

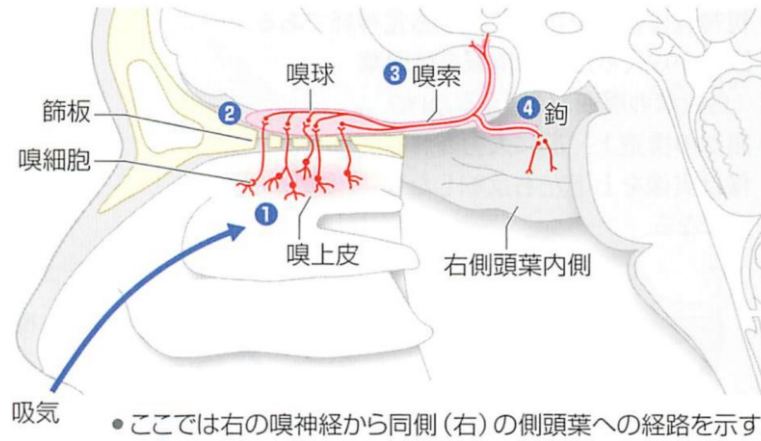
【プロブレムリスト】

- ・ 1 年前より出現した間欠的な幻嗅と嘔気
- ・ 6 週間前より出現した左側の痺れと感覚異常/てんかんの部分発作
- ・ ADHD の既往
- ・ 幼少期に外傷性の左水晶体手術歴
- ・ アフリカ系アメリカ人とカリブ人の混血
- ・ 左臼歯の齲蝕
- ・ 心電図:前胸部誘導で左室肥大所見あり
- ・ 頭部 MRI:右側頭葉内側面～延髄右側に散在する造影効果のある結節性病変あり

【鑑別診断】

〈幻嗅の原因〉

- ・嗅覚の経路

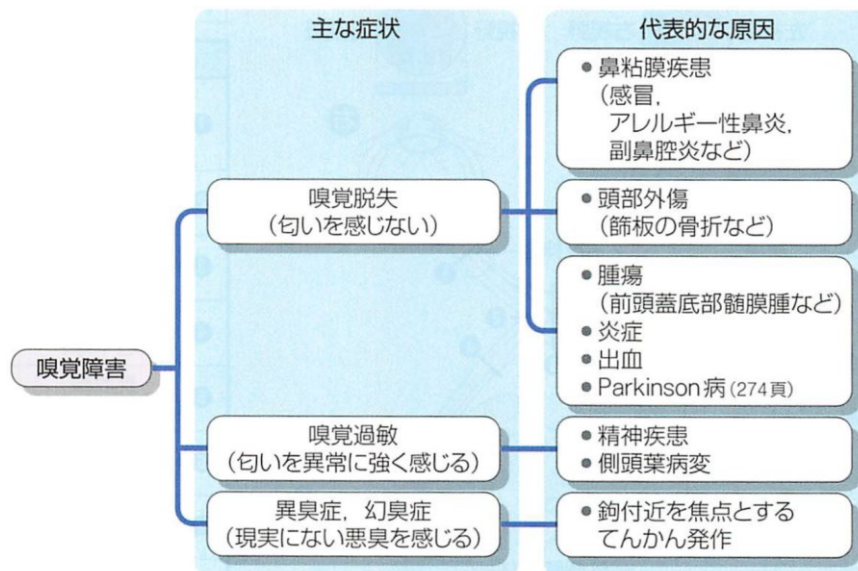


嗅覚の情報は①～④の経路を通り、大部分が両側側頭葉内側の鉤に達する

嗅覚の経路は視床を経由しない唯一の感覚路

嗅覚系の連絡経路は上記の他にも一部は脳梁を回るなど複雑で未解明な部分もある

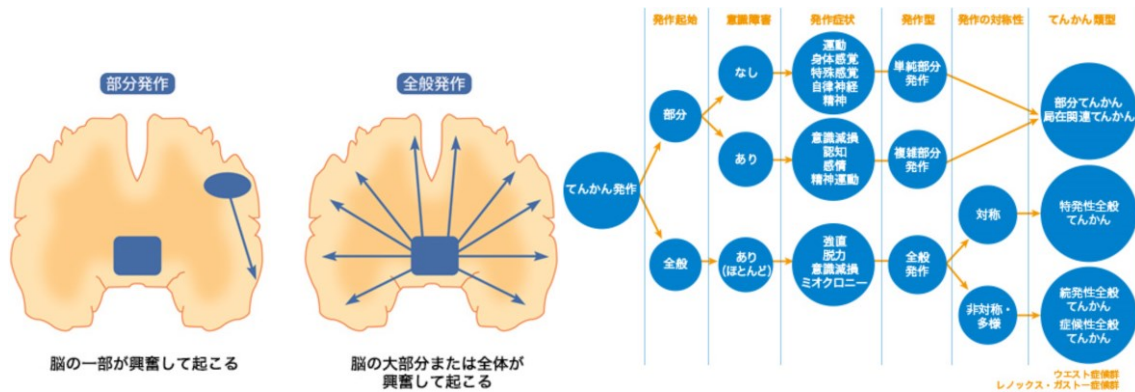
- ・嗅覚障害の原因



Parkinson 病で早期から嗅覚障害を合併することがあり、近年注目されている

Foster Kennedy 症候群: 前頭蓋底部の腫瘍(髄膜腫 etc)で見られる腫瘍と同側の嗅覚脱失、同側の視神経萎縮、対側のうっ血乳頭

〈てんかんの分類〉



- ・ てんかんとは、大脳皮質神経細胞の過剰興奮によって起こる、痙攣などの発作性症状を繰り返す慢性疾患。
- ・ てんかん発作は、過剰な電氣的興奮が起こった部位や電氣的な興奮の広がり方によって部分発作(局在関連発作)と全般発作に分けられる。また、病因によって特発性、潜因性、症候性に分類される。
- ・ 意識障害の有無、てんかん発作の症状、発作型、発作の対称性によって細かく分類される。

→以上より、今回の症例は症候性部分てんかんの単純部分発作である。

〈症候性てんかんの原因〉

- ・ **脳腫瘍**:
神経膠腫(びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、膠芽腫、毛様細胞性星細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫 etc)
髄芽腫、胚細胞腫、悪性リンパ腫(中枢神経系原発リンパ腫)、血管芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍 etc
- ・ **脳炎/髄膜炎**:
感染性→細菌性(梅毒、結核、脳膿瘍 etc)、ウイルス性(ヘルペス、JC ウイルス(進行性多巣性白質脳症)etc)、真菌性、寄生虫性
非感染性→癌性(転移性脳腫瘍)、膠原病性(SLE、Sjogren 症候群、MCTD、神経 Behcet 病、サルコイドーシス etc)、抗 NMDA 受容体脳炎、薬剤性 etc
- ・ **脱髄性/変性疾患**:多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、Alzheimer 病 etc
- ・ **脳血管障害**:TIA、脳動静脈奇形、もやもや病、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血 etc
- ・ **代謝異常**:尿毒症、低血糖、高血糖、肝不全、電解質異常 etc
- ・ **その他**:周産期異常(胎児仮死、低酸素、分娩外傷 etc)、先天奇形、母斑症(結節性硬化症、Sturge-Weber 症候群 etc)、頭部外傷 etc

〈脳腫瘍について〉

・脳腫瘍の組織型分類

脳腫瘍の分類には WHO による組織型分類が用いられる。

130 以上の組織型が含まれるが、代表的なものを以下に示す。

由 来		腫瘍名	悪性度	発生頻度*(%)	
原発性脳腫瘍	脳実質内	神経膠腫	びまん性星細胞腫 (418頁)	Ⅱ	7.1
			退形成性星細胞腫 (420頁)	Ⅲ	4.7
			膠芽腫 (420頁)	Ⅳ	9.2
			乏突起膠腫 (422頁)	Ⅱ	1.7
			上衣腫 (423頁)	Ⅱ	1.1
	小脳外顆粒細胞	髄芽腫 (424頁)	Ⅳ	1.1	
	生殖細胞	胚細胞腫 (426頁)	—	2.7	
	リンパ球 (B細胞)	悪性リンパ腫 (中枢神経系原発リンパ腫) (428頁)	—	3.1	
	不明	血管芽腫 (429頁)	Ⅰ	1.7	
	脳実質外	クモ膜細胞など	髄膜腫 (430頁)	Ⅰ	27.1
Schwann細胞		神経鞘腫 (432頁)	Ⅰ	10.5	
下垂体前葉細胞		下垂体腺腫 (434頁)	—	18.2	
ラトケ嚢の遺残組織		頭蓋咽頭腫 (438頁)	Ⅰ	3.6	
転移性脳腫瘍 (439頁)		Ⅳ	—		

*原発性脳腫瘍全体を100とした数値。

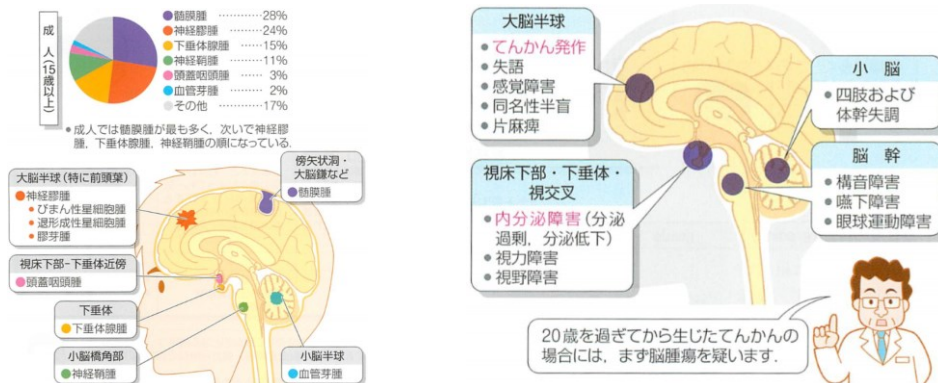
**上記以外のその他の神経膠腫を含めると、神経膠腫全体では24.7%。

・悪性度の評価

grade	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
	良 性	比較的良性～ やや悪性	悪 性	極めて悪性
組織所見	●増殖能が低い。	●増殖能は低いが、悪性化することもある。	●増殖能が高く、核異型性、核分裂像などがみられる。	●増殖能が極めて高く、核分裂像、壊死などが多くみられる。
平均生存期間	健常人と同程度	5年以上	2～3年	1年未満

→今回の症例は比較的緩徐な経過をたどっており、grade Ⅱ-Ⅲ程度までと思われる。

・成人における頻度と好発部位、局所症状について



・各脳腫瘍の特徴

	びまん性星細胞腫瘍	膠芽腫	毛様細胞性星細胞腫
好発	30-40 歳代、 大脳半球	45-70 歳代、 大脳半球	小児-思春期、小脳 や視神経
症状	てんかん発作 、麻痺、失語、頭痛、嘔吐 etc	急速に進行する頭痛、嘔吐、麻痺 人格変化、 てんかん発作 、失語	小脳性運動失調、頭蓋内圧亢進 症状、視力・視野障害
画像	CT:境界やや不明瞭で低吸収 T1:比較的境界明瞭、低信号 T2:高信号 CT・MRI で 造影されない	T1:境界不明瞭な等-低信号 T2:不規則で広範な高-混合信号 造影 MRI:リング状増強効果あり	浸潤傾向弱く、悪性転化は非常にまれ 、他のアストロサイト系腫瘍とは区別する 造影 MRI:リング状で 壁在結節の増強あり

	乏突起膠腫	上衣腫	髓芽腫
好発	20-50 歳代、 大脳半球	小児(<10 歳) 、 (第 4)脳室 や 大脳	男児(≤14 歳) 、 小脳虫部
症状	てんかん発作 、頭痛	頭痛、嘔吐	頭痛、噴出性嘔吐、鬱血乳頭歩行時のふらつき
画像	CT:低-等吸収、 石灰化多い T1:低信号 T2:高信号で境界明瞭	CT:等-高吸収、約半数に 石灰化 T1:低-混合信号 T2:高信号で境界明瞭	CT:高吸収 T1:低信号 T2:等-高信号 造影 CT・MRI で均一に増強

	悪性リンパ腫	血管芽腫	髄膜腫
好発	男性(≥50 歳)、 髄液腔周辺	20-70 歳代、 小脳半球	中年女性(40-70 歳代) 、 髄膜
症状	頭痛、嘔吐、鬱血乳頭、麻痺、失語	頭痛、嘔吐、めまい、眼振、運動失調	頭痛、 てんかん発作
画像	CT:等-高吸収 T1:等-やや低信号 T2:高信号 造影 CT・MRI:均一に増強	T1:低-等信号 T2:高信号の 囊胞性病変 造影 MRI:壁在結節が著明に増強	CT:骨肥厚、骨破壊、 石灰化 T1:等-やや低信号 T2:等-高信号 造影 CT・MRI: 境界明瞭で均一に増強

→以上より、脳腫瘍であれば低-中悪性度のグリオーマや髄膜腫が鑑別に上がる

〈非腫瘍性の疾患について〉

・梅毒

梅毒トレポネーマによる性感染症。潜伏期間は1週間-13週間。症状は4段階で観察され、それぞれの段階で特徴的な所見として、

第1期(感染後3週間-3ヶ月):硬性下疳(無痛性の硬結)、横痃(鼠径部のリンパ節腫)

第2期(感染後3ヶ月-3年):バラ疹、全身のリンパ節腫脹、発熱、倦怠感、関節痛

第3期(感染後3年-10年):皮膚、筋肉、骨にゴム腫(中枢神経にできることもある)

第4期(感染後10年以上):多くの臓器に腫瘍、麻痺性痴呆、脊髄癱

がある。中枢神経ゴム腫では病変の造影を認めるが、第3期まで進行する間に1期、2期の症状が出現していないため、考えにくい。

・結核性髄膜炎

結核菌が原因となって起こる髄膜炎。他部位の結核病巣からの二次感染が多いが、原発巣不明の場合もあり。未治療では亜急性(2-4週間)に進行し、脳底髄膜炎の形をとり、脳底部の炎症、水頭症、脳神経麻痺等をきたし死亡する。好発は1-6歳の幼児、成人。結核腫を作ることもあり、画像所見上類円形の陰影を呈し、造影効果も認められるが、亜急性であること、髄膜炎症状がないこと、バイタルが落ち着きすぎていることから考えにくい。

・真菌性髄膜炎

原因菌としてはクリプトコッカス(最多)、カンジダ、アスペルギルス、ムコールなどがある。免疫能低下者に亜急性の経過で起こる。髄膜刺激症状あり。クリプトコッカス肉芽腫は石灰化を伴う可能性があり、画像上は鑑別に上がるが、免疫低下状態でないことや髄膜刺激症状がないこと、経過が亜急性であることから否定的である。

・Sjogren 症候群

乾燥症候群を主徴とする多彩な自己抗体の出現や高 γ グロブリン血症をきたす自己免疫疾患。中枢神経障害は約20%に見られ、その約1/3が多発性硬化症様の病変を伴っていたとの報告もある。発症様式は亜急性から慢性で、再発寛解型や慢性進行型を認める。脳神経障害や小脳失調、感覚障害、横断性脊髄障害など病変部位によってさまざまな症状をきたす。腫瘍性病変を呈することもあり、この症例では腺症状は認めないが完全に除外はできない。

・サルコイドーシス

原因不明の肉芽腫性疾患であり、肺、眼をはじめとした多臓器をおかす全身性疾患。神経病変は7.2%と比較的まれではあるが、障害される部位により多彩な症状をとる。最も障害されることが多いのは顔面神経、眼神経などの脳神経である。そのほか、下垂体病変による尿崩症や脊髄病変による神経症状を呈することもある。サルコイド肉芽腫は石灰化を伴う腫瘍性病変を呈し、BHL やブドウ膜炎等の全身症状がないことは不安ではあるが、今回の症例と矛盾はしない。

- 多発性硬化症

中枢神経系の白質に炎症性の脱髄性病変が空間的・時間的に多発する疾患。原因は不明であるが、自己免疫的な機序が発症に関与するとされている。グリア繊維の増加による瘢痕・硬化性病変が特徴。通常、中枢神経系のみが侵され、抹消神経障害は障害されない。画像所見は一致するが、好発の条件(15-50歳の女性)や症状の多彩性の部分で一致しない。

- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)

ウイルス感染やワクチン接種後、自己免疫性機序が生じ、中枢神経系の脱髄が起こる。発症は急激で、ウイルス感染などの4-21日後に発熱、頭痛、嘔吐を伴って意識障害や痙攣が出現する。小さい脱髄病変が一気に散在性(大脳、脳幹、小脳、脊髄)に広がり、ピークに達すると徐々に改善する(単相性)。画像所見は矛盾しないが、発症が急激であることや症状が単相性であることなど矛盾している。

〈今回の症例について〉

この 32 歳の男性は 1 年前からの間欠的な幻嗅と 6 週間前からの左側の痺れを呈した。腫瘍は右の側頭葉に見られた。今回、腫瘍性病変の鑑別診断に主眼を置き、病歴、画像検査の所見に着目した。幻嗅は鉤で起こる焦点発作の前兆である。脳内の腫瘍は、新生物もしくは非新生物に由来する可能性がある。

－①鑑別に関連のある病歴－

・ てんかん発作について

てんかん発作は側頭葉腫瘍をもつ患者の約 50%に現れ、これらの患者の約半分が複雑部分発作を呈する。また、発作は側頭葉腫瘍(しばしば鉤へと広がる内側側頭葉腫瘍)の患者の約 1/3 において初発症状であり、これらの患者の約 15%が嗅覚や味覚の異常感覚(てんかんの前兆)を伴う。側頭葉腫瘍は症状を呈する前にかなりの大きさに成長することがある。

・ 齲歯

この患者には齲歯があり、頭蓋内へ感染が波及している可能性がある。海綿静脈洞血栓症と脳膿瘍が考えられる 2 つの合併症である。海綿静脈洞血栓症は臨床所見と画像所見から考えにくく、また、腫瘍の画像所見は膿瘍らしくもない(リング状造影効果がない点など)ため、齲歯は偶発症の可能性が高いと考えられた。

・ 全身症状の欠如

この患者には全身症状が認められなかった。赤血球沈降速度は診断の一助となったかもしれないが、報告されなかった。病歴からは乾燥症候群は認めない。乾燥症候群には口腔内乾燥や眼球乾燥があり、普通、シェーグレン症候群やサルコイドーシスによって起こる。しかし、その症状はどちらの疾患でも見られないこともある。

シェーグレン症候群は SLE(全身性エリテマトーデス)や関節リウマチ、強皮症のような他の結合組織疾患と比べて鑑別の上位に挙がる。シェーグレン症候群の患者の約 20%に神経学的関与が見られる。再発・寛解の兆候と中枢神経系にも現れる症候は、しばしば誤って多発性硬化症によるものと思われ、しばしば MRI で散在する白質病変が認められる。シェーグレン症候群の患者は時々脳内に腫瘍性病変を認めるため、この症例では除外できない。

また、サルコイドーシスも乾燥症候群を引き起こす可能性がある。サルコイドーシスの患者は全身症状を呈さず、脳実質内または脳実質外の腫瘍性病変を呈し、時々軟膜病変を呈することがある。アフリカ(黒人)系アメリカ人の間での調整年間発症率は白人系アメリカ人の約 3 倍高いと言われている。

—②画像検査所見について—※注:MRI撮影前にCT撮影が行われ、腫瘍の石灰化が認められていた。

CTで腫瘍性病変が認められたため、最初にT2強調とガドリニウム造影T1強調MRIが施行された。造影効果の存在は血液脳関門(BBB)の破壊を思わせる所見である。今回の場合、腫瘍性病変の不均一な造影効果は低悪性度グリオーマ(神経膠腫)の特徴と矛盾しない。しかしながら、その所見は特異的でなく、非腫瘍性の疾患でも同様に起こりうる。

今回見られた画像検査の要は石灰化であり、鑑別診断を絞る助けになるかもしれない。オリゴデンドログリオーマ(乏突起膠腫)の約90%が石灰化するが、低悪性度のアストロサイトーマ(星細胞腫)の方が発生頻度が高いため、石灰化を伴う最も一般的なグリア系腫瘍となっている。石灰化を示す腫瘍のリストを示す(Table 1)。

非腫瘍性の腫瘍性病変も石灰化しうる。結核性肉芽腫とサルコイド肉芽腫も石灰化を呈する可能性がある。その他の石灰化をきたす腫瘍性病変として、クリプトコッカスの肉芽腫、動静脈奇形、慢性硬膜下血腫がある。

—③要約—

この患者は腫瘍を患っているのだろうか？腫瘍の画像所見は非特異的で、橋前方の髄膜の造影病変は炎症性の所見を示すのみで、腫瘍と断定することはできない。造影効果のある非腫瘍性の腫瘍性の脳病変は、多発性硬化症や急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、サルコイドーシス、神経ベーチェット病、結核、真菌感染症、梅毒性ゴム腫のような炎症性疾患によっても起こる可能性がある。腫瘍との鑑別が必要な頭蓋内病変はTable 2に挙げた通りである。

この患者において、腫瘍は非連続性の髄膜病変を呈しており、肉芽腫の鑑別が必要である。この側頭葉腫瘍は、不規則な形式で造影剤を取り込んでおり、おそらく石灰化していると思われる。そしてこれらの特徴は、肉芽腫性疾患と一致し、もともとは髄膜で発生したかもしれない。1年間の経過は、その過程が緩徐であることを示唆している。

診断に近づくための何か他の手がかりはないだろうか？経過の中で不可解なことは、乾燥症候群が欠如していることである。患者は黒人で、サルコイドーシスは白人よりも黒人に起こりやすい。石灰化と、髄膜の関与を示唆する橋前方の病変の存在が認められれば統一の診断は脳サルコイドーシスである。

画像検査での脳の腫瘍性病変の確定診断は毎回難しく、組織診断は必須である。情報に基づいた臨床診断が確定してしまった後でさえ組織学的検査の結果には驚くことがあり、生検は必要不可欠である。

この患者には、皮膚病変やブドウ膜炎、関節炎、耳下腺・涙腺肥大、乾燥症候群のような、サルコイドーシスの診断を支持する典型的な臨床所見がなかった。これらの所見がなかったため、臨床診断は脳腫瘍の方に傾いていった。この患者の場合のように、異常な神経学的症候のみしか臨床的に探知できない時は、胸部、腹部、頸部の高解像度(High

resolution)PET-CT が施行されるべきである。なぜならば、HR PET-CT は神経外の病変、特に縦隔・肺門リンパ節や肺の病変の探知に関して鋭敏だからである。そして、生検標本は診断を確定させるために採取しておくべきである。

この患者は低悪性度かより高悪性度のグリア系腫瘍であるとの見方が強くなったため、診断と治療を行うための準備がなされた。右側頭開頭し、前頭側頭葉切除が行われた。初めに、内側の構造にアクセスするため右側頭葉前方の大脳新皮質が取り除かれた。顕微鏡を使用して、側脳室下角を同定、それから病変自体が同定された。病変は堅くて、弾力があり、紫がかっていた。肉眼的病変は予想されていた浸潤性の特徴を持っていなかった。生検標本が採取され、患者はある種の腫瘍を患っていると予想された。生検標本の最初の凍結切片の検査は診断に不十分だった。いくつかの追加標本が採取され、病理分析に送られた。

【臨床診断】

側頭葉腫瘍(組織型は不明)

脳肉芽腫症(サルコイドーシス s/o、その他の原因も除外できない)と予測した Dr もいた

【病理診断結果】

術中診断用に提出された最初の生検標本は、わずかにグリオシスの灰白質から成っていた。追加で採取された標本は融合する腫瘤様病変を形成する豊富な肉芽腫を示し (Fig. 2A)、いくつかは中心壊死を伴っていた (Fig. 2B)。肉芽腫は大部分が細胞密度が高く充実性で、大型の組織球が中心へ集簇し形成されている。周囲には軽度の繊維化を伴ったリンパ球に富んだ領域を認める (Fig. 2C)。肉芽腫は脳実質内に孤発性の小病変 (Fig. 2D) として生じ、主に血管周囲にグリオシス反応を惹起しており (Fig. 2E)、血管炎の所見はなかった。肉芽腫を含んだ複数のブロックで行われた微生物の特殊染色では感染性物質は明らかにならなかった。細胞密度の高い非乾酪性肉芽腫の組織学的所見や主に血管周囲へ散布していることと併せて、これらの陰性結果は、巣状のサルコイド肉芽腫性脳炎で見つかる、脳に関連したサルコイドーシス (神経サルコイドーシス) と一致した。

【最終診断】

神経サルコイドーシス (限局性サルコイド肉芽腫性脳炎)

【その後の経過】

サルコイドーシスは一般的には多系統疾患であるので、全身の病変を確認するために診断のための検査が施行された。副腎不全や尿崩症、性腺機能低下症、甲状腺機能低下症のような内分泌欠乏症や肝病変の所見は認めなかった。患者の血清のアンジオテンシン変換酵素の値は正常であった。ブドウ膜炎や視神経炎の所見はなかった。頭部および頸部 MRI で唾液腺の病変は認められず、乾燥症候群も認めなかった。胸部・腹部・骨盤部の CT が施行された。

胸部の高分解能造影 CT が施行された (Fig. 3)。冠状断と水平断の画像で右肺門部にわずかなリンパ節腫脹を認める。その他の異常所見は確認されなかった。

患者の退院後、プレドニゾン 80 mg/日 で治療が開始された。てんかん発作が頻発していたため、コントロールのためにレベチラセタムは 1000 mg×2 回/日に増量された。この治療は生検後 17 日間行われ、患者は神経内科外来にフォローアップのために来た。彼は幻嗅は改善したが、左側の痺れのエピソードはより頻繁になり、1 日に 1-2 回起きていると言った。彼はまた、術後からの、クロルプロマジン 50 mg/日 内服が効かない絶え間ないしゃっくりと、プレドニゾン開始後からの気分変動、肩のざ瘡、食欲増進による体重増加も報告した。それゆえ、プレドニゾンの量は 60 mg/日に減量された。しゃっくりと疼痛の管理のためにガバペンチン 200mg×3 回/日が開始された。また、ニューモシスチス肺炎予防のために ST 合剤、骨粗しょう症防止のためにカルシウムとビタミン D の投与が開始された。

この患者はニューヨーク在住で、神経内科の治療をその医療センターに移って行うことを選択した。彼は主にサルコイドーシスを専門とする呼吸器科医によって治療されてい

た(神経科医と協議しながら)。プレドニゾン手術の約3ヶ月後にグルココルチコイド温存薬剤であるメソトレキセートに変更された。てんかん発作のコントロールのために、レベチラセタムはラモトリギンに変更された。ラモトリギンは手術の3ヶ月後に患者の選択に従い中止となった。気分変動とイライラは、プレドニゾンとレベチラセタムの中止後に改善した。左側の痺れとチクチク感、しゃっくりは術後3ヶ月未満で改善した。幻嗅は再発したが、起こる頻度は減少した。患者は手術の数ヶ月後に仕事に復帰した。不運なことに、このカンファレンスの前の週に混乱状態と記憶喪失のエピソードが起こり、彼は舌を噛んだことを報告した。この一連の出来事はてんかんの全般発作と思われた。呼吸器、皮膚、眼、関節炎、その他の症候はなかった。

頭部の連続MRIでは右側頭葉の病変は著変なしと報告されたが、このカンファレンスの1週間前に再度施行された頭部MRIでは病変の増大と脳幹への拡大が認められた。この所見からは患者の免疫抑制療法のレジメンの調整を急ぎ、今後おそらくインフリキシマブの導入を行う必要がある可能性が高いと思われた。