

Case 23-2015: NEJM

頭痛、認知機能障害、脱力の 51 歳女性

51 歳の女性が頭痛、認知と会話の遅れ、左側の麻痺、脳内の腫瘍性病変で入院となった。患者は今回の入院の数ヶ月前までは元気になっていたが、数ヶ月前から漠然とした具合が悪いと感じ始めた。入院のおよそ 10 日前、拍動性の頭痛が出現し、その頭痛は普段とは異なるものだった。その次の週には彼女の家族が彼女の思考の遅れや会話が不注意で遅いものになっていることに気づいた。また彼女は左側の麻痺、歩行や運転時に左側に寄りがちであること、次第に抑鬱が強くなっていくことに気づいた。今回の入院の 2 日前、内科医によって貧血と診断され、彼女は他の病院へ紹介となった。

診察では、患者の血圧は 142/82 であること以外はバイタルサインに異常所見はなかった。彼女の会話はゆっくりであったが、はっきりしており、流暢であり、情動は平坦であった。左の腕、足にやや脱力があり、左腕の回内傾向が認められた。バビンスキー反射は陽性だった。彼女の歩行は開脚性歩行で、動きはゆっくりで、明らかに左に行くことはなかった。残りの検査は正常だった。血小板数、電解質、血糖、カルシウム、ビタミン B、葉酸、肝機能、腎機能は正常だった。他のデータは Table1 に書いてある通り。

2 単位の赤血球の輸血がなされ、ヘマトクリットは 31.1% まで増加した。頭部 CT では内因性の高吸収域 (3.7×2.6×3.0cm) が右の前頭葉と隣接した脳梁の中間に認め、周囲の白質の浮腫、左への midline shift を認めた。脳室は正常の大きさだった。デキサメタゾン (6 時間ごとに 4mg) が 1 日投与された。ガドリニウムによる造影の MRI では、大きな高信号の腫瘤を右の前頭葉と脳梁の中間に認め、広範な血管原性の浮腫を右の前頭頭頂の白質に認め、左への midline shift を認めた。3 日目に、腹部・骨盤の CT では原発癌の所見は認めず、胸部の CT も正常だった。CEA は正常だった。

患者は精査のためこの病院へ転院となった。

患者は複視、構音障害、めまい、嚥下障害、しびれ、刺すような痛み、尿・便失禁、失語、痙攣発作、意識消失、発熱、寒気、寝汗、疲労感、呼吸困難、動悸、胃腸症状、腎の症状、体重変化、咳嗽、胸部痛、背部痛、頭部痛はいずれもなかった。

彼女は高血圧、抑鬱、月経困難、子宮筋腫による機能性子宮出血、胃食道逆流、転落による足首の骨折の既往があった。自宅での内服は抗高血圧薬、抗うつ薬で、この病院への転院時に不安に対し必要であったためロラゼパムを内服していた。

アレルギー歴はなく、彼女は夫と 3 人の成人したこどものうちの一人と暮して、家の外での仕事は行っていない。彼女は入院の 1 週間前まで喫煙していた (週に 1 パック以下)。飲酒は機会飲酒で、違法ドラッグの使用はなかった。彼女の父、叔母はリンパ腫の既往があり (叔母は中枢神経浸潤があった)、母は高脂血症、姉に甲状腺癌、弟に高血圧があった。

検査では、バイタルは正常で酸素の使用はなかった。顔面は左右対称。左の上下肢に軽度の筋力低下を認めた (MMT 4~4+)。回旋運動 (右手を左手の周りで周回運動をする) はゆっくりで、左腕でやや回内していく傾向にあった。腱反射は亢進しており、左右対称で、Hoffman 反射は陽性だった。指鼻試験では左で不正確であった。開脚性歩行を認め、ぎこちなく不安定であった。足踏みをすると左足の上がり方は小さかった。かかと歩行、つま先歩きは明らかな筋力低下を認めていたために行わなかった。残りの身体所見・神経学的所見は正常だった。

血小板数、脂質、血漿浸透圧含め、電解質、血糖、カルシウム、マグネシウム、総蛋白、アルブミン、グロブリン、糖化ヘモグロビン、CRP、ビタミン B12、CA 19-9、CA-125、葉酸、甲状腺刺激ホルモン、肝機能、腎機能は正常だった。他のデータは Table1 に書いてある通り。尿検査では白血球認め、アルブミン 1+、赤血球 3~5、白血球 10~20、細菌は少量、少量の扁平上皮細胞とムチンを顕微鏡 400 倍視野に認めた。尿浸透圧は 971 mOsm。胸部レントゲンは正常だった。心電図ではサイナスで心拍数 53 と徐脈傾向だった。

入院二日目に経胸壁の心エコーで心機能正常で、左室の EF67%、僧帽弁逆流、大動脈弁・肺動脈弁・三尖弁の機能不全を認めた。頭部造影 MRI では均一な高信号の腫瘤 (2.6×4.5×2.5) を右の帯状回と脳梁の中心に認め、周囲の白質の浮腫、左への midline shift を認めた。T2 強調画像では、腫瘤は主に中間域の信号で、内部は均一で、異常な限局的な diffusion は細胞の過形成を示唆する。この enhancement と限局的な diffusion は両側の尾状核、透明中隔、左脳弓、前連合野の左側に広がっていた。広範な血管原性の浮腫を右の前頭頭頂の白質に認め、左へ 8mm の midline shift を認めた。脊髄や軟膜の異常は画像では指摘されなかった。

入院 3 日目に施行された PETCT では FDG の異常な集積が脳梁の腫瘍部に認められたが、全身の他の部位には異常な集積は認めなかった。

A 51 year old woman with headache, cognitive impairment, and weakness.

トレーシー医師：この患者さんは我々が診療していて、鑑別診断を挙げました。画像を見ましょう。

オッター医師：はじめの CT では右前脳梁と右前帯状回を巻き込み、周囲を低吸収域に囲まれたはっきりしないわずかに高吸収の腫瘤を認める。これらの所見は血管原性浮腫の影響である可能性が高い。同日に撮られた MRI でも似たような所見が得られたが、腫瘤はより均一的に高信号像を呈している。その後の MRI では左の脳梁の側面、左帯状回、透明中隔の近く、左前尾状核に新たな病巣を認める。これらの画像でも均質な高信号像の腫瘤像、内部の信号の欠損、正常ではない限局的拡散像、中等度の脳血流増加を示している。PET-CT では腫瘤内の FDG 集積を認める。脊椎の MRI では脊椎や髄腔に異常な所見は認めなかった。

CT、MRI、PET-CT の所見に基づくと、鑑別診断は腫瘍性の原因と可能性は下がるが非腫瘍性の原因の両方を含む。腫瘍性原因では、主な鑑別疾患は中枢神経原発性リンパ腫、高悪性度の神経膠腫、頭蓋内の転移性病変が挙げられる。正常ではない限局的な拡散像、CT 上でのわずかに高吸収な腫瘤像、中等度の脳血流増加、FDG の集積といった所見の全てが中枢神経原発性リンパ腫の診断を高める。高悪性度の神経膠腫でも似たような異常な所見を示しうるが、内部の信号の欠損や血液灌流画像での所見はこの診断に合致しない。脳梁の関与や異常な高信号が隣接した構造の対側と尾側に浸潤していることから転移性病変は可能性がある。

脱髄性疾患、虚血性梗塞、中枢神経系感染症といった非腫瘍性の障害は拡散像、灌流像、PET-CT の所見より腫瘍性が原因より可能性は下がる。隆起性の脱髄障害は限局的な拡散像を伴って腫瘤のような像を示すことがあるが、浸潤性の高信号像、中等度の脳血流の増加、FDG の取り込みの上昇はこのケースにおける鑑別としては極めて否定的である。脳梁を含む虚血性梗塞は時に腫瘍のような像として現れるが、灌流像と PET-CT の所見から除外することができる。住吸血虫病や結核のような感染の過程を持つ患者はこのケースで見られた所見

に似ている実質内の腫瘤のような病変や灌流像の所見を呈するかもしれないが、FDG の集積はこの鑑別に反する。

パチュラー医師：これら放射線学的根拠により、私は中枢神経原発性リンパ腫という鑑別を支持します。脳腫瘤の定位的生検が施行された。

トレーシー医師とパチュラー医師の鑑別疾患

：中枢神経原発性リンパ腫

病理学的検討

コボス医師：神経病理学的な検査によって、異常な大型リンパ球の血管中心性に拡散する像を伴った浸潤が明らかになった。免疫組織化学的な染色によって異常な大型リンパ球が、CD45、CD20、PAX5、BCL6、MUM1 陽性、BCL2 陰性の B 細胞であることが明らかになった。多数の有糸分裂像を認め、Ki67 指数は約 50%であった。インサイツハイブリッド法で EB ウイルスは陰性であった。神経解剖学的な鑑別は非胚中心性免疫表現型のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫であった。骨髄生検の標本と吸引液からはリンパ腫の証拠は見つからなかった。

これら形態学的な特徴と免疫表現型は中枢神経原発性リンパ腫に特徴的である。結節性の DLBCL とは対照的に中枢神経原発性 DLBCL は組織学的にも免疫表現型的にも均一であり、活動性の B 細胞様非胚中心性免疫表現型を伴う。具体的には腫瘍の 55%から 80%で BCL6 陽性、55%–60%で BCL2 陽性、93–96%で MUM1 陽性となる。腫瘍の脳における限局化や再発は免疫機能により腫瘍細胞を排除しようとする抗原の発現の結果によるものかもしれない。

ディスカッション

バーチャー医師：中枢神経原発性 DLBCL という診断がされた後に、神経外のリンパ腫の除外、中枢神経病変の拡がり、免疫不全の検査と言いたい診断的評価が行われた。

脳と全身性にリンパ腫が併発した時と中枢神経原発性のリンパ腫では治療が異なるため、PET-CT と骨髄生検が施行された。これらの検査によって全身性の病変は明らかにされなかった。また、中枢神経原発性 DLBCL の患者は脳、脳

脊髄液、眼の病変を併発しうるため、更にけんさが必要であった。眼病変、脊髄病変もしくはその両方の併発によって初期の治療戦略が変わることはないが、患者の治療への反応性を評価するために多臓器に渡る病変の可能性を明らかにすることは重要である。

細胞病理学的評価、フローサイトメトリーによるモノクローナルな B 細胞の存在の評価、PCR による免疫グロブリンの遺伝子転移の評価のために腰椎穿刺による脳脊髄液の採取が推奨されたが、頭痛を認めていたために、腰椎穿刺により神経合併症のリスクを増加させる頭蓋内圧の亢進が危惧されたために、はじめは施行されなかった。脳脊髄液の関与を評価するために造影剤投与後 MRI が施行されたが、脳脊髄液に異常は認めなかった。さらに細隙灯による眼の検査ではリンパ腫による病変は認めなかった。最後に免疫不全が隠れていないか調べるために HIV の検査が施行されたが陰性であった。

中枢神経原発性リンパ腫の患者の予後のモデルが幾つか提案されている。これらのモデルでは年齢やパフォーマンスステータスのような基準因子を評価されている。年齢と ps で評価すると、この患者は良好～中等度の予後に分類される。初期治療には影響を与えないが、このように予後に従って分類することは、特に臨床試験への登録において重要である。

化学療法と放射線治療

この患者のリンパ腫に対しては、放射線併用あるいは非併用の導入・強化化学療法を含むマネジメントを行うべきだ。早期の中枢神経リンパ腫の治療に於いて、腫瘍切除の役割は確立されていないため、この症例では、リンパ腫という画像診断を裏付ける目的で、定位脳生検がすすめられる。

近年、導入化学療法としていくつかの異なるレジメンが使用されており、この患者でも検討され得る。すべてのレジメンで葉酸拮抗薬メソトレキセートが、様々な用量で用いられている。早期の中枢神経リンパ腫の導入化学療法では、全身化学療法に加えて髄注化学療法が用いられることもあり、この患者でも考慮する必要があるが、たとえ脳脊髄液への浸潤が見られる患者でも、その効果には疑問がある。この患者はメソトレキセート・テモゾロミド(経口アルキル化薬)・リツキシマブ(抗 CD-20 モノクローナル抗体)を 28 日サイクルで 5 コース行った。これは多施設 phase2 試験の結果、早期中枢神経リンパ腫の患者のうち 68%で完全奏功に至ったレジメンである。

Dr. Rapalino:

化学療法の中に、この高信号の腫瘍と周囲の浮腫はすみやかに縮小し、治療開始から 3 ヶ月の間に、腫瘍は脳梁に極僅かに残存するのみとなった。

Dr. Batchelor:

患者が導入療法で完全奏功に至った後、我々は強化化学療法を考慮する必要があった。強化両方には、放射線や代替化学療法、自家造血幹細胞救援療法に伴う高用量化学療法を含む、複数の選択肢があった。

早期中枢神経リンパ腫に対する放射線療法を考慮したところ、これは多分画の疾患であるため全脳照射が必須であるという見解に達した。全脳照射は強化療法として効果的であるが、前駆細胞や白質、脳血管に対して放射線障害を与えることにより、続発性に中枢神経に影響を及ぼすリスクがある。この障害の結果、注意力や記憶、高次脳機能の低下を招き、QOL の低下につながる可能性がある。この患者は長期予後を望むことができ、神経認知機能の予後は考慮すべき重要な要素である。

標準的な照射線量(30-36Gy)で治療された高齢の患者は、放射線に関連した中枢神経毒性が発生するリスクが最も高い。低線量の全脳照射(23Gy)、早期中枢神経リンパ腫に対しては標準量と同等の効果があり、毒性も低いと予想されるが、これはまだ証明されていない。この患者の神経毒性のリスクは、高齢の患者よりも低いと考えられるが、我々は全脳照射を施行しないことに決定した。

患者の神経学的所見を長期にわたり追跡した研究によると、神経毒性のリスクは化学療法単独で治療された場合のほうが、全脳照射を併用した場合よりも低かったが、全生存期間には差がなかった。

さて、強化療法のもうひとつの選択肢は代替化学療法である。この患者に使用しういくつかのレジメンが考慮された。たとえばエトポシドとシタラビンの併用化学療法では、無増悪生存期間は 2 年以上だった。これは全脳照射とシタラビンのいずれとも同様だった。

しかし、この患者では高用量化学療法と自己造血幹細胞救援療法を選んだ。

自己幹細胞救援療法と高用量化学療法

Dr. Yi-Bin Chen

強化療法の選択肢について議論したあと、患者は自己幹細胞救援療法による高用量化学療法を進めることに同意した。我々は、若年で早期中枢神経腫瘍を除けば健康な患者のうち、導入化学療法に完全奏功した場合には、これを推奨する。この効果はまだ無作為比較前向き試験で証明されてはいないが、最も良い結果を出している。我々の経験では非常に安全かつ効果的なアプローチだ。我々はチオテパとブスルファンとシクロフォスファミドの組み合わせ(TBC)を提案した。なぜなら以前の薬物動態の研究で 3 薬とも BBB を通過することが判明しているからだ。

患者は高用量リツキシマブ(1000mg/m²)併用高用量シタラビンによる幹細胞動員、それに続く高用量リツキシマブ併用 TBC 化学療法と自己造血幹細胞救援両方の phase2 臨床試験に登録した。リツキシマブ使用の根拠は観察に基づくものにすぎないが、中枢神経への移行は限定的であるにもかかわらず一部の患者の早期中枢神経リンパ腫には効果があることが証明されている。高用量リツキシマブの経静脈投与は、低用量に比較し、中枢神経への移行が期待できるかも知れず、より効果のあることが証明される可能性がある。

この患者は幹細胞動員と自己造血幹細胞成分除去を施行された後、高用量リツキシマブ併用 TBC 療法と自己造血幹細胞救援療法を受けた。入院でのコースは貧血や下痢、粘膜障害、発熱性好中球減少、無症候性 ALP 上昇(876U/l; ≤100U/l)、造血細胞移植に伴う生着症候群による発熱などを引き起こした。自己造血幹細胞救援療法から 18 ヶ月後、すなわち診断から 24 ヶ月後、患者は治療による有害事象から脱した。PS は元に戻り、状態は良好だった。

Dr. Batchelor:

最初の診断から 3.5 年後、すなわち幹細胞移植から 3 2 ヶ月後、患者は完全寛解に達した。患者のフォローアップのため我々は以下のガイドラインに合意した。最初の 2 年間は患者の頭部 MRI を 3 ヶ月毎に撮影し、次の 3 年間は 6 ヶ月ごと、次の 5 年間は 12 ヶ月ごとに撮影して、10 年間のフォローアップを行うということである。

Dr. Nancy Lee Harris (病理) :

我々の議論に対してご質問はありますか。

A physician:

Dr. Batchelor、もし患者が導入化学療法が完全奏功しない 20-30%に含まれていたら、あなたは移植を許容しますか。

Dr. Batchelor:

化学療法の効くあらゆるタイプの疾患で、導入化学療法に対して完全奏功もしくは部分奏功のいずれかであれば、高用量化学療法と自己造血幹細胞救援療法の効果を期待できるというエビデンスがある。これらのデータは少数の患者での研究に基づいたものであるが、たとえ部分奏功であった患者に対してでも、私は自己造血幹細胞救援療法併用高用量化学療法のような、攻撃的なアプローチを好む。

Dr. Harris:

もし化学療法に感受性のない腫瘍なら、放射線治療の意義はありますか。

Dr. Batchelor:

2つの無制御単施設試験で、導入化学療法に感受性はあったが再び増悪してきた場合、あるいは感受性がない場合に、放射線全脳照射は効果的なサルベージとなりうることを示されている。再増悪あるいは難治性の早期中枢神経腫瘍の患者で、サルベージとして放射線全脳照射を施行された場合と、単独の放射線全脳照射を施行された場合とを比較すると、前者で生存期間が1年長かった。

Dr. Shirley Wray (神経眼科学):

Dr. Batchelor、この患者が、尋常でない頭痛が10日間続くという病歴で受診した際、眼底検査に関する言及がありませんでした。頭痛に対しては救急外来での迅速な眼底検査が必要です。

Dr. Batchelor:

眼底検査は救急外来では施行されなかった。その後の神経眼科学的診察ではうっ血乳頭が判明した。

解剖学的診断

早期中枢神経びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫; nongerminal-center immunophenotype