

## ●症 例

## びまん性の小葉中心性陰影を呈した血管内リンパ腫の1例

篠田 裕美<sup>1)</sup> 前島 新史<sup>2)</sup> 清水 久実<sup>1)</sup>  
尾仲 章男<sup>1)</sup> 朴 戴源<sup>3)</sup> 小山田吉孝<sup>1)</sup>

要旨：症例は54歳女性。全身倦怠感と労作時呼吸困難を主訴に当科に入院した。血清LDHが2,145IU/Lと著増し、胸部CT上、びまん性の小葉中心性陰影が認められた。気管支肺胞洗浄液の総細胞数は増多し、リンパ球が98%を占めていた。経気管支肺生検でCD20陽性の異型細胞が肺胞隔壁の毛細血管内に多数認められたため血管内リンパ腫と診断した。リンパ腫細胞は骨髄の毛細血管内にも存在した。血球貪食像は認められなかった。Rituximab併用多剤化学療法(R-CHOP療法)により完全寛解に達し、診断から40カ月経過した現在も再発なく経過している。血清LDHの上昇をとめない、胸部CTでびまん性の小葉中心性陰影を呈する症例では血管内リンパ腫を鑑別診断のひとつにあげ、積極的に経気管支肺生検を行うことが重要であると考えられる。

キーワード：血管内リンパ腫，小葉中心性陰影，経気管支肺生検，気管支肺胞洗浄

Intravascular lymphoma, Centrilobular opacity, Transbronchial lung biopsy,  
Bronchoalveolar lavage

## 緒 言

血管内リンパ腫(intravascular lymphoma:IVL)は、腫瘍細胞が種々の臓器の小血管(小動静脈,毛細血管)内で選択的に増殖する悪性リンパ腫で予後不良な疾患である<sup>1)</sup>。2001年の新WHO分類では、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の亜型に分類されている<sup>2)</sup>。今回われわれは、胸部CTでびまん性の小葉中心性陰影を呈し、経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy:TBLB)で診断し得たIVLの1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：54歳，女性。

主訴：全身倦怠感，労作時呼吸困難。

現病歴：2005年11月7日頃より，発熱，盗汗，労作時呼吸困難を自覚するようになった。同月15日に当院総合内科を受診した。扁桃炎の診断で抗生剤を処方され解熱したが，息切れは持続した。同月25日に同科を再受診するも室内気におけるSpO<sub>2</sub>が正常で，胸部単純X線でも異常を指摘されなかったため経過観察となった。その後も呼吸困難が続き，全身倦怠感をともなうように

なったため12月20日同科入院，翌21日当科転科となった。

既往歴：48歳からベーチェット病のため当院総合内科で経過観察中。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。鳥の飼育なし。加湿器の使用なし。

内服：dimethicone 240mg/日。

入院時現症：意識清明，体温36.0℃，脈拍90/分，血圧124/90mmHg，呼吸数24/分，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，表在リンパ節触知せず，肺野清，心音純，腹部平坦・軟，圧痛・抵抗なし，肝脾触知せず，四肢浮腫なし，皮疹なし，神経学的所見異常なし。

検査所見(Table 1)：末梢血では軽度の正球性正色素性貧血を認めた。白血球数は軽度減少していたが，分画は正常であった。生化学検査ではAST，LDH，CRPが増加していた。特にLDHは2,145IU/Lと著増していた。また，可溶性interleukin(IL)-2受容体が高値を示した。KL-6は209U/mlと正常であった。室内気における動脈血ガス分析ではPaO<sub>2</sub>が低下していた。

胸部X線写真(Fig. 1)：両肺野びまん性にすりガラス様陰影が認められた。

胸部高分解能CT(Fig. 2)：肺野濃度がびまん性に上昇しており，特に小葉中心部で強かった。葉間胸膜の不規則な肥厚や，小葉間隔壁の肥厚を示唆する末梢の線状影も一部で認められた。有意なリンパ節腫大は認められなかった。

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

<sup>1)</sup>国立病院機構東京医療センター呼吸器科

<sup>2)</sup>同 研究検査科

<sup>3)</sup>同 血液内科

(受付日平成21年6月4日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	3,700/ $\mu$ l	AST	125 U/l	$\beta$ -D-glucan	< 5.0 pg/ml
Neutro.	74.0%	ALT	11 U/l	soluble IR-2 R	1,870 U/ml
Lympho.	20.2%	LDH	2,145 U/l	KL-6	206 U/ml
Mono.	5.3%	T-Bil	0.80 mg/dl	ACE	17.8 U/L
Eosino.	0.3%	Glucose	93 mg/dl	Blood Gas Analysis (Room air)	
Baso.	0.2%	TP	6.0 g/dl	pH	7.472
RBC	$379 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	13.9 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	35 Torr
Hb	10.6 g/dl	Cr	0.62 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	57 Torr
Ht	30.4%	Na	138 mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25 mEq/l
MCV	83.9 fl	K	3.8 mEq/l		
MCH	28.0 pg	Cl	102 mEq/l		
MCHC	33.3 g/dl	CRP	9.0 mg/dl		
Plt	$17.3 \times 10^4$ / $\mu$ l				



Fig. 1 Chest radiograph on admission shows diffuse ground glass opacities in bilateral lung fields.

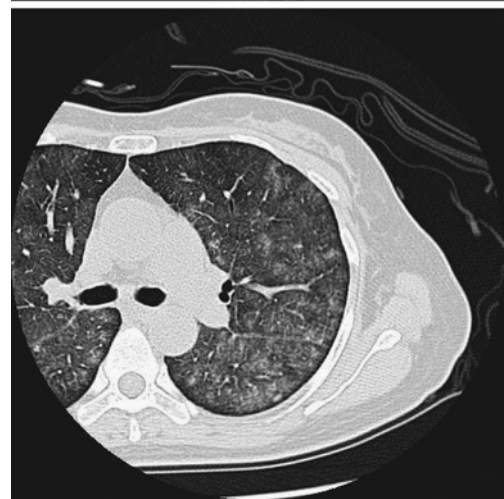


Fig. 2 Chest high-resolution CT on admission reveal diffuse ground glass opacities with centrilobular augmentation in the bilateral lungs. Irregular interlobar pleural thickening is recognized. Isolated subpleural linear shadows suggestive of interlobular septal thickening are seen.

入院後経過：低酸素血症に対して酸素投与を開始した。冬季の発症で病歴聴取では抗原を推定できなかったが胸部画像所見から過敏性肺炎を疑い、入院2日目に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL), TBLBを施行した。右B3から回収したBAL液中の総細胞数は $2 \times 10^5$ /mlと増多し、リンパ球が98%を占めていた。これらのリンパ球に細胞異型は認められなかった。この所見からTBLB結果を待たずにprednisolone 30mg/日の投与を開始したが、臨床症状は改善しなかった。TBLBでは、核の腫大・不整をともなう異型細胞が肺胞隔壁の毛細血管内に多数認められた。これらの細胞ではCD20が陽性でCD3が陰性であった (Fig. 3)。このことからIVLと診断し、全身検索をおこなった。骨髄では、同様の異型細胞が主として毛細血管内に存在し、一部血管外にも浸潤していた。血球貪食像は認められなかった。頭部造影CTは正常で、髄液中に異型細胞は認められなかった。

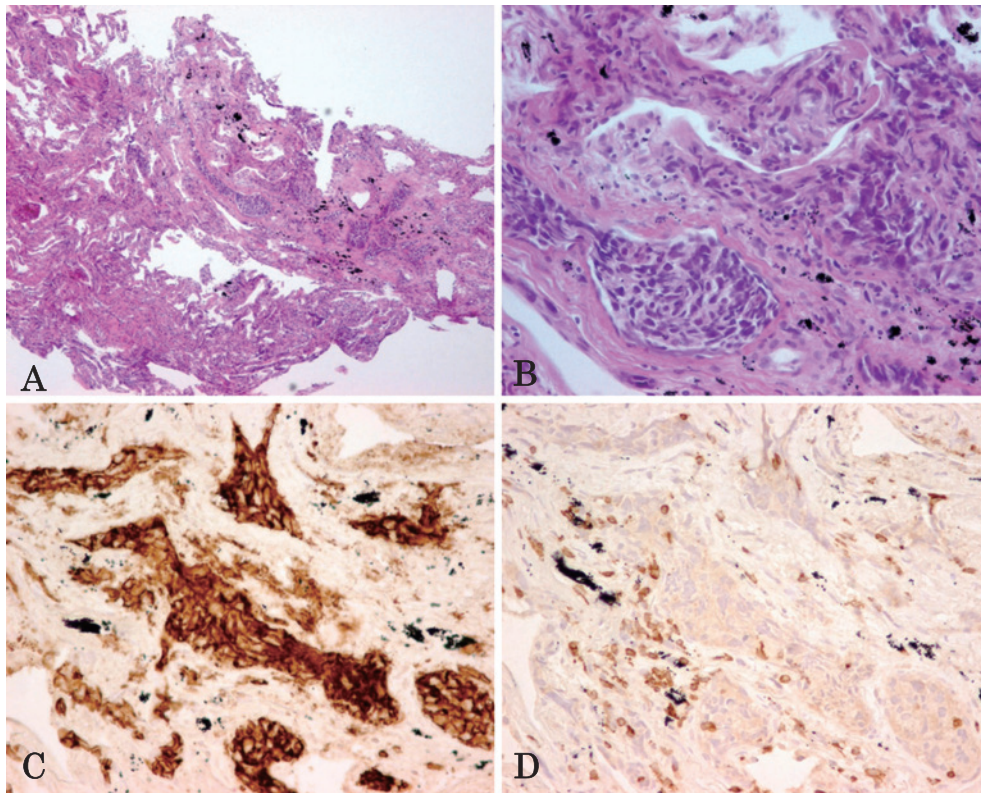


Fig. 3 Microphotographs of TBLB specimen. Capillaries in alveolar septa are filled with numerous large atypical cells (A: H-E stain (low magnification), B: H-E stain (high magnification)). These cells are CD20-positive (C), CD3-negative (D).

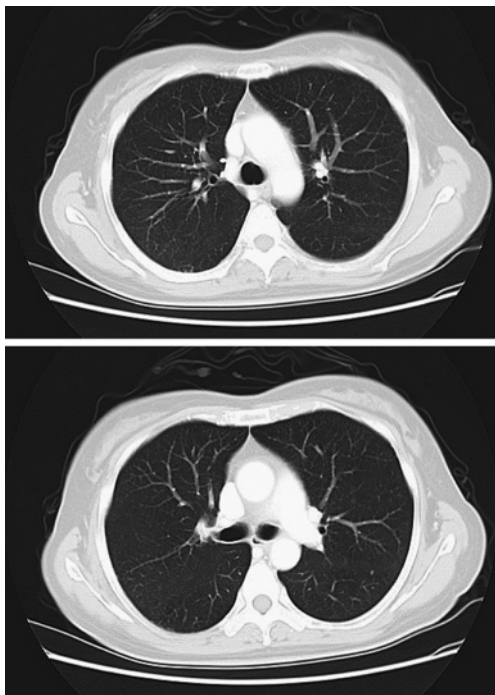


Fig. 4 Chest CT after the first course of combined chemotherapy. There is no sign of ground glass opacities.

腹部造影 CT では肝脾腫が認められた。血液内科に転科後、多剤化学療法 (CHOP 療法) が施行された。これにより全身倦怠感・労作時息切れは消失し、胸部 CT 所見は改善した (Fig. 4)。計 8 コースの CHOP 療法 (第 2 コース以降 rituximab 併用) で完全寛解が得られ、診断から 40 カ月経過した現在も再発なく経過している。

### 考 察

IVL は腫瘍細胞が種々の臓器 (骨髄、中枢神経、肺、肝臓、脾臓、皮膚など) の小血管 (小動静脈、毛細血管) 内で選択的に増殖する悪性リンパ腫で、2001 年の新 WHO 分類では、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の亜型に分類されている<sup>1)2)</sup>。発熱、全身倦怠感をはじめとする多彩な臨床症状を呈し、生前診断が困難な症例も少なくない<sup>3)4)</sup>。また、中高年における不明熱の鑑別疾患としても重要である<sup>4)</sup>。本邦の IVL は欧米における報告と異なり、中枢神経症状・皮膚病変が少なく、骨髄浸潤・呼吸器症状が多いとされ、血球貪食症候群も 60% と高率に認められる<sup>1)4)</sup>。このことから、古典的な IVL とは異なるアジア変異型 (asian variant) の概念・診断基準が提唱されている<sup>5)6)</sup>。本症例も中枢神経症状・皮膚病変がないことからアジア変異型が疑われたが、血球貪食像

は認められず診断基準を満たしてはいなかった。

1990年以降に報告された本邦におけるIVLで肺病変をとともなう9例<sup>7)~14)</sup>について検討した。本症例と同様の小葉中心性陰影は4例<sup>8)~10)13)</sup>で認められ、2例では当初、過敏性肺炎が疑われていた。小葉中心性陰影は、小葉の中心に位置する細気管支、併走する小動脈および周辺の広義間質や肺実質の病変を反映する。したがって、本症例を含めた5例のIVLでは、これらの小葉中心構造における小血管が有意に傷害されていた可能性が示唆される。しかしながら、本症例のTBLB検体では小葉中心部と辺縁部の比較が困難であり、上記の可能性を証明することはできなかった。また、他の報告でも小葉中心性陰影が成立した機序を示唆する記載は見当たらなかった<sup>8)~10)13)</sup>。後述のごとくTBLBはIVLの肺病変を診断する有効な手技であるが、小葉中心性陰影の成立機序を明らかにするためには外科的生検が必要と思われる。本症例では葉間胸膜の肥厚や肺野末梢の線状影が一部で認められ、小葉辺縁部の病変も示唆されることから広義間質が病変の主座となる疾患、すなわちサルコイドーシスやリンパ球性間質性肺炎(LIP)なども鑑別にあがる。さらに、本症例では否定されているが、Kawamuraら<sup>11)</sup>がIVLへの合併を報告したニューモシスティス肺炎やウイルス性肺炎、喫煙歴のある症例では呼吸細気管支炎や呼吸細気管支炎をとともなう間質性肺疾患(RB-ILD)も画像上の鑑別疾患として考えるべきであろう。

血清LDHは報告例全例で上昇しており1例を除いて1,000IU/Lを超えていた。本症例でも2,145IU/Lと著明に増加していた。CTで小葉中心性陰影を呈し、血清LDH高値を示す症例ではIVLを疑う必要があると考える。本症例はTBLBによって診断されたが、報告例9例のうち胸腔鏡下肺生検を要した1例と生前診断がつかなかった1例を除いた7例がTBLBによって診断されており、TBLBは確定診断にとって有用と考える。なお、本症例ではBAL液中のリンパ球が98%と著増していた。これらの細胞に形態学的異常は認められなかったが、CD4、CD8以外の細胞表面マーカーを検討していないため、反応性に増加した正常リンパ球なのか、腫瘍細胞なのか、由来の詳細については不明である。過去の報告例<sup>11)13)15)</sup>のBAL液所見は一定でなく、本症例のようにリンパ球が著増している症例も認められなかった。今後IVLの肺病変を疑いBALを施行する場合には、リンパ球表面マーカーの詳細な検討をあらかじめ計画しておく必要があると考える。

本症例はベーチェット病に合併したが、検索した範囲ではベーチェット病とIVLの関連を示唆する報告は認められなかった。また、本症例のベーチェット病は無治療で経過観察されていたため、ベーチェット病の治療薬

として用いられることもある免疫抑制剤(シクロスポリン、シクロフォスファミド、アザチオプリン)による二次性悪性腫瘍の可能性はなく、偶発合併症の可能性が高いと考える。

村瀬らによれば、アンスラサイクリン系薬剤を含む化学療法を施行された61例のMSTは13カ月で3年生存率は31%である一方、施行されなかった14例の生存期間中央値(MST)が1カ月であった<sup>4)</sup>。本症例もR-CHOP療法が奏功し長期生存が得られている。気管支鏡検査による早期診断が良好な経過につながったものと思われる。

## 結 語

びまん性の小葉中心性陰影を呈したIVLの1例を経験した。TBLBにより早期に確定診断が得られR-CHOP療法が奏功した。血清LDHの上昇をとともない、胸部CTでびまん性の小葉中心性陰影を呈する症例ではIVLを鑑別診断のひとつにあげ、積極的にTBLBを行うことが重要であると考えられる。

## 引用文献

- 1) Ponzoni M, Ferreri AJM, Campo E, et al. Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3168—3173.
- 2) Gatter KC, Warnke RA. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, et al, ed. *World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2001; 177—178.
- 3) 村瀬卓平, 富田有三, 中村栄男. 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVL) の知見補遺—Asian variant of IVLを中心とする文献的考察. *臨床血液* 2002; 43: 5—11.
- 4) 村瀬卓平, 真野和夫, 中村栄男. 血液内科以外で見つかる悪性リンパ腫—intravascular lymphoma. *内科* 2005; 96: 304—309.
- 5) Murase T, Nakamura S, Tashiro K, et al. Malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma, a distinct pathologic variant of intravascular lymphomatosis: a report of five cases and review of the literature. *Br J Haematol* 1997; 99: 656—664.
- 6) Murase T, Nakamura S, Kawauchi K, 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—834.

- 7) Kamesaki H, Matsui Y, Ohno Y, et al. Angiocentric lymphoma with histopathologic features of neoplastic angioendotheliomatosis presenting with predominant respiratory and hematologic manifestations. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 768—772.
- 8) 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.
- 9) Takamura K, Nasuhara Y, Mishima T, et al. Intravascular lymphomatosis diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Eur Respir J* 1997; 10: 955—957.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Yamagata T, Okamoto Y, Ota K, et al. A case of pulmonary intravascular lymphomatosis diagnosed by thoracoscopic lung biopsy. *Respiration* 2003; 70: 414—418.
- 13) 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.
- 14) 藤原 愛, 東 太地, 山之内純, 他. びまん性肺浸潤を認めた血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例. *日内会誌* 2007; 96: 2783—2785.
- 15) Ko YH, Han JH, Go JH, et al. Intravascular lymphomatosis: a clinicopathological study of two cases presenting as an initial lung disease. *Histopathology* 1997; 31: 555—562.

### Abstract

#### A case of intravascular lymphoma with diffuse centrilobular opacities

Hiromi Shinoda<sup>1)</sup>, Arafumi Maejima<sup>2)</sup>, Kumi Shimizu<sup>1)</sup>, Akio Onaka<sup>1)</sup>,  
Taigen Boku<sup>3)</sup> and Yoshitaka Oyamada<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Tokyo Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Hematology, Tokyo Medical Center

A 54-year-old woman was admitted with general fatigue and dyspnea on exertion. Her serum LDH level was markedly elevated to 2145IU/L, and chest CT revealed diffuse centrilobular opacities. Total cell counts in bronchoalveolar lavage fluid were elevated, and lymphocytes accounted for 98% of the cells. A transbronchial lung biopsy demonstrated numerous CD20-positive atypical cells in the alveolar capillaries, so intravascular lymphoma (IVL) was diagnosed as having. Lymphoma cells were also present in the bone marrow sinusoids, while there was no sign of hemophagocytosis. Combined chemotherapy (CHOP with rituximab) successfully induced complete remission, and she has been free of recurrence for 40 months. In cases with diffuse centrilobular opacities on chest CT, accompanied by elevated serum LDH, it is important to rule out IVL by performing TBLB.