

## 査読論文

てんかん発症を契機に診断に至った  
angiocentric glioma の一例

奥村 陽介<sup>1)</sup>、花木 良<sup>1)</sup>、森 翔<sup>1)</sup>  
 森本 真理<sup>1)</sup>、天野敬史郎<sup>1)</sup>、豊田 秀実<sup>1)</sup>  
 岩本彰太郎<sup>1)</sup>、松原 年生<sup>2)</sup>、平山 雅浩<sup>1)</sup>

1) 三重大学医学部附属病院 小児科

2) 三重大学医学部附属病院 脳神経外科

連絡先住所：514-8507 三重県津市江戸橋2-174 TEL：059-232-1111

発表者連絡先 (E-mail)：y.okumura.ms630@gmail.com

## 要旨

てんかんの病因は遺伝性素因が強く、予後良好な特発性と潜因性と基礎疾患を有する症候性に大別され、非常に稀ではあるものの脳腫瘍が原因となることがある。一部には難治性てんかんの原因になりやすいと報告されている脳腫瘍も存在するため、組織型を含めた早期の確定診断が、治療や予後の把握にとって重要となる。今回我々は、てんかん発症を契機に診断された、angiocentric gliomaの6歳女児例を経験したため報告する。当院入院となる1ヶ月前に、右上下肢の強直性痙攣で前医を受診し、頭部CT検査にて左上前頭葉に多房性嚢胞の混在する4.0×2.5×4.5cm大の腫瘤を認めたため、脳腫瘍の疑いで当院紹介された。入院時の脳波検査では、発作症状と合致して、正中中心部主体に周囲に広がる2 Hzの棘徐波複合を認めた。脳腫瘍に伴う症候性てんかんと診断し、部分的左前頭葉腫瘍摘出術を施行した。病理検査では、血管周囲に密に増生する双極性の長い突起を持つ細胞を認め、pilocytic astrocytomaやangiocentric gliomaが疑われたが、病理学的に鑑別が困難であったため遺伝子解析を追加したところ、MYB-QKI融合遺伝子が検出され、angiocentric gliomaと確定

診断した。術後、焦点発作に対してLevetiracetam (LEV) 内服を開始し、術後約1年半が経過した現在、腫瘍の再発やてんかん発作の再燃なく経過している。

キーワード：症候性てんかん、脳腫瘍

## はじめに

てんかんの原因は特発性が約2割、潜因性が約5割強、種々の基礎疾患に関連した症候性が2割強の報告がある。しかし、一方で約0.2%と非常に稀ではあるものの脳腫瘍が原因となり発症するてんかんがある<sup>[1]</sup>。また、薬剤抵抗性の難治性てんかんに対し、外科的治療の検討のために撮影した画像にて、脳腫瘍が発見される例も報告されており<sup>[2]</sup>、てんかん患者において器質的疾患の除外のため画像検査は重要である。今回、我々は、てんかん発症を契機に脳腫瘍と診断し、病理像の評価に加え、腫瘍の遺伝子解析を施行することでangiocentric gliomaの診断に至った6歳女児例を経験したので報告する。

## 症例

患者：6歳2ヶ月女児

主訴：痙攣

出生歴・既往歴：特記すべき事項なし、発育発達は正常

家族歴：痙攣性疾患や悪性腫瘍の家族歴はなし

現病歴：

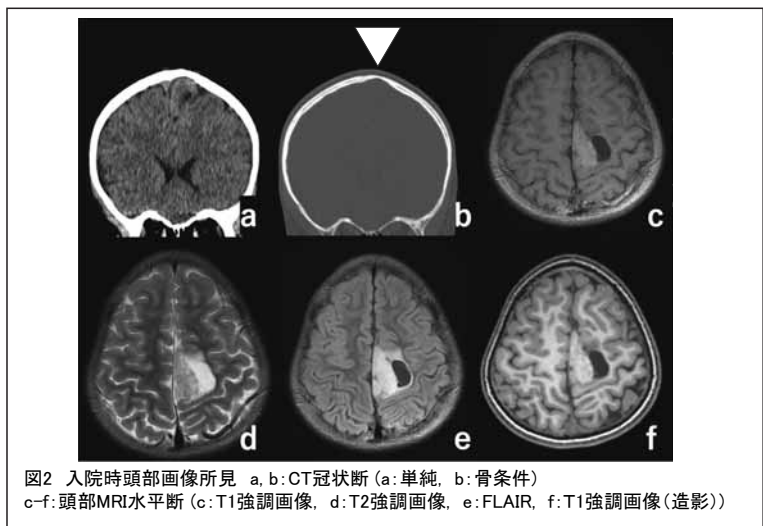
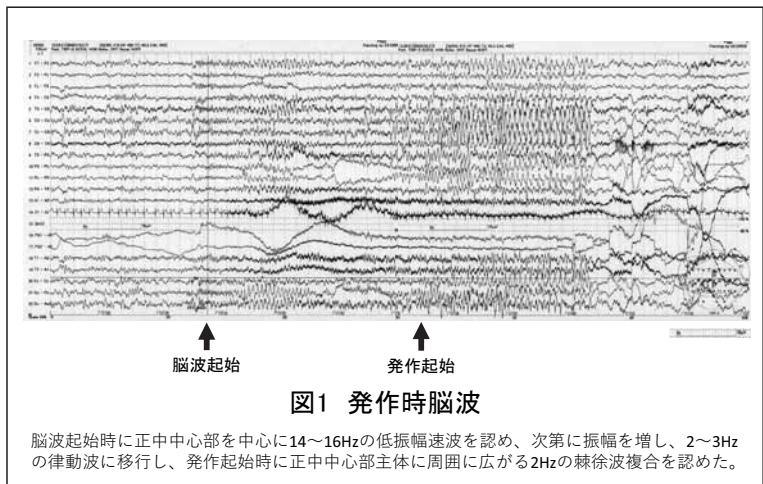
当院入院1年前より、月に2～3回程度、夜間に右下肢の疼痛を訴えることがあった。入院4ヶ月前より、同じく月に2～3回程度、右下肢に違和感から先行する数秒程度の異常運動を認め、立位時に転倒するようになった。入院1ヶ月前から、上記症状の頻度が1日に0～3回程度まで増加した。さらに、右下肢から上肢に広がる、約1分間の意識消失を伴わない強直性痙攣を認めたため、初めて近医を受診した。初診時、頭痛や嘔吐症状の訴えはなかった。痙攣症状の鑑別のために施行された頭部CTにて左上前頭葉に4.0cm×2.5cm×4.5cm大の腫瘤を認め、脳腫瘍が疑われ当院を紹介され受診した。

入院時身体所見：

入院時身長116.4cm (+0.6SD)、体重23.5kg (+1.0SD)、血圧 90/62mmHg、脈拍 90回/分、呼吸数 20回/分、体温 37.0℃、SpO<sub>2</sub> 99% (室内気)、意識は清明、瞳孔径は 3 mm/3 mm、神経学的所見は、脳神経所見異常なし、上肢バレー徴候陰性、筋トーン異常なし、徒手筋力テスト四肢 5/5、深部腱反射の亢進減弱なし、バビンスキー反射陰性、回内回外試験異常なし、指鼻試験異常なし、ロンベルグ試験陰性、四肢温痛覚・触覚に異常なしであった。

入院時検査所見：

血液検査に特記すべき異常所見はなかった。ビデオ同時記録発作時では、頭蓋頂 (Cz) を中心に14～16Hzの低振幅速波で開始し、次第に振幅を増し、2～3 Hzの律動波に移行する発作波を認めた。運動発作開始時には、右上肢に優位な痙攣発作に一致して、Cz主体に周囲に広がる2 Hzの棘徐波複合を認めた (図1)。発作間歇期脳波では明らかなてんかん性発作波は認めなかった。頭部CTにて、左上前頭葉に周囲に境界明瞭な複数の低吸収域を伴う4.0cm×2.5cm×4.5 cm大の腫瘤を認めた (図2 a)。石灰化・出血は認めず、複数の嚢胞病変の混在を認めた (図2 a)。



骨条件にて、腫瘤直上の頭頂骨の外側への圧排所見を認め（図 2 b 矢頭）、緩徐に増大する low grade glioma (LGG) が疑われた。頭部MRIでは、左上前頭回を中心に周囲の皮質と白質を含む、境界不明瞭な腫瘤を認め、T1 強調像にて等信号～高信号（図 2 c）、T2 強調像及びFLAIRにて高信号（図 2 d, e）、造影効果は認めなかった（図 2 f）。MR Spectroscopy (MRS) にてコリン (Cho) の上昇、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) の低下を認め、悪性腫瘍パターンを示した（図 3）。

#### 入院後経過：

意識が保持された状態で、1 分間程度持続する右上下肢の強直性痙攣発作を、1 日に 0～3 回認めため、意識減損を伴わない焦点発作と診断した。発作時脳波では、正中中心部から周囲へ広がる発作波を認め、臨床所見及び画像検査と合致する所見と考えた。

脳腫瘍WHO分類グレード1、神経節膠腫 ganglioglioma や胚芽異形成性神経上皮腫瘍 dysembryoplastic neuroepithelial tumor を疑い、診断及び治療目的で手術適応となった。腫瘍は優位半球側の上前頭葉周囲に存在したため、術後合併症としての運動障害や高次機能障害を避ける目的に、部分切除術を選択した。腫瘍は灰白色で嚢胞を含んでおり、正常脳組織との境界は不明瞭であった。病理学的検査所見では、細胞密度が高い充実性部分と、密度が低い嚢胞変性病変が混在し（図 4 a）、双極性の細長い紡錘形細胞の増殖を認め（図 4 b）、血管成分が豊

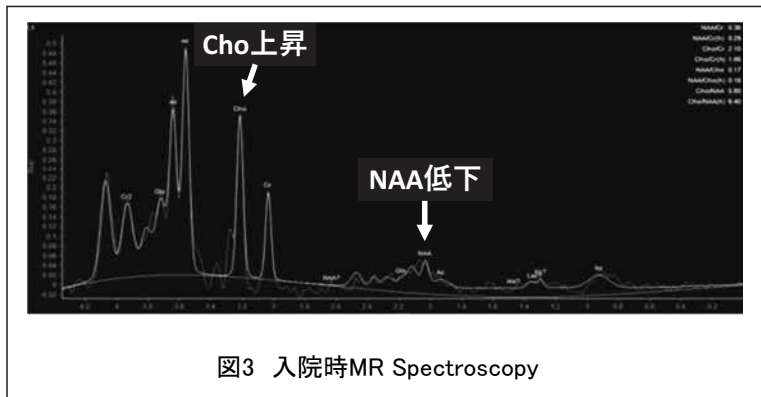


図3 入院時MR Spectroscopy

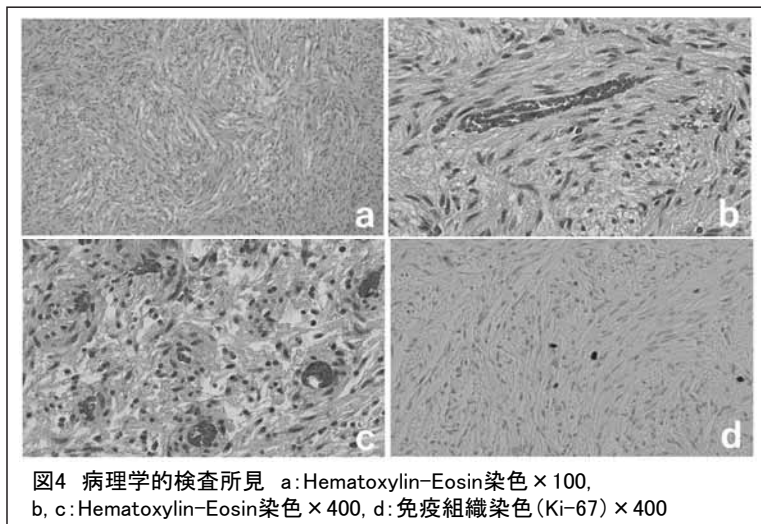


図4 病理学的検査所見 a: Hematoxylin-Eosin染色×100, b, c: Hematoxylin-Eosin染色×400, d: 免疫組織染色(Ki-67)×400

富で血管中心性に腫瘍細胞が増殖するパターンが認められた（図 4 c）。Ki-67陽性細胞は1%未満で細胞増殖は盛んではなかった（図 4 d）。以上より、腫瘍は pilocytic astrocytoma の特徴に加え angiocentric glioma の特徴も持ち、病理像では両者の鑑別が困難であったため、腫瘍検体の遺伝子検索を施行した結果、MYB 遺伝子変異である MYB-QKI 融合遺伝子が検出されたため、脳腫瘍WHO分類グレード1、angiocentric glioma と確定診断した。

現在、患者は術後1.5年が経過しているが、LEV内服にて痙攣発作は認めておらず、画像上も腫瘍再増大は認めていない。本症例では、今後は3ヶ月毎にフォローアップを行い、年1回の画像フォローアップを行う予定である。また、

てんかんの再燃時には、まずは画像検査や脳波検査を行い、腫瘍の再発や進行がないかを評価する予定である。

考察

ILAE2017年版のてんかん発作型分類では、その病因を中枢神経系の構造的、素因（遺伝）性、感染性、代謝性、免疫性の異常または病因不明に大別している<sup>[3]</sup>。てんかん患者では頭部MRIなどの画像検査に異常を認めないことが多いが、まずは中枢神経系における構造的異常の

除外診断が重要とされている<sup>[4]</sup>。脳腫瘍が原因となるてんかん発作は、構造的異常に分類され、てんかんの病因全体の約0.3%とされている（表1）<sup>[1]</sup>。また、焦点発作の2.5%、全般発作の0.7%において中枢神経系に脳腫瘍を認めたと報告されており<sup>[5]</sup>、本症例のように焦点発作を認めた際には脳腫瘍の検索がより重要となる。一方、脳腫瘍患者におけるてんかん発症率は非常に高く、とくにLGGにおいては80%で発症するとされる<sup>[2]</sup>。

小児に発症しやすい脳腫瘍は、glioma 28.8%、胚細胞性腫瘍15.3%、髄芽腫11.9%、頭蓋咽頭腫8.9%、上衣腫6.3%が代表的である<sup>[6]</sup>。脳腫瘍はいずれもてんかんの原因になりうるが、てんかん治療が主目的になる脳腫瘍は低悪性度のものが多い<sup>[7]</sup>。てんかんを発症しやすい脳腫瘍はLGGであることが多く、low-grade developmental epilepsy-associated tumor (LEAT) として総称される。LEATに含まれる脳腫瘍として、神経節膠腫ganglioglioma、胚芽異形成性神経上皮腫瘍dysembryoplastic neuroepithelial tumor、毛様細胞性星細胞腫pilocytic astrocytoma、血管中心性膠腫angiocentric gliomaなどがある（表2）<sup>[8]</sup>。症候性てんかんの原因が脳腫瘍であっ

**表1 てんかんの病因**

てんかんの病因	(%)
てんかん素因	19.5
全身性神経疾患	2.1
染色体異常/奇形症候群	2.9
大脳形成異常	2.6
周産期合併症	10.5
髄膜炎/脳炎/脳症	3.7
頭蓋内出血/脳血管障害	1.4
頭部外傷	0.7
<b>脳腫瘍</b>	<b>0.3</b>
その他	0.4
不明	55.9
合計	100

Oka E, et al. Epilepsia. 2006を一部改変

**表2 症候性てんかんの原因となる脳腫瘍(WHO分類2021グレード1)と関連する遺伝子変異**

Low grade developmental epilepsy associated tumor	診断に有用な遺伝子変異
Ganglioglioma (神経節膠腫)	<i>BRAF</i>
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor (胚芽異形成性神経上皮腫瘍)	<i>FGFR1</i>
Pilocytic astrocytoma (毛様細胞性星細胞腫)	<i>KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1</i>
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	<i>BRAF, FGFR family</i>
<b>Angiocentric glioma</b> (血管中心性膠腫)	<b><i>MYB</i></b>
Multinodular and vacuolating neuronal tumor (大脳多結節空胞状神経細胞腫瘍)	MAPK pathway
Papillary glioneuronal tumor (乳頭状グリア神経細胞腫瘍)	<i>PRKCA</i>

Louis DN, et al Neuro Oncol. 2021, Slegers RJ, et al Acta Neuropathol Commun. 2020 を一部改変



た場合、これら大脳皮質に生じやすい脳腫瘍は鑑別する必要がある。

脳腫瘍の診断には、画像評価や病理評価が重要となる。画像所見では、CTにて骨圧排像を認めた際には、腫瘍の緩徐な増大を表すと考えられるため、LGGを疑う非常に重要な所見となる。MRSではCho/NAAの上昇は脳腫瘍を示す所見であり、MRIでは造影効果が乏しい際にはLGGを疑う所見となる。病理所見は脳腫瘍の診断に最も重要な検査であるが、鑑別に難渋するケースも存在する。WHO 脳腫瘍分類2021では、脳腫瘍分類における遺伝的および分子的情報の重要性が高まっており、病理診断との統合診断の重要性が強調されてきている<sup>[9]</sup>。本症例においても、病理学的な鑑別は困難であったため、遺伝子検査も施行することになり、確定診断に至ることが可能であった。

Angiocentric gliomaは、病理所見で双極性の紡錘形腫瘍細胞の血管中心性増殖を特徴とする、極めてまれなLGGである。好発部位は大脳皮質（96%）であり、側頭葉（37%）、前頭葉（29%）が特に生じやすい<sup>[10]</sup>。同じく紡錘形腫瘍細胞にて構成されるpilocytic astrocytomaや、血管周囲に集簇を示すependymomaとの鑑別が、非常に困難となる<sup>[11]</sup>。2016年のWHO分類では遺伝学的病因としてMYB遺伝子変異の関連が記述され<sup>[12]</sup>、遺伝子検査が非常に重要である腫瘍の中の1つである（表2）。Angiocentric gliomaの初発年齢は平均8.5歳であり、手術時平均年齢が16.5歳であるとの報告もある<sup>[11]</sup>。腫瘍増大速度が非常に緩徐な腫瘍であるため発見が遅れる傾向があり、長期間難治性てんかんとして治療されていた症例に対して、てんかん外科手術の術前評価のために施行された画像検査にて、脳腫瘍が発見されたとの報告も多い<sup>[10]</sup>。本症例では、受診1年前から右下肢疼痛の訴えがあったことが、初診時の問診で判明した。しかし、初診当時の年齢は6歳であり、うまく症状を訴え

られず、すでに焦点発作による運動発作を呈していた可能性は十分にある。また、頭頂葉を起始とする焦点発作の中には、感覚症状を呈するものもあるため、異常知覚を訴えていた可能性も考えられる。いずれにせよ、本症例では、てんかん発作の初発年齢は早くて5歳2ヶ月、手術時年齢は6歳2ヶ月で、てんかん発作の発症から手術までの期間が1年1ヶ月であり、既報と比較すると発見が比較的早かった。無熱性痙攣の症例では、本症例のような異常知覚を訴える経過がある場合には、LGGを鑑別にした画像検索は早期診断のために重要と考えられた。

本症例は、術後約1年半以上が経過しているが、LEV内服下にててんかん発作の再燃なく経過している。予後については、angiocentric glioma 57例中、再発を認めたのは1例、死亡は1例のみだったとする報告があり、摘出術後はsubtotal resectionであったとしても、てんかん症状の再燃や、腫瘍の再発は少ない<sup>[10]</sup>。また、angiocentric gliomaのてんかん症状に対する薬物療法については、脳波フォローアップで異常波が確認されなければ、術後3年を目安に終了できる例もあると考えられる<sup>[13]</sup>。

Angiocentric gliomaは、MYB-QKI融合遺伝子の同定にて確定診断することが可能であり、本症例においても病理学的検査と遺伝子検査の統合診断が診断に重要であった。

## 結語

てんかんの原因に脳腫瘍が想定される場合には、頭部MRIを主体とした頭部画像検査、脳波検査をまず行なった上で、従来の病理検査に遺伝子検査を加えた統合診断を行うことが重要である。

論文内容に関連し、三重県小児科医会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

（2022年4月26日受付、2022年5月27日受理）

## 参考文献

- 1) Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006; 47 (3):626-630.
- 2) Giulioni M, Marucci G, Martinoni M, et al. Epilepsy associated tumors: Review article. *World J Clin Cases* 2014; 2 (11):623-641.
- 3) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4): 522-530.
- 4) Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58 (4):512-521.
- 5) Fujiwara T, Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 58 (3): S9-S12.
- 6) REPORT OF BRAIN TUMOR REGISTRY OF JAPAN (1969-1996). The committee of Brain Tumor Registry of Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43: 1-111.
- 7) Chen DY, Chen CC, Crawford JR, et al. Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management. *J Neurooncol* 2018; 139 (1):13-21.
- 8) Slegers RJ, Blumcke I. Low-grade developmental and epilepsy associated brain tumors: a critical update 2020. *Acta Neuro pathol Commun* 2020; 8 (1):27.
- 9) David NL, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncology* 2021; 23 (8):1231-1251.
- 10) Chen S, Lu Y, Xu S, et al. Cystoid angiocentric glioma: A case report and literature review. *Radiology Case* 2015; 9 (7): 1-9.
- 11) 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第3版. 日本脳腫瘍病理学会編. 東京: 医学書院2009.
- 12) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed., updated ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2016.
- 13) Takada S, Iwasaki M, Suzuki H, et al. Angiocentric glioma and surrounding cortical dysplasia manifesting as intractable frontal lobe epilepsy-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51 (7): 522-526.