

## 症例報告

## 出現と消退を繰り返す画像病変を呈し、2度の脳生検で診断し得た 中枢神経系原発リンパ腫の36歳女性例

高曾根 健<sup>1)\*</sup> 小林 千夏<sup>1)</sup> 加藤 修明<sup>1)</sup>  
金子 智喜<sup>2)</sup> 神宮 邦彦<sup>3)</sup> 池田 修一<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は36歳女性である。急性発症のめまいのために前医を受診し、頭部MRIで造影効果のない両側大脳白質多発病変を指摘された。多発性硬化症として治療されたが新規病変の出現を認め、当院に入院をした。神経学的には企図振戦、右上下肢協調運動拙劣、失調性歩行を認めた。血液、髄液検査に異常なく、追跡の頭部画像検査で病変は急速な出現と消退を繰り返した。脳生検を行ったが非特異的所見であり診断に至らず、5ヶ月後の再生検で中枢神経系原発リンパ腫と診断され、化学療法にて寛解を得た。本疾患は非腫瘍性先行病変を含む多彩な脳MRI所見を呈する可能性があり、複数回の脳生検も積極的に検討することが重要と考えられた。

(臨床神経 2018;58:440-444)

**Key words：**中枢神経系原発リンパ腫, MRI所見, 再発寛解性病変, sentinel lesion, 脳生検

## はじめに

## 症 例

中枢神経系原発リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma; PCNSL) は本邦における脳腫瘍のうち3.1%を占める<sup>1)</sup>。発症は免疫不全に伴う場合は若年者に多く、伴わない場合は比較的高齢者に多い。血液検査ではLDH、可溶性IL-2受容体 (sIL-2R)、 $\beta$ 2-microglobulinの上昇が見られることもあるが、しばしば明らかな異常を認めないこともある。髄液細胞診で診断に至ることはまれで<sup>2)</sup>、確定診断には病変部の病理組織学的検査が必要である。

一方、自己免疫学的な脳疾患には多発性硬化症、視神経脊髄炎、各種抗神経抗体陽性脳炎/脳症などがあり、その画像所見も多彩であるが、これらの疾患は一般に自然寛解を示すことがあったり、免疫療法による治療に反応が見られたりする。

今回我々は、出現消退を繰り返す多彩な脳画像所見を呈し、初回の脳生検所見は非特異的であって自己免疫学的な脳疾患が疑われたものの、再生検で確定診断を得て化学療法にて寛解導入することができたPCNSLの1例を経験したので報告する。

**症例：**36歳、女性

**主訴：**めまい、ふらつき

**既往歴：**免疫不全症なし、他特記すべき事項なし。

**家族歴：**特記すべき事項なし。

**現病歴：**2012年10月初旬よりめまい、ふらつきがあり前医受診。頭部MRIで造影効果を伴わない両側大脳白質の多発病変を認め入院した (Fig. 1A, B)。血液検査・髄液検査に特記すべき異常はなく、多発性硬化症を疑われた。ステロイドパルス療法を受け症状が改善したため退院し、外来でinterferon (IFN)- $\beta$ が導入された。2013年2月、頭部MRIで新規病変を指摘され、治療薬をフィンゴリドに変更された。5月初旬、不穏状態となり前医へ搬送され、頭部MRIで造影効果を伴う新規病変が認められた (Fig. 1C, D)。ステロイドパルス療法にて意識障害は改善したものの画像所見の改善には乏しく、6月初旬精査加療目的に当院へ転院となった。

**一般身体所見：**血圧118/76 mmHg、脈拍74/分、体温36.5°C、SpO<sub>2</sub> 96%。胸腹部や、全身のリンパ節等に異常を認めなかった。

**神経学的所見：**意識清明で明らかな麻痺はなかったが、右上下肢に企図振戦が見られた。腱反射は四肢で亢進していたが、病的反射は陰性であった。協調運動は右上下肢で拙劣、歩行

\*Corresponding author: 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 [〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1]

<sup>1)</sup> 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

<sup>2)</sup> 信州大学医学部画像検査医学

<sup>3)</sup> 信州大学医学部附属病院臨床検査部

(Received January 26, 2018; Accepted June 2, 2018; Published online in J-STAGE on June 30, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001145

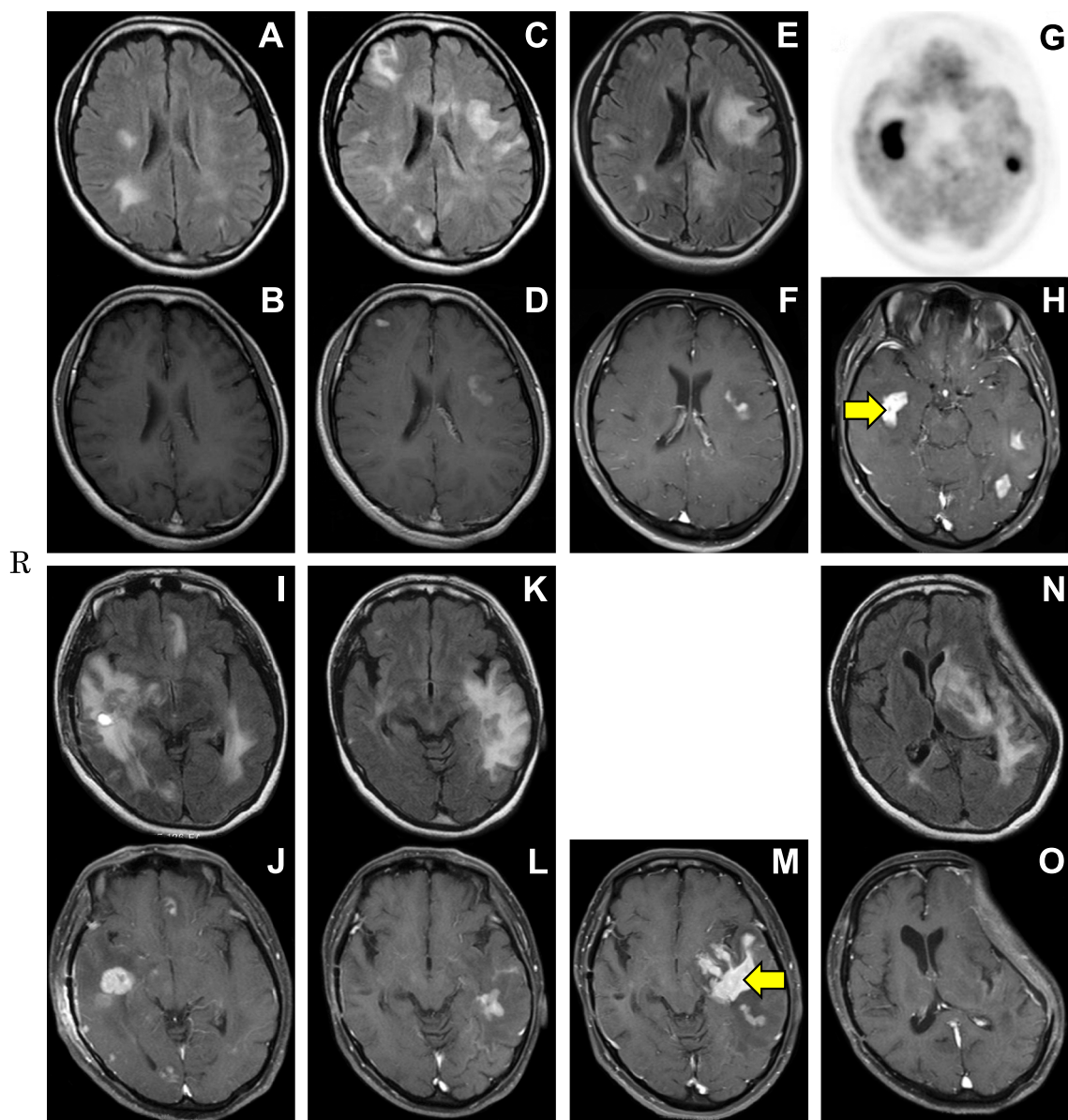


Fig. 1 Brain MRI and FDG-PET images.

A, C, E, I, K and N are axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted MRI images. B, D, F, H, J, L, M, and O are gadolinium (Gd) enhanced T<sub>1</sub> weighted MRI images. G is axial FDG-PET image. A and B are images taken at a local hospital at the disease onset (month 0) showing multiple white matter lesions without Gd enhancement. C and D are images taken at month 7 when the patient presented the first clinical progression, showing some new lesions with Gd enhancement. E, F, G and H are images taken at month 8 when the patient was admitted to our hospital. E and F show both some newly emerging lesions with Gd enhancement and some remitting lesions. Yellow arrow in H indicates the first brain biopsy site. Some of the enhanced lesions delineated in H including the biopsy site showed significantly high FDG uptake (G). I, J and K, L are follow-up images taken at month 9 and 12, respectively, showing mixture of improving lesions, worsening lesions, and new lesions with or without Gd enhancement. M is the image taken at month 14 when the patient presented rapid clinical progression, showing expanded left temporal lobe lesion with Gd enhancement. Yellow arrow indicates the second biopsy site. N and O are follow-up images taken at month 15 after the patient received chemotherapeutic treatment, showing remaining scar lesions with mild edema in FLAIR image (N) but no active lesions with Gd enhancement suggestive of residual lymphoma (O). MRI imaging parameters: (A) 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 139 ms, (B) 1.5 T, TR 616 ms, TE 15 ms, (C) 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 140 ms, (D) 1.5 T, TR 616 ms, TE 15 ms, (E) 3.0 T, TR 10,000 ms, TE 120 ms, (F) 3.0 T, TR 450 ms, TE 9 ms, (H) 3.0 T, TR 450 ms, TE 9 ms (I) 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 126 ms, (J) 1.5 T, TR 500 ms, TE 9 ms, (K) 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 126 ms, (L) 1.5 T, TR 511 ms, TE 9 ms, (M) 1.5 T, TR 450 ms, TE 10 ms, (N) 1.5 T, TR 10,000 ms, TE 126 ms, (O) 1.5 T, TR 530 ms, TE 12 ms.



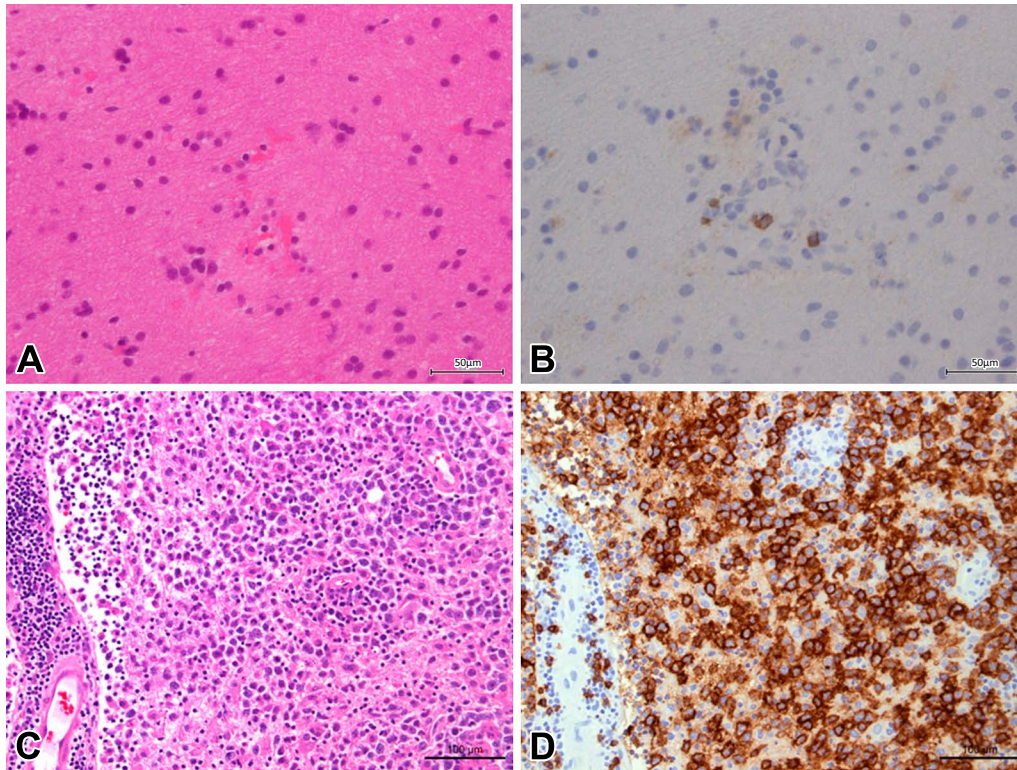


Fig. 2 Histological pictures of first (A, B) and second (C, D) brain biopsy specimens.

A (hematoxylin and eosin staining) has no definitive findings. B (CD20 immunostaining) shows that small amount of CD20+ lymphocytes. Some of them have irregular shaped nucleus but there are no definitive findings suggestive of malignant lymphoma. C (hematoxylin and eosin staining) and D (CD20 immunostaining) demonstrate a large amount of CD20+ tumor cells having atypical oval nucleus with nucleolus, coarse chromatin, and high N/C rate, suggestive of PCNSL. A, B; scale bar = 50  $\mu$ m. C, D; scale bar = 100  $\mu$ m.

は失調性であった。その他特記すべき異常所見は認めなかった。

検査所見：血液検査ではLDH基準値内、sIL-2R 105 U/ml (基準値135~421)、CRPなど炎症反応は陰性、HIV抗体陰性、抗アクアポリン4抗体等の自己抗体は検索した範囲で全て陰性であった。髄液検査では細胞数7/ $\mu$ l (すべて単核球)、総蛋白40 mg/dl、オリゴクローナルバンド陰性、ミエリン塩基性蛋白検出感度以下、sIL-2R検出感度以下、各種髄液培養陰性、細胞診はクラスIIであった。またランダム皮膚生検は陰性、骨髄穿刺で腫瘍細胞は認めなかった。

画像所見：頭部CTでは両側大脳白質と左小脳に低吸収域を認めた。頭部MRIでは同部位にT<sub>2</sub>WI高信号、T<sub>1</sub>WI低信号、拡散強調像高信号、ADC map高信号、腫瘤状に均一に造影される病変を複数認めた (Fig. 1E, F)。前医で撮像された画像と比較して一部拡大、一部縮小していた。FDG-PETでは頭部MRI画像で造影される病変に一致して高い集積 (max SUV 24.1) を認めたが、脳以外に集積を認めなかった (Fig. 1G)。全身CT画像でも悪性疾患を示唆する所見、リンパ節腫大は認めなかった。

入院後経過：これまでに行った内科的、放射線学的検査のみでは診断確定が困難であり、今後の治療方針を決定するためには脳生検が必要と判断した。脳神経外科へ依頼し、FDG-

PETで最も高集積であった右側頭葉病変 (Fig. 1G, H) より6月下旬に脳生検を施行した。右側頭部を開頭し、ナビゲーションで病変を確認後、ボーリング法で生検し10 mm大の白質を得た。組織学的にはCD20陽性のリンパ球を間質に少数認め、核異型のあるものが一部見られたが有意な所見ではなく、診断確定には至らなかった (Fig. 2A, B)。術後に撮像した頭部MRIでは右上側頭回から垂直25 mm程度の深さの病変まで生検の痕と考えられる高信号域が連続しており、生検は病変に到達していたと考えた。その後の追跡頭部MRIでは多発病変の縮小と増大が混在し、新規病変の出現も認める状態であった (Fig. 1I, J)。運動症状の明らかな増悪はないものの終日臥床した状態となり、活動性の低下が進行した。多発性硬化症としては非典型的であったが、病変は出現と消退を繰り返し、ステロイド治療に一部反応することから、何らかの自己免疫学的機序が関与した疾患を疑って7月上旬よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1 g  $\times$  3日間) と免疫グロブリン大量静注療法 (0.4 g/kg/日  $\times$  5日間) を開始し、計5クール施行した。その間も病変は出現と消退を繰り返したが (Fig. 1K, L)、患者の活動性が改善傾向となったため11月上旬に一旦退院した。しかし4週間後の12月上旬、急激な右上下肢筋力低下と活動性の低下が出現したため当科

へ再入院した。頭部MRIにて、mass effectを伴い脳幹を圧迫する病変を左側頭葉内側に認めた(Fig. 1M)。PCNSLを疑い、前回生検から5ヶ月となる12月中旬に開頭直視下脳生検と外減圧術を施行した。組織学的には大脳白質に中等度から高度の細胞密度の増加を認め、大型の核小体を伴い、クロマチン粗造、類円形、N/C比の高い核異型を示す腫瘍細胞を認めた。それらの腫瘍細胞は免疫染色でCD20(+), CD79a(+), CD10(-), BCL-6(+), MUM-1(+), EBV in situ hybridization(-)であり(Fig. 2C, D)、PCNSLと確定診断した。当院血液内科へ転科し、大量メトトレキサート療法を主体とした多剤併用化学療法(シタラビン、リツキシマブ、ブスルファン、シクロフォスファミド)、メトトレキサートとプレドニゾロンの髄注療法の後、自己末梢血自家幹細胞移植を施行した。治療後2014年1月の追跡頭部MRI(Fig. 1N, O)では造影効果を伴う病変の消失を認め、部分寛解が得られた。患者は治療後1年5ヶ月の現在生存しており、失語、自発性低下を中心とした高次脳機能障害は残存するものの、見守り下での日常生活動作は自立している。

## 考 察

PCNSLの病変は頭部MRIにおいて均一に造影される単発性または多発性の腫瘍として描出されるのが典型的である<sup>3)</sup>。しかし本症例では当初造影効果を伴わない白質脳症様の病変を呈し、後に造影効果を伴うようになった点、および病変が出現と消退を繰り返した点、の2点が特徴的であった。それぞれ一方の点に類似した特徴を持つPCNSL症例は過去に報告があるものの<sup>4)5)</sup>、両者の特徴を併せ持つ画像所見を呈した症例の報告は過去に1例のみであり<sup>6)</sup>、診断に難渋した。

Aldersonらは、本例と同様に2度の脳生検により確定診断し得たPCNSLの4例を報告している<sup>7)</sup>。いずれの症例も初回生検では悪性リンパ腫の組織所見を呈さず、2例が脱髄、1例が非特異的炎症、1例が正常の組織所見であった。また4例全例が初回生検後に病変の消退を示し、その7~11ヶ月後の新規病変の出現と再生検によって診断されていた。多発性硬化症にも似たこれらの初期病変は腫瘍に対する免疫応答の現れである可能性を想定され、後のリンパ腫の診断に先行する「sentinel lesion」であると提唱されている<sup>7)</sup>。本邦では鈴木らが診断に2回の脳生検を要し、初回に生検した病変はsentinel lesionと考えられた症例を報告している<sup>8)</sup>。本例において初回脳生検は、病変に到達していた可能性が高く、本例を含めた全例で病変が出現消退を示す点は、やはり何らかの免疫学的機序を介した変化であることを示唆している。この非腫瘍性先行病変がどの程度の割合でPCNSL患者に見られるのかは明らかにされていない。

これらの非典型的なPCNSLは、本例と同様に、多発性硬化症などの非腫瘍性疾患との鑑別が臨床上の問題となる<sup>4)7)</sup>。本例ではFDP-PETにおいて一部の病変が高集積を示したことがPCNSLを強く疑う糸口となった。頭部MRI所見での

区別が困難な感染症、脱髄、腫瘍などの病変の鑑別におけるFDG-PETの有用性が既に報告されており<sup>9)</sup>、非典型的な中枢神経病変の鑑別の際にはその施行を積極的に検討すべきと思われる。また従来、PCNSLは全脳照射と大量メトトレキサート療法にて治療されていた。しかし近年不可避な神経毒性を併せ持つ全脳照射に代わる薬物治療法が検討されており<sup>10)</sup>、本症例もこれに準じた治療を行って部分寛解を得ることができた。

以上、特徴的な頭部画像所見を呈し、2度の脳生検で確定診断に至り治療により部分寛解を得たPCNSLの1症例を報告した。本症の病変は造影効果を伴わない白質脳症様のMRI所見を呈し得ること、自己免疫性中枢神経疾患のように出現と消退とを繰り返し得ること、鑑別にFDG-PETが有用であること、sentinel lesionと呼ばれる非腫瘍性先行変化を伴う可能性があり、必要であれば2度目の脳生検も積極的に考慮すべきであることが重要な点と考えられた。

本報告の要旨は、第208回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Shibui S. The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan. *Brain Nerve* 2012;64:286-290. [Article in Japanese]
- 2) Hishikawa N, Niwa H, Hara T, et al. An autopsy case of lymphomatosis cerebri showing pathological changes of intravascular large B-cell lymphoma in visceral organs. *Neuropathology* 2011;31:612-661.
- 3) Schwaighofer BW, Hesselink JR, Press GA, et al. Primary intracranial CNS lymphoma: MR manifestations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1989;10:725-729.
- 4) Brecher K, Hochberg FH, Louis DN, et al. Case report of unusual leukoencephalopathy preceding primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:917-920.
- 5) Partap S, Spence AM. Spontaneously relapsing and remitting primary CNS lymphoma in an immunocompetent 45-year-old man. *J Neurooncol* 2006;80:305-307.
- 6) Courtois F, Gille M, Haven F, et al. Lymphomatosis cerebri Presenting as a Recurrent Leukoencephalopathy. *Case Rep Neurol* 2012;4:181-186.
- 7) Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al. Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:102-105.
- 8) 鈴木万幾子ら. 自然軽快する大脳、小脳病変をみとめ初回脳生検から2年後の再検で診断された中枢神経系悪性リンパ腫の1例. *臨床神経* 2009;49:586-589.
- 9) Villringer K, Jäger H, Dichgans M, et al. Differential diagnosis of CNS lesions in AIDS patients by FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:532-536.
- 10) Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013;9:317-327.

## Abstract

**A 36-year-old woman with primary central nervous system lymphoma diagnosed by twice brain biopsies, showing relapsing and remitting brain lesions**

Ken Takasone, M.D.<sup>1)</sup>, Chinatsu Kobayashi, M.D.<sup>1)</sup>, Nagaaki Katoh, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Tomoki Kaneko, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Kuniyuki Shingu, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Shu-Ichi Ikeda, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Laboratory Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 36-year-old woman visited a local hospital suffering from acute onset dizziness. Brain MRI revealed multiple white matter lesions without gadolinium enhancement in the both hemispheres. Although she began to receive a treatment under a clinical diagnosis of multiple sclerosis, she developed newly emerging brain lesions and was referred to our hospital. Neurological examination detected intention tremor, right-sided dysdiadochokinesis, and gait ataxia. Both blood and cerebrospinal fluid tests were unremarkable but follow-up brain MRIs showed rapidly relapsing and remitting lesions. The first brain biopsy ended up showing non-specific changes but the second biopsy with five months interval confirmed primary central nervous system lymphoma (PCNSL). The patient was treated by chemotherapy and showed partial response. It is important to consider sequential brain biopsies if needed because PCNSL may present diverse brain lesions on MRI including non-neoplastic early lesions.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:440-444)

**Key words:** primary central nervous system lymphoma, MRI findings, relapsing and remitting lesions, sentinel lesion, brain biopsy

---