

症例報告

副腎皮質ステロイドおよび化学療法にて寛解をえた
lymphomatosis cerebri の 1 例

渡邊 充¹⁾ 里井 齊^{1)*} 高橋 由紀²⁾
西田南海子²⁾ 戸田 弘紀²⁾ 松本 禎之¹⁾

要旨：症例は 55 歳男性である。易怒性と進行性の認知障害で発症した。発症半年後の神経学的所見では Mini-Mental State Examination (MMSE) 18 点、不明瞭言語、体幹失調をみとめた。脳 MRI にて両側大脳白質、中小脳脚、脳幹にびまん性の FLAIR 高信号病変をみとめた。左側頭葉内側病変の生検病理診断は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であった。病理所見、臨床像、脳 MRI 所見をあわせ、Lymphomatosis cerebri (LC) と診断し、副腎皮質ステロイドと大量メトトレキサート療法、放射線治療をおこない、寛解をえた。治療により寛解がえられた LC はまれであり、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2012;52:486-490)

Key words：悪性リンパ腫、Lymphomatosis cerebri、MRI、認知機能低下、脳生検

はじめに

Lymphomatosis cerebri (LC) は中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma ; PCNSL) のまれな亜型である¹⁾。通常、PCNSL は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²⁾。しかし、1990 年代以降、腫瘤を形成せず、進行性の認知機能障害で発症し、造影効果をともしない白質病変が両側進行性に広がる特殊な PCNSL が報告されるようになった。Bakshi らはこのような PCNSL 亜型を Lymphomatosis cerebri (LC) と呼ぶことを提唱した¹⁾。LC は人格変化、認知機能障害、動揺性歩行で発症することが多い³⁾。これらの症状を呈し、同様の MRI 所見を呈する疾患として、大脳白質に障害をおよぼす炎症性疾患や中毒性疾患、変性疾患、Binswanger 病などが挙げられ、鑑別が問題となることがある^{1)4)~6)}。そのため臨床症候や MRI 所見より、鑑別診断に LC をふくめることがまず重要である。検査所見としては、髄液検査や画像検査は診断に有用であるが、脳病理が確定診断に必須である。

われわれは、脳生検により早期に診断を確定でき、寛解に導くことのできた LC の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：55 歳、男性

主訴：性格変化、認知機能低下

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2010 年 12 月頃から些細なことにすぐに怒るようになった。2011 年 3 月より忘れ物をするようになり、4 月ごろから歩行時のふらつきが出現した。5 月上旬から突然大声を出したり、知っているはずのことを何度も人に聞いたり、歩行時のふらつきも悪化し転びそうになることが頻回になった。症状は徐々に悪化し、仕事も無断欠勤をするようになったため、家族に付き添われ 5 月中旬に当科を紹介受診した。

身体所見：血圧 120/80mmHg、脈拍 92/分、体温 38.0℃。一般理学所見で特記すべき異常をみとめず、全身のリンパ節も触知しなかった。神経学的所見では、時間と場所に対する見当識障害がみられ、注意力が低下しており、Mini-Mental State Examination (MMSE) は 18 点であった。衝動性眼球運動、不明瞭言語をみとめた。明らかな麻痺はみられなかったが、軽度の四肢の運動失調がみられた。開脚歩行で、自然に転倒しそうになるほど不安定であり、継ぎ足歩行は不可能であった。腱反射は全体的に亢進していたが病的反射は陰性であった。

検査所見：頭部 MRI では両側大脳白質、脳梁、左帯状回、左扁桃、左淡蒼球、中小脳脚、脳幹にびまん性に FLAIR 高信号病変をみとめ、明らかな腫瘤形成像や造影増強効果はみられなかった (Fig. 1A~F)。¹²⁵I-IMP SPECT では、大脳皮質の血流低下とともに左側頭葉内側の血流増加をみとめた (Fig. 1G)。胸腹部造影 CT では他臓器の特記すべき異常所見

*Corresponding author: 田附興風会医学研究所北野病院神経センター神経内科 [〒530-8480 大阪府大阪市北区扇町 2-4-20]

¹⁾ 田附興風会医学研究所北野病院神経センター神経内科

²⁾ 同 脳神経外科

(受付日：2011 年 9 月 19 日)

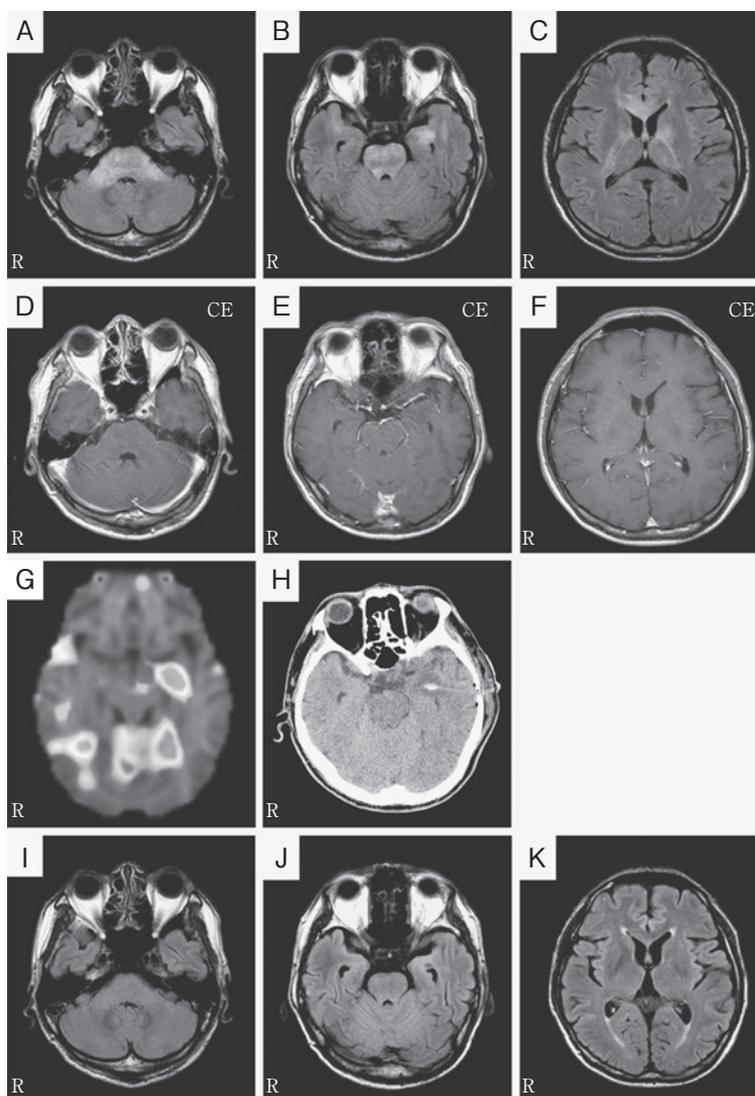


Fig. 1 Cranial images obtained during the clinical course.

(A-F) Cerebral MRI obtained at admission. (A-C) Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted images (Axial, 1.5T; TR 8,000ms, TE 120ms) showed hyperintensities in the deep white matter of both cerebral hemispheres including left medial temporal lobe, brainstem and cerebellar peduncles. (D-F) Gadolinium enhanced T₁ weighted images (Axial, 1.5T; TR 617ms, TE 12ms) at the corresponding planes to A-C showed the absence of contrast enhancement in parenchyma. (G) ¹²³I-IMP SPECT (tomographic analysis: increase) showed focal hyperperfusion in the left medial temporal lobe. (H) CT scan obtained after brain biopsy showed hemorrhagic change in the white matter of the left medial temporal lobe. (I-K) Cerebral MRI obtained after administration of corticosteroid and methotrexate. Axial FLAIR weighted images (Axial, 1.5T; TR 8,000ms, TE 120ms) showed disappearance of the white matter, brainstem and cerebellar peduncle lesions and regression of the left medial temporal lobe lesion.

をみとめず、リンパ節腫脹もみられなかった。血液検査では血沈、CRPをふくめた炎症反応は陰性で、自己抗体も検索した範囲で陰性であった。ビタミンB₁₂は165.0pg/ml(基準値180~914pg/ml)と低値であったが、抗胃壁細胞抗体は陰性であった。可溶性IL-2受容体(sIL-2R)300U/ml(基準値145~519U/ml)、β2-ミクログロブリン(MG)1.3mg/l(基準値0.8~1.8mg/l)と正常範囲であった。HIV抗体は陰性であった。髄

液検査では蛋白53.3mg/dl、細胞数16/mm³(すべて単核球)といずれも軽度上昇していた。細胞診ではN/C比の大きなリンパ球系細胞をみとめ腫瘍が否定できないClass IIIの判定であった。髄液中sIL-2Rは249U/ml、髄液中β2-MGは8.5mg/lといずれも上昇していた。

入院後経過：ビタミンB₁₂欠乏症の関与の可能性を考え、ビタミンB₁₂の補充をおこなった。血中濃度は上昇したにも

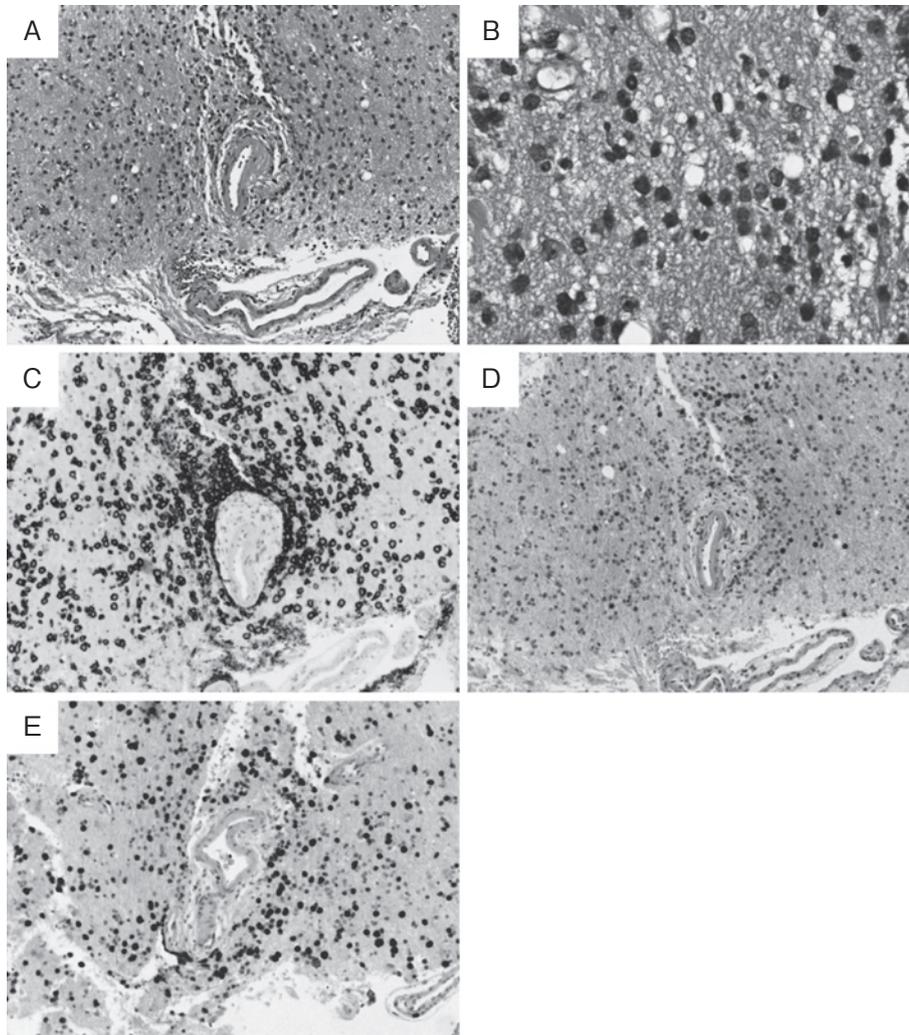


Fig. 2 Brain biopsy pathological findings.

(A, B) Hematoxylin and eosin staining showed scattering infiltration of atypical lymphoid cells with irregular-shaped nuclei with occasional prominent nucleoli (hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 10$ (A) and $\times 40$ (B)).

(C) CD20 immunostaining showed that atypical lymphoid cells express CD20, a marker for B cells and showed focal perivascular cuffing (immunostaining for CD20, magnification $\times 10$).

(D) CD3 immunostaining showed that a few T cells were present as a part of the infiltrating population (immunostaining for CD3, magnification $\times 10$).

(E) MIB-1 immunostaining showed high cell cycle fraction in the lymphoma cell nuclei (immunostaining for MIB-1, magnification $\times 10$).

かかわらず症状はしだいに悪化し、しだいに傾眠傾向となった。

早期診断確定のため、入院 15 日目に左側頭葉内側の側脳室下角前方上衣下白質から定位脳生検をおこなった (Fig. 1H)。生検翌日からステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン $1\text{g} \times 3$ 日間) に続きプレドニゾン 50mg を投与したところ、意識障害は改善し入院時程度まで回復した。入院 24 日目に組織診断が確定した。病変は大型の裸核細胞の増殖と一部血管周囲への浸潤を示す腫瘍で、免疫組織化学染色では CD20 陽性、CD3 陰性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma) であった (Fig. 2)。頭蓋内原発の悪性

リンパ腫であり、腫瘍の形成がみられず画像上造影効果をともしないことから、LC と診断された。診断が確定したため、入院 29 日目よりプレドニゾンを漸減し、大量メトトレキサート (MTX) 静注療法 (MTX $3\text{g}/\text{m}^2$, 3 クール) を開始した。MTX 治療開始 1 カ月後 (入院 2 カ月後) には軽度の性格変化を残すのみで見当識は改善し、歩行も正常となった。MTX 開始 38 日後の頭部 MRI では、左側頭葉内側に軽度の FLAIR 高信号を残すほかの異常信号は消失した (Fig. 1I~K)。MTX 開始 62 日後より放射線療法 (全脳照射、合計 30Gy) を追加し、寛解状態が維持され、自宅退院となった。

認知機能について MMSE で経過を追ったところ、入院時

18点だったが、入院15日目の脳生検前は意識障害もともない9点であった。副腎皮質ステロイド治療後(入院27日目)19点まで回復し、MTX治療後(入院2カ月後)には29点まで改善した。

考 察

LCでは、髄液細胞診で診断にいたった例は2例の報告があるのみであり、病変部の病理診断なしで確定診断をすることは困難である⁷⁾。本症例では、髄液 sIL-2 や $\beta 2$ -MG の高値、脳血流シンチグラフィにおける局所的血流増加などの所見は悪性リンパ腫を示唆し、ビタミン B₁₂ 低値も腫瘍細胞の turnover 亢進と解釈可能であったが⁸⁾、髄液細胞診では腫瘍細胞が検出されず、確定診断はできなかった。治療の遅れが後遺障害の重篤化につながる脳炎や脳症が否定できないために、脳生検前より副腎皮質ステロイド治療を開始することを検討した。しかし、副腎皮質ステロイド投与後は診断精度が低下するとの報告にしたい^{9)~11)}、症状は進行していたが先に脳生検をおこなうことを選択した。

PCNSLでは、MRIで異常信号を示す部位のみでなく、画像上正常部位をふくめた脳全体に腫瘍細胞が浸潤していると報告されている¹²⁾が、腫瘍細胞の浸潤密度は部位によってさまざまである⁵⁾。MRIの T₂強調画像や FLAIR 画像の高信号部位の腫瘍細胞密度が必ずしも高いわけではなく、生検部位によっては腫瘍細胞密度が低く診断にいたらないばあいもある。側脳室周囲が比較的細胞密度が高いとする報告もあり、適切な部位から生検をおこなうことが重要である⁷⁾。われわれは、生検部位としてはMRIでFLAIR高信号を示し、脳血流の増加を示しかつ側脳室下角に近い左側頭葉内側の側脳室下角前方上衣下白質を選択し、診断をえた。

PCNSLの治療では通常化学療法をおこなうが、リンパ腫細胞は画像上異常がみられない部位にも浸潤しており、同部位は Blood Brain Barrier (BBB) が保たれているため、治療薬剤が到達しにくい。BBB が保たれている部位のリンパ腫細胞にも薬剤を到達させる必要がある¹³⁾、中枢神経系への移行がよい薬剤をもちいることが推奨されている。大量 MTX を中心とする化学療法に放射線治療を追加することが第一選択と考えられている²⁾が、それでも5年生存率は30~50%と予後不良である¹⁴⁾。LCはリンパ腫細胞の血管周囲への集簇性が低く、白質内にびまん性に広がるために腫瘍を形成しないのが特徴であり、BBB が障害されず保たれているために、画像上造影効果がみられないとされている²⁾。BBB が保たれているために、治療薬剤が到達しにくく、一般的な PCNSL よりも予後不良といわれており、副腎皮質ステロイド治療、化学療法や放射線治療が奏効したのは、検索したかぎり2例にとどまる。このうち、1例は副腎皮質ステロイド、シスプラチンによる化学療法に放射線療法(全脳照射、合計24.8Gy)を併用し、臨床症状および頭部MRI所見ともに改善しており、もう1例は副腎皮質ステロイドに放射線療法(全脳照射、合計36Gy)を追加し、頭部MRI上病変が縮小し、生検後11カ月間症状が安

定していたと報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。ただしいずれも症例報告であり、現時点ではLCに対する推奨される治療法が確立されていないため、PCNSLに準じて副腎皮質ステロイド、MTXによる化学療法、放射線療法を併用した。

本症例は、進行性の認知機能の悪化、歩行障害で発症し、画像所見をふくめLCとして典型例ではあるが、PCNSLにおける治療を参考に、副腎皮質ステロイドに続く大量MTX療法、放射線治療をおこなった結果、ほぼ神経症状は消失した。MMSEを経時的に評価した結果、治療による認知機能改善を客観的に示した。認知機能を客観的に治療前後で評価した既報例はなく、貴重な症例と考える。

副腎皮質ステロイドおよびMTXによって寛解導入に成功したLC症例を報告した。PCNSL治療と同様に寛解維持のために放射線療法を追加した。化学療法や放射線療法には神経毒性のリスクがあり、再発のみでなく、治療にともなう神経毒性による症状悪化をきたす可能性も考慮し、注意深く経過観察する必要がある。

※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) Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2010;67:291-297.
- 3) Raz E, Tinelli E, Antonelli M, et al. MRI findings in lymphomatosis cerebri: description of a case and revision of the literature. *J Neuroimaging* 2011;21:e183-e186.
- 4) Lewerenz J, Ding X, Matschke J, et al. Dementia and leukoencephalopathy due to lymphomatosis cerebri. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:777-778.
- 5) Rollins KE, Kleinschmidt-DeMasters BK, Corboy JR, et al. Lymphomatosis cerebri as a cause of white matter dementia. *Hum Pathol* 2005;36:282-290.
- 6) Weaver JD, Vinters HV, Koretz B, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as rapidly progressive dementia. *Neurologist* 2007;13:150-153.
- 7) Hishikawa N, Niwa H, Hara T, et al. An autopsy case of lymphomatosis cerebri showing pathological changes of intravascular large B-cell lymphoma in visceral organs. *Neuropathology* 2011;31:612-619.
- 8) Leschziner G, Rudge P, Lucas S, et al. Lymphomatosis cerebri presenting as a rapidly progressive dementia with a high methylmalonic acid. *J Neurol* 2011;258:1489-1493.
- 9) Gliemroth J, Kehler U, Gaebel C, et al. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:78-86.

- 10) Cartmill M, Allibone R, Bessell EM, et al. Primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma: problems with diagnosis and development of a protocol for management. *BR J Neurosurg* 2000;14:313-315.
- 11) Geppert M, Ostertag CB, Seitz G, et al. Glucocorticoid therapy obscures the diagnosis of cerebral lymphoma. *Acta Neuropathol* 1990;80:629-634.
- 12) Lai R, Rsemblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: A whole-brain disease? *Neurology* 2002;59:1557-1562.
- 13) DeAngelis LM. Cerebral lymphoma presenting as a nonenhancing lesion on computed tomographic/magnetic resonance scan. *Ann Neurol* 1993;33:308-311.
- 14) Carrabba MG, Reni M, Foppoli M, et al. Treatment approaches for primary CNS lymphomas. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1263-1276.
- 15) Furusawa T, Okamoto K, Ito J, et al. Primary central nervous system lymphoma presenting as diffuse cerebral infiltration. *Radiat Med* 1998;16:137-140.
- 16) Kanai R, Shibuya M, Hata T, et al. A case of "lymphomatosis cerebri" diagnosed in an early phase and treated by whole brain radiation: case report and literature review. *J Neurooncol* 2008;86:83-88.

Abstract

Remission of lymphomatosis cerebri induced by corticosteroid and high-doses intravenous methotrexate

Mitsuru Watanabe, M.D.¹⁾, Hitoshi Sato, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuki Takahashi, M.D.²⁾,
 Namiko Nishida, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroki Toda, M.D., Ph.D.²⁾ and Sadayuki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Center of Neurology and Neurosurgery, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute

²⁾Department of Neurosurgery, Center of Neurology and Neurosurgery, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute

Lymphomatosis cerebri (LC) is a rare form of primary central nervous system lymphoma characterized by subacute progressive dementia and unsteady gait. MRI study of LC typically reveals diffuse leukoencephalopathy without contrast enhancement. The clinical presentation and MRI features of LC can resemble infectious, inflammatory, toxic or vascular leukoencephalopathy. Hence diagnosis of LC is easily mistaken for other, more common diseases. In this report, we present a case of a 55-year-old man presenting with subacute progressive dementia and ataxic gait. Brain MRI showed diffuse hyperintense lesions in the cerebral white matter of both hemispheres, left amygdala, brainstem and cerebellar peduncles on FLAIR image. No contrast-enhanced lesion was observed. Cerebrospinal fluid analysis showed elevated levels of soluble interleukin-2 receptor and β 2-microglobulin. Based on MRI findings and ¹²³I-IMP SPECT, stereotactic biopsy targeting white matter of the left medial temporal lobe was performed (day 0). On the day after the brain biopsy, corticosteroid therapy was initiated and improved the patient's cognitive function and gait disturbance. Pathological diagnosis of large B-cell lymphoma was obtained on day 9. High-dose intravenous methotrexate chemotherapy was started on day 14 and led to complete remission by day 52. This case highlighted the importance of brain biopsy for diagnosis of LC. This report raises a possibility that timely and proper treatment leads to a favorable outcome of LC that has been regarded as an intractable disease with poor prognosis.

(*Clin Neurol* 2012;52:486-490)

Key words: lymphoma, lymphomatosis cerebri, magnetic resonance imaging, cognitive impairment, biopsy