

膀胱癌全摘後に発症し脳転移との鑑別に 苦慮した脳悪性リンパ腫の1剖検例

藤塚 雄司¹, 鈴木 光一¹, 澤田 達宏², 須藤 佑太²
辻 裕亮¹, 佐々木隆文¹, 松尾 康滋¹, 井出 宗則³

¹前橋赤十字病院泌尿器科, ²群馬大学医学部附属病院泌尿器科, ³前橋赤十字病院病理診断科

MALIGNANT CENTRAL NERVOUS SYSTEM LYMPHOMA AFTER RADICAL TOTAL CYSTECTOMY: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Yuji FUJIZUKA¹, Koichi SUZUKI¹, Tatsuhiko SAWADA², Yuta SUTO²,
Yusuke TSUJI¹, Takafumi SASAKI¹, Yasushige MATSUO¹ and Munenori IDE³

¹The Department of Urology, Maebashi Red Cross Hospital

²The Department of Urology, Gunma University Hospital

³The Department of Diagnostic Pathology, Maebashi Red Cross Hospital

We report a case of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in an 81-year-old man who had undergone radical cystectomy with an ileal conduit urostomy due to a diagnosis of muscle-invasive bladder cancer. The postoperative diagnosis was invasive urothelial carcinoma (pT2bN1M0, stage IV). Gemcitabine-cisplatin therapy was provided as adjuvant chemotherapy, and there was no recurrence during follow-up. Four years after surgery, he visited the emergency department because of weakness of the lower extremities and stuttering. He was found to have a parietal lobe mass on magnetic resonance imaging (MRI) and hospitalized with suspicion of brain metastasis. Despite examination by a neurosurgeon, it was not possible to make a clinical diagnosis, and the patient gradually deteriorated and died 21 days later. The pathology results were diagnostic of PCNSL.

(Hinyokika Kiyo 67 : 539-542, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_12_539)

Key words : Invasive urothelial carcinoma, Radical cystectomy, Brain metastasis, PCNSL (primary central nervous system lymphoma)

緒 言

われわれは一般診療において、癌の根治治療後に再発の有無の確認のため経過観察を行っている。腎機能低下症例では造影検査を行わずに、制限された中で判断せざるを得ないこともある。本症例では、根治治療後4年間無再発で経過した後に、神経症状を呈した脳腫瘍を認めるも原因を特定できず、剖検にて脳悪性リンパ腫と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 81歳, 男性

主 訴 : 下肢の脱力と構音障害

既往歴 : 胃癌 EMR 後, 胸椎脊髓空洞症, 腰部脊柱管狭窄症, 腰椎椎間板ヘルニア, アーノルド・キアリ奇形

現病歴 : 2015年1月に血尿, 排尿時痛で近医より紹介受診された。尿細胞診で異常を指摘され, CT で膀胱壁の肥厚を認めた。同年5月に経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行した。病理結果は invasive urothelial carcinoma, high grade, pT2 以上であったため, 同年6月

に根治的膀胱全摘除術, 回腸導管造設術を施行した。全摘標本の病理診断は invasive urothelial carcinoma, pT2bN1M0, stage IV であり, 同年6月から術後化学療法として Gemcitabine・Cisplatin (GC) 療法を2コース施行した。2コース後は経過観察を行った。腎機能障害もあったため単純 CT で経過観察していた

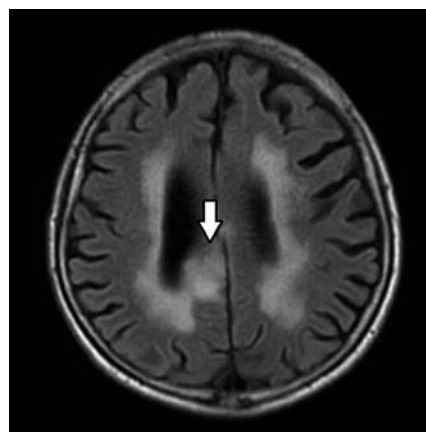


Fig. 1. Plain flair MRI on admission showed a nodular mass with edema on the parietal lobe of the brain.

が、2019年8月まで再発なく経過していた。

2019年10月下肢の脱力で救急外来を受診された。脳MRIを施行し、脳頭頂部に周囲白質浮腫を伴う結節性腫瘍を認め、腫瘍が疑われた (Fig. 1)。当科で経過観察していたこともあり、膀胱癌の転移再発疑いで当科入院となった。

入院時現症：身長 151 cm, 体重 47 kg

血液検査所見：WBC 6,100/ μ l, Hb 10.1 g/dl, Plt 25.5×10^4 / μ l, AST 20 U/l, ALT 13 U/l, ALP 226 U/l, Alb 3.2 g/dl, BUN 57 mg/dl, Cre 1.86 mg/dl (eGFR 27.9 ml/min), Na 131 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Ca 8.2 mg/dl, CRP 5.21 mg/dl

画像検査所見：脳MRIにて大脳萎縮、慢性虚血性斑状変化を認め、両側大脳帯状回周囲白質浮腫を伴う結節性腫瘍を認めた。

臨床経過：全身CTを施行したが、他に転移を疑う所見は認めなかった。脳神経外科にコンサルトしたが、脳病変は小さく下肢脱力を来た原因と考えにくいとのことであり、腎機能改善後に造影MRIを行うという方針となった。並行して脊髄空洞症について整形外科にコンサルトしたが、脊髄空洞症の関与は否定された。

他疾患との鑑別目的で腫瘍マーカーを検索した。CEA 2.2 ng/ml, PSA 0.009 ng/ml, 可溶性 IL-2 受容体 974 U/ml, $\beta 2$ ミクログロブリン 5.7 mg/l であり、血液内科にコンサルトするも可溶性 IL-2 受容体の数値だけでは悪性リンパ腫とは確定診断できず、診断確定のために生検による組織診断か腰椎穿刺による細胞診を勧められた。

脱水に対し補液で腎機能改善を期待するも、腎機能は横ばいであった。第12病日から脳浮腫対策としてグリセオール点滴を開始した。結局十分に腎機能が改善せず、第15病日に単純MRI再検したところ両側帯状回の結節が増大し、浮腫も増強あり (Fig. 2)。左眼窩

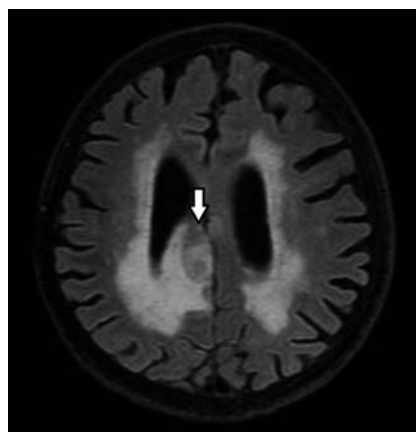


Fig. 2. Plain flair MRI on day 15 of hospitalization showed an increase in the nodular mass with parietal lobe edema.

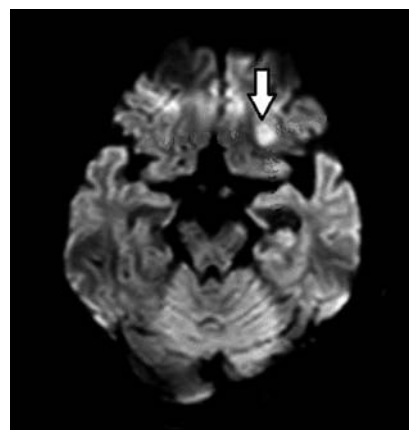


Fig. 3. Plain flair MRI on day 15 of hospitalization showed a nodular mass on the left orbital gyri, consistent with metastatic brain tumor.

回皮質にも結節が確認され、複数の結節があり転移性脳腫瘍が疑われる所見であった (Fig. 3)。第17病日に脳神経外科医が腰椎穿刺を施行し、細胞診を提出して結果を待った。その間にも徐々に病状は進行し、嚥下機能低下も認めた。治療について脳神経外科と協議を行い、多発結節のため転移性が疑われ放射線照射も検討されたが、下肢麻痺症状と病変の整合性がつかず、治療介入しても状態が改善しない可能性も考えられた。生検、手術、照射で期待できる効果と合併症を家族に説明し、ステロイド投与開始し症状の経過観察で対応することとなった。ステロイド投与後も病状は進行し、第21病日に誤嚥性肺炎を併発し呼吸状態も悪化した。同日夜に死亡した。家族に説明し病理解剖を行った。

剖検において、肉眼的に再発を示唆する所見は認めなかった。呼吸器系、循環器系などで死因につながる所見も認めず、ホルマリン固定後の検索で脳右帯状回に1 cmの結節状変化を認めた。組織学的に脳原発悪性リンパ腫 (Diffuse large B cell lymphoma, Germinal center type) の診断であった。組織学的にも膀胱癌の再発は認めなかった。結論として、脳悪性リンパ腫は病変が限局的ではあるが、死因に関与していたと考えられた。

考 察

本症例は、根治術後から4年無再発の後、孤立性脳転移のみの再発を疑われた症例であった。膀胱癌の脳転移の頻度は0.3~8%と報告があり¹⁾、非常に稀である。他の臓器転移先としては、肝臓38%、肺36%、骨27%、副腎21%、腸13%と報告があり²⁾、一般的に脳転移単独を来す症例はさらに頻度が低いと考えられる。尿路上皮癌の脳転移経路としては血行性が基本と考えられ、肺転移を来した後に体内循環を經由して脳へ転移することが多いと考えられている³⁾。しか

し、本症例が疑われたような脳転移単独の場合には、肺を経由せずに骨盤内静脈叢から Batson 静脈叢・椎骨静脈を経由して脳へ転移する経路や、椎骨静脈から髄膜浸潤を起こして脳へ転移をする経路が報告されている^{3,4)}。本邦においても孤立性脳転移の症例報告は散見されるため、本症例でも鑑別疾患として考慮する必要性はあったと考える。転移性脳腫瘍は腫瘍の大きさに比して周囲の浮腫が強いことが特徴とされ、造影剤によって増強される。したがって、浮腫がない転移巣を見いだす場合には当然造影が必要である。一般的に T1 強調画像では等信号ないし低信号、T2 強調画像で高信号を示し、腫瘍の増殖が速いため内部が壊死して、造影剤では T1 強調画像でリング状に増強されることが多い⁶⁾。本症例でも造影検査が勧められたものの、腎機能障害から施行できずに画像検査からは診断へ結びつけることができなかった。

脳悪性リンパ腫は、原発性中枢神経悪性リンパ腫 PCNSL: primary central nervous system lymphoma とも呼ばれる。脳悪性腫瘍の中で神経膠腫30%、髄膜腫24%、下垂体腺腫17%、神経鞘腫9%、悪性リンパ腫5%、胚細胞腫瘍2.5%と報告があり⁵⁾、発生頻度は多くはない。PCNSL の好発年齢は60~70歳の高齢者がピークとされており、組織学的には大半はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma) であるといわれている。好発部位は、視床、基底核、脳梁などの脳室周囲 (60%) が多く、次いで前頭葉 (20%)、頭頂葉 (18%)、側頭葉 (15%)、後頭葉 (4%) の順である。孤発性であることが多いが、20~40%の症例は多発性であるとされている。

検査としては、悪性リンパ腫の腫瘍マーカーである可溶性 IL2 受容体が上昇するが、検査の主力は画像検査で MRI が最も有効である。MRI 画像では、T1 強調にて等~低信号、T2 強調にて等~軽度高信号、造影にて均一な強い増強効果を示し、造影効果は Virchow-Robin space に沿って認められる。拡散強調で高信号を示し、周囲に浮腫を伴うことも多い。本症例では腎機能低下により造影 MRI を施行することができず、これらの特徴的な所見の確認と転移性脳腫瘍との鑑別ができなかった。また再検 MRI で多発病変を認めたため、転移性脳腫瘍の疑いが強いと考えられた。しかし前述のごとく PCNSL でも20~40%の症例は多発性であることを考えると、確定診断が必要だったと考えられた。

PCNSL の確定には病理組織検査が必要である。初期に症状軽減を図るためにステロイドが投与されることがあるが、腫瘍が一時的に消退し腫瘍組織の採取ができないことがあるといわれている⁷⁾。本症例においても症状緩和目的にステロイド投与を開始した。そのため生検を施行しても、病理的確定診断が得られな

かった可能性があった。また、剖検病理診断にも多少影響を与えた可能性もあった。

PCNSL に対しての治療は、高用量のメソトレキセート (MTX) を含む化学療法が標準治療となる。MTX が主に腎排泄のため、腎機能障害患者には注意が必要となる。近年はリツキシマブを含める多剤併用緩解導入療法が行われ、3~8 サイクル実施し、その後全脳照射を行うことで高頻度に腫瘍完全寛解が得られるようになってきている⁸⁾。本症例では、確定診断ができたとしても前述の治療を行うことは困難であったかもしれないが、少なくとも治療選択肢を提示することは可能であったと考えられる。

脳病変と神経症状の乖離については最後まで説明することはできなかった。最初の帯状回の病変は知能を支配しており、運動障害を来すことはない。PCNSL は前述のとおり画像上で造影効果と mass effect を示すが、「Lymphomatosis cerebri」⁹⁾ というびまん性に浸潤増殖し mass effect と造影効果を持たない非特異的な病態も報告されている¹⁰⁾。本症例でも画像では同定できなかったびまん性病変が存在し、剖検時はステロイド効果で検出できなかった可能性が考えられた。また症状が両下肢脱力ということで、中心神経系から脊髄へと病変が進展していた可能性も考えられた。しかし、脊髄空洞症の評価で胸椎 MRI は行ったものの下部脊髄は未評価であったこと、剖検時も脊髄の病理学的検索は未施行であったことで、脊髄病変の検索が不十分であったことが悔やまれる点であった。

当該科と連携し診療にあたったが、必要な検査が制限されたり、非典型的の所見であったりと、なかなか検査・診断・治療が進んでいかなかった。病態を明らかにして対応することは診療の原則であり、とても重要な事である。複数科にまたがる病態の場合、多少なりとも遠慮が生じてしまうことはなかっただろうか。侵襲的検査であってもリスクを説明し依頼していくことが主治医として大切だろう。反省として、腎性全身性線維症のリスクを十分説明して造影 MRI を撮影したり、病理学的診断のため腫瘍生検を脳外科に依頼したりする選択肢があったと思われた。本症例を通じて今後は、さらに積極的に介入しマネジメントしていくこと、イニシアチブをとっていくが重要であると思われた。

結 語

最終的に剖検より膀胱癌脳転移は否定され脳悪性リンパ腫の診断となった。他科にまたがる領域であった場合、積極的に介入し確定診断をつけることが重要であると思われた。

文 献

- 1) Salvati M, Cervoni L, Ramundo E, et al.: Solitary brain metastases from carcinoma of the bladder. *J Neuro-Oncol* **16**: 217-220, 1993
- 2) Edward M Messing: Urothelial tumors of the bladder. In *Urology*, 9th ed, edited by Cambell M F, W B Saunders Co, Philadelphia. pp 2407-2446, 2007
- 3) 保田賢吾, 中村昌史, 高本大路, ほか: 脳転移後, 集学的治療により長期生存を得ている膀胱尿路上皮癌の1例. *泌尿紀要* **58**: 553-556, 2012
- 4) 坂本直孝, 長野正史, 中村元信, ほか: 膀胱癌転移による髄膜癌腫症の1例. *臨泌* **48**: 679-682, 1994
- 5) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of Brain Tumor Registry of Japan (2005-2008) 14th Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **57**: 9-102, 2017
- 6) 小畑達郎編, 臨床医マニュアル編集委員会: 臨床医マニュアル 第5版, 医歯薬出版株式会社, 2016
- 7) Weller M: Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neuro-Oncol* **43**: 237-239, 1999
- 8) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al.: Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* **31**: 3971-3979, 2013
- 9) Bakshi R, Mazziotta JC, Mischel PS, et al.: Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia: clinical, neuroimaging and pathological findings. *Dement Geriatr Cogn Disord* **10**: 152-157, 1999
- 10) 藤田晃司, 白瀬智之: Lymphomatosis cerebri—LCA陰性の大脳T cell リンパ腫の1例—. *脳外速報* **21**: 1162-1167, 2011

(Received on March 29, 2021)
(Accepted on August 10, 2021)