

MRI 拡散強調画像にて髄膜に高信号域をみとめた Wegener 肉芽腫症による軟膜・硬膜炎の 1 例

伊藤 愛^{1)*} 佐々木良元¹⁾ 朝日 理¹⁾ 富本 秀和¹⁾

要旨：症例は 65 歳の女性である。52 歳時に発熱と肺腫瘍で発症し、肺生検で Wegener 肉芽腫症と診断され、ステロイド治療で経過は良好であった。車の運転の仕方がわからない、自宅に閉じこもるなどの行動異常が出現し、当科を受診した。神経心理検査では、前頭葉機能障害、記憶障害、漢字の失書をみとめた。髄液検査は正常で、血清 proteinase3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody は上昇していた。頭部 MRI では、左大脳半球のくも膜下腔と硬膜下腔に拡散強調画像高信号病変をみとめた。これまでに Wegener 肉芽腫の髄膜病変が MRI 拡散強調画像で高信号を呈した報告はなく、本例の拡散強調画像高信号病変は壊死性肉芽腫を反映していると考えられた。

(臨床神経 2014;54:888-891)

Key words：Wegener 肉芽腫症、髄膜炎、硬膜炎、MRI、拡散強調画像

はじめに

Wegener 肉芽腫症は、病理組織学的に全身の小・中血管炎を中心とした壊死性・肉芽腫性血管炎、上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫性炎、半月体形成腎を呈し、その発症機序に proteinase3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) が関与する血管炎症候群である。Wegener 肉芽腫症の 2~8% で脳・軟膜・硬膜病変が合併する^{1)~3)}。髄膜病変の大部分は硬膜病変であり、軟膜病変はまれである。軟膜炎は頭部 MRI のガドリニウム造影 T₁ 強調画像で脳溝に沿った軟膜の増強効果、FLAIR 画像でくも膜下腔の高信号を呈し、病理組織検査で壊死性肉芽腫をみとめる^{4)~8)}。同様に壊死性肉芽腫をとまなう髄膜炎としてリウマチ性髄膜炎があるが、近年、拡散強調画像で髄膜の高信号所見を示すことが報告された⁹⁾¹⁰⁾。しかし、Wegener 肉芽腫症で拡散強調画像所見を検討した報告は過去にない。

われわれは、Wegener 肉芽腫症の経過中に MRI FLAIR 画像、拡散強調画像でくも膜下腔の高信号病変をみとめ、Wegener 肉芽腫症による軟膜炎、硬膜炎と診断した 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：65 歳、女性

主訴：様子がおかしい

既往歴：高血圧、脂質異常症でトランドラプリル 1 mg/日、

プラバスタチン 5 mg/日を内服中。白内障。

嗜好歴：機会飲酒、喫煙なし。

現病歴：2000 年 3 月に発熱、中耳炎、肺腫瘍で発症した。PR3-ANCA 陽性で、肺生検で壊死性肉芽腫と多核巨細胞がみとめられ、Wegener 肉芽腫症と診断された。プレドニゾロン、シクロホスファミドで治療され、症状は軽快した。2010 年に発熱、関節痛、腎障害で再燃した。メチルプレドニゾロンパルス、プレドニゾロン増量で治療され軽快した。2013 年 3 月からプレドニゾロン 7.5 mg/日で安定していた。2013 年 5 月(入院 3 週間前)から、車の運転の仕方がわからない、ボーっとして自宅に閉じこもるなど様子がおかしいため当科を受診した。

現症：身長 146 cm、体重 47 kg、体温 36.3°C、血圧 114/73 mmHg、脈拍 70/分・整、心肺腹部に異常をみとめなかった。

神経学的所見：受け答えに時間がかかり、自発語は少なかった。高次脳機能は MMSE 22/30 点、レーヴン色彩マトリックス検査 27/36 点(施行時間 13 分 46 秒)、立方体模写は可能、digit span 順唱 5 桁、逆唱 3 桁、trail making test part A 337 秒で近時記憶障害、psychomotor speed の低下をみとめた。髄膜刺激徴候はみとめなかった。眼球運動は正常で、顔面神経麻痺や構音障害はみとめなかった。右上肢で軽度の筋力低下をみとめた。腱反射は正常で、病的反射は陰性であった。感覚系に異常はみとめなかった。

検査所見：白血球 6,310/ μ l、血沈 23 mm/1 hr、CRP 0.02 mg/dl であった。PR3-ANCA は 16.2 IU/ml(基準値：2.0 IU/ml)と上昇していた。抗核抗体、MPO-ANCA は陰性であった。単純

*Corresponding author: 三重大学医学部神経内科〔〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2 丁目 174 番地〕

¹⁾ 三重大学医学部神経内科

(受付日：2013 年 11 月 29 日)

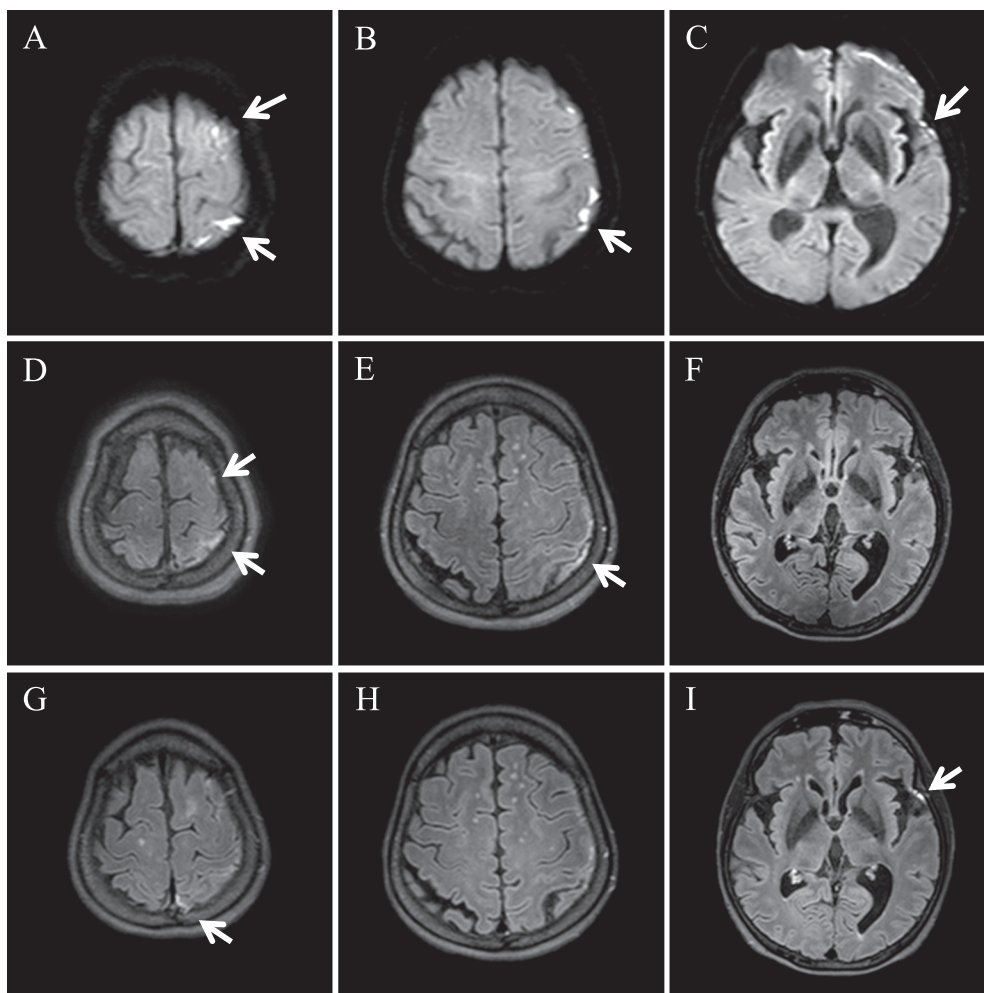


Fig. 1 Brain MRI on admission.

A–C: Axial diffusion-weighted images (3 T; TR 4,400 ms, TE 87 ms, b value 1,000 sec/mm²) show high intensity lesions in the subarachnoid space and meninges (arrows) over the left hemisphere. D–F: Axial FLAIR images (3 T; TR 6,000 ms, TE 367 ms) show high intensity signal in the subarachnoid space with mild swelling of the cortex (arrows). G–I: Axial enhanced FLAIR images show abnormal meningeal enhancement (arrows).

ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルスの各抗体価は陰性であった。髄液検査では、初圧は 50 mmH₂O、細胞数 0/μl、蛋白 24 mg/dl、糖 63 mg/dl であった。細菌、結核菌、真菌塗抹培養は陰性であった。頭部 CT では異常はみられなかった。胸腹部 CT では右肺上葉に Wegener 肉芽腫症による結節影がみられたが、感染巣や腫瘍性病変はみられなかった。頭部 MRI では、左大脳のくも膜下腔、硬膜下腔に FLAIR 像、拡散強調画像で斑状の高信号域をみとめた。隣接する脳回には軽度の浮腫をとまっていた。ガドリニウム造影 FLAIR 像で、左前頭部と後頭部の硬膜の一部が増強された (Fig. 1)。入院 2 週間後の ECD 脳血流 SPECT では異常はみられなかった。脳波では、基礎律動は後頭部優位の 9 Hz の α 波で、開眼による α blocking は良好、発作波はみられなかった。

経過：検査結果から感染症や腫瘍性疾患は否定されたことから、Wegener 肉芽腫症による硬膜炎、軟膜炎と診断し、ス

テロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1,000 mg/日、3 日間) をおこない、その後プレドニゾン 45 mg/日、シクロホスファミド 50 mg/日内服で治療した。記憶障害、psychomotor speed 低下、漢字の失書は徐々に改善し、治療開始後 4 週までに軽快した。血沈は正常化し、治療開始後 7 ヶ月で PR3-ANCA は 1.6 IU/ml と正常化した。頭部 MRI での FLAIR 像、拡散強調画像の高信号病変はほぼ消失した (Fig. 2)。プレドニゾンを漸減し、7.5 mg/日まで減量しているが、神経症状の再発をみとめていない。

考 察

Wegener 肉芽腫症における神経合併症としては、多発単神経障害などの末梢神経障害、脳神経障害、眼窩・副鼻腔の肉芽腫の頭蓋内浸潤、脳血管障害などがある。Nishino らの報

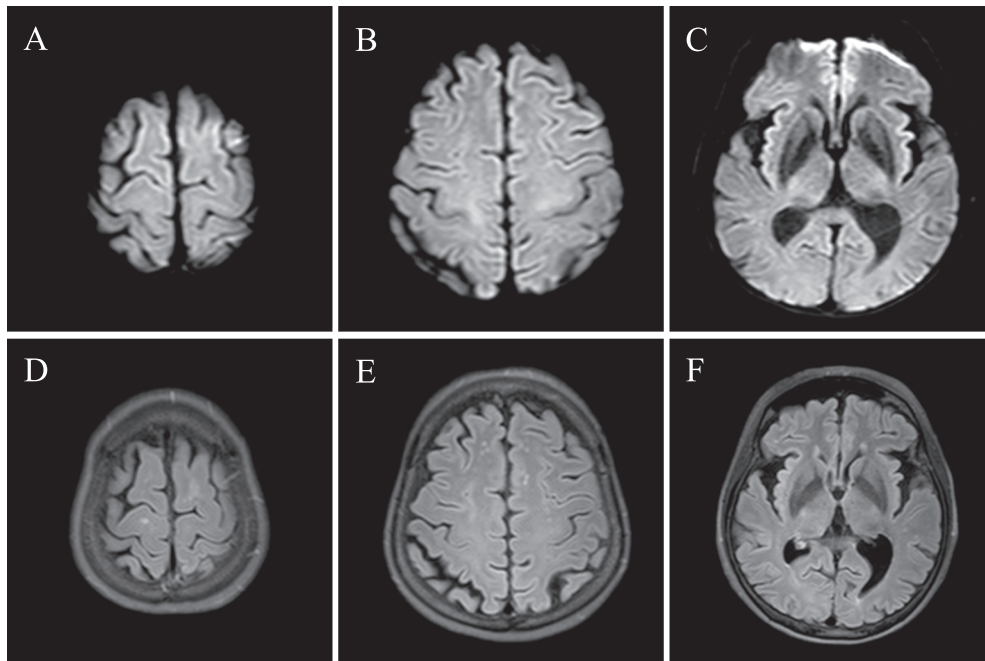


Fig. 2 Follow-up brain MRI after 7 months of treatment.

Follow-up MRI shows significant improvement of the corresponding lesions on admission. A–C: Axial diffusion-weighted images (3 T; TR 4,400 ms, TE 87 ms, b value 1,000 sec/mm²). D–F: Axial FLAIR images (3 T; TR 6,000 ms, TE 367 ms).

告¹⁾では、Wegener 肉芽腫症と診断された 324 例のうち、109 例 (33.6%) に神経症状がみられ、内訳は末梢神経障害 53 例、脳神経障害 21 例、外眼筋麻痺 16 例、脳血管障害 13 例、痙攣 10 例、脳炎 5 例、その他 25 例であった。髄膜炎はわずか 2 例であった。Di Comite らのレビュー¹¹⁾では、Wegener 肉芽腫症による髄膜炎の既報告は 48 例であり、82.1% で硬膜病変、27.1% で軟膜病変、10.8% で硬膜・軟膜病変がみられた。Wegener 肉芽腫症による髄膜炎の多くは硬膜炎であり、軟膜炎はまれである。部位は脳が 87.5%、脊髄が 14.6% であり、72.9% はびまん性、27.1% は局所性の病変であった。臨床症状は慢性頭痛がもっとも多かったが、脳症や性格変化がみられた例もあった。13 例では他臓器の症状がなく、髄膜炎症状が初発であった。髄液検査では細胞数増加や蛋白上昇がみられたが、29.4% は細胞数、蛋白、髄液圧ともに正常であった。

本例では、左大脳硬膜、軟膜に局限した病変をみとめ、隣接する脳実質にも一部浮腫がみられた。炎症が硬膜から軟膜、さらに脳実質におよんだため、記憶障害、psychomotor speed の低下や漢字の失書といった症状を呈したと考えられた。髄液検査で糖低下や細胞数増加はなく、培養検査も陰性であり、細菌、真菌、結核感染は否定された。髄膜癌腫症やリンパ腫についても、体部 CT で悪性腫瘍やリンパ節腫脹の所見はみとめなかった。他疾患が否定され、Wegener 肉芽腫症と肺生検から確定されており Wegener 肉芽腫症による軟膜炎、硬膜炎の可能性が高いと考えたため、髄膜生検は施行しなかった。ステロイドパルス、プレドニゾロンとシクロホスファミド内服治療により症状は軽快した。本例では、MRI FLAIR 画像で

くも膜下腔、硬膜下腔に高信号域がみられたことに加え、拡散強調画像でも高信号病変がみられた。

拡散強調画像の高信号は粘度や密度の高い物質、膿や蛋白沈殿物の存在を示し、化膿性髄膜炎、細菌性膿瘍、真菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、髄膜癌腫症、リンパ腫で報告されている⁵⁾¹²⁾。また、自己免疫疾患にともなう髄膜炎では、関節リウマチの髄膜病変であるリウマチ性髄膜炎で高信号を呈する⁹⁾¹⁰⁾。リウマチ性髄膜炎の組織像は壊死性肉芽腫であり、限局的に惹起された炎症が蛋白や高密度の細胞成分をふくむため、拡散強調画像で高信号を示すといわれている。

Wegener 肉芽腫症による軟膜炎では MRI でくも膜下腔、軟膜に FLAIR 高信号域や Gd 造影 T₁ 強調画像で造影効果がみられる^{4)~8)}。硬膜病変に接して軟膜病変がみられ、硬膜から炎症が波及したとの報告がある一方、軟膜病変のみの報告もある。これまで拡散強調画像所見についての報告はなされていない。Wegener 肉芽腫症による軟膜炎の組織所見は、壊死性肉芽腫が主であり、小血管炎、リンパ球浸潤、線維化が時にみられると報告されている。本例の拡散強調画像高信号は、リウマチ性髄膜炎と同様、くも膜下腔の炎症細胞や粘度の高い蛋白などの混合物の存在を示唆すると考えられた。

Wegener 肉芽腫症による髄膜病変では硬膜炎の頻度が高いが、本症例のように軟膜や脳実質に炎症がおよび高次脳機能障害などの局所神経徴候で発症することがある。本症例は、Wegener 肉芽腫症の髄膜病変が MRI 拡散強調画像で高信号を示したはじめての報告である。Wegener 肉芽腫症患者ではステロイドや免疫抑制薬の使用により感染の危険性が高いた

め、髄膜炎を発症したばあい、拡散強調画像高信号であれば細菌感染をまずうたがう。しかし、感染が除外されたなら、Wegener 肉芽腫症自体による髄膜炎の可能性を考慮する必要がある。

※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) Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, et al. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
- 2) Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85.
- 3) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-498.
- 4) Weinberger LM, Cohen ML, Remler BF, et al. Intracranial Wegener's granulomatosis. *Neurology* 1993;43:1831-1834.
- 5) Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, et al. Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology* 1999;213:794-799.
- 6) Nusbaum AO, Morgello S, Atlas SW. Pial involvement in Wegener's granulomatosis shown on MRI. *Neuroradiology* 1999;41:847-849.
- 7) Yasuhara T, Fukuhara T, Nakagawa M, et al. Wegener granulomatosis manifesting as meningitis. Case report. *J Neurosurg* 2002;97:1229-1232.
- 8) Yildirim N, Arslanoglu A, Aygun N. Otologic and leptomeningeal involvements as presenting features in seronegative Wegener granulomatosis. *Am J Otolaryngol* 2008;29:147-149.
- 9) Jones SE, Belsley NA, McLoud TC, et al. Rheumatoid meningitis: radiologic and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1181-1183.
- 10) 松浦大輔, 大下智彦, 永野義人ら. MRI 拡散強調画像にてくも膜下腔に高信号域をみとめたリウマチ性髄膜炎の 1 例. *臨床神経* 2008;48:191-195.
- 11) Di Comite G, Bozzolo EP, Praderio L, et al. Meningeal involvement in Wegener's granulomatosis is associated with localized disease. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S60-64.
- 12) Cianfoni A, Falcone C, Faustini F, et al. Rheumatoid leptomeningitis: magnetic resonance imaging and pathologic findings—a case report. *J Neuroimaging* 2010;20:192-194.

Abstract

Diffusion-weighted MR imaging of meningeal involvement in Wegener's granulomatosis

Ai Ito, M.D.¹⁾, Ryogen Sasaki, M.D.¹⁾, Masaru Asahi, M.D.¹⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

We report a 65-year-old female with meningeal involvement in Wegener's granulomatosis (WG). At 52 years of age, she was diagnosed as having WG by lung biopsy and elevated proteinase3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody titer. She had been maintained on prednisolone. Three weeks before admission, she developed deterioration of mental status. On examination, neurological abnormalities included right hemiparesis, confusion, memory loss, psychomotor slowing and agraphia. CSF was normal. Diffusion-weighted images (DWI) showed high intensity lesions in the subarachnoid space over the left hemisphere. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed high intensity signal in the subarachnoid space with mild swelling of the cortex and abnormal meningeal enhancement corresponding to the high intensity area on DWI. She was treated with intravenous administration of methylprednisolone (1,000 mg/day for 3 days) and cyclophosphamide, and gradually improved in symptoms and abnormal hyperintensity on DWI. Involvement of the meninges in WG is rare. The dura mater is involved more frequently than the pia mater. Pathological findings of the meninges in WG has been reported to be granulomatous inflammation. Restricted diffusion in the subarachnoid space has been described to occur in a viscous mixture of proteins and inflammatory cells, similarly to the DWI hyperintensity in pyogenic abscesses. In our case, abnormal hyperintensity on DWI was interpreted as a dense inflammatory infiltrate in the leptomeninges. Therefore, DWI and FLAIR image have been shown to be useful for demonstration of leptomeningeal lesions in WG.

(*Clin Neurol* 2014;54:888-891)

Key words: Wegener's granulomatosis, leptomeningitis, pachymeningitis, magnetic resonance imaging (MRI), diffusion-weighted image