

CASE REPORT

胸部 CT で寛解増悪を呈し、胸腔鏡下肺生検で診断した Asian variant intravascular large B-cell lymphoma の 1 例

山口覚博¹・北口聡一¹・香川真由子¹・小川喬史¹・菅原文博¹・江川博彌¹

A Case of Asian Variant Intravascular Large B-cell Lymphoma Diagnosed Based on a Thoracoscopic Lung Biopsy That Exhibited Remission and Exacerbation on Computed Tomography

Kakuhiro Yamaguchi¹; Soichi Kitaguchi¹; Mayuko Kagawa¹; Takashi Ogawa¹; Fumihiro Sugahara¹; Hiromi Egawa¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Asa Hospital, Japan.

ABSTRACT — Objective. We herein report a case of Asian variant intravascular large B-cell lymphoma which was diagnosed based on the results of a thoracoscopic lung biopsy that exhibited remission and exacerbation on computed tomography (CT). Case. A 53-year-old male presented to our hospital with dyspnea. On a routine examination, chest radiography showed an abnormal shadow. Chest CT revealed areas of diffuse ground-glass opacity in the bilateral lungs. We suspected a diagnosis of hypersensitivity pneumonitis because the patient was in remission without receiving treatment. Eleven months later, he again presented with dyspnea at our hospital. Repeat chest CT revealed areas of diffuse ground-glass opacity in the bilateral lungs, and the patient experienced high fever spikes during the following month. He was diagnosed with Asian variant intravascular large B-cell lymphoma, as the laboratory data met the diagnostic criteria for hemophagocytic syndrome and a thoracoscopic lung biopsy revealed atypical cells in small vessels. The cells were positive for CD79α, MUM1, CD10 and BCL6 based on immunohistochemistry, and IgH gene rearrangement was observed. Conclusion. We diagnosed a case of Asian variant intravascular large B-cell lymphoma with spontaneous remission. We herein discuss the imaging findings, mechanisms and treatment with a review of the pertinent literature.

(JLCC. 2013;53:99-103)

KEY WORDS — Intravascular large B-cell lymphoma, Hemophagocytic syndrome, Remission

Reprints: Kakuhiro Yamaguchi, Department of Respiratory Medicine, Hiroshima City Asa Hospital, 2-1-1 Kabeminami, Asakita-ku, Hiroshima 731-0293, Japan.

Received December 13, 2012; accepted March 1, 2013.

要旨 — 背景. 胸部 CT で寛解増悪を呈し、胸腔鏡下肺生検で Asian variant intravascular large B-cell lymphoma と診断した 1 例を経験したので報告する. 症例. 53 歳, 男性. 検診で胸部異常陰影を指摘され, 労作時呼吸困難の自覚もあったため当科受診した. 胸部 CT でびまん性すりガラス陰影を認め, 気管支内視鏡検査などを施行したが特異的な所見を欠き, 症状・陰影がともに入院後に軽快したため, 過敏性肺臓炎を疑い経過観察とした. 11 ヶ月後, 呼吸困難を主訴に再診した. びまん性すりガラス陰影の再燃を認め, 翌月から発熱し入院した. 胸腔

鏡下肺生検で小血管の内腔に CD79α・MUM1 陽性, CD10・BCL6 弱陽性の異型細胞を認め, さらに IgH 遺伝子再構成も陽性であり, 血球貪食症候群も合併していたため, Asian variant intravascular large B-cell lymphoma と診断した. 結論. 自然に寛解増悪を呈した Asian variant intravascular large B-cell lymphoma の稀な 1 例を経験し, その画像所見や検査成績, 機序, 治療法について文献的考察も加えて報告した.

索引用語 — 血管内リンパ腫, 血球貪食症候群, 自然軽快

¹広島市立安佐市民病院呼吸器内科.

別刷請求先: 山口覚博, 広島市立安佐市民病院呼吸器内科,

〒731-0293 広島県広島市安佐北区可部南 2-1-1.

受付日: 2012 年 12 月 13 日, 採択日: 2013 年 3 月 1 日.

はじめに

血管内リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma: IVL) は、全身の微小血管内で選択的に増殖する進行性の疾患で、2008年の新WHO分類ではびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) の亜型に分類される。中でも Asian variant intravascular large B-cell lymphoma (AIVL) は、血球貪食症候群を合併する臨床的亜群である。¹ IVLの頻度はB細胞性リンパ腫の0.1%未満とされ、稀である。² またIVLのうちAIVLがどの程度の割合を占めるかについては、日本では比較的多く40~50%程度がAIVLであるという報告もある。³ 我々は診断までの過程に胸部CTで寛解増悪を呈し、胸腔鏡下肺生検で診断したAIVLの1例を経験したので報告する。

症例

症例：53歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：アトピー性皮膚炎に対してオロパタジンを内服。

喫煙歴：20本/日×30年間、1年前から禁煙。

生活歴：職業は事務・解体業、家は築20年の木造住宅。ペットの飼育歴なし。

現病歴：検診で胸部異常陰影を指摘され、労作時呼吸困難の自覚もあったため受診した。胸部CTでびまん性すりガラス陰影を両肺に認め (Figure 1)、また肝脾腫も伴っていたため、精査加療目的に入院した。各種検査で血小板が8.2万/ μ lと減少し、LDHが436 IU/lと増加していた。経気管支肺生検では他に特異的な所見は認めな

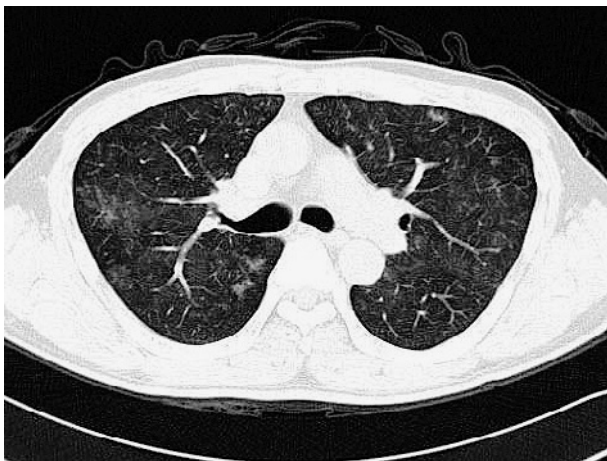


Figure 1. Chest computed tomographic scan performed in December 2010 shows areas of diffuse ground-glass opacity in the bilateral lungs.

かった。また、入院後から自覚症状の改善を認めたこと、長期出張中の職場環境が高湿度で換気が不十分であったことから過敏性肺臓炎を疑い、外来で経過観察とした。2ヶ月後のCTで大部分の陰影が消失し (Figure 2)、その後も外来での経過観察を継続する予定であったが、以後通院を自己中断していた。9ヶ月後に誤嚥に伴う呼吸困難を主訴に受診した。胸部CTではびまん性すりガラス陰影の再燃を認めた。今回も前回と同様の長期出張があり、また飲料水の誤嚥というエピソードも伴っていたため過敏性肺臓炎の再燃を疑い、外来で経過観察とした。しかし、翌日より39℃台の発熱が出現したため精査加療目的に再入院となった。

入院時現症：身長166.3 cm、体重54.3 kg、血圧92/69 mmHg、脈拍87/分、整、体温39.2℃、意識清明。眼瞼結膜に貧血なし、出血斑なし。眼球結膜に黄染なし、表在リンパ節は触知しない。心雑音はなく両側下肺で coarse crackles を聴取。腹部は平坦、軟、圧痛なし。

入院時検査 (再入院時: Table 1): 血液検査では貧血と著明な血小板減少を認めた。生化学検査ではLDHの上昇と soluble interleukin-2 receptor (s-IL2R) の上昇を認め、他に総蛋白とアルブミンの低下、フェリチンの上昇も認めた。

入院時画像所見：胸部X線写真では、両側下肺野優位にびまん性の粒状影を認めた。CT (Figure 3) では、両側肺野にびまん性すりガラス陰影を認め、一部結節影も混在していた。また肝脾腫も認めた。一方、明らかになりリンパ節腫脹は指摘できなかった。

入院後経過：末梢血の鏡検で組織球が赤血球を貪食する像とともに細菌を貪食している像があり、まず感染性心内膜炎からの敗血症性肺塞栓の可能性を考え、血液培養を施行した。結果を待つ間に piperacillin/tazobactam

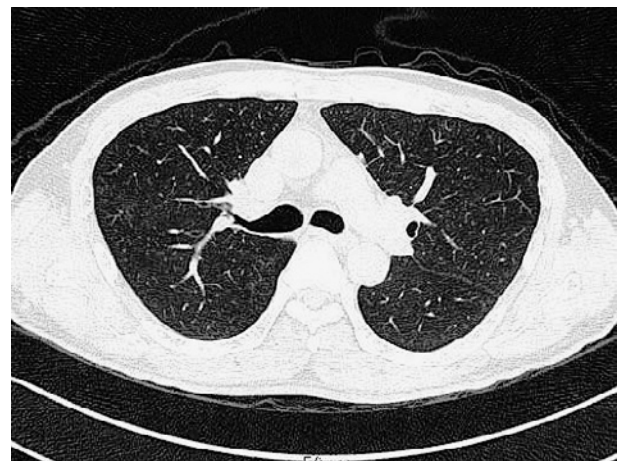


Figure 2. Chest computed tomographic scan performed in February 2011 shows no abnormal findings.

Table 1. Laboratory Data on Re-admission

【Hematology】		ALT	17 IU/l	【Coagulation】	
WBC	4880/ μ l	LDH	831 IU/l	PT	12.8 sec
Ne (μ l)	2500/ μ l	γ GTP	279 IU/ml	PT%	82%
Ne (%)	51.1%	BUN	12 mg/dl	INR	1.10
Ly (μ l)	711/ μ l	Cre	0.72 mg/dl	Fibrinogen	393 mg/dl
Ly (%)	14.6%	CRP	4.608 mg/dl	AT-III	108%
RBC	405×10^4 / μ l	Na	140 mEq/l	D-dimer	<0.5 μ g/dl
Hb	11.1 g/dl	K	4.0 mEq/l	【Infection】	
Ht	33.9%	Cl	107 mEq/l	β -D glucan	2.74 pg/dl
Plt	3.6×10^4 / μ l	AMY	49 IU/l	PCT	0.19 ng/ml
【Blood chemistry】		CPK	12 IU/l	Blood culture	negative
TP	4.2 g/dl	TG	238 mg/dl	【Tumor markers etc.】	
Alb	1.9 g/dl	Ferritin	657 ng/ml	s-IL2R	5313 U/ml
TB	0.6 g/dl	KL-6	162 U/ml	β_2 -microglobulin	5.1 mg/l
AST	38 IU/l			IFN γ	9.5 pg/ml

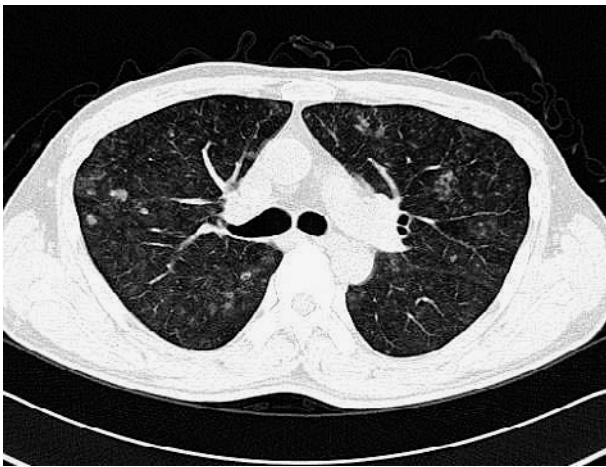


Figure 3. Chest computed tomographic scan performed in November 2011 shows small nodules and areas of diffuse ground-glass opacity in the bilateral lungs.

(PIPC/TAZ)で治療を開始した。飛蚊症のような視覚異常の訴えがあり、眼底検査を施行し Roth 斑を認めた。最終的に経食道心臓超音波検査で異常はなく、血液培養も3セットで陰性を確認し、感染性心内膜炎は否定した。血管内リンパ腫に伴う血球貪食症候群の存在が疑われたため、上記の検査と同時進行で骨髄生検・ランダム皮膚生検を施行した。しかし、骨髄生検で血球貪食像を認めたのみで、異型細胞は確認できなかった。初回入院時に経気管支肺生検で異型細胞を認めなかったため、今回は胸腔鏡下肺生検を施行した。肺組織は易出血性で、組織学的には小血管から毛細血管の内腔に限局性に増殖する裸核状の異型細胞を認め (Figure 4)、血管内リンパ腫として矛盾しない所見であった。免疫染色では CD79 α ・MUM1 が陽性、BCL6・CD10 が弱陽性であり、IgH 遺伝

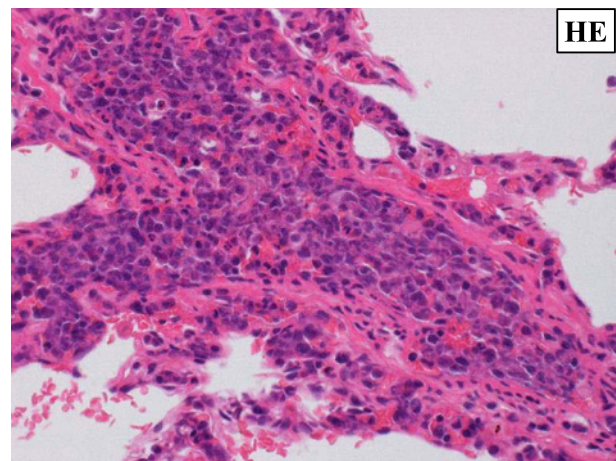


Figure 4. Thoracoscopic lung biopsy stained with hematoxylin-eosin (HE) shows atypical lymphocytes within the capillaries (original magnification $\times 200$).

子再構成も陽性であった。以上から IVL と診断し、中でも Table 2 に示す診断基準を満たすため、AIVL であると判断した。³ IVL の標準治療はないが、DLBCL に分類されるため、R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) 療法を施行される症例が多い。本症例は初回に CHOP 療法を1コース先行し、2コース目から R-CHOP 療法に移行した。合計8コース終了時点で肺野の陰影は完全に消失しており、血液検査では血小板数および LDH を含め異常を認めていないため、完全寛解と判断し、経過観察としている。

考 察

本症例は、AIVL の寛解増悪の経過を画像 (Figure 1~3) と血液検査で追うことができた1例であった。初診時

Table 2. Diagnostic Criteria for Asian Variant Intravascular Large B-cell Lymphoma

1. Clinical and Laboratory Criteria (at least 2 out of the 3 criteria are required)
a. Cytopenia (not caused by hypoplastic or dysplastic marrow) affecting at least one of the two lineages, i.e., erythrocytes and platelets. Leukocytes are not included. It is defined based on: Hemoglobin (<11 g/dl) or RBC (<3.5×10 ¹² /l) and/or Platelet count (<100×10 ⁹ /l)
b. Hepatomegaly and/or splenomegaly identified on computed tomography, ultrasonography or a physical examination
c. Absence of overt lymphadenopathy and tumor formation
2. Histopathologic Criteria (all 3 items are required)
a. Erythrocyte-hemophagocytosis usually occurring mildly or moderately in the hemopoietic system
b. Immunophenotypic evidence of proliferating neoplastic B-cells with a large cell morphology
c. Pathologic findings of intravascular proliferation and/or sinusoidal involvement of lymphoma cells

の病態が AIVL であるという確定診断はできなかったが、血液検査で血小板減少・高 LDH 血症、画像で両肺のびまん性すりガラス陰影と肝脾腫を認めていた。血小板減少やその増減と画像所見の寛解増悪が関連していることは過敏性肺臓炎の臨床経過と異なる。各所見に程度の差はあったが、確定診断時の特徴的臨床検査所見を初診時にも示しており、同一の病態と考えるのが妥当であろう。自然退縮は indolent lymphoma の場合は時に経験されるが、DLBCL のような aggressive lymphoma では稀である。⁴ DLBCL の自然寛解については、生検後や重症細菌感染、ウイルス感染に伴う宿主の免疫応答との関連が示唆される症例報告がある。⁵ しかし、その機序の解明には至っていない。AIVL 患者では膠原病や固形癌の合併がしばしば見られることから、免疫異常との関連が示唆されている。⁶ 本邦からも末梢血中の CD8 優位の異型リンパ球増加を伴い 4 ヶ月の自然寛解期間を有した AIVL の報告があり、EBV 感染による B 細胞の不死化に対してそれを阻止する免疫応答が生じ、自然寛解に至ったと推測されている。⁴ 本症例では経気管支肺生検を施行した後に寛解していることから生検との関連性が疑われた。

IVL の患者の中で呼吸器症状を有するのは 20~34% と報告されているが、画像検査で肺病変を主体とする症例は少なく、5% 前後と報告されている。^{6,7} その胸部 CT 所見は非特異的であるが、びまん性のすりガラス陰影や淡い小葉中心性粒状影・胸膜直下の楔状濃度上昇などを認め、亜急性過敏性肺臓炎との鑑別を必要とした症例の報告もある。^{8,9}

診断については、腫大したリンパ節を認めないため骨髓生検やランダム皮膚生検が行われる。ランダム皮膚生検とは皮疹などの皮膚症状を伴っていなくても、健常な皮膚から複数の生検を実施するという検査法である。Asada らの報告では、9 ヶ月の間に不明熱や呼吸困難で

受診し IVL と診断がついた 6 人の患者でランダム皮膚生検が行われ、全例でその組織所見が診断の根拠となった。¹⁰ また経気管支肺生検や胸腔鏡下肺生検が有効であった報告も散見される。^{9,11} 本症例のようにランダム皮膚生検では診断がつかず、胸腔鏡下肺生検で診断が確定する症例も存在することから、ランダム皮膚生検で有意な所見がない場合でも LDH・s-IL2R が上昇している症例では積極的に他の部位から生検を行う必要があると考えられる。

治療については rituximab 併用群で非併用群に比較して予後延長効果があったとする報告があり、¹² また rituximab に併用するレジメンとしてはアンスラサイクリン系が有効とする報告がある。¹³ これらの結果からは他の aggressive lymphoma と同様に R-CHOP を標準治療とするのが妥当であり、本症例でも寛解導入に成功した。今後さらに症例を集積し、標準治療の確立が課題である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理組織診断をしていただきました広島市立安佐市民病院病理部、金子真弓先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会（2012 年 7 月、大阪）にて発表した。

REFERENCES

1. Murase T, Nakamura S, Tashiro K, Suchi T, Hiraga J, Hayasaki N, 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.
2. The world health organization classification of malignant lymphomas in japan: incidence of recently recognized entities. Lymphoma Study Group of Japanese Patholo-

- gists. *Pathol Int.* 2000;50:696-702.
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. 倉部 聡, 塚田信弘, 藤原正博, 小池 正, 薄田浩幸, 江村 巖. 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.
 5. Grem JL, Hafez GR, Brandenburg JH, Carbone PP. Spontaneous remission in diffuse large cell lymphoma. *Cancer.* 1986;57:2042-2044.
 6. Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S. Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2009;10:895-902.
 7. Yamagata T, Okamoto Y, Ota K, Katayama N, Tsuda T, Yukawa S. A case of pulmonary intravascular lymphomatosis diagnosed by thoracoscopic lung biopsy. *Respiration.* 2003;70:414-418.
 8. 岡田文人, 安藤ゆみ子, 森 宣. 肺のリンパ腫. *日胸臨.* 2011;70:552-559.
 9. 高橋良平, 西川正憲, 能美夫彌子, 草野暢子, 掛水信将, 石ヶ坪良明. 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;48:825-830.
 10. Asada N, Odawara J, Kimura S, Aoki T, Yamakura M, Takeuchi M, et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1525-1527.
 11. 水戸未央, 岡崎 肇, 黒瀬太一, 和田崎晃一, 門前芳夫, 西阪 隆. 肺病変を呈した血管内リンパ腫の 1 例. *臨放.* 2011;56:145-149.
 12. Shimada K, Kosugi H, Narimatsu H, Shimada S, Suzuki T, Ito M, et al. Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop.* 2008;48:25-28.
 13. Ferreri AJ, Campo E, Ambrosetti A, Ilariucci F, Seymour JF, Willemze R, et al. Anthracycline-based chemotherapy as primary treatment for intravascular lymphoma. *Ann Oncol.* 2004;15:1215-1221.