

脳腫瘍生検で著明な炎症性肉芽腫所見を呈した 脳胚細胞腫の 1 例

陸 雄一¹⁾ 伊藤 瑞規¹⁾ 熱田 直樹¹⁾
渡辺 宏久¹⁾ 百田 洋之²⁾ 祖父江 元^{1)*}

要旨：症例は 33 歳男性である。緩徐に進行する複視、傾眠などで発症した。頭部 MRI で、松果体近傍にガドリニウムで著明に造影される腫瘍性病変をみとめ、生検をおこなったところ、類上皮性肉芽腫の出現をとまう著明な炎症所見をみとめた。炎症性肉芽腫疾患をうたがいステロイドを投与したが、無効であったため、生検標本を免疫組織化学的に再検討したところ、c-kit, PLAP (placental alkaline phosphatase) に陽性の腫瘍細胞が少数確認され、胚細胞腫であったことが判明した。胚細胞腫はまれに炎症性肉芽腫病変を形成することがあり、生検標本における病理診断に注意が必要と考えられた。

(臨床神経 2013;53:835-838)

Key words：脳胚細胞腫，脳生検，類上皮肉芽腫

はじめに

胚細胞腫 (germinoma) は原始生殖細胞に類似した細胞からなる胚細胞性腫瘍で、中枢神経の胚細胞性腫瘍の中ではもっとも頻度が高い^{1,2)}。今回われわれは、脳腫瘍生検で著明な炎症性肉芽腫の所見をみとめた脳胚細胞腫の 1 例を経験した。本症例は松果体近傍に腫瘍病変を形成し、脳腫瘍をうたがって生検をおこなったが、生検標本で炎症性肉芽腫の所見をみとめたため、確定診断に苦慮した。生検標本で炎症性肉芽腫をみとめる腫瘍性病変のばあい、胚細胞腫の可能性があり、診断に注意を要すると考えられたので報告する。

症 例

症例：33 歳、男性

主訴：複視、眠気

既往歴：B 型肝炎、アトピー性皮膚炎。

現病歴：2011 年 2 月から物がぼやけてみえるようになり、7 月から日中の眠気が出現し、10 月には職場で忘れっぽさを指摘されるようになった。11 月から左上下肢のビリビリした異常感覚が出現し、よく転ぶようになったため、12 月に当院脳神経外科を紹介受診した。

身体所見：(2012 年 1 月下旬、神経内科転科時) 身長 167 cm、体重 69 kg、体温 36.5°C。一般身体所見に特記すべ

き異常はなく、眼底所見は正常であった。傾眠であったが、記銘力障害はみとめなかった。垂直方向の眼球運動制限、右眼外転制限、水平方向での注視方向性眼振、輻輳眼振がみとめられた。握力は右 28 kg、左 22 kg で、左上肢 Barré 徴候が陽性であった。腱反射は四肢で亢進し、Babinski 徴候、Chaddock 徴候、Hoffmann 徴候が両側陽性であった。左上下肢にビリビリした異常感覚を自覚していた。また開眼での Mann 肢位は不可能であった。

検査所見：入院時の頭部 MRI では、ガドリニウムで均一に造影され (Fig. 1A~C)、T₁ 強調画像で等信号域、T₂ 強調画像で不均一な信号域を示す腫瘍性病変をみとめた (Fig. 1D)。病変は松果体近傍から中脳被蓋、視床下部、視床内側、脳梁下部におよんでいた (Fig. 1A~D)。メチオニン PET では高度の集積をみとめた (Fig. 1E)。血液検査では HBs 抗原が高値であったが、血算、一般的な生化学項目、炎症反応は正常範囲であった。血清アンジオテンシン変換酵素とカルシウム値は正常範囲で、血清 βD-グルカンとクオンティフェロンは陰性であった。胸腹部 CT では明らかなリンパ節の腫脹をみとめなかった。

入院後経過：2012 年 1 月中旬、開頭腫瘍生検術を施行した。生検標本では、著明な類上皮肉芽腫の形成と異物巨細胞の出現をみとめ、一部に壊死と小型リンパ球浸潤がみられた (Fig. 2A, B)。チール-ネルゼン染色およびグロコット染色は陰性で、血管炎の所見はみとめなかった。腫瘍ではなく炎症性肉芽腫と病理診断し、1 月下旬、神経内科に転科した。サ

*Corresponding author: 名古屋大学医学部神経内科 [〒 466-8550 愛知県名古屋市中区鶴舞町 65]

¹⁾ 名古屋大学神経内科

²⁾ 名古屋大学脳神経外科

(受付日：2013 年 2 月 5 日)

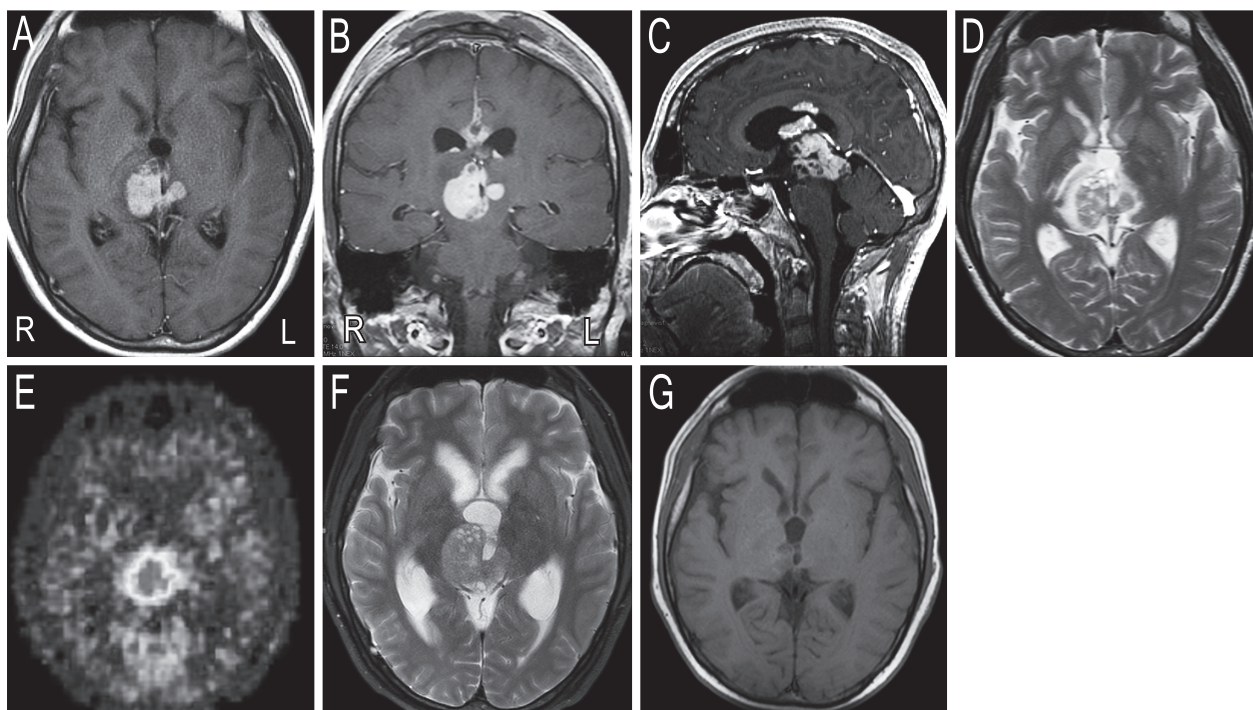


Fig. 1 Head magnetic resonance imaging and methionine-positron emission tomography of the patient.

(A–C) On admission, gadolinium (Gd)-enhanced T_1 -weighted imaging (T_1 WI) revealed a mass lesion that involved the tegmentum of the midbrain, third ventricular wall, hypothalamus, medial thalamus, and corpus callosum. The lesion was invariably enhanced with Gd. (D) On T_2 WI, the lesion showed heterogeneous signals and was accompanied by parenchymal edema. (E) Uptake of methionine is highly increased in a mass lesion in the parapineal region. (F) T_2 WI after corticosteroid therapy revealed enlargement of the mass lesion, although parenchymal edema was improved. (G) One month after chemotherapy, the size of the lesion was markedly reduced on Gd-enhanced T_1 WI. (A): axial, 3 T; TR, 2,000 ms; TE, 58.0 ms, (B): coronal, 3 T; TR, 1,570 ms; TE, 2.2 ms; (C): sagittal, 3 T; TR, 1,570 ms; TE, 2.2 ms, (D, F): axial, 3 T; TR, 5,210 ms; TE, 69.0 ms, (G): axial, 1.5 T; TR, 520 ms; TE, 12.0 ms.

ルコイドーシスなどの炎症性肉芽腫性疾患を考え、2月上旬にメチルプレドニゾン 1,000 mg/日によるステロイドパルス療法を3日間とプレドニゾン内服による後療法を施行した。しかし、徐々に傾眠が増悪し、2月下旬施行した頭部造影MRIでは腫瘍が拡大していた。経過と画像所見から胚細胞腫の可能性も考え、生検標本を追加染色したところ、periodic acid-Schiff stain (PAS) 染色強陽性、placental alkaline phosphatase (PLAP) 陽性、c-kit 陽性、human chorionadotropic hormone (hCG) 陰性の胞体をもつ腫瘍細胞が散在性に観察された (Fig. 2C–G)。3月上旬に頭部MRIを施行したところ、腫瘍の増大と水頭症がみとめられたため (Fig. 1F)、開窓術および腫瘍の再生検をおこなった。生検標本では、腫瘍細胞のシート状の増殖がみとめられ (Fig. 2H)、胚細胞腫に典型的な所見であった。脳外科に転科し、3月中旬から、カルボプラチンとエトポシドによる化学療法、5月上旬から30 Gyの全脳室照射を施行した。症状は、化学療法開始後すみやかに改善し、4月に施行した頭部造影MRIでは、腫瘍の著明な縮小をみとめた (Fig. 1G)。

考 察

脳胚細胞腫は、頭蓋内の胚細胞性腫瘍の約40～65%を占め、10～20歳代に多く、松果体など第3脳室近傍に好発する^{1)–3)}。MRIでは T_1 強調像で等信号域、 T_2 強調像で混合信号域を示し、ガドリニウムで著明に造影される²⁾⁴⁾。本症例では、松果体近傍に腫瘍が発生し、視床下部の病変による傾眠、中脳被蓋部の病変による眼球運動障害で発症した後、中脳水道閉塞による水頭症へ進展したと考えられた。

組織学的に、胚細胞腫の腫瘍細胞は明るい胞体と核小体の明瞭な核からなる大型の円形・多角形細胞で、胞体はグリコーゲンに富むためPAS染色で強陽性となる。典型的には細胞膜がPLAPおよびc-kit陽性を呈し、hCGおよびhuman placental lactogenは通常陰性である³⁾。一方、胚細胞腫ではまれに肉芽腫を形成することが報告されている^{4)–7)}。通常、中枢神経に肉芽腫を形成する疾患としては中枢神経サルコイドーシス、肉芽腫性血管炎、あるいは結核や真菌などの感染症が考えられる。本症例では感染症や血管炎を示唆する臨床病理学的所見をみとめず、当初は中枢神経サルコイドーシスと考えて治療した。1臓器から肉芽腫が証明されただけでは本邦のサルコイドーシスの診断基準⁸⁾を満たさないが、中

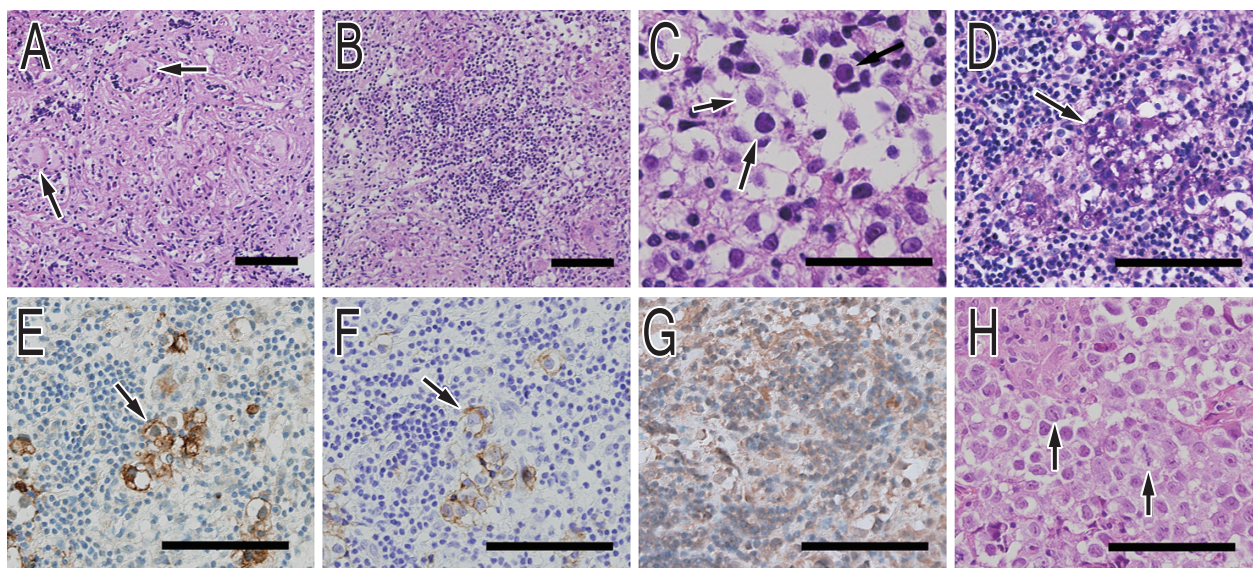


Fig. 2 Histopathological findings of the biopsy specimens.

(A) Specimens obtained using the first brain biopsy showed marked formation of epithelioid granuloma and the presence of foreign body giant cells (arrows). (B) Lymphocytic infiltration was also observed. (C) Tumor cells with abundant clear cytoplasm, round-shaped nuclei, and prominent nucleoli were scattered among the lymphocytes (arrows). (D–G) The tumor cells showed positive results for periodic acid-Schiff staining (D, arrow), placental alkaline phosphatase (E, arrow), and c-kit (F, arrow), but negative results for human choriogonadotropic hormone (G). (H) Specimens obtained using the second brain biopsy showed tumor cells with monomorphous sheet configuration. Mitosis was prominent in the nuclei of the tumor cells (arrows). (A–C, H): Hematoxylin and eosin staining; (D): periodic acid-Schiff staining; (E–G): immunohistochemistry with placental alkaline phosphatase (E), c-kit (F), and human choriogonadotropic hormone (G). Scale bars (A, B, D–H) = 100 μ m, (C) = 50 μ m.

中枢神経サルコイドーシスでは病変が中枢神経に局限し、全身臓器の病変が捉えられない症例もあるとされる⁹⁾。過去にも胚細胞腫をサルコイドーシスなどの炎症性肉芽腫性疾患と診断してステロイド治療をおこなった症例が散見される^{5)~7)}。

胚細胞腫は放射線感受性が高く、放射線療法をおこなったばあいの5年生存率は95%前後と胚細胞性腫瘍の中でもっとも良好であり¹⁰⁾、早期の治療介入が重要である。本症例の特徴は、一見、炎症性肉芽腫のみにみえた生検組織においても、免疫組織化学的には腫瘍細胞を検出した点である。炎症性肉芽腫の所見を呈する中枢神経の腫瘍性病変では胚細胞腫の可能性も念頭におき、炎症性肉芽腫の病理学的背景が特定できないばあいには、免疫染色で胚細胞腫のスクリーニングをおこなうべきであると考えられた。

本報告の要旨は、第133回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Jennings MT, Gelman R, Hochberg F. Intracranial germ-cell tumors: natural history and pathogenesis. *J Neurosurg* 1985; 63:155-167.
- Matsutani M, Sano K, Takakura K, et al. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997;86:446-455.
- Ho DM, Liu HC. Primary intracranial germ cell tumor: pathologic study of 51 patients. *Cancer* 1992;70:1577-1584.
- Moon KS, Jung S, Lee MC, et al. Two cases of pineal germinoma with granulomatous inflammation. *J Clin Neurosci* 2005;12:310-313.
- Endo T, Kumabe T, Ikeda H, et al. Neurohypophyseal germinoma histologically misidentified as granulomatous hypophysitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2002;144:1233-1237.
- Mueller W, Schneider GH, Hoffmann KT, et al. Granulomatous tissue response in germinoma, a diagnostic pitfall in endoscopic biopsy. *Neuropathology* 2007;27:127-132.
- Peebles DM, Stern JB, Jiji V, et al. Germ cell tumors masquerading as central nervous system sarcoidosis. *Arch Neurol* 1991;48:554-556.
- サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2006. 日サ会誌 2007;27:89-102.
- Christoforidis GA, Spickler EM, Recio MV, et al. MR of CNS sarcoidosis: Correlation of imaging features to clinical symptoms and response to treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:655-669.
- Schild SE, Scheithauer BW, Haddock MG, et al. Histologically confirmed pineal tumors and other germ cell tumors of the brain. *Cancer* 1996;78:2564-2571.

Abstract

**Intracranial germinoma masquerading as a granulomatous inflammation,
diagnostic failure after brain biopsy**

Yuichi Riku, M.D.¹⁾, Mizuki Ito, M.D.¹⁾, Naoki Atsuta, M.D.¹⁾,
Hirohisa Watanabe, M.D.¹⁾, Hiroyuki Momota, M.D.²⁾ and Gen Sobue, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya University

²⁾Department of Neurosurgery, Nagoya University

We report the case of a 33-year-old man with diplopia, sleepiness, and paresthesia of the left upper limb that were slowly progressive. On admission, he presented with restriction in the vertical movement of the eyes and abduction of the right eye, and horizontal and convergence nystagmus. Slight weakness of the left upper limb, bilateral Babinski sign, and truncal ataxia were also noted. Cerebral magnetic resonance imaging was performed, and gadolinium-enhanced T₁-weighted imaging revealed a mass lesion that involved the diencephalon and the corpus callosum, which was invariably enhanced. Specimens obtained using a brain biopsy showed epithelioid granuloma with the presence of foreign body giant cells and lymphocytic infiltration. Prednisolone was administrated because we suspected neurosarcoidosis, but the clinical symptoms worsened with the enlargement of the lesion. A re-evaluation of the biopsy specimens using immunohistochemistry revealed tumor cells of germinoma that were scattered among the lymphocytes and positive for periodic acid-Schiff staining, placental alkaline phosphatase, and c-kit. A combination of chemotherapy and radiation resulted in clinical improvement and marked reduction of the mass lesion in size. We concluded that the possibility of germinoma should be considered in case granulomatous inflammation is observed in brain biopsy specimens.

(Clin Neurol 2013;53:835-838)

Key words: cerebral germinoma, brain biopsy, epithelioid granuloma
