

【Differential Diagnosis】

「ここ 7 ヶ月の間に、再発寛解を経ながら劇的に進行する多様な神経症状を示した、37 歳の生来健康な女性。」

今回の Case では、頭部 MRI にて、テント上白質に初期はゆっくり、その後急速に悪化する T2 高信号領域を認めていた。このテント上白質病変は、初期は造影 MRI にて増強されなかったが、今回入院 5 日前にこれらの病巣が一斉に増強を示した。通常 MS の病変は徐々に増強効果を認める様になる。また、MS では脳梁が侵されることが多いが、今回は脳梁に病変は見られない。さらに、今回 T2WI で認められたような左小脳半球病変は MS では稀である。

小脳において、白質を残し急速に線状に灰白質を侵している病巣部の画像所見から、小動脈灌流域の梗塞が疑われる。故に鑑別として、原発性 CNS 血管炎やその他の自己免疫、感染性、薬剤性血管症等のびまん性に脳の小動脈を傷害する疾患を考える。

ここで小脳の画像所見を再度よく見てみると、小脳病変の 1 つは、実質と軟膜の増強を認め、徐々に小脳の表面下を広がっていることが分かる（梗塞では寛解するはずである）。これより、感染性又は炎症性の血管炎や、髄膜癌腫症・リンパ腫等の脳表面を広がり小血管の閉塞に至る腫瘍等が考えられる。

さらに臨床経過も合わせて、「初期は左半身の感覚神経経路、続いて優位半球の言語野、そして恐らく左頭頂葉が侵され、引き続き第 4 脳室周辺の脳幹（嘔気・嘔吐誘発）、そしてその後急速に頭頂葉・小脳の機能障害へと進み、最後にはほぼ全ての CNS に病巣が及んだ」と考えられる。

このような神経所見を呈する疾患の鑑別として、以下の様なものが挙がる。

● 多発性硬化症

時間的・空間的に再発寛解点では本患者と合致し、患者が最初 MS として診断・治療されていたのはこの点で言えば驚くべきことではない。しかし、発症初期の症状や、経過中急速に進行、寛解した episode は、脱髄性の疾患よりも血管性の原因を疑わせる。MS はもう少しゆっくりとした発症、寛解の経過をたどる。また、嚥下不能、失行、混乱などは大脳皮質灰白質の病変を示唆し MS の特徴では無い。小脳半球の病変を伴っている点も非典型的である。

● 膠原病

・ SLE : lupus cerebritis (時間的・空間的再発寛解を示す。小・中間サイズの動脈に event を来たしうる。) や、lupus cerebral vasculopathy は CNS 症状を生じうり、鑑別として重要。しかし、本患者においては 7 ヶ月の経過観察下でリウマチ症状を示しておらず、抗核抗体陰性の点で今回は考えにくい。

・ Shogren's disease : 脊髄や脳を侵しうるが、乾燥症候群やリウマチ症状無く抗体陰性である点で考えにくい。

その他、抗リン脂質抗体症候群、Sneddon's syndrome、Lupus anticoagulant 関連の血栓塞栓イベントも稀ではあるが、CNS を侵しうり MS と似た症状を起こしうる疾患として鑑別に挙がる。しかし、凝固能正常であった点で今回は考えにくい。

● 遺伝性疾患

脳梗塞様のイベントを生じうる遺伝性疾患として、以下の 2 つが鑑別に挙がる。

・ Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like symptoms(MELAS)

時間的・空間的変化を示し、本ケースの症状を説明し得るが、MRI 所見は MELAS に典型的ではない。(MELAS ではテント状の脳の大部分を巻き込んだ梗塞状の所見を呈するが、本ケースの様な太い動脈の梗塞や、テント下の病巣は見られない。)

・ Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)

Stroke-like な病巣を側頭葉を中心に形成する。強力な偏頭痛と若年死亡の家族歴を持つ。稀に、家族歴を欠くケースもあり、それらは NOTCH3 の変異によるものであると報告されている。この患者は強い頭痛を訴えていたが、MRI 画像所見が CADASIL と一致しない。

● Cocaine abuse

若いころに Cocaine 使用歴があり、今回入院時の Toxicology でも cocaine 陽性を認めた。(患者は現在の使用は強く否定していたが。) Cocaine は吸入、IV、経口いずれにおいても頭蓋内出血、コカイン関連血管病、小動脈の storke、アレルギー性血管炎等の重大な脳血管障害を引き起こし、本患者と同様の症状をきたし得る。

最後に、今回の様な時間的空間的变化を生じうる脳血管疾患として鑑別を考えると、孤発性 CNS 血管炎、悪性腫瘍の血行性脳転移が挙がる。

● CNS 血管炎

白質・灰白質、テント上・テント下に及ぶ脳の多発病巣や症状の寛解再発の経過、stroke-like イベントや皮質症状、混乱、ひどい頭痛、する本患者の経過は、CNS 血管炎を示唆する。皮膚病変の存在は末梢性の血管炎の存在を示唆し、この部位の生検によって確定診断をもたらす可能性がある。MRA と CTA における血管の不整は、血管炎の存在を強く示唆する。多くの血管炎患者は混乱や寛解再発する頭痛を訴える。時間的・空間的寛解再発は、多発病巣によって説明される。脳血管において特定に生じやすい部位はなく、Lab や画像所見 (MS と類似した非特異的白質病変) も非特異的である。膠原病のマーカーが陰性であっても否定してはならない。組織生検が確定診断に最も有用であるが、感度はその侵襲に見合うに十分な高さではない。

● Lymphoma

病巣の進行や、周囲軟膜への進展、及び多発病変を説明し得る唯一の悪性腫瘍は Lymphoma である。原発性 CNS Lymphoma は、単発であれ多発であれ mass を生じるが、本ケースでは画像上認められていない。また、Lymphoma としては症状の経過がゆっくりで、また寛解再発を認めることから、急速に進行する大細胞性 B リンパ腫らしくない。

☆ Intravascular large-B-cell lymphoma は CNS に発症する稀な亜型であり、固形腫瘍を形成する代わりに小血管内の壁に留まり、血管の閉塞やその代償に伴う症状を呈するため、一見血管炎の様な症状を呈する。また、通常のリンパ腫と異なり、週、月の単位で症状が寛解再発する。

【Clinical Diagnosis】 CNS 血管炎 (Lymphoma 除外。)

【Pathological Discussion】

脳生検 (右頭頂葉) 施行。灰白室の細胞数は正常で、グリオーマ等の浸潤所見は無かった。代わりに、皮質血管内に大きい異型細胞 (目立つ核と適度な細胞質を持つ) を認めた。免疫組織学検査にて、B-cell 抗原である CD20 陽性で、血管周囲に CD3 陽性 T-cell を認めた。さらに、CD5(+), CD10(-)、細胞質 κ 軽鎖(+)であり、血管内大細胞性 B 細胞リンパ腫と診断された。梗塞、虚血、血管炎の所見は認められなかった。

血管内大細胞性 B 細胞リンパ腫は、aggressive な悪性腫瘍で皮膚や脳症状で発症し、リンパ節は侵さない。初期は病巣部の毛細血管床内に腫瘍細胞が観察されるが、時に静脈や細動脈に広がる。周囲組織への直接浸潤は稀である。(β 1 インテグリン等の接着分子や matrix metalloproteinase を欠くため。) 組織特異的な血管内皮細胞と、腫瘍表面の抗原との相互作用が疾患の広がりやの違いを生んでいると考えられている。

【その後の経過】

PET と CT にて CNS 以外における病巣 (転移) を認めず、LP にて CSF に腫瘍細胞を認めなかった。眼内病変も認めなかった。皮膚科診察により、皮膚病変はアトピー性皮膚炎又は接触性皮膚炎であり、lymphoma ではないと診断された。CNS を侵す Intravascular large-B-cell lymphoma であることから、Intravascular large-B-cell lymphoma に対する第一選択となる R-CHOP ではなく、2-cycle の高濃度 methotrexate とそれに続く 6 cycle の R-CHOP-M (3 週間毎の CHOP+day14 の methotrexate 投与) を施行した。患者の症状、画像所見は改善を認め、その後 thiotepa, busulfan, cyclophosphamide による強化化学療法を自己造血幹細胞移植併用にて行った。移植後 100 日目には、神経症状、画像所見共に完全に回復した。

【Anatomical Diagnosis】

Intravascular large-B-cell lymphoma (IVL: 血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫)

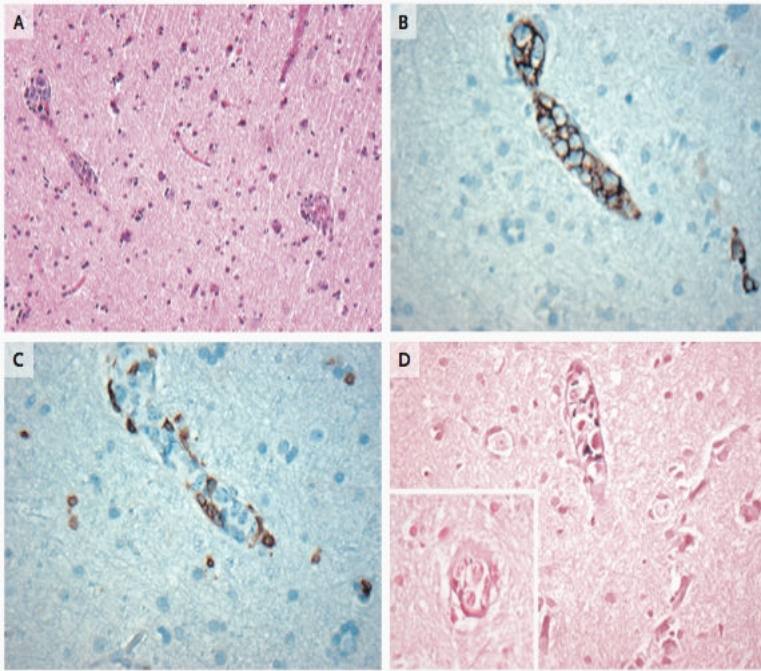


Figure 3. Biopsy Specimen of the Right Frontal Lobe of the Brain.

Malignant lymphoid cells are present within intracortical vessels (Panel A, hematoxylin and eosin). The malignant cells are immunoreactive for CD20 (Panel B, immunoperoxidase), whereas the benign perivascular cells are immunoreactive for CD3 (Panel C, in situ hybridization). The malignant lymphoma cells express kappa light-chain mRNA (Panel D, in situ hybridization) but not lambda light-chain mRNA (inset, immunoperoxidase).