Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum の長期経過と文献的考察

山澤 恵理香¹⁾, 大野 誠¹⁾, 里見 介史²⁾, 吉田 朗彦²⁾, 宮北 康二¹⁾, 高橋 雅道¹⁾,
浅野目 卓¹⁾, 里見 奈都子¹⁾, 成田 善孝¹⁾

1) 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科, 2) 国立がん研究センター中央病院病理科

Longitudinal Follow-up of a Case of Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumor of the Cerebrum and Review of the Literature

Erika Yamazawa, M.D.¹⁾, Makoto Ohno, M.D., Ph.D.¹⁾, Kaishi Satomi, M.D., Ph.D.²⁾,
Akihiko Yoshida, M.D., Ph.D.²⁾, Yasuji Miyakita, M.D.¹⁾, Masamichi Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Taku Asanome, M.D.¹⁾, Natsuko Satomi, M.D.¹⁾, and Yoshitaka Narita, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital, 2) Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital

Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum (MVNT) is a relatively new tumor classification. There are only a few reports of long-term prognosis for MVNTs. Here we report a 5-year follow-up of our case of MVNT with no recurrence after surgery. We also summarize and discuss the literature for 31 other cases. Median age was 41 years, and there was no sex disparity. In around half of the cases, nodules were visible not only by examination of the pathological tissue but also on MRI. In most symptomatic epilepsy improves with surgery. Thus far no malignant transformation of MVNT has been reported, indicating a good prognosis.

(Received July 26, 2018; accepted August 17, 2018)

Key words : multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum, MVNT, multinodular, MAP kinase

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 28 : 27-32, 2019

緒言

Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum (MVNT) は 2013 年に Huse ら⁶⁾によって最初に提唱された比較的新しい疾患概念である。主に成人の大脳半球皮髄境界部に発生する空胞化異型神経細胞から構成される多結節性病変であるが、長期間観察された臨床経過に関する報告は少ない。今回われわれは MVNT の自験

例の 5 年経過を報告し文献的考察を加える。

症例

37 歳男性、運動性の失語症状を呈する 1 時間程度の一過性の言語障害で発症。MRI にて左頭頂葉に皮質に沿った 26×17×14 mm 大の比較的均一な病変を認めた。病変は造影増強効果を伴わず T2 および FLAIR で高信号、T1

連絡先: 山澤恵理香, 〒104-0045 中央区築地 5-1-1 国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科

Address reprint requests to: Erika Yamazawa, M.D., Department of Neurosurgery and Neuro-Oncology, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

Fig. 1 Magnetic resonance images showed a solid lesion in the superficial left parietal lobe

The lesion showed high intensity on T2-weighted images (A) and fluid-attenuation inversion recovery images (FLAIR) (B). The lesion was not enhanced on T1-weighted images with gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid (C). Histomorphology of multinodular and vacuolating neuronal tumor. The multinodular lesion comprised coarse vacuolated stroma and irregular proliferation of neuronal cells (hematoxylin and eosin stain, D).

等信号，拡散強調画像では軽度拡散抑制がみられた (Fig. 1). MRSで choline/N-acetylaspartate (NAA) 比の上昇を認め， ^{11}C -methionine positron emission tomography (PET) では取り込みの増加を認めなかった．症候性てんかんの診断でバルプロ酸を投与した．術前は失語症状を含む神経学的異常所見は認めなかった．特記すべき既往歴や家族歴はなかった．ナビゲーションシステムを用いた覚醒下開頭腫瘍摘出術にて FLAIR 高信号域の全摘出を行った．腫瘍は灰白色で，5-ALA での蛍光発色は陰性であった．術後は経過良好で，明らかな神経学的異常所見なく独歩にて自宅退院した．

バルプロ酸投与を終了した以後，追加の放射線治療や化学療法は行わずに6カ月おきのMRIフォローを行っている．手術後5年が経過しているが神経学的に異常なく，腫瘍再発や痙攣発作は認めない (Fig. 2)．

病理学的には，深部灰白質-白質浅層に周囲灰白質を圧排する不明瞭な結節形成を認めた．結節内では小型で好酸性細胞質を有する異型に乏しい細胞が不規則に増殖

していた．分化傾向は不明瞭だが一部で神経細胞への分化がみられた．細胞内および間質に空胞変性を伴っていた．石灰化や Rosenthal 線維をはじめとする二次性変化，不整な神経膠細胞の増生は観察されなかった．免疫学的染色では病変細胞に HuC/HuD, Olig2, synaptophysin が陽性であった．GFAP, NeuN, chromogranin A, neurofilament, p53 は陰性であった．MIB-1 陽性率は1%未満であった．病変周囲に CD34 陽性の樹状分枝を示す間質細胞が観察された．免疫染色による変異検索で病変細胞は *IDH1* R132H および *BRAF* V600E は陰性であった⁴⁾．

文献の検索結果

2013～2018 年にかけて PubMed で “multinodular and vacuolating neuronal tumor” と検索したところ，19 の検索結果が認められた．そのうち，論文として出版されており，病理組織学的に確定診断がついているものは11論文36例であった．そのうち各症例の経過・画像所見・

Fig. 2 Postoperative follow up images (FLAIR)

A : One month after operation

B : Two and a half years after operation

C : Five years after operation

病理診断が記載された 10 論文 32 例について Table 1 にまとめた^{2)~7)9)~12)}。

年齢分布は 6~71 歳，中央値は 41 歳であった。女性 17 名，男性 15 名で明らかな性差は認められなかった。発生部位では側頭葉（扁桃体，海馬を含む）が 25 例と最も多く，次いで前頭葉 4 例，頭頂葉 3 例，後頭葉 1 例，の結果であった（部位重複症例あり）。21 例（65.6%）の症例でてんかん発作を合併していた。術後フォローでもてんかん発作が消失せず，明らかに残存している症例は 3 例（9.4%）であった。MRI では全症例で T2/FLAIR にて高信号病変を認め，造影病変を認めた症例は 2 例のみであった。この 2 例はそれぞれ術後 16 カ月と 12 カ月のフォローでは病変の再発はなかった。MRS 施行例では 3 例中 3 例で choline/NAA 比の上昇を認めている。MRI で多結節性を示すのは，Gonzalez-Quarante ら⁵⁾の報告では，約半数 16 例中 7 例（43.8%）であった。今回検索した 32 例中では 15 例（46.9%）であった。

過去には放射線治療が行われた症例もあるが，組織学的に MVNT と診断されて，術後経過観察中に再発・増大した症例は今回調べた 32 例中では報告されていない。

考 察

MVNT は成人の大半球（側頭葉が最多）に発生し，しばしばてんかん発作を合併する。画像所見は CT では，淡い低吸収域を認めるか，もしくは明らかな異常所見が認められないことが多い。今回検索した 32 例中で画像上の石灰化が報告された症例はなかった。MRI では，脳の皮質から皮質下白質にかけて T2 および FLAIR で高信号を示し，T1 は等信号から低信号を示し，DWI での

拡散制限は認めないことが多い。造影されることはまれで，32 例中 2 例（6.3%）のみ造影の報告がある。MRI 上，多結節性の像を示すのはおよそ半数である⁵⁾。

病理組織学的には皮質深層から皮質下白質にかけて，空胞化異型神経細胞から構成される境界明瞭な多結節病変である。免疫組織学的所見としては神経細胞の分化段階の早期に発現する HuC/HuD が陽性となる。Glia 系マーカーの Olig2 も陽性となることが多い。一方で神経細胞系マーカーの NeuN, neurofilament, chromogranin, glia 系マーカーの GFAP は陰性であることが多い。腫瘍周囲の組織に網状の CD34 陽性所見を認めることも多い。MVNT の予後は良好で，組織学的に MVNT と診断されて，術後経過観察中に再発・増大した症例は今回文献を調べた 32 例中では報告されていない。症候性てんかんを伴う症例は病変切除がてんかんコントロールに有効であり，本例も術後 5 年間再発・てんかん発作を認めない。

MRI 画像のみで MVNT と診断して経過報告をしている論文では Alsufayan ら¹⁾が 24 例 30 病変の症例のうち 19 例 23 病変を 2~93 カ月（中央値 13.7 カ月）追跡して，1 例を除いて画像変化は認められなかった。その 1 例も 3 カ月目のフォローアップで増大が認められたがその後の 6 カ月目のフォローでは増大が停止していたと報告している。同様に Nunes ら⁸⁾も 30 症例を 24~144 カ月間（平均 36.8 カ月）フォローして 100%画像上の変化はなかったと報告している。

MVNT の遺伝子異常については MAP kinase pathway の遺伝子変異が報告されている⁹⁾。MVNT の鑑別診断として，dysembryoplastic neuroepithelial tumor (DNT), gangliocytoma, glioma などが挙げられるが，側頭葉のて

Table 1 Review of the literature
Previous case reports of MVNT.

No.	Year	Location of the tumor	Age/ Sex	Clinical presentation	Surgery	Other treatment	Follow-up	Ref
1	2013	Rt. temporal, hippocampus, and para-hippocampal gyrus	38/M	Dizziness/loss of attention (2 years)	SR	No	8 months/no recurrence	(6)
2	2013	Lt. amigdala	54/F	Dizziness/dysarthria/blurred vision/ Rt. numbness (1 episode)	TR	Radiation	66 months/no recurrence	(6)
3	2013	Rt. parietal	38/F	Grand mal seizure (1 episode)	Biopsy followed by near-total resection	No	16 months/no recurrence/no epilepsy with AED	(6)
4	2013	Rt. temporal	35/M	Episodic confusion (14 months)	SR	No	6 months/no regrowth	(6)
5	2013	Rt. temporal	54/M	Partial complex and grand mal seizure (>40 years)	TR	No	11 months/no recurrence	(6)
6	2013	Lt. temporal, and supramarginal gyrus	31/F	Simple and complex partial and grand mal seizure (2 years)	SR	No	12 months/no recurrence/epilepsy remaining even with AED	(6)
7	2013	Rt. temporal, uncus	41/M	Confusion after motor vehicle accident (1 episode)	TR	No	60 months/no recurrence	(6)
8	2013	Rt. temporal	63/F	Lt. numbness and tingling (1 year)	TR	No	36 months/no recurrence	(6)
9	2013	Lt. temporal	64/M	Staring and mumbling (1 episode)	Biopsy	No	No follow-up	(6)
10	2013	Lt. frontal	52/F	Episodic vertigo (2 years)	TR	No	No follow-up	(6)
11	2014	Lt. frontal	34/F	Intractable epilepsy (26 years since age 8)	TR	No	26 months/no recurrence/seizures decreased by 50% post-operation	(2)
12	2014	Lt. temporal	71/F	None (MND : dysarthria and increased difficulty with swallowing)	Postmortem diagnosis	No	22 months/no regrowth	(2)
13	2015	Lt. parietal	37/M	Epileptic seizure with speech arrest	TR	No	60 months/no recurrence/no epilepsy post-operation	(4)
14	2015	Lt. frontal	22/F	Continuous headache (2 weeks)	SR	No	6 months/no recurrence/the patient remained stable without further deterioration of her clinical symptoms	(7)
15	2016	Rt. temporal, hippocampus, amigdala, uncus	41/M	Complex partial seizure after motor vehicle accident (22 years)	SR	No	No follow-up	(12)
16	2017	Rt. temporal	29/M	Complex partial seizure/headache	Biopsy	No	No follow-up	(3)
17	2017	Lt. temporal, hippocampus, amigdala, and para-hippocampal gyrus	59/F	Partial seizures and generalized seizure (onset 39 years old)/depression	UN	UN	108 months/no recurrence/continued seizures/declining verbal memory post-operation	(11)
18	2017	Rt. temporal, hippocampus, amigdala, and para-hippocampal gyrus	32/F	Impaired nonverbal learning/migraine/epilepsy many years	UN	UN	72 months/no recurrence/seizure-free	(11)
19	2017	Lt. amigdala and hippocampus	27/F	Partial seizures and generalized seizure (onset 10 years old)	UN	UN	168 months/no recurrence/seizure-free/psychosis following temporal lobectomy	(11)
20	2017	Rt. occipital lobe	62/M	Cause of death mesothelioma	Postmortem diagnosis	UN	No follow-up	(11)
21	2017	Rt. posterior parietal-temporal lobe	67/F	Visual symptoms/partial seizures (onset 65 years old)	Unknown	UN	24 months/lesion stable/no neurological deficit/seizure free	(11)
22	2017	Lt. temporal	48/F	Partial seizures and generalized seizure (onset 47 years old)	SR	UN	24 months/no regrowth/seizure-free	(11)
23	2017	Lt. temporal	6/M	Epilepsy	SR	UN	17 months/no regrowth/seizure-free	(11)
24	2017	Rt. temporal, hippocampus, para-hippocampal gyrus, fusiform gyrus and hippocampus	54/M	Partial seizures and generalized seizure (onset 21 years old)	UN	UN	10 months/no regrowth/seizure-free/post operative facial weakness	(11)
25	2017	Rt. temporal	41/F	Epilepsy	SR	UN	No regrowth	(11)
26	2017	(Left or right is unknown) Temporal	55/M	Epilepsy	UN	UN	UN	(11)
27	2017	Rt. temporal	52/M	Absence seizures (2 years)	SR	3 sessions of radiation therapy	12 months/no regrowth/asymptomatic/seizure-free	(5)
28	2018	Rt. temporal	54/F	UN	UN	UN	UN	(9)
29	2018	Lt. temporal	11/F	UN	UN	UN	UN	(9)
30	2018	Rt. temporal	19/F	UN	UN	UN	UN	(9)
31	2018	Rt. temporal	12/M	UN	UN	UN	UN	(9)
32	2018	Lt. frontal	60/M	No complaint	TR	No	16 months/no recurrence	(10)

SR : subtotal resection, TR : total resection, AED : antiepileptic drug, MND : motor neuron disease, UN : unknown

んかん発症病変で皮質深層から皮質下白質にかけて、空胞化異型神経細胞から構成される境界明瞭な多結節病変である場合、MVNT を鑑別に挙げる必要がある。

結 語

MVNT の本来の定義は病理組織学的な多結節性であったが、MRI 上も約半数に多結節性の病変を示す。

MAP kinase pathway の遺伝子変異も報告されているが、MVNT が腫瘍なのか形成異常なのかの結論には至っていない。

画像による診断後、手術なしで経過観察しても、ほとんどの症例で増大を認めないことが報告されているが、MRI だけでは確定診断をつけることができない。MVNT の性質をより明らかにするためにも、MVNT が疑われる場合には、他のグリオーマと鑑別することはできないので、切除術または生検術を検討すべきである。病理組織学的診断がついた場合には後療法なしで定期的な経過観察をしてもよいと考えられる。

本論文に関して開示すべき COI はありません。

文 献

- 1) Alsufayan R, Alcaide-Leon P, de Tilly LN, Mandell DM, Krings T : Natural history of lesions with the MR imaging appearance of multinodular and vacuolating neuronal tumor. *Neuroradiology* **59** : 873-883, 2017.
- 2) Bodi I, Curran O, Selway R, Elwes R, Burrone J, Laxton R, Al-Sarraj S, Honavar M : Two cases of multinodular and vacuolating neuronal tumour. *Acta Neuropathol Commun* **2** : 7, 2014.
- 3) Cathcart SJ, Klug JR, Helvey JT, L White M, Gard AP, McComb RD : Multinodular and vacuolating neuronal tumor : A rare seizure-associated entity. *Am J Surg Pathol* **41** : 1005-1010, 2017.
- 4) Fukushima S, Yoshida A, Narita Y, Arita H, Ohno M, Miyakita Y, Ichimura K, Shibui S : Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum. *Brain Tumor Pathol* **32** : 131-136, 2015.
- 5) Gonzalez-Quarante LH, Ruiz-Juretschke F, Sola Vendrell E, Gil de Sagredo Del Corral OL, Agarwal V, Garcia-Leal R : Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum. A rare entity. New case and review of the literature. *Neurocirugia (Astur)* **29** : 44-55, 2018.
- 6) Huse JT, Edgar M, Halliday J, Mikolaenko I, Lavi E, Rosenblum MK : Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum : 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion. *Brain Pathol* **23** : 515-524, 2013.
- 7) Nagaishi M, Yokoo H, Nobusawa S, Fujii Y, Sugiura Y, Suzuki R, Tanaka Y, Suzuki K, Hyodo A : Localized overexpression of alpha-internexin within nodules in multinodular and vacuolating neuronal tumors. *Neuropathology* **35** : 561-568, 2015.
- 8) Nunes RH, Hsu CC, da Rocha AJ, do Amaral LLF, Godoy LFS, Watkins TW, Marussi VH, Warmuth-Metz M, Alves HC, Goncalves FG, Kleinschmidt-DeMasters BK, Osborn AG : Multinodular and Vacuolating Neuronal Tumor of the Cerebrum : A new "Leave Me Alone" lesion with a characteristic imaging pattern. *AJNR Am J Neuroradiol* **38** : 1899-1904, 2017.
- 9) Pekmezci M, Stevers M, Phillips JJ, Van Ziffle J, Bastian BC, Tsankova NM, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rosenblum MK, Tihan T, Perry A, Solomon DA : Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum is a clonal neoplasm defined by genetic alterations that activate the MAP kinase signaling pathway. *Acta Neuropathol* **135** : 485-488, 2018.
- 10) Shitara S, Tokime T, Akiyama Y : Multinodular and vacuolating neuronal tumor : A case report and literature review. *Surg Neurol Int* **9** : 63, 2018.
- 11) Thom M, Liu J, Bongaarts A, Reinten RJ, Paradiso B, Jäger HR, Reeves C, Somani A, An S, Marsdon D, McEvoy A, Miserocchi A, Thorne L, Newman F, Bucur S, Honavar M, Jacques T, Aronica E : Multinodular and vacuolating neuronal tumors in epilepsy : dysplasia or neoplasia? *Brain Pathol* **28** : 155-171, 2018.
- 12) Yamaguchi M, Komori T, Nakata Y, Yagishita A, Morino M, Isozaki E : Multinodular and vacuolating neuronal tumor affecting amygdala and hippocampus : A quasi-tumor? *Pathol Int* **66** : 34-41, 2016.

要 旨

Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum の長期経過と文献的考察

山澤恵理香 大野 誠 里見 介史 吉田 朗彦 宮北 康二
高橋 雅道 浅野目 卓 里見奈都子 成田 善孝

Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum (MVNT) は比較的新しい疾患概念のため、長期観察された報告は少ない。今回われわれは再発なく5年経過した自験例と、これまでに報告された31例を対比しながら、MVNTの画像所見・治療経過をまとめた。これまでのところ年齢中央値は41歳であり、男女差はない。病理組織のみでなく画像上も結節を認めるものが約半数存在した。MVNTの症候性てんかんは手術により改善することが多い。これまでのところMVNTの悪性転化は報告されておらず、MVNTの予後は良好である。

脳外誌 28: 27-32, 2019

Editorial Comment

Multinodular and vacuolating neuronal tumor of the cerebrum の 診断と治療適応

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経外科学分野 武笠晃丈

MVNTは、著者らが述べているように、2013年に提唱された新しい疾患概念であり、それ以降に確定診断された症例の報告が36例しかないまれな疾患である。側頭葉をはじめとした成人大脳半球にMRIで皮質から皮質下白質にかけてのT2, FLAIR高信号域を認め、造影されることもまれなことから、low-grade glioma, ganglioglioma/gangliocytoma, dysembryoplastic neuroepithelial tumors, focal cortical dysplasiaなどが主な鑑別疾患になると思われる。著者らは結語において、「MVNTが疑われる場合には、他のグリオーマと鑑別することはできないので、切除術または生検術を検討すべきである」と述べているが、これについては意見が分かれるところと思われる。なぜなら、考察に述べられているように、多結節性の画像上の特徴などからMVNTと判断して、

経過観察のみを行った症例のほとんどにおいて腫瘍の増大を認めておらず、腫瘍制御を目的とした摘出の意義は乏しいと思われるからである。そこで難治性のてんかん制御を目的とした場合を除くと、eloquent areaに存在する場合などは特に、摘出術や生検術施行の判断は、慎重に行う必要があるのではないかと。たとえば本症例ではmethionine-PETにて取り込み増加を認めなかったというようなdiffuse astrocytomaやoligodendrogliomaでは比較的にまれな所見を呈しているが、このような補助画像診断も手術適応判断の参考になる可能性はある。現在artificial intelligenceを用いるなどした医用画像解析技術のめざましい発展がみられているが、このような非侵襲的な診断技術により、不要な手術は極力回避できるようにすることを期待したい。