

病理の現場から

マントル細胞リンパ腫の経過中にギランバレー症候群様の多発神経障害を来たした剖検例

中野さつき^{*1} 正木彩子^{*2} 堀部慎^{*3} 宇佐美寿彦^{*4}
白神一秀^{*5} 久野壽也^{*6} 稲熊真悟^{*7}

内容紹介

症例は79歳女性。マントル細胞リンパ腫の治療中に顔面神経麻痺、上下肢の筋力低下、膀胱直腸障害、呼吸筋麻痺が出現した。治療介入を行うも症状の改善は乏しく、呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全のため死亡した。病理解剖では、リンパ腫細胞が末梢神経に浸潤する像が確認され、神経リンパ腫症による多発神経障害であったと考えられた。剖検による詳細な検討が病態解明につながった一例であり、文献的考察を交えながら報告する。

はじめに

神経リンパ腫症は、悪性リンパ腫が末梢神経へと浸潤することで生じる稀な病態である。非

ホジキンリンパ腫に生じることが多く、臨床所見からの診断が難しいという課題がある^{1, 2)}。

我々は、神経リンパ腫症による末梢神経障害が顕著であったマントル細胞リンパ腫の剖検例を経験した。本症例は、多発神経障害の原因として免疫介在性ニューロパチーが鑑別に挙がっていたが、病理解剖を行うことで神経リンパ腫症の確定診断に至ることができた。また、生前に認められた神経障害を病理学的に説明することができ、病理解剖による検討の重要性を示す一例であった。

I. 症例

【患者情報】

79歳女性 ADL自立

【既往症】

橋本病、高血圧、子宮筋腫(子宮切除後)

【臨床経過】

数か月前からの頸部リンパ節腫脹、倦怠感を主訴に受診、骨髄および胃の生検からマントル細胞リンパ腫と診断された。腫瘍細胞はリンパ節、脾臓、末梢血中にも認められた。診断後、速やかに化学療法が開始され、末梢血中の腫瘍細胞は消失した。

治療開始後、間もなくして発熱性好中球減少症を発症し、入院加療が開始された。入院第7病日には左顔面神経麻痺が出現した。画像検査で明らかな中枢神経病変は認められず、入院時

—Key words —
病理解剖、リンパ腫、神経障害

*¹ Satsuki Nakano：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 助教

*² Ayako Masaki：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 准教授

*³ Shin Horibe：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学

*⁴ Toshihiko Usami：豊川市民病院 脳神経内科

*⁵ Kazuhide Shiraga：JA 愛知厚生連海南病院 血液内科

*⁶ Toshiya Kuno：豊川市民病院 病理診断科

*⁷ Shingo Inaguma：名古屋市立大学大学院医学研究科臨床病態病理学 教授

の検査でサイトメガロウイルス(CMV)抗原が陽性であったことからウィルス性顔面神経麻痺が疑われた。その後、右顔面神経麻痺、右下肢挙上困難、左声帯不全麻痺による嗄声、両手先のしびれ、膀胱直腸障害が経時に出現したことから、神経内科的疾患も含めた精査が行われることとなった。症状が増悪する間に造影MRIを含めた複数回の画像検索が行われたが、リンパ腫の中枢神経浸潤を疑う所見は認められなかつた。一方で、第12病日に施行された髄液検査では血液系由来と思われる異型細胞が検出された。また、髄液のフローサイトメトリーではマントル細胞リンパ腫の髄腔内浸潤が示唆された。ただし、中枢神経系臓器にはリンパ腫による明らかな腫瘍形成がなかつたことから、急性～亜急性の多発神経障害の原因としては、入院時に指摘されたCMV感染を契機とする免疫介在性ニューロパチーも鑑別に挙がつた。

画像検査所見からは中枢神経へのリンパ腫浸潤は指摘できなかつたものの、髄液細胞診とフローサイトメトリーの結果から、髄腔内にはリンパ腫細胞が浸潤していると判断し大量メトトレキサートを含んだ化学療法が行われた。治療開始後、一度は軽度に神経症状が改善したもの、第31病日からは努力呼吸や嚥下障害が出現するなど症状が増悪したため、球麻痹症状を伴つた免疫介在性ニューロパチーに準じて免疫調整療法が導入された。その後も中枢神経系原発性リンパ腫に準じた治療が継続されたが、第50病日に呼吸不全のため死亡に至つた。死後に行われたAutopsy imaging CTでは、中枢神経系臓器にリンパ腫浸潤を疑う腫瘍性病変はなく、腫大リンパ節も確認されなかつた。

【病理解剖所見】

死後9時間で病理解剖が行われた。身長149cm、体重31.9kgとるい瘦を認めるほかに、特筆すべき外表所見はなかつた。表在リンパ節は触知しなかつた。

脳重は1218gと正常であった。脳幹部も含め、肉眼的に脳に明らかな腫瘍は認められなかつた

(図1A)。組織学的には、顔面神経に異型リンパ球が浸潤する像が認められ、免疫組織化学染色の結果からマントル細胞リンパ腫の浸潤と考えられた(図1B, C)。一方で、顔面神経運動核にリンパ腫細胞の浸潤はなかつたことから、脳神経に対する神経リンパ腫症の状態であると考えられた。脊髄にも腫瘍形成は認められなかつたが、馬尾を含む神経根に腫瘍の浸潤が確認された(図1D)。また、横隔神経にもリンパ腫細胞の浸潤が確認された。

全身臓器では、生前に指摘されていた胃、脾臓、リンパ節に加え、甲状腺、両肺、両腎、食道、大腸、大動脈(外膜)、後腹膜脂肪織に腫瘍浸潤が認められた。骨髄中に腫瘍細胞は認められなかつた。

以上の所見より、本症例の直接死因は、マントル細胞リンパ腫による神経リンパ腫症を原因とした、呼吸筋麻痺に伴う呼吸不全と考えられた。

【病理診断】

〈主病変〉

・マントル細胞リンパ腫(治療後腫瘍残存状態 神経リンパ腫症を伴う)

以下の臓器に浸潤が認められたが、脳、脊髄への実質浸潤は認められなかつた

大脳・小脳(血管周囲腔を含む脳脊髄腔)、脳幹部(血管周囲腔、嗅神経、顔面神経)

下垂体、脊髄(馬尾を含む神経根、血管周囲腔)、両側横隔神経、交感神経節

甲状腺、両肺、両腎、食道、胃、大腸、大動脈、脾臓、後腹膜脂肪織、リンパ節

〈副病変〉

1. うつ血性肺水腫(軽度)、急性肺炎(軽度かつ局所的)
2. 肝うつ血(軽度)
3. 舌真菌感染症(局所)
4. 子宮切除後状態

II. 考察

マントル細胞リンパ腫は、リンパ濾胞のマントル層に由来する成熟B細胞腫瘍である。治療

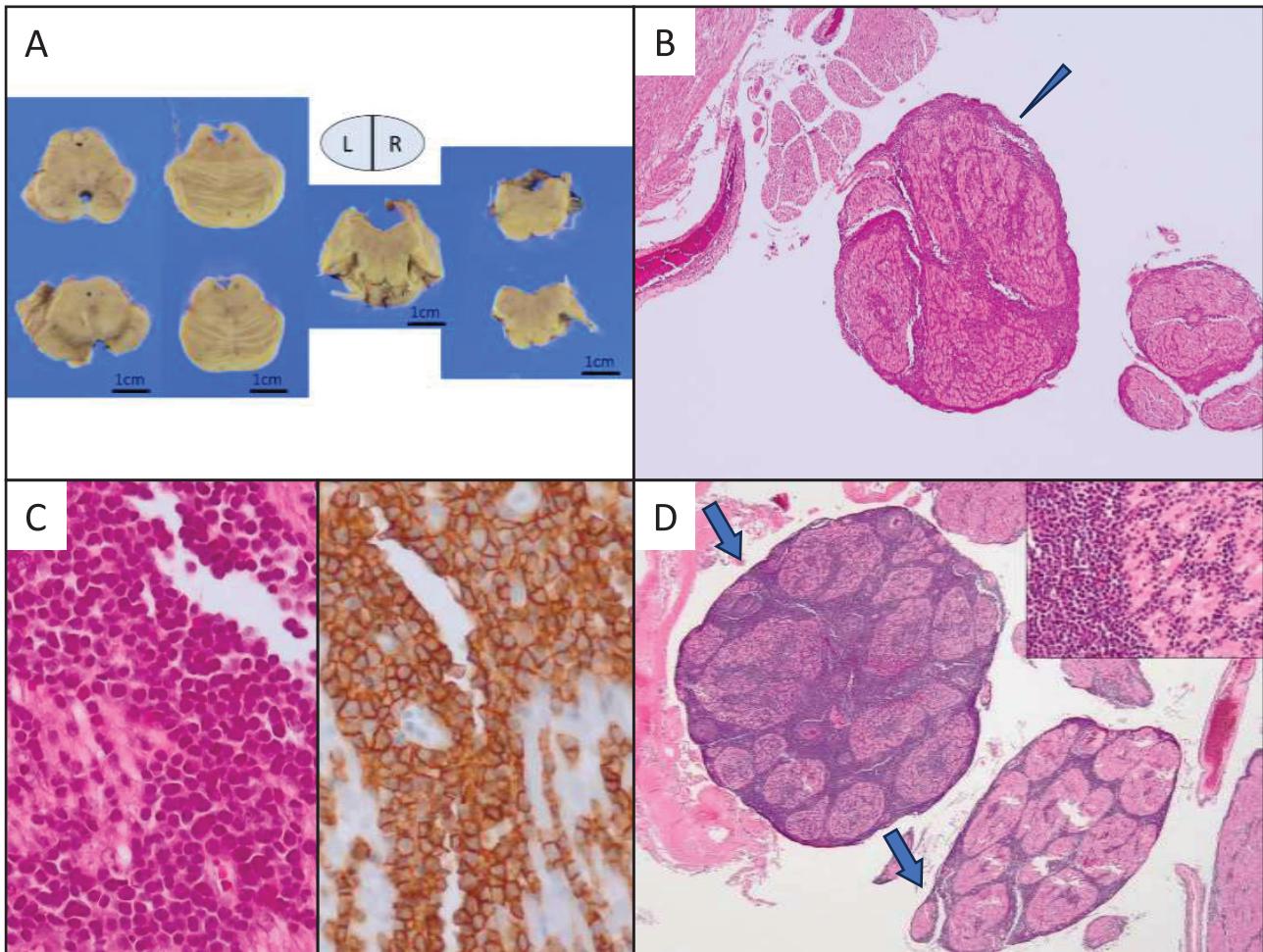


図 1 本症例の病理解剖所見

A: 脳幹部剖面の肉眼像。明らかな腫瘍は認められない。

B: 顔面神経の HE 標本。矢頭で示す顔面神経には小型類円形細胞の浸潤が認められる。

C: 図 1B の拡大像(左:HE 標本, 右:CD20 免疫組織化学染色標本)。顔面神経に浸潤している小型類円形細胞は CD20 陽性を示し、マントル細胞リンパ腫の浸潤と考えられた。

D: 馬尾神経の HE 標本。矢印で示す馬尾神経内に、リンパ腫細胞が密に浸潤する像が確認される(右上:拡大 HE 像)。

の進歩により全生存期間は改善傾向にあるものの、中枢神経系臓器への浸潤を生じやすいという特徴がある³⁾。

神経リンパ腫症は、リンパ腫細胞が末梢神経に浸潤することで発症する稀な病態である⁴⁾。主に非ホジキンリンパ腫、特にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫で生じることが多く、マントル細胞リンパ腫を含む低悪性度 B 細胞リンパ腫で生じることは稀と言われている⁵⁾。画像診断が難しく、時に神経生検による確定診断が必要なことから、早期に鑑別に挙げることが重要となる。

リンパ腫の治療中に多発神経障害が生じた際には、腫瘍細胞が直接神経へと浸潤すること以外にも、遠隔効果による傍腫瘍性症候群、血管浸潤による神経虚血、感染症、治療の副作用を鑑別する必要がある⁶⁾。本症例では、急性～亜急性に進行する多発神経障害が認められた。髄液検査では異型リンパ球が検出されたものの、複数回の画像検査では中枢神経系臓器への腫瘍浸潤を同定できなかった。髄液検査の結果から、リンパ腫の髄腔内浸潤として治療が行われたが、その効果は限定的であった。

本症例は、病理解剖によって得られた所見により、生前に認められた神経障害の説明が可能であった。初発の神経症状として顔面神経麻痺が認められたが、病理組織学的にも両側の顔面神経にリンパ腫細胞の浸潤が認められた。一方で、顔面神経運動核に腫瘍浸潤は認められなかったことから、顔面神経の障害に由来した顔面神経麻痺と考えられた。また、右下肢拳上困難や両手先のしびれ、膀胱直腸障害は、馬尾を含む脊髄神経根へのリンパ腫浸潤によって説明が可能であった。さらには、両側横隔神経への腫瘍浸潤が認められ、直接死因となった呼吸筋麻痺の原因として矛盾しないと考えられた。また、脳脊髄の実質に腫瘍形成は認められず、これは生前の画像検索の結果と合致していると考えられた。

近年、剖検件数は減少傾向にあり、1985年には全国で年間40,000件以上行われていた病理解剖が2023年では6,600件余りまで落ち込んでいる⁷⁾。その背景には、医療者の多忙や在宅医療の推進に加え、画像診断技術の進歩が挙げられる。しかしながら、画像診断技術の発達にも関わらず、生前の臨床診断と病理解剖学的診断の間には90%の症例で何かしらの齟齬があるとのデータもある⁸⁾。また、在宅医療の推進も剖検率を引き下げる原因となるが、特に愛知県においては愛知県医師会の剖検システムにより在宅で死亡した患者でも剖検を依頼できる体制が整っている⁹⁾。

本症例のように、病理解剖が病態の解明に役立つ例は現代においても少なからず存在している。剖検システムなどの公的システムを利用しながら剖検率を維持し続けることは、正確な死亡統計の作成のみならず、医療の質を向上させ、患者により良い医療を提供できることにつながるを考えている。

おわりに

医療技術の発達により、生前に全く診断がつかず死亡する患者は減少したように思われる。しかしながら、本稿で示した症例のように剖検を行うことで臨床的な疑問点を解決できる症例も存在しており、依然として病理解剖は病態解明の重要なツールであると考えられる。

利益相反

本論文に関して、筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Kaulen LD, et al : Clinical presentation, management, and outcome in neurolymphomatosis: A systematic review. *Neurology*. 2024 ; 103 : e209698 (1-13).
- 2) Skolka MP, et al : Neurologic clinical, electrophysiologic, and pathologic characteristics of primary vs secondary neurolymphomatosis. *Neurology*. 2024 ; 103 : e209777 (1-11).
- 3) Klapper W, et al : Mantle cell lymphoma. ed WHO classification of tumours editorial board, n WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 11; Haematolymphoid tumours Part B. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France). 2024 ; 446-452.
- 4) Murthy NK, et al : Perineural spread of peripheral neurolymphomatosis to the cauda equina. *J. Neurosurg. Spine*. 2021 ; 36 : 464-469.
- 5) Porche K, et al : Low-grade B-cell neurolymphomatosis: A case series and diagnostic insight. *World Neurosurg*. 2025 ; 201 : 124260 (Online ahead of print).
- 6) 須貝 章弘, 他 : 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.
- 7) 一般社団法人日本病理学会 : 病理剖検報告とデータベース. 年度別の剖検数, 2025年8月29日閲覧, <https://pathology.or.jp/kankoubutu/all-hyou.html>
- 8) Pape A, et al : Frequency and types of errors in clinician-composed death certificates for patients with or without autopsy in a hospital population. *J Public Health*. 2024 ; 46 : 83-86.
- 9) 公益社団法人愛知県医師会 : 会内組織構成と連絡先. 2025年8月29日閲覧, <https://www.aichi.med.or.jp/rd/about/contactaddress>