

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

日出山拓人¹⁾ 田中 悌史¹⁾ 上坂 義和¹⁾ 國本 雅也¹⁾ 三輪 哲義²⁾

要旨：症例は視力低下で発症，眼内悪性リンパ腫と診断され，治療半年後，急性意識障害を呈した 73 歳女性例である。当初，悪性リンパ腫の既往が不明で，画像上延髄・脊髄のびまん性腫大をみとめ，ステロイドパルスで軽快をえたが，髄液 IL-10 高値が判明し，髄液細胞診をくりかえし Class V の所見をえ，悪性リンパ腫髄膜浸潤と診断した。本例にみとめられた画像所見は，リンパ腫の直接浸潤のみで説明可能かは問題として残るが，リンパ腫の経過中おこりうる所見として，参考に供することとした。また髄液中 IL-10 高値より髄液細胞診をくりかえすことで悪性リンパ腫髄膜浸潤を示唆する所見をえたことは有用と考え，報告した。

(臨床神経, 48 : 415—418, 2008)

Key words : IL-10, 髄液細胞診, diffuse large B cell lymphoma, MRI

はじめに

眼内中枢神経原発悪性リンパ腫はまれであり，初発症状としては，片側の視力低下，眼痛，霧視が多い。ステロイド治療抵抗性のブドウ膜炎で発見されることが多く，ほとんどが B 細胞型である。性差は無く，発症の平均年齢は 69.6 歳¹⁾，数週～数カ月で両側性となり，経過中の 56～85% に，眼症状発症後平均 23.3 カ月で中枢神経系病変が合併することが知られている²⁾。また，細胞・組織診が困難で，髄液中に腫瘍細胞を検出できるのは約 50% で診断に難渋するケースが多い³⁾。生命予後不良で平均 34.3 カ月と報告されている²⁾。近年髄液中 IL-10 測定が髄液細胞診の困難な例で診断の一助となるという報告が蓄積された⁴⁾。本例は IL-10 高値より，髄液細胞診をくりかえすことで細胞診上，陽性所見をえたので報告する。

症 例

73 歳，女性。

主訴：意識障害，四肢脱力，構音障害。

既往歴：73 歳 大腸ポリープ（高分化腺癌）。

家族歴および生活歴：特記すべき事項無し。

現病歴：独歩で外科に入院し，大腸ポリペクトミーを施行した。第 2 入院病日，起床時から傾眠傾向でろれつが回らず，嚥下不能となった。第 3 入院病日には，左不全片麻痺が出現し，歩行困難となり，第 4 入院病日には右不全片麻痺も出現した。第 6 入院病日に神経内科へ転科した。

転科時身体所見：酸素 10L/分投与下で SpO₂ 94%，血圧 164/50mmHg，脈拍 88/分，整。体温 37.4℃，皮疹無く，全身リンパ節腫大無し，心音は正常，両側胸部全体にラ音聴取。腹部に肝脾腫無し。神経学的所見は，JCS I-1 程度の意識障害，視力は両側光覚弁，眼底は正常。項部硬直無し。脳神経系では瞳孔両側正円同大で，対光反射は両側迅速で眼球運動障害無し。顔面の感覚，筋力は正常だが，嚥下障害，構音障害，嘔声，挺舌不良をみとめた。左側優位の四肢麻痺をみとめ，四肢腱反射亢進および両側 Babinski 徴候が陽性であった。感覚系に明らかな異常無し。

検査所見：血算は白血球分画をふくめ正常。血液生化学は，LDH 151IU/l（正常値 130～380），CRP 2.84mg/dl，s-IL-2-R 727U/ml（<516）。Na 119mEq/l，K 3.6mEq/l，Cl 89mEq/l。

入院後経過：転科時に施行した頭部および頸髄 MRI では，延髄から頸髄まで腫張をみとめ，延髄内部に T₁強調画像（T1WI）で等信号，T₂強調画像（T2WI）で高信号域があり，頸髄内は T1WI，T2WI 共に高信号を呈していた。ガドリニウム造影では延髄腹側から高位頸髄，橋腹側から脊髄前面および後頭蓋髄膜が線状に造影されたが，テント上では髄膜増強はみとめなかった（Fig. 1）。第 8 入院病日よりステロイドパルス療法を 3 日間施行。反応は良好で呼吸状態と右不全片麻痺にすみやかな改善がみとめられ，第 16 入院病日の MRI でも頸髄内 T2WI 高信号域や造影領域が縮小した（Fig. 1）。第 9 入院病日の髄液検査の結果，初圧 140mmH₂O，タンパク 39 mg/dl，糖 105mg/dl（同時血糖 146mg/dl），細胞数 5.2/μl（多核球 1.6/μl，リンパ球 3.6/μl）で異型細胞はみとめなかつ

¹⁾ 国立国際医療センター神経内科〔〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1〕

²⁾ 同 血液内科

（受付日：2007 年 1 月 4 日）



Fig. 1 Brain and cervical MRI findings

Brain and cervical MRI of the present case before (a, c and e) and after steroid pulse therapy (b, d and f).

Sagittal T2-weighted imaging (1.0 T; TR 3,000 ms; TE 120 ms) showing high intensity areas in the swollen medulla and cervical cord (a, b).

Gadolinium-enhanced T1-weighted imaging (1.0 T; TR 500 ms; TE 15 ms) showing high intensity areas in the lower medulla and meninges (c-f).

Swollen and gadolinium-enhanced areas in the lower medulla and cervical cord improved after steroid pulse therapy.

た。しかし髄液中 IL-10 は 146pg/ml (5pg/ml 以下) と高値かつ画像上、橋・脊髄・髄膜の浸潤が考えられたことから悪性リンパ腫を強くうたがいが、髄液検査による細胞診を1週間に3回施行し、3回目の第17入院病日に核の分葉がいちじるしく大型の核小体を有する異型性の明らかな Class V のリンパ球系細胞をみとめ、免疫染色では CD20 陽性であった (Fig. 2)。

その後、入院の半年前に視力低下で発症し、5カ月前に他院眼科へ入院し、細胞診により両側眼内悪性リンパ腫 (large B cell lymphoma) と診断され、両側水晶体摘除術を施行、術

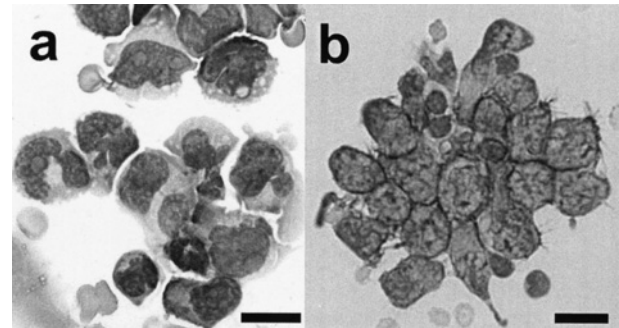


Fig. 2 Pathological findings of cells in cerebrospinal fluid (CSF)

a) Abnormal and atypical lymphocytes with hyperlobulated nuclei (hematoxylin and eosin, $\times 200$). Scale bar: 20 μ m

b) Cells stained with CD20 monoclonal antibody to the cellular surface marker (CD20 with ABC method, $\times 200$). Scale bar: 20 μ m

後に放射線療法を両眼に総量 30 グレイ施行されたことが判明した。既往歴の聴取が前後した理由は、本人が今回の入院と関係がないと考え、申告しなかったためである。以上より中枢神経病変も眼中枢神経原発 B 細胞悪性リンパ腫と考えられた。血液内科へ転科し、多剤併用療法 (Dexamethasone 20 mg/day, 5 日間 + Ranimustine 35mg/日, 1 日間 + Procarbazine 100mg/日, 14 日間) が施行されたが、症状は進行し第 63 入院病日に死亡した。剖検の承諾はえられなかった。

考 察

転科時には眼内悪性リンパ腫に関する既往歴が不明で、亜急性発症の意識障害、球症状、四肢麻痺および MRI 所見から脳幹を主病変とした腫瘍、ADEM、脳幹脳炎などの炎症性疾患が鑑別として挙げられた。画像検査から髄膜の造影増強効果は腫瘍浸潤の可能性が考えられ、脳幹から頸髄の腫張は直接浸潤と静脈鬱滞による腫張の両方が考えられた。髄液中 IL-10 高値から悪性リンパ腫がうたがわれたが、何度か施行した髄液細胞診の結果から large B cell lymphoma がもっとも考えられた。全身検索がおこなわれたが他臓器には悪性リンパ腫はみとめられず、眼中枢神経原発 B 細胞悪性リンパ腫と考えた。

本疾患は細胞・組織診が困難である。眼科領域では Whitcup ら⁵⁾が硝子体中 IL-10 の上昇が診断に有用と報告した。その後報告例⁶⁾⁷⁾が増え、その検査が有用な検査の1つであると考えられるようになった⁸⁾。これを応用した Salmaggi らは、正常被験者では髄液中 IL-10 は 5pg/ml 以下であること、中枢神経系悪性リンパ腫以外の頭蓋内腫瘍患者の髄液中 IL-10 はむしろ正常者より低く 0.23 ± 0.26 pg/ml であること、さらに中枢神経系悪性リンパ腫患者では 14.8 ± 23 pg/ml であることを報告し⁴⁾、悪性リンパ腫に髄液中 IL-10 は特異度が高い検査

と報告した⁴⁾。本例の髄液中 IL-10 は 148pg/ml と非常に高値であった。更に細胞表面物質の免疫染色から髄液内異型細胞は large B cell lymphoma cell と考えられた。以前の眼球内浸潤リンパ腫細胞も large B cell type であったことから、同一リンパ腫細胞の可能性が高いと推測された。

本例は転科時に低 Na 血症をみとめ、ADH は測定されていないので確実ではないが、経口摂取不良と内視鏡検査前処置による下痢に加え、中枢性の SIADH であった可能性もある。意識障害を改善させる目的で 119mEq/l から 60 時間で 130 mEq/l まで補正した (4.4mEq/日) が、central pontine myelinolysis は生じなかった。

本症例では、髄液中 IL-10 高値から悪性リンパ腫を強くうたがって髄液検査をくりかえしたことで、診断を裏付ける異型細胞を採取することができた。髄液採取の前に呼吸状態を改善するためステロイドパルス療法をやむなく施行したため、その結果、異型細胞陽性所見がえられにくかった可能性は残る。しかしながら、髄液中 IL-10 が診断上有効であるということをも裏付ける例であると考え報告した。延髄・脊髄びまん性病変が、ステロイドパルスに反応したことが本例の特徴であった。剖検がえられず推測の域を出ないものの、そのような回復がすみやかにみられたことは、そのびまん性病変を悪性リンパ腫の浸潤機序で説明することは問題がある。びまん性病変が循環障害による浮腫であってそれがステロイドパルスで改善した可能性が考えられた。

本文の要旨は第 167 回日本神経学会関東地方会 (2003 年 11 月 13 日) で発表した。

文 献

- 1) 鈴木参郎助, 黒坂裕代, 神園純一ら: Hodgkin 病に合併した肉芽腫性ぶどう膜炎の 1 症例. 眼紀 1994; 45: 775—779
- 2) 角 環, 福島敦樹, 林 暢紹ら: 過去 4 年間の眼内悪性リンパ腫の検討. 臨床眼科 2003; 57: 809—813
- 3) Gill MK, Jampol LM: Variation in the presentation of primary intraocular lymphoma: case reports and a review. Surv ophthalmol 2001; 45: 463—471
- 4) Salmaggi A, Eoli M, Corsini E, et al: Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 Levels in Primary Central Nervous System Lymphoma: A possible Marker of Response to Treatment? Ann of Neurol 2000; 47: 137—139
- 5) Whitcup SM, Stark-ancs V, Wittes RE, et al: Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. Arch Ophthalmol 1997; 115: 1157—1160
- 6) Nussenblatt RB, Chan CC, Wilson WH, et al: International Central Nervous System and Ocular Lymphoma Workshop: recommendations for the future. Ocul Immunol Inflamm 2006; 14: 139—144
- 7) 政岡則夫, 松下久美子, 橋田正章ら: 眼中枢神経系悪性リンパ腫患者における硝子体中のインターロイキン 10 とインターロイキン 6. 臨床眼科 2000; 54: 357—360
- 8) Cassoux N, Merle-Beral H, Leblond V, et al: Ocular and central nervous system lymphoma: clinical features and diagnosis. Ocul Immunol Inflamm 2000; 8: 243—250

Abstract**A case of primary intraocular central nervous system lymphoma with high interleukin 10 level and positive cytology in cerebrospinal fluid**

Takuto Hideyama, M.D.¹⁾, Hiroshi Tanaka, M.D.¹⁾, Yoshikazu Uesaka, M.D.¹⁾,

Masanari Kunimoto, M.D.¹⁾ and Akiyoshi Miwa, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, International Medical Center of Japan

²⁾Department of Hematology, International Medical Center of Japan

A 73-year-old woman was admitted to the surgical department of our hospital for endoscopic resection of a colonic polyp. The day after endoscopic resection, she became drowsy and dysphasic. Two days later, left hemiparesis and gait difficulty developed. The next day, hemiparesis progressed bilaterally and dyspnea developed due to upper airway stenosis. The most prominent signs were those of bulbar palsy. Blood analysis revealed mild inflammatory responses and hyponatremia. T2-weighted magnetic resonance imaging showed high-intensity lesions in the swollen medulla and cervical spinal cord. Those areas and the meninges of the posterior fossa were enhanced by gadolinium. Steroid pulse therapy was administered, resulting in rapid recovery of bulbar and parietic symptoms with decreased enhanced area. At this point, concentration of cerebrospinal fluid interleukin (IL)-10 was markedly elevated at 146 pg/ml (normal, <5 pg/ml), suggesting malignant lymphoma. Cytology of the cerebrospinal fluid was repeatedly examined, eventually revealing atypical lymphocytes with hyperlobulated nuclei and clear nucleoli. Lymphocytes stained with anti-CD20 antibody. These findings strongly suggested a diagnosis of primary intraocular and central nervous system lymphoma. In the present case, repeated cytology of cerebrospinal fluid was highly important for diagnosis in this case of high IL-10 level in cerebrospinal fluid.

(Clin Neurol, 48: 415—418, 2008)

Key words: IL-10, cytology of cerebrospinal fluid, diffuse large B cell lymphoma, MRI
