症例報告

悪性脳腫瘍との鑑別を要した急性限局性脱髄病変の1例

岡本浩昌 高瀬幸徳* 吉田光一 峯田寿裕
白石哲也 杉田保雄** 田淵和雄

Acute Focal Demyelinating Disease mimicking Malignant Brain Tumor : A Case Report

by

Hiroaki Okamoto, M.D., Yukinori Takase, M.D.*, Koichi Yoshida, M.D., Toshihiro Mineta, M.D.,
Tetsuya Shiraishi, M.D., Yasuo Sugita, M.D.** , and Kazuo Tabuchi, M.D.

from

Departments of Neurosurgery, *Radiology, and **Pathology and Biodefence,
Saga Medical School

We present a case of acute focal demyelinating lesion in the left temporal lobe mimicking a malignant brain tumor. A 34-year-old man suffered from sensory aphasia. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a mass lesion in the left temporal lobe with incomplete ring-like enhancement by gadolinium. The patient underwent a partial resection of the lesion. Intraoperative pathological diagnosis was astrocytoma (grade II). However, postoperative MRI demonstrated that the residual lesion decreased in size and pathological studies revealed a demyelinating lesion without neoplastic change. The difficulty of differential diagnosis between demyelinating disease as a solitary contrast-enhancing mass and malignant brain tumor is discussed based on both the neuroimaging and neuropathological aspects.

(Received July 7, 2003 ; accepted August 25, 2003)

Key words : demyelinating disease, astrocytoma, multiple sclerosis, MRI
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 54-59, 2004

はじめに

脱髄病変である多発性硬化症は比較的稀な疾患であり、その臨床学的診断は寛解、増悪を繰り返すことや、2カ所以上の多発性の中樞神経病変が認められることなどから判断される¹⁾⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾。また補助診断として髄液中のガンマグロブリンの上昇や oligoclonal band の検出などがあげられる¹⁾⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾。しかしその診断は困難であることも多く、ときに画像診断上占拠性病変として認められることがある^{2)~8)10)11)13)~17)}。1993年、Kepes⁸⁾は、多発性硬化症と急性播種性脳脊髄炎の中間に位置する脱髄病変として、large focal tumor-like demyelinating lesions of the

brain という病変を報告している。今回われわれは、左側頭葉の占拠性病変に対し、悪性脳腫瘍を疑い外科的摘出術を行った後、病理組織学的に急性限局性脱髄病変であることが判明した症例を経験したので、その画像診断上の特徴および病理学的診断について、文献的考察を加え報告する。

症例

患者：34歳、男性
主訴：頭痛および失語症
既往歴：特記すべきことなし。

佐賀医科大学脳神経外科／〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1〔連絡先：岡本浩昌〕

Address reprint requests to: Hiroaki Okamoto, M.D., Department of Neurosurgery, Saga Medical School, 5-1-1 Nabeshima, Saga-shi, Saga 849-8501, Japan

Fig. 1 Axial (A) and coronal (B) MR images with Gd-DTPA showing a mass lesion in the left temporal lobe with incomplete ring-like enhancement

A: Anteroposterio view

B: Lateral view

Fig. 2 Left carotid angiograms showing neovascularization for an infrasyllian mass lesion

現病歴: 2000 年 12 月より頭痛および失語症が出現したため、近医を受診した。頭部 MRI で左側頭葉の腫瘍性病変を指摘され、2001 年 1 月 11 日に当院へ紹介され入院した。

入院時神経学的所見: 意識は清明であったが、感覚性失語症を認めた。他に神経学的異常所見なく、眼底のうっ血乳頭も認められなかった。全身所見に特記すべきことはなかった。

神経放射線学的所見: 2000 年 12 月 28 日の前医における頭部 MRI では、左側頭頭頂部に不均一に造影される占拠性病変が認められた。入院翌日の頭部 MRI では、同病変の著明な増大および mass effect の増悪が認められた (**Fig. 1**)。脳血管造影では、infrasyllian mass に対する新生血管の造成が認められたが、early venous filling や A-

V shunt 等の所見は認められなかった (**Fig. 2**)。

手術所見: 術前診断として悪性神経膠腫、転移性脳腫瘍、悪性リンパ腫等を考えた。画像所見上、mass effect の急速な増大および神経症状が悪化したため、症状の改善が目的であることを家族に説明し、同意を得た後、入院後 5 日目の 1 月 16 日に、準緊急で左前頭側頭開頭、腫瘍内減圧術を施行した。開頭後、中および下側頭回より上側頭回直下の病変部に到達した。正常脳との境界は不鮮明であり、同部は灰白色～淡褐色を呈する比較的柔らかい組織病変であった。術中迅速病理学的検査では神経膠腫 (grade II) が考えられたが、画像所見よりさらに悪性度の高い神経膠腫を考え、腫瘍内減圧 (40%) を施行した。

術後経過: 神経学的に増悪なく、術前より抗脳浮腫目的

のため行っていたステロイド剤,利尿剤投与を継続した。2001年1月31日よりインターフェロン投与,放射線治療を開始した。しかし,術後の頭部MRIでは同病変の著明な縮小が認められ,また永久病理標本では腫瘍性病変は否定的であったため,放射線治療を総線量10Gy,インターフェロン300万IU投与を5日間で中止し,ステロイド剤(betamethasone 3mg)のみ継続した。感覚性失語症は残存したものの,その後も神経学的症状の増悪は認めず,2001年3月12日に独歩退院となった。その後,外来で経過観察を行っているが神経学的変化なく,約1年後の頭部MRIで占拠性病変は消失している(Fig. 3)。

病理組織学的所見: 病巣内には腫瘍細胞成分は認められず,反応性と考えられる神経膠細胞の増生やマクロファージを中心とする炎症細胞浸潤が認められた。血管周囲にもリンパ球やマクロファージの浸潤が認められた。Luxol fast blue/HE染色では,病巣の大部分で髄鞘がほとんど染色されなかった。またBodian染色では,軸索が比較的良好に染色された。以上の所見より,本病態は脱髄病変であると考えられた(Fig. 4)。

考 察

最近のCTやMRIなどの画像診断学的検査の進歩に伴い,多発性硬化症の診断も向上し,特にMRIは有用である。T1強調画像では低信号,T2強調画像では高信号を呈し,これらは髄鞘の消失,グリアの増殖,リンパ球の浸潤や浮腫などの炎症性変化に伴うものと考えられている。また活動期には造影剤により増強されることが多いが,これは血液脳関門の破綻によるものとされている⁶⁾⁹⁾¹⁴⁾。MRIの所見を取り入れた多発性硬化症診断基準(McDonald criteria)では,造影される病変もしくはT2高信号を呈する病変が,テント下に認められること,皮髄境界部にみられること,少なくとも3個以上の病変があることなどを多発性硬化症の診断基準としている¹²⁾¹⁸⁾。しかし,初発例では病変が1カ所のみのこともあり,腫瘍,膿瘍,梗塞などとの鑑別が困難なことも多い。

近年,CT,MRIでリング状に造影される大きな占拠性病変として認められる急性限局性脱髄病変(脱髄性偽腫瘍)の報告が増加している^{2)~8)10)11)13)~17)}。頻度は腫瘍性病変に対して0.1~0.2%と少なく¹⁾¹⁷⁾,これらのほとんどは悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍などと診断され,外科的手術が施行されることが多い^{1)~8)10)13)14)17)}。急性限局性脱髄病変は造影MRIでリング状に造影されること

が多く,このことが悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍との鑑別を困難なものとしている⁴⁾¹¹⁾。Masdeuら¹¹⁾は急性限局性脱髄病変では,このリング状の造影が画像上不完全なリングを呈していることに注目し,32例の急性限局性脱髄病変と32例の脳腫瘍および32例の脳膿瘍とを画像診断の見地より比較検討している。彼らは急性限局性脱髄病変では,その多くが造影MRIの所見で不完全なリング型,つまりアルファベットの「C」のような形を示し,またそのリングは灰白質または基底核の方向に向かって開いていることより,この画像所見を「open-ring sign」もしくは「white matter crescent sign」と命名し,急性限局性脱髄病変の診断上有用な所見であることを報告している。本症例でも基底核方向に開いていた「open-ring sign」が認められており,このような所見をみたときは鑑別の一つとして脱髄病変を念頭に置くべきである。

脳血管造影では,急性限局性脱髄病変に特徴的な所見を示した報告は少ないが,本症例のように,悪性脳腫瘍を疑うにもかかわらず,early venous fillingやA-V shunt等の所見を示さないことが急性限局性脱髄病変を示唆すると考えられる。近年,核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)を,急性限局性脱髄病変の診断に利用しようとする試みも行われている³⁾⁶⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。これらの報告によると脱髄病変でのMRSでは,N-アセチル-アスパラギン酸(NAA),クレアチン(Cr)値の低下,コリン,乳酸値の上昇などが認められたが,同様の変化が悪性神経膠腫においても認められ,MRSのみで診断することは困難であると考えられる。最近,Saindaneら¹⁶⁾は病変の造影部,中心部,周辺のT2高信号部などにおいてMRSで脱髄病変と神経膠腫を比較して,病変部の中心部で測定したNAA/Crが,腫瘍に比べて脱髄疾患で有意に高値であったと報告している。しかしこれも完全な鑑別法とはいいがたく,さらなる大規模な症例数での検討が必要と考えられる。また術前に急性限局性脱髄病変を診断する他の方法として,髄液検査によるガンマグロブリンの上昇やoligoclonal bandの検出などがあげられるが¹⁾⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾,本症例では頭蓋内圧の上昇が考えられたため,髄液検査を行うことは困難であった。以上のことより,外科的治療を検討する際には,常にこの疾患の存在を念頭に置く必要がある。

急性限局性脱髄病変を診断するうえで,悪性脳腫瘍との鑑別が困難であるもう一つの理由として,その病理組織学的特徴があげられる⁴⁾⁷⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。特に凍結標本による術中迅速病理検査では,神経膠腫と診断されることが多い。Zagzagら¹⁹⁾は,神経膠腫と誤診されやすい急性限局性脱髄病変の病理所見として,1)急性期脱髄病変にはマク

Fig. 3 Axial (A) and coronal (B) MR images with Gd-DTPA showing the disappearance of the mass lesion in the left temporal lobe

Fig. 4 A, B : Hematoxylin and eosin (H&E) staining showed perivascular lymphocytes and macrophages (A) and reactive gemistocytic astrocytes with well-formed processes (B) (original magnification, $\times 100$)
 C : Luxol fast blue and H&E staining showing a near-total loss of myelin (original magnification, $\times 200$).
 D : Bodian staining showing relative the preservation of axons (original magnification, $\times 200$).

ロファージの浸潤による細胞密度の高い部分が存在することにより、腫瘍性病変と誤認されやすいこと、2) 多形性の反応性 astrocyte が増生し、これらの細胞は、ときにクロマチンに富む、あるいは bizarre な核を有することより星状細胞腫と間違われやすいこと、3) ときに細胞分裂像が存在すること、4) 壊死巣の存在、5) cystic degeneration や空胞形成が存在したりすることを指摘している。本症例においても、術中迅速病理診断では、細胞密度の高い部分が存在すること、細胞の異型性や比較的大きい核を有する細胞が認められることより、神経膠腫 (grade II) の診断がなされた。

一方、Sugita ら¹⁷⁾は、悪性脳腫瘍と急性限局性脱髄病変を鑑別する病理学的根拠として、1) 反応性に増生する gemistocytic astrocyte は十分な突起を有しており、一定の間隔を有して増生していること、2) 凝固壊死の部分とは関係なく、マクロファージが軸索に沿うか、血管周囲に分布すること、3) 血管周囲にリンパ球やマクロファージを主体とする炎症細胞の浸潤があること、4) 血管内皮細胞の増殖がない状態で多形性の反応性 astrocyte の増殖があること、を指摘している。そこでこのような所見がある場合は、脱髄病変の存在を、髄鞘や軸索に対する特殊染色により検索すべきであることを強調している。本症例においても髄鞘を染色する Luxol fast blue 染色では髄鞘がほとんど染色されず、軸索染色の Bodian 染色では軸索構造が比較的保たれている所見が認められた。腫瘍性病変と脱髄病変の病理学的鑑別を行う際に、永久標本でマクロファージの浸潤などの所見が主体として認められたときには脱髄病変の可能性を考え、髄鞘や軸索を対象とした特殊染色まで行う必要がある。本症例においても、同じような所見が認められ、急性限局性脱髄病変と最終診断した。

今回われわれは、悪性脳腫瘍との鑑別を要した頭蓋内急性限局性脱髄病変の1例を報告した。同病変は画像診断上、悪性脳腫瘍と鑑別することが困難であることが多い。そのため術前に MRI, MRS を含めた十分な検査と検討を行うことが、不必要な外科的侵襲を避ける手段となる。また、本症例のように病理学的検査においても、悪性脳腫瘍と類似した所見が認められることがあるため、急性限局性脱髄病変の病理学的特徴を熟知し、このような疾患の鑑別を絶えず念頭に置き、診断を行うことが重要である。

文 献

- 1) Annesley-Williams D, Farrell MA, Staunton H, Brett FM: Acute demyelination, neuropathological diagnosis, and clinical

- cal evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 477-489, 2000.
- 2) Censori B, Agostinis C, Partziguian T, Gazzaniga G, Biroli F, Mamoli A: Large demyelinating brain lesion mimicking a herniating tumor. *Neurol Sci* 22: 325-329, 2001.
- 3) Cucurella MG, Rovira A, Grivé E, Tintoré M, Montalban X, Alonso J: Serial proton spectroscopy, magnetization transfer ratio and T₂ relaxation in pseudotumoral demyelinating lesions. *NMR Biomed* 15: 284-292, 2002.
- 4) Erana-Rojas IE, Barboza-Quintana A, Ayala AG, Fuller GN: Demyelinating pseudotumor. *Ann Diagn Pathol* 6: 265-271, 2002.
- 5) Giang DW, Poduri KR, Eskin TA, Ketonen LM, Friedman PA, Wang DD, Herndon RM: Multiple sclerosis masquerading as a mass lesion. *Neuroradiology* 34: 150-154, 1992.
- 6) Hayashi T, Kumabe T, Jokura H, Fujihara K, Shiga Y, Watanabe M, Higano S, Shirane R: Inflammatory demyelinating disease mimicking malignant glioma. *J Nucl Med* 44: 565-569, 2003.
- 7) Hunter SB, Ballinger WE Jr, Rubin JJ: Multiple sclerosis mimicking primary brain tumor. *Arch Pathol Lab Med* 111: 464-468, 1987.
- 8) Kepes JJ: Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: Intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol* 33: 18-27, 1993.
- 9) Landtblom AM, Sjöqvist L, Söderfeldt B, Nyland H, Thuomas KA: Proton MR spectroscopy and MR imaging in acute and chronic multiple sclerosis: Ringlike appearances in acute plaques. *Acta Radiol* 37: 278-287, 1996.
- 10) Mao-Draayer Y, Braff S, Pendlebury W, Panitch H: Treatment of steroid-unresponsive tumefactive demyelinating disease with plasma exchange. *Neurology* 59: 1074-1077, 2002.
- 11) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, Tenner M, Leslie D, Visintainer P: Open-ring imaging sign: Highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 54: 1427-1433, 2000.
- 12) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127, 2001.
- 13) Mujic A, Liddell J, Hunn A, McArdle J, Beasley A: Non-neoplastic demyelinating process mimicking a disseminated malignant brain tumour. *J Clin Neurosci* 9: 313-317, 2002.
- 14) 中井啓文, 窪田貴倫, 山本和秀, 吉田 弘, 小山 聡, 程塚 明, 田中達也: 著明な病変周囲脳浮腫を伴った多発性硬化症の1例. 脳外 29: 439-444, 2001.
- 15) Rovira A, Pericot I, Alonso J, Rio J, Grivé E, Montalban X: Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: Case report. *AJNR* 23: 989-994, 2002.
- 16) Saindane AM, Cha S, Law M, Xue X, Knopp EA, Zagzag D: Proton MR spectroscopy of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR* 23: 1378-1386, 2002.
- 17) Sugita Y, Terasaki M, Shigemori M, Sakata K, Morimatsu M: Acute focal demyelinating disease simulating brain

- tumors: Histopathologic guidelines for an accurate diagnosis. *Neuropathology* **21**: 25-31, 2001.
- 18) Tintoré M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grivé E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sánchez E, Comabella M, Montalban X: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Application in first demyelinating episode. *Neurology* **60**: 27-30, 2003.
- 19) Zagzag D, Miller DC, Kleinman GM, Abati A, Donnenfeld H, Budzilovich GN: Demyelinating disease versus tumor in surgical neuropathology: Clues to a correct pathological diagnosis. *Am J Surg Pathol* **17**: 537-545, 1993.

要 旨

悪性脳腫瘍との鑑別を要した急性限局性脱髄病変の 1 例

岡本 浩昌 高瀬 幸徳 吉田 光一 峯田 寿裕
白石 哲也 杉田 保雄 田淵 和雄

急性限局性脱髄病変は画像診断上、占拠性病変として認められ、悪性脳腫瘍との鑑別診断が困難な場合がある。今回、われわれは 34 歳の男性で、感覚性失語を主訴に来院した急性脱髄病変の症例を経験したので報告する。術前 MRI では、左側頭葉に、不完全なリング状の増強効果を示す占拠性病変が認められた。悪性脳腫瘍を疑い、部分摘出術を施行した。術中迅速病理組織診断では神経膠腫 (grade II) であった。しかし術後の頭部 MRI では残存する腫瘍は縮小しており、永久標本での病理診断は脱髄病変であり、腫瘍成分を認めなかった。急性限局性脱髄病変と悪性脳腫瘍との鑑別診断は困難であり、神経放射線および病理学的見地より文献的考察を加え報告する。

脳外誌 13: 54-59, 2004