

症例報告

Tumefactive demyelinating lesion で発症し、¹H-magnetic resonance spectroscopy が診断に有用であった小児多発性硬化症の 1 例

景山 卓¹⁾ 後藤 容子²⁾ 佐野 史絵²⁾ 加藤 竹雄⁴⁾
 南部 光彦²⁾ 岡田 務³⁾ 末長 敏彦^{1)*}

要旨：症例は 7 歳女児で、亜急性に進行する傾眠傾向と自発性の低下および右手足の運動機能障害を呈した。頭部 MRI では左前頭葉に腫瘍性病変がみられ、造影後 T₁ 強調画像では同部に open ring sign がみられた。¹H-magnetic resonance spectroscopy では、病変内部のコリンの上昇、N-acetylaspartate の低下に加え、短エコー時間をもちいた撮像でグルタミン酸およびグルタミンの複合ピークの上昇が確認された。以上の結果からこの病変は tumefactive demyelinating lesion であると診断した。ステロイドパルス療法により病変は縮小し、症状も軽快した。

(臨床神経 2011;51:688-693)

Key words：腫瘍性脱髄病変，多発性硬化症，小児，核磁気共鳴分光法

はじめに

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) は径 2cm 以上の腫瘍状形態を示す脱髄病変で、周囲への mass effect や浮腫をとめない、“demyelinating pseudotumor”，“tumefactive multiple sclerosis”などといった多彩な名称で呼ばれる¹⁾。過去の報告では多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) や急性散在性脳脊髄炎の亜型ととらえられているが^{2)~4)}、シェーグレン症候群⁵⁾やベーチェット病⁶⁾でも同様の画像所見を呈することが知られている。TDL は、しばしば亜急性に進行する意識障害や同名半盲、言語障害、けいれん、頭痛・嘔吐など、MS としては非典型的な症状を示すことがあり⁷⁾、またその病変が単一の初発巣として発見されることも多いために、脳腫瘍との鑑別がしばしば問題になる。このため診断確定のために脳生検がおこなわれるが、病理診断で誤診される例もあり¹⁾、非侵襲的かつ精度の高い診断方法の開発が望まれている。

われわれは、¹H-magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) にて病変内のグルタミン酸およびグルタミンの複合ピーク (Glx) の上昇を検出して TDL と診断し、ステロイドパルス療法が著効した小児例を報告し、TDL 診断における¹H-MRS の有用性について考察する。

症 例

7 歳、女児

主訴：傾眠傾向、右手をあまり使わない

既往歴：とくになし。

家族歴：祖母が慢性関節リウマチに罹患している以外、特記事項なし。

現病歴：2008 年 5 月下旬より話し出すときに左口唇を吊り上げるような仕草がみられるようになった。また徐々に自発語が減少し、日中からよく居眠りをするようになった。6 月に入ってから右手をあまり使わなくなったため、当院小児科外来を受診し、精査治療目的で入院となった。

入院時現症：体温 37℃、血圧 100/60mmHg、一般身体所見に特記事項なし。覚醒時には意識清明だが、しばらくするとすぐ眠ってしまう傾向がみられた。言語理解は良好だが、自発語は少なかった。左口唇を吊り上げるような仕草をする以外に脳神経・運動・感覚・協調運動・自律神経・反射・起立歩行に異常はみられなかった。

入院時検査所見：血算、凝固検査、一般生化学検査は正常であった。可溶性 IL-2 受容体は 363U/ml (正常値 124~466U/ml) で、抗核抗体は 160 倍と軽度上昇していたが、抗カルジオリピン抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗 RNP 抗体、抗 dsDNA 抗体、抗 AQP4 抗体は陰性であった。髄液では単核球

*Corresponding author: 天理よろづ相談所病院神経内科 [〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地]

¹⁾天理よろづ相談所病院神経内科

²⁾同 小児科

³⁾同 放射線科

⁴⁾京都大学医学部小児科

(受付日：2011 年 2 月 24 日)

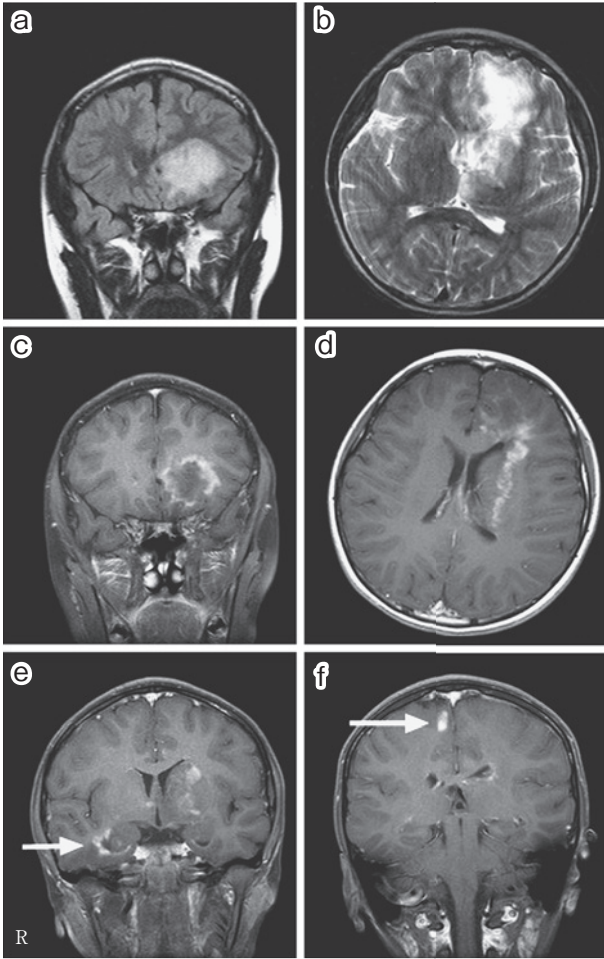


Fig. 1 Magnetic resonance images on the third day of hospitalization.

(a) A fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR/TE 9,000/112); (b) A T₂ weighted image (TR/TE 4,720/124); (c), (d), (e), (f) Gadolinium-enhanced T₁ weighted images (coronal image TR/TE 578/11; axial image TR/TE 602/11). Fig. 1a and 1b show the expanded hyperintensity in the white matter of the left frontal lobe. Fig. 1c and 1d show the open ring sign and arc-like enhancement in this region, respectively. Gadolinium-enhanced T₁ weighted images also show enhanced lesions in both the periventricular region along the inferior horn of the right lateral ventricle (e, arrow) and the juxtacortical region beneath the right motor cortex (f, arrow).

が43/3 μ l, 分葉核球が1/3 μ lと軽度の細胞増多がみられ, 蛋白は40mg/dl, 糖は53mg/dl, IgG indexは0.64であった。ミエリン塩基性蛋白は704pg/mlと上昇していた。

頭部MRIでは, 左基底核から前頭葉深部白質にFLAIRおよびT₂強調画像で高信号を示す病変がみられた (Fig. 1a, b)。ガドリニウム造影T₁強調画像では, この内部に非連続性の輪状造影効果を示す腫瘍状の病変がみとめられ (Fig. 1c), 'open ring sign'に相当すると考えられた⁸⁾。また線維走行に沿った毛羽立ち状の造影効果や弓状の造影効果もみられた (Fig. 1d)。左側脳室への圧排は軽度であった。他に右側脳室下

角周囲 (Fig. 1e), 右運動野皮質下 (Fig. 1f)にも造影効果がみられた。

¹H-MRSは, 左前頭葉病変と対側の白質に対してPRESS (point-resolved spectroscopy)法をもちいて2 \times 2 \times 2cmの関心領域を設定し, single voxel spectroscopy (SVS; くりかえし時間 (TR)=1,500ms, エコー時間 (TE)=35ms, 135ms, 270ms)により解析した。また, 同一スライスの両側前頭葉～基底核領域に対して, chemical shift imaging (CSI; TR=155ms, TE=135ms)も施行した。SVS (Fig. 2a, b)とCSIともに左前頭葉の病変におけるコリンの上昇とNAAの低下を示し, さらに短エコー時間 (TE=35ms)をもちいたSVSではGlxの上昇もみられた (Fig. 2a)。一方反対側の白質には異常はみられなかった (Fig. 2c)。

入院後経過: 入院時には麻痺は明らかではなかったが, 翌日には右手で鼻を触るという指示にしがえなくなった。入院4日目には下肢優位の右片麻痺が顕在化し, 入院5日目には右>左の瞳孔不同, 右の中枢性顔面神経麻痺, 右上下肢腱反射亢進, 右Babinski徴候も出現した。頭部造影MRIにおけるopen ring signならびに¹H-MRSにおけるコリンの上昇, NAAの低下, Glxの上昇などから, 左前頭葉の腫瘍性病変を脱髄巢 (TDL)と診断した。この結果に基づき, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1g/日, 3日間)を3クールおこなった後, プレドニゾロン30mg/日の内服を続行した。治療開始後傾眠は消失し, 右上下肢の筋力低下も改善した。7月後半からは長距離の歩行が可能となり, 8月には右顔面神経麻痺もほぼ消失し, 左口唇を吊り上げるような動作もみられなくなった。発語も徐々に増え, 会話も成り立つようになった。入院2カ月後の頭部MRIでは左前頭葉の病変は縮小していた (Fig. 3a)。一方, 左内包後脚 (Fig. 3a)および左放線冠 (Fig. 3b)に新たな病変がみられ, 後者は類円形の脱髄病巣様の形態を示した。しかし右上肢に軽度の筋力低下がみられる以外神経学的には明らかな異常はみられなくなったため, 入院第72日に退院した。

考 察

本症例は亜急性に進行する意識障害と右半身の運動機能障害で発症し, 頭部MRIにて腫瘍性病変がみられたが, 造影頭部MRIでopen ring signがみられ, ¹H-MRSにてGlxピークの上昇が検出されたことから脱髄性病変と判断し, TDLと診断した。

TDLの病態は未だ明らかではなく, MS¹²⁾や(急性)散在性脊髄炎³⁾の亜型とする報告や, それらの中間と位置づける報告⁴⁾がある。このうち過去もっとも多く症例を検討したLucchinettiらは, 70%の症例がMS確定例となったと報告している¹⁾。本例も初発の時点で左前頭葉以外に, 右側脳室下角周囲, 右運動野皮質下に病変が多発しており, さらにその後, 類円形の脱髄巢とみられる病変が新たに出現していることから, 2010年の改訂McDonald診断基準に基づきMSと診断される⁹⁾。皮疹や粘膜病変など他の全身所見がないことと, 抗

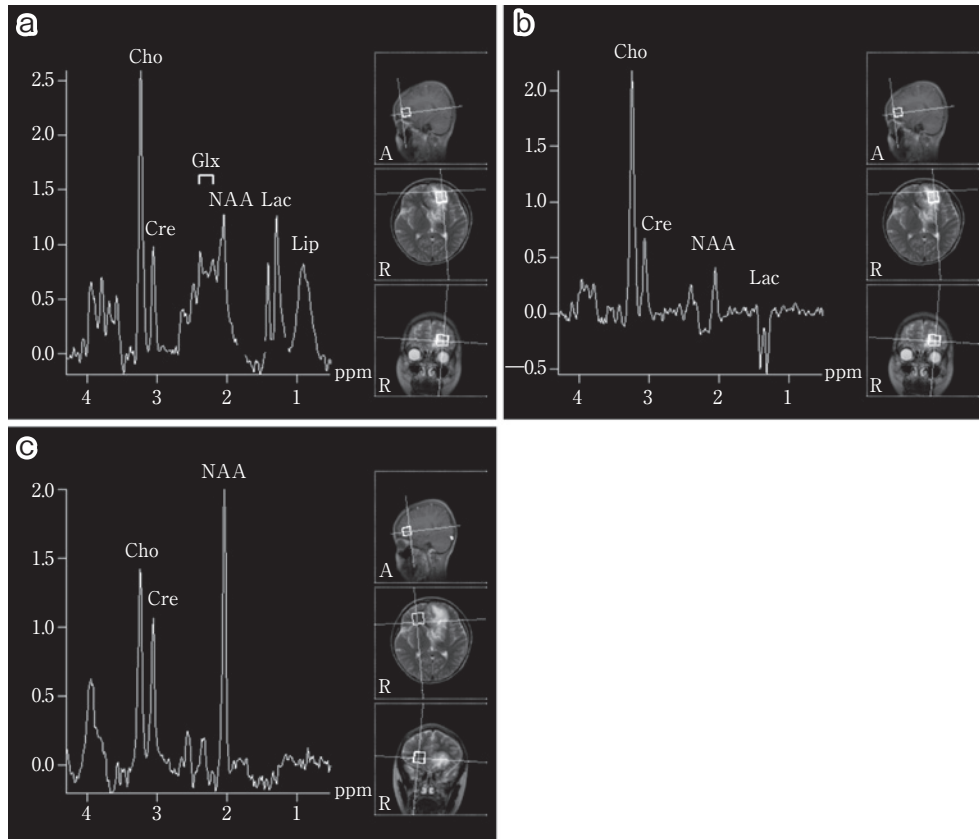


Fig. 2 ^1H -MRS of the brain showing left frontal lobe lesion (a, b) and the normal-appearing white matter (NAWM) on the opposite side (c) (1.5T, PRESS, TR 1,500 ms). Single voxel spectroscopy (SVS) spectra of the lesion shows the elevation of choline as well as the reduction of NAA with both short TE (a, 35 ms) and long TE (b, 135 ms), while SVS of the NAWM does not (c, TE 35 ms). SVS with a short TE also demonstrates the elevation of Glx peaks in the same lesion (a). Cho, choline; Cre, creatine; Glx, glutamine and glutamate complex; Lac, lactate; Lip, lipid; NAA, N-acetylaspartate.

SS-A, SS-B, AQP4 抗体などの自己抗体が検出されなかったことから、ベーチェット病、シェーグレン症候群、視神経脊髄炎 (NMO) などは否定的であった。

MS の好発年齢は 20~30 歳代であり、小児発症例は少ない¹⁰⁾¹¹⁾。成人発症例に比較して、けいれん・意識障害・頭痛などといった症状を呈することが多く¹²⁾、ことに画像上 TDL のような腫瘤状の形態を示すばあいには、脳腫瘍との鑑別が困難である。このためしばしば脳生検がおこなわれるが、細胞密度の上昇に加え、特異な形態を示す反応性アストロサイト (Creutzfeldt-Peters cell) や細胞分裂像もみられることから、病理学的にも脳腫瘍と誤診される例が少なくない¹⁾。また脳生検自体も出血などの合併症をおこしうることから⁷⁾、とくに小児発症の TDL 例³⁾¹⁴⁾においては非侵襲的診断方法の確立はきわめて重要である。

TDL の MRI 像の特徴は 1) mass effect や浮腫が軽度である、2) open ring sign をはじめとする輪状造影効果、3) 病変内の静脈拡張、4) ダイナミック造影 MRI における相対的脳血流量 (rCBV) の低下、5) ステロイド投与によりすみやかに縮小・消失する、などといった点が挙げられる¹⁵⁾。open ring

sign は灰白質に向かって開放した非連続性の輪状造影効果であり、脱髄病変に対して 84.4~93.8% の特異度を示すと報告されている⁸⁾。しかしながら Lucchinetti らは、TDL の中で open ring sign を示したものは 22~39% にとどまるとしており¹⁾、Kiriya も径 30mm 以上の TDL 症例において輪状造影効果を示した例は 38% であったと報告した¹⁶⁾。さらに TDL の病変はその他にも多彩な造影パターンを示しうるため¹⁾、造影 MRI のみでの診断確定は必ずしも容易ではない。

そこで近年 ^1H -MRS が注目されている。 ^1H -MRS は病変内の生化学的な差異を基にその病理像を推測し、鑑別診断をおこなう手段である。Matthews らは急性期 MS 病変に対して ^1H -MRS をおこない、コリン/クレアチン比の上昇と NAA/クレアチン比の低下が観察されることを報告した¹⁷⁾。コリンをふくむ化合物はグリア細胞に多くふくまれていることから¹⁸⁾、コリンの上昇は反応性の astrogliosis やミエリンの破壊と再生、および炎症などによる細胞膜の破壊を反映している。また NAA の低下は神経細胞破壊や軸索傷害、神経細胞のミトコンドリア機能障害などを示唆している¹⁷⁾¹⁹⁾。しかしこれらの所見はすべてグリア系の腫瘍性病変でも観察されうるた

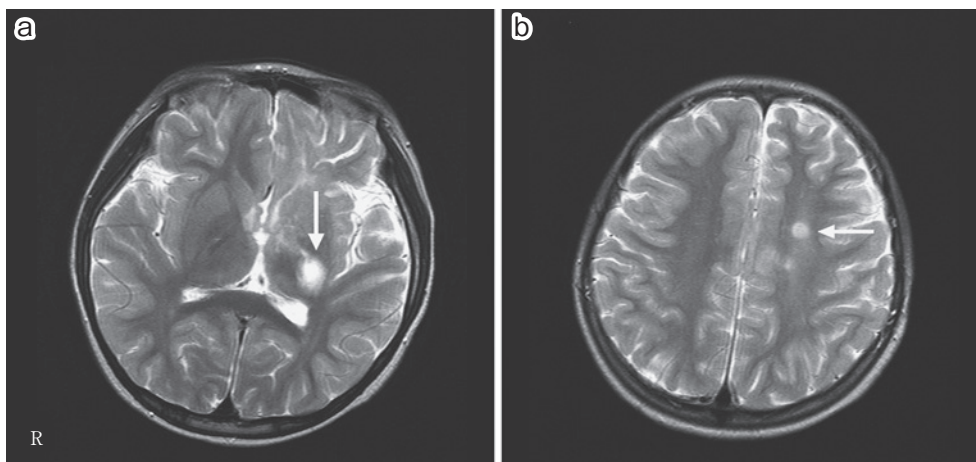


Fig. 3 MRI after three sets of steroid pulse therapy.

(a) An axial plane of the T₂ weighted image (TR/TE 3,572/96) showing the reduction of TDL in the left frontal lobe when compared with Fig. 1b. This image also shows a new lesion in the posterior limb of the left internal capsule (arrow). (b) Another axial plane further depicting a small ovoid-like lesion toward the left lateral ventricle (arrow), suggesting a demyelinating plaque of multiple sclerosis.

め、脱髄性病変との鑑別には不十分である^{20)~22)}。

一方 Grossman らは、16 例の MS 患者に対して ¹H-MRS をおこない、一部の急性期脱髄病変内で、化学シフト 2.1~2.6 ppm (parts per million) の範囲に正常組織ではみられない NAA 以外の複数のピーク (marker peak) がみられることを指摘した²³⁾。さらに Cianfoni らは 4 例の TDL に対して ¹H-MRS をおこない、病変内で Glx が上昇していることを報告したうえで、Grossmann らの指摘した marker peak が Glx に相当しており、Glx の上昇が急性期脱髄性病変に特徴的な所見である可能性を指摘した²⁴⁾。他方 Majós らは脳腫瘍に関する ¹H-MRS 所見を検討し、グリア系脳実質腫瘍および転移性脳腫瘍では Glx の上昇はみられなかったと報告した²⁵⁾。これらの報告から、Glx の上昇が脱髄病変に特異的である可能性が示唆される。

近年 Glx の上昇を指標とした TDL の鑑別診断に関する報告がなされている^{16)26)~28)}が、いまだ数は少ない。複数例の報告では、TDL で Glx の上昇を示した例は 44~56%¹⁶⁾²⁸⁾にとどまっているが、これらの報告は撮影時の磁束密度、SVS や CSI といった撮像方法、TE 値などが一律ではなく、今後脱髄病変を検出するために本法の至適撮像条件を確立する必要がある。Glx の検出には短エコー時間が適しており²⁹⁾、本例でも TE 135ms の SVS および CSI では Glx は検出できなかったが、TE 35ms をもちいた SVS では Glx ピークの上昇が検出された。したがって TDL をふくむ急性期脱髄病変をうたがうばあいには短エコー時間の撮像を追加することが診断に有用である。また、本例は ¹H-MRS により診断した小児の TDL としては初の報告例であるが、小児と成人との違いにより ¹H-MRS の結果が左右される可能性も考えられ、今後さらなる症例の蓄積が必要である。

謝辞：本稿を作成するにあたり御高閣下さいました天理よろづ

相談所病院白川分院、橋本修治先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:1759-1775.
- 2) Dagher AP, Smirniotopoulos J. Tumefactive demyelinating lesions. *Neuroradiology* 1996;38:560-565.
- 3) Brinar VV. Non-MS recurrent demyelinating diseases. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:197-210.
- 4) Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol* 1993;33:18-27.
- 5) Sanahuja J, Ordóñez-Palau S, Begue R, et al. Primary Sjogren syndrome with tumefactive central nervous system involvement. *AJNR* 2008;29:1878-1879.
- 6) Bennett DLH, McCabe DJH, Stevens JM, et al. Tumefactive neuro-Behçet disease. *Neurology* 2004;63:709.
- 7) Giang DW, Poduri KR, Eskin TA, et al. Multiple sclerosis masquerading as a mass lesion. *Neuroradiology* 1992;34:150-154.
- 8) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, et al. Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 2000;54:1427-1433.
- 9) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- 10) Gadot N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev* 2003;25:229-232.

- 11) Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical review. *Can J Neurol Sci* 1993;20:17-29.
- 12) 石崎朝世, 足立未加子, 横田和子ら. 小児多発性硬化症疑い例の検討—当教室10年間の5症例. *東京女子医科大学雑誌* 1981;51:1211-1225.
- 13) McAdam LC, Blaser SI, Banwell BL. Pediatric tumefactive demyelination: case series and review of the literature. *Pediatr Neurol* 2002;26:18-25.
- 14) Dastgir J, Dimario FJ Jr. Acute tumefactive demyelinating lesions in a pediatric patient with known diagnosis of multiple sclerosis: review of the literature and treatment proposal. *J Child Neurol* 2009;24:431-437.
- 15) Given CA 2nd, Stevens BS, Lee C. The MRI appearance of tumefactive demyelinating lesions. *AJR* 2004;182:195-199.
- 16) Kiriyama T, Kataoka H, Taoka T, et al. Characteristic neuroimaging in patients with tumefactive demyelinating lesions exceeding 30 mm. *J Neuroimaging* 2011;21:e69-77.
- 17) Matthews PM, Francis G, Antel J, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis. *Neurology* 1991;41:1251-1256.
- 18) Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci* 1993;13:981-989.
- 19) Arnold DL, Matthews PM, Francis GS, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques. *Ann Neurol* 1992;31:235-241.
- 20) Krouwer HG, Kim TA, Rand SD, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR* 1998;19:1695-1703.
- 21) Law M, Meltzer ME, Cha S. Spectroscopic magnetic resonance imaging of a tumefactive demyelinating lesion. *Neuroradiology* 2002;44:986-989.
- 22) Saindane AM, Cha S, Law M, et al. Proton MR spectroscopy of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR* 2002;23:1378-1386.
- 23) Grossman RI, Lenkinski RE, Ramer KN, et al. MR proton spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR* 1992;13:1535-1543.
- 24) Cianfoni A, Niku S, Imbesi SG. Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. *AJNR* 2007;28:272-277.
- 25) Majós C, Julià-Sapé M, Alonso J, et al. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR* 2004;25:1696-1704.
- 26) Yamashita S, Kimura E, Hirano T, et al. Tumefactive multiple sclerosis. *Intern Med* 2009;48:1113-1114.
- 27) Masu K, Beppu T, Fujiwara S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging of tumefactive demyelinating plaque. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2009;49:430-433.
- 28) Malhotra HS, Jain KK, Agarwal A, et al. Characterization of tumefactive demyelinating lesions using MR imaging and in-vivo proton MR spectroscopy. *Mult Scler* 2009;15:193-203.
- 29) Majors A, Xue M, Ng TC, et al. Short echo time proton spectroscopy of human brain using a gradient head coil. *Magn Reson Imaging* 1992;10:649-654.

Abstract**Diagnosis of pediatric multiple sclerosis initially presenting with tumefactive demyelinating lesion using ¹H-magnetic resonance spectroscopy**

Takashi Kageyama, M.D., Ph.D.¹, Yoko Gotoh, M.D.², Fumie Sano, M.D.², Takeo Katoh, M.D., Ph.D.⁴, Mituhiko Nambu, M.D., Ph.D.², Tsutomu Okada, M.D., Ph.D.³ and Toshihiko Suenaga, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Neurology, Tenri Hospital

²Department of Pediatrics, Tenri Hospital

³Department of Radiology, Tenri Hospital

⁴Department of Pediatrics, Kyoto University Hospital

We report a case of tumefactive demyelinating lesion (TDL) diagnosed using ¹H-magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) and conventional magnetic resonance imaging (MRI). A 7-year-old girl was admitted to our hospital with complaints of sleepiness and clumsiness of the right limbs. Neurological examination showed somnolence, right-sided apraxia, and hemiparesis with enhanced tendon reflexes and Babinski sign. Conventional brain MRI revealed extensive hyperintensity in the subcortical white matter of the left frontal lobe in both T₂ weighted and fluid attenuated inversion recovery images. Gadolinium-enhanced T₁ weighted images showed a tumor-like lesion in this area with interrupted rim enhancement, termed open ring sign, and a periventricular lesion along the inferior horn of the right lateral ventricle and a juxtacortical lesion under the right motor cortex. In ¹H-MRS, both single voxel spectroscopy (SVS) and chemical shift imaging showed elevation of choline and reduction of N-acetylaspartate in the left frontal lobe lesion. Furthermore, SVS with a short echo time revealed elevated peaks for glutamate/glutamine complex in this lesion. These results suggested the demyelinating nature of this tumor-like lesion, in accordance with the concept of TDL. Based on this diagnosis, we treated the patient with three sets of methylprednisolone pulse therapy, which resulted in the reduction of TDL and neurological improvement. A follow-up study using MRI also demonstrated two more lesions in the corona radiata and internal capsule of the left hemisphere, supporting a diagnosis of multiple sclerosis based on the revised McDonald's criteria (2010). We concluded that ¹H-MRS may be beneficial in the differential diagnosis of TDL.

(Clin Neurol 2011;51:688-693)

Key words: tumefactive demyelinating lesion, multiple sclerosis, pediatric, magnetic resonance spectroscopy
