

頭蓋内外に腫瘍性病変を形成した慢性リンパ性白血病の一例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 血液内科)

奥田 健大 田村 直紀 井上 雄太 大庭 章史
堀澤 欣史 松井 道志 宮原 裕子 伊藤 満

要 旨

症例は81歳男性。羞明症状を主訴に近医を受診し、血液検査にてリンパ球著増、頭部単純CTにて頭蓋占拠性病変を指摘された。血液疾患が疑われ当科紹介、精査入院。血液検査にて白血球数104240/ μ l (リンパ球97.5%)、骨髓検査にて小～中型の成熟異型リンパ球を96.8%認め、フローサイトメトリーの結果から慢性リンパ性白血病 (CLL) と診断した。MRIで頭蓋内、頭蓋骨外皮下、後頸部、眼窩部に拡散制限を伴う腫瘍性病変を認め、皮下結節生検では白血病浸潤の所見、髄液中にも白血病細胞を認めた。以上よりこれらも白血病病変と診断した。週1回の髄注および cyclophosphamide 連日内服を開始し、髄液所見は著明な改善を認めたが、感染症により死亡。CLLの髄外腫瘍及び中枢神経浸潤は非常に珍しく、さらなるデータの蓄積が期待される。

(京市病紀 2021; 41: 23-28)

Key words : 慢性リンパ性白血病 (CLL), 髄外腫瘍, 中枢神経浸潤

緒 言

慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia : CLL) は小型の成熟リンパ球の形態を示すB細胞が末梢血中でクローン性増殖する疾患であり、高齢者に多い。CLLでは髄外病変を伴うことは非常に少なく、その中でも中枢神経浸潤の報告はまれである。今回我々は眼症状を主訴に頭蓋内外腫瘍を形成したCLLの一例を経験したので、若干の考察をつけて報告する。

症 例

患者：81歳男性

主訴：羞明

家族歴：特記事項なし

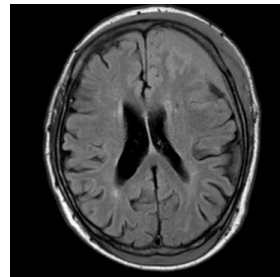
既往歴：高血圧、2型糖尿病、白内障、心筋梗塞、B型肝炎

現病歴：X年4月に羞明症状を主訴に近医眼科を受診し、白内障と右黄斑上膜、うっ血乳頭を指摘され、6月に前医紹介となった。血液検査にてリンパ球著増、頭部単純CTにて頭蓋占拠性病変を指摘された。血液疾患が疑われたため当院血液内科紹介、精査入院となった。

入院時現症：身長166.5 cm、体重76.4 kg、ECOG PS 1、JCS 0、体温36.5℃、血圧196/95 mmHg、脈拍81/min、SpO₂ 98% (室内気)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし。口腔内に潰瘍白苔なし、咽頭発赤・扁桃腫大なし。両側頸部に約1 cmの無痛性リンパ節数個触知。腋窩鼠径リンパ節触知せず。呼吸音清、心音整、雑音なし。腹部平坦軟、圧痛なし、腸音減弱、肝脾腎触知せず。下肢浮腫軽度あり。紫斑皮疹なし。

画像所見：CTでは肝脾腫認めず、両側頸部、腋窩、両側腸骨鼠径部にやや腫大したリンパ節を散見した。左頭蓋骨内に高濃度病変を認め、頭蓋骨外の皮下や左眼窩にも同様の病変を認めた。頭部MRIでは頭蓋骨はびまん性

(A)



(B)

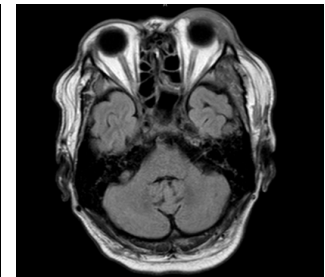


図1. 頭部MRI画像

(A) 頭蓋内外にわたり拡散制限を伴う腫瘍を認める。
(B) 左眼窩にも同様の拡散制限を伴う病変を認める。

にT1WI低信号であり、頭蓋内外にわたり拡散制限を伴う腫瘍を認めた (図1A)。左眼窩や後頸部皮下にも拡散制限を伴う病変を認めた (図1B)。PET/CTでは両側頸部、腋窩、縦郭、両側腸骨から鼠径部に腫大したリンパ節を認め、SUVmax 2～3程度の集積を伴っていた (図2A)。縦郭や後腹膜に同程度の集積を伴う濃度上昇域も認めた。頭蓋外の軟部影は一部でSUVmax 5.59の集積を認めた (図2B・C)。頭蓋骨を含めた骨髓の集積は高度ではなかった。

検査所見：白血球数は104240/ μ lと著増しており、そのほとんどがリンパ球であった。ヘモグロビン値は10.6 g/dlと軽度の正球性貧血を認めた。生化学検査ではLDHの軽度上昇、Crの上昇、可溶性IL-2レセプターの上昇を認めた (表1)。骨髓検査では有核細胞数47.4万/ μ lと過形成骨髓であり、小～中型で核にくびれを有する成熟異型リンパ球が96.8%と著増していた。フローサイトメトリーでは、CD5、CD19、CD20、CD23、SmIg- λ 、HLA-DR陽性、CD10陰性の monoclonality を有する細胞集団を認めた。FISH法ではt(14;18)転座、TP53欠失は陰性であった。Gバンド分染法による染色体検査では11q欠失を疑う核型異常を認めた (図3)。また頭蓋内

病変の評価のため髄液検査施行したところ、細胞数の上昇を認め、全てリンパ球であった。フローサイトメトリーでは、CD5, CD19, CD20, CD23, SmIg-λ陽性であり骨髄検査と同様の所見であった(図4)。右後頭部の皮下腫瘍の病理組織検査では、正常な濾胞構造は消失し、tangible body macrophageやマントル層を有さない偽濾胞が形成されていた。偽濾胞周囲には明瞭な核小体、細顆粒状のクロマチンを示す小型リンパ球が増殖していた(図5)。免疫染色ではCD5, CD20, CD23, MUM-1陽性、CD3, CD10陰性であった。Ki-67は30%であった。フローサイトメトリーでは、CD5, CD19, CD20, CD23, SmIg-λ陽性であり、CD3, CD10, bcl-6, cyclin D1は陰性であった。以上から、髄外腫瘍および中枢神経浸潤を

伴うCLL(改定Rai分類I期)の診断となった。

臨床経過(図6):頭蓋内外に腫瘍を形成しており、羞明症状もあるため治療適応と考えられた。入院第7病日からcyclophosphamide 50~100 mg/日の内服療法と週1回の髄腔内投与(髄注:methotrexate 15 mg, cytarabine 40 mg, prednisolone 20 mg)を開始した。末梢血のリンパ球数は経時的に緩徐に低下し、治療効果と考えられた。翌週からcyclophosphamide 100 mg/日に増量した。治療開始後の頭部CTでは頭蓋内外腫瘍の大きさは著変なかったが、髄液所見は細胞数が0となり、著明な改善を認めた。第28病日に好中球低下を伴う発熱認め、発熱性好中球減少症(FN)として対応し、治療を中断した。好中球が回復してから再度化学療法を施行する予定で

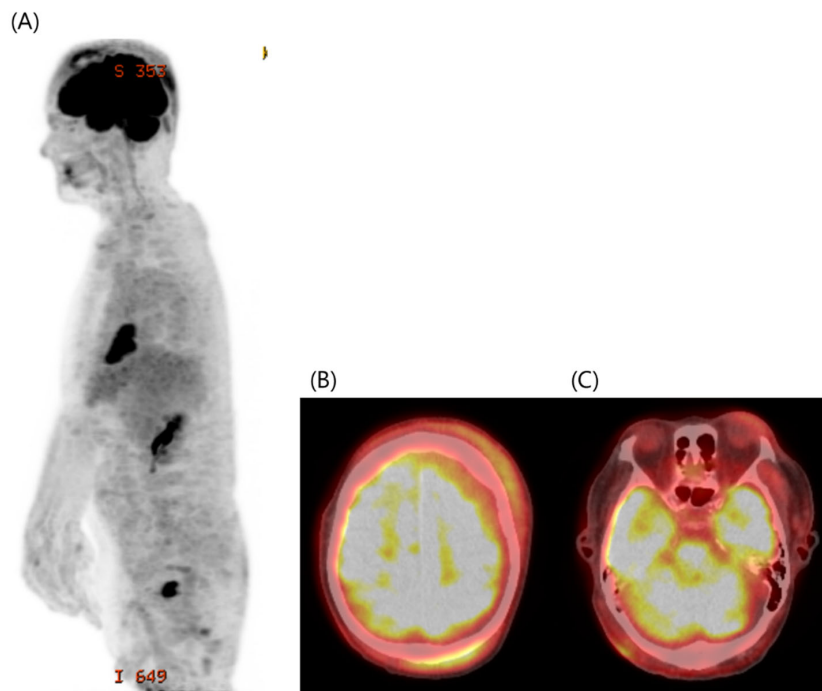
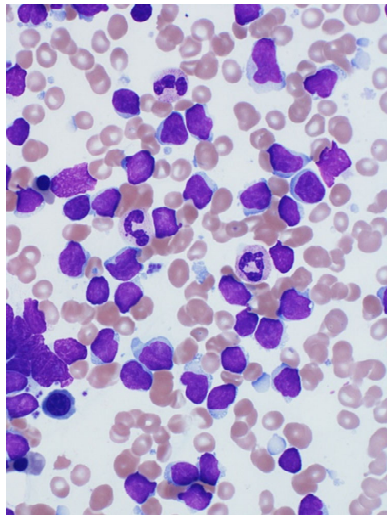


図2. FDG-PET画像

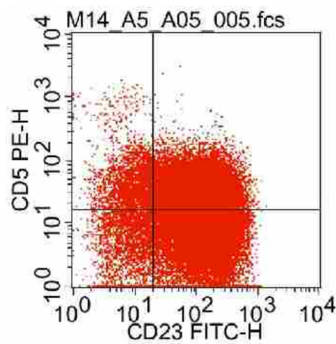
(A) SUVmax 2~3程度の集積を伴う両側頸部、腋窩、縦郭、両側腸骨から鼠径部に腫大したリンパ節を認める。
 (B) (C) MRIで認めた病変部と一致してSUVmax 5.59の集積を認める。

表1. 入院時血液検査所見

<血算・血液像>		<生化学・免疫>		Na	
WBC	104240 /μl	T-BIL	0.7 mg/dl	K	4.2 mEq/l
Neut	2.5 %	TP	6.2 g/dl	Cl	108 mEq/l
Eosino	0 %	ALB	3.3 g/dl	CRP	0.19 mg/dl
Baso	0 %	AST	17 U/l	sIL-2R	2820 U/ml
Lymph	97.5 %	ALT	10 U/l	β2MG	10.9 mg/l
Mono	0 %	ALP	224 U/l	フェリチン	418.8 ng/ml
RBC	3.48 ×10 ⁶ /μl	γ-GTP	32 U/l	HTLV-1	陰性
Hb	10.6 g/dl	LDH	231 U/l	<凝固>	
Ht	33.8 %	BUN	21.6 mg/dl	PT-INR	0.95
Retics	1.4 %	Cr	2.23 mg/dl	APTT	26.2 sec
MCV	97.1 fl	UA	5.8 mg/dl	Fib	411.9 mg/dl
MCH	30.5 pg			FDP	7.3 μg/ml
MCHC	31.4 g/dl			D-dimer	1.82 μg/ml
Plt	19.4 ×10 ⁴ /μl				



NCC	47.4	$\times 10^4/\mu\text{l}$
MK	6	$/\mu\text{l}$
M/E比	1.80	
Erythroblast	1.0	%
Myeloblast	0.2	%
Other myeloid cells	1.6	%
Monocyte	0.2	%
Lymphocyte	96.8	%
Plasma cell	0.2	%



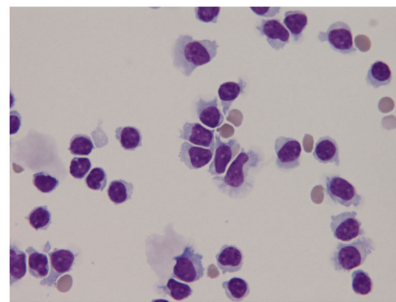
G-band : 46, XY del(11)(q?) [3/18] /46, XY [15/18]

図3. 骨髓検査所見

【初診時】

細胞数	42	$/\mu\text{l}$
リンパ球	100	%
糖	77	mg/dl
蛋白	44	mg/dl
LDH	24	U/l

Flow cytometry:
CD5, CD19, CD20, CD23, Smlg- λ 陽性



【髓注3回終了後】

細胞数	0	$/\mu\text{l}$
リンパ球	0	%

図4. 髄液検査所見

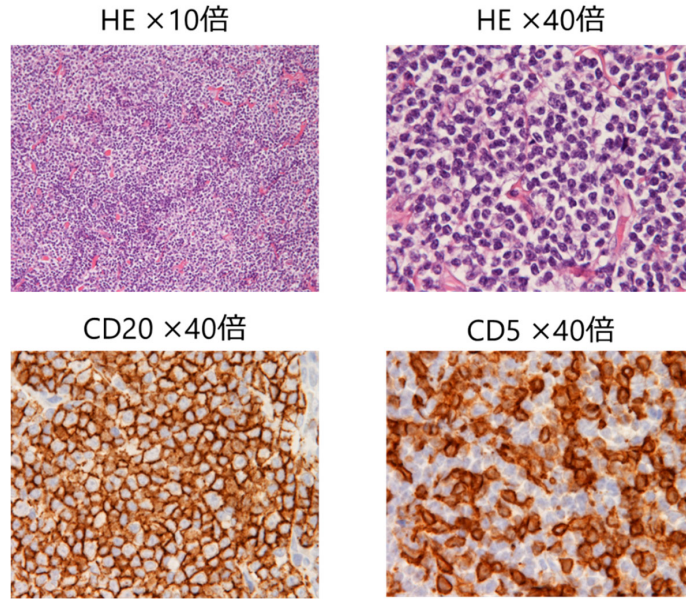


図5. 後頸部リンパ節病理

正常濾胞構造は消失，偽濾胞形成，小型リンパ球が増殖している．免疫染色ではCD5，CD20，CD23，MUM-1陽性，CD3，CD10陰性である．

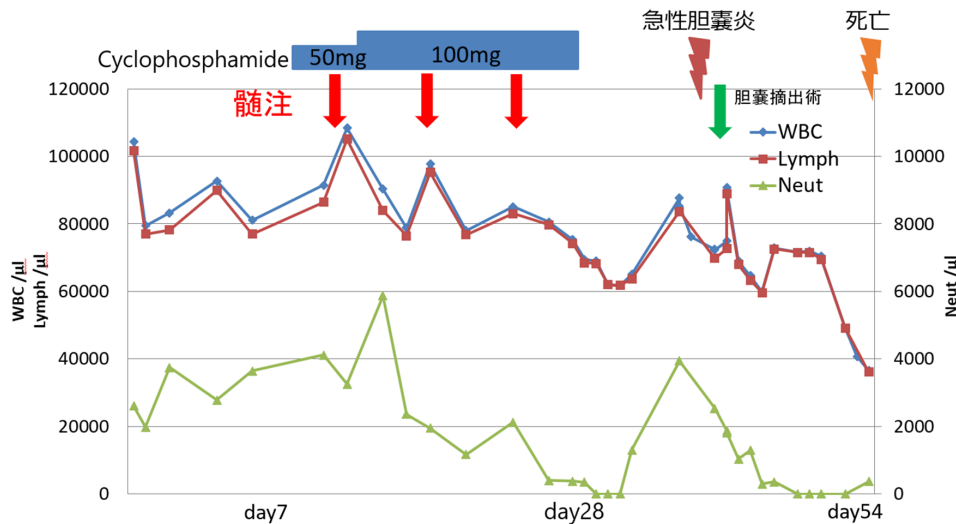


図6. 臨床経過

あったが，第38病日に急性胆嚢炎を併発した．抗生剤治療後，第42病日に胆嚢摘出術を行ったが，その後再度FNとなり，第54病日に感染症による全身状態悪化で永眠された．

考 察

CLLは欧米では一般的な疾患であるが本邦の罹患率は欧米の1/10程度と少ない¹⁾．CLLは無症状の場合は健康診断などで白血球増加を指摘されて診断されることが多く，症状がある場合は，リンパ節腫大，貧血，血小板減少による出血症状，脾腫による腹部膨満感などを契機として診断される．自己免疫疾患を合併することもあり，易感染性を認め肺炎など感染症を合併することが多い．

CLLの平均予後は約7年であり，予後不良群では約1.5年である．死因は感染症が多い¹⁾．CLLは末梢血，骨髓，脾臓，リンパ節などのリンパ組織に浸潤し，骨髓やリンパ組織で増殖する．本症例のようなCLLの髄外病変は非常にまれであり，Rattermanらの報告では37年間で192例であった．最も多かった浸潤臓器は皮膚であり，次に中枢神経が多く，予後は中枢神経浸潤が最も悪かった．消化管浸潤は最も予後が良かった．中枢神経浸潤の症状としては，構音障害，視野障害，頭痛，記憶障害などが報告されている²⁾．本症例は皮膚病変と中枢神経病変が組み合わさったものと考えられた．

Cramerらの報告では，CLL症例20000例のうち中枢神経浸潤を認めたのは18例のみであった．CLLの中枢神経浸潤の様式は，(1)脳血管を貫通してくも膜下腔へ

の浸潤, (2) 播種された髄膜から髄液への直接浸潤, (3) 脳神経および脊髄神経根の髄鞘から神経周囲への浸潤, の三つが考えられており³⁾, 本症例では(1)と(2)によるものと推察された。中枢神経浸潤のリスク因子に関しては, 過去のデータからは共通の特徴を特定することができず, 年齢, 性別, 神経学的症状, 発症時の Rai 分類病期との明確な相関関係は認められなかった。髄液の細胞診では腫瘍細胞と反応性のリンパ球との区別が難しく, 中枢神経の診断には本症例で使用したフローサイトメトリーでの評価が有用であった。中枢神経症状の改善を認めた報告では, 髄注または放射線照射が行われていた症例のみであり, その有効性が考えられた。髄注が施行されていた症例は殆どが本症例のように髄液細胞が著減した。放射線照射は脳に直接浸潤していた症例に有効であった⁴⁾。本症例では高齢で認知機能の低下もあったため全脳照射は選択しなかった。

結 語

頭蓋内外に腫瘍病変を形成した CLL の一例を経験した。CLL の髄外腫瘍形成は非常に珍しく, 中枢神経浸潤は最も予後が悪い。治療に関しては髄注や放射線照射が有用

であり, 本症例も髄液所見では改善を認めた。治療成績のさらなる改善のため, 症例の蓄積が期待される。

引 用 文 献

- 1) Chihara D, Ito H, Matuda T, et al : Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and United States. *Br J Haematol* 2014 ; 164 : 536-545
- 2) Ratterman M, Kruczek K, Suela S, et al : Extramedullary chronic lymphocytic leukemia : systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. *Leuk Res* 2014 ; 38 : 299-303
- 3) Cramer SC, Glaspy JA, Efrid JT, et al : Chronic lymphocytic leukemia and central nervous system : a clinical and pathological study. *Neurology* 1996 ; 46 : 19-25
- 4) Moazzam AA, Drappatz J, Kim RY, et al : Chronic lymphocytic leukemia with central nervous system involvement : Report of two cases with a comprehensive literature review. *J Neurooncol* 2012 ; 106 : 185-200

Abstract

A Case of Chronic Lymphocytic Leukemia with Intracranial and Extracranial Neoplastic Lesions

Takehiro Okuda, Naoki Tamura, Yuta Inoue, Akifumi Oba,
Yoshihito Horisawa, Masashi Matsui, Yasuko Miyahara and
Mitsuru Itoh

Department of Hematology, Kyoto City Hospital

An 81-year-old man visited his local doctor with a complaint of photophobia. His blood test showed marked increase in lymphocytes, and plain computed tomography scan of the head showed occupying cranial lesions. He was referred to our hematology department and hospitalized for further examination.

His blood test showed a white blood cell count of 104,240 / μ l (97.5% lymphocytes), and 96.8% of bone marrow cells were small to medium-sized mature atypical lymphocytes. Based on the results of flow cytometry our diagnosis was chronic lymphocytic leukemia (CLL). Magnetic resonance imaging showed neoplastic lesions with restricted diffusion in the intracranial, extracranial subcutaneous, posterior cervical, and orbital regions. The subcutaneous nodal biopsy showed infiltration of leukemia, and leukemic cells were observed in the cerebrospinal fluid (CSF). Based on these results, we diagnosed these lesions as leukemia. Weekly intrathecal infusion and daily oral cyclophosphamide administration were started, and the CSF findings improved significantly. However, he died of infection. Extramedullary tumors and central nervous system involvement of CLL are rare, and accumulation of further data is awaited.

(J Kyoto City Hosp 2021; 41:23–28)

Key words: Chronic lymphocytic leukemia (CLL), Extramedullary tumors, Central nervous system involvement