

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

赤座 実穂¹⁾ 常深 泰司^{1)*} 三條 伸夫¹⁾
 脇本 浩明²⁾ 小林 大輔³⁾ 水澤 英洋¹⁾

要旨：症例は60歳男性である。左三叉神経第1—3枝領域の発作的なちくちくした痛みが生じた。痛み発作は何か誘発されるものではなかった。脳MRIを撮影したところ左三叉神経が腫脹し均一に造影され、神経鞘腫の診断にてガンマナイフ治療を施行した。その1カ月後、MRIにて左三叉神経腫瘍は縮小していたが、新たに右外転神経麻痺が出現し、ステロイド治療で軽快した。さらに、9カ月後にふらつきが出現し、脳MRIにて脳室周囲に造影される多発腫瘍をみとめた。生検にて悪性リンパ腫と診断し、メソトレキセート大量療法にて完全寛解をえた。本症例は三叉神経障害で発症し右外転神経麻痺で再発、脳内多発腫瘍にて診断にいたった悪性リンパ腫である可能性が高いと考えられる。悪性リンパ腫はまれながら三叉神経痛として発症する事があるが、生検以外の方法での正確な診断は困難である。三叉神経腫瘍に初期のステロイド投与やガンマナイフ治療が著効したばあいでも注意深く脳MRIの経過観察をする必要がある。

(臨床神経, 49: 432—436, 2009)

Key words: 三叉神経, 悪性リンパ腫, ガンマナイフ

はじめに

悪性リンパ腫が視神経以外の脳神経単麻痺症状で発症することは比較的まれである。われわれは左三叉神経障害にて発症し、神経鞘腫としてガンマナイフ治療施行11カ月後に脳内に多発した悪性リンパ腫をみとめ、三叉神経原発の悪性リンパ腫と考えられる症例を経験した。三叉神経原発悪性リンパ腫はまれであるため、過去の同様の報告例と診断、治療方法を比較検討し報告する。

症 例

60歳, 男性。

主訴：歩行時のふらつき。

既往歴・家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：2004年11月頃より左三叉神経第1—3枝領域の感覚過敏と発作的なちくちくとした痛みが出現した。他院受診し脳MRIにて造影効果をとまう左三叉神経の腫脹をみとめた(Fig. 1A, B)。2005年1月、三叉神経鞘腫をうたがいがガンマナイフ治療を施行し、症状は軽快し腫脹も消失した。2005年2月、新たに右外転神経麻痺による複視が出現し、前医にて経口プレドニゾン30mg/dayの1週間内服とステ

ロイド60mg静脈投与が施行された後、精査目的で4月、当院への第1回目の入院となった。血液検査所見は異常なく、髄液は細胞数22個/μlと上昇していたが、細胞診はclass IIであった。脳MRIにて右外転神経に異常信号域はみとめず、左三叉神経腫瘍も縮小していた。ガリウムシンチにて両側肺門リンパ節に軽度集積をみとめた。悪性リンパ腫、神経サルコイドーシス、ガンマナイフの副作用を鑑別診断として考え、再発性の脳神経障害とガリウムシンチの結果から、神経サルコイドーシスうたがいと診断した。症状軽快傾向であったため、追加治療はおこなわず、経過観察とした。その後も脳MRIにて経過観察されていたが、頭蓋内に異常信号域はみとめなかった。2006年1月歩行時のふらつきが出現し当科緊急入院となった。

入院時現症：体温37.2度、血圧159/91mmHg、表在リンパ節は触知せず、胸腹部に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経系では左三叉神経第1—3枝領域で痛覚過敏と触覚低下をみとめた。運動は上下肢Barré徴候が左側で陽性。深部腱反射は左右差なく上肢は正常、下肢で低下、病的反射はみとめなかった。表在覚・位置覚は正常であった。回内回外試験、指鼻試験、膝踵試験は正常で四肢の運動失調はなく、歩行はやや開脚位で左優位に動揺しtandem gaitは不可能であった。

入院時検査所見：血算、白血球分画、凝固系、血液一般生

*Corresponding author: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学〔〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45〕

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

²⁾同 脳神経外科

³⁾同 病理部

(受付日：2008年11月11日)

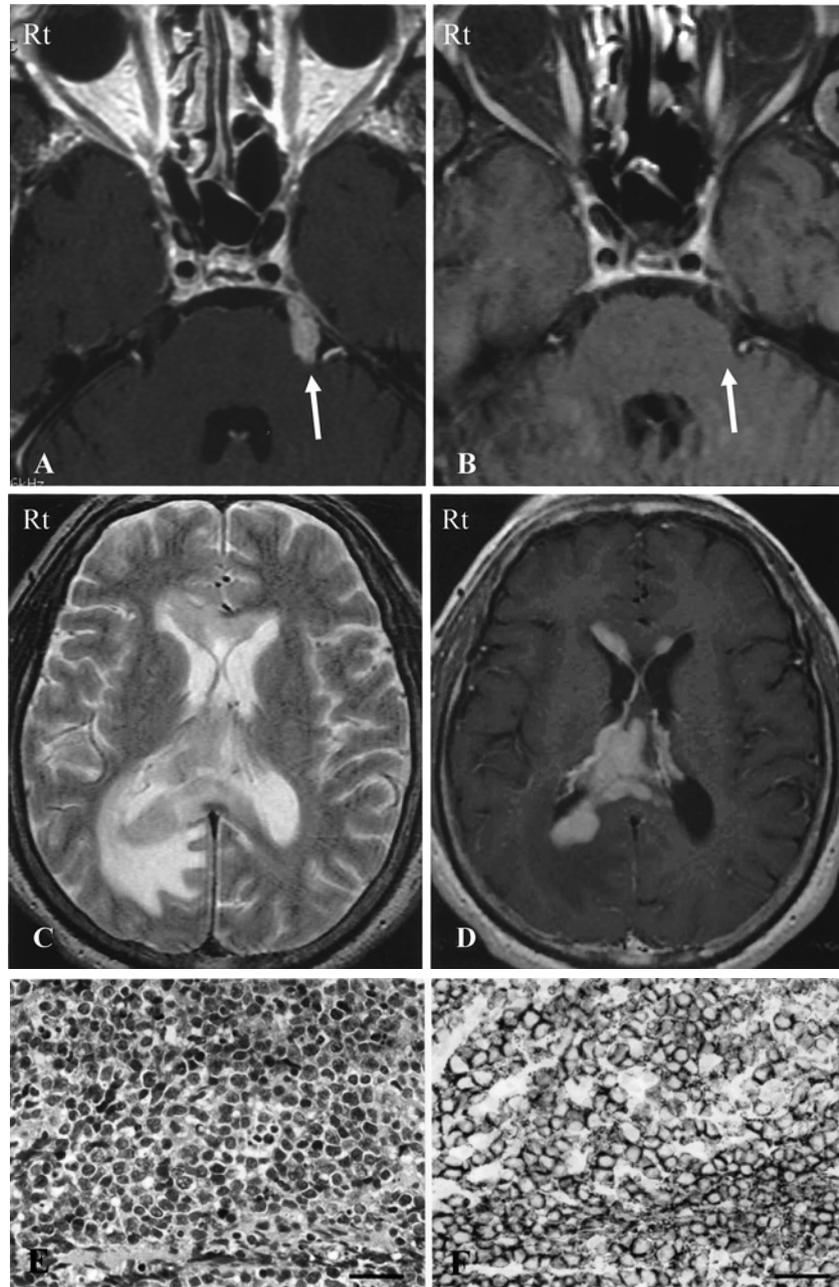


Fig. 1

(A) Before radiosurgery, Gd-enhanced T1-weighted MRI (TR = 600 msec, TE = 15 msec, GE Signa Horizon LX 1.5T) shows that the left trigeminal nerve is swollen with enhancement.

(B) Two months after radiosurgery, Gd-enhanced T1-weighted MRI (TR = 980 msec, TE = 14 msec, Simens Magnetom Vision 1.5T) shows that the enhancement of the left trigeminal nerve is disappeared.

(C, D) Eight months after surgery, T2-weighted (TR = 3,860 msec, TE = 101 msec, GE Signa Horizon LX 1.5T) and Gd-enhanced T1-weighted (TR = 400 msec, TE = 9 msec, GE Signa Horizon LX 1.5T) MRI demonstrates that multiple enhanced lesions with edema are present around the lateral ventricles.

(E) Photomicrography of section with mass lesions shows diffuse large B cell lymphomas. H&E staining. Bar = 50 μm.

(F) The tumor cells are positive for CD 20. Bar = 50 μm.

Table 1 Cases of trigeminal malignant lymphoma

Author, year	Age/sex	Symptoms	Region of mass	Diagnosis before biopsy	Treatment	Clinical course
Nakatomi, 1996 ³⁾	77/M	lt. facial dysesthesia, diplopia	lt. prepontine cistern -carvenous sinus	meningioma or schwannoma	radiation + MTX + PSL	relapse and death
Khaled, 1999 ⁵⁾	40/F	lt. facial pain, hypalgesia	lt. Meckel's cave -carvenous sinus	schwannoma	CHOP + radiation	N.D.
Kinoshita, 2003 ⁶⁾	55/M	lt. facial pain, diplopia	lt. Meckel's cave -infratemporal fossa	N.D.	high dose MTX + radiation	death
Ketan, 2005 ⁷⁾	52/F	lt. facial pain	lt. Meckel's cave -foramen rotundum	N.D.	mass reduction	N.D.
Iplikcioglu, 2006 ⁸⁾	50/M	rt. facial pain, diplopia	rt. prepontine cistern -carvenous sinus	N.D.	high dose MTX + Ara-C + radiation	C.R.
present case	60/M	lt. facial pain	lt. prepontine cistern -Meckel's cave	schwannoma or sarcoidosis	high dose MTX + radiation	C.R.

N.D.: not described, MTX: Methotrexate, CHOP: Cyclophosphamide/Doxorubicin/Vincristine/Prednisolone, Ara-C: Cytarabine, PSL: Prednisolone, C.R.: complete remission

学所見は正常であった。アンジオテンシン変換酵素(ACE)9.8 IU/l/37°C, リゾチーム 3.8 μ g/ml と正常, 各種腫瘍マーカーも可溶性インターロイキン2レセプター (sIL-2R) 52U/ml をふくめ正常範囲内であった。髄液は初圧 130mmH₂O, 細胞数 17 個/ μ l (単核球 100%) と軽度増加, 総蛋白は 256mg/dl, β 2 microglobulin は 3.188 μ g/l と著明に増加, IgG-index は 0.71 であった。細胞診では小型リンパ球の中にやや大型のリンパ球が混在しており class III であった。髄液中の ACE 0.5IU/l/37°C, リゾチーム 1.1 μ g/ml と正常範囲内で sIL-2R 86U/ml (正常値 85 未満) と軽度上昇していた。胸腹部骨盤造影 CT, 骨髄穿刺所見は正常であった。頭部 MRI, T2 強調画像で脳室周囲の深部白質に著明な浮腫をとめない軽度高信号を呈する多発腫瘍をみとめ (Fig. 1C), ガドリニウムにてほぼ均一に造影された (Fig. 1D)。

右側脳室前角付近の病変から施行した腫瘍生検組織の病理診断は diffuse large B cell lymphoma CD20 (+) (Fig. 1E, F) であった。メソトレキセート大量療法 (MTX 1g/m², day1, 8 投与, Leucovorin rescue 併用) を 1 クールおこない, 全脳照射 60Gy を追加した。2006 年 8 月の MRI では腫瘍は消失し, 2008 年 8 月現在も完全寛解を保っている。

考 察

本症例は三叉神経腫瘍に対する γ ナイフ施行後, ステロイド治療反応性の右外転神経麻痺を発症し, その後脳内多発病変をみとめ, 生検にて悪性リンパ腫と診断した。当初は三叉神経鞘腫と診断されたが, ガンマナイフ治療後, 神経鞘腫は 12~18 カ月横ばいで推移しその後縮小していくが¹⁾, 本症例は腫瘍が 1~2 カ月で縮小しており, 三叉神経鞘腫としては経過が合致しなかった。さらにガンマナイフ治療 1 カ月後に対側の右外転神経麻痺が出現し, ステロイド治療反応性であったため, この時点で神経鞘腫の可能性は低くなった。再発性の脳神経障害という臨床症状とガリウムシンチにて肺門リンパ節に軽度取り込みをみとめたことから, 神経サルコイドーシ

スも鑑別診断として考えた。最終的には, 初発の三叉神経障害とステロイド反応性の右外転神経麻痺病変も, 病理学的裏付けはないが 1 連の経過より悪性リンパ腫であったと考えるのが妥当と思われる。2003 年の脳腫瘍全国集計調査報告では脳原発腫瘍 52,196 例中, 中枢神経系原発悪性リンパ腫は 2.4% に過ぎないが, 近年 immunocompromised host 例に増加傾向にある²⁾。我が国の CNS-Lymphoma Group の集計では 35% が多発症例で²⁾, 脳神経や頭蓋内単発の症例は比較的多い。とくに視神経以外の脳神経単麻痺症候群で発症した悪性リンパ腫の報告は, 英論文は Pub med にて MESH term で「Lymphoma」と視神経以外の「各 cranial nerve 名」で検索し, 国内報告は医中誌で「悪性リンパ腫」と視神経以外の「各脳神経名」で検索した範囲内では 15 例 (動眼神経 5 例, 外転神経 1 例, 三叉神経 5 例, 顔面神経 1 例, 聴神経 1 例, 舌下神経 2 例) のみであった。

このうち三叉神経単麻痺症候群で発症した 6 症例を Table 1 に記載した^{3)~8)}。本症例は病変を左三叉神経起始部から Meckel 腔までみとめ, 同様の病変部位を呈したものは 2 例, 起始部から海綿静脈洞まで広がっていたのが 2 例, Meckel 腔から正円孔が 1 例, 側頭下窩まで広がったものが 1 例であった。腫瘍が海綿静脈洞にまで進展すると, 同側の外眼筋支配神経の障害により複視も呈していた。初期診断は神経鞘腫, Tolosa-Hunt 症候群, 髄膜腫やサルコイドーシスなどである。これらの疾患はどれも MRI の T2 強調画像で高信号を示し, 均一に造影されることが多い⁹⁾。悪性リンパ腫が髄膜に沿って浸潤したばあいには, dural tail sign に似た画像を呈するものの骨化過剰をとめない点が髄膜腫とことなっている⁵⁾。しかし本症例のように病変が小さく, 浸潤病変をみとめないばあいには画像からの鑑別診断は難しい。一方, 治療後の画像の変化は鑑別診断の助けとなる可能性がある。三叉神経腫瘍は良性腫瘍のことが圧倒的に多く, そのばあいガンマナイフが非常に効果的であるため¹⁾, 全摘出術よりはガンマナイフ治療が選択されることが多い。前述したように, ガンマナイフ治療後, 神経鞘腫では病変は 12~18 カ月横ばいで推移しその後縮

小していくが¹⁾、悪性リンパ腫では本例や Nakatomi らの1例³⁾のように数カ月で比較的急速に縮小しばあいによっては消失するなど両疾患で違いがみとめられる。一般に悪性リンパ腫にはメソトレキセート大量療法が第一選択とされている²⁾が、脳神経原発悪性リンパ腫に対するガンマナイフ治療の予後に関する報告はほとんどない。Nakatomi らの1例³⁾ではガンマナイフ治療後、21カ月後に脳幹部に再発し追加治療をおこなったが31カ月後に敗血症にて死亡し、一方、本症例はガンマナイフ治療後再発したがメソトレキセート大量療法にて完全寛解を保っている。本例のように、再発後のメソトレキセート大量療法でも予後良好な例があるため、きわめてまれな悪性リンパ腫の除外のために脳神経単発腫瘤を開頭生検する必要はないが、脳神経単発の腫瘤に対してステロイドやガンマナイフ治療が著効したばあいでも悪性リンパ腫の可能性も考え、他の部位から再発することも念頭においてその後の臨床経過と脳MRIの経時的観察をする必要があると考える。

本症例は2006年7月22日、第537回日本内科学会関東地方会にて発表した。

英語要旨を添削してくださいました Department of Laboratory Medicine, University of Washington, Johnathan Au と Jessica Young に深謝いたします。

文 献

- 1) 山本昌昭：ガンマナイフの適応と治療成績。神経研究の進歩 2001；45：664—678
- 2) 中村 治：中枢神経系悪性リンパ腫。脳神経 2005；57：1043—1049

- 3) Nakatomi H, Sasaki T, Kawamoto S, et al: Primary cavernous sinus malignant lymphoma treated by gamma knife radiosurgery: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 1996; 46: 272—279
- 4) Adbl Aziz KM, van Loveren HR: Primary lymphoma of Meckel's cave mimicking trigeminal schwannoma: case report. *Neurosurg* 1999; 44: 859—863
- 5) Kinoshita M, Izumoto S, Oshino S, et al: Primary malignant lymphoma of the trigeminal region treated with rapid infusion of high-dose MTX and radiation: case report and review of the literature. *Surg Neurol* 2003; 60: 343—348
- 6) Bulsara KR, Kadri PA, Husain M, et al: Malignant lymphoma of the trigeminal region. Case report. *J Neurooncol* 2005; 73: 279—280
- 7) Iplikcioglu AC, Dinc C, Bikmaz K, et al: Primary lymphoma of the trigeminal nerve. *Br J Neurosurg* 2006; 20: 103—105
- 8) Murray K, Kun L, Cox J: Primary malignant lymphoma of the central nervous system: results of treatment of 11 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 1986; 65: 600—607
- 9) Quinones-Hinojosa A, Chang EF, Khan SA, et al: Isolated trigeminal nerve sarcoid granuloma mimicking trigeminal schwannoma: case report. *Neurosurg* 2003; 52: 700—705

Abstract**Malignant lymphoma presented as left trigeminal neuralgia**

Miho Akaza, M.D.¹⁾, Taiji Tsunemi, M.D.¹⁾, Nobuo Sanjo, M.D.¹⁾,
Hiroaki Wakimoto, M.D.²⁾, Daisuke Kobayashi, M.D.³⁾ and Hidehiro Mizusawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

²⁾Department of Neurosurgery, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

³⁾Department of Pathology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

A male, 60 years of age, presented with transient left facial pain located within all three divisions of the trigeminal nerve. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a swollen left trigeminal nerve with gadolinium enhancement. Following schwannoma diagnosis, the patient received Gamma Knife radiosurgery, which proved effective against symptoms of neuralgia and enhanced lesions. A relapse of unsteadiness was noted 11 months after initial treatment. Furthermore, while MRI presented a normal trigeminal nerve, multiple enhanced white matter mass lesions around the lateral ventricles were observed. Lastly, pathological examinations revealed diffuse large B cell lymphomas. The administration of high-dose methotrexate followed with whole brain radiation therapy appeared to have remarkable effects. No recurrences were observed in a 30 month duration following secondary treatment. Malignant lymphoma may present as trigeminal neuralgia. The conclusions from our case report and another literature review follow a difficult to near impossible task of establishing a correct diagnosis without biopsy in the initial stages of trigeminal nerve tumors. Therefore, a careful MRI follow-up is necessary even if the tumors show a favorable response towards primary steroid treatment or Gamma Knife radiosurgery.

(Clin Neurol, 49: 432—436, 2009)

Key words: trigeminal nerve, malignant lymphoma, gamma knife
