

〈脳神経外科速報 vol.31 no.2 e20213102d, 2021〉

病初期に皮質脊髄路を 主座とする病変を呈した lymphomatosis cerebriの1例

新垣勇大¹⁾, 中村大志²⁾, 日比野勇人³⁾, 山浦弦平⁴⁾, 磯崎潤⁵⁾, 向原茂雄⁵⁾, 権藤俊一⁶⁾,
高木良介¹⁾, 上野龍¹⁾, 山本哲哉⁷⁾

1) 横浜南共済病院脳神経外科 〒236-0037 神奈川県横浜市金沢区六浦東 1-21-1

2) 横浜市立大学附属市民総合医療センター脳神経外科

3) 藤沢市民病院血液内科

4) 同 神経内科

5) 同 脳神経外科

6) 同 病理診断科

7) 横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

Key Slide

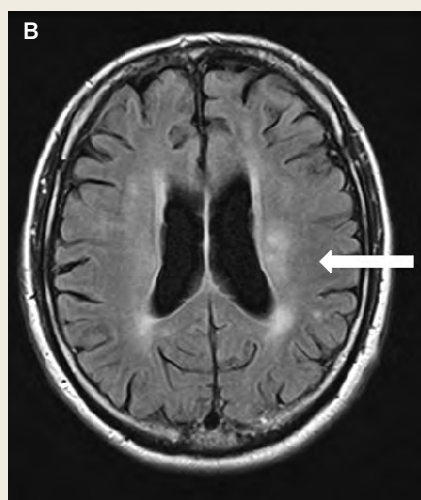


Fig. 1

B: Axial section of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-weighted images showing the hyperintense lesion in the left posterior internal capsule and corona radiata (white arrow) (day 0).

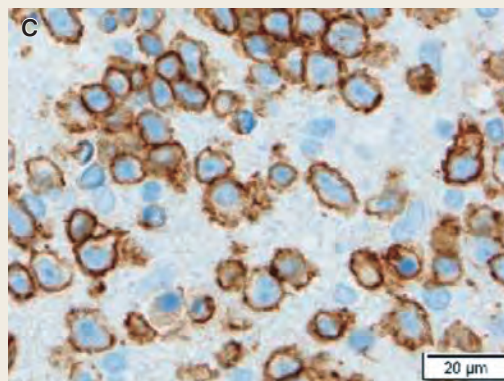


Fig. 2

C: Positive expression of CD20 on the atypical lymphoid cells (magnification $\times 100$; Bar = 20 μm).

A case of lymphomatosis cerebri presenting with corticospinal tract lesion in its early stage

Yuta ARAKAKI¹⁾, Taishi NAKAMURA²⁾, Yuto HIBINO³⁾, Genpei YAMAURA⁴⁾,
Jun ISOZAKI⁵⁾, Shigeo MUKAIHARA⁵⁾, Toshikazu GONDO⁶⁾, Ryosuke TAKAGI¹⁾,
Ryu UENO¹⁾, Tetsuya YAMAMOTO⁷⁾

1) Department of Neurosurgery, Yokohama Minami Kyosai Hospital

2) Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical Center

3) Department of Hematology, Fujisawa City Hospital

4) Department of Neurology, Fujisawa City Hospital

5) Department of Neurosurgery, Fujisawa City Hospital

6) Department of Pathology, Fujisawa City Hospital

7) Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Yokohama City University

Lymphomatosis cerebri (LC) is a variant of primary central nerve system lymphoma (PCNSL), exhibiting diffuse bilateral leukoencephalopathy with minimum enhancements and without mass effects. Many studies have reported that the diagnosis of LC based on images, without pathological testing, is difficult. LC shows a high variety of imaging patterns without contrast-enhancement in many cases, which often prevent the performance of a brain biopsy.

Herein, we describe the case of a 70-year-old immunocompetent man who slowly developed progressive right hemiparesis over 3 months. Initially, brain magnetic resonance imaging (MRI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images revealed a hyperintense region in the left posterior internal capsule and corona radiata. There was no abnormal lesion observed in Gadolinium-enhanced T1-weighted images (Gd-T1WI). Six months after the onset, FLAIR images showed spreading of the hyperintense lesion into the bilateral basal ganglia and corticospinal tract; further, the posterior part of the left corona radiata was contrast-enhanced. Stereotactic brain biopsy was performed, targeting the contrast-enhanced

region, which resulted in a pathological diagnosis of diffuse large B cell lymphoma. The patient was diagnosed with LC based on a set of images showing diffuse infiltration and the pathological diagnosis. At the beginning of his treatment, high-dose methotrexate was conducted according to guidelines. However, it was ineffective and treatment was changed to whole brain irradiation. After irradiation, the hyperintense lesion area was significantly reduced, as seen in subsequent MRI.

In conclusion, we should treat LC as a differential diagnosis when there is an atypical hyperintense area in progressive symptom patients. In such situations, prompt stereotactic brain biopsy can help ascertain an accurate diagnosis and appropriate treatment.

Key Words : idiopathic superficial temporal artery aneurysm, true aneurysm

(Received May 22, 2020; Accepted October 28, 2020)

Correspondence to Taishi NAKAMURA, M.D., Ph.D,
Department of Neurosurgery, Yokohama City University Medical
Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama-shi,
Kanagawa, 232-0024, Japan
E-mail: n_taishi[at]yokohama-cu.ac.jp

I. 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) の亜型の一つである。臨床症状としては意識障害・歩行障害・行動変容を呈し、magnetic resonance imaging (MRI) 所見として、T2-weighted image (T2-WI) または fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 強調画像にて大脳白質にびまん性に高信号が広がり、gadolinium enhancement T1-weighted image (Gd-T1WI) では造影不良を含めた様々な造影効果を示し、かつ mass effect を呈さないことが特徴である^{1, 2)}。その非特異的な MRI 画像所見により、鑑別診断は中枢神経感染症・炎症性疾患・虚血性疾患・自己免疫性疾患と多岐にわたり診断に苦慮することが多い。また特異的画像所見やバイオマーカーがなく、mass effect が乏しいことから脳生検術が躊躇されることも、診断を困難にする要因である²⁾。

今回我々は、病初期の MRI 検査で皮質脊髄路を主座とした病変が経時的に拡大した症例を経験した。機能温存の観点から早期の生検術は困難であったものの、その後定位的脳生検術を行い LC の診断に至り、治療介入により寛解導入することができたので報告する。

II. 症 例

患 者：70 歳代男性。

主 訴：右上下肢の筋力低下。

既往歴：高血圧，前立腺肥大症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：X 年 Y - 3 月頃より右上下肢の動かしにくさを自覚した。Y 月上旬頃より話しづらさも自覚し始めたため近医を受診した。頭部 MRI 検査にて異常を指摘されたため Y 月中旬に当院を受診した。

身体所見：血圧 160/99 mmHg，脈拍 102/分。一般身体所見では明らかな異常を指摘できず，全身のリンパ節も触知しなかった。神経学的所見は，意識清明で，脳神経所見では軽度の右顔面麻痺と構音障害を認めたが，舌萎縮はなく，挺舌は問題なかった。運動系では，右上肢に軽度の麻痺を認め，Barre 試験では右の上肢が回内し，Mingazzini 試験では右下肢が軽度下垂した。深部腱反射は正常で，Babinski 徴候は陰性であった。

検査所見：白血球 $8.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，CRP 0.06 mg/dL と上昇を認めず，可溶性 IL-2

受容体は 240U/L (基準値: 157 ~ 474), 抗 HIV 抗体, 抗 HTLV-1 抗体は陰性であった。抗核抗体は 40 倍, 抗 ds-DNA IgG 抗体, 抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体, 抗アクアポリン 4 抗体は陰性であった。髄液検査では, 細胞数 $9/\mu\text{L}$ (リンパ球優位), 蛋白 114 mg/dL と上昇を認めたものの, 髄液細胞診では異常細胞を認めなかった。

画像所見: 初診時頭部 MRI では, 左内包後脚から放線冠, 深部白質にかけて境界不明瞭な帯状の FLAIR 高信号病変を認め, Gd-T1WI では造影効果は認めなかった (第 0 病日) (Fig. 1A, B)。体幹の単純 CT では, 精巣を含め腫瘤性病変やリンパ節腫脹は認めなかった。

臨床経過: 初診時の頭部 MRI では, 生検による合併症が危惧されたため, 生検可能な部位に病変が出現するまで MRI フォローアップを行う方針とした。右上下肢の麻痺は緩徐に進行し, 初回 MRI 検査から第 49 日目の MRI 検査では左側の錐体路病変は拡大し, 右側の新規錐体路病変も出現していたが, 独歩可能な状態であった。しかしながら初回 MRI 検査から第 91 日目に右半身の麻痺症状が増悪し歩行不能となったため緊急入院となった。その際の頭部 MRI 検査では, 両側基底核と右錐体路に FLAIR 高信号病変の拡大を認め, Gd-T1WI では左放線冠後方に結節

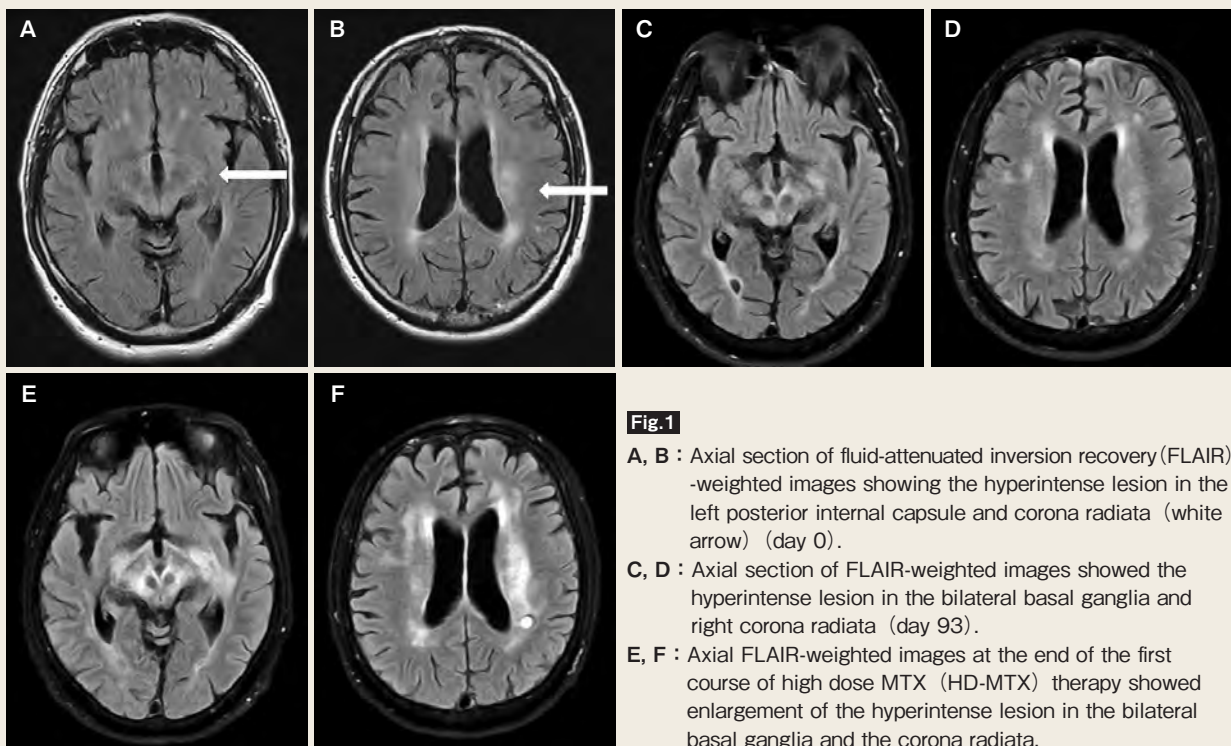


Fig.1

A, B : Axial section of fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-weighted images showing the hyperintense lesion in the left posterior internal capsule and corona radiata (white arrow) (day 0).

C, D : Axial section of FLAIR-weighted images showed the hyperintense lesion in the bilateral basal ganglia and right corona radiata (day 93).

E, F : Axial FLAIR-weighted images at the end of the first course of high dose MTX (HD-MTX) therapy showed enlargement of the hyperintense lesion in the bilateral basal ganglia and the corona radiata.

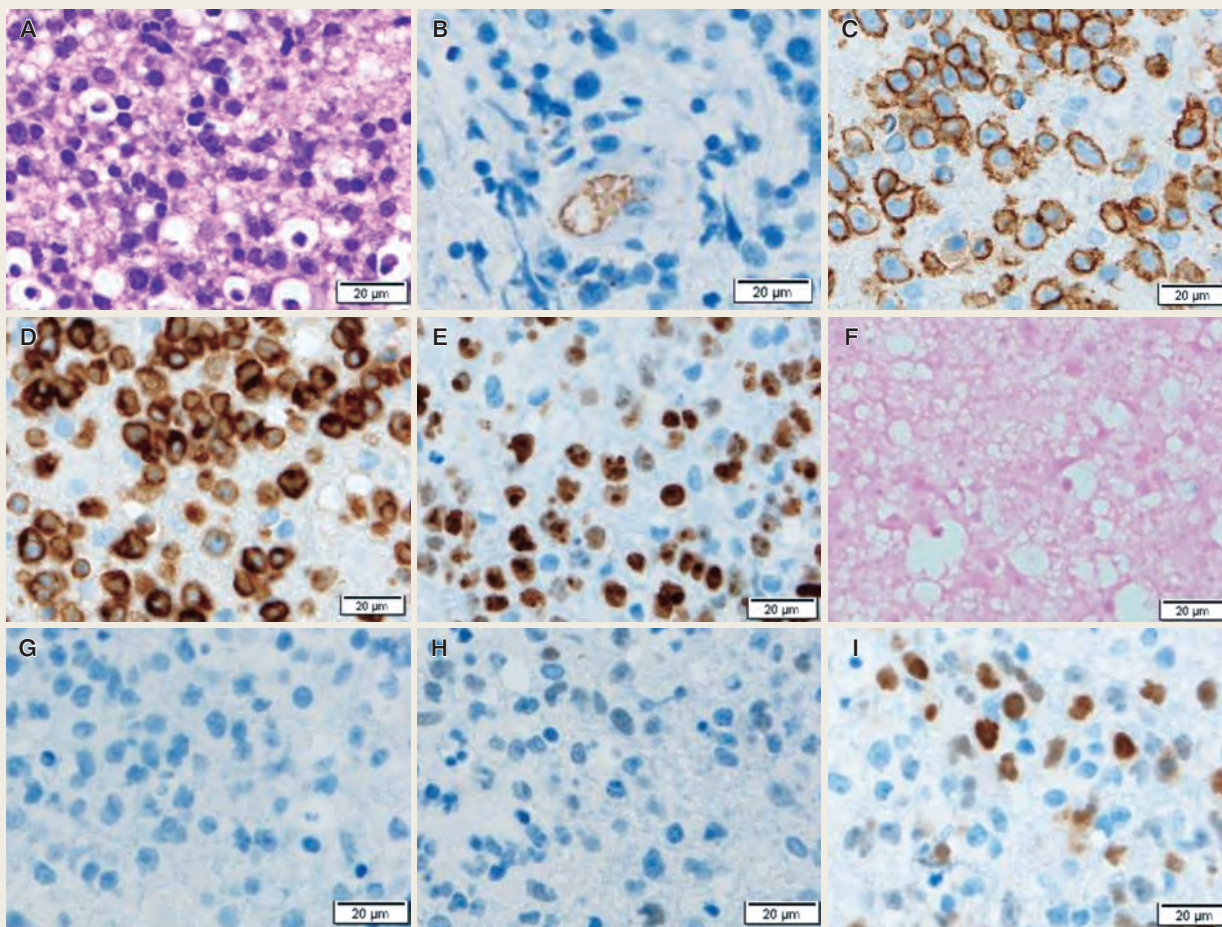


Fig.2 Pathological findings of the brain biopsy specimens

- A** : Hematoxylin-eosin staining revealed infiltration of large, atypical lymphoid cells into the cerebral white matter (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- B** : CD34 immunostaining showed no infiltration of lymphoma cells into the micro-vessels (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- C** : Positive expression of CD20 on the atypical lymphoid cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- D** : Positive expression of CD79a on the atypical lymphoid cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- E** : Ki-67 immunostaining showed about 80% positivity in the lymphoma cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- F** : Epstein-Barr encoding region (EBER) in situ hybridization (ISH) showed no positive findings in the tumor cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- G** : The tumor cells didn't show any expression of CD10 (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- H** : Bcl-6 immunostaining showed no positive findings in the tumor cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).
- I** : MUM1 immunostaining was positive for the tumor cells (magnification $\times 100$; Bar = $20 \mu\text{m}$).

状の造影効果を認めた (Fig. 1C, D). 造影病変は錐体路外であり生検可能な部位と判断し、左放線冠後方の深部白質から定位的脳生検術を行った。病理学的には、大型異常リンパ球の浸潤がみられ、血管内に異常リンパ球の浸潤は認めず、B細胞マーカーのCD20、CD79aは陽性であった。MIB-1 Indexは約80%で陽性を認め、EBER-ISHは陰性であった (Fig. 2A~F)。またCD-10、Bcl-6は陰性であり、

MUM1 は陽性であった (Fig. 2G~I)。これらの所見に基づき、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL), non-GCB サブタイプの病理診断に至った。MRI で明確な腫瘍形成は認められず、病初期には認めなかった対側錐体路、基底核、脳幹へのびまん性 FLAIR 高信号拡大所見と合わせ、LC の最終診断に至った。

患者は 70 歳以上、KPS (Karnofsky Performance Status) が 70 以下であり R-MPV 療法は副作用の観点より行わず、メソトレキセート大量療法 (HD-MTX) を施行した^{3~5)}。1 コース施行後の頭部 MRI では両側の基底核と放線冠に FLAIR 高信号域のさらなる拡大を認め (Fig. 1E, F), また病状が急激に進行したため、ご家族と相談の上化学療法を 1 クールで終了とし放射線治療に切り替えた。全脳照射 (40Gy/20fr) を行ったところ、両側の基底核と放線冠の FLAIR 高信号は著明に縮小した。幸い ADL は見守り歩行レベルまで改善し、リハビリ目的に転院した。初回の MRI から約 11 カ月後の時点において杖歩行で外来に通院し、頭部 MRI 所見上は寛解状態を維持している。

III. 考 察

今回の症例は、初回 MRI 画像所見については非典型的であったものの、経時的観察の後定位的脳生検術で LC の確定診断に至り、放射線化学療法を行うことで寛解を得た。このように初期段階で治療方針を確立することが困難であった症例に該当する。

LC における MRI 画像の検討では約 80% の症例において、FLAIR で非対称性かつ広範な白質病変を認め、36% に皮質脊髄路に沿った病変拡大を認めたとされている⁶⁾。しかし本症例のように広範な白質病変を認めず、病初期に皮質脊髄路を主座とした FLAIR 高信号病変が経時的に拡大した症例報告はない。

我々は、PubMed を用いて MEDLINE データベースから “lymphomatosis cerebri” と検索し、1999 年 3 月から 2019 年 12 月までの報告を渉猟した。その中で和文、再発例、全身性のリンパ腫の症例報告を除き、患者背景、年齢、性別、画像検査、臨床経過について記載のあるもの 25 報告、29 症例についてレビューした。

年齢の中央値は 64 歳 (29 ~ 80)、男女比 1 : 1.1、症状は物忘れ 10 例 (34%)、性格変容・歩行障害 7 例 (24%)、症状発症から診断までの中央値は 5 カ月 (2.2 ~ 54 カ月) であった。初回 MRI 画像所見の特徴はそれぞれ、びまん性白質病変 27 例 (93%)、初回の造影頻度は 9 例 (35%)、組織型は B-cell type が 28 例 (97%)、生検で診断がついたのは 17 例 (59%) であった。治療に関しては、ステロイドな

どの免疫抑制治療は16例(57%)、化学療法8例(29%)であった。

皮質脊髄路病変を呈する疾患としては筋萎縮性側索硬化症、Wilson病、びまん性軸索スフェロイドをともなう遺伝性白質脳症、Krabbe病、副腎白質ジストロフィー、HTLV-1関連脊髄症など多岐にわたる^{7~12)}。しかしこれら疾患の多くは緩徐進行であり、本症例のように短期間でのMRI画像変化を認めることは稀である。またこれらの疾患は発症年齢、臨床症状、血液・髄液検査、さらには遺伝子検査等により鑑別されるが、いずれも該当する所見に乏しく否定的であった⁶⁾。LCと同様に、頭蓋内に腫瘍性病変を形成しないリンパ腫に血管内リンパ腫がある。典型的な症状としてアジア型症状(多臓器不全・肝脾腫・汎血球減少・血球貪食症候群)や、血管内にリンパ腫細胞が蓄積することにより様々な中枢神経症状を起こす。特徴的な頭部MRI画像所見は、多発性の亜急性期の虚血所見である。一方本症例においては、症状・頭部MRI画像所見共に合致せず、病理所見と合わせ血管内リンパ腫は否定的と考えられた¹⁾。

PCNSLは通常結節性造影病変を呈するが、LCは明らかな造影強調病変を示さないことが多い。その原因としては、初期は脳血液関門(blood-brain barrier: BBB)が保たれているためだと考えられている¹³⁾。本症例で、経過中に造影病変の出現を認めたことは、BBB障害が経時的に発生したと考えられた¹⁴⁾。LCの診断においてpositron emission tomography(PET)診断の有用性は認められていない⁶⁾。先に述べたように、特異的な画像所見やバイオマーカーがなく、非特異的なMRI画像所見と脳生検ためられる状況が、LCの診断を更に困難にしていると考えられ、LCの診断において、脳生検による病理診断の代替となる検査手法の確立が望まれる。髄液IL-10がLCのバイオマーカーになり得たとする症例報告がなされているが実用化には至っていない¹⁵⁾。一方、PCNSLでは高頻度に存在するMYD88 L265P変異を利用したliquid biopsyの可能性が提案されている。Hattoriらの報告では、MYD88 L265P変異を認めた腫瘍DNAのペアとなるcell-free DNA 14例に対し、droplet digital PCRを行い、8例(57%)でMYD88 L265P変異を検出できたと報告している¹⁶⁾。LCに対してもこれらの分子異常を活用した診断手法が有用である可能性がある。

LCの治療に関しては、メソトレキセートを用いた化学療法が、他の治療と比べ、有意に予後を改善し得ると報告されている²⁾。一方で、放射線治療に効果を認めたとする症例報告も散見されるので、本症例のようにメソトレキセート不応性の場合でも、代替化学療法あるいは放射線治療による治療を考慮する必要がある¹⁷⁾。

IV. 結 語

MRI 所見上, 皮質脊髄路を病変主座とする LC を定位的脳生検により診断・治療し得た症例を経験した. 本症例のように MRI 上限局した FLAIR 高信号が経時的に拡大を認めた場合には, LC も鑑別に挙げる必要がある. その上で生検可能な病変が出現した時期に定位的脳生検術を速やかに行うことにより, 診断・治療介入につながり患者の予後を改善させることが期待される.

文献

- 1) Giannini C, Dogan A, Salomão DR: CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol* 73: 478-94, 2014
- 2) Izquierdo C, Velasco R, Vidal N, et al: Lymphomatosis cerebri: a rare form of primary central nervous system lymphoma. Analysis of 7 cases and systematic review of the literature. *Neuro Oncol* 18: 707-15, 2016
- 3) 日本脳腫瘍学会: 脳腫瘍診療ガイドライン 2019年版 第2版. 147-9, 金原出版, 東京, 2019
- 4) Thiel E, Korfel A, Martus P, et al: High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1) : a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 11: 1036-47, 2010
- 5) Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al: Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 31: 3971-9, 2013
- 6) Li L, Rong JH, Feng J: Neuroradiological features of lymphomatosis cerebri: A systematic review of the English literature with a new case report. *Oncol Lett* 16: 1463-74, 2018
- 7) Rocha AJ, Maia Júnior AC: Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine. *Arq Neuropsiquiatr* 70: 532-9, 2012
- 8) van Wassenaeer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Jansen GH, et al: Cranial MR in Wilson disease: abnormal white matter in extrapyramidal and pyramidal tracts. *AJNR Am J Neuroradiol* 16: 2021-7, 1995
- 9) Sundal C, Van Gerpen JA, Nicholson AM, et al: MRI characteristics and scoring in HDLS due to CSF1R gene mutations. *Neurology* 79: 566-74, 2012
- 10) Loes DJ, Peters C, Krivit W: Globoid cell leukodystrophy: distinguishing early-onset from late-onset disease using a brain MR imaging scoring method. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 316-23, 1999
- 11) Kumar AJ, Rosenbaum AE, Naidu S, et al: Adrenoleukodystrophy: correlating MR imaging with CT. *Radiology* 165: 497-504, 1987
- 12) Yata S, Ogawa T, Sugihara S, et al: HTLV-I carrier with unusual brain MR imaging findings. *Neuroradiology* 46: 755-8, 2004
- 13) Yamaura G, Ogasawara A, Ito T, et al: Pathologically Proven Gadolinium-enhanced MRI Lesions in the Bilateral Corticospinal Tracts in Lymphomatosis Cerebri. *Intern Med* 59: 2931-4, 2020
- 14) Yu H, Gao B, Liu J, et al: Lymphomatosis cerebri: a rare variant of primary central nervous system lymphoma and MR imaging features. *Cancer Imaging* 17: 26, 2017
- 15) Hashiguchi S, Momoo T, Murohashi Y, et al: Interleukin 10 Level in the Cerebrospinal Fluid as a Possible Biomarker for Lymphomatosis Cerebri. *Intern Med* 54: 1547-52, 2015
- 16) Hattori K, Sakata-Yanagimoto M, Suehara Y, et al: Clinical significance of disease-specific MYD88 mutations in circulating DNA in primary central nervous system lymphoma. *Cancer Sci* 109: 225-30, 2018
- 17) Kitai R, Hashimoto N, Yamate K, et al: Lymphomatosis cerebri: clinical characteristics, neuroimaging, and pathological findings. *Brain Tumor Pathol* 29: 47-53, 2012