

症例報告

脳生検で診断し得た多発脳出血を伴った 血管内大細胞型B細胞リンパ腫の1例

矢浦 一磨¹⁾ 渡辺 源也^{1)*} 中村 貴彬¹⁾
突田 健一¹⁾ 鈴木 博義²⁾ 鈴木 靖士¹⁾

要旨：症例は53歳女性、左上肢の間代性痙攣を認め入院した。頭部MRIで大脳に複数のFLAIR高信号、磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging; SWI)で多発する微小な低信号病変が見られ、抗痙攣薬の内服を開始した。しかし痙攣発作が再発し、頭部MRIで大脳にさらにSWI低信号の病変が新規に出現したため、脳生検し、出血を伴った血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL)と診断した。IVLBCLは典型的な多発梗塞性病変だけでなく出血性病変でもIVLBCLを鑑別疾患の一つとして列挙する必要がある。

(臨床神経 2020;60:206-212)

Key words : 血管内大細胞型B細胞リンパ腫(IVLBCL)、血管内リンパ腫(IVL)、磁化率強調画像(SWI)、脳生検、脳出血

はじめに

血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL)は悪性リンパ腫にも関わらず、リンパ節の腫脹を伴わずに節外臓器の微小血管内に充満した腫瘍細胞が閉塞性に進展していく疾患である¹⁾。主に中枢神経症状と皮膚症状を呈するとされ、中枢神経症状は脳梗塞様症状が多いとされているが、症状・画像共に特異的所見に乏しく診断に難渋することが多い²⁾。今回我々は痙攣と意識障害で発症し、大脳全域に磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging; SWI)で低信号の病変が多発し、脳生検で出血を伴ったIVLBCLと確定診断した1例を経験したので報告する。

症 例

症例：53歳、女性

主訴：意識障害、左上肢の痙攣

既往歴：更年期障害。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2018年4月中旬に自宅内で10秒程度の意識消失を認めた。4月下旬に左顎面から左上肢にかけて間代性痙攣を認め、近医へ救急搬送された。受診時、痙攣は持続していたために、抗痙攣薬を投与し痙攣は頓挫した。頭部CTとMRIで両側大脳に複数の病変を認め(Fig. 1A)，胸部単純CTで両

側肺野に多数の結節病変を指摘され、5月中旬、当院に転院した。

一般身体所見：身長153cm、体重48.8kg、体温36.8°C、血圧114/78mmHg、脈拍66/分・整、SpO₂98% (room air)、頭痛なく、呼吸音は清、皮疹を認めず、表在リンパ節は触知しなかった。

神経学的所見：意識清明で、共同偏視や構音障害などの脳神経障害は認めなかった。運動系、感覚系に異常所見はなく、協調運動障害は認めず、深部腱反射もすべて正常であった。

入院時検査所見：血液検査では、白血球5,600/μl (好中球67.2%，リンパ球22.0%，異型リンパ球0%)、Hb 12.2 g/dl、血小板18.9 × 10⁴/μlと正常範囲内で、LDH 510 IU/l、可溶性IL-2受容体(soluble Interleukin-2 Receptor; sIL-2R)が1,687.8 U/mlと上昇していた。赤沈の1時間値が78 mm、CRP 1.7 mg/dlと軽度炎症反応上昇を認めた。各種自己抗体、腫瘍マーカー、感染症関連は全て陰性であった。髄液検査では蛋白47 mg/dlと軽度上昇していたが、細胞数2/μl (单核球100%)、sIL-2R 200 U/ml未満、IgG index 0.55と正常範囲内で、細胞診はClass Iであった。

入院後経過：第1病日、痙攣に対して前医で投与されていたレベチラセタム1,000mg/日を継続した。第4病日に頭部MRIを施行し、左前頭葉皮質・皮質下、右弁蓋部～中心溝周囲、右小脳半球にT₂強調像とFLAIRで高信号病変、SWIでは病変内部に多数の点状低信号病変を認め、多発微小出血を

*Corresponding author: 国立病院機構仙台医療センター脳神経内科 [〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2丁目11番12号]

¹⁾ 国立病院機構仙台医療センター脳神経内科

²⁾ 国立病院機構仙台医療センター病理診断科

(Received September 23, 2019; Accepted December 14, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001373

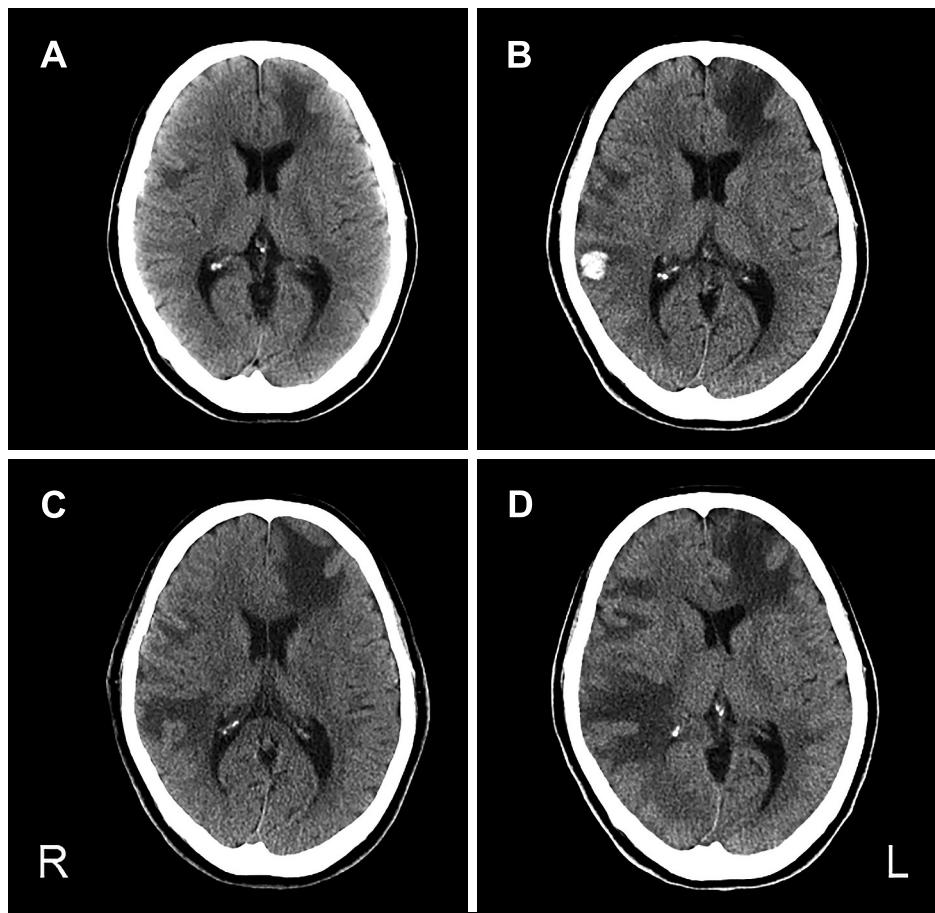


Fig. 1 Brain CT.

CT of previous hospital (A) shows low-density lesions in the left frontal lobe and the right opercular part. CT on the 14th hospital day (B) shows high-density lesion in the left temporoparietal lobe. CT on the 36th and 52th hospital day (C, D) show expanding low-density lesions.

伴った急性期～亜急性期疾患を疑った (Fig. 2A, B). DWI では右中心溝周囲の病変にのみ中心部に高信号を認めた (Fig. 2C). ガドリニウム造影 MRI では造影効果を示さず, MRA でも異常所見を認めなかった (Fig. 2D～F). 第 14 病日に頭部 CT を施行し, 右側頭頂葉に新規出血を認めた (Fig. 1B). また, 胸部単純 CT では両肺野全体に斑状多発性病変があり, 肉芽腫性疾患や悪性リンパ腫, 転移性肺腫瘍を疑った. 第 22 病日に気管支肺胞洗浄と経気管支肺生検を施行し, CD4/CD8 が 2.17 (基準域: 0.40～2.30) と正常範囲内で, 肺組織に明らかな異型細胞は認められなかった. 第 24 病日に左顔面に痙攣発作が出現したため, レバチラセタム 2,000 mg/ 日に增量し, 頭部 CT, MRI を再検したが, 新規病変は認めなかった (Fig. 1C, Fig. 3A, B). その後は痙攣発作なく経過したため, 第 38 病日に退院した. しかし, 第 40 病日に自宅で意識レベルが低下し, 応答がないため救急搬送された. 来院時, JCS 10 程度の意識障害と両側口角の痙攣を認め, ジアゼパム 10 mg を静注後に痙攣は頓挫した. 意識障害が残存したため, レバチラセタム 3,000 mg/ 日に增量され再入院した. IVLBCL が疑われた

が, 検査の同意を取得できなかつたため, ランダム皮膚生検や骨髄生検を施行できなかつた. 第 51 病日に再入院時と類似した口角の痙攣が二度出現したため, ラコサミド 100 mg/ 日を追加した. 頭部 CT では低吸収域が拡大しており (Fig. 1D), 頭部 MRI では, 既存信号の拡大と左側頭葉に FLAIR 高信号, SWI 低信号の新規病変を認めた (Fig. 4A, B). DWI では同部位に高信号を認め, ADC でも高信号を伴つてことから脳浮腫の存在が考えられた (Fig. 4C). ガドリニウム造影 MRI では右前頭葉底部外側に造影効果を示していた (Fig. 4D, E). 数日間で急速に意識障害が悪化し, 早急な診断が必要であつたため, 第 64 病日に右前頭葉底部外側の造影効果を示した新規病変から生検した. 生検検体は肉眼的に暗褐色調で, 浮腫状であった (Fig. 5A). 組織学的には多数の出血性巣と組織の粗鬆化がみられた (Fig. 5B). 強拡大では, 血管内に大型で N/C 比が非常に高く, 核異型の高度なリンパ球様細胞が散見された (Fig. 5C). CD20 陽性, CD5 陽性, CD3 陰性で, 脳実質内には浸潤が認められることより (Fig. 5D～F), 大細胞型 B 細胞リンパ腫の細胞像を示す IVLBCL の病理診断となつ

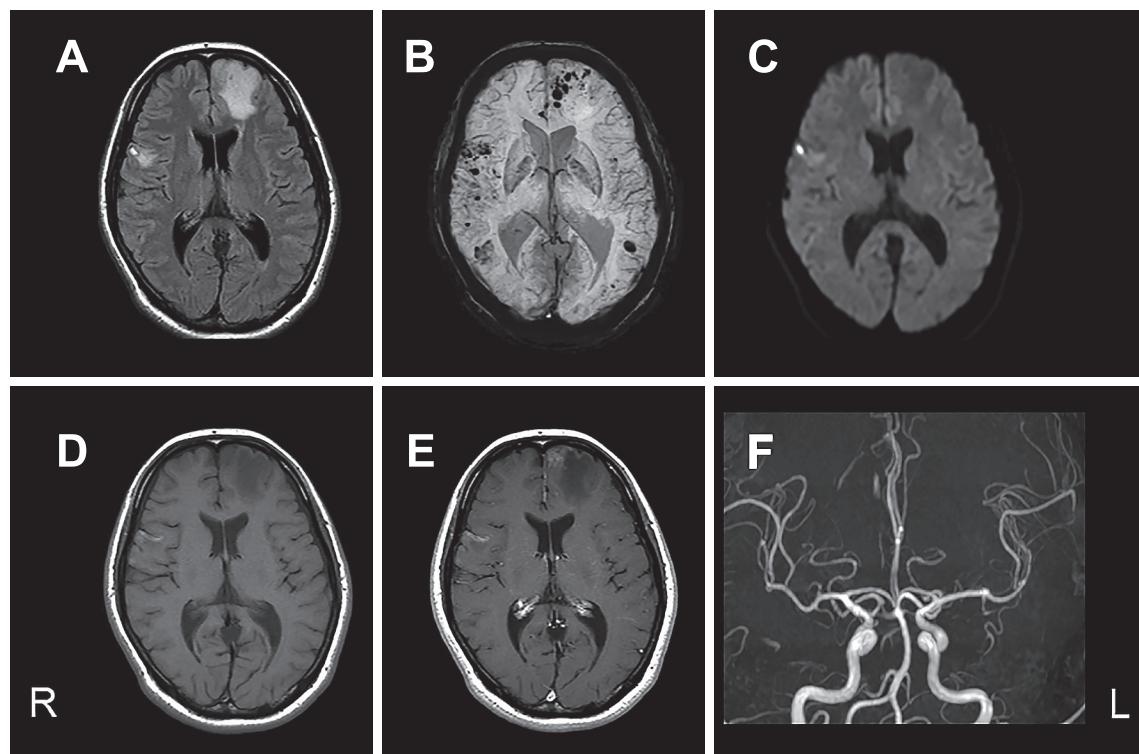


Fig. 2 Brain MRI on the fourth hospital day.

FLAIR image (Axial, 1.5 T, TR = 8,000 ms, TE = 89 ms, TI = 2,500 ms) (A) shows high-intensity lesions in the left frontal lobe and the right opercular part, and susceptibility-weighted imaging (SWI) (Axial, 1.5 T, TR = 49 ms, TE = 40 ms) (B) shows low-intensity lesions in the same area. Moreover, SWI shows low-intensity lesions in the left temporal lobe, no change of FLAIR image in the same area. DWI shows high-intensity lesions in the right opercular part (C). T₁-weighted image (T₁WI) (Axial, 1.5T, TR = 514 ms, TE = 12 ms) (D) and Gadolinium-enhanced T₁WI (E) don't show enhanced lesion. MRA image doesn't show abnormal finding (F).

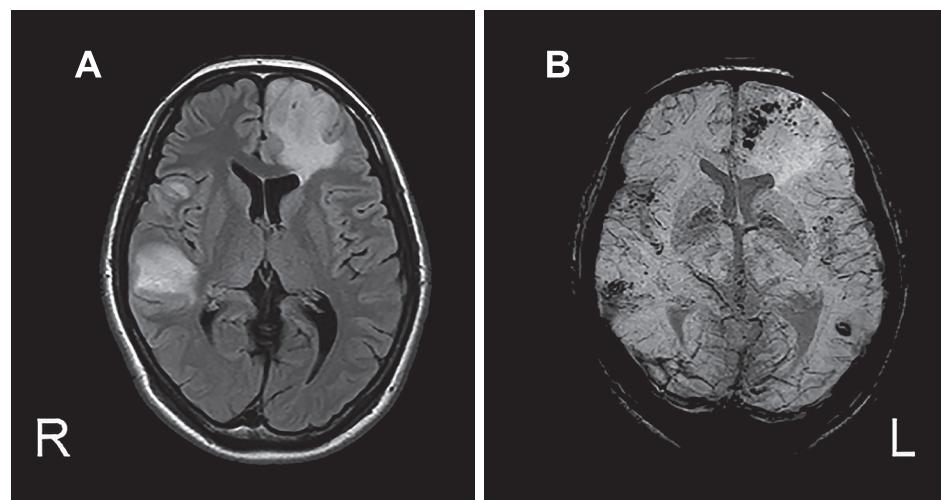


Fig. 3 Brain MRI on the 24th hospital day.

FLAIR image (Axial, 1.5 T, TR = 10,000 ms, TE = 100 ms, TI = 2,650 ms) (A) shows new high-intensity lesions in the right temporoparietal lobe, and susceptibility-weighted imaging (SWI) (Axial, 1.5 T, TR = 48 ms, TE = 40 ms) (B) shows new low-intensity lesions in the same area.

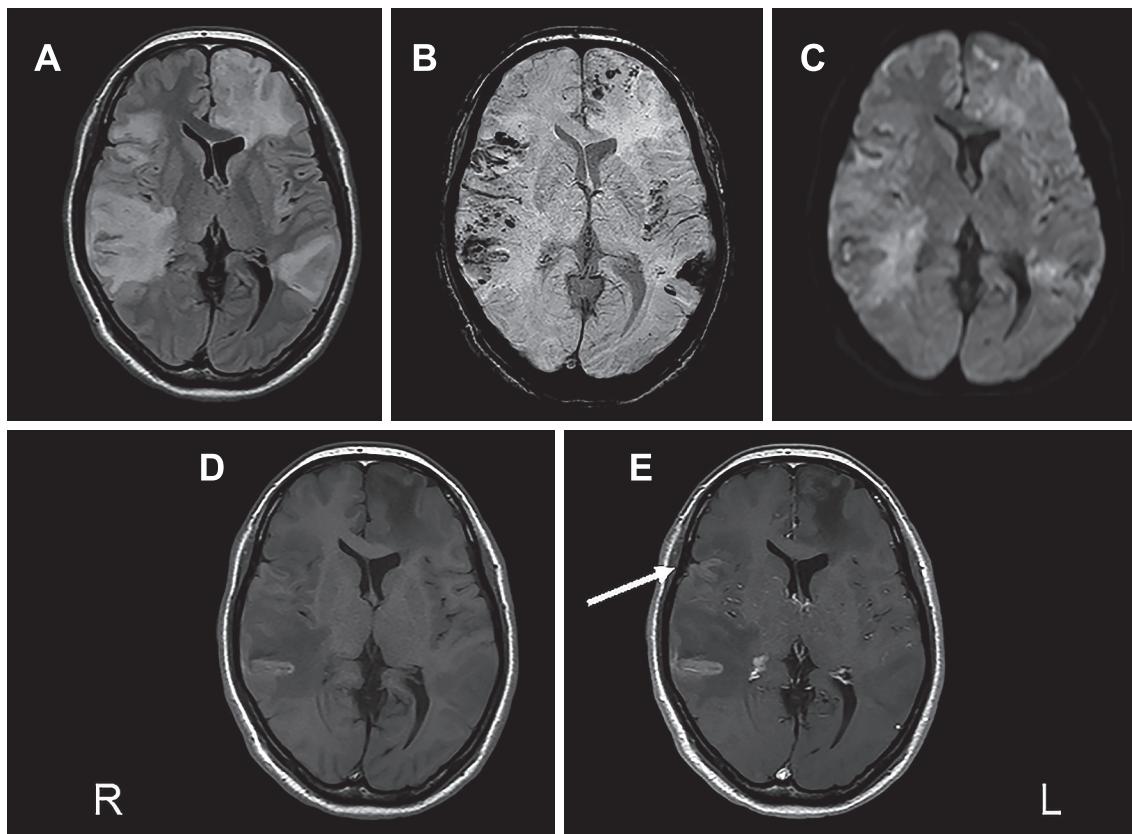


Fig. 4 Brain MRI on the 58th hospital day.

FLAIR image (Axial, 1.5 T, TR = 10,000 ms, TE = 100 ms, TI = 2,650 ms) (A) shows new high-intensity lesions in the left temporal lobe and expanding high-intensity lesions, and susceptibility-weighted imaging (SWI) (Axial, 1.5 T, TR = 48 ms, TE = 40 ms) (B) shows expanding low-intensity lesions. DWI shows high-intensity lesion in the same area (C). T₁-weighted image (T₁WI) (Axial, 1.5 T, TR = 450 ms, TE = 12 ms) (D) and Gadolinium-enhanced T₁WI (E) show enhanced lesion in the right frontal lobe base. We performed brain biopsy from the enhanced lesion (arrow).

た。加えて脳表髄膜内に層状の壁肥厚と高度の内腔狭窄を示す静脈と考えられる血管が散見された(Fig. 6A)。肥厚した壁内には免疫染色でIVLBCLと考えられる細胞の浸潤が認められた(Fig. 6B~D)。第72病日に当院血液内科へ転科し、神経学的予後の改善を見込めないため、化学療法を行わず緩和ケアの方針となった。第73病日からデキサメタゾン6.6 mg/日を開始したが、意識状態は変わらず、第90病日に緩和ケア病院へ転院した。

考 察

IVLBCLはリンパ腫細胞が小血管内で増殖、閉塞性に進展していくことで全身に多彩な症状を呈する疾患で、中枢神経症状や皮膚症状を発症する頻度が高い^{1,2)}。特に中枢神経症状は、認知機能障害や血管支配に一致しない脳梗塞様病変による神経脱落症状が多い。IVLBCLの654例で神経症状を調査した報告によると、42%に中枢神経症状を認め、頻度が高い症状は認知機能障害が60%，片麻痺が22%，痙攣が13%で、

本症例で見られた意識障害や痙攣発作は典型的な症状と考察される³⁾。

IVLBCLの中枢神経病変の検出にはMRIが有用ではあるが、特異的な所見はなく、多彩な画像所見を示しうる⁴⁾。Yamamotoらの報告によるとIVLBCLに特徴的な画像所見として、梗塞性病変、非特異的白質病変、造影効果を示す髓膜病変、腫瘍様病変、橋のT₂高信号病変を強調している⁵⁾。本症例では、上記の特徴的な病変は全て認められなかったが、SWIで低信号を示す点状病変が皮質部分に多数見られ微小出血と考えられた。

IVLBCLに伴う頭蓋内出血性病変はいくつか報告例がある^{6)~14)}。その多くは神経脱落症状を伴う比較的大きな出血であり動脈性と推察されるが、津田らが本症例と類似したSWI低信号の多発病変を伴った症例を報告している¹⁴⁾。痙攣で発症し、局所神経脱落症状はなく、急速に進行し、ステロイド療法への不応を示しており、臨床経過も本症例と類似しているが、病理学的な検索がなかった。本症例ではこれまで評価し得なかったIVLBCLにおけるSWI低信号域の病理学的所見

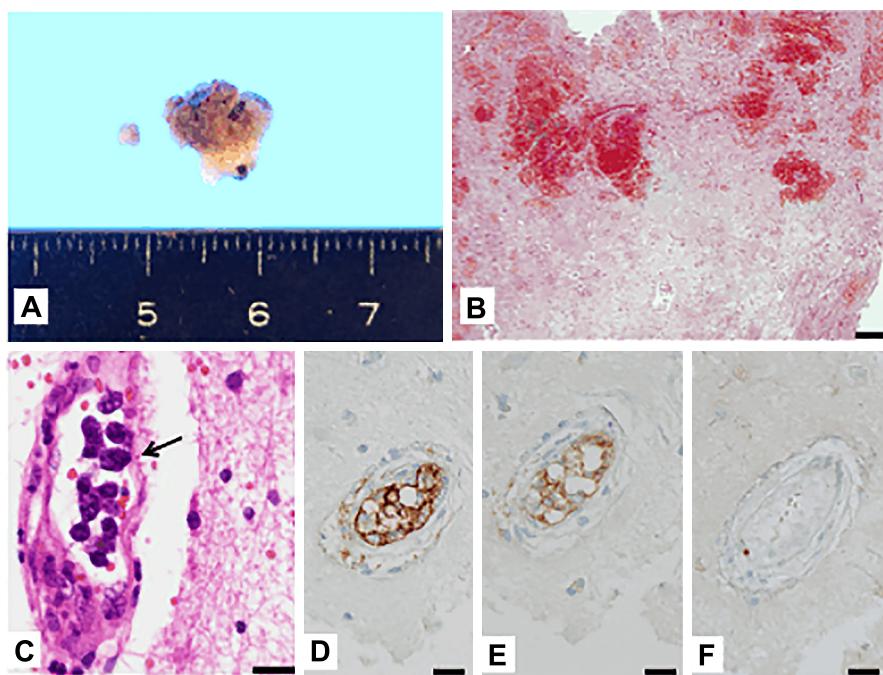


Fig. 5 Pathological findings of the brain biopsy.

Macroscopic finding of the biopsy specimen is soft and edematous with brownish discoloration (A). Microscopic examination of the biopsy specimen shows multiple small foci of hemorrhages in the superficial layer and spongiosis of the parenchyma suggesting cerebral edema (B; Elastica-Masson staining, bar = 500 μm). Large atypical lymphocytes (arrow) are present in the capillary lumina in the leptomeninges (C; Hematoxylin and Eosin staining, bar = 20 μm). Those atypical lymphocytes are labeled by CD20 immunostaining (D, bar = 20 μm) and CD5 (E, bar = 20 μm) immunostaining, and not by CD3 immunostaining (F, bar = 20 μm), which is compatible with that of intravascular B cell lymphomas.

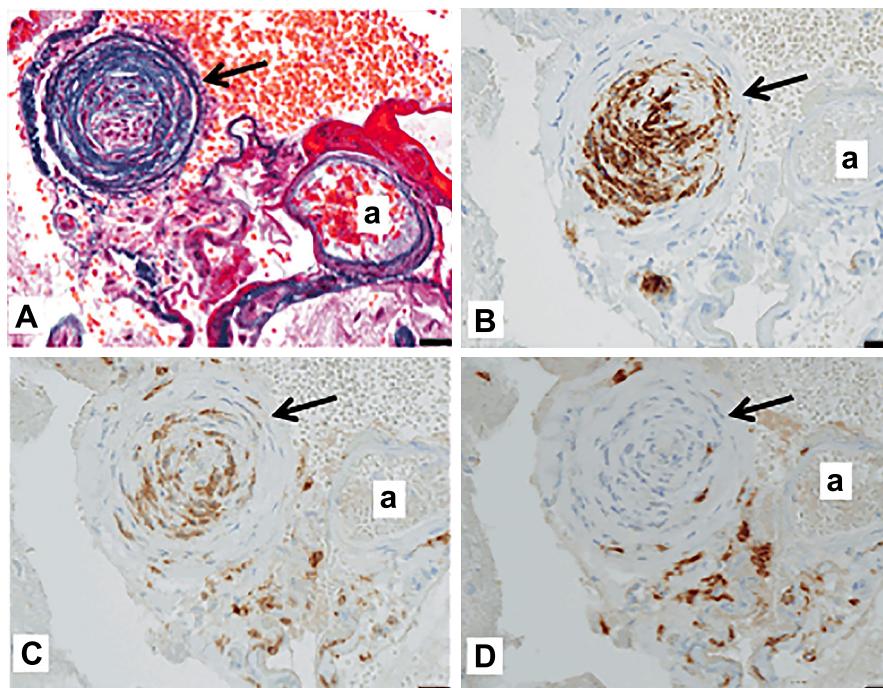


Fig. 6 Histological findings of the leptomeningeal vessels.

The wall of a vein (arrow) in the leptomeninges adjacent to arteriole (a) shows marked wall thickening and stenosis with infiltration by the CD20 and CD5 positive, CD3 negative cells (A; Elastica-Masson staining, B; CD20 immunostaining, C; CD5 immunostaining, D; CD3 immunostaining, bar = 20 μm). Extravascular invasion of the lymphoma cells is not identified.

を確認することができた。

一般的にIVLBCLの病理学的所見として、小血管内腔における腫瘍性細胞の増殖と、大脑半球皮質から白質にわたる血管支配に一致しない多発性の梗塞、壊死を認める¹⁵⁾。本症例の病理学的所見では、小血管内腔に大型異型を示すリンパ球が見られる点は典型的だが、脳表膜および皮質に出血性変化を伴った壊死性病変を認めた点は非典型的と考察される。また、多くのIVLBCLでは血管壁や血管外に腫瘍細胞は浸潤しないと考えられているが、一部、腫瘍細胞が血管壁や周囲組織に浸潤した既報告例もあり¹⁵⁾、本症例でも静脈壁にリンパ腫細胞が浸潤している所見を認めた。以上から、リンパ腫細胞が静脈壁に浸潤し、内腔を狭窄させ、末梢の毛細血管や細静脈で血液の鬱滞が生じた結果、脳静脈血栓症と同様の機序で還流障害が生じ、脳表膜や皮質で浮腫や出血が多発したと推測される。

本症例の頭部MRIでFLAIR高信号病変とSWI多発点状低信号病変が併存している部位ではSWI低信号病変が先行して出現し、その後にFLAIR高信号病変が見られた。その機序は上記病理所見で示唆した通り、細動静脈内腔に異型リンパ球が閉塞し、出血病変が出現、徐々に周囲の組織に浮腫性変化または静脈性梗塞が生じたと推測され、FLAIRの病変よりもSWIで示唆される多発点状病変の増加がIVLBCLの病勢を早期から反映している可能性がある。FLAIR高信号に先行してSWI低信号が多数出現した場合にはIVLBCLも鑑別する必要がある。

結語

今回、我々は多発脳出血を伴ったIVLBCLの1例を経験した。IVLBCLは出血症状を呈することがあるため、典型的な多発梗塞性病変だけでなく出血性病変でもIVLBCLを鑑別疾患の一つとして挙げる必要がある。IVLBCLは治療可能な疾患であり、出血合併例でも早期の全身検査および生検によって確定診断し、効果的に治療介入することが重要である。

謝辞：脳生検を施行して頂きました国立病院機構仙台医療センター脳神経外科 上之原広司先生に深謝いたします。

※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) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009;10:895-902.
- 2) Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004;127:173-183.
- 3) Fonkem E, Dayawansa S, Stroberg E, et al. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. *BMC Neurol* 2016;16:9.
- 4) Williams RL, Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, et al. Cerebral MR imaging in intravascular lymphomatosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:427-431.
- 5) Yamamoto A, Kikuchi Y, Homma K, et al. Characteristics of intravascular large B-cell lymphoma on cerebral MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:292-296.
- 6) Ganguly S. Acute intracerebral hemorrhage in intravascular lymphoma. A serious infusion related adverse event of rituximab. *Am J Clin Oncol* 2007;30:211-212.
- 7) Xia C, Lang SY, Li XM, et al. Intravascular lymphomatosis with recurrent cerebral hemorrhages. *Neurol India* 2009;57:817-819.
- 8) Passarin MG, Wen PY, Vattemi E, et al. Intravascular lymphomatosis and intracerebral haemorrhage. *Neurol Sci* 2010;31:793-797.
- 9) Marino D, Sicurelli F, Cerase A, et al. Fulminant intravascular lymphomatosis mimicking acute haemorrhagic leukoencephalopathy. *J Neurol Sci* 2012;320:141-144.
- 10) Haninger DM, Davis TA, Parker JR, et al. Intravascular Large B-Cell lymphoma presenting as acute hemorrhagic cerebral infarct with delirium. *Ann Clin Lab Sci* 2013;43:305-310.
- 11) Jethwani DP, Yadav R, Chickabasaviah YT, et al. A 58-year-old lady with progressive neurological syndrome: Presence of an intravascular lymphoma. *Neurol India* 2015;63:225-229.
- 12) Suzuki Y, Tanaka H, Suyama K, et al. Secondary central nerve system lymphoma with intratumoral hemorrhage suggested as intravascular lymphoma by autopsy: A case report. *J Clin Med Res* 2017;9:953-957.
- 13) Uzuka T, Higuchi F, Matsuda H, et al. Intravascular lymphoma with an acute course of cerebellar hemorrhage: A case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018;58:96-100.
- 14) 津田 曜, 小栗卓也, 櫻井圭太ら. MRI磁化率強調画像で大脳に多発する低信号域を認めた血管内大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 臨床神経 2017;57:504-508.
- 15) 橋詰良夫. 血管内リンパ腫の病理. *Brain Nerve* 2011;63:459-466.

Abstract**Intravascular large B-cell lymphoma with multiple intracranial hemorrhages diagnosed by brain biopsy**

Kazuma Yaura, M.D.¹⁾, Genya Watanabe, M.D.¹⁾, Takaaki Nakamura, M.D.¹⁾, Kenichi Tsukita, M.D.¹⁾, Hiroyoshi Suzuki, M.D., Ph.D.²⁾ and Yasushi Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization, Sendai Medical Center

²⁾Department of Pathology, National Hospital Organization, Sendai Medical Center

Central nervous system intravascular lymphoma sometimes includes multiple lesions mimicking cerebral infarction. Herein, we report our experience with a case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) with multiple hemorrhages. A 53-year-old woman was admitted to our hospital with clonic convulsions of the left upper limb. Brain MRI revealed a large number of high-intensity areas on FLAIR and low-intensity areas on susceptibility-weighted imaging (SWI). Chest CT showed bilateral multiple high-density lesions in the lungs. Biopsy of pulmonary lesions revealed no abnormal cells. Levetiracetam was administered to prevent the seizures that were assumed to occur due to the cerebral cortex lesions; however, convulsive seizure recurred with a depressed level of consciousness. On a repeat brain MRI examination, severe, multiple new lesions were shown to have developed bilaterally in the cerebral cortex and white matter, exhibiting spotty low intensities on SWI. Biopsy of a new cerebral lesion was carried out and the lesion was pathologically diagnosed as IVLBCL with hemorrhages. IVLBCL should be noted as one of the differential diagnoses not only in case with multiple infarct lesions, but also in case with multiple hemorrhages.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:206-212)

Key words: intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL), intravascular lymphoma (IVL), susceptibility-weighted imaging (SWI), brain biopsy, cerebral hemorrhage
