

表2 入院時検査所見 (症例2)

<Complete blood cell count>			<Chemistry/Serology>	
WBC	4680	/ μ l	TP	4.4 g/dl
seg	82	%	Alb	2.2 g/dl
band	3	%	BUN	46 mg/dl
mono	4	%	Cr	0.89 mg/dl
eos	0	%	T-bil	1.99 mg/dl
bas	0	%	ALP	540 U/l
lymph	9	%	LDH	418 U/l
A-lymph	0	%	AST	38 U/l
metamyelo	1	%	ALT	40 U/l
myelo	1	%	γ GTP	110 U/l
NRB	1	%	Na	133 mmol/l
RBC	287	$\times 10^4$ / μ l	K	3.8 mmol/l
Hb	9.4	g/dl	Cl	80 mmol/l
Ht	29.5	%	ferritin	436 ng/ml
Pit	3.1	$\times 10^4$ / μ l	haptoglobin	57 mg/dl
MCV	102.8	fl	CRP	5.82 mg/dl
<Coagulation test>			<Tumor marker>	
PT	19.4	sec	sIL-2R	12710 U/ml
%PT	38	%		
APTT	39.6	sec		
FDP-DD	6.9	mg/ml		

た。表在リンパ節は触知しなかったが、縦隔内甲状腺腫の一部と考えられる辺縁整で弾性軟な腫瘤を左鎖骨上窩に触知した。胸部では異常所見を認めず、また、腹部では肝脾腫はなく、他にも異常所見はなかった。ECOG PS は1であった。

入院後経過：胸部CT上甲状腺腫の増大や新たな腫瘤の形成などは認めず、甲状腺に関連した悪性リンパ腫は否定的であった。成人Still病の類縁疾患と臨床的に判断し、ステロイドパルス療法を含むステロイド投与、免疫抑制剤の投与が開始された。一時的に症状の改善を認めたが、再度発熱、咳嗽の悪化を来し、徐々に全身状態は増悪した。入院後より血小板数は徐々に減少し、血小板輸血を施行したが血小板の増加は認められなかった。骨髄穿刺による骨髄検査では造血には問題なく、異常細胞も認められなかった。血液検査上は貧血、血小板減少、LDH高値を呈していた(表2)。CT検査では、肺にモザイク状異常陰影と肝脾腫を認めた。臨床経過や画像所見よりIVLBCLを疑い、8月中旬に皮膚科にてランダム皮膚生検を施行した。貧血や血小板減少の進行を認めていたため骨髄生検を含めた骨髄検査も再検した。皮膚生検検体の皮下脂肪織小葉内の血管内にCD20陽性、CD79a陽性の異型大型細胞の増生を認めた(図3C, D)。再検し

た骨髄検査においても同様の形質をもつ細胞の集簇が認められ、IVLBCLと診断した。化学療法を含む治療目的に当科へ転科した。PS4であり、プレドニゾン、ビンクリスチン、Rの先行投与を行い、一時反応したが、その後増悪した。救療化学療法としてGDC療法(ゲムシタビン:1000 mg/m² day1-8, デキサメサゾン:40 mg/body day1-4, カルボプラチン:AUC=5 day1, 3週毎)を行ったが不応であり、その後は緩和ケアを行い、同年11月に永眠された。

IV 考 察

WHO分類第4版には、IVLBCLはアジア型と欧米型の2つの病型パターンが記載されている¹²⁾。アジア型では、腫瘍の存在部位として、骨髄(75%)、脾臓(67%)、肝臓(55%)が多いとされ¹³⁾⁵⁾⁶⁾¹³⁾、中枢神経(27%)、皮膚(15%)の頻度は低いとされている³⁾⁵⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾。IVLBCLは骨髄穿刺・生検にて診断される症例が多く⁹⁾¹³⁾⁻¹⁵⁾、比較的低侵襲性や簡便性から、骨髄穿刺・生検はIVLBCLが疑われた際にまずすべき検査と考えられる。経気管支肺生検⁹⁾や経皮的肝生検⁷⁾、経頸静脈的肝生検⁴⁾⁶⁾によりIVLBCLと診断された報告例もあり、これらは有用な検査法の一つと考えられるが、いずれも侵襲性が高く、慎重に適応を考

慮すべきである。

近年, Matsueら⁹⁾は, IVLBCLの診断に際し, ランダム皮膚生検を施行し12例中10例(83.3%)で腫瘍細胞が認められたことから, その有用性を報告した。今回の2症例では, いずれも皮疹を認めなかったが, ランダム皮膚生検により腫瘍細胞が確認された。また, 皮膚病変の存在は中枢神経再発の予後因子であると報告されており⁹⁾, 中枢神経再発は予後に直接的に関与することから, IVLBCL症例におけるランダム皮膚生検の意義, 重要性は高いと考えられる。皮膚生検は, 血小板減少や凝固異常を合併している症例については注意が必要ではあるが, 圧迫止血が可能であり, 止血確認が直視できることから, 比較的安全に施行できると考えられる。

症例(1)は, 当初中枢神経のDLBCLと診断されており, IVLBCLと診断に至るまでに難渋した。中枢神経の生検組織では, リンパ腫細胞は血管内のみならず組織にびまん性に浸潤していた。本症例の中枢神経組織と皮膚組織では悪性リンパ腫の組織型の違いを認めたが, 両組織のB細胞クローナリティ解析の結果から, 同一クローンの腫瘍であると考えられた。

通常IVLBCL症例では, 基本的には腫瘤を形成しないとされているが, これまでも, 節外性の腫瘤を形成した症例¹⁶⁾⁻¹⁸⁾や本症例と同様に中枢神経に腫瘤を形成した症例¹⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾などの報告があり, 血管内の病変が主座であるものの一部では腫瘤形成を伴う事もあると考えられる。Imaiら¹⁶⁾は, IVLBCLと診断された症例で中枢神経病変合併例5例の中枢神経病変生検組織像について検討し, 全例で血管内ではなく血管周囲

に腫瘍細胞を認めたとしている。また, DLBCLと診断された症例が寛解後IVLBCLで再発した症例²¹⁾²²⁾も報告されており, IVLBCL症例における腫瘍性病変の出現や, 組織型の変化に関しては更なる検討が必要である。

症例(2)は, 発熱の鑑別・診断・治療に難渋した症例である。初回の骨髄検査施行時には, プレドニゾロンの使用により一時的に腫瘍細胞が減少し, 腫瘍細胞が検出されず, 悪性リンパ腫の診断が困難になったと考えられる。骨髄検査で腫瘍細胞が検出されない場合でも, 皮膚, 肝臓, 肺などの組織生検で診断される場合があるため, IVLBCLを疑う症例では骨髄以外の組織生検の適応の検討をすることや, 生検組織標本を再評価する必要があることも指摘されている⁹⁾。不定な発熱でIVLBCLを除外できない場合には, ランダム皮膚生検を含めた組織評価を注意深く検討することが重要と考えられた。

V 結 語

ランダム皮膚生検が診断に有用であったIVLBCLの2症例を経験した。発熱, LDH高値, 血小板減少を来す症例でIVLBCLが疑われた場合には, たとえ皮疹が認められなくても, ランダム皮膚生検は有用な診断法となりうる可能性があるため, 考慮すべきと考えられた。

謝辞: 本例の皮膚生検を施行していただきました信州大学医学部附属病院皮膚科三宅知美先生, 面高俊和先生, 宇原久先生, 松本和彦先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Ponzoni M, Ferreri AJ, Campo E, Facchetti F, Mazzucchelli L, Yoshino T, Murase T, Pileri SA, Doglioni C, Zucca E, Cavalli F, Nakamura S: Definition, diagnosis, and management of intravascular large B-cell lymphoma: proposals and perspectives from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 25: 3168-3173, 2007
- 2) Shimada K, Kinoshita T, Naoe T, Nakamura S: Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 10: 895-902, 2009
- 3) Shimada K, Matsue K, Yamamoto K, Murase T, Ichikawa N, Okamoto M, Niitsu N, Kosugi H, Tsukamoto N, Miwa H, Asaoku H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita T: 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* 26: 3189-3195, 2008
- 4) Shimizu I, Ichikawa N, Yotsumoto M, Sumi M, Ueno M, Kobayashi H: Asian variant of intravascular lymphoma: aspects of diagnosis and the role of rituximab. *Intern Med* 46: 1381-1386, 2007
- 5) Shimada K, Murase T, Matsue K, Okamoto M, Ichikawa N, Tsukamoto N, Niitsu N, Miwa H, Asaoku H, Kosugi H, Kikuchi A, Matsumoto M, Saburi Y, Masaki Y, Yamamoto K, Yamaguchi M, Nakamura S, Naoe T, Kinoshita

- T : Central nervous system involvement in intravascular large B-cell lymphoma : a retrospective analysis of 109 patients. *Cancer Sci* 101 : 1480-1486, 2010
- 6) Sekiguchi N, Joshita S, Yoshida T, Kurozumi M, Sano K, Nakagawa M, Ito T, Matsushita T, Komatsu D, Komatsu M, Umemura T, Ikeda S, Kadoya M, Ishida F, Tanaka E : Liver dysfunction and thrombocytopenia diagnosed as intravascular large B-cell lymphoma using a timely and accurate transjugular liver biopsy. *Intern Med* 52 : 1903-1908, 2013
 - 7) Higurashi T, Takahashi H, Inamori M, Iida H, Hosono K, Endo H, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kirikoshi H, Saito S, Yamanaka S, Nakajima A : Intravascular lymphoma : usefulness of liver biopsy in the clinical setting. *Intern Med* 48 : 2155-2156, 2009
 - 8) Kaku N, Seki M, Doi S, Hayashi T, Imanishi D, Imamura Y, Kurihara S, Miyazaki T, Izumikawa K, Kakeya H, Yamamoto Y, Yanagihara K, Tashiro T, Kohno S : A case of intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) with no abnormal findings on chest computed tomography diagnosed by random transbronchial lung biopsy. *Intern Med* 49 : 2697-2701, 2010
 - 9) Matsue K, Asada N, Odawara J, Aoki T, Kimura S, Iwama K, Fujiwara H, Yamakura M, Takeuchi M : Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann Hematol* 90 : 417-421, 2011
 - 10) Ikoma N, Manabe Y, Yamaoka H, Akasaka E, Mabuchi T, Ozawa A, Nakamura N, Kojima M, Ando K : Random skin biopsy of intravascular large B-cell lymphoma : a case report. *Tokai J Exp Clin Med* 37 : 75-76, 2012
 - 11) Wan JH, Trainor KJ, Brisco MJ, Morley AA : Monoclonality in B cell lymphoma detected in paraffin wax embedded sections using the polymerase chain reaction. *J Clin Pathol* 43 : 888-890, 1990
 - 12) Nakamura S, Ponzoni M, Campo E : Intravascular large B-cell lymphoma. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. pp 252-253, IARC press, Lyon, 2008
 - 13) Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R, Okamoto M, Sato Y, Tamaru J, Kojima M, Miura I, Mori N, Yoshino T, Nakamura S : Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) : a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood* 109 : 478-485, 2007
 - 14) Ferreri AJ, Campo E, Seymour JF, Willemze R, Ilariucci F, Ambrosetti A, Zucca E, Rossi G, Lopez-Guillermo A, Pavlovsky MA, Geerts ML, Candoni A, Lestani M, Asioi S, Milani M, Piris MA, Pileri S, Facchetti F, Cavalli F, Ponzoni M : 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* 127 : 173-183, 2004
 - 15) Masaki Y, Dong L, Nakajima A, Iwao H, Miki M, Kurose N, Kinoshita E, Nojima T, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Shimoyama K, Kim C, Fukutoku M, Kawabata H, Fukushima T, Hirose Y, Takiguchi T, Konda S, Sugai S, Umehara H : Intravascular large B cell lymphoma : proposed of the strategy for early diagnosis and treatment of patients with rapid deteriorating condition. *Int J Hematol* 89 : 600-610, 2009
 - 16) Imai H, Kajimoto K, Taniwaki M, Miura I, Hatta Y, Hashizume Y, Watanabe M, Shiraishi T, Nakamura S : Intravascular large B-cell lymphoma presenting with mass lesions in the central nervous system : a report of five cases. *Pathol Int* 54 : 231-236, 2004
 - 17) Anila KR, Nair RA, Koshy SM, Jacob PM : Primary intravascular large B-cell lymphoma of pituitary. *Indian J Pathol Microbiol* 55 : 549-551, 2012
 - 18) Berboş ZJ, Lee MS, Zaldivar RA, Pambuccian S, Harrison AR : Intravascular lymphoma presenting as an orbital mass lesion : a case report. *Orbit* 29 : 91-93, 2010
 - 19) Fukuchi M, Fushimi S, Yoneya M, Hirayama A : An autopsy case of intravascular malignant lymphoma presenting with intracranial B-cell type malignant lymphoma. *Noshuyo Byori* 13 : 119-125, 1996
 - 20) Massimino M, Giardini R, Cefalo G, Simonetti F, Pollo B, Giombini S, Tesoro-Tess JD, Ponzoni M, Patriarca C : Intravascular lymphomatosis (IL) in a child mimicking a posterior fossa tumor. *J Neurooncol* 51 : 47-50, 2001

- 21) Zhao XF, Sands AM, Ostrow PT, Halbiger R, Conway JT, Bagg A: Recurrence of nodal diffuse large B-cell lymphoma as intravascular large B-cell lymphoma: is an intravascular component at initial diagnosis predictive? Arch Pathol Lab Med 129: 391-394, 2005
- 22) Katz DA, Miller IJ, Gregory SA: Intravascular B-cell lymphoma following nodal diffuse large B-cell lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 8: 637-641, 2010

(H 26. 2. 17 受稿; H 26. 6. 5 受理)

