

## 症例報告

## 広範な脊髄神経根障害をみとめた胃原発悪性リンパ腫の1例

佐藤 正行<sup>1)</sup> 古田みのり<sup>1)</sup> 平柳 公利<sup>1)</sup>  
長嶺 俊<sup>1)</sup> 牧岡 幸樹<sup>1)</sup> 池田 佳生<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は57歳男性。56歳時に胃原発のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)を発症し、R-CHOP療法により寛解状態であった。左上肢の疼痛と筋力低下で発症し、亜急性に四肢筋力低下が進行し入院した。脊髄造影MRIで上位頸髄から腰仙髄・馬尾まで広範囲に神経根の造影効果をもとめ、髄液検査では糖値の著明な低下と神経伝導検査では正中神経と尺骨神経でF波出現率の低下をみとめた。髄液細胞診をくりかえしneurolymphomatosisをきたしたDLBCLの再発と診断した。高用量メトトレキサート療法を施行したが治療効果に乏しく、完全四肢麻痺へ移行した。DLBCLは広範な脊髄神経根障害を呈して再発することがあり注意が必要である。

(臨床神経 2015;55:333-338)

Key words：びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫, neurolymphomatosis, 髄液細胞診, 脊髄神経根障害

## はじめに

Neurolymphomatosisは悪性リンパ腫による末梢神経や神経叢、神経根への直接的な浸潤による病態を指し、放射線療法や化学療法による神経障害や傍腫瘍性症候群とは区別される<sup>1)</sup>。

Neurolymphomatosisは臨床的にまれな病態であり、その診断にはMRIやFDG-PETといった画像検査が有用であるが、確定診断には髄液細胞診や生検による病理組織診断が必要である。今回、われわれは上位頸髄から腰仙髄・馬尾まで広範囲にわたる神経根障害をみとめ、亜急性に四肢麻痺へ進行した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：57歳男性

主訴：四肢筋力低下、四肢の疼痛

既往歴：56歳時、胃原発のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)を発症し、2012年2月から8月にかけて8コースのR-CHOP療法を受けた。2012年12月施行のFDG-PETでは異常集積をみとめず、寛解状態と診断されていた。

現病歴：2013年4月中旬より左肩痛と左上肢の筋力低下が出現した。6月になると右肩痛と右上肢の筋力低下も出現し進行性に増悪した。やがて両下肢にも筋力低下やしびれが出現し、さらに嚥下障害や構音障害が出現したため前医へ入院した。その後も四肢の筋力低下は進行し歩行不能となっ

た。また、嚥下障害の進行により誤嚥をくりかえし、呼吸困難出現のため酸素投与も開始された。前医で施行された頸髄MRIにて第1～6頸椎レベルの脊髄後索にT<sub>2</sub>強調画像で高信号の病変をみとめた。また髄液検査では細胞数47/μl、蛋白793 mg/dl、糖3 mg/dlをみとめ、髄液細胞診は陰性であった。以上の神経症状が亜急性に進行したため、さらなる精査加療目的で6月下旬に当科へ転院した。

入院時現症：一般身体所見では体温36.9°C、血圧125/95 mmHg、SpO<sub>2</sub>は98% (room air)。眼瞼結膜に貧血なく、表在リンパ節および腹部腫瘍は触知しなかった。胸部聴診にて両側下肺野で湿性ラ音を聴取した。下腿浮腫や皮疹はみとめなかった。

神経学的所見：意識は清明。脳神経領域では構音障害、嚥下障害をみとめた。運動系ではMMT上三角筋で右1/左2、上腕二頭筋で右1/左3、上腕三頭筋で右1/左5、短母指外転筋で右3/左3、小指外転筋で右3/左3、腸腰筋で右4/左3、大腿四頭筋で右4/左3、前脛骨筋で右5/左5、腓腹筋で右5/左5であった。感覚系では四肢遠位部優位にしびれや疼痛をみとめた。位置覚や振動覚は保たれていた。腱反射は四肢で消失し、病的反射はみとめなかった。協調運動はいちじるしい筋力低下のため評価不能であった。起立位保持は何とか可能であったが、歩行不能であった。項部硬直およびKernig徴候は陽性であった。

入院時検査所見：血算・生化学検査では、WBC 9,500/μl、Hb 14.9 g/dl、PLT 26.7 × 10<sup>4</sup>/μl、CRP 5.47 mg/dl、肝および腎機能は正常。免疫学的検査では抗HTLV-I抗体陰性、抗核抗

\*Corresponding author: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学〔〒371-8511 前橋市昭和町3-39-22〕

<sup>1)</sup> 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

(受付日：2014年5月15日)

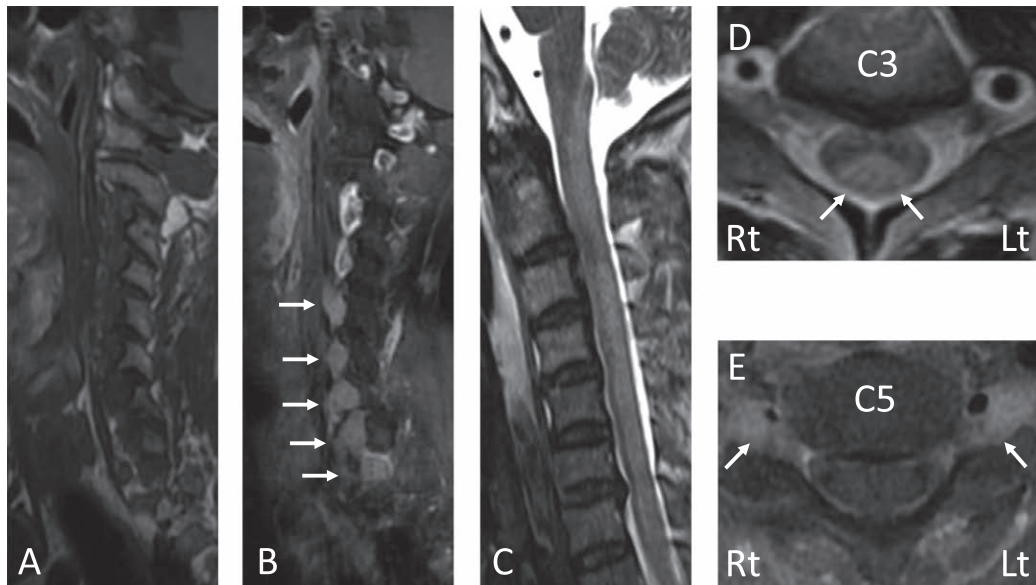


Fig. 1 Cervical MRI findings.

T<sub>1</sub>-weighted sagittal image (1.5 T; TR 469 ms, TE 9.40 ms) showed no abnormal signal intensity (A). Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted sagittal image (1.5 T; TR 587 ms, TE 10.17 ms) showed enhanced lower cervical and upper thoracic nerve roots (arrows) (B). T<sub>2</sub>-weighted sagittal image (1.5 T; TR 3,102 ms, TE 97.68 ms) showed longitudinally extending hyperintensity in the dorsal part of cervical spinal cord (C). T<sub>2</sub>-weighted axial image (1.5 T; TR 6,445 ms, TE 98.65 ms) showed hyperintensity in the dorsal spinal cord at the level of C3 vertebra (arrows) (D). Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted axial image (1.5 T; TR 431 ms, TE 9.19 ms) showed enhancement of bilateral cervical nerve roots at the level of C5 vertebra (arrows) (E).

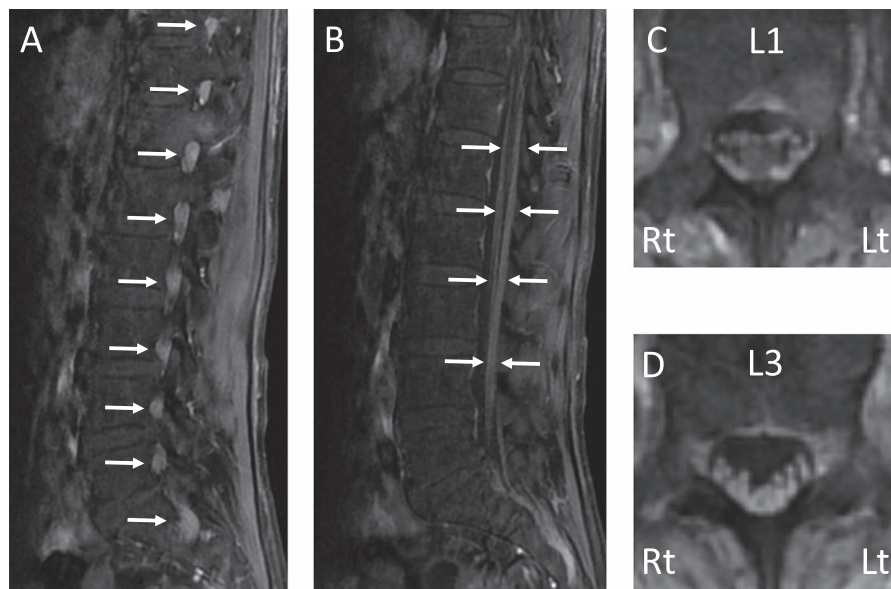


Fig. 2 Lumbosacral MRI findings.

Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted sagittal image (1.5 T; TR 580 ms, TE 8.62 ms) showed enhanced lower thoracic, lumbar, and sacral nerve roots (arrows) (A). Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted mid-sagittal image (1.5 T; TR 580 ms, TE 8.62 ms) showed enhancement of cauda equina (arrows) (B). Gadolinium-enhanced T<sub>1</sub>-weighted axial images (1.5 T; TR 444 ms, TE 8.01 ms) showed enhancement of cauda equina at the levels of L1 and L3 vertebrae (C and D).

体陰性, 抗SS-A抗体陰性, 抗SS-B抗体陰性, 抗アクアポリン4抗体陰性, クオンティフェロン陰性, カンジダ抗原陰性, アスペルギルス抗原陰性, クリプトコッカス抗原陰性, 梅毒反応陰性であった. 可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) は261 U/mlと正常範囲内であった (胃原発のDLBCL発症時の血清sIL-2Rは1,940 U/mlと上昇していた). 髄液検査では色調は淡黄色, 初圧は350 mmH<sub>2</sub>O, 細胞数42/μl (すべて単核球), 蛋白581 mg/dl, 糖4 mg/dl (同時血糖186 mg/dl), Cl 115 mEq/l, IgG 45 mg/dl, カンジダ抗原陰性, アスペルギルス抗原陰性, クリプトコッカス抗原陰性, 一般細菌培養陰性, 結核菌PCR解析陰性, 髄液細胞診はclass III, sIL-2Rは1,913 U/ml (正常値85 U/ml未満)と上昇していた. 胸腹部造影CTでは原発巣である胃壁をふくめて, 再発や転移を示唆する異常所見をみとめなかった. 頭部MRIでは異常所見はみとめなかった. 頸髄MRIでは広範な頸神経根の造影効果をみとめた (Fig. 1A, B, E). また第1頸椎レベルから第7頸椎レベルまでの脊髄後索にT<sub>2</sub>強調画像で高信号をみとめた (Fig. 1C, D). 腰仙髄MRIでも下位胸髄神経根から腰仙髄神経根まで造影効果をみとめた (Fig. 2A). また馬尾にも著明な造影効果もみとめた (Fig. 2B~D). 神経伝導検査では, 遠位潜時は右正中神経で3.60 ms, 右尺骨神経で3.26 ms, 右脛骨神経で5.56 msであった. 運動神経伝導速度は右正中神経で48.6 m/s, 右尺骨神経で51.6 m/s, 右脛骨神経で45.1 m/sであった. いずれの神経も近位部と遠位部の刺激で複合筋活動電位の頂点間振幅に有意な変化は無く, 明らかな伝導ブロックをみとめなかった (Table 1). F波 (覚醒時) については右正中神経でF波の消失をみとめ, 右尺骨神経でF波出現率の低下 (12.0%) とF波潜時の延長およびF波伝導速度の低下をみとめた. また右脛骨神経で低振幅のF波出現をみとめ, F波潜時の延長およびF波伝導速度の低下をみとめた (Table 1).

入院後経過 (Fig. 3) : 転院時から喀痰排出困難が著明であり, 間もなく努力性呼吸を呈し低酸素血症をみとめた. 呼吸障害が進行性に増悪したため気管内挿管の上, 人工呼吸器管理とし, 合併した誤嚥性肺炎に対して抗生剤の投与を開始した. 初回および2回目の髄液細胞診はclass IIIであったが, 入院後10日に施行した3回目の髄液細胞診にて大型でCD20陽性の異型リンパ球をみとめ, class Vの判定結果をえた (Fig.

4A, B). 頸髄MRIおよび腰仙髄MRIの造影病変, 電気生理学的検査所見を考え併せて, DLBCLの再発と診断した. また両側性に広範な脊髄神経根および馬尾への進展をみとめ, neurolymphomatosisをきたしていた. 胸腹部造影CT上, 胃壁をふくめた胸腹腔内に再発や転移を示唆する所見無く, 神経系に局限した再発と考えられた. 化学療法目的に当院血液内科へ転科となり, 高用量メトトレキサート静注療法を2コース施行した. 四肢のしびれ感は一時的に軽度の改善をみとめたが, 運動機能の改善はみとめず四肢の筋力低下は進行し続け, 完全四肢麻痺へ移行した. また経過中に右眼球運動障害と瞳孔不同 (右4.0 mm/左3.0 mm) が出現し, 腫瘍の右動眼神経への進展がうたがわれた. 髄液検査で糖値は持続的に著明な低値を示した (2~4 mg/dl). 9月某日に緩和医療目的に転院した.

考 察

Baehringらはneurolymphomatosisの自験25例と既報47例の臨床所見を解析して障害の出現様式により, ①疼痛をともなう複数の末梢神経ないしは神経根障害, ②疼痛の有無を問わない脳神経障害, ③疼痛をともなわない複数の末梢神経障害, ④疼痛の有無を問わない単一の末梢神経障害の4つの臨床病型に分類している<sup>1)</sup>. 本例は疼痛をともない, 広範な神経根障害をみとめており①の病型に相当する. このタイプでは動作に関係しない激しい疼痛をともない, 左右非対称性に発症するがいずれは対称性に四肢の筋力低下, 感覚障害が進行する. 本例も左上肢の疼痛をともなう筋力低下から発症し, 右上肢, 両下肢へと進行し最終的に完全四肢麻痺となった.

本例は胃原発DLBCLの加療後, 四肢の運動感覚障害を呈し, 脊髄造影MRIにて頸髄から腰仙髄領域まで広範に悪性リンパ腫の神経根浸潤 (neurolymphomatosis) をみとめた. NeurolymphomatosisをきたしたDLBCLの既報告25例では, その原発臓器として乳房<sup>2)</sup>, 上顎洞<sup>3)</sup>, 子宮頸部<sup>4)</sup>, 篩骨洞<sup>5)</sup>, 精巣<sup>6)</sup>と様々な臓器での報告例があった. またneurolymphomatosisの障害範囲について, 頸神経根または腰神経根など局限した領域への病変を造影MRIでみとめた報告例はあるが<sup>4)6)7)~10)</sup>, 本例のように上位頸髄から腰仙髄・馬

Table 1 Nerve conduction studies.

Nerve	Motor Nerve Conduction Study				F-wave		
	DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP-amplitude (mV) (peak to peak)		frequency (%)	latency (ms)	FCV (m/s)
			distal	proximal			
Rt. Median	3.60	48.6	2.14	2.05	0	NA	NA
Rt. Ulnar	3.26	51.6	3.58	3.25	12	31.9	50.9
Rt. Tibial	5.56	45.1	8.71	5.90	100	54.8	36.1

DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, FCV: F-wave conduction velocity, NA: not applicable.

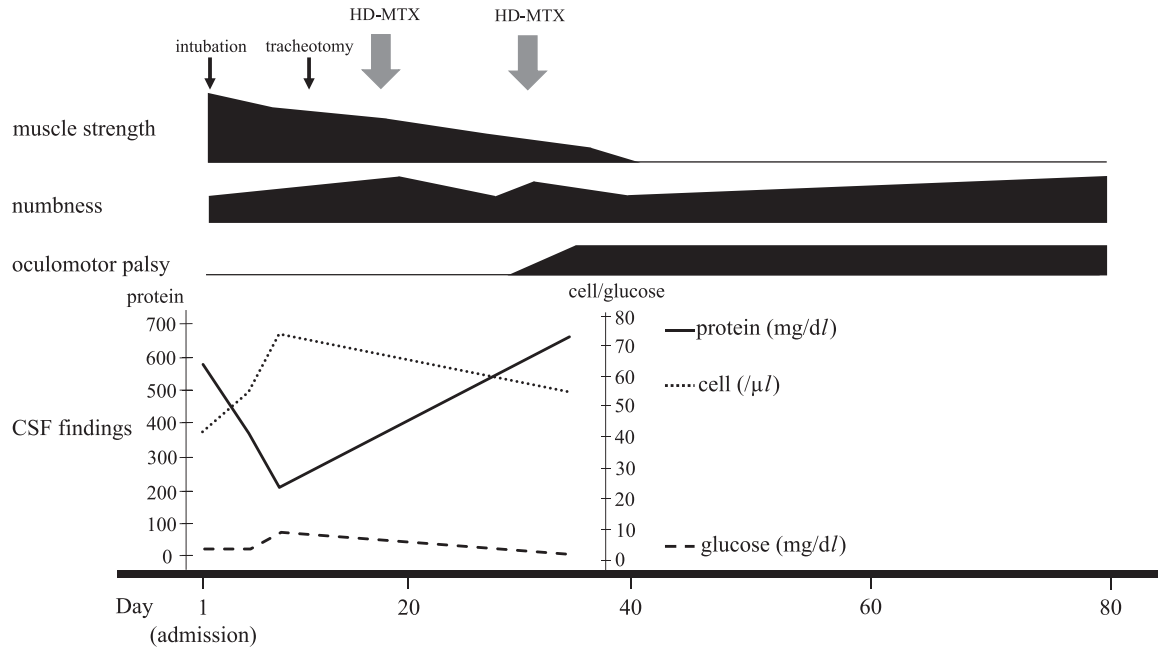


Fig. 3 Clinical course.

Cerebrospinal fluid (CSF) analyses revealed elevation of total protein level and cell counts, and also a sustained low glucose level. Repeated cytology of CSF clarified the diagnosis of recurrent DLBCL presenting neurolymphomatosis. Two courses of high dose methotrexate therapy (HD-MTX) failed to improve neurological impairments, and the disease was finally worsened to tetraplegia.

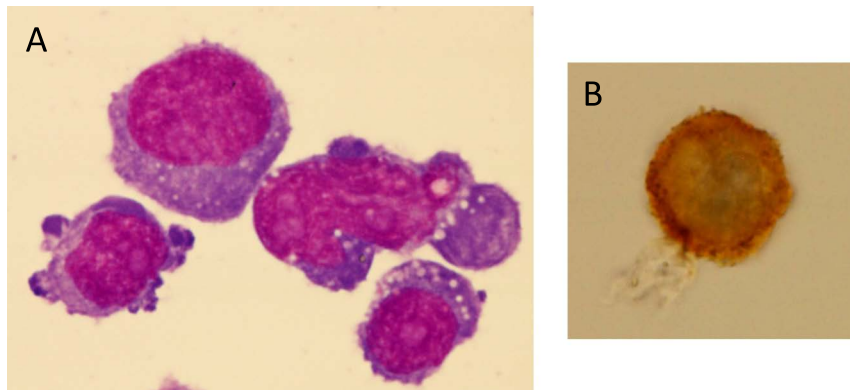


Fig. 4 Cytology of cerebrospinal fluid.

May-Giemsa staining showed atypical cells with unordinary large nuclei (A). Immunocytochemistry using anti-CD20 antibody revealed that atypical cells were positive for CD20 (B).

尾まで広範な神経根病変を MRI 画像で確認した報告は検索しえたかぎりではみとめなかった。

Neurolymphomatosis の確定診断には髄液細胞診や生検による病理組織診断が必要である<sup>2)~4)10)~20)</sup>。また neurolymphomatosis の診断に FDG-PET が有効であったとする報告があり、腫瘍の浸潤部位に一致して異常集積をみとめている<sup>3)4)6)~9)12)~15)19)21)~24)</sup>。本例では患者の全身状態悪化のため FDG-PET は施行できなかったが、くりかえし施行した髄液細胞診で最終的に悪性細胞を確認し確定診断にい

たった。このことから、初回の髄液細胞診は陰性でも neurolymphomatosis がうたがわしければくりかえし検査を施行することが重要であると考えられた。また本例では経過中、髄液糖値が著明な低下を示した。既報告で髄液糖値について記載のあった3例はいずれも正常範囲内であったが<sup>2)17)</sup>、本例では広範な脊髄神経根への腫瘍細胞浸潤をきたしたため、髄液糖値は著明な低下を示したと考えられる。また神経伝導検査について既報告では F 波の消失ないし出現率低下がみとめられている<sup>17)21)</sup>。本例の神経伝導検査所見においても、



脛骨神経で近位部での伝導遅延が示唆され、脊髄神経根障害を裏付ける所見と考えられた (Table 1)。

本例における頸髄 MRI 所見では T<sub>2</sub> 強調画像にて後索に高信号病変をみとめた。既報告では傍腫瘍性感覚性ニューロパチーや Sjögren 症候群にともなうニューロパチーなど後根神経節の障害を生じる疾患で二次性に脊髄後索が変性し、脊髄 MRI 上後索に T<sub>2</sub> 強調画像で高信号を呈することが知られている<sup>25)26)</sup>。両病型とも典型的には亜急性の感覚失調性ニューロパチーをきたすことが多い点が本例の臨床所見とことなっているが、本例の画像所見も両側性の後根神経節をふくむ頸神経根障害による二次変性所見と想定された。後根神経節は解剖学的に強固な血液神経関門が存在せず、感染、炎症や自己抗体などによる障害に対して脆弱であると考えられている<sup>27)</sup>。本例では腫瘍細胞が後根神経節に浸潤した結果、両肩から上肢の強い疼痛を生じたと考えられた。

DLBCL に対する治療の第一選択は6~8コースのR-CHOP療法であり、また再発例では自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が推奨されている。しかし中枢神経系原発例および中枢神経系における再発例のDLBCLにおいては髄液移行性の乏しいR-CHOP療法よりも、髄液移行性の良い高用量メトトレキサート療法や多剤併用の化学療法が選択される。本例では治療開始前の performance status が悪く、多剤併用の化学療法が困難であったため高用量メトトレキサート療法を選択したが効果は乏しかった。既報告のうち比較的症状が軽度ないし限局している例では、高用量メトトレキサート静注療法やR-CHOP療法などによる改善がえられているが<sup>3)6)9)11)~13)15)18)20)21)</sup>、本例をふくめて比較的広範な神経障害を生じている例では治療効果に乏しかった<sup>2)5)7)</sup>。

Neurolymphomatosis では急速に広範な神経根障害を呈する例があり、病理学的確証をえて早期に診断と治療をおこなうことが重要であると考えられた。

謝辞: 本例の化学療法を施行していただいた群馬大学医学部附属病院血液内科の先生方に深謝いたします。

※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

- Baehring JM, Damek D, Martin EC, et al. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol* 2003;5:104-115.
- Shibata-Hamaguchi A, Samuraki M, Furui E, et al. B-cell neurolymphomatosis confined to the peripheral nervous system. *J Neurol Sci* 2007;260:249-252.
- 穴倉彩子, 西戸玲子, 吉田啓ら. Neurolymphomatosis にて再燃した NHL の PET/CT 画像 (会). *核医* 2009;46:129.
- Cheung C, Lopes D, Hung KN, et al. Neurolymphomatosis: role of positron emission tomography in diagnosis. *Ann Hematol* 2012;91:1313-1314.
- Tanaka H, Yoshino K, Sakaida E, et al. Secondary neurolymphomatosis detected by whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging: a case report. *J Clin Exp Hematop* 2013;53:221-226.
- Kajáry K, Molnár Z, Mikó I, et al. Neurolymphomatosis as a late relapse of non-Hodgkin's lymphoma detected by 18F-FDG PET/CT: a case report. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014;33:39-42.
- Dong Q, Wong KK, Avram AM. Sacral nerve root neurolymphomatosis diagnosed on FDG-PET/CT and magnetic resonance imaging (abstr). *Clin Nucl Med* 2008;33:30-31.
- Durán C, Infante JR, Serrano J, et al. Neurolymphomatosis: diagnosis of extension and assessment of response to treatment with PET-CT (abstr). *Rev Esp Med Nucl* 2009;28:295-298.
- 三木美由貴, 正木康史, 中村拓路ら. 頸髄神経根原発の neurolymphomatosis. *臨床血液* 20:0;51:564-567.
- 坪井博文, 山本大輔, 静川裕彦ら. Neurolymphomatosis の 2 例 (会). *臨床神経* 2011;51:454.
- Ghobrial IM, Buadi F, Spinner RJ, et al. High-dose intravenous methotrexate followed by autologous stem cell transplantation as a potentially effective therapy for neurolymphomatosis. *Cancer* 2004;100:2403-2407.
- Kanter P, Zeidman A, Streifler J, et al. PET-CT imaging of combined brachial and lumbosacral neurolymphomatosis. *Eur J Haematol* 2005;74:66-69.
- Strobel K, Fischer K, Hany TF, et al. Sciatic nerve neurolymphomatosis — extent and therapy response assessment with PET/CT (abstr). *Clin Nucl Med* 2007;32:646-648.
- Czepczyński R, Guzikowska-Ruszkowska I, Sowiński J. Neurolymphomatosis detected by (18)F-FDG PET/CT scan — a case report. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2008;11:73-75.
- Peruzzi P, Ray-Chaudhuri A, Slone WH, et al. Reversal of neurological deficit after chemotherapy in BCL-6-positive neurolymphomatosis. Case report (abstr). *J Neurosurg* 2009;111:247-251.
- 高木隆助, 三輪道然, 長坂高村ら. MRI にて腕神経叢の肥厚を認め、CIDP との鑑別を要した悪性リンパ腫の 79 歳女性例 (会). *臨床神経* 2011;51:518.
- 原田斉子, 富田 稔, 木村暁夫ら. 悪性リンパ腫の寛解導入後に neurolymphomatosis をきたした 2 例. *日内会誌* 2012;101:157-160.
- 今 智矢, 船水章央, 西馬春生ら. 末梢神経, 神経根, 脳神経に障害を来たした Neurolymphomatosis の 1 例 (会). *臨床神経* 2012;52:119.
- Gs B, J G, LA Mde S, et al. Bilateral vagus nerve neurolymphomatosis diagnosed using PET/CT and diffusion-weighted MRI. *Clin Nucl Med* 2012;37:225-228.
- 須貝章弘, 今野卓哉, 矢野敏雄ら. 両側舌萎縮で発症した神経リンパ腫症の 1 例. *臨床神経* 2012;52:589-591.
- 星川恭子, 小栗卓也, 服部 学ら. FDG をもちいた PET が診断に有用であった neurolymphomatosis の 1 例. *臨床神経* 2007;47:437-440.
- Chamberlain MC, Fink J. Neurolymphomatosis: a rare metastatic complication of diffuse large B-Cell lymphoma. *J Neurooncol* 2009;95:285-288.
- Hong CM, Lee SW, Lee HJ, et al. Neurolymphomatosis on F-18 FDG PET/CT and MRI Findings: A Case Report. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:76-78.
- Tsang HH, Lee EY, Anthony MP, et al. 18F-FDG PET/CT

- diagnosis of vagus nerve neurolymphomatosis. Clin Nucl Med 2012;37:897-898.
- 25) Lin CC, Chiu MJ. Teaching neuroImage: cervical cord atrophy with dorsal root ganglionopathy in Sjögren syndrome. Neurology 2008;70:e27.
- 26) Sheikh SI, Amato AA. The dorsal root ganglion under attack: the acquired sensory ganglionopathies. Pract Neurol 2010;10:326-334.
- 27) Sghirlanzoni A, Pareyson D, Lauria G. Sensory neuron diseases. Lancet Neurol 2005;4:349-361.

### Abstract

#### A case of neurolymphomatosis presenting extended involvement of spinal nerve roots

Masayuki Sato, M.D.<sup>1)</sup>, Minori Furuta, M.D.<sup>1)</sup>, Kimitoshi Hirayanagi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Shun Nagamine, M.D.<sup>1)</sup>, Kouki Makioka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Yoshio Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 56-year-old man suffered from diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) originated from the stomach. He received R-CHOP therapy, and had a complete remission. However, at age 57, he experienced left shoulder pain and weakness of left arm, and his muscle weakness and sensory disturbance subacutely progressed to other limbs. Cervical and lumbosacral MRI showed enhanced extended lesions of cervical, thoracic, lumbar, and sacral nerve roots and cauda equina. Cerebrospinal fluid analysis revealed a sustained low glucose level. Nerve conduction study showed abnormalities of measurement parameters of F-waves in all limbs. A diagnosis of recurrent DLBCL presenting neurolymphomatosis could be established by repeated cytology of cerebrospinal fluid. He received high dose methotrexate therapy, but his symptoms were worsened to tetraplegia. It should be noticed that DLBCL can involve spinal nerve roots extensively.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:333-338)

**Key words:** diffuse large B-cell lymphoma, neurolymphomatosis, cytology of cerebrospinal fluid, extended radiculopathy

---