

Tumefactive demyelinating lesion を呈し発症した小児多発性硬化症の 1 例

真島 久和¹⁾²⁾* 伊藤 剛¹⁾ 小山 典久¹⁾

要旨：Tumefactive demyelinating lesion (TDL) を呈する多発性硬化症は小児において極めて稀であり、腫瘍性疾患との鑑別が困難である。確定診断のためには侵襲の大きい脳生検が必要だが、近年 MR spectroscopy (MRS) によるグルタミン・グルタミン酸複合 (glutamine-glutamate; Glx) ピークの上昇を参考に腫瘍性疾患を除外している報告も散見する。今回経験した 9 歳女児例の経過を示すとともに、TDL と Glx ピークの上昇に関する報告を検討し、脳生検と MRS の有用性について考察した。

(臨床神経 2017;57:88-91)

Key words：小児多発性硬化症, 脳生検, 開環造影効果, 腫瘍形成性脱髄病変, MR spectroscopy

はじめに

本邦における小児期発症の多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の有病率は約 1 人/10 万人と推定¹⁾されている。その中でも 2 cm 以上の巨大な病変である tumefactive demyelinating lesion (TDL) を呈する症例は MS 患者全体の 0.1~0.2% であり、小児ではさらに稀である²⁾。TDL は病変が大きく、浮腫や造影効果を伴うため脳腫瘍との鑑別は容易でなく脳生検を要することも少なくない。その一方、近年では MR spectroscopy (MRS) が診断の一助となっており³⁾、MRS および脳生検の有用性について考察する。

症 例

症例：9 歳 10 か月、女児

主訴：左半身麻痺

既往歴：9 歳 3 か月、外傷性膝損傷に対し保存治療を行い治癒した。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2015 年 8 月下旬、左顔面と左半身の動きが悪くなり、次第に嘔気と頭痛も来したため当院を受診した。先行する感染症と予防接種歴はなかった。

現症：体温 37.4°C、血圧 109/66 mmHg、心拍数 98/分・整、頭頸部の血管性雑音は聴取されなかった。神経学的所見では、意識清明。脳神経で左同名性四分盲、額のしわ寄せは可能で左口角下垂を認めた。運動系では左上下肢の筋力低下、左上肢 Barré 徴候は陽性であった。腱反射では四肢に明らかな左

右差を認めなかったが、左 Babinski 反射は陽性であった。感覚系ならびに協調運動に異常を認めなかった。

検査所見：血液一般検査に異常を認めず、抗核抗体と抗 AQP4 抗体は陰性、可溶性 IL-2 受容体他、各種腫瘍マーカーは正常範囲内であった。脳脊髄液中の白血球数は 79/μl (多核球 27/μl、単核球 52/μl)、蛋白は 79 mg/dl であり、myelin basic protein (MBP) は 74.1 pg/ml (基準値:102 未満) と低値、オリゴクローナルバンド (OB) も陰性であった。また、脳脊髄液中 hCGβ および AFP は陰性、脳脊髄液細胞診も陰性であった。頭部 MRI では右大脳基底核に約 5 cm 大の占拠性病変を認め、ガドリニウム (Gd) 造影にて大脳皮質側に開いた open ring enhancement を呈した (Fig. 1)。全脊髄 MRI に異常は認めず、エコー時間を 40 ms とした病変部の MRS ではグルタミン・グルタミン酸複合 (glutamine-glutamate; Glx) ピークの上昇を認めた (Fig. 1)。脳血管造影や全身造影 CT では特異的な異常所見を認めなかった。

経過：頭部 MRI と MRS の所見から TDL を疑うも脳腫瘍や脳動静脈奇形、中枢神経系血管炎を除外しきれなかったため、発症 16 日目に脳生検を施行した。脳生検はニューロナビゲーションの支援下で行い、占拠性病変内の異なる部位 10 か所から数 mm 大の組織を採取した。その病理像で脱髄所見を認め (Fig. 1)、病巣は TDL と診断した。手術創の回復を待ち発症 22 日目からステロイドパルス療法を行い、プレドニゾロン (PSL) 30 mg/日の後療法へ移った。治療開始時には不可能であった左上下肢の挙上や独歩は速やかに改善し、治療 9 日目には独歩が可能となり視野障害も回復した。また、頭部 MRI にて病変部の造影効果が著減していた。PSL を漸減し中

*Corresponding author: あいち小児保健医療総合センター腎臓科 [〒 474-8710 愛知県大府市森岡町 7 丁目 426 番地]

¹⁾ 豊橋市民病院小児科

²⁾ 現：あいち小児保健医療総合センター腎臓科

(Received June 22, 2016; Accepted December 26, 2016; Published online in J-STAGE on January 28, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000920

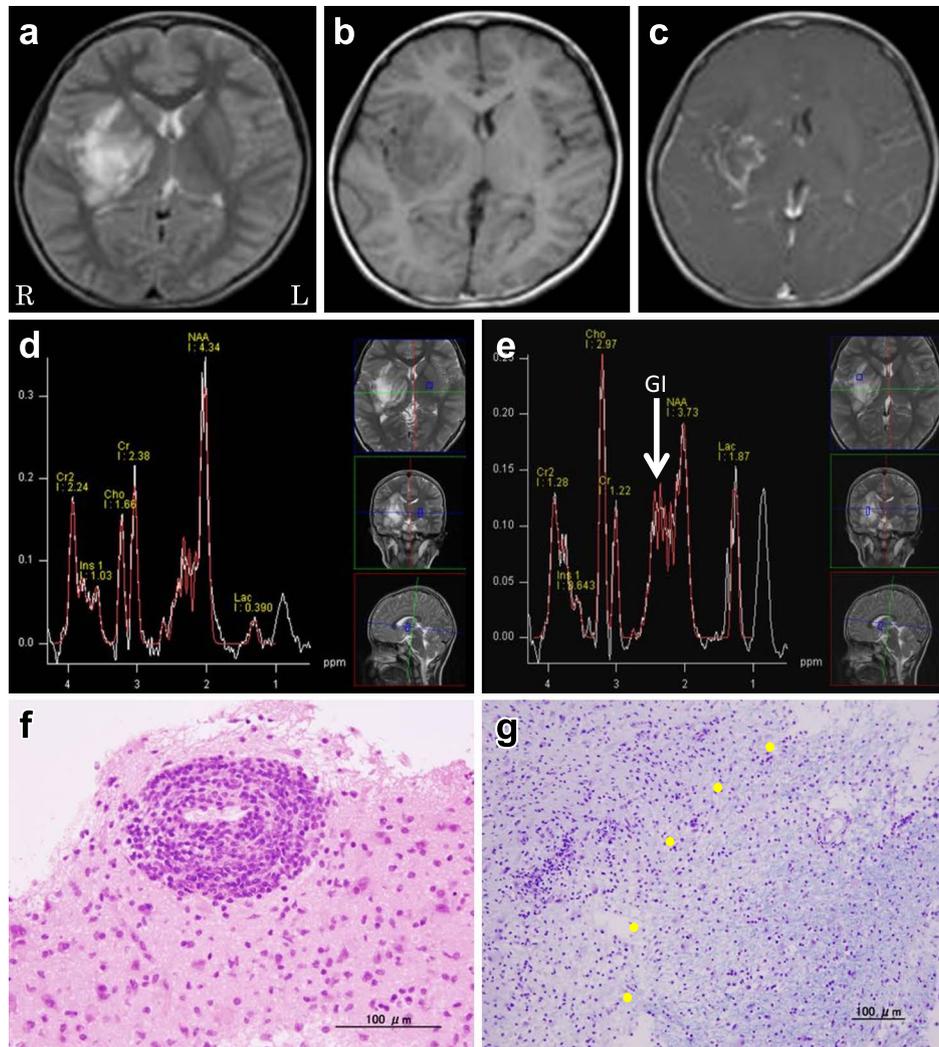


Fig. 1 Brain MRI, MR spectroscopy and microscopic findings in the patient.

(a) T₂ weighted image, showing a large, high-intensity area in the right basal ganglia. (b) T₁ weighted image, showing a low-intensity lesion. (c) Image following injection of gadolinium, showing open ring enhancement, with the open part of the ring pointed towards the grey matter, and showing the axial section of a blood vessel on the surface of the right temporal lobe. (d) MR spectroscopy (echo time, 40 ms) of the contralateral control, showing a normal pattern. (e) MR spectroscopy of a tumefactive lesion, showing increases in choline (Cho), lactate (Lac) and glutamine-glutamate (Glx) peaks, and a decrease in the *N*-acetylaspartate (NAA) peak. (f) Hematoxylin and eosin stained tissue section of a tumefactive lesion, showing a perivascular infiltrate of mononuclear inflammatory cells, including CD4 positive T cells and CD68 positive macrophages (data not shown). (g) Kliver-Barrera staining, showing the demyelinated region on the left side of the dotted line.

止したところ、直後に頭痛と左半身麻痺の増悪を来し、頭部MRIにて空間的多発性を示す新規病変を認めた。なお、結核やサルコイドーシス、パーチェット病を疑う身体所見と検査所見は認めなかった。急性期治療を行った後、MSと暫定診断し病態修飾療法としてインターフェロンβ1b (400×10⁴単位隔日投与)自己注射を導入した。その1か月後、増悪は明らかなでなかったが、画像的には時間的・空間的多発性を示す新規病変を複数認めMSと診断した。インターフェロンβ1bはノンレスポナーと考え使用を中止した。PSL 10 mg 朝1回の内服を継続し、緩徐にPSLを減量していく治療方針をとっている。

考 察

成人と比較し小児のTDLは極めて稀な病態である。成人のTDLでは腫瘍の可能性を念頭におき病理診断後も画像検査を反復して行うべきとされ、小児では比較的良好な経過をたどるとする報告もあるが、慎重な診断とフォローアップを要する⁴⁾。TDLは頭部MRIにて概ね2~6 cm径(最大12 cm径)の腫瘍性病変であり、Gd造影において大脳皮質側に開いたopen ring enhancementを呈する⁵⁾。その所見の感度は22~39%で、特異度は84.4~93.8%とされている⁶⁾。また、病変

Table 1 Summary of findings in patients with tumefactive demyelinating lesions (TDLs).

author	journal	age (yrs), sex	MR spectroscopy			brain biopsy	postcontrast MRI
			Cho	NAA	Glx		
Harirchian MH	Mult Scler Relat Disord 2015;4:400-402	43, M	↑	↓	↑	-	ring
Dwivedi RA	BMJ Case Rep 2013;doi:10.1136/bcr-2013-009363	21, M	↑	↓	-	-	-
Bolcaen J	J Neuroimaging 2013;23:431-436	36, M	↑	↓	-	+	open ring
		22, F	↑	↓	-	-	negative
Kageyama T	Rinsho Shinkeigaku 2011;51:688-693	7, F	↑	↓	↑	-	open ring
Matthew V	Childs Nerv Syst 2010;26:655-661	6, M	↑	↓	-	-	inhomogeneous
Sinha MK	J Postgrad Med 2010;56:146-149	23, F	↑	↓	↑	-	open ring
Masu K	Neurol Med Chir 2009;49:430-433	64, M	↑	↓	↑	+	open ring
Yamashita S	Intern Med 2009;48:1113-1114	27, F	↑	↓	↑	+	open ring
		42, M	↑	↓	↑	+	ring
Cianfoni A	AJNR 2007;28:272-277	17, M	unevaluable	↓	↑	+	ring
		50, M	↑	↓	↑	-	negative
		43, F	↑	↓	↑	+	homogeneous
Enzinger C	Mult Scler 2005;11:135-139	26, F	→	↓	-	+	negative
		21, F	↑	↓	-	+	negative
Puri V	J Clin Neurosci 2005;12:495-500	28, M	↑	↓	-	-	-
		13, F	↑	↓	-	+	homogeneous
Kwee SA	J Neuroimaging 2004;14:285-289	53, M	↑	↓	-	+	open ring
		50, F	↑	↓	-	+	ring
Tan HM	Br J Radiol 2004;77:153-156	30, M	→	↓	-	+	open ring

Abbreviations: Cho, choline; NAA, *N*-acetylaspartate; Glx, glutamine-glutamate; +, examined; -, not examined; ↑, increased; ↓, reduced; →, normal.

の大きさや造影効果には年齢による相違がないとの報告がある⁴⁾。

TDLはMRSにおいて腫瘍や膿瘍と同様に*N*-acetylaspartate (NAA) ピークの低下および choline と lactate ピークの上昇を認める³⁾。一方、エコー時間短縮MRSにおけるGlxピークの上昇は、機序は未だ明確になっていないものの、脳実質内腫瘍との鑑別に有用であったと報告されている³⁾。TDLにMRSを施行した過去の報告では全例でNAAピークの低下を認めていた (Table 1)。2007年以降Glxが評価されるようになり、TDLと診断された症例すべてにおいてGlxピークが上昇していた。そのため、生検を行うことなくTDLと診断した報告も散見された。今後、エコー時間短縮MRSでGlxを評価することはTDLの診断において重要な役割を担っていく可能性がある。

一方、Qiらが最終的にTDLと病理診断した14例のうち実に9例が生検前には腫瘍性疾患と暫定診断されていたと報告⁷⁾したように、TDLと腫瘍の鑑別は困難でありMRSの診断的位置づけと脳生検の必要性については未だ確定的でない。ステロイド薬の投与により一部の腫瘍ではTDLと同様、一時的に症状や画像所見が軽快し、休薬後には再燃を来す。そのため、再発する可能性を秘めたTDLの鑑別は常に慎重でなければならない。再発後の生検では免疫抑制治療下での侵襲的検査がリスクとなるばかりでなく、治療により病理所見が修飾

されるため、初期の病理診断が重要である。なお、脳腫瘍と脱髄病変が混在する病態の報告⁸⁾もあるため、脳生検では迅速病理診断を行いつつ複数部位から組織を採取することが肝要である。

本例では頭部MRIとMRSでTDLに特徴的な所見を認めたが、MBP低値やOB陰性などTDLと判断するには傍証が十分でなかった。難治なMSの経過をとっている本例において、治療開始前の病理診断は、迷わず再燃時の治療方針を決定していくうえで非常に有用であった。MRSがTDLの診断に寄与するようになってきてはいるが、まだ根拠の蓄積が十分でないため、症例に応じて脳生検を検討する必要があると思われる。

謝辞: 脳生検を施行していただいた豊橋市民病院脳神経外科の若林健一先生、病理診断をしていただいた同病理診断科の前多松喜先生に深謝致します。

※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) 金田 眞, 鳥海尚久, 更科岳大ら. 脳腫瘍の鑑別疾患として重要と考えられた tumefactive demyelinating lesion の 8 歳女児例. 小児科臨床 2013;66:2049-2053.

- 2) 清水優子. Tumefactive demyelinating disease. *MS Frontier* 2013;2:45-48.
- 3) Cianfoni A, Niku S, Imbesi SG, et al. Metabolite findings in tumefactive demyelinating lesions utilizing short echo time proton magnetic resonance spectroscopy. *AJNR* 2007;28:272-277.
- 4) Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:1759-1775.
- 5) Hardy TA, Chataway J. Tumefactive demyelination: an approach to diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1047-1053.
- 6) 中澤裕美子, 前川貴伸, 小穴慎二ら. 脳幹部腫瘍との鑑別に組織生検が有用であった多発性硬化症の11歳男児例. *Jpn J Clin Immunol* 2013;36:175-179.
- 7) Qi W, Jia GE, Wang X, et al. Cerebral tumefactive demyelinating lesions. *Oncol Lett* 2015;10:1763-1768.
- 8) Akiyama Y, Suzuki H, Mikuni N. Germinoma mimicking tumefactive demyelinating disease in pediatric patients. *Pediatr Neurosurg* 2016;51:149-153.

Abstract

A case of pediatric multiple sclerosis presenting with a tumefactive demyelinating lesion

Hisakazu Majima, M.D.¹⁾²⁾, Tsuyoshi Ito, M.D., Ph.D.¹⁾ and Norihisa Koyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Toyohashi Municipal Hospital

²⁾Present address: Department of Pediatric Nephrology, Aichi Children's Health and Medical Center

Pediatric multiple sclerosis accompanied by a tumefactive demyelinating lesion (TDL) is extremely rare. Because it is very difficult to distinguish TDLs from neoplasms, invasive brain biopsies are required for a definitive diagnosis. MR spectroscopy (MRS) without brain biopsy was recently shown diagnostic in some patients with TDLs, based on the elevation of glutamate/glutamine peaks. This report describes the clinical course of a 9-year-old girl with multiple sclerosis following a TDL and discusses the usefulness of MRS and brain biopsies to diagnose TDLs.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:88-91)

Key words: pediatric multiple sclerosis, brain biopsy, open ring enhancement, tumefactive demyelinating lesion, MR spectroscopy
