頭蓋骨に腫瘤を形成した悪性リンパ腫の1例

勇木 清・児玉 安紀・恩田 純・江本 克也・桐本 孝次*・山根 哲実*
佐々木なおみ**・難波 紘二**・鎌田 七男***

Metastatic Malignant Lymphoma of the Skull with Extradural and Extracranial Extension

Case Report

Kiyoshi YUKI, Yasunori KODAMA, Jun ONDA, Katsuya EMOTO, Kouji KIRIMOTO*,
Tetsumi YAMANE*, Naomi SASAKI**, Koji NANBA** and Nanao KAMADA***

*Department of Neurosurgery and *Clinical Laboratory, Kure National Hospital, Kure, Hiroshima;
Department of Clinical Pathology, Kure Kyosai Hospital, Kure, Hiroshima; *Department of
Hematology, Research Institute for Nuclear Medicine and Biology, Hiroshima University, Hiroshima*

Abstract

A 72-year-old male was hospitalized because of a steadily growing mass (4×4×2 cm) in the frontal region, noticed following head injury. Six months earlier, he had declined treatment for malignant lymphoma (small non-cleaved cell type), discovered upon evaluation of a subcutaneous mass in his forearm. Neurological examination on admission was negative. Plain skull films revealed a large, osteolytic lesion with an irregular margin. Bone scintigraphy disclosed no uptake other than in the frontal bone. Computed tomography (CT) showed a large, homogeneously enhanced mass with both extradural and extracranial extension, which had destroyed the left frontal bone. The skull tumor was totally resected, and the diagnosis was malignant lymphoma, large cell, immunoblastic and plasmacytoid type. Postoperative combined chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, and adriamycin resulted in the complete disappearance of liver metastases. The patient was readmitted 2 months later, however, because of headache and gradually progressive impairment of consciousness. A CT scan disclosed brain metastasis in the paraventricular region. Radiation therapy (20 Gy) was administered but no further treatment was given. Skull metastasis is not uncommon in cases of malignant lymphoma, but a large mass with both extradural and extracranial extension is rare. Although aggressive chemotherapy was effective, prophylactic irradiation of the brain should have been considered in this case.

Key words: malignant lymphoma, skull neoplasms, radiation therapy, cancer chemotherapy

I はじめに

悪性リンパ腫の頭蓋骨病変はまれではないが、頭蓋骨を破壊し、腫瘤を形成する症例は稀有である。今回我々は、

頭蓋骨を破壊し、硬膜外、頭皮下に進展・発育し、腫瘤を形成した頭蓋骨悪性リンパ腫を経験した。また、本例はその治療後に脳実質内転移をきたし、興味ある症例と思われるので、若干の文献的考察を加え、報告する。

国立呉病院脳神経外科 *同臨床検査科病理 **呉共済病院臨床病理 ***広島大学原爆放射能医学研究所血液学研究部門

Address reprint requests to: K. Yuki, M.D., Department of Neurosurgery, Kure National Hospital, 3-1 Aoyama-cho, Kure, Hiroshima 737.

受稿 1988年7月18日 受理 1988年11月7日

II 症 例

＜患者＞ 72才，男性

主訴：左前頭部皮下腫瘍

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1986年3月，左前腕に皮下腫瘍を認め，呉共済病院整形外科で摘出術を施行され，悪性リンパ腫(malignant lymphoma, small non-cleaved cell type; Working Formulation 分類¹³⁾による)と病理診断された(Fig. 1)が，治療を放棄していた。

現病歴：1986年10月，前頭部打撲をきっかけに左前頭部の腫瘍に気づき，しだいに増大するため近医を受診し，当科紹介となった。

初診時所見：左前頭部に4×4×2 cmの軟らかく可動性のない皮下腫瘍を認めたが，局所の皮膚の異常や圧痛はなかった。神経学的所見に異常は認められなかった。血液検査では白血球6000/mm³(好中球64%，好酸球3%，好塩基球3%，リンパ球22%，単球8%)，赤血球415万/mm³，血色素13.6 g/dl，ヘマトクリット41.6%，血小板30万/mm³で，赤沈値の軽度亢進(36 mm/hr, 65 mm/2 hrs)を認める以外，異常はなかった。血液生化学検査はほぼ正常で，尿酸6.6 mg/dl，IgG 1647 mg/dl，IgA 280 mg/dl，IgM 115 mg/dlであった。

放射線学的検査所見：頭蓋単純写では左前頭骨に4 cm径の不規則な円形の骨破壊像を認めた(Fig. 2)。頭部単純CTでは左前頭部に頭蓋内・外に発育したややhigh～iso densityなmassを認め，頭蓋骨は破壊され，osteolyticな変化を示していた。このmassは増強CTではほぼ均一に増強され，頭蓋内に進展した部分は境界明瞭な凸レンズ状を呈していた(Fig. 3)。脳血管撮影では腫瘍陰影および異常血管は認められなかった。骨シンチでは頭蓋骨病巣に一致して^{99m}Tcの集積像を認めたが，その他の骨には異常は認められなかった。

以上より頭蓋骨腫瘍と診断し，11月19日，手術を施行した。

手術所見：腫瘍は骨膜に覆われていたが，頭蓋骨を破壊し，内外に発育していた。硬膜外腔へは強く進展していたが，硬膜との癒着は軽度であり，脳内への浸潤は肉眼的には認められなかった。腫瘍は一様に灰白色で，比較的軟らかく，出血，壊死などは認められなかった。健常な部分まで十分に骨を除去し，硬膜は切除し，硬膜形成を行い，速効レジンで頭蓋形成を行った。

病理組織学的所見：HE染色では瀰漫性に増殖する大型で細胞質に富むリンパ腫細胞がみられ，多数のmitosisとmacrophageの反応性出現，血管新生を認めた(Fig. 4)。細

Fig. 1 Photomicrograph of the primary subcutaneous forearm lesion, showing malignant lymphoma, small non-cleaved cell type. HE stain, ×200.

Fig. 2 Preoperative skull X-rays, anteroposterior (left) and lateral views (right), showing a large, osteolytic lesion with an irregular margin in the left frontal bone.

Fig. 3 left: Plain computed tomography (CT) scan, demonstrating a large mass in the left frontal bone, with extradural and extracranial extension. right: Contrast-enhanced CT scan, revealing homogeneous enhancement of the same lesion.

Fig. 4 Photomicrograph of the metastatic skull tumor, revealing malignant lymphoma, large cell, immunoblastic and plasmacytoid type. HE stain, $\times 200$.

胞質はメチルグリーン-ピロニン染色陽性であり, malignant lymphoma, large cell, immunoblastic and plasmacytoid type (Working Formulation 分類¹³⁾)と診断された。パラフィン切片による免疫組織化学的染色では腫瘍は L26 (pan B) 陽性, MTI (pan T) 陰性, IgM 陽性を示し, B 細胞由来であった。

染色体検査では高 2 倍性細胞が 86% に認められた。すなわち, 37 個の観察細胞中, 染色体数が 46 のものが 5 個, 47 が 4 個, 48 が 24 個, 49 が 3 個, 50 が 1 個みられた。これらのうち核型が 46, XY と正常であったのは 1 個のみで, 主な異常核型は 48, XY, $-1, +\text{del}(1), \text{t}(1;6)(\text{q}32;\text{q}21), +4, \text{del}(6)(\text{q}13), \text{del}(9)(\text{p}13\text{p}23), \text{del}(12)(\text{q}22\text{q}24), \text{del}(16)(\text{q}22), \text{inv}(19)(\text{p}13\text{q}13), +22$ と 46, XY, $-1, +\text{del}(1), \text{t}(1;6)(\text{q}32;\text{q}21), \text{del}(6)(\text{q}13), -9, \text{del}(9)(\text{p}13\text{p}23), \text{del}(12)(\text{q}22\text{q}24), \text{inv}(19)(\text{p}13\text{q}13), +22$ などであった。14q32 の異常は存在しないものの, 異数性の増加および他の構造上の異常がかなり認められた。

術後経過: 術後の全身検索で肝臓に多発性転移を認め, 12月4日より vincristine, cyclophosphamide, prednisolone, adriamycin の四者併用による VEPA 療法を行った。腫瘍は著明に縮小し, CT 上 complete response となり, 翌年 2 月 10 日, 軽快退院した。

しかし, 1987 年 4 月 22 日, 意識障害, 頭痛をきたし, 再入院となった。頭部 CT で頭蓋骨病巣の再発は認めなかったが, 側脳室周囲は著明に増強され, それらは側脳室体部および後角を埋めるように発育していた (Fig. 5)。悪性リンパ腫の脳実質内転移と考え, 放射線治療を行った。全身状態不良のため, 照射は 20 Gy に終わったが, CT 上腫瘍は著明に縮小し, partial response を示した。しかし, 意識状態の回復はなく, 肺炎の合併もあり, 1987 年 6 月 3 日, 死

Fig. 5 *left*: Plain CT scan, showing metastatic brain tumor obliterating the lateral ventricles. *right*: Contrast-enhanced CT scan, demonstrating homogeneous enhancement in the paraventricular region.

亡した。

病理解剖所見: 脳重量は 1250 g であり, 肉眼的には浮腫, 軽度のうっ血および部分的な軟膜の混濁肥厚を認めるも, 明らかな腫瘍形成はなかった。組織学的には側頭葉, 側脳室周囲, 第四脳室周囲, 視床, 尾状核, 中脳, 小脳, 橋および延髄に異型性の強い腫瘍細胞の広汎な増殖を認めた。腫瘍細胞は軟膜に沿って浸潤し, 脳実質内においては主に Virchow-Robin 腔に沿って浸潤していたが, 第四脳室周囲では明らかな脳実質への浸潤を認めた。腫瘍細胞は異型性の強い大型, 類円形核に 1 個または数個の明瞭な核小体を有し, 細胞質は乏しいながらも境界明瞭で, malignant lymphoma, large cell, immunoblastic and plasmacytoid type (Working Formulation 分類¹³⁾)に相当した (Fig. 6)。悪性リンパ腫細胞の浸潤部では二次的に出血, 壊死を認め

Fig. 6 A specimen of the metastatic brain tumor obtained at autopsy. The tumor was a malignant lymphoma, large cell, immunoblastic and plasmacytoid type. HE stain, $\times 200$.

た。頭蓋転移巣には再発はみられず、肝臓に病巣が認められた。

Ⅲ 考 察

悪性リンパ腫においては骨病変がしばしば認められる。Rosenberg ら¹⁴⁾による1269例の悪性リンパ腫集計によると、198例(15.6%)に骨病変が認められ、このうち頭蓋骨に病巣が認められたのは39例(20%)で、椎骨、大腿骨、肋骨、骨盤に次ぐ頻度であった。また、本邦の全国骨腫瘍統計¹¹⁾によれば、原発、転移を含めた265例の非ホジキン悪性リンパ腫のうち、全身骨転移を示すと考えられるものは115例存在するが、本症例のように頭蓋にのみ骨病変をきたしたのはわずかに2例(0.8%)であった。近年、骨シンチによるスクリーニングで従来より高率に発見されるようになったが、骨病変を認める悪性リンパ腫のうち、頭蓋病変を認める頻度は10~20%である^{2,12,14)}。ちなみに最近4年間に当院で骨シンチの行われた悪性リンパ腫20例中5例に骨病変を認め、そのうち頭蓋骨病変は本症例のみであった。また、原発と転移ではその発生部位に多少の差があり、骨原発の好発部位は大腿骨、上腕骨などの appendicular skeleton と言われている¹²⁾。

一方、本例のように頭蓋骨を破壊するような腫瘤を呈した症例はきわめてまれで、文献を渉猟するかぎりでは本邦で金城ら¹⁰⁾、花田ら⁵⁾と本症例の3例をみるのみである。また、組織学的にみれば、金城ら¹⁰⁾の症例は malignant lymphoma, diffuse, pleomorphic type、花田ら⁵⁾の例は adult T cell lymphoma-leukemia であり、おのおの同様に悪性度の高い組織像を示し、かつT細胞由来であったが、我々の症例は high-grade malignancy ではあるが、B細胞由来であった。また、頭蓋骨より発生し、著明な硬膜外浸潤をきたした例の報告⁶⁾もあり、Agbi ら¹⁾は頭蓋に hyperostosis を呈し、髄膜腫との鑑別が困難であった症例を報告している。本症例は頭部打撲を契機として再発症しており、この点は金城らの報告¹⁰⁾と同様である。このように悪性リンパ腫の選択的頭蓋骨転移の成立には外傷がなんらかの役割を果たしていることも考えられ、本症の発症を炎症・免疫学的な見地から考察する上でも興味深い。

悪性リンパ腫の染色体異常の研究は、近年、飛躍的な進歩を遂げ、なかでもリンパ球の分化に伴って発現する機能遺伝子を持つ14番染色体の構造異常の存在が特筆すべきものとして挙げられる。14番染色体の異常の多くは14q+マーカー染色体³⁾を特徴とし、これらは14番染色体長腕の末端部(14q32)が donor となる染色体と相互転座を起こす結果である。14q+マーカー染色体は中枢神経系T細胞腫瘍を除くあらゆる種類のリンパ系腫瘍に見出され、転座様式

に基づいて多くの subclass に分かれ、それぞれと組織型との関連も検討されている⁴⁾。immunoblastic and plasmacytoid type では t(8;14) (q24;q32) の異常が高率にみられるとされているが、我々の症例ではこれは存在しなかった。しかし、前述したように異数性の増加および高度の構造異常が認められ、これらは臨床的悪性度の指標になるとの報告⁹⁾もある。なお、本症例において原発巣の前腕皮下腫瘍は malignant lymphoma, small non-cleaved cell type であり、いわゆる Burkitt's lymphoma と近縁であったが、転移巣である頭蓋骨、脳実質の組織では組織型が large cell, immunoblastic and plasmacytoid type へと変化していた。これに対応する染色体の変動を追うことができれば興味深いと思われるが、残念ながら本症例ではそれはできていない。

頭蓋内悪性リンパ腫は脳腫瘍の0.5~1.5%を占め、一般に原発性の頻度が高く、転移は比較的少ない⁸⁾。Hoerni-Simon ら⁷⁾の悪性リンパ腫498症例の分析では、中枢神経系への浸潤を認めたのは Kiel 分類¹³⁾による low-grade malignancy 1.4%, high-grade malignancy 11.8%で、両者に有意の差が認められている(p<0.0001)。また、high-grade malignancy のうちでも lymphoblastic type (22.5%)が immunoblastic type (4.8%)より高率にみられ(p<0.005)、中枢神経系への浸潤は組織型の違いによりかなりの差があると言える。一般にB細胞性リンパ腫においては脳内転移をきたすことは少ないが、本症例では皮下原発で、まず頭蓋骨転移をきたしたことより、ここから硬膜、ついでクモ膜への direct spread が生じた可能性が高い。本症例では頭蓋骨病巣手術にて脳内への直接浸潤はないと考え、術後化学療法(VEPA療法)のみを行ったが、このときすでに脳実質内転移が存在した可能性は高く、脳に対する予防照射を考慮すべきであったと反省している。今日、化学療法の進歩により悪性リンパ腫の治療成績はかなり向上しているが、現在の化学療法の regimen では血液脳関門の通過性は不良で、中枢神経系への治療効果は低く、本症例のように頭蓋骨に悪性リンパ腫が存在するような場合は脳実質内転移の存在を疑い、積極的に予防照射を行うべきであろう。

Ⅳ 結 語

頭蓋骨を破壊し、硬膜外、頭皮下に進展・発育する腫瘤を形成したきわめてまれな頭蓋骨悪性リンパ腫の1例を報告した。本症例は頭蓋病巣治療後に、化学療法にて肝臓の多発転移病巣は寛解しているにもかかわらず脳実質内転移をきたしており、予防照射の必要性が示唆された。

本論文の要旨は、第25回日本脳神経外科学会中国・四国地方会(1988年4月、岡山)において発表した。

文 献

- 1) Agbi GB, Bannister CM, Turnbull IW: Primary cranial vault lymphoma mimicking a meningioma. *Neurochirurgia (Stuttg)* 26: 130-132, 1983
- 2) Braunstein EM, White SJ: Non-Hodgkin lymphoma of bone. *Radiology* 135: 59-63, 1980
- 3) Fukuhara S, Nasu K, Kita K, Ueshima Y, Oguma S, Yamabe H, Nishigori M, Uchino H: Cytogenetic approaches to the clarification of pathogenesis in lymphoid malignancies: Clinicopathologic characterization of 14q+ marker-positive non-T-cell malignancies. *Jpn J Clin Oncol* 13: 461-476, 1983
- 4) 福原資郎, 内野治人: 悪性リンパ腫および類縁疾患. 阿部達生, 鎌田七男, 桜井雅温(編). 腫瘍染色体アトラス. 東京, 南光堂, 1986, pp 101-124
- 5) 花田修一, 岩橋正人, 加藤吉保, 西岡紘一郎, 野村紘一郎, 橋本修治, 松元 正, 松元 実, 柚木一雄: 著明な骨病変, 高Ca血症を呈した adult T cell lymphoma-leukemia の2例. 日網内系会誌 20: 106, 1980
- 6) Hassan HA, Gawish FRCS: Primary Burkitt's lymphoma of the frontal bone. *J Neurosurg* 45: 712-715, 1976
- 7) Hærni-Simon G, Suchaud JP, Eghbali H, Coindre JM, Hærni B: Secondary involvement of the central nervous system in malignant non-Hodgkin's lymphoma: A study of 30 cases in a series of 498 patients. *Oncology* 44: 98-101, 1987
- 8) Jiddane M, Nicoli F, Diaz P, Bergvall U, Vincentelli F, Hassoun J, Salamon G: Intracranial malignant lymphoma. Report of 30 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 65: 592-599, 1986
- 9) 河本圭司, 沼 義博, 藤原浩章, 大内雅文, 川上勝弘, 岡信行, 松村 浩: 頭蓋内悪性リンパ腫の異数倍数体, B細胞系モニタリングの臨床的評価. 第46回日本脳神経外科学会総会抄録集. 1987, p 561
- 10) 金城利彦, 佐藤智彦: 頭部外傷後に発症した多発性骨腫瘍を伴う頭蓋骨悪性リンパ腫の1例. 脳神経外科 13: 1191-1196, 1985
- 11) 国立癌センター: 全国骨腫瘍患者登録一覧表. 1985, pp 114-145
- 12) Macintosh DJ, Price CHG, Jeffree GM: Malignant lymphoma (reticulosarcoma) in bone. *Clin Oncol* 3: 287-300, 1977
- 13) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project: National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphoma. Summary of description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112-2115, 1982
- 14) Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B, Craver LF: Lymphosarcoma: A review of 1269 cases. *Medicine (Balt)* 40: 31-84, 1961

〔別刷請求先: 〒737 広島県呉市青山町3-1, 国立呉病院脳神経外科, 勇木 清〕