

●症 例

ランダム皮膚生検, 骨髄生検で診断に至らずTBLBで診断し得た血管内リンパ腫の1例

堤 大輔^a 石井 稔浩^{a,b} 阿部 航^a
 宇佐川佑子^b 西田 陽登^c 宮崎 英士^a

要旨：症例は59歳の男性。発熱と労作時息切れを主訴に当科を受診した。汎血球減少，LDHおよび可溶性IL-2受容体の著明高値を認めたため血管内リンパ腫を疑った。胸部造影CTでは全く肺野陰影を認めなかったため，骨髄生検とランダム皮膚生検を施行したが陰性であった。その後PET CTにて両下肺野への集積を確認し，同部位に対して経気管支肺生検を行い，血管内リンパ腫の診断を得た。なお，同時期に行ったランダム皮膚生検でもリンパ腫細胞が確認された。血管内リンパ腫の診断における生検部位に関する文献的考察も含めて報告する。

キーワード：血管内リンパ腫，経気管支肺生検，ランダム皮膚生検，骨髄生検，
 ポジトロンエミッション断層撮影

Intravascular lymphoma, Transbronchial lung biopsy, Random skin biopsy,
 Bone marrow biopsy, Positron emission tomography

緒 言

血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma: IVL) はリンパ腫細胞が小血管腔内で増殖することを特徴とする稀な疾患で，びまん性大細胞型リンパ腫の亜型として扱われている¹⁾。以前は剖検で診断されることが多かったが，ランダム皮膚生検で高率に組織所見を得ることが可能となり²⁾，また同様に骨髄生検の診断率も高いことがわかってきた³⁾。今回，初診時よりIVLを疑い，骨髄生検とランダム皮膚生検を行ったが腫瘍細胞を得ることができず，ポジトロンエミッション断層撮影 (positron emission tomography: PET) CTにて陽性領域を確認したのちに行った経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) で腫瘍細胞を証明し得たIVLの1例を経験したため報告する。

症 例

患者：59歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽，労作性息切れ。

既往歴：肥大型心筋症。

生活歴：喫煙15本/日×30年 (15～45歳)。

現病歴：201X年3月より労作時息切れが出現し当院循環器内科を受診したが，肥大型心筋症の増悪は否定的であった。その後，咳嗽と38℃台の発熱を呈し，3月末に当科紹介となった。

入院時現症：身長169cm，体重63.5kg (2ヶ月で4kgの体重減少)，体温38.7℃，血圧96/54mmHg，脈拍数82bpm，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 95% (室内気)。眼瞼結膜蒼白，心雑音なし，呼吸音清，ラ音聴取せず，両足背浮腫あり，表在リンパ節は触知せず，皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：汎血球減少，LDHと可溶性IL-2受容体高値を認めた。末梢血の目視は異なる時期に4回施行し，うち2回で異型リンパ球を1%認めた。動脈血液ガス分析では低酸素血症，A-aDO₂の開大を認め，呼吸機能検査では肺拡散能の低下を認めた。

入院時画像検査：胸部X線写真は異常を認めなかった。胸腹部造影CT (スライス厚1.0mm) は肺野には全く異常陰影を認めず，肺門・縦隔・腹部リンパ節の腫大も認めなかった (Fig. 1)。一方，軽度の脾腫を認めた。胸部造影CTでは肺動脈に血栓は認めなかった。経胸壁心臓超音波検査では弁膜症や右心負荷，左心機能低下は認めなかった。

入院後経過：当初より肺IVLを疑い肺生検を考慮したが，低酸素血症，汎血球減少があること，また胸部造影

連絡先：堤 大輔

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

^a 大分大学医学部総合診療・総合内科学講座

^b 同 呼吸器・感染症内科学講座

^c 同 診断病理学講座

(E-mail: ps105046@oita-u.ac.jp)

(Received 16 Feb 2017/Accepted 10 Aug 2017)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		LDH	1,362 U/L ↑
WBC	2,360 / μ L ↓	CPK	74 U/L
Neut	50.4 %	Na	139 mmol/L
Lymph	31.4 %	K	4.57 mmol/L
Mono	16.1 % ↑	Cl	107.3 mmol/L
Eos	1.7 %	BUN	15.4 mg/dL
Baso	0.4 %	Cr	0.89 mg/dL
RBC	334×10^4 / μ L ↓	Serology	
Hb	10.2 g/dL ↓	CRP	3.73 mg/dL ↑
Ht	30.3 % ↓	Ferritin	976.1 ng/mL ↑
MCV	90.7 fL	sIL-2R	3,698 U/mL ↑
MCHC	33.7 %	ANA	< $\times 40$
Plt	10.4×10^4 / μ L ↓	MPO-ANCA	0.1 U/mL
ESR	52 mm ↑	PR3-ANCA	0.1 U/mL
Coagulation		Arterial blood gas (room air)	
PT	72 % ↓	pH	7.47 ↑
PT-INR	1.19 ↑	PaCO ₂	32 Torr
aPTT	42.1 sec ↑	PaO ₂	68 Torr ↓
Fib	476 mg/dL ↑	HCO ₃ ⁻	23.3 mmol/L
D-dimer	0.28 g/mL	BE	0 mmol/L
Biochemistry		A-aDO ₂	42 Torr ↑
TP	6.04 g/dL ↓	Lung function test	
Alb	3.24 g/dL ↓	VC	4.32L
T.Bil	1.19 mg/dL ↑	% VC	104.1 %
AST	30 U/L	FEV ₁	3.38L
ALT	18.9 U/L	FEV ₁ /VC	77.2 %
ALP	377 U/L ↑	% DL _{co}	71.9 % ↓
γ -GTP	105.5 U/L	% DL _{co} /VA	53.2 % ↓

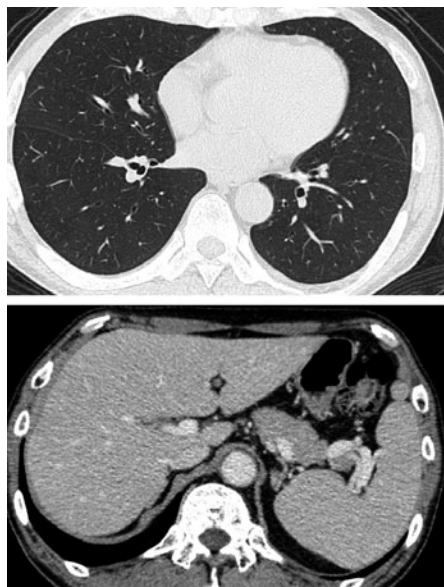


Fig. 1 CT findings. No abnormal opacities are found on chest CT scans (1.0mm slice). An abdominal CT image reveals splenomegaly.

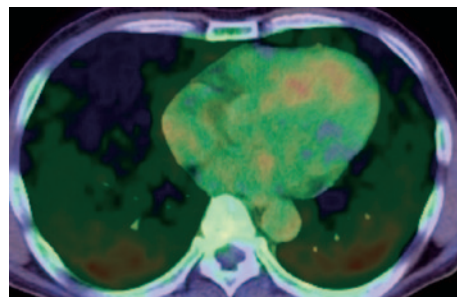


Fig. 2 FDG-PET finding. An FDG-PET CT shows positive uptake of FDG in bilateral lower lung fields.

CTで全く陰影を認めないため、侵襲の比較的少なく診断率の高い骨髄生検とランダム皮膚生検をまず行うこととした。辻脇らの報告⁴⁾に従いランダム皮膚生検では脂肪組織の多い両上腕、両腹部、両大腿の計6ヶ所から生検を行ったが、腫瘍細胞を証明できなかった。骨髄生検については2度施行したが腫瘍細胞は得られず、3度目の骨髄生検で血球貪食症候群の所見を認めた。

低酸素血症と A-aDO₂開大の病態に関する検査では肺血流シンチグラフィを行い、両肺に不均一な血流低下域

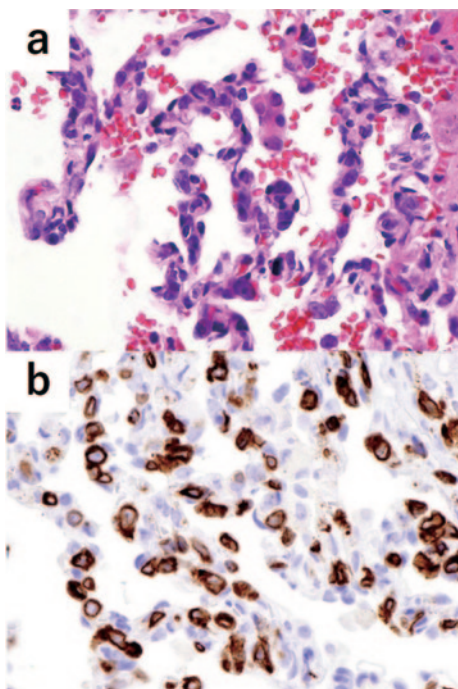


Fig. 3 Histological findings of lung tissues obtained by TBLB. Hematoxylin-eosin (HE) staining shows atypical lymphoid cells accumulated in the small vessels of the thickened alveolar septa (a) ($\times 40$). An immunohistochemistry disclosed numerous CD79a-positive cells in the alveolar septa (b) ($\times 40$).

を認めた。肺の病変部位を特定するため行った ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)-PET CTでは両下肺野背側に淡いびまん性の集積像を認めたため (Fig. 2), 同部位に病変が存在すると考え、TBLBを施行した。その結果、肺胞壁の毛細血管内に異型細胞の浸潤を認めた (Fig. 3a)。異型細胞はN/C比の高い異型リンパ球であり、クロマチンが増加したやや不整形な腫大した核を有しており、形質細胞を思わせるような偏在核を有する細胞はみられなかった。免疫染色でCD79a (Fig. 3b), BCL2, BCL6, およびMUM-1に陽性で、CD20, CD10, CD138, およびTdTに陰性を呈しており、血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVLBCL) と診断した。TBLBと同時期に2回目のランダム皮膚生検を施行し、6ヶ所のうち3ヶ所 (下腹部, 両大腿) でCD79a陽性の腫瘍細胞が確認された。

診断確定後、R-CHOP療法 [リツキシマブ (rituximab), シクロホスファミド (cyclophosphamide), ドキソルビシン (doxorubicin), ビンクリスチン (vincristine), プレドニゾロン (prednisolone)] が開始され、現在8コース目が終了し、再発なく経過している。

考 察

IVLのフェノタイプは欧米とアジアでは異なっており、欧米では皮膚症状や中枢神経症状が多く、一方、わが国を含めてアジアでは貧血/血小板減少、血球貪食症候群や肝脾腫を高率に呈し、Asian variantと呼称されている⁵⁾。本症例の臨床像はまさにAsian variantの特徴をすべて備えていた。Muraseらは96例のわが国におけるIVLの臨床像を検討し、欧米で報告されるIVLと比較すると呼吸困難、低酸素血症、咳嗽などの呼吸器症状も約33%と比較的高率に合併することを報告している⁶⁾。

わが国のIVLは骨髓浸潤を認める頻度が高率であるため⁵⁾、診断にはまず骨髓穿刺と生検を同時に施行することが勧められている。わが国のIVLでは皮膚病変を呈する頻度は約17%と低いが、皮膚病変がない場合でもランダム皮膚生検を行うことにより陽性所見を得たという報告は多く^{2)~4)}、Matsueらの報告によるとIVLの診断におけるランダム皮膚生検の感度は83.3%と報告されている³⁾。しかしながら本症例では初回の骨髓生検と皮膚生検は陰性で、複数回の生検で陽性所見を得た。このことは繰り返し検査を行うことの重要性を示すとともに、生検の陽性率は病期と関連し、初期には検出できない可能性があることを示唆する。

肺IVLの診断は、肺野の異常陰影に対してTBLBを行うことでなされることが多い⁷⁾⁸⁾。NishizawaらはTBLBにより肺IVLと診断した29症例の胸部単純CTを検討し、すりガラス影や小葉中心性結節、小葉間隔壁の肥厚など多彩な陰影を認めることを報告しているが、うち6症例 (約21%) は肺野に異常所見を認めなかったとしている⁸⁾。本症例も呼吸器症状を呈しながら胸部造影CTで肺野に異常陰影を指摘できなかったが、肺血流シンチグラフィの所見から、肺毛細血管内へ腫瘍細胞が浸潤しており、拡散障害や換気血流不均衡によりA-aDO₂開大性の低酸素血症をきたしていると考えた。しかし本症例では肺生検のリスクを考えてランダムTBLBは当初は躊躇して行わなかった。結局は他臓器の生検が陰性であったためにFDG-PET CTで得られた情報をもとに標的部位を下葉に定めて生検に踏み切った。岩上らは胸部単純CTで肺野陰影を認めなかった症例についてGaシンチグラフィにて肺野全体に高集積を確認したのちにTBLBを実施し、診断に至っている⁹⁾。さらにKitanakaらは胸部単純CT, Gaシンチグラフィともに肺に異常を認めず、FDG-PETにて全肺にびまん性に陰影を認め、TBLBで確定診断した症例を報告している¹⁰⁾。本症例では肺野全体ではなく、両側下葉に局限してFDG集積を認め、同部位からTBLBを施行して確定診断を得ることができた。

Kakuらは胸部単純CTで異常を認めなかった患者に対

してFDG-PETやGaシンチグラフィを施行せずにランダムTBLBを行い、腫瘍細胞を検出したと報告している¹¹⁾。本症例において当初からランダムTBLBを行っていたらIVLの組織診断が得られたかについては推測の域を出ないが、本症例のように肺生検のリスクが高い症例ではFDG-PET CTあるいはGaシンチグラフィ等で異常集積の部位を捉えたのちに施行することが望ましいと考える。

本症例の免疫染色ではCD79aに比してCD20陽性細胞が少なく、CD20陰性と判断した。CD20陰性のIVLBCLはきわめて稀であり⁵⁾、CD20陰性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL)は陽性例と比較してリツキシマブを含む化学療法後の生存率は低いとされている¹²⁾。本症例は現在までR-CHOP療法により寛解が得られているが、今後も慎重な経過観察が必要である。

謝辞：本症例の病理所見についてご教示いただきました診断病理学講座の横山繁生先生、ならびに検査、治療にご尽力いただきました当院血液内科の梨本佑子先生、佐分利益穂先生、当院皮膚科の竹尾直子先生、波多野 豊先生に深謝いたします。

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) Shimada K, et al. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2009; 10: 895-902.
- 2) Asada N, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1525-7.
- 3) Matsue K, et al. Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 2011; 90: 417-21.
- 4) 辻脇真澄, 他. Intravascular large B-cell lymphoma 疑診例に対して施行したランダム皮膚生検33名の検討. *日皮会誌* 2014; 124: 1305-11.
- 5) Murase T, et al. An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma: clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. *Br J Haematol* 2000; 111: 826-34.
- 6) 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.
- 7) 若松謙太郎, 他. 経気管支肺生検にて診断した血管内リンパ腫の2例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 875-80.
- 8) Nishizawa T, et al. Antemortem diagnosis with multiple random skin biopsies and transbronchial lung biopsy in a patient with intravascular large B-cell lymphoma, the so-called Asian variant lymphoma. *BMJ Case Rep* 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-202661.
- 9) 岩上佳史, 他. 胸部CT無所見でGaシンチにて両肺野びまん性に高集積を認めた血管内リンパ腫の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 923-7.
- 10) Kitanaka A, et al. Intravascular large B-cell lymphoma with FDG accumulation in the lung lacking CT/⁶⁷gallium scintigraphy abnormality. *Hematol Oncol* 2009; 27: 46-9.
- 11) Kaku N, et al. A case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) with no abnormal findings on chest computed tomography diagnosed by random transbronchial lung biopsy. *Intern Med* 2010; 49: 2697-701.
- 12) Johnson NA, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. *Blood* 2009; 113: 3773-80.

Abstract**A case of intravascular lymphoma successfully diagnosed by transbronchial lung biopsy despite negative results obtained by random skin biopsy and bone marrow biopsies**

Daisuke Tsutsumi^a, Toshihiro Isii^{a,b}, Koh Abe^a,
Yuko Usagawa^b, Haruto Nishida^c and Eishi Miyazaki^a

^a Department of General Medicine, Oita University Faculty of Medicine

^b Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

^c Department of Diagnostic Pathology, Oita University Faculty of Medicine

A 59-year-old man was admitted to our hospital with high fever, non-productive cough, and dyspnea on exertion. Blood tests showed pancytopenia and elevated levels of lactate dehydrogenase and soluble interleukin-2 receptor, suggesting a diagnosis of intravascular lymphoma. Despite lower PaO₂ and low pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide, chest computed tomography (CT) scans did not show any abnormalities. Both bone marrow biopsy and random skin biopsy revealed negative results. (¹⁸F)-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) CT showed intense FDG uptake in both lower lungs. Transbronchial lung biopsy confirmed the diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. In addition, lymphoma cells were found in specimens from the second random skin biopsy. We discuss ways to obtain histopathological confirmation of intravascular lymphoma of the lung.