

●症 例

自然寛解が示唆された血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例

河井 康孝^a 中村 友彦^a 小栗 満^a 橋本亜香利^b 鈴木 昭^{c,d}

要旨：症例は 59 歳，女性。LDH の異常高値にて当院紹介となった。胸部 CT にて両肺びまん性にすりガラス陰影を認め，PET-CT では陰影に一致して軽度の集積がみられた。間質性肺炎や血管内リンパ腫などを疑い精査したが確定診断に至らず，胸腔鏡下肺生検にて血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) と診断した。病理検体中にはごく一部にしか腫瘍細胞を認めず，その後の CT では陰影は明らかに改善していたため IVLBCL の自然寛解と考えた。

キーワード：びまん性すりガラス陰影，血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫，自然寛解

Diffuse ground-glass opacity, Intravascular large B-cell lymphoma, Spontaneous remission

緒 言

血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma : IVLBCL) は，全身の微小血管内で選択的に腫瘍細胞が増殖する，節外性大細胞型 B 細胞リンパ腫のまれな病型である¹⁾。両肺にびまん性すりガラス陰影を認め，positron emission (PET)-CT でも一致した部位に集積を認めたが，切除した病理検体ではごく一部にしか腫瘍細胞を認めず，初診から診断確定までの間に自然寛解したと考えられた IVLBCL の 1 例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：59 歳，女性。

主訴：微熱，食欲不振，労作時呼吸困難。

既往歴：子宮筋腫，右乳腺腫瘍（詳細不明），気管支原性嚢胞。

家族歴：母 急性骨髄性白血病。

喫煙歴：なし。

職業：主婦。

現病歴：2012 年 5 月，上記主訴にて近医を受診し LDH

(lactate dehydrogenase) の異常高値を認めたため当院紹介となった。胸部 CT にて両肺にびまん性にすりガラス陰影を認め，PET-CT では陰影に一致して軽度の集積亢進を認めた。血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma : IVL) や間質性肺炎などを疑われ呼吸器内科および血液腫瘍内科紹介となった。

現症：身長 155 cm，体重 57 kg，血圧 105/54 mmHg，脈拍 64/min・整，体温 36.3℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)。胸部聴診上異常なし。腹部異常なし。表在リンパ節触知せず。全身に異常皮疹なし。

検査所見：LDH が 1,168 IU/L，sIL-2R (soluble IL-2 receptor) が 1,350 U/ml と高値であった (表 1)。動脈血液ガス分析や呼吸機能検査では異常所見は認めなかった。

胸部 X 線所見：明らかな異常所見は指摘できなかった。

胸腹部 CT 所見 (図 1)：両肺びまん性にすりガラス陰影を認めた。下葉ではすりガラス陰影がモザイク状に分布していた。肝脾腫は認めず。

PET-CT 所見 (図 2)：すりガラス陰影に一致して軽度の集積亢進 [maximum standardized uptake value (SU-Vmax) = 4.4] がみられた。

経過：気管支鏡検査を施行し気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)，経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) を行ったが，洗浄液中にリンパ球の軽度上昇を認めた以外には特異的な所見は得られなかった。皮膚のランダム生検にて悪性細胞は認めなかった。骨髄穿刺を施行したところ，穿刺液中に悪性細胞は認めなかったがマクロファージの貪食像がみられ，血液貪食症候群 (hemophagocytic syndrome : HPS) が

連絡先：河井 康孝

〒053-8506 北海道苫小牧市若草町 3-4-8

^a 王子総合病院呼吸器内科

^b 同 血液腫瘍内科

^c 同 臨床検査科

^d KKR 札幌医療センター病理診断科

(E-mail: yas-tack25@hotmail.co.jp)

(Received 18 Jan 2015/Accepted 6 Apr 2015)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Tumor marker	
WBC	5,300/ μ l	TP	6.4 g/dl	CEA	>0.5 ng/ml
Neutro	55%	ALB	3.5 g/dl	CYFRA	0.7 ng/ml
Lymph	30.9%	T-Bil	0.6 mg/dl	SCC	0.9 ng/ml
Mono	13.5%	AST	26 IU/L	NSE	27.7 ng/ml
Eosino	0.2%	ALT	12 IU/L	ProGRP	46.4 pg/ml
Baso	0.4%	LDH	1,158 IU/L		
RBC	405×10^3 / μ l	LDH1	11%	Serology	
Hb	11.3 g/dl	LDH2	34.5%	KL-6	391 IU/ml
Ht	34.3%	LDH3	35.7%	SP-D	<17.2 ng/ml
Plt	15.5×10^6 / μ l	LDH4	15.2%	sIL-2R	1,350 IU/ml
		LDH5	3.6%	Ferritin	838 ng/ml
Coagulation		BUN	7.4 mg/dl	Viral antibodies	
PT-INR	1.17	Cr	0.53 mg/dl	Measles (EIA) IgM index	<0.8
APTT	33 s	UA	4 mg/dl	Measles (EIA) IgA index	5.7
FIB	377 mg/dl	Na	140 mEq/L	EB-EA IgG	0.5
FDP	4.5 μ g/ml	K	4.1 mEq/L	EB-VCA IgM	0.2
AT-III	85%	Cl	106 mEq/L	EB-VCA IgE	7.1
		Ca	9.1 mg/dl	EB-EBNA IgG	2.1
		CRP	1.93 mg/dl		
		T-Cho	164 mg/dl		
		TG	114 mg/dl		
		HDL-Cho	47.1 mg/dl		

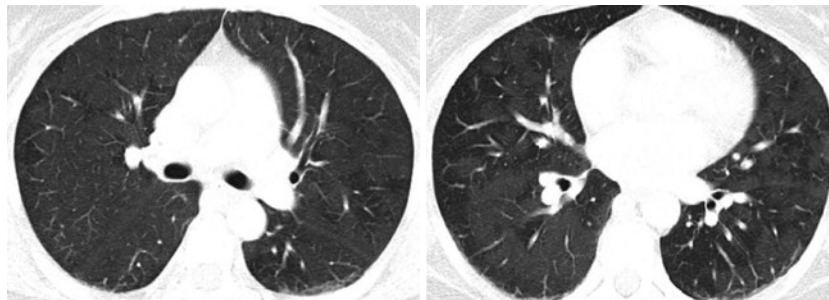


図 1 初診時胸部 CT. 両肺の広範囲に、びまん性に淡いすりガラス陰影を認め、下葉ではすりガラス陰影と正常肺がモザイクの所見を呈していた。

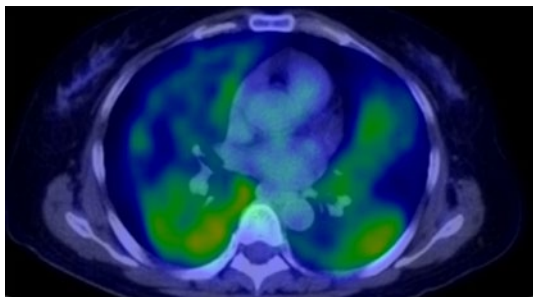


図 2 初診時 PET-CT. すりガラス陰影とはほぼ一致した部位に軽度の集積亢進 (SUVmax = 4.4) がみられた。

疑われた。HPS は悪性腫瘍やリンパ腫に関連するほか、ウイルス感染に起因する場合も多いため、麻疹や Epstein-Barr (EB) ウイルスの抗体を調べたがいずれも既感染パターンであった (表 1)。確定診断目的に胸腔鏡下肺生検を施行し、PET-CT で集積の強かった右肺下葉を部分切除した。切除検体の一部に深くびれや切れ込みを有する大型の異型細胞を認めた (図 3a)。ほとんどの異型細胞は血管内に存在しており、血管外 (肺間質) に存在する異型細胞はごく少数であった。免疫染色では B 細胞系のマーカーである CD79a が陽性であり (図 3b)、CD20 と Ki-67 の二重染色を行うと CD20 陽性細胞の 80% 程度が Ki-67 も陽性だった (図 3c)。一方で T 細胞系のマーカーである CD3 は陰性だった。以上から IVLBCL

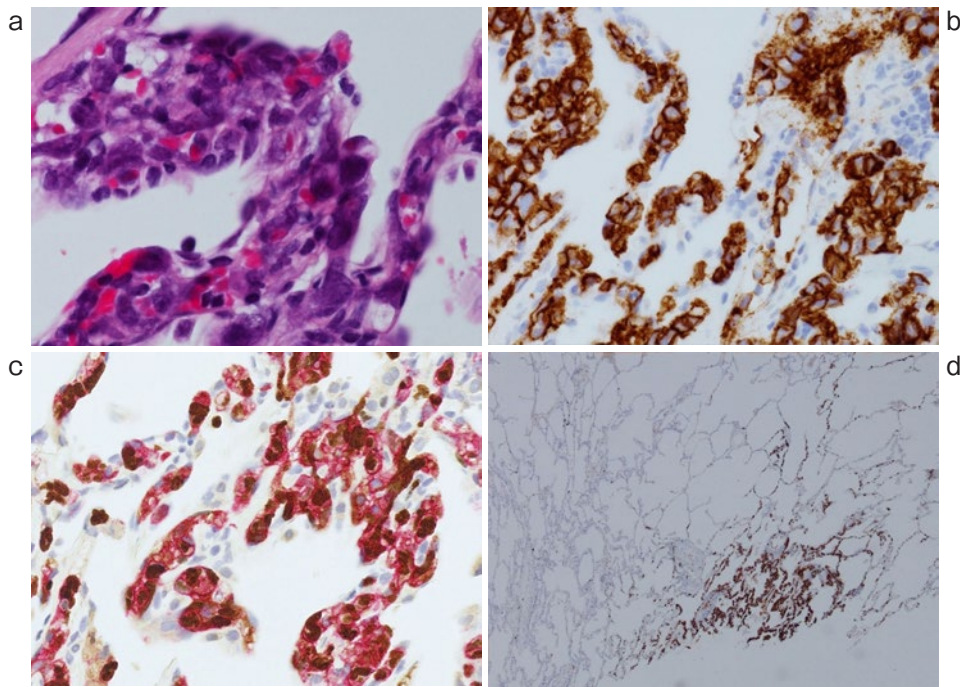


図3 胸腔鏡下肺生検の病理組織所見. a: 肺泡毛細血管内に大型異型細胞の集積を認めた (hematoxylin-eosin 染色, 20 倍). b: CD79a 陽性 (CD79a 染色, 20 倍). c: CD20 と Ki-67 の二重染色においては, CD20 陽性を示す大型異型リンパ球の多くが Ki-67 陽性を示し, Ki-67 陽性率は 80% 程度であった (CD20・Ki67 二重染色, 20 倍). d: 腫瘍細胞は標本中のごく一部にしか認められず, 大部分は正常肺である (CD20 染色, 2.5 倍).



図4 胸腔鏡下肺生検から1ヶ月後の胸部CT. ごく一部に散在性にすりガラス陰影を認めるのみで大部分は正常であった.

と診断した.

本症例では両肺の広範にすりガラス陰影がみられ PET-CT でもそれに沿って集積があったにもかかわらず, 採取された標本はほとんどが正常の肺組織で腫瘍細胞はごく一部にみられるのみであった (図 3d). 胸腔鏡下肺生検 (video-assisted thoracic surgery: VATS) 直前には LDH が 336 U/L と正常範囲まで低下していた. VATS から1ヶ月後の胸部 CT ではすりガラス陰影も著明に改善しており (図 4), sIL-2R も 310 U/ml と低下し

ていた. そのため VATS 施行時には, IVLBCL は軽快していたと考えた. 初診時は感染性の肺炎や過敏性肺臓炎などを併発していた可能性もあるが各種検査でそれらを示唆する所見はなく, IVLBCL の自然寛解が起こったと判断した. VATS 後の CT で陰影は残存しており完全寛解には至っておらず, 本来 IVLBCL は高悪性度であり無治療での経過観察は妥当でないと考え, 7 月より 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), およびプレドニゾン (prednisone)] を開始した. 8 コース施行後の PET-CT では異常集積はみられず完全寛解と判断した. 2014 年 11 月現在まで寛解を維持している.

考 察

IVLBCL は, 以前はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) の亜型とされていたが, 2008 年に改訂された現在の WHO (World Health Organization) 分類では独立した疾患概念として分類されている²⁾. 以前の文献では単に IVL と記載されている例が多いが, 同義のものと考えられる.

高橋らによれば, 我が国における IVLBCL の 96 例の解析において呼吸器症状を呈する例が 34%, 肺生検で診

断が得られたのは 6% とのことである³⁾。一方で剖検例の検討では 60% で呼吸器病変をみるとされており⁴⁾、潜在的には多くの症例で肺への腫瘍細胞の浸潤があると考えられるが、肺病変のみでの発症は非常に少ない⁵⁾。

IVLBCL の肺病変の画像所見については、本症例のようなびまん性のすりガラス陰影以外にも、粒状影やなかには腫瘍影を呈したという報告⁶⁾、あるいは CT では所見がなく Ga シンチグラフィや FDG-PET で集積がみられたという症例もあり、一定のパターンをとらず多彩である。

IVLBCL におけるすりガラス陰影などの肺野の間質影は腫瘍細胞の増殖による胞隔の肥厚と含気の減少を意味し、浸潤影や腫瘍影は血管外に浸潤した腫瘍によるとされる⁷⁾。本症例では、初診時の CT では両肺びまん性にすりガラス陰影が認められ、PET-CT でもほぼ一致した範囲に集積がみられた。上記の機序に沿えば胞隔の広範囲に腫瘍細胞が増殖していたと推測できるが、採取した検体の中にはごく一部にしか腫瘍細胞がみられず、その後の CT ではすりガラス陰影は著明に改善していた。血液検査や BAL、TBLB でも他の原因を示唆する所見はなかったため、IVLBCL が自然寛解した可能性が高いと考える。

低悪性度非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma: NHL) での自然寛解は 5~15% に起こるとされているが、中・高悪性度 NHL での自然寛解は非常にまれである⁸⁾。機序に関してははっきりしないが、腫瘍に対する自己免疫応答の亢進のほか、細菌・ウイルス感染、生検などの侵襲的検査でも起こりうるとされる⁹⁾¹⁰⁾。倉部らが報告した IVLBCL の自然寛解が示唆された症例では、末梢血中の CD8 優位の異型リンパ球増加を伴っており、EB ウイルス感染による B 細胞の不死化とそれを阻止する免疫応答と同様の免疫応答が生じて自然寛解に至ったのではないかと推測している¹¹⁾。一方 Abe らは、15 例の高悪性度 NHL の自然寛解例をまとめたが、EB ウイルスおよび麻疹ウイルスに感染した症例が 1 例ずつある以外は病変に対する生検以外に自然寛解の引き金となりうるものはみられなかったと報告している¹²⁾。本症例では骨髓穿刺にてマクロファージの貪食像がみられ、HPS を併発していた可能性も考えられた。HPS はウイルスなどの感染に続発する場合があるため¹³⁾、ウイルス感染を引き金とした自然寛解の可能性も考えられたが、本症例では HPS の診断基準¹⁴⁾は満たさず、他の検査でもウイルスなどの感染症を積極的に示唆する所見はなく、自然寛解の原因ははっきりしなかった。

以上、IVLBCL が自然寛解したと考えられるまれな 1 例を報告した。IVLBCL の肺病変はさまざまな画像所見をとる。本症例のように自然寛解をきたした場合には、

他のびまん性肺疾患との鑑別がより困難となる。IVLBCL が疑われた場合には胸腔鏡下肺生検も視野に入れ、積極的に確定診断をつけることが望ましい。

本論文の要旨は、第 106 回日本呼吸器学会北海道地方会 (2013 年 9 月、札幌) で報告した。

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) 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.
- 2) 島田和之. 血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療 (造血器腫瘍学: 基礎と臨床の最新研究動向 特論). 日臨 2012; 70 (増刊 2): 704-8.
- 3) 高橋良平, 他. 自覚症状が自然軽快し, 再燃時に経気管支肺生検で確定診断した血管内リンパ腫の 1 例. 日呼吸会誌 2010; 48: 825-30.
- 4) Wager T, et al. Diffuse pulmonary uptake on FDG-PET with normal CT diagnosed as intravascular large B-cell lymphoma: a case report and a discussion of the causes of diffuse FDG uptake in the lungs. Cancer Imaging 2012; 12: 7-12.
- 5) 東山明日美, 他. 高度の肺野病変を呈した血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫. 臨血 2010; 51: 353-6.
- 6) 櫻井綾子, 他. 発熱と呼吸困難にて発症し治療が奏効した血管内リンパ腫の 2 例. 日呼吸会誌 2011; 49: 743-9.
- 7) 南須原康行. Intravascular lymphomatosis と肺病変. LUNG 2004; 12: 163-7.
- 8) Tamás L, et al. Spontaneous remission in localized diffuse large B-cell lymphoma. Pathol Oncol Res 2011; 17: 779-84.
- 9) Fujimoto K, et al. Complete remission of splenic marginal zone lymphoma after an acute flare-up of hepatitis B in a hepatitis B virus carrier. Int J Hematol 2009; 90: 601-4.
- 10) Iwatani T, et al. Complete spontaneous regression of primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast. J Clin Oncol 2011; 29: e113-5.
- 11) 倉部 聡, 他. 異型リンパ球増加を伴い自然寛解した Asian Variant Intravascular Lymphoma. 新潟医学会誌 2005; 119: 371.
- 12) Abe R, et al. Spontaneous regression of diffuse large B-cell lymphoma harbouring Epstein-Barr virus: a case report and review of the literature. J Clin Exp Hematop 2007; 47: 23-6.

- 13) 石井榮一, 他. 血球貪食症候群: 病態研究の現状と展望. 日臨 2012; 70: 1059-67. tic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124-31.
- 14) Henter JI, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic

Abstract

A case of intravascular large B-cell lymphoma with a spontaneous remission

Yasutaka Kawai^a, Tomohiko Nakamura^a, Mitsuru Oguri^a, Akari Hashimoto^b and Akira Suzuki^{c,d}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Oji General Hospital

^bDepartment of Hematology and Oncology, Oji General Hospital

^cDepartment of Clinical Laboratory, Oji General Hospital

^dDepartment of Pathology, KKR Sapporo Medical Center

A 59-year-old woman with an elevation of lactate dehydrogenase was referred to our hospital. Chest CT revealed diffuse ground-glass opacities in both lungs with weak fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography-CT (PET-CT). Interstitial pneumonia and intravascular lymphoma were suggested. A transbronchial lung biopsy was conducted but did not reach a definitive diagnosis. Biopsy specimens obtained by video-assisted thoracoscopic surgery contained a small amount of tumor cells, mostly in the vessels, and the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) was confirmed. Chest CT after the lung biopsy revealed a marked improvement of the diffuse ground-glass opacities, which was considered as a spontaneous remission of IVLBCL.