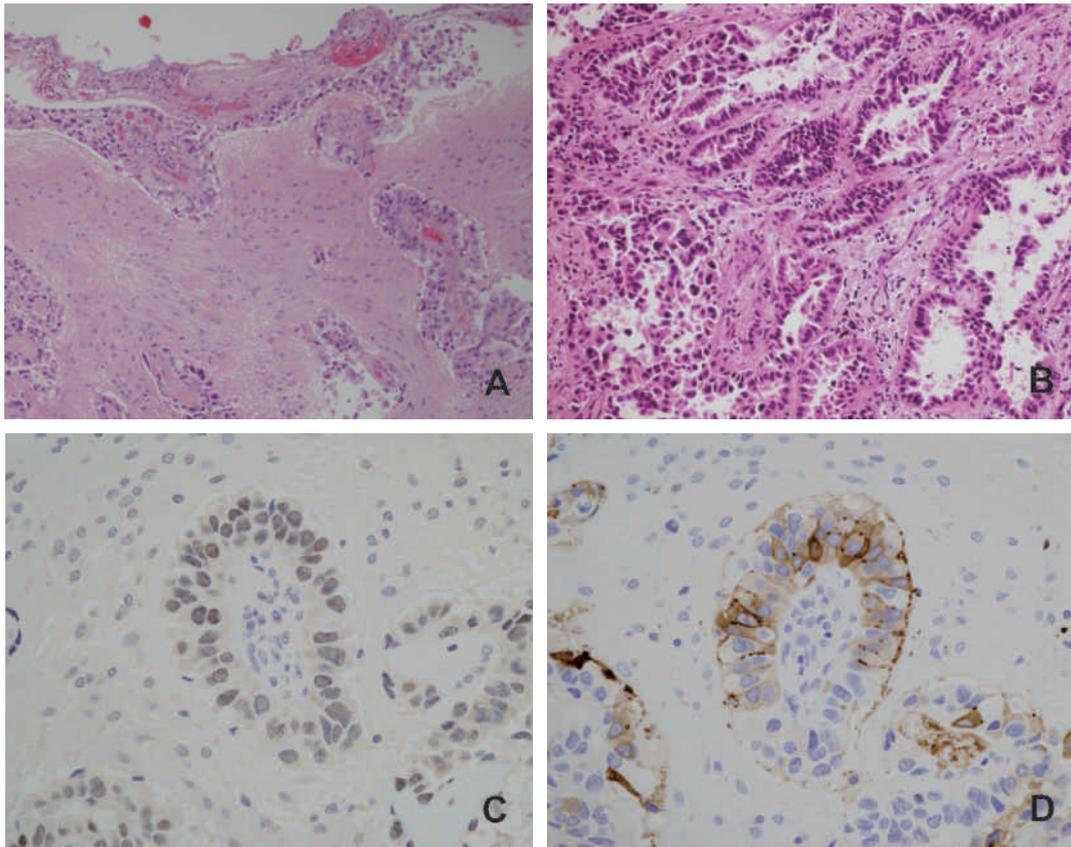
術後 8 年の現在、KPS90 % で ADL は自立している。

III 考 察

本例では、全身¹⁸F-FDG PET および Ga67 シンチグラフィによる補助検査での異常集積所見はなく、血中腫瘍マーカーも陰性であり、画像所見、臨床経過からは神経膠腫を疑い、また、非特異的であるが、既往歴から転移性脳腫瘍も鑑別に考えた。若年、全身状態良好、単一病変であり、病変の増大を認めたため、開頭術による確定診断目的の腫瘍摘出術を施行した。ナビゲーション、術中蛍光診断、解剖学的な指標を用いることで腫瘍を全摘出し、非小細胞癌の脳転移巣との結論を得た。

悪性腫瘍において原発巣により、原発巣診断から脳転移までの期間には疾患によりばらつきがある。Nussbaum ら⁷⁾の報告によると、乳癌で平均40カ月、腎癌で平均28カ月あるのに対し、肺癌の脳転移までの期間は比較的短く、小細胞肺癌は平均6カ月、非小細胞肺癌は平均期間が3カ月である。本例では、定期的に頭部 MRI 検査を施行している中で、初期治療より4年後に初めて病変を指摘されたが、経過としては遅い転移巣の出現と考えられる。

一方、転移性脳腫瘍の転移部位はテント上が66.0%、テント下が14.3%であり、好発部位は前頭葉(17.4%)、頭頂葉(11.6%)、後頭葉(6.8%)、側頭葉(5.3%)の順である¹⁾。また、大脳半球では皮髄境界部に好発することが知られている。本例では、画像上も皮質に局限していた。文献上、本例のように原発



A, B: HE ×25 C: TTF-1 ×100 D: SP-A ×100

Fig. 3 Photomicrograph of the tumor specimen

- A : Photomicrograph showing papillary formation containing proliferation of atypical cells, suggesting moderately-differentiated adenocarcinoma. Hematoxylin and eosin (HE) stain, original magnification ×25.
- B : HE staining of the lung five years earlier showing duct-like configuration formed by the columnar cell, suggesting moderately-differentiated adenocarcinoma. HE stain, original magnification ×25.
- C, D : Photomicrograph demonstrating that the tumor cells are positive for both Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (C) and Surfactant apoprotein-A (SP-A) (D). Immunohistochemical stain, original magnification ×100.

巣診断から脳転移までの期間が長く、また島皮質に限局した転移性脳腫瘍の報告はない。

ところで、E3 ubiquitin ligase Mindbomb-1 (MIB-1) 陽性率は脳腫瘍の悪性度や増殖能と相関するとの報告がある⁸⁾。良性腫瘍では、非機能性下垂体腺腫の術後残存腫瘍における Tanaka ら⁹⁾の検討によると、腫瘍容積倍加時間は506～5,378日(平均1,836±3,445日)、MIB-1陽性率は0.1～2.9%(平均0.73±0.68%)であり、腫瘍の増大速度とMIB-1陽性率に相関関係があったことを報告している。また、WHO grade 4の膠芽腫の腫瘍容積倍加時間は15.0～21.1日¹⁰⁾、MIB-1陽性率は15%以上¹¹⁾と報告されている。非小細胞肺癌の脳転移巣の腫瘍容積倍加時間はおおよそ59日との報告があり¹²⁾、Matheus ら¹³⁾は、脳転移を来した非小細胞肺癌の検討で、原発巣のMIB-1陽性

率4.8%であったのに対し、脳転移巣のMIB-1陽性率が14.6%であったと報告している。本例では、頭蓋内病変診断後の腫瘍容積倍加時間は約120日と計測され、比較的遅発育性であった。また本症例では、脳転移巣のMIB-1陽性率は6.5%であり、遅発育性であることを支持する所見と考えられた。

CT, MRIなどの非侵襲性検査が普及したことにより、原発巣および転移巣の発見率が向上し、転移性脳腫瘍の頻度は増加しつつあるが、依然として神経症状の出現により初めて転移巣が確認されることも多い。非小細胞肺癌患者にMRIによる脳転移巣のスクリーニング検査を施行することは、神経症状が出現して初めてMRIを施行する場合に比べ、患者の生存率とQOLの向上に寄与するとの報告がある¹⁴⁾。今回の自験例では、脳転移巣の検索のため、1年毎の定期的な

頭部 MRI によるスクリーニング検査を行っており、脳転移巣の早期発見および早期治療に結びついたが、悪性新生物において、脳転移巣の早期発見のために定期的な検査を怠らないことが重要と思われた。

IV 結 語

病変が皮質に限局し、原発巣診断から脳転移巣診断までの期間が長く、腫瘍増大速度が遅く、全身的にも

他病変のない、画像および臨床経過において非特異的な肺腺癌原発転移性脳腫瘍の 1 例を報告した。今回、我々はナビゲーション、術中蛍光診断、解剖学的な指標を用いることで腫瘍を全摘出できた。

早期肺癌の術後、数年が経過していても、また、病変が皮質に限局している場合であっても、転移性脳腫瘍を鑑別として考慮する必要がある。

文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan : Report of brain tumor registry of Japan (1984-2000) 12th ed. Neurol Med Chiir 49 (Suppl), 2009
- 2) Marek W, Ehud A, Michael B, Joseph HG : Survival after surgical treatment of brain metastases from lung cancer : a follow-up study of 231 patients treated between 1976 and 1991. J Neurosurg 83 : 605-616, 1995
- 3) Martini N, Burt ME, Bains MS, McCormack PM, Rusch VW, Ginsberg RJ : Survival after resection of stage II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 54 : 460-466, 1992
- 4) Sørensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombrowsky P : Brain metastases in adenocarcinoma of the lung : frequency, risk groups, and prognosis. J Clin Oncol 6 : 1474-1480, 1988
- 5) Yoo H, Nam BH, Yang HS, Shin SH, Lee JS, Lee SH : Growth rates of metastatic brain tumors in nonsmall cell lung cancer. Cancer 113 : 1043-1047, 2008
- 6) Magilligan DJ, Duvernoy C, Malik G, Lewis JW, Knighton R, Ausman JI : Surgical approach to lung cancer with solitary cerebral metastasis : twenty-five years' experience. Ann Thorac Surg 42 : 360-364, 1986
- 7) Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA : Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. Cancer 78 : 1781-1788, 1996
- 8) Kayaselçü F, Zorludemir S, Gümürdülü D, Zeren H, Erman T : PCNA and Ki-67 in central nervous system tumors : correlation with the histological type and grade. J Neurooncol 57 : 115-121, 2002
- 9) Tanaka Y, Hongo K, Tada T, Sakai K, Kakizawa Y, Kobayashi S : Growth pattern and rate in residual nonfunctioning pituitary adenomas : correlations among tumor volume doubling time, patient age and MIB-1 index. J Neurosurg 98 : 359-365, 2003
- 10) Yamashita T, Kuwabara T : Estimation of rate growth of malignant brain tumors by computed tomography scanning. Surg Neurol 20 : 464-470, 1983
- 11) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan, The Japan Neurosurgical Society, The Japanese Pathological Society : General rules for clinical and pathological studies on brain tumors. 3rd ed. pp98-100, Kanehara, Tokyo, 2010
- 12) Yoo H, Jung E, Nam BH, Shin SH, Gwak HS, Kim MS, Zo JI, Lee SH : Growth rate of newly developed metastatic brain tumors after thoracotomy in patients with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 71 : 205-208, 2011
- 13) Matheus RS, Bernardi Fdel C, Gallo CP, da Silva AP, Rodrigues OR, Capelozzi M, Lopes A, Fenezelian S, Saldiva PH, Capelozzi VL : Nuclear markers (star volume, mitotic index, AgNOR and Ki-67) of the primary tumor and its metastasis in non-small cell lung carcinomas. Pathol Res Pract 200 : 13-23, 2004
- 14) Kim SY, Kim JS, Park HS, Cho MJ, Kim JO, Kim JW, Song CJ, Lim SP, Jung SS : Screening of brain metastasis with limited magnetic resonance imaging (MRI) : clinical implications of using limited brain MRI during initial staging for non-small cell lung cancer patients. J Korean Med Sci 20 : 121-126, 2005

(H 24. 2. 20 受稿 ; H 24. 4. 24 受理)