Steroid 投与により腫瘍陰影の著明な縮小をみた脳原発悪性リンパ腫の1例

小林 清市・古城 信人・吉田 昌史・湯山 雅彦・原田 克彦・渡辺 光夫
倉本 進賢・入江 康司*・笹栗 靖之*

Primary Malignant Lymphoma of the Brain with Marked Size Reduction by Administration of Prednisolone

Case Report

Seiichi KOBAYASHI, Nobuto KOJO, Masafumi YOSHIDA, Masahiko KATAYAMA, Katsuhiko HARADA, Mitsuo WATANABE, Shinken KURAMOTO, Yasuji IRIE* and Yasuyuki SASAGURI*

*Department of Neurosurgery and *The Second Department of Pathology, Kurume University, Kurume, Fukuoka*

Abstract

A 54-year-old male was admitted in April, 1983, because of progressive neurological symptoms. On neurological examination, the patient was stuporous, had right hemiparesis, expressive aphasia, bilateral papilledema and right sixth cranial nerve paresis. A computerized tomography (CT) scan demonstrated a mass in the left thalamus with a marked enhancement after contrast administration. Left carotid angiography showed a vascular stain in the same region. Prednisolone was given intramuscularly, at a dose of 20 mg/day. Ten days later, an improvement of neurological findings were observed. A CT scan at this time revealed the mass lesion was markedly decreased in size. In June, a stereotaxic biopsy of the mass in the thalamus showed a malignant lymphoma. After this procedure, whole brain irradiation at a total dose of 4,000 rad and a local dose of 2,000 rad was given. Prednisolone therapy was continued. A CT scan taken after irradiation demonstrated disappearance of the tumor mass and also, improved neurological symptoms.

Seven cases of primary malignant lymphoma of the brain which showed remission in conjunction with the administration of glucocorticoids have been previously reported. It is thought that glucocorticoids may have a direct cytotoxic effect on the lymphoma cell or that glucocorticoids may favorably alter the biologic activity of tumor tissue in some cases.

Key words: brain neoplasms, malignant lymphoma, prednisolone

I はじめに

全身性悪性リンパ腫においては steroid hormone の投与により腫瘍の縮小や症状の寛解が得られることはかなり以前から知られているが^{8,13,20)}, 脳原発悪性リンパ腫と同様

に腫瘍の縮小あるいは消失をみたとする報告は少ない^{1,21,26-28)}。今回我々は, prednisolone の単独投与にて CT 上腫瘍陰影の著明な縮小と臨床症状の改善を得た脳原発悪性リンパ腫の1例を経験したので, その治療経過を述べ, 若干の文献的考察を加え報告する。

久留米大学脳神経外科 *同第2病理学教室

Address reprint requests to: S. Kobayashi, M.D., Department of Neurosurgery, Kurume University, 67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830.

受稿 1984年2月17日 受理 1984年8月6日

II 症 例

<患者> 54才, 男性

主訴: 意識障害, 右片麻痺

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 永年のアルコール常飲者であるが, これまで元気に仕事をしていた。1983年2月下旬頃より頭痛を訴えるようになり, 3月25日突然歩行障害が出現し, 翌々日には右上下肢の麻痺に気付き, 4月2日発語不能, 4月4日には意識障害も出現してきたため, 近医に入院した。CT scan にて左視床部を中心とする mass lesion を指摘され, 4月18日当科に紹介入院となった。

入院時全身所見: 体格中等度, 体重 60 kg, 中等度の脱水状態であった。胸・腹部, 全身の表在リンパ節に異常所見はなかった。

神経学的所見: 意識レベルは昏迷状態で, 右片麻痺, 運動性失語症, 右外転神経麻痺, 両側うっ血乳頭が認められた。

検査所見: 尿・血液一般検査ではヘマトクリット値の上昇など脱水の所見を認めるほかには異常なく, 血液生化学検査ではアルコール常飲者にみられる軽度肝機能障害を示唆する所見が得られたほか, 内分泌学的検査にても異常所見はなかった。免疫学的検査ではツベルクリン反応疑陽性, 血清蛋白分画で γ -グロブリンが18.3%と軽度上昇, 免疫グロブリンではIgAが85 mg/dlとやや低値を示したほかは特異的な所見は認められなかった。髄液検査では総蛋白量が185 mg/dlと上昇していたが, 免疫グロブリンの異常は認められなかった。モノクローナル抗体を用いた末梢血リンパ球の検討ではTリンパ球86.2%, Bリンパ球10.5%と正常域で, Tリンパ球サブセットはヘルパーT 36.7%, サプレッサーT 43.2%, ヘルパー/サプレッサー比0.84とサプレッサーTの増加を認めた。

神経放射線学的検査所見: 頭部単純X線検査では著変はなかった。CT scan では左視床部から左側脳室体部にかけて広汎な isodensity ないしやや high density を示す mass lesion がみられ, 造影剤投与により均一でdiffuseに増強され, 境界は明瞭でその周囲は low density area を示していた (Fig. 1)。

脳血管撮影では, 左頸動脈撮影で左視床部を中心に動脈相後期から毛細管相にかけて vascular stain が認められた (Fig. 2)。

入院後経過: CT scan および脳血管撮影所見から左視床部の glioblastoma あるいは側脳室 meningioma が強く疑われたが, 急速な臨床経過と意識障害を含む神経症状, ならびに腫瘍の発生部位などを総合的に考慮して緊急手術は断

Fig. 1 Computerized tomography (CT) scan on admission. left: Plain scan showing a mass lesion in the left thalamus and the atrium. right: The lesion is markedly enhanced after contrast administration.

Fig. 2 Left carotid angiogram showing a tumor stain in the thalamic region at the late arterial phase.

念した。そこで, とりあえず頭蓋内圧コントロールの意味で入院直後より prednisolone 20 mg/day, Glyccol 1,000 ml/day を投与して経過観察することにしたところ, 臨床症状は日ごとに改善の傾向を示し, 入院後10日目のCTでは腫瘍陰影はおおよそ1/2に縮小した。Fig. 3は prednisolone 単独投与時の経時的CT scan であるが, 5月20日, 6月2日と腫瘍の著明な縮小を示している。臨床症状もこれに併行して改善し, 6月初旬には異常な神経症状はほとんど認められなくなったが, 今後の治療方針を確定するために, 6月22日定位脳手術にて生検を施行した。

病理組織学的所見: 腫瘍細胞はやや大型で, 核は類円形, 明瞭な核小体を有し, non-cleaved, non-convoluted type であり, 細胞質は淡明で細胞間結合はなく, 血管周

Fig. 3 Sequential CT scans showing a size reduction of the lesion by administration of prednisolone. A: 1 day, B: 12 days, C: 30 days, and D: 43 days after administration.

Fig. 4 Histological picture of the tumor. HE stain, $\times 600$.

囲に増生する傾向がみられた。組織学的には diffuse, large cell type の悪性リンパ腫と診断された (Fig. 4)。酵素抗体法による免疫グロブリンの検索を行ったが、すべて陰性であった。

生検後経過：生検後、腫瘍陰影は一時的に増大し、同時に臨床症状も再燃を示したが、prednisolone 30 mg/day と Linac による全脳照射 4,000 rad にて腫瘍陰影はほとんど消失した。しかし、左前角脳室上衣下周囲に増強される lesion がみられたため、さらに局所に 2,000 rad を追加した。放射線治療終了時には腫瘍陰影は CT 上完全に消失し (Fig. 5)、現在まで 5 ヶ月間、異常な神経症状の発現をみていない。また、Ga シンチを含む全身精査では全身性の悪性リンパ腫を思わせる所見は認めなかった。

以上の治療と臨床経過の概要を Fig. 6 に示す。

III 考 察

脳原発悪性リンパ腫はこれまできわめてまれな疾患と考えられてきたが^{11,22,29)}、CT scan の普及と脳原発悪性リンパ腫に対する認識の向上により、最近その頻度は高まっている^{18,19,23)}。しかしながら、この腫瘍は術前に glioblastoma, metastatic cancer あるいは meningioma と誤まることが多く^{14,25)}、最終的には組織検査によって診断され

ることがほとんどである。本例は急性の経過で発症し、入院当初 glioblastoma が強く疑われたが、脳圧亢進症状コントロールのための steroid hormone 投与により CT 上腫瘍陰影が縮小してゆくのが経時的に観察され、その後生検の結果、初めて悪性リンパ腫と診断された。

脳原発悪性リンパ腫に対して steroid hormone が腫瘍を縮小ないし消失せしめたとする報告は、我々が調べたかぎりでは 7 例^{1,21,26-28)}のみであった。Steroid hormone と特異的に結合する細胞質内レセプター蛋白はリンパ球、線維芽細胞や肝、腎、心、脳などの正常組織のほか、白血病細胞、リンパ肉腫細胞、肝癌細胞などあらゆる細胞から取り出されており、steroid hormone の抗腫瘍作用はこの腫瘍細胞内のレセプター蛋白と結合することによって発揮されると言われている^{2,6,24)}。しかし、steroid hormone の免疫に関与する生物学的機構には多数の因子や機構が相互に関連し合っており、その詳しい作用機序は明らかではない²⁴⁾。また、steroid hormone のリンパ腫細胞内レセプター蛋白との結合による直接の殺細胞効果は一時的なもので、一定の持続的効果を持つものではないと言われてお

Fig. 5 CT scan taken after irradiation demonstrating disappearance of the tumor.

り、このメカニズムのみで悪性リンパ腫の縮小ないし消失を説明するのは困難なように思われる^{2,6)}。一方園田ら²³⁾が報告しているように、悪性リンパ腫はCT上その陰影が自然に変容・縮小することが知られており、一概に steroid hormone の抗腫瘍作用のみで腫瘍が縮小したとは判断し

えない。さらに、脳原発悪性リンパ腫のある例においては steroid hormone の投与が腫瘍組織そのものの生物学的活性を変容させることも十分考慮されるべきであるが、その対応の程度には患者自身の免疫能が大いに関与しているものと考えられる²⁸⁾。Steroid hormone が腫瘍組織を縮小ないしは消失させるメカニズムについてはいまだ議論の多いところであるが、steroid hormone の投与によってCT上腫瘍陰影の縮小ないし消失がみられた場合、悪性リンパ腫の存在を認識することは臨床的に非常に重要なことと思われる。

脳原発悪性リンパ腫は一般に大脳半球、大脳基底核、視床および小脳に多く発生するとされている^{12,17,25)}、CT導入後の報告ではその85%が傍側脳室領域に認められるという¹⁹⁾。悪性リンパ腫の発育、進展の形式としては、脳原発のものでは mass lesion を形成し、全身性悪性リンパ腫の脳転移例では瀰漫性、浸潤性に発育・進展するとされている^{7,18)}。しかし実際には、脳原発例で mass lesion を形成しているかにみえる場合でも、瀰漫性、浸潤性に進展してゆくものが多いようである^{1,12)}。Kazner ら¹²⁾は10例の脳原発悪性リンパ腫のCT所見について検討した結果、半数の例で腫瘍結節周辺が不鮮明でぼやけて見えることがあり、この所見は悪性リンパ腫の診断の重要な手掛りであり、腫瘍細胞の周囲脳組織への瀰漫性・浸潤性発育を示すことにほかならないと述べている。また Schaumburg ら²²⁾、Zimmerman²⁹⁾も病理組織学的所見から、脳原発悪性リンパ腫は脳室上衣下に播種しながら進展・増大してゆくと報告している。本例においても steroid hormone の投与と放

Fig. 6 Treatment and clinical course.

放射線治療の経過中、CT 上左側脳室前角に沿って上衣下に造影剤投与にて増強される lesion がみられているが、この所見も脳室上衣下への播種を示すものと思われた。したがって放射線治療に際しては、局所のみならず全脳照射、場合によっては脊髄照射も考慮されねばならない。

脳原発悪性リンパ腫の初期症状は多彩で特徴的なものはない¹⁵⁾、頭痛、嘔吐などの頭蓋内圧亢進症状や神経学的局所症状が急激かつ進行性経過をとることが特徴であり、発症は40～60才台でやや男性に多いとされている^{10,11,18)}。しかし、この臨床的背景だけでは他の腫瘍、たとえば glioma などと鑑別することは困難である。臨床検査上では血清蛋白分画の変動や paraproteinemia の出現^{9,14,16)}が知られており、髄液細胞診による腫瘍細胞の検出なども診断的価値はあるものの、これらが確定される頻度はそう高くはない。本例でも血清蛋白の電気泳動、免疫電気泳動が施行されたが、特異的な所見は得られなかった。また、髄液検査では総蛋白量が 185 mg/dl と上昇していたが、免疫グロブリンの異常は認められなかった。一方、脳血管写上では avascular mass として描出されることが多く、本例のごとく tumor stain、異常血管像などが出現することは少ないとされている^{5,18,19,22)}。しかし、glioma の場合でも脳血管写上 avascular mass としてみられることもあり、鑑別診断上絶対的な根拠とはなりえない¹⁹⁾。CT scan の出現は、Tadmor ら²⁵⁾や成瀬ら¹⁷⁾が指摘しているように、脳原発悪性リンパ腫についても画期的な情報をもたらしたと言える。すなわち、脳原発悪性リンパ腫はその発生頻度から術前あるいはなんらかの治療開始前に診断される可能性が少なかったが、CT の出現により新しい局面が拓かれたことである。CT 上の特徴は、諸家の報告のほとんどがほぼ共通した所見で一致している^{12,17,19,25)}。すなわち、単純 CT にて iso ないしやや high density な nodular mass として描出され、造影剤投与にてほぼ均一に強く増強され、周囲脳組織との境界は比較的鮮明で meningioma の所見に良く似ているが、tumor nodule の blurred margin が特徴的であるとされている。以上の臨床症状、検査所見を総合的に検討することで術前診断の可能性が大きくなるものと考えられる^{18,19)}。

脳原発悪性リンパ腫の治療の原則は、Burstein ら⁴⁾が述べるごとく、広汎な手術は避け、腫瘍の部分摘出と放射線治療が一般的である。悪性リンパ腫は放射線感受性の高い腫瘍の一つであるが¹⁰⁾、放射線治療によって一時的には腫瘍が消失するものの早期に再発を繰り返す点や手術と放射線治療によっても必ずしも満足のいく成績でない点など³⁾、今後強力な化学療法の導入が必要であろうと思われる。

IV 結 語

Prednisolone 単独投与にて CT 上腫瘍の著明な縮小を認めた脳原発悪性リンパ腫の 1 例を報告した。症例は54才男性で、急激な経過で発症し、CT scan にて左視床から側脳室体部を占拠する大きな mass lesion が確認され、prednisolone 20 mg/day の投与にて早期に神経症状の改善と CT 上腫瘍の著明な縮小が認められた。定位脳手術による生検にて組織学的に悪性リンパ腫と診断されたが、steroid hormone 単独投与が著効を示した脳原発悪性リンパ腫はまれであり、steroid hormone の悪性リンパ腫に対する抗腫瘍効果の考察とともに報告した。

本論文の要旨は、第13回日本脳神経外科学会九州地方会（1983年10月、鹿児島）において発表した。

文 献

- 1) 安芸都可雄, 中村恒夫, 市来崎潔, 岩田隆信, 戸谷重雄, 中野盛夫: Prednisolone が著効を呈した脳原発悪性リンパ腫の 1 例. 脳と神 34: 965-971, 1982
- 2) Baxter JD, Harris AW, Tomkins GM, Cohn M: Glucocorticoid receptors in lymphoma cells in culture: Relationship to glucocorticoid killing activity. *Science* 171: 189-191, 1971
- 3) Berry MP, Simpson WJ: Radiation therapy in the management of primary malignant lymphoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 55-59, 1981
- 4) Burstein SD, Kernohan JW, Uihlein A: Neoplasms of the reticuloendothelial system of the brain. *Cancer* 16: 289-305, 1963
- 5) Cassidy JR, Wilner HI: The angiographic appearance of intracranial sarcomas. *Radiology* 88: 258-263, 1967
- 6) Claman HN: Corticosteroids and lymphoid cells. *N Engl J Med* 287: 388-397, 1972
- 7) Dubois PJ, Martinez AJ, Myerowitz RL, Rosenbaum AE: Subependymal and leptomeningeal spread of systemic malignant lymphoma demonstrated by cranial computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2: 218-221, 1978
- 8) Ezdinli EZ, Stutzman L, Aungst CW, Firat D: Corticosteroid therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 23: 900-909, 1969
- 9) Gunderson CH, Henry J, Malamud N: Plasma globulin determinations in patients with microglioma. Report of five cases. *J Neurosurg* 35: 406-415, 1971
- 10) Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, Earle KM, Davis RL: Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 34: 1293-1302, 1974
- 11) Jellinger K, Radaskiewicz TH, Slowik F: Primary malignant lymphomas of the central nervous system in man. *Acta Neuropathol [Suppl] (Berl)* 6: 95-102, 1975
- 12) Kazner E, Wilske J, Steinhoff H, Stochdorph O: Computer

- assisted tomography in primary malignant lymphomas of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 2: 125-134, 1978
- 13) Kofman S, Perlia CP, Boesen E, Eisenstein R, Taylor SG III: The role of corticosteroids in the treatment of malignant lymphomas. *Cancer* 15: 338-345, 1962
 - 14) Kolar OJ: Differential diagnostic aspects in malignant lymphomas involving the central nervous system. *Acta Neuropathol [Suppl] (Berl)* 6: 181-186, 1975
 - 15) 熊西敏郎, 古賀 誠, 小川 宏, 中村仁志夫, 生田房弘, 小宅 洋, 植木幸明: 中枢神経系の悪性リンパ腫. 脳と神 27: 21-34, 1975
 - 16) Lambert CD, Trewby PN: Microglioma with paraproteinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 37: 835-840, 1974
 - 17) 成瀬昭二, 小竹源也, 藤本正人, 山本垂水, 水川典彦, 遠山光郎: 頭蓋内悪性リンパ腫のCT. CT 研究 1: 101-110, 1978
 - 18) 成瀬昭二, 遠山光郎, 藤本正人, 水川典彦, 山本垂水, 鈴木憲三, 小竹源也, 平川公義: 脳原発悪性リンパ腫の臨床診断. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 20: 163-172, 1980
 - 19) 西浦 巖, 武田重二, 半田 肇, 姜 三錫: 頭蓋内悪性リンパ腫. 脳神経外科 8: 839-844, 1980
 - 20) Ranney HM, Gellhorn A: The effect of massive prednisone and prednisolone therapy on acute leukemia and malignant lymphomas. *Amer J Med* 22: 405-413, 1957
 - 21) Ruff RL, Petito CK, Rawlinson DG: Primary cerebral lymphoma mimicking multiple sclerosis. *Arch Neurol* 36: 598, 1979
 - 22) Schaumburg HH, Plank CR, Adams RD: The reticulum cell sarcoma-microglioma group of brain tumors. A consideration of their clinical features and therapy. *Brain* 95: 199-212, 1972
 - 23) 園田 寛, 松角康彦, 賀米素之: 頭蓋内原発悪性リンパ腫の生物学的特異性 —興味ある3症例について—. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 483-489, 1983
 - 24) 杉本民雄: グルココルチコイド療法の基礎と問題点. 感染・炎症・免疫 8: 181-195, 1978
 - 25) Tadmor R, Davis KR, Roberson GH, Kleinman GM: Computed tomography in primary malignant lymphoma of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 2: 135-140, 1978
 - 26) 高橋義男, 三上淳一, 伊藤和則, 上田幹也, 佐藤宏之, 松岡高博, 武田 聡, 大川原修二, 土山 晃, 藤沢泰憲: 興味あるCT所見を呈した小児小脳原発悪性リンパ腫の1例. 小児の脳神 7: 159-166, 1982
 - 27) Vaquero J, Martínez R, Rossi E, López R: Primary cerebral lymphoma: The "ghost tumor". Case report. *J Neurosurg* 60: 174-176, 1984
 - 28) Williams RS, Crowell RM, Fisher CM, Davis K, Lavyne MH, Ropper AH, Bremer AM: Clinical and radiologic remission in reticulum cell sarcoma of the brain. *Arch Neurol* 36: 206-210, 1979
 - 29) Zimmerman HM: Malignant lymphomas of the nervous system. 脳と神 26: 1153-1170, 1974
- [別刷請求先: 〒830 福岡県久留米市旭町67, 久留米大学脳神経外科, 小林清市]