

Gliomatosis cerebri: CT で2年半に亘り追跡した1例

滋賀医科大学脳神経外科 (主任: 半田譲二教授)

椎野 顯彦, 須田 金弥, 松田 昌之, 半田 譲二

同 第二病理 (主任: 挾間章忠教授)

挾 間 章 忠

〔原稿受付: 昭和59年1月9日〕

Gliomatosis Cerebri Followed-up with Sequential CT Scans Report of a Case and a Brief Review

AKIHIKO SHIINO, KINYA SUDA, MASAYUKI MATSUDA, JYOJI HANDA
and FUMITADA HAZAMA

Departments of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science
(Director: Prof. Dr. JYOJI HANDA)

Gliomatosis cerebri is a rare condition in which the tumor cells grow infiltratively and diffusely into the central nervous system without destructing the normal architectures of the brain to a significant degree. As no single diagnostic test is highly specific to this condition, its clinical diagnosis is often very difficult.

In the present case of a 71-year-old man, we could follow the course of the disease by repeated CT scans performed in 2 and a half years, and found such sequential CT scans very useful for the diagnosis of this condition. To our knowledge, this is the first report of sequential CT studies in gliomatosis cerebri. This case is reported and the relevant literature on gliomatosis cerebri is briefly reviewed.

Gliomatosis cerebri は、脳の構築を崩すことなく、中枢神経系にびまん性、浸潤性に増殖する稀な腫瘍性疾患である。補助検査上、本疾患に特徴的なものはなく、その臨床診断は困難なことが多い。

今回我々は、本症の1例で2年半に亘り、CTでその経過を観察し得たが、この一連の follow-up CT は本症の診断上非常に有用であった。この様に長期間

CTで追跡し、診断した例の報告は未だないと思われるので簡潔に報告した。

は じ め に

Gliomatosis cerebri は、グリア系腫瘍細胞が脳の構築を崩すことなく、大脳半球や脳幹、小脳、髄膜に、びまん性、浸潤性に増殖する稀な腫瘍性疾患で、その

Key words: Gliomatosis cerebri, Brain tumor, Glioma, CT scan.

索引語: グリオマトーシス, 脳腫瘍, 神経膠腫, CT スキャン.

Present address: Departments of Neurosurgery (A.S., K.S., M.M., & J.H.) and II Pathology (Neuropathology) (F.H.), Shiga University of Medical Science, Seta, Ohtsu, 520-21 Shiga-ken.

臨床診断は困難な場合が多い。

本疾患に関する報告は1800年代後半より散見される様になり、今日まで少なくとも50例近い報告があるが、そのいずれも臨床検査上本症に特徴的なものはないとしている。最近、CTの導入に伴い本疾患のCT所見の報告例も散見される様になったが、我々も2年半に亘り、CTで経過を追跡し、病理組織検査により確定診断した Gliomatosis cerebri の1例を経験した。

症 例

患 者：71歳、男性

主 訴：意識障害

既往歴：約20年前から糖尿病

家族歴：特記すべき事なし

現病歴：昭和55年12月27日頃、感冒様症状およびめまい感をきたした。約3日後にこれらの症状は消失したが、この頃から「つじつまの合わないこと」あるいは「意味不明のこと」を話すようになった。また、uncinate fits、失見当識、自発性欠如が出現し、徐々に意識障害が進行し、数日間で昏迷状態となり、某病院に入院した。しかし、さらに数日後には、とくに治療を受けることなく意識障害は急速に改善した。精査のため、当科へ転医、入院した。

初回入院時：身長 147.7 cm、体重 55.8 kg、右利きの男で、血圧は 140/80 mmHg、血糖値 244 mg/dl 以外には全身所見、ルーチンの臨床検査所見に特に異常

をみとめなかった。

神経学的には、意識は清明、うっ血乳頭はなく、軽度の右上肢の巧緻運動障害以外に特記すべき異常所見はなかった。脳波ではδ波が左側優位に前頭、側頭、頭頂部に出現した。

初回（昭和56年1月7日）のCTでは、左側の側頭葉、前頭葉を中心に、白質、一部基底核の吸収値が低下し、左大脳半球の容積は増大して占拠性効果を示し脳室は圧排されて対側に転位し、また、左側の脳溝は消失していた。さらに、左前頭葉深部に著しい低吸収値を示す小病巣がみられた。左大脳半球の皮質はよく保たれていた。また、異常なエンハンスメントはみられなかった (Fig. 1)。左頸動脈撮影も、左前頭・側頭葉の avascular mass の所見を示すのみであった。

さらに10日後のCTで低吸収域の範囲、mass effectの減弱を認めたため“脳炎”の疑診のもとに一旦退院、経過を観察した。その後、抗けいれん剤の投与及びCTによる follow up を行い約2年間比較的元気で、自宅で生活していたが、徐々に記憶障害や失見当識が進行し、uncinate fitsの頻度も増強したため昭和58年5月13日再入院した。

再入院時：意識はほぼ清明、うっ血乳頭なし。痴呆、強い記憶障害、失見当識が有り、やや多幸的で前頭葉性失調、ごく軽度の右片麻痺が認められた。RI シンチグラム、脳波では、前回入院時と比較し、特に変化は認められず、脳血管撮影でも、血管偏位の軽度増強

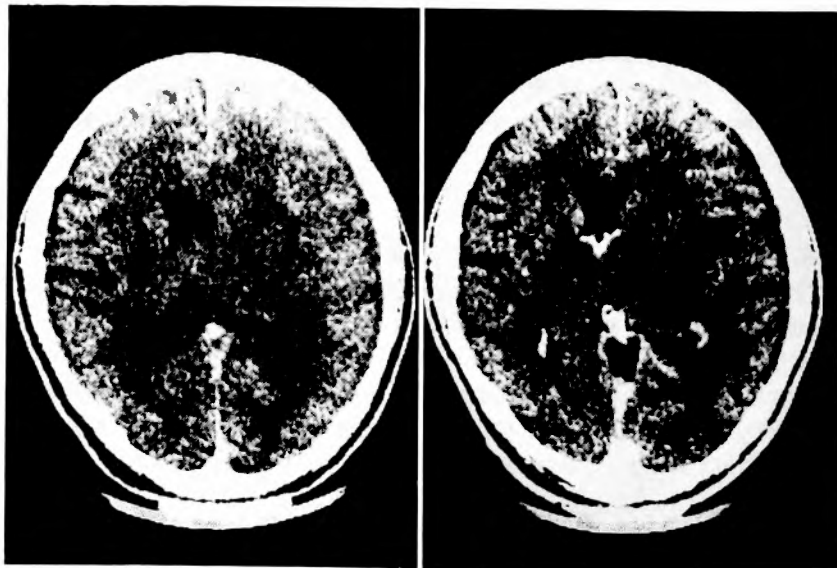


Fig. 1. CT on initial admission (Left: plain, right: enhanced).

を認める以外変化はなかった。

CT では、外来で追跡中一旦軽減した占拠性効果がふたたび増強し、半球白質の吸収値低下は右側にも及び、左基底核も著明な低吸収値を示したが、異常なエンスメントはみられなかった (Fig. 2)。

手術所見：左前頭側頭開頭で、側頭極から約 5 cm に亘り anterior temporal lobectomy を施行した。脳回 は扁平化し、側頭葉白質は、淡黄色で avascular であった。とくに深部白質は、全体に柔かく、鉤を含めた側頭葉内側面は一部ゼラチン様であった。手術標本の病理組織診断は、fibrillary astrocytoma (Kernohan 分類 Grade I) であった (Fig. 3)。腫瘍細胞は、主として白質を中心に腫瘍結節を形成することなくびまん性に存在し、一部、皮質への浸潤も認められたが、その境界は不鮮明であった。正常な脳組織の構築が比較的良く保存されているため、一見 astrocyte の細胞密度の増加のみの如くみえるが、個々の細胞の核は不整でクロマチンに富み、pleomorphism を示していた。

術後経過：術後一過性に意識混濁、拒絶症が認められたが、ほぼ改善し、8月30日退院した。退院後4カ月の現在、特に症状の悪化はみられない。

考 察

かつてこの種の腫瘍性病変は、gliomatous hypertrophy (Hildenbrandt, 1906)¹³⁾, diffuse glioma of the brain (Landau, 1910)¹⁶⁾, diffuse sclerosis of the brain

with glioblastoma (Cassirer, 1923)²⁾, diffuse systemic overgrowth of the brain (Schwartz, 1927)²⁷⁾, central diffuse schwannosis (Moore et al, 1934)^{9, 19, 28)}, astrocytoma diffusum (Elvidge, 1935)⁷⁾, diffuse Glioblastose des Zentralnervensystems (Scheinker, 1936)²⁴⁾, patchy blastomatous infiltration of the CNS (Ferraro, 1943)⁸⁾ など、多くの名称でよばれた。近年、英米系では、1938年、Nevin²⁰⁾ が提唱した gliomatosis cerebri という名称が主として用いられているが、一部、とくにドイツ系では diffuse cerebral glioblastosis という名称も散見される。

この様に、名称が多岐に亘ることからも判るように、その発生病理に関しては従来から多くの議論がある。その理由として、

- 1) 病理組織学的に病巣部が広汎でかつ病巣部において正常組織の構築が比較的良く保たれている。
 - 2) グリア系細胞の増加が認められるが、腫瘍性変化に乏しいことがあり、結節形成を示しにくい。
 - 3) 病巣部に脱髄性変化を伴うことが多い。
 - 4) ときに von Recklinghausen 病、結節硬化症と関連して報告されている。
- 等の点があげられる。

このような病理学的特徴から先天的な発達異常による blastomatous malformation とする意見や真性腫瘍と Schilder 病の blastomatous type との中間型であるという意見も出されたが、Malamud¹⁷⁾ らが、その臨床

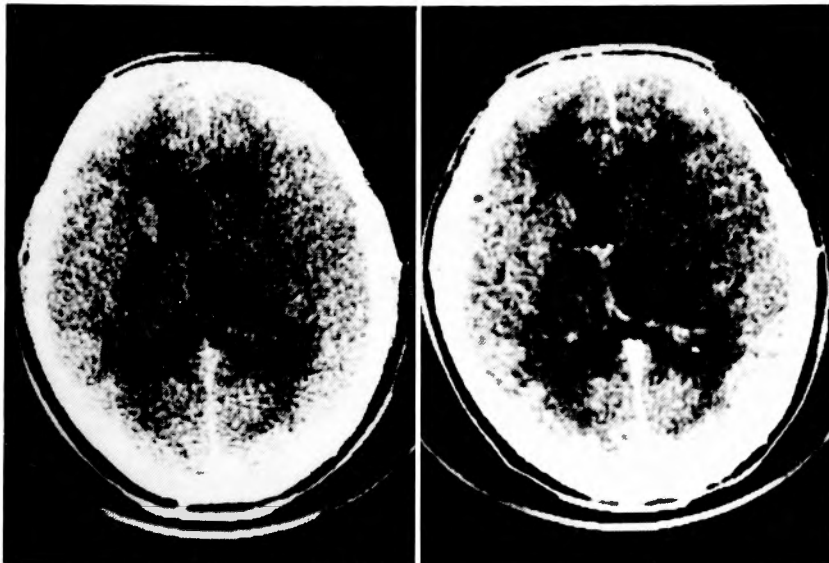


Fig. 2. CT on second admission (Left: plain, right: enhanced).

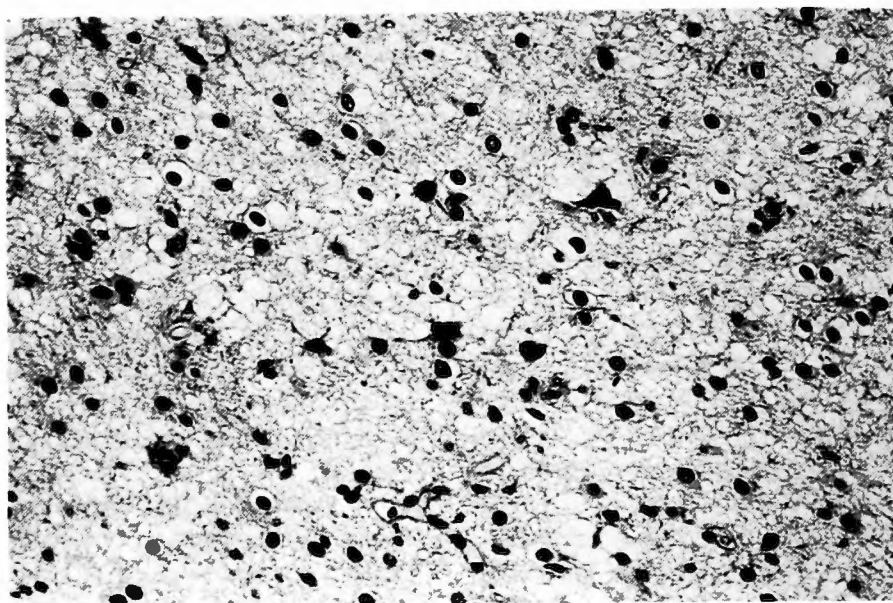


Fig. 3 A.

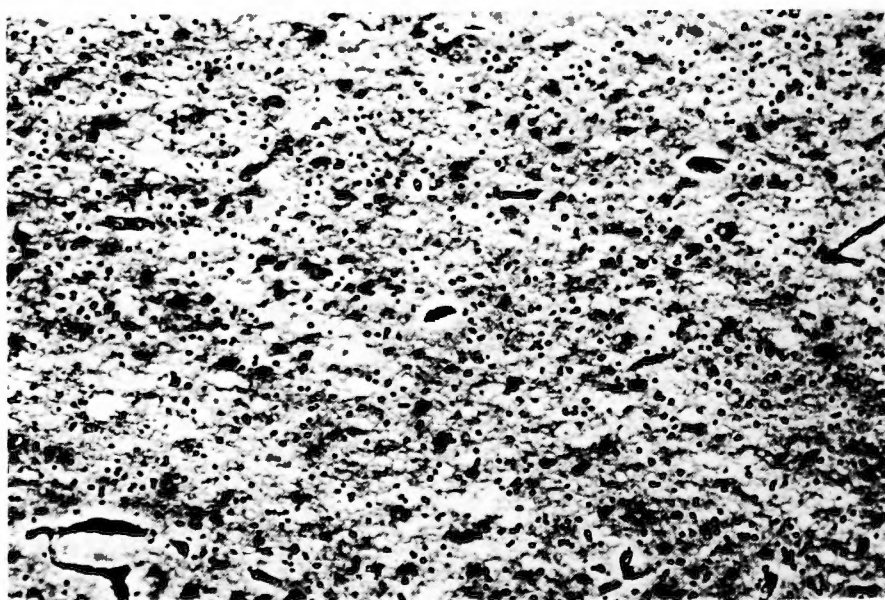


Fig. 3 B.

Fig. 3. Photomicrograph of the operative specimen.

A: Note the increased cellularity of the pleomorphic astrocytic cells (H.E.).

B: Silver stain. Note the oligodendroglia in the interfascicular space.

学的特徴から“neoplastic”な病変であると提唱して以来、今日では病理学的にもグリア系細胞腫瘍として扱われている。しかしながら、Scheinker²⁵⁾らや Bebin¹⁾らの様に Gliomatosis cerebri と Diffuse astrocytoma

を識別して考えるもの (Table 1), さらに本腫瘍が多源的に発生するのではないかという意見もある。Table 2 に本症に比較的多く認められる病理組織所見を要約した。

Table 1. Gliomatosis cerebri vs. diffuse astrocytoma.

	Gliomatosis cerebri	Diffuse astrocytoma
Cell type	Anaplastic and transitional forms of glial cells predominant.	Mature, small astrocytes displaying rounded nuclei of equal size.
Location	Extends over widespread areas throughout the entire CNS or even beneath the leptomeninges.	Localized to the hemispheres.
Neurons	They are strikingly well preserved though at times the myelin sheaths are affected.	Not preserved.

文献上本疾患が認められた年齢は6歳から77歳まであるが、von Recklinghausen 氏病に伴うものを含めると、もっと若い年代層にも認められる。臨床症状は、Couch⁴⁾らの統計を基として、最近の症例を含めた43例について集計すると (Table 3), 初発症状としては、知能及び人格の変化、頭痛、てんかん発作が多く、経過中さらに片麻痺、脳幹症状等、局所的な症状も出現することが多い。

臨床経過は3～12カ月とするものももっとも多く (Table 4), 全体としては progressive deterioration を呈し、腫瘍性病変としての特徴を示すが、今回我々が経験した様に一過性の自然寛解を示した例の場合もあ

り、他の疾患との鑑別上、とくに注意を要すると思われる。

また、文献上剖検で確かめられた24例について腫瘍細胞の浸潤の認められた部位別頻度は Table 5 の如くで、両側半球にわたって腫瘍細胞が認められたものは、18例、75%にも達した。また Bebin¹⁾らの分類別に統計すると hemispherical type は6例 (25%), brainstem type は1例 (4.2%), 合併型は17例 (70.8%) であった。さらに、大脳半球では前頭葉に比較的多く、後頭葉に少ない傾向を示した。

補助検査として、脳波検査では何らかの異常を示すことが多い。髄液検査では、Couch⁴⁾らの指摘する様

Table 2. Main pathologic findings described in previous reports.

(I) Macroscopic appearances:

1. Diffuse enlargement of affected area. Ventricles become squeezed but distortion may not be marked unless involvement is asymmetric.
2. No obvious demarcation between tumor and adjacent brain. When cortex is invaded, boundary between gray and white matter is lost. When basal ganglia are infiltrated, they may be enlarged, and normal anatomic markings are indistinct or lost.
3. Scattered hemorrhages and areas of honey-combed appearances are often seen.

(II) Microscopic appearances:

1. Diffuse infiltration of spongioblastic or astrocytic cells predominates.
2. Relatively little destruction of normal tissue; nerve cells and axis cylinders being scarcely affected.
3. Areas of more intense proliferation and dedifferentiation of tumor cells separated by areas of minimal to moderate infiltration of less neoplastic appearing cells.
4. Demyelination is directly related to intensity and degree of neoplastic cellularity.
5. Mitotic figures are usually scant. Capillaries may be slightly more prominent than normal, but endothelial proliferations are absent unless tumor begins to undergo anaplastic changes. There may be area of anaplasia.

(III) Secondary changes:

1. Subpial aggregates beneath superficial molecular layer in the cerebral or cerebellar hemisphere and beneath ependyma.
2. Perivascular accumulations outside Virchow-Robin spaces.
3. Perineural accumulations or irregular clumping around nerve cells.
4. Infiltration of major nerve fiber tracts, such as those in corpus callosum, internal capsule, and brain stem. As a result tumor cells become elongated and polar.

Table 3. Signs and symptoms in 44 previous cases.

Signs & symptoms	At onset		Sometime during the clinical course	
	No.	Per Cent	No.	Per Cent
Mental/personality changes	19	43. 2%	32	72. 7%
Hemiparesis	8	18. 2	25	58. 8
Seizures	14	31. 8	24	54. 5
Papilledema	4	9. 1	20	45. 4
Ataxia	10	22. 7	19	43. 2
Brain stem signs	6	13. 6	19	43. 2
Facial paresis	4	9. 1	11	25. 0
Dysarthria/dysphagia	1	2. 3	10	22. 7
Diplopia	4	9. 1	9	20. 5
Nystagmus	3	6. 8	9	20. 5
Headache	14	31. 8	15	34. 1
Nausea/vomiting	6	13. 6	12	27. 3
Diminished visual acuity	7	15. 9	10	22. 7
Hemihypesthesia	1	2. 3	9	20. 5
Homonymous hemianopsia	3	6. 8	7	15. 9

に、本症に特徴的な所見はない。細胞診による診断例の報告もあるが、本疾患では anaplastic な変化は少なく、くも膜下腔や脳室内散布も少ないことからこれが有用なのは特殊な場合に限られる。

RI スキャンニングでは変化が認められないことが多いが、例外も認められている。脳血管撮影では、水頭症や占拠性病変の存在を間接的に示唆する所見が得られることもあるが、その頻度は低く、本症に特徴的な所見はない。放射線診断としておそらくもっとも有用と思われるのは CT スキャンニングで、本症の CT 所見については現在まで少なくとも4例の報告がある^{10,12,28)}。後藤ら(1979)¹⁰⁾の症例は、CT 上、両側前頭葉に低吸収域が存在し、左前頭葉内に血腫を認めた。病理学的には、両側前頭葉から線条体にまで広がる diffuse cerebral astrocytoma で、腫瘍内出血と脳室内出血を伴っていた。杉本(1980)らの症例²⁸⁾は、

CT で右前頭葉内に境界不鮮明な占拠性効果を伴う低吸収域が認められ、enhancement は受けなかった。病理組織学的には両側大脳半球、基底核、脳幹、小脳等に、腫瘍性 astrocyte のびまん性浸潤が認められ、低吸収域域に一致した部分では多数の microcysts の形成が認められた。Hayek ら¹²⁾の2例中、1例はCT で両側前頭葉、後頭葉の白質を中心に占拠性効果を伴う低吸収域が存在し、造影剤によりくも膜下腔や側脳室前角部の周辺部に弱い増強効果が得られ、剖検で側脳室前角部の上衣下層に腫瘍細胞の浸潤が認められた。2例目はCT で、脳梁膝部、右前頭葉底部に占拠性効果を伴う等低吸収病変を認め、初回には増強効果は得られなかったが、約5カ月後のCT では全脳室系の壁に増強効果が得られ、剖検でやはり上衣下層に腫瘍細胞の浸潤が確かめられた。両者とも腫瘍細胞の浸潤は脳幹、小脳にまで及んでいた。以上、本疾患

Table 4. Duration of symptoms in 44 previous cases.

Duration	No. of cases	Per Cent
Less than 3 mos.	3	6. 8%
3-12 mos.	20	45. 5
1- 2 yrs.	9	20. 5
2- 4 yrs.	6	13. 6
More than 4 yrs.	6	13. 6

Table 5. Main sites of lesions in 24 reported cases.

Sites	No. of cases	Per Cent
Cerebral hemisphere	23	95. 8%
Basal ganglia	21	87. 5
Brain stem	18	75. 0
Cerebellum	10	41. 7
Spinal cord	3	12. 5
Optic nerve/tract	6	25. 0

のCT上の特徴をまとめると、1) 占拠性効果を伴う広汎な低吸収値が存在し、その境界は不鮮明であること、2) 本腫瘍が間脳、脳幹に浸潤している際には、これをCT上発見するのは、困難であること、3) 脳室壁の増強効果は上皮下層への浸潤と相関を示すこと、等があげられ、1) 脳炎、2) 脱髄性疾患、3) 偽性脳腫瘍、4) 多発性転移性脳腫瘍、5) 通常の良性神経膠腫、6) 虚血性脳血管障害、等との鑑別を要する。

我々の例では、約2年半に亘り、CTで経過を追跡したが、1) follow upにより低吸収域の拡大、占拠性効果の増強を認めた、2) 一過性の低吸収域の縮小により非腫瘍性疾患との鑑別が困難であった、3) 造影剤投与によっても、とくに high dose delayed scan によっても増強効果は得られなかった、などの点が注目される。

本症患に確実に有効な治療法はない。文献上、放射線治療や内減圧術により延命効果が認められた例、水頭症を合併して V-P shunt が有効であった例も報告されているが、いずれにしても姑息的なものでしかない。一般には、診断後3～12カ月の経過で病変そのもの、または合併する水頭症による頭蓋内圧亢進により死亡するか、あるいは肺炎などの合併症で死亡する、といわれ、予後は不良である。

References

- 1) Bebin J, Tytus JS: Gliomatosis cerebri. *Neurology* **6**: 815-822, 1956.
- 2) Cassirer R, Lewy FH: Die Formen der Glioblastose und ihre Stellung zur diffusen Hirnsklerose. *Ztschr Neurol Psychiatr* **81**: 290-310, 1923.
- 3) Choi BH, Kudo M: Abnormal migration and Gliomatosis cerebri in epidermal nevus syndrome. *Acta Neuropathol* **53**: 319-325, 1981.
- 4) Couch JR, Weiss SA: Gliomatosis cerebri. Report of four cases and review of the literature. *Neurology* **24**: 504-511, 1979.
- 5) Davidson C: Diffuse gliomatosis. *J Neuropathol Exp Neurol* **7**: 101-102, 1949.
- 6) Dunn J Jr, Kernohan JW: Gliomatosis cerebri. *Arch Pathol* **64**: 82-91, 1975.
- 7) Elvidge A, Penfield W, Cone W: The gliomas of the central nervous system. A study of two hundred and ten verified cases. *Assoc Res Nerv & Ment Dis Proc* **16**: 107-181, 1937.
- 8) Ferraro A, Jarvis GA, Sherwood WD: Patchy blastomatous infiltration of the central nervous system (patchy schwannosis). *J Neuropathol Exp Neurol* **2**: 207-225, 1943.
- 9) Foerster O, Gagli O: Zentrale diffuse Schwannose bei Recklinghausenscher Krankheit. *Ztschr Neurol Psychiatr* **151**: 1-16, 1934.
- 10) Goto N: Diffuse cerebral astrocytoma. *Neurol Med* **11**: 192-195, 1979.
- 11) Grant N: Diffuse glioblastosis. Tumors of the brain and skull. *Handbook of Clinical Neurology*, Vinken, P. J., & Bruyn, G. W., Eds., North-Holland, Amsterdam, Vol. 18, 1975, pp. 73-79.
- 12) Hayek J, Valvanis A: Computed tomography of gliomatosis cerebri. *Computerized Tomography* **6**: 93-98, 1982.
- 13) Hildebrandt KL: Zur Kenntnis der gliomatösen Neubildungen des Gehirns mit besonderer Berücksichtigung der ependymären Gliome. *Arch Path Anat* **185**: 341-359, 1906.
- 14) Iizuka H, Yamanouchi H, Tohgi H, et al: A case of gliomatosis cerebri. *Neurol Med* **3**: 241-247, 1975.
- 15) Kawano N, Miyasaka Y, Yada K, et al: Diffuse cerebrospinal gliomatosis. *J Neurosurg* **49**: 303-307, 1978.
- 16) Landau M: Das diffuse gliomatosis. *J Neurosurg* **49**: 303-307, 1978.
- 17) Malamud N, Wise BL, Jones OW Jr: Gliomatosis cerebri. *J Neurosurg* **9**: 409-417, 1952.
- 18) Miller RR, Lin F, Mallonee MM: Cytologic diagnosis of gliomatosis cerebri. *Acta Cytologica* **25**: 37-39, 1981.
- 19) Moore MT: Diffuse cerebrospinal gliomatosis masked by syphilis. *J Neuropathol Exp Neurol* **13**: 129-143, 1954.
- 20) Nevin S: Gliomatosis cerebri. *Brain* **61**: 170-191, 1938.
- 21) Rubinstein JL: Tumors of the central nervous system. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1970, pp. 26-31.
- 22) Russel DS, Rubinstein JL: Pathology of Tumors of the Nervous System, Edward Arnold, London, 1977, pp. 246-248.
- 23) Sarhaddi S, Bravo E, Cyrus A: Gliomatosis cerebri. *South Med J* **66**: 883-888, 1973.
- 24) Scheinker IM: Beitrag zur Frage der diffusen Sklerose (diffuse Gliomatosis des Zentralnervensystems). *Dtsch Ztschr Nerven* **139**: 253-264, 1936.
- 25) Scheinker IM, Evans JP: Diffuse cerebral glioblastosis. *J Neuropathol Exp Neurol* **2**: 178-189, 1943.
- 26) Schwartz P, Klauer HR: Diffuse systematische blastomatöse Wucherung des gliösen Apparates im Gehirn. *Ztschr Neurol Psychiatr* **109**: 438-452, 1927.
- 27) Simonari A, Vio M, Lannucci AM, et al: Gli-

- matosis cerebri diffusa. *Acta Neuropathol* **54**: 311-314, 1981.
- 28) Sugimoto N, Takei H, Miyasaka K, et al: Gliomatosis cerebri. *Progress in CT* **2**: 723-725, 1979.
- 29) Von Santha K: Diffuse Lemmoblastose des Zentralnervensystems ("Zentrale diffuse Schwannose Foerster's und Gagel's). *Ztschr Neurol Psychiatr* **154**: 763-777, 1936.