

●画像診断

びまん性陰影を呈しランダム皮膚生検で速やかに
診断, 治療できた血管内リンパ腫の1例

森川 昇^a 土谷美知子^a 味水 瞳^a
中西 陽祐^a 坂口 才^a 長坂 行雄^b

要旨: 73歳女性. 労作時呼吸困難で受診した. びまん性に均質なすりガラス陰影と軽度の拘束性換気障害を認めた. Crackles, 蜂窩肺は認めずKL-6も正常であった. 肺高血圧を認めたが肺血流シンチグラフィで陰影欠損を認めず. 肺動脈領域を侵す肺血管疾患を疑い, CRP, LDHの著しい高値より血管内リンパ腫と考え, 第3病日のランダム皮膚生検で診断を確定した. ただちに化学療法を行い, 良好な反応を得た. 診断困難で予後不良とされる疾患だが, 肺動脈領域の血管の悪性疾患を疑い, 診断, 治療に至った.

キーワード: 血管内リンパ腫, びまん性すりガラス陰影, ランダム皮膚生検, 労作時呼吸困難, 肺血管疾患
Intravascular lymphoma (IVL), Diffuse ground-glass opacity, Random skin biopsy,
Dyspnea on exertion, Pulmonary vascular disease

緒 言

血管内リンパ腫 (intravascular lymphoma: IVL) は, 稀な進行性のB細胞リンパ腫でさまざまな全身症状, 神経学的障害を生じる疾患である¹⁾. 肺病変はびまん性すりガラス陰影や微細な小粒状影, 正常所見など多彩である²⁾¹⁰⁾. 臨床像から速やかにIVLを疑い, 皮膚ランダム生検により早期診断・早期治療を行えた1例を報告する.

症 例

患者: 73歳, 女性.

主訴: 労作時呼吸困難.

合併症: 子宮筋腫で全摘出後, 2型糖尿病, 高血圧症.
生活歴: 喫煙・飲酒なし.

受診時内服薬: シタグリプチン (sitagliptin), アスピリン (aspirin), トコフェロール (tocopherol), フロセミド (furosemide), アムロジピン (amlodipine), エソメプラゾール (esomeprazole).

現病歴: 当院への入院1ヶ月前より修正MRCグレード2 (mMRC 2) の労作時呼吸困難と咳嗽を自覚した. 3週

間前に前医に入院し, 胸部X線, 胸部造影CTで両肺野に均質なすりガラス陰影を認めた. 胸部~下腿造影CTでは肺塞栓・下肢静脈血栓を認めず, 肺機能で軽度の拘束性換気障害を示した [FVC 1.54L (予測値の74%)]. 右心カテーテルで肺動脈圧61/26mmHg (平均肺動脈圧38mmHg) と肺高血圧を認めた. 膠原病を示唆する血清学的異常はなかった. 入院中にすりガラス陰影が増悪したが^{99m}Tc-MAA肺血流シンチグラフィでは陰影欠損を認めなかった. 気管支鏡, 肺胞洗浄で, 細胞数 3.6×10^5 /mL (マクロファージ94%, リンパ球3%, 好中球3%) と細胞数の軽度の増加を認めたが異常細胞はなく, 洗浄液培養は陰性であった. 呼吸困難が進行し, 当院へ紹介された. 咳嗽は当院入院時までに消退した.

当院入院時現症: 身長145cm, 体重72kg, 心拍数88/min・整, 血圧113/60mmHg, 体温36.4°C, 呼吸数20/min, SpO₂ 99% (経鼻カニューレ4L/min). 結膜は蒼白. 表在リンパ節は触知せず. 皮疹, バチ指なし. 肺音は異常なし.

当院入院時血液検査所見: 白血球高値, 炎症反応上昇と貧血を認めた. LDHは上昇, BNP, KL-6は基準値内であった (表1). pH 7.43, PaO₂ 61 Torr, PaCO₂ 38 Torr, HCO₃⁻ 24.5 mmol/L, A-aDO₂の開大 [149 Torr (経鼻カニューレ4LでFiO₂ 36%とした)] と低酸素血症を認めた.

造影CT所見: びまん性に均質なすりガラス陰影を認めた. 縦隔リンパ節腫脹は認めず (図1), 軽度の肝脾腫を認めた (図2).

当院入院後の経過: 肺高血圧, CRP, LDHの著しい高

連絡先: 森川 昇

〒607-8062 京都府京都市山科区音羽珍事町2

^a 洛和会音羽病院呼吸器内科

^b 同 京都呼吸器センター

(E-mail: noboru_-0913@hotmail.co.jp)

(Received 10 Oct 2017/Accepted 13 Sep 2018)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	14,200/ μ L	TP	5.6 g/dL	CRP	37.2 mg/dL
Neu	93 %	Alb	2.4 g/dL	KL-6	293 U/L
Lym	3 %	BUN	35.3 mg/dL	SP-D	131 U/L
Mono	4 %	Cre	1.31 mg/dL	BNP	43.2 pg/mL
Eos	0 %	T-bil	0.6 mg/dL	ANA	<40
Atypical lym	(-)	AST	35 U/L	MPO-ANCA	<1.0
RBC	360×10^4 / μ L	ALT	55 U/L	PR3-ANCA	<1.0
Hb	8.1 g/dL	LDH	840 U/L	ESR	46 mm/h
MCV	73.1 fL	Na	133 mmol/L	CEA	5.4 ng/mL
Plt	23.1×10^4 / μ L	K	4.8 mmol/L	sIL-2R	23,800 U/mL
		Cl	94 mmol/L		
		CPK	70 U/L		
Coagulation					
APTT	28.5 sec				
PT	13.7 sec				
PT-INR	1.22				
D-dimer	3.8 μ g/mL				



図1 入院8日目の胸部造影CT所見。両側、広範に均質なすりガラス陰影を認めた。縦隔や腋窩に明らかなリンパ節腫脹を認めなかった。



図2 入院8日目の腹部CT所見。軽度な肝脾腫を認めた。

値にもかかわらずリンパ節腫脹を認めないことからIVLを疑い、可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) の結果を待たず、入院3日目に両側上腕・大腿部・腹部の計5ヶ所でランダム皮膚生検を行った。生検組織では、小血管内に軽度の核腫大、N/C比増大した類円形細胞の集簇を認めた(図3A)。免疫染色では陽性：CD20(図3B)、bcl-2、陰性：CD3、CD5、CD10で、IVLと診断³⁾した。入院7日目からデキサメタゾン (dexamethasone) 40mg/日を先行投与して速やかに解熱した(図4)。9日目にCHOP [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)] 療法を開始した。当院入院時に4Lの酸素を必要としたが、CHOP療法開始後から酸素量は減少し、第16病日に酸素投与終了。炎症所見やLDHの改善、びまん性陰影の消退を認めた。経時的に血小板が減少、貧血進行もあり第5病日と20病日に輸血し

た。CHOP療法により血小板減少は経時的に改善した。

考 察

びまん性に均質なすりガラス陰影をきたす疾患として、急性呼吸窮迫症候群、肺胞出血、間質性肺水腫が挙げられる。急性呼吸窮迫症候群は重篤な疾患、病態に合併し、数日以内に急激に進行する呼吸不全が特徴で、本症例は合致しない。肺胞出血は気管支鏡、肺胞洗浄で否定した。間質性肺水腫は、肺動脈楔入圧が基準値内で心拡大、BNPの上昇もなく否定した。肺高血圧をきたす血管疾患のうち、肺血栓塞栓症は、造影CTや^{99m}Tc-MAA肺血流シンチグラフィから否定した。

動脈血液ガスでA-aDO₂開大、ガス交換障害を認めた。肺高血圧と肺のガス交換障害を生じる疾患として肺微小血管病変が考えられた。LDHは著しく高値だが、リンパ節腫大がなくIVLを疑った。

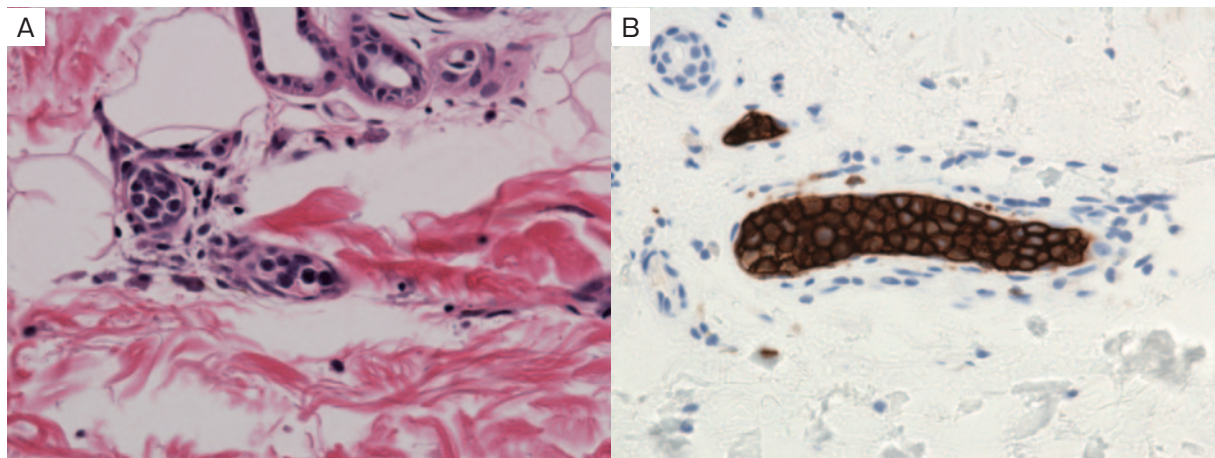


図3 皮膚生検所見. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色 ($\times 400$). 小血管内に軽度の核腫大を示し, N/C比が増大した類円形細胞の集簇を認めた. (B) 免疫染色 CD20 ($\times 400$). CD20陽性細胞が確認された.

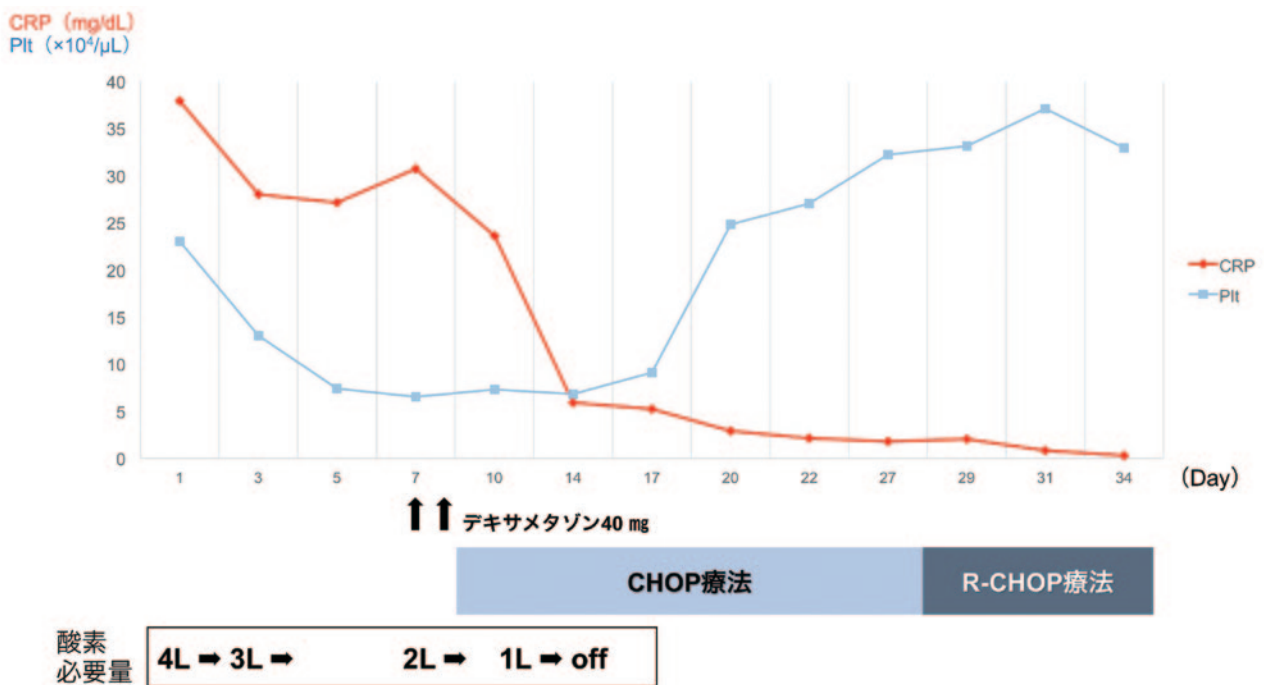


図4 入院後の経過. 入院3日目にランダム皮膚生検, 7・8日目にデキサメタゾン40mg/日を投与した. 9日目からCHOP療法を行った. CHOP療法開始とともに速やかにCRPは低下し, 酸素投与も不要となった. 血小板減少も改善, 軽快した. CHOP: シクロホスファミド (cyclophosphamide), ドキソルビシン (doxorubicin), ビンクリスチン (vincristine), プレドニゾロン (prednisolone), R-CHOP: リツキシマブ (rituximab)+CHOP.

呼吸状態の悪化のため気管支鏡下の肺生検⁴⁾は行わず, ランダム皮膚生検⁷⁾を行い組織像, 免疫染色でIVLの診断を得た. IVL 12例の皮膚生検で83%診断できたとの報告もある⁵⁾. 後日判明したsIL-2Rは23,800 U/mLと著明な

高値を示した.

IVLは, 欧米では皮膚病変や神経病変を認める古典的病型が多い. 東洋人では, 神経症状や皮膚症状に乏しく肝脾腫や骨髄浸潤の頻度が高く, 高率に血球貪食症候群を

表2 AIVL (Asian variant of intravascular lymphoma) の診断基準⁶⁾

1. 臨床症状・検査所見 (以下の3項目中2項目以上を満たす)
a 血球減少 (低形成, 異形成によるものではない)
・貧血 (Hb: 11 g/dL未滿またはRBC: $350 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未滿)
・または血小板減少 ($10 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未滿)
b 肝腫または脾腫 (CT, 超音波, 診察で確認)
c 明らかなリンパ節腫大, 腫瘤形成がないこと
2. 病理所見 (以下の3項目すべて満たす)
a 赤血球貪食像
b 大細胞型B細胞腫瘍であることの免疫学的証明
c 病理学的に確認ができる腫瘍細胞の血管内浸潤
1, 2を満たすものをAIVLと診断する (definitive AIVL).
ただし, 1が満たされて2-bのみでもAIVLである可能性が高い (probable AIVL).

合併し Asian variant of intravascular lymphoma (AIVL) と呼ばれる。1997年Muraseらが血球貪食症候群を伴う diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) をIVLの臨床的変異型とみなすべき⁸⁾としてAIVLの呼称を提唱した。汎血球減少の経緯や診断基準の検討には、骨髄穿刺が重要であるが、本症例では、心肺損傷のリスクを伴う胸骨以外からのアプローチは肥満のため困難で骨髄穿刺を施行できなかった。診断基準⁸⁾の赤血球貪食像が評価できないのでprobable AIVLになる(表2)。骨髄機能評価は、白血球数はステロイド投与により、ヘモグロビンは2回の輸血によって評価困難であった。CHOP療法後の血小板増加は骨髄機能の改善を示している。

IVLは生存中央値7ヶ月と予後不良⁹⁾である。CD20が免疫染色で陽性であればCHOP療法にリツキシマブ(rituximab)を加えたR-CHOP療法を行う。2年生存率および無再発生存率がリツキシマブ併用群で有意に高い¹⁰⁾。本症例では、初回は腫瘍崩壊症候群に注意しながらCHOP療法とし³⁾、2コース目からR-CHOP療法にした。治療により胸部CTのすりガラス陰影はほぼ消失した。陰影は、肺血管に浸潤した腫瘍細胞、肺高血圧は腫瘍細胞の肺毛細血管内浸潤によると考えられた³⁾。

臨床所見と前医での詳細な検査所見をもとに、早期にIVLを疑い皮膚生検で診断し、加療できた。皮疹や神経症状を認めず、AIVLと考えられた。化学療法により、自覚症状の改善、炎症反応の低下、すりガラス陰影の改善を認めた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Fonkem E, et al. Neurological presentations of intravascular lymphoma (IVL): meta-analysis of 654 patients. BMC Neurol 2016; 16: 9.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 神野正敏. Intravascular lymphoma (IVL: 血管内リンパ腫) —特異なB細胞性リンパ腫の診断と治療—. J Nara Med Ass 2006; 57: 95-103.
- 7) 関口 和, 他. ランダム皮膚生検にて診断し得た血管内大細胞型B細胞リンパ腫の2例. 信州医誌 2014; 62: 295-302.
- 8) 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.
- 9) Ferreri AJM, et al. Intravascular lymphoma: clinical presentation, natural history, management and prognostic factors in a series of 38 cases, with special emphasis on the 'cutaneous variant'. Br J Haematol 2004; 127: 173-83.
- 10) 澤田昌浩, 他. 呼吸不全で発症した胸部CT所見が正常の血管内大細胞型B細胞リンパ腫の1例. 日呼吸会誌 2015; 4: 293-7.

Abstract**A case of intravascular lymphoma promptly diagnosed by random skin biopsy**

Noboru Morikawa^a, Michiko Tsuchiya^a, Hitomi Ajimizu^a,
Yosuke Nakanishi^a, Chikara Sakaguchi^a and Yukio Nagasaka^b

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Rakuwakai Otowa Hospital

^bRakuwakai Kyoto Pulmonary Center, Rakuwakai Otowa Hospital

Intravascular lymphoma (IVL) is a rare lymphoproliferative disorder characterized by a proliferation of lymphoma cells within the lumen of small blood vessels. Clinical features are nonspecific and the lung involvement as a primary site is reported to be less than 10%. Usually the disease progression is rapid and antemortem diagnosis is reported to be difficult.

We report a case of a 73-year-old woman presenting with dyspnea on exertion. Chest X-ray and contrast-enhanced computed tomography showed diffuse homogeneous ground-glass opacification. Pulmonary function tests showed mild restrictive ventilatory dysfunction. Bronchoscopic examination revealed no abnormality. Neither segmental nor partial perfusion defect was observed on a lung perfusion scan using technetium-99m macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA). Cardiac catheterization showed pulmonary hypertension without increase of capillary wedge pressure. These findings suggested pulmonary alveolar involvement, especially of the alveolar microvessels. As her blood examination showed a remarkable increase of CRP and LDH, we suspected that she had IVL and performed random skin biopsy on the third hospital day. A diagnosis of IVL was made. As she did not show neurological or skin involvement, she was diagnosed as having the Asian variant of intravascular lymphoma (AIVL). She was successfully treated with CHOP followed by R-CHOP.