

Ring-enhancement 所見を呈した, 非免疫不全中枢神経系原発悪性リンパ腫の1例

網崎秀史¹⁾, 村井智³⁾, 桑原研¹⁾, 木谷尚哉⁴⁾,
栗山充夫¹⁾, 佐々木なおみ²⁾, 寺坂薫¹⁾

1) 国家公務員共済組合連合会呉共済病院脳神経外科 〒737-8505 広島県呉市西中央 2-3-28

2) 同 病理診断科

3) 岡山大学医学部脳神経外科

4) 広島市立広島市民病院脳神経外科

Key Slide

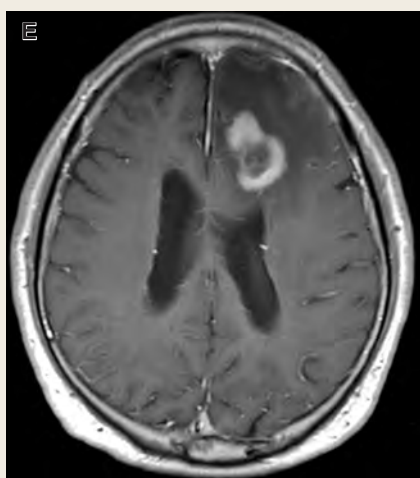


Fig.1
axial (E)

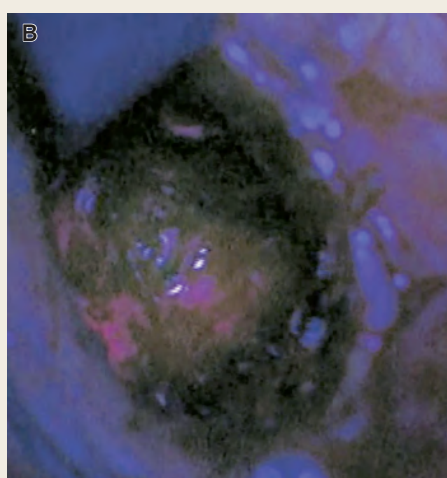


Fig.2
The tumor in the frontal lobe existed strong fluorescence under violet-blue excitation light (B)

MR imaging of primary central nervous system lymphoma with atypical feature of ring-enhancement in an immunocompetent patient. Case report

Hidefumi AMISAKI ¹⁾, Satoshi MURAI ³⁾, Ken KUWAHARA ¹⁾, Naoya KIDANI ⁴⁾,
Mitsuo KURIYAMA ¹⁾, Naomi SASAKI ²⁾, Kaoru TERASAKA ¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kure Kyosai Hospital

2) Department of Pathology, Kure Kyosai Hospital

3) Department of Neurosurgery, Okayama university Hospital

4) Department of Neurosurgery, Hiroshimashimin Hospital

Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) is a rare form of non-Hodgkin lymphoma that is confined to the CNS. Although survival rates in clinical studies have improved over the past 20 or more years, long-term survival is complicated by devastating delayed neurotoxicity after whole-brain radiotherapy and high dose MTX-based chemotherapy. Most lesions in PCNSL show marked homogenous contrast-enhancement on magnetic resonance (MR) imaging, but occasionally the enhancement is mild or absent. Ring enhancement has been reported to occur in more than 50% of lesions in AIDS-related PCNSL, but rarely in non-AIDS ones. We present a case of PCNSL in an immunocompetent patient with an atypical feature of ring-enhancement on MR imaging. This 77-year-old male presented with progressive dementia and was transferred to our department. MRI revealed a ring-like enhanced mass with surrounding brain edema in the left frontal lobe. Under the preoperative impression of malignant

glioma, the patient underwent 5-Aminolevulinic acid (5-ALA) -induced fluorescence-guided surgery. Pathologically, the tumor was diagnosed as diffuse large B-cell lymphoma. After a partial resection of the frontal tumor, he received adjuvant chemotherapy.

Spectrum imaging characteristics of PCNSL has widened, and we should be aware of the variable appearance in patients with atypical ring-enhancement on MR imaging. Together with previous reports, this case also suggests the efficacy of surgical application of 5-ALA for PCNSL.

Key Words : primary central nervous system (PCNSL), immunocompetent, magnetic resonance imaging (MRI), 5-Aminolevulinic acid (5-ALA)

(Received April 9, 2020; Accepted October 21, 2020)

Correspondence to Hidefumi AMISAKI, M.D.,

Department of Neurosurgery, Kure Kyosai Hospital, 2-3-28 Nishichuo, Kure-shi, Hiroshima, 737-8505, Japan

E-mail: amisaki31[at]gmail.com

I. 緒 言

中枢神経系原発悪性リンパ腫（primary central nervous system lymphoma : PCNSL）は進行が速い脳腫瘍であり，non-Hodgkin リンパ腫の1亜型である．全中枢神経系腫瘍のうちの2～4%を占めるとされており，近年65歳以上の高齢者で増加傾向にある．PCNSLの術前診断にMRIが用いられ，典型的な病変は，脳室に接するように存在し，均一に造影され，中等度の浮腫を伴い，壊死を伴わないことが知られている¹⁾．また，acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)患者をはじめとする免疫不全を背景としてPCNSLを発症した場合，造影MRIでring enhancementを呈することが多いとされている^{2, 3)}．今回，特に既往症・内服歴がないにもかかわらず，ring enhancementを呈したPCNSLの1例を経験したため報告する．

II. 症 例

症 例：77歳，男性．

主 訴：認知機能低下．

家族歴：特記すべき事項なし．

既往歴：高血圧症，脂質異常症．

現病歴：受診の1カ月前から記憶障害や失行を認め始め，徐々に増悪していたため近医を受診し，頭部MRIで左前頭葉に腫瘍性病変を指摘されたため当院を紹介され，入院となった．なお，入院前にステロイドや免疫抑制薬の内服歴はなく，入院後もステロイドの内服は行わなかった．

入院時現症：体温36.4℃，心拍数62/分，血圧108/78 mmHgであり，全身所見に異常はなかった．神経学的には，意識清明で四肢麻痺はなく感覚障害を認めなかったが，軽度の運動性失語症を認め，MMSE 19/30点の軽度認知機能低下を認めた．

検査所見：単純および造影CTで左前頭葉に浮腫を伴う35 mm大の単発性腫瘤があり，リング状に濃染された．MRIでは，gadolinium-enhanced T1 weighted image (Gd-T1WI)でopen-ring状のring enhancementを認め，同部位はT1 weighted image (T1WI)で低信号，T2 weighted image (T2WI)・fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imageで高信号，diffusion weighted image (DWI)で軽度高信号，apparent diffusion coefficient (ADC) mapで低信号であり，周囲に広範囲の浮腫を伴っており，T2*WIでは内部の非造影領域で出血を示唆する所見はなかった (Fig. 1A～J)．血管撮影では，明らかな腫瘍の濃染は認めなかった．体部造影CT

で明らかな腫瘍性病変を認めず，血液検査では，5,380/ μ L（好中球 55.1%，リンパ球 35.2%，単球 5.4%，好酸球 1.1%，好塩基球 1.1%），Hb 12.3g/dL，Plt 21.5 万/ μ L，腫瘍マーカー（CEA，AFP，CA19-9）は正常，可溶性 IL-2 receptor も正常範囲であった．また HIV 抗体は陰性であった．

鑑別疾患として，悪性リンパ腫，転移性脳腫瘍，悪性神経膠腫とともに腫瘍性脱

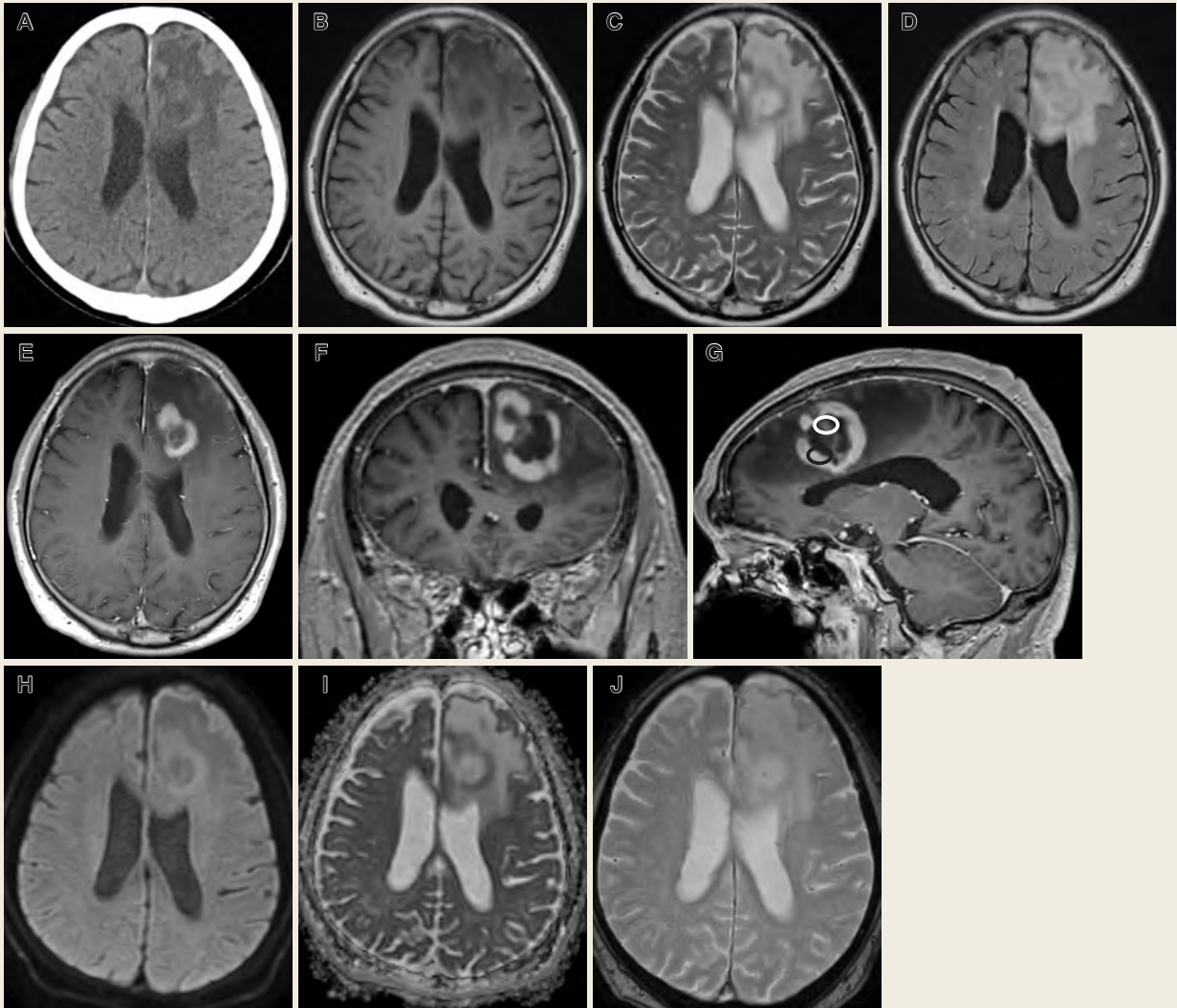


Fig.1 Computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) imaging on admission

Axial CT image (A), T1-weighted image (T1WI) (B), T2-weighted image (T2WI) (C), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (D), axial (E) and coronal (F) and sagittal (G) contrast-enhanced T1WI, axial diffusion weighted image (DWI) (H), apparent diffusion coefficient (ADC) map (I), T2*WI (J). MR imaging demonstrated a ring enhanced mass in the left frontal lobe with surrounding brain edema (B-G). The solid tumor component restricted to water diffusion (H, I). T2*WI demonstrated no intra-tumor hemorrhage (J). Sagittal contrast-enhanced T1WI showed localizations of the mass collected without violet-blue excitation light (white circle) and with violet-blue excitation light (black circle).

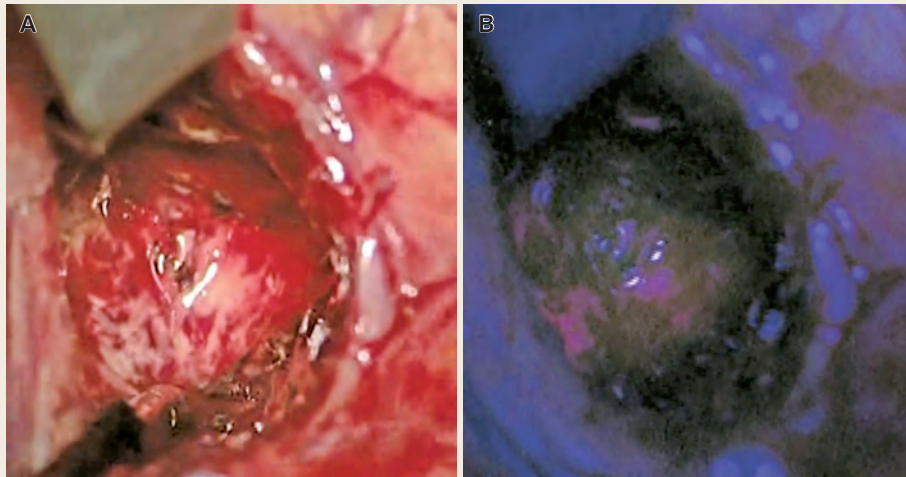


Fig.2 Intraoperative photographs

After unilateral craniotomy, a small corticotomy was performed and the tumor could be identified in the deep white matter (A). The tumor in the frontal lobe existed strong fluorescence under violet-blue excitation light (B).

髄病変が挙げられ、診断および治療目的で開頭腫瘍生検術を行う方針とした。術中迅速診断が悪性リンパ腫や腫瘍性脱髄病変ならば生検のみで終了し、悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍であるならばそのまま摘出する方針であり、悪性神経膠腫であった場合の摘出率向上を目的に5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : 5-ALA) を投与して手術を行った。

術中所見では、左前頭部を中心に上矢状洞をまたぐように開頭を行い、左前頭葉の腫瘍直上の皮質を切除して腫瘍に到達した。腫瘍表面の組織を術中迅速診断の検体 (検体①) として提出した (Fig. 1G の白丸部分)。腫瘍の中心部に茶褐色粘液状の内容物を認め、吸引すると内部に青色可視光 [OPMI[®] PENTERO[®] 900 (カールツァイスメディテック)] で赤色の淡い蛍光を呈する腫瘍を認め (Fig. 2A, B)、蛍光を呈する組織を再度術中迅速診断に提出した (検体②) (Fig. 1G の黒丸部分)。検体①では正常脳組織に反応性アストロサイトの増殖と反応性リンパ球の集簇を認めたが悪性所見は認めず (Fig. 3A ~ D)、検体②では悪性リンパ腫が疑われたため、部分切除のみで手術を終了した。

摘出した組織の病理所見では、血管周囲を中心に腫瘍細胞が増殖しており、一部脳実質内にも増殖していた。腫瘍細胞の大きさは正常小型リンパ球の2倍以上であり、核は類円形あるいはくびれが見られ細胞質は少量であった。免疫染色ではCD20, BCL2, BCL6, MUM1が陽性で、CD3, CD10は陰性であり、Ki-67は腫瘍細胞の90%程度が陽性であった (Fig. 4A ~ G)。ISH法によるEBERは陰性であった。

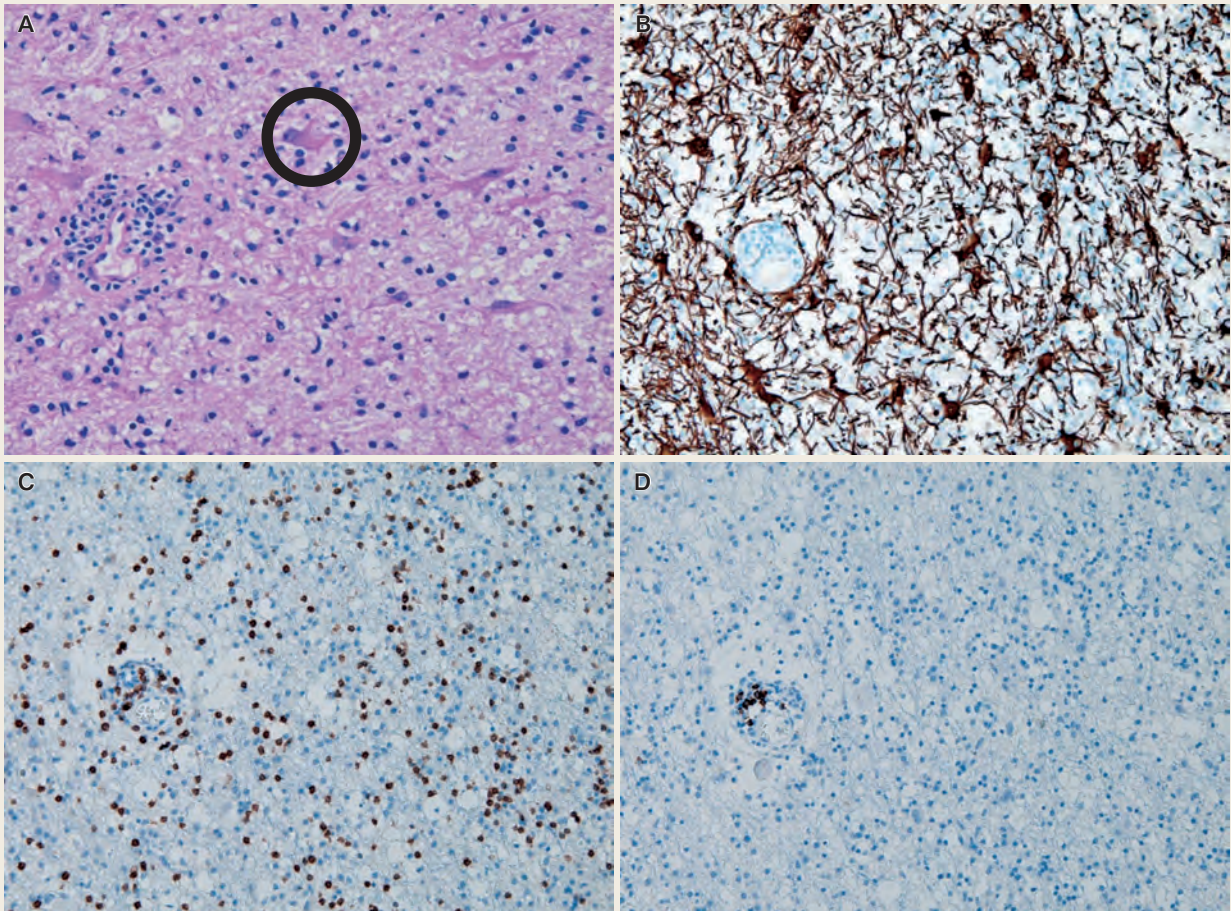


Fig. 3 Intraoperative histopathology collected without violet-blue excitation light.

Hematoxylin and eosin staining showed proliferating reactive astrocytes (black circle) (A, $\times 200$), and it was expressed GFAP (B, $\times 200$). Immunohistochemical examination showed there were small reactive lymphocytes expressed CD3 in perivascular area and cerebral parenchyma (C, $\times 200$), and small reactive lymphocytes expressed CD20 in perivascular area (D, $\times 200$).

以上より， diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system と診断された。 Hans 分類では non-GC type に分類された。 その後， 他院血液内科に転院となり， メトトレキサート大量療法（HD-MTX）が行われた。

III. 考 察

PCNSL は， 中枢神経系に限局的に生じる悪性リンパ腫の 1 亜型であり， ここ数十年間で， 免疫能が保たれている患者において顕著に増加傾向にある。 PCNSL の予後は大幅に改善してきているが， 他の悪性リンパ腫と比較すると未だに予後不良である。 PCNSL を診断する上で鑑別すべき疾患として， 悪性神経膠腫， 転移性脳腫瘍， 脱髄疾患， 中枢神経系感染症が挙げられる¹⁾。 診断のゴールドスタンダード

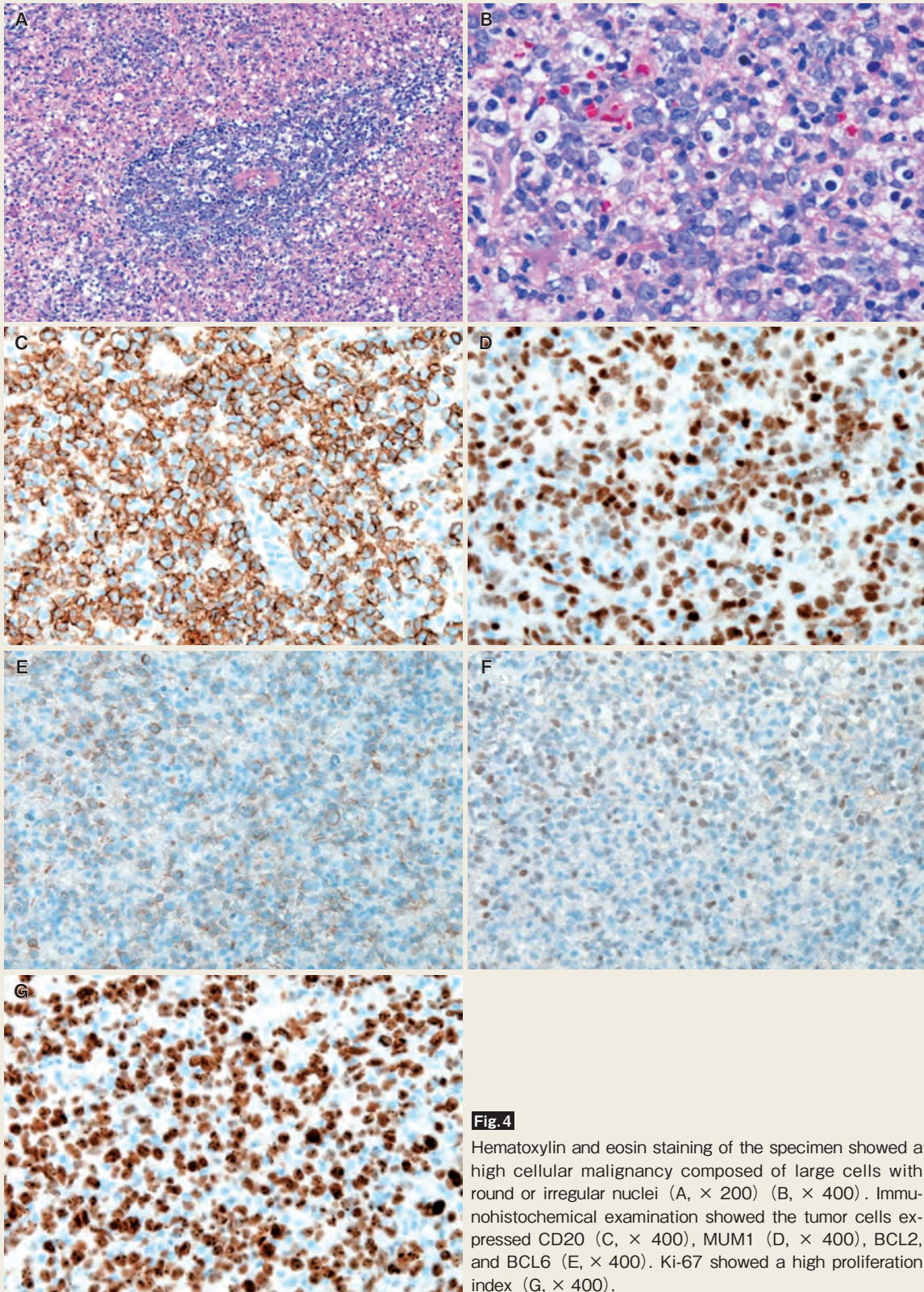


Fig.4

Hematoxylin and eosin staining of the specimen showed a high cellular malignancy composed of large cells with round or irregular nuclei (A, $\times 200$) (B, $\times 400$). Immunohistochemical examination showed the tumor cells expressed CD20 (C, $\times 400$), MUM1 (D, $\times 400$), BCL2, and BCL6 (E, $\times 400$). Ki-67 showed a high proliferation index (G, $\times 400$).

は定位的生検であり、切除術の有効性は確立されていない⁴⁾。

PCNSLの術前診断の際に、最も有用なモダリティはMRIであるとされる。典型的には、腫瘍細胞が密集していることを反映してDWIは著明な高信号を示し、T1WIで低～等信号、T2WIで低～等信号を示し、造影MRIでは均一に造影される^{5, 6)}。不均一に造影される、またはまったく造影されない症例が、6～17%の割合で存在している^{5, 6)}。特に、AIDS患者がPCNSLを発症した場合、最大で75%の患者が、壊死を伴うことによりring enhancementを呈すると言われている^{2, 3)}。一方で、免疫能の保たれた患者では、ring enhancementを呈する症例は一般的には稀であるが、最大で17%認めるとの報告がある。また、そのうちringの壁にあたる造影効果のある成分は厚く、脱髄性病変に比べると均一性に乏しい。Ringの中心部分は単純CTで等吸収を認める。それと対照的に、免疫不全患者のringの中心は低吸収を認める⁷⁾。

また、その他にも、MRSでは、choline : creatine比が3以上の上昇を認め、lipidとlactateの上昇をどちらも90%の割合で認める。Perfusion MRIでは、悪性神経膠腫や転移性脳腫瘍と比べてcerebral blood volumes (CBV)が低いことが知られており、maximum relative CBVが1.10～2.33と報告されている。これは血管新生がないことを反映している⁷⁾。また、¹⁸F Fluorodeoxyglucose (FDG) -PETでは、FDGの取り込みが増加することが知られており、感染性病変との鑑別に有用である⁷⁾。

免疫不全はPCNSLのリスクファクターの1つでもあり、この場合Epstein-Barr virus (EBV)が関与していることが多い⁸⁾。一方で、免疫機能の保たれた患者においては、PCNSLを発症する過程にEBVが関与するかどうか知られていない。HIV陰性のPCNSLの55症例において、EBV陽性の10症例のうち80%がring enhancementを呈した⁹⁾。PCNSLにおいて、免疫機能が保たれていてもEBV陽性の症例では、AIDS患者と同様に非典型的な画像所見を呈する傾向にある。また、基礎疾患がない高齢者では、EBV陽性である頻度が高い傾向にあり、これは老化現象そのものが免疫能の低下を引き起こしていることを示唆している^{9, 10)}。

本症例では免疫不全をきたすような併存疾患や内服歴がなく、組織診断でEBV陰性であり、画像上open-ring状のring enhancementを呈したPCNSLであった。一般的にopen-ringは脳脱髄疾患に特異的とされる造影パターンであり¹¹⁾、PCNSLにおいてopen-ring状のring enhancementを呈した報告は、渉猟する限りではZhangらが報告している2症例のみしか認めなかった¹²⁾。免疫能が保たれていることとGd-T1WIの造影パターンが極めて非典型的な症例であった。

Dandan Liu らの報告によると, PCNSL の病変において腫瘍組織の微小な動静脈, PAS 陽性の組織, 成熟血管, reticulin fibers の数が多い病変ほど造影 MRI の造影効果が強かった. これらの組織は血管内皮細胞のない脈管構造を形成するなどして, 栄養や酸素に富んだ血液成分を腫瘍内に供給しているため, PCNSL が画像上 hypovascularity である割に壊死を伴う病変は少なく¹³⁾, それがか壊死を伴う腫瘍が典型的ではないと言われる所以であると思われる. しかし, 腫瘍の成長や代謝に見合った血流を供給できなければ壊死に陥ると考えられ, それは大きな腫瘍ほど大きな壊死を認められたことが支持している. Dandan Liu らの報告では, 2.5 cm 以上になると壊死を伴っていた¹³⁾.

本症例において, 採取された組織は腫瘍内部の非造影領域の表層部分から採取されたが, 組織学的に壊死を示唆する所見は認めていなかった. しかし, 腫瘍非造影領域の内部は肉眼的には壊死を疑う液性成分であり, MRI においても出血を疑う所見を認めなかった. また腫瘍径は 35 mm 大と大きく, 腫瘍の成長や代謝に見合った血流を供給できなくなり壊死に至ったと推測される.

また, 本症例で用いられた 5-ALA は, 一般に悪性神経膠腫の腫瘍切除術の際に腫瘍組織を可視化することで切除率を向上させることを目的として使用される. PCNSL の開頭腫瘍生検術についての 5-ALA の役割は不明であるため考察したい. 5-ALA とは天然の δ アミノ酸の一種で, 常に生体のミトコンドリア内で生成されている¹⁴⁾. 5-ALA は最終的にヘムなどに合成されるが, その合成過程の最終段階で, プロトポルフィリン IX (Pp IX) に 2 価鉄が挿入されてヘムになる¹⁴⁾. 腫瘍細胞においては代謝酵素の活性が低下していたり 2 価鉄が不足していたりすることで Pp IX からヘムに代謝されにくく, Pp IX は腫瘍細胞内に選択的に蓄積する¹⁴⁾.

Pp IX が蓄積した腫瘍細胞は, 青色可視光を照射されると赤色蛍光を発する¹⁴⁾. この性質を利用して, 腫瘍の光学的診断に用いられる. PCNSL の 41 症例の定位的生検の際に 5-ALA を使用した報告があり, 強い蛍光・淡い蛍光・蛍光を示さなかった症例はそれぞれ 30 症例 (73%)・2 症例 (5%)・9 症例 (21%) であり, 蛍光を呈したすべての組織は組織学的に悪性リンパ腫と診断できた¹⁵⁾. 本症例は開頭腫瘍生検術を行ったが, 蛍光を示さない組織では診断できなかった一方で, 蛍光を示した組織で診断に至った. 定位的生検術での 5-ALA が有用であったのと同様に, 開頭腫瘍生検術においても腫瘍組織と腫瘍細胞を含まない組織との鑑別に 5-ALA が有用であると考えられる.

IV. 結 語

造影 MRI において ring enhancement を呈する非典型的な PCNSL の 1 症例を経験した。特に高齢者において ring enhancement を呈する脳腫瘍では、免疫能が正常であっても悪性リンパ腫を鑑別に挙げる必要があると思われた。また、生検の際には 5-ALA が有用であることが示唆された。

文献

- 1) Patrick LB, Mohile NA: Advances in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep* 17: 60, 2015
- 2) Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, et al: CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 744-51, 2009
- 3) Thurnher MM, Rieger A, Kleibl-Popov C, et al: Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. *Neuroradiology* 43: 29-35, 2001
- 4) Grommes C, DeAngelis LM: Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol* 35: 2410-8, 2017
- 5) Bühring U, Herrlinger U, Krings T, et al: MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology* 57: 393-6, 2001
- 6) Küker W, Nägele T, Korfel A, et al: Primary central nervous system lymphomas (PCNSL) : MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 72: 169-77, 2005
- 7) Adachi K, Yamaguchi F, Node Y, et al: Neuroimaging of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: comparison of recent and previous findings. *J Nippon Med Sch* 80: 174-83, 2013
- 8) Deckert M, Engert A, Brück W, et al: Modern concepts in the biology, diagnosis, differential diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Leukemia* 25: 1797-807, 2011
- 9) Lee HY, Kim HS, Park JW, et al: Atypical imaging features of Epstein-Barr virus-positive primary central nervous system lymphomas in patients without AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 1562-7, 2013
- 10) Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, et al: Senile EBV+B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol* 27: 16-26, 2003
- 11) Masdeu JC, Quinto C, Olivera C, et al: Open-ring imaging sign: highly specific for atypical brain demyelination. *Neurology* 54: 1427-33, 2000
- 12) Zhang D, Hu LB, Henning TD, et al: MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol* 11: 269-77, 2010
- 13) Liu D, Liu X, Ba Z, et al: Delayed Contrast Enhancement in Magnetic Resonance Imaging and Vascular Morphology of Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) of the Central Nervous System (CNS) : A Retrospective Study. *Med Sci Monit* 25: 3321-8, 2019
- 14) Ishizuka M, Abe F, Sano Y, et al: Novel development of 5-aminolevulinic acid (ALA) in cancer diagnoses and therapy. *Int Immunopharmacol* 11: 358-65, 2011
- 15) Kiesel B, Millesi M, Woehrer A, et al: 5-ALA-induced fluorescence as a marker for diagnostic tissue in stereotactic biopsies of intracranial lymphomas: experience in 41 patients. *Neurosurg Focus* 44: E7, 2018