

## 症例報告 治療後早期に再発を来した Intravascular lymphoma の1例

中田 麻子 堤 豊 白鳥 聡一  
川村 孝仁 政氏 伸夫

Immediately recurrence was observed after chemotherapy in an intravascular lymphoma patient

Asako NAKATA, Yutaka TSUTSUMI, Souichi SHIRATORI,  
Takahito KAWAMURA, Nobuo MASAUZI

**Key words** : Intravascular lymphoma — hemophagocyte syndrome —  
cranial nerve invasion

### はじめに

Intravascular large B-cell lymphoma (IVL) はリンパ腫細胞が小血管内に集簇して認められることを特徴とする, Diffuse large B-cell lymphoma の一亜系である。IVL の中には近年, 血球貪食症候群により特徴づけられる Asian variant of IVL (AIVL) と皮膚, 神経症状により特徴付けられる Classical IVL が存在するとされている<sup>1), 2)</sup>。我々は LDH の異常高値, 神経学的症状を呈して来院し, 治療には反応したものの, その後に急激な腸炎, 腹水の貯留で死亡した1例を経験した。本症例について, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患 者 : 78歳, 男性

主 訴 : 前胸部痛, 左顔面神経麻痺

既往歴 : 16歳時…結核性胸膜炎, 20歳時…右肋骨腫脹  
→肋骨10cm 切除 (詳細不明)

48歳時…虫垂炎により手術

生活歴 : 飲酒 : 機会飲酒程度, 喫煙 : なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 :

2007年1月1日に突然, 胸部の痛みを訴え他院を受診した。画像検査上悪性リンパ腫の疑いとなり, 近医にて精査されていた。同年1月9日の採血で LDH 10860IU/L と異常高値を呈し, 血小板1.3万と低下し当科に緊急搬送となった。

初診時現症 : 意識清明, 血圧140/70mmHg。体温37.3℃。

脈拍86/分 整脈。左口角下垂, 左顔面しわ寄せ不能, 左眼瞼下垂, 左顔面の感覚鈍麻。鎖骨上リンパ節両側約1cm, 右腋窩約1.5cm, 両側鼠径リンパ節を触知した。胸骨前面に圧痛あり, 左前胸部に約3cmの弾性硬の腫瘍を触知した。肝は肋弓下に2横指触知した。

初診時検査所見 :

表1に入院時検査所見を示す。血小板の減少と末梢血中に異常リンパ球を認め, ASTの軽度上昇に加え, LDHが12275IU/L, フェリチンが44688ng/mLと異常高値であった他, 凝固系はFDP, D-Dダイマーが高値であった。可溶性インターロイキン2レセプターは上昇していた。発熱は軽度でインターロイキン2レセプターとLDHの解離からフェリチンの上昇は血球貪食症候群よりも潜在的な肝障害を示唆するものと考えられた。このためLDHは腫瘍量に加え瀰漫性にもしくは微小血管を閉塞する形で腫瘍が増殖しその結果FDPやD-Dダイマーの上昇とそれに伴う潜在的な肝障害を呈した結果である。末梢血中の異常リンパ球はCD20, CD19陽性CD5陰性であり, 表面マーカーからは特徴的ではなかったが血管浸潤型のB細胞生リンパ腫 (intravascular lymphoma (IVL)) が考えられた。1月24日の骨髄生検の結果では atypical lymphoid cell が増殖の主体で necrotic cell も多数認められた。造血系の3系統はほとんど認められず, 骨髄のPCRでは明瞭なIgH再構成バンドが認められた。遺伝子検査は47, XY, add(1)(q32), +marl [4]/46, XY [8] の染色体異常を認め, 骨髄の梗塞を疑わせる骨髄の壊死があり, intravascular lymphomaとして矛盾のない所見であった。

表 1

Peripheral blood		Blood chemistry			
WBC	7000 / $\mu$ l	TP	5.8 g/dl	フェリチン	44688 ng/ml
Stab	3 %	Alb	2.7 g/dl	RPR	-
Seg	39 %	BUN	45 mg/dl	TPHA	-
Lym	30 %	Cre	1.1 mg/dl	$\beta$ -D	< 6
Atypical	1 ‰	UA	16 mg/dl	CMV IgG	15.4
Abnormal	9 ‰	Na	138 mEq/l	CMV IgM	0.3
Myelo	53 ‰	K	4.4 mEq/l	EBVCAIgG	2.2
Mo	2 %	Cl	98 mEq/l	EBVCAIgM	0
Eo	4 %	Ca	9.8 mg/dl	EBVNAIgG	3.9
Ba	1 %	LDH	12275 IU/l	Coagulation	
RBC	422 $\times$ 104/ $\mu$ l	AST	180 IU/l	PT	12.8 sec
Hb	11.9 g/dl	ALT	59 IU/l	APTT	27.8 sec
Ht	35.7 %	$\gamma$ GTP	34 IU/l	Fib	385 mg/dl
MCV	84.6 fl	ALP	510 IU/l	PT-INR	1.17
MCHC	33.3 %	T - Bil	0.8 mg/dl	FDP	89 $\mu$ g/dl
Plt	1.3 $\times$ 104/ $\mu$ l	CRP	9.7 mg/dl	DD	36.3 $\mu$ g/dl
Ret	7 ‰	Glu	108 mg/dl	At III	67 %
		sIL2R	2030 U/ml		

臨床経過：

臨床経過を図1に示す。来院時、LDH12275、前医でのCTにて前縦隔の腫瘍、頭部MRIで後頭部にT2にてHigh Density Areaを認めた。intravascular lymphoma (B cell type) 病期IV、international prognostic score (IPI) ではhigh riskであった。入院後感染症予防として一日量1gのセフトリアキソンを投与した。腫瘍崩壊症候群を避けることと中枢神経浸潤による脳圧亢進軽減の

ためデキサメタゾン30mg投与を開始した。支持療法として腫瘍の崩壊によるものと考えられる高尿酸血症に対してアロプリノール300mg、炭酸水素ナトリウム3g、と1000mlの輸液を行い尿酸の排泄を促し、LDH、尿酸値とも下降した。中枢神経浸潤に対してメソトレキセート15mg、プレドニン10mgの髄液注射を施行した(第8病日と第15病日)。髄液は細胞診にてClass Vの細胞が検出され、悪性リンパ腫の髄膜播種が裏付けられた。抗癌剤の髄液注射により顔面の神経症状はやや改善したが、神経学的所見が消失することはなかった。全身抗癌剤投与は第8病日に開始し、高齢者レジメンのR-THP-COPを選択し、第1日目にTHP 45mg、VCR1.4mg、CY750mg、第2日目にリツキサン560mgを投与した。骨髄抑制のため第9病日からグラン75 $\mu$ gを皮下注、血小板、貧血に対しては輸血を行った。Fig 1 A, Bに示すとおりCRPは正常となり、LDHは514IU/Lと減少した。しかし第14病日から下痢がはじまり、CTでは腸管の浮腫、腹水の著明な増加を認め、偽膜性腸炎や顆粒球減少性腸炎を疑い各種抗生物質投与(抗真菌剤を含む)、バンコマイシン内服を行ったが全身状態が急速に悪化した。次第に尿量減少し血圧低下、さらに第16病日には肝機能の悪化、代謝性アシドーシス、頻呼吸、意識状態の悪化がみられた。血漿製剤や昇圧剤、補液などで循環動態の改善を計りながら肝機能障害に対して、グリチルリチン投与、グルカゴンインスリン療法を施行した。しかし治療に反応せず循環不全から第17病日に永眠。死亡後採取した腹水は淡血清であり、細胞診の結果はclass Vであった。

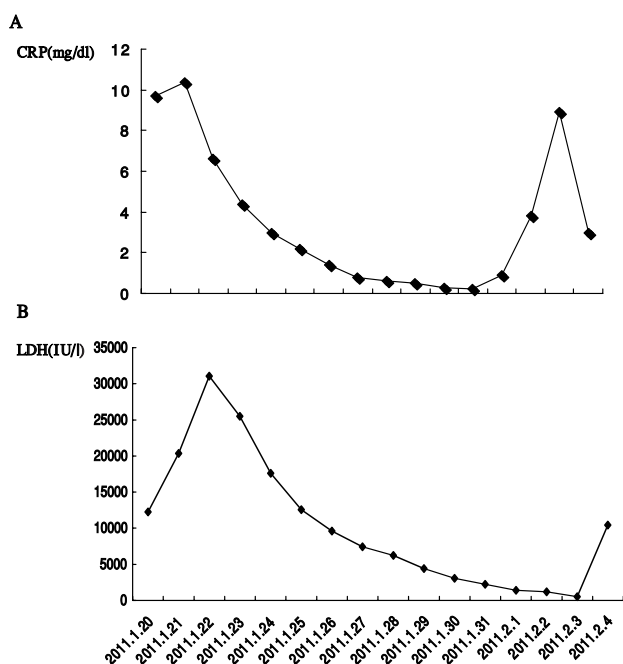


図 1

## 考 案

IVLはもともと生前に診断がつく事は少なく死後剖検などによってその存在が知られていた。これらは肝臓への浸潤等によってDIC傾向となり、出血傾向のため肝臓や脾臓の生検が行えないためであった。近年、骨髓生検を行う事によってIVLと診断される症例が報告されており注目される<sup>1)</sup>。IVLは血球貪食症候群により特徴づけられるアジア地区に多く認められる Asian variant of IVL (AIVL) と皮膚、神経症状により特徴付けられ、欧米に多く認められる Classical IVL が存在すると言われている<sup>1), 2)</sup>。本症例では診断基準 (Table 2) によると<sup>2)</sup> AIVL を満たさないため、Classical IVL と考えられた。

本症例では、好中球減少のための腸炎と同時に抗生剤の菌交代現象による偽膜性腸炎がおこり、サイトカインの放出が活発におこり血管の透過性が亢進、DIC、肝障害がおこり多臓器不全に至ったのではないかと考えられる。一方で腹水からリンパ腫細胞が認められており、リンパ腫の再増悪が示唆され、それによるリンパ流のうっ滞及びリンパ腫細胞よりのサイトカイン産生により難治性腹水となり上記の経過にさらに悪影響をおよぼしたものと考えられた。

今までに報告されたIVLの治療に関しては、多剤併用化学療法が局所療法に比べて生存率が高いという報告があるが、いまだ確立された治療法はない<sup>2)</sup>。また、AIVL, Classical IVLに関わらず、Rituximabの効果が期待できると報告されている<sup>1)</sup>。一方で、再発や治療途中での最増悪症例が多く、Rituximabやそれらを加えた多剤併用療法では生存期間の中央値はそれぞれ12.5ヶ月と、16ヶ月との報告もあり一時的な寛解や症状の軽快には有効だが、長期的な予後では不十分である<sup>1)</sup>。

本症例は高齢である一方で腫瘍量が多いためステロイ

ド療法を先行させ、高齢者に対しての日本での標準的治療であるR-THP-COPを使用した。しかし最終的に腹水中からClassVの細胞が認められており、LDHの下降にもかかわらず早期に再増悪したと考えられた。これらはIVLに特徴的であり、JALSG-ALLプロトコルやAdVP療法など隔週に抗癌剤が入る治療法やVP-16の低用量内服などを併用し、早い時期の再増悪を防ぐ必要があったと考えられた。

IVLは現在、生前に診断が可能となってきた疾患群であり瀰漫性大細胞型リンパ腫の亜型とされているがCD5陽性のものが多く、よりgerminal centerに所属する細胞に近い病態をとるとされる<sup>4)</sup>、一方、びまん性大細胞型リンパ腫としてはCD5陽性群の方が予後不良とされ、IVLはそれを反映しているのかもしれない<sup>5)</sup>。診断法や治療法に関しても生前に診断や治療が可能となってきた段階で未だ発展途上にあるといえる。IVLの早期診断に関しては、まず、IVLと疑うことと、早期の骨髓生検が可能であれば望ましい。本症は多数症例での報告はなく標準的な治療法は確立されていない。一方でRituximabを加えた多剤併用療法が症状の軽快と寛解導入には有効とされるが、長期生存を見る限り治療成績には満足できるものではなく、さらなる治療法の向上が望まれる。

## ま と め

治療後の感染症に早期の再増悪が重なって治療が困難となったIVLの症例を経験した。生前に診断し一定の効果をえたものの早期に再増悪しており治療法の選択と改善が望まれた。また本症例は高齢であり、治療強度を上げる事が困難であった事もその一因と考えられた。

## 文 献

- 1) 大島理加ほか；生前に診断された intravascular large B-cell lymphoma 8例の検討 臨血, 2005, 46 (6) : 453~457.
- 2) 村瀬卓平ほか；血管内大細胞型B細胞リンパ腫の知見補遺—Asian variant of IVLを中心とする文献的考察 臨血, 2002, 43(1) : 5~11.
- 3) Demirer T et al ; Four Varied Cases of Intravascular Lymphomatosis and a Literature Review CANCER, 1994, 73(6)1738-45.
- 4) 中峯寛和ほか；B細胞リンパ腫病理診断の基本 (びまん性大細胞型B細胞リンパ腫を中心に) 臨血48(2) ; 108-116.
- 5) Yamaguchi M, et al ; De novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma : a clinicopathologic study of 109 patients. Blood, 2002 99 : 815-821.

表2 Improved diagnostic criteria for the asian variant of intravascular lymphoma

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