

完全寛解と診断後に頭蓋内に再発したと考えられた 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫の 1 例

間所 佑太¹⁾ 水野 将行¹⁾ 大喜多賢治¹⁾
萩原 真也²⁾ 伊藤 旭²⁾ 松川 則之^{1)*}

要旨：症例は 46 歳の女性である。2013 年 6 月に下顎リンパ節腫脹があり、明るい細胞質を有する中型リンパ球等の増生所見と免疫染色の結果から血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL) と診断、化学療法を行い、同年 12 月に完全寛解と判断された。翌年 5 月から同じことを何度も聞くようになり、当科を受診した。記憶力障害、髄液細胞数・蛋白の上昇、MRI での両側乳頭体や視床周囲の造影効果を伴う FLAIR 高信号域を認めた。脳生検にて AITL の再発と診断した。AITL の頭蓋内再発は報告がないが、経過中に中枢神経症状を合併した場合はその可能性を考慮すべきである。

(臨床神経 2016;56:112-115)

Key words：血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫, 悪性リンパ腫, 頭蓋内再発

はじめに

血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL) は、末梢性 T 細胞リンパ腫に属する悪性リンパ腫である。節外病変を認めることが多いとされるが¹⁾、頭蓋内病変について詳述した文献は極めて稀である。我々は、リンパ節腫脹で初発し、化学療法後に完全寛解と診断された AITL が頭蓋内に再発したと考えられた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：46 歳、女性

主訴：記憶障害

既往歴：無菌性髄膜炎 (30 歳時)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013 年 6 月下旬に下顎リンパ節の腫脹を自覚、当院血液内科でリンパ節生検が行われ、高内皮細静脈や濾胞樹状細胞、明るい細胞質をもつ中型リンパ球の増生所見と、CD2(+), CD3(+), CD4(+), CD10(+) などの免疫染色の結果から、AITL と診断された。血清可溶性 IL-2 受容体 (soluble interleukin-2 receptor; sIL2R) は 4,450 U/ml と著明に高値で、肝脾腫、骨髓浸潤を認め、Ann-Arbor 分類で Stage IV であっ

た。Bi-weekly CHOP 療法を行い、同年 12 月に完全寛解と判断された。2014 年 5 月中旬から、同じことを何度もきくようになったとのことで、当科を受診した。

入院時現症：身長 162 cm, 体重 50 kg, 体温 37.2°C, 血圧 132/71 mmHg, 心拍数 82 回/分であった。リンパ節腫大はなく、その他の一般身体所見に異常はなかった。意識レベルは GCS で E4V4M6 であり、見当識障害、記憶力障害、失計算を認めた。その他、脳神経、運動系、感覚系、協調運動は正常であった。

検査所見：血液検査では、WBC は 5,200/mm³ で分画に異常なく、芽球の出現もなかった。LDH 189 IU/l, CRP 0.03 mg/dl と上昇なく、抗核抗体、P-ANCA, C-ANCA, 甲状腺関連自己抗体、各種腫瘍マーカーは全て陰性であり、ビタミン B1 や sIL2R は正常範囲内であった。脳脊髄液検査では、初圧 90 mmH₂O, 細胞数 10/mm³ (単核球 96%, 多形核球 4%), 蛋白 90 mg/dl, 糖 56 mg/dl, ADA 2.3 U/l, sIL2R は測定感度以下, IgG index 0.9, オリゴクローナルバンド陰性、単純ヘルペスウイルス (HSV) と JC ウイルスの DNA は陰性であった。血清、脳脊髄液の HSV, サイトメガロウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルスの抗体価は既感染パターンであり、各種抗神経抗体 (抗 Hu, Yo, Ri, CV2, Amphiphysin, Ma1, Ma2 抗体) は陰性であった。頭部 MRI では、拡散強調画像で高信号域はなかったが、FLAIR 画像では下垂体や両側乳頭体、

*Corresponding author: 名古屋市立大学病院神経内科 [〒 467-8602 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地]

¹⁾ 名古屋市立大学病院神経内科

²⁾ 名古屋市立大学病院血液内科

(Received August 27, 2015; Accepted November 16, 2015; Published online in J-STAGE on January 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000804

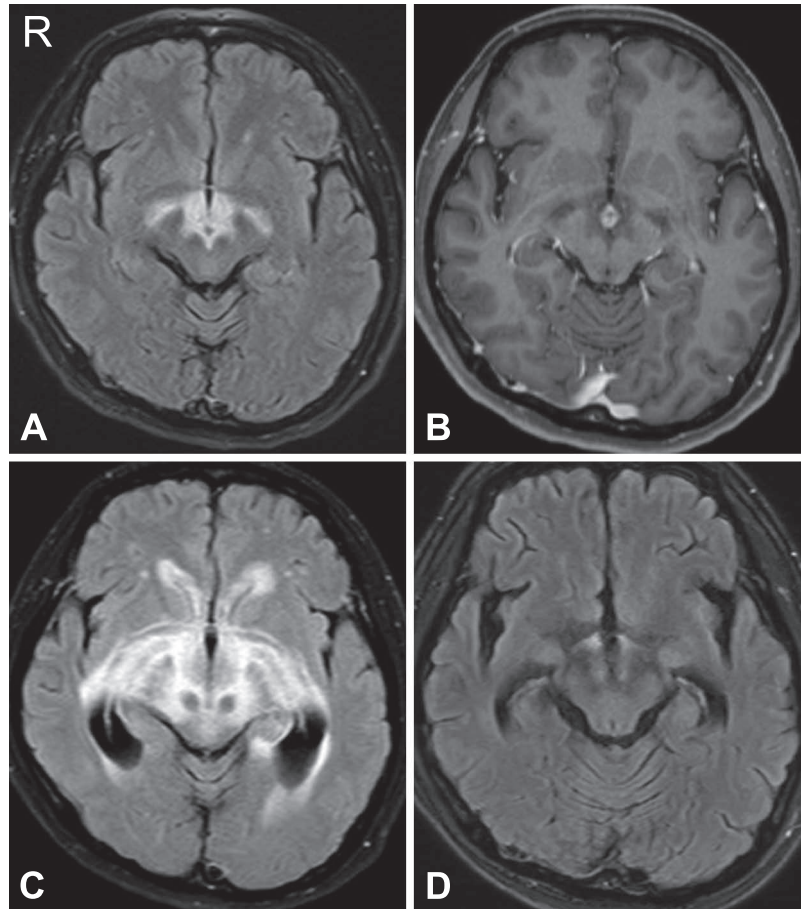


Fig. 1 Brain MRI (A-D).

(A) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T; TR 9,000 ms, TE 102 ms) showing hyperintense areas in the pineal body, both mammillary bodies, the optic tract, and the thalamus. (B) Gadolinium-enhanced T₁-weighted images showing contrast-enhancing areas (Axial, 1.5 T; TR 572 ms, TE 10 ms) in the pituitary body and both mammillary bodies. (C) Expansion in size of the hyperintense lesions on FLAIR images with hydrocephalus development at 27 days after hospitalization. (D) Disappearance of the hyperintense lesions and hydrocephalus at 82 days after beginning chemotherapy and radiotherapy.

視索、視床周囲に高信号域を認め、ガドリニウム造影 T₁ 強調画像では下垂体や乳頭体に造影効果を伴っていた (Fig. 1A, B)。

入院後経過：AITL の頭蓋内再発が疑われたが、血清・脳脊髄液ともに sIL2R が上昇しておらず、報告としても例をみないため、積極的に AITL の再発が肯定できなかつた。また病変が脳深部の比較的狭い範囲に局限しており、生検リスクが高い状態であった。そのため、慎重に経過観察を行った。第 27 病日の頭部 MRI (Fig. 1C) で、FLAIR 高信号域の拡大と水頭症を認めるようになったため、第 36 病日に脳室経内視鏡下脳生検術を行った。第 3 脳室壁が膨隆して黄色調を呈している部分を腫瘍本体と考え、検体を採取した。病理組織診 (Fig. 2A~D) では、HE 染色で血管周囲に中型の異型リンパ球の集簇があり、他のグリア系腫瘍細胞は認めなかつた。集簇しているリンパ球は、免疫染色で CD2, 3, 4 がいずれも陽性で、T 細胞系の腫瘍と考えられ、AITL の頭蓋内再発と診断した。高用量メトトレキセート療法を 3 クール行い、その後

放射線治療を行った。化学療法前後で MMSE は 13 点から 16 点へわずかに改善した。MRI での FLAIR 高信号病変は、放射線療法後にはほぼ消失した (Fig. 1D)。

考 察

本症例は、下顎リンパ節に初発した AITL であり、完全寛解から半年後に頭蓋内に腫瘍性病変を認めた。本症例における脳病巣の標本では、T 細胞系腫瘍の浸潤は確認できたが、採取できた検体が小さかつたため、高内皮細静脈などの AITL に特徴的な所見は得られなかつた。そのため、脳病巣は頭蓋内 T 細胞リンパ腫であるということまでしか言及できなかつた。ただし、同一患者で異なるタイプの T 細胞リンパ腫を発症したという報告は例がないため、本症例の脳病巣は AITL の可能性がより高いものと考えられ、頭蓋内再発と診断した。

AITL は、末梢性 T 細胞リンパ腫に属し、本邦では T 細胞

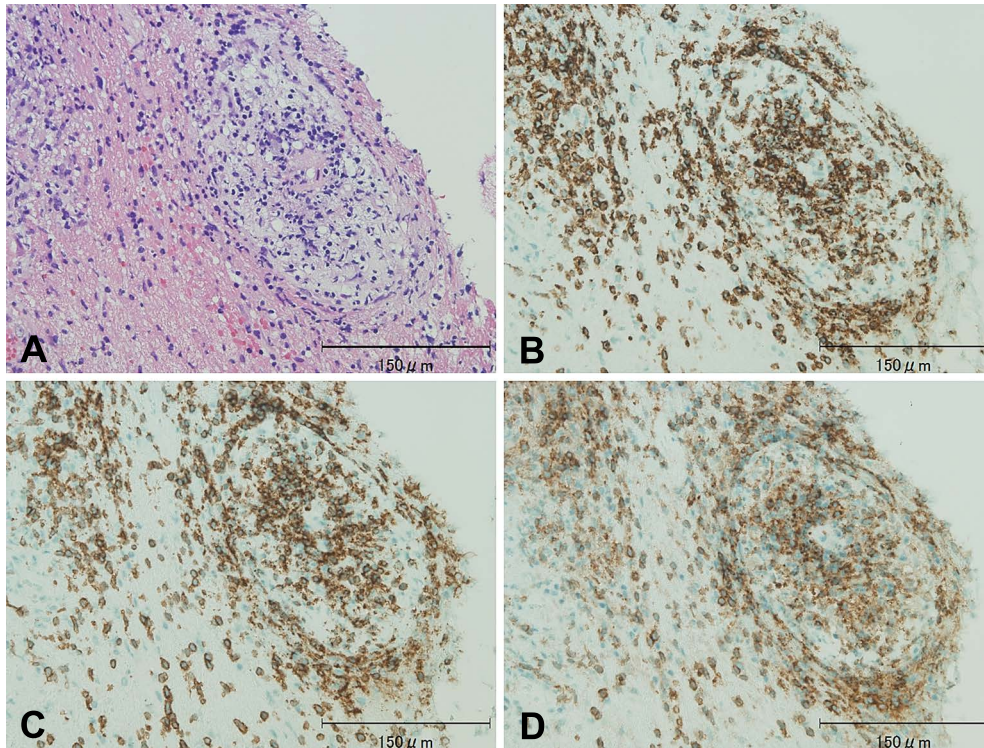


Fig. 2 Brain tissue specimen sampled from the third ventricular wall (A–D).

(A) Hematoxylin and eosin staining showing aggregation of medium-sized atypical lymphocytes around the blood vessels (bar = 150 μ m). Note the absence of other glial tumor cells. (B, C, D) CD2, CD3, and CD4 immunostaining of the same brain specimen as A. Note that the aggregated lymphocytes are all positive for CD2, CD3, and CD4, suggesting T-cell lymphoma (bar = 150 μ m).

リンパ腫の 10.4% を占めるが、悪性リンパ腫全体では 2.35% と比較的稀である²⁾。確定診断は、腫瘍組織の形態学的な特徴と、CD2, CD3, CD5, CD7, CD10, CD43, CD45RO, BCL6, PD-1, CXCL13 などの細胞表面マーカーからなされる³⁾。3 年全生存率 54%, 3 年無増悪生存率 38% と予後不良とされる⁴⁾。骨髄浸潤、肝・脾腫大などの節外病変が多いとされるが¹⁾、頭蓋内病変について詳述した文献は極めて稀で、さらには頭蓋内再発について報告した文献は我々が渉猟しうる限り認められない。Mak らの末梢性 T 細胞リンパ腫の再発症例を分析した報告⁵⁾でも、AITL 38 症例のうち、頭蓋内に再発した症例は 0 例であった。頭蓋内再発としての経験のなさから、本症例では診断までに 1 ヶ月以上の期間を有した。

末梢性 T 細胞リンパ腫が頭蓋内浸潤をきたすためには、神経細胞接着分子である CD56 の発現が重要とされている⁶⁾。中枢神経原発悪性リンパ腫の大部分を占めるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫では、75% の症例で CD56 が陽性であったという報告がある⁷⁾。AITL は通常 CD56 が陰性であるため、頭蓋内浸潤をきたしにくい可能性が考えられる。しかし、頭蓋内浸潤を認めた本症例でも CD56 染色は陰性であったため、経過中に CD56 以外の未知の接着分子が発現した可能性が考えられた。

頭蓋内病変がまれなタイプの悪性リンパ腫でも、経過中に中枢神経症状を伴った場合には、積極的に頭蓋内再発の可能

性を考慮すべきである。

本報告の要旨は、第 142 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol* 2013;10:210-246.
- 2) Lymphoma Study Group of Japanese Pathologists. The world health organization classification of malignant lymphomas in Japan: incidence of recently recognized entities. *Pathol Int* 2000;50:696-702.
- 3) 前島亜希子. 血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫. *病理と臨* 2010;28:809-812.
- 4) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. *Blood* 2012;119:2837-2843.
- 5) Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *J Clin Oncol*

- 2013;31:1970-1976.
- 6) Kern WF, Spier CM, Hanneman EH, et al. Neural cell adhesion molecule-positive peripheral T-cell lymphoma: a rare variant with a propensity for unusual sites of involvement. *Blood* 1992;79:2432-2437.
- 7) Bashir R, Coakham H, Hochberg F. Expression of LFA-1/ICAM-1 in CNS lymphomas: possible mechanism for lymphoma homing into the brain. *J Neurooncol* 1992;12:103-110.

Abstract

Angioimmunoblastic T-cell lymphoma suspected to recur in the cranium after complete remission: A case report

Yuta Madokoro, M.D.¹⁾, Masayuki Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenji Ookita, M.D., Ph.D.¹⁾, Shinya Hagiwara, M.D.²⁾, Asahi Ito, M.D.²⁾ and Noriyuki Matsukawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Nagoya City University Hospital

²⁾Department of Hematology, Nagoya City University Hospital

A 46-year-old woman presenting to the Department of Hematology with swelling of the mandibular lymph nodes was diagnosed with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) in June 2013. The patient went into complete remission in December 2013 with chemotherapy; however, she was re-evaluated because of mental confusion during May 2014. In addition to the memory disturbances, elevated cerebrospinal fluid cell count and protein were noted. Fluid attenuated inversion recovery cranial magnetic resonance imaging revealed multiple hyperintense areas in both the mammillary bodies and thalamus accompanied by contrast-enhancing in some areas. The diagnosis of recurrent AITL was made based on the brain biopsy. AITL recurrence in the cranium should be considered in patients exhibiting central nervous system symptoms although such recurrences have not been reported previously.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:112-115)

Key words: angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), malignant lymphoma, recurrence in the cranium
