

## 【3】

氏 名	安部 欣博
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第682号
学位授与の日付	平成29年3月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (外科学（脳神経）)
学位論文題目	異型性髄膜腫の診断基準に対する臨床経過の再検討
論文審査委員	(主査) 教授 平田 幸一 (副査) 教授 今井 康雄 教授 楫 靖

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

髄膜腫は最も頻度の高い脳腫瘍の一つであり、その多くは手術摘出後に再発が稀な良性腫瘍（WHO grade I）であるが、一部ではより高い増殖能を示すものがある。組織学的には異型性髄膜腫に分類されるもので、その頻度はWHO診断基準の変遷に伴い変化しており、1993年には全髄膜腫の5%程度とされていたが、WHO 2007年の診断基準を採用した報告では30%程度にまで増加している。しかし、臨床的には髄膜腫全体での再発率や悪性度が高くなっている証拠はない。一つの可能性として異型性髄膜腫と診断される比率が増えたことが考えられる。実際に、一定の核分裂数の条件を満たすことで異型性髄膜腫と診断されているが、反応性の核分裂像は腫瘍の壊死巣近傍に出現しやすいことが知られている。

#### 【目的】

我々は詳細な検討により、異型性髄膜腫と診断されている症例の中に、局所的な反応性増殖を評価した症例が含まれているのではないかと考えた。そこで本研究では、異型性髄膜腫と診断された症例の臨床経過と病理学的評価を行い、その診断基準を検討した。

#### 【対象と方法】

2009年1月から2014年7月までに当科にて摘出手術を行った成人初発髄膜腫を対象とした。全体では76例（25～87歳、男性16、女性60例）であったが、WHO grade III、未成人例、脊髄発生例、塞栓術後の壊死変性が重篤で病理組織学的に評価不能な症例、および明細胞性髄膜腫と脊索腫様髄膜

腫は除外した。塞栓術例では、術前に腫瘍栄養血管の塞栓術を施行し、栓術後1日もしくは3～4日目に腫瘍摘出手術を施行した。病理診断は、脳腫瘍の病理診断に熟練した1名の病理医が、WHO 2007の診断基準を用いてHE染色上で評価した。核分裂数計測においては、古典的視野面積（1HPF = 0.16mm<sup>2</sup>）を遵守し、Ki-67（MIB-1）、phosphorylated histone H3（pHH3）の各抗体を用いて、有糸分裂像の視認性を確保した。また活性化組織球のマーカーであるCD163抗体を用いて、髄膜腫腫瘍細胞と、介在する組織球系細胞の判別を行った。MIB-1陽性核が高率に出現している領域を目視で選び、細胞核（腫瘍細胞と組織球系細胞を合算）1000個中のMIB-1陽性核数を計測し、MIB-1 LIとした。基本的なWHO grade I 類似の組織像（移行性髄膜腫）に加えて、標本全てを観察した上で核分裂像の増加を伴う領域が局所的に認められた症例をII a、複数箇所での核分裂像の増加・脳浸潤・異型像5項目中3項目以上（塞栓未施行例のみ評価）のいずれかを伴う群をII bと分類した。塞栓術施行例においては、塞栓により一斉に生じた広範な凝固壊死巣は一連の病巣とみなし、泡沫組織球浸潤や瘢痕化などの時間的空間的多発病巣が混在する場合は複数箇所とみなすこととした。残存・再発の評価は、術者の判断によるSimpson gradeを用い、再発や再増大の評価は造影MRIで行った。データの比較には中央値を用い、3群間の分布の比較にはKruskal-Wallisの検定を用いた。統計学的解析はSPSS Statistics（Ver 23）を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

## 【結 果】

対象症例は2009年1月～2014年7月における64例で、WHO grade Iが37例、異型性髄膜腫が27例であった。異型性髄膜腫は組織像によって、局所での核分裂像を示すII a群と、全体的での核分裂像もしくは脳浸潤を伴うII b群に分けることが可能であり、II a群は10例、II b群は17例であった。臨床像はII b群が grade I/II a群より、高齢（中央値 I : 57、II a : 50、II b : 69歳）で男性に多く、MIB-1 labeling indexがより高値（中央値 I : 3.0、II a : 2.1、II b : 10.3%）であった。追跡期間中にgrade Iで1例、II b群で5例が再発した。

## 【考 察】

本検討では、現行のWHO分類に忠実に則って診断されたWHO grade II異型性髄膜腫の症例を詳細に病理学的に観察した場合、臨床経過が異なる2群に分けることが可能であることが示された。つまり、II a群は臨床経過からはWHO grade Iに近い存在であり、II b群が正しくWHO grade II異型性髄膜腫に相当する経過を示すと推察される。疫学的に、II b群はWHO grade IやII a群と比較して男性に多い傾向で、有意に高齢であった。異型性髄膜腫や退形成髄膜腫は男性に多く、高齢者における髄膜腫は臨床的悪性経過のリスクが高いことが知られており、II b群はその傾向を維持していると思われる。我々の症例での再発率は、WHO grade IおよびII a群と比較してII b群では高く、臨床経過的にもII b群の悪性度が高いことを示唆している。また病理学的特徴として、MIB-1 LI中央値では、WHO grade IとII a群が同程度（中央値3.0、中央値2.1）であり、II b群はこれらより有意に高値（中央値10.3）であった。MIB-1 LIの値は、髄膜腫の再発率予測に有効であるとされており、II b群の悪性度が高いことを支持している。さらに、核分裂数計測中央値（II a 4個/10HPF、II b 7個/10HPF）の差からも、古典的なgrade IIの組織像を示すII b群に核分裂像が多数出現していること

が改めて示された。今回検討できなかったが、今後検討されるべき課題は、以前から知られている progesterone receptorや*NF2* (neurofibromatosis type 2) 遺伝子異常の有無、さらには最近知られてきた1p、6q、9q、10q、14q、17p、18pなどの染色体欠損、*MEG3* (maternally expressed gene) や *NDRG2* (N-Myc downstreamregulated gene 2) の遺伝子異常など様々である。しかし、これらの遺伝子異常は、今後gradingに対しても有用なマーカーとして発展すると思われるが、現時点では汎用性とコストの問題で、まだ一般臨床に利用できる状態ではなく、実用的に供するにはまだ長い時間を要するであろう。

#### 【結 論】

WHO grade II 異型性髄膜腫に相当するのは、本検討において我々が細分類したII b群であると言える。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

#### 【論文概要】

髄膜腫は最も頻度の多い脳腫瘍で、手術摘出後に再発が比較的稀な腫瘍であるが、一部でより高い増殖能を示すものがある。その中でも組織学的に異型性髄膜腫 (WHO grade II) に分類されるものの頻度は、WHO分類の改訂による診断基準の変遷に伴い、1993年当初は数%であったものが近年30%程度にまで増加している。しかし実際には髄膜腫全体での再発率や悪性度が高くなっている臨床的事実はない。増加の原因として、分類の改変にともない異型性と診断される比率が増えたことも考えられる。申請者は異型性髄膜腫の組織像と臨床経過とを併せて詳細に検討を行った。対象症例は2009年1月～2014年7月における64例で、WHO grade Iが37例、異型性髄膜腫 (WHO Grade II) が27例であった。この27例の組織像を詳細に検討すると、局所での核分裂像を示す群と、全体的な核分裂像もしくは脳浸潤を伴う群にほぼ明確に分けることが可能であることを示すことができた。前者をII a、後者をII bとすると、II a群は10例、II b群は17例であった。臨床像はII b群が grade I/II a群より、高齢 (中央値 I : 57、II a : 50、II b : 69歳) で男性に多く、MIB-1 labeling indexがより高値 (中央値 I : 3.0、II a : 2.1、II b : 10.3%) であった。追跡期間中にgrade Iで1例、II b群で5例が再発した。II a群の臨床経過は、grade Iに相当であった。再発を認めやすい本来の異型性髄膜腫としての群はII b群であって、II a群の臨床像は本質的に良性であることが確認され、組織診断において注意すべき点であることを提唱した。

#### 【研究方法の妥当性】

5年間に脳神経外科にて摘出された成人初発髄膜腫76例について、脳腫瘍を専門とするベテラン病理医が検討した。核分裂定量についてはHE染色視野面積当たりの計測、Ki-67 (MIB-1)、phosphorylated histone H3 (pHH3) 各抗体を用いての有糸分裂を同定しており、また活性化組織球のマーカーCD163抗体を用いて、腫瘍細胞と反応性に介在する組織球系細胞の判別を行っている。塞栓術施行の影響も考慮して、広範で均質な凝固壊死巣は一病巣、泡沫組織球浸潤や瘢痕化などを見て時間的空間的多発性がある場合は複数病層とみなしている。再発や再増大の評価は造影を行ったMRI

で行っており、研究法は、全体に緻密で慎重な方法がとられており妥当である。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

増加しつつある異型性髄膜腫を詳細に検討して二つのsubtype (IIa, IIb) の存在を病理所見から提唱し、臨床経過と符合させて検討し、異型性髄膜腫としての悪性の経過をとるものは分類IIbであることを明らかにし、現行の診断基準の問題点を指摘した。分類予後判定上の注意を喚起したものとして本研究は新奇性、独創性が高いといえる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、十分な数の症例において、精密な核分裂像の検討、画像、臨床経過の分析を踏まえて、IIa 群とIIb群の間に予後、経過に明瞭な差異をみとめており、異型性と呼ぶべき経過をとるのはIIb群であるとの結論は妥当なものである。

#### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では従来、予後、経過特性の不均一性が明確に示されていなかった異型性髄膜腫について、これを新たな組織学的基準で2つの群に分け、その間の差異が明確に示された点で有意義であり、現行の診断基準による分類が臨床的には必ずしも正確でないことを発信することの意味は大きい。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は脳神経外科の臨床業務の中で研鑽をつみ、専門医として信頼に足る診断能力と一般的手術の技量を習得したうえで、脳腫瘍に興味を持ち、病理組織と臨床経過の両方を詳細に、長期間にわたって検討した結果、異型性髄膜腫の診断基準について新たな視点を示した点で、研究能力は十分に高いといえる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、その成果は脳腫瘍の外科の臨床に寄与するところが大きい。よって博士（医学）の学位授与にふさわしいと判定した。

(主論文公表誌)

Dokkyo Journal of Medical Sciences

44 : 81-89, 2017