

進行する脊髄横断症候と全身状態の急激な悪化を認めた血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫 (Intravascular Large B-cell Lymphoma) の 1 例

渡邊 聡子[†] 山田 晴士¹⁾ 朝倉 昇司¹⁾ 服部 瑞穂²⁾
高橋 義秋²⁾ 山鳥 一郎³⁾ 真邊 泰宏²⁾ 角南 一貴¹⁾

IRYO Vol. 69 No. 10 (443-447) 2015

要 旨

症例は70歳台男性。X年頃より歩行時のふらつきが出現し、症状が持続するためX+1年2月に前医にて脊髄MRIを施行した。T2強調画像で高信号を呈する多発性病変を指摘され、経過観察となっていた。同年3月頃より、発熱と進行する対麻痺と両下肢感覚障害を主訴に前医より当院へ紹介となり、5月末日当院へ入院となった。血液検査にて、汎血球減少、低Alb血症、高LDH血症等を認め、頭部MRI検査では新規に拡散強調画像で高信号を呈する多発性病変、胸腹部造影CTでは肝脾腫、脾梗塞、腹腔内リンパ節腫脹が認められた。悪性リンパ腫を疑い、骨髄検査を施行したところ、大型異型細胞の毛細血管内への充満像が認められ、病理組織学的に血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (Intravascular large B-cell Lymphoma) と診断された。Rituximabを含む化学療法を施行したところ、全身状態は急激に改善し、脾腫の改善と腹腔内リンパ節の縮小および神経所見の改善傾向を認めた。IVLは中枢神経も含めたあらゆる臓器に浸潤する可能性があるが、疑われなければ診断に難渋する場合もあるため、疾患概念を周知させることが重要である。

キーワード 血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫

はじめに

血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (Intravascular large B-cell Lymphoma : IVL) とは、全身の小血管に腫瘍細胞の増殖を認めるびまん性大細胞性リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) の

一型である。中枢神経から腹部主要臓器、内分泌器官、皮膚などあらゆる臓器に浸潤の報告があり、それに応じて多彩な症状を呈する。特異的な所見に乏しく、一般的にリンパ節腫大が見られることがまれであるため、生前診断が困難なことも多いとされている。今回、進行する脊髄横断症候と全身状態の急

国立病院機構岡山医療センター 教育研修部 1) 血液内科 2) 神経内科 3) 臨床検査科 † 医師

著者連絡先：渡邊聡子 国立病院機構岡山医療センター 〒701-1154 岡山市田益1711-1

e-mail : satoko_614614@yahoo.co.jp

(平成27年4月6日受付, 平成27年7月10日受理)

A Case of Intravascular Large B-cell Lymphoma (IVL) with Progression of Transverse Myelopathy and Deterioration of Performance Status

Satoko Watanabe, Haruto Yamada¹⁾, Shoji Asakura¹⁾, Mizuho Hattori²⁾, Yoshiaki Takahashi²⁾, Ichiro Yamadori³⁾, Yasuhiro Manabe²⁾ and Kazutaka Sunami¹⁾, NHO Okayama Medical Center, Education and Training Department, 1) NHO Okayama Medical Center, Hematology Department, 2) NHO Okayama Medical Center, Neurology department, 3) NHO Okayama Medical Center, Pathological Department

(Received Apr. 6, 2015, Accepted July. 10, 2015)

Key Words : IVL, Intravascular large B-cell Lymphoma

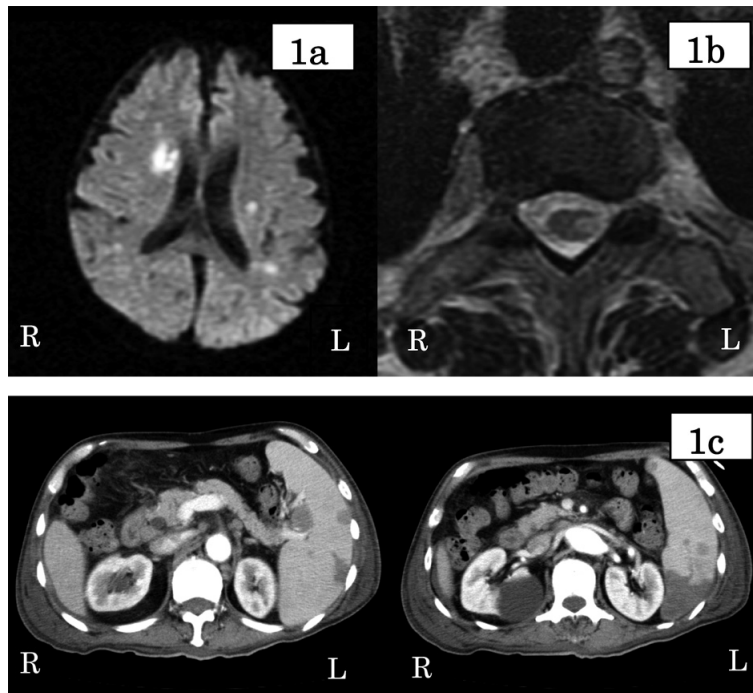


図 1 a (左上) 頭部 MRI 拡散強調画像
 1 b (右上) 脊髄 MRIT2 強調画像
 1 c (下) 造影腹部 CT

激な悪化を認め、骨髄検査により IVL と診断し、rituximab 併用化学療法により症状の改善を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：70歳代男性

主訴：発熱，進行する対麻痺と両下肢感覚障害

既往歴：虫垂炎，大腸癌，高血圧，胆石症

現病歴：X 年頃より歩行時ふらつきが出現し，徐々に増悪するため X+1 年 2 月に当院受診となった。

精査のため施行した MRI で脊髄に T2 強調画像で高信号を呈する多発性病変を指摘され，外来にて経過観察となっていた。同年 3 月頃より不明熱が出現し，また，進行する対麻痺と下肢感覚障害，膀胱直腸障害，構音障害を認めたため，精査加療目的に 5 月末日当院へ入院となった。

入院時現症：意識清明。体温 38.0 度。脈拍 104/分。血圧 93/58 mmHg。結膜：貧血なし，黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸腹部：異常なし。四肢：下肢に軽度浮腫あり。神経学的所見：徒手筋力テスト；上肢 4/4，下肢 1/1。深部腱反射：上肢 +/+ 下肢 -/-。病的反射陰性。感覚系；Th10 以下の領域で，触覚低下あり；左 > 右。振動覚：右 0 秒，左

5 秒。位置覚低下あり。

検査所見：血液検査；低 Alb 血症 (2.5 g/dl)，高 LDH 血症 (642 U/l)，CRP 高値 (13.64 mg/dl)，汎血球減少 (WBC 3200/ μ l, Hb 10.4 g/dl, PLT 8.6 \times 10⁴/ μ l) を認めた。髄液検査；軽度蛋白細胞解離を認めた (蛋白 90 mg/dl, 細胞 3.0/ μ l (単核球 100%))。尿検査；膿尿を認めた。頭部 MRI 検査；拡散強調画像 (図 1 a)・FLAIR 画像で多発する高信号域を認めた。脊髄 MRI 検査；T2 強調画像で多発する高信号域を認めた (図 1 b)。胸部 XP；異常なし。心電図；異常なし。

入院後経過：尿路感染症などの可能性を考え抗菌薬で加療を開始したが，発熱は持続し，全身性の浮腫が進行，血圧低下や尿量低下，意識障害が出現し，全身状態の急激な悪化を認めた。CT にて胸腹水，肝脾腫，脾臓内の低吸収域の多発，脾梗塞，脾門部・傍大動脈リンパ節腫脹を認め (図 1 c)，血液検査でも可溶性 IL-2 レセプター 5410U/ml と上昇を認めたため，悪性リンパ腫が疑われた。腸骨より骨髄生検施行したところ，骨髄組織では造血細胞間に大型の異型細胞集塊を認め，その周囲には血管内皮を染める CD34 が陽性であった。異型細胞の免疫染色は CD20 (+)，CD3 (-)，CD10 (-)，CD5 (+)，MIB-1 index；high，EBER (-) であり，病理組織学的に

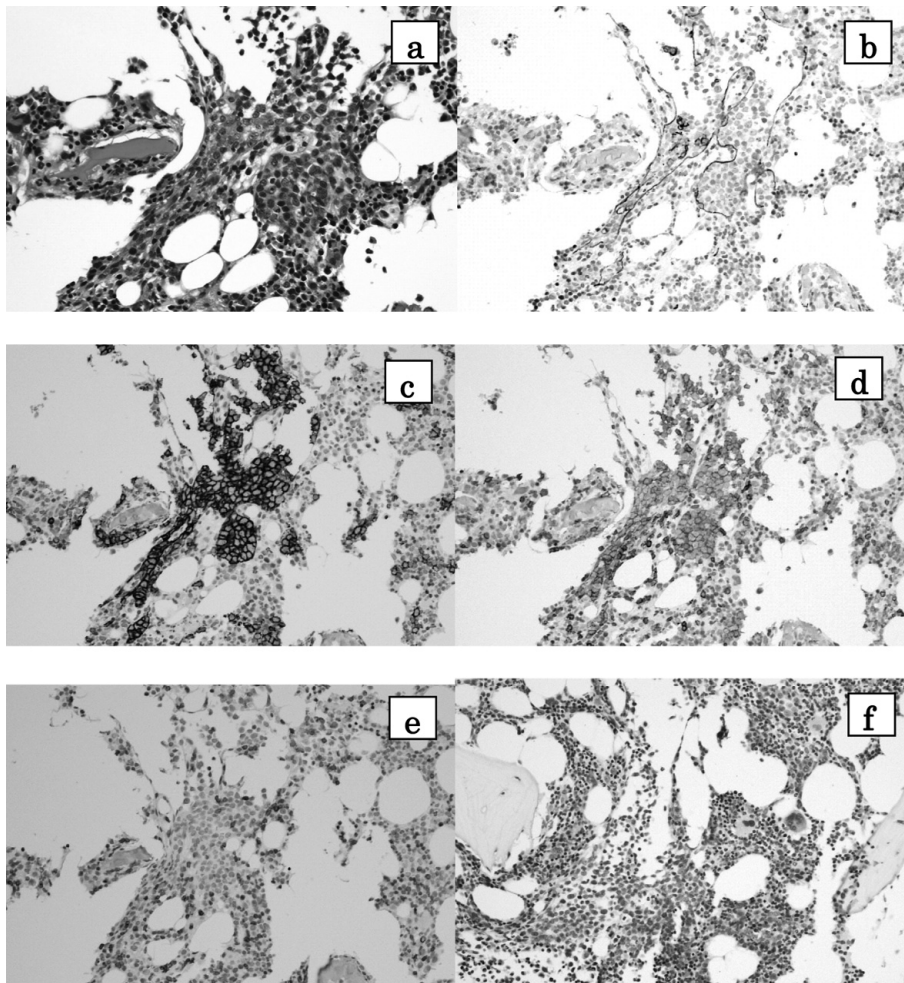


図2 骨髓組織 (a) HE 染色 (×400倍) (b) CD34 (×200倍)
 (c) CD20 (×200倍) (d) CD5 (×200倍)
 (e) CD3 (×200倍) (f) EBER(-) (×200倍)

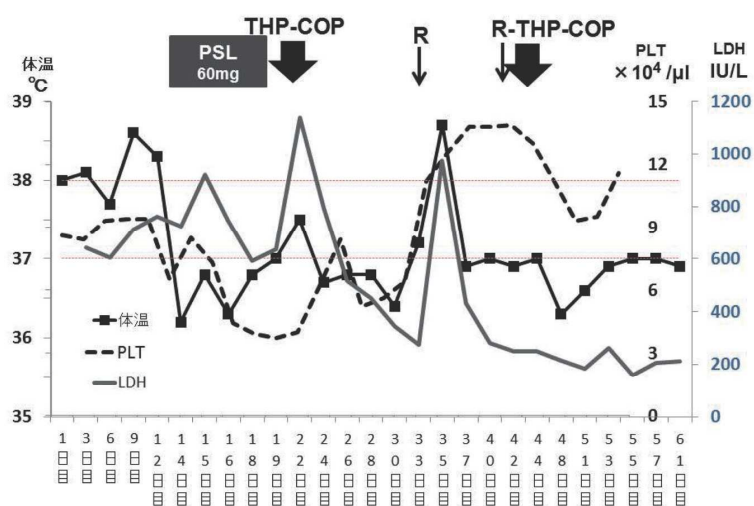


図3 治療経過

THP-COP : pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

R : rituximab

R-THP-COP : rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone

IVL と診断した (staging IV B, IPI index 4 ~ 5) (図 2).

治療経過: R-THP-COP 療法 (rituximab, pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) を施行したところ著効し, LDH の低下と血小板の上昇が見られた (図 3). 治療開始後から意識レベルも徐々に改善し, 2 コース目開始時には左足趾の自発運動が可能となり, また右下肢触覚の改善も認めた. 腹部 CT では, 脾腫の改善, 脾梗塞範囲の縮小, 傍大動脈リンパ節の縮小を認めた. その後, 計 6 コースの R-THP-COP 療法と MTX 大量療法により, X+1 年 12 月現在, 寛解に至っている.

考 察

IVL とは, 全身の小血管に腫瘍細胞の増殖を認める DLBCL の亜型として, 2001 年の WHO 分類に定義された¹⁾²⁾. 中枢神経や肺, 腹部主要臓器, 内分泌器官, 皮膚などあらゆる臓器に浸潤し多彩な症状を呈するが, 検査上特異的な所見に乏しいため従来は生前診断が困難なことが多いとされてきた³⁾. とくに, 悪性リンパ腫の特徴であるリンパ節腫脹を欠く症例が多いことが診断を困難にしてきた要因である. Murase らによる本邦の IVL の報告では, 発熱などの全身症状 (B 症状) や, 全身状態の急激な悪化, 低 Alb 血症や高 LDH 血症, 貧血, 血小板減少, 肝腫大, 脾腫などが多くの症例で認められた⁴⁾. また, 本症例のように意識障害や脊髄横断症状といった神経学的異常のみが先行した場合は, 虚血性脳血管障害や神経変性疾患との鑑別が極めて困難となる. 中枢神経病変に関しては検査上特異的なものはないが, 本症例のように髄液検査で蛋白細胞解離を認めたり⁵⁾, MRI (特に T2/FLAIR 画像) で微小梗塞および脱髄所見がみられることがある⁶⁾⁷⁾.

IVL の診断には, 生検で血管内の腫瘍細胞浸潤を証明することが必須である. 最も一般的な診断部位は骨髄であり, その他, 肝臓, 皮膚や肺に対する生検により診断される症例も多い. 病状が急速に進行することが多いため, 生検のアプローチが比較的容易な臓器や腫瘍浸潤が疑われる臓器から並行して生検を行っていくことが望ましい⁴⁾⁸⁾. 近年 IVL が疑われる症例に対するランダム皮膚生検が施行されるようになり, 全身状態が不良であっても施行可能であることから着目されている⁹⁾.

本症例では化学療法により意識レベルが改善し,

部分的な脊髄横断症候の改善がみられたことから, IVL の中枢神経症状である可能性が示唆された. 神経所見が部分的な改善のみであった原因としては, 長期の血管内閉塞により脳に不可逆的な虚血性変化が起こった結果であると推測された. 同様に脾梗塞所見に関しても化学療法 2 コース終了後の画像検査において範囲の縮小が観察されたことから, IVL による脾梗塞であったことが強く疑われた.

近年, IVL の認知度の上昇に加えて rituximab 導入により, IVL の治療成績は向上している⁵⁾¹⁰⁾. IVL のさらなる治療成績の向上のためには早期診断早期治療が重要であり, 一般内科医へも疾患概念を周知することが必要であると考えられた.

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし.

[文献]

- 1) Gatter KC, Warnke RA. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H et al. Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. IARC Press 2001: 177-8.
- 2) 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: 826-34.
- 3) Domizio P, Hall PA, Cotter F et al. Angiotropic large cell lymphoma (ALCL): Morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. Hematol Oncol 1989; 7: 195-206.
- 4) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD 5. Blood 2007; 109: 478-85.
- 5) Glass J, Hochberg FH, Miller DC et al. Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. Cancer 1993; 71: 3156-64.
- 6) Willims RL, Meltzer CM, Smirniotopoulos JG et al. Cerebral MR imaging in intravascular lymphomatosis. Am J Neuroradiol 1998; 19: 427-31.

- 7) Song DK, Boulis NM, McKeever PE et al. Angiotropic large cell lymphoma with imaging characteristics of CNS vasculitis. *Am J Neuroradiol* 2002 ; 23 : 239-42.
- 8) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K et al. Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3189-95.
- 9) Asada N, Odawara J, Kimura S et al. Use of random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Mayo Clin Proc* 2007 ; 82 : 1525-7.
- 10) Ferreri AJ, Dognini GP, Govi S et al. Can rituximab change the usually dismal prognosis of patients with intravascular large B-cell lymphoma? *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5134 ; author reply 5136.