



症例報告

画像診断上 gliomatosis cerebri 様の特徴的な浸潤様式を示した 小脳原発 diffuse glioma, IDH-wildtype, NOS の 85 歳女性例

中村 洋祐^{1)*} 伊藤 規絵¹⁾ 千葉 進¹⁾
石田 裕樹²⁾ 加藤万里絵³⁾ 田中 伸哉³⁾

要旨：症例は 85 歳女性。ふらつき、めまい、嘔気・嘔吐を主訴とし、当科に入院した。MRI で両側小脳歯状核近傍に異常信号を認めた。脳生検の結果、diffuse glioma, IDH-wildtype, NOS と診断されたが全身状態不良のため緩和治療方針となり死亡した。gliomatosis cerebri 様の浸潤様式を示し脳幹に浸潤する小脳原発の glioma は非常に稀である。本例のような画像所見を呈する症例では、治療選択のために早期の生検を考慮することが重要と思われた。

Key words：diffuse glioma, gliomatosis cerebri, 小脳, 脳幹浸潤

はじめに

小脳原発 glioma はまれとされる¹⁾。その中でも gliomatosis cerebri と同様に腫瘍塊を持たず、浸潤性の進展形式を示し、小脳から脳幹へ浸潤する glioma はさらに稀である。検索しえた限りでは 5 例の報告があるのみである^{2)~6)}。今回我々は 85 歳発症の gliomatosis cerebri 様の浸潤様式を示した小脳原発 glioma の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：85 歳，女性

主訴：ふらつき，めまい，嘔気・嘔吐

既往歴：白内障，大腸癌。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：発症前までは独居で ADL は自立していた。ふらつきを自覚し近医脳神経外科を受診，脳 MRI で小脳に異常信号を指摘されたが診断は不明であった。発症 1 か月後にはふらつきが悪化し歩行器が必要になった。嘔気・嘔吐の発現もあり食欲不振となった。発症 2 か月後には上記症状がさらに増悪したため，精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：身長 145 cm，体重 41.5 kg，血圧 119/68 mmHg，脈拍 70 回/分，整，体温 36.8°C，SpO₂ 95%。一般身体所見に

特記すべき異常はなかった。意識は清明で，MMSE は 22/30（見当識で-3，計算-4，想起-1点）であった。項部硬直は認めず，左右側方注視時に水平性眼振を認めた。指鼻試験と膝踵試験では両側の測定異常を認め，左側がより拙劣であった。反復拮抗運動は両側で拙劣で，体幹失調のため座位保持，起立が不可能であった。一方，筋力低下はなく，小脳性構音障害は認められなかった。

検査所見：血液検査では血算，生化学検査には異常所見を認めなかった。各種ビタミン（VitB1，VitB12，VitE），甲状腺機能，甲状腺自己抗体は異常なかった。傍腫瘍抗体を含む各種自己抗体（AMPH，CV2，PNMA2，Ri，Yo，Hu，recoverin，SOX1，titin，zic4，Tr，抗グリアジン抗体，抗 mGluR 抗体）はすべて陰性であった。IL-2R，抗 GAD 抗体は正常域であり，ヘルペスウイルス，EB ウイルス，VZV，サイトメガロウイルスの抗体検査はすべて既感染パターンであった。

脳脊髄液検査では細胞数 2/μl（単核球 100%），細胞診 class II であった。蛋白，糖は正常で IgG index 0.46，MBP 31.2 pg/ml と正常であった。JC ウイルス PCR は陰性であった。

脳 MRI では両側小脳歯状核，上小脳脚，中小脳脚周辺に T₁ 強調画像で低信号，T₂ 強調画像，FLAIR 画像で高信号の病変を認めた（Fig. 1）。

入院経過：急性から亜急性の進行性の小脳失調と頭部画像所見から，鑑別診断としてメトロニダゾール脳症，自己免疫

*Corresponding author: 札幌西円山病院神経内科〔〒064-8557 札幌中央区円山西町4丁目7-25〕

¹⁾ 札幌西円山病院神経内科

²⁾ 中村記念病院脳神経外科

³⁾ 北海道大学腫瘍病理学教室

(Received March 23, 2023; Accepted July 31, 2023; Published online in J-STAGE on October 25, 2023)

臨床神経 2023;63:732-736

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001862

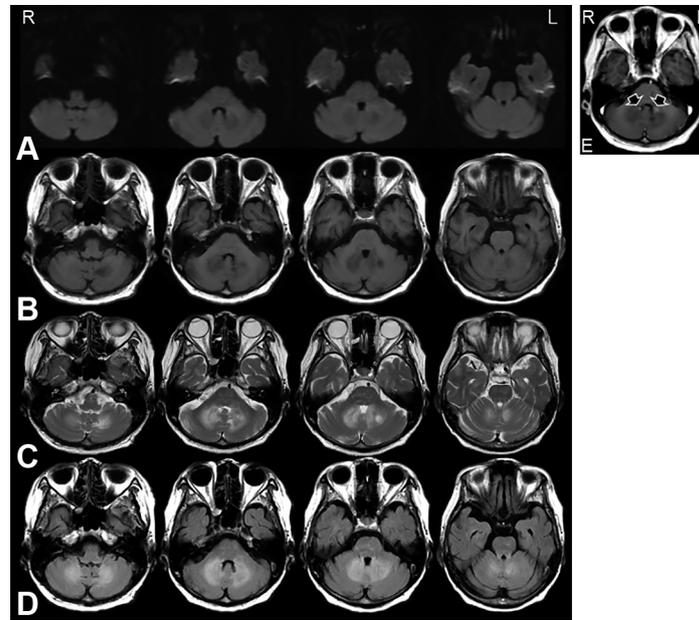


Fig. 1 Brain MRI at initial assessment.

Diffusion-weighted (1.5 T, TR 4,369 ms, TE 82.40 ms, b value = 1,000 sec/mm²) (A) and T₁-weighted (1.5 T, TR 2,760.90 ms, TE 9.38 ms) images (B) demonstrate low-intensity lesions. T₂-weighted (1.5 T, TR 4,346 ms, and TE 95.76 ms) (C) and FLAIR (1.5 T, TR 7,000 ms, TE 81.84 ms, inversion time 2,276 ms) images (D) show high-intensity lesions in the bilateral cerebellum around the dentate nucleus, superior cerebellar peduncle, and middle cerebellar peduncle. Axial Gd-enhanced T₁-weighted (1.5 T, TR 2,760.90 ms, TE 9.38 ms) image (E) demonstrates sparse enhancement in the tumor of the bilateral cerebellum (arrow). FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

性小脳失調症、腫瘍などを考慮して精査を進めた。薬剤服用歴はなく、血液検査・脳脊髄液検査からは確定診断に至らなかった。症状の急速な悪化を見たため、自己免疫性小脳失調症の可能性を考慮し、入院 14 日目に免疫グロブリン大量静注療法、30 日目にステロイドパルス療法を行ったが症状の改善には至らなかった。60 日目より新たに小脳性構音障害が出現した。治療反応性と経過から腫瘍性病変の可能性が高いと考え、脳生検目的に 101 日目に脳神経外科に転院とした。

右小脳歯状核の針生検では、細胞密度の増加した腫瘍組織が観察され、クロマチンの増量と多形性がめだつ核を有する細胞がびまん性に増殖する像を認めた。核分裂像は対物 40 倍視野 10 か所中に 3 個認め、高悪性度グリオーマを疑う所見であった (Fig. 2A, B)。壊死や微小血管増生は認めなかった。針生検の小検体のため、既存の構造に対する腫瘍の浸潤様式は評価困難であった。免疫組織化学的に、腫瘍細胞は GFAP 陽性、Olig2 陽性、MGMT 陽性 (0 から 3+ の 4 段階評価で 2+ 相当)、p53 陽性、ATRX retained, IDH-1 R132H 陰性であった (Fig. 2C, D)。MIB-1 index は hot spot で 12% 程度。遺伝子検査では *IDH1* および *IDH2*、*BRAF* p.V600E、*H3F3A* K27、*H3F3A* G34、*HIST1H3B*、*TERT* promoter はいずれも wild type で、*KIAA1549-BRAF* 融合遺伝子も検出されなかった。1p19q 共欠失は FISH では偽陽性であったが、MLPA 解析では陰性であった。また、*CDKN2A/2B* の欠損は認めなかつ

た。2016 年の WHO revised 4th edition では、uncommon とされるが、anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype, WHO grade III, 2021 年の WHO 5th edition では diffuse glioma, IDH-wildtype, NOS と考えられた。この時点で全身状態不良のため、ご家族とも相談の上で化学療法や放射線治療は選択せずに緩和治療方針となった。同時期の脳 MRI では両側小脳半球のびまん性腫瘍病変は拡大し、小脳脚から延髄、橋、中脳まで浸潤し、第 4 脳室、中脳水道は狭小化しており、mass effect と考えられた (Fig. 3)。121 日目に傾眠傾向となり経口摂取ができなくなり、195 日目にご逝去、退院となった。

考 察

Gliomatosis cerebri とは神経膠腫細胞の浸潤能が異常に増加し、明らかな腫瘍塊を持たずに少なくとも 3 葉以上の中枢神経の広範な領域に腫瘍細胞がびまん性に浸潤する病態と定義されていたが⁷⁾、2016 年以降の WHO 脳腫瘍病理分類からは削除され、病理概念ではなくなった⁸⁾。一方、gliomatosis cerebri と同様の浸潤様式で脳幹へ浸潤する小脳原発の glioma は gliomatosis cerebelli として報告されており、現在まで 5 例の報告があるのみである^{2)~6)}。

既報 5 例と本例を比較すると、既報の発症年齢は 13 か月、14 か月、3 歳、75 歳、78 歳であり、本例は最も高齢発症で

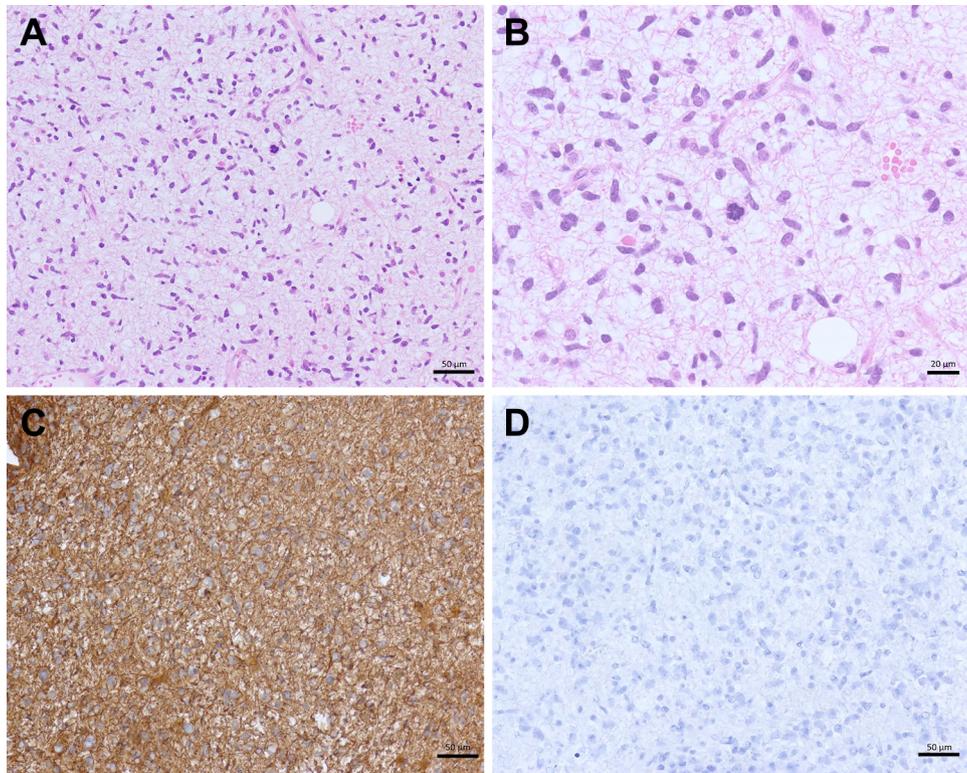


Fig. 2 Histopathological findings of the brain specimens obtained from the right cerebellar hemisphere using biopsy. Hematoxylin-eosin staining of brain biopsy specimens show diffuse proliferation of the tumor cells with hyperchromasia and anisonucleosis. Atypical mitotic figures are present (A, B). Immunohistochemical staining shows GFAP-positive (C) and IDH-1 (R132H)-negative (D) cells. Scale bars = 50 μ m for A, C, and D and 20 μ m for B.

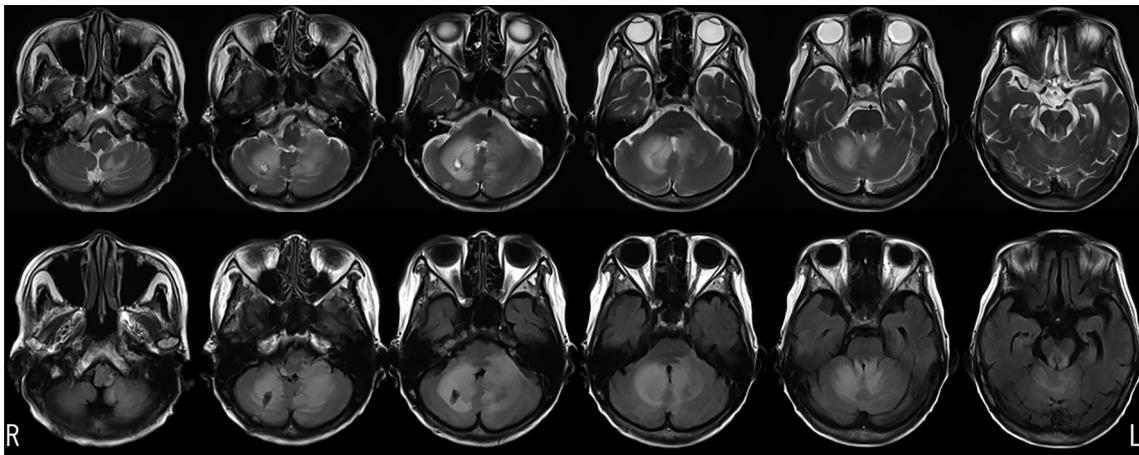


Fig. 3 Axial brain magnetic resonance images obtained after biopsy on day 110.

FLAIR (1.5 T, TR 12,000 ms, TE 102 ms, inversion time 2,750 ms) images show that the tumor in the cerebellum is enlarged and infiltrates the brainstem via the cerebellar peduncle. Consequently, the cerebral aqueduct and fourth ventricle are narrowed. FLAIR; fluid-attenuated inversion recovery.

あった²⁾⁻⁶⁾. 13 か月発症例は手術と水頭症に対するシャント留置が施行された²⁾. その後 18 か月時に再手術を行い, 3 歳 10 か月と 13 歳時にシャントを再留置した結果, 20 歳を超えて生存した²⁾. 化学療法や放射線療法などの後療法は行われ

ていない²⁾. 14 か月発症例は 20 か月で水頭症に対し第 3 脳室開窓術を行い, 手術とテモゾロミドによる化学療法を 1 年間行った結果, 術後 3 年を超えて生存した³⁾. 3 歳発症例は手術とシャント留置が施され, 術後 10 か月時点で経過良好であっ

た⁴⁾。なお、78 歳発症例は本例と同様に手術、化学療法、放射線治療は行わずに 1 年 8 か月の経過で死亡した⁵⁾。小児例の予後佳良に対し、本例も含めて高齢発症例は予後が不良であった。

一方、Kohzuki らが報告した 75 歳発症例では手術と放射線治療に加えて、テモゾロミドによる化学療法が行われたが、腫瘍の増大による症状の悪化を認めた⁶⁾。その後ベバシズマブによる治療を開始したところ腫瘍の縮小と症状の改善がみられ、術後 2 年時点でも腫瘍の増大や症状の増悪がなかった⁶⁾。

これらの症例の腫瘍細胞の病理学的特徴は、13 か月発症例はオリゴデンドログリア系腫瘍細胞で GFAP 陰性であった³⁾。3 歳発症例は Olig2 と nestin 陽性の未分化のグリア系細胞であったが、3 症例とも共通して壊死や血管新生を認めなかった⁴⁾。さらに、Kohzuki らが報告した 75 歳発症例は IDH1-wild type, GFAP 陽性で上記症例と共通して壊死や血管新生はなく、anaplastic astrocytoma と診断され本例と特徴が類似していた⁶⁾。一方、78 歳発症例は IDH1-wild type, GFAP 陽性のアストロサイト系細胞と一部 Olig2 陽性のオリゴデンドロサイト系細胞で同様に壊死や血管新生を認めなかった⁵⁾。既報 4 例（13 か月、14 か月、3 歳、78 歳例）は浸潤性 glioma の遺伝子異常などの分子的特徴が診断基準に取り入れられる前に発表されているため、現在の診断基準では病理学的診断が異なる可能性があることに留意する必要がある。2021 年末に提唱された WHO 脳腫瘍分類第 5 版では anaplastic astrocytoma は廃止され、grade 2, 3 の浸潤性 astrocytic glioma が IDH-wild type であった場合、FISH 法や MLPA 法などによって glioblastoma の分子異常の 3 因子である *TERT* promoter 変異、EGFR 増幅、+7/+10 染色体コピー数異常の存在を確認し、これらのいずれか一つの因子を有する場合は glioblastoma と診断されることになった⁹⁾¹⁰⁾。従って本例と Kohzuki らが報告した 75 歳例ではこの 3 因子の全ては解析されていないことから、より悪性度の高い glioblastoma の可能性も否定はできない。Gliomatosis cerebri 様の浸潤様式をきたす小脳原発 glioma の病理学的特徴は多様であり、異なる予後と関連する可能性も推測される。本例と Kohzuki らの症例の経過や病理学的特徴が類似していたことから、本例もベバシズマブが一定の効果を示した可能性も考えられる。

本例のような画像所見を示す疾患には白質脳症や脳炎など

腫瘍以外の疾患の鑑別が必須であるものの、我々も含め脳神経内科医は侵襲的な脳生検をしばしば躊躇する。しかし、治療に反応なく症状が進行したり、mass effect を伴う画像所見を呈する場合には、本疾患の可能性を考慮し、早期に生検を行って病理診断を得ることが有効な治療選択に結びつく可能性があることも留意すべきである。

本報告の要旨は、第 110 回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Belyaev A, Usachev D, Ryzhova M, et al. Cerebellar anaplastic astrocytoma in adult patients: 15 consecutive cases from a single institution and literature review. *J Clin Neurosci* 2021;91:249-254.
- 2) Rorke-Adams LB, Portnoy H. Long-term survival of an infant with gliomatosis cerebelli. *J Neurosurg Pediatr* 2008;2:346-350.
- 3) de Chadarevian J-P, Legido A, Halligan GE, et al. Cerebellar gliomatosis in a toddler: case report of a challenging condition and review of the literature. *J Child Neurol* 2012;27:511-520.
- 4) Matsuda K, Sakurada K, Sato S, et al. Gliomatosis cerebelli, an infantile cerebellar neoplasm that exhibited diffuse infiltration without forming a mass. *Brain Tumor Pathol* 2013;30:180-184.
- 5) Nakahara A, Yoshida T, Yazawa M, et al. "Gliomatosis encephali" as a novel category of brain tumors by the first autopsy case report of gliomatosis cerebelli. *Neuropathology* 2014;34:295-303.
- 6) Kohzuki H, Matsuda M, Miki S, et al. Diffusely infiltrating cerebellar anaplastic astrocytoma effectively controlled with bevacizumab: case report and literature review. *World Neurosurg* 2018;115:181-185.
- 7) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press; 2007. p. 50-52.
- 8) 杉山一彦. 臨床概念としての gliomatosis cerebri. *Brain Nerve* 2017;69:35-43.
- 9) Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23:1231-1251.
- 10) 小森隆司. WHO 脳腫瘍分類 2021 第 5 版 主な変更点. *Brain Nerve* 2022;74: 803-809.

Abstract**Diffuse infiltrating primary cerebellar glioma involving the brainstem: a case report**

Yosuke Nakamura, M.D.¹⁾, Norie Ito, M.D.¹⁾, Susumu Chiba, M.D.¹⁾,
Yuuki Ishida, M.D.²⁾, Marie Kato, M.D.³⁾ and Shinya Tanaka, M.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Sapporo Nishi-maruyama Hospital

²⁾ Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

³⁾ Department of Cancer Pathology, Faculty of Medicine, Hokkaido University

An 85-year-old woman was admitted to our hospital with unsteady gait, dizziness, nausea, and vomiting. MRI revealed characteristic abnormal signals in the bilateral cerebellar hemispheres. A brain biopsy was performed which confirmed a definitive histological diagnosis of diffuse glioma. Follow-up MRI showed diffuse abnormal signals that extended from the cerebellum to the brainstem through the cerebellar peduncle without mass formation. Her general condition gradually deteriorated even with the best supportive care, and she died 195 days after admission. Gliomatosis cerebri is characterized by a diffuse infiltrating growth pattern without mass formation in the brain. This case showed a similar proliferation mode from the cerebellum to the brain stem without mass formation. This case was diagnosed based on MRI and pathological findings. Only five similar cases have been previously reported, and compared to these reports, the patient in the present case was the oldest with the poorest prognosis. The histopathological features may influence the appropriate treatment and the prognosis. This disorder is a very rare condition; thus, when we encountered this patient showing cerebellar ataxia with diffuse abnormal MRI signals without mass formation in the cerebellum and brainstem, a brain biopsy was necessary to establish the definitive diagnosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:732-736)

Key words: diffuse glioma, gliomatosis cerebri, cerebellum, brainstem invasion
