

46歳の女性が四肢の衰弱を主訴に救急部を受診した。3カ月前に、彼女は中背部痛、股関節屈筋の筋力低下、および右手の第1指のしびれ感を訴え始めた。次の2ヶ月間で、右腕の麻痺および筋力低下、左腕および脚の筋力低下、複視および顔面の筋力低下が発症した。背部痛は悪化し、四肢に焼けるような鋭い痛みがあった。

背部痛、四肢の筋力低下、および手のしびれという初期の組み合わせは、頸胸髄障害を疑わせる。考慮すべき点としては、圧迫性(椎間板変性疾患、腫瘍または硬膜外膿瘍)および非圧迫性(感染、自己免疫性横断性脊髄炎、出血、または梗塞)の脊髄障害が挙げられる。その後の複視および顔面の筋力低下の発症は、脳幹の機能不全を暗示する可能性がある。しかし、痛みが徐々に悪化してきており、多発神経根症を伴う可能性が高い。

彼女は最初の受診の前に3ヶ月で9kg(20ポンド)の体重減少があったが、頭痛、発熱、盗汗はなかった。彼女の病歴には、セリアック病および疱疹状皮膚炎が含まれていた。彼女は無グルテン食を守り、活動性のある皮膚症状や消化器症状はなく、健康であった。定期的な投薬を受けず、喫煙、飲酒、違法薬物の使用歴はなかった。夫と娘と同居しており、ダンスインストラクターとして働いていました。

多発神経根症には多くの原因がある。彼女の9kgの体重減少を考えると、神経根浸潤(髄膜癌腫症またはリンパ腫症)、骨硬化性骨髄腫または腫瘍随伴症候群を含む悪性疾患、ライム病、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染、およびサイトメガロウイルス(CMV)感染のような感染性疾患、または糖尿病などの代謝性疾患などが考えられる。サルコイドーシス、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、血管炎および膠原病(特にSLE)などの自己免疫疾患も多発性神経障害と関連する。セリアック病は末梢神経障害および運動失調を引き起こすが、多発性神経根症は引き起こさない。

患者の血圧は120/78 mmHg、心拍数90/分、酸素飽和度95%R.A.、呼吸数24/分、体温36°Cであった。皮膚、心臓、呼吸器、および腹部の診察は正常であった。リンパ節腫脹はなかった。関節腫脹や背部叩打痛もなかった。神経学的検査では、左眼瞼下垂、左側顔面筋力低下、および頭皮の左後頭部の感覚低下をみとめ、それ以外の脳神経所見は正常であった。

右上肢のMMTは、三角筋と上腕二頭筋で0/5、三頭筋で4+/5であった。左上肢では、指の屈筋、伸筋、および内在筋の強度は4/5であった。右下肢では、股関節屈曲は4/5であった。左下肢では、股関節屈曲は4/5、膝伸展4+/5、膝屈曲4/5、足背屈4+/5、および底屈4/5であった。他は5/5であった。アキレス腱反射と腕橈骨筋反射は消失していた。右の膝蓋反射は2+/4であり、左の膝蓋反射は1+/4であった。上腕三頭筋反射は右2+/4、左1+/4であった。上腕二頭筋反射は両側1+/4でした。足底反射は屈曲であった。

彼女は、右第1指指と前腕、上腕外側、左第2~5指、左上腹部と下胸部、右大腿部前面、および左足の足裏でピンプリックと軽い触覚において感覚が低下した。振動覚は正常であった。

検査では、非対称性の顔面および四肢の筋力低下、頸髄、胸髄および腰髄のデルマトームの皮膚の感覚障害および深部腱反射の低下が明らかになる。これらの所見は、亜急性多発神経根症と一致する。このような症例では神経伝導検査、筋電図検査(EMG)、および脊椎ガドリニウム造影 MRI が必要である。MRI は、軟部組織の高信号による偽陽性を避けるために腰椎穿刺前に実施されるべきである。

CBC、肝機能、および電解質、クレアチニン、クレアチンキナーゼ、LDH、および尿酸は正常であった。血液培養、性病検査、HIV、B 型肝炎ウイルスおよび C 型肝炎ウイルス、ボレリア・ブルグドルフェリ(*Borrelia burgdorferi*)、西ナイルウイルスは陰性であった。血清タンパク質および尿の電気泳動、免疫固定法および免疫グロブリン定量は正常であった。ANCA 抗体は陰性であった。抗核抗体は 40 倍陽性で、斑点状のパターン(speckled pattern)を示した。抽出可能な核抗原検査は陰性であり、二本鎖 DNA は 5IU/ml(正常範囲、0~30)であった。CRP は 5mg/l 未満(正常範囲、0~10)であった。CA-125 は、19U / mL(正常範囲、0~55)であった。腰椎穿刺では白血球はなく、赤血球 24 個/mm³、タンパク質 1.50g / l(正常範囲 0.15~0.45)、グルコース 56mg / dL(正常範囲 4.0~6.0mmol/l[70~110mg / dl])。脳脊髄液(CSF)における細菌のグラム染色、抗酸菌染色、およびクリプトコッカス抗原検査は陰性であった。細胞診は陰性であった。

ガドリニウムを用いた脳、脊髄および腕神経叢の造影 MRI では、発達上の静脈異常と考えられる左尾状核および扁桃核の高集積と、C4 および C5 における軽度の椎間板突出を認めた。脊髄の圧迫や神経根の障害はなく、腕神経叢も正常に思われた。

神経伝導検査は、右の正中神経および脛骨神経において伝導速度は正常であったが、低振幅を認めた。残りの運動神経および感覚神経は正常であった。筋電図(EMG)では、右の三角筋、上腕二頭筋、三頭筋、外腹筋、および内転筋において線維束性攣縮、細胞動員減少が示された。

健常人の約 15%が抗核抗体検査で低力価の陽性結果を示すため、この患者には血管炎または結合組織疾患の確かな証拠はない。顕著な知覚症状と、感覚神経は保たれたまま運動神経が脱髄を示した筋電図所見との組み合わせは、末梢神経は保たれたまま、複数の神経根を含んだ後根神経節の近位に病変が存在することを示唆している。

固形腫瘍(乳癌または肺癌または黒色腫)、白血病またはリンパ腫に起因する悪性の神経根浸潤が懸念される。胸腹部および骨盤の CT、マンモグラフィー、皮膚検査による悪性黒色腫の検索を繰り返すことが勧められる。

総合的な皮膚検査は正常であった。胸部 CT、乳房 X 線写真、および乳房エコーでは特記する所見はなかった。骨盤腔の超音波検査では、子宮内に多発する固形の、低エコー性の血管塊を認め、子宮筋腫と考えられた。最大径は、2.6cm×3.8cm×2.5cm であった。子宮内膜は正常な厚さ(4mm)であった。右卵巣には 2 つの低エコー性血管性結節があり、2.2cm×2.5cm×1.9cm、1.3cm×1.9cm×1.4cm であった。左卵巣に小嚢胞(12mm×11mm×10mm)が認められた。続いて施行された MRI は、子宮筋腫と考えられた複数の病変を有する腫大する子宮と右卵巣の単一血管病変(5.2cm×1.8cm×3.9cm)を認めた。左卵巣は正常であった。

腫瘍性病変は、婦人科腫瘍医とのさらなる調査とコンサルテーションをする必要がある。そのような病変の存在は、神経学的知見が腫瘍随伴症候群または転移性髄膜腫瘍を示すという懸念を増大させる。膨腫瘍症候群抗体パネルを実施する必要がある。CSF の単回のみでの評価は、髄膜腫瘍の検出に対して偽陰性であり得ることを考えると、繰り返し腰椎穿刺を行い大量のサンプル(3~5ml)を採取し、細胞診、フローサイトメトリー(可能な場合)、免疫グロブリン重鎖遺伝子再編成、ならびに CMV および B. プルグドルフェリの PCR、HIV 抗体検査をすべきである。他の検査で所見が明らかでない場合、最初の検査の 2~4 週間後に、脊椎の造影 MRI 検査を繰り返すべきである。

患者は CIDP が想定されたため、5 日間の静脈内パルスメチルプレドニゾン治療を受けた。脳神経麻痺は部分的に改善が見られ、筋力は数日間にわたって回復が見られた。グルココルチコイドは漸減された。数週間後、顔面神経麻痺が右側に発症した。彼女の筋力低下と痛みは悪化し、尿貯留、嚥下障害、発声障害、呼吸筋力低下があった。彼女は免疫グロブリン静注を 1 回投与され、3 次ケア病院に転院となった。

明確な診断なしに、特に卵巣腫瘍をさらに評価することなく、グルココルチコイドによる治療を行ったことに賛成しがたい。著しい体重減少、重度の痛み、および非対称性神経所見は特発性 CIDP やその変異型の診断に対して否定的と考えられる。患者は一時的に部分的に症状の改善が見られたが、それ以上の経験的治療が臨床的利益をもたらすとは考えにくい。グルココルチコイドに対する一時的な反応は、血液癌および炎症性疾患の特徴である。グルココルチコイドの副作用以外に、その使用がリンパ腫の場合に生検による診断率を低下させる可能性があることが懸念される。

神経学的検査を繰り返し、右動眼神経の完全な麻痺が認められ、瞳孔散大、右側の顔垂れ、嚥下障害、および発声障害がみられた。彼女は以前の検査よりもすべての肢において筋力低下が見られた。右側の C5、C6、L4、L5、および S1 皮膚のピンプリックおよび軽い接触に関して、感覚は減少していた。

腰椎穿刺再検では、白血球 16/mm³ (100% マクロファージ) および赤血球 270/mm³ であった。細胞診はリンパ球を示したが、悪性細胞は見られなかった。タンパク質は 1.20g/l で上昇した。グルコースレベルは 76mg/dl [45~80mg/dl] であった。グラム染色、抗酸菌染色、急性クリプトコッカス抗原検査は陰性であった。末梢血フローサイトメトリーは、クローン性 B 細胞集団を認めなかった。LDH レベルは正常であった。

腹部および骨盤の超音波検査を繰り返して、いくつかの低エコー性子宮筋層の子宮病変を明らかにした。単一の血管、低エコー病変であり、現在は 4.5cm×3.0cm×2.2cm であった。右卵巣で 1.5cm×1.2cm×1.2cm と 1.6cm×1.4cm×1.4cm の 2 つの嚢胞性病変が認められた。左卵巣に 1.4cm×1.1cm×1.0cm の新しい低エコー性嚢胞病変もあった。

CSF の細胞学的検査で陰性であったにもかかわらず、私は悪性の神経根浸潤を疑う。骨盤病変の生検が指示された。

脳の造影 MRI を再検すると、亜急性梗塞の可能性を示唆する所見が明らかになった。脊椎の造影 MRI では増強効果があり T2 強調像で多数の神経根に高信号を認め (Fig1)、これは亜急性~慢性

炎症性多発神経根症を示唆した。病変は右側の頸部神経根に最も関与し、右上腕神経叢や脊柱柱全体に及んでいた。

婦人科腫瘍専門医が患者を評価し、悪性腫瘍のリスクを計算して、卵巣腫瘍が悪性である確率を推定した。このインデックスは、閉経状態および超音波像の特徴について最大 8 ポイントを割り当て、次いで、そのポイントの合計に血清 CA-125 レベル(この患者では 19U/ml)を乗じる。200 以上のスコアは、悪性病変を示唆するが、患者の算出スコアは 57 であった。

骨盤内 MRI は、子宮および卵巣の両方を含む軟部腫瘍の浸潤を示し、それは以前の撮像時よりも増大していた。しかし、悪性度指数スコアのリスクと、外科手術中に発生する呼吸障害等の合併症の可能性を考慮し、婦人科では病変の生検または切除は推奨されなかった。

悪性腫瘍のリスクは、卵巣癌の合理的に高い感度(70~80%)と特異度(約 90%)を有すると報告されているが、この患者では誤診を招く恐れがあり、原発性卵巣癌以外の悪性腫瘍を示していると強く疑ったため、生検が必要であった。

患者の主治医は、腫瘍が悪性であることを疑い続けたため、CT ガイド下生検を依頼した。右卵巣腫瘍の病理検査では、中型~大型の B 細胞の浸潤が広がっていた。フローサイトメトリー試験は、びまん性大 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の診断である単クローン性の 拘束性 B 細胞集団を示した。

骨髄生検では癌所見はなかった。3 回目の腰椎穿刺は、白血球数 26 個/mm³、リンパ球 92%、タンパク質 2.60g/l、グルコース 54mg/dL であった。脳脊髄液の細胞診は癌所見なく、アンフィフィシン、PNMA2(Ma2 / Ta)、CV2.1、Ri、recoverin、SOX1、Titin、Yo、Hu に対する抗体も同様に陰性であった。腓腹神経生検では、CD4 および CD8 陽性リンパ球浸潤の殆どが認められず、近位腫瘍浸潤によると思われる重度の軸索変性とミエリンを貪食したマクロファージ像が明らかになった。

腓骨神経生検の所見は確定的ではないが、最も適切な診断は神経リンパ腫症である。患者は緊急治療を必要とした。

神経リンパ腫症を伴う StageIV の DLBCL と診断された。併用化学療法は、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾン、および高用量メトトレキサート静注で開始した。6 サイクルの化学療法の後、患者の脳神経所見および神経因性膀胱が解消した。画像検査を再建すると、神経根のエンハンスの低下および卵巣および子宮の病変は消失した。患者は経口摂取、歩行が可能となり入院リハビリ施設に転院した。

1 か月後、彼女は構音障害、右肩の痛み、そして左下顎の麻痺が生じた。ガドリニウム造影 MRI は、左海綿静脈洞および下顎神経根の僅かな肥厚を明らかにした(付録の図 S3)。PET-CT では、左海綿静脈洞、脳神経、多数の頸髄神経根および L5~S1 において高レベルの ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース取り込みが示された(図 3)。卵巣や他臓器に明らかな再発は認めなかった。デキサメタゾン、高用量のシタラピン、シスプラチン、およびリツキシマブを用いて、救助化学療法を試みた。

2 サイクルの治療の後、患者は痙攣および意識レベルの低下を示した。彼女はその後緩和ケアを受け、最初の診察から 10 ヶ月後に死亡した。剖検でくも膜下腔、Virchow-Robin および深い脈管周囲腔、脊髄神経根、および脳神経に神経リンパ腫症が確認された。(図 4)。

解説

DLBCL は、病理学的にアグレッシブな特徴を持つ非ホジキンリンパ腫である。成人の非ホジキンリンパ腫の約 35%が DLBCL である。¹これらの患者の約 40%がリンパ節病変のみで存在する。他の 40%は消化管、皮膚、神経系、骨、精巣、軟部組織、唾液腺、女性器、肺、腎臓または肝臓を含む節外疾患を有する。²標準的な化学療法による長期寛解の割合は高い(80%)。¹

DLBCL の国際予後指標の予後不良因子には、60 歳以上、PS2 以上、LDH の上昇、1 つ以上の結節外病変、および StageIII 期または IV 期が含まれる。これらの特徴に応じて、5 年生存率は 55~94%である。³子宮および卵巣の関与は DLBCL の女性のわずか 4%にみられ、全生存率の低下と関連している。⁴

DLBCL 患者の約 4%は、神経学的合併症、一般的には軟膜または実質性病変を有する。⁵⁻⁷末梢神経障害は、患者の 1%未満で生じる。これは典型的には、腫瘍随伴性抗体 8 によるもの(緩徐進行のリンパ腫の患者でより一般的)または、神経リンパ腫症として知られている神経または神経根の直接浸潤によるもの(DLBCL 患者でより一般的)である。神経リンパ腫症は、通常、強い痛みを伴う神経障害として現れ、CIDP、血管炎性ニューロパチーまたは感染性神経障害を含む、非悪性の対称性または非対称性末梢性神経障害の徴候および症状に似ることがある。神経リンパ腫症が経過のどの時点でも発症する DLBCL 患者では、痛みを伴う末梢神経障害は珍しい初期症状である(患者の 26%で報告されている)。⁹神経リンパ腫症の診断は、軟膜リンパ腫の診断より難しい。CSF での細胞診陽性は、神経リンパ腫症の患者のうち 21%で報告されており、一方で軟膜病変を伴う患者では 97%であった。¹¹神経生検および MRI の感度も低い。画像検査および CSF 検査は、本症例のように、正しい診断を行うために、疾患の進行とともに繰り返される必要があることが多い。神経リンパ腫症の治療に対する確かなエビデンスはなく、異種の化学療法レジメンのケースシリーズ研究のみである。生存期間中央値は 10 ヶ月です。⁹

この患者は、多発神経根症および卵巣浸潤という 2 つの DLBCL では珍しい症状を示したため、正確な診断を行うことが困難であった。さらに、リンパ節腫脹や血球減少などの DLBCL に典型的な特徴を持たなかった。その結果、彼女の医師は、炎症性および感染性の原因を広範に調査し、可能性のある自己免疫性神経障害の治療を開始した一方で、正しい診断を行うために重要である組織生検が遅れた。婦人科医は、悪性腫瘍のリスクスコアを用いて生検の必要性を評価したため、診断に難渋した。なぜなら悪性腫瘍のリスクスコアはリンパ腫ではなく卵巣癌の可能性を推定するものであったからだ。¹²このケースは、異常所見の集合を統一的に説明する診断を探す必要性を強調している。多発ニューロパチーは、DLBCL のまれな症状であるが、劇的な体重減少とともに生じていることを加味すると悪性疾患を強く示唆している。本症例での遅延は、卵巣腫瘍の臨床的意義を最初にとらえ間違えたこと、この患者にとって不適切であった臨床的決定を下すアルゴリズムに頼ったこと、および神経リンパ腫症のための検査の感度が低かったことに起因する。本症例において、ドットを接続して真のパターンを見るためには、繰り返しの検査が必要であった。残念ながら、適切な診断下していても、このアグレッシブで治癒不可能な疾患に直面して、この患者は悲劇的な結果につながったであろう。