

第1回 信州 NeuroCPC

平成22(2010)年7月6日

信州大学医学部附属病院 東病棟 9階会議室

主催：信州大学医学部 神経難病学講座・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

症例1 臨床診断：血管内悪性リンパ腫疑い

- ・司 会：吉田邦広（信州大学医学部・神経難病学講座）
- ・臨床所見：東城加奈（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
- ・剖検所見：中山 淳（信大・分子病理学）
- ・神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学）
日根野晃代（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
- ・質問/コメント：多田 剛（信大・医学教育センター）
関島良樹（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
池田修一（信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科）
橋本隆男（相澤病院・神経疾患研究センター）

臨床所見

死亡時70歳男性。家族歴・既往歴に特記事項なし。喫煙歴15本/日×50年。200X年6月中旬から両下肢に軽度の脱力が出現した。6月24日から記憶障害が出現し、6月26日近隣の総合病院脳神経外科に入院。見当識障害、失調性歩行を認め、頭部MRI上、両側頭頂葉、左側脳室内側に散在するFLAIR画像および拡散強調画像で高信号を呈する多発病変を認めた。造影効果は明らかでなかった。多発脳梗塞を疑われ抗凝固療法が開始されたが症状は進行し、7月4日には歩行不能となった。また家人に暴言を吐くなど問題行動も目立つようになった。5日の頭部MRIでは各病変の増大を認めた(図2)。急性散在性脳脊髄炎の可能性を疑われ、同院神経内科に転科。7日の髄液検査では細胞数1/μl, 蛋白98.8 mg/dl, 細胞診 class 1であった。同日からMethylprednisoloneパルス療法を3日間施行されたが、症状の改善は認めなかった。15日の頭部MRIではさらに各病変が増大し、悪性リンパ腫等の腫瘍性病変が疑われた。同日のPETでは全身臓器に強い集積は認めず、全身CTでも明らかな腫瘍性病変は認めなかった。16日当科転院。

入院時一般身体所見は特記すべき異常なし。神経学的には軽度意識障害(GCS E3V4M6)、易怒性、軽

度の左上肢筋力低下および両下肢筋力低下を認めた。血液検査では、WBC 12,830/mm³ (neut 95.0%)と

第1回
信州NeuroCPC

症例1 臨床診断：脳血管内悪性リンパ腫
(症例：70歳、男性)

主治医：東城加奈（信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科）
剖検：中山 淳（信大・分子病理学）（脳のみ解剖）
神経病理：小柳清光（信大・神経難病学）
司会：吉田邦広（信大・神経難病学）

症例2 臨床診断：血管内悪性リンパ腫
(症例：58歳、男性)

主治医：東城加奈（信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科）
一般病理：上原 剛（信大・病態解析診断学）
神経病理：小柳清光（信大・神経難病学）
司会：橋本隆男（相澤病院・神経疾患研究センター）

Mini-Review: 血管内悪性リンパ腫
レビューアー：石田文宏（信大・血液内科）
司会：池田修一（信大・脳神経内科・リウマチ膠原病内科）

日時：2010年7月6日（火）午後5時から
場所：信州大学医学部附属病院東病棟9階会議室
医師、学生のどなたでも参加できます。

問い合わせ：信州大学医学部 神経難病学講座 小柳（あやなせ）清光
電話：0263-37-3185（内線 5731）
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp

図1 第1回信州NeuroCPCポスター

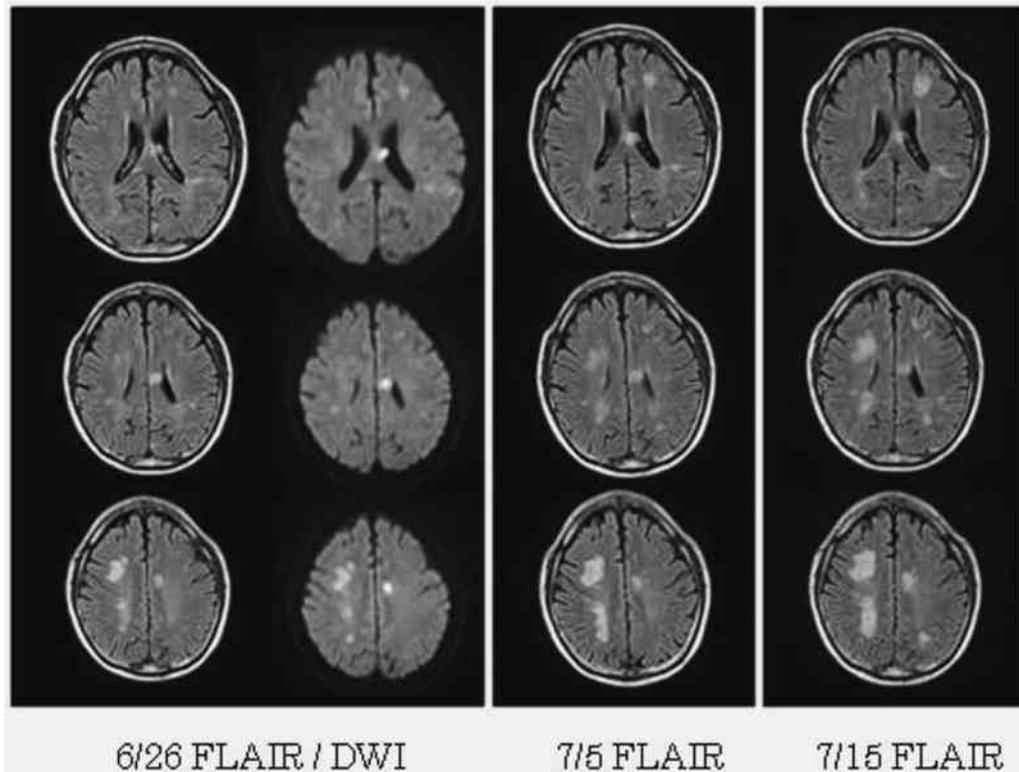


図2 症例1

上昇し、軽度の肝機能障害も認めた (AST 53IU/l, ALT 103 IU/l, LDH 263 IU/l, T.Bil 1.76 mg/dl, ALP 332IU/l, γ GTP 178IU/l)。また sIL-2R は445 U/ml と軽度上昇していた (<422)。急速に進行する運動障害、意識障害、脳内病変の鑑別として、血管内悪性リンパ腫を強く疑い、侵襲の少ない骨髄生検や皮膚生検を施行したが陰性であった。脳生検も検討したが、家人の同意を得られなかったことや全身状態の悪化により施行できなかった。7月22日には左半身の痙攣を認め、症候性てんかんと診断、Sodium Valproate を開始後痙攣発作は消失した。26日には肺炎を併発し、抗生剤投与を行った。意識障害は徐々に進行し、8月3日には深昏睡の状態となった。200X年8月15日特に予兆なく心停止となり永眠。全経過3カ月。

検索希望事項 病理組織学的確定診断、脳内における病変の拡がり、直接死因

剖検所見 (脳のみ解剖)

脳の局所解剖が死後15時間で施行された。全身の外表面観察では、腹部に皮膚生検の痕跡と眼瞼結膜に貧血がある以外、著変は見られない。脳重量は1,435 gで、髄膜や脳底動脈に著変は見られないが、右側に鉤ヘルニア認められた (図3)。

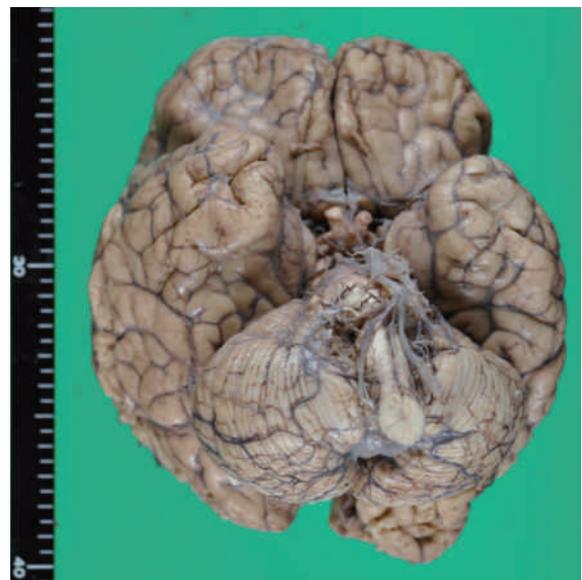


図3 症例1, 固定後の大小脳。右鉤ヘルニアが見られる。

神経病理所見

ブレインカッティングと標本作製は病理組織学講座中山教授らによってなされ、今回の NeuroCPC に際して小柳らが所見を再検した。固定後の大脳には厚さ約8 mmの冠状断が加えられ、脳幹には厚さ約5 mmの横断、左小脳には厚さ約5 mmの横断が、右小脳には厚さ約5 mmの矢状断が加えられていた。

大、小脳は両側性に腫大し、特に右大脳では脳回の扁平化、脳溝の狭小化が著明で、右側脳室は閉じ、左側への帯状回ヘルニアが認められた。右前頭葉の中前頭回と下前頭回の白質と皮質は軟化壊死性で、その中に癒合性の点状出血が広範に認められた (図4A)。同

様の病変は、側坐核レベルの右半卵円中心と島回、最外包、右後頭葉にもみられ、左大脳でも小規模な同様病変が前頭葉白質、半卵円中心、運動野白質、右小脳白質などでも認められた。

組織学的には、右前頭葉の点状出血は皮質と白質を

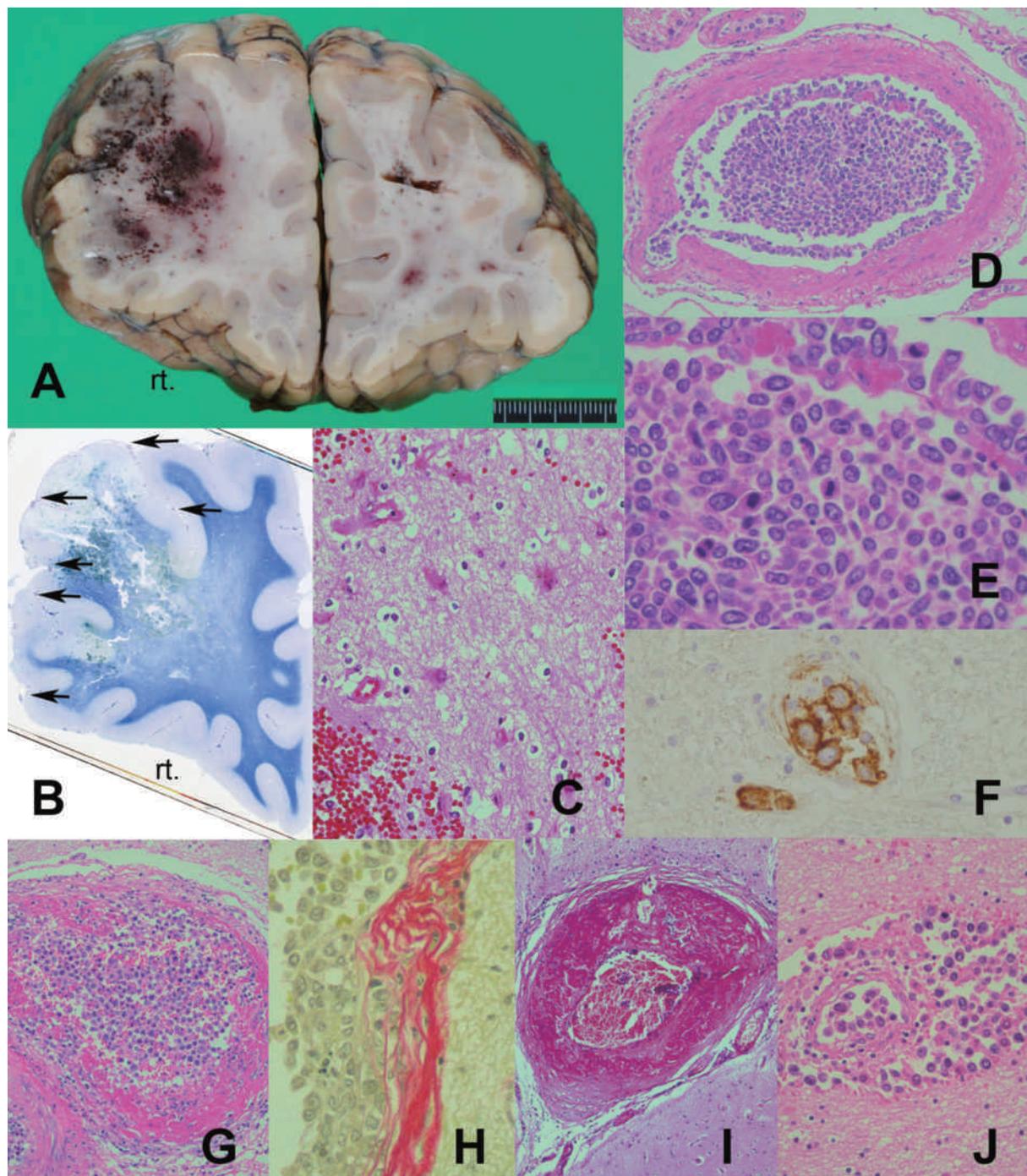


図4 症例1, A: 右前頭葉皮質と白質を侵す壊死病巣と点状出血。B: 右前頭葉。点状出血周囲の壊死病巣と浮腫性病巣。KB染色。C: 右前頭葉の出血壊死病巣中の反応性アストロサイトと浮腫。HE染色。D, E: 右前頭葉クモ膜下腔の動脈の腫瘍細胞塞栓。HE染色。多数の分裂像(E)。F: 右側頭葉の血管内腫瘍塞栓。CD 20 免疫染色。G: 右前頭葉クモ膜下腔の静脈。腫瘍細胞塞栓と血管壁のフィブリノイド変性。HE染色。H: 動脈壁への腫瘍細胞浸潤。エラスチカーワンギーソン染色。I: 右シルビウス溝内の動脈と思われる血管。肥厚した壁の変性。HE染色。J: 右前頭葉内の血管周囲にみられた腫瘍細胞浸潤。HE染色。

侵し、新鮮出血とヘモジデリン沈着を混在しており、点状出血は癒合して血腫を形成する傾向が見られた。出血巣とその周囲は壊死性で、マクロファージの出現と、反応性アストロサイトが認められた。これらの病変とその周囲では、灰白境界部が不鮮明となり、白質の染色性が低下し浮腫性であった(図4B, 4C)。同質の病変は、肉眼的に点状出血が認められた上記の各部位でも認められた。脳内およびクモ膜下腔の動静脈、小動静脈管腔内は、直径20 μm 程度の腫瘍細胞によって全脳性に広範に充満されていた(図4D)。腫瘍細胞は円形で核が不整形、クロマチンに富み、核分裂像が高密度で認められた(図4E)。腫瘍細胞はCD20免疫染色陽性で(図4F)、一方CD3は陰性であった。

これらの腫瘍細胞は、動静脈特に直径200 μm 以上の動静脈「壁」を侵す傾向を示し(図4G, 4H)、壁への腫瘍細胞浸潤とフィブリノイド変性を示す血管が認められた。また、腫瘍細胞浸潤が認められない血管でも、壁構造が完全に破壊され変性閉塞した血管も認められた(図4I)。これらの変性血管は、著明な点状出血と壊死巣が認められた右前頭葉と右後頭葉周囲のクモ膜下腔で多く認められた(図4B: 矢印)。また腫瘍細胞は血管周囲にも浸潤しており(図4J)、リンパ球浸潤を伴う血管も認められた。

右側頭葉後頭側頭回、下側頭回では皮質に局限した斑状の貧血性壊死巣が、橋底では、外側から内側に向かう楔状の貧血性壊死巣が認められた。また海馬傍回などではベータ免疫染色陽性の瀰漫性老人斑が少数認められた。一方神経原線維変化は見られず、レビー小体、TDP-43免疫染色は陰性であった。

神経病理所見のまとめ

1. 血管内悪性リンパ腫
2. 静脈性出血性梗塞(多発性: 右前頭葉, 右島回, 右後頭葉, 左前頭葉, 小脳など。新鮮および陳旧性)
3. 動脈性貧血性梗塞(多発性: 大脳皮質, 橋など。新鮮および陳旧性)
4. 血管腫瘍塞栓(異型性あり, CD20陽性)および血管壁の変性と破壊像(特に静脈)
5. 脳浮腫と帯状回ヘルニア(右から左)。脳重1,435g
6. 加齢性変化: 老人斑散見(側頭葉皮質)

神経病理学的考察

血管内悪性リンパ腫では血管内腫瘍塞栓により神経系に貧血性梗塞を起こすことが殆どである。しかし本症例では静脈性の出血性梗塞を生じていた。これは本症例の腫瘍細胞が、血管壁特に直径200 μm 以上の太

い静脈壁を侵して壁の変性を伴う閉塞を起こしていたことに関連していると思われた。類似所見の剖検報告を、わずか3報のみ見出した(1. Beal MFら, J. Neurol. Sci.1982, 2. 今野ら, Neuropathol. 1983, 3. 野首ら, 臨床神経学2006)。即ち「血管内悪性リンパ腫」の中には、極めて稀に静脈壁を侵す傾向を示すものがあり、これによる出血性梗塞があり得ることを銘記する必要がある。

討 論

臨床所見について

多田: FDG PET では脳が左右非対称に見えますが、病的ではないのでしょうか。

東城: 脳には生理的にも集積が強いので判断は困難ですが、他の臓器も含め病的に集積している部分はありませんでした。

中山: 肝臓はどうですか。

東城: 肝臓・心臓は生理的集積です。

関島: 転院以降のMRIのDWIは高信号だったのでしょうか。

東城: 高信号のままでした。

小柳: MRIのFLAIR高信号の病変は、組織学的にはどのような病変を考えていたのですか。

東城: おそらく脳の浮腫をみていると思いました。

中山: IVLを疑ったとのことですが、多発病変がありますから転移性脳腫瘍の可能性もあるように思えます。Lymphomaと考えたのはなぜでしょうか。

東城: sIL-2Rの上昇があり、進行が速いことと、CTなどで他の臓器に病変を認めなかったことからIVLを強く疑いました。

司会(吉田): 当初ADEMをお考えのようでしたが、後に否定した根拠は何でしょうか。

東城: ステロイドに反応しなかったこと、先行感染がなかったこと、急速に進行したことから否定的と考えました。

多田: 白血球・ヘモグロビンの上昇は何を反映しているのですか。脱水ですか。

東城: 脱水と思われました。

多田: 瞳孔不同などはなかったのでしょうか。

東城: なかったと思います。

治療について

司会: ステロイドの反応性はなかったということですか。

東城: ステロイドパルス療法後、PSL内服もしましたが、病変は増大傾向でした。

病理所見について

司会：この出血性梗塞をどう考えるでしょうか。

池田：大脳の半側の腫大が目立ちます。静脈性出血が考えられると思います。

小柳：点状出血と壊死病巣が皮質から白質まで連続して認められます。典型的な静脈性出血性梗塞の像です。一方、動脈性出血性梗塞の場合は、壊死は皮質と白質に連続しますが、点状出血は皮質に限局することが殆どです。

橋本：MRIでは多発性病変がありました。出血は捉えられていませんでした。そのときは虚血性の梗塞だったと思います。その後無治療で経過がたってから静脈性の出血性梗塞を起こしたと考えてよいのでしょうか。

小柳：そうだと思います。当初は浮腫性の変化であった可能性があります。一方剖検時に認められた出血には新鮮なものからヘモジデリンに変化したものまでありますので、経時的に何度も出血が続いたと考えられます。

橋本：そのメカニズムとして、当初動脈が閉塞してその腫瘍細胞が剥がれ落ちて静脈に広がっていったと考えられるのでしょうか。

小柳：血管内で非常に多数の分裂像がみられますので、腫瘍細胞はそこに居ついて増殖しているように見えます。不思議なことは、毛細血管には腫瘍細胞が全く見られず、それを挟んだ動脈と静脈で強い増生がみられたことです。仮にこの腫瘍の母細胞が1個であったとして、どのような経路で拡がったのか、興味が持たれます。

中山：静脈の強い病変を示されましたが、血管内皮細胞が強く障害され、その結果局所凝固系の破綻を来して、フィブリンが沈着したものと推測します。文献的に出血性梗塞を来す症例が少ないとのことですが、本症例では腫瘍細胞がプロテアーゼのような強く内皮細胞をダメージするような分子を出して、静脈内皮細胞と接着したときに内皮細胞が破壊され、局所で出血を起こした可能性が考えられます。これは病態を考える上で非常に重要な所見だと思います。

関島：IVLではしばしば改善する病変もあり血管障害だけでは説明できない病変もありますが、病理学的にはどういったものなのでしょうか。

小柳：MRIなどの所見と剖検病理標本所見をどう対比するか、という困難な問題がありますが、「改善する病変」ということでしたら、浮腫性の変化であった可能性があらうかと思えます。

司会：脳血管内に腫瘍細胞がたくさん詰まっていますが、他の臓器でも血管に腫瘍細胞があるのでしょうか。中山：腫瘍細胞の血管内増殖が脳だけに限局しているとは考えにくいと思います。

池田：肺高血圧症で発症したIVLを経験していますが、静脈のほうが腫瘍細胞が増殖しやすいのでしょうか。血流がゆっくりであるとかうっ滞するfactorがあるのでしょうか。

小柳：本症例ではクモ膜下腔の径の太い静脈の壁への腫瘍細胞浸潤と壁の変性が認められました。このような傾向を示す、何らかの因子（特質）が本症例の腫瘍細胞に備わっていたと考えられます。これがどのようなものであるのか、今後の検索が待たれます。

症例2 臨床診断：血管内悪性リンパ腫，肺炎

- ・司会：橋本隆男（相澤病院・神経疾患研究センター）
- ・臨床所見：東城加奈（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
- ・剖検・一般内臓器所見：上原 剛（信大・附属病院臨床検査部）
- ・神経病理所見：小柳清光（信大・神経難病学講座）
- ・追加発言：橋本隆男「ランダム皮膚生検」
- ・質問/コメント：中村昭則（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）
石田文宏（信大・血液内科）
吉田邦広（信大・神経難病学）
多田 剛（信大・医学教育センター）
青山達郎（相澤病院・脳卒中・脳神経センター）

臨床所見

死亡時58歳男性。家族歴・既往歴に特記事項なし。喫煙歴30本/日×40年。200X-1年7月初旬に一晩中下痢が続いた。7月上旬に言葉が上手くでてこないことが数回あった。7月28日、車を運転中に気分不快が出現し、言葉が上手く話せず、近隣の病院へ搬送された。症状は3日ほどで軽快したが、頭部MRI上、両側深部白質に多発する病変を認め、8月5日、精査・加療のため当科へ転院した。転院時は意識清明で、一般身体所見、神経学的所見ともに特記すべき異常はなかった。血液検査所見では、血算、一般生化学は正常範囲内、CRPも陰性であった。深部白質病変の鑑別として血管内悪性リンパ腫 (IVL) もあがったため sIL2R を測定したところ、794 U/ml (<493) と軽度上昇を認めた。髄液所見は、細胞数12/μl (mono 12)、蛋白45 mg/dl と細胞数、蛋白ともに軽度上昇していた。頭部MRIでは、右前頭葉深部白質、両側頭頂葉に多発する FLAIR 画像および拡散強調画像で高信号を呈する結節様病変を認めたが、造影効果は明らかでなかった (図5)。胸腹部造影CTでは明らかな異常を認めなかった。この時点では、先行感染の存在、白質病変の性状から急性散在性脳脊髄炎が最も疑われ、

鑑別として、多発性硬化症、IVLがあがった。同年8月29日痙攣発作のため2回目の入院。入院時のLDHは328 IU/l (<220) と上昇、sIL2Rも843 U/ml と上昇を認めた。頭部MRIは1回目入院時と著変なく、症候性てんかんと考えられ、Sodium Valproate内服のもと退院となった。同年9月、発熱のため3回目の入院。入院時血液検査ではLDH 597 IU/l、CRP 11.88 mg/ml、sIL2R 4,810 U/ml と上昇を認めた。感染巣は明らかでなく、入院後数日で解熱、炎症反応も陰性化した。sIL2R高値が持続するため、IVLの可能性を疑い骨髄生検を施行したが異常を認めなかった。同年11月18日、痙攣発作が再び出現し4回目の入院。頭部MRIは著変なし。腹部造影CTで両側副腎の軽度腫大を認め、同部位は12月初旬に施行したFDG-PETでも強い集積を認めた。9月以降sIL2Rは常に高値 (>2,000 U/l) であり、IVLを強く疑い、骨髄生検再検、筋生検、ランダム皮膚生検を行ったもののいずれも陰性であった。副腎生検については侵襲性を考慮し施行しなかった。同年12月20日、痙攣発作重積が出現し5回目の入院。

入院後痙攣発作は消失したものの意識障害は遷延した。頭部MRIではこれまでに認められた病変に加え、

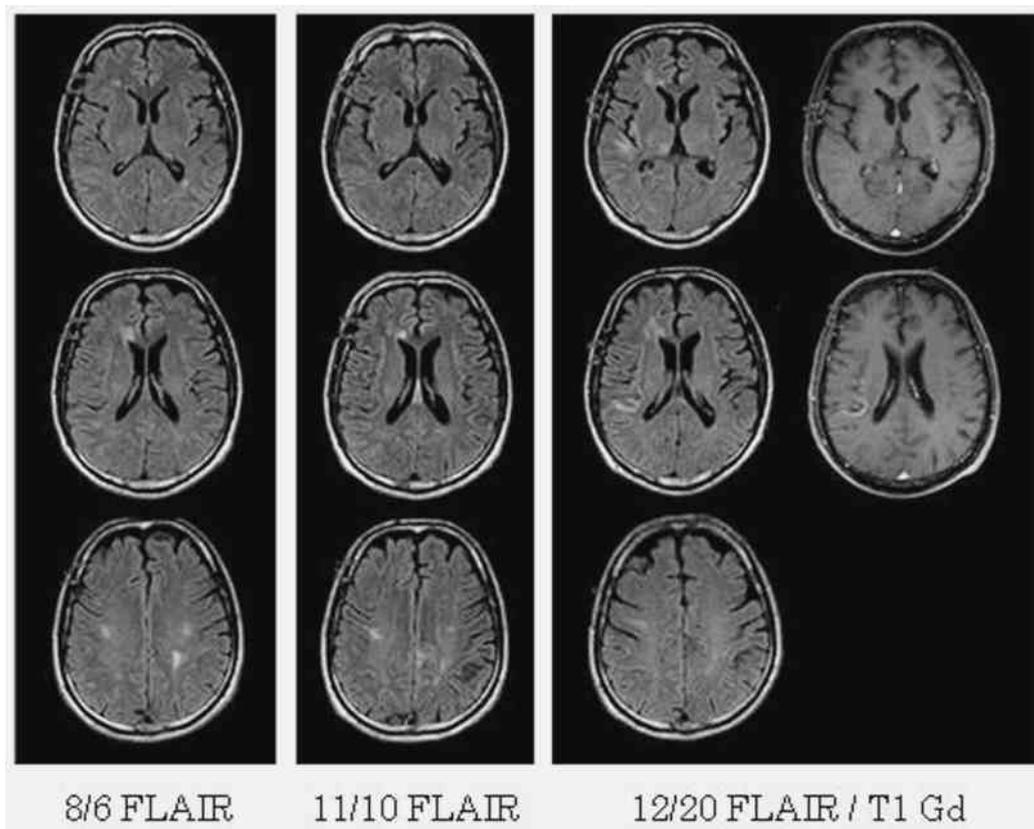


図5 症例2

右側頭葉島皮質および右視床に病変を認めた(図5)。右側頭葉の病変の一部には造影効果を認めた。腹部造影CTでは両側副腎腫大の増悪と、脾腫大、腎内に多発する結節影を認めた。200X年1月7日右側頭葉島皮質から開頭脳生検を施行、脳血管内に大型の異型リンパ球の浸潤を認め、これらの細胞は免疫染色ではCD20陽性であり、IVLと診断した。生検翌日の1月8日から高熱が出現したため、Methylprednisoloneパルス療法を施行し解熱した。診断が確定した1月16日からR-CHOP療法およびMTX 15 mg 髄注(1月16日, 23日)を開始した。治療開始後意識状態の改善が得られ、血液検査上もLDH上昇やsIL2R上昇は軽快傾向であったが(治療開始前; LDH 480 IU/l, sIL2R 16,600 U/ml, 治療開始後; LDH 148 IU/l, sIL2R 5,538 U/ml)、肺炎を合併し、R-CHOP療法を1クール施行された後200X年2月2日永眠。全経過約6カ月。

検索希望事項 IVLに対する化学療法の効果、全身臓器への病変の拡がり、直接死因

剖検所見・一般内臓器所見

身長165 cm, 体重57.5 kgの男性。体格は中で栄養状態は良。心嚢液、胸水は少量。左右肺は重量が増加し硬度が増しており、剖面上含気は不良で水種状、赤褐色調であった。気管支には多量の膿が詰まっていた。組織学的には細菌塊を含む気管支肺炎、肺出血、肺水腫、びまん性肺胞障害といった多彩な像が観察された(図6)。心臓は355 gで左右心室が軽度拡張していたが顕著な器質的異常は認められなかった。脾臓は265 gと腫大しており、うっ血や脾炎を伴っていた。副腎は腫大しており、皮質の萎縮と浮腫、線維化を認めた。腎臓にはうっ血を認めた。脳は1,445 gで前頭葉クモ膜に軽度混濁を認めた。また右側頭葉には梗塞を2カ所認めた。剖面所見以降の詳細は小柳先生の解説を参照されたい。いずれの組織においても血管内にintravascular large B-cell lymphomaの遺残を思わせるような異型なリンパ球の集簇や増加は認めなかった。直接死因は呼吸不全と考えられた。

剖検診断(脳所見は神経病理を参照)

I. 主病変

1. Intravascular large B-cell lymphoma (化学療法後状態) いずれの臓器にも腫瘍の遺残は認めない

II. 関連する病変

1. 気管支肺炎+肺出血+肺水腫+びまん性肺胞障

害

2. 脾炎+脾腫, 脾臓 (265 g)
3. 両側副腎腫大, 副腎 (15.2:-g)
4. 右側頭葉梗塞, 脳 (1,445 g)

III. その他の所見

1. [洞不全症候群], 心臓 (355 g)
2. 中等度動脈硬化症, 大動脈
3. 副脾

神経病理所見

死亡25日前に右側頭葉を中心として生検が行われ、本学臨床検査部で行ったCD20免疫染色陽性所見などから血管内悪性リンパ腫と診断された(病態解析診断学福島万奈助教ら)。ブレインカッティングと標本作製は臨床検査部の上原 剛講師らによって施行され、今回のNeuroCPCに際して小柳らが所見を再検した。固定後の大脳には厚さおよそ8 mmの冠状断、脳幹には厚さ約5 mmの横断、小脳には厚さ約8 mmの横断/矢状断が為されていた。

脳重1,445 gとの記録がある。脳は全体に腫大しているがヘルニアは見られず、前頭葉では脳回の扁平化は目立たない。右側頭葉外側部に生検によって生じたと思われる皮質欠損が数カ所見られた(図7A, 7B 矢印)。右島回皮質の厚さがやや減少して見えた(図7B 矢頭)。大脳皮質に新鮮な点状出血が少数認められた。

脳生検標本では、腫瘍細胞が充満した静脈と思われる血管と、血管周囲性のリンパ球浸潤が見られ、腫瘍細胞はCD20免疫染色陽性であった(図7C, 7D)。剖面の光顕標本では、右島回皮質、右前頭葉、右後頭葉皮質などで陳旧性の層状壊死、即ち神経細胞脱落と反応性アストロサイト、微細な空胞形成が多発性に見られた(図7E 矢頭, 7F) また右側頭葉、右前頭葉、左側頭葉などの白質では大きさ数mm大の境界不鮮明な壊死病巣が見られ、有髄線維の脱落と反応性アストロサイト、微細な空胞形成を呈していた(図7G)。

剖検脳標本では、どこにも血管内腫瘍塞栓や血管外の腫瘍浸潤は認められなかった。ただ、左右の尾状核頭部に、リンパ球浸潤と変性した厚い血管壁を持つ静脈が数本認められた(図7H)。

橋底正中部の横走線維束の中央部に、微細な空胞と石灰化、軸索腫大を示す「橋底多発性海綿状壊死」が認められた(図8A, 8B)。一方、動脈硬化は軽度で、老人斑、神経原線維変化、レビー小体、TDP-43沈着は認められなかった。

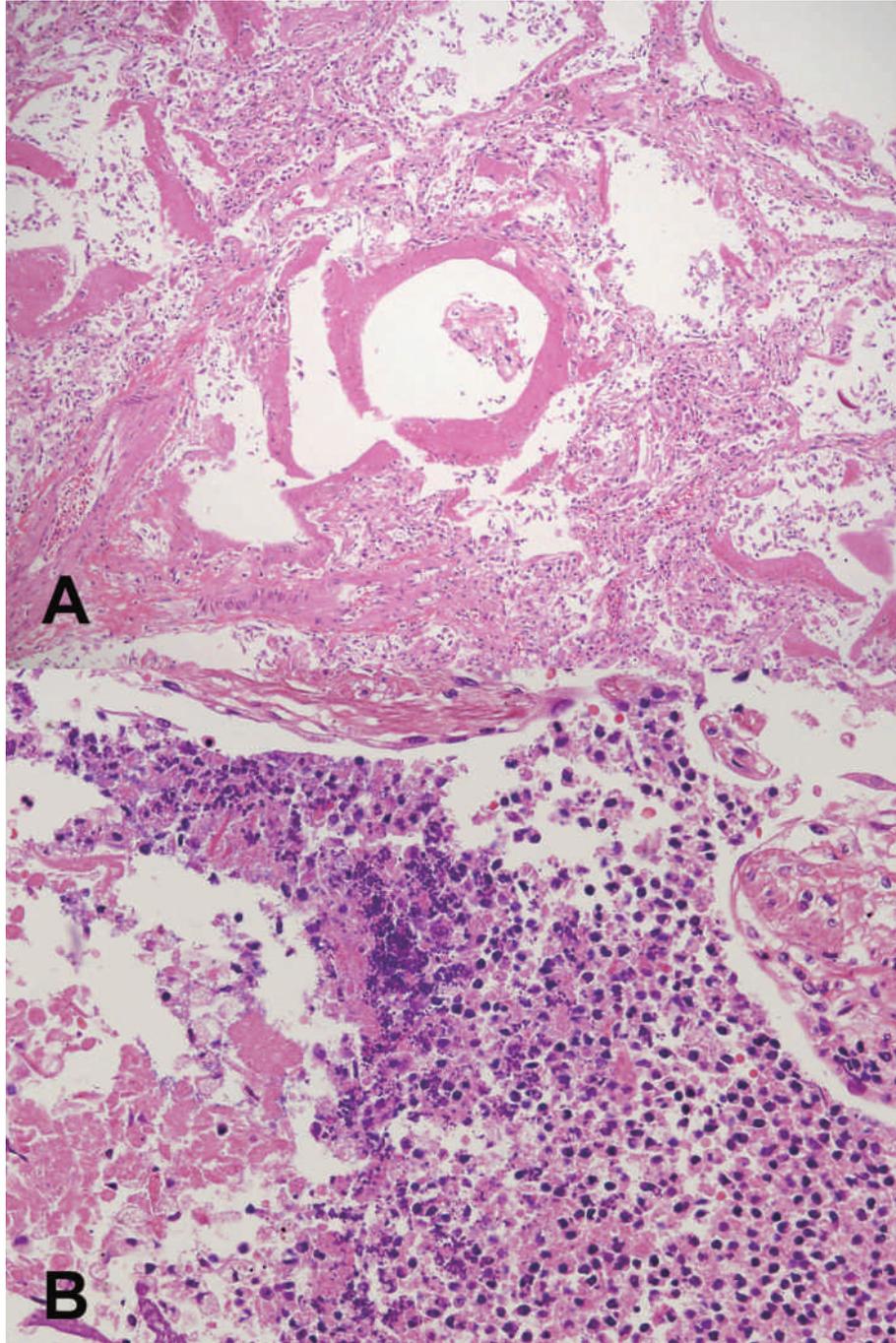


図6 症例2, A:左肺上葉。胞隔は肥厚し肺胞道に硝子膜形成が認められびまん性肺胞障害の像を呈している。HE染色×25。B:左肺上葉。気管支内には細菌塊を有する好中球の浸潤が認められ周囲に炎症が波及しており気管支肺炎の像を呈している。HE染色×100。

神経病理所見のまとめ

1. 血管内悪性リンパ腫（生検材料にて診断）
2. 大脳皮質層状壊死（多発性・散在性：右前頭葉，右島回，右後頭葉など。陈旧性）（脳重1,445 g）
3. 大脳皮質点状出血（散在性，新鮮）
4. 大脳白質多発性微小壊死病巣

5. 橋底多発性海綿状壊死

神経病理学的考察

本症例では，生検時には血管内に腫瘍細胞が認められたが，治療後の剖検標本では腫瘍細胞は全く認められなかった。大脳皮質の層状壊死と白質の多発性微小壊死病巣は，生前の腫瘍塞栓によって生じたと考えら

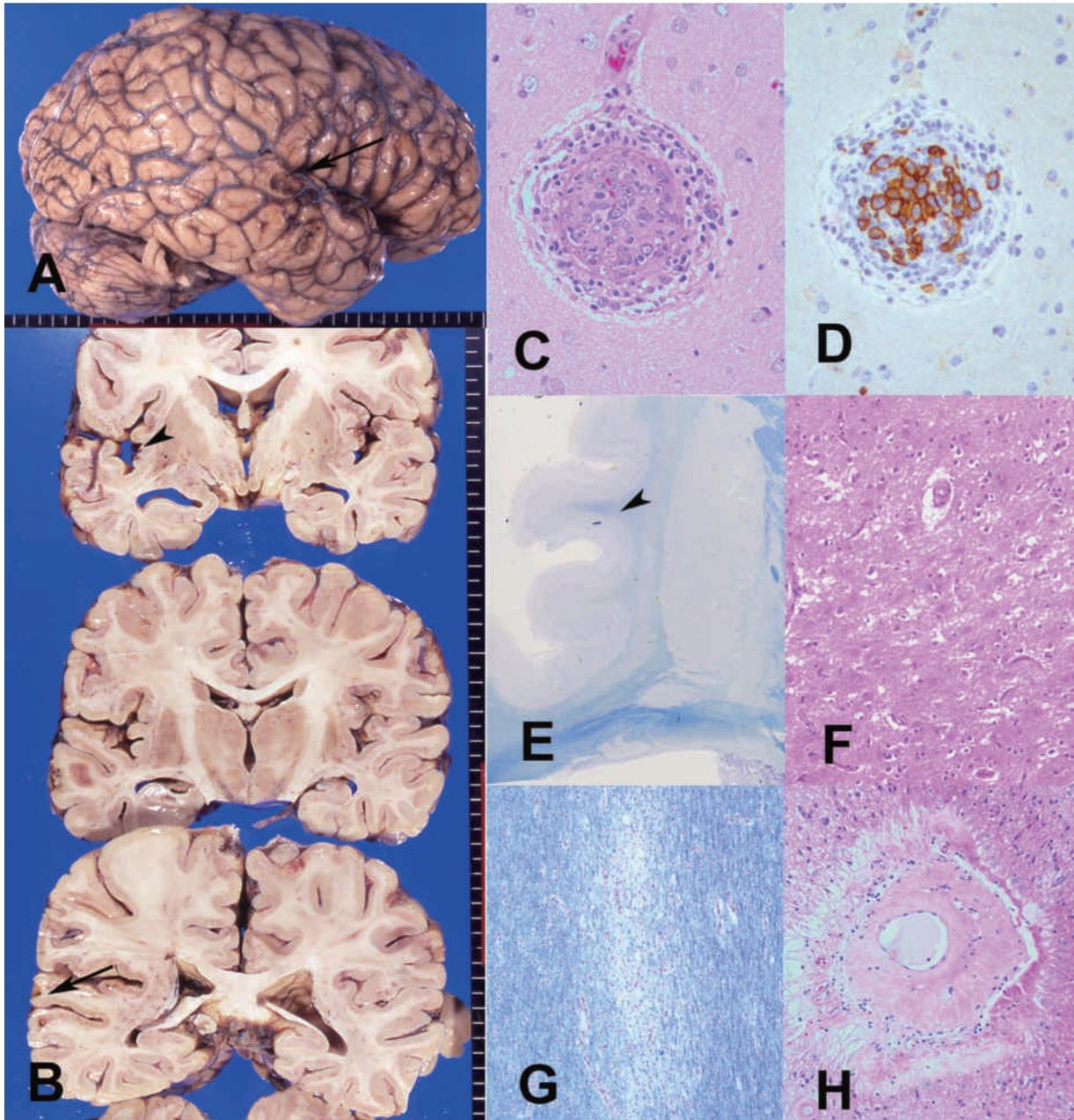


図7 症例2, A:腫大した大脳。右側頭葉皮質の欠損(矢印)。B:右上側頭回皮質には組織欠損が見られ(矢印),島回皮質は萎縮してみえる(矢頭)。C, D:右側頭葉生検標本。腫瘍細胞塞栓と血管周囲のリンパ球浸潤(C:HE染色, D:腫瘍細胞はCD20免疫染色陽性である)。E, F:右島回皮質の層状壊死(E:KB染色, F:HE染色)。G:左側頭葉白質の限局性壊死病巣。KB染色。H:右尾状核頭部の変性血管。HE染色。

れる。橋底多発性海綿状壊死は、種々の疾患で報告されている病態であり、原因は不明である。

討 論

臨床所見について

司会(橋本):最初に下痢があったのは関連があったのでしょうか。

東城:当初は下痢もあったのでADEMも考えました。

司会:症状をまとめると意識障害,せん妄,左片麻痺

ということですね。

東城:そうです。

石田:両側副腎腫大が出てきているようですが,電解質異常など副腎の所見はどうか。

東城:はっきりしたものはみられませんでした。

司会:化学療法後の臓器障害は2次的なものでしょうか。

東城:LDH・sIL2Rは改善したので効果は少しはあったと思いますが,完全に良くなったという値ではあり

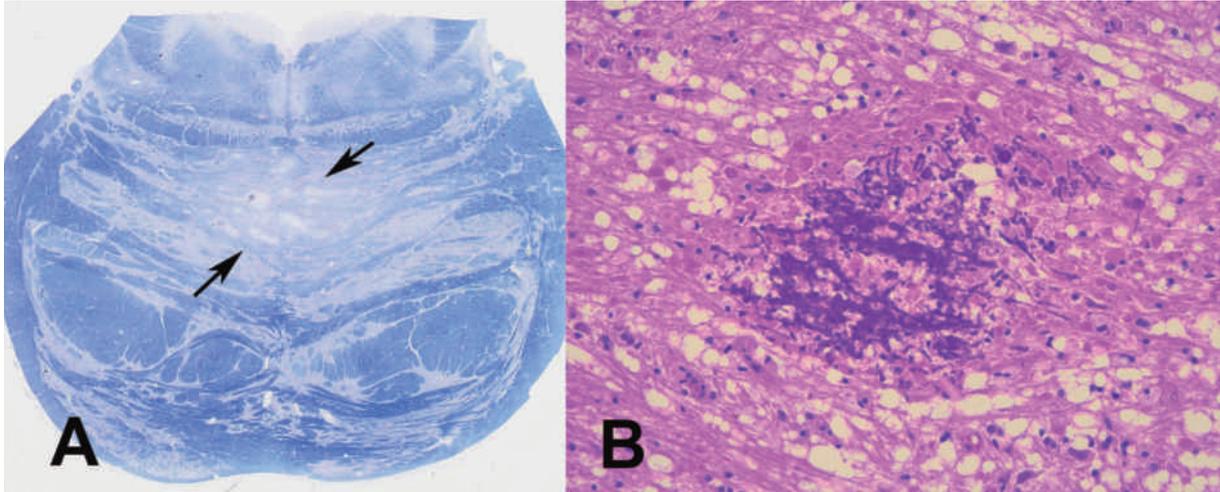


図8 症例2，橋底部の多発性海綿状壊死（A：KB染色，B：HE染色）。

ませんでした。しかし治療後は感染もあり，その臓器障害もあったと思います。

治療について

司会：R-CHOPは何回施行したのですか。

東城：1回です。MTXの髄注は2回行いましたが，その後骨髄抑制が強く治療が続けられませんでした。

司会：病理をみると腫瘍細胞がなくなっており寛解状態といえると思われませんが，1回で終わればよかったかもしれないですね。

中村：2症例ともに問題なのは診断の時期だと思います。MRI多発病変とsIL-2Rの上昇が著明であり治療のタイミングをどうするかが問題で，もう少し早く治療すればよかったのではないかと思うのですが，生検で出なかった場合，組織所見は得られなくても治療を行うことはどうなのでしょう。

池田：タイミングが難しい。この症例は当初ADEMを考えていたのですが，その後IVLを疑いました。骨髄・皮膚生検では腫瘍細胞は出ませんでした。生検で確認できないと化学療法は行えません。副腎・脳の生検は侵襲が大きく簡単には行えませんでした。結果が出なかった，では問題なので生検する時期を待っていた状況です。全身状態が悪い状態で化学療法をしたのでうまく治療できなかったと思います。診断のタイミングが非常に難しいと思います。当科では5例ほど経験していますが，うまく治療できていないのが現状です。

石田：病理組織学的に診断できないとIVLの治療は行えません。診断がつきにくい症例では治療が困難です。今回の化学療法でこれほどの汎血球減少がくるとは考えにくく，骨髄浸潤や副腎不全の可能性も考えら

れます。

司会：強い治療をするのですから，やはり病理組織診断は必要と思われれます。

一般病理所見について

吉田：腎の病変では腫瘍細胞はみられたのですか。

上原：腫瘍細胞は全く見られません。

中山：肺炎など炎症所見が強いようですが，肝臓に敗血症に起因する変化はありましたか。

上原：あまりはつきりしませんでした。

石田：一般臓器にCD20陽性細胞もなかったですか。

上原：CD20の染色性はみられませんでした。

神経病理所見について

多田：Biopsyした部位はどこからしたのですか。

東城：6カ所生検しました。

多田：右側頭葉の脳表面の小さな脳梗塞といわれた部分は生検したものではないのでしょうか。

小柳：右側頭葉皮質の欠損部は当初梗塞巣と考えましたが，動脈硬化が軽い点などから，biopsy箇所であった可能性があります。

青山：脳生検は，右上側頭回・島皮質から生検しました。脳表面は肉眼的には異常はみられませんでした。

吉田：症例1と比較すると血管壁の変化が軽いようにみえますが。

小柳：血管壁の変化は尾状核頭部近傍以外は軽度です。

吉田：症例1で言われたような腫瘍細胞により血管壁が障害された病態はこの症例では考えにくいのですか。

小柳：尾状核頭部以外では血管壁の変性は，全くと言えるほど認められません。第1例目とは，血管侵襲性という点で，全く異なります。

追加発言「ランダム皮膚生検」

相澤病院・神経疾患研究センター 橋本隆 男

自験例, 50歳男性についてご紹介します。進行性の多発性脳病変を呈し, IVLを疑ってランダム皮膚生検を行いました。図9に腹壁の生検部位を示します。健常に見える皮膚を数カ所生検しました。図10に組織所見を示します。真皮内の血管1カ所に異型リンパ球が多数存在するのが確認でき, CD20陽性のBリンパ球でした。Asadaら(文献1)は6例のIVL症例で皮膚所見のないのべ26部位から皮膚生検を施行しそのうち23カ所でリンパ腫細胞が認められたと報告しています。脳にしか所見のないIVLの症例など生検が容易でない場合には, ランダム皮膚生検の施行を検討すべきと考えます。

文 献

1. Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. Mayo Clin Proc 2007; 82: 1525-1527.
2. 竹前宏昭, 樋口佳代子, 福澤慎哉, 他, 相澤病院雑誌 2009; 7: 65-69.

橋本: 先ほどありましたように早期に診断することが重要です。脳生検は侵襲が大きくできないことがあります。ランダム皮膚生検で診断される場合があります。当院では病理診断がつかなかった症例でランダム皮膚生検をし, 診断がついた例があります。



図9 腹壁の皮膚生検(文献2より部分的に引用)。肉眼的に異常所見のない腹部皮膚3カ所(破線の中)でランダムに皮膚生検を施行した。

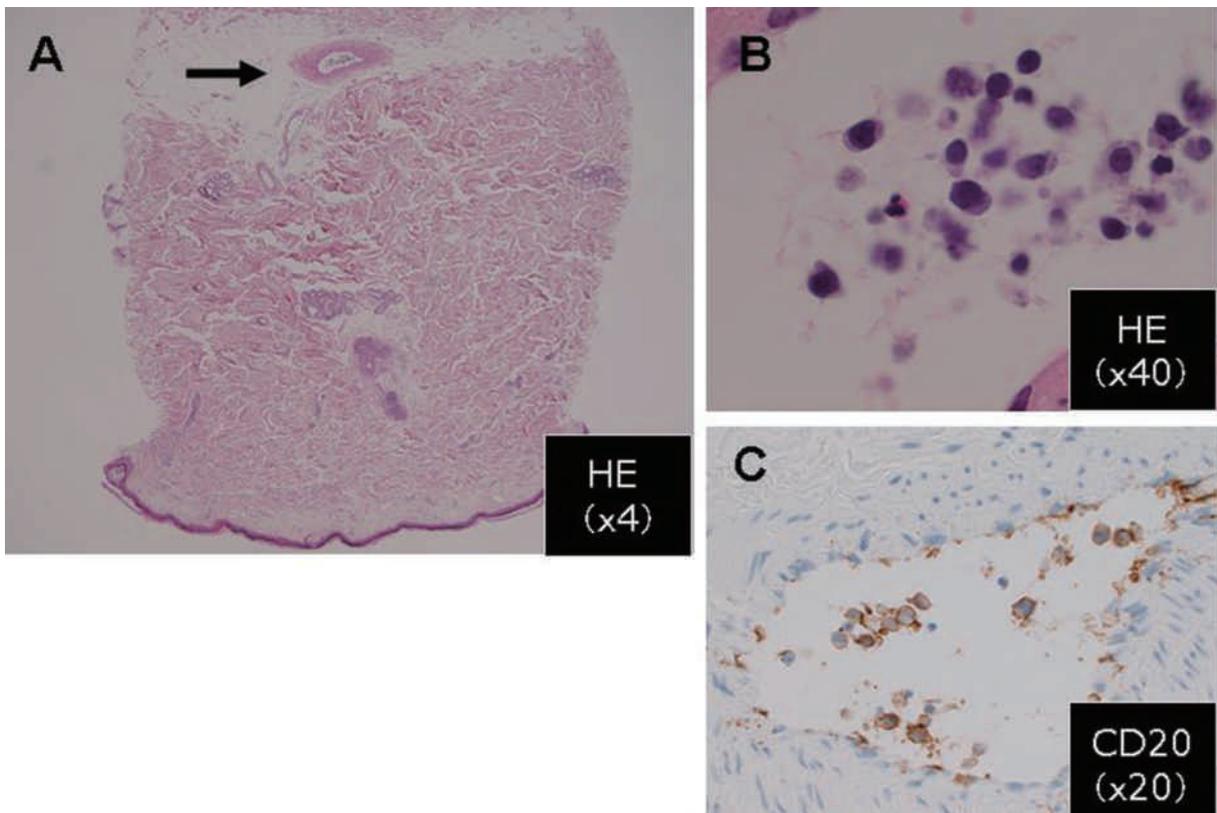


図10 皮膚組織像(文献2より部分的に引用, A: HE染色×4, B: HE染色×40)。矢印の血管内に異型リンパ球が多数存在するのが確認できる(C: CD20免疫染色×20)。異型リンパ球はCD20陽性のBリンパ球である。

レビュー：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫

信州大学医学部内科（2），血液内科 石田文宏

司会：池田修一（信大・脳神経内科，リウマチ・膠原病内科）

1 神経症状と悪性リンパ腫

悪性リンパ腫により神経症状を来す病態として、以下が考えられる。

① 中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，② 中枢神経に主病変を持たないリンパ腫の中枢神経浸潤または髄膜浸潤，③ 末梢神経，神経根，神経叢，脳神経のリンパ腫細胞浸潤（lymphoneuromatosis），④ 傍腫瘍症候群，⑤ 脳脊髄の血管内および血管浸潤性病変を主体とする型，特に血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫（IVLBCL）。今回は，IVLBCL について，神経病変との関連とともに述べる。

2 IVLBCL の概要と歴史

IVLBCL は WHO 血液腫瘍分類第 3 版（2001）で初めて独立した疾患概念として記載された。稀な節外性の大細胞型 B 細胞リンパ腫で，血管内，特に毛細血管内で，選択的にリンパ腫細胞が増殖する，と定義されている（文献 1）。

1959年に Tappeiner らが症例を報告し当初は血管内皮由来の疾患と認識されていたが，1980年代にリンパ系腫瘍性疾患であることが確認された。

3 IVLBCL の形態および免疫学的特徴

IVLBCL の腫瘍細胞は大細胞からなり核小体が明瞭，細胞分裂像を伴い，種々の臓器の小から中等大血管内に認められる。通常 CD20陽性で B 細胞由来と考えられ，38%に CD10陽性，13%に CD10陽性であり，基本的には non-germinal center type と理解される。

4 なぜ，血管内の病変が主体であるのか？

現時点では不明であり，少数例の報告で，腫瘍細胞の CD29や CD54といった細胞接着分子の発現を欠くことや，CD11a の発現との関係が示唆されている。病状としてもリンパ節病変を欠くことが多い。

5 疫学と臨床的特徴

本邦報告例では診断時の年齢中央値 67 歳（34-84 歳）で，60 歳以上が 72% を占めていた。男女比は 1.3 : 1 と差はほとんどない（文献 2）。初発時の症状では発熱が 74% と最も多く，倦怠感，食欲不振が続き，神経症状は 25% に認められていた。以前より病像から西欧型とアジア型 Asian variant の 2 亜型に分類さ

れているが本質的に差があるのか，診断時や検査法でのバイアスが関与するのか，明らかではない。前者は皮膚，神経病変が主体であり，後者は多臓器に病変を伴い，肝脾腫，汎血球減少，血球貪食症候群を呈することが多いとされている。

6 IVLBCL の神経症状および他臓器の病変

IVLBCL の神経症状は多彩であり，意識障害，運動障害，感覚障害，けいれん，麻痺，認知障害，企図振戦，見当識障害，歩行障害等が報告されている。しばしば，2 つ以上の神経症状を呈する。神経症状の病因としては腫瘍細胞の血管内増生による循環障害と浸潤が想定されている。しかしながら，神経学的所見の診断における感度は低い。

他の臓器の病変としては，皮疹，黄疸等の肝障害，腎障害，呼吸困難，低酸素血症といった肺障害，下垂体機能低下等，多岐に渡って認められている。年齢や多臓器病変等により全身状態が不良となる例も多い。

7 検査所見

血液検査では貧血，血小板減少，高 LDH 血症，低アルブミン血症，C 反応性蛋白上昇，可溶性 IL2 受容体の 5,000 U/ml 以上への上昇等が過半数に認められる。画像検査所見は非特異的で，血管炎の所見にちかく，CT は non-diagnostic，MR では非特異的な白質の高信号域が認められることが多いとされ，神経症状を呈する IVLBCL の 50% に画像上の陽性所見を認める。

8 診断と診断に至るまでの工夫

組織学的にリンパ腫細胞を同定することが必須であり，本邦 96 例の検討では，診断部位として骨髄が最も多く，肝，脾，皮膚，肺の順である（文献 3）。症状を呈している部位の生検にて確定診断が得られず，しかし諸所見から IVLBCL が疑われる場合には骨髄検査を繰り返す，皮膚病変がなくとも複数の部位からランダムに皮膚生検を行う，肝障害がある場合，経静脈的肝生検も考慮する，呼吸器症状があれば経気管支的肺生検も有用である可能性があることに留意する。神経症状に関して脳生検を早期に行うことの有用性や是非に関しては今後の検討を要する。

9 ¹⁸fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) は有用か？

DLBCLは通常PET-avidであり、FDG-PETは病期診断や治療効果判定に有用とされる。IVLBCLでのFDG-PETの有用性は現在のところ議論の分かれるところであり、不明熱の原疾患としての鑑別に有用であったとする症例報告や、肺病変の検索を行うことで肺合併症の予測可能性を示唆する一方、病理診断で確認されたIVLBCL 7例中2例のみ陽性であったという報告もある。

10 治療法

後ろ向き研究での以前の症例との比較検討ではあるが、リツキシマブを併用した化学療法がリツキシマブを含まない治療法の時期の症例と比較して有意に生命予後が改善していることが示されており、リツキシマブ併用化学療法、一般的にはCHOP療法(シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)が現時点では推奨される。リツキシマブの早期有害事象、特にIVLBCLでは呼吸器合併症が多いともいわれ、それを回避するため化学療法を先行させた方がよいかもしれない。

11 IVLBCLの中樞神経(CNS)病変の再燃

当初中枢神経病変を認めなかった症例において、その後の3年間に25%でCNS病変を認め、最初からCNS病変を認めた場合は1年間で25%にCNS病変再燃を認めていたことが明らかになり、長期的な管理上問題となっている。脳実質の病変が59%、髄膜病変29%、両者合併6%であり、皮膚浸潤の存在がCNS再燃のリスクであった(文献4)。

12 おわりに

疾患概念の普及や免疫化学療法の導入により、以前に比べIVLBCLは早期診断例の増加、長期生存例も認められるようになってきてはいるものの、神経症状を呈するIVLBCLでは診断に到達するのが容易でないこと、診断がついても予後不良や治療困難例が多いのも事実であり、今後の更なる研究が期待される。

文 献

- Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp 252-253.
- Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 895-902.
- Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Kojima M, Miura I, Mori N, Yoshino T, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478-485.
- Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, Niitsu N, Miwa H, Asaoku H, Kosugi H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamamoto K, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T. Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma: A retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci* 2010. (epub ahead)

レビューについての討論

質問/コメント:中山 淳(信大・病理組織学), 吉田邦広(信大・神経難病学), 青山達郎(相澤病院・脳卒中・脳神経センター), 関島良樹(信大・脳神経内科, リウマチ・膠原病内科), 本田孝行(信大・臨床検査部)

診断について

中山:診断が病理組織診断のみでしか確定できない点が問題と思います。血管内に病変があるので血液検査などで腫瘍細胞を調べることはできないのでしょうか。

石田:今はまだ行われていません。遺伝子異常はIVLに特異的なものは特定されていないと思います。

司会(池田):脳MRIの病変は改善するものもあり、浮腫をみていると思われそうですがそのような早期でも積極的に生検をしたほうがよいのでしょうか。

石田:他にこのような所見を出す疾患があるかどうかだと思われそうですがいかがでしょうか。他に疾患が考えにくいのであれば早期に生検するべきだと思いますがどうでしょう。

司会:脳生検のタイミングが難しいのですが、ある段階でしっかり取ること考えないといけなかったと思います。

吉田:脳質周囲に病変が多くみえますが、髄液中に腫

瘍細胞は出るのでしょうか。髄液のフローサイトメトリーなどで診断は可能でしょうか。

石田：髄液に出るのは髄膜浸潤があるかどうかであり、髄膜浸潤する頻度によります。髄液中に出る可能性は低いと思います。

治療について

青山：MTX 髄注は一般的治療なのですか。

石田：血管内の病変であれば通常静注ですが、髄膜浸潤が疑われる場合は髄注を考慮します。

関島：例えば症例2では、死亡時には腫瘍細胞はないにもかかわらずLDH, sIL-2Rは高いままでした。このような解離はよくあることなのでしょうか。

石田：LDH, sIL-2Rは腫瘍のみのマーカーにはなりにくく、他の要素、感染などでも変化します。この症例のような末期の状態では他の要素でも上がってくるので判断は難しいです。血液検査で寛解状態か判断するのは難しく、本来は2～6コース行うのが一般的です。

本田：IVLでは腫瘍細胞は血管壁にかんで血管外へも浸潤していくことはありうるのでしょうか。IVL

は血管内に腫瘍細胞があるので血液循環で全身に回るはずなのに脳や腎などに限局するのは何故でしょう。

石田：神経症状がない場合に脳に所見がないのかは分かりませんが、脳に細胞が優位に集簇する場合もあるので、腫瘍細胞の接着分子などの関係で臓器による血管の親和性などが異なる可能性はありますが、データとしてははっきりしていません。血管への浸潤性はDiffuse large B cell lymphomaでは特徴的であるとは言えません。他のタイプのリンパ腫では言われているものもあります。Diffuse large B cell lymphomaの中でもそういうタイプである可能性はありますが具体的に記載されているものではありません。

以上

信州NeuroCPC問い合わせ・連絡先：信州大学医学部
神経難病学講座 小柳（おやなぎ）清光
390-8621 長野県松本市旭3-1-1
電話：0263-37-3185 ファクス：0263-37-3186
電子メール：k123ysm@shinshu-u.ac.jp