

## 症例報告

結核性髄膜炎との鑑別が問題になった軟髄膜原発悪性リンパ腫と  
考えられた1例

田口宗太郎 丹羽 淳一 徳井 啓介  
西川 智子 市川由布子 道勇 学\*

要旨：症例は45歳男性である。一過性の右顔面神経麻痺発症1カ月半後に発熱、記憶力障害、発語量低下が出現し2週間持続。頭部MRIで脳梗塞の多発、MRAでは血管炎がうたがわれた。脳脊髄液は単核球優位の細胞数増多、著明な蛋白上昇、糖低下、アデノシンデアミナーゼ高値を呈し細胞診は陰性であった。全身CTとガリウムシンチに異常なく、臨床的に結核性髄膜炎がうたがわれステロイド併用抗結核療法を施行、症状は改善した。4カ月後、発熱にともない神経症状が再増悪。下顎リンパ節腫脹をみとめ、生検にて悪性リンパ腫の診断にいたった。本例は結核性髄膜炎と鑑別困難で軟髄膜原発と考えられた悪性リンパ腫であり、その診断には慎重な臨床経過観察と診断努力を要した。

(臨床神経 2012;52:416-420)

Key words：軟髄膜原発リンパ腫、結核性髄膜炎、脳梗塞、血管炎、リンパ節腫脹

## はじめに

軟髄膜原発悪性リンパ腫 (primary leptomeningeal lymphoma [PLML])は、中枢神経実質や全身にリンパ腫がなく、軟髄膜に腫瘍浸潤がみられるものと定義される<sup>1)</sup>。本症は一般に診断が難しく予後も不良であるが、治療効果が期待できるばあいもあり<sup>2)</sup>、早期診断が重要である。われわれは、病初期には脳神経麻痺の症候のみを呈し、画像上腫瘍性病変をみとめず診断困難であり、結核性髄膜炎に矛盾しない臨床所見および治療効果を示したPLMLと考えられた1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：45歳、男性

主訴：発熱、記憶力障害、発語量低下

既往歴：24歳 EBウイルス肝炎、34歳 虫垂炎。

生活歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：8月上旬に顔面表情筋の筋力低下を自覚し耳鼻咽喉科を受診、右顔面神経麻痺の診断のもと入院にてステロイド、アシクロビルの投与を受けたところ症状は寛解した。9月中旬、38度台の発熱とともに記憶力障害、発語量低下が出現。近医を受診し解熱鎮痛薬の投与を受けたが改善せず、症状の増悪をみとめ10月上旬当科に紹介された。

初診時診察所見：血圧100/48mmHg、脈拍85/分、整、体温37.1℃。一般身体所見に明らかな異常なし。神経学的には、意識は清明で見当識障害なし。脳神経、運動系、感覚系に異常はなく、四肢腱反射は軽度亢進、バビンスキー徴候は両側陰性。改訂長谷川式簡易知能評価スケールは13点、記憶力低下と流暢性失語症をみとめた。

初診時検査所見：白血球 $8.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、CRP 1.91mg/dl、LDH 161U/L、グルコース 139mg/dl、可溶性IL-2受容体(sIL-2R) 414.0U/ml (基準値145~519U/mL)、EBV EA-DR IgG 10倍未満、EBV VCA IgM 10倍未満、EBV VCA IgG 160倍、EBV EBNA 10倍未満。ツベルクリン反応、胃液の結核菌培養ならびに結核菌DNA PCRは陰性であったが、QuantiFERON-TB (QFT)第2世代は判定保留であった。脳脊髄液検査では細胞数129/ $\mu\text{l}$  (単核球122/ $\mu\text{l}$ 、分葉核球7/ $\mu\text{l}$ )、蛋白772mg/dl、糖47mg/dl、クロール123mEq/l、アデノシンデアミナーゼ(ADA)23.3U/L、フィブリン析出なし。脳脊髄液の結核菌培養をふくめた細菌培養、結核菌DNA PCR、墨汁染色、細胞診はいずれも陰性であった。頭部MRIにおいて、左被殻に出血性梗塞、右被殻および両側大脳半球皮質に散在性梗塞を示唆する所見をみとめたが (Fig. 1A, B, E)、脳実質、硬膜および軟髄膜のガドリニウム造影効果はみとめなかった (Fig. 1C, D)。頭部MRAでは右椎骨動脈、左前大脳動脈に紡錘状拡張と狭窄をみとめ、血管炎を示唆する所見と考えられた (Fig. 1F)。胸腹骨盤部CTでは明らかな異常をみとめず、リンパ節の腫脹もなかった。また、ガリウムシンチグラフィを施行した

\*Corresponding author: 愛知医科大学神経内科 [〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21]  
愛知医科大学神経内科  
(受付日：2011年12月7日)

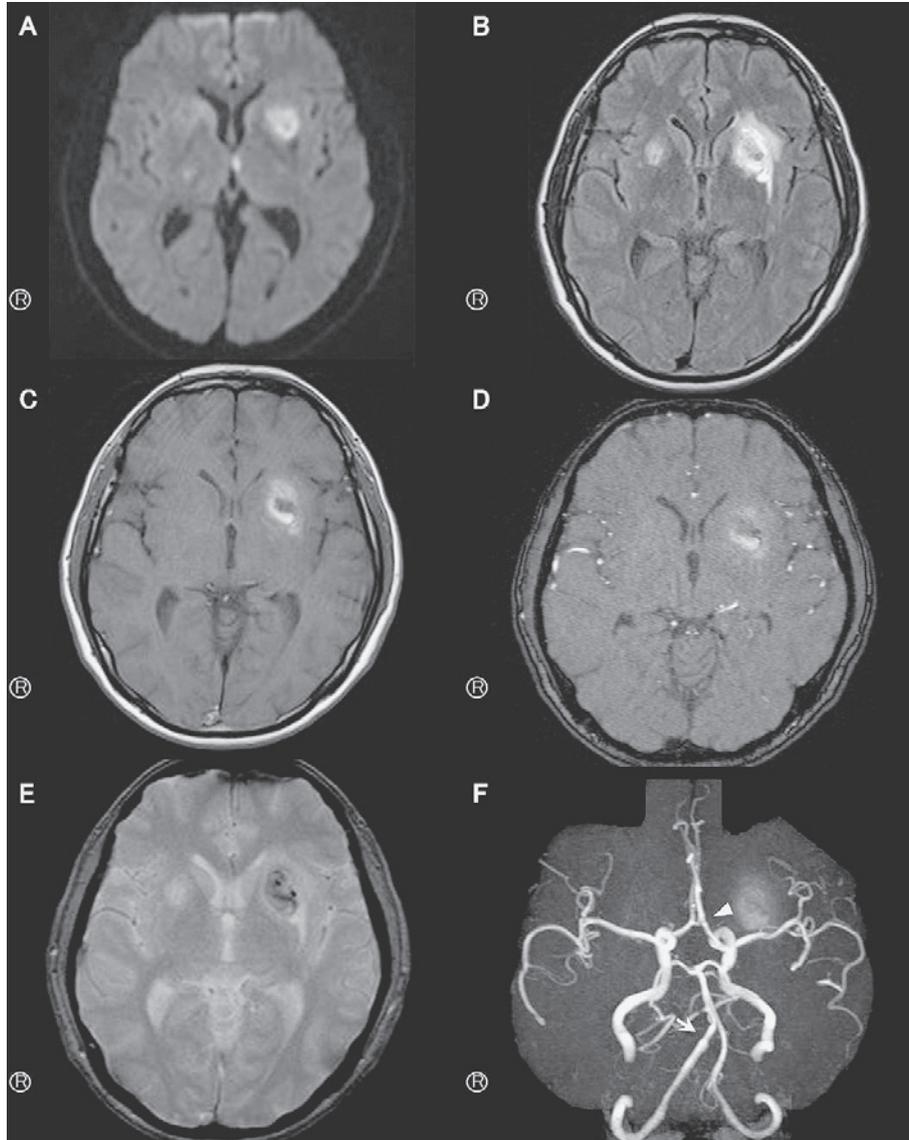


Fig. 1 Cranial imaging and MR angiography on admission.

1.5 T cranial imaging on admission suggested multiple foci of infarctions, scattering in both putamina and in some cortical regions bilaterally, on diffusion weighted image (Axial, TR 3,200ms, TE 82.0ms) (A), and fluid attenuated inversion recovery image (Axial, TR 8,000ms, TE 102.0ms) (B). Compared with T1 weighted image (Axial, TR 411ms, TE 12.0ms) (C), Gadolinium-enhanced T1 weighted image (Axial, TR 400ms, TE 9.7ms) did not show leptomeningeal and brain parenchymal enhancement (D). Low-signal lesion in the left putamen was due to hemorrhage on Gradient-echo T<sub>2</sub>\* weighted image (Axial, TR 740ms, TE 20.0ms) (E). MR angiography showed sets of segmental narrowing and fusiform dilation in the right vertebral artery (F, arrow) and the left anterior cerebral artery (F, arrow head), those suggest vasculitis.

が異常集積をみとめなかった (Fig. 2A).

臨床経過：臨床像より結核性髄膜炎を考慮し、10月上旬に抗結核薬4剤(イソニアジド300mg/日、リファンピシン600mg/日、ピラジナミド2,000mg/日、エタンブトール1,000mg/日)とプレドニゾロン60mg/日の併用内服を開始したところ記憶力障害、失語は改善し、11月中旬に施行した頭部CTアンギオグラフィでは頭蓋内血管に異常をみとめなかった。11月下旬、血小板の減少をきたしたため抗結核薬を中止した

が、症状の再燃を示すことはなく、12月上旬にイソニアジド300mg/日、リファンピシン450mg/日の内服を再開した。同時期に再検したQFT第3世代は陽性であった。以後、プレドニゾロンの投与量を漸減し、12月下旬に退院した。しかし1月下旬に発熱、記憶力障害と失語がふたたび悪化したため再入院、造影CT再検で左顎下部、腸間膜、腹部大動脈周囲のリンパ節腫脹をみとめ、ガリウムシンチグラフィでも左顎下部と腹部に強い集積像を確認した(Fig. 2B)。左顎下部のリン

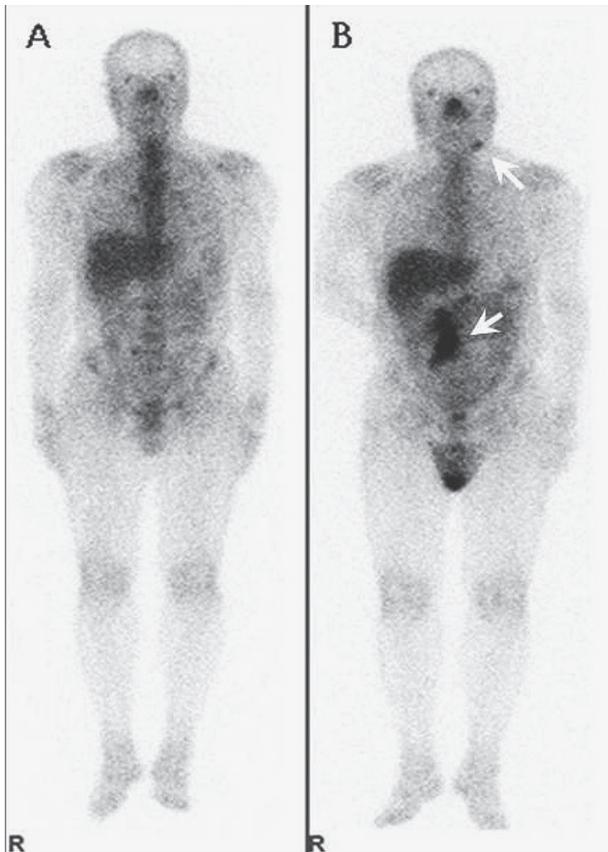


Fig. 2 Garium-scintigraphy on admission and four months later.

On admission, Garium-scintigraphy showed no abnormality (A). Four months later, restudy of Garium-scintigraphy revealed enhanced accumulation foci in the submandibular and abdominal lymphnodes (B).

パ節の生検を施行，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断が確定した。経過中におこなった 5 回の脳脊髄液細胞診はすべて陰性であった。また，頭部 MRI を定期的に 6 回施行しているが，いずれも脳実質における腫瘍性病変，硬膜および軟髄膜のガドリニウム造影効果はみとめられなかった。

## 考 察

本例は結核性髄膜炎との鑑別が問題になった悪性リンパ腫であり，確定診断にはいたらなかったものの，その臨床像や経過から PLML と考えられた。発症早期において脳神経麻痺と発熱をともなう神経症状の亜急性増悪，脳脊髄液検査で単核球優位の細胞数増多，蛋白上昇，脳脊髄液糖/血糖比 0.5 未満，ADA 高値を呈し，脳脊髄液の結核菌培養をふくめた細菌培養，結核菌 DNA PCR，細胞診はいずれも陰性であったが，頭部 MRI で血管炎をともなう脳梗塞が示唆される所見をみとめたこと，診断的治療として抗結核薬 4 剤とステロイドの併用投与をおこない一定の効果を示したことから，結核性髄膜炎の初期診断および抗結核療法は妥当と考えられた<sup>3)</sup>。われわ

れは初診時より鑑別すべき疾患として悪性リンパ腫を念頭に置き，全身 CT とガリウムシンチグラフィをおこなったが，いずれも有意な所見はみとめられず，また血清 LDH，sIL-2R も正常であったため<sup>4)5)</sup>，当科初回入院の段階においては，その診断にいたることは困難であった。しかし，治療開始 4 カ月後に症候の再増悪とリンパ節腫脹が出現し，リンパ節生検で最終的に，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の病理診断が確定した。

PLML は，中枢神経実質や全身にリンパ腫がなく軟髄膜に腫瘍浸潤がみられるものと定義されている<sup>1)</sup>。その症候は多彩で，頭蓋内圧亢進にともなう頭痛，嘔吐，痙攣，髄膜浸潤による脳神経麻痺が多いとされ<sup>6)</sup>，脳脊髄液では単核球優位の細胞数増多，蛋白上昇をみとめることが多い<sup>1)</sup>。本例では，発症時に脳神経麻痺以外の神経症候がなかったこと，初診時の全身 CT およびガリウムシンチグラフィで腫瘍性病変をみとめなかったことから，悪性リンパ腫の原発巣を軟髄膜としても矛盾はしないと考えられた。PLML の診断には，脳脊髄液中のリンパ腫細胞の同定が有用であるが，PLML をふくむ中枢神経原発悪性リンパ腫では脳脊髄液細胞診陽性率は 27.5% に過ぎず<sup>7)</sup>，われわれが本例でおこなった 5 回の脳脊髄液細胞診はいずれも陰性であった。また，中枢神経系での B 細胞性リンパ腫の診断には脳脊髄液での細胞異型のみならず，免疫細胞化学によるモノクローナルな細胞増殖の証明が有用ともされているが<sup>8)</sup>，本例での脳脊髄液検査では施行されなかった。さらに，本例では造影をふくめた MRI，シンチグラフィにおいて軟髄膜の異常所見もなく，中枢神経系組織からの生検の適応はなかったため，残念ながら PLML の確定診断を果たすことはできなかった。

もう一つの考察点として，結核性髄膜炎合併の有無を議論する必要がある。本例においては頻回の検索にもかかわらず細菌学的あるいは病理学的に結核菌の証明をすることができず，結核感染の確診にはいたっていない。本例では結核性髄膜炎の診断に有用とされる脳脊髄液 ADA 高値をみとめたが，悪性リンパ腫においても結核性髄膜炎と同程度の脳脊髄液 ADA の上昇をみとめることがある<sup>9)10)</sup>。PLML と脳脊髄液 ADA の関連については，病理学的に B 細胞性リンパ腫が小脳橋角部軟髄膜に証明された PLML においても脳脊髄液 ADA 高値が報告されている<sup>11)</sup>。ADA は元来リンパ系組織では高活性にみられ<sup>12)</sup>，本例のように腫瘍化したリンパ球からなる悪性リンパ腫が軟髄膜をふくむ中枢神経系組織に浸潤したばあい，脳脊髄液中の ADA が上昇する可能性は十分に考慮されえることから，結核性髄膜炎と悪性リンパ腫との鑑別において脳脊髄液 ADA の値を議論することは難しい。いずれにせよ，PLML をふくめた中枢神経系悪性リンパ腫における脳脊髄液 ADA 高値の意義について明確に考察した文献は見当たらず，その機序を解明することは今後なお検討を重ねる必要があるものと考ええる。また，本例では再検した QFT 第 3 世代が陽性となったが，QFT は結核性髄膜炎の診断法としては推奨されていない<sup>3)</sup>。また，QFT は結核菌感染に対して特異度の高い検査とされているが，*M. kansasii* などいくつか

の非結核性抗酸菌の保菌者や5%以上の溶血がある検体をもちいた時に偽陽性となることもある<sup>13)</sup>。一方で、悪性リンパ腫、結核性髄膜炎はともに血管炎の原因となるとされ<sup>14)15)</sup>、本例にみとめた血管炎を示唆する画像所見は、両疾患の鑑別には寄与しない。さらに、本例では先行した脳神経麻痺が特発性顔面神経麻痺と診断され、ステロイドによる治療により効果をえていたこと、加えてステロイド併用抗結核療法<sup>3)16)</sup>をおこない一過性に効果をみたが、その後抗結核薬を一時中止した際にも症状の増悪はみとめられなかったことから、これら一連の効果は、抗結核薬に起因するもの以外に併用したステロイドに反応を示した可能性も考慮すべきと考えられた<sup>17)</sup>。

これら一連の議論に鑑み、本例における結核感染の合併を確診できる根拠をみいだすことはできなかった。以上、本例が示すように、結核性髄膜炎と悪性リンパ腫は鑑別が難しいばあいがある。このような症例に遭遇したばあいには、継続的かつ慎重な臨床経過観察ならびに積極的な診断努力をおこない、早期の治療開始につなげることが肝要である。

本報告の要旨は、第130回日本神経学会東海北陸地方会（名古屋、2011年7月2日）で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Lachance DH, O'Neill BP, Macdonald DR, et al. Primary leptomeningeal lymphoma: report of 9 cases, diagnosis with immunocytochemical analysis, and review of the literature. *Neurology* 1991;41:95-100.
- 2) DeAngelis LM. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Opin Neurol* 1999;12:687-691.
- 3) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167-187.
- 4) Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-1636.
- 5) Bien E, Balcerska A. Serum soluble interleukin 2 receptor alpha in human cancer of adults and children: a review. *Biomarkers* 2008;13:1-26.
- 6) Carlson CL, Hartman R, Ly JQ, et al. Primary leptomeningeal lymphoma of the lumbar spine. *Clin Imaging* 2003;27:389-393.
- 7) Jellinger K. Primary lymphomas of the CNS. *Arch Neurol* 1982;39:458.
- 8) Li CY, Witzig TE, Philylyk RL, et al. Diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphoma of the central nervous system by immunocytochemical analysis of cerebrospinal fluid lymphocytes. *Cancer* 1986;57:737-744.
- 9) Egidio JA, Gonzales JL, Cubo E. False positive of ADA determination in cerebrospinal fluid. *Acta Neurol* 1994;16:288-290.
- 10) Pettersson T, Klockars M, Weber TH, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase determination. *Scand J Infect Dis* 1991;23:97-100.
- 11) Berciano J, Jiménez C, Figols J, et al. Primary leptomeningeal lymphoma presenting as cerebellopontine angle lesion. *Neuroradiology* 1994;36:369-371.
- 12) Adams A, Harkness RA. Adenosine deaminase activity in thymus and other human tissues. *Clin Exp Immunol* 1976;26:647-649.
- 13) 日本ビーシー製薬株式会社. クォンティフェロン TBゴールド添付文書. 第4版. 東京: 日本ビーシー製薬; 2011.
- 14) Valente RM, Hall S, Desmond O'Duffy J, et al. Vasculitis and Related Disorders. In: Kelley WN, Harris ED, editors. *Kelley's textbook of rheumatology*. 5th. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 1112.
- 15) Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2011;303:22-30.
- 16) McGee S, Hirschmann J. Use of Corticosteroids in Treating Infectious Diseases. *Arch Intern Med* 2008;168:1034-1046.
- 17) 岩淵 潔, 長友秀樹, 中森昭敏. 脳内原発悪性リンパ腫の治療—とくに glucocorticoid による治療的診断の効果について—. *神内治療* 1987;4:31-38.

**Abstract****Potent primary leptomenigeal lymphoma masquerading tuberculous meningitis—A case report**

Soutarou Taguchi, M.D., Jun-ichi Niwa, M.D., Ph.D., Keisuke Tokui, M.D., Ph.D.,  
Tomoko Nishikawa, M.D., Yuko Ichikawa, M.D. and Manabu Doyu, M.D., Ph.D.  
Department of Neurology, Aichi Medical University

A 45-year-old man presented with fever, progressive mutism and memory loss, was admitted to our hospital. MR imaging and angiography suggested multiple foci of infarctions and vasculitis without Gadtrinium-enhancement. CSF examination revealed pleocytosis with mononuclear cell dominance and elevated protein content. Adenosine deaminase activity was accelerated, and no malignant cell was found. Whole body CT imaging and Garium-scintigraphy were normal. Under the clinical diagnosis of tuberculous meningitis, anti-tubercular drugs with steroid were administered, resulting in marked attenuation of his neurological impairments. Four months later, his symptoms aggravated and restudy of Garium-scintigraphy revealed enhanced accumulation in the submandibular and abdominal lymphnodes. A lymph node biopsy revealed diffuse large B-cell lymphoma cells. In such a case of this clinical statue, careful and repeated observations should be required to establish the correct diagnosis of occult lymphoma.

(Clin Neurol 2012;52:416-420)

**Key words:** primary leptomenigeal lymphoma, tuberculous meningitis, cerebral infarction, vasculitis, lymphadenopathy

---