

〈脳神経外科速報 vol.33 no.1 e20233301c, 2023〉

# 異型性髄膜腫に対する ガンマナイフ治療後の apparent diffusion coefficient (ADC) 値の 経時的変化について：症例報告

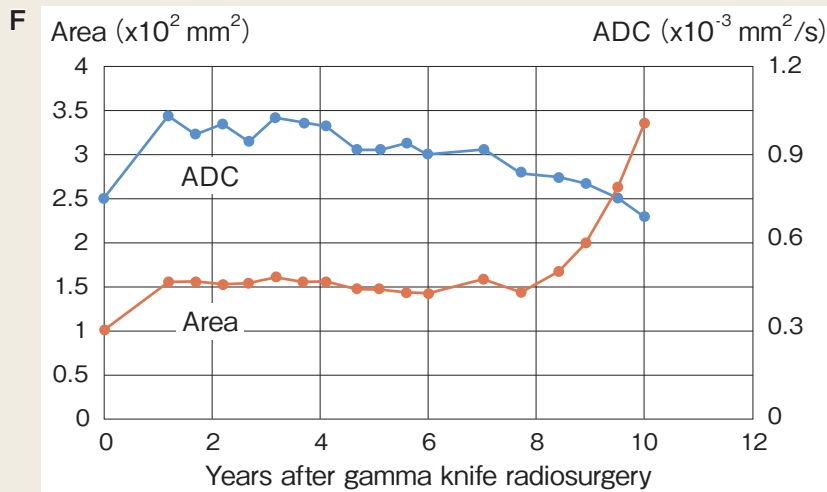
新野清人<sup>1)</sup>，影治照喜<sup>2)</sup>，田村哲也<sup>1)</sup>，亘雄也<sup>1)</sup>，工藤英治<sup>3)</sup>

1) 徳島県立中央病院脳神経外科 〒770-8539 徳島県徳島市蔵本町 1-10-3

2) 徳島県立海部病院脳神経外科

3) 徳島県立中央病院病理診断科

## Key Slide



**Fig.2** Serial ADC images (A-C, E) after GKRS, CE-CT image (D) 10 years after GKRS and relationship between mean ADC value and measured area changes over time of the residual meningioma (F)

F : The line graphs demonstrate the changes of both mean ADC value and its area over time. ADC value increases up to 1.00 for 4 years after GKRS and slowly decreases to 0.92 by 7 years after GKRS. Then it shows a relatively rapid drop to 0.69 by 10 years.

On the other hand, ADC measured area significantly increases from 9 years later.

ADC : apparent diffusion coefficient, GKRS : gamma knife radiosurgery, CE-CT : contrast-enhanced computed tomography

# Apparent diffusion coefficient value changes over time in a patient undergoing gamma knife radiosurgery for atypical meningioma: a case report

Kiyohito SHINNO <sup>1)</sup>, Teruyoshi KAGEJI <sup>2)</sup>, Tetsuya TAMURA <sup>1)</sup>, Yuya WATARI <sup>1)</sup>, Eiji KUDO <sup>3)</sup>

1) Department of Neurosurgery, Tokushima Prefectural Central Hospital

2) Department of Neurosurgery, Tokushima Prefectural Kaifu Hospital

3) Department of Pathology, Tokushima Prefectural Central Hospital

We retrospectively investigated the relationship between malignant transformation of an atypical meningioma and apparent diffusion coefficient (ADC) changes over time. A 76-year-old man underwent gamma knife radiosurgery (GKRS) for bilateral frontal falx meningioma 10 years ago. However, the tumor showed significant growth 7 months later. Craniotomy was performed, and the tumor was diagnosed as an atypical meningioma. As the part of the right falx tumor remained, we observed the residual tumor with periodic magnetic resonance imaging. The tumor showed slight regrowth 9 years after GKRS and became prominently larger a year later. The second surgery was performed, and the histopathology revealed an anaplastic meningioma. The patient died 4 months later due to early recurrence of the tumor. The mean ADC

value was  $0.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  before GKRS. It increased to approximately  $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  for the initial 4 years and showed a decreasing tendency to around  $0.92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  until 7 years. It showed a relatively abrupt lowering to the level of  $0.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  during the next 3 years. The mean ADC changes may indicate malignant transformation of the atypical meningioma before the actual tumor recurrence.

**Key Words :** atypical meningioma, gamma knife radiosurgery, apparent diffusion coefficient

(Received March 16, 2022; Accepted June 14, 2022)

Correspondence to Kiyohito SHINNO, M.D.,

Department of Neurosurgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, 1-10-3 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima, 770-8539, Japan

E-mail: shinnok [at] tph.gr.jp

## I. 緒 言

異型性髄膜腫に対するガンマナイフ治療（GKRS）の成績は、5年腫瘍制御率が40～56%<sup>1,3)</sup>、5年全生存率が52～88%程度と報告されており<sup>1,3)</sup>、5年を経過した場合でも再発のリスクは存在する。また良性髄膜腫と非良性髄膜腫では apparent diffusion coefficient（ADC）値に差がみられ、後者では有意に低値であると報告されている<sup>4,8)</sup>。今回異型性髄膜腫に対する GKRS から10年後に再発し、再手術により退形成性髄膜腫と診断した稀な症例を経験した。現在までに異型性髄膜腫の GKRS 後経過を経時的に ADC 値で追跡した報告はみられない。今回異型性髄膜腫における悪性転化と ADC 値の変化の関係について後方視的に検討した。

## II. 症 例

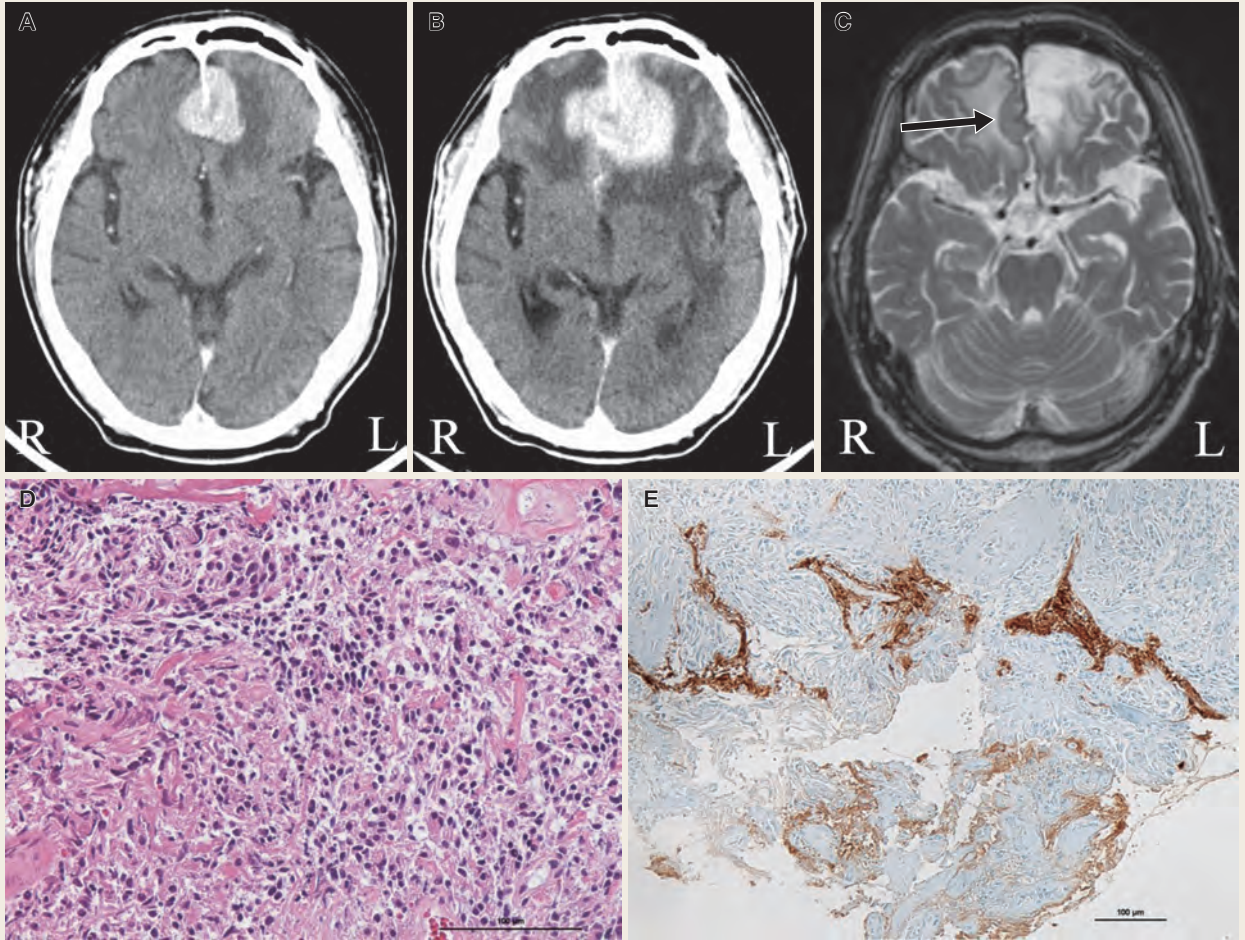
**患 者：**76歳（X + 10年入院時）男性。

**主 訴：**歩行障害。

**既往歴：**末期腎不全，糖尿病，高血圧症，脳幹梗塞。

**現病歴：**X年1月脳幹梗塞に罹患した際、両側前頭葉腫瘍が偶然発見された（Fig. 1A）。大脳鎌髄膜腫が疑われたが、患者は末期腎不全や他のリスク因子を多く有しており、患者や家族が全身麻酔での開頭術より侵襲性の低い放射線治療を希望され、同年5月この腫瘍に対して GKRS（辺縁線量 14 Gy）が施行された。その7カ月後に腫瘍が著明に増大し（Fig. 1B）、失語症、右不全片麻痺が出現したため、開頭腫瘍摘出術が施行された。病理所見では細胞境界の不明瞭な上皮様細胞の充実性増殖が認められ（Fig. 1D）、免疫染色では EMA（epithelial membrane antigen）が陽性であった。また、脳実質と腫瘍の境界は不明瞭であり、GFAP（glial fibrillary acid protein）染色で腫瘍組織は陰性、一方浸潤領域の正常組織では陽性となる領域を認めたことから脳実質への浸潤が生じているものと判断された（Fig. 1E）。これらの結果をふまえ異型性髄膜腫（WHO Grade II）と診断された。なお、Ki-67陽性細胞の割合は1%未満であった。この組織像には壊死・出血、patternlessな細胞配列や核分裂像は認められず、細胞密度や核／細胞質比も高くはなく、少なくともこの時点では GKRS による悪性化の所見は否定的であった。

術後神経症状は改善したが、右大脳鎌髄膜腫が残存したため（Fig. 1C）、外来で MRI による経過観察が行われた。経過中 X + 9年後の MRI で右大脳鎌残存腫瘍の増大傾向がみられ、X + 9.5年後には周辺浮腫の増強を伴い、X + 10年後には両側前頭葉深部へ進展する大きな再発腫瘍が新たに認められた（Fig. 2A-D）。



**Fig.1** Radiological and histopathological findings during the initial treatment of the bilateral frontal tumor

**A** : CE-CT at the initial visit showing a well-demarcated enhanced tumor in the bilateral frontal lobes.

**B** : CE-CT performed 7 months after gamma knife radiosurgery showing marked enlargement of the tumor with prominent peritumoral edema.

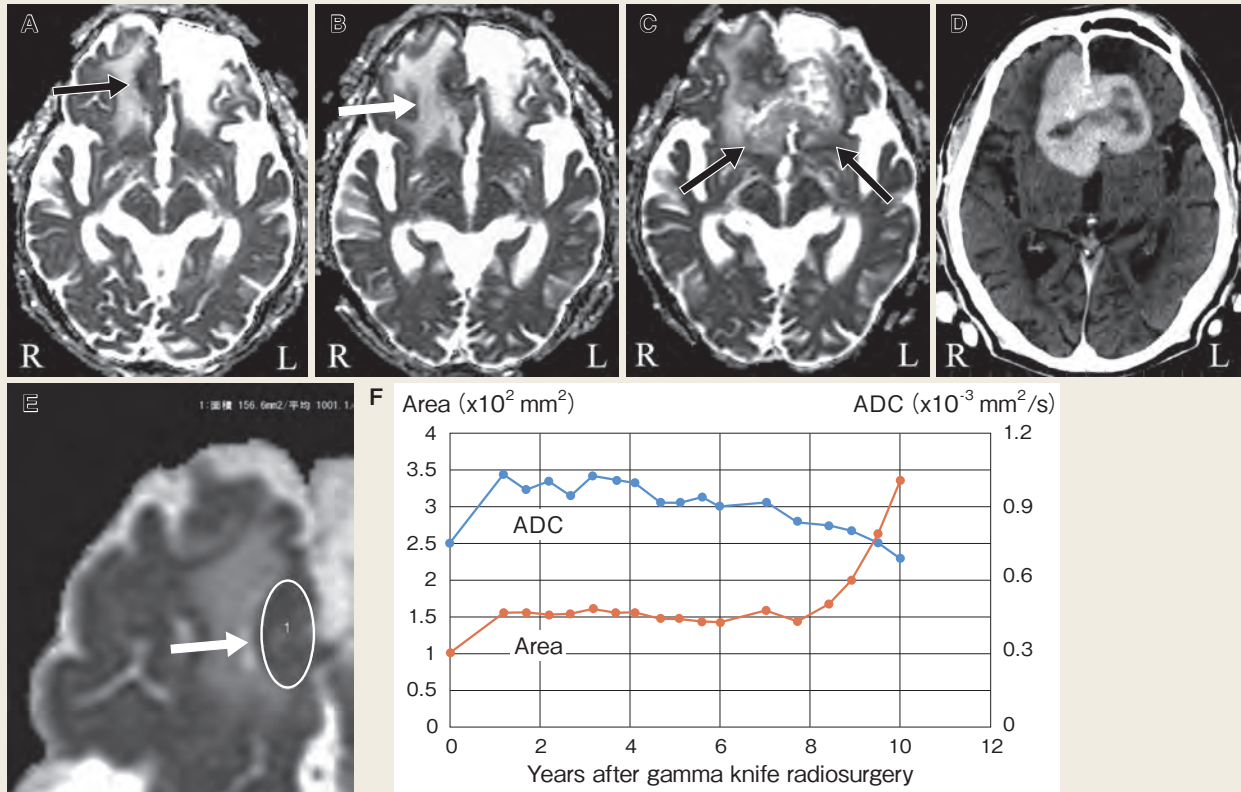
**C** : T2-weighted magnetic resonance image taken 8 months after the first surgery showing a residual tumor attached to the right side of the falx (arrow).

**D** : Histopathological image of the tumor showing dense proliferation of epithelioid cells with indistinct cell boundaries (HE : × 400).

**E** : GFAP immunohistochemistry showing brain invasion of the tumor (× 200).

CE-CT : contrast-enhanced computed tomography, HE: hematoxylin eosin, GFAP: glial fibrillary acidic protein.

**入院時所見および経過**：意識は清明で，両下肢に軽度の筋力低下が認められた。2回目の開頭腫瘍摘出術が施行され，腫瘍は肉眼的には全摘出（Simpson grade I）された（Fig. 3A）。病理所見では細胞密度が高く，紡錘形腫瘍細胞が交錯する束状に増殖しており，肉腫様を呈していた（Fig. 3B）。核分裂像は5個／1高倍視野程度であり，退形成性髄膜腫（WHO Grade III）と診断された。なお腫瘍内には，組織学的にWHO分類のGrade IIとIIIの移行像が認められた。すなわちシート状増殖パ

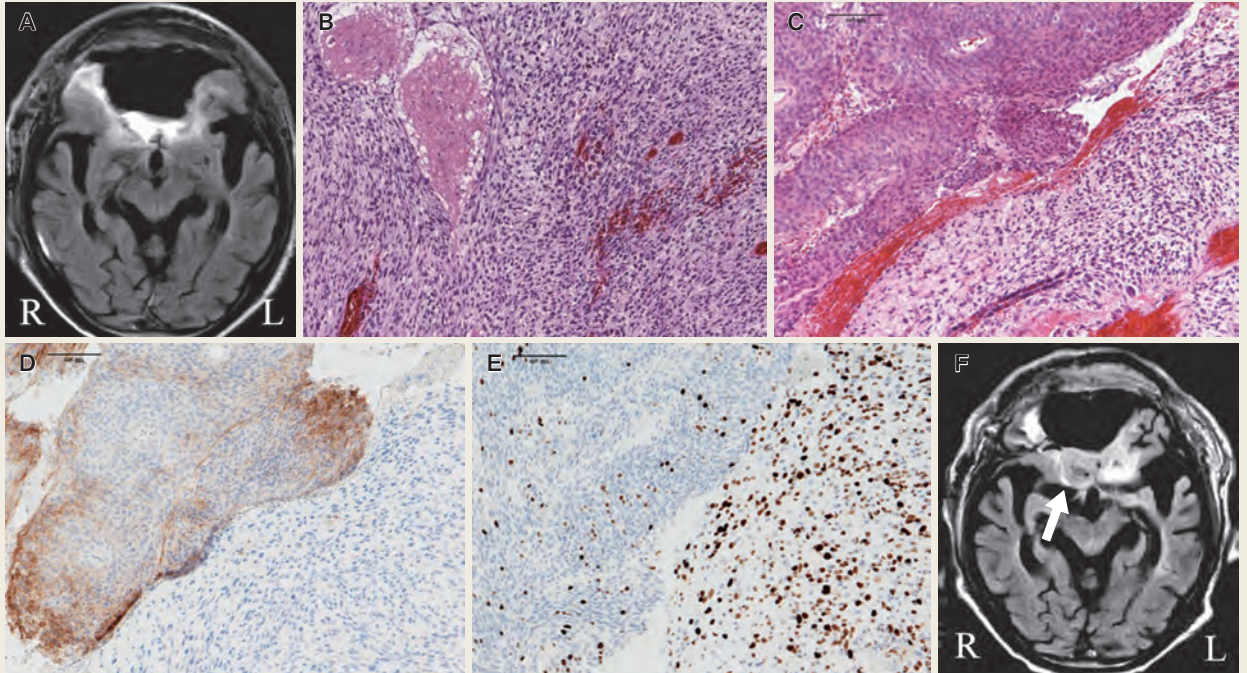


**Fig.2** Serial ADC images (A-C, E) after GKRS, CE-CT image (D) 10 years after GKRS and relationship between mean ADC value and measured area changes over time of the residual meningioma (F)

- A : Nine years after GKRS showing slight enlargement of the residual tumor (arrow).  
 B : Nine years and 6 months after GKRS showing enlargement of the peritumoral edema (white arrow).  
 C : Ten years after GKRS showing marked and heterogeneous enlargement of the residual tumor extending to the deep frontal lobes (arrows).  
 D : CE-CT 10 years after GKRS showing heterogeneously enhanced large recurrent tumor in the frontal lobes.  
 E : ADC image performed 4 years after GKRS. It shows the region of interest of the residual tumor, measuring both mean ADC value and its area (white oval circle and arrow).  
 F : The line graphs demonstrate the changes of both mean ADC value and its area over time. ADC value increases up to 1.00 for 4 years after GKRS and slowly decreases to 0.92 by 7 years after GKRS. Then it shows a relatively rapid drop to 0.69 by 10 years. On the other hand, ADC measured area significantly increases from 9 years later.  
 ADC : apparent diffusion coefficient, GKRS : gamma knife radiosurgery, CE-CT : contrast-enhanced computed tomography.

ターンを呈し、免疫染色で EMA 陽性かつ Ki-67 陽性細胞の割合が 10% 程度の髄膜腫の性質が残る領域 (Fig. 3C-E: upper left) と、単調で無秩序な増殖パターンを示し、EMA 陰性かつ Ki-67 陽性細胞の割合が 30% 程度の肉腫様の領域 (Fig. 3C-E : lower right) が混在していた。なお、Ki-67 陽性細胞の割合は、組織全体では約 40% 程度であった。

術後は両下肢脱力に対しリハビリテーションを要した。術後補助放射線治療（拡大局所照射）を計画していたが、2 週目に急性胆嚢炎を合併したため経皮的胆嚢ド



**Fig.3** Postoperative FLAIR images and histopathological findings of the recurrent tumor removed 10 years after gamma knife radiosurgery

- A** : FLAIR image performed 2 weeks after surgery showing total removal of the tumor.  
**B** : New recurrent part of the tumor in the deep frontal lobe showing monotonous bundle form proliferation of spindle-shaped tumor cells. It contains obvious necrosis and hemorrhage (HE : × 200).  
**C** : Transitional region of the tumor within the new recurrent part showing two different histological structure. Upper left shows sheet-like arrangement of the tumor cells, while lower right shows monotonous and disordered proliferation (HE : × 200).  
**D** : EMA immunohistochemistry of the same part as shown in C showing positive for upper left region and negative for lower right region (× 200). This indicates upper left region still reserves the nature of the meningioma.  
**E** : Ki-67 immunohistochemistry of the same part as shown in C showing two different proliferation indices of each region (× 200).  
**F** : FLAIR image performed 10 weeks after surgery showing recurrence of the tumor (arrow).  
 FLAIR : fluid attenuated inversion recovery. HE : hematoxylin eosin, EMA : epithelial membrane antigen.

レナージを要し、治療に約3週を要した。6週間後のMRIで前頭葉深部に局所再発が認められたが、全身状態から再手術や長期間の放射線治療は困難と判断し、患者や家族の同意の上で定位放射線治療(29.1 Gy / 3分割)を選択し追加した。しかし再発腫瘍は10週間後にはさらに増大傾向となり(Fig. 3F)、術後4カ月で死亡した。

**経時的ADC値の変化**：術前後のMRI ADC画像において、常に同じスライス面で残存右大脳鎌髄膜腫に内接するように関心領域を置き、医療画像管理システムに付属している計測ツールを用いて平均ADC値を後方視的に計測した(Fig. 2E)。また同時にADC測定領域の面積も記録した(Fig. 2E)。GKRS治療前の平均ADC値は $0.748 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ であり、GKRS1年後には $1.035 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ へ上昇し、この傾

向は4年後まで持続した。4年後以降は緩やかな減少傾向に転じ、7年後に $0.922 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ となったあとは比較的急激に低下し、10年後には $0.692 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ まで低下した (Fig. 2F)。一方、ADC測定領域の推移をみると、平均ADC値の下降傾向より遅れてGKRS 8.5年後に増大傾向がみられ、9年後以降は著明な進行性の増大が認められた (Fig. 2F)。

### III. 考 察

異型性髄膜腫に対するGKRS後に退形成性髄膜腫へ形質転換したとする報告は非常に少ない<sup>9)</sup>。また良性髄膜腫においてもradiosurgery後の悪性転化率は0.50/1,000人・年と報告されており、非常に稀といえる<sup>10)</sup>。我々の症例では初回再発時にはKi-67陽性細胞の割合は1%未満と低く、明らかな悪性像は認められなかった。その後10年を経て再々発した腫瘍内にGrade IIとIIIの移行像を認めたことから、de novo腫瘍ではなく、悪性転化と考えられた。なお定位手術的照射およびテロメア逆転酵素遺伝子変異の両者は髄膜腫悪性転化の可能性のあるリスク因子と報告されており、今回の悪性化にGKRSが関与した可能性は否定できない<sup>9)</sup>。

退形成性髄膜腫の治療については、摘出術のみでは再発率が高く、術後に補助放射線治療を加えることで予後の改善が得られたとの報告がみられる<sup>11)</sup>。また、悪性あるいは再発髄膜腫に対する定位放射線治療は、エビデンスレベル3であるが一般的に考慮されている<sup>12)</sup>。本症例では合併症の治療中に摘出腔深部に小さな局所再発が認められた。退形成性髄膜腫の再発病変に対しては、再手術に密封小線源治療や定位放射線治療の追加が行われているが、これらの局所放射線治療の追加でも有意の生存期間の延長は得られていないのが現状である<sup>11)</sup>。本症例では胆嚢炎後の全身状態から再手術や長期間の放射線治療は困難と判断し、再発病変が限定的な小病変であったため、追加治療として定位放射線治療を選択したが、効果は得られなかった。

ADC値と髄膜腫の組織学的なWHO Gradeとの関連について、SurovらはGrade Iで $1.05 \pm 0.39 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Grade IIで $0.77 \pm 0.15 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Grade IIIで $0.79 \pm 0.21 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ と報告しており、Ki-67陽性細胞の割合が5%以上の高増殖能を有する腫瘍を検出するための最適なADC閾値を $0.85 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ と推定した<sup>7)</sup>。またYuらはWHO Grade I髄膜腫ではADC値が有意に高いと報告し、そのcut off値は $0.88 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ と推定した<sup>8)</sup>。さらにRanabhatらは、平均ADC値についてWHO Grade Iでは $0.88 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Grade II/IIIでは $0.72 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ と報告し、ADC mapの信号は腫瘍の細胞密度と病原力に関連しており、組織学的

Grade の予測に有用であると述べている<sup>5)</sup>。我々の症例の ADC 値は、組織学的 Grade との関連においてこれらの報告の結果と一致していた。

次に髄膜腫に対する radiosurgery の効果を ADC 値で評価した報告をみると、Huang らは髄膜腫に対する GKRS 前後で平均 ADC 値を測定し、GKRS 前が  $0.82 \pm 0.15 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、GKRS 後が  $1.36 \pm 0.19 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$  であったと報告し、GKRS 後に ADC 値が有意に上昇することを報告した<sup>13)</sup>。また、彼らは腫瘍が再発した場合は ADC 値の上昇が妨げられることを示し、ADC 値は画像検査で腫瘍体積の変化が認められる前に治療効果を評価する上で有用であると報告した<sup>13)</sup>。同様に Berberat らも radiosurgery を受けた髄膜腫では、10 年間の経過観察期間において、平均 ADC 値に有意な上昇がみられたことを報告し、ADC は腫瘍の生物学的な性質の変化を反映する可能性がある<sup>14)</sup>。今回の症例では、GKRS 後いったん上昇した ADC 値が、7 年後から急激に低下し、その後再発し退形成性髄膜腫と診断されたことから、ADC 値の低下と組織学的な悪性化との関連性が推察された。すなわち我々の症例の組織像で観察された細胞密度の著明な増加、肉腫に類似した高度の細胞異型、非常に高い Ki-67 陽性細胞の割合（約 40%）、強拡大 1 視野に 5 個程度の核分裂像、核／細胞質比の高い小型細胞の増殖などが ADC 値の低下として反映されたと考えられる。

最後に ADC 値測定において注意すべき点であるが、腫瘍組織内に出血や石灰化があると磁化率が変化し ADC 値に影響が及び、ADC 値が平均で 38% 上昇したとの報告がみられる<sup>15)</sup>。また、ADC 絶対値は異なる MRI 機種や異なる磁場強度により変化するため、特に術前の腫瘍悪性度の評価には注意が必要であると報告されている<sup>4)</sup>。幸い我々は同一機種、同一磁場強度による評価を行っており、問題はなかった。今後は GKRS 後残存腫瘍や頭蓋底髄膜腫などの非手術症例においても ADC 値を経時的に評価することで、腫瘍の再発傾向あるいは悪性転化について早期に捉えられる可能性があると思われた。

## IV. 結 語

---

ガンマナイフ治療後の残存髄膜腫について経時的に ADC 値を計測することで、腫瘍の再発傾向の有無を早期に捉えられる可能性があり、臨床的に有用な指標になり得ると考えられる。

本論文の発表に際しては、患者死亡後ご家族より口頭で倫理的同意を得ている。

## 文献

- 1) Attia A, et al: Patterns of failure after treatment of atypical meningioma with gamma knife radiosurgery. *J Neurooncol* 108: 179-85, 2012
- 2) Refaat T, et al: Gamma knife stereotactic radiosurgery for grade 2 meningiomas. *J Neurol Surg B* 78: 288-94, 2017
- 3) Wang WH, et al: Gamma knife radiosurgery for atypical and anaplastic meningiomas. *World Neurosurg* 87: 557-64, 2016
- 4) Gühr GA, et al: Diffusion profiling via a histogram approach distinguishes low-grade from high-grade meningiomas, can reflect the respective proliferative potential and progesterone receptor status. *Mol Imaging Biol* 20: 632-40, 2018
- 5) Ranabhat K, et al: Role of MR morphology and diffusion weighted imaging in the evaluation of meningiomas: radiopathologic correlation. *JNMA J Nepal Med Assoc* 57: 37-44, 2019
- 6) Sacco S, et al: Multi-parametric qualitative and quantitative MRI assessment as predictor of histological grading in previously treated meningiomas. *Neuroradiology* 62: 1441-9, 2020
- 7) Surov A, et al: Use of diffusion weighted imaging in differentiating between malignant and benign meningiomas. A multicenter analysis. *World Neurosurg* 88: 598-602, 2016
- 8) Yu J, et al: Comparative analysis of the MRI characteristics of meningiomas according to the 2016 WHO pathological classification. *Technol Cancer Res Treat* 19: 1-9, 2020
- 9) Christodoulides I, et al: Transformation of grade II to grade III rhabdoid-papillary meningiomas: is stereotactic radiosurgery the culprit? A case report and literature review. *World Neurosurg* 134: 337-42, 2020
- 10) Nakasu S, et al: Malignant transformation of WHO grade I meningiomas after surgery or radiosurgery: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurooncol Adv* 2: 1-12, 2020
- 11) Hwang KL, et al: The role of radiotherapy in the management of high-grade meningiomas. *Chin Clin Oncol* 6: S5, 2017
- 12) Marosi C, et al: Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol* 67: 153-71, 2008
- 13) Huang CF, et al: Apparent diffusion coefficients for evaluation of the response of brain tumors treated by Gamma Knife surgery. *J Neurosurg* 113: 97-104, 2010
- 14) Berberat J, et al: Long-term apparent diffusion coefficient value changes in patients undergoing radiosurgical treatment of meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 163: 89-95, 2021
- 15) Schwyzer L, et al: Susceptibility changes in meningiomas influence the apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI. *J Neuroradiol* 42: 332-7, 2015