頭蓋内原発悪性リンパ腫の母子発生例

池田 正人・石倉 彰・小暮祐三郎

Familial Primary Intracranial Malignant Lymphoma

Masato IKEDA, Akira ISHIKURA and Yuzaburo KOGURE

Department of Neurosurgery, Kanazawa National Hospital, Kanazawa

Abstract

A 76-year-old female developed depression and loss of appetite. On admission, in June of 1987, she was disoriented. Computed tomography (CT) revealed enhanced masses without perifocal edema in the cerebellar vermis and left occipital lobe. The cerebellar tumor was subtotally removed through a suboccipital craniectomy. Histological examination disclosed malignant lymphoma of the diffuse, large cell type. The patient underwent postoperative irradiation, and no other tumors were detected by whole-body CT or gallium scans. Her 51-year-old son had been admitted to another hospital in April of 1987, with complaints of depression and change in mental status. Neurological examination revealed right hemiparesis, and CT demonstrated an enhanced left frontal paraventricular mass and severe perifocal edema. The histological diagnosis was malignant lymphoma, and the patient received postoperative irradiation and chemotherapy. A few cases of familial extracranial malignant lymphoma have been described. However, to the authors' knowledge, this is the first reported occurrence of familial primary intracranial malignant lymphoma.

Key words: familial malignant lymphoma, brain neoplasms

I はじめに

頭蓋内原発悪性リンパ腫は脳腫瘍のなかでもまれな腫瘍とされ、本邦においても全脳腫瘍の0.9%と報告されている¹⁰⁾。しかし、最近ではCT scanの普及による診断技術の進歩に加え、臓器移植に伴う免疫抑制剤の使用¹³⁾、放射線の影響¹⁸⁾などにより発生そのものが増加してきていると言われている。悪性リンパ腫の病因は明らかにされていないが、発生要因として免疫不全、低栄養状態、ウイルス感染などが考えられている。最近我々は、母子にほぼ同時期に発生した頭蓋内原発悪性リンパ腫の症例を経験したので報告する。

II 症 例

<症例1> 76才、女性 (<症例2>の母)

主訴：抑うつ状態、食欲不振

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：出生・在住ともに富山県であり、生来健康であった。1987年3月、転倒して右肩を脱臼し、他院に入院加療していたが、入院中に抑うつ状態、不眠、食欲不振が出現し徐々に増強してきた。さらに、妄想および夜間せん妄も出現してきたため、6月1日当院神経科に入院した。頭部CT scanで異常が認められたため、6月26日当科に転科した。

入院時所見：全身表在リンパ節の腫脹はなく、肝脾腫もなかった。神経学的には、失見当識、両側下肢筋力低下、両上肢筋硬直を認めた。

入院時検査所見：検血、検尿に異常なし。血液生化学的検査では、総蛋白 7.7 g/dl, aib. 62.0%, α_1 -glob. 3.7%, α_2 -glob. 10.5%, β -glob. 7.1%, γ -glob. 16.7%, A/G 1.63, IgG 1847 mg/dl, IgA 259 mg/dl, IgM 408 mg/dl と、IgG および IgM が高値のほかは特に異常はなかった。ツベルクリン

国立金沢病院脳神経外科

Address reprint requests to: M. Ikeda, M.D., Department of Neurosurgery, Kanazawa National Hospital, 3-1-1 Ishibiki, Kanazawa 920.

受稿 1988年3月28日 受理 1988年6月15日

Fig. 1 Case 1. *upper*: Plain computed tomography (CT) scan, showing an isodense mass in the vermis compressing the fourth ventricle. *lower*: The mass exhibited homogeneous enhancement. Another enhanced mass can be seen in the left occipital lobe.

Fig. 2 Case 1. Left vertebral angiograms, anteroposterior (*left*) and lateral (*right*) views, revealing no tumor stains or abnormal vessels. The inferior vermian branch of the left posterior inferior cerebellar artery (*arrow*) is stretched and displaced toward the inner table of the occipital bone.

反応は陰性であった。髄液検査では、髄液圧60~40 mm H₂O, 細胞数25/3/mm³ (N 3, Ly 22), 総蛋白149.4 mg/dl, 糖49 mg/dl, Cl 118 mEq/lであった。

Fig. 3 Case 1. Photomicrograph of the surgical specimen, showing diffuse proliferation of large lymphoid cells and scattered mitoses. HE stain, $\times 100$.

神経放射線学的所見：単純 CT で小脳虫部にやや高吸収の mass を認め、第四脳室の変形偏位、四丘体槽の変形を認めた。周囲の浮腫は著明ではなかった。また造影 CT ではほぼ均一に増強される mass が存在し、さらに左後頭葉にも増強像を認めた (Fig. 1)。左椎骨動脈撮影では、腫瘍陰影や異常血管は認められず、後下小脳動脈 inferior vermian branch の後方への圧排進展が認められた (Fig. 2)。

手術所見：1987年7月1日、後頭下開頭により小脳虫部を見ると暗赤色の腫瘍があり、周囲との境界は不鮮明であった。腫瘍を亜全摘し、手術を終了した。

組織学的所見：HE 染色では、大型異型 lymphoid cell の過剰増殖を示し、mitosis も多数みられた (Fig. 3)。鍍銀染色では、細い好銀性線維が血管周囲にリング状に配列している所見がみられた。また、PAP 法では lymphocyte common antigen およびモノクローナル抗ヒト B 細胞抗体陽性であり、悪性リンパ腫, diffuse, large cell type, B cell type と診断された。

術後経過：7月8日より放射線療法を開始し、全脳照射で計40 Gy を照射した。10 Gy 照射時の CT では、腫瘍は消失していた。放射線照射終了後も腫瘍の再発は認めていない。術後 Ga scan および X 線 CT にて全身の検索を行ったが、他の部位に腫瘍は認められなかった。また抑うつ状態や食欲不振も徐々に軽快し、現在リハビリ中である。

<症例 2> 51才、男性 (<症例 1>の次男)

主訴：抑うつ状態、人格変化

既往歴および家族歴：特記すべきことなし

現病歴：富山県で出生し成人になるまで在住していたが、成人以後は東京在住であった。1987年1月頃より食欲不振が出現し、徐々に増悪した。4月頃より抑うつ状態および人格変化が出現し、突然の嘔吐も認めるようになり、

4月20日うつ病の診断で東京慈恵会医科大学精神科に入院した。入院時、右上肢運動障害を指摘され、CT scanを施行したところ左前頭葉に腫瘍を疑われ、4月24日脳神経外科に転科した。

入院時所見：右不全片麻痺

神経放射線学的所見：単純CTでは、左前頭葉内に側脳室前角に接して等吸収の腫瘍を認め、周囲に強い浮腫を伴っていた。造影CTでは、腫瘍はほぼ均一に増強された(Fig. 4)。左頸動脈撮影では腫瘍陰影や異常血管は認められず、シルビウス三角の上辺の下方圧排を認めるのみであった(Fig. 5)。

手術所見：1987年5月8日、手術が施行された。腫瘍と脳実質との境界は不鮮明で、亜全摘にて手術を終了した。

組織学的所見：血管周囲に中型異型リンパ球の強い増殖と浸潤が認められ、悪性リンパ腫と診断された(Fig. 6)。なお、cell typeは不明であった。

術後経過：術後50.4 Gyの放射線療法、および adriamycin, cyclophosphamide, vincristin, prednisolone による化

Fig. 4 Case 2. Plain (left) and enhanced (right) CT scans, showing the left frontal paraventricular tumor and severe perifocal edema.

Fig. 5 Case 2. Left carotid angiograms, anteroposterior (left) and lateral (right) views, revealing depression of the upper boundary of the sylvian triangle.

Fig. 6 Case 2. Photomicrograph of the surgical specimen, demonstrating perivascular proliferation of lymphoid cells. HE stain, $\times 60$.

学療法が行われた。術後のCTでは再発は認められず、全身検索でも他の部位にリンパ腫は検出されなかった。

III 考 察

頭蓋内原発悪性リンパ腫の好発年齢は40～60才台であり、男性に多い傾向にある。頭蓋内圧亢進症状、運動障害などの局所症状、精神障害や痴呆で発症することが多く、臨床症状は非特異的であり診断に苦慮することが多い。症状は亜急性に進行することが多い^{3,8,9)}。我々の症例では、〈症例1, 2〉ともに精神症状で発症し、約3ヵ月後にCTにて発見されている。

CT所見は、等吸収からやや高吸収で辺縁明瞭であり、造影剤にて均一に増強され、周囲の浮腫は高度のものから軽度のものまでさまざまであるとの報告が多い^{7,11)}。また、皮質の病変は境界が鮮明で浮腫や圧排は少なく均一に増強されるが、白質の病変は境界不鮮明で浮腫や圧排は強く不均一に増強されとの報告もある¹⁶⁾。〈症例1〉では、小脳虫部および左後頭葉ともに均一に増強され、周囲の浮腫は軽度であった。また〈症例2〉では、腫瘍は側脳室前角に接した白質に存在し、高度の浮腫を伴っていた。

脳血管撮影の所見としては、無血管野として描出されることが多いと報告されている¹⁾。しかし、early venous fillingやtumor blushを示したという報告もある^{8,9)}。我々の症例では、異常血管や腫瘍陰影は認められず、無血管野として描出された。

治療に関しては、頭蓋内悪性リンパ腫は放射線感受性が高く放射線療法が奏効すると言われている³⁾。現在では手術および放射線療法が主流となっており、それに化学療法を併用していくことが多いようである。初発から死亡までの期間は、未治療例では平均3.3ヵ月、手術施行例では平

均4.6ヵ月、手術療法および放射線療法併用例では平均15.2ヵ月と報告されている³⁾。我々の症例ではいずれも手術により病理診断がなされ、〈症例1〉ではdiffuse, large cell typeと診断され、cell typeはB cell typeであり、〈症例2〉ではcell typeは不明であった。術後放射線療法および化学療法が施行され、腫瘍は消失し、現在のところ再発は認められない。

頭蓋内原発悪性リンパ腫は、本邦脳腫瘍全国集計調査報告によると全脳腫瘍の0.9%¹⁰⁾とまれな腫瘍であるが、近年免疫抑制剤の投与などにより発生自体が増加してきたとされ、注目されている。悪性リンパ腫の病因については、最近成人T細胞リンパ腫白血病(ATL)がヒト成人T細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の感染によるものとして注目されている^{12,17)}が、他のリンパ腫に関しては病因が明らかにされていない。先天性免疫不全症候群に伴う悪性リンパ腫の多発²⁾や、近年AIDS患者に頭蓋内原発悪性リンパ腫の発生が報告されている¹⁴⁾。また、腎臓移植を受けた患者に脳原発悪性リンパ腫が発生する例が多いとの報告もある¹³⁾。免疫抑制剤の使用による慢性の免疫不全状態に加え移植臓器の抗原性の持続的な刺激が加わって悪性リンパ腫が発生しやすくなり、さらにウイルス感染も関与しているのではないかと考えられている^{6,8)}。今回の症例では、いずれも免疫不全を示すような所見は認められなかった。

家族内発生例に関しては、ATLの垂直感染例や、九州地方で悪性リンパ腫の家族内発生例が報告されている⁴⁾。しかし、我々の症例のような頭蓋内原発悪性リンパ腫の母子例は、我々が調べた限りでは報告がない。ATLの場合、比較的発生頻度の低い地域での患者が発生頻度の高い地域の出身であることが多いとされ¹⁵⁾、別の地域に生活していた父娘が同時に発症した例⁵⁾も報告されており、今回の症例においても2人は現在異なった地域に生活しているが、その発生にはなんらかの関連性があるのではないかと考えられた。

以上、母子にはほぼ同時に発生した頭蓋内原発悪性リンパ腫の2例を経験し、その発生要因、家系内発生について文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるに当たり、〈症例2〉に関する貴重な資料を提供してくださいました東京慈恵会医科大学脳神経外科 中村紀夫 教授および前原成浩 先生に深謝致します。

本論文の要旨は、第25回北陸脳神経外科集談会(1987年9月、富山)において発表した。

文 献

- 1) Cassady JR, Wilner HI: The angiographic appearance of

intracranial sarcomas. *Radiology* 88: 258-263, 1967

- 2) Gatti RA, Good RA: Occurrence of malignancy in immunodeficiency diseases. *Cancer* 28: 89-98, 1971
- 3) Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, Earle KM, Davis RL: Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer* 34: 1293-1302, 1974
- 4) 市丸道人: 家系内発生. 豊島久真男, 高月 清(編). 図説臨床(癌)シリーズ No. 9, ATL (成人T細胞白血病). 東京, メジカルビュー社, 1986, pp 72-79
- 5) 久保明美, 那須 芳, 北 堅吉, 福原資郎, 笹田昌孝, 錦織 優, 内野治人, 中村 徹: 父娘が同時に発症したと思われる成人T細胞リンパ腫の一症例. 日網内系会誌 22: 73, 1982 (抄録)
- 6) 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
- 7) Lee YY, Bruner JM, Tassel PV, Libshitz HI: Primary central nervous system lymphoma; CT and pathologic correlation. *AJR* 147: 747-752, 1986
- 8) Letendre L, Banks PM, Reese DF, Miller RH, Scanlon PW, Kiely JM: Primary lymphoma of the central nervous system. *Cancer* 49: 939-943, 1982
- 9) 西浦 巖, 竹内重二, 半田 肇, 姜 三錫: 頭蓋内悪性リンパ腫. 脳神経外科 8: 839-844, 1980
- 10) 脳腫瘍全国統計委員会: 第一部 総論 脳腫瘍の一般的事項に関する集計. 脳腫瘍全国集計調査報告, vol 6. 1987, pp 9-42
- 11) Pagani JJ, Libshitz HI, Wallace S, Hayman LA: Central nervous system leukemia and lymphoma; computed tomographic manifestations. *AJR* 137: 1195-1201, 1981
- 12) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC: Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7415-7419, 1980
- 13) Schneck SA, Penn I: De-novo brain tumors in renal-transplant recipients. *Lancet* 1: 983-986, 1971
- 14) Scully RE, Mark EJ, McNeely BU: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 309: 359-369, 1983
- 15) 田島和雄: ATLの疫学. 豊島久真男, 高月 清(編). 図説臨床(癌)シリーズ No. 9, ATL (成人T細胞白血病). 東京, メジカルビュー社, 1986, pp 62-71
- 16) Thomas M, MacPherson P: Computed tomography of intracranial lymphoma. *Clin Radiol* 33: 331-336, 1982
- 17) Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 2031-2035, 1982
- 18) Zimmerman HM: Malignant lymphomas of the nervous system. 脳と神 26: 1153-1170, 1974

[別刷請求先: 〒920 金沢市石引3-1-1, 国立金沢病院脳神経外科, 池田正人]