

症例報告

馬尾生検が診断に有用であった髄膜播種性の悪性リンパ腫の 1 例

中嶋 秀樹^{1)*} 本村 政勝¹⁾ 山口 将²⁾
加藤 丈晴³⁾ 安倍 邦子⁴⁾

要旨：症例は 49 歳男性である。歩行障害を主訴に来院された。全身倦怠感、両下腿の異常感覚に加え、両下肢筋力低下が亜急性に進行し、歩行不能になった。腰椎 MRI で馬尾全体が著明に腫大し、びまん性に造影効果をともなっていた。原因を精査していたところ急激に膀胱直腸障害、意識障害および複視が出現した。早急に馬尾生検を施行し、悪性リンパ腫の診断にいたった。化学療法と放射線療法を組み合わせ、症状は著明に改善した。治療後 10 ヶ月の時点で、下腿の不全麻痺、振動覚低下および異常感覚が残存するが、再発はなくその他の機能は良好でありすでに社会復帰している。髄液検査、馬尾生検が迅速な診断と治療につながり有用であった。

(臨床神経 2013;53:803-808)

Key words：悪性リンパ腫, DLBCL, 馬尾生検, 髄液 sIL-2R

はじめに

悪性リンパ腫 (malignant lymphoma) は、病理組織学的には Hodgkin リンパ腫 (Hodgkin lymphoma; HL) と non-Hodgkin リンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma; NHL) に大別される。NHL において、馬尾を主病変とする B 細胞性悪性リンパ腫の報告例は多々あるが、馬尾生検施行例は少ない^{1)~8)}。今回、われわれは亜急性に進行し、馬尾生検が診断に有用であった悪性リンパ腫の 1 症例を経験したので、文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：49 歳、男性

主訴：歩行ができない

既往歴：49 歳 十二指腸潰瘍のため下血、ピロリ菌除菌。

現病歴：2011 年 6 月、全身倦怠感が出現した。8 月下旬から両膝から下にもやもやとした異常感覚が現れ、遠位部ほど症状が強かった。9 月初旬から 2 時間毎にトイレに行くようになった。同月中旬から腰痛が現れ、両下肢全体に力が入らなくなり、杖歩行を始めた。同月下旬、近医整形外科に「腰椎椎間板ヘルニアのうたがい」として入院し、神経ブロック注射、リハビリなどをおこなったが改善せず、総合病院整形外科に転院した。歩行器でなければ歩けない程度まで症状は

進行し、一過性の尿閉なども現れたため、さらなる精査のため、10 月中旬、当科に転入院した。

一般内科所見：体温 37.1°C、体重 66 kg (6 ヶ月前は 60 kg)、眼球結膜に黄疸はなく、眼瞼結膜に貧血はなかった。胸腹部に異常はなく、頸部、鎖骨周囲、腋窩および鼠径リンパ節を触知しなかった。下腿浮腫や皮疹もなかった。

神経学的所見：運動系として上肢筋力はいずれも MMT 5、下肢筋力は、右の腸腰筋、大腿四頭筋および大腿屈筋群で同 3、前脛骨筋では同 3 であった。左下肢はいずれも同 3 であり、若干右下肢の麻痺が優位であった。感覚系は、痛覚・触覚は正常 (肛門周囲もふくむ)、振動覚は手関節が 18 秒に対し、膝関節および足関節では 6 秒と低下し、皮膚分節の L4-S1 にもやもやとした異常感覚があった。下位腰椎のほぼ正中に局所的な自発痛が持続し、Kernig 徴候および Laségue 徴候は両側で陽性であった。腱反射は両側膝蓋腱、アキレス腱とも消失、病的反射はいずれも陰性であった。その他、膝踵試験は麻痺相応に拙劣、歩行は不能であった。排尿はいきむと出るがスムーズでなく、時間がかかった。

検査所見：WBC 4,200/ μ l, Hb 12.8 g/dl, PLT 21.1×10^4 / μ l, 血沈 15 mm, D-dimer 1.4 μ g/ml, 肝および腎機能 正常範囲内, CRP 1.3 mg/dl, LDH 209 IU/l, sIL-2R 383 U/ml, 単純ヘルペス、帯状疱疹ウイルス IgG は陽性だが、同 IgM は陰性であった。リウマチ因子陰性、抗核抗体陰性、抗 SS-A および抗 SS-B 抗体陰性、ACE 陰性。PSA が 18.81 ng/ml と上昇していた。髄液検査は、淡黄色、初圧は 9 cmH₂O、細胞数 457/ μ l

*Corresponding author: 長崎大学病院第一内科神経内科 [〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号]

¹⁾ 長崎大学病院第一内科神経内科

²⁾ 長崎大学病院脳神経外科

³⁾ 長崎大学病院血液内科

⁴⁾ 長崎大学病院病理部

(受付日：2013 年 2 月 9 日)

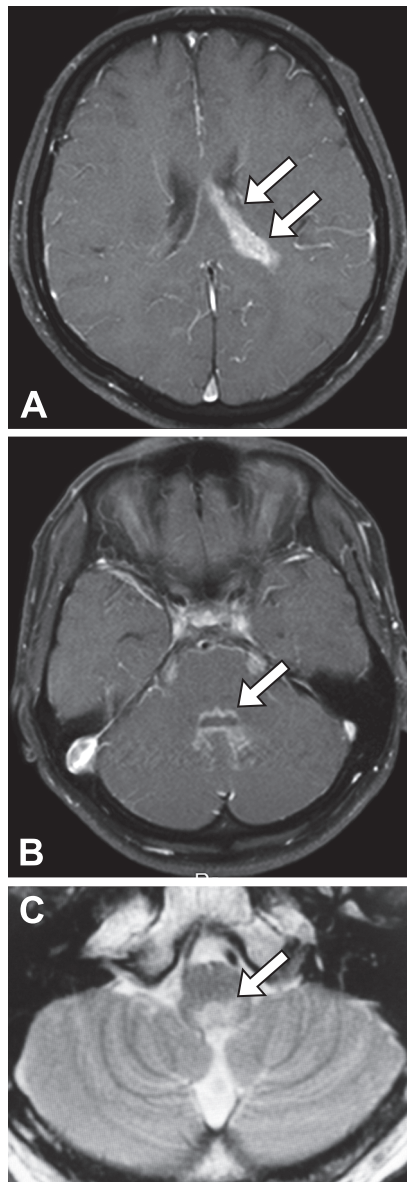


Fig. 1 Brain MRI axial images on admission.

A: T₁ weighted images show gadolinium enhanced (arrows) choroid plexus in left ventriculus lateralis (A) and ventriculus quartus (B) (arrow) (1.5 T, TR 590 ms, TE 12 ms). C: T₂ weighted image shows high intensity lesion in the dorsal medulla oblongata (1.5 T, TR 3,216 ms, TE 113 ms).

(単核 97%, 多核 3%), 糖 3 mg/dl, 蛋白 4,550 mg/dl, LDH 493 IU/l, β_2 -MG 493 IU/l, sIL-2R 37,482 U/ml, 髄液細胞診は正常, class II, negative であった。ランダム皮膚生検も施行したが, リンパ腫を示唆する所見はなかった。12 誘導心電図に異常なし。胸部単純 X 線では, 両側肺門部リンパ節の腫大はなかった。頭部 MRI では, 左側脳室内, 第三および第四脳室, 延髄背側から頸髄の中心管周囲に造影効果をともなう高信号域があった (Fig. 1)。腰椎 MRI では, 脊髓円錐から馬尾にかけて著明に腫大して髄腔を占拠していた。髄膜および

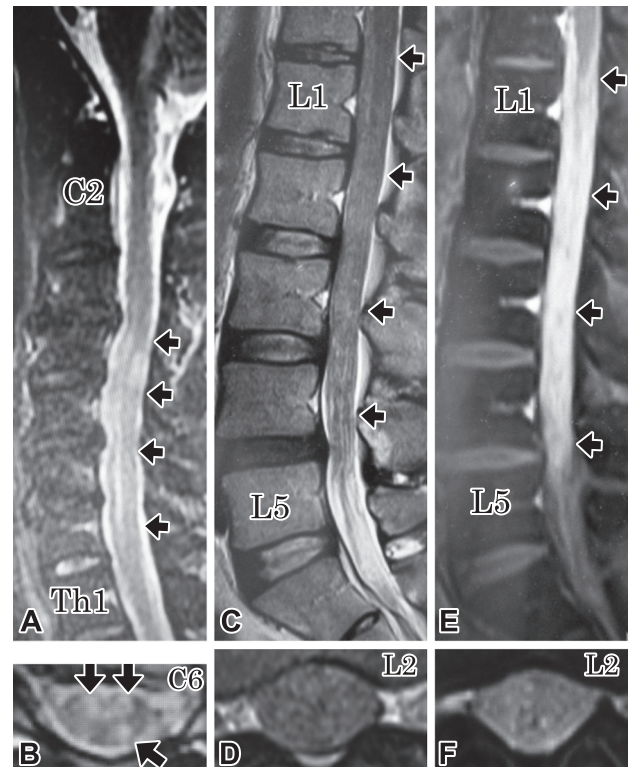


Fig. 2 Spine MRI on admission.

A: Sagittal short T₁ inversion recovery (STIR) image shows high signal lesions in the lower cervical spinal cord (1.5 T, TR 3,450 ms, TE 45 ms). B: Axial T₂ weighted fast spin echo (FSE) image of the cervical spinal cord at C6 vertebral level (1.5 T, TR 3,216 ms, TE 113 ms). Posterior and anterior area demonstrate high signal. Conus medullaris and cauda equina are significantly swelled. C: sagittal view, D: axial view at L2 vertebral level (1.5 T, TR 4,200 ms, TE 128 ms). The cauda equina is enhanced with gadolinium on T₁ weighted fat suppression images. E: sagittal view. F: axial view at L2 vertebral level (1.5 T, TR 670 ms, TE 13 ms).

神経根に沿ってびまん性の造影効果があった (Fig. 2)。

入院後経過 (Fig. 3) : PSA 高値のため, 前立腺の MRI および生検をおこなった。MRI では前立腺左葉辺縁領域に拡散強調画像 (DWI) で高信号, apparent diffusion coefficient (ADC) 低値の領域があった。前立腺癌を鑑別する目的で前立腺生検をおこなったが, 前立腺炎のみであり, 悪性所見はみとめなかった。10 月下旬, 馬尾が著明に腫大しており, ルーチンの腰椎穿刺はできず, 透視下で穿刺した。髄液の蛋白 4,550 mg/dl, sIL-2R 37,482 U/ml および β_2 -MG 493 IU/l と著明高値であったが, 髄液細胞診は class II, negative であった。入院から 2 週間の時点で, 急速に意識障害, 複視が出現し, 頭部 MRI を撮像したところ, 右側脳室脈絡叢にも新たな病変が出現し, 第三および第四脳室, 橋および延髄背側の造影効果をともなう病変が拡大していた。11 月初旬, 脳神経外科で馬尾生検を施行した。全身麻酔下で L4 椎弓の左側を drilling し, 硬膜およびくも膜を切開した。髄液の流出は乏しく, 馬尾は顕著

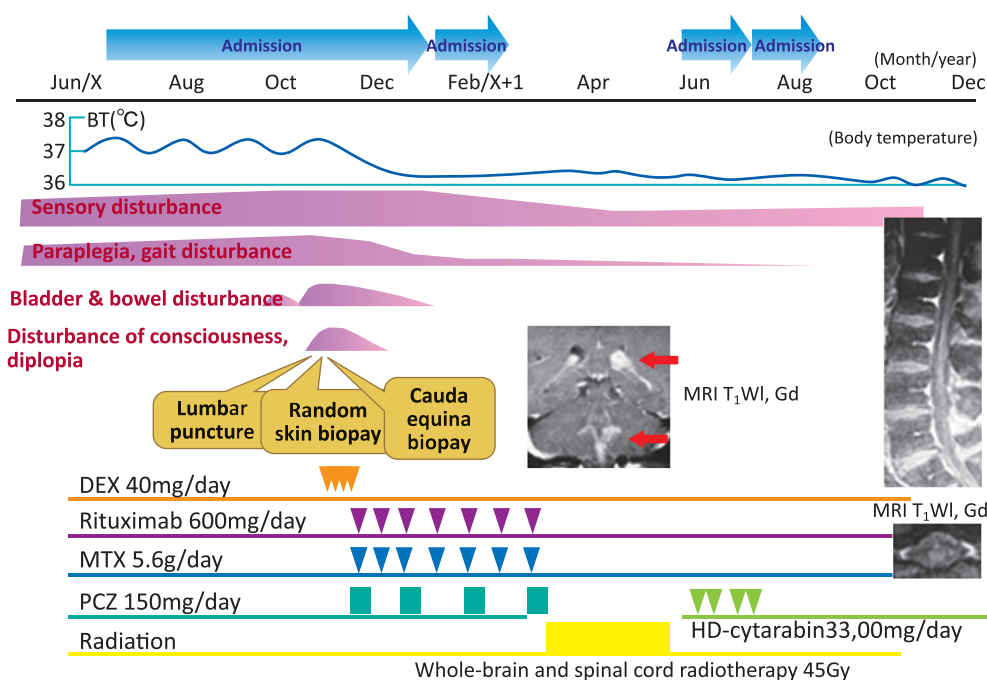


Fig. 3 Clinical course.

Just after the appearance of conscious disturbance, we performed a cauda equina biopsy. After diagnosis, this patient received R-MPV chemotherapy, radiotherapy and high-dose cytarabin. Neurological symptoms and images were improved significantly.

に腫大していた。うち1本を引き上げ電気刺激し、針電極を留置しておいた肛門括約筋、両側腓腹筋などで有効な収縮がなかったため同線維の中部以下を切除した。ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色では青染する大型・異型の細胞浸潤が著明であった。免疫染色では異型、大型の細胞の細胞膜がCD20 および CD79a で褐色に染まっており、malignant lymphoma, diffuse large B-cell type (DLBCL) の病理診断となった (Fig. 4)。Performance status 4, 臨床病期は IV B であり、age-adjusted international prognostic index は high-intermediate risk と判断した。骨髄穿刺では、骨髄浸潤は明らかでなかった。

中枢神経系の NHL に対する治療法として、R-MPV [rituximab: 375 mg/m², methotrexate (MTX): 3.5 g/m², procarbazine (PCZ): 100 mg/m², vincristine (VCR): 1.4 mg/m²] 療法と放射線療法を選択した⁹⁾。神経障害のリスクを軽減するため、VCR は投与を見合わせ、同レジメンを11月から計7コースおこなった。化学療法開始後、意識障害、複視は消失し、対麻痺は軽減した。翌年3月より放射線を全脳全脊髄に27 Gy、腰椎および馬尾周辺に18 Gy 追加施行した。さらに、地固め療法として6月から high-dose cytarabin (2 g/m²) を2コース追加した。治療終了の時点のMRIでは、頭蓋内、脊髄、馬尾にはわずかに高信号域や造影効果が残存していたが、明らかな活動性病変は指摘できなかった。治療終了時には、杖歩行が可能となり自宅退院した。治療中の合併症として、白血球減少、脱

毛、肝機能障害があったがいずれも改善した。治療終了から10ヵ月経過した時点で、悪性リンパ腫は寛解を維持している。神経学的には両側前脛骨筋の不全麻痺 (MMT 2)、下腿の異常感覚 (皮膚分節 L4-S1 領域) が残存しているが、短下肢装具を装着し独歩可能であり、社会復帰も果たしている。

考 察

異常感覚の範囲が皮膚分節の L4-S1 であり、腸腰筋、大腿四頭筋、大腿屈筋群、腓腹筋および前脛骨筋の筋力低下から L2-S1 の病巣を考え、さらに軽度の膀胱障害があったことから円錐の障害も想定した。MRI では馬尾の著明な腫大と円錐部から馬尾にかけて造影効果をとまなう異常信号域があった。血液検査、画像所見から感染症、膠原病およびサルコイドーシスなどは否定的と考え、持続する微熱、体重減少とMRI所見より、腫瘍を考えた。髄液細胞診は陰性であったが、髄液蛋白、β₂-MG および sIL-2R 高値からリンパ腫をうたがった。躊躇なく馬尾生検を選択することで、すみやかに悪性リンパ腫の診断、治療をおこなうことができた。

NHL 全体での31%がDLBCLといわれるが¹⁰⁾、ことに中枢神経原発のリンパ腫の中ではDLBCLが90%を占めるといわれている¹¹⁾。馬尾のB細胞性悪性リンパ腫は、文献検索では28例あったが、馬尾生検施行例は8例あった (Table 1)^{1)~8)}。

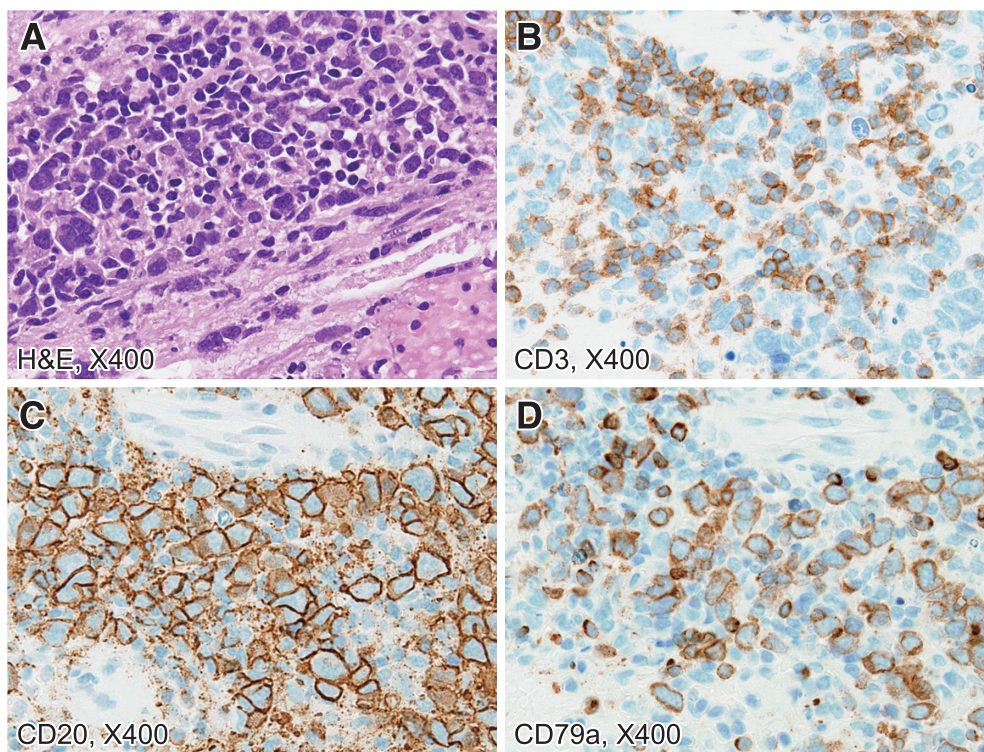


Fig. 4 Microscopic findings of cauda equina biopsy (×400).

A: Haematoxylin and eosin (H&E) staining shows proliferation of atypical large lymphocytes with irregular shaped nuclei. B: Immunohistochemical staining with anti-CD3 shows membranous staining on normal T-cell lymphocytes. C/D: Immunohistochemical staining with anti-CD20 and anti-CD79a shows membranous staining on atypical large B-cell lymphocytes.

Table 1 Clinical features of B-cell lymphoma with cauda equina biopsy.

Author (year)	Age/Sex	Clinical presentation	Examination	Treatment	Survival
Mauney (1983)	68/F	Paraplegia, bladder and bowel disturbance	Myelogram Laminectomy	Radiation	Alive 3 m
Hopkins (1993)	32/M	Cauda equina syndrome	MRI, Laminectomy	Laminectomy	Not stated
Ampil (2001)	21/M	Low back pain, lower limb numbness	Myelogram, CT	Laminectomy, Radiation, Chemotherapy	Alive 152 m
Yokosuka (2003)	43/M	Monoplegia, sensory disturbance, bladder and bowel disturbance	MRI, Myelogram, Laminectomy	Laminectomy, Radiation, Chemotherapy	Died 7 m
Tajima (2007)	67/F	Paraparesis, lower extremities numbness	MRI, Biopsy	IVIg, Intrathecal MTX, Radiation, Chemotherapy	Improved
Tahiri (2009)	58/F	Low back pain, sciatica	MRI, Laminectomy	Laminectomy, Chemotherapy	Alive 13 m
Ogilvie (2010)	58/M	Not stated	Intraspinal mass biopsy	Laminectomy, Rituximab, Chemotherapy	Improved
Iwasaki (2012)	69/M	Paraparesis	MRI, Laminectomy	Laminectomy, HD-MTX, Radiation (30 Gy)	Died 18 m
Present case (2013)	49/M	Paraparesis, sensory disturbance	MRI, Biopsy	DEX, HD-MTX, HD-cytarabin, Rituximab, Radiation (45 Gy)	Alive 10 m

本例では馬尾の一部の線維を中部以下で切除しており，前脛骨筋の不全麻痺，L4-S1の異常感覚が後遺症として残ったが，診断確定に馬尾生検は有効と考える．前述の馬尾のB細胞性悪性リンパ腫28例のうち18例で髄液検査の記載があり，

15例で髄液蛋白上昇，6例で髄液細胞増多，6例で細胞診が陽性であった．本例のsIL-2Rに関して，血清では正常範囲内であったが，髄液では高値を示した．髄液sIL-2Rは診断に有用であり，同様の報告もあった⁵⁾．髄液細胞診に関しては，

原発性中枢神経系の悪性リンパ腫のばあい、初回の細胞診の陽性率は15%といわれ¹²⁾、細胞診陽性確定例のばあいも初回の3分の2は陰性であったという報告もあり¹³⁾、フォローを定期的に複数回おこなうことが迅速な診断につながる。本例では、手技的に困難であったため、腰椎穿刺を1回しか施行できなかった。また、髄液細胞のフローサイトメトリーおよび免疫グロブリン重鎖遺伝子 (immunoglobulin heavy chain gene; IgH gene) の monoclonality を検索すべきであったと反省している。フローサイトメトリーを併用することで、中枢神経系の悪性リンパ腫の診断の感度を上げることができる¹⁴⁾。さらに、IgH の monoclonality に関しては、B細胞リンパ腫の70~90%にPCR法で monoclonality が検出されており¹⁵⁾¹⁶⁾、補助診断として重要な役割を担う。

DLBCL のばあい、R-CHOP [R: rituximab, C: cyclophosphamide (CPM), H: doxorubicin hydrochloride, O: VCR (Oncovin®), P: prednisolone] が標準的治療法であるが、CPM が脳血液関門を通過できない薬剤であるため、R-MPV 療法と全脳全脊髄への放射線照射を選択した⁹⁾。中枢神経系原発の悪性リンパ腫のばあい、大量 MTX を中心とした化学療法の初期治療が奏効する割合は72~94%、著効率は18~67%と高いが、再発率が高い。放射線治療を追加すれば奏効率、著効率はそれぞれ68~94%、33~87%に達し、早期の再発予防効果がある¹⁷⁾。しかしながら、放射線にとまう遅発性神経障害もあり、2年生存率は50~75%、5年生存率は26~51%であり^{18)~24)}、全生存期間の中央値は3~4年程度であり、生命予後は良好とはいえない。治療方針の標準化が急がれる。今後の腫瘍残存、viability の評価は神経症状、MRI でおこなう必要がある。

近年、DLBCL と類似した疾患単位として、血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL) が独立している。IVLBCL では、発熱、肝脾腫、血球減少などのほか、25%に神経症状をみとめるといわれ、意識障害、感覚障害、痙攣、麻痺、認知機能障害などの多彩な症状を呈する。IVLBCL で高頻度に診断される臓器は骨髄だが²⁵⁾、近年はランダム皮膚生検 (random skin biopsy) の有用性が報告されている²⁶⁾。本例でも骨髄穿刺、ランダム皮膚生検をおこなったが、リンパ腫の所見はなかった。本邦のIVLBCLの半数以上がAsian-variant IVLBCL といわれ、進行が急激で血球貪食症候群を呈しやすいため²⁷⁾、DLBCL との迅速な鑑別が必要である。

髄液蛋白およびsIL-2Rの著明な増加があり、さらに馬尾生検で迅速な診断・治療にいたることができた。生検にともなう後遺症をまぬがれられないが、躊躇しなかったことが功を奏した。

本報告の要旨は、第200回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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

文 献

- 1) Mauney M, Sciutto CG. Primary malignant lymphoma of the cauda equina. *Am J Surg Pathol* 1983;7:185-190.
- 2) Hopkins TJ, Raducun V, Sioutos N, et al. Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess/epidural mass with acute cauda equina syndrome. A case report. *Spine* 1993;18:774-778.
- 3) Ampil F, Polin R, Nanda A. Cauda equina compression by malignant lymphoma: long-term survival following multimodality therapy. *Leuk Lymphoma* 2001;41:417-420.
- 4) 横須賀公章, 神保幸太郎, 高宮啓彰ら. 馬尾神経に原発した悪性リンパ腫の一例 (会). *整外と災外* 2003;52:442.
- 5) Tajima Y, Sudo K, Matumoto A. Malignant lymphoma originating in the cauda equina mimicking the inflammatory polyradiculoneuropathy. *Intern Med* 2007;46:1029-1032.
- 6) Tahiri L, Benbouazza K, Amine B, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma presenting as radicular syndrome: report of two cases. *Rheumatol Int* 2009;30:113-117.
- 7) Ogilvie C, Lund K, McKay P, et al. Extranodal or primary CNS DLBC lymphoma? *EJC Supplements* 2010;8:19.
- 8) Iwasaki M, Hida K, Yano S, et al. Primary cauda equina lymphoma treated with high-dose methotrexate. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:679-683.
- 9) Shah GD, Yahalom J, Correa DD, et al. Combined immunotherapy with reduced whole-brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4730-4735.
- 10) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project: A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;89:3909-3918.
- 11) Miller DC, Hochberg FH, Harris NL, et al. Pathology with clinical correlations of primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: The Massachusetts General Hospital experience 1958-1989. *Cancer* 1994;74:1383-1397.
- 12) Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, et al. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995;38:202-209.
- 13) Batchelor TT, Loeffler JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1281-1288.
- 14) Scott BJ, Douglas VC, Tihan T, et al. A systematic approach to the diagnosis of suspected central nervous system lymphoma. *JAMA Neurol* 2013;70:311-319.
- 15) Wan JH, Trainor KJ, Brisco MJ, et al. Monoclonality in B cell lymphoma detected in paraffin wax embedded sections using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 1990;43:888-890.
- 16) Diss TC, Liu HX, Du MQ, et al. Improvement to B cell clonality analysis using PCR amplification of immunoglobulin light chain genes. *J Clin Pathol* 2002;55:98-101.
- 17) Abrey LE, Yahalom J, DeAngelis LM. Treatment for primary CNS lymphoma: the next step. *J Clin Oncol* 2000;18:3144-3150.
- 18) Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, et al. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system lymphoma: response to therapy and quality of life of patients. *J Neurooncol* 1999;43:259-268.
- 19) Batchelor T, Carson K, O'Neill A, et al. Treatment of primary

- CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. *J Clin Oncol* 2003;21:1044-1049.
- 20) Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. *J Clin Oncol* 2003;24:4489-4495.
- 21) Herrlinger U, Küker W, Uhl M, et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol* 2005;57:843-847.
- 22) Glass J, Gruber ML, Cher L, et al. Preirradiation methotrexate chemotherapy of primary central nervous system lymphoma: long-term outcome. *J Neurosurg* 1994;81:188-195.
- 23) O'Brien PC, Roos DE, Pratt G, et al. Combined-modality therapy for primary central nervous system lymphoma: long-term data from a Phase II multicenter study (Trans-Tasman Radiation Oncology Group). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:408-413.
- 24) Abrey LE, DeAngelis LM, Yahalom J. Long-term survival in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-863.
- 25) 島田和之, 直江知樹, 中村栄男ら. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫診療の最近の進歩と展望. *臨床血液* 2010;51:447-453.
- 26) Le EN, Gerstenblith MR, Gelber AC, et al. The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:148-151.
- 27) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 2000;111:826-834.

Abstract

Leptomeningeal infiltration of primary CNS B-cell lymphoma diagnosed by the biopsy of cauda equina: a case report

Hideki Nakajima, M.D., Ph.D.¹⁾, Masakatsu Motomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Masashi Yamaguchi, M.D.²⁾, Takeharu Katoh, M.D.³⁾ and Kuniko Abe, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Unit of Translational Medicine, Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science

²⁾Department of Clinical Neurosurgery, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

³⁾Department of Clinical Hematology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁴⁾Department of Clinical Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

A 49-year-old man was admitted to our hospital with progressive gait disturbance. Our examination revealed a low grade fever, weight loss derived muscle weakness, sensory disturbance and loss of deep tendon reflex of the lower extremities. Magnetic resonance imaging (MRI) detected an abnormal intensity and gadolinium enhancement in the cauda equina. Two weeks after admission, disturbance of consciousness and bladder appeared. Cerebrospinal fluid examination showed pleocytosis, elevated protein and soluble IL-2R, but cytological examination was class II negative. We performed a cauda equina biopsy urgently and diagnosed malignant lymphoma, of a diffuse large B-cell type. We selected combined MTX-based chemoradiotherapy and his symptoms significantly improved after a month. He achieved complete remission and remains recurrence-free after 10 months post treatment although he remains with light paraparesis and sensory disturbance of the lower extremities. He has already gone back to a normal life. An examination of cauda equina biopsy led to quick diagnosis and treatment.

(Clin Neurol 2013;53:803-808)

Key words: malignant lymphoma, DLBCL, cauda equina biopsy, sIL-2R