

〔症例〕

Erythrocythemia を伴った cerebellar hemangioblastoma の 1 例

長尾孝一* 松 寄 理* 重松秀一*
荻原隆二** 富田 伸** 三壁敏雄**

(昭和54年10月1日受付)

はじめに

近年、種々の疾病にさいして erythrocythemia が付随することが注目されており、その機序としては erythropoietin 産生の増加が想定されている。ことに、ある種の腫瘍が erythropoietin を産生することがヌードマウスへの移植によって、また、腫瘍組織の生化学的検索によって明らかにされており、paraneoplastic syndrome としての臨床的意義が問題になっている。

血中の erythropoietin の上昇をきたす腫瘍としては、腎細胞癌、肝細胞癌がよく知られているが、脳の血管由来の腫瘍である小脳血管芽腫 (cerebellar hemangioblastoma) にも産生能があることが Waldmann¹⁾らの報告によって判って来た。この腫瘍は1926年 Lindau²⁾によって報告されて以来、Lindau's tumor として知られている。

今回、我々は erythrocythemia を伴った cerebellar hemangioblastoma の 1 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：伊○節○ 53歳，男性，会社員。

主訴：頭痛，記憶力低下，ふらつき感。

家族歴：特記すべきことはない。

既往歴：約10年前より十二指腸潰瘍ということで近医より投薬を受けている。

現病歴：昭和53年11月中旬のある日、タバコを吸っていて咳をしたら突然キリでもまれるように両側前頭頭頂部が痛みだし、約1時間半位持続した。その後、何日間か毎朝のように、ほぼ同様の頭痛が出現し、ときには夕

方も痛んだり、嘔気を伴うこともあった。近医より鎮痛剤の投与を受けるようになって消失した。12月より靴や靴下をはくときよろけることがあった。

昭和54年1月より再び同様の痛みが出現し、鎮痛剤でも control 出来なくなり、また、会社の仕事の能率が低下し、記憶力低下も自覚するようになったので近医より精査をすすめられ旭中央病院に来院した。

入院時現症：体格中等度，胸部腹部理学的所見はとくに異常なし。神経学的身体所見にあきらかな異常をみとめない（意識清明，瞳孔不同○，対光反射正常，眼球運動各方向へ制限なし，注視眼振○，腱反射に左右差○，病的反射○，知覚異常○，筋粗大力に左右差○，小脳症状○，記憶力ほぼ正常）。眼科的にも視力，視野，眼底に異常なし。

入院時血清生化学，一般尿検査：表1の如くいずれも正常である。

血液学的所見：末梢血液所見は表2に示す如く，術前みられた erythrocythemia は術後改善している。骨髓細胞診正常。骨髓生検では，骨髓細胞系は良く保たれ，特に赤芽球系の軽度の増加がみられ，巨核球はやや未熟型が多い，顆粒状系の分化は良く保たれている，等の所見から secondary polycythemia を疑われている。

血清 erythropoietin は術前（2月13日）75milli immunochemical unit（正常値28~88），術後（4月9日）38unit で，手術時摘出腫瘍組織内からは，28unit が測定された。

脳波所見：基礎律動は後頭優位の中等度電位の9~10 Hz α 波であるが，過呼吸賦活で全誘導にわたる高電位の4~5 Hz θ 波の群発がみられた。

神経放射線学的所見：①頭蓋単純撮影：正常。②CT

* 千葉大学医学部病理学教室，** 国保旭中央病院脳神経外科

KOICHI NAGAO, OSAMU MATSUZAKI, HIDEKAZU SHIGEMATSU*, RYUJI OGIWARA, SHIN TOMITA, and TOSHIO MIKABE**: A Case of Cerebellar Hemangioblastoma with Erythrocythemia

* Department of Pathology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

** Division of Neurosurgery, Asahi Hospital, Asahi 289-25.

Received for publication, October 1, 1979.

(日立 CT-H による): テント上では, 中等度の対称性脳室拡大と, 主として前角周辺のいわゆる periventricular lucency がみられるが, 正中構造の偏位や脳室の変形はない。脳実質の萎縮を示唆するような, 脳表くも膜下槽の開大等はみられない。テント下では, artifacts の混入のため第VI脳室の描出は十分でない。ウログラフィンによる enhancement により, 図3の如く, 右小脳半球後外側部に, 直径約 4×3.5 cm の, 凹凸はあるが比

較的境界鮮明な, 内部に濃淡のある腫瘍が造影される。

③連続脳血管撮影: Seldinger 法により four vessel study をおこなった。両側総頸動脈領域にはとくに異常をみとめない。右椎骨動脈領域では, 右小脳半球の外下方に, 横径約 4 cm, 前後径 3.5 cm の, 血管豊富な腫瘍陰影が造影され, その内部には放射線透過性の cyst が存在する。流入動脈は前下小脳動脈, 流出静脈は主として S 状洞である。いわゆる early venous filling の出現はない。図1は頭蓋底撮影像, 図2は側面像のいずれも動脈相である。

入院中の経過: 頭痛が間歇的に出現していた。手術2日前に昼食後, 嘔吐が1回あり, 歩行時のめまい感を訴えたが安静により軽快した。

手術所見: 気管内挿管全身麻酔下, 側臥位で, 傍正中皮膚切開により, 正中を越えた右後頭下開頭と2横指の環椎椎弓切除をおこなった。硬膜上には著変なく, これを切開すると, くも膜との癒着はほとんどなかった。右小脳半球は全体に緊満し, 表面浮腫状で, 右小脳扁桃は環椎下縁まで陥入していた。右小脳半球下外側表面には, 比較的境界明瞭な, 一部くも膜に移行していく, 紫の色調を帯びた鮮紅色の腫瘍が露出していた。腫瘍周囲のくも膜と小脳を凝固切離していくと, 比較的新しい血液塊を含んだ cyst がいくつか存在し, 腫瘍内出血のあったことが確認された。流入, 流出血管を凝固切断し, 腫瘍塊を全摘し, 病理組織学的検査と腫瘍内 erythropoietin 測定に提出した。

表 1.

血清生化学検査所見		クレアチニン	1.1
TP	7.6	Na	140
MG	8	K	3.7
TTT	3.5	Cl	102
ZTT	8.9	Ca	9.1
TCh	201	ビリルビン	1.4
B-L	544	(直)	0.5
TG	122	(間)	0.9
GOT	26	FBS	98
GPT	26	尿所見	
LDH	270	タン白糖	—
ALP	6.5	糖	—
LAP	200	ビリルビン	—
ChE	0.91	ウロビリノーゲン	±
BUN	20	沈サ	
尿酸	5.2		

W氏 陰性 HBs-Ag (—), HBs-Ab (+)
血液型 O型 Rh (+)

表 2. 末梢血液所見

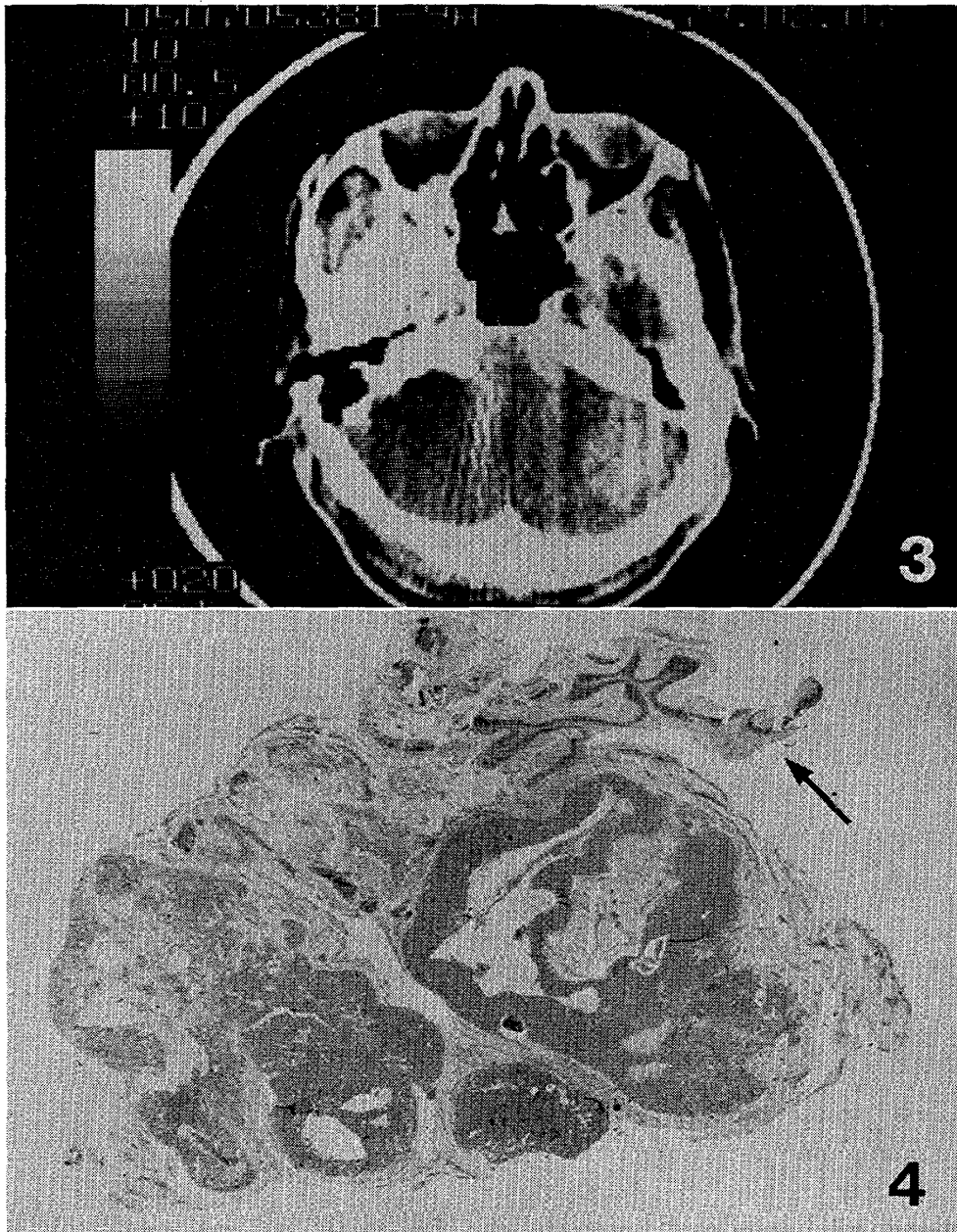
		手術(54.3.1)				退院(54.3.21)			
		54.2.6	2.28	3. 2	3.15	3.20	3.27	4. 9	6.26
MCHC	%	35.7	34.7	33.6	34.6	34.2	34.6	36.4	37.1
MCH	μg	29.3	32.6	31.3	31.7	32.6	32.8	33.6	33.3
MCV	μ ³	082	094	093	092	096	095	092	090
PCV	%	53.3	50.5	47.3	40.9	41.2	38.6	43.0	39.9
Hb	g %	19.1	17.5	15.9	14.2	14.1	13.4	15.7	14.8
RBC	×10 ⁶	6.47	5.36	5.08	4.46	4.30	4.08	4.65	4.44
WBC	×10 ³	03.9	03.9	12.3	04.9	05.9	05.9	05.2	04.0
PLTS(+WBC) ×10 ³		242	186	17.7	39.2	279	300	224	223
Neutrophils(Total)		47.2%	44.9	84.6	51.2	57.6	58.2	47.3	48.8
Lymphocytes		42.5	45.4	7.3	41.8	35.0	33.6	42.3	42.1
Monocytes		7.4	8.1	9.7	5.3	7.2	6.7	8.1	6.0
Eosinophils		1.5	1.3	0.0	1.0	0.9	1.0	1.1	0.8
Basophils		1.4	1.5	0.2	1.7	1.8	1.2	1.2	1.5
Large unstained cells		1.6	1.2	0.6	0.7	0.7	0.7	1.7	1.8
Remainder		-1.8	-2.6	-2.7	-1.9	-3.5	-1.7	-1.8	-1.3



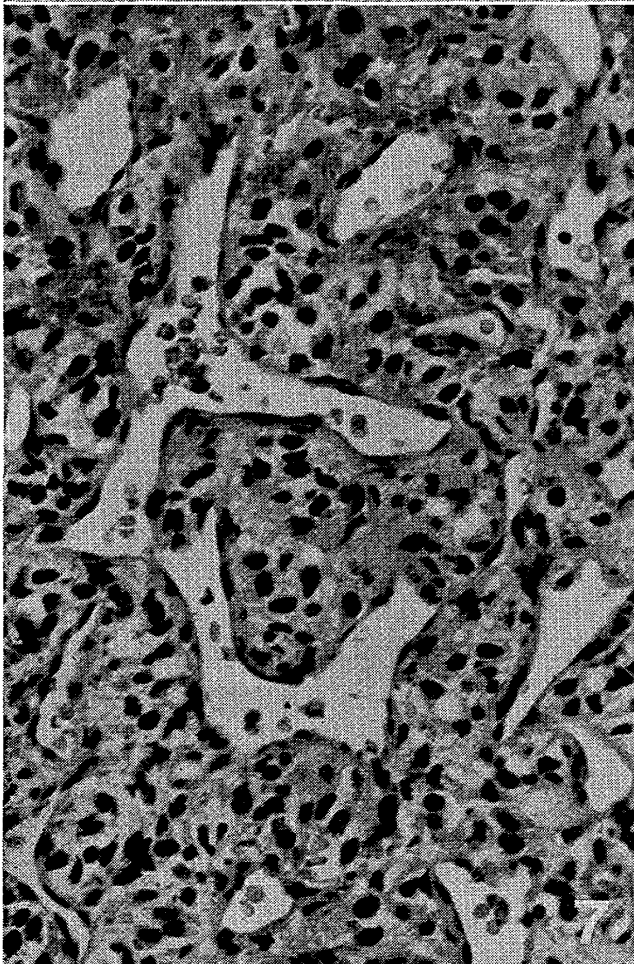
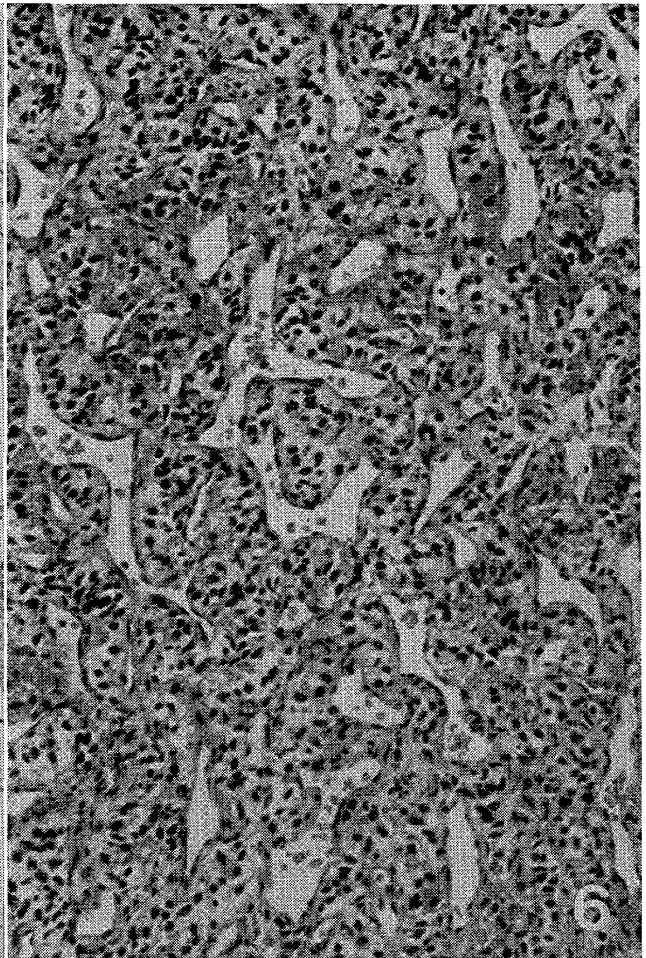
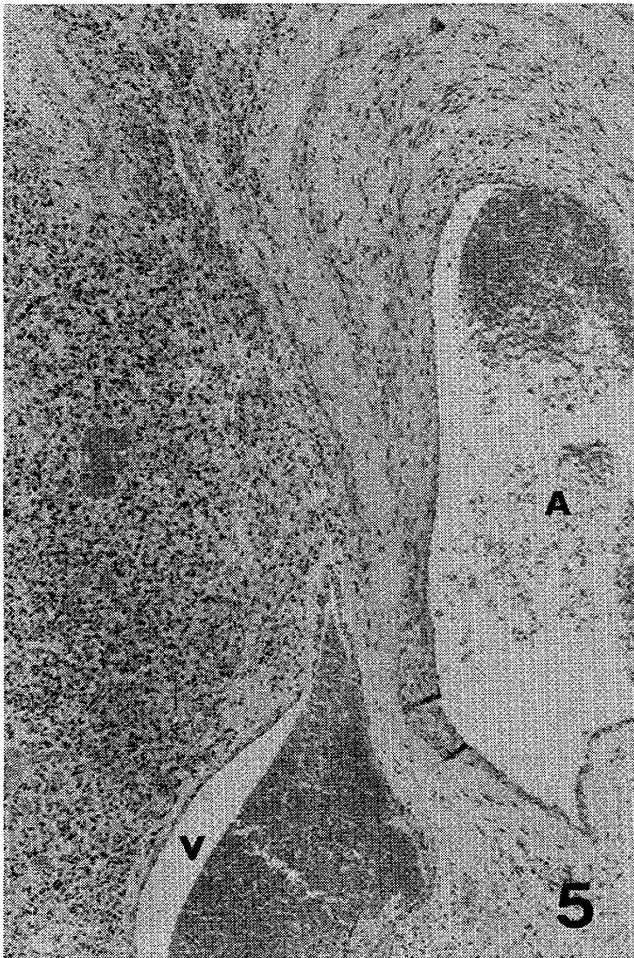
図 1. 右椎骨動脈血管撮影：頭蓋底撮影像

図 2. 右椎骨動脈血管撮影：側面像

右小脳外側後下方に腫瘍陰影があり，その内部に cyst をともなっている。



- 図 3. Computerized tomography: enhancement.
右小脳外側後方に high density の腫瘍がある。第IV脳室はあきらかでない。
- 図 4. Cerebellar hemangioblastoma. H.E. $\times 3$.
小脳(矢印)に接して、膠原線維によって被覆された腫瘍をみとめる。腫瘍の中心部には“嚢胞”形成がみられる。
- 図 5. Cerebellar hemangioblastoma. H.E. $\times 40$.
腫瘍の線維性被膜には arterio-venous fistula を思わせる動(A)・静脈(V)の拡張をみとめる。
- 図 6. Cerebellar hemangioblastoma. H.E. $\times 100$.
腫瘍組織内には多数の slit 状血管網の発達をみとめる。
- 図 7. Cerebellar hemangioblastoma. H.E. $\times 200$.
血管壁を被覆する endothelial cell と血管周囲に増殖を示す大型の明るい原形質をもった stromal cell をみとめる。
- 図 8. Cerebellar hemangioblastoma. 鍍銀線維染色, $\times 200$.
血管壁の基底部には厚い鍍銀線維の膜を形成し、その部分より stromal cell に向って、細かい線維が網状に腫瘍細胞をとり囲んでいる。



病理組織学的所見：(旭中央病院 Pr. 29233)

腫瘍は肉眼的に $2 \times 2.5 \times 2$ cm のほぼ球形で、うすい膠原線維によって被包されている。そして、その被膜表面より拡張した血管の蛇行がみとめられる。剖面では、血管に豊み、このため暗赤色々調を呈している。腫瘍中心部には囊胞形成がみられ、その周囲には血管の横断面と思われる小穴が多数みとめられた。組織学的には肉眼的観察を裏づけるように腫瘍組織内に多数の拡張した血管をみとめた。中心部の囊胞壁はうすい線維で形成され、検索時にはその内腔にわずかの赤血球をみとめ、拡張した血管が囊胞状を呈したものと考えられた(図4)。そして、その周囲には腫瘍組織の増殖がみとめられる。腫瘍組織内には多数の大小様々の slit 状の血管が網状に配列している(図6)。

本腫瘍の特徴は、2つの種類の細胞から成っている。その1つは、前述の slit 様血管網の壁を被覆している内皮細胞と、他の1つは、主としてそれらの血管周囲に増殖を示す基質細胞(stromal cell)である。後者は円形から卵円形の細胞で、その原形質は明るく豊かで、核は細胞のほぼ中心部に位置し、核異型はなく豊かな chromatin 網が網状に規則的にみとめられる(図7)。ときに、基質細胞から生じたと考えられる巨核細胞の混在をみとめる。本腫瘍で活発に増殖している細胞は基質細胞で、その原形質内には脂肪顆粒が存在するため、Sudan III染色で、あざやかに赤染する顆粒を有する。内皮細胞と基質細胞とは組織学的には、一見無関係の如くみられるが、細かい血管網の部分では移行像がみとめられた。

鍍銀線維染色では、内皮細胞の基底部に厚い鍍銀線維の膜を形成し、その部分より基質細胞に向って、細かい線維が網状に腫瘍細胞をとり囲み網眼を形成している(図8)。また、本腫瘍の組織発生にも関係する所見として、腫瘍組織周囲の線維被膜内に拡張した動・静脈をみとめ、動静脈瘻を思わす所見をみとめた(図5)。

電顕所見では腫瘍を構成する血管成分はよく分化した毛細血管ないし細静脈より成り、やや電子密度を増した一層の内皮細胞が連続性に血管腔をおおっており、一層の基底膜をへだててその外周には、外膜細胞の胞体のみとめられた。これらの血管成分の周囲には、かなり電子密度の低い基質がみとめられ、そこに明るい胞体をもった内皮細胞より大型の細胞群が基底膜をもつことなく増殖していた。これらの基質細胞(stromal cell)には粗面小胞体やゴルジ野の発達がみられ、かなり豊富な脂肪顆粒やライソゾーム顆粒が目立つが、はっきりした神経分泌顆粒はみとめなかった。stromal cells と血管成分

との移行像は観察の範囲内では証明し得なかった(図9)。

以上の所見から本症は小脳に原発した hemangioblastoma と診断され、臨床的に erythrocythemia を呈し、血清中の erythropoietin が術前軽度ではあるが上昇し、かつまた、術後、その値が下がったこと、腫瘍組織内に erythropoietin を証明したこと等本腫瘍が erythropoietin 産生があることが示唆された。

考 案

Hemangioblastoma は、小脳に好発する比較的稀な腫瘍で Lindau²⁾によって初めて記載された。本腫瘍は血管壁を形成する内皮細胞(endothelial cell)と、その周囲に存在する脂肪顆粒を有し本症の最も活発な増殖を示す腫瘍細胞である大型の基質細胞(stromal cell)から成っている。すなわち、組織学的には hemangioendothelioma ないし hemangiopericytoma に近い組織像を示す。

年齢分布は、いずれの年齢層にもみとめられるが、20~40歳の若年層から中年層にかけてみとめられ³⁾、Olivecrona⁴⁾によれば posterior fossa 原発の脳腫瘍の約7.3%を占めている。

臨床的に興味あることは、本症と他疾患との合併である。すなわち網膜の多発性血管腫、腎臓や脾臓の多発性囊胞及び腎細胞癌⁴⁾⁵⁾⁶⁾、また、褐色細胞腫⁷⁾、脊髓空洞症⁸⁾等の合併がよく知られている。従って、当然、遺伝因子との因果関係が問題で、Nicol⁹⁾によれば本症を有する患者の約20%に家族発生をみとめている。また、最近、本腫瘍を有する患者は臨床的に erythrocythemia を呈することが判ってきて臨床診断の一助となっている。さらに、Waldmann ら¹⁰⁾は、本腫瘍にしばしばみとめられる“囊胞”内の滲出液から erythropoietic substance を証明し、erythrocythemia を起すのは、本腫瘍が産生する erythropoietin によることを証明した。Ishwar ら¹¹⁾によれば電顕的に腫瘍細胞の原形質内に高電子密度の顆粒がみられ、それは脾の腺細胞に存在する zymogen granule に類似した分泌顆粒と考えられ、それが erythropoietin 産生の示標となることを強調している。

本腫瘍の組織発生については、いまだ結論に達していないが Russell and Rubinstein¹²⁾は組織学的所見及びその局在性から軟膜由来の腫瘍と考え、また、Castaigne ら¹³⁾は電顕的に腫瘍細胞の原形質内に多数の microfilament をみとめ、それが形態学的に髄膜腫のときみられるものときわめて類似しているところから髄膜腫の

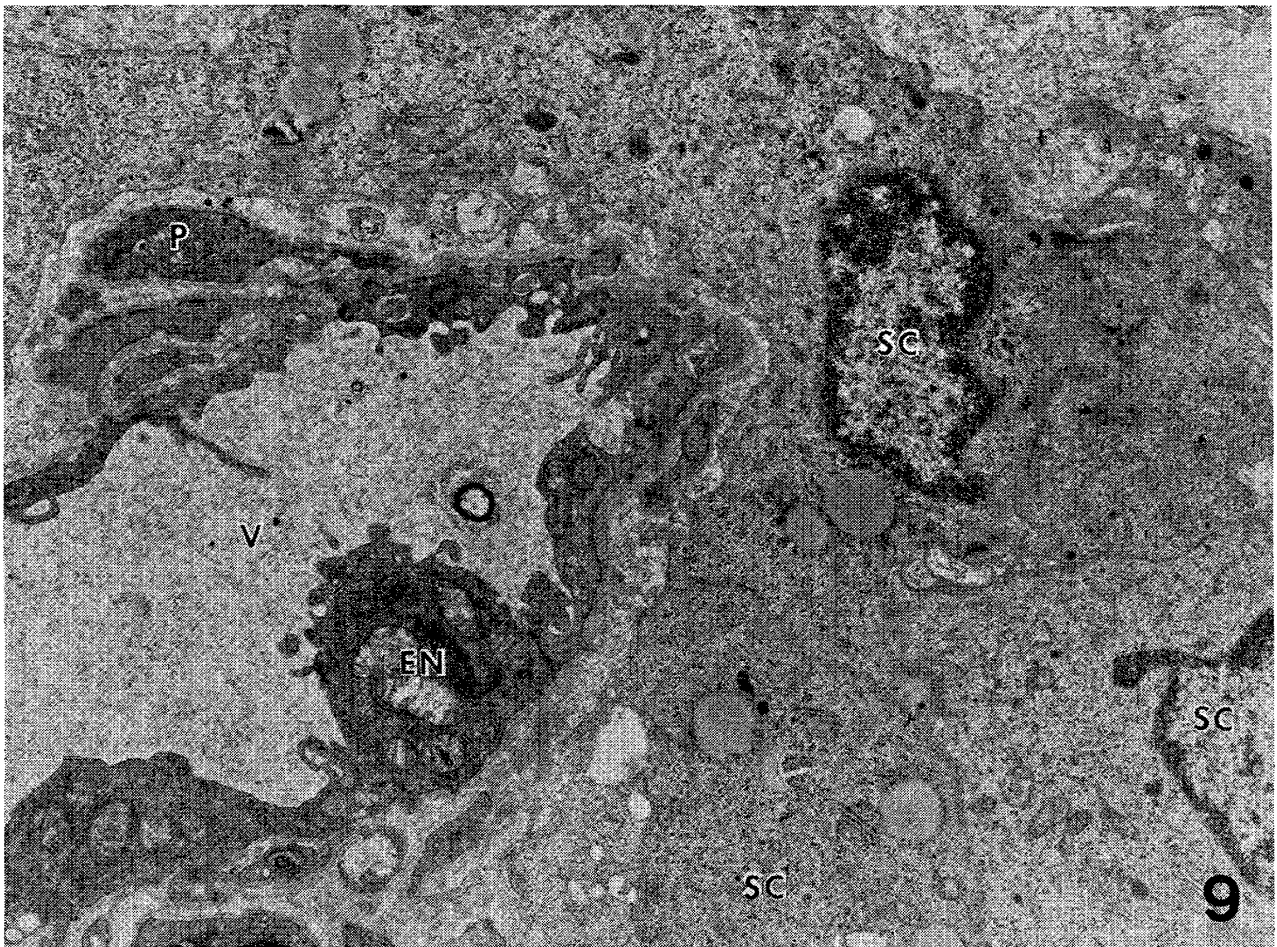


図 9. 腫瘍の電顕像. $\times 9000$.

血管 (V) の内皮細胞 (EN) 及び外膜細胞を (P) をとり囲むように大型の stromal cell (SC) がみとめられる。脂肪顆粒及び大小の lysosomal granule がみとめられる。

亜型であろうと推論している。事実、組織学的には、髄膜腫の1亜型である *angioblastic meningioma* との区別が困難な症例がある。しかし、Ramsey¹²⁾は電顕的検索によって、腫瘍細胞の特徴から本腫瘍を *angioblastic meningioma* から独立させるべきであると主張している。また、Kawamura ら¹³⁾は、電顕的検索によって、本腫瘍の最も活発に増生する細胞は、前述の stromal cells であり、その細胞由来は原形質内に存在する microfilament や細胞配列構造の類似性から血管周皮細胞や内皮細胞への分化能を有する未熟な血管形成性細胞であろうと考えている。

本報告例は、臨床的に erythrocythemia があり、脳血管造影などで、すでに cerebellar hemangioblastoma の診断が下されていた。また、病理組織学的にも典型的な像を示した。erythropoietin の定量は、いまだ解決されていない問題点があるが、本症は血清中の erythropoietin が術前でやや高く、術後低下したこと、腫瘍組織内から28unit が証明し得たことにより、本腫瘍が erythropoietin 産生している可能性が強く示唆された。

また、その組織発生に関しては不明な点が多いが、本腫瘍の局在性や家族性に出現し、かつ多発例があること、しばしば Lindau-Hippel's syndrome として腎嚢胞など奇型に基づく疾患との合併のあること、動静脈奇形様の所見を腫瘍周囲にみとめることなどから髄膜内に存在する未熟な血管形成能を有する間葉性細胞に由来し、恐らく動静脈奇形と近似の性格をもった腫瘍と考えられる。

文 献

- 1) Waldmann, T. A., Levin, E. H. and Baldwin, M.: The association of polycythemia with a cerebellar hemangioblastoma. The production of an erythropoiesis stimulating factor by the tumor. *Am. J. Med.* 31, 318-324, 1961.
- 2) Lindau, A.: Cysts in the cerebellum; structure, pathogenesis and relations to angiomatosis of the retina. *Acta Path. Microbiol.*

- Scand., Supp. 1, 1-128, 1926.
- 3) Silver, M. L., and Hennigar, G.: Cerebellar hemangioma (hemangioblastoma). A clinico-pathological review of 40 cases. *J. Neurosurg.* **9**, 484-494, 1952.
 - 4) Olivecrona, H.: The cerebellar hemangio-reticulomas. *J. Neurosurg.* **9**, 317-330, 1952.
 - 5) Tønning, H. O., Warren, R. F., and Barrie, H. J.: Familial hemangiomata of the cerebellum. Report of the three cases in a family of four. *J. Neurosurg.* **9**, 124-132, 1952.
 - 6) Hoff, J. T. and Ray, B. S.: Cerebral hemangioblastoma occurring in a patient with von Hippel-Lindau disease. Case report. *J. Neurosurg.* **28**, 365-368, 1968.
 - 7) Nibbelink, D. W., Peters, B. H., and McCormick, W. F.: On the association of pheochromocytoma and cerebellar hemangioblastoma. *Neurology* **19**: 455-460, 1969.
 - 8) Nicol, A. A. M.: Lindau's disease in five generations. *Ann. Hum. Genet.* **22**, 7-15, 1957.
 - 9) Ishwar, S., Taniguchi, R. M. and Vogel, F. S.: Multiple supratentorial hemangioblastomas. Case study and ultrastructural characteristics. *J. Neurosurg.* **35**, 396-405, 1971.
 - 10) Russell, D. S. and Rubinstein, L. J.: Pathology of Tumors of the Nervous System, 3d ed. London: Edward Arnold, 1971.
 - 11) Rubinstein, L. J.: Tumors of the Central Nervous System. In Atlas of Tumor Pathology, Sec. Fasc. 10, Washington, D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1972.
 - 12) Ramsey, H. J.: Fine structure of hemangiopericytoma and hemangioendothelioma. *Cancer* **19**, 2005-2018, 1966.
 - 13) Kawamura, J., Garcia, J. H. and Kamijyo, Y.: Cerebellar hemangioblastoma: histogenesis of stroma cells. *Cancer* **31**, 1528-1540, 1973.
-