

GLIOBLASTOMA MULTIFORME に就て

京都大学医学部外科学教室第1講座

(荒木千里教授指導)

黄 雲 裳

(原稿受付 昭和28年8月24日)

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School.

(Director : Prof. Dr. CHSATO ARAKI)

by

YUN SHANG HUANG, M. D.

In a series (ARAKI) of 113 verified and classified gliomas of the brain were found 14 cases of glioblastoma multiforme. These tumors were studied histologically, macroscopically and clinically. And those characteristics which seem to be unique for a glioblastoma have extensively been discussed.

Criteria for the diagnosis of a glioblastoma have been established as follows : Glioblastomas are cellular and more than moderately vascular gliomas of the spongioblastic series and more than one half of the constituent cells are characterized by dedifferentiation or anaplasia—that is, pleomorphism, hyperchromatism and mitotic figures. Furthermore, the tissue is characterized by a presence of more or less angioneurotic changes, such as adventitial and endothelial thickening of the walls of the blood vessels or destruction of the vascular walls, thrombosis, hemorrhages, necrosis and/or other degenerative changes with frequent perineurotic hyperchromatic cell infiltration. It should, however, be mentioned that the tissue of a glioma with a cellular density (HUANG¹³⁾ of more than 400 may by itself be considered glioblastomatous.

According to the preponderating microscopic picture, the tumors were further subdivided into 5 groups. The dominant feature in the glioblastoma gemistocyticum (HUANG) is the gemistocytes (cf. Figs. 1, 2 and 3) ; in the glioblastoma gigantocellulare (HUANG) the multinucleated ring cells and other giant cells (cf. Figs. 4 and 5) ; in the glioblastoma protoplasmicum (BERGSTRAND⁶⁾) and the glioblastoma fusiforme (BERGSTRAND⁶⁾) the polymorph astrocytes and the spongioblasts, respectively (cf. Figs. 6, 7 and 8). In the glioblastoma angioneuroticum (BUSCH & CHRISTENSEN¹⁰⁾), the angioneurotic changes predominate in the picture so that one may get the impression that they are the integral parts of the tumor itself (cf. Figs. 9 and 10). It is noteworthy that the angioneurotic type was found, in our series, in one case only.

The differentiation between a glioblastoma gemistocyticum and an astrocytoma gemistocyticum (cf. Fig. 3) is based on the presence or absence of the angioneurotic

changes. When the angionecrotic changes are not quite conspicuous in a glioblastoma protoplasmicum or in a glioblastoma fusiforme, the cellular density would serve to distinguish the transitional glioma (or even the astrocytoma) from the glioblastoma.

As in glioblastomas reported in the literature, the male sex predominated : 10 men and 4 women in this series. As to the localization, 12 were localized in the cerebrum and 2 in the pons. The average age of the 12 cerebral glioblastomas was 37.8 (including a boy aged 4) and the ages of the 2 glioblastomas of the pons were 10 and 8 years, respectively. Short history was evidenced in 11 cases, turbid psyche in 8, syndrome of the corpus callosum in 1 and apoplectic onset in 3. It is stressed that cerebral angiography should in every case of a suspected glioblastoma be carried out, since demonstration of arteriovenous anastomosis and/or hemorrhagic foci (cf. Figs. 16 and 17) not only contributes to establish a type-diagnosis of the tumor in question but also to predict its prognosis.

Of the 12 cerebral glioblastomas, bilateral involvement was found in 2 cases (cf. Figs. 11 and 12) and cortical (and dural) infiltration (cf. Fig. 13) in 2. In the 2 pontile glioblastomas, one showed diffuse hypertrophy of the pons bilaterally (cf. Fig. 15) and the other hemi-hypertrophia pontis on the left side. Kaleidoscopic discoloration of the tumor was macroscopically confirmed in 9 cases (cf. Figs. 11, 12, 13 and 15) and diffuse infiltration in 8 (cf. Figs. 11, 12, 14 and 15). Cyst (s) containing hemorrhagic turbid fluid was not seen macroscopically in any case in this series, but, instead, one (Case 5) revealed to have a cyst containing xanthochromic clear fluid with a mural nodule.

(The present work was supported by a grant in aid of the Funds for Scientific Research from the Ministry of Education.)

緒 言

北欧にて勉学中、主として COPENHAGEN 大学脳神経外科(主任: Prof. Dr. E. BUSCH)に在職中、自分自身 G. —Glioblastoma の略—の患者を10例ばかり受け持つて詳細に臨床的検査を行い、手術にもつて腫瘍の肉眼的所見を良く観察し、摘出標本の組織学的検査をも為した事がある。其後、同大学脳神経病理学教室(主任: Dr. E. CHRISTENSEN)で約180例の G. の病理組織標本を具に検鏡し、之等諸例の病歴、手術及/或剖検所見をも抄読する機会に恵まれたが、以上の経験から得た著者の感想は「成る程 G. と云うものは成書に記載されてあるが如き組織像のものが多い」と云う事であつた。併し、後に各項に於て実例を挙げて吟味する如く、亦文末に掲げた「患者一覧表」に示す様に、G. としての組織学的諸条件が或る程度以上備つて居れば G. と診断してよいと著者は考えている事を附して置き度い。

所が、今度母校に師荒木千里教授を訪れ、再び教を乞い度い旨を申上げた際、「どうも日本人の脳グリオーム、殊に G. は欧米のそれと大分違うのではなからうか」との御意見を拝聴したので正直な所少なからず奇異の感に打たれたわけである。以来、日本人の G. に関する諸発表(荒木²⁾、星野¹²⁾、中田¹³⁾、桂¹³⁾等、紺野¹⁴⁾、及個々の症例発表)を読み日本人の G. が欧米の G. と諸々の点で異ると云う意見及び G. の発生頻度が日本では少いと言う意向に対立して日本でも決して少くはないと云う趣旨等を受感した。尤も、発生頻度が決して少くないとの意を仄かした論文に対して荒木は、其の中に収められた G. の約半数が小脳や、中脳、橋脳の如き脳幹部に、而も小児に発生している事実を指摘して、発生部位の点でも少くとも定型的なものではないとの印象を附記している。

其所で、果して日本人脳グリオームが欧米のそれと組織学的並びに臨床学的に異なるものであるかどうかを

京大荒木グリーム症例に就いて検索せんことを思い立ち、其等の既成標本を再検鏡し、剖検脳の保存されてあるもの及び摘出された腫瘍片の残存せるものは全て新に切片を作つて一般染色と同時に各種鍍銀染色を施して検査して見た。其の結果、確証分類されたグリオーム総計 113 例を得ている。此の中、本発表に關係ある G. が 14 例あつた。之等 14 例を中心に G. を幾つかの方向より検討し、考察を加えて見たいと思う。但し、個々の症例を一々掲載することは紙面の制限があつて許されないの³⁾で、成るべく全症例に亘る様に代表的な事項を取上げて考察して行く事にする。

病理組織学的考察

G. の組織像を問題とする以上、Glioblastoma multiforme と云う名の示す如く、所謂多型性が無ければ始めから焦点が外れるわけであるが、さりとて多型性と云う言葉の限界を定めることは容易ではないし或は主観的な判定の差異を生じ得る。多型性と云う事は大体二つの方向から考えられる³⁾と思う。其の一つは腫瘍構成細胞の多型性である。所が細胞分化の幅(広がり)と形容したが、主要構成細胞に於て此の幅が広い事、換言すれば、此所で問題としている Spongioblastic Series のグリオームに於て主要構成細胞の分化の高さがまちまちであることも一種の多型性であり、亦細胞の異型化の著しい事も多型性の一つである³⁾と考える。他の一つは、腫瘍組織構造の多型性乃至不均一性で、介在する血管の多寡、血管壁の増殖或破壊、血管栓塞、出血、壊死、其他の変性現象の有無及度合如何が問題となるもので、BAILEY⁴⁾が総括的な言葉で表現した“degenerative changes”の如何が多型性有無判定の指標の一つである³⁾と考える。但し、前にも触れた如く、何処迄を限界として組織像に多型性があると判じてよいかは難しい現実的な問題であろう。

MAYO CLINIC⁵⁾学派は Glioblast なる概念を全く否定し、Spongioblastic Series の腫瘍構成細胞は全て Astrocytes 又は其等の異型化せるものであると考え、斯かる種類のグリオームを悉く Astrocytoma なる名称の下に包括した。此の中で Astrocytoma Grades 3 and 4 が G. に相当するものである。MAYO CLINIC⁵⁾の人意に依れば、Astrocytoma Grade 3 では構成細胞の数は増し、其の半数以上から³⁾迄は正常 Astrocytes の形態を取るが、残りの³⁾以上³⁾迄が

Dedifferentiation を示すもので、胞体及核の多型が認められ、巨大及多核細胞が混在し、クロマチン増加があり、強拡大で一視野に平均 1 以上の核分裂像が見付け得られ、亦血管は数多くその内外被細胞の増殖肥厚が顕著であると規定してある。又、Astrocytoma Grade 4 に在つては、細胞数は更に増加し、normal appearing Astrocytes は殆ど無く、全ての腫瘍構成細胞(彼等の云う Astrocytes)は De-differentiation (Anaplasia — pleomorphism, hyperchromatism and mitotic figures) を示し、且多少とも血管壁の増殖其他の変性現象が証明せられるものでなければならぬと考えている。然し著者は、細胞の異型化が上述の如く著明でない場合(後述する G. fusiforme や G. protoplasmicum の場合)でも、腫瘍構成細胞の密集度合 [Cellular Density (HUANG)¹³⁾] が一定度を越す場合には G. たるべき資格があると看做している。以下先覚者の分類せる名称をも借用して荒木症例の G. 14 例を便宜上 5 型に分つて其等の代表的な組織像を示説論及して見たい。

1. Glioblastoma gemistocytic (HUANG)

第 1 例(症例番号は文末に掲げる「患者一覧表」の番号に一致せしめた)、32 才男子の左前頭・頭頂・側頭葉に跨がり一部左側脳室内にも突出していた巨大な彌漫浸潤性の皮質下腫瘍(第 14 図参照)の組織像が第 1 及 2 図である。構成細胞は密集し、其の大きさ、形共に千差万別で核及胞体の多型性は一目瞭然たるものがある(第 2 図)。腫瘍組織内には大小の血管が介在し、亦發腫様に変性を起した所も見られる。特徴ある事は、血管の栓塞、壊死が認められ、其等の周囲並変性部位を圍繞してクロマチンに富む細胞が殊更密集している事で“perinecrotic hyperchromatic cell infiltration”の現象が見られることである(第 1 図)。斯様な組織像は G. に特有なもので、Astrocytoma では変性や囊腫形成があつても perinecrotic hyperchromatic cell infiltration が第 1 図の如く顕著に染出される事は先づ無かる。血管の変化が更に著しく、広範囲に出血、壊死、変性が存在し、寧ろ斯様な変化が組織像の前景に立つ場合には後述する G. angioneuroticum の型となる。

此の例では腫瘍構成細胞の多型性が著しく、その殆ど全部が異型化を示しているが、其の半数以上は原形質が膨らみ核が一端に押されて位置するものが多く、

亦核が2個以上あるものでは往々にして胞体の両極端に位し、核が5~6以上あるものでは之等が原形質の外廓に指輪状に配列しているものも多い。即、構成細胞の大半は bizarre Gemistocytes で、中には Multinucleated Ring Cells をも含む。構成細胞の大半が bizarre Gemistocytes より成る事は第3図で見極められる。尤も第3図は、血管の変化、壊死変性巣を欠き、構成細胞も Gemistocytes の形、大きさ、分化段階の異つた Astrocytes のみで、グリア線維も良く保存されて染出されているので、此の図丈を見ると Astrocytoma gemistocyticum (s. Gemistocytoma) となり誤解される所がある。G. magnocellulare なる名称を第1及2図の如き組織像に冠した BUSCH & CHRISTENSEN⁹⁾ も “...and these areas with the typical vascular changes, which if less frequent still are to be found, serve to distinguish the magnocellular glioblastoma from the astrocytoma gemistocyticum.” と記しているが、之は Astrocytoma gemistocyticum の様に見えても血管の変化、他の変性現象が顕著ならば G. gemistocyticum と看做すべきである事を主張すると同時に、若し腫瘍組織が密集せる Gemistocytes 及 pleomorph Astrocytes より成る場合には、血管の変化等の有無を限なく精査する必要がある事を暗示しているものと受け取れる。

第2例は第1例と類似した組織像を有していた腫瘍(第13図参照)であつた。

第3例も亦 G. gemistocyticum であるが、此の腫瘍では Gemistocytes の数が一視野に見られる平均細胞数の約4に減じ、其の代りに血管壁の増殖が激しく、“endothelial outbudding (conglomerates)”を示すものが多かつた。

以上の3例にあつては何れも形態学上 Spongioblasts (第1図右辺参照) 或は Astroblasts (第2図中央参照) が或は群集し、或は散在するのが証明され、核分裂像も所々に見られたものである。

尙 Gemistocytes に於て核が2つある場合往々にして胞体の両端に対峙して位置するのは、核が(a)mitotic division を起したに拘らず胞体が未だに分割していない為であり、亦 Multinucleated Ring Cells は核が何度か引続き(a)mitotic divisionを行つたにも拘らず胞体が分裂を起すに到らなかつた結果だと著者は解釈している。斯く考える根拠は、14例の G. 中 Gemistocytes を多少とも含むものが8例あつたが、其の中7

例に Multinucleated Ring Cells が認められたからである。逆に云うなら Multinucleated Ring Cells を含む G. は例外なく Gemistocytes を多少共混在していたわけである。G. の中、Multinucleated Cells の数が非常に多く、之等と他の巨大細胞が腫瘍構成細胞の前景を為すものを著者は次の型として別に扱つた。

2. Glioblastoma gigantocellulare (HUANG)

第4及5図は第4例、46才女の右側頭葉皮質下に生ぜる境界不鮮明、多彩着色の硬き腫瘍の組織像である。構成細胞の殆ど全部が異型化を示し、グリア線維の染出は悪く、細胞は密集し而も無秩序に配列している。BAILEY⁴⁾をして“... if an undegenerated area is examined, the cells are seen to lie closely together without any characteristic architectural arrangement.”と云はしめた組織像である。此の例では、血管の数は少く、組織の変性、壊死巣も少かつたが、血管の在る所には強弱の差こそあれ内外被細胞の肥厚増殖が認められた(第4図下辺参照)。亦核分裂像も諸所に確認された。此の種の G. を特に G. gigantocellulare として分類した所以は、構成細胞の形態が種々雑多で多核、巨大核細胞の数が非常に多く、配列は無秩序で血管の変化をも伴い、実に多彩であつて成書或諸発表に從來定型的な G. の組織像として記されたものの典型ではないかと思考せられたからである。

尙 BERGSTRAND⁶⁾や BUSCH & CHRISTENSEN⁹⁾は G. gemistocyticum 及 G. gigantocellulare の両者を一つにして夫々 G. multiforme 或は G. magnocellulare と命名している様である。

3. Glioblastoma protoplasmicum

(BERGSTRAND)⁶⁾

BERGSTRAND⁶⁾が“Dieser Geschwulsttypus ist das bösartige Gegenstück zum Astrocytoma protoplasmicum.”と規定したもので、構成細胞は主として異型化を示す protoplasmic Astrocytes であると考えられる。Astrocytoma protopl. から G.迄、徐々に移行型があるわけだが、G.なりと診断され得る為には血管壊死性変化が相当に附随しているか、或は細胞密度¹³⁾が大きくなければならないと考える。BERGSTRAND 自身此の型の G. では細胞が非常に密集し恰も核が密接した様に見える」と述べている。

第6図が左様で、之は第5例、43才男の右前頭葉皮

質下腫瘍の組織像である。細胞は肩をつき合はす迄に密集し、主体は種々の形、大きさの Astrocytes であるが多核、巨大核を有する細胞或は Spongioblasts, Astroblasts を混在し、核分裂像も見られ、血管壁の肥厚増殖も見られる。

第 6, 7, (第11図参照) 8 及 9 例の腫瘍組織像の主体も本質的には第 5 例と大差がなかった。

4. Glioblastomafu siforme (BERGSTRAND)

やはり BERGSTRAND が提唱せる名称で Spongioblastoma polare の悪性型だと考えられている。昨年末急逝せられた GLOBUS 先生一派は G. を Spongioblastoma multiforme と尚呼んでいるが Spongioblastoma multiforme なる名から著者は単に G. fusiforme なる型のみを連想する。此の型の構成細胞は主として Spongioblasts の形態を取るもので、*"Die Glioblastome brauchen nicht in Form eines vielgestaltigen Zellgewebes aufzutreten, sondern können im Gegenteil einen sehr regelmässigen Bau zeigen..."* (BERGSTRAND) と云はれ、或は、*"The characteristic feature of this type seems less to be polymorphism of cells than richness in cells, ..."* (BUSCH & CHRISTENSEN) と云はれる如く細胞が束をなして平行に列んだりする事も屢々あり、細胞の多型性よりは寧ろ数の多い事が顕著な場合がある。

第 7 図が斯様な型の組織像で、之は第10例、男52才の右後頭・頭頂葉皮質下に瀰漫性に浸潤せる腫瘍の標本である。細胞が斯くも密集していなければ Spongioblastoma polare と見誤り相な組織像であるが油浸装置で強拡大すると核分裂像を示す細胞が可成多く、亦他部では血管壊死性変化が沢山染出せられたものである。

第 8 図は、第11例 8 才 5 ヶ月の女の子の橋脳腫瘍像で、構成細胞は密集せる Spongioblasts で著明な血管壊死性変化を兼備している。尙此の腫瘍(第15図参照)は、橋脳背部の半分では肉眼的にも亦組織学的にも血管壊死性変化に富んでいたが、橋脳腹側の半分では肉眼的、組織学的共に斯様な変化を殆ど具備していなかった。即、橋脳腹部よりの切片標本上を検査すると一見 Spongioblastoma の印象を受けるが細胞密度は G. のそれに相当するものであった。

第12 (第12図参照) 及第13例の腫瘍像も大体此の型

に属する。

5. Glioblastoma angioneuroticum

(BUSCH & CHRISTENSEN).

前述の如く、細胞密度が一定程度以上でない限り G. にあつては多少とも血管の変化、壊死巣、其他の変性の現象を附随しなければならないと強調したが、黒羽等も同様の意見である。斯かる変化は寧ろ G. の二次的変化であらうが、血管壊死性変化が強く、数多く而も広範囲に亘る時は、BUSCH & CHRISTENSEN の記せる通り *"...one gets the impression that they are integral parts of the tumor itself."* である。斯様な型のものを BUSCH & CHRISTENSEN に従つて G. angioneuroticum と名付ける。今迄述べた諸例の中にも、第1例(第1図)及第11例(第8図)の如きは G. angioneuroticum として分類しても良いものである。此の型の G. は病歴も非常に短く、屢々遠藤等が発表せる様な卒中様発作を伴う脳腫瘍の形で発病し(手術)予後が極めて悪いものである。

第14例は、男4才の小児の後頭葉に生じた腫瘍で、その組織は広範囲な変性壊死を有し而も其等の周囲にクロマチン過多細胞の浸潤が著しかつたもので、加之、黒羽等の云う *"angioneurosis (s. angiopathia) gliomatosa"* の像をも諸所に具備していた G. angioneuroticum であつた。然し、遺憾乍ら組織標本が古く可成褪色し、亦凹凸があつて顕微鏡写真撮影に成功しなかつたので、CHRISTENSEN 先生の下で作成せる標本の中から類似せるものを抜擢して此所に第9図及10図として掲げ参考に資し度い。

第9及10図共に腫瘍構成細胞はグリア細胞としての面影を留めていない。第9図では場所に依つては(左上方) G. gigantocellulare の型を取るが、最も印象的なのは無数の血管に富み、その中の或る者は血管壁が壊れて周囲にクロマチン過多細胞の浸潤が強い事である。亦部分的な出血巣や血管径塞も見られる。第10図では、広範囲な壊死巣を囲む様にして perinecrotic hyperchromatic cell infiltration が現れる事で腫瘍構成細胞よりは寧ろ出血、壊死其他の変性現象が integral parts of the tumor itself である感じを与えている。

以上、荒木 G. 14 例の組織像を便宜上 5 つの型に分つて示説して来た。附図には各型に典型的な組織像を掲げたが、実際には各症例共種々の型を色々の割合で

持つているもので、此の意味でもG.は多型性である。単に腫瘍構成細胞の多型性をG.の特徴であると云うならば、それは余りにも漠然とした形容で、極端に云うならば Astrocytoma でも構成細胞の多型性があり、核分裂が見られ或は Spongioblasts を混在し得るし (BERGSTRAND の Abb. 3 und 4 参照)、又多核指輪状細胞や巨大細胞を含有する事もあり得る (BUCY & GUSTAFSON の Fig. 6., C 参照)。G. の構成細胞に関する MAYO CLINIC²¹⁾ の人達の考え方に対する賛否は兎も角、亦彼等の定義の妥当性の良し悪しは別としても、彼等の定義は可成具体的で、「多型性」なる概念の抽象論に優ると思う。研究者に依つて夫々異つた意見があると思うが、著者の私見としては、G. の組織たるべき条件としては、構成細胞の少くとも⁵⁾以上が De-differentiation (Anaplasia — Pleomorphism, hyperchromatism and mitotic figures) を示し且多少とも angionecrotic changes が証明せられるものでなければならないと考えている。尤も、G. protopl. や G. fusiforme では異型化が左程強くなくとも細胞密度が一定度以上であればよい。G. gemistocyticum と Astrocytoma gemistocyticum, G. protopl. と Astrocytoma protopl., G. fusiforme と Spongioblastoma 或は Astrocytoma fibrillare, 換言すれば、G. と Transitional Glioma との鑑別が困難な場合が起り得よう。此の際には HUANG¹³⁾ の提議せる細胞密度が有力な鑑別指標となり得よう。事実、著者は従来非定型的な G. なりと分類されたり或は Astrocytoma と分類せられた荒木グリオーマ症例の中から細胞密度を基準として新に Transitional Glioma の属を設け11例を選出して見たが、臨床的にも此の11例の中の或るものは G. と Astrocytoma との中間の病歴経過を辿つてゐた事が判明した。Transitional Glioma に就いては稿を改めて論じて見たいと考えてゐる。

今迄に組織学的に考察し来つた事を総合して異つた方向から結論するならば、G. の組織像は千差万別であり得るもので「定型的なG.の組織像」を簡単に定義することは容易ではないと言う事と、もう一つは、組織像を全ゆる方向から分析検討するも尙G.と診断するのを躊躇せねばならない時が若しあるならば、其の際には次に論述せんとする腫瘍の肉眼的所見及臨床的事項が参考になるのではないかと言う感想である。

腫瘍の肉眼的所見考察

1. 発生部位

BUSCH & CHRISTENSEN⁹⁾ が纏めて発表した133例のG.は悉く大脳半球(一側又は両側)に局在せるものであつた。BAILEY³⁾も "It is typically a tumor of the cerebral hemispheres..." と述べてゐるが、 "...but may occur anywhere in the central nervous system." と但し書を加えてゐる。此所で取扱つた14例のG.の中、2例(第3及11例)は橋脳に発生したものであるが、残りの12例は大脳に生じてゐる。

WAGGONER & LÖWENBERG²⁴⁾ が記載した様に、大脳 Astrocytoma でも両側浸潤は見られるが、瀰漫浸潤の傾向が強いG.では、一側の大脳半球に生じたG.が胼胝体に浸潤し更に他側の大脳半球へ迄も發育して行く事が屢々起り得る。BAILEY⁴⁾ が G. の項に Syndrome of the Corpus Callosum を詳述した所以も此所に存すると考へる。亦実際には、BUSCH & CHRISTENSEN の133例中、胼胝体を侵せるものが29例、更に両側浸潤を示すに到つたものが20例もある。我々の大脳G.12例中、両側浸潤を示せるものが2例(第7及12例)あつた。第11及12図がそれである。橋脳に生ぜる2例の中、1例(第3例)は左半分丈の Hypertrophica pontis の形を取り、他の1例(第11例)は肉眼的にも組織学的にも橋脳全体が肥大し腫瘍細胞の浸潤が認められたものである(第15図参照)。

G. は元来大脳皮質下白質を侵すものが多いのではあるが皮質浸潤を示すものも可成ある。BUSCH & CHRISTENSEN の133例中38例が左様で、注目すべきは其の中の9例が該部硬脳膜へ迄浸潤してゐたものである。我々の12例の大脳G.中、皮質浸潤を示せるものが2例(第2及8例)で硬脳膜浸潤を示せるものが1例(第2例——第13図参照)あつた。

2. 肉眼的所見

組織学的考察の項で強調した様に、G. では必ず血管壊死性変化が附随するものであるが、之が肉眼的には "The cut surface is a kaleidoscopic display of reds, browns, yellows, grays and greens."³⁾ となるわけである。即ち、血管に富み、大小新旧様々の出血、壊死変性巣が腫瘍内に起つてゐる結果で、第13図は天然色写真ではないので五色燦とした美しい色彩は見られないが、其の状態を窺知することは出来よう。尤

も、多彩着色の状況は新鮮な剖検脳に於て最も良く出てゐるもので、長くフォルマリン液内に固定された標本では褪色して薄黒く灰褐色の斑紋となつてゐる(第11及12図参照)。剖検脳の保存されてゐるもの10例の中9例迄が多彩着色を呈してゐた。然し他の一例(第1例)は、第14図に示す如く、一様に薄紅の色調を帯びた灰白色で「多彩なり」の感じは無く、肉眼的には Astrocytoma を思はせたものであるが、其の組織像は第1及2図に示した通り G. gemistocyticum であつた。

瀰漫浸潤が G. に特有だとされて居り、従つて腫瘍の境界が判然としない場合がある(第11, 12, 14及15図参照)が、腫瘍境界が比較的鮮明なもの(第13図参照)、或は明らかに腫瘍と正常脳実質との界が区別せられるものもある。此所の12例の大腦 G. 中境界鮮明なものが6例で、境界不鮮明即瀰漫浸潤性のものが6例あつた。橋脳に発生した2例は何れも瀰漫浸潤性であつた之は組織学的にも証明済みである。但し其の中の1例は、橋脳背側の半分にのみ肉眼的に多彩着色が見られ腹側では一様に灰白色を呈してゐたものである(第15図)。G. に於ては囊腫形成が肉眼的に認められる時には一般に軟化性囊腫で、其の内容は多少とも血性混濁の色調を有すると言われる(BUSCH⁹⁾。我々の症例中1例(第5例)に帯黄色透明な液を含み剰へ壁在腫瘤結節を持つ囊腫を発見し得たものがあつたが、之は例外的であると考え。即ち、之丈の所見から判定すれば Astrocytoma と思はれるが、その組織像は第6図に掲げた通り G. protopl. であつた。

以上を総合して述べるならば、G. の肉眼的所見も亦多様であると言わなければならない。成程 G. は主として一侧の大腦半球皮質下に生じ、瀰漫浸潤性で、多彩着色を示し、囊腫がある際には其の内容は血性混濁の液であるとの考へ方が常識であろうが、両側性脳浸潤、皮質(及硬脳膜)浸潤を示し、均一灰白の色を呈し、又大腦以外にも発生し得るものである。亦、帯黄色透明な液を有する囊腫があり剰へ壁在腫瘤結節を持つ G. もあり得る。然し、斯かるものは例外的であろうが、肉眼的に Astrocytoma を思はせた第5例の組織像が G. protopl. であつた事は、Astrocytoma の G. への悪性化を考えさせる。亦橋脳に生ぜる G. の2例の中1例(第11例)が G. fusiforme (et angioneerot.) (第8図参照)であつたことは、Spongioblastoma が高率で¹⁰⁾以て橋脳に発生してゐる事実(ECHOLS)と考へ併

せて Spongioblastoma の G. への悪性化の可能性を連想させる。尙上記の如く肉眼的には Astrocytoma を思はせた腫瘍が組織学的には G. であつた例はあるが其の逆を示した例は無かつた。

臨床学的考察

1. 性別

G. の統計発表を見れば、男性に多く発生してゐる事が分る。我々の14例に於ても男10に対し女4の割合であつた。

2. 年齢

諸家の記載では中年以後の者に多いと言われる。我々の14例の算術平均年齢は33.6才となつてゐる。此の中には橋脳に生ぜるもの2例が含まれて居り、その年齢は10才(第3例)と8才(第11例)である。一般に橋脳グリオームは其の種の如何を問はず小児に発生する率が高い(黄¹⁵⁾)故、G. が橋脳に生じた際には小児に発^り生しても不思議ではなからう。ALPERS & YASKIN は“A surprising number of pontile gliomas belong to the glioblastoma multiforme group.”と書いてゐる位である。今此所で大腦 G. のみを問題とすれば平均年齢は37.8才となる。注目すべきは此の中に年齢4才の小児(第14例)が入つてゐる事である。然し棄却検^(下註)定法を用ひて検算すれば此の4才と言う data は棄てても良い事が分る。即ち4才の小児に生じた G. は全く偶然であり、例外的であると看做出来る。それで残り的大腦 G. 11例の算術平均年齢を取れば41才となる。BUSCH & CHRISTENSEN は102例の G. を3型に分けて平均年齢を検べた所、angioneerotic 型49.5才、multicellular 型(前記の G. protopl. と G. fusiforme とを併合)39.6才、magnocellular 型36.4才と言う風に、入院時の患者年齢差を認めたが、我々の14例は各型に分つて年齢差異の有無を考察するには余りにも例数が少いので試みない。然し、上記の41才と言う数値は外国の G. の平均年齢値と有意な差異を認め得られない。

3. 病歴

BUSCH & CHRISTENSEN⁹⁾ が既に記した如く、“While a short history is typical of glioblastoma, Deery found marked difference when he divided

[下註] Annals of Math. Statist. 6:214, 1935 に載つてゐる W. R. THOMPSON の論文参照。

the glioblastomas into three types. Long and fairly long histories are especially seen in our last two groups; while the average history for the angioneurotic type was 5.5 months, we find 12.2 and 10.9 for the multi-and the magnocellular groups.⁹⁾と言われるが、今仮りに発病してから入院する迄の期間が6ヶ月以内のものを「短病歴」と名付けるなら、短病歴を示せるものが11例で、他の3例はその病歴が夫々3年(第1例)、9年(第6例)及1年(第8例)となつてゐた。此の3例の組織像が夫々 gemistocytic(第1例)及 protoplasmic(第6及8例) G. を主体としてゐたことは特記すべき事だと思ふ。BERGSTRAND⁶⁾の言う G. protopl. は Glioblastoma multicellulare (BUSCH & CHRISTENSEN)⁹⁾の一型に相当して居り、此の型と G. gemistocyticum とが發病して入院する迄の期間が長いと言う事は、組織学的或は肉眼的所見のみならず病歴の点でも Astrocytoma に類似した点がある事を物語つてゐると考えられる。手術予後も各型で異なるが、我々の14例の殆どが手術するに到らずして死亡したか、或は術後短期間で死の転帰を取れるものなので其の点を吟味し得ない。

4. 臨床症状

G.は主として大脳に發生するものではあるが特定の限局された好發部位を示すわけではないので臨床症状も亦多種多様であり得る。但し、他種グリオームに較べればG.は瀰漫浸潤の傾向があり、両側浸潤を示すものも可成あるので、OLIVECRONA²⁰⁾が記載した様な“the intoxicated rotten appearance and the turbid psyche”が特徴であるとされてゐる。尤も頭蓋内に大きな腫瘍があつて發育する際、或はその末期には、上記の状態が見られるであろうが、斯かる症状があり加えて肝臓症候群があればG.の疑が濃くなろう。斯様な症状は血管壊死型のものに多いと考えられ、特に両側性血管壊死型の腫瘍に頻發すると言われる。我々の12例の大脳G.中8例に「精神混濁」を認め、其の中の4例が瀰漫浸潤性の腫瘍で此の中に両側浸潤を示せる2例が含まれてゐる。

臨床症状に關して強調したい事は「卒中様發作」を以て發病し、或は症状急悪化を示す事である。組織学的に構成細胞の多型性、細胞密度の高い事等がG.の特徴である外に、血管壊死性変化を附隨する事がG.たるべき必要条件である事を述べたが、此の事を臨床学的な方向より意味づけて推理するならば、G.の患者にあ

つては脳出血症状を以て發病したり或は脳出血様の症状急悪化を來す可能性が他種グリオーム(或は他の脳腫瘍)に比して多いのではないかと考えられる。即ち、G.では血管栓塞、壊死、破壊に引続いて腫瘍の外に出血を來し易い為卒中様發作を呈し易い、亦然りだとすれば血管壊死型の組織像の多いG.を持つ患者程卒中發作を起し易いのではないかと推測されるわけである。亦肉眼的な所見から言うならば、卒中發作を伴つた患者のG.の組織には出血壊死を思はせる赤黒い斑点、斑紋が見られ或は多彩着色の傾向がある筈である。

第11図に示せる様なG.を持つた患者(第7例)は入院5カ月前に頭痛、嘔吐そして間もなく右半身の運動麻痺を突發症状として發病して居り、入院時には此の外に精神混濁、GERSTMANN氏症候群及右側同名半盲が証明された者である。斯様な卒中様發作を示せるものが大脳G.12例中3例あつた。

G.が中年以後の人に發生し易く且卒中様發作が出る可能性があるならば、G.と脳卒中(出血)との鑑別が重要となろう。然し之は眼底検査を行えば直ちに區別出来る場合が多い。即ち、G.では屢々露血乳頭(及出血)があるに対し、脳卒中では屢々Fundus hypertonicus(及出血)がある。之は私見で想像の域を脱しないのであるが、日本に於て所謂「中風」の發作を起した人の眼底を悉く精査したならば、G.の患者がもう少し余計に發見せられるのではなからうか?斯く想像する所以は、一つには第9回日本脳神経外科学会で「卒中様發作を伴へる脳腫瘍云々」と題する遠藤等の報告を聞いたこと、他の一つにはBUSCH & CHRISTENSENの133例中血管壊死型G.が60例もあるのに対し荒木症例14例中此の型のG.が1例しかなかつた事に起因してゐる。

5. 脳血管像

悪性脳グリオームの患者の脳血管像には、往々にして腫瘍内に“arteriovenous anastomosis(TÖNNIS)”を証明し得る。亦血管壊死性変化の強いG.程此の様な像を写出する確率が大きいと言はれる。他方、血管壊死の様相が強いG.程生存期間が短いと考えられてゐる故、脳血管撮影を為して「動静脈吻合及/或出血巣」の有無を判定する事は、G.の型診斷を行ひ且予後を判斷する資料となる。嘗て STOCKHOLM の OLIVECRONA 先生の教室に滞在した際、「G.の患者は成るべく手術をしない様にして居り、脳血管像に動静

脉吻合や出血の著しく写出されたものでは絶対に手術をしない」方針を伺つた程である。我々の14例には脳血管撮影を施したものが無いが、BUSCH 先生の教室に在職中行つたものがあるので参考の為に掲げたい。

第16図は左側頭葉の血管壊死型G.で腫瘍内に出血及動静脈吻合が認められる。

第17図は左前頭葉の多細胞型G.であるが軽度乍ら動静脈吻合像が出てゐる。

以上、臨床学的に考察し來つた事を総括的に言うならば、中年(41才)の人(特に男性に多い)で、病歴が短く而も卒中様発作が有り眼底検査で露血乳頭(及出血)が発見されたならばG.が疑わしく、加え精神混濁が現われ、脳血管像に動静脈吻合が写出せられたならばG.なる診断は確定的だと思われる。然し斯様な臨床症状はG.の雛形とも言うべきもので、斯かる典型の枠外に出るものも幾らでも有り得る。

結 語 (患者一覧表)

荒木グリオーム症例 113例中に Glioblastoma 14例

患 者 一 覧 表

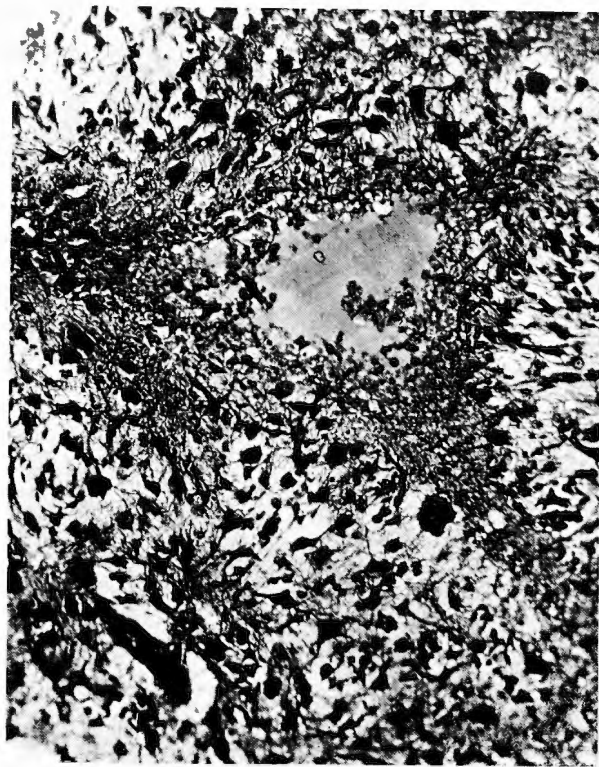
症 例 番 号	患 者 姓 名	性 別	年 令	短 病 歴	精 神 混 濁	卒 中 様 発 作	動 静 脈 吻 合 及 出 血 集 色	多 彩 着 色	瀾 漫 性 浸 潤	皮 質 (及 脳 硬 膜) 浸 潤	兩 側 浸 潤	血 性 沼 濁 液 を 有 す る 囊 腫	Gemistocytes	Gigantocellulae	Polymorph Astrocytes	Spongioblasts	血 管 壊 死 性 変 化	細 胞 密 度 100 以上	診 断
1	大塚 〇五	男	32		+		+	+	+				(++)	+	++	+	++		G. gemistocyticum
2	太田 奎〇郎	男	53	+	+		+	+	+				(++)	+	++	+	++		〃
3	濱口 〇子	女	10	+			+	+	+				(+)	+	++	+	++		〃
4	柴田 〇&	女	46	+	+	+	+	+					+	(++)	++	+	++		G. gigantocellulare
5	村林 〇三	男	43	+	+		+	+				÷	+	+	(++)	+	+	+	G. protoplasmicum
6	林 〇	女	36		+		+	+	+				++	+	(++)	+	+		〃
7	一円 〇三	男	43	+	+	+	+	+	+		+				(++)	+	++	+	〃
8	宮地 〇安	男	38							+					(++)	+	++	+	〃
9	竹内 〇治	男	44	+			+	+							(++)	+	+	+	〃
10	渡邊 〇二	男	52	+		+	+	+	+			+	+	+	(++)	+	+	+	G. fusiforme
11	東谷 〇子	女	8	+		+	+	+	+		+			+	+	(++)	(++)	+	G. fusiforme et angionecroticum
12	高橋 〇一	男	30	+	+		+	+	+		+		+	+	+	(++)	++	+	G. fusiforme
13	池川 〇次	男	32	+	+		+	+						++	(++)	+	+		〃
14	中村 〇	男	4	+					+					++	++	(++)	+	+	G. angionecroticum

「註」 全症例を通じて、多少の差はあるが、何れにも核分裂像を認め得た。

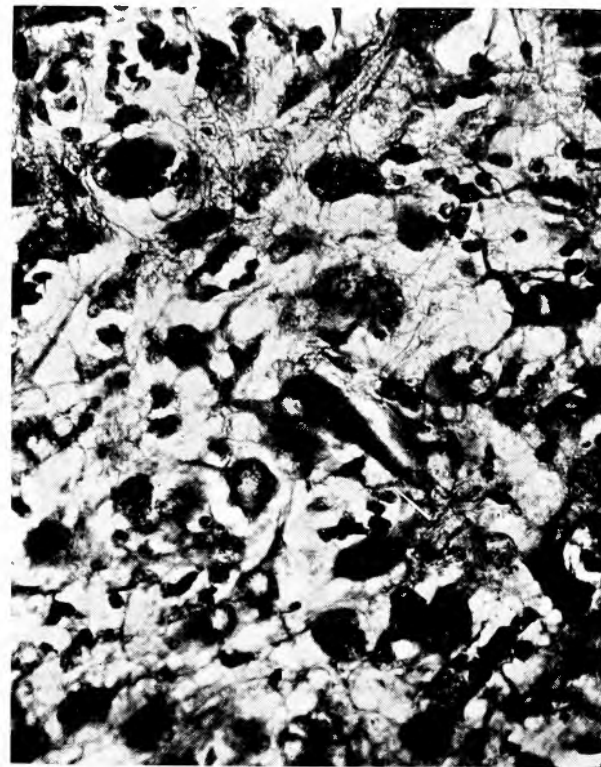
÷ (第5例) 印は帶黄色透明な液を有する囊腫が発見され而も壁に腫瘍結節を証明したものである。

が見出されてゐる (18.07—7.65%; $\alpha=0.05$)。此の14例に就いて組織学的、肉眼的並臨床学的な方向から観察し、検討を加え、亦他種グリオームには余り見られずG.にのみ良く見られる事項を特に研究論述した。

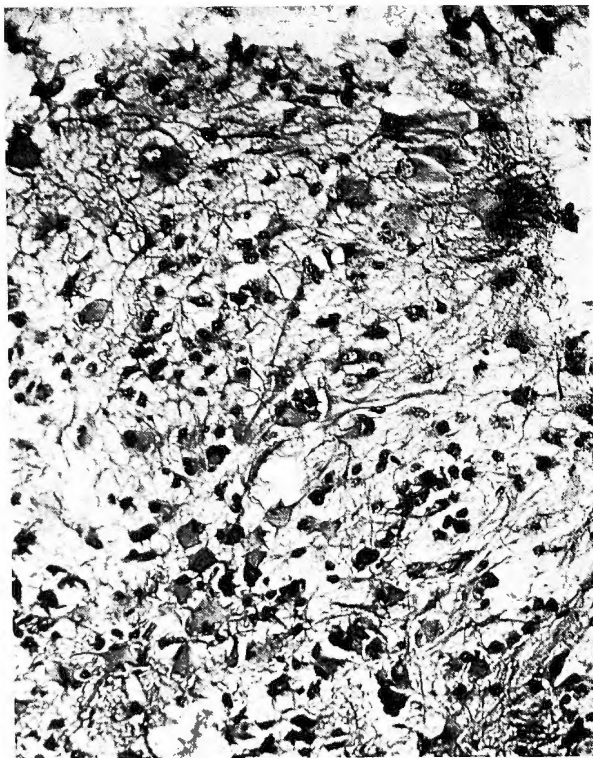
G.の診断は勿論病理組織学的な根拠に基いて樹立されなければならない。G.たるべき必要條件は構成細胞が密集して居り、其の半数以上が明らかに異型化を示し、血管に富み且血管壁の肥厚増殖或破壊、栓塞、壊死、其の他の変性を多少とも具備しなければならない事である。尤も、異型化が上記程著明でなくとも細胞密度が一定程度以上であれば良い。腫瘍構成細胞は多型性を示すわけだが、其の中でも前景に立つ主要細胞の形態に従つて、G. gemistocyticum (HUANG), G. gigantocellulare (HUANG), G. protoplasmicum (BERGSTRAND) 及 G. fusiforme (BERGSTRAND) の各型を分類し得、又血管壊死性変化が組織の前景を為す時には G. angionecroticum (BUSCH & CHRISTENSEN) とする。斯く分類する所以は単



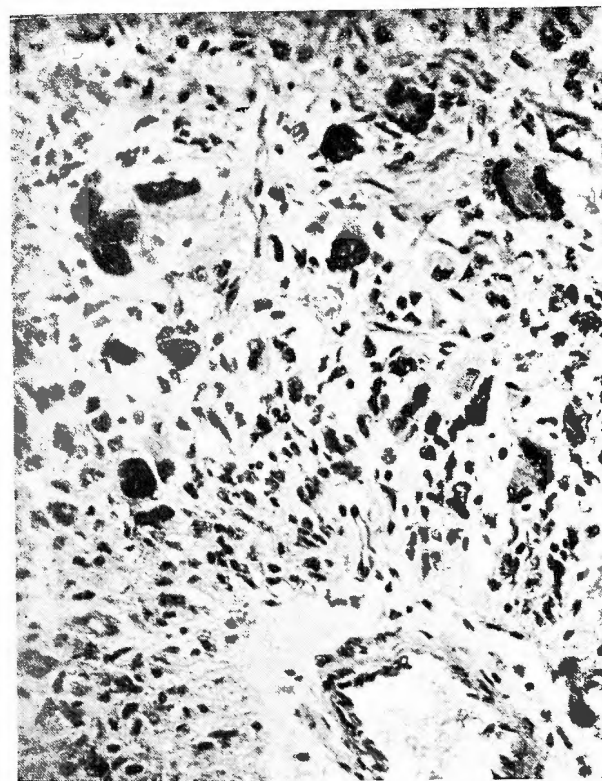
第 1 図 第 1 例
G. gemistocyticum, RS., $\times 300$,



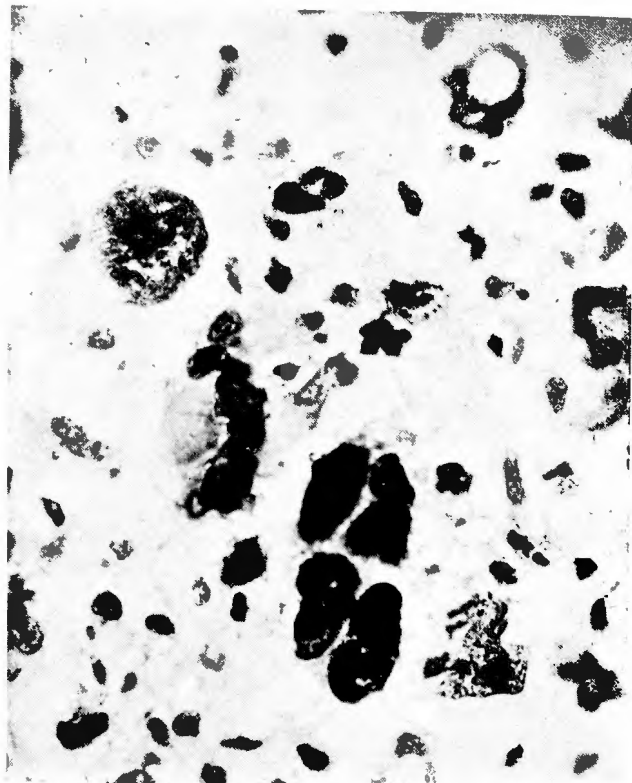
第 2 図. 第 1 図の一部を強拡大 ($\times 1,100$) せるもの。構成細胞の多型性が一目瞭然としている。



第 3 図 第 1 例
Astrocytoma gemistocyticum. HE., $\times 450$.



第 4 図 第 4 例
G. gigantocellulare. HE., $\times 150$



第 5 図 第 1 例

一視野の大半 (面積) を占めるものは Multinucleated
Ring Cells and Giant Cellsである HE., $\times 1,100$.

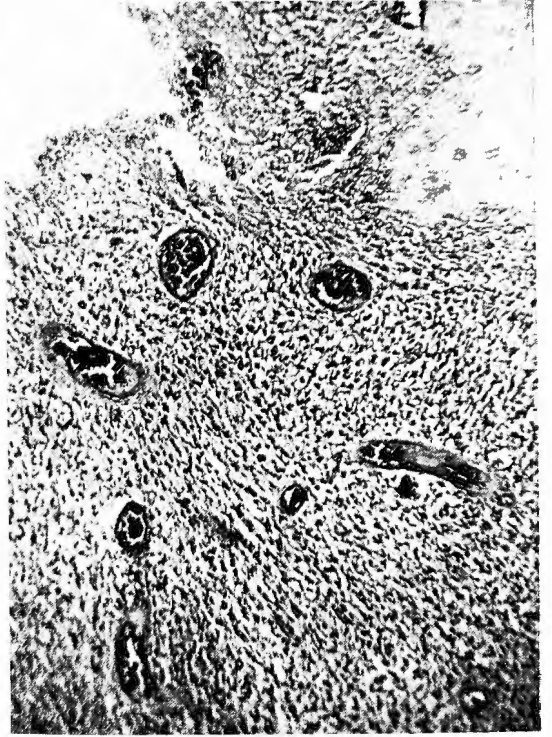


第 6 図 第 5 例

G. protoplasmicum. RS., $\times 150$.



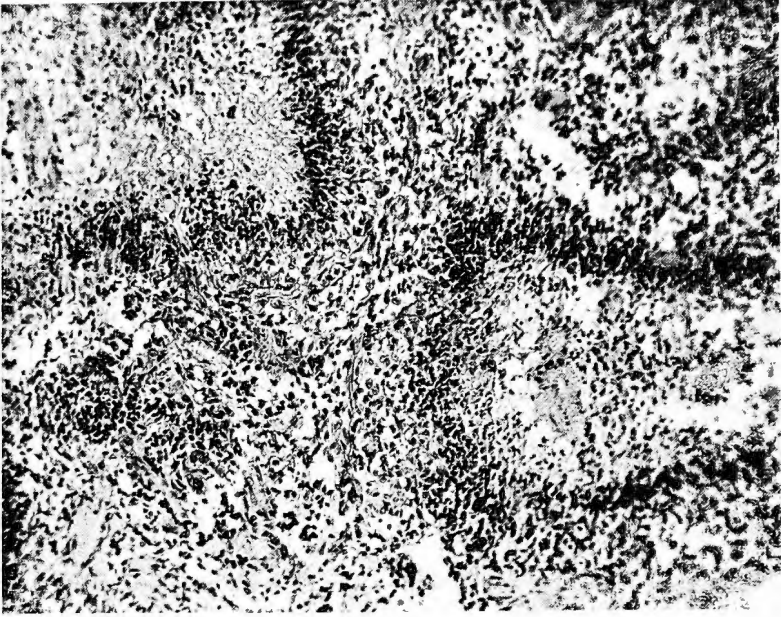
第 7 図 第10例
G. fusiforme. RS., $\times 300$.



第 8 図 第11例
G. fusiforme et angionecroticum. PTAH., $\times 120$.



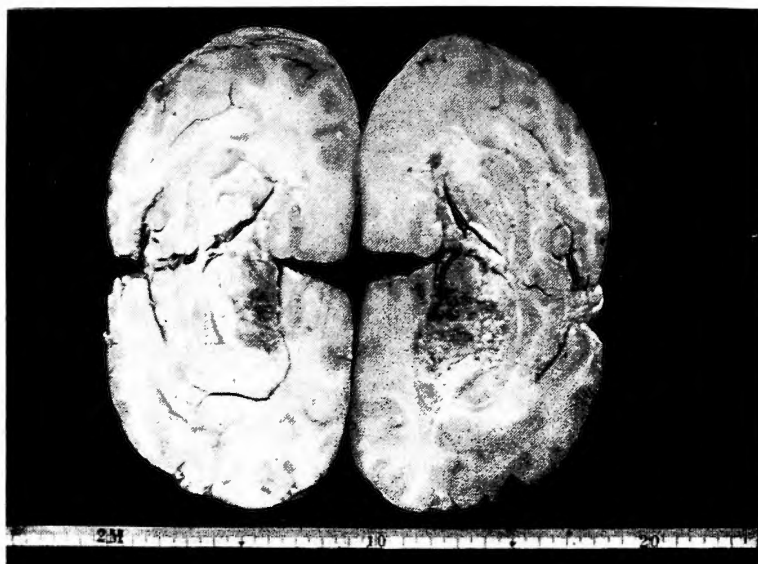
第 9 図 04902/1b. G. angionecroticum et gigantocellulare. HE. $\times 150$.



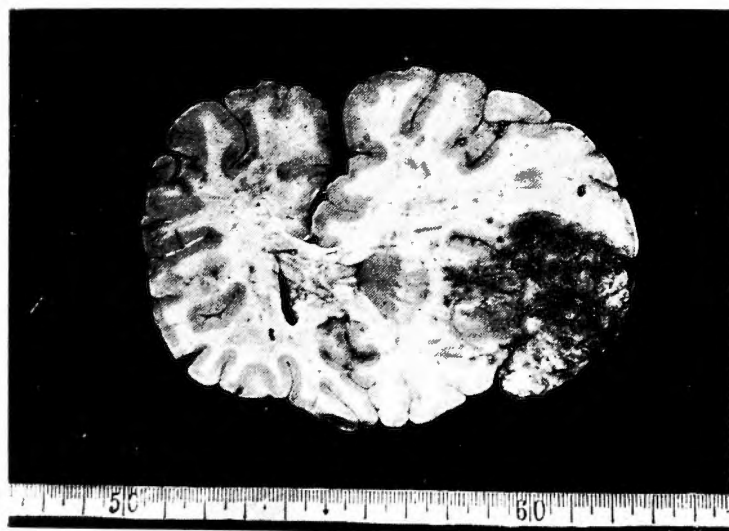
第 10 図 03065. *G. angionecroticum*. HE., $\times 150$.



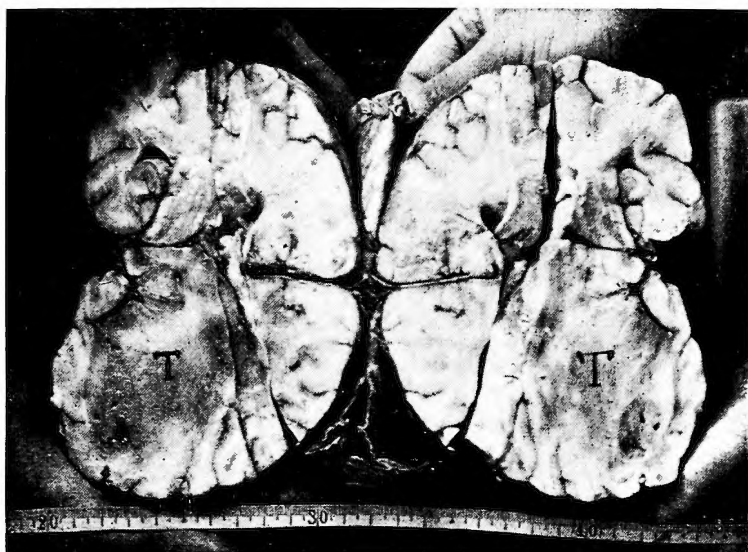
第 11 図 第 7 例 兩側浸潤を示す *G. protopl.*



第 12 図 第12例 両側浸潤を示す *G. fusiforme*.



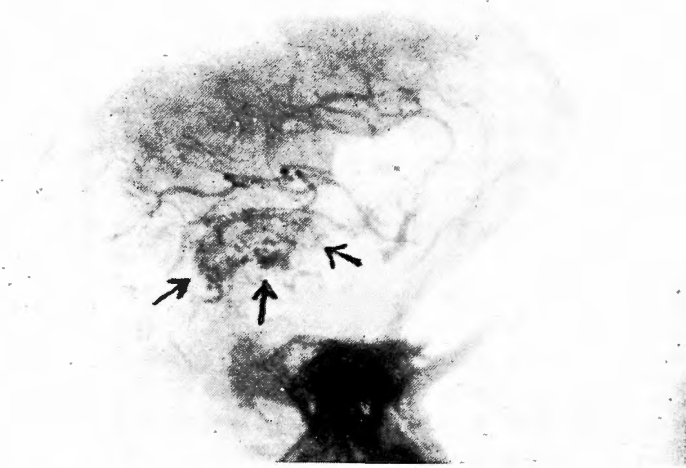
第 13 図 第2例 皮質及脳硬膜浸潤が見られ、
亦多彩著色が見られた *G. gemistocyticum*.



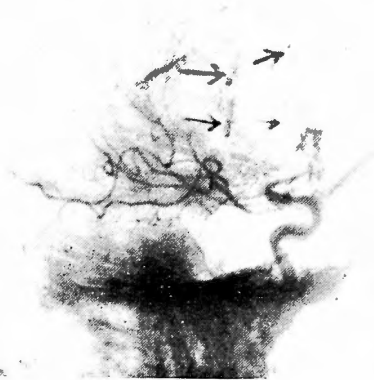
第 14 図 第1例 G. ではあるが多彩著色は示していない。
然し瀰漫浸潤性で腫瘍の境界は不鮮明である。



第 15 図 第11例 Hypertrophia pontis の形で両側性に浸潤肥大
が見られる。但し多彩著色は橋脚の背側にのみ見られ、腹側では一様に
灰白色を呈している。組織学的には第8 図の如く G. fusiforme et
angionecroticumであつた。



第 16 図 NK 03632/49. *G. angioneuroticum* で著明な動静脈吻合及出血巣が腫瘍内に見られる。



第 17 図 NK 02383/48. *G. multicellulare* であるが軽度乍ら動静脈吻合が写出されている。

に病理組織学上の興味に依るのみではなく、肉眼的な腫瘍 (G.) の所見、臨床的事項に関して各型で差違を認め得るものがあるからである。上記 5 型の中、G. gemistocyticum は Astrocytoma gemistocyticum (s. Gemistocytoma) と誤られる可能性があるが、此の際には特に血管壊死性変化の有無に注意しなければならないと思う。亦 G. fusiforme 及 G. protopl. は G. multicellulare (BUSCH & CHRISTENSEN) と総称し得るもので、斯かる型のもので血管壊死性変化が顕著でない時には Spongioblastoma や或は Astrocytoma と誤診し易い。此の場合には細胞密度が 400 以上でなければ G. なりと言ひ得ないと考へる。

以上の事を考慮しても尙 G. なる診断決定を躊躇せねばならない症例に遭遇する時があるろうが、其の時こそ腫瘍の肉眼的所見及臨床的事項が参考になると思う。即ち、患者の年齢、性別、短病歴、精神混濁、卒中様発作加齢血乳頭 (及出血)、脳血管像 (動静脈吻合、出血巣) 等が参照せられ、更に肉眼的には、多彩著色両側浸潤、皮質 (及脳硬膜) 浸潤、瀰漫性浸潤の有無如何をも考え併せて判断を下すべきであろう。14 例の G. の患者に就いて種々の方向から分析を試みた結果を一括せるものが文末の「患者一覧表」である。

最後に附言して置き度い事は、組織学的、肉眼的、更に臨床学的にも G. と Astrocytoma との中間型が屢々遭遇せられると言うことである。此の際にはやはり Transitional Glioma (GLOBUS-LEVIN) と分類したり、Intermediary Glioma (RINGERTZ) 又は Astrocytoma Grade 2-3 (MAYO CLINIC) として扱うのが妥当であると考えてゐる。

尙、日本人脳 G. の頻度を荒木症例より検定推理すれば、グリオーム全体に対して 40% 内外と言う欧米の比率に較べて明らかに有意な差が認められる。特に血管壊死型のものが少い様である。然し乍ら、前記 11 例の Transitional Gliomas をも G. として扱うならば 113 例のグリオーム中の G. の数は 25 例となり (28, 66—15, 86%; $\chi=0.05$) 欧米の G. の比率との差が有意であると言ひ切れるかどうか疑しくなる。憶測ではあるが、若し卒中様発作のある患者を全部精査するならば G. の数が少しは増して来るかも知れない。

最後に荒木教授の御指導及び御校閲に深い感謝を捧げる。尙本研究は文部省科学研究費の補助を受けた。

参 考 文 献

- 1) Alpers, B. J. and Yaskin, J. C. : Gliomas of the Pons. Arch. Neurol. & Psychiat. 41, 435-459, 1939.
- 2) 荒木千里：脳グリオームの経験——Bailey 先生の來朝を記念して—医学春秋，第 1 集，精神神経学の領域別刷，1950，金芳堂出版社。
- 3) Bailey, P. : Intracranial Tumors. Springfield, Ill., Charles C. Thomas Publisher, 1948 (2nd Ed.).
- 4) Bailey, P. and Cushing, H. : A Classification of the Tumors of the Glioma Group etc. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1926.
- 5) Bergstrand, H. : Über das sog. Astrocytom im Kleinhirn. Virchows Arch. 287, 538-548, 1933.
- 6) Bergstrand, H. : Über Gliom in den Grosshirnhemisphären. Virchows Arch. 287, 979, 1933.
- 7) Bucy P.C. and Gustafson, W.A. : Structure, Nature and Classification of the Cerebellar Astrocytoma. Am. J. Cancer 35, 327-353, 1939.
- 8) Busch, E. Personal Correspondence.
- 9) Busch, E. and Christensen, E. : The Three Types of Glioblastoma. J. Neurosurg. 4, 200-220, 1947.
- 10) Echols, D.H. : Spongioblastoma Polare. A Clinicopathologic Study of Twelve Cases. Arch. Neurol. & Psychiat. 39, 1937.
- 11) 遠藤芳郎，大沼倫彦，黒羽武及板橋信：卒中様発作を伴える脳腫瘍例及び脳腫瘍を思わせた脳出血例に就いて，第 9 回日本脳神経外科学会，東京，昭 27，10 月
- 12) Hoshino, N. : Experiences with Gliomas of the Brain. Folia Psychiat. et Neurol. Jap. 4, 205-220, 1950.
- 13) Huang, Y.S. : The Cellular Density in Gliomas of the Brain. Folia Psychiat. et Neurol. Jap. 6, 192-201, 1952.
- 14) 桂重次，黒羽武等：膠質腫の分類に関する臨床的病理的考察。脳と神経 2，昭 24，
- 15) 黄雲裳：橋脳グリオームの診断について，脳と神経 5，4 号昭 28。
- 16) 紺野義重：多彩性グリオブラストーマ 10 例報告，日本病理学会雑誌 31, 16 号，昭 22。
- 17) 黒羽武，野田起一郎及並木周一：脳出血と診断された脳腫瘍。脳と神経 5，1 号，昭 28，
- 18) 中田瑞穂：脳外科より見たる日本脳腫瘍の特種性其他，臨床外科 3，7 号，昭 23。
- 19) 中田瑞穂：Glioblastoma multiforme に関する疑問。脳と神経 2 5 号，昭 24。
- 20) Olivecrona, H. : Die Gliome der Grosshirnhemisphären. Dtsch.

Z. Nervenheilk. 128, 1-44, 1932. 21) Svien, H., Mabon, R. F., Kernohan, J. W. and Adson, A. W.: Astrocytomas. Proc. Staff Meeting Mayo Clinic 24, 54-64, 1949. 22) 所安夫: 原発性脳腫瘍, 特に神経膠腫に関する病理学的研究, 東京医学会雑誌 55, 9号, 昭16, 23) Tönnis, W.: Gestaltung

des Arteriogramms bei malignem Gliom. Sitzungsberichte Mitteldeutscher Chirurgetag Zbl. Neurochir. 1, 52, 1936. 24) Waggoner, R. W. and Löwenberg, K.: A Clinicopathologic Study of Astrocytomas. Arch. Neurol. Psychiat. 38, 1208-1223, 1937.

好酸球計算及び好酸球反応テストの臨床的価値

Clinical Value of Eosinophilcounts and Eosinophil Respons Test.

J. A. M. A. Feb. 28, 1953, vol 151, No. 9

William R. Best, M. D., Robert M. R. C. P (Lond.), Robert C.

Muehreck, M. D. and Max Samper, M. D., Chicago

好酸球数計算に於いて血液塗抹標本上での分類計算は計算室を用いる好酸球計算の技術が容易になつた現在後者と置き換えられるべきである。著者は好酸球数の短時間に於ける生理的変動, 更に一日に於ける好酸球数の変動を測定且計算上に於ける誤差の範囲を測定し一立方耗中 75~450 箇の好酸球を以て正常循環好酸球の絶対値とした。好酸球数を支配する要因として骨髓の活動性の変動, 脾臓機能, 肺の濾過作用, ある抗元抗体反応にあづかる細胞の撰択的貯留, 副腎の髓質と皮質を支配するメカニズムがあるが大体に於いて好酸球増多を惹起する要因は, endogen のものであり好酸球減少を來たす要因は exogen のものである, アヂソン氏病の診断に於いて静脈中に 50 単位の ACTH を用いる Thorn の test はその診断に大きな価値があるが epinephrine, ephedrine を用いる好酸球減少テストでは, 垂体腫瘍の患者でも 50% 以上の好酸球減少を見だし又前立腺癌, 乳糖で副腎を除去せる患者でも同様の結果を見た, 即人間に於ける epinephrine のテストは血中 17 ヒドロコルチコステロイドの増加を來たさず且尿中 17 ケステロイドの有意義の増加も來たさない, 従つて下垂体副腎系疾患の診断の価値は少ない。臨床上好酸球に対する作用のメカニズムが明確になるまではさけるべきである。更に臨床に於いてコルチコトリピン, コルチゾンによる患者の治療に当り好酸球数計算を以てその唯一の管理方法と考えてはならない。治療上の反応に注意した臨床的観察をおこたつてはならない。

(美馬 潔抄訳)