

症例報告

多発性脳梗塞を呈し緩徐な経過をたどった 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

光武 明彦^{1)*} 金本 忠久¹⁾ 鈴木 洋司¹⁾
酒井 直樹¹⁾ 久力 権²⁾

要旨：症例は 66 歳の女性である。回転性めまい、難聴で受診し、新規発症の多発性脳梗塞があり、心原性脳塞栓症と考え抗凝固療法を導入した。その後約 1 年間無症状で経過したが、左不全片麻痺を発症し再度多発性脳梗塞と診断された。左不全片麻痺は徐々に改善したが、失調性歩行、失行症状が出現し亜急性に進行した。血液検査で乳酸脱水素酵素、可溶性インターロイキン 2 受容体が高値で、悪性リンパ腫をうたがった。ランダム皮膚生検、開頭脳生検を施行し、血管内に B 細胞系染色陽性の異型リンパ球の集簇をみとめ、血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の診断をえた。本疾患は急速に進行し予後不良だが、本症例は経過中約 1 年間進行が停止し、貴重な症例と考えた。

(臨床神経 2015;55:101-106)

Key words：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、多発性脳梗塞、ランダム皮膚生検

はじめに

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL) は種々の臓器の微小血管内にリンパ腫細胞が集簇する、非ホジキンリンパ腫のまれな 1 型である¹⁾。多くは初発時から全身状態不良で、急速に増悪傾向をみとめ、生前診断がつかず剖検で発見されることも多い²⁾。中枢神経系を主座とする症例もしばしばみられ、頭部 MRI 所見で多発性脳梗塞がみられることが多い。本症例は多発性脳梗塞で発症し、抗凝固療法導入後約 1 年間無症状で経過したが、左不全片麻痺で多発性脳梗塞を再発し、入院後亜急性に失調性歩行、失行症状が進行した。今回われわれはこのように途中で進行が停止するという緩徐な経過をたどった IVLBCL の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：66 歳女性

主訴：左不全片麻痺

既往歴：左三叉神経髄膜腫に対し 2005 年頃 γ ナイフを施行された。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活社会歴：タバコ 15 本/日 \times 30 年。

現病歴：2012 年 11 月中旬より回転性めまい、右難聴が出

現し、頭部 MRI を施行された。拡散強調画像にて複数の血管領域に散発する高信号域をみとめ、多発性脳梗塞の診断で当科へ第 1 回入院をした。喫煙歴以外に動脈硬化危険因子はなく、ホルター心電図、経胸壁心エコー検査、頸動脈エコー検査を施行したが、原因は特定できなかった。心原性脳塞栓症がうたがわれ、抗凝固療法が導入された。

その後約 1 年間症状の再燃なく経過していたが、2013 年 9 月下旬に左不全片麻痺が出現し、頭部 MRI を施行された。拡散強調画像にて複数の血管領域に散発する高信号域をみとめ、再度多発性脳梗塞と診断され、当科に第 2 回入院となった。

入院時一般身体所見：血圧 129/41 mmHg、体温 35.9°C、脈拍 72 回/分・整で、胸腹部、四肢に特記すべき所見はなかった。リンパ節腫脹、皮疹はみとめなかった。

神経学的検査：意識清明。構音障害、嚥下障害はなし。脳神経症状は眼球運動障害、眼振なく、表情筋、咽頭、舌の運動は良好であった。顔面、口腔内の異常感覚はみとめなかった。耳鳴は第 1 回入院時から右にみられており、変化は無かった。上肢 Barré 徴候、下肢 Mingazzini 徴候が左で陽性であった。四肢・体幹に異常感覚や感覚鈍麻はみられなかった。指鼻指試験、膝踵試験は左不全片麻痺の影響で左で拙劣であった。深部腱反射は左上下肢で亢進をみとめた。病的反射はみられなかった。

検査所見：血液検査は入院時乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase; LDH) が 782 IU/l と著明な上昇をみとめ、CRP

*Corresponding author: 焼津市立総合病院神経内科 [〒 425-8505 静岡県焼津市道原 1000]

¹⁾ 焼津市立総合病院神経内科

²⁾ 焼津市立総合病院病理科

(受付日：2014 年 6 月 9 日)

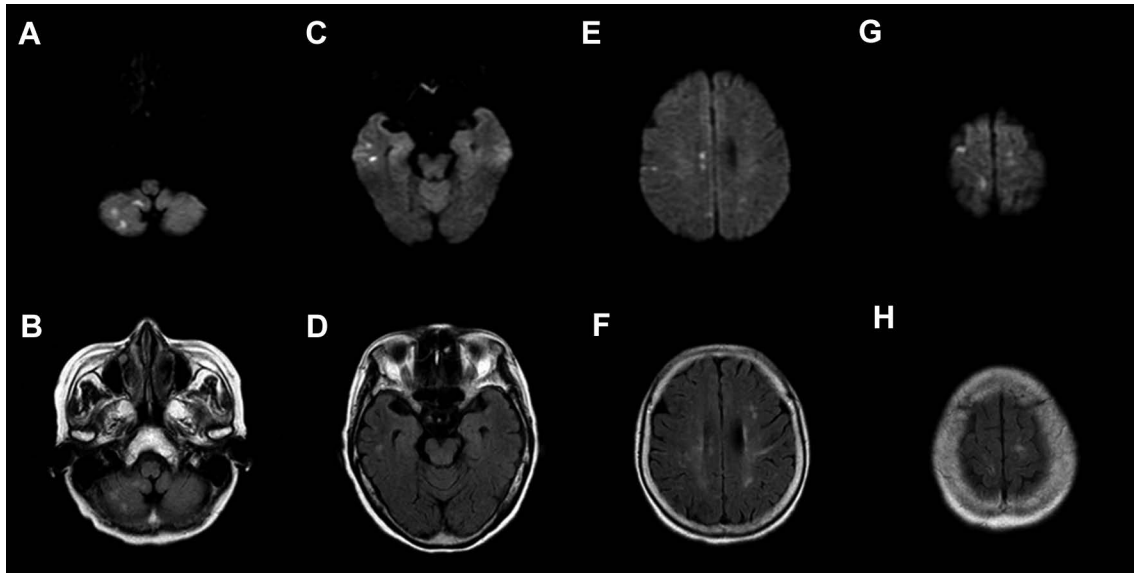


Fig. 1 Brain magnetic resonance image (MRI) findings at the first admission (November, 2012).

Diffusion weighted images (DWI) (Axial, 1.5 T, TR = 7,500 msec, TE = 96.5 msec, b value = 1,000 sec/mm²) (A, C, E, G) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, 1.5 T, TR = 8,000 msec, TE = 148.5 msec) (B, D, F, H) showed high intensity in the right cerebellar hemisphere (A, B), the right temporal lobe (C, D), the right parietal lobe (E-H), and the right frontal lobe (G, H).

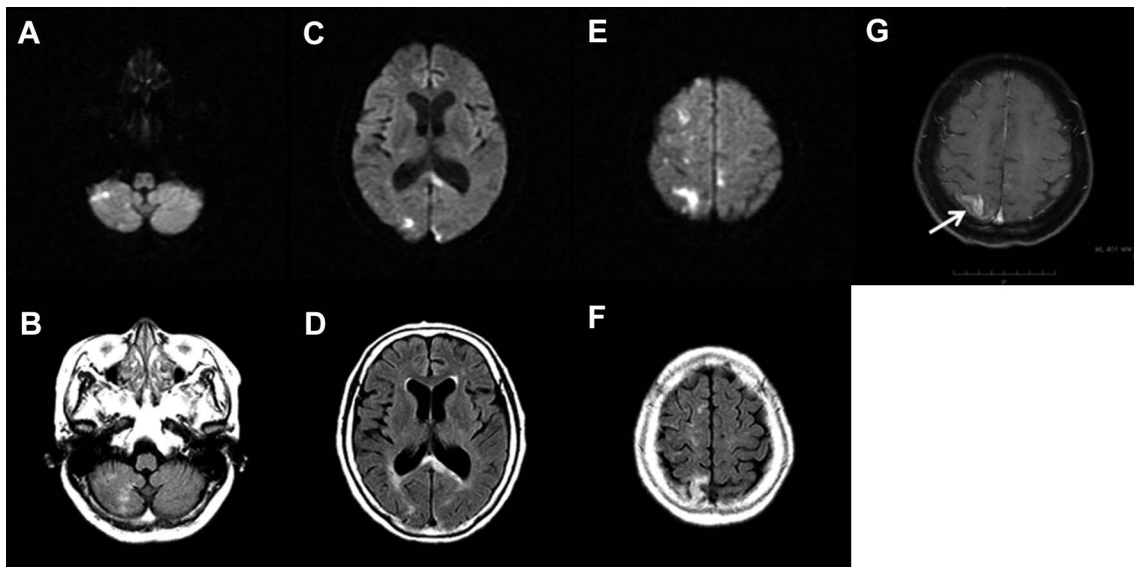


Fig. 2 Brain MRI findings at the second admission (September, 2013).

DWI (Axial, 1.5 T, TR = 8,000 msec, TE = 95.3 msec, b value = 1,000 sec/mm²) (A, C, E) and FLAIR images (Axial, 1.5 T, TR = 7,500 msec, TE = 155.0 msec) (B, D, F) showed high intensity in the right cerebellar hemisphere (A, B), the bilateral occipital lobe (C, D), the left splenium of corpus callosum, and the bilateral frontal-parietal lobe (E, F). One of these lesions were enhanced in Gadolinium enhanced T₁ weighted image (1.5 T, TR = 450 msec, TE = 16.6 msec) (G). The open biopsy was performed from the site marked by the arrow (G).

は 1.14 mg/dl と軽度炎症反応の上昇をみとめた。髄液検査では特記すべき所見をみとめなかった。

頭部 MRI 検査: 第 1 回入院時、拡散強調画像、fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で右小脳半球、右側頭葉、右側頭葉、右前頭葉の皮質および皮質下に散発する高信号域を

みとめた (Fig. 1A~H)。第 2 回入院時も拡散強調画像、FLAIR 画像で右小脳半球、両側後頭葉、左脳梁膨大部、両側前頭葉-頭頂葉で前回とことなる部位に高信号域をみとめ (Fig. 2A~F)、一部は Gadolinium (Gd) による造影効果をみとめた (Fig. 2G)。また FLAIR 画像では第 1 回入院時にみられた右小

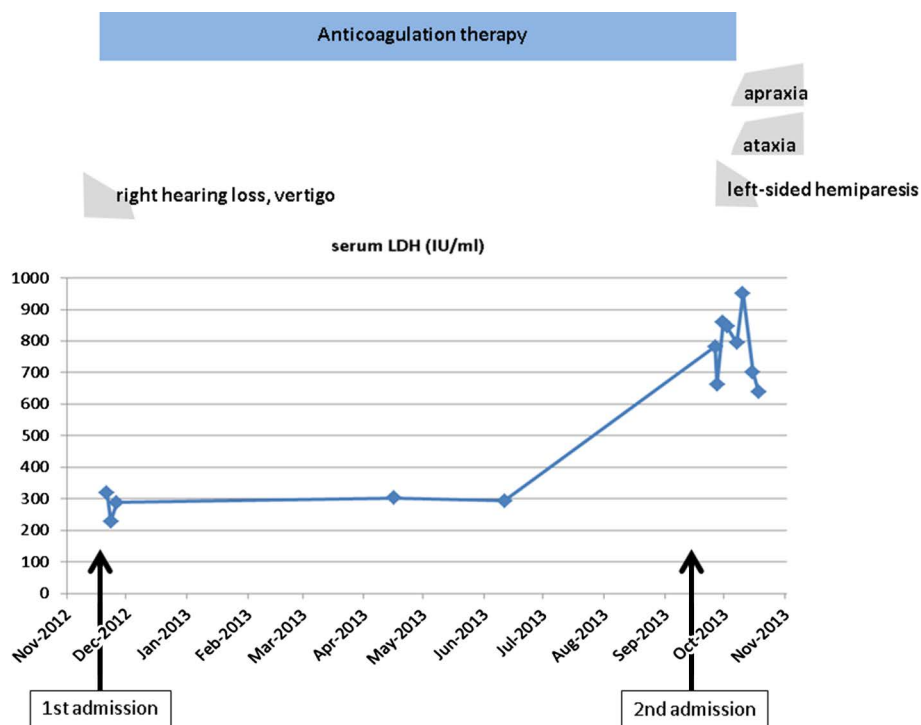


Fig. 3 The clinical course of the present case.

During one year after the first admission, serum lactate dehydrogenase (LDH) levels were around 300 IU/ml and she had no additional symptoms. However, at the second admission, serum LDH levels were markedly elevated up to 800 IU/ml.

脳半球，右側頭葉の高信号領域は不明瞭となっていたが，他の高信号領域は残存していた。

入院後経過：臨床経過を Fig. 3 に示す。心原性脳塞栓症と考え加療し，左不全片麻痺は改善したが，入院時にはみられなかったトイレを使えないなどの失行症状や，失調性歩行が出現し，緩徐に進行した。発症 14 日目に施行した浜松方式高次脳機能スケール³⁾では，記銘力，注意力，思考能力，構成能力の低下をみとめた。

心原性脳塞栓症の可能性を考え，ホルター心電図，頸動脈エコー検査，経胸壁/経食道心エコー検査を施行したが，有意な所見はえられなかった。アテローム血栓症は，リスクファクターが喫煙歴のみであり，MRA でも主幹動脈の狭窄をみとめず，病巣も多発性であるため可能性は低いと思われた。自己免疫疾患による血管炎については，臨床症状で特徴的なものではなく，各種自己抗体も陰性であるため可能性は低いと考えた。凝固・線溶系検査でも特記すべき異常はなく，先天性凝固異常症，抗リン脂質抗体症候群，Trousseau 症候群は否定的であった。

入院時血液検査で LDH が高値であったため，LDH アイソザイムを提出したところ，LDH₂/LDH₁ 比が高く，悪性腫瘍がうたがわれた。可溶性インターロイキン 2 受容体 (soluble interleukin 2 receptor; sIL2R) も 1,396 IU/ml と高値であり，悪性リンパ腫の可能性を考えた。胸腹部単純・造影 CT，上部消化管内視鏡，gallium シンチグラフィーを施行したが，有意な所見はえられなかった。

血管内リンパ腫の可能性を考え，ランダム皮膚生検（両側前腕外側，両側腹部，両側大腿外側の計 6 ヶ所）を施行した。また，当院脳神経外科に依頼して開頭脳生検を施行し，MRI で Gd による造影効果を持つ右上頭頂小葉の脳回の一部を摘出した (Fig. 2E)。皮膚生検検体 (Fig. 4A, B) では皮下脂肪織内の小血管内に異型細胞が観察され，免疫組織染色では CD3 (-)，CD5 (-)，CD10 (-)，CD20 (+)，CD79a (+) であった。脳生検検体 (Fig. 5A, B) では脳実質の巣状の壊死をみとめた。脳実質内にある小血管で異型細胞を内腔にみとめるところを一カ所のみみとめた。異型細胞は免疫組織染色で，CD3 (-)，CD20 (+)，CD79a (+) であった。両者の病理結果をあわせて，IVLBCL の診断をえた。

他院で加療をお願いすることとし，第 34 病日に転院し，翌日より R-CHOP 療法を施行された。1 コース施行したが重篤な副作用はみとめず，LDH は低下傾向となったため 3 週間に 1 回，計 6 コース施行予定とした。経過中好中球減少に対しフィルグラスチムを使用したものの予定通り 6 コース施行できた。高次脳機能障害や失調性歩行などの神経症状の改善は明らかではないが，現状での進行は停止し，悪化の徴候はみとめなかった。施行前の血液検査では LDH 594 IU/l，sIL2R 1,090 IU/ml と高値であったが，6 コース終了時には LDH 201 IU/l，sIL2R 406 IU/ml と正常化していた。以上より IVLBCL は寛解状態に入ったと考えた。今後は神経症状，血液検査，画像検査（頭部 MRI）で経過を追う方針である。

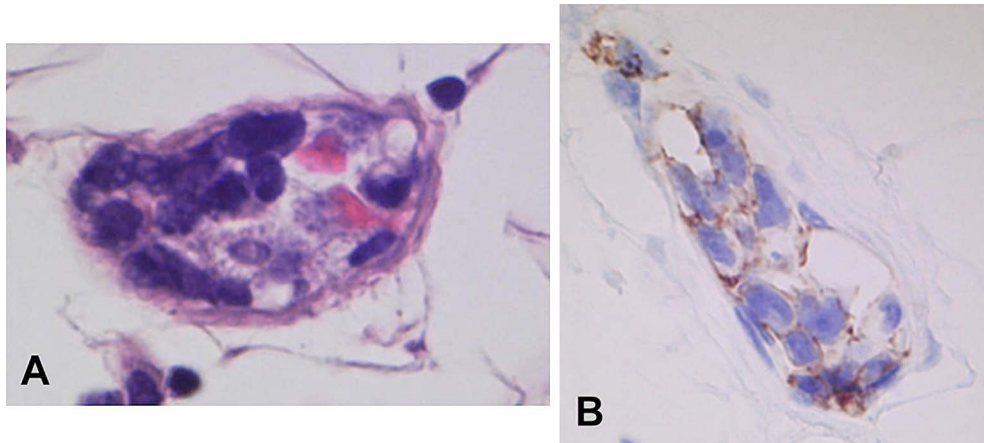


Fig. 4 Histology of skin biopsy.

A: Haematoxyline-eosin (HE) stain (magnification $\times 40$). B: Immunostain for CD 20 (magnification $\times 40$). Blood vessels in the subcutaneous tissue were filled with atypical CD20 positive lymphocytes.

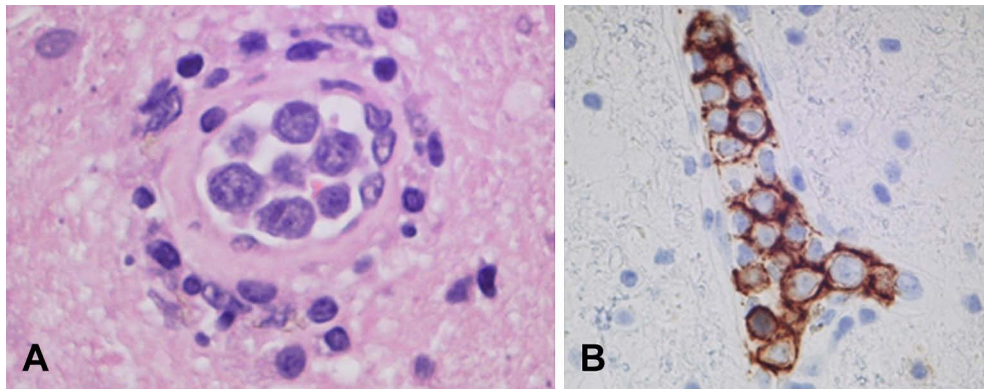


Fig. 5 Histology of open brain biopsy (part of the sulcus of the superior parietal lobule).

A: Haematoxyline-eosin (HE) stain (magnification $\times 40$). B: Immunostain for CD 20 (magnification $\times 40$). Similar findings to histology of skin biopsy were obtained, so a diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma was made.

考 察

IVLBCL は、腫瘤を形成せず種々の節外臓器の微小血管内にも腫瘍細胞が増殖するまれな悪性リンパ腫であり、神経学的異常、皮膚病変を主徴とする²⁾。脳血管内で腫瘍細胞が増殖すると多発性脳梗塞を呈し、通常の脳梗塞との鑑別が重要となる。本疾患における脳梗塞は、血管領域に一致しない、左右非対称、大小不同の多発性脳梗塞であり、新旧の病変が混在する。梗塞像は大脳半球に出現しやすいが、脳幹や小脳でも病変はみられる。出現部位は皮質・白質にかかわらない。病変は局所的な造影効果をもとめることがある⁴⁾⁵⁾。血液検査ではLDHやsIL2Rの上昇などが多く、更に侵される臓器によって血球減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇など種々の検査値異常が出現する¹⁾。本症例は第1回入院時の画像は比較的小さな散発する多発性脳梗塞であり、入院後に新たな

臨床症状の出現や増悪をみとめず、血液検査上の異常も無いなど、経過から心原性脳塞栓と考えた。退院後は症状にまったく変化が無く安定して経過したため、頭部MRIは施行されおらず、無症状で経過中のMRI画像の変化は不明である。第2回入院時は前回と同様に複数の血管領域に散在する多発性脳梗塞を呈したが、さらに広範囲に分布していた。画像所見は上記のような特徴が指摘されており、本症例も第1回・第2回入院時共に画像所見は上記の特徴に合致している。だがこの画像所見は本疾患に特異的なものではないため、画像所見のみから本疾患を診断することは難しい。第2回入院後に失行、失調性歩行などが加わってくるという進行性の経過を示したこともあり、非典型的脳梗塞の原因となる種々の疾患の精査をおこなった。血液検査でみられたLDH・sIL2Rの上昇がIVLBCLをうたがう端緒となった。1回目と2回目の脳梗塞の関連については、血管領域に一致せず散発する脳梗

塞というパターンが一致しており、共に IVLBCL によるものと考えた。

本疾患は急速に進行するため、診断がつかず適切な治療がおこなわれなまま死亡することも多いと予後不良な疾患として知られている。しかしながら本症例では発症後抗凝固療法をおこなうのみで約 1 年間無症状で経過するという非典型的な経過をたどった。緩徐な経過をたどる IVLBCL としては、皮膚に病変が限局する予後良好な亜型の存在が知られており、cutaneous variant と呼ばれている⁶⁾。だが本症例では皮疹はみられず、中枢神経症状のみみられ、cutaneous variant であるとは考えづらい。本症例のように、中枢神経症状を呈しながらも 1 年以上かけて緩徐な経過をたどった IVLBCL の症例報告は少数ながら存在する^{7)~9)}。Vieren らは、定期健診で偶然発見された原因不明の高 LDH 血症が 2 年間続いた後、けいれんをくりかえし、脳生検の結果本疾患と診断された 44 歳男性の症例を報告している⁷⁾。Lopez-Yunez らは 3 年にわたり多発性の脳梗塞をくりかえし、発熱もきたすようになり、最終的に脳生検で本疾患と診断された 39 歳女性の症例を報告している。この症例では、LDH 値は正常であり、経過中抗血小板薬の投与で症状の改善がみられた時期があった⁸⁾。Ishiko らは 3 年におよぶ原因不明の高 LDH 血症が続いた後、構音障害や小脳失調を呈し、脳生検で本疾患と診断された 59 歳女性の症例を報告している⁹⁾。Vieren らの症例でも Ishiko らの症例でも LDH の上昇にともなって臨床症状の進行がみられた。本症例でも LDH 値が横ばいである間は症状が進行せず、症状の進行にともない LDH 値も上昇したことから、LDH が病勢のマーカーとなっていたと考えられる。

今回われわれは、多発性脳梗塞で発症し、心原性脳塞栓症と考えて抗凝固療法を導入したが、1 年後に再発し、脳生検・ランダム皮膚生検から IVLBCL と診断しえた症例を経験した。本疾患は急速に進行し予後不良であることが多いとされているが、途中進行が停止したことが本症例では特徴的であり貴重な症例と考えた。本疾患は多発性脳梗塞を呈することが多く、鑑別に苦慮することが多い。急速に増悪することが本疾患の特徴として知られているが、本症例のように緩徐な経過をたどる症例も存在することから、経過だけでは本疾患を除外できないことに留意するべきである。embolic shower

様の画像所見をみとめるものの、原因が確定できなければ注意深く経過を追い、本疾患がうたがわれるばあいには、LDH および sIL2R の測定や、生検も考慮する必要があると思われる。

本報告の要旨は、第 138 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の加療をしていただきました磐田市立総合病院血液内科の飛田規先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009;10:895-902.
- 2) 正木康史, 三木美由貴, 坂井知之ら. 血管内リンパ腫 update —不明熱の原因疾患としての重要性—. *Brain and Nerve* 2011; 63:435-441.
- 3) 今村陽子, 植村研一, 龍 浩志ら. 高次脳機能スケールを用いた脳障害の経時的評価について. *失語症研* 1988;8:217-223.
- 4) Baehring JM, Henchcliffe C, Ledezma CJ, et al. Intravascular lymphoma: magnetic resonance imaging correlates of disease dynamics within the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:540-544.
- 5) 青山達郎, 関口泰之, 八子武裕ら. 繰り返す脳梗塞で発症し開頭生検によって確定診断に至った血管内リンパ腫の 1 例. *脳神外ジャーナル* 2012;21:342-347.
- 6) 村瀬卓平. 血管内リンパ腫. *内科* 2008;102:312-317.
- 7) Vieren M, Sciort R, Robberecht W. Intravascular lymphomatosis of the brain: a diagnostic problem. *Clin Neurol Neurosurg* 1999;101:33-36.
- 8) Lopez-Yunez A, Vakili S, Witt T, et al. Diagnostic conundrum: a young woman with multifocal recurrent cerebral infarctions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2002;11:290-294.
- 9) Ishiko J, Mizuki M, Yasumi M, et al. An indolent subtype of "intravascular lymphoma": A case with 3-year history of LDH elevation. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1872-1874.

Abstract**A case of intravascular large B-cell lymphoma that presented with recurrent multiple cerebral infarctions and followed an indolent course**

Akihiko Mitsutake, M.D.¹⁾, Tadahisa Kanemoto, M.D.¹⁾, Youji Suzuki, M.D.¹⁾,
Naoki Sakai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Ken Kuriki, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Yaizu Municipal Hospital

²⁾Department of Pathology, Yaizu Municipal Hospital

A 66-year-old woman presented with vertigo and deafness. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the head showed multiple cerebral infarctions involving several blood vessel regions. A diagnosis of cardiogenic embolism was made, and anticoagulation therapy was begun. The woman had no additional symptoms until suddenly developing left hemiparesis one year later. She was again found to have multiple cerebral infarctions. The hemiparesis gradually improved, but ataxic gait and apraxia appeared and progressed over two weeks. Holter ECG, carotid ultrasound, and transthoracic/transesophageal echocardiography revealed no evidence of cardiogenic embolism. However, serum lactate dehydrogenase (LDH) and soluble interleukin-2 receptor (sIL2R) levels were elevated (LDH, 782 IU/l; sIL2R, 1,396 IU/ml), which suggested malignant lymphoma. Contrast chest/abdominal CT scan and gallium-67 scintigraphy revealed no evident lesions; however, random skin biopsy and open brain biopsy showed that blood vessels were infiltrated by CD20-positive atypical lymphocytes. These findings were consistent with intravascular large B-cell lymphoma. This type of lymphoma is known as a rapidly progressive disease with poor prognosis, but this case followed an indolent course, with a one-year interruption in disease progression.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:101-106)

Key words: intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL), multiple cerebral infarction, random skin biopsy
