

●症 例

経気管支肺生検にて診断した血管内リンパ腫の2例

若松謙太郎 古森 雅志 永田 忍彦
熊副 洋幸 加治木 章 北原 義也

要旨：症例1は54歳，女性．38℃の抗生剤無効の発熱が続き，LDH，可溶性IL-2受容体価の上昇，低酸素血症を呈した．胸部CT上では両上中肺野優位，左肺優位にびまん性にすりガラス様の淡い肺野濃度上昇を認めた．経気管支肺生検（TBLB）を施行し血管内リンパ腫症の診断を得た．症例2は46歳，男性．38℃の抗生剤無効の発熱が続き，LDH，可溶性IL-2受容体価の上昇，低酸素血症を呈した．胸部CT上では両側全肺野にわたって淡く微細な小粒状影を認め，両側下葉外層には径10mm未満の淡い斑状影が多数認められ，肺血流シンチにて両肺野に多発性の血流低下を認めた．経気管支肺生検（TBLB）を施行し血管内リンパ腫症の診断を得た．本疾患は生前診断が困難なことが多いが，抗生剤無効の発熱，LDH，可溶性IL-2受容体価の上昇，低酸素血症が見られる場合は本疾患の可能性を考え，積極的なTBLBの施行が診断上有益と考えられた．

キーワード：血管内リンパ腫症，経気管支肺生検，高熱，LDH，低酸素血症

Intravascular lymphomatosis, Transbronchial lung biopsy, High grade fever, LDH, Hypoxemia

緒 言

血管内リンパ腫症（Intravascular lymphomatosis：IVL）は全身の小血管内腔に腫瘍細胞が増殖する極めて希な悪性リンパ腫である．生前診断は困難で多くは剖検によって診断されている．今回我々は抗生剤無効の発熱を主訴とし，LDH，可溶性IL-2受容体価（sIL-2R）の上昇，低酸素血症を呈し，経気管支肺生検にてIVLの診断を得た2症例を経験したため報告する．

症 例

症例1：54歳，女性．

主訴：乾性咳嗽，発熱，呼吸困難．

既往歴：特記すべき事なし．

家族歴：父：喉頭癌（死亡），姉：白血病（死亡），その他特記すべきことなし．

生活歴：喫煙歴：なし，飲酒歴：機会飲酒．

現病歴：平成16年2月上旬に乾性咳嗽，発熱を主訴に近医を受診．経口抗生剤など処方されたが症状改善なく，胸部X線で肺炎などが疑われたため，平成16年3月10日当院に紹介入院となった．

入院時現症：意識清明，身長：150.8cm，体重：50.3kg（体重減少なし），Performance Status（PS）：3，血圧：111/69mmHg，脈拍：100/min 整，体温：37.6℃．

表在リンパ節触知なし，皮膚病変なし，浮腫なし，チアノーゼなし，頭，頸部異常なし．心音，呼吸音異常なし．肝臓，脾臓を触知せず．神経学的に特記所見なし．

入院時検査所見（Table 1A）：血算は正常であったが，生化学検査では，GOTが65IU/l，LDHが2,040IU/lと上昇していた．血清検査ではCRPが4.17mg/dlと上昇を認めた．腫瘍マーカーではsIL-2Rが1,374U/mlと高値を示した．動脈血ガス分析では著明な低酸素血症を認め，AaDO₂の開大が認められた．呼吸機能検査は呼吸困難著明のため施行できなかった．

入院時胸部X線写真：両肺野に淡いすりガラス影を認めた．

入院時胸部CT（Fig. 1A）：両上中肺野優位，左肺優位にびまん性にすりガラス様の淡い肺野濃度上昇を認めた．

入院時腹部CT：肝脾腫は認められなかった．

骨髄穿刺：異型細胞は認められなかった．

入院後経過：入院時異型肺炎の可能性を考慮し，シプロフロキサシンを投与したが解熱傾向なく，胸部X線写真上もすりガラス影増強を認めたため，3月11日気管支内視鏡検査を施行した．可視範囲は血管怒張が目立った．中葉よりBALを施行し，右B³，B⁸よりTBLB

Table 1A Laboratory findings (Patient 1)

Hematology		Biochemistry	
WBC	4,800/ μ l	TP	5.9 g/dl
Neut	73.6%	Alb	3.1 g/dl
Lymp	15.4%	BUN	10 mg/dl
Mono	10.4%	Cr	0.5 mg/dl
Eos	0.2%	AST	65 IU/l
Baso	0.4%	ALT	10 IU/l
RBC	408×10^4 / μ l	LDH	2,040 IU/l
Hb	11.2 g/dl	ALP	110 IU/l
Ht	32.9%	Na	131 mEq/l
Plt	22.2×10^4 / μ l	K	3.8 mEq/l
ESR	52 mm/h	Cl	97 mEq/l
Serology		KL-6	913 U/ml
CRP	4.17 mg/dl	Tumor marker	
Arterial blood gas analysis		sIL-2R	1,374 U/ml
pH	7.522	CEA	4.2 ng/ml
PaCO ₂	28.5 torr	SCC	0.1 ng/ml
PaO ₂	52.1 torr	CYFRA	0.5 ng/ml
SaO ₂	90.7%	NSE	11.6 ng/ml
AaDO ₂	62.3 torr	CA19-9	4.3 U/ml

Table 1B Laboratory findings (Patient 2)

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,700/ μ l	TP	6.5 g/dl
Neut	80.1%	Alb	3.9 g/dl
Lymp	10.9%	AST	37 IU/l
Mono	7.4%	ALT	15 IU/l
Eos	0.9%	ALP	290 IU/l
Baso	0.1%	LDH	1,347 IU/l
RBC	368×10^4 / μ l	LDH isozyme	
Hb	11.9 g/dl	LDH1	18%
Ht	33.8%	LDH2	44%
Plt	21.2×10^4 / μ l	LDH3	28%
Serology		LDH4	8%
CRP	2.50 mg/dl	LDH5	2%
Arterial blood gas analysis		T-Chol	164 mg/dl
pH	7.460	BUN	12 mg/dl
PaCO ₂	37.0 torr	Cr	0.7 mg/dl
PaO ₂	71.0 torr	ACE	15.8 U/l
SaO ₂	94.8%	KL-6	215 U/ml
AaDO ₂	32.6 torr	SP-D	67.5 ng/ml
Lung function test		SP-A	42.2 ng/ml
VC	4.40 L (112.8%)	Tumor marker	
FVC	4.51 L (115.6%)	sIL-2 R	767 U/ml
FEV _{1.0}	3.43 L (99.7%)	CEA	1.6 ng/ml
FEV1.0%	76.1%		
DL _{co} /VA	2.37 ml/min/Torr/L (46.3%)		

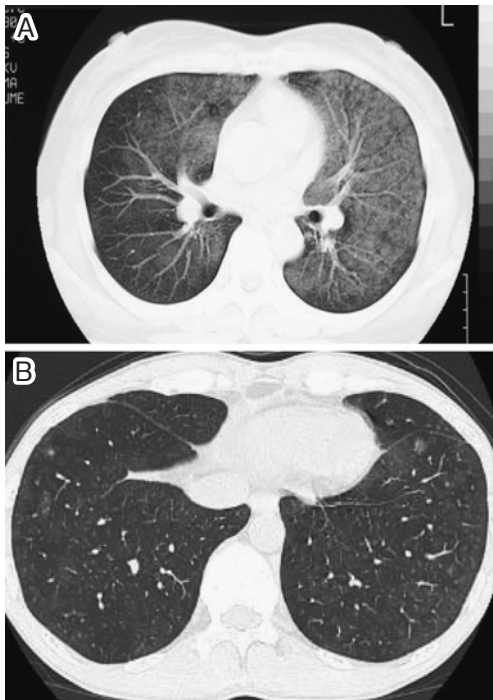


Fig. 1 A: Chest CT scan shows diffuse ground-glass shadows on both sides. B: Chest CT scan shows diffuse, fine nodular densities in both lungs, and several small nodules in both lower lobes.

を施行した。BAL 液中に異型細胞は認めなかったが、病理学的所見 (Fig. 2A, 2B) では肺胞壁の毛細血管内に大型で胞体の乏しい、リンパ腫細胞の増生が見られ、IVL の確定診断を得た。そのため3月22日血液内科専門病院転院となった。転院後、シクロフォスファミド、

アドリアシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン、リツキシマブによる化学療法 (R-CHOP 療法) が6コース施行され、CRとなる。その後休薬期間を経て、平成17年9月再燃。化学療法再開され、平成18年6月には自家末梢血幹細胞移植が施行されている。その後は再燃なく現在も無病生存中である。

症例2: 46歳, 男性.

主訴: 発熱, 咳嗽.

既往歴: 23歳時: 右耳下腺腫瘍.

家族歴: 父: 前立腺癌, その他特記すべきことなし.

生活歴: 喫煙: 20本/日×26年.

現病歴: 平成20年5月20日より37°Cの発熱, 咳嗽があり, 6月5日近医受診. 異型肺炎を疑われ, クラリスロマイシン (CAM) 投与されたが症状改善なく, 6月16日他院紹介される. 他院でも再度CAM 2週間, トスフロキサシン (TFLX) 1週間投与されるも軽快せず, 平成20年7月7日当院来院. 7月10日精査加療目的にて入院となった.

入院時現症: 身長173.3cm, 体重49.5kg, 血圧: 112/65mmHg, 脈拍: 96/min 整, 体温37.9°C, Performance Status (PS): 0, 表在リンパ節触知なし, 皮膚病変なし, 浮腫なし, チアノーゼなし, 頭, 頸部異常なし.

心音, 呼吸音異常なし. 肝臓, 脾臓を触知せず. 神経

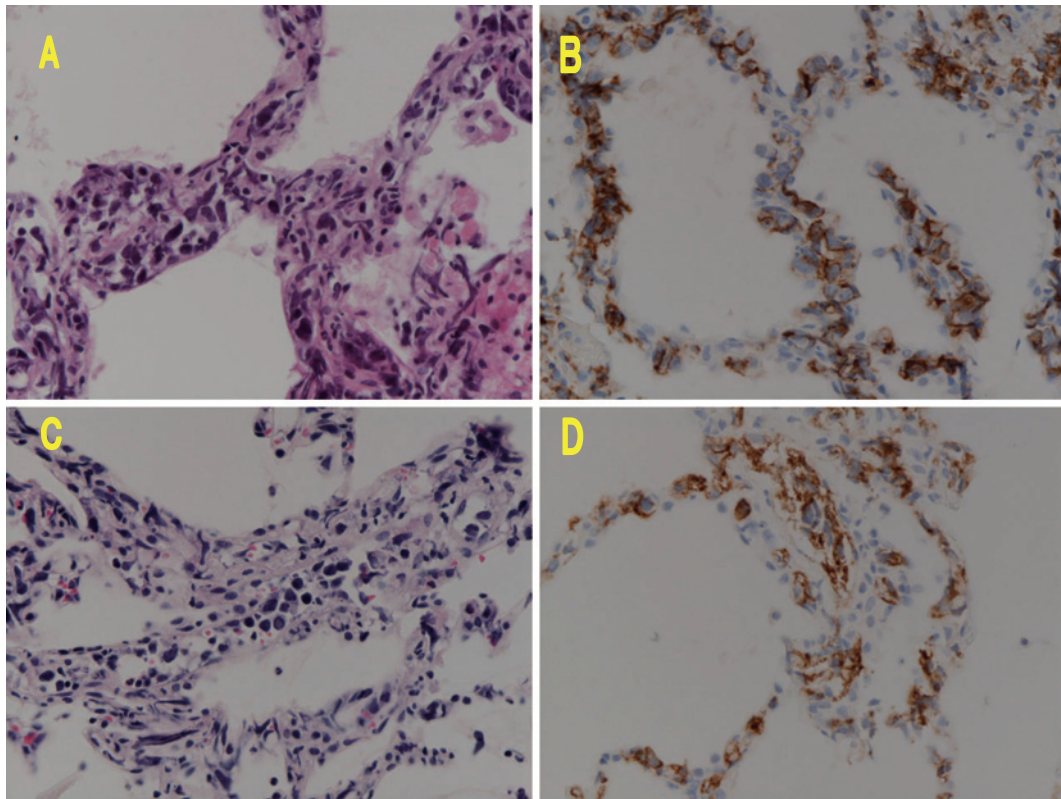


Fig. 2 A: Transbronchial lung biopsy stained with hematoxylin-eosin shows atypical lymphocytes within capillaries. In areas of involvement, capillaries are expanded by an intraluminal proliferation of large atypical lymphocytes with little cytoplasm, and a high nucleus-to-cytoplasm ratio. There is patchy expansion of alveolar septa and perivascular areas (original magnification $\times 560$). B: Immunohistochemical staining of tumor cells with CD20, demonstrating a strong staining reaction of tumor cells (original magnification $\times 560$). C: Transbronchial lung biopsy stained with hematoxylin-eosin shows atypical lymphocytes in the alveolar wall capillaries (original magnification $\times 560$). D: Immunohistochemical staining of tumor cells with CD20, demonstrating a strong staining reaction of tumor cells (original magnification $\times 560$).

学的に特記所見なし。

入院時検査所見 (Table 1B) : 血算は異常を認めなかったが、生化学検査では LDH が 1,347IU/l と上昇していた。血清検査では CRP が 2.50mg/dl と上昇を認めた。腫瘍マーカーは sIL-2R が 767U/ml と軽度高値を示した。動脈血ガス分析では PaO₂ 71torr (room air) と低酸素血症を認め、AaDO₂ が開大していた。呼吸機能検査では DLCO/VA 2.37mL/min/Torr/L (46.3%) と拡散能が著明に低下していたが、閉塞性、拘束性障害は認めなかった。

入院時胸部 X 線写真 : 特に異常は認めなかった。

入院時胸部 CT (Fig. 1B) : 両側全肺野にわたって淡く微細な小粒状影を認め、両側下葉外層には径 10mm 未満の淡い斑状影が多数認められた。

腹部 CT : 軽度の肝脾腫を認めた。

骨髄穿刺 : 異型細胞は認められなかった。

肺血流シンチ : 両肺野に多発性の血流低下を認めた。

入院後経過 : 発熱の原因は、LDH, sIL-2R の上昇より、血液学的な異常が示唆され、呼吸機能検査と比較し PaO₂ の低下が著しいことや胸部 CT 上両側全肺野にわたって淡く微細な小粒状影を認め、両側下葉外層には径 10mm 未満の淡い斑状影が多数認められたことから IVL を疑い、気管支内視鏡検査を施行した。可視範囲は血管怒張が目立った。中葉より BAL を施行し、右 B², B³, B⁸ より TBLB を施行した。BAL 液中に異型細胞は認めなかったが、病理学的所見 (Fig. 2C, 2D) では肺胞壁の毛細血管内に大型で胞体の乏しい、リンパ腫細胞の増生が見られ、IVL の確定診断を得た。そのため 7 月 23 日血液内科専門病院転院となった。転院後、両前腕、両大腿、腹部 (計五カ所) よりランダム皮膚生検施行されるが、血管内に CD20 や CD79 陽性の大型の異型リンパ球出現は認められなかった。7 月 29 日より R-CHOP 療法が 3 コース施行され、10 月には自家末梢血幹細胞移植が施行されている。現在、外来化学療法中である。

Table 2 Summary of reported cases of Intravascular Lymphomatosis Diagnosed by Transbronchial Lung Biopsy

No	Age/sex	Chief complaint	LDH (U/L)/ sIL2-R (U/ml)	Diagnostic site	Chemotherapy response	Follow-Up	Author
1	65/M	Fever, dyspnea	1,625/2,105	Lung, skin	CR	unknown	Asada ⁶⁾
2	73/M	Fever, dyspnea, purpurallike skin	1,248/5,290	Lung, skin	CR	unknown	Asada ⁶⁾
3	45/M	Fever	787/2,090	Lung	CR	6 month	Iwagami ³⁾
4	72/F	Fever, cough	1,494/1,970	Lung	CR	4 month	Ohkubo ⁷⁾
5	68/F	Fever, dyspnea	1,040/1,760	Lung	CR	17 month	Okawa ⁸⁾
6	49/F	Fever, cough	5,938/unknown	Lung, liver	PR	2 month	Goh ⁹⁾
7	65/M	Dyspnea, dementia	2,327/1,820	Lung, brain	CR	48 month	Kawamura ¹⁰⁾
8	71/M	Fever	1,976/3,750	Lung	PR	1 month	Taura ¹¹⁾
9	65/M	Fever, dyspnea	2,387/3,380	Lung	CR	19 month	Taura ¹¹⁾
10	63/M	Fever, dyspnea	1,825/unknown	Lung	CR	14 month	Walls ¹²⁾
11	53/F	Fever, cough	3,858/unknown	Lung	CR	24 month	Takamura ¹³⁾
12	60/M	Fever, cough	1,200/unknown	Lung	CR	12 month	Inoue ¹⁴⁾
13	58/M	Fever, dyspnea	unknown	Lung	CR	6 month	Demirer ⁵⁾
14	56/M	Fever	1,298/unknown	Lung	PR	unknown	Honda ¹⁵⁾
15	54/F	Fever, dyspnea	2,040/1,374	Lung	CR	104 month	Present case
16	46/M	Fever	1,347/767	Lung	CR	7 month	Present case

考 察

本疾患は近年の WHO 分類では, Intravascular large B-cell lymphoma として, 成熟 B 細胞性腫瘍の一型として記載されており, 非ホジキンリンパ腫の中で稀なリンパ腫である。

IVL は 1959 年 Pfleger らにより初めて報告され¹⁾, 全身諸臓器の血管内腔に腫瘍細胞が増殖し, また病変が節外性に多発することを特徴とする疾患である。臨床的には呼吸困難, 痴呆, 神経学的症状, 発熱, 皮膚症状など障害臓器に一致した多彩な症状を呈するとされている。

画像所見としては, 肺病巣を有する IVL では胸部 CT にてびまん性に淡い濃度上昇, 肺血流シンチにて血流の低下, 肺血管造影にて血流欠損が認められるとされている²⁾。その一方で画像所見にて病巣が早期に描出されることが少ないため, 生前診断は困難なことが多い。しかし, 岩上らは発熱, 低酸素血症などの症状を呈するも胸部 X 線写真, 胸部 CT にて所見を認めなかったが, Ga シンチでは両肺野にびまん性に高集積があった症例に対して TBLB を実施したところ, 早期診断をすることができたと報告をしている³⁾。このように本 2 症例においても症例 1 は胸部 CT 上広範囲にびまん性に淡い肺野濃度上昇を認めたものの, 症例 2 においては呼吸機能と比較し画像所見は乏しかった。岩上らの症例においても閉塞性, 拘束性障害は認めなかったものの, 拡散能の著明

な低下が認めたことを報告しており, 呼吸機能検査も肺病巣を有する IVL を疑う一助になると考えられる。

IVL は生前に診断が付かず剖検によって診断されることが多い。Colby らは IVL の剖検例を検討し, ほとんどの IVL の剖検例で肺への浸潤があると報告している⁴⁾。発熱, 呼吸器症状で発症し, 肺病変にて発見されたか, あるいはこの疾患を疑われた症例の中で, 生存中に経気管支肺生検にて診断された症例は, これまで自験例を含め 16 例報告されている (Table 2)^{3)5)~15)}。16 例中 15 例で発熱を認め, 12 症例で呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状を認めている。一方, 神経症状や皮膚症状を認めた症例は各 1 例であった。また, 検査所見ではいずれの症例でも LDH は高値を示しており, sIL-2R は測定された全例で高値を示していた。診断部位は肺以外の部位では 2 症例で皮膚生検, 1 例で各肝生検, 脳生検で診断されている。残りの 12 症例は肺病変のみでの診断であった。Murase らはアジア諸国では, 古典的な IVL に高頻度に認められる中枢神経病変や皮膚病変を欠き, 貧血や血小板減少, 肝脾腫を伴い血球貪食症候群 (HPS) や呼吸器症状を高率に合併し急激な臨床症状の進行を伴う asian variant の IVL (AVIVL) が存在することを報告している¹⁶⁾。16 症例中 14 症例が日本および中国からの症例報告であり, このことは AVIVL を含んでいる可能性が示唆される。今回提示した 2 症例では, 貧血や血小板減少は認めなかったものの, 呼吸器症状を伴い, 特に

症例1においては著明な低酸素血症を伴っていた。症例2では軽度ではあるが、肝、脾腫が認められた。また、いずれも神経症状や皮膚症状は認められず、症例2ではランダム皮膚生検で皮膚への浸潤は確認されなかった。このことから今回提示した2症例もどちらかと言えばAVIVLに近いと推測された。

予後に関して中枢神経障害例では平均生存期間は7カ月程度¹⁷⁾と予後不良である。一方、肺野に病巣が局限したものは化学療法に対する反応は良好で^{(3)(5)(7)(8)(11)~(14)(18)(19)}、9年以上生存した症例²⁰⁾も報告されている。このことから呼吸器症状を主訴とする症例においては経気管支肺生検にて早期に診断を下すことが重要と考えられる。

以上より本症例のように発熱を主訴とし、LDHの上昇、sIL-2R高値、低酸素血症を呈する症例には、IVLも念頭に置き、画像診断を施行し、経気管支肺生検を積極的に施行すべきと考えられた。

文 献

- 1) Pflieger L, Tappeiner J. Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefäße. *Hautarzt* 1959; 10: 359—363.
- 2) Samuel A, Yousem MD, Colby TV. Intravascular Lymphomatosis Presenting in the Lung. *Cancer* 1990; 65: 349—353.
- 3) 岩上佳史, 住谷充弘, 今橋由美子, 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—927.
- 4) Colby TV. Malignancies in the lung and pleura mimicking benign processes. *Sem Diag Pathol* 1995; 12: 30—44.
- 5) Demirer T, Dail DH, Aboulafia DM. Four varied cases of Intravascular Lymphomatosis and a literature review. *Cancer* 1994; 73: 1738—1745.
- 6) Asada N, Odawara J, Kimura S, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1525—1527.
- 7) 大久保仁嗣, 吉田 強, 太田香織, 他. Rituximab併用多剤併用化学療法 (R-CHOP療法) により完全寛解を得た肺血管内B細胞性リンパ腫の1例. *癌と化学療法* 2005; 32: 553—556.
- 8) 大川 豊, 薄井紀子, 宇野真二, 他. 肺画像所見上, 移動性のびまん性浸潤影を呈し, 経気管支肺生検にて診断を得た Intravascular large B cell lymphoma. *臨床血液* 2002; 43: 567—572.
- 9) Goh SG, Chuah KL, Tan PH. Intravascular lymphomatosis of the lung and liver following eyelid lymphoma in a Chinese man and review of primary pulmonary intravascular lymphomatosis. *Pathology* 2002; 34: 82—85.
- 10) Kawamura T, Sando Y, Tajima S, et al. Pulmonary intravascular lymphoma complicated with pneumocystis carinii pneumonia: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 333—336.
- 11) 田浦裕輔, 山崎 裕, 加藤達治. 経気管支肺生検にて確定診断を得た血管内リンパ腫症の2症例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 34—38.
- 12) Walls JG, Captain MD, et al. Pulmonary Intravascular lymphomatosis presentation with dyspnea and air trapping. *Chest* 1999; 115: 1207—1210.
- 13) Takamura K, Nasuhara Y, Mishima T, et al. Intravascular lymphomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Eur Respir J* 1997; 10: 955—957.
- 14) 井上一彦, 力丸重穂, 上野恭一, 他. 肺に初発したと考えられる intravascular lymphomatosis の1例. *臨放線* 1997; 40: 1173—1175.
- 15) Honda N, Machida K, Kamano T, et al. Gallium scintigraphy in neoplastic angioendotheliosis of the lung. *Clin Nucl Med* 1999; 16: 43—46.
- 16) Murase T, Nakamura S. An Asian variant of intravascular lymphomatosis: an updated review of malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma. *Leukemia and Lymphoma* 1999; 33: 459—473.
- 17) Williams DB, et al. Cerebral angiotropic large cell lymphoma (neoplastic angioendotheliosis): therapeutic considerations. *J Neurol Sci* 1991; 103: 16—21.
- 18) Tan TB, Spaander PJ, Blaisse M, et al. Angiotropic large cell lymphoma presenting as interstitial lung disease. *Thorax* 1988; 43: 578—579.
- 19) Yousem SA, Colby TV. Intravascular lymphomatosis presenting in the lung. *Cancer* 1990; 65: 349—353.
- 20) Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, et al. Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma: a clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 1990; 66: 1781—1788.

Abstract**Two cases of intravascular lymphomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy**

Kentarou Wakamatsu, Masashi Komori, Nobuhiko Nagata, Hiroyuki Kumazoe,
Akira Kajiki and Yoshinari Kitahara
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Ohmuta Hospital

Patient 1 was a 54-year-old woman who was admitted with high-grade fever. Abnormal laboratory findings included hypoxemia, and elevated levels of LDH and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R). Chest computed tomography scans (CT) revealed diffuse ground-glass shadows in both lungs. Transbronchial lung biopsy (TBLB) confirmed the diagnosis of intravascular lymphomatosis (IVL). Patient 2 was a 46-year-old man who was also admitted with high-grade fever. Abnormal laboratory findings included slight hypoxemia, and elevated levels of LDH and sIL-2R. Chest CT images revealed diffuse, fine nodular densities in both lungs and several small nodules in the bilateral lower lobes. Perfusion scintigraphy revealed multiple defects in both lungs. TBLB specimens yielded a diagnosis of IVL. Although antemortem diagnosis of IVL is frequently difficult, it is necessary to perform TBLB in those patients who show fever not responding to antibiotics, elevated levels of LDH and sIL-2R, and hypoxemia.