

症例報告

痙攣に伴う MRI 信号変化と脳腫瘍病変との鑑別が困難であった 1 例

和田山智哉^{1)*} 伊藤 絢¹⁾ 大坪 亮一¹⁾
大谷 恭子²⁾ 森川 雅史³⁾ 上田 直子¹⁾

要旨：症例は 48 歳，男性。全身痙攣発作後に左顔面，上肢の間代性痙攣が持続し入院。ジアゼパム，ホスフェニトイン，レベチラセタム投与で止痙したが，再び部分てんかん重積状態となり全身麻酔下で管理した。右前頭葉に皮質を含む拡散強調画像，T₂ 強調画像で高信号の病変を認め，造影 MRI で病変の中心部とその近傍の皮質が増強された。第 6 病日に開頭腫瘍摘出術を施行。増強された中心部で退形成性乏突起膠腫を認めた一方，近傍の皮質には腫瘍組織は認めず，増強効果はてんかん重積によるものと考えられた。てんかん重積に伴う造影 MRI 異常信号は，臨床的に脳腫瘍などの他疾患との鑑別が困難な場合があり，慎重な判断が必要と考えられた。

(臨床神経 2019;59:515-519)

Key words：痙攣，てんかん重積，MRI 信号変化，増強効果，脳腫瘍

はじめに

てんかん重積に伴い，脳実質の MRI 信号変化やガドリニウム増強効果を認めることが知られている^{1)~8)}。このような MRI の所見は，脳腫瘍，脳血管障害，脳炎といった他疾患との鑑別が困難な場合がある⁹⁾¹⁰⁾。今回，てんかん重積に伴う造影 MRI の増強効果と脳腫瘍病変の鑑別が困難であった症例を経験したので報告する。

症 例

症例：48 歳男性

主訴：痙攣

既往歴：健診で高血圧，脂質異常症の指摘を受けたが未治療。
家族歴：特記事項なし。

現病歴：第 1 病日，昼食中に 5 分程度持続する初発の全身痙攣発作を生じ，救急搬送された。当院搬送後，左顔面，上肢の間代性痙攣が持続したため，同日入院した。

入院時現症：身長 175 cm，体重 60 kg，血圧 211/160 mmHg，脈拍 153 回/分，整。体温 37.4°C，SpO₂ 100% (酸素 15 l マスク投与下)。意識レベル JCS-1。左共同偏視，左顔面，上肢の間代性痙攣を認めた。

検査所見：血算，一般生化学では，肝酵素と白血球の軽度上昇を認め，動脈血中乳酸値 4.8 mmol/l と上昇していた。頭部単純 CT では，右前頭葉に皮質を含む約 6 × 5 × 4 cm の不

均一な低吸収域を認め，内部に一部高吸収域を伴っていた (Fig. 1A)。この高吸収域については，CT 値は約 90 HU であり，頭部単純 MRI の T₂* 強調画像で等信号であることから石灰化と考えられた。CT における低吸収域は，T₂ 強調画像で不均一な高信号を呈し，内部の白質には高信号の腫瘍病変を認めた。この白質の腫瘍病変の辺縁は等信号となっており，石灰化と思われる CT での高吸収域に一部が一致していた (Fig. 1B)。拡散強調画像では，CT における低吸収領域の皮質と近傍の白質が高信号を呈し，白質の腫瘍病変の中心部は低信号であった (Fig. 1C)。この腫瘍病変の中心部は，T₂ 強調画像で高信号である所見とあわせ，壊死組織を含むと思われる。拡散強調画像で高信号を呈している部分は，拡散係数画像で低信号であり，細胞性浮腫あるいは細胞密度の増加が示唆された。頭部造影 MRI では，白質の腫瘍病変がリング状に増強され，その近傍の皮質も増強されていた (Fig. 1D)。頭部 MRA および脳血管造影では，右中大脳動脈・前大脳動脈の末梢は左側に比し拡張していた。

入院後経過：ジアゼパムとホスフェニトインの投与を行い左顔面・上肢の間代性痙攣は一旦止痙した。同時にレベチラセタムの投与を開始・漸増し 2,000 mg/日に増量したが，以降も左上肢・顔面の部分発作を頻回に認めた。痙攣のコントロールに難渋し，せん妄による興奮状態も伴ったため，第 5 病日よりプロポフォール持続静脈注射を開始し，人工呼吸器管理とした。脳病変の診断，てんかん発作のコントロールを目的とし，第 6 病日，運動誘発電位，体性感覚誘発電位のモ

*Corresponding author: 淀川キリスト教病院脳血管神経内科 [〒 533-0024 大阪市東淀川区柴島 1 丁目 7 番 50 号]

¹⁾ 淀川キリスト教病院脳血管神経内科

²⁾ 淀川キリスト教病院病理診断科

³⁾ 淀川キリスト教病院脳神経外科

(Received February 18, 2019; Accepted June 1, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001289

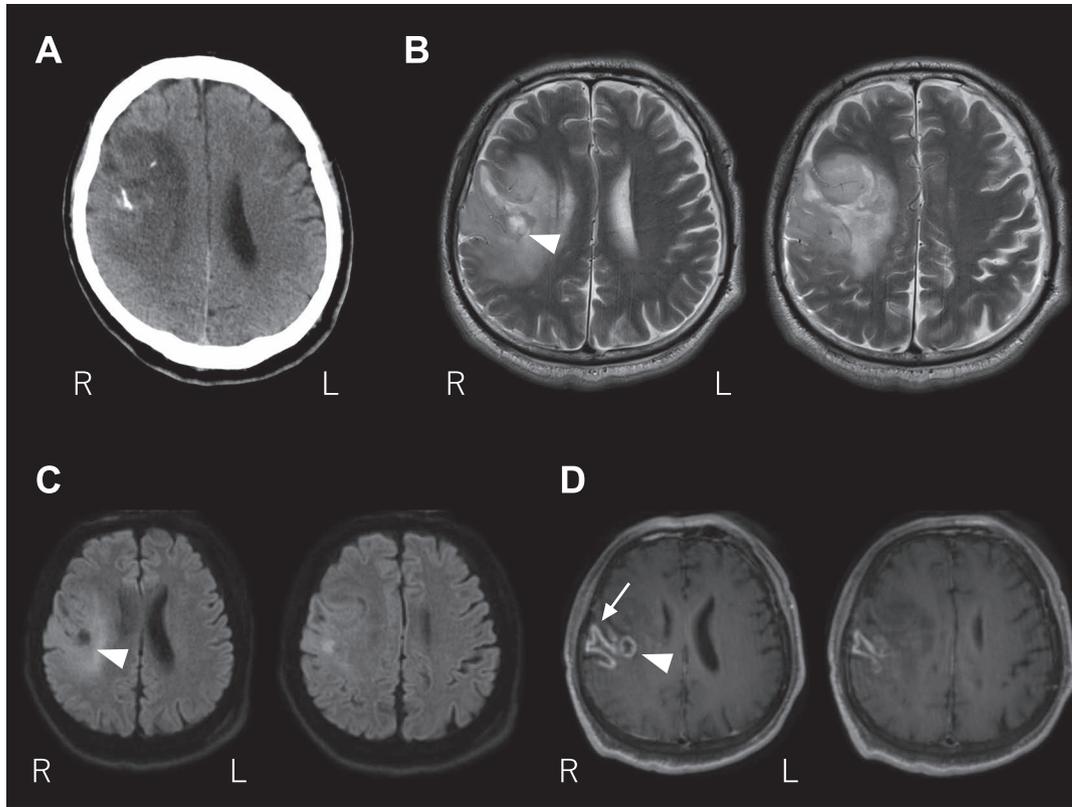


Fig. 1 Brain CT, MRI.

(A) CT images show a low-density lesion with calcification in the right frontal lobe. (B) T_2 -weighted images (3.0 T; Repetition Time 4,500 ms, Echo Time 87.0 ms) show a high-intensity lesion in the right frontal lobe, and a tumor-like high-intensity area in the white matter (white arrowhead). (C) Diffusion-weighted images (1.5 T; Repetition Time 5,200 ms, Echo Time 67.0 ms) show high-intensity lesions in parts of the frontal cortex and white matter, and the tumor-like low-intensity area in the white matter (white arrowhead). (D) Gadolinium-enhanced T_1 -weighted images (3.0 T; Repetition Time 700 ms, Echo Time 11.0 ms) reveal ring enhancement of the tumor-like area (white arrowhead) and simultaneous enhancement of the nearby frontal cortex (white arrow).

ニター下にて開頭腫瘍摘出術を施行した。頭部造影MRIで増強された領域に腫瘍の存在を疑い、まず右前頭葉皮質の一部を術中迅速病理診断に提出したが、腫瘍組織は認めなかった (Fig. 2A)。後の IDH-1 免疫染色でも、陽性細胞は確認されなかった (Fig. 2B)。さらに深部に進入し、その直下のリング状に増強された白質の病変を術中迅速病理診断に提出したところ、悪性神経膠腫の診断であった。同部位の術後永久標本では、脳実質内に不明瞭な結節状に増殖する腫瘍を認めた。腫瘍細胞は境界明瞭であり、単調な類円形核と核周囲 halo を呈していた。部分的に細胞密度が高い領域があり、核異型性や核分裂像を認め、退形成性乏突起膠腫として典型的であった (Fig. 2C)。また、これらの腫瘍細胞は IDH-1 免疫染色で陽性であり (Fig. 2D)、ATRX 免疫染色で陽性、p53 免疫染色で陰性の所見と併せて、乏突起膠腫として矛盾しない所見であった。術後、痙攣発作は消失し、最終的にラコサミド 300 mg/日、フェニトイン 300 mg/日の投与で再発なく経過した。テモゾロミドと放射線治療による併用療法の後、第 67 病日に回復期リハビリテーション病院へ転院した。

考 察

本症例は、左共同偏視を伴う左顔面、上肢の部分発作があり、画像上右前頭葉に病変を認めたことから、この病変による症候性てんかんと診断した。右前頭葉の病変については、周囲に浮腫を伴う頭蓋内占拠性病変であり、内部に腫瘤病変を認めることから、脳腫瘍を第一に疑った。造影MRIで増強された白質と近傍の皮質の両方に腫瘍組織があると考え、開頭腫瘍摘出術を行ったが、皮質の病変には腫瘍組織は認められなかった。したがって、右前頭葉皮質の増強効果はてんかん重積に伴う変化であると考えられた。

てんかん重積に伴う頭部MRIにおける信号変化として、大脳皮質、視床、脳梁などが拡散強調画像で高信号を呈することはよく知られている^{1)~8)}。しかし、頭部造影MRIにおける増強効果については、過去に脳実質や髄膜の増強効果を認めたという報告はあるものの多くはない^{1)~3)}。ガドリニウム造影剤は血液脳関門を通過しないため、増強効果は血液脳関門の障害を示唆するものである。

脳実質内腫瘍における増強効果も血液脳関門の破綻を示唆

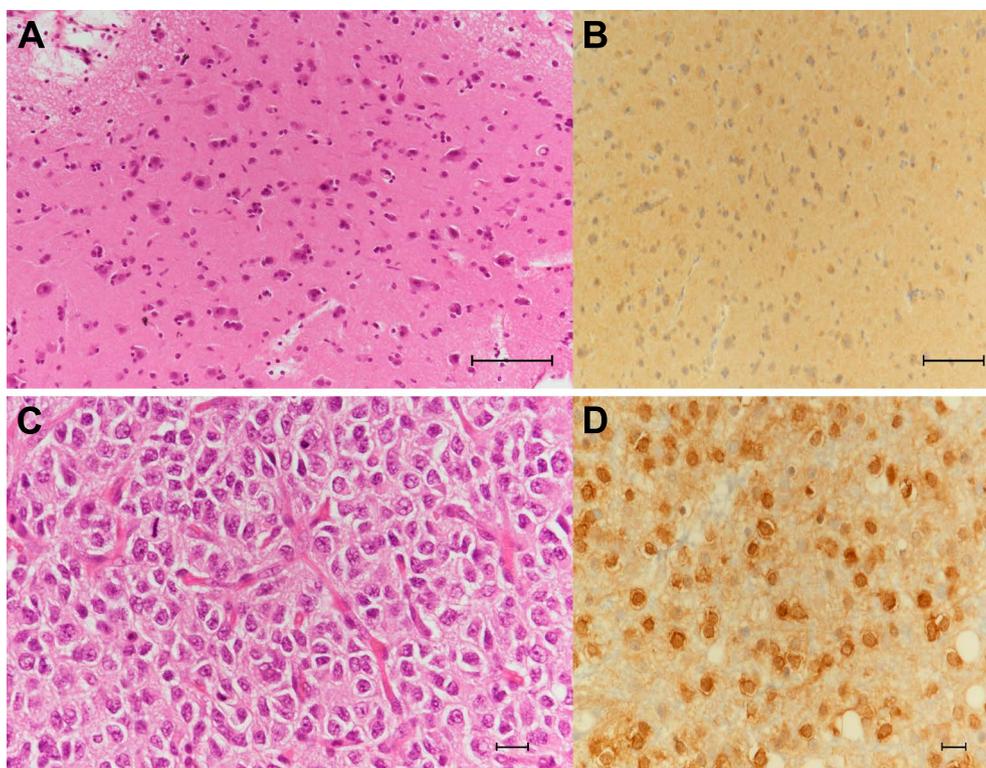


Fig. 2 Histological findings from brain biopsy specimens of the frontal cortex (A, B) and the ring-enhancing area in the white matter (C, D). (A) Tumor cells are not detected (Hematoxylin and eosin staining, Bar = 100 μ m). (B) IDH-1-positive cells are not detected (IDH-1 immunohistochemistry, Bar = 200 μ m). (C) Atypical tumor cells with perinuclear halos and intervening chicken-wire-like vessels proliferate (Hematoxylin and eosin staining, Bar = 20 μ m). (D) Tumor cells show positive results for IDH-1 (IDH-1 immunohistochemistry, Bar = 20 μ m).

するものであり、一般に神経膠腫では悪性度が高いほど増強効果がみられることが多く、そのうち乏突起膠腫に限っても同様の傾向がある¹¹⁾¹²⁾。乏突起膠腫は浸潤性に発育し、皮質に進展していく傾向があり¹²⁾、皮質・皮質下ともに増強効果を示すこともあり得る。

本症例は、術前のてんかん重積に伴う造影MRI異常信号と脳腫瘍との鑑別が困難なケースであったが、この二つの部位のMRI画像所見の違いについて、術後の組織の結果をもって改めて検討してみた。まず、白質にある腫瘍の辺縁部分を観察すると、 T_2 強調画像で等信号域と高信号域がまだらに混在し、拡散強調画像では高信号を呈している (Fig. 1B, C)。この信号の状態から、石灰化を伴った細胞密度の高い組織であることが示唆される。CTでも同部位の一部には石灰化を示す高吸収があり、それ以外の腫瘍辺縁部についてはCT値が約40 HU (皮質と同程度かつ白質より高吸収)であり細胞密度の高さを裏付ける (Fig. 1A)。以上から、腫瘍辺縁部は、細胞密度が高く、石灰化や内部の壊死組織を伴い、腫瘍組織の存在を反映していると考えられた。次に、皮質部分については、 T_2 強調画像、拡散強調画像ともに均一な高信号を呈し、細胞性浮腫と考えられ、細胞密度は高くないと推察された。細胞密度の違いのみで腫瘍の存在が必ずしも予測できるわけではないが、乏突起膠腫を含む神経膠腫では悪性度が高いほ

ど細胞密度も高くなる傾向があり¹²⁾、本症例のような悪性度の比較的高い腫瘍であることがこのような画像所見の差異を生じたと推察された。

本症例は、腫瘍組織のない皮質の一部においてガドリニウム造影による皮質の増強効果を認めており、この部分ではてんかん重積により血液脳関門の障害を来していることが示唆されたが、病理組織では異常が認められなかった。肉眼、光学顕微鏡レベルで変化がなくとも、側頭葉てんかん患者の海馬では、血液脳関門のtight junctionを支えるZO-1蛋白の崩壊が観察され、てんかん重積や難治化に関わる変化と推察されている¹³⁾¹⁴⁾。tight junctionの構成要素の大部分であるクロロゲン5を欠損させたモデルマウスでは、ガドリニウム造影剤は血液脳関門を通過するようになり¹⁵⁾、脳内への血液成分の漏出が起こる。トロンピンは直接ニューロンの細胞興奮性を上昇させ¹⁶⁾、アルブミンはtransforming growth factor β の活性を介してアストロサイトに取り込まれ、細胞外カリウムイオン濃度調節機能の障害、グルタミン酸の代謝障害や放出等を引き起こすことで、てんかん発作を誘発する¹⁷⁾。電位依存性ナトリウムチャネル阻害薬、カルシウムチャネル阻害薬によるシナプス活動の抑制下でも、アストロサイトからのグルタミン酸放出により、突発的異常シナプス後電位が生じることも報告されている¹⁸⁾。したがって、アストロサイトから

のグルタミン酸放出によるニューロンの刺激に関しては、シナプス前に作用する抗てんかん薬の効果が乏しいことが推測される。以上から、てんかん発作の反復により血液脳関門の tight junction が障害されると、トロンピンやアルブミンなどの血液成分が漏出し、ニューロンの興奮性を上昇させ、更なるてんかん発作を誘発する、という悪循環を繰り返すことが推測される。本症例においては、腫瘍組織が皮質には浸潤していなかったことから、まず白質の腫瘍組織周辺で tight junction の破綻と血液成分の漏出による周囲の環境変化が生じ、それが近傍の皮質に及んだ結果、てんかん発作が誘発され、血液脳関門の障害による増強効果を来したと推測した。本症例の MRI 画像で拡散強調画像が高信号を呈した部位の皮質を観察すると、腫瘍の近傍の皮質のみが増強効果を受けている。(Fig. 1C, D)。増強された皮質下白質は、拡散強調画像で高信号で(Fig. 1C)、腫瘍組織が浸潤あるいは近傍まで及んでいる可能性があり、皮質は白質の環境変化の影響をより強く、長期に受けている可能性がある。一方、増強されていない前方の皮質下白質は、拡散強調画像で低信号であり(Fig. 1C)、腫瘍組織から離れていると思われる。周囲の環境変化の影響の強さや期間の差が増強効果の有無の差になったのではないかと推測した。また、このような tight junction の障害が、発作の重積や、抗てんかん薬によるコントロールが困難であったことに関わっていた可能性が考えられた。

難治性の薬剤抵抗性てんかんにおいては、外科治療の適応が検討され、本症例のような限局する頭蓋内器質病変によるてんかんは、特に外科治療の有効性が高いものの一つである。頭蓋内病変を伴うてんかんに対する外科治療による発作消失率は 68~79%であり、病変を伴わない場合の 2~3 倍と報告されている¹⁹⁾。本症例では、痙攣のコントロールに難渋したため深鎮静を要し、脳病変の速やかな診断も必要であったことから、早期の外科治療を選択した。病変である乏突起膠腫の十分な切除により、術後良好な発作のコントロールが得られた。

以上、てんかん重積に伴う MRI 信号変化と脳腫瘍病変との鑑別が困難であった 1 例を報告した。てんかん発作が引き起こす MRI 異常信号は、臨床的に脳腫瘍、脳血管障害、脳炎といった他疾患との鑑別が困難であったケースも複数報告されている⁹⁾¹⁰⁾。てんかん重積による MRI 異常信号は多岐にわたり、このような他疾患との鑑別を正確に行うため、異常信号の詳細な観察と正しい解釈が求められる。また、てんかん発作に伴う造影 MRI の増強効果はてんかん重積状態を示唆し、さらなる重積を誘発しないためにも早期の発作コントロールが重要と考えられた。

本報告の要旨は、第 109 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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

- 1) 大江康子, 林 健, 内野 晃ら. けいれん発作にともなう急性期 MRI 異常信号. 脳卒中 2014;36:247-254.
- 2) Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, et al. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999;52:1021-1027.
- 3) Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonic-clonic seizure or status epilepticus: perictal diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1149-1160.
- 4) Milligan TA, Zamani A, Bromfield E, et al. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure* 2009;18:104-108.
- 5) Chatzikonstantinou A, Gass A, Förster A, et al. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. *Epilepsy Res* 2011;97:45-51.
- 6) Parmar H, Lim SH, Tan NC, et al. Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings. *Neurology* 2006;66:1732-1735.
- 7) Katramados AM, Burdette D, Patel SC, et al. Perictal diffusion abnormalities of the thalamus in partial status epilepticus. *Epilepsia* 2009;50:265-275.
- 8) Szabo K, Poepel A, Pohlmann-Eden B, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005;128:1369-1376.
- 9) 白岩伸子, 保坂孝史, 榎本強志ら. 可逆性の MRI 病変が認められた高齢初発複雑部分発作の 1 例. 臨床神経 2016;56:472-476.
- 10) 中野貴明, 竹本正明, 塚田幸絵ら. 非痙攣性てんかん重積状態に対する arterial spin labeling の応用. 日集中医誌 2016;23:651-654.
- 11) Khalid L, Carone M, Dumrongpisutikul N, et al. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:852-857.
- 12) Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2005;25:1669-1688.
- 13) Bednarczyk J, Lukasiuk K. Tight junctions in neurological diseases. *Acta Neurobiol Exp* 2011;71:393-408.
- 14) Rigau V, Morin M, Rousset MC, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007;130:1942-1956.
- 15) Nitta T, Hata M, Gotoh S, et al. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol* 2003;161:653-660.
- 16) Lee KR, Drury I, Vitarbo E, et al. Seizures induced by intracerebral injection of thrombin: a model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1997;87:73-78.
- 17) Heinemann U, Kaufer D, Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, TGFβ signaling, and astrocyte dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012;60:1251-1257.
- 18) Tian GF, Azmi H, Takano T, et al. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med* 2005;11:973-81.
- 19) Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010;89:310-318.

Abstract**Difficulties in distinguishing abnormal intensities associated with convulsion from tumor on MRI: a case report**

Tomoya Wadayama, M.D.¹⁾, Aya Ito, M.D.¹⁾, Ryoichi Otsubo, M.D.¹⁾,
Kyoko Otani, M.D.²⁾, Masashi Morikawa, M.D.³⁾ and Naoko Ueda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Yodogawa Christian Hospital

²⁾Department of Pathology, Yodogawa Christian Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Yodogawa Christian Hospital

A 48-year-old man was admitted to our department with generalized convulsive seizures followed by recurrent partial clonic convulsions in the left face and arm. Convulsions stopped temporarily after administration of diazepam, fosphenytoin, and levetiracetam. However, frequent partial seizures occurred repeatedly and general anesthesia was required to control seizures. Diffusion-weighted and T₂-weighted images revealed a high-intensity lesion in the right frontal lobe. A tumor-like area in the white matter showed high intensity on T₂-weighted images with ring enhancement on gadolinium-enhanced T₁-weighted images. An area of frontal cortex near the tumor was also enhanced. Brain surgery was performed for the purposes of diagnosis, seizure control and tumor resection. Histological findings demonstrated oligodendroglioma in the ring-enhancing area, but not in the frontal cortex. This fact indicated that contrast enhancement of the frontal cortex was caused by status epilepticus. It is important to recognize that status epilepticus could cause contrast enhancement on magnetic resonance imaging.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:515-519)

Key words: convulsion, status epilepticus, MRI signal intensity change, contrast enhancement, brain tumor
