

症例報告

汎下垂体機能低下症にて発症した中枢神経系原発悪性リンパ腫の1例

関 彩花^{1)*}, 逸見 文昭¹⁾, 伊藤 慎治²⁾, 宇留賀 公紀²⁾, 有澤 慶³⁾, 上坂 義和¹⁾

1) 虎の門病院脳神経内科

2) 虎の門病院病理診断科

3) 虎の門病院脳神経外科

要旨: 41歳女性。嘔吐、ふらつきで発症。血液検査では、下垂体ホルモンの全般の低下と、高プロラクチン血症を認めた。頭部MRIで下垂体柄・脳梁・第4脳室周囲から上小脳脚にFLAIR画像で高信号の病変を認め、同病変は均質に造影された。脳生検でprimary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous systemの診断となり、化学療法が開始された。鞍上部は中枢神経系原発悪性リンパ腫の部位としては稀だが、髄液細胞診の所見が正常でも鑑別にあげ、生検で早期に診断すべきである。

Key words: 中枢神経系原発悪性リンパ腫, 汎下垂体機能低下症, 下垂体柄, 視床下部

はじめに

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, 以下PCNSLと略記) は脳室周囲白質・脳梁・深部白質・基底核・視床に好発し¹⁾²⁾、視床下部・下垂体柄・下垂体に生じることは稀である³⁾。今回我々は、汎下垂体機能低下症で発症し、下垂体柄のPCNSLと診断した稀な症例を経験した。過去の報告例を交えて、報告する。

症 例

症例: 41歳女性

主訴: 嘔気・嘔吐、ふらつき

既往歴: 5年前に左卵巢境界悪性腫瘍摘出を受けた。

現病歴: 体外受精で妊娠し、X年4月中旬に第一子を出産した。5月中旬から1日2~5回嘔吐するようになり、食事もとれなくなった。6月中旬から急にふらつきを自覚し、壁をつたって歩くようになった。2日後、前医を受診し、頭部MRIで下垂体・脳梁・第4脳室周囲~上小脳脚にFLAIR画像で高信号の病変を認めた。翌日、精査加療目的に当院当科を受診し、入院となった。

入院時現症: 身長158.5 cm, 体重60.0 kg, 体温36.3°C, 脈拍数84 bpm・整, 血圧93/70 mmHg, 呼吸回数12回/分, SpO₂(室内気)95%。一般身体所見: 特記すべき異常なし。神経所見: JCS 0。脳神経症状では対座法で明らかな視野欠損はなかった。眼球運動障害は明らかでなく、眼振・複視もなかった。小脳系では失調は明らかでなかったが、嘔気が強く詳細な歩行の評価はできなかった。運動系、感覚系、自律神経系に異常はなかった。

検査所見: 血液検査では、Na 121 mEq/lと低ナトリウム血症が

あり、成長ホルモン0.37 ng/ml (0.13~9.88 ng/ml)、IGF-1 43 ng/ml (95~240 ng/ml)、TSH 1.174 µU/ml (0.61~4.23 µU/ml)、FT3 1.78 pg/ml (2.30~4.10 pg/ml)、FT4 0.67 ng/ml (0.70~1.70 ng/dl)、ACTH 13.3 pg/ml (7.2~63.3 pg/ml)、コルチゾール 2.8 µg/dl (7.1~19.6 µg/dl)、黄体化ホルモン<0.1 mIU/ml (1.76~10.24 mIU/ml)、卵胞刺激ホルモン0.18 mIU/ml (3.01~14.72 mIU/ml)、プロラクチン317.6 ng/ml (6.1~30.5 ng/ml)と下垂体ホルモン全般の低下と、高プロラクチン血症を認めた。CEA・AFP・CA125・CA15-3・CA19-9・HCG-β・胎盤型ALP・ACEはいずれも基準値範囲内であった。LDH 252 U/l、可溶性IL2受容体358 U/ml (157~475 U/ml)であった。HIV抗体は陰性だった。髄液検査では細胞数38/µl、単核球38/µl、多形核球数0/µl、タンパク185 mg/dlと、単核球数優位の細胞数の上昇とタンパク上昇を認めた。髄液では可溶性IL2受容体は178 U/ml (<57.6 U/ml)⁴⁾、可溶性IL2受容体index ((髄液中可溶性IL2受容体/血液中可溶性IL2受容体) / (髄液中アルブミン/血液中アルブミン))は20.2 (<4.4)⁴⁾と高値だった。頭部単純CTでは、下垂体柄・右側脳室前角の病変は、高吸収で、脳梁、第4脳室周囲~上小脳脚の病変は低吸収を示した。頭部MRIでは、下垂体柄と側脳室後角付近の病変は拡散強調画像で軽度高信号、ADC (Apparent Diffusion Coefficient: 見かけの拡散係数)は低値であった。下垂体柄・脳梁・脳弓・第4脳室周囲~上小脳脚の病変はFLAIR画像では高信号を示した (Fig. 1)。造影T₁強調画像では、下垂体柄の腫瘤性病変、第三脳室や側脳室、中脳水道~第四脳室の壁の一部に結節状の造影効果が多発性に見られた (Fig. 2)。

入院後経過: 汎下垂体機能低下症に対してホルモン補充療法を行い、嘔気・めまい感は改善したが、中枢性尿崩症の症状が顕在化し、バソプレシン製剤を使用した。悪性リンパ腫、

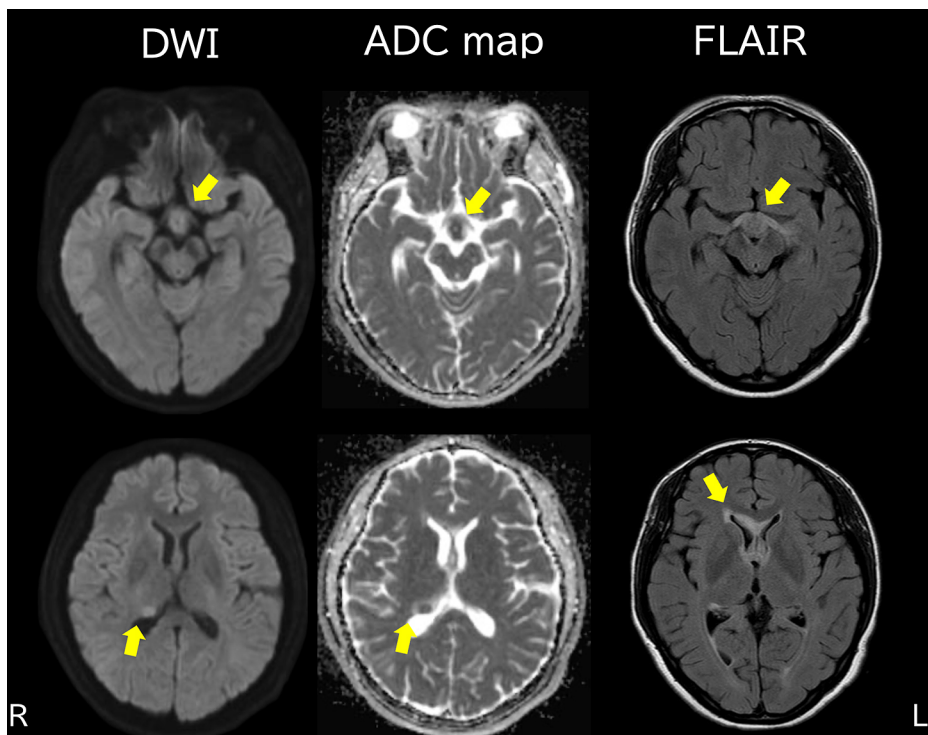


Fig. 1 Brain MRI on admission.

Axial DWI image showed increased signal intensity lesions and axial ADC map showed decreased signal intensity lesions in the pituitary stalk, and near dorsal horn of the lateral ventricle. Axial FLAIR image showed increased signal intensity lesions in the pituitary stalk, corpus callosum, periventricular area of the fourth ventricle, and superior cerebellar peduncle.

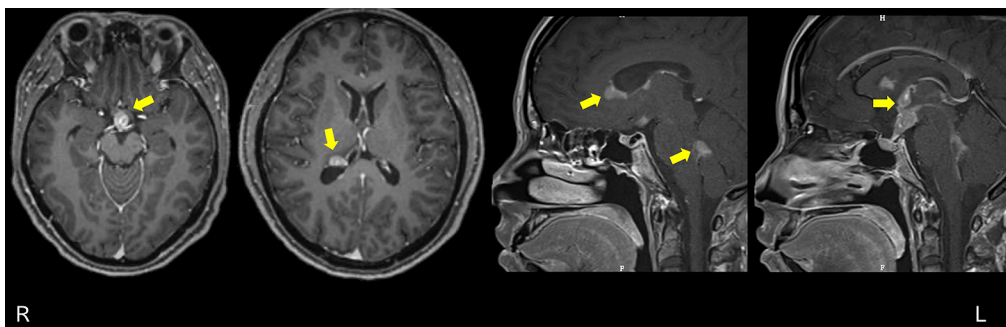


Fig. 2 Brain MRI on admission.

Axial and sagittal contrast-enhanced T₁-weighted image showed a mass lesion in the suprasellar region, mainly from the pituitary stalk to the hypothalamus. Nodular contrast enhancements were seen along the walls of the third ventricle, lateral ventricles, midbrain aqueduct and the fourth ventricle.

サルコイドーシス、Erdheim-Chester 病などの組織球症、Germinoma⁵⁾⁶⁾の鑑別のため、内視鏡下に生検を施行した。右前頭葉円蓋部より硬性鏡にて右側脳室前角に到達し（経路については術後 MRI 像を添付する Fig. 3）、下面の結節性病変を観察したところ、前角から体部にかけて黄色に変色した病変を上皮下に認めたが、脳室内への腫瘍の露出はなかった（Fig. 4）。前角の同病変から生検を実施した。病理所見は、脳室上衣細胞の裏打ちがある脳室壁に、小型リンパ球を伴った、複数の大型核小体をもつ類円形不整核とわずかな細胞質を有する大型異型細胞がびまん性に浸潤・増殖していた。免疫染色では CD20 抗体

陽性であり、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma, 以下 DLBCL と略記）と診断した（Fig. 5）。全身検索目的に撮像した胸部～骨盤単純 CT では、腫瘍性病変やリンパ節腫大はなかった。Whole spine MRI でも脊椎領域に播種を疑う所見はなかった。以上より、primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system と確定診断した。メトトレキサート・シタラピンを髄注し、リツキシマブ・メトトレキサート・プロカルバジン・ビンクリスチン（R-MPV）療法が開始され、画像上の改善を認め、退院となった。R-MPV 療法 5 コース施行後、頭部 MRI で complete response が確認され、4 ケ

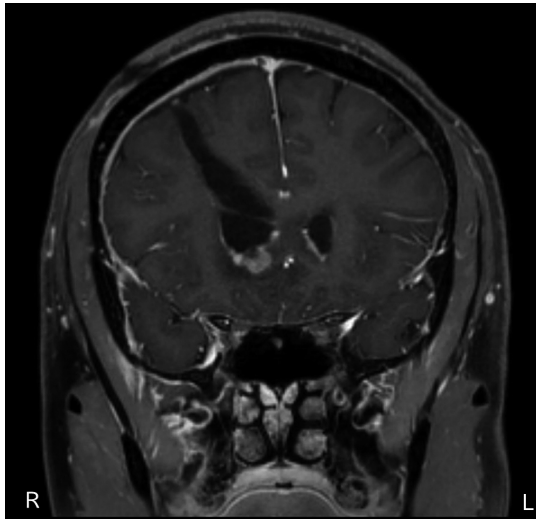


Fig. 3 Brain MRI after operation.

Coronal contrast-enhanced T₁-weighted image showed the way a rigid scope passed to the lesion of the right lateral ventricle.

月後の現在外来で全脳照射（23.4 Gy/13回）を施行中で、終了後大量シタラピン（Ara-C）維持療法の予定となっている。

考 察

PCNSLの病変は多くの場合、脳室周囲白質・脳梁・深部白質・基底核・視床などの脳深部構造に存在し、脳室周囲白質、脳梁が好発部位で、基底核と視床がそれに次ぐ¹⁾。ほとんどが大脳半球の病変であり、小脳を含む脳底部病変は10%前後であり、脊髄は1~2%のみである¹⁾⁷⁾。本症例のように、視床下部・下垂体柄・下垂体に生じることは稀であり、検索しえた範囲では30例程度の報告のみであった¹⁾²⁾³⁾⁷⁾。稀に、脳室上衣に沿って腫瘍が進展し脈絡叢に至る症例もある¹⁾。また、本症例のように下垂体周辺に生じる場合は、海綿静脈洞または蝶形骨洞への浸潤を伴う鞍底の侵食が多いが⁸⁾、本症例では侵食は見られなかった。

本症例のような鞍上部に生じるPCNSLの症状としては、リンパ腫の全身症状（発熱・体重減少・盗汗）・頭痛・脳神経症状

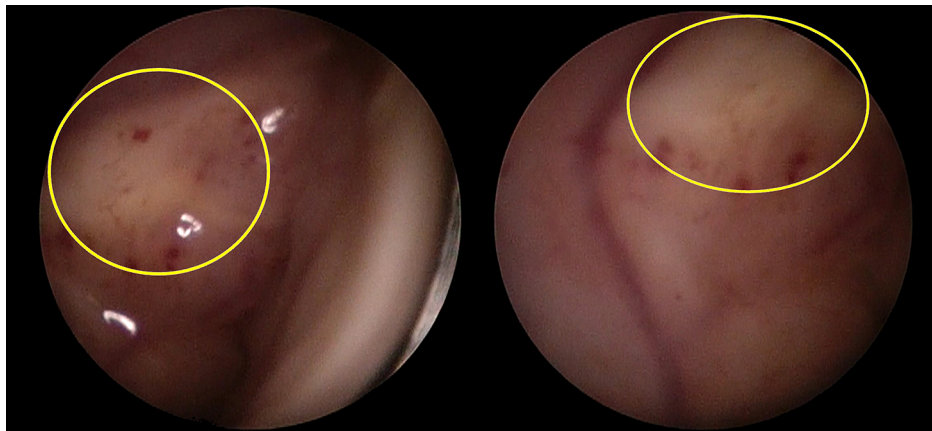


Fig. 4 Operative findings of primary central nervous system lymphoma (PCNSL).

A yellowish lesion was seen under the ependyma from the anterior horn to the body of the right lateral ventricle. There was no tumor exposure into the ventricle. A biopsy was performed from the tumor of the anterior horn.

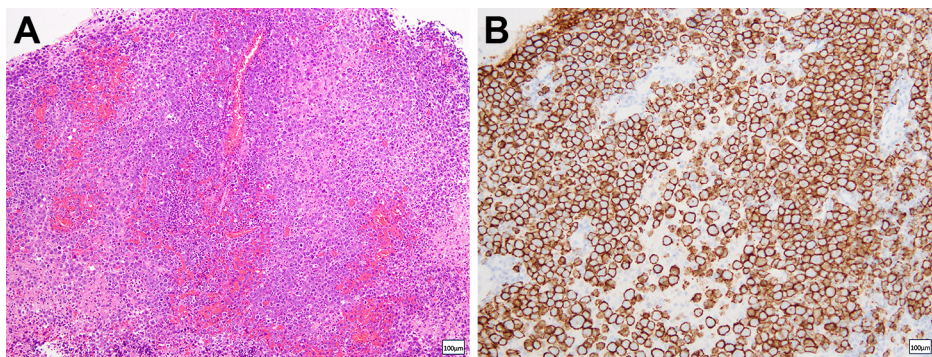


Fig. 5 Pathological findings of primary central nervous system lymphoma (PCNSL).

(A) A histological examination revealed that large atypical cells with round irregular nuclei with multiple large nucleoli and slight cytoplasm were diffusely infiltrating and proliferating with small lymphocytes. Hematoxylin and Eosin staining; bar = 100 µm. (B) The atypical cells were immunopositive for CD20. CD20 staining; bar = 100 µm.

(II, III, VIの順に多い)・下垂体前葉ホルモン分泌不全(ゴナドトロピン, GH, TSH, ACTHの順に多い)・高プロラクチン血症・尿崩症がある³⁾⁹⁾。中枢神経系原発の方が二次性よりも下垂体機能低下症の割合が多い傾向にあり、本症例も中枢神経系原発であることと合致している⁹⁾。また、リンパ腫の全身症状や尿崩症については中枢神経系原発よりは二次性の方がやや多いとされている⁹⁾。

画像では、T₁強調画像では等信号または低信号、T₂強調画像で等信号、FLAIR画像では等信号または高信号である¹⁾⁸⁾。腫瘍内の粗大な出血は稀だが、T₂*強調画像で blooming を伴う微小出血が見られることは少なからずある¹⁾²⁾。浮腫の程度は様々だが⁷⁾、細胞密度が高いため、9割以上の症例で軽度から中等度の拡散制限があり、ADCは低値である¹⁾。本症例ではT₁強調画像、T₂強調画像でいずれも等信号であり、FLAIR画像では高信号であった。微小出血は見られなかった。拡散強調画像では皮質と等信号だったが、ADCは低値を示し、また、単純CTで、淡い高吸収であるのは細胞密度の高さを表していると考えた¹⁰⁾。造影効果は免疫正常患者では強く均一であり、免疫低下患者では不均一またはリング状であることが多く、壊死が高度である⁸⁾。本症例は免疫正常患者であり、造影効果は均一であり、既報告と一致している。

PCNSLの進展様式については脳実質内が最多で、髄軟膜での発生は7~8%、上衣下での発生は30から50%と報告されている¹⁾¹⁾²⁾。脳室内の発生は少なく、脳室に腫瘍を認める場合、上衣下からの転移が多く、脳室内原発は稀である。全身性のリンパ腫は、血行性に髄軟膜転移を生じえるが、脳室内への転移はめずらしく、脳室内の悪性リンパ腫は全身性より原発性である可能性が高い。本症例では、直視下の生検時に、病変を上衣下に認め、脳室内への腫瘍の露出はなかったことを合わせて考えると、鞍上部を原発とし、上衣下を進展し、脳室の壁に沿って結節を生じたと考えられる。

本症例は画像的特徴や髄液中可溶性IL2受容体の値が高い点はPCNSLに合致しているが、免疫学的正常であること、鞍上部に存在することはPCNSLの頻度としては少ないものと思われた。鞍上部はPCNSLの部位としては稀だが、細胞診の所見が正常でも鑑別にあげ、生検で早期に診断すべきである。

文 献

- 1) Anne G. Osborn, Osborn's Brain. 2nd ed. Salt Lake City: Elsevier, Inc; 2017. p. 732-733.
- 2) Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. Blood 2022;140:971-979.
- 3) Seymour M, Robertson T, Papacostas J, et al. A woman with visual loss, amenorrhoea and polyuria: the first reported case of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma presenting with hypopituitarism. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2021;2021:20-0100.
- 4) Otto C, Wengert O, Unterwalder N, et al. Analysis of soluble interleukin-2 receptor as CSF biomarker for neurosarcoidosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020;7:e725.
- 5) Chen K, Yao Y, Mao X, et al. Sellar germinoma mimicking IgG4-related hypophysitis: a case report. BMC Endocrine Disorders 2022;22:23.
- 6) 井阪俊彦, 鈴木 強, 丸野元彦. 自然消退した鞍上部および松果体部 germinoma の一例. 日本内分泌学会雑誌 2011;87:90-92.
- 7) Cheng G, Zhang J. Imaging features (CT, MRI, MRS, and PET/CT) of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. Neurol Sci 2019;40:535-542.
- 8) Uggla L, Franca RA, Scaravilli A, et al. Neoplasms and tumor-like lesions of the sellar region: imaging findings with correlation to pathology and 2021 WHO classification. Neuroradiology 2023; 65:675-699.
- 9) Koiso T, Akutsu H, Takano S, et al. Malignant lymphoma in the parasellar region. Case Rep Med 2014;2014:747280.
- 10) 山崎文之. 中枢神経系原発リンパ腫アップデート. 脳外誌 2022;31:20-30.
- 11) Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, et al. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18:563-572.
- 12) Park SW, Yoon SH, Cho KG. An endoscopically proven ventriculitis-type, cyst-like intraventricular primary lymphoma of the central nervous system. Acta Neurochir (Wien) 2006;148: 981-984.

本報告の要旨は、第246回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

COI：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。

*Corresponding author：関彩花

虎の門病院脳神経内科〔〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2〕

A case of primary central nervous system lymphoma of the sellar region presented with panhypopituitarism

Ayaka Seki, M.D.¹⁾, Fumiaki Henmi, M.D.¹⁾, Shinji Ito, M.D.²⁾, Hironori Uruga, M.D., Ph.D.²⁾, Kei Arisawa, M.D.³⁾ and Yoshikazu Uesaka, M.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Toranomon Hospital

2) Department of Diagnostic Pathology, Toranomon Hospital

3) Department of Neurosurgery, Toranomon Hospital

Abstract: The patient is a 41-year-old woman. She presented with vomiting and lightheadedness, and blood tests showed a generalized decrease in pituitary hormones and hyperprolactinemia. A head MRI showed increased signal intensity lesions on FLAIR image in the pituitary stalk, corpus callosum, periventricular area of the fourth ventricle, and superior cerebellar peduncle. The lesions were homogeneously enhanced, and a brain biopsy confirmed the diagnosis of primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system, and chemotherapy was started. Although the suprasellar region is a rare site for primary central nervous system lymphoma (PCNSL), it should be diagnosed early by biopsy.

Key words: primary central nervous system lymphoma, hypopituitarism, pituitary stalk, hypothalamus

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:356-360

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001941