症例報告

Intravascular lymphomatosis の 1 例

林 英 樹 角 田 圭 司 寶子丸 稔

A Case of Intravascular Lymphomatosis

by

Hideki Hayashi, M.D., Keishi Tsunoda, M.D., and Minoru Hoshimaru, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Ohtsu Municipal Hospital

A rare case of intravascular lymphomatosis is described. A 73-year-old man presented with dementia, memory disturbance, character change, right homonymous hemianopsia and cerebellar ataxia. FLAIR MRI scans demonstrated multiple hyper-intensity lesions localized at the right frontal lobe, the genu of the corpus callosum, the left occipital lobe and the cerebellum. A craniotomy for lesions of the left occipital lobe was performed and pathological examination revealed proliferation of large B-cells within small arteries using the immunohistochemical technique. Whole brain irradiation (2 Gy $\times$ 25 = 50 Gy) was performed immediately after the diagnosis, followed by combined chemotherapy (C-VEPA; Ara-C, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone and Adryacin). Symptoms and radiological findings have been stable for 11 months since diagnosis.

While prognosis depends on early diagnosis and treatment, the diagnosis of intravascular lymphomatosis is not easy. This disease should be considered when a patient presents with progressive changes of mental status and focal neurological deficits over a few weeks or months. FLAIR MRI scans may be especially useful for diagnosis.

(Received November 6, 2003; accepted November 26, 2003)

Key words : intravascular lymphomatosis, FLAIR MRI, B-cell lineage

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 545-549, 2004

はじめに

Intravascular lymphomatosis は、1959 年に Pflieger ら¹⁰⁾ によって neoplastic angioendotheliosis として記述された疾患であるが、現在では免疫組織学的手法により、細小血管内で増殖した悪性リンパ腫であることが明らかにされている。脳血管が侵された場合、非特異的部位の多発性脳梗塞として症状を呈し、症例数も少ないため、生前の確定診断が困難である。われわれは、発症より急速に進行したが、迅速な診断後に化学療法が著効した 1 例を経験したので、文献学的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：73 歳，男性

主 訴：急速に進行する痴呆

既往歴：糖尿病，高血圧

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年 9 月中旬より，車を運転している際，左脇に寄るようになった。家の中で物を探す動作を繰り返し，置いた場所を忘れていた様子であった。次第に歩行時のふらつきを認めるようになり，また，散歩に出かけた際，家へ帰る道順を思い起こすことができなくなったため，10 月 7 日，当院を受診し入院となった。

大津市民病院脳神経外科〔連絡先：林 英樹，〒606-8397 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部脳神経外科〕

Address reprint requests to: Hideki Hayashi, M.D., Department of Neurosurgery, University of Kyoto, 54 Shogoin-Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 606-8397, Japan

Fig. 1 FLAIR MR image shows multiple hyper-intensity lesions localized at the bilateral cerebellar cortex and nucleus (A), the left occipital cortex (the biopsy site; arrow) and deep white matter (B) and the left genu and splenium of the corpus callosum (C). The hyper intensity lesions have been under control for 11 months after irradiation and the combined chemotherapy (D).

入院時神経学的所見：Japan coma scale は 2 点であり、見当識障害と記銘力障害を認めた。発症前は生真面目な性格であったが、発症後は抑制がとれ、特に性的嗜好に異常が認められた。同時に右同名性半盲、小脳軀幹失調も認めしたが、運動障害と感覚障害は認められなかった。

血液データ：WBC 4,600/mm³, RBC 443 万/mm³, PLT 18.5 万/mm³, LDH 255 (正常値 120~270) UI/l, CRP 1.3 mg/l, IgG 1,877 (750~1,700) mg/dl, IgA 404 (90~380) mg/dl, IgM 101 (60~295) mg/dl, sIL-2R (soluble IL-2 receptor) 801 (220~530) U/ml であった。

髄液所見：細胞数 15/μl (単核球 14 多核球 1), 糖 72 mg/dl, 蛋白 49 mg/dl, oligoclonal band 陰性であった。細胞診にて異型細胞は認めず。

画像所見：同年 10 月 7 日の CT では、脳梁膝部、右内包膝部、左後頭葉に低吸収域を認め、多発性脳梗塞の所見と考えられた。翌日撮影された MRI では、T1 強調画像にて明らかな病変を認めず、Gd-DTPA でも造影を受ける異常部位は認めなかった。T2 強調画像にて散在する高信号域を認めたが、注意して観察しないと見落とす程度の軽微なものであった。FLAIR 像において、病変は明

瞭となり、左後頭葉皮質および髄質、右前頭葉、脳梁膝部および膨大部、脳室周囲腔、右内包後脚、小脳虫部、左右小脳半球に、斑点状に散在する明瞭な高信号域を認めた (Fig. 1A~D)。脳血管撮影では、血管閉塞などの異常所見を認めなかった。

手術所見：10 月 18 日、全身麻酔下で左後頭開頭による脳生検術を行った。左後頭葉より 1 cm 大の組織を採取した (Fig. 1B)。表面の灰白質は正常と思われたが、白質は軟化した脳梗塞様の所見であった。

組織所見：HE 染色にて脳実質には necrosis の所見を認め、同部には泡沫細胞 (マクロファージ) の浸潤を認めた。さらに、核分裂像を伴う大球性リンパ球の増生を、脳表および脳実質内の細動脈内に認めた (Fig. 2A, B)。免疫組織学的染色において、血管内に増生する細胞は、LCA (leucocyte common antigen) 陽性でリンパ球由来であることが示され、また血管内に増生するすべての細胞が L-26 染色陽性、UCHL-1 染色陰性を示し、B cell type のリンパ球由来と診断された (Fig. 2C)。なお、本症例では血管外への進展は認めず、血管内に局限していた。

術後経過：病理診断が確定次第、ただちに放射線治療

Fig. 2 Photomicrographs of the specimen

- A :** The brain includes an irregularly shaped focal necrotic lesions with foamy cell infiltration. The brain parenchyma is free from the lymphoma cell invasion for the most parts (H & E stain, $\times 40$).
- B :** Some small vessels in the brain filled with large lymphoid cells with atypical nuclei are evident (H & E stain, $\times 400$).
- C :** Results of immunohistochemistry show that the large lymphoid cells in the vascular components are positive for L-26 (B-cell marker) ($\times 400$).

を開始し、2 Gy $\times$ 25 回の全脳照射を施行した。その後、C-VEPA 化学療法を実施した。初日に Ara-C (キロサイド) 1,400 mg の点滴と prednisolone (プレドニゾロン) 40 mg の内服より開始して、プレドニゾロンは 1 週間で漸減した。8 日目に cyclophosphamide (エンドキサン) 500 mg, adriamycin (アドリアシン) 40 mg, vincristine (オンコビン) 1.4 mg を投与した。治療開始まで痴呆などの症状が急激に進行し、日常生活において介助が必要な状態になっていたが、治療開始後、それ以上の進行は認めず、FLAIR 像において各病変の縮小傾向を認めた。しかし、化学療法後の副作用として白血球減少が強く出現し、家族の希望により治療継続は断念した。治療経過中に左尾状核頭部に新たな脳梗塞が出現し、1 カ月後には MRI にて造影効果が認められ、出血性梗塞の像を呈したが、症状の明らかな増悪は認めなかった。出血性梗塞は、血管内に増殖した腫瘍細胞塊が、化学療法により縮小したために再開通し、発生したものと考えられた。現在、入院後 11 カ月が経過したが、症状の進行は認めていない。

考 察

1959 年、Pfleger ら¹⁰⁾により初めて全身の細小血管内

に腫瘍細胞が充満する病態が記述され、血管内皮由来の細胞と考えられていた。近年の免疫組織学的手法の発達により、腫瘍細胞がリンパ球由来であることが証明された¹³⁾。多くは B 細胞由来だが、T 細胞由来、組織球由来の報告例も散見される⁴⁾¹¹⁾。脳血管を侵した症例は現在までに約 100 例の報告しかなく、非常に稀である。

患者の年齢は 50~60 歳代が多く、男女差は認めない。症状は数週間~数カ月で亜急性の進行を示し、進行が速いため、生前に診断がつかないことも多い。肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、皮膚等の全身の細小血管内にリンパ球が増殖するため、急性腎不全、呼吸不全、肝脾腫、副腎機能低下を示すこともあるが⁵⁾、中枢神経系の細小血管閉塞が最も虚血症状を発現しやすい。症状として痴呆、混迷、意識変容、傾眠傾向などを示すことが多いが、痙攣、頭痛に加えて、片麻痺や失語症などの巣症状を示すこともある。さらに、対麻痺や四肢麻痺等の脊髄症や神経根症状を示すこともある。また、進行すれば全身の症状として不明熱、体重減少、貧血を示し得る³⁾¹²⁾。

血清学的検査としては赤沈亢進、LDH の軽度上昇を高率に認め、髄液検査においては軽度蛋白上昇を示すが、髄液中に腫瘍細胞を認めることはない。本症例では、血

液・髄液検査にて上記の特異的所見は認めなかったが、sIL-2R が 801 U/ml と高値を示しており、悪性リンパ腫を示唆する所見として注目されるべき点であり、治療効果判定の指標としても重要と考えられる。

本症例では、他の脳血管病変を否定する目的で脳血管造影を施行したが、異常所見は認められなかった。脳血管造影で脳表静脈の多発性狭窄や動脈閉塞を示す例も報告されているが¹⁾¹²⁾、本疾患で閉塞される血管の多くは、脳血管造影の解像度の限界を超えていると考えられ、脳血管造影は侵襲的な検査であり、本疾患の診断のためにあえて施行する必要はないと考えられる。また、本疾患と vascular dementia との鑑別のためには、動脈系の評価が必要であるが、そのためには MR angiography の解像度で十分であると考えられる。

CT, MRI では多発性脳梗塞の像を示す。MRI では FLAIR 像が病変の描出に優れており、浮腫とグリオーシスの病理的変化に応じて高信号を呈する。主に大脳白質・小脳に分布するが、大脳皮質、皮質下、脳質周囲、大脳基底核、脳幹部、脳梁、脊髄など、あらゆる部位に散在性に出現するのが特徴であり、侵されやすい血管分布は明らかでない⁹⁾。また、深部白質病変は加齢による変化と区別が付きにくい。Gd-DTPA にて硬膜、脳室周囲、皮質、皮質下白質などが造影を受けることがある⁷⁾¹⁴⁾。

本症例においては T2 強調画像においても多発性脳梗塞を認めたが、FLAIR 像により病変の明瞭な描出が得られた。また放射線治療および化学療法の治療効果判定に、FLAIR 像がきわめて有用であった。

鑑別診断としては、悪性リンパ腫、膠腫症、脳炎、感染性疾患、多発性硬化症、亜急性全脳炎、SLE、Behcet 病、結節性多発動脈炎、サルコイドーシスが挙げられるが⁷⁾⁸⁾、確定診断のためには病理診断を必要とする。したがって、症状の経過、髄液所見、MRI の所見から本疾患が疑われる場合は、開頭もしくは定位的脳生検術が積極的になされるべきである。通常は剖検の際に全身臓器の病変が発見されるが、生前に副腎、肺、前立腺、胆嚢の生検により確定された例も報告されている⁵⁾。また、皮膚病変は 10～15% の症例で存在し、皮膚生検で確定診断がなされる場合もある³⁾。病理組織学的には細小血管内に増生する腫瘍細胞を認め、通常は血管壁との密着は認めないが、稀に血管壁下、血管外への浸潤を示す場合もある。免疫組織学的には LCA 陽性でリンパ球由来を示し、ほとんどの例で B 細胞系、稀に T 細胞系や組織球系細胞を示す⁴⁾⁵⁾¹²⁾。

治療法は全身性の diffuse large cell lymphoma と考え

て、CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine sulfate, and prednisone) をはじめとする多剤併用化学療法が原則である²⁾。ステロイド単独や放射線治療のみでは、完全寛解 (CR) は得られない。35 例の文献学的考察では 19 例 (54%) において CR が得られており、うち 4 例は長期生存 (最長 48 カ月) が得られている。しかし、依然として予後は数カ月という報告が多く、早期発見、早期治療の重要性が強調される⁵⁾⁶⁾。本症例では、放射線治療を先行させたが、基本的には早期の化学療法が優先されるべきであると考えられる。

結 語

Intravascular lymphomatosis の 1 例を報告し、文献学的考察を加えた。早期治療により寛解に至る例もあり、早期診断が重要である。臨床像、髄液所見ならびに MRI 所見を熟知していることが、早期診断のために重要であり、本疾患が疑われれば、早めに脳生検術を施行することが望まれる。

文 献

- 1) Amagasaki K, Yamazaki H, Ohmori K, Koizumi H, Hashizume K, Sasaguchi N: Malignant intravascular lymphomatosis associated with venous stenosis. *J Neurosurg* 90: 355-358, 1999.
- 2) Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopolou-Diamantis E, Probst A, Herrmann R, Steck AJ: Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 57: 374-377, 2000.
- 3) Calamia KT, Miller A, Shuster EA, Perniciaro C, Menke DM: Intravascular lymphomatosis: A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. *Adv Exp Med Biol* 455: 249-265, 1999.
- 4) Clark WC, Dohan FC, Moss T, Schwitzer JB: Immunocytochemical evidence of lymphocytic derivation of neoplastic cells in malignant angioendotheliomatosis. *J Neurosurg* 74: 752-756, 1991.
- 5) Demirel T, Dail DH, Aboulafia DM: Four varied cases of intravascular lymphomatosis and a literature review. *Cancer* 73: 1738-1745, 1994.
- 6) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boitnott JK, Mann RB: Intravascular lymphomatosis: A clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 12: 2573-2579, 1994.
- 7) Hashimoto H, Naritomi H, Kazui S, Yamamoto H, Kinugawa H, Miyashita K, Abe S, Sawada T: Presymptomatic brain lesions on MRI in a patient with intravascular malignant lymphomatosis. *J Neuroimaging* 8: 110-113, 1998.
- 8) Liow K, Asmar P, Liow M, Spanaki M, Townsend JJ, Buys S, Baringer JR, Osborn A: Intravascular lymphomatosis: Contribution of cerebral MRI findings to diagnosis. *J Neuroimaging* 10: 116-118, 2000.
- 9) Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Behin A, Lafitte F,

- Hoang-Xuan K, Chiras J: Intravascular malignant lymphomatosis. *Neuroradiology* 44: 749-754, 2002.
- 10) Pfleger L, Tappeiner J: Zur Kenntnis der systemisierten Endothliomatose der cutanen Blutgefasse. *Hautarzt* 10: 359-363, 1959.
 - 11) Sheibani K, Battifora H, Winberg CD, Burke JS, Ben-Ezra J, Ellinger GM, Quigley NJ, Fernandez BB, Morrow D, Rappaport H: Further evidence that "malignant angioendotheliomatosis" is an angiotropic large cell lymphoma. *N Engl J Med* 314: 943-948, 1986.
 - 12) Smadja D, Mas JL, Fallet-Bianco C, Meyniard O, Sicard D, Recondo J, Rondot P: Intravascular lymphomatosis (neoplastic angioendotheliosis) of the central nervous system: Case report and literature review. *J Neurooncol* 11: 171-180, 1991.
 - 13) Wick MR, Mills SE, Scheithauer BW, Cooper PH, Davitz MA, Parkinson K: Reassessment of malignant "angioendotheliomatosis": Evidence in favor of its reclassification as "intravascular lymphomatosis". *Am J Surg Pathol* 10: 112-123, 1986.
 - 14) Williams RL, Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, Fukui MB, Inman M: Cerebral MR imaging in intravascular lymphomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 427-431, 1998.

要 旨

Intravascular lymphomatosis の 1 例

林 英樹 角田 圭司 寶子丸 稔

稀な intravascular lymphomatosis の 1 例を報告する。症例は 73 歳、男性で、痴呆、記憶障害、性格変化、右同名性半盲、小脳脳幹失調を呈して来院した。FLAIR MRI では右前頭葉、脳梁膝部、左後頭葉、小脳に多発性の高信号域を認めた。左後頭葉病変に対して開頭生検術を行った。免疫組織学的手法を用いた病理組織診断では、large B cell の細小血管内の増生を認めた。組織診断の後、迅速に全脳照射 (2 Gy×25=50 Gy) を行い、多剤併用化学療法 (C-VEPA: Ara-C, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, adriacine) を続けた。診断から 11 カ月経過した現在、症状および画像所見は安定している。

予後は診断および治療開始までの期間に左右されるが、intravascular lymphomatosis の診断は容易ではない。精神状態および局所神経学的症状が、数週間または数カ月の間に進行する場合に想起しなければならぬ鑑別診断の 1 つであり、MRI の FLAIR 像による診断が特に有用であろう。

脳外誌 13: 545-549, 2004