

症例報告

脳腫瘍と鑑別を要した中枢神経ゴム腫の1例

濱内 朗子¹⁾ 阿部 剛典¹⁾ 仁平 敦子¹⁾
溝渕 雅広¹⁾ 佐光 一也^{1)*} 伊東 民雄²⁾

要旨：症例は23歳の女性である。当初はMRI所見から脳腫瘍をうたがったが、血清、髄液とも梅毒反応陽性を示し、ベンジルペニシリンカリウム（PCG）の投与にて寛解したことから中枢神経ゴム腫と確定診断した1例を経験した。*Treponema pallidum*は感染早期から中枢浸潤することが知られており、本症例も感染から約6ヵ月で病変形成がみられた。しかし、本症例のように感染早期から症候を呈する頻度は低く、その中でも多くは髄膜炎であり、中枢神経ゴム腫はまれである。梅毒血清反応陽性患者に頭蓋内病変をみとめた際には中枢神経ゴム腫も鑑別に挙げ、精査する必要がある。

（臨床神経 2014;54:738-742）

Key words：神経梅毒，中枢神経ゴム腫，ベンジルペニシリンカリウム

はじめに

神経梅毒は感染から数十年経過した晩期梅毒と考えられがちであるが、*Treponema pallidum*は曝露から数ヵ月という短期間でも高頻度で中枢浸潤し、早期神経梅毒として症候を呈するばあいがある¹⁾。そのほとんどは髄膜炎であり、ゴム腫や肥厚性硬膜炎、血管炎などの病型をとることはまれとされる¹⁾。脊髄癆などの後期神経梅毒を診る機会は激減しているものの、新規梅毒感染患者数は先進諸国においても近年増加傾向にあり^{2)~4)}、決して過去の病気ではなく、早期神経梅毒を見落としてはならない。今回われわれは、当初は脳腫瘍をうたがった中枢神経ゴム腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：23歳，女性

主訴：頭重感，前頭部主体の拍動性頭痛

既往歴：特記事項なし。

生活歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年8月上旬，不特定多数と性交渉歴のある男性と接触があった。同年10月陰部に疼痛をともなう水疱性の皮疹が出現し，近医婦人科で陰部ヘルペスの診断を受け内服加療をおこなった。同年12月頭重感と前頭部主体の拍動性頭痛を自覚し市販の鎮痛剤を内服するようになった。2013年2月某日飲酒後に意識消失し，他院を受診した際に頭蓋内病変を指摘され，当院受診し入院となった。

入院時現症：身長150.0cm，体重46.0kg，血圧112/70mmHg，心拍数62/分・整，体温36.8°Cで一般身体所見に異常をみとめなかった。また皮疹はなかった。神経学的所見では明らかな局所神経脱落症候をみとめなかった。

入院時検査所見：末梢血，生化学，凝固検査では異常なく，アンジオテンシン変換酵素（angiotensin-converting enzyme; ACE）の上昇もなかった。各種自己抗体は陰性であり，またIgG4の上昇もみられなかった。感染症のスクリーニング検査では，梅毒血球凝集反応（*treponema pallidum* hemagglutination test; TPHA），急速血漿レアギン試験（rapid plasma regain; RPR）とも定性で陽性を示した。定量したところTPHA 20,480倍，RPR 128倍であり，梅毒蛍光抗体吸収法（fluorescent *treponemal* antibody absorption test; FTA-ABS）でも2,560倍と高値を示した。ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus; HIV）に関しては，HIV1/2抗体はいずれも陰性であった。髄液検査では初圧220mmH₂O終圧130mmH₂Oと髄液圧上昇をみとめ，細胞数280/μl（単核球94%多核球6%）と蛋白60mg/dlが上昇，糖49mg/dl（血糖89mg/dl），IgG index 1.58で髄液細胞診に異常はなかった。髄液中TPHA 640倍，FTA-ABS 265倍が高値を示し，また3以上で中枢神経系での梅毒に対する抗体産生を示唆するintrathecally produced *T pallidum* antibody index（ITPA index）（（髄液TPHA/IgG）/（血清TPHA/IgG））も5.489であった。頭部MRIでは，左側頭頂頭葉の皮質から皮質下にかけてT₁強調画像低信号，T₂強調画像高信号，FLAIR画像高信号を示す比較的境界明瞭な結節性病変をみとめ，ガドリニウム造影検査で髄膜を主体とした増強効果を呈した

*Corresponding author: 中村記念病院神経内科〔〒060-8570 札幌市中央区南1条西14丁目〕

¹⁾ 中村記念病院神経内科

²⁾ 中村記念病院脳神経外科

（受付日：2013年12月17日）

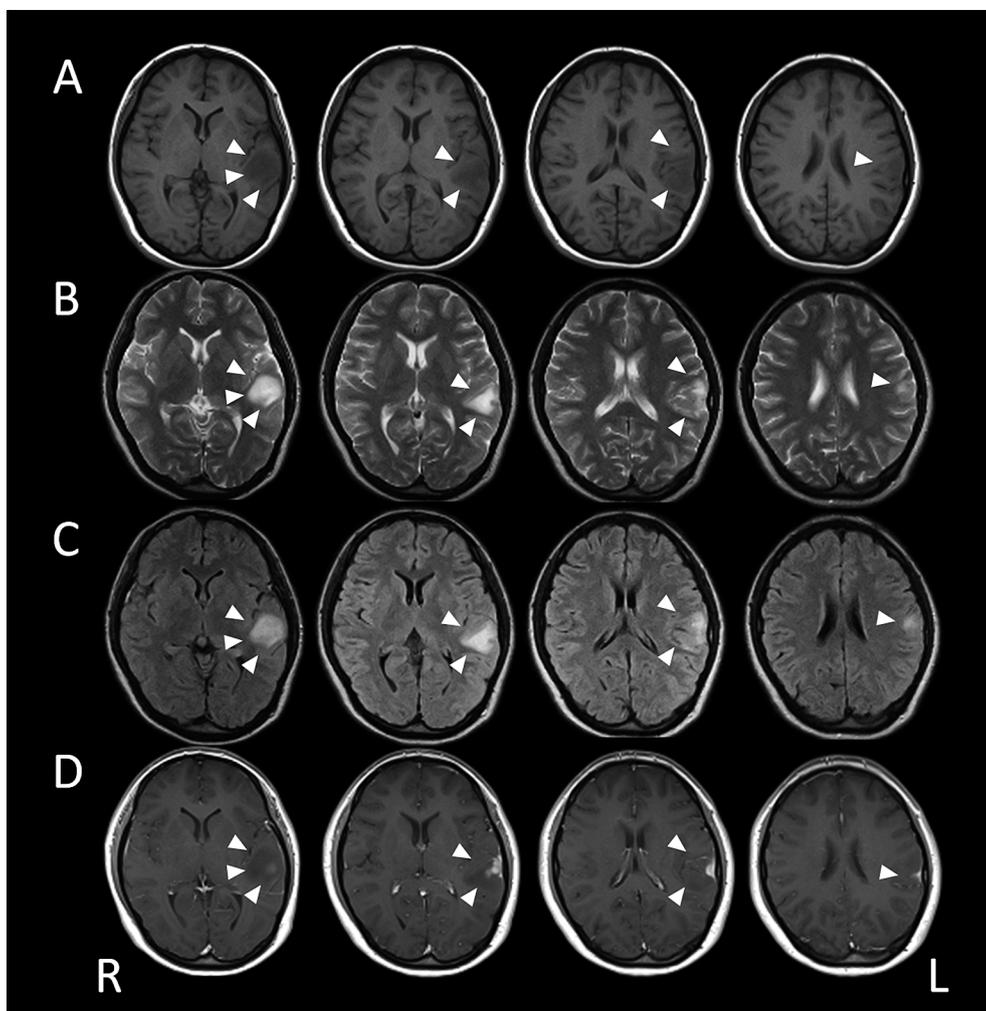


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

(A) T₁-weighted images (T₁WI) (Axial, 1.5 T; TR 493 ms, TE 12 ms) showed a low-intensity lesion in the cortical and subcortical area of the left parieto-temporal lobe. (B) The lesion was hyperintense on T₂-weighted images (T₂WI) (Axial, 1.5 T; TR 3,000 ms, TE 87 ms) and (C) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 105 ms). (D) The lesion was uniformly enhanced with gadolinium (Axial, 1.5 T; TR 500 ms, TE 10 ms).

(Fig. 1). その他、胸腹部CTでゴム腫をうたがう所見なく、眼底検査に異常はなかった。

入院後経過：頭部MRI所見から脳腫瘍を最初にうたがったが、血清RPR 32倍以上、髄液細胞数の上昇や髄液FTA-ABS高値をみとめたことから中枢神経ゴム腫（第3期梅毒）をうたがった。CDCガイドラインにしたがってPCG $2,400 \times 10^4$ 単位/日で治療を開始し⁵⁾、Jarisch-Herxheimer反応の予防的にステロイド治療（プレドニゾロン:20 mg/日から開始し漸減中止）を併用した。治療開始後7日目で完全に頭痛は消退した。また病日22日での頭部MRIでは、左側頭頭頂葉の結節性病変はほぼ消失し、一部髄膜が造影されるのみとなった（Fig. 2）。14日間の点滴加療後は日本性感染症学会ガイドライン2011年にしたがって、第3期梅毒としてアモキシシリン1,500 mg/日の内服加療をひき続きおこなった⁶⁾。病日32日の髄液検査で

細胞数 $43/\mu\text{l}$ まで改善したことを確認し、以後は外来で経過観察した。治療開始後約3ヵ月で血清RPR 32倍、6ヵ月後にはRPR 2倍まで改善したため内服加療を中止した。それ以後も頭痛の再燃や画像上の再発をみとめていない（Fig. 3）。

考 察

本症例は病歴上も梅毒疹が出現した経過はなく、また感染成立から約6ヵ月という短期間で第3期梅毒を呈したことは非HIV患者では非典型的な経過であり、第1に中枢神経ゴム腫を鑑別にあげることが困難であった。さらに最近では第3期以降の梅毒を経験することはまれになっており、画像所見からは最初に脳腫瘍を考えた。しかし、CDCのガイドラインにも示されている通りRPR 32倍以上のばあいには、神経梅

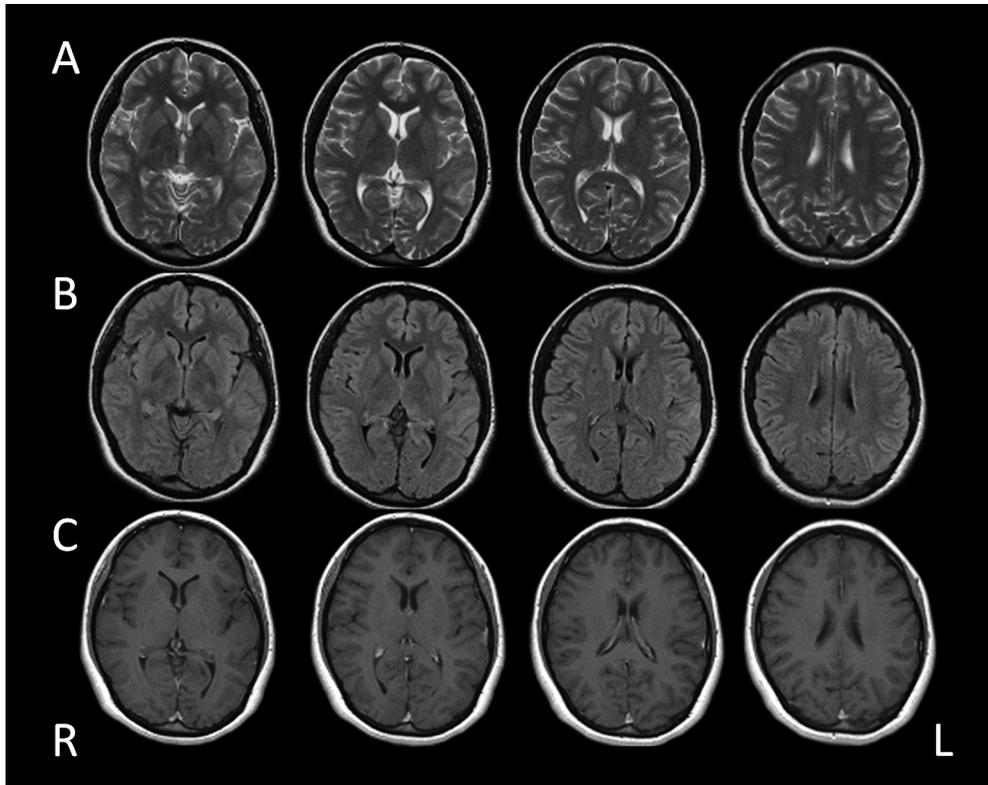


Fig. 2 Brain MRI findings after 14 days treatment with benzylpenicillin-potassium.

Following a course of antibiotherapy, (A) the lesion disappeared on T₂WI images (Axial, 1.5 T; TR 3,000 ms, TE 87 ms) and (B) FLAIR images (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 105 ms). (C) T₁-weighted post gadolinium images (Axial, 1.5 T; TR 500 ms, TE 10 ms) showed nearly complete resolution of enhancement.

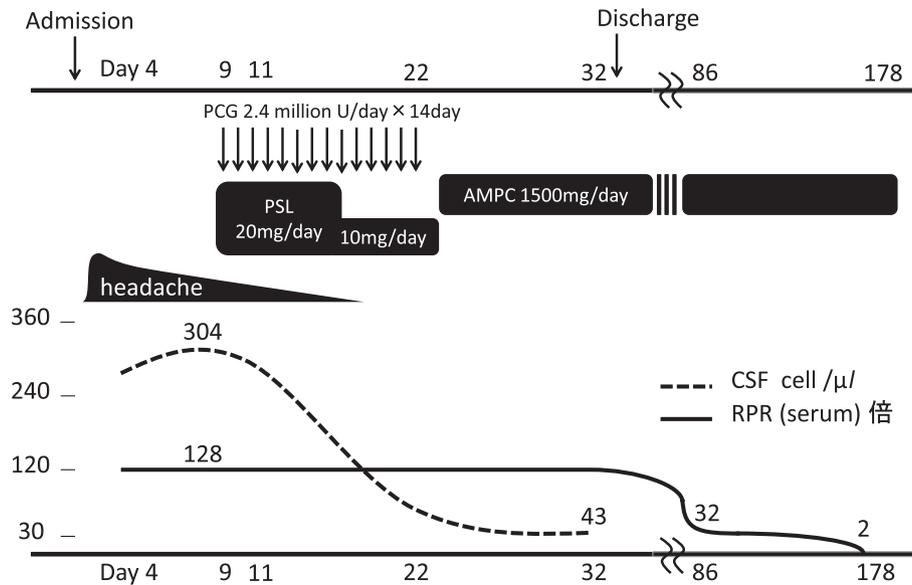


Fig. 3 Clinical course of the patient.

PCG was intravenously administered at a daily dose of 2.4 million U/day for 14 days from day 9. Her headache gradually disappeared and CSF cytology was improved before the patient discharge. Treatment was switched to oral amoxicillin (AMPC) continuing for 157 days. The results of the rapid plasma regain (RPR) test was turned to negative (the serum RPR titer was 1:2) on her last visit. PCG: benzylpenicillin potassium, AMPC: amoxicillin, PSL: prednisolone, RPR: rapid plasma regain.

毒をうたがって髄液検査をおこなうべきとなっている⁵⁾。本症例も腫瘍以外の可能性を考え、積極的に髄液検査をおこなったことが不要な脳生検を回避し、有効な治療を選択させ、確定診断につながった。

梅毒は1943年にマホニーらがペニシリンによる治療に成功して以来、新規発生数は激減したが、その後も各国で何度かの再流行がみられている。米国では、1998年から早期梅毒の再流行がみられ²⁾、他の先進国でも一斉に同様の現象が報告されるようになった³⁾。木原らは、先進諸国における梅毒再流行の特徴とその背景要因に関する報告をしている。1980年代の後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) 流行により、予防の啓発活動が強化され、1990年代後半には梅毒をふくめた性感染症全般の大きな減少をもたらした。しかし、その後啓発自体が低調化したことや、セーフセックスイメージを無視する傾向が強まったことで、その抑止力が弱まり、また HIV 感染症に対する多剤併用療法の導入による予後改善や楽観論の遷延、さらにはインターネットによる性的ネットワークの拡大や、レクリエーションナルドラック使用などにより、リスクの高い性行動を復活させたともまとめている。また、その特徴として感染者の大半 (70~80%) が男性と性行為をおこなう男性 (men who have sex with men; MSM) であること、MSM 症例中における HIV 感染率が高い (約 50%) ことなど以前の梅毒流行とはことなる特徴があることを述べている⁴⁾。日本でも 1987 年をピークに 2003 年まで減少していたが、2004 年に増加に転じ、とくに 2006 年、2007 年には前年比較で各々約 100 人以上の増加がみられた。その後も増加傾向は続き、2012 年の厚生労働省のデータでは 891 人/年の新規発症者が確認されている。また、この増加は、欧米社会と同様に MSM における感染拡大が大きな要因となっている可能性が指摘されている⁴⁾。梅毒は決して昔の病気とはいえない。

Treponema pallidum に曝露後 10~90 日間の潜伏期間を経て硬性下疳を主症候とする第 1 期梅毒を発症し、4~10 週間後にはバラ疹など多彩な皮疹を呈する第 2 期梅毒へ移行する。皮疹の出現率は約 70% とされる⁷⁾。その後は数年~数十年の潜伏梅毒を経て、第 3 期、第 4 期にあたる晩期梅毒として心血管梅毒やゴム腫、実質型の神経梅毒にいたる。神経梅毒は早期神経梅毒と後期神経梅毒に分類され、後期神経梅毒が実質型の神経梅毒として進行麻痺や脊髄癆、視神経萎縮などの臨床病型を呈する。一方、早期神経梅毒は *Treponema pallidum* が第 1 期、2 期梅毒の時期に中枢浸潤することで起こる。感染早期の中枢浸潤の頻度は 25~60% と高率であるが、大部分は無症候型でとどまり、症候型は 5% 程度である¹⁾。症候型のはほとんどは髄膜炎であり、中枢神経ゴム腫は非常にまれとされる¹⁾。ゴム腫は非特異的な肉芽腫様病変で、皮膚、粘膜、骨に多くみられるが、あらゆる臓器に生じる可能性がある。通常は感染から 1 年以上経過した第 3 期以降にみられるが、HIV 感染者では感染から短期間のうちに出現することもあり⁸⁾⁹⁾、また HIV 感染が神経梅毒の臨床経過を加速させ神経合併症を増加させる可能性がある¹⁰⁾¹¹⁾。ゴム腫では病変部位

の生検を施行しても菌体を見とめることはきわめてまれである。神経梅毒の診断は CDC の基準によると非 HIV 患者と HIV 患者でことなり、非 HIV 患者では、髄液での性病研究所試験 (venereal disease research laboratory; VDRL) 陽性、髄液 VDRL 陰性でも髄液細胞数 $5/\mu\text{l}$ 以上、髄液細胞数が $5/\mu\text{l}$ 以下でも髄液蛋白濃度 45 mg/dl 以上かつ髄液 FTA-ABS 陽性、のいずれかの条件が当てはまれば確定となる⁵⁾。本症例は VDRL の測定はおこなっていないが、同じ *Treponema pallidum* 表面のリン脂質を抗原とした検査である RPR も髄液中で上昇していたこと、髄液細胞数の上昇があり、髄液 FTA-ABS 陽性であったことから神経梅毒を強くうたがうようになった。その後 PCG 投与による改善が確認され、中枢神経ゴム腫と確定診断した。Kyel.M らは中枢神経ゴム腫の転帰について完全寛解が 36.7%、部分寛解が 36.7%、死亡が 23.3%、不変が 3.3% と報告しており、診断から治療までの期間が短いほど良い転帰がえられていることを指摘している¹²⁾。本症例も当初は画像所見から脳腫瘍をうたがったが、スクリーニングでの血清梅毒反応陽性の結果から髄液検査をおこない、中枢神経ゴム腫をうたがうことで早期に治療を開始し、良好な転帰をえた。神経梅毒は晩期梅毒と考えられがちであるが、曝露から数ヶ月という短期間でも高頻度に中枢浸潤し、まれではあるものの、症候を呈するばあいがあることを知っておく必要がある。また、梅毒感染患者は近年増加傾向にあり、決して過去の病気ではない。血清梅毒反応陽性患者の頭蓋内病変では中枢神経ゴム腫も念頭に置き精査する必要がある。教訓的な症例と考え報告した。

本報告の要旨は、第 93 回日本神経学会北海道地方会で発表し、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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. JAMA 2003;290:1510-1514.
- 2) Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, et al. The changing epidemiology of syphilis. Sex Transm Dis 2005;32:S4-10.
- 3) Fenton KA, Breban R, Vardavas R, et al. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. Lancet Infect Dis 2008;8:244-253.
- 4) 木原正博, 西村由実子, 加藤秀子ら. 先進諸国における早期梅毒流行の再興とその背景要因について. 日性感染症会誌 2011;22:30-39.
- 5) Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2010;59(RR-12):1-110.
- 6) 日本性感染症学会編. 性感染症 診断・治療 ガイドライン 2011. 日性感染症会誌 2011;22:2-5.
- 7) Rompalo AM, Joesoef MR, O'Donnell JA, et al. Clinical manifestations of early syphilis and HIV study. Sex Transm Dis 2001; 28:158-165.
- 8) Horowitz HW, Valsamis MP, Wicher V, et al. Brief report:

- cerebral syphilitic gumma confirmed by the polymerase chain reaction in a man with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1994;331:1488-1491.
- 9) Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med* 1990;113:872-881.
- 10) Funnyé AS, Akhtar AJ. Syphilis and human immunodeficiency virus co-infection. *J Natl Med Assoc* 2003;5:363-382.
- 11) Flores JL. Syphilis. A tale of twisted treponemes. *West J Med* 1995;163:552-559.
- 12) Fargen KM, Alvernia JE, Lin CS, et al. Cerebral syphilitic gumma: a case presentation and analysis of 156 reported cases. *Neurosurgery* 2009;64:568-576.

Abstract

A case of cerebral syphilitic gumma mimicking a brain tumor

Akiko Hamauchi, M.D.¹⁾, Takenori Abe, M.D.¹⁾, Atsuko Nihira, M.D.¹⁾, Masahiro Mizobuchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuya Sako, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tamio Ito²⁾

¹⁾Department of Neurology, Nakamura Memorial Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital

We report a case of young immunocompetent woman who was presented with a left parieto-temporal mass as the first and single manifestation of syphilis. A 23 year-old woman with no significant past medical history was referred to our hospital due to 3 month history of headache. She had a single unprotected sexual intercourse with a promiscuous man 6 month before the time of admission. Physical and neurological examinations revealed no obvious abnormalities. A brain tumor was firstly suggested according to the findings of brain magnetic resonance imaging (MRI). However, the serologic and cerebrospinal fluid test of syphilis proved to be positive, syphilitic gumma was most likely suspected. She responded dramatically to benzylpenicillin potassium. Cerebral syphilitic gumma is a rare manifestations of the neurosyphilis. Treponemal invasion of the cerebrospinal fluid occurs in approximately 25 to 60% of patients after the infection, but most cases spend asymptomatic. Cerebral gumma should be considered in differential diagnosis of any intracranial mass lesions, even in the early syphilitic stages.

(*Clin Neurol* 2014;54:738-742)

Key words: neurosyphilis, cerebral syphilitic gumma, benzylpenicillin potassium