症 | 例 | 報 | 告 |

原発性脳腫瘍との鑑別に苦慮した tumefactive multiple sclerosis の 1 例

新甫 武也¹⁾, 内之倉 俊朗¹⁾, 横上 聖貴¹⁾, 上原 久生¹⁾, 丸塚 浩助³⁾, 福島 剛²⁾,
塩見 一剛⁴⁾, 京楽 格⁴⁾, 小玉 隆男⁵⁾, 矢野 貴徳⁵⁾, 竹島 秀雄¹⁾

1) 宮崎大学医学部臨床神経科学講座脳神経外科分野, 2) 同 病理学講座腫瘍再生医学分野, 3) 同 病理学講座構造機能病態学, 4) 同 内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野, 5) 同 放射線医学講座病態解析医学

A Case of Tumefactive Multiple Sclerosis Mimicking Primary Intracranial Tumor

Takeya Niibo, M.D.¹⁾, Shunrou Uchinokura, M.D.¹⁾, Kiyotaka Yokogami, M.D.¹⁾, Hisao Uehara, M.D.¹⁾, Kousuke Marutsuka, M.D.³⁾, Tsuyoshi Fukushima, M.D.²⁾, Kazutaka Shiomi, M.D.,⁴⁾, Itaru Kyouraku, M.D.⁴⁾, Takao Kodama, M.D.⁵⁾, Takanori Yano, M.D.⁵⁾, and Hideo Takeshima, M.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Division of Clinical Neuroscience, 2) Department of Pathology, Division of Oncopathology and Regenerative Biology, 3) Department of Pathology, Division of Pathophysiology, 4) Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Respiriology and Metabolism, 5) Department of Radiology, Division of Pathophysiological Diagnosis and Therapy, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) is defined as a solitary demyelinating lesion of the brain greater than 2 cm. Tumefactive multiple sclerosis (TMS) is a rare variant form of multiple sclerosis (MS) with TDL. Here we reported a case of TMS, which was difficult to distinguish from primary brain tumor.

A 40-years-old woman presented with left homonymous hemianopsia and dressing apraxia. She had a 14-year history of MS. MRI demonstrated a ring-like enhanced lesion 5 cm in diameter was located in the right parietal lobe. It was difficult to distinguish TMS from glioblastoma on neuroimaging. To make an exact diagnosis, navigation guided biopsy was performed. Histological examination showed findings compatible with MS without neoplastic cells.

A diagnosis of TMS was made. After steroids therapy, she presented improvement in her neurological state.

(Received October 3, 2011 ; accepted December 27, 2011)

Key words : tumefactive multiple sclerosis, tumefactive demyelinating lesion, open ring sign, multiple sclerosis
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 21 : 625-629, 2012

緒 言

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) は 2 cm を超える孤発性の脱髄性病変と定義される¹⁰⁾。神経放射線学的には、CT で高吸収域に描出され、MRI では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号、造影剤の投与でリン

グ状増強効果を示す。サイズの割に周囲に対する圧排効果が少ないことが特徴とされる⁴⁾。TDL の発生率は、0.3/10 万人/年とまれで、女性に多く、発症年齢は平均 37 歳と報告されている¹⁰⁾。

Tumefactive multiple sclerosis (TMS) は TDL を有する multiple sclerosis (MS) のまれな亜型で、MS の 0.1~0.2%

連絡先：新甫武也，〒889-1692 宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部臨床神経科学講座脳神経外科分野

Address reprint requests to: Takeya Niibo, M.D., Department of Neurosurgery, Division of Clinical Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-shi, Miyazaki 889-1692, Japan

Fig. 1 T1-weighted magnetic resonance (MR) image (A) performed on admission showing a low intensity and T2-weighted MR image (B) showing a high intensity white matter lesion with wide perifocal edema. Gadolinium enhanced T1-weighted MR images revealed a tumor like lesion measuring 5 cm in maximum diameter and open-ring like enhancement (C). Computed tomography revealed a hypodense lesion in the right parietal subcortical white matter (D). Perfusion weighted images showed hypovascularity with hypervascularity partially (E). Proton MR spectrum (F) showing a decrease of N-acetylaspartate (NAA) and an increase of choline-containing compounds (Cho), lactate (Lac).

の頻度で発生する¹³⁾. TMS は神経放射線学的に悪性神経腫との鑑別困難なことが多い³⁾. また, MS の患者は, 悪性グリオーマや悪性リンパ腫の発生率が高いことが報告されており, 特に TDL など, 非典型的なサイズの大きい病変は, 合併した腫瘍との鑑別に, 十分な注意が必要となる⁹⁾¹¹⁾.

今回, TMS と多形膠芽腫の鑑別に苦慮した症例を経験したので, 文献的考察を交えて報告する.

症例提示

患者: 40 歳, 女性

主訴: 左視野障害

既往歴: 多発性硬化症

1996 年に頭痛, 両上下肢の脱力を自覚し, 本院神経内科を受診した. 頭部 MRI で右側脳室前角および三角部に T2 強調画像で高信号の病変を認め, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) と診断された. ステロイド投与により寛解した. 2003 年 12 月に左視神経炎を

発症した. 多発性硬化症の診断でステロイド投与を行い, 症状は軽快した.

現病歴: 2010 年 10 月中旬頃から頭痛を自覚, 下旬に左側視野障害, 着衣失行が出現し, 近医外来を受診した. 頭部 MRI で右頭頂葉に腫瘍性病変を指摘され, 当科紹介入院となった.

神経学的所見: 意識清明, 左同名半盲, 着衣失行, 左不全片麻痺を認めた.

髄液検査所見: 入院時の髄液検査で, タンパク 63 mg/dl, 細胞数 25/mm³と軽度上昇を認めたが, 糖 73 mg/dl, Cl 123 mEq/ml と正常範囲で, 細胞診は class I であった.

神経放射線学的所見: 入院時の頭部 MRI で, 右前頭葉から頭頂葉に及ぶ, T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号に描出される脳内病変を認め, 造影剤の投与により, 長径 5 cm のリング状増強効果を認めた (Fig. 1A, B, C). このリング状造影効果は, 造影効果が一部途切れており, open ring sign の所見とみなされた (Fig. 1C). 病変周囲に浮腫を伴っていたが, 圧排効果は腫瘍サイズ

Fig. 2 Two days (A), 1 month (B) and 2 months (C) after the administration of bethamethason T1-weighted magnetic resonance images with gadolinium revealed the size of lesions was dramatically decreased.

の割に軽度であった。灌流強調画像では、全体的に vascularity は低かったものの、頭頂葉側で一部 vascularity が高い領域を認め、膠芽腫の可能性も否定できなかった (Fig. 1E)。MR スペクトロスコピーではコリン上昇、NAA 低下、乳酸上昇が認められたが、TMS と膠芽腫の鑑別は困難であった (Fig. 1F)。

入院後経過：症状が進行性に増悪していたことから、脳浮腫に対し、ベタメタゾン 8 mg/day とグリセオール 400 ml/day を開始した。治療開始 2 日後の頭部 MRI では、治療前と比較し造影効果が減弱し、サイズの縮小を認めた (Fig. 2)。また、左片麻痺、着衣失行、左同名半盲の改善がみられた。ステロイドに対する反応性から、TMS の可能性が示唆されたが、TDL や MS に合併したリンパ腫などのステロイド反応性腫瘍と鑑別するために、病理診断が必要と判断した。安全かつ的確な病変部位からの組織採取を目的に、navigation ガイド下穿頭生検術を行った。リング状増強効果を有する部位の中心付近で病変を採取した。肉眼的に病変はクリーム色の粕を伴う液体成分を混じており、出血はほとんど認められなかった。

病理所見：HE 染色で浮腫、壊死、散在性の細胞浸潤、微小血管での血栓形成がみられ、部分的にフィブリン、リンパ球浸潤、赤血球の血管外漏出を伴っていた。炎症性反応は中等度で、マクロファージの浸潤が微小血管、脳実質の周囲に散在性に認められた (Fig. 3A, B)。血管周囲の変化は MS の初期像を思わせる所見であったが、LFB 染色で著明な脱髄性変化は認められず、全体的に虚血性変化を示す所見であった。ただし、明らかな腫瘍細胞は確認されず、腫瘍は否定的であった。

術後経過：入院時に保存していた髄液検体で追加検査を行ったところ、myelin basic protein が 257 pg/ml (正常値 < 101 pg/ml) と高値を示し、oligoclonal band が陽性で、MS を示唆する結果が得られた。神経内科へ転科し、ベ

タメタゾン投与を継続したところ、発症 1 カ月後の MRI で、病変のさらなる縮小を認めた (Fig. 2)。神経学的に左片麻痺は完全寛解し、着衣失行、左同名半盲も軽快した。

McDonald の診断基準¹²⁾に照らして、MS の診断に矛盾はなく、TDL を伴う MS であったことから TMS と診断した。

考 察

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) は 2 cm を超える孤発性の脱髄性病変と定義される¹⁰⁾。TDL を示す疾患として MS, ADEM, tumefactive myelinoclastic diffuse sclerosis (MDS: Schilder's disease) などが知られている。

TDL の画像所見の特徴は、白質に存在し、CT で高吸収域、MRI の T1 強調画像で比較的低信号、T2 強調画像で高信号、増強効果を示し、サイズの割に周囲に対する圧排効果が乏しい¹⁴⁾。また、非特異的ではあるが TDL に特徴的な所見として、本症例でも認められた、open ring sign がある。これは、リング状増強効果の一部で増強効果が途切れて見える所見である⁸⁾。

TMS は腫瘍および膿瘍との鑑別が重要である。鑑別すべき腫瘍として、high grade glioma, primary CNS lymphoma (PCNSL) などが挙げられる⁶⁾。TDL は MRI で増強効果を含め、しばしば腫瘍に類似する所見を呈する。DWI で高信号、perfusion MRI での血流低下、MR スペクトロスコピーで N-acetylcysteine の低下と lipid の上昇は鑑別に有用との報告があるが⁸⁾、これらのみでは鑑別困難との反論もある⁴⁾。実際、本症例では、血流の低下している領域に部分的に高血流の領域が混在しており、膠芽腫との鑑別で問題となった。また、本症例ではステロイド投与後、症状の改善、病変の縮小が認められた。ステロイド投与後の病変縮小は診断の一助となる¹⁰⁾。

Fig. 3 Photomicrographs of the biopsy specimen from the right parietal lobe showing edema, necrosis, scattered foam cell infiltration, and thrombus formation in microvessels, accompanied partly by fibrinous exudate, lymphocytic infiltration and extravasation of RBCs around these vessels. Inflammatory reaction is mild (A). Neither neoplastic proliferation is noted. Scattered infiltration of macrophages, positive for CD68 (B), is noted around the microvessels and ischemic brain parenchyme. A: Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 200$. B: Photomicrograph with CD68 immunostaining, original magnification $\times 400$.

しかし、PCNSLにおいても、ステロイド投与による病変の縮小はしばしばみられるため、決定的な証拠とはならない。このように、TMSと腫瘍の画像診断は困難なことが多い³⁾。

本来、MSの診断に、生検術は必須ではない。しかし、TDLは腫瘍合併の報告があり、長期に経過しているMSでは腫瘍の発生率が高くなるとの報告がある⁹⁾¹¹⁾。腫瘍との鑑別のためにTDLで脳生検術を施行された例は増加しており、脳生検術による病理診断が必須であるとの意見もある¹⁴⁾。本症例ではMSの既往、TDLに特徴的なopen ring sign、ステロイド投与後の病変縮小などからTMSを最も疑ったが、MS発症後14年が経過しており、生検術なしに腫瘍の合併を完全に否定できないと考え、生検術を行う方針とした。生検術の方法として、定位脳生検術では組織採取が不十分となる可能性や、不適切な部位で組織採取が行われる可能性があり、開頭生検術が考慮されるべきとの意見がある¹⁵⁾。本症例では、この点を考慮してナビゲーションガイド下穿頭生検術を行った。ナビゲーションを使用することで、低侵襲かつ目的部位で適確に病変採取を行うことが可能であった。しかし、本症例では、それでもMSとの組織学的診断は得られなかった。

MSは、病理組織学的に、白質の炎症、脱髄、グリア瘢痕化が特徴である¹⁵⁾。本症例では、強い炎症反応がみられなかったが、生検術前にステロイドを投与されたことが一因と考えた。また、MBP染色もしくはLFB染色でのミエリンの消失は、重要な所見で、これらの染色を

行わないと、病変の辺縁は、gliomaとの鑑別が困難となり、病変の中心は、梗塞との鑑別が困難となる²⁾⁴⁾。脱髄巣と正常組織の境界を確認することは特に有用との報告がある⁸⁾。本症例では虚血性変化が主体であったが、組織採取部位が病変のやや中心部分に偏っていたことが原因と考えられた。MSにおいても虚血性変化に類似する所見を呈するものが存在する¹⁾が、本症例では、より周辺部分で組織採取を施行していれば、典型的な脱髄の所見が得られた可能性がある。今後の反省点として、ナビゲーションを用い、病変部の複数個所で組織を採取すべきと考えた。

本症例では術前からステロイドを投与し、反応性が良好であったことから、生検術は必要なかったかもしれない。しかし、MSやTDLに合併する腫瘍の鑑別は重要であり、その意味で生検術は有意義であったと考える。

結 語

まれなTMSの1例を報告した。TMSはMRIで増強効果を含め、しばしば腫瘍に類似する所見を呈する。腫瘍と判断し、最初から、侵襲の大きい広範囲な開頭腫瘍術を避けるためにも、MSの既往、open ring signなどのTDLに特徴的な神経放射線学的所見を認識し、TMSを念頭においた検査・診断を行う必要がある。それでも、合併する脳腫瘍の可能性がある場合、生検術を考慮すべきである。

文 献

- 1) Aboul-Enein F, Rauschka H, Kornel B, Stadelmann C, Steffarel A, Bruck W, Lucchinetti CF, Schmidbauer M, Jellinger K, Lassmann H: Preferential loss of myelin associated glycoprotein reflects hypoxia-like white matter damage in stroke and inflammatory brain diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* **62**: 25-33, 2003.
- 2) Annesley-Willimas D, Farrell M, Staunton H, Brette F: Acute demyelination, neuropathological diagnosis, clinical evaluation. *J Neuropathol Exp Neurol* **59**: 477-489, 2000.
- 3) Aria F, Sarfaraz B, Shanil E, John E, Neilank K: Tumefactive demyelinating lesions: A diagnostic challenge. *Can J Surg* **53**: 69-70, 2010.
- 4) Butteriss D, Ismail A, Ellison D: Use of serial proton magnetic resonance spectroscopy to differentiate low grade glioma from tumefactive plaque in a patient with multiple sclerosis. *Br J Radiol* **76**: 662-665, 2003.
- 5) Cappello E, Roccatagliata L, Pagano F: Tumor-like multiple sclerosis lesions. *Neurol Sci* **22**: 113-116, 2001.
- 6) Cha S, Pierce S, Knopp E: Dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* **22**: 1109-1116, 2001.
- 7) Dagher A, Simrniotopoulos J: Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* **38**: 560-565, 1996.
- 8) Gutrecht J, Berger J, Jones H, Mancall C: Monofocal acute inflammatory demyelination (MAID): A unique disorder simulating brain neoplasm. *South Med J* **95**: 1180-1186, 2002.
- 9) Hunter S, Ballinger W, Rubin J: Multiple sclerosis mimicking primary brain tumor. *Arch Pathol Lab Med* **111**: 464-468, 1987.
- 10) Jamroz-Wisniewska A, Janczarek M, Belniak E, Stelmasiak Z, Bartoski-Psujek H: Tumor-like lesions in multiple sclerosis. *Neuralgia Neurochirurgia Polska* **2**: 161-167, 2008.
- 11) Kepes J: 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.
- 12) McDonald WI, Compston A, Edan G: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guideline from the International panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann neurol* **50**: 121-127, 2001.
- 13) Schwartz K, Erickson BJ, Lucchinetti CF: Pattern of T2 hypointensity associated with ring-enhancing brain lesions can help differential pathology. *Neuroradiology* **48**: 143-149, 2006.
- 14) Sugita Y, Terasaki M, Shigemori M, Sakata K, Morimatsu M: Acute focal demyelinating disease simulating brain tumors: Histopathological guidelines for an accurate diagnosis. *Neuropathology* **21**: 25-31, 2001.
- 15) Tan H, Chan L, Chuah K, Goh N, Tang K: Monophasic, solitary tumefactive demyelinating lesion: Neuroimaging feature and neuropathological diagnosis. *Br J Radiol* **77**: 153-156, 2004.

要 旨

原発性脳腫瘍との鑑別に苦慮した tumefactive multiple sclerosis の 1 例

新甫 武也 内之倉俊朗 横上 聖貴 上原 久生 丸塚 浩助 福島 剛
塩見 一剛 京楽 格 小玉 隆男 矢野 貴徳 竹島 秀雄

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) は 2 cm を超える孤発性の脱髄性病変と定義される。一方、tumefactive multiple sclerosis (TMS) は TDL を伴う multiple sclerosis (MS) のまれな一亜型である。今回、われわれは原発性脳腫瘍との鑑別に苦慮した TMS の 1 例を経験したので報告する。

症例は 40 歳、女性で多発性硬化症の既往があり、左同名半盲と着衣失行により来院した。MRI で右頭頂葉に 5 cm のリング状増強効果を伴う病変を認めた。鑑別として TMS、膠芽腫を考えたが、神経放射線学的検査では鑑別困難であった。腫瘍との鑑別を目的に、ナビゲーションガイド下穿頭生検術を行った。病理組織診断で、MS で矛盾のない所見が得られ、腫瘍細胞はまったく確認されなかった。

TMS と診断し、ステロイド投与を継続し、症状の改善が得られた。

脳外誌 **21**: 625-629, 2012