

症例報告

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 例津田 曜^{1)*} 小栗 卓也¹⁾ 櫻井 圭太²⁾
梶口 智弘³⁾ 加藤 秀紀¹⁾ 湯浅 浩之¹⁾

要旨：71 歳男性。異常言動と全身性痙攣にて入院。高次脳機能障害を認めたが初回頭部 MRI は異常がなかった。血中 LDH・可溶性 IL-2 受容体高値より悪性リンパ腫を疑ったが、初回骨髄穿刺と皮膚生検では腫瘍細胞を認めなかった。10 日後の頭部 MRI 磁化率強調画像 (susceptibility-weighted image; SWI) で大脳皮質・皮質直下に異常低信号域が出現、ステロイドパルス療法を行うも無効であった。後に胸部単純 CT で両肺にスリガラス影が出現、経気管支肺生検と骨髄穿刺再検にて血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B cell lymphoma; IVLBCL) と診断した。本疾患では脳梗塞様変化を呈することが多いが、本例ではむしろ大脳の SWI 低信号域が主たる所見であり、中枢神経病変による出血性変化と推測された。

(臨床神経 2017;57:504-508)

Key words：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL), 出血性変化, 核磁気共鳴画像 (MRI), 磁化率強調画像 (SWI)

はじめに

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B cell lymphoma; IVLBCL) は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫のまれな亜型の一つである¹⁾。発熱や皮疹などの身体症状から、高次脳機能障害や意識障害などの中枢神経症状を含め多彩な症状を呈し、診断に苦慮することも多い²⁾。頭部 MRI では脳梗塞様変化などが知られているが、特異的所見に乏しい。われわれは異常言動と全身性痙攣で発症し、頭部 MRI 磁化率強調画像 (susceptibility-weighted image; SWI) で大脳の異常低信号域が主たる所見であった IVLBCL の 1 例を経験したので、文献的考察とともに報告する。

症 例

症例：71 歳、男性

主訴：異常言動、全身性痙攣

既往歴：前立腺肥大症、右大腿骨骨折。

家族歴：特になし。

現病歴：2015 年 12 月より会話時に語想起が困難となり、内容もちぐはぐとなった。また服薬管理が困難になる、計算

を間違える、着衣のまま入浴するなどの言動もみられるようになった。2016 年 1 月某日ゴルフ中に突然意識を失い、当院へ救急搬送された。搬送直後に全身性痙攣が生じ、緊急入院となった。

一般身体所見：身長 160.0 cm, 体重 56.3 kg, 体温 36.9°C, 血圧 178/104 mmHg, 脈拍 135/分・整, SpO₂ 94%。皮疹や肝臓・脾臓の腫大は認めず、表在リンパ節は触知しなかった。

神経学的所見：入院翌日には JCSI-1 相当で意思疎通可能となった。見当識障害や記憶力障害、失算、手指失認、左右失認、注意障害などの高次脳機能障害を認め、Mini-Mental State Examination (MMSE) は 21/30 点であった。脳神経や運動系、感覚系、自律神経系に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液検査は白血球数 8,300/ μ l, Hb 12.8 g/dl, 血小板数 13.1×10^4 / μ l, AST 40 IU/l, ALT 40 IU/l, γ GTP 86 IU/l で軽度の肝障害を認めた。LDH が 714 IU/l と上昇しており、可溶性 IL-2 受容体 (soluble Interleukin-2 Receptor; sIL-2R) が 4,150 U/ml (基準域 124~466 U/ml) であった。CRP は 8.34 mg/dl で、各種自己抗体は陰性であった。髄液検査は初圧 70 mmH₂O で、蛋白が 115 mg/dl と上昇していたが、それ以外は細胞数 5/mm³ (単核球 100%)、糖 61 mg/dl と正常で、細胞診も陰性であった。骨髄穿刺では著明な血球貪食像を認めたが、明ら

*Corresponding author: 公立陶生病院神経内科 [〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町 160 番地]

¹⁾ 公立陶生病院神経内科²⁾ 東京都健康長寿医療センター放射線診断科³⁾ 公立陶生病院血液・腫瘍内科

(Received March 1, 2017; Accepted May 28, 2017; Published online in J-STAGE on August 11, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001027

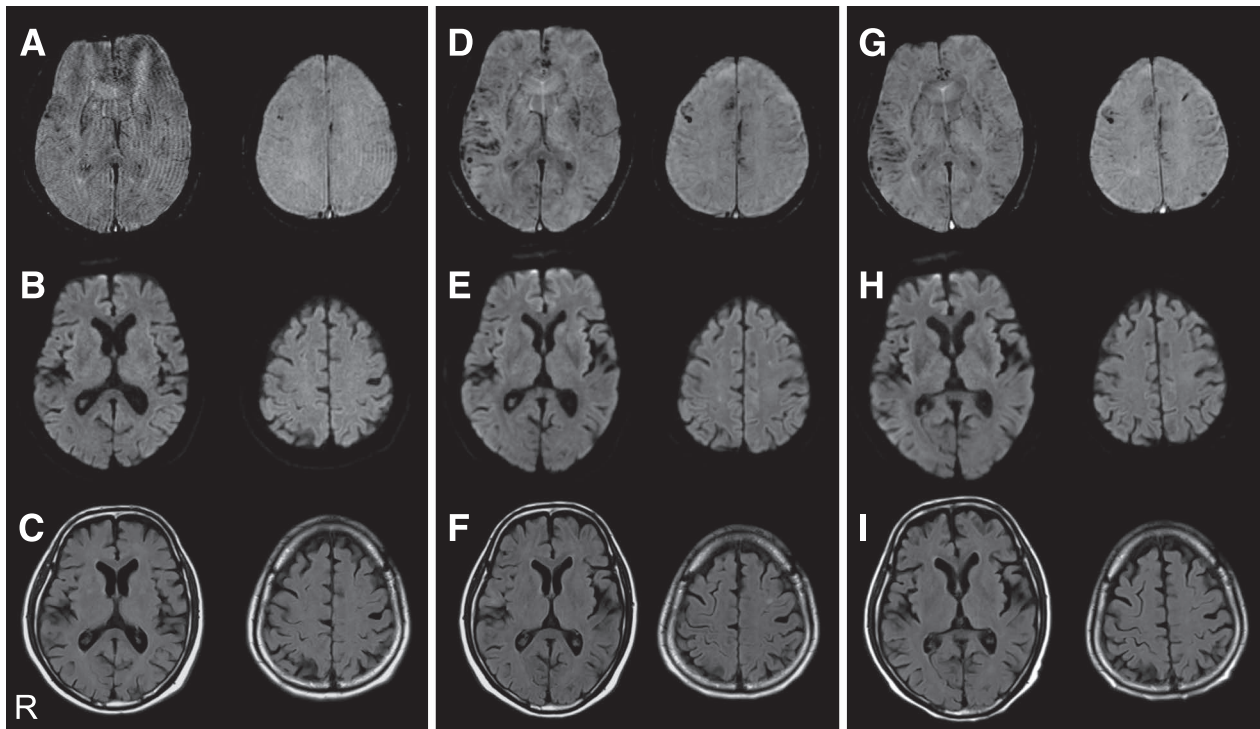


Fig. 1 Time course of brain MRI findings.

Susceptibility weighted images (SWI) (Axial, 1.5 T, TR = 54 ms, TE = 40 ms) (A, D, G), DWI (Axial, 1.5 T, TR = 4,500 ms, TE = 80 ms, b value = 1,000 s/mm²) (B, E, H), and FLAIR images (Axial, 1.5 T, TR = 6,000 ms, TE = 85 ms, inversion time = 2,030 ms) (C, F, I) were acquired on admission (A–C), on the tenth hospital day (D–F) and after the course of chemotherapy (85th hospital day) (G–I). Initial MRI findings were normal, whereas a subsequent MRI revealed dot and strip-shaped low signal intensity lesions on SWI disseminated mainly within the cerebral cortex. DWI and FLAIR images showed only a few small, high-intensity lesions in both hemispheres. The SWI findings persisted but did not increase after the initiation of chemotherapy.

かな腫瘍細胞は認めなかった。ランダム皮膚生検でも同様に腫瘍細胞は認めなかった。初回の頭部 MRI・MRA に異常はなく (Fig. 1A~C), 全身 CT でも腫瘍性病変やリンパ節腫脹は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 痙攣頓挫直後は軽度の低酸素血症を認めたが、翌日には SpO₂ 99% と改善した。血中 LDH・sIL-2R 上昇より当初から悪性リンパ腫を疑っていたが、初回の各種病理検査は陰性であった。中枢神経感染症の可能性も考慮し抗生物質とアシクロビルを投与したが効果なく、意識障害や高次脳機能障害は次第に悪化した。入院 10 日目に頭部 MRI を再検したところ (Fig. 1D~F), SWI にて両側大脳皮質および皮質直下に点状または帯状の低信号域が出現していた。ガドリニウム造影 MRI では、これらの部位を含め明らかな造影病変を認めなかった。ステロイドパルス療法を 2 コース行い、神経症状は一時的に改善するも、その後再び悪化した。入院 22 日目より徐々に SpO₂ が低下し、胸部 CT を再検したところ、両肺野にすりガラス影が出現していた。骨髄穿刺を再検したところ、血管内に大型の核を有する異型細胞を認め (Fig. 3A, B), これらは免疫染色で CD20 陽性であった (Fig. 3C)。また経気管支肺生検を行ったところ、肺組織は挫滅していたものの肺動脈の血管内とその周囲に同様に大型の異型細胞を

認め、同じく免疫染色で CD20 陽性であった (Fig. 3D, E)。以上の病理組織所見より、IVLBCL と診断した。なお脳生検も検討していたが、先に骨髄と肺組織より異常所見が得られたため、実施しなかった。

入院 30 日目より人工呼吸管理下で R-CHOP 療法を開始し、メトトレキサートを含む髄注も行った。開始直後に腫瘍崩壊症候群を合併したが、その後意識障害と高次脳機能障害、全身状態は著明に改善した。入院 80 日目には MMSE 27/30 点となり、90 日目に独歩退院となった。現在は化学療法を完了し、寛解状態を維持している。なお SWI 低信号域はその後も残存しているが、化学療法開始後は増加していない (Fig. 1G~I)。

考 察

IVLBCL の中枢神経病変の検出に MRI は必須であるが、実際に診断にいたる過程で得られる所見はきわめて多彩である。従来の報告では、IVLBCL の MRI 所見には脳梗塞様病変や非特異的白質病変、髄膜の造影効果、腫瘍状病変、橋の T₂ 強調画像高信号域などのパターンがあるとされる³⁾。脳実質病変の造影効果は、Williams らによる症例群の報告では 7 例中 5 例で認めたとされている⁴⁾。一方で我々が調べた限り、本

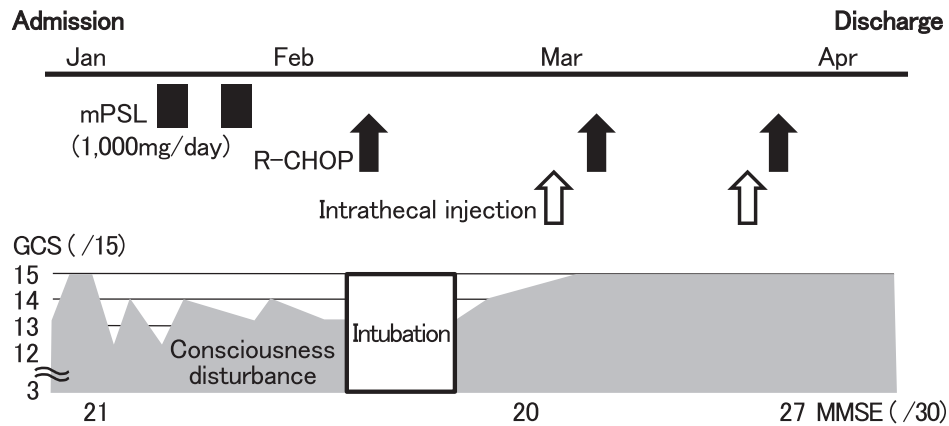


Fig. 2 Clinical course.

Administration of high dose methyl-prednisolone (mPSL) did not improve the patient's symptoms. However, the combination of R-CHOP chemotherapy (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone) and intrathecal injection of methotrexate dramatically improved his general condition, consciousness and cognitive function. GCS: Glasgow Coma Scale, MMSE: Mini Mental State Examination.

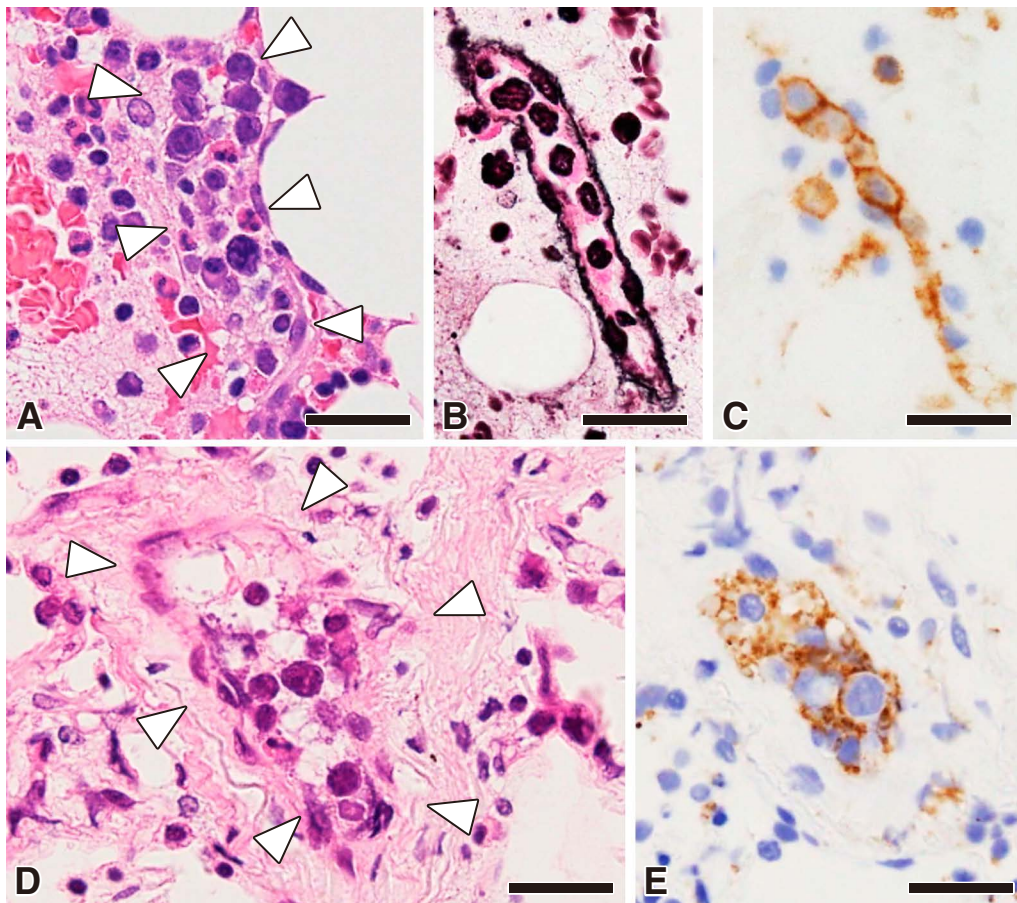


Fig. 3 Histological findings of the second bone marrow puncture and lung biopsy.

Hematoxyline-eosin (H-E) staining of the bone marrow specimen showed large atypical lymphocytes within the vessels (arrowheads) (A) that were more clearly demonstrated by silver staining (B). Those lymphocytes were positive for CD20 immunostaining (C). H-E staining of the lung alveolar walls also showed large atypical, CD20 positive lymphocytes within the vessels (arrowheads) (D, E). Scale bar = 25 μ m. The combinations of [B, C] and [D, E] correspond to the same section, respectively.

例を含め過去 10 年間に国内誌上に報告され、かつ病変の造影効果に言及した症例については、16 例中 8 例にとどまる^{5)~18)}。SWI については、中枢神経系原発悪性リンパ腫で他疾患との鑑別に有用とされ¹⁹⁾、また中枢神経原発移植後リンパ増殖性疾患で治療経過をとおして不変または増加と報告されているものの²⁰⁾、IVLBCL に関する報告はこれまでにはない。

本例は拡散強調画像や FLAIR 画像でほとんど所見がなく、ガドリニウムによる造影病変も認めなかった一方、SWI では大脳皮質および皮質直下に比較的広範囲に低信号域が分布していた。SWI は磁化率変化に鋭敏であり、T₂ star 強調画像 (T₂*WI) よりさらに高感度に微小な出血性変化を描出できる²¹⁾。本例は脳生検未施行のため、大脳の SWI 低信号域がいかなる病理変化を反映したのかわかりしえなかった。しかし化学療法開始後に中枢神経症状が改善し、さらなる SWI 低信号域の増加も認めなかったことに加え、重篤な血小板減少や播種性血管内凝固症候群・敗血症性塞栓症などの易出血病態を合併していなかったことから、本所見は IVLBCL による微小な出血性変化と推測された。

IVLBCL の中枢神経病変は、病理学的には皮質から白質にわたる多発性の壊死・梗塞である²²⁾。毛細血管腔に異型を示す大型リンパ腫細胞が密に増殖することが特徴であるが、動脈のみならず静脈内腔にも認められ、しばしば周囲に出血が生じるとされる²²⁾²³⁾。出血性変化の原因については、腫瘍細胞と血管内皮細胞との相互作用から血管壁の変性や炎症・壊死が生じ、拡張した血管や微小血管瘤が破綻する、あるいは腫瘍細胞自体により血管内皮での止血機構が乱れる、などの機序が推定されている²⁴⁾。一方、これらの微小な出血性変化を MRI で検出した症例は、ほとんど報告がない。我々が検索した限り、T₂*WI で大脳皮質の一部に低信号域を認めたとする症例報告があるが¹⁷⁾、大脳皮質および皮質直下の比較的広範囲な SWI 低信号域が主たる所見であった報告は、本例が初めてである。

本例より、SWI 低信号域もまた IVLBCL の中枢神経病変でみられる MRI 所見の一つと考えられ、特に出血性変化を反映するものと推測された。臨床情報より総合的に IVLBCL が疑われる症例において、SWI 低信号域は IVLBCL の中枢神経病変を疑う根拠になりうると考えられた。

本論文の要旨は第 145 回日本神経学会東海北陸地方会 (名古屋) において発表した。

※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) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2008. p. 252-253.
- 2) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic hetero-

- geneity of CD5. Blood 2007;109:478-485.
- 3) Yamamoto A, Kikuchi Y, Homma K, et al. Characteristics of intravascular large B-cell lymphoma on cerebral MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:292-296.
- 4) Williams RL, Meltzer CC, Smirniotopoulos JG, et al. Cerebral MR imaging in intravascular lymphomatosis. AJNR Am J Neuroradiol 1998;19:427-431.
- 5) 野首光弘, 山元龍哉, 安藤喜仁ら. 硬膜静脈洞をふくむ脳静脈系の腫瘍血栓症が著明であった血管内リンパ腫症の 1 剖検例. 臨床神経 2006;46:707-711.
- 6) Imamura K, Awaki E, Aoyama Y, et al. Intravascular large B-cell lymphoma following a relapsing stroke with temporary fever: a brain biopsy case. Intern Med 2006;45:693-695.
- 7) 中尾直樹, 吉田眞里, 岩田 学ら. 非階段状緩徐進行性対麻痺を示した脊髄血管内悪性リンパ腫症. Brain Nerve 2008;60:181-185.
- 8) 辻 浩史, 望月昭英, 保坂 愛ら. 亜急性の意識障害を主徴とした intravascular lymphomatosis の 62 歳女性例. 臨床神経 2008;48:328-332.
- 9) 谷川元紀, 相原徳孝, 稲垣 宏ら. 多発ラクナ梗塞と思われた血管内リンパ腫の一例. 分子脳血管病 2009;8:116-120.
- 10) 井上大輔, 濱村 威, 上原 平ら. 脳生検術により確定診断され早期に化学療法を開始された血管内リンパ腫の 1 例. Neurol Surg 2009;37:369-374.
- 11) 山岡由美子, 伊豆津宏二, 伊藤 歩ら. 多彩な神経症状を反復し脳生検で確定診断した血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の一例. 脳卒中 2010;32:406-412.
- 12) 東城加奈, 中山 淳, 小柳清光ら. 血管内悪性リンパ腫疑い. 信州医誌 2010;58:347-351.
- 13) 三浦康生, 豊岡奈央, 岩井文絵ら. 自家末梢血幹細胞移植併用 TBC 化学療法により長期間寛解を維持している中枢神経再発 intravascular large B-cell lymphoma. 臨床血液 2011;52:1876-1881.
- 14) 四宮あや, 岡田真樹, 畠山哲宗ら. 脳梗塞様所見と中枢神経症状で発症した血管内悪性リンパ腫の 1 例. 香川脳外談話会誌 2012;26:13-26.
- 15) Momota H, Narita Y, Miyakita Y, et al. Intravascular lymphoma of the central nervous system presenting as multiple cerebral infarctions. Nagoya J Med Sci 2012;74:353-358.
- 16) 高峰裕介, 井汲菜摘, 小野江元ら. 進行性多巣性白質脳症との鑑別に脳生検が診断に有用であった血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 日臨免疫会誌 2014;37:111-115.
- 17) 金澤有華, 萩原のり子, 松尾 龍ら. 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. 臨床神経 2014;54:484-488.
- 18) 光武明彦, 金本忠久, 鈴木洋司ら. 多発性脳梗塞を呈し緩徐な経過をたどった血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 臨床神経 2015;55:101-106.
- 19) Ding Y, Xing Z, Liu B, et al. Differentiation of primary central nervous system lymphoma from high-grade glioma and brain metastases using susceptibility-weighted imaging. Brain Behav 2014;4:841-849.
- 20) Ginat DT, Purakal A, Pytel P. Susceptibility-weighted imaging and diffusion-weighted imaging findings in central nervous system monomorphic B cell post-transplant lymphoproliferative disorder before and after treatment and comparison with

- primary B cell central nervous system lymphoma. *J Neurooncol* 2015;125:297-305.
- 21) Sehgal V, Delproposto Z, Haacke EM, et al. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:439-450.
- 22) 橋詰良夫. 血管内リンパ腫の病理. *Brain Nerve* 2011;63:459-466.
- 23) 見矢野繁, 橋口俊太, 田中章景. Intravascular lymphomatosis の現況. *Brain Nerve* 2014;66:927-946.
- 24) Passarin MG, Wen PY, Vattemi E, et al. Intravascular lymphomatosis and intracerebral haemorrhage. *Neurol Sci* 2010;31:793-797.

Abstract

Low signal intensity lesions on brain susceptibility-weighted MRI in a patient with intravascular large B-cell lymphoma

Yo Tsuda, M.D.¹⁾, Takuya Oguri, M.D., Ph.D.¹⁾, Keita Sakurai, M.D., Ph.D.²⁾, Tomohiro Kajiguchi, M.D., Ph.D.³⁾, Hideki Kato, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroyuki Yuasa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tosei General Hospital

²⁾Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

³⁾Department of Hematology and Oncology, Tosei General Hospital

A 71-year-old man was admitted to our hospital because of abnormal behavior and generalized convulsion. Brain MRI revealed no abnormalities upon admission. Levels of serum lactate dehydrogenase and soluble interleukin-2 receptors were significantly elevated, whereas the initial bone marrow puncture and random skin biopsy findings were non-malignant. On the tenth day of admission, brain MRI revealed dot and strip-shaped low signal intensity lesions on susceptibility-weighted images (SWI) disseminated mainly within the cerebral cortex. Administration of high dose methyl-prednisolone improved neither his condition nor these MRI findings. Ground-glass opacities within the bilateral lungs later emerged on the chest CT. The results of a transbronchial lung biopsy and second bone marrow puncture were consistent with a diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). Despite the lack of histopathological confirmation, the low signal intensities on brain SWI in this case were also considered IVLBCL lesions, reflective of micro-hemorrhagic changes.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2017;57:504-508)

Key words: intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL), hemorrhagic change, magnetic resonance imaging (MRI), susceptibility-weighted imaging (SWI)