

症例報告

脊髄，脳に多発血管障害を呈した中枢神経原発リンパ腫様肉芽腫症の1例

川瀬 崇広¹⁾ 竹内 有子^{1)2)*} 落合 淳¹⁾ 佐竹 立成³⁾

要旨：症例は71歳男性。腰痛，両下肢脱力にて入院した。発熱，項部硬直あり，髄液は鮮血様であった。脊髄MRIで脊髄髄内出血，脊髄硬膜外出血を認めた。両側大脳に多発微小出血，新規脳梗塞が短期間に出現した。脳生検を施行し，中枢神経原発リンパ腫様肉芽腫症（lymphomatoid granulomatosis，以下LYGと略記）（grade 2）と診断した。LYGにおけるリンパ球の血管壁への浸潤が，多発した血管障害の原因と考えた。中枢神経原発LYGは，腫瘍様病変を呈することが多いが，本症例では，画像的に腫瘍は認めず，血管障害が主体であった。腫瘍病変がなくとも，脳生検することが診断に有用な可能性がある。

（臨床神経 2021;61:618-623）

Key words：リンパ腫様肉芽腫症，脊髄出血，脳血管障害，中枢神経原発，脊髄硬膜外血腫

はじめに

リンパ腫様肉芽腫症（lymphomatoid granulomatosis，以下LYGと略記）は1972年にLiebowらによって初めて報告された疾患概念である。病理学的に節外性，血管中心性，血管破壊性を特徴とし，多くの正常T細胞と少量の異型B細胞が浸潤するリンパ増殖性疾患として知られる¹⁾。Epstein-Barr virus（EBV）の病因，病態への関与がわかってきている。今回我々は脊髄，脳に多発微小出血，脳梗塞を認め，脳生検にて中枢神経原発LYGと診断した症例を経験した。中枢神経系に血管障害を多発するLYGの報告は稀であり，報告する。

症 例

症例：71歳，男性

主訴：腰痛，体動困難

既往歴：喘息，高血圧，痛風。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：自宅住まいでADL自立，スーパーの荷下ろしに従事。

飲酒歴：焼酎1.5 l/日。

現病歴：2020年10月初旬，突然腰痛，両下肢脱力が出現し，歩行しづらくなった。数日後，経口摂取困難となり，出勤時刻を間違えても気に留めない言動異常が出現した。転倒し，体動困難となり入院した。

一般身体所見：身長170 cm，体重48.6 kg，体温37.3°C，血圧108/86 mmHg，脈拍94回/分，SPO₂ 97%（room air），呼吸数19回/分。転倒による大腿近位部，腰部に把握痛，全身に紅斑・紫斑を認めたが，入院後数日で消退した。表在リンパ節は触知しなかった。

神経学的所見：GCS E2V3M5。構音障害なし。受け答えは曖昧で，指示動作不能，座位保持困難であった。項部硬直あり，四肢体幹に振戦を認めた。徒手筋力テストは指示に従えず評価困難だったが，明らかな麻痺は認めなかった。腱反射は左右差なく，全体に低下していた。Babinski徴候は両側陰性であった。筋トーンスは上肢正常，下肢は亢進していた。意識障害があり，感覚について詳細な評価は困難であった。

入院時検査所見：血液検査では白血球7,800/ μ l（好中球85.7%，リンパ球4.1%，異型リンパ球0%），Hb 13.5 g/dl，血小板 14.3×10^4 / μ lと正常範囲内，凝固異常はなかった。血沈1時間値が22 mm，CRP 0.98 mg/dlと軽度の炎症反応上昇を認めた。CK 1,318 U/l，AST 70 U/lと筋逸脱酵素上昇を認めた。LDH 299 IU/lと正常であるが，可溶性IL-2受容体857 U/mlと上昇していた。血糖は安定していた。

入院後経過：入院後に尿閉，39°Cの発熱が出現した。頭部MRI・腰椎MRIでは，新規血管障害など，症状の原因となる所見を確認できなかった。髄膜炎などの鑑別のため髄液検査を施行した。赤血球 50.7×10^4 / μ l，有核細胞数2,783/ μ l（好中球20%，単核球80%），蛋白1,127 mg/dl，髄液糖47 mg/dl（血糖113 mg/dl）と赤血球増加を認め，髄液採取中は持続的に鮮

*Corresponding author: 名古屋掖済会病院脳神経内科〔〒454-8502 愛知県名古屋市市中川区松年町4丁目66〕

¹⁾ 名古屋掖済会病院脳神経内科²⁾ 増子記念病院脳神経内科³⁾ 名古屋掖済会病院病理診断科

(Received February 5, 2021; Accepted March 24, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001599

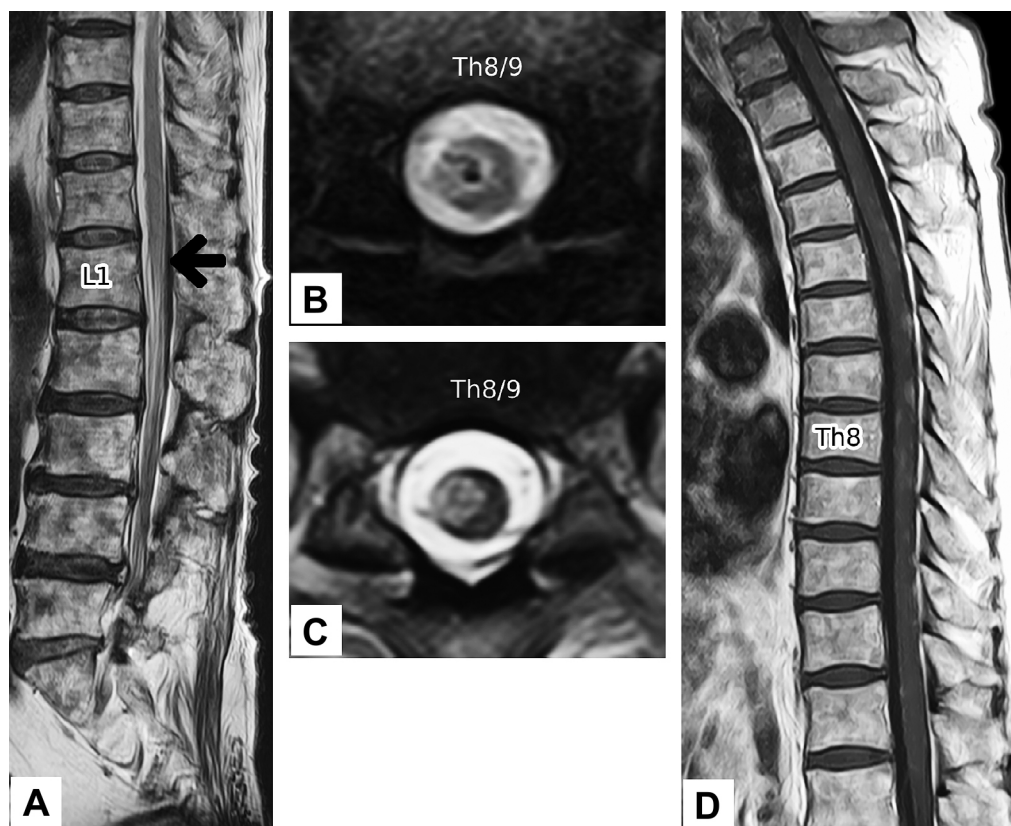


Fig. 1 Spinal cord MRI (1.5 T).

(A) Sagittal T_2 -weighted lumbar MRI performed 6 days after admission showed a linear low-intensity area in the subdural space (arrow). (B) Axial T_2^* -weighted thoracic MRI performed 25 days after admission revealed hematomyelia at Th8/9. (C) Axial T_2 -weighted thoracic MRI image at Th8/9 25 days after admission. (D) Gadolinium-enhanced sagittal T_1 -weighted thoracic imaging performed 25 days after admission revealed discontinuously enhanced arachnoid membrane and spinal cord.

血様であった。頭部・腰椎 MRI で出血源が確認できなかったため、髄液検査を経時的に施行、2 週間後も血性髄液が持続していた。この間、意識障害、項部硬直は持続、右優位の下肢脱力が出現した。脊髄 MRI を再検し、L1 レベルの脊髄硬膜囊背側に T_2 強調像で低信号を示す板状影を認めた (Fig. 1A)。この際、初回腰椎 MRI を再度検討し同様の板状影認めた。Th8/9 レベルの脊髄内右優位に T_2 強調像で高信号域を認め、同部位は T_2^* 強調像で低信号であった (Fig. 1B, C)。それぞれ腰椎硬膜外血腫、脊髄出血と診断した。脊髄造影 MRI では、髄膜、脊髄が不連続に淡く造影された (Fig. 1D)。入院直後の頭部 MRI T_2^* 画像では、微小出血は認めなかったが (Fig. 2A, B)、再検した頭部 MRI では、 T_2^* 画像、Susceptibility-weighted imaging (SWI) で両側大脳に多発性に点状低信号域が出現していた (Fig. 2C~E)。拡散強調画像 (diffusion-weighted image) では左中脳に微小な高信号域を新たに認め (Fig. 2F)、それぞれ多発微小出血、脳梗塞と考えた。短期間に血管障害が多発し、凝固異常なども認めないことから、各種検査を追加した。各種自己抗体、腫瘍マーカーはすべて陰性であった。EBV、CMV、HSV は既感染パターンであり、HBV、HCV、HTLV-1、HIV、クリプトコッカス、アスペルギ

ルスなど、感染に対する抗体や抗原は陰性、T-spot も陰性であった。VZV に対する血清抗体価を ELISA にて測定したところ、IgM 3.2 (入院 27 日目) と上昇しており、その後 1.82 (入院 40 日目) 1.43 (入院 52 日目) (基準値 0~0.8) と変化した。皮膚生検、骨髓生検、髄液細胞診においては悪性所見を認めなかった。心エコー、頸部エコー、体幹造影 CT にて脳血管障害の誘引となる所見は認めなかった。意識障害は緩徐に改善、入院 40 日目には歩行器歩行可能となったが、悪性疾患除外のため、入院 45 日目に右前頭葉の微小出血部位をターゲットとして脳生検を施行した。全身麻酔下に径 3 cm 大の小開頭を行い、SWI によるナビゲーション下にて微小出血部位を中心に周囲組織を含めて腫瘍鉗子を用いて約 5 × 3 mm 大の組織を 15 切片採取した。いずれも、皮質、白質が含まれており、2 切片はくも膜の組織が認められた。生検時の肉眼所見では異常を認めなかった。採取された組織では、脳実質に微小出血を認めなかった。くも膜にリンパ球、形質細胞、組織球といった細胞が浸潤し、結節を形成していた。血管中心性に細胞集簇を認め、血管壁にも細胞浸潤、フィブリンの析出が認められた。血管壁が肥厚し、内腔が狭小になっている血管も観察された (Fig. 3A, B)。脳表に近い部分の動

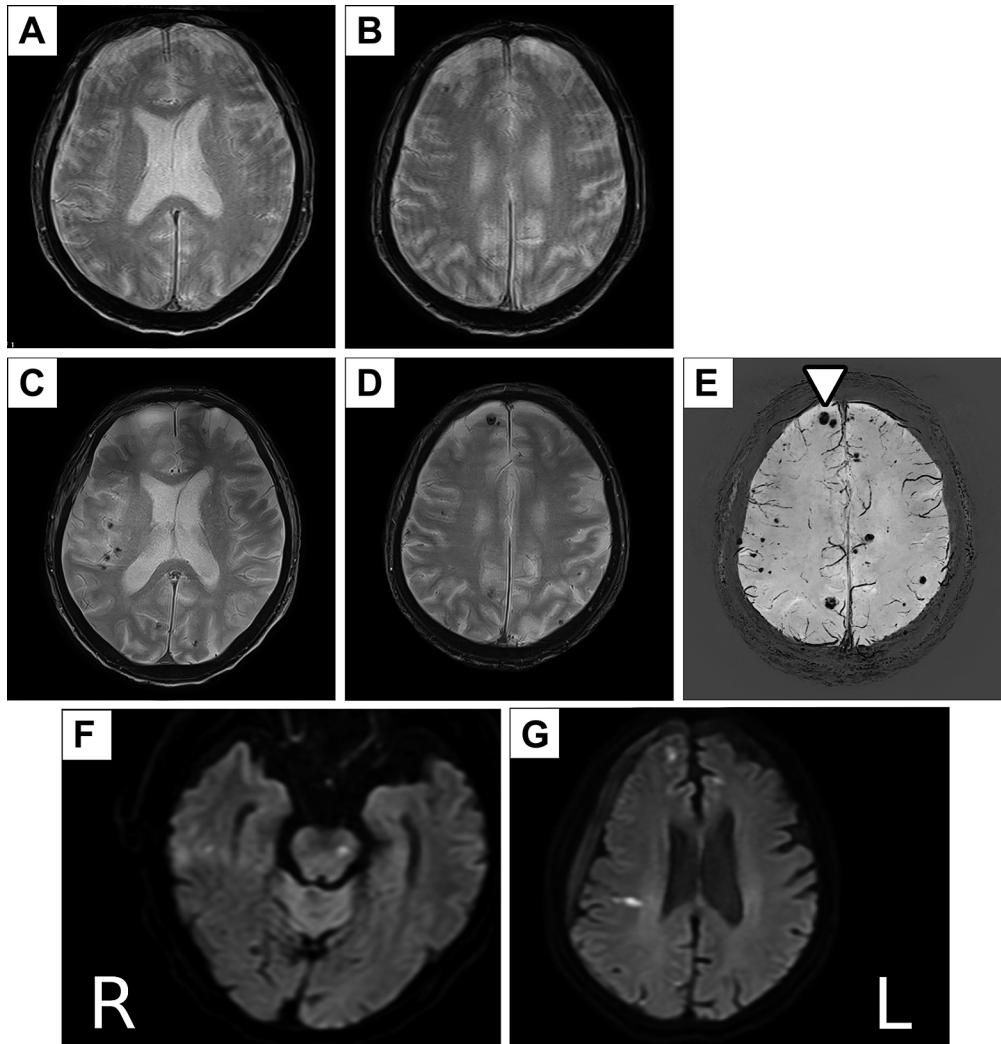


Fig. 2 Brain MRI (3 T).

(A and B) Axial T_2^* -weighted images 9 days after admission (C and D) Axial T_2^* -weighted images 37 days after admission, showing increased microhemorrhages after admission (E) Axial susceptibility-weighted image 37 days after admission. We obtained biopsy samples from the right frontal lobe (arrowhead). (F) Axial diffusion-weighted imaging (DWI) performed 26 days after admission showed a new infarction that had not existed at the time of admission. (G) Axial DWI performed 49 days after admission revealed a subdural hematoma and a new infarction after steroid pulse therapy.

脈にも同様なリンパ球を主とする細胞浸潤がみられ内腔の狭小化が認められた (Fig. 3C). リンパ球については, CD3 陽性の T リンパ球をびまん性に認め (Fig. 3D), リンパ球浸潤部の中心部には CD20 陽性の B リンパ球を認めた (Fig. 3E). EBV 感染を示す EBER-ISH 陽性リンパ球が散在性に観察された (Fig. 3F). このリンパ球は比較的大型の B リンパ球であり, 高倍率で 50 個以下であった. 以上より LYG grade 2 と診断した. 抗酸菌染色, PAS 染色, グロコット染色, サイトメガロウイルス, 水痘帯状疱疹ウイルス, β アミロイドに対する免疫染色は陰性であった. 電子顕微鏡での帯状疱疹ウイルス粒子の検索を施行し, 陰性であった. ガリウムシンチ, 胸腹部造影 CT で異常所見は認めず, 中枢神経原発 LYG (primary central nervous system-LYG, 以下 PCNS-LYG と略

記) と考えた. 入院 66 日目より右下肢脱力に対してステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 3 日間) を施行した. 治療後の頭部 MRI 再検で皮質下に微小な脳梗塞が増加, 右硬膜下血腫が出現したが (Fig. 2G) 臨床症状は変わらず, 指示動作可能で歩行可能であった. 入院後 2 週間をピークとして症状は緩徐に改善していることから後療法は行わなかった. 今後悪化した場合には悪性リンパ腫に準じた治療を行うこととして, 入院 87 日目にリハビリテーション目的に転院した. 2 ヶ月の経過観察で悪化なく経過している.

考 察

LYG は, 血管中心性, 血管破壊性のリンパ増殖性疾患であ

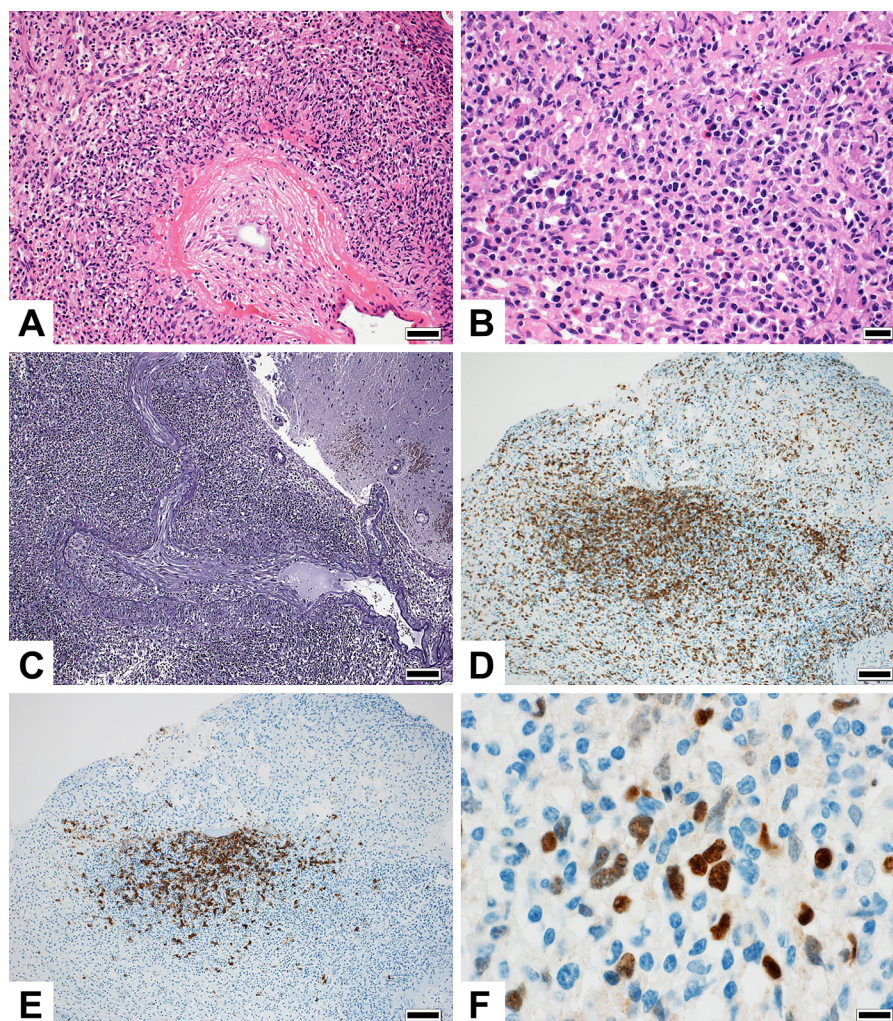


Fig. 3 Pathological findings of the arachnoid mass.

(A) Angiocentric and angiodestructive polymorphous lymphoid infiltrates were observed. Lymphoid cells infiltrating the vascular wall and wall thickening are visible (scale bar = 50 μ m) after hematoxylin and eosin staining. (B) The infiltrating cells included lymphocytes, plasma cells, histiocytes, and a few eosinophils (scale bar = 20 μ m), as visualized after hematoxylin and eosin staining. (C) An artery close to the brain surface in the upper right corner has internal elastic lamina as visualized by Elastic van Gieson staining, and its cavity is narrowed due to cellular infiltration (scale bar = 20 μ m). Immunohistochemical staining revealed CD3 positivity (D; scale bar = 100 μ m) and CD20 positivity (E; scale bar = 100 μ m). (F) CD20+ lymphocytes were abundant in the center of the arachnoid mass, and CD20+ cells with large nuclei were positive for Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (scale bar = 10 μ m).

り、反応性のTリンパ球とEBV陽性のBリンパ球から構成されている¹⁾。

LYGの好発部位は肺(90%)、皮膚(25~50%)、腎臓(30~40%)、肝臓(29%)、中枢神経系(26%)である^{2)~4)}。肺以外では皮膚、中枢神経に浸潤することが多いが、他臓器に病変を伴わないPCNS-LYGは希少である。Xiangらのレビューによれば、2019年までPCNS-LYG報告は40例にとどまっている⁵⁾。

出血病変を持つLYGについては、肺病変の脳転移から脳出血を発症し亡くなった症例⁶⁾、肺病変で発症し、頭部MRIにて微小出血を認めた症例⁷⁾、34歳で進行する認知症を呈し、脾腫、肺病変、縦隔リンパ節腫脹をともない多発脳出血をき

たした剖検症例⁸⁾の報告を認める。一方、XiangらのまとめたPCNS-LYGの40例の中でSWI、 T_2^* 強調画像で微小出血の検討をした症例はなく⁵⁾、本症例のように短期間で脳脊髄に微小出血、脳梗塞など多発脳血管障害をきたした報告は認めなかった。

本症例の病理所見では、くも膜下腔、特に血管周囲に細胞が集集している。フィブリン析出を認め、内腔が狭小化した血管も認めた。LYGでは、血管破壊性病変を形成することもあり、これらの血管病変が新規に多発した脳・脊髄の微小出血、脳梗塞に関与していたと考えられた。

本症例の頭部MRIでは生検のターゲットとなる結節や腫瘤影がなかった。疾患活動性が高く、生検による後遺症が少な

い部位として右前頭葉の微小出血部位から生検した。脳実質の微小出血部位は採取できなかったが、近傍のくも膜の結節により診断に至った。

PCNS-LYG は特異的な症状や検査所見に乏しく、生前診断には脳生検が必要とされる。画像で認められる腫瘍病変、びまん性病変を生検することが多い。脊髄・頭部に多発する微小出血をきたす疾患として、髄膜炎に伴う血管炎（带状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、結核、真菌）、悪性リンパ腫、原発性中枢神経系血管炎（アミロイドアンギオパチーなど）が鑑別に挙がる。水痘帯状疱疹ウイルス血管症（varicella zoster virus-vasculopathy, 以下 VZV-V と略記）では急性に髄膜炎、多発出血性病変をきたしうる⁹⁾¹⁰⁾。悪性リンパ腫でも多発脳出血を起こす報告¹¹⁾¹²⁾もある。本症例では、带状疱疹を示す皮疹は発症前から経過を通じて認めなかったが、VZV-IgM 抗体価は発症 1 ヶ月の時点では高値であり、以降徐々に低下した。このため VZV-V との鑑別も必要であったが、病理所見からは否定的であった。

LYG の予後は様々であり、14~27%は無治療で軽快するとの報告もあるが、異型細胞の多い grade 2, 3 では予後不良な経過を辿るとされている²⁾¹³⁾。生存期間中央値は 14 ヶ月²⁾、5 年生存率は約 20%¹⁴⁾と言われている。一方で PCNS-LYG の予後に関しては、中枢神経の関与がある全身性 LYG よりも平均余命が長いという報告もある¹⁵⁾。

標準的な治療法は確立されていないが、病状や病理学的 grade に基づいて治療選択される。経過観察されることもあれば、ステロイド、悪性リンパ腫に準じた化学療法、放射線療法、HIV 患者の抗レトロウイルス療法などが試みられている。特に腫瘍様病変を持つ症例に対する外科的治療は効果的な可能性がある⁵⁾。本症例では右下肢脱力に対しステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 3 日間）を施行した。治療直後の頭部 MRI で脳生検以前と比較し、脳梗塞巣の増加、頭蓋内硬膜下血腫が出現していたものの臨床所見に変化はなかった。入院後 2 週間をピークに臨床症状は改善傾向であり、後治療は行わなかった。

出血を伴う脳梗塞であり、抗血小板薬、抗凝固薬導入はしなかった。

中枢神経系に多発血管障害を起こした LYG を経験した。LYG は血管中心性・血管破壊性病変を形成する特徴があり、本症例の血管障害の原因と考えた。くも膜の結節から診断に至った。画像で腫瘍性病変のない場合でも脳生検する事で診断につながる可能性がある。

謝辞：病理診断にご協力いただきました、愛知県がんセンター病院遺伝子病理診断部 加藤省一先生、愛知医科大学病院病理診断科 佐藤啓先生、医療法人さわらび会福祉村病院 橋詰良夫先生に深謝致します。

※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) Liebow AA, Carrington CRB, Friedman PJ. Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 1972;3:457-558.
- 2) Katzenstein AA, Carrington CB, Liebow AA. Lymphomatoid granulomatosis. A clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 1979;43:360-373.
- 3) Katzenstein ALA, Doxtader E, Narendra S. Lymphomatoid granulomatosis: insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol* 2010;34:e35-e48.
- 4) Gitelson E, Al-Saleem T, Smith MR. Lymphomatoid granulomatosis: challenges in diagnosis and treatment. *Clin Adv Hematol Oncol* 2009;7:68-70.
- 5) Xiang Y, Liu C, Xue Y, et al. Primary Central nervous system lymphomatoid granulomatosis: systemic review. *Front Neurol* 2020;11:902.
- 6) 古田健二郎, 中川 淳, 森田恭平ら. びまん性スリガラス陰影を呈した肺リンパ腫様肉芽腫症の 1 例. *日呼吸会誌* 2010;48:49-54.
- 7) Fujimaki M, Kawajiri S, Ichikawa K, et al. Lymphomatoid granulomatosis with central nervous system involvement successfully treated with cyclophosphamide, high-dose cytarabine, dexamethasone, etoposide, and rituximab (CHASER therapy) followed by brain irradiation: a case study. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:610-612.
- 8) Elavarasi A, George J, Sharma M, et al. Multiple neurologic deficits and cognitive decline in a young woman. *Ann Indian Acad Neurol* 2019;22:506-512.
- 9) 竹下 潤, 野村栄一, 竹丸 誠ら. 皮質下出血を繰り返し、水痘・带状疱疹ウイルス髄膜炎合併後に急速に悪化した症例：水痘・带状疱疹ウイルス血管症の関与に関して. *臨床神経* 2018;58:245-248.
- 10) 向井達也, 雑賀 徹, 荒木武尚. 脳神経麻痺を呈した水痘—带状疱疹血管症による多発性脳出血. *臨床神経* 2020;60:861-864.
- 11) 津田 曜, 小栗卓也, 櫻井圭太ら. MRI 磁化率強調画像で大脳に多発する低信号域を認めた血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *臨床神経* 2017;57:504-508.
- 12) 矢浦一磨, 渡辺源也, 中村高彬ら. 脳生検で診断し得た多発脳出血を伴った血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *臨床神経* 2020;60:206-212.
- 13) Jaffe ES, Wilson WH. Lymphomatoid granulomatosis: Pathogenesis, pathology and clinical implications. *Cancer Surv* 1997;30:233-248.
- 14) Staples CA. Pulmonary angitis and granulomatosis. *Radiologic Clinics of North America* 1991;29:973-982.
- 15) Lucantoni C, De Bonis P, Doglietto F, et al. Primary cerebral lymphomatoid granulomatosis: Report of four cases and literature review. *J Neurooncol* 2009;94:235-242.

Abstract

A case of central nervous system primary lymphomatoid granulomatosis with multiple vascular lesions in the spinal cord and brain

Takahiro Kawase, M.D.¹⁾, Yuko Takeuchi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Jun Ochiai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tatsunari Satake, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Ekisaikai Hospital

²⁾ Department of Neurology, Masuko Memorial Hospital

³⁾ Department of Pathology, Ekisaikai Hospital

A 71-year-old man was hospitalized because of low back pain and weakness in both lower limbs. He presented with fever and stiff neck, and his cerebrospinal fluid sample contained blood. MRI revealed intramedullary and epidural hemorrhages in the spinal cord. Microhemorrhages occurred frequently in the central nervous system over a short period. A brain biopsy was performed. The diagnosis was primary lymphomatoid granulomatosis (LYG) of the central nervous system (grade 2). As a result of lymphocytic infiltration to the vascular walls in LYG, hemorrhages occurred in multiple sites in the central nervous system. The biopsy of samples from the sites of microhemorrhages proved useful for diagnosis even in the absence of mass lesions.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:618-623)

Key words: lymphomatoid granulomatosis, hematomyelia, stroke, primary central nervous system,
spinal epidural hematoma
