

症例報告

聴神経生検にて診断に至った neurolymphomatosis の 1 例

浅野目明日香^{1)2)*} 鹿野 耕平¹⁾ 高橋 佳恵¹⁾
 齋藤 司¹⁾ 澤田 潤¹⁾ 片山 隆行¹⁾

要旨：症例は 58 歳女性。右末梢性顔面神経麻痺で当科受診。頭部 CT・血液検査では異常を認めずベル麻痺の診断でステロイドを投与し症状は消失したが、約 4 か月後に左兔眼が出現した。再度ステロイド投与したが左 V・IX・X 神経障害も出現した。脳 MRI で両側 VII・VIII と右 VI, 左 IX・X 神経に造影効果を認め positron emission tomography (PET) では左 VII・VIII・IX・X 神経と左頸部リンパ節に集積を認めた。脳脊髄液検査では細胞蛋白の上昇を認めたが細胞診では陰性であった。左聾・右 VI 神経麻痺も出現したため左聴神経生検を行なったところ diffuse large B-cell lymphoma であった。本症例では障害された聴神経の生検が診断に有用であった。

(臨床神経 2018;58:93-99)

Key words：悪性リンパ腫，神経リンパ腫症，脳神経，聴神経，神経生検

はじめに

神経リンパ腫症 (neurolymphomatosis; NL) は脳神経を含む末梢神経，神経根，神経叢へのリンパ腫の浸潤を呈する稀な疾患とされている¹⁾。今回，脳神経症状で初発し脳脊髄液細胞診を繰り返すも診断に難渋し，聴神経生検にて NL の診断に至った 1 例を経験した。NL に関する文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：58 歳，女性

主訴：顔面筋力低下

既往歴：外傷性頭蓋内血腫 (6 歳時手術)，症候性てんかん，甲状腺機能低下症。

家族歴：特になし。

現病歴：2014 年 9 月頃からふらつきが出現し転倒することがあった。同時期より右顔面筋力低下が出現し 10 月に当科を初診した。神経学的には右末梢性顔面神経麻痺が見られた。頭部 CT, lactate dehydrogenase (LDH), soluble interleukin-2 receptor (sIL2R) を含む血液検査で異常は見られず，ベル麻痺の診断でプレドニゾロン (PSL) 30 mg/日を投与し症状は消失した。2015 年 1 月より左兔眼と左耳痛が出現したため当科を再診した。再度 PSL 投与するも症状に改善なく左顔面の

感覚異常も出現したため当科入院となった。

入院時現症：身長 152.6 cm, 体重 56.1 kg, 血圧 122/80 mmHg, 脈拍 85/分・整, 体温 36.4°C。頭頸部は左下顎リンパ節の軽度腫脹を認めたが圧痛はなかった。軽度の甲状腺腫大を認めた。胸腹部に異常なく，皮疹や腋窩・鼠径リンパ節腫脹を認めなかった。

入院時神経学的所見：意識清明で髄膜刺激徴候はなかった。左耳介前方の疼痛と左顔面の触痛覚過敏，左末梢性顔面神経麻痺を認めたが他の脳神経に異常はなかった。左優位の四肢失調と体幹失調を認めたが筋萎縮・運動麻痺・不随意運動・筋緊張異常は見られなかった。腱反射に異常なく病的反射を認めなかった。膀胱直腸障害はなかった。起立歩行は広基性・失調性であった。

検査所見：血液検査では LDH 188 U/l, sIL2R 442 U/ml と正常であり，その他 CRP 等も正常域であった。脳脊髄液検査では初圧 130 mmH₂O, 外観無色清，細胞数 18/μl (単核球 18/μl), 蛋白 50 mg/dl, sIL2R 51.3 U/ml (正常 50 未満), β2 ミクログロブリン (β2MG) 5.3 mg/l (正常 3.3 以下), interleukin-10 (IL-10) 707 pg/ml (正常 5 未満) と上昇を認めた。脳脊髄液細胞診は 1 回のみ芽球様細胞の指摘はあるも診断には至らず，リンパ球免疫グロブリン重鎖 (IgH) 遺伝子再構成は陰性で，免疫染色でも単一の増生像がないことより悪性リンパ腫の診断には至らなかった。頸部・体幹 CT でリンパ節腫大や悪性病変は認めなかった。末梢神経伝導検査でも異常はなかった。

*Corresponding author: 旭川医科大学内科学講座 (循環・呼吸・神経病態内科学分野)

〔〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号〕

¹⁾ 旭川医科大学内科学講座 (循環・呼吸・神経病態内科学分野)

²⁾ 旭川リハビリテーション病院内科

(Received July 28, 2017; Accepted November 10, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001080

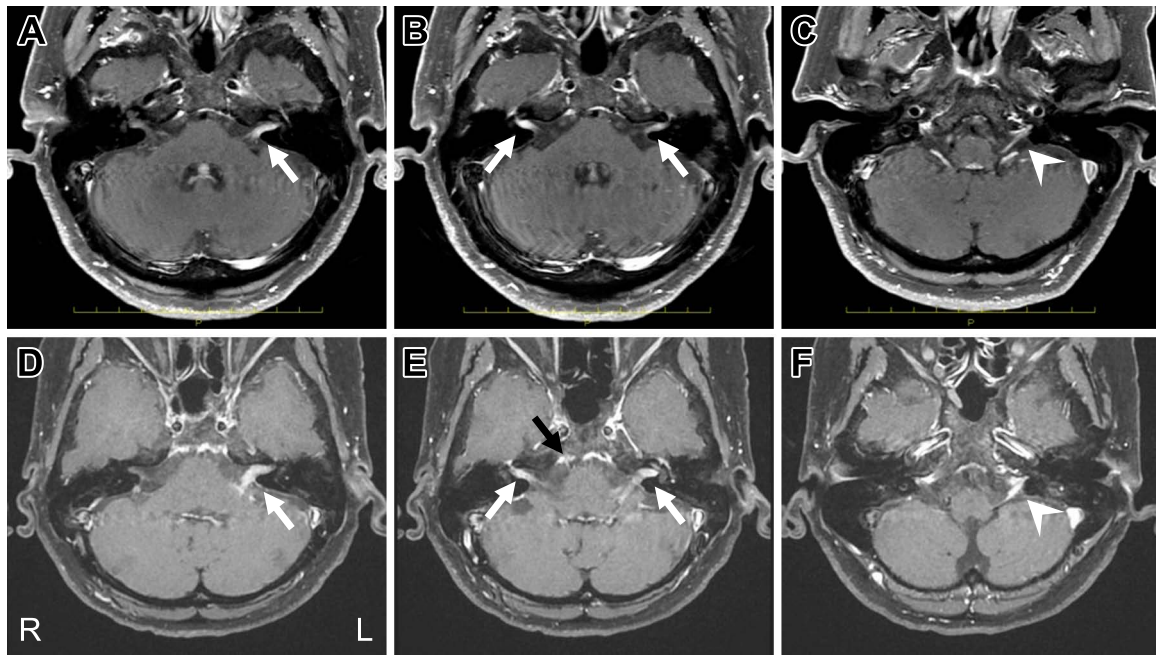


Fig. 1 Brain MRI scan obtained on admission (A, B and C) and 4 weeks before nerve biopsy (D, E and F).

MRI on admission (axial, 3.0 T, T₁-weighted, gadolinium-enhanced, repetition time = 9.552 ms, echo time = 3.8 ms) showed abnormal enhancement of bilateral facial/acoustic (A and B, white arrows), and left pharyngeal/vagal nerves (C, white arrowhead). The images before biopsy showed extending lesion from the left acoustic nerve to the surface of brain stem (D, white arrow) and new abnormal enhancement of the right abducens (E, black arrow).

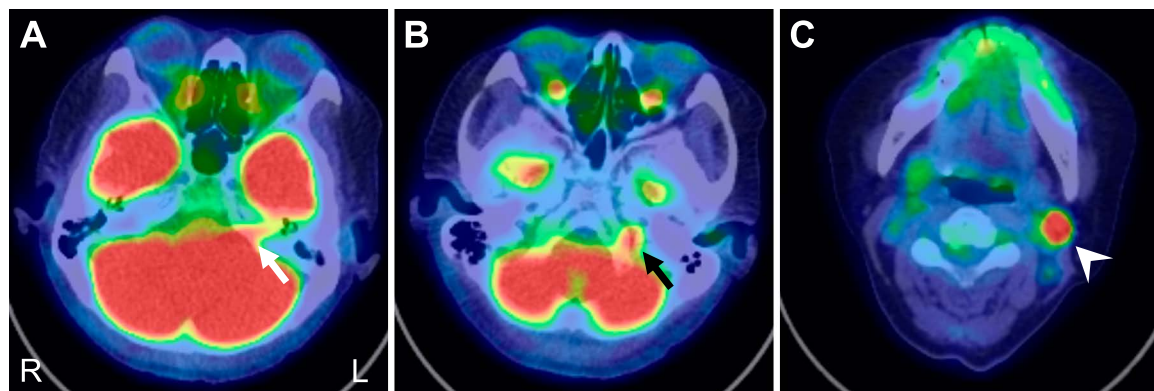


Fig. 2 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET).

FDG-PET showed abnormal FDG accumulation in the left facial and acoustic nerves (A, white arrow), the pharyngeal and vagal nerves (B, black arrow), and the left cervical lymph nodes (C, white arrowhead).

頭頸部造影 MRI では明らかな腫瘍性病変は認めなかったが、両側顔面神経・聴神経、左舌咽神経・迷走神経、右外転神経に造影効果を認めた (Fig. 1)。造影病変は左内耳道内全体に広がっていたがそれ以外の部位では髄膜の増強は認めなかった。¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) 検査では左の頸部リンパ節と左顔面神経・聴神経・舌咽神経・迷走神経の部位に集積を認めた (Fig. 2) が他臓器には異常を認めなかった。PET で集積を認めた頸部リンパ節の吸引細胞診を行ったが悪性細胞は認めなかった。同リンパ節

の生検はご本人の拒否のため実施なかった。骨髓穿刺、ランゲム皮膚生検も異常を認めなかった。

入院後経過: 入院 5 日後より咽頭痛、嚥下障害、嗄声といった左舌咽・迷走神経の障害が出現した。悪性リンパ腫を疑い脳脊髄液細胞診を繰り返したが診断に至らなかった。経過中、脳脊髄液細胞数と sIL2R の漸増が見られた (Fig. 3)。前述の検査でも診断に至らず症状の進行が見られたため、入院 4 週後より大量ステロイド療法を開始したが症状は改善なかった。入院 5 週後には左聾となり 7 週後には右外転神経麻痺が

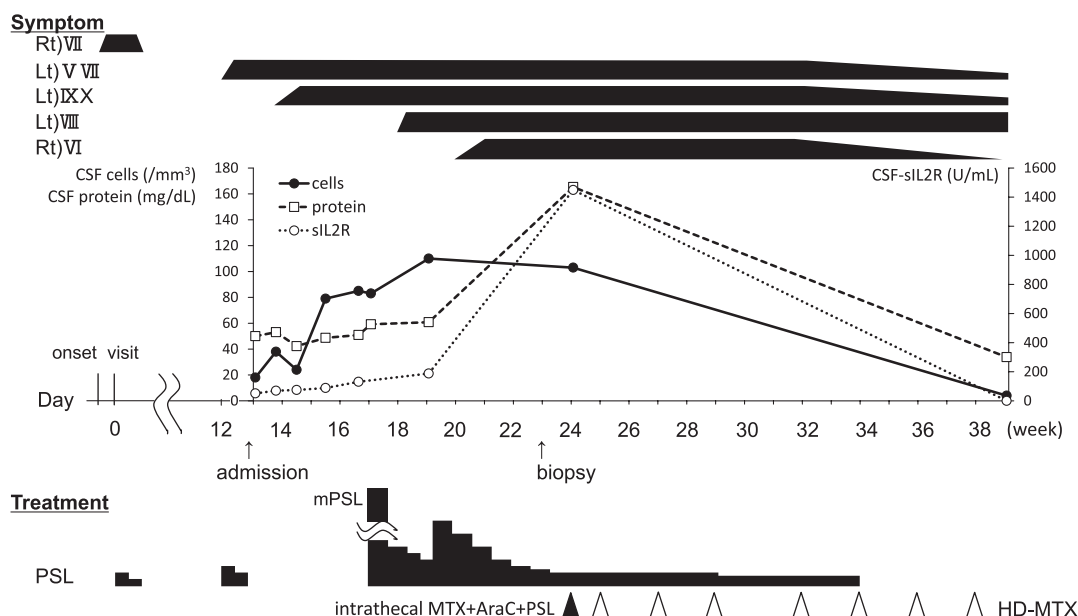


Fig. 3 Clinical course of this case.

AraC, cytarabine; CSF, cerebrospinal fluid; HD-MTX, high-dose methotrexate; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone; sIL2R, soluble interleukin-2 receptor. The black and white triangles indicate the administration of intrathecal MTX + AraC + PSL and HD-MTX, respectively. The left vertical axis indicates the number of CSF cells and the protein level, and the right vertical axis represents the CSF sIL2R level.

出現した。確定診断のため、ご本人ご家族の同意のもと入院10週後に聴神経（左上前庭神経）生検を施行した。術中、くも膜は肥厚して切開しづらく、神経周囲のくも膜はさらに混濁していて神経に癒着していた。聴神経は肥厚しており黄色調で混濁していた。生検を行い合併症なく終了し、術後にはめまいなどの前庭症状は見られなかった。病理学的には聴神経内～周囲に大型類円形核を有する大型異型リンパ球のび慢性増殖像を認め、CD20・CD79a・bcl-2・CD10・bcl-6 陽性、CD3・CD5・MUM1 陰性であった (Fig. 4)。髄膜でも硬膜内～周囲に大型異型リンパ球のび慢性増殖像を認め、CD20・CD79a・bcl-2・bcl-6 陽性で、CD3・CD5・CD10・MUM1 陰性であった (Fig. 5)。以上より diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) の診断となった²⁾。当院血液内科に転科し MTX 15 mg, cytarabine (AraC) 40 mg, PSL 20 mg の髄腔内注射と High dose MTX (HD-MTX; 3,500 mg/m²) 療法を施行し、左聾と顔面神経麻痺は残したものの右外転神経麻痺と嚥下・嚥下障害は改善傾向となった (Fig. 3)。頭部 MRI では経過中に左三叉神経病変の出現を認めたが、化学療法後（発症1年後）に全ての異常造影病変は消失した (Fig. 6)。

しかし、その後神経症状の再燃を繰り返し HD-MTX を計19回実施したが徐々に化学療法に対する効果が減弱した。放射線療法はご本人の拒否のため実施しなかった。2016年10月以降は脳神経病変を伴わずに脳梁を主座とする脳内占拠性病変を呈した (Fig. 6)。MTX, AraC, PSL の髄腔内投与を行ったが効果なく2017年3月に永眠された (全経過2年6か月)。剖検はご家族の同意が得られず実施しなかった。

考 察

本症例は始めに末梢神経内のみに出現して最終的に脳実質に拡がった NL と考えられた¹⁾。背景にある悪性リンパ腫はほとんどが non-Hodgkin lymphoma (NHL) であるが、そのうち 8.5～29% に神経系への浸潤・転移を認め、その約 10% が末梢神経にも病変を有すると推測されている³⁾。脳神経障害は NL の 20% で初発症状となるとされており¹⁾、それに基づけば NHL のうち脳神経障害が初発となる症例は約 2% と稀であると推定される。NL は病理診断がつかなければ治療方針を決定することは困難であるが、生前診断は 20～55% 程度である^{3,4)}。脳脊髄液細胞診陽性率は 30～50% と言われる¹⁾が、本症例では7回の細胞診でも診断に至らなかった。今日でも NL の診断は容易ではないが、本症例では MRI, FDG-PET, 脳脊髄液検査は NL を早期から疑い確定診断するまでの過程で有用であった。LDH, sIL2R, β 2MG, IL-10 は有用な生化学的マーカーで^{1,5)～7)}、本症例での脳脊髄液 sIL2R・ β 2MG・IL-10 高値は NL を早期から疑う手がかりとはなかったが補助診断に留まった。IgH 遺伝子解析^{8,9)}や flow cytometry^{10,11)}なども注目されているが NL は組織診断に依らなければ確定できない。腫瘍性病変を認める場合にはこれに対して生検が実施されることもあるが、NL では明瞭な占拠性病変を示さずリンパ腫の浸潤病巣が得られないこともある¹²⁾。近年ではランダム皮膚生検の有用性も注目されている¹⁰⁾が、本症例ではこれによっても診断に至らなかった。

神経障害が症候や各種検査で確認されている場合は神経生検が考慮されるが、神経生検は低侵襲とは言えないため慎重

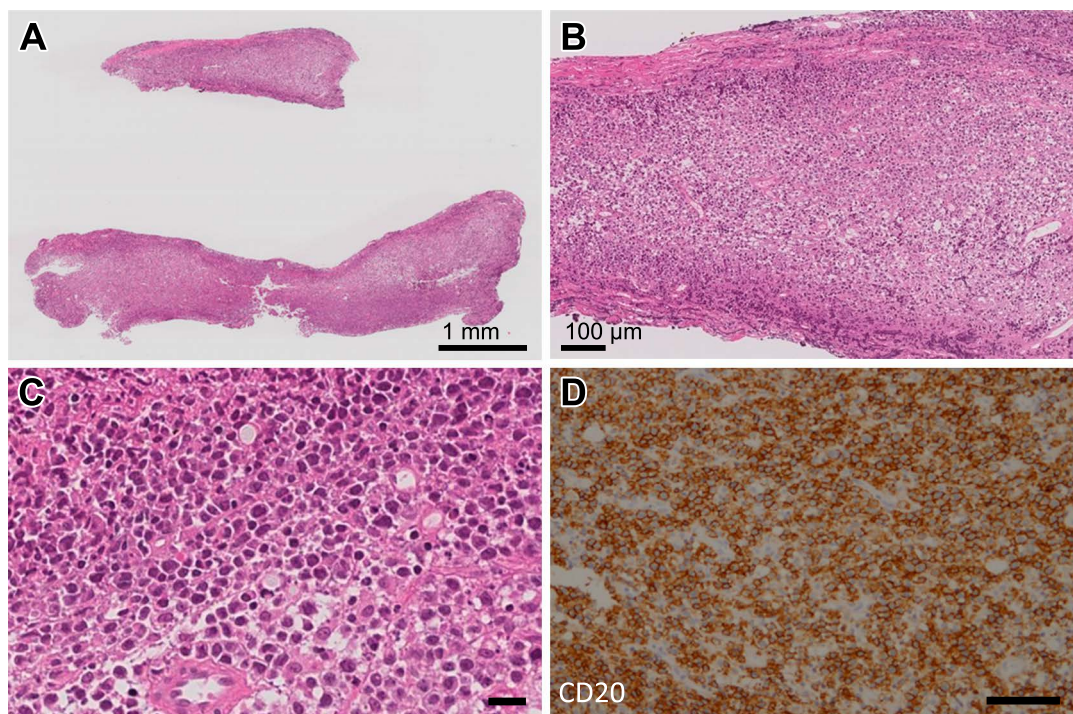


Fig. 4 Pathological findings of the biopsied acoustic nerve.

Hematoxylin-eosin staining showed marked diffuse infiltration of large lymphomatous cells into the nerve fascicle (A, bar = 1 mm; B, bar = 100 μm; C, bar = 20 μm) and immunostaining revealed these cells were CD20-positive (D, bar = 200 μm).

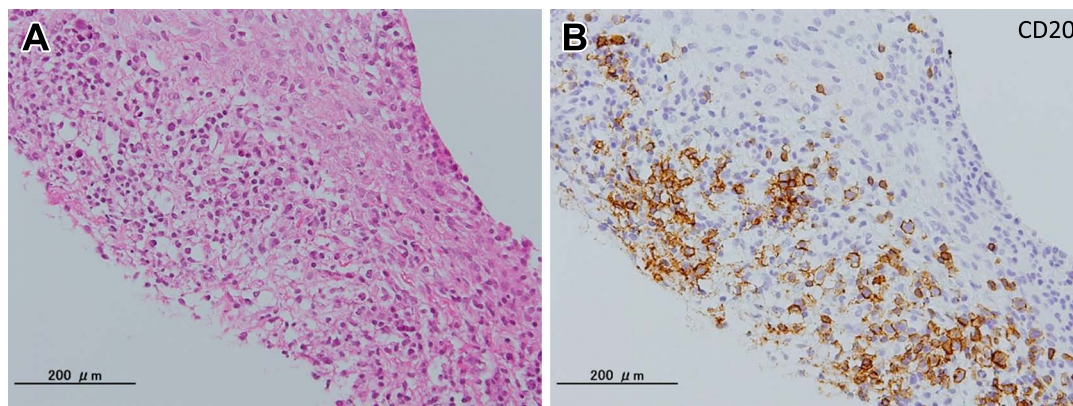


Fig. 5 Pathological findings of the dura mater.

Hematoxylin-eosin staining (A) and immunostaining with anti-CD20 antibody (B) showed infiltration of CD20-positive lymphomatous cells. (bar = 200 μm).

な適応判断が求められる。過去に行われた脳神経生検について文献的に見ると、Grisariu¹³⁾のNL 50 例中 26 例に神経生検が施行され、うち 23 例で陽性だったとしている。その内訳は脳神経 2 (どの神経かは記載なし)、脊髄神経根 1、腕神経叢 1、末梢神経 15、不明 7 であり、腓腹神経生検の 5 例中 3 例では陰性であったが他部位の生検では全例で腫瘍細胞の浸潤が確認されている。脳神経領域では Dayan, Behbehani, Kitzmann, Zelefsky らはそれぞれ視神経生検で悪性リンパ腫と診断した症例を報告し^{14)~17)}、Levin らは両側動眼神経障害を示した

症例において動眼神経生検を行い T-cell lymphoma の診断を得ている¹⁸⁾。Kinoshita, Iplikcioglu らは各々三叉神経の生検を行い B-cell malignant lymphoma と診断した 1 例を報告し¹⁹⁾²⁰⁾、Naridze らは顔面神経頰枝の生検で DLBCL と診断した 1 例を報告している²¹⁾。しかし我々が検索し得た範囲では生検を目的に聴神経を摘出して診断に至った例は皆無だった。

神経生検は実施後の機能脱落が問題となるため、脳神経に対して行うことは通常困難である。しかし本症例では既に聾となっていた左聴神経について生検を行うことで quality of life

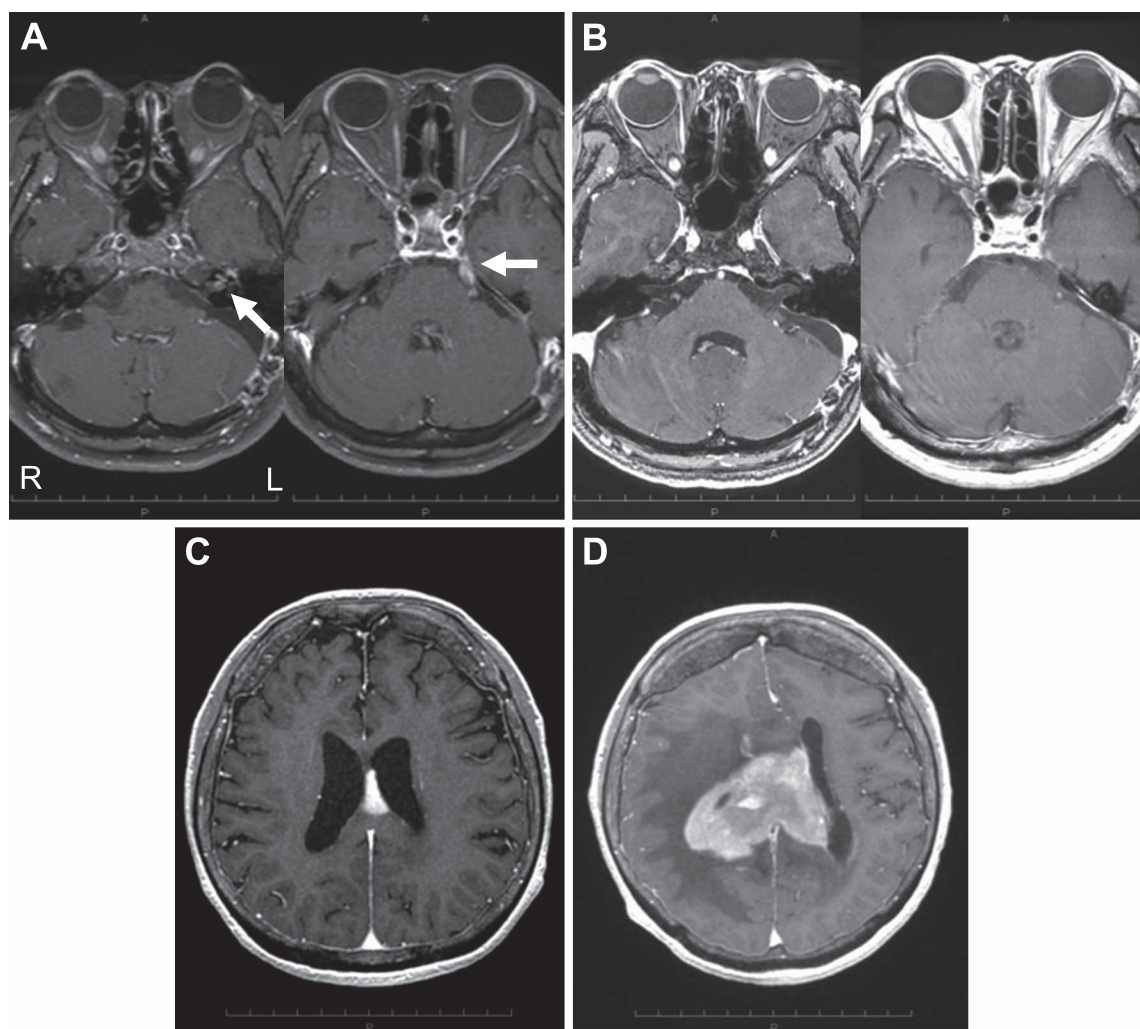


Fig. 6 Follow-up T₁-weighted MRI with gadolinium enhancement.

(A) Eight months after onset. Abnormal enhancement was seen at the left trigeminal and acoustic nerves. (B) One year after onset. All abnormal enhancement disappeared. (C) Two years after onset. A new lesion with enhancement appeared at the corpus callosum. (D) Two years and six months after onset. The callosal lesion worsened markedly.

の更なる低下をもたらさずに診断を確定し、その後の治療方針を決定し得た。聴神経の場合は健側の聴力によって機能を代償できる点も利点であった。脳神経生検については①臨床症状や画像検査等に基づいて病変の存在が確実であること、②生検による機能脱落が容認しうる範囲であること、③他の診断法で代替出来ないこと、などが条件として挙げられた。未治療のNLが非常に予後不良であることを考えれば上記の条件内で脳神経の生検も考慮すべきと考えられた。本症例ではV・VI・VII・IX・X脳神経障害も伴っていたが、生検については実施後の機能的・審美的問題から対象としなかった。本症例では神経の可及的温存のため上前庭神経の生検を行ったが、今後microsurgeryの技術が進歩すれば低侵襲を目指した生検や生検後の神経修復が考慮されてもよいかも知れない²²⁾。本症例では神経生検前に髄膜病変は明らかでなかったが、術中には肉眼的に髄膜病変が見られた。予めMRIで髄膜病変が

明らかであればこれを生検対象とすることも選択肢に入ると思われた。

現在でも神経原発悪性リンパ腫は難治であるが、HD-MTX療法 ($\geq 3 \text{ g/m}^2$) が全生存期間を有意に延長するとされており²³⁾、本症例でもこれを中心とした治療を行った。

結 語

多発脳神経麻痺を示し診断に難渋したが聴神経生検によって診断に至ったNLの稀な1例を報告した。注意深い症例選択に基づけば聴神経を含む脳神経生検はNLの診断の一助となると考えられ、貴重な症例と考え報告した。

本報告の要旨は、第97回日本神経学会北海道地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本論文のご校閲を賜りました旭川医科大学内科学講座（循環・呼吸・神経病態内科学分野）・長谷部直幸教授，病理部・三代川斎之教授，脳神経外科学講座・鎌田恭輔教授，血液内科・土岐康通先生に深謝致します。

※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

- 堤内路子. Neurolymphomatosis. 神経内科 2000;1:30-35.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-282.
- Baehring JM, Damek D, Martin EC, et al. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol* 2003;5:104-115.
- Rosso SM, de Bruin HG, Wu KL, et al. Diagnosis of neurolymphomatosis with FDG PET. *Neurology* 2006;67:722-723.
- 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 Neurol* 2000;47:137-138.
- Wang L, Luo L, Gao Z, et al. The diagnostic and prognostic value of interleukin-10 in cerebrospinal fluid for central nervous system lymphoma: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2017;20:1-8.
- 滑川道人. 中枢神経系における悪性リンパ腫：Overview. *Brain Nerve* 2014;66:907-916.
- Rhodes CH, Glantz MJ, Glantz L, et al. A comparison of polymerase chain reaction examination of cerebrospinal fluid and conventional cytology in the diagnosis of lymphomatous meningitis. *Cancer* 1996;77:543-548.
- van Dongen JJ, Langerak AW, Brüggemann M, et al. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* 2003;17:2257-2317.
- 滑川道人, 中野今治. 血管内リンパ腫の診断—ランダム皮膚生検の有用性—. *神経内科* 2010;73:12-17.
- 大矢 寧. 末梢神経・筋のリンパ腫. *Brain Nerve* 2014;66:955-967.
- van den Bent MJ, de Bruin HG, Bos GM, et al. Negative sural nerve biopsy in neurolymphomatosis. *J Neurol* 1999;246:1159-1163.
- Grisariu S. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood* 2010;115:5005-5011.
- Dayan MR, Elston JS, McDonald B. Bilateral lymphomatous optic neuropathy diagnosed on optic nerve biopsy. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1455-1457.
- Behbehani RS, Vacarezza N, Sergott RC, et al. Isolated optic nerve lymphoma diagnosed by optic nerve biopsy. *Am J Ophthalmol* 2005;139:1128-1130.
- Kitzmann AS, Pulido JS, Garrity JA, et al. Histologic findings in T-cell lymphoma infiltration of the optic nerve. *Ophthalmology* 2008;115:e1-6.
- Zelesky JR, Revercomb CH, Lantos G, et al. Isolated lymphoma of the anterior visual pathway diagnosed by optic nerve biopsy. *J Neuroophthalmol* 2008;28:36-40.
- Levin N, Soffer D, Grissar S, et al. Primary T-cell CNS lymphoma presenting with leptomeningeal spread and neurolymphomatosis. *J Neurooncol* 2008;90:77-83.
- 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.
- İplikcioglu AC, Dinc C, Bıkmaz K, et al. Primary lymphoma of the trigeminal nerve. *Br J Neurosurg* 2006;20:103-105.
- Naridze RL, Selby JC, Link BK, et al. Isolated unilateral facial nerve palsy: an unusual manifestation of recurrent diffuse large B-cell lymphoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1033-1035.
- 長野 昭. 末梢神経麻痺の外科的治療. *Clinical Neuroscience* 2007;25:822-825.
- 中牧 剛. 中枢神経系の悪性リンパ腫：治療 update. *Brain Nerve* 2014;66:969-979.

Abstract

A case of neurolymphomatosis that was diagnosed by acoustic nerve biopsy

Asuka Asanome, M.D.¹⁾²⁾, Kohei Kano, M.D.¹⁾, Kae Takahashi, M.D.¹⁾,
Tsukasa Saito, M.D.¹⁾, Jun Sawada, M.D.¹⁾ and Takayuki Katayama, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

²⁾Asahikawa Rehabilitation Hospital

A 58-year-old female was admitted to our hospital because of recurrent multiple cranial neuropathy (right facial palsy followed by involvement of the left trigeminal, facial, acoustic, pharyngeal, and vagal nerves and the right abducens nerve). Brain MRI showed gadolinium enhancement of the right abducens, bilateral facial/acoustic, and left pharyngeal/vagal nerves, and ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography revealed abnormal FDG uptake in the right facial, acoustic, pharyngeal, and vagal nerves and the left cervical lymph nodes. Blood and biochemical analyses did not show any abnormalities, including in the patient's lactate dehydrogenase and soluble interleukin-2 receptor (sIL2R) levels. A cerebrospinal fluid (CSF) examination showed gradual increases in the patient's cell counts and protein, β 2-microglobulin, and sIL2R levels, but no malignant cells were detected. A thorough investigation involving repeated CSF examinations, whole-body computed tomography, bone marrow aspiration, random skin biopsies, and cervical lymph node aspiration biopsy examinations did not result in any definitive conclusions. Steroid therapy was ineffective, and the patient developed deafness in her left ear. Therefore, we performed a biopsy examination of the left acoustic nerve, which resulted in the patient being diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma. High-dose MTX following the intrathecal administration of MTX, cytarabine, and prednisolone partially improved her symptoms, but she died after several episodes of clinical recurrence. Acoustic nerve biopsy may help diagnose neurolymphomatosis in carefully selected cases.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:93-99)

Key words: malignant lymphoma, neurolymphomatosis, cranial nerve, acoustic nerve, nerve biopsy
