

長尾 紀昭<sup>1)</sup> 山下 理子<sup>1)</sup> 近藤 絵里<sup>2)</sup> 原 朋子<sup>2)</sup>  
尾崎 敬治<sup>2)</sup> 後藤 哲也<sup>2)</sup> 藤井 義幸<sup>1)</sup>

1) 徳島赤十字病院 病理部

2) 徳島赤十字病院 血液科

## 要 旨

患者は50歳代，女性．記憶力低下・活動の低下で発症し，他院で前頭葉腫瘍摘出術が行われ膠芽腫と診断された．全脳照射，化学療法を施行するも再燃し，別の病院にて再度前頭葉腫瘍摘出術が行われ，悪性リンパ腫と再診断された．その後，治療継続のため当院血液科に紹介された．入院時，意識清明で理学的に著変なく，可溶性 IL-2 receptor は85 U/ml，画像上，中枢神経，胸腹部の深部リンパ節に病変を認め，脳原発悪性リンパ腫の全身転移と診断された．放射線療法後であり白質脳症の危惧もあったが，MTX 大量療法，rituximab，髄注にて加療し，一時的に病変の縮小を認めた．しかし，寛解の持続期間は短く，発症後19ヶ月で永眠された．剖検診断は前頭葉原発悪性リンパ腫，組織型は非ホジキンリンパ腫，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）で，死因は腫瘍死と考えられた．

キーワード：脳原発悪性リンパ腫，膠芽腫，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

## はじめに

脳原発悪性リンパ腫 primary central nervous system lymphomas (PCNSL) と膠芽腫 glioblastoma の鑑別は画像や病理所見に共通点が見られるため時に困難である．今回われわれは膠芽腫との鑑別が困難であった脳原発悪性リンパ腫の1剖検例を経験したので報告する．

## 症 例

患 者：50歳代，女性

主 訴：食欲低下，倦怠感

既往歴：脳腫瘍摘出術，胆嚢炎

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：記憶力低下・活動の低下がみられ，他院初診し頭部 CT 施行で前頭葉腫瘍を指摘された．発症から2ヵ月後腫瘍摘出術が施行され，病理診断にて膠芽腫 glioblastoma と診断され，翌月50Gy の全脳照射を施行した．化学療法 (MCNU, vincristine) を施行するも，食欲低下・見当識障害・歩行障害悪化を認めたため再び頭部 CT を施行したところ腫瘍の増大を認め

た．そのため発症から半年後，別の病院にて再度前頭葉腫瘍摘出術を施行，病理診断にて脳原発悪性リンパ腫 (PCNSL) と診断された．また腹部 CT にて臍頭部リンパ節腫大を認めたため THP-COP 療法施行し，今後の治療継続のため当院血液科に紹介となった．

入院時現症：意識は清明で，血圧 131/97mmHg，脈拍 100回/分，SpO<sub>2</sub> 95%，体温 37.1℃と vital sign に著変はなかった．眼瞼結膜に貧血はなく，眼球結膜に黄疸ない．表在リンパ節は触知せず，胸部では，心雑音はなく呼吸音は正常，腹部は，平坦・軟で肝・脾・腎は触知せず，他に異常な腫瘍も触知しなかった．下腿に浮腫はなく，頸部・四肢にも腫瘍は触知しなかった．

検査成績：入院時の血液検査を表1に示す．末梢血では Hb 10.1g/dl と軽度貧血を認め，生化学検査では LDH 242U/L と高値，凝固検査ではフィブリノーゲン 418mg/dl，FDP 25U/L と高値であった．また，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R) は851 U/ml と高値であったが，β<sub>2</sub> microglobulin (β<sub>2</sub>M) は正常範囲内であった．

頭部 MRI (図1) では，左前頭葉に cystic region が存在し，この辺縁から対側に造影される mass も存在した．また edema もあり，脳室の圧排，midline shift

表1 入院時検査所見

血液検査		生化学検査		電解質		糖検査	
Hb	10.1 g/dl	T-bil	0.5 mg/dl	BUN	9 mg/dl	FBS	109 mg/dl
RBC	314×10 <sup>4</sup> /μl	AST	12 U/L	Cre	0.60 mg/dl	免疫炎症	
Hct	32.8 %	ALT	9 U/L	UA	3.5 mg/dl	CRP	0.48 mg/dl
Plt	20.1×10 <sup>4</sup> /μl	LDH	242 U/L	Na	139 mEq/l	その他	
WBC	4890 /μl	ALP	365 U/L	K	3.9 mEq/l	sIL2 receptor	851 U/ml
Erythro-B	2.0 %	T-Cho	256 mg/dl	Cl	103 mEq/l	β2MG	1.8 μg/ml
Myelo	2.0 %	TP	6.9 g/dl	凝固検査			
neut	72.0 %	Alb	4.1 g/dl	PT 秒	12.7 g/dl		
eos	. %			APTT	23.6 mg/dl		
baso	1.0 %			Fib	418 mg/dl		
mono	8.0 %			FDP	25 U/L		
lym	6.0 %						
Aty-lym	2.0 %						

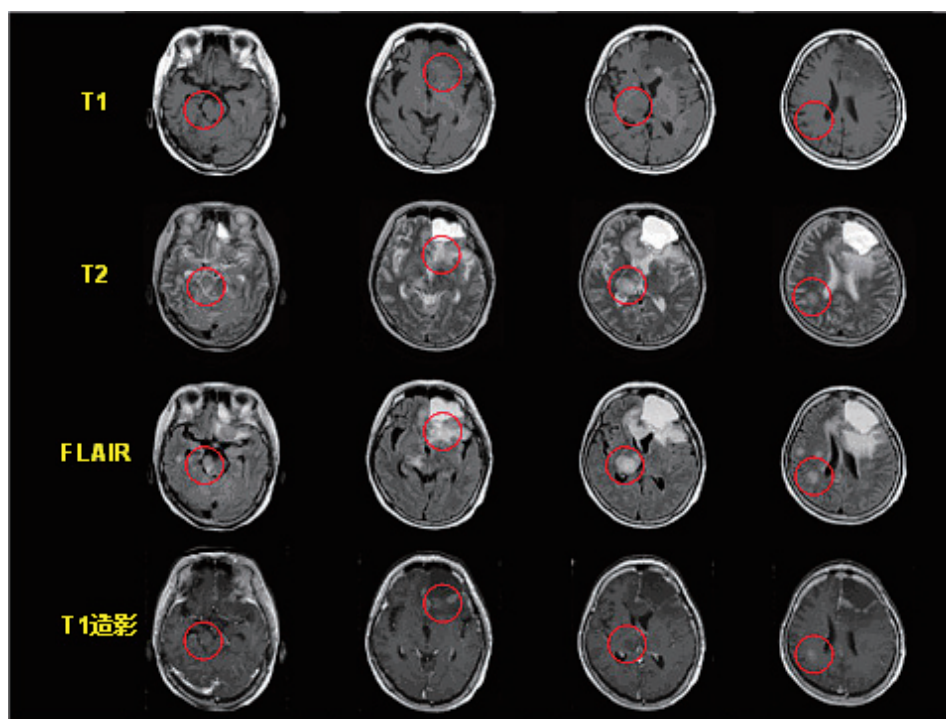


図1 MRI

を呈した。さらに右視床，中脳にT2強調画像，FLAIRにて高信号の病変が存在し，同様の病変が右側頭葉から頭頂葉にも複数存在した。

臨床経過(図2)：中枢神経，深部リンパ節に病変をもつ悪性リンパ腫と診断し，① methotrexate (MTX) 大量療法 ② rituximab 投与 ③ 髄注療法 (MTX, cytarabine (Ara-C), dexamethasone (DEXA)) に

て治療をした。経過中腰痛が出現したが腰部MRI，Ga シンチにて転移所見は認められず鎮痛療法にて保存的に加療した。原疾患に関しては左頭頂葉の腫瘍は残存しているものの縮小し脳浮腫も改善したため外来通院することとなった。しかし退院2週間後頃より活動性低下・全身倦怠感が出現し，頭部MRIにて腫瘍増大・脳浮腫を認めたため脳悪性リンパ腫の増悪と考え，再入

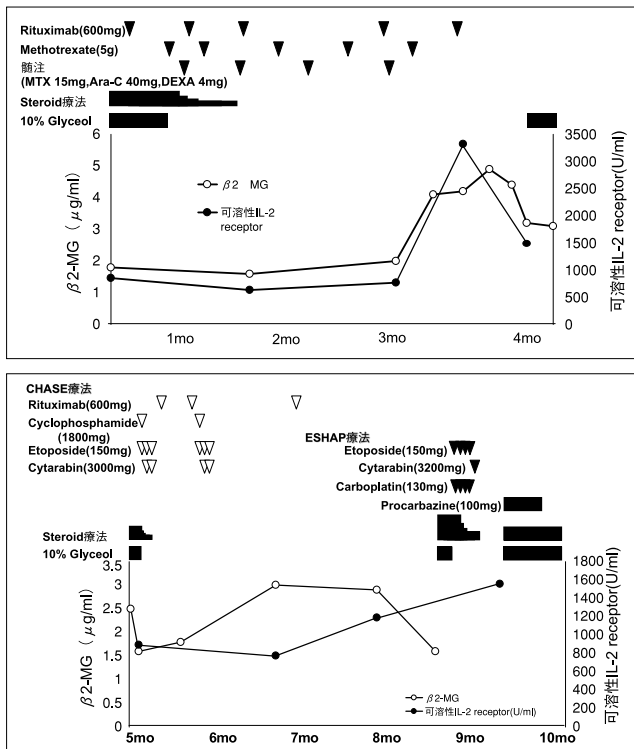


図2 臨床経過

院のうえ①CHASER療法(cyclophosphamide(CPA), Ara-C, etoposide, rituximab)②電解質加高張グリセリン液+副腎皮質ホルモン投与にて治療した。経過中 grade 4 の好中球減少・発熱出現したため、G-CSF, 抗生剤投与にて加療した。CHASER療法2コース施行後、頭部MRIにて腫瘍縮小、脳浮腫改善が認められたため退院、外来にて経過をみることとなった。ところが退院3週間後、活動性低下・全身倦怠感が出現し、頭部MRIにて腫瘍増大、脳浮腫を認めたため脳リンパ腫再燃と診断し再入院することとなった。入院後①ESHAP療法(etoposide, methylprednisolone, Ara-C, cisplatin)②電解質加高張グリセリン液+副腎皮質ホルモン投与にて治療した。1コース終了後、一時自覚症状は軽減したが骨髄抑制、発熱が出現した。抗生剤・G-CSF投与にて加療したが次第に活動性が低下し、さらに頭部MRIにて腫瘍の限局性縮小はあるが脳室壁への進展を認めこれ以上の強力な化学療法は困難と考えた。以後緩和治療、脳浮腫改善薬投与にて経過をみたが次第に意識レベルが低下、発熱・呼吸状態も悪化し、永眠された。全臨床経過は19ヶ月であった。

剖検所見(図3, 4) :

肉眼所見) 剖検は死後1.5時間で行った。骨格、栄養状態は中であつた。表在リンパ節は触知せず、胸腹水は少量であつた。開頭すると左前頭葉は手術により欠落しており、その周囲に境界不明瞭な黒赤色調の病変を認め、出血、壊死を伴っていた。脳室周囲や中脳水道周囲にも黒赤色調の出血を伴う斑点がみられ、周囲の脳は浮腫状であつた。大きな脳ヘルニアはみられなかった。開胸、開腹するに縦隔、膈頭部、大動脈周囲のリンパ節腫大を認めた。また求心性の心肥大(300g)を認め、胃体上部小弯後壁側に出血を伴う結節を認めた。骨髄にも白色結節を認めた。

組織学的所見) 前頭葉および小脳、橋、延髄の脳室周囲の黒赤色病変、縦隔、膈頭部、大動脈周囲のリンパ節、骨髄の白色結節に一致して、大型で核小体明瞭でいびつな核をもつ腫瘍細胞が増殖しており、奇異な核

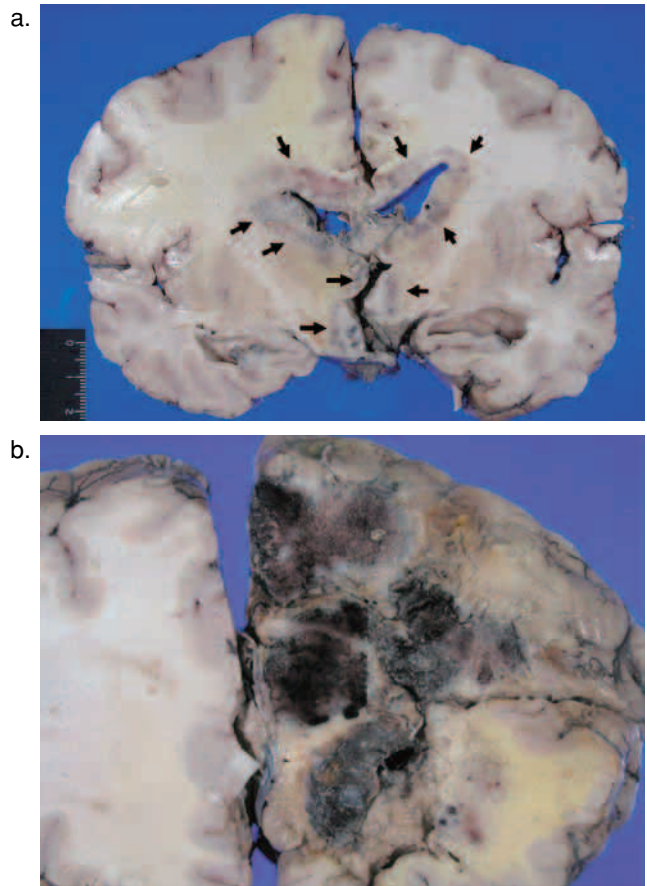


図3

- a. 大脳前額断, 前方から見た図. 脳室周囲および, 中脳水道周囲に病変が認められる。(矢印)
- b. 前額断, 前方から見た図. 左前頭葉の欠落と壊死を示す。

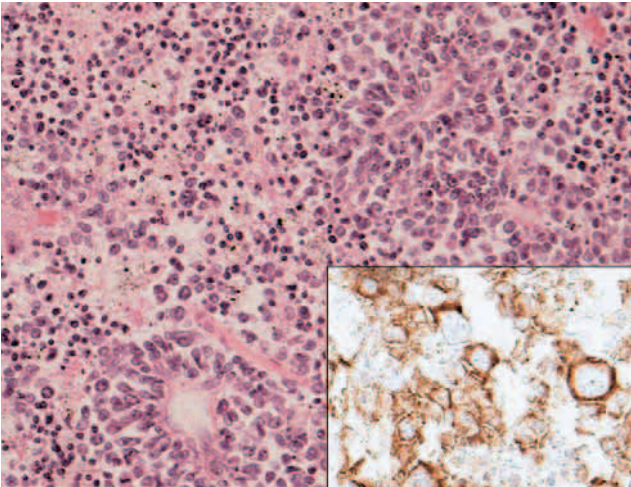


図4 大脳の席黒色病変に一致して、壊死の著明な腫瘍細胞の増殖がみられる。

免疫組織学的に L26陽性で B 細胞リンパ腫であった。(inset 内)

や多核の細胞も多く認められた。脳の病変は血管周囲をのぞき、広範な壊死を伴っていた。免疫組織化学的にはこれらの細胞は L26, CD79a に陽性, CD 5, 10 には陰性であった。GFAP は腫瘍内に多く陽性となったが、介在する glial cells に陽性であると考えられた。診断は脳（前頭葉）原発非 Hodgkin リンパ腫、びまん性、大細胞、B リンパ球型。病変の広がりには脳、リンパ節（縦隔・腭頭部・大動脈周囲）、骨髄（腰椎）、胃。死因は腫瘍死と考えられた。

## 考 察

膠芽腫と脳原発悪性リンパ腫の臨床病理学的特徴について簡単に述べる。

膠芽腫 glioblastoma はわが国の全脳腫瘍の9.5%を占め、男性：女性＝3：2とやや男性に多く<sup>1)</sup>、peakは53歳である。好発部位は成人の大脳半球の白質で、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の順に多い。基底核・視床領域にも発生する。悪性度の高いグリオーマで<sup>1)</sup>、glioblastoma multiformeとも呼ばれ、退形成、脱分化が強く多彩な組織像を呈する。部分的に星細胞腫の特徴があり診断に際しては、St. Anne/Mayo grading を用いて診断すると増殖能、術後予後と相関が高いとされる。すなわち、核異型、核分裂像、血管内皮細胞増殖、壊死巣の4つのうちいくつあるかで astrocytoma

を grading するのであり、astrocytoma, grade 4 が glioblastoma に相当する<sup>2), 3)</sup>。画像上では、CT にて内部壊死によるリング状造影効果や出血所見があり、特に低分化型では多発することもある。標準的な治療法は可能な限り外科的に摘出し、術後に外部照射（放射線線量は50-60Gy）をする。さらに化学療法も併用し first choice は Cramustine, cisplatin が使用されている。再発に対しては再手術されることもある。予後は、手術・60Gy の全脳照射・種々の薬剤による大規模なシリーズによると1年生存率は36%、2年生存率は12%と報告されている<sup>2)</sup>。

脳原発悪性リンパ腫 primary central nervous system lymphoma (PCNSL) は、わが国の全脳腫瘍の1.7%を占め、男性56.6%、女性43.3%とやや男性に優位に発症し、発症年齢は50歳代以後に多く、peakは60歳代である<sup>4)</sup>。好発部位は前頭葉、側頭葉、小脳の深部で、基底核、脳梁にもみられ、20～30%は多発する。病理学的にはB細胞型、びまん性、大細胞型の非 Hodgkin リンパ腫が多い。診断はCT, MRI にて行われ、CTでは辺縁不明瞭、中心部高～等吸収値、周囲に低吸収域（浮腫）で、造影では均一な増強、内部壊死によるリング状を示すことがあり、膠芽腫の所見と類似する。また、髄液検査による髄液細胞診にて腫瘍細胞陽性例も24%にみられるという報告もある<sup>5)</sup>。組織診断は病理診断確定に必要でありCT・MRIガイド下の生検は重要である。予後は、保存的治療のみでは median survival time は2～3ヶ月と不良である。外科的摘出のみでも1～4ヶ月であり治療成績に影響しないという報告もある<sup>6)</sup>。さらに放射線照射単独では10～18ヶ月<sup>7)</sup>、non Hodgkin lymphomaで有効である CHOP 療法では8.5ヶ月<sup>8)</sup>、CHOP+放射線照射でも14ヶ月と有用ではない<sup>9)</sup>。近年施行されている MTX 大量療法+放射線療法は33～33.9ヶ月で現在治療の中心となっているが依然予後不良に変わりはない<sup>10)</sup>。

以上両疾患を比較すると、発症年齢、好発部位、画像所見<sup>11)</sup>に共通する所見が多いだけでなく、病理組織学的所見も共通点が多い。

本例において、2回目の手術で他院で摘出された材料の標本の提供を受け、病理組織学的に検討した。腫瘍細胞は多形性が強く奇異な核や多核の細胞が多数みられ、核異型、壊死が著明であった（図5）。詳細に観察すると、血管内皮細胞の肥厚が乏しい点がやや異なるものの、免疫組織化学的に少数の GFAP 陽性細

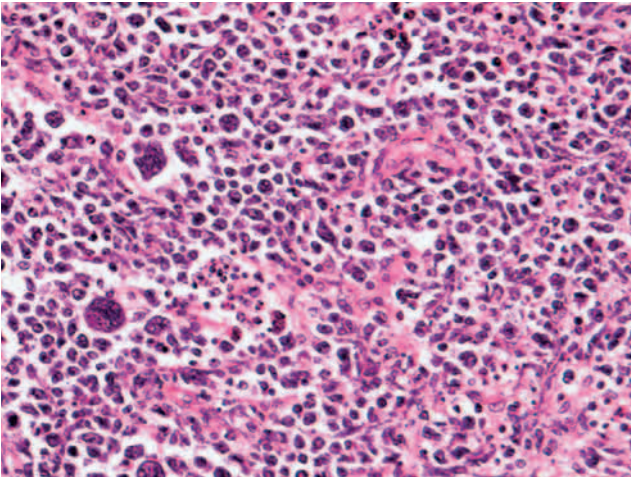


図5 前医での手術検体では、細胞の多形性と壊死が著明である。血管内皮腫大は目立たない。

胞を認める点も、膠芽腫と類似した所見であった。膠芽腫においては、GFAP陽性の gliol cell に分化した細胞は少数であり、介在する glia cells と類似することから、GFAP免疫染色にても正確な診断は難しいと考えられた。

両疾患の診断精度については、報告にもよるが、生検や髄液細胞診で免疫染色併用し確定診断された脳原発悪性リンパ腫では82%と他の部位の腫瘍に比較して高くはない。ただし細胞診を併用することにより精度が82から85%に上昇するとする報告がある<sup>12)</sup>。参考のため、本例と当院で以前経験された膠芽腫（別の症例）の細胞像、組織像を図6に示す。両者は弱拡大では類似したパターンを示すが血管内皮の肥厚が悪性リンパ腫では乏しい。また、術中迅速診断時の塗抹捺印細胞診において、膠芽腫では glial fiber がみられるのに対し（図6左）リンパ腫ではみられない（図6右）。このように、近年は細胞診の併用の有用性が指摘されてきているが、病理医や細胞検査士の不在などで、術中迅速診断を行える施設が少ないのも事実である。

高齢化や AIDS 患者の増加などに伴って、脳原発悪性リンパ腫は増加するといわれている。両者はともに予後不良の疾患であり、その画像、病理所見は共通点が多いが、治療は異なっており、正確な診断が望まれる。当院においても、脳腫瘍の診断を行う際には、脳原発悪性リンパ腫の可能性を念頭において、慎重な画像診断を行い、また、腫瘍摘出時には機を逸さずに迅速診断材料における塗抹捺印細胞診の併用をすること

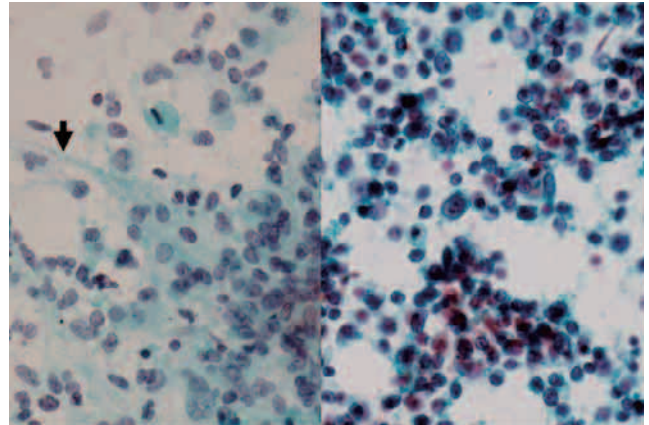


図6 (参考)

(左)膠芽腫の塗抹捺印細胞診。Glial fiber が繊維状にみられている (矢印)。  
(右)別の脳原発悪性リンパ腫の塗抹捺印細胞診。Glial fiber はみられない。

や、通常行われる GFAP, Ki-67免疫染色に加え、L26, CD3などのリンパ腫マーカーによる免疫染色を行い診断に当たる必要がある。

## 文 献

- 1) 石川栄世, 遠城寺宗知:外科病理学 第4刷, p1347-1406, 文光堂, 東京, 2003
- 2) Burger PC, Voqel FS, Green SB et al: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma: Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer 56:1106-1111, 1985
- 3) IAP 脳実質腫瘍ハンドアウト
- 4) 脳腫瘍全国統計委員会:脳腫瘍全国集計調査報告. Neurol Med Chir(Tokyo) 43(Suppl), 2003
- 5) Hayakawa T, Takakura K, Abe H et al: Primary central nervous system lymphoma in Japan. J Neurooncol 19:197-215, 1994
- 6) Hochberg FH, Miller DC: Primary central nervous system lymphoma. J Neurosurg 68:835-853, 1988
- 7) Laperriere NJ, Cerezo L, Milosevic MF et al: Primary lymphoma of brain: results of management of a modern cohort with radiation therapy. Radiother Oncol 43:247-252, 1997
- 8) Schultz C, Scott C, Sherman W et al: Preirra-

- diation chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone for primary CNS lymphomas: initial report of radiation therapy oncology group protocol 88-06. *J Clin Oncol* 14 : 556-564, 1996
- 9) Brada M, Dearnaley D, Horwich A et al: Management of primary cerebral lymphoma with initial chemotherapy: preliminary results and comparison with patients treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 787-792, 1990
- 10) Jellinger KA, Paulus W: Primary central nervous system lymphomas-an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 119 : 7-27, 1992
- 11) Toh CH, Chen YL, Hsieh TC et al: Glioblastoma multiforme with diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics mimicking primary brain lymphoma. Case report. *J Neurosurg* 105 : 132-135, 2006
- 12) Cappabianca P, Spaziante R, Caputi F et al: Accuracy of the analysis of multiple small fragments of glial tumors obtained by stereotactic biopsy. *Acta Cytol* 35 : 505-511, 1991

---

## An Autopsied Case of Primary Central Nervous System Lymphomas Difficult to Distinguish from Glioblastoma

Noriaki NAGAO<sup>1)</sup>, Michiko YAMASHITA<sup>1)</sup>, Eri KONDO<sup>2)</sup>, Tomoko HARA<sup>2)</sup>,  
Keiji OZAKI<sup>2)</sup>, Tetsuya GOTO<sup>2)</sup>, Yoshiyuki FUJII<sup>1)</sup>

1) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Hematology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 56-year-old woman. Her initial symptoms were reduced memory and activity. At another hospital, she was diagnosed as having glioblastoma and underwent surgical resection of frontal lobe tumor. Postoperatively, whole brain radiotherapy and chemotherapy were conducted, but the disease relapsed. She received frontal lobe tumor resection again at the second hospital, and then was diagnosed as having malignant lymphoma. Later, she was referred to the department of hematology of our hospital to receive further treatment. Upon admission to our hospital, her consciousness was clear and no marked physical abnormality was noted. Soluble IL-2 receptor level was 851 U/ml, and diagnostic imaging revealed lesions in the central nerve system and deep lymph nodes of the thoracic and abdominal regions, allowing a diagnosis of systemic metastasis of primary central nervous system lymphomas. Because the patient had received radiotherapy, the possibility of white matter encephalopathy was not ruled out. However, the lesions diminished temporarily in response to massive MTX therapy and intramedullary injection of rituximab. However, remission did not last long and the patient died 19 months after disease onset. Post-mortem examination allowed a diagnosis of primary frontal lobe malignant lymphomas histologically rated as non-Hodgkin lymphoma and diffuse large B cell lymphoma. The death of this patient was attributable to the tumor.

Key words: primary central nervous system lymphoma (PCNSL), glioblastoma, Non-Hodgkin lymphoma, diffuse large B cell lymphoma (DLBCL)

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:43-48, 2008

---