

症例報告

中枢神経症状をともない腎生検にて確定診断をえた 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

金澤 有華¹⁾ 萩原のり子^{1)*} 松尾 龍¹⁾²⁾
荒川 修治¹⁾ 吾郷 哲朗²⁾ 北園 孝成²⁾

要旨：症例は 60 歳男性である。発熱、頭痛、回転性めまいを主訴に来院した。軽度の失調性歩行を呈し、MRI 拡散強調画像で左頭頂葉に線状の高信号域をみとめた。血清 LDH と可溶性 IL-2 受容体の上昇から血管内リンパ腫がうたがわれたが、初回の皮膚・骨髄生検では診断にいたらなかった。2 ヶ月後、左上肢の感覚障害が出現し、右前頭葉、両頭頂葉に新規病変をみとめた。全身検索の結果、体部 CT で両腎に多発性低吸収域をみとめ、腎生検で組織学的に血管内大細胞性 B 細胞リンパ腫と診断した。本疾患は比較的まれであるが、急速に進行し予後不良となるばあいもあるため、すみやかな全身検索により適切な生検部位を確定し、早期診断に努めることが重要である。

(臨床神経 2014;54:484-488)

Key words：血管内リンパ腫、可溶性 IL-2 受容体、腎生検、皮膚生検、rituximab 併用 CHOP 療法

はじめに

症 例

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma; IVLBCL) は、腫瘍性 B 細胞が中小血管の内腔に選択的に増殖する悪性リンパ腫の一型であり、腫瘍細胞があらゆる臓器に浸潤しうるため多彩な臨床症状を呈する¹⁾²⁾。しかし、その多くは発熱や倦怠感などの非特異的の症状であり、診断に苦慮するばあいも少なくない。本疾患は中高齢者に好発し、急速な症状進行により予後不良な転帰をたどるばあいもあるため、適切な診断に基づいた早期治療が肝要となる。確定診断には組織学的に腫瘍細胞の存在を証明することが不可欠であり、生検部位として比較的侵襲性の低い骨髄や皮膚が選択されやすい。しかし、これらの部位からの生検では診断が困難な例もあり、すみやかに全身評価をおこない適切な生検部位を検索することが重要である。今回われわれは、皮疹と中枢神経症状をともない、画像所見と血清学的検査から IVLBCL が強くうたがわれたが、骨髄および皮膚生検では診断にいたらず、腎生検により診断しえた症例を経験したので、文献的考察を交え報告する。

症例：60 歳、男性

主訴：発熱、頭痛、回転性めまい

既往歴：55 歳時より体幹部の皮疹に対し通院治療中。

家族歴：父 脳梗塞。

現病歴：2011 年 3 月より頭痛と回転性めまいが出現し、近医での加療が開始されたが、その後も症状の再燃をくりかえした。2011 年 9 月某日より 39°C 台の発熱と構音障害が出現し、4 日後に構音障害は改善したが、発熱、頭痛、回転性めまいが持続するため、精査加療目的で当科入院となった。

入院時現症：身長 170 cm、体重 61 kg、体温 37.0°C、血圧 110/79 mmHg、脈拍 69/分・整。後頸部と殿部に充実性の丘疹、背部左側に紅斑をみとめた。神経学的には意識清明で、脳神経に異常なく、四肢に明らかな運動および感覚障害をみとめなかった。指鼻試験、膝踵試験は正常で、起立には異常なく、Romberg 徴候は陰性であったが、継ぎ足歩行は拙劣であり、軽度の体幹失調がうたがわれた。腱反射は正常で、病的反射は陰性であった。髄膜刺激徴候は陰性であった。

入院時検査所見：血算では WBC 5,800/ μ l、Hb 12.0 g/dl、Plt 20.1×10^4 / μ l、生化学では LDH 243 IU/l と境界高値を示し、赤沈は 1 時間値で 38 mm と軽度亢進していた。検尿では蛋白、潜血は陰性で、沈査所見にも異常なかった。凝固系や血栓性

*Corresponding author: 九州労災病院脳血管内科 [〒 800-0296 北九州市小倉南区曾根北町 1 番 1 号]

¹⁾ 九州労災病院脳血管内科

²⁾ 九州大学病院腎高血圧脳血管内科

(受付日：2013 年 8 月 19 日)

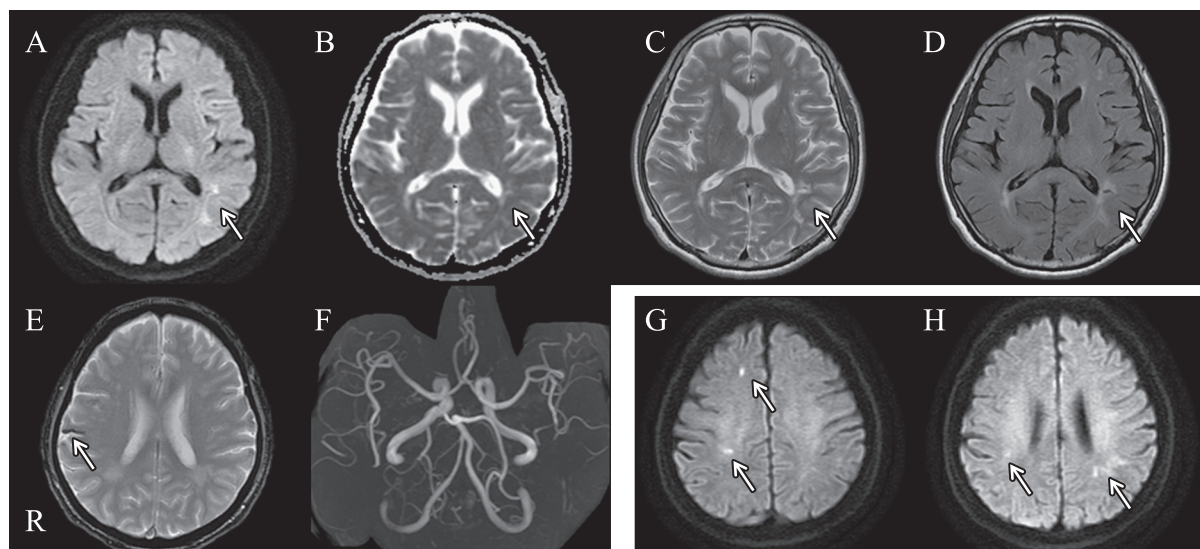


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging on admission and at recurrence.

Diffusion weighted image (DWI) (Axial, 3.0 T; TR 6,000 msec, TE 80 ms; b value = 1,500 sec/mm²) (A), T₂-weighted image (Axial, 3.0 T; TR 4,400 msec, TE 96 ms) (C) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 3 T; TR 8,002 msec, TE 144 ms) (D) showed high intensity in the left parietal lobe (arrow). Apparent diffusion coefficient (ADC) map (Axial, 3.0 T; TR 6,000 msec, TE 80 ms; b value = 1,500 sec/mm²) showed no corresponding lesion (B). T₂ star weighted image (Axial, 3 T; TR 634 ms, TE 20ms) (E) showed linear hypo intensity in the right parietal lobe and frontal lobe. Intracranial major artery was well visualized on MRA (F). DWI on day 46 showed newly high intensity in the right frontal lobe (G), and bilateral parietal lobes (G, H).

素因に異常なく、免疫学的にはCRP 0.79 mg/dlと軽度上昇し、可溶性IL-2受容体が1,660 U/ml (基準値145~519 IU/ml)と高値であった。MPO-ANCA, PR3-ANCAは陰性であった。髄液検査では初圧70 mmH₂Oで、細胞9/mm³、蛋白138 mg/dlと蛋白細胞解離をみとめ、β2ミクログロブリン3.9 mg/l (基準値0.6~2.0 mg/l)と上昇していた。

頭部MRIでは拡散強調画像で左頭頂葉皮質下に線状の高信号域をみとめ (Fig. 1A), 同部位はADC値の低下をともなわず (Fig. 1B), FLAIRおよびT₂画像では高信号を呈していた (Fig. 1C, D)。T₂*強調画像では右頭頂葉皮質に線状の低信号域をみとめ (Fig. 1E), 出血性変化と考えられた。小脳や脳幹に病変はなく, MRAでは頭蓋内外の主幹動脈に有意狭窄をみとめなかった (Fig. 1F)。ガトリニウム造影MRIでは明らかな増強効果はみとめなかった。入院中の心電図モニターやホルター心電図で不整脈をみとめず, 経胸壁心エコー検査や頸部血管エコーでも異常所見はみとめなかった。

入院後経過: 画像所見では血管支配に一致しない虚血と出血が混在した脳病変を呈し, 検索しえた範囲で動脈硬化の危険因子や塞栓源となりうる心疾患および血管病変をみとめないことから, 脳血管障害は考えにくく, 発熱の持続や炎症反応, および血清LDHや可溶性IL-2受容体, 髄液β2ミクログロブリンの高値より悪性リンパ腫がうたがわれた。入院より第24病日に骨髄生検, 第25病日に後頭部の皮疹より皮膚生検を施行したが, 異常細胞は検出されず診断にいたらなかった。Gaシンチでは異常集積をみとめなかったが, 体部

CTで両腎は内部にまだら状の低吸収域をとめない, びまん性に腫大していた (Fig. 2A)。CT所見からは血管内リンパ腫にともなう腎病変がうたがわれたが, 経過中に熱型は改善し, その他の症状も軽快したことから, 本人が腎生検を希望せず, 第33病日に退院とした。その後も外来で慎重に経過観察を継続し, 第44病日には血清LDH 229 IU/l, 可溶性IL-2受容体1,040 U/mlと低下をみとめていたが, 第46病日に左上肢の感覚障害が出現し, 頭部MRI拡散強調画像で右前頭葉および右頭頂葉に新たな高信号域をみとめた (Fig. 1G, H)。また, 血清LDH 355 IU/l, 可溶性IL-2受容体1,470 U/mlと再上昇をみとめたことから, IVLBCLによる脳病変の再発と判断して, 第54病日に左腎からエコーガイド下に生検を施行した。病理所見では, H&E染色で腎皮質内小血管および糸球体内糸状毛細血管内に, ほぼすべての切片において中型から大型の異型リンパ球浸潤をみとめ (Fig. 2C), 免疫組織化学ではB細胞系マーカーのCD20, CD79aがびまん性に陽性を示し (Fig. 2D), CD5は部分的陽性, CD3, CD10は陰性, 血管内皮マーカーであるCD31染色では異型細胞は血管内に限局しており, IVLBCLと診断した。化学療法を目的として第81病日に血液内科へ転科し, rituximab併用CHOP療法を開始したところ, 1クール終了後には血清LDHは159 IU/l, 可溶性IL-2受容体は699 U/mlまで低下し, 体部CTでの腎病変も著明に縮小した (Fig. 2B)。経時的な血液および尿検査では腎機能障害を示唆する所見はみられず, 1クール終了時の腎機能はBUN 22 mg/dl, Cr 0.80 mg/dlであり, 尿所見も正

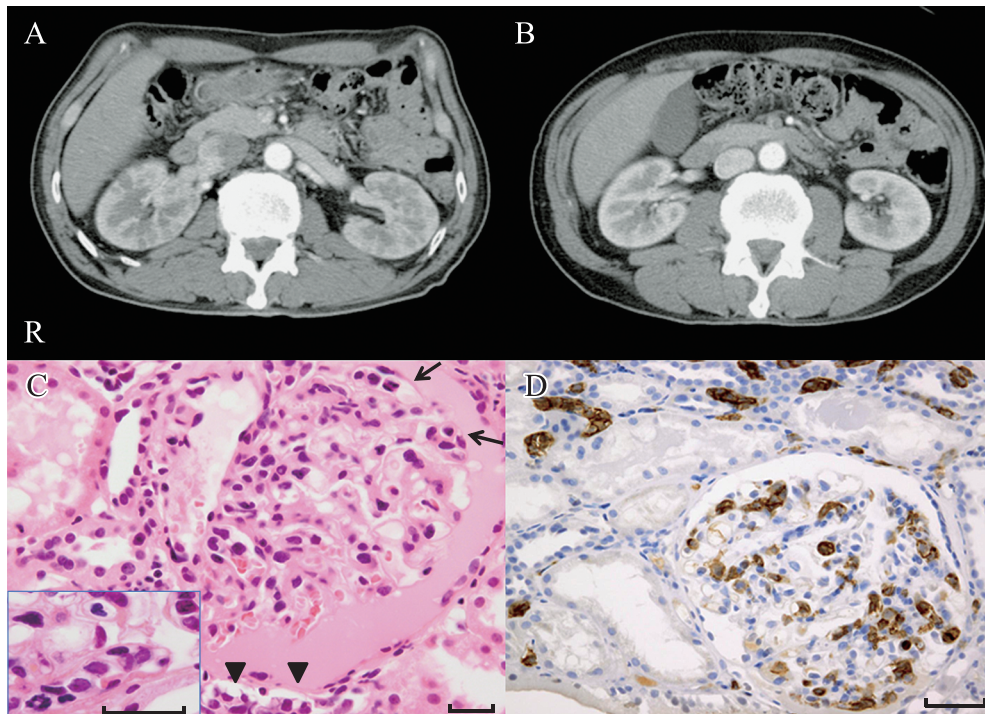


Fig. 2 Contrast enhanced abdominal computed tomography pre- and post-chemotherapy and histology of renal biopsy. Abdominal CT on day 16 showed multiple low density lesions in bilateral kidneys (A). Follow-up CT after 1 course of chemotherapy, renal lesions almost disappeared (B). Infiltration of medium to large atypical lymphoid cells was seen in glomerular capillaries (arrow) and interstitium (arrow heads) (hematoxylin and eosin staining, bar = 20 μ m). Inset showed nuclear mitosis (arrow) (bar = 20 μ m) (C). Immunohistochemical staining showed positive reaction for CD20 of B-cell markers in the lymphoid cells (anti-CD20 staining, bar = 50 μ m) (D).

常であった。その後も頭部 MRI で脳病変の再発はみられず、さらなる再発予防のため造血幹細胞移植をおこない、約 2 年経過した現在まで寛解を維持している。

考 察

IVLBCL は腫瘍性 B 細胞が中小血管の内腔に選択的に増殖する悪性リンパ腫の一型であり、発熱や倦怠感などの非特異的症状に加え、神経学的異常や皮膚病変を主徴とする¹⁾²⁾。全経過を通じた中枢神経系の罹患率は 70~85% と高率で³⁾、Glass ら⁴⁾ の報告では、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%、脳神経障害が 21%、末梢神経障害が 5% に出現するとされる。これらの症状は複合して出現するばあいが多いものの、いずれも疾患特異性に乏しく、通常の脳梗塞として初期診療が開始されるばあいも少なくないと推察される。脳神経系では、微小血管内の腫瘍細胞増殖により局所の血流低下が惹起されると考えられ、結果として出現する多様な神経症候は、必ずしも画像上の病変部位とは一致しない可能性がある。本例でも頭痛に加え、回転性めまいや体幹失調を呈し、深部知覚が正常であることから前庭をふくめた脳幹や小脳の病変を推定し検

索に努めた。しかし、画像上は神経症候を説明しうる異常が検出されず、画像所見には反映されない局所の血流不全が原因であったと考えた。

本例では、発熱や皮疹などの理学所見に加え、血清 LDH の上昇、および可溶性 IL-2 受容体や髄液 $\beta 2$ ミクログロブリンの高値をみとめ、さらに頭部 MRI で虚血と出血が混在した、血管支配に一致しない脳病変を呈することから IVLBCL をうたがった。IVLBCL の確定診断には生検が必要であり、多臓器と比較して侵襲性が低く簡便であるという利点から、骨髓生検および皮膚生検が最初に考慮されやすい。しかしながら、本例では骨髓および皮膚からの生検で異常細胞が検出されず、初回入院時は確定診断にいたらなかった。血管内腔に腫瘍細胞が浸潤するという特異な病型は、全身のあらゆる臓器に病変をきたしうることを意味しており、過去の剖検例をみると、中枢神経系や皮膚以外にも、骨髓、甲状腺、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、消化管などに病変の合併が報告されている⁵⁾。しかし、生検での診断成績は必ずしも剖検からえられる所見とは一致しないことが指摘されており⁶⁾、生検標的として最適な臓器を見定めることは未だ困難といえる。

本例のように脳病変をとまなうばあいは脳生検も検討の余地があり、画像所見から生検のターゲットが絞りがやすく、脳

や脊髄などの中枢神経系に対し IVLBCL の親和性が高いことから、他部位の生検と比較して診断成績は良好とされている⁶⁾。脳生検はリスクや侵襲性が高い手技ではあるが、IVLBCL が強くうたがわれるばあいは他臓器の生検と並行して脳生検の実施も検討の余地があるといえる。一方、IVLBCL では肺、肝臓、腎臓などに無症候性の病変を合併するばあいがあり、これらは CT や MRI など侵襲性の低い検査によっても容易に検出が可能であるため、本疾患をうたがったばあいは臓器症状がなくともすみやかに全身検索をおこない、病変の検出に努めることが重要である。本例では患者の同意がえられず、脳生検の実施にはいたらなかったが、体部 CT により腎病変の合併を検出しえたことが早期診断につながり、良好な転帰に寄与したといえる。

また近年、IVLBCL の診断手法としてランダム皮膚生検の有用性が徐々に浸透しつつある⁷⁾。これは、1999 年に Kraus ら⁸⁾ が剖検例で、外観上は異常をみとめない皮膚にも腫瘍細胞の浸潤がみられることを示し、2003 年に Gill ら⁹⁾ が初の生前診断例を報告したことに端を発する。実際、非皮疹部であっても 7~8 割の高頻度で腫瘍細胞が検出されることから、もっとも侵襲が少なく、かつ陽性率の高い生検法として注目されており、病期が進行し全身状態が不良となった患者にも適応されうる手技である。本例では皮膚症状をとまっていたため、皮疹部 1 ヶ所から生検をおこなったが、複数箇所からの生検、あるいはランダム皮膚生検をおこなうことにより、初回入院時に診断しえた可能性があり、省察すべき点と考えられた。

IVLBCL は従来、疾患認知度が低いことも影響して、生前診断が困難な疾患と考えられてきた。また、急速に病状が進行し多臓器不全を併発する例も多く、全身状態が悪化したため侵襲性の高い生検が困難となり診断にいたらない、あるいは治療開始後も十分な効果がえられないなど、予後は不良とする報告が多い。しかし近年、従来の非ホジキン悪性リンパ腫に対する化学療法に、B 細胞特異抗原の CD20 に対するモノクローナル抗体医薬 rituximab を併用した R-CHOP 療法により、治療成績が大幅に改善することが報告されており¹⁰⁾¹¹⁾、確定診断 2 年後の無増悪生存率は 56%、全生存率は 66% に向上している。したがって、IVLBCL は早期に診断されれば治療による予後改善が期待できる疾患に変わりつつあるといえ、発熱や皮膚症状などの特徴的所見に神経症状が加わったばあいは本疾患も鑑別に挙げることを忘れず、特徴的な検査所見、さらにはすみやかな全身検索により適切な生検部位を見定めることが重要と考えられる。

本報告の要旨は、第 198 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：腎生検を実施していただきました九州労災病院泌尿器科の新坂秀雄先生、病理所見に関してご教授いただきました同病理科の横原康亮先生、濱田哲夫先生、化学療法を実施していただきました同血液内科の田中綾先生に深謝申し上げます。

※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) Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2007;25:3168-3173.
- 2) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009;10:895-902.
- 3) Chapin JE, Davis LE, Kornfeld M, et al. Neurologic manifestations of intravascular lymphomatosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:494-499.
- 4) Glass J, Hochberg FH, Miller DC. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 1993; 71:3156-3164.
- 5) 高尾昌樹, 厚東篤生, 岡部加多志. Review. Intravascular malignant lymphomatosis. *神経内科* 1995;43:391-407.
- 6) 中原登志樹, 山本悌司. 血管内悪性リンパ腫症の生検診断. *神経内科* 2002;57:306-313.
- 7) Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1525-1527.
- 8) Kraus MD, Jones D, Bartlett NL. Intravascular lymphoma associated with endocrine dysfunction: a report of four cases and a review of the literature. *Am J Med* 1999;107:169-176.
- 9) Gill S, Melosky B, Haley L, et al. Use of random skin biopsy to diagnose intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. *Am J Med* 2003;114:56-58.
- 10) Masaki Y, Dong L, Nakajima A, et al. Intravascular large B cell lymphoma: proposed of the strategy for early diagnosis and treatment of patients with rapid deteriorating condition. *Int J Hematol* 2009;89:600-610.
- 11) Ferreri AJ, Dognini GP, Bairey O, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008;143:253-257.

Abstract

**A case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL)
with central nervous system symptoms diagnosed by renal biopsy**

Yuka Kanazawa, M.D.¹⁾, Noriko Hagiwara, M.D.¹⁾, Ryu Matsuo, M.D.¹⁾²⁾,
Shuji Arakawa, M.D.¹⁾, Tetsuro Ago, M.D.²⁾ and Takanari Kitazono, M.D.²⁾

¹⁾Division of Cerebrovascular Medicine, Kyushu Rosai Hospital

²⁾Department of Cerebrovascular Medicine, Kyushu University Hospital

A 60-year-old man was admitted to our hospital complaining of fever, headache and vertigo. Neurological examination on admission showed mild ataxic gait. Brain magnetic resonance imaging showed linear high intensity in the left parietal lobe on diffusion-weighted imaging (DWI) and laboratory data revealed elevated serum lactate dehydrogenase and soluble interleukin-2 receptor. Although intravascular lymphoma was suspected from these findings, bone marrow and skin biopsies were negative. Two months later, he presented with sensory disturbance of the left upper limb, and new lesions in the right frontal and bilateral parietal lobes were detected on DWI. A systemic evaluation showed multiple low-density lesions in the bilateral kidneys on computed tomography. Based on the results of a renal biopsy, we made a histological diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). As IVLBCL is quite rare and often has a poor prognosis, a systemic evaluation to determine the proper biopsy site is needed for early diagnosis.

(Clin Neurol 2014;54:484-488)

Key words: intravascular lymphoma, soluble interleukin-2 receptor, renal biopsy, skin biopsy, rituximab combined CHOP therapy
