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

渡邉聡子¹  山田晴士²  朝倉昇司³  服部瑞穂⁴  高橋義秋⁵  山島一郎⁶  眞邊泰宏⁷  角南一貴⁸

要旨 症例は 70 歳老男性。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覺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 LDL 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増殖像が認められ、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内臓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臟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られ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臟器、内分泌器臓、皮膚などあらゆる臟器に浸潤の報告があり、それによ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
激な悪化を認め、髄液検査により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：70歳代男性
主訴：発熱、進行する両下肢発達障害
既往歴：高血圧、胆管癌
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。影査のため施行した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月頃より不明原因で悪化し、再入院するため発熱下肢発達障害、口唇発赤、腹痛、嘔吐、嘔吐下肢障害を認めたため、影査加療目的に5月末日当院入院となった。

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−/-、病理的反射陰性。感覚系：Th10以下の領域で、触覚低下あり、右△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上昇（13.64 mg/dl）、汎血球減少（WBC3200/μl、Hb10.4 g/dl、PLT8.6 ×104/μl）を認めた。脳液検査：軽度蛋白細胞解離を認めた（蛋白190 mg/dl、細胞3.0/μl（単球100％）、尿検査：膿尿を認めた。頭部MRI検査：拡散強調画像（図1a）、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1b）、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慮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にて胸腹部、肝脾腫、脾臓内の低吸収域の多発、脾腫、肺門部・傍大動脈リンパ節腫脹を認めた（図1c）。血液検査でも可溶性IL-2レセプター5410U/mlと上昇を認めため、悪性リンパ腫が疑われた。腸骨より骨盤生検施行したところ、髄液描画では造血細胞群に大型の異形細胞集塊を認めた。その周囲に血管内皮を染める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 骨髄組織（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, 腹部CTでは, 脳腫の改善, 脳梗塞範囲の縮小, 働大動脈リブナ節の縮小を認めた。その後, 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, 審解に至っている。

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。中枢神経系内, 腹部主要臓器, 内分泌器官, 皮膚などをあらゆる部位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いた。とくに, 悪性リンパ腫の特徴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。

Ishiiらによる本邦のIVLの報告では, 発熱など, 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, 腎腫などが多くの症例で認められた。また, 本症例のように意識障害や脳亜極状態にいたった神経学的異常のみが先行した場合は, 脳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。中枢神経病变に関しては検査上特異的なものはないが, 本症例のように脳液検査で蛋白細胞数解離を認め, MRI特にT2/FLAIR像で微小腫瘍および脱髄所見がみられることがある。

IVLの診断には, 生検で血管内に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。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。

本症例では化学療法により意識レベルが改善し, 部分的な脳亜極状態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。同様に脳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による脳梗塞であったことが強く疑われた。

近年, IVLの認知度の上昇に伴って, rituximab導入により, IVLの治療成績は向上している。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】


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.
