

症例報告

亜急性の意識障害を主徴とした intravascular lymphomatosis の
62 歳女性例辻 浩史¹⁾ 望月 昭英²⁾ 保坂 愛¹⁾ 吉澤 利弘³⁾ 玉岡 晃¹⁾

要旨：症例は 62 歳女性で意識障害のため入院した。入院後、意識はすみやかに改善したが、血液検査で炎症所見、髄液蛋白高値をみとめた。頭部 MRI 上、拡散強調画像、T₂強調画像にて脳梗塞様高信号域が散在していた。抗生剤、抗ウイルス薬を投与したが炎症反応は改善せず退院した。退院後、亜急性に異常行動が出現し、しだいに活動性が低下したため、再入院した。炎症反応の増悪と、頭部 MRI にて脳梗塞様高信号域の増大をみとめた。脳生検にて、intravascular lymphomatosis (IVL) と診断し、rituximab 併用多剤化学療法にて寛解しえた。Rituximab は IVL 治療において重要な追加薬剤となる可能性がある。

(臨床神経, 48 : 328—332, 2008)

Key words : 血管内悪性リンパ腫, 亜急性脳症, 多発性脳梗塞, 炎症反応

はじめに

血管内悪性リンパ腫症 (intravascular lymphomatosis, IVL) は、B-cell type の lymphoma cell が微小血管、主として動脈内腔を閉塞し、多彩な臨床症状を呈する疾患である¹⁾。さらに特異的な検査所見にも乏しいので、生前の診断は困難であり、多くは剖検により診断されている²⁾。今回、われわれは意識消失発作で発症し、1 カ月後に意識障害が亜急性に出現し、脳生検から IVL と診断し、標準的な化学療法に加えて rituximab をもちいたことにより、寛解しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：62 歳、女性。

主訴：意識障害。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006 年 1 月、左上肢のしびれのため、近医を受診した。頭部 MRI 検査を施行されたが異常を指摘されなかった。2 月中旬、突然「目がみえない。頭がおかしい。左手が震える。」と訴え、左眼球偏位し、左上下肢に強直間代けいれんが数秒続いた後、意識を消失した。3 分程度で開眼したが、見当識障害をみとめたため、同日、当院へ第 1 回目の入院をした。入院後、意識はすみやかに改善し、神経学的異常所見はなかった。血液検査にて、LDH 330IU/l と軽度高値、CRP 8.05

mg/ml、赤沈 1 時間値 48mm と炎症反応をみとめた。髄液検査では、細胞数 8(単核 8)/mm³ と軽度上昇、蛋白 190mg/dl と著明に上昇していた。頭部 MRI (Fig. 1A, B) では大脳深部白質に拡散強調画像、T₂強調画像高信号の脳梗塞様病変をみとめた。この時点では病原は不明であったが炎症性疾患を考え、抗ウイルス薬、抗生剤等を投与した。CRP 値、髄液所見は改善しなかったが、意識状態の悪化はなかったため、3 月中旬一時退院した。しかし、退院後まもなく奇声を発し、みえない物を掴むなど幻視が出現し、やがて一日中寝ているようになったため、3 月下旬、第 2 回目の入院をした。

入院時現症：血圧 122/76mmHg、脈拍 110 回/分、体温 36.8℃。顔面に浮腫をみとめた。表在リンパ節の腫脹、皮疹はなかった。胸腹部には異常はみとめなかった。神経学的には傾眠状態で、呼名に開眼するが、自発語はほとんどなかった。瞳孔不同はなく、対光反射は保たれていたが、眼球の左方偏位をみとめた。左上下肢の筋力低下 (MMT にて上肢 3/5、下肢 3/5) をみとめたが、右上下肢はほぼ正常であった。深部腱反射は四肢で低下していた。Babinski 徴候、Chaddock 徴候は両側陰性であった。

検査所見：血算にて赤血球数 422 万/mm³、Hb 10.3g/dl、Ht 31.5%、MCV 74.8fl と低色素性貧血をみとめた。白血球数、血小板数は正常範囲で血液像に異常はなかった。生化学では、LDH 316IU/l と軽度上昇し、CRP 22.02mg/dl、赤沈 1 時間値 82mm と炎症反応は前回入院時と比較しいちじるしく高値であった。可溶性 IL2 レセプター (sIL-2R) 値も 4,205 IU/ml と高値であった。ウイルス抗体価、自己抗体では特異的

¹⁾筑波大学臨床医学系神経内科〔〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1—1—1〕

²⁾高エネルギー加速器研究機構安全衛生推進室〔〒305-0801 茨城県つくば市大穂 1—1〕

³⁾NTT 東日本関東病院神経内科〔〒141-8625 東京都品川区東五反田 5—9—22〕

(受付日：2007 年 6 月 7 日)

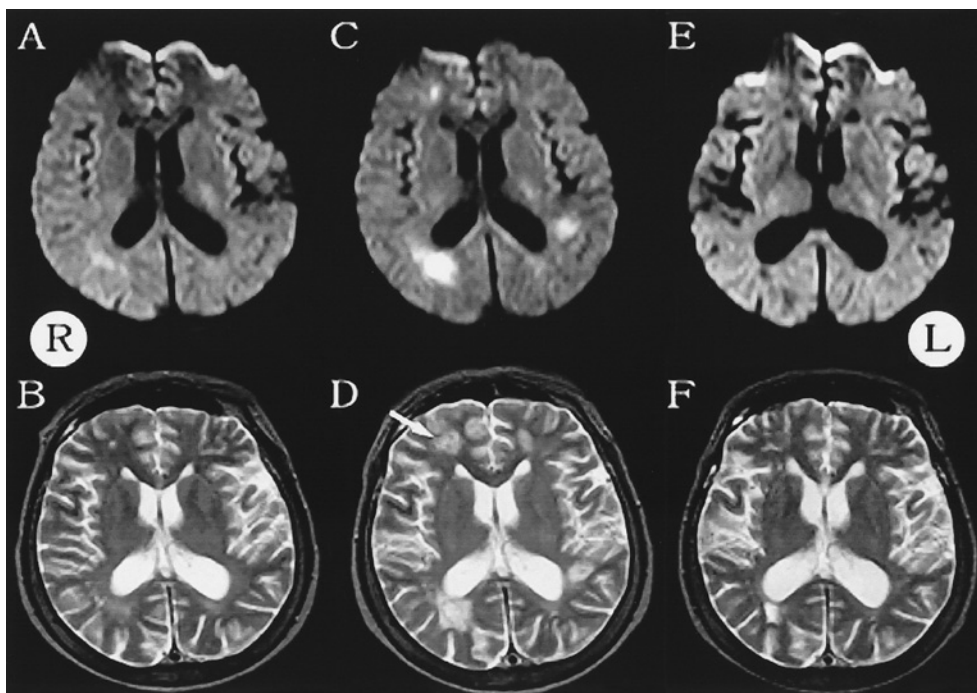


Fig. 1 Longitudinal change in the axial brain MRI (Gyrosan NT Intera T15). A, B: 1st examination (March 8, 2006), C, D: 2nd examination (March 29, 2006), E, F: 3rd examination (June 21, 2006). A, C, E: diffusion weighted image (1.5T, TR = 4,350 msec, TE = 95 msec), B, D, F: T2-weighted image (1.5T, TR = 2,500 msec, TE = 90 msec). There were a little DWI and FLAIR high signal lesions in the white matter on first admission (A, B). But the lesions enlarged and increased in number on second admission (C, D). After the chemotherapy, the lesions dramatically reduced and decreased (E, F). The open biopsy was performed from the area marked by the arrow.

な上昇をみとめなかった。髄液検査は、初圧 110 cmH₂O、細胞数 5/mm³ (単核球 5)、蛋白 149mg/dl と前回と著変はなかった。細胞診では異型細胞はなかった。胸部 X 線写真、胸腹部 CT、Ga シンチグラフィーではいずれも異常はみとめなかった。血液系の悪性腫瘍の存在をうたがいが骨髄穿刺を施行したが、骨髄は正形成でリンパ腫の所見はみとめなかった。頭部 MRI は、第 1 回入院時の時点では、拡散強調画像、T₂ 強調画像にて小さな高信号域が数カ所みとめるだけであった (Fig. 1A, B) が、第 2 回入院時には、皮質下白質を中心に拡散強調画像、T₂ 強調画像の高信号域は増加・増大した (Fig. 1C, D)。同部位の造影増強効果はなかった。

経過：臨床経過を Fig. 2 に示す。進行性の意識障害と抗生剤や抗ウイルス薬に抵抗性の炎症所見、さらに増大する脳梗塞様病変の診断確定のため、右前頭葉の脳梗塞様白質病変 (Fig. 1D 矢印) より開頭脳生検をおこなった。採取した脳病理組織には比較的新しい出血巣が白質に散在していた。出血巣の中心および皮質にある血管の内腔には、大型で N/C 比が高く、核小体の明瞭な異型リンパ球がみとめられ (Fig. 3A)、B Cell 系マーカーである CD20 (Fig. 3B) と CD79a に陽性であった (Fig. 3C)。T Cell マーカー CD3 は陰性であった。以上の所見から B cell type intravascular lymphomatosis と診断した。

脳生検終了後、副腎皮質ステロイドのパルス療法をおこな

い、その後、確定診断がえられたのち、直ちに化学療法を開始した。開始時は、肝障害を合併していたため、通常の R-CHOP 療法を改変減量し、vincristine をもちいず rituximab 375mg/m² (day1), cyclophosphamide 562.5mg/m² (day1), doxorubicin 12.5mg/m² (day1), prednisolone 100mg/回 (day 1~5) による R-CHP 療法をおこなった。R-CHP 療法 1 クール終了後、炎症反応、意識状態の改善がえられた。経過中一時、泣き叫ぶなどの異常行動が出現したが通過症候群と考え、治療を継続した。肝障害も改善したため、第 60 病日より rituximab 375mg/m² (day1), cyclophosphamide 750mg/m² (day 1), doxorubicin 50mg/m² (day1), vincristine 1.4mg/m² (day1), prednisolone 100mg/回 (day1~5) をもちいた通常量の R-CHOP 療法を 3 週間隔で施行した。3 クール終了した時点で、意識は会話が成立するまで改善し、左上肢麻痺も短時間の歩行であれば可能となった。また、CRP, sIL-2R 値も正常化した。頭部 MRI でみとめた拡散強調画像および T₂ 強調画像上の高信号病変は、化学療法施行後第 90 病日には、著明に縮小した (Fig. 1E, F)。今後は外来にて化学療法をおこなう方針となり、6 月下旬、リハビリテーション目的にて転院した。

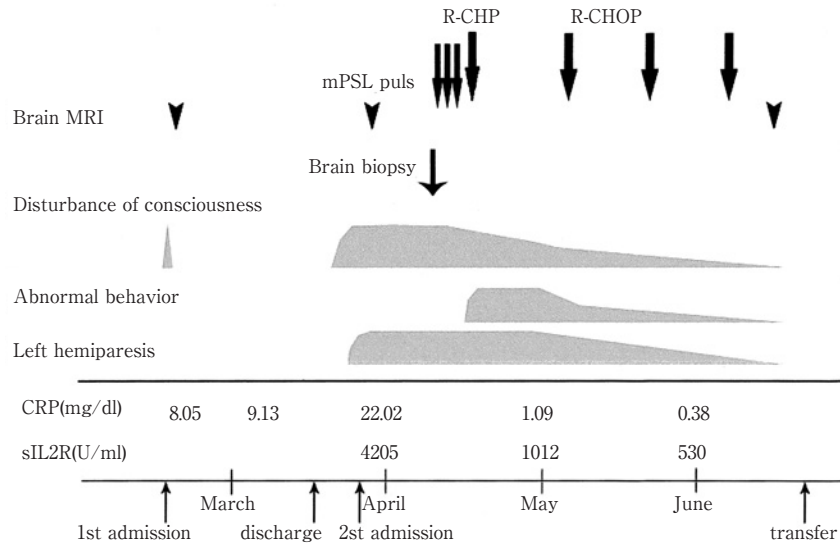


Fig. 2 The clinical course of the patient. After the first chemotherapy, the consciousness rapidly improved. Left hemiparesis also improved gradually. The level of CRP and sIL-2R decreased and normalized together with neurological recovery.
 mPSL: methylprednisolone R-CHP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisolone
 R-CHOP: rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone CRP: C-relative protein sIL2R: soluble interleukin-2 receptor

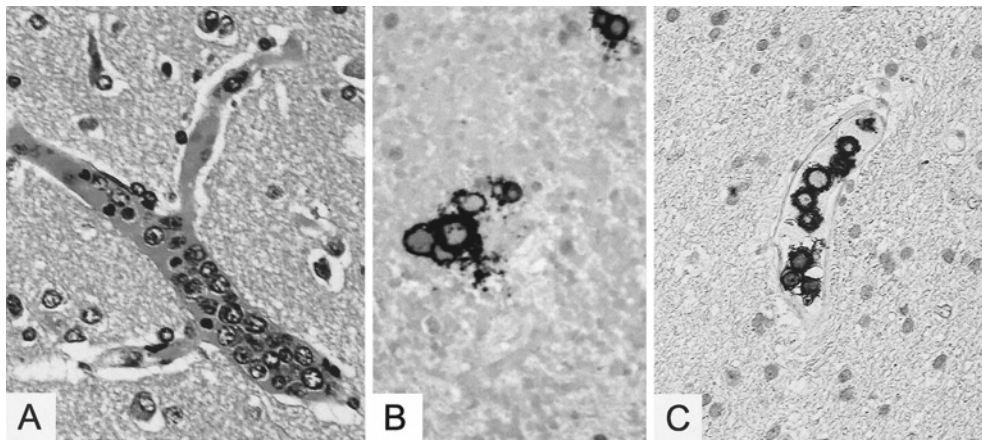


Fig. 3 Histology of the brain biopsy.

- A: Cortical blood vessel was filled with large pleomorphic cells with irregular nuclei. (hematoxylin-eosin staining. $\times 240$)
 B: The intravascular tumor cells at the center of the bleedings were immunopositive for CD20, a B cell marker. ($\times 300$)
 C: The cortical intravascular tumor cells were immunopositive for CD79a, a B cell marker. ($\times 240$)

考 察

本例は意識消失発作で発症し、約1カ月後に亜急性に進行する意識障害を主徴としたIVL症例である。検査上、発症時よりCRP、血沈が高値であり、髄液蛋白高値がみられた。頭部MRIでは、多巣性に増加・増大する脳梗塞様病変を呈した。

Glassら³⁾によれば、IVLでは全身臓器の小血管が侵され、とくに中枢神経系、皮膚、内分泌臓器が高率に侵されやすいと報告している。神経症状としては、進行性、多巣性の脳血管障害が76%、脊髄および神経根障害が38%、亜急性脳症が27%、末梢神経障害が5%、脳神経障害が21%に出現すると述べている。これらの症状は、それぞれ組み合わせられてみられることが多い。しかし、神経症状は非特異的で、急速に進行するため、生前に確定診断がついたものは30%弱とされて

いる。血液検査では、血沈亢進、CRP 陽性などの炎症反応が 80%、LDH の上昇が 81% にみとめる²⁾。また頻度は不明であるが sIL-2R 値の上昇もみとめることが多い⁴⁾。髄液検査では髄液蛋白の上昇が 86% にみられる³⁾。一方、IVL は血管内に腫瘍細胞が閉塞する疾患にもかかわらず末梢血中に腫瘍細胞をみとめることがきわめてまれであり、診断を困難にしている⁴⁾。IVL の画像検査については、頭部 MRI は病変の検出能が高く、有用である⁵⁾。脳内に病変がある症例では、白質、灰白質の区別なく、複数の血管領域に不規則な T₂ 高信号が散在する所見がえられる⁶⁾。これらは、脳梗塞様病変⁷⁾、中枢神経血管炎様所見⁸⁾あるいは白質の散在性高信号⁷⁾と報告されている。

本例は、けいれん発作、亜急性脳症が先行し、経過中に左上下肢麻痺も出現し、画像所見からは進行性、多巣性の脳血管障害を考えた。検査所見では、発症当初から血沈亢進、CRP 高値、髄液蛋白の上昇をみとめた。臨床症状および画像所見の増悪と並行し、炎症反応も増悪したが、第 1 回目の入院では診断は確定できなかった。IVL を示唆する臨床像としては、①通常の脳血管障害とくらべて、短期間に多発性の病巣が形成される、②神経症状が、亜急性の経過で多彩に不可逆的に進行する、③神経症状以外の全身にわたる病変が合併する(とくに甲状腺、肺、腹部臓器)、④検査所見で炎症反応陽性、血清 LDH の上昇、髄液蛋白の高値をみとめることが挙げられる²⁾。本例では、①②④において臨床像が一致していたことから、IVL を強くうたがいが、脳生検により、生前に確定診断しえた。その後の化学療法により、臨床症状、炎症反応の改善とともに、頭部 MRI 上の脳梗塞様病変も縮小した。このことは、これらの病変部位の血管内に浸潤したリンパ腫細胞の閉塞による循環障害は治療に反応する可逆的な病変であったことを示唆している。

近年、IVL に対する多剤併用化学療法の有効性が数例⁹⁾報告されており、早期の診断と治療の開始が重要である。しかし、村瀬ら¹¹⁾によると CHOP 療法を中心としたアントラサイクリンをふくむ化学療法施行例でも発症からの生存期間 16 カ月であり、満足すべき成績はえられていない。一方最近になり、抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab 併用多剤化学療法の有効性が報告されている¹²⁾。本例においても R-CHOP 療法が奏効したおり rituximab は IVL 治療において重要な追加薬剤となる可能性がある。

謝辞：本例の診断と治療に協力していただいた筑波大学臨床医

学系脳神経外科 松村明先生、同血液内科 長澤俊郎先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 178 回日本神経学会関東地方会(東京)において発表した。

文 献

- 1) 萬年 徹：血管内悪性リンパ腫症研究の歴史。神経内科 2002；57：289—292
- 2) 高尾昌樹，厚東篤生，岡部多加志：Intravascular malignant lymphomatosis。神経内科 1995；43：391—407
- 3) Glass J, Hochberg FH, Miller DC: Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993; 71: 3156—3164
- 4) 濱田潤一，厚東篤生：血管内悪性リンパ腫症の臨床。神経内科 2002；57：293—298
- 5) 安藤哲朗，渡邊宏久，柳 務：血管内悪性リンパ腫症の画像。神経内科 2002；57：299—305
- 6) 宮坂和男，寺江 聡：Intravascular malignant lymphomatosis の画像。臨床神経 1995；35：1467—1469
- 7) Willims RL, Meltzer CM, Smirniotopoulos JG, et al: Cerebral MR imaging in intravascular lymphomatosis. *Am J Neuroradiol* 1998; 19: 427—431
- 8) Song DK, Boulis NM, McKeever PE, et al: Angiotrophic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 239—242
- 9) By Joseph A, DiGiuseppe JA, Nelson WG, et al: Intravascular lymphomatosis: clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2570—2573
- 10) 姉川 孝，原 健二，日下博文ら：亜急性性痴呆で発症し、生前診断により多剤併用化学療法(CHOP)を施行した angiotropic lymphoma の 1 例。臨床神経 1993；33：988—991
- 11) 村瀬卓平，富田有三，中村栄男：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVL) の知見補遺—Asian variant of IVL を中心とする文献的考察。臨床血液 2001；43：5—11
- 12) Davis TS: Intravascular lymphoma presenting with cauda equine syndrome: treated with CHOP and Rituxan. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 887—888

Abstract**Intravascular lymphomatosis manifesting clinically as subacute encephalopathy**

Hiroshi Tsuji, M.D.¹⁾, Akihito Mochiduki, M.D., Ph.D.²⁾, Ai Hosaka, M.D.¹⁾,
Toshihiro Yoshizawa, M.D., Ph.D.³⁾ and Akira Tamaoka, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba

²⁾Health and Safety Office, High Energy Accelerator Research Organization

³⁾Department of Neurology, Kanto Medical Center NTT EC

We report a 62-year-old woman with intravascular lymphomatosis (IVL) which presented as subacute encephalopathy. She was admitted to our hospital because of loss of consciousness in the middle of February, 2006. Laboratory tests indicated elevated serum C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and cerebrospinal fluid protein. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain revealed multiple infarct-like lesions mainly in the white matter. After admission, her consciousness was soon improved, but the inflammatory response did not disappear with any antibiotics or virucides. Her consciousness was not exacerbated, and she was discharged in the middle of March, although the reason for loss of consciousness remained unknown.

After discharge she developed an abnormal behavior and mental deterioration, and therefore she was readmitted late in March. On second admission, her consciousness was drowsy. Neurological examinations revealed conjugate deviation of her eyes to the left, left hemiparesis, and generalized hyporeflexia. Laboratory tests showed more elevated CRP than that of the last time, and raised soluble IL-2 receptor (sIL-2R). The repeated MRI of the brain disclosed that initial lesions of the white matter progressively enlarged and increased in number. To make an appropriate diagnosis of the lesions on the brain MRI, the open brain biopsy was performed. Microscopic examination showed that many small vessels were occluded by lymphoma cells (B-lymphocytes) with hemorrhage, and IVL was diagnosed. She was treated with regimens of combined chemotherapy with R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone). After chemotherapy her consciousness and left hemiparesis were gradually improved and the levels of CRP were normalized. The infarct-like lesions detected on the brain MRI became reduced and decreased.

IVL is a rare disease, and the prognosis is generally poor, with a rapidly fatal outcome, leading to a postmortem diagnosis. In the present report, we successfully treated the patient by rituximab in addition to standard CHOP therapy. Rituximab may play an important role in the treatment of IVL.

(Clin Neurol, 48: 328—332, 2008)

Key words: intravascular lymphomatosis (IVL), subacute encephalopathy, multiple infarctions, inflammatory response
