

〈症例報告〉

脳梗塞後に認知機能障害の急速な進行を認めた 血管親和性大細胞型B細胞リンパ腫の1例

坂本 直治 饗庭三代治 高橋 美妃
櫻井 貴子 梁 広石 津田 裕士

要 約 症例は67歳、男性。2006年11月頃から電灯の消し忘れなどの認知症症状が出現。2007年5月に1~2分の意識消失発作を伴う痙攣があり、再び8月にも痙攣発作を生じ他院に緊急入院した。陳旧性脳梗塞を認めたことから症候性てんかんと診断され、抗てんかん薬の投与を受け退院。退院後から急速に認知症が悪化し、12月27日に認知症疾患専門病棟へ入院となった。入院時には身体的な異常は認めず、血液検査はLDHとCRPの軽度上昇を認めるのみで、精神的には夕方を中心に周辺症状を認めた。MRIでは右頭頂葉背側部に脳梗塞病変、大脳半球深部白質のラクナ梗塞および脳萎縮を認めた。向精神薬による治療を行っていたが、2008年1月31日突然38℃台の発熱があり、その後持続した。炎症所見は軽微で、感染を疑わせる所見は認められず、血中可溶性IL-2レセプターが6,430U/Lと上昇するのみであった。ガリウムシンチグラムでは、椎体骨、肋骨、骨盤骨、両側肺および脾臓への集積増加を認めた。リンパ系悪性腫瘍を疑ったが、表および胸・腹部のリンパ節腫大は認めなかった。2月中旬に突然の低酸素血症、血小板減少、フィブリン分解産物上昇があり肺血栓塞栓症が疑われたが、胸部造影CTでは異常所見を認めなかった。骨髄穿刺では、リンパ系細胞の浸潤は認めず、血球貪食症候群の所見であった。2月下旬に新たな脳梗塞を発症し、経過から種々臓器の微小血管閉塞を生じる血管親和性細胞型リンパ腫の可能性が高いと考え、プレドニゾロン60mgを投与しつつ皮膚生検を予定したが、2月25日突然病態が悪化し死亡した。剖検所見では胸・腹部の臓器の細動脈、毛細血管、細静脈の血管内にはCD20により免疫染色される大型B細胞リンパ腫の細胞が充満していた。脳病変は未確認だが、他臓器同様の病変が脳血管にも存在したことは十分に推測され、原因不明で認知症の急速な増悪を認めるときには、当疾患を疑う必要性を示唆する症例であった。

Key words: 血管親和性大細胞型B細胞リンパ腫、認知症、脳梗塞、急性呼吸不全、痙攣

(日老医誌 2012; 49: 783-787)

緒 言

血管親和性大細胞型B細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell Lymphoma: IVL) は、腫瘍細胞が種々の臓器の小血管腔内にのみ増殖する稀な疾患¹⁾である。多くの場合、急速に進行して生前に確定診断がなされることが少なく、また診断されても治療が奏効することは少なく、不幸な転帰に至ることが殆どであるとされている。一方、稀な疾患ではあるが、本邦のIVL37例をまとめた報告²⁾では、脳の病変を最も多く認めたとされている。通常の脳梗塞との鑑別が困難な場合や、認知症の進行を認めるなど、中枢神経系の病態においても多様性を示す

とされている。今回、中枢神経系について病理組織学的診断は得られなかったが、その他の臓器の病理組織学的診断所見から中枢神経系においてもIVLにより脳梗塞およびその後の認知機能障害の急速な進行が生じたと思われる症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

67歳、男性。

【主訴】発熱 (当科診療開始時)。

【現病歴】2006年11月頃から電灯の消し忘れなどの認知症症状が出現した。2007年5月に痙攣を伴う1~2分の意識消失発作があり、MRIでは特に異常を認めなかった。再び8月に痙攣のために他院の脳神経内科に緊急入院した。精査の結果、陳旧性脳梗塞を認めたことから、これに伴う症候性てんかんと診断され、抗てんかん

表1 血液検査所見

	2007/12/27	2008/2/2
血算		
WBC	4,800	6,300 / μ l
RBC	400万	345万 / μ l
Hb	13.0	10.7 g/dl
Hc	36.4	30.8 %
Plt	17.2万	14.2万 / μ l
白血球分画		
好中球	67.5	74.9 %
リンパ球	20.5	14.8 %
単球	11.0	9.5 %
好酸球	0.6	0.3 %
好塩基球	0.4	0.5 %
生化学		
GOT	13	24 IU/dl
GPT	12	28 IU/dl
LDH	277	434 IU/dl
ALP	188	137 IU/dl
γ -GTP	21	19 IU/dl
T-Bil	0.66	0.49 mg/dl
TP	6.4	5.4 g/dl
Alb	3.5	2.4 g/dl
BUN	16	19 mg/dl
Crea	0.99	0.86 mg/dl
UA	4.0	3.7 mg/dl
Na	141	141 mEq/l
K	4.0	3.8 mEq/l
Cl	103	105 mEq/l
免疫学		
CRP	0.8	9.0 mg/dl
内分泌学		
TSH	1.2	— μ U/ml
FT3	2.3	— pg/ml
FT4	0.9	— ng/dl

薬の投与を受け退院した。退院後から認知症症状が急速に悪化し、トイレ・食事などにおいて介助を必要とするようになった。このため10月に当院メンタルクリニックを初診（改訂長谷川式簡易知能評価スケール10点・Mini-Mental State Examination7点）し、経過および他院で施行された画像診断などの結果から、大脑皮質基底核変性症の診断で経過観察されていた。症状が次第に進行して夜間中心の徘徊・不眠などの周辺症状が認められるようになり、12月27日に認知症疾患専門精神病棟へ入院となった。

【既往歴】虫垂切除術、痛風。

【生活歴】特記すべき事項なし。

【家族歴】特記すべき事項なし。

【入院時現症】身長：170cm、体重56.3kg、体温36.7℃、脈拍64回/分整、血圧120/66mmHg。左半身に軽度の

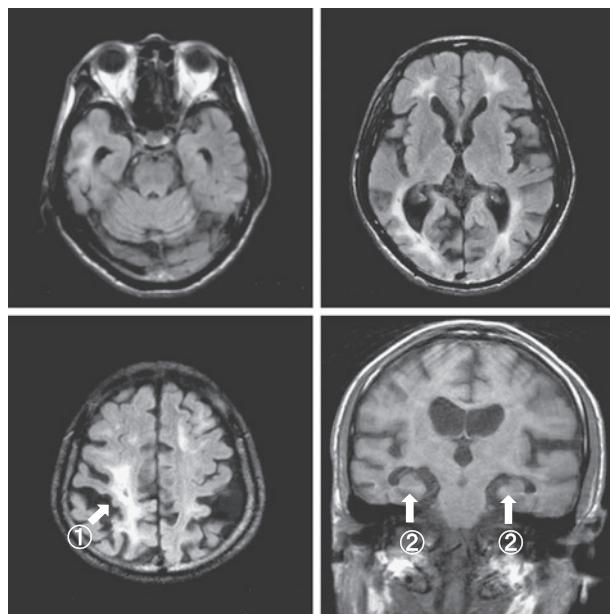


図1 入院時の頭部MRI(FLAIR)画像

右頭頂葉背側部(①)の陳旧性脳梗塞像並びに両側海馬(②)を含む大脑半球全体の萎縮および大脑半球深層部白質の虚血性変化を認める。

不全麻痺を認める以外には、身体的な異常は認めなかつた。精神状態は、夕方を中心位に徘徊などの周辺症状を認めた。

【入院時検査所見】血液検査所見を表1に示す。軽度のLDHおよびCRPの上昇以外には、特に異常を認めなかつた。頭部MRI(図1)では、右頭頂葉背側部に脳梗塞によると思われる変化、大脑半球深層部白質の虚血性変化および加齢に伴う萎縮性変化を認めた。

【入院後経過】精神症状に対して塩酸トラゾドン(レスリン[®])、フル酸クエチアピン(セロクエル[®])の投与により治療が行われた。2008年1月31日突然38℃台の発熱を生じ、その後持続するようになった。血液検査所見(表1)では好中球比率は上昇していたが、白血球数の上昇は軽度であった。また、喀痰、尿、血液培養でも細菌は検出されず、胸部レントゲン写真および腹部CTでも感染巣を疑わせる所見は認めなかつた。ガリウムシンチグラム(図2)を行ったところ、椎体骨、肋骨、骨盤骨、両側肺および脾臓への集積増加を認めた。さらに、血中可溶性IL-2レセプターが6,430U/Lと上昇しており、リンパ系悪性腫瘍を疑わせる所見であったが、表在リンパ節は触知せず、胸・腹部のリンパ節腫大はCT所見では認めなかつた。しかし、軽度の肝・脾腫(図3)を認めた。2月中旬に突然呼吸困難を訴えるようになり低酸素血症、血小板減少、フィブリン分解産物の上

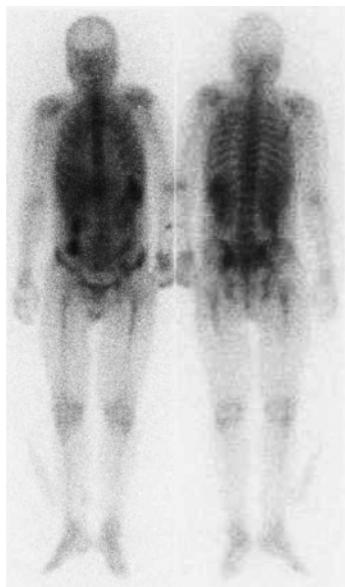


図 2 全身ガリウムシンチグラム画像（左：正面・右：背面）
椎体骨、肋骨、骨盤骨、両側肺野および脾臓への集積増加を認める。

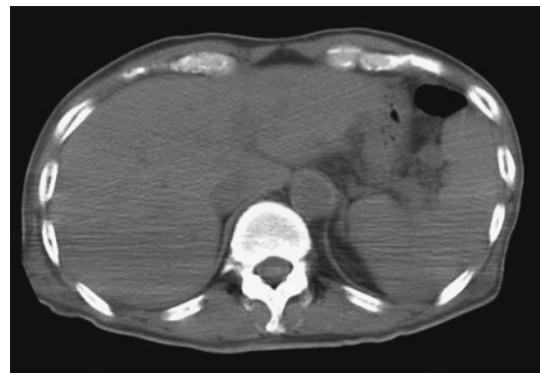


図 3 腹部 CT 画像
肝臓および脾臓の腫大を認める。

IVL は、WHO 分類ではびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の特殊型¹⁾として取り扱われ、リンパ節の腫大は認めず中枢神経病変および皮膚病変を中心に多彩な臓器の血管内に腫瘍細胞の増殖が認められるとしている。一方、本邦においては、Asian variant of IVL (AIVL) と称され、血球貪食症候群や肝・脾腫により特徴付けられる亜型²⁾が報告されている。本症例は、脳の病理組織が確認できていないが、臨床経過および剖検で確認された脳以外の臓器の血管病変から、脳も同様にリンパ腫細胞が血管内に増殖充満したことにより、脳梗塞を繰り返し、認知症症状の急速な増悪を来たしたものと推測される。また、骨髓穿刺の所見で血球貪食像を認め、胸・腹部 CT 所見でリンパ節腫大は認められなく、肝・脾腫を認めており、IVL および AIVL の両者の特徴を示した症例であった。

Demirer ら⁴⁾は、臨床経過の異なる 4 症例を報告している。①肺梗塞様の症状を呈した症例、②進行する認知機能障害を示した症例、③倦怠感・人格変容などの多彩な全身症状を訴えた症例および④消耗性発熱および急速に腫大する色素沈着を伴う四肢皮膚腫瘍の 4 症例である。何れの症例も多くの臓器において血管内へのリンパ球浸潤を認めているが、必ずしも臨床症状は出現しておらず、また病理所見において臨床症状が発現した臓器の血管内へのリンパ球浸潤が顕著であったとも述べていない。本症例は、何ら危険因子のない状態で脳梗塞を発症し、その後急速に認知症症状が進行した。認知症に対する対応を行う経過中に原因不明の発熱が出現したことから、鑑別診断の一指標として血中可溶性 IL-2 レセプター測定により悪性リンパ腫を疑うことに至った。Demirer らの報告例の①と②の経過を併せ持った症例と言える。

林ら⁵⁾は、糖尿病および高血圧症を基礎に持ち、MRI で多発性脳梗塞の所見を認め、急速に進行する認知症で

考 察

今回の報告症例（以下、「本症例」という。）は、種々の臓器の微小血管内に大細胞型 B 細胞リンパ腫の腫瘍細胞が増殖することにより各種症状・所見が認められたが、生前には確定診断は至らず、適切な治療の行えないまま経過し、最終的には剖検により血管親和性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVL) の確定診断を得た 1 例である。

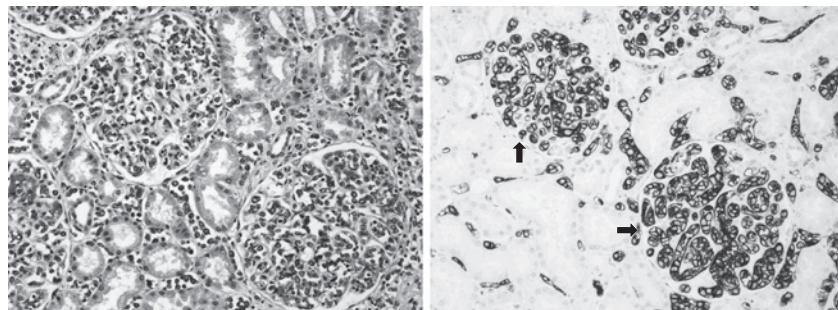


図4 腎臓の病理組織所見（左：HE染色・右：CD20免疫染色）
CD20免疫染色陽性細胞が、糸球体を中心に毛細血管内に充満している。

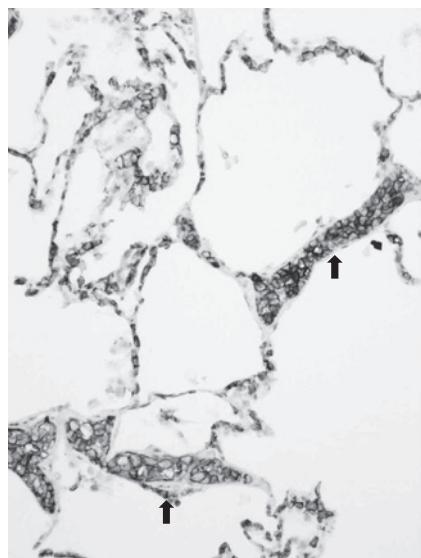


図5 肺の病理組織所見（CD20免疫染色）
CD20免疫染色陽性細胞が、肺毛細血管内に充満している。

発症したIVLの症例を報告している。②症例や本症例と同様な経過をたどっているが、当該症例は開頭脳生検を行いIVLの確定診断がなされている。その後、全脳照射と化学療法を行い認知症症状の進行が阻止できたと報告している。文献的⁴⁾¹⁰⁾にも予後は不良であるが、早期発見・早期治療以外には対応方法がないとしている。

一方、本症例の剖検所見で一番著明な血管内へのリンパ腫細胞の浸潤を認めた臓器は腎臓であった。しかし、腎機能は経過中異常を認めなかった。②症例は進行する認知機能障害を呈した症例であり、かつ血清クレアチニン値の上昇を認めている。本症例のように腎糸球体血管へのリンパ腫細胞の充満があっても、腎機能障害を認めないことが殆どであり、腎生検によりIVLの診断がなされることはない⁴⁾としている。Katohら⁸⁾は急性腎不全を呈して短期間に死亡した3症例の剖検所見でリンパ

腫細胞が腎糸球体血管内に認めたことを報告し、このような糸球体病変があっても生前に腎機能障害の所見を認めたとする報告は少ないと述べている。また、本症例において腎臓に次いでリンパ球浸潤を認めたのは肺内の毛細血管であり、肺血栓塞栓症様の症状を呈したのはこれによるものと考えられる。しかし、胸部CT所見上も異常を認めていないが、間質性肺炎様のびまん性陰影を認めることが多い^{5)~7)}とされている。必ずしも、臨床所見と検査結果や画像診断とが一致せず、診断に苦慮することが多くなると考えられる。

脳梗塞に伴う症候性てんかんと診断された直後から急速な認知症症状の進行を認め、さらに肺血栓塞栓症様の臨床経過を呈した67歳男性で、剖検の結果、血管親和性大細胞型B細胞リンパ腫と診断された一例を報告した。認知症症状の一つの原因としてIVLが指摘はされてはいるが、稀な原因疾患であることから、日頃認知症の原因として鑑別疾患にあげることは少ない。しかし、原因不明の急速な認知症症状の増悪を示す場合には、当該疾患を忘れないでおくことが必要であると認識させられた症例であった。

文 献

- 1) Gatter KC, Warnke RA: Intravascular large B-cell lymphoma, In: Tumour of haematopoietic and lymphoid tissues, Volume 1, Jaffe EH, Harris NL, Stein H, et al. (eds), IARC Press, Lyon, 2001, p177-178.
- 2) 小林 裕、魚嶋伸彦、柱本圭子、田中耕治、木村晋也、和田勝也ほか：Neoplastic angioendotheliosis (NAE) の1剖検例—本邦報告例の臨床病理学的検討—。臨床血液 1992; 33: 1279-1284.
- 3) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, et al: An Asian variant of intravascular B-cell lymphoma: clinical pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated haemophagocytic syndrome. Br J Hematol 2000; 111: 826-834.

- 4) Demirer T, Dail HD, Aboulafia MD: Four varied cases of intravascular lymphomatosis and aliterature review. *Cancer* 1994; 73: 1738–1745.
- 5) Yousem SA, Colby TV: Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 1990; 65: 349–353.
- 6) Tan TB, Spaander PJ, Blaisse M, Gerritzen FM: Angiotropic large cell lymphoma presenting as interstitial lung disease. *Thorax* 1988; 43: 578–579.
- 7) Domizio P, Hall PA, Cotter F: Angiotropic large cell lymphoma: morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol* 1989; 7: 195–206.
- 8) Katoh M, Shigaematsu H: Intravascular malignant lymphomatosis involving the kidney: three case reports. *Clin Exp Nephrol* 1999; 3: 207–211.
- 9) 林 英樹, 角田圭司, 審子丸稔: Intravascular lymphomatosis の 1 例. *Jpn J Neurosurg* 2004; 13: 545–549.
- 10) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boitnott JK, Mann RB: Intravascular lymphomatosis: A clinopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2573–2579.

A case of intravascular large B-cell lymphoma with rapidly progressive cognitive impairment after cerebral infarction

Naoharu Sakamoto, Miyoji Aiba, Miki Takahashi, Takako Sakurai, Kwang Seok Yang and Hiroshi Tsuda

Abstract

A 67-year-old man started to show symptoms of dementia and developed convulsions accompanied by presyncope. Since an old cerebral infarction was found, he was given a diagnosis of symptomatic epilepsy, treated with antiepileptics. Dementia progressed rapidly, resulting in admission to a dementia ward. There were no physical abnormalities, and only slight elevations of LDH and CRP were noted. He suddenly developed a fever between 38°C and 39°C. Only the serum concentration of soluble IL-2 receptor was elevated at 6,430 U/L. Although a malignant tumor of the lymphatic system was suspected, there was no swelling noted in the superficial lymph nodes. The patient suddenly developed hypoxemia, thrombocytopenia, and an increase in fibrin degradation products. Pulmonary thromboembolism was suspected, but contrast-enhanced chest CT did not reveal any abnormalities. Bone marrow aspiration did not detect any infiltrations of lymphoid cells but was suggestive of hemophagocytic syndrome. After that, a new cerebral infarction occurred. Based on the course, intravascular lymphoma, which causes microvascular occlusions in various organs, was considered probable. Prednisolone was administered at a dose of 60 mg daily and skin biopsy was scheduled. However, the patient experienced a sudden deterioration and died. In autopsy, immunostain with CD20 showed that the arteriolae, capillaries, and venulae of thoracic and abdominal organs were filled with cells of large B-cell lymphoma. The presence of similar cerebrovascular lesions was not confirmed, but can reasonably be speculated. Thus, the present case suggests that it is necessary to consider intravascular lymphoma when dementia rapidly progresses for unknown reasons.

Key words: *Intravascular large B-cell lymphoma, Dementia, Cerebral infarction, Acute respiratory failure, Convulsion*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2012; 49: 783–787)

Department of Geriatric General Medicine, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center