

症 例

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

田浦 裕輔 山崎 裕 加藤 達治

要旨：症例1は71歳，男性，38の抗生剤不応の発熱が続き，LDHの上昇，低酸素血症，可溶性IL-2受容体価の上昇を呈した．胸部CT上では肺底部を除き，両肺に中心性に濃度上昇を認めた．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65歳，男性，38の抗生剤不応の発熱が続き，LDHの上昇，低酸素血症，汎血球減少，可溶性IL-2受容体価の上昇を呈した．胸部CT上では両上肺野を主体に，びまん性に淡い濃度上昇を認めた．肺血流シンチにて両側上，中肺野に血流の低下を認めた．症例1を経験したことから上記疾患を疑い，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，上記症例はTBLBにて診断を得ることができ，化学療法を施行しえた．低酸素血症の存在にもかかわらず，積極的なTBLBの施行が治療上も有益と考えられた．

キーワード：高熱，LDH，低酸素血症，経気管支肺生検，血管内リンパ腫症

High grade fever, LDH, Hypoxemia, Transbronchial lung biopsy, Intravascular lymphomatosis (IVL)

はじめに

血管内リンパ腫症（Intravascular lymphomatosis: IVL）は^{1,2)}，従来 Angiotropic lymphoma, Neoplastic angioendotheliosis^{3,4)}などと呼ばれていたもので，全身の小血管内腔に腫瘍細胞が増殖する特異な悪性リンパ腫である^{5,6)}．生前診断は困難で多くは剖検によって診断されている⁷⁾．今回我々はTBLBにてIVLの診断を得て，化学療法を施行できた症例を経験したため報告する．

症 例

症例1：71歳，男性．

主訴：発熱．

既往歴：特記すべき事なし．

現病歴：平成9年11月下旬より38の発熱を認め，12月2日より近医にてセファゾリン，セファレキシンを投与されたが，夜間40の発熱が続くため，12月5日加療目的にて当科に紹介入院となった．

入院時現症：意識清明，身長165.5cm，体重55kg，体温36.9，貧血，黄疸，浮腫なし．咽頭発赤著明．表在リンパ節を触知せず．呼吸音異常なく心雑音も聴取されなかった．

入院時検査所見（Table 1）：血算は正常であったが，生化学検査では，GOTが97 IU/l，LDHが1,976 IU/l

Table 1 Laboratory findings (Patient 1)

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,700 / μ l	LDH	1,976 IU/l
stab	5 %	TP	7.8 g/dl
seg	66 %	ALB	3.6 g/dl
eos	1 %	GOT	97 IU/l
bas	1 %	GPT	22 IU/l
mon	11 %	BUN	17 mg/dl
lym	27 %	Cre	1.2 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	Tumor markers	
Plt	15.2 $\times 10^4$ / μ l	sIL-2R	3,750 U/ml
ESR	28 mm/h	SCC	< 1.0 ng/ml
Serology		CEA	1.3 ng/dl
CRP	8.2 mg/dl	CA19-9	2 U/ml
Arterial blood gas			
PaO ₂	68.7 torr		
PaCO ₂	32 torr		

と上昇していた．血清検査ではCRPが8.2 mg/dlと上昇を認めた．腫瘍マーカーではsIL 2 Rが3,750 U/mlと高値を示した．動脈血ガス分析ではPaO₂が68 torr (room air)と低酸素血症を認めた．ツベルクリン反応は陰性であった．

入院時胸部X線写真（Fig. 1）：両肺野に淡い粒状影を認めた．

入院時胸部CT（Fig. 2）：肺底部を除いて，両側びまん性のスリガラス様の淡い肺野濃度上昇を認めた．胸膜直下の領域はspareされており，病変部と健常肺と思われる所見が混在している．その他，左上葉肺門部付近に



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on admission shows mildly diffuse reticulonodular shadows on both sides.



Fig. 2 Chest CT scan shows diffuse reticulonodular shadows on both sides.

約 1.5 cm 大の nodule を認めた。有意なリンパ節腫大は認めなかった。

入院時腹部 CT：軽度から中等度の脾腫を認めた。

骨髄生検・穿刺：異型細胞は認められなかった。

肺血流シンチ：両上中肺野に血流低下を認めた。

入院後経過：セフォチアム，ミノサイクリンを投与したが解熱傾向なく，PaO₂ 56 torr (room air) と急速に悪化し，胸部 X 線写真上間質影も出現したため，12月12日から14日までメチルプレドニゾロン 1g でパルス療法施行した。以降プレドニゾロン 60 mg 経口投与にて動脈血ガス，胸部 X 線写真ともに若干の改善を見た。12月26日 PaO₂ 94 torr (O₂ 3 l/min 下) とやや上昇していたため，気管支鏡検査施行。右 B^b より TBLB 施行した。病理学的所見 (Fig. 3 A, 3 B) では肺胞壁の毛細血管内に胞体の乏しい，やや大型の異型細胞が見られ，

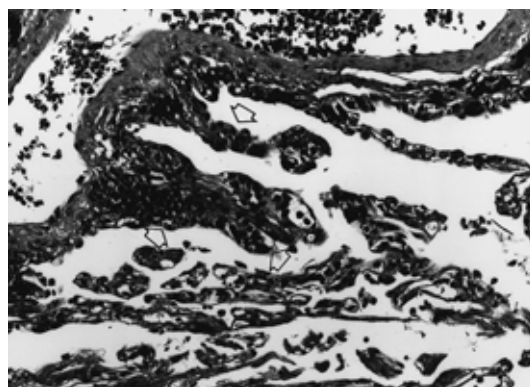


Fig. 3A Photomicrograph of a hematoxylin-eosin stained transbronchial lung biopsy specimen, showing many lymphoid cells within capillaries (arrows). In areas of involvement, capillaries are expanded by an intraluminal proliferation of large lymphoid cells with little cytoplasm, and high nucleus-to-cytoplasm ratios. There is patchy expansion of alveolar septa and perivascular areas (original magnification × 100)

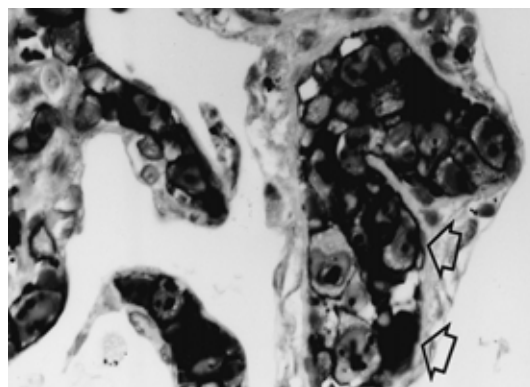


Fig. 3B Immunohistochemical staining of tumor cells within alveolar capillaries with L-26, demonstrating a strong staining reaction and identifying some of the cytologic characteristics of the tumor as a lymphoma of B-cell lineage (arrows) (original magnification × 400)

B 細胞由来のリンパ腫細胞と考え，IVL と診断した。平成 10 年 1 月 8 日よりシクロフォスファミド，アドリアマイシン，ピンクリスチン，プレドニゾロンによる化学療法 (VEPA 療法) 施行すると，すみやかに解熱した。骨髄抑制の見られた 1 月 16 日頃より 39 °C の発熱が出現し，胸部 X 線写真上右下肺野に浸潤影を認め，肺炎と診断した。また PaO₂ 50 torr (O₂ 2 l/min 下) と急速に低下したため，メチルプレドニゾロンパルス療法，γ グロブリン製剤，抗生剤を投与したが効果がないため，1 月 22 日人工呼吸管理を行ったが，同日永眠された。剖検所見ではリンパ腫細胞の残存が見られなかったことが

Table 2 Laboratory findings (Patient 2)

Hematology		Biochemistry	
WBC	3,000 / μ l	LDH	2,387 IU/l
stab	4 %	TP	7.4 g/dl
seg	42 %	ALB	3.8 g/dl
eos	0 %	GOT	146 IU/l
bas	0 %	GPT	52 IU/l
mon	23 %	BUN	18 mg/dl
lym	31 %	Cre	0.9 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	Tumor markers	
Plt	6.9×10^4 / μ l	sIL-2R	3,380 U/ml
ESR	50 mm/h	Arterial blood gas	
Serology		PaO ₂	49.0 torr
CRP	1.0 mg/dl	PaCO ₂	34.2 torr



Fig. 4 Chest X-ray film obtained on admission shows no notable abnormalities.

ら、死亡原因は MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) 肺炎であろうと考えられた。

症例 2 : 65 歳, 男性 .

主訴 : 発熱, 全身倦怠 .

既往歴 : 平成 9 年 4 月から 8 月まで下血があり潰瘍性大腸炎と診断され, メサラジン, サラゾスルファピリジン, ベタメタゾン注腸にて治療された . ステロイドは満月様顔貌のため, 11 月より中止されていた .

現病歴 : 平成 9 年 12 月頃から 38 の発熱があり, 抗生剤投与されたが解熱傾向なく, 平成 10 年 1 月 26 日不明熱の精査加療目的にて入院となった .

入院時現症 : 身長 172.7 cm, 体重 60 kg, 体温 38.6 , 径 5 mm の頸部リンパ節を数個触れる . 呼吸音異常なし . 肝臓, 脾臓を触知せず .

入院時検査所見 (Table 2) : 血算では汎血球減少を認

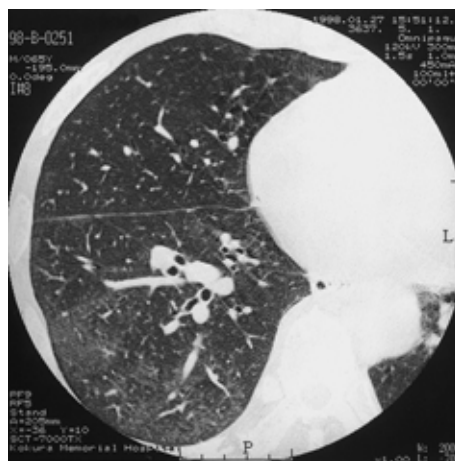


Fig. 5 Chest high-resolution CT scan shows reticulonodular shadows in right S6.

め, 生化学検査では GOT が 146 IU/l, GPT が 52 IU/l, LDH が 2,387 IU/l と上昇していた . 腫瘍マーカーは sIL 2 R が 3,380 U/ml と高値を示した . 動脈血ガス分析では PaO₂ 49 torr (room air) と低酸素血症を認めた .

入院時胸部 X 線写真 : 特に異常は認めなかった (Fig. 4) .

入院時胸部 CT : 両肺の上肺野を主体として, びまん性の淡い濃度上昇を認めた . 中葉, 舌区や下葉の肺底区は比較的保たれているが, S6 領域には上葉と同様の淡い濃度上昇を認めた (Fig. 5) .

腹部 CT : 軽度の肝脾腫, 脾内に腫瘤を認めた .

骨髓生検・穿刺 : 異型細胞は認められなかった .

肺血流シンチ : 両上中肺野に血流低下を認めた .

入院後経過 : 高熱の原因は, LDH, sIL 2 R の上昇より, 血液学的な異常が示唆され, PaO₂ の低下があることと, 症例 1 を経験したことから, 右 B² より TBLB を施行した . 病理学的所見 (Fig. 6 A, 6 B) では肺胞壁の毛細血管内に大型で胞体の乏しい, B 細胞由来のリンパ腫細胞の増生が見られ, IVL の確定診断を得た . 2 月 6 日, 2 月 23 日の 2 クールに渡りシクロフォスファミド, アドリアマイシン, ピンクリスチン, プレドニゾロンによる化学療法 (CHOP 療法) を施行した . 経過良好で, 臨床所見, 検査所見上寛解状態となり, 7 月に自家末梢血幹細胞移植を施行した . 移植後 1 年以上経過した現在も無病生存中である .

考 察

本疾患は 1959 年 Pflieger らにより初めて報告されたが, 病変が多くの臓器にまたがるため, あらゆる診療科で遭遇する可能性があり, その存在と病態を認識しておく必要があると考えられる . 臨床症状は多彩で, 呼吸困

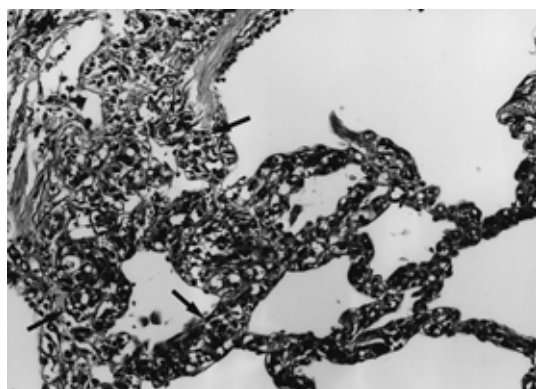


Fig. 6A Photomicrograph of a hematoxylin-eosin stained transbronchial lung biopsy specimen, showing tumor cells in the capillaries (arrows) (original magnification $\times 100$)

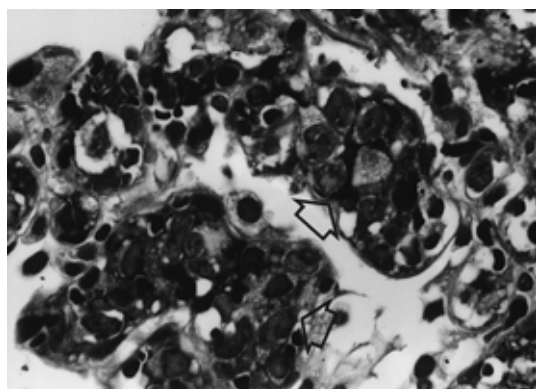


Fig. 6B Immunohistochemical study showing strong immunoreactivity for L-26 (arrows) (original magnification $\times 400$)

難, 痴呆, 神経学的症状, 発熱, 皮膚症状等がある⁸⁾. IVL における肺浸潤⁹⁾⁻¹²⁾についての報告は散見されるが, Colby¹³⁾らの報告によると, IVL の剖検ではほとんどの症例で肺への浸潤が確認されるという. Gabor¹⁴⁾らは, IVL のリンパ腫細胞の広汎な肺血管床への浸潤により成人呼吸促進症候群が惹起されたと報告している. Walls¹⁵⁾らによると, 転移性癌細胞による肺血管の塞栓症と同様に病理組織学的所見を反映して, 呼吸困難, 頻呼吸, 低酸素血症を呈し, ひいては肺高血圧症や肺性心に至るであろうと考えられている. Demirer¹⁶⁾らによると, 発熱, 咳, 呼吸困難, 低酸素血症を呈したが, 胸部 X 線写真, 胸部 CT, 肺血管造影にて異常を示さなかったという報告もある. 今回, 我々が経験した症例 1 は, 発熱, LDH の上昇, 低酸素血症, 胸部 X 線写真上両肺野に淡い粒状影を認め, 当初は転移性肺癌, 粟粒結核, 特発性間質性肺炎, 悪性リンパ腫を鑑別診断として考えていた. 腫瘍マーカーの結果から転移性肺癌は否定的であると考え

た. また, 通常の特発性間質性肺炎と比べると間質性陰影の分布が異なること, 即ち肺の末梢に陰影がみられないことから非典型的であると考えた. 悪性リンパ腫については, sIL 2R の上昇は特異的な所見ではなく, 一般にリンパ球の活性化を示すマーカーであると考えられ, 主にリンパ腫の増殖状態を示すものとしてフォローされている. 以上より, TBLB を施行することで確定診断を得たいと考えた. 症例 1 に対しては PaO₂ の上昇を待つて TBLB を施行した. しかし症例 2 に関しては本疾患を疑い, 積極的に TBLB を施行後化学療法, 末梢血幹細胞移植により, 現在も経過良好である. 以上より抗生剤不応の発熱があり, LDH の上昇, sIL 2R 高値, 低酸素血症を呈する症例には, 画像診断を施行の上で, IVL という特殊で急性に増悪する疾患も念頭に置き, TBLB を積極的に施行すべきと考えた.

本文の要旨は第 41 回呼吸器学会九州地方会総会にて発表した.

文 献

- 1) Warnke RA, et al (ed): Intravascular lymphomatosis. In: Atlas of Tumor Pathology, Fask 14, Tumor of the Lymph nodes and Spleen. Armed Forces Institute of Pathology, 1995; pp: 184-187.
- 2) Wick MR, Mills SE, Scheithauer BW, et al: Reassessment of malignant "angioendotheliomatosis". Evidence in favor of its reclassification as "intravascular lymphomatosis". Am J Surg Pathol 1986; 10: 112-123.
- 3) Pflieger L, Tappeiner J: Zur Kenntnis der systemisierten Endotheliomatose der cutanen Blutgefasse (Reticuloendotheliomatose?) Hautarzt 1959; 359-363.
- 4) Petio CK, et al: Neoplastic angioendotheliosis: ultrastructural study and review of literature. Ann Neurol 1978; 3: 393-399.
- 5) Mori S, et al: Cellular characteristic of neoplastic angioendotheliosis and immunohistological markers study of 6 cases. Virchows Arch [A] 1985; 407: 167-175.
- 6) Bhawan J, et al: Malignant lymphoma and malignant angioendotheliosis: one disease. Cancer 1985; 55: 570-576.
- 7) 藤川いづみ, 鄭 東姫, 矢ヶ崎史治, 他: 病初期に単球増加を伴い VEPA 療法中に間質性肺炎を合併した angiotropic lymphoma の 1 剖検例. 日内会誌 1996; 85: 271-273.
- 8) Mock DJ, et al: Angiotropic lymphoma manifested by fever and painful swollen legs. Southern Med J 1993; 86: 1432.

- 9) 井上一彦, 力丸茂穂, 上野恭一, 他: 肺に初発したと考えられる intravascular lymphomatosis の 1 例. 臨床放射線 1995; 40: 1173-1175.
- 10) Curtis JL, Warnock ML, Conrad DJ, et al: Intravascular Large-cell Lymphoma With Small Vessel Pulmonary Vascular Obstruction and Hypercalcemia. W J Med 1991; 155: 72-76.
- 11) Takamura K, Nasuhara Y, Mishima T, et al: Intravascular lymphomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy. Eur Respir J 1997; 10: 955-957.
- 12) Samuel A, Yousem MD, Colby TV: Intravascular Lymphomatosis Presenting in the lung. Cancer 1990; 65: 349-353.
- 13) Colby TV: Malignancies in the lung and pleura mimicking benign processes. Sem Diag Pathol 1995; 12: 30-44.
- 14) E Peter Gabor, Thomas Sherwood, Karen E Mercola: Intravascular Lymphomatosis Presenting as Adult Respiratory Distress Syndrome. American Journal of Hematology 1997; 56: 155-160.
- 15) Walls JG, Hong YG, Cox JE, et al: Pulmonary Intravascular Lymphomatosis: Presentation with Dyspnea and Air Trapping. CHEST 1999; 115: 1207-1210.
- 16) Demirer T, Dail DH, Aboulafia DM: Four varied cases of Intravascular Lymphomatosis and a literature review. Cancer 1994; 73: 1738-1745.

Abstract

Two Cases of Intravascular Lymphomatosis Diagnosed Antemortem by Transbronchial Lung Biopsy

Yuusuke Taura, Hiroshi Yamazaki and Tatsuji Katou

Department of Internal Medicine, Kokura Memorial Hospital

Patient 1 was a 71-year-old man who had been admitted to our hospital with high-grade fever. Chest computed tomographic (CT) images revealed clear peripheral and high-density central areas. Abnormal laboratory findings included elevated LDH and hypoxemia. Interstitial pneumonia was suspected, and transbronchial lung biopsy (TBLB) confirmed the diagnosis of intravascular lymphomatosis (IVL). The patient succumbed before completion of chemotherapy. Patient 2 was a 65-year-old man admitted with high-grade fever. Abnormal laboratory findings included pancytopenia, hypoxemia, and elevated levels of LDH and soluble interleukin 2 receptor. Chest CT images revealed diffuse, mildly dense areas in the upper fields of both lungs. TBLB specimens yielded a diagnosis of IVL. Complete clinical remission was obtained with CHOP multiagent chemotherapy. Although IVL is usually diagnosed at autopsy, in these 2 cases an antemortem diagnosis was made on the basis of TBLB findings. Also, multiagent chemotherapy achieved a complete clinical remission in Patient 2.