

クリニカルクイズ

出題と解説

佐藤 隆夫^{1,2} 伊藤 龍生²

¹近畿大学医学部附属病院病院病理部 ²近畿大学医学部病理学教室

症例：77歳女性
 主訴；下肢脱力
 既往歴；特記すべきこと無し
 家族歴；特記すべきこと無し
 現病歴； X0年9月上旬より右下肢のしびれ，脱力感が出現し近医にて電気治療を行った。9月末に全身倦怠感と両下肢のしびれ，脱力感を訴え，11月からは尿閉，便失禁も出現したため神経内科を受診した。精査加療目的で入院となった。入院時の神経内科的検索にて脳神経系には著変なく，徒手筋力テストでは頸部，上半身に異常なし。腸腰筋，大腿四頭筋，大腿二頭筋，後脛骨筋の筋力低下があったが筋萎縮なし。不随運動なし。深部腱反射では上肢正常，膝蓋腱反射両側亢進，アキレス腱反射両側低下，バビンスキー徴候左陽性，クロムスは認められない。両下肢の表在覚低下，右下肢の振動覚，位置覚の低下が認められた。膀胱直腸障害が認められた。MRIにてT2でTh12レベルで胸髄内に高信号域が指摘された。入院時血液検査ではLDHが300 IU/lと軽度上昇以外著変ない。脊髄液検査には著変は認められなかった。入院後経過中に血液検査にてLDH上昇，sIL2の上昇が認められた。皮膚生検がなされた。その組織像を図1に示す。

Q1：適切なものはどれか。

- a. 血管炎が見られる。
- b. 血管内皮の増生が認められる。
- c. 血管内の細胞はCD20陽性である。
- d. 血管内にフィブリン血栓が見られる。
- e. 血管内の細胞はサイトケラチン陽性である。

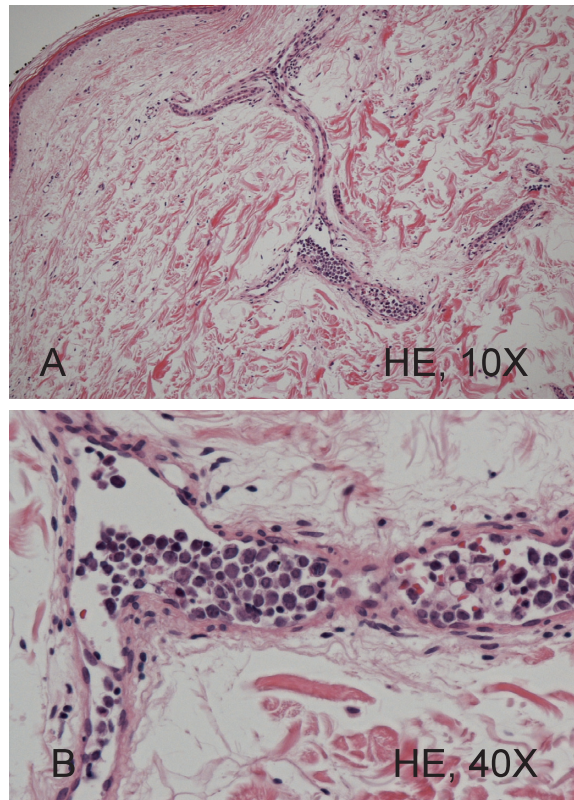


図1 皮膚生検 HE 染色
 A；10X B；40X

加療され一旦，臨床症状の改善が見られたが，X1年5月のMRIにて前頭葉および後頭葉にFLAIR画像，拡散強調画像にて小さな高信号領域が多発して認められた。胸髄内高信号の拡大が認められた。その後誤嚥を繰り返し，全身状態増悪し呼吸不全のため，X1年7月に死亡となり剖検を行った。

Q2：大脳後頭葉の割面肉眼像，組織像を図2に示す。適切なものはどれか。

- a. 膿瘍
- b. 膠芽腫
- c. 出血壊死

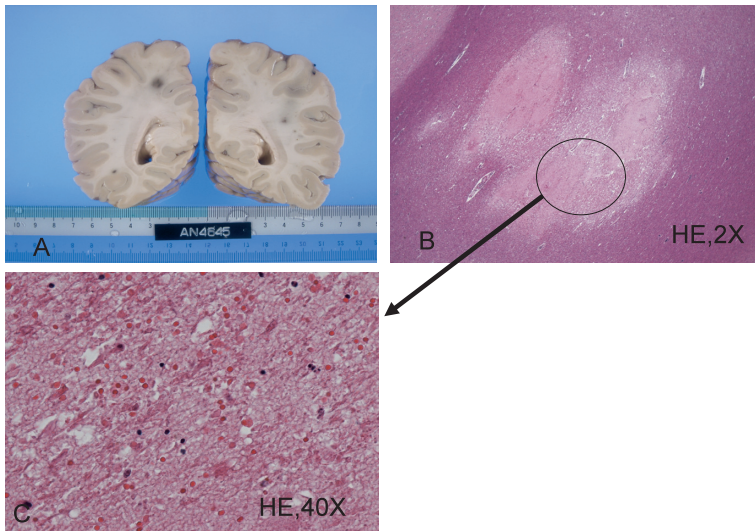


図2 大脳後頭葉剖面および組織像
A；肉眼像 B；HE染色 2X
C；Bの部分の強拡大像，40X

- d. 癌細胞転移
- e. 多発性硬化症

Q 3：頸髄 C6 の像を図 3 に示す。高度の病変がみられるのはどこか。2つ選べ。

- a. 前角
- b. ゴル束
- c. くも膜下腔
- d. ブルダッハ束
- e. 後脊髄小脳路

Q 4：第12胸髄の像を図 4 に示す。不適切なのはどれか。

- a. 横断性病変である。
- b. 小嚢胞形成がある。
- c. 腫瘍細胞浸潤がある。
- d. 後根に病変が見られる。
- e. マクロファージ増生がある。

Q 5：肺の組織像を図 5 に示す。呼吸不全の原因と考えられるのはどれか。

- a. 肺線維症
- b. 気管支肺炎
- c. 大葉性肺炎
- d. 腫瘍細胞塞栓
- e. サイトメガロウィルス感染

正解と解説

本例は myelopathy を主症状として発症した Intravascular lymphoma (IVL) の一例である。IVL はび慢性大細胞性B細胞型リンパ腫のなかの独立した疾患単位で主に小血

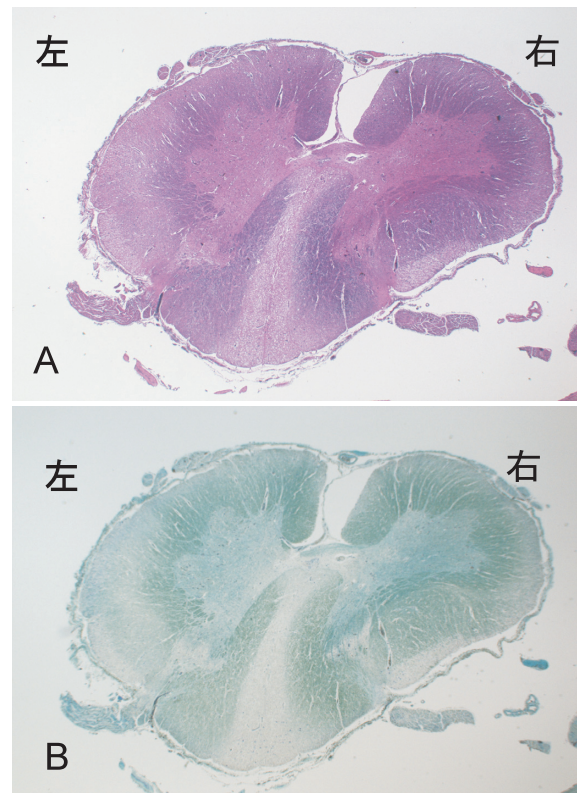


図3 第6頸髄マクロ像，
A；HE染色 B；髄鞘染色 (Klüber-Barrera 染色)

管内に閉塞性に腫瘍細胞が増殖する稀な節外性リンパ腫で、通常、リンパ節腫大や腫瘤形成は認めない¹⁾。リンパ腫細胞の増殖は骨髄、皮膚、肺、副腎、腎臓、消化管、中枢神経などあらゆる節外臓器の主に毛細血管、小静脈内で生じ、虚血による多様な症状を示

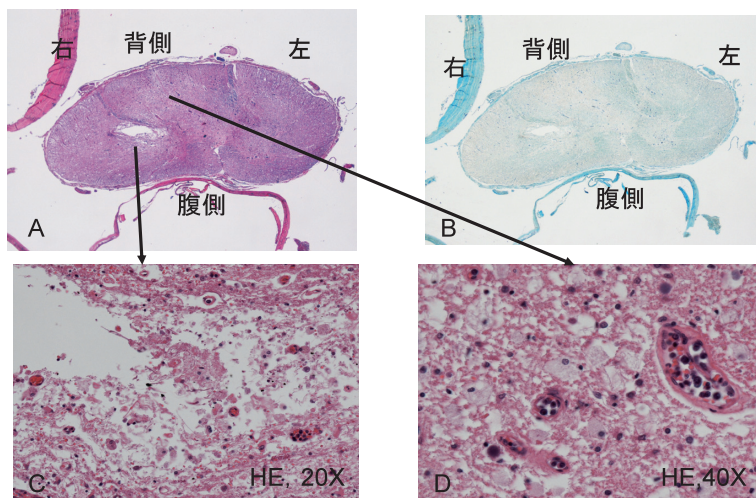


図4 第12胸髄
A；HE染色マクロ像，B；髄鞘染色（Klüber-Barrera染色）マクロ像，C；HE染色，20X，図Aの矢印部分の強拡大像．D；HE染色，40X，図Aの矢印部分の強拡大像

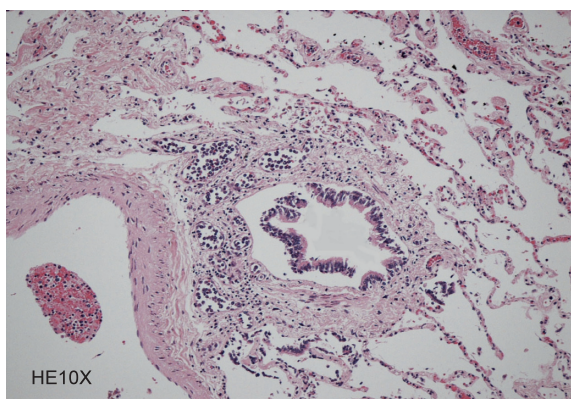


図5 肺組織像
HE染色，10X

す²。最近ではIVLによる中枢神経系障害が注目されてきている。中枢神経系の病変では小血管内における腫瘍細胞増殖とそれによる中枢神経系の多発性梗塞を特徴とし、本邦では萬年らによって最初に報告された³。IVLによる神経症状は、大脳半球の多発性壊死による症状が主であるが、BotsがIVLによるミエロパチーについて最初の報告をして以来、本症における脊髄障害について多くの報告がある³。本例においても下肢の異常感覚、筋力低下、知覚異常があり尿閉、便失禁等の膀胱直腸障害が見られるなど脊髄横断症状が前面に見られている。IVLは不明熱と多臓器不全をきたす原因疾患として重要であり、すべての臨床医が知っておくべきものであると指摘されている⁴。その診断にはリンパ節腫脹がなく、血球減少、低酸素血症、皮疹、

神経症状、血清LDH著増、血清可溶性インターロイキン2レセプター（sIL-2R）著増などの所見が認められた場合にはIVLを疑うべきであり、その際にはなんらかの組織生検でリンパ腫細胞の微小血管内閉塞を証明する必要があるとされている⁴。特に近年ランダム皮膚生検の有用性が示唆されており、外見上病変がない皮膚からの生検でも皮膚の深部皮下組織の間の小血管には異型細胞出現の可能性が高いことが指摘されている⁵。

Q1：正解 b

図1の皮膚生検組織像では真皮に見られる小血管内に異型核を有するN/C比の高い細胞が認められる。これらの細胞は細胞相互の接着性に乏しい。血管壁にフィブリノイド壊死はなく、血管炎の所見はない。血管内面には扁平な内皮細胞が認められるがその増生像はない。異型細胞の形態像からリンパ球由来が示唆される。近年、IVLの中にはNK-cellやT-cell由来のものがあるとの報告もある⁶が通常IVLの多くはB-cell由来でありCD20、CD79 α 等が陽性となる。サイトケラチンは上皮由来の細胞（癌細胞）に陽性となりリンパ球系細胞では陰性となる。実際のところ、本例ではCD20+、CD79 α +、CD3-、CD5+であった（図6）。CD5は通常T-cellマーカーであるが予後不良、治療抵抗性のB-cellリンパ腫の中にCD5+のものがあることがいわれており⁷⁻⁹本例における経過とも関連しているかもしれない。

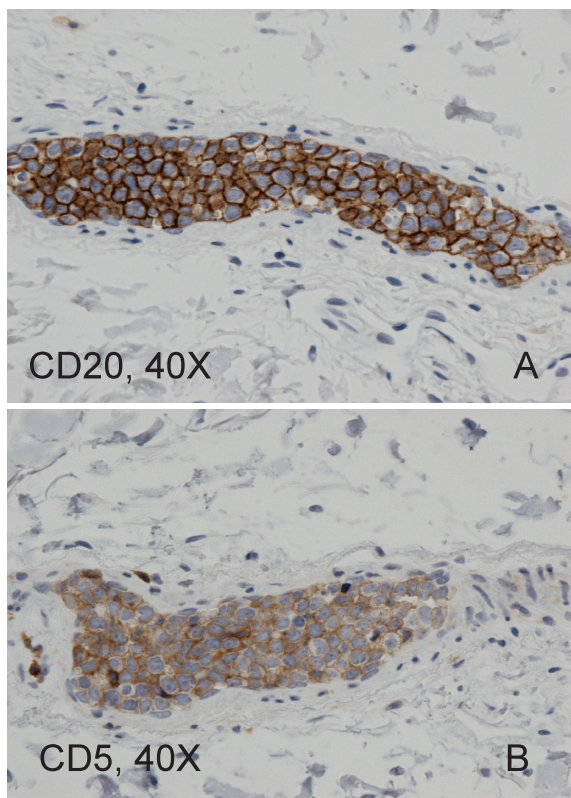


図6 皮膚生検免疫染色
A；CD20免疫染色，40X B；CD5免疫染色，40X

Q 2：正解 c

図2のAでは左右の後頭葉の主に白質に直径5mm以下の暗赤色調の部分が見られる。その部分の組織像がB，Cである。Bでは白質内に境界が明瞭な淡明な領域があり，その強拡大であるCでは神経線維構造の消失，壊死があり赤血球が散見され出血も加わっている。本組織像内には癌細胞やリンパ球系腫瘍細胞は確認しがたい。膿瘍であれば好中球が見られる。多発性硬化症では脱髄および血管周囲性のリンパ球浸潤等が組織学的特徴であり臨床経過からも回答としては不適切である。IVLでの中枢神経系の特徴は小血管内腫瘍細胞増殖とそのための中枢神経系多発性梗塞とされている³。

Q 3：正解 b，e

IVLの神経病理学的特徴は系統的あるいは血管支配領域に一致した病変ではなく多発性の病変が生じることであり，どの部分に病変が生じてもおかしくないが図3で示し

た頸髄では左右のゴル束，脊髄小脳路で染色の淡明化が高度に認められる。ブルダッハ束に比較してゴル束に見られる高度の変化は本例における下肢優位の感覚異常に相当する変化と考えられる。図3の頸髄の所見では前角，ブルダッハ束，くも膜下腔には著変認められない。

Q 4：正解 c

図4のA，Bよりこの胸髄では脊髄横断性に染色の淡明化があり，広範囲な病変が確認できる。A，Bでは下方が脊髄腹側，上方が脊髄背側になっており後根にも染色の淡明化が見られ，特に左後根で淡明化が高度に見られる。IVLでは脊髄の実質のみならず神経根にも障害が見られることが特徴であるとされている^{10,11}。右側中央部には小嚢胞の形成があり，その拡大図であるCでは嚢胞辺縁に見られる小血管内に腫瘍細胞が認められ，嚢胞部分にはmacrophagesが認められる。Dは脊髄の強拡大であるが血管内に異型細胞が詰まるが浸潤はない。また，脊髄実質には多数のfoamy macrophagesがあり，髄鞘の崩壊が生じていることが明らかである。

Q 5：正解 d

本例では呼吸不全が最終的には死因となった。IVLでは呼吸困難を初発症状として発症する例も報告されており間質性肺炎等との鑑別が大切であるとされている¹。この図ではほぼ中央部に気管支が見られるがその内部には炎症性細胞浸潤はない，壁内の血管内には腫瘍細胞の塞栓が認められるが気管支壁内および周囲の肺胞腔内に炎症性細胞浸潤はほとんど認められず気管支肺炎，大葉性肺炎の像はない。肺胞壁血管内には腫瘍細胞が見られうっ血が高度に認められるが壁の肥厚，線維化はなく肺線維症の所見はない。サイトメガロウイルス感染を示唆する封入体や間質性変化を示す肺胞上皮増生や硝子膜形成等の変化もないのでサイトメガロウイルス感染は不適切である。よって，呼吸不全の原因は腫瘍細胞塞栓によるものと判断される。

文 献

1. 櫻井綾子ら (2011) 発熱と呼吸困難にて発症し治療が奏効した血管内リンパ腫の2例. 日呼吸会誌 49: 743-749
2. 関 正則, 菅原知広, 山本勝利, 高橋太郎, 張替秀郎 (2011) 脊髄横断症状で発症した血管内大細胞型B細胞リンパ腫. 癌と化療 38: 1885-1888
3. 橋詰良夫(2011) 【神経系と血管内リンパ腫】血管内リンパ腫の病理. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63: 459-466
4. 正木康史ら (2011) 【神経系と血管内リンパ腫】血管内リンパ腫 update 不明熱の原因疾患としての重要性. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63: 435-441
5. 滑川道人, 中野今治 (2011) 【神経系と血管内リンパ腫】血管内リンパ腫の診断 ランダム皮膚生検の有用性. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 63: 451-458
6. Gleason BC, et al. (2008) Intravascular cytotoxic T-cell lymphoma: A case report and review of the literature. J Am Acad Dermatol 58: 290-294
7. Yamaguchi M, et al. (2002) De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients. Blood 99: 815-821
8. Yamaguchi M, et al. (2008) De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. Haematologica 93: 1195-1202
9. Ennishi D, et al. (2008) CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy. Ann Oncol 19: 1921-1926
10. 岩坪 威, 中野今治, 丹下 剛, 寺内康夫, 園生雅弘 (1991) Monoradiculopathy multiplex intravascular lymphomatosis に合併した腰仙髄神経根の多発性梗塞. 臨神経 31: 1229-1234
11. 中村道三, 井上秀治, 西村敏夫, 秋口一郎, 亀山正邦 (1988) 馬尾症候, 持続性勃起症で発病し neoplastic angioendotheliosis の組織像を呈した悪性リンパ腫の1例. 臨神経 28: 1290-1297