

## 症例報告

多彩な神経症状を呈し MRI・髄液にて特異的な異常所見が検出されなかった  
中枢神経原発移植後リンパ増殖性疾患の 1 例

竹内 有子<sup>1)\*</sup> 落合 淳<sup>2)</sup> 小野田 統<sup>2)3)</sup>  
 西平 守邦<sup>4)</sup> 打田 和治<sup>5)</sup> 吉田 眞理<sup>6)</sup>

要旨：症例は 60 歳，女性．腎移植後，免疫抑制剤を内服中であった．移植 16 年後に，認知機能低下，歩行障害が出現．失調，腱反射亢進，意識障害，ミオクローヌスを呈したのち，発症から約 2 年で死亡．経過中，髄液細胞診，頭部 MRI など繰り返し施行したが，特異的な所見は認めなかった．剖検にて中枢神経に限局して，血管周囲を中心に単クローン性リンパ球浸潤を認め，移植後リンパ増殖性疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder，以下 PTLD と略記）と診断した．PTLD は，移植後の重大な合併症である．中枢神経病変としては頭蓋内の結節性病変を呈する 경우가多いが，移植後に神経症状が出現した際，画像上異常所見を指摘できない場合も鑑別診断として考慮する必要がある．

（臨床神経 2022;62:44-48）

Key words：移植，移植後リンパ増殖性疾患，MRI，B 細胞，免疫抑制剤

## はじめに

移植後リンパ増殖性疾患（post-transplant lymphoproliferative disorder，以下 PTLD と略記）は，同種造血幹細胞移植後や，固形臓器移植後の合併症として知られており，多彩な病態が含まれる<sup>1)</sup>．臨床症状，検査所見は特異性がなく，診断には生検が必要な場合が多い．今回，腎移植から 16 年経過後に認知機能低下，歩行障害が出現し，画像，髄液検査などでの異常所見が乏しく，剖検にて PTLD と診断された症例を経験したので報告する．

## 症 例

症例：60 歳 女性

主訴：物忘れ，歩行障害

既往歴：2000 年原疾患不明の腎不全で血液透析導入．2001 年 43 歳時に生体腎移植施行．移植後は血液透析から離脱した．

家族歴：類症なし．

生活歴：会社経営，日常生活は自立．

現病歴：2001 年生体腎移植後，プレドニゾロン 5 mg，タクロリムス 3 mg，ミコフェノール酸モフェチル 1,000 mg を継続内服していた．

2017 年 3 月嗅覚・味覚の低下が出現した．8 月視力障害出現し，視神経炎として他院にて 4 ヶ月の間に 3 回のステロイドパルス療法をうけ，視力は改善した．同時期より物忘れが出現した．11 月不安感，不眠にて心療内科受診，抑うつ反応，軽度錯乱として，投薬治療をうけた．2018 年 3 月残尿感を自覚しウラビジル内服開始，5 月排尿困難増悪し，自己導尿を開始した．9 月上旬歩行障害，物忘れが進行し，脳神経内科紹介となった．

入院時現症：身長 155.0 cm，体重 32.3 kg，血圧 106/83 mmHg，体温 36.2°C．胸腹部身体所見は，異常なかった．皮疹はなく，表在リンパ節は触知しなかった．Glasgow Coma Scale E4V5M6，改訂長谷川式簡易知能評価スケール 22 点，見当識，語想起，遅延再生で失点を認めた．失語・構音障害はなかった．「匂い・味を感じにくい，嫌な匂いを感じる」という訴えは持続していた．瞳孔同大，対光反射は両側迅速，眼球運動制限・複視はなく，注視方向性眼振を認めた．

\*Corresponding author: 増子記念病院脳神経内科〔〒453-8566 愛知県名古屋市中村区竹橋町 35 番 28 号〕

<sup>1)</sup> 増子記念病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 名古屋掖済会病院脳神経内科

<sup>3)</sup> 現：豊橋市民病院脳神経内科

<sup>4)</sup> 友愛医療センター腎臓内科

<sup>5)</sup> 増子記念病院移植外科

<sup>6)</sup> 愛知医科大学加齢医科学研究所

（Received July 31, 2021; Accepted September 2, 2021; Published online in J-STAGE on December 18, 2021）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001677

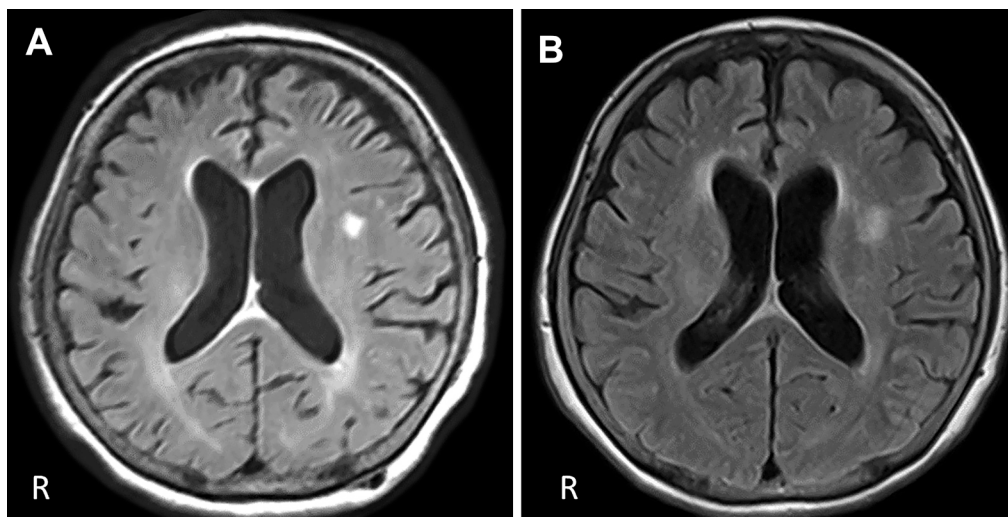


Fig. 1 Brain MRI.

MRI findings showed negligible changes in terms of the deterioration of consciousness disturbance. The high-intensity lesion of the left frontal lobe was pathologically ischemic change. (A) FLAIR imaging on admission (1.5 T; TR 8,000 ms, TE 100 ms). (B) FLAIR imaging 1 week before the death (1.5 T; TR 8,000 ms, TE 115 ms).

顔面の麻痺や感覚障害はなかった。四肢は徒手筋力検査で4、表在覚は正常だったが、振動覚、位置覚は両下肢で低下していた。Romberg 徴候陽性。腱反射は四肢で亢進。Babinski 徴候・Chaddock 反射は陰性であった。四肢・体幹失調を認めた。介助にて短距離歩行可能だった。排尿障害のため、間欠導尿を施行していた。

検査所見：血液検査では、軽度の貧血、軽度のクレアチニン上昇 (0.93 mg/dl) 以外は大きな問題なく、ビタミン B1, B12, 甲状腺機能は正常範囲であった。髄液検査では、総細胞数 9/μl, 有核細胞数 9/μl (単核球 8), 蛋白 58 mg/dl, 糖 73 mg/dl, IgG インデックス 0.79, ミエリンベースック蛋白 31.3 > pg/ml, オリゴクローナル IgG バンド陽性、髄液細胞診は陰性であった。頭部 MRI では、拡散強調像で異常信号は認めず、FLAIR 画像では大脳皮質の軽度の萎縮、左前頭葉白質に 5 mm 程度の高信号域を認めた (Fig. 1A)。頭部造影 MRI では、造影病変は認めなかった。脊髄 MRI では髄内異常信号は認めなかった。

入院後経過：約 1 年半の経過で緩徐に物忘れ、歩行障害が進行して入院。入院時、意欲低下、見当識障害、記憶力低下、眼振、四肢・体幹失調、深部覚障害、腱反射亢進、排尿障害を認めた。

眼科的検査では、視力 右 0.1, 左 0.07 矯正視力については患者の協力が得られず施行できなかった。眼底に異常所見は認めなかった。血清では、HBV, HCV, 梅毒, HIV 抗原抗体検査は陰性、EB ウイルス VCA-IgG 160 倍、EB ウイルス VCA-IgM 10 倍以下、EBV-EBNA 20 倍、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原 陰性、サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、麻疹についても既感染を示す検査所見だった。抗アクアポリン 4 抗体 (ELISA) 1.5 > U/ml, 可溶性 IL-2 レセプター 593 U/ml. AMPA, CV2, PNMA2, Ri, Yo, Hu, recoverin,

SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr に対する抗体はいずれも陰性、髄液中抗 NMDA 受容体抗体も陰性であった。胸腹部 CT では、自己腎は高度に萎縮していたが、胸腹腔内に腫瘤や、リンパ節腫大は認めなかった。タクロリムスを中止し、ステロイドパルス療法も試みたが、症候の改善はなかった。ランダム皮膚生検でも血管内悪性リンパ腫などの悪性所見はなかった。髄液検査 3 回、髄液細胞診は 2 回繰り返したが、初回と大きな変化はなかった。髄液中の T-Tau 蛋白、14-3-3 蛋白、JC ウイルス DNA PCR 検査はいずれも陰性であった。髄液にてリアルタイム PCR 法にて HHV6 定量を施行、バリエーション A, バリエーション B とも 200 コピー/ml 以下であった。2018 年 11 月ころより発語低下、四肢にミオクロームス出現、四肢の痙攣亢進し臥床状態となった。頭部 MRI は入院中に計 9 回施行した。2019 年 1 月下旬に施行した最後の MRI を含め、いずれも初回から大きな変化はなかった。(Fig. 1B) 脳波は、基礎波 5 Hz で高振幅 θ, δ 波が混在していたが、周囲性同期性放電は認めなかった。無動無言となり、無呼吸が徐々に増加、2019 年 2 月に永眠された。ご家族の了解をいただき病理解剖を施行した。

病理所見：骨髄、胸腹腔内臓器には悪性腫瘍や臓器へのリンパ球浸潤、腫瘤形成はなく、リンパ節の腫大も認めなかった。中枢神経では、未固定脳重量 1,110 g, 組織学的には、大脳、脳幹、小脳、脊髄にかけて、血管周囲性のリンパ球浸潤を認めた。周囲組織への浸潤、くも膜下腔のリンパ球浸潤を認めたが、腫瘤形成や強い浮腫、壊死像はなかった (Fig. 2)。大脳では、皮質、白質、基底核、視床いずれにも血管周囲性のリンパ球増殖があり、白質には多発軟化巣を認めた。頭部 MRI FLAIR 画像で高信号域であった左前頭葉白質病変は、虚血性変化であった。血管周囲に増殖するリンパ球の核異型、核分裂像はめだたず、免疫染色では抗 CD20 抗体には陽性、

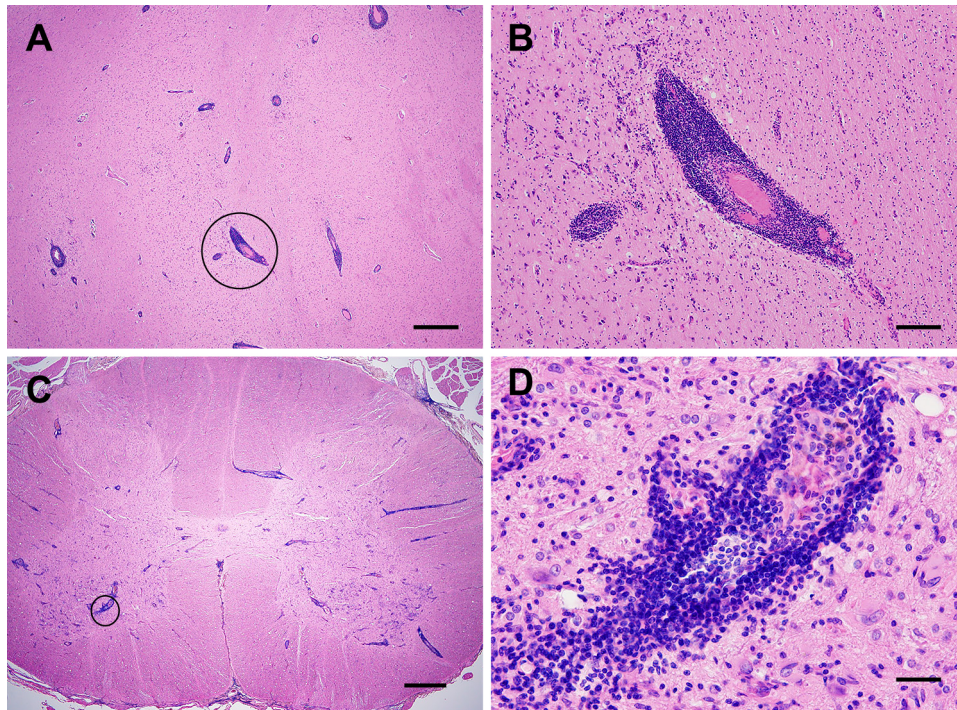


Fig. 2 Microscopic findings of the central nervous system.

Infiltration of lymphocytes in perivascular and surrounding regions in the basal ganglia (A, B) and lumbar cord (C, D), with poor nuclear atypia (B, D). A–D HE stain. B: Inside the line in Fig. A. D: Inside the line in Fig. C. bar = 500  $\mu$ m (A, C), 100  $\mu$ m (B), 20  $\mu$ m (D).

抗 CD79a, CD3, CD10 抗体には陰性, bcl2 陽性像を認め, bcl6, MUM1, EBV-LMP, EBER-ISH は陰性で, B リンパ球の monoclonal な増殖を示した (Fig. 3). リンパ球増殖は脊髄, 脳幹部に強く, グリオーマ, 血管内悪性リンパ腫, 進行性多巣性白質脳症の像はなかった. 上記より中枢神経原発 PTLD (primary central nervous system-PTLD; 以下 PCNS-PTLD と略記) と診断した. 神経原線維変化, 老人斑はごく軽度に留まり, アルツハイマー病やレビー小体病, 嗜銀顆粒病などの神経変性疾患の合併はなかった.

## 考 察

本症例は, 生体腎移植 16 年後に, 認知機能障害, 失調性歩行から, ミオクローヌス, 無動無言となり約 2 年の経過で死亡, 剖検にて PTLD と診断された.

PTLD は臓器移植後の重篤な合併症の一つで, 多彩な臨床症状, 経過, 予後をもつ疾患群とされる<sup>1)</sup>. 固形臓器移植や同種幹細胞移植後の免疫抑制状態における EB ウイルス感染が, B 細胞の腫瘍性増殖に関与している例が多いとされる<sup>2)3)</sup>. 移植後から PTLD 発症までの期間は中央値 4.4~5 年程度と言われるが, 10 年以上経過後に発症する例もある<sup>3)4)</sup>. 本症例は移植後 16 年と長期経過後に発症しており, PTLD については移植後長期にわたり発症について注意が必要と考えられる.

2017 年 WHO 分類では PTLD は, non-destructive PTLD,

polymorphic PTLD, monomorphic PTLD, classic Hodgkin lymphoma PTLD の大きく四つのカテゴリーに分類された. 本症例の病理像の主体は血管周囲の B 細胞の単クローン性増殖であり, 形質細胞増多症や伝染性単核球症, 高度濾胞過形成を認めないことから, monomorphic PTLD と診断した.

固形臓器移植後の PTLD は, 移植臓器によって発生率に差がある. 多臓器移植や小腸移植での発生率が高く, ついで肺移植, 心臓移植後が多いが, 腎移植後の発生率は 0.8%~2.5% と低い<sup>1)4)5)</sup>. Buell らは, 中枢神経系に病変がみられる PTLD は全体の 15% であり, PCNS-PTLD はその半分と報告した<sup>6)</sup>. PTLD 全体をみると腎移植後の症例の割合は少ないが, PCNS-PTLD に限ると, およそ 68~79% が腎移植後と報告されている<sup>3)7)</sup>.

PTLD の中枢神経病変は, 頭部 MRI で, テント上の多発病変を呈することが多く, 病変部位の造影効果は 90% 以上と高率にみられる<sup>3)8)9)</sup>. 一般に PCNS-PTLD は, 臨床症状, 髄液所見が非特異的なことが多く, 診断には画像でみられた結節性病変の生検が必要とされる<sup>3)</sup>. 本症例の MRI では, 左前頭葉の白質の病変を含め経過中変化はなく, 造影される病変も認めなかったため脳生検が実施できなかった. 組織学的に, リンパ腫細胞が低悪性度であり血液脳関門を破壊することなく血管周囲性に浸潤していったため, 造影される病変が形成されなかったと考えた. 本症例のように経過中画像的に異常所見を認めなかった症例は, 渉猟した範囲では確認できなかった. 本症例では, 組織学的に B リンパ球のモノクローナルな



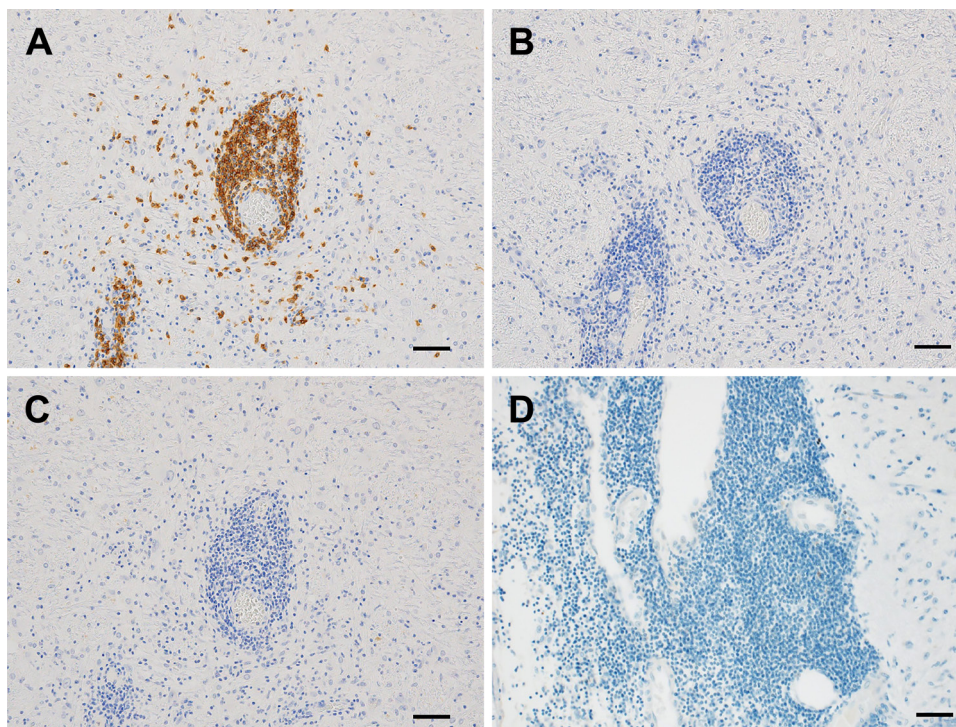


Fig. 3 Immunohistochemical findings.

Immunohistochemical staining showed positive for anti-CD20 antibody (A), negative for anti-CD3 antibody (B), anti-CD10 antibody (C), and negative for Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBER) *in situ* hybridization (D). bar = 50  $\mu$ m.

増殖を認めたが、核異型、核分裂像がめだたず、腫瘤形成や壊死を伴わなかった。浸潤しているリンパ腫細胞が低悪性度であったことが、初発症状である嗅覚障害・味覚障害の原因と思われる嗅球、延髄被蓋への細胞浸潤から、中枢神経全体に緩徐に細胞浸潤がすすみ、脳神経症状、精神症状、高次脳機能障害、失調など多彩な症状を呈した一因と考えた。

他臓器の病変と中枢神経病変を併せ持つ PTLD と比較すると、中枢に病変が限局する PCNS-PTLD の予後は良いとも言われており<sup>6)</sup>、早期診断が予後の改善にも繋がると思われる。本症例は、EBER-ISH 陰性で、EB ウイルス感染は病理学的に確認できなかったが、PTLD では、EB ウイルス感染と関連している症例も多い。そのため、血清・髄液での EB ウイルス DNA 定量が診断に結びつく場合もある<sup>10)</sup>。また、本症例では 2 回髄液オリゴクローナル IgG バンドを測定し、いずれも陽性であった。今後疾患との関連について検討が必要と思われた。

PTLD は臓器移植後の重大な合併症であり、移植後免疫抑制状態での神経症状出現時には、画像所見、髄液所見の変化が軽微であっても各種感染性疾患とともに鑑別診断として PTLD を考慮する必要がある。

謝辞：病理診断をしていただいた名古屋掖済会病院病理部佐竹立成先生、佐藤朋子先生に深謝致します。

※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。

## 文 献

- 1) Dierickx D, Habermann TM. Post-transplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 2018;378: 549-562.
- 2) Hanto DW, Frizzera G, Gajl-Peczalska KJ, et al. Epstein Barr virus, immunodeficiency, and B cell lymphoproliferation. *Transplantation* 1985;39:461-472.
- 3) Cavaliere R, Petroni G, Lopes MB, et al. Primary central nervous system post-transplantation lymphoproliferative disorder: an international primary central nervous system lymphoma collaborative group report. *Cancer* 2010;116: 863-870.
- 4) Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2003;4:222-230.
- 5) Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2433-2440.
- 6) Buell JF, Gross TG, Hanaway MJ, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder: significance of central nervous system involvement. *Transplant Proc* 2005;37:954-955.
- 7) Evans AM, Choquet S, Kroll-Desrosiers AR, et al. Primary CNS posttransplant lymphoproliferative disease (PTLD): an international report of 84 cases in the modern era. *Am J Transplant* 2013;13:1512-1522.
- 8) Castellano-Sanchez AA, Li S, Qian J, et al. Primary central

- nervous system post-transplant lymphoproliferative disorders. Am J Clin Pathol 2004;121:246-253.
- 9) Snanoudj R, Durrbach A, Leblond V, et al. Primary brain lymphomas after kidney transplantation: presentation and outcome. Transplantation 2003;76:930-937.
- 10) Imafuku A, Tanaka K, Marui Y, et al. Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder diagnosed by peripheral facial nerve palsy. Inter Med 2018;57:1889-1903.

### Abstract

#### Primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder with few specific abnormal findings observed on MRI and in the cerebrospinal fluid

Yuko Takeuchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Jun Ochiai, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Osamu Onoda, M.D.<sup>2)3)</sup>, Morikuni Nishihira, M.D.<sup>4)</sup>, Kazuharu Uchida, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup> and Mari Yoshida, M.D., Ph.D.<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Masuko Memorial Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Nagoya Ekisaikai Hospital

<sup>3)</sup> Present Address: Department of Neurology, Toyohashi Municipal Hospital

<sup>4)</sup> Department of Nephrology, Yuuai Medical Center

<sup>5)</sup> Department of Transplant Surgery, Masuko Memorial Hospital

<sup>6)</sup> Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 60-year-old woman, who had a kidney transplant 16 years ago, was admitted to our hospital owing to cognitive decline and gait disturbances. She developed ataxia, consciousness disturbances, and myoclonus, and died two years after the onset of symptoms. No specific findings were observed on MRI or in the cerebrospinal fluid and blood analyses. The patient was diagnosed with post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD) based on the results of the autopsy. Pathological findings revealed proliferating monoclonal B cells in the perivascular space that was confined to the central nervous system. PTLD is a serious complication of transplantation. Furthermore, PTLD of the central nervous system usually presents as nodular lesions on MRI. When neurological symptoms appear after transplantation, it is necessary to consider PTLD as a differential diagnosis even if abnormal findings cannot be pointed out on MRI.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:44-48)

**Key words:** transplantation, post-transplant lymphoproliferative disorders, MRI, B cell, immunosuppressive agent

---