

## 症例報告

## 亜急性意識障害で発症したアジア亜型血管内リンパ腫の1剖検例

神田枝理子 仁科 拓也\* 村西 寛実  
長谷川浩司 浅野 彰彦 濱田 偉文

要旨：症例は79歳，女性である。微熱，全身倦怠感で発症。近医入院精査も異常みとめず，退院。退院後一週間で意識障害をきたし当院入院。肝障害，貧血をみとめ，画像上肝臓に多発腫瘍像に加え頭部造影CT上多発性濃染をみとめた。可溶性IL-2受容体抗体16,000U/mlと高値より血管内リンパ腫がうたがわれた。ステロイドパルス療法を施行も第13病日に死亡した。病理解剖で肝臓，脾臓，骨等全身にB細胞性リンパ腫細胞をみとめ血管内大細胞型B細胞性リンパ腫アジア亜型と診断した。アジア亜型は血管内リンパ腫では中枢浸潤の頻度は少ないものの，亜急性意識障害の鑑別疾患として考慮すべきと考えられる。

(臨床神経 2011;51:751-755)

Key words：血管内悪性リンパ腫，アジア亜型，意識障害

## はじめに

血管内悪性リンパ腫 Intravascular malignant lymphoma (以下，IML)は小血管内で腫瘍細胞が増殖し，主に中枢神経系に多発虚血性壊死巣を生じ，時に神経根，末梢神経，脳神経，あるいは全身臓器にも病変をきたす悪性リンパ腫の特殊型であるとされている<sup>1)2)</sup>。血管腔内に腫瘍細胞が充満する疾患であるにもかかわらず，末梢血に腫瘍細胞をみとめることはまれであり，これが確定診断困難な理由の一つになっている<sup>3)</sup>。初発症状は脊髄，神経根血管性に下部脊髄，馬尾徴候と，脳血管障害による精神機能低下，痴呆を呈する症例が多いとされている。しかしこれらのタイプとは別に中枢神経症状が少なく，肝障害，血球貪食をきたすアジア亜型血管内リンパ腫 Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma (以下，AIVL)の存在も知られている。今回われわれは亜急性意識障害で発症し肝浸潤，骨髓浸潤をきたし，急激な経過を辿ったAIVLの一例を経験したので文献的考察と共に報告する。

## 症 例

79歳，女性

既往歴：70歳時結核性胸膜炎

現病歴：20XX年3月末から全身倦怠感，食欲不振，37℃台の微熱を自覚していたが放置していた。4月末にはほとんど食事も摂取できなくなったため他院入院の上頭部CT，胃カメラなどにて精査したがすべて問題なく退院となった。退院後一週間経過し全身状態不良，意識障害も出現したため当院

内科外来受診，入院となった。

入院時身体所見：身長148cm，体重38kg，体温37.5℃，意識レベルJCS-3，自分の名前，搬送されたのが病院ということもわからず，画像診断の際こちらのオーダーが理解できず不穏状態となることもあった。眼瞼結膜に貧血黄疸みとめず，心音清，肺音右下肺野に呼吸音低下，腹部平坦，肝脾触知せず，神経所見は四肢腱反射は左右差なく保たれており，筋力低下はみとめず，また明らかな巣症状はみとめなかった。

検査所見：血液検査上Hb 9.7g/dl，Plt 7.9万/ $\mu$ lと低値，GOT 69IU/l，GPT 45IU/l，T-bil 1.5IU/lと肝障害をうたがう高値，腫瘍マーカーではPIVKaII 343mAu/dlと高値を呈した。NH3は44mg/dlと正常範囲であった。

入院後経過：入院時の意識状態は当初今いる場所がわから

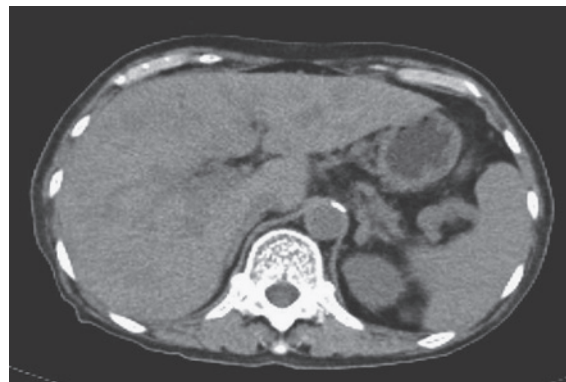


Fig. 1 Abdominal CT.

Abdominal plain CT shows multiple low density areas in the liver.

\*Corresponding author: 日本生命済生会付属日生病院循環器神経内科 (〒550-0012 大阪府大阪市西区立売堀6丁目3番8号)  
日本生命済生会付属日生病院循環器神経内科  
(受付日：2011年3月11日)

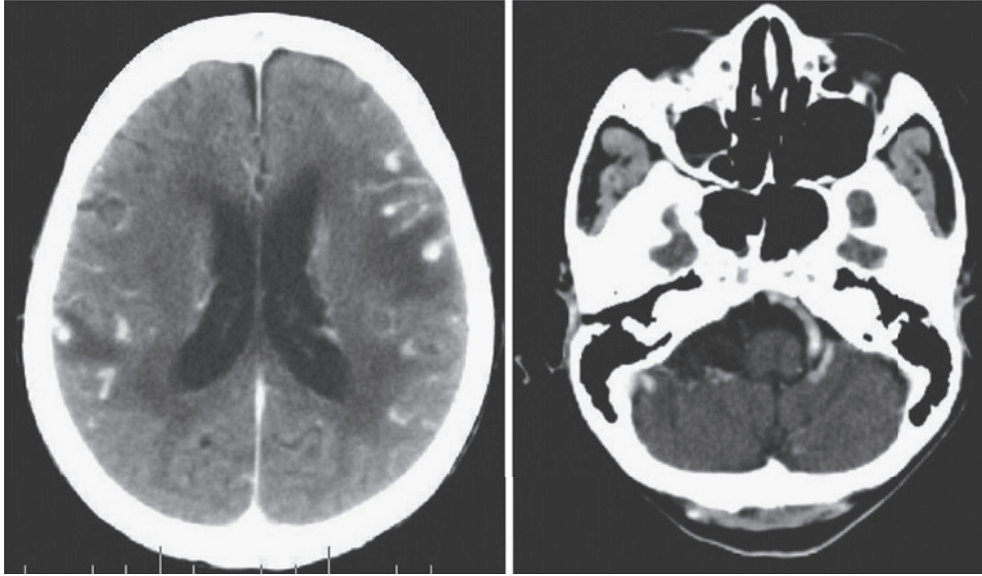


Fig. 2 Brain CT.

Brain CT with contrast enhancement shows multiple high density areas in the cortex and white matter.

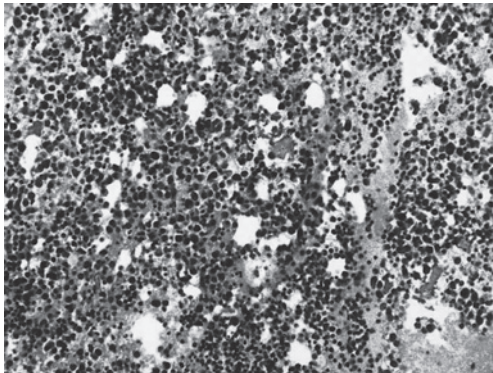


Fig. 3 Bone marrow biopsied specimen.

Haematoxyline-eosin (HE) stain, low magnification ( $\times 20$ ). Infiltrates of lymphoma cell are noted in the bone marrow.

ない、画像診断施行時に安静を保つように指示したがその指示が理解できないという状態であった。しかし翌日にはさらなる覚醒度の障害をみとめ刺激しないと覚醒しない程度に増悪がみとめられた。入院時に施行した腹部造影 CT では、多発性の肝腫瘍像をみとめた (Fig. 1)。肝酵素の上昇、PIVKAI の高値とも併せて転移性肝癌をうたがった。意識障害をきたしていたが血中 NH<sub>3</sub> 正常値より肝性昏睡は可能性が低いと考えられた。髄液検査では髄液圧 18mmH<sub>2</sub>O、総蛋白 305mg/dl、アルブミン 151mg/dl、糖 124mg/dl、クロール 124mg/dl、細胞数 多核球 1 以下、単核球 1 以下、結核菌の PCR 陰性、細胞診でも悪性細胞の検出はみとめられなかった。髄液所見より癌性髄膜炎、結核性髄膜炎などの可能性は低いと考えられた。第 3 病日に頭部造影 CT を施行した。CT 上多発性の濃染像をみとめ (Fig. 2)、ひき続いておこなった髄液検査で髄液蛋

白高値、血中可溶性 IL-2 受容体抗体 16,000U/ml、髄液中同抗体 1,700U/ml と共に高値であったため血管内リンパ腫がうたがわれた。頭部 MRI、脳波は長時間の安静が保てず施行できなかった。胸水、喀痰、髄液などの細菌培養検査は抗酸菌もふくめて陰性であった。当院血液内科と相談の上骨髄生検を施行。骨髄に B-cell リンパ腫をうたがう細胞と共に血球貪食像をみとめた (Fig. 3)。これらの所見より血管内 B リンパ腫アジア亜型と診断した。治療に関しては全身状態不良なことや年齢、御家族の希望を考慮して化学療法は施行せず副腎皮質ホルモン製剤パルス療法のみとし、全身状態の改善がみとめられたばあい R-CHOP 療法の施行を予定した。パルス療法は第 7 から第 9 病日にかけて施行、一時的に覚醒度の向上をみとめご家族と話すなど意識状態の改善をみとめた (Fig. 4)。しかし腎不全の進行、DIC により第 13 病日に永眠となった。死後御家族の了承をえて病理解剖を施行した。病理組織学的には肝臓の血管内に B 細胞性リンパ球の浸潤が強くみとめられた。その他同様の浸潤は脾臓、骨、肺、腎、膀胱、卵巣、子宮、胃、小腸、大腸、後腹膜の血管内にもみとめられ (Fig. 5)、血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫と確認できた。脳の剖検に関しては施設的な限界があり残念ながら施行できずに終わった。

## 考 察

今回われわれは非特異的な神経所見を呈し、肝障害、血球貪食を前面に呈し、急激な経過を辿り死亡した血管内リンパ腫の一例を経験した。IML は通常中枢神経、皮膚に初発が多く、初発症状は脊髄、神経根血管性に下部脊髄、馬尾徴候と脳血管障害による精神機能低下、痴呆を呈することが多いとされて

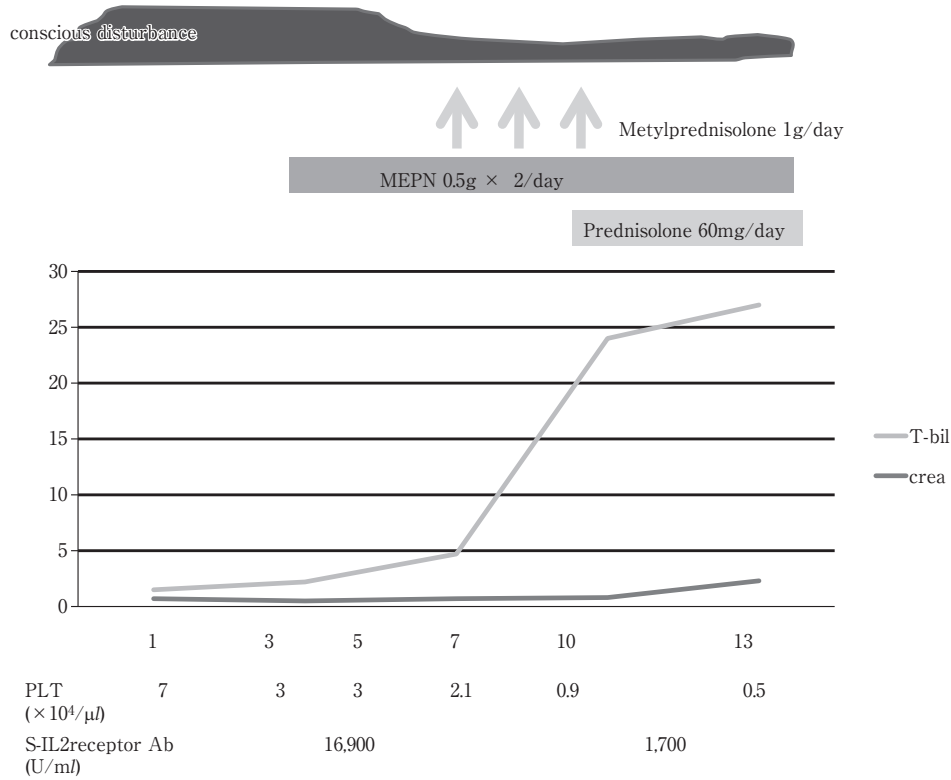
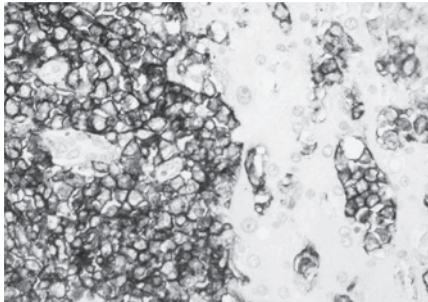


Fig. 4 Clinical course.

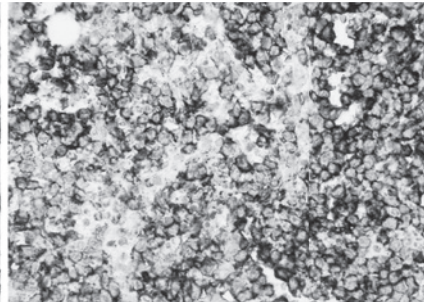
The patient developed disturbance of consciousness from admission. After high dose intravenous methylprednisolone therapy, consciousness made a temporary recover. But he died at thirteenth hospital day due to renal failure.

MEPN: meropenem hydrate

a. Liver CD20 (B-cell)  $\times 40$



b. Bone marrow CD20 (B-cell)  $\times 40$



c. Spleen CD20 (B-cell)  $\times 40$

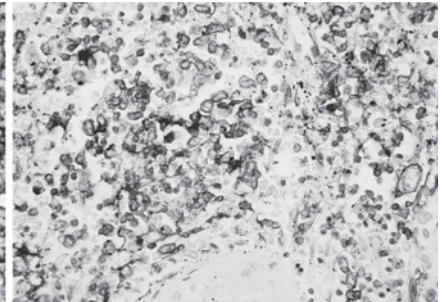


Fig. 5 Pathological findings of biopsied specimen.

a, b, c : Immunistain for CD20, low magnification ( $\times 40$ ).

The inflammatory infiltrates are predominantly composed of CD20-positive lymphocytes.

いる<sup>4)5)</sup>. 本症例は最終的には血管内リンパ腫アジア亜型 (AIVL) と診断された. AIVL は Murase 等の診断基準<sup>6)</sup> によると臨床検査所見としては 1. 血球減少, 2. 肝腫または脾腫, 3. 明らかなリンパ節腫大, 腫瘍形成をみとめないこと, のうちの 2 項目以上を満たし, 病理所見としては 1. 赤血球貪食像, 2. 大細胞型腫瘍性 B 細胞増殖の免疫表現形, 3. リンパ腫細胞の血管内増殖または類洞内浸潤を示す病理所見の 2 項目すべてを満たすものとされている. 本例は診断基準のすべての項目を満たし AIVL と生前診断できた. AIVL は IML のアジア

によくみられる型であり Murase 等は 25 例の報告でその臨床的特徴を検討している<sup>6)</sup> 貧血, 血小板減少, 肝脾腫, 骨髓浸潤, DIC の合併が多く, しかしリンパ節腫脹, 腫瘍形成, 神経学的症状, 皮膚病変は欠くことが多いとされている. 西洋型の IML は神経症状として認知症様の症状および局所神経症状を呈する頻度が高いとしているが, 本症では意識障害という形で発症した. 文献によると AIVL は神経学的異常を呈するのは 16% 程度で意識混濁, 視力低下がみられるとされており本例では明らかな視力低下はみとめられなかったが比較的



合致する臨床所見であったと思われる。AIVLは生前診断が困難とされている。今回本症例は亜急性の意識障害を呈して来院され、肺結核の既往、臨床症状より結核性髄膜炎、癌性髄膜炎を念頭において鑑別診断を進めた。しかし、髄液検査では髄液蛋白増加のみの所見であり、細胞数増加、PCRでの結核菌、細胞診での癌細胞の検出がいずれもみとめられず否定的であった。本例では頭部造影CT上多発性の造影所見がみられ、さらに血中および髄液中の可溶性IL-2受容体抗体高値にてIMLをうたがひ、骨髓生検で骨髓中にリンパ腫細胞を検出し確定診断できた。本例では頭部造影CTの所見がIML診断の契機となった。従来IMLの診断において画像検査ではMRIが有用であり、T<sub>2</sub>強調画像で深部白質の梗塞や、層状壊死様の高信号をみとめることが多いとされている。また大脳半球に多発性に病変をみとめることが多いとされ、小脳や脳幹の頻度は少ないとされている<sup>7)~9)</sup>。本例はこれらの特徴に合致する所見であった。本例では病状の関係で長時間の安静を保てなかったため頭部MRIを施行できず頭部造影CTを施行した。従来頭部造影CTで異常濃染を示す疾患は脱髄疾患、血管炎などが多く、IMLでは発症早期では濃染されないばあいがあるとされている。またIMLの病変は深部白質が多いとされているが本例では皮質にも病巣が広がっていた。臨床症状の急激な悪化、可溶性IL-2受容体抗体値16,000U/mlと高値であることを考えると本例の広範囲の頭部造影CTの病巣はIMLの病勢が強かったことを示唆しているものと考えられる。またAIVLに限定した頭部画像についての検討はわれわれの検索した範囲ではみとめられなかった。また本症例では骨髓生検を施行し、同検査にてリンパ腫細胞が検出され確定診断に大きく貢献した。しかし骨髓生検はAIVLの診断に有効とする報告<sup>10)</sup>がある一方、診断率が必ずしも高くなく、検体量の少なさをデメリットとする報告もある<sup>11)</sup>。小田原等の報告<sup>12)</sup>ではIVL8例中骨髓生検で血管内にリンパ腫を確認できたのは一例のみとしている。本症例では幸いにして骨髓生検でリンパ腫を確認できたが、骨髓生検は簡便ではあるが上記のような限界があることが念頭に置かれるべきと思われる。近年血管内リンパ腫の診断においてランダム皮膚生検の有用性が報告されている<sup>13)</sup>。ランダム皮膚生検は上腕部、腹部、大腿部など複数部位から生検がおこなわれ、皮疹のない症例では3カ所以上から生検をおこなうことが推奨され、IVLでは皮疹部からの生検では100%、非皮疹部からの生検でも68%というリンパ腫の検出率も報告されている<sup>12)</sup>。リンパ節腫大がみとめられないことがほとんどのAIVLの診断においては今後まず念頭に置くべき検査と考えられる。アジア亜型の予後の検討はもっとも症例数の多いものとしてはMurase等が96例の検をしており3年生存率27%、生存期間の中央値4カ月としている<sup>14)</sup>。従来神経内科の臨床の場で鑑別にあがるIMLは西洋型が大多数であり、AIVLは特徴的な神経所見もみとめないことが多く、急激な経過を辿ることが多い。本症例のように非特異的な意識障害を呈しており、かつ肝機能障害、血球減少をみとめる症例では積極的にAIVLを検索することが必要かと考えられる。

## 文 献

- 1) 青山雅彦, 青木智子, 松浦 豊ら. 化学療法で著明な改善を示した中枢神経血管内悪性リンパ腫の1例. 臨床神経 2003;43:6-11.
- 2) Chapin JE, Davis LE, Shuster EA, et al. Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis. Acta Neurol Scand 1995;91:494-495.
- 3) 高尾昌樹, 厚東篤生, 岡部多加志. Intravascular malignant lymphomatosis. 神経内科 1995;43:391-407.
- 4) Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis: a systemic disease with neurologic manifestations. Cancer 1993;71:3156-3164.
- 5) Treves TA, Gadoth N, Blumen S, et al. Intravascular malignant lymphomatosis: a cause of subacute dementia. Dementia 1995;6:286-293.
- 6) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. British J of Haematol 2000;111:826-834.
- 7) 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.
- 8) Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. Cancer 1993;71:3156-3164.
- 9) Calamia KT, Miller A, Shuster EA, et al. Intravascular lymphomatosis. A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. Adv Exp Med Biol 1999;455:249-265.
- 10) Narimatsu H, Morishita Y, Saito S, et al. Usefulness of bone marrow aspiration for definite diagnosis of Asian variant of intravascular lymphoma: four autopsied cases. Leuk Lymphoma 2004;45:1611.
- 11) DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. J Clin Oncol 1994;12:2573.
- 12) 小田原淳, 末長孝生. 血管内リンパ腫診断のためのランダム皮膚生検の有用性. 血液・腫瘍科 2008;56:472-477.
- 13) Gill S, Melosky B, Haley L, et al. Use of random skin biopsy to diagnosis intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. Am J Med 2003;114:56.
- 14) Murase T, Ymangutchi M, Okamoto M, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBC): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. Blood 2007;109:478-485.

**Abstract****A case of intravascular malignant lymphoma with initial progressive non-specific neurological symptoms**

Eriko Kanda, M.D., Takuya Nishina, M.D., Tomomi Muranishi, M.D.,  
Kouji Hasegawa, M.D., Akihiko Asano, M.D. and Hidefumi Hamada, M.D.  
Department of Circulation and Neurology, Nissei Hospital

A 79-year-old woman was admitted to a nearby hospital for seven days due to low-grade fever, loss of appetite and general fatigue. She was diagnosed with normal condition and discharged. She was admitted to our hospital one week later with disturbed consciousness. Laboratory findings upon admission revealed anemia, elevated alanine amino transferase, elevated total bilirubin and thrombocytopenia. Abdominal CT demonstrated multiple low intensity lesions in the liver. Enhanced brain CT revealed multiple lesions with increased signal intensity lesions in the white matter and cortex. The value of soluble IL-2 receptor antibody was 16,000 U/ml. Intravascular lymphoma was suspected because of brain CT finding and IL-2 receptor antibody titer. Methylprednisolone pulse therapy was started considering her age and general condition, but she was died thirteen days after admission. Postmortem examination revealed widespread intravascular aggregation of malignant lymphoma cells in the liver, spleen, bone marrow, bladder, ovary and stomach indicating a diagnosis of an Asian variant of intravascular large B cell lymphoma (AIVL). Neurological abnormalities are not usually associated with AIVL, but this patient had rare AIVL presenting with initial progressive nonspecific neurological symptoms.

(Clin Neurol 2011;51:751-755)

**Key words:** intravascular lymphoma, Asian variant, disturbed consciousness

---