

●症 例

呼吸不全で発症した胸部 CT 所見が正常の血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

澤田 昌浩 天野 裕樹

要旨：症例は 76 歳，女性．息切れを主訴に受診した．胸部 CT 所見は正常であり，LDH が著明高値を示した．肺換気シンチグラフィは正常，肺血流シンチグラフィは多発性欠損を認めた．FDG-PET は両下葉背側に FDG の軽度集積を認めた．その後，神経症状が出現し初診後 7 ヶ月で死亡した．死後，TBLB 検体の再検討で CD20 陽性の異型細胞が肺泡毛細血管内に多数増殖している所見を認め血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (IVLBCL) と診断した．LDH 高値で胸部 CT 所見が正常の呼吸不全で発症した IVLBCL 症例を経験したので報告する．

キーワード：血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫，胸部 CT 所見正常，呼吸困難

Intravascular large B-cell lymphoma, Normal chest CT findings, Dyspnea

緒 言

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVLBCL) は大きな動静脈を除く血管内腔，特に毛細血管内での腫瘍細胞の増殖を特徴とする，節外性 B 細胞リンパ腫でありまれな疾患である．IVLBCL は，臨床像がきわめて多彩でリンパ節腫大や腫瘤形成を通常認めないため，診断は困難であることが多い．今回我々は，胸部 CT 所見が正常の呼吸不全で発症した IVLBCL の 1 症例を経験したので報告する．

症 例

患者：76 歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：2 ヶ月前より高血圧にて近医通院中．

家族歴：特記すべきことなし．

喫煙歴：なし．

職業：菓子製造．

現病歴：2011 年 11 月下旬より労作時呼吸困難が出現したため近医を受診し，12 月中旬に当院紹介受診となった．経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 91% (室内気)．胸部 CT (単純・造影)，呼吸機能検査 (肺気量分画・フローボリュームカーブ) は異常なし．気管支拡張薬を投

与し，2 週間後の再診時に SpO₂ 96% (室内気) に改善していたため，経過観察とした．翌年 2 月に呼吸困難が悪化し，SpO₂ が 80% 台 (室内気) となったため，再紹介され精査加療目的にて入院となった．

入院時現症：意識清明，身長 148 cm，体重 35.8 kg，体温 35.3℃，呼吸音異常なし，拡張期心雑音を聴取，腹部所見異常なし，浮腫なし，皮疹なし，表在リンパ節触知せず．

入院時検査所見 (表 1)：血算は血小板が $12.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度減少がみられた以外は正常であった．生化学検査は AST: 58 IU/L と軽度上昇し，LDH: 1,123 IU/L (2, 3 分画優位) と著しい高値を示した．血清検査は抗核抗体が 40 倍であったが，各種自己免疫抗体，C 反応性蛋白 (CRP) は陰性，KL-6 は正常範囲内であった．sIL-2R (soluble IL-2 receptor): 737 U/ml と高値であった．凝固検査は D-ダイマーを含め正常であり，BNP (brain natriuretic peptide) も正常であった．動脈血液ガス分析では著明な低酸素血症を示していた．呼吸機能検査では閉塞性・拘束性障害は認めなかったが，肺拡散能 (diffusing capacity of carbon monoxide: DL_{CO}) が %DL_{CO}: 32.3% と著明に低下していた．

胸部 X 線写真 (図 1a)：脊椎の側弯を認める以外，特に異常は認めない．

胸部 CT (単純・造影) (図 1b)：肺野・縦隔に異常を認めない．造影 CT で肺動脈に血栓は指摘できない．

腹部～下肢 CT (単純・造影)：脾腫なし，静脈血栓なし．

臨床経過：著明な低酸素血症を認めるものの，胸部 CT で肺野に異常はなく，造影胸部 CT でも肺血栓塞栓

連絡先：澤田 昌浩

〒502-8511 岐阜県岐阜市岩倉町 3-36

岐阜赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: sawasawa211@yahoo.co.jp)

(Received 20 Dec 2014/Accepted 13 Apr 2015)

表 1 検査結果

WBC	6,600/ μ l	BNP	6.1 pg/ml
Neu	57.5%	CEA	1.2 ng/ml
Lym	33.0%	CYFRA	1.9 ng/ml
Mon	9.0%	ProGRP	35.1 pg/ml
Eos	0.3%	sIL-2R	737 U/ml
Bas	0.2%	KL-6	253 U/ml
RBC	434×10^4 / μ l	PT	102%
Hb	12.5 g/dl	APTT	30.6 s
Plt	12.7×10^4 / μ l	D-ダイマー	0.44 μ g/ml
TP	6.7 g/dl		
Alb	3.5 g/dl	血液ガス (室内気)	
T.Bil	0.4 mg/dl	pH	7.438
AST	58 IU/L	PaCO ₂	30.5 Torr
ALT	13 IU/L	PaO ₂	62.9 Torr
LDH	1,123 IU/L	BE	-2.5 mEq/L
ALP	176 U/L	AaDO ₂	48.7 Torr
BUN	20.4 mg/dl		
Cre	0.54 mg/dl	呼吸機能	
Na	141 mEq/L	VC	2.18 L
K	4.0 mEq/L	%VC	99.50%
Cl	107 mEq/L	FEV ₁	1.96 L
CRP	0.06 mg/dl	%FEV ₁	124.10%
LDH		FEV ₁ /FVC	89.91%
LDH1	12% (21~31%*)	DL _{CO}	3.62 ml/min/mmHg
LDH2	36% (28~35%*)	%DL _{CO}	32.30%
LDH3	35% (21~26%*)		
LDH4	14% (4~14%*)		
LDH5	3% (5~13%*)		

*正常値.

症を指摘できなかったため肺換気・血流シンチグラフィを行った。肺換気シンチグラフィは正常であったが、肺血流シンチグラフィで多発性の欠損を認めた(図1c)。D-ダイマー陰性であり、造影下肢CTでも深部静脈血栓を認めなかった。肺の細血管の血栓以外の塞栓が考えられたため、血管内リンパ腫、pulmonary tumor thrombotic microangiopathyなどの腫瘍による細血管の閉塞を考え、fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)を施行した。PETでは両側下葉背側に淡いFDGの集積を認めるのみであった(図1d)。3月上旬に気管支鏡にて右B3, B8より経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)を施行したが、病理結果は間質性肺炎などが疑われるとの診断であった。確定診断のために胸腔鏡下肺生検を勧めたが希望しなかった。在宅酸素療法(HOT)を導入して外来経過観察とした。3月下旬に口周囲のしびれ、話しにくさが出現し救急車にて当院受診、来院後まもなく全身性の痙攣が出現した。脳CTを撮影したところ多発性皮質下小出血を認めたため大学病院に搬送となった。大学病院で施行された脳CT angiography・MRAでは主要動脈には明らかな病変は認められず、一方脳MRIでは両側大脳半球脳表に多発す

る無信号病変を認め、新旧の病変が混在する出血性病変が疑われた。抗痙攣薬の投与で痙攣は治まり5日後に当院転院となった。抗痙攣薬投与後に意識レベルの低下があったが、同薬を中止したところ意識レベルは回復し、他の神経症状も消失していたため4月上旬に退院となった。5月下旬より時々、構語障害、歩行障害がみられるようになり入院となった。LDH, sIL2Rが高値であることと神経症状が出現したことから血管内リンパ腫が強く疑われ、骨髓穿刺・骨髓生検、右大腿、右腹部、右上腕からランダム皮膚生検を施行した。しかし、いずれの検体でも血管内リンパ腫の診断はできなかった。6月中旬より意識障害が出現し会話が不能となりベッドで臥床して過ごすようになった。その後病状は次第に悪化し7月上旬に死亡した。後日、TBLB検体を再検討したところ、一部の血管内に大型異型リンパ球を塞栓状に認め(図2a)、また肥厚した肺胞隔壁内にはCD20, CD79a陽性の異型細胞を多数認めた(図2b)。CD34とCD20の二重染色ではCD34陽性の血管内皮に囲まれた腔内にCD20陽性の大型異型Bリンパ球を認めた(図2c)。CD34とCD3の二重染色では血管腔内にCD3陰性の大型異型リンパ球を認めた(図2d)。以上より、血管内大細胞型B細胞

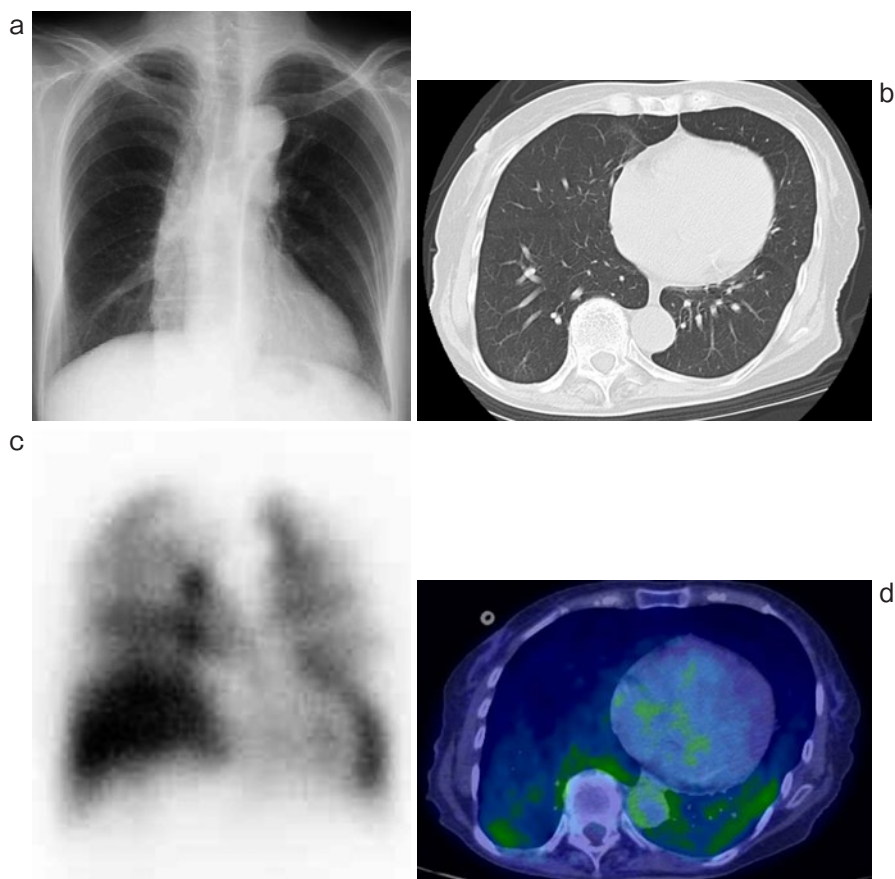


図 1 (a) 初診時胸部 X 線写真. 脊椎の側弯を認める以外, 異常は認めない. (b) 初診時胸部 CT 写真. 肺野・縦隔に異常を認めない. (c) 肺血流シンチグラフィ. 両肺に多発性の欠損を認める. (d) FDG-PET. 両側下葉背側に FDG の軽度集積を認める.

リンパ腫と診断した.

考 察

血管内リンパ腫は 1959 年に Pflieger らが皮膚病変を主徴とする 31 歳女性症例として最初に報告した¹⁾. 当時はその腫瘍細胞は血管内皮由来と考えられていたが²⁾, 1980 年台半ばにその本態が B 細胞性リンパ腫であることが明らかにされた³⁾. 2008 年の WHO (World Health Organization) 分類 (第 4 版) では, 中小血管内における腫瘍性 B 細胞の増殖という特異的な病理像により定義される成熟型 B 細胞リンパ系腫瘍の独立した疾患単位の一つとして取り扱われている⁴⁾. 血管内に腫瘍細胞が増殖するメカニズムとして, リンパ球の血管外への遊走に関わる接着分子である CD29 や CD54 の欠損が報告されている⁵⁾. IVLBCL はすべての臓器の毛細血管内に増殖をきたす可能性があり, 中枢神経, 肺, 皮膚, 骨髄, 腎, 副腎, 肝, 脾などあらゆる臓器病変の報告がみられる⁶⁾. 不明熱, 認知障害・意識障害などの神経症状, 皮膚病変, 原因不明の低酸素血症などで発症することが多く^{7)~9)},

欧米では皮膚病変や神経病変を認める古典的病型がよくみられるのに対し¹⁰⁾, 日本では Asian-variant と呼ばれる血球減少, 肝腫大・脾腫大, 血球貪食症候群を伴うような病型がよくみられる¹¹⁾¹²⁾. 検査所見では LDH 上昇がほぼ全例で認められ, sIL-2R も多くの症例で高値を示す⁶⁾⁷⁾. IVLBCL が疑われた場合は臨床所見や PET を含む画像診断で病変の存在が予想される部位の生検を考慮する以外に, 容易に施行でき診断率も高い骨髄生検, ランダム皮膚生検も考慮すべきであるといわれている⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾. 当症例のランダム皮膚生検はパンチ生検でなされ診断がつかなかったが, 2~3 cm のくさび状の皮膚切開を加える古典的な方法がパンチ生検より診断率が高いとの報告もある. IVLBCL の予後は, リツキシマブ (rituximab) 導入以前は不良であったが, リツキシマブが導入されてからは治療成績が改善した. Shimada らは後方視的研究でリツキシマブ併用化学療法群と非併用群を比較し, 2 年生存率および無再発生存率がそれぞれ 66% 対 46%, 56% 対 27% とリツキシマブ併用群が有意差をもって高いと報告した¹¹⁾. また Ferreri らも後方視的研究でリツキシマブ

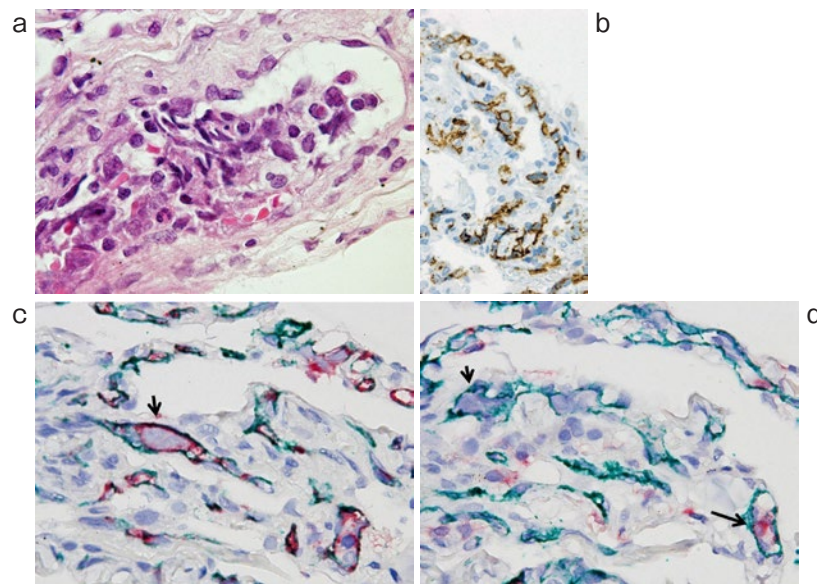


図2 (a) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 300$. 一部の血管内に大型異型リンパ球を塞栓状に認める. (b) CD20 免疫染色, $\times 400$. 肥厚した肺胞隔壁内に CD20 陽性の異型細胞を多数認める. (c) CD34 と CD20 の二重染色, $\times 300$. CD34 陽性 (緑色) の血管内に CD20 陽性 B リンパ球 (赤色) が認められ, その一部は明らかに大型で二分葉核をもつ異型リンパ球 (矢印) である. (d) CD34 と CD3 の二重染色, $\times 300$. CD34 陽性 (緑色) の血管内にまれにみられた CD3 陽性 T リンパ球 (赤色) は小型で (長矢印), 大型異型リンパ球 (短矢印) は CD3 陰性であった.

併用化学療法群と非併用群を比較し 3 年生存率および 3 年無病生存率がそれぞれ 89% 対 38%, 89% 対 35% でありリツキシマブ併用群が有意差をもって良好であったと報告している¹⁵⁾.

当症例は血球減少, 骨髓病変, 血球貪食症候群を認めず, 神経症状を認めたため, Asian variant ではなく古典的な血管内リンパ腫と考えられた. 当症例で認められたさまざまな神経症状は心房細動もなく, 全身 CT, PET でも転移性脳腫瘍の原因となる病変を認めなかったことから, 脳細血管内での腫瘍性 B 細胞の増殖による出血性梗塞によるものと考えられた. 当症例は検査所見, 画像所見, 臨床経過から IVLBCL が強く疑われていたにもかかわらず, 生前には IVLBCL の診断がつかなかった. IVLBCL は概念が普及してきた現在においても, 全身状態が悪く十分な病理検体がとれないなどの理由により, 診断が難しい場合がある. IVLBCL は急速に進行する症例も多いため, 臨床的に強く同疾患が疑われる場合は, 病理診断が得られていなくても治療を開始するという考えも必要と考えられる.

胸部 CT に異常所見がないにもかかわらず低酸素血症を示し, LDH が高値の症例に対しては IVLBCL を鑑別に入れる必要がある. 肺病変を有する IVLBCL 症例では TBLB で得られる生検肺組織にはある程度の挫滅が加わることが多く診断が困難な場合も多いと考えられ, IVLBCL を疑う症例では確定診断のために step section

を作製するなどの必要があることを教訓とした症例であった.

謝辞: 本症例の病理診断に多大なご助言をいただきました東海細胞研究所の高見 剛先生に深く感謝いたします.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Pflieger L, et al. On the recognition of systematized endotheliomatosis of the cutaneous blood vessels (reticuloendotheliosis?). *Hautarzt* 1959; 10: 359-63 (in German).
- 2) 村瀬卓平. 総論—悪性リンパ腫—とくにアジア変異型血管内リンパ腫について—. *神経内科* 2010; 73: 1-7.
- 3) Mori S, et al. Cellular characteristics of neoplastic angioendotheliosis. An immunohistological marker study of 6 cases. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1985; 407: 167-75.
- 4) Nakamura S, et al. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, et al, ed. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC Press. 2008; 252-3.
- 5) Ponzoni M, et al. Lack of CD 29 (beta1 integrin)

- and CD 54 (ICAM-1) adhesion molecules in intravascular lymphomatosis. *Hum Pathol* 2000; 31: 220-6.
- 6) 島田和之, 他. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫診療の最近の進歩と今後の展望. *臨血* 2010; 51: 447-53.
 - 7) Shimada K, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 895-902.
 - 8) Meyer GS, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 26-2007—a 61-year-old man with recurrent fevers. *N Engl J Med* 2007; 357: 807-16.
 - 9) 鶴飼友嵩, 他. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の肺病変. *血液内科* 2013; 66: 588-94.
 - 10) Ferreri AJ, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. *Br J Haematol* 2004; 127: 173-83.
 - 11) Shimada K, et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3189-95.
 - 12) Murase T, et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 2007; 109: 478-85.
 - 13) Gill S, et al. Use of random skin biopsy to diagnose intravascular lymphoma presenting as fever of unknown origin. *Am J Med* 2003; 114: 56-8.
 - 14) Asada N, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1525-7.
 - 15) Ferreri AJ, et al. The addition of rituximab to anthracycline-based chemotherapy significantly improves outcome in 'Western' patients with intravascular large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2008; 143: 253-7.

Abstract

A case of intravascular large B-cell lymphoma presented hypoxemia with normal chest CT findings

Masahiro Sawada and Hiroki Amano

Department of Respiratory Medicine, Gifu Red Cross Hospital

A 76-year-old woman was admitted because of hypoxemia. She had been complaining of dyspnea for 2 months. Both plain and enhanced CT of the chest showed no abnormality. Her serum LDH level was markedly elevated. Though lung ventilation scintigraphy showed no abnormality, lung perfusion scintigraphy disclosed multiple perfusion defects. A fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography scan revealed slight uptake of FDG in bilateral dorsal lung regions. We performed a transbronchial lung biopsy (TBLB) but made no accurate diagnosis. After 2 weeks of TBLB, she developed neurological symptoms, such as convulsion, anarthria, gait disturbance, and disturbance of consciousness. She died 5 months after admission. We later restudied her TBLB specimen and found the proliferation of many CD20-positive atypical cells in capillary vessels of the alveolar septa, which led us to identify this case as an intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL). Although IVLBCL is a rare disease, it is necessary to include IVLBCL in differential diagnosis in cases of hypoxemia with normal chest CT findings and elevated serum LDH.