

多発脳転移を来した鎖骨下動脈原発内膜肉腫の1例

本多泰士¹⁾, 澤田憲太郎²⁾, 新保大輔³⁾, 岡田宏美⁴⁾, 井須豊彦¹⁾, 磯部正則¹⁾

1) 釧路労災病院脳神経外科 〒085-8533 北海道釧路市中園町 13-23

2) 釧路労災病院腫瘍内科

3) 小樽市立病院脳神経外科

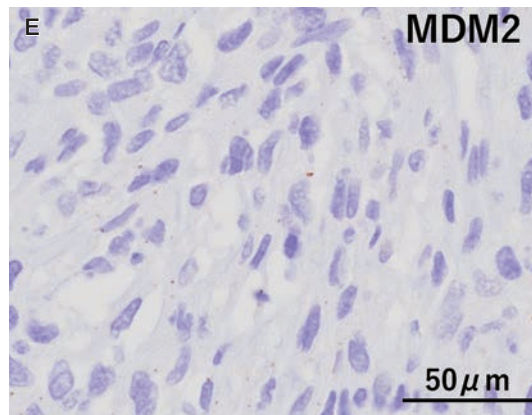
4) 釧路労災病院病理診断科

患者は40歳代, 男性. 左側頭頂部の皮膚腫瘍を自覚したおよそ1カ月後に右側片麻痺および右側全感覚鈍麻を自覚するようになった. 精査したところガドリニウム造影後T1強調画像にて均一に造影される病変を左頭頂葉, 右側頭葉, 右小脳半球に認めた. 全身FDG-PETでは大動脈弓部左鎖骨下動脈起始部, 腓尾部などに集積像を認めた. 左頭頂葉病変の開頭摘出術を行い, 組織学的初見および全身FDG-PETの所見から血管内膜肉腫と診断した. 稀な疾患だが, 進行が非常に早く, 予後も悪いことが知られており, 効果的な治療法も確立されていない. 本症例は全身化学療法および放射線治療を実施したが, 発症から1年6カ月で永眠された.

Key Words

intimal sarcoma, brain metastasis, lobed tumor, MDM2 amplification

Key Slide



(Received June 3, 2024; Accepted August 22, 2024)

I. 緒言

悪性腫瘍の脳転移は全悪性腫瘍患者の10～30%に発生するといわれている¹⁾。術前精査にて明らかな原発巣を認めず、脳転移巣の摘出および病理学的評価によって原発巣の推定を行うことが臨床的にしばしば経験される。

転移性脳腫瘍を来す疾患として、がん腫のみでなく悪性リンパ腫、肉腫なども鑑別疾患として重要であるが、特に肉腫は全悪性腫瘍の0.7%と頻度が低く、そのなかでも脳転移を来すものは1～8%と比較的稀であるため、肉腫の脳転移は非常に稀な病態であるといえる²⁾。

肉腫には様々な組織型があるが、そのなかでも血管壁内膜から発生するとされている血管原発内膜肉腫は血行性転移を来しやすく、多発転移を来した状態で発見されることが44.8%にも上るという報告がある³⁾。一方で、内膜肉腫は確定診断のためには原発と考えられる血管病変を生検あるいは外科的に摘出する必要があるため、確定診断が比較的困難な病態であり、外科的に原発巣の摘出が困難で、画像所見や転移巣の病理所見などと併せて血管原発内膜肉腫として治療をすることもある。

今回我々は、転移性脳腫瘍として手術を先行し、脳転移巣の病理所見・画像検査などの結果を総合的に判断し、大動脈原発内膜肉腫として集学的治療を行った1例を経験したため、報告する。

II. 症例

症例報告に際し、患者のご家族より同意を取得しています。

患者：40歳代、男性。

主訴：右上下肢感覚障害。

現病歴：X年6月左頭頂部に皮膚腫瘍を自覚し、他院形成外科を受診した。右上腕にも腫瘤を認め、どちらの病変からも生検が行われた。頭頂部病変は有棘細胞がんの診断で、上腕病変は巨細胞腫の疑いとなっていた。6月末に運転中の突然の右上下肢の脱力および感覚障害と浮動性めまいを自覚し、前医脳神経外科を受診。多発性脳腫瘍が明らかとなり、原発巣不明の悪性腫瘍疑いで当院内科へ紹介され、脳腫瘍に関して当院内科から当科紹介となった。

既往歴：特記すべき既往なし。

入院時現症：意識清明、右側片麻痺で右上肢巧緻運動障害があり、右下肢不全麻痺のため、瘻性歩行も認められるものの独歩自立していた。

【頭部MRI】ガドリニウム造影T1強調像にて均一に造影される多発性の脳実質内腫瘍を認め、腫瘍内に石灰化は認めなかった (Fig. 1A-D)。

【全身FDG-PET】大動脈弓部左鎖骨下動脈起始部、腓尾部、副腎、右前腕、頭頂部皮膚および椎体に多発する集積像が確認された (Fig. 1E)。

経過：体幹部の所見とも併せて、悪性リンパ腫や転移性脳腫瘍の可能性が高いと考え、左頭頂葉病変に対して開頭摘出術を施行した。脳実質と境界明瞭な腫瘍であり、非常に硬い腫瘍であった。迅速病理組織診断の結果、転移性脳腫瘍が強く疑われた。その後、右小脳病変の増大があり、左頭頂葉の手術から3日後に右小脳病変に対しても開頭腫瘍摘出術を実施した。

病理組織像ではヘマトキシリン・エオジン染色で好酸性の核小体をもった、大小不同の不整形核を有する紡錘形細胞が錯綜しながら増殖しており、腫瘍細胞は免疫染色でVimentin陽性、CD56陽性、olig2、S-100、 α SMA、CAM5.2、Desmin、

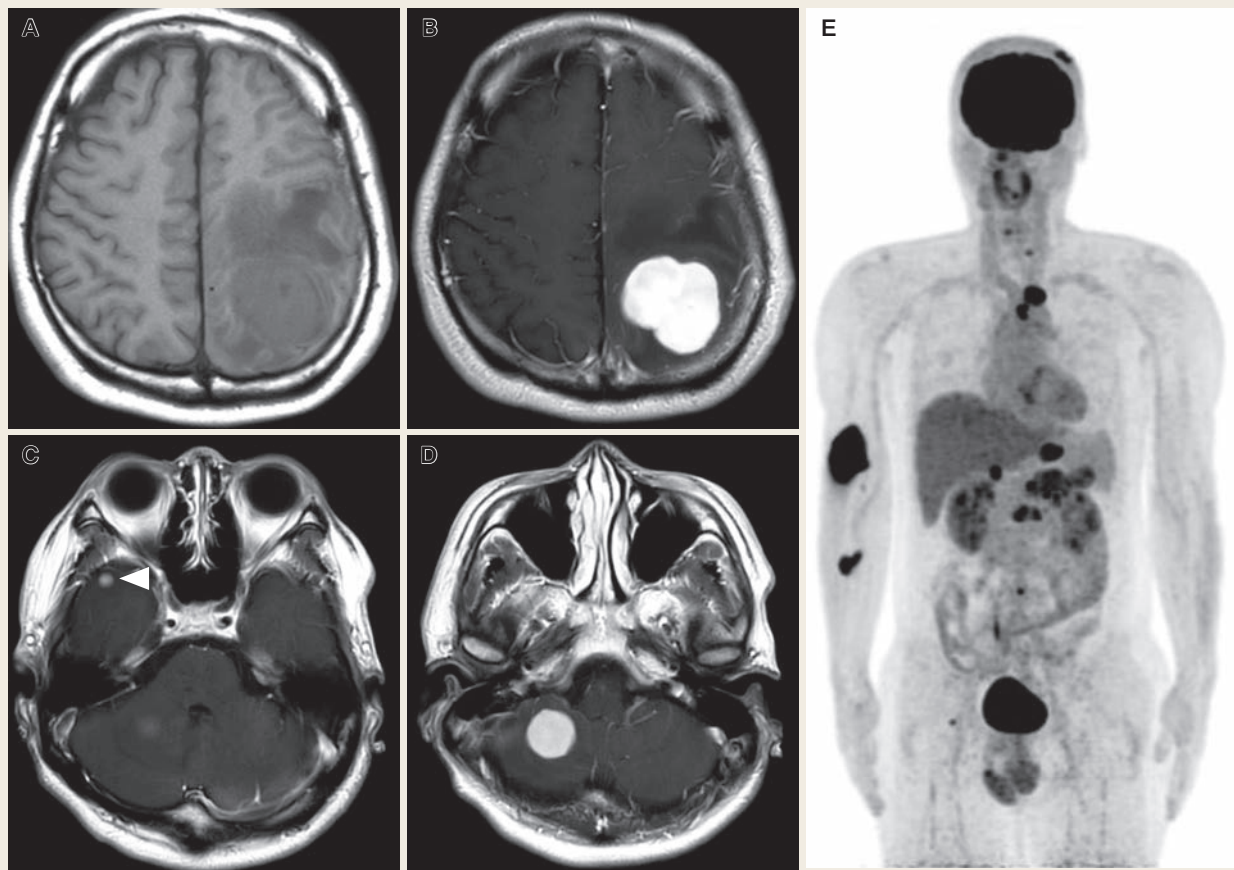


Fig. 1

A: The tumor presents as a low intensity lesion in T1-weighted MR imaging.

B, C, D: Postcontrast T1-weighted MR imaging reveals the lesions on left parietal lobe, right temporal lobe (arrowhead) and cerebellar hemisphere.

E: FDG-PET imaging reveals multiple lesions located on the aorta, pancreas, adrenal gland, upper limb, and head skin.

AE1/AE3, EMA, p63, CD21, CD23, CD34, D2-40, HMB-45, MelanA, GFAP, PgR, LCA, Lysozyme, synaptophysin, chromogranin A はすべて陰性であり (Fig. 2A-D), sarcoma の診断となった。組織型の確定は困難であったが、大動脈弓部左鎖骨下動脈起始部に腫瘍がみられることから、臨床的に大動脈弓部左鎖骨下動脈起始部を発生母地とした血管内膜肉腫と診断した。追加で施行した MDM2 の免疫染色 (Fig. 2E) は陰性であり、がん遺伝子パネル検査では actionable な遺伝子変

異は認められず、MDM2 増幅がみられなかった。

当院内科にてアドリマイシン+イフォスファミドによる全身化学療法を開始し、および左鎖骨下動脈閉塞予防目的に同部位への放射線照射を行い、一時は腫瘍の縮小を得た。その後、腓尾部、副腎、右前腕、右前頭葉などへの放射線照射を施行して病勢のコントロールが試みられたが徐々に病勢は進行し、発症から1年6カ月で永眠された。

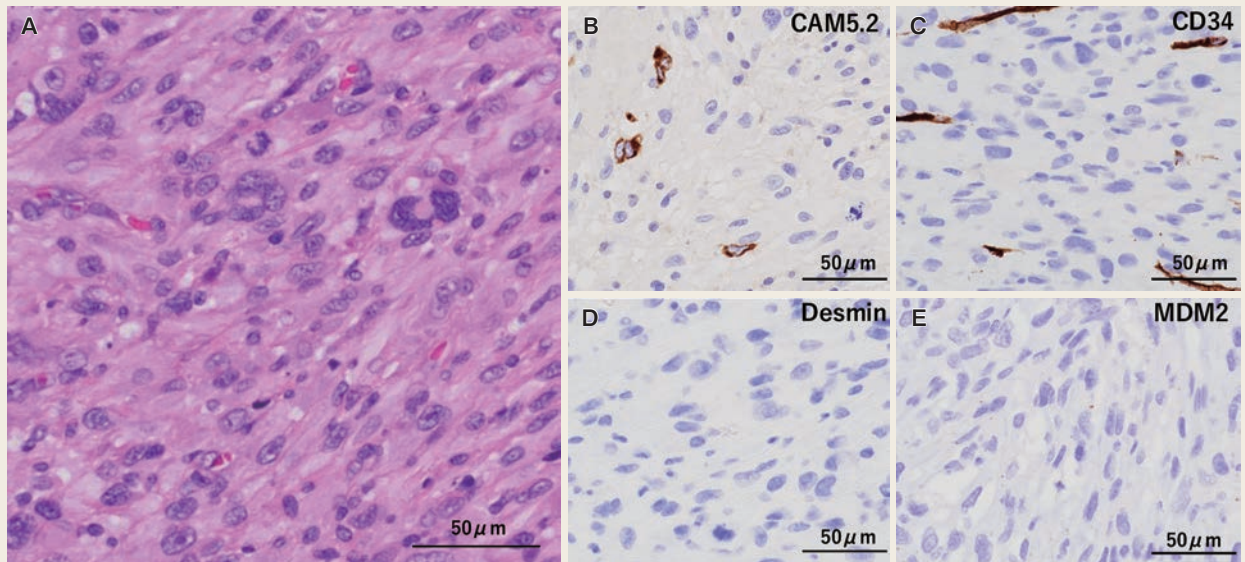


Fig. 2 Histological findings

A: The tumor is composed of malignant spindle cells displaying nuclear pleomorphism, as shown by hematoxylin and eosin staining.

B-E: Immunohistochemistry results show that the tumor cells stain negatively for CAM5.2, CD34, Desmin, and MDM2.

Ⅲ. 考 察

肉腫は、発生母地から骨由来と軟部組織由来の2つに大別され、軟部組織から発生するものが70～80%を占める⁴⁾。軟部組織肉腫はさらにその組織型によって亜型に分類される。フランスからの報告では liposarcoma が25.2%，undifferentiated sarcoma が21.8%，leiomyosarcoma が17.1%となっている⁵⁾。

肉腫のうち、脳転移を来すのは1～8%と報告されている。肉腫脳転移症例の組織学的検討では、Salvatiらはosteosarcomaが10/35例で最多²⁾、Kokkali SらはEwing肉腫が7/34例で最多⁶⁾、Al Sannaa Gらはundifferentiated sarcomaが30/112例で最多⁷⁾と報告しており、脳転移を来しやすい肉腫の組織型については一貫した報告はない。

転移性脳腫瘍の診断には、5 mm以下の微小な病変の特定という観点からMRIが使用されることが多い。腫瘍内部はT1強調像で低信号、T2

強調像で高信号となるのが典型的だが、腫瘍内部の出血、嚢胞、壊死などによって多様な所見をとり得る⁸⁾。一般的には小さい病変は内部が均一であり、大きなものになるほど内部が壊死し、腫瘍辺縁がリング状に見えるようになるといわれている⁹⁾。これらの特徴は上皮性悪性腫瘍の脳転移である場合が多いと考えられ、肉腫の脳転移の画像所見について統一された見解はない。画像所見から肉腫の原発巣を特定するうえでは、例えばosteosarcomaではCTの顕著な高吸収域を呈するなどの特徴的な画像所見を呈するため¹⁰⁾、原発巣の特定は術前から比較的容易であると考えられるが、多くの肉腫の脳転移では該当しない。本症例では均一な造影効果を伴い、分葉状の腫瘍性病変を呈しており、一般的な転移性脳腫瘍とは異なる特徴を有していた。また、脳実質内多発性病変という観点からは悪性リンパ腫も鑑別として考えられた。

Table 1

年齢	性別	症状	脳転移までの期間	原発巣の部位	脳転移の形状	文献
58歳	男性	胸痛, 見当識障害	1カ月	大動脈弓, 下行大動脈	多発, 分葉状	Ropp AM, et al. ¹⁴⁾
56歳	女性	頭痛, 右片麻痺	発症と同時に	大動脈弓, 下行大動脈	単発, 分葉状	Mecklai A, et al. ¹²⁾

悪性リンパ腫は T2 強調像での高信号および均一なガドリニウム造影効果を呈するといわれており¹¹⁾, 本症例と類似しているが, 分葉状の病変である点は悪性リンパ腫の典型像と異なっていた。分葉状の均一な造影効果を示した肉腫の脳転移の画像が報告されており¹²⁾, 分葉状の腫瘍形態が鑑別において手がかりとなる可能性があるが, 診断を裏づける所見とはなり得なかった。本症例では MRI 所見に加えて, PET 検査において上皮性悪性腫瘍の好発部位でない軟部組織(上腕, 鎖骨下動脈など)に病変が存在していた点から肉腫の脳転移や悪性リンパ腫を考慮して脳腫瘍摘出術を実施した。

本症例では, 病理学的な所見に加え, 鎖骨下動脈起始部の壁肥厚および同部位への FDG 集積を認めて内膜肉腫と診断した。内膜肉腫は大血管を原発巣とするものは肺動脈原発 (PAS) と大動脈原発 (AIS) に大別され, いずれも進行が非常に速く予後不良であるが, 肉腫による血管塞栓症状や遠隔転移による症状などが起こるまで発見されにくい¹³⁾。遠隔転移の好発部位は骨, 肺, リンパ節, 皮膚, 副腎であり, 本症例のような脳転移例は少なく¹⁴⁾, 内膜肉腫と診断がついている報告で脳転移が報告されているものは2つのみである (Table 1)。また, 組織学的に生検が難しい場合や, 血管炎などのほかの鑑別を要することもあり¹⁵⁾, 診断に難渋することが多く経験される。組織を採

取できた場合も, 病理学的に分化像を欠くことが多いため, 明確に内膜肉腫と診断することが難しく未分化型肉腫と診断されることも多い。免疫染色で MDM2 陽性を認めた場合は内膜肉腫の診断の補助となるが¹⁴⁾, それらがみられない場合は本症例のごとく, そのほかの画像所見と照らし合わせて診断することとなる。

内膜肉腫の治療は外科的切除が第一選択であり, 病変が完全に摘出された場合は, 摘出できなかった場合よりも生存期間が延長することが示されている (中央値 19 カ月 vs. 7 カ月)¹⁴⁾。一方で, 本症例のように根治切除が不能な場合には放射線療法や化学療法などの緩和的治療が行われるが, 5 年生存率は 8.8% と極めて不良である¹⁴⁾。肉腫の脳転移に対する外科的介入の文献は限られているが, 転移性脳腫瘍による脳実質の圧迫が致命的な障害を来すことも多いため, 局所制御を目的とした摘出術の役割は大きいと考えられる。また, MADAME PRINCESA/NCCH1806/MK04 試験において MDM2 増幅を伴う内膜肉腫に対する MDM2 阻害薬の奏効例が報告されているなど, 切除不能な肉腫症例においては遺伝子パネル検査を含めた十分な組織学的検討を行うことも重要であるため, 十分な検体量を採取できる転移性脳腫瘍摘出は, 全身状態が許せばやはり積極的に考慮されるべきと考えられる。

IV. 結 語

血管内膜肉腫の脳転移は極めて稀な病態であり、診断に苦慮することがあり得る。血管内膜肉腫の脳転移に関しては、脳神経外科領域だけではない集学的治療の戦略の構築が重要となることから、初期段階から血管内膜肉腫の転移の可能性も念頭において治療にあたることが重要である。

COI

筆頭著者は利益相反 (COI) を登録しており、開示すべき COIはありません。

文献

- 1) Norden AD, et al: Brain metastases. *Curr Opin Neurol* 18: 654-61, 2005
- 2) Salvati M, et al: Sarcoma metastatic to the brain: a series of 35 cases and considerations from 27 years of experience. *J Neurooncol* 98: 373-7, 2010
- 3) Rusthoven CG, et al: Sarcomas of the aorta: a systematic review and pooled analysis of published reports. *Ann Vasc Surg* 28: 515-25, 2014
- 4) Grünewald TG, et al: Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med* 12: e11131, 2020
- 5) Honoré C, et al: Soft tissue sarcoma in France in 2015: Epidemiology, classification and organization of clinical care. *J Visc Surg* 152: 223-30, 2015
- 6) Kokkali S, et al: Brain Metastases from Adult Sarcomas: A Retrospective Cohort Study from the Hellenic Group of Sarcomas and Rare Cancers (HGSRC) . *J Clin Med* 10: 5978, 2021
- 7) Al Sanna G, et al: Sarcoma Brain Metastases: 28 Years of Experience at a Single Institution. *Ann Surg Oncol* 23: 962-7, 2016
- 8) Barajas RF Jr, Cha S: Metastasis in Adult Brain Tumors. *Neuroimaging Clin N Am* 26: 601-20, 2016
- 9) Pope WB: Brain metastases: neuroimaging. *Handb Clin Neurol* 149: 89-112, 2018
- 10) Baram TZ, et al: Brain metastases in osteosarcoma: incidence, clinical and neuroradiological findings and management options. *J Neurooncol* 6: 47-52, 1988
- 11) Barajas RF, et al: Consensus recommendations for MRI and PET imaging of primary central nervous system lymphoma: guideline statement from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG) . *Neuro Oncol* 23: 1056-71, 2021
- 12) Mecklai A, et al: Intimal sarcoma in the aortic arch partially obstructing the aorta with metastasis to the brain. *Tex Heart Inst J* 41: 433-6, 2014
- 13) Anthonissen N, et al: Angiosarcoma of the Descending Aorta, Diagnostic Difficulties. *EJVES Short Rep* 32: 4-6, 2016
- 14) Ropp AM, et al: Intimal Sarcoma of the Great Vessels. *Radiographics* 41: 361-79, 2021
- 15) Pucci A, et al: Intimal Sarcoma of the Descending Aorta Mimicking Aortitis. *Aorta (Stamford)* 4: 142-5, 2016

Intimal Sarcoma with Multiple Brain Metastases: A Case Report

Taishi HONDA ¹⁾, Kentaro SAWADA ²⁾, Daisuke SHINBO ³⁾, Hiromi OKADA ⁴⁾,
Toyohiko ISU ¹⁾, Masanori ISOBE ¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kushiro Rosai Hospital

2) Department of Medical Oncology, Kushiro Rosai Hospital

3) Department of Neurosurgery, Otaru General Hospital

4) Department of Surgical Pathology, Kushiro Rosai Hospital

Brain metastasis from sarcoma is a rare occurrence, observed in only about 1-8% of all sarcoma cases. Pathological findings are important to establish the diagnosis of metastatic brain tumors. However, determining the origin of metastatic tumors can be challenging, particularly in sarcomas, where pathological diagnosis is often complex. Aortic intimal sarcoma is an extremely rare and malignant tumor that typically presents asymptotically in its early stages, making diagnosis difficult. We present a rare case of aortic intimal sarcoma with multiple brain metastases in a male patient in his 40s. The patient initially presented with a mass on his skin and upper limb, later developing right-sided paresis and sensory disturbances. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple solid, lobed brain tumors. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) detected multiple tumors in the aorta, pancreas, adrenal glands, upper limb, and head skin. For diagnostic purposes and to alleviate the patient's paresis, we surgically removed the left parietal tumor, followed by the right cerebral tumor three days later. Despite extensive immunohistochemical analysis, the origin of the tumors remained undetermined, and MDM2 amplification was negative. The tumor was identified as a sarcoma; however, the absence of specific findings necessitated a comprehensive diagnostic approach. Considering the MRI and FDG-PET findings, the final diagnosis was intimal sarcoma of the aorta and the subclavian artery. The patient underwent multi-stage chemotherapy and radiotherapy, which resulted in a reduction of the aortic tumor. However, tumors in other regions continued to progress, and the patient succumbed to the disease a year and a half after the initial onset. Brain metastasis from aortic intimal sarcoma is exceedingly rare. In cases where the origin of metastatic sarcoma cannot be identified, the tumor is often classified as undifferentiated sarcoma, a common scenario in sarcoma cases. Early intervention, involving both surgical resection and systemic therapies, is crucial in managing aortic intimal sarcoma. Collaboration across medical specialties is essential for comprehensive treatment. In this case, the lobed solid nature of the brain tumors may suggest a characteristic feature of sarcoma brain metastasis. When encountering lobed solid brain tumors or multiple atypical tumors, early whole-body imaging and aggressive treatment should be considered. Although total resection of sarcomas can improve prognosis, it is often challenging. While MDM2 amplification was negative in this case, genetic testing for potential therapeutic targets should be considered.