

氏 名	ヤマムロ ケンイチ 山室 健一
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 711 号
学位授与年月日	平成 28 年 2 月 15 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	脊髄髄膜腫における付着部硬膜への腫瘍細胞浸潤の病理組織学的検討
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 五 味 玲 (委 員) 准教授 秋 山 達 講師 滑 川 道 人

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

脊髄髄膜腫切除において付着部硬膜の切除法に言及した報告は限られており、いずれも再発率から論じられたものである。病理組織を検討した報告がほとんどないため、脊髄髄膜腫症例全例に付着部硬膜切除を行い、脊髄髄膜腫の硬膜内浸潤を明らかにし、腫瘍付着部硬膜の適切な処置に必要な情報を得る事を目的とした。

### 2 研究方法

1995 年から 2011 年の間に当院において脊髄髄膜腫切除術を 25 名の患者に施行し、腫瘍に付着している硬膜を切除、採取した。これらの病理組織標本において付着部硬膜への腫瘍細胞の浸潤の有無を確認し、腫瘍細胞の硬膜への浸潤の程度によって 3 段階に評価した。病理組織で硬膜を血管腔の位置から二層に分け、腫瘍側を内層、硬膜側を外層とし、Grade1：明らかな硬膜浸潤がなく、炎症反応のみと思われるもの、Grade2：血管腔までの硬膜内層に腫瘍細胞が存在するもの、Grade3：血管腔内から硬膜外層まで腫瘍細胞が浸潤しているもの(全層浸潤) の 3 つに分類した。性別、腫瘍の高位、水平断面上の腫瘍の局在、手術時年齢、病理診断でのサブタイプ、術前罹病期間、MRI での dural tail sign(硬膜造影効果)、CT での腫瘍の石灰化、腫瘍径の各項目を調べ、腫瘍の浸潤の程度と関連する因子を検討した。

### 3 研究成果

病理組織は 25 例全て WHO Grade I の髄膜腫であった。付着部硬膜の病理標本では腫瘍と硬膜の間は全例不明瞭で、硬膜への浸潤のあるなしにかかわらず硬膜側に炎症反応が認められ、正常硬膜ではないと予想された。硬膜への腫瘍細胞の浸潤は Grade1：6 例、Grade2：4 例、Grade3：15 例であり、25 例中 19 例(76.0%)で硬膜浸潤があった。そのうち 15 例(60.0%)では硬膜全層に腫瘍細胞が浸潤していた。症例数が少なく、3 群を比較する統計解析は不可能であったが、性別(男性)、高位(頸椎)、年齢(50 歳未満)は浸潤率や程度が高い傾向であった。局在、術前罹病期間や MRI での dural tail sign の有無、CT での石灰化の有無や腫瘍の大きさには明らかな 3 群間の差はなかった。

## 4 考察

### ①髄膜腫付着部硬膜の病理、髄膜腫の切除法に関する考察

脊髄髄膜腫が再発した際には再手術の際の完全切除は技術的に困難になるという理由から初回手術時の腫瘍の完全切除は髄膜腫治療の共通認識になっている。しかし、脊髄髄膜腫の再発率は高くないため、付着部硬膜の切除（Simpson Grade I 切除）と焼灼（Simpson Grade II 切除）のどちらが適切かということに関しては差が生じづらく、コンセンサスが得られていない。硬膜処理に言及した過去の報告でも再発率は 0%から 17%と報告されており、硬膜切除不要とする論文が多いが、いずれも前向きの研究ではなく、硬膜処理を所見に応じて行ったものの再発率の比較である。再発率が低くないため、いくつかの研究では硬膜の切除と焼灼では再発率に関与しないと報告されている。しかし、術後経過観察期間が短期のものもあり、中期、長期経過では再発率が上がる可能性がある。脊髄髄膜腫付着部硬膜に焦点をあて、組織学的に検討したものは過去になされていなかったが、本研究における切除付着部硬膜の病理組織所見、結果から、腫瘍細胞の浸潤率が高く、付着部硬膜処置の重要性が明白となった。腫瘍のみの切除や硬膜焼灼では腫瘍が残存する可能性があり、硬膜切除が適切であることを示唆させた。

### ②硬膜切除（Simpson Grade I 切除）の利点と欠点

髄膜腫の完全切除に併せて付着部硬膜切除をする、Simpson Grade I 切除の利点は、本研究で高率にみられたような硬膜病変を水平断面上において残さずに切除することにより、再発を減じることである。

欠点のひとつは側方や前方の硬膜切除をする際に脊髄に負荷をかけずに十分な術野を確保することが困難で、手術操作による脊髄損傷が生じる可能性があることである。しかしながら、本研究では側方のもののみでなく、小さいものであったが、前方腫瘍でも骨切除を拡大して硬膜外に十分な術野を設けることにより、顕微鏡視下に硬膜を含め腫瘍完全切除することは可能であった。術中所見で切除法を決めるのではなく、腫瘍切除、硬膜切除を試みるために、脊髄に対して愛護的に行うのに十分な術野を得るための骨切除と再建のプランを立てて臨むことが重要であると考ええる。

欠点のふたつ目に挙げられるのは硬膜切除に伴う術後に生じうる髄液漏の問題である。我々の症例では、硬膜切除後の欠損部を筋膜や人工硬膜などで再建できた。また、意図的に欠損のまま遊離脂肪移植のみの処置にしたものがあったが、髄液漏で再手術を要したものはなかった。くも膜を残せなかったものでも特別な処置は必要がなかったことから十分対応できると考える。

以上のような欠点はあるが、それ以上に、脊髄髄膜腫は再発した際には完全切除は難しい事や放射線治療を含めた補助療法が有効か明白でない事から、初回時の切除をしっかり行う事の方が重要である。本研究の病理所見で硬膜との境界が明瞭なものはなく、硬膜浸潤が高率で 60%に硬膜全層に腫瘍細胞があった結果から、腫瘍のみの切除はもちろんのこと、硬膜焼灼では浸潤した硬膜内腫瘍が残存することが予想され、それらの中には硬膜病変の残存が増大し、再発腫瘍となる例がある可能性も示唆された。

本研究の利点は手術戦略として完全切除の中でも最も難しい Simpson Grade I 切除を試み、25 例 100%に出来た事と、この切除法による平均 6.5 年の中期成績で WHO Grade I の腫瘍ではあるが全例再発していない事である。また、腫瘍の全摘出の際に付着する硬膜を全切除した病理組織を詳細に解析、分類し、腫瘍細胞の硬膜内全層浸潤が高率に確認できたことから、再発を避けるべき

脊髄髄膜腫初回手術における硬膜の処理に病理学的根拠を示すことができたことである。本研究の結果から我々の推奨する切除法は、後方アプローチで腫瘍を切除するために十分な骨切除をし、可能であれば膜を残して Simpson Grade I 切除をし、硬膜再建をするというものである。

### ③今後の課題

本研究は硬膜切除群のみの組織学的検討であり、焼灼された硬膜については組織学的な検討が困難であるため、両群の標本を直接比較して硬膜切除の方が再発を減らすためには適切だとは結論づけることは難しい。また、腫瘍と硬膜の切片は 2 次元であり、小さいため、硬膜内腫瘍病変の左右や頭尾側への浸潤や広がりが見えにくく、腫瘍の境界から安全な硬膜切除範囲を決定することはできておらず、今後の課題として残されている。更に、臨床的にはより症例数を増やし、硬膜切除群と硬膜焼灼群の再発率の比較を前向き研究で長期経過観察した結果を出すことが課題である。

## 5 結論

本研究の付着部硬膜の病理標本では腫瘍自体と硬膜との境界はすべて不明瞭であり、25 例中 19 例 (76.0%) では硬膜浸潤があり高率であり、さらに 15 例 (60.0%) では硬膜全層に腫瘍細胞が浸潤していた。今回の組織学的研究の結果から、我々は腫瘍の再発を避けるために、脊髄髄膜腫切除は硬膜焼灼ではなく、術前から手術計画をして硬膜切除を試みるべきだと提案する。WHO Grade II、III の髄膜腫は今回の研究には含まれていなかったが、さらに徹底した切除が必要と考える。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は脊髄髄膜腫の硬膜浸潤についてその深達度を病理学的に分類し、硬膜浸潤度の高さを示すことで手術による硬膜合併切除の有用性を述べたものである。脊髄髄膜腫について、硬膜の浸潤度に注目した報告はこれまでほとんど無く、しかも硬膜深層・浅層に分類するという点が新しい視点であり評価された。また、単一施設として十分な症例数である点も評価された。

硬膜合併切除の有用性を示すためには硬膜浸潤の深度だけでなく、横の広がりも評価すべきであったが、これは定型的な切除を行い dural tail sign を病理学的に評価することで代用された。できれば、硬膜焼灼の病理所見が得られれば、切除との対比が鮮明になりよかったが、技術的な制限もありいたしかたなかった。また、腫瘍局在の定義が若干曖昧であった。正確で普遍的な定義の確立を今後の課題として希望する。硬膜合併切除のための侵襲性の問題も今後は検討すべきであろう。今回は差異が得られなかったいくつかのパラメーター（年齢、性別、腫瘍局在、腫瘍サイズ、病理亜型など）については、今後症例数および経過観察を重ね、有用な結論が得られることを期待する。

論文の表現方法や体裁などの細かい点での修正もいくつか見られ、審査員からの指摘を受けたがいずれも修正された。内容についても、五味、秋山、滑川からの質問に真摯に回答し的確に訂正された。

山室氏の業績、診療態度、知識等は学位を授与するに値すると判断され、本研究内容はすでに権威ある英文学術雑誌 Spine に掲載されていることも評価され、委員全員一致で合格と判定した。

## 試問の結果の要旨

本研究内容についての発表が行われた。研究の背景、研究方法、結果とその考察について、落ち着いて非常にわかりやすい発表であった。論文に掲載しきれない画像所見を加えるなど、ビジュアル的に印象的な素材をもっと用いてもよかったのではないかと考えられたが、論文審査の項目で述べたような点についての質疑に対する山室氏の知識と受け答えの内容、真摯な態度は十分に満足すべきものであった。学位授与に値する十分な学識と能力を有すると評価され、審査委員全員一致で合格としたことを証明する。