

早期の脳生検で診断，治療しえた Lymphomatosis cerebri の 71 歳男性例

山口奈々香¹⁾* 松田 俊一¹⁾ 吉澤 利弘¹⁾
重枝 諒太²⁾ 井上 智弘²⁾ 内堀 雄介³⁾

要旨：4カ月の経過で傾眠と体幹失調が緩徐に進行した71歳男性。頭部MRIにて中脳から視床，大脳白質にかけFLAIR高信号域と点状の造影効果あり。Lymphomatosis cerebri (LC)を疑い，造影効果が明瞭化した部位より生検を行い，びまん性大細胞型B細胞リンパ腫と確定診断。大量メトトレキサート療法を開始，3カ月で小康状態に至った。LCは中枢神経原発性悪性リンパ腫の稀な一亜型で，画像上は感染症や自己免疫性疾患との鑑別が困難であり診断には生検が必須である。本例のような画像所見に遭遇した際LCも念頭におき，生検部位を検討の上，早期に実施することが予後の改善につながるものと考え報告した。

(臨床神経 2019;59:286-289)

Key words：Lymphomatosis cerebri, びまん性大細胞型B細胞リンパ腫, 脳生検

はじめに

Lymphomatosis cerebri (LC)とは，MRI上，びまん性にFLAIR高信号病変を呈し，明瞭な造影病変がないか，もしくは造影されても明らかな腫瘍形成を示さない中枢神経原発性悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma; PCNSL) の一亜型である¹⁾。PCNSLが一般的に脳内に均一に造影される腫瘍を形成するのに対し²⁾，LCが明瞭な腫瘍形成や造影効果を呈さず，診断に遅れを生じることがまれでない。我々は画像と臨床経過からLCを疑い，入院後1カ月（発症後約4カ月）と早期に脳生検を施行し，確定診断を得て治療介入を行なうことのできた症例を経験したので，その経過を含めて報告する。

症 例

症例：71歳，男性

主訴：傾眠，体幹失調

既往歴：糖尿病，胆嚢摘出術。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2017年7月末より日中の嗜眠傾向を認め，8月には車の運転時に道路標識に対する注意力が散漫となった。9月初旬より睡眠が20時間に及び，10月には歩行時の左へのふらつきや会話速度の低下が出現したため，11月初旬に当科

を受診した。

身体所見：血圧142/86 mmHg，脈拍73/分，体温36.0°C。一般身体所見では明らかな異常を指摘できず。神経学的には，JCSはI-2で日付や時間の失見当識あり。脳神経系では両側眼球の内転及び外転に制限を認めた。運動系では頭部・四肢のMMTは5レベルであったが，Barré試験にて左で動揺あり。四肢の深部反射は正常で病的反射を認めず。振動覚は下肢内踝で右8秒，左7秒と軽度低下。歩行時には左への偏倚がみられた。

検査所見：頭部MRI所見上，中脳から両側視床・内包・放線冠にびまん性に境界不明瞭なFLAIR高信号域が広がり (Fig. 1A, B)，大脳脚，内包後脚などに点状の造影効果を認めたが (Fig. 1C, D)，DWIでは明瞭な高信号域は認めなかった。血液検査では，白血球数 $1.06 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，CRP 1.1 mg/dl と軽度上昇し，胸部CTでは軽度の肺炎の所見を認めた。血清中の可溶性IL-2受容体は335 U/l， β_2 ミクログロブリンは1.9 mg/l と正常範囲。抗HIV抗体は陰性で，トキソプラズマ抗体IgGが陽性であった。髄液検査では，細胞数7/ μl (リンパ球優位)，タンパク164 mg/dl，遠沈して施行した細胞診はclass Iで，墨汁染色は陰性。髄液の一般細菌，抗酸菌，真菌培養はいずれも陰性で，髄液中JCV-DNAも陰性であった。

入院後経過：肺炎に対し第2病日よりアンピシリン/スルバクタム1.5 g，8時間ごとの投与を開始し肺野の陰影は消失。第8病日に施行した頭部MRIでは病変の拡大は明らかではな

*Corresponding author: NTT 東日本関東病院脳神経内科 [〒141-8625 東京都品川区東五反田5-9-22]

¹⁾ NTT 東日本関東病院脳神経内科

²⁾ NTT 東日本関東病院脳神経外科

³⁾ NTT 東日本関東病院血液内科

(Received January 17, 2019; Accepted March 4, 2019; Published online in J-STAGE on April 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001269

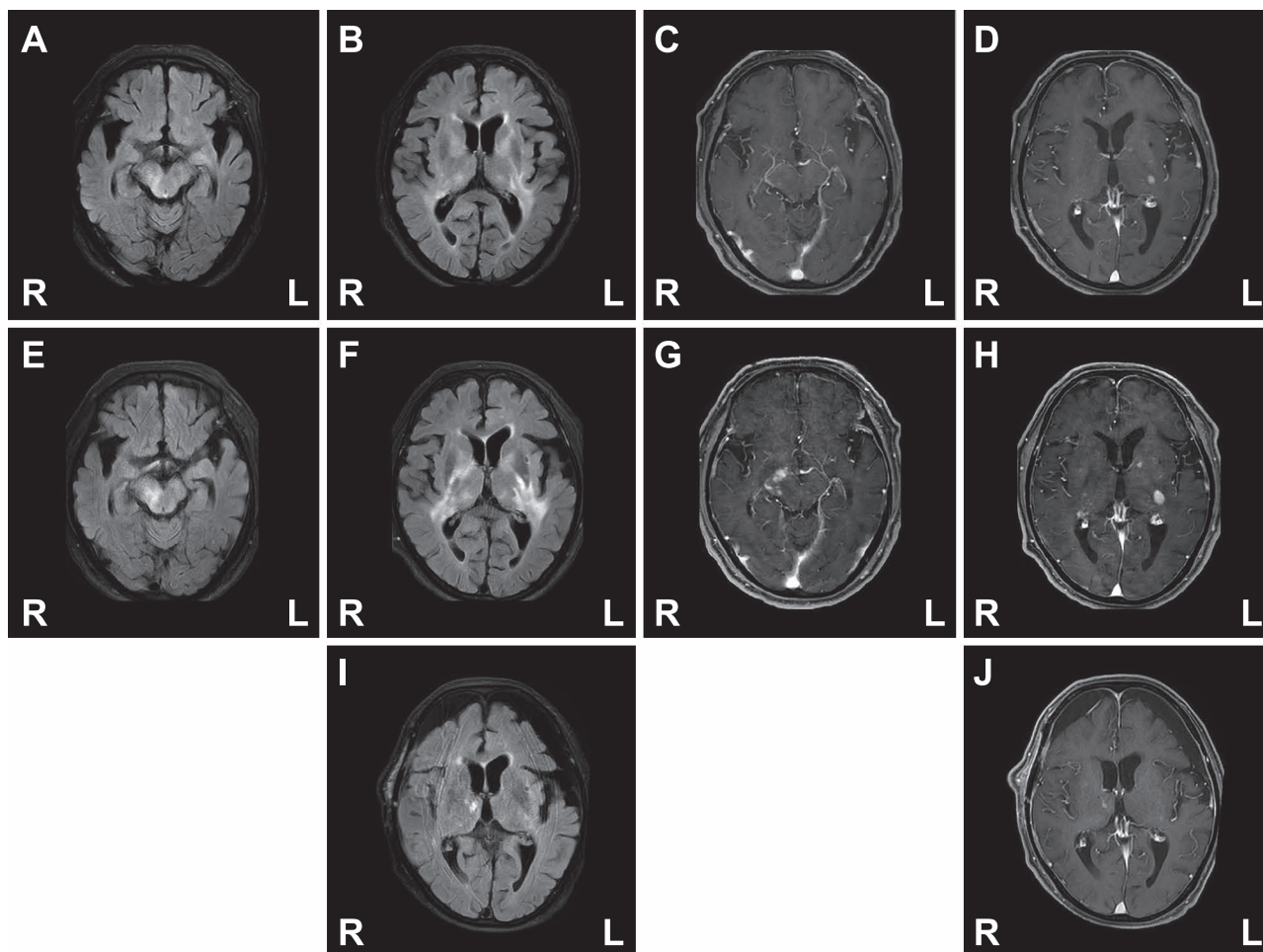


Fig. 1 MRI findings of the patient.

(A–D) Cerebral MRI obtained at the admission. (A, B) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, 3 T; TR 10,000 ms, TE 110 ms) showed high signal intensity in the white matter from brainstem to cerebral hemisphere. (C, D) Several contrast enhanced lesions are observed in gadolinium-enhanced T_1 -weighted images (Axial, 3 T; TR 5.11 ms, TE 2.31 ms). (E–H) The follow-up MRI was performed on the 12th day. (E, F) FLAIR images (Axial, 3 T; TR 10,000 ms, TE 110 ms) showed lesions extended to the right cerebral peduncle and both internal capsules. (G, H) Gadolinium-enhanced T_1 -weighted image (Axial, 3 T; TR 5.10 ms, TE 2.33 ms) showed multiple hyperintense signal lesions in the right cerebral peduncle and left internal capsule. (I, J) Cerebral images obtained after R-HD-MTX treatment. High intensity lesions on the FLAIR image in Fig. F were greatly reduced after treatment as shown on the FLAIR image (Axial, 3 T; TR 10,000 ms, TE 110 ms) in Fig. I. Multiple lesions observed in Fig. H were decreased on the gadolinium-enhanced T_1 -weighted image (Axial, 3 T; TR 5.45 ms, TE 2.42 ms) in Fig. J.

いものの、左上肢 MMT が 4 レベルに低下したため、リステリア感染も疑いアンピシリン 2.0 g、6 時間ごとに変更、メロペネム 1.0 g、12 時間ごとの投与を追加したが、傾眠傾向は増悪し、第 13 病日に施行した造影 MRI では中脳から視床・基底核・放線冠にかけての FLAIR 高信号域は拡大し (Fig. 1E, F)、造影病変も結節状に明瞭化していた (Fig. 1G, H)。トキソプラズマ脳症も考慮し ST 合剤を開始したが、髄液中トキソプラズマ DNA は陰性であった。血液悪性腫瘍の可能性を考慮し、第 20 病日に骨髓穿刺、さらにランダム皮膚生検を施行したが、リンパ腫細胞の浸潤像などは認めず、頸から骨盤部 CT 上も腫瘤影やリンパ節腫脹を認めなかった。しかし MRI にて造影病変が明瞭化したことから (Fig. 1G, H)、中枢神経系原

発の悪性リンパ腫を強く疑い、第 28 病日に同部位から脳生検を施行した。病理組織学的には核の大小不同、形態不整の中型異型リンパ球の増生を認め、B 細胞マーカーである CD20、CD79a は陽性、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma) と確定診断した (Fig. 2A–D)。第 30 病日よりステロイドパルス治療を行い、第 36 病日よりリツキサソ併用大量メトトレキサート (R-HD-MTX) 静注療法を開始、第 50 病日から覚醒時間は延長し、左上下肢の筋力は改善し第 54 病日には車いす座位保持可能となった。第 85 病日に介助下で立位可能となった。治療前の頭部 MRI 画像 (Fig. 1E, H) と比較し、治療後には中脳から基底核、深部白質にかけての高信号域は改善し、造影病変も著明に縮小した (Fig. 1I, J)。

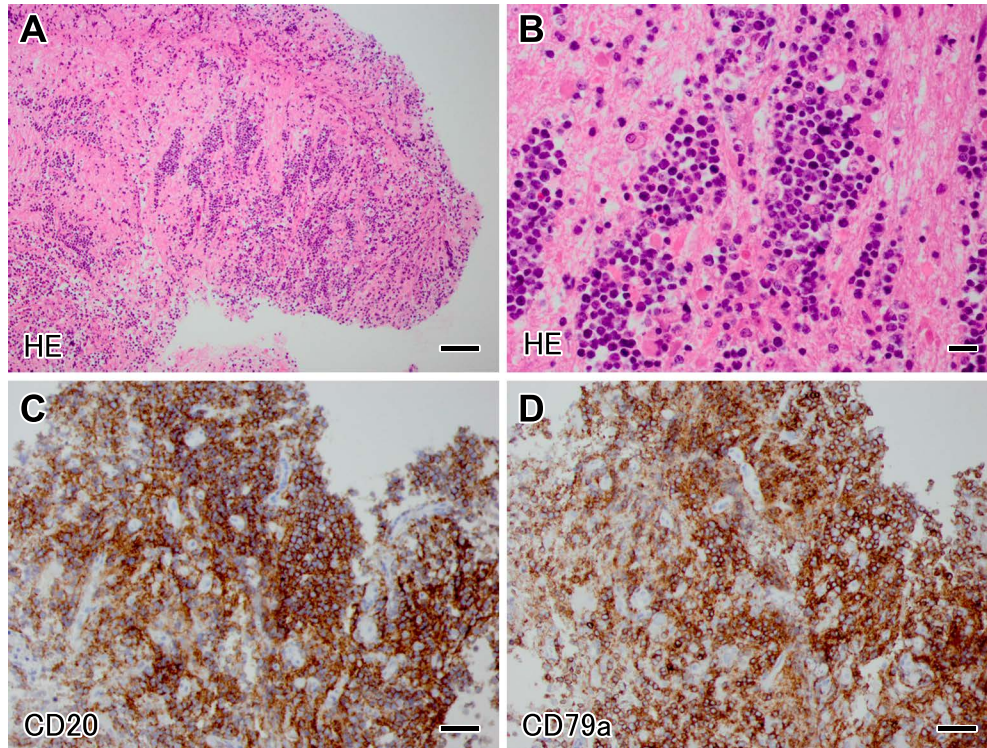


Fig. 2 Pathological findings of brain biopsy.

(A, B) Hematoxylin-eosin staining revealed atypical cell infiltration with prominent nuclei. (A $\times 40$. Bar = 100 μm , B $\times 100$. Bar = 20 μm). (C) CD20 immunostaining showed that atypical cells express CD20. ($\times 200$. Bar = 50 μm). (D) CD79a immunostaining showed that atypical cells also express CD79a. ($\times 200$. Bar = 50 μm)

第 156 病日には、見当識障害は残存したものの意思疎通は可能となり転院、その約 7 カ月（発症から 16 カ月）後に原病の再燃悪化のため永眠された。

考 察

PCNSL は脳の悪性腫瘍のうち 6.2% を占めるとされ²⁾、脳内に均一に造影される腫瘤を形成するのが特徴である³⁾。一方 LC は、腫瘤を伴わずびまん性に神経線維沿いに拡がる PCNSL の亜型で、血管周囲への集簇が低く、blood-brain barrier を破壊しないため、造影病変はめだたないことが多い¹⁾。Li らは LC を、「病初期の MRI 画像上、脳の少なくとも三つの解剖学的領域に拡がる T₂ 高信号域を呈し腫瘤形成を伴う造影効果を認めないもの」と定義し、彼らの報告では当初造影効果を示さないものが 64.4%、造影効果を示すものの腫瘤形成を示さないものが 35.6% である一方、経過中に 15.6% の症例は腫瘤形成を伴う造影効果を示したとのことであった⁴⁾。本例も当初は頭部 MRI 上にてびまん性の FLAIR 高信号に加え散在性の造影病変を呈し、PCNSL の特徴とされる均一かつ明瞭な造影効果を伴う腫瘤は認めず、Li らが報告している LC の画像的特徴に合致する。鑑別として intravascular lymphoma (IVL)、primary cerebral angitis (PACNS) が挙げられるが、IVL にみら

れる脳虚血像やランダム皮膚生検での悪性所見を認めず⁵⁾、また PACNS に認める血管狭窄は少なくとも MRI 上指摘できず、脳脊髄液の炎症所見や慢性頭痛もないことからいずれも可能性は低いと考えた⁶⁾。

本例では第 28 病日という比較的早期に開頭脳生検を施行し、診断に至ることが可能であった。特に我々が重要視したのは生検部位である。その背景には「明らかな造影病変を伴わない LC 症例では FLAIR の高信号領域から生検を行うも診断に至らないことがあるため生検部位の決定には注意を要する」との報告の存在がある⁷⁾。今回我々は、生検にあたり定位脳手術での大脳白質の FLAIR 高信号領域へのアプローチではなく、入院中に拡大を認めた右の視床付近の造影病変に対する顕微鏡的直視下のアプローチを選択した。過去の報告例でも、造影効果を伴う病変からの生検により診断に至ったケースが散見されている⁸⁾⁹⁾。本例と合わせると、造影病変が存在する場合にはその部位の生検を積極的に試みるのが有用と思われた。

LC の診断後の治療介入については、メトトレキサート (MTX) を投与できた症例では全生存期間の中央値が 13.8 カ月と、MTX の投与が独立した予後良好因子であったとされている¹⁰⁾。本症例は副腎皮質ステロイドとリツキシマブおよび MTX による化学療法にて、発症後 8 カ月の時点でも画像

上のみならず臨床的にも改善を認めていた。脳 MR において白質のびまん性信号変化を見た際には LC も念頭におき、早期の治療介入のための脳生検の適応について見極めることが重要と考えた。

本報告の要旨は、第 224 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例を報告するにあたり、髄液中トキソプラズマ DNA PCR を千葉大学大学院医学研究院感染生体防御学 野呂瀬 一美先生に施行していただきましたことを深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Bakshi R, Mazziotta JC, Mischel PS, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia: Clinical, neuroimaging and pathologic findings. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:152-157.
- 2) Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15 Suppl 2:ii1-ii56.
- 3) Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010;67:291-297.
- 4) Li L, Rong JH, Feng J. Neuroradiological features of lymphomatosis cerebri: A systematic review of the English literature with a new case report. *Oncol Lett* 2018;16:1463-1474.
- 5) Ferreri AJM, Campo E, Seymour JF, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004;127:173-183.
- 6) Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al. Primary angitis of the CNS. *Lancet Neurol* 2011;10:561-572.
- 7) Lee PJ, Berrios I, Ionete C, et al. Lymphomatosis cerebri: Diagnostic challenges and review of the literature. *BMJ Case Rep* 2016;2016(pii):bcr2016216591.
- 8) Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, et al. Lymphomatosis cerebri: Clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. *Brain Tumor Pathol* 2012;29:47-53.
- 9) Sato H, Takahashi Y, Wada M, et al. Lymphomatosis Cerebri with Intramedullary spinal cord involvement. *Intern Med* 2013;52:2561-2565.
- 10) Izquierdo C, Velasco R, Vidal N, et al. Lymphomatosis cerebri: A rare form of primary central nervous system lymphoma. Analysis of 7 cases and systematic review of the literature. *Neuro Oncol* 2016;18:707-715.

Abstract

A case of lymphomatosis cerebri rapidly confirmed by brain biopsy

Nanaka Yamaguchi, M.D.¹⁾, Shunichi Matsuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshihiro Yoshizawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryota Shigeeda, M.D.²⁾, Tomohiro Inoue, M.D., Ph.D.²⁾ and Yusuke Uchibori, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, NTT Medical Center Tokyo

²⁾Department of Neurosurgery, NTT Medical Center Tokyo

³⁾Department of Hematology, NTT Medical Center Tokyo

Lymphomatosis cerebri (LC) is a variant of primary central nervous system lymphoma, which demonstrates diffuse white matter infiltrates without showing definite enhanced mass lesions on MR scans. We present a case of seventy-one year-old immunocompetent male who manifested with progressive truncal ataxia and drowsiness. The MRI exhibited diffuse white matter lesions from brainstem to cerebral hemispheres with minimum enhanced lesions at the first presentation. Because the diagnosis of LC was suspected, we performed a brain biopsy from the enhanced lesion near the right thalamus, which revealed diffuse large B cell lymphoma. After he underwent methylprednisolone pulse therapy and methotrexate chemotherapy, he obtained remission. Making a diagnosis of LC is often difficult because image findings resemble those of inflammatory or autoimmune diseases. LC is an important differential diagnosis to be considered in patients presenting with diffuse white matter disease. Performing a brain biopsy at the early phase is essential for the correct diagnosis and the favorable prognosis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:286-289)

Key words: Lymphomatosis cerebri, diffuse large B cell lymphoma, brain biopsy