

— 症例報告 —

## 神経リンパ腫症で再発した中枢神経系原発悪性リンパ腫の 1 症例

西村 理恵<sup>1)</sup>, 口分田 美奈<sup>1)</sup>, 阿部 和樹<sup>1)</sup>, 岩佐 磨佐紀<sup>1)</sup>, 藤城 綾<sup>1)</sup>, 金子 隼也<sup>2)</sup>,  
小川 暢弘<sup>2)</sup>, 吉村 弥生<sup>3)</sup>, 深見 忠輝<sup>3)</sup>, 南口 仁志<sup>1)</sup>, 漆谷 真<sup>2)</sup>, 村田 誠<sup>1)</sup>

- 1) 滋賀医科大学内科学講座血液内科
- 2) 滋賀医科大学内科学講座脳神経内科
- 3) 滋賀医科大学脳神経外科学講座

**抄録:** 【緒言】神経リンパ腫症は中枢神経または末梢神経への悪性リンパ腫細胞の浸潤によるリンパ節外悪性リンパ腫と考えられる稀な病態である。今回中枢神経系原発悪性リンパ腫の治療後完全寛解後に末梢神経浸潤にて再発を認め、化学療法と自己末梢血幹細胞移植にて完全寛解を得られた症例を経験したので報告する。【症例】50 代男性、20XX 年に中枢神経系原発悪性リンパ腫と診断、標準的な治療として大量メソトレキサート療法 3 回施行にて部分寛解、救済療法としてカルボプラチン、エトポシド療法 3 回と全脳照射(39.6Gy)を施行し完全寛解となった。9 ヶ月後、歩行障害、右上肢麻痺、両下肢・右上肢の感覚障害と疼痛を認めた。頭部および脊椎造影 MRI に異常所見はなかった。FDG-PET/CT にて右腕神経叢と脊椎神経根に異常集積を認めた。神経リンパ腫症が強く疑われた。脳脊髄液の細胞診とフローサイトメトリー(FCM)にて中枢神経系原発悪性リンパ腫の再発と診断。神経リンパ腫症と診断した。リツキシマブ、メソトレキサート、ビンクリスチン、プロカルバジン併用療法(R-MPV 療法)、髄腔内化学療法、およびブスルフェン、チオテパ併用(BU/TT)自己末梢血幹細胞移植を施行し完全寛解に至った。【結論】脳脊髄液細胞診と FCM、FDG-PET/CT を併用することで、神経リンパ腫症の診断が可能となった。中枢神経系原発悪性リンパ腫の再発としての末梢神経の神経リンパ腫症については確立された治療法はないことを考えると本症例は R-MVP 療法とそれに続く BU/TT 併用自己末梢血幹細胞移植の有用性を示唆するものである。

**キーワード:** 神経リンパ腫症、中枢神経系原発悪性リンパ腫、自己末梢血幹細胞移植、R-MPV 療法、Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT)

### はじめに

神経リンパ腫症は中枢神経または末梢神経への悪性リンパ腫細胞の浸潤によるリンパ節外悪性リンパ腫と考えられる稀な病態である。中枢神経系原発悪性リンパ腫の完全寛解後に末梢神経浸潤にて再発を認めた報告は少ない。またこのため神経リンパ腫症に対する治療は確立されておらず、末梢神経障害の改善にも難渋する。

またその他の末梢神経障害をきたす疾患との鑑別が重要となる。悪性リンパ腫の確定診断には生検が重要となるが、末梢神経生検が困難である場合は時間を要し、診断が困難となることも多い。本症例は生検が困難であったが、造影 MRI、PET-CT に加え、脳脊髄液細胞診とフローサイトメトリー(FCM)を併用することで診断し得た症例である。

### 症例

50 歳台、男性、特記すべき既往歴なし。20XX 年 2 月、右上下肢の脱力と感覚異常、歩行障害を主訴として総合病院を受診した。頭部 CT にて左頭頂葉から前頭葉に腫瘍性病変を認め、精査加療目的にて当院脳神経外科へ紹介入院となった。造影 MRI にて左頭頂葉に周囲低吸収域を伴った、内部均一に造影される類円形腫瘍を認め(図 1A)、定位脳腫瘍生検施行。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と診断された(図 2)。20XX 年 3 月より 3 回の高用量メソトレキサート(HD-MTX)療法にて自覚症状の改善傾向はみられた。しかし造影 MRI にて腫瘍は残存しており、3 回のカルボプラチン・エトポシド併用療法後に追加全脳照射(39.6Gy/20Fr)施行し、完全寛解を得た。右趾にわずかに感覚鈍麻が残存するも運動麻痺は軽快していた。20XX 年 11 月下旬より両下肢運動障害、12 月に歩行障害、階段での転倒、右上肢運動障害を認めた。20XX 年 12 月に脳神経外科

入院となり、入院時血液検査では可溶性インターロイキン-2 受容体を含めて明らかな異常は認めなかった。入院後頭頸部造影 MRI 施行するも病変を認めなかった(図 1B、C)。脳脊髄液検査では class III であり悪性リンパ腫の確定には至らなかった。誘発筋電図検査では上下肢で F 波の誘発不良を認め、腕神経叢、腰部神経叢の障害が示唆された。腕神経叢や腰部神経叢への悪性リンパ腫の浸潤を疑い、入院 9 日目に FDG-PET/CT を施行し、右腕神経叢、仙骨の神経孔内の両坐骨神経に異常集積を認めた(図 3)。再度髄液穿刺施行し、髄液細胞数  $5/\mu\text{L}$ (単核球 80%、多核球 20%)、髄液 sIL2R は 390U/ml、細胞診 class IV、FCM にて CD19、IgM 陽性、 $\kappa$  鎖優位の軽鎖制限を認め B 細胞性リンパ腫の髄液浸潤と診断した。これにより FDG-PET/CT での異常集積は悪性リンパ腫による末梢神経浸潤(神経リンパ腫症)と診断し、脳神経外科より当科へ転科となった。転科時現症は意識清明、表在リンパ節触知せず、胸部・腹部に異常所見はなかった。右上肢巧緻運動障害・感覚鈍麻、両下肢感覚、両下肢運動障害による歩行障害を認め、書字および歩行は不能で、車椅子での移動を余儀なくされた。20XX 年 12 月よりリツキシマブ、MTX、ビンクリスチン、プロカルバジン併用療法(R-MPV 療法)を開始した。1 サイクルを 14 日間とし、1 日目にリツキシマブ  $375\text{mg}/\text{m}^2$  を静脈内投与、MTX  $12\text{mg}$  を髄腔内投与、2 日目に MTX  $3500\text{mg}/\text{m}^2$  とビンクリスチン  $1\text{mg}/\text{m}^2$  (50%) を静脈内投与、プロカルバジン  $100\text{mg}/\text{m}^2$  を 7 日間内服(1,3,5 サイクル目のみ)した。3 サイクル施行後に FDG-PET/CT にて異常集積の消失を確認し、5 サイクル施行した。1 サイクル施行後の脳脊髄液検査施行し、細胞診にて髄腔内リンパ腫細胞の消失を確認した。20XX+1 年 4 月にプレリキサホル併用 G-CSF による動員にて自己造血幹細胞採取を施行し、CD34 陽性細胞として  $3.1 \times 10^6/\text{kg}$  を採取した。引き続きブスルファン  $3.2\text{mg}/\text{kg}$  (4 日間)とチオテパ  $5\text{mg}/\text{kg}$  (2 日間)(BU/TT)の併用にて自己末梢血幹細胞移植を施行した。day5 より G-CSF を併用し、day14 に好中球生着を得た。治療後 1 年 7 ヶ月寛解を維持している。末梢神経性疼痛は再発時よりトラマドール  $1500\text{mg}$ 、アセトアミノフェン  $1300\text{mg}$ 、ミロガバリンベジル  $30\text{mg}$  による支持療法による疼痛緩和を施行。3 回目の R-MPV 療法以降明らかな改善傾向を示した。また 5 回目 R-MPV 療法後には歩行器による歩行が可能となった。自己末梢血幹細胞移植後 3 か月後には杖歩行、書字が可能となった(経過を図 4 に示す)。

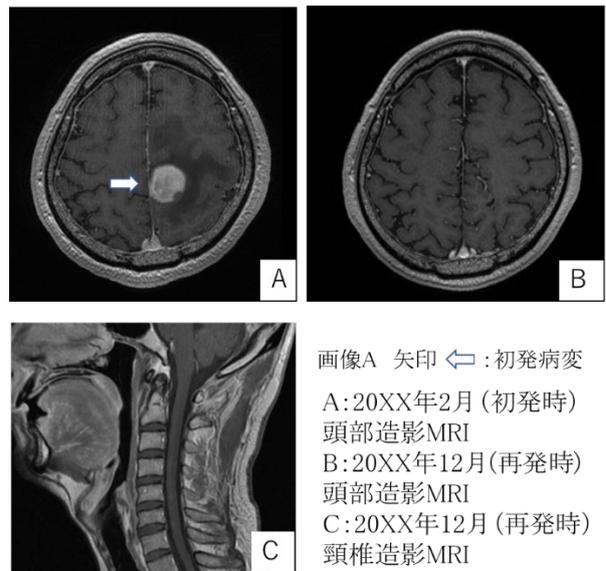


図 1 造影 MRI 検査

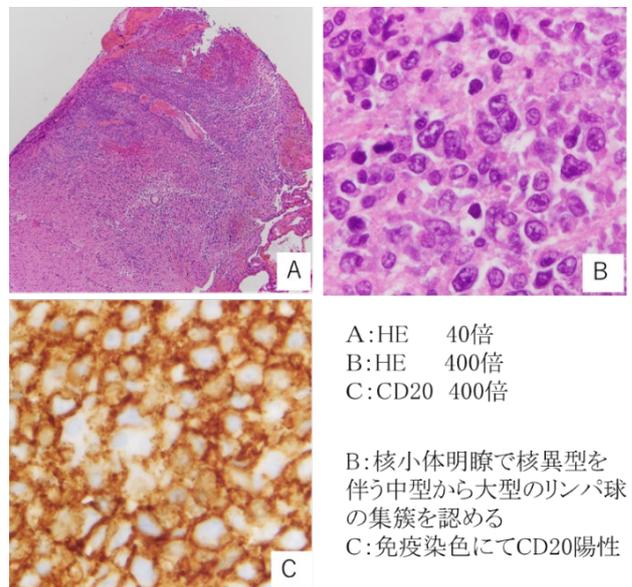


図 2 脳生検病理組織診断 (初発時 20XX 年 2 月)

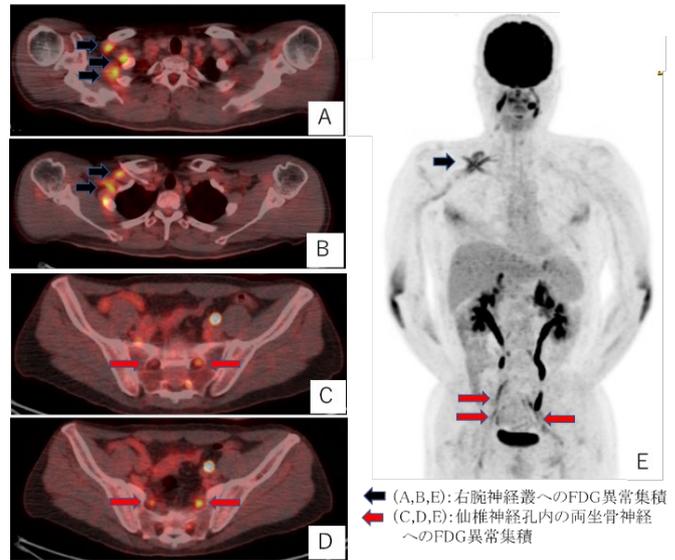


図 3 FDG-PET/CT (再発時 20XX 年 12 月)

・考察

今回我々は FDG-PET/CT および髄液検査にて神経リンパ腫症の診断を得られた1症例を経験した。神経リンパ腫症は稀な病態であり、その正確な発生頻度は不明である<sup>[1]</sup>。本症例のように全身の悪性リンパ腫や中枢神経系原発悪性リンパ腫に併存あるいは再発時に発症する神経リンパ腫症は原発性神経リンパ腫症より頻度が高いと報告されている<sup>[1-2]</sup>。神経リンパ腫症の診断には神経生検を必要とする。神経生検は末梢神経遠位部においては可能となる症例もあるが、近位神経叢、脊髄神経または脳神経近位部において神経損傷の重大なリスクがある。本症例のように末梢神経の生検が困難である症例では、FDG-PET/CT に加え髄液細胞診とFCM を併用することで診断が可能となったと考えられる。神経リンパ腫症ではMRIはT2強調画像にて局所およびびまん性の神経肥厚を認め、同部位は造影T1強調画像でガドリニウム増強を認める。FDG-PET/CTではリンパ腫の浸潤した神経に異常集積を認める<sup>[4-6]</sup>。

神経リンパ腫症に対する治療については確立されたものはない。化学療法や放射線治療の報告が散見されるのみである<sup>[7-10]</sup>。本症例では中枢神経原発悪性リンパ腫の治療に用いられるR-MPV療法が奏功したが、その他の症例報告としては、リツキシマブ、シクロフォスファミド、ドキソルピシン、ビンクリスチン、プレドニン併用療法(R-CHOP療法)やHD-MTX療法の効果は一定ではない。報告はさまざまであり、標準化された化学療法はないのが現状である。本症例はR-MPV

療法に引き続き、BU/TT併用自己末梢血幹細胞移植を施行することで1年7ヶ月の寛解を維持しており、BU/TT併用自己末梢血幹細胞移植の有用性が示唆される。しかし症例数が少なく安全性と有効性については今後の症例の蓄積が待たれるところである。

またBU/TT併用自己末梢血幹細胞移植は中枢神経系原発悪性リンパ腫の再発については有用性が示唆されており、安全性の面でも初回治療でHD-MTX療法と全脳照射にて治療されている症例であっても、若年者においては重大な有害事象を認めないとの報告がある<sup>[10]</sup>。

結論

脳脊髄液細胞診とFCM、FDG-PET/CTを併用することで神経リンパ腫症の診断が可能となった。中枢神経系悪性リンパ腫の再発としての末梢神経の神経リンパ腫症に対して確立された治療法がないことを考えると本症例はR-MPV療法とそれに続くBU/TT併用自己末梢血幹細胞移植の有用性を示唆するものである。

文献

- [1] Bachring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol.* 5(2):104-115,2003.
- [2] Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, Kuitinen, Chamberlain MC, Roth P, Nemets A, Shalom E, Ben-Yehuda D, Siegal T. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood.* 115(24):5005-5011, 2010.
- [3] Zhou WL, Wu HB, Weng CS, Han YJ, Wang M, Huang

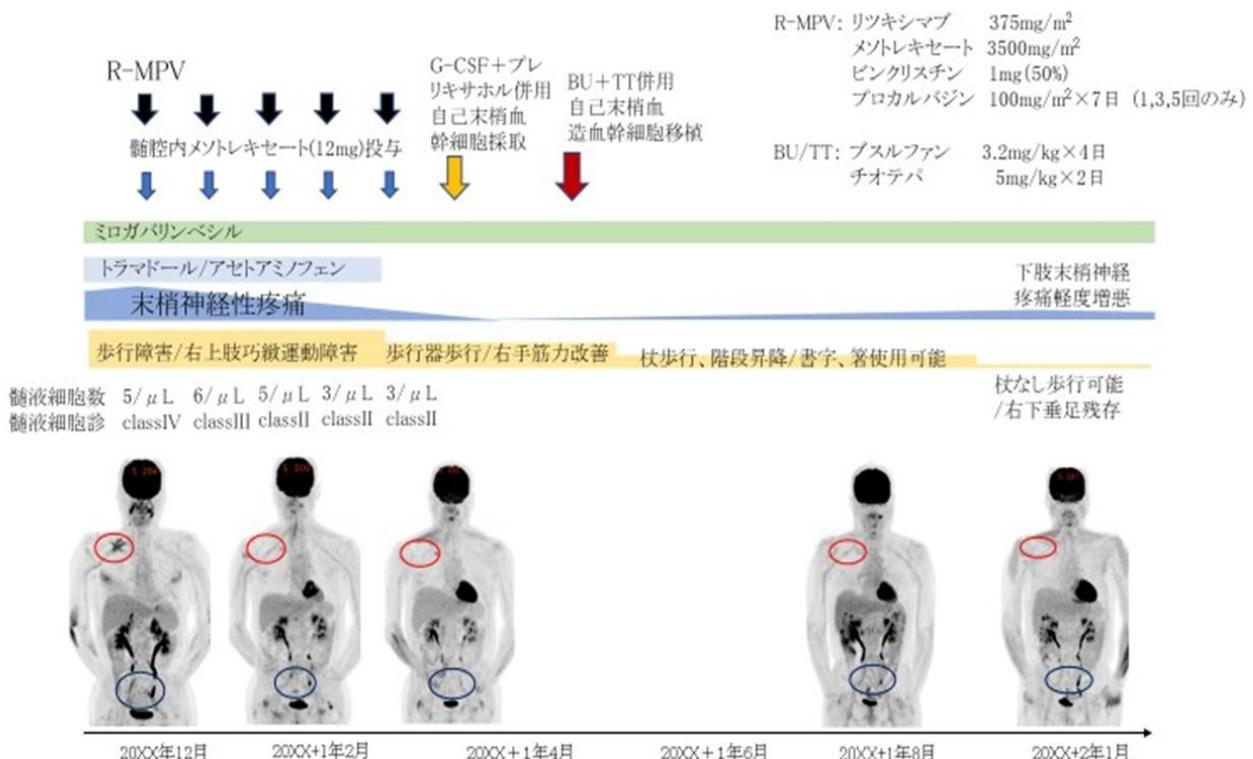


図4 経過表

- S, Wang QS. Usefulness of 18-FDG PET/CT in the detection of neurolymphomatosis. Nucl Med Commun. 35(11):1107-1111,2014.
- [4] Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, Hitomi T, Okada T, Nakamoto Y, Sawamoto N, Takaori-Kondo A, Takahashi R. Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases. J Neurol. 263(9):1719-1726,2016.
- [5] Nepal P, Batchala PP, Rehm PK, Fadul CE. Diffuse large B-cell lymphoma relapse presenting as extensive neurolymphomatosis. Neuroradiol J. 33(3):230-235,2020.
- [6] Mori Y, Yamamoto K, Ohno A, Fukunaga M, Nishikawa A. Primary central nervous system lymphoma with Peripheral Nerve Involvement: Case Report. Cureus, 11(9): e5675,2019.
- [7] Bourque PR, Chardon JW, Bryanton M, Toupin M, Burns BF, Torres C. Neurolymphomatosis of the Brachial Plexus and its Branches: Case Series and Literature Review. Can J Neurol Sci. 45(2):137-143,2018.
- [8] Choi YJ, Shin JA, Kim YH, Cha SJ, Cho JY, Kang SH, Yi SY, Lee HR. Neurolymphomatosis of Brachial Plexus in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. Case Rep Oncol Med. 2013:492329,2013.
- [9] Tabuchi S, Yoshioka H, Nakayasu H, Watanabe T. Primary Central Nervous System Lymphoma of the Cerebellopontine Angel That Initially Occurred as Neurolymphomatosis of the Acoustic Nerve. NMC Case Report J. 1(1):28-32,2014
- [10] Choi MK, Eun Kanq S, Dae DW, Hye Y, Seok KH, Park JH, Pyo DH, Lim DH, Kim SJ, Kim WS. Treatment outcome of relapsed/refractory primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma: a single-center experience of autologous stem cell transplantation. Int J Hematol. 98(3):346-354,2013.

## A case of neurolymphomatosis as a relapse of primary central nervous system lymphoma

Rie Nishimura<sup>1)</sup>, Mina Kumode<sup>1)</sup>, Kazuki Abe<sup>1)</sup>, Masaki Iwasa<sup>1)</sup>, Aya Fujishiro<sup>1)</sup>, Shunya Kaneko<sup>2)</sup>, Nobuhiro Ogawa<sup>2)</sup>, Yayoi Yoshimura<sup>3)</sup>, Tadateru Fukami<sup>3)</sup>, Hitoshi Minamiguchi<sup>1)</sup>, Makoto Urushitani<sup>2)</sup>, Makoto Murata<sup>1)</sup>

1) Department of Hematology, Shiga University of Medical Science

2) Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

3) Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science

**Abstract** [Introduction] Neurolymphomatosis is a rare extranodal malignant lymphoma caused by infiltration of malignant lymphoma cells into the peripheral or central nerves. We report a case of neurolymphomatosis as a relapse of primary central nervous system malignant lymphoma. He achieved complete remission with disappearance of neurological symptom by the combination of chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. [Case] A 50s-year-old male patient was diagnosed as primary central nervous system malignant lymphoma. His disease achieved partial remission with three courses of high-dose methotrexate therapy as induction therapy. The subsequent salvage therapy with carboplatin/etoposide and whole-brain irradiation (39.8Gy) led him complete remission. Nine months later, he developed gait disorder, right upper extremity paralysis, sensory disturbance and pain in both lower extremities and upper right extremities. There were no abnormal findings on head and spine imaging MRI. However, PET-CT scan demonstrated abnormal uptake of FDG in the right brachial plexus and spinal nerve roots. The cerebrospinal fluid cytology and flow cytometry confirmed the diagnosis of neurolymphomatosis as a recurrence of primary central nervous system malignant lymphoma. He underwent R-MPV therapy, intrathecal chemotherapy, and autologous peripheral blood stem cell transplantation with a preconditioning of busulfan and thiotepa, resulting in complete remission of neurolymphomatosis with disappearance of neurological symptoms. [Conclusion] The cerebrospinal fluid cytology and flow cytometry together with PET-CT enabled us to make a diagnosis of neurolymphomatosis. Given that there are no established treatments for neurolymphomatosis of the peripheral nerves as a recurrence of primary central nervous system malignant lymphoma, this case suggests the possible efficacy of the R-MPV therapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation with busulfan and thiotepa.

**Keyword** neurolymphomatosis, primary central nerve system lymphoma, autologous peripheral blood stem cell transplantation, R-MPV, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).