

臨床病理検討会報告

中枢神経限局性血管炎と類似した経過をたどった びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫の1例

臨床担当：野中 樹 (研修医)・堀内 一宏 (神経内科)
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of diffuse large B-cell lymphoma follow the similar clinical course as primary angiitis of the central nervous system.

Tatsuki NONAKA, Kazuhiro HORIUCHI, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : primary angiitis of the central nervous system – primary central nervous

要 旨

【症例】80歳代男性，X年7月16日複視と体動困難の精査のため，前医で開頭生検含め各種精査行うも診断がつかず当院神経内科に紹介となった．MRAにて血管不整を認め，中枢神経限局性血管炎としてステロイドパルス，エンドキサン療法行い一時は軽快するも，再増悪し，治療抵抗性のため10月20日に死亡した．【考察】中枢神経限局性血管炎は開頭生検が確定診断となるが，サンプリングエラーが多い．治療反応性を見極めながら，鑑別し治療法を選択する必要がある．

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代男性

【主 訴】複視 体動困難

【現病歴】

X年7月16日運転中に複視が出現し近医を受診．MRIにて左小脳，右視床に造影を伴う病変を認め総合病院を受診したが，PETにて脳転移を考える限局性集積を認めるものの，原発巣に相当する異常集積はなかった．その後8月2日に入浴後から四肢脱力で体動困難となり救急搬送．8月3日脳腫瘍精査目的に前医入院．前医にて，原因精査のため開頭生検施行したが病因となりうる特異的な所見は認めず，8月27日に精査加療目的に当院へ紹介となった．

【既往歴】高血圧，慢性肝炎，前立腺肥大症

【搬入時現症】

JCS1，両側眼瞼下垂，眼瞼浮腫により開眼困難（右軽度自力開眼する程度），左眼のみ外転，それ以外眼球は動かず，両側チャドック反射陽性．

【入院時検査所見】

電解質異常や髄液検査を含めて，四肢脱力，体動困難の原因となる所見なし．

表1 入院時検査所見

[生化学]		[髄液]			
TBil	0.5 mg/dL	CK	43 U/l	初圧	80 mmHg
TP	5.6 g/dL	血中アンモニア	26 μg/dL	細胞数	8
Alb	3.1 g/dL	TPLA 活性	(-)	単核球数	3
AST	23 U/L	抗核抗体	(+/-)	多核球数	5
ALT	13 U/L	IgG	565 mg/dL	糖定量	61 mg/dL
LDH	182 U/L	IgA	220 mg/dL	クロール	119 mEq/L
Na	135 mEq/L	IgM	46 mg/dL	潜血反応	(-)
K	4.2 mEq/L	C3	153 mg/dL	IgG index	0.69
Cl	101 mEq/L	C4	40 mg/dL	蛋白定量	97.9 mg/dL
血糖	98 mg/dL	CH50	62 U/mL	結核菌DNA	(-)
Ca	8.3 mEq/L	ACE	10.2 U/L	MAC DNA	(-)
CRP	0.74 mg/dL	PR3-ANCA	1.0 U/mL未満		
BUN	10.4 mg/dL	MPO-ANCA	1.0 U/mL未満		
Cre	0.69 mg/dL	IL-2R	774 U/mL		
eGFR	82.8 mL/min/L	抗77kD抗体	陰性		

【入院後経過】

MRAにて血管壁の不整を認め中枢神経限局性血管炎としてステロイドパルス療法を開始した．眼瞼下垂が残存するものの，画像上改善が見られていたが，9月25日のMRIにて再増悪を認めた．ステロイドパルス療法，シクロホスファミドパルス療法を行うも緩徐に意識障害も進行し10月20日に永眠された．

第-41病日：複視出現

第-11病日：前医で開頭生検

第0病日：入院

第3病日：ステロイドパルス療法1000mg 3days

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年2月6日 受理日：2020年3月31日

第6病日：PSL60mg (1週間毎に10mg漸減)
 第7病日：シクロホスファミドパルス900mg
 第10病日：ステロイドパルス1000mg 3days
 第15病日：MRIで著明に改善
 第22病日：シクロホスファミドパルス700mg 減量
 第29病日：MRIで再増悪
 第31病日：血管造影→狭窄あり
 第32病日：ステロイドパルス1000mg 3days
 第35病日：PSL60mg, 血糖コントロール不良, JCS30, MRI増悪
 第37病日：シクロホスファミドパルス1100mg
 第49病日：MRIで増悪. シクロホスファミドパルス終了, 抗結核薬抗抗酸菌薬開始
 第51病日：意識障害進行
 第54病日：逝去

【画像・検査所見】

〈胸部X線〉左肺透過性低下あり, CPR56%
 〈初診時頭部MRI FLAIR (図1) MRA (図1右下)〉
 右内包後脚・視床内側, 左島, 中脳水道周囲, 左小脳半球の病変部はFLAIR像で高信号. 一部は拡散強調像で高信号. 同部に一致して磁化率強調像で低信号を認め, MRA元画像 (=T1強調像)でも淡い高信号を示しており, 出血性変化と考えられ, 血管炎に随伴する所見. MRAでは, 椎骨脳底動脈～後大脳動脈に広狭不整. 特に右後大脳動脈が細く末梢も描出不良.

〈ステロイドパルス療法後 (第15病日) 頭部MRI FLAIR (図2上)〉右内包後脚, 中脳水道周囲, 左小脳半球のFLAIR高信号は縮小.

〈血管造影 (図3)〉右椎骨動脈の血管不整あるも, 明らかな腫瘤影は認めない.

〈ステロイドパルス療法後 (第35病日) 頭部MRI FLAIR (図2下)〉右内包後脚, 中脳水道周囲, 左小脳半球, 左島皮質下のFLAIR高信号は増大.

【前医病理診断 (参考画像なし)】

〈病理組織学的所見〉

術中迅速診断：壊死組織を背景に組織球・多核巨細胞, リンパ球浸潤を認める. 乾酪壊死を伴う類上皮肉芽種があり類結核肉芽種を疑う所見. 結核・非結核性抗酸菌症, 深在性真菌症の可能性

永久標本による検討：壊死組織, 類上皮細胞なし→なんらかの変性が加わった白質であり類上皮肉芽種ではないとのことで類結核肉芽種の暫定診断は取り下げ. 異型上皮を認めず転移性癌は否定的. 血管周囲にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認める.

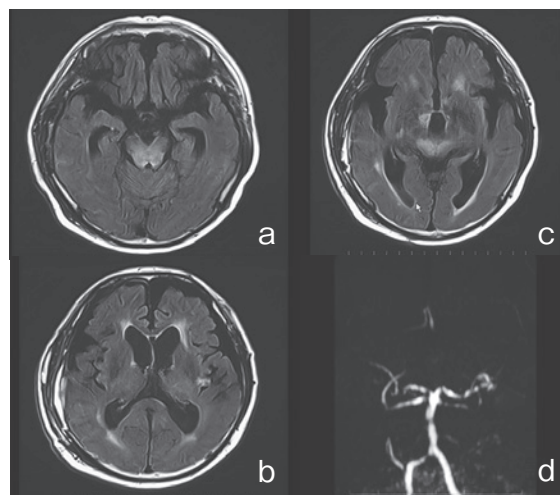


図1 a, b, c : MRI FLAIR d : MRA

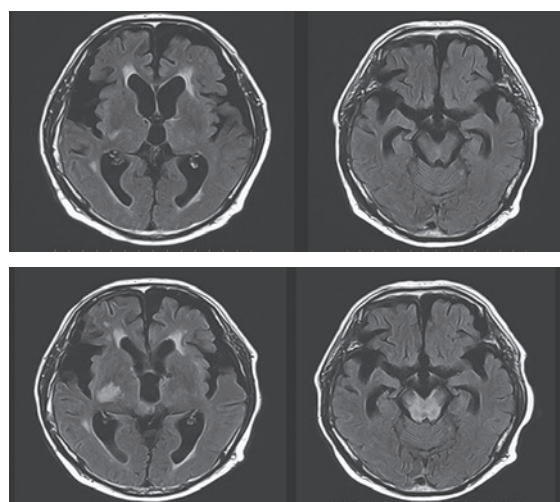


図2 上：第15病日に病変部の高信号域は縮小.
 下：第35病日に病変部が再度高信号を示す.



図3 右椎骨動脈の血管不整

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- (1) 中枢神経限局性血管炎で良かったのか
- (2) 治療抵抗性を示したのはなぜか

III. 病理解剖所見

【所見】(図4-8)

身長 165cm, 体重 55.1kg. 死後硬直全身軽度. 死斑背部に中等度. 瞳孔中等度散大左右同大. 腹部膨隆し, 上腹部正中部に皮膚生検後皮下出血. 胸腹部切開で剖検開始. 横隔膜の高さ, 左第4肋骨, 右第3肋骨. 胸腹水はなく, 心嚢液少量. 屍血量 200ml. 心臓 435g. 右室に右房・肺動脈へと連なる壁在血栓が認められた. 前下行枝が70%狭窄し, 心室中隔に虚血性癥痕有り. 肺左 355g, 肺右 440g. 両側下葉鬱血あり. 肝臓 1070g 著変なし. 脾臓やや萎縮性. 膵臓 140g. 脂肪壊死が尾部を中心に認められ急性膵炎の所見. 腎臓左 135g. 腎臓右 130g. 虚血癥痕が認められ, 良性腎硬化症の状態. 副腎左 8g, 副腎右 6.5g. 著変なし. 睪丸左 32g, 睪丸右 26g. 甲状腺 8.5g. 食道異常なし. 胃~大腸は麻痺性イレウス状態で腸管内のガス貯留著明. 回腸~上行結腸は虚血性腸炎・壊死性腸炎の状態. 脳 1255g, 表面からは萎縮, 出血は確認できない. 脳底動脈, 中大脳動脈に動脈硬化が認められた. 組織では右大脳皮質血管周囲リンパ球浸潤(図4), 右基底核, 中脳~橋に pleomorphism を伴う diffuse large B cell lymphoma が認められた(図5, 6). CD20 positive(図7), CD30 positive(図8), ALK negative, MUM1 positive な pleomorphism を伴う DLBCL とするが, 特殊型の可能性も否定はできない. 基底核部分の lymphoma は明らかな lymphoma の形態を示す部分もあるが, perivascular lymphoid infiltration 主体の部分は血管炎様の組織像であった.

以上, 中枢神経悪性リンパ腫を基礎に麻痺性イレウスから虚血性腸炎・腸管壊死, 急性膵炎が続発し死亡したと考えられる. 死因は腸管壊死・急性膵炎からのショックが最も考えられる.

【病理解剖学的最終診断】

主病変: 悪性リンパ腫, CD30陽性 ALK 陰性多型性びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫, 右基底核+中脳・橋
 転移: なし

副病変:

1. 麻痺性イレウス+回腸~下行結腸壊死性腸炎
2. 急性膵炎
3. 右心室壁在血栓症+前下行枝狭窄(70%)+心室中隔虚血性癥痕

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- (1) 診断は中枢神経限局性血管炎で良かったのか
- (2) 治療抵抗性を示したのはなぜか

本症例の最終診断は右基底核+中脳・橋の悪性リンパ腫, CD30陽性 ALK 陰性多型性びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫となった. 悪性リンパ腫も入院時から検討はしていたが, 前医の病理結果や脳MRIと脳血管造影検査で脳底動脈を中心に血管壁の不整を認め血管炎が最も疑わしい状態であった. またステロイドパルスやシクロホスファミドパルス療法に治療反応性を一時的に示していたことから, 中枢神経限局性血管炎と考えていた. しかしその後治療抵抗性があったことから, 悪性リンパ腫や結核種, 腫瘍性病変などの可能性も浮上していた. 症状が再燃し, その後のステロイドパルスやシクロホスファミドパルス療法に抵抗性があり, 抗結核薬や抗酸菌薬にも反応しなかったのは, 中枢神経悪性リンパ腫であったためと考えられた.

V. 症例のまとめと考察

中枢神経限局性血管炎を疑ったが治療抵抗性であり意識障害が遷延し死に至った一例を経験した.

前医の開頭脳生検で悪性リンパ腫や結核腫, 転移性脳腫瘍を疑う所見が得られず, MRIやMRAの血管炎の所見から中枢神経限局性血管炎を疑いステロイドパルス療法とエンドキサンプルス療法による治療介入を開始した. その後反応性に臨床症状, 画像所見共に改善傾向にあるように思われたが, 治療途中から症状の再燃, MRIの増悪を認めた. 当初から悪性リンパ腫も鑑別にいられたため, 治療抵抗性であることから悪性リンパ腫を再度念頭にいられたが, 高齢であり全身状態も良好ではなかったため2度目の開頭生検は困難と判断した. 結核やMAC症も否定はしきれないため, 結核に4剤併用(isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol), MAC症に1剤(clarithromycin)も追加し治療を行ったが症状は進行した.

中枢神経限局性血管炎は他疾患によらない神経・精神症状の存在があり, 中枢神経に血管造影検査や病理学的検査で血管炎所見を認めること, 全身性血管炎や, 類似の血管造影所見や病理学的所見を呈する他疾患を示唆する所見がない¹⁾ことが診断基準となる. 鑑別診断には結核や水痘帯状疱疹ウイルスなどの感染症, Behcet病, 結節性多発動脈炎などの全身性血管炎, 全身性エリテマトーデスやクローン病などの全身性炎症性疾患, 悪性リンパ腫や多発性硬化症などの脱髄性疾患のようにMRIで同様の所見を認める疾患が多く有り, 非常に診断が難

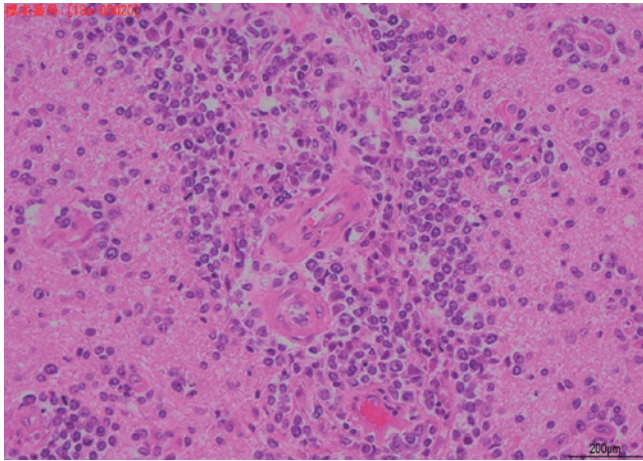


図4 右大脳皮質血管周囲リンパ球浸潤対物10倍

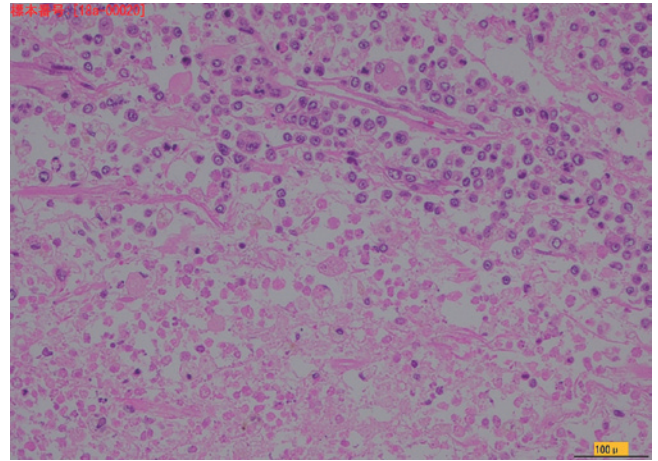


図5 右大脳基底核 HE 対物20倍

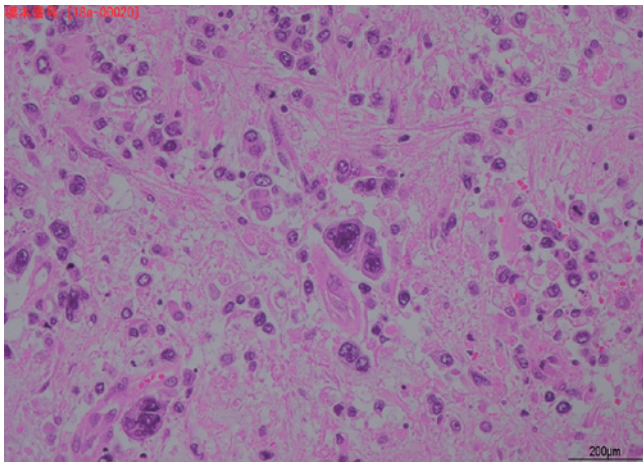


図6 中脳 HE 対物20倍
pleomorphism を伴う diffuse large B cell lymphoma

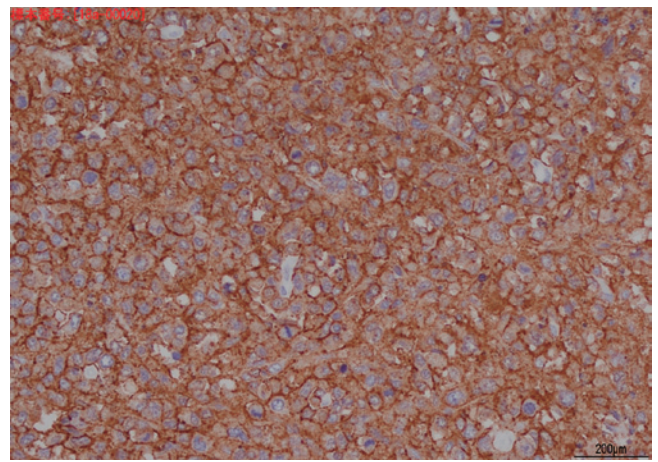


図7 CD20 positive 中脳対物20倍

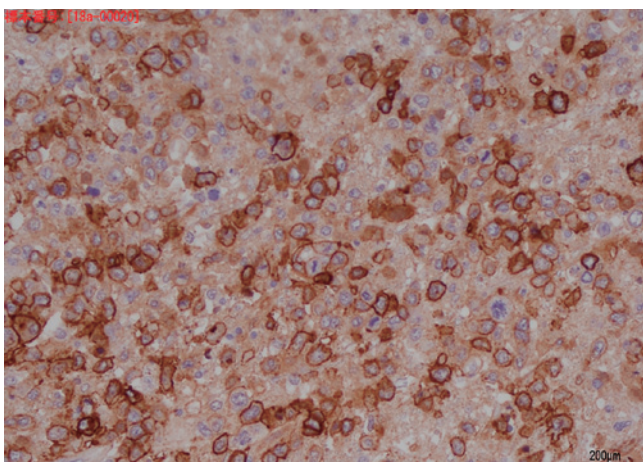


図8 CD30 positive 中脳対物20倍

しい疾患である。大規模な疫学研究は行われていないが、Mayo Clinicの研究から年間の発症率は人口100万人あたり約24人と見積もられている²⁾。性差はほぼなく、発症年齢は50歳前後と中年に多いがどの年齢層でも起こりうる²⁾。多くの症例では副腎皮質ステロイドが単独で奏功するが再燃した際は診断を再度見直す必要がある、その再発率は25%におよび、再発例の予後は不良である²⁾。急速進行性に重症の経過をたどるタイプは予後不良で本症例のようにステロイドパルスと免疫抑制療法が選択される。また、井上らは高解像度MRIで中枢神経限局性血管炎と類似した所見を示した中枢神経原発性悪性リンパ腫を経験しており、治療選択を確実にするためできる限りの生検を推奨している³⁾。

本症例でもステロイドパルスと免疫抑制療法が選択され一度は奏功しているように思えたが、再増悪をきたした。治療自体に抵抗性があった可能性や、悪性リンパ腫や結核など他の疾患による血管炎であった可能性なども想起された。

診断確定目的に剖検を依頼し、免疫染色(表2)の結果を踏まえて、最終剖検結果は悪性リンパ腫、CD30陽性ALK陰性多型性びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫となった。CD20は、B細胞性リンパ球系抗原や濾胞性樹状細胞に、CD30はHodgkinリンパ腫のHodgkin細胞やReed-sternberg細胞、未分化大細胞型リンパ腫(T細胞性リンパ腫の1型)で発現する表面抗原である。CD20とCD30は本来別由来のリンパ球から発現するため、本症例のように同時に発現することは稀である。

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma)は、悪性リンパ腫の1種であり、リンパ球のB細胞から発生する非Hodgkinリンパ腫とされている。非Hodgkinリンパ腫の中でも約1/3を占めるほど一般的な型であるが、DLBCLは単一疾患ではなく、様々なB細胞性リンパ腫の最終型である。月単位で病気が進行する「中悪性度」に分類されており、本症例のような脳原発性びまん性大細胞型リン

パ腫は診断される頻度が増加しているとされている⁴⁾。

臨床経過と、剖検結果からはDLBCLを背景とした意識障害から、急性腭炎により播種性血管内凝固症候群を生じ、虚血性腸炎の併発から全身状態の悪化、循環動態の破綻によるものと考えられた。意識障害を呈する患者においては、腹痛や胸痛といった致命的疾患に関連する主訴を訴えることができないため、上記原因疾患への早期対処も困難であった。

国内でも、水野らが中枢神経限局性血管炎と血管内大細胞型B細胞性リンパ腫との鑑別に苦渋し複数回の開頭脳生検を施行した症例を経験している⁵⁾。他にも、本症例同様、各種検査で悪性リンパ腫を疑う所見はなく、中枢神経限局性血管炎として免疫療法を行ったものの治療反応性が悪く、悪性リンパ腫の可能性を否定できず、最終的に剖検で中枢神経限局性血管炎と診断された症例も報告されている⁶⁾。

このように中枢神経限局性血管炎の診断は難しく、脳生検も確実なものではない。確定診断のために、必須の検査であるが、採取部位や回数によってサンプリングエラーや偽陰性になることを認識した上で、治療抵抗性など臨床症状を意識した治療の選択を行うことが重要である。

【文 献】

- 1) Calabrese LH, Mallek JA: Primary angiitis of central nervous system. Report of 8 new cases, review of the literature, and proposal for diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)* 1988, 67: 20-39.
- 2) Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT et al: Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007, 62: 442-451.
- 3) 井上裕康, 櫻井圭太ら. 高解像度MRIで原発性中枢神経限局性血管炎との鑑別が問題となった中枢神経原発性悪性リンパ腫の1例. *臨神経*2018; 58: 456-459.
- 4) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版, 東京: 金原出版; 2013.
- 5) 水野裕理, 重藤寛史ら. 2回目の脳生検により原発性中枢神経限局性血管炎の確定診断に至り治療しえた1例. *臨神経*2016; 56: 186-190.
- 6) Panda KM, Santosh V, Yasha TC, et al. Primary angiitis of CNS: neuropathological study of three autopsied cases with brief review of literature. *Neurol India* 2000; 48: 149-154.

表2 免疫染色結果

免疫染色結果	
AE1/AE3 (上皮マーカー)	(-)
Vimentin (間葉系マーカー)	(-)
HMB45 (悪性黒色腫マーカー)	(-)
GFAP (グリアマーカー)	(-)
CD3 (Tリンパ球マーカー)	(-)
CD20 (Bリンパ球マーカー)	(+)
CD30 (ホジキン細胞・Anaplastic large cell lymphoma)	(+)