

動眼神経麻痺の自然回復後に多発脳神経麻痺が再発した 悪性リンパ腫の1例

廣瀬 昂彦^{1)*} 中嶋 秀人¹⁾ 重清 太郎¹⁾
横手 耐治²⁾ 石田 志門¹⁾ 木村 文治¹⁾

要旨：症例は62歳男性。右動眼神経単麻痺の自然回復直後に右側の外転神経、三叉神経、舌咽神・迷走神経の障害が出現。一般血液検査に異常なく抗ガングリオシド抗体陰性。髄液蛋白51 mg/dl 軽度上昇も細胞診陰性で頭部MRI, MRAに異常なかった。自己免疫機序による多発脳神経麻痺を考えステロイド, IVIG 施行したが効果なく、扁桃と頸部リンパ節が腫脹し、MRIで右眼窩下神経の肥厚、海綿静脈洞と脳神経の濃染が出現。扁桃生検でB細胞性悪性リンパ腫と診断した。本例の多発脳神経麻痺は海綿静脈洞部位から脳幹表層に沿った悪性リンパ腫の直接浸潤が原因と考えられ、自然軽快と再発を呈した貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2016;56:48-50)

Key words：悪性リンパ腫, 動眼神経麻痺, 再発性多発脳神経麻痺, 自然回復

はじめに

多発脳神経麻痺の原因として、脳腫瘍、脳血管障害、頭部外傷、髄膜脳炎など感染症、ギランバレー症候群やフィッシャー症候群など自己免疫性疾患が考えられるが、再発性多発脳神経麻痺の原因疾患は糖尿病性ニューロパチーや自己免疫性疾患などに絞られる¹⁾。

悪性リンパ腫が脳神経や海綿静脈洞、脳幹部の髄膜に発生や浸潤することで脳神経麻痺をきたすことがある²⁾。悪性リンパ腫の浸潤増大により多発脳神経麻痺を呈することが多いが、脳神経単麻痺症状で長期経過する例は比較的まれでMRIなど画像上の異常所見を捕らえるのも困難なため診断に難渋することも多い^{3)~5)}。われわれは動眼神経単麻痺を呈し、自然回復後に外転神経、三叉神経、舌咽神経、迷走神経を含む多発脳神経麻痺が再発して診断された悪性リンパ腫の1例を経験したので文献的考察とともに報告する。

症 例

症例：62歳、男性

主訴：複視、右眼瞼下垂

既往歴：高血圧症、痛風。

現病歴：2013年6月中旬に左方視で複視を自覚し、1ヶ月

かけて上下方視の複視と右眼瞼下垂が加わったが、眼部や顔面の疼痛は自覚しなかった。右眼瞼下垂、右眼内転上下転障害、右眼対光反射消失、右瞳孔の散大を認め、動眼神経麻痺と診断。頭部MRI・MRAでは脳動脈瘤や脳実質内の異常は認めず、循環障害改善薬とビタミンB12製剤が投与され、9月中旬には内眼筋麻痺は残存したが、眼球運動は正常に回復した。同年9月下旬に複視が再発。右眼の外転神経麻痺を認め、同じ頃より右頬部のしびれ感と疼痛も自覚し、多発脳神経麻痺の精査加療目的で10月中旬に紹介入院となった。

身体所見：身長172 cm、体重58 kg、血圧118/70 mmHg。胸腹部異常なく、リンパ節腫脹認めず。神経学的所見ではJCS 0。瞳孔右5 mm/左3 mm、対光反射右遅/左速、右眼外転障害(-2)を認めたが、その他の眼球運動障害なし、右三叉神経第2枝領域に異常感覚と右軟口蓋挙上不良を認めた。四肢運動感覚障害なく、腱反射正常で病的反射陰性であった。

検査所見：一般血液検査には異常なく、抗核抗体、各抗ガングリオシド抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAを含め膠原病や血管炎に関連した自己抗体は陰性で、補体やACE、可溶性IL-2レセプターも正常(295 U/ml)であった。髄液検査では蛋白51 mg/dlと軽度上昇がみられたが、細胞数5/mm³(単核球100%)、糖の低下なく、HSV DNAとVZV DNAは陰性、細胞診も陰性。頭部単純造影MRIに異常は認められず、全身CTでも腫瘍性病変やリンパ節腫脹は認めなかった。

*Corresponding author: 大阪医科大学内科学I・神経内科〔〒569-8686 高槻市大学町2-7〕

¹⁾ 大阪医科大学内科学I・神経内科

²⁾ 大阪医科大学内科学I・血液内科

(Received August 17, 2015; Accepted September 12, 2015; Published online in J-STAGE on November 30, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000802

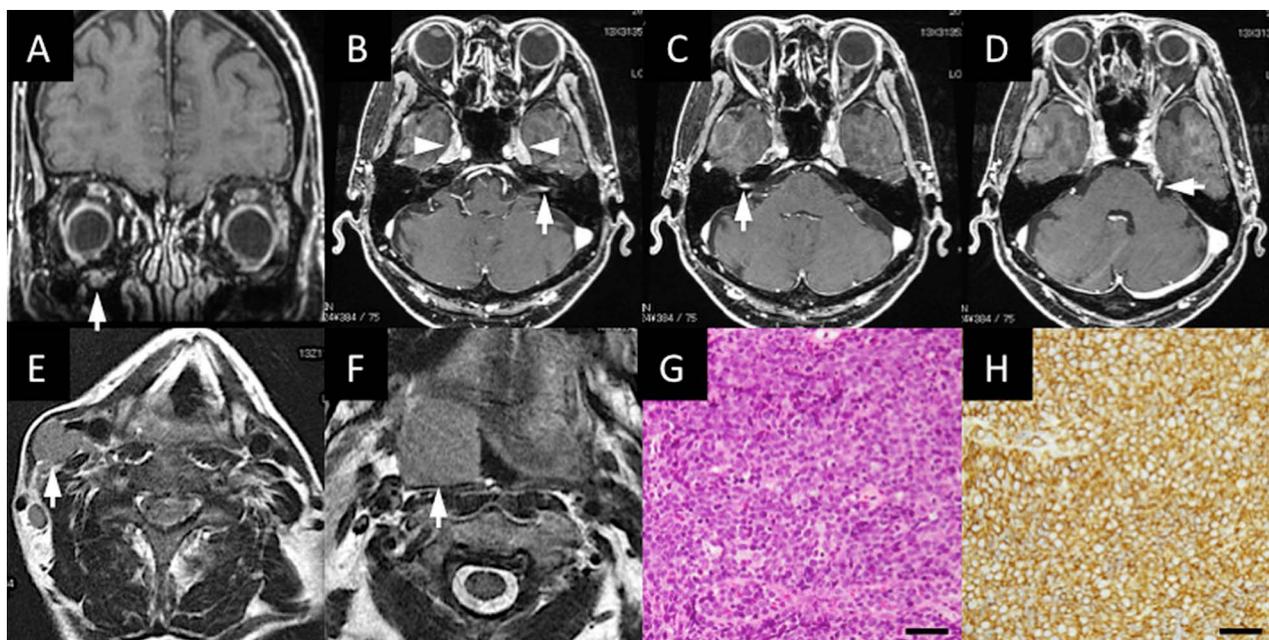


Fig. 1 Neuroimaging and pathological findings.

Post-contrast T₁-weighted MRI (TR: 600 msec, TE: 15 msec) shows enlargement and enhancement of the left infraorbital nerve (A, arrow head), swelling of the bilateral cavernous sinus (B), enhancement of the bilateral facial nerves (B, C) and the left trigeminal nerve (D). Eight weeks after admission, T₂-weighted MRI (TR: 3,500 msec, TE: 110 msec) demonstrates enlargement and swelling of the cervical lymph node (E) and the right tonsil (F). (G) Histopathologic examination of the tonsil biopsy reveals diffuse large B cell lymphoma. Haematoxylin and eosin stain, Bar = 50 μm. (H) The tumor cells are positive for CD20. Bar = 50 μm.

入院後経過：右側の外転神経，三叉神経，舌咽神経・迷走神経の障害を認め，頭部造影MRIでは右眼窩下神経の肥厚と濃染（Fig. 1A），両側海綿静脈洞の肥厚と濃染（Fig. 1B），両側内耳道（顔面神経・聴神経）の濃染（Fig. 1B, C），左三叉神経起始部の濃染（Fig. 1D）を認めたが，脳実質内には異常所見なく髄液検査にも異常を認めなかった。自己免疫機序による多発脳神経麻痺を考え免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin; IVIG）とステロイドパルス療法（methylprednisolone 1 g/日×5日）を行うも効果はなく，右顔面神経麻痺が新たに出現し，入院6週後に頸部リンパ節と扁桃の腫脹を認めた（Fig. 1E, F）。可溶性IL-2レセプターが2,090 U/mlと上昇を認め，扁桃生検でB細胞性悪性リンパ腫と診断されたため（Fig. 1G, H），血液内科に転科しR-MPV（rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine）療法4コースとhigh dose MTX療法が施行され腫瘍縮小と神経症状の改善を認めた。

考 察

本例は約1ヶ月の経過で右動眼神経麻痺が出現し，保存的治療で1ヶ月後に回復するも，直後に外転神経，三叉神経，舌咽神経・迷走神経へ拡大する多発性脳神経障害をきたした悪性リンパ腫の1例である。多発脳神経麻痺の原因として，脳腫瘍，脳血管障害，頭部外傷，髄膜脳炎など感染症，ギラン

バレー症候群やフィッシャー症候群など自己免疫性疾患が考えられるが，再発性多発脳神経麻痺の原因疾患は糖尿病性ニューロパチーや自己免疫性疾患などに絞られる¹⁾。そのため，本例でも当初はトローザハント症候群や自己免疫機序による多発脳神経麻痺が考えられステロイド治療やIVIGが行われたが改善が得られず，その後に頸部リンパ節と扁桃腫脹を認め生検にて悪性リンパ腫の診断が得られた。

本例は多発脳神経麻痺を発症した当初は画像上の異常が明らかでなく，髄液検査にも異常を認めなかったが，その後の造影MRIにて，両側海綿静脈洞の肥厚と濃染，右眼窩下神経の肥厚と濃染，両側内耳道の濃染，左三叉神経起始部の濃染が認められたことより，海綿静脈洞部位に生じた悪性リンパ腫が下部脳幹に向かって脳幹表層に沿って浸潤したことが本例の病態と考えられた。

本例は動眼神経単麻痺症状で発症し自然回復したことが特記される。悪性リンパ腫の自然回復は，生検など外科的処置後，免疫抑制薬中止後，熱性疾患や細菌感染症を契機に認められることがあり，正確な機序は不明であるが，宿主の免疫学的因子の関与が想定されている^{6)~8)}。本例では自然回復の原因や契機は認められなかったが，再発時のIVIGとステロイド薬投与後に症状増悪が顕著となったことから，宿主の免疫状態が本例の病態に関与していると思われる。悪性リンパ腫の自然回復の頻度は不明だが，日本のがん患者における自然退縮の発生頻度は12,000人に1人も見積もられており，

内訳では、悪性リンパ腫、肝癌、肺癌が多いとされている⁹⁾。また、中枢神経悪性リンパ腫では自然回復後ほとんどの症例で再発し、再発までの期間は数週間から数ヶ月間のことが多いが、4年間再発を認めなかった症例もある⁶⁾⁷⁾。自然回復や再発を呈する脳神経麻痺の原因疾患として悪性リンパ腫を念頭におく必要があると考えられた。

中枢神経悪性リンパ腫の診断には画像検査と髄液細胞診が重要であるが²⁾、脳神経単麻痺のみの段階ではMRIやFDG-PETで病巣を検出することが困難である。髄液細胞診検査を合わせて行うことで診断の有用性が高まるが、腫瘍細胞が検出される頻度は半数にとどまることから繰り返して行う必要があり早期診断は容易ではない¹⁰⁾。本例も動眼神経単麻痺発症時には他の神経所見や検査の異常所見がなく診断に難渋したが、その後の臨床経過と脳MRIの経時的観察が悪性リンパ腫の診断と治療法の確定に極めて重要であった。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Keane JR. Multiple cranial nerve palsies: analysis of 979 cases. *Arch Neurol* 2005;62:1714-1717.
- 2) Kelly JJ, Karcher DS. Lymphoma and peripheral neuropathy: a clinical review. *Muscle Nerve* 2005;31:301-313.
- 3) Bhatti MT, Schmalfuss IM, Eskin TA. Isolated cranial nerve III

palsy as the presenting manifestation of HIV-related large B-cell lymphoma: clinical, radiological and postmortem observations: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2005;50:598-606.

- 4) Sato H, Hashimoto T, Yoneda S, et al. Lymphoma as a cause of isolated oculomotor nerve palsy. *J Clin Neurosci* 2011;18:1256-1258.
- 5) 赤座実穂, 常深泰司, 三條伸夫ら. 左三叉神経障害にて発症したと思われる悪性リンパ腫の1例. *臨床神経* 2009;49:432-436.
- 6) Hernández Rubio L, Giner Bernabeu JC, Perez Sempere Á, et al. Primary cerebral lymphoma with spontaneous remission. *Neurología* 2013;28:123-126.
- 7) Al-Yamany M, Lozano A, Nag S, et al. Spontaneous remission of primary central nervous system lymphoma: report of 3 cases and discussion of pathophysiology. *J Neurooncol* 1999;42:151-159.
- 8) Udupa K, Philip A, Rajendranath R, et al. Spontaneous regression of primary progressive Hodgkin's lymphoma in a pediatric patient: a case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2013;6:112-116.
- 9) 岩永 剛. がんの自然退縮 2011年の日本からの報告例と2006~2011年に発表された肝癌・肺癌・肺転移巣の退縮症例について. *癌と化療* 2013;40:1475-1487.
- 10) Aparicio A, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2:225-235.

Abstract

Malignant lymphoma presented as recurrent multiple cranial nerve palsy after spontaneous regression of oculomotor nerve palsy: A case report

Takahiko Hirose, M.D.¹⁾, Hideto Nakajima, M.D.¹⁾, Tarou Shigekiyo, M.D.¹⁾,
Tajji Yokote, M.D.²⁾, Shimon Ishida, M.D.¹⁾ and Fumiharu Kimura, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

²⁾Division of Hematology, Department of Internal Medicine I, Osaka Medical College

We report the case of a 62-year-old man who presented with malignant lymphoma as recurrent multiple cranial nerve palsy after spontaneous regression of oculomotor nerve palsy. He developed ptosis and diplopia due to right oculomotor nerve palsy. Brain MRI/MRA showed no abnormality, and he recovered with conservative medical management. Three months later, he showed diplopia due to right abducens nerve palsy and facial pain and trigeminal sensory loss. Neurological examination revealed multiple cranial nerve palsy involved cranial nerve III, V, IX, and X of the right side. Serum soluble interleukin-2 receptor levels were normal, and cerebrospinal fluid examination was unremarkable. Steroid and subsequent intravenous immunoglobulin therapy didn't improve his symptoms. Six weeks after his admission, he showed rapid enlargement of the cervical lymph node and the right tonsil, and post-contrast T₁-weighted MRI showed enlargement and enhancement of the left infraorbital nerve, the bilateral cavernous sinus, the bilateral facial nerves, and the left trigeminal nerve. The histopathologic examination of the tonsil biopsy revealed diffuse large B cell lymphoma. The cause of these symptoms was thought to be infiltrating the cavernous sinus, and adjacent nerves. Spontaneous regression of malignant lymphoma is an exceptional event, but this possibility should be considered so as to the correct diagnosis and proper treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:48-50)

Key words: malignant lymphoma, oculomotor nerve palsy, recurrent multiple cranial nerve palsy, spontaneous regression