

症例報告

長期の経過で脳・眼病変の増悪寛解を呈した 中枢神経原発悪性リンパ腫の55歳女性例

佐々木拓也^{1)*} 中山 貴博¹⁾ 北村 美月¹⁾
角田 幸雄²⁾ 今福 一郎¹⁾

要旨：症例は55歳女性である。7年前に左顔面の異常感覚と右視床病変を生じたが自然消失した。1年前より右上下肢運動障害と両側基底核病変が出現・増悪した。続いて左後頭葉病変が新出し視神経炎も併発した。経過中、ステロイド反応性のぶどう膜炎を2度発症した。長期にわたる増悪寛解型の経過より当初は多発性硬化症などの炎症性疾患を考えたが、ステロイド治療の効果が不十分だったため脳生検を施行し、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の診断をえた。中枢神経原発悪性リンパ腫が一時的に自然消失することは知られているが、本例ほどの長期経過をとることはまれであり炎症性疾患との鑑別上重要な症例であると考えられ、報告する。

(臨床神経 2015;55:567-572)

Key words：中枢神経原発悪性リンパ腫, 眼内リンパ腫, 視神経炎, ぶどう膜炎, 脳生検

はじめに

中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma; PCNSL) は全頭蓋内腫瘍の約5%を占めるまれな腫瘍性疾患で、組織学的には95%以上がびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma; DLBCL) である¹⁾。後天性免疫不全症候群などの免疫不全が危険因子となるが、免疫能正常例もふくめて症例数は増加傾向で、罹患率は10万人に0.4~0.5人/年程度とされる。好発年齢は40~70歳代で、同じ組織型・同程度の病期の非中枢神経原発リンパ腫と比較して予後は不良であり、放射線化学療法をおこなっても平均余命は40~50ヵ月程度とされる²⁾。

PCNSLには一時的に自然経過またはステロイドに反応し消失する症例^{3)~5)}や、初回の脳生検では腫瘍性的変化が捉えられず、sentinel lesionと称される炎症性脱髄性病変のみをみとめる症例^{6)~10)}が存在することが知られ、これらのばあい多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) などの炎症性疾患との鑑別が困難となりうる。今回、約7年という非常に長い再発寛解型の経過をとり、脳生検で診断したPCNSLの症例を経験した。炎症性疾患との鑑別において重要な示唆を与える症例だと考え報告する。

症 例

症例：55歳女性

主訴：右上下肢が動かさづらい、左眼がみえにくい
既往歴：特記事項はない。

現病歴：2005年10月に左顔面のしびれ感を自覚した。A病院を受診し、頭部MRIで右視床にFLAIRおよびT₂強調画像で高信号となる造影増強効果をともなわない病変を指摘されたが (Fig. 1A)、症状・画像所見とも半年で自然消失した (Fig. 1B)。2007年11月左視力が低下しA病院にてぶどう膜炎と診断されプレドニゾロンの内服 (30 mg/日から漸減終了) で軽快した。2011年2月から右上下肢の動かさづらさが徐々に進行した。4月にB病院を受診し、頭部MRIで両側淡蒼球周囲と左内包に病変が新出し緩徐に増大したが、経過観察された (Fig. 1C)。2012年5月、再度左視力が低下し、A病院にてぶどう膜炎と診断され、この時もプレドニゾロンの内服 (30 mg/日から漸減終了) で軽快した。6月に左後頭葉白質に病変が新出し、B病院から当科を紹介された。MRIの再検では、左後頭葉病変は造影増強効果をともない (Fig. 1D, E)、右延髄外側にも病変が新出していた (Fig. 1F)。一方、淡蒼球周囲病変はやや縮小していた (Fig. 1D)。7月上旬に入院した。

入院時現症：身長159 cm、体重52 kg、脈拍68/分・整、血圧106/57 mmHg、体温36.8°C、酸素飽和度97% (室内気)。

*Corresponding author: 横浜労災病院神経内科 [〒222-0036 神奈川県横浜市港北区小机町3211番]

¹⁾ 横浜労災病院神経内科

²⁾ 横浜労災病院病理診断科

(Received January 10, 2015; Accepted April 13, 2015; Published online in J-STAGE on July 7, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000703

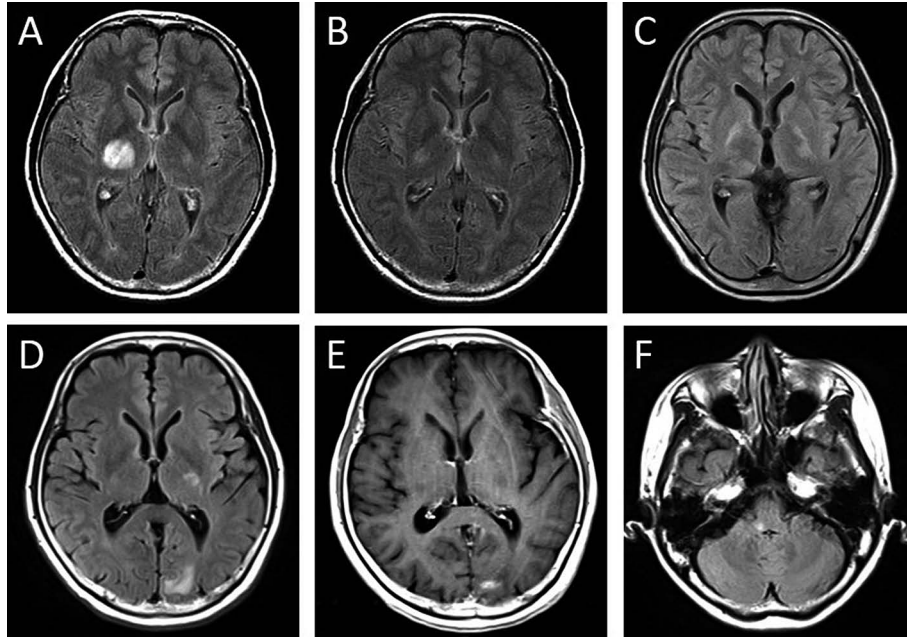


Fig. 1 Time course of brain MRI findings before admission to our hospital. Also see Fig. 2 to compare the MRI findings with the patient's clinical course.

(A, B) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images about 7 years before admission show spontaneous remission of the right thalamus lesion (axial images, 1.5 T; TR, 8,802 ms; TE, 133 ms). (C) A FLAIR image about 1 year before admission shows bilateral globus pallidus lesions and a left internal capsule lesion (axial image, 0.25 T; TR, 10,000 ms; TE, 100 ms). (D, E, F) MRI findings at first visit to our hospital. FLAIR (D, axial image, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms) and gadolinium-enhanced T₁-weighted (E, axial image, 3.0 T; TR, 2,080 ms; TE, 10 ms) images show an enhanced lesion in the left occipital white matter. The FLAIR image also shows a right medulla oblongata lesion (F, axial image, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms).

一般身体所見に特記すべき異常はなく、リンパ節腫脹や皮疹、口内炎、陰部潰瘍、針反応もみとめなかった。

神経学的所見では意識は清明だが、ミニメンタルステート検査は 27 点 (計算 -3) であった。左霧視の訴えがあったが視力・視野・対光反射は正常で、その他の脳神経領域にも異常はなかった。運動系では右上下肢に軽度の筋力低下をみとめ、反射では右優位に両下肢腱反射が亢進し、右側に Babinski 徴候をみとめた。感覚系・協調運動・自律神経系に異常はみとめなかった。

検査所見：血算は白血球数 5,300/ μ l (分画正常)、赤血球数 480×10^4 / μ l、ヘモグロビン 13.9 g/dl、血小板 18.3×10^4 / μ l と正常で、生化学は LDH 245 U/l をふくめ正常であった。抗核抗体などの各種自己抗体は陰性、可溶性 IL-2 レセプター 226 U/ml (基準値: 145~519 U/ml) で、他の腫瘍マーカーはすべて陰性であった。抗 HIV 抗体は陰性で、その他の感染症を示唆する所見もみとめなかった。HLA 検査ではベーチェット病に特徴的とされる B51 および A26 が陽性であった⁵⁾。

髄液検査では初圧 90 mm/H₂O、蛋白 55 mg/dl、細胞 4/ μ l (単核比率 25%)、オリゴクローナルバンド陰性、ミエリン塩基性蛋白正常範囲、IgG index 0.55、細胞診は計 3 回提出したがすべて class II であった。

眼底検査では左優位に視神経乳頭に発赤・腫脹をみとめ、

視神経炎がうたがわれた。右優位の後極部の白斑もみとめ、過去のぶどう膜炎後の変化と考えられた。

体部の造影 CT および脊髄の造影 MRI で他臓器病変はみとめなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：長期経過の増悪・寛解する脳・眼病変より MS、神経ベーチェット病などの炎症性の病態を第一にうたがった。腫瘍性疾患も否定できず脳生検も考慮したが、患者が非侵襲的な範囲での精査を希望し、メチルプレドニゾン (mPSL) パルス療法を施行した。パルス 2 コース後に右延髄外側の病変は消失したが、その他の病変は増悪した (Fig. 3A)。右上下肢の筋力は改善傾向だったため、前回の MRI 撮影から治療開始までの 3 週間に増悪した部分もあると考え、もう 1 コースパルス療法を追加したところ、病変は縮小傾向となった (Fig. 3B)。後療法としてプレドニゾン 25 mg/日 を導入し 8 月中旬に退院した。

その後 9 月初旬、左優位の視力低下を訴え再入院となった。診察上、左対光反射減弱をみとめ、眼底検査では左優位に視神経乳頭の発赤・腫脹をみとめ、視神経炎の所見と考えられた。頭部 MRI では両側基底核周囲および左後頭葉病変の拡大をみとめ (Fig. 3C)、髄液検査では細胞数・蛋白に著変はなかったが、 β_2 ミクログロブリンが 5.1 U/ml と高値であった⁷⁾。mPSL パルスを 2 コース施行し視力は改善したが、経過か

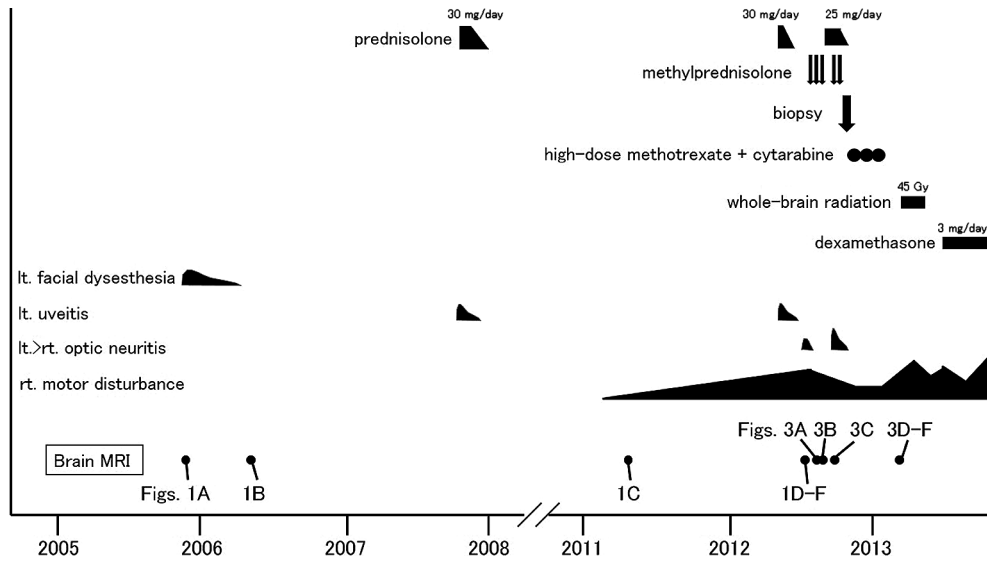


Fig. 2 Clinical course. Also see Figs. 1 and 3 to compare the clinical course with MRI findings. Seven years after the onset of the initial episode, the patient was diagnosed as having diffuse large B cell lymphoma of the brain on the basis of biopsy findings.

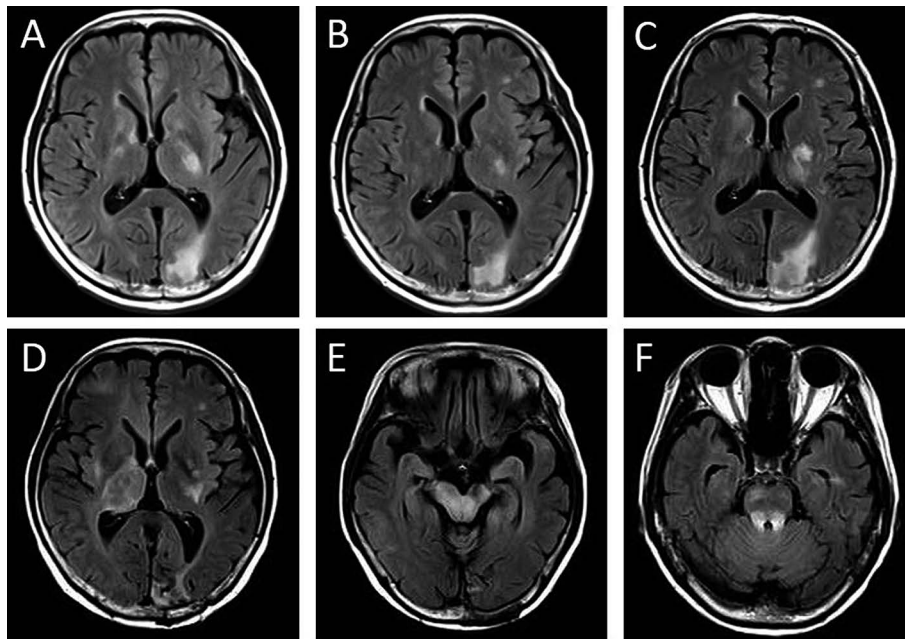


Fig. 3 Time course of the brain MRI findings after admission to our hospital. Also see Fig. 2 to compare the MRI findings with the patient's clinical course.

(A, B) After two courses of methylprednisolone (mPSL) pulse therapy, a FLAIR (A, axial image, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms) image shows the enlargement of lesions. After one more course of mPSL pulse therapy, a FLAIR (B, axial image, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms) image reveals a reduction in the size of lesions. (C) About one month after the three courses of mPSL pulse therapy, a FLAIR (axial image, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms) image shows the recurrence of the lesions in the basal ganglia and left occipital white matter. (D, E, F) About two months after the chemotherapy, FLAIR (axial images, 3.0 T; TR, 12,000 ms; TE, 104 ms) images show the recurrence of lymphoma in the cerebrum, midbrain, pons, and cerebellar peduncle. A postbiopsy change is observed in the left occipital lobe.

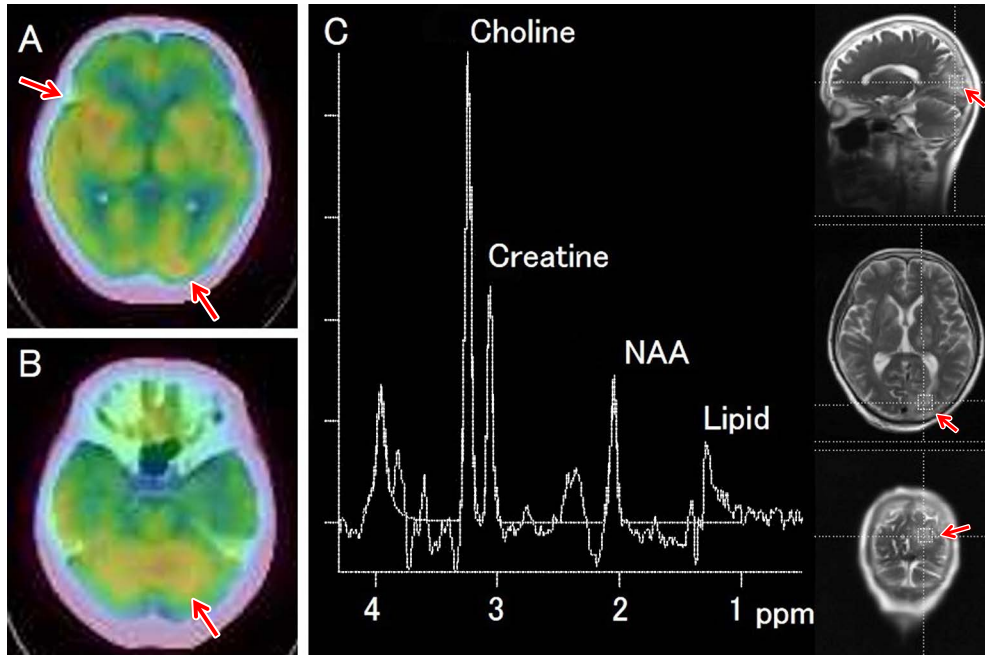


Fig. 4 ^{18}F -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) and ^1H -MR spectroscopy (^1H -MRS) findings. (A, B) ^{18}F -FDG PET images show ^{18}F -FDG accumulation in the right basal ganglia, the right occipital lobe (A), and the vermis of the cerebellum (B). (C) ^1H -MRS of the left occipital lobe revealed elevated choline, reduced *N*-acetyl aspartate (NAA), and elevated lipid peaks.

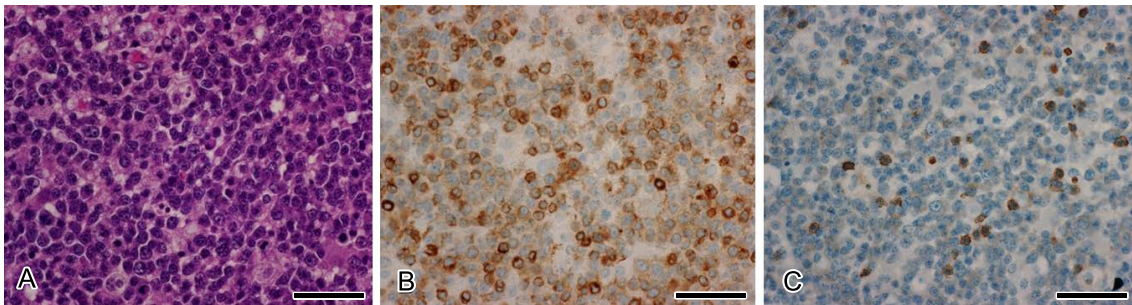


Fig. 5 Histopathological findings.

A single specimen having the size of approximately 1 cm^3 was obtained from the left occipital lobe. (A) Hematoxylin and eosin stained section showing diffuse infiltration of atypical lymphoid cells with increased nuclear-cytoplasmic ratio. Bar = $50\ \mu\text{m}$. (B, C) In immunostained sections, the atypical lymphoid cells are positive for CD79 α (B, Bar = $50\ \mu\text{m}$) and negative for UCHL-1 (C, Bar = $50\ \mu\text{m}$).

ら腫瘍性疾患を否定できないと考え、生検を視野に検査を追加した。 ^{18}F -fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (^{18}F -FDG PET) では左後頭葉、右基底核周囲、小脳虫部に集積増加をみとめ (Fig. 4A, B)、駆幹部には生理的集積をみとめるのみであった。左後頭葉の ^1H -MR Spectroscopy (^1H -MRS) では choline ピークの上昇、*N*-acetyl aspartate ピークの低下、lipid ピークの上昇をみとめ (Fig. 4C)、悪性腫瘍を示唆する所見であった。髄液細胞診は class III だったが、一部でリンパ球様異型細胞をみとめた。患者、家族に説明し、内服ステロイドを漸減終了後、11月初旬に左後頭葉の開頭生検を施行

した。組織学的所見では、脳実質内に核/細胞質比の高い異型細胞がびまん性に増殖しており、B細胞マーカーの CD79 α の免疫染色が陽性だったことなどから、DLBCLと診断した (Fig. 5)。

血液内科に転科し、11月下旬より大量メトトレキサートおよびシタラビンによる化学療法を3コース施行し、病変の縮小をえたが、2013年3月初旬に大脳・脳幹などに再発をみとめた (Fig. 3D~F)。全脳照射 (計 45 Gy) を追加したが1ヵ月で再発し、緩和治療の方針となった。10月に死亡し、剖検は施行されなかった。

考 察

本例では7年前の初発時に右視床病変が自然消失したという経過から、当初は炎症性疾患を第一にうたがいが mPSL パルス療法を施行した。過去の2度のぶどう膜炎がステロイドで改善していたことから、ステロイド反応性の一連の病態を想定していた。

PCNSLでは病変が一時的に自然経過、またはステロイドに反応して消失することが知られているが³⁾⁻⁵⁾、われわれの検索しえた報告では病変が消失していた期間は最長でも4年であり⁴⁾、本例のような長い経過で再燃することは非常にまれだと考えられた。

本症例では多彩な眼症状を呈した点も特徴的であったが、PCNSLでは診断時点で15~25%に眼内リンパ腫を合併し、ぶどう膜炎や視神経炎類似の眼病変を生じうるとされる¹¹⁾。本例におけるぶどう膜炎および視神経炎についても、脳病変の出現以降に合併し、ステロイドに反応しながらも再発をくりかえすという経過をとっており、眼内の細胞診などは未施行であるものの、脳病変と同一の病態、すなわち眼内リンパ腫によるものであったと考えた。複数の眼症状の合併をみた際はPCNSLをうたがうべきと考えられるが、文献上、MSでも0.65%~1.7%にぶどう膜炎を合併し¹²⁾、視神経炎とぶどう膜炎が同側眼に時期を異にして生じうるとされ¹³⁾、さらにベーチェット病でも視神経炎を1%程度にみとめるとされており¹⁴⁾、鑑別上、両者に対する注意が必要である。なお、本邦のHLA表現型頻度は、B51はベーチェット病罹患群で62.6%に対し非罹患群で15.4%、A26はベーチェット病罹患群で38.0%に対し非罹患群で19.7%とされるが¹⁵⁾、本例ではぶどう膜炎以外には口腔内潰瘍などのベーチェット病を示唆する所見はみとめず、HLA B51およびA26陽性は偶然だったと考えた。

本例のようにPCNSLと炎症性疾患との鑑別は困難となりうるが、鑑別に有用な検査として核医学、¹H-MRS¹⁶⁾、髄液β₂ミクログロブリン値¹⁷⁾、髄液・硝子体のIL-10値¹⁸⁾などが挙げられ、本例でも、¹H-MRS、髄液β₂ミクログロブリン値が有用だった。また、炎症性疾患でも病勢が強ければ¹⁸F-FDG PETで集積が増加することがあるが、PCNSLではステロイド治療後も高集積の状態が維持されるとされ¹⁹⁾、本例でも鑑別上有用だった。

これらの非侵襲的検査を参考にしつつ、PCNSLが否定できない例では本例のように長期経過であっても積極的に脳生検を検討すべきだと考えられる。なお、1週間以上のステロイド投与後では、開頭生検では100%の正診率であるが、定位生検では57%まで低下するという報告があり²⁰⁾、本例のように先にステロイドを投与してしまったばあいは開頭生検を選択した方がよいと思われた。

また、PCNSLにおいて、初回の脳生検では腫瘍性変化をみとめず炎症性脱髄性変化のみを呈し、自然経過またはステロイドの投与で一時的に寛解するものの、後に再発し2回目の脳生検で腫瘍の存在が明らかになったとする報告が散見された⁷⁾⁻¹⁰⁾。これらの症例の初期病変はsentinel lesionと称され、

出現から再発までの期間は1年程度の症例が多く、最長でも4年であった⁶⁾。リンパ腫に対する免疫反応などによると考察されているが⁸⁾⁹⁾、PCNSLと炎症性疾患の鑑別上、注意が必要な病態であると考えられる。脳生検で腫瘍性病変をみとめなかったとしてもPCNSLは完全に否定できないため、経過や治療反応を注意深く観察し、再発時は脳生検を再検討していく必要があるものと考えられた。

本報告の要旨は、第207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。

※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) Doucet S, Kumthekar P, Raizer J. Primary central nervous system lymphoma. *Curr Treat Options Oncol* 2013;14:185-197.
- 2) Perini GF, Campregher PV, Santos FP, et al. Primary central nervous system lymphoma: what a neurologist/neurosurgeon should know? *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71:254-257.
- 3) Kon T, Kakita A, Koide A, et al. A primary CNS lymphoma in spontaneous remission for 3.5 years after initial detection of the lesions by MRI. *Brain Tumor Pathol* 2003;20:27-31.
- 4) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, et al. Long-term follow-up of vanishing tumors in the brain: how should a lesion mimicking primary CNS lymphoma be managed? *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1217-1221.
- 5) Partap S, Spence AM. Spontaneously relapsing and remitting primary CNS lymphoma in an immunocompetent 45-year-old man. *J Neurooncol* 2006;80:305-307.
- 6) Ng S, Butzkueven H, Kalnins R, et al. Prolonged interval between sentinel pseudotumoral demyelination and development of primary CNS lymphoma. *J Clin Neurosci* 2007;14:1126-1129.
- 7) 鈴木万幾子, 内山 剛, 高橋 均ら. 自然軽快する大脳, 小脳病変をみとめ初回脳生検から2年後の再検で診断された中枢神経系悪性リンパ腫の1例. *臨床神経* 2009;49:586-589.
- 8) Hussein L, Saleh A, Reifenberger G, et al. Inflammatory demyelinating brain lesions heralding primary CNS lymphoma. *Can J Neurol Sci* 2012;39:6-10.
- 9) Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:102-105.
- 10) Ohe Y, Hayashi T, Mishima K, et al. Central nervous system lymphoma initially diagnosed as tumefactive multiple sclerosis after brain biopsy. *Intern Med* 2013;52:483-488.
- 11) Choi JY, Kafkala C, Foster CS. Primary intraocular lymphoma: A review. *Semin Ophthalmol* 2006;21:125-133.
- 12) Le Scanniff J, Sève P, Renoux C. Uveitis associated with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:415-417.
- 13) Thouvenot E, Mura F, De Verdall M, et al. Ipsilateral uveitis and optic neuritis in multiple sclerosis. *Mult Scler Int* 2012; 372361.
- 14) Frigui M, Kechaou M, Jemal M. Optic neuropathy in Behçet's disease: a series of 18 patients. *Rev Med Interne* 2009;30:486-491.

- 15) Meguro A, Inoko H, Ota M, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69:747-754.
- 16) Lu SS, Kim SJ, Kim HS, et al. Utility of proton MR spectroscopy for differentiating typical and atypical primary central nervous system lymphomas from tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:270-277.
- 17) Ernerudh J, Olsson T, Berlin G, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and beta 2-microglobulin in lymphoproliferative and other neoplastic diseases of the central nervous system. *Arch Neurol* 1987;44:915-920.
- 18) 日出山拓人, 田中悌史, 上坂義和ら. 髄液中 IL-10 高値から髄液細胞診をくりかえし陽性所見をえた眼内中枢神経原発 B 細胞悪性リンパ腫の 1 例. *臨床神経* 2008;48:415-418.
- 19) Rosenfeld SS, Hoffman JM, Coleman RE, et al. Studies of primary central nervous system lymphoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992;33:532-536.
- 20) Manoj N, Arivazhagan A, Mahadevan A, et al. Central nervous system lymphoma: patterns of incidence in Indian population and effect of steroids on stereotactic biopsy yield. *Neurol India* 2014;62:19-25.

Abstract

Case of 55-year-old female with primary central nervous system lymphoma, presenting with brain and eye lesions and long-term relapsing/remitting course

Takuya Sasaki, M.D.¹⁾, Takahiro Nakayama, M.D.¹⁾, Mizuki Kitamura, M.D.¹⁾,
Yukio Kakuta, M.D.²⁾ and Ichiro Imafuku, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Yokohama Rosai Hospital

²⁾Department of Pathology, Yokohama Rosai Hospital

We report the case of a 55-year-old immunocompetent female with primary central nervous system lymphoma (PCNSL). Seven years previously, the patient presented with left facial dysesthesia, and a right thalamus lesion was revealed by brain MRI. Both her dysesthesia and the lesion disappeared spontaneously in six months. One year previously, she noted motor disturbance of the right limbs, and brain MRI revealed lesions in the bilateral basal ganglia and the left internal capsule which gradually increased in size. She was admitted to our hospital owing to the brain MRI findings of a white matter lesion in the left occipital lobe and bilateral optic neuritis. Previously, she had experienced two episodes of steroid-responsive uveitis in her left eye. An inflammatory disease such as multiple sclerosis was initially suspected because of the relapsing/remitting clinical course with a long time interval. Treatment with corticosteroids improved her clinical symptoms and decreased the size of the lesions, but the brain lesions and bilateral optic neuritis recurred within one month. At that time, the β_2 microglobulin level in the cerebrospinal fluid was high and the left occipital lobe lesions showed increased ¹⁸F-fluoro-deoxyglucose uptake in positron emission tomography and decreased Cho/NAA ratio in ¹H-MR spectroscopy. These findings suggested PCNSL. A brain biopsy confirmed the presence of diffuse large B cell lymphoma. Both uveitis and optic neuritis were considered to be caused by intraocular lymphoma associated with PCNSL. Although patients with PCNSL may experience temporary spontaneous remission, our present case suggests that the time interval from remission to relapse can be much longer than generally expected. We suggest that it is necessary to consider PCNSL and perform a brain biopsy on patients presenting with atypical clinical manifestations of an inflammatory disease, even in cases with a long clinical course.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:567-572)

Key words: primary central nervous system lymphoma, intraocular lymphoma, optic neuritis, uveitis, brain biopsy