

症例報告 (第6回若手奨励賞受賞論文)

皮膚ランダム生検が診断に有用であった血管内リンパ腫の一例

藤岡啓介¹⁾, 西條敦郎²⁾, 豊田優子²⁾, 柿内聡司²⁾, 埴淵昌毅²⁾, 吾妻雅彦²⁾, 竹内恭子³⁾, 藤井志朗³⁾, 中村信元³⁾, 宇高憲吾¹⁾, 賀川久美子³⁾, 安倍正博³⁾, 水谷友哉⁴⁾, 西岡安彦²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 呼吸器・膠原病内科

³⁾同 院血液内科

⁴⁾同 皮膚科

(平成23年11月10日受付) (平成23年11月16日受理)

症例は62歳, 女性。1月下旬頃より38℃台の発熱, 脾腫及び血球減少が出現した。前医にて確定診断に至らなかったため, 精査目的に当院入院となった。入院時には発熱が持続しており, 精神神経症状がみられた。血液検査では汎血球減少, 血清LDH・フェリチン・sIL-2Rの高値を認めた。胸腹部造影CTにて脾腫及び脾内に多発するlow density areaを認めたが, 明らかなリンパ節腫脹を指摘できなかった。脳MRIでは橋にT1でlow intensity, T2及びDWIでhigh intensityな病変を認めた。以上の所見より肝脾NK/T細胞リンパ腫, 血管内リンパ腫などを疑い, 確定診断のため皮膚ランダム生検を施行した。血管内腔に強く浸潤するCD20, CD79 α 陽性の大型リンパ球様細胞を認め, intravascular large B-cell lymphomaと診断した。

不明熱は38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し, 3回の外来もしくは3日以上検査でも確定診断が得られないものと定義されている。現在, 画像診断の発達に伴い診断技術, 精度は飛躍的な向上を遂げたが, それでも不明熱の中で原因不明の割合は約20%と依然と高い割合を占めている。血管内リンパ腫は画像診断で診断確定できず, 発熱や全身倦怠感などの非特異的症候を呈し診断に苦慮する疾患として知られている。今回, 皮膚ランダム

生検が診断に有用であった血管内リンパ腫の一例を経験したので報告する。

症 例

症例: 62歳, 女性

主訴: 38℃台の発熱

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 1月下旬頃より38℃台の発熱を認め, 近医を数カ所受診したが無治療で経過観察されていた。発熱が持続するため2月中旬に前医に紹介。NSAIDsで経過みられていたが脾腫, 血球減少を認めたため3月上旬に前医に入院。精査するも確定診断に至らず, 不明熱の精査目的に3月末に当院入院となった。

入院時現症: 38℃台の発熱, 眼瞼結膜に貧血, 精神神経所見として多弁, 冗長・迂遠な会話, 易怒性, 認知症様症状を認めた。体表リンパ節は触知せず, 皮疹は認めなかった。

血液検査所見(表1): WBC1400/ μ l, Hb8.1g/dl, Plt 8.6×10^4 / μ l, LDH674U/l, CRP8.36mg/dl, フェリチン4260ng/ml, sIL-2R11200U/ml, 各種自己抗体はすべて陰性で, 培養検査や感染症マーカーにも異常所見はなかった。

胸腹部造影 CT (図 1)：脾腫及び脾臓内に多発する低吸収域を認めた。明らかなリンパ節腫脹は認めなかった。
頭部 MRI (図 2)：橋に T1強調画像で低信号， T2強調

画像及び拡散強調画像で高信号を示す変化を認め、虚血または腫瘍が疑われた。

ガリウムシンチ (図 3)：脾臓に淡い集積を認めたが、

表 1：血液検査所見

WBC	1400/ μ l	C3	142mg/dl
RBC	299 \times 10 ³ / μ l	C4	47mg/dl
Hb	8.1g/dl	CH50	68U/ml
Ht	23.9%	CEA	1.7mg/dl
MCV	79.8fl	シフラ	1.2ng/ml
MCH	27.1pg	sIL2-R	11200U/ml
MCHC	33.9%	ASO	109IU/ml
Plt	8.6 \times 10 ³ / μ l	寒冷凝集反応	< 4 倍
AST	39U/l	梅毒 RPR 定性	陰性
ALT	21U/l	梅毒 TP	陰性
LDH	674U/l	HBs Ag	陰性
T-Bil	1.5mg/dl	HCV Ab	陰性
ALP	292U/l	HTLV-1	陰性
γ -GTP	21U/l	EB VCA IgM	10未満
CK	35U/l	ヒトパルボウイルス B19	陰性
BUN	14mg/dl	クオンティフェロン	陰性
Cr	0.52mg/dl	CMV 抗原	陰性
Na	131mEq/l	抗 RNP 抗体	陰性
K	3.8mEq/l	抗 SS-A 抗体	陰性
Cl	98mEq/l	抗 SS-B 抗体	陰性
AMY	29U/l	抗 ds-DNA 抗体	10未満
CRP	8.36mg/dl	PR3-ANCA	10未満
FE	13 μ g/dl	抗 ds-DNA 抗体	10未満
フェリチン	4260ng/ml	PR3-ANCA	10未満
UIBC	157 μ g/dl	MPO-ANCA	10未満
IgG	1775mg/dl	抗核抗体定量	40倍
IgA	378mg/dl	RF	<10IU/ml
IgM	24mg/dl		

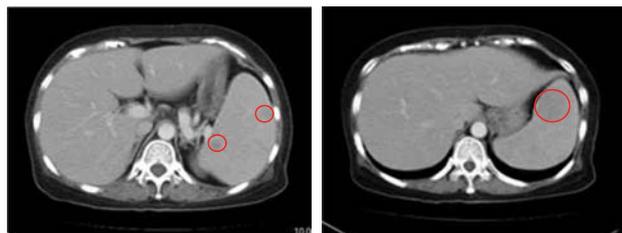


図 1：胸腹部造影 CT 所見。脾内に多発する低吸収域を認めた。

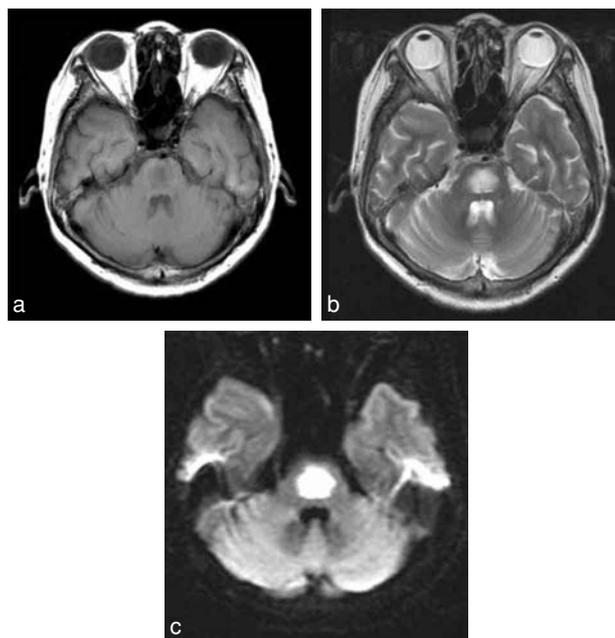


図 2：頭部 MRI 所見。(a) T1強調画像，(b) T2強調画像，(c) 拡散強調画像
橋に T1強調画像で低信号， T2強調画像及び拡散強調画像で高信号を示す変化を認めた。

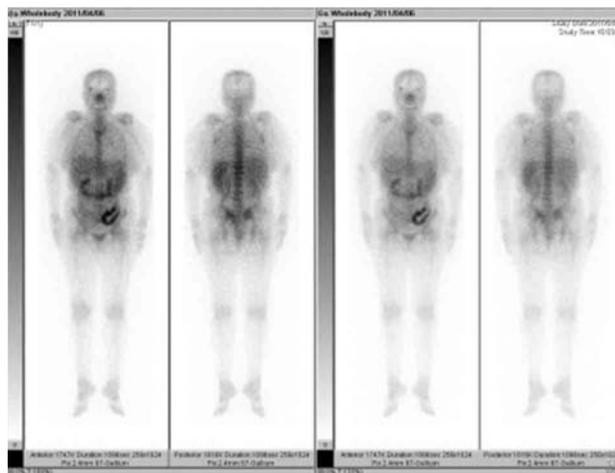


図 3：ガリウムシンチ所見。脾臓に淡い集積を認めたが、有意な異常集積は認めなかった。

有意な異常集積は認めなかった。

骨髓生検（図4）：骨髓は3系統ともに正形成であり、芽球や明らかなリンパ腫などの浸潤を認めなかった。

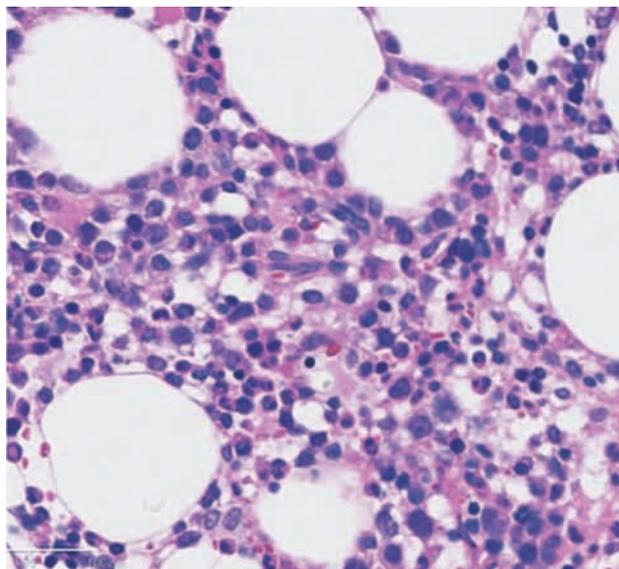


図4：骨髓組織所見（HE染色）。骨髓は3系統ともに正形成であり、芽球や明らかなリンパ腫などの浸潤を認めなかった。

入院後経過：

不明熱，汎血球減少をきたす疾患の鑑別として感染症，膠原病，固形癌，白血病・悪性リンパ腫等の血液疾患が考えられたが，身体所見，検査所見，画像所見より膠原病，感染症，固形癌は否定的で，血液疾患を疑った。骨髓穿刺では芽球や悪性細胞浸潤を認めず，sIL-2R高値であることより悪性リンパ腫を考えた。しかし，造影CTの脾臓所見やガリウムシンチで異常集積を認めなかったことから肝脾NK/T細胞リンパ腫あるいは血管内リンパ腫が疑われたため，確定診断目的に皮膚ランダム生検を施行した。病理標本の免疫組織化学的染色ではCD3（-），CD20（+），CD79 α （+）の大型リンパ球様細胞が血管内腔を閉塞ように強く浸潤している所見を認め（図5），intravascular large B-cell lymphomaと診断した。

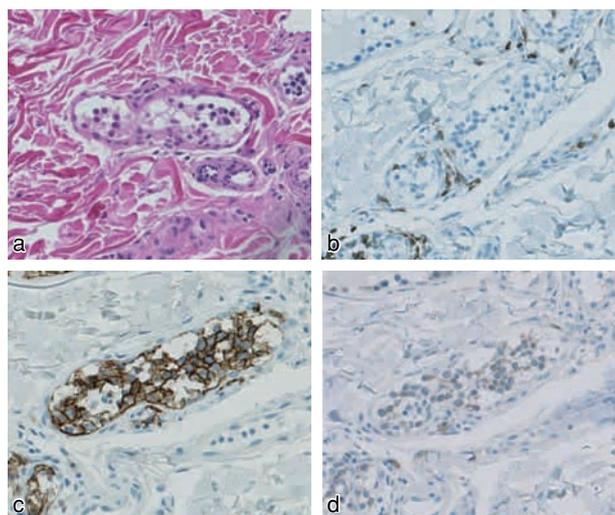


図5：ランダム皮膚生検病理所見

- (a) HE染色 (b) CD3免疫染色 (c) CD20免疫染色
(d) CD79 α 免疫染色
(a) 血管内腔を塞ぐように強く浸潤する大型リンパ球様細胞を認めた。
(b) (c) (d) CD3（-），CD20（+），CD79 α （+）であり，B cell系の細胞と判断した。

考 察

不明熱の原因は主に感染症，膠原病，悪性腫瘍，その他の4つのカテゴリーに分類される。不明熱の疾患カテゴリーの頻度については時代とともに変化がみられるが，検査精度が向上した現在では，感染症と悪性腫瘍の頻度は減少傾向にあり，相対的に膠原病が増加している¹⁾。また，画像診断の発達に伴い不明熱における固形癌の頻度が減少している。不明熱の原因として悪性腫瘍の中で最も多いものは悪性リンパ腫であり，悪性腫瘍の中の約50%を占め²⁾，不明熱全体の約6%を占めると報告されている³⁾。

血管内リンパ腫は非ホジキンリンパ腫の0.1%程度とまれな疾患であるが，発熱や全身倦怠感等の非特異的的症状で発症し，診断に苦慮する疾患として知られている。血管内リンパ腫の特異的な症状として中枢神経症状と皮膚症状が挙げられるが，中枢神経症状は25%，皮膚症状はアジア型で15～39%と報告されており出現頻度は高くない。さらに，中枢神経症状を認める症例でCTやMRI等の画像所見で異常所見を認めるものは約50%にとどま

るため、中枢神経症状から血管内リンパ腫を疑うことは難しい。

血液検査ではほとんどの症例でLDHが上昇するが非特異的な所見である。特徴的所見としてはsIL-2Rの高値が挙げられ、66%の症例でsIL-2Rが5000U/ml以上になると報告されている⁴⁾。血球減少も呈するが、汎血球減少を呈する頻度は決して高くないとされている。

血管内リンパ腫の診断には生検が必要となるが、これまでにさまざまな臓器からの生検が報告されてきた。一般的に血管内リンパ腫の患者は症状の進行が早く、全身状態が悪化していることが多いため侵襲が大きい臓器からの生検は困難である。過去の報告では最も診断に有用な検査は骨髄生検とされてきた。しかし近年、骨髄生検では腫瘍細胞の総量が少ないことから診断の陽性率が極めて低いことが明らかとなっている⁵⁾。骨髄生検の有用性についての報告が多いのは、血管内リンパ腫を診断するまでに他の血液疾患との鑑別のために、骨髄穿刺または生検を施行することが多いためと考える。

一方、皮膚ランダム生検は他の臓器と比較して低侵襲であり、迅速に行うことができ、皮膚所見を認めない症例に対しても有用であると言われている。皮膚ランダム生検にて血管内リンパ腫の診断に至った症例の60%に皮膚所見を認めなかったという報告もある⁶⁾。このことは一見正常に見える皮膚からの生検が血管内リンパ腫の診断に非常に有用であることを示すだけでなく、発疹がなくてもリンパ腫細胞の浸潤を否定できないことを示唆している。実際、血管内リンパ腫は主に真皮深層、皮下脂肪織の小血管、毛細血管に浸潤することが多いとされ、深部小血管への浸潤では発疹を形成しにくいと考えられている⁷⁾。

本症例では皮膚所見を認めず、大腿、腹壁、前腕の計7箇所より皮膚ランダム生検を行い、腹壁から得られた1検体のみに腫瘍細胞が認められた。皮膚ランダム生検の方法については、大規模なスタディが行われておらず、生検部位の選択方法や採取すべき検体数は明らかにされていない。血管内リンパ腫における皮膚所見の部位別出現頻度は大腿(41%)、下腿(35%)、体幹(31%)、腕(15%)、臀部(7.5%)であった報告があり⁸⁾、また皮

膚所見出現頻度の高い大腿、体幹(腹壁)、前腕からの皮膚ランダム生検で診断に至った症例報告がいくつかあることから^{5-7,9)}、皮膚所見の出現頻度が高い部位からの生検が有用と考えられる。

血管内リンパ腫はほとんどがB-cell系であることから、近年Rituximabによる大幅な予後の改善が報告されている。血管内リンパ腫は予後不良な疾患とされていたが、Rituximabの登場で状況は変わりつつある。今までの化学療法では2年の無増悪生存期間と全生存率がそれぞれ27%、46%だったが、R-CHOP療法では56%、66%にまで改善されたという報告もある¹⁰⁾。

血管内リンパ腫は早期診断、早期治療が要求されており、悪性リンパ腫を疑うが診断に至らない症例では血管内リンパ腫を考慮する必要がある。

まとめ

不明熱で発症し、皮膚生検が診断に有効であった血管内リンパ腫の一例を経験した。不明熱と汎血球減少を呈する症例では血管内リンパ腫を鑑別に入れる必要がある。

文献

- 1) Mourad, O., Palda, V., Detsky, A. S.: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin. *Arch. Intern. Med.*, 163: 545-551, 2003
- 2) Iikuni, Y., Okada, J., Kondo, H., Kashiwazaki, S.: Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern. Med.*, 33: 67-73, 1994
- 3) Hu, Y., Lu, H., Zhang, Y., Jiang, W., *et al.*: Fever of unknown origin: Revisit of 142 cases in a tertiary Chinese hospital. *Biosci. Trends.*, 2: 44-46, 2008
- 4) Shimada, K., Kinoshita, T., Naoe, T., Nakamura, S.: Presentation and management of intravascular large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.*, 10: 895-902, 2009
- 5) 御子柴舞子, 小口真司, 西島健, 森勇一: ランダム皮膚生検により診断した intravascular large B-cell lymphoma の1例. *臨床皮膚科*, 64: 739-742, 2010

- 6) Le, E. N., Gerstenblith, M. R., Gelber, A. C., Manno, R. L., *et al.* : The use of blind skin biopsy in the diagnosis of intravascular B-cell lymphoma. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **59** : 148-151, 2008
- 7) Matsue, K., Asada, N., Odawara, J., Aoki, T., *et al.* : Random skin biopsy and bone marrow biopsy for diagnosis of intravascular large B cell lymphoma. *Ann. Hematol.*, **90** : 417-421, 2011
- 8) Röglin, J., Böer, A. : Skin manifestations of intravascular lymphoma mimic inflammatory diseases of the skin. *Br. J. Dermatol.*, **157** : 16-25, 2007
- 9) Asada, N., Odawara, J., Kimura, S., Aoki, T., *et al.* : Use of Random Skin Biopsy for Diagnosis of Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Mayo Clin. Proc.*, **82** : 1525-1527, 2007
- 10) Shimada, K., Matsue, K., Yamamoto, K., Murase, T., *et al.* : Retrospective Analysis of 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

A case of intravascular large B-cell lymphoma diagnosed by random skin biopsy

Keisuke Fujioka¹, Atsuro Saijo², Yuko Toyoda², Souji Kakiuchi², Masaki Hanibuchi², Masahiko Azuma², Kyouko Takeuchi³, Shirou Fujii³, Shingen Nakamura³, Kengo Udaka¹, Kumiko Kagawa³, Masahiro Abe³, Tomoya Mizutani⁴, and Yasuhiko Nishioka²

¹*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³*Department of Hematology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

⁴*Department of Dermatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 62-year-old woman was referred to our hospital for further examination of fever of unknown origin, splenomegaly and pancytopenia. On admission, she had persistent fever and psychological symptoms. Blood examination showed pancytopenia and elevated level of LDH, soluble IL-2 receptor and ferritin. Computed tomography showed multiple low density areas in the spleen, but no systemic lymphadenopathy. In magnetic resonance imaging of the pons, a low and high intensity area on T1- and T2-weighted image, respectively, was detected. Taken together these findings, she was suspected to have hepatosplenic T-cell lymphoma or intravascular large B-cell lymphoma. To make a definite diagnosis, random skin biopsy was performed. Immunohistochemical stainings revealed the massive infiltration of CD20- and CD79 α -positive large lymphoid cells inside the vessels, which yielded the diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma.

Key words : fever of unknown origin, intravascular large B-cell lymphoma, random skin biopsy