

小脳に発生した稀な頭蓋内類血管腫型線維性組織球腫の1例

田母神千沙江¹⁾, 卯月 大¹⁾, 小祝 萌¹⁾, 伊藤裕平¹⁾, 市川 剛¹⁾, 鈴木恭一¹⁾, 田崎和洋²⁾, 藤井正純³⁾

1) 福島赤十字病院脳神経外科 〒960-8530 福島県福島市八島町 7-7

2) 福島赤十字病院病理診断科

3) 福島県立医科大学医学部脳神経外科学講座

類 血管腫型線維性組織球腫 (angiomatoid fibrous histiocytoma: AFH) は、通常、四肢の軟部組織に発生する稀な腫瘍である。今回我々は小脳出血にて発症した稀な頭蓋内AFHを経験したので文献的考察を加え報告する。

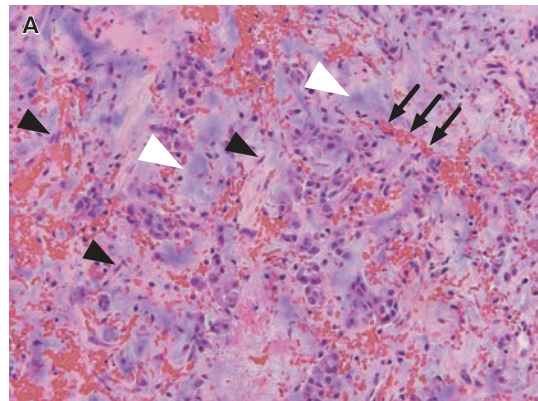
59歳女性が、突然のめまい・嘔気を自覚され、頭部CTにて左小脳出血や脳腫瘍を疑われ当科紹介となった。症状改善と診断目的に開頭摘出術を行った。ほとんどが亜急性性の血腫成分で、血腫腔内には赤色の腫瘍成分を認めた。

病理診断では、FISH法では融合遺伝子を証明できなかったが、免疫組織化学染色や特徴的な組織像からAFHと診断された。術後のMRIでは腫瘍は全摘出されていた。術後の追加治療は行わず、めまい・嘔気症状は改善した。その後の画像検査では再発は認めていない。

Key Words

intracranial angiomatoid fibrous histiocytoma, cerebellar hematoma, brain tumor

Key Slide



(Received March 19, 2024; Accepted April 25, 2024)

I. 緒言

類血管腫型線維性組織球腫（angiomatoid fibrous histiocytoma：AFH）は、通常、四肢の軟部組織に発生する稀な腫瘍である^{1,3)}。今回我々は小脳出血にて発症した非常に稀な頭蓋内 AFH を経験したので文献的考察を加え報告する。

II. 症例

症例：59歳女性。

家族歴：特記事項なし。

経過：突然のめまい・嘔気を自覚し、改善しないため近医脳神経外科を受診した。頭部 CT にて左小脳出血または脳腫瘍が疑われ、発症 6 日目

に当科紹介、入院となった。頭部 CT ではほとんどが血腫成分と思われる（Fig. 1A），MRI では血腫内に均一に造影される円形の腫瘍を認めた（Fig. 1B-E）。CT 上は出血を繰り返した海綿状血管腫が候補の 1 つとして考えられたが、これまでに出血を示唆する病歴は聴取できなかった。さらに、転移性脳腫瘍を疑って全身検索を行ったが明らかな原発腫瘍は認めなかった。血管芽腫などの可能性も考え脳血管撮影を行ったが、腫瘍濃染像を認めなかった（Fig. 2A, B）。嘔気・嘔吐の症状が持続したため、診断を兼ねて発症 17 日目に開頭摘出術を行った。小脳皮質を切開すると亜急性の液状血腫を認め、これを吸引すると、血腫腔内に赤色の腫瘍成分を認めた（Fig. 2C）。腫瘍はゼリー状で境界明瞭であ

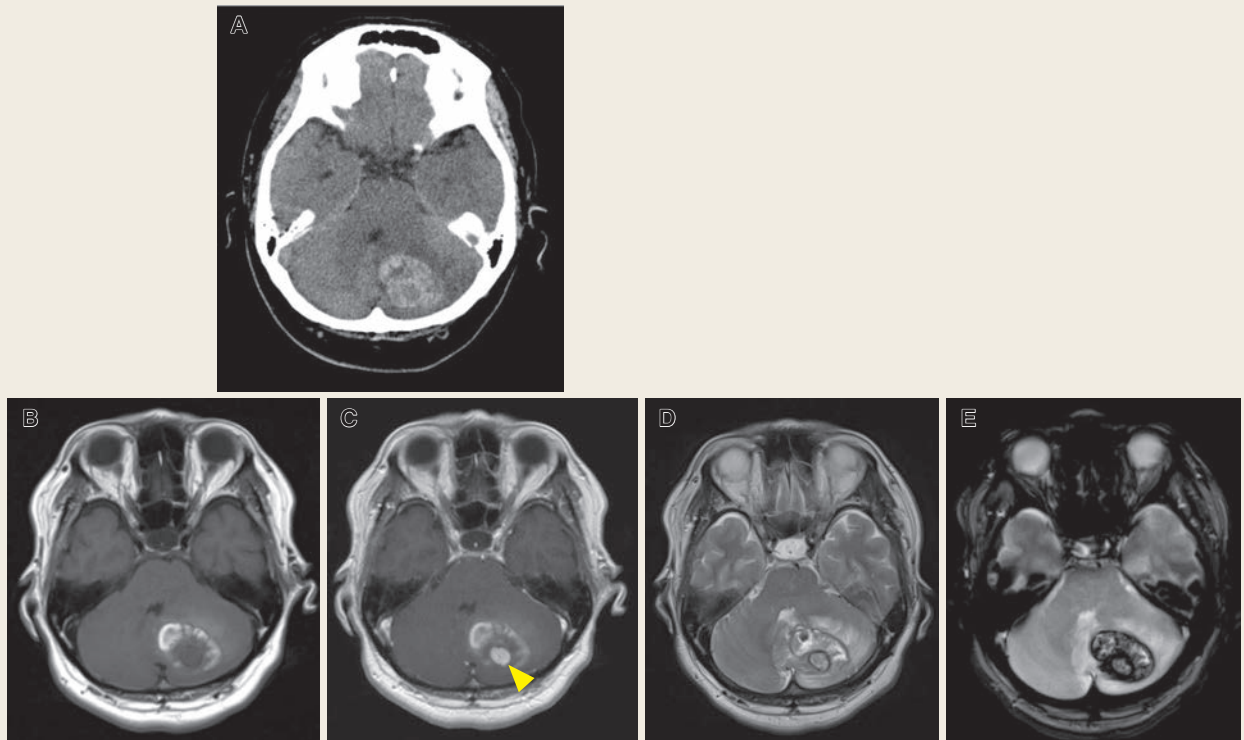
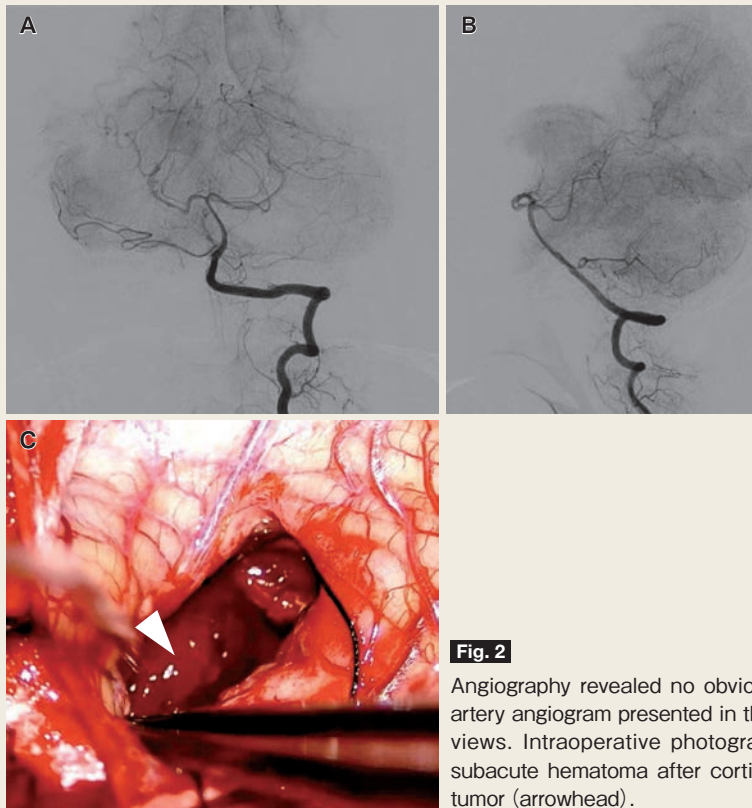


Fig. 1

Head computed tomography (CT) at admission revealed a left cerebellar hematoma (A). MRI findings included T1-weighted (B), gadolinium (Gd)-enhanced T1-weighted (C), T2-weighted (D), and T2*-weighted (E) images, demonstrating a Gd-enhanced mass lesion.

**Fig. 2**

Angiography revealed no obvious tumor opacification. Light vertebral artery angiogram presented in the anterior-posterior (A) and lateral (B) views. Intraoperative photographs (C) demonstrate the removal of subacute hematoma after corticotomy and the presence of a reddish tumor (arrowhead).

り一塊として摘出した。術中迅速病理診断では血管系の良性腫瘍が疑われた。血腫を吸引すると血腫腔に被膜は存在せず、正常の脳組織と思われる所見であった。肉眼的に全摘出し、止血を確認し手術を終了した。

病理組織診断では、腫瘍はリンパ球浸潤とヘモジデリン沈着を伴った薄い線維性被膜様組織によって囲まれた腫瘤状の多胞性病変で、被膜様組織にはリンパ球と形質細胞が浸潤し、周辺の小脳組織に出血とフィブリンの析出を伴っていた。腫瘤周辺部には血液をためた、血管内皮を欠いた偽血管腫様構造がみられた。内部には粘液を認め、異型の弱い先細りの突起を有する紡錘形あるいは類円型の腫瘍細胞が索状あるいは金網状に配列してい

た (Fig. 3A)。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞は CD68 (KP-1) 部分陽性、Desmin 一部陽性、CD99 びまん性陽性、EMA 陰性、CD34 陰性を示した (Fig. 3B, C)。このような所見から頭蓋内の AFH を疑い、FISH 法による融合遺伝子 *EWSRI::CREBI* の検出を試みたが、再構成は認められなかった (Fig. 3E)。また Fused in sarcoma (*FUS*) 染色が腫瘍細胞の核にびまん性陽性であったため、*FUS::CREB FISH* を追加したものの、融合遺伝子は確認できなかった (Fig. 3D, F)。しかし、本腫瘍の組織像、特に血液の貯留とともに myxoid な背景に紡錘形細胞が索状に配列する特徴的な組織像は頭蓋内の AFH によく一致するものであり、最終的に AFH と診断された。

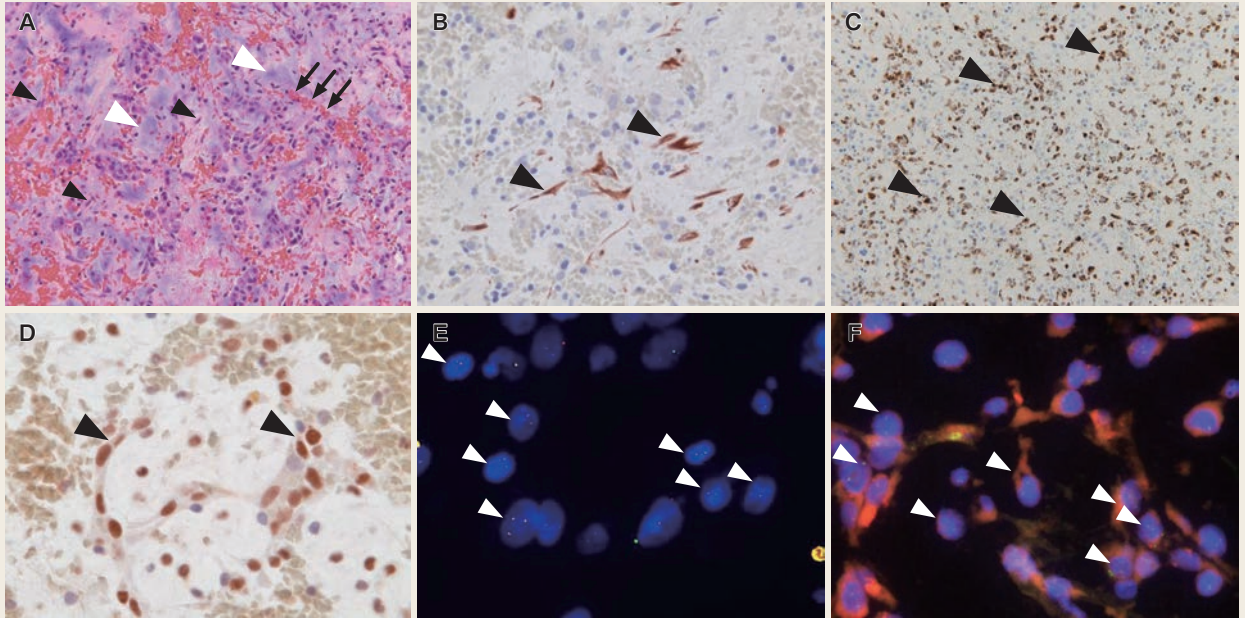


Fig. 3

Histopathological examination of the cerebellar tumor (A, Hematoxylin and eosin staining, magnification×200) revealed stroma with mucinous matrix (white arrowheads), spindle-shaped tumor cells (black arrowheads), and pseudoangiomatous spaces (black arrows). Immunohistochemical analysis showed: (B) small foci of desmin-positive cells (magnification×400), (C) a subset of CD68 (KP-1)-positive cells (magnification×200), and (D) nuclear-positive cells for FUS (magnification×600). EWSR1::CREB1 FISH (E) revealed an overlap between the orange and green signals in almost all cells (white arrowheads). No evidence of gene rearrangement was observed. FUS::CREB1 FISH (F) showed no gene rearrangement (white arrowheads).

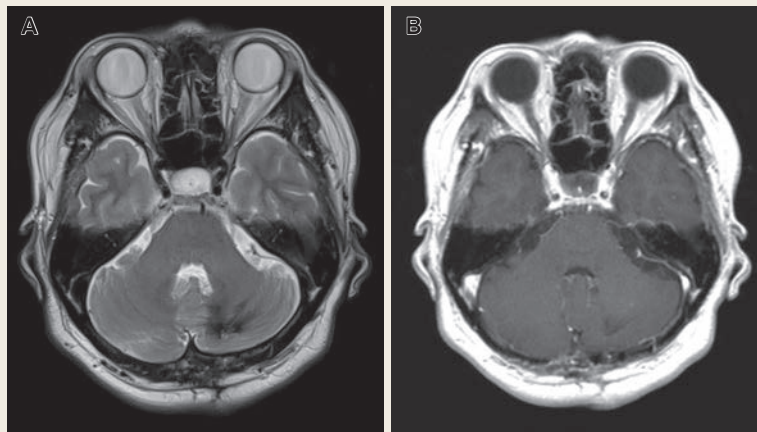


Fig. 4

Postoperative T1-weighted (A) and Gd-enhanced (B) MRI scans taken 10 months after surgery showed no evidence of residual tumor or recurrence.

術後のMRIでは腫瘍は全摘出されていた。術後の追加治療は行わず、めまい・嘔気の症状は改善し自宅退院した。その後、約10カ月経過し画

像検査では再発は認めていない (Fig. 4A, B)。

本症例の報告に関して、患者本人・家族の同意を取得している。

III. 考 察

AFH は主に四肢軟部組織に発生する非常に稀な中間悪性の腫瘍であり、軟部腫瘍全体の0.3%と報告されている¹⁴⁾。頭蓋内に発生することは非常に稀である。今回、小脳出血を発症した稀な頭蓋内 AFH を経験した。

我々が渉猟した限りでは、これまでに23例の頭蓋内 AFH の報告がされている^{4,11)}。発生は硬膜や脳室壁などの髄液腔に接した部位が多く、術前には髄膜腫、孤立性線維性腫瘍、リンパ腫、神経鞘腫、海綿状血管腫などと診断されている^{4, 6, 7, 10)}。発生部位では前頭葉に最も多く、女性に優位との報告がある⁴⁾。体幹部の AFH 患者年齢の中間値は12～18歳で20歳以下が約80%を占めるのに対して、体幹以外の AFH 患者年齢の中間値は35歳とされており、20歳以下が占める割合は26%のみであり、頭蓋内の AFH では年齢が高い傾向がある^{7, 11)}。髄膜腫同様に extra-axial の mass effect による症状や水頭症による発症が多いとされ、頭痛による発症が最も多く、次はけいれんが多いと報告されている^{4, 7)}。これまでの報告では硬膜や脳室壁などの髄液腔に接した部位が多いとされているが、今回の症例は硬膜や髄液腔には接しておらず、テントや髄液腔に接していない小脳からの発生はこれまでに報告はない。Tauziède-Espariat らは11例の AFH の DNA メチル化解析を行い、中枢神経系から発生した AFH は厳密には軟部腫瘍に発生した AFH とは別の病態であると述べ、さらに髄膜腫とのエピジェネティックな近接性が示されたことから、AFH の発生起源となる細胞は leptomeningeal cell である可能性を指摘している¹²⁾。このことはテント下や脳室

などの軟膜に隣接する部位に頭蓋内 AFH が好発していることに矛盾しない。本症例は画像上は小脳実質内に発生した腫瘍にみえるが、小脳回 (folia of cerebellum) の軟膜から発生した可能性は否定できないと考える。画像診断では、heterogenous に造影される mass と、多房性出血とそれに伴う嚢胞性成分が認められることが多いとされているが特異的ではない^{4, 6, 7, 10)}。軟部組織の AFH では腫瘍内部に出血巣をもつことが特徴的であり、時には血腫や血管腫との鑑別を要する²⁾。軟部組織の AFH では易出血性とされているが、これまでの頭蓋内 AFH の報告では出血発症はなかった。

軟部腫瘍における AFH においては、組織学的に、1) 紡錘形または組織球様細胞の増生、2) 血液の充満した偽血管腫性スペースと周囲を取り囲む腫瘍細胞、3) 著明なヘモジデリン沈着を伴う厚い線維性の偽被膜、4) リンパ形質細胞性の嚢胞周囲での集簇の所見が特徴とされている^{2, 7, 9)}。免疫染色では特異的なマーカーはないが、軟部腫瘍における古典的な AFH と同様に、頭蓋内に発生した AFH においても、大部分の症例で desmin, EMA, CD68 が陽性になるといわれている^{4, 7, 10)}。AFH の確定診断は *FET::CREB* 遺伝子融合を証明することによる^{2, 11)}。*FET* ファミリー遺伝子には *EWSR1*, *FUS* が含まれ、*CREB* ファミリー遺伝子には *ATF1*, *CREB1*, *CREM* が含まれる。近年では、*FET::CREB* 遺伝子融合を伴いながらも古典的 AFH としては典型的組織像を欠き、多様な組織像を示す頭蓋内間葉系腫瘍が認められており、その一部は頭蓋内粘液様間葉系腫瘍 (intracranial myxoid mesenchymal tumor : IMMT) として報告されており、用語の統一につ

いてまとまった見解はない^{5,13,14}。頭蓋内 AFH(もしくは IMMT) において認められる遺伝子融合は、軟部腫瘍における古典的な AFH と同様に *EWSRI::CREB* が最も多く、頭蓋内 AFH における *EWSRI* 融合パートナーの内訳はケースシリーズにより差はあるものの、Kim らの報告によると、*CREB1* が 33%、*ATF1* が 30% と多く、次いで 27% に *CREM* を認め、8% の症例では不明である^{3, 5, 13}。*EWSRI::CREM* の遺伝子融合は頭蓋内 AFH でのみ認められるが、その意義は不明である^{13, 15}。また、*FUS::CREM* fusion は 1 例のみ報告されている³。

Sloan らの報告によれば、*FET::CREB* 陽性 IMMT においては融合遺伝子の型と病理組織所見の頻度に関連性があるとされる⁵。例として同シリーズ内では、本症例でも見られた粘液様間質や紡錘形細胞を *EWSRI::CREB1* 陽性症例の全例 (7 例 / 7 例) に認めていた。またリンパ球と形質細胞浸潤の所見は、*EWSRI::CREB1* 陽性症例の 86% (6 例 / 7 例)、*FUS::CREM* 陽性症例の 100% (1 例 / 1 例) に認めた。しかしながら融合遺伝子の型と年齢、腫瘍の発生部位に有意差は見られなかった。

本症例は AFH myxoid variant として典型的な組織像を示しながらも、FISH では融合遺伝子を証明するに至らなかった症例である。次世代シーケンズ解析、Reverse transcription PCR などは追加を検討される余地があるが、一方で、これまで特定されていない Break point の存在や、AFH myxoid variant における未知の融合遺伝子異常の存在も示唆された。

軟部組織の AFH では約 15% で局所再発、5% 以下で所属リンパ節などへの転移が報告されてい

る^{2, 12}。治療の第一選択は外科的切除で、全摘出が得られれば後療法は不要とされている^{2,11}。本症例でも肉眼的に全摘出されており、術後の MRI でも残存腫瘍を認めなかったため、追加治療は行っていない。切除不能例や転移例に対する確立された治療法はないが、ドキシソルピシンによる化学療法¹⁰や放射線療法が有効であるとの報告もある¹¹。低分化型を示した頭蓋内 *ATF* の症例で胸椎に転移し悪性の経過をたどった症例の報告¹¹もあり、今後も注意深い経過観察が必要である。

IV. 結 語

AFH は四肢軟部組織に発生する非常に稀な中間悪性の腫瘍であり、頭蓋内に発生することは非常に稀である。今回、小脳出血を発症した稀な小脳 AFH を経験した。しかしながら本症例では AFH に特徴的な遺伝子転座は認めておらず、さらなる症例の蓄積、検討が待たれる。

謝辞

病理組織学的診断を賜りました東京都立神経病院検査科の小森隆司先生、ならびにFISHによる融合遺伝子を検討いただきました群馬大学病態病理学講座の信澤純人先生、九州大学病院病理診断科・病理部の岩崎 健 先生に深謝申し上げます。

COI状態

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しております。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文献

- 1) Enzinger FM: Angiomatoid malignant fibrous histiocytoma: a distinct fibrohistiocytic tumor of children and young adults simulating a vascular neoplasm. *Cancer* 44: 2147-57, 1979
- 2) 秋葉絢子 ほか: 血腫との鑑別を要した大腿類血管腫型線維性組織球腫の1例. *東日整災外会誌* 32 : 159-66, 2020
- 3) Kim NR, et al: Brain parenchymal angiomatoid fibrous histiocytoma and spinal myxoid mesenchymal tumor with FET: CREB fusion, a spectrum of the same tumor type. *Neuropathology* 42: 257-68, 2022
- 4) Bin Abdulqader S, et al: Primary Intracranial Angiomatoid Fibrous Histiocytoma: Two Case Reports and Literature Review. *World Neurosurg* 143: 398-404, 2020
- 5) Sloan EA, et al: Intracranial mesenchymal tumor with FET-CREB fusion-A unifying diagnosis for the spectrum of intracranial myxoid mesenchymal tumors and angiomatoid fibrous histiocytoma-like neoplasms. *Brain Pathol* 31: e12918, 2021
- 6) Konstantinidis A, et al: Intracranial Angiomatoid Fibrous Histiocytoma with EWSR1-CREB Family Fusions: A Report of 2 Pediatric Cases. *World Neurosurg* 126: 113-9, 2019
- 7) Sion AE, et al: Cranial angiomatoid fibrous histiocytoma: A case report and review of literature. *Surg Neurol Int* 11: 295, 2020
- 8) Mazur-Hart DJ, et al: Operative Technique: Angiomatoid Fibrous Histiocytoma-Unique Case and Management. *J Neurol Surg Rep* 83: e110-8, 2022
- 9) Gillon S, et al: Intracranial temporal bone angiomatoid fibrous histiocytoma: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 1: CASE2026, 2021
- 10) Garnier L, et al: Intracranial non-myxoid angiomatoid fibrous histiocytoma with EWSR1-CREB1 transcript fusion treated with doxorubicin: A case report. *Mol Clin Oncol* 15: 131, 2021
- 11) Demand A, et al: Angiomatoid fibrous histiocytoma: primary intracranial lesion with thoracic spine metastasis and a malignant course. Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* 7: CASE23535, 2024
- 12) Tauziède-Espariat A, et al: An integrative histopathological and epigenetic characterization of primary intracranial mesenchymal tumors, FET:CREB-fused broadening the spectrum of tumor entities in comparison with their soft tissue counterparts. *Brain Pathol* 32: e13010, 2022
- 13) Bale TA, et al: Intracranial myxoid mesenchymal tumors with EWSR1-CREB family gene fusions: myxoid variant of angiomatoid fibrous histiocytoma or novel entity? *Brain Pathol* 28: 183-91, 2018
- 14) Kao YC, et al: EWSR1 Fusions With CREB Family Transcription Factors Define a Novel Myxoid Mesenchymal Tumor With Predilection for Intracranial Location. *Am J Surg Pathol* 41: 482-90, 2017
- 15) Gareton A, et al: ESWR1-CREM Fusion in an Intracranial Myxoid Angiomatoid Fibrous Histiocytoma-Like Tumor: A Case Report and Literature Review. *J Neuropathol Exp Neurol* 77: 537-41, 2018

A Case of Cerebellar Angiomatoid Fibrous Histiocytoma

Chisae TAMOGAMI ¹⁾, Dai UZUKI ¹⁾, Megumi KOIWAI ¹⁾, Yuhei ITO ¹⁾,
Tsuyoshi ICHIKAWA ¹⁾, Kyouichi SUZUKI ¹⁾, Kazuhiro TASAKI ²⁾, Masazumi FUJII ³⁾

1) Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Fukushima Hospital

2) Department of Pathology, Japanese Red Cross Fukushima Hospital

3) Department of Neurosurgery, Fukushima Medical University

Angiomatoid fibrous histiocytoma (AFH) is a rare tumor that typically occurs in the soft tissues of the extremities. Here, we report a rare case of intracranial AFH complicated by a cerebellar hemorrhage, along with a review of the literature.

A 59-year-old woman presented with sudden dizziness and nausea. Head computed tomography (CT) findings suggested left cerebellar hemorrhage and a brain tumor. She was referred to our department for further evaluation and treatment. Surgical resection was performed for symptom improvement and diagnostic purposes. The hematoma was predominantly subacute, and a red tumor component was observed within the hematoma cavity.

Although fusion genes could not be demonstrated by fluorescence in situ hybridization, immunohistochemical staining, and characteristic histological features led to the diagnosis of AFH. Postoperative MRI confirmed complete tumor resection. No additional treatment was administered after surgery, and the patient's symptoms of dizziness and nausea improved. Subsequent imaging studies did not show any signs of recurrence.