

たけいおうしょくせいさいぼうしゅ たけいせいせいせいいたけいおうしょくせいさいぼうしゅ
多形黄色星細胞腫, 退形成性多形黄色星細胞腫

Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA), Anaplastic PXA (APXA)

1. 概要(総論)

PXA は小児と若年成人の脳の表層に発生するととも稀な星細胞腫で、腫瘍細胞が様々な形状を呈する「多形性」が著しく、しばしば細胞質内の脂肪滴により外観が黄色調を呈することが多いことが特徴の腫瘍です。発生頻度に性差はありません。側頭葉と前頭葉の発生が多いですが、中枢神経系のどこにでも発生します。悪性度のグレードは世界保健機構 (WHO) により 4 段階に分けられており、1 と 2 が良性、3 と 4 が悪性で、4 は癌になりますが、PXA がグレード 2、APXA がグレード 3 です。この腫瘍が発生する原因はほとんどの場合不明です。神経線維腫症 I 型、または家族性黒色腫-星細胞腫症候群という、家族に受け継がれる遺伝子変化がある場合は、PXA および APXA を発症するリスクが報告されていますが、腫瘍が発生する頻度が高いわけではありません。

PXA は Kepes らによって 1973 年に初めて報告され、fibrous histiocytoma (fibrous xanthoma) of meninges などの名称で報告されていた疾患と同じものであるとして、1979 年に PXA と名付けられました[1]。1993 年からは正式に WHO 脳腫瘍分類に組み込まれ、その後 AXPA の亜型が存在することが報告され、最新の WHO2016 脳腫瘍分類アップデートでは、PXA がグレード 2、APXA がグレード 3 となっています[2]。PXA と APXA は脳や脊髄のくも膜下腔の星細胞またはその前駆細胞から発生し、星細胞腫全体に占める発生頻度は 1%未満です。側頭葉が最も多く、前頭葉が二番目に多くなります。頭頂葉、後頭葉と続き、極めてまれな部位として、小脳、脳幹、脊髄、視床下部、松果体部、トルコ鞍、網膜などの報告もあります[3]。10 歳代にもっとも多いですが、高齢者発生の報告もあります。この腫瘍が発生する原因は不明ですが、*BRAF*^{V600E} の遺伝子変異が発見されることが多いことが知られています。癌抑制遺伝子の *neurofibromin* に異常がある神経線維腫症 I 型、または癌抑制遺伝子の *CDKN2A* に異常を有する家族性黒色腫-星細胞腫症候群の遺伝性疾患の場合、PXA および APXA を発症するリスクがあると報告されています[4][5]。小児期に多い類表皮性膠芽腫 (epithelioid glioblastoma) というグレード 4 の膠芽腫の亜型は、*BRAF*^{V600E} の遺伝子変異を有することが多く、本疾患の類縁疾患である可能性が指摘されています[6]。

2. 症状

PXA と APXA の症状は、腫瘍が発生する部位によって決定される局所症状と、ずがないあつこうしんしょうじょう頭蓋内圧亢進症状に分類されます。局所症状としては、てんかん発作や痙攣を起こす可能性があり、部位によって麻痺、言語障害、感覚障害、しびれなどが起こります。ずがい頭蓋内の容積は頭蓋骨に囲まれて限られているため、腫瘍や嚢胞の増大により正常の脳が圧迫されると頭蓋内圧が上昇します。頭蓋内圧亢進症状には頭痛、吐き気、嘔吐などがあります。

PXA と APXA の症状として特異的なものはありません。70%以上にてんかん発作が起こり、側頭葉の場合は側頭葉てんかん、前頭葉の場合は前頭葉てんかんの症状となるなど、発生する症状は、部位によって決定されます。2年以上の長いてんかん発作の病歴を持ち、薬剤抵抗性である Long-term epilepsy associated tumors (LEAT)の原因となりうる腫瘍です[7]。腫瘍が運動野や感覚野、言語野を圧迫すれば、それによる局所徴候が発生します。腫瘍や嚢胞が増大することで頭蓋内圧亢進症状としての頭痛、特に morning headache の他、吐き気、嘔吐、うっ血乳頭、複視、傾眠状態などが起こります。

3. 検査・診断

MR 検査が、腫瘍の存在を診断するためには最も有用です。大脳の表面の髄膜に接して境界明瞭な嚢胞を伴う腫瘍として描出される像が典型的です。嚢胞を伴うタイプの PXA では、腫瘍や嚢胞の大きさに比較してその周囲の脳浮腫が乏しいことも特徴になります。一方、嚢胞を伴わないタイプの PXA も半数くらい存在するとされ、嚢胞がないという理由で PXA は否定することができません。典型例以外は画像で PXA を疑うことは困難です。

確定診断は切除した腫瘍の病理組織診断で行われます。PXA の腫瘍細胞とその核は多形性に富み、一見すると悪性度の高い腫瘍に見えますが、細胞分裂は乏しく壊死などの悪性所見を伴わないことが特徴で、悪性腫瘍との鑑別はとても重要です。*BRAF*^{V600E} の遺伝子変異が発見されることが多く、この遺伝子変異は PXA の診断マーカーでもあります。

APXA は PXA の特徴を持ち、さらに増殖が早く、悪性を示唆する病理組織所見を伴います。

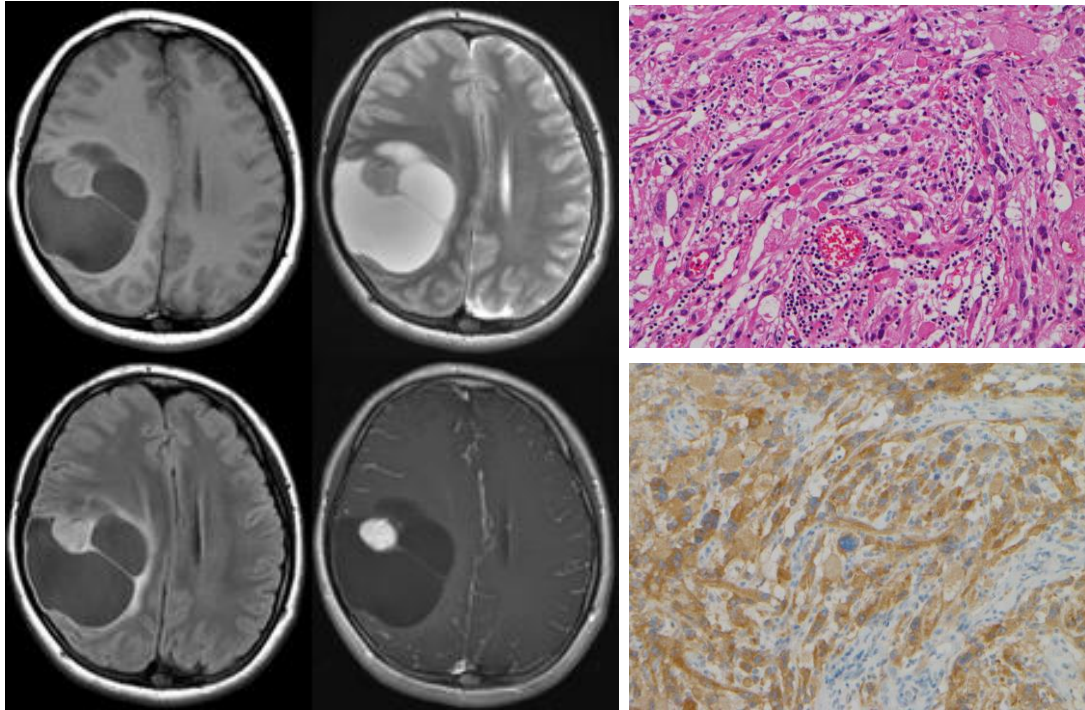
典型的な PXA では、MR 検査にて嚢胞の壁に腫瘍の実質部分(壁在結節)を認め、腫瘍実質部は T1 強調画像で脳の灰白質よりやや低信号から等信号、T2 強調画像や FLAIR 画像では高信号または混合信号の病変として描出されます。ガドリニウム造影剤で中等度から強く造影されます[2]。一方、周囲の嚢胞は T1 強調画像と T2 強調画像では脳脊髄液とほぼ同等の信号を示し、FLAIR 画像ではキサントクロミーな性状を反映して脳脊髄液よりも信号強度が少し高くなります。PXA では、腫瘍や嚢胞の大きさに比較してその周囲の脳浮腫が乏しいことが特徴になります[2]。嚢胞壁は造影されることも造影されないこともあります。単発の病変として描出されることがほとんどで、頭蓋内の転移、播種を初発時に伴うことは滅多にありません。CT では嚢胞は低吸収に描出され、実質部は低吸収、等吸収、高吸収など様々です[2]。実質部に石灰化を伴うこともあります[8]。腫瘍は血流に乏しいですが、FDG-PET では集積が亢進しています[9]。

確定診断は切除した腫瘍の病理組織診断で行われます。細胞密度は中等度で多形性に富み、幅の広い細胞突起を伸ばす大小の紡錘形細胞や類円形細胞や不整な多角形細胞が充実性に増生し、核の多形性が強く、単核あるいは多核の巨細胞が出現します。一見すると悪性度の高い腫瘍に見えますが、細胞分裂は乏しく壊死などの悪性所見を伴わないことが特徴です[2]。腫瘍細胞、特に大型の腫瘍細胞には細胞質には脂肪滴や硝子滴が含まれていることがあり、顕微鏡下では泡沫状淡明で、肉眼的な断面はときに黄色調を呈しています。細胞間には豊富な reticular fibers (好銀線維)網が形成され、血管周囲にリンパ球浸潤を認めることもあります。

免疫染色では glial fibrillary acid protein, S-100, vimentin, reticulin, NSE が陽性で、PAS 染色も陽性です。Synaptophysin などの神経系のマーカーも様々な頻度で陽性になります。CD34 も多形細胞に陽性となります[2]。最も重要な特徴としては *BRAF*^{V600E} の遺伝子変異で 75%が変異陽性となります[2]。*BRAF*^{V600E} に変異が起こると下流の MAP kinase (mitogen-activated protein kinase) の信号伝達経路、すなわち *ERK* (*extracellular signal-regulated kinase*) の活性化が *MEK* (*MAP/ERK kinase*) の活性化に続けて起こり、細胞分裂が促進されるため腫瘍の発生に関与していると考えられます。

APXA は、PXA が再発して悪性転化する場合と、最初から APXA として発生してくる場合があります。APXA は WHO2016 脳腫瘍分類アップデートで正式に定義され、核分裂像が 10カ所の高倍率視野(HPF)を観察して 5 個以上観察される PXA で、壊死を伴うことや細胞密度が上昇していることを

特徴とします[2]. APXA では $BRAF^{V600E}$ の変異が陽性である患者の割合が低下します. 図に PXA の画像と病理像を示します.



早朝起床時の頭痛で発症した 14 歳女児の PXA. 左図は T1 強調画像(上段左), T2 強調画像(上段右), FLAIR 画像(下段左), ガドリニウム造影後 T1 強調画像(下段右). 右頭頂葉に発症した多房性の嚢胞に, 造影される実質部(壁在結節)を認める. 病変の周囲の浮腫はわずかである. HE 染色(右上)では, 多角形から紡錘形で多形性に富む腫瘍細胞が密に増殖している. 腫瘍細胞間に好酸性顆粒小体が多数沈着しており, 血管周囲リンパ球浸潤も認められる. 腫瘍細胞の核は大小不同を示し, 多核細胞も散見される. 核内偽封入体がしばしば認められるが, 核分裂像は乏しい. 壊死や微小血管増殖像は見られない. 腫瘍細胞は $BRAF^{V600E}$ の変異蛋白に対する免疫染色(右下)で陽性である.

4. 治療

PXA は手術で全摘出できた場合, 治癒が期待できます. 一方で, 肉眼的に全摘出できた場合でも, 腫瘍が周囲の脳に浸潤して再発することがあります. 再発した時や残存した腫瘍が, 時に悪性転化して APXA やグレード 4 の膠芽腫に進行してしまうこともあります. APXA やグレード 4 の膠芽腫に進行した場合は放射線治療を行うのが

のうせきずいえきくう はしゆ てんい きよくしよほうしゃせんちりょう
一般的です。脳脊髄液腔に播種(転移)が起こっていない場合は局所放射線治療を行
います。テモゾロミドを含めた抗がん剤の効果は明確には示されていません。

嚢胞を伴い壁在結節の実質部分を有する典型的な PXA は手術で全摘出できる可能性が高く、全摘出により治癒が期待できます[11]。一方、嚢胞壁が造影される場合や嚢胞を伴わない PXA は、発生部位によっては全摘出が困難となります。残存がある場合でも、腫瘍の性質がおとなしい場合はほとんど増大してきません。一方で、浸潤性格を示す場合や増殖能が高い場合は再発率が高くなります。PXA が悪性転化した場合、APXA や膠芽腫に変化します。PXA が悪性転化した場合や APXA に対しては、腫瘍部に局所放射線治療を行うことが一般的です。抗がん剤は一般的には効果が乏しいと考えられています。テモゾロミドの効果予測因子である MGMT についても非メチル化が多く、すなわち MGMT の発現が保たれており、効果は限定的です[12]。ベバシズマブは他の治療との併用で生命予後を延長するかもしれません[9]。播種を起こした場合、放射線治療の効果は限定的となりますが、定位放射線治療は播種病巣に効果があるかもしれません[13]。

BRAFV600E の遺伝子異常に対する分子標的療法は、現在開発段階にあります。薬物自体は vemurafenib や dabrafenib という悪性黒色腫などに保険適用を取得したものが存在しており、これらの投与が再発した APXA や, epithelioid glioblastoma に有効であったとの報告もあります[14][15]。単剤では皮膚の基底細胞癌の発生リスクが上昇するため、MEK 阻害剤との併用が望ましく、BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤併用での良好な効果も報告されていますが、こちらも脳腫瘍の保険適用がありません[16][17]。現在の運用としては、遺伝子パネル検査(FoundationOne CDx がんゲノムプロファイルまたは OncoGuide NCG オンコパネル)に提出して、*BRAF*^{V600E} の遺伝子変異が腫瘍に発生していることを証明します。次に、がんゲノム医療中核拠点病院で患者申出療養制度を使用するの治療となります。準備期間や開始までに数カ月を要することや患者申出療養制度に要する金額、利便性など、未解決の問題が多くあります。

5. 予後

PXA は全摘出された場合は多くが予後良好ですが、周辺に浸潤しんじゆんして再発する可能性があるため、定期的な経過観察は必要です。摘出した腫瘍の増殖速度ぞうしよくそくどが遅い場合は、残存部をそのまま経過観察してもあまり変化しないこともあります。小児と成人では生命予後に明らかな差はありません。APXA や再発して膠芽腫に進行した場合の生

命予後は不良です。

PXA の 5 年生存率は 90%, 無再発生存率は 70%です[10]. 手術による全摘出を達成することが最も重要な長期予後因子となります[18]. そのほか, 核分裂像が 10 カ所の高倍率視野(HPF)を観察して 5 個未満の場合は 5 年生存率が 89.4%で, 5 個以上の場合は 55.6%と比べて予後が良好です[10]. 壊死がない群の 5 年生存率は 90.2%で, 壊死がある群の 42.2%と場合と比べて予後が良好です[10]. ただし, 核分裂像が増加していない場合での壊死の意義については定まっていません[2]. *BRAF^{V600E}* の遺伝子変異がある場合は, ない場合と比較して予後が良好ですが, 多変量解析では *BRAF^{V600E}* が陰性の PXA は症例数が少ないため確定できていません[10]. APXA が再発した場合や播種を起こした場合, 膠芽腫などの最も悪性の腫瘍に変化した場合の予後は不良です. 類表皮性膠芽腫も播種再発を起こしやすく予後は不良です.

参考文献

- [1] Kepes JJ, et al., Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favorable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer*. 44: 1839–1852, 1979.
- [2] Louis DN, et al. World Health Organization Histological Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, France. 2016.
- [3] Yan J, et al., Pleomorphic xanthoastrocytomas of adults: MRI features, molecular markers, and clinical outcomes. *Sci Rep*. 8: 14275, 2018.
- [4] Saikali S, et al., Multicentric pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with neurofibromatosis type 1. Case report and review of the literature. *J Neurosurg*. 102: 376–381, 2005.
- [5] Chan AK, et al., Familial melanoma–astrocytoma syndrome: synchronous diffuse astrocytoma and pleomorphic xanthoastrocytoma in a patient with germline *CDKN2A/B* deletion and a significant family history. *Clin Neuropathol*. 36: 213–221, 2017.
- [6] Alexandrescu S, et al., Epithelioid glioblastomas and anaplastic epithelioid pleomorphic xanthoastrocytomas—same entity or first cousins? *Brain Pathol*. 26: 215–223, 2016.
- [7] Luyken C, et al., The spectrum of long-term epilepsy-associated tumors: long-term seizure and tumor outcome and neurosurgical aspects. *Epilepsia*. 44: 822–830, 2003.
- [8] Crespo-Rodríguez AM, et al., MR and CT imaging of 24 pleomorphic xanthoastrocytomas (PXA) and

a review of the literature. *Neuroradiology*. 49: 307–315, 2007.

[9] Shaikh N, et al., Pleomorphic xanthoastrocytoma: a brief review. *CNS Oncol*. 8: CNS39, 2019.

[10] Ida CM, et al., Pleomorphic xanthoastrocytoma: natural history and long-term follow-up. *Brain Pathol*. 25: 575–586, 2015.

[11] Pahapill PA, et al., Pleomorphic xanthoastrocytoma: case report and analysis of the literature concerning the efficacy of resection and the significance of necrosis. *Neurosurgery*. 38: 822–828, 1996.

[12] Marucci G, Morandi L. Assessment of MGMT promoter methylation status in pleomorphic xanthoastrocytoma. *J Neurooncol*. 105: 397–400, 2011.

[13] Koga T, et al., Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. *Neuro Oncol*. 11: 446–451, 2009.

[14] Lee EQ, et al., Successful treatment of a progressive BRAF V600E-mutated anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma with vemurafenib monotherapy. *J Clin Oncol* 34: e87– e89, 2016.

[15] Geccon G et al., Dabrafenib treatment in a patient with an epithelioid glioblastoma and BRAF V600E mutation. *Int J Mol Sci*. 19: 1090, 2018.

[16] Migliorini D, et al., BRAF/MEK double blockade in refractory anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neurology*. 88: 1291–1293, 2017.

[17] Kanemaru Y, et al., Dramatic response of BRAF V600E-mutant epithelioid glioblastoma to combination therapy with BRAF and MEK inhibitor: establishment and xenograft of a cell line to predict clinical efficacy. *Acta Neuropathol Commun*. 7: 119, 2019.

[18] Giannini C, et al., Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer*. 85: 2033–2045, 1999.