

## 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

鈴木万幾子<sup>1)\*</sup> 内山 剛<sup>1)</sup> 高橋 均<sup>2)</sup> 伊藤 充子<sup>1)</sup>  
清水 貴子<sup>1)</sup> 小林 寛<sup>3)</sup> 大橋 寿彦<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は57歳男性。全般性痙攣で発症し，左前頭葉に病変をみとめ，脳生検では反応性 astrocyte の増生と血管周囲性のT細胞優位のリンパ球浸潤がめだつた。病変は自然消退し，18カ月後に左小脳脚の病変を再発したが，ふたたび自然消退した。初発から2年後に脳梁に再発し，当初は多発性硬化症をうたがったが，ぶどう膜炎を合併，ステロイド抵抗性であり，再生検でびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断した。自然軽快する症候性病変をくりかえした中枢神経系悪性リンパ腫の1例について，2回の脳生検病理と臨床経過を報告した。

(臨床神経，49：586—589，2009)

**Key words：**中枢神経系悪性リンパ腫，センチネル病変，多発性硬化症

### はじめに

中枢神経系悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma : PCNSL) の初期に自然またはステロイド反応性に消退する病変をみとめることがある。病変は，ghost tumor, sentinel lesion と称して報告され<sup>1)2)</sup>，病理学的にも多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 等の脱髄性疾患や炎症性疾患との鑑別に難渋する<sup>2)3)</sup>。今回，初発時と2年後の脳生検病理と臨床経過を検討し得た症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：57歳男性。

主訴：全般性痙攣。

既往歴・家族歴：seroconversion 後のB型肝炎無症候性キャリア。

現病歴：全般性痙攣を突発し，近医へ搬送された。すぐ回復し，ゾニサミド内服下で再発もなかったが，頭部MRIで左前頭葉に gadolinium (Gd) 造影効果と出血，周囲の浮腫をともなう病変をみとめ (Fig. 1 : A~C)，脳腫瘍疑いで当院へ転院した。病変部は<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) での取り込みは低下していた。左前頭側頭開頭でえた脳生検病理は，神経細胞が存在し，多形性の強い astrocyte の増生と非腫瘍性のリンパ球がT細胞優位に

血管周囲性に浸潤し，当時は，その全体像より ganglioglioma の可能性が示唆されたが，生検後に，無治療で，病変の造影効果や周囲の浮腫は著明に縮小し (Fig. 1 : D~F)，ganglioglioma とはことなる経過をとった。生検後にベタメタゾンを4日間投与した後は自然経過観察となり，数カ月毎の頭部MRIで異常はなく抗痙攣薬も終了した。18カ月後の定期検査で左小脳脚にT2強調画像高信号，Gdで造影される病変を再発し，左上下肢の失調をみとめたが，1カ月以内に消退したため，無治療であった。初回脳生検を再評価したが，L-26陽性のB細胞が，くも膜下を主体に，脳実質内，血管周囲や内皮下にも浸潤しているものの，核異形は乏しく，MIB-1染色でも少数の陽性核をみとめるのみで腫瘍性であることは否定的であった (Fig. 2 : A~F)。初発より22カ月後，左眼の見えにくさを自覚したが，視力低下はなく，眼底，頭部・眼窩MRIに異常はなかった。症状は続き，球後視神経炎を考えメチルプレドニゾロンパルス療法 (m-PSL) を行ったが，無効であった。初発より2年後の定期検査で脳梁と左前頭葉白質にFLAIRおよび拡散強調画像 (DWI) 高信号，Gdで造影される病変が出現し (Fig. 1 : H, I)，入院した。

入院時現症：身長167cm，体重67kg。

一般身体所見：異常なし。

神経学的所見：視力低下なく，脳神経系に異常なし。運動麻痺や感覚障害はなかったが，体幹失調をみとめた。両下肢で深部反射が亢進していたが，病的反射はみとめなかった。

検査所見：LDH 165mg/dl，他一般血液検査正常。抗核抗

\*Corresponding author: 聖隷浜松病院神経内科 [〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉2-12-12]

<sup>1)</sup> 聖隷浜松病院神経内科

<sup>2)</sup> 新潟大学脳研究所

<sup>3)</sup> 聖隷浜松病院病理科

(受付日：2008年8月20日)

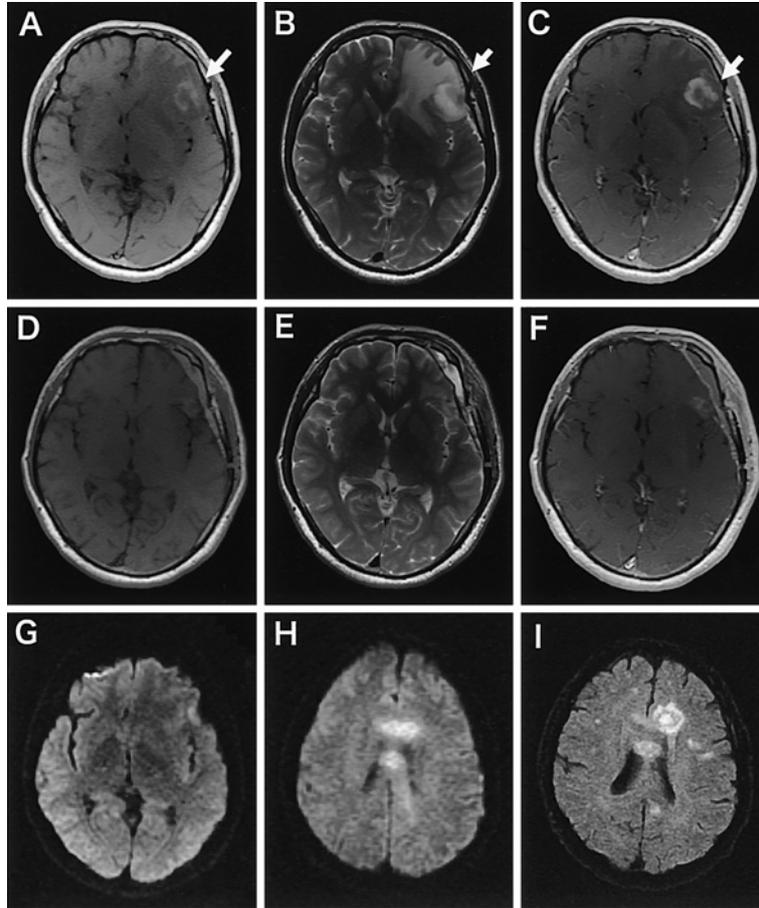


Fig. 1 Brain MRI findings at the onset (A, B, C, G), after two weeks from the first biopsy (D, E, F) and after two years from the onset (H, I).

(A, D) T1-weighted image before the biopsy shows hyperintense signal suggesting bleeding within hypointense area in the left frontal subcortical white matter. (A, Signal Excite XL, 1.5T, TR/TE 500.00/9.00) The hypointense signal observed on T1-weighted image after the biopsy is decreased. (D, TR/TE 500.00/9.00)

(B, E) T2-weighted image before the biopsy shows a hyperintense white matter lesion with massive edema. (B, TR/TE 3,000.00/69.36) The massive edema disappears and the midline shift is improved after the biopsy. (E, TR/TE 3,000.00/69.50)

(C, F) Gadolinium-enhanced T1-weighted image shows a ring-like enhancement in the left frontal subcortical white matter. (C, TR/TE 500.00/9.00) The enhancing area is decreased after the biopsy. (F, TR/TE 500.00/9.00)

(G, H, I) Comparing with the diffusion-weighted image of the first left frontal lesion (G, Signal Excite XL, 1.5T, TR/TE 8,000/69.1), the diffusion-weighted image after two years from the onset shows hyperintense areas in the corpus callosum and left frontal subcortical white matter. (H, Signa Horizon LX Echo Speed 1.5T, TR/TE 8,000/96.5) FLAIR image also shows hyperintense areas in the area. (I, TR/TE 10,000/100)

体, 抗SS-A/B抗体, P-/C-ANCすべて陰性, human immunodeficiency virus抗体陰性, 可溶性IL-2レセプター498U/ml(基準値: 220~530). 髄液検査は蛋白55mg/dl, 細胞2/ $\mu$ l, oligo-clonal bands陰性, ミエリン塩基性蛋白正常範囲, IgG index 0.57, 細胞診陰性.

入院後経過: テント上下に再発寛解する症候性病変が先行し, 球後視神経を発症したMSを考え, m-PSL3クール施行した. しかし, 左視力が低下, ぶどう膜炎を示唆する眼底異常が

出現し, 硝子体液インターロイキン(IL)-10は727pg/ml, IL-10/IL-6は18.3, 髄液IL-10は33pg/ml, IL-10/IL-6は13.8,  $\beta$ 2ミクログロブリン3,060 $\mu$ /Lと高値で, MRI病変は拡大し, 失調も強くなった. FDG-PETで頭蓋外病変はなく, 両側側脳室頭側と脳梁左背側に集積した. 左前頭葉病変に定位的針生検をおこない, びまん性に増殖したL-26陽性の異型細胞をみとめ(Fig. 2: G~I), びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫と診断した. EBVのin situ hybridizationは陰性であった. メトト

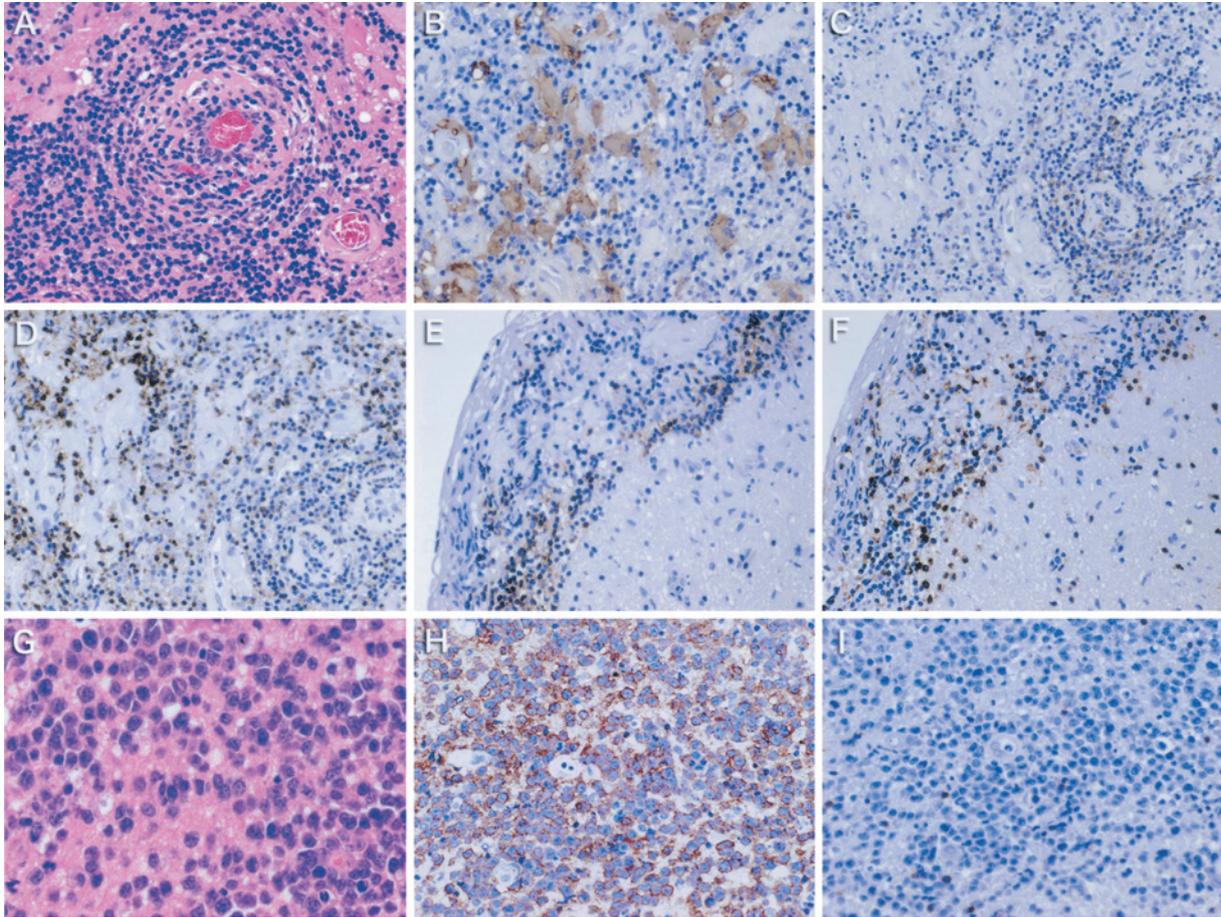


Fig. 2 Microscopic findings.

(A) Haematoxylin and eosin section  $\times 300$  showing hyalinated vascular proliferation accompanied by lymphocytes. However, these lymphocytes are not atypical tumor cells and not stained by immunostaining marker, MIB-1.

(B) Glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunostaining section  $\times 300$  showing plumped astrocytic proliferation. These astrocytes shows polymorphic change.

(C, D) L-26 immunostaining section (C,  $\times 175$ ) and UCHL-1 (D,  $\times 175$ ) showing the almost same site of the brain parenchyma. Lymphocytes infiltrating around vessels are stained not only L-26 but also UCHL-1. UCHL-1 positive lymphocytes infiltrate diffusely to the brain parenchyma.

(E, F) L-26 immunostaining section (E,  $\times 300$ ) and UCHL-1 (F,  $\times 300$ ) showing almost same subarachnoid site. L-26 positive B cells infiltrate into subarachnoid space, and UCHL-1 positive T cells also infiltrate.

(G) Haematoxylin and eosin section  $\times 450$  showing atypical tumor cells.

(H, I) These tumor cells are well stained by L-26 (H,  $\times 300$ ), however not well stained by UCHL-1 (I,  $\times 300$ )

レキセート、ロイコポリン、プロカルバジン、デキサメタゾンによる化学療法に反応がみられた。

## 考 察

本例は初診時より PCNSL の可能性がうたがわれていたが、初回の脳生検で腫瘍性変化を指摘できず診断に苦慮した。全経過を踏まえ初回を振り返っても、反応性 astrocyte の増生と血管周囲性の T 細胞優位のリンパ球浸潤がめだち、やや時間の経過した炎症性変化と評価された。B 細胞の浸潤形式

は着目すべきだが、腫瘍性変化はなく、悪性リンパ腫に対する治療開始への根拠はえられなかった。今回の検体量では困難であったが、免疫グロブリン遺伝子再構成<sup>3)</sup>が初期での追加検討項目として考えられた。Sentinel lesion と称された PCNSL 初期病理所見の既報告に脱髄性および炎症性変化の指摘がみられ<sup>24)</sup>、本例と同様、病変が自然またはステロイド反応性に軽快することを説明しうるものであった。

Sentinel lesion を想定した際には慎重な経過観察を要し、臨床像の変化が、早期確定診断の契機と考えられた。つまり、本例では、初発時は自然軽快の後 18 カ月間再発がなかった

が、2年後にはぶどう膜炎を合併しステロイド抵抗性に進行した。加えて、初発時と2年後を比較すると、DWIで強い高信号を示し (Fig. 1 : G, H), FDG-PETで集積をみとめ、増殖能の高い細胞が密集した状態へ変化したことを示唆する画像所見をみとめた。われわれのしらべた範囲では sentinel lesion では、再発までの間隔は概ね1年以内で、本例の18カ月は比較的長い。4年という既報告もあり<sup>4)</sup>、長期間慎重に経過をみる必要がある。本例の経験から、眼底所見、髄液 IL-10 および IL-6 値<sup>5)~7)</sup>、DWI、FDG-PET の経時的評価も、早期確定診断のために脳生検の時期を計る一助と考えられた。

謝辞：投稿にあたりご指導いただきましたあつみ神経内科クリニック渥美哲至先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Jesus V, Roberto M, Eduardo R, et al: Primary cerebral lymphoma: the ghost tumor. Case report. *J Neurosurg* 1984; 60: 174—176
- 2) Alderson L, Fetell MR, Sisti M, et al: Sentinel lesions of primary CNS lymphoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 102—105
- 3) Kuroda Y, Kawasaki T, Haraoka S, et al: Autopsy report of primary CNS B-cell lymphoma indistinguishable from multiple sclerosis: diagnosis with the immunoglobulin gene rearrangements analysis. *Neurol Sci* 1992; 111: 173—179
- 4) Steven N, Helmut B, Renate K, et al: Prolonged interval between sentinel pseudotumoral demyelination and development of primary CNS lymphoma. *J clin Neurosci* 2007; 14: 1126—1129
- 5) Whitcup SM, Stark-Vancs V, Wittes RE, et al: Association of interleukin 10 in the vitreous and cerebrospinal fluid and primary central nervous system lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1157—1160
- 6) Salmaggi A, Eoli M, Corsini E, et al: Cerebrospinal Fluid Interleukin-10 Levels in Primary Central Nervous System Lymphoma: A possible Marker of Response to Treatment? *Ann Neurol* 2000; 47: 137—139
- 7) 日出山拓人, 田中 史, 上坂義和ら: 髄液中 IL-10 高値から髄液細胞診をくりかえし陽性所見をえた眼内中枢神経原発 B 細胞悪性リンパ腫の1例. *臨床神経* 2008; 48: 415—417

## Abstract

### A case report of primary central nervous system lymphoma preceded by cerebral and cerebellar lesion diminishing spontaneously: Consideration of two brain biopsy at the onset and after two years

Makiko Suzuki, M.D.<sup>1)</sup>, Tsuyoshi Uchiyama, M.D.<sup>1)</sup>, Hitoshi Takahashi, M.D.<sup>2)</sup>, Michiko Ito, M.D.<sup>1)</sup>, Takako Shimizu, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Kobayashi, M.D.<sup>3)</sup> and Toshihiko Ohashi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>2)</sup>Niigata Brain Research Institute Public Relations & Information Committee

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

A 57-year-old man suffered a generalized seizure. Brain MRI showed a Gadolinium (Gd) enhanced lesion with massive edema in the left frontal lobe. He received in a brain biopsy a diagnosis of ganglioglioma, probable. After two weeks from the biopsy, brain MRI showed spontaneous remission of the lesion. Eighteen months after his seizure, a follow-up brain MRI showed a new lesion in the left cerebellar peduncle. However, the lesion also improved spontaneously. After 2 years from the onset, a follow-up examination showed a new lesion in the corpus callosum. At that time even though high dose corticosteroid was given with the diagnosis of multiple sclerosis, the lesion enlarged progressively and uveitis occurred at the same time. He received in the second biopsy a diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. We report a case of primary central nervous system lymphoma preceded by cerebral and cerebellar lesion diminishing spontaneously, with consideration of two brain biopsy at the onset and after two years.

(*Clin Neurol*, 49: 586—589, 2009)

**Key words:** primary central nervous system lymphoma, Sentinel lesion, multiple sclerosis