



白質脳症による認知症と誤診される脳腫瘍 —血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫

宇津木 聡, 鈴木 祥生, 中原 邦晶, 佐藤 澄人,
岡 秀宏, 藤井 清孝

論文要旨

血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) は稀な疾患であるが, 臨床上, 画像上の特徴がないために診断が遅れ, 急速に進行することもあり, 剖検時に初めて診断されることも多い. アルツハイマー型認知症と診断されていたが, 脳生検により IVLBCL と診断した症例の臨床上の特徴について検討した.

年齢は 64 歳と 82 歳. 認知症と診断されてから脳生検が行われるまでの期間 3 か月から 7 か月であった. 検査上の異常は, 血清 lactate dehydrogenase, 可溶性 IL-2 レセプターが高値であった. 髄液検査では細胞数・蛋白増加を認めた. 頭部 MRI では, びまん性の白質病変を示していた. 化学療法を行った症例では臨床症状は速やかに改善したが, 診断が遅れた症例は化学療法が行えず死亡となった.

IVLBCL は発生頻度は低いが treatable dementia であるので, IVLBCL の疑いがある場合には, 脳生検による診断を行う必要がある.

はじめに

日本は 65 歳以上の高齢者 (老年人口) が総人口の 20% 以上を占めるという超高齢化社会を迎え, 65 歳以上の高齢者の約 10% 程度が認知症にかかると言われている. これに伴い, 日常診療において認知症患者を診察する機会も年々増加傾向にある. 認知症症状を主訴に外来を訪れる患者のうち, アルツハイマー病やピック病などの神経変性疾患以外に, 治療により症状が劇的に改善する慢性硬膜下血腫や特発性正常圧水頭症, 脳原発悪性リンパ腫のような treatable dementia も含まれており, 鑑別のための頭部画像検査は大切である. しかし, 血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) は, 画像検査を行っても画像上の特徴がないために診断が遅れ, 以前は剖検時に初めて診断されることが半数といわれていた (Domizio et al., 1989). しかし, 最近は画像診断の発達のために, 早期に診断されることも多くなった (井上ら, 2009). 今回我々は脳血管性による認知症と誤

A brain tumor misdiagnosed as dementia due to leukoencephalopathy-intravascular large B-cell lymphoma

Satoshi Utsuki, Sachio Suzuki, Kuniaki Nakahara, Sumito Sato, Hidehiro Oka, Kiyotaka Fujii

北里大学医学部脳神経外科 [〒 228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1]

Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, (1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan)

診される可能性のある IVLBCL の臨床上的の特徴について検討した。

症例提示

症例 1

64 歳，男性。

主訴：物忘れ。

家族歴・既往歴：高血圧以外に特記すべきことなし。

現病歴：2006 年 4 月頃より大工の仕事が上手く出来なくなり，その後，鍵をあけられなくなったり，スーパーマーケットの場所がわからなくなるなどの症状が出現したため，同年 10 月に近医を受診した。長谷川式簡易知能スケールで 20 点であり，アルツ

ハイマー型認知症の診断のもと塩酸ドペネジルの内服治療が開始され，症状はやや改善がみられた。2007 年 2 月 20 日に風邪症状あり，2 月 24 日には，会話の内容が意味不明となり，2 月 26 日には 38 度の発熱とせん妄状態が出現したため近医に入院となった。3 月 1 日には当院神経内科に入院となり，脳炎を疑い精査を行うも診断つかず，意識レベルの低下あり，ほぼ寝たきりの状態となり，診断のための生検目的で脳神経外科へ転科となった。

入院時現症：神経学的には意識レベルは JCS III-200，眼位は右が内斜視，眼振なし，瞳孔は右が 2.5 mm，左が 2 mm であり，対光反射は両側鈍，角膜反射と網様体脊髄反射は認められた。運動系では筋トーンが右上下肢，左下肢で低下しており，左上肢はやや痙直していた。右上肢は arm dropping

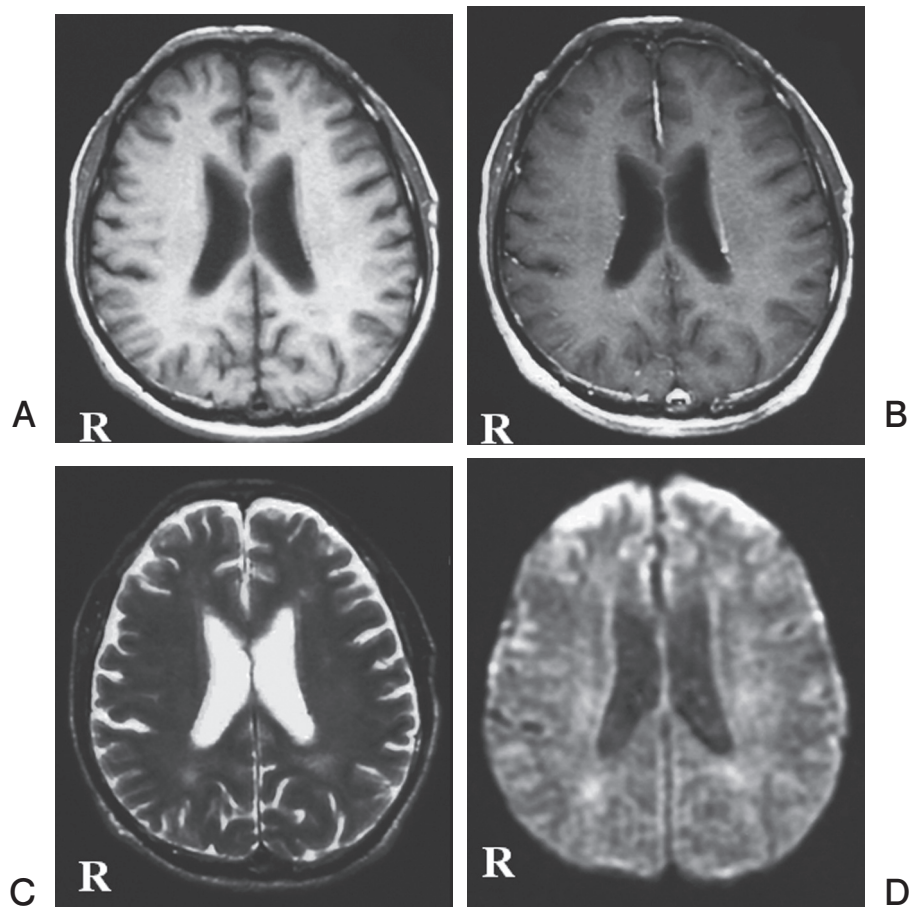


Fig. 1. Abnormality was not detected by T1-weighted magnetic resonance image (A) and enhanced image (B). T2-weighted image (C) and diffusion weight image (D) showing small high intensity area in the subcortical white matter of bilateral frontal and parietal lobes.

test で顔面に落下し、左上肢は顔面を避けて落下した。両下肢とも膝立て・保持不能であった。下顎反射は認められ、Babinski 徴候は右で陽性、Chaddock 徴候は両側で陽性であった。項部硬直は±であった。

血算にて白血球 $5,400/\text{mm}^3$ 、Hb 12.5 g/dl、血小板数 $6.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度の貧血と血小板数の低下を認めた。生化学では、血清 lactate dehydrogenase (LDH) 675 IU/l、CRP 3.1 mg/dl と軽度上昇がみられる以外は異常を認めなかった。血清可溶性 IL2 レセプター (sIL-2R) 値は測定されていなかった。髄液検査は、細胞数 18 mm^3 (単核球:多核球=14:4) 蛋白 504 mg/dl と高度上昇を認めた。細胞診では異型細胞はなかった。胸部 X 線写真、胸腹部 CT ではいずれも異常はみとめなかった。

頭部 MRI は、T2 強調画像 (Fig. 1c)、拡散強調画像 (Fig. 1d) にて皮質下白質を中心に小さな高信号域がみとめるだけであった。同部位の造影増強効果はなかった (Fig. 1a, b)。

術後経過：さらに意識状態の悪化があり、5月9日には呼吸状態の悪化があり、5月11日には血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫と病理診断が確定したが、患者の状態からご家族が治療を希望せず、5月24日に死亡となる。

剖検所見：脳、脊髓、下垂体、肺、心、甲状腺、肝、胆嚢、膵、腎、結腸、膀胱、前立腺、精巣、脾、骨髓、リンパ節全ての組織でその末梢小血管に腫瘍細胞の小集塊が認められた。

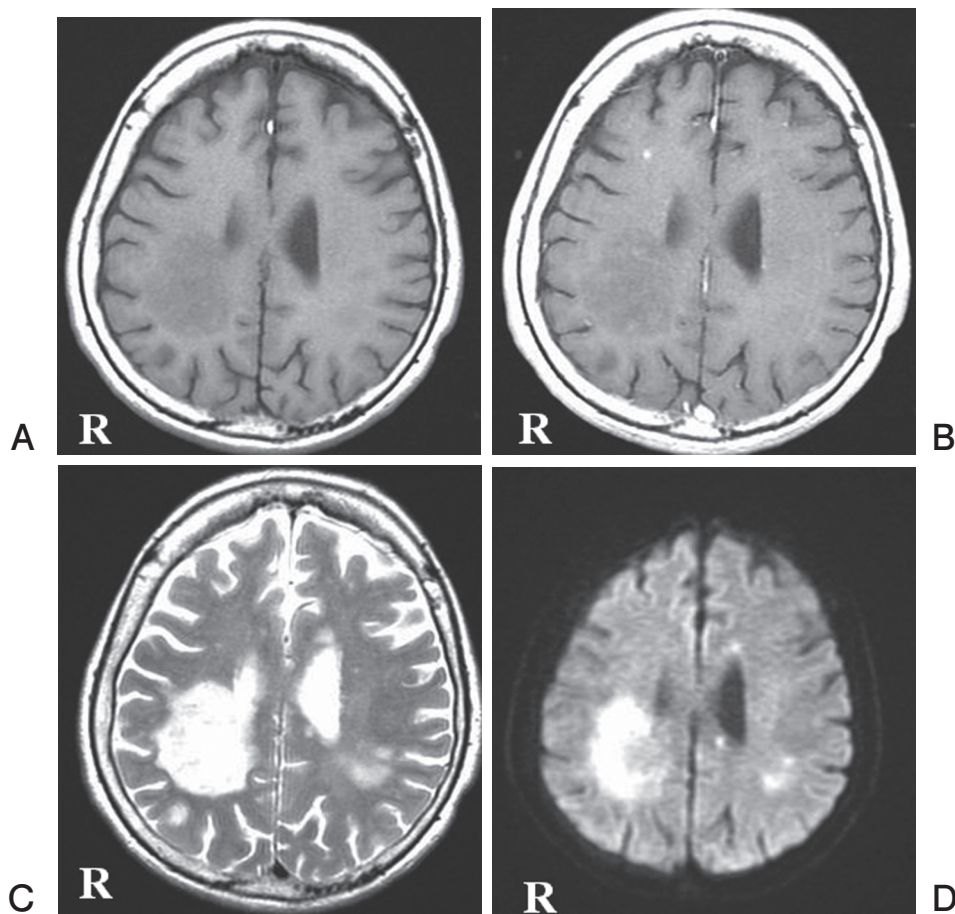


Fig. 2. Axial T1-weighted magnetic resonance image showing low intensity area in the right parietal white matter (A). The lesion was not enhanced with gadolinium (B). T2-weighted image (C) and diffusion weight image (D) showing regions of higher intensity.

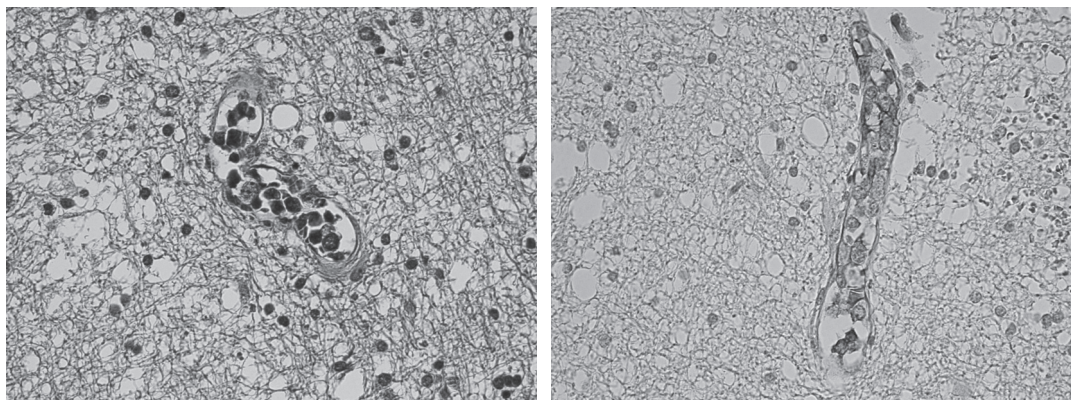


Fig. 3. Micrograph of initial brain biopsy. A : Blood vessels were occupied by large tumor cells (hematoxylin and eosin staining). B : The tumor was diagnosed as an intraventricular large B-cell lymphoma since tumor cells were immunostained for CD20 (CD20 staining). A-B, original magnification $\times 400$

症例 2

患者：82歳，女性。

主訴：歩行時のふらつき，物忘れ。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2007年10月頃より歩行時のふらつきがひどくなり，物忘れがひどくなってきたことを主訴に，同年11月に近医を受診し，アルツハイマー型認知症の診断で当院紹介受診となった。頭部MRI検査を施行したところ異常を認めため，精査目的で入院となった。

入院時現症：血圧116/76 mmHg，脈拍80回/分，体温36.0℃。表在リンパ節の腫脹，皮疹はなかった。胸腹部には異常はみとめなかった。神経学的には意識レベルはJCS I-1，脳神経に異常を認めず，運動系では左上下肢の筋力低下（MMTにて上肢4+/5，下肢4+/5）をみとめたが，右上下肢はほぼ正常であった。深部腱反射は左下肢でわずかに亢進していたが，Babinski徴候，Chaddock徴候は両側で陰性であった。

検査所見：血算にて白血球 $3,900/\text{mm}^3$ ，Hb 12.6 g/dl，血小板数 $32.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と血小板数の軽度上昇を認めた。生化学では，LDH 375 IU/l，CRP 0.88 mg/dlと軽度上昇がみられる以外は異常を認めなかった。sIL-2R値も2,130 IU/mlと高値であった。髄液検査は，初圧100 cmH₂Oで正常であったが，

細胞数 8 mm^3 （単核球8）蛋白91 mg/dlと軽度上昇を認めた。髄液中のsIL-2Rは測定限界以下であった。細胞診では異型細胞はなかった。胸部X線写真，胸腹部CT，Gaシンチグラフィーではいずれも異常はみとめなかった。

頭部MRIでは，皮質下白質を中心に散在性に拡散強調画像，T2強調画像にて高信号域がみとめられた（Fig. 2c, d）。同部位の造影増強効果はなかった（Fig. 2a, b）。

病理所見：やや大型の腫瘍細胞が血管内を埋め尽くすように存在しており（Fig. 3a），これらの腫瘍細胞は，免疫組織学的にCD20に陽性であった（Fig. 3b）。これらの所見より血管内大細胞型B細胞性リンパ腫と診断した。

術後経過：High-dose MTX療法が行われ，神経症状の改善を認め，治療開始1か月後には頭部MRIでも拡散強調画像，T2強調画像にて高信号域が縮小した（Fig. 4）。

考 察

IVLBCLは全身性に分布することも多く，全身症状として体重減少と発熱が多い（Calamia et al., 1999），（Imamura et al., 2006）。また，侵される組織によって起こる，皮疹，見当識障害，呼吸不全，

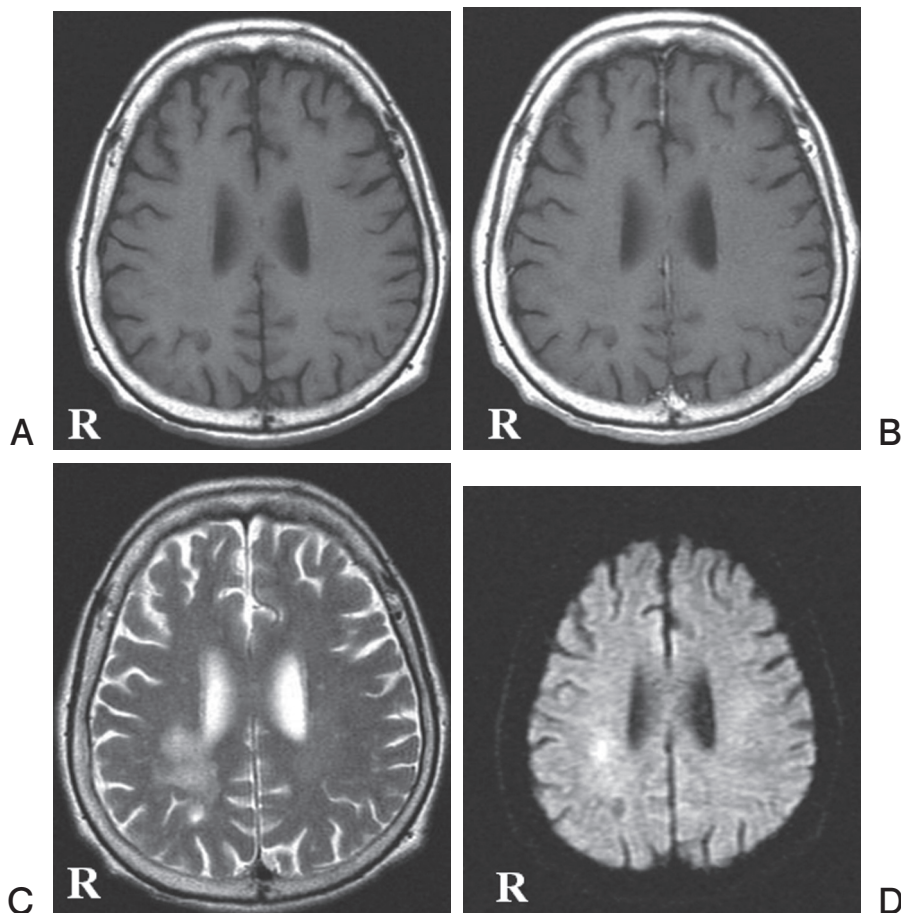


Fig. 4. Post-treatment, axial T2-weighted image (C) and diffusion weighted image (D) showing a reduction in the high intense lesion.

副腎不全や種々のサイトカインの調節不全などを伴うことで、多様な臨床像を呈する (Ferreri et al., 2004). 中枢神経系に発生した IVLBCL は、腫瘍細胞や二次性の血栓による血管狭窄や閉塞による脳虚血、脳梗塞の症状として発症するが (Calamia et al., 1999), 好発年齢が 50-60 歳代と脳血栓症による脳梗塞の好発年齢とほぼ同じであり (水谷, 2006), 脳梗塞に比べその発生頻度の低さから初回診察時には脳梗塞と誤診されて治療されている症例もある (Calamia et al., 1999), (Imamura et al., 2006). IVLBCL の症状の初発症状としては、麻痺や脱力などの局所症状と認知症での発症が多く、発症初期に特徴的なものではない (井上ら, 2009). その症状の進行が急性－亜急性に進行する場合には、中枢神経系の感染性疾患や脱髄性疾患と同様の経過をとるので、その鑑別診断が問題となり、生前に確定診断が

つかないことも多い (Domizio et al., 1989). 血液検査では、血沈亢進、CRP 陽性などの炎症反応や LDH の上昇、sIL-2R 値の上昇もみとめることが多い (Imamura et al., 2006), (Murase et al., 2000). 髄液検査では髄液蛋白の上昇がみられることが多いが、特異的な所見はない (Glass et al., 1993). しかし、これらの所見がみられた場合には積極的に IVLBCL を疑うことも必要である (井上ら, 2009).

IVLBCL は症例が少ないため、確立された治療法はない。治療法としては、通常の節外のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と同様に、CHOP 療法 (シクロフォスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチンおよびプレドニゾロン) およびそれに準ずるレジメンが用いられる (Ferreri et al., 2004). また、治療には抵抗性を示すことが多く、最近では CD20 のモノクローナル抗体であるリツキシマブを加えたレ

ジメンの有効性も報告されているが、その効果はいまだ不十分で予後の悪い疾患であることの認識も重要である (Coiffier et al., 2002), (Shimada et al., 2008). 節外のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に対する治療では、自家造血幹細胞移植を併用した大量の抗がん剤の投与もなされているが、IVLBCL では 70 歳を超えていて、診断時に PS が悪いことが多く、施行可能な症例は限られてしまうと考えられる (Yamaguchi et al., 2001). 通常の中樞神経系悪性リンパ腫に対しては、メトトレキサートの大量療法が標準治療とされている (Reni et al., 2007). IVLBCL に対しても、中樞神経系での bioavailability がより高いメトトレキサートの効果が期待できる (Ponzoni et al., 2007).

本症例においても、2 例共に認知症の症状が初発症状であり、この時点では IVLBCL を疑わせるものはなかった。症例 1 においては、そのまま認知症の治療が行われ、経過途中で発熱とせん妄状態から中樞神経系の感染性疾患を疑い、その鑑別診断を行っている間に状態の悪化が進行し、治療のタイミングが遅れ不幸な結果となった。症例 2 においては、当科に紹介となった時点で精査を行い、血液検査で LDH, sIL-2R 値の上昇と髄液検査で髄液蛋白の上昇を認めたことから、IVLBCL を疑い早期に脳生検を行うことで確定診断しえた。その後の化学療法により、臨床症状の改善とともに、頭部 MRI 上の脳梗塞様病変も縮小した。このことは、これらの病変部位の血管内に浸潤したリンパ腫細胞の閉塞による循環障害は治療に反応する可逆的な病変であったことを示唆している。これらのことから、認知症症状を主訴に外来を訪れる患者のうち、認知症以外の症状や急激な症状の変化があった場合には通常考えられるアルツハイマー型認知症ではないと考えて精査を進めるべきである。

結 語

IVLBCL は、初診時の診断が難渋し、急速に進行することもあるため、常にその可能性を念頭に置き、発熱やその他の B 症状 (6 か月間で 10% 以上の体

重減少、寝具・寝巻を替えなくてはならないくらいの寝汗)、血清 LDH や sIL-2R の上昇を伴うなど、本疾患が疑われた場合は積極的に脳生検を施行し、できるだけ診断までの期間を短縮し、早期に治療を開始することが肝要である。

文 献

- Calamia KT, Miller A, Shuster EA, Perniciaro C, Menke DM (1999) Intravascular lymphomatosis. A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. *Adv Exp Med Biol* 455 : 249-265
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346 : 235-242
- Domizio P, Hall PA, Cotter F, Amiel S, Tucker J, Besser GM, Levinson DA (1989) Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol Oncol* 7 : 195-206
- Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, Ilariucci F, Seymour JF, Willemze R, Arrigoni G, Rossi G, Lopez-Guillermo A, Berti E, Eriksson M, Federico M, Cortelazzo S, Govi S, Frungillo N, Dell'Oro S, Lestani M, Asioli S, Pedrinis E, Ungari M, Motta T, Rossi R, Artusi T, Iuzzolino P, Zucca E, Cavalli F, Ponzoni M (2004) Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol* 15 : 1215-1221
- Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, Zucca E, Rossi G, Lopez-Guillermo A, Pavlovsky MA, Geerts ML, Candoni A, Lestani M, Asioli S, Milani M, Piris MA, Pileri S, Facchetti F, Cavalli F, Ponzoni M; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG) (2004) 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* 127 : 173-183
- Glass J, Hochberg FH, Miller DC (1993) Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. *Cancer* 71 : 3156-3164
- Imamura K, Awaki E, Aoyama Y, Kondo S, Horie Y, Ohama E, Nakashima K (2006) Intravascular large B-cell lymphoma

- following a relapsing stroke with temporary fever : a brain biopsy case. *Intern Med* 45 : 693-695
- 井上大輔, 濱村 威, 上原 平, 三好克枝, 葛城武文, 竹下岩男, 濱田哲夫 (2009) 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. *脳神経外科* 37 : 369-374
- 水谷智彦 (2006) 血管内悪性リンパ腫症 (IML). *臨床神経* 46 : 895-898
- Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, Matsuzaki H, Sakai C, Inaba T, Nasu K, Tashiro K, Suchi T, Saito H (2000) An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma : clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 111 : 826-834.
- Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Doglioni C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S (2007) Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma : proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 25 : 3168-3173
- Reni M, Mazza E, Foppoli M, Ferreri AJ (2007) Primary central nervous system lymphomas : salvage treatment after failure to high-dose methotrexate. *Cancer Lett* 258 : 165-170
- Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T (2008) Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 26 : 3189-3195
- Yamaguchi M, Kimura M, Watanabe Y, Taniguchi M, Masuya M, Kageyama S, Katayama N, Ohno T, Kita K, Shiku H (2001) Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed intravascular lymphomatosis. *Bone Marrow Transplant* 27 : 89-91
-

A brain tumor misdiagnosed as dementia due to leukoencephalopathy
— intravascular large B-cell lymphoma

Satoshi Utsuki, Sachio Suzuki, Kuniaki Nakahara, Sumito Sato, Hidehiro Oka, Kiyotaka Fujii
Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine

Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) is a rare disease. The diagnosis of IVLBCL is often delayed because it has non-specific clinical and imaging characteristics. In fact, IVLBCL is rapidly progressive and is often diagnosed for the first time at autopsy. Initially, IVLBCL is often diagnosed as Alzheimer's dementia, and then diagnosed as IVLBCL by subsequent brain biopsy, performed to further investigate the clinical features.

The patient age range for IVLBCL is 64-82 years. Between 3 and 7 months elapse exists before a brain biopsy is done after dementia is diagnosed. On laboratory testing, the serum lactate dehydrogenase and soluble IL-2 receptor are elevated. Examination of the cerebrospinal fluid reveals an increased cell count and elevated protein. On magnetic resonance imaging of the head, a diffuse white matter lesion is shown. The clinical manifestations improve for patients who receive chemotherapy immediately, but patients with delayed diagnoses rarely survive.

IVLBCL has a low incidence, but it is necessary to establish the diagnosis by brain biopsy when IVLBCL is suspected because it is a treatable dementia.

Address correspondence to Dr. Satoshi Utsuki, Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine (1-15-1 Kitasato, Sagami-hara, Kanagawa 228-8555, Japan)