

症例報告

後頸部痛，両側外転神経麻痺を呈した頭蓋底斜台部
原発悪性リンパ腫の83歳女性例

横手 顕¹⁾ 坪井 義夫^{1)*} 福原 康介¹⁾ 津川 潤¹⁾ 井上 展聡¹⁾
青木光希子²⁾ 鍋島 一樹²⁾ 継 仁³⁾ 井上 亨³⁾ 山田 達夫¹⁾

要旨：症例は83歳女性である。約1カ月の経過で進行した両側外転神経麻痺と後頸部痛を主訴に入院した。頭部MRIで頭蓋底斜台部を中心に腫瘍性病変がみられた。全身検索で異常はみられず、経鼻経蝶形骨洞的腫瘍生検術を施行した。病理組織より悪性リンパ腫と診断し、ステロイドおよび放射線療法をおこなった。後頸部痛は消失し、頭部MRIで腫瘍の縮小をみとめたが、両側外転神経麻痺は残存した。頭蓋底斜台部原発の悪性リンパ腫はきわめてまれで、頭痛と外転神経麻痺の合併が多い。外転神経が脳幹部を出て、斜台硬膜貫通部から海綿静脈洞に向かい上行する部位、petroclival segmentにおいて、両側性に障害を受けることがその機序と考えられた。

(臨床神経 2012;52:245-250)

Key words：斜台部, diffuse large B cell lymphoma, 後頸部痛, 外転神経麻痺

はじめに

近年、免疫不全患者、高齢者の増加にともない、悪性リンパ腫の発生頻度は増加している。脳原発悪性リンパ腫は脳腫瘍全体の約2.0%、悪性リンパ腫全体の0.7~1.7%といわれているが^{1)~3)}、頭蓋底原発悪性リンパ腫はきわめてまれである。今回われわれは、両側外転神経麻痺を呈した頭蓋底原発悪性リンパ腫の一例を経験した。本症例でみられた両側外転神経麻痺について解剖学的考察を加え報告する。

症 例

症例：83歳、女性

主訴：複視、後頸部痛

既往歴：70歳時にクモ膜下出血（開頭クリッピング術施行後）。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：X-1年12月初旬より両側のこめかみを中心とした持続性頭痛と複視が出現し、12月15日に当科を受診した。神経学的に左外転神経麻痺をみとめたが、頭部単純MRIでは明らかな異常所見がみられず、経過観察をおこなった。X年1月1日より後頸部痛も出現し、複視も増悪したため、1月7日に精査目的で入院した。

入院時現症：一般身体所見では体温37.7℃、血圧114/78 mmHg、脈拍76/min整、呼吸数18/min、運動制限をとまなう後頸部痛をみとめた。表在リンパ節は触知せず、胸・腹部に明らかな異常所見はなかった。

神経学的所見では、意識は清明で、両側の外転神経麻痺をみとめた。他の脳神経に異常はみられず、運動系、感覚系、協調運動に問題はなく、深部腱反射も正常で病的反射もなかった。

検査所見：血液検査にて、血算ではWBCが10,600/ μ l（好中球73.2%）と軽度上昇していた。生化学検査では、LDHが439IU/lと軽度上昇し、CRPが24.8mg/dlと高値であった。また、D-dimerが3.0 μ g/ml（正常： \leq 1.0 μ g/ml）、フィブリノーゲンが671mg/dl（正常：150~350mg/dl）と凝固系の亢進と、可溶性IL-2レセプター抗体が575U/ml（正常：122~496U/ml）と軽度高値であった。CEA、CA19-9など腫瘍マーカーは正常、ACEは10.2U/lと正常範囲で、抗核抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAも陰性であった。髄液所見は細胞数2/ μ l（単核球のみ）、蛋白106mg/dl、糖60mg/dl（血糖：94mg/dl）であり、蛋白の上昇があったが、IgG index：0.62と正常で、クリプトコッカス・ネオフォルマンズ抗原、細菌培養、墨汁染色、抗酸菌培養はすべて陰性であった。髄液細胞診はPapanicolaou Class IIであった。

入院時頭部MRI所見：斜台からトルコ鞍、下垂体柄、視床下部にかけて連続する、T₁強調画像にて等から低信号（Fig. 1-A）、T₂強調画像にて等信号（Fig. 1-B）を示す腫瘍性病変

*Corresponding author: 福岡大学医学部神経内科学教室〔〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1〕

¹⁾福岡大学医学部神経内科学教室

²⁾福岡大学病院病理部

³⁾同 脳神経外科

（受付日：2011年8月10日）

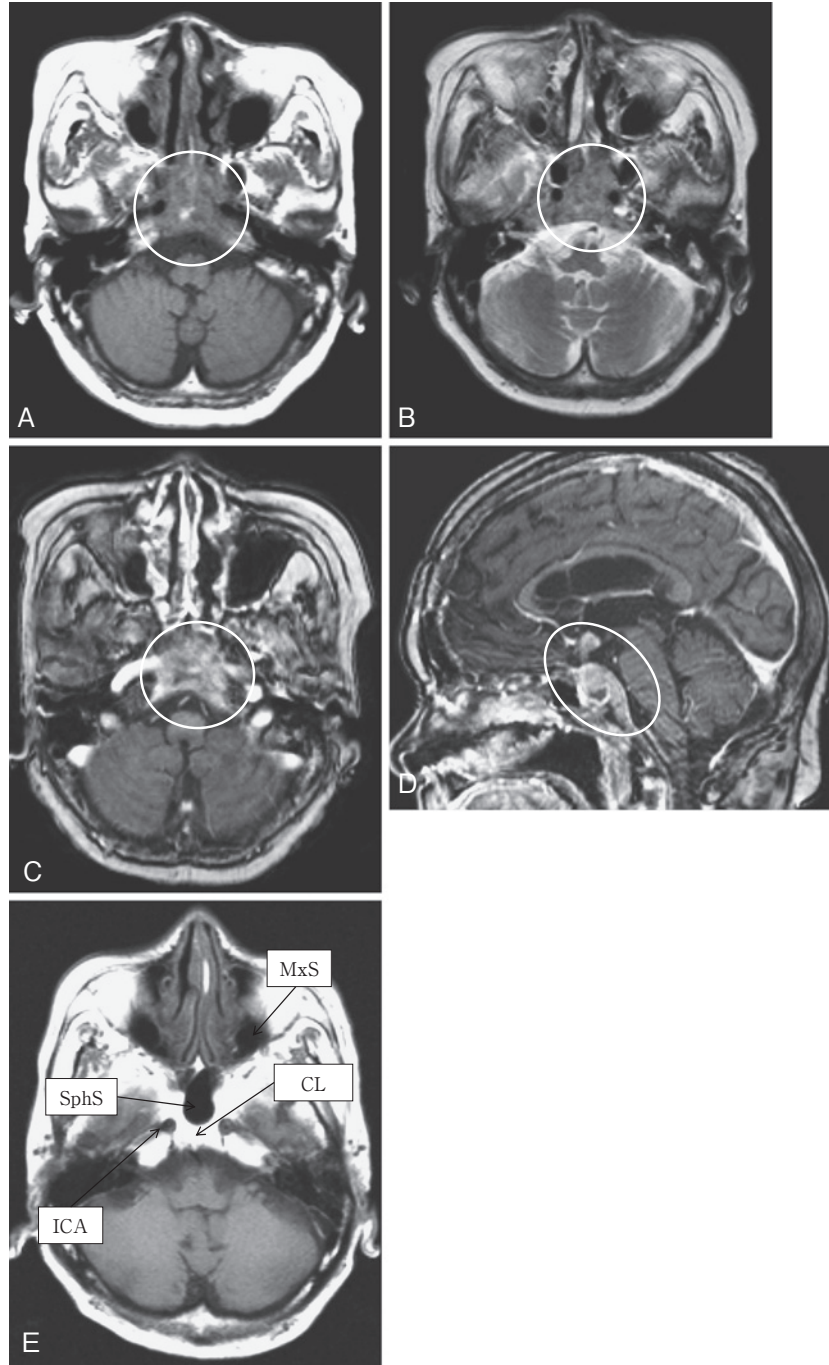


Fig. 1 Brain imaging. A: Axial T₁ weighted imaging (1.5T; TR 568.5ms, TE 15.0ms), B: Axial T₂ weighted imaging (1.5T; TR 3500.0ms, TE 80.0ms), C: Axial gadolinium-enhanced T₁ weighted imaging (1.5T; TR 25.0ms, TE 2.3ms), D: Sagittal gadolinium-enhanced T₁ weighted imaging (1.5T; TR 25.0ms, TE 2.3ms), E: T₁ weighted normal imaging (1.5T; TR 400.0ms, TE 15.0ms). Both axial T₁ and T₂ weighted images show mass lesion with isointense signal in the continuity of clivus, sella turcica, pituitary stalk and hypothalamus (circle). Gadolinium-enhanced T₁ weighted image shows heterogeneous enhancement of the lesion in the area (circle). CL: clivus, ICA: internal carotid artery, MxS: maxillary sinus, SphS: sphenoid sinus.

をみとめ、同部位はガドリニウム造影にて均一に中等度増強された (Fig. 1-C, D)。頭蓋底の正常 T₁ 強調画像を並べて示す (Fig. 1-E)。

臨床経過 (Fig. 2) : 約 1 カ月の経過で両側外転神経麻痺と後頸部痛を呈し、頭部 MRI で頭蓋底斜台部に腫瘍性病変をみとめたことから、同部位が今回の責任病巣と考えた。病変部は

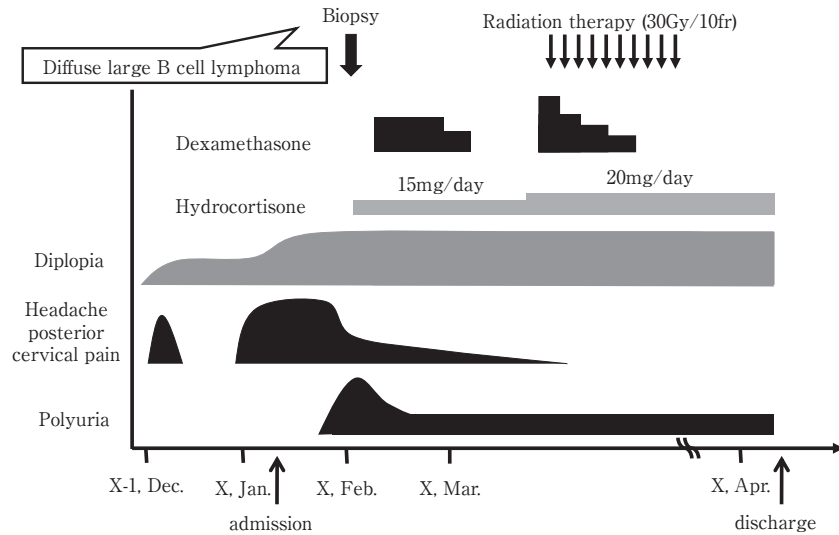


Fig. 2 Clinical course of the patient. Note that headache has markedly improved, while diplopia and polyuria were remained after initiation of treatment with steroid and radiation therapy.

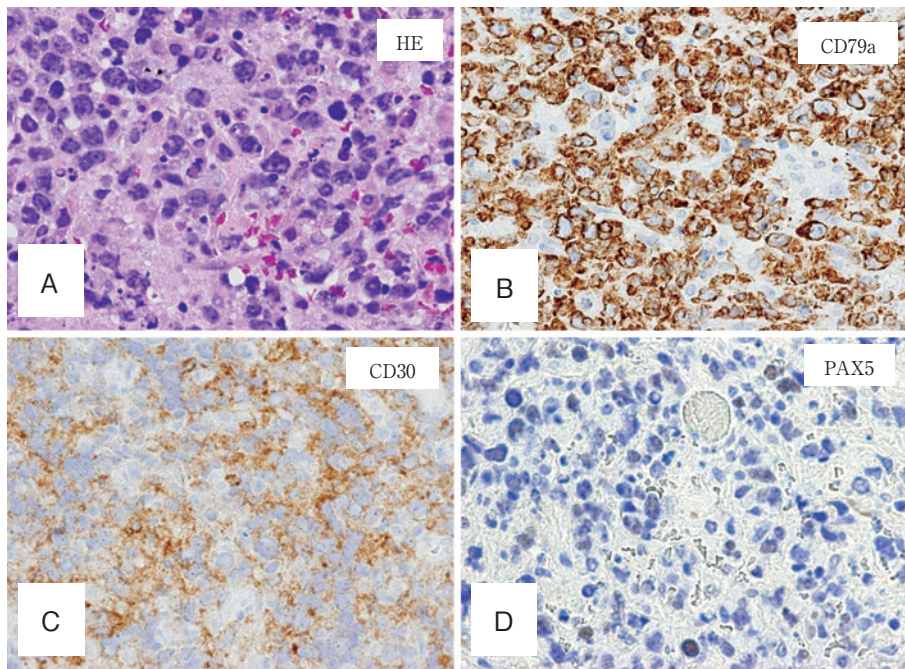


Fig. 3 Microscopic findings of biopsied specimen from the Patient ($\times 400$). A: Haematoxylin and eosin (H&E) staining, B: Immunohistochemical staining with anti-CD79a (membranous and cytoplasm) antibody, C: Immunohistochemical staining with anti-CD30 (cytoplasm) antibody, D: Immunohistochemical staining with anti-PAX5 (focal) antibody. A H&E staining shows proliferation of severely atypical large lymphocyte cell with irregularly shaped nuclei. Apoptotic cells are frequently encountered. Immunohistochemical staining shows positive for CD79a, CD30 and PAX5, indicating that are consequently diagnosed as diffuse large B cell lymphoma.

ガドリニウム造影にて比較的均一に増強され，頭蓋底への転移性腫瘍をうたがひ，全身精査をおこなったが，頸部から下腹部における造影CTでは腫瘍性病変はみとめず，ガリウムシンチグラフィでも頭蓋底の病変部に一致して異常集積をみ

とめるのみであった。髄液検査でも原因は同定できず，第24病日に経鼻経蝶形骨洞の腫瘍生検術を施行した。病理組織所見で，悪性リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma) と診断した。化学療法も検討したが，年齢やADL (Performance

Table 1 Previously reported cases of clivus originated lymphoma.

Authors	Year	Age	Sex	Symptoms & Signs	Treatment	Histopathology
Kimura, et al	1990	77	F	bilateral VI palsy	NA	NA
Han, et al	1993	64	M	lt. VI palsy	NA	non-Hodgkin lymphoma
		46	M	lt. hearing loss	NA	non-Hodgkin lymphoma
		53	F	nasal obstruction	NA	non-Hodgkin lymphoma
Erlich, et al	1996	73	F	headache multiple cranial nerve palsies, infiltration of the temporalis muscles	NA	diffuse large B-cell lymphoma
Tsai, et al	2002	60	F	headache, diplopia (lt. VI palsy)	chemotherapy	diffuse large B-cell lymphoma
Jung, et al	2004	56	F	trigeminal pain, lt. VI palsy	chemotherapy	highly malignant B-cell non-Hodgkin lymphoma
Ronson, et al	2006	53	F	headache, diplopia, paresthesia	chemotherapy, radiation therapy	diffuse large B-cell lymphoma
Nakamura, et al	2009	69	M	diplopia, facial numbness, dysarthria, dysphagia (Garcin syndrome)	NA	highly malignant B-cell non-Hodgkin lymphoma
Present case	2012	83	F	headache, diplopia (bilateral VI palsy)	radiation therapy	diffuse large B-cell lymphoma

F: female, M: male, NA: not available, VI: abducens nerve.

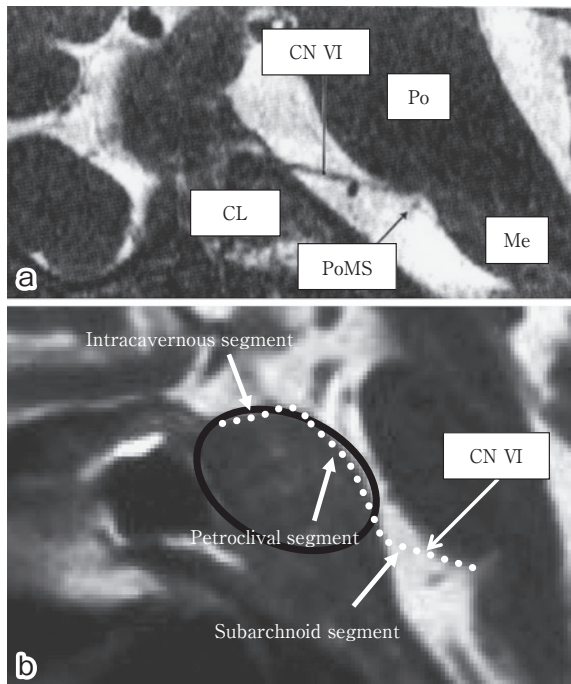


Fig. 4 A: T₂ weighted sagittal image of normal brainstem and the regional relation to abducens nerve. B: T₂ weighted sagittal image of the patient. The circle indicates an abnormal mass lesion in the clivus. The dotted line along with the abducens nerves in the patient. It is showing that petroclival segment of the abducens nerves were involved in the clivus lesion bilaterally. CN VI: abducens nerve, CL: clivus, Po: pons, Me: medulla oblongata, PoMS: pontomedullary sulcus.

Status 4) を考慮しステロイド療法ならびに放射線治療をおこなう方針とした。経過中に中枢性尿崩症による多尿を合併した。第 38 病日より、ステロイド療法を開始し、第 56 病日より放射線療法 30Gy/10fr をおこなった。治療後、第 71 病日におこなった頭部 MRI では腫瘍の縮小をみとめ、頭痛は軽減し

たものの両側外転神経麻痺と多尿は残存した。第 111 病日に緩和治療の目的で転院した。

病理学的所見 (Fig. 3) : Hematoxylin-Eosin 染色では、非常に異型の強い大型リンパ球がびまん性に増殖しており、免疫染色法では CD20, CD79a, CD30, Bcl-6, CD10 に陽性、PAX5 は部分的に核に陽性であり、MUM-1, bcl-2, ALK は陰性であった。以上の結果より diffuse large B cell lymphoma と診断した。

考 察

本症例は高齢発症の、両側外転神経麻痺と後頭部痛を呈した斜台部原発悪性リンパ腫であった。斜台部腫瘍は転移性腫瘍 (乳癌、前立腺癌、肺癌など) や脊索腫、髄膜腫が多い⁴⁾。また、まれではあるものの斜台部発生の異所性下垂体腺腫は転移性腫瘍と画像的に鑑別が困難であり、臨床症状などから考慮すべき腫瘍と思われる。われわれが検索しえた範囲では、頭蓋底斜台部に病変をみとめるリンパ腫の症例は、自検例もふくめて 10 例であった^{4)~10)}。臨床的特徴は本症例と同様に頭痛が多く、複視 (外転神経麻痺) をみとめていた。また、元々脳原発悪性リンパ腫の好発年齢は 50 歳後半~60 歳代と比較的高齢であり³⁾、同様に 50 歳以降に好発している点も特徴の一つと考えた。(Table 1)

神経学的所見として本症例は両側外転神経麻痺を呈したが、一般にこの症候の原因として①血管障害 (脳幹梗塞、脳幹出血)、②動脈瘤 (椎骨動脈瘤、海綿静脈洞内動脈瘤)、③頭部外傷、④悪性新生物、⑤先天性、⑥その他 (変性疾患、AIDS による脳幹機能不全) などにより、核、核下いずれかのレベルで直接外転神経に影響をおよぼすばいに生じる。本症例では頭蓋底斜台部腫瘍による、外転神経への直接浸潤が原因と考えられる。

Fig. 4-a は正常解剖図を示している¹¹⁾。Umansky らは外転神経の走行をその屈曲点をもとに 3 部位に分類しており¹²⁾、本症例に合わせて外転神経の走行について解説する。Fig. 4-b

に示しているように、外転神経は、橋の pontomedullary sulcus から出た後、pontine cistern の中を進み、後床突起の背側下方にある硬膜貫通部に入る (subarachnoid segment)。その後硬膜貫通部から海綿静脈洞に入るまでの部分 (petroclival segment) は、錐体斜台部の2葉の硬膜の間にある静脈洞内を走行する。斜台硬膜を貫通後、Dorelo 管を走行し、海綿静脈洞部内頸動脈の外壁に達すると (intracavenous segment)、その後は三叉神経の第1枝 (眼神経) と併走して上眼窩裂、眼窩内にいたり外直筋にいたる。したがって、本症例では画像所見から petroclival segment が両側性に、選択的に障害されたことが両側外転神経麻痺の原因と考えられた。

次に、入院時にみられた激しい後頭部痛について考察する。入院時、発熱と運動制限をとまなう後頭部痛をみとめた。血液検査では著明な炎症反応をみとめ、髄液検査で細胞数上昇はなかったものの、蛋白の上昇を呈したことから、髄膜刺激徴候が加わった運動制限の可能性も考えられた。さらに、sinus pain と呼ばれている副鼻腔疾患による痛みは、蝶形骨洞や後部篩骨洞病変にともない、後頭部や頭頂部、後頸部など離れた部位に出現することが知られている¹³⁾。本症例の画像検査では、腫瘍の明らかな蝶形骨洞への浸潤はみられなかったが、一部浸潤がうたがわれ、sinus pain と同様の機序で疼痛がみられた可能性が示唆される。ステロイド治療による腫瘍の縮小と炎症所見の改善により後頭部痛は消失したことから、腫瘍に関連した後頭部痛であったと考えられた。

以上から、頭蓋底斜台部に原発する悪性リンパ腫の特徴として高齢発症、頭痛 (後頭部痛) と外転神経麻痺は重要な所見であると考えられた。脳原発悪性リンパ腫は一般的に予後不良な疾患である。無治療であれば平均余命は1~3カ月といわれているが、放射線療法、化学療法により有効性を示す症例もみとめられる¹⁴⁾。そのため早期診断ならびに早期治療が重要と考えられた。

まとめ

両側外転神経麻痺を契機に頭蓋底斜台部原発悪性リンパ腫と診断しえた症例を経験した。

本症例における両側外転神経麻痺の機序について考察した。斜台部原発悪性リンパ腫では、外転神経麻痺に頭痛をとまなう事が特徴である。

※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) Bhagavathi S, Wilson JD. Primary central nervous system lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2008;132:1830-1834.
- 2) Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. J Neurosurg 2000;92:261-266.
- 3) van der Sanden GA, Schouten LJ, van Dijk JA, et al. Primary central nervous system lymphomas. Cancer 2002; 94:1548-1556.
- 4) Kimura F, Kim KS, Friedman H, et al. MR imaging of the normal and abnormal clivus. Am J Neuroradiol 1990;11: 1015-1021.
- 5) Han MH, Chang KH, Kim IO, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the central skull base: MR manifestations. J Comput Assist Tomogr 1993;17:567-571.
- 6) Erlich RB, Swerdlow SH, Gupta NK, et al. Primary lymphoma of the skull presenting as multiple cranial nerve palsies. Leuk Lymphoma 1996;23:395-399.
- 7) Tsai VW, Leonard R, Jose E, et al. Primary B-cell lymphoma of the clivus. Surg Neurol 2002;58:246-250.
- 8) Jung CS, Zimmermann M, Seifert V. Clivus lymphoma. Acta Neurochir (Wien) 2004;146:533-534.
- 9) Ronson B, Rossi C, Johnson S, et al. Locoregional proton radiotherapy of a primary cavernous sinus non-Hodgkin's lymphoma: case report. Technol Cancer Res Treat 2006;5: 281-284.
- 10) Nakamura A, Toyoda K, Shozawa Y, et al. Primary Non-Hodgkin lymphoma of the skull base presenting with garcin syndrome: MRI manifestations. J Neuroimaging 2009; 19:295-297.
- 11) 高橋昭喜. 脳 MRI. 第2版. 東京: 秀潤社; 2001. p. 170-202.
- 12) Umansky F, Valarezo A, Elidan J. The microsurgical anatomy of the abducens nerve in its intracranial course. Laryngoscope 1992;102:1285-1292.
- 13) 那須 隆, 青柳 優. 痛みに関する耳鼻咽喉・頭頸部外科領域の画像診断 Sinus pain. ペインクリニック 2006;27: 778-783.
- 14) Annika J, Hendrik P, Sabine R, et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 2010;67:182-189.

Abstract**Primary clivus diffuse large B cell lymphoma presenting with posterior neck pain and bilateral abducens nerve palsy**

Akira Yokote, M.D.¹⁾, Yoshio Tsuboi, M.D.¹⁾, Kousuke Fukuhara, M.D.¹⁾, Jun Tsugawa, M.D.¹⁾, Hirosato Inoue, M.D.¹⁾, Mikiko Aoki, M.D.²⁾, Kazuki Nabeshima, M.D.²⁾, Hitoshi Tsugu, M.D.³⁾, Toru Inoue, M.D.³⁾ and Tatsuo Yamada, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka University

²⁾Department of Pathology, Fukuoka University

³⁾Department of Neurosurgery, Fukuoka University

Bilateral abducens nerve palsy is an unusual clinical presentation, which could be caused by stroke, aneurysm, trauma and malignant neoplasm. We describe here a patient with bilateral abducens nerve palsy caused by large B cell lymphoma originated from clivus. An 83-year-old woman admitted to our hospital because of diplopia and severe posterior neck pain. Her diplopia developed one month before and progressed to her admission. Neurological examination revealed bilateral abducens nerve palsy. Brain MRI with enhancement lesion in the clivus, suggesting that bilateral petroclival segment of the abducens nerves were affected by the lesion. Biopsied was performed via a transsphenoidal approach, and histological diagnosis was made as diffuse large B cell lymphoma. She received oral corticosteroid administration combined with radiation therapy. After initiation of the treatment, posterior neck pain was resolved and tumor size was reduced in the repeated brain MRI. However, diplopia and bilateral abducens nerve palsy were still unresolved. Although malignant lymphoma originated at the clivus is uncommon, according to a presenting case as well as previously reported cases, lymphoma can present as an isolated involvement in the clivus associated with headache, and bilateral abducens nerve palsy. It is suggested that the clivus tumor affected the petroclival segment of abducent nerve in our case.

(Clin Neurol 2012;52:245-250)

Key words: clivus, diffuse large B cell lymphoma, headache, abducent nerve palsy
