

AVM術後32年に膠芽腫を生じた1例

原田亜由美¹⁾, 田代洸太¹⁾, 田中俊也¹⁾, 橋迫美貴子²⁾, 芳賀 整¹⁾

1) 九州労災病院脳神経外科 〒800-0296 福岡県北九州市小倉南区曾根北町 1-1

2) 九州大学病院病理診断科・病理部

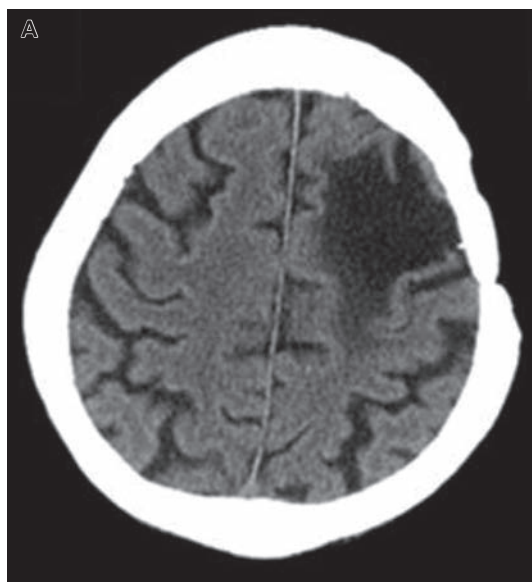
症

例は83歳、女性。32年前に脳出血で発症した脳動静脈奇形（cerebral arteriovenous malformation：AVM）に対して開頭摘出術が施行されている。治療後は残存病変なく経過良好であった。術後32年目に右上下肢麻痺を生じ、画像検査で摘出腔に60 mm大で壁に造影増強効果を伴う嚢胞性病変を認め、開頭腫瘍摘出術を施行した。病理検査にて膠芽腫の診断となり、術後はtemozolomide併用化学放射線療法を行った。AVMの摘出術後に遅発性に生じる腫瘍性病変の鑑別として、再発AVM、転移性脳腫瘍、肉腫、慢性被膜化脳内血腫、脳膿瘍などが挙げられるが、神経膠腫の報告は渉獵した限り見当たらなかった。今回、我々はAVM外科的切除後32年目に膠芽腫が生じた症例を経験したため、文献的考察を交えて報告する。

Key Words

AVM, glioblastoma

Key Slide



(Received March 11, 2024; Accepted July 9, 2024)

I. 緒言

脳動静脈奇形 (cerebral arteriovenous malformation: AVM) に対する治療は、外科的切除、血管内治療、定位放射線治療またはそれらの組み合わせである。放射線治療後に放射線誘発性神経腫瘍 (radiation induced glioma: RIG) が発生した症例は散見されるが¹⁾、AVM に対して外科的切除だけを施行後に神経腫瘍を生じた報告はない。今回我々は AVM に対して外科的切除を施行した 32 年後、AVM の摘出部に膠芽腫が発生した症例を経験したため報告する。

II. 症例提示

患者：83 歳，女性。

現病歴：32 年前に左前頭葉を主座とする AVM による出血に対して外科的切除術が施行された。術後放射線治療は行わなかった。術後右巧緻運動障害が残存していたが、患者の ADL は自立していた。当院紹介となる 1 カ月ほど前から右上下肢の不全麻痺が出現した。

既往歴：AVM 術後、糖尿病、胃がん (70 歳時に 2/3 胃切除術を施行)、原発性肺がん (70 歳時に手術を施行)、胃がん、原発性肺がんに対する化学療法の施行は不明だが、完治してフォローアップはすでに終了していた。

家族歴：特記事項なし。

入院時神経学的所見：右上下肢麻痺 (右上肢 MMT 1/5 右下肢 MMT 3/5) を認めるものの、そのほかに特筆すべき異常所見を認めなかった。

画像所見：頭部 CT 検査で左前頭葉の AVM 摘出腔に内部が低吸収で、壁が造影剤で増強される嚢胞性病変を認めた (Fig. 1)。明らかな血管奇形は認めなかった。頭部 MRI 検査で同部位は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号に描出される 60 mm × 42 mm × 56 mm 大の隔壁に造影増強効果を有する嚢胞性病変であった。嚢胞性病変は中心前回を後方に圧排するように接していた。腫瘍組織は拡散強調画像で高信号に描出され、みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC) は低下していた。嚢胞性病変の周囲は FLAIR 画像で高信号であった (Fig. 2)。脳血管造影

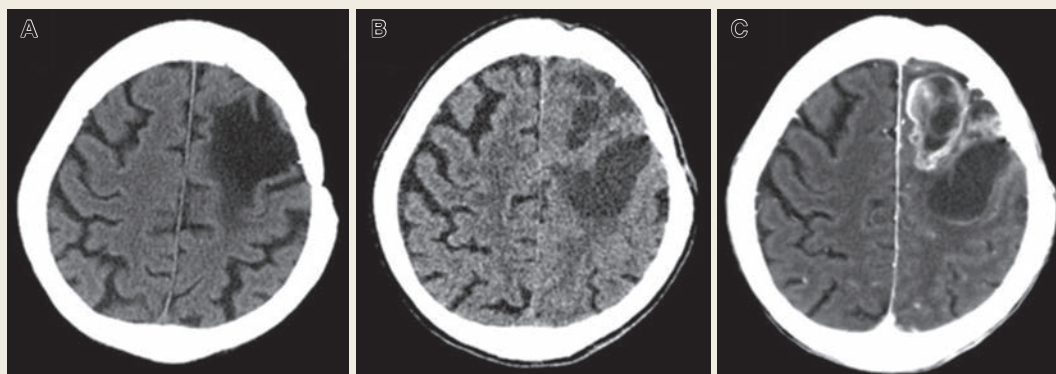
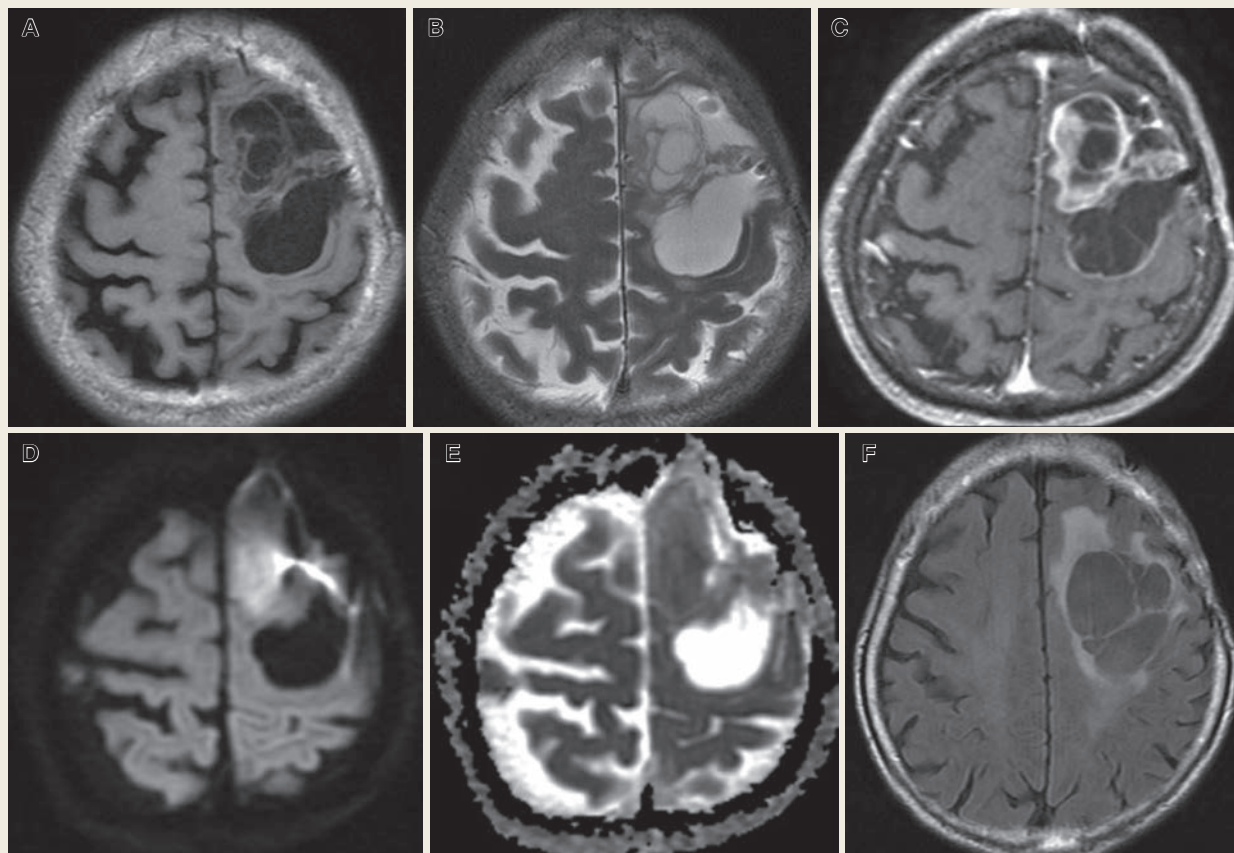


Fig. 1

- A:** Plain computed tomography (CT) image showing an arteriovenous malformation extraction cavity in the left frontal lobe 8 years before admission. No masses or cysts were observed.
B: Plain CT on admission revealing a low-density cyst in the area of the previous AVM resection.
C: Contrast-enhanced CT on admission showing cystic lesions with wall enhancement.

**Fig. 2**

Magnetic resonance image (MRI) revealing compression of the precentral gyrus by the cysts.

A : T1-weighted MRI shows hypointense cysts.

B : T2-weighted MRI shows hypointense cysts.

C : Gadolinium-enhanced T1-weighted imaging showing a 60 mm×42 mm×56 mm cyst with an enhanced cyst wall.

D, E : Diffusion-weighted imaging showing hyperintensity in the tumor parenchyma with a decreased apparent diffusion coefficient.

F : Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging showing hyperintensities around cysts.

検査で、AVMの再発所見は認めず (Fig. 3)、体幹部CT検査で明らかな腫瘍性病変は認めなかった。

治療方針と手術所見：AVMの摘出腔に生じた腫瘍性病変の術前鑑別として、AVMの再発や転移性脳腫瘍、肉腫、慢性被膜化脳内血腫、脳膿瘍などを考え、運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) モニタリング下に前回の開頭部位を再開頭して開頭腫瘍摘出術を行う方針とした。術中迅速病理診断は悪性神経膠腫の所見であった。腫瘍の

後方成分は中心前回に接していることから、MEPを確認しながら亜全摘出する方針とした。嚢胞内容はキサントクロミーを呈する液状成分で嚢胞壁は一部残存させて手術を終了した。

術後経過と全臨床経過：術後に施行した画像検査で、中心前回および正中側で残存病変と思われる造影病変を認めた (Fig. 4A, B)。術後25日目に施行した頭部造影MRI検査で病変の増大を認めた (Fig. 4C, D)。病理所見は、ヘマトキシリンエ

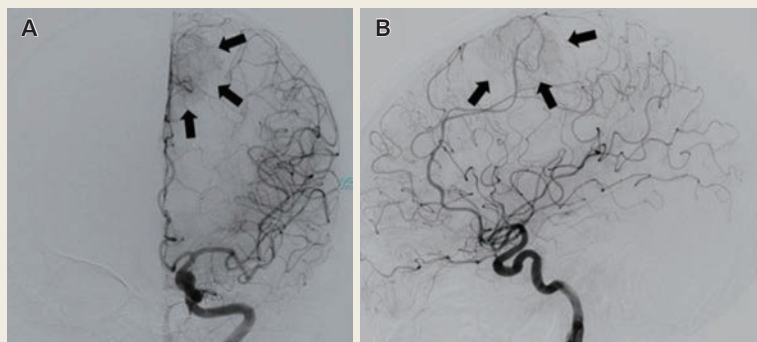


Fig. 3

Digital subtraction angiography shows no recurrence of the AVM.
Black arrows indicate tumor stains.

A : Anterior-posterior view.

B : Lateral view.

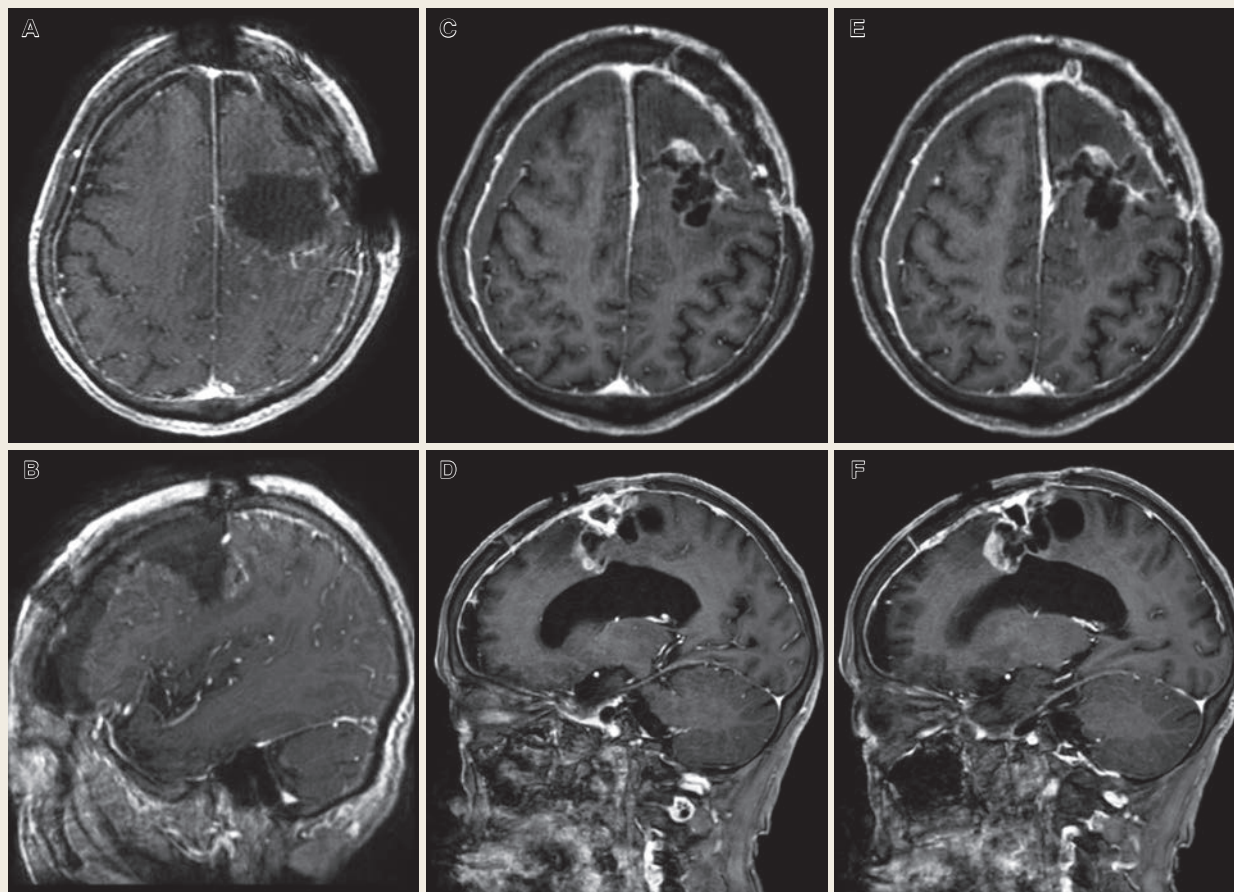
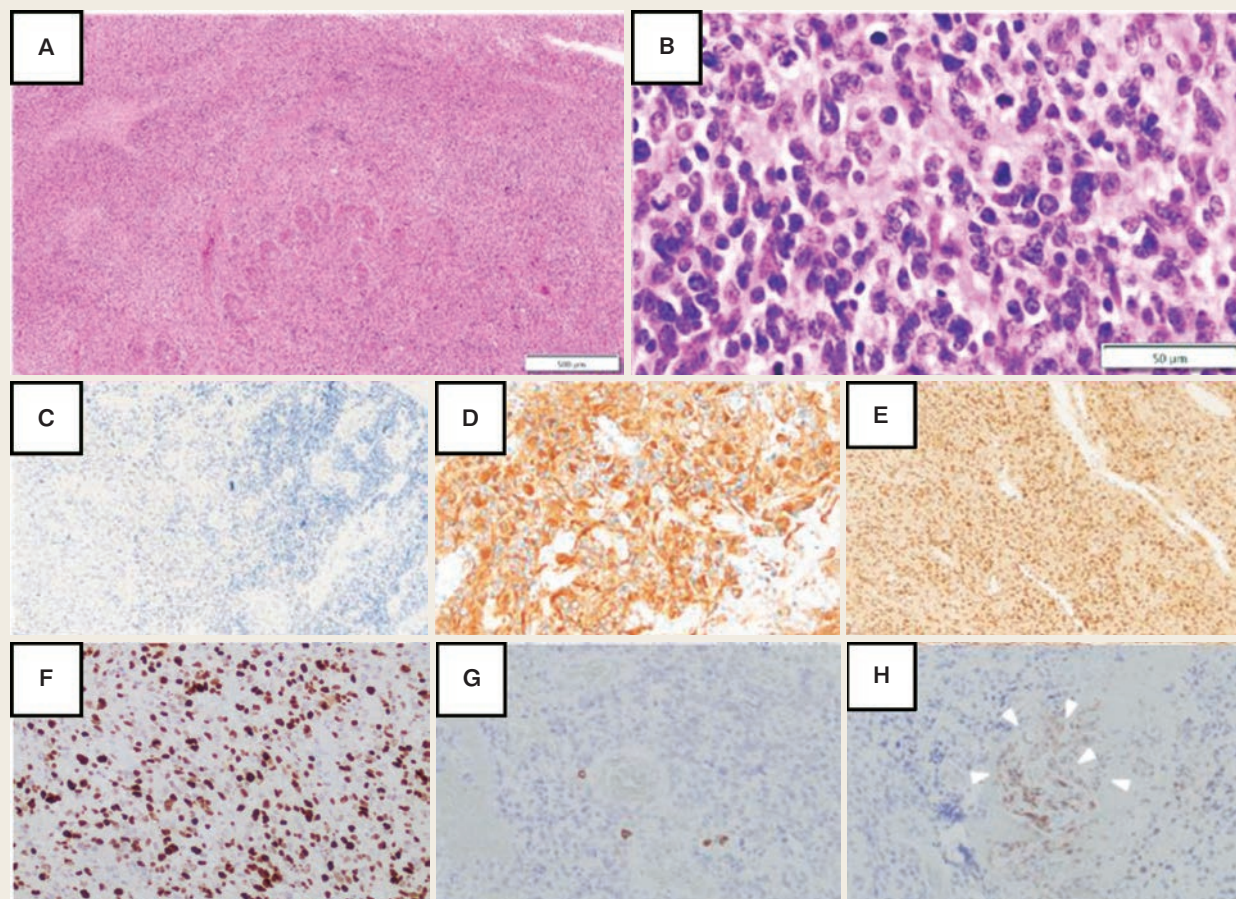


Fig. 4

A, B : Residual lesions are detected in the precentral gyrus and middle side.

C, D : Contrast-enhanced MRI on postoperative day 25 shows an increased lesion size.

E, F : Contrast-enhanced MRI 2 months postoperatively shows cyst enlargement.

**Fig. 5**

A, B: Hematoxylin and eosin (HE) staining reveals round or rhomboidal cells with abundant nuclear fission, microvascular proliferation, and necrosis in a fenestrated array.

C: IDH1 R132H staining is negative.

D: GFAP staining is positive.

E: ATRX staining is positive.

F: The Ki-67 labeling index is 50%.

G: VEGF staining is negative.

H: VEGF-R staining is negative but white arrowheads indicate slight expression in neovascular vessels.

オジン染色で核分裂像に富んだ円形あるいは多角形の細胞が充実性に増殖し、周囲に柵状配列を示す壊死や微小血管増殖を認めた。また、腫瘍細胞はGFAP陽性、IDH1-R132H変異陰性、ATRXの発現はおおむね保たれていた。Ki-67 labeling indexは50%であった。そのほか、血管新生に関与するVEGF、VEGF-Rは新生血管部位にわずかに発現していたが有意ではなく、神経系および

神経内分泌系のマーカーであるS100、血管系のマーカーであるCD34、CD31、筋細胞に発現するdesminがすべて陰性であったことから、glioblastoma, IDH-wildtypeと診断した (Fig. 5)。

診断後は他院で後療法として、temozolomide併用化学放射線療法(40.05 Gy/15 Fr)を行った²⁾。治療による有害事象を認めず、temozolomide維持療法を行う方針としていたが、術後2カ月で施行

した頭部造影 MRI 検査で摘出腔後方の嚢胞性病変が拡大していた (Fig. 4E, F) ため, temozolomide 維持療法に加えて bevacizumab 療法を上乗せすることとした. Bevacizumab 療法 5 クール目に発熱, 体動困難, 血液検査での炎症反応上昇ならびに頭部造影 MRI 検査で多数の播種所見を認めた. 全生存期間は術後 7 カ月であった.

III. 考 察

AVM に対する摘出術後の遅発性に生じた腫瘍性病変の鑑別としては, AVM の再発や転移性脳腫瘍, 肉腫, 慢性被膜化脳内血腫, 脳膿瘍などが挙げられる. 周藤らは AVM のガンマナイフ治療後に嚢胞形成を生じた症例を報告し, そのなかで慢性被膜化脳内血腫 (chronic encapsulated expanding hematoma) では新生毛細血管の血管透過性亢進が関与していると考察している^{3, 4)}. さらに, AVM に対する放射線照射後に発症した慢性被膜化脳内血腫の病態に VEGF が関与するかたちで被膜内の新生血管増生が起こり, 血腫が増大するとの報告がある⁵⁾.

また, 二次性の脳腫瘍として放射線治療後に RIG が発生したとの報告が散見される¹⁾. 照射後 15 年で, その発生率は 0.5 ~ 2.7% と報告されている⁶⁾. 放射線照射後に生じる脳腫瘍のなかで神経膠腫は約 20% である¹⁾ が, 幼少期に放射線治療を受けた症例では悪性神経膠腫の割合が高く, 膠芽腫や退形成性星細胞腫が多くみられる⁶⁾. Brada らの報告では, 下垂体病変を有する患者においてトルコ鞍部に平均 45 Gy 放射線照射を行った場合, RIG の発生率は放射線照射を行っていない群と比較すると 7.92 倍高いとのことであった⁷⁾.

多くの腫瘍, 特に上皮性の固形腫瘍は, 感染,

出血または機械的刺激による慢性炎症を背景として前駆細胞にジェネティックあるいはエピジェネティックな変化が生じてがん幹細胞が成立されると予想されている. グリオーマ幹細胞でも同様の仮説があり, 現段階で証明する手段や根拠はないが, 臨床経過から本症例は同様のプロセスが生じた可能性は否定できない⁸⁾.

膠芽腫の病理所見としては微小血管増殖が一般的であるが, 神経膠腫と血管奇形が合併した多血管性神経膠腫 (hypervascular glioma) が発生した症例の報告がある⁹⁾. 多血管神経膠腫における異常な血管系の誘導には VEGF が関与しており, 壊死に隣接する偽柵状配列を示す腫瘍細胞で高発現であった¹⁰⁾.

そのほか, 手術材料が原因となり開頭術後に頭蓋内肉芽腫が生じた症例も報告されている¹¹⁾. 様々な手術材料が原因となり, それに隣接した部位で慢性的な炎症反応が生じることで異物型肉芽腫が生じる¹²⁾.

しかしながら, AVM に対する外科的切除のみを施行後に神経膠腫を生じた報告は渉猟した限りではみつからなかった.

IV. 結 語

今回我々は AVM に対して外科的切除を施行した摘出部に嚢胞性病変を認め, 再摘出術を行い膠芽腫と診断した症例を経験した. AVM 術後に生じた腫瘍性病変に関しては様々な鑑別が挙がるが, 神経膠腫も鑑別に挙げておく必要があると考えた.

今回の症例報告に際し, 患者より同意を得た.

COI

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。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) Yamanaka R, et al: Radiation-induced gliomas: a comprehensive review and meta-analysis. *Neurosurg Rev* 41: 719-31, 2018
- 2) Perry JR, et al: Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376: 1027-37, 2017
- 3) 周藤 高 ほか: 脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療後の嚢胞形成. *脳卒中の外科* 38: 228-34, 2010
- 4) 周藤 高 ほか: 無症候性脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療. *脳卒中の外科* 34: 265-9, 2006
- 5) Nakamizo A, et al: Clinicopathological study on chronic encapsulated expanding hematoma associated with incompletely obliterated AVM after stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochir (Wien)* 153: 883-93, 2011
- 6) Paulino AC, et al: Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 1381-7, 2008
- 7) Brada M, et al: Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *BMJ* 304: 1343-6, 1992
- 8) Saya H, et al: Basic biology of gliomas. *Jpn J Neurosurg* 23: 541-6, 2014
- 9) Tunthanathip T, Kanjanapradit K: Glioblastoma Multiforme Associated with Arteriovenous Malformation: A Case Report and Literature Review. *Ann Indian Acad Neurol* 23: 103-6, 2020
- 10) Gmeiner M, et al: Glioblastoma with the appearance of arteriovenous malformation: pitfalls in diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg* 115: 501-6, 2013
- 11) 中島英貴 ほか: 開頭術後7年目に頭蓋内肉芽腫を生じた1例. *脳外誌* 27: 692-6, 2018
- 12) Onodera H, et al: Intracranial foreign body granuloma caused by dural tenting suture. *Br J Neurosurg* 25: 652-4, 2011

A case of glioblastoma 32 years after Cerebral Arteriovenous malformation surgery

Ayumi HARADA ¹⁾, Kota TASHIRO ¹⁾, Shunya TANAKA ¹⁾, Mikiko HASHISAKO ²⁾, Sei HAGA ¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kyushu Rosai Hospital

2) Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

We report a case in whom glioblastoma developed 32 years after surgery for a cerebral arteriovenous malformation (AVM). Complete obliteration of the AVM was confirmed after treatment, and the patient made steady progress. Thirty-two years after the resection, she visited our hospital because of right upper and lower limb paralysis. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed the presence of multiple cysts. The cysts were accompanied by contrast-enhanced walls. The cysts were surgically removed under general anesthesia. The pathological diagnosis was glioblastoma (World Health Organization grade 4). Postoperatively, the patient was treated with temozolomide and radiotherapy. Differential diagnoses of mass lesions arising late after AVM resection include AVM recurrence, metastatic brain tumors, sarcomas, chronic encapsulated expanding hematomas, and brain abscesses. No cases of glioma after the surgical resection of AVM were found in our search of the medical literature. Here, we describe an extremely rare case of glioblastoma after surgical resection of an AVM.